

日本におけるパリビズマブの使用に関するコンセンサスガイドライン

はじめに

パリビズマブ (Palivizumab:シナジス®) はRSウイルス (Respiratory Syncytial Virus:以下 RSV と略す) 感染症の重症化リスクを有する児に対して、重症化の抑制を目的として2002年から早産児と気管支肺異形成症を対象としてわが国で使用されている。本剤の投与に際しては、薬剤添付文書上の〈効能・効果に関連する使用上の注意〉に「学会等から提唱されているガイドライン等を参考とし、個々の症例ごとに本剤の適用を考慮すること」とされてきた。そこで、日本小児科学会では「日本におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン」を日本小児科学会雑誌2002年106巻9号に掲載して、パリビズマブの適正使用を推進してきた¹⁾。

本剤の適応は、2002年の早産児と気管支肺異形成症に加え、2005年に先天性心疾患、2013年に免疫不全症とDown症候群に順次拡大され、日本小児科学会および関連各学会(日本小児科学会分科会)は各適応疾患について“ガイドライン”²⁾もしくは“使用の手引き”³⁾を作成してきた経緯がある。

近年のRSV感染流行時期の変動⁴⁾を受けて、2018年4月には日本小児科学会のガイドラインの一部である「パリビズマブの初回投与日と投与期間」についての改訂が行われた⁵⁾。しかし、各“ガイドライン”および“使用の手引き”が作成され、すでに一定程度時間が経過したこと、適応疾患別にこれらが存在することから、統一した新しいガイドラインが必要と判断された。そこで、日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会の下にガイドライン改訂検討ワーキンググループが設置され、パリビズマブの適正使用を目的に、新たなガイドラインを作成した。なお、ガイドラインの作成の手順としては、システマティックレビューを実施できる科学的根拠は現状では十分に存在していないとの判断で、関連各学会と協議の上で、最新のエビデンスと現在の医療状況を反映したコンセンサスに基づく「コンセンサスガイドライン」としてまとめた。

診療ガイドラインの推奨は強制されるべきものではなく、診療行為の選択肢を示すひとつの参考資料であって、患者と医療者は協働して最良の診療を選択する裁量が認められるべきである⁶⁾。このため、本コンセンサスガイドラインでは、保険適応外の疾患・病態についても記載している。

2019年4月

『「日本におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン」

改訂検討ワーキンググループ』

日本小児科学会：岡田 賢司 (委員長), 水野 美穂子, 森内 浩幸

日本新生児成育医学会：楠田 聡, 森岡 一郎

日本小児感染症学会：森 雅亮, 岡本 圭祐

日本小児呼吸器学会：岡田 邦之, 吉原 重美

日本小児循環器学会：山岸 敬幸, 横山 詩子

日本小児リウマチ学会：森 雅亮, 久保田 知洋

日本小児血液・がん学会：工藤 寿子，高木 正稔

日本小児腎臓病学会：伊藤 秀一

日本小児外科学会：金森 豊

日本免疫不全・自己炎症学会：笹原 洋二

I. 総論

1. パリビズマブの初回投与月と投与期間について

パリビズマブの有効性を高めるためには、RSV 流行開始時までには血清抗体価を予防に必要なレベルまで高めておく必要がある。RSV 感染症の流行は気象条件等により年度ごとに変動し、地域ごとに異なる⁷⁾。投与計画を立てるために、各都道府県における直近数年間の感染症発生動向調査に基づく RSV 感染症の流行状況、定点あたりの患者報告数（注：RSV 感染症は 2003 年の感染症法改正により 5 類感染症として定点報告疾患とされている。）などから、流行開始時期を推測する方法が報告されている^{8)~10)}。

