

症例報告 ヒトメタニューモウイルスによる ALTE の一例

昭和大学藤が丘病院小児科

岩久 貴志* 岡本 義久 小宅 千聖
杉下友美子 小川 玲 児玉 雅彦
田中 裕 渡邊 常樹 西岡 貴弘
池田 裕一 磯山 恵一

抄録：乳児突発性緊急事態（apparent life-threatening event, 以下 ALTE）は、種々の誘因で発症し、健康であった乳児が無呼吸やチアノーゼなどの状態で発見され、その後処置により救命された場合に診断される。今回、hMPV 感染症が契機となったと考えられた ALTE の 1 例を経験したので報告する。症例は、日齢 48 の男児。搬送数時間前から吸気性喘鳴が出現し、哺乳後の顔色不良と無呼吸を認めたため当院救命センターへ搬送された。集学的治療を行い、第 17 病日で後遺症なく退院した。胸部単純写真で肺炎像を認め、気管分泌物から hMPV 抗原（遺伝子型 subtype YA1）を検出したため、hMPV 感染症による ALTE と診断した。ALTE を診察した際には、RSV 感染症や百日咳などと共に、hMPV 感染症も鑑別に挙げる必要がある。
キーワード：ヒトメタニューモウイルス（hMPV）、ALTE（乳児突発性緊急事態）、RSV

緒言

乳児突発性緊急事態（apparent life-threatening event, 以下 ALTE）は、呼吸の異常、皮膚色の変化、筋緊張の異常、意識状態の変化のうち、1つ以上の症状が突然発症し、児の死亡が予見されるエピソードであり、回復のための刺激の手段・強弱の有無や原因の有無を問わない徴候と定義されている¹⁾。

一方、ヒトメタニューモウイルス（human metapneumovirus, hMPV）は、2001年に新たに発見された乳幼児に喘鳴をきたす急性呼吸器感染症の原因の一つであり、その臨床症状はRSウイルス（respiratory syncytial virus, RSV）感染症に類似している²⁾。呼吸器系感染症では、respiratory syncytial virus（RSV）感染症や百日咳がALTEの重要な因子と報告されている^{3,4)}。hMPVはパラミクソウイルス科に属し、遺伝学的にRSVに類似し、乳幼児の急性呼吸器感染症の原因となる。2001年に初めて同定されたため、未だ十分に症例の集積は進んでいないが、以前からヒトの間で普遍的に存在し、流行を繰り返してきたことが明らかになっている。今回、hMPV感染症がALTEの誘因と考え

*責任著者

られた一例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症例

【患者】日齢 48 男児。

【主訴】呼吸困難。

【周産期・生育歴】在胎 37 週 0 日、出生体重 2,857g (+0.7SD)、予定帝王切開で出生した。

新生児仮死は無く、先天代謝スクリーニング検査は異常を認めなかった。

完全母乳栄養児であり、1 か月健診では体重増加良好で、その他異常は指摘されていない。

【家族歴】突然死なし。4 歳姉 感冒症状。

【現病歴】2016 年 6 月下旬、当院搬送 7 日前から鼻汁、3 日前から咳嗽を認めていた。発症当日未明から吸気性喘鳴があり、午前 4 時と 6 時の哺乳後に少量の嘔吐を認めた。6 時 10 分頃、叫ぶような啼泣の後に呼吸をしていない様子に母が気づいた。叩いて刺激をし、浅い自発呼吸は回復したが、体動なく、顔色不良でぐったりしていたため救急要請した。児や周囲に吐物の付着は認められなかった。救急隊接触時は頻脈（約 150 回/分）であったが、搬

