

呼吸器感染症の原因ウイルス

表1 検出された呼吸器ウイルスの種類と数

	検出数(%)	単独感染	重複感染
ライノウイルス	34 (36)	11	23
ヒトポカウイルス	18 (19)	2	16
パラインフルエンザウイルス	9 (9)	2	7
エンテロウイルス	9 (9)	0	9
コロナウイルス	8 (8)	4	4
アデノウイルス C	5 (5)	1	4
アデノウイルス B	4 (4)	0	4
RS ウイルス	5 (5)	3	2
インフルエンザウイルス	2 (2)	1	1
ヒトメタニューモウイルス	1 (1)	1	0

ライノウイルスがやはり風邪の王様です。注意する点は重複感染が多い点です。細菌感染の重複にも注意が必要です。

風邪の原因ウイルス

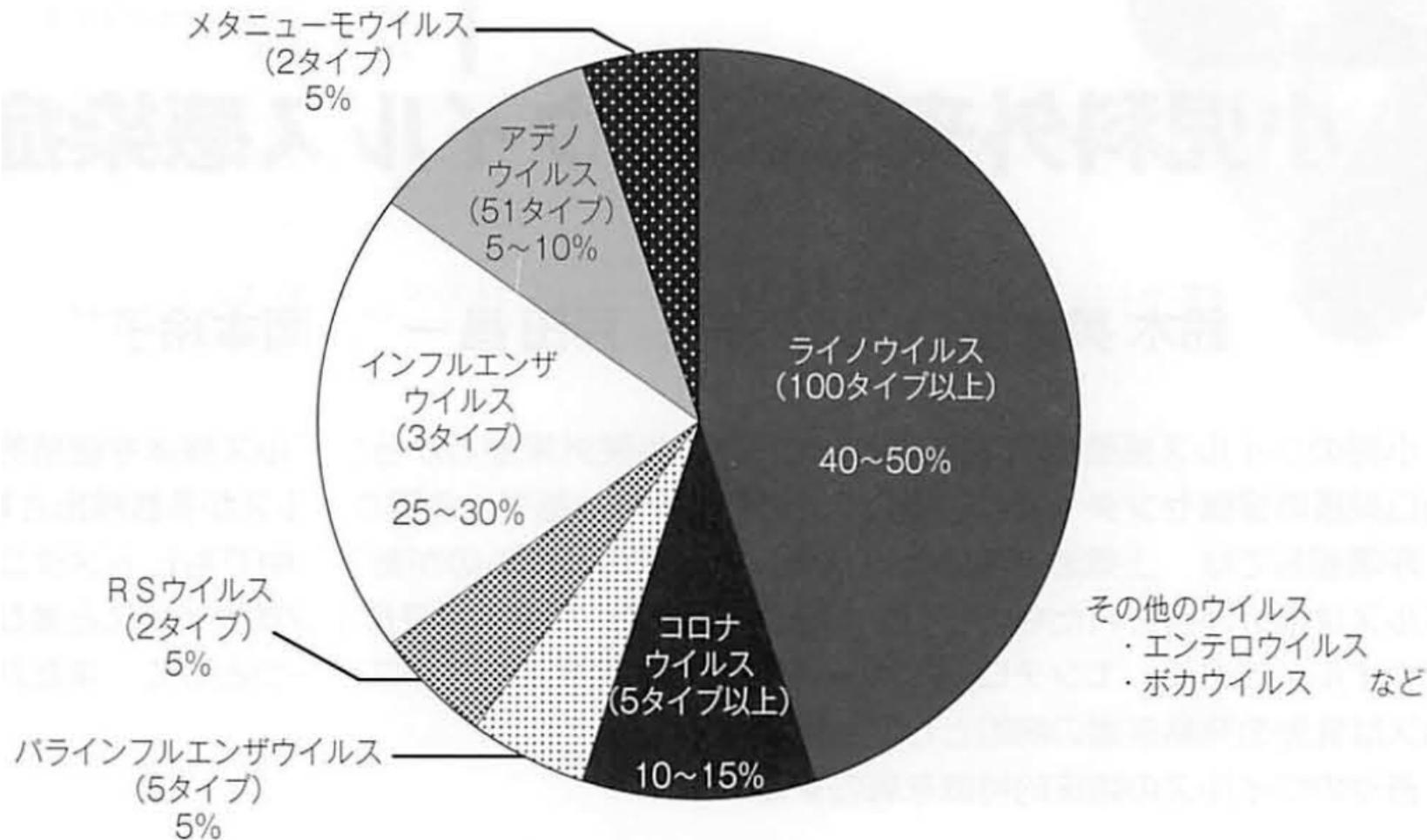
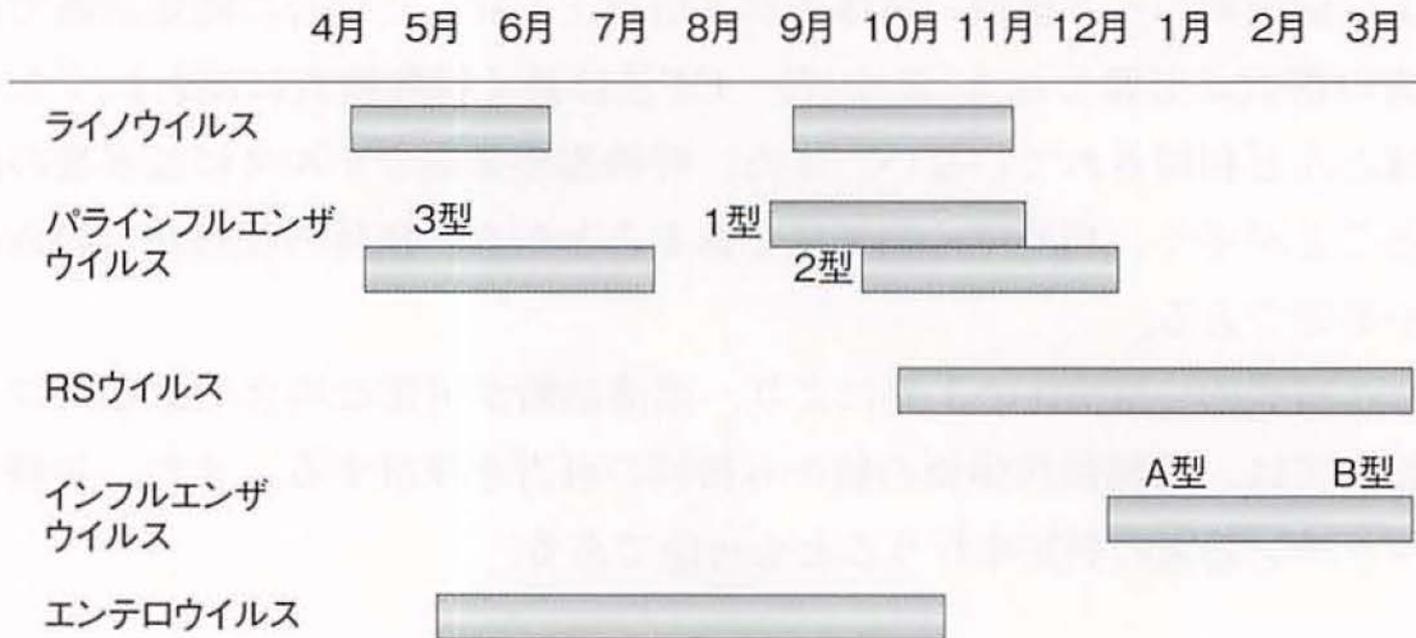


図1 風邪症状を引き起こすウイルス群 (Mandell GL et al, 2010¹⁾より引用)

