

## ●症 例

## ヒトメタニューモウイルスによるびまん性急性感染性細気管支炎の1例

高野 賢治<sup>a</sup> 石黒 卓<sup>a</sup> 小澤 亮太<sup>a</sup>  
 小林 康人<sup>b</sup> 清水 禎彦<sup>b</sup> 高柳 昇<sup>a</sup>

要旨：症例は42歳女性。当センター受診の4日前から発熱，乾性咳嗽を認め前医で抗菌薬治療を開始したが，労作時の呼吸困難が出現したため当センターへ入院した。CTで両肺に広範な小葉中心性粒状影を認めた。臨床経過，画像所見，炎症所見などからびまん性急性感染性細気管支炎と診断した。抗菌薬治療と補液を行い改善した。各種の原因菌検索においても，鼻咽頭拭い液を用いたmultiplex PCRでヒトメタニューモウイルスのみが検出され，ヒトメタニューモウイルスによるびまん性急性感染性細気管支炎と診断した。

キーワード：ヒトメタニューモウイルス，びまん性急性感染性細気管支炎，原因菌，PCR，肺炎  
 Human metapneumovirus (hMPV), Diffuse acute infectious bronchiolitis (DAIB),  
 Causative bacteria, Pneumonia

## 緒 言

びまん性急性感染性細気管支炎 (diffuse acute infectious bronchiolitis : DAIB) は2015年に報告された疾患概念であり，成人における急性の感染性の下気道感染症のうち，両側肺に広範な細気管支炎を認めるが，肺炎陰影がほとんどない症例と定義される<sup>1)</sup>。小児科領域での急性細気管支炎に相当する。成人のDAIBの原因菌は，*Mycoplasma pneumoniae*，インフルエンザウイルス，*Haemophilus influenzae*，インフルエンザウイルスと*Streptococcus pneumoniae*の混合感染，RSウイルス，ライノウイルスであったと報告されている<sup>1)</sup>。近年，分子生物学的な解析方法の開発により成人肺炎例におけるウイルス感染の重要性が明らかとなり，その頻度は23%に上ると報告されている<sup>2)</sup>，そのうち成人肺炎例におけるヒトメタニューモウイルス (human metapneumovirus : hMPV) 感染の頻度は約4%を占める<sup>2)3)</sup>。一方，医学中央雑誌およびPubMedにてヒトメタニューモウイルス，細気管支炎，human metapneumovirus，bronchiolitisをキーワードに検索したが成人例でDAIBはみつからなかった。今回われわれは，hMPVによるDAIBの1例を経験した。文献的考察

を含めて報告する。

## 症 例

患者：42歳，女性。

現病歴：20XX年3月下旬（当センター紹介4日前）に38℃の発熱と乾性咳嗽を認めた。頭痛，咽頭痛，鼻汁，関節痛はなく，翌日近医を受診した。インフルエンザ迅速抗原検査は陰性でありセフトリアキソン (ceftriaxone : CTRX) 1g/日とシタフロキサシン (sitafloxacin : STFX) 100mg/日を投与されたが，その後も39℃の発熱が持続，その3日後に労作時の呼吸困難と全身倦怠を認めたため前医を再診し，同日当センターを紹介受診し入院した。

既往歴：25歳 パセドウ病 (39歳時に甲状腺全摘術を受けた)。

常用薬：レボチロキシン (levothyroxine)，アルファカルシドール (alfacalcidol)。

嗜好歴：喫煙歴なし。飲酒歴はビール250mL/日，週6日。

生活歴：夫と子供2人で同居中。家族内で同様の感染症状なし。

職業歴：病院の事務職。

ワクチン接種歴：インフルエンザワクチンあり (5ヶ月前)，肺炎球菌ワクチンなし。

入院時身体所見：身長157cm，体重70kg，体温38.8℃，脈拍97回/分，血圧167/76mmHg，呼吸回数18回/分，SpO<sub>2</sub> 95% (室内気)，意識清明，明らかな皮疹なし，両側胸部でcoarse cracklesを聴取した。心音純・整。腹部異常なし，四肢に浮腫なし。神経学的に異常なし。

