



2019年3月20日放送

## 「成人におけるヒトメタニューモウイルス感染症の実態」

琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科助教 金城 武士

### はじめに

ヒトメタニューモウイルス（以下、hMPV）は2001年、オランダの研究グループによって、RSウイルスと同様の症状を呈する小児の呼吸器感染症患者の鼻咽腔より分離同定されました。これ以降、hMPV感染症の疫学や臨床像が次第に明らかとなっており、本日は、成人領域における知見を中心にお話ししたいと思います。

### hMPVの概要

hMPVが初めて同定されたのは2001年ですが、1958年に採取された72人（8～99才）の保存血清すべてからhMPVに対する抗体が検出されており、少なくとも60年以上前からヒトのあいだで流行していたことがわかっています。hMPVは一本鎖のRNAウイルスで、以前はパラミクソウイルス科ニューモウイルス亜科に分類されておりましたが、2016年のウイルス分類の改定によりニューモウイルス亜科が科に格上げとなり、現在はRSウイルスと共にニューモウイルス科に分類されています。

#### ヒトメタニューモウイルスとその他の呼吸器ウイルスの分類（RNAウイルス）

##### 1本鎖RNA (-)

ニューモウイルス科	メタニューモウイルス属	ヒトメタニューモウイルス
	オルソニューモウイルス属	ヒトRSウイルス
パラミクソウイルス科	ルブラウイルス属	ヒトパラインフルエンザ (2, 4)
	レスピロウイルス属	ヒトパラインフルエンザ (1, 3)
オルソミクソウイルス科	A型インフルエンザウイルス属	A型インフルエンザウイルス
	B型インフルエンザウイルス属	B型インフルエンザウイルス

##### 1本鎖RNA (+)

ピコナウイルス科	エンテロウイルス属	エンテロウイルス
		ライノウイルス (A, B, C)
コロナウイルス科	アルファコロナウイルス属	ヒトコロナウイルス (229E)

感染経路は飛沫感染や手指を介した接触感染で、気道の線毛上皮に感染後4～6日の潜伏期を経て発症し、ウイルス排泄期間は7～14日です。我が国における流行時期は3～6月で、我々がこれまでに経験した沖縄県内の長期療養施設におけるアウトブレイク

もこの時期に発生しています。

## 疫学

小児を対象に hMPV に対する血清抗体価を調査した研究から、本邦では 10 才になるまでにはほとんどの児童が一度は hMPV に感染していると考えられています。他の呼吸器ウイルスと同様、一回の感染では終生免疫が得られないため、年齢を問わず繰り返し感染する可能性があります。

呼吸器感染症において hMPV がどの程度検出されるかは、患者の年齢や発症時期、また呼吸器感染症の種類（上気道炎か肺炎か）などに左

### ヒトメタニューモウイルスに対する血清IgG抗体陽性率

生後6か月未満	60% (6/10人)
6か月～1歳未満	18% (3/17人)
1～2歳未満	33% (6/18人)
2～5歳未満	77% (23/30人)
5～10歳未満	93% (26/28人)
10歳以上	100% (39/39人)

Ebihara T, et al. J Med Virol 2003; 70: 281-3.

右されるわけですが、これまでの国内外からの報告を総括すると、小児では呼吸器感染症患者から hMPV が検出される頻度は 6～13% です。成人における検出頻度ですが、インフルエンザ様症状を呈する成人患者を対象とし、その原因ウイルスを調査した研究では、患者から hMPV が検出される頻度は 2～6% です。肺炎における頻度はどうかと申しますと、

