

ヒト・メタニューモウイルス発見され 12 年が経過して

特定医療法人とこはる 東栄病院 小児科

菊田英明

はじめに

2001 年オランダの研究グループにより、ヒト・メタニューモウイルス (Human metapneumovirus: hMPV) が呼吸器感染症を引き起こすウイルスとして発見され 12 年が経過し、このウイルスの重要性が周知されるようになった。研究のきっかけは、Nature Medicine に報告された hMPV をみて、このウイルスは RS ウイルス (respiratory syncytial virus: RSV) と似ており、小児科にとって重要なウイルスではないかと考え、直ぐ Osterhaus 医師にメールを送り hMPV を入手したことでした。その後、2003 年に重症急性呼吸器症候群の病原体として SARS コロナウイルス、更にその後、乳幼児の喘鳴を伴う呼吸器感染症をひき起こすウイルスとして、2004 年コロナウイルス NL63、2005 年コロナウイルス HKU1、ヒト・ボカウイルスが次々と発見された。その後も、インフルエンザ A (H1N1)pdm09 の流行、2012 年 MERS コロナウイルス、更に 2013 年トリ・インフルエンザ A (H7N9) と新しい呼吸器ウイルスが次々と発見されている(表 1)。

表1. 新しい呼吸器ウイルス		
年	ウイルス	文献
2001	Human metapneumovirus	Van der Hoogen et al. Nat Med 2001; 7: 719-724
2003	SARS-Coronavirus	Peiris et al. Lancet 2003; 361: 1319-1325
2004	Coronavirus-NL63	Van der Hoek et al. Nat Med 2004; 10: 368-373
2005	Coronavirus-HKU1	Woo et al. J Virol 2005; 79: 884-895
2005	Human bocavirus	Allander et al. PNAS 2005; 102: 12891-12896
2006	Rhinovirus C	Lamson et al. J Infect Dis 2006; 194: 1398-402
2007	KI polyomavirus	Allander et al. J Virol 2007; 81: 4130-4136
2007	WU polyomavirus	Gaynor et al. PLoS Pathog 2007; 3: e64
2009	Influenzavirus A (H1N1)pdm09	MMWR 2009; 58: 435-437
2012	MERS-Coronavirus	Zaki et al. N Engl J Med 2012; 367: 1814-20
2013	Avian Influenzavirus A (H7N9)	Gao R et al. N Engl J Med 2013; 368: 1888-97

I. ヒト・メタニューモウイルスの特徴

1. 遺伝子

hMPV は 13.4kb のマイナス一本鎖 RNA ウイルスで、パラミクソウイルス科、ニューモウイルス亜科、メタニューモウイルス属に分類される。メタニューモウイルス属にはトリ・ニューモウイルスがあるが、200 年位前にトリ・メタニューモウイルス、タイプ C がヒトに感染し、hMPV になったと推測されている。遺伝子は 8 個の遺伝子から構成され、9 個の open reading frame が存在する。遺伝子は RSV で存在する 2 個の抗インターフェロン (IFN: interferon) 活性のある非構造蛋白を欠き、遺伝子配列は 3' 側から N-P-M-F-M2-SH-G-L である。遺伝子の系統樹解析から、hMPV は 2 つのグループに分れ、更にそれぞれが 2 つのサブグループ (A1, A2, B1, B2) に分れる。A2 は更に

A2a と A2b に分かれてきた。hMPV のグループ、サブグループの違いにより重症度に差を認めない。塩基配列から予想される F 蛋白 (fusion protein)、N 蛋白 (nucleoprotein)、P 蛋白 (phosphoprotein)、M 蛋白 (matrix protein)、M2 蛋白 (matrix protein 2) のアミノ酸の配列はグループ内でよく保存されているが、SH 蛋白 (small hydrophobic protein)、G 蛋白 (attachment protein) はサブグループ間においても差が大きい。F 蛋白はグループ間で 94~97%、サブグループで 98% 以上のアミノ酸の相同性があるが、G 蛋白はグループ間で 30~35%、サブグループで 60~70% と相同性が低い^{1) 2) 3)}。

