

ラジオNIKKEI ■ 放送 毎週水曜日 21:00~21:15

小児科診療 UP-to-DATE

2016年7月13日放送

EV-D68 何？

東京都立小児総合医療センター 感染症科
医長 堀越 裕歩

エンテロウイルス D68 は、1962年に米国のカリフォルニア州で4例の呼吸器感染症の小児から報告されたのが初めてになります。その後、散発的に報告されていましたが、2014年に米国とカナダで大流行があり、小児で重症の呼吸器感染を引き起こすことで注目を浴びました。また、呼吸器感染の後にポリオウイルスのような麻痺症状が相次ぎ、エンテロウイルス D68 の関与が疑われています。日本でも 2015 年の秋に大流行がみられ、近年エンテロウイルスの中でも最も注目を浴びているウイルスの一つです。

歴史的には、1962年に米国で報告されてから、1970年から2005年の35年間で、米国ではわずか26症例だけが報告されていました。また世界的な報告をみても、1970年から2013年の43年間で、699例だけが報告されています。日本でも2005年からのサーベイランスでは、通常年間数例の検出だけでしたが、2010年に129例、2013年に122例が検出され、2010年と2013年に日本でも小流行があったと考えられています。

EVD68がなぜ注目されているのか？

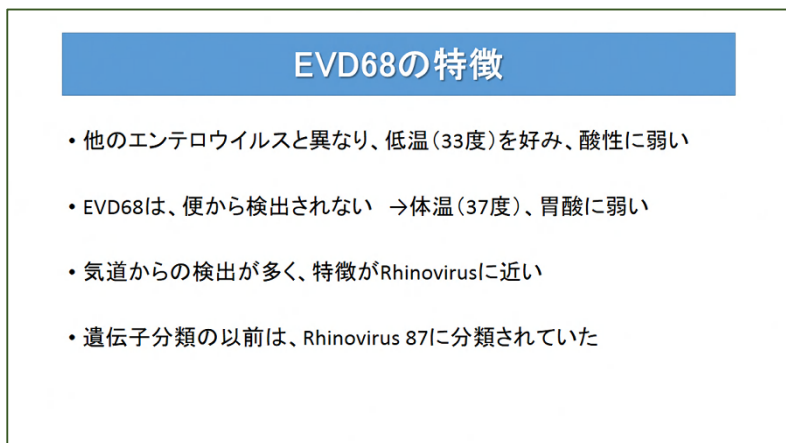
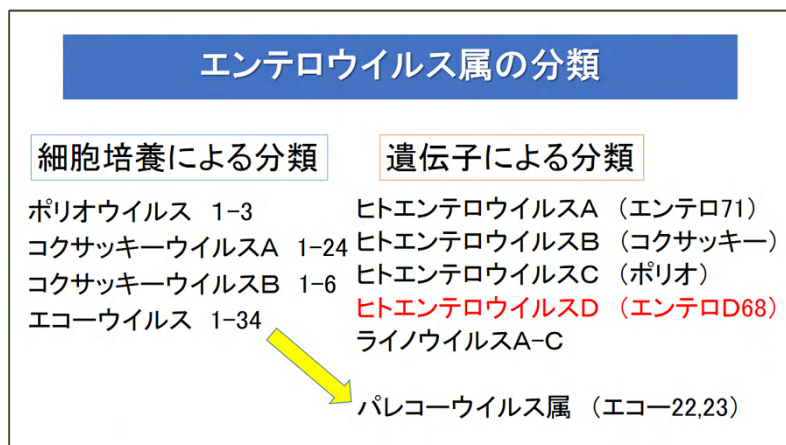
- 1962年にカリフォルニアで小児の気道検体で分離
- 2005年まで散発的な発生のみ
- 2010年、2013年に日本でも流行
- 2013年 広島でEVD68罹患後の弛緩性麻痺の5才児
- 2014年にアメリカ、カナダで急性呼吸不全、弛緩性麻痺
- その後、欧州、タイ、中国、オセアニア、アフリカでも報告
- 2015年9月 日本で喘鳴の小児患者の増加→EVD68の大流行が原因

