

# 本邦における肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症 および神経筋疾患に対するパリビズマブ使用の手引き

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)感染症の重症化リスクを有する児に対し、重症化の抑制を目的として2002年に本邦でも承認され、投与が開始されている。本剤の投与に際しては、添付文書上の〈効能又は効果に関連する注意〉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。本剤の適応範囲は2002年の早産児および気管支肺異形成症にはじまり、2005年に先天性心疾患、2013年には免疫不全症およびDown症候群と順次拡大され、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)は各適応疾患の承認に合わせ“ガイドライン”もしくは“使用の手引き”を作成してきた経緯がある。その後、これらのガイドライン作成から一定期間が経過したこと、RSV流行時期の変動があったことを踏まえ、2019年に『「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』により、これらのガイドラインを統合した「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」<sup>1)</sup>が発行されている。

さらに本邦では、森らによってRSV感染症による入院の実態調査<sup>2)</sup>が実施され、本調査において入院リスクが高いことが示された背景疾患の多くに、未だパリビズマブの投与が認められていない現状が明らかとなった。そこで森らは、背景疾患のうち関連学会(日本周産期・新生児医学会、日本先天代謝異常学会、日本小児神経学会、日本小児呼吸器学会および日本小児外科学会)から適応拡大の要望が高かった5疾患群を対象にパリビズマブ医師主導治験を実施し<sup>3)</sup>、2024年3月に、肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症および神経筋疾患の児がパリビズマブ投与対象になるに至った。これら5疾患群は希少疾患に該当し、十分な疫学的データが存在しないものの、パリビズマブの投与が可能となったことに伴い、具体的な投与対象児を提案するとともに適正使用を促すことを目的として、専門家によるコンセンサスに基づいた本使用の手引きを作成した。本使用の手引きで示す対象児へのパリビズマブ投与については、「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」も併用し、検討されたい。

2024年3月

「本邦におけるパリビズマブ追加適応症に対する使用の手引き」作成ワーキンググループ

委員長 森 雅亮

副委員長 伊藤 嘉規

日本小児感染症学会 ガイドライン作成委員会:

石和田 稔彦、伊藤 健太、新庄 正宜、津川 毅、

船木 孝則、古市 宗弘、星野 直、宮入 烈

日本小児外科学会:近藤 琢也、檜 顕成、和田 基

日本小児呼吸器学会:岡田 邦之、石和田 稔彦

日本小児神経学会:是松 聖悟、田沼 直之

日本新生児成育医学会:長谷川 久弥、細井 健一郎、吉崎 加奈子

日本先天代謝異常学会:石毛 美夏

## 【添付文書<sup>4)</sup> 効能又は効果】

下記の新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)感染による重篤な下気道疾患の発症抑制

RSウイルス感染流行初期において

- 在胎期間28週以下の早産で、12ヵ月齢以下の新生児および乳児
- 在胎期間29週～35週の早産で、6ヵ月齢以下の新生児および乳児
- 過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児および幼児
- 24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の新生児、乳児および幼児
- 24ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児
- 24ヵ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児
- 24ヵ月齢以下の肺低形成を伴う新生児、乳児および幼児
- 24ヵ月齢以下の気道狭窄を伴う新生児、乳児および幼児
- 24ヵ月齢以下の先天性食道閉鎖症の新生児、乳児および幼児
- 24ヵ月齢以下の先天代謝異常症の新生児、乳児および幼児
- 24ヵ月齢以下の神経筋疾患の新生児、乳児および幼児

(下線部が新規追加適応症)

## 【使用の手引き】

### I. 適用基準

疾患・治療・使用薬剤などを考慮し、本使用の手引きでは以下に分けて適応を記載する。

下記いずれの適応・疾患に対しても、呼吸器基礎疾患、呼吸胸郭不全の有無、地域での流行状況、院内外での感染者の有無、同胞の有無などもRSV感染症予防の決定に際して考慮される。

また、下記の適応・疾患においては、個々の症例によって重症度・進行度等が様々である場合が多く、治療の進捗(投薬の種類・開始の有無、外科的根治術前後 等)を問わず、基礎疾患による定期的な受診を要する場合においてはRSV重症化リスクが高い状態が続いているとみなし、パリビズマブの投与を考慮する。

#### [1] 肺低形成

- [1.1] 先天性横隔膜ヘルニア
- [1.2] 先天性嚢胞性肺疾患
- [1.3] その他、胎児胸水・先天性腎尿路異常・重症骨系統疾患等の、胎児期から生じた肺の形成障害により換気能力低下や喀痰排出困難をきたす、肺低形成を伴う疾患

#### [2] 気道狭窄

- [2.1] 咽頭狭窄
- [2.2] 喉頭狭窄
- [2.3] 気管狭窄
- [2.4] 気管軟化症
- [2.5] 気管支狭窄症・軟化症

#### [3] 先天性食道閉鎖症

#### [4] 先天代謝異常症

- [4.1] アミノ酸代謝異常症(尿素サイクル異常症を含む)
- [4.2] 有機酸代謝異常症
- [4.3] 脂肪酸代謝異常症
- [4.4] ミトコンドリア病
- [4.5] 糖質代謝異常症
- [4.6] ライソゾーム病
- [4.7] ペルオキシソーム病
- [4.8] その他、糖新生や解糖系・エネルギー産生経路の異常から急性増悪による換気能力低下・喀痰排出困難をきたすまたは代謝産物の蓄積・欠乏により換気能力低下や喀痰排出困難をきたす先天代謝異常症

#### [5] 神経筋疾患

- [5.1] 筋ジストロフィー
- [5.2] 先天性ミオパチー
- [5.3] 脊髄性筋萎縮症
- [5.4] 筋強直性ジストロフィー
- [5.5] 筋無力症候群
- [5.6] その他、日常的に酸素もしくは呼吸補助が必要な神経筋疾患
- [5.7] その他、日常的に吸引を要す気道分泌物除去が困難な神経筋疾患

## II. 各論

各疾患群に属する各疾患および状態の概念や、それらが RSV 感染時に重症化を招く背景、各疾患に特化した投与時の注意点等について解説する。

なお、各疾患群に属する各疾患の疾患概念・疫学・病態・臨床症状等の詳細については、知りたい場合は、小児慢性特定疾病情報センターのホームページ(<https://www.shouman.jp/>)を参照されたい。

### [1] 肺低形成

肺低形成の児では、RSV 感染時の換気能力低下及び喀痰排出が困難となることから、パリーブズマブの投与を考慮する。

#### (1) 投与対象患者

RSV 感染流行初期において、以下に属する 24 ヶ月齢以下の肺低形成の児

- [1.1] 先天性横隔膜ヘルニア
- [1.2] 先天性嚢胞性肺疾患
- [1.3] その他、胎児胸水・先天性腎尿路異常・重症骨系統疾患等の、胎児期から生じた肺の形成障害により換気能力低下や喀痰排出困難をきたす、肺低形成を伴う疾患

#### 解説

肺低形成の主たる症状はさまざまな重症度の呼吸障害である。患児は、出生直後より酸素投与、人工呼吸、一酸化窒素吸入療法、膜型人工肺等を含めた呼吸補助を必要とする。呼吸不全のために出生直後に死亡する例も稀ではなく、気管切開や在宅酸素、在宅呼吸器など長期的な呼吸補助を必要とすることも多い。肺低形成では呼吸機能がもともと

低下しているため、乳児期に呼吸器感染症が重症化する可能性が高く、RSVの下気道感染に伴い、呼吸不全で死亡する危険性がある。

[1.1]～[1.3]の概念・定義は以下の通りである。

#### [1.1] 先天性横隔膜ヘルニア

疾患の本態は、横隔膜の先天的な形成不全である。胎児期に腹腔内臓器が横隔膜の欠損孔を通じて胸腔に脱出して肺が圧迫されるため、肺の発育が阻害され肺低形成が生じると考えられており、呼吸器感染症により換気能力低下及び喀痰排出困難が顕著となる。

#### [1.2] 先天性嚢胞性肺疾患

肺実質内に先天性に気道以外に恒常的に嚢胞が存在する状態をいう。肺の形成過程における発生学的異常により、肺実質内に嚢胞が形成されるため、正常肺実質容量の低下とともに、周囲の肺圧排による肺低形成を呈すると考えられている。

[1.3] その他、胎児胸水・先天性腎尿路異常・重症骨系統疾患等の、胎児期から生じた肺の形成障害により換気能力低下や喀痰排出困難をきたす、肺低形成を伴う疾患

- 胎児胸水:

胎児胸水とは胎児の胸腔内(肺の外側)に液体が溜まることを指し、原発性と続発性に分けられる。このうち、原発性胎児胸水とは胸水以外に異常を認めないもので、先天性乳び胸とも呼ばれ、多くは胎児期に胸腔内にリンパ液が漏出することが原因と考えられている。胎児胸水の一部は自然に改善するが、胎児胸水が長期にわたり進行すると、肺や心臓を圧迫して肺低形成や循環障害を引き起こす可能性がある。

- 先天性腎尿路異常(尿路閉塞性疾患、嚢胞性腎奇形 等):

羊水は胎児腎から産生・排泄される尿量を反映しており、尿路閉塞/狭窄や腎奇形による腎機能低下により羊水過少となる。羊水過少が高度の場合には胎内における肺の形成障害を生じ、肺低形成に至る場合がある。胎児期に生じた肺低形成により、生後に呼吸障害を生じ、時として致命的となる。

代表的な尿路閉塞性疾患としては後部尿道弁、嚢胞性腎奇形としては多発性嚢胞腎・多嚢胞性異形成腎が挙げられる。

- 重症骨系統疾患(タナトフォリック骨異形成症、骨形成不全症 等):

骨系統疾患の中には、重度の胸郭形成不全によって胎児期からの肺の成長が妨げられ、結果として肺低形成に至る場合がある。生直後から重篤な呼吸障害を呈して、人工換気療法や一酸化窒素吸入療法を必要とし、以前は致命的と考えられていた疾患である。代表的な疾患としては、タナトフォリック骨異形成症、骨形成不全症、早期から酵素補充療法が可能となった周産期重症型低ホスファターゼ症などが挙げられる。

## エビデンス

Kristensen らの研究では、生後 24 ヶ月未満の先天性横隔膜ヘルニアによる分泌物除去困難な児の RSV 入院率は、11.1%、Incidence Rate Ratios (IRR) は 1.41 と報告されている<sup>5)</sup>。また、Gaboli らによる 2 回 Delphi 法による検討では、専門家がパリビズマブ使用を推奨した疾患の一つに挙げられている<sup>6)</sup>。本邦では、Masumoto らにより肺/胸郭比率が<0.2 である重症先天性横隔膜ヘルニア(CDH)の生存患者 21 名について検討されており、生存患者 5 名中 3 名がフォローアップ期間中の細気管支炎による再入院、2 例が感染後 CDH 再発のための再手術が必要であったと報告されている<sup>7)</sup>。増本らも CDH 修復後の RSV 感染による CDH 再発を報告している<sup>8)</sup>。Hama らによる生後 24 ヶ月齢までの先天性嚢胞性肺疾患児に関する報告では、8.3%の児が RSV 感染により入院していた<sup>9)</sup>。近年、タナトフォリック骨異形成症<sup>10)</sup>や周産期重症型低ホスファターゼ症<sup>11)</sup>などの在宅呼吸管理移行例が報告されており、RSV 感染のリスクを回避する必要がある。

## (参考)海外ガイドライン

スウェーデンのパリビズマブ使用ガイドラインでは、生後 12 ヶ月未満の先天性横隔膜ヘルニアによる重篤な慢性肺疾患の児へのパリビズマブ投与が推奨されている<sup>12)</sup>。

### (2) 除外患者

以下の状態の場合は、肺低形成を伴うことが稀であり、肺低形成を伴っていない場合には適応に含まれない。

- ① 先天性腎尿路異常に属する多発性嚢胞腎のうち、常染色体優性のもの
- ② 先天性腎尿路異常に属する多嚢胞性異形成腎のうち、片側性のもの

## [2] 気道狭窄

以下の適応を満たす気道狭窄の児では、RSV 重症化リスクを有すると考えられるため、パリビズマブの投与を考慮する。

### (1) 投与対象患者

RSV 感染流行初期において、以下に属する 24 ヶ月齢以下の気道狭窄の児のうち、呼吸困難・喘鳴・反復性の気道感染症・胃食道逆流等の臨床症状を呈するもの。

- [2.1] 咽頭狭窄
- [2.2] 喉頭狭窄
- [2.3] 気管狭窄
- [2.4] 気管軟化症
- [2.5] 気管支狭窄症・軟化症

### 解説

気道狭窄では、同年齢の正常時に比し明らかに狭窄した気道のため、RSV 感染による気道壁の腫脹と気道分泌物により換気能力が著しく低下し、また喀痰排出が困難であるため、RSV 感染症の重症化リスク因子と考えられる。

