



2017年2月1日放送

「ウイルス性肺炎の現状と治療戦略」

国立病院機構沖縄病院 統括診療部長
比嘉 太

はじめに

肺炎は実地臨床でよく遭遇するコモンディジーズの一つであると同時に、死亡率も高い重要な疾患です。肺炎の原因となる病原体は数多くあり、極めて多様な病態を呈します。

ウイルス感染症の診断法の進歩に伴い、肺炎におけるウイルスの重要性が注目されてきました。本日のお話では、成人におけるウイルス性肺炎の疫学と診断の現状、ウイルス性肺炎の治療について最近の知見について御紹介してきたいと思います。

肺炎に關与するウイルス

ウイルス性肺炎を病態でみると、気道に親和性を有する呼吸器系ウイルスが上気道に感染し下気道に感染が拡大していく場合と、ウイルス血症を伴う全身性ウイルス感染症の肺病変としてみられる場合に分けることができます。前者には、インフルエンザウイルス、ヒトRSウイルス、ヒトメタニューモウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルス、SARSウイルス、などが挙げられます。後者には、サイトメガロウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス、麻疹ウイルス、などがあります。

肺炎に關与するウイルスの例

- インフルエンザウイルス
- ライノウイルス
- ヒトメタニューモウイルス
- RSウイルス
- パラインフルエンザウイルス
- アデノウイルス
- SARSウイルス
- MERSウイルス
- サイトメガロウイルス
- 水痘-帯状疱疹ウイルス
- 単純ヘルペスウイルス
- 麻疹ウイルス

RNAウイルスである麻疹ウイルスは初感染時に最も激しい症状をもたらしますが、急性期を乗り越えると終生免疫が獲得され、原則として再感染はみられません。一方、DNAウイルスであるサイトメガロウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス

ス、などは初感染後に体内に潜伏感染し、宿主の免疫機能の低下に伴って日和見感染症として再燃および発症することがあります。

ウイルス性肺炎の画像所見

ウイルス性肺炎の症状は原因ウイルスの種類によってことなります。呼吸器系ウイルス感染症では上気道炎症状が先行し、呼吸困難などの肺炎症状が引き続いてみられます。全身性ウイルス感染症では、発熱や発疹などの全身症状が主となり、これに咳や呼吸困難などの症状が伴ってみられます。

ウイルス性肺炎の画像所見は病変の拡がり方を反映します。呼吸器系ウイルスによる肺炎の場合には、病変が経気道的に拡がり、気管支、細気管支、肺泡に病変が認められ、初期には気管支肺炎に類似した所見を呈します。一方、ウイルス血症に伴う肺炎の場合には、すりガラス様陰影、網状影、小粒状陰影、などが肺野全体にびまん性に認められ、間質性肺炎との鑑別を要する所見が認められます。いずれの場合にも、重症化すると急性肺障害および急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の所見を呈します。

ウイルス性肺炎の画像所見

- 経気道感染による肺炎
 - 区域性分布
 - 気管支壁肥厚
 - 小葉中心性陰影
 - すりガラス様陰影
 - consolidation
- ウイルス血症に伴う肺炎
 - び慢性に分布
 - すりガラス様陰影
 - 網状影
 - 小粒状影
 - consolidation

診断

ウイルス感染症の診断は、臨床検体からのウイルスの検出、あるいはウイルスに対する血清抗体価の有意な上昇を確認することによってなされます。ウイルスの検出には、ウイルスの分離培養、あるいはウイルスに特異的な遺伝子の検出、ウイルス特異的抗原の検出、が含まれます。一方、血清抗体価の測定は急性期と回復期の血清を得て、抗体価の有意な上昇を確認する必要があるため、迅速診断には利用できないという欠点がありました。

ウイルスの検出法の中で、ウイルスの分離培養は最も重要な検査ですが、煩雑な手順と日数が必要となります。さらに、ウイルスの種類によって用いられる培養細胞も異なるため、網羅的な検査は困難であり、検出対象ウイルスを限定して詳細に解析する場合に用いられます。