表2 上気道炎および下気道炎・中耳炎併発例における呼吸器ウイルスの単独感染と重複感染

感染	検出ウイルス	患児数	
		上気道炎	下気道炎・中耳炎併発
単独感染	ライノウイルス	2	9
	コロナウイルス	2	2
	ヒトボカウイルス	1	1
	パラインフルエンザウイルス	0	2
	アデノウイルスC	0	1
	RSウイルス	0	3
	インフルエンザウイルス	0	1
	ヒトメタニューモウイルス	0	1
	計	5	20
重複感染	2種類		
	ライノウイルス・ヒトボカウイルス	0	6
	ライノウイルス・パラインフルエンザウイルス	0	3
	ライノウイルス・コロナウイルス	2	0
	ライノウイルス・エンテロウイルス	1	1
	エンテロウイルス・ヒトボカウイルス	0	2
	インフルエンザウイルス・コロナウイルス	0	1
	3種類		
	ライノウイルス・ヒトボカウイルス・パラインフルエンザウイルス	0	2
	ヒトボカウイルス・アデノウイルスB・アデノウイルスC	1	1
	ライノウイルス・ヒトボカウイルス・エンテロウイルス	1	1
	ライノウイルス・ヒトボカウイルス・RSウイルス	0	1
	ライノウイルス・RSウイルス・エンテロウイルス	0	1
	ライノウイルス・アデノウイルスB・アデノウイルスC	1	0
ライノウイルス・パラインフルエンザウイルス・エンテロウイルス	0	2	
5種類			
ライノウイルス・ヒトボカウイルス・アデノウイルスB アデノウイルスC・コロナウイルス	0	1	
計	6	22	

ライノウイルスの重複感染の内容



病原微生物検出情報および <http://www.srl.info> より集計・作図

図11-1 わが国での感冒ウイルス分離数の多い月

表14-1 原因微生物の年齢分布⁸⁾

<ul style="list-style-type: none">・ 生直後～生後20日<ul style="list-style-type: none">B群連鎖球菌グラム陰性腸内細菌サイトメガロウイルスリステリア菌
<ul style="list-style-type: none">・ 3週～3か月<ul style="list-style-type: none">トラコーマ・クラミジアRSウイルス(2～7か月に多い)パラインフルエンザウイルス3肺炎球菌(細菌性では最多)百日咳菌黄色ブドウ球菌(最近はまれになったが重篤化しやすい)
<ul style="list-style-type: none">・ 4か月～4歳<ul style="list-style-type: none">RSウイルス、パラインフルエンザウイルス、インフルエンザウイルス、アデノウイルス、ライノウイルス(この年齢層で最もよく見られる)肺炎球菌インフルエンザ菌肺炎マイコプラズマ結核菌
<ul style="list-style-type: none">・ 5～15歳<ul style="list-style-type: none">肺炎マイコプラズマ肺炎クラミジア肺炎球菌結核菌

しかし、ライノウイルスは3歳以下でも多く罹患します。

表2 各種上気道感染症の起炎病原体

・ かぜ症候群 common cold	原因の90%以上がウイルス(ライノウイルス, RSウイルス, コロナウイルスなど)
・ 咽頭炎 pharyngitis/ 扁桃炎 tonsillitis	A群β溶血性レンサ球菌, 黄色ブドウ球菌, 肺炎球菌, インフルエンザ菌
・ 副鼻腔炎 sinusitis	肺炎球菌, インフルエンザ菌, 緑膿菌, 嫌気性菌, モラクセラ・ カタラーリス
・ 中耳炎 otitis media	肺炎球菌, インフルエンザ菌, 黄色ブドウ球菌, 緑膿菌
・ 口内炎 oral cavity infection	A群β溶血性レンサ球菌, 黄色ブドウ球菌, レンサ球菌属, カンジダ と嫌気性菌(フゾバクテリウム属, プレボテラ属)との混合感染
・ 喉頭炎 laryngitis, 気管炎 tracheitis	通常はウイルス(パラインフルエンザウイルス, RSV)
* ジフテリア diphtheria	ジフテリア菌

