

当院におけるRSウイルス感染症例の検討

杉本 真弓 梅本多嘉子 七條 光市 東田 栄子
川人 雅美 渡邊 力 中津 忠則 吉田 哲也

徳島赤十字病院 小児科

要 旨

RSウイルス感染症のため、当院小児科にて入院加療を行った症例について検討を行った。罹患時期は冬季が中心であったが、夏季の入院例も複数認められた。年齢は12ヵ月未満の乳児が約3分の2を占めた。臨床症状は、低月齢ほど発熱を認めた症例が少なく、咳や喘鳴、哺乳力低下が中心であった。月齢が上がると、呼吸器症状に加え高熱持続が中心であった。血液検査では月齢による差異を認めなかったが、各月齢群でCRP上昇例が存在し細菌感染症の合併が示唆された。治療では、低月齢ほどイソプロテレノール持続吸入の使用が多く、月齢が高いほど気管支拡張剤貼付や抗菌薬点滴の使用が多かった。入院期間は、3ヵ月未満の低月齢、入院時のSpO₂低値例、イソプロテレノール使用例で有意に長かった。

キーワード：RSウイルス、乳幼児、下気道感染症、季節性

はじめに

RSウイルス (respiratory syncytial virus, 以下RSVと略す) は乳幼児期に初感染し、以後生涯にわたり再感染を繰り返すという特徴を持つ。特に乳幼児では喘鳴や無呼吸、呼吸不全をきたすことのある急性細気管支炎の主な原因となることが知られている。また、早産児、慢性肺疾患や先天性心疾患を有する小児においては症状が重篤化しやすいため、2002年度からはRSVのF蛋白に対するヒト化モノクローナル抗体 (パリビズマブ) の予防投与も行われている。

当院小児科は徳島県で唯一24時間の小児救急医療を行っていることもあり、毎年多くのRSV感染症での入院がある。そこで、当院におけるRSV感染症の年齢別の臨床像や近年の流行状況について検討したので報告する。

対象および方法

2005年10月から2008年9月にRSV感染症のため当院小児科で入院加療を行った216例を対象とした。RSV感染の診断は全例で患児の鼻腔ぬぐい液を検体として、RSV抗原迅速診断検査キット (チェック

RSV[®]) を使用した。

患児を月齢別に3つの群 (0~5ヵ月, 6~11ヵ月, 12ヵ月以上) に分け、症状、診断名、入院期間、血液検査所見、治療について診療録の記載をもとに後方視的に調査した。

症状のうち、発熱に関しては経過中に体温37.5℃以上を1度でも認めた場合に発熱ありとし、有熱期間に関しては、1日のうちで37.5℃以上の発熱を1回でも認めた場合には有熱日とした。

また、重症度の評価として入院期間に関する要因の検討を行った。年齢、性別、入院時の発熱の有無、入院時のSpO₂、白血球数、CRP値、有熱期間、イソプロテレノール使用の有無、抗菌薬使用の有無により、入院期間に差があるかを検討した。

結 果

(1) 症例の内訳

対象216症例の内訳は、男児121例、女児95例で、0~5ヵ月が85例 (39.1%)、6~11ヵ月が53例 (24.5%)、12ヵ月以上が78例 (36.1%) であり、平均年齢は10.0ヵ月であった。男女比は、5ヵ月以下の群では差がなかったが、6ヵ月以上の群では男児がやや多かった。基礎疾患として、22q11.2欠失症候群を伴う

ファロー四徴症が1例，ダウン症候群が2例あった。ファロー四徴症の症例はBlalock-Taussig 短絡術後利尿剤を内服中であった。ダウン症候群2例のうち，1例は心房中隔欠損症があるが無治療で経過観察中，もう1例は心房中隔欠損症と肺高血圧症のため利尿剤を内服中であった。いずれもパリーブズマブの投与は行われていなかった。先天性心疾患以外にRSV感染のハイリスクとされる在胎35週以下の早産児の入院は無かった。また，パリーブズマブ投与を行われていた児の入院は無かった。既往歴として，新生児期に人工呼吸管理を行った症例が2例（胎便吸引症候群1例，新生児一過性多呼吸1例）あった。同一シーズンにRSV感染症で2回入院した症例が2例，退院後に症状の再燃があり再入院した症例が5例あった。

(2) 月別の入院数 (図1)

