

## 小児ヒトメタニューモウイルス下気道感染症 入院症例に関する臨床的検討

吉田未識<sup>1,2)</sup>・森田慶紀<sup>1)</sup>・石和田稔彦<sup>3)</sup>・地引利昭<sup>1)</sup>・金澤正樹<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 千葉市立海浜病院小児科

<sup>2)</sup> 千葉大学医学部附属病院小児科

<sup>3)</sup> 千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

(2016年3月31日受付)

2014年3月から2015年2月の1年間に、急性下気道感染症で当院に入院した全419症例を、ヒトメタニューモウイルス群(35例)、RSウイルス群(145例)、陰性群(239例)にわけ、患者背景、各種検査結果、臨床症状について比較検討を行った。その結果、ヒトメタニューモウイルス群では、RSウイルス群における喘鳴のような特徴的な臨床症状に乏しいが、高熱や強い全身状態不良を契機として入院となる重症例が多いこと、発症時期や家族歴などが診断の参考となることなどが示唆された。また、4割以上のヒトメタニューモウイルス感染症症例が肺炎像を呈さず、「6歳未満の、画像上肺炎が疑われる症例」という現行の迅速抗原検査適用対象については再検討の余地があると考えられた。

### はじめに

ヒトメタニューモウイルス(human metapneumovirus: hMPV)はRSウイルス(respiratory syncytial virus: RSV)と同じパラミクソウイルス科のウイルスで、飛沫もしくは手指を介した接触感染を起こす。小児の呼吸器感染症に占める割合は5~10%とも言われており<sup>1)</sup>、小児の気道感染症の診療にあたるうえで重要なウイルスである。

2014年1月より、画像診断で肺炎が疑われる6歳未満の小児に限り、hMPV迅速抗原検査が保険適用となった。しかし、hMPV感染症の児が、実際にどのような臨床像を呈するため入院となるかについてはまだ十分知られていない。また、迅速診断保険適用の妥当性に関しても十分な検証は

なされていない。今回、他の原因による下気道感染症での入院症例との比較により、hMPV下気道感染症の臨床像の特徴を明らかにすることを目的として検討を行った。

### 対象と方法

対象は、千葉市立海浜病院でhMPV迅速抗原検査が可能となった2014年3月から2015年2月の1年間、肺炎・気管支炎・細気管支炎等の下気道感染症により入院となった小児例とした。同一患者が複数回入院している場合は、1回の入院ごとにそれぞれ1症例とした。入院の決定は全身状態や臨床症状、各種検査結果(迅速抗原検査結果を除く)を参考に各外来担当医がもう1名の別の医師と協議の上判断した。肺炎の診断は、胸部エック

ス線上浸潤影を認めた場合とした。入院時、全例にhMPVおよびRSVの迅速抗原検査を施行した。なお、当院では入院前のRSV迅速抗原検査は、病棟感染管理の観点から本調査開始以前より全例に施行しており、hMPV迅速抗原検査も同じ理由から入院患者全員に実施した。迅速抗原検査キットとしては、チェックhMPV® (Meiji Seikaファルマ) およびイムノエースRSV Neo® (タウンズ) を使用した。

全症例をhMPV (hMPV迅速抗原検査陽性) 群、RSV (RSV迅速抗原検査陽性) 群、陰性 (hMPV/RSV迅速抗原検査ともに陰性) 群の3群にわけ、患者背景、各種検査結果、臨床症状などについて比較検討した。集団保育の有無や家庭内感染などの患者背景は事前に作成した専用の問診票を用いて、各症例の主治医が患者の保護者より聴取し、経過は診療録より後方視的に確認した。各群の比較については、Fisherの正確確率検定を用い、 $p$ 値 $<0.05$ を有意差ありとした。なお、本調査は

