

原著

重症心身障害児における ヒトメタニューモウイルス感染症の臨床像の検討

清水 彰彦¹⁾

要旨 ヒトメタニューモウイルス (HMPV) は、小児の気道感染症の原因となる重要なウイルスの一つである。2015年1月～2018年8月の期間に、当院でHMPV感染症と迅速抗原検査で診断した症例を対象に、基礎疾患のない児と重症心身障害児のHMPV感染症の臨床的特徴を検討した。基礎疾患のない児は20例、重症心身障害児は17例であった。基礎疾患のない児と比較し、重症心身障害児の方が、診断時の年齢が高く、追加の酸素投与や全身ステロイド投与を要する症例が多かった。診断時の好中球数、血清C反応性蛋白 (CRP) が高値であり、抗菌薬投与を要する症例が多かった。重症心身障害児のHMPV感染では、学童期でも呼吸障害や細菌感染の合併により重症化し、長期入院が必要な例が多いことが示された。

I. 背景

ヒトメタニューモウイルス (human metapneumovirus; HMPV) は、2001年に van den Hoogenら¹⁾により発見されたウイルスである。細気管支炎、肺炎、クループなどの急性呼吸器感染症の原因となる²⁾。免疫不全、気管支喘息などの肺疾患、先天性心疾患、神経筋疾患などの基礎疾患を有する患者と早産児では、重症化する危険性が高いと報告されている³⁻⁵⁾。重症心身障害児 (者) 施設でのアウトブレイク^{6,7)}も報告されており、院内感染対策上も重要なウイルスである。しかし、重症心身障害児と基礎疾患のない児のHMPV感染症の臨床像を比較した研究は少ない⁸⁾。

本研究では、迅速抗原診断キットを用いてHMPV感染症と診断された患者を対象に、重症心身障害児と基礎疾患のない児の臨床的特徴を比較

検討した。

II. 対象と方法

本研究は、2015年1月～2018年8月の期間に、発熱や気道症状を主訴に、群馬県立小児医療センターを受診し、HMPV迅速抗原診断キット (イムノエース hMPV, タウンズ株式会社, 静岡) を用いてHMPV感染症と診断された20歳未満の重症心身障害児の症例を対象とした。重症心身障害児の定義は、大島分類1～4 (運動機能は寝たきりから座位保持までで、かつIQ 35以下) に当てはまる児とした。患者背景 (性別, 年齢), 基礎疾患, 外来/入院 (一般病棟, 小児集中治療室), 臨床症状, 診断時血液検査 (白血球数, 好中球数, 血清C反応性蛋白 [CRP]), 臨床診断名, 喀痰培養検査, 治療経過について、電子診療録をもとに後方視的に検討した。上記期間内に加療した基礎

Key words : ヒトメタニューモウイルス, 重症心身障害児

1) 群馬県立小児医療センターアレルギー・感染免疫・呼吸器科

連絡先: 清水彰彦 〒377-8577 渋川市北橋街下箱田779 群馬県立小児医療センターアレルギー・感染免疫・呼吸器科

表 1 患者背景

	基礎疾患なし (n=20)	重症心身障害児 (n=17)	p 値
女児	10 (50%)	6 (35%)	0.508
月齢中央値 (IQR)	17.0 (12.0 ~ 29.1)	68.9 (27.1 ~ 102.3)	0.002
入院患者数	13 (65%)	14 (82%)	0.288
PICU 入院患者数	0	2 (12%)	0.204
基礎疾患 (重複あり)			
低酸素性虚血性脳症		4 (24%)	
早産児		4 (24%)	
慢性肺疾患		4 (24%)	
先天性心疾患		4 (24%)	
染色体異常		3 (18%)	
てんかん		3 (18%)	
多発奇形症候群		2 (12%)	
頭蓋内出血		1 (6%)	
Leigh 脳症		1 (6%)	

