論 文 内 容 の 要 旨

論文提出者氏名　伊藤陽里

論 文 題 目　Survey of severe respiratory syncytial virus infection in Kyoto prefecture from 2003 to 2007

論文内容の要旨

諸言

RS ウイルス(Respiratory syncytial virus；RSV)は乳幼児期の呼吸器感染症の主要病因ウイルスの一つで、1～3%は重症化し、早産児や高齢者、免疫不全の患者では呼吸不全から死亡する場合もある。

我々は京都府内の小児科病床を有する病院を対象に RSV 感染症重症例を 5 年間実態調査したので報告する。

対象および方法

調査は第 1 次(2003 年度(2003 年 4 月 1 日～2004 年 3 月 31 日)、2004 年度(2004 年 4 月 1 日～2005 年 3 月 31 日)、2005 年度(2005 年 4 月 1 日～2006 年 3 月 31 日)の 3 年間の調査)、第 2 次(2006 年度(2006 年 4 月 1 日～2007 年 3 月 31 日)の 1 年間の調査)、第 3 次(2007 年度(2007 年 4 月 1 日～2008 年 3 月 31 日)の 1 年間の調査)の計 3 回実施した。RSV 感染症重症例は罹患中に気管内挿管後呼吸管理を必要とした症例と来院時心肺停止(cardiopulmonary arrest on arrival;以下 CPAOA)をきたした症例と定義した。

京都府内の小児科入院病床を有する病院に対して一次調査アンケート調査を実施し、RSV 感染症重症例の入院症例数を集計した。(2003～2005 年度：74 病院、2006 年度：66 病院、2007 年度：52 病院)。一次調査は 2006 年、2007 年、2008 年の 3～4 月に各病院へ一次調査票を郵送して行った。さらに、一次調査で「重症例を経験した」と回答した病院に対して二次調査票を送付した。二次調査票の質問項目は患児の既往歴、家族歴(家族内感染または保育所などでの流行の有無)、臨床経過(初発症状、入院時検査結果、合併症)、診断根拠、予後、呼吸管理経過(初発症状から挿管までの期間、挿管期間、呼吸管理中の合併症)とした。

結果

1.京都府における RSV 感染症重症例の発生状況

一次調査では 2003～2007 年度の 5 年間に計 192 病院中 188 病院より回答を得た(総回答率 97.9%)。RSV 感染症重症例はのべ 16 施設で計 25 例発生し、2003 年度(2 例)、2004 年度(0 例)、2005 年度(9 例)、2006 年度(8 例)、2007 年度(6 例)で、CPAOA 例は 2005 年 2 例、2006 年 1 例、2007 年 1 例だった。調査期間中に重症例を経験した病院(2003～2005 年度：8 病院、2006 年度：7 病院、2007 年度：2 病院)における RSV 感染症の入院症例の合計は 736 例で、重症例は入院患者の 3.4%を占め、2003 年度 2.0%(113 例/5,636 例)、2004 年度 1.1%(59 例/5,160 例)、2005 年度 3.9%(205 例/5,244 例)、2006 年度 4.5%(220 例/4930 例)、2007 年度 5.8%(139 例/2362 例)だった。

2.RSV 感染症重症例の臨床的特徴

二次調査で詳細が明らかだった 21 例(気管内挿管例 18 例、CPAOA 例 3 例)について特徴を検討した。21 例の性別は男児 12 例(57.1%)、女児 9 例(42.9%)で、発症時年齢は日齢 8～19 歳(平均 5.2 ヶ月、中央値 2 ヶ月)だった。21 例中 14 例(66.7%)は発症時 3 ヶ月未満の乳児であった。在胎週数、出生体重が明らかだったのは 15 例で、在胎週数は 31 週 1 日～40 週 5 日（平均 37 週 2 日、中央値 37 週 4 日)、出生体重は 1,774g～3,660g(平均 2,673g)だった。そのうち 12 例(80.0%)は 36 週以降に出生していた。基礎疾患を有した症例は 21 例中 3 例(14.3%) で、1 例(2 歳 2 ヶ月男児)は水頭症、肺動静脈瘻、多脾を認め、1 例(19 歳女児)は SLE、腎不全で長期入院管理中、1 例(6 ヶ月男児)はファロー四徴症を認めた。21 例中パリビズマブの投与適応症例はファロー四徴症の 6 ヶ月男児のみであり、全例パリビズマブは投与されていなかった。

