

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：17301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2021

課題番号：19K24250

研究課題名(和文)RSウイルスの乳児での感染拡大を規定する因子に関する研究

研究課題名(英文)Factors associating with the spread of RSV in infants

研究代表者

乙丸 礼乃 (OTOMARU, Hirono)

長崎大学・熱帯医学研究所・助教

研究者番号：00849416

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：Respiratory Syncytial Virus (RSV) は、乳児で特に重症化しやすいウイルス性呼吸器感染症の原因ウイルスである。世帯内感染の重要性が指摘されているが、詳細な疫学は明らかではない。本研究ではRSVの乳児への感染拡大を規定する因子を検討することを目的とした。フィリピンで家族がRSVに感染していた世帯で収集したデータの解析結果から、家族が感染してから非常に短期間の間に二次感染が起きていることがわかった。世帯内で二次感染者となるリスクは5歳未満児で有意に高かったが、初感染者の咳嗽の発症との間に関連は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RSVは世界的に流行が見られる下気道感染症の原因ウイルスである。本研究では、RSVの感染伝播に関連する疫学的な解析により、乳児を含む5歳未満児で特に二次感染率が高いことを示した。感染時点およびウイルス排出量の変化を推定する解析の結果、家族が最初に感染したのちのごく早い時期から二次感染が起きることが明らかになった。これらのことから、家族が感染した場合は速やかに感染予防策を実施する必要があることがわかった。また、症状が明らかではない感染者からも感染伝播が起きることから、症状に関わらないデータ収集の必要性が示された。大規模なRSV感染拡大を予防する対策の導入に必要な知見を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：Respiratory Syncytial Virus (RSV) is the causative virus of respiratory infections, particularly severe in infants. Although the importance of intra-household transmission has been reported, the detailed transmission dynamics remain unclear. This study aimed to examine the factors that associate with the spread of RSV to infants.

Based on the analysis of data collected in households in the Philippines in which a family member was infected with RSV, we showed that secondary infection occurred within a short period after the family member became infected. The risk of secondary infections in the household was significantly higher for children under five. Still, there was no association between this risk and the onset of cough in the index case.

研究分野：感染症疫学

キーワード：RSV 世帯内感染 感染伝播

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

世界で約6万人の5歳未満児が Respiratory Syncytial Virus (RSV) 関連下気道炎によって死亡している (Shi et al., Lancet 2017)。ほとんどは低中開発国で発生しており、特に6か月未満の乳児で重症化しやすいことが特徴である (Ohuma et al., Am J Epidemiol 2012)。モノクローナル抗体の投与によって重症化の予防は可能であるが、高価であるためにその使用は先進国に限られており、死亡例の多くが発生している低中開発国へのワクチン導入が待たれている。しかし、免疫誘導が未熟な乳児への直接のワクチン接種では十分な効果が期待できない可能性がある。したがって、妊婦にワクチンを接種して移行抗体の抗体価を高め、乳児が成長するとともに小児ワクチンを併用する戦略が考えられている。

ケニアのコホート研究では同胞などの家族が乳児に RSV を伝播しているとされる (Munywoki et al., J Infect Dis 2014)。研究代表者は、フィリピンにあるピラン島で5歳未満児を対象にした呼吸器感染症のコホート調査で、6か月未満児の RSV 感染の約3割が5歳未満の同胞から伝播した感染である可能性が高いこと、約3日と非常に短い間隔で感染が広がっていたことを示した (Otomaru et al., Open Forum Infect Dis 2019)。一方、同胞に先行する発症日がなく家族以外から感染したことが考えられる乳児症例も多いが、これまでの研究では家族を単位としていたために家族以外の伝播経路を検討しておらず、家族以外の感染源は全く明らかになっていない。これまでの RSV 感染のデータは家庭や医療施設のみで収集されており、どのように感染拡大が進み、ウイルスが世帯に持ち込まれているのか不明である。本研究テーマでの問題点は、ワクチン導入にむけて論点となる、感染源や感染拡大のメカニズムなどを解明する方法論が確立していないことである。インフルエンザを含む他の呼吸器感染症で活用されている解析手法を RSV にも応用することでどのように世帯にウイルスが流入するのか明らかにできる可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、乳児への RSV 感染を表す感染症モデルの構築にむけて感染拡大を規定する因子を検討することである。研究代表者の所属先ではピラン島の乳児をもつ世帯を対象として、家族と家族以外に可能な感染源として保育所児などからデータと約1500件の鼻腔スワブ検体を収集した。本研究課題においては、収集したデータの解析および検体のウイルス検出と遺伝子解析を行った。

### 3. 研究の方法

(1) 解析するデータの収集は、2018年から2019年にかけて、フィリピン熱帯医学研究所 (RITM) と共同で実施した。協力医療機関で、呼吸器感染症症状のある小児を対象に迅速診断キットを用いた RSV の検出を行い、地域流行の開始を把握した。

(2) 流行開始と同時に世帯訪問によるデータ収集を実施した。具体的には、訪問で急性呼吸器感染症のモニタリングを行い、症状がある場合には鼻腔スワブを2本採取し、1本を迅速診断キットによる RSV 検出に使用し、他方を PCR (Polymerase Chain Reaction) 用に保存した。迅速診断陽性であった場合は、同意の得られた家族全員から合計4回にわたり継続的に PCR 用鼻腔スワブ検体を採取するフォローアップ検体収集を実施した。PCR 用に得たすべての検体から核酸を抽出し、定量リアルタイム PCR によって RSV を検出し、Ct 値の測定および陽性の判定を実施した。得られた Ct 値から算出された RSV のゲノムのコピー数を代替的にウイルス排出量とした。

