

小児科診療 UP-to-DATE

2023年12月12日放送

RSウイルス感染症予防の進歩

聖マリアナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科
東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座
教授 森 雅亮

RSウイルス感染症予防の進歩についてお話したいと思います。

RSウイルス（respiratory syncytial virus）は1歳までに80%、2～3歳までに100%の児が初感染し、終生再感染を繰り返します。つまり、一度ではなく何度も繰り返すウイルス感染ということになります。乳幼児期にかかりやすいウイルスですが、乳児の約1/3位は下気道の炎症、気管支炎、肺炎、細気管支炎を起こして、その後喘鳴喘息発作と同様の症状を呈します。小さい時期、特に乳児でかかると、無呼吸に陥るという特徴があります。通常は鼻水、咳等が5～7日ぐらい継続して軽快しますが、早産児の場合に重症化することがあり、約10%が入院し、入院時の死亡率も約0.5～0.7%と高い特徴があります。

RSウイルスは、重症化ハイリスクの患者さんのみならず、健康な乳幼児、さらに高齢者に非常に重い病態を呈することがあり、これが大きな問題となっています。RSウイルス感染症への特別な治療法はなく対症療法のみであり、予防法の確立が最も大切だと言われてきました。ただ、1960年代米国での不活化RSウイルスワクチンによる乳児への臨床試験にお

乳幼児期に罹りやすいウイルス

ライノウイルス・コロナウイルス感染

咽頭痛、鼻がむずむず、水様鼻汁、くしゃみ、咳
重症化することはまれ

パラインフルエンザ感染症

呼吸困難を来すクループ症候群が含まれる。
酸素、アドレナリンの吸入 気管切開
喉頭部の粘膜腫張と分泌物による気道閉そく

RSウイルス感染症

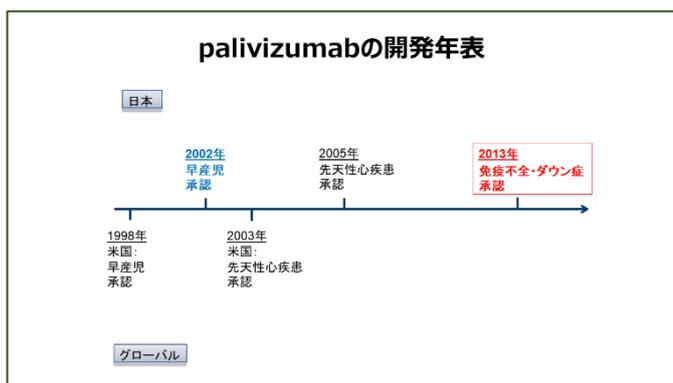
乳児の1/3は下気道炎症 > 気管支炎
> 肺炎
喘鳴 / 喘息発作様 > 細気管支炎
乳児では、無呼吸に陥る

RSV感染症の臨床症状

- 1) 通常は、鼻水、せき等が5～7日間継続し軽快する。
- 2) 早産児の場合
 - ・ 初期症状：鼻水・せき等⇒哺乳量の減少に伴い、無呼吸発作を起こす事も・・・
 - ・ 下気道疾患、脳症等⇒重症化する可能性も
 - ・ 約10%が入院
 - ・ 入院児の死亡率は約0.6%と高い

いて、ワクチン接種群の方々が RS ウイルス初感染に増悪し、80%が入院し、さらに死亡例も認められ、ワクチンが引き起こした事実として知られていました。このことで、ワクチンが短期間で回収されたという歴史があります。