2. 蛋白

ウイルス表面には F 蛋白、G 蛋白、SH 蛋白の 3 個の糖蛋白が存在する。F 蛋白はタイプ 1、G 蛋白、SH 蛋白はタイプ 2 の膜蛋白である^{1) 2)}。F 蛋白はクラス I 融合蛋白で、前駆体 F0 が合成され、その後 F1 と F2 に開裂を起こす必要がある。*in vivo* での開裂にヒトでセリンプロテアーゼ TMPRSS2 が働いている⁴⁾。G 蛋白の細胞外ドメインは、細胞のヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸などのグリコサミノグリカンと結合すると報告された。しかし、hMPV は G 蛋白が存在しなくとも、感染が成立することから G 蛋白は必須のものではない。近年、F 蛋白の RGD motif が細胞の $\alpha v\beta 1$ インテグリンと結合するという報告と、ヘパラン硫酸と最初に結合する必要がある⁵⁾。また細胞側のレセプターは明らかでないが、F 蛋白がレセプターとの結合と融合の両方の役割を持っていることが明らかになってきた⁶⁾。

II. 病態生理

伝播様式は飛沫感染と手指を介した接触感染がある。hMPV の感染する細胞は上気道、下気道の上皮細胞、II 型肺胞細胞、樹状細胞 (DCs: Dendritic cells) である。潜伏期間は 4~6 日であり、ウイルス量は発熱後 1~4 日に高く、ウイルス排泄は 1~2 週間持続する。ウイルス血症は起こさないとされているが、髄液や脳組織から hMPV が検出された症例が報告されている。

1. 気管上皮細胞

IFN α 以外の炎症性サイトカインの誘導は RSV より弱いという報告が多い^{1) 7)}。

2. 免疫

1) 自然免疫

hMPV は単球由来樹状細胞 (moDCs: monocyte-derived DCs) に感染できるが、ウイルス産生はあったとしてもわずかである。IFN α 、IL-1 β 以外のサイトカインの誘導は RSV と比較して少ない。RSV では moDCs に感染しウイルス産生も見られるが、IFN α 産生を誘導しない。形質細胞様樹状細胞 (pDCs: plasmacytoid DCs) では、RSV と同様に IFN α を誘導するが、他のサイトカインの誘導は RSV より弱い。

hMPVに関連する自然免疫のセンサーとして、膜貫通型センサーであるTLR (Toll-like receptor) 2, TLR4、エンドソームの TLR7 と、細胞質型センサーである RIG-1 (Retinoic acid inducible gene-1) が報告されている^{1) 7)}。TLR 強制発現 HEK293 細胞の実験では、F 蛋白を細胞表面の TLR2, TLR4 が認識し、細胞内シグナル伝達経路を活性化する。TLR2 からのシグナルにより炎症性サイトカイン、TLR4 からのシグナルにより炎症性サイトカインと I 型 IFN β の産生を誘導する。hMPV は moDCs の TLR4 で認識され細胞内シグナル伝達経路が活性化するが、G 蛋白はこれに抑制的に働く⁹⁾。肺胞上皮細胞への感染実験では、グループ A hMPV の複製中の dsRNA が RIG-1 で認識され、炎症性サイトカイン、I 型 IFN α / β を誘導する。この RIG-1 を介する経路は、RIG-1 の発現している moDCs でも起きていると推測される^{1) 8) 10)}。hMPV の一本鎖 RNA は pDCs のエンドソームの TLR7 により認識され、細胞内シグナル伝達経路を活性化し、炎症性サイトカイン、I 型 IFN α の産生を誘導する¹⁰⁾。この経路は pDCs に特異的である。