PICU: pediatric intensive care unit

疾患のない HMPV 感染症の 20 症例をコントロールとして臨床情報を比較した。重症心身障害児では、普段から酸素投与や在宅人工呼吸器を使用している患者もいる。そのため、在宅酸素療法実施中の場合に普段より酸素流量が多く必要となった場合も、酸素投与ありとした。普段より侵襲的な呼吸管理が必要となった場合と在宅人工呼吸器の設定を変更する必要があった場合を、人工呼吸管理 (非侵襲的陽圧換気, 侵襲的陽圧換気) ありとした。統計解析ソフトは、EZR を用いた。連続変数の検討に Mann-Whitney U 検定, 名義変数の検討では Fisher の正確検定を用い, $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

本研究は、群馬県立小児医療センター院内臨床研究審査委員会の承認を得た (承認番号: GCMC 2018-32)。臨床研究審査委員会の規定に基づき、書面でのインフォームド・コンセントの代替として、研究情報をホームページで通知・公開し、研究対象者および保護者が研究への参加を拒否できる機会を保障するオプトアウトを行った。

III. 結 果

対象期間中に、1010 検体で HMPV 迅速抗原検査が行われ、迅速抗原検査陽性は 65 例 (6.4%) であった。基礎疾患のない症例は 20 例、基礎疾患を

有する症例は 45 例、うち 17 例が重症心身障害児であった。17 例中、普段から在宅酸素療法を行っている症例が 7 例であった。同時に実施した RS ウイルス、インフルエンザウイルス、アデノウイルス迅速抗原検査が陽性となった症例はなかった。基礎疾患がない児に比べて、重症心身障害児は、診断時の年齢が有意に高かったが、入院率に有意差はなかった (表 1)。両群とも、ほとんどの症例で発熱と咳嗽を認めた。重症心身障害児では、頻呼吸を呈する割合が有意に多かった。基礎疾患がない児では、気管支炎と診断される割合が多く、重症心身障害児では肺炎が多い傾向があった。重症心身障害児では、好中球数と CRP 値が高かった (表 2)。気道検体の細菌培養を行ったのは、基礎疾患がない児 6 例と重症心身障害児 14 例であった。そのうち、起炎菌と考える細菌 (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*) が検出されたのは、基礎疾患のない児 6 例中 5 例 (83.3%)、重症心身障害児 14 例中 6 例 (42.9%) であった。血液培養は基礎疾患のない児 1 例、重症心身障害児 1 例に実施され、ともに陰性であった。重症心身障害児では、全身ステロイド投与、追加の酸素投与、抗菌薬投与を要する割合が有意に多かった (表 3)。重症心身障害児の入院期間の中央

表2 臨床症状・診断名・検査所見の比較

	基礎疾患なし (n=20)	重症心身障害児 (n=17)	p 値
診断時症状・所見			
咳嗽	20 (100%)	16 (94%)	0.459
発熱	18 (90%)	16 (94%)	1
鼻汁	10 (50%)	9 (53%)	1
肺ラ音	9 (45%)	9 (53%)	0.746
喘鳴	7 (35%)	11 (65%)	0.103
頻呼吸	4 (20%)	14 (82%)	<0.001
嘔吐・下痢	3 (15%)	4 (24%)	0.680
痙攣	3 (15%)	3 (18%)	1
診断名			
気管支炎	12 (60%)	5 (29%)	0.099
肺炎	4 (20%)	7 (41%)	0.279
喘息性気管支炎	1 (5%)	3 (18%)	0.609
熱性けいれん	3 (15%)	0	0.234
咽頭炎	0	2 (12%)	0.204
血液検査			
白血球 (/ μ L) (IQR)	9200 (7200 ~ 11200)	9900 (7900 ~ 11200)	0.601
好中球数 (/ μ L) (IQR)	3743 (2544 ~ 5530)	5575 (3360 ~ 8542)	0.038
CRP (mg/dL) (IQR)	0.9 (0.46 ~ 1.85)	3.9 (1.80 ~ 6.63)	0.007
喀痰培養検査			
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	2	0	
<i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	0	1	
<i>S. pneumoniae</i>	1	2	
<i>H. influenzae</i>	1	1	
<i>M. catarrhalis</i>	1	1	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1	