### インフルエンザ様症状を呈する成人患者の原因ウイルス

国 (調査年)	検査した 検体数	ウイルス 陽性件数	陽性数 (検査した検体中の割合)							
			hMPV	Flu	HRV	RSV	Adeno	Corona	PIV	Others
シンガポール (2009-12)	7733	3794	142 (2%)	1369 (18%)	574 (7%)	NT	632 (8%)	358 (5%)	122 (2%)	817 (11%)
オーストラリア (2010-13)	3648	2009	126 (3%)	946 (26%)	671 (18%)	125 (3%)	42 (1%)	NT	99 (3%)	NT
韓国 (2011-12)	1983	1100	61 (3%)	846 (43%)	86 (4%)	30 (2%)	7 (0.4%)	36 (2%)	34 (2%)	NT
複数国 (2008-10)	556	340	32 (6%)	119 (21%)	82 (15%)	41 (7%)	1 (0.2%)	32 (6%)	24 (4%)	NT
アメリカ (2006-9)	508	87	23 (5%)	33 (6%)	NT	31 (6%)	NT	NT	NT	NT
ブラジル (2001-3)	420	274	24 (6%)	89 (21%)	103 (25%)	10 (2%)	17 (4%)	18 (4%)	4 (1%)	9 (2%)
ギリシャ (2005-8)	380	174	23 (6%)	151 (40%)	NT	NT	NT	NT	NT	NT

hMPV: ヒトメタニューモウイルス、Flu: インフルエンザウイルス、HRV: ヒトライノウイルス、RSV: RSウイルス、Adeno: アデノウイルス、Corona: コロナウイルス、PIV: パラインフルエンザウイルス、NT: Not Tested

森本らが本邦の 15 歳以上の市中発症肺炎患者を対象とした研究では、喀痰のウイルス PCR 検査が行われた 1201 人のうち、21 人 (2%) で hMPV が検出されています。入院を要した成人市中肺炎患者 2259 人を対象とした米国の研究では、対象患者の 4% (88 人) から hMPV が検出されています。尚、この研究グループは入院を要した小児の市中肺炎患者を対象とした研究も行っており、hMPV の検出頻度は 13% (284/2222) です。これらの疫学研究を総括しますと、成人の呼吸器感染症における hMPV の検出頻度は 6% 以下で、小児と比較すると少ないようです。

## 臨床像

インフルエンザ様症状を呈する成人患者において呼吸器ウイルス別に臨床症状を比較した研究がいくつかありますが、上気道炎患者においては hMPV だけに特徴的といえる臨床症状はないようです。一方、入院を要した成人患者を対象に、hMPV、RS ウイル

ス、インフルエンザウイルス感染症の臨床症状を比較した研究では、喘鳴が最も多かったのは hMPV で 8 割の患者で認められています。後半でも述べますが、我々が経験した長期療養施設における hMPV アウトブレイクでも肺炎患者の 4 割から喘鳴を聴取しています。

## 診断と治療

近年、呼吸器ウイルスの診断に PCR 法が使用されるようになりましたが本邦では検査できる施設に限られており、実臨床へはまだまだ普及していないのが現状です。免疫クロマト法による hMPV 迅速抗原検出キットは本邦では 2014 年に保険収載されておりますが、「hMPV 感染症が疑われる 6 才未満の患者で、画像診断あるいは聴診所見上、肺炎が強く疑われる場合」にのみ算定できます（保険点数 150 点）。

現在、hMPV に対する特異的な治療はなく、対症療法を行うのが基本となります。重症例に対して抗ウイルス薬であるリバビリン、あるいは免疫グロブリンを投与し有効であったという症例報告がありますが、その有効性を実証する比較対照試験は行われておらず保険診療外の治療となりますので、その使用は慎重に検討する必要があります。

## hMPV 感染症のハイリスク群

hMPV 感染症が重症化しやすい患者背景として、65 才以上の高齢者、免疫抑制状態にある患者、慢性心疾患、慢性肺疾患などが挙げられます。高齢者は hMPV に感染すると喘鳴や呼吸苦を呈することが多く、急性気管支炎や慢性閉塞性肺疾患の増悪、肺炎や心不全で入院となることが多いようです。また、骨髄幹細胞移植後の患者において、hMPV による上気道炎から肺炎に進行するリスク因子として、上気道炎診断前の 1mg/kg 以上のステロイド使用、末梢血リンパ球低値（300/mL 以下）、骨髄幹細胞移植後 30 日以内の hMPV 感染が挙げられています。

