



RSV 動向調査により重症例の発生動向の注意喚起が期待される。特に未熟児などの RSV 重症感染症のハイリスク児に対して感染・重症化予防に日本では2001年よりウイルスの Fusion 蛋白に対するモノクローナル抗体 (パリビズマブ) が投与されているが、動向調査により、この予防治療の開始・終了のタイミングに関する有用な情報が期待される。

さらに、発生動向の経年変化から、RSV 感染症の重症化の要因に関し、何らかの疫学的情報が得られる可能性が考えられる。

### I. 島根県全体でみた RSV の流行

2004/2005年, 2005/2006年, 2006/2007年の3季のデータがまとまった (表1)<sup>2)</sup>。RSV は非流行季節の夏季であっても発生は全くないとは言えないので、流行の開始は少なくとも隔週での報告が始まった週とその週の初日で示した。

流行の終了は少なくとも2週の間隔で報告が続いた最終週とその週の末日で示した。3週以上の間隔を空けて後に報告が連続した場合には再流行とすることにした。(流行期間より離れた報告も件数には含めた)。

流行の開始は04/05年は12月初旬, 06/07年は11月中旬と冬季に入ってからであったが, 05/06年の流行は9月末/10月初めと早かった (なお, 07/08年の流行も中部で35週; 8月末/9月初め

から流行し始め, 東部でも38週; 9月17日の週から発生している)。

04/05年と06/07年の流行は1月中にピークがあり, 3月末/4月初め (ともに第13週) で終了した。ちなみに03/04年の報告は10週 (~3月7日) まで連続したのち間歇的になり17週 (~4月25日) で終了した。

流行の開始が早かった05/06年は12月中に流行のピークがあり, 2月中旬で流行はおさまった。しかし, 中部においてのみ, 11週 (3月中旬) に4件の報告を間におき, 4月中旬より6月初めまで, 4月下旬頃をピークに小さな流行がみられた。

### II. 地区別の流行

#### 1. 地区と医療圏

東部には松江医療圏, 中部には雲南と出雲の各医療圏, 西部には大田, 浜田, 益田の各医療圏が入る (隠岐医療圏の報告は2004年第2週の1件のみであった)。RSV 感染症は小児科指定医療機関 (小児科定点; 島根県では23医療機関) から報告されるが, 西部では普通, 病原診断が施行される入院患児の診療機関である大田市立病院と浜田医療センターがこの定点となっていない。西部での報告は現在のシステムでは過少になるように思われる。

#### 2. 2005年/2006年の地区別流行

05/06年の流行の地区別総報告件数は東部55件, 中部81件 (第1峰56件, 第2峰25件), 西部13件であった。05/06年の流行を図1に示したが, 東部, 西部の流行および中部の流行の第1峰は, 概ね歩調が揃っている。中部では2峰性の流行が明らかである。全国的にはこのような2峰性

表1 島根県全体の RSV 流行

シーズン	開始 (週)	ピーク (件数)	終了 (週)	総件数
2004/2005	12/6~ (50)	1/17・1/24 (各5件)	~4/3 (13)	32件
2005/2006	9/26~ (39)	12/19 (17件)	~2/12 (6)	149件
2峰性 (1)	4/10~ (15)	4/24 (5件)	~6/4 (22)	(2)
2006/2007	11/13~ (46)	1/24 (38件)	~4/1 (13)	250件

(1) 専ら中部において認められた。

(2) 第1峰124件。間に4件をはさみ、第2峰21件。

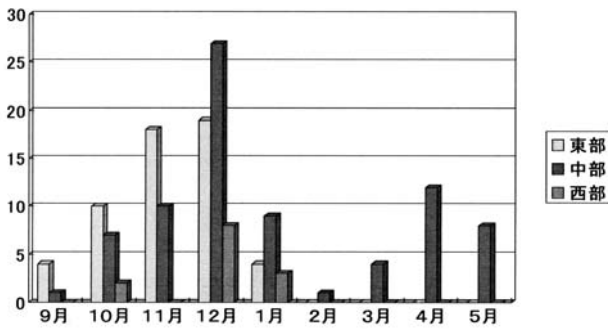


図1 2005年/2006年の地区別の流行 (件数)

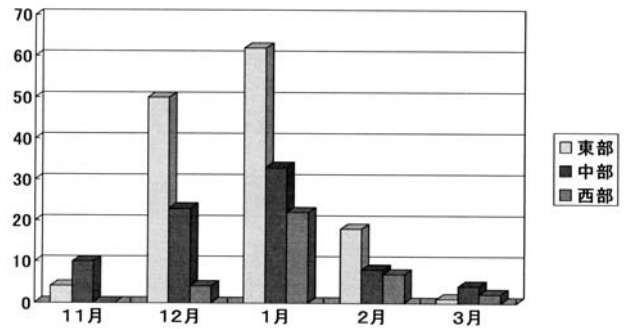


図2 2006年/2007年の地区別の流行 (件数)

