

変わりゆく RS ウイルス感染症診療

沖縄県立中部病院 小児科 荒木 かほる

【要旨】

RS ウイルスは5歳未満の乳幼児における急性気道感染症の主な病原体であり、沖縄県でのRS ウイルス感染症の流行は小児医療を逼迫する一因となっている。本症は小児だけでなく、成人においても臨床的な影響を与えることが知られている。迅速抗原検査による診断が主であり、保険診療上ほぼ乳幼児を対象に検査診断が行われてきたが、臨床現場におけるリアルタイム PCR の普及によって成人も診断機会が増加している。本症の特異的治療は確立していないものの、2024 年に入り新規の抗体製剤・ワクチンが国内で販売開始となった。ワクチンに関しては、乳幼児の感染・重症化予防を目的とした母子免疫だけでなく、60 歳以上の成人も対象となっている。新規予防薬の登場は、RS ウイルス感染症の診療を大きく変える可能性を秘めており、今後の動向が注目される。

【はじめに】

RS ウイルスは、国内外における5歳未満の小児における急性気道感染症の主な病原体である。全世界では年間推定 3,300 万人の RS ウイルス関連下気道感染、45,700 人の RS ウイルス関連死亡が発生している⁽¹⁾。日本でも小児 10 万人あたり約 1,700 人に発症し⁽²⁾、年間 20～30 人の RS ウイルス関連死亡が報告されている⁽³⁾。

本症は生後 6 か月未満の乳児や早産児、基礎疾患を有する者で重症化しやすいことが知られている。特に乳児では急性細気管支炎に伸展して重症化しやすく、酸素療法や高流量鼻カニューラ療法、気管挿管・人工呼吸器管理にまで至る場合がある。また、本症の重症化リスクは患児個人の要因だけではなく、家庭・社会背景も関連することが指摘されている。多くの同居家族がいる場合⁽⁴⁾、あるいは低所得で経済的に恵まれない地域に住む場合⁽⁵⁾に RS ウイルス感染症による入院率が増加したとの報告がある。

【沖縄県の動向】

沖縄県では、6～7 月頃に迎える本症流行のピークと共に小児診療が逼迫する傾向にある。本症は感染症法における 5 類感染症の小児科定点把握対象疾患であり、定点医療機関で検査診断された症例が毎週報告されている⁽⁶⁾。この情報によって地域の流行状況を把握することは可能だが、本症に係る入院診療の医療負荷に関しては不明である。

2017～2020 年度における小児 RS ウイルス感染症の入院例に関する調査では、県立病院 4 施設（県立南部医療センター・こども医療センター、県立中部病院、県立宮古病院、県立八重山病院）における全入院例は 1,562 例（内訳：南部 560 例、中部 527 例、宮古 174 例、八重山 301 例）あった。年齢中央値は 10 か月、375 例（24.0%）が呼吸器疾患、循環器疾患、アレルギー疾患等の基礎疾患を有し、151 例（9.7%）は早産児だった。731 例（46.8%）は酸素投与のみ、

273 例 (17.5%) で高流量鼻カニューラ療法が行われていた。集中治療室へ入室した症例が 117 例 (7.5%) あり、うち 46 例が気管挿管・人工呼吸器管理を要した。調査期間中における死亡例はなかったものの、2 例で後遺症を残す結果となった⁽⁷⁾。2020 年度は COVID-19 の感染拡大によって感染性疾患の抑制された状況にあり、流行時期が遅れてかつ入院診療による医療機関への負荷は限定的だった。しかし、2021 年度以降はこの動向が変化している可能性があり、引き続き動向を注視する必要がある。

米国では、2022 ～ 2023 年の RS ウイルス感染症の流行による救急外来受診がパンデミック前と比較して 3.5 倍増加していた。また、RS ウイルスによる入院は 86.7% 増加し、集中治療室への入室は 43.5% 増加した。更に、高度な呼吸療法を要した件数も 70.1% 増加したと報告されており、小児医療機関への負担が明らかとなっている⁽⁸⁾。

