

学位論文の内容の要旨

論文提出者氏名	岡本 圭祐
論文審査担当者	主査 宮崎 泰成 副査 藤原 武男、小池 竜司
論文題目	Hospitalisations due to respiratory syncytial virus infection in children with Down syndrome before and after palivizumab recommendation in Japan
<p>(論文内容の要旨)</p> <p><要旨></p> <p>respiratory syncytial (RS)ウイルスは、小児の呼吸器感染症の主要な病原体である。予防接種や特異的な治療は現時点で存在せず、唯一、RS ウイルスに対するヒト化モノクローナル抗体であるパリビズマブが重症化予防に用いられている。パリビズマブの適応は、主に RS ウイルスの重症化因子に限られ、本邦では 2002 年に早産、2005 年に先天性心疾患に対して承認がされた。その後、心疾患など合併症を持たないダウン症候群も重症化因子であることが明らかとなり、2013 年に、合併症を持たないダウン症候群にもパリビズマブの適応が拡大された。ダウン症候群に対するパリビズマブの適応は、世界的には一部の地域に限られており、国単位で適応が承認されたのは本邦が初めてであった。我々は、この適応拡大前後での RS ウイルス感染症による入院率の変化を検討するため、アンケートを用いた後方視的な全国調査を行った。結果、321/664 施設 (48.3%) より回答があり、3,929 例のダウン症候群児について検討を行った。集まった症例を、パリビズマブの適応拡大前後 3 年間で群分けし、各群における 2 歳までの累積 RS ウイルス入院率を比較したところ、有意差はつかなかったが、適応拡大後に入院率は低下傾向にあった。特に、合併症のない症例 (先天性心疾患の合併がなく、早産でない症例) だけに絞って比較検討すると、有意に累積入院率は低下していた。本邦における、2013 年のパリビズマブ適応拡大により、ダウン症候群児の RS ウイルス感染症による累積入院率は低下傾向にあり、特に、合併症を有しないダウン症候群児では、有意に低下していることが明らかになった。</p> <p><緒言></p> <p>ダウン症候群は、最も頻度の高い染色体異常症である。ダウン症候群児は、気道の解剖学的、生理学的異常を伴うため、呼吸器感染症に罹患しやすく、罹患すれば重症化し、死に至ることも少なくない。乳幼児の急性下気道感染症において、RS ウイルスは一般的な原因ウイルスであり、急性下気道感染症の 28%を占め、死亡例における 13-22%を占めるとい報告もある。しかし、RS ウイルスの予防接種はまだ実用化されておらず、唯一、重症化予防に、RS ウイルスに対するヒト化モノクローナル抗体であるパリビズマブが使用されている。パリビズマブは RS ウイルスの流行期に月 1 回投与され、その適応は、世界的には、早産児や先天性心疾患を有する児に限ら</p>	

れている。昨今、ダウン症候群が合併症を有しない場合でも、RS ウイルスの重症化因子であることが明らかとなり、本邦では、2013年に合併症を有しないダウン症候群児に対しても、パリビズマブの投与が適応となった。合併症を有しないダウン症候群児に対して、国単位で適応が拡大されたのは本邦が初めてであった。そのため、我々は、ダウン症候群児のRS ウイルスによる入院率が、パリビズマブの適応拡大の前後で変化したかを明らかにするため、全国調査を行なった。

