原　著

Respiratory syncytial virus（RSV）感染流行時期の変化に伴う感染乳児の臨床像の違い

芳賀赤十字病院小児科
齋　藤　真　理

（令和元年 9 月 4 日受付）
（令和元年 11 月 27 日受理）

Key words：respiratory syncytial virus, infant, epidemic

要　旨

【目的】本邦の respiratory syncytial virus（RSV）感染は，従来，秋から流行し冬にピークを認めたが，2016 年以降は流行が早まり，夏から流行し秋にピークを迎えるようになった．そこで，流行時期が夏に変化しつつあることが RSV 感染児の臨床像に与える影響を検討した．【方法】2014 年 6 月から 2019 年 5 月の間に，RSV 迅速検査が陽性で，当科で入院加療した 2 歳未満児を対象とした．迅速検査を 6〜9 月に実施した児を夏季群，10〜4 月に実施した児を夏季以外群として，後方視的に診療録から情報を抽出，解析した．【結果】夏季群は 126 例，夏季以外群は 245 例だった．夏季群は，夏季以外群より背景にアトピー型気管支喘息発症予測因子を有する児が多く，呼気性喘鳴を聴取する児が多かった．治療経過では，夏季以外群で抗菌薬を使用した児が多かったが，酸素吸入を含めた呼吸管理を要した児は同程度だった．【結論】RSV 感染で入院加療が必要になる乳児では，夏季時はアトピー型気管支喘息との関連が示唆された．

〔感染症誌　94：181〜185，2020〕

序　文

本邦の respiratory syncytial virus（RSV）感染症は，2015 年まで，秋に報告数が増加し始め，年末にピークが見られたが，2016 年以降は報告数の増加が早まり，秋にピークを迎えるようになった[1]．さらに，2017 年と 2018 年は夏季の報告数がそれまでより増加し，近年の RSV 感染の流行開始が秋から夏に移行しつつあることが示唆される[1]．そこで今回は，流行時期が夏季に変化しつつあることにより，RSV 感染児の臨床像に生じた変化を検討した．

対象と方法

当科では，気道症状や全身状態が不良で入院する乳児において，鼻汁鼻閉が多く上気道閉塞を来すような児や無呼吸発作を認める児，咳き込み嘔吐や睡眠障害を来す強い気道症状がある児，呼気性喘鳴を聴取する児，呼吸管理を要する児に，院内感染管理の目的で入院時に RSV 迅速検査を実施している．そこで，RSV 迅速検査が陽性であった 2 歳未満児のうち，6 月から翌年 5 月までを RSV 流行の 1 シーズンとし，2014 年 6 月 1 日から 2019 年 5 月 31 日までに RSV 迅速検査を実施して陽性だった児で，RSV 迅速検査実施日が 6〜9 月の例を夏季群，10〜4 月の例を夏季以外群とし，後方視的に診療録から情報を抽出した．RSV 迅速検査は，イムノエース RSV Neo（（株）タウンズ，静岡，日本）を用いて添付文書に記載されている方法で実施した．

統計ソフトは JMP10.0　software（SAS　Insitute, Cary，NC，USA）を用いて，各シーズンの総数はスチューデントの t 検定を，割合は χ 二乗検定を施行し，$p<0.05$ を有意とした．

本研究は，芳賀赤十字病院倫理委員会の承認を得て実施され（承認番号 R1-07），個人情報の保護を含め，本研究については病院ホームページに掲示しオプトアウトを行った．

