

話題の感染症

小児の RSV 感染症～母子免疫ワクチンの時代を迎えて

RSV Infection in Children - Entering the Era of Mother-to-Child Immunization Vaccine

はし もと こう いち
橋 本 浩 一
Koichi Hashimoto

はじめに

RSV (Respiratory Syncytial Virus) が 1956 年に初めて分離されて以来、つい最近まで、広く多くの人々に利用可能な予防法、治療法のない RSV 感染症の疾病負担はほぼ変わっていなかった。しかし、近年の構造生物学の貢献により、長期作用型単クローン抗体、ワクチンが開発され RSV 感染症予防が新たなステップを歩み始めた。

I. RSV 感染症の疫学

2010 年における全世界での 1 歳未満の急性下気道炎による死亡の 1/3 を占め、感染症による死亡原因としてはマラリアに次いで 2 位に位置し、開発途上国を中心に約 25 万人が RSV 感染症により命を落としている¹⁾。本感染症は早産、慢性肺疾患、先天性心疾患、免疫不全を有する児において重症化リスクが高く、正期産児であっても母からの移行抗体の存在する出生後早期から感染し、生後 1 歳までに 50% 以上、そして 2 歳までにほぼ 100% が感染する。2 歳までの RSV 感染児のうち 1～2% が入院し、その内、明らかなリスクのない児であっても 4～15% が集中治療を要する。一方で終生免疫は獲得されず、毎年 6～83% の小児が再感染を経験するが、重症化リスクを有しない小児では、年齢とともに軽症化する。最近の日本での健康保険請求データベースを用いた、2017 年 1 月から 2018 年 12 月までの 2 歳未満における RSV 感染症についての検討では、

毎年 2 歳未満の推計 119,000～138,000 人が RSV 感染症の診断を受け、その内約 25% が入院し、入院患児の 40% が 6 か月未満であり、また、入院患児の 90% は RSV の重症化リスクを有していないと報告されている²⁾。また、乳幼児期の RSV による下気道炎は喘鳴を生じることが多く、さらに治療後も喘鳴を呈することがあり、反復性喘鳴や気管支喘息の発症、喘息の増悪因子と関連している。

また、米国では、RSV に感染した子どもの介護者が年間 70 万日以上欠勤し、インフルエンザの 2 倍以上と推計された³⁾。さらに、同国で 1 歳未満の子どもの年間入院率は、インフルエンザの 10 万人あたり 181 人であるのに対し、RSV 感染症では 10 万人あたり 2,381 人と推計された⁴⁾。また、英国の 5 歳未満の小児による RSV 感染症は、親と介護者の生産性の損失に 1,400 万ポンド (27 億円)、自己負担費用に 150 万ポンド (3 億円)、医療費に 6,500 万ポンド (130 億円) 費やされ、毎年 8,000 万ポンド (160 億円) 以上の疾病負担と推計された⁵⁾。

従って、RSV 感染症の予防の対象はすべての乳幼児、高齢者である。しかし、2022 年に至るまですべての対象者へ有効な治療薬、予防薬はなく、WHO も含め全世界が克服すべき感染症の 1 つとしてきた。本感染症はウイルス増殖のピークに遅れて症状が出現、増悪するため、克服には予防戦略が妥当である。また、RSV に対して高い中和抗体価を持つ母から生まれた児は、RSV 感染症の重症化から免れることが⁶⁾、今日のハイリスク児における抗 RSV モノクローナル抗体投与による重症化抑制薬、そして母子免疫ワクチン (妊婦ワクチン) の開発に繋がっている。これまで、RSV に対するワクチン

は存在せず、本感染症へのハイリスク児の重症化抑制を目的に、受動免疫として 1996 年に米国で高力価ヒト RSV 免疫グロブリンの静注が承認され、まもなく 1998 年には、抗 RSV ヒト化単クローン抗体であるパリーブマブが同国で承認され⁷⁾、以来、パリーブマブのみが重症化リスクを有する児に限定して、日本を含む 60 か国以上の国々で使用されてきた。

Ⅱ. RSV のウイルス学的性状

RSV は、1956 年に Morris らがチンパンジーの鼻かぜ流行例から初めて分離し、Chimpanzee Coryza Agent と報告した。翌 1957 年に小児科医の Chanock らがグループの患児から初めて分離し、培養細胞に特徴的な合胞体 (syncytium) を形成するため、Respiratory Syncytial Virus と命名された (図 1)^{8~10)}。かつては、ヒトメタニューモウイルスとともにパラミクソウイルス科ニューモウイルス亜科に分類されていたが、2015 年の国際ウイルス分類委員会での変更により、正式名称はニューモウイルス科オルトニューモウイルス属、ヒトオルトニューモウイルス (Human orthopneumovirus) で