これらを参考にして、都道府県ごとに各年度の投与開始月を統一することが望ましい。流行終了時期についても各都道府県および年ごとで流行が終息していくパターンが一定ではないので、その決定に明確な基準は設けにくい。流行開始時期同様、各都道府県における直近数年間の発生動向調査等を参考に流行が終焉する月を推定する。パリビズマブの反復投与により血清抗体価に十分な上昇がみられ、投与後 1 か月まで有効量を維持することを考慮する。なお製造販売後調査の結果報告では、投与回数が 1~9 回に分布しているが、投与回数に関連する有害事象の報告は認めなかった¹¹⁾¹²⁾。

RSV の流行は変動するため、各都道府県内で周産期医療やその他パリビズマブ投与に関わる小児科医等が中心となって審議し、投与開始月と投与期間・回数などの検討を行うことが望ましい。

なお、社会保険診療報酬支払基金、国民健康保険連合会の審査員等との情報共有が有益である¹³⁾。

2. 投与量と投与方法

パリビズマブ（遺伝子組み換え）は、RSV 流行期を通して、体重 1 kg あたり 15 mg を月 1 回筋肉内に投与する。なお、注射量が 1 mL を超える場合には分割して投与する。

NICU・GCU から退院する児にパリビズマブを投与する場合には、投与後の薬剤の血中濃度の上昇に必要な時間を考慮して、退院 3 日前までに投与する。また、初回投与後は、薬剤の有効血中濃度の維持期間が 2 回目以降の投与に比べて短いので、NICU 退院後の投与は、初回の投与からの間隔を短くすることが推奨される。

3. 筋肉内投与時の注意事項（添付文書¹⁴⁾より抜粋）

新生児、乳児および幼児への投与であることから、特に組織、神経に対する影響には十分注意しながら慎重に投与すること。

(1) 筋肉内投与のみとし、静脈内投与は避けること。

- (2) 他の薬剤との混合注射をしないこと。
- (3) 筋肉内、好ましくは大腿前外側部に注射する。臀筋への投与は坐骨神経を損傷する危険性があるため、避けること。
- (4) 神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。
- (5) 同一部位への反復注射は行わないこと。
- (6) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

なお、日本小児科学会が「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について（改訂版）」により標準的な筋肉内投与方法を示しているので参照していただきたい¹⁵⁾。

4. 適用上の注意

(1) 投与に関して（添付文書¹⁴⁾より改変）

- ① 本剤投与中に患者がRSVに感染した場合においても、再感染による重篤な下気道疾患の発症を抑制するためにRSVの流行期間中は本剤を継続投与することが推奨される。
- ② 体外循環による手術を行った場合、パリビズマブの血中濃度が有意に低下することが報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。手術後もRSV感染予防が必要な乳幼児に対しては術後の状態が安定した時点で直ちに本剤を投与する事が望ましい。
- ③ 血小板減少症あるいはその他の凝固障害等により出血傾向のある患者は出血により重篤な状態を招くおそれがあるので、止血を確認できるまで投与部位を押さえるなど慎重に投与すること。
- ④ 過去に抗生物質等の筋肉注射により、筋拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、投与に際して十分に注意すること。
- ⑤ 中等度から重度の急性感染症又は発熱性疾患がある場合は、本剤投与による有益性が危険性を上回ると医師が判断した場合を除き、原則として投与を延期すること。一般に軽度の上気道感染症等の軽度の発熱性疾患は本剤の投与延期の理由とならない。
- ⑥ 既に発症したRSV感染症に対する本剤の治療効果は確立されていない。

(2) 副作用

添付文書上、重大な副作用として以下の2項目があり注意を要する¹⁴⁾。

- ① アナフィラキシーショックがあらわれることがある（頻度不明）。観察を十分行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、喘鳴、頻脈等が現れた場合には投与を中止し、エピネフリン（1：1000）の投与など適切な処置をおこなうこと。
- ② 血小板減少が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと（頻度不明）。

