

原著

2016年から2019年における兵庫県内9医療機関でのRSウイルス感染症による入院動向について

宇都宮 剛^{1,2)} 大竹 正悟³⁾ 鞍谷 沙織⁴⁾ 笠井 正志³⁾

要旨 背景：外来におけるRSウイルス（以下RSV）感染症はここ数年の間に流行する時期が早くなっているが、RSV感染症による入院の動向についての報告はない。RSV感染症による入院患者の動向を把握し、現在のパリビズマブの投与期間について検討する。

方法：兵庫県内9医療機関を対象に2016～2019年にRSV感染症による入院があった日付を後方視的に収集した。RSV感染症による入院があった日を1とカウントし、週ごとにその数値の合計を用いてエピカーブを作成した。また各シーズンの入院患者数のみられる時期の開始、ピーク、終了の時期をKruskal-Wallis検定を用いて比較した。有意差がみられる場合には2シーズン間の差についてそれぞれWilcoxon順位和検定を用いて解析した。

結果：エピカーブは3つのパターンに分類された。RSV感染症による入院の時期については開始とピークの時期はいずれも2018/2019シーズンでは2016/2017シーズンおよび2017/2018シーズンよりも有意に早くなった（ $p < 0.05$ ）が、終了の時期はかわらなかった。つまり入院患者を認める時期は長くなっている。

結論：RSV感染症による入院患者がみられる期間は長くなっており、パリビズマブの投与期間を再考する必要がある。

はじめに

兵庫県感染症発生動向調査によると兵庫県のRSウイルス（以下RSV）感染症の流行時期は2016年ごろから早くなってきている¹⁾。全国的にも2016年ごろから報告数の増加が早まり秋にピークを迎え、2017年、2018年には夏季の報告数がそれまでより増加した²⁾。

しかし、本邦におけるRSV感染症による入院の動

向も変化してきているかどうかの報告はみられない。入院の動向も外来患者の動向と同様に変化してきているのであれば、パリビズマブは早産児、気管支肺異形成の児の入院率を約半分に減少させる効果を持つことから早産児に対するパリビズマブの投与時期について再考する必要がある³⁾。

本研究の目的は、兵庫県内の9つの医療機関にRSV感染症により入院した児の動向を調査し、その傾向を明らかにし、パリビズマブの投与期間について

Key words：RSウイルス感染症，兵庫県，入院動向

1) 兵庫医科大学小児科学 2) 新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学教室 3) 兵庫県立こども病院 感染症内科 4) 同 救急総合診療科

連絡先：宇都宮 剛 〒663-8501 西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学小児科

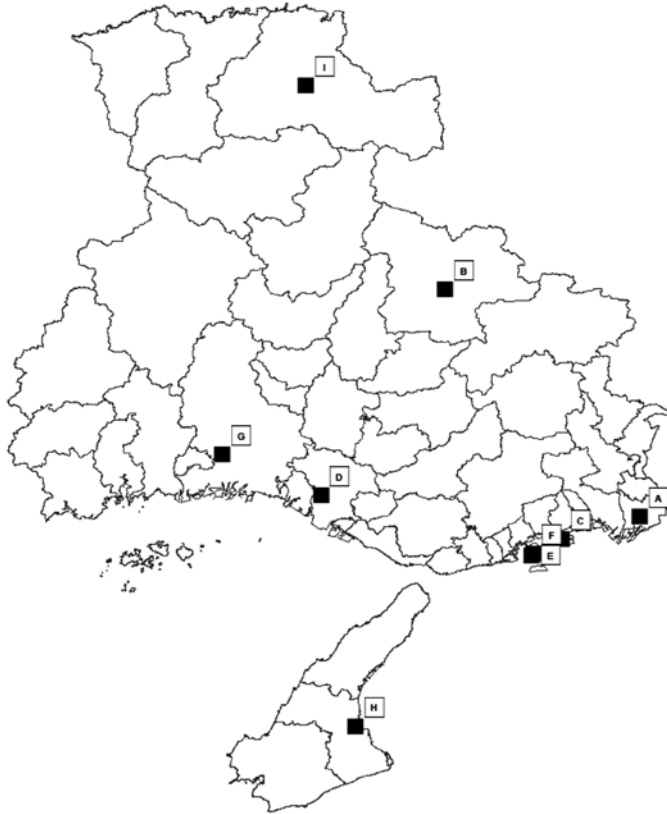


図1 兵庫県内の対象医療機関A-Iの地理的位置

A. 兵庫県立尼崎総合医療センター，
B. 兵庫県立丹波医療センター，C. 六甲アイランド甲南病院，D. 加古川中央市民病院，E. 神戸市立医療センター中央市民病院，F. 兵庫県立こども病院，
G. 姫路赤十字病院，H. 兵庫県立淡路医療センター，I. 公立豊岡病院組合立豊岡病院

