

## 第 45 回日本小児感染症学会会長講演

## RS ウイルス感染症の疫学と病態

堤 裕 幸\*

## はじめに

日本小児感染症学会編集委員会より推薦をいただき、昨年(2013)の第 45 回学術集会での会長講演の内容をまとめさせていただいた。筆者の 30 年余りの臨床ウイルス研究の足跡である。大学院時代はムンプスの細胞性免疫、米国留学時代は単純ヘルペスウイルスの細胞性免疫、そして RS ウイルス(RSV) に対する単クローン抗体の作製、帰国後は RSV 感染症の疫学と病態に関する研究を行った。

## I. 大学院時代

1978 年に札幌医科大学を卒業したが、当時の本大学の慣例に従い、小児科に入局と同時に大学院に入った。大学附属病院で臨床をやりながら実験をするという生活が始まった。大学院時代の筆者のオーベンは、後に国立国際医療センターに移られ中国のポリオ根絶に尽力された千葉靖男先生であった。研究テーマはムンプスウイルス特異的細胞障害性 T リンパ球 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) の存在と、その MHC (HLA) 拘束性を明らかにすることであった。当時は、後にノーベル賞を受賞した Zinkernagel, Doherty ら<sup>1)</sup>が、マウスの系を用いて、ウイルス特異的 CTL は、感染細胞のウイルス抗原とともに自己の MHC を認識し細胞を障害する、という説を発表していた。ヒトにおいてはインフルエンザウイルスの系を用いて同様な検討がされていたが、ムンプスではどうなのか、というのが筆者のテーマであった。当時、

ムンプスワクチンは登場しておらず、大学病院にはたびたびムンプス髄膜炎に罹患した小児の入院があった。彼らから末梢血を提供していただき検討を進めた。結果、ムンプスに罹患した小児の末梢血中には、ムンプスウイルスに特異的な CTL 活性が発症後 2~3 週をピークとして現れ、その後漸減していくことを確認できた(図 1)<sup>2)</sup>。また、それらの活性は自己特異的な反応であったが、興味あることに、HLA の B52、あるいは B7 の共有がある場合には、非自己であっても自己に対するのと同様に反応することがわかった(図 2)<sup>3)</sup>。現在の考えでは、CTL 上の T cell receptor (TCR) と抗原提示細胞上の HLA-class I、ウイルスペプチド抗原の 3 分子が複合体を形成することで、CTL に抗原が有効に提示されるとされている。それに則ると、HLA B52, B7 は非常に効率よくムンプス抗原を TCR に提示できる。その結果、CTL の clonal expansion が起き、強い CTL 活性が誘導される。その CTL clone は B52, B7 をもつ非自己感染細胞も認識できる、ということになるかと思う。さらに、B52, B7 陽性例は耳下腺の腫脹も強い傾向が認められ、ムンプスにおける唾液腺の腫脹はリンパ球浸潤などの免疫応答であろうという印象をもった。

## II. 米国バッファロー小児病院留学時代

大学院卒業後、地方の関連病院に 2 年間勤務の後、1984 年 1 月~1986 年 4 月まで、米国 NY 州バッファローにある小児病院の感染症科 (Ogra 教

\* 札幌医科大学小児科  
〔〒 060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目〕

授がボス)でポスドクとして研究生活を送った。ここでは、当初、単純ヘルペスウイルスに対する CTL の研究を行ったが、うまくいかず大変苦労した。大学院時代の研究は(オーベンのお蔭で)割とうまくいったものの、研究はそう甘くないということを思い知らされた。留学も残り

半年になったとき、日本に何かもって帰らねばと思い、RSV に対する単クローン抗体を作り始めた。これも初めての経験であったが、何とか 20 数株のクローンを得ることができた(図 3)。ただ、時間がなく、腹水まではできなかったため、フラスコに培養液を満し、ビニールテープで密閉して段ボールに詰め、帰国直前に航空貨物として札幌に郵送した。

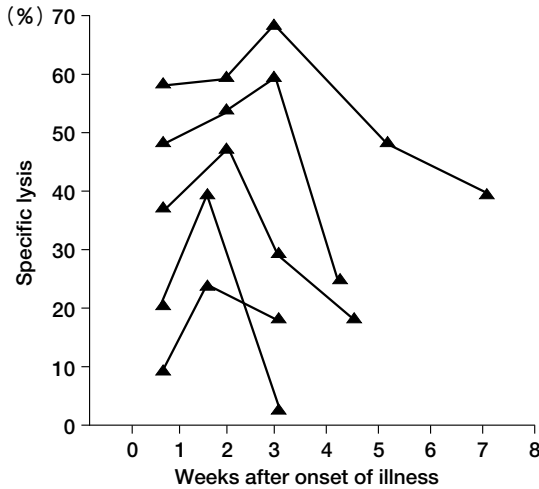


図 1 ムンプスウイルス特異的 CTL 活性の経時的推移

ムンプス発症後 2~3 週でピークとなり、その後漸減する。

### III. RSV の疫学研究

日本にとって返し、培養を再開したのが日本で筆者の RSV 研究の端緒となった。1 週間ほど経っていたが、航空機輸送に耐え、すべてのクローン細胞が生きていた。まずは、それらクローンをマウスの腹腔に接種して高力価の腹水を得るとともに、単クローン抗体のウイルス蛋白特異性の決定を行った。続いて、札幌医大の研究室で分離培養され保存されていた多くの RSV 株と単クローン抗体との反応性を検討した。結果、筆者が作製したすべての単クローン抗体に反応する分離株と、半分程度の抗体にしか反応しない分離株があることを見出した。前者が RSV のサブグループ A 株、後者が B 株であり、わが国における A, B 株の存在とその流行の様子を明らかにできた(図

