

RS ウイルス

宇田 和宏^a, 塚原 宏一^{b*}

岡山大学病院 小児科^a, 岡山大学学術研究院医歯薬学域 小児医科学^b

Respiratory syncytial virus

Kazuhiro Uda^a, Hirokazu Tsukahara^{b*}

^aDepartment of Pediatrics, Okayama University Hospital, ^bDepartment of Pediatrics, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

Respiratory syncytial virus (RS ウイルス: RSV) は気道感染症を引き起こすウイルスで, すべての年齢に感染しうる。特に乳幼児では下気道感染症 (気管支炎, 細気管支炎, 肺炎) をきたし, 入院を要する場合も少なくない¹⁾。近年では成人, 高齢者での下気道感染症の原因としても知られるようになった^{2,3)}。2021年には大規模な流行が見られ注目を集めた。

疫学

RSV は, 感染症発生動向調査の5類感染症で小児科定点把握疾患になっている。国内の約3,000の小児科定点医療機関でのサーベイランスが行われている。感染症発生動向調査週報 (Infectious Disease Weekly Report: IDWR) として, 流行状況が報告されている⁴⁾。

例年は秋から冬にかけて流行するウイルスであったが, 近年では夏頃 (7月末~8月初旬) から流行が始まる傾向がみられていた。2020年は流行が見られなかったが, 2021年は例年を上回る流行がみられた (図1)⁵⁾。定点当たりの報告数でみた流行規模

は例年の約2倍であり, 流行の開始時期も5月頃と例年よりも早かった。現在は小児科定点のみの報告になっており, 成人症例の実態把握はなされていない。

ウイルス学的特徴

RSV はパラミクソウイルス科に属する。外殻 (エンベロープ) に包まれたRNAウイルスで, A型とB型の2つの血清型がある。RSV のゲノムからは11種類の蛋白が翻訳されるが, このうち主要抗原はF蛋白とG蛋白である。血清型はG蛋白により規定されており, F蛋白は中和抗体により認識される部位で, 後述するRSV に対するモノクローナル抗体のターゲットになっている。潜伏期は2~8日とされ, 飛沫感染およ

び接触感染により伝播する。

臨床症状

RSV 感染症の臨床像は上気道炎が最も多いが, 乳幼児では気管支炎, 細気管支炎, 肺炎など下気道感染症を来す。また, 新生児や早期乳児では時に無呼吸を呈し, 突然死の原因になることがある。小児では生後1歳までに50~80%, 2歳までにほとんどの小児が初感染を経験するとされている。また, 終生免疫は獲得されないため, 複数回感染しうる⁶⁾。早産児, 先天性心疾患, 慢性肺疾患, 免疫不全状態, ダウン症などを有する児では, 罹患時の重症化リスクが高く, 致死的になることがある⁷⁾。RSV 細気管支炎による死亡は1歳未満で2.0%, 1~4歳で0.14%であ

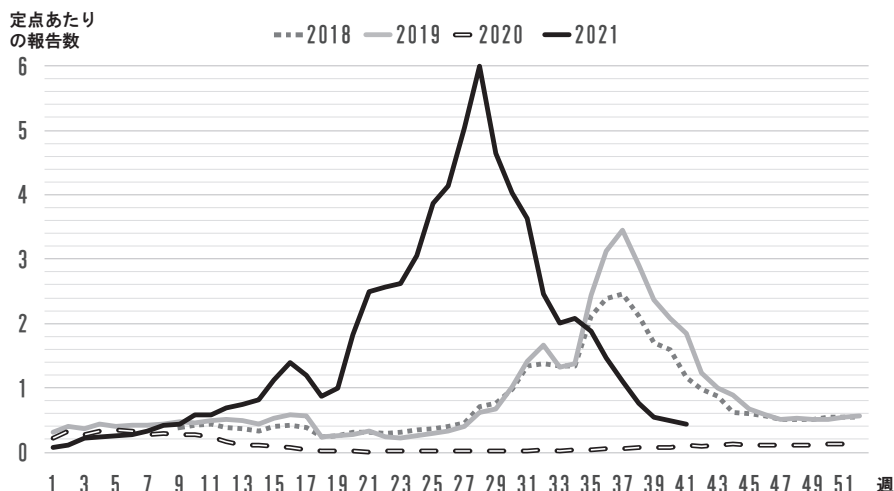


図1 2018年から2021年のRSV 発生動向調査結果 (文献4より作成)
縦軸に定点当たりの報告数, 横軸に週数を示した。

2021年11月25日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7249

FAX: 086-221-4745

E-mail: tsukah-h@cc.okayama-u.ac.jp

ったとする米国からの報告がある⁸⁾。乳児での重症化の懸念は、現在流行している新型コロナウイルス感染症よりもはるかに高い。

一方、成人では一般的には上気道炎のみの軽症が多いものの、時に入院を要する肺炎を起こす²⁾。特に慢性呼吸器疾患、心疾患、血液腫瘍疾患等を持つ患者や高齢者では重症化しうするため、注意が必要である³⁾。

