
原 著

特発性ネフローゼ症候群におけるウイルス学的研究
 2'-5' オリゴアデニル酸合成酵素活性の動態と
 口腔内頬粘膜細胞塗抹標本の
 ウイルス抗原検索について

新潟大学医学部小児科学教室（主任：堺 薫教授）

小 川 直 子

Virological Study on Idiopathic Nephrotic Syndrome.
 Serum Level of 2'-5' Oligoadenylate Synthetase
 Activity and the Study of Virus Antigens
 in Oral Buccal Mucosa Smears

Naoko OGAWA

Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Kaoru SAKAI)

To study the association of virus infections with the exacerbation of idiopathic nephrotic syndrome (INS), we have measured serum levels of 2'-5' oligoadenylate (2-5A) synthetase activities in patients with INS as a marker of virus infections. In addition, we have studied eight kinds of virus antigens (influenza A,B, parainfluenza 1~4, herpes simplex virus type 1, RSvirus) in oral buccal mucosa smears from patients with INS using immunofluorescent antibody technique.

The results were as follows:

- 1) Serum levels of 2-5A in the INS active phase (onset or relapse) were significantly higher than those in the INS inactive phase (remission) and normal controls.
- 2) Because of high levels of serum 2-5A and clinical symptoms, we presumed that at least 44% of the exacerbations of INS were preceded by virus infections.
- 3) high levels of serum 2-5A decreased rapidly and returned to normal range within 1 week.
- 4) Virus antigens were detected in 24.5% of oral buccal mucosa smears from

Reprint requests to: Naoko OGAWA,
 Department of Pediatrics, Niigata
 University School of Medicine,
 Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951,
 JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
 新潟大学医学部小児科学教室

小川直子

patients with INS active phase.

Parainfluenza 3 was more frequent than other antigens.

Key word: idiopathic nephrotic syndrome, 2'-5' oligoadenylate synthetase activity, virus infection, relapse
特発性ネフローゼ症候群, 2'-5' オリゴアデニル酸合成酵素活性, ウイルス感染症, 再発

I. はじめに

小児特発性ネフローゼ症候群 (INS) の発症あるいは再発の誘因およびその機序は現在のところ未解明である。临床上, 感染症状に引き続き再発すること, あるいは一定の地域に様を一にして INS が同時に再発することなどをしばしば経験するところである。一方, 日常小児科診療においては感染症の大部分がウイルスに起因することから, 小児 INS の発症, 再発にこれらウイルスが何らかの形で関わりを有することが推察される。

ウイルス感染時には生体内にインターフェロンが産生され, ウイルスの増殖を抑制することは周知の事柄であるが, このインターフェロンの抗ウイルス作用発現にはいくつかの酵素系が介在することが知られている。その1つに 2'-5' オリゴアデニル酸合成酵素 (2-5AS) がある。2-5AS はウイルス感染時インターフェロンによって誘導されて活性化し, ウイルス由来の2本鎖 RNA の存在下で 2'-5' オリゴアデニル酸 (2-5A) を合成する。2-5A は RNA 分解酵素活性化作用を持ち, ウィ

ルスの mRNA を分解することによって蛋白合成を阻害し, ウイルスの増殖を抑制する¹⁾ (図 1)。

筆者は INS 患者血清について, ウイルス感染のマーカーとして 2-5AS 活性を測定し, その活性値の経時的変動の意義について検討した。同時に蛍光抗体直接法²⁾によりネフローゼ患者口腔内頬粘膜細胞塗抹標本 (口腔内スメア) についてインフルエンザ A 型, B 型, パラインフルエンザ 1 型~4 型, 単純ヘルペスウイルス 1 型, RS ウイルスの 8 種類のウイルス抗原検索を行い, ウイルス感染の再発への関与について検討した。

II. 対象と方法

(1) 対 象

1) 2-5AS 活性測定

3歳から26歳の薬剤反応性の INS 患者35例 (男25例, 女10例) を対象とし, 活動期86回 (初発7再発79), 寛解期148回計234回の血清 2-5A を測定した。対照として年齢相応の, 過去2週間以内に感染症状を呈していない健康小児63人についても測定した。

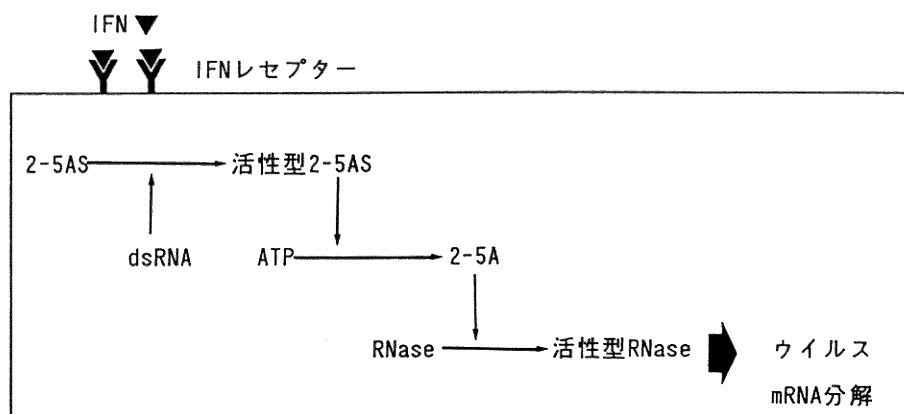


図 1 IFN-2-5AS 系の抗ウイルス作用機構

IFN : インターフェロン
2-5A : 2'-5' オリゴアデニル酸
2-5AS : 2-5A 合成酵素

dsRNA : 2本鎖 RNA
RNase : RNA 分解酵素

2) 口腔内スメアの蛍光抗体によるウイルス検索

上記 INS 患者を対象とし、活動期78回について検索した。塗抹標本は、初発の場合は入院時、再発の場合は尿タンパク出現1週間以内に採取した。対照として INS 患者のスメア検査時とほぼ同じ時期に外来を受診した、過去2週間以内に感染症状を呈していない小児212人についても検索した。

(2) 方 法

1) 2-5AS 活性測定 (表 1)

対象者より抗凝固剤を添加せずに血液を採取し、2000 r.p.m. 10分間遠心分離して血清を得た。血清は測定するまで-20℃に凍結保存した。

2-5AS 活性の測定は、栄研化学社製 2-5AS 活性測定キットを使用した。原理は血清中 2-5AS を poly I. poly C. アガロース (合成2本鎖 RNA) で活性化後 ATP を基質として添加し、産生される 2-5A を ¹²⁵I 標識 2-5A をトレーサーとし、2-5A 抗血清を B/F 分離剤としたラジオイムノアッセイ法で測定するものである。測定範囲は 10~810 pmol/dl である。

統計処理は Student t-検定及び Fisher の直接確立計算法に拠った。

2) 口腔内スメアの蛍光抗体法によるウイルス検索

(表 2) (写真 1)

① 検体の採取及び処理

対象者の口腔内頬粘膜細胞を綿棒でこすりとりて採取し、無蛍光スライドガラス上に塗抹した。1時間空気乾燥させた後、冷アセトンで10分間固定、PBS で洗浄し、直ちに蛍光染色するかまたは-70℃のフリーザーに保存した。

② 蛍光抗体染色法

蛍光抗体直接法で行った。スライド上に FITC (Fluo-

rescein isothiocyanate) 標識ウイルス抗体を滴下し、37℃湿潤箱内で1時間反応させた後 PBS で10分間3回洗浄後、緩衝グリセリン液で封入し、直ちに蛍光顕微鏡で観察した (写真 1)。用いた抗血清はデンカ生研作製

表 1 ラジオイムノアッセイ法による 2-5AS 活性測定の手順

検体血清及びコントロール血清分注	50 μ l
↓	
poly I. poly C アガロース懸濁液を加える	50 μ l
↓ 混和後、インキュベート (室温15~30℃, 10分)	
緩衝液を加える	1 ml
↓ 混和後、遠心分離 (室温15~30℃, 2000 r.p.m., 5分間)	
↓ 上清を吸引除去	
ATP 溶液を加える	500 μ l
↓ 混和後、インキュベート (37℃水浴中, 1時間)	
¹²⁵ I 標識 2-5A 溶液を加える.	100 μ l
↓	
標準曲線用の 2-5A を加える.	50 μ l
↓	
2-5A 抗血清懸濁液を加える	100 μ l
↓ 混和後、インキュベート (37℃水浴中, 1時間)	
↓ 冷却遠心分離 (4℃, 3000 r.p.m., 30分間)	
上清を吸引除去	
↓	
各試験管の放射能を測定	

表 2 蛍光抗体直接法によるウイルス抗原検索法

検体をスライドガラスに塗抹
↓
冷アセトン固定10分
↓
PBS で洗浄後乾燥
↓
FITC 標識ウイルス抗体滴下
↓
37℃ 1時間反応 (湿潤箱中)
↓
PBS で洗浄 (10分3回)
↓
緩衝グリセリン液で封入
↓
蛍光顕微鏡で観察

