

〈投稿論文〉

退院前からパリビズマブ投与を行ったにも関わらず RSV 感染による入院加療を要した早産児の検討

芳賀赤十字病院小児科

菊池 豊 坂本沙織 小林 瑞 島村若通 齋藤真理 保科 優

Analysis of late preterm infants with RSV infection despite of Palivizumab prophylaxis.

Yutaka KIKUCHI, Saori SAKAMOTO, Mizuki KOBAYASHI, Wakamichi SHIMAMURA,
Mari SAITO, Masaru HOSHINA

Japanese Red Cross Haga Hospital

Key Words : RSV、パリビズマブ、晩期早産児

要 旨

パリビズマブは、respiratory syncytial virus (RSV) に対するヒト化モノクローナル抗体で、RSV 感染による重篤な下気道感染の発症を抑制する目的でハイリスク患者に対して広く用いられている。今回我々は、対象を晩期早産児に限定し、退院前からパリビズマブ投与を行ったにも関わらず RSV 感染による入院加療を要した症例を検討し、パリビズマブ投与の問題点を検討した。

診療録から後方視的に RSV 感染による入院患者から NICU、GCU 入院中からパリビズマブ投与を行われていた児を抽出した。

9 シーズンで14名の対象患者が存在し、内5例に酸素投与を必要とし、2例に呼吸管理を行った。喉頭軟弱症合併症例では重症化しやすく、パリビズマブ投与開始直後は十分な血中濃度が確保できず RSV 感染を来しやすいことが示唆された。

背 景

パリビズマブは、respiratory syncytial virus (RSV) の F タンパクに対するヒト化モノクローナル抗体で、RSV 感染による重篤な下気道感染の発症を抑制する目的でハイリスク患者に対して世界中で広く用いられている薬剤である。わが国でも2002年に36週未満の早産児、治療歴のある気管支肺異形成に対して投与が始まり、2005年には血行動態に異常を伴う先天性心疾患、

Down 症候群児に適応が拡大され、さらに2013年には免疫不全も対象となった^{1) 2)}。早産児に対する効果は喘鳴の出現頻度に関しては有効であるものの、入院率には有効性を認めなかったとする報告もある^{3) 4)}。

本研究は、対象を早産児に限定し、退院前からパリビズマブ投与を行ったにも関わらず RSV 感染による入院加療を要した症例を検討し、パリビズマブ投与の問題点を検討した。

方法と対象

芳賀赤十字病院は、栃木県東地区で唯一小児入院病床を有する病院で、一般小児病床38床、NICU 6床、GUC 6床で小児入院患者への対応を行っている。常勤小児科医は6名で、全日当直を行っており、栃木県地域周産期センターとして、新生児特定集中治療室管理料2、新生児治療回復室入院医療管理料を算定している。

パリビズマブ投与期間は、栃木県の通例に従い、9月から3月としているため、9月以降に退院となる対象早産児は退院前数日以内にパリビズマブ投与を行っている。当院は、地域周産期センターであり、在胎週数31週以降を入院対象としているため、一部の施設で行われている複数回のパリビズマブ投与は行っていない。さらに、パリビズマブ投与が8月では、保険診療上査定対象となる危惧があるため9月に投与する必要がある。(ただし、2018年以降、流行時期が変化したことにより、8月投与が認められるようになった。)

診療録を用いて、後方視的に検討を行った。RSV 感染による入院患者から NICU、GCU 入院中からパリーブズマブ投与を行われていた児を抽出した。期間は2006-2007年シーズンから2014-2015年シーズンの9シーズンとした。栃木県東地区では、RSV の流行は通年性にあり、パリーブズマブ投与なしで退院し、RSV 感染を来して入院した症例も認めたが、それら

は対象から除外した。現時点で対象となっている先天性心疾患、Down 症候群、免疫異常の患者は除外した。

対象患者の性別、在胎週数、生下時体重、入院時月齢を調査し、それぞれの対象に対して行われた、パリーブズマブ投与回数、酸素投与の有無、呼吸管理の有無を検討した。各シーズンの症例数を流行状況と比較検討した。

Table.1 Materials

Male:female	11:3 (total 14)
Gestational age	33w1d~35w4d (mean 34.5±0.905w)
Birth weight	1518g~2560g (mean 2070±274g)

Table.2 Baseline characteristics.