2005年度と2006年度は12月，2007年度は10～11月から流行が始まり，2005年度と2006年度は1月に，2007年度は12月に流行のピークを認めた。特に2007年1月は，1ヵ月間の入院数が40例を超える大流行となった。また，2007年度および2008年度には，7～8月の夏季にも入院症例を複数認めた。特に2008年度は5月以外のすべての月で入院があり，9月の入院数は例年の流行開始時期に匹敵した。

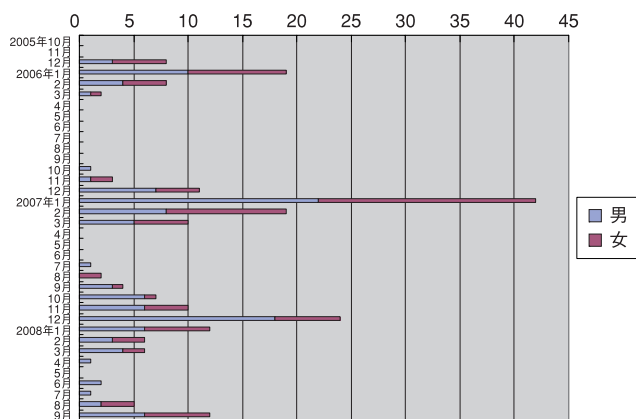


図1 RSVウイルス感染症の月別入院数

(3) 臨床所見 (表1)

5ヵ月以下の群で発熱を認めたのは71.8%で，最高体温の平均値は38.2℃であった。一方，12ヵ月以上の群では全例に発熱を認め，最高体温の平均値も39℃台

表1 RSVウイルス感染症入院症例の臨床所見

月齢	0～5	6～11	12～	合計	
患者数	85	53	78	216	
男/女	42/43	30/23	49/29	121/95	
臨床症状	発熱あり (>37.5℃)	61 (71.8)	50 (94.3)	78 (100)	189 (87.5)
	最高体温(℃)	38.2±0.9	38.9±0.9	39.2±0.8	38.7±0.9
	有熱期間(日)	2.3±2.2	4.2±2.2	4.8±2.3	3.7±2.5
	入院時 SpO ₂ (%)	95.0±3.9	95.2±3.4	94.6±4.4	94.9±4.0
診断名	喘鳴・ラ音あり	77(90.6)	51(96.2)	74(94.5)	202(93.5)
	気管支炎	68(80.0)	50(94.3)	62(76.9)	180(83.3)
	細気管支炎	5(5.9)	1(1.9)	0(0)	6(2.8)
	肺炎	12(14.1)	2(3.8)	16(20.5)	30(13.9)
入院期間(日)	4.5±3.0	4.2±1.3	3.8±1.4	4.2±2.1	

平均値±標準偏差，()内は各月齢群における%

の高熱であった。有熱期間は月齢が低いほど短い傾向を認めた。入院時のSpO₂値や喘鳴・ラ音聴取の有無は月齢による差が無かった。診断名は，各群ともに気管支炎が最多で，次いで肺炎，細気管支炎の順であった。入院期間は2～20日間で，平均4.2日であった。

(4) 血液検査所見 (表2)

白血球数，CRPともに月齢群別の平均値では大きな差を認めなかったが，各群において白血球増多と

表2 RSVウイルス感染症入院症例の血液検査所見

	0～5	6～11	12～	合計
WBC (/μl)	10630 5280/26010	11997 5640/26030	8331 2800/18860	10572 2800/26030
Hb (g/dl)	11.7 9.2/18.3	11.3 8.5/13.3	11.8 10.1/15.8	11.6 8.5/18.3
PLT (×10 ⁴ /μl)	40.4 15.5/76.7	33.0 20.5/57.0	27.1 16.4/57.4	33.8 15.5/76.7
AST (U/L)	40.4 14/252	46.1 25/116	43.9 25/89	43.1 14/252
ALT (U/L)	29.1 7/208	29.7 10/140	18.4 8/80	25.4 7/208
LDH (U/L)	306.4 149/530	355.6 232/634	375.2 232/706	343.7 149/706
Na (mEq/l)	137.5 117/149	137.8 133/146	136.9 131/142	137.4 117/149
CRP (mg/dl)	1.53 0.01/12.23	2.17 0.02/9.05	2.09 0.01/13.91	1.89 0.01/13.91

上段は平均値，下段は最小値/最大値

CRP 高値を伴う症例を認めた。血小板数は月齢が低いほど平均値が高い傾向を認めた。Hb, AST, ALT, LDH, Na の平均値は月齢による大きな差は無かった。AST, ALT とともに50U/L 以上の肝機能障害を認めたのが5 ヶ月以下の群で5 例 (5.6%), 6~11 ヶ月の群で8 例 (15.1%), 12 ヶ月以上の群で3 例 (3.8%) であった。また, 5 ヶ月以下の群で ADH 不適合分泌症候群が原因の著明な低ナトリウム血症を1 例で認めた。

(5) 治療 (表3)

イソプロテレノール持続吸入は32.4%で使用され, 低月齢ほど使用頻度が高かった。気管支拡張剤の内服または貼付は, 74.1%で使用され, 6 ヶ月以降で使用頻度が大幅に増加していた。抗菌薬点滴は74.5%で使用され, 月齢が高いほど使用頻度が高かった。酸素吸入やステロイド点滴の使用は各群ともに少なかった。人工呼吸管理を行ったのは5 ヶ月以下の群の1 例のみであった。

表3 RS ウイルス感染症入院症例の治療

治療	月齢			
	1~5	6~11	12~	合計
イソプロテレノール 持続吸入	32 (45.7)	18 (34.0)	20 (25.6)	70 (32.4)
酸素吸入	3 (3.5)	0 (0)	0 (0)	3 (1.4)
気管支拡張薬 内服・貼付	39 (45.8)	48 (90.6)	73 (93.6)	160 (74.1)
ステロイド点滴	2 (2.4)	3 (5.7)	3 (3.8)	8 (3.7)
抗生剤点滴	50 (58.9)	43 (81.1)	68 (87.2)	161 (74.5)
人工呼吸管理	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)

() 内は各月齢群における%

(6) 入院期間に関する要因の検討 (表4)

低月齢群 (月齢3 ヶ月未満), 入院時の SpO₂ 低値群 (93%未満), イソプロテレノール使用群で入院期間が有意に長かった。一方, 性別, 入院時の発熱の有無, 白血球数, CRP 値, 有熱期間, 抗菌薬点滴の有無においては, 入院期間との明らかな相関を認めなかった。

表4 RS ウイルス感染症における入院期間に関する要因

要因	入院期間(日)		P 値
	3 ヶ月未満	3 ヶ月以上	
年齢	5.0±3.0	3.9±1.8	0.02
性別	男:4.2±2.5	女:4.1±1.7	0.53
入院時発熱	無:4.1±2.5	有:4.2±2.0	0.72
入院時 SpO ₂	93%以上:3.9±1.6	93%未満:5.7±3.7	0.01
WBC 数	10000未満:4.3±2.2	10000以上:4.0±2.1	0.42
CRP	3 未満:4.1±2.3	3 以上:4.3±1.5	0.40
有熱期間	3 日以下:4.0±2.2	4 日以上:4.3±2.1	0.29
イソプロテレノール	無:3.5±1.1	有:5.5±3.0	<0.01
抗生剤	無:3.8±1.3	有:4.3±2.4	0.05

数字は平均値±標準偏差

考 察

本邦においては, RSV はインフルエンザウイルスと並んで毎年冬季に流行する呼吸器感染症の代表的な病原ウイルスであるとされている。本邦での疫学調査では, RSV の流行は10月から3月頃であり, 北海道から九州における各地区での差はなかったと報告されている¹⁾。一方で世界的に見ると, RSV の流行や活動性は地域や気候, 天候により異なっている。熱帯や亜熱帯地域では高温多湿の環境が RSV の活動性を高め, 通年性の検出や雨季の流行を認めている^{2), 3)}。本邦においても, 亜熱帯性気候である沖縄での流行状況の調査では, RSV 流行の季節性が不明瞭であった⁴⁾。今回の検討では, 流行のピークは冬季であった一方で, 夏季に RSV 感染症で入院加療を行った症例が複数あった。この要因として, RSV 抗原迅速診断検査が容易に実施できるため, 喘鳴を認める乳幼児に対して夏季にも検査を行う症例が増加したこと, 近年の温暖化の影響で流行状況が亜熱帯地域のパターンに移行している可能性が挙げられる。近年の流行状況は年間を通して RSV 罹患の機会がある可能性を示唆しており, 今後は喘鳴を伴う乳幼児の鑑別疾患として常に RSV 感染を考慮する必要がある。

臨床症状のうち発熱に関しては, 今回の結果と同様に低月齢児では有熱率や最高体温が低く, 有熱期間も短いとする報告が多い^{5), 6)}。低月齢群では咳, 喘鳴, 哺乳力低下が症状の中心で, 発熱を認めない場合にも強い呼吸障害を認める場合があるため注意が必要であ