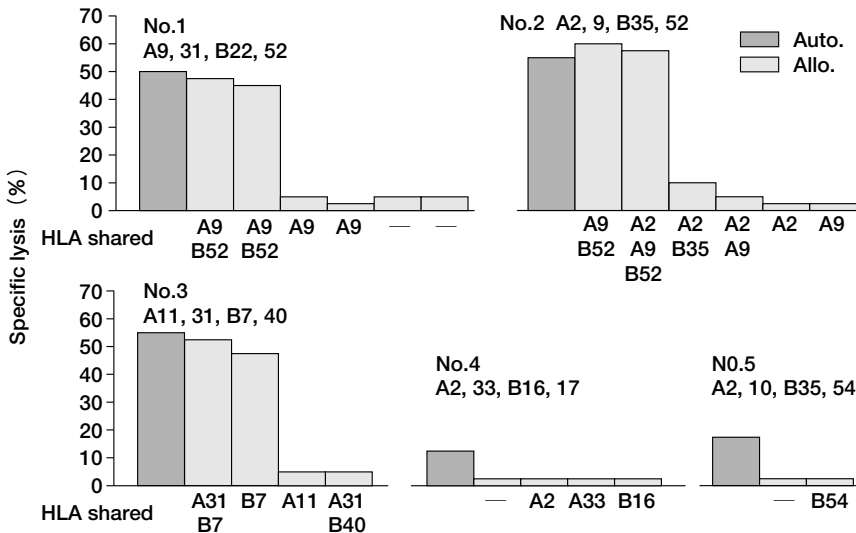


図 2 ムンプス特異的 CTL 活性の HLA 拘束性

HLA B52, B7 を共有する場合は非自己でも自己と同様に反応する。

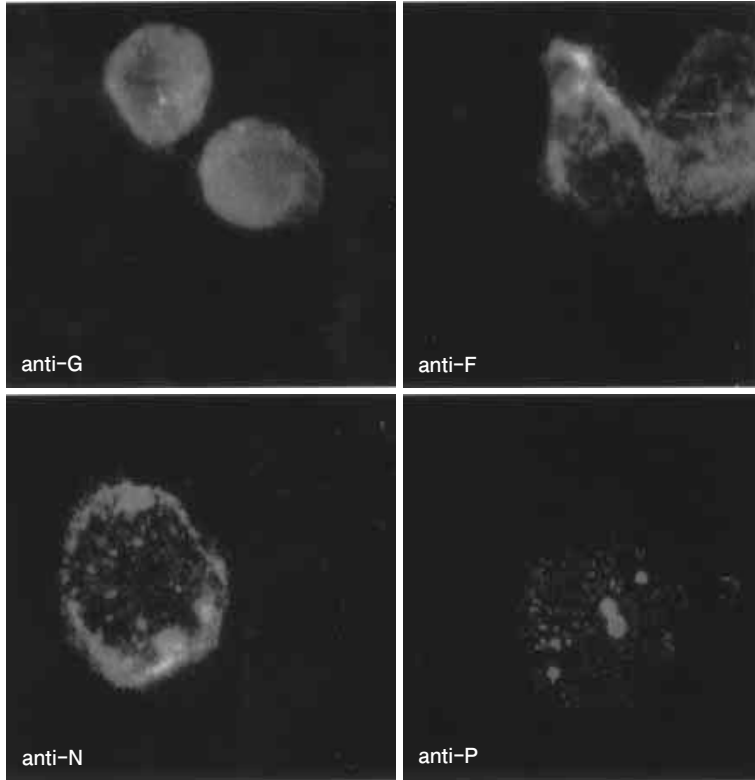


図 3 単クローン抗体による RSV 感染 HEp2 細胞の免疫蛍光染色  
それぞれ特徴的な染色像を呈しており、細胞内におけるウイルス構造蛋白の局在の違いを示している。

4) <sup>4-6)</sup>

その後、当時、急速に広まった PCR の技術を用いて RSV G 遺伝子の一部を増幅し、RSV の分子疫学研究を行った。札幌市における 10 数年間の流行の様子を探ることで、毎年優位な流行株が存在すること、その優位流行株は 2~3 年ごとに交替すること、さらに、それら流行株は地域集積性ととともに、世界的な時間集積性があることを確認できた<sup>7-9)</sup>。つまり、かなりのスピードで世界中に流布し、同じ時期には世界のどこかにおいても同じ株が認められるということである。同様な解析で G 遺伝子に 60 塩基の反復配列を有する B 株の流行を見出したが、それは 2 年ほど前にアルゼンチンのブエノスアイレスで確認されており、札幌での確認後 1~2 年で、新潟、横浜で確認された<sup>10)</sup>。