それぞれの疾患の概念・定義は以下の通りである。

#### [2.1] 咽頭狭窄

咽頭狭窄は、咽頭腔が同年齢の正常児に比べて明らかに狭く、かつそれに起因する症状を有する状態をいう。狭窄には固定性のものと変動性のものがある。

#### [2.2] 喉頭狭窄

喉頭の狭窄症には様々なものが含まれるが、声帯周囲の病変が最も多い。その中でも声門下腔は小児の喉頭・気管の中で最も狭い部分を形成するため、狭窄症を来しやすい。

#### [2.3] 気管狭窄

小児の気道は上気道(鼻咽頭腔から声門)と狭義の気道(声門下腔、気管、気管支)に大別される。呼吸障害を来し外科的治療の対象となるものは主に狭窄や閉塞症状を来す疾患で、その中でも気管狭窄症が代表的であり、多くが緊急の診断、処置、治療を要する。小児ではほとんどが先天性の狭窄であり、外傷や長期挿管後の後天性のものは比較的まれである。

#### [2.4] 気管軟化症

気管軟化症は気管や気管支の内腔が保たれず、虚脱(扁平化)し、閉塞症状を来すものと定義される。

## [2.5] 気管支狭窄症・軟化症

気管支狭窄症は、体格や気管内腔径から推測される気管支内腔径と比較して、固定性(呼吸性の変動を概ね認めない)の狭窄を気管支に認め、かつそれに伴う症状を呈するものである。気管支軟化症とは、体格や気管内腔径から推測される気管支内腔径と比較して、呼吸性に大きく変動する(吸気時にはある程度内腔が保たれるが、呼気時には高度の狭窄や閉塞をきたす)狭窄を気管支に認め、かつそれに伴う症状を呈するものである。

### エビデンス

Kristensen らの研究では、生後 24 ヶ月未満の気道狭窄(Other malformations of the respiratory system、Malformations of the larynx; trachea and bronchi)の児における RSV 入院率は、8.3%–9.3%、IRR は 1.38–1.54 と報告されている<sup>5)</sup>。

Gaboli らによる 2 回 Delphi 法による検討では、専門家がパリビズマブ使用を推奨した疾患の一つに気管軟化症が挙げられている<sup>6)</sup>。

### (参考)海外ガイドライン

American Academy of Pediatrics (AAP; 米小児科学会)によるパリビズマブ使用ガイドラインでは、気道狭窄児への生後初年の RSV 流行期の投与が考慮されるとの記述がある<sup>13)</sup>。

スウェーデンのパリビズマブ使用ガイドラインでは、生後 12 ヶ月未満の気道奇形による重篤な慢性肺疾患の児へのパリビズマブ投与が推奨されている<sup>12)</sup>。

## [3] 先天性食道閉鎖症

先天性食道閉鎖症の児は、RSV 感染時に換気能力低下や喀痰の排出が困難であるため、パリビズマブの投与を考慮する。

### (1) 投与対象患者

RSV 感染流行初期において、以下の病型に属する 24 ヶ月齢以下の先天性食道閉鎖症の児

- Gross-A 型
- Gross-B 型
- Gross-C 型
- Gross-D 型
- Gross-E(H)型およびその疑いのあるもの

### 解説

先天性食道閉鎖症は、気管と食道の間の瘻孔の位置によって 5 つの病型に大別され、C 型の頻度が最も高い(85%)。約 90%の症例で気管食道瘻を伴い、気管軟化症などの気道疾患の合併頻度も高い。特徴的な徴候として、唾液の流出、哺乳を試みた後の咳嗽とチアノーゼ、および誤嚥性肺炎がみられ、呼吸状態が悪化しやすい。治療法としては病型に関わらず、いずれも外科的修復が選択されるが、病型や併存疾患の有無によって、複数回の外科手術が必要になるなど、治療が長期間に及ぶこともある。外科的修復後も気管軟化症が継続し咳嗽や喘鳴を伴った反復性気管支炎、無呼吸発作から徐脈に至る例もあり、肺炎の発生率も高く、成長とともに改善するケースが多いものの、一時的な呼吸補助が必要な場合がある。また、胃食道逆流症の合併も多く呼吸悪化の要因となり得る。先天性食道閉鎖症のうち、E(H)型については出生直後に発見されず、繰り返す肺炎をきっかけに発見されるケースもある。以上より、本疾

患においては RSV 感染を機に呼吸不全に陥る恐れがあると考えられる。

## エビデンス

Kristensen らの研究では、生後 24 ヶ月未満の先天性食道閉鎖症の児における RSV 入院率は 22.6%、IRR は 2.84 と報告されている<sup>5)</sup>。また、Gaboli らによる 2 回 Delphi 法による検討では、専門家がパリビズマブ使用を推奨した疾患の一つに挙げられている<sup>6)</sup>。