(3) その他のワクチンへの影響

パリビズマブは、海外の臨床試験において不活化および生ワクチンと併用されたが、有害事象の増加は認められていない。国内でも有害事象の増加は認められていない¹⁸⁾。

(4) 基本的な感染予防対策の重要性

パリビズマブを投与した場合でも、基本的な感染予防対策を実施することが重要である。

(5) 医療施設における RSV 感染対策

RSV は医療施設内で伝播し、ハイリスク児に重篤な症状を引き起こすことがある。そのため、医療施設に入院中のハイリスク児への RSV 感染を予防するために、RSV 感染児は個室に隔離するなどの対策を行う。RSV 感染のアウトブレイクが確認された場合には、施設や病棟で適切な感染対策を感染制御チームとともに実施する。RSV の二次感染予防の対策として、無作為化試験による評価はされていないが、パリビズマブの予防投与により感染の拡大を防止できるとの報告もある¹⁹⁾²⁰⁾。

II. 各論

1. 早産児 慢性肺疾患

(1) 投与対象患者

RSV 感染流行初期において

① 在胎期間 35 週以下で出生した早産児については、パリビズマブの投与を考慮する。

- i. 在胎期間 28 週以下の早産で、生後 12 か月齢以下の新生児および乳児
- ii. 在胎期間 29～35 週の早産で、生後 6 か月齢以下の新生児および乳児

② 慢性肺疾患

慢性肺疾患^{*1,*2}を有する小児に対しては、パリビズマブによる予防を考慮する。

- i. 過去 6 か月以内に慢性肺疾患の治療^{*3}を受けた生後 24 か月齢以下の新生児、乳児および幼児

*1：慢性肺疾患とは、先天性奇形を除く肺の障害により酸素投与を必要とするような呼吸窮迫症状が新生児期に始まり日齢 28 を超えて続くもの²¹⁾

*2：临床上、気管支肺異形成症（BPD）と同様の意味で使われる

*3：酸素吸入、呼吸補助、利尿薬・副腎皮質ステロイド薬・気管支拡張薬などの投薬等

参考

RSV 感染による下気道感染症発症のリスクファクターとして、以下のものが示されている^{22) 23)}。

- ・ 早産児（在胎期間 37 週未満）
- ・ 低出生体重児（出生体重 2,500 g 未満）
- ・ 男児
- ・ 同胞の存在
- ・ 7 人以上の同居家族

- ・ 妊娠中の喫煙歴
- ・ 受動喫煙
- ・ アレルギー疾患の家族歴
- ・ 人工乳による栄養
- ・ 託児所や保育所の利用
- ・ 乳幼児喘息

解説

以下に示す疾患については保険適応がない（2019年2月現在）。大規模比較臨床研究が困難であるが、その病態から、慢性肺疾患と同等のリスクが存在すると推測され、パリビズマブの予防投与を考慮する。

- ・ 慢性肺疾患を有する生後24か月齢～4歳の幼児²⁴⁾
- ・ 慢性肺疾患以外の呼吸器疾患²⁵⁾
 - 先天性横隔膜ヘルニア
 - 先天性食道閉鎖
 - 先天性嚢胞性肺疾患
 - 肺低形成
 - 先天性および後天性の気道病変
- ・ その他呼吸障害の原因となる疾患
 - 先天性神経・筋疾患²⁶⁾
 - 先天性代謝異常症²⁷⁾

(2) 投与に関する注意（総論参照）

NICU・GCUから退院する児にパリビズマブを投与する場合には、投与後の薬剤の血中濃度の上昇に必要な時間を考慮して、退院3日前までに投与する。また、初回投与後は、薬剤の有効血中濃度の維持期間が2回目以降の投与に比べて短いため、NICU退院後の投与は、初回投与からの間隔を短くすることが推奨される。

