

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

臨牀と研究 (1990.02) 67巻2号:393～398.

病原別による治療の実際  
ウイルス肺炎

室野晃一, 吉岡一

◆◆◆ 特集 — 肺炎最近の傾向と治療 — ◆◆◆

病原別による治療の実際

ウ イ ル ス 肺 炎

室 野 晃 一 吉 岡 一\*

はじめに

ウイルス肺炎が臨床上問題になるのは乳幼児におこる場合と、免疫能の低下した患者におこる場合である。すなわち健康成人が、小児では肺炎の起因となるウイルスによって肺炎をおこすことはまれで、インフルエンザの流行時などを除いては肺炎の原因としてウイルスがクローズアップされることはない。しかし、小児では肺炎の原因としてウイルスは一般的でかつ重要である。とくに乳児期の肺炎はしばしば重症化する。同様に免疫能の低下した患者では成人においても致死的事象が少なくない。

種々のウイルスがあるが、肺炎の原因としてその病原性が確立されているウイルスはそう多くなく、患者の年齢、免疫状態、基礎疾患やそのときの流行状態などを考慮すれば肺炎の原因ウイルスは容易に見当がつき、それに対応した早期治療が十分可能である。

以下、肺炎の起因ウイルスとそれによる肺炎の特徴、とくに患者側の特異性との関連を中心に述べ、それぞれのウイルスに対して現在使用可能な臨床上有用である抗ウイルス剤を含め、ウイルス肺炎の治療について言及する。

I. 起因ウイルスとその肺炎の特徴

肺炎をおこすウイルスとしては表に示すとおりであるが、大別すると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、アデノウイルスなどのようにもともと呼吸器に感染する、いわゆるかぜ病原ウイルス群と、麻疹ウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウ

旭川医科大学小児科 \*教授

表 肺炎の起因ウイルス

- 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
- エンテロウイルス
- コロナウイルス
- 麻疹ウイルス
- 風疹ウイルス
- 水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)
- サイトメガロウイルス (CMV)
- EBウイルス
- 単純ヘルペスウイルス (HSV)

ウイルス、単純ヘルペスウイルスなどのように呼吸器以外の臓器を侵すウイルスが宿主の抵抗の減弱などに乗じて肺炎をおこす場合とに分けられる。このなかでライノウイルス、コロナウイルス、エンテロウイルス、風疹ウイルス、EBウイルスについては頻度も低く、臨床的にもあまり問題にならないこと、そしてインフルエンザウイルスについては後の項に詳細に記されているので、これらを除いた各ウイルス肺炎について述べることにする。

1. RSウイルス肺炎

RSウイルスは、1950年代後半に分離されて以来、今日では1才以下の小児の肺炎および細気管支炎の主要原因として、乳幼児における呼吸器感染症の原因ウイルスとして最も重要なものである。

RSウイルスはsingle-strandのRNAウイルスでパラミクソウイルス科に属するが、hemagglutinin, neuraminidase 活性はない。表面のglycoproteinの抗原性の違いによりvariationがあるが、血清型としては一つである。

RSウイルスによる呼吸器感染症は、いわゆる鼻かぜから咽頭炎、クループ、気管支炎、さらに

細気管支炎、肺炎といった病態を呈するが、とりわけ後二者は1才以下に起こり、とくに2～6ヵ月の乳児では重篤になって、入院治療が必要となることが少なくない。これらはRSウイルスの初感染のときにおこることが多く、その後 symptomatic に再感染をくりかえすが症状は重篤化の傾向が少なくなる。すなわち、年長児になるにつれて下気道感染症はあまりみられなくなる。RSウイルス感染症は季節的には冬から春先に流行する。11月頃から始まり1月、2月がピークで3月、4月頃まで続く。

RSウイルス肺炎は初め鼻汁、軽い咳嗽ではじまり、しだいに咳嗽が強くなり喘鳴もきかれるようになる。発熱はあまり高くないことが多い。さらにすすんで多呼吸、チアノーゼの出現など呼吸困難の様相を呈する。細気管支炎では喘鳴が高度で、陥没呼吸が著明となり無呼吸発作もみられるなど重篤である。胸部X線写真上はいわゆる肺気腫状で間質浸潤陰影がみられる。先天性心疾患や bronchopulmonary dysplasia (BPD) などの基礎疾患をもつ小児ではとくに重症化しやすい。成人においても immunocompromised host であればRSウイルスによって肺炎がおこりそれも致死的であることが多い<sup>1)</sup>。

## 2. パラインフルエンザウイルス肺炎

パラインフルエンザウイルスはRSウイルスとならんで小児の肺炎の原因ウイルスとして重要であるとともにクループの主要原因である。さらに小児のみならず成人においても呼吸器感染症の起因ウイルスの一つである。

パラインフルエンザウイルスは single-strand の RNA ウイルスでパラミクソウイルス科に属する。タイプ1から4までの四つの血清型があり肺炎、細気管支炎はおもにタイプ3によっておこり、タイプ1と2はクループ(喉頭気管支炎)をおこすことが多い。タイプ4は無症状のことが多く、臨床上あまり問題となることはない。また、疫学上においてもそれぞれ異なった流行パターンをとり、タイプ3では季節に関係なく endemic に発生するが、タイプ1、2では秋に流行し、とくにタイプ1では隔年ごとの周期で秋に流行する傾向がある。

3才までにほとんどすべての小児がタイプ3のパラインフルエンザウイルスに感染し、タイプ1、2にも大部分が感染する。再感染は小児においても成人においてもおこるが後者の場合、無症状かあっても軽微であることが多い。入院治療を必要とする肺炎、細気管支炎は1才以下に多く、その臨床症状はRSウイルスによるそれと似ている。

## 3. アデノウイルス肺炎

アデノウイルスは呼吸器感染症のみならず、いろいろな疾患をひき起こすが、小児および健康成人における肺炎の原因としても重要な位置を占める。

アデノウイルスは double-strand の DNA ウイルスで、41の血清型が知られているが、このうち肺炎をおこすものは限られている。すなわち、小児の重篤な肺炎はタイプ1、2、3、4、7、7a、21、35によっておこることが知られ、なかでもタイプ3、7、21であることが多い<sup>2)</sup>。また、これらのタイプのアデノウイルスは一般の成人にも同様の肺炎をおこすことがある。一方、欧米における military recruits (軍隊の新兵) 間に起こる肺炎はタイプ4、7、21であることが多い<sup>2)</sup>。季節的には冬の終わりから春、初夏に多いが、1年中みられる。

小児のアデノウイルス肺炎は5才以下にみられるものがほとんどで、重篤なものは3～18ヵ月の小児に最も多くみられる。発熱および強い咳嗽ではじまり、多呼吸を呈し呼吸困難の状態となる。重症感染では髄膜炎、脳炎、肝炎、筋炎などを合併する。レントゲン写真上は間質性浸潤陰影や限局性の浸潤陰影などさまざまであり胸水が貯留することもある。Military recruits におこる肺炎では発熱、倦怠感、頭痛、咽頭痛、咳嗽など上気道炎から肺炎に及ぶが重篤化することはまれである。一般の成人においてはアデノウイルスによって肺炎がおこる頻度は少ないが immunocompromised host、すなわち悪性腫瘍患者や骨髄移植を受けた患者にこのウイルスによる肺炎がおこると致死的であることが多い<sup>3)</sup>。

## 4. 麻疹ウイルス肺炎

麻疹は小児の発疹性疾患の代表的なものであるが、この疾患に肺炎が合併することはよく知られている。黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエ

ンザ菌, 連鎖球菌など細菌による二次感染が原因であることが多いが, 麻疹ウイルスそのものも肺炎をおこす。麻疹のときの胸部レントゲン写真上の肺浸潤陰影は3~55%にみられ, 肺門リンパ節浸潤も20~75%におよぶ。

小児における麻疹肺炎は重篤で幼若乳児や栄養状態が不良の小児ではときに致死性である。一方成人における麻疹肺炎では, 麻疹そのものは遷延化することが多いものの重症化することはまれである。細胞性免疫の低下した小児では, いわゆる巨細胞性肺炎に進行しこれは致死性である。

### 5. 水痘・帯状疱疹ウイルス肺炎

水痘は主に小児にみられる皮膚に水疱疹を呈する一般的なウイルス発疹症で, その予後は良好である。また, 帯状疱疹は再活性化されたウイルスによって知覚神経領域に有痛性の皮膚病変が生じたもので, 双方とも同一のウイルスすなわち水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus, VZV) がその原因である。VZV は double-strand の DNA ウイルスでヘルペスウイルス科に属する。

