The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Hypersensitivity to Mosquito Bites Conceals Clonal Lymphoproliferation of Epstein-Barr Viral DNA-positive Natural Killer Cells
Author(s)	石原, 重彦
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42999
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

【 62 】

氏　　名	石　原　重　彦
博士の専攻分野の名称	博　　士（医　　学）
学 位 記 番 号	第　14980　号
学位授与年月日	平成11年10月29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	Hypersensitivity to Mosquito Bites Conceals Clonal Lymphoproliferation of Epstein-Barr Viral DNA-positive Natural Killer Cells **(蚊アレルギーの本態はクローン性EBウイルスDNA陽性NK細胞増殖である)**
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 金倉 譲

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 蚊アレルギー（HMB）とは、蚊刺に対して水疱・血疱や潰瘍・壊死などの激しい局所症状とともに発熱・リンパ節腫脹などの全身症状を伴うものをいう。このHMBは1969年に本邦第1例が報告され、その特異な臨床症状が注目されていたが、症例の集積とともに、予後が極めて不良と考えられるようになり、1983年には約半数が悪性組織球症（MH）で死の転帰をとることが明らかになった。そして、その後の血球貪食症候群（HPS）の疾患概念の見直しとともに、MH以外の血液学的続発症が記載されるようになったが、その中でウイルス関連血球貪食症候群（VAHS）とNK細胞性顆粒リンパ球増多症（NK-GLPD）の症例が多かった。

一方、私たちは血液腫瘍学的立場から慢性活動性EBウイルス感染症（CAEBV）症例の集積に努めていたが、その中で既往歴にHMBの記載のあるものが少なくないことに注目していた。

そこで、私たちはこのHMBからVAHSやNK-GLPDなどのリンパ増殖性疾患（LPD）が続発する過程にEBウイルスが関与しているのではないかと考え、これを明らかにするため、CAEBVとは診断されていないHMB症例について検討を行なった。

【方法ならびに成績】 予備試験としてEBウイルスBamHI-W領域の一部をプライマーとしてPCR法を行い、6例全例で末梢血単核球(PBMC)中にEBウイルスDNAが存在していることを証明した。つぎに、IgA腎症と診断され、ステロイド剤折与が開始された1例を除く5例についてBamHI-W断片をプローブとしてサザンブロット法を行い、全例でPBMC中にEBウイルスDNAを証明した。ついで、TR断片をプローブとしてEBウイルスDNA陽性細胞のクロナリティをみ、4例で単クローン性を証明した。さらに、EBウイルスの局在を明らかにするため、CD56陽性と陰性細胞とに分け、BamHI-W領域の一部をプライマーとしてPCR法を行い、EBウイルスの大部分がCD56陽性細胞に存在していることを明らかにした。これらの結果はHMBの背後にはクローン性EBウイルスDNA陽性NK細胞増殖が存在していることを示している。

【総括】 このクローン性NK細胞増殖が存在していても慢性に経過するが、ここに何らかの因子が作用した時に腫瘍化・白血化を来たし、NK細胞白血病などが生じると考えられる。まだNK細胞白血病という疾患概念がない当時は

NK細胞白血病に伴ったHPSをMHとして最終診断がなされていたのではないだろうか。あるいは、EBウイルス関連血球貪食症候群（EBV-AHS）が続発し、それがMHと診断されていたと考えられる。

このように、HMBはアレルギー疾患ではなく、LPDであると考えられるようになったが、いまだ不明な点も多い。たとえば、HMB発症の個体側の要因は何であろうか。すなわち、どのような条件が揃えばEBウイルスがNK細胞に入り込み、クローン性増殖をするのであろうか。また、潜在的なGLPDであるHMBにどのような条件が加われば腫瘍化・白血化を来すのであろうか。さらに、HMBはなぜ本邦に偏在しているのか。

症例報告や全国調査で数十例のHMBの存在が明らかになっている。今後はこれらの症例についても血液学的・免疫学的・病理学的・ウイルス学的、そして疫学的検討を加えることによって、上に示したような点が明らかになるであろう。その時には、予後不良と考えられているNK細胞白血病などのNK細胞腫瘍の発症機序も明らかになり、治療法・予防法の開発にも繋がると考える。

論文審査の結果の要旨

蚊アレルギー（蚊刺過敏症　HMB）の本邦第1例が報告されて今年で30年になる。その間、症例の集積とともに、本症患者の多くに血球貪食症候群やリンパ増殖性疾患が続発し、そのほとんどが死の転帰をとるという極めて予後不良の疾患であることが明らかになったが、その病因・病態は解明されずにきた。

石原は慢性活動性EBウイルス感染症（CAEBV）患児にHMBの既往のある者が多いことと、HMBの既往のあるCAEBV患児にウイルス関連血球貪欲症候群と顆粒リンパ球増多症（NK細胞増多）が続発しやすいことに着目し、HMB症例の集積に努め、5症例について本研究を行なった。

本研究はHMBの本態がクローン性EBウイルスDNA陽性NK細胞増殖であることを明らかにすることによって永年の謎に解明の大きな糸口をもたらしたとともに、EBウイルスがNK細胞に感染する機序やNK細胞白血病の発症機序を考えるうえでも示唆に富み、腫瘍発生学・ウイルス学・血液学などの立場からも極めて意義深いものである。故に、学位の授与に値するものと考える。