ある。RSV は、ゲノム全長約 15.2kb のエンベロープをもつマイナス 1 本鎖の RNA ウイルスである。中和活性を有する抗原蛋白はエンベロープスパイク蛋白の F 蛋白、G 蛋白である。SH 蛋白もエンベロープの 1 つであるが、抗 SH 抗体は中和活性を有さず、感染細胞の抗アポトーシス作用を有する。G 蛋白と F 蛋白は、RSV の細胞への侵入へ重要な役割を担っている。G 蛋白は細胞への吸着、F 蛋白はウイルスと宿主細胞との融合に関与している。また、F 蛋白は Th1 細胞を主に刺激し innate immune を誘導し、G 蛋白は Th2 反応を誘導する (図 2)。

単クローン抗体へ反応性の違いから A、B 2 つのサブグループがあり、さらに G 蛋白の遺伝子型により約 30 の遺伝子型が存在し、グループ、遺伝子型が流行に関与する。また、G 遺伝子の塩基配列と抗体反応性が一致するため、通常は G 遺伝子の塩基配列でサブグループの区別が可能である。近年、全世界を循環している主なウイルス株は、1999 年にブエノスアイレスで初めて検出された BA 系統株 (サブグループ B)、カナダオンタリオ州で 2011 年に初めて検出された ON 系統株 (サブグループ A) である。

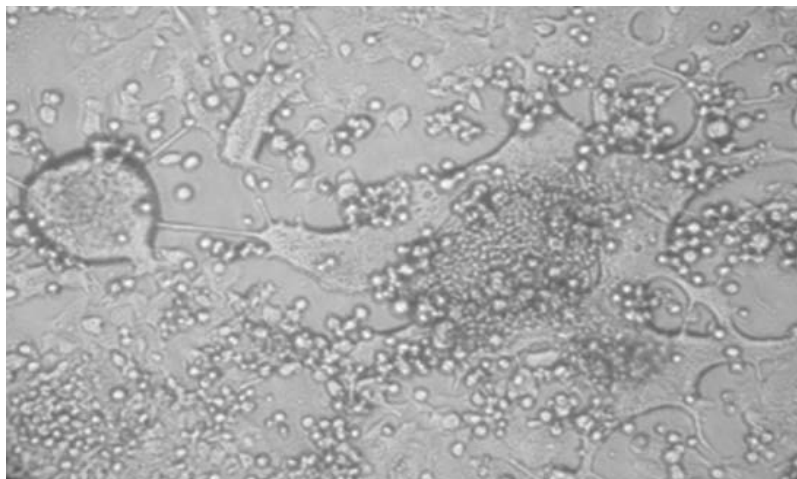


図 1 RSV の培養細胞における細胞変成効果

RSV 感染症患者の気道分泌液をヒト咽頭がん由来株化細胞である HEp-2 細胞へ接種。数日後に特徴的な合胞体 (syncytium) の形成が認められる。

文献 8) ,10) より転載

(図 1 は巻末にカラーで掲載しています)

RSVのウイルス学的特徴

ウイルスゲノム



Matrix (M, M2) ウイルス粒子の組み立て (assembly)

Nucleocapsid
N, P, L...RNP複合体の形成

Non-structural protein

NS1 } 抗インターフェロン活性
NS2 }

Envelope spikes (スパイク蛋白)

SH蛋白: 中和活性なし。感染細胞のアポトーシスに関与。

G蛋白: 吸着、fractalkine類似 (CX3CR1に結合)、
Th2、中和活性あり、F蛋白より変異に富む、サブタイプ

F蛋白: 融合、中和エピトープ部分が保存、TLR4アゴニスト、
Th1誘導、中和活性あり

図2 RSVのウイルス学的特徴

(図2は巻末にカラーで掲載しています)

Ⅲ. ワクチン、抗体製剤の標的抗原

RSVのエンベロープ蛋白のうち、F蛋白のみが細胞への感染に不可欠である。また、F蛋白はG蛋白に比べ抗原認識部位の塩基配列がよく保存されており、中和抗体の標的抗原として適している。近年、構造生物学の発展によりRSVのF蛋白に構造的に不安定な prefusion タイプ (pre-F) と安定した postfusion タイプ (post-F) があることが報告された¹¹⁾。ヒト由来の血清を pre-F で吸着処理すると、RSVへの中和活性が90%以上減少するが、post-Fで吸着処理すると30%程度にとどまり¹²⁾、RSVの自然感染により誘導される抗体のほとんどが pre-F に対する抗体であることが示されている。現在、F蛋白に存在する主な中和エピトープとして6か所 (I、II、III、IV、V、Ø) の site が知られ、各エピトープの中和活性は I < II < IV < III < V < Ø の順である。V、Ø は pre-F にのみ存在し、その他は pre-F、post-F に存在する¹³⁾。site II は抗RSVヒト化単クローナル抗体である、パリビズマブの抗原認識部位であり、抗 site Ø 抗体の中和活性は抗 site II 抗体より10～100倍高くヒト血清中のRSVへの中和活性の中核を成す。従って、近年は pre-F 蛋白、site Ø を主な標的とした単クローナル抗体、