健康小児に VZV 肺炎が合併することはまれで, 成人や免疫能の低下した患者, 新生児にみられることが多く, とくに後二者におこった場合は重篤でしばしば致死性である。すなわち, 悪性腫瘍なかでも白血病患者, 骨髄移植をうけた患者, 先天的あるいは後天的に細胞性免疫に欠陥のある患者や分娩前4日以内に水痘を発症した母親から生まれた新生児, そのほかネフローゼ症候群, 膠原病などでステロイド治療を長期にわたって行われている患者などである。これらの患者に肺炎がみられたときには他の臓器, 肝や脳などに disseminate していることがほとんどであるが, 肺への浸潤なしに死亡している例はみられず, 肺炎は主要死因の一つと考えられる。抗ウイルス剤が使用される以前の小児癌患者における水痘の死亡率は25%におよぶ<sup>9)</sup>。健康成人や妊婦でも肺炎を合併するがその予後は良好である。帯状疱疹のときにも肺炎を含め他臓器への浸潤がおこるが, その頻度は水痘のときのそれに比べてかなり少ない。

### 6. 単純ヘルペスウイルス肺炎

単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus,

HSV) はヘルペスウイルス科に属し, 皮膚粘膜に感染する HSV1 と性器に感染する HSV2 がある。

HSV 肺炎も VZV のそれと同様に全身感染の一部としてみられ, それをおこす患者の状態も同様である。しかし, 一般に VZV に比べて disseminate する頻度は少ない。ただ新生児の周生期における全身感染は VZV よりも重篤で死亡率もかなり高い。

### 7. サイトメガロウイルス肺炎

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus, CMV) はヘルペスウイルス科に属し, 当初胎内感染によっておこった新生児における巨細胞封入体症の原因として知られていたが, 現在では immunocompromised host における致死性肺炎の主要原因の一つとして注目されている。

CMV 肺炎がとくに問題になるのは腎, 骨髄など移植を受けた患者および後天性免疫不全症 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 患者である。腎移植, 骨髄移植では40~50%に肺炎を合併するが, そのうち約半分は CMV によるものである<sup>6)</sup>。AIDS においても約半数におこる肺炎のうち30%以上は CMV が原因である<sup>7)</sup>。また CMV 肺炎の死亡率は高く, 腎移植では48~75%<sup>8)</sup>, 骨髄移植では65~80%<sup>9)</sup>, AIDS では CMV 単独感染で75%, *Pneumocystis carinii* が合併すると92%にもおよぶ<sup>7)</sup>。移植に伴う CMV 肺炎は移植後1~4ヵ月の間に発症することが多い。

症状としては発熱を伴い, 乾性咳嗽が強く多呼吸, 呼吸困難になる。著明な低酸素血症状態を呈する。胸部X線像は瀰満性間質性陰影をみることが多いが, 限局性の浸潤陰影を呈することもある。*P. carinii* や真菌を合併することがしばしばみられる。

診断は経気管支肺生検あるいは開胸肺生検でえられた組織より CMV を分離するか巨細胞封入体細胞を認めることである。また, これらにモノクローナル抗体を使った免疫蛍光染色法<sup>10)</sup>や DNA ハイブリダイゼーション法<sup>11)</sup>では, その感度, 特異度ともすぐれている。肺生検に代わる方法として気管支肺胞洗浄液からの CMV の分離や蛍光抗体法が利用される<sup>12)</sup>。血中抗体価 (IgG の4倍以上の上昇あるいは IgM の高値) のみの診断は慎

重を要する。

## Ⅱ. 治療の実際

### 1. 治療方針

上述したように各ウイルス肺炎において、またこれらに限らず他の肺炎においてもそれぞれ臨床的特徴があるので病原はだいたい予想でき、それに対する治療が可能である。肺炎だけでなく感染症における原因検索は培養による病原微生物の分離同定が必要であるが、それに要する時間およびその間の病状の進行を考えると、いわゆる *empiric therapy* が施行される。

小児における肺炎ではウイルスによるものが多く、そうであれば対症療法のみで抗生剤の投与は必要ないのであるが、細菌性肺炎との区別がつきにくい場合が少なくないこと、また細菌の二次感染の可能性もあり、細菌であったときの重症度を考慮すると、培養などの検査結果を待たずに適切な抗生物質を投与すべきである。

Immunocompromised host における肺炎では病原体はさらに多様で、これまで述べたウイルスのほか、細菌はもちろんのこと真菌、*Pneumocystis carinii* などを考慮した適切な治療が早期に開始されなければならない。したがって、抗生剤だけではなく抗真菌剤、抗 *P. carinii* 治療、抗ウイルス剤などの投与が必要となる。

小児における肺炎もそうであるが、これらの患者においてはしばしば肺炎が致死性であるので臨床的に改善がみられない場合には、ときに侵襲的病因診断も必要で、これら原因検索を積極的にすすめると同時に他の薬剤に変更するか併用することを躊躇してはならない。

