

原著

小児科診療所における6年間(2008~2013年)のRSV
感染症395例の臨床的特徴および疫学的特徴の解析

清水博之^{1,2)} 関根佳織^{1,3)} 平井康太^{1,3)}
高倉広充⁴⁾ 鈴木一雄⁴⁾ 多田奈緒¹⁾
厚見恵¹⁾ 森雅亮²⁾ 久保田千鳥¹⁾

要旨 2008~2013年までの6年間に、1小児科診療所で診断したRSV感染症395例の臨床的特徴および疫学的特徴を解析した。最高体温は低月齢ほど低い傾向にあった。RSV感染症の流行は近年(2008年および2011年以降)7~8月頃から開始していた。パリビズマブの適応児でRSV感染症と診断された症例は3例あり、うち2例は投与開始直前に罹患し、いずれも入院管理となった。地域の流行状況や前年度の流行開始時期を考慮して、パリビズマブの投与開始時期を再検討する必要があると考えられた。

はじめに

Respiratory syncytial virus (RSV) は年齢を問わずに顕性感染を起こし、特に乳児期において重篤な下気道症状を引き起こす。通常1歳に至るまでにおよそ70%の児が、さらに2歳に至るまでにすべての児が罹患^{1,2)}、乳幼児の肺炎の約50%、急性細気管支炎の50~90%を占めるとされる。

現時点で有効性の確立した抗ウイルス薬やワクチンは存在せず、治療法は輸液療法、酸素投与、呼吸管理などの対症療法や支持療法しかない³⁾。一方で、予防薬として抗RSVヒト化モノクローナル抗体であるパリビズマブが発売されているが、早産児、慢性肺疾患や先天性心疾患を有する児、免疫不全の児、ダウン症候群の児に使用が制限されている。

以上のように、RSVは普遍的なウイルスである

にもかかわらず、その病態は不明確な部分も多く、いまだに乳幼児にとって脅威的な存在であることは変わらない。流行性ウイルス疾患の疫学的な動向や臨床的特徴は年々変化し得るため、今回われわれは小児科無床診療所において、過去6年間におけるRSV下気道感染症の臨床的特徴および疫学的特徴をまとめたので報告する。

1. 対象と方法

1. 対象

神奈川県厚木市内の小児科無床診療所である当クリニックにおいて、2008年1月~2013年12月までの6年間に咳嗽や鼻汁などの気道症状に加えて、多呼吸、陥没呼吸、喘鳴などを伴い臨床的に下気道感染が疑われ、鼻咽頭拭い液を検体としてRSV迅速抗原検査(クイックナビTM-RSV)で陽性となった合計395例(重複症例あり)を対象と

Key words : RSウイルス, 急性細気管支炎, パリビズマブ, 早産児, 先天性心疾患

- 1) ちどりこどもクリニック
- 2) 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児総合医療センター
〔〒232-0024 横浜市南区浦舟町4-57〕
- 3) 東海大学医学部専門診療学系小児科
- 4) 東海大学医学部附属大磯病院小児科

