



2021 年 4 月 5 日放送

## 「RSV 感染症の予防」

福島県立医科大学 小児科准教授 橋本 浩一

### RSV 感染症の疫学

RSV 感染症は、全世界において 1 歳未満における急性下気道炎による死亡の 1/3 を占め、発展途上国を中心に年間約 25 万人もの小児が命を落としています。RSV 感染症はいわゆる common disease です。しかし、RSV は早期産児、先天性心疾患、慢性肺疾患などのハイリスク小児では致死的な経過を引き起こします。さらに、健常乳幼児でも重症下気道炎、脳症・脳炎、新生児の無呼吸を引き起こします。

生後 1 歳までに 50%以上、2 歳までにほぼ 100%が RSV の初感染を受け、15-50%が下気道炎となり、乳幼児全体の約 2~10%が重症 RSV 感染症にて入院します。乳幼児下気道炎入院の原因の約 30%を RSV が占めます。また、終生免疫は獲得されず再感染を繰り返します。家族内、保育施設で感染が拡大しやすく、乳幼児や年長児のいる家族では RSV 感染症流行時には家族内の感染も高頻度に起こります。

一方で、RSV 感染症は小児だけの病気ではありません。アメリカでは年間、約 17000 人の大人が RSV 感染症により亡くなり、約 80%が 65 歳以上の高齢者と報告されています。

米国、ロチェスターにて 4 年間に渡る健康高齢者の研究では

- ・ RSV 感染症の年間罹患率は 3-7%、インフルエンザでは 2-5%であり、罹患率は同程度でした。
- ・ また、RSV 感染症、インフルエンザ感染症での入院期間は同程度であり、さらに集中治療室入室、死亡率も同程度でした。

### RSV感染症の疫学

#### 【2010年での全世界でのRSV感染症の動向】

- ✓ 1歳未満における急性下気道炎による死亡の1/3を占める
- ✓ 1-4歳の死亡原因としてマラリアに次いで第2位に位置する
- ✓ 発展途上国を中心に約25万人もの児がRSV感染症により命を落としている
- ✓ 死亡の99%は発展途上国

(Lancet 375: 1545-55, 2010、Lancet 380: 2095-127, 2012、Lancet 2017; 390: 946-58)

#### 【RSV感染症は小児だけの病気ではない】

- ✓ アメリカでは年間、約17000人の大人がRSV感染症により死亡
- ✓ 約80%が65歳以上の高齢者

(JAMA. 289:179-186, 2003.)

また、小児の RSV 感染症下気道炎入院患者の鼻吸引物中のウイルス量は、入院時にはピークを過ぎ、減少に転じていると報告があります。従いまして、RSV 感染症において予防が重要です。

## RSV 感染症の予防

RSV 感染症において予防を考える場合、感染阻止、そして重症化の予防という観点があります。感染阻止においては、ウイルスの生物学的特徴、そして伝搬様式の理解が必要です。RSV は脂質に富むエンベロープを有するウイルスであり、アルコール類や界面活性剤などの消毒薬にて速やかに不活化されます。感染経路は飛沫、接触感染であるので、適切な消毒薬の使用、手洗い、マスクの着用、そして環境整備などにより感染経路を断ち RSV の感染拡大が防止できます。

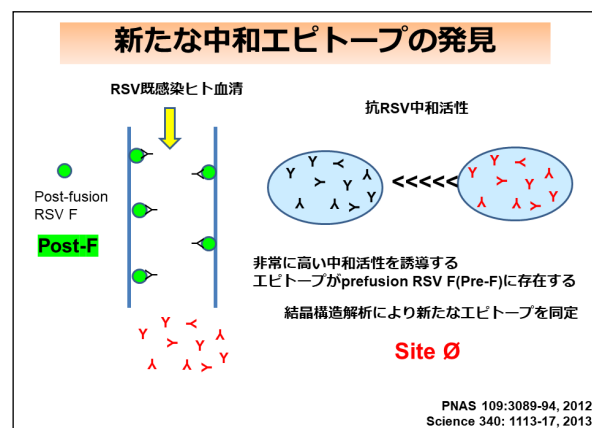
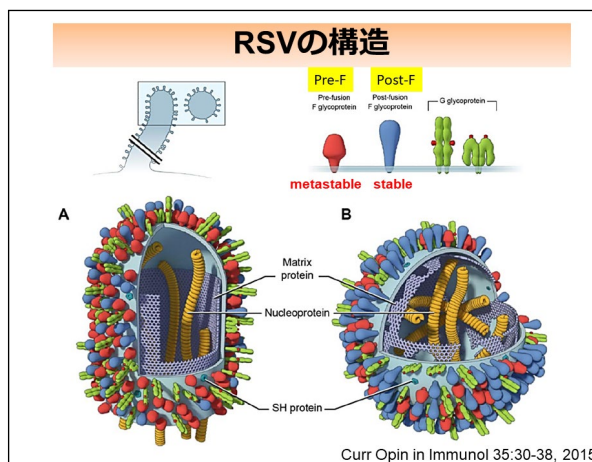
普通感冒、いわゆる風邪ウイルスである RSV 感染を予防するということは、「下気道炎など重症化の予防」ということを意味します。ここでの対象者は乳幼児、そしてハイリスク成人、高齢者です。

現在、感染症克服のゴールドスタンダードのワクチンは開発中であり、唯一、RSV に対する単クローン抗体の palivizumab が受動免疫として、RSV 感染症の重症化予防目的に世界中でハイリスクの児へ投与されています。

## RSV のウイルス学的特徴

次にワクチン、抗体製剤開発に関連する RSV のウイルス学的特徴について説明します。

- ウイルス表面にはスパイク蛋白として G 蛋白、F 蛋白、SH 蛋白があります。特に F 蛋白が単クローン抗体、およびワクチン開発に重要です。
- 最近、この F 蛋白には構造的に不安定な Pre-F と安定な Post-F の 2 つが存在することが報告され、さらにこの Pre-F に非常に高い中和活性を誘導するエピトープが存在し、Site 0 として同定されました。
- これまで中和エピトープは 6 つ報告されおり、palivizumab の認識するエピトープは site II です。また、Palivizumab に代表される site II に



対する抗体に比べ、Site 0 に対する抗体は中和能が 10 倍以上高いことが示されています。

## ワクチン開発の歴史

次に、ワクチン開発の歴史について説明します。

- RSV ワクチン開発の歴史は、1960 年代に米国で乳幼児へ実施されたホルマリン不活化 RSV ワクチンの臨床試験の失敗に始まります。
- ワクチン接種した方が死亡例も含め重篤化するという vaccine enhanced disease がみられました。
- このワクチンにより誘導された免疫は炎症を促し、さらに中和活性の低い抗体であり、抗原曝露としての RSV 初回免疫方法の重要性が示唆されました。

その後、RSV の免疫誘導の特殊性について様々な研究がなされ現在に至っています。

RSV ワクチン開発には生体側、そしてウイルス側の特徴の理解が必要です。

生体側の特徴としては、

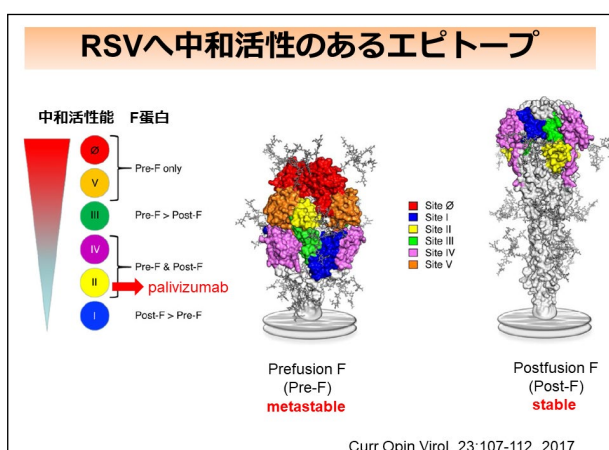
- ① 接種対象が新生児、乳幼児、高齢者
- ② 免疫学的未熟性、加齢変化
- ③ 母体移行抗体の存在
- ④ 再感染を繰り返す
- ⑤ vaccine enhanced disease などがあります。

そして、RSV 側の特徴としては、

- ① 母体移行抗体の存在下でも乳幼児早期から感染
- ② 感染性が高い

さらに、RSV ワクチンの接種対象者の RSV への免疫状態への理解も重要です。

- 妊娠女性、6 か月未満の乳児、2 歳未満の乳幼児、幼児・学童・成人、高齢者ではそれぞれ異なります。
- 妊娠女性、2 歳以上の幼児・学童・成人、高齢者は既感染者であり、RSV 特異的免疫を獲得しています。
- 対照的に、6 か月未満の乳児、2 歳未満の乳幼児では未感染者が含まれ、vaccine



## In the early 1960s,

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. 89:405-421. 1969

Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. Am. J. Epidemiol. 89:422-434. 1969

- ホルマリン不活化 RSV (FI-RSV) ワクチンによる臨床試験  
対象：2-7か月児  
接種方法・スケジュール：0.5ml、筋注 3回接種（初回、1か月後、3か月後）
- RSV 初感染時に FI-RSV ワクチン接種児の 80% が入院し（対照 1%）、2 例（対照 0 人）が死亡

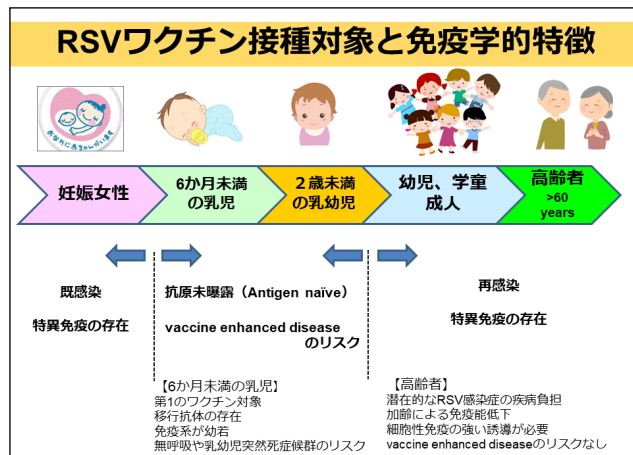
➔ **FI-RSV Vaccine Enhanced Disease**

Vaccine	n	Infected (%)	Hospitalized (%)	Deaths
FI-RSV	31	20 (65)	16 (80)	2
FI-PIV-1	40	21 (53)	1 (5)	0



enhanced disease のリスクがあります。

- ・さらに、6 か月未満の乳児の特徴としては移行抗体の存在、免疫系が幼若、無呼吸や乳幼児突然死症候群のリスクがあります。
- ・高齢者の特徴としては、潜在的な RSV 感染症の疾病負担、加齢による免疫能低下です。



### 経鼻弱毒生ワクチンと妊婦ワクチン

現在、前臨床を含め、弱毒生/キメラ生、全粒子不活化、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段階にあります。その中でも、未感染の乳児への経鼻弱毒生ワクチン、そして、既感染者への免疫増強効果を期待したナノパーティクルによるワクチンが注目されています。特にナノパーティクルによる妊婦ワクチンが注目されています。

初めに経鼻弱毒生ワクチンについて説明します。特徴として次のことがあります。

- ① ワクチン接種後の RSV 自然感染において vaccine enhanced disease が認めない。
- ② 移行抗体の影響を受けない。
- ③ 粘膜ワクチン局所での特異的 IgA を誘導し、感染門戸での感染阻止が可能。
- ④ リバースジェネティクスによる弱毒化変異導入により作成する。
- ⑤ 安全性(弱毒化)と免疫原性のバランス、安定性保持が課題。

乳幼児に接種する場合、最適なワクチンですが、臨床試験が進んでいません。

次に妊婦ワクチンです。特徴として次のことがあります。

- ① 妊娠可能な時期には 100%の女性が RSV 既感染である。
- ② RSV 既感染者では vaccine enhanced disease は見られない。
- ③ 接種時期と接種対象を考慮した場合、妊娠母親からの移行抗体により児を感染症から守る妊婦ワクチンに期待が高い。
- ④ 破傷風、百日咳、インフルエンザについてはすでに実施、RSV、GBS 感染症については検討中。

6 か月未満の児における出生時の母体血の抗 RSV 抗体価と RSV 感染の関連の研究では高い抗体価の母体からの児は RSV 感染症から免れ、さらに重症化しないことが示されています。また、母体血と臍帯血中の抗 RSV 中和抗体価はほぼ一致し、高い相関を示すことが報告されています。従って、妊婦ワクチンへの期待が高まります。

妊婦ワクチンとして RSV F 蛋白ナノ粒子ワクチンがの臨床研究が進められ、海外での第 III 相試験の結果が昨年 2020 年 7 月に論文発表されました。RSV の流行期が始ま



る頃に出産予定日を迎える健康妊娠女性へ、妊娠 28 週～36 週間に単回筋肉内投与されました。海外 11 か国、87 機関で実施されました。

RSV 感染症関連の「下気道感染症の罹患率」、「重度の低酸素血症を伴う下気道感染症の罹患率」、「入院率」へワクチン群で効果が認められましたが、高い初期評価基準を満たさなかったため中断となりました。しかし、RSV への妊婦ワクチンの実現の可能性を十分に示しました。

同じ時期の昨年 2020 年 7 月に、Site 0 への単クローン抗体の 1 つのとして開発された Nirsevimab (ニルセビマブ) の海外での第 3 相試験の結果が、論文発表されています。本剤は中和活性と長い半減期が特徴です。1 歳以下の健康早期産児 (29 週以上 37 週未満) に RSV 流行シーズンの 2 か月前に単回筋肉内投与されました。海外 23 か国、164 機関で実施されました。

「投与後 150 日間の RSV 下気道炎の未罹患割合」、「RSV 下気道炎による非入院割合」において非常に高い効果が示されました。

本邦においてもニルセビマブの健康な正期産児および高リスク乳幼児への第 III 相および第 II/III 相臨床試験が進行中であり、結果は 2023 年中に得られる予定だそうです。

**Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants**

N Engl J Med . 2020 Jul 30;383:426-439.

**【対象】**  
RSV の流行期が始まる頃に産予定日を迎える健康妊娠女性

**【ワクチン・投与方法】**  
Novavax: RSV 融合 (F) 蛋白ナノ粒子ワクチン (免疫原性 Pre-F<Post-F)  
妊娠 28 週 0 日～36 週 0 日の間に単回筋肉内投与

**【実施場所】** . . . 87 機関  
アルゼンチン、オーストラリア、チリ、バングラデシュ、メキシコ、ニュージーランド、フィリピン、南アフリカ、スペイン、英国、米国

**【評価項目】**  
生後 180 日までの RSV に関連する下気道感染症の罹患  
ワクチン有効性の達成基準 (生後 90 日時点)、Per-Protocol 解析にて  
97.52%CI で 30% 以上

**Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants**

N Engl J Med. 2020 Jul 30;383:415-425.

**【対象】**  
1 歳以下の健康早期産児 (29 週以上 37 週未満)、1453 人  
Nirsevimab 969 人、対照 484 人

**【投与量・投与方法】**  
50mg、筋注、1 回、RSV 流行シーズンの 2 か月前に接種

**【実施場所】** 23 か国、164 機関

**【期間】** 2016 年 11 月から 2017 年 11 月

**【評価項目】**  
・接種後 150 日間の RSV 下気道炎による受診率  
・接種後 150 日間の RSV 下気道炎による入院率

## RSV の予防の展望

最後に、これまでの説明を踏まえた新たな RSV の予防の展望です。長い間の基礎研究、臨床研究によりウイルス学としての RSV の理解が深まり、臨床病態が明らかになり、さらに科学技術の進歩により RSV ワクチンの実用化が目前となっています。

感染症予防、制圧の最終ゴールはワクチンであることは言うまでもありませんが、site 0 の発見により、site 0 をターゲットとした製剤の開発がされるようになり、RSV の予防は新たなステージへ歩みつつあります。

**まとめ**  
(新たな RSV の予防戦略)

<p><b>単クローン抗体</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高価</li> <li>・ 対象</li> </ul>	<p><b>ワクチン</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 感染症制圧の最終ゴール</li> <li>・ 妊婦ワクチン</li> </ul>
--	--

**New potent epitope Site 0**

**標準予防策・感染経路予防策**

番組ホームページは <http://medical.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。