【成人における影響】

RS ウイルス感染症は、小児だけではなく成人にも臨床的な影響を与えている。60 歳以上の成人におけるメタアナリシスでは、米国の年間入院者数は推定約 11 万人、院内死亡者数は約 7,800 人とされた。同様に、日本における年間入院者数は約 6 万人、院内死亡者数は約 4,500 人と報告された⁽⁹⁾。また、基礎疾患を有する患者で入院率は上昇することが指摘されている。COPD 3.2 ～ 13.4 倍、気管支喘息 2.0 ～ 3.6 倍、糖尿病 2.4 ～ 11.4 倍、冠動脈疾患 3.7 ～ 7.0 倍、うっ血性心不全 4.0 ～ 33.2 倍、基礎疾患のない場合と比較して高かったとの報告がある⁽¹⁰⁾。

【検査診断の変遷】

本症の迅速診断キットは 1990 年に日本で発売となったが、当初は検査原理に ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) 法が用いられていた。その後、非特異反応の少ないイムノクロマト法による迅速診断キットが 2004 年に発売され、現在まで主流となってい

る⁽¹¹⁾。診断キットは改良が進められ、検査精度の向上に加え判定時間も最短 5 分まで短縮されている。ただし RS ウイルス単独の迅速抗原検査は、保険診療上①入院中の患者、②1 歳未満の乳児、③パリビズマブ製剤の適応となる患者のいずれかにおいてのみ実施可能であり、基礎疾患のない 1 歳以降の小児では外来算定することができない。

一方、臨床現場におけるリアルタイム PCR の普及によって、RS ウイルスを含む多種類の病原体を一度に検査することが可能となった。代表的な医療機器として、バイオメリュ社から FilmArray[®]呼吸器パネルが販売されており、日本国内でも多くの医療機関で導入されている。また、2023 年には同社から診療所向けの Biofire[®] SpotFire[®] R パネルが発売されており、RS ウイルスを含む 15 項目の病原体について約 15 分と短時間で測定可能となった。リアルタイム PCR をはじめとした核酸増幅検査は精度が非常に高い一方、本症の初感染では長期にウイルス排泄することが指摘されており⁽¹²⁾、検査時期によっては偽陽性となる可能性がある。また、ライノウイルス等の他ウイルスが同時に検出されることが珍しくないため⁽¹³⁾、検査結果の解釈は慎重に行われる必要がある。

【治療・予防薬の展望】

本症における特異的な治療法は現時点で確立しておらず、基本的に対症療法となる。非特異的治療として、3% 高張食塩水吸入、 β 2 アドレナリン作動薬吸入、エピネフリン吸入、ステロイド、ロイコトリエン拮抗薬等が検討されているが、いずれも十分な根拠には乏しい⁽¹⁴⁾。小規模研究ではあるが、高用量吸入一酸化窒素 (iNO) は、対照群と比較して忍容性が良好であり臨床改善までの時間を短縮したことが示されている⁽¹⁵⁾。

唯一、リバビリンは米国 FDA (Food and Drug Administration) に承認された本症の治療薬である。リバビリンは、DNA および RNA ウイルスの複製を阻害する広域スペクトルのヌク

レオシド類似体であり、日本では経口薬がC型肝炎ウイルス薬として用いられている。RSウイルス陽性下気道感染症の小児を対象としたコクランレビューでは、死亡率、入院期間、病気の重症度、酸素化の改善など、治療群とプラセボの結果に統計的に有意な差はなかった⁽¹⁶⁾。一方、成人の血液腫瘍疾患・造血幹細胞移植後患者におけるメタアナリシスでは、リバビリンが治療の選択肢となり得ると報告されている⁽¹⁷⁾。

先述のように、本症における治療は基本的に対症療法のため、重症化や入院の予防に重点が置かれている。また、小児から成人まで生涯にわたり再感染が起こるため、効率的で長期的な予防薬が不可欠で開発が進められてきた⁽¹⁴⁾。RSウイルスは11種類のタンパクをコードするマイナス一本鎖のRNAウイルスであり、その表面にはGタンパク、Fタンパクが存在しGタンパクは宿主細胞への接着、Fタンパクは膜融合を起こす(図)。RSウイルスの分類(A型、B型)はGタンパクの血清型に基づくが、後述する予防薬の多くはFタンパクに結合してその効果を発揮する。

