

RS ウイルス感染症

札幌医科大学医学部小児科学講座

堤 裕 幸

Key words : respiratory syncytial virus, bronchiolitis, lower respiratory tract infection, reactive airway disease, toll-like receptor 4

要 旨

RS ウイルス (RSV) は世界中に遍在し、乳児の呼吸器感染症の最も頻度の高い原因ウイルスである。グループ A, B に分けられるが、その中にも様々な遺伝子型が存在し、地理的、そして時間的な集積性を持ちながら世界的レベルで流行を繰り返している。その病態については RSV が感染細胞に引き起こす、種々サイトカイン、ケモカインの遺伝子の活性化に焦点当てられ、解明がなされようとしている。そのワクチン開発は、副反応などのために成功していない。抗ウイルス薬についても、様々な物質の開発が進められているが、未だ臨床使用されたものは無く、RSV 下気道炎に対しては対症療法が主に行われている。一方、近年、抗 RSV ヒト化モノクローナル抗体が開発され、未熟児や心肺に基礎疾患を有するハイリスク乳児に予防的に投与され、入院率の減少という効果が確認された。

〔感染症誌 79 : 857~863, 2005〕

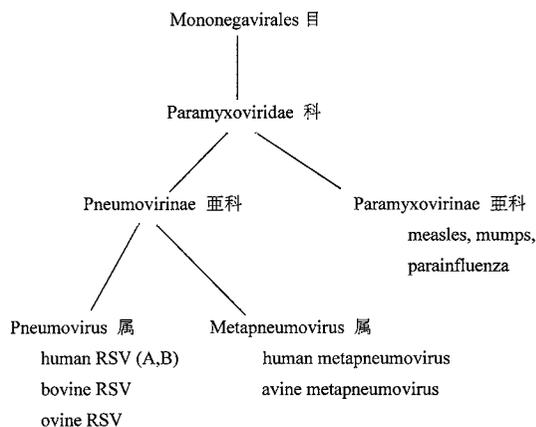
はじめに

RS ウイルス (RSV) は、世界中に存在し、満 2 歳の誕生日までに、ほぼ 100% の乳幼児が感染を受けるといふ、非常に浸淫度の高い感染症である。中心的な臨床像は細気管支炎であるが、気管支喘息との区別、あるいは、それへの移行なども問題となっている。この総説では、ウイルス学的、疫学的なことを述べた後に、病態生理、続いて治療、予防に付いて、我々の得たものも含め、最近の知見を概説する。

I. 病 因

RSV は、一本鎖 (-) RNA ウイルスで、エンベロープを有し、パラミクソウイルスに属しているが、血球凝集やノイラミニダーゼ活性を示さないことより、Pneumovirus に分類され区別してい

図 1 RS ウイルスの生物学的分類



る。1956年に動物より、翌年には肺炎、引き続いてクループを呈した小児より分離された。図1にRS ウイルスの生物学的分類を示す。

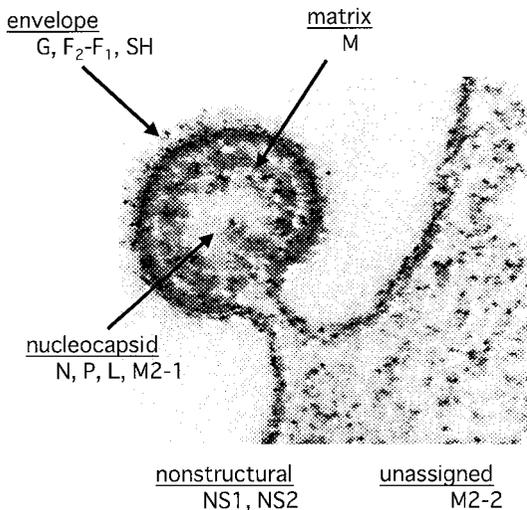
培養細胞に特徴的な合胞体 (syncytium) を作る

別刷請求先：(〒060-8543) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学医学部小児科学講座

堤 裕幸

図2 感染細胞から出芽しようとするRSウイルス粒子の電子顕微鏡写真とウイルス構造蛋白の局在 (Collins et al¹⁾より引用し改変)。



ことからこの名が付けられた。エンベロープには細胞への吸着に関係する large glycoprotein (G)と、感染細胞の融合に関係する fusion protein (F)が、ヌクレオキャプシッドには nucleoprotein (N), phosphoprotein (P) などが存在する。他に非構造蛋白である NS1, NS2がある。図2に、感染細胞から出芽しようとするRSウイルス粒子の電子顕微鏡写真とウイルス構造蛋白の局在を示す¹⁾。