CRP: 血清 C-reactive protein, *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*: *Haemophilus influenzae*, *M. catarrhalis*: *Moraxella catarrhalis*

表3 治療内容と予後の比較

	基礎疾患なし (n=20)	重症心身障害児 (n=17)	p 値
追加の酸素投与	7 (35%)	14 (82%)	0.007
抗菌薬投与	8 (40%)	15 (88%)	0.005
全身ステロイド投与	0	6 (35%)	0.005
β 刺激薬吸入	12 (60%)	13 (76%)	0.319
非侵襲的陽圧換気	0	1 (6%)	0.459
侵襲的陽圧換気	0	1 (6%)	0.459
30日死亡	0	1 (6%)	0.459

値は11.5日間で、基礎疾患がない児の6.0日間より長かった(図)。重症心身障害児の2例が小児集中治療室(PICU)での加療を要し、うち1例が死亡した。死亡した症例は、Dandy-Walker 症候群と染

色体異常(46, XY, der(10)t(10; 17)(p15.1; q23.3 pat)を基礎疾患に持つ13歳男児であった。入院前日から発熱・鼻汁・咳嗽が見られ、入院当日には喘鳴が著明となり、SpO₂低下、呻吟、鼻翼呼吸

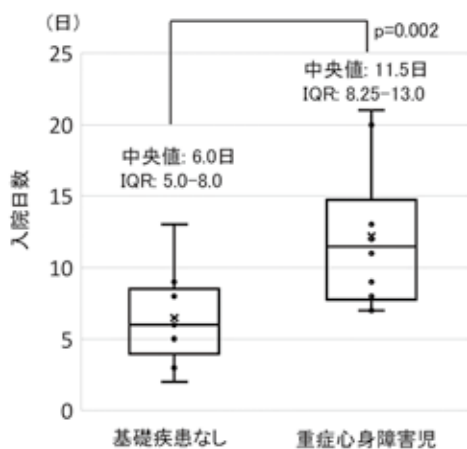


図 入院期間の中央値の比較

が見られた。HMPV 迅速検査陽性であったが、白血球数と CRP 値が上昇しており、アンピシリン・スルバクタムを開始した。喀痰培養からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が検出され、セフトキシムとクリンダマイシンを併用した。入院 6 日目に両側肺野に浸潤影が拡大し、人工呼吸管理を実施したが、急性呼吸窮迫症候群のために死亡した。

もう 1 例の PICU で加療した症例は、生後 3 か月の男児であった。子宮破裂による重症新生児仮死、脳室内出血が基礎疾患であった。入院前日から哺乳不良と呼吸困難を認めた。来院時には SpO₂ 低下と努力呼吸を認め、PICU に入室し、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) を実施した。白血球数と CRP 値が上昇しており、アンピシリン・スルバクタムを開始した。入院 3 日目に NPPV を離脱し、入院 5 日目に酸素投与を終了した。入院 7 日目に退院した。

基礎疾患がない児では、PICU で加療した症例や死亡症例はなかった。

IV. 考 察

本研究では、以下の 3 つの点が明らかになった。基礎疾患がない児と比較して重症心身障害児の HMPV 感染症の特徴は、①罹患年齢が高い、②酸素投与・全身ステロイド投与を要する割合が高く、長期の入院を要する、③好中球数・血清 CRP 値が高く、抗菌薬投与を要する割合が高い。