結　果

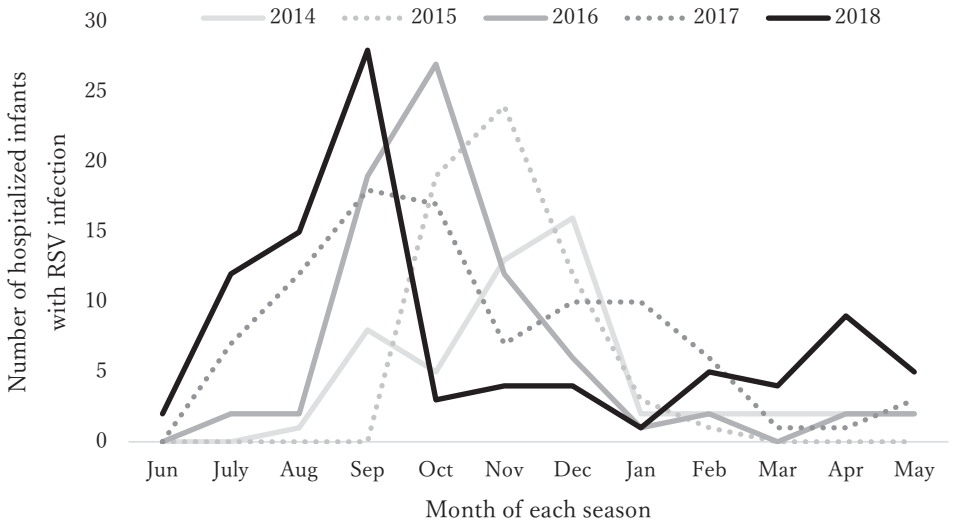
1．当院医療圏内の RSV 感染流行

6 月から翌年 5 月までを RSV 流行の 1 シーズンとし，2014 年から 2018 年の各シーズンに，当科で入院加療した RSV 感染 2 歳未満児の月別数を Fig.に示す．当科の所在する地域でも，本邦で報告されているよう

別刷請求先：（〒321−4306）真岡市中郷 271
芳賀赤十字病院小児科　　齋藤　真理

令和 2 年 3 月20日

Fig. 1 Annual numbers of hospitalized infants with RSV infection in our institution. The beginning and the peak of RSV infection epidemics have shown a gradual annual change from December to September.



な RSV 感染流行開始の早期化を認め[1]，流行のピークも年末から秋に早くなっていた．今回検討したシーズンの中で最も古い 2014 シーズンは，RSV 感染児が 53 例で，9 月から急増して 12 月に最多となり，従来の流行の特徴が見られた．最も新しい 2018 シーズンは，RSV 感染児が 92 例で，7 月から急増して 9 月に最多となり，近年の夏季流行の特徴が見られた．さらに，2018 シーズンの特徴として，2 月から 4 月に 2 回目の RSV 感染流行が見られたことと，一年を通して RSV 感染児が存在したことが挙げられた．

2．背景と入院時身体所見

RSV 迅速検査が 6〜9 月に実施された夏季群は 126 例で 9 月が最も多く，10〜4 月に実施された夏季以外群は 245 例で 10 月が最多だった．入院時月齢は，夏季群が平均 12.5（6.8）か月，夏季以外群が平均 10.9（6.6）か月で，夏季以外群の方が低かった（Table 1）．男女比や気道症状が出現してから入院するまでの日数は両群で差がなかった．夏季群では，背景に将来的なアトピー型気管支喘息発症の予測因子[3]である，反復喘鳴の既往や自身のアトピー性皮膚炎，両親の気管支喘息既往を有する児の割合が高く，アトピー型気管支喘息発症予測因子は 52 例（41%）で陽性だった．

入院時身体所見では，呼吸数が，夏季群は平均 35（6）回/分，夏季以外群は平均 37（7）回/分で，夏季以外群の方が多かったが，多呼吸の定義は満たさなかった．入院時体温や酸素飽和度は両群で差はなかった．聴診所見では，夏季群に呼気性喘鳴を聴取された児が多く，喘鳴疾患の呼吸状態を評価する modified Woods and Downes asthma score（mWCAS）[2]は，夏季群の方がより高値で呼吸状態は不良だったが，mWCAS の得点自体は軽症の範囲であった．

RSV 感染流行期のため，RSV 迅速検査時にパリビズマブを投与されていた RSV 感染児は，夏季群に 1 例と夏季以外群に 6 例おり，いずれも在胎 29〜35 週の早産児に対する適応で，染色体異常や慢性呼吸器疾患，心疾患に対する適応例はなかった．RSV 感染流行期以前で，RSV 迅速検査時にパリビズマブ投与を開始されていなかった児は，2018 シーズンに 1 例あり，8 月に初回接種予定だったが 6 月に感染して入院していた．