ワクチンの開発がすすめられてきた。また、正期産児の出生時の母体血と臍帯血を用いたRSVへの中和抗体価、エピトープ特異的抗体のわれわれの検討では、中和抗体価の一致度は高く (図3)¹⁴⁾、エピトープ特異抗体 (site Ø と site II) は強く相関し (図4)、臍帯血における抗体価のほうがやや高値であった¹⁴⁾。

Ⅳ. ワクチン

1. 歴史

1960年代にホルマリン不活化RSV (FI-RSV) ワクチンを用いて、米国で臨床試験が乳児に実施された。しかし、FI-RSV ワクチン接種児の80%がRSV初感染時に入院し (対照: 1%)、2例 (対照0例) が死亡するという結果であった (ワクチン関連疾患増悪、vaccine-associated enhanced disease, VAED)¹⁵⁾。このFI-RSV ワクチンにより誘導された免疫は、中和活性の低い抗体であり、ワクチン接種後のRSV自然感染において、中和抗体が4倍以上上昇した児の割合が、自然感染では92%であるのに対し、FI-RSV ワクチンでは17%にとどまり¹⁶⁾、抗原曝露と

		母体血						
臍帯血		x4	x8	x16	x32	x64	x128	x256
	x4	0	0	0	0	0	0	0
	X8	0	0	0	0	0	0	0
	X16	0	1	6	1	0	0	0
	X32	0	2	5	16	4	0	0
	X64	0	0	2	20	11	3	0
	X128	0	0	0	2	3	7	2
	x256	0	0	0	1	0	5	4

2次の重み付け κ 係数=0.71

図3 母体血と臍帯血のRSV-Aへの中和抗体価の一致度

正期産児の出生時の母体血と臍帯血（95対）を用いたRSVへの中和抗体価を検討した。中和抗体価はRSVによる細胞変性効果を50%阻害する最高の血清希釈度（2倍段階希釈）とした。薄いグレーは母体血と臍帯血が同じ中和抗体価を示す。濃いグレーは臍帯血の中和抗体が母体血より高値であることを示す。点状は臍帯血の中和抗体が母体血より低値であることを示す。それぞれの数字は検体数を表す。母体血と臍帯血との一致度は2次の重み付け κ 係数で評価した。

文献14)を基に著者作成

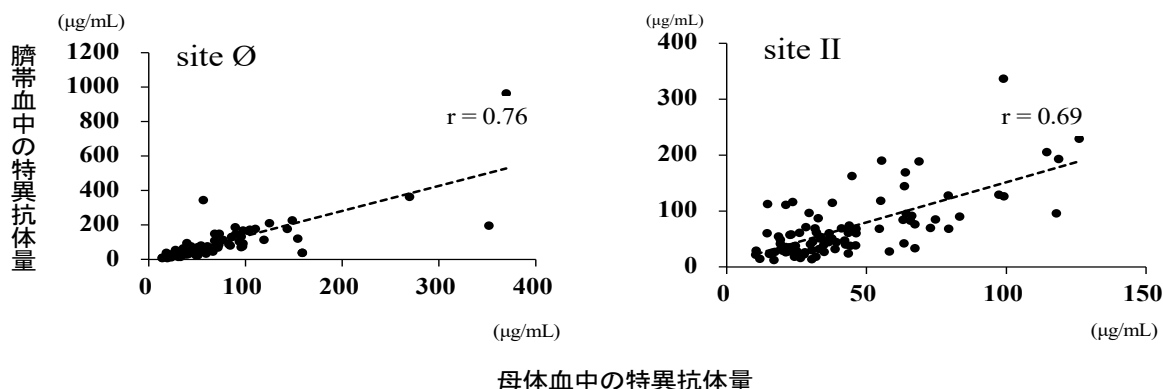


図4 母体血と臍帯血における site Ø と site II に対する特異抗体量の関係

正期産児の出生時の母体血と臍帯血（87対）を用い直接競合酵素免疫測定法にて測定した。抗 site II 抗体、抗 site Ø 抗体として、palivizumab、AM22 抗体を用いた。臍帯血と母体血とのエピトープ特異的抗体価の相関を検討した。

文献14)より転載、一部改変

してのRSV初回免疫方法の重要性が示唆された。マウスを用いた実験で、FI-RSVワクチンによるTh2への免疫誘導、また、不活化されたウイルスによるToll-like receptor (TLR)等の刺激不十分による、親和性の低い抗体、バランスの悪い免疫誘導が示されている¹⁷⁾。また、RSVや麻疹などの非マクロファージ指向性呼吸器ウイルスの場合、中和活性を有しない

抗RSV抗体は気道組織内のウイルス抗原と免疫複合体を形成し、炎症誘発性サイトカインの分泌、免疫細胞の動員、肺組織内の補体カスケードの活性化をもたらす過剰な免疫応答 (ADE: antibody dependent enhancement) を誘導することが知られている¹⁸⁾。