### ヒトメタニューモウイルス感染症が重症化しやすい患者背景

- ・ 65才以上の高齢者
- ・ 免疫抑制状態にある者
- ・ 慢性心疾患
- ・ 慢性肺疾患
- ・ 神経筋疾患
- ・ ダウン症候群
- ・ 妊娠37週未満の早産児
- ・ 2才未満の乳幼児

## 長期療養施設におけるアウトブレイク

高齢者や心身障害者の長期療養施設における hMPV 感染症のアウトブレイクが世界各国から報告されています。2006 年にカナダの高齢者長期療養施設において発生したアウトブレイクでは、364 人の入所者のうち約 3 割の 96 人が急性の呼吸器感染症を発症し、最も感染者が多かった病棟における感染率は 72%（43 人中、31 人）で、9 人が死亡しています。

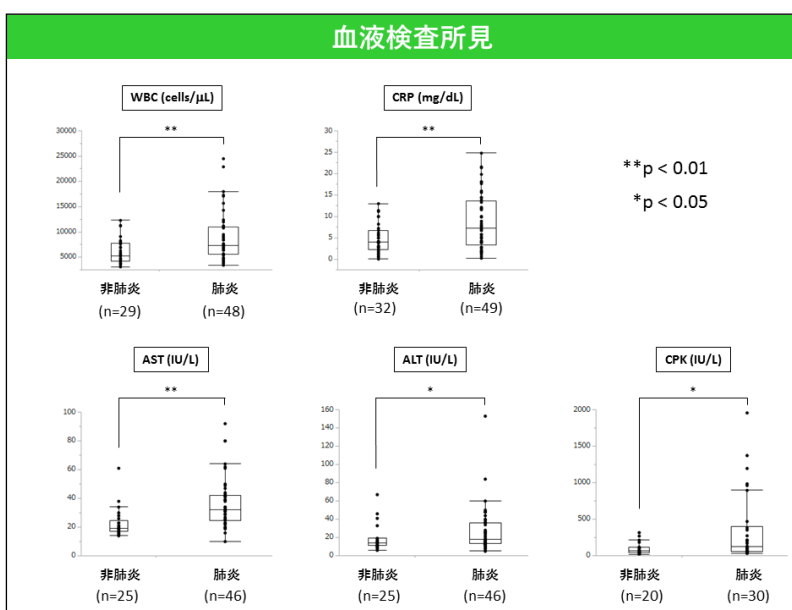
我々は、2012 年から multiplex PCR 法（Seegene 社、韓国）を積極的に臨床応用し、

現状法では病原微生物が特定できない呼吸器感染症を中心に検査を行っています。これまで数々の原因不明アウトブレイクの病原微生物を特定できていますが、hMPV によるアウトブレイクは5つ経験しています。いずれも長期療養施設から検査依頼を受けたものですが、2012年から2013年に発生した3つのアウトブレイクからhMPV肺炎の臨床像に関する新しい知見が得られましたので紹介したいと思います (Karimata, et al. J Infect Dis 2018; 218: 868-75)。

3つのアウトブレイクは沖縄県内の高齢者や心身障害者のための長期療養施設で発生し、期間はすべて3月から6月の間でした。PCR法か迅速抗原検出キットで陽性だった症例を確定例、またアウトブレイク期間内に急性発症の呼吸器症状があり、37.5℃以上の発熱を認め、他疾患が除外できた症例を疑い例としていますが、3つのアウトブレイクをまとめると、確定例が30例、疑い例が75例で計105例がhMPV感染症と診断されました。そのうち、肺炎と診断された症例は51例(49%)でした。肺炎症例と非肺炎症例の患者背景、臨床症状を比較してみると、肺炎患者の年齢は有意に高く、認知症や寝たきりの患者が多いという結果でした。また臨床症状の比較では、肺炎患者の方が有意に最高体温が高く、喘鳴や呼吸不全を合併する頻度が高いことがわかりました。喘鳴の頻度は全体で26%、肺炎患者で43%、非肺炎患者で9%でした。

