

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))
分担研究報告書

慢性活動性 EB ウイルス感染症におけるワクチン過敏症の研究

研究分担者 浅田秀夫 奈良県立医科大学皮膚科 教授

研究要旨

インフルエンザワクチン接種の度に接種部位の発赤腫脹、発熱、全身倦怠感を生じた CD8⁺T 細胞型慢性活動性 EB ウイルス感染症患者について研究した結果、インフルエンザワクチンに特異的に反応するリンパ球と EB ウイルス陽性 CD8⁺T リンパ球の相互作用が病態形成に深く関わっているものと考えられた。また、局所の EB ウイルス感染細胞においてウイルス由来発がん蛋白 LMP1 ならびに細胞増殖マーカー Ki-67 の発現亢進を認めたことから、本症ではワクチン刺激が、蚊刺過敏症における蚊唾液腺抗原刺激と同様に発がんに影響を及ぼしている可能性が示唆された。

A . 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症では、しばしば蚊刺過敏症を合併することが知られている。蚊刺過敏症とは、蚊に刺された局所に発赤腫脹、壊死を伴う強い局所反応に加え、発熱、リンパ節腫脹、肝機能障害などの全身症状を呈する疾患である。慢性活動性 EB ウイルス感染症では、まれにワクチン接種によっても蚊刺過敏症と類似の症状をきたすことが知られているが、その病態の詳細は不明である。

われわれはこれまでに、蚊刺過敏症患者について免疫学的検討を行い、患者の CD4⁺T 細胞が蚊(特にヒトスジシマカ)の唾液腺抽出物の刺激により著しく活性化すること、さらに、この活性化された T 細胞が、EB ウイルスが感染している NK 細胞または T 細胞に作用して、ウイルスの再活性化や細胞の腫瘍化に関わっていることを明らかにした。本研究では、インフルエンザワクチン接種

により、繰り返し蚊刺過敏症類似の症状をきたした慢性活動性 EB ウイルス感染症患者について、その病態を研究した。

B . 研究方法

初診の 3 年前からインフルエンザワクチン接種を受ける度に、接種部位の発赤腫脹と、37~38 の発熱、全身倦怠感を認めるようになった 75 歳の女性患者について、以下の検討を行った。

EB ウイルス抗体価の測定ならびに末梢血中 EB ウイルスゲノム数の定量

EB ウイルス感染細胞の同定とクロナリティの検索

インフルエンザワクチンによる患者リンパ球の刺激試験

インフルエンザワクチン接種部位の皮膚の病理組織学的検討

(倫理面への配慮)

今回の研究は、すべて診療上必要な医療行為のみに限定して、患者からインフォームドコンセントを得た上で行った。

C . 研究結果

末梢血塗抹標本:大型の顆粒リンパ球の増多を確認。

血清抗 EB ウイルス抗体価:抗 VCA IgG が 320 倍とやや高値を示したが、それ以外の抗体価は、正常範囲内であった。

末梢血の EB ウイルス DNA 定量: 3.0×10^2 コピー/ μg

EBV-terminal repeat の Southern blotting: 単一バンドを検出し EB ウイルス感染細胞の単クローン性増殖を確認。

T 細胞受容体解析: β 鎖と γ 鎖の遺伝子再構成を検出。

インフルエンザワクチンによる患者リンパ球の刺激試験:トリチウムサイミジンの取り込みにより測定した結果、

Stimulation Index は 1324% と著明な高値をみとめた。

ワクチン接種部位の発赤を伴った硬結の病理組織学的検討:脂肪織にリンパ球の著明な浸潤がみられ、血管周囲にはやや大型のリンパ球が密に浸潤していた。大型のリンパ球は、CD3, CD8, granzymeB, Ki-67, EBER, LMP1 が陽性、CD56 は陰性であった。

D . 考察

今回、CD8⁺T 細胞型慢性活動性 EB ウイルス感染症患者に生じたインフルエンザワクチン過敏症について研究した結果、患者リンパ球がインフルエンザワクチンに対して著しい反応を示したことから、ワクチン接種局所に EB ウイルス陽性 CD8⁺T 細胞が密に浸潤していたことから、インフルエンザワクチンに特異的なリンパ球と EB ウイルス陽性リンパ球の相互作用が病態形成に深く関

わっているものと推測された。また、蚊刺過敏症では、蚊唾液腺抗原刺激が CD4⁺T 細胞を介して EB ウイルス発がん蛋白 LMP1 の発現を誘発し、細胞増殖に関わるものと考えられているが、今回の症例でも EB ウイルス感染細胞において LMP1 ならびに細胞増殖マーカー Ki-67 の発現を認めたことから、本症ではワクチン刺激が、蚊刺過敏症における蚊唾液腺抗原刺激と同様に発がんに影響を及ぼしている可能性が示唆された。

E . 結論

慢性活動性 EB ウイルス感染症患者におけるインフルエンザワクチン過敏症の病態は、蚊刺過敏症と極めて類似していることが判明した。

F . 健康危険情報

該当なし。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Himuro Y, Miyagawa F, Fukumoto T, Hasegawa M, Kobayashi N, Asada H: Hypersensitivity to influenza vaccine in a case of Epstein-Barr virus-associated T lymphoproliferative disorder. Br J Dermatol. 2015 Feb 3. doi: 10.1111/bjd.13713. [Epub ahead of print]
2. 浅田秀夫: 重症薬疹とウイルス感染(特集: 重症薬疹の診断と治療 アップデート). アレルギー・免疫 21, 1214-9, 2014

2 . 学会発表

1. 浅田秀夫: ウイルスと薬疹の接点. 第 1 回総合アレルギー講習会 横浜, 2014 年 12 月 20 日.
2. 氷室佑季子、福本隆也、森井武志、長谷川正俊、浅田秀夫: インフルエンザワクチン接種部位の持続する発赤が契

機となり診断された EBV 関連 T 細胞
増殖症の一例. 第 113 回日本皮膚科学
会総会、京都. 2014 年 5 月 30 日

H . 知的所有権の取得状況

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし