

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 7 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：2010 ～ 2011

課題番号：22890137

研究課題名（和文） ベトナム中部都市のコミュニティ内における RSV 性呼吸器感染症の伝搬経路の解明

研究課題名（英文） Investigation of the transmission mechanism of RSV among Vietnamese children

研究代表者 鈴木 基 (SUZUKI MOTOI)

長崎大学・熱帯医学研究所・助教

研究者番号：60444874

研究成果の概要（和文）：

本研究では、呼吸器ウイルスの単独感染、重複感染が下気道炎の重症化に及ぼす影響を調べた。中部ベトナムで5歳未満の子供の入院呼吸器感染症1,992例から鼻咽頭スワブを採取し、13種類の呼吸器ウイルスを同定した。60.9%から少なくとも1種類の呼吸器ウイルスが同定され、9.5%は重複感染であった。RSウイルス(RSV)とヒューマン・メタニューモ・ウイルス(HMPV)の単独感染が、下気道炎の発症に関係していた。RSVにライノウイルス(HRV)、HMPVが重複感染すると、より下気道炎発症のリスクが高かった。

研究成果の概要（英文）：

We investigated the effect of respiratory viruses single and multiple infections on risk of lower respiratory tract infections (LRTIs) in Vietnam. Nasopharyngeal samples were collected from 1,992 hospitalized children with acute respiratory infections and tested for 13 respiratory viruses. 60.9% were positive for at least one virus, and 9.5% had multiple-viral infections. RSV and human metapneumovirus (HMPV) infections independently increased the risk of LRTIs. RSV further increased the risk, when co-infected with HRV and HMPV.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,260,000	378,000	1,638,000
2011年度	1,160,000	348,000	1,508,000
総計	2,420,000	726,000	3,146,000

研究分野：社会医学

科研費の分科・細目：公衆衛生学・健康科学

キーワード：RSウイルス、ベトナム

1. 研究開始当初の背景

Respiratory syncytial virus (RSV) は、主に2歳未満の小児に、細気管支炎を起こす原因ウイルスとして知られる。近年の体系的レビューによると、毎年、世界中で3300万人の子供がRSVに感染し、うち340万人が入院を必要とする。そして66,000-199,000人の小

児が、RSV感染症を原因として死亡しており、その99%が発展途上国の子供である。

これまでの報告からは、途上国の多く存在する熱帯地では、RSVの伝搬パターンが温帯域とは異なることが示唆される。しかし、熱帯地において、RSVがコミュニティ内でどのように伝搬するのか、何が重症化の因子になっているのかは、解明されていない。

本研究では、小児呼吸器感染症サーベイランスが進行中のベトナム中南部ニャチャン市において、熱帯地における小児 RSV 感染症の伝搬パターンと、重症化因子の解明を目指した。

2. 研究の目的

- (1) ベトナム人コミュニティにおける小児 RSV 感染症の発生率を推定する
- (2) RSV 感染症が小児呼吸器感染症による入院に及ぼす影響を明らかにする
- (3) RSV と他の呼吸器ウイルスの重複感染の頻度と、重症度に及ぼす影響を明らかにする

3. 研究の方法

(1) 方法の概要

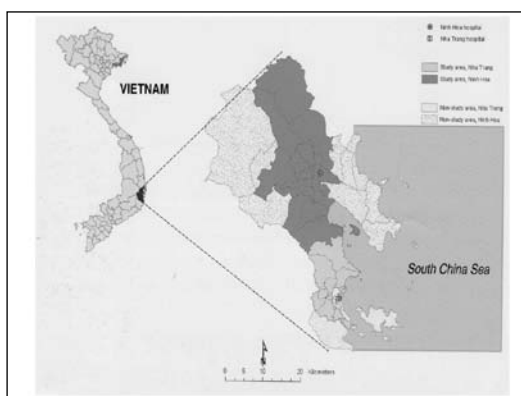
カンホア県保健プロジェクトは、2006 年 6 月に対象人口約 20 万人の大規模住民調査を行い、2007 年 1 月から、15 歳未満小児の呼吸器感染症サーベイランスを実施している。本研究ではこのシステムを活用し、対象地域で発症する入院を要する 5 歳未満の小児呼吸器感染症の入院症例をほぼ全例登録した。また住民ベースの横断調査を行い、健康小児からも臨床検体および基本情報を収集した。

