

※ 原著論文 ※

2015年秋の喘息発作増加とエンテロウイルスD68
アウトブレイクとの関連伊藤 卓洋¹⁾²⁾、桑原 優¹⁾、中村 晴奈¹⁾
平山 淳也¹⁾、貝沼 圭吾¹⁾、長尾みづほ¹⁾
菅 秀¹⁾、谷口 清州¹⁾、藤澤 隆夫¹⁾

1) 国立病院機構三重病院小児科・アレルギー科・臨床研究部

2) 三重大学医学部附属病院小児科

要旨

【目的】：2015年秋のエンテロウイルスD68 (EV-D68) アウトブレイクと喘息発作急増との関連を検討した。

【方法】：2010年から2015年にかけて国立病院機構三重病院小児科に喘息発作として入院した症例を各月別に算出した。また、2015年9月から12月に喘息発作として入院した57例の臨床像を評価し、9月21日以降に入院した43例にはウイルス検索を行った。

【結果】：2015年9月は例年と比べて入院数が著増していた(2010-14年平均入院数4.2人、15年26人)。EV-D68陽性例は10月4日までの検体に集中し、10月5日以降のPCR陽性例は全てヒトライノウイルス(HRV)だった。ICU管理に相当するとされるmodified Pulmonary Index (mPI) ≥ 12 点は全症例の20%に認められた。また、2015年9月以降に入院した全57例のうち喘息に関連する既往は46人(81%)にみられたが、入院前から長期管理薬を使用していたものは18人(32%)のみだった。

【結論】：2015年9月の喘息入院急増にEV-D68の流行が関与していた可能性が示唆された。喘息発作が感染症流行に左右される事実は、感染症情報に連動させた喘息発作サーベイランスの必要性を示すと考える。

緒言

気管支喘息がウイルス感染を契機に発症、増悪することは周知の事実であり、中でもHRVが好酸球活性化などを介して病態を悪化させる機序が明らかにされつつある¹⁾。EV-D68は、1962年に初めて分離されたウイルスだが、その後は散発的な報告だった。しかし、2000年代後半から主に呼吸器感染症において世界各地で報告されるようになり、2014年には米国イリノイ州、ミズーリ州でEV-D68による呼吸器疾患のアウトブレイクが発生し、2015年1月までに全米から1,153名の検査陽性患者が報告された。また、コロラド州ではEV-D68による呼吸器疾患のアウトブレイクに関連した12名の弛緩性麻痺あるいは脳神経異常を呈した小児患者が報告され²⁾、世界的に注目を浴びる様になった。国内では2015年8月下旬から全国的に喘息発作入院症例が増加し、重症発作例よりEV-D68が検出された報告が相次いだことから³⁻⁵⁾、喘息発作の増加にEV-D68が関与している可能性が示唆された。そこで今回我々は、2015年秋の喘息発作増加とEV-D68の関連を評価するため、2010-2015年における喘息発作入院の後方視的検討と、2015年9月以降の入院症例を対象としたウイルス学的検討を行った。

方法

喘息発作の定義は「明らかな喘鳴と呼吸困難を呈し、気管支拡張剤吸入や副腎皮質ステロイド薬全身投与により症状の改善がみられた症例」とし、基礎疾患がある児とRSウイルス（RSV）感染による細気管支炎は除外した。国立病院機構三重病院小児科は三重県津市における小児の夜間二次救急医療施設として重要な役割を担っており、過去5年間の周辺地域の小児入院医療機関に大きな変化はない。よって同院における喘息発作入院数の変化は同地域の重症喘息発作発症数の変化を反映しているといえる。

今回、2010-2015年の喘息発作入院症例を診療録から後方視的に年齢、性別、入院年月日、入院日数を遡って調査した。9-10月の症例については、各年別に年齢、入院期間、性別を比較検討した（年齢、入院期間はKruskal Wallis検定後、Dunnの多重比較検定を使用し、性別は χ^2 検定を使用した）。また、同院小児科において2015年9月から12月に喘息発作として入院した57例を対象として、病歴、身体所見、検査結果を記録し、喘息発作の重症度はmPI（表1）⁶⁾を用いて評価した。9月21日以降に入院した43例

表1 Modified Pulmonary Index (mPI)

