

# Differences in human respiratory syncytial virus viral load by circulating genotypes and disease severity in primary care units and a hospital in Biliran Island, Philippines.

著者	KADJI NGAKO FRANCOIS MARIE
号	85
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3544号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00097181">http://hdl.handle.net/10097/00097181</a>

(書式12)

氏名	ンガコ カジ フランソワ マリ NGAKO KADJI FRANCOIS MARIE
学位の種類	博士 ( 医学 )
学位授与年月日	2016年3月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学位論文題目	Differences in human respiratory syncytial virus viral load by circulating genotypes and disease severity in primary care units and a hospital in Biliran Island, Philippines.(フィリピンビラン島の一次保健施設と病院におけるヒトRSウイルスの遺伝子型および重症度によるウイルス量の変化)
論文審査委員	主査 教授 押谷 仁 教授 川上 和義 教授 呉 繁夫

## 論文内容要旨

**Background:** Human respiratory syncytial virus (HRSV) is a leading viral etiologic agent of pediatric lower respiratory infections, including bronchiolitis and pneumonia. There are two antigenic subgroups, HRSV A and B, each containing several genotypes. While viral load may vary among HRSV genotypes and affect the clinical course of disease, data are scarce regarding the actual differences of viral load among genotypes. While, there are several studies on HRSV viral load association with disease severity using different disease models, investigations of HRSV viral load association with clinical diagnosed disease severity are limited. Therefore, I conducted these studies to estimate and compare viral load among HRSV genotypes particularly between NA1 and ON1 genotypes of HRSV A. ON1 is a newly emerged genotype with a 72-nucleotide duplication in the G gene. Also, this aimed to determine the relationship of HRSV viral load with clinical diagnosed disease severity.

**Methods:** Hospitalized children aged less than 5 years with severe acute respiratory illness between September 2012 and December 2013 were recruited for comparison of viral load among HRSV genotypes. In 2014, patients with initial diagnosis of acute respiratory infections including non-pneumonia, pneumonia, severe or very severe pneumonia (SP/VSP) who either visited rural health units (RHUs) or hospitalized in 2014 were also recruited in the study to determine relationship between HRSV viral load and disease severity. Clinical diagnosis of pneumonia, SP and VSP were based on IMCI (Integrated management of childhood illness) guidelines. Quantitative PCR (qPCR) was used to measure HRSV viral load in nasopharyngeal swab.

**Results:** The viral load of NA1 was significantly higher than those of ON1 and BA in 139 samples analyzed. Regression analysis showed that both genotype NA1 and younger age were significantly associated with high HRSV viral load. In 2014, a total of 267 children were analyzed for association between virus load and disease severity. Their initial diagnosis were classified as non-pneumonia in 72 episodes (26.7%), pneumonia in 67 (24.8%) and SP / VSP in 131 (48.5%). The non-pneumonia group had a shorter median day (3 days) of number of sick days before sampling than pneumonia (4 days) or SP / VSP (4 days) ( $P = .006$ ). In multivariate analysis, disease severity lost association while health facility and duration of illness prior to sampling remained significantly associated with HRSV viral load.

**Conclusion:** The viral load of NA1 was higher than those of ON1 and BA9. HRSV genotypes may be associated with HRSV viral load. Age was found to be a potential predictor of HRSV viral load. Viral load was significantly higher in younger age group than older age group. Patient facilities were also associated with viral load, i.e. patients visiting RHUs had higher viral load compared with hospitalized patients. Patients who visited RHUs had shorter duration of illness prior to sample collection than hospitalized patients. I found no association of clinical disease severity by IMCI criteria with HRSV viral load but the timing of the sampling strongly affected the viral load. The reasons and clinical impacts of these differences in viral load among HRSV genotypes require further evaluation. Prediction and evaluation of clinical severity based on IMCI guidelines may need more validation and improvement.

## 審査結果の要旨

博士論文題目 Differences in human respiratory syncytial virus viral load by circulating genotypes and disease severity in primary care units and a hospital in Biliran Island, Philippines. (フィリピンビリラン島の一次保健施設と病院におけるヒトRSウイルスの遺伝子型および重症度によるウイルス量の変化)

所属専攻・分野名 医科学専攻・微生物学分野

学籍番号 B2MD5131 氏名 NGAKO KADJI FRANCOIS MARIE

ヒト Respiratory Syncytial(RS)ウイルス (HRSV) は細気管支炎・肺炎などの小児の下気道感染症の原因として、最も重要なものである。HRSVはグループAとBというサブグループに分かれるが、それぞれのサブグループは、さらに多くの遺伝子型に分けられる。しかし、遺伝子型の違いが病態にどのような影響を与えるかについてはほとんど解明されていない。また、呼吸器検体中のHRSVのウイルス量が重症化に関与するかどうかについても結論が得られていない。

このため、本研究ではグループAのHRSVのうち、G遺伝子に72塩基の反復配列を持ち、近年その拡大が世界各地で報告されている遺伝子型ON1と、そのような反復配列を持たない、遺伝子型NA1およびグループBのウイルスであるBA9について、呼吸器検体中のウイルス量を比較し、また入院および外来症例での疾患の重症度と呼吸器検体中のウイルス量を比較したものである。

まず、ON1とNA1のウイルス量の比較のために、フィリピンにおいて2012年9月から2013年12月までに重症呼吸器感染症で入院した5歳未満の小児を対象とした解析を行った。この結果、NA1のウイルス量はON1およびBA9のウイルス量よりも有意に高かった。また、非肺炎(Non-pneumonia)・肺炎・重症肺炎とそれぞれ診断された例での呼吸器検体中のウイルス量を比較した結果、それぞれの症例間でのウイルス量の有意な違いは認められなかった。

これらの結果はさまざまな角度からの分子生物学的実験結果と疫学データを統合した解析により得られたものであり、HRSVの病態とウイルスの側の因子との関連について、新たな知見を提供する結果であり、学術的にも意義のある研究である。

よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。