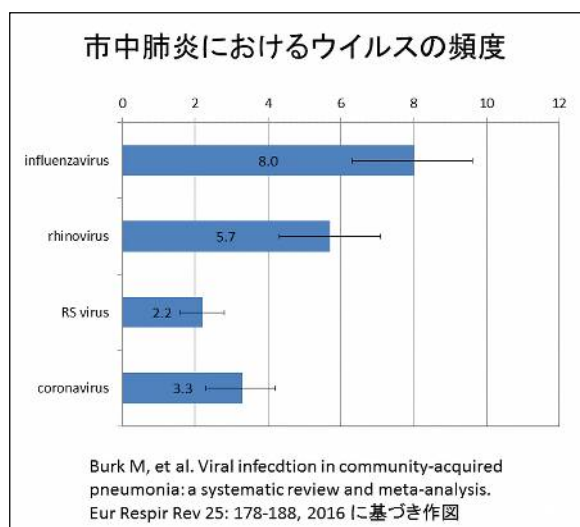
近年の分子生物学的手法の進歩に伴い、統

ウイルス性肺炎の診断

- 臨床検体からのウイルスの検出
 - 分離培養
 - ウイルス遺伝子の検出:リアルタイムPCR法など
 - RNAウイルス ⇒ RT-PCR
 - DNAウイルス ⇒ PCR
 - ウイルス抗原の検出:
 - インフルエンザウイルス:免疫クロマト法
 - アデノウイルス:免疫クロマト法
 - ヒトRSウイルス:免疫クロマト法
 - ヒトメタニューモウイルス:免疫クロマト法
 - サイトメガロウイルス(血中):直接酵素抗体法
- ウイルス血清抗体価の有意な上昇
 - 急性期と回復期のペア血清:EIA, FA, NT, HI, PA, CF

一された手順で高感度に様々なウイルスの遺伝子を検出することが可能となり、ウイルス感染症の網羅的な診断が可能になりました。こうしたウイルス遺伝子の網羅的検査法を用いて、市中肺炎におけるウイルス感染症の関与が明らかにされてきています。

2010年から2012年にかけて米国で実施された成人における市中肺炎の疫学研究では、呼吸器系ウイルスが病原細菌よりも高頻度に検出されています。市中肺炎の27%に呼吸器系ウイルスが検出され、そのうち3%は病原細菌とともに検出、2%は呼吸器系ウイルス同士が重複して検出されています。一方、病原細菌は14%に検出されたに留まっています。ウイルスの中では、ヒトライノウイルスが9%、インフルエンザウイルスが6%に検出され、肺炎球菌の5%よりも多く検出されました。つづいて、ヒトメタニューモウイルス、RSウイルス、パラインフルエンザウイルス、コロナウイルス、アデノウイルス、が主に検出されています。インフルエンザウイルスは冬季に多く検出され、季節性の流行がもっとも明らかに示されましたが、その他のウイルスにも季節性の変動が認められています。また、呼吸器系ウイルスの検出は全ての年齢層で認められています。



近年の研究論文を対象としたシステマティックレビューでは、市中肺炎全体の24.1%に呼吸器系ウイルスが検出され、下気道検体が得られた研究に限定すると、その頻度が44.2%にのぼるとされています。肺病変の形成にどのようにウイルス感染が関与しているのかについては今後の検討課題ではありますが、従来考えていたよりも、市中肺炎におけるウイルス感染の関与は大きいということが示されてきました。また、医療施設や院内における肺炎においても呼吸器系ウイルスの重要性を示唆する報告がなされています。長期療養型施設におけるヒトメタニューモウイルスによる集団感染事例や、血液疾患病棟におけるパラインフルエンザウイルスによる致死性肺炎の発生などが報告されています。インフルエンザウイルス以外の呼吸器系ウイルスも院内・施設内感染対策の対象として重要であることを認識する必要があります。

さて近年、実地臨床におけるウイルス感染症の診断は迅速化され、ウイルス感染による肺炎を臨床的にリアルタイムに捉えることが可能となってきました。多くは免疫クロマト法の原理を用いた抗原検出法が用いられています。臨床上重要な呼吸器系ウイルス感染症の抗原検出キットが臨床応用されています。日本では、インフルエンザウイルス、アデノウイルス、ヒトRSウイルス、ヒトメタニューモウイルスの抗原検出診断キットが市販され、ベッドサイドでのウイルス感染症診断が可能となっています。