検査

診断は鼻咽腔検体による迅速抗原検査が一般的に用いられている。イムノクロマト法により15分程度で判定が可能であり、迅速性から多くの臨床現場で頻用されている。2021年9月現在、迅速抗原検査法の保険適応は①入院中の患者、②乳児（1歳未満）、③パリビズマブ製剤（後述）の適応になる患者（表1）になっている。

岡山大学病院では、新型コロナウイルスに対するポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction：

PCR）検査として FilmArray[®] 呼吸器パネル2.1（バイオメリュー・ジャパン株式会社）が使用可能である。本試薬では、RSV をはじめとした複数の呼吸器病原体の検出も可能である。保険適応は2021年11月現在で「新型コロナウイルス感染症の疑いのある患者」になっている。なお、FilmArray[®] 呼吸器パネル2.1では新型コロナウイルス、RSV、インフルエンザウイルス、季節性コロナウイルス [229E, HKU1, NL63, OC43]、パラインフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルス、アデノウイルス、ヒトライノウイルス/エンテロウイルス、*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, 百日咳菌の検出が可能である。

治療・予防

現在、RSV に対して臨床的に有効性が確立した抗ウイルス薬は存在せず、対症療法が中心になる。乳幼児で多い急性細気管支炎の病態に対しては、気管支拡張薬（ $\beta 2$ 刺激薬）、

ロイコトリエン拮抗薬、副腎皮質ステロイド薬、抗菌薬などの使用が試されてきたが、酸素投与期間や入院期間に影響を与えなかったとコクラン・レビューで報告されており、有効性の高い対症療法もないのが現状である⁹⁻¹²⁾。有効性の高い治療がない現状では、感染予防が重要になる。

RSV 感染症による重症化リスクのある乳幼児には、パリビズマブによる感染予防が推奨されている。パリビズマブは RSV の F 蛋白に対するモノクローナル抗体であり、ウイルス感染症に対して用いられた最初の抗体製剤である。流行時期を通じて月1回筋肉注射することで RSV ウイルス罹患時の重症化を予防することができる。パリビズマブとプラセボを比較した3つのランダム化比較試験のメタアナリシスでは、RSV 罹患時の入院予防効果、集中治療室の入室のリスクを減少させることが示されている（表2）¹³⁾。

本邦では2003年以降保険適応を獲得し、以降徐々に適応疾患を広げ、現在は表1に示す患者群が適応になっている。なお、パリビズマブは当初治療薬として期待され、臨床試験が実施されたが、投与による入院期間や酸素投与期間の短縮効果は認められず¹⁴⁾、現在は予防以外の使用は認められていない。

さらに、近年ではニルセビマブという RSV の F 蛋白に対するモノクローナル抗体が注目されている。抗原結合部位および Fc 領域の改変により、パリビズマブの50倍の中和活性をもち、半減期が長いことが特徴とされる。パリビズマブが月1回の投与が必要なのに対して、1回の投与で5か月間以上血中濃度を保たれるとされている。現在本邦でも24か月未満の免疫不全患者を対象とした臨床試験が行われ、その効果が期待されている¹⁵⁾。

表1 本邦でのパリビズマブ製剤の適応疾患

在胎期間28週以下の早産で、12か月齢以下の新生児及び乳児
在胎期間29～35週の早産で、6か月齢以下の新生児及び乳児
過去6か月以内に気管支肺異形成症の治療を受けた24か月齢以下の新生児、乳児及び幼児
24か月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患の新生児、乳児及び幼児
24か月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児
24か月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児

表2 パリビズマブの臨床的効果に関する3つのランダム化比較試験結果のメタアナリシス結果（文献13より抜粋）

	相対リスク比（95%信頼区間）
RSV 感染症による入院	0.49（0.37-0.64）*
RSV 感染症による集中治療室への入室	0.50（0.30-0.81）*
RSV 感染症による人工呼吸管理	1.10（0.20-6.09）

