

特 集

呼吸不全をきたしうるウイルス感染症

RS ウイルスと呼吸不全

稲田 雄

キーワード：RS ウイルス，細気管支炎，呼吸不全，呼吸管理

I. はじめに

RS ウイルス (respiratory syncytial virus : RSV) はパラミクソウイルス科 (*Paramyxoviridae* Family) に属する RNA ウイルスで、チンパンジーの鼻汁から同定されたことが、1956年に報告された¹⁾。RSV は急性気道感染症の原因となるウイルスの中でも最も重要なウイルスの1つである。ほぼ全ての小児が2歳までに罹患するが、再感染を繰り返し、あらゆる年代で感染が見られる。2015年には全世界の5歳未満の小児のうち3,310万人がRSVによる急性下気道感染 (acute lower respiratory infection : ALRI) に罹患し、そのうち320万人が入院し、59,600人が院内死亡したと推定されている²⁾。特に乳児では、RSV感染による死亡リスクはインフルエンザウイルス (以下、インフルエンザ) 感染と比べて9倍も高いという報告がある³⁾。RSVといえは、細気管支炎の原因として最も頻度の高いウイルスとして広く認識されているが⁴⁾、市中肺炎と診断された小児患者から検出された病原体の中で、他の細菌やウイルスを凌いで最も多かったのがRSVという報告もあり⁵⁾、肺炎の原因ウイルスとしても重要である。

このように、RSVは特に小児において非常に影響の大きなウイルスであるが、ウイルス抗原検出法⁶⁾やポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction : PCR)⁷⁾による診断の普及によって、成人、特に高齢者にとっても重要なウイルスであることが再認識され

ている^{8,9)}。65歳以上の高齢者を対象とした前向き試験において、RSVの年間罹患率はインフルエンザの約2倍で、RSV感染で入院を必要とした患者の病院滞在日数、集中治療室入室率、死亡率は、インフルエンザ感染とではほぼ同等であったと報告されている¹⁰⁾。細菌性肺炎の主な病原菌やインフルエンザに対するワクチンが広く普及するにつれて、いまだ効果的なワクチンのないRSVは、小児においても成人においても、今後ますます重要なウイルスになると考えられる。

II. 病態生理と臨床症状

乳幼児において、RSVは細気管支炎をきたすウイルスとして重要である⁴⁾。ウイルスに汚染された分泌物が鼻粘膜や結膜に付着する、もしくはウイルスを含む飛沫 (>5 μ m) を吸い込むことで、RSVに感染する。鼻粘膜上皮でウイルスが増殖し、4~6日間の潜伏期間の後に、鼻閉、鼻漏、易刺激性、摂食低下などが現れ、乳児の約半数では発熱も見られる。上気道症状の2~3日後には、約1/3の患者で感染が下気道に広がる。浮腫、分泌物の増加、感染し剥離した上皮細胞、繊毛運動の低下などによって細気管支の内腔が部分的または完全に閉塞し、無気肺や過膨張の原因となる。臨床的には、咳嗽、鼻翼呼吸、陥没呼吸が見られ、聴診で吸気時湿性ラ音や呼気性喘鳴を聴取することが多い。未熟な乳児、特に生後2カ月以内の早産児は、無呼吸を呈しやすいことも特徴である¹¹⁾。

RSVによる下気道感染は、無気肺と過膨張肺の混在による換気血流不均衡から低酸素血症を生じたり、肺

コンプライアンスや気道抵抗の増加から呼吸仕事量の増大や呼吸筋疲労を生じたりして、呼吸不全の原因となりうる¹²⁾。特に、未熟な小児では、柔らかい胸郭や平坦な横隔膜などの要因から吸気努力に対して換気量を得る効率が悪いこと、Closing Capacity（末梢気道が閉塞し始める肺容量）が機能的残気量に比べて大きいこと、側副換気路が未発達であることから、無気肺を作りやすい¹³⁾。また、鼻呼吸に依存することで鼻腔分泌物により呼吸が障害されやすいことも乳児に特徴的である⁴⁾。