(2) 研究デザイン

人口ベースサーベイランス、ケース・コントロール・スタディ

(3) 住民センサス調査

カンホア県保健プロジェクトは、2006 年 6 月に、ニャチャン市にある 16 コミュニティの住人を対象とした大規模センサス調査（横断調査）を実施した（次図）。人口は 20 万人で、15 歳未満が 9 万 2000 人、5 歳未満が 2 万 5 千人であった。すべての対象人口には独自の ID が付与された。



(4) 小児呼吸器感染症サーベイランス
2007 年 1 月より、カンホア総合病院に入院する 15 歳未満小児の呼吸器感染症症例を全例登録した。症例の定義は WHO の包括的小児疾患管理ガイドラインに基づき、対象小児の保護者の同意を得て、臨床情報および鼻咽頭スワブを採取した。

(5) ケース・コントロール研究

小児呼吸器感染症サーベイランスに登録された症例と比較するために、センサス対象地域の 5 歳未満小児 350 名をランダムに選択し、保護者の同意を得て、鼻咽頭スワブを採取した。

(6) サンプルの保存と輸送

病院およびフィールドで採取した検体は、氷冷下でただちにカンホア総合病院に搬送し、細菌検査室内にあるディープフリーザーに -80°C で保存した。3 ヶ月ごとに、すべての検体を、ハノイ市にある国立衛生疫学研究所・長崎大学 NIHE フレンドシップラボに輸送し、処理を行った。その後、検体を長崎大学熱帯医学研究所に輸送し、マルチプレックス RT-PCR システムを用いて、RSV を含む 13 種類の呼吸器ウイルス（RSV, インフルエンザ A/B, hMPV, パラインフルエンザ [PIV]-1, -2, -3, -4, HRV, コロナウイルス 229E, OC43, アデノウイルス, ポカウイルス）を同定した。

(7) データの収集と解析

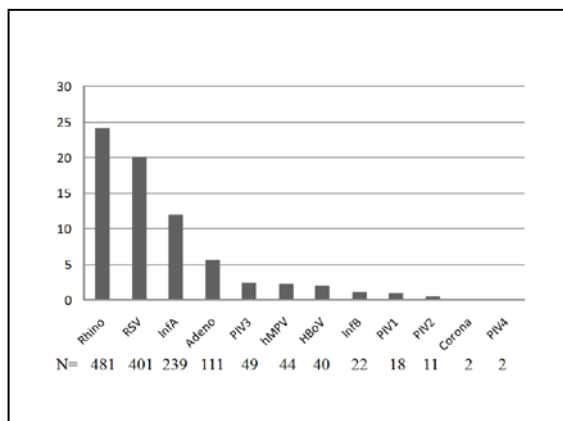
収集した臨床データ、病原体解析データはプログラムされたデータベースに入力した。呼吸器感染症の発生率の算出には、2006 年に実施した住民調査に基づく年齢別人口を用いた。患者基本特性は 2x2 表を使って記述した。呼吸器ウイルスによる入院のリスクを解明するための、ケース・コントロール・スタディの解析には、ロジスティック回帰モデルを用いた。また、入院呼吸器感染症症例における呼吸器ウイルス感染と重症度の関係については、ポアソン回帰モデルを用いて解析した。