当院倫理委員会の承諾を得て行った。

## 結果

### 1. 各群の症例数

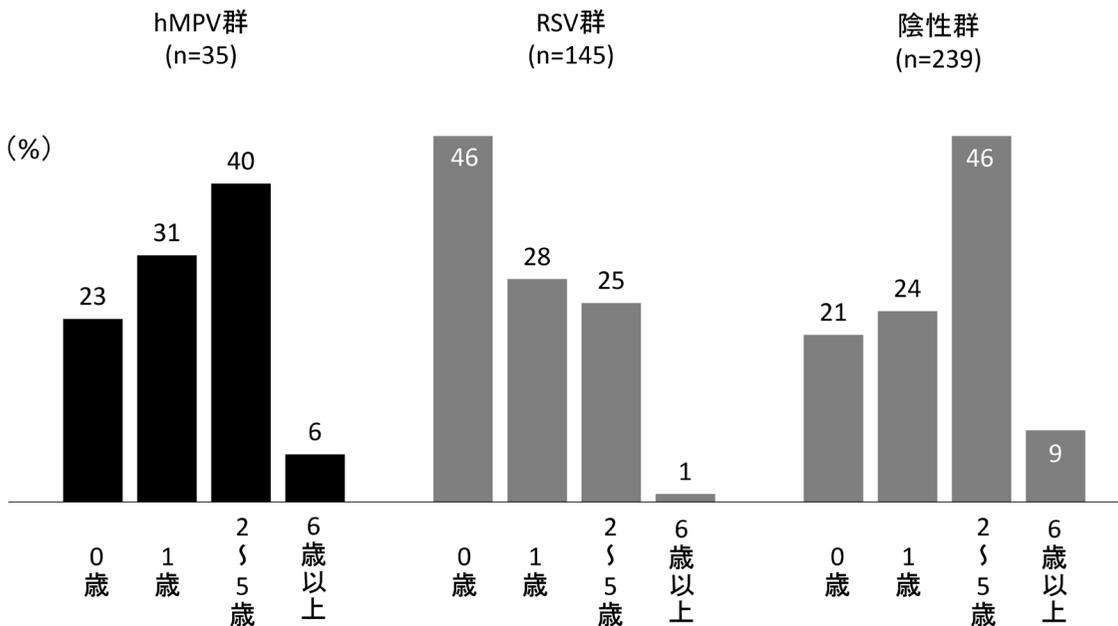
hMPV群は35例、RSV群は145例、陰性群は239例で、合計419例であった。なお、hMPV/RSV迅速抗原検査がともに陽性となった2例については検討対象から除外した。

### 2. 年齢 (図1)

419例の年齢は、0歳0か月~25歳1か月 (平均2.1歳) であった。

小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011<sup>2)</sup> に準じて、全症例を0歳、1歳、2~5歳、6歳以上の各群にわけ、各年齢での患者数を検討した。0歳台の患者数はhMPV群で8例 (23%)、RSV群で67例 (46%)、陰性群で50例 (21%) と、RSV群で有意に多かった。1歳台はhMPV群11例 (31%)、

図1. 各年齢ごとの患者数 (%)



hMPV群では患者は全年齢に分布していた。

図2. 月ごとの患者数 (人)



hMPV群の9割が3月から6月に発症しており、8月から1月にかけて流行するRSV群とは明らかに流行時期が異なっていた。

RSV群41例 (28%), 陰性群58例 (24%) であった。2~5歳台はhMPV群14例 (40%), RSV群36例 (25%), 陰性群109例 (46%), 6歳以上の症例はhMPV群で2例 (6%), RSV群で1例 (1%), 陰性群で22例 (9%) と、陰性群では年長児例が多かった。hMPV群では、各年齢での患者数に統計学的有意差を認めず、全年齢に分布していた。

3. 季節性 (図2)

hMPV群35例中32例 (91%) が3月から6月の春から初夏にかけての時期に発症しており、8月から1月にかけて流行するRSV群とは発症時期に明らかなずれがあった。また、9月から2月の期間では孤発例も認めなかった。

4. 患者背景 (表1)

hMPV群では診療録上、家族内感冒の有無が確認できた25例中、家族内感冒がある症例の割合が18例 (72%) と有意に多かったが、集団保育の有無については統計学的に有意差を認めなかった。