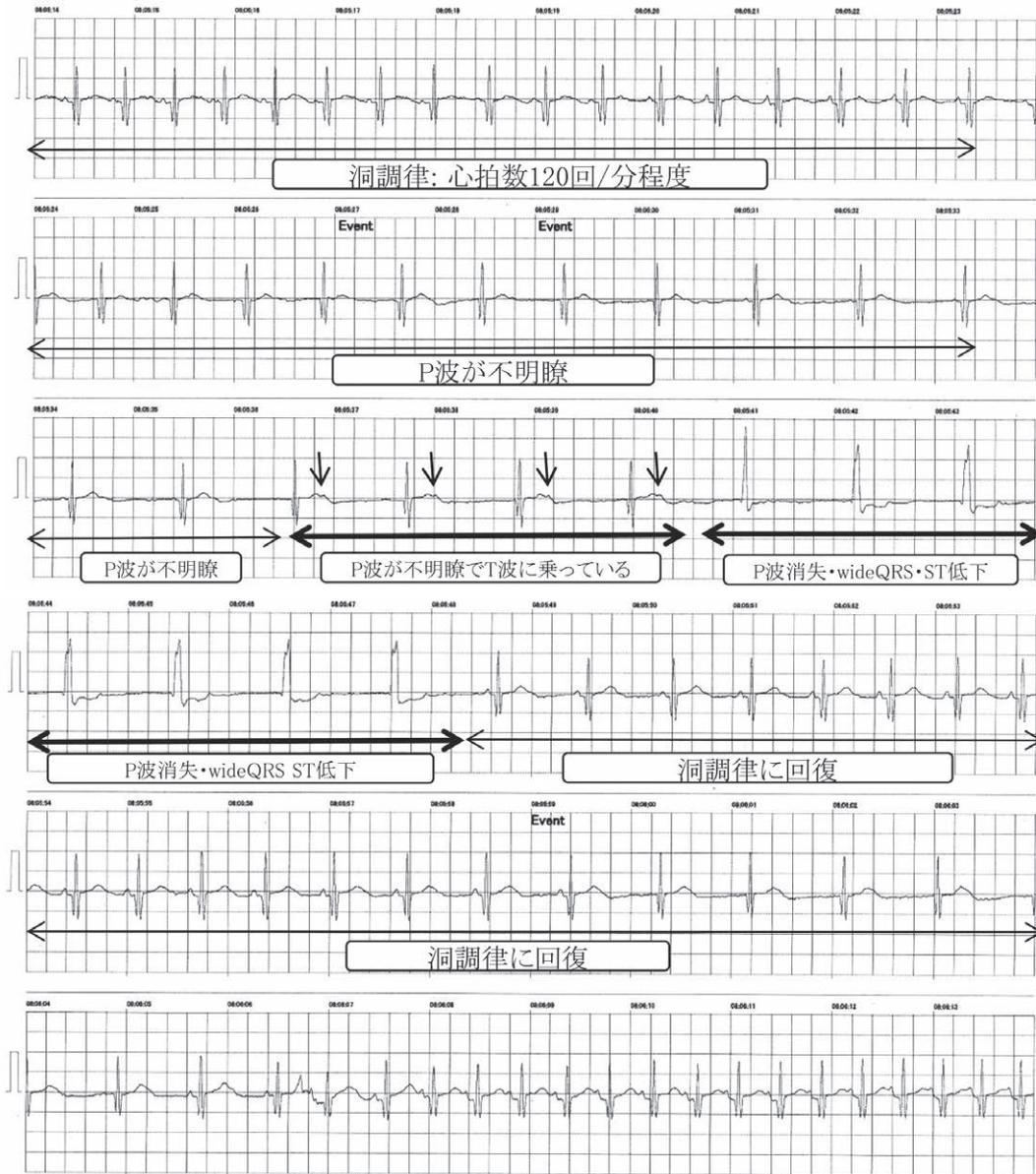


図1 救急隊搬送時の心電図（II誘導）

心拍数120回/分から60回/分程度まで徐々に心拍数が低下する。次第にP波は不明瞭となり、消退とともにwideQRS, およびST低下を認め、刺激により洞調律に回復する。

送中に徐脈（約60回/分）となり刺激によって回復する状態を数回繰り返した。救急隊搬送時の心電図では、心拍数の低下とともにP波が不明瞭となり、消失していくとともにwideQRS, ST低下を認め、刺激により洞調律に回復する様子が繰り返し観察された（図1）。酸素3L/分を投与し、救命センターへ搬送された。なお、搬送中の口腔内吸引物にミルク様残渣は認めなかった。

【入院時現症】身長：54.2 cm (+0.4 SD), 体重：

4,017 g (-0.1 SD), 体温：37.3°C, 心拍数：204回/分, 呼吸数：40回/分, 血圧：114/54 mmHg, SpO₂：85% (酸素マスク3L/分), 意識：乳児Japan coma scale (JCS) 100, 瞳孔：2.5 mm 左右差なし 対光反射迅速, 大泉門：平坦, 眼瞼結膜：貧血なし, 眼球結膜：黄疸なし, 口唇：チアノーゼあり, 呼吸音：呼気性喘鳴を聴取 陥没呼吸著明 呼気延長著明, 心音：整 雑音なし 頰脈を認める, 腹部：平坦 軟 腫瘤なし, 末梢冷感：あり, 毛細血管

