

論文内容の要旨

論文題目 アトピー性疾患発現における Epstein-Barr virus 感染の役割の検討

指導教官 藤田敏郎教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 12 年 4 月 1 日入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 奥平玲子

緒言

1916 年、Cooke と Vander Veer は多くの家系を検討し、アトピー性疾患は遺伝的な疾患であり、その原因となるアトピー遺伝子は常染色体優性であると提唱した。しかし、気管支喘息やアトピー性疾患は複数の遺伝因子の感受性の差と環境因子が複雑に絡み合って発症する多因子疾患と考えられている。ここ数十年でいわゆる先進国におけるアトピー性疾患の有病率は飛躍的に増加している。アトピー性疾患の発症に関連していると考えられるウイルスのうち、Epstein-Barr virus (EBV)の重要性が挙げられている。

1960 年代から EBV はアトピー性疾患の発症において何らかの重要な役割を果たしている可能性があると考えられていた。1981 年代にアトピー性疾患患者で抗 EBV 抗体が上昇すると報告されてから EBV 抗体価とアトピー性疾患の関連性については肯定的および否定的な報告が混在し、いまだ結論が出てい。

本研究では近年になって使用可能となった測定技術や統計学的な検討、文献的な知見を加えてEBV感染とアトピー性疾患の関連性についての再検証を試みた。

対象および方法

関東地方在住の日本人のアトピー性疾患（気管支喘息またはアトピー性皮膚炎）患者で、病態が落ち着いている時期の血清を採取した。コントロールとしては、健康診断や予防接種、小手術前の術前検査等で受診した同年代の健康と考えられる人々を選択した。

全てのアトピー性疾患患者の血清総IgE値は上昇（>160 IU/ml）しており、以下に挙げる抗原に対するアレルギー特異的IgE抗体（RAST；>0.70UA/ml）がひとつ以上陽性であった。RAST抗体：全例に対してダニ（*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssius*）、日本スギ花粉、ネコ皮膚屑、イヌ皮膚屑を測定した。10歳以下の小児に対しては本邦における主要な食餌性アレルギーである卵白、牛乳、大豆も測定した。

アトピー性疾患はしばしば重複するため、気管支喘息（BA）とアトピー性皮膚炎（AD）をあわせたものをアトピー性疾患群（Atopy）として扱った。

アトピー性疾患（アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性鼻結膜炎、蕁麻疹）の既往がなく、ひとり以上の診察でアトピー性疾患を疑わせる徴候を認めないものを臨床的に非アトピー性疾患とした。しかし、血清総IgE値の上昇（>160 IU/ml）してる例やRAST陽性（>0.70UA/ml）例もあり、これらは無症候性アトピー性個体（asymptomatic atopic subject:

Asym) として扱った。正常コントロール (Normal) は気管支喘息、アトピー性皮膚炎その他のアトピー性疾患の既往も徴候もなく、血清総 IgE 値が低値 (<160 IU/ml) で RAST 陰性 (<0.35UA/ml) とした。

統計学的解析は SPSS® (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) を用いて、ノンパラメトリック統計 (Mann-Whitney U test、分散分析) を群間比較に、2つのパラメータ間の相関を求めるのに Kendall's τ test を行った。

結果

Study1

EBV 抗体価とアトピー性疾患およびアトピー性疾患に特徴的な指標 (IgE, h-RAST, 好酸球数) の関係を検討した。

抗 EBNA 抗体価は全体としてはアトピー性疾患患者で健常人 (臨床的に無症状) と比較して上昇していた。年齢階層別では小児では疾患群で有意差が認められたが、成人では明らかでなかった。

抗 EBV-VCA 抗体価は小児では患児で高値をとる傾向が認められたが、成人では関連性が失われていた。

疾患ごとの検証では、気管支喘息と抗 EBV 抗体高値が関連性が高かった。

抗 EBNA 抗体価とアトピー性疾患と関連する指標 (血清総 IgE 値、h-RAST、末梢血好酸球数) の間には明らかな相関関係が認められた。

気管支喘息患者では異型リンパ球出現例が多かった。

Study2

正常では EBV-DNA は検出されないと考えられていたが、Study1 で異型リン

パ球がアトピー性疾患（特に喘息患者）で多くの症例に出現していたこと、抗体価陰性患者でも異型リンパ球が認められたことから、白血球中の EBV-DNA コピー数の測定が必要と考えた。

白血球中の EBV-DNA コピー数、抗 EBV-VCA 抗体価、抗 EBNA 抗体価ともアトピー性疾患で上昇していた。年齢調整を行ったアトピー性疾患患者ではむしろ EBNA 抗体陰性の患者で DNA コピー数、アトピー性疾患と関連する指標共に高値を示した。EBV と同様の感染形態をとり、異型リンパ球を認める CMV 抗体も、EBV と同一検体で測定したが、健常人とアトピー性疾患患者で有意差が認められず、アトピー性疾患の指標（IgE、h-RAST）とも相関がなかった。さらに、抗 CMV 抗体価と抗 EBV 抗体価の間にも相関性が認められなかった。

Study3

本邦における経時的な EBV 感染状況の推移を文献的な考察を加えて検討した。1987 年の正常者と本研究にエントリーした正常者の抗 EBV 抗体価を比較すると、全年齢における抗 EBNA 抗体価と小児における抗 EBV-VCA 抗体価が最近 15 年で減少していることが示唆された。

結論

EBV 感染（再活性化）の指標がアトピー性疾患および IgE 抗体等の疾患に特徴的な指標と関連していることが明らかであり、EBV 感染とアトピー性疾患の関連性が示唆された。正常人における抗 EBV 抗体保有率からみた感染状況の経時的変化とアトピー性疾患の増加が関係している可能性が示唆された。