

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告（5単位）

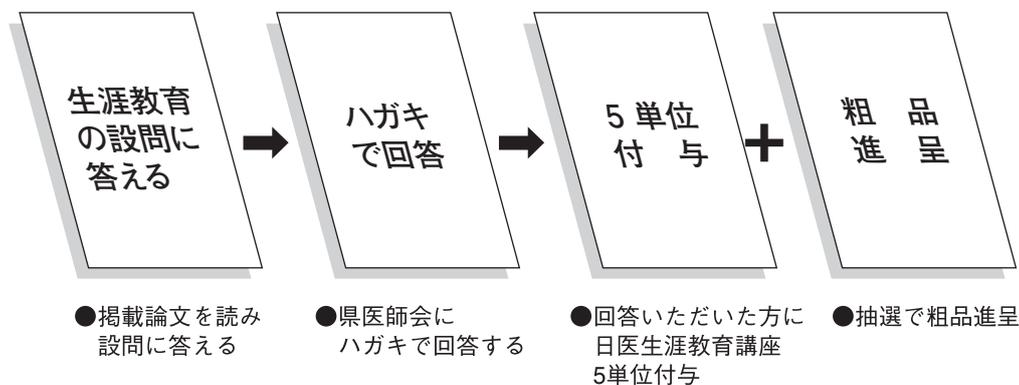
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

沖縄県医師会では、自己学習の重要性に鑑み、本誌を活用することにより、当制度のさらなる充実を図り、生涯教育制度への参加機会の拡大と申告率の向上を目的に、新たな試みとして、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文の末尾の設問に対しハガキで回答（ハガキは本巻末にとじてあります）された方には日医生涯教育講座5単位を付与することに致しております。

つきましては、会員の先生方より一層のご理解をいただき、是非ハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多い会員、正解率が高い会員につきましては、粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、抽選とさせていただきますので予めご了承ください。

広報委員会



RSウイルス感染症を巡る最近の話題

沖縄県病院事業局 病院企画監 安慶田 英樹

【要約】

RSウイルス感染症に関する教科書は、従来、次のように記載されていた。

『RSウイルスは気道感染症の病原ウイルスである。温帯地域では冬に流行する。ウイルスに感染し、幼若乳幼児は細気管支炎・肺炎など下気道炎を生ずる。一生を通じて再感染を繰り返すが、再感染の度に症状は軽症化する。臨床現場では臨床診断に頼らざるを得ない。ワクチンは未開発であり、治療は対症療法を行う。』

一方、医学医療の進歩により次のような加筆が必要になっている。

『沖縄県では3月と7～8月にピークがみられ、本土と流行期が異なっている。高齢者のCOPDの急性増悪、肺炎、心不全の増悪の原因となり、高齢者の死因として注目されている。RSウイルス迅速診断キットが開発され、臨床現場での診断が容易になった。ヒト化抗RSウイルスモノクローナル抗体が開発され、早産児・先天性心臓病児などを対象に流行期の予防投与が行われ、入院率の低下などの効果が認められた。』

ここでは、RSウイルス感染症を巡る最近の話題を紹介したい。

1 病原体

Respiratory Syncytial Virus (以下RSVと略す)は、急性呼吸器感染症を引き起こし、培養細胞に特徴的な合胞体 (syncytium) を作ることから命名された。RNAウイルスでありパラミクソウイルス科に属している。そのなかでニューモウイルス亜科に分類され、さらにニューモウイルス属に分類されている。ウイルス表面のエンベロープにはG蛋白とF蛋白の主要な抗原が発現しており、生体は二つの抗原に対し中和抗体を産生する。RSVはG蛋白の抗原性の違いからAとBのサブグループに分けられ、さらに各グループ内に複数の遺伝子亜型が認められている。AとBおよび複数の遺伝子亜型が毎年、同時に流行すること、また、異なるサブグループ・亜型に対し抗体が中和能を示さないことが報告されている。この遺伝子亜型

(変異)の臨床的および疫学的な意義はまだ結論が得られていない。

パラミクソウイルス科には小児のcommon diseaseの病因である麻疹、ムンプスのウイルスなどが分類されている。ニューモウイルス亜科のもう一方の属にメタニューモウイルス属があり、2001年発見されたヒト・メタニューモウイルスが分類されている。このウイルスはRSVに分類上近いだけでなく、臨床像も類似している。ヒト・メタニューモウイルスは現在、研究室レベルでしか検査を行えないが、今後、臨床の場でRSVとの鑑別が必要になると考えられる。