インフルエンザウイルス抗原検査が日常診療で不可欠の検査となり、2009 年のパンデミック対策においても、迅速な診断と介入に極めて重要な役割を果たしました。抗原検査結果を集計することにより、地域におけるインフルエンザ流行のサーベイランスにも有用なツールとなっています。

治療戦略

最後に、ウイルス性肺炎の治療戦略について考えてみたいと思います。

肺炎に関与するウイルスで最もよくその病態が理解されているのはインフルエンザウイルスです。インフルエンザに伴う肺炎では、ウイルス感染そのものによる純粋なウイルス性肺炎と、細菌性肺炎を合併したもの、ウイルス感染が軽快した後に細菌感染を合併する場合があります。臨床的にはこれらを区別することは容易ではありません。

インフルエンザによる肺炎の治療にはノイラミニダーゼ阻害作用を有する抗インフルエンザ薬が適応となり、できるだけ早期から抗インフルエンザ薬を投与することが推奨されます。ノイラミニダーゼ阻害薬には吸入薬、経口薬、静注薬と異なる剤形があり、病状に応じて使用することができます。肺炎を合併した重症例では、静注薬であるペラミビルの投与が推奨されます。また、細菌感染の合併を考慮して、市中肺炎に通常用いられる抗菌薬の併用も行われます。新型インフルエンザに備えて、RNA ポリメラーゼ阻害薬のファビピラビルも準備されています。

水痘・帯状疱疹ウイルス感染の臨床診断は特徴的な皮疹を確認することがまず重要となります。サイトメガロウイルス感染は臨床像と血中サイトメガロウイルス抗原検出や血中ウイルス量の定量に基づいて臨床診断を行います。水痘帯状疱疹ウイルスや単純ヘルペスウイルスではアシクロビルの投与、サイトメガロウイルス感染ではガンシクロビルやフォスカルネットの投与が適応となります。

その他の呼吸器系ウイルス感染症に対する抗ウイルス薬による治療はいまだ確立されていませんが、RS ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、パラインフルエンザウイルス等に対しては、リバビリンの有用性が示唆されています。抗ウイルス薬のプレコナリルはライノウイルス、エンテロウイルスに対する有効性が示されていますが、日本ではまだ発売されていない薬剤です。

また、重症肺炎症例に対して、抗ウイルス薬と免疫グロブリン製剤との併用が有用であったとの報告があり、重症例では考慮すべき治療の一つと思われます。

ステロイドの投与は重症肺炎に対して用いられることがありますが、最近の研究のメ

ウイルス性肺炎の治療	
• インフルエンザ	
- ノイラミニダーゼ阻害薬	(オセルタミビル、ザナミビル、ラニミビル、ペラミビル)
- RNA ポリメラーゼ阻害薬	(ファビピラビル)
• 水痘・帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス	
- アシクロビル	
• サイトメガロウイルス	
- ガンシクロビル、フォスカルネット	
• ヒトRSウイルス、ヒトメタニューモウイルス、パラインフルエンザウイルス	
- リバビリン(適応外)	
• ライノウイルス、エンテロウイルス	
- プレコナリル(未承認)	

メタアナリシスによると、ウイルス性肺炎において、ステロイド投与群では死亡率が高い傾向にあると報告されています。メタアナリシスの対象となる論文のほとんどが観察研究であり、重症例にステロイドが使われているなどのバイアスが存在する可能性があります。ステロイド投与の有用性は担保できない結果となっています。

おわりに

さて、ウイルス感染症は予防が最も重要です。毎年の季節性インフルエンザに対するワクチン接種の重要性はいうまでもありません。

RS ウイルスに対する抗体製剤であるパリズマブはハイリスクの小児におけるRS ウイルス感染症の予防に用いられています。

その他の呼吸器系ウイルスに対するワクチンなどの予防法の開発も今後重要なものと思われます。

本日は、ウイルス性肺炎の現状、そして治療法の課題についてお話をしました。インフルエンザの診断と治療の進歩が実地臨床を大きく変貌させました。その他のウイルス感染症についても、今後の臨床に大きなインパクトを与える可能性があります。本日のお話が日々の診療の一助になれば幸いです。