(3) 新生児室（NICU・GCU）でのRSV感染対策

RSVは、NICU・GCUで伝播し早産児等の入院中のハイリスク児に重篤な感染症を引き起こすことがある。そのため、NICU・GCUに入院中のハイリスク児へのRSV感染予防するために、RSV感染を発症した児は、個室に隔離するなどの対策を行う。RSV感染のアウトブレイクが確認された場合には、感染児の隔離に加えて、飛沫・接触感染予防など、NICU・GCUで適切な感染対策を感染制御チームとともに実施する。NICU・GCUでのRSVの二次感染予防の対策には、無作為化試験による評価はされていないが、パリビズマブの投与により感染の拡大を防止できるとの報告もある¹⁷⁾²⁰⁾。

2. 先天性心疾患

先天性心疾患を有するRSV感染ハイリスク児を以下に定義し、RSV感染の重症化抑制を目的にパリビズマブの投与を推奨する²⁾¹⁶⁾¹⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾。

(1) 投与対象患者

RSV 感染流行初期において

- ① 生後 24 か月齢以下の先天性心疾患児で、以下の症状等が認められる場合。
 - i. 明らかに循環動態の異常を示す。
 - ii. 未手術のもの、もしくは部分的修復術や姑息術を受け、症状が残存している。
 - iii. 術前または術後において肺高血圧症を有している。
 - iv. 手術（心臓または心外手術）、心臓カテーテル検査が予定されている。
 - v. 循環動態の異常は軽度だが、呼吸器系の機能的・器質的異常を合併している。

- ② 生後 24 か月齢以下の先天性心疾患児で、有意な症状を認めない、もしくは完全修復術を施行された乳幼児において、以下の症状/症候群を有する場合。
 - i. 染色体異常・遺伝子異常を有する。
 - ・ Down 症候群
 - ・ 他の染色体異常症候群
 - ・ 22q11.2 欠失症候群等（染色体微細欠失・遺伝子異常等）以上のような先天異常症候群を伴い、呼吸器系ないし免疫系の機能的・器質的異常を有する。
 - ii. 完全修復術後も、呼吸器系の機能的・器質的異常が残存する。

- ③ 生後 24 か月齢以下の乳幼児で心筋症、特発性肺動脈性肺高血圧、不整脈等（心臓移植待機中または移植直後を含む）を有し、明らかに循環動態の異常を示す場合。

(2) 除外患者

RSV 感染流行初期において、生後 24 か月齢以下の先天性心疾患を有する乳幼児であっても、以下の状態の場合は適応に含まれない。軽症・低リスク患者への過剰な投与により、患者および家族に過度の負担を強いることは、厳に避けるべきである。

- ① 循環動態の異常を認めない心疾患。
 - i. 小さな体肺短絡性疾患（心房中隔欠損、心室中隔欠損、動脈管開存等）：特に心腔の拡大を認めない場合
 - ii. 軽症の弁狭窄、弁逆流：特に半月弁狭窄では圧較差 30 mmHg 未満。房室弁狭窄では心腔の拡大を伴わない、弁逆流では心腔の拡大を伴わない場合。
- ② 手術およびカテーテル治療により完全修復され、リスクとなる染色体/遺伝子異常および呼吸器系ないし免疫系の器質的・機能的異常を伴わない場合。

(3) 用量と投与計画についての留意事項

体外循環による手術を行った場合の投与（総論参照）¹⁶⁾¹⁷⁾。

3. Down 症候群

以下の合併症・既往症・検査値異常を一つ以上呈した Down 症候群の児は、RSV 感染重症

化のリスクを有すると考えられるため、生後 24 か月齢以下で、パリビズマブによる重症化予防が考慮されてよい。

(1) 投与対象患者

RSV 感染流行初期において

- ① 解剖学的または生理的・機能的異常：顕著な巨舌，舌根沈下，気道軟化症などによる気道狭窄および合併する無呼吸，肺高血圧，肺低形成・異形成，肺気腫様変化。
- ② 呼吸器またはウイルス感染症の既往：ウイルス感染症・呼吸器感染症による入院の既往がある。
- ③ 免疫に関する検査データ異常：リンパ球減少あるいは T 細胞減少^{*4}。
- ④ 先天性心疾患合併（該当項参照）。