色々な細菌が関与している事も注意が必要です。

ウイルスが気道上皮細胞を破壊するのに対して、ライノウイルスは破壊しない¹¹⁾。これは *in vitro* 実験だけでなく、*in vivo* の感染実験で鼻腔および気管上皮細胞を観察した結果からも一致している。このウイルスは、血管透過性の亢進、粘液の産生、細胞間の tight junction を傷害して、細胞間結合を緩め上皮のバリア機能を低下させる¹²⁾¹³⁾。これにより、他の病原体の侵入を容易にする。後で述べるようにライノウイルス陽性例は、他のウイルスあるいは細菌との重複陽性例が多い。

ライノウイルスは、生後6カ月未満でも罹患しやすいウイルスであることが特徴である²⁰⁾²¹⁾。RSウイルスも同様であるが、他の呼吸器ウイルスは生後6カ月未満の感染は少ない。2歳の時点で90%がライノウイルス抗体を有しているが¹⁾、異なる血清型のウイルスに何度も罹患する²²⁾。

⑥. ヒトライノウイルス (human rhinovirus : HRV)

ピコルナウイルス科に属し，RNA ウイルスである。ピコルナの名称は小さな (=pico) ma (=RNA) に由来する。ウイルスは抗血清により 100 以上の亜型に分類される。ウイルスゲノムの塩基配列の系統分析により type A と type B に属する。近年 A, B に属さない type C も分類された。ウイルスは鼻腔，扁桃への親和性が高く，また他の気道ウイルスと異なり 33～35℃ の低体温で増殖しやすいことが普通感冒での頻度が高い原因とされる。感染細胞から産生される炎症性サイトカインによって周囲の細胞表面に HRV レセプターである ICAM-1 の表出が増強される。このためウイルスは細胞に侵入しやすくなり，感染は副鼻腔，中耳にまで及び，乳児では細気管支炎，肺炎を引き起こす。

b. ライノウイルス

Jackson らのハイリスク児を対象とした出生コホート調査にて、3歳までにライノウイルスやRSウイルス感染による喘鳴をきたした児は、6歳時点での気管支喘息発症リスクが有意に高く、両者を比較するとライノウイルス感染による喘鳴のほうが、RSウイルス感染による喘鳴よりも気管支喘息の発症とより強く関連していることが報告されている¹¹⁾。同様に近年の研究からは、ライノウイルスはRSウイルスよりも発症における関与が大きいことが示唆されている¹²⁾。最近のGWAS研究から、17番染色体長腕21(17q21)に存在する遺伝子が小児気管支喘息の発症に関連することが明らかにされ¹³⁾、とくにライノウイルス感染により誘発される気管支喘息発症のリスクと関連していることが報告されている¹⁴⁾。17q21領域にはORM1-like 3 (ORMDL3) や Gasdermin B (GSDMB) などの遺伝子が存在するが、その機能はまだ十分には明らかになっていない。また、つい最近C型ライノウイルスのレセプターとして cadherin-related family member 3 (CDHR3) が同定され、その遺伝子多型がC型ライノウイルス感染に関連する喘鳴・喘息のリスクである可能性が示されている¹⁵⁾。

IV 反復性喘鳴あるいは喘息発症との関連

ライノウイルスは乳児期の呼吸器感染症として重要なだけでなく、反復性喘鳴や気管支喘息の発症に関連することが示唆され、議論されている。ハイリスク児（少なくとも両親どちらかに医師が診断したアレルギー疾患のある児）を出生時から追跡したコホート研究が報告されている。乳児期における中等度-重度のライノウイルス呼吸器感染症の罹患が、3歳²⁵⁾あるいは6歳時²⁶⁾における喘鳴の強力な危険因子であることが報告された。オーストラリアにおけるコホート研究でも、乳児期のライノウイルス呼吸器感染症が5歳、10歳での喘息罹患と関連があると報告された²⁷⁾。このほかにも複数の観察研究において、幼少時に繰り返すあるいは重症のライノウイルス感染症が、とくにアトピー体質の児に反復性喘鳴/喘息のリスクになることが示されている。