本研究では、基礎疾患のない児の月齢は、中央

値 17.0 か月、平均値 23.1 か月であった。重症心身障害児は、中央値 68.9 か月、平均値 79.2 か月であった。基礎疾患のない児の月齢は、本邦からの報告の平均月齢 17～27 か月⁹⁻¹¹⁾に近かった。5 歳以上の喘鳴を来した患者の検体からは、HMPV が検出されなかったとの報告¹²⁾もあり、基礎疾患がない児では、学童期以降の HMPV 感染症は比較的少ないという傾向は過去の報告と合致した。しかし、本邦の重症心身障害児 (者) 施設で起きたアウトブレイク⁶⁾では、患者の平均年齢が 42.5 歳であったと報告され、Hahn らの報告³⁾では、HMPV 感染で入院した神経筋疾患患者の 39% が 5～15 歳であった。そのため、重症心身障害児では、5 歳以降も HMPV 感染は重症化する可能性が高いと考えられる。罹患した患者の年齢が高い理由として、以下の 2 つの理由が考えられる。1 点目は、HMPV は 10 歳までに多くの児が罹患するが、重症心身障害児は、保育園など集団生活での感染機会が少ないため、初感染年齢が遅い可能性である。2 点目は、HMPV は初感染後に抗体価が高くても再感染すること⁶⁾が知られており、重症心身障害児は、HMPV に再感染の場合にも、健常者より呼吸状態が悪化しやすいと考えられる。

重症心身障害児の HMPV の臨床症状は、頻呼吸が有意に多く、喘鳴も多い傾向があった。重症心身障害児の 2 例が PICU で加療され、1 例が死亡し、入院期間の中央値も長かった。重症心身障害児では、排痰困難やももとの呼吸機能低下があるため、呼吸状態が悪化しやすい。インフルエンザなど他の気道感染症同様¹³⁾に、呼吸状態の回復に時間を要するため、入院期間が長くなる傾向があると考えられた。

重症心身障害児では、好中球増多・CRP 上昇が見られる例が多く、15 例 (88.2%) に抗菌薬が投与された。下気道検体から細菌感染の合併を示唆する菌が検出された例は 6 例と多くはなかったが、重症心身障害児では、臨床所見や胸部 X 線写真の評価が、しばしば困難である。呼吸状態および血液検査などから HMPV 単独感染か細菌感染を合併しているのか判断することが難しい症例が多かったことが推測される。

本研究では、3 つの制限がある。まずは、HMPV

の診断に迅速抗原検査を使用している点である。鼻腔吸引液で迅速抗原検査を行った場合、PCR法と比較し、感度は87.1%と添付文書¹⁴⁾に記載がある。そのため、今回の検討では、迅速抗原検査で検出できなかったHMPV感染症例が含まれていない。次に、迅速抗原検査を行うかの決定は、診察した医師の裁量による点である。より重症化しやすい重症心身障害児では迅速抗原検査を行う閾値が低くなる可能性がある。一方、迅速抗原検査の保険適用は6歳未満の肺炎が疑われる症例であり、6歳以上の患者には行われにくい背景がある。そのため、迅速抗原検査の実施に関するバイアスが働いていると考えられる。次に、HMPVは、RSウイルス、コロナウイルス、ライノウイルスなど他のウイルスと共感染することがあるが¹⁵⁾、今回の検討では、迅速抗原検査を行っていない他のウイルスの関与を否定できない。

結 論

重症心身障害児のHMPV感染症は、基礎疾患がない児と比較して、呼吸状態が悪化しやすい。酸素投与、全身ステロイド投与、抗菌薬投与などが必要となる割合が高く、入院期間が長くなる傾向がある。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

本論文の要旨は、The 9th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases (2018年, 福岡) で発表した。