国際的に注目されたのは、2014年の北米の大流行からですが、この時、多くの小児で重症呼吸器障害が報告されました。2014年の北米の検査診断例では、1699例で14例の死亡が報告されています。しかし、病院を受診しない軽症例などを含むと、数百万人が感染したと考えられています。さらに感染後に麻痺の報告が相次ぎ、米国では2014年の9月から12月のわずか3ヶ月間で107例麻痺症例が報告されました。近い種類のポリオウイルスで弛緩性麻痺をきたすこと、非ポリオウイルスでもエンテロウイルスA71でも麻痺をきたすことから、エンテロウイルスD68による麻痺の関連が疑われています。

日本では2015年の9月に東京で呼吸器感染の4症例が報告され、同時期に全国から喘鳴を伴う下気道感染、麻痺の症例が報告されました。諸外国ではポリオウイルスワクチンの効果をみるために、急性弛緩性麻痺がサーベイランス対象になっていますが、日本ではこの急性弛緩性麻痺はサーベイランス疾患になっていないため、厚生労働省は昨年8月から12月まで実態調査の積極的疫学調査を行いました。この結果はまだ出ておらず、結果が待たれるところです。

次に、エンテロウイルスD68のウイルス学的な特徴ですが、このウイルスはピコルナウイルス科の一本鎖のRNAウイルスで、非常に小さなウイルスです。エンテロウイルス属の下にはポリオウイルス、ライノウイルスなども分類され、元々はライノウイルス87と分類されていたが、遺伝子解析などによりエンテロウイルスD68に再分類されました。そのため、ウイルスの特徴がライノウイルスに近く、酸に弱く低温で分離されやすく、その他のエンテロウイルスは酸に安定で体温37度で分離されるため胃を通過して温度の高い消化管でも安定で便から検出されやすいですが、エンテロウイルスD68は酸と体温程度の温度に弱く便から検出されにくいという特徴があります。

ウイルス構造としては、エンベロープを持たないウイルスで、アルコールによる不活化が



おきるエンベロープがないため、比較的アルコールに対して耐性を持ち手指衛生剤などのアルコール消毒に対して比較的不活化がおきにくいという特徴があります。またウイルスの外核の遺伝子によってクレイドA・B・Cの3つの型に分類され、麻痺を呈した症例はクレイドBの検出が多かったとされています。

感染のメカニズムですが、飛

沫感染などで気道に入ると、エンテロウイルス D68 は気道細胞に付着し結合後、ウイルスの外核が不安定となり脱核が生じます。その後、感染細胞内に RNA が侵入し、細胞内でタンパク合成が行われウイルスが増殖し、やがて感染細胞が融解してウイルスが周囲に撒き散らされ広がっていくのが感染経路と考えられています。

気道分泌物の PCR ではウイルスの核酸が検出されやすいですが、血液・髄液・便からの検出はまれであることから、呼吸器に局所的な感染が多いと考えられています。呼吸器感染後に麻痺などの神経症状をきたすことが報告されていますが、ウイルスによる直接浸潤、免疫応答などによる二次性の障害が考えられています。直接浸潤の場合には気道感染からウイルス血症がおきて神経系に直接播種する経路が考えられています。血液・髄液からのエンテロウイルス D68 が検出された報告例はまれで、ほとんど検出されないとされています。

これは新生児のエンテロウイルス感染や夏季に流行するエンテロウイルス性の髄膜炎では容易に血液や髄液から検出されるのに対して対照的です。また、血液や髄液から検出されにくいことは、何らかの免疫学的な機序により神経の障害が考えられますが、これは直接浸潤が原因と考えられたポリオウイルスでも同様に髄液などから検出されにくいいため、一概に直接浸潤性を否定することにはなりません。また麻痺の治療で、ステロイドや免疫抑制剤、免疫グロブリンなどが試みられていますが、ほとんど効果がなく、少なくともステロイドや免疫グロブリンが有効な免疫応答による病態は支持しません。この様に、神経学的な麻痺がなぜおこるのかというのは、今のところまだはっきりとは分かっていません。

ピコルナウイルス科

Picornaviridae Pico 小さい RNA ウイルス
20-30nm エンベロープを持たない

エンテロウイルス属 (エンテロウイルス、ポリオウイルス)
パレコーウイルス属 (パレコーウイルス)
ヘパトウイルス属 (A型肝炎ウイルス)
コブウイルス属 (アイチウイルス)

