

## シンポジウム

# 気道感染症におけるウイルスの役割

庵原 俊昭

国立病院機構三重病院小児科

## The role of viruses in respiratory tract infections

Toshiaki IHARA, MD, PhD

Department of Pediatrics, Mie National Hospital, National Hospital Organization

(Abstract) The respiratory viruses can induce upper respiratory tract infection, otitis media, and lower respiratory tract infection. Moreover, these viruses are associated with induction of asthma attacks in children and adults and exacerbation of chronic obstructive respiratory diseases. Influenza virus is one of the respiratory viruses. Influenza vaccination, hand washing and early administration of neuraminidase inhibitor are good maneuvers for prevention and control of influenza viruses, including A (H1N1) 2009 pandemic (pdm) virus.

### はじめに

分子ウイルス学の発展により、近年ヒトメタニューモウイルス (hMPV)、ポカウイルス、コロナウイルス NL63 などの新しい気道ウイルスが発見された。これらのウイルスだけではなく、以前から知られている RS ウイルス、ヒトライノウイルス (HRV)、パラインフルエンザウイルス (PIV)、アデノウイルス、コロナウイルス OC43 なども含め、気道ウイルスは上気道だけではなく中耳や下気道にも感染する<sup>1,2)</sup>。インフルエンザウイルスは気道ウイルスの代表である。2009年4月にブタ由来の A ソ連型と大きく抗原性が異なるインフルエンザウイルス A (H1N1) 亜型が出現し、当初は新型インフルエンザウイルスと呼ばれていたが、現在はインフルエンザ A (H1N1) 2009 pdm ウイルスと呼ばれている。これら気道ウイルスの話題について解説する。

### 1. 気道ウイルスと気道感染症

気道に感染するほとんどのウイルスは、上気道に感染して上気道炎を引き起こすだけではなく、中耳に感染して中耳炎を、下気道に感染して気管支炎、細気管支炎などの下気道炎を引き起こす (Table 1)<sup>1)</sup>。ウイルス性中耳炎を発症すると細菌の二次感染を合併しやすくなり、上気道炎による鼻汁に伴う鼻閉は、細菌性中耳炎の発症要因である。

Table 1 Clinical features infected by respiratory viruses.

	上気道炎	中耳炎	下気道炎	BAの誘因・誘発
1. RNAウイルス・エンベロープあり				
フルウイルスA, B	○	○	○	○
フルウイルスC	○	?	?	?
RSウイルスA, B	○	○	○	○
FIV1, 2, 3	○	○	○	○
hMPV	○	○	○	○
コロナウイルスOC43	○	○	○	?
コロナウイルスNL63	○	?	○	?
2. RNAウイルス・エンベロープなし				
ヒトライノウイルスA, B, C	○	○	○	○
エンテロウイルス	○	○	?	○
3. DNAウイルス・エンベロープなし				
アデノウイルス	○	○	○	?
ヒトポカウイルス	○	?	○	?

BA: 気管支喘息、フル: インフルエンザ、PIV: パラインフルエンザウイルス、hMPV: ヒトメタニューモウイルス、?: 未確定  
The respiratory viruses can induce upper respiratory tract infection, acute otitis media, and lower respiratory tract infection.

下気道炎の臨床症状の特徴は喘鳴である。一度ウイルス性下気道炎を発症した子どもは、その後気道ウイルス感染に伴い繰り返す喘鳴を伴う反応性気道疾患 (reactive airway disease, RAD) を発症する<sup>2)</sup>。しかし、RAD から喘息を発症するのは1/3の子どもである。好酸球増多、アトピー性皮膚炎、ハウスダストや花粉などの特異抗原に対するIgE抗体陽性などのアトピー素因を持つ小児は、喘息発症のハイリスク者である。

小児喘息の喘息誘発の85%、成人喘息の喘息誘発の50%に気道ウイルスが関係している<sup>2)</sup>。小児における喘息誘発の代表的なウイルスは、RSウイルス、HRV、エンテロウイルスであり、時に2種類、3種類のウイルスが同時に感染している。ウイルス感染と同時にアレルゲンの暴露を受けると重症化し、入院リスクが高くなる。成人では障害を受けている気道上皮にウイルスが感染すると、喘息の誘発だけではなく慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) を悪化させる。

## 2. インフルエンザ A (H1N1) 2009 pdm ウイルス

2009年4月メキシコ・アメリカで端を発したブタ由来インフルエンザウイルス (swine-origin influenza virus, S-OIV) の亜型は A (H1N1) である。S-OIV のヘマアグルチニン (HA) は、1918年にパンデミックを起こしたスペイン風邪ウイルス由来であり、1930年頃にヒトからブタに感染したと考えられている<sup>3)</sup>。

A (H1N1) 2009 pdm ウイルスの臨床像は、主な発症者は5~15歳であり、多くの発症者は軽症で、本邦の死亡率は0.001%であった。しかし、一部の小児ではインフルエンザウイルスの直接増殖によるウイルス性肺炎を発症し、入院が必要な症例が認められた。また、インフルエンザ流行期間中にインフルエンザウイルスによるインフルエンザ様症状を発症せずに、喘息を誘発した症

例も認められた。

A (H1N1) 2009 pdm ウイルスは、トリ型レセプターである  $\alpha 2 \cdot 3$  結合シアル酸に結合するウイルスを含んでおり<sup>4)</sup>、増殖温度は季節性インフルエンザウイルスの33℃ではなく37℃であるなど、十分にヒトに馴化していないウイルスである (Table 2)。 $\alpha 2 \cdot 3$  結合シアル酸はヒトでは肺胞や細気管支などの下気道に存在し、また下気道の温度は上気道よりも少し高温である。これらの要素が小中学生におけるウイルス性肺炎の発症に関与していると推察されている。

Table 2 Viral features of several influenza viruses.