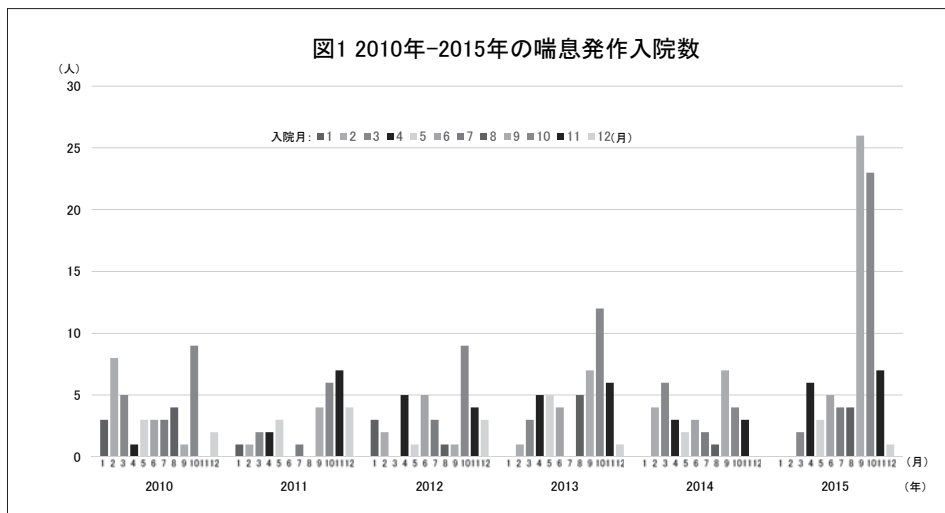
	0	1	2	3
SpO2(%) room air	≤96	93~96	90~92	<90
呼吸補助筋の使用	なし	軽度	中等度	高度
吸気:呼気	2:1	1:1	1:2	1:3
喘鳴	なし	呼気終末	呼気、吸気 エア入り良好	呼気、吸気 エア入り低下
心拍数(回/分)	3歳未満 3歳以上	<120 <100	120~140 100~120	141~160 121~140
呼吸数(回/分)	6歳未満 6歳以上	≤30 ≤30	31~45 21~35	46~60 36~50

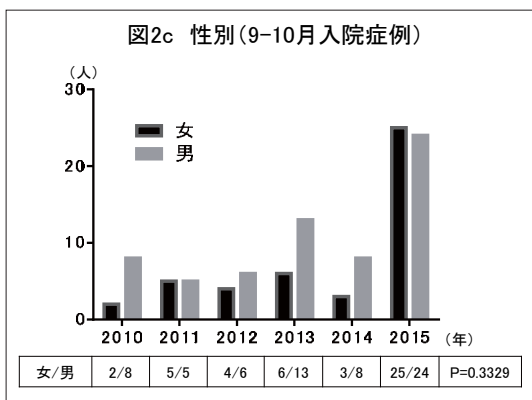
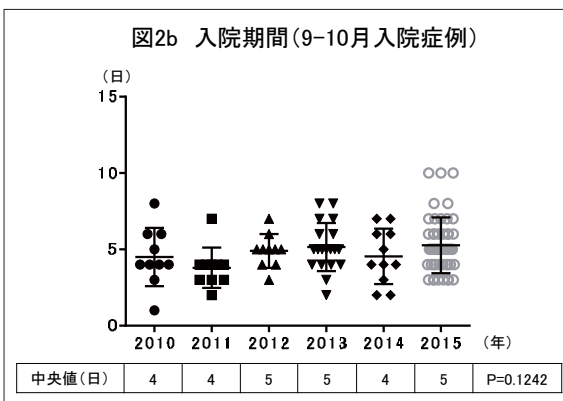
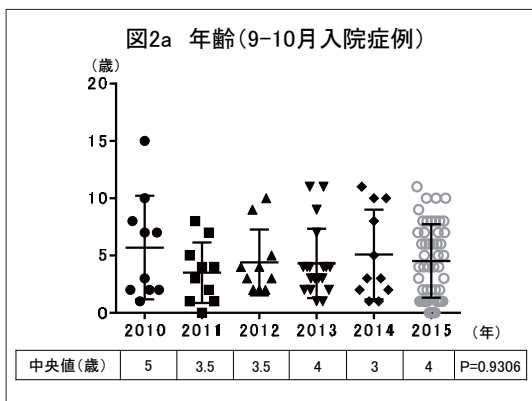
に対しては、家族の同意を得て後鼻腔ぬぐい液を採取してウイルスの同定を行った。ウイルスの同定のため、VP4-2領域を標的としたRT-PCRを行い、増幅されたPCR産物の塩基配列を決定し、BLASTとの相同性を確認した。ウイルスが検出された症例はEV-D68群とHRV群に分類し、臨床像やアレルギー素因を比較した（ χ^2 検定、Mann Whitney検定を使用した）。