考察することである。

I. 対象・方法

兵庫県内の9医療機関（姫路赤十字病院，加古川中央市民病院，兵庫県立淡路医療センター，六甲アイランド甲南病院，神戸市立医療センター中央市民病院，兵庫県立こども病院，公立豊岡病院組合立豊岡病院，兵庫県立丹波医療センター（調査開始当時は兵庫県立柏原病院），兵庫県立尼崎総合医療センター）を対象に2016年第27週から2019年第16週にかけてRSV感染症による入院があった年月日を後方視的に収集した。各医療機関の地理的位置関係についてはArcMap 10.6 (Esri, CA, USA)を用いて作成し，図1に示した。医療機関ごとにRSV感染症による入院がなかった日を0，あった日を1とカウントし医療機関ごとに各週の数値の和を計算した。すなわち，1週間は7日間であるため最小で0，最大で7である。それ

を医療機関ごとに横軸を週数，縦軸を数値の和にしてエピカーブを描いた。これらのエピカーブをそのパターンにより分類した。

次に，対象医療機関が兵庫県における小児救急医療体制の中でどの位置付けにあるのかを示した。具体的には小児中核病院か小児地域医療センターかあるいはそれ以外かにより分類した。病院機能とエピカーブのパターンについて関連がないかどうか検討した。

そして兵庫県の各地点における気象庁のデータ⁴⁾から各地の気温，相対湿度とエピカーブのパターンに関連がみられないか検討した。週平均気温が28.2℃以上かつ平均相対湿度が69%以上または週平均気温が26℃以上かつ平均相対湿度が79%以上でRSV感染症の数が増加するという報告がある⁵⁾。気象庁のウェブサイト上で気温，相対湿度の両方のデータがあるのは兵庫県内では豊岡，姫路，神戸，洲本の4地点であり，これらの地点の

日平均気温、日平均相対湿度の日ごとのデータから日平均気温が28.2℃以上かつ日平均相対湿度が69%以上または日平均気温が26℃以上かつ日平均相対湿度が79%以上の条件を初めて満たす日およびこれらの条件を満たす日数を計算し、対象シーズンでどのように変化しているか示した(2017年7月2日～2017年11月30日の洲本の日平均気温および日平均相対湿度については気象庁のウェブサイトからデータが取得できなかったため2017/2018シーズンの洲本については空欄にしている)。シーズンごとの日数の比較については2シーズン間の比較(2016/2017シーズンと2017/2018シーズン、2016/2017シーズンと2018/2019シーズン、2017/2018シーズンと2018/2019シーズン)を行い、Wilcoxon順位和検定を用いた。

また、二次医療圏ごとの人口密度とエピカーブのパターンの関連についても検討した。

さらに、エピカーブと兵庫県立健康科学研究所が公表しているRSV感染症の兵庫県感染症情報と比較検討した。シーズンごとの兵庫県におけるRSV感染症の発生動向は兵庫県立健康科学研究所感染症部のウェブサイトの事業年報から引用した⁶⁾。兵庫県における感染症定点当たりのRSV感染症患者が増加し始めた時期およびピークを迎えた時期と本研究で得られたRSV感染症による入院患者の開始週およびピーク週を比較した。

最後に各シーズンのRSV感染症による入院患者のみられる開始時期(以下、開始週)、週当たりのRSV感染症による入院患者のみられる日数がピークとなる週(以下、ピーク週)、RSV感染症による入院患者がみられなくなる週数(以下、終了週)の比較を行った。ピーク週はRSV感染症による入院患者のみられる日数をもっとも多くなる週のうちシーズンごとにもっとも早い週とした。さらに、そのピーク週の間でRSV感染症による入院患者がみられない期間のうちもっとも長い期間の前後を終了週および開始週と定義した。RSV感染症による入院がみられない期間が同じ長さで2つ以上ある場合はピーク週から遠い期間の前後を終了週および開始週とした。2016/2017シーズンの開始週および2018/2019シーズンの終了週は調査期間のなかでもっとも早くRSV感染症によ

る入院がみられた週およびもっとも遅くみられた週と定義した。まずKruskal-Wallis検定を用いて3シーズン全体の比較を行い、有意差がみられた場合に2シーズンごとの比較についてWilcoxon順位和検定を用いた。終了時期については翌年になる場合には前年が第53週で終了するため新しい年の終了週に53を足した数字で比較に用いた(例として翌年の第10週で終了した場合には53+10=63となり、終了週数は63として計算した)。

