

氏名	佐野 薫 <sup>さの かおる</sup>
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	論医博第1616号
学位授与の日付	平成9年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Cytomegalovirus infection in living related liver transplantation: rapid diagnosis by human monoclonal antibody staining of blood leucocytes (生体肝移植におけるサイトメガロウィルス感染症:末梢血白血球のヒトモノクローナル抗体染色による早期診断法)
論文調査委員	(主査) 教授 千葉 勉 教授 山岡 義生 教授 田中 紘一

### 論 文 内 容 の 要 旨

肝移植術後のサイトメガロウィルス(以下, CMV と略)感染症は術後の合併症発生率及び生存率に大きく影響する。本感染症は標的臓器, 臨床症状および程度が多彩で, 感染症の進行は拒絶反応や他の合併症を誘発し治療が困難となり, 移植肝の機能不全に至る場合もある。そのため感染の早期発見及び適切な治療が予後を大きく左右する。早期にしかも的確に本感染症を診断できる方法論は肝移植術後管理にとって重要な位置を占める。

CMV 感染症の診断として末梢血白血球における immediate early antigen (以下, IE 抗原と略) の有無を指標として取り上げた。IE 抗原に対するヒトモノクローナル抗体の Fab' をペルオキシダーゼで標識したもの(HRP-C7)を用い, 直接免疫ペルオキシダーゼ法によって, 末梢血白血球における IE 抗原陽性細胞数を測定, 白血球5万個あたりの陽性細胞数1個以上を陽性とした。生体肝移植症例37例に対し移植術後早期は週に一度, 以後は感染症が疑われた時点で検査を行った。

4例に IE 抗原の陽性を伴う CMV 感染症を認めた。血清中肝酵素(GOT, GPT)上昇後まもなく末梢血白血球に IE 抗原陽性細胞(1個から82個)が検出された3例が CMV 肝炎と診断された。直ちに免疫抑制剤の減量ならびにガンシクロビル及びガンマグロブリン投与が開始された。治療後約2週間にて2症例では肝機能検査は正常化, 残る1例は治療後2週間で軽快し, その後, 肝静脈の拡張術を受けた後正常化した。IE 抗原は肝機能の正常化に伴い, 初回陽性検出後10日から3週間後にそれぞれ陰性化し治癒を確認した。

残る1例は原因不明の発熱を伴った腹水の増加症例で, 利尿剤や腹水ドレナージなどの対症療法は効果を認めなかった。末梢血白血球に IE 抗原陽性細胞が検出(2個)され, CMV による腹膜炎と診断し治療を開始した。ガンシクロビル及びガンマグロブリン投与が開始され, 2日後には解熱及び急速な腹水の減少を認め, 3日後には IE 抗原の陰性化が確認され, 治癒に至った。

肝炎症例3例のうち2例に, CMV に対する Polymerase chain reaction (PCR) 法による全血中の

DNA 検出法（定性的）を同時期に施行したが、1例は陽性、1例は陰性であった。3例のうち1例において肝生検を行い、肝炎の所見を得たが、CMV の early antigen に対する組織染色は陰性であった。1例において CMV の血清抗体価測定を行ったが、IgM および IgG の上昇が確認された。

本感染症の最も確実な診断法はウイルス培養による検出であるが、検出に長期間を要し、臨床上是治療方針選択に間に合わない。本方法論は 1) immediate early antigen を検出するという点で、感染発症後早い段階で検出が可能である、2) HRP-C7 は IgG の Fc 部位を持たないため他のヘルペス属ウイルスやヒト以外の CMV と反応せずヒトの CMV 感染細胞により特異的に反応し、また他のウイルス分離法と比較して、89.2%の sensitivity と 93.1%の specificity が確認されている、3) 末梢血白血球における IE 抗原陽性細胞数を定量的に測定し、その推移によって治療効果を判定しうる、という点で、生体肝移植術後の CMV 感染症対策にとって有用であると考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

サイトメガロウイルス感染症は標的臓器が多く、臨床症状が多彩で、肝移植において早期にしかも的確に本感染症を診断できる方法は、肝移植術後管理において重要な位置を占める。immediate early antigen (以下、IE 抗原と略) に対するヒトモノクローナル抗体の F(ab')<sub>2</sub> フラグメントをペルオキシダーゼで標識した HRP-C7 法について、生体肝移植術後管理上における有用性と臨床的意義について検討された。

生体肝移植症例 37 例を対象に移植後早期は 2 週に一度、以後は感染症が疑われた時点で評価し、判定法は白血球 5 万個あたりの陽性細胞数 1 個以上を陽性とした。

37 例中 4 例に HRP-C7 法による陽性症例を認め、3 例が CMV 肝炎と診断された。IE 抗原は肝機能の正常化に伴い、初回陽性検出後 10 日から 3 週間後にそれぞれ陰性化し治癒を確認した。残る 1 例は原因不明の発熱を伴った腹水の増加症例で、CMV による腹膜炎と診断し、治療後 3 日後には IE 抗原の陰性化が確認され、治癒に至った。polymerase chain reaction (PCR) 法による全血中の DNA 検出法（定性的）および組織染色は、臨床像との相関が一定しなかった。

以上の研究は、HRP-C7 を用いた Antigenemia 法がはじめて肝移植術後のサイトメガロウイルス感染症の早期診断及び治療上有用であることを示した点で、肝移植の臨床に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 9 年 3 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。