連絡先：高野 賢治

〒360-0105 埼玉県熊谷市板井1696

<sup>a</sup>埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

<sup>b</sup>同 病理診断科

(E-mail: syrup215g@gmail.com)

(Received 16 Jun 2019/Accepted 3 Sep 2019)

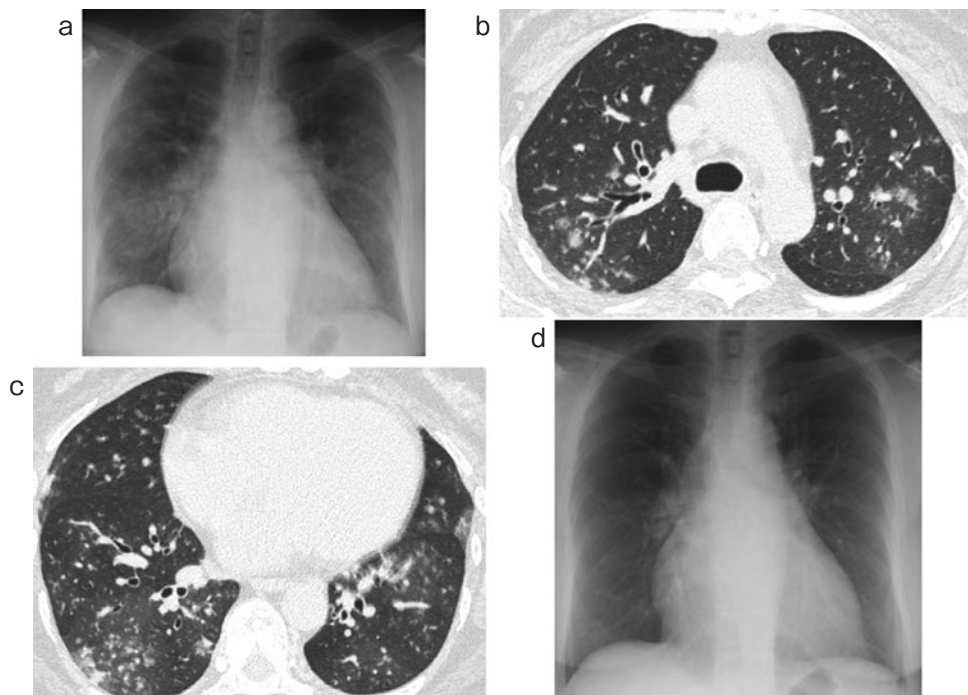


図1 画像所見. (a) 入院時胸部単純X線検査では心拡大と両側下肺野優位にびまん性の粒状影を認めた. (b, c) 入院時CT検査では両側性の小葉中心性粒状影がびまん性に認められた. (d) 退院後14日目の胸部単純X線検査では、肺野の粒状影は改善していた.

入院時検査所見：動脈血ガス分析（室内気）はpH 7.530, PaO<sub>2</sub> 65.9 Torr, PaCO<sub>2</sub> 32.8 Torr, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 26.5 mmol/Lであった。WBC 4,100/μL (neutrophils 78.5%, lymphocytes 16.7%, eosinophils 0%, monocytes 4.6%), LDH 268 U/L, CK 260 U/L, CRP 5.7 mg/dLと高値である一方, Cre 0.5 mg/dL, Na 135 mmol/L, K 3.2 mmol/L, プロカルシトニン は0.072 ng/mLと低値であった。BNP 23.9 pg/mLであった。TSH 9.4 μIU/mL (基準値0.5~5.0 μIU/mL), FT<sub>3</sub> 1.1 pg/mL (基準値2.3~4.0 pg/mL), FT<sub>4</sub> 1.0 ng/dL (基準値0.9~1.7 ng/dL)であった。肺炎球菌尿中抗原とレジオネラ尿中抗原はいずれも陰性であった。また、インフルエンザウイルス迅速抗原検査, 鼻咽頭拭い液のマイコプラズマ抗原は陰性であった。喀痰から有意菌は分離されず、血液培養は陰性であった。

胸部単純X線検査（図1a）：両側下肺野優位にびまん性の粒状影を認めた。心胸郭比は65%と拡大していたが、過去の健康診断と比べて拡大していなかった。心電図は左室肥大の所見があり、心臓超音波検査では左室肥大と左房の拡大を認めた。