る。一方、年長児では呼吸器症状に加え高熱持続が症状の中心となり、インフルエンザと類似した症状であるため、冬季の流行時には鑑別に注意が必要である。

RSV 感染症の臨床病型は、上気道炎、喉頭気管支管支炎、細気管支炎、肺炎の4つに分類されている。そのうち、喉頭気管支管支炎は stridor やクループ様咳嗽を認め wheezing を認めないもの、細気管支炎は wheezing や陥没呼吸を認め、胸部レントゲンで過膨張所見を認めるものとしている⁷⁾。自験例では喘鳴やラ音を認めた症例が93.5%あり、その多くで wheeze として聴取されていたことから、気管支炎と診断した症例の中に細気管支炎に相当する症例が多く含まれていた可能性がある。

RSV 感染症では20~30%で気道における細菌性2次感染を合併していたという報告や⁸⁾、病原菌陽性例ではCRP 3 mg/dl 以上と炎症所見の強い例が多かったという報告がある⁹⁾。自験例ではCRP 3 mg/dl 以上の上昇を認めたのは43例(19.9%)で、細菌培養検査を実施した症例はほとんど無かったが、CRP 上昇例は何らかの細菌感染症を合併していた可能性がある。また、今回の検討では16例(7.4%)で肝機能障害を認めた。RSV と肝機能障害に関する報告は少ないが、RSV 感染時の人工呼吸管理期間は肝機能障害のある例で有意に長いとの報告があり、重症との関連も指摘されている¹⁰⁾。

当院ではRSV 感染症入院症例に対する治療として、ほぼ全例に輸液療法が行われている。SpO₂ 93%未満の症例およびSpO₂ 93%以上であっても喘鳴や呼吸困難の強い症例にはイソプロテレノール吸入を行うことが多い。その他、去痰剤内服や気管支拡張剤の内服・貼付、血液検査での炎症反応上昇例や発熱期間の長い症例に抗菌薬の点滴を行っている。RSV 気管支炎の治療指針の1つとして、American Academy of Pediatrics (以下、AAP と略す)による診断・治療指針がある¹¹⁾。イソプロテレノール持続吸入はAAP 治療指針には記載のない治療であるが、β₂およびα刺激薬の吸入は効果が明らかでないという報告が少なくないため、効果がある場合にのみ使用することとされている¹¹⁾。気管支拡張剤の内服・貼付については、自験例では6ヵ月以上の群で急に使用頻度が上昇していた。これは使用が容易なツロブテロール貼付薬が6ヵ月以上で使用可能であることを反映した結果であると思われた。抗菌薬療法に関しては、AAP 治療指針で

は細菌感染の重複がある場合に使用し、細気管支炎がない場合と同様の方法で行うこととしている¹¹⁾。自験例では、白血球増多やCRP 上昇を認めた症例数と比較して抗菌薬投与の割合が高く、特に6ヵ月以上の有熱率の高い群での使用が多いことから、発熱を伴う症例には炎症反応に関係なく投与されている場合が多かったと思われる。経静脈的に広域抗菌薬の投与を受けた症例群での細菌性2次感染が有意に高かったという報告もあり⁸⁾、今後は血液検査での炎症所見(白血球数やCRP、赤沈、プロカルシトニン)や、培養検査の結果を踏まえた上での抗菌薬投与が必要である。

Simone はRSV による重症下気道感染のリスク因子として①男児、②生後6ヵ月未満、③RSV の流行期前半に出生の児などをあげている¹²⁾。今回、重症度の評価として行った入院期間に関する要因の検討では、3ヵ月未満の低月齢では入院期間が有意に長かったが、性別では有意差を認めなかった。入院時SpO₂ 低値例とイソプロテレノール使用例で入院期間が有意に長かったのは呼吸器症状の強い症例で入院期間が長いことを反映した結果と思われた。

今回検討を行った症例のうち、フォロー四徴症の1例とダウン症候群の1例で、人工呼吸管理は要しなかったものの喘鳴や低酸素血症が遷延して治療に難渋した。ダウン症候群は先天性心疾患の有無にかかわらずRSV 感染のハイリスクであるが¹³⁾、早産や先天性心疾患のない場合のパリピズマブの適応はない。一方で、重篤なRSV 感染のためPICU に入院した患者数は在胎37週以上、出生体重2,500g以上の児が多かったとする報告もあり¹⁴⁾、当院での人工呼吸管理症例も基礎疾患のない成熟児であった。このことはパリピズマブの適応の再考や、基礎疾患のない成熟児の重症化の危険因子を明確化することの必要性を示唆している。

