

RSウイルスが単独または他の呼吸器ウイルスとともに検出された下気道炎小児入院例における臨床像の相違

なり あい あき よし
成 相 昭 吉

キーワード：RSウイルス細気管支炎，マルチプレックスPCR，呼吸器ウイルス，単独検出，複数検出

要 旨

2020年10月から2023年10月までにマルチプレックスPCRでRSウイルス(RSV)が検出された下気道炎小児入院例を対象に，単独検出例とSARS-CoV-2を除く他の呼吸器ウイルスも検出された複数検出例で臨床像の相違を検討した。

1歳未満で呼気性喘鳴を初めて認めた場合を細気管支炎，1歳以上で呼気性喘鳴を認めた場合を気管支喘息急性増悪とし，下気道狭窄のない気管支炎と肺炎は胸部X線写真浸潤像の有無で区別した。

下気道炎280例，検査を実施した201例中83例(41%)からRSVを検出，単独検出48例(58%，平均月齢13か月)，複数検出35例(42%，同17か月)，単独検出例では細気管支炎が26例(54%)，複数検出例では肺炎が13例(37%)で，それぞれもっとも多かった。細気管支炎37例では単独検出26例に比べ複数検出11例の平均月齢が高く(2.2か月 vs 4.3か月， $P<0.05$)，入院期間も長く(4.1日 vs 5日， $P<0.05$)，発熱例も多かった(65% vs 82%，有意差なし)。

はじめに

近年普及してきたマルチプレックスポリメラーゼ連鎖反応(以下，マルチプレックスPCR)な

どの核酸増幅法を用いると，気道感染症小児例の90%以上から呼吸器ウイルスが検出される¹⁾。また，1検体から2種類以上のウイルスが検出されることがあり，これをmultiple respiratory virus detection(以下，MRVD)と呼称する¹⁾。

MRVDの場合，ウイルス抑制因子であるインターフェロン(以下，IFN)により異種ウイルス同士は互いに“干渉”し，1つの呼吸器ウイルス感染が他の呼吸器ウイルス感染を阻害するため，

Akiyoshi NARIAI

安来市医師会診療所

松江赤十字病院感染症科

松江赤十字病院小児科

連絡先：〒692-0206 安来市伯太町安田1700番地

安来市医師会診療所

あるものは炎症を生じない静かな傍観者 (innocent bystanders) と想定すべきと考えられてきた¹⁾。しかし、近年、IFN 産生が十分でない場合には同時感染する可能性があることや²⁾、経過を変える可能性のある呼吸器ウイルス間の相互作用があることが³⁾、あらたに報告された。

RS ウイルス (respiratory syncytial virus, 以下 RSV と略す) には1歳までに75%が、2歳までに95%が感染し、幼児期に複数回感染する⁴⁾。RSV は乳幼児に上気道炎から下気道炎までを惹起するが、乳児の RSV 下気道炎の代表的な臨床像は細気管支炎である⁵⁾。

松江赤十字病院では、新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019, 以下, COVID-19) 新興後間もない2020年8月に、1回の鼻咽腔ぬぐい液採取で16種類の呼吸器ウイルスと4種類の細菌 (百日咳, パラ百日咳, 肺炎マイコプラズマ, 肺炎クラミジア) が検出できるマルチプレックス PCR の FilmArray[®] 呼吸器パネル2.1 (ピオメリー・ジャパン株式会社) を導入した。同年10月から感染症科と小児科では、入院を要した COVID-19以外の呼吸器感染症小児例から検出される呼吸器ウイルスについて前方視的に調べてきた。

今回、FilmArray[®] 呼吸器パネル2.1によって RSV が検出された下気道炎小児入院例を対象に、RSV 単独検出例 (以下, 単独検出例) と RSV とともに重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, 以下 SARS-CoV-2) を除く他の呼吸器ウイルスも検出された複数検出例 (以下, 複数検出例) の臨床像にどのような相違があるか検討した。