胸部CT検査（図1b, c）：両肺に小葉中心性の粒状影を認めた。一部の陰影はやや結節状に拡大し、細気管支炎のみでなく軽度の気管支肺炎を伴っていると判断したが、大多数の陰影は細気管支炎と考えた。気管支壁はごく軽度肥厚しており、右に少量の胸水を認めた。

入院後の経過：急性の経過、発熱、炎症所見、画像所見からDAIBと診断した。セフトリアキソン2g/日、アジスロマイシン (azithromycin: AZM) 2g/日、およびインフルエンザウイルス感染症の可能性を考え、ラニナミビル (laninamivir) 40mgを投与した。心病変は甲状腺機能亢進症により以前から指摘されており、今回の感染との関与を積極的には疑わなかった。全身倦怠と食欲低下を認めたため補液を開始した。入院第3病日に解熱、咳嗽も徐々に改善した。入院時に採取した鼻咽頭拭い液を用いてmultiplex PCR (FTD Respiratory pathogens 21 kitおよびFTD Legionella: Fast Track Diagnostics, Silema, Malta)を行ったところhMPVのみが陽性であり、*M. pneumoniae*, インフルエンザウイルス, RSウイルス, アデノウイルス, コロナウイルス, ライノウイルス, パレコウイルス, パラインフルエンザウイルス, エンテロウイルス, ヒトボカウイルス, *Legionella pneumophila*は陰性であった。第6病日に抗菌薬治療および補液を終了して退院した。なお、入院経過中に酸素投与は行わなかった。退院後14日目に施行した胸部単純X線検査では、肺野の粒状影は改善していた（図1d）。また、同日測定した*M. pneumoniae* (PA法), インフルエンザウイルス (HI法), *Chlamydomphila psittaci* (CF法), *Chlamydomphila pneumoniae* (EIA法), RSウイルス (CF法), アデノウイルス (CF法), パラインフルエンザウイ

ルス (HI法), *L. pneumophila* (IFA法) に対する抗体価は有意に上昇しなかった。これらより, DAIBの原因微生物はhMPVであると判断した。

## 考 察

今回われわれはhMPVによるDAIBの1成人例を経験した。hMPVは気道の線毛上皮を感染の標的とするRNAウイルスであり, 小児のウイルスによる呼吸器感染症の5~10%, 成人の2~4%を占める<sup>4)</sup>。わが国では3月から6月に流行し, 本例も3月の発症であった。入院を要する成人市中肺炎におけるhMPV感染の頻度は約4%<sup>2)3)</sup>、さらにICU管理を要する重症肺炎におけるhMPV感染の頻度は6.6%であり<sup>5)</sup>、また、高齢者施設におけるアウトブレイク例<sup>6)</sup>も報告されている。これらの報告より, 肺炎の重要な原因微生物の一つであるといえる。一方, 小児の急性細気管支炎の原因微生物を調べた報告によれば, hMPVの頻度は1.7~9.0%<sup>7)~9)</sup>であり原因微生物として3~5番目に多い。成人のDAIBの報告<sup>1)</sup>のなかにhMPVは含まれておらず, また, われわれが検索した限り, 健常な成人におけるhMPVによるDAIB報告はない。しかし, 今回hMPVが健常な成人におけるDAIBの原因微生物になることが判明したため, 今後成人のDAIB例を診た際はその原因微生物の一つとしてhMPVも挙げる必要がある。

hMPV感染症の診断には血清の抗体価測定が一般的でなく, その診断にはPCR検査か迅速抗原検査(イムノクロマト法)が必要である。しかし, 2019年7月の時点で迅速抗原検査が保険収載されている対象は6歳未満の小児のみである。われわれが用いたmultiplex PCR検査も保険収載されておらず, 日常臨床で成人のhMPV感染を証明することは難しい。DAIBを疑う症例を診た際, その原因微生物としてすでに報告されている病原体を検索しても陰性だった場合にhMPVを疑い, PCR検査かイムノクロマト法による迅速抗原検査を考慮するのが現実的な対応であろう。

