



デング出血熱にいどむ : インドネシア大学との共同研究の7年 (国際交流)

船原, 芳範

(Citation)

神戸大学医学部神緑会学術誌, 2:58-60

(Issue Date)

1986-06

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(JaLCD0I)

<https://doi.org/10.24546/81007018>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/81007018>



デング出血熱にいどむ

—インドネシア大学との共同研究の7年—

神戸大学医学部 第一生理学助教授 船 原 芳 範

世界の交通機関の発達により時間のスケールでは、地球は著しく縮小したと見なすことができる。従って、世界の一隅で流行していた病気が、かなり短時間に世界に蔓延する可能性は非常に強い。AIDSはその良く知られた例であるが、ウイルス性出血熱の流行も地球のレベルでは無視することはできない。それ故我々は、神戸大学医学部附属医学研究国際交流センター（ICMR）の援助のもとで、1979年からインドネシア大学とウイルス性流行性出血熱のひとつデング出血熱（DHF）の出血機作と出血阻止の研究を開始した。

DHFは蚊により伝ばんされるウイルス性疾患で、1953年フィリピンで初めて流行しフィリピン出血熱として発表された。1958年タイでも流行しはじめ、タイ出血熱として発表された。最近では、東南アジアのみならず、オーストラリア、カリブ海諸国、メキシコなどでもDHFの流行が報告され、さらにアフリカ、アメリカ、カナダでもDHFの発生が報告されている。DHFの流行はしばしばパニックをおこしている。たとえば1975年、スマトラ島北部の小さな町 Banda Aceh での流行では645人の患者が入院し、80人が死亡した。（アメリカのCenters for Disease Control CDCは、今年4月にブラジルのリオで10万人以上のデングウイルス感染患者が発生したと報告している。（注）今までブラジルではデングウイルス感染はないものとみなされていた。）

DHFの初期症状はインフルエンザ様の症状（発熱、筋肉痛、関節痛、全身倦怠感など）が2～3日続き、皮下点状出血が出現する。その後、血圧が低下して循環ショックを起し、更に、下血、鼻出血を伴ない不可逆性ショックに陥り死亡する。すべてのDHF患者がこのような経過を取るのではなく、安静のみで発症後約1週間で全快する患者もいるが、来院時軽症であった患者が数時間後には大出血を起し、ICUで生死をさまよっている症例も少なくない。

我々の研究の最終目的は大出血の止血手段を発見することであるが、これまでに満足する結果を得ていない。しかし幸運にも、致死的な出血を予防し、症状を軽減する手段を発見することができた。

1979年からの我々のDHFの病態生理学的研究の成果等から、DHFでは少なくとも4種の生体防禦反応系



インドネシア大学医学部



デング出血熱患者

（血小板系、凝固系、線溶系、及び補体系）が活性化される急性DICであることが確認された。更に種々の実験結果から、キニン系及びアラキドン酸代謝系の活性化も強く示唆された。従ってDHFの治療としては、これら生体防禦反応系を阻害することが望ましい。しかし、現時点では、これらの系がどのような病態のときにどの程度活性化されているかは明確に把握されておらず、また各々の系に対する阻害剤を入手することが困難なため、生体防禦反応系を阻害する手段でDHF患者を治療することは非常に困難である。DHFでは大出血時に新鮮血の輸血、ヘパリンなどの抗凝固剤の投与、また抗プラスミン剤の投与など従来の止血手段では出血を必ずしも阻止できなかった。そこで、これ等の生体防禦反応系が活性化されたとき認められる共通した初期症状を見つけ、

この症状を対症的に治療することが DHF の致死的な出血を予防し、症状を軽減する効果的な手段とみなされたので以下に記すように研究をすすめた。

上記の生体防禦反応系の活性化により産生される生物活性物質、たとえばトロンビン、プラスミン、ブラジキニン、ヒスタミン、補体 C3a、C5a 等は直接または間接に血管の透過性を亢進させることが知られている。臨床的にも DHF ではヘマトクリット値の上昇及び循環障害によるショック症状が認められ、これには血管透過性の亢進に起因すると考えられた。従来、これらの症状改善には輸液が行われていた。我々は輸液療法以外に、血管に作用して血管の透過性亢進を阻害する薬物を併用すれば循環ショックの発生をより効果的に予防できると考えた。治療薬の選択に当っては、1. 少なくとも10年間は臨床で使用されており副作用がないこと、2. 熱帯地域でも室温で保存が可能なこと、3. 安定な化合物であること、4. 高価でないこと、5. インドネシアで簡単に入手できること等を考慮した。その結果、候補の1つとして Carbazochrome sodium sulfonate (AC-17) が見つかったので、この薬物と輸液の併用が DHF の臨床症状の改善により有効であるか否かを検索した。