最初に日本で発売された予防薬はヒト化モノクローナル抗体のパリビズマブ(商品名:シナジス)であり、2002年から重症化のリスクが高い児を対象に投与されてきた。Fタンパクに結合することで構造変化を阻害し、宿主細胞との融合および細胞内への侵入を阻止する⁽¹⁸⁾。薬剤が高額かつ消失半減期が短く各月の接種を要することから、保険適応は①在胎35週以下の早産児、②基礎疾患(血行動態に異常のある先天性心疾患、免疫不全、ダウン症候群、肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症、神経筋疾患)を有する児に限定されている。

2024年5月、パリビズマブと比較して半減期が長く投与回数の少ないニルセビマブ(商品名:ベイフォータス)が日本でも発売となった。Fタンパクに結合する点はパリビズマブと同様だが、Fc領域中のアミノ酸置換によって血清中の半減期が延長されるよう設計されたことが最大の特徴であり、単回投与で5か月以上の有効性が示されている⁽¹⁹⁾。日本では早産児および基礎疾患の乳幼児のみ保険適用となるが、パリビズマブとは異なり重症化リスクの高い児を

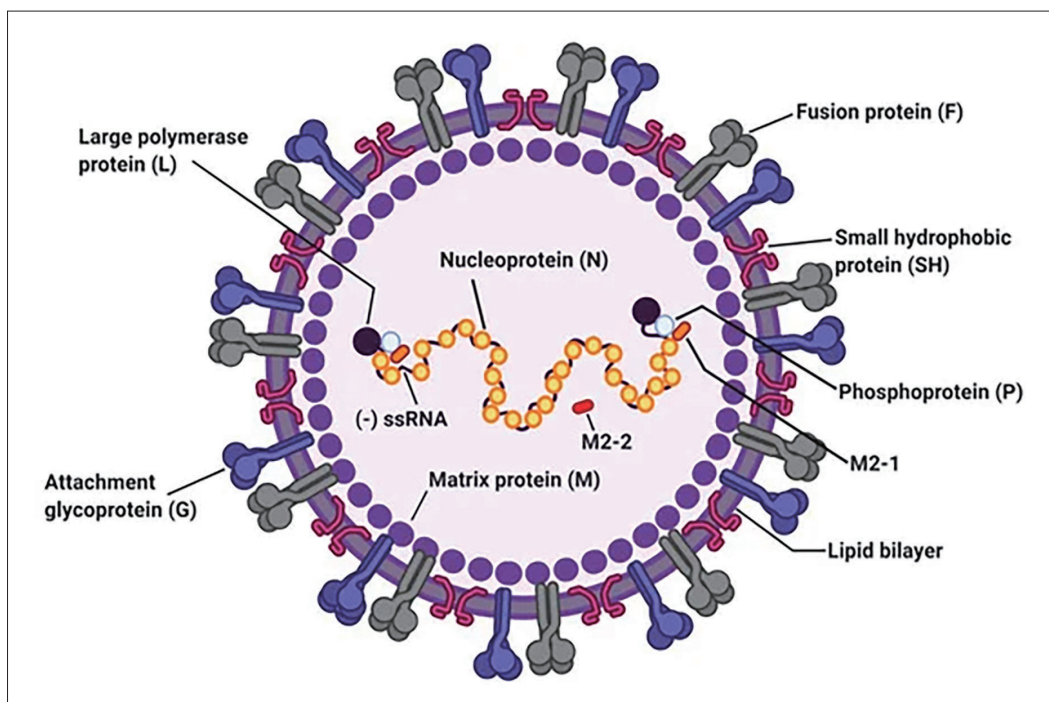


図 RSウイルスの構造 (20)



除く全ての新生児・乳児における予防の適応も取得している。海外では早産や基礎疾患の有無によらず全ての乳児を対象に接種を行う国もあり、既にその効果が報告されている。ルクセンブルグでは、2023 年 10 月から全ての産科でニルセビマブが導入され、2023 年の新生児投与率は約 84%（出生 1,524 人に対して 1,277 回）と推定された。その結果、生後 6 か月未満の乳児における RS ウイルス関連の入院は、導入前（2022 年）の同時期と比較して 69% 減少していた。導入前後で平均入院月齢が 7.8 か月から 14.4 か月へ上昇し、入院期間は平均 5.1 日から 3.2 日へ短縮された。また、集中治療室への入室に関しても低下傾向がみられていた⁽²¹⁾。