以上のようにhMPV感染によりI型IFN α / β が産生されるが、hMPV感染細胞において、IFNAR (type I IFN receptor) の発現減少、Jak1 (Janus tyrosine kinase 1) 、Tyk2 (Tyrosine kinase 2) の減少、STAT 1 (Signal Transducers and Activator of Transcription 1) のリン酸の抑制によるIFNに対する反応性を低下、SH蛋白によるNF- κ B遺伝子の転写の抑制、などのIFNからの回避機構が報告されている^{1) 8)}。

2)獲得免疫

中和に関連するエピトープは F、G 蛋白に存在するが、G 蛋白に対する抗体は RSV と異なり、中和活性は少ないと考えられており、中和に関連する主なエピトープは F 蛋白に存在する。F 蛋白に対する抗体はグループ別に特異性がないため、十分な抗体が存在すれば全てのグループの hMPV 感染を防御できるはずであるが、一回の感染では十分な抗体ができないため、hMPV に何度も再感染すると推測される。血清中の hMPV に対する主要な抗体は抗 F 蛋白特異抗体であり、グループ、サブグループ特異性がなく、F 蛋白の血清型は1つである。抗 F 蛋白特異抗体は初感染 1~2 週間後から検出され、その後は持続的に存在する。hMPV 感染症患者の G 蛋白に対する抗体反応は、各サブグループに特異的なアミノ酸配列がエピトープになっていると推測され、G 蛋白には 4 つの血清型がある。抗 G 蛋白特異抗体は感染したサブグループに特異的な抗 G 蛋白特異抗体のみが感染数週後から一過性に上昇する^{11) 12)}。

マウスの実験では細胞性免疫に関するエピトープは、G、SH、N、M2-2 蛋白に存在すると推測される。免疫不全状態の患者では致死的な重症の下気道感染症が多いが、無症状の造血幹細胞移植患者の鼻咽頭液から 1~3 カ月と長期にわたり hMPV が検出されたという報告がある。これらの患者ではウイルス増殖は続くが、免疫反応が弱いために症状が少なく、持続感染を示していると推測される。

III.臨床

1.疫学

hMPV の流行時期はわが国では 3～6 月であり、RSV 流行のピーク後に hMPV が流行することが多い。生後 6 ヶ月頃から感染が始まり、2 歳までに 50%、5 歳までに 75%、遅くとも 10 歳までに 1 度は感染する¹²⁾。hMPV の検出された乳幼児患者血清の約半分は急性期に既に IgG 抗体が存在する再感染型、残り半分は急性期に陰性で 1～2 週後の回復期に陽転化する初感染型であった。hMPV 感染症の約半数は乳幼児期においても再感染である。重症度において初感染と再感染で差は認めなかった。感染性は非常に強く、高齢者施設での高齢者の二次発病率は 20～30%と推定される。年間の hMPV による入院者数は、小児の人口 1000 人当たり、1～3 人と推定され、RSV より少ないが、インフルエンザ、パラインフルエンザより多い。年間小児の外来患者 1000 人当たり、一般診療所では 55 人、救急外来では 13 人と推測されている¹³⁾。

2. 呼吸器感染症の中の hMPV

呼吸器感染症における呼吸器ウイルスの検出率は 65～85%であり、低年齢で検出率が高く、大多数の呼吸器感染症はウイルスが原因と考えられる。従来は、ひとつの呼吸器ウイルス感染症が流行すると IFN が産生され、他のウイルス感染は抑制されると思われてきた。しかし、近年、マルチプレックス PCR 法（Multiplex PCR: 一つの PCR 反応系に複数のプライマー対を同時に使用することで、複数の遺伝子領域を同時に増幅し一度で複数のウイルス遺伝子を検出する方法）によるウイルス検出で、呼吸器感染症でのウイルスの重感染率は 10～30%であり、低年齢や重症患者では重感染が多いことが明らかになった。重感染の多いウイルスは、Coronavirus、Adenovirus、human Bocavirus、Rhinovirus であり、重感染が多いということは短い期間にいくつものウイルス感染を起こしていることを示している¹⁴⁾。