<方法>

全国の664の小児科施設へアンケートを郵送し、各施設に通院歴のある、2010年4月から2016年3月までに出生したダウン症候群児について、臨床情報を収集した。調査項目は、誕生年月、在胎週数、先天性心疾患の有無、血液疾患の有無、免疫不全の有無、筋力低下の有無、反復する急性下気道感染症の罹患歴の有無、パリビズマブ投与の有無、RS ウイルスによる入院歴の有無とした。RS ウイルスによる入院歴が有る症例については、更に、入院年月、入院期間、入院時診断、酸素療法の有無と期間、人工呼吸管理の有無と期間、集中治療室入室の有無と期間について調査した。集まった症例を、パリビズマブの適応拡大前後3年間で群分けし、2010年4月から2013年3月出生群を2010-2012コホート、2013年4月から2016年3月出生群を2013-2015コホートとした。この2群に対して、患者背景の比較、2歳までの累積RS ウイルス入院率の比較を行なった。また、サブ解析として、合併症のない症例（先天性心疾患の合併がなく、早産でない症例）だけに絞って、2歳までの累積RS ウイルス入院率の比較も行なった。加えて、それぞれの群、および全体において、RS ウイルス入院に対し、在胎週数、先天性心疾患の有無、血液疾患の有無、反復する急性下気道感染症の罹患歴の有無、パリビズマブ投与の有無を共変量としたコックス回帰分析を行なった。各群における重症度の比較としては、入院期間、酸素療法の有無と期間、人工呼吸管理の有無と期間、集中治療室入室の有無と期間についても検討を行なった。

<結果>

664施設中、321施設（48.3%）から、5,031例のダウン症候群児について回答を得た。その中から、誕生年月が調査期間に合致しない症例や、誕生年月が不明な症例などを除外し、最終的に、3,929例について検討を行なった。2010-2012コホートは1,968例、2013-2015コホートは1,961例だった。在胎週数は全体で平均 37.2 ± 2.0 週であり、早産児（35週以下）の割合に両群間の差はなかった。先天性心疾患を有する症例は全体で59.5%、血液疾患を合併した症例は8.3%であり、両群間に差はなかった。パリビズマブ投与は、2010-2012コホートで49.2%だったが、2013-2015コホートでは、82.2%にまで増加していた。各群における累積RS ウイルス入院率を比較すると、有意差はつかなかったが、2013-2015コホートで低下傾向にあった(OR 0.83; 95% CI 0.63–1.10)。特に、合併症のない症例（先天性心疾患の合併がなく、早産でない症例）だけに絞って累積RS ウイルス入院率を比較すると、有意に、2013-2015コホートで低下していた(OR 0.56; 95% CI 0.34–0.92)。コックス回帰分析では、パリビズマブ投与は、RS ウイルス入院を低下させる独立した因子として、2013-2015コホートにおいては有意差を認めた。両群をまとめた全体の検討においても、有意差をもって低下させる因子だった。両群を通して、反復する急性下気道感染症の罹患歴は、有意にRS ウイルス入院を増加させる因子であった。

RS ウイルスによる入院は、2010-2012 コホートで 113 例 (5.7%)、2013-2015 コホートで 104 例 (5.3%) だった。入院時月齢は、両群とも約 10 カ月だった。半数程度の症例が、肺炎もしくは細気管支炎の診断で入院となっていた。両群とも、8 割程度が RS ウイルスの流行期 (9 月から 3 月) に入院していた。各群において、パリーブズマブ投与の重症度に対する影響を比較したところ、2010-2012 コホートでは、有意に 100 例あたりの入院日数と酸素投与日数が、パリーブズマブ投与群で短くなっていた。2013-2015 コホートでも、有意差はつかなかったが、同様の傾向を認めた。

<考察>

2013 年に本邦では、合併症を有しないダウン症候群児に対しても、パリーブズマブ投与が適応拡大された。この適応拡大は、国単位としては、世界で初めての承認だった。本研究は、そのパリーブズマブの適応拡大が、ダウン症候群児の RS ウイルスによる入院率に与えた影響を、全国調査によって初めて明らかにした。結果、2013 年のパリーブズマブ適応拡大により、ダウン症候群児の RS ウイルス感染症による累積入院率は低下傾向にあり、特に、合併症を有しないダウン症候群児では、有意に低下していることが明らかになった。

本邦におけるダウン症候群児の出生数は、年間約 2,200 名と推計されており、本調査では、およそ全体の 3 割が調査に参加したものと考えられた。ダウン症候群児のおよそ半数で先天性心疾患を合併することが知られており、本調査でも 59.5% が先天性心疾患を有し、その頻度は誕生日で一定だった。このことから、本調査では、ダウン症候群児の全体像を把握し得るデータをきちんと収集できたものと考えられた。2013 年のパリーブズマブ適応拡大により、ダウン症候群児に対するパリーブズマブ投与は、49.2% から 82.2% まで増加したことが明らかとなった。