2. ワクチン開発の課題

RSV ワクチンによる防御が望まれる対象は、疾病負担の重い乳児と高齢者である。従って、ワクチン開発の課題としては、①接種対象が新生児、乳幼児、高齢者であること、②免疫の未熟性、加齢変化、③母体移行抗体の存在、④繰り返す再感染、⑤ホルマリン不活化ワクチンにみられた過剰反応、VAED などがあげられる。

3. ワクチン製剤と対象の特徴

現在、前臨床を含め、弱毒生 / キメラ生、全粒子不活化、粒子（パーティクル）、サブユニット、核酸、組換えベクターなどさまざまなワクチンが研究、開発段階にあり、一部は実用化されている¹⁹⁾。接種対象を考える場合、自然感染でのリスク、各個人の免疫状態の理解が重要である（図5）。初感染時の増悪リスクの高い乳幼児では、感染局所の粘膜免疫を誘導する経鼻ワクチン、そして VAED のリスクのない既感染者には液性免疫のブースター効果を期待した粒子ベース、あるいはサブユニットワクチンなどが適切と考えられる。しかし、乳児への接種は鼻閉による、哺乳不良や無呼吸が懸念される。一方、

高齢者ではより強い液性、細胞性免疫へのブースター効果を期待し、組換えベクターワクチン、核酸ワクチンも候補となる。また、妊婦へワクチンを接種し、胎児への移行抗体による乳児の重症化予防を期待した妊婦ワクチンも効果的な方法である。

妊婦へのワクチン接種は、母親と新生児（乳児）の両者の感染症予防に有用な方法である。これまで、新生児の破傷風、百日咳の発症予防効果が報告され、英国や米国では、妊娠後期の妊婦への Tdap（破傷風、百日咳、ジフテリア混合ワクチン）の接種が推奨されている²⁰⁾。RSV 感染症においては、出生時の母体血の抗 RSV の IgG 抗体価は RSV 非感染児が感染児に比べて明らかに高く、高い中和抗体価の母親から生まれた児は RSV 感染症の重症化を免れるという報告もあることから、VAED のリスクのない妊婦ワクチンへの期待が高い。

4. ワクチンの臨床試験、実臨床への展開

近年、pre-F 蛋白を標的とした高齢成人を対象としたワクチンの下気道疾患予防効果、そして、妊婦ワクチンとして乳児への下気道炎予防効果が第3相臨床試験にて相次いで示されてきた。2024年5月末現在、世界の一部の国で認可されたワクチンは

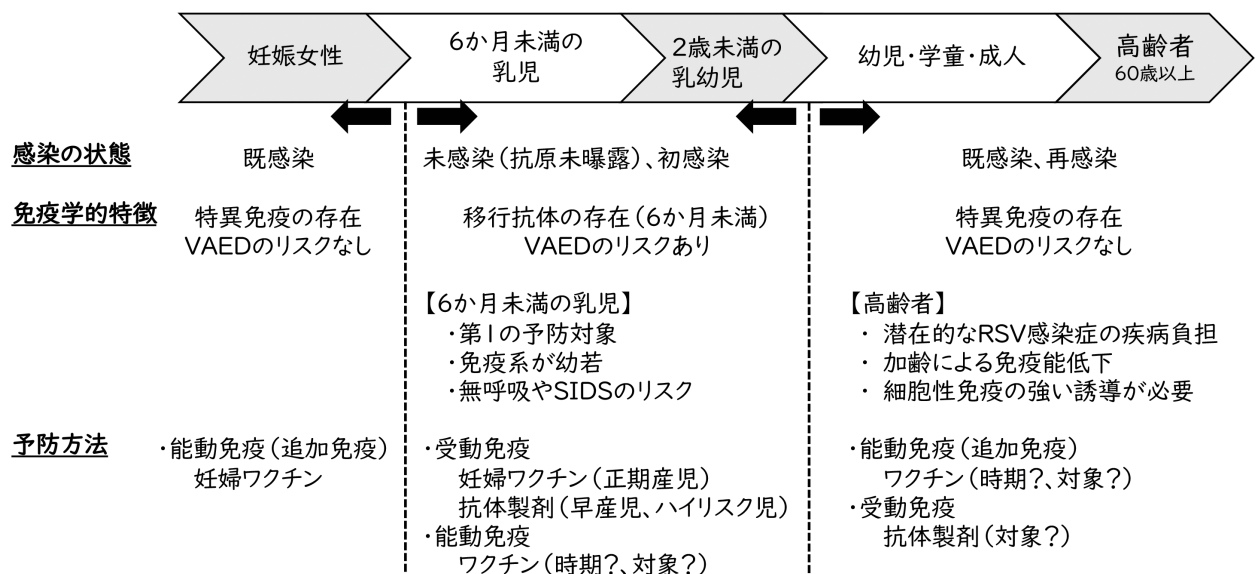


図5 RSV 感染症予防における対象の免疫学的特徴と予防戦略

VAED: ワクチン関連疾患増悪、vaccine-associated enhanced disease

SIDS: 新生児突然死症候群、Sudden Infant Death Syndrome

60歳以上の成人を対象とした RSVPreF3 OA ワクチン（アレックスビー[®]）²¹⁾と、高齢者と妊婦を対象とした RSVpreF2 価ワクチン（アプリスボ[®]）^{22, 23)}である。いずれもアミノ酸導入により安定化した pre-F を抗原としている。