3．入院時検査所見と治療経過

入院時検査所見で，夏季群は，夏季以外群より末梢血好酸球比率が高かった（Table 2）．夏季以外群は，夏季群より白血球数が多く，好中球数も増加していたが，CRP は差がなかった．治療経過は，夏季以外群の方が，夏季群より抗菌薬を使用した割合が高かった（Table 2）．夏季群の 13 例（10.3%）と夏季以外群の 32 例（13%）が酸素吸入を要し，夏季群の 9 例（7.1%）と夏季以外群の 14 例（5.7%）が Synchronized intermittent mandatory ventilation（SIMV）療法や High-flow nasal cannula（HFNC）療法を要し，いずれも差はなかった．

考　察

RSV 感染の夏季流行では，感染に伴う気道症状や全身状態不良で入院する乳児において，アトピー型気管支喘息発症の予測因子を有する児が多い傾向が見られた．

RSV 感染の夏季流行で，気道症状や全身状態不良のために入院した乳児とアトピー型気管支喘息発症の関連が示唆されたことについて，それを支持する報告

Table 1 Patient characteristics

	Total, N = 371	Summer epidemic, N = 126	Non-summer epidemic, N = 245	p
Age (months)	11.4 (6.7)	12.5 (6.8)	10.9 (6.6)	0.03*
Male	199 (54%)	67 (53%)	132 (54%)	0.90
Days of respiratory distress† (days)	3.8 (2.6)	3.9 (2.2)	3.8 (2.7)	0.61
History of recurrent wheezing and/or AD and/or parental BA	119 (32%)	52 (41%)	67 (27%)	0.007*
Number of patients				
June	2 (1%)	2 (2%)		
July	21 (6%)	21 (17%)		
August	30 (8%)	30 (24%)		
September	73 (20%)	73 (58%)		
October	71 (19%)		71 (29%)	
November	60 (16%)		60 (24%)	
December	48 (13%)		48 (20%)	
January	17 (5%)		17 (7%)	
February	16 (4%)		16 (7%)	
March	7 (2%)		7 (3%)	
April	14 (4%)		14 (6%)	
May	12 (3%)		12 (5%)	
Physical examination findings				
Temperature (° C)	37.9 (0.9)	37.8 (0.8)	37.9 (1.0)	0.51
RR (/min)	36 (7)	35 (6)	37 (7)	0.01*
SpO_2 (%)	97 (2)	97 (2)	97 (2)	0.65
Wheezing	189 (51%)	74 (59%)	115 (47%)	0.03*
mWCAS (points)	1.0 (0.9)	1.2 (0.9)	0.9 (0.9)	0.003*

Data are expressed as mean (standard deviation) or number (%).
† "Days of respiratory distress" indicates a number of days between first appearance of respiratory symptoms and admission.
AD = atopic dermatitis; BA = bronchial asthma; RR = respiratory rate; SpO_2 = percutaneous oxygen saturation; mWCAS = modified Woods and Downes asthma score.
*p < 0.05

Table 2 Laboratory findings on admission, management and outcome

	Total, N = 371	Summer epidemic, N = 126	Non-summer epidemic, N = 245	p
White blood cell count (/μL)	10,500 (3,600)	9,900 (2,800)	10,800 (4,000)	0.03*
Neutrophils (/μL)	4,100 (2,800)	3,600 (2,000)	4,400 (3,200)	0.02
Eosinophils (%)	1.2 (1.6)	1.5 (1.8)	1.1 (1.5)	0.02*
CRP (mg/dL)	1.2 (1.7)	1.0 (1.5)	1.3 (1.8)	0.20
pH	7.37 (0.05)	7.37 (0.05)	7.37 (0.05)	0.67
PCO_2 (mmHg)	40.0 (7.4)	39.7 (7.5)	40.0 (7.3)	0.70
Management and Outcome				
Antibiotics	94 (25%)	19 (15%)	75 (31%)	0.001*
SIMV/HFNC therapy	23 (6.2%)	9 (7.1%)	14 (5.7%)	0.59
Admission duration (days)	6.7 (2.6)	6.6 (2.3)	6.9 (2.7)	0.32

