

Mya Myat Ngwe Tun 論文内容の要旨

主 論 文

Serological characterization of Dengue virus infections observed among dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome cases in Upper Myanmar

ミャンマー国のデング出血熱/デングショック症候群患者における
デングウイルス感染症の血清学的調査とその特徴

Mya Myat Ngwe Tun, Kyaw Zin Thant, Shingo Inoue, Yae Kurosawa, Yee Yee Lwin,
Sanda lin, Kay Thi Aye, Pe Thet Khin, Tin Myint, Khin Htwe, Cynthia A. Mapua,
Filipinas F. Natividad, Kenji Hirayama, and Kouichi Morita

Journal of Medical Virology
(2013 年掲載予定)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：森田 公一 教授)

【緒 言】

蚊媒介性のデングウイルス (DENV)による感染症は、その流行域の拡大傾向や重篤な出血熱を起こすことから熱帯地域では重要な公衆衛生上の問題である。デングウイルス感染の重症型にはデング出血熱 (DHF)とさらに重症のデングショック症候群 (DSS)とがあるがその発症機序については十分に解明されていない。現在提唱されている重症化仮説のうち、1)ウイルス株の病原性の差異、および 2)4つの異なる血清型のデングウイルスが 2 度感染 (二次感染)した場合に発生する抗体依存性の感染増強現象 (Antibody-dependent enhancement: ADE)によるという 2 つのメカニズムが重要視されている。本研究ではミャンマー国において発症した DHF, DSS 患者についてその血清中のデングウイルス特異的抗体を解析し、同国において未だ十分調査されていない重症デングウイルス感染の実態を明らかにするとともに一次感染で発症する、すなわち ADE によらない重症化事例の状況を明らかにして同国における重症化要因解明の一助とすることを目的とした。

【対象と方法】

ミャンマー国の Pyinmana 病院、および Mandalay 小児病院において 2004 年と 2006 年に臨床的に DHF/DSS と診断された患者 160 名から急性期と回復期のペア血液を採取した。血清サンプルは長崎大学熱帯医学研究所で開発した IgM-Capture ELISA 法、および間接 IgG-ELISA 法で抗体価を測定し、井上らの定義により一次感染と二次感染を決定した。また一部のサンプルについては 4 つの血清型の Dengue ウイルスに対するウイルス中和抗体をそれぞれ測定して、パークらの定義にしたがい一次感染と二次感染を確認した。

【結 果】

- (1) 臨床的に重症 Dengue 感染と診断された 160 名の患者のうち 139 名が実際には Dengue ウイルスに感染していた。
- (2) 検体量が十分であった 94 例については中和抗体を解析し 13 例(14%) が一次感染、81 例(86%)が二次感染であった。
- (3) 一次感染で発症した Dengue ウイルス感染でも重症度 I から IV そして最も重症な DSS まで広く分布していた。
- (4) 一次感染で重症化した患者では一次感染の Dengue 熱患者や二次感染患者と比較して有意に高い IgM 抗体価を示した。
- (5) 移行抗体の存在が否定される 1 歳以上の患者においても一次感染で重症化した例を確認した。
- (6) 重症度と IgG 抗体価の相関は認めなかった。

【結論と考察】

本研究によりミャンマー国においては出血を伴う急性ウイルス感染において、Dengue ウイルスの感染が最も重要であることが示された。また、Dengue ウイルスの一次感染においても重症化する症例が発生している事が明らかになった。このことは Dengue ウイルスの重症化には ADE によらない重症化機序が存在することを示していると考えられる。

Dengue 感染、特に二次感染時にはきわめて高い抗体産生があることがわかっており、一次感染時と比較して 10~100 倍もの特異的 IgG 抗体が産生される。しかし今回の定量的解析においては IgG 抗体価と重症度の相関は認められず、抗原刺激(ウイルス抗原産生量)と重症度とは必ずしも相関するものではないと考えられた。今後、Dengue ウイルス感染の重症化メカニズムを解明するうえで、これまで研究されてきた二次感染での宿主の免疫応答の関与に加えて、ウイルス側因子についても十分な探求を行う必要があると思われる。