RSVPreF 2 価ワクチンは RSV-A、-B 株由来の安定化 pre-F 蛋白を含むアジュバント不使用のワクチンである。現在、全世界で同時に循環しているサブグループ A の ON 系統株と、サブグループ B の BA 系統株由来の安定化 pre-F 蛋白を等量含んでいる。

妊婦ワクチンとしての RSVpreF 2 価ワクチンの第 3 相試験は、18 か国で実施され、妊娠 24 週から 36 週の妊婦をワクチン群 (3,682 人、平均年齢 29.1 歳) とプラセボ群 (3,676 人、29.0 歳) に無作為に割り付け単回筋肉内注射した²³⁾。ワクチン群、プラセボ群から出生した、それぞれ 3,570 人と 3,558 人が評価され、正期産児はそれぞれ 93.7%、94.3% であった。主要評価項目は、出生児の生後 90 日、120 日、150 日、180 日以内の重症 RSV 関連下気道疾患と、RSV 関連下気道疾患罹患状況である。RSV 関連重症下気道疾患罹患に関しては、出生後 90 日以内ではワクチン群では 6 例、プラセボ群では 33 例であり（ワクチン有効率、81.8%；99.5% CI、40.6～96.3）、出生後 180 日以内ではそれぞれ 19 例、62 例であった（ワクチン有効率、69.4%；97.58% CI、44.3～84.1）。しかし、RSV 関連下気道疾患は、生後 90 日以内にワクチン群 24 例、プラセボ群 56 例で発生し（ワクチン有効率、57.1%；99.5% CI、14.7～79.8）、ワクチンの有効性基準を満たさなかった。一方で、接種後 1 か月以内、または生後 1 か月以内に報告された有害事象の発生率は、ワクチン群（妊娠女性 13.8%、出生児 37.1%）とプラセボ群（それぞれ 13.1%、34.5%）で同様であった。また、母親、生後 24 か月までの乳幼児では、安全性の問題は認められなかった。しかし、本臨床試験の限界として、現在早産のリスクのある女性、多胎妊娠の女性、臨床的に重大な先天異常のある乳児の既往のある女性など、ハイリスク妊娠の女性を除外したことである。このような妊婦からの出生児は、重症の RSV 関連疾患にかかるリスクが高い可能性がある。さらに、RSV のサブグループによるワクチン効果の違いを評価していない。また、試験投与期間（24 週から 36 週）での、早産、出生時低体重、新生児黄疸に

おける発生率が統計学的に有意ではないもののワクチン群が対照群より若干高値を示した²⁴⁾。

以上の結果を受けて、2023 年 5 月に米国 FDA（Food and Drug Administration）は 60 歳以上での RSVpreF 2 価ワクチン（アプリスボ[®]）の使用を承認した。欧州連合欧州委員会においては、2023 年 8 月に RSVpreF 2 価ワクチンを、高齢者、そして新生児保護のための妊婦への接種を臨床試験のプロトコル通りの投与期間（24 週から 36 週）に承認した。一方で、米国での妊婦への接種に関して、ACIP（Advisory Committee on Immunization Practices）は、投与間隔を限定することで、乳児の RSV 関連下気道炎予防における 32～36 週での母親のワクチン接種のベネフィットが、早産、出生時低体重、新生児黄疸の潜在的リスクを上回ると判断し、FDA は、2023 年 8 月にその使用を許可した。その後、ACIP と CDC（Centers for Disease Control and Prevention）は、生後 6 か月未満の乳児の RSV 関連下気道炎を予防するための季節性ワクチンとして、妊娠 32～36 週の妊婦に対する使用を推奨した²⁵⁾。日本においては、2024 年 1 月に製造販売が承認され、同年 5 月 31 日に販売開始された。対象は、妊娠 28～36 週である。日本小児科学会からは「RS ウイルス母子免疫ワクチンに関する考え方（2024 年 2 月 17 日）」²⁶⁾、日本産婦人科学会からも「妊婦に接種する RS ウイルスワクチンについて（2024 年 5 月 21 日）」²⁷⁾ がそれぞれ公表されている。