Case	Gender	GA	BW	Age	No.	O ₂	RA	Date	season
1	F	34-6	2560	2	3	-	-	Jan.	2006-2007
2	M	34-1	2460	9	5	+	-	Feb.	2006-2007
3	M	35-4	2155	10	3	+	-	Feb.	2006-2007
4	M	34-5	1760	2	2	-	-	Feb.	2006-2007
5	M	34-4	2128	4	5	+	-	Feb.	2007-2008
6	M	35-0	1958	5	3	-	-	Nov.	2007-2008
7	F	34-3	2130	2	2	+	+	Jan.	2008-2009
8	M	35-2	2448	1	1	-	-	Oct.	2008-2009
9	M	35-0	2018	9	3	-	-	Nov.	2008-2009
10	M	33-1	1834	1	2	-	-	Feb.	2010-2011
11	M	33-5	2046	1	1	-	-	Feb.	2010-2011
12	M	32-4	2246	4	2	-	-	Oct.	2012-2013
13	M	35-3	1518	3	2	-	-	Nov.	2013-2014
14	F	34-0	2110	1	1	+	+	Dec.	2014-2015

GA: Gestational age (w-d), BW: Birth weight (g),
Age: Age at admission (months), No.: Number of dose of Palivizumab,
O₂: oxygenation, RA: respiratory assist, Date: Date of admission.

結 果

対象症例は14例で男児11例、女児3例だった。在胎週数は、33週1日から35週4日（平均 34.5 ± 0.905 週）で、全例late pretermによるパリビズマブ対象患者だった。生下時体重は、1,518gから2,560g（平均 2070 ± 274.1 g）だった（table.1）。対象に染色体異常、先天性心疾患、免疫不全は認めなかった。

RSV 感染による入院は月齢1か月から10か月だった。退院後5か月以内の入院数が多かった（Figure.1）。入院までのパリビズマブ投与は1回から5回で、平均 2 ± 1 回だった（Table.2, Figure.2）。やはり投与回数が少ないほど入院数が多い傾向にあった。

入院時のRSV 感染の重症度を評価するため、酸素投与の有無と呼吸管理（Continuous positive airway pressure：CPAP、Intermittent mechanical ventilation：IMV）の有無を検討した。酸素吸入を必要とした症例は5例であった。それぞれの入院時月齢は、1か月、2か月、4か月、9か月、10か月で、酸素投与と入院時月齢には明らかな関連はなかった。2例に呼吸管理が行われていた。1例（Case.7）は2か

月女児で、在胎週数34週3日、2,130g出生で、生下時は早産低出生体重児、新生児一過性多呼吸、喉頭軟弱症と判断されていた。パリビズマブは退院前、退院後の合計2回投与されていた。喘鳴を聴取し急性細気管支炎と診断され入院加療となった。喘鳴、呼吸困難をみとめ、3日間CPAPを使用した。生下時より軽度喉頭軟弱症を認めていた。以後、頻回に喘鳴を繰り返し、喉頭軟弱症は軽快したものの、乳児喘息として、ステロイド吸入、ロイコトリエン受容体拮抗薬を投与された。もう1例は（Case.14）、1か月女児で、在胎週数35週3日、1,518gで出生し、早産低出生体重児、呼吸窮迫症候群の診断で、肺サーファクタント補充療法を受けていた。退院当日にパリビズマブを投与されたが、退院2日後哺乳時のチアノーゼ、無呼吸を認め緊急入院した。入院後低換気、無呼吸に対して気管挿管を行い、4日間の人工呼吸管理を行った。その後は順調に軽快し、退院後も気道症状は認めていない。

流行状況との検討では、10月から2月のおおむね流行期に入院加療を受けていた（Figure.3）。RSV 感染症の流行は年次ごとに徐々に増加傾向を示しており、流行開始時期が最近早まる傾向にある。栃木県

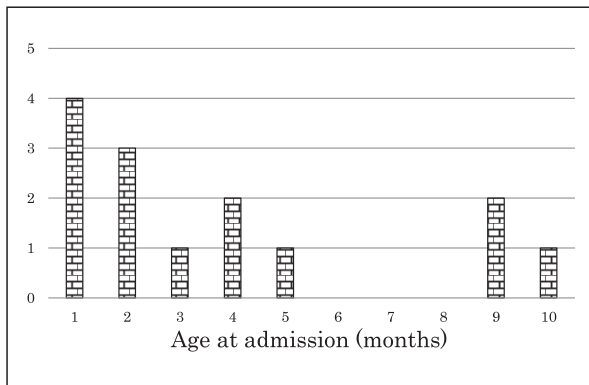


Figure.1 The number of times of admission.

