

2 次感染による重症化と流行動態の研究デザイン

担当責任者 水本憲治 東京大学 特任准教授

研究要旨

異なる血清型への再感染時にデング熱は重症化しやすいことが、観察的疫学研究から判明しているが、その疫学的機構・感染増強が疫学的ダイナミクスへ影響を与える機序は未解明の状況である。本研究では、デング熱の感染増強機序の解明を目的とし、1) 系統的レビュー・メタアナリシスを用いて重症化リスクを定量化するとともに、2) 数理モデルを用いたシナリオ分析を行った。特に、交差免疫の持続期間及び流行間隔についての感度分析を実施した。評価項目には、Relative Risk (相対危険度) を用い、再感染時の重症化割合と、初感染時の重症化割合を比較した。メタアナリシスでは、デング熱ウイルス再感染時における有症状の相対危険度は、9.4 (95%信頼区間: 6.1, 14.4)、重症化の相対危険度は、23.7 (95% 信頼区間: 15.3, 36.9) という結果を得た。モデル分析では、初感染後に感受性が增強しても再感染時の相対危険度 (重症化) は増加せず、観察研究とは異なる知見が得られた。交差免疫期間が、相対危険度 (重症化) の時間的变化に大きく影響を与えるため、観察的疫学研究を実施する場合、適切な研究デザインが重要であり、交差免疫期間を統計的に推定すること、感染増強が再感染時の疫学的ダイナミクスに与える影響を明確にすることが重要であることが示唆された。

A. 研究目的

異なる血清型への再感染時にデング熱は重症化しやすいことが、観察的疫学研究から判明している。しかしその疫学的機構・感染増強が疫学的ダイナミクスへ影響を与える機序は未解明の状況である。

本研究の目的は次の二つである。

- 1) 系統的レビュー・メタアナリシスを用いた重症化リスクの定量化
- 2) 数理モデル・シナリオ分析を通じた

感染増強機序の理解

B. 研究方法

分析手法としては、系統的レビュー・メタアナリシス及び数理モデル・シナリオ分析を用いた。特に、交差免疫の持続期間及び流行間隔についての感度分析を実施した。

B-1. 系統的レビュー・メタアナリシス
PubMed 及び Web of Science

electronic database を用いて 2013 年 3 月 1 日に検索した . Search term は以下のとおり . 検索対象論文は、長期間のデングに関するコホートスタディが最初に実施された 1984 年以降に公開された論文に限定した .

- #1: 'dengue'
- #2: 'enhancement' OR 'secondary infection'
- #3: 'cohort' OR 'prospective study'
- #4: #1 AND #2 AND #3

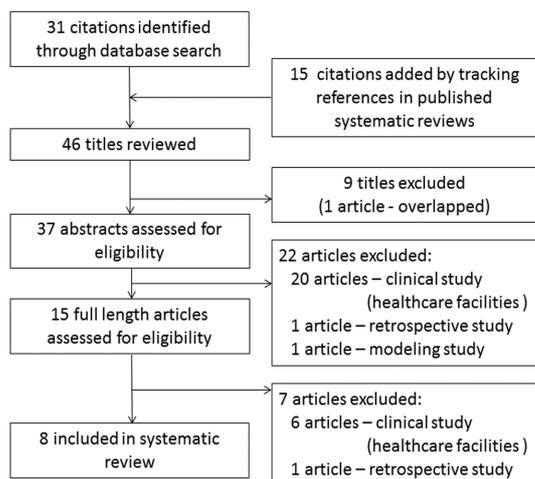


図 1 . 対象論文選定の流れ

最初に入手した 46 論文のうち、37 論文についてその要約を精査し、22 論文を除外した . 15 論文について論文全体を精読し、最終的に 8 論文を研究対象とした .

B-2. 数理モデル

コンパートメントモデルを用いた (図 2) . 各コンパートメントにおける 1 つ目と 2 つ目の文字は、それぞれ、血清型 1 と血清型 2 に対する感染状態を示す . S は感受性がある状態、 I は感染している状態、 R は感染から回復し免疫がある状態、 W は交差免疫によりその他の血清型には感染しない状態を示す . λ_i は血清型 i の感染ハザードを示す . $1/\gamma$ 、 $1/\delta$ は平均感染性期間、平均交差免疫期間をそれぞれ示

す . η はデング感染時に重症化する条件付ハザードである . α_1 、 $1/\alpha_2$ 、 κ は、初感染時と比較した再感染時における、相対感受性、相対感染性期間、相対重症化ハザードであり、この 3 つのパラメーターについて検討している .

評価項目には、Relative Risk (相対危険度)を用い、再感染時の重症化割合と、初感染時の重症化割合を比較した .

$$\frac{\text{再感染時の重症化割合}}{\text{初感染時の重症化割合}} = \frac{\frac{\text{再感染時の重症患者数}}{\text{再感染者数}}}{\frac{\text{初感染時の重症患者数}}{\text{初感染者数}}}$$

式 1 . 相対危険度の計算方法(1) 重症化割合

$$r(T) = \frac{\frac{X_2(T)}{RI(T) + IR(T) + RR(T)}}{\frac{X_1(T)}{N - SS(T)}}$$

式 2 . 相対危険度の計算方法(2) 重症化割合

(倫理面への配慮)

本研究は数理モデルを利用した理論疫学研究であり、個人情報に扱う倫理面への配慮を必要としない .

C . 研究結果

C-1. 系統的レビュー・メタアナリシス

図 3 にデング熱ウイルス再感染時における、有症状・重症化の相対リスクをそれぞれ示す . 各データの両端は、95%信頼区間を示す . 有症状の相対危険度は、9.4 (95%信頼区間: 6.1, 14.4)、重症化の相対危険度は、23.7 (95% 信頼区間: 15.3, 36.9)という結果を得られた .

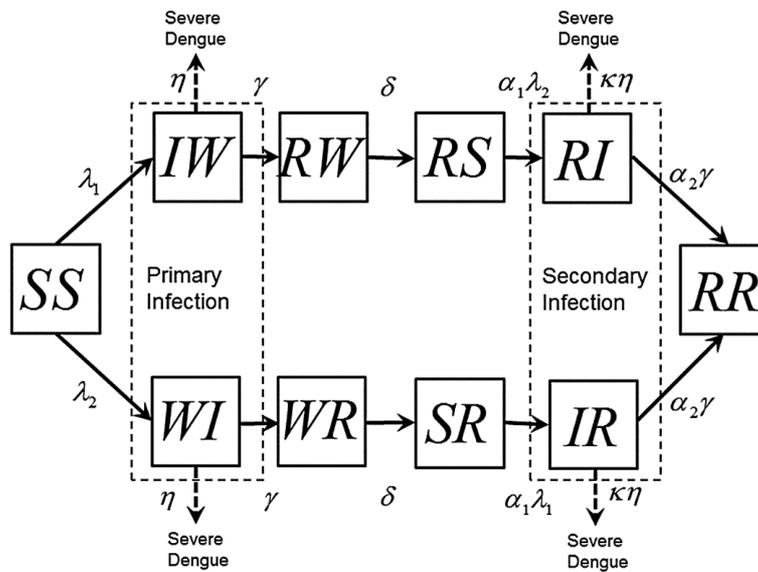


図2 . コンパートメントモデルの概略図

各コンパートメントにおける1つ目と2つ目の文字は、それぞれ血清型1と血清型2に対する感染状態を示す。Sは感受性がある状態、Iは感染している状態、Rは感染から回復し免疫がある状態、Wは交差免疫によりその他の血清型には感染しない状態を示す。 λ_i は血清型*i*の感染ハザードを示す。 $1/\gamma$ 、 $1/\delta$ は平均感染性期間、平均交差免疫期間をそれぞれ示す。 η はデング感染時に重症化する条件付ハザード。