2 疫学

温帯地域では毎年の冬に流行し、感染力が強く、乳幼児は出生後、最初の冬に約半数の乳児



が感染し、2回目の冬までにほぼ100%が感染を受けると報告されている。

全国規模で行われた我が国の疫学調査の最近の報告を紹介する¹⁾。

北海道から九州まで全国8地域の20医療施設で2002年9月から2年間、入院・外来を問わずRSV感染症が疑われた3歳未満児を対象に調査が行われた。診断はRSV迅速診断キットを用いて行われた。

その結果、RSVの流行は全国で地域間の差が少なく、2年とも9月に流行の兆しが見られ、10月にほとんどの地域で流行が始まり、ピークは12月か1月にあり3月から4月まで継続したと報告している。流行時期はどの地域においても平均気温が低下する時期に重なっていた。湿度の影響は認められなかった。

一方、熱帯や亜熱帯では気温の下がる雨期に流行が見られ、赤道周辺では季節性がなく一年中発生すると報告されている。

2002年4月から2004年9月までの3歳未満の入院患者を対象とした沖縄県からの報告では、3月と7～8月に流行のピークが認められた²⁾。日本本土と流行時期が異なり、むしろ台湾の流行との類似性が指摘された。沖縄県のRSVの流行パターンが以前からの傾向なのか、最近始まったものか興味深いのが、過去の調査データが無く不明である。今後、流行の推移に注目する必要がある。

関連する話題としてインフルエンザの夏期の流行に関して言及したい。インフルエンザ迅速診断キットが2001年秋から普及した後、沖縄県における夏期のA型インフルエンザ流行が2005年以降3年続けて報告され、注目されている。著者らは県衛生環境研究所との共同研究で、92年12月から97年3月まで年間を通してインフルエンザを含めた「かぜ症候群」の原因ウイルスの疫学調査を行った³⁾。その調査期間中、B型の散発的な発生が年によってみられたが、A型、B型ともインフルエンザの夏期の流行を認めなかった。著者らは沖縄県におけるインフルエンザの夏期流行は、2005年以降出現

した事象であると推定している。地球温暖化の影響という仮説があるが、原因は不明である。RSVの夏季の流行との関連も興味深い。

RSVの罹患年齢は、免疫がない乳児で一回の流行で約半数が罹患し、2歳までにほぼ全員が罹患するとされる。初感染時には下気道炎を呈する頻度が高い。一方、経胎盤性の移行抗体は一定程度の防御効果があり、生後4～6週までの重症感染は少ない。再感染は一生を通じて認められ、小児期には一回の流行あたり10～20%に再感染が見られる。再感染を反復するに従い、症状は軽症化する。成人の再感染率は小児より少ない。

性比では男児が1.5倍高い。保育園など集団生活をおくる乳幼児は、初感染の時期が早く、再感染の頻度も高い。通常、家庭にウイルスを持ち込むindex caseは、再感染によりRSVの上気道炎を発症した年長の兄弟である。

潜伏期間は4～6日。ウイルス排出期間は通常3～8日であるが、乳児や免疫抑制患者では3～4週の長期に及ぶ。

ヒトが唯一の感染源である。感染経路と対策は後述する。

3 発症機序

細気管支炎の病態について記述する。RSV感染により上気道炎を生じた後、1～3日で下気道に炎症が進展する。感染した気道上皮細胞は傷害を受け、同時に種々のケモカインを活性化し、様々な炎症細胞が集簇する。炎症細胞はケミカルメディエーターを産生・放出して細胞傷害を引き起こす。その結果、上皮細胞の壊死・脱落、粘液の分泌亢進と気道粘膜の炎症性浮腫を生じ、元来細い乳幼児の気管支～細気管支は容易に狭窄・閉塞を来し、さらに末梢肺組織の過膨張と虚脱を生ずる。

一方、炎症性サイトカインの動態の研究から、RSV下気道炎の病初期における主要な病態はtoll like receptorを介した自然感染免疫であり、自然免疫応答は炎症を惹起するものの、最終的には下気道炎からの回復や軽症化に



関係すると考えられている。また、細胞障害性T細胞が感染細胞を攻撃し、抗体は中和作用を示し、獲得免疫も回復と再感染防止に機能していることが示されている。

4 臨床像

臨床像を表1に示した。初感染の乳幼児は細気管支炎やウイルス性肺炎などの下気道炎を呈する。再感染を反復するに従い、病像は軽症化する。クループや気管支炎も見られる。上気道炎は年長児や成人に見られる。