(3) RSV 陽性であった検体について、G 遺伝子のヌクレオチドシーケンスを行い、分子疫学的解析手法によりサブグループを判定した。また、世帯ごとにウイルスゲノム配列の比較を行った。

(4) フォローアップ検体収集で得られた検体について、呼吸器感染症症状記録とウイルス排出量の結果を合わせ、統計学的手法を用いて感染源への暴露が起こった時点を推定した。暴露時点からの時間経過に伴うウイルス排出量の変化を表すモデルを作成し、各パラメータを推定した。推定された暴露時点をもとに二次感染リスクについて評価した。これらの解析は、シンガポール国立大学と共同で実施した。

(5) 家族以外で感染源の可能性のある症例は、RSV の陽性を契機に訪問を行った。研究参加の同意が得られた場合は呼吸器感染症症状を聴取し、症状がある場合は検体採取を行った。得られた検体については、フォローアップ検体と同様にウイルスの検出を実施した。

#### 4 . 研究成果

(1) 研究に参加した世帯は 115 世帯 (506 人) であり、乳児のいる世帯が 65 世帯、1-4 歳児のいる世帯が 50 世帯であった。本研究期間での RSV の流行は 10 月(第 40 疫学週)から 12 月末 (第 52 疫学週) までであった。

(2) 流行中、42 世帯でフォローアップ検体を採取した。フォローアップを実施した世帯に居住する 172 人のうち 56%が一度は RSV 陽性となっていた。フォローアップを実施した世帯に居住する乳児の 90%以上がフォローアップ検体採取の期間中 1 度は陽性となっていた。

(3) G 遺伝子のウイルスゲノム配列の解析が可能であったフォローアップ検体についてゲノム配列を比較したところ、家族から異なる配列のウイルスが検出された世帯はなかった。一方で、G 遺伝子のウイルスゲノム配列は世帯によって異なっていた。これらの情報を合わせると、同一世帯で検出された RSV は共通の感染源を由来とする可能性が高く、感染時期などの疫学的解析の結果を考慮すると、世帯内で感染が広がっていたことが考えられた。

(4) モデルによる解析により、暴露時点からの経過時間に伴うウイルス排出量の変化を推定した。年齢と推定ウイルス排出量の相関についての解析では、年齢が低いほどウイルス排出量が高かった。ウイルス排出量がピークに達するまでに平均 6.2 日かかり、感染から 4 日目には症例の約 90%が呼吸器症状を発症したと推定された。罹病期間の中央値は年齢と負の相関を示した。

次に、推定された感染時点をもとに初感染者と考えられる症例を特定し、感染伝播についてさらなる解析を実施した。35 世帯の初感染者の家族 (n=92) の感染リスクを評価した。感染者の家族のうち 31 人 (34%) が RSV 陽性と確認された。二次感染が起きた時点の推定の結果から、ほとんどの二次感染は初感染者が感染した時点から約 7 日以内に発生していたと推定された。また、二次感染者の中には、初感染者が症状を呈する前に感染した可能性が高い例も含まれていた。このことから、初感染者が無症状の状態でも感染が拡大した可能性が考えられた。さらに、Cox-Hazard モデルを用いて家族の年齢層と初感染者の咳嗽の発症を説明変数として解析した結果、二次感染者となるリスクは 5 歳未満児で有意に高かったが、初感染者の咳嗽の発症との間に関連は認められなかった。

(5) 家族以外で乳児の感染源の可能性のある症例については、数が少なく既存の方法では統計学的な解析を実施できなかった。

本研究では、RSV の感染拡大に関連する詳細なデータ収集を実施し、RSV が特に世帯内感染を引き起こす際の疫学的知見を得ることができた。小児と同居する家族が RSV に感染した際は、早期に他の家族の感染予防対策を実施すること、また、すでに小児が感染した可能性を考慮した対処を実施することが重要であると考えられる。低年齢であればウイルス排出量が多く罹病期間が長い傾向が認められたことから、感染した家族が小児であれば、より慎重な予防策が必要で

あると考えられる。本研究では世帯内以外の個人についても症状があれば検体採取を実施したが、乳児の感染源と考えられる症例は少なかった。世帯内外に関わらず、症状のない感染者が一部の乳児の感染源であった可能性は考えられる。症状のないRSV感染者の多くは年長児や成人であることから、今後は年齢や症状に関わらない疫学調査が必要となることが考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hirono Otomaru, Johanna Beulah T Sornillo, Taro Kamigaki, Samantha Louise P Bado, Michiko Okamoto, Mariko Saito-Obata, Marianne T Inobaya, Edelwisa Segubre-Mercado, Portia P Alday, Mayuko Saito, Veronica L Tallo, Beatriz P Quiambao, Hitoshi Oshitani, Alex R Cook	4. 巻 190
2. 論文標題 Risk of Transmission and Viral Shedding From the Time of Infection for Respiratory Syncytial Virus in Households	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 2536, 2543
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/aje/kwab181	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hirono Otomaru, Johanna Beulah Tria Sornillo, Taro Kamigaki, Hitoshi Oshitani
2. 発表標題 Epidemiological characteristic of social contact structure in Biliran Island, Philippines
3. 学会等名 Epidemics（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------