本例は, 入院時に比較的除脈を呈した。YeらはhMPVを比較的除脈の原因微生物の一つに挙げており<sup>10)</sup>、DAIBの原因としてhMPVを疑うのに有用かもしれない。また, hMPVの感染は主に飛沫感染と接触感染である。本例に感染症状を有する家人はおらず感染経路は不明であった。

hMPV感染症に対する治療は対症療法と全身管理に分けられる。本例でも抗菌薬を併用しながら補液を行い改善した。その他の治療法として, 経口リバビリン(ribavirin)と免疫グロブリン静注療法が有効であったとする小児の免疫不全例の報告がある<sup>11)</sup>。また研究レベルではモノクローナル抗体など<sup>12)~14)</sup>の有効性が示唆されているが, 現時点で保険収載された治療薬はなく, 今後の研究が期待

される。

今回の報告における問題点として, 本例では鼻咽頭拭い液を用いてmultiplex PCRを施行したため, 必ずしも肺から原因微生物を証明したわけではなかった点, 前医から投与された抗菌薬が培養検査結果に影響を与えた可能性, 血清学的な検査の感度が100%でない点が挙げられる。しかし, 鼻咽頭拭い液, ペア血清, 喀痰培養に加え, multiplex PCR検査で他の病原体感染を示唆する有意な結果を得られなかったため, 本例ではhMPVが細気管支炎の原因微生物であると考えた。

今回われわれは, hMPVによる肺炎およびDAIBの1成人例を経験した。成人例のhMPVによるDAIBの報告はないが, hMPVも原因微生物として鑑別に加える必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して申告なし。

## 引用文献

- 1) Ryu K, et al. Etiology and outcome of diffuse acute infectious bronchiolitis in adults. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1781-7.
- 2) Jain S, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med* 2015; 373: 415-27.
- 3) Johnstone J, et al. Human metapneumovirus pneumonia in adults: results of a prospective study. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 571-4.
- 4) 堤 裕幸, 他. ウイルス性肺炎, 細気管支炎. *小児内科* 2017; 49: 1625-8.
- 5) Choi SH, et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 325-32.
- 6) Honda H, et al. Outbreak of human metapneumovirus infection in elderly inpatients in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 177-80.
- 7) Mansbach JM, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 700-6.
- 8) Mansbach JM, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2008; 15: 111-8.
- 9) Midulla F, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child* 2010; 95: 35-41.
- 10) Ye F, et al. The clinical significance of relative bra-

- dycardia. *WMJ* 2018; 117: 73-8.
- 11) Kitanovski L, et al. Treatment of severe human metapneumovirus (hMPV) pneumonia in an immunocompromised child with oral ribavirin and IVIG. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35: e311-3.
  - 12) Corti D, et al. Cross-neutralization of four paramyxoviruses by a human monoclonal antibody. *Nature* 2013; 501: 439-43.
  - 13) Deffrasnes C, et al. Identification and evaluation of a highly effective fusion inhibitor for human metapneumovirus. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 279-87.
  - 14) Darniot M, et al. RNA interference *in vitro* and *in vivo* using DsiRNA targeting the nucleocapsid N mRNA of human metapneumovirus. *Antiviral Res* 2012; 93: 364-73.

### Abstract

#### Diffuse acute infectious bronchiolitis with human metapneumovirus: a case report

Kenji Takano<sup>a</sup>, Takashi Ishiguro<sup>a</sup>, Ryota Ozawa<sup>a</sup>, Yasuhito Kobayashi<sup>b</sup>,  
Yoshihiko Shimizu<sup>b</sup> and Noboru Takayanagi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

<sup>b</sup>Department of Pathological Diagnosis, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

A 42-year-old woman presented to a local physician with fever and dry cough and was treated with antibiotics. Four days later, she was referred to our hospital because of dyspnea on exertion and was subsequently admitted. Bilateral diffuse centrilobular nodules were found on chest computed tomography images. According to the clinical course, radiological images and her inflammatory reaction, she was diagnosed as having diffuse acute infectious bronchiolitis. She was treated with an antibacterial drug and general care. Human metapneumovirus (hMPV) was then detected by multiplex polymerase chain reaction (PCR) using nasopharyngeal samples. As no other significant microorganisms were detected, she was finally diagnosed as having primary human metapneumovirus bronchiolitis.