4. 研究成果

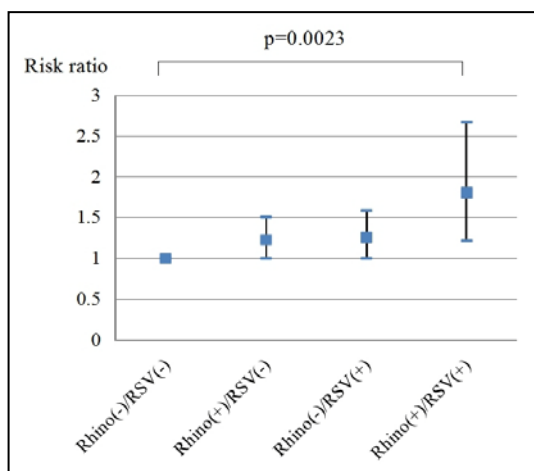
(1) 結果

対象期間中に 1992 例の入院呼吸器感染症症例を登録した。うち 397 例 (20%) が下気道炎症例であった。低年齢、低体温、頻脈、喘音が重症度と関係していた。5 歳未満小児の入院呼吸器感染症の年間発生率は人口 10 万対 4,765 であった。ウイルス学的検索の結果、1992 例中 1,214 例で呼吸器ウイルスが陽性であり、HRV が 481 例、RSV が 401 例、インフルエンザ A が 239 例であった。189 例 (10%)

で呼吸器ウイルスの重複感染が認められた(次図)。



入院症例中、RSV、HRV、HMPVの単独感染が、重症化(下気道炎)リスクの上昇に関係していた。RSVと他の呼吸器ウイルスとの重複感染が重症化に及ぼす影響について調べたところ、RSVにHRV、PIV3、HMPVのいずれかが重複感染していると、より重症化のリスクが高かった(次図)。



住民ベースの横断調査では、350例の健康な5歳未満小児から検体を採取した。うち、147例が呼吸器ウイルス陽性で、うちHRVが最も多く、続いてアデノウイルス、RSV、インフルエンザAであった。入院のリスクに関するケース・コントロール・スタディでは、RSVとインフルエンザAが入院と関係していたが、HRVは関係が認められなかった。

(2) 考察

本研究により、ベトナム人コミュニティにおける正確な小児呼吸器感染症の発生率と呼吸器ウイルスの分布が明らかとなった。

RSVは北半球の温帯では冬季にアウトブレイクが発生するが、本研究ではベトナムにおいては夏季に発生することが明らかとなった。一方、やはり北半球の温帯では冬季に症例が増加するインフルエンザが、ベトナムでは通年で認められることが分かった。

RSVとインフルエンザAが入院のリスクとなっており、これらに対する有効なワクチンの開発と導入を含めた公衆衛生対策が必要である。また、RSVと他の呼吸器ウイルスとの重複感染の頻度が高く、呼吸器感染症の重症化に大きく影響している可能性が示された。しかし、これは疫学的な相関関係であり、そのメカニズムについては不明である。今後のウイルス学的、免疫学的な研究が待たれる。

一方、入院症例、健康小児例ともにHRVが高頻度に検出された。HRVは単独で下気道炎の発生、あるいは気管支喘息発作と関係することが先行研究で示されているが、健康小児例においても多く検出されることから、その病原性に関するさらなる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

1. Yoshida LM, Suzuki M, Nguyen HA, Le MN, Vu TD, Yoshino H, Schmidt WP, Nguyen TT, Tho Le H, Morimoto K, Moriuchi H, Dang DA, Ariyoshi K. Respiratory syncytial virus, its co-infection and paediatric lower respiratory infections. **Eur Respir J**. 2013 May 3. [Epub ahead of print] (equally contribution) 査読あり

2. Lay-Myint Yoshida, Hien-Anh Nguyen, Kiwao Watanabe, Minh Nhat Le, Ai Thi Thuy Nguyen, Huong Thi Thu Vu, Hiroshi Yoshino, Motoi Suzuki, Kensuke Takahashi, Tho Huu Le, Paul E. Kilgore, Karen Edmond, Kim Mulholland, Duc-Anh Dang, Koya Ariyoshi. Incidence of Radiologically Confirmed Pneumonia and Haemophilus influenzae type b Carriage before Hib Vaccine Introduction in Central Vietnam. **Journal of Infection** [accepted, ahead of print] 査読あり

3. Harada Y, Kinoshita F, Yoshida L, Minh LN, Suzuki M, Morimoto K, Toku Y, Tomimasu K, Moriuchi H, Ariyoshi K. Does Respiratory Virus Coinfection Increase the Clinical Severity of Acute Respiratory Infection Among Children Infected With Respiratory Syncytial Virus? **Pediatric Infectious Disease Journal**. 32(5):441-445, May 2013. 査読あり

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 基 (SUZUKI MOTOI)

長崎大学・熱帯医学研究所・助教

研究者番号：60444874