II. 疫 学

温帯地方においては冬季に、熱帯地方においては雨期に、毎年ほぼ同程度の流行を繰り返している。他の多くのウイルス感染症と異なり、母体由来抗体の豊富に存在する乳児期早期にも感染が成立し発症する。一度の感染では終生免疫は獲得されず、一生の間再感染を繰り返し、毎冬、未感染・既感染者の両者を巻き込んだ流行を引き起こす。

生後1歳までに半数以上が、2歳までにほぼ100%が初感染を受けるが、そのうち30~40%が下気道炎を発症し、1~3%が重症化し入院治療を要するとされる。特に早産児や、慢性肺疾患 (chronic lung disease : CLD)、肺うっ血を伴う先天性心疾患を有する児においては重症化しやす

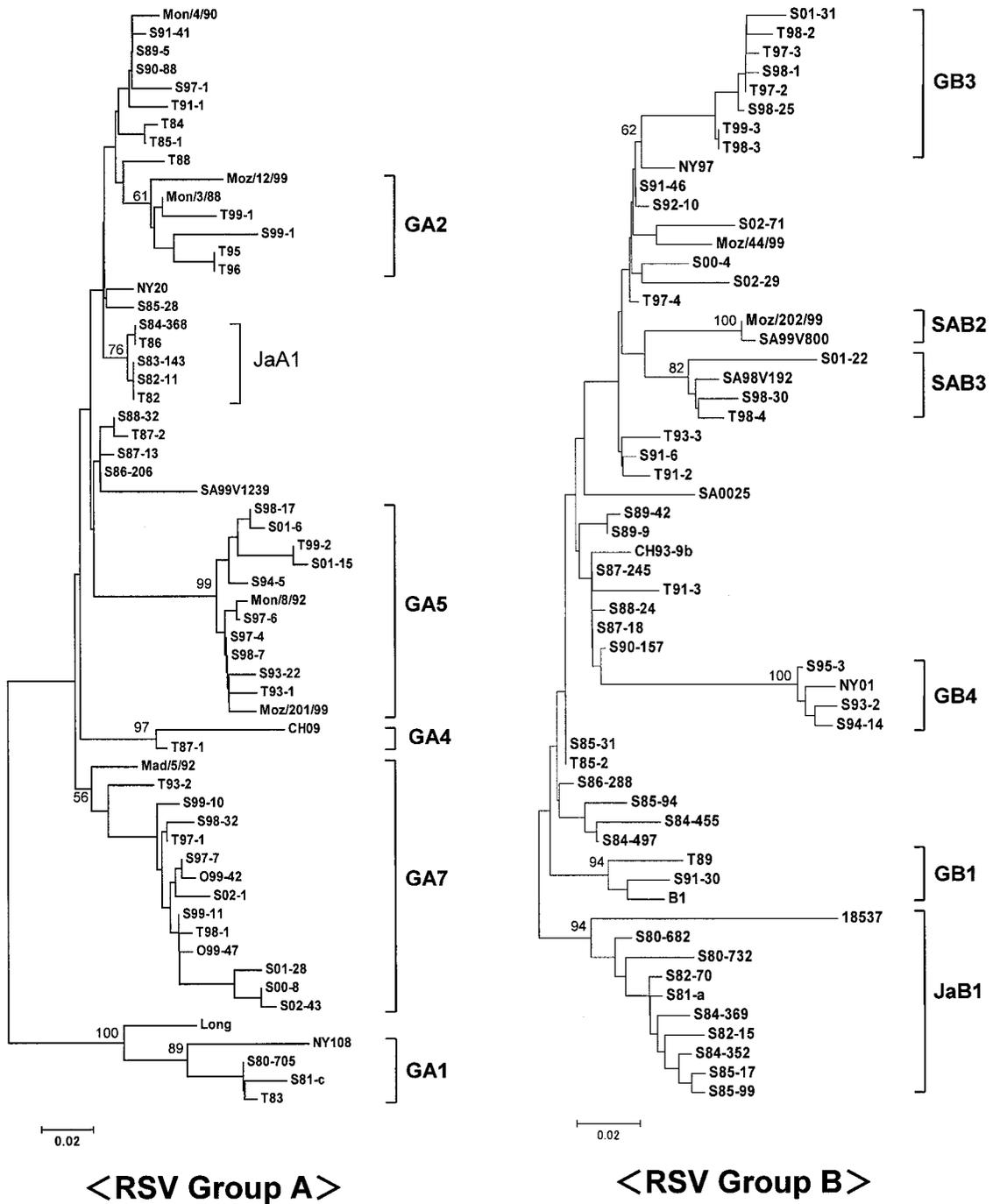
い。米国においては、ハイリスク児の10%以上が入院加療を受けるが、全体として年間17,000~75,000名の入院があり、1,900名以上が死亡するとされる²⁾。本邦においても年間2~3万人程度の入院があると推測され³⁾、死亡の報告もみられる⁴⁾。

