

呼吸器ウイルスの共感染に関する研究 -成人呼吸器ウイルス感染と喘息の増悪について-

研究分担者：木村 博一（群馬パース大学）

研究協力者：石井 晴之（杏林大学）

倉井 大輔（杏林大学）

皿谷 健（杏林大学）

麻生 純平（杏林大学）

山崎 一美（国立病院機構長崎医療センター）

松本 文昭（長崎県保健環境研究センター）

長澤 耕男（千葉大学）

研究要旨 特発性肺線維症（IPF、27例）および非IPF間質性肺疾患（51例）の増悪時に関与するウイルスの検索を行った。その結果、多く検出されたウイルスは、サイトメガロウイルスとヘルペスウイルス7型であるとともに、一定の割合で両疾患にウイルス感染が関与していたことが推察された。

A. 研究目的

特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）および間質性肺疾患（interstitial lung disease, ILDs）の増悪には、ウイルス感染が関与する可能性が示唆されている。しかし、関与するウイルスの詳細については不明な点が多い。本研究においては、IPFおよびnon-IPF ILDs症例から網羅的ウイルスの検索を行った。

B. 研究方法

2012年8月から2015年8月まで、杏林大学呼吸器内科を受診したIPF27例およびnon-IPF ILDs51例を本研究の対象とした。各検体を3,000g、30分遠心し、その上清を用いた。上清からQIAamp Viral RNA Mini Kit（Qiagen, Valencia, CA）を用いて、核酸抽出を行った。PrimeScript RT reagent Kit（Takara Bio, Otsu, Japan）を用いて、逆転写を行い、得られた産物を用いてRT-PCRを行った。本研究では、ヒトメタニューモウイルス（hMPV）、ライノウイルス（HRV）、エンテロウイルス、RSウイルス（RSV）、インフルエンザウ

イルス（Flu）、パラインフルエンザウイルス（HPIV）、コロナウイルス、アデノウイルス、サイトメガロウイルス（CMV）、パルボウイルスB19、水痘帯状疱疹ウイルス、ボカウイルス、ヘルペスウイルス6/7型（HHV6/7）、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*のPCRを既報に従い施行した。得られたPCR産物は、ダイレクトシーケンス法で配列を決定し、BLASTで確認した。また、その他の一般細菌を検出するために細菌培養検査も行った。

（倫理面への配慮）

本研究への参加については書面での同意が得られた患者のみを対象としており、本研究のプロトコルは杏林大学の倫理委員会での承認を受けている。

C. 研究結果

5例（5/27, 18.5%）のIPF患者から、ウイルスが検出され、その内訳は、HHV7が2例、CMVが1例、HPIVが1例およびCMV+HHV7が1例から検出された。また、10例（10/51, 19.7%）の

non-IPF ILDsからウイルスが検出され、その内訳は、HHV7が2例、インフルエンザウイルスが3例、HPIVが1例、インフルエンザウイルス+HHV7が1例およびCMV+HHV7が2例から検出された。

D. 考察

特発性肺線維症（IPF）あるいは、間質性肺疾患（ILDs）の増悪時の症例から、一定の頻度でウイルスが検出された。また、検出されたウイルスは、IPFにおいてはヘルペスウイルスが多かったが、ILDsの症例からは、ヘルペスウイルスのみならず、インフルエンザウイルスやインフルエンザと他のウイルスが検出された症例もあった。これらのことから、両疾患の病態においては、少なからずヘルペスウイルスの持続感染あるいは呼吸器ウイルス感染が関与することが示唆された。

E. 結論

特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）および間質性肺疾患（interstitial lung disease, ILDs）の増悪には、一定の割合でウイルス感染が関与することが推定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saraya T, Fujiwara M, Kimura H, Takei H, Takizawa H. A 17-year old woman with a solitary, mixed squamous cell and glandular papilloma of the bronchus. *Respirol Case Rep*. 2018 Nov 30; 7 (2) : e00393.
- 2) Takahashi M, Obara T, Matsuzaki Y, Maisawa S, Sasaki Y, Yoshino N, Shirasawa A, Iwabuchi K, Takahashi T, Kajita H, Ono Y, Ryo A, Kimura H, Muraki Y. Cocirculation of Influenza C Viruses with Distinct Internal Genome Constellations in Iwate Prefecture, Japan in 2016. *Jpn J Infect Dis*. 2018 Sep 21; 71 (5) : 393-395.
- 3) Saraya T, Ohkuma K, Tsukahara Y, Watanabe T, Kurai D, Ishii H, Kimura H, Goto H, Takizawa H. Correlation between clinical features, high-resolution computed

tomography findings, and a visual scoring system in patients with pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. *Respir Invest*. 2018 Jul; 56 (4) : 320-325.

- 4) Saraya T, Kimura H, Kurai D, Tamura M, Ogawa Y, Mikura S, Sada M, Oda M, Watanabe T, Ohkuma K, Inoue M, Honda K, Watanabe M, Yokoyama T, Fujiwara M, Ishii H, Takizawa H. Clinical significance of respiratory virus detection in patients with acute exacerbation of interstitial lung diseases. *Respir Med*. 136: 88-92, 2018.
- 5) Saraya T, Nunokawa H, Ohkuma K, Watanabe T, Sada M, Inoue M, Honda K, Oda M, Ogawa Y, Tamura M, Yokoyama T, Kurai D, Kimura H, Ishii H, Goto H, Takizawa H. A novel diagnostic scoring system to differentiate between *Legionella pneumophila pneumonia* and *Streptococcus pneumoniae pneumonia*. *Inter Med*. Intern Med. 2018 Mar 30. doi: 10.2169/internal-medicine.0491-17.
- 6) Saraya T, Ohkuma K, Watanabe T, Mikura S, Kobayashi F, Aso J, Nunokawa H, Honda K, Ogawa Y, Tamura M, Sada M, Oda M, Inoue M, Yokoyama T, Kurai D, Ishii H, Kimura H, Takizawa H. Diagnostic value of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor- β , interleukin-8, and the ratio of lactate dehydrogenase to adenosine deaminase in pleural effusion. *Lung*. 2018 Jan 20. doi: 10.1007/s00408-018-0090-1

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし