

【要約】

Diagnostic significance of Lactate dehydrogenase in measles reinfection cases

(麻疹再感染例における乳酸脱水素酵素の診断意義)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：白澤 浩 教授)

西嶋 陽奈

【背景】

麻疹は麻疹ウイルス（以下、MeV）によって引き起こされる急性熱性発疹性疾患であり、ワクチンで予防可能である。しかし、獲得免疫があるにもかかわらず、麻疹を発症する（以下、再感染）例が報告されている。初感染例は、ウイルスゲノムの検出、発症早期のIgMの検出やペア血清でのIgGの陽転化、血清中乳酸脱水素酵素（以下、LDH）の上昇など、実験室検査における特徴が明確である。一方、再感染例では、初感染例に有効とされた実験室検査の価値が低い。特に再感染例におけるLDHの補助的診断価値については現在まで議論されてこなかった。

【目的】

本研究では、麻疹再感染例の免疫応答を含めた特徴から、再感染例における血清中LDH活性の臨床診断の補助的な役割について明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

2016年～2019年にMeV遺伝子検査陽性70例を対象とした。対象者の血清で麻疹特異的IgG avidity、麻疹特異的IgM、IgG、LDH総活性値、LDHアイソザイム、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）、C反応性蛋白（以下、CRP）を測定した。対象者の血液、咽頭ぬぐい液、尿中のウイルスゲノム量を定量リアルタイムPCRで測定した。臨床症状は、カイ二乗検定を用いて比較した。ウイルスゲノム量、LDH、LDHアイソザイム、AST、ALT、CRPの各値は、Studentのt-testを用いて群間比較を行った。ROC解析とロジックティック回帰分析は、Python（ver3.6.13）scikit-learn 0.24.1およびstatsmodels 0.12.2を用いて行った。

【結果】

1. 麻疹特異的IgG avidityによる症例分類と特徴

対象者を初感染と再感染とに分類するために、麻疹特異的IgG avidityを測定した。High avidity（以下、HA）とLow avidity（以下、LA）のカットオフ値は、キットの基準に従い60%とした。対象の70例のうちHA群は42例、LA群は28例であった。従って、42例はHigh avidityであったことから再感染例疑い、28例はLow avidityであったことから初感染例疑いであると推定された。

HA群ではワクチン歴が24例で認められた。一方、LA群では1例を除きワクチン歴は認めず、ワクチン接種例の割合は、HA群がLA群より有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。この結果は、HA群は再感染例、LA群は初感染例と想定することに矛盾しないものと考えられた。

HA群とLA群の間で観察された臨床症状のうち、咳の有病率のみが有意に異なっていた（ $p < 0.05$ ）。その他の臨床症状（発熱、発疹、コプリック斑、結膜充血）に2群間での差は認めなかった。

2. HA群およびLA群におけるウイルスゲノム量

HA群とLA群の血液、咽頭拭い液、尿中のウイルスゲノム量を比較するために、MeVのRNAをリアルタイムPCRで定量した。血液、咽頭拭い液、尿中のウイルスゲノム数（copies/mL）の中央値は、HA群でそれぞれ 4×10^2 、 2×10^4 、 4×10^2 、がLA群でそれぞれ 3×10^4 、 5×10^6 、 6×10^6 であり、いずれの検体においても、HA群はLA群と比較して有意に低かった（ $p < 0.001$ ）。

3. HA 群と LA 群における麻疹特異的 IgM、IgG 抗体価

HA 群と LA 群の血清学的特徴を評価するために、発熱（0 日目）から 13 日以内の血清中の MeV 特異的 IgM および IgG 抗体を測定した。0～13 日目に IgM 抗体値（カットオフ値：1.21）が高い症例数は、HA 群では 10 例（25%）、LA 群では 17 例（57%）であった。平均 IgM 抗体価は HA 群で 1.62 抗体指数、LA 群で 5.60 抗体指数であり、LA 群では HA 群に比べ、IgM 抗体価の高い症例数が有意に多かった（ $p < 0.001$ ）。

0～13 日目に IgG 抗体（カットオフ値：275mIU/mL）が高い症例数は、HA 群では 30 例（75%）、LA 群で 5 例（17%）であった。平均 IgG 抗体価は HA 群で 1,601 mIU/mL、LA 群で 174 mIU/mL であった。発症時の HA 群の IgG 抗体価の高さは、再感染症例に特徴的であるという報告と矛盾のない結果であった。