II. 統計学的解析

エピカーブの作成および統計解析にはStata 15.1 (StataCorpLLC, Texas, USA)を使用した。

III. 倫理面での問題

本研究は、兵庫県立こども病院倫理委員会の承認を得ている(受付番号31-100)。

IV. 結果

3つに分類されたエピカーブを図2～4に示す。1番目は年間を通してRSV感染症による入院がある病院群(図2)、2番目はRSV感染症による入院がない期間がわずかにみられた病院群(図3)、3番目はRSV感染症による入院がない期間が明確にみられた病院群(図4)だった。ピーク週がシーズンを追うごとに早くなっていることを視覚的に示すことができた(図5)。

本研究の対象医療機関はすべて兵庫県の小児救急医療体制の中で小児中核病院または小児地域医療センターに該当した。9つのうち2つは小児中核病院であり、残り7つは小児地域医療センターであった(表1)。病院機能と入院のパターンに関する特にみられなかった。

兵庫県の4地点(豊岡、姫路、神戸、洲本)における各年の日平均気温が28.2℃以上かつ日平均相対湿度が69%以上または日平均気温が26℃以上かつ日平均相対湿度が79%以上をはじめて示した日および各シーズンのこれらの条件を満たした日数を表2に示した。表2ではこれらの気温、湿度の条件を満たす最初の日はわずかに早くなっているものの連続する2シーズン間で1～5日程度であり、1週間以上は早くなっていない。また、

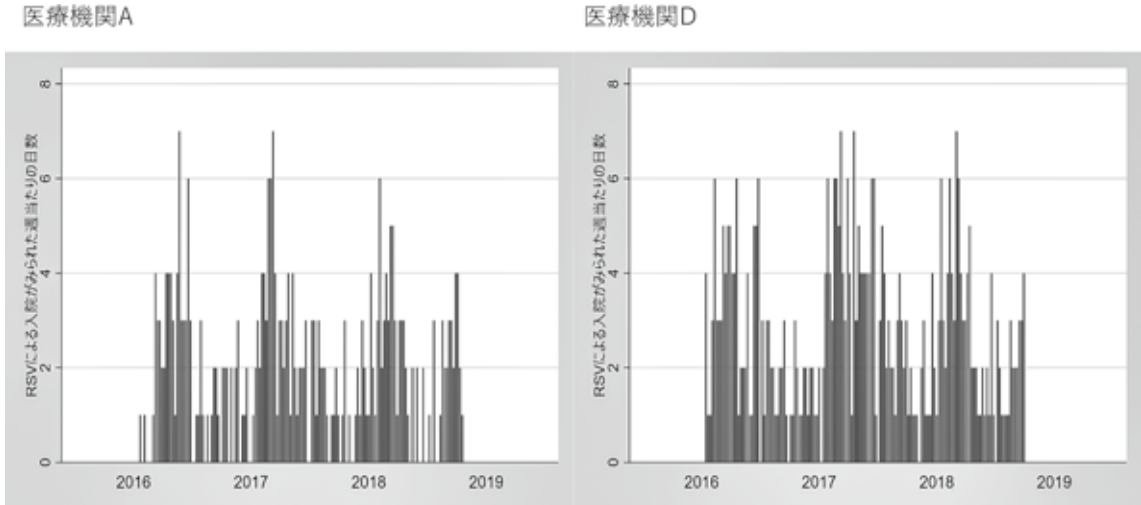


図2 年間を通してRSV感染症による入院があるパターンを示した病院
縦軸：RSV感染症による入院がみられた週当たりの日数，横軸：西暦年と週。
医療機関の内訳は兵庫県立尼崎総合医療センター（A），加古川中央市民病院（D）

