



Title	Human Herpesvirus 6 (HHV-6) infection in Thailand
Author(s)	Balachandra, Kruavon
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39266
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	バラチヤンドラクルアワン Balachandra Kruavon
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 11954 号
学位 授 与 年 月 日	平成 7 年 3 月 23 日
学位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Human Herpesvirus 6 (HHV-6) infection in Thailand (タイにおけるヒトヘルペスウイルス 6 感染の実態)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 山西 弘一
	(副査) 教 授 栗村 敬 教 授 上田 重晴

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

HHV-6 は1986年にリンパ球系疾患患者リンパ球から分離され、1988年に山西らによって突発性発疹の原因ウイルスであることが判明した。一度感染すると終生その宿主に潜伏感染し、免疫抑制状態下で再活性化する性質を有するウイルスである。全世界で種々の疾患患者から分離されており、現在 2 つの亜型 (HHV-6 A と 6 B) に分類されている。本研究では、タイにおける HHV-6 の血清疫学的調査ならびに熱帯特有の疾患であるデング熱の際の HHV-6 の再燃についても考察した。

【方法】

1. 血清疫学；タイ在住の 1 ヶ月から 14 歳の小児の抗 HHV-6 抗体価を測定した。また妊婦とコントロール群として年齢の一致した健康女性についても抗 HHV-6 抗体価を測定し、比較検討を行なった。抗体価の測定には、蛍光抗体法 (IFA) を用いた。まず 20 倍希釈した被検血清について、抗体陽性あるいは陰性の判定を行ない、陽性のものについては血清を段階希釈し蛍光抗体法で染色される最大希釈倍率をもって抗体価とした。他のウイルス抗体価については、以下の方法を用いて行なった。コクサッキー B ウィルス (中和法)、デングウィルス及び風疹ウイルス (HI 法)。いずれの抗体価についても急性期と回復期で 4 倍以上抗体価の上昇を認めた場合に有意上昇と判定した。

2. ウィルス分離；急性期ならびに回復期の患者末梢血単核球から HHV-6 の分離を試み、分離したウィルスは HHV-6 モノクローナル抗体を用いて染色し、同定した。

3. デング出血熱患者からのウイルス分離及び HHV-6 DNA 検出；30人のデング出血熱患者の急性期及び回復期末梢血単核球から HHV-6 の分離を試み、HHV-6 モノクローナル抗体を用いて染色し同定した。

HHV-6 DNA の検出には、HHV-6 の前初期遺伝子部位にプライマーを設定した PCR 法を用いて行なった。この方法を用いることにより HHV-6 A と 6 B の判別が可能となり、さらに特異プローブを用いたハイブリダイゼーション法により確認同定した。

【成績】

1. 184人の小児の抗 HHV-6 抗体陽性率は、出生後 3 ヶ月までは 23.1% から 15.4% に徐々に低下し、その後 6 ヶ月には 34.6% に上昇、さらに 12 ヶ月の時点では 50% 以上となった。それ以降プラトーに達し、6 歳から 10 歳では 55.6%，11 歳から 14 歳では 52.2% であった。

2. 273人の成人女性の抗HHV-6抗体陽性率については、未婚者（60人）、既婚者（64人）、妊婦（149人）に分けて比較検討したところ、それぞれ45%（幾何平均値；1:48）、42.2%（1:49）、40.9%（1:31）で3つのグループ間で違いは認められなかった。また妊婦については、1st trimesterと3rd trimester間で抗HHV-6抗体陽性率を比較したが変化は認められなかった。

3. タイ在住で臨床的に突発性発疹と診断された50人の患者のうち、31人（62%）がHHV-6によるものであると血清学的に診断した。抗体陽転を認めた31人中16人（52%）の患者については、急性期に末梢血単核球からHHV-6が分離された。年齢は、3ヶ月から1歳で、4ヶ月から6ヶ月が1番多かった。抗HHV-6抗体価のみ抗体陽転を認めたのは50人中23人（46%）で、HHV-6と他のウイルスの両者で、抗体陽転が認められたのは16%であった。HHV-6のみ抗体陽転を認めた23人中、全員に発熱と解熱後の発疹、リンパ節腫脹、比較的リンパ球增多を認め、下痢、嘔吐、鼻汁、咳、肝腫大を一部に伴っていた。熱性痙攣は、一部の症例に認められたが、全員1週間以内に完全に回復した。

4. デング出血熱の患者30人中12人（40%）の急性期末梢血単核球からHHV-6が分離された。また回復期においても1人のみHHV-6が分離された。PCR法を用いると50人中20人（67%）でHHV-6DNAが検出され、このHHV-6DNAはHHV-6特異的モノクローナル抗体、PCR法及びDNAハイブリダイゼーション法を用いてHHV-6Bであることが判明した。

【総括】

1. 小児及び、妊婦、未妊娠の血清疫学的調査により、HHV-6の再活性化は、妊娠中にはおこっていないことが示唆された。このことにより、タイ国においてもHHV-6は胎児期及び周産期よりもむしろ出生後のある時期に感染することが推察された。

2. HHV-6はタイにおいても突発性発疹をひきおこすことが判明した。HHV-6感染の診断には、血清学的検索あるいはウイルス分離が必要であることが確認された。

3. デング出血熱患者の急性期には高率にHHV-6Bの再活性化がおこっていることが判明した。そのメカニズム及びHHV-6が再活性化することによる影響についてはまだ不明であり、さらなる研究が必要であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

熱帯のタイにおけるヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)感染の実態と他のウイルス疾患との関係について、小児及び健康成人の血清疫学的調査を行いその感染状況を検討した。HHV-6の感染は、突発性発疹罹患の時期(生後4-12ヶ月)に一致して抗体保有率の上昇が認められた。このことによりタイにおいても生後乳児期に感染することが推察された。さらに、突発性発疹患児について抗体価の測定とウイルス分離を行ったところ、62%がHHV-6によるものであること、発症年齢は4-6ヶ月児が最も多いことが確認された。HHV-6のウイルス分離率は、発熱期に71%、発疹期に46%であった。他のウイルス抗体価(コクサッキーB、デング、風疹ウイルス)についても同時に測定したところデングウイルスとの同時感染が高率(14%)に認められた。

また、通常健康小児では血液からHHV-6の分離は不可能であるが、デング出血熱の急性期には高率に(42%)血液からHHV-6が分離された。このことからデング出血熱発症時には、生体内でHHV-6が再活性化されることが示唆された。この所見はHHV-6の再活性化のメカニズムを考える上で非常に興味ある所見であり、熱帯におけるHHV-6の感染状況を初めて明らかにしたことと、熱帯で重要な疾患であるデング出血熱とHHV-6再燃の現象を見いだしたことは今後このウイルスの病態を研究する上からも学位論文に値する。