表 1 入院時検査所見

【血算】		【生化学】			
WBC	10,600 / μ l	TP	6.2 g/dl	LDH	256 U/l
Neu	60%	Alb	4.2 g/dl	CK	139 U/l
Lym	31%	Glu	249 mg/dl	CRP	0.05 mg/dl
RBC	315 万 / μ l	BUN	5.0 mg/dl	プロカルシトニン	0.12 ng/ml
Hb	9.6 g/dl	UA	4.0 mg/dl	NH3	90 μ g/dl
Ht	26.0%	Cre	0.16 mg/dl	Fe	66 μ g/dl
MCV	93 fl	Na	130 mEq/l	TIBC	315 μ g/dl
Plt	68.1 万 / μ l	Cl	92 mEq/l	フェリチン	239 ng/ml
【血液ガス】		K	5.3 mEq/l	【感染症迅速検査】	
pH	7.121	Ca	9.2 mEq/l	hMPV 抗原*1	(+)
pCO2	55.3 mmHg	T-Bil	1.3 mg/dl	RSV 抗原*2	(-)
HCO3	17.6 mmol/l	D-Bil	0.4 mg/dl	flu virus 抗原*3	(-)
BE	-11.6 mmol/l	AST	24 U/l	マイコプラズマ抗原*4	(-)
Lac	10.48 mmol/l	ALT	17 U/l	A 群溶連菌抗原*5	(-)
【培養】 気管支吸引痰：Moraxella-Catarrhalis (2+) 尿：陰性					
血液 (2セット)：陰性			便：有意菌の検出なし		

hMPV：human metapneumovirus, RSV：respiratory syncytial virus,
flu virus：influenza virus

*1, *2：SA Scientific, inc, *3, *5：富士レビオ株式会社, *4：アドテック株式会社

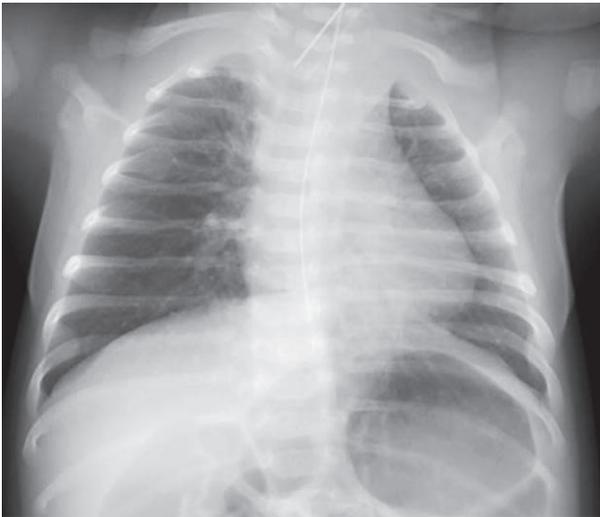


図 2 入院時の胸部単純レントゲン写真 (気管挿管後)
肺野過膨張, 全体に淡いスリガラス様陰影を認める。

再充満時間 (capillary refilling time, CRT)：3 秒。

【検査所見】 (表 1)

1. 血液検査：静脈血液ガス分析では pH 7.121, pCO2 55.3, HCO3 17.6 mmol/l, BE -11.6 mmol/l,

Lac 10.48 mmol/l であり, 混合性アシドーシスと乳酸の異常高値を認めた。末梢血液検査では, 軽度の正球形正色素性貧血を認めたがそれ以外の異常はなかった。生化学検査では, 軽度の低ナトリウム・低クロール血症を認めたほか, 血糖値が 249 mg/dl と異常高値であった。CRP 値の上昇はなく, その他電解質異常や逸脱酵素の上昇は認めなかった。

2. 胸部単純写真 (気管挿管後)：肺野過膨張, 全体に淡いスリガラス様陰影あり (図 2)。

3. 心臓超音波検査：心血管系異常なし, 心嚢液貯溜なし, 左心拍出量 86%。

4. 頭部超音波検査：出血や占拠性病変は認めない。

5. 感染症迅速検査：hMPV 抗原 陽性, RSV 抗原 陰性, インフルエンザウイルス抗原 陰性, マイコプラズマ抗原 陰性, A 群溶連菌抗原 陰性。

6. 培養検査

1) 気管支吸引痰：Moraxella-Catarrhalis (貪食像なし), 2) 血液：陰性, 3) 尿：陰性, 4) 便：有意菌の検出なし。

7. 咽頭拭い液：横浜市衛生研究所報告 (表 2)