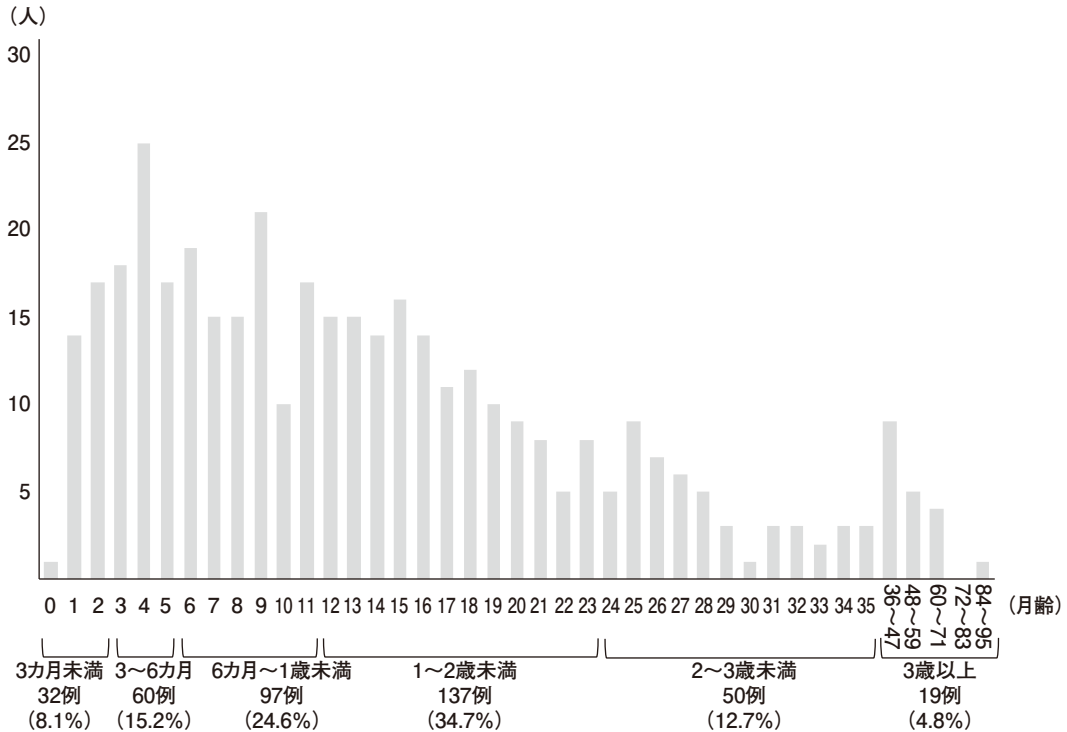


図 1 年齢分布 (n=395)

した。

2. 方法

発症年月、年齢、性別、在胎週数、出生体重、基礎疾患の有無、入院の有無、さらに臨床症状として咳嗽、鼻汁、喘鳴の有無を診療録記載より後方視的に情報収集を行った。本研究の研究デザインは記述研究である。

II. 結 果

観察期間 6 年間に合計 1,319 例に RSV 迅速抗原検査が実施され、そのうち陽性数は 395 例 (29.9%) であり、これらを本研究の対象症例とした。年齢分布は中央値 1 歳 0 カ月 (日齢 18 日～7 歳 3 カ月) であった。3 カ月未満が 32 例 (8.1%)、3～6 カ月未満が 60 例 (15.2%)、6 カ月～1 歳未満が 97 例 (24.6%)、1～2 歳未満が 137 例 (34.7%)、2～3 歳未満が 50 例 (12.7%)、3 歳以上が 19 例 (4.8%) であった (図 1)。男児 241 例 (61.0%)、女児 154 例 (39.0%) であり、男女比はおおよそ 1.6 対 1 であった。いずれの年も男児が女児よりも多

かった。在胎週数は 36 週以上が 324 例 (82.0%)、29～36 週未満が 13 例 (3.3%)、29 週未満が 2 例 (0.5%) であった (図 2)。出生体重は 2,500 g 以上が 338 例 (85.6%)、2,000～2,500 g 未満が 34 例 (8.6%)、1,500～2,000 g 未満が 6 例 (1.5%)、1,000～1,500 g 未満が 0 例、1,000 g 未満が 2 例 (0.5%) であった (図 3)。また基礎疾患として、慢性肺疾患を有する児は 0 例、先天性心疾患を有する児は 6 例であった。

臨床症状の発現頻度は、咳嗽 394 例 (99.7%)、鼻汁 367 例 (92.9%)、経過中に最高体温が 37.5°C 以上になった症例 286 例 (72.4%)、喘鳴 251 例 (63.5%) であった。最高体温は年齢別にみると、低月齢児において低い傾向にあり、37.5°C 以上の発熱を認めた症例の割合は 3 カ月未満が 28.1%、3～6 カ月未満が 46.7%、6 カ月～1 歳未満が 68.0%、1～2 歳未満が 89.8%、2～3 歳未満が 86.0%、3 歳以上が 89.5% であった (図 4)。また、当院で RSV 感染症と診断された後に総合病院小児科で入院管理に至った症例は、観察期間で合計

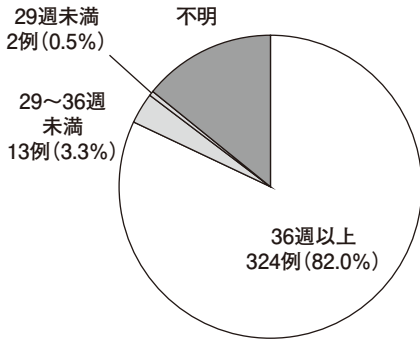


図 2 在胎週数 (n=395)