結果

【入院数の推移と2015年症例の背景】

図1に入院数の推移を示す。2010-2014年の平均入院数は9月4.2人、10月9.0人だったが、2015年9月は26人、10月は23人と特に9月の増加が顕著だった。続いて図2に各年の9-10月に入院した症例の年齢、入院期間、性別を示す(a-c)。





各年別で年齢中央値に有意差はみられず、2015年は全年齢層で増加していた。また、入院期間と性別においても有意差は認めなかった。

2015年9月以降の入院症例の重症度はmPI; 8.7 ± 3.2 (平均±SD)であった。治療反応性が良好だったためICU管理に至る症例はなかったが、ICU管理に相当するとされるmPI ≥ 12 点の症例は全体の20%に認められた。既往歴として、乳児期のアトピー性皮膚炎や食物アレルギーなどアレルギー素因がみられるものは28人〔49%、うちアトピー性皮膚炎21人(37%)、食物アレルギー13人(23%)〕、過去に喘息と診断されていたものは33人(58%)、

喘息と診断されていないが喘鳴の既往があったものは13人(23%)だった。入院時に長期管理薬を使用していたものは18人(32%)だった。

【ウイルス学的検討】

ウイルス検索の結果を図3に示す。興味深いことにEV-D68は10月4日までの検体に集中し、陽性率は75%(9/12検体)だった。10月5日以降に提出した31例のうち、PCR陽性は22例(71%)であり全てHRVだった。

さらにEV-D68群とHRV群において臨床像とアレルギー素因の比較を行った(表2,3)。臨床像ではmPIを含めた全ての項目において両群の間に有意差は認めなかったが、アレルギー素因はEV-D68群に多い傾向を認めた。

考察

EV-D68はピコルナウイルス科エンテロウイルス属の1本鎖RNAウイルスであるが、ウイル

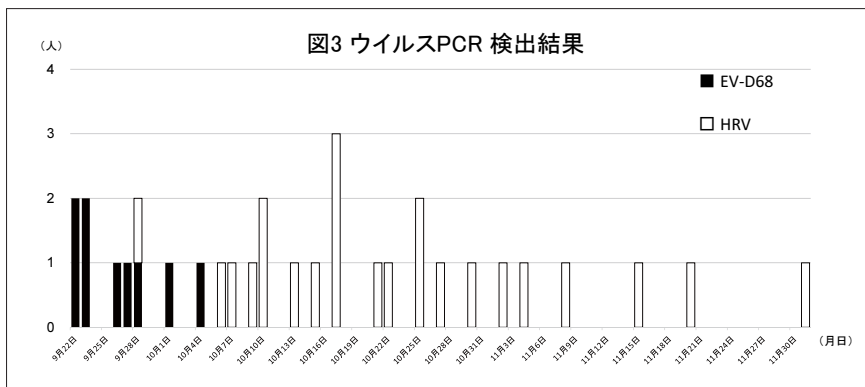


表2 臨床像の比較

	EV-D68 (中央値、n=9)	HRV (中央値、n=23)	P値
性別	男4人、女5人	男13人、女10人	0.5382*
年齢(歳)	4.0	4.0	0.9277**
mPIスコア	9	7	0.4390**
入院日数	4	4	0.9162**
体温(°C)	37.3	37.4	0.3792**
呼吸数(回/分)	36	36	0.5230**
SpO2(%)	92	94	0.4750**
心拍数(回/分)	140	136	0.8612**
収縮期血圧(mmHg)	110	111	0.5049**
拡張期血圧(mmHg)	74	72	0.9408**
CRP(mg/dl)	0.59	1.194	0.3737**
白血球数(/μL)	10650	13860	0.1518**
好中球(%)	79.3	82.5	0.6441**
リンパ球(%)	12.0	10.8	0.5698**
好酸球(%)	1.3	1.5	0.6135**
総IgE値(IU/L)	1370	603	0.3483**

* X²検定
** Mann-Whitney検定

表3 アレルギー素因の比較

既往歴	EV-D68(例)	HRV(例)	P値
喘息※1	7/9	15/23	0.49*
喘鳴※2	7/9	17/23	0.82*
アトピー性皮膚炎	7/9	3/23	0.0004*
食物アレルギー	4/9	4/23	0.11*