- 1) PCR 検査：hMPV 陽性，重複して検出したウイルスなし。
- 2) 遺伝子解析：YA1 株（A2b 株の変異によって生じた新規遺伝子型）。

【入院後経過（図 3）】搬送時の状態から ALTE・代償性ショックと診断し，急速輸液を行いながら呼吸不全に対する対応を行った。用手換気で改善が乏

しいため，ミダゾラム開始（0.05 mg/kg/hr）後に気管挿管を行い，人工呼吸管理を開始した。その後，速やかに呼吸状態，バイタルサインは安定した。気管挿管直後の気管吸引物にミルク様残差は認めなかったが，誤嚥や細菌感染の合併を考慮して，ABPC/SBT 150 mg/kg/日を開始した。hMPV 感染症ならびにⅡ型呼吸不全に対して，プレドニゾロン 2 mg/kg/日を使用した。またアドレナリン吸入，β刺激薬，去痰薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬内服を併用した。呼吸状態の改善に伴い，第 3 病日で抜管し，高流量鼻カヌラシステム（high-flow nasal cannulae，以下 HFNC）による呼吸管理を開始した。第 7 病日に HFNC を離脱し，その後は経鼻酸素投与を行ったが，第 12 病日にすべての酸素投与を終了した。第 16 病日に実施した頭部単純 MRI 検査では異常を認めず，明らかな後遺症なく第 17 病日に退院した。

診断は，hMPV 感染を誘因とした ALTE とした。入院翌日に横浜市衛生研究所に咽頭拭い液を提出しウイルス分析を依頼したところ，PCR 解析で hMPV 単独感染であったこと，遺伝子解析で YA1 型であることが判明した（表 2）。なお，体重増加が良好であり，哺乳後の喘鳴の既往がなかったことから胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease，

表 2 横浜市衛生研究所報告（一部改変）

【PCR 検査*6（Multiplex RT-PCR 法）】	
hMPV	(+)
RSV	(-)
Adenovirus	(-)
Rhinovirus	(-)
Human coronavirus (OC43, 229E, NL63)	(-)
Parainfluenza virus (type 1-4)	(-)
Influenza virus (type A, B)	(-)
Human bocavirus	(-)
Enterovirus	(-)
【遺伝子解析*7】YA1 型：hMPV/Yokohama. JPN/2016/HF48	

hMPV：human metapneumovirus，RSV：respiratory syncytial virus

*6：Multiplex RT-PCR 法，*7：ダイレクトシーケンス法，相同性検索（BLAST）および系統解析

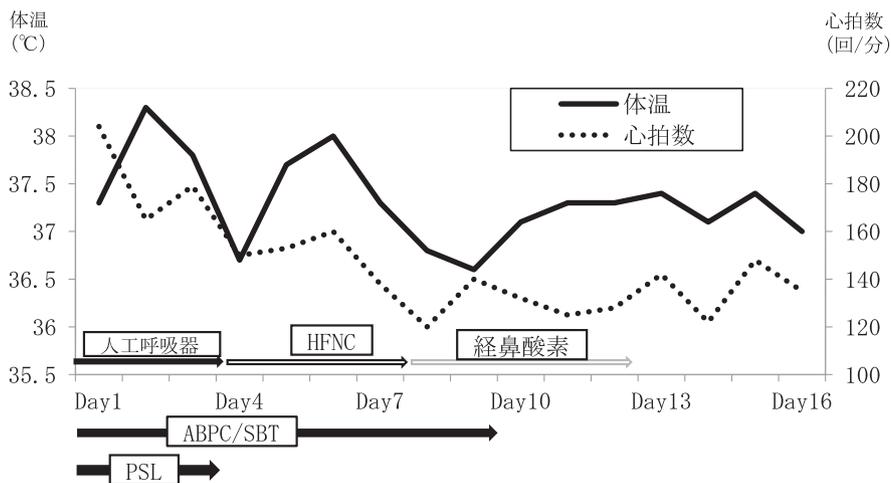


図 3 入院後の経過

HFNC：高流量鼻カヌラシステム（high-flow nasal cannulae），ABPC/SBT：アンピシリン/スルバクタム，PSL：プレドニゾロン

初療室にて気管挿管を行い，鎮静下で人工呼吸器管理を開始したところ，速やかに呼吸状態は安定した。第 3 病日で抜管し，HFNC 管理に切り替え，その後は第 12 病日まで経鼻酸素投与を行った。誤嚥や細菌感染の合併を考慮して抗菌薬を計 9 日，喘鳴に対してステロイドを計 3 日投与した。経過とともに心拍数は安定した。