成人、特に健康な成人におけるRSV感染は、いわゆる軽い風邪とみなされることも多く、乳幼児ほど注目されないことが多い。しかし、18～60歳の健康な成人を対象とした前向きコホート研究では、RSVに感染した成人の84%で何らかの症状があり、そのうち26%では下気道症状も見られた¹⁴⁾。また、健康な成人で、RSV感染後8週間もの間、気道抵抗の上昇と気道過敏性の亢進が見られたという報告もあり¹⁵⁾、心不全や慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）などの基礎疾患を持つ患者で呼吸不全のリスクとなるのは想像に難くない¹⁶⁾。また、RSV感染は、成人において喘息やCOPDの急性増悪の原因になるばかりでなく¹⁷⁾、無症候性感染が安定期COPDの病状進行を加速させる可能性も示唆されている¹⁸⁾。

一般に、呼吸器系の解剖学的・機能的な未熟性および障害、また、免疫機能の未熟性および低下が、重症化のリスクとなる（表1）。

III. RSV感染の診断

鼻汁、鼻閉、咳嗽など軽い風邪症状のみであれば、費用対効果を考えても一般的にRSVを同定する意義は乏

表1 RSV感染症重症化のリスクファクター

月齢6カ月未満の乳児（特に、RSVシーズン前半の出生、通園、兄姉の存在はリスク） ¹⁹⁾
慢性肺疾患など、肺の基礎疾患を持つ小児 ¹⁹⁾
在胎35週未満で出生の乳児 ¹⁹⁾
先天性心疾患を持つ小児 ¹⁹⁾
受動喫煙をうける乳児 ²⁰⁾
Down症候群の患者 ²¹⁾
免疫不全の患者 ²²⁾
喘息患者 ¹⁷⁾
心肺疾患のある成人 ¹⁶⁾
慢性肺疾患や身体機能障害のある高齢者 ²³⁾

しい。乳幼児における細気管支炎の診断も、病歴と身体所見によって行い、ルーチンで胸部X線写真や血液検査を行うべきではない²⁴⁾。しかしながら、RSVの同定または除外が臨床的な管理に必要であれば検査診断を考慮する。最もよく使われる診断法は迅速診断キットを用いたウイルス抗原検出法である。キットにより感度・特異度は異なるが、71のスタディのメタアナリシスでは、統合感度80%、統合特異度97%とされている⁶⁾。確定診断にはウイルス培養に代わってPCRがよく用いられるが、抗原検出法の感度が低い成人やRSV特異的抗体が投与された後では、より信頼性が高く好ましい選択肢かもしれない^{25, 26)}。

IV. 治療

1. 特異的治療

日本にはRSV感染に対して認可された特異的治療薬はない。リバビリン（Ribavirin）が米国において抗RSV薬として認可されているが、小児患者における確固たる有用性は示されておらず²⁷⁾、催奇形性などの毒性や費用対効果などの問題から、免疫不全患者に限って投与されるのが現状で広くは普及していない²⁸⁾。近年、新規RSV治療薬の開発が進んでおり、健康成人を対象とした二重盲検ランダム化試験で、ウイルス量の減少や臨床症状の改善を示したALS-008176²⁹⁾やGS-5806³⁰⁾などの実用化が期待される。

2. 非特異的治療

一般的に、RSV感染症は自然に軽快するため、必要に応じた水分補給（経口・経胃・経静脈）や酸素投与などの支持療法が主体となる。細気管支炎と診断すれば、短時間型 β_2 刺激薬やアドレナリンの吸入、ステロイド、抗菌薬などをルーチンに投与すべきではない²⁴⁾。しかし、重症の細気管支炎の患児に対しては、気管支拡張薬・ステロイド・抗菌薬・経鼻高流量療法（nasal high flow therapy：NHFT）・持続気道陽圧（continuous positive airway pressure：CPAP）などさまざまな治療が行われ、施設間で治療法のばらつきが大きいのが現状である³¹⁾。中等症から重症の細気管支炎患者の呼吸管理については、以下に述べる。

3. 呼吸管理

最近特に注目され、広く用いられるようになってい

る呼吸療法がNHFTである。NHFTは、ほぼ37°C、相対湿度100%の高流量の酸素（または空気との混合）を供給でき、加温・加湿によって、患者の快適度の改善、鼻腔粘膜における気道抵抗の減少、気道粘膜繊毛クリアランスの改善が得られる³²⁾。その他にも、口咽頭腔の死腔を高流量の酸素で満たすことで、酸素化を改善しCO₂の再呼吸を減少する効果や、高流量による軽度のCPAP効果もある³²⁾。NHFTの導入後に細気管支炎患者の気管挿管率が著減したという後ろ向き研究は少なからずあり³³⁾、もはや低流量酸素との前向き比較試験は非倫理的と考えられる³⁴⁾。重症細気管支炎患者に気管挿管・人工呼吸を行うことで肺傷害を助長する可能性も示唆されており³⁵⁾、今後ますますNHFTを含む非侵襲的な呼吸療法の重要性が注目されるかもしれない。