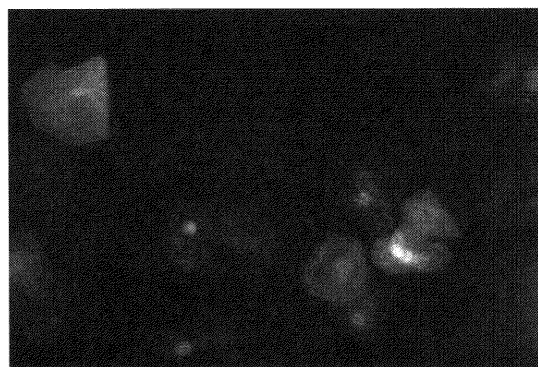


写真 1 蛍光顕微鏡下での陽性細胞 (×250)
(パラインフルエンサ 3)

FITC 標識抗ウイルスウサギ抗体で、インフルエンザ A 型、B 型、パラインフルエンザ 1 型～4 型、単純ヘルペスウイルス 1 型、RS ウイルスの 8 種類のウイルスについて検索した。統計処理は Fisher の直接確立計算法に拠った。

III. 結 果

(1) 2-5A の正常値

対照（健康小児）63例の血清 2-5A 値は 97.6 ± 65.0 pmol/dl で、性差、年齢差は認められなかった。平均値 + 標準偏差値 $\times 2 = 227.5$ を cut off 値とし、227.5 pmol/dl 以下を 2-5A の正常値とした。

(2) INS における 2-5AS 活性（図 2）

1) INS 活動期86例、寛解期 148 例、対照63例における 2-5AS 活性を比較検討した。INS 寛解期の 2-5A は 128.5 ± 161.0 pmol/dl で対照と比べ有意な差はなかった。INS 活動期の 2-5A は 207.6 ± 230.6 pmol/dl で対照に比べて有意に高値であった ($p < 0.001$)。また、INS 寛解期と比べても有意に高値であった ($p < 0.01$)。

(3) 感染症状の有無別にみた INS における 2-5AS 活性（図 3）

INS 活動期86例及び寛解期 148 例について、感染症状のある（感染症状（+））場合とない（感染症状（-））場合に分けて検討した。感染症状（+）は、過去 2 週間以内に軽症、重症を問わず感染症を思わせる臨床症状を呈したもので、症状としては大部分が発熱、咳嗽、鼻汁、

