The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	慢性活動性EBV感染症におけるCD4＋2H4＋T細胞の変化
Author(s)	Elia, Etilvia Franco Poveda
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36019
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【37】

氏名・(本籍)	ELIA ETILVIA FRANCO POVEDA（エリア エティルビア フランコ ポヴェダ）
学位の種類	医　学　博　士
学位記番号	第　8114　号
学位授与の日付	昭和63年3月25日
学位授与の要件	医学研究科内科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**慢性活動性ＥＢＶ感染症におけるＣＤ４＋２Ｈ４＋Ｔ細胞の変化**
論文審査委員	(主査) 教　授　藪内　百治 (副査) 教　授　岸本　進　教　授　濱岡　利之

論文内容の要旨

［目　的］

慢性活動性Epstein Barr virus（ＥＢＶ）感染症は，古くから知られているinfectious mononucleosis（ＩＭ）やBurkitt's lymphoma, nasopharyngeal carcinomaに加え，ＥＢＶが病因的に密接に関係していると考えられる疾患である。しかしその病理，病態には多様性がみられ，不明な点が多く，有効な治療法もいまだ確立されていない。

診断基準としては，(1)慢性，あるいは再発性のＩＭ様症状が1年以上続き，(2)ＥＢＶに対する異常な抗体反応，すなわち抗ＥＡ抗体の存在か抗ＥＢＮＡ抗体の欠損，(3)先行する免疫以上がみられないことと他の感染症では説明できない場合の3項目が一般的に用いられている。

本症においてcytotoxic Ｔ細胞機能の異常が報告されているが，Ｔ細胞のサブセットをよりくわしく分析するために，私はTwo－color flow cytometryを用いて本症の6例（軽症型4例，重症型2例）ついて検索した。

［対　象］

Chronic active ＥＢＶ infectionと診断した6例で重症型のprofileを以下に示す。

Patient 1は11才男児。1981年（7才時）から月に1－2回の発熱を繰り返していた。1982年には脾腫を指摘されている。1985年1月に発熱，嘔吐，下痢のため近医入院。このときに白血球減少と肝脾腫を指摘され，2月に某医大に転院，ＥＢＶ持続感染症の診断で3回の入退院を繰り返していたが，症状の改善が得られないため同年12月に当科へ入院した。入院した時，体格小（身長－3ＳＤ，体重－2ＳＤ）で肝脾腫（ともに季肋下6㎝）とリンパ節腫脹（顎下，頚部に小豆－小指頭大が多数）がみられた。

ＥＢＶ抗体価は入院時ＶＣＡ－IgG 5120，ＶＣＡ－IgA 80，ＥＡ－IgG 1280，ＥＢＮＡ40であった。

Patient 2は9才男児で，2才頃から発熱，肝脾腫を繰り返し，ＥＢＶ持続感染症の疑いで入退院を繰り返していた。8才頃から肝脾腫の増大と肝機能障害が進行し，当科入院時には肝不全状態であった。ＥＢＶ抗体価は入院時ＶＣＡ－IgG 5120，ＶＣＡ－IgA 80，ＥＡ－IgG 640，ＥＢＮＡ80であった。両方の患児でＮＫ活性はきわめて低値を示し，case 1では2.8%，case 2では4％（正常18%－40%）であった。

［方　法］

ヘパリン加採血した末梢静脈血より，Ficoll－Hypaque比重遠心法にて単核球を分離した。得られた細胞をtwo color解析をするためにphycoerythrin（ＰＥ）標識の抗Leu 4，抗Leu 3ａ，抗Leu 2ａ，抗2Ｈ4抗体の各々をfluorescein isothiocyanate（ＦＩＴＣ）標識の抗Tac，抗Ia，抗Ｔ4抗体と組み合わせて使用した。これらの細胞をfluorescence activated cell sorter（ＥＡＣＳ Ⅳ）で分析した。

［結果と総括］

Patient 1とPatient 2では活性化Ｔ細胞が増多していたが，種類や程度が異なっていた。Patient 1ではＣＤ4＋Tac＋細胞が増多しており（10%），Patient 2ではＣＤ4＋Tac＋細胞をほとんどみなかった。ＣＤ4＋Ia＋細胞が，Patient 2では著増をみた（70.4%）。Patient 1ではＣＤ4＋Ia＋細胞は11.3%。両方の患者でＣＤ8＋Ia＋細胞の軽度の増加をみた（Patient 1では8.6%，Patient 2では8.1%）。軽症例では活性化Ｔ細胞は特に異常なパターンを示さなかった。重症例ではヘルパー：サプレッサーratio（Ｈ／Ｓ）は高値を示した。

ＣＤ4＋細胞について抗2Ｈ4＋モノクローナル抗体を用いたリンパ球のサブセットの解析を行った。正常児ではＣＤ4＋2Ｈ4＋／ＣＤ4＋ratioすなわちＣＤ4＋Ｔ細胞中のサプレッサーインデューサーの%は77.0%±8.5%であった。これは成人の場合（41%）にくらべて高値を示した。Cord bloodでは82.08±12.7%，ＪＲＡ（juvenile rheumatoid arthritis）では83.7±8.7%，ＭＣＬＳ（mucocutaneous lymphonode syndrome）では86.36%±5.7%，Aplastic Anemiaでは82.66%±1.7%，慢性活動性ＥＢＶ感染軽症例では79.0±5.1%と正常コントロールと同様の結果を示したが，Patient 1とPatient 2ではＣＤ4＋2Ｈ4＋／ＣＤ4＋ratioの著しい減少を認めた（Patient 1では19.4%，Patient 2では16.8%）。

最近，Morimotoらはprogressive multiple sclerosisではＣＤ4＋2Ｈ4＋Ｔ細胞の選択的な減少を認めたが，stable multiple sclerosisやＭＳの急性再発の場合ではＣＤ4＋2Ｈ4＋Ｔ細胞の数は正常であったと報告している。Progressive ＭＳにおいてはＣＤ4＋2Ｈ4＋（suppressor inducer）の減少のためにＣＮＳに対する反応がcontrolされないと推測している。ＥＢＶは直接Ｂリンパ球に感染して，Ｂリンパ球を増殖させる。重症のchronic active ＥＢＶ infectionでは，サプレッサーインデューサーの欠陥のためにＥＢＶが感染したＢ cellの増殖をcontrolすることができないのではないかと考えられた。

Chronic active ＥＢＶ infectionは予後不良の疾患であり，ＣＤ4＋2Ｈ4＋Ｔ細胞を増加させるような薬剤，たとえばＩＬ－2などの臨床応用の可能性があることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

本研究は，近年注目を集めているＥＢウイルスの持続感染症において，Ｔ細胞のサブセットをTwo color flow cytometryを用いて解析したものである。重症型では活性化Ｔ細胞数が増加し，サプレッサーインデューサーＴ細胞数が著減していることを明らかにした。さらに正常小児ではサプレッサーインデューサー（ＣＤ４＋２Ｈ４＋）Ｔ細胞の割合が成人に比し，高値を示すことをはじめて明らかにした。

この結果はＥＢウイルス持続感染症の重症化にＣＤ４＋２Ｈ４＋Ｔ細胞が重要な役割を演じている可能性を示唆しており，病因を考えるうえで新しい重要な知見であり，学位に値すると思われる。