まとめ

(1) RSV 感染症の流行の中心は冬季であるが夏季の入院例も存在したため、喘鳴を伴う乳幼児の鑑別疾患として常にRSV を考慮する必要がある。

(2) 低月齢児の症状は咳、喘鳴、哺乳力低下が中心で、発熱を伴わない場合でも強い呼吸障害を来すことがあるため注意が必要である。

(3) 血液検査では月齢による明らかな差を認めなかったが、白血球増多やCRP 上昇を伴う症例があり

細菌感染の合併が考えられた。RSV 感染症時の抗菌薬使用については、血液・細菌培養検査結果を吟味してより適切な使用を心がける必要がある。

(4) 低月齢群では入院期間が有意に長く、イソプロテレノール吸入の使用頻度も高かったことから、低月齢は重症化のリスク因子の1つであると考えられた。

文 献

- 1) 青木知信, 堤 裕幸, 武内可尚: 本邦におけるRSウイルス感染症の疫学. 日本小児科学会雑誌 112:1068-1075, 2008
- 2) Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA: Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J* 22: S21-32, 2003
- 3) Robert C, Welliver Sr: Temperature, Humidity, and Ultraviolet B Radiation Predict Community Respiratory Syncytial Virus Activity. *Pediatr Infect Dis J* 26: S29-35, 2007
- 4) 佐々木尚美, 又吉 慶, 喜瀬智郎, 他: 沖縄におけるRSウイルスの流行状況と臨床像. 日本小児科学会雑誌 110: 668-673, 2006
- 5) 村木敬行, 篠田邦大, 矢野 充, 他: 生後2ヵ月未満児におけるRSウイルス感染症の臨床検討. *小児科臨床* 53: 92-96, 2000
- 6) 鹿野高明, 大島淳二郎, 岡田善郎, 他: 小児RSウイルス感染症の臨床像の検討. 日本小児科学会雑誌 107: 467-472, 2003
- 7) 堤 裕幸: RSウイルス感染症-最近のトピックスも含めて-. *感染と抗菌薬* 10: 301-307, 2007
- 8) 小口 学, 栗屋敬之, 渡辺晴子, 他: RSウイルス感染症例における細菌感染症の合併. *小児科* 44: 242-248, 2003
- 9) 川崎幸彦, 細矢光亮, 永井真紀, 他: RSウイルス初感染下部気道感染症254症例の臨床疫学検討. *日本小児科学会雑誌* 103: 1222-1226, 1999
- 10) Eisenhut M, Thorburn K, Ahmed T: Transaminase levels in ventilated children with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Intensive Care Med* 30: 931-934, 2004
- 11) American Academy of Pediatrics: Subcommittee on diagnosis and management of bronchiolitis. *Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics* 118: 1774-1793, 2006
- 12) Simone EA: Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *Pediatrics* 143: 118-126, 2003
- 13) Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME et al: Down Syndrome: a novel risk factor for Respiratory Syncytial virus bronchiolitis-a prospective birth-cohort study. *Pediatrics* 120: 1076-1081, 2007
- 14) Prais D, Danino D, Schonfeld T: Impact of palivizumab on admission to the ICU for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey. *Chest* 128: 2765-2771, 2005

Analysis of RS Virus-Infected Cases at Our Hospital

Mayumi SUGIMOTO, Takako UMEMOTO, Koichi SHICHIJO, Eiko TODA,
Masami KAWAHITO, Tsutomu WATANABE, Tadanori NAKATSU, Tetsuya YOSHIDA

Division of Pediatrics, Tokushima Red Cross Hospital

We analyzed the patients admitted to the department of pediatrics of our hospital because of RS virus infection. The infection often occurred during winter, but it developed during summer in several cases. About two-thirds of all cases were infants younger than 12 months. In analysis of clinical symptoms, the number of cases presenting with fever decreased. Cough, wheeze and reduced sucking capability were major symptoms as the age became younger. As the age became older, persistent fever was a major symptom in addition to respiratory symptoms. The results of hematological test did not differ depending on age. In each age group, CRP was elevated, suggesting complication by bacterial infection. For treatment, serial isoproterenol inhalation was used more frequently as the age became younger. The uses of bronchodilator patch and antibiotics were more frequent at older ages. The hospital stay period was significantly longer in low-age infants younger than 3 months, patients with low SpO₂ upon admission and isoproterenol users.

Key words: RS Virus, infants, lower respiratory infectious disease, seasonality

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 14:23–28, 2009