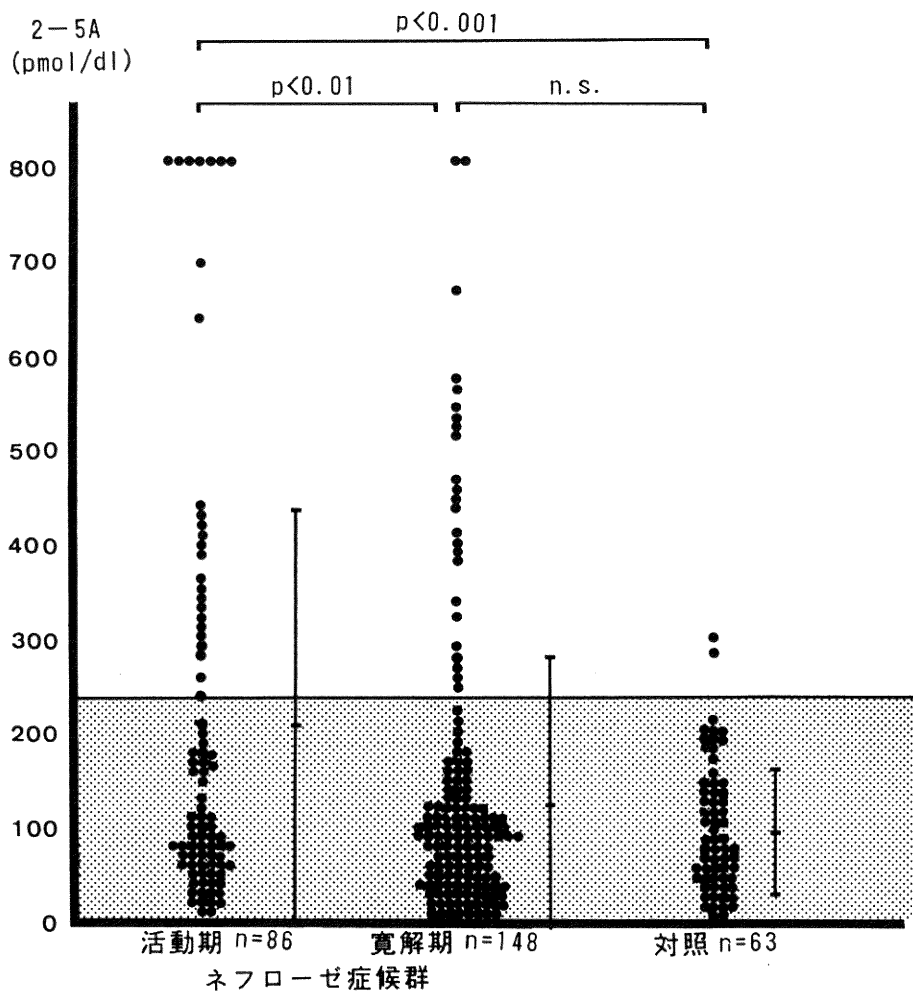


図 2 ネフローゼ症候群における 2-5A

咽頭痛などの上気道炎症状で、他に頭痛3例、発疹1例、流行性耳下腺炎3例、下痢、嘔吐などの急性腸炎症状3例がみられた。

感染症状（－）の場合についてみると、INS 寛解期 2-5A は対照と比べて有意な差はみられなかった。INS 活動期 2-5A は対照と比べ有意に高値であった ($p<0.05$)。また、INS 寛解期と比べても有意に高値であった ($p<0.01$)。

感染症状（＋）の場合についてみると、INS 活動期 2-5A は INS 寛解期と比べて有意に低値であった ($p<0.05$)。

(4) INS における 2-5A 高値群と正常値群の比較 (表 3, 表 4)

2-5A 高値 (227.6 pmol/dl 以上) 例は、INS 活動期 86 例中 26 例 (30.2%)、INS 寛解期 148 例中 23 例 (15.5%) で、活動期は寛解期とくらべて有意に 2-5A 高値例が多かった ($p<0.05$) (表 3)。

感染症状（－）に限った場合、2-5A 高値例は INS 活動期 59 例中 11 例 (18.6%)、INS 寛解期 133 例中 11

表 3 ネフローゼ症候群における 2-5A

	2-5A 高値	2-5A 正常	計
活動期	26	60	86
寛解期	23	125	148
計	49	185	234

$$\chi^2=7.09 \quad p=0.012$$

表 4 ネフローゼ症候群における 2-5A 感染症状のある例を除いた場合

	2-5A 高値	2-5A 正常	計
活動期	11	48	59
寛解期	11	122	133
計	22	170	192

$$\chi^2=4.33 \quad p=0.049$$

例 (8.3%) で、感染症状がない場合でも活動期は寛解期と比べて 2-5A 高値の例が多かった ($p<0.05$) (表 4)。

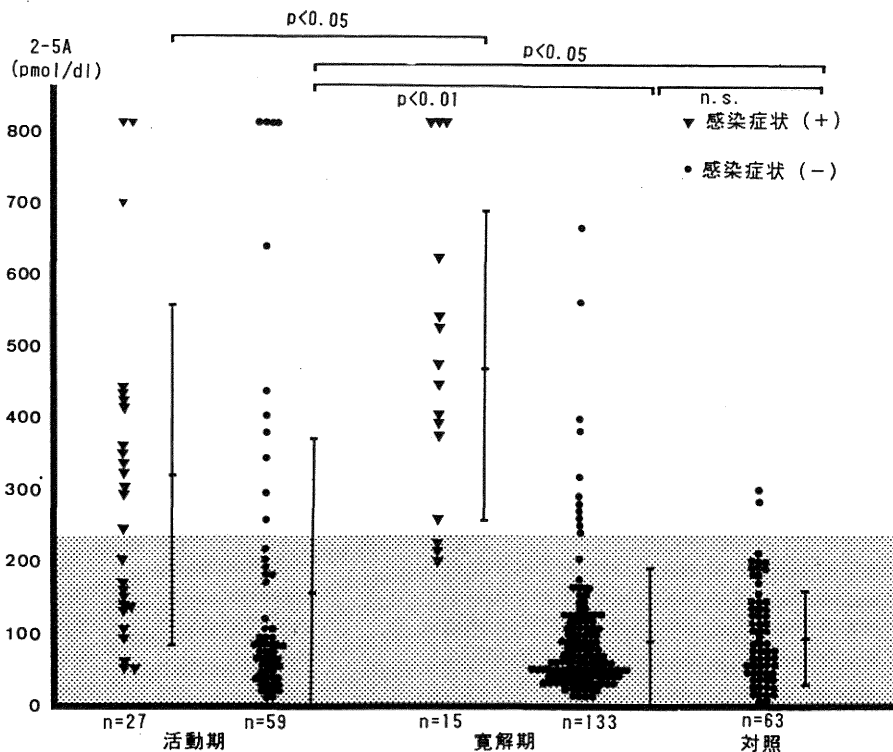


図 3 ネフローゼ症候群における 2-5A

(5) INS 活動期における口腔内スメアのウイルス抗原検索 (表 5)

活動期 INS 患者の口腔内頬粘膜細胞塗抹標本 (口腔内スメア) について蛍光抗体直接法によってウイルス抗原の検索を行った。INS 活動期78検体の内19検体 (24.5%) が陽性であった。対照は212例中33例 (15.6%) が陽性であった。対照と比べ有意に陽性頻度の高いものはみられなかったが、パラインフルエンザ3型が対照2.3%に対して INS 活動期7.7%と高い傾向にあった。

