論 文 の 内 容 の 要 旨

論文提出者氏名	柳　沢　俊　光
論文審査担当者	主　査　　中 沢 洋 三 副　査　　竹 下 敏 一・古 庄 知 己

論　文　題　目

Survey of hospitalization for respiratory syncytial virus in Nagano, Japan
（長野県における RS ウイルス入院患者の調査）

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】

RS ウイルス感染症は日本において冬季に入院を必要とする主要な疾患の一つであり、乳幼児は下気道にまで感染がおよび重症化しやすい。特に早産児、慢性肺疾患、血行動態に異常のある先天性心疾患を合併する乳幼児は重症化のリスクが高く、重症化の予防として流行開始時期からパリビズマブ（RS ウイルスに対するモノクローナル抗体）の投与が行われている。また 2013 年より免疫不全、ダウン症候群を合併する患者に対しても保険適応が追加されている。

長野県においても RS ウイルス感染患者は冬季に多く、重症患者に関しては信州大学医学部附属病院または長野県立こども病院で治療が行われている。国内においても流行開始時期や流行状況は都道府県によってかなりばらつきがあり、疫学的な調査も都道府県単位で調査した報告はない。

今回我々は長野県における RS ウイルス感染入院患者の全容を把握するために、この調査を実施した。

【対象と方法】

2016 年 4 月から 2017 年 3 月の 1 年間に RS ウイルス感染症で入院した症例を対象として、長野県の主要小児 11 施設［信州大学医学部附属病院、長野県立こども病院、北信総合病院、長野赤十字病院、篠ノ井総合病院（現：南長野医療センター）、信州上田医療センター、佐久医療センター、中信松本病院（現：まつもと医療センター）、諏訪赤十字病院、伊那中央病院、飯田市立病院］にアンケート方式を用いて調査を行い、後方視的に検討した。

調査項目としては、年齢、性別、出生体重、在胎週数、基礎疾患の有無、同胞の有無、入院時月齢、入院した月、酸素投与などの治療内容、転帰、転院の有無、パリビズマブ投与の有無、RS ウイルスの診断方法に加え、各施設の年間の一般病棟総入院数（NICU の入院患者は除く）に対する RS ウイルス感染患者の割合を調査した。

RS ウイルス抗原迅速検査を実施せず症状のみで診断された患者は解析対象から除外した。本研究は長野県立こども病院の倫理委員会で承認が行われ、すべての患者情報は匿名で収集された。

【結果】

調査期間中に 438 人の RS ウイルス感染症患者が調査施設に入院した。患者背景としては、男女差はなく 67.1%に同胞がいた。基礎疾患を合併していたのは 16.9%で気管支喘息を合併している症例が多かった。平均在胎週数は 38 週 2 日（22 週 1 日～42 週 3 日）、平均出生体重は 2,834g（388～3,926g）だった。

一般病院（信州大学医学部附属病院と長野県立こども病院以外の病院）に入院した患者は 420 人で、一般病院の年間入院患者総数（NICU を除く）に対する RS ウイルス感染患者の割合は全体で平均 7.0%であり、病院間の比率にばらつきはあまり見られなかった。

また調査施設から三次施設に転院となったのは合計で8名（信州大学医学部附属病院1名、長野県立こども病院7名）だった。長野県立こども病院に直接入院となったのは6名で、更に調査施設以外の施設から10名が長野県立こども病院に搬送された。患者の34名（7.8%）が早産児であったが、その多くがパリビズマブ投与適応月齢より月齢が超過しており、投与の適応が無い症例だった。一方でパリピズマブの適応があったが、投与が間に合わなかった症例は7名だった。

入院時点での年齢の平均は1歳4ヶ月（日齢12～9歳6ヶ月）で、生後1か月未満は全体の5.3%、生後12か月未満は全体の50.9%、更に生後24ヶ月未満は全体の80.1%を占めていた。

2016年度の入院数は10月～12月にかけて増加し、同年度の長野県の定点報告数の感染増加と入院数の増加はおおむね一致していた。

治療に関しては全体の69.2%が酸素の投与が必要で、人工呼吸器管理が必要となった症例は1.8%だった。全ての症例で症状は軽快を認め、死亡または後遺症を認めた患者は一人もいなかった。

またパリビズマブを投与されたのにもかかわらず入院となった患者は6名（早産児3名、先天性心疾患3名）だったが、いずれも人工呼吸器を必要とすることは無く軽症だった。

【考察】

長野県におけるRSウイルス感染患者の年齢分布や在胎週数などは、全国12施設で検討した調査（Kusuda et al.）と同様の動向を示していた。

パリビズマブに耐性のあるRSウイルス感染症は海外で報告はあるが日本では報告はない。パリビズマブの投与後に入院を要したケースはいくつか報告されている。また、パリビズマブの抗体量が重症化に大きく関与しているということが報告されている。(Forbes et al.)

パリビズマブの抗体量がしっかりと上昇するには2回以上の投与が必要であり、今回パリビズマブ投与後に感染した6名に関しては月齢と入院月から、いずれも1.2回しか投与がされていないと推察され、有効に抗体量が上昇していない可能性があった。しかしながら、いずれの症例も重症化は無く軽症で退院した。パリビズマブ投与は流行時期より1.2か月前に投与が開始されることが望ましいと考えられた。