方 法

本研究は松江赤十字病院倫理委員会の承認を得て行った (研究課題: SARS-CoV-2新興後の入院小児例から Film Array[®] 呼吸器パネル2.1を用いて検出されるウイルスの検討。承認番号: 第527号)。

調査期間は2020年10月から2023年10月までとした。

下気道炎は急性上気道炎に引き続き日中の咳嗽とともに夜間にも睡眠に影響する咳嗽を認めた場合とし、下気道狭窄を生じて呼吸窮迫と呼気性喘鳴を認めた症例のうち、1歳未満で初めて呼気性喘鳴を認めた場合を細気管支炎⁶⁾、1歳以上で初めて呼気性喘鳴を認めた場合または喘鳴の既往がある場合は気管支喘息急性増悪とした。下気道狭窄のない症例は、胸部 X 線写真浸潤像のない場合を気管支炎、認めた場合を肺炎とした。

検体採取は、養育者に説明し同意を口頭で得られた場合に行った。細菌検査室での FilmArray[®] 呼吸器パネル2.1の稼働は平日日勤帯に限定されたため、検査提出も平日日中に限定した。

なお、FilmArray[®] 呼吸器パネル2.1を用いて検出される呼吸器ウイルスは、SARS-CoV-2、季節性コロナウイルス (human coronavirus, HCoV) 229E・OC43・NL63・HKU1、インフルエンザウイルス A (H1N1pdm2009・H3N2)・B、パラインフルエンザウイルス1・2・3・4型 (parainfluenzavirus1・2・3・4, PIV1・2・3・4)、RSV、ヒトメタニューモウイルス (human metapneumovirus, HMPV)、ライノウイルス/エンテロウイルス (rhinovirus/enterovirus, 現行の PCR 法では両者を識別することはできず以下 RV/EV と略す)、アデノウイルス (adenovirus,

AdV) である。

電子カルテ診療録から臨床診断, 月齢, 発熱の有無, 入院期間を調べた。2群間の差の検討は, t検定または χ^2 検定により行い, $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。

結 果

図1に対象例のフローチャートを示した。37か月間の小児科急性疾患入院例856例のうち下気道炎は280例(33%)で, 検査を実施した201例のうち187例(93%)から呼吸器ウイルスが検出された。百日咳, パラ百日咳, 肺炎マイコプラズマ, 肺炎クラミジアが検出された症例はなかった。

単独検出は126例(67%), 複数検出は61例(33%), 延べ261の呼吸器ウイルスが検出された。RV/EVが92(35%)と最も多く検出され, 次いでRSVが83(32%), 以下, AdV23(9%), PIV320(8%), HMPV13(5%)の順であっ

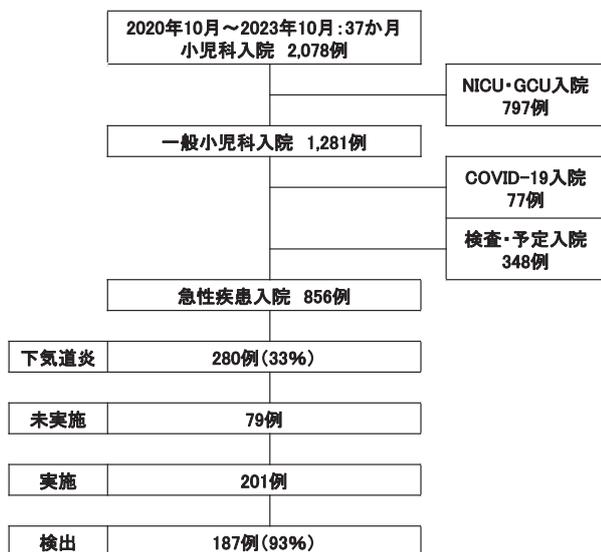


図1 対象例フローチャート

37か月間の小児科急性疾患入院例は856例, 下気道炎は280例(33%), 検査を実施したのは201例で, 187例(93%)から呼吸器ウイルスが検出された。

表1 検出された呼吸器ウイルス

単独検出	複数検出	
126例(67%)	61例(33%)	
延検出数 261		
検出された呼吸器ウイルス	延検出数	頻度(%)
RV/EV	92	35
RSV	83	32
AdV	23	9
PIV3	20	8
hMPV	13	5
OC43	6	2
HKU1	5	1.9
PIV1	5	1.9
PIV4	5	1.9
NL63	4	1.5
PIV2	4	1.5
インフルエンザ	1	0.4