21 例の初発症状は 16 例(76.2%)で咳嗽が、16 例(76.2%)で鼻汁がみられたのに対し、発熱は 7 例(33.3%)のみ認めた。入院時胸部 X 線検査が施行されたのは 18 例で、その所見の内訳は透過性低下 6 例(33.3%)、肺気腫 6 例(33.3%)、無気肺 1 例(5.6%)だったが、5 例(27.8%)には異常所見を認めなかった。21 例中 15 例(71.4%)が細気管支炎と診断され、14 例(66.7%)は肺炎も併発していた。CPAOA 例は 3 例(14.2%)存在したが、その内 1 例は蘇生に成功し、蘇生に反応せず突然死となった症例は 2 例(9.5%)であった。合併症は無呼吸発作を 11 例(52.4%)、肺出血を 3 例(14.3%)、けいれんを 1 例(4.8%)に認めた。なお、3 ヶ月未満児の無呼吸発作合併率は 64.3%(14 例中 9 例)で、3 ヶ月以上児の合併率(14.3%：7 例中 1 例)と比べると多かったが、両群間に有意差は認めなかった。入院時に血液検査が施行された 18 例の検査結果、血算は白血球数 12,098±6,772/μl、血色素量 11.1±2.5g/dl、血小板数 43.5±16.8×10^4/μl で、軽度の白血球増多を認めたもののほぼ正常範囲であった。生化学検査では血糖 158.8±27.7mg/dl と高血糖を認めた症例が多く、CRP は 2.97±1.24mg/dl と炎症反応の上昇は軽度に留まっていた。また、電解質は Na135.8±3.4mEq/l、K5.0±0.9mEq/l、Cl99.2±4.0mEq/l で、軽度の低 Na 血症を認めた。

2007 年 1 年間に当院に入院し酸素投与を必要とせず軽快退院した RSV 感染症軽症症例 157 例の中から、重症例と年齢、性別の一致した 18 例を抽出して軽症例とした。両群の入院時の血算、生化学検査結果を Mann-Whitney の U 検定を用いて比較した結果、重症例では白血球数、LDH(P<0.05)、血糖(P<0.01)は有意に高く、Na 値は有意に低かった(P<0.01)。なお、CRP は重症例で高い傾向にあったが有意差は認めなかった。さらに、重症例のうち気管内挿管時に血液ガス検査が行われたのは 11 例であったが、その結果は pH7.202±0.09、$PCO_2$74.5±14.7mmHg で、アシドーシスおよび高炭酸ガス血症を認めた。咽頭または鼻腔より細菌培養検査が施行されたのは重症例 18 例中 13 例で、そのうち陽性が 9 例(69.2%)、陰性が 4 例(30.2%)であった。一方、軽症例では 18 例中陽性が 5 例(27.8%)、陰性が 13 例(72.2%)であった。両群を Fisher の直接確立計算法を用いて比較すると、重症例で陽性症例が有意に多かった(両側検定 p<0.05)。

21 例の予後は死亡 4 例(19.0%)、後遺症 2 例(9.5%)、予後良好 14 例(66.7%)、転院により詳細不明 1 例(4.8%)であった。死亡例 4 例中 2 例(1 ヶ月女児、2 ヶ月男児)は CPAOA にて搬入後蘇生に反応なく死亡し、1 例(1 ヶ月女児)は剖検で肺出血が確認された。残りの 2 例中 1 例(2 歳 2 ヶ月男児、水頭症、肺動静脈瘻、多脾)は、114 日後に抜管するも抜管後 25 日目に誤嚥性肺炎にて死亡、1 例(19 歳女児、SLE、腎不全で長期入院中)は挿管後 37 日後に呼吸不全、敗血症で死亡した。後遺症を残した 2 例中 1 例(3 ヶ月男児)は CPAOA 後低酸素性脳症を発症し、1 例(2 ヶ月女児)は退院後反復性喘鳴を認めた。

3.気管内挿管による呼吸管理状況

気管内挿管症例 19 例において、初発症状出現から気管内挿管までの期間は 2 時間～5 日(平均 2.2 日、中央値 2 日)だった。CPAOA 後現在も挿管管理中の 1 例、挿管管理中に死亡した 1 例、転院により詳細不明の 1 例を除く抜管成功例 16 例の挿管期間は 3～114 日(平均 14 日、中央値 5.5 日)だった。16 例のうち基礎疾患を認めなかった 14 例はいずれも 2 週間以内(3～14 日)で抜管された。14 例中 9 例(64.3%)は 1 週間未満で抜管可能だった。16 例を挿管期間 1 週間未満群(n=9)、1 週間以上群(n=7)の 2 群に分けて比較した結果、男女比、出生体重、在胎週数に関しては両群に有意差は認めなかった。初発症状から挿管までに要した時間は挿管期間 1 週間未満群で 1～5 日(平均 3.1 日、中央値 3.5 日)、1 週間以上群で 2 時間～1.6 日（平均 1.6 日、中央値 5 時間）で、1 週間以上群の方が有意に短かった(p<0.05)。

考察

京都府における RSV 感染症重症例は 2003 年(2 例)、2004 年(0 例)に比べて 2005 年(9 例)、2006 年(8 例)、2007 年(6 例)は増加していた。一方、重症例を経験した各病院の全小児科入院数に対する RSV 感染症による入院数の割合も同様に 2003 年度 2.0%、2004 年度 1.1%に対して、2005 年度 3.9%、2006 年度 4.5%、2007 年度 5.8%であった。つまり、2003 年度、2004 年度と 2005～2007 年度を比較すると、RSV 感染症重症例、RSV 感染症入院例ともに増加していた。このことから RSV 感染症流行時には重症例発症に対する注意が必要と考えられた。