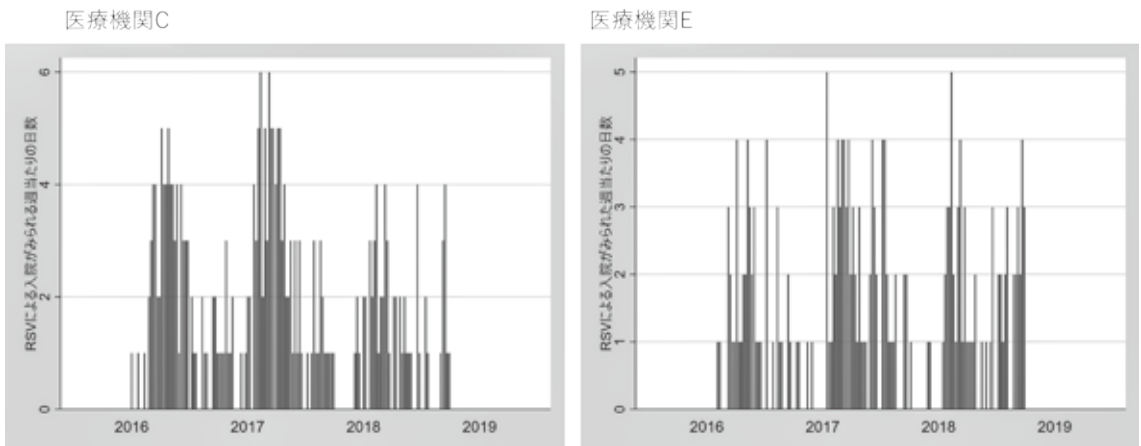


図3 RSV感染症による入院がない期間がわずかにみられるパターンを示した病院
縦軸：RSV感染症による入院がみられた週当たりの日数，横軸：西暦年と週。
医療機関の内訳は六甲アイランド甲南病院（C），神戸市立医療センター中央市民病院（E）

日数については図6に示す通り2016/2017シーズンと比較して，2017/2018シーズンおよび2018/2019シーズンで有意に増加していた（ $p < 0.05$ ）。

二次医療圏ごとの人口，面積，人口密度を示す（表3）。人口密度の高い二次医療圏である神戸，阪神，東播磨にある医療機関では入院のない期間がほとんどみられないかわずかにあるパターン

だったのに対して，人口密度の低い二次医療圏では入院がみられないパターンが明確にあるパターンをとった。

兵庫県におけるRSV感染症の選別定点当たりの患者発生状況は2016/2017シーズンは35週から増加し始め40週に最大のピークを示した，その後年末まで患者の多い状態で推移した。2017/2018シーズンは30週から増加し始め37週に最大の

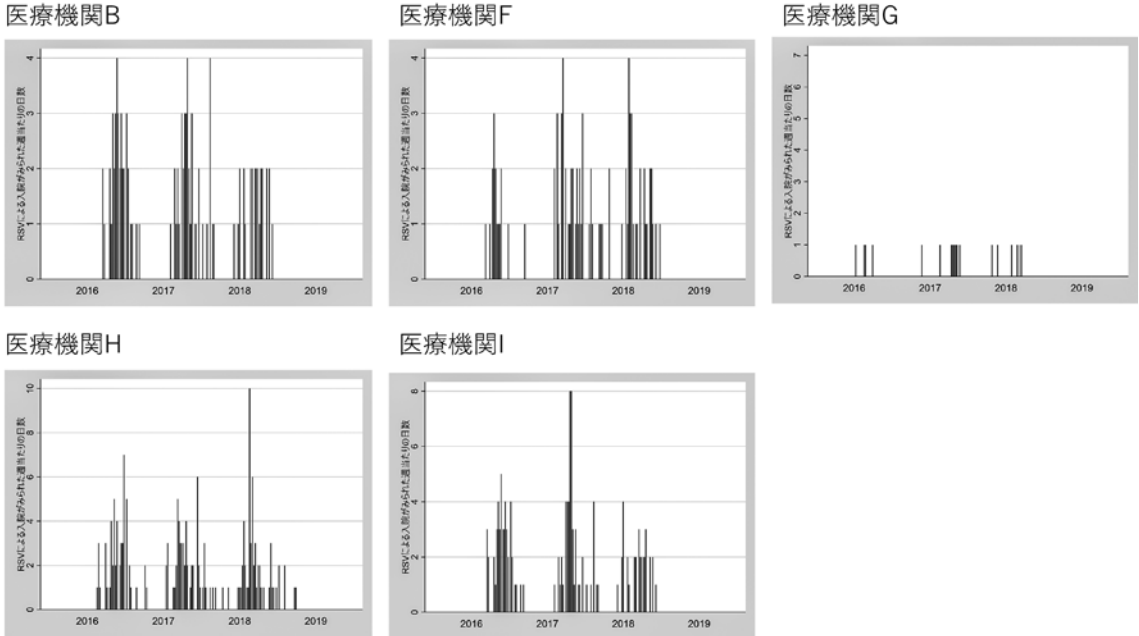


図4 RSV 感染症による入院がない期間が明確にみられるパターンを示した病院

縦軸：RSV 感染症による入院がみられた週当たりの日数，横軸：西暦年と週。

医療機関の内訳は兵庫県立丹波医療センター (B)，兵庫県立こども病院 (F)，姫路赤十字病院 (G)，兵庫県立淡路医療センター (H)，公立豊岡病院組合立豊岡病院 (I)