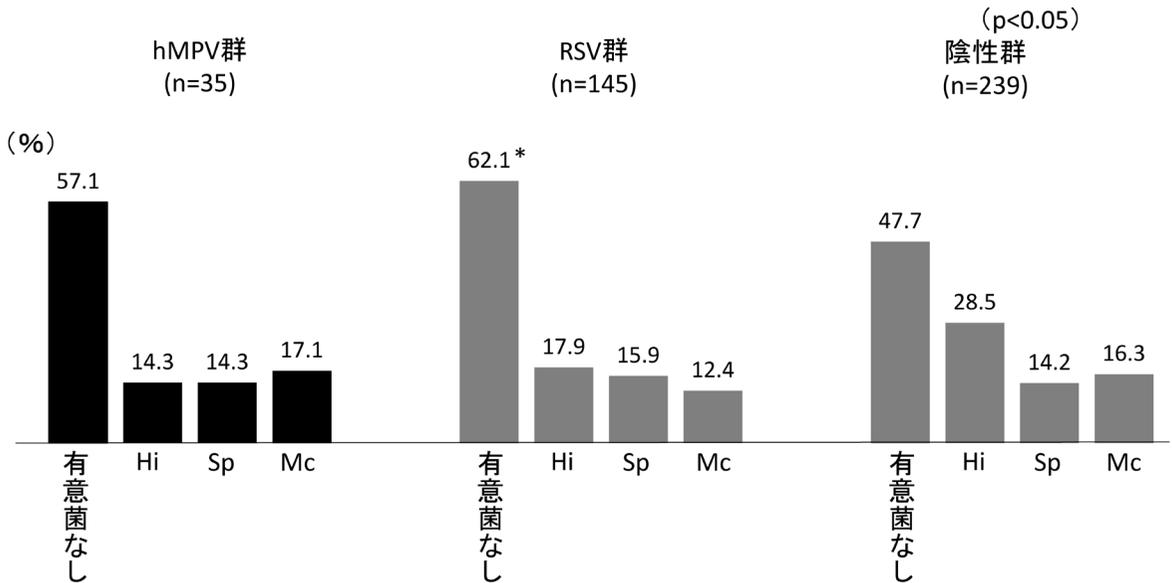
表1. 各群における背景, 主要症状

	hMPV群	RSV群	陰性群
家族内感冒	72%	49%	39%
集団保育	66%	42%	58%
肺炎	57%	61%	69%
喘鳴	34%	52%	32%
酸素需要	37%	65%	39%

5. 気道細菌培養検査 (図3)

当院では、下気道感染症による入院症例では原則全例の喀痰を採取し培養、喀痰採取が困難な場合のみ鼻咽腔培養で、細菌学的検査を施行している。喀痰塗抹結果と一致した病原細菌が喀痰培養から分離された場合、塗抹結果に関係なく喀痰もしくは鼻咽腔培養で常在菌より病原細菌が優位に分離された場合を「有意菌あり」とし、入院時の細菌感染の有無を検討した<sup>3,4)</sup>。培地は羊血液寒

図3. 入院時の細菌学的検査結果 (%)



Hi; *Haemophilus influenzae* Sp; *Streptococcus pneumoniae* Mc; *Moraxella catarrhalis*

hMPV群では有意差はないものの、陰性群と比較して細菌感染症は合併しにくいと考えられた。RSV群では有意菌なしの症例が統計的に有意に多かった。

天培地およびチョコレート寒天培地を使用した。hMPV群では20例(57%)が「有意菌なし」という結果であり、有意差は認めなかったものの、陰性群の114例(48%)と比較して、細菌感染症は合併しにくいことが示唆された。なお、RSV群は90例(62%)で「有意菌なし」であり、陰性群と比較し、統計学的有意差を認めた。また、マイコプラズマ感染が疑わしい症例では、喀痰LAMP法も施行しているが、LAMP法陽性となった症例は陰性群中12例にとどまり、本検討ではマイコプラズマ感染の有無で分けての検討は行わなかった。

#### 6. 肺炎の合併(表1)・診断時CRP値(図4)

今回の調査対象は下気道感染症入院例であり、全例で入院時胸部エックス線検査を施行していた。また、全例のエックス線検査結果を同一医師が確認している。入院時胸部エックス線検査で肺炎像を認めた症例は、hMPV群では20例(57%)

と、RSV群88例(61%)や陰性群166例(69%)と比較し少なかった。入院時のCRP値については、hMPV群(中央値0.45, 平均値1.03)、RSV群(中央値0.9, 平均値1.54)、陰性群(中央値1.77, 平均値3.38)と各群間で有意差は認めなかった。