INS 活動期についてスメア陽性例と感染症状の有無の関係をみると、スメア陽性例は必ずしも感染症状 (+) ではなく、スメア陽性例は陰性例に比べ有意に感染症状 (+) 例が多いといえなかった (表 6)。スメア陽性例と2-5A の関係をみると、スメア陽性例では陰性例に比べて有意に2-5A 高値の例が多かった (表 7) ($p < 0.05$)。

(6) INS における 2-5A の経時的変化 (図 4)

17例の INS 活動期の 2-5A の経時的変化をみた。

表 5 ネフローゼ症候群活動期における口腔内頬粘膜細胞塗抹標本のウイルス抗原検索

	活動期ネフローゼ (n=78)		対 照 (n=212)	
	n	(%)	n	(%)
influenzae A	2	2.7	1	0.5
influenzae B	3	3.8	4	1.9
parainfluenzae 1	0	0.0	5	2.4
parainfluenzae 2	5	6.4	7	3.3
parainfluenzae 3	6	7.7	6	2.8
parainfluenzae 4	1	1.3	7	3.3
herpes simplex 1	2	2.6	2	0.9
RSvirus	0	0.0	1	0.5
計	19	24.5	33	15.6

2-5A が高かった例は、病状の軽重や尿蛋白消失までに要した時間とは関係なく、初発あるいは再発からおおよそ1週間以内に正常値に下がった。

1例、2ヶ月以上にわたり2-5A 高値が持続した例があったが (9歳男)、途中、肝脾腫、末梢血中異型リンパ球が出現し、血清学的にEBV 抗体及びCMV 抗体の変動がみられ、EBV およびCMV の再燃と考えられた。