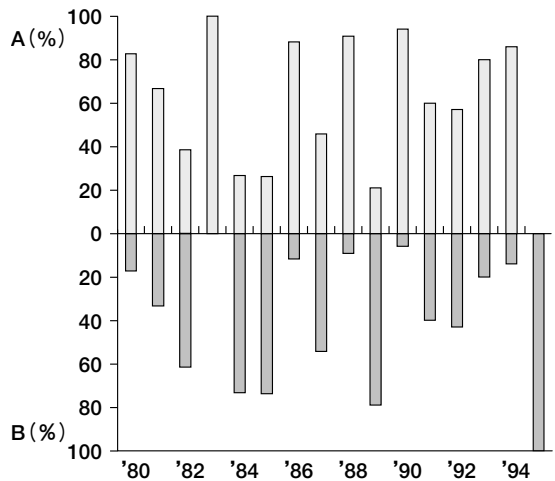


図 4 RSV グループ A, B 株の流行 (札幌市 1980~1996 年)  
2~3 シーズンごとに優位な流行株の交替がみられる。

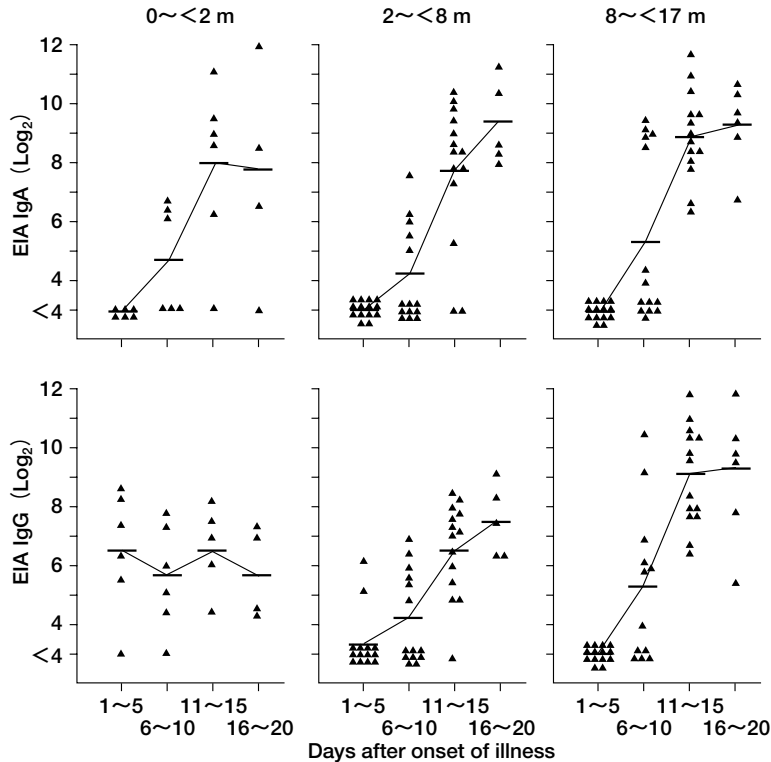


図 5 RSV 下気道炎乳幼児の鼻汁中の抗 RSV IgA, IgG 抗体価の推移

IgA 抗体は幼弱乳児においても乳児期後半以降の児と同様な反応がみられる。一方、IgG 抗体は 2 カ月未満では反応がみられず、それ以後、漸増していく。活性値は鼻汁中の総 IgA 値 (0.1 mg/ml) で補正した。

#### IV. RSV 下気道炎急性期の病態解明

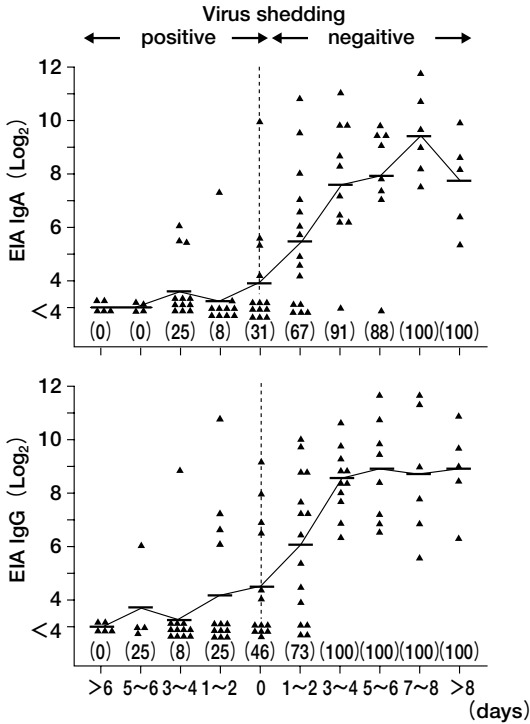
##### 1. RSV 感染と獲得免疫

RSV の分子疫学と並行して、RSV 感染症の病態の解明を目指した。当時の大学附属病院には、ときに RSV 下気道炎の乳幼児の入院があった(最近では病棟の約半分が血液腫瘍疾患など、易感染宿主の入院となり、ほとんどの感染性疾患児の入院は市内の関連病院にお願いするようになった)。まず、RSV 下気道炎で入院した乳幼児の鼻咽頭分泌液 (nasopharyngeal secretion : NPS) を経時的に採取することから始めた。局所の分泌型 IgA 抗体応答、および血中の IgG 抗体を反映すると思われる IgG 抗体応答が発症後 1~2 週にかけて出現すること (図 5)、それらの出現は概ね RSV の排泄の終了時期に一致していることを確認した (図 6)<sup>11)</sup>。感染の軽快、克服には獲得免疫応答が重要