V. 新たな抗体製剤

血清中の IgG は、FcRn（胎児性 Fc レセプター）を介した再利用により長期間存在する。IgG 抗体の Fc 領域にアミノ酸置換 M252Y/S254T/T256E（YTE 改変）を導入することにより、IgG 半減期が約 4 倍に延長することが見いだされた^{28, 29)}。pre-F の site0 を標的とした抗 RSV ヒト抗体 D25 を最適化し、Fc 部分に YTE アミノ酸置換を導入された RSV に対する新たな抗体薬、ニルセビマブが開発された^{30, 31)}。ニルセビマブを 1 歳以下の健康早期産児（29 週以上 37 週未満）へ RSV 流行シーズンの 2 か月前に単回筋肉内投与した第 3 相試験では、投与後 150 日間の RSV 下気道炎の罹患率、入院率はプラセボ群に

比較し、それぞれ 70.1% (95% CI: 52.3 ~ 81.2)、78.4% (95% CI: 51.9 ~ 90.3) の低減効果が示された。重篤な有害事象は、ニルセビマブ群で 11.2%、プラセボ群で 16.9% 報告されたが、治験薬への関連が考慮される事例はなかった³²⁾。さらに、1 歳以下の健康な後期早期産児 (35 週以上) および正期産児を対象とした第 3 相試験でも、RSV 下気道炎の罹患率、入院率はプラセボ群に比較し、それぞれ 74.5% (95% CI: 49.6 ~ 87.1)、62.1% (95% CI: -8.6 ~ 86.8; $p=0.07$) の低減効果が示された。重篤な有害事象は、ニルセビマブ群で 6.8%、プラセボ群で 7.3% 報告されたが、治験レジメンへの関連が考慮される事例はなかった³³⁾。

これらの臨床試験により、ニルセビマブはすべての乳幼児集団において、RSV 感染症による流行シーズン中の外来受診、救急室受診、入院などを低減することが示された。以上より長期作用型抗 RSV 単クローン抗体であるニルセビマブは、2022 年秋に欧州にて全乳児への接種が認可された。米国では 2023 年 8 月に ACIP が、RSV シーズンを迎える生後 8 か月未満のすべての乳児へ、さらに、RSV の重症化リスクをもつ 8 か月から 19 か月の乳幼児へは 2 回目の RSV シーズンに備えての投与の推奨を決定した。日本では、2024 年 3 月に製造販売承認され、同年 5 月 22 日に販売された。添付文書には「効能・効果」として以下の 2 つの記載がある。①重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児、乳児及び幼児における、RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制、そして②ハイリスク児以外の乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の予防である。ただしハイリスク児以外の乳児に接種した場合、保険償還はされない。日本小児科学会からも 2024 年 5 月 22 日に「日本におけるニルセビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン」³⁴⁾、「日本におけるニルセビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン Q&A」³⁵⁾ が公表されている。

VI. 今後のRSV予防戦略

RSV への母子免疫ワクチンを進めるには留意する点がある。

1 つ目として、日本において保険償還の有無に関し

て違いはあるが、すべての乳幼児に適応のある抗体製剤、ニルセビマブと母子免疫ワクチンが利用可能となったことである。日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会が 2024 年 5 月に発表した「日本におけるニルセビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン Q&A」には、以下のように示されている³⁵⁾。

Q：妊婦が能動免疫として新生児及び乳児の RS ウイルスの下気道疾患の予防を目的とした組換え RS ウイルスワクチンの接種を行った場合、出生後もニルセビマブを投与できますか？

A：① 妊婦が能動免疫として組換え RS ウイルスワクチンの接種をしても接種後 2 週間以内に出生した児には抗体移行がないと考えニルセビマブを投与します。

② 以下の場合は、医師の臨床的判断により、ニルセビマブ投与による有益性がある場合は、ニルセビマブを投与することができます。

- 重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児・乳児（ニルセビマブの適応疾患）。
- ワクチン接種に対して十分な免疫応答が得られない可能性のある妊婦（例：免疫不全状態の人）や経胎盤 RS ウイルス抗体移行が減少する可能性のある妊婦（例：HIV 感染者）から出生した新生児・乳児。
- 出生後に RS ウイルス抗体の消失につながる心肺バイパスを受けたもしくは体外式膜型人工肺を使用した新生児・乳児。
- 組換え RS ウイルスワクチンを受けた妊婦から生まれた新生児・乳児が、生後 6 か月までで RS ウイルス流行シーズンをカバーできない場合。

妊娠中に組換え RS ウイルスワクチンを接種したかどうか、接種した場合はその接種時期を確認する必要があります。妊娠中に組換え RS ウイルスワクチンを接種した場合は、接種年月日がわかるように母子健康手帳に記載しておいてもらうことが大切です。記載がない場合は、接種医療機関に確認するか、母親に接種年月日を確認してもらう必要があります。

2つ目として、RSV 妊婦ワクチンは、妊婦個人に対する予防よりも、新生児に対する予防という意味合いが強いという特殊性である。2018 年 12 月から 2019 年 4 月にアイルランドで妊産婦の RSV に対する認識、妊娠中の RSV ワクチン接種の受け入れ可能性、および妊産婦のワクチン接種に対する態度を調査することを目的とした調査の報告がある³⁶⁾。アイルランドの大学産科病院の妊産婦クリニックに通院している全妊娠期間の妊婦に参加を呼びかけ、情報リーフレットを配布し、同意を得た上で、RSV の認知度、妊産婦への RSV ワクチン接種の意向、受け入れに影響する因子、希望する支援先を調査した。528 人の女性が調査に回答した。75.6%が RSV について聞いたことがなかったが、全体で 48.5%がワクチン接種を希望し、45.8%が未定、5.3%が希望しなかった。ワクチン接種を受け入れる主な理由は、乳児を病気から守ることであり (76.4%)、意思決定において望ましい指導は GP (General Practitioner) (57.7%) であった。アイルランドの RSV に対する妊産婦の認知度は低いものの、妊産婦は出産前のワクチン接種に前向きであったという結果である。従って、日本においても妊婦ワクチンの接種率を向上のためには、ワクチンの安全性とともに、RSV に関連乳児の疾病負担に焦点を当て、妊産婦、新生児、プライマリケア、公衆衛生の各領域の協力が必要である。

おわりに

RSV が同定され、まもなく 70 年となろうとしている。1960 年代の米国でのホルマリン不活化 RSV ワクチンによる臨床試験での失敗から始まった RSV 感染症への予防は、新たな時代歩み始めた。基礎研究、臨床研究の積み重ねにより、RSV 予防における対象の免疫学的特徴と予防戦略を検討し (図 5)、特に構造生物学の貢献により、RSV へのワクチン、抗体製剤の開発はここ 10 年においてこれまでにない速さで進んでいる。全世界的に候補薬品が次々と開発され、新たに実用化された薬剤もある。今後、実臨床でさらに長期に評価をし、全世界の対象者が新たな RSV 感染症の予防法を享受できることが RSV 感染症克服の最終目標である。

文 献

- 1) Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095-2128.
- 2) Kobayashi Y, Togo K, Agosti Y, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in Japan: A nationwide claims database analysis. *Pediatr Int*. 2022; 64 (1): e14957.
- 3) Bourgeois FT, Valim C, McAdam AJ, et al. Relative impact of influenza and respiratory syncytial virus in young children. *Pediatrics*. 2009; 124 (6):e1072-80.
- 4) Goldstein E, Finelli L, O'Halloran, et al. Hospitalizations Associated with Respiratory Syncytial Virus and Influenza in Children, Including Children Diagnosed with Asthma. *Epidemiology*. 2019; 30 (6):918-926.
- 5) The burden of respiratory syncytial virus Understanding impacts on the NHS, society and economy Published May 31, 2022 Santa Monica, CA: RAND Corporation; 2022. https://www.rand.org/pubs/research_reports/RR1895-1.html (2024 年 6 月 28 日アクセス)
- 6) Ogilvie MM, Vathenen AS, Radford M, et al. Maternal antibody and respiratory syncytial virus infection in infancy. *J Med Virol*. 1981; 7 (4): 263-71.
- 7) The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998; 102 (3 Pt 1): 531-7.
- 8) 橋本浩一. RSウイルス感染症. 月刊地域医学 Vol.37/1 2023 年 01 月発行. 公益社団法人 地域医療振興協会. 2023;37 (1):22-27.
- 9) 橋本浩一. ワクチン 第2版-基礎から臨床まで. 朝倉書店. 近刊
- 10) 菅谷憲天. インフルエンザ、COVID-19、RSV 診断ガイド 2024-25. 日本医事新報社 2024
- 11) Graham BS, Modjarrad K, McLellan JS. Novel antigens for RSV vaccines. *Curr Opin Immunol*. 2015; 35: 30-38.
- 12) Ngwuta JO, Chen M, Modjarrad K, et al. Prefusion F-specific antibodies determine the magnitude of RSV neutralizing activity in human sera. *Sci Transl Med*. 2015; 7 (309): 309ra162.
- 13) Graham BS. Vaccine development for respiratory syncytial virus. *Curr Opin Virol*. 2017; 23:107-112.
- 14) Mashiyama F, Hashimoto K, Norito S, et al. Neutralizing and Epitope-Specific Antibodies against Respiratory Syncytial Virus in Maternal and Cord Blood Paired Samples. *Viruses*. 2022; 14 (12): 2702. (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)
- 15) Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, et al. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969; 89 (4): 405-421.
- 16) Murphy BR, Prince GA, Walsh EE, et al. Dissociation between serum neutralizing and glycoprotein antibody re-

