

【臨床・研究】

島根県東部圏域における COVID-19
新興後に生じた乳幼児 RSV 感染症の
免疫負債とその返済

なり 成 あい 相 あき 昭 よし 吉

キーワード：COVID-19，乳幼児 RS ウイルス感染症，下気道炎，
非医薬的感染予防策，免疫負債

要 旨

COVID-19新興後に取り組んだ非医薬的感染予防策（NPI）の励行と緩和が，島根県東部圏域における乳幼児RSウイルス（RSV）感染症に与えた影響を，PCR で RSV が単独で検出された松江赤十字病院小児科入院下気道炎58例を対象に検討した。

2020年10月から2023年4月までを1期，5類移行後の2023年5月から同10月までを2期，同11月から2024年10月までを3期，RSV 流行期は2か月連続して入院を認めた期間とし，月齢および臨床診断を比較した。

1期・2期・3期の順に，流行期は2021年6～9月と2022年3～9月・2023年5～9月・2024年6～9月，RSV 単独検出下気道炎例数は32・16・10例であった。

月齢中央値は2期に1期の2か月から14か月へと上昇，3期には2か月に復していた。また，2期には細気管支炎が減少，肺炎・気管支喘息急性増悪・気管支炎が増加したが，3期には細気管支炎が再び増加した。

島根県東部圏域の RSV 未感染幼児の免疫負債は，NPI が緩和された直後の2023年流行期に返済された。

は じ め に

RS ウイルス（respiratory syncytial virus，

以下RSV）には1歳までに75%が，2歳までに95%が初感染したあと幼児期に複数回感染する¹⁾。2回目以降の感染の症状は初回より軽く，下気道炎も減る¹⁾。この下気道炎を形作るのはサイトカインストームで²⁾，下気道狭窄を生じる細気管支炎と気管支喘息急性増悪では病理が異なり³⁾，細気管支炎は12か月齢未満の乳児の初感染病態である⁴⁾。

Akiyoshi NARIAI

安来市医師会診療所

松江赤十字病院感染症科

松江赤十字病院小児科

横浜市立大学小児科

連絡先：〒692-0206 安来市伯太町安田1700番地

安来市医師会診療所

1998年にRSV感染症が重症化しやすい在胎35週以下の早産児などを対象に、RSVエンベロープ上に突出しウイルス被膜と気道上皮細胞の細胞膜との膜融合を担うF蛋白の6つの抗体結合部位のうちの1つ、site IIに結合する抗RSVヒト化モノクローナル抗体のパリビズマブが登場した⁵⁾。パリビズマブは、F蛋白の細胞膜への結合を抑止することによって、RSVによる気道上皮細胞傷害や気道上皮細胞における自然免疫の発動を抑止する⁵⁾。通常、流行期前から開始し、6～8か月間、毎月筋肉注射で投与し乳児期早期のRSV感染症の重症化を防ぐ⁵⁾。この登場以降、RSV初感染で細気管支炎を発症し重症化して入院を要するのは、おもに流行期に生まれた3か月齢までの正期産健常児となった⁵⁾。

また、旧来、RSV感染症の流行は、秋から冬をまたぎ春までという季節性があったが2010年頃から夏にも症例が確認され⁶⁾、菖蒲川⁷⁾は気温が26℃以上かつ相対湿度73%以上でも流行することを明らかにした。ところが、新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019, 以下 COVID-19) 新興後、社会全体が取り組んだマスク着用・身体的距離確保・手指衛生・環境表面消毒などの非医薬的感染防御策 (nonpharmaceutical intervention, 以下 NPI) によって、2020年にはRSV感染症の流行を見なかった⁶⁾。

しかし、東京オリンピックが開催された2021年初夏から、全国で大きな流行が認められた⁶⁾。国立健康危機管理研究機構の月報である病原微生物検出情報 (Infectious Agents Surveillance Report, 以下 IASR) 2025年6月号に掲載されたRSV小児感染症例の全国小児科定点報告集計によると、COVID-19新興前の2018年・2019年は5か月齢以下が14%・15%、6か月齢から11か月齢

までが18%・20%を占めていたのに対し、2歳から4歳までは21%・27%であった⁸⁾。一方、2021年は5か月齢以下が7%、6か月齢から11か月齢が10%に減少、2歳から4歳は46%に増加した⁸⁾。NPI励行で乳児期にRSVに感染しなかった幼児のRSVへの免疫負債が、2021年から返済され始めたことが明らかになった⁸⁾。ただ、国内全国の自治体ごとに流行状況は異なる⁶⁾。