AC-17 の投与は入院時に 25mg/5ml を静脈注射し、その後 300mg/day を24時間かけて Lactated-Ringer 液と共に

表 1

胸部X線写真により検出された肺浸出液量の経時的变化

浸出液を認めた症例	入院後の胸部X線写真撮影時間		
	8～12時間	36時間	72時間
Placebo 群			
1 (V)	1	0	0
2 (R)	2	1	0
3 (F)	3	3	2
4 (AS)	1	1	2
5 (AH)	1	2	3
6 (SS)	1	2	3
7 (MI)	1	2	3
8 (D)	1	3	3
9 (MS)	2	3	3
得点	13	17	19
AC-17 群			
1 (M)	1	0	0
2 (SA)	1	0	0
3 (SU)	2	1	0
4 (JU)	3	2	2
5 (NE)	1	3	1
6 (H)	0	1	2
得点	8	7	5

0: 浸出液認めず 1: 少量 2: 中等度 3: 大量
この表に記載されていない症例には浸出液は認めなかった。

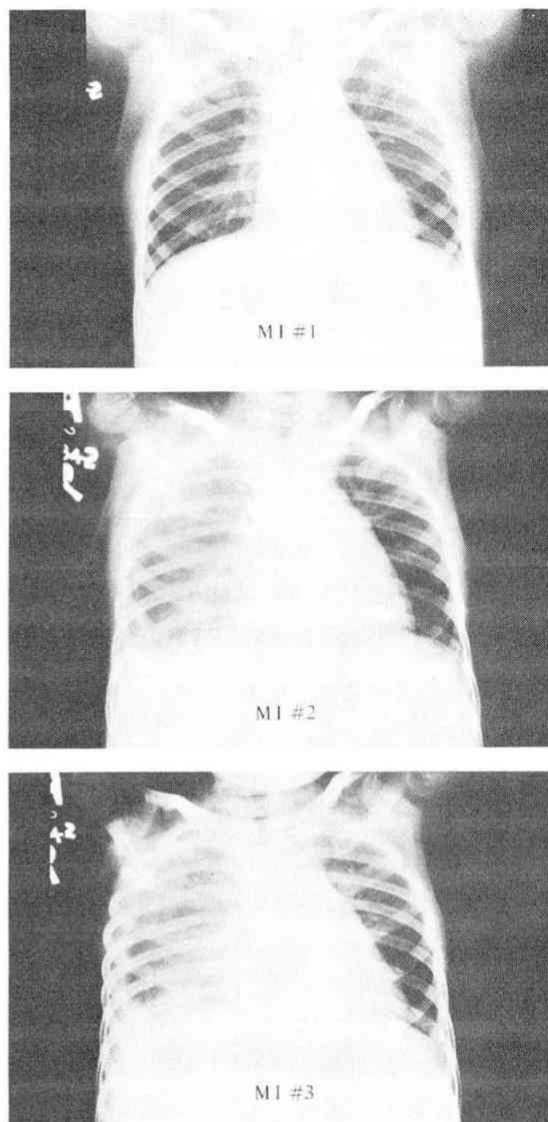


図 1 DHF 患者 (MI) の胸部X線写真

1 : 入院後 8～12 時間に撮影 (得点 1)
2 : 36 時間 (得点 2)
3 : 72 時間 (得点 3)

に点滴静注した。第 2 日目は 100mg を 3 回静注、第 3 日目は 50mg を 3 回静注した。第 4 日目には投薬を中止した。対象はインドネシア大学医学部小児科に入院した DHF Grade II (発症初期で点状出血は認められるが循環ショックは認められない時期) の患者 41 名で二重盲験法により効果を判定した。なお、41 人中 20 人は Placebo 群、21 人は AC-17 群とした。

患者についての検査は WHO の基準 (Ht、血小板数、デングウイルス抗体価などの測定) に従ったが、その他に経時的 (入院後 8～12 時間、36 時間、72 時間) に胸部 X 線写真を撮り、写真から肺浸出液量の変化を推定し、血管透過性の経時的变化を知ろうとした。

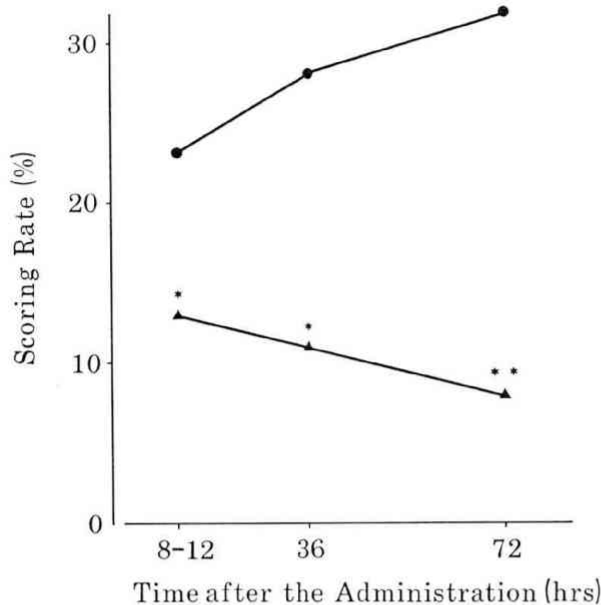


図2 AC-17投与後の浸出液量の経時的変化

表1に示された浸出液量に基き、次式により得点率を求めた。

得点率 = (得点 / 全得点) × 100

全得点 : Placebo 群 (3点 × 20例 = 60点 ; AC-17群 (3 × 21 = 63)

* : $P < 0.050$; ** $P : < 0.025$

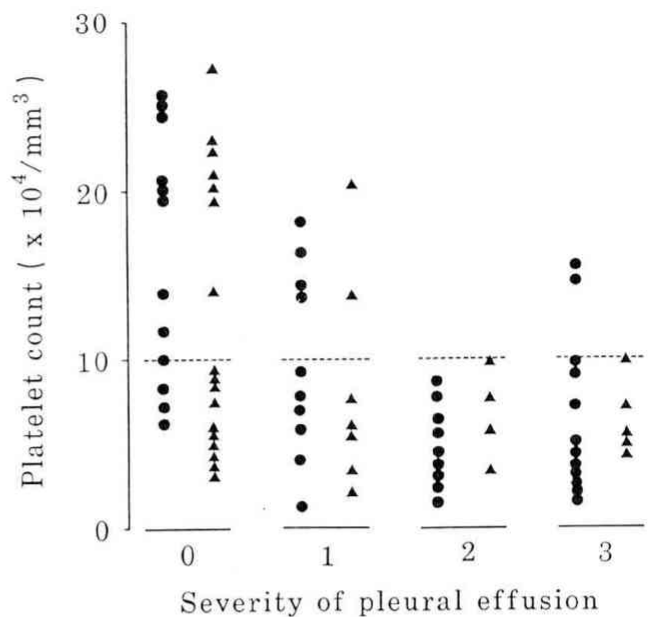


図3 血小板数の浸出液量に及ぼす影響

● : Placebo群 ; ▲ : AC-17群

41人の内、14人に入院後8～12時間に撮影した写真に肺浸出液を認めた。この結果から、Grade IIの病態に於ても肺血管では透過性が亢進していることが明らかにされた。入院8～12時間後の肺浸出液の検出率はplacebo群では45%(20人中9人)で、AC-17群では24%(21人中5人)であり、明らかな差を認めた($P < 0.025$)。図1に経時的に撮影された1症例の写真を示した。肺浸出液量の少ない方から1、2、3の点を与え、表1に点を与えられた症例をまとめた。入院後の肺浸出液の変化を、表1から計算した得点率でPlacebo群とAC-17群で比較したとき、Placebo群では得点率が経時的に上昇しているのに対して、AC-17群では低下した(図2)。この結果は、AC-17群では血管透過性の亢進が阻害されていることを示す($P < 0.025$)。図3には血小板数と肺浸出液量との関係が示されている。Placebo群では血小板数の減少した症例では88%に肺浸出液を認め、肺浸出液を認めないのは12%にすぎなかった。しかし、AC-17群では血小板数が減少した症例でも42%に於て肺浸出液が認められなかった。両者には明らかな差を認めた

($P < 0.025$)。

以上の結果から、AC-17の投与によりDHFに於ける血管透過性の亢進が明らかに阻害されることが示された。なお、この結果はAC-17の投与がDHFの循環ショックの予防の有力な手段の1つであることを示すものであり、循環ショックの予防によりショックに続いて出現する大出血を予防することが可能なことを強く示唆した。

上記の研究結果は、昭和61年4月9～11日にバンコク(タイ国)にて開催されたTechnical Meeting on Pathogenesis and Management of Dengue Hemorrhagic Fever in Southeast Asia (WHOのデング出血熱専門委員より構成されている)に於て、船原により発表され、我々の試みがインドネシアのみならず、タイ、マレーシア、フィリピンなどでも1986年の流行期から追試されることになった。この件に関し本年7月にはインドネシアで、インドネシア厚生省の援助のもとに船原らを中心として国内委員会が開催され、8月にはマレーシアでも同様の委員会が持たれる予定になっている。