

抗RSウイルスモノクローナル抗体palivizumabの 先天性心疾患児に対する効果と安全性の調査報告

日本小児循環器学会学術委員会

学術委員長：佐地 勉(東邦大学医学部第一小児科)

学術委員：中澤 誠(東京女子医科大学附属日本心臓血管研究所循環器小児科)

理事長：原田 研介(日本大学医学部小児科)

Key words :

RSウイルス(RSV), 先天性心疾患, palivizumab

要 旨

背景：先天性心疾患(CHD)を有する乳幼児は、respiratory syncytial virus(RSウイルス、以下RSV)感染に対してhigh riskと考えられ、重篤な呼吸障害を引き起こす。

方法：抗RSVヒトモノクローナル抗体palivizumab(Synagis®)の先天性心疾患(CHD)児への投与状況、効果および安全性について後方視的に検討した。調査期間は2003年1月31日～3月31日。方法は、全国の主要な小児循環器診療施設を対象に実施したアンケート調査である。

結果：その結果全国61施設で、2002年4月1日～2003年3月31日に108例のCHD児に投与されていた。このうち60例は基礎疾患としてCHDのみを有し、off-label使用の症例であった。palivizumab投与期間中にRSV抗原陽性が確認された感染症例は7例(6.5%)、そのうち入院症例は5例(4.6%)であった。また、RSV感染による死亡例はなかった。薬剤と直接的な関連性のある有害事象は認められなかった。

結論：以上の結果より、palivizumabはCHD児においても良好な耐容性と予防効果が期待されるものと推測された。

背 景

RSウイルス(以下RSV)は、おもに2歳以下の乳幼児における肺炎や細気管支炎などの下気道感染症を引き起こす重要な呼吸器感染ウイルスであり^{1,2)}、特に早産児³⁾や気管支肺異形成症(Bronchopulmonary dysplasia: BPD)⁴⁾、先天性心疾患(CHD)⁵⁻⁷⁾等基礎疾患を有する児が感染すると重症化しやすく、まれに致死的な経過をたどることがある。これまで、RSVによる下気道感染症に対しては、酸素補充、輸液、気管支拡張剤の投与等といった対症療法が主で、有効な治療法、予防法はなかった⁸⁾。

Palivizumab(Synagis®)は、RSVによる重篤な下気道疾患の発症抑制薬として本邦では2001年に承認された抗RSVヒトモノクローナル抗体であり、RSV流行時期に使用されるRSV特異的IgG抗体である。適応は、在胎期間35週以下の早産児もしくはBPD児であり、適応となるハイリスク児のRSV感染による入院率を約55%減少させると報告されている⁹⁾。本邦においても、2002年冬より適応症であるハイリスク児に投与されてきたが、CHDを有する児に対しては適応承認外(off-label)である。今回、2002年4月1日～2003年3月31日にpalivizumabを使用した施設に調査票を送付し、

CHD児への投与例、患者背景、RSV抗原陽性感染症とそれによる入院率等を調査し、集計したので報告する。

対象と方法

全国の主要な小児循環器専門医が在籍する病院476施設にアンケート用紙を送付し、使用経験とその詳細につき郵送による調査を行った。アンケート調査期間は2003年1月31日～2003年3月31日であり、使用調査期間は2002年4月1日～2003年3月31日である。palivizumabの使用に関する調査内容をTable 1に示す。

結 果

2002年4月1日～2003年3月31日にCHDにpalivizumabが投与された施設は61施設、症例数は108例であった。

1. 患者背景

男女比は男68例(63%)、女40例(37%)であった。在胎期間は、28週以下：9例(8.3%)、29週～32週：22例(20.4%)、33週～35週以下：24例(22.2%) (Table 2)で、現段階でのpalivizumabの適応である在胎期間35週以下の総数は55例(50.9%)であった。在胎期間36週以上の児に投与された例は

別刷請求先：〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

東邦大学第一小児科 佐地 勉

Table 1

1. 患者背景
イニシャル, 性別, 在胎期間, 出生時体重, 初回投与時月齢
2. CHDの有無とおもな疾患名
3. おもな病態の種類
チアノーゼ, 肺うっ血, 肺高血圧の有無
4. 早産児もしくはBPDの合併の有無
5. 投与開始時期と投与回数
6. 有害事象発現の有無とその症状, 有害事象との関連性
7. 効果判定

