The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	小児非B非C型肝炎におけるヒトヘルペスウイルス－6型感染の関与に関する研究
Author(s)	尾崎, 由和
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42731
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

【123】

氏　　名	尾　崎　由　和（おざき　よしかず）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　16392　号
学位授与年月日	平成13年3月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学　位　論　文　名	**小児非B非C型肝炎におけるヒトヘルペスウイルス－6型感染の関与に関する研究**
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　岡田伸太郎 （副査） 教　授　山西　弘一　　教　授　林　　紀夫

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

小児期の非B非C型肝炎、特に慢性に経過する症例において、HHV－6感染の関与について検討した。

【方法ならびに成績】

1991年から1997年までに、3カ月以上持続する肝機能異常のために当院を受診した小児のうち、A－G型肝炎、CMV、EBVの感染の関与が否定された（以下非B非C型肝炎）11症例を対象とした。これらの例に以下に示すHHV－6関連検査を行なってHHV－6感染の関与を検討し、また臨床経過について検討を加えた。

- 抗体測定：血清抗HHV－6 IgGおよびIgM抗体価は間接免疫蛍光法により測定した。
- 末梢血単核球（PBMC）、血漿、肝組織におけるHHV－6 DNAのPCR：HHV－6 DNAのPCRは既報の方法（Kondo K et al. J Clin Microbiol 28：970－4、1990）で行なった。プライマーはHHV－6のimmediate early gene locusから得られたものを用いて行なった。プライマーとしてFirst PCRでは5'－TTCTCCAGATGTGCCAGGGAAATCC－3'と5'－CATCATTGTTATCGCTTTCACTCTC－3'を、second PCRでは5'－AGTGACAGATCTGGGCGGCCCTAATAACTT－3'と5'－AGGTGCTGAGTGATCAGTTTCATAACCAAA－3'を用いた。PCR産物はゲル電気泳動法を用い、first PCRでは553、second PCRでは421塩基対のバンドをそれぞれ検出した。
- Southern blot hybridization法：PCRの結果を確認するため、alkaline phosphatase conjugated oligonucleotide probeを用いて行なった。HHV－6Bに対するoligodeoxynucleotide probesの特異的シークエンスは5'－TAAATCCATTACTGGCCTTGAA－3'を用いた。
- 肝組織におけるin situ hybridization：In situ hybridizationに用いるHHV－6に対するdigoxigenine-labeled probeはPCR法で作成した。発色はalkaline phosphatase法で行なった。

11例中6例において、PBMC中にHHV－6 DNAが検出され、うち4例では肝組織中にも証明された。In situ hybridization法を施行した3例では肝細胞の核に陽性シグナルが認められた。うち1例では胆管上皮細胞も陽性であった。病理検査では門脈域に軽度の単核球浸潤があり、1例では軽度の線維化を伴っていたが、特徴的な変化は認めなかった。PBMCが陽性の6例はいずれもIgG抗HHV－6抗体が高値であったが（4例ではIgM抗体も陽性）、血漿中free HHV－6 DNAを測定した5例ではいずれも陰性であった。これらの6例では現在もHHV－6感染が

続いているものと考えられたが、血漿中 free HHV－6 DNA が陰性であることから、HHV－6 の増殖が明らかに続いているということは証明できなかった。PBMC が陽性の 6 例の臨床的特徴を検討してみると、発症年齢は 1 カ月から 1 歳 3 カ月、6 例中 4 例で発熱と発疹を初発症状としていた。肝機能異常の持続期間は 3 カ月から24カ月で、4 例では 6 カ月以上の慢性の経過をとった。血清 ALT は多峰性に変動し、最高値は360U／1 から1442U／1 であった。LDH も同様の変化を示した。いずれの症例も HHV－6 感染に対する治療は特に行なわず、自然経過で肝機能は正常化した。

【総括】

小児の非B非C型肝炎の患者11例のうち、6 例において PBMC での PCR による HHV－6 DNA が陽性であり、うち 3 例では肝組織でも陽性で、in situ hybridization 法で肝細胞の核への HHV－6 DNA の局在が認められたことから、肝機能異常と HHV－6 との関連性が疑われた。6 例のうち 4 例では 6 カ月以上の慢性の経過をとった。

現時点までの血漿中 free HHV－6 DNA の検討結果からは、肝障害を認めた時期に明らかな HHV－6 の増殖が続いていることは証明できていない。しかしながら血漿中 free HHV－6 DNA については各症例とも経時的に検討ができていないため、必ずしも活動性が強い時期をとらえていない可能性があり、HHV－6 感染と肝機能異常との関連性については、今後とも検討を要する。

論文審査の結果の要旨

本研究は、小児期の非B非C型慢性肝炎におけるヒトヘルペスウイルス 6 型（HHV－6）感染の関与について検討したものである。3 カ月以上持続する非B非C型肝炎小児11例において、HHV－6 関連検査（抗体測定、HHV－6 DNA の PCR 法、肝組織の in situ hybridization 法）を行ない、またその臨床経過を検討した。その結果、11例中 6 例において、末梢血単核球中に HHV－6 DNA が検出され、うち 4 例では肝組織中にも証明された。In situ hybridization 法を施行した 3 例では肝細胞の核に陽性シグナルが認められた。6 例中 4 例では肝機能異常の持続期間が 6 カ月以上であった。本研究により、HHV－6 は、小児期の非B非C型慢性肝炎の原因のひとつである可能性が示された。これまでこの疾患概念を確立した研究はなく、学位に値するものと認める。