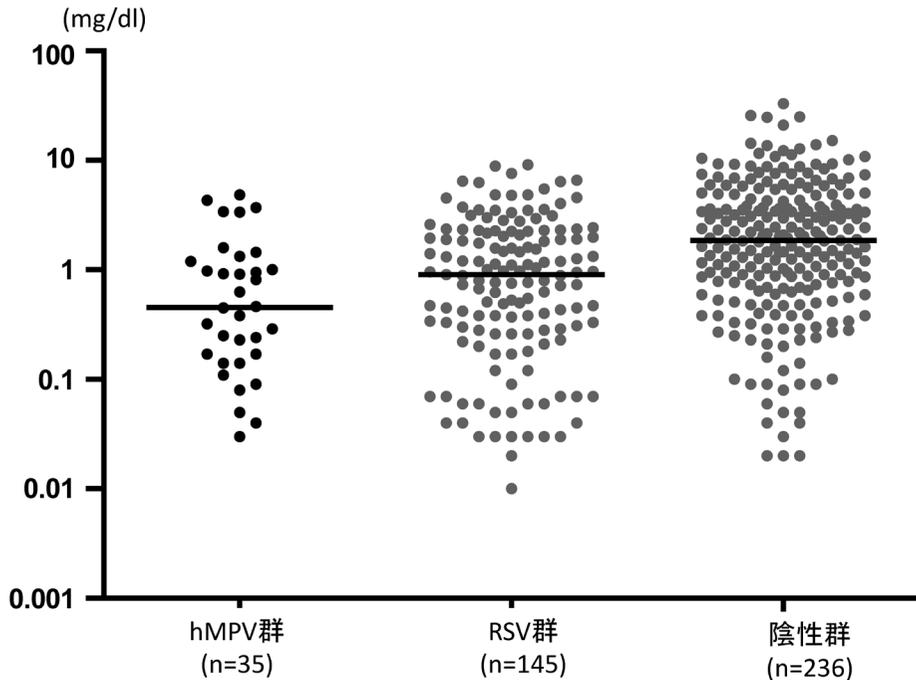
#### 7. 随伴症状(表1)

喘鳴を呈した児の割合はhMPV群では12例(34%)と、有意差をもって喘鳴が多かったRSV群75例(52%)と比較して少なく、陰性群76例(32%)と同程度であった。同様に酸素需要についても、RSV群では94例(65%)であったのに対し、hMPV群では13例(37%)と少なく、陰性群93例(39%)と同程度であった。また、3群間で比較して、有熱期間に有意差は認めなかった。

## 考察

本検討の結果、hMPV下気道感染症では多くの

図4. 入院時の血清CRP値 (mg/dl)



3群間でCRP値に有意差は認めなかった。

場合、高熱や全身状態不良など、非特異的でも強い症状が入院の契機となることが明らかとなった。海外の報告によると、hMPV感染症はRSV感染症と比して年長児に多く<sup>5,6,7)</sup>、多呼吸や酸素需要が目立たない<sup>5)</sup>とされている。国内では肺炎症例を対象とし、RSV感染症とhMPV感染症を比較した報告があり、RSVは11月から1月にかけて、hMPVは3月から6月にかけて多いこと、平均年齢はRSV群が $1.3 \pm 1.4$ 歳、hMPV群が $3.0 \pm 3.1$ 歳で、両ウイルスの平均罹患年齢に有意差を認めたこと、臨床所見上、RSV群では鼻汁と喘鳴を呈する症例、hMPV群では高体温と喘鳴が遷延する症例が多く、両ウイルス間で有意差を認めたとされる<sup>8)</sup>。流行時期や喘鳴の頻度については諸説あり<sup>5,6,9,10)</sup>、国内の研究で3歳未満の下気道感染症症例のうち喘鳴を伴う例において、RSVとライノウイルスの検出頻度が高く、hMPVは低かったとする報告もある<sup>11)</sup>。本検討では他の国内での報告

と同じく明らかな流行期の存在が示唆され<sup>8,12,13)</sup>、喘鳴を呈する症例はRSV感染症と比して少なかった。また、家族歴がある症例が多く、これも既報と一致していた<sup>5)</sup>。しかし、家族内よりも集団保育などからの感染が多いとする報告もあり<sup>14,15)</sup>、家族内感染に着目した検討では、小児が集団生活の中で感染し、家族内感染を拡げているとされる<sup>16)</sup>。成人のhMPVに対する抗体価をみた検討では40～65歳の年齢層に比較し、20～39歳の年齢層では、抗体価が有意に低いことが報告されており、この点からも小児からその児の親が感染するリスクがあることが示唆される<sup>17)</sup>。このように、今回の検討ではhMPV感染症は発症時期や家族歴など、診断の参考になる患者背景が存在する一方、RSV感染症における多呼吸・喘鳴のような特徴的な臨床症状に乏しく、高熱や強い全身状態不良のために入院となる症例が多いことが示唆された<sup>18,19)</sup>。