そこで、島根県東部圏域において、COVID-19新興後のNPIの実践と緩和が乳幼児RSV感染症の流行状況にどのように影響を与えていたか、マルチプレックスPCRのFilmArray[®]呼吸器パネル2.1 (バイオメリー・ジャパン株式会社) によってRSVが検出された松江赤十字病院小児科入院下気道炎のうち、RSV以外の呼吸器ウイルスも同時に検出された複数検出例を除くRSV単独検出例を対象に検討を行った。

方 法

FilmArray[®]呼吸器パネル2.1を使用し始めた2020年10月から2023年4月までの31か月を1期、5類移行後の2023年5月から同年10月までの6か月を2期、同年11月から2024年10月までの12か月を3期とし、月齢・年齢、臨床診断を比較した。流行期間は、2か月連続してRSV検出入院例を認めた期間とした。

本誌既報⁹⁾と同様に、下気道炎は急性上気道炎に引き続き日中の咳嗽とともに夜間にも睡眠に影響する咳嗽を認めた場合とし、下気道狭窄を生じて呼吸窮迫と呼気性喘鳴を認めた症例のうち、1歳未満で初めて呼気性喘鳴を認めた場合を細気管支炎⁴⁾、1歳以上で初めて呼気性喘鳴を認めた場合または喘鳴の既往がある場合は気管支喘息急性増悪、下気道狭窄のない症例は胸部X線写真で

浸潤像のない場合を気管支炎，認めた場合を肺炎とした。

2 群間の差の検討は t 検定または χ^2 検定により行い $P<0.05$ を統計学的に有意とした。

本研究は，松江赤十字病院倫理委員会の承認を得て行った（第527号）。

結 果

2020年10月から2024年10月までの49か月に RSV が検出された松江赤十字病院小児科入院下気道炎は107例で，RSV 以外の呼吸器ウイルスも同時に検出された複数検出例が49例（46%），RSV 単独検出例は58例（54%）であった。流行期間は，1 期が2021年6月から9月までの4か月と2022年3月から9月までの7か月の計11か月，2 期が2023年5月から9月までの5か月，3 期が2024年6月から9月までの4か月で，RSV 検出下気道炎例は，この流行期間にだけ認めた。各期間における RSV 単独検出例数は，1 期32例，2 期16例，3 期10例であった（表1）。

平均月齢は，1 期が 9.4 ± 13.3 か月，2 期が 20.8 ± 19.7 か月，3 期が 6.5 ± 7.4 か月で，2 期では1 期から有意に高くなり（ $P<0.001$ ），3 期では2 期から有意に低くなった（ $P<0.05$ ）。月齢中央値は，それぞれ2 か月（0 か月～52か月），14か月（0 か月～72か月），2 か月（0 か月から24か月）で，2 期では1 期に比べ12か月高くなり，3 期には1 期と同様に復していた（表1）。

表1 期間ごとの RSV 単独検出下気道炎例数と月齢

期間	RSV流行期間	RSV単独検出例数	平均月齢（か月）	月齢中央値（か月）
1	2021年6月～同9月 2022年3月～同9月	32	$9.4 \pm 13.3^{\circ}$	2 (0～52)
2	2023年5月～同9月	16	$20.8 \pm 19.7^{\circ, \circ\circ}$	14 (0～72)
3	2024年6月～9月	10	$6.5 \pm 7.4^{\circ\circ}$	2 (0～24)

