

Title	Geographical structure of dengue transmission and its determinants in Thailand
Author(s)	長尾, 吉郎
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/48902">https://hdl.handle.net/11094/48902</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	なが お よし ろう 長 尾 吉 郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 8 8 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Geographical structure of dengue transmission and its determinants in Thailand (タイにおけるデング伝播の地理的構造)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 真 下 節  (副査) 教 授 磯 博 康 教 授 朝 野 和 典

#### 論 文 内 容 の 要 旨

##### [ 目 的 ]

デングは蚊媒介性のウィルスとして最多のものであり、年間5千万人以上が感染するとされ、東南・南アジア、中南米などで急速に拡大・増加している。媒介蚊（シマカ属）のボウフラは、水がめ・古タイヤなど人工物によく発生する。デング・ウィルスには4つの血清型が存在する。デング感染は、しばしば、無症状であるか、致死率の低い「デング熱」として発症することが多い。しかし、致死率がより高い「デング出血熱」として発症することもある。ある血清型への抗体を有する人が別の血清型に感染すると、デング出血熱を発症する確率が増加する（抗体を有しない人に比べ危険度は約 20 倍）。このような、複雑な病因のために、ウィルスの伝播強度とデング出血熱罹患率の関係は単純なものではないと想像される。

本研究では、

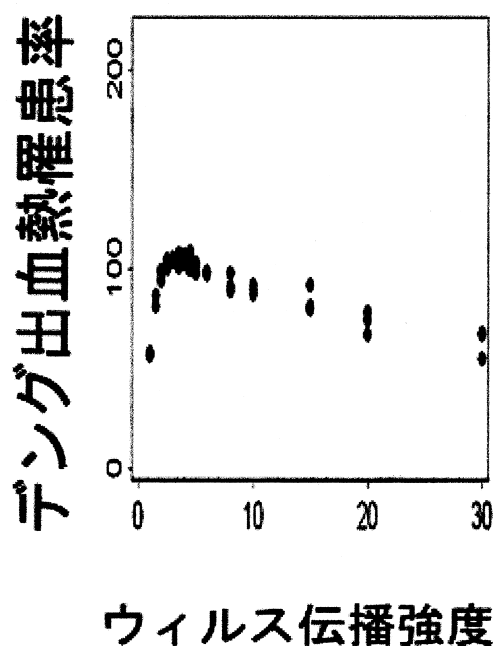
1. ウィルス伝播強度とデング出血熱罹患率の関係解明
2. 伝播強度を決定する社会経済的・気候学的要因の把握
3. デング出血熱を減少させる介入手段の検討

を目的として、巨視的検討を行った。

##### [ 方法ならびに成績 ]

主論文では、急性感染症の疫学の一般原則に則って、デング出血熱の患者平均年齢が伝播強度と負の相関にあると仮定した（この仮定は参考論文Ⅱ、Ⅲ、Ⅳで検証される）。この前提のもとでは、タイのデング・ウィルス伝播強度は近年、急激に減少してきていることが判明した。特に、バンコクにおける伝播強度の減少は他の地域より遥かに急速であった。にもかかわらず、バンコクでのデング出血熱罹患率は 1995 年以前は全国平均以下であったが、1995 年以降、全国平均を上回っている。

この矛盾は参考文献Ⅱの数学モデル、ならびに参考文献Ⅲのシミュレーション手法によって次のように説明される。血清型の間には1年間程度の交差免疫期間があることが知られている。伝播強度の非常に高い地域では、比較的短い間隔で次々とウィルスに感染するため、住民は、ほとんど常に交差免疫で保護されていることとなる。このためデング出血熱を発症することなく、4つの血清型への終生免疫を獲得する。伝播強度が下がると感染と感染の間隔が伸び、交差保護免疫は弱まり、抗体がデング出血熱発症促進に働き出す。この機構により、デング出血熱罹患率と伝播強度の関係は、下図のように「非単調 (non-monotonic)」なものとなる。参考文献Ⅱ、Ⅲ、Ⅳは、伝播強度と罹患率が、この非単調な関係にある実例を、タイ・インドネシアから紹介している。