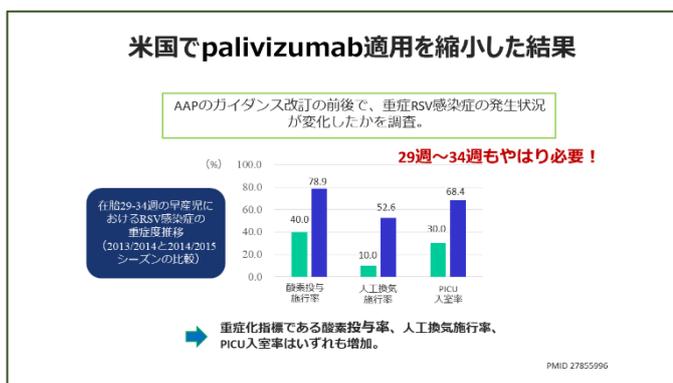
その後、RS ウイルスのワクチンがなかなか開発できなかったことで、RS ウイルスへの高い中和抗体価を有する妊婦より出生した乳児は重症化することから免れるという臨床研究の結果から、受動免疫として RS ウイルス中和抗体、高力価免疫グロブリンのハイリスク患児への静脈投与が米国で認可されました。その一方で、ウイルスエンベロップのスパイクタンパクの F タンパクを標的としたヒト化抗 RS ウイルス単クローン抗体パリビズマブ (Palivizumab) が開発され、米国では 1998 年、本邦では 2002 年に、RS ウイルス重症化予防を目的にハイリスク患者への投与が認可されました。実際に健康児でもこの病気によって重篤になることがありますので、予防がとても大切な訳ですが、ワクチンがなかなかうまく開発されないという現状から、このモノクローン抗体による予防が推進されてきました。



ただ、このパリビズマブは、1 ヶ月に一度投与する必要があり、およそ 2 回投与しないと有効な予防血中濃度を保てないという特徴を持ったモノクローナル抗体でしたので、どうしても流行時期に一致して予想通りに投与することが難しいのが実際のところでした。

もう一つ大きな問題があり、以前はインフルエンザウイルスが流行る冬季前、ちょうど 9 月から 10 月頃に流行が認められた感染症でしたが、気候変動などの影響もあってか、初夏から流行るようになってしまいました。そのため、いつからこのパリビズマブの筋肉注射を行ったらいいのかが予想がつかなくなり現場では混乱もみられました。ただ、やはり予防効果はとても強いので、どうしても重症化の予防目的ではこのパリビズマブに頼らざるを得ない状況がありました。

その結果このパリビズマブについては、どういう患者さんが重症化するかということを含めた投与の方法・仕方になってきました。米国では、実際にこのパリビズマブの適用を縮小した時期が 2013 年～2014 年にありましたが、その 29 週～34 週の小さな児に対して投与しなかった結果、やはりその年齢層に重症化指標である酸素の投与率、人工換気の施行率や PICU の入室率がいずれも増加したという事例がありますので、予防的効果は非常に高いのではないかと考えています。



現在このパリビズマブの効能効果として知られているのは、新生児・乳児および幼児における RS ウイルス感染による

重篤な下気道疾患の発症抑制ですが、実際に投与できる患者さんは RS ウイルス流行初期において、①在胎週数 28 週以下の早産で 24 ヶ月齢以下の児、②在胎週数 29 週～35 週の早産で 6 か月齢以下の児、また、③過去 6 ヶ月以内に肺異形成症（BPD : bronchopulmonary dysplasia）の治療を受けた 24 か月齢以下の児がこれまで認められていましたが、2013 年 8 月に日本だけの適用になりますが適応症が追加され、免疫不全症児の患者さんやダウン症候群の患者さんにも投与できるようになりました。

最近では、ダウン症候群の患者さんにおいて、適応拡大に関する実態調査を 2010 年の 4 月 1 日～2016 年 3 月 31 日の間に受診した方を対象に行いました。

現在の本邦におけるpalivizumabの適用

- RSV感染流行初期（初回投与日）において下記の条件を満たす新生児・乳児が現在の保険適応。

在胎28週以下の早産で、12か月齢以下の新生児及び乳児
在胎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炎形成症（BPD）の治療を受けた24か月齢以下の新生児及び乳児
24か月齢以下の血行動態に異常のある先天性疾患（CHD）の新生児及び乳児
24か月齢以下の免疫不全を伴う新生児及び乳児
24か月齢以下のダウン症候群の新生児及び乳児

（シナジス監注漢 添付文書）

その結果、やはり以前に適用のなかったダウン症候群の患者さんの入院率や酸素投与率も激減し、パリビズマブの投与によって、これらが改善することがわかりました。

このパリビズマブは、1 ヶ月に一度の筋肉注射ですが、そうしますと毎月受診して注射を打つという親御さんの負担、お子さんの負担、それから医療者の負担もあり、もう少し間隔を空けて保つような薬ができないかという要望がこれまでも臨床の間では少なからずみられました。