$^{\circ}$ ： $P<0.001$ ， $^{\circ\circ}$ ： $P<0.05$

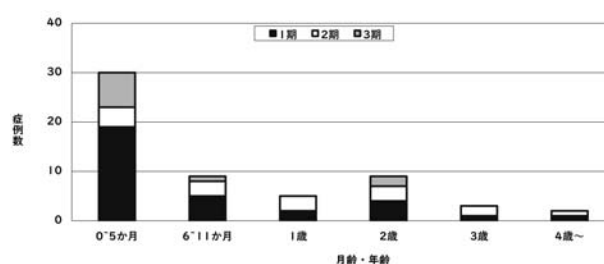


図1 RSV 単独検出下気道炎症例の月齢・年齢別症例数

1 期では5 か月齢以下の症例が最も多かったが，2 期では各月齢・年齢層に症例が分散した。

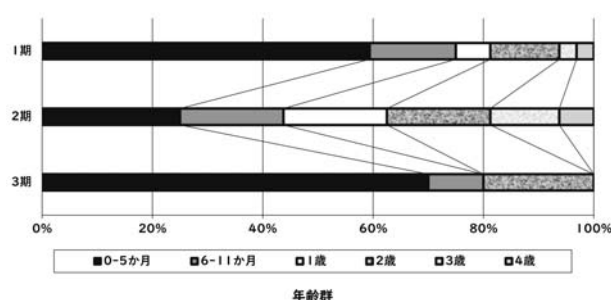


図2 RSV 単独検出下気道炎例の月齢・年齢分布

1 期では5 か月齢以下が59%を占めていたのが2 期には25%に減少した一方，2 歳から4 歳以上は2 期で1 期の19%から38%へと倍増した。3 期には，5 か月齢以下が70%に復していた。

図1に月齢・年齢別の症例数を示す。1 期では5 か月齢以下が19例，6 か月齢から11か月齢が5例，1 歳が2例，2 歳から4 歳以上が6例，2 期には5 か月齢以下が4例，6 か月齢から11か月齢が3例，1 歳が3例，2 歳から4 歳以上が6例，3 期では5 か月齢以下が7例，6 か月齢から11か月齢が1例，2 歳が2例であった。

図2に月齢・年齢分布を示す。1 期では5 か月齢以下が59%，6 か月齢から11か月齢が16%，2 歳から4 歳以上が19%であったのに対し，2 期には5 か月齢以下25%，6 か月齢から11か月齢が19%，2 歳から4 歳以上は38%となり，2 期では1 歳未満が31%減少，2 歳から4 歳以上が倍増した。その後3 期には，5 か月齢以下が70%，1 歳未満は80%となり，1 期と同頻度となった。

表2 各期間における流行期間一月あたりの臨床診断症例数

流行期間		1期	2期	3期
		12か月	5か月	4か月
気道狭窄あり	細気管支炎	1.8	0.8	2.0
	気管支喘息急性増悪	0.3	0.8	0.25
気道狭窄なし	気管支炎	0.08	0.6	0
	肺炎	0.4	1	0.25

臨床診断別の症例数は、細気管支炎・気管支喘息急性増悪・気管支炎・肺炎の順に、全期間を通して34例・9例・4例・11例であった。細気管支炎34例のうち2例は、パリビズマブ投与適応の在胎35週の早産児であった。いずれも1期の流行期の7月に入院した2か月齢の症例で、パリビズマブ投与は1回しか投与されていなかった。他の32例はパリビズマブの適応がない正期産健常児で、22例が5か月齢以下であった。

細気管支炎例は全例1歳未満、気管支喘息急性増悪例は全例1歳以上だが、気管支炎症例と肺炎症例のうち1歳以上はそれぞれ4例(100%)と6例(55%)であった。

各期間別の細気管支炎・気管支喘息急性増悪・気管支炎・肺炎症例数は、それぞれ1期が22例・4例・1例・5例、2期が4例・4例・3例・5例、3期が8例・1例・0・1例であった。増減を流行期間一月あたりの症例数で比較すると、1期・2期・3期の順に、細気管支炎は1.8・0.8・2.0、気管支喘息急性増悪は0.3・0.8・0.25、気管支炎は0.08・0.6・0、肺炎は0.4・1・0.25となり、2期では1期と比べ細気管支炎が減少し、肺炎・気管支喘息急性増悪・気管支炎が増加していた。3期には再び細気管支炎が増加した(表2)。

考 察

本誌に島根県東部圏域における小児皮膚軟部組織感染症がCOVID-19新興後のNPI励行と緩和によって増減したことを報告した¹⁰⁾が、COVID-19

新興後のNPIの強力な適用によって乳幼児の市中感染症の多くが劇的に減少したあと、制限が緩和されると大きく増加したことが観察された¹¹⁾。この復活を説明するために、「免疫刺激の欠如は将来の感染症に対する感受性を高める」という免疫負債、immunity debt の概念が登場した¹²⁾。