呼吸器感染症の中での hMPV の頻度は、年齢、サンプリング時期、疾患により異なるが、小児のウイルスによる呼吸器感染症の 5～10%、成人の 2～4% は hMPV が原因とされる（表 2）。hMPV は呼吸器感染症の中で 2～5 番目に頻度が多く検出されるウイルスである。hMPV と他のウイルスとの重感染率は 5～20%であり、hMPV は他のウイルスと重感染が多いウイルスではない。

表2. 呼吸器感染症の中のhMPV検出率

疾患	年齢	検体数	hMPV検出率(%)	引用文献
呼吸器感染症	1歳以下	112	12.8	Ped Infect Dis J 2008; 27: 100-105
	1歳以下	99	25.3	J Med Virol 2008; 80:1452-1460
	全年齢	26,226	9.7	Viruses 2012; 4: 2754-2765
	2か月～5歳未満	220	13.8	PLoS ONE 2012; 7: e43666
肺炎	小児	3,350	4.7	J Microbiol Biotechnol 2013; 23: 267-73.
	3歳未満	315	11.5	J Med Virol 2008; 80: 1843-1849
	小児	649	7.2	Pediatr Infect Dis J 2012; 31: 808-13
	小児	435	8.2	Influenza Other Respi Viruses 2013; 7: 18-26
細気管支炎	1歳未満	368	3.5	Acta Paediatrica 2010; 99: 883-887
	2歳未満	465	5.4	Ped Infect Dis J 2010; 29: e7
	2歳未満	113	16.8	J Microbiol Immunol Infect 2012 Oct 2. pii: S1684-1182 (12) 00173-9
				BMC Infect Dis 2013; 13: 41
下気道炎	乳幼児	222	32.3	Pediatr Int 2013; 55: 49-53
	新生児	108	3.7	Pediatr Infect Dis J 2013 ; 32 :e8-13
	5歳以下	551	7.9	J Med Virol 2007; 79: 1238-43
喘鳴を伴う下気道炎	5歳以下	231	7.8	J Pediatr 2008; 152: 661-5
クルーズ	小児	144	0	

3.臨床像

hMPV 感染症の大部分は上気道炎、いわゆる「かぜ」と推測される。乳幼児、高齢者、白血病や移植患者などの免疫不全状態では、重症の下気道感染症が多くなる。臨床で問題になる hMPV 感染症の臨床診断は、喘鳴を伴う気管支炎(いわゆる喘息様気管支炎)、細気管支炎、肺炎である。肺の聴診所見は、RSV 感染症と同様に呼気時の笛様音(wheezes)と吸気時の断続性ラ音(crackles)が特徴であり、呼吸困難を示す。臨床症状は一口で言うと「インフルエンザのような高熱の持続と RSV のような呼吸器症状が一緒になった症状」である。発熱が 1 週間以上続くときは細菌性中耳炎、細菌の下気道への 2 次感染を考慮する必要がある。当院の外来患者で入院が必要となった理由の 1/3 は呼吸困難、2/3 は 2 次細菌感染であった。重症度は RSV 感染症と同様との報告が多く、臨床像だけで RSV 感染症との鑑別は困難である。しかし、RSV 感染症は特に 6 カ月以下に多いのに対し、hMPV 感染症は 1~2 歳に多く、母親からの移行抗体が感染防御に働いていると推測される。白血球数、CRP などの血液検査は、一般的なウイルス感染症と同様である。胸部レントゲン写真は、RSV による肺炎では両肺対称性の病変が多いのに対し、hMPV では片側性の病変が多い。hMPV 感染症の兄弟、両親と一緒に風邪〜下気道炎のことをよく経験する。鑑別すべき感染症は RSV、ライノウイルス、ヒト・ボカウイルス、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルスなど喘鳴を伴いやすい呼吸器症状を引き起こすウイルス感染症である。