4. HA 群と LA 群における総 LDH、LDH アイソザイム、AST、ALT、CRP 値

MeV 感染例では、リンパ球に由来する血清 LDH の上昇が観察されている。麻疹診断における血清 LDH の意義を検討するために、HA 群 16 例、LA 群 13 例の血清中の総 LDH、LDH アイソザイム（1～5）、AST、ALT、CRP 値を測定した。総 LDH、LDH1、LDH2、LDH3、LDH4、LDH5 値は、LA 群で HA 群より有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。また、AST 値は LA 群の方が HA 群より高かった（ $p < 0.001$ ）。MeV 感染例では、LDH3 値の上昇、LDH2 値と LDH5 値の正常、LDH2 値と LDH3 値の高い絶対活性を示すことが報告されている。本研究では、LA 群では HA 群に比べ、総 LDH 値およびすべての LDH アイソザイム値が上昇していた。

5. 血清 LDH とウイルスゲノム量との相関性

麻疹に特徴的な LDH の上昇は、高いウイルスゲノム量と相関している可能性がある。そこで、血清中 LDH 値とウイルスゲノム量の相関を検討した。その結果、LDH 値はウイルスゲノム量と正の相関を示し、相関係数は 0.31～0.72 であった。

6. HA 群および LA 群における血清 LDH 値の ROC 解析

HA 群と LA 群では、総 LDH 値および LDH アイソザイム値に有意差が認められたため、2 群間の LDH 値について ROC 曲線解析を行った。LA 群（13 例）と HA 群（16 例）の鑑別には、総 LDH 値と LDH アイソザイム値で高い精度が観察された。総 LDH、LDH1、LDH2、LDH3、LDH4、LDH5 値の曲線下面積（AUC）の測定値は、それぞれ 0.87（95%信頼区間 [CI] 0.74-1）、0.75（0.56-0.93）、0.84（0.68-0.99）、0.89（0.76-1）、0.85（0.71-1）、0.85（0.70-0.99）であった。

7. HA 群および LA 群におけるロジスティック回帰分析

HA 群と LA 群の識別における LDH 値の寄与を確認するために、ロジスティック回帰分析を行った。麻疹特異的 IgG avidity を従属変数とし、ウイルスゲノム量、IgM、IgG、総 LDH、LDH アイソザイムを説明変数とした。その結果、LA 群と HA 群を区別するために、IgG、IgM、総 LDH 値を説明変数とした最適なモデルを構築した（調整済み R^2 ：0.773、 $p < 0.001$ ）。このモデルにおける各説明変数のオッズ比は、それぞれ 1.149（CI：1.042-1.267）、0.762（CI：0.681-0.853）および 0.843（CI：0.754-0.944）であった。IgM と IgG を説明変数としたモデルの調整済み R^2 は 0.669（ $p < 0.001$ ）であったことから、2 変数（IgM、IgG）を用いたモデルより、3 変数（IgG、IgM、総

LDH 値) を用いたモデルの方が、LA 群と HA 群を区別するのに最適なモデルであることが明らかとなった。

【考察】

麻疹遺伝子検査陽性の 70 例の麻疹特異的 IgG avidity から、麻疹初感染と再感染例をそれぞれ LA 群と HA 群に分類した。その結果、LA 群では総 LDH および LDH アイソザイム値が HA 群に比べて有意に高く、両群を十分に鑑別可能であることが示された。再感染例は初感染例とで、 10^2 copies/mL のウイルスゲノム量に差が認められ、この差が血清 LDH 値に影響すると考えられた。また、ウイルスゲノム量の差は、再感染例に特徴である発症時の IgG 抗体価の高さが影響していることが示唆された。

IgM および IgG に総 LDH 値を説明変数として追加することにより、LA 群と HA 群の判別のためのロジスティック回帰モデルが改善され、MeV 再感染の診断における LDH の有用性が実証された。なお、このモデルにおける IgG 値は、ペア血清と比較することなく、同一血清中の IgM とペアにして IgG の上昇を確認し、MeV 初感染と再感染の早期鑑別診断を容易にすると考えられた。

今回、麻疹特異的 IgG avidity のカットオフ値を 60%として、HA 群を再感染例と仮定した。先行研究では、high avidity と高中和抗体価の場合を再感染症例と定義している。本研究で用いた IgG avidity のみによる分類は、過去の報告とは一致しないことは注意すべきである。また、今回の検討では、細胞性免疫については考慮しなかった。麻疹の複雑な免疫反応を理解するためには、今後、細胞性免疫について詳細に検討する必要がある。

血清 LDH 値は麻疹再感染例と初感染例の診断精度を向上させる指標となる可能性がある。さらに、血清 LDH 値と IgG および IgM を説明変数とするロジスティック回帰モデルは、麻疹再感染例と初感染例を確度高く鑑別することが可能になることが示唆された。本研究は、麻疹再感染例に対する理解に貢献するものと考えられた。