

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 鎌田 一宏  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 1130 号  
学位授与の日付 令和5年3月23日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 Clinical manifestations and outcome of viral acute lower respiratory infection in hospitalised children in Myanmar.  
(ミャンマーにおける小児ウイルス性急性下気道感染症の臨床像とその転帰)

論文審査委員 主査 教授 菊地 利明  
副査 教授 西山 慶  
副査 准教授 茂呂 寛

### 博士論文の要旨

#### 背景と目的

小児における急性下気道感染症は、栄養や衛生環境の改善、抗菌薬や抗ウイルス薬の開発と使用、そしてワクチン接種の促進により、その予後は大きく改善された。しかし、今なお急性下気道感染症は世界中で小児の主要死因とされている。近年の研究では、診断検査技術の向上やワクチン接種により、急性下気道感染症の原因は細菌ではなく、数種類のウイルス性病原体によって引き起こされていることが知られている。ミャンマーはアジアの低中所得国であるが、小児死亡率は依然として高く、その主要な原因の一つは急性下気道感染症とされる。しかしながら、急性下気道感染症の病因、臨床像、転帰についてはほとんど報告されていない。

#### 方法

2017年から2019年の2年間に、ミャンマーのヤンゴンにあるヤンキン小児病院に入院した生後1ヶ月から12歳の小児を対象として、ウイルス性急性下気道感染症の臨床的特徴および原因ウイルスを同定するための前向き研究を実施した。ウイルス性急性下気道感染症が疑われた場合、患者から2つの鼻咽頭スワブを採取し、1つはインフルエンザウイルスおよびRSウイルスの迅速診断検査に、もう1つはウイルス性急性下気道感染症の原因とされる16種類の代表的なウイルスを検出するためにリアルタイムPCR検査を実施した。急性下気道感染症の診断は世界保健機関の定義に基づいてなされ、入院時もしくは入院中に実施した診察、各種検査や培養から細菌性急性下気道感染症が疑われた症例は除外された。過去の入院患者統計から、研究対象者は1年あたり300人と設定し、患者登録に時期的な隔たりがないよう、毎月一定数の患者を募集した。主要アウトカムはウイルス性急性下気道感染症の死亡例に関する病因、臨床的特徴を明らかにすること、副次アウトカムはウイルス性急性下気道感染症を引き起こした病原体を同定することとした。

#### 結果

研究期間に、急性下気道感染症の診断でヤンキン小児病院へ入院した小児は5463人であった。ミャンマーの雨季にあたる9月に患者数はピークを迎え、570人(10.4%)の患者が研究対象となった。患者の年齢中央値

は 8 ヶ月で、中程度から重度の発育阻害を 25%に認めた。ウイルス性急性下気道感染症の最も一般的な症状は咳嗽(93%)と呼吸困難(73%)であり、最も一般的な所見は頻呼吸(78%)と胸部陥凹(67%)であった。全患者から個々に得られた 570 検体のうち、502 検体(88%)で合計 16 種類のウイルスが検出された。最も検出されたのは RS ウイルス B 型(36%)とライノウイルス(28%)であった。また 211 検体(37%)で、複数のウイルスが同一検体から検出され、最も多い組み合わせは RS ウイルスとライノウイルスであった。患者の入院期間の中央値は 4 日間で、570 人の患者のうち 107 人(19%)が重症例と診断され、28 人(5%)が死亡の転帰をとった。死亡例の年齢中央値は 7 ヶ月で、インフルエンザウイルス A 型(29%)、RS ウイルス B 型(21%)の検出が多く、背景に発育阻害(39%)と不十分な定期予防接種歴(32%)を認めた。死亡例は非死亡例と比べ、バイタルサインや呼吸音の異常、呻吟、チアノーゼ、毛細血管再充満時間の延長を有意に認めた。死亡例に特異的なウイルスの組み合わせはなく、1 検体あたりの検出ウイルス数によって死亡率および入院期間に相違は認めなかった。

#### 考察

本研究は、ミャンマーにおける小児ウイルス性急性下気道感染症の初めての包括的な研究であった。研究対象者からは、RS ウイルスが最も多く、次いでライノウイルス、メタニューモウイルス、アデノウイルスが検出されたが、これは近隣諸国からの報告と同様の結果であった。しかし、これまで途上国と先進国から報告されていたものよりも小児ウイルス性急性下気道感染症の死亡率(5%)は高く、本疾患がミャンマーでは疾病負荷として大きな問題であることが示された。RS ウイルスは小児ウイルス性急性下気道感染症の死亡例における最も主要な病原体とされているが、本研究では、RS ウイルスは確かに重症例で最も頻りに検出されたが、死亡例ではインフルエンザ A 型(29%)が最も多く、次いで RS ウイルス(25%)が検出された。また、発育阻害は小児急性下気道感染症における主要な致死的因子と知られているが、本研究では、発育阻害の割合は高かった(25%)が、死亡例と非死亡例の間に有意差はなかった。今後、インフルエンザワクチン接種の実施や、重症化リスクの高い小児に対しては RS ウイルス感染症の重篤化を防ぐためにパリーブズマブ投与を考慮する必要性が示唆された。また複数ウイルスに起因する小児急性下気道感染症において、病原体の組み合わせと罹患率、死亡率との関係性については世界的に結論が出ていないが、本研究においても結論は出なかった。

#### 結論

ミャンマーにおいて小児ウイルス性急性下気道感染症の死亡率は高く、本疾患の疾病負荷が大きいことが示された。最も多く検出されたウイルスは RS ウイルス B 型とライノウイルスであったが、インフルエンザウイルスと RS ウイルスが死亡例に最も関連していた。本研究結果は、ミャンマーにおける急性下気道感染症の疫学、診断、および適切な治療、予防に関する知見に貢献し、将来的に小児急性下気道感染症の罹患率と死亡率を改善する可能性があると考えられる。

#### 審査結果の要旨

急性下気道感染症は小児の主要死因であり、その主な原因はウイルス性病原体である。アジアの低中所得国であるミャンマーにおいても、本疾患の罹患率、死亡率は高いとされているが、その詳細についてはほとんど報告されていない。2017 年から 2019 年の 2 年間で、ヤンゴンのヤンキン小児病院に入院した生後 1 ヶ月から 12 歳の小児を対象として、ウイルス性急性下気道感染症の臨床的特徴、転帰および原因ウイルスを同定するための前向き研究を実施した。結果、570 人の小児が研究対象となった。患者数はミャンマーの雨季にあたる 9 月にピークを迎え、最も一般的な症状は咳嗽と呼吸困難であり、最も一般的な所見は頻呼吸と胸部陥凹であった。全患者から個々に得られた 570 検体のうち、502 検体で合計 16 種類のウイルスが検出された。最も検出されたのは RS ウイルス B 型とライノウイルスであった。死亡例は全体の 5%にみられ、インフルエンザウイルス A 型、RS ウイルス B 型の検出が多く、背景に発育阻害と不十分な定期予防接種歴を認めた。ミャンマーにおいて小児ウイルス性急性下気道感染症の死亡率は高く、本疾患の疾病負荷が大きいことを示し

た点において、本論文は博士論文としての価値に値する。