## (参考)海外ガイドライン

スウェーデンのパリビズマブ使用ガイドラインでは、生後 12 ヶ月未満の先天性食道閉鎖症による重篤な慢性肺疾患の児へのパリビズマブ投与が推奨されている<sup>12)</sup>。

## **[4] 先天代謝異常症**

先天代謝異常症の児では、RSV 感染時において換気能力低下および喀痰排出困難が想定されるため、パリビズマブの投与を考慮する。

### (1) 投与対象患者

RSV 感染流行初期において、以下に属する 24 ヶ月齢以下の先天代謝異常症の児のうち、糖新生や解糖系・エネルギー産生経路の異常から急性増悪による神経・筋障害をきたし換気能力低下・喀痰排出困難をきたすもの、または、代謝産物の蓄積・欠乏により神経・筋障害や気道狭窄をきたし換気能力低下や喀痰排出困難をきたすもの。

[4.1] アミノ酸代謝異常症(尿素サイクル異常症を含む)

[4.2] 有機酸代謝異常症

[4.3] 脂肪酸代謝異常症

[4.4] ミトコンドリア病

[4.5] 糖質代謝異常症

[4.6] ライソゾーム病

[4.7] ペルオキシソーム病

[4.8] その他、糖新生や解糖系・エネルギー産生経路の異常から急性増悪による換気能力低下・喀痰排出困難をきたすまたは代謝産物の蓄積・欠乏により換気能力低下や喀痰排出困難をきたす先天代謝異常症

## 解説

先天代謝異常症は多様な代謝酵素の先天的な欠損の総称であり、欠損酵素ごとに疾患名が異なるため個々の病名を列記するのは困難であるが、欠損酵素の系統により類似した病態を示すため疾患を群分けすることが可能である。

[4.1]～[4.8]に指定した疾患群は、発熱等を契機としたエネルギー需要増大や飢餓によるエネルギー供給欠乏による代謝状態の急性増悪で神経障害や呼吸筋を含む全身の筋力低下または/および代謝産物の蓄積や欠乏により慢性進行性の神経筋障害や気道狭窄をきたし、それによる換気能力の低下および喀痰排出困難をきたす。個々の疾患が非常に稀であるため疫学的検討は少ないが、各疾患で RSV 感染による増悪が報告されている<sup>14-16)</sup>。Kristensen らによる報告では、原疾患のない児に対する、先天代謝異常症の児全体での IRR は 2.38 であった<sup>5)</sup>。

## エビデンス

Kristensen らの研究では生後 24 ヶ月未満の先天代謝異常症の児の RSV 感染による入院率は 10.5%<sup>4)</sup>、国内では

石毛らにより新生児マススクリーニングを契機に先天代謝異常症が診断された乳幼児の急性増悪による入院の約15%がRSV感染によるものであったと報告されている<sup>17)</sup>。

## [5] 神経筋疾患

神経筋疾患の児では、RSV感染時の換気能力低下及び喀痰排出が困難となることから、パリビズマブの投与を考慮する。

### (1) 投与対象患者

RSV感染流行初期において、以下に属する24ヵ月齢以下の神経筋疾患の児

- [5.1] 筋ジストロフィー
- [5.2] 先天性ミオパチー
- [5.3] 脊髄性筋萎縮症
- [5.4] 筋強直性ジストロフィー
- [5.5] 筋無力症候群
- [5.6] その他、日常的に酸素もしくは呼吸補助が必要な神経筋疾患
- [5.7] その他、日常的に吸引を要す気道分泌物除去が困難な神経筋疾患

### 解説

神経筋疾患は、脳・脊髄・末梢神経など神経自体の病変または筋肉自体の病変によって運動障害をきたす多様な疾患の総称である。筋力の低下によりRSVの感染により生じる喀痰の排出が困難であり、気道分泌物の蓄積が感染の長期化や呼吸不全による死亡のリスクとなる、筋ジストロフィー、脊髄筋萎縮症、重症心身障害児などが適応となる。

### エビデンス

カナダとイタリアにてパリビズマブが投与された児のデータを検討した研究では、全体の7.88%が神経筋疾患の児であった<sup>18)</sup>。多変量解析の結果、神経筋疾患は独立したRSV入院の予測因子と報告されている(odds ratio [OR] 4.29, 95% CI 2.30–8.00;  $p < 0.01$ )。日本でも、MoriらのRSV入院調査<sup>2)</sup>や渡部らの重症RSV調査<sup>19)</sup>にて基礎疾患のあるうち、呼吸器疾患、染色体異常と奇形症候群について神経筋疾患が多かったとの報告がある。