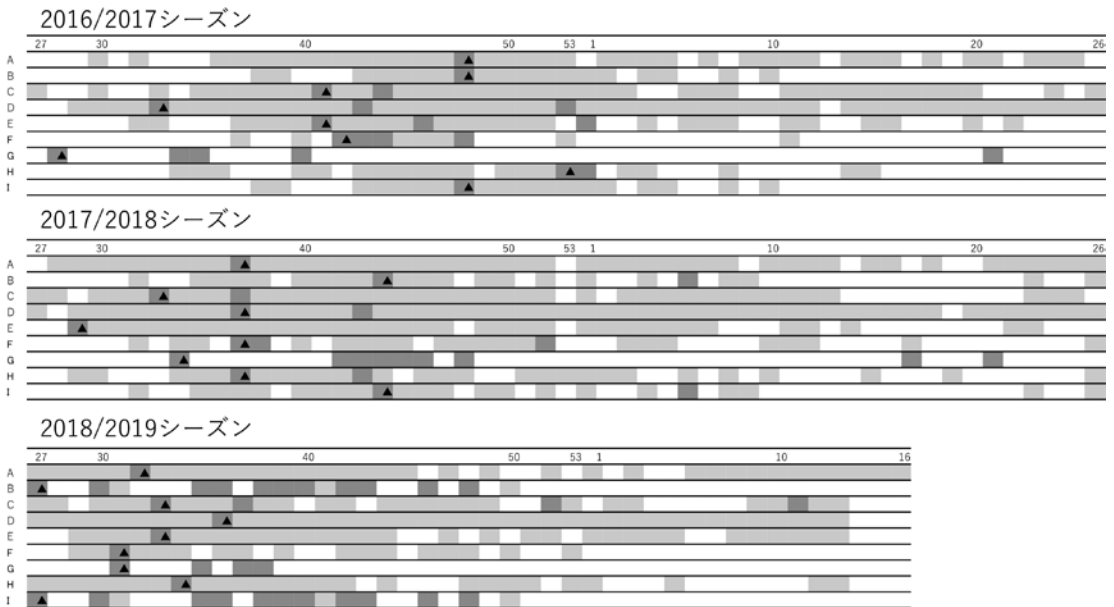


図5 兵庫県内9医療機関のRSV 感染症による入院動向

縦軸の A-I は対象医療機関であり，内訳は A：兵庫県立尼崎総合医療センター，B：兵庫県立丹波医療センター，C：六甲アイランド甲南病院，D：加古川中央市民病院，E：神戸市立医療センター中央市民病院，F：兵庫県立こども病院，G：姫路赤十字病院，H：兵庫県立淡路医療センター，I：公立豊岡病院組合立豊岡病院。横軸は週数，薄いグレーは入院があった週，濃いグレーは対象医療機関ごとにそれぞれのシーズンにおける週当たりのRS入院がみられた日数がピークに達した週 (▲はそのうちもっとも早い週)。上段 2016/2017 シーズン，中段 2017/2018 シーズン，下段 2018/2019 シーズン

表1 各医療機関の病院機能による分類とエピカーブのパターンによる分類

エピカーブのパターン	小児中核病院	小児地域医療センター
年間を通してRSV感染症による入院がみられる。	A	D
RSV感染症による入院がない期間がわずかにみられる。		C, E
RSV感染症による入院がない期間が明確にみられる。	F	B, H, I, G

A から I は医療機関を示す。

小児中核病院はおもに3次小児救急を担い、小児地域医療センターはおもに2次小児救急を担う。

表2 シーズンごとの兵庫県内4地点における気象条件の比較

日平均気温 28.2°C以上かつ日平均相対湿度 69%以上または日平均気温 26°C以上かつ日平均相対湿度 79%以上をはじめて満たした日の比較			
	2016/2017 シーズン	2017/2018 シーズン	2018/2019 シーズン
豊岡	2016年7月1日	2017年6月30日	2018年6月28日
姫路	2016年7月2日	2017年7月1日	2018年6月27日
神戸	2016年7月1日	2017年7月1日	2018年6月26日
洲本	2016年7月2日	*	2018年6月27日
日平均気温 28.2°C以上かつ日平均相対湿度 69%以上または日平均気温 26°C以上かつ日平均相対湿度 79%以上を満たした日数の比較			
	2016/2017 シーズン	2017/2018 シーズン	2018/2019 シーズン
豊岡	35	39	41
姫路	25	41	39
神戸	29	46	38
洲本	20	*	40