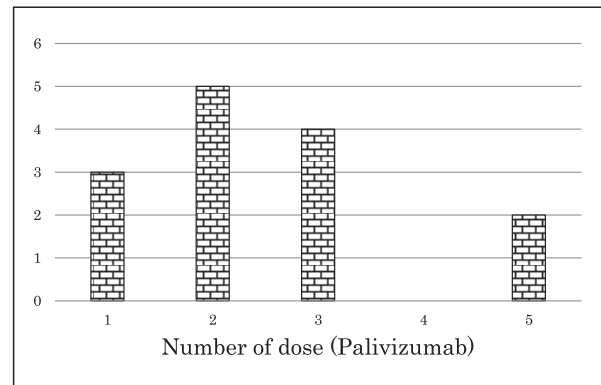


Figure.2 The number of times of admission.

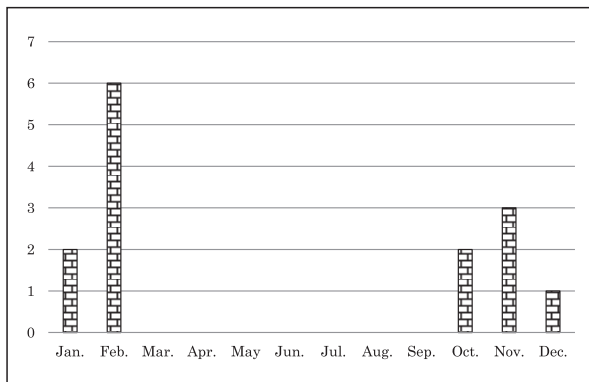


Figure.3 The number of times of admission.

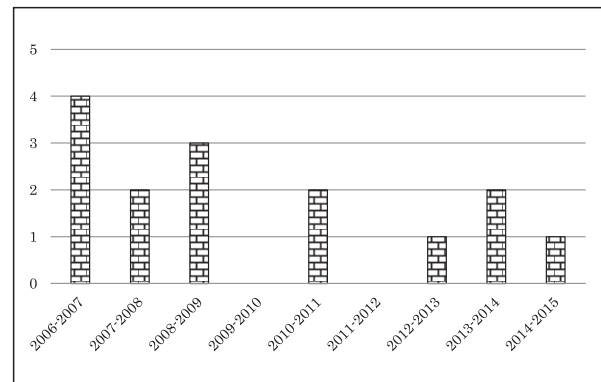


Figure.4 The number of times of admission.

でも同様の状況である。今回の検討では、パリビズマブ導入早期の2006-2009年に多い傾向がみられた(Figure.4)。

考 察

respiratory syncytial virus (RSV) 感染症は、新生児期、乳児期に感染を起こすと、代表的な急性細気管支炎のみならず、肺炎、急性気管支炎を引き起こし、特に乳児期早期に感染を起こすと無呼吸発作を合併して重篤な病態に陥ることが知られている。本邦では対象疾患を限定し、2002年から重症化しやすい早産児に対してパリビズマブ投与が開始された。当院でも、同時期から投与を開始し、現在は適応患者全例に投与を行っている。特に、退院がRSV 感染症流行期にあたる場合は、退院前に投与を行い、退院後早期に罹患しないように配慮している。しかし、例年同様の対応をしているが、RSV 感染症に罹患してしまう症例が散見され、今回その特徴を抽出するため検討を行った。

今回の症例は、当施設が地域周産期センターであり、全日小児科当直医がいるものの、NICU 専門医は在籍しないため、在胎31週以降を入院対象としている。そのため、検討対象はlate preterm となった。更に、Down 症候群等の染色体異常、先天性心疾患、免疫不全は除外した検討である。

予想では退院後間もない、幼児期早期に入院症例が多いと考えたが、10か月齢での入院症例が認められたものの、やはり入院は5か月齢までの早期乳児期に多かった。一方、パリビズマブ投与回数は1から5回であったが、平均 2 ± 1 回時点での入院であり、やはり、投与回数が少ないと十分な血中濃度を得られずRSV 感染を来す可能性が示唆された。今回の検討では、パリビズマブの血中濃度測定は行っていない。