* X²検定

※1 喘息:過去に喘息と診断されている

※2 喘鳴:過去に喘鳴を来したことがある(※1含む)

学的性状はHRVに類似しており、かつてはHRV87に分類されていた⁷⁾。増殖に低温(33度)を好み、酸に弱いため他のエンテロウイルスと異なり消化管ではなく上気道で感染が拡大しやすい点もHRVと共通している⁸⁾。月別の動向をみると、HRVは比較的通年性にみられるが、EV-D68は一般的に夏から秋に多い傾向がある。今回当院で行ったウイルス検索では、EV-D68は10月初旬までに集中して検出されており、例年と比較して同時期の喘息発作入院が著増していることが分かった。しかし、9月21日以前にウイルス学的評価を行っておらず、EV-D68の流行と直接的な関係を示すことは困難であった。ただし、三重県保健環境研究所によると、9月21日以前にも呼吸器疾患症例からEV-D68が複数検出されており⁹⁾、同時期に津市周辺でEV-D

68が流行していた可能性が示唆された。また、全国的にはEV-D68の流行時期と喘息発作入院との関連について、Korematsuらの報告にも示されており¹⁰⁾、当地域では他のウイルスが流行した報告はない。これらの点より、当院での喘息発作入院の増加にEV-D68が関与していた可能性が示唆される。また、国内のEV-D68検出数は2010年、2013年にも増加がみられており¹⁰⁾、当院の喘息発作入院数の推移と似た傾向を示している点も興味深い。

2015年は人工呼吸管理を要する重症の喘息発作が国内で複数例報告され、EV-D68と喘息重症化の関連が注目された。また、EV-D68とEV-D68以外のエンテロウイルスやHRVにおいて臨床像を比較した検討では、EV-D68群において、気管支拡張剤やマグネシウム製剤を要する頻度が高かった¹¹⁾。当院ではmPI \geq 12点だった症例はEV-D68群、HRV群とも約2割にみられ

たが有意差はなく、いずれも治療に対する反応が良かったためICU管理や人工呼吸管理には至らず、入院期間も同等だった。また、同報告ではEV-D68が検出された症例において喘息や喘鳴の既往が多かった。当院の検討では、アトピー性皮膚炎はEV-D68群に有意に多く、喘息や喘鳴の既往、食物アレルギーの既往もEV-D68群に多い傾向がみられた。Katoらは外来受診および入院したのべ174名(平均年齢3.6歳)の喘息患者から鼻腔分泌物を採取し、検出されたウイルス別にHRV群(59名)、EV群(17名、うちEV-D68 15名)、RSV群(44名)に分類し、喘息などの呼吸器疾患のないコントロール群14名と血中サイトカイン、ケモカイン濃度を比較した。その結果、IL-5とeosinophil cationic protein(ECP)において、コントロール群とRSV群の

間には有意差がなかったものの、EV群は有意に高値だった¹⁾。IL-5とECPは好酸球性炎症において重要な役割を担っており^{12)、13)}、EV-D68感染による呼吸器症状の悪化にアレルギー学的な機序が関与している可能性があるといえる。今回の検討では行っていないが、今後EV-D68感染症のアウトブレイクと喘息発作の急増が同時発生した際にケミカルメディエーターを含めた検討を行うことで、EV-D68感染症と喘息発作の関連を解明することに繋がると考える。

また、EV-D68はポリオ様麻痺に類似する臨床像を呈する急性弛緩性麻痺 (Acute Flaccid Paralysis; AFP) との関連も指摘されている。2014年には米国でアウトブレイクしたEV-D68感染に伴う重症呼吸不全症例の一部にAFP症状がみられていた²⁾。当院の報告ではAFPはみられなかったが、国内でも2015年8月以降にAFP症例が相次いで報告されており、その一部にEV-D68が咽頭ぬぐい液検体から検出される例が含まれていた^{14)、15)}。AFPはポリオとの鑑別が重要であることや、疾患自体の重症度を考慮され、2015年10月より厚生労働省による積極的疫学調査が行われている。喘息発作に関しては、2015年を多発とするベースラインデータが存在しなかったため積極的疫学調査の対象外となったが、日本小児アレルギー学会が調査を行い、2015年の増加が証明された。また、同調査によりEV-D68の検出数が多かった2010年は2015年に次いで喘息入院数、人工呼吸管理例が多かったことも判明した¹⁰⁾。