Table 2 Patient profile: gestational age

28 weeks	n=9	8.3%
29-32 weeks	22	20.4%
33-35 weeks	24	22.2%
36 weeks	53	49.1%

Table 3 Patient profile: birth weight

<1,000g	n=11	10.2%
1,000-1,500g	16	14.8%
1,500-2,500g	44	40.7%
2,500g	37	34.3%

Table 4 Patient profile: age at first administration

<6m	n=47	43.5%
7-12m	36	33.3%
13-24m	16	14.8%
Unknown	9	8.3%

53例(49.1%)存在していた。出生時体重は、1,000g未満: 11例(10.2%), 1,000~1,500g未満: 16例(14.8%), 1,500~2,500g未満: 44例(40.7%), 2,500g以上: 37例(34.3%) (Table 3)で、低出生体重児の占める割合が多かった。初回投与月齢の分布は、6カ月齢以下: 47例(43.5%), 7~12カ月齢: 36例(33.3%), 13~24カ月齢: 16例(14.8%), その他・不明9例(8.3%)であった(Table 4)。

2. CHDの疾患名

108例のCHDの診断名をTable 5に示す。最多は2つ以上のCHDを有する複雑心奇形児例であった。次いで心室中隔欠損症とその合併疾患(VSD), 大動脈縮窄症(CoA), 心房中隔欠損症(ASD), Fallot四徴症(TOF)であった。

3. おもな病態別分類

CHDのおもな病態別分類をTable 6に示す。チアノーゼを伴うもの27例(25.0%), 肺うっ血を伴うもの30例(27.8%), 肺高血圧を伴うもの29例(26.9%), 3つすべての症状を有するもの19例(17.6%), 3つの症状が軽いかまたはない症例は

31例(28.7%)であった。

4. 早産児およびBPDの合併

108症例中48例(44%)は早産児またはBPD症例であるが、60例(56%)は基礎疾患としてCHDのみを有し、いわゆるoff-label使用の症例であった。

5. 投与開始時期と投与回数

初回投与月は、RSVの流行シーズン初期である10月1日~12月31日に集中していた。10月投与開始例: 24例(22.2%), 11月: 40例(37.0%), 12月: 23例(21.3%)で、この3カ月間で全体の8割を占めていた。投与回数については、2回以下が3回, 4回, 5回で 3.0 ± 1.4 回(平均 \pm SD)の回数であった。

6. 効果判定

投与期間中にRSV感染が確認された症例数は、7例/108例(6.5%)であり、このうち入院した症例は5例/108例(4.6%)であった(Table 7)。

7. 有害事象

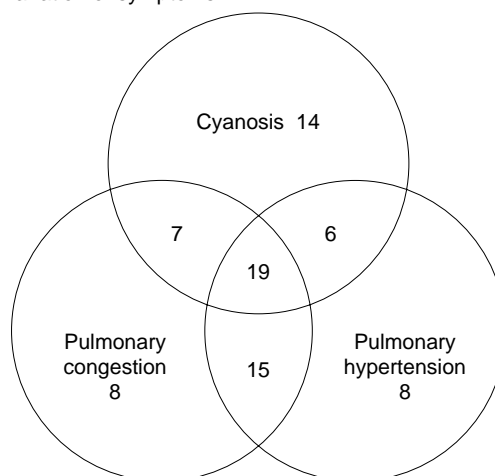
有害事象と思われる報告は108例中の5例に9件報告された。内訳は発熱: 3件, 嘔吐: 2件, 鼻炎: 1件, 不機嫌: 1件, 呼吸困難: 1件, 上室性頻拍症: 1件であった(Table 8)。不機嫌ならびに呼吸困難以外の有害事象については薬剤との直接的な因果関係は主治医の判断で否定されている。不機嫌, 呼吸困難の例は同一症例で、心疾患以外の複