2024 年 1 月に 60 歳以上の成人を対象としたワクチン（商品名：アレックスビー）、同年 5 月には妊娠 24 ～ 36 週の妊婦および 60 歳以上の成人を対象としたワクチン（商品名：アブリスボ）が日本でも発売された。いずれも F タンパクを抗原としており、単回接種により RS ウイ

ルス感染症を予防することが目的だが、アブリスボは母子免疫ワクチンとして出生後の新生児・乳児の本症による下気道感染予防を目的としている。国際共同第Ⅲ相試験では、重症の RS ウイルス関連下気道感染症に対して生後 90 日で 81.8%、生後 180 日で 69.4% の有効性であったこと、また有害事象はワクチン群とプラセボ群とで同程度であったことが示された⁽²²⁾。最後に、本稿で紹介した抗体製剤およびワクチンの一覧を示す（表）。

【おわりに】

沖縄県において、RS ウイルス感染症の流行は小児医療体制が逼迫する重要な一因であり今後もそのリスクを孕んでいる。早産や基礎疾患によらない全ての乳児を対象とした抗体製剤やワクチンの登場は、接種費用をはじめとした課題はあるものの、現在の小児医療を大きく変える可能性がある。

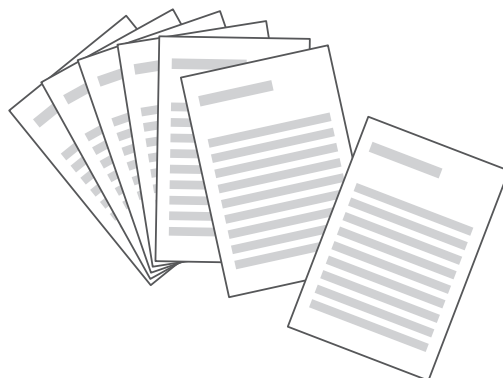
表 RS ウイルス感染症の国内予防薬一覧（2024 年 10 月現在、添付文書に沿って作成）

商品名	シナジス	バイフォータス		アブリスボ		アレックスビー
一般名	パリビズマブ	ニルセビマブ		組換え RS ウイルスワクチン		
接種対象	早産児、基礎疾患*のある新生児、乳児および幼児	早産児、基礎疾患†のある新生児、乳児および幼児	左記以外の全ての新生児および乳児	妊娠 24 ～ 36 週の妊婦	60 歳以上の成人	60 歳以上の成人
用法・用量	体重 1kg あたり 15mg を流行期に月 1 回投与	【生後初回の流行期】 体重 5kg 未満：50mg 5kg 以上：100mg を 1 回投与 【2 回目の流行期】 200mg を 1 回投与		1 回 0.5mL		1 回 0.5mL
投与経路	筋肉内	筋肉内		筋肉内		筋肉内
薬価	51,725 円 (50mg 製剤) 102,099 円 (100mg 製剤)	459,147 円 (50mg 製剤) 906,302 円 (100mg 製剤)		約 30,000 円‡		約 25,000 円‡
保険適用	あり	あり	なし	なし	なし	なし

* 基礎疾患（パリビズマブ）：血行動態に異常のある先天性心疾患、免疫不全、ダウン症候群、肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖、先天代謝異常症、神経筋疾患
† 基礎疾患（ニルセビマブ）：慢性肺疾患、先天性心疾患、免疫不全、ダウン症候群
‡ 著者所属先での参考価格を記載

