



2023年1月2日放送

## 「近年のRSウイルス感染症について」

福岡看護大学 教授 岡田 賢司

### RSウイルス感染症

RSウイルス感染症は、乳児の半数以上が1歳までに感染し、その後も感染を繰り返す疾患として知られています。とくに乳児期早期に感染した場合、約30%が細気管支炎、肺炎などの下気道炎に至り、1~3%が重症化し入院治療を要します。国内では、約2万人の乳児が入院していると推定されています。

世界的には2019年の推定で、6か月未満の乳児約660万人が急性下気道炎を発症し、入院率は平均で約20%です。先進国では低酸素による入院が多く、関連死亡率は途上国でとくに高く、約25万人の乳児が死亡していると報告されています。

早産児のリスクが高いことは、よく知られていますが、正期産児でも2歳までの感染児のうち、1~2%が入院し、10%前後が集中治療を要することも分かってきました。さらに、乳児期の下気道感染が、その後の反復性喘鳴と関連していることも明らかとなり、全ての乳児の疾病負担になっています。

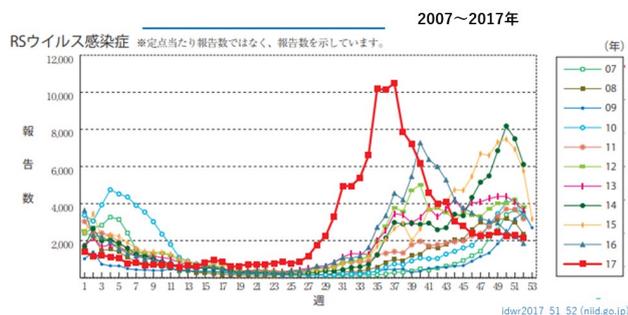
重症化リスクの高い早産児、慢性肺疾患児、先天性心疾患児などに対しては、2002年からパリビズマブ（商品名シナジス®）が重症化予防のために使われてきました。多くのハイリスク児に月1回筋肉内に投与された結果、高い入院抑制効果および死亡抑制効果が示されてきました。

流行初期に投与することがポイントです。ただ、流行開始時期の予測は難しく、予測できない流行が起きる年もあり、投与が遅れ、十分な効果が得られない事態も起こっています。また、医療現場では流行を察知すれば、直ぐに投与を始められるものではなく、投与まで一定の準備期間が必要です。

### 発生動向

これまでRSウイルスの流行は、気象条件等により年ごとに変動し、地域において特徴的な季節性が認められてきました。2007年から2022年46週までの感染症発生動向

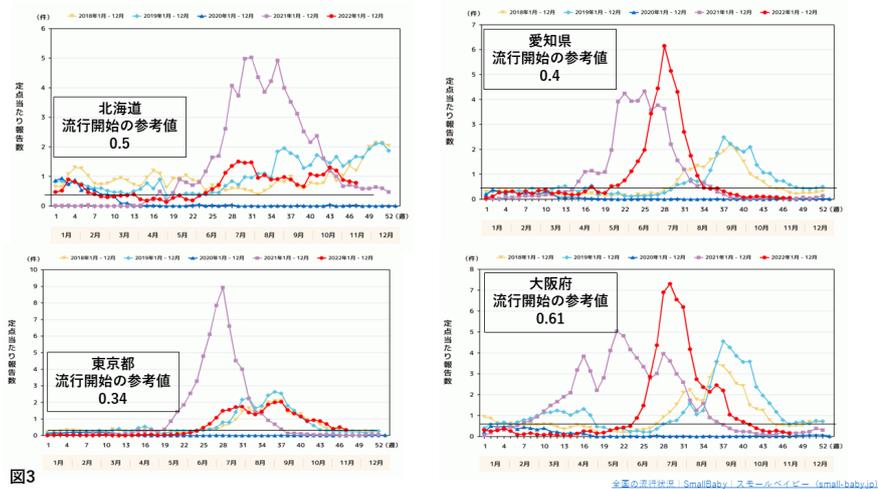
調査での週報を図1、図2に示します。2007年から2016年までは11～12月が日本のRSウイルス感染症のピークでした。2017年以降早まる傾向があり、2017～2019年は、これまでで最も早い8～9月がピークとなりました。2020年には新型コロナウイルス感染症の影響で、全国的に報告数の大きな減少が認められ流行時期が確認し難い状況となりました。2021年は九州地区を中心に第2週から報告数が増加しはじめ、その後全国に拡大し、7月がピークでした。2022年は、さらに流行開始を判断するのは難しく、前年と同様に1月から流行が始まる懸念もありましたが、その後報告数は減少し、現時点では2021年と同様に、7月になだらかなピークが認められました。



大きな課題は地域によって発生動向が一定ではないことです。図3、図4に主な都道府県の2018年からの定点当たりの報告数の推移を示します。都道府県によって、流行開始やピーク、収束時期などが異なっています。パリビズマブの有効性を高めるには、流行開始時には抗体価を予防に必要なレベルまで高めておく必要があります。このため、流行開始時期と投与開始時期の二つの予測が必要です。図3、図4に、流行開始時期を検討する際の参考に、Yamagami らの論文に従って、都道府県ごとの定点当たりの報告数を記載しています。

例えば、東京都では定点あたり0.31、大阪府では0.61を超えた時点が流行開始と判断してはどうかとの提案です。

流行開始時期および投与開始時期は、地域毎で各分野



の専門家の中で協議され、迅速に診療現場へ通知されています。ただ、2018年に行われた東京都内の一部医療機関におけるRSウイルス感染症の入院実態調査では、3歳未満のRSウイルス感染症による入院

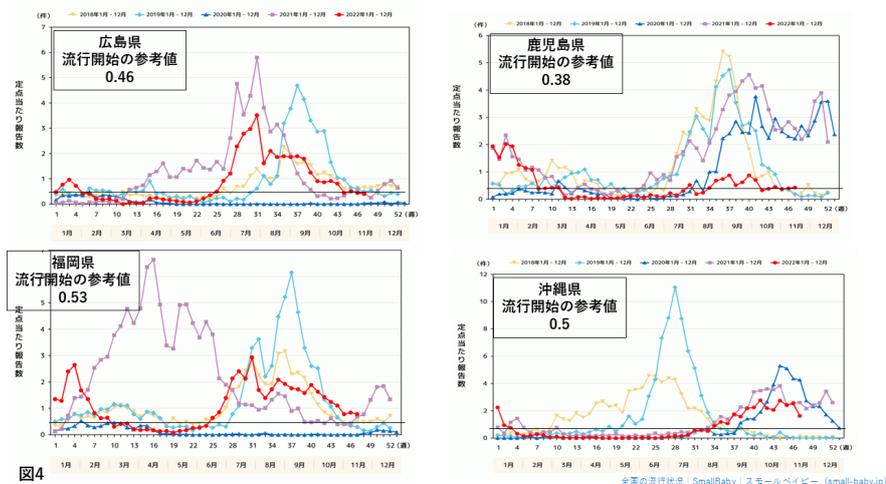


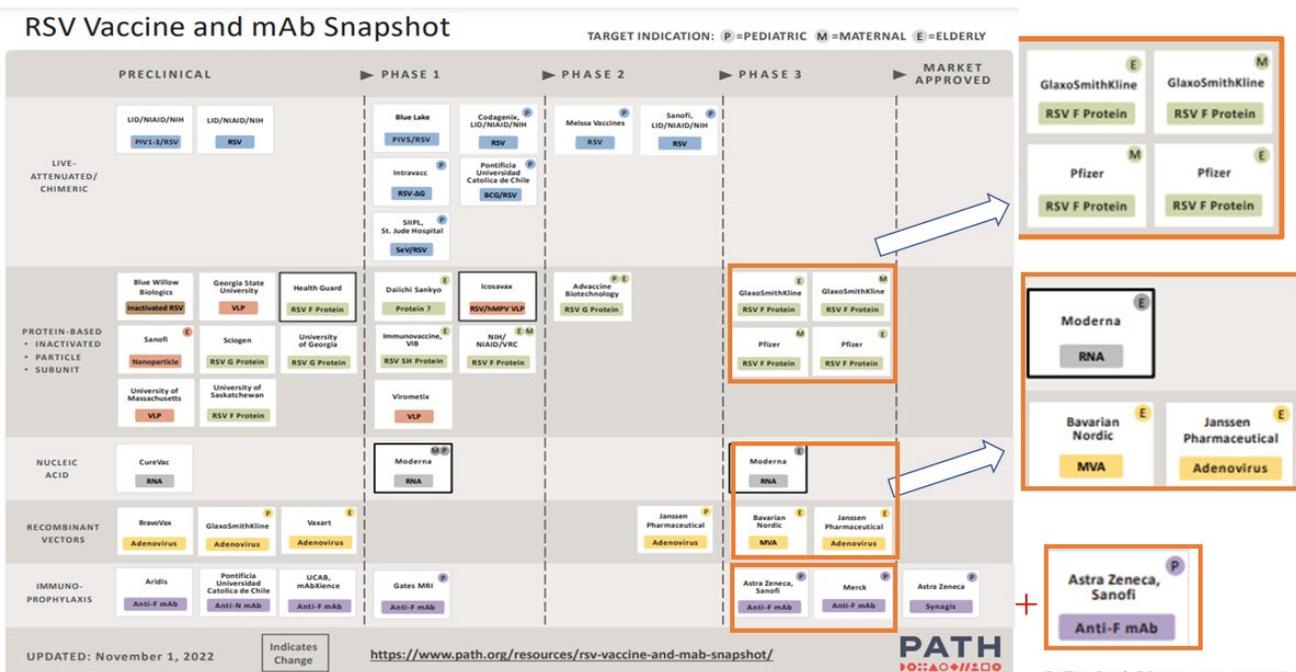
図4

900名のうち、流行開始の見極めの難しさにより、パリビズマブ投与開始前にRSウイルス感染症を発症していた症例が複数報告されました。さらに、重症化リスクのない健康な乳児の重症化も相当数存在することも確認されました。また、収束時期の見極めも難しい年もあり、従来と同様の投与回数では乳幼児を守れない可能性も出てきています。

### 予防薬の開発

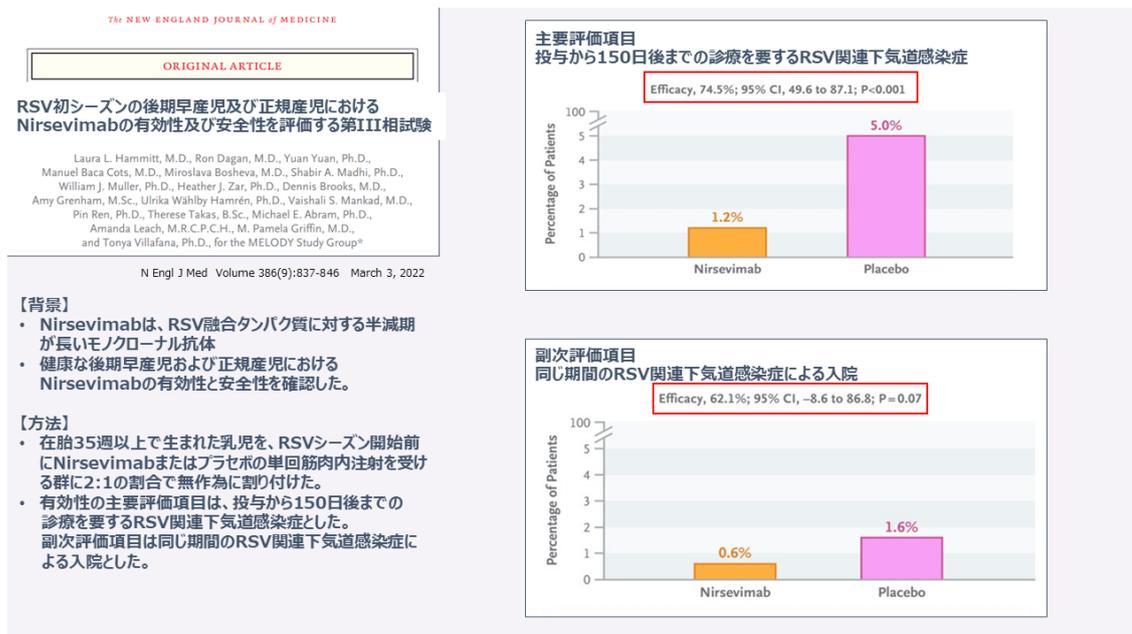
パリビズマブが果たしてきた大きな効果が、RSウイルス感染症の疫学の変化により十分に発揮できない事態が報告され始めました。このため、世界中でRSウイルスに対する予防薬の開発が進んでいます。12月1日現在の開発ステージを図5に示します。