なお、今回、4割以上のhMPV感染症症例が肺炎像を呈さなかったことから、「6歳未満の、画像上肺炎が疑われる症例」という現行の迅速抗原検査の適用範囲では、多くの見逃し症例が存在していることが予想される。今後の迅速抗原検査の対象については、本検討結果も踏まえ、「肺炎」以外の症例でも検査が出来るようにするなどの再検討の余地があると考え。逆に、流行に季節性があること、調査期間内に病棟内伝播が疑われた症例がなかったことから、hMPV感染症の施設内感染の報告はあるが<sup>20,21)</sup>、非流行期の迅速抗原検査施行の是非や今後の病棟内感染対策につき、見直していく点が多いと考えられた。

最後に、本調査の限界については、対象が入院症例のみであること、一定の入院基準がなく、また入院適応の判断がすべて同一医師によるものでもないことがまずあげられる。また、RSVおよびhMPVの同時感染は重症化する<sup>22)</sup>という報告があるが、今回の検討で、RSVとhMPV両者が陽性になったものは2例のみであり、過去の報告でもRSVとhMPVが同時に陽性になる確率は極めて低い<sup>12,23)</sup>ことから、本検討では、両者とも陽性になった症例は除外していること、感染リスクが高いとの報告がある早産児や基礎疾患を有する児<sup>5)</sup>の検討が、症例数が少なく行えなかったことも本検討の限界と考える。喘鳴や酸素需要、集団保育の有無などについても、各群で年齢層が異なることが影響した可能性があり、複数年での検討も含め、更なる検討が必要だと思われる。より詳細な病歴、身体所見、バイタルサインからの比較に関しても行うべきであったが、後方視的検討であり、カルテ記載を含めこれ以上の詳細な検討を全例に関して行うことは困難であった。なお、今回はヒトメタニューモウイルスとRSV、それ以外での比較を主眼とした検討であり、その他の群に関しては、全ての病原微生物について全症例検討している訳ではないため、細かく分類しての検討は

行うことが出来なかった。肺炎の合併についても、胸部エックス線での浸潤影の有無のみで判断しており、明らかな浸潤影を呈さなかった一部の症例については見落としている可能性がある。

本研究は、hMPV感染症が疑われたか否かに関わらず、下気道感染症入院症例の全例を対象としてhMPV迅速抗原検査を施行し、通年で検討を行ったものである。調べるかぎり本邦においては同様な報告はなく、hMPV感染症の有病率や流行期の推定、臨床症状の特徴を明らかにするうえで意義のあるものと思われる。本検討結果を踏まえると、流行期も考慮した迅速抗原検査適用対象や病棟内感染対策については、今後再検討の余地があると考え。

## 謝辞

本検討にあたり多くのご支援を賜りました千葉市立海浜病院小児科医師の皆さま、同 臨床検査科 静野健一氏に感謝いたします。

## 利益相反

本研究に関して申告すべき利益相反はありません。

## 引用文献

- 1) 菊田英明：ヒト・メタニューモウイルス。ウイルス56: 173~182, 2006
- 2) 尾内一信, 黒崎知道, 岡田賢司 監修：小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011。協和企画, 東京, 2011
- 3) CAO, L. D.; N. ISHIWADA, N. TAKEDA, *et al.*: Value of washed sputum Gram stain smear and culture for management of lower respiratory tract infections in children. *J. Infect. Chemother.* 10: 31~36, 2004
- 4) UEHARA, S. *et al.*: Japanese guidelines for the management of respiratory infectious diseases in children 2007 with focus on pneumonia. *Pediatr. Internat.* 53: 264~276, 2011