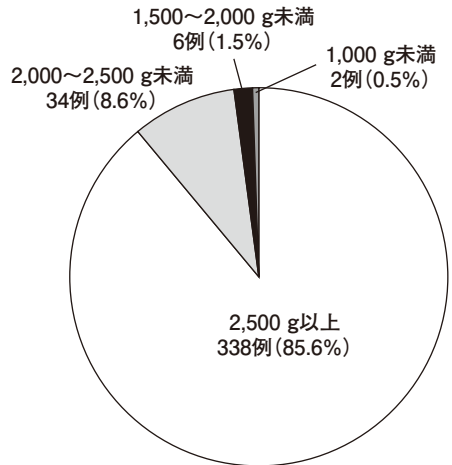


図 3 出生体重 (n=395)

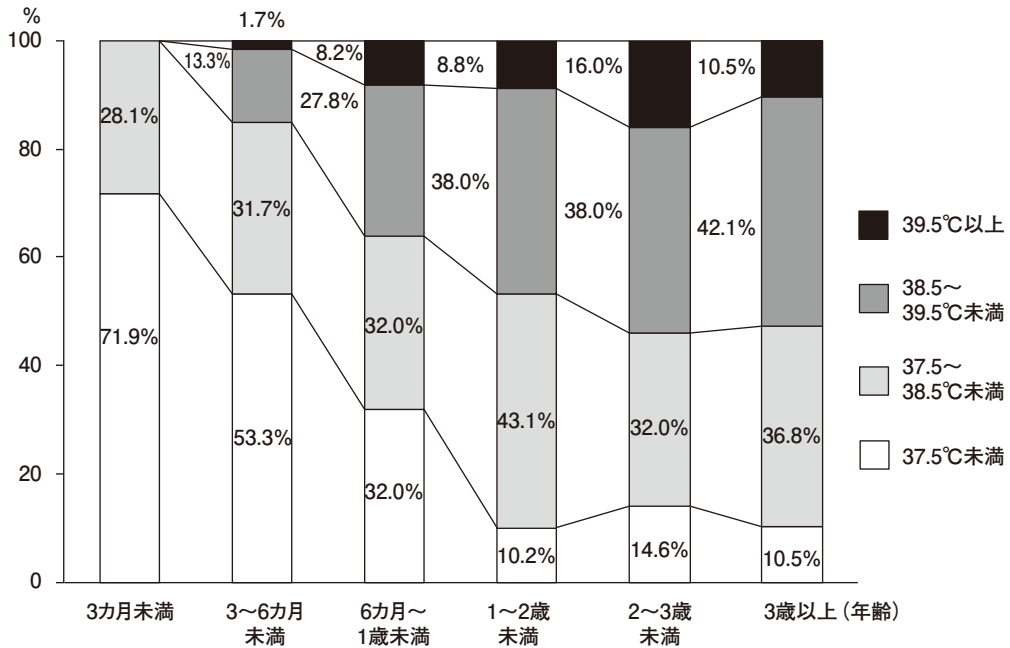


図 4 経過中の最高体温 (n=395)

経過中の最高体温は、低年齢ほど低い傾向であった。

84例 (21.3%)であった。年齢別の入院率は3カ月未満が43.8%、3~6カ月未満が20.0%、6カ月~1歳未満が26.8%、1~2歳未満が17.5%、2~3歳未満が14.0%、3歳以上が5.3%であった。

RSV感染症の月別患者数の経年変化を図5に示す。患者数が増加し始めた月を比較すると、2008

年は8月であったが、2009年は11月、2010年は10月で秋期であった。しかしその後、2011年以降は7月または8月の夏期から患者数の立ち上がりをも認めた。

RSV感染症の診断時にパリビズマブの適応であった児は3症例であった(表)。そのうち2例が

入院に至った。症例1は在胎34週6日、2,400gで出生した早産児、低出生体重児の男児であり、生後4カ月時の2011年9月(パリビズマブ投与開始前)にRSV感染症と診断された。同居する兄が感冒症状を認めていた。努力呼吸、酸素化不良、哺乳量の減少を認めたため入院加療となった。症例2は在胎33週4日、2,415gで出生した早産児、低出生体重児の男児であり、生後2カ月時の2012年10月(パリビズマブ初回投与後、2回目投与直前)にRSV感染症と診断された。同居する姉が感冒症状を認めていた。哺乳量は減少していたが努力呼吸は認めず、連日外来受診していただき、鼻汁吸引および気管支拡張薬の吸入を施行し、入院管理は行わずに軽快した。症例3は心室中隔欠損症を基礎疾患に有する正期産の1歳1カ月女児で、2013年10月(パリビズマブ投与開始前)にRSV感染症と診断された。咳嗽、鼻汁を主訴に受診した当日がパリビズマブ初回投与の予定日であった。その後努力呼吸が出現し、入院管理となった。

