

Title	Inverse relationship between human herpesvirus-6 and -7 detection after allogeneic and autologous stem cell transplantation
Author(s)	三好, 洋子
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44586
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

氏名	三好洋子
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第18280号
学位授与年月日	平成16年1月28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	Inverse relationship between human herpesvirus-6 and -7 detection after allogeneic and autologous stem cell transplantation (同種および自家造血幹細胞移植後におけるヒトヘルペスウイルス-6と-7の相反する関係)
論文審査委員	(主査) 教授 大菌 恵一 (副査) 教授 山西 弘一 教授 金倉 譲

論文内容の要旨

【目的】ヘルペスウイルス科 β ヘルペスウイルス亜科に属するヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) と7 (HHV-7) はともに突発性発疹の原因ウイルスであり、初感染後は生涯その宿主に潜伏あるいは持続感染し、慢性疲労症候群や多発性硬化症、肝炎、髄膜脳炎、血小板減少症や血球貪食症候群などの原因となる。また、免疫抑制状態で再活性化し、重篤な臨床症状を引き起こすことも知られている。一方 HHV-7 は CD4 をレセプターとして感染するが、まだその潜伏部位や臨床症状は十分には明らかではない。今回、免疫抑制状態となる造血幹細胞移植後の両ウイルスの動態や臨床症状との関係を検討するため、PCR法と血清抗体価の測定により検討した。

【方法ならびに成績】対象は大阪大学医学部小児科にて移植を受けた43名(同種造血幹細胞移植患者25名、自家造血幹細胞移植18名)である。移植2週間前から移植後12週までの末梢血単核球から、HHV-6と-7 DNAをPCR法により検出した。16人の患者で移植後8週まで特異的抗体価を間接蛍光抗体法により測定した。ウイルスDNAの検出：同種造血幹細胞移植後の患者の68%、223検体中66検体(29.6%)からHHV-6 DNAが検出され、そのうちの20検体(9.0%)は大量(10^5 個の細胞中 10^2 copies以上：3+以上)のウイルス量を検出した。自家造血幹細胞移植では61%の患者、154検体中43検体(27.9%)からHHV-6 DNAが検出され、12検体(7.8%)が3+以上であった。検出されたHHV-6はすべてvariant Bであった。約40%の同種造血幹細胞移植患者で移植後3から4週にHHV-6 DNAが検出され、8から11週後に再び増加していた。自家造血幹細胞移植の患者では移植後1から3週にDNAが増加し、その後減少していた。HHV-7に関しては同種造血幹細胞移植後の211検体中27検体(12.8%)でDNAが検出され、そのうち13検体(6.2%)が3+以上であった。自家造血幹細胞移植では146検体中36検体(24.7%)からDNAが検出され、21検体(13.4%)が3+以上であった。HHV-7が再活性化した患者数には同種と自家で差は認められなかった(42%vs 67%)が、自家造血幹細胞移植の方が同種造血幹細胞移植よりも早期に検出されていた。HHV-6と-7の抗体価と再活性化との関係：HHV-6の抗体価が有意に上昇した10人中8人がウイルスの再活性化の時期に一致していた。HHV-7の抗体価の上昇は再活性化の時期には一致していなかった。HHV-6および-7の再活性化による臨床症状：HHV-6が3+以上のウイルス量で再活性化した6人中3人の患者で発熱だけでなく遷延する血小板減少、突発性発疹に似た全身の発疹、間質性肺炎がウイルス量の増加と伴に認められた。しかしHHV-7ではウイルス量が増加してもそれによる症状は認められなかった。

[総括] 造血幹細胞移植後の HHV-6、7 感染を **semiquantitative PCR** を使って調べ、臨床症状との関係を検討した。その結果 HHV-6、7 DNA は両種類の移植の患者において頻回に検出されていた。特に HHV-6 DNA は同種造血幹細胞移植の患者に高頻度で持続的に検出され、HHV-6 のウイルス量の増加および抗体価の上昇に伴い臨床症状を認めた患者数も自家造血幹細胞移植よりも多かった。この違いは、免疫能抑制の程度も関係していると思われる。一方 HHV-7 DNA の検出頻度と時期は HHV-6 とは大きく異なっていた。HHV-7 は自家造血幹細胞移植の患者において検出頻度、ウイルス量ともに高かったが、HHV-7 によると思われる臨床症状を生じた患者はなかった。HHV-7 の再活性化は強力な免疫抑制とは関係なく、また再活性化を支配しているメカニズムあるいは HHV-7 の潜伏が HHV-6 とは大きく異なり、より強い免疫抑制が HHV-7 の再活性を抑制させるとされる。

HHV-6 感染の診断には抗体価の測定と共に **semiquantitative PCR** による解析が必要であると思われる。しかしながら、HHV-7 の再活性化と臨床症状との関係はまだ明らかではない。免疫不全の患者だけでなく健康人においてもより詳細な研究が HHV-7 の病因的役割の更なる理解につながるとされる。HHV-6 と 7 の再活性化の相反する関係を説明するメカニズムの解析はこれからの研究課題である。

論文審査の結果の要旨

本研究は造血幹細胞移植法の違いによる HHV-6 および HHV-7 の再活性化率と、それにより生じる臨床症状を検討したものである。

今回の検討では HHV-6、7 とも移植方法に関係なく頻回に DNA が検出されていた。特に HHV-6 では免疫抑制のより強い同種造血幹細胞移植患者において、抗体価の上昇や多量のウイルス DNA が検出された時期に一致して臨床症状を発現した患者を認めた。一方 HHV-7 は HHV-6 とは異なり自家造血幹細胞移植患者で高頻度、多量のウイルス DNA が検出されたが、臨床症状を生じた患者は認められなかった。類似の初感染像をとり同じ β ヘルペス族であるにも関わらず、その再活性化のメカニズムが異なるということは大変興味深いことであり、免疫状態以外の要因に関し今後の検討が期待される。

HHV-6 の抗体価の変化やウイルス DNA の検出と臨床症状との関連を検討し、より強い免疫抑制状態となる患者では、これらが臨床症状発現に非常に重要な指標となりうることが示唆され、臨床的にも有用であり学位に値する研究と考えられる。