4.診断

臨床的には、乳幼児が春に喘鳴、発熱を伴う呼吸器感染症で受診し、RSV 迅速診断キットで陰性の場合、hMPV 感染症を疑う必要がある。hMPV の証明は Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)法でウイルス遺伝子を検出することが最も鋭敏な方法である。PCR 産物の塩基配列を決定し系統樹解析をおこない、グループ、サブグループを決定する。昨年からは保険適応はないが hMPV 抗原迅速診断キットが販売され、臨床の場で診断が可能となった。

5.治療および予防

重症度に応じた対症療法が基本となる。hMPV 感染症を疑われた場合、ロイコトリエン拮抗薬、気管支拡張剤、ブデソニドの吸入などの治療をおこなっている。ステロイドの吸入は議論のあるところであるが、近年、急性期の症状を軽減できるという報告もあり、早期からブデソニドの吸入を試みてよいと思われる。重症患者にリバビリンや免疫グロブリンを使用し有効との報告もある。

hMPV は施設内の集団感染(保育園、幼稚園)、院内感染、家族内感染を引き起こす。感染予防には、感染経路から、1m以内の感染者との接触を避けるだけでなく、患者の皮膚や衣服、玩具、またそれに触れた手指に接触しないことが重要である。また、hMPV 患児の病院での隔離は、少なくとも1週間が望ましい。

文献

- 1.Schildgen V, van den Hoogen B, Fouchier R, et al: Human metapneumovirus: Lessons learned over the first decade. *Clin Microbiol Rev* 24: 734–754, 2011
- 2.Feuillet F, Lina B, Rosa–Calatrava M, et al: Ten years of human metapneumovirus research. *J Clin Virol* 53: 97–105, 2012
- 3.Ishiguro N, Ebihara T, Endo R, et al: High genetic diversity of the attachment (G) protein of human metapneumovirus. *J Clin Microbiol* 42: 3406–3414, 2004
- 4..Shirogane Y, Takeda M, Iwasaki M, et al: Efficient multiplication of human metapneumovirus in Vero cells expressing the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J Virol* 82: 8942–8946, 2008
- 5.Chang A, Masante C, Buchholz UJ, et al: Human metapneumovirus binding and infection is mediated by interactions between the hMPV fusion protein and heparan sulfate. *J Virol* 86: 3230–3243, 2012
6. Cox RG, Williams JV: Breaking in: Human metapneumovirus fusion and entry. *Viruses* 5: 192–210, 2013
- 7.Tregoning JS, Schwarze J: Respiratory viral infections in infants: Causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 23: 74–98, 2010
8. Kolli D, Bao X, Casola A: Human metapneumovirus antagonism of innate immune responses. *Viruses* 4: 3551–3571, 2012
9. .Kolli D, Bao X, Liu T, et al: Human metapneumovirus glycoprotein G inhibits TLR4–dependent signaling in monocyte–derived dendritic cells. *J Immunol* 187: 47–54, 2011
10. Goutagny N, Jiang Z, Tian J, et al: Cell type–specific recognition of human metapneumoviruses (HMPVs) by retinoic acid–inducible gene I (RIG–I) and TLR7 and viral interference of RIG–I ligand recognition by HMPV–B1 phosphoprotein. *J Immunol* 184: 1168–1179, 2010
11. Endo R, Ebihara T, Ishiguro N, et al: Detection of four genetic subgroup–specific antibodies to human metapneumovirus attachment (G) protein in human serum. *J Gen Virol* 89: 1970–1977, 2008
12. Ebihara T, Endo R, Kikuta H, et al: Human metapneumovirus infection in Japanese children. *J Clin Microbiol* 42: 126–132, 2004
13. Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, et al: Burden of human metapneumovirus infection in young children. *N Engl J Med* 368: 633–643, 2013
14. Fathima S, Lee BE, May–Hadford J, et al: Use of an innovative web–based laboratory surveillance platform to analyze mixed infections between human metapneumovirus (hMPV) and other respiratory viruses circulating in Alberta (AB), Canada (2009–2012). *Viruses* 4: 2754–2765, 2012

医学豆知識に戻る

<http://www.touei.or.jp/medknowledge.htm>