参考文献

1. Shi T, et al: Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017; 390(10098): 946-58.
2. Jung S-m, et al: Quantifying the causal impact of funding bedside antigen testing on the incidence of respiratory syncytial virus infection in Japan: a difference-in-differences study. *Annals of Translational Medicine* 2020; 8(21):1441.
3. Kanou K, et al: Respiratory Syncytial Virus Surveillance System in Japan: Assessment of Recent Trends, 2008–2015. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 2018; 71(3): 250-5.
4. Colosia AD, et al: Residential crowding and severe respiratory syncytial virus disease among infants and young children: a systematic literature review. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 95.
5. Fitzpatrick T, et al: Family and Child Risk Factors for Early-Life RSV Illness. *Pediatrics*. 2021; 147(4): e2020029090.
6. 沖縄県感染症情報センター：感染症発生動向調査. <https://www.pref.okinawa.jp/site/hoken/eiken/kikaku/kansenjouhou/home.html> (2024 年 10 月 28 日閲覧)
7. 荒木かほる, 他: 沖縄県における RS ウイルス感染症の動向および臨床の特徴. 第 54 回日本小児感染症学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2022; 194.
8. Winthrop ZA, et al: Pediatric Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations and Respiratory Support After the COVID-19 Pandemic. *JAMA Network Open* 2024; 7(6): e2416852-e.
9. Savic M, et al: Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2023; 17(1): e13031.
10. Branche AR, et al: Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infection Among Hospitalized Adults, 2017–2020 *Clin Infect Dis* 2022; 74(6): 1004-11.
11. 堤裕幸: RS ウイルス感染症の疫学と病態. *小児感染免疫* 2014; 26(1): 67-76.
12. Meissner HC. Respiratory Syncytial Virus. In: Long SS, editor. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (Sixth Edition). Philadelphia: Elsevier; 2023; 1185-8.e1.
13. Hasegawa K, et al: Multicenter study of viral etiology and relapse in hospitalized children with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(8): 809-13.
14. Gatt D, et al. Prevention and Treatment Strategies for Respiratory Syncytial Virus (RSV). *Pathogens* 2023; 12(2): 154.
15. Goldbart A, et al: Inhaled Nitric Oxide for the Treatment of Acute Bronchiolitis: A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial to Evaluate Dose Response. *Ann Am Thorac Soc*. 2023; 20(2): 236-44.
16. K Ventre, et al: Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Jan 24(1):CD000181.
17. Manothummetha K, et al: Ribavirin treatment for respiratory syncytial virus infection in patients with haematologic malignancy and haematopoietic stem cell transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2023; 29(10): 1272-9.
18. 国立感染症研究所. パリビズマブ投与の臨床的意義. *IASR* 2018; 39: 219-20.
19. Hammit LL, et al: Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med* 2022; 386(9): 837-46.
20. Jung HE, et al: Contribution of Dendritic Cells in Protective Immunity against Respiratory Syncytial Virus Infection. *Viruses* 2020; 12(1): 102.
21. Ernst C, et al. Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. *Euro Surveill* 2024; 29(4): 2400033.
22. Kampmann B, et al: Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med* 2023; 388(16): 1451-64.



問題

次の設問 1 ～ 5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. RS ウイルスは、5 歳未満の小児における急性気道感染症の主な病原体であり、特に生後 6 か月未満の乳児で重症化しやすいことが知られている。
- 問 2. 2 型糖尿病を基礎疾患に持つ成人の場合、基礎疾患のない患者と比べて RS ウイルス感染症による入院率は概ね同等である。
- 問 3. RS ウイルス単独の迅速抗原検査を保険診療で行う場合、①入院中の患者、② 1 歳未満の乳児、③パリーブズマブ製剤の適応となる患者のいずれかを満たす必要がある。
- 問 4. ハイリスク乳幼児を対象とした抗体製剤であるパリーブズマブとニルゼビマブについて、主な相違点はニルゼビマブの方が半減期の長い点である。
- 問 5. 2024 年に発売された組換え RS ウイルスワクチンは、G タンパクを抗原として作られている。



9 月号 (Vol.60)
の正解

重症複合免疫不全症

(severe combined immunodeficiency: SCID) とは
～新生児拡大マスクリーニングによる
早期診断、治療介入へ向けて～

問題

次の設問 1 ～ 5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 重症複合免疫不全症とは液性、細胞性免疫不全を引き起こす疾患である。
- 問 2. 重症複合免疫不全症の根治療法は造血幹細胞移植である。
- 問 3. 重症複合免疫不全症の早期診断は困難である。
- 問 4. 沖縄県における新生児オプショナルスクリーニング (9 疾患) に重症複合免疫不全症が組み入れられている。
- 問 5. 重症複合免疫不全症においては未感染の状態で造血細胞移植を行うことが、治療成績向上につながる。

正解 1.○ 2.○ 3.× 4.○ 5.○

解説

- 問 3. 新生児オプショナルスクリーニングによる TREC/KREC 測定による早期診断が可能である。