α_1 、 $1/\alpha_2$ 、 κ は、初感染時と比較した再感染時における、相対感受性、相対感染性期間、相対重症化ハザードである。

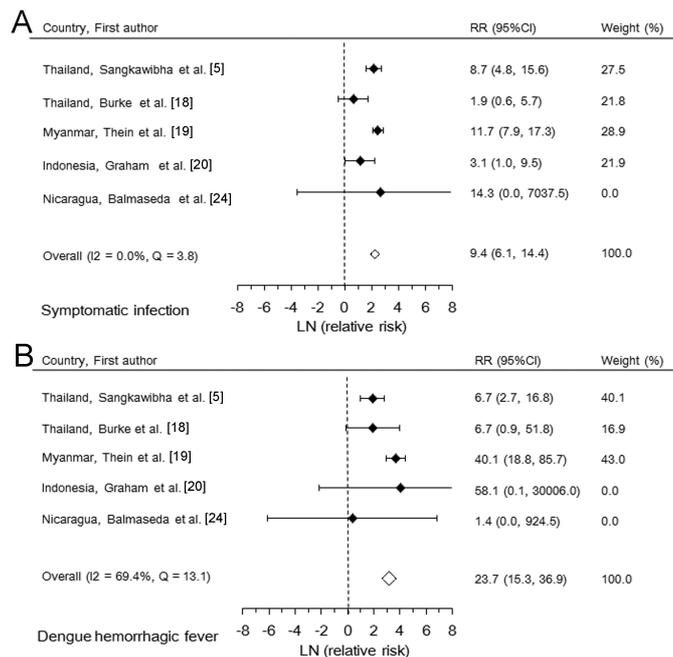


図3 . メタアナリシス結果

A, Bは再感染時における、有症状・重症化の相対リスクをそれぞれ示す。横軸は対数で示している。各データの両端は、95%信頼区間を示す。

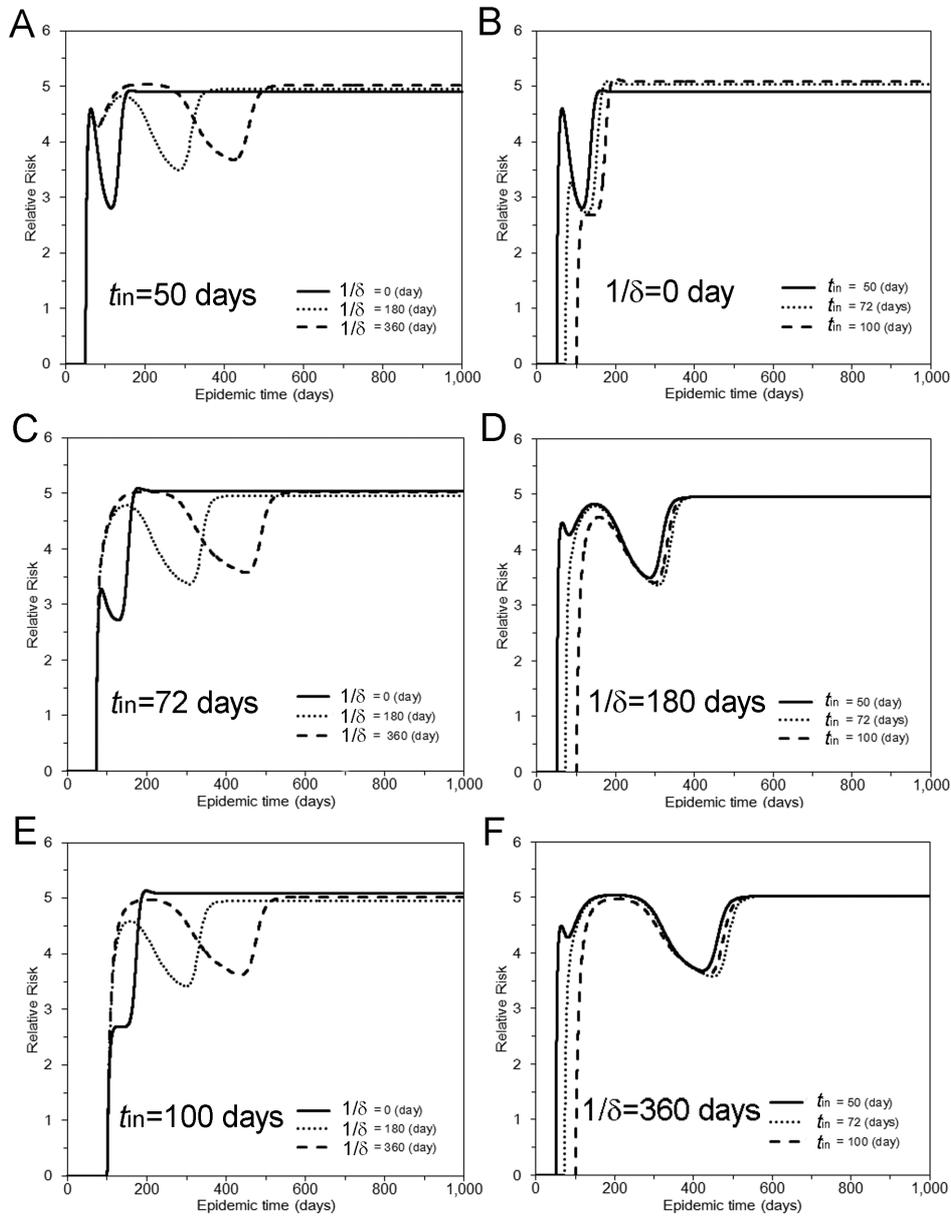


図4 . 流行時刻(日)と再感染時における重症化の相対危険度の関係について、流行間隔(t_{in})・交差免疫期間($1/\delta$)で感度分析を実施した図
 初感染を流行時刻0日として、再感染時までの期間を t_{in} 、初感染後の交差免疫期間を($1/\delta$)としている。図A, C, Eは、流行間隔(t_{in})を50日, 72日, 100日で固定し、交差免疫期間($1/\delta$)について、0日, 180日, 360日で感度分析を実施。図B, D, Fは、交差免疫期間($1/\delta$)を0日, 180日, 360日で固定し、流行間隔(t_{in})について、50日, 72日, 100日で感度分析を実施。

C-2. 数理モデル

図4は、流行時刻（日）と再感染時における重症化の相対危険度の関係について、流行間隔（ t_{in} ）・交差免疫期間（ $1/\delta$ ）で感度分析結果を示したもので、流行時刻の経過とともに、相対危険度が変化する。安定した値にとどまるのは血清型1及び2の流行の収束後ということがわかる。図A, C, Eからは、流行間隔が相対危険度の時間変化に及ぼす影響は限定的であるが、図B, D, Fからは、交差免疫の持続期間が相対危険度の時間変化に及ぼす影響は大きいということもみとれる。