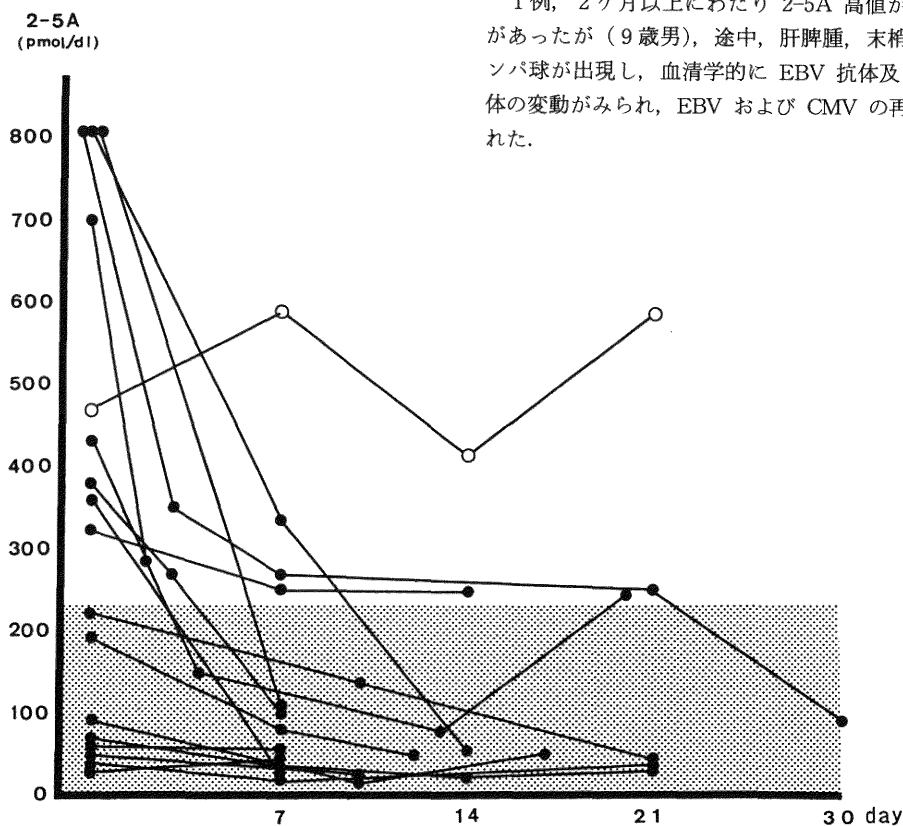


図 4 ネフローゼ症候群における 2-5A の経時的変化 n=17

表 6 口腔内スメアと感染症状の関係

	感染(+)	感染(-)	計
スメア(+)	9	10	19
スメア(-)	16	43	59
計	25	53	78

$$\chi^2=2.706 \quad P=0.156$$

表 7 口腔内スメアと 2-5A の関係

	2-5A 高値	2-5A 正常	計
スメア(+)	11	8	19
スメア(-)	15	44	59
計	26	52	78

$$\chi^2=6.819 \quad p=0.013$$

IV. 考 察

2-5A は、IFN の抗ウイルス作用の直接の担い手として Kerr ら³⁾によって 1977 年その性状が明らかにされた抗ウイルス物質である。臨床的報告としては、1981 年 Schattner ら⁴⁾が末梢血リンパ球中 2-5AS 活性を測定し、ウイルス性疾患患者において著明に上昇するが細菌感染症患者では上昇しないことを報告した。その後種々のウイルス感染について動物実験や臨床例で検討され⁵⁾⁻¹¹⁾、2-5AS 活性は急性ウイルス感染初期にウイルス非特異的に高値となり¹³⁾、ウイルス感染の有無の指標として有用であると考えられている。

2-5AS 活性測定は、当初末梢血よりリンパ球を分離し、その抽出液中の 2-5AS による ATP から 2-5A への変換率を求める方法でなされたが⁴⁾⁵⁾、リンパ球を材料とするため操作がやや煩雑で、多数の検体を処理するには不向きであった。その後 Sawai らによって ¹²⁵I 標識 2-5A を用いたラジオイムノアッセイ法による血清 2-5AS 活性の測定方法が確立され¹⁴⁾¹⁵⁾、測定用キットも開発され、ウイルス感染の早期診断や、IFN 治療におけるモニターとしての有用性が多く報告されている¹⁰⁾⁻¹²⁾。

血中 IFN を測定してウイルス感染の診断を行う試みもなされているが¹⁶⁾¹⁷⁾、ウイルス疾患の経過と IFN、2-5AS 活性の推移をみることで、2-5AS 活性測定の方が、IFN 測定よりもウイルス感染の指標としてより感度、安定性が高いことが指摘されている⁴⁾⁵⁾¹⁸⁾。

今回筆者は、INS 患者血清 2-5A を測定し、① INS 活動期に 2-5A は有意に高値となる、② 2-5A 高値例

はおよそ 1 週間で正常に復するという結果を得た。日常診療における小児感染症の大部分はウイルス感染であり、感染症状があれば、2-5A は高値となることが予想されるので、これをさらに臨床的に症状がある場合とない場合に分けて検討した。

感染症状がない場合、2-5A は高値とはならないことが予想されるが、感染症状がなくても活動期 2-5A は寛解期に比して有意に高値であった。また、INS 活動期で 2-5A が高値であった 26 例の内 11 例 (42.3%) は、2-5A が高くても臨床的に感染症状を示さなかった。その内、2-5A が著明な高値を示した 5 例 (810 pmol/dl 以上 4 例、及び 641.2 pmol/dl 1 例) は、5 才男児の非頻回再発例で、口腔内スメアでパラインフルエンザ 2 が陽性であった例、14 才女児の頻回再発例、15 才男児の頻回再発例、13 才男児の頻回再発例、及び 22 才男児の頻回再発例で、口腔内スメアでインフルエンザ B が陽性であった例であった。いずれも感染症状はなく、临床上再発の誘因は不明であったが、2-5A 高値及び口腔内スメア陽性所見より、再発時になんらかのウイルス感染を有していた可能性が示唆された。

感染症状がある場合、2-5A は高値となることが予想されるが、INS 活動期で感染症状があった 27 例の内 12 例 (44.4%) は、2-5A が高値ではなかった。その原因としては、① 検体採取時期の問題、② ステロイド剤が IFN あるいは 2-5A 産生能に影響を及ぼす可能性、③ 感染症の程度による 2-5A 産生の差、④ 感染の種類による 2-5A 産生の差、などが考えられる。

① 2-5AS 活性は、ウイルス感染初期に高値となり、症状の軽快とともに急速に低下する。インフルエンザ流行時の報告では⁷⁾¹⁰⁾発病時既に高く、7～8 病日から急激に低下すると述べられており、そのほか麻疹、風疹、水痘、ムンプス、などの場合も 5 日から 2 週間で正常に復すると報告されている⁹⁾¹¹⁾。今回感染症状 (+) を活動期前 2 週間以内にとったので、感染があっても測定時には既に 2-5A は正常値に復している可能性が考えられた。例えば、9 日前に発熱、7 日前に再発し、ステロイド剤内服を開始したが、浮腫、低タンパク血症が進行して入院した頻回再発例の 23 才男児の入院時 2-5A は 39.9 pmol/dl であった。

② ステロイド剤は 2-5A の正常値に影響を与えないとの報告があるが¹⁹⁾²⁰⁾、感染時の上昇を抑える可能性はどうであろうか。Zor ら²¹⁾は、Poly (I) Poly (C) を inducer としてヒト線維芽細胞の IFN 産生能を検討し、ステロイド剤は IFN 産生を抑制すると報告して