Table 5 Number of the patients and types of heart diseases

Ventricular septal defect (VSD) (and other anomalies)	23	21.3%
Coarctation of the aorta (CoA)	12	11.1%
Atrial septal defect (ASD)	10	9.3%
Tetralogy of Fallot (TOF)	6	5.6%
Hypoplastic left heart syndrome (HLHS)	4	3.7%
Pulmonary stenosis (PS)	4	3.7%
VSD and pulmonary atresia	3	2.8%
Aortic valve stenosis (AS)	3	2.8%
Complexed heart disease	43	39.8%
Total	108 Cases	100.0%

Table 6 Number of the patients and the variation of symptoms

Cyanosis	14	13.0%
Pulmonary congestion (PC)	8	7.4%
Pulmonary hypertension (PH)	8	7.4%
Cyanosis + PC	7	6.5%
Cyanosis + PH	6	5.6%
PC + PH	15	13.9%
Cyanosis + PC + PH	19	17.6%
No symptoms	31	28.7%
Total	108 Cases	100.0%



雑奇形を伴う症例であり，薬剤との因果関係は不明となっていた．

結 論

CHD児のRSV感染による重症化抑制を目的にpalivizumabを投与した症例をアンケートにより調査した．108例中60例は現在の適応外でCHDのみを有する症例であった．RSVの感染率は欧米の試験結果と同様に低く（Table 9），有効で安全に使用されていた．この結果からCHD症例に対するpalivizumabの有用性と安全性は高いと考えられるが，臨床面での必要性も高いため，今後の計画されたclinical studyが期待される^{10-21）}．

謝 辞

最後に，日常の診療，研究でご多忙のところ，この調査にご協力いただきました全国の小児循環器領域に関わる先生方に深

謝いたします．以下にその医療機関と担当医師のお名前を記載いたします．

CHDアンケート協力施設と回答医師名（敬称略：東日本から順に）

室蘭市立室蘭病院（富田 英），天使病院（高橋伸浩，太田八千雄），岩見沢市立病院（佐藤俊哉），岩手医科大学附属循環器医療センター（福田まり），大田西ノ内病院（福岡雅楽子），さいたま市立病院（土屋貴義，古谷知己），千葉県立循環器病センター（建部俊介），土浦協同病院（清水純一），東京歯科大学市川総合病院（和田雅樹），公立昭和病院（梅田 陽），日本赤十字社医療センター（与田仁志），日本医科大学附属病院（小川俊一），東邦大学附属大森病院（田村恵子），慶應義塾大学病院（飛騨麻里子），順天堂大学附属順天堂医院（佐藤洋明），東京都立墨東病院（清水光政），聖マリアンナ医科大学附属病院（依田 卓），聖

Table 7 Number of the patients with RSV infection

Detection of RSV infection during palivizumab treatment	7/108 cases (6.5%)
Hospitalization due to detected RSV infection	5/108 cases (4.6%)

Table 9 Report of the incidence of hospitalization during the treatment of palivizumab in US

	Palivizumab n = 639	Placebo n = 648	p-value
Rate of hospitalization	5.3% (n = 34)	9.7% (n = 63)	0.003

文献17より引用

マリアンナ医科大学横浜市西部病院 相京美穂), 平塚市民病院 (国島佐と美), 名古屋市立大学(福田純男), 岡崎市民病院(長井典子), 名古屋第一赤十字病院(生駒雅信), 静岡県立こども病院(田中靖彦), 静岡済生会病院(宮地雅直), 三重県立総合医療センター(杉山謙二), 池田市立池田病院(小垣滋豊), 堺市立堺病院(林辰作), 大阪大学医学部附属病院(和田和子), 大阪赤十字病院(金岡裕夫), 近畿大学奈良病院(吉林宗夫), 愛染橋病院(西池一彦), 阪南中央病院(竹本潔), 国立循環器病センター(鶏内伸二), 東大阪市立総合病院(吉田裕慈), 大阪市立総合医療センター(江原英治), 近江八幡市民病院(西澤喜四郎) 京都第一赤十字病院(中川由美), 京都府立医科大学(長谷川功), 長浜赤十字病院(白井文晶), 公立南丹病院(高谷和志, 森潤), 富山医科薬科大学附属病院(市田落子), 明石市立市民病院(平嶋良章), 兵庫県立こども病院(中尾秀人), 神戸大学医学部附属病院(横山直樹), 市立広島市民病院(林谷道子), 日本鋼管福山病院(安原伸吾), 鳥取大学医学部附属病院(田村明子), 国立病院岡山医療センター(吉尾博之), 山口大学医学部附属病院(長谷川恵子), 鳥根県立中央病院(加藤文秀), 愛媛大学医学部附属病院(檀垣高史), 愛媛県立中央病院(山本英一), 松山赤十字病院(近藤陽一, 原茂澄), 宇和島市立宇和島病院(松田修), 幡多けんみん病院(玉城涉), 国立病院長崎医療センター(吉永宗義), 琉球大学医学部附属病院(吉田朝秀), 久留米大学(前野泰樹, 藤野浩), 大分県立病院(井上和彦)