た(表1)。

RSVが検出された83例のうち, 単独検出例は48例(58%), 複数検出例は35例(42%)であった。RSVとともに2種類の呼吸器ウイルスが検出された26例中19例とRSVとともに3種類の呼吸器ウイルスが検出された9例中7例, あわせて26例(74%)からRV/EVが検出された。

図2に単独検出例と複数検出例にわけ, 月齢・年齢ごとに臨床診断別の症例数を示した。月齢・年齢別では両者をあわせてもっとも多かったのが5か月齢以下の32例, 次いで1歳の18例であった。5か月齢以下では単独検出例が23例(72%)と多かったのに対し, 1歳以上では複数検出例が13例(72%)と優勢であった。単独検出例は1歳未満において有意に多かった($P < 0.05$)。

臨床診断別では, 細気管支炎が37例(45%), 肺炎が23例(28%), 気管支喘息急性増悪が17例(20%), 気管支炎が6例(7%)の順であった。1歳以下では細気管支炎が37例, 肺炎が6例, 1歳以上では肺炎が17例, 気管支喘息急性増悪が16

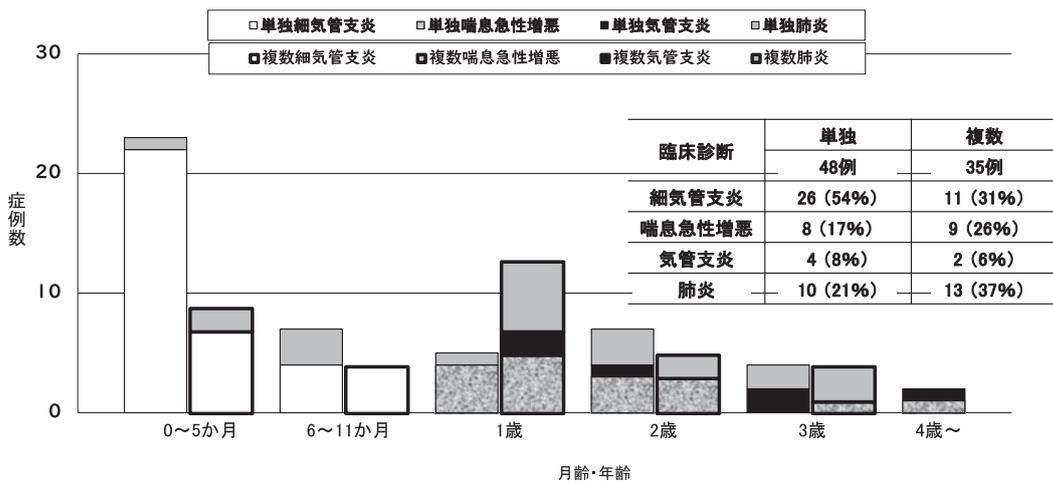


図2 単独検出例・複数検出例に分けた月齢・年齢ごとの臨床診断別症例数

月齢・年齢別では5か月以下が32例、次いで1歳の18例の順であった。臨床診断別では、細気管支炎が37例、肺炎が23例、気管支喘息急性増悪が17例、気管支炎が6例の順であった。肺炎23例の74%が1歳以上であった。