デング出血熱罹患率とウィルス伝播強度の非単調な関係を図式化

主論文と参考文献Ⅰは伝播強度を左右する社会経済的・気候学的な要因を探索した。伝播強度を表現するのに、主論文は患者平均年齢の逆数を、参考論文Ⅰは媒介蚊のボウフラがいる家の割合を用いた。両論文とも、共同井戸の利用が伝播強度を高め、戸別井戸は伝播強度を低める要因であることを見出した。乾燥した地域では水源が乏しく地下水位も低いいため、巨大な共同井戸から水を汲んできて自宅の水がめに貯める。このため媒介蚊のボウフラが発生しやすいと想像される。このことは、蚊の駆除のみならず水道など社会インフラの整備によってもウィルス伝播強度が減少しうることを示唆している。伝播強度の中途半端な減少はデング出血熱罹患率を上昇させるため、経済発展とともにデング出血熱が増加していく可能性がある。したがって現状に留まるという選択肢はない。

デング・コントロールの手段としてはワクチンが残されている。参考文献Ⅲでは、シミュレーションを用いて、デング・ワクチンの効果を予測した。現在、4価弱毒化ワクチンが治験中である。その治験成績と同程度の抗体陽転率を達成するワクチンの接種を実施すれば、デング出血熱罹患率は大幅に減少することが予測された。しかし、このワクチン自体に対する促進抗体が惹起するデング出血熱も、無いわけではないことも確認された。また、ワクチン接種プログラム実施のもとで、蚊の駆除を行うと、罹患率が一層減少することが示唆された。

参考文献Ⅴは、研究集会「生物数学の理論とその応用」での発表を概説するとともに、坂本亘准教授（大阪大学基礎工学部）との共同研究を紹介した。急性感染症の巨視的研究においては、数学モデルのように伝播メカニズムに着目した **mechanical model** と、それを実データにリンクさせる **statistical model** がともに必要である。我々はセミパラメトリック解析手法を用い、両 **model** の橋渡しを試みた。

[ 総 括 ]

(1)東南アジアなど伝播強度の高い地域で媒介蚊駆除だけを行ってはならない、(2)ワクチン投入が早急に必要である、(3)弱毒化ワクチン自体がデング出血熱の起因となりうることについての倫理的・経済的議論を進めておく必要がある、(4)蚊の駆除はワクチン接種プログラム実施下においてのみ行うべきであり、その場合、デング出血熱を一層減少させる効果がある。

論文審査の結果の要旨

デングは蚊媒介性のウィルスであり、世界的増加を見せている。ある血清型のデング・ウィルスへの抗体を有する人が別の血清型に感染すると、デング出血熱を発症する危険が増加するとされる。本研究により、バンコクのウィルス伝播強度が近年、急激に減少してきているものの、バンコクでのデング出血熱罹患率が全国平均を上回るにいたったことが判明した。また、蚊の多い地域ほど罹患率や死亡率が低かった。この矛盾は、次のように説明される。血清型の間には交差免疫期間があることが知られている。伝播強度の高い地域では、短い間隔で次々とウィルスに感染するため、住民は、ほとんど常に交差免疫で保護されていることとなる。このためデング出血熱を発症することなく、4つの血清型への終生免疫を獲得する。伝播強度が下がると感染間隔が伸び、交差保護免疫は弱まり、抗体がデング出血熱発症促進に働く。このため、伝播強度が非常に高いとデング出血熱罹患率は、かえって減少する。本研究は、治験中のワクチンもシミュレーションに組み込み、以下のような結論を得た。(1)伝播強度の高い地域で媒介蚊駆除だけを行ってはならない、(2)ワクチンが早急に必要である、(3)弱毒化ワクチン自体がデング出血熱の起因となりうることについての倫理的議論が必要である、(4)蚊の駆除はワクチン接種プログラム実施下においてのみ行うべきであり、その場合、罹患率を一層減少させる効果がある。本研究は、世界的に大きな問題となっている疾病の増加原因を説明するものであり、国際的意義も大きく、学位の授与に値すると考えられる。