さて、肺炎を含めウイルス感染症に対してはこれまで特異的治療法がなく対症療法がおこなわれてきたが、最近抗ウイルス剤が開発され臨床的にもその有用性が確認されているので、これらにつき以下に述べることとする。

### 2. ウイルス肺炎と抗ウイルス剤 (図)

#### 1) RS ウイルス肺炎

RS ウイルス肺炎および細気管支炎に対しては Ribavirin (1-β-D-ribofuranosyl-1, 2, 4,-triazole-3-carboxamide) が有効である<sup>13)</sup>。

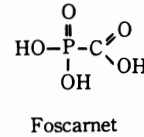
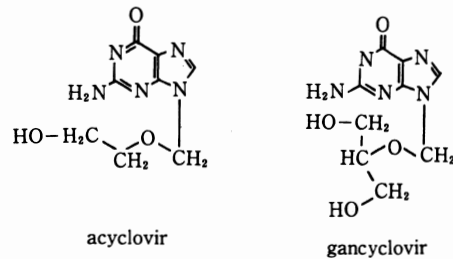
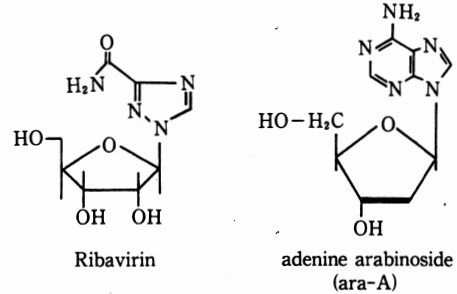


図 抗ウイルス剤

Ribavirin はエアロゾール (1~5 μ) として使用する。20mg/ml の濃度の吸入液300mlを1日あたり12~18時間かけて3~5日間行う。インフルエンザA、Bウイルス感染症にも同様の方法でその効果が認められている。

Ribavirin はグアノシンアナログで *in vitro* では広範囲の RNA、DNA ウイルスの増殖を抑制するが、その作用機序として mRNA の合成を阻害することによって考えられている。わが国では発売されておらず使用できない。

#### 2) パラインフルエンザウイルス、アデノウイルスおよび麻疹ウイルスによる肺炎

パラインフルエンザウイルスに対しても Ribavirin が有効である。アデノウイルス、麻疹ウイルスに対しての特異的治療はない。

#### 3) 水痘・帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス肺炎

これら二つのウイルスに対しては Acyclovir

(9-[2-hydroxyethoxymethyl] guanine, Zovirax<sup>®</sup>) および ara-A (adenine arabinoside, vidarabine, 9-β-D-arabinofuranosyladenine, Arasena-A<sup>®</sup>) が有効である。

Acyclovir (ゾビラックス<sup>®</sup>, 住友) は5~10mg/kgを8時間ごとに1日3回, 1時間かけて点滴静注, 7~10日間おこなう。ara-A (アラセナー A<sup>®</sup>, 持田) は10~15mg/kgを輸液500mlあたり2~4時間かけて1日1回点滴静注を10日間行う。ara-Aは水に難溶性で0.5mg/ml以下の濃度にする必要がある。抗ウイルス作用としては Acyclovirの方が強く, 副作用も ara-A が骨髄抑制, 精神神経障害などみられるのに比べて少ない。

ara-A はプリンアナログで, その作用機序としては宿主細胞由来の thymidine kinase により1 磷酸体から3 磷酸体まで変換され, HSV の DNA ポリメラーゼ活性を阻害することによるが, 同時に宿主細胞の DNA 合成にも影響を及ぼしうる。Acyclovir はやはりプリンアナログであるが, ヘルペスウイルスの thymidine kinase により Acyclovir 1 磷酸に変換された後, 宿主細胞の kinase により2, 3 磷酸体になって DNA ポリメラーゼを阻害するとともに, その基質としてウイルス DNA にとりこまれることにより chain terminator として抗ウイルス作用を示す。したがって ara-A と違ってヘルペスウイルス非感染細胞には毒性を示さず, 感染細胞での DNA 合成のみを阻害することになる。しかし, これは同時に thymidine kinase をもたないサイトメガロウイルスや DNA ポリメラーゼをコードする遺伝子に変異をきたしたウイルス株は Acyclovir に抵抗性を示すことになる。

#### 4) サイトメガロウイルス肺炎

サイトメガロウイルス感染症に対してはこれまで Acyclovir を含め有効なものはなかったが, 最近 Gancyclovir (9-[1, 3-dihydroxy-2-propoxymethyl] guanine, DHPG) および Foscarnet (Phosphonoformate) の二つ抗ウイルス剤が開発され臨床応用にまで至っている。