文 献

- van den Hoogen BG, et al : A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 7 : 719-724, 2001
- Edwards KM, et al : Burden of human metapneumovirus infection in young children. *N Engl J Med* 368 : 633-643, 2013
- Hahn A, et al : Human metapneumovirus infections are associated with severe morbidity in hospitalized children of all ages. *Epidemiol Infect* 141 : 2213-2223, 2013
- Pancham K, et al : Human metapneumovirus infection is associated with severe respiratory disease in preschool children with history of prematurity. *Pediatr Neonatol* 57 : 27-34, 2016
- Seo S, et al : Human metapneumovirus infections following hematopoietic cell transplantation: factors associated with disease progression. *Clin Infect Dis* 63 : 178-185, 2016
- Matsuda S, et al : Characteristics of human metapneumovirus infection prevailing in hospital wards housing patients with severe disabilities. *Jpn J Infect Dis* 66 : 195-200, 2013
- Yang Z, et al : Outbreak of human metapneumovirus infection in a severe motor-and-intellectual disabilities ward in Japan. *Jpn J Infect Dis* 67 : 318-321, 2014
- 里村茂子, 他 : ヒトメタニューモウイルスに感染した重症心身障害児者の臨床経過. 徳島赤十字病院医学雑誌 21 : 17-21, 2016
- 高尾信一, 他 : 本邦において初めて流行が確認された小児の human metapneumovirus 感染症の臨床的, 疫学的解析. 感染症学雑誌 78 : 129-137, 2004
- 堅田有宇, 他 : 迅速診断キットにより診断したヒトメタニューモウイルス感染症入院例の重症化リスク因子の検討. 小児感染免疫 25 : 459-464, 2014
- 大谷清孝 : 小児におけるヒトメタニューモウイルス感染症とRSウイルス感染症に対する Modified Pulmonary Index Score の有用性. 感染症学雑誌 94 : 558-567, 2017
- 吉岡政純, 他 : 小児における呼吸器感染症から検出されたヒトメタニューモウイルスに関する分子疫学および臨床医学的検討. 感染症学雑誌 86 : 755-762, 2012
- Coffin SE, et al : Incidence, complications, and risk factors for prolonged stay in children hospitalized with community-acquired influenza. *Pediatrics* 119 : 740-748, 2007
- “イムノエース®hMPV添付文書”. 株式会社タウンズ. http://imunoace.jp/pdf/hmpv/imunoace_hmpv_tenbun_c41.pdf, (参照 2019/2/17).
- Zhang L, et al : Epidemiological and clinical features of human metapneumovirus in hospitalised paediatric patients with acute respiratory illness : a cross-sectional study in Southern

China, from 2013 to 2016. *BMJ Open* 8 : e019308, 2018

Comparison of the clinical features of human metapneumovirus (HMPV) infections in children between pediatric patients with severe mental and physical disabilities and those without underlying diseases at a children's hospital in Japan

Akihiko SHIMIZU¹⁾

1) *Department of Allergy, Infectious Diseases and Immunology, Gunma Children's Medical Center*

Human metapneumovirus (HMPV) is a common etiologic pathogen of respiratory tract infections in children. This study describes the differences in clinical characteristics of HMPV infection in children with severe mental and physical disabilities (SMPD) and those without underlying diseases. This was a retrospective, single-center cohort study of HMPV infection at Gunma Children's Medical Center. All of the HMPV cases were detected in respiratory tract samples between January 2015 and August 2018 and identified from the Medical Center's database. The patients' demographic and clinical data were analyzed in order to compare the characteristics of HMPV infection between the two groups. Seventeen patients with SMPD and 20 without underlying diseases were included. The patients with SMPD were significantly older than those without underlying diseases (Median months; 68.9 vs. 17.0, $p=0.002$). Median length of stay was longer in the patients with SMPD (11.5 days vs. 6.0 days, $p=0.002$). The proportion of supplemental oxygen, systemic steroids and antibiotics administration was higher in the patients with SMPD (oxygen; 82% vs. 35%, $p=0.007$, systemic steroids; 35% vs. 0%, $p=0.005$, antibiotics; 88% vs. 40%, $p=0.005$). HMPV infection was proved to be a substantial burden for children with SMPD.

Key words: human metapneumovirus, severe mental and physical disabilities

(受付 : 2019 年 3 月 7 日, 受理 : 2019 年 5 月 23 日)

* * *