Kristensenらの研究では、生後24ヵ月未満の神経筋疾患による気道分泌物除去困難な児のRSV入院率は9.9%–15.9%、IRRは2.16–2.49と報告されている<sup>5)</sup>。Wilkesmannらは、神経筋疾患は独立したPICU入院のリスク因子であると報告している<sup>20)</sup>。

### (参考)海外ガイドライン

AAPによるパリビズマブ使用ガイドラインでは、生後初年のパリビズマブ使用を推奨している<sup>13)</sup>。

カナダのパリビズマブ使用ガイドラインでは、生後24ヵ月未満の神経筋疾患で気道分泌物除去が困難な児、もしくはRSV流行開始から6ヵ月以内もしくは流行期間中に在宅で呼吸補助が必要な児に対しパリビズマブ投与を考慮することが推奨されている<sup>21)</sup>。

### (2) 除外患者

神経筋疾患のうち、発症前の筋ジストロフィーなどで気道分泌物除去が困難な状況でないとは判断される場合は、適応に含まれない。

## 参考文献

1. 日本におけるパリバズマブの使用に関するコンセンサスガイドライン 2019年4月  
公益社団法人日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会  
「日本におけるパリバ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
2. 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;17:254-63.
3. Mori M, Yoshizaki K, Watabe S, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of palivizumab in off-label neonates, infants, and young children at risk for serious respiratory syncytial virus infection: a multicenter phase II clinical trial. *Lancet Reg Health West Pac* 2023;39:100847.
4. シナジス®筋注液 50mg/100mg 電子添付文書 2024年3月改訂(第3版)
5. Kristensen K, Hjulter T, Ravin H, Simões EAF, Stensballe LG. Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2012;54:810-7.
6. Gaboli M, de la Cruz ÓA, de Agüero MI, Moreno-Galdó A, Pérez GP, de Querol MS. Use of palivizumab in infants and young children with severe respiratory disease: a Delphi study. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:490-502.
7. Masumoto K, Nagata K, Yamada T, et al. Risk of respiratory syncytial virus in survivors with severe congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Int* 2008;50:459-63.
8. 増本幸二, 永田公二, 上杉達, 田口智章. 先天性横隔膜ヘルニア術後におけるRSウイルス感染の検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2006;42:235.
9. Hama I, Takahashi S, Nakamura T, Ito Y, Kawasaki K, Sago H. Risk of respiratory syncytial virus infection in infants with congenital cystic lung disease. *Pediatr Int*; 2015;57:253-7.
10. Ushioda M, Sawai H, Numabe H, et al. Development of individuals with thanatophoric dysplasia surviving beyond infancy. *Pediatr Int* 2022; 64: e15007.
11. Okazaki Y, Kitajima H, Mochizuki N, et al. Lethal hypophosphatasia successfully treated with enzyme replacement from day 1 after birth. *Eur J Pediatr* 2016; 175: 433-7.
12. Sweden, Medical Products Agency:  
<http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/RSV-infektioner/>
13. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014;134:415-20.
14. Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, et al. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain Dev* 2019;41:546-50.
15. 篠崎まみ, 新田恩, 宇根岡紗季, 他. RSウイルス感染を契機に心筋障害が顕性化したミトコンドリア病の一例. *仙台市立病院医学雑誌* 2018;38:27-31
16. 石毛美夏, 高野智圭, 小川えりか, 渡辺和宏, 石毛信之. RSウイルス感染時に横紋筋融解症をきたした, 新生児

マスク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.

17. 石毛美夏, 小川えりか, 高野智圭, 湊上達夫, 高橋昌里. タンデムマス法による新生児マスクリーニングで発見された患児の急性疾患罹患時の検討. 日本先天代謝異常学会雑誌 2016;32:162.
18. Manzoni P, Paes B, Lanctôt KL, et al. Outcomes of infants receiving palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada and Italy: an international, prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:2-8.
19. 渡部晋一, 是松聖悟, 森俊彦, 植松悟子, 舟本仁一, 星野陸夫. 重症 RS ウイルス感染症の実態調査ー基礎疾患、医療ケアとの関係についてー. 日児誌 2020;124:927-36.
20. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, et al. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:485-91.
21. Recommended use of palivizumab to reduce complications of respiratory syncytial virus infection in infants, Published: June 1, 2022, Public Health Agency of Canada  
<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/palivizumab-respiratory-syncytial-virus-infection-infants.html>