*4: 月齢により基準値が異なるが，リンパ球数は概ね 2,000/mm³ 以下，T 細胞数は概ね 1,000/mm³ 以下程度を 1 つの目安とする。

解説

Down 症候群は先天性心疾患の有無にかかわらず RSV 感染重症化のリスクであることが示唆されている^{30~33}。532 人の Down 症に対する前方視的観察からは，パリビズマブ非投与群が入院のリスクは高く，3.6 倍入院のリスクを低下させることが明らかとなった³⁴。

Down 症候群の大半はトリソミー型（90-95%）であるが，転座型やモザイク型も少数ながら認められる³⁵。Down 症候群における RSV 感染の研究の多くはすべての核型を含むと考えられ，本項における Down 症候群は，このすべてを対象とする。

4. 免疫不全

以下の適応を満たす免疫不全児においては，生後 24 か月齢以下で，パリビズマブによる重症化予防が考慮されてよい。

(1) 投与対象患者

- ① 原発性免疫不全症・二次性免疫不全
 - i. T 細胞機能異常を呈する原発性免疫不全症（複合免疫不全症，DiGeorge 症候群など）
 - ii. HIV（Human Immunodeficiency Virus）感染，基礎疾患に対するステロイド・免疫抑制剤の使用など，二次的に生じた明らかな T 細胞機能低下

解説

RSV に対する生体防御において，様々な免疫細胞やサイトカイン・ケモカインが関与するが，なかでも T 細胞による細胞性免疫が重要と考えられており，T 細胞機能異常を呈する原発性免疫不全症患者は，RSV 感染症の重症化やウイルス排泄の遷延が問題となる^{36)~38)}。また，HIV 感染患者でも，RSV 感染症の重症化が知られている³⁹⁾。

T 細胞機能異常とは，T リンパ球減少または T 細胞機能低下（PHA に対する増殖応答の減少など）を指す。

免疫抑制療法を受けていない自己炎症性疾患，顆粒球異常症，補体異常症や，T 細胞

機能異常が軽度で、RSV 感染症の重症化が予測されない場合は除く。

- ② 造血器悪性腫瘍・固形腫瘍・骨髄不全症・造血幹細胞移植および固形臓器移植
- i. 高度の骨髄抑制が予想される化学療法施行中または施行予定患者
 - ii. 再生不良性貧血などの免疫抑制を伴う骨髄不全症
 - iii. 同種造血幹細胞移植予定患者およびその移植後
 - iv. 造血が改善するまでの自家造血幹細胞移植患者
 - v. 固形臓器移植予定患者およびその移植後

解説

1,522名の造血幹細胞移植が行われた患者の解析では、3.1%がRSVに感染し、そのうちの19.1%がPICU入室が必要であり、全感染患者中の致命率は2.1%であった⁴⁰。固形臓器移植患者でも、RSV感染症の重症化の報告がある。これらを踏まえ、上記i-vが対象となる。

- ③ 腎臓、リウマチ・炎症性疾患および免疫抑制を伴う薬剤の使用
- i. 以下の疾患に対する副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、生物学的製剤の使用^{*5}
 - ・リウマチ性疾患、自己炎症性疾患、炎症性腸疾患など
 - ・ネフローゼ症候群・慢性糸球体腎炎など
 - ii. 使用薬剤に関わらず以下の腎疾患を有する児
 - ・先天性ネフローゼ症候群^{*6,*7}
 - ・慢性腹膜透析・血液透析中^{*6,*8}

解説

RSV感染症は主にT細胞を中心としたさまざまな免疫細胞によって制御されるため、獲得免疫が十分に機能しない乳幼児では、RSV感染症が重症化する可能性が指摘されている³⁶。

^{*5}: 中等量以上の副腎皮質ステロイド療法（プレドニゾロン換算で0.5 mg/kg/日以上）の用量を概ね2週間以上またはこれに準ずる投与量、ただし、吸入・外用・関節内注射を除く）又は免疫抑制療法（アザチオプリン、メトトレキサート、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムス、エベロリムス、ラパマイシンなどの免疫抑制薬、サイトカイン阻害薬、リツキシマブなどの生物学的製剤など）による治療中を含む。

^{*6}: 薬物血行動態が個々の症例で大きく異なる可能性が考えられる。投与間隔、有効性について個別に判断すること。

^{*7}: 尿中への薬剤が喪失する可能性が考えられ、パリビズマブ予防投与の有効性は証明されていない。投与においてはRSVの暴露および感染のリスクを考慮し慎重に投与を決定すること。

^{*8}: 乳幼児期から慢性透析を必要とする異低形成腎や常染色体劣性多発性嚢胞腎などの

先天性患者は羊水過少に伴う肺低形成の合併の可能性があるため、RSV 感染症が重症化するリスクがあり、パリビズマブ予防投与を検討すべきである。

参考文献

- 1) 仁志田博司, 藤村正哲, 武内可尚, 他 (パリビズマブの使用に関するガイドライン作成検討委員会). RS ウイルス感染症の予防について (日本におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン). 日児誌 2002;106:1288-1292.
- 2) 中澤 誠, 佐地 勉, 市田 露子, 他 (ガイドライン作成検討委員会). 先天性心疾患児におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン. 日児誌 2004; 108: 1548-1551
- 3) 森 雅亮, 森尾友宏, 伊藤秀一, 他. 免疫不全児およびダウン症候群におけるパリビズマブ使用の手引き.
- 4) 国立感染症研究所. RS ウイルス感染症 2014 年 1 月～2018 年 9 月. 病原体微生物検出情報. 2018;39 (207-209)
- 5) 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会「日本におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン」の一部改訂について. 日本小児科学会.
https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20180426palivizumab_kaitei.pdf, (参照 2019-2-3)
- 6) 日本医療機能評価機構. EBM 医療情報事業 (Minds) <http://minds.jcqh.or.jp>, (参照 2019-2-3)
- 7) 菖蒲川由郷. RS ウイルス感染症—夏の流行が起きる気象条件. 小児科. 2018 ; 59:363-368
- 8) 楠田聡. モノクローナル抗体製剤. 周産期医学. 2018 ; 48 :155-158
- 9) Yamagami H, Kimura H, Hashimoto T, et al. Detection of the Onset of the Epidemic Period of Respiratory Syncytial Virus Infection in Japan. Front Public Health. 2019;doi10.3389/fpubh.2019.00039
- 10) 加納 和彦, 有馬 雄三, 木村 博一, 他. 日本における RS ウイルス (RSV) 感染症の疫学—感染症発生動向調査から見た RSV 流行時期の地域性—. 感染症学会誌. 2018; 92(suppl):499
- 11) アボットジャパン株式会社. シナジス®筋注用 50 mg, 100 mg製造販売後調査の結果報告. 平成 22 年 10 月発行
- 12) ClinicalTrials.gov : Synagis®Liquid 50mg, 100 mg for Intramuscular Injection Special Investigation in immunocompromised Children With Synagis®. ;NIH. U. S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02016690> (参照 2019-2-3)
- 13) 新井順一, 宮園弥生, 日高大介, 他. 茨城県における適切なパリビズマブ投与時期の検討. 日本新生児成育医学会誌. 2018;30:331
- 14) アッヴィ合同会社. シナジス. A-CONNECT.
https://a-connect.abbvie.co.jp/-/media/assets/pdf/products/synagis/syn_1.pdf, (参照 2019-3-21)
- 15) 公益社団法人日本小児科学会「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について (改訂版)」。日本小児科学会.

https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20160708_kinnnikunaisesshu.pdf, (参照 2019-2-3)