図5は、パラメーター係数の相対変化度（横軸）と相対危険度（縦軸）の関係を示したもので、こちらの図からは、感受性の相対変化度が変化しても、再感染時の重症化に関する相対危険度には影響を及ぼさないことがわかる。

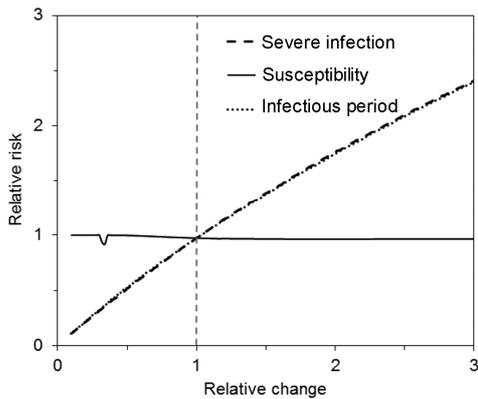


図5 .パラメーター係数の相対変化度（横軸）と相対危険度（縦軸）の関係図。3つのパラメーターのうち1つについて、他2つを固定した状態で、0から3まで変化させている。

D . 考察

E . 結論

モデル分析では、初感染後に感受性が増強しても再感染時の相対危険度（重症

化）は増加せず、観察研究とは異なる結果が得られた。交差免疫期間が、相対危険度（重症化）の時間的変化に大きく影響を与えるため、観察的疫学研究を実施する場合、適切な研究デザインが重要であり、交差免疫期間を統計的に推定すること、感染増強が再感染時の疫学的ダイナミクスに与える影響を明確にするのが意義が大きいことが示唆された。

F . 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

G . 研究発表

1 . 論文発表

Mizumoto K, Ejima K, Yamamoto T, Nishiura H. On the risk of severe dengue during secondary infection: a systematic review coupled with mathematical modeling. J Vector Borne Dis. 2014 Sep;51(3):153-64.

2 . 学会発表

Oral, Dec 2014, the 12th International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases, Bangkok, Thailand

H . 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし