

令和元年6月25日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09571

研究課題名(和文) 乳幼児期の呼吸器感染症にみられる病原体干渉の解明：ベトナム中南部出生コホート研究

研究課題名(英文) Interference of respiratory viral infections among young children: Cohort study in central Vietnam

研究代表者

鈴木 基 (SUZUKI, Motoi)

長崎大学・熱帯医学研究所・准教授

研究者番号：60444874

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：乳幼児期の呼吸器感染症の原因となるウイルスとして数十種類が知られている。原因ウイルス毎の臨床像の違いについては研究が進んでいるが、ウイルス感染症相互の干渉現象については十分わかっていない。本研究ではベトナム中部ニャチャン市で実施されている小児呼吸器感染症サーベイランスを活用した。1941人の2歳未満小児の呼吸器感染症コホートを5年間追跡した結果、6か月未満にウイルス性呼吸器感染症で入院すると、非ウイルス性呼吸器感染症に対して1.6倍呼吸器感染症による再入院のリスクが高かった。特にアデノウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ライノウイルスが再入院リスクと強く関係していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

呼吸器感染症は乳幼児期にみられるもっともありふれた病気である。本研究の結果、生後6か月未満の乳児がアデノウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ライノウイルスに感染し呼吸器感染症を発症すると、その後、再度呼吸器感染症を発症するリスクがより高くなることがわかった。これはこれらのウイルスの感染を予防するワクチンを開発導入することで、乳幼児の呼吸器感染症の発症や入院を効率よく減らすことができることを意味している。

研究成果の概要(英文)：Respiratory viruses cause acute respiratory illness (ARI) in early childhood, but their effect on subsequent ARI admissions is not fully understood. A cohort study was conducted in central Vietnam. A total of 1941 children aged <2 years were enrolled in the study. Viruses were detected in 1254 (64.6%) children at enrollment; HRV, RSV, HAdV and hMPV were detected in 499 (25.7%), 439 (22.6%), 156 (8.0%) and 47 (2.4%) children, respectively. During the follow-up period, 277 children were readmitted with ARI. Virus-related ARI initial admission was associated with an increased risk of ARI readmission for children who were initially admitted before 6 months of age (adjusted rate ratio, 1.6; 95% confidence interval: 1.1-2.5). HAdV (4.6; 1.8-11.9), hMPV (20.4; 6.2-66.9) and HRV (1.6; 1.0-2.4) were independently associated with the outcome. These associations were not observed for children whose initial admission occurred after 6 months of age.

研究分野：感染症疫学

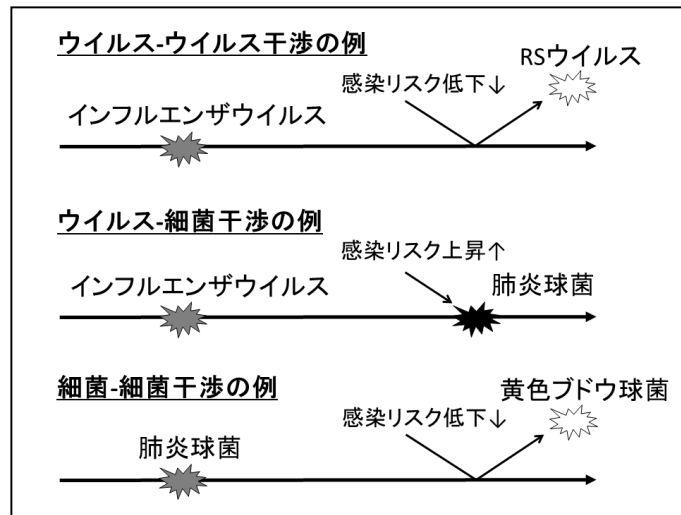
キーワード：呼吸器ウイルス コホート 病原体干渉 ベトナム 小児肺炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

急性呼吸器感染症 (ARI) は、小児疾患の原因の第 1 位であり、1 歳未満の乳児は一年に複数回の ARI をおこす。小児 ARI の原因となる病原体には、肺炎球菌やインフルエンザ桿菌をはじめとする細菌、および RS ウイルス、インフルエンザウイルス、ライノウイルスを含む約 20 種類の呼吸器ウイルスがある。これらの病原体に感染し、発症すると、感冒様症状から肺炎に至るまでさまざまな病態を呈し、重症化すれば入院、死亡の原因となる。

近年、こうした乳幼児期の ARI の原因となる複数の病原体が、相互に干渉しあう現象 (病原体干渉) が注目されている (右図)。これは、特定の細菌やウイルスに感染すると、次に別の細菌やウイルスに感染するリスクが上昇ないし低下する現象である。従来、インフルエンザウイルスに感染すると RS ウイルスに感染するリスクが低下する、一方で肺炎球菌感染のリスクが上昇する可能性が示唆されてきた。近年では、ライノウイルス、ヒトメタニューモウイルス感染が、その後の呼吸器感染症の発生を増加させること、肺炎球菌感染が黄色ブドウ球菌感染のリスクを低下させることが確認されている。こうした病原体干渉



がおこるメカニズムとして、(1)感染による下気道損傷とリモデリングによる肺防御機能の低下、(2)一時的な非特異的免疫の活性化が関与していると推定されている。

このように乳幼児期に繰り返し発生する ARI は、複数の呼吸器病原体の複雑な相互干渉の結果である可能性がある。この現象は小児 ARI の重症化などに関係している可能性があるだけでなく、ワクチン効果の推定にも影響することが考えられる (Suzuki M, et al. *Epidemiology and Infection* 2014)。しかし、これまでの研究はサンプルサイズが小さく、また特定のウイルスについて限定的に検証したものが多く、大きなサンプルサイズで網羅的にウイルスを調べたものはなかった。病原体干渉の全容を解明するには、正確に定義された小児グループを対象として追跡し、上気道炎から重症肺炎までを正確に検出し、複数の呼吸器病原体を網羅的に同定する必要がある。

2. 研究の目的

本研究は、乳幼児期にある呼吸器病原体に感染することが、異なる呼吸器病原体に感染するリスクを変化させるかどうかを明らかにすることを目的とした。これにより、乳幼児 ARI の疫学を明らかにし、ワクチン戦略を含む小児保健政策に貢献することを目指したものである。

3. 研究の方法

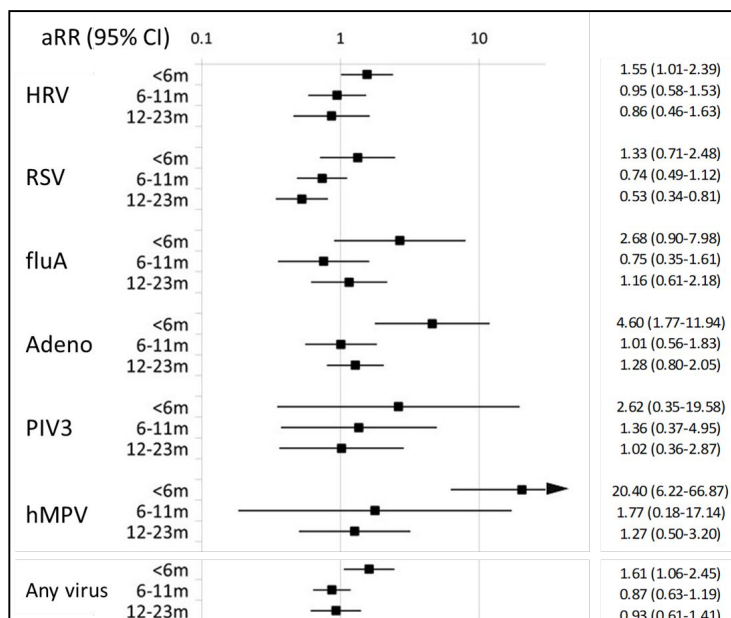
本研究では、研究代表者および研究分担者のグループがベトナム中部都市ニャチャン市で実施している出生コホート及び小児呼吸器感染症サーベイランスのシステムを活用した (Yoshida LM, Suzuki M, et al. *Tropical Medicine and Health* 2014)。当該研究によって蓄積されたデータを用いて、小児呼吸器感染症患者コホートを構築した。2007 年 1 月から 2012 年 4 月までの期間に ARI で入院した 2 歳未満小児を登録し、5 歳になるまで追跡した。追跡に際しては電話調査を行った。初回 ARI 入院時の気道検体から multiplex PCR 法を用いて 13 種類の呼吸器ウイルスを網羅的に同定した。各呼吸器ウイルス陽性と ARI 再入院のリスクについてポアソン回帰分析モデルを用いて解析を行った。

4. 研究成果

研究対象期間中に 1941 人の 2 歳未満小児を登録した。1254 例 (64.6%) の小児から呼吸器ウイルスが同定され、ライノウイルスが 499 例 (25.7%) 例、RS ウイルス 439 例 (22.6%)、アデノウイルス 156 例 (8.0%)、ヒトメタニューモウイルス 47 例 (2.4%) であった。追跡期間中 (4572.7 人年) に 277 例が ARI で再入院した。生後 6 か月未満にウイルス性 ARI で入院すると、非ウイルス性 ARI に比べて ARI 再入院のリスクが 1.6 倍高かった。特にアデノウイルス (4.6 倍)、ヒトメタニューモウイルス (20.4 倍)、ライノウイルス (1.6 倍) が再入院リスクと強く関係していた (下図)。一方で、6 か月以降の感染については、ARI 再入院リスクとの関係は確認されなかった。以上の結果は感度分析においても大きな違い

は認めなかった。

本研究の結果、生後6か月未満の乳児がアデノウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ライノウイルスに感染しARIを発症すると、その後、再度呼吸器感染症を発症するリスクがより高くなることがわかった。これは近年開発が進められているこれらのウイルスの感染を予防するワクチンを予防接種プログラムに導入することで、乳幼児の呼吸器感染症の発症や入院を効率よく減らすことができることを意味している。一方で、適切な予防接種のタイミングについては今後の検討が必要であると考え。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Toizumi M, Suzuki M, Nguyen HAT, Le MN, Ariyoshi K, Moriuchi H, Hashizume M, Dang DA, Yoshida LM. Viral Acute Respiratory Illnesses in Young Infants Increase the Risk of Respiratory Readmission. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Dec;37(12):1217-1222. (査読あり)

Shimazaki T, Taniguchi T, Saludar NRD, Gustilo LM, Kato T, Furumoto A, Kato K, Saito N, Go WS, Tria ES, Salva EP, Dimaano EM, Parry C, Ariyoshi K, Villarama JB, Suzuki M. Bacterial co-infection and early mortality among pulmonary tuberculosis patients in Manila, The Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018 22(1): 65-72. (査読あり)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：吉田 レイミント

ローマ字氏名：YOSHIDA, Laymyint

所属研究機関名：長崎大学

部局名：熱帯医学研究所

職名：教授

研究者番号(8桁)：90432963

(2)研究協力者
なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。