患者背景と臨床症状				
	全患者 (n=105)	肺炎患者 (n=51)	非肺炎 (n=54)	p value
男性 (%)	45 (42.9%)	17 (33.3%)	28 (51.9%)	0.0553
年齢中央値 (範囲)	48 (16-104)	58 (16-104)	44 (20-100)	<0.001
基礎疾患 (%)				
精神発達遅滞	63 (60.0%)	20 (39.2%)	43 (79.6%)	<0.001
脳性麻痺	27 (25.7%)	9 (17.6%)	18 (33.3%)	0.066
統合失調症	12 (11.4%)	8 (15.7%)	4 (7.4%)	0.1826
認知症	10 (9.5%)	8 (15.7%)	2 (3.7%)	0.048
てんかん	8 (7.6%)	3 (5.9%)	5 (9.3%)	0.7166
脳血管障害	7 (6.7%)	6 (11.8%)	1 (1.9%)	0.0556
他の神経疾患	6 (5.7%)	4 (7.8%)	2 (3.7%)	0.4285
寝たきり状態	6 (5.7%)	6 (11.8%)	0 (0%)	0.0112
気管切開	4 (3.8%)	4 (7.8%)	0 (0%)	0.0523
慢性心不全	4 (3.8%)	3 (5.9%)	1 (1.9%)	0.3537
糖尿病	3 (2.9%)	3 (5.9%)	0 (0%)	0.1111
気管支喘息	3 (2.9%)	1 (2.0%)	2 (3.7%)	1
悪性腫瘍	2 (1.9%)	2 (3.9%)	0 (0%)	0.2335
慢性肝疾患	1 (1.0%)	1 (2.0%)	0 (0%)	0.4857
臨床症状				
最高体温 (°C)	38.8 (37.5-40.4)	39 (37.9-40.4)	38.6 (37.5-40)	0.0001
喘鳴	27 (25.7%)	22 (43.1%)	5 (9.3%)	<0.0001
呼吸不全	18 (17.1%)	16 (31.4%)	2 (3.7%)	0.0002

成人におけるhMPV肺炎の血液検査や画像所見に関する報告は非常に限られています。我々の検討では肺炎患者は非肺炎患者と比べ、有意に末梢血の白血球数、CRP、AST、ALT、CPKが高値でした。CPKが上昇する肺炎として、レジオネラ肺炎、マイコプラズマ肺炎、オウム病、イン



フルエンザ肺炎などが知られていますが、hMPV 肺炎も CPK が上昇する肺炎の一つであることがわかりました。次に画像所見ですが、胸部レントゲンでは肺門部から放射状に広がる気管支壁の肥厚が特徴的でした。最近、韓国の研究グループから報告された、hMPV 肺炎患者 251 人の CT 所見の検討でも、気管支壁の肥厚が約 9 割で認められ最も頻度の高い所見でした。hMPV は気道の線

毛上皮に感染するため、気管支壁の肥厚は病態的にも合致する画像所見ですが、陰影の特徴は宿主の免疫状態によっても異なる可能性があります。

先ほども申し上げた通り、我々は 2012 年以降、長期療養施設における hMPV アウトブレイクを 5 つ経験していますが、これは氷山の一角であり、hMPV によるアウトブレイクは多くの長期療養施設で起こっているものと推察されます。hMPV に対する抗ウイルス薬はないのが現状ですが、診断が確定することで適切な感染対策を講じることができ、また不要な抗菌薬使用を減らせる可能性があります。現在、hMPV の迅速抗原検出キットは肺炎が疑われる 6 歳未満の小児しか保険適応がありませんが、今後は、高齢者や免疫抑制状態にある患者など、乳幼児以外のハイリスク患者への適応拡大が望まれます。