Data are expressed as mean (standard deviation) or number (%).
CRP = C-reactive protein; SIMV = synchronized intermittent mandatory ventilation; HFNC = high-flow nasal cannula.
*p < 0.05

はいくつかある．Sigurs らは，RSV 感染に罹患し入院加療を要した 1 歳未満児を前方視的に 7.5 歳まで追跡して，RSV 感染による急性細気管支炎罹患歴と気管支喘息の家族歴を有する児に気管支喘息の発症率が高かったことを報告し[3]，さらに，RSV 感染による重症急性細気管支炎で入院加療を要した児において，13 歳時におけるアトピー型気管支喘息の発症率が高いことも報告した[4]．今回の報告が Sigurs らの報告と異なる点は，Sigurs らが，RSV 感染によりアトピー型気管支喘息が発症する可能性を指摘したことに対し，今回の検討は，将来的にアトピー型気管支喘息と診断される可能性が高い乳児では，気管支喘息の発症以前から，RSV 感染が重篤化する可能性を指摘したことである．今回の夏季流行群では，入院時に呼気性喘鳴を聴取される児が有意に多かったことから，RSV 感染で初回の喘息発作が起こり，入院加療を要するような

症状の重篤化を認めた可能性が推測された．

夏季以外の時期のRS感染流行の特徴としては，抗菌薬を使用された割合が高いことが挙げられた．秋冬のウイルス感染に重複感染が多いことや[5]，低年齢ではウイルス感染早期から重複感染が起こることが報告されており[6]，夏季以外の時期のRS感染流行では，重複感染がより多かった可能性が推測されたが，今回は気道感染症の原因微生物検索方法に経鼻腔上咽頭培養を用いていたことや入院前の抗菌薬使用の有無を考慮していなかったことから，その評価はできなかった．

RSV感染が，流行時期によって感染児に異なる臨床像を引き起こす要因については不明である．RSV感染の流行時期が気象と関連することは広く知られており，本邦のような温帯では冬季に流行することが一般的で[7]，近年の夏季流行については，Shobugawaらが気象条件を検討して，気温28℃以上で大きな流行が起こること，高気温条件下では相対湿度が高いほど相乗的に流行が大きくなることを報告している[8]．RSVは，夏季と冬季で伝播様式が異なることも報告されており[9)~11)]，複数の要因が関係し，RSV感染流行時期の変化が感染児の臨床像に変化を与えていると推測される．

今回の検討限界として，夏季流行を6月から9月と定義したことが結果に影響した可能性が考えられた．今回は，夏季流行を6～9月，夏季以外の時期を10～5月として検討したが，最も対象乳児が多かった月が，夏季群は9月，夏季以外群は10月と隣接しており，両群の特徴が現れにくくなった可能性があった．しかし，2002年に日本小児科学会が作成した「日本におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン」の中で，「日本の多くの地域では，RSV流行期は通常10～12月に開始し，3～5月に終了する」と記載があり[12]，県内の多くの施設は9～3月にパリビズマブを投与していた状況であったため，従来のRS感染流行時期と区別する目的で6～9月を夏季として検討した．夏季流行の特徴をより正確に把握するためには，月別の解析が望ましく，今後，症例数を積み重ねて検討する必要があると考えられる．その他の検討限界として，他施設でパリビズマブを投与された場合，投与時期の詳細が把握できないことから，前シーズンのパリビズマブ投与の有無を考慮していないことがある．パリビズマブ消失半減期は18.1～43.8日であり，前シーズンの投与後約1か月で感染した児では，症状が軽症化された可能性があった．また，アトピー型気管支喘息の発症予測因子を有する児を長期に追跡していないため，予測因子を有する児が実際にアトピー型気管支喘息を発症したか，確認できていない．しかし，今回用いた予測因子は，予測因子に当てはまる児が13歳時点で気管支喘息を発症している危険性は5.5倍と報告され[13]，世界的な気管支喘息ガイドラインであるGINAでも，5歳未満児の喘息診断の目安に，反復する喘鳴と自身のアトピー性皮膚炎やアレルギー性鼻炎，一親等の家族に気管支喘息と診断された者がいることを挙げており[14]，信頼性の高い予測因子と判断した．

結　語

RSV感染の夏季流行では，感染に伴う気道症状や全身状態不良で入院する乳児において，アトピー型気管支喘息との関連が示唆された．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文　献

1) 国立感染症研究所：RSウイルス感染症 2014年1月～2018年9月 [Internet]. [cited 2019 Oct 8]; Available from: https://www.niid.go.jp/niid/ja/rs-virus-m/rs-virus-iasrtpc/8473-466t.html.
2) Wood DW, Downes JJ, Lecks HI：A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. Preliminary report on childhood status asthmaticus. Am J Dis Child. 1972；123：227–8.
3) Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B：Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. Am J Respir Crit Care Med. 2000；161：1501–7.
4) Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schimidt S, Sigurbergsson F, *et al.*：Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. Am J Respir Crit Care Med. 2005；171：137–41.
5) 渡辺　彰，大泉耕太郎，本宮雅吉，佐藤忠夫，庄司　真：一次医療における呼吸器感染症の研究(II)．個人開業医における呼吸器由来病原細菌の分布と45薬剤に対する感受性．感染症誌 1990；64：65–75.
6) 渡辺　彰，大泉耕太郎，本宮雅吉，庄司　真，角田　行：一次医療における呼吸器感染症の研究(I)．インフルエンザ流行時期に一次医療機関で観察したウイルス感染と細菌二次感染の相関．感染症誌　1989；63：979–85.
7) Kamigaki T, Chaw L, Tan AG, Tamaki R, Alday PP, Javier JB, *et al.*：Seasonality of influenzae and respiratory syncytial viruses and the effect of climate factors in subtropical-tropical Asia using influenza-like illness surveillance data, 2010-2012. PLoS One. 2016；11：e0167712.
8) Shobugawa Y, Takeuchi T, Hibino A, Hassan MR, Yagami R, Kondo H, *et al.*：Occurrence of human respiratory syncytial virus in summer in Japan. Epidemiol Infect. 2017；145：272–84.
9) Hall CB, Douglas RG Jr：Modes of transmission of respiratory syncytial virus. J Pediatr. 1981；99：100–3.
10) Rechsteiner J：Inactivation of respiratory syncytial virus in air. Antonie Van Leeuwenhoek.

1969；35：238.
11) Hambling MH：Survival of the respiratory syncytial virus during storage under various conditions. Br J Exp Pathol. 1964；45：647–55.
12) 日本小児科学会パリビズマブの使用に関するガイドライン作成検討委員会：RS ウイルス感染症の予防について（日本におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン）．日小児会誌　2002；106：1288–92.
13) Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD：A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Cri Care Med. 2000；162：1403–6.
14) Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2019) [Internet]. [cited 2019 Oct 8]；Available from：https://www.scribd.com/document/420065243/GINA-2019-main-report-June-2019-wms-pdf.

The Difference of the Clinical Features in Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infected Infants According to the Seasonal Change of the RSV Infection Epidemic

Mari SAITO
Department of Pediatrics, Haga Red Cross Hospital

In Japan, respiratory syncytial virus (RSV) infection is seasonal with epidemics occurring between late autumn and winter. Recently, however, epidemics have tended to start during summer and autumn. To evaluate the change of the clinical features of infants who were infected in summer (summer epidemic group) and other seasons (non-summer epidemic group) the medical records were retrospectively reviewed of Japanese infants who were hospitalized in our institution between June 2014 to May 2019 due to poor general condition with a positive RSV rapid test. The summer epidemic group included 126 infants who had the rapid test between June to September and the non-summer epidemic group included 245 infants who had the test between October to April. The summer epidemic group showed a higher rate of infants with positive bronchial asthma predictive index and infants with wheezing. However, the ratio of infants with respiratory failure was similar in both groups. In conclusion, RSV infected infants in summer may be related to the diagnostic feature of bronchial asthma.

令和 2 年 3 月20日