細気管支炎の症状・経過は次の通りである。初感染の乳児の30～40%が下気道炎を呈し、基礎疾患のない乳児の場合は1～3%が入院に至る。咳、鼻汁などの上気道症状が2～3日続いた後、炎症が下気道、特に細気管支まで波及すると咳が増強し、多呼吸(60回/分以上)、呼気性喘鳴、陥没呼吸などの努力性呼吸を呈する。重症例ではチアノーゼを認める。通常、2～7日間、38～40℃の発熱が続く。聴診上、笛声音(wheeze)、水泡音、呼気延長を認め、胸部X線写真では、air trappingによる肺過膨張と無気肺による小斑状影、肺門から広がる線状・網状の間質影の増強を認める。

細気管支炎は、対症療法により1～2週で軽快する。一方、細気管支炎で入院した乳児の5～10%は人工換気療法が必要になる。

ウイルス性肺炎は、肺胞を含めより広範囲に炎症が波及している状態であるが、細気管支炎と病態・症状が重なっており、鑑別は困難である。

表1 RSウイルス感染症の臨床病型

上気道炎	鼻汁、咳嗽、咽頭発赤 発熱または無熱
気管・気管支炎	喘鳴、クループ様の咳嗽
細気管支炎	喘鳴、陥没呼吸、呼気の延長 胸部X線写真での過膨張
肺炎	ラ音、多呼吸、 胸部X線写真での浸潤影

RSV感染症の高リスク群として、早産児、慢性肺疾患児、血行動態に異常のある先天性心疾患児、重症複合型免疫不全症などの免疫不全症、臓器移植患者などが指摘されている。新生児の肺胞数は成人の10%以下であり予備能が少なく、早産児では肺の未熟性に加え、移行抗体の欠如など免疫能の未熟性も危険因子になる。先天性心臓病では心機能の低下に加え、肺高血圧、肺うっ血、低酸素血症が存在し、RSV感染が重症化する。

2ヶ月未満の乳児は時に無呼吸を生ずる。生後6週未満や早産児にリスクが高い。咳、鼻汁、発熱など上気道症状を認め、酸素飽和度の低下や周期性呼吸を示し、経過中に無呼吸を呈する。上気道症状を認めないこともあり、乳幼児突然死症候群との鑑別が必要なケースもある。2～3日以内に細気管支炎、肺炎に進展するケースもある。治療には、人工換気療法が必要である。無呼吸の病態生理は充分には解明されていない。一方、回復後に反復することはない。

中耳炎の合併も見られる。培養やPCR(Polymerase Chain Reaction)を用いた検査によると、RSV単独による中耳炎と肺炎球菌など細菌との混合感染によるものが報告されている。

国内疫学調査の中での臨床像に関する部分を紹介する¹⁾。RSV感染が疑われた3歳未満児での調査であり、診断名とRSV陽性率の関係を見ると、細気管支炎と診断されたケースでのRSV陽性率は67.9%と高く、肺炎で33.1%、気管支炎で32.8%、上気道炎で8.3%であった。一方、RSV陽性であった3歳未満児の診断名は、気管支炎38%、細気管支炎25.7%、肺炎18.2%、その他16.1%、上気道炎2%と報告され、3歳未満のRSV感染では下気道炎が多いことが示された。

最近、RSV感染が乳幼児に限らず、高齢者の慢性閉塞性肺疾患(COPD)の急性増悪、喘息や慢性心不全の増悪に関与していることが報告され、注目されている。Falseyらは入所施設の高齢者の5～10%が1年間にRSVに罹患



し、うち10～20%が肺炎を合併、2～5%が死亡し、全米の65歳以上では毎年RSV感染により約1万人（インフルエンザAの場合、同じ世代で年間3万7千人前後死亡）が死亡していると報告している⁴⁾。

5 診断

診断は症状、患者年齢、疫学情報、身体所見、画像所見、検査結果などを基に総合的に判断する。

ウイルス学的診断は従来、ウイルス分離と血清学的診断で行われて来た。一般的にウイルス分離は臨床現場で簡便には行えない検査である。とりわけ、RSVは凍結融解で死滅しやすい不安定なウイルスであり、検体採取後速やかに処理する必要がある、検査が行いにくい。血清学的診断は補体結合反応、酵素抗体法、中和法により行われるが、RSVの場合、臨床上の価値は高くない。ペア血清が必要なこと、乳幼児で抗体の上昇が見られないケースがあること、年長児・成人の再感染において有意な抗体上昇を得られない場合があることがその理由である。