*統計学的有意差あり

RSV に対するワクチンとして、弱毒生ワクチン、ウイルスベクターワクチン、サブユニットワクチン、ナノ粒子ワクチン等がこれまでに研究されてきたが、実用化には至っていない。ワクチンの対象者をハイリスクである新生児や早期乳児とした場合、免疫応答が弱いことや母体からの移行抗体が存在していることが障壁である。母体接種により生成促進された抗体によって児の感染を予防することが検討され、妊婦を対象とした複数の臨床試験が実施されている。

Novavax 社製の F 蛋白ナノ粒子ワクチンワクチンの接種の臨床試験では、生後90日未満の RSV による下気道炎はワクチン接種群では1.5%、プラセボ群では2.4%とワクチン接種群の方が少なかったものの、統計的に有意な水準に達するに至らなかった¹⁶⁾。類似のワクチンによる妊婦を対象とした第3相臨床試験も進行中であり、その結果が待たれる¹⁷⁾。

感染管理

RSV の感染経路は飛沫感染および接触感染である。環境中でも6時間程度感染力をもつ状態で残存することができ、接触感染によっても伝搬することを認識すべきである¹⁸⁾。本邦でも、介護施設や血液腫瘍病棟にて集団感染がおこった事例も報告されている^{19,20)}。アルコールや流水手洗いによる手指衛生が重要になる。

おわりに

本稿では RSV の疫学情報、ウイルス学的特徴、臨床症状、検査、治療、予防、感染管理について解説した。RSV 感染症は common disease であるが、ハイリスク患者にとっては重篤化しうる重要な病原体である。現時点では有効な治療法は確立していないため、早産児、先天性心疾患、

慢性肺疾患などを基礎疾患にもつ小児患者へのパリビズマブによる適切な予防が、そして、成人の免疫不全患者や高齢者等では手指衛生を中心とした基本的感染対策が重要である。

文 献

- 1) Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, et al.: Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (2010) 375, 1545-1555.
- 2) Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, et al.: Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* (2015) 373, 415-427.
- 3) Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE: Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* (2005) 352, 1749-1759.
- 4) National Institute of Infectious Diseases: Infectious Diseases Weekly Report (IDWR). <https://www.niid.go.jp/niid/en/idwr-e.html> (2021年10月閲覧)
- 5) 国立感染症研究所: 感染症発生動向調査週報. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr-dl/2021.html> (2021年10月閲覧)
- 6) Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA: Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* (1986) 140, 543-546.
- 7) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee: Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* (2014) 134, 415-420.
- 8) Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ: Bronchiolitis-associated mortality

and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis* (2001) 183, 16-22.

- 9) Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB: Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* (2014) 10, Cd005189.
- 10) Liu F, Ouyang J, Sharma AN, Liu S, Yang B, et al.: Leukotriene inhibitors for bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* (2015) 3, Cd010636.
- 11) Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, et al.: Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* (2013) 6, Cd004878.
- 12) Gadomski AM, Scribani MB: Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* (2014) 6, Cd001266.
- 13) Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrcina V, et al.: Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* (2013) 4, Cd006602.
- 14) Malley R, DeVincenzo J, Ramilo O, Dennehy PH, Meissner HC, et al.: Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *J Infect Dis* (1998) 178, 1555-1561.
- 15) ClinicalTrials.gov: Evaluate the Safety and Tolerability, for Nirsevimab in Immunocompromised Children (MUSIC). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04484935?term=Nirsevimab&draw=2&rank=1> (2021年10月閲覧).
- 16) Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, et al.: Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *N Engl J Med* (2020) 383, 426-439.
- 17) PATH: RSV Vaccine and mAb.

- <https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/> (2021年11月閲覧)
- 18) Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM: Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. J Infect Dis (1980) 141, 98-102.
- 19) 小倉 惇, 堀田千恵美, 仁和岳史, 平良雅克, 小川知子, 他: RS ウイルスと肺炎球菌が検出された老人福祉施設での集団発生事例 - 千葉県. IASR (2013) 34, 208-209. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/rs-virus-m/rs-virus-iasrd/3715-kj4012.html> (2021年10月閲覧)
- 20) 鍋谷大二郎, 金城武士, 仲松正司, 藤田次郎: 成人における RS ウイルスの集団感染. IASR (2018) 39, 221-212. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2437-iasr/related-articles/related-articles-466/8475-466r02.html> (2021年10月閲覧)