- 5) PAPPENBURG, J.; M. E. HAMELIN, N. OUHOUMMANE, *et al.*: Comparison of risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus disease severity in young children. *J. Infect. Dis.* 206: 178~189, 2012
- 6) EDWARDS, K. M.; Y. ZHU, M. R. GRIFFIN, *et al.*: Burden of human metapneumovirus infection in young children. *N. Engl. J. Med.* 368: 633~643, 2013
- 7) VAN DEN HOOGEN, B. G.; G. J. VAN DOORNUM, J. C. FOCKENS, *et al.*: Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalized patients. *J. Infect. Dis.* 188: 1571~1577, 2003
- 8) 岡田隆文, 松原啓太, 松島崇浩, 他: Respiratory syncytial virus あるいは human metapneumovirus を起因とする小児市中肺炎に関する臨床的検討。感染症学雑誌 84: 42~47, 2010
- 9) WILLIAMS, J. V.; P. A. HARRIS, S. J. TOLLEFSON, *et al.*: Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N. Engl. J. Med.* 350: 443~450, 2004
- 10) 高橋 豊, 羽田美保, 米川元晴, 他: 小児 human metapneumovirus および respiratory syncytial virus 感染症の臨床像の比較。小児科 47: 1115~1120, 2006
- 11) TAKEYAMA, A.; K. HASHIMOTO, M. SATO, *et al.*: Clinical and epidemiologic factors related to subsequent wheezing after virus-induced lower respiratory tract infections in hospitalized pediatric patients younger than 3 years. *Eur. J. Pediatr.* 173: 959~966, 2014
- 12) 浜田洋通, 小倉 惇, 堀田千恵美, 他: 2007年~2012年5年間の下気道感染症入院小児から検出された呼吸器ウイルスの臨床的検討。感染症学雑誌 88: 423~429, 2014
- 13) 吉岡政純, 石川和弘, 池田雄史, 他: 小児における呼吸器感染症から検出されたヒトメタニューモウイルスに関する分子疫学および臨床医学的検討。感染症学雑誌 86: 755~762, 2012
- 14) 齋藤綾子: 一診療所で経験した hMPV 迅速検査陽性例の臨床的特性。外来小児科 17: 90~93, 2014
- 15) 齋藤綾子: 一診療所で経験したヒトメタニューモウイルス—迅速検査陽性症例の臨床的特性 (第2報) —。外来小児科 18: 226~229, 2015
- 16) MATSUZAKI, Y.; T. ITAGAKI, T. IKEDA, *et al.*: Human metapneumovirus infection among family members. *Epidemiol. Infect.* 141: 827~832, 2013
- 17) OKAMOTO, M.; K. SUGAWARA, E. TAKASHITA, *et al.*: Longitudinal course of human metapneumovirus antibody titers and reinfection in healthy adults. *J. Med. Virol.* 82: 2092~2096, 2010
- 18) HARA, M.; S. TAKAO, Y. SHIMAZU, *et al.*: Three-year study of viral etiology and features of febrile respiratory tract infections in Japanese pediatric outpatients. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 33: 687~692, 2014
- 19) 石川央朗, 田原 悌, 吉野弥生, 他: 当院で経験したヒトメタニューモウイルスの臨床的検討。小児科臨床 59: 897~901, 2006
- 20) YANG, Z.; A. SUZUKI, O. WATANABE, *et al.*: Outbreak of human metapneumovirus infection in a severe motor-and-intellectual disabilities ward in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* 67: 318~321, 2014
- 21) 後藤一也, 今井一秀, 植村篤実, 他: 重症心身障害児病棟でみられたヒトメタニューモウイルスの集団感染。日本小児科学会雑誌 116: 1519~1527, 2012
- 22) SEMPLE, M.G.; A. COWELL, W. DOVE, *et al.*: Dual infection by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J. Infect. Dis.* 191: 382~386, 2005
- 23) KAIDA, A.; H. KUBO, K. TAKAKURA, *et al.*: Associations between co-detected respiratory viruses in children with acute respiratory infections. *Jpn. J. Infect. Dis.* 67: 469~475, 2014

## Clinical analysis of the pediatric inpatients with lower respiratory tract infection due to human metapneumovirus

MISATO YOSHIDA<sup>1,2)</sup>, YOSHINORI MORITA<sup>1)</sup>, NARUHIKO ISHIWADA<sup>3)</sup>,  
TOSHIAKI JIBIKI<sup>1)</sup> and MASAKI KANAZAWA<sup>1)</sup>

Human metapneumovirus (hMPV) is known as one of popular agents of acute respiratory infection in children.

We reviewed the patients' background, result of initial blood test, bacterial culture, chest X-ray and clinical features of hospitalized children with lower respiratory tract infections caused by hMPV from March 2014 to February 2015 and compared them with the infections due to respiratory syncytial virus (RSV) and other causative agents.

Of 419 patients tested by rapid virus antigen tests, 35 were positive for hMPV, 145 were positive for RSV, and 239 were negative for both viruses. Most of hMPV infections occurred between March and June, and 72% of households of hMPV-positive children got sick.

hMPV-positive children did not have any specific symptoms such as wheezing in RSV-positive children. However, many of them were admitted due to prolonged high fever and/or ill appearance despite of no respiratory distress.

Although it is said that hMPV-positive children admitted to hospitals tend to have pneumonia, the ratio of children with pneumonia in this study was less than 60%.