RSVの血清型は発見当初から一つと考えられていたが、単クローン抗体の開発により、その反応性の違いから、大きくグループA, Bに分けられ、それらが独立して流行を繰り返していること、また、優位な流行株が2~3年毎にAからBへ、そしてBからAへ交替する現象も明らかとなった⁵⁾。集団免疫 (herd immunity) の蓄積がもたらす現象と考えられる。A, B株感染の臨床像の違いについては明らかではないとする報告が多い⁶⁾。

近年、更にA, B株内における様々な遺伝子型の存在が明らかとなった^{7,8)}。札幌市、及び東京都における20年余りの野外分離株を用いた我々の研究を紹介する⁹⁾。1980年から2002年にかけてのシーズンにおける、二都市のRSV野外株を無作為に抽出し、欧米やアフリカの代表的な分離株も加えて系統樹解析を行った。グループAの解析では、欧米の分離株に命名されているGA1, GA2, GA4, GA5, GA7の5つの分枝を確認できたが、国内外の株との時間的集積性がみられた。例えば、GA1は80年代前半の札幌と東京の株からなるが、1956年に分離された標準株であるLong株との近似が見られた。また、GA7は大阪を含んだ三都市の90年代以降の株からなり、同時期の国外の株も含んでいた (図3A)。

グループBでも同様な傾向が見られ、GB1, GB3, GB4などを確認できたが、既存の分枝には属さない多くの株が存在した。JaB1は札幌の80年代前半の株による直線的な分子進化が見られる分枝であるが、1962年に米国で分離された標準株である18,537株と近似していた。また、札幌のB分離株の数株は、G蛋白の第2可変領域のアミノ酸長が1~20塩基長い変異株であった。これらより、本邦のRSV野外株は諸外国の株と密接な関係を保ちつつ進化を続ける一方、本邦独自の変異が生じていると考えられたが、この独自の進化は、

図3 札幌市, 東京都における1980年から2002年までのRSウイルス野外分離株, 及び欧米, 南アフリカの代表的な分離株を用いて作成した分子系統樹. RSウイルスグループA (左) とグループB (右) (Kuroiwa et al⁹⁾より引用).