重症例 21 例の初期症状として咳嗽 16 例(76.2%)、鼻汁 16 例(76.2%)の頻度は高かったが、発熱の頻度は 7 例(33.3%)と低く、平熱であっても乳児に咳嗽や鼻汁に加え呼吸困難を認めた場合は受診するよう保護者に指導すべきと考えられた。

低年齢であることは感染症重症化の危険因子とされている。その理由は発症年齢が低いほど気管支径は細く、胸郭のコンプライアンスも低いため容易に呼吸困難に陥りやすいからである。今回の調査でも重症例 21 例中月齢 3 ヶ月未満児が 14 例で 66.7%を占めていた。さらに、新生児、未熟児が RSV に感染すると 20%程度の頻度で無呼吸発作を起こすとされているが、今回の調査でも 3 ヶ月未満児の無呼吸発作合併率は 64.3%と 3 ヶ月以上の児(14.5%)に比べると、有意差は認めないものの高い傾向にあった。無呼吸発作の主な原因は呼吸中枢の未熟性や増加した分泌物による閉塞であるが、RSV が脳幹の呼吸中枢へ直接浸潤して無呼吸発作を起こす可能性も指摘されており、無呼吸発作は乳幼児突発性危急事態の原因にもなりうる。今回の調査においても CPAOA の 3 例の年齢は 1 ヶ月(女児)、2 ヶ月(男児)、3 ヶ月（男児）であった。以上より、3 ヶ月未満の RSV 感染症においては迅速診断、早期治療により無呼吸発作に留意すべきであると考えられた。

21 例中在胎週数、出生体重が明らかであった 15 例のうち、在胎 36 週未満出生児は 3 例(20.0%)のみで、残りの 12 例(80.0%)はいわゆる正期産児であった。一般に RSV 感染症が重症化しやすいのは在胎 36 週未満出生児であるとする報告が多い [8)]。しかし、今回の調査では在胎 36 週以降に出生した児でも RSV 感染症が重症化する可能性があることが示された。わが国では 36 週未満の早産児と先天性心疾患、肺疾患を有するハイリスク児の RSV 感染重症化を予防する薬剤として抗 RSV モノクローナル抗体であるパリビズマブが 2002 年 4 月より認可された。今回の我々が検討した重症例 21 例には全例パリビズマブは投与されていなかった。しかし、21 例の中でパリビズマブ認可後出生しかつ投与適応を満たした症例はわずか 1 例(6 ヶ月、ファロー四徴症)のみで、残りの 20 例はいずれも投与適応外の症例であった。よって、RSV 感染症重症例をさらに減少させるためには現在のパリビズマブの投与適応を再検討する必要性があることが示唆された。

入院時の血液検査結果が明らかであった重症例 18 例では当科に入院した RSV 感染症軽症例に比較して血清 Na が有意に低値であった。RSV 感染症では低酸素血症や高炭酸ガス血症などによるストレスや胸腔内圧の上昇による ADH 分泌不全が生じているため、輸液管理や Na の推移に注意が必要であるとされる。低 Na 血症をきたした RSV 感染症では ADH 分泌不全の可能性に留意しながら輸液管理を行うとともに呼吸器症状の悪化にも十分な注意が必要と考えられた。

他の病原微生物との混合感染を起こした場合に RSV 感染症が重症化しやすいことが報告されている。今回の結果でも重症例 21 例のうち咽頭または鼻腔の細菌培養検査が施行された 13 例の陽性率は 69.2%で、軽症例の陽性率が 27.8%であったことと比べると有意に高く、従来の報告と同様の結果であった。ただし、CRP 値は重症例と軽症例との間に有意な差を認めなかったため、培養検査陽性という結果のみで細菌感染が合併していたとは断定できず、今後さらに症例を積み重ねて詳細に検討する必要があると思われた。

重症例 21 例中 14 例(66.7%)は後遺症なく軽快退院していたが、死亡例も 4 例(19. 0%)みられ、そのうち 2 例は突然死であった。乳児の突然死の原因あるいは誘因として RSV 感染症の関与は以前より指摘されているが、特に 3 ヶ月未満の乳児が RSV 感染症を発症した際には無呼吸発作を発症しやすく、その結果乳幼児突発性危急事態、さらには乳幼児突然死症候群をも発症しうる。以上より、CPAOA 症例搬入時には常に RSV の検索を試みるべきであると考えられた。

重症例 21 例中 CPAOA 例 3 例を除く気管内挿管症例 18 例の初発症状から気管内挿管までの期間は平均 2.2 日であった。18 例から転院にて詳細不明な 1 例と挿管管理中に死亡した 1 例を除いた 16 例で抜管が可能であった。そのうち基礎疾患の無い 14 例は 2 週間以内(3～14 日)と比較的早期に抜管され、2/3(21 例中 14 例)の症例が軽快退院していた。即ち、RSV 感染症重症例で気管内挿管を必要としてもその後の経過は良好である割合が高かった。

重症例の実態についてはなお不明な点が多く、重症例の治療、予防を効果的に進めるためには、今後全国的なサーベイランス調査を行って多数の重症 RSV 感染症症例を集積していくことが必要と思われた。