RSVのウイルス学的診断には上記のような制約があったが、近年、酵素抗体法や免疫クロマト法によるRSV抗原検出キットが発売され、迅速診断が可能になった。標的抗原はエンベロープのF蛋白である。RSVは不顕性感染と潜伏感染がないと見なされており、急性気道感染症の患者からウイルス抗原が検出された場合、RSV感染と診断可能である。検体には鼻咽頭分泌物を用いる。

現在、RSV迅速診断キットは、数社の製品がある。イムノクロマト法を利用しており、反応時間は約15分である。保険適応は従来、3歳未満の入院患者であったが、その他の年齢層にもハイリスク群の患者がいることより、適応の拡大が望まれる。

初期の製品はウイルス分離を基準としていたが、最近PCRを基準として迅速診断キットの感度・特異度を算出している。メーカーによ

る相違、鼻腔吸引液・鼻腔ぬぐい液など検体により相違があるが、感度・特異度は75～95%の範囲にある。また、リアルタイムPCR法による定量的な検討では、ウイルス量が少ない病初期は偽陰性を示すことが認められており、注意が必要である。使用に当たり、迅速診断キットの特徴を理解しておく必要がある。

6 治療

治療は対症的に行う。低酸素症に対しては加湿酸素を用い、適応があれば人工換気療法を行う。また、脱水症を呈するため、輸液が必要になる。

アルブテロール吸入により症状の改善が認められた場合は、反復して吸入を行う。アルブテロールが無効な場合は、エピネフリン吸入を行い、効果があれば反復する。ステロイドは効果が認められていない。RSV感染が喘息発作の誘因となっている場合は、喘息の治療目的でステロイドを用いることに支障はない。アミノフィリンは効果がなく副作用のリスクもあるため、使用しない。

抗菌薬は、中耳炎など細菌感染を二次的に合併した場合に使用する。

後述するパリビスマブは、治療上の効果を示す明白な証拠はないため、治療には用いない。

7 予後

RSV下気道炎で入院した乳児の死亡率は、2%とされている。死亡例はほとんどが未熟児、先天性心疾患、慢性肺疾患、神経筋疾患、先天性免疫不全症の患児などのハイリスク群の患者である。年齢にかかわらず、重症な免疫抑制状態にある患者がRSV肺炎に罹患した場合の死亡率は、50%と極めて高い。

乳児期に典型的なRSV細気管支炎を発症した患児の3分の1から2分の1は、その後、反復性喘鳴が認められる。Reactive Airway Disease (RAD) と呼ばれている。RSV下気道炎がアトピー型喘息を発症させるかについては疑問があり、本来有しているアトピー体質を



RSV感染が顕在化させたという考え方が優勢であるが、RADの病態は明確ではない。一方、パリビズマブを投与した早産児を2年間追跡投与した結果、投与群では繰り返す喘鳴（1日以上持続する喘鳴が1年間で3エピソード以上）が対照群に比し半減し（13%対26%）、パリビズマブによるRADの防止効果が報告されている。

8 予防

【院内感染予防策】 感染経路は接触感染と飛沫感染であり、侵入門戸は鼻と眼である。RSVは環境表面で数時間、ヒトの手で30分以上、感染性を保持する。医療従事者の手指や、汚染された機器などを介した接触感染が院内感染の主要な感染経路であり、適切な感染防止対策の実施が肝要である。標準予防策に加え、接触感染および飛沫感染予防策を実施する。ガウン、マスクを着用し、衛生学的手洗いをを行う。場合により、グローブや速乾性手指消毒液を用いる。患者は個室に収容するか、同室に集めコホート看護を行う。

【受動免疫】 パリビズマブ（商品名シナジス）は遺伝子組み換え技術を利用し米国で開発された抗RSVヒト化モノクローナル抗体である。RSVのエンベロープのF蛋白に特異的に結合し、サブグループにかかわらず感染性を中和し、宿主細胞への接着・侵入を阻止する。98年の報告では、未熟児や慢性肺疾患を有するハイリスク児に、パリビズマブをRSV流行期に予防的に月1回計5回投与した結果、入院率が10.6%

から4.8%へと55%減少した等の効果が認められた⁵⁾。我が国では2002年秋から使用され、海外の報告と一致した結果が得られている。パリビズマブの適応を簡略化して表2に示す^{6) 7)}。予防投与であり、流行初期から流行期を通して月一回筋注で投与する。疫学の項で述べたが、本土では冬の流行期の投与で対応可能であるが、沖縄では流行時期が異なっており流行に合わせた県独自の対応が必要になっている。