という、当たり前のことだが、子どもたちの協力で改めて確認できた。

##### 2. RSV 下気道炎の病理・病態

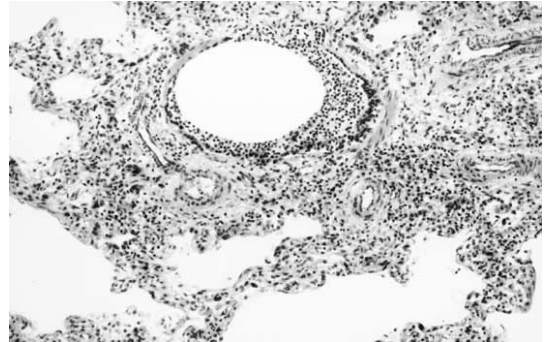
RSV 感染症の中心的な病態は細気管支炎である。図 7 に、当科で経験した RSV 細気管支炎により死亡した 2 カ月男児 (基礎疾患として心室中隔欠損と肺高血圧を有する) の剖検肺組織を示す<sup>12)</sup>。細気管支周囲、肺胞中隔に好中球、リンパ球をはじめとした種々の炎症細胞の浸潤が認められ、感染した細気管支の上皮は壊死して脱落している。こうした細気管支の病理がどのような機序で起こるのかということである。まず、当時、注目されてきた自然免疫応答の一つである炎症性サイトカインの応答について検討した。RSV 下気道炎急性期の乳幼児の鼻汁中には IL-6, TNF- $\alpha$  の活性を確認できた (図 8)<sup>13)</sup>。その後の *in vitro* の検討で、RSV 感染気道上皮細胞やマクロファージ



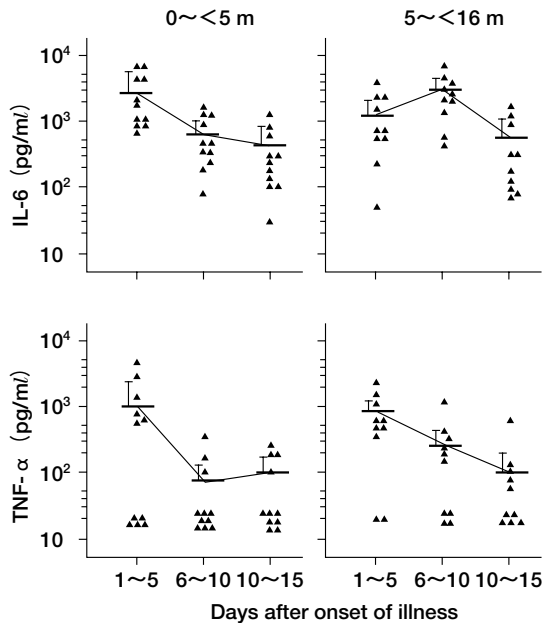
**図 6 RSV 下気道炎乳幼児の鼻汁中の抗 RSV IgA, IgG 抗体価と RSV の鼻汁中排泄**  
 鼻汁中への IgA, IgG 抗体の出現はウイルスの鼻汁中への排泄の停止とほぼ一致している。活性値は鼻汁中の総 IgA 値 (0.1 mg/ml) で補正した。

において、それらサイトカインの転写 (mRNA) が感染 2 時間後には亢進し、感染から数時間~10 時間後には、蛋白が産生されることも確認できた<sup>14,15)</sup>。

その後も主に *in vitro* の感染細胞系を用いて RSV により活性化される遺伝子について検討を進めた。当時注目されてきたアポトーシスや一酸化窒素 (NO) に関する遺伝子の動きを確認できた<sup>16,17)</sup>。図 9 には、他の研究者のデータも含め RSV 感染細胞において活性化される遺伝子の流れの一部を示す。当時、自然免疫応答を発動させるパターン認識受容体の役割が注目されてきたが、RSV 感染においても TLR3 と TLR4 の役割が明らかになってきた。これらの発現が高まり、2 本鎖 RNA, RSV F 蛋白、環境中の LPS や HDM (house dust mite) などガリガンドとして働き、IL-8, RANTES などのケモカインの産生を高め



**図 7 RSV 下気道炎で死亡した 2 カ月男児の剖検肺組織 (H-E 染色)**  
 細気管支周囲に炎症細胞の強い浸潤がある。



**図 8 RSV 下気道炎乳幼児の鼻汁中の IL-6, TNF- $\alpha$  濃度**  
 急性期から回復期にかけて高い IL-6, TNF- $\alpha$  活性がみられる。活性値は鼻汁中の総 IgA 値 (0.1 mg/ml) で補正した。