伝播力が比較的弱いとされるグループBにおいて強いように思われた(図3B)。

III. 病 態

臨床病型は、①上気道炎、②気管気管支炎、③細気管支炎、④肺炎の4型に分けられるが、特徴的で中心的な病像は細気管支炎である。

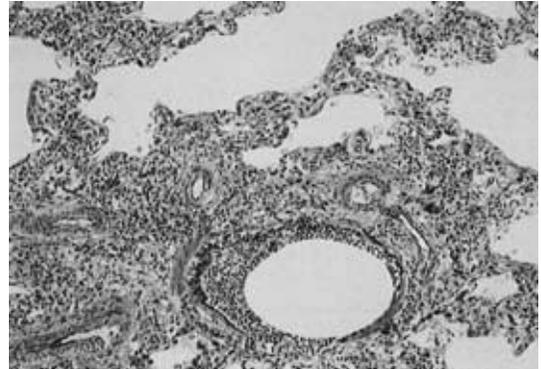
母体からの移行抗体はRSV感染を防御できず、新生児期を含めた乳児期早期にも容易に感染が成立する。母体からの移行抗体があるにも係わらずRSV感染が成立し、時に重症化することから、この重症化には、移行抗体とRSVにより形成された免疫複合体が関与していることも想定されたが、現在、その考えは否定され、母体由来抗体は、働きは不十分であるものの、純粋に防御的に働くとされている。

接触あるいは飛沫により、まず鼻粘膜に感染が成立し、4~5日の潜伏期を経て、水様性鼻汁、咳嗽が認められる。下気道炎への進展は、感染性分泌物を吸引することによって考えられる。移行血清抗体の多寡が、下気道変への進行と、その重症度を決める一つの因子であるといわれるが、下気道炎の発症には体質的な素因を含め、その他いくつかの要素の関与が考えられている。

RSV感染の中心的病像である細気管支炎は、病理学的には、他の呼吸器ウイルスによる細気管支炎の像と区別できない。細気管支上皮の壊死、時には増殖反応、線毛上皮の脱落細気管支周囲へのリンパ球、好中球、形質細胞、マクロファージの浸潤がある(図4)。粘膜上皮細胞間には、リンパ球の集簇が認められる。粘膜下組織は、浮腫状となり、粘液分泌は亢進する。これらにより、細気管支は閉塞し、それより末端の気道の無気肺、あるいは肺気腫を引き起こす。

肺炎では、I・II型両方の肺胞細胞に感染が成立するが、II型細胞が主である。細胞壁は単核球の浸潤のため肥厚し、肺胞は液体で満たされる。RSVが細気管支上皮に強い親和性を有すること、また乳児の細気管支が、壊死や浮腫により容易に虚脱しやすいという解剖学的な特徴を有することなどが、喘息とよく似た病像を呈することと関係があるとされる。

図4 RSVウイルス細気管支炎で死亡した2カ月男児の剖検肺組織のHE染色像。細気管支上皮の壊死、脱落とともに、細気管支周囲にはリンパ球、マクロファージ、好中球の浸潤がみられる。



RSウイルス下気道炎の気道分泌液中には多くの炎症細胞が観察されるが、RSウイルス細気管支炎で入院した児の気管洗浄液中の炎症細胞は、好中球が76%と優位を占め、他にリンパ球(5~9%)、単球(2~10%)、好酸球(約1%)が認められたという¹⁾。

これらの病態を引き起こすメカニズムについては必ずしも明らかになっていない。呼吸器ウイルスによる感染は表面感染とも言われ、当初から気道上皮に感染して増殖し、細胞を破壊して発病にいたる。特に、RSウイルスは気道上皮に親和性が高く、その感染は早期に細胞の遺伝子、蛋白の変化を引き起こす。RSVのF蛋白がTLR4(Toll-like receptor 4)と結合し、主要な核内転写因子であるNF- κ Bを活性化することが最近明らかとなった¹⁰⁾。これらの転写因子はIL-1 β 、IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカイン¹¹⁾、IL-8、RANTES、MIP-1 α などのケモカイン¹²⁾、アポトーシス関連蛋白¹³⁾やiNOS¹⁴⁾¹⁵⁾をコードしている遺伝子を活性化する。感染細胞から放出されたいくつかのケモカインにより、集簇・活性化された炎症細胞が種々のケミカルメディエーターを介して細胞障害を起こすことが考えられる。これらがウイルス自体による細胞障害と相まって、RSウイルス下気道炎の急性期の病態を形作っていくであろう¹⁶⁾。