重症度の指標として、酸素投与と呼吸管理を評価した。酸素投与症例は、1か月から10か月にわたって存在し、一定の傾向は示さなかった。CPAPを使用した1例は、生来喉頭軟弱症を合併しており、RSVの重症化というより、合併症による重症化が考えられた。IMVによる呼吸管理を行った症例は、パリビズマブ投与2日後の呼吸障害であり、明らかに血中濃度が十分でなかったことが推測される。

以上の酸素投与、呼吸管理の経験から、喉頭軟弱症などの合併症がある症例は重症化する危険が高いと考えられる。また、重症化を防ぐためには退院時に十分な血中濃度が保てるような工夫が必要と考えられる。具体的には、パリビズマブ投与から退院までは5日程度必要なのではないかと考える。最近RSV 感染症の

流行が早期に始まる傾向があり、栃木県では、国保、社保の審査員を交えたパリビズマブ投与に関する協議が行われ、8月投与開始が認められたため、今後退院直前ではなく、余裕を持った投与が可能となり、退院直後のRSV 感染を防ぐことができることが期待される。今回の検討では、概ね流行期の10月から2月に入院が集中していた。退院時期を配慮したパリビズマブ投与計画の必要性を示唆している。今回の検討では、パリビズマブ導入開始から間もない2006-2009シーズンにおける入院数が多かったが、その理由は明らかではない。2012年に注射液製剤が流通し、溶解操作が不要となったことも関係している可能性がある。それまでは溶解操作を行う必要があり、泡立ちや、不均一な溶解状態を認めることがあり、製剤の安定性に不安があった。当院では、パリビズマブの投与量は添付文書に従い 15mg/kg/dose としており、端数も厳密に投与しているので、投与量の違いはない。

late preterm に対するパリビズマブ投与に関しては、Impact-RSVstudyによる入院率減少を根拠とする投与を肯定する意見と、Haroldらによる入院率も重症化予防効果も無かったとする否定的な意見が存在する^{5) 6) 7)}。当院では、今後も現在の保険適応を遵守し、また、接種漏れのないよう配慮しながら、パリビズマブ投与を継続していく。その際、特に合併症がある場合には退院時に有効なパリビズマブの濃度を確保できるような配慮が必要であると考えられた。

今回の検討はlate preterm に限定したもので、在胎28週以下、慢性肺疾患合併症例、先天性心疾患、染色体異常、免疫不全症は対象としていないので、それらの臨床的有用性は不明である。症例数が9シーズンで14例であり十分な検討ができておらず、院外の各施設との共同検討が必要である。2018-2019年シーズンから栃木県での投与開始が8月となり、その影響も今後検討する必要がある。

結 語

退院前からパリビズマブ投与をしたにも関わらずRSV 感染による入院加療を要した早産児(late preterm)の臨床的特徴を検討した。喉頭軟弱症など気道合併症のある症例は重症化の危険がある。退院時にRSV 感染予防に十分な血中濃度を確保する工夫が必要である。

著者役割

菊池 豊

論文の主たる著者として関与した。

坂本沙織、小林 瑞、島村若通、齋藤真理、保科 優
データの収集及び論文作成の知的内容に関わる批
判的校閲に関与した。

引用文献

- 1) 中沢 誠, 佐地 勉他: 先天性心疾患児におけるパリーブズマブの使用に関するガイドライン. 日本小児循環器学会雑誌 21 : 60-62, 2005.
- 2) 佐地 勉, 田村恵子他: ダウン症候群におけるRSウイルス感染の重症化-抗RSV抗体の新しい適応疾患. 小児科臨床 67 : 707-716, 2014.
- 3) 舟木孝則, 石羽澤映美他: パリーブズマブ適応拡大の是非(Pros). 小児科臨床 70 : 368-393, 2017.
- 4) 佐藤友紀, 岡本佳祐他: パリーブズマブ適応拡大の是非(Cons). 小児科臨床 70 : 394-398, 2017.
- 5) The impact study group : Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody. Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. Pediatrics 102 : 531-537, 1998.
- 6) Boyce TG, Mellen BG et al : Rate of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. J Pediatr 137 : 865-870, 2000.
- 7) Forbes ML, Kumar VR et al : Serum palivizumab level is associated with decreased severity of respiratory syncytial virus diseases in high-risk infants. Human Vaccin Immunother 10 : 2789-2794, 2014.