この裏付けとして、COVID-19新興前、新興後NPI励行中、NPI解除後に採取された3,678人の小児患者の血清総IgG値が検討された結果、NPI励行中に総IgG値は大幅に低下し、とくに年齢層別では3歳までの低下が大きく、なかでも1か月齢で大きく低下し母子免疫も低下していたことが明らかにされた¹²⁾。いずれも制限が解除されてから、COVID-19新興以前の値域に復したことも判明した¹²⁾。

今回、まず、2期のRSV単独検出下気道炎症例の平均月齢が1期の9.4か月から20.8か月に有意に上昇し高くなり、3期には6.5か月と2期から有意に低下し1期と差を認めなかった。この結果から、島根県東部地域では乳児期にRSVに未感染だった幼児のRSV感染症の免疫負債は、NPIが緩和された2期に入ってから返済されたと考えられた。これはIASRの全国集計⁸⁾とは異なり、2年遅くなっていた。

背景の一つとして、ウイルスは人が運びRSVの流行状況も人・経済活動の集積や人の動きに影響を受けることから、その多寡が影響した可能性があったと推測された。

もう一つの背景として、NPI実践を遵守する勤勉な県民性が影響していた可能性がある。県民性に関する全国調査では、島根県は勤勉性の指標の1つである趣味・娯楽の時間が全国43位と短く、「真面目」と思う都道府県と捉えられている¹³⁾。

COVID-19新興後のNPI励行下において、唯

一流行が変わらなかったのがヒトヘルペスウイルス6B（human herpesvirus 6B，以下 HHV-6B と略す）による突発性発疹（exanthema subitum，ES）であった¹⁴⁾。ES は約3日間，高熱が持続したあと解熱し，半日ほどして腹部から紅色の発疹を認めはじめ，その後全身に及び，4日ほどで消退する。2017年以降は1歳未満での発症が約30%，1歳代での発症が約60%となっており，RSV 初感染の月齢と一部重なる¹⁴⁾。HHV-6B の主な感染経路は既感染乳幼児の唾液を介した水平感染で，ES が2020年にも継続して流行したのは，マスク着用・身体的距離確保・手指衛生の NPI の実践が難しい乳幼児間における HHV-6B 水平感染抑止ができなかったためと推測されている¹⁴⁾。

一方，RSV の主な感染経路も，小児・成人の無症状病原体保有者や RSV により気道感染症を発症した乳幼児からの飛沫伝播・接触伝播による水平感染である¹⁾。しかし，2020年に RSV 感染症の流行はなかった⁶⁾。これは，RSV のおもな感染源が NPI を実践できない乳幼児ではないことを示唆し，NPI を実践している身近な無症状病原体保有者の養育者こそが RSV の感染源であることを示唆している。

これらのことから，おそらく，2023年4月の5類移行直前まで，島根県東部圏域に住む乳児の養育者が NPI 実践に努めた結果，乳児の RSV の感染機会が減少し続け，少なくとも数の乳児が RSV に免疫負債を負ったまま2023年5月の5類移行を迎え，直後に RSV に初感染し，免疫負債を返済したものと推察された。

また，今回の検討では，2期において，気管支喘息急性増悪例とともに肺炎例と気管支炎例が増加していた。RSV 感染症は初感染がもっとも重く，初感染で下気道炎を生ずることが多い¹⁾。下

気道炎を形作るのは自然免疫発動によるサイトカインストームで²⁾，下気道狭窄を生じる1歳未満の細気管支炎と1歳以上の気管支喘息急性増悪では病理が異なり，前者では細気管支上皮の壊死・脱落，細気管支周囲への炎症細胞浸潤，粘膜下組織の浮腫による細気管支の狭窄・閉塞，後者では平滑筋収縮と粘膜下組織の浮腫による細気管支の狭窄である³⁾。これらのことから，RSV 初感染下気道炎の臨床像は月齢・年齢によって異なり，幼児では気管支喘息急性増悪とともに，下気道狭窄のない肺炎や気管支炎となる場合も少なくないと考えられた。

ところで，2024年5月に国内でも接種が可能となっていた妊婦への RSV ワクチンは，妊婦に RSV エンベロープ表面に突出するF蛋白の6つの抗体結合部位それぞれに結合するポリクローナル抗体を誘導し，その胎児への移行によって，新生児期から乳児期前半の RSV 感染症重症化を抑止する¹⁵⁾。この妊婦への RSV ワクチンが，2026年4月からは A 類疾患定期接種として，妊娠28週から34週に接種できるようになる。

