

氏 名（本籍）                      えん                      どう                      ひろ                      と  
遠                      藤                      廣                      子

学 位 の 種 類                      医                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      医                      第                      1 7 0 0                      号

学位授与年月日                      昭 和   6 0   年   9   月   1 1   日

学位授与の要件                      学位規則第5条第2項該当

最 終 学 歴                      昭和46年3月  
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目                      麻疹の病態に関する研究

（主 査）

論文審査委員   教授 今 野 多 助                      教授 多 田 啓 也

教授 橘                      武 彦

# 論文内容要旨

## 第1編 麻疹における免疫異常，とくにT細胞サブセットの変動

麻疹罹患時の細胞性免疫能の低下の事実はよく知られる所であるが，本研究においては自然麻疹罹患児および麻疹生ワクチン被接種児のT細胞サブセット分画をT細胞特異的単クローン抗体を用いて定量的に測定し，細胞性免疫能低下との関連性を臨床像と比較しながら検討した。その結果，麻疹罹患時には， $OKT_4^+$ 細胞の減少が主体をなすT細胞機能障害に基づく免疫異常が起こることを明らかにした。

### <対象と方法>

生後7ヶ月から15歳まで22例（2歳未満12例，2歳以上10例）の麻疹患者で，急性期と回復期に末梢血T細胞サブセットを測定した。患者の内訳は，無合併症群6例，脳炎併発群5例，肺炎併発群11例であった。1歳台の7例の健康児で麻疹生ワクチン接種前と2週間後にT細胞サブセットを測定した。対照として1歳から8歳までの健康児22例（2歳未満10例，2歳以上12例）を検索した。T細胞サブセットは単クローン抗体 $OKT_3$ ， $OKT_4$ ， $OKT_8$ を用いてフローサイトメトリー法で測定した。

### <結果と考察>

#### ① 麻疹急性期のT細胞サブセット百分率

$OKT_3^+$ 細胞 ( $T_3^+$ )  $68.4 \pm 7.6\%$  (対照  $70.3 \pm 6.4\%$ )， $OKT_4^+$ 細胞 ( $T_4^+$ )  $34.5 \pm 10.3\%$  ( $42.4 \pm 5.3$ )， $OKT_8^+$ 細胞 ( $T_8^+$ )  $32.4 \pm 7.2\%$  ( $24.6 \pm 6.3$ )， $OKT_4^+/OKT_8^+$ 比 ( $T_4/T_8$ )  $1.15 \pm 0.48$  ( $1.90 \pm 0.66$ )。  $T_4^+$ 細胞は有意に減少し  $T_8^+$ 細胞は有意に増加した。その結果  $T_4/T_8$  は著明に低下した。この傾向は2歳以上児で顕著であり， $T_3^+$   $64.1 \pm 7.0\%$ ， $T_4^+$   $26.2 \pm 7.9\%$ ， $T_8^+$   $35.2 \pm 9.2\%$ ， $T_4/T_8$   $0.81 \pm 0.36$  であり， $T_3^+$ 細胞も有意に低下を認めた。この  $T_4^+$ 細胞の減少は麻疹ウィルスが選択的に  $T_4$ リンパ球に感染するという *in vitro*の実験成績と一致する。これら急性期のT細胞サブセットの変動は回復期に正常化したが生後4週以上を要した。

#### ② T細胞サブセット絶対数の経時的推移

2歳以上児ではT細胞絶対数は発病初期に有意に減少したが，3週目には回復した。一方，2歳未満児の急性期の変化は有意ではなく，4週以後の回復期にむしろ各サブセットとも絶対数増加の傾向にあった。

#### ③ 合併症別急性期T細胞サブセット

無合併症群： $T_3^+$   $64.4 \pm 8.1\%$ ， $T_4^+$   $39.7 \pm 12.7\%$ ， $T_8^+$   $28.3 \pm 4.2\%$ ， $T_4/T_8$   $1.44 \pm$

0.56。脳炎群： $T_3^+$   $71.5 \pm 7.6 \%$ ， $T_4^+$   $37.2 \pm 7.4 \%$ ， $T_8^+$   $33.7 \pm 5.6 \%$ ， $T_4/T_8$   $1.15 \pm 0.41$ 。肺炎群： $T_3^+$   $67.1 \pm 6.1 \%$ ， $T_4^+$   $30.5 \pm 9.2 \%$ ， $T_8^+$   $34.0 \pm 8.5 \%$ ， $T_4/T_8$   $0.98 \pm 0.43$ 。合併症の有無あるいはその種類とT細胞サブセットの変動とは相関しなかった。このことから，T細胞の変動は麻疹感染の直接的影響を反映していると考えられた。

