

【総 説】

乳幼児におけるライノウイルス感染症

—RSウイルス感染症との比較—

いずみ 泉 のぶ お 夫

キーワード：ライノウイルス，RSウイルス，乳幼児
出生児コホート研究，細気管支炎

要 旨

病原診断にPCR法の手法が用いられ、乳幼児期のライノウイルス（RV）感染症の実態が明らかになってきた。地域の出生児の乳児期あるいは2歳未満の気道感染症の前向きコホート研究では、軽症も含めると、RVはRSウイルス（RSV）を超え第1位に多い。乳児期前半で冬季であっても、あるいは、wheezeを伴っても入院を要しない場合はRVが多いとする報告もある。しかし、wheezeを伴って入院を要する重症児の報告では、乳児前半ではRSVによるものが明らかに多い。だが、その後は、RVはRSVに匹敵するか、あるいはそれを超えて重要になる。RVの幼児期の重症化にはアトピーとの関連が窺われる。

はじめに

気道感染症の病原診断にPCRなど分子学的手法が導入されてから十数年が経ったが、これによりライノウイルス（以下、RV）、コロナウイルスなど、従来の方法で検出感度の低かったウイルスの臨床上の重要性が大きく増した。RVは感冒の病原として知られていたが、成人ではその大多数を占めることがわかった。また、年長児や成人では気管支喘息の急性増悪の原因ウイルスとして

最重要であることは周知のこととなった¹⁾。

他方、RSウイルス（以下、RSV）は乳幼児においては、生後二冬を経ればほぼ全ての児が罹患するとされ、また乳幼児に特徴的な細気管支炎の最大の病原ウイルスとされてきた²⁾。

乳幼児期におけるRV感染症の位置付けとしては、肺炎をきたしうるものが従来から知られ、PCR法によりその重要性が増したものの、あまり解明されていなかった。

最近、地域の出生児の乳幼児期の気道感染症のコホート研究の報告が相次いでなされた。日常診療における気道感染症の病原の実態を知る上で貴重であるが、いずれの報告もRV感染症の比重

の大きさを示している。

また、細気管支炎や wheeze を伴う気道感染症で入院した乳幼児の PCR 法を用いた病原診断の報告も相次いでなされ、RV は RSV に匹敵する重要性を有することが示唆されている。

本稿では、乳幼児期における RV 感染症の実態とその重要性を、特に RSV 感染症と比較しつつまとめてみたい。

I. ライノウイルス

1. ピコルナルウイルス (以下、PICV) 科

小さな RNA ウイルスであり、3つの属がヒトに感染する。1つがライノウイルス属であり、他はポリオを含むエンテロウイルス属とA型肝炎ウイルス一種のヘパトウイルス属である。

2. ライノウイルス 宿主の気道上皮細胞の ICAM-1 分子を受容体とする101種の血清型の大グループと LDL 関連受容体を用いる10種の血清型の小グループがある。

RV はエンテロウイルス (以下、EV) と近縁で、PCR 法のプライマーによっては共に PICV として検出される。両者は酸抵抗性が異なる。EV は飲み込まれ胃を通過の後、腸管リンパ組織で増殖し一次、二次ウイルス血症をきたす。RV は胃で不活化され、典型的なウイルス血症はみられない。

3. 臨床的特長 RV は成人では感冒の原因ウイルスとして大多数を占める。小児ではより多彩なウイルスが感冒の原因となり、重要度は成人より下がるが、やはり第1位とされる。

通年性に検出され、特に初秋と中～終春に流行する。ウイルスの伝播は、手に付着の後鼻孔や眼へ自己接種するか、飛沫感染 (前者が優位) による³⁾。その他、症状、検査所見等は、前稿¹⁾等を

参照して頂きたい。

II. 乳幼児の気道感染症のコホート研究

1. 乳児期 Lemanske ら⁴⁾と Kusel ら⁵⁾は乳児の1年間に急性気道感染症に罹患する毎に家庭で採取した鼻汁中の一般的ウイルス (前者10種、後者11種) を検出した (表1)。前者では症状のスコア化 (表2) により重症度を決定し、中等症・重症のみが全例で検査が行われている。入院は前者では7名7件、後者では17件とごく一部である。

表1 地域の出生児⁽¹⁾の乳児の1年間の急性気道感染症と鼻汁中の検出ウイルス

報告者	Lemanske ら 米国 2005年 ⁴⁾			Kusel ら オーストラリア 2006年 ⁵⁾		
対象児数	285名			236名		
病像	軽症 ⁽²⁾	中等症 ⁽²⁾	重症 ⁽²⁾	上気道炎	wheeze(-) 下気道炎	Wheeze(+) 下気道炎
件数	216(一部)	444	122	655	234	95
検出率	63%	70%	78%	69%		
RV	53%	40%	35%	52%	39%	45%
RSV	1	11	24	8.6	15	17
PIV	4	7	11	4.5	6.8	
その他	5	8	1	11		
重複検出	4	4	7	11		