前述したように，パリビズマブの登場以降，RSV 初感染で細気管支炎を発症し重症化して入院を要するのは，おもに流行期に生まれた3か月齢までの正期産健常児である³⁾。今回の検討でも，全期間を通して細気管支炎で入院となった34例のうち，22例は5か月齢以下の正期産健常児であった。あらためて，通常の母子免疫では正期産健常児であっても，乳児期早期の RSV 初感染と下気道炎への進展，重症化を防ぐことが難しいことが明らかになった。

RSV 母子免疫ワクチン接種が普及した場合，乳児期早期に RSV 初感染を免れる乳児が多くなり，細気管支炎は激減すると予測される。そして，

幼児で RSV に初感染することが多くなる結果、乳幼児の顕性 RSV 初感染臨床像は変化し、幼児の気管支喘息急性増悪や肺炎、気管支炎が RSV 感染児の臨床像の中軸となりうることも想定しておく必要がある。

お わ り に

今回、島根県東部圏域では、COVID-19新興後の NPI 励行下において乳児期に RSV の感染機会を逃した幼児に生じた RSV への免疫負債は、

全国集計より2年遅い、23年5月の5類移行直後の流行期に返済されていたことが明らかになった。

地域ごとに流行状況が異なることや、今後の RSV 母子免疫ワクチン導入・接種普及による乳幼児 RSV 感染症疫学の変化も見据え、小児 RSV 感染症例の月齢と臨床像は、年ごとに各地域で把握・整理しておく必要がある。

利益相反に関する開示事項はありません。

文

献

- 1) Glezen WPI, Taber LH, Frank AL, et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 140: 543-546, 1986.
- 2) Floron TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet*. 389: 211-224, 2017.
- 3) Oo SWC, Khoo, SK, Cox DW, et al. Defining age-specific relationships of respiratory syncytial virus and rhinovirus species in hospitalized children with acute wheeze. *Pediatr Infect Dis J*. 40: 873-879, 2021.
- 4) Matti K. Bronchiolitis: the Disease of <6-month-old, <12-month-old or <24-month-old Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 34: 799-800, 2015.
- 5) Horvat C, Duclaux-Lora s L, , Ouziel A, et al. Heterogeneity of clinical phenotypes in severe acute respiratory infections owing to respiratory syncytial virus: A need to look beyond hospitalization. *J Pediatr* 278: 114441, 2025.
- 6) Ogimi C, Ikuse T, Aizawa Y, et al. Current challenges and future directions for RSV prevention strategies in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 44: e400-406, 2025.
- 7) 菖蒲川由郷. 特集 気候で変わる子どものウイルス感染症：流行が冬だけではなくなった RS ウイルス感染症. *チャイルドヘルス*22: 656-660, 2019.
- 8) 国立健康危機管理研究機構. 特集 RS ウイルス感染症 2024年現在. 病原微生物検出情報. 45: 113-115, 2025.
- 9) 成相昭吉. RS ウイルスが単独または他の呼吸器ウイルスとともに検出された下気道炎小児入院例における臨床像の相違. *島根医学*. 45: 90-95, 2025.
- 10) 成相昭吉. COVID-19新興後の非医薬的介入の実践とその緩和が小児皮膚軟部組織感染症に与えた影響. *島根医学*. 45: 35-39, 2025.
- 11) Lenghart L, Titomanlio L, Bognar Z, et al. Surge of Pediatric Respiratory Tract Infections after the COVID-19 Pandemic and the Concept of "Immune Debt". *J Pediatr* 284: 11420, 2025.
- 12) Mallebranche C, Vinatier E, Lejeune J, et al. Childhood Humoral Immunity During and After COVID-19 Lockdowns. *Pediatr Infect Dis J* 44: e319-e321.
- 13) 日本経済新聞「県民性カード」. <https://www.nikkei.com/article/DGXZQOCC08BUH0Y3A200C2000000/> (参照2025-12-25)
- 14) 河村吉紀. ヒトヘルペスウイルス 6 型: human herpesvirus 6(HHV-6). *臨床とウイルス* 52: 149-156, 2024.
- 15) Kampmann B, Madhi S A, M.B., Munjal I, et.al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *New Engl J Med* 388: 1451-1464, 2023.