

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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【37】

氏名・(本籍)	^{エリア} ELIA	^{エティルビア} ETILVIA	^{フランコ} FRANCO	^{ポヴェダ} POVEDA
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) について検索した。

〔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 - 3 SD, 体重 - 2 SD) で肝脾腫 (ともに季肋下 6 cm) とリンパ節腫脹 (顎下、頸部に小豆 - 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 3 a, 抗Leu 2 a, 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。