これまでのところ、EV-D68が重症喘息発作やAFPに至る病態生理は十分に解明されていない。AFPだけでなく喘息発作についても継続的にサーベイランスを行うことでEV-D68の病態解明に繋がるものと思われる。当院の症例では過去に喘息に関する既往が8割以上に上ったが、長期管理薬を使用中だった患児は3割に過ぎなかった。喘息発作のサーベイランスを確立させ、

ウイルス流行状況の周知と連動することで、気道感染症による喘息急性増悪予防に大きく寄与できると考える。

結論

2010-2015年の喘息発作入院数の推移とEV-D68の流行状況から、2015年秋の喘息発作入院増加にEV-D68が関与していたと考えられた。当院の検討ではEV-D68群とHRV群では臨床像に有意差はみられなかったが、EV-D68には重症喘息発作やAFPの報告も存在する。今回のアウトブレイクを単なる喘息発作の増加ととらえずに警戒し、疫学および病態学の両面からさらなる検討が必要である。病原体の感染症情報に連動させて、喘息発作の動向をモニター、周知するシステムの構築が望まれる。

謝辞

本研究の実施にあたり、暖かいご指導を賜りました故 庵原俊昭先生に深謝いたします。

(2017年5月23日受付) (2017年9月27日受理)

文献

- 1) Kato M, Tsukagoshi H, Yoshizumi M, et al. Different cytokine profile and eosinophil activation are involved in rhinovirus-and RS virus-induced acute exacerbation of childhood wheezing. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2011; 22: e87-94.
- 2) Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. *Lancet*, 2015; 385: 1662-1671.
- 3) 伊藤健太, 堀越裕歩, 舟越 優, 他, エンテロウイルスD68型が検出された小児4症例—

- 東京都. 病原微生物検出情報, 2015; 36: 193-195.
- 4) 幾瀬 樹, 丸山 馨, 布施理子, 他, 気管支喘息の急増とエンテロウイルスD68型陽性—鶴岡市. 病原微生物検出情報, 2015; 36: 248-249.
- 5) 藤井慶樹, 則常浩太, 八島加八, 他, 喘息症状を呈する患者からのエンテロウイルス68型 (EV-D68) の検出—広島市. 病原微生物検出情報, 2015; 36: 249-250.
- 6) Carroll CL, Sekaran AK, Lerer TJ. et al. A modified pulmonary index score with predictive value for pediatric asthma exacerbations. *Annals Allergy, Asthma & Immunology*, 2005; 94: 355-9.
- 7) Blomqvist S, Savolainen C, Raman L, et al. Human rhinovirus 87 and enterovirus 68 represent a unique serotype with rhinovirus and enterovirus features. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, 2002; 40: 4218-4223.
- 8) Oberste MS, Maher K, Schnurr D, et al. Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses. *The Journal of general virology*, 2004; 85: 2577-2584.
- 9) 矢野拓弥, 前田千恵, 楠原 一, 他, 三重県における呼吸器症状を呈した小児患者からのエンテロウイルスD68型の動向 (2013年1月～2016年6月), 三重保環研年報, 2016; 61: 51-54
- 10) Korematsu S, Nagashima K, Sato Y, et al. "Spike" in acute asthma exacerbations during enterovirus D68 epidemic in Japan: A nation-wide survey. *Allergology International* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2017.04.003>
- 11) Schuster JE, Miller JO, Selvarangan R, et al. Severe enterovirus 68 respiratory illness in children requiring intensive care management. *Journal of Clinical Virology*, 2015; 70: 77-82.
- 12) Kouro T, Takatsu K. IL-5 and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *International Immunology*, 2009; 21: 1303-1309.
- 13) Role of Eosinophil Cationic Protein in Asthma and Confounding Factors. *The Internet Journal of Asthma, Allergy and Immunology*, 2008; 7: 1-9.
- 14) 豊福悦史, 益田大幸, 谷口留美, 他, 喘息様症状での入院者数とエンテロウイルスD68型流行との関連—さいたま市. 病原微生物検出情報, 2015; 36: 226-227.
- 15) 筒井理華, 武差愛美, 坂 恭平, 他, エンテロウイルスD68型が検出された麻痺症状を呈する小児症例を含む2症例—青森県. 病原微生物検出情報, 2016; 37: 12-13.