近年、ウイルスの構造生物学の発展によって、この RS ウイルスの F タンパクという部分には構造的に不安定な pre-F (prefusion) タンパクと、安定な post-F (postfusion) タンパクが存在することが解明され、さらに中和エпитープとして、サイト 1～サイト 5、そしてサイト 0 という部分が同定されるようになりました。このサイト 0 は pre-F タンパクのみに存在して、サイト 0 への中和抗体はサイト 2 に結合するパリビズマブより 10 倍以上高いと言われていいますので、通常のパリビズマブよりも 5 倍程度長い期間、その分長持ちすることで有用性があるのではないかとされています。

Location of six antigenic sites on pre-fusion (left) and postfusion (right) structure of RSV F glycoprotein and their neutralizing potency.

> 近年、RSVのF蛋白に構造的に不安定なprefusionタイプ（pre-F）と安定したpostfusionタイプ（post-F）がある事が報告され、その構造の解明が新しい予防薬の開発につながっている。
 > 現在、RSVの主な中和エピトープとしては6か所の部位が報告されている。サイト0（ゼロ）に対する抗体はサイトIIに対する抗体よりも中和活性が10倍以上高い。

Human respiratory syncytial virus: pathogenesis, immune responses, and current vaccine approaches
Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2018) 37:1817–1827

もうすぐ日本でも承認されるのではないかと思います。外国では新しいニルセビマブ（Nirsevimab）という薬が開発されたことによって、RS ウイルスの重症化を防ぐ武器がさらに備わってきたと期待されています。実際に日本でもこの薬が開発された場合には、パリビズマブと同様に有効な予防の方法として認められると私は信じています。

同時に、高齢者へのワクチンそして入院新生児の重症化予防を目的とした妊婦のワクチンも進められています。妊婦の間にワクチンを打つことによって、お子さんに胎盤を通してワクチンを

打ったのと同じような効果を与えることができるわけですが、実際には一番重症化する新生児期・乳児期にモノクロナール抗体をしっかり投与することによって、RSウイルスに対する予防が非常に期待された予防策ということになります。

1960年代からこの予防法の開発というのは、基礎研究、臨床研究の積み重ね、特に最近ではこの構造生物学の貢献によって、長くに持つ薬も開発されるということになりましたので、ワクチンがなかなか新生児・乳児期にまだ届かない状況ですと、これからは予防方法として、このような薬がやはり大事な点になるのではないかなと思っています。

今後、このRSウイルスの予防がより効果的に適正に使用されるためには、やはり2歳までという年齢の上限がありますが、ハイリスクの患者さんには、もう少し年齢を高くして投与を継続する対応策を検討することも必要ですし、リスクファクターを有さない健常児に対する予防も重要であると思います。かなり感染力が強いので、やはり皆さんがしっかり予防していく必要があると思っています。

それから最近のトピックとして、やはりこのRSウイルスの流行を早期に察知するということが、適切な時期からこのRSウイルス予防薬の投与を有効的に開始することができれば、より予防効果

が出るのではないかなと考えています。この流行開始を早期に察知することができるかという問題については、医療者がとても注目している課題でもあります。現在は施設ごとのRSウイルスの陽性患者の数をモニタリングするとか、小児科定点の報告数を毎週地域ごとにチェックするしかありませんが、最近ではAI（人工知能）を使った予測についても少しずつ研究され活用される時期は近いと聞いていますので、いつ投与したらいいかがより明確に分かるのではないかなと思っています。

今回はRSウイルス感染症の予防の進歩についてお話させていただきましたが、有効なワクチンがまだ行き渡らない現状では、予防薬としてのモノクローナル抗体の重要性は明らかですので、投与時期を鑑みた対応が必要ですし、新生児の重症化予防を目的とした妊婦ワクチンも待たれるところでもあります。

今後の課題

RSVの予防がより効果的に、適正に使用されるためには、

1. リスクファクター児には、2歳以上（5歳まで？）も投与を継続できるような対応策を検討する。

2. リスクファクターを有さない健常児に対する予防も重要である。

→ 今後のエビデンスの蓄積から、その必要性を明確に判断する必要がある。

3. RSVの流行を早期に察知する。

→ 適切な時期から、RSV予防薬の投与を有効的に開始することが出来る。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>