既報告では、パリーブズマブ非投与のダウン症候群児の RS ウイルスによる入院率は、9.9-19.5% と報告されている。一方で、早産児や先天性心疾患を有する児は、パリーブズマブ投与により、その入院率は 4.8%、5.3% まで低下したと報告されている。このことから、パリーブズマブは、ダウン症候群児の RS ウイルスによる入院率を効果的に低下させていると考えられた。また、合併症を有さないダウン症候群も、RS ウイルス感染症の入院リスクであることが既に明らかになっており、本研究において、パリーブズマブの適応が拡大したことで、その累積入院率を有意に低下させることができたことを示した。

本研究は後方視的研究であり、また、入院適応についても施設間での違いがあると思われる。また、適応拡大前後の期間において、RS ウイルスの流行状況は異なったため、入院率や重症度へ影響を及ぼした可能性がある。また、費用対効果についての検討は本研究では行われておらず、今後の更なる研究が必要と考えられた。

<結論>

本邦における、2013 年のパリーブズマブ適応拡大により、ダウン症候群児の RS ウイルス感染症による累積入院率は低下傾向にあり、特に、合併症を有しないダウン症候群児では、有意に低下していることが明らかになった。

論文審査の要旨および担当者

報告番号	甲第 6173号	岡本 圭祐
論文審査担当者	主査 宮崎 泰成 副査 藤原 武男、小池 竜司	
【論文審査の要旨】		
1. 論文内容		
<p>Respiratory Syncytial (RS)ウイルスは、小児の呼吸器感染症の主要な原因であるが、予防接種や特異的な治療は現時点で存在せず、唯一、RSウイルスに対するヒト化モノクローナル抗体であるパリビズマブが重症化予防に用いられている。本邦では2002年に早産、2005年に先天性心疾患に対して承認され、心疾患など合併症を持たないダウン症候群も重症化因子であることが明らかとなり、2013年に合併症を持たないダウン症候群にもパリビズマブの適応が拡大された。本論文では、このパリビズマブの適応拡大によりダウン症候群のRSウイルス感染症による入院率に変化を認められたかを検討するために、アンケートによる全国調査を行っている。その結果、RSウイルス感染症による累積入院率は低下傾向にあり、特に、合併症を有しないダウン症候群児では有意に低下していることを明らかにしている。</p>		
2. 論文審査		
1) 研究目的の先駆性・独創性		
<p>ハイリスク児におけるパリビズマブの有効性は、疾患や地域ごとの解析で検証されつつあるが、日本においてダウン症候群を対象にこのような規模で行われた研究はなく、実診療で得られたエビデンスの一つとして臨床的意義が評価できる研究である。</p>		
2) 社会的意義		
<p>後方視的研究ながら、合併症を有しないダウン症候群児では入院率が低下していることを明らかにし、適応拡大の医学的エビデンスを示した点で意義がある研究である。</p>		
3) 研究方法・倫理観		
<p>全国664の小児科施設へ後ろ向きアンケート調査を行い、2010年4月から2016年3月までに出生したダウン症候群児について、臨床情報を収集した。その結果を統計学的手法により解析し、実臨床におけるパリビズマブの有効性安全性を評価した研究である。手法は十分な病理学的知識と統計学的知識の裏付けのもとに遂行されており、申請者の研究方法に対する知識と技術力が十分に高いことが示されると同時に、本研究が極めて周到な準備の上に行われてきたことが窺われる。</p>		
4) 考察・今後の発展性		
<p>本研究の限界として、後方視的研究であり、入院適応についても施設間での違いがある可能性がある。また、適応拡大前後の期間において、RSウイルスの流行状況は異なったため、入院率や</p>		

重症度へ影響を及ぼした可能性がある。また、費用対効果についての検討は本研究では行われておらず、今後の更なる研究が必要と考えられ、今後の研究の発展が期待される。

3. その他

特になし。

4. 審査結果

以上を踏まえ、本論文は博士（医学）の学位を申請するのに十分な価値があるものと認められた。