いる。また、藤井ら²⁰⁾は IFN を inducer として健常人の末梢血リンパ球の 2-5A 産生能を検討し、ステロイド剤処理により 2-5A 産生は減少すると報告している。今回臨床的に感染症状がある場合は、活動期 2-5A は寛解期より低値であった。活動期には 2-5A 測定の前 1～3 日前からステロイド剤を服用している例が含まれており、その影響で感染時 2-5A 産生が抑制された可能性が考えられる。しかし、ステロイド剤は IFN あるいは 2-5A の産生能を増強するという全く反対の結果を報告している者もあり²²⁾²³⁾、統一された見解は得られていない。

③ 武藤ら⁶⁾は、マウスにコクサッキー B ウイルスを接種して検討し、接種量が多いほど peak の 2-5AS 活性は高く、virus dose dependent であったと報告している。このことは感染ウイルス量、あるいは体内で増殖したウイルス量が少ない時は血中 2-5AS 活性が高くない可能性を示すものと思われた。感染症の重症度と 2-5AS 活性は必ずしも比例せず、症状が軽微でも 2-5A 高値の例がみられたが、2-5A が高くなかった例は総じて症状が軽微であった。

今回臨床的に感染症状がある場合、INS 活動期 2-5A は寛解期に比べ低値であった。これは前述ステロイド剤の影響を考慮しなければならないが、感染ウイルス量、あるいは増殖ウイルス量が少なく、血中 2-5A が高くなかった可能性も考えられる。INS 活動期で臨床的に感染症状を伴ったものの半数以上は普段なら問題とならないようなごく軽い感冒症状であり、感染症が重症なほど再発しやすいということはなく、軽微な感染症状でもネフローゼの再発を誘発することが示唆された。

④ IFN-2-5AS 系はウイルス非特異的に誘導されるが、一般に DNA ウイルスより RNA ウイルスの方が誘導能が高いといわれている¹³⁾。しかし、個々のウイルスの誘導能については詳しい検討はなされていない。また、ウイルス感染症の初期でも全例に 2-5A の上昇を認めるわけではなく、水痘で16%、麻疹で17%、風疹で19%、ムンプスで30%の症例に 2-5AS 活性の上昇が認められなかったとする報告がみられる⁴⁾⁹⁾。今回、ムンプス発症 1 週間後に再発した例で、2-5A が 161.0 pmol/dl と正常範囲の例がみられた。

以上のように感染症状がなくても 2-5A が高値でウイルス感染があったと推測できるものがある反面、2-5A が正常値でも臨床的に何らかの感染があったと推測できるものがあり、臨床的にはこれら両者を勘案して判断することが良いと思われた。

INS 活動期86例において感染症状を伴った例は27例であった。臨床的に感染症状はなかったが 2-5A が高値であった例は11例であった。両者を合わせると、INS 活動期86例中38例 (44.2%) は感染症によると推測された。

2-5AS 活性の上昇はウイルス感染の存在を強く支持するが、原因ウイルスの種類を特定することはできない。ウイルス感染の INS の再発あるいは寛解に及ぼす影響については、臨床症状から病原ウイルスが特定できる場合、例えば、麻疹で INS が寛解する例があること、水痘が増悪しやすいことなどは従来より言われている。最近ワクチンの普及もありこれら古典的ウイルス感染症は減少し、健常人に対してさほど強い病原性を発揮しないいわゆるカゼ症候群の起因ウイルスと INS 再発との関連について注目されてきている²⁴⁾。

蛍光抗体法は、Gardner ら²⁶⁾²⁷⁾が鼻咽腔脱落細胞を材料として呼吸器ウイルス感染症の病原ウイルスの同定に応用して以来、蛍光抗体法を用いたウイルスの迅速診断の研究が多く施設から報告され、現在では方法もほぼ確立され、感度や特異性も90%前後と優れている。

筆者は蛍光抗体法によって、INS 活動期の口腔内頬粘膜細胞について、感冒症状を引き起こす8種類のウイルス (インフルエンザ A 型、B 型、パラインフルエンザ 1 型～4 型、単純ヘルペスウイルス 1 型、RS ウイルス) の抗原検索を試みた。パラインフルエンザ 3 型陽性が対照に比べて高い傾向にあったが、有意ではなかった。ウイルス分離や血清学的検討から、INS 再発時インフルエンザ A 陽性が多かったとする報告²⁴⁾や、RS ウイルスが多かったとする報告²⁸⁾がみられるが、初発あるいは再発との関連を報告されたウイルスはインフルエンザ A、パラインフルエンザ 1、2、3、RS ウイルス、単純ヘルペスウイルス、アデノウイルス²⁴⁾²⁸⁾、EB ウイルス²⁹⁾、など多種類に渡っており、特定のウイルスが INS 再発に関与しているのではないように推測された。筆者の結果では、パラインフルエンザが多い傾向にあったが、RS ウイルス陽性例はみられなかった。各年のウイルスの流行状況にも左右されるものと思われた。