以下 GERD) の合併は疑わず、消化管造影や食道 pH モニタリングは実施しなかった。なお、入院時に求めた高血糖は経過とともに改善したため、ストレス状態により内因性ステロイドが一過性に過剰に分泌された影響と判断した。

その後、定期的に外来経過観察を行ったが1歳9か月現在で成長、発達ともに異常は認められない。

考 察

前述の通り、ALTE の定義は健康な乳児に起きる生命の危機に瀕するイベントであり、その原因や回復への方法を問わない。本症例では、家族歴、周産期歴、発症までの発達歴に異常がないことから、ALTE と診断することに矛盾は無いと考える。急性の呼吸不全として急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: 以下 ARDS) も鑑別疾患として考慮しなくてはならないが、本児は、臨床的に重篤な状態に続発した呼吸障害ではなく、突然の無呼吸で発症していることから ARDS の病態とは異なると考えられた。さらに、人工呼吸器管理開始後に速やかに呼吸状態が改善したこと、酸素化維持に高い酸素濃度や圧が必要でなかったことも ARDS の病態とは一致しない⁵⁾。また、ALTE は「徴候概念」であり、前述の「発症の原因は問わない」という定義¹⁾から、その範疇に含まれると判断した。

また乳幼児突然死症候群 (Sudden infant death syndrome: 以下 SIDS) との関係に関しては、従来は、蘇生された例を ALTE、蘇生に至らず死亡した例を SIDS としていたが、現在は疫学的な背景や病態が異なることが判明している^{1,6)}。

ALTE は「徴候概念」であり、その原因は問わない。一方、SIDS は一つの疾患単位であり、睡眠中に起こる異常に対する覚醒反応の遅延や障害が病態の原因とされている。SIDS は、脳幹部神経伝達物質の異常や自律神経系の異常など胎生期に生じた何らかのリスク因子に加え、たばこへの暴露やうつ伏せ寝、および感染症などの環境要因が加わり、呼吸抑制を回避できず発症する可能性が示唆されている^{1,6)}。

本症例の ALTE 発症の誘因については、hMPV 感染症と判断したが、他の誘因についても検討した。

hMPV はパラミクソウイルスに属し遺伝子レベ

ルで RSV に類似したウイルスで、急性呼吸器感染症の原因となる。hMPV 感染症は臨床症状も RSV 感染症に類似していることが報告されている⁷⁾。小児 hMPV 感染における重症化リスクについてはあまり明らかにされていない^{8,9)}。

患者側の因子として、年齢が6か月未満、早産児、女児であること、兄弟が多いこと、基礎疾患の存在などが重要な hMPV 感染重症化の重要なリスクであるという報告があり⁸⁾、本症例では2か月の乳児であったこと、感冒症状があった姉からの家族内感染が重症化因子であったと考えた。なお、入院時に実施した免疫グロブリン値は正常であること、感染症の反復はないこと、その後に行われた定期予防接種による副反応の発症もないことから先天性の免疫学的異常の存在は否定的であると考えた。

hMPV 感染症が誘因と考えられた ALTE の報告は、われわれが検索し得た範囲では認められなかった。そこで、hMPV の類縁ウイルスである RSV 感染症と ALTE の関連も含めて考察した。

RS ウイルス感染症では、感染後に気道症状が生じる前から中枢神経性の無呼吸が生じること¹⁰⁾や、生後2か月未満の乳児では、無呼吸の発症に中枢性自律神経機能障害が関与していること¹¹⁾などが報告されている。また、乳児早期の hMPV 感染症では発熱を伴わず咳嗽、鼻閉が主症状であり、鼻閉が強いことが無呼吸を起こす原因となり得るとされている¹²⁾。本症例では、母親が発見時に呼吸をしていない様子を確認していたため、hMPV 感染症でも ALTE 発症に同様の機序が関与している可能性がある。