PIV, バラインフルエンザ1～3型。その他ではアデノ、インフルエンザ A、B型が共通し、右者ではコロナ (5.5%) メタニューモ (1.8%) の各ウイルスも検出されている。

(1) 少なくとも片親にアレルギー疾患あり。

(2) 表2の重症度スコアによる。

表2 小児の急性気道疾患の重症度評価のための症状スコア (≥5点 中等症, ≥10点 重症, 最大31点)

症 状	点 数
発熱 (≥37.8℃)	1
咳 軽い	1
中等度	2
重い	3
鼻汁 軽い ⁽¹⁾	1
中～重い ⁽²⁾	2
嘔声	1
罹病日数 > 4日	1
無呼吸	3
Wheezing	5
チアノーゼ	5
吸気陥凹	5
多呼吸	5

(1) 吸引を一日に0～4回または鼻ぬぐいを2時間毎以下。

(2) 吸引を一日に5回以上または鼻ぬぐいを1時間に1回以上。

(Lemanske, Jr et al, 2005年⁴⁾より)

両報告ともに、症状の軽い時、すなわち前者の「軽症」や後者の「上気道炎」の場合、検出されたウイルスの圧倒的多数はRVであり、対象の過半数で検出されている。

「中等症・重症」や「下気道炎」ではRSVやパラインフルエンザウイルス (以下、PIV) の比重が増すがRVは対象の35%以上を占め、RSVを凌駕している。乳児のwheezeを伴う下気道感染症では従来、RSVの重要性が強調されてきたが、Kuselらの報告ではwheezeを伴う下気道感染症でも、入院を要しないような場合にはRVが優位であることが示されている (Lemanskeらはwheezeの有無で対象を区分していないが、wheezeを認める場合は彼らの定義より中等症以上になる)。

2. 冬季の調査 英国のLeggら⁶⁾は地域の出生児88名について、最初に迎えた冬季 (11~3月) の間の123件の気道感染症時に家庭で鼻汁採取をおこないPCR法で病原検出をおこなった。84%のエピソードで検出があり、PICV (RVとEV) 46%、RSV 27%、PIV1-3型13%、コロナウイルス9%、その他9%であった。入院したのは3名のみ (いずれもRSV) であり、外来診療で済む場合のPICVの優位が示されている。

さらに、最初の冬を迎えたのが生後6ヶ月以下で、検査陽性であった72件のうちPICVは38件 (53%) を占めたのに対し、RSVは16件 (22%) であり、乳児期前半の冬季においてもPICVが優位である。

この研究ではプライマーの関係でPICV (RVとEV) が検出されている。だが、前項の2研究ともEV (ともに非RV・PICVとしてある) はほとんど検出されていない^{4,5)}。さらに、冬季はEVの非流行季節でもあり、この研究のPICVも

多くはRVと考えられる。

3. 2歳までの調査 フィンランドでは地域の出生児329名について生後2ヶ月から24ヶ月の間、「上気道炎」に罹患時に特定の診療所で鼻汁を採取し、8種のウイルスの検出がおこなわれた^{7,8)}。ウイルスによると確認されたエピソードは761件であり、RV 63%、RSV 15%、PIV-3型、アデノウイルス、インフルエンザウイルス (以下、Flu)-A型はそれぞれ6~7%、PIV1-型、2型、Flu-B型はそれぞれ1%以下であった (RVのみPCR法、他は抗原検出による)。

月齢別では、RV、RSV共に6~17ヶ月に多く、この間、RVは概ね23件/月、RSVでは6件/月の検出成績であった。

4. ハイリスク児 上記の4件の研究のうち、Lemanskeら、Kuselら、Leggらの3件の研究はいずれも、少なくとも片親が気管支喘息やアトピー性疾患を有するアトピーのハイリスクの乳児を対象におこなわれている。乳児期の気道感染症への罹患が、将来の気管支喘息を始めとするアレルギー疾患の発症にどのように影響するか盛んに議論されているところであるが⁹⁾、この問題に病原ウイルスの種類、重症度、罹患頻度を丹念に調べて前方視的に取り組む研究と解され、将来の追跡報告が期待される。

Ⅲ. 乳幼児のwheezeを伴う入院

1. Wheezeを伴う入院 PCR法を用いてウイルス検出が施行された3研究を表3に示した。ギリシアの研究は12ヶ月以下、フィンランドの研究は2歳未満、米国の研究は3歳未満が対象となっている。フィンランドの研究ではRSVによる例は「細気管支炎」、RVによる例は「RV関連wheezing」と表現されているが、両者の重症度

表3 細気管支炎あるいは wheeze のため入院した乳幼児における鼻汁中の検出ウイルス

報告者 国、報告年	Papadopoulos ら ¹⁰⁾ ギリシア 2002年	Kotaniemi-Syrjanen ら ¹¹⁾ フィンランド 2003年	Heymann ら ¹²⁾ 米国 2004年
対象、年齢 調査期間、 対象数	細気管支炎、~12 ヶ月、1年間 118名	wheeze, 2歳未満 1年6ヶ月 81名	wheeze, 3歳未満 1年間 79名
検出病原	11種	11種	11種
検出率	74 (%)	73 (%)	90 (%)
RV	20 (10)	33 (27)	32
RSV	53 (42)	26 (16)	44
その他	15 (9)	28 (14)	42 ⁽¹¹⁾
重複検出	14	15	36