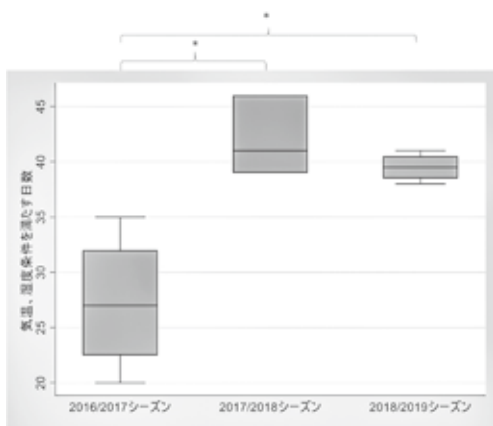


図6 シーズンごとの日平均気温 28.2 度以上かつ日平均相対湿度 69%以上を満たす日数と日平均気温 26 度以上かつ日平均相対湿度 79%以上を満たす日数の合計

縦軸は条件を満たす日数、横軸は各シーズン。

*は $p < 0.05$ を示す。

ピークを示した。同様に年末まで患者の多い状態で推移した。2018/2019 シーズンは 28 週から増加し始め 36 週に最大のピークを示した、その後 44

週には定点あたり 1.0 人を下回った。増加し始める週数とピーク週数の両方でシーズンを追うごとに早くなっていた。入院のみられた開始週の方が定点における患者の増加のタイミングよりも 3 シーズン全てで早くなっていた。ピーク週についてはシーズンにより異なる傾向を示した (表 4)。

RSV 感染症による入院の開始週は 2016/2017 シーズン、2017/2018 シーズン、2018/2019 シーズンでそれぞれ 32 [29, 37], 28 [24, 32], 23 [21, 23] (中央値 [第一四分位値, 第三四分位値]) だった。Kruskal-Wallis 検定では有意差を認め ($p < 0.001$)、2 シーズンごとの比較では 2018/2019 シーズンは 2016/2017 シーズンおよび 2017/2018 シーズンと比較してそれぞれ有意に開始時期が早かった (それぞれ $p < 0.005$, $p < 0.05$)。また RSV 感染症による入院のピーク週は 2016/2017 シーズン、2017/2018 シーズン、2018/2019 シーズンでそれぞれ 42 [41, 48], 37 [34, 37], 32 [31, 33] (中央値 [第一四分位値, 第三四分位値]) だった。Kruskal-Wallis 検定で有意差を認め ($p < 0.005$)、2 シーズンごとの比較では 2018/2019 シーズンは

表3 兵庫県の二次保健医療圏ごとの人口、面積、人口密度と対象医療機関の分布

二次保健医療圏	対象医療機関	人口(千人)	面積(km ²)	人口密度
神戸	C, E, F	1,552	553	2.8
阪神	A	1,571	649	2.4
東播磨	D	706	266	2.7
北播磨		276	896	0.31
播磨姫路	G	836	2,422	0.35
但馬	I	171	2,134	0.08
丹波	B	106	871	0.12
淡路	H	135	596	0.23

出典：日本の地域別将来推計人口，国立社会保障・人口問題研究所，平成25年3月，都道府県・市区町村別主要統計表，総務省統計局，平成22年より改変

表4 各シーズンでの感染症定点からのRSウイルス患者数と本研究でのRSウイルスによる入院患者の動向の比較

	2016/2017 シーズン		2017/2018 シーズン		2018/2019 シーズン	
	定点	入院	定点	入院	定点	入院
開始(週)	35	32	30	28	28	23
ピーク(週)	40	42	37	37	36	32

定点における開始は患者が増加し始めた週数を示す。RSV感染症による入院の開始週およびピーク週は本研究の対象となった9医療機関の中央値を示す。定点における週数は兵庫県感染症情報センター“感染症発生動向調査事業年報” www.hyogo-iphes.jp/kansen/infectdis.htm より引用した。

2016/2017 シーズンおよび 2017/2018 シーズンと比較して有意に早かった(いずれも $p < 0.05$)。RSV感染症による入院の終了週は2016/2017 シーズン，2017/2018 シーズン，2018/2019 シーズンでそれぞれ64 [63, 73]，66 [62, 71]，66 [50, 66] (中央値 [第一四分位値，第三四分位値]) だった。Kruskal-Wallis 検定で有意差なく ($p = 0.35$)，シーズンごとの差は認めなかった(図7)。以上より2018/2019 シーズンは2016/2017 シーズンおよび2017/2018 シーズンと比べてRSV感染症による入院がみられた時期が長いことが示された。