表2 単独検出例・複数検出例の特性の比較

a. 全例			
RSV検出下気道炎	単独検出 48例	複数検出 35例	有意差
月齢平均値 (月齢範囲)	13か月 (0~72)	17か月 (1~42)	NS
男女比	23/ 25	18/17	NS
発熱なし	9例(19%) 全例細気管支炎	4例(11%) 細気管支炎2例 気管支喘息急性増悪2例	NS
入院日数	4.3日	4.6日	NS
b. 細気管支炎例			
細気管支炎症例	単独検出例 26例	複数検出例 11例	有意差
月齢平均値 (月齢範囲)	2.2か月 (0~8)	4.3か月 (1~10)	$P < 0.05$
男女比	12 / 14	7 / 4	NS
発熱なし	9例(35%)	2例(18%)	NS
入院日数	4.1日	5日	$P < 0.05$

例，気管支炎が6例の順となり，肺炎23例の74%が1歳以上であった ($P < 0.05$)。

細気管支炎では単独検出例が26例（70%）と有意に多かった ($P < 0.05$)。肺炎では13例（57%）が複数検出例であった（有意差なし）。

表2 . a に単独検出48例と複数検出35例の特性をまとめた。平均月齢はそれぞれ13か月，17か月

であった（有意差なし）。38℃以上の発熱を認めなかった症例は，それぞれ9例（19%），4例（11%）で，単独検出例に多かった（有意差なし）。前者は全例細気管支炎，後者は細気管支炎が2例，気管支喘息急性増悪が2例であった。入院日数は，それぞれ4.3日，4.6日と有意差はなかったが，複数検出例で長くなっていた。

細気管支炎37例で比較すると(表2.b), 複数検出例が単独検出例に比べ, 平均月齢が2.2か月に対して4.3か月と高く($P<0.05$), 入院期間は4.1日に対し5日と長かった($P<0.05$)。また, 38°C以上の発熱を認めなかった症例は, それぞれ9例(35%)と2例(18%)で, 複数検出例に発熱例が多かった(有意差なし)。

考 察

近年, 乳児のRSV細気管支炎において, RSVと同時に他の呼吸器ウイルスがPCRで検出された症例の重症度は軽いという報告⁷⁾と重くなるという報告⁸⁾がなされた。相反する結果であるが, これらは日常の外来診療において, 1歳未満の気道感染症例を対象に広く実施されているRSV抗原定性検査が陽性であっても, RSVとともに他の呼吸器ウイルス感染が同時に起こった場合, 臨床像はRSV単独検出の場合とは異なる可能性があることを示唆していた。

今回, マルチプレックスPCRでRSVが検出された下気道炎小児入院例を対象にすると, 有意差はなかったものの, 複数検出例の方が月齢が高く, 入院期間が長くなっていた。また, RSV初感染の月齢が低いほど発熱の頻度は低く有熱期間も短い⁹⁾, 発熱を認めなかった症例は単独検出例が19%であったのに対し, 複数検出例は11%と少なく, 発熱を認める症例が複数検出例で多くなっていた。これらのことから, RSVがMRVDの一つの複数検出例の臨床像は, RSV単独検出例の臨床像と異なる可能性があると考えられた。

ただ, RSVには1歳までに75%が初感染したあと幼児期に複数回感染する⁴⁾, 2回目以降の感染の症状は初回より軽く下気道炎も減る¹⁰⁾。また, 下気道炎を形作るのは細気管支におけるサイ

トカインストーム⁵⁾, 下気道狭窄を生じる1歳以下の細気管支炎と1歳以上の気管支喘息急性増悪では病理が異なる¹¹⁾。自験例においても, 肺炎例は1歳以上で有意に増加した。これらのことから, RSV初感染で下気道炎に至った場合の細気管支におけるサイトカインストームが1歳未満と1歳以上では異なり, その結果1歳以上では臨床像が肺炎になると推測され, 臨床像の相違のおもな要因はRSV初感染の年齢である可能性はある。

しかし, 細気管支炎37例に限定すると, 複数検出例の方が月齢平均値は2か月高く, 入院日数も0.9日長い5日となり, いずれも有意差を認めた。また, 発熱を認めなかった症例も, 35%であった単独検出例の約1/2の18%と少なかった。これらのことから, 細気管支炎例においては, MRVDの複数検出例の方がRSV単独検出例よりも臨床像が重くなる可能性があると考えられた。