RSVはパラインフルエンザやインフルエンザ

ウイルスに比べI型IFNの誘導が*in vitro*, *in vivo*の両方において弱いことが知られていたが、最近、RSVの非構造蛋白であるNS1とNS2が共同で、IRF3の活性化をブロックするなどしてIFNシステムに拮抗し、感染を有利に進めることが明らかにされた¹⁷⁾¹⁸⁾。

IV. 治療

気管支炎、細気管支炎や肺炎に対しては、基本的には適切な輸液、気道分泌物の機械的な除去、適切な体位、ヘッドボックスなどを用い加湿された酸素の投与などの対症療法が基本と成る。生食などで希釈したβ刺激剤の定期吸入も試みる。呼吸不全が進行する重症例においては、人工換気の適応となるが、数日で離脱できることが多い。喘鳴に対し、気管支拡張作用を期待してのキサンチン製剤の効果については、一定した見解が得られていないものの使用されることが多い。

無呼吸に対しては、前述したキサンチン製剤がその治療と予防に効果的である。血中濃度をモニターしての使用が望ましく、未熟児の無呼吸発作に対して用いられる5~10μg/mL前後が適当と考えられる。刺激や、酸素投与、鼻咽腔の吸引のみで軽快することがあるが、頑固な無呼吸が頻発する場合は、数日間の人工呼吸管理を要する場合もある。

RSV下気道炎の病態を形作るのがサイトカインストームであるとする、急性期におけるステロイド剤の使用が効果的であると思われるが、吸入、静脈注射のいずれの場合でも、その効果は不明であるとされる。一方、LT受容体拮抗剤がRSV細気管支炎の回復期における症状の軽快に有効との報告がある¹⁹⁾。LT受容体拮抗剤は、気管支喘息のコントローラーとして開発されたものであり、中~長期の使用により効果を上げている。RSV細気管支炎の病態はRSV特異的IgEを介したI型アレルギー反応ではなく、自然免疫反応を介したものと理解されるが、反応の効果相においてはLTの出現と作用が確認されていることから、LT受容体拮抗剤の効果が期待できる²⁰⁾²¹⁾。但し、本製剤の効果発現にはある程度の日数を要することから、RSV下気道炎の急性期における効果、つまり

酸素投与、人工呼吸管理、入院などの期間の短縮などについては不明であり、今後の検討課題である。本製剤は、気管支喘息に対しての多くの臨床使用により安全性も確認されており、またドライシロップ剤もあるので、RSV下気道炎に対する臨床使用にかなり近い位置にある薬剤と言える。

V. 予防

米国のメディミュン社がRSVによる重篤な下気道炎に対し、予防効果を期待できるものとしてヒト化抗RSV F蛋白モノクローナル抗体(パリビズマブ)を開発した²²⁾。RSVのもう一つのエンペロープ蛋白であるG蛋白はサブグループ(A, B)間で変異が大きいのにに対し、F蛋白は変異が小さく、また、強い中和活性を誘導することから、抗F蛋白モノクローナル抗体が選択された。

まず、米、英、加3カ国において、RSVの感染予防の効果をみる多施設共同二重盲検試験が行われた(IMpact-RSV Study)²³⁾。対照群においては全体では10.6%の入院があったが、パリビズマブ投与群では全体では4.8%の入院で、55%の入院率の減少が認められたという(p<0.001)。中でも早産児では78.1%、CLDを有する児においても38.5%の入院率の減少効果が認められたという。また、特に有意な副作用、及び本剤に対する抗体産生も認められず、安全性が高く、認容性は全般的に良好と判定された。

その後も米国において多くの臨床オープン試験が行われ、RSV感染による入院の減少効果が確認されている²⁴⁾。重症な先天性心疾患を有する乳幼児における本剤の効果についても、やはり米国で1,287名という多数例の二重盲検法による臨床試験が行われ、45%の入院の減少、73%の酸素投与日数の低下などの効果が確認され、欧米で使用が承認された²⁵⁾。