感染経路

- 便から検出されないため、気道分泌物からの接触または飛沫感染
- 肺より低温の上気道への親和性が高い
- 上皮細胞に感染したのち周囲に拡大するがウイルス血症は稀
- 神経症状は、運動神経による弛緩性麻痺が多いが関連は結論がでない

次にエンテロウイルス D68 の呼吸器感染の特徴ですが、米国の 2014 年の流行時の報告では、年齢で最も多かったのは 5～11 歳が 40%を占め、1～4 歳が 34%と、ほとんどが学童及び幼児の年齢の感染症が多かったことが報告されています。これは呼吸器ウイルス感染で重症化することが多い乳児の割合が比較的少ないのが RS ウイルスなどとは異なる特徴となります。病院を受診しないくらいの軽症の上気道炎の児が一番多いと考えられますが、入院を要した児を診ると呼吸苦、咳嗽、喘鳴などの症状が多く、発熱がみられたのは半数

EVD68がなぜ注目されているのか？

- 1962年にカリフォルニアで小児の気道検体で分離
- 2005年まで散発的な発生のみ
- 2010年、2013年に日本でも流行
- 2013年 広島でEVD68罹患後の弛緩性麻痺の5才児
- 2014年にアメリカ、カナダで急性呼吸不全、弛緩性麻痺
- その後、欧州、タイ、中国、オセアニア、アフリカでも報告
- 2015年9月 日本で喘鳴の小児患者の増加→EVD68の大流行が原因

程度でした。これは、インフルエンザウイルスなどは発熱することが多いのと異なる、このウイルスの特徴の一つでもあります。喘鳴などの閉塞性呼吸障害をきたした背景には、約半数で気管支喘息や喘鳴の既往があったことが考えられますが、そのような喘鳴の既往がない児でも初回の喘鳴を比較的学童期など年長児に対しておこしたのもこのウイルスの特徴となります。

神経学的症状の特徴ですが、呼吸器感染をきたした後、約 1 週間程度で麻痺の症状が発症することが多いとされています。神経学的な症状では髄膜刺激症状、四肢の麻痺、球麻痺、脳神経麻痺などがみられています。髄液検査では、8 割程度で髄液細胞数の上昇がみられ、髄液タンパクの上昇も 7 割程度でみられています。髄液糖は正常なことから、髄液検査のパターンとしては、ウイルス性髄膜炎をとる傾向にあります。また麻痺は四肢麻痺やどちらかというところと近位筋に多く 6 割程度で、非対称性で上肢にも下肢にもおきます。麻痺の程度も全く動かなくなるものから、わずかに筋力の低下と幅があります。その他の麻痺の症状としては、発声障害や構音障害、嚥下障害、外転神経麻痺による複視や、顔面麻痺による顔面下垂などが挙げられます。MRI などによる画像の特徴としては、脊髄中心の灰白質、脊髄の前根や脳幹部に異常信号がみられ、運動神経障害による弛緩性麻痺、球麻痺、脳神経麻痺に合致する所見です。また神経伝導速度では運動神経で異常がみられることが多いです。

麻痺に対する治療ですが、ステロイドパルス療法、大量γグロブリン療法、血漿交換、研究中の抗ウイルス薬など投与され、治療を試みられていますが、どれも短期的な予後は不良で麻痺の改善はみられていません。

現在研究中の抗ウイルス薬ですが、ライノウイルスなどの風邪症候群や新生児のエンテロウイルスに対して抗ウイルス薬のプレコナリルが研究されています。in vitro のデータでは、エンテロ

ウイルス D68 に対する抗ウイルス作用を発揮しています。これはウイルスが細胞に付着する部位に薬剤が競合することで、ウイルスの細胞への付着及びウイルスの脱核による細胞感染を防ぐことで作用します。また、ポリオウイルスに対して開発研究中のポカバビルも同様の機序で米国で 2 例の麻痺症例に対して投与されましたが明らかな効果はありませんでした。現在のところ麻痺に対して効果的な治療はないのが現状です。エンテロウイルスはなかなか診断が難しい疾患ですが、重症例や弛緩性麻痺の症例を診た際には、行政など保健所に相談して確定診断をすることが望まれます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>