- sponses of infants and children who received inactivated respiratory syncytial virus vaccine. *J Clin Microbiol.* 1986; 24(2): 197-202.
- 17) Delgado MF, Coviello S, Monsalvo AC, et al. Lack of antibody affinity maturation due to poor Toll-like receptor stimulation leads to enhanced respiratory syncytial virus disease. *Nat Med.* 2009; 15(1): 34-41.
 - 18) Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, et al. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol.* 2020; 5(10): 1185-1191.
 - 19) RSV Vaccine and mAb Snapshot. <https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/> (2024年6月28日アクセス)
 - 20) Sebghati M, Khalil A. Uptake of vaccination in pregnancy. *A Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021; 76: 53-65.
 - 21) Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023; 388(16): 595-608.
 - 22) Walsh EE, Marc GP, Zareba AM, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023; 388(16): 1465-1477.
 - 23) Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med.* 2023; 388(16): 1451-1464.
 - 24) Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, et al. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2023.
 - 25) Quincer EM, Cranmer LM, Kamidani S. Prenatal Maternal Immunization for Infant Protection: A Review of the Vaccines Recommended, Infant Immunity and Future Research Directions. *Pathogens.* 2024; 13(3):200.
 - 26) RSウイルス母子免疫ワクチンに関する考え方、日本小児科学会、https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20240221_RWvirus_kangae.pdf (2024年6月29日アクセス)
 - 27) 妊婦に接種するRSウイルスワクチンについて、日本産科婦人科学会、<https://www.jsog.or.jp/news/pdf/infection03.pdf> (2024年6月29日アクセス)。
 - 28) Dall'Acqua WF, Woods RM, Ward ES, et al. Increasing the affinity of a human IgG1 for the neonatal Fc receptor: biological consequences. *J Immunol.* 2002; 169(9): 5171-5180.
 - 29) Dall'Acqua WF, Kiener PA, Wu H. Properties of human IgG1s engineered for enhanced binding to the neonatal Fc receptor (FcRn). *J Biol Chem.* 2006; 281(33): 23514-23524.
 - 30) Griffin MP, Khan AA, Esser MT, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, the Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-Targeting Monoclonal Antibody with an Extended Half-Life, in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(3): e01714-e01716.
 - 31) Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MEDI8897, an extended half-life single-dose respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody administered as a single dose to healthy preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37(9): 886-892.
 - 32) Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020; 383(5): 415-425.
 - 33) Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022; 386(9): 837-846.
 - 34) 日本におけるニルセビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン、日本小児科学会、https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20240522Beyfortus_GL.pdf (2024年6月29日アクセス)
 - 35) 日本におけるニルセビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン Q&A、日本小児科学会、https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20240522Beyfortus_GL_QA.pdf (2024年6月29日アクセス)
 - 36) McCormack S, Thompson C, Nolan M, et al. Maternal awareness, acceptability and willingness towards respiratory syncytial virus (RSV) vaccination during pregnancy in Ireland. *Immun Inflamm Dis.* 2024; 12(4):e1257.

話題の感染症

小児の RSV 感染症～母子免疫ワクチンの時代を迎えて 橋本浩一

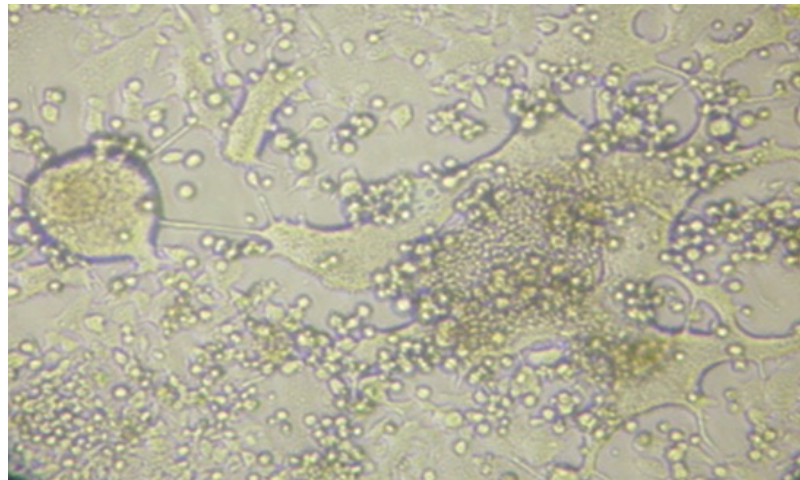


図1 RSV の培養細胞における細胞変成効果

RSV 感染症患者の気道分泌液をヒト咽頭がん由来株化細胞である HEp-2 細胞へ接種。数日後に特徴的な合胞体（syncytium）の形成が認められる。

文献 8) ,10) より転載

RSVのウイルス学的特徴

ウイルスゲノム



Matrix (M, M2) ウイルス粒子の組み立て (assembly)

Nucleocapsid
N, P, L...RNP複合体の形成

Non-structural protein

NS1 } 抗インターフェロン活性
NS2 }

Envelope spikes (スパイク蛋白)

SH蛋白: 中和活性なし。感染細胞のアポトーシスに関与。

G蛋白: 吸着、fractalkine類似 (CX3CR1に結合)、Th2、中和活性あり、F蛋白より変異に富む、サブタイプ

F蛋白: 融合、中和エпитープ部分が保存、TLR4アゴニスト、Th1誘導、中和活性あり

図2 RSV のウイルス学的特徴