

本村秀樹 論文内容の要旨

主 論 文

Modest Expansion of VB2⁺CD4⁺ T Cells and No Expansion of VB7⁺CD4⁺ T Cells in a Subgroup of Kawasaki Disease Patients with Erythematic BCG Inoculation Site Lesions

川崎病患者で BCG 部位の発赤を伴う一群において VB2 陽性 CD4 陽性 T 細胞は軽度上昇しているが、VB 7 陽性 CD4 陽性 T 細胞は上昇していない

本村秀樹、蓮把朋之、後田洋子、中垣麻里
本田純久、森内昌子、森内浩幸

ACTA MEDICA NAGASAKIENSHIA、2015 年 掲載予定

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：森内浩幸 教授)

緒 言

川崎病の病因は長年研究されているが未だ明らかではない。川崎病の症状は細菌感染症や毒素性ショック症候群のようなスーパー抗原病に類似している。ブドウ球菌が産生する Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) に反応する VB2 陽性 CD4 陽性 T 細胞が川崎病で増加していたことから、スーパー抗原が原因であるという説もある。また、川崎病類似の症状を呈することがある Epstein-Barr ウイルス (EB ウイルス) が直接的に、または川崎病に先行する種々のウイルス感染に伴って発現するインターフェロン α により誘導される human endogenous retrovirus K18 (HERV-K18) は内因性のスーパー抗原として働き、VB 7 陽性 CD4 陽性 T 細胞を増加させる。川崎病の診断価値が高い症状は Bacille Calmette-Guerin vaccine (BCG) 部位の発赤、頸部リンパ節腫脹、肝機能障害であるが、川崎病症例間で程度に差がある。我々は川崎病が外因性・内因性の様々なスーパー抗原によって引き起こされ、それに基づいて臨床像も異にする症候群であるという仮説を立て、川崎病患者の VB2 陽性 CD4 陽性 T 細胞、VB 7 陽性 CD4 陽性 T 細胞の割合を測定し、臨床像との関連を検討した。

対象と方法

川崎病急性期 (治療前、治療後、退院前) と対照児の血液を用い、CD4 陽性 T 細胞中の VB2 陽性 CD4 陽性 T 細胞と VB7 陽性 CD4 陽性 T 細胞の割合をフローサイトメトリーで測定した。さらに、川崎病の症状である BCG 部位の発赤、頸部リンパ節腫脹、肝機能障害、心臓合併症 (冠動脈瘤形成、一過性拡張、心嚢水貯留など)、治療の反応

等の関連について検討した。対象は2007年1月から2009年3月に長崎大学病院または長崎市立みなとメディカルセンター市民病院で初期治療を行った川崎病患児70人である。対照児は非血管炎である小児18人(NVs)、アレルギー性紫斑病(AP:川崎病と並ぶ小児の全身性血管炎疾患) 患児7人、スーパー抗原病の代表として neonatal toxic shock syndrome-like exanthematous disease(NTED) の患児2人である。

結 果

まず、CD4陽性T細胞中のVB2陽性CD4陽性T細胞の割合を治療前の川崎病患児と対照児で比較した。治療前の川崎病のVB2陽性CD4陽性T細胞の割合は $9.9 \pm 2.9\%$ 、対照のNVs $9.0 \pm 1.8\%$ と差はなかったが、AP $6.6 \pm 1.8\%$ はより低い傾向にあった。しかし、NTEDのVB2陽性CD4陽性T細胞の割合は 25.2% 、 16.9% と高値であった。川崎病の治療前後におけるVB2陽性CD4陽性T細胞もしくはVB7陽性CD4陽性T細胞の割合の変化は認められなかった。次に川崎病を臨床症状で分類して治療前の値を比較した。BCG発赤を伴う川崎病群のVB2陽性CD4陽性T細胞の割合は $10.8 \pm 3.2\%$ とBCG発赤がない群 $8.8 \pm 2.1\%$ に比較して高値であった($p < 0.01$)。さらに対照のNVsよりも高値であった。($p < 0.05$) BCG発赤を認めた川崎病群の年齢は 17.2 ± 10.2 ヶ月でBCG部位の変化を伴わない群の年齢は 32.0 ± 17.7 ヶ月で低年齢の傾向があった。($P < 0.05$) しかし、VB2陽性CD4陽性T細胞の割合と川崎病の年齢、臨床症状を含めて多変量解析するとBCG部位の変化で有意差を認め、年齢には有意差を認めなかった。

一方、VB7陽性CD4陽性T細胞の割合については対照疾患との比較、頸部リンパ節腫脹などの川崎病の臨床症状の比較において特に明らかな傾向はなかった。

考 察

川崎病でBCG部位の発赤を伴う群の治療前のVB2陽性CD4陽性T細胞の割合はBCG部位の変化がない群と対照群に比べて上昇していた。しかし、TSST-1が関与する代表的なスーパー抗原病であるNTEDに比べると上昇は軽度であった。その理由は川崎病患児の空腸上皮内にCD4陽性T細胞が浸潤しており、腸管内にはTSST-1以外の毒素を産生する外毒素を産生する何らかの細菌が存在しているとの報告があり、TSST-1以外の刺激で上昇していた可能性がある。BCG部位の発赤とVB2陽性CD4陽性T細胞の上昇の関係は人のheat shock protein(HSP)63と結核菌属のHSP65が交差抗原であることが挙げられる。HSP63は冠動脈疾患のマーカーでもあり、冠動脈障害との関連も考えられた。以上よりHSP63と同族のHSPを持つ微生物がVB2陽性CD4陽性T細胞を刺激していた可能性がある。

川崎病のVB2陽性CD4陽性T細胞の割合は病初期に増加し、経過とともに減少していくと報告されているが、本研究では認められなかった。観察期間が他の研究に比べて短かったことが影響していると思われる。また、VB7陽性CD4陽性T細胞についての臨床的検討では明らかな差は認められなかった。

今回の検討では川崎病に内因性のスーパー抗原が関係している証拠は認められなかった。VB2陽性CD4陽性T細胞が軽度増加している群はTSST-1とは違うHSP63に近い抗原が原因である一群を示していると考えられる。小児の代表的な血管炎であるAPと川崎病は病態的に違うものである。