	レセプター*		増殖温度
	$\alpha 2 \cdot 3$ 結合シアル酸	$\alpha 2 \cdot 6$ 結合シアル酸	
A(H5N1)	○	×	41℃
A(H1N1)Russia	×	○	33℃
A(H1N1)2009pdm	△	△	37℃
A(H3N2)Hong Kong	×	○	33℃

\*  $\alpha 2 \cdot 3$ 結合シアル酸 (カモ型レセプター): ヒトの細気管支・肺胞に存在、 $\alpha 2 \cdot 6$ 結合シアル酸 (ヒト型レセプター): ヒトの上気道に存在

Virological characteristics of several influenza viruses were listed. The Influenza A(H1N1)2009pdm virus is quasispecies. Most viruses can combine with  $\alpha 2 \cdot 6$ sialic acid and some viruses with  $\alpha 2 \cdot 3$  sialic acid. The optimum growth temperature of A(H1N1)2009pdm is 37°C, which is higher than that of seasonal influenza viruses.

インフルエンザ対策の基本は、ワクチンによる予防、手洗いによる接触感染予防、発症者はマスクによる感染拡大防止、および発症時の抗インフルエンザ薬の投与である。本邦ではS-OIVパンデミック時、スプリットワクチンの剤型でA (H1N1) 2009 pdm ウイルス単味ワクチンが準備された。各国の臨床研究の結果から、S-OIVはAソ連型と共通抗原性があり、成人では1回の接種で効果的な免疫誘導が期待できることが示された<sup>5)</sup>。同時に、本邦では妊婦へのインフルエンザワクチン接種が認められ、13歳以上ならば1回接種でよく、高い免疫応答を得るためには2回に分けて接種するよりも、1回に倍量接種する方がいいことも示された。

抗インフルエンザ剤としてM2タンパク阻害剤とノイラミニダーゼ (NA) 阻害剤とがある。多くのインフルエンザウイルスはM2タンパク阻害剤に耐性であり、インフルエンザ治療にはNA阻害剤が広く使用されている。2010年になり、本邦では新たにペラミビル、ラニナミビルの2種

類のNA阻害剤が認可された (Table 3). ペラミビルは1回の注射で数日間効果が持続し, ラニナビルは1回の吸入で数日間効果が持続する薬剤である. インフルエンザ発症者の希望や病状に応じて使い分けることが可能となった. 本邦では1歳未満および10歳代のオセルタミビル投与は, 有益性が優れていると判断するときを使用し, 原則差し控えるよう指導されているが, 今年度の米國小児科学会のインフルエンザ治療指針には, これらの年齢層に対してもオセルタミビルの投与が推奨されている<sup>6)</sup>.

Table 3 Pharmacological features of neuraminidase inhibitors in Japan.

	オセルタミビル	ザナミビル	ペラミビル	ラニナビル
商品名	タミフル	リレンザ	ラビアクタ	イナビル
メーカー	中外	GSK	塩野義	第一三共
投与ルート	経口	吸入	点滴静注	吸入
投与量	2mg/kg × 2/日 5日間	2吸入 × 2/日 5日間	300mg/回 1回投与	40mg/回 1回投与
予防投与	2mg/kg × 1/日 10日間	2吸入 × 1/日 5日以上		
適応年齢	1歳以上*	5歳以上	成人†	3歳以上‡
オセルタミビル 耐性ウイルス	無効	有効	無効?	有効

\*欧米から1歳未満投与時の有効性、安全性の報告が出始めている。日本では10歳代には原則投与を差し控える。  
†小児 (10mg/kg) は申請中  
‡10歳未満の投与量は20mg/回

Characteristics of neuraminidase inhibitors, which are available in Japan, are listed. Peramivir is used intravenously once, and Laninamivir is used with inhalation once. Antiviral effects of these drugs can work for several days after once administration.

## ま と め

気道ウイルスは上気道炎だけではなく, 中耳炎, 下気道炎も発症させ, 小児や成人での喘息の誘発, COPDの悪化にも関与している. 気道ウイルスの代表はインフルエンザウイルスであり, A (H1N1) 2009 pdmウイルスを含め, インフルエンザウイルス対策の基本は, ワクチン接種, 手洗いおよび発症時の抗NA剤の投与である.

## 文 献

- 1) Heikkinen T, Chonmaitree T: Importance of respiratory viruses in acute otitis media.

Clin Microbiol Rev 16: 230-241, 2003

- 2) Gern JE: The ABCs of rhinoviruses, wheezing, and asthma. J Virol 84: 7418, 2010
- 3) Garten RJ, Davis T, Russell CA, et al: Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. Science 325: 197-201, 2009
- 4) Smith GJ, Vijaykrishna D, Rahl J, et al: Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. Nature 459: 1122-1125, 2009
- 5) 庵原俊昭: 沈降インフルエンザワクチンの評価とインフルエンザ A (H1N1) 2009 ワクチンの今後. ウイルス 60: 69-78, 2010
- 6) American Academy of Pediatrics: Policy statement-Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2010-2011. Pediatrics 126: 816-826, 2010

連絡先: 庵原俊昭

〒 514-0125

津市大里窪田町 357

国立病院機構三重病院小児科

TEL 059-232-2531 FAX 059-232-5994

E-mail ihara@mie-m.hosp.go.jp