しかし、そのメカニズムについて十分説明されていない。2歳までにはほぼ全員がライノウイルスに罹患するのに、遠隔期に喘息を発症するのはその一部である。ライノウイルス感染が気道上皮の炎症や傷害を引き起こして、反復性喘鳴/喘息の直接の原因となるのか、もともと素因のある児において発症のきっかけになっているのか、議論されている。

喘鳴に吸入スピリバが有効

炎症に関与する化学伝達物質の放出が惹起される。吸入抗コリン薬はこのような Ach の作用を阻害することにより、好酸球性気道炎症や気管支平滑筋肥厚を抑制した可能性が考えられる。

喘息の増悪因子であるライノウイルスや RS ウイルスに対して、チオトロピウムがその感染を抑制することを示唆する抗ウイルス感染作用も報告されている。ライノウイルスは気道上皮細胞を刺激し、さまざまな炎症性サイトカインを産生させることで喘息や COPD の急性増悪に関係することが知られている。Yamaya らはヒト気道上皮細胞を用いて major 型ライノウイルスの RV14 に対するチオトロピウムの抗ウイルス感染作用を報告した⁴⁾。ヒト気道上皮細胞を RV14 に感染させる前にチオトロピウムを添加し RV14 感染に対する影響を検討した結果、チオトロピウム未添加群ではウイルス力価と炎症性サイトカインが増加し細胞内の RV14 の RNA が増殖したのに対し、チオトロピウム添加群ではそれらを抑制し、RV14 感染への感受性を低下させ得ることがわかった。また、RV14 の感染受容体となる ICAM-1 の発現を低下させることや、RV14 の RNA を細胞質に放出する酸性エンドソームを減少させることも確認されており、チオトロピウムはこれらの機序を介してライノウイルスの感染抑制作用を発揮していることが示唆された。また、Iesato らはヒト喉頭癌由来の上皮細胞株である HEp-2 細胞を用いて RS ウイルスへの感染前および感染後にチオトロピウムを添加することで RS ウイルスの増殖抑制の有無について検討した⁵⁾。同

研究でチオトロピウムの添加により合胞体のサイズ、および数のいずれも減少しており、チオトロピウムが RS ウイルスの増殖を有意に抑制していることが観察された。また、RhoA シグナリングや ICAM-1 発現を抑制し、RS ウイルス感染による合胞体形成を阻害するウイルス感染抑制作用を示すとともに、それらの機序を通じた IL-6 や IL-8 などの炎症性サイトカインを抑制するといった抗炎症作用の存在も報告している。これら抗ウイルス感染作用も喘息に対する吸入抗コリン薬の抗炎症作用につながることが推察される。

臨床的意義

1. 吸入抗コリン薬の有用性

喘息患者に対するチオトロピウムの気管支拡張作用および気道過敏性抑制作用について検討した研究がいくつか報告されている。O'Connor らは、喘息患者 12 例を対象にメサコリン吸入による気管支収縮に対するチオトロピウムの有効性をプラセボ対照二重盲検比較により検討した。チオトロピウム吸入群ではベースライン時からの FEV₁ 値の評価で 5.5~11.1% 増の気管支拡張効果が 24 時間持続したほか、メサコリン吸入を用いた気道過敏性試験(PC20)で評価した気道過敏性に対してもチオトロピウムは用量依存性に抑制し、その効果が 48 時間持続することが確認された⁶⁾。また喘息患者 10 例を対象にチオトロピウムのメサコリン誘発性気管支収縮に対する抑制作用をプラセボ対照二重盲検比較により検討した Terzano らの研究