パリビズマブの治療効果についても米国で一般臨床試験が行われている。RSV下気道炎で人工呼吸管理を受けている乳児に本剤を15mg/kgを単回静脈内投与したところ、24時間後にはウイルス量が数十分の1に減じたものの、人工換気の日数、酸素投与日数、及び入院日数の短縮などの臨床効果については不明であったという²⁶⁾。

本邦においても第Ⅱ相試験での早産児及びCLD児における安全性、認容性の確認のあと、保健収載のもとでの臨床使用が開始され、多くの早産児やCLDを有する児に投与された。更に2005年10月には、重症な先天性心疾患児に対する投与も認可された。かなり高価な薬剤であるので、そのRSV感染予防・軽症化効果、更にcost-benefitなどについての詳細な解析が待たれる。

VI. 予 後

RSV細気管支炎が罹患後長期にわたって肺機能の異常を残し、繰り返す喘鳴(RAD: reactive airway disease)の大きなリスクファクターとなることが知られる。動物での実験感染によれば、RSウイルス感染によって引き起こされた組織病変は感染後10~30日で消失することが確認されている。よって数年に渡るRADをRSウイルス下気道炎が引き起こした組織のリモデリングのみで説明することは難しい。最近、肺内気道組織を支配している神経細胞がRSウイルス感染によりup-regulateされ、それが持続すること、つまり粘膜下神経ネットワークのリモデリングがRADを引き起こすという仮説が提唱され注目されている²⁷⁾。

乳児期におけるRSV細気管支炎の罹患が、その後のアトピー型の気管支喘息発症のリスクファクターになるかどうかについては多くの検討がなされているが、統一した見解は得られていない。

文 献

- Collins PL, *et al.* : Respiratory syncytial virus, In : Knipe DM, Howley PM eds. Fields Virology, 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001 ; p. 1443—85.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, *et al.* : Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA 2003 ; 289 : 179—186.
- 浅沼秀臣, 新飯田裕一, 堤 裕幸 : アンケート調査によるRSウイルス感染症入院例の検討. 日小児会誌 2004 ; 108 : 395—400.
- 西條政幸, 滝本昌俊, 高橋庸二 : 北海道における小児の下気道感染症に関する疫学的研究. 特にrespiratory syncytial virus感染症に注目して. 感染症誌 1999 ; 68 : 1—7.
- Tsutsumi H, Onuma M, Suga K, Honjo T, Chiba Y, Chiba S, *et al.* : Occurrence of respiratory syncytial virus subgroup A and B strains in Japan, 1980 to 1987. J Clin Microbiol 1988 ; 26 : 1171—4.
- Tsutsumi H, Onuma M, Nagai K, Yamazaki H, Chiba S : Clinical characteristics of respiratory syncytial virus (RSV) subgroup infections in Japan. Scand J Infect Dis 1991 ; 23 : 671—4.
- Seki K, Tsutsumi H, Ohsaki M, Kamasaki H, Chiba S : Genetic variability of respiratory syncytial virus subgroup A strain in 15 successive epidemics in one city. J Med Virol 2001 ; 64 : 374—80.
- Kamasaki H, Tsutsumi H, Seki K, Chiba S : Genetic variability of respiratory syncytial virus subgroup B strain isolated during the last 20 years from the same region in Japan : existence of time-dependent linear genetic drifts. Arch Virol 2001 ; 146 : 457—66.
- Kuroiwa Y, Nagai K, Okita L, Yui I, Kase T, Nakayama T, *et al.* : A phylogenetic study of human respiratory syncytial viruses group A and B strains isolated in two cities in Japan from 1980—2002. J Med Virol 2005 ; 76 : 241—7.
- Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L, Haynes LM, Jones LP, Tripp RA, *et al.* : Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. Nature Immunol 2000 ; 1 : 398—401.
- Matsuda K, Tsutsumi H, Sone S, Yoto Y, Oya K, Okamoto Y, *et al.* : Characteristics of IL-6 and TNF-alpha production by respiratory syncytial virus-infected macrophages in the neonate. J Med Virol 1996 ; 48 : 199—203.
- McNamara PS, Flanagan BF, Hart CA, Smyth RL : Production of chemokines in the lungs of infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. J Infect Dis 2005 ; 191 : 1225—32.
- Takeuchi R, Tsutsumi H, Osaki M, Haseyama K, Mizue N, Chiba S : Respiratory syncytial virus infection of human alveolar epithelial cells enhances interferon regulatory factor 1 and interleukin-1 β -converting enzyme gene expression but does not cause apoptosis. J Virol 1998 ; 72 : 4498—502.
- Tsutsumi H, Takeuchi R, Osaki M, Seki K, Chiba S : Respiratory syncytial virus infection of human respiratory epithelial cells enhances inducible nitric oxide synthase gene expression. J Leukoc Biol 1999 ; 66 : 99—104.
- Stark JM, Khan AM, Chiappetta CL, Xue H, Alcorn JL, Colasurdo GN : Immune and functional role of nitric oxide in a mouse model of respira-