【参考文献】

- Hall CB, Walsh EE, Long CE, et al: Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991; 163: 693-698
- Hall CB, McBride JT: Respiratory syncytial virus From chimps with colds to conundrums and cures. *N Engl J Med* 1991; 325: 57-58
- Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ: Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 week's gestation. *Pediatrics* 1991; 88: 527-532

Table 8 Adverse events due to palivizumab treatment

	No. of events	Related	Not related	Unknown
Fever	3		3	
Rhinitis	1		1	
Vomiting	2		2	
Dysphoria	1			1
Dyspnea	1			1
SVT*	1		1	

*SVT: supraventricular tachycardia

- Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA: Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1988; 82: 199-203
- MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, et al: Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 397-400
- 三戸和昭, 千葉靖男, 中尾 享: 先天性心疾患児における respiratory syncytial virus 感染症. *抗酸菌病研究所雑誌* 1985; 37: 169-176
- Fixler DE: Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: A review. *Ped Cardiol* 1996; 17: 163-168
- 藤村正哲(分担研究): 小児医薬品調査 小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点把握及び対策に関する研究. *厚生科学研究 厚生労働省医薬安全総合研究事業: 小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握および対策に関する研究* 主任研究者, 大西鐘壽 平成12年度研究報告書, 2000, pp33-38
- The IMPact-RSV study group: Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531-537
- Glazen WP, Taber LH, Frank AL, et al: Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *AJDC* 1986; 140: 543-546
- Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, et al: Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med* 1986; 315: 77-81
- Johnson S, Oliver C, Prince GA, et al: Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997; 176: 1215-1224
- Mili F, Edmonds LD, Khoury MJ, et al: Prevalence of birth defects among low-birth-weight infants. A population study. *Am J*

- Dis Child 1991; 145: 1313–1318
- 14) Khoury MJ, Erickson JD, Crdero JF, et al: Congenital malformations and intrauterine growth retardation: A population study. Pediatrics 1988; 82: 83–90
- 15) Carlgren LE, Ericson A, Kallen B: Monitoring of congenital cardiac defects. Pediatr Cardiol 1987; 8: 247–256
- 16) Powell TG, Pharoah POD, Cooke RWI: Congenital defects and the care of low birthweight infants. Early Hum Dev 1988; 16: 173–183
- 17) Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al: Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J Pediatr 2003; 143: 532–540
- 18) 土井 拓, 馬場志郎, 飯田みどり, ほか: 細気管支炎が再燃し, 心肺停止蘇生後重度神経学的後遺症を来した, VSD, ASD術後のダウン症の1乳児例 - Palivizumabの早期適応拡大を強く願う. 日小循誌 2002; 18: 327
- 19) 渡辺一洋, 原井朋美, 渡辺綾佳, ほか: 先天性心疾患に合併した重症RSウイルス感染の2例 パリビズマブの適応拡大に向けて. 日小循誌 2003; 19: 368
- 20) 佐地 勉, 中澤 誠, 原田研介: 先天性心疾患に対する抗RSV monoclonal抗体(palivizumab)の感染予防効果. 日小循誌 2003; 19: 236
- 21) 佐地 勉(分担研究): 抗心不全薬, 降圧薬, 抗不整脈薬等の調査結果の総括と適応拡大に向けた取り組み 小児循環器学会. 厚生科学研究, 厚生労働省医薬安全総合研究事業: 小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法および用量の確立に関する研究(主任研究者, 大西鐘壽)平成14年度研究報告書, 2003, pp107–154