【ワクチン】 ワクチンは実用化されていない。1960年代、米国でホルマリン不活化ワクチンが使用された。抗体は誘導されたが、接種後の自然感染で接種者の方が非接種者よりも疾患の増悪が観察されたため、中止された。原因は十分に解明されなかった。現在、弱毒生ワクチンの経鼻接種や、妊娠後期の妊婦へのFG蛋白合成ワクチン接種などの臨床試験が米国で行われている。パリビズマブは高価であり、ワクチンに比し費用対効果は良くない。安全で効果的なワクチンの開発が期待される。

参考文献

- 1) 青木知信、他：本邦におけるRSウイルス感染症の疫学。日本小児科学会誌112：1068-1075、2008
- 2) 佐々木尚美、他：沖縄におけるRSウイルスの流行状況と臨床像。日本小児科学会誌110：668-673、2006
- 3) 大野惇、安慶田英樹、古波倉正照 他：沖縄県における過去5年間のインフルエンザウイルスの分離状況。沖縄県衛生環境研究所報31：57-68 1997
- 4) Falsey AR, et al：Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly and High-Risk Adults. New Engl J Med 352：1749-1759 2005
- 5) The Impact-RSV Study Group：Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. Pediatr 102 531-536 1998
- 6) 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。日本小児科学会誌106：1288-1292、2002
- 7) 中澤誠、他：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。日本小児循環器学会雑誌21：60-62、2005

表2 パリビズマブの適応基準

下記の新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症予防 RSVウイルス流行開始時において ・在胎28週以下の早産で、12ヶ月齢以下の乳児 ・在胎29～32週の早産で、6ヶ月齢以下の乳児 ・在胎33～35週の早産で、呼吸器疾患などリスクファクターを有する6ヶ月齢以下の乳児 ・過去6ヶ月以内に慢性肺疾患(CLD)の治療を受けた24ヶ月齢以下の乳児および幼児、CLDで酸素吸入中の2～4歳幼児 ・24ヶ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の乳児および幼児
--



著者紹介



沖縄県病院事業局
病院企画監
安慶田 英樹

生年月日：
1951年8月30日
出身地：
沖縄県 那覇市
出身大学：
九州大学
1976年卒

略歴

1976年 九州大学医学部卒
1976年 九州大学医学部附属病院
1986年 福岡市立こども病院・感染症センター
1992年 沖縄県立那覇病院
2006年 沖縄県立南部医療センター・
こども医療センター
2007年 沖縄県病院事業局
現在に至る

専攻・診療領域

小児科 小児感染症、小児総合診療

その他

読書、Walking、Swimming

QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方に、日医生涯教育講座5単位を付与いたします。

問題：RSウイルス感染症に関する記載の中で正しいものを選択してください。

- 1 RSウイルスは気道感染症を惹起し、主な感染経路は飛沫感染である。
- 2 抗RSウイルスモノクローナル抗体（シナジス）は、症状の有意な改善が認められないことから治療には使用されない。
- 3 RSウイルス感染症は2歳未満で重症化するが、その他の年齢層ではリスクがない。
- 4 RSウイルスの流行期は、地球規模で見てもインフルエンザと同様に気温の低下する冬に限定されている。
- 5 RSウイルスによる細気管支炎に対し、気管支拡張作用を有するアミノフィリンは有意な改善効果が認められている。

CORRECT ANSWER!

10月号(Vol.44)
の正解

1. 論文：新生児脳低温療法について

問題：新生児脳低温療法について正しいものを一つ選んでください。

- A. 出生直後であれば重症脳室内出血に有効である。
- B. 出生直後であれば髄膜炎に有効である。
- C. 超低出生体重児にも行なわれる。
- D. 直腸温を30度以下に冷却して管理する。
- E. 2次性神経細胞死の防止を目的とする。

正解 E.

解説

新生児脳低温療法は新生児仮死に続発する低酸素性虚血性脳症に適応がある。

脳室内出血や髄膜炎、未熟性の強い児には行なわない。

脳温度を34℃前後に保つことで2次性脳神経細胞死を防止する。

2. 論文：CTガイド下肺生検と肺腫瘍ラジオ波凝固療法

問題：間違っているのはどれか。

- 1) CTガイド下肺生検の合併症で最も頻度が高いのは気胸である。
- 2) CTガイド下肺生検の正診率は、90%程度である。
- 3) 肺腫瘍ラジオ波焼却術は、高温により腫瘍の壊死を起こさせる。
- 4) 肺腫瘍ラジオ波焼却術は、通常全身麻酔下で行われる。

正解 4)