() 内；単一で検出されたものの検出率。

(1) PIV1~3型 11%、Flu-A,B 19%、アデノウイルス 8%、メタニューモウイルス¹³⁾ 9%、エンテロウイルス 1%、コロナウイルス 5%。

を含む臨床所見の比較検討をおこない、これらからは両者を鑑別することはできないとしている¹⁴⁾。

2. 検出ウイルス 上記の3研究ではいずれもRVとRSVが二大主要ウイルスであることが示されている。

12ヶ月以下の月齢を対象にしたギリシアの研究ではRSVが従来の記述通り過半数を占めて多い。

他の2研究では、RVとRSVはかなり拮抗した検出率となっている。だが、この2研究にも月齢別にみると顕著な特徴が示されている。すなわち、フィンランドの研究ではRVが陽性の児のうち6ヶ月未満は7%に過ぎず、63%は12ヶ月~24ヶ月に検出されており、他方、RSVは67%が6ヶ月未満に検出されている¹¹⁾。米国の研究でも6ヶ月未満ではRSV 54%に対してRVは21%と明らかにRSVが多いが、6~12ヶ月、1~2歳では両者の割合は類似している¹²⁾。なお、米国の研究では3歳~18歳の入院例の成績も示されており、65%にウイルスが検出され、その74%はRVであった¹²⁾。

第2章より乳児前半でも軽症の気道感染症に罹患する児はRVによるものが多いが、特に

wheezeを伴って重症化することは少ないといえる。乳児期前半のそのような重症化はRSVによることが多いが、RSV感染は1歳を過ぎると重症化は減り、漸次、ほとんどが普通感冒をきたすのみとなっていくと考えられる。

これに対してRV感染症は、一部の対象に乳児後半から幼児の段階で、wheezeを伴い重症化する傾向が漸次、獲得されてくるように考えられる。この機序には宿主におけるアトピー素因の発現が関与している可能性があるが^{11,12)}、詳細は今後の課題である。

おわりに

最近の調査では、乳幼児においても、RV感染症は日常診療の場でごくありふれた感染症であることが示された。また、重症化しやすい年齢もRSVとはかなり異なった特徴が認められる。

様々な角度から乳幼児のRV感染症を研究することで、RVがより年長の気管支喘息患者に増悪をきたす機序を一層深く理解でき、予防戦略に役立てられるかもしれない。

この稿で取り上げた報告には、乳児期の中等症以上の気道感染症と2歳代にwheezeのエピソードを有する頻度⁴⁾、あるいは、2歳未満に入院を要したwheezeを伴う気道感染症と学齢早期の気管支喘息の有病率¹¹⁾をみた場合、病因ウイルスとの関連性において、RV感染症はRSV感染症を凌駕することも示されている。ますます、乳児期のRV感染症の重要さが窺い知れるが、この関連性を論ずるには、今少し報告の蓄積を待ちたい。

文 献

- 1) 泉 信夫 : ライノウイルスにより誘発される気管支喘息の増悪. 小児科 41 : 2005-2015, 2000
- 2) Goodman D: Bronchiolitis. In; Behrman RE et al (eds), Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed, Saunders, pp1415-1417, 2004
- 3) Musher DM: How contagious are common respiratory tract infections? N Engl J Med 348: 1256-1266, 2003
- 4) Lemanske RF, Jr et al: Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. J Allergy Clin Immunol 116: 571-577, 2005
- 5) Kusel MMH et al: Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: A birth cohort study. Pediatr Infect Dis J 25: 680-686, 2006
- 6) Legg JP et al: Frequency of detection of picornaviruses and seven other respiratory pathogens in infants. Pediatr Infect Dis J 24: 611-616, 2005
- 7) Vesa S et al: Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. Pediatr Infect Dis J 20: 574-581, 2001
- 8) Blomqvist S et al: Virological and serological analysis of rhinovirus infections during the first two years of life in a cohort of children. J Med Virol 66: 263-268, 2002
- 9) Illi S et al: Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: A birth cohort study. BMJ 322: 390-395, 2001
- 10) Papadopoulos NG et al: Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 165: 1285-1289, 2002
- 11) Kotaniemi-Syrjanen A et al: Rhinovirus-induced wheezing in infancy-the first sign of childhood asthma? J Allergy Clin Immunol 111: 66-71, 2003
- 12) Heymann PW et al: Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. J Allergy Clin Immunol 114: 239-247, 2004
- 13) Williams JV et al: Human metapneumovirus infection in children hospitalized for wheezing. J Allergy Clin Immunol 115: 1311-1312, 2005
- 14) Korppi M et al: Rhinovirus-associated wheezing in infancy: Comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J 23: 995-999, 2004