では、NHFTをCPAPと比較した場合はどうか。PICUに入室した細気管支炎の乳児患者において、CPAPとNHFTとで在室日数などに差はなかったとする後ろ向き研究もあるが³⁶⁾、最近発表された唯一の前向きランダム化試験ではnasal CPAPの方がNHFTより有効かもしれないことが示唆されている³⁴⁾。中等度から重症の細気管支炎の乳児を対象としたこの試験では、NHFT(2L/kg/分)で治療された群のほうが、nasal CPAP(7cmH₂O)で治療された群よりも治療失敗率が高かった。ただし、治療失敗は気管挿管の率ではなく呼吸数などの臨床的指標の悪化で定義されていることに注意が必要である。また、nasal CPAPに対する不耐が20%近くに見られたのに対して、NHFTは忍容性が高かった。快適性や装着の容易さを考慮すればNHFTのほうがCPAPよりも優れていると考えることもでき、個々の患者の特性や重症度に合わせた選択が求められよう。

NHFTやCPAPによる呼吸サポートが十分でない場合、非侵襲的人工換気(noninvasive ventilation: NIV)も考慮されるが、重症度の高い患者には新生児や未熟な乳児が多いため、適切なデバイスの選択や装着・固定の難しさ、非同調の問題³⁷⁾など、乗り越えるべき課題は多く、かなりの専門性を要することに注意が必要である。そんな中、神経調節換気(neurally adjusted ventilatory assist: NAVA)を用いたNIV(NIV-NAVA)は、従来のNIVに比べて、非同調やトリガーの遅れを劇的に減らすことが重症細気管支炎患者においても示されており注目に値する³⁸⁾。

ひとたび気管挿管され侵襲的陽圧換気を行う場合も、無気肺と過膨張の混在が問題となり、過剰な呼気終末陽圧や一回換気量は、過膨張を悪化させ、換気血流不均衡や循環動態のさらなる悪化を招くかもしれない。また、細気管支炎の病態は呼気抵抗の増大を伴う閉塞性気道病変と考えられがちだが、その呼吸メカニクスを調べた研究は多くない^{39~41)}。実際、筋弛緩および人工呼吸下に重症細気管支炎患者の呼吸メカニクスを調べ、気道抵抗ではなく肺胸郭の弾性抵抗(エラストランス)の増大が主な病態であることを示した研究もある⁴¹⁾。RSVによる呼吸器感染が不均一な病態を呈しうることに留意し、各患者の病態に合わせた呼吸管理が必要である。

V. 予 防

RSVに対する有効な特異的治療薬がない現状とRSV感染症の影響の大きさを考えると、感染予防は非常に重要である。かつてより難題を抱えていたワクチンの開発は進みつつあるが²⁸⁾、現在手に入るワクチンはなく、抗RSVヒト化モノクローナル抗体製剤であるパリビズマブ(Palivizumab)がハイリスク児(早産児、慢性肺疾患、先天性心疾患、免疫不全状態、ダウン症など)に対して適応認可されているのみである^{42~44)}。RSVは、接触および飛沫感染により院内感染を起こすウイルスとして重要であり、特に手洗いの重要性を強調しすぎることはない⁴⁵⁾。最近の報告ではRSVが空気感染を起こしうる可能性も示唆されている⁴⁶⁾。

VI. 長期的影響

RSV感染は反復する喘鳴や喘息のリスクとして注目されている。15の観察試験のメタアナリシスによると、RSV感染によって3歳未満で入院した患者はその後の喘鳴や喘息のリスクが高かった⁴⁷⁾。反復する喘鳴の機序にRSV感染が何らかの役割を果たしているのは、パリビズマブによって生後1年間の喘鳴のエピソードが減ったというランダム化比較試験からも傍証される⁴⁸⁾。

RSV感染後の喘鳴は一過性の現象で年齢とともに消失することを示した報告は少なくないが^{49,50)}、乳幼児期の重症RSV感染と成人期における肺機能低下との関連が示されており、RSV感染が及ぼす肺機能への長期的影響は無視できない^{50,51)}。一方で、生後2カ月以内に行った肺機能検査で肺機能の低下していた乳児では、