一方、重症小児 hMPV 感染症では、RSV 感染症と同様にインターフェロン (IFN) 分泌や病理学的肺組織損傷を促進する前炎症性サイトカインが関与する可能性がある¹³⁾。さらに、hMPV に感染した小児におけるインフルマソームの存在が重症化と関連していることが報告された¹⁴⁾。このように、小児 hMPV 感染の重症化の機序が明らかになりつつあるが、いまだ未解明な点も多い。

症例の重症化に対するウイルス側の因子としては、ウイルス量、サブグループの違い、他のウイルスや細菌との重複感染の有無が考えられる。hMPV の遺伝子型と臨床症状の比較では、遺伝子型間に差が認められなかったという報告¹⁵⁾と、年齢6か月未

満では遺伝子型 B 株で症状が強かったという報告⁸⁾があり一定していない。RSV 感染症では、ウイルス量と重症化の関連性についての報告¹⁶⁾があるが、hMPV 感染症では同様の報告はみられなかった。なお、ICU 管理が必要な重症 hMPV 呼吸器感染症 11 例中 8 症例で RSV の重複感染が認められたと報告されている¹⁷⁾。

横浜市衛生研究所に依頼したウイルス分析によると、検出されたウイルスは hMPV/Yokohama.JPN/2016/HF48 と同定された。これは、5 種類ある hMPV 遺伝子型のうち A2b 株の新規変異型である YA1 株であることが明らかになった。YA1 は 2014 年から横浜市内で検出されているが、国際塩基配列データベースには登録されておらず、入院患者からの検出は初めてであると報告された。また、今回の遺伝子検査では、他のウイルスは検出されなかったことから、hMPV 単独ウイルス感染であることが明らかになった。なお、この新規で検出された YA1 型が重症化に寄与した可能性は否定できないため、今後の同じタイプの hMPV 感染症の経験の蓄積が望まれる。

気管支吸引痰培養から検出された *Moraxella-Catarrhalis* は、肺炎や気管支炎などの呼吸器感染症の重要な原因菌として注目されている一方で、新生児や乳児早期の口腔内常在菌として知られている^{18,19)}。挿管時の吸引痰培養から本菌が検出されたことから、hMPV と重複感染があったことが示唆されるが、塗抹検鏡で貪食像はみられなかった。本菌と小児呼吸器障害の報告は乏しく、ALTE 発症にどの程度の影響があったかについてはさらなる検討を要する。

次に、嘔吐に伴う誤嚥による無呼吸の可能性について検討した。発症前に嘔吐を 2 回認めたが、口腔内及び気管内からミルク様残渣はみられず、気道閉塞に伴う無呼吸の発生は否定的と考えた。そこで、基礎疾患としての GERD の存在を考える必要がある。しかし、発症前および退院後の現在まで、体重増加は良好であり、喘鳴や頻回な嘔吐、無呼吸の再燃がないことから GERD の存在は否定的と考えた。GERD の存在は、臨床症状から推定できることや診断技術が限られていることから、消化管造影や食道 pH モニタリングなどの積極的な検査は必須ではないとされている²⁰⁾ため今回は実施しなかった。

ALTE の原因となる感染症は、RSV 感染症、百日咳の他に hMPV 感染症を鑑別に挙げる必要がある。今後、hMPV の症例ならびに新規に検出された YA1 型の経験を集積することにより hMPV 感染症の重症化機序ならびに ALTE 発症との関連性が明らかになることを期待する。

謝辞 本症例の hMPV の同定ならびにタイプ判定を行っていただいた横浜市衛生研究所に深謝いたします。

利益相反

利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 戸荊 創, 市川光太郎, 横田俊平, ほか. 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 「乳幼児突然死症候群 (SIDS) および乳幼児突発性危急事態 (ALTE) の病態解明および予防法開発に向けた複数領域専門家による総合的研究」総括研究報告書. 日 SIDS 乳幼児突然死予防会誌. 2015;13:22-30.
- 2) 菊田英明. 呼吸器感染症のなかのヒトメタニューモウイルス感染症. 医のあゆみ. 2017;263:1131-1135.
- 3) Davies F, Gupta R. Apparent life threatening events in infants presenting to an emergency department. *Emerg Med J.* 2002;19:11-16.
- 4) Ricart S, Rovira N, Garcia-Garcia JJ, et al. Frequency of apnea and respiratory viruses in infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:988-990.
- 5) 西岡安彦, 曾根三郎. ARDS (急性呼吸窮迫症候群) の診断と治療のすすめかた. *Med Pract.* 2010;27:619-622.
- 6) 小沢倫理. 疾患に対する説明マニュアル SIDS・ALTE. 小児診療. 2014;77:1705-1710.
- 7) Wilkesmann A, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, et al. Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr.* 2006;165:467-475.
- 8) Papenburg J, Hamelin ME, Ouhoumane N, et al. Comparison of risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus disease severity in young children. *J Infect Dis.* 2012;206:178-189.
- 9) 渥美ゆかり, 磯貝美穂子, 伊藤健太, ほか. 小児のヒトメタニューモウイルス感染症の重症化因子. 日小児会誌. 2017;121:73-79.
- 10) Rayyam M, Naulaers G, Daniels H, et al. Char-