の流行にはなっていない<sup>3)</sup>。

なお、04/05年の流行の地区別総報告件数は東部5件、中部25件、西部2件と中部に偏っており、動向調査の初年度で、東部と西部は報告が不徹底であったと推測される。

### 3. 2006年/2007年の地区別流行

06/07年の地区別の総報告件数は東部136件、中部79件、西部35件であった。06/07年の報告件数(中部は第1峰のみの56件で計算)に対する比率は東部2.47、中部1.41、西部2.69と流行はいずれの地区でも大きかった(県全体で2.02倍)。流行の状況を図2に示したが、各地区の流行の歩調は概ね揃っている。

06/07年の流行は全国的に非常に大きく、全国の各年度のピークが04/05年が約1,000件(12月中旬)、05/06年が約2,000件(12月初旬)に対して、06/07年は約4,000件(12月下旬)と約3,300件(1月下旬)であった<sup>3)</sup>。

流行の開始は東部、中部、西部でそれぞれ、48週(11月27日～)、46週(11月13日～)、51週(12月18日～)であり、ピークはそれぞれ52週(21件)、1週と4週(各12件)、4週(9件)であった。流行の終了はそれぞれ9週(～3月4日)、13週(～4月1日)、10週(～3月11日)であっ

たが、中部は8週(～2月24日)まで報告があった後、12週(1件)、13週(3件)にも報告があった。

## 考 察

RSVは乳幼児の冬季の下気道感染症の病原として重要であり、高齢者の病原としても注目されている。近年、冬季においてもライノウイルスが少なからず重要性を示すことが示唆されているが<sup>4)</sup>、6ヶ月未満の低月齢での重症例ではやはりRSVの意義が大きい<sup>4)</sup>。

RSV感染症の動向調査が2004年から開始され、3季の情報が得られたところだが、島根県の場合、流行の開始・終了、流行の大きさに年毎にかなりの変化がみられた。その反面、島根県は東西に長いが、東部、中部、西部で流行の動向や大きさは概ね足並みを揃え、流行のピークは12月ないし1月にみられた。また、05/06年に中部においてのみ2峰性の流行がみられた点も注目される。

RSV感染症の特徴として、(1)非常に強い感染性がある。乳幼児も普通、最初の暴露で感染するとされ、誕生して二冬を迎えるとほぼ全員が既感染となる<sup>1)</sup>。(2)乳幼児では重症度の差異が非常に大きく、ごく軽い感冒から、人工呼吸を要する重症例までである(ほとんどが顕性感染である)。(3)

母親からの移行抗体があるのに感染する。(4)生涯、再感染を繰り返し、小児では毎年20%程度が再感染するとされる<sup>1)</sup>。

まだ3季の情報しかなく、断定はできないが、06/07年の流行が特に大きかった点を考察してみたい。動向調査で把握される感染児は、入院を要した比較的に重症な例が大多数と解されるが、上述の(2)の個々の児でみられる重症度の差異が、地域の乳幼児全体でみた場合にも、年毎に差異が出たのである。この考察は上述(1)から、「毎年同じような数の児が感染する」ということを前提にするが、この点は今後、確認を要する。

RSVの重症度の差異に関連する因子を表2にあげた。(A)児の特性、(B)児の免疫反応の固体差、(C)ウイルスの要因のいずれにもさまざまな因子が関与する<sup>9)</sup>。だが、もし、地域全体の感染する児の重症度が年毎に大きく変化するならば、(A)、(B)の要因が年毎に大変化することは考えにくく、(C)のウイルスの要因による可能性が高い。ライノウイルスやヒトメタニューモウイルスなどの他のウイルスの流行状況と関連し、これらとの重複感染が関与している可能性もあるが<sup>6,7)</sup>、まだエビデンスは十分ではない。

RSVは1960年代より既に中和抗体試験によりわずかに抗原性の異なる株の存在が知られてはいたが、一つのウイルスと考えられてきた。しか

し、1984年頃よりモノクローナル抗体、さらにRT-PCR法やシーケンシングなど分子生物学的手法を用いた多数の研究がおこなわれ、RSVの変異、系統発生、疫学に関する新知見が急速に増している<sup>5,8)</sup>。

RSV遺伝子は少なくとも10のウイルス蛋白の合成をコード化している。そのうち膜貫通糖蛋白には接着蛋白(G)、融合蛋白(F)、小疎水蛋白(SH)の3種があるが、G蛋白に関連する遺伝子には高度可変領域が存在し、RSVの変異に重要な役割を担っている<sup>5,8)</sup>。RSVにはA群とB群(サブグループ、型、サブタイプと呼称は統一されていない)があるが、これにもG蛋白に関する遺伝子の系統発生が大きく関与する<sup>9)</sup>。

