

氏 名	山 本 康 人
学 位 の 種 類	博士(医学)
学 位 記 番 号	乙 第 516 号
学位授与の日付	平成27年10月 6 日
学 位 論 文 題 名	Analysis of the Shedding of Three β -Herpesviruses in Urine and Saliva of Children with Renal Disease 「小児慢性腎疾患患児における β ヘルペスウイルスの感染動態解析」 Journal of Medical Virology 86(3): 505–511. 2014. 3
指 導 教 授	吉 川 哲 史
論 文 審 査 委 員	主査 教授 谷 口 孝 喜 副査 教授 吉 田 俊 治 教授 湯 澤 由紀夫

論文内容の要旨

【緒言】

CMV(cytomegalovirus)、HHV-6(human herpesvirus 6)、HHV-7(human herpesvirus 7)は β ヘルペスウイルス亜科に属し、初感染後、宿主体内に潜伏感染する。潜伏感染したこれらのウイルスは、臓器移植患者などで再活性化し、様々な合併症を来すことが知られている。一方、小児糸球体腎疾患の代表的なものとして、ネフローゼ症候群、IgA腎症、紫斑病性腎炎などがあるが、その治療には副腎皮質ステロイド剤を用いることが多いこと、難治例に対してはステロイドパルス療法や各種免疫抑制剤が併用されることから、 β ヘルペスウイルス再活性化の誘因になる可能性がある。

【目的】

免疫抑制剤の投与を受けている腎疾患患児について、 β ヘルペスウイルスの感染動態を解析し、腎疾患の活動性や投与薬剤の種類とウイルス再活性化との関連性を明らかにする。

【対象】

藤田保健衛生大学病院とその関連施設で診療を受けた小児糸球体腎疾患の患児計20例で、疾患の内訳はネフローゼ症候群 6 例、IgA腎症 8 例、紫斑病性腎炎 6 例で、男女比は男：女=9：11であった。免疫抑制剤投与群(13例)と非投与群(7例)の2群間で比較解析した。1年間の観察期間中に1度でも免疫抑制剤の投与歴があれば投与群と規定した。免疫抑制剤投与群は全例が副腎皮質ステロイド剤を投与され、3例にはシクロスポリンが投与されていた。

【方法】

経過観察期間は1年間で、観察開始時点から12カ月間にわたって毎月1回尿と唾液を経時的に採取した(12検体/患児)。CMV、HHV-6、HHV-7についてreal-time PCR法でウイルスDNA量を測定した。各ウイルスのDNA量と免疫抑制剤投与の有無、年齢、性別につい

ての比較検討にはMann-Whitneyの*U*検定、疾患別の各ウイルスのDNA量の比較検討にはKruskal-Wallis検定をそれぞれ用いた。*P*値が0.05未満を有意差ありとした。

【結果】

唾液中のHHV-6、HHV-7 DNAは、大部分の症例で持続的な排泄がみられたが、CMVは3割しか排泄されておらず、排泄されていた症例も1例を除き、全て間欠的な排泄だった。免疫抑制剤投与群と非投与群で比較検討した結果、HHV-6については免疫抑制剤投与群が非投与群より有意にcopy数が高かった(*P*=0.013)。

一方、尿については、HHV-6、HHV-7はほとんど排泄されていなかったが、CMVでは間欠的な排泄が一部症例で認められた。

性別、年齢、基礎疾患と排泄ウイルスcopy数にはほとんど関連性はなかったが、唯一ネフローゼ症候群で唾液中HHV-7 DNA量が有意に高かった(*P*=0.039)。臨床経過と各ウイルス排泄量に関連性はなかった。

【考察】

免疫抑制剤投与群と非投与群間でHHV-6 DNAの唾液中排泄量に有意差がみられたことから、副腎皮質ステロイド剤をはじめとする免疫抑制剤投与が唾液腺中のHHV-6増殖に何らかの影響を与えている可能性が考えられた。唾液中のHHV-7がネフローゼ症候群において有意にcopy数が高かったことは、ネフローゼ症候群に存在する免疫学的異常が唾液腺中のHHV-7増殖に何らかの影響を与えている可能性が考えられた。

【結語】

3種類の β ヘルペスウイルスの尿中排泄量と唾液中排泄量に差があることから、腎組織と唾液腺でのこれらヘルペスウイルスの持続感染、再活性化が各ウイルスで異なることが示唆された。また、免疫抑制剤は唾液腺でのHHV-6増殖に重要な役割を果たしている可能性がある。

論文審査結果の要旨

本研究では、免疫不全宿主の日和見感染症として問題となっている β ヘルペスウイルス感染の状況を、免疫抑制剤治療が行われる小児腎疾患患児を対象として解析した。中でもCMVは、腎移植患者において移植腎障害を起こすことが知られており、小児腎疾患患児においても同様の病原性があるかどうか興味が持たれていた。 β ヘルペスウイルスの持続感染部位として、唾液腺や尿細管上皮が推定されているため、20例の小児腎疾患患児から毎月経時的に尿と唾液を1年間採取し解析している。唾液中のHHV-6、HHV-7は、大部分の症例で持続的な排泄がみられたが、CMVは3割しか排泄されていなかった。さらに、唾液中のウイルス排泄に関わる因子について検討した結果、HHV-6については免疫抑制剤投与が影響していること、ネフローゼ症候群で唾液中HHV-7排泄が有意に多いことを見出した。

一方、尿については、HHV-6、HHV-7はほとんど排泄されていなかったが、CMVでは間欠的な排泄が一部の症例で認められた。しかし、注目していた尿中ウイルス排泄量と各腎疾患との疾患活動性については明らかな関連は認められなかった。本研究は、経時的な臨床検体採取を基盤として、同じ β ヘルペスウイルスでもウイルスにより持続感染部位が異なることを明らかにし、かつそれに関わる因子を解明した点で貴重な報告と思われる。

以上より、本論文は、学位論文として十分な内容を有すると評価した。