る<sup>18~21)</sup>。その結果、さまざまな炎症細胞が組織に集簇し、ヒスタミン, LT, エラスターゼなどのケミカルメディエーターを産生・放出して細胞を障害する。これらが感染細胞自体が産生する炎症性サイトカインと相まって、強い下気道の炎症、浮腫、狭窄を起こし、喘鳴へとつながるというわけ

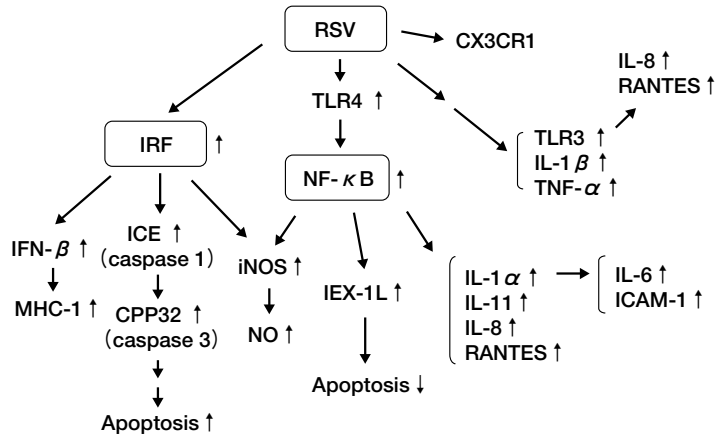


図 9 RSV 感染により活性化される気道上皮細胞の遺伝子群

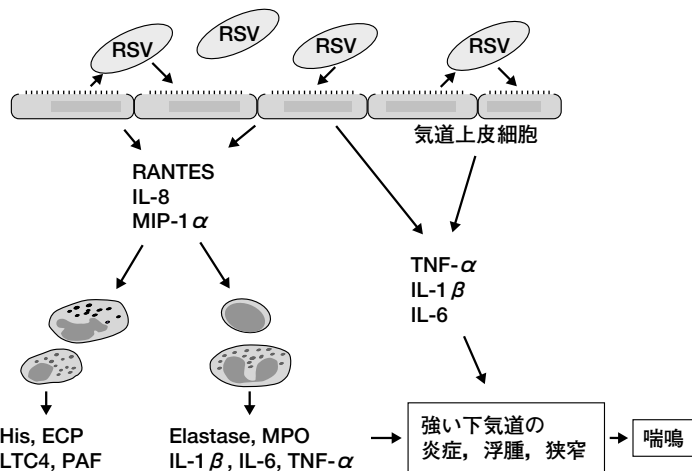


図 10 RSV 下気道炎の病態

である (図 10)。このように、RSV 感染において、急性期の病態を形作るのは自然免疫応答であることが明らかになってきた。そして、それが獲得免疫応答に結びついていくと思われる。一方、不十分な自然免疫応答は最終的には RSV 感染の重症化や遷延につながるものが TLR4 遺伝子の SNPs 解析により明らかになってきている<sup>22)</sup>。このことは、抗炎症作用を期待したステロイド剤による急性期の治療が、最終的な有効性を示せないことと符合する<sup>23)</sup>。RSV 感染における自然免疫応答の意味をどのように捉え、臨床の現場における治療介入にどのようにつなげていくかは今後の課題である。

### 3. RS ウイルス感染と鼻粘膜上皮細胞のタイト結合

RSV は鼻粘膜上皮に感染を成立させ、そこで増殖、出芽したウイルスが吸気とともに下気道に運ばれ、下気道に感染・増殖して細気管支炎をはじめとする下気道炎を引き起こす (図 11)。よって鼻粘膜での RSV の増殖・出芽を制御することが下気道炎への進展を防ぐことにつながる。そこで、まず、札幌医大第 2 病理学教室と耳鼻科学教室との共同研究で、*in vivo* に近いヒト鼻粘膜細胞の *in vitro* RSV 感染系を確立した。手術により得られたヒト正常鼻粘膜上皮細胞に hTERT 遺伝子を導入することで、*in vivo* の性状を保持しつつ延命

