

論文内容の要旨

デングウイルス二次感染症における血小板減少機序の解明

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 齊藤麻理子

[研究背景]

デングは、フラビウイルス科フラビウイルス属のデングウイルス (DV) によって惹起される蚊媒介性の急性熱性疾患である。DV には異なる4つの血清型が存在し、相互に交差反応を示すが長期間の交差免疫は成立しない。疾患は世界的にも感染拡大の一途をたどり、熱帯・亜熱帯地域の都市近郊を中心に毎年約5千万人が罹患している。

DV 感染症は比較的軽症のデング熱 (dengue fever; DF) と血管透過性亢進を伴い重症化するデング出血熱 (dengue hemorrhagic fever; DHF) に分類される。また、一次感染時とは異なるウイルス血清型による二次感染例では Antibody-dependent enhancement (ADE) すなわち抗体を介した DV 感染の増幅により重症化をおこすとされている。

一方、慢性の血小板減少を来たす特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) においては Platelet-associated IgG (PAIgG) の増加が認められる。そこで我々は、DV 感染症においても PAIgG が関与しているのではないかという仮説をたて、これまでに DV 二次感染急性期における末梢血血小板数と患者の PAIgG には有意な逆相関があることを示した¹⁾。また、急性期における患者の PAIgG には anti-DV IgG が関与することも明らかにしている。しかしながら、PAIgG とデングの重症度 (DF, DHF) との関連性は明らかになっていない。

そこで、今回は DV 二次感染患者における PAIgG および PAIgM と血小板減少症および重症度 (DF, DHF) との関係性を明らかにする目的で以下の研究を実施した²⁾。

[方法]

2002年9月-2003年11月、マニラのサンラザロ病院デング疾患病棟に入院中の臨床的に DV 感染症を疑い、IgM capture ELISA もしくは RT-PCR で DV 感染症と診断した 97 症例を登録した。さらに、発症より7日以内で HI テストにより DV 二次感染症と診断された 78 症例を検討対象とした。急性期、回復期に末梢血血小板数計測および PAIgG、PAIgM ELISA を施行し、その結果を解析した。また、血小板溶出液から抗 DV IgG, IgM 活性の検出をおこなった。同時期に 43 人の健常成人を対照群とした。また、症例記録に基づいた患者の臨床経過表を作成し、WHO 診

断基準に従った DF / DHF の重症度分類を行った。

また、DV 二次感染患者 46 症例では急性期、回復期、退院後に血管透過性因子としての血漿中 VEGF と TPO を測定した。

[結果]

78 症例の DV 感染患者のうち、40 症例が DF、38 症例が DHF と診断された。急性期の血小板数と PAIgG、または PAIgM 値は健常者に対して有意に高値を示した。また急性期における末梢血血小板数と PAIgG 値および PAIgM 値間には有意な逆相関が認められた。二次感染患者血小板溶出サンプル中には、健常者由来のサンプルと比較して高い抗 DV 活性が認められた。急性期における PAIgG および PAIgM は DF より DHF において有意に高値を示し、とりわけ PAIgM は DHF への進展と有意に相関していた。この結果、病初期における PAIgM の高値 ($> 20 \text{ ng}/10^7$ 血小板) は DHF 進展の予測因子となることが示された。

血漿中 TPO 濃度は急性期に有意に増加し、回復期、退院時には減少傾向を示した。一方、血漿中 VEGF は急性期に有意に低値を示し、回復期、退院後には正常値まで回復した。また、急性期の血漿 TPO、VEGF 濃度の DF と DHF 間での有意差は認めなかった。

[考察]

本研究において、我々は DV 二次感染患者の急性期に PAIgG および PAIgM は増加し、回復期には正常域に復することを明らかにした。PAIgG と PAIgM は同様に末梢血血小板数と有意な逆相関を示した。さらに、これらの患者の急性期における血小板溶出液には抗 DV IgG、IgM 活性が含まれることから、PAIgM も PAIgG と同様に DV 二次感染症の急性期における血小板減少機序に寄与することが推察された。