疫学的知見として、RSVは一つの流行でA、B両群が、しかもそれぞれにいくつかの抗原性や遺伝子型の異なる株が同時に流行し、どれかの種が優勢株となっている<sup>9,10,11,12)</sup>。北米の研究では、株の種類や割合は地域か地方規模で決まり、全国規模ではないとされるが<sup>12)</sup>、他方、ある地方の変異種が世界に広がることも観察されている<sup>10,13)</sup>。流行にRSVの遺伝子型の変異が関わっているとすると、母親からの移行抗体があるにもかかわらず感染することも、再感染をしやすいことも説明が可能になるし、また、重症度の差異も移行抗体の差異からある部分、可能になる。

RSVの遺伝子型と流行との関連の研究はまだまだスタート地点にあり、方法論も確立していない<sup>14)</sup>。だが、RSVの流行の動向調査に、是非、同時に特にG蛋白に関連する遺伝子の高度可変領域のシーケンシングの調査も実施されることを期待したい。RSV流行の実態がより鮮明になるだけでなく、RSVの強毒性と遺伝子のある特定の配列とに、何らかの関連が見出せるかもしれない

表2 RSV感染症の重症度に関連する因子 (文献5より)

(A)児の特性
男児、低月齢、未熟児、基礎疾患(BPD、先天性心疾患、免疫不全)、先天的な小気道径、受動喫煙、人工栄養
(B)免疫反応の個体差
インターロイキン・ケモカインの産生量・遺伝子多型、気道炎症細胞、アレルギー素因、移行抗体、サーフェクタント
(C)ウイルスの要因
遺伝子型、サブタイプ(A,B)、重複感染(ライノウイルス、メタニューモウイルス)、ウイルス量(集団保育、大家族)

い。そうなれば、強毒性のRSVの流行を当初から警告することが可能となり得る。また、RSVワクチンは未だ成功していないが、その作製に良い情報提供ができるかもしれない。

最後に、RSV感染症は小児科定点から報告されるが、報告する重症度の規定（入院治療が必要とするだけで良い）が必要と考える。病原診断は普通、入院児に施行され、「重症例の流行」の調査であることを明確にすべきである。基幹定点的な意味合いが強く、基幹定点ではあるが小児科定点ではない病院を組み込んだRSV専用の定点が

検討されてもよいと考える。

また、流行の把握の観点から、院内感染例は除外するのが適切であろう。

## おわりに

島根県におけるRSV流行の3季の情報より流行の開始、終了、大きさの年毎の変化を認めた。特に流行の大きさの変化に関連し、RSVの遺伝子変異について考察した。

本稿の骨子は第88回小児科学会島根地方会（平成19年12月、出雲市）で発表した。

## 文 献

- 1) McIntosh K: Respiratory syncytial virus. In; Kliegman RM (eds), Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed, Saunders, pp 1388-1390, 2007
- 2) 島根県感染症情報センター：島根県感染症発生動向調査事業報告書. 2004年（平成16年）、2005年（平成17年）、2006年（平成18年）
- 3) 国立感染症研究所, 感染症情報センター, サーベイランス, RSウイルス感染症. <http://idisc.nih.go.jp/kanja/weeklygraph/21RSV.html>
- 4) 泉信夫：乳幼児におけるライノウイルス感染症－RSウイルスとの比較－. 島根医学 27: 172-176, 2007
- 5) 泉信夫：RSウイルス感染症の重症度のバリエーションに関する考察. 小児科 47: 1343-1351, 2006
- 6) Papadopoulos NG et al: Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 165: 1285-1289, 2001
- 7) Greensill J et al: Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Emerg Infect Dis 9: 372-375, 2003
- 8) Sullender WM: Respiratory syncytial virus genetic and antigenic diversity. Clin Microbiol Rev 13: 1-15, 2000
- 9) Zlateva KT et al: Molecular evolution and circulation patterns of human respiratory syncytial virus subgroup A; Positively selected sites in the attachment G glycoprotein. J Virol 78: 4675-4683, 2004
- 10) Sato M et al: Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus infections among children with acute respiratory symptoms in a community over three seasons. J Clin Microbiol 43: 36-40, 2005
- 11) Kuroiwa Y et al: Genetic variability and molecular epidemiology of respiratory syncytial virus subgroup A strains in Japan determined by heteroduplex mobility assay. J Microbiol 42: 2048-2053, 2004
- 12) Peret TCT et al: Circulation patterns of group A and B human respiratory syncytial virus genotypes in 5 communities in North America. J Infect Dis 181: 1891-1896, 2000
- 13) Trento A et al: Natural history of human respiratory syncytial virus inferred from phylogenetic analysis of the attachment (G) glycoprotein with a 60-nucleotide duplication. J Virol 80: 975-984, 2006
- 14) Struck A et al: Respiratory syncytial virus: G gene genotype and disease severity. Pediatr Infect Dis J 23: 1000-1002, 2004