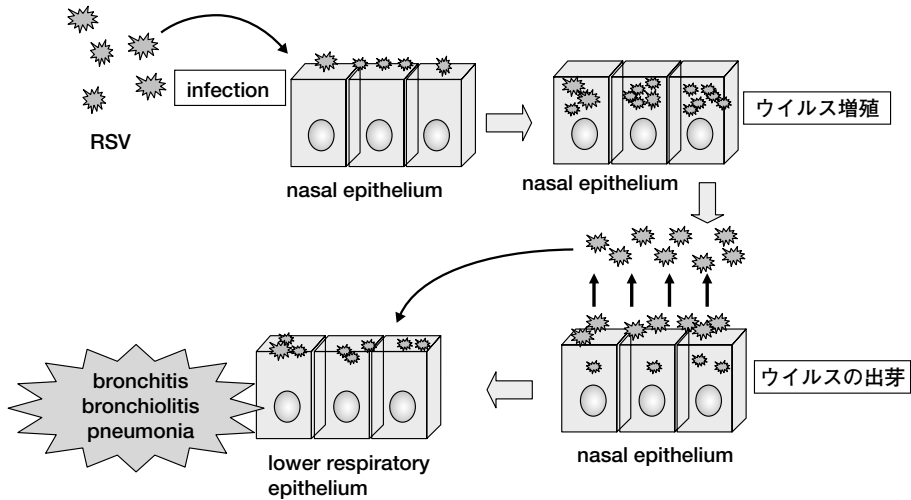


図 11 呼吸上皮における RSV 感染の進展

まず、鼻粘膜上皮に感染が成立し増殖する。そこから出芽したウイルスが吸気とともに下気道に運ばれ、感染を成立させ増殖して下気道炎を引き起こす。

化することができる。この単層細胞は、RSV 感染に良好な感受性を示した。この感染細胞を用い、自然免疫の一つとも理解されている細胞間のタイト結合の役割を検討した。タイト結合が発達した細胞は対照に比べ、明らかに RSV 感染に対して抵抗性を示した<sup>24)</sup>。タイト結合のバリア機能が RSV の侵入に対しても示された。次に、同様の培養系を用いて、RSV 感染自体がタイト結合にどのような影響を与えるかを検討した。興味あることに、RSV 感染は、occludin, claudin 4 などのタイト結合蛋白の発現を、他のウイルス感染とは逆に誘導し増強した。この RSV 感染によるタイト結合の誘導と増強は、ウイルスの活発な増殖と出芽に関係した。インフルエンザウイルスなどと比べ増殖力の弱い RSV が、高率に下気道炎を引き起こす理由の一つとも考えられた。その後の詳細な検討により、この機序には TGF- $\beta$ , PKC $\delta$ , HIF-1 $\alpha$ , NF- $\kappa$ B などの諸因子が関与していることが明らかとなった (図 12)<sup>24,25)</sup>。現在、このカスケードを制御する物質についての研究を進めている<sup>26,27)</sup>。

## V. RS ウイルス下気道炎の予後

RSV 下気道炎のもう一つの問題は、回復後、長期にわたって喘鳴を反復することである (reactive airway disease : RAD)。そして、ときに喘息

発症に至るともいわれている。この検証を関連病院である NTT 東日本札幌病院小児科で行った。

2003~2010 年 RSV 初感染にて加療した 1 歳未満児で、その後 1 年以上フォローすることができた児を対象とした。まず、RSV 感染で入院加療した児は外来治療の児に比べ、後の反復性喘鳴・喘息が多いことがわかった。さらに臨床病型別に検討したところ、RSV 下気道炎 (特に細気管支炎) の児は上気道炎のみの児に比べ、後の反復性喘鳴・喘息が有意に多いこともわかった<sup>28)</sup>。下気道炎では強い炎症の後、組織のリモデリングが生じて、気道過敏性の亢進が持続し、繰り返す喘鳴につながるのでは? との推論から、先の RSV 感染鼻粘膜上皮細胞を用いて検討したところ、組織のリモデリングに関係するとされる MMP (matrix metalloproteinase), 特に MMP-10 の発現が亢進していることを確認できた<sup>29)</sup>。この MMP-10 の発現を制御することが、RSV 下気道炎後の RAD の予防につながる可能性がある。

## VI. RS ウイルス感染症診療の変遷

この 20 数年間で RSV 感染症の診療にはさまざまな変化があった。なかでも迅速診断法の導入と、重症化の予防法の開発・導入が 2 本柱といえる (表)。迅速診断法の導入以前の診断は専ら流行

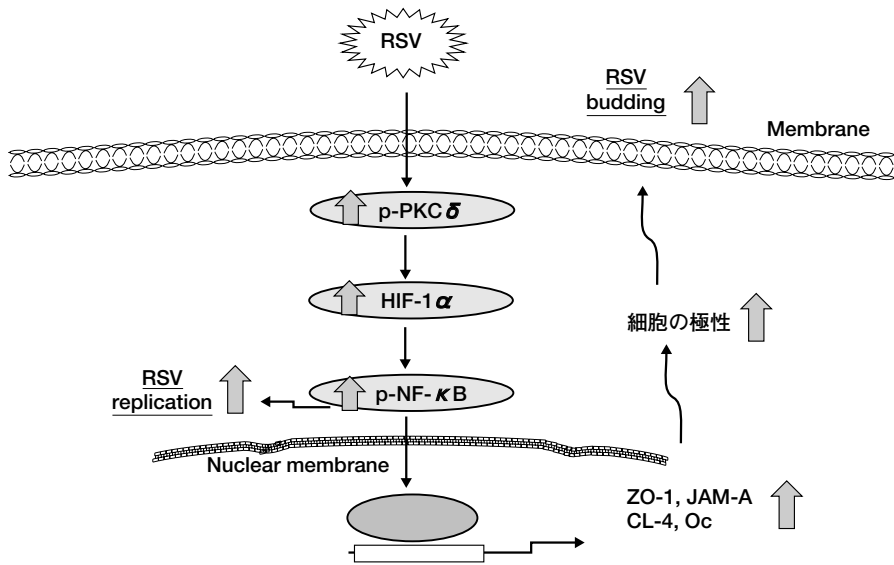


図 12 RSV 感染鼻粘膜上皮細胞におけるシグナル伝達

RSV が感染を成立させた後、TGF-β, PKCδ, HIF-1α, NF-κB などの諸因子が関与してタイト結合が誘導・増強され、それはさらに RSV の増殖、出芽を促す。