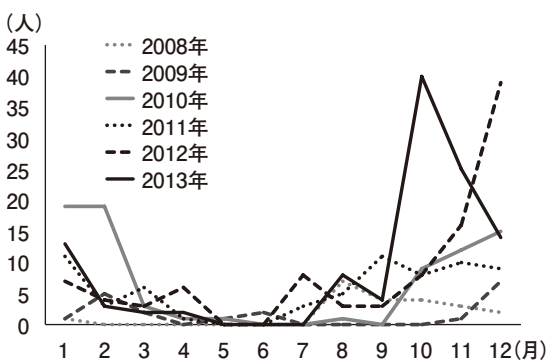


図5 RSV患者数の経年変化

患者数の増加し始めた月は、2008年は8月、2009年は11月、2010年は10月であった。しかし2011年以降は7月または8月の夏期から患者数の立ち上がりを認めた。いずれの年も3~4月には終息していた。

III. 考 察

今回、小児科無床診療所である当クリニックにおいて、RSV感染症と診断した395例について臨床的特徴および疫学的特徴を解析した。RSV感染症は軽症の上気道感染症から重症な急性細気管支炎や肺炎などの下気道感染症、あるいは致死的な脳炎・脳症や心筋炎まで非常に幅広い臨床像を呈する。ただし、臨床症状の強さは年齢に依存することがわかっており、生後6カ月未満の乳児では45%が急性細気管支炎、肺炎などの下気道感染症を発症するのに対して、2~5歳の幼児はすでに複数回の感染既往があるために上記のような下気道感染症は5%にしかみられない⁴⁾。

本研究での臨床症状の特徴としては、咳嗽や鼻汁はほぼ必発であった。高崎らの報告でも90%以上の症例で咳嗽、鼻汁を認めている⁵⁾。一方で経過中の最高体温が37.5°C以上であった症例は72.4%であった。発熱の頻度は低月齢ほど低い傾向にあり、特に生後6カ月未満の患児では37.5°C以上の発熱は40.2%でしか認められなかった。前述のように年齢が高いほど症状は軽減するはずであるが、発熱に関してはむしろ低年齢ほど低い傾向であった。高崎らの報告でも同様に、発熱の頻度は低年齢児で低く、高年齢児で高い傾向を認めている⁵⁾。

発熱は主にIL-1、IL-6、TNF α などのサイトカインを介してプロスタグランジンE2が産生されることで説明される⁶⁾。これらのサイトカインは炎症性サイトカインと呼ばれ、Th1細胞を活性化する方向に働き、Th1/Th2細胞バランスをTh1細胞優位に傾ける。RSV感染症の児の鼻汁中には多種多様のサイトカインが増加している⁷⁾が、月齢によって産生されるサイトカインが異なり、特に3カ月未満の児ではIL-4をはじめとするTh2細胞に関連するサイトカインが優位に検出され

表 パリビズマブ適応児でRSV感染症を発症した症例

	年齢	性別	在胎週数	出生体重	発症年月	基礎疾患	パリビズマブ	経過
症例1	4カ月	男児	34週6日	2,400g	2011年9月	早産児	投与開始前に罹患	入院治療
症例2	2カ月	男児	33週4日	2,415g	2012年10月	早産児	2回目投与直前に罹患	外来治療
症例3	1歳1カ月	女児	40週0日	3,034g	2013年10月	心室中隔欠損症	投与開始前に罹患	入院治療

る。この理由は、低年齢児では樹状細胞やマクロファージによって誘導される IL-12 の産生が低く、IL-12 は Th1 細胞を促進する作用を有するため、結果として Th1/Th2 細胞バランスが Th2 細胞優位に傾くためと考えられる⁸⁾。したがって、感染症は通常 Th1/Th2 細胞バランスが Th1 細胞優位に傾くことで発熱を伴うが、低年齢児の RSV 感染症では Th2 細胞優位に傾くため、発熱の頻度が低くなったと推察する。

温帯気候である日本では、気温が低下する10月頃から流行が始まり、12~1月にピークを迎え、翌年3月頃までに終息するというのが従来のパターンであった⁹⁾。ところが、近年は流行が始まる時期が早くなり、夏期から RSV 患者が発生するようになった。本研究においても2009年、2010年は10~11月から患者の発生を認めたが、2008年および2011年以降は毎年7~8月頃から患者が発生している。これは国立感染症研究所から発行されている感染症週報のデータ¹⁰⁾とほぼ同様の経年変化である。今後も流行開始時期の動向には注目する必要がある。

なぜ RSV が夏期の暑い時期にも流行するのは、明確にはわかっていない。従来から沖縄県では本州と異なり、RSV 患者は夏期に多く発生し、むしろ冬期は減少する傾向にあった。沖縄での RSV 株の遺伝子解析を行った中村らの報告¹¹⁾によると、沖縄株は国内流行株と遺伝子的に近縁であったため、流行時期の差異はウイルス側の要因ではないとしている。現在最も有力な仮説は、沖縄県が亜熱帯気候に属するため、温帯気候である本州と気候条件が異なることである。したがって沖縄県以外の地域が、温暖化に伴い亜熱帯気候である沖縄県の気候条件に類似してきたために、流行開始時期が夏期にシフトした可能性が考えられる。また、米国においても日本の本州と同様の季節性を示すが、沖縄と同じ亜熱帯気候であるフロリダ州に限っては流行開始時期が早く、かつ長期間流行する傾向がある¹²⁾。

RSV は気温条件が2~6°Cと24~30°Cの2峰性の範囲で活動性が高まるとされる¹³⁾。このため夏期にも冬期にも流行すると考えられるが、沖縄では冬期に RSV 患者は減少するため、単純に気温

だけが規定するものではない。相対湿度なども関与し、これらの複合的な要因が、ある条件に到達して初めて流行するものと考えられる¹⁴⁾。

RSV 感染症は個人レベルでは低年齢児で重症化しやすく、また入院に至る可能性も比較的高い疾患である。また集団レベルでも、2歳までにほぼすべての児が感染を経験するため、その医療経済的な負担も膨大である²⁾。また、医療施設内での伝播による医療関連感染も問題であり、特にステロイドや免疫抑制薬の投与に伴う細胞性免疫不全患者、血液悪性腫瘍患者などでは死亡に至ることもまれではない。しかし残念ながら、RSV に対する抗ウイルス薬やワクチン開発は研究が進められているが、現時点では確実な効果を有して臨床応用に至った製剤は存在しない^{15,16)}。したがって、いかにハイリスクである乳児期早期の感染を回避できるかが課題であり、家庭内や保育園での手指衛生や咳エチケットなどの教育、啓発活動は極めて重要である。

RSV 感染症の年齢別入院率は3カ月未満が最も高く43.8%であり、高年齢児ほど低い傾向であった。また RSV 感染症は、特定の患者において重症化しやすいことが知られている。スウェーデンにおける1987~1998年の調査では、RSV 感染症による年間入院率がリスクのない乳児で0.8~1.4%、33週未満の早産児で1.6~3.2%、慢性肺疾患を有する児で2.9~7.0%、先天性心疾患を有する児で2.8~6.4%であった¹⁷⁾。RSV に対する唯一の予防薬であるパリビズマブは、流行時期に合わせて毎月投与することで、その予防効果が認められている。米国、英国、カナダで1996~1997年に実施されたパリビズマブの効果を検討した無作為化比較試験では、慢性肺疾患を有しない35週以下の早産児で RSV 感染症による入院率を78%減少させ、慢性肺疾患を有する児で39%減少させた¹⁸⁾。さらに、米国、カナダ、欧州で1998~2002年に実施された無作為化比較試験では、血行動態に異常のある先天性心疾患を有する児で RSV 感染症による入院率を45%減少させた¹⁹⁾。また、これらの臨床試験の結果を受けて、現在パリビズマブは、①在胎28週以下の生後12カ月以下の児、②在胎29~35週の生後6カ月以下の児、③慢性肺疾患の生後

24 カ月以下の児, ④ 先天性心疾患の生後 24 カ月以下の児に対して保険適用がある. さらに 2013 年には, ⑤ 免疫不全を伴う生後 24 カ月以下の児, ⑥ ダウン症候群の生後 24 カ月以下の児も保険適用の対象となった. このようにパリビズマブの適応児は徐々に拡大されつつあるが, まだまだその恩恵に与れる児はごくわずかである. 本研究では, RSV 感染症と診断された児のうち 5 人に 1 人は入院管理に至っている現状からすると, 健常児でも十分に重症化するリスクはあると考えられ, ワクチンの早期開発が望まれる.

本研究の観察期間 6 年間に, パリビズマブの適応児で RSV 感染症と診断された児が 3 例あり, うち 2 例が入院加療となった. 入院治療例は, 2 例とも投与開始直前の罹患であった. 外来治療例の 1 例も, 2 回目投与直前に罹患していた. 今後も地球の温暖化に伴い夏期からの流行が予測される場合は, 地域の流行状況や前年度の流行開始時期を考慮した投与開始時期の再検討が必要と考える.

ま と め

小児科無床診療所における過去 6 年間の RSV 感染症 395 例の臨床的特徴および疫学的特徴をまとめた. 近年は流行開始時期が夏期にシフトしてきており, 特にハイリスク児での重症化を防ぐためにも, パリビズマブの投与開始時期の再検討が必要であろう.

本論文の要旨は第 331 回日本小児科学会神奈川地方会にて発表した.

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません.

文 献

- Glezen WP, et al : Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 140 : 543-546, 1986
- Tregoning JS, et al : Respiratory viral infections in infants : causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 23 : 74-98, 2010
- Ralston SL, et al : Clinical practice guideline : the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 134 : e1474-1502, 2014
- Feigin RD, et al : Respiratory Syncytial Virus. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009, 2462-2487
- 高崎好生, 他 : 小児における RS ウイルス感染症の臨床研究. *小児臨* 64 : 429-437, 2011
- Dinareello CA : Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens : some concepts have changed. *J Endotoxin Res* 10 : 201-222, 2004
- 堤 裕幸 : RS ウイルス感染症の疫学と病態. *小児感染免疫* 26 : 67-76, 2014
- Kristjansson S, et al : Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses during the first 3 months of life promote a local TH2-like response. *J Allergy Clin Immunol* 116 : 805-811, 2005
- 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
- 厚生労働省/国立感染症研究所 : IDWR 感染症週報. 感染症関連情報. (<http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/idwr/latest.pdf>) (参照 2015/1/8)
- 中村正治, 他 : 小児科外来クリニックの急性気道炎患児から分離された RS ウイルスの分子系統解析. *沖縄県衛生環境研究所報* : 99-102, 2009
- CDC : Respiratory Syncytial Virus Infection. RSV Seasonal Trends. (<http://www.cdc.gov/rsv/research/us-surveillance.html>) (参照 2015/1/8)
- Yusuf S, et al : The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Epidemiol Infect* 135 : 1077-1090, 2007
- Tang JW, et al : Correlations between climate factors and incidence—a contributor to RSV seasonality. *Rev Med Virol* 24 : 15-34, 2014
- Gomez RS, et al : Respiratory syncytial virus : Pathology, therapeutic drugs and prophylaxis. *Immunol Lett* 162 : 237-247, 2014
- Turner TL, et al : Respiratory syncytial virus : current and emerging treatment options. *Clinicoecon Outcomes Res* 6 : 217-225, 2014
- Eriksson M, et al : Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and out-

- come in a tertiary care setting. *Acta Paediatr* 91 : 593-598, 2002
- 18) Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The Impact-RSV Study Group. *Pediatrics* 102 : 531-537, 1998
- 19) Feltz TF, et al : Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 143 : 532-540, 2003

Clinical and epidemiological characteristics of 395 patients with respiratory syncytial virus infection from 2008 to 2013 in one pediatric clinic

Hiroyuki SHIMIZU^{1,2)}, Kaori SEKINE^{1,3)}, Kouta HIRAI^{1,3)}, Hiromitsu TAKAKURA⁴⁾, Kazuo SUZUKI⁴⁾, Nao TADA¹⁾, Megumi ATSUMI¹⁾, Masaaki MORI²⁾, Chidori KUBOTA¹⁾

¹⁾ *Chidori Children's Clinic*

²⁾ *Pediatrics General Medical Center, Yokohama City University Medical Center*

³⁾ *Department of Pediatrics, Tokai University School of Medicine*

⁴⁾ *Department of Pediatrics, Tokai University Oiso Hospital*

Three hundred and ninety-five children were diagnosed with respiratory syncytial virus infection, and assessed for their clinical and epidemiological characteristics over a 6-year period from 2008 to 2013 in one pediatric clinic. Younger age tended to show lower maximum body temperature. Recently, this virus reached epidemic proportions in the months of July or August, and 3 eligible patients for palivizumab prophylaxis were diagnosed with respiratory syncytial virus infection. Unfortunately, 2 of them were infected immediately prior to palivizumab administration. Therefore, when to start palivizumab prophylaxis needs to be re-evaluated.

(受付 : 2015 年 1 月 30 日, 受理 : 2015 年 4 月 22 日)

* * *