

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 相澤 悠太  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 693 号  
学位授与の日付 平成 28 年 3 月 23 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
博士論文名 Role of Maternal Antibodies in Infants with Severe Diseases Related to Human Parechovirus Type 3.  
(乳児期早期のヒトパレコウイルス 3 型重症感染症における移行抗体の役割)

論文審査委員 主査 教授 藤井 雅寛  
副査 教授 齋藤 昭彦  
副査 教授 菊地 利明

### 博士論文の要旨

【背景】2004年に発見されたヒトパレコウイルス3型 (human parechovirus type 3: HPeV3) は新生児や早期乳児に敗血症様疾患や髄膜脳炎など重篤な疾患を引き起こす報告が相次いでおり、小児科領域の新興感染症として注目を集めている。血清型によって病態は大きく異なり、HPeVの中で最も分離頻度の高いヒトパレコウイルス1型 (HPeV1) は生後3か月以降の小児の胃腸炎や呼吸器感染症など比較的軽症な疾患をきたす。血清型と臨床像の関連の原因についてはまだほとんど解明されていない。申請者らは、HPeV1に比べて HPeV3 の移行抗体が少ないために HPeV3 感染症が新生児や早期乳児に起こり、未熟な免疫能も加わり、特徴ある病態を引き起こすという仮説を立て、検証した。

【方法】2013年9月から2014年1月までの期間に済生会新潟第二病院で出生した正期産児の臍帯血を対象とし、LLC-MK2細胞を用いて中和試験によって HPeV1、3、6 に対する中和抗体価を測定した。移行抗体の過小評価を避けるため、早期産児、妊娠高血圧症候群や胎盤の異常など胎盤機能に影響を与えうる場合は除外した。また、新潟大学病院およびその関連の医療機関に2013年8月から2014年9月までの期間に入院し、敗血症を示唆する臨床症状から疑われ、血清・髄液を検体としたリアルタイムPCRとviral protein 1領域のダイレクトシーケンス (678塩基) によって HPeV3 重症感染症と診断された早期乳児の45症例において、前方視的に発症時、生後3か月時、生後6か月時の中和抗体価を同様の方法で測定した。さらに、日本で発売されている免疫グロブリン製剤中に含まれる HPeV1、3、6 に対する中和抗体価も測定した。

【結果】測定対象の臍帯血は175検体で、在胎週数の中央値 (範囲) は39週5日 (37週1日-41週6日)、母体年齢の中央値 (範囲) は32歳 (16-44歳) であった。HPeV3の幾何平均抗体価 (95%信頼区間) は33.9 (25.4-45.3) であるのに対し、HPeV1は52.0 (40.5-66.8)、HPeV6は48.9 (35.7-66.9) であり、統計学的に有意差はなかった ( $P = 0.17$ )。

HPeV3感染児45症例の年齢は1か月 (中央値、範囲4生日-3か月21日) であり、28症例 (62%) が男児であり、臨床診断名は、敗血症37症例、敗血症様症候群7症例、脳炎・敗血症性ショック1症例であった。

45 症例中 43 症例 (93%) は 2014 年に新潟で起きた HPeV3 感染症の流行中の症例であった。HPeV3 感染 45 症例の発症時の HPeV3 に対する中和抗体価は 43 症例で 1:4 未満、1 症例で 1:4、2 症例で 1:16 であり、欠如もしくは低値を示した。生後 3 か月時には HPeV3 に対する中和抗体価は全例で 1:512 以上に上昇し、その後生後 6 か月の時点においても高い抗体価を維持した。

HPeV3 感染児の発症時の中和抗体価の最大値が 1:16 であったため、1:32 以上を感染防御可能な抗体陽性とする、臍帯血検体における HPeV3 の抗体保有率は 61%であり、HPeV1 の 65%、HPeV6 の 71%と差はなかった ( $P = 0.12$ )。母体年齢を 16-24 歳 ( $n = 11$ )、25-34 歳 ( $n = 107$ )、35-44 歳 ( $n = 57$ ) に分けると、最も若い 16-24 歳の年齢層の HPeV3 に対する幾何平均抗体価 (95%信頼区間) は 336.5 (176.1-642.9) であり、25-34 歳の年齢層の 31.9 (22.0-46.4)、35-44 歳の年齢層の 24.4 (15.4-38.6) よりも有意に高値であり、HPeV3 の抗体陽性率は、母体年齢が上がるにつれて減少した ( $P < 0.001$ )。

免疫グロブリン製剤中には HPeV3 に対する高力価の中和抗体 (1:512 以上) が認められ、製剤の処理方法や、血漿プールの採血国 (日本、米国、ドイツ) による影響はなかった。

**【結論】** 母親からの移行抗体は、早期乳児の HPeV3 重症感染症の発症において重要な役割を果たす。さらに、免疫グロブリン製剤が治療の選択肢となり得ることが示唆された。

#### 審査結果の要旨

ヒトパレコウイルス 3 型 (HPeV3) は早期乳児に敗血症および髄膜脳炎などの重症感染症を引き起こす。母から子への移行抗体が早期乳児の重症 HPeV3 感染症の発症に重要であるかについて検証した。

HPeV3 感染症の早期乳児の中和抗体価を、LLC-MK2 細胞を用いたウイルス中和試験によって定量した。HPeV3 感染児 ( $n=45$ ) の発症時の中和抗体価は、1:4 未満が 43 症例、1:4 が 1 症例、1:16 が 2 症例であり、HPeV3 感染症発症時における抗体の欠如もしくは低値を示した。HPeV3 に対する抗体価は、その後、生後 3 か月時には全例で 1:512 以上に上昇し、生後 6 か月時点でも高い抗体価を維持した。1:32 以上を中和抗体陽性とする、臍帯血の HPeV3 抗体保有率は 61%であり、HPeV1 の 65%あるいは HPeV6 の 71%との間に有意差は認められなかった。臍帯血 ( $n=175$ ) の幾何平均中和抗体価も、HPeV1 は 52.0、HPeV3 は 33.9、HPeV6 は 48.9 であり、3つのウイルス間で有意な差は認められなかった。免疫グロブリン製剤中には HPeV3 に対する高力価 (1:512 以上) の中和抗体が検出された。

移行抗体が早期乳児の HPeV3 感染症の防止に重要な役割を果たすことが強く示唆された。さらに、免疫グロブリン製剤が重症 HPeV3 感染症治療の選択肢となりうるということが示唆された。この 2つを明らかにした点において、本論文の博士論文としての価値を認めた。