- 16) 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
- 17) Tulloh R, Marsh M, Blackburn M, et al. Recommendations for the use of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus in infants with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2003; 13: 420-423
- 18) 戸石悟司, 石和田稔彦, 大曾根義輝, 他. パリビズマブ投与児に対するワクチン同時接種の安全性. *日児誌*. 2017;121 : 1063-1066
- 19) Hammoud MS, Al-Taiar A, Raina A et al. Use of palivizumab with other infection control measures to control respiratory syncytial virus outbreak in neonatal care units. *J Trop Pediatr*.2016;62:409-14.
- 20) Silva Cde A, Dias L, Baltieri SR, et al. Respiratory Syncytial virus outbreak in neonatal intensive care unit: Impact of infection control measures plus palivizumab use. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012;1;16.
- 21) 藤村正哲. 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究. 厚生省心身障害研究「新生児の疾患とケアに関する研究」(主任研究者:小川雄之亮). 平成7年報告書, p. 35
- 22) Shi T, Balsells E, Wastnedge E, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5:020416
- 23) Blanken MO, Paes B, Anderson EJ, et al. Risk scoring tool to predict respiratory syncytial virus hospitalisation in premature infants. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53:605-612.
- 24) Homaira N, Oei JL, Mallitt KA, et al. High burden of RSV hospitalization in very young children: a data linkage study. *Epidemiol Infect*.2016;144:1612-1621.
- 25) Kim D, Saleem M, Paes B, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis in infants with congenital diaphragmatic hernia in the CARESS registry (2005-2017). *Clin Infect Dis*. 2018: [Epub ahead of print]
- 26) Gaboli M, de la Cruz ÒA, de Agüero MI, et al. Use of palivizumab in infants and young children with severe respiratory disease: a Delphi study. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:490-502.
- 27) 石毛美夏, 高野智圭, 小川えりか, 他. RS ウイルス感染時に横紋筋融解症をきたした、新生児マスキリーニング発見カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 欠損症の幼児例. *特殊ミルク情報* 2016; 52: 39-43
- 28) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn: Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of

- respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2003; 112: 1442-1446
- 29) Tulloh RMR, Medrano-Lopez C, Checchia PA, et al. CHD and respiratory syncytial virus: global expert exchange recommendations. *Cardiol Young*. 2017; 27: 1504-1521
 - 30) Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, et al. Defining the Incidence and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Children with Chronic Diseases. *Infect Dis Ther* 2017;6:383-411.
 - 31) Chan M, Park JJ, Shi T, et al. The burden of respiratory syncytial virus (RSV) associated acute lower respiratory infections in children with Down syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2017;7:020413.
 - 32) Mitra S, El Azrak M, McCord H, et al. Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus in Children with Down Syndrome Less than 2 Years of Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr* 2018;203:92-100.
 - 33) Beckhaus AA, Castro-Rodriguez JA. Down Syndrome and the Risk of Severe RSV Infection: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;142:e20180225.
 - 34) Yi H, Lanctôt KL, Bont L, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis in Down syndrome: a prospective cohort study. *Pediatrics* 2014;133:1031-1037.
 - 35) Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, et al. Mosaicism for trisomy 21: a review. *Am J Med Genet A* 2015;167A:26-39.
 - 36) Asner S, Stephens D, Pedulla P, et al. Risk factors and outcomes for respiratory syncytial virus-related infections in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1073-1076.
 - 37) 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.
 - 38) Mori M, Kawashima H, Nakamura H, et al. Nationwide survey of severe respiratory syncytial virus infection in children who do not meet indications for palivizumab in Japan. *J Infect Chemother* 2011;17:254-263.
 - 39) McMorrow ML, Tempia S, Walaza S, et al. The Role of HIV in Influenza- and Respiratory Syncytial Virus-associated Hospitalizations in South African Children, 2011-2016. *Clin Infect Dis* 2018. doi: 10.1093/cid/ciy532. [Epub ahead of print]
 - 40) Rowan CM, Gertz SJ, Zinter MS, et al. A multicenter investigation of respiratory syncytial viral infection in children with hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2018;20:e12882-12888.