表 RSV 診断法と予防法の変遷

RSV 診断法	
1990. 1	テストパック RSV 発売
2001. 7	ディレクチゲン RSV 発売
2004.11	チェック RSV 発売
2011.11	チェック RSV 他の迅速診断キット、外来の乳児へ適応追加
2003.11	感染症法が改正、RSV 感染症が 5 類小児科定点対象疾病に入る。
RSV 予防法	
1998. 6	パリビズマブ (ヒト化抗 RSV-F MAbs) が米国 (FDA) で承認
2002. 1	パリビズマブが日本で承認、未熟児と CLD 児に対して承認
2005.10	パリビズマブの CHD 児への適応追加
2013. 8	パリビズマブのダウン症児、免疫不全症児への適応追加

状況の把握のうえでの臨床診断によった。細胞培養法による RSV 分離や特異抗体の上昇をみるのは確定診断になるが、時間がかかり臨床の現場では役に立たない。RSV 抗原を ELISA 法で検出するテストパック RSV の導入が 1990 年であった。現在は、非特異反応の少ないイムノクロマト法を用い、5 分ほどで確定診断ができるようになった (図 13)<sup>30~32</sup>。特異的な抗ウイルス療法があるわけではないが、しっかりとした病原診断ができることは臨床医にとって、治療法の決定、経過・予後の推定、感染対策の策定などにおいて大変役立

ち、大きな安心感を与えた。

ヒト化抗 RSV 単クローン抗体 (パリビズマブ) が MedImmune 社において開発されたのが 1998 年である。これはマウスで作製された抗 RSV 単クローン抗体の相補性決定部 (complementarity determining region: CDR) をヒト IgG に移植することで作製された。RSV のサブグループ A, B の両方に強い中和作用を有する単クローン抗体である。当初、重症 RSV 下気道炎に対する治療薬としても期待されたが、治療効果が明らかでなかったことから、未熟児など RSV 感染が重症化しやすい



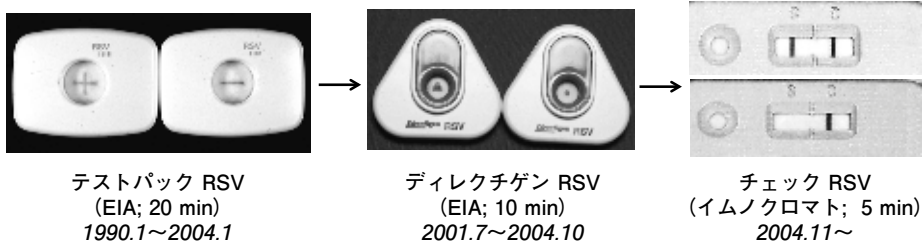


図 13 RSV 抗原迅速診断法の導入

ハイリスク児に対し予防的投与がなされている。導入当時、パリビズマブの導入に向けてのいくつかの委員会に参加させていただいた。そのうちのひとつとして、パリビズマブの投与開始、投与終了時期を決めるため、全国 33 施設による RSV 感染症疫学研究会が組織され、全国の RSV 流行状況を 5 シーズンにわたって検討した。その結果、西日本と北日本では月の平均気温や湿度に違いがあるものの、どの地区でも流行は概ね 10 月に始まり、翌年 2~3 月に終了することを確認できた<sup>33)</sup>。この研究成果が全国の施設におけるパリビズマブ投与時期のスタンダードになった。

#### おわりに

今振り返ってみるといろいろなことをしてきた。しかし、残念ながらパラダイムシフトにつながる研究成果は得られていない。また、serendipity に恵まれなかったのも努力不足といえる。ただ、いまだ諦めてはいない。今後も仲間と一緒に臨床と研究の 2 本の道を歩き続けたいと思う。以上の基礎・臨床研究は学内外の多くの仲間との共同研究でなし遂げられた。筆者にとっては、成果が得られたということよりも、多くの仲間・知己を得られたことが財産である。この場を借りて深く感謝する。

#### 文 献

- 1) Zinkernagel RM, et al : Restriction of in vitro T-cell mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature* 248 : 701-702, 1974
- 2) Tsutsumi H, et al : T-cell-mediated cytotoxic response to mumps virus in humans. *Infect Immun* 30 : 129-134, 1980
- 3) Chiba Y, et al : Human leukocyte antigen-linked genetic controls for T cell-mediated cytotoxic response to mumps virus in humans. *Infect Immun* 35 : 600-604, 1982
- 4) Tsutsumi H, et al : Monoclonal antibodies to the large glycoproteins of respiratory syncytial virus : possible evidence for several functional antigenic sites. *J Gen Virol* 68 : 2161-2167, 1987
- 5) Tsutsumi H, et al : Occurrence of respiratory syncytial virus subgroup A and B strains in Japan, 1980 to 1987. *J Clin Microbiol* 26 : 1171-1174, 1988
- 6) Tsutsumi H, et al : Antigenic variation of human RSV strains isolated in Japan. *J Med Virol* 27 : 124-130, 1989
- 7) Seki K, et al : Genetic variability of respiratory syncytial virus subgroup a strain in 15 successive epidemics in one city. *J Med Virol* 64 : 374-380, 2001
- 8) Kamasaki H, et al : Genetic variability of respiratory syncytial virus subgroup B strain isolated during the last 20 years from the same region in Japan : existence of time-dependent linear genetic drifts. *Arch Virol* 146 : 457-466, 2001
- 9) Kuroiwa Y, et al : A phylogenetic study of human respiratory syncytial viruses group A and B strains isolated in two cities in Japan from 1980-2002. *J Med Virol* 76 : 241-247, 2005
- 10) Nagai K, et al : Nosocomial outbreak of respiratory syncytial virus subgroup B variants with the 60 nucleotides-duplicated G protein gene. *J Med Virol* 74 : 161-165, 2004
- 11) Tsutsumi H, et al : Different kinetics of antibody responses between IgA and IgG classes in nasopharyngeal secretion in infants and children during