その後の重症RSV感染が多いことやRSV感染後の喘鳴が多いことが示されており⁵²⁾、先天的な素因も長期的な肺機能予後に少なからず影響を与えている可能性が示唆される。

VII. おわりに

小児および成人のRSV感染症について概説した。最も普遍的で影響力の大きなウイルスのひとつでありながら、発見から60年以上経った現在でも有効なワクチンと治療薬が存在しない。しかしながら、近年、急速にワクチンと治療薬の開発が進んでおり、今後の進展が期待される。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

参考文献

- Blount RE, Morris JA, Savage RE : Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1956 ; 92 : 544-9.
- Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al : Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015 : a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017 ; 390 : 946-58.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al : Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* 2003 ; 289 : 179-86.
- Florin TA, Plint AC, Zorc JJ : Viral bronchiolitis. *Lancet.* 2017 ; 389 : 211-24.
- Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al : Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015 ; 372 : 835-45.
- Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, et al : Diagnostic accuracy of rapid antigen detection tests for respiratory syncytial virus infection : systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2015 ; 53 : 3738-49.
- Puppe W, Weigl JA, Aron G, et al : Evaluation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of nine respiratory tract pathogens. *J Clin Virol.* 2004 ; 30 : 165-74.
- Lee N, Lui GCY, Wong KT, et al : High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis.* 2013 ; 57 : 1069-77.
- Falsey AR, McElhaney JE, Beran J, et al : Respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in older adults with moderate to severe influenza-like illness. *J Infect Dis.* 2014 ; 209 : 1873-81.
- Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, et al : Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med.* 2005 ; 352 : 1749-59.
- Meissner HC : Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med.* 2016 ; 374 : 62-72.
- Sinha IP, McBride AKS, Smith R, et al : CPAP and high-flow nasal cannula oxygen in bronchiolitis. *Chest.* 2015 ; 148 : 810-23.
- Wheeler D : Life-threatening diseases of the upper respiratory tract. In : *Pediatric Critical Care Medicine. Volume 2 : Respiratory, Cardiovascular and Central Nervous Systems.* Wheeler D, Wong H, Shanley T (Eds). London, Springer, 2014, pp19-39.
- Hall CB, Long CE, Schnabel KC : Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis.* 2001 ; 33 : 792-6.
- Hall WJ, Hall CB, Speers DM : Respiratory syncytial virus infection in adults : clinical, virologic, and serial pulmonary function studies. *Ann Intern Med.* 1978 ; 88 : 203-5.
- Duncan CB, Walsh EE, Peterson DR, et al : Risk factors for respiratory failure associated with respiratory syncytial virus infection in adults. *J Infect Dis.* 2009 ; 200 : 1242-6.
- Kurai D, Saraya T, Ishii H, et al : Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *Front Microbiol.* 2013 ; 4 : 293.
- Wilkinson TM, Donaldson GC, Johnston SL, et al : Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 ; 173 : 871-6.
- Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, et al : Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr.* 2000 ; 137 : 865-70.
- Difranza JR, Masaquel A, Barrett AM, et al : Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children. *BMC Pediatr.* 2012 ; 12 : 81.
- Stagliano DR, Nylund CM, Eide MB, et al : Children with Down syndrome are high-risk for severe respiratory syncytial virus disease. *J Pediatr.* 2015 ; 166 : 703-9.
- Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, et al : Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med.* 1986 ; 315 : 77-81.
- Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR : Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in elderly persons. *J Infect Dis.* 2004 ; 189 : 233-8.
- Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al : Clinical practice guideline : the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014 ; 134 : e1474-502.
- Casiano-Colón AE, Hulbert BB, Mayer TK, et al : Lack of sensitivity of rapid antigen tests for the diagnosis of respiratory syncytial virus infection in adults. *J Clin Virol.* 2003 ; 28 : 169-74.
- Deming DJ, Patel N, McCarthy MP, et al : Potential for palivizumab interference with commercially available antibody-antigen based respiratory syncytial virus diagnostic assays. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 ; 32 : 1144-6.

- 27) Ventre K, Randolph AG : Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 ; CD000181.
- 28) Rezaee F, Linfield DT, Harford TJ, et al : Ongoing developments in RSV prophylaxis : a clinician's analysis. *Curr Opin Virol.* 2017 ; 24 : 70-8.
- 29) DeVincenzo JP, McClure MW, Symons JA, et al : Activity of oral ALS-008176 in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med.* 2015 ; 373 : 2048-58.
- 30) DeVincenzo JP, Whitley RJ, Mackman RL, et al : Oral GS-5806 activity in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med.* 2014 ; 371 : 711-22.
- 31) Pierce HC, Mansbach JM, Fisher ES, et al : Variability of intensive care management for children with bronchiolitis. *Hosp Pediatr.* 2015 ; 5 : 175-84.
- 32) Milési C, Boubal M, Jacquot A, et al : High-flow nasal cannula : recommendations for daily practice in pediatrics. *Ann Intensive Care.* 2014 ; 4 : 29.
- 33) McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, et al : High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr.* 2010 ; 156 : 634-8.
- 34) Milési C, Essouri S, Pouyau R, et al : High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants : a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study). *Intensive Care Med.* 2017 ; 43 : 209-16.
- 35) Hennis MP, van Vught AJ, Brabander M, et al : Mechanical ventilation drives inflammation in severe viral bronchiolitis. *PLoS One.* 2013 ; 8 : e83035.
- 36) Metge P, Grimaldi C, Hassid S, et al : Comparison of a high-flow humidified nasal cannula to nasal continuous positive airway pressure in children with acute bronchiolitis : experience in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr.* 2014 ; 173 : 953-8.
- 37) Ramet J, De Dooy J : Patient-ventilator asynchrony during noninvasive pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist in infants and children. *Pediatr Crit Care Med.* 2013 ; 14 : 728-9.
- 38) Baudin F, Pouyau R, Cour-Andlauer F, et al : Neurally adjusted ventilator assist (NAVA) reduces asynchrony during non-invasive ventilation for severe bronchiolitis. *Pediatric Pulmonol.* 2015 ; 50 : 1320-7.
- 39) Krieger I, Whitten CF : Work of respiration in bronchiolitis. *Am J Dis Child.* 1964 ; 107 : 386-92.
- 40) Smith DW, Rector DM, Derish MT, et al : Pulmonary function testing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatr Infect Dis J.* 1990 ; 9 : S108-11.
- 41) Cruces P, González-Dambrasuskas S, Quilodrán J, et al : Respiratory mechanics in infants with severe bronchiolitis on controlled mechanical ventilation. *BMC Pulm Med.* 2017 ; 17 : 129.
- 42) パリビズマブの使用に関するガイドライン作成検討委員会 : RS ウイルス感染症の予防について (日本におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン). *日本小児科学会雑誌.* 2002 ; 106 : 1288-92.
- 43) 中澤 誠, 佐地 勉, 市田路子ほか : 先天性心疾患児におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン. *日本小児科学会雑誌.* 2004 ; 108 : 1548-51.
- 44) 森 雅亮, 森尾友宏, 伊藤秀一ほか : 免疫不全児およびダウン症候群におけるRS ウイルス感染重症化リスクとその感染予防. *日本小児科学会雑誌.* 2014 ; 118 : 9-16.
- 45) Hall CB : Nosocomial respiratory syncytial virus infections : the "cold war" has not ended. *Clin Infect Dis.* 2000 ; 31 : 590-6.
- 46) Kulkarni H, Smith CM, Lee Ddo H, et al : Evidence of respiratory syncytial virus spread by aerosol time to revisit infection control strategies? *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 ; 194 : 308-16.
- 47) Régnier SA, Huels J : Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae : systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 ; 32 : 820-6.
- 48) Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al : Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med.* 2013 ; 368 : 1791-9.
- 49) Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al : Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999 ; 354 : 541-5.
- 50) Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, et al : Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol.* 2004 ; 38 : 155-60.
- 51) Backman K, Piippo-Savolainen E, Ollikainen H, et al : Adults face increased asthma risk after infant RSV bronchiolitis and reduced respiratory health-related quality of life after RSV pneumonia. *Acta Paediatr.* 2014 ; 103 : 850-5.
- 52) Zomer-Kooijker K, Uiterwaal CS, van der Gugten AC, et al : Decreased lung function precedes severe respiratory syncytial virus infection and post-respiratory syncytial virus wheeze in term infants. *Eur Respir J.* 2014 ; 44 : 666-74.