V. 考 察

RSV感染症による入院の動向パターンは兵庫県内において地域差がみられた。また，RSV感染症による入院の開始時期は年々早くなっているにもかかわらず，終了時期は変わっておらず，RSV感染症による入院がみられる期間はシーズンを追うごとに延長していた。これらの結果と病院機能や気候の関係について考察し，パリビズマブの投与開始時期についても各地の気候の結果から考察した。

病院機能については兵庫県では小児救急医療体制の中で小児中核病院は4機関，小児地域医療センターは11機関が指定されている⁷⁾。小児中核病院と小児地域医療センターでパターンの違いはみられなかったが，二次医療圏ごとにみた場合，兵庫県内の人口の多い地域ではRSV感染症による入院のない期間がないもしくは短いところが多かった。都市部の郵便番号域や人が密集している地域がRSV流行期間のもっとも大きな予測因子であると報告されている⁸⁾。兵庫県内におけるRSV感染症の入院動向パターンにはそれぞれの地域の人口が影響を与えている可能性がある。RSV感染症による入院の動向がこれだけ一つの都道府県の中で差があるのであれば，同一都道府県内の二次医療圏ごとに投与期間を変えた方がよいかもしれない。

気候については，日平均気温が高い状態では湿度があがるほどRSV感染症の発生が多い⁵⁾。熱帯地域の方が温帯地域よりも流行期間の中央値が大きいという報告もある⁹⁾。兵庫県でもシーズンを追うごとに高温，多湿の日数は増えている。シー

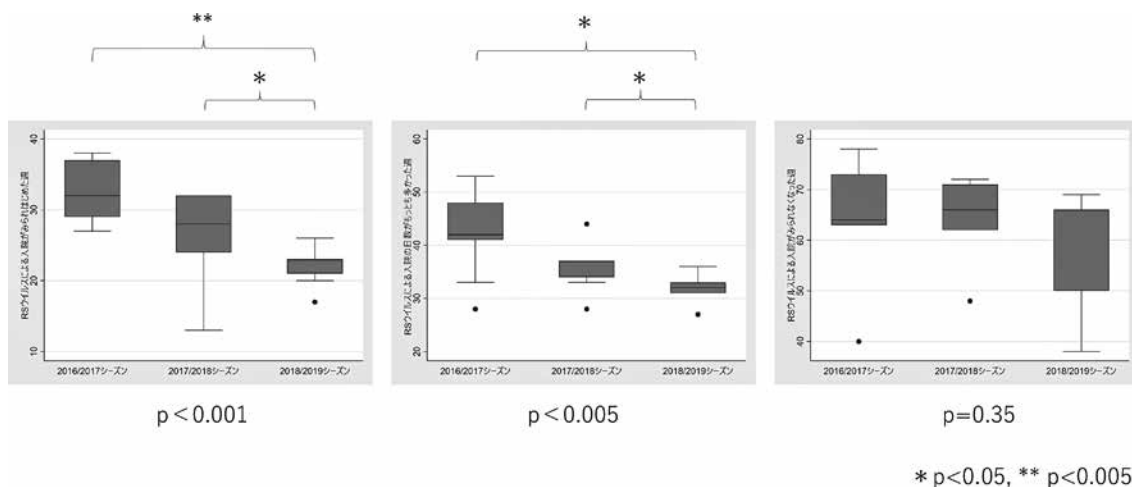


図7 RSV感染症による入院の開始時期(開始週), もっとも多くみられた時期(ピーク週), みられなくなった時期(終了週)のシーズンごとの比較(左は開始週, 中央はピーク週, 右は終了週の比較)

箱ひげ図を用いて示した。縦軸は週数を示す。横軸はそれぞれのシーズン。Kruskal-Wallis検定の結果はそれぞれのグラフの下に示し、有意差を示した左2つについてのみMann-Whitney検定を用いてシーズンごとの解析を行った。

ズンを追うごとに流行期間は長くなっているため高温多湿の気候もRSV感染症の流行期間に影響を及ぼしていると考えられる。地域差については表2に示す通り高温多湿になる日やシーズン当たりの日数には地域差はみられないので、気候は兵庫県内のRSV感染症流行期間の地域差に対しては影響を及ぼしていないのではないかと考えられる。