- primary respiratory syncytial virus infection. *Acta Paediatr Jpn* 37 : 464-468, 1995
- 12) 津田哲哉, 沢田陽子, 池田和男 : 肺高血圧を合併した左-右短絡型先天性心疾患の respiratory syncytial virus 感染. *日小児会誌* 86 : 2076-2082, 1982
  - 13) Matsuda K, et al : Development of interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha activity in nasopharyngeal secretions of infants and children during infection with respiratory syncytial virus. *Clin Diagn Lab Immunol* 2 : 322-324, 1995
  - 14) Matsuda K, et al : Characteristics of IL-6 and TNF-alpha production by respiratory syncytial virus-infected macrophages in the neonate. *J Med Virol* 48 : 199-203, 1996
  - 15) Tsutsumi H, et al : Respiratory syncytial virus-induced cytokine production by neonatal macrophages. *Clin Exp Immunol* 106 : 442-446, 1996
  - 16) Takeuchi R, et al : Respiratory syncytial virus infection of human alveolar epithelial cells enhances interferon regulatory factor 1 and interleukin-1beta-converting enzyme gene expression but does not cause apoptosis. *J Virol* 72 : 4498-4502, 1998
  - 17) Tsutsumi H, et al : Respiratory syncytial virus infection of human respiratory epithelial cells enhances inducible nitric oxide synthase gene expression. *J Leukoc Biol* 66 : 99-104, 1999
  - 18) Groskreutz DJ, et al : Respiratory syncytial virus induces TLR3 protein and protein kinase R, Leading to increased double-stranded RNA responsiveness in airway epithelial cells. *J Immunol* 176 : 1733-1740, 2006
  - 19) Kurt-Jones EA, et al : Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nature Immunol* 1 : 398-401, 2000
  - 20) Monick MM, et al : Respiratory syncytial virus up-regulates TLR4 and sensitizes airway epithelial cells to endotoxin. *J Biol Chem* 278 : 53035-53044, 2003
  - 21) Hammad H, et al : House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nature Med* 15 : 410-416, 2009
  - 22) Tal G, et al : Association between common Toll-like receptor 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease. *J Infect Dis* 189 : 2057-2063, 2004
  - 23) Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al : Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* CD004878, 2010
  - 24) Masaki T, et al : A NF- $\kappa$ B signaling pathway via protein kinase C $\delta$  regulates replication of respiratory syncytial virus in polarized normal human nasal epithelial cells. *Mol Biol Cell* 22 : 2144-2156, 2011
  - 25) Tsutsumi H, et al : Respiratory syncytial virus infection and the tight junctions of nasal epithelial cells. *Adv Otorhinolaryngol* 72 : 153-156, 2011
  - 26) Obata K, et al : Curcumin prevents replication of respiratory syncytial virus and the epithelial responses to it in human nasal epithelial cells. *PLoS One* 18 (8) : e70225, 2013
  - 27) Fuchimoto J, et al : Humulone suppresses replication of respiratory syncytial virus and release of IL-8 and RANTES in normal human nasal epithelial cells. *Med Mol Morphol* 46 : 203-209, 2013
  - 28) 森 俊彦, 他 : 1歳未満児のRSウイルス初感染後の反復性喘鳴/喘息発症についての検討. *小児科* 55 : 79-84, 2014
  - 29) Hirakawa S, et al : Marked induction of matrix metalloproteinase-10 by respiratory syncytial virus infection in human nasal epithelial cells. *J Med Virol* 85 : 2141-2150, 2013
  - 30) 永井和重, 他 : RSV テストパック (ダイナボット) による respiratory syncytial virus (RSV) の検出, ウイルス分離との比較. *日小児会誌* 95 : 949-954, 1991
  - 31) 堤 裕幸, 他 : Directigen RSV による respiratory syncytial virus の検出. *臨小医* 47 : 261-263, 1999
  - 32) Kuroiwa Y, et al : Comparison of an immunochromatography test with multiplex reverse transcription-PCR for rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infections. *J Clin Microbiol* 42 : 4812-4814, 2004
  - 33) 青木知信, 他 : 本邦におけるRSウイルス感染症の疫学. *日小児会誌* 112 : 1068-1075, 2008