- tory syncytial virus infection. *J Infect Dis* 2005 ; 191 : 387—95.
- 16) 堤 裕幸 : RS ウイルス感染症の疫学と病態および対策. *小児感染免疫* 2003 ; 15 : 254—60.
 - 17) Bossert B, Conzelmann KK : Respiratory syncytial virus (RSV) nonstructural (NS) proteins as host range determinants : a chimeric bovine RSV with NS genes from human RSV is attenuated in interferon-competent bovine cells. *J Virol* 2002 ; 76 : 4287—93.
 - 18) Bossert B, Marozin S, Conzelmann KK : Non-structural proteins NS1 and NS3 of bovine respiratory syncytial virus block activation of interferon regulatory factor 3. *J Virol* 2003 ; 77 : 8661—8.
 - 19) Bisgaard H : A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus post-bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 379—83.
 - 20) Volovitz B, Welliver RC, De Castro G, Krystofik DA, Ogra PL : The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus : role in obstructive airway disease. *Pediatr Res* 1988 ; 24 : 504—7.
 - 21) Dimonva-Yaneva D, Russell D, Main M, Brooker RJ, Helms PJ : Eosinophil activation and cysteinyl leukotriene production in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy* 2004 ; 34 : 555—8.
 - 22) Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang S-C, *et al.* : Development of humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997 ; 176 : 1215—24.
 - 23) The Impact-RSV study group : Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus in high-risk infants. *Pediatrics* 1998 ; 102 : 531—7.
 - 24) The Palivizumab Outcomes Study Group : Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000—2001 : results from the Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Pulmonol* 2003 ; 35 : 484—9.
 - 25) Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, *et al.* : Cardiac Synagis Study Group : Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatrics* 2003 ; 143 : 532—40.
 - 26) Malley R, De Vincenzo J, Ramilo O, Dennehy PH, Meissner HC, Gruber WC, *et al.* : Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *J Infect Dis* 1998 ; 178 : 1555—61.
 - 27) Piedimonte G : Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2003 ; 22 : S76—82.

Respiratory Syncytial Virus Infection

Hiroyuki TSUTSUMI

Department of Pediatrics, Sapporo Medical University School of Medicine

Human respiratory syncytial virus (RSV) is the most common worldwide cause of lower respiratory tract infections (LRI) in infants less than 12 months of age. RSV isolates can be divided into group A and B. In addition, there were many genotypes within each group, and these genotypes have evolved global setting with temporal and geographic clustering. Many cellular genes encoding cytokines and chemokines which are activated by RSV infection has now been focused for the elucidation of pathophysiology of RSV LRI. The prophylaxis against RSV infection by vaccination has been unsuccessful because of its adverse effects. No valuable anti-RSV drugs for clinical use have been yet developed. Therefore RSV LRI has been treated mainly symptomatically. Recently humanized anti-RSV F protein monoclonal antibody was developed and prescribed for prevention in high-risk infants such as premature ones and those with chronic lung and congenital heart diseases. It reduced the incidence of hospitalization significantly.