パリビズマブの投与開始時期について考察する。気温や降水量はRSV流行の開始のタイミングの平均と関連があると報告されている¹⁰⁾。RSV感染症による入院の動向が2018/2019シーズンでは開始は21, 22週ごろであり、5月下旬に相当した。またピークを迎える時期が第30~34週ごろであり、7月下旬~8月下旬に相当した(図5)。表2からは6月末にはRSV感染症が増加してくる気候条件になっていることがわかり、地域差は認めないことから県内で同時に開始する必要があると考えられる。開始時期としては現状では7月からで妥当と考えるが、今後さらに気候の変化がみられ、さらに高温多湿になる時期が早まることになればさらなる見直しも必要と考えられる。

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。

謝辞

本研究にあたりご協力いただいた姫路赤十字病院, 加古川中央市民病院, 兵庫県立淡路医療センター, 六甲アイランド甲南病院, 神戸市立医療センター中央市民病院, 兵庫県立こども病院, 公立豊岡病院組合立豊岡病院, 兵庫県立丹波医療センター, 兵庫県立尼崎総合医療センターに深く感謝申し上げます。

文献

- 1) “兵庫県感染症発生動向調査週報(速報)2019年第43週(10月21日~27日)”. 兵庫県感染症情報センター(兵庫県立健康科学研究所), <http://www.hyogo-iphes.jp/kansen/HIDSC/2019/srv2019w43/2019-43w.pdf>, (参照2019/12/01).
- 2) “RSウイルス感染症2014年1月~2018年9月”. IASR 39: 207-209, 2018
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-vol39/8488-idx466.html>, (参照2019/12/01).
- 3) 堤 裕幸: パリビズマブ投与の臨床的意義. IASR 39: 219-220, 2018
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-vol39/8488-idx466.html>, (参照2019/12/01).
- 4) 気象庁ホームページ. 過去の気象データ・ダウンロード, <http://www.data.jma.go.jp/gmd/risk/>

- obsdl/index.php
- 5) Shobugawa Y, et al : Occurrence of human respiratory syncytial virus in summer in Japan. *Epidemiol Infect* 145 : 272-284, 2017
 - 6) “感染症発生動向調査事業年報”. 兵庫県感染症情報センター, www.hyogo-iphes.jp/kansen/infectdis.htm, (参照 2020/05/06).
 - 7) 兵庫県. 兵庫県保健医療計画. <https://web.pref.hyogo.lg.jp/kf15/keikaku2018.html>, (参照 2020.5.11).
 - 8) Zachariah P, et al : Predictors of the Duration of the Respiratory Syncytial Virus Season. *Pediatr Infect Dis J* 28 : 772-776, 2009
 - 9) Yu J, et al : Respiratory Syncytial Virus Seasonality, Beijing, China, 2007-2015. *Emerg Infect Dis* 25 : 1127-1135, 2019
 - 10) Baker RE, et al : Epidemic dynamics of respiratory syncytial virus in current and future climates. *Nat Commun* 10 : 5512, 2019

The trend of admission due to Respiratory Syncytial Virus infection at nine hospitals in Hyogo prefecture in Japan, from 2016 to 2019

Takeshi UTSUNOMIYA^{1,2)}, Shogo OTAKE³⁾, Saori KURATANI⁴⁾, Masashi KASAI³⁾

- 1) *Department of Pediatrics, Hyogo College of Medicine*
- 2) *Division of International Health, Graduate School of Medicine and Dental Sciences, Niigata University*
- 3) *Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital*
- 4) *Division of Emergency Medicine, Department of Pediatrics, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital*

Background : Although the start timing of Respiratory Syncytial Virus (RSV) infection has been earlier in outpatients for several years, it is not clear whether the same applies to inpatients.

Materials and Methods : This study retrospectively investigated RSV patients admitted to nine hospitals at Hyogo prefecture, Japan, from 2016 to 2019. The day of admission was counted as day one. The weekly number and epidemic curves drawn were added at every hospital. Timing of the start, peak and end of RSV admission was compared every season by using the Kruskal-Wallis method. If there was significance, the difference between all seasons also was investigated using the Wilcoxon rank sum test.

Results : Epidemic curves were classified into three patterns: continuous, short-gap intermittent and long-gap intermittent. The start timing of RSV inpatients in the 2018/2019 season was significantly earlier than that in the 2016/2017 and 2017/2018 season. The peak timing of RSV inpatients in the 2018/2019 season was significantly earlier than that in the 2016/2017 and 2017/2018 season.

Conclusion : The timing of the start and peak in RSV inpatients became earlier, which was similar to that in RSV outpatients. The duration of RSV in inpatients was found to become longer year after a year.

Key words: respiratory syncytial virus infection, Hyogo prefecture, admission trend

(受付 : 2020 年 1 月 23 日, 受理 : 2020 年 11 月 18 日)

* * *