ところで, 本研究の制約事項として, まず単一施設の検討であり症例数が少ないことがあげられる。次に臨床診断名は早朝カンファレンスで合議のうえ付与されるが, 退院要約に記載される診断名は担当医の判断で記載された症例がある可能性を排除できない。さらに, 就学までに感染するヒトボカウイルス¹²⁾はFilmArray®呼吸器パネル2.1では検出できず, その関与と影響が不明である。そして, 経鼻腔上咽頭培養や喀痰採取を行っておらず, RSVとの共感染で肺炎を増悪させる肺炎球菌やインフルエンザ菌の関与¹³⁾も不明である。

お わ り に

国内でもマルチプレックスPCRが普及してきた。しかし, 多くの診療の現場では1歳未満の下気道感染症例にはRSV抗原定性検査が今後も実

施されると思われる。また、2024年6月に診療報酬が改定され、RSV 抗原定性検査を実施した場合、マルチプレックス PCR の算定をすることはできなくなった。

抗原定性検査で「RSV 陽性」という結果が出た細気管支炎乳児において、月齢が高い症例、経

過が遷延する症例、発熱を認める症例では、他の呼吸器ウイルスが同時感染している MRVD の可能性があることを想起する必要がある。

利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Nascimento-Carvalho CM, Ruuskanen O. Clinical Significance of Multiple Respiratory Virus Detection. *Pediatr Infect Dis J.* 35: 338-339, 2016.
- 2) Foxman EF, Storer JA, Fitzgerald ME, et al. Temperature-dependent innate defense against the common cold virus limits viral replication at warm temperature in mouse airway cells. *Proc Natl Acad Sci.* 112: 827-832, 2015.
- 3) Agathis NT, Patel K, Milucky J, et al. Codetections of Other Respiratory Viruses Among Children Hospitalized With COVID-19. *Pediatrics.* 151: e 2022059037, 2023.
- 4) Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *N Engl J Med.* 360: 588-598, 2009.
- 5) Floron TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet.* 389: 211-224, 2017.
- 6) Matti K. Bronchiolitis: the Disease of <6-month-old, <12-month-old or <24-month-old Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 34: 799-800, 2015.
- 7) Stobbelaar K, Mangodt TC, Van der Gucht W, et al. Risk Factors Associated with Severe RSV Infection in Infants: What Is the Role of Viral Co-Infections? *Microbiol Spectr.* 11: e 0436822, 2023.
- 8) Trusinska, D, Zin ST, Sandoval E, et al. Risk Factors for Poor Outcomes in Children Hospitalized With Virus-associated Acute Lower Respiratory Infections A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 43: 467-476, 2024.
- 9) Kawakami C, Sato A, Sumita H, et al. Fever responses are enhanced with advancing age during respiratory syncytial virus infection among children under 24 months old. *Tohoku J Exp Med.* 245: 217-222, 2018.
- 10) Glezen WPI, Taber LH, Frank AL, et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child.* 140: 543-546, 1986.
- 11) Oo SWC, Khoo, SK, Cox DW, et al. Defining age-specific relationships of respiratory syncytial virus and rhinovirus species in hospitalized children with acute wheeze. *Pediatr Infect Dis J.* 40: 873-879, 2021.
- 12) Montaha A, Daniel E, Layan A, et al. The Characteristics of Respiratory Bocavirus Infection in Acutely Sick Children Admitted to a Tertiary Hospital in Jordan. *Pediatr Infect Dis J.* 43: e 37-e 43, 2024.
- 13) Shibata T, Makino A, Ogata R, et al. Respiratory syncytial virus infection exacerbates pneumococcal pneumonia via Gas 6/Axl-mediated macrophage polarization. *J Clin Invest.* 130: 3021-3037, 2020.