#### ④ 麻疹急性期の遅延型皮膚アレルギー反応

5例でツベルクリン反応陰転化，うち1例は回復期に再び陽転した。この事実は細胞性免疫能の低下を示唆し，T細胞サブセットの変動と符合する。

#### ⑤ 麻疹弱毒生ワクチン接種前後のT細胞サブセットの変動

$T_3^+$ ： $69.6 \pm 8.7$  vs  $68.3 \pm 11.4 \%$ ， $T_4^+$ ： $42.0 \pm 4.9$  vs  $42.0 \pm 9.8 \%$ ， $T_8^+$ ： $25.6 \pm 7.6$  vs  $24.2 \pm 8.7 \%$ ， $T_4/T_8$ ： $1.80 \pm 0.65$  vs  $2.01 \pm 1.11$ 。接種前後で有意の変動を認めず，ワクチン接種は免疫機能低下を惹起しないことを示唆した。

## 第2編 麻疹における血清乳酸脱水素酵素の異常上昇とそのアイソザイムパターン

麻疹罹患時に血清乳酸脱水素酵素（LDH）が上昇するが，その機序や病態との関わりについては不明である。本研究においては経時的に麻疹患児の血清LDHを測定し，さらにそのアイソザイムパターンを分析し，病態診断学的意義を検討した。

### <対象と方法>

7ヶ月から15歳の麻疹患児81例を対象とし，対照として健康児44例の血清LDHを測定した。血清LDHは日立716形自動分析機を用いて紫外部測定法により測定した。LDHアイソザイムは，寒天ゲル使用電気泳動法を用い，ニトロテトラゾリウムブルー法で比色定量を行った。

### <結果と考察>

- ① 麻疹罹患時の血清LDHの上昇は81例中79例に認められた。麻疹経過中の最高値の平均は $1136 \pm 543$  u（対照： $456 \pm 76$  u）であった。LDHの上昇は第10病日をピークとし，正常化には2週以上を要した。
- ② 肺炎合併41例の血清LDHは $1382 \pm 367$  uで，無合併症例に比し有意に高く，さらに重症肺炎7例で $2277 \pm 862$  uと高値を示した。
- ③ アイソザイム分析では分画2，3の上昇が著明で，その傾向は重症肺炎の合併でより顕著であった。以上のパターンは肺組織や腸管のそれと一致し，合併症の診断に有効と考えられた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

本論文は麻疹の病態に関する臨床的研究であり、独立した内容の2部からなる。その一つは、T細胞特異的単クローン抗体を用いたT細胞サブセット分画の変動を分析し、麻疹における免疫異常の病態の解明を目的としている。他の一つは、血清乳酸脱水素酵素（LDH）が、麻疹罹患時に上昇する事実とその上昇機序を明らかにすることを目的している。

T細胞サブセット解析においては生後7カ月から15歳までの22例の麻疹患者を対象とした。脳炎や肺炎の合併例が含まれる。急性期においてはT4+細胞の比率は有意に減少し、T8+細胞のそれは有意に上昇した。その結果、T4/T8は著明に低下した。この事実は、麻疹ウイルスが選択的にT4+リンパ球に感染し、その細胞の死滅をもたらすとする実験的事実と符合する。このことから、麻疹罹患時にみられる細胞性免疫能の異常はT4+細胞の減少と機能低下を反映したものであることを明らかにした。ツ反応陰性化が認められることも確認しており、観察事実の正当性がうなづける。T4+細胞減少、T8+細胞上昇の傾向は乳児よりは2歳以上の小児できわだっていた。脳炎や肺炎の合併との相関性は認めなかった。また、麻疹弱毒生ワクチン接種前後のT細胞サブセットの変動の観察では全く差がなく、ワクチンによる免疫異常の発生はないことを示唆した。

血清LDHの検索は81例の麻疹患者を対象として行われた。その結果、79例で血清LDHの上昇が認められ、そのピーク値は第10病日にあった。正常化するまでに約2週を要した。肺炎合併例においては有意に高値を呈し、重症例ではより高値であった。アイソザイムパターン分析ではLDH分画2、3の上昇が著明であり、この傾向は重症肺炎合併例でより顕著である。肝細胞由来のLDHパターンとは異なり、肺や腸管組織のそれと類似していた。このことは肺炎合併例における有意上昇と合わせて、肺組織由来のLDH上昇とみなすことが出来る。診断学的に重要な知見である。

以上の論文内容は、麻疹における免疫異常がT4+細胞減少にもとづくことを明らかにし、また、麻疹の際に上昇する血清LDHは肺由来であることを示唆する新しい知見であり、学位論文として評価出来る。