- acteristics of respiratory syncytial virus-related apnoea in three infants. *Acuta Paediatr*. 2004;93:847-849.
- 11) Stock C, Teyssier G, Pichot V, *et al*. Autonomic dysfunction with early respiratory syncytial virus-related infection. *Auton Neurosci*. 2010;156:90-95.
 - 12) 板垣 勉, 須藤明寿佳, 青木洋子, ほか. 1歳未満児のヒトメタニューモウイルス感染症 特に6カ月未満児の診断ポイント. 日小児科医会報. 2009;37:110-112.
 - 13) Hornsleth A, Loland L, Larsen LB. Cytokines and chemokines in respiratory secretion and severity of disease in infants with respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Clin Virol*. 2001;21:163-170.
 - 14) Malmo J, Moel N, Sidsel Krokstad S, *et al*. Cytokine profiles in human metapneumovirus infected children: identification of genes involved in the antiviral response and pathogenesis. *PLoS One*. 2016;11:e0155484. (accessed 2018 Sep 9) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4865088/pdf/pone.0155484.pdf>
 - 15) Zeng SZ, Xiao NG, Zhong LL, *et al*. Clinical features of human metapneumovirus genotypes in children with acute lower respiratory tract infection in Changsha, China. *J Med Virol*. 2015;87:1839-1845.
 - 16) 河島尚志, 武 義基, 高橋英城, ほか. 乳幼児突然死症候群と感染症 RSウイルス感染に伴う小児の急性死亡. 小児臨. 2017;70:181-188.
 - 17) Schuster JE, Khuri-Bulos N, Faouri S, *et al*. Human metapneumovirus infection in Jordanian children: epidemiology and risk factors for severe disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1335-1341.
 - 18) 木藤嘉彦, 宮本一恵, 佐々木紘子, ほか. 新生児の保菌状態の推移に関する検討 - 退院時と1カ月健診時との比較. 日児新会誌. 2003;15:573-573.
 - 19) 中根一匡, 舟橋恵二, 牛垣真由美, ほか. 当院小児科において分離された *Moraxella catarrhalis* の細菌学的検討. 医学検査. 2002;51:1391-1395.
 - 20) Doshi A, Bernard-Stover L, Kuelbs C, *et al*. Apparent life-threatening event admissions and gastroesophageal reflux disease: the value of hospitalization. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28:17-21.

AN APPARENT LIFE-THREATENING EVENT CAUSED
BY HUMAN METAPNEUMOVIRUS INFECTION

Takashi IWAKU, Yoshihisa OKAMOTO, Chisato OYAKE,
Yumiko SUGISHITA, Rei OGAWA, Masahiko KODAMA,
Yutaka TANAKA, Tsuneki WATANABE, Takahiro NISHIOKA,
Hirokazu IKEDA and Keiichi ISOYAMA

Department of Pediatrics, Showa University Fujigaoka Hospital

Abstract — Apparent life-threatening events (ALTEs) are induced by various triggers; they are diagnosed when a healthy infant is identified with conditions such as apnea and cyanosis and is cured by subsequent treatment. We report a case of an ALTE thought to be triggered by an hMPV infection. A 48-day-old boy presented with inspiratory wheezing for several hours before hospital admission at the emergency department of our hospital due to apnea after feeding. He was diagnosed with an ALTE due to hMPV pneumonia on chest X-ray and hMPV antigen (genotype subtype YA1) detected in tracheal secretions. He was discharged from the hospital without any sequelae. We must consider pertussis and respiratory syncytial virus as well as hMPV infection when we examine the ATLE.

Key words: human metapneumovirus, apparent life-threatening event, respiratory syncytial virus

[受付：3月27日，受理：4月11日，2019]