Gancyclovir (日本シンテックス) は1回5.0mg/kgを1日2回, 1時間以上かけて点滴静注し, 通常14~21日間投与する。また再発防止のための

維持療法として週に5日, 6 mg/kg/日の用量で行うことが可能である。

Gancyclovir は Acyclovir の誘導体で後者と違ってウイルスの thymidine kinase 以外の酵素によっても効率よく磷酸化されるため CMV に対しても抗ウイルス作用を発揮する。しかし Gancyclovir は Acyclovir に比べて細胞毒性が強く, 骨髄抑制などの副作用がみられる。わが国でも現在臨床治験が終了し, まもなく使用可能になると思われる。

Foscarnet は pyrophosphate 誘導体であり, その抗ウイルス活性は pyrophosphate 結合部位における polymerase との直接作用に基づくと考えられる。Gancyclovir より骨髄抑制作用が少なく, CMV 感染症に対する有効性が報告されている<sup>14)</sup>。

このほか CMV に対して高力価をもつ免疫グロブリンもその治療に用いられている。とくに骨髄移植を受けた患者における CMV 肺炎では Gancyclovir, Foscarnet とも無効であることが多く, 免疫グロブリンとの併用によってその治療成績が向上したという報告もある<sup>15)16)</sup>。

## お わ り に

以上, ウイルス肺炎についてその臨床的特徴および特異的治療について概説した。小児においてはもちろんのこと, 成人においても immunocompromised host では肺炎の原因としてウイルスは無視できないものになってきていることを改めて認識するとともに, 致死的な肺炎をおこすウイルスに対してのより有効な抗ウイルス剤の早急な開発が望まれる。

## 文 献

- 1) Shanley, J.D.: Viral Pneumonias. In Hoepflich and Jorden, M.C.: Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia, Lippincott Co., pp. 352-358, 1989.
- 2) Spencer, M.J. and Cherry, J.D.: Adenoviral Infections. In Feigin, R.D. and Cherry, J.D.: Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders, Co., pp. 1688-1708, 1987.
- 3) Zahradnik, J.M. et al.: Adenovirus infection in the immunocompromised patients. Am. J. Med., 68: 725-732, 1980.
- 4) Kohn, J.L. et al.: Successive roentgenograms of the chest of children during measles. Am. J. Dis. Child., 38: 258-270, 1929.

- 5) Feldman, S. et al.: Varicella in children with cancer: Impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics*, 80: 462-472, 1987.
  - 6) Meyers, J.D. et al.: Nonbacterial pneumonia after allogenic marrow transplantation: A review of ten years' experience. *Rev. Infect. Dis.*, 4: 1119-1132, 1982.
  - 7) Stover, D.E. et al.: Spectrum of pulmonary diseases associated with the acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Med.*, 78: 429-437, 1985.
  - 8) Peterson, P.K. et al.: Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients: A prospective study of the clinical features, risk factors, and impact on renal plantation. *Medicine*, 59: 283-300, 1980.
  - 9) Winston, D.J. et al.: Bone marrow transplantation. Infectious complications of human bone transplantation. *Medicine*, 58: 1-31, 1979.
  - 10) Hackman, R.C. et al.: Rapid diagnosis of cytomegaloviral pneumonia by tissue immunofluorescence with a murine monoclonal antibody. *J. Infect. Dis.*, 151: 325-329, 1985.
  - 11) Meyerson, D. et al.: Diagnosis of cytomegaloviral pneumonia by in situ hybridization. *J. Infect. Dis.*, 150: 272-277, 1984.
  - 12) Emanuel, D. et al.: Rapid immunodiagnosis of cytomegalovirus pneumonia by bronchoalveolar lavage using human and murine monoclonal antibodies. *Ann. Inter. Med.*, 104: 476-481, 1986.
  - 13) Hall, C.B. et al.: Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial virus infection: A randomized double blind study. *N. Engl. J. Med.*, 308: 1443-1447, 1983.
  - 14) Meyers, J.D. et al.: Management of cytomegalovirus infection. *Am. J. Med.*, 85 (Suppl. 2A): 102-106, 1988.
  - 15) Reed, E.C. et al.: Treatment of cytomegalovirus pneumonia with gancyclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann. Intern. Med.*, 109: 783-788, 1988.
  - 16) Emanuel, D. et al.: Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of gancyclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann. Intern. Med.*, 109: 777-782, 1988.
-