デングウイルス感染症急性期には、DV 血症と抗 DV IgG 抗体が共存することから、図 1 に示すような PAIgG 形成が推定される。このような血小板-DV-抗 DV IgG 免疫複合体による PAIgG は、ITP と同様に Fc レセプターを介したマクロファージクリアランスや補体依存性血小板破壊を惹起することが推察される。回復期にウイルス血症が消失すれば、免疫複合体も消失し、PAIgG 形成も消失する。一方、PAIgM は、IgM 五量体の機能的特性上 Fc レセプターによるマクロファージクリアランスではなく、補体依存性血小板破壊により血小板減少に寄与することが推察される。

また、本研究における全 78 症例のうち PAIgG に於いては 15 症例 (19.2%)、PAIgM においては 38 症例 (50.7%) が正常範囲内であった。これらの事実より、本症における血小板減少症には PAIgG の方が PAIgM よりも強く関与していること、且つ PAIgG、

PAIgM 以外の機構も関わっていることが推測される。

DV 二次感染症における急性期の血漿中 VEGF は低値を示し、DF と DHF 間での有意差を認めなかったことから、VEGF が DHF における血管透過性亢進因子である可能性は低いと考えられた。また、本症において血漿中 TPO は急性期に増加し、血小板数減少の速やかな回復に寄与していると考えられた。

今回の研究結果は血小板に結合する抗 DV 活性を有する免疫グロブリンが、急性 DV 二次感染症における血小板減少誘導や重症化に重要な役割を果たしていることを示唆している。

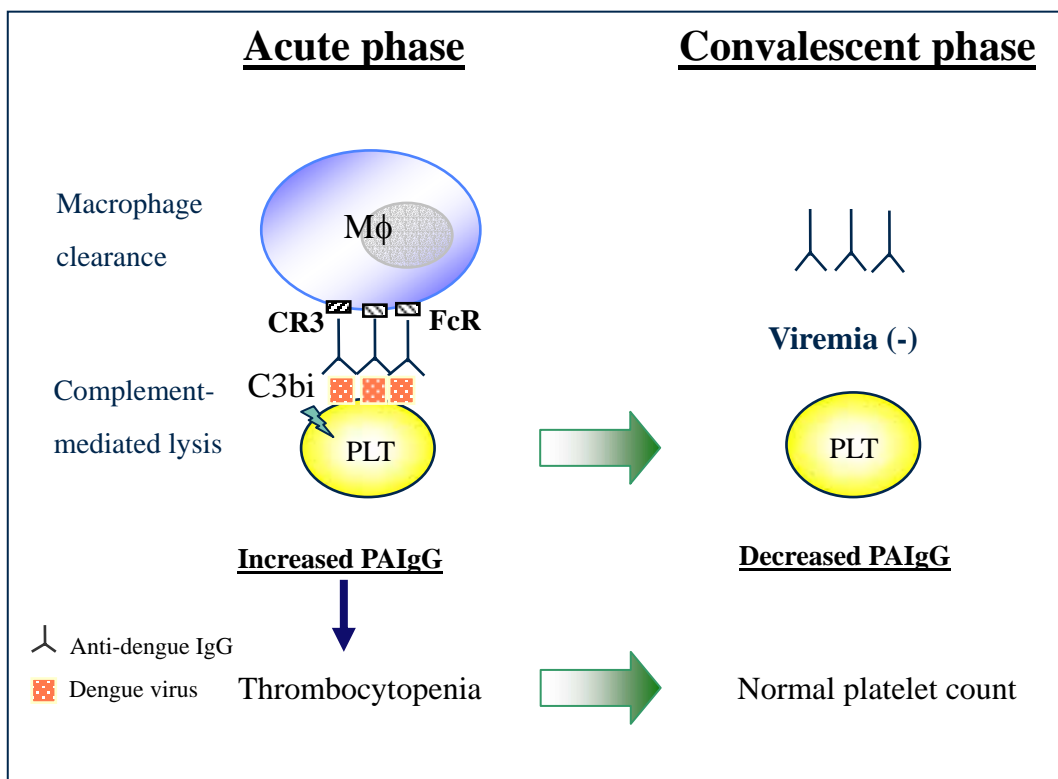


図 1 デングウイルス二次感染症における PAIgG の血小板減少症への関与

参考文献 1) Oishi K. et al. J Med Virol, **71**,259-264, 2003
 2) Saito M. et al. Clin Exp Immunol, **138** ,299-303, 2004