図5. 世界で開発中のRSV予防薬とその開発ステージ (2022年12月1日現在)



まず、パリビズマブよりも半減期が長く、1回の投与で長期間抗体価が持続するモノクローナル抗体製剤（Nirsevimab）を紹介します。Nirsevimab は、すべての乳児に対して、1回の投与で流行期間中の感染予防が可能な半減期延長型抗体製剤です。試験の概要をスライド6に示します。生後初めてRSウイルス流行期を迎える正期産児あるいは在胎35週以上の後期早期産児が対象です。正期産児も含まれているのがポイントの一つです。主要評価項目であるRSウイルスに起因する医療機関受診が必要な下気道感染症を、投与から150日間の観察期間中、プラセボ群に比べ、Nirsevimab群は74.5%低下できた結果です。副次評価項目として同じ期間での入院を62.1%低下できました。また、正期産児と在胎28週以上の早期産児を対象とした第Ⅲ相試験および第Ⅱb相試験では、入院に対する予防効果は77.3%でした。

このNirsevimabは世界で初めて、健常な新生児・乳児を含めた全ての乳児を対象にRSウイルス感染予防薬として、2022年11月EUで承認されました。



## ワクチン開発の道のり

最後にRSウイルスに対するワクチン開発の長い道のりを紹介します。1965年、当時開発中の不活化RSウイルスワクチンを接種された乳幼児群において、RSウイルスの自然感染後に重篤な下気道疾患炎が対照群に比べて多く認められ、中には死亡症例も報告されました。当時の研究者らは熱とホルマリンで不活化された全粒子ワクチンによりできた抗体が、RSウイルス自然感染による反応を増強したとの見解を示していました。この悲劇的な結末により約半世紀の間、RSウイルスに対するワクチン開発は停滞しました。中和抗体を誘導するために重要な宿主細胞との膜融合に関わるfusionタンパク質の立体構造の安定化が、不活化により保たれなくなったことがうまくいかなかった原因

ではないかと報告されました。2013年、Fタンパク質の準安定状態（Prefusion、pre-F）の構造を保つことで、有効な中和抗体の誘導が可能になることが示されました。Pre-Fがもたらした大転換です。このpre-F抗原を用いたワクチン開発が一気に加速しました。現在開発中のワクチンを図5に示しています。2022年10月以降に高齢者向けおよび乳幼児向けのワクチンに関する報告が相次いでいます。

現在開発中のワクチンや承認申請中の単回投与のモノクローナル抗体製剤が実用化されれば、RSウイルス感染症予防に大きなパラダイムシフトをもたらす可能性があると考えられます。