1974 年、Shalhoub³⁰⁾がネフローゼ症候群の病因として T リンパ球の機能不全を提唱して以来、ネフローゼ症候群における細胞性免疫能についての研究報告が数多くなされている^{31)～39)}。一方、ネフローゼにおける血漿蛋白漏出機序として糸球体基底膜の陰性荷電の減少が注目され^{40)～44)}、なんらかの原因で機能不全に陥った T 細胞から分泌される lymphokines あるいは cytokines

が糸球体基底膜の陰性荷電を減少させる方向に働き、糸球体の血漿蛋白に対する charge barrier が破綻するため蛋白透過性が亢進するという仮説も考えられている³⁷⁾。

現在、T細胞機能を抑制する因子として lymphokines あるいは cytokines の他、幾つかの酵素系物質が挙げられているが⁴⁵⁾、一方、これら物質の遊出にウイルス感染障害細胞が関与していることが推測される。多種類のウイルスが関与していることから、ウイルス感染に対する非特異的な宿主側の反応が発症あるいは再発に関与している可能性が考えられる。例えば、① IFN の関与、② ウイルス障害性T細胞の関与などである。

① IFN は抗ウイルス作用の他に免疫調節作用を有しており、種々のサイトカインと相互に作用し合い、サイトカインネットワークを形成している⁴⁶⁾。ウイルス感染時活性化された IFN が抗ウイルス作用を発揮する一方、サイトカインネットワークに作用し、ネフローゼ等に関与しているサイトカインに影響することも推測される。しかし、今回の筆者の実験結果では、INS 活動期の30%は 2-5AS 活性高値で IFN が活性化されていると考えられたが、残り70%は 2-5AS 活性は正常値であった。IFN 以外にもサイトカインネットワークに作用する因子がある可能性など、猶検討を要すると思われる。

② 多くのウイルスは感染過程の途中で免疫担当細胞であるマクロファージやリンパ球に感染し免疫系に影響を及ぼす¹³⁾⁴⁸⁾。1種のウイルスが感染すると全てのリンパ球に影響を受けるのではなく、1部のみが影響を受けることが多い。例えば麻疹ウイルスや単純ヘルペスウイルスはヘルパーT細胞に選択的に感染し、EB ウイルスはB細胞の一部に選択的に感染する。

麻疹ウイルスは CD4 細胞に選択的に感染することが知られている⁴⁷⁾。一方ネフローゼ活動期には機能異常に陥った helper inducer CD4 細胞が増加していることが報告されており³⁴⁾、麻疹ウイルスがこの異常な CD4 細胞に感染して障害を与え、タンパク尿発生に関与しているサイトカインの産生を抑制することが、麻疹感染後にネフローゼが寛解することがあることに結びついているのではないかと考えられる。しかし、麻疹感染でネフローゼが憎悪する場合もあり断言できない。

同じようにしてウイルスがT細胞に障害を与え、ネフローゼにみられるT細胞機能の異常を惹起あるいは助長する可能性が考えられる。この場合、各ウイルスによって感染する細胞に選択性があるので、どんな免疫担当細胞に感染するかによって再発を引き起こしやすいウイル

スとそうでないウイルスが存在する可能性があり、今後なお一層の検討が必要であると思われる。

V. ま と め

(1) INS 患者血清について 2-5AS 活性を測定し、次のような結果を得た。

1) INS 活動期（初発時及び再発時）血清 2-5AS 活性は、健康小児及び INS 寛解期と比べて有意に高値であった。

2) INS 活動期の約44%に感染症状および 2-5A 高値が認められた。このことは、INS でウイルス感染症が一要因であることを示すものと考えられた。

3) INS 活動期では、当初 2-5A は高値であるが、およそ1週間で正常値に復した。

(2) INS 活動期患者の口腔内頬粘膜細胞塗抹標本よりウイルス抗原が24.5%に認められ、パラインフルエンザ3型が多い傾向を示した。

稿を終わるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師 堺 薫教授に心から感謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) 今西二郎：特集：サイトカイン。日本臨床，46(5)：1062～1068，1988。
- 2) Mcquillin, J., Bell, T.M., Gardner, P.S. and Downham, M.A.P.S.: Application of immunofluorescence to a study of measles. Arch. Dis. Child., 51: 411～419, 1976。
- 3) Kerr, I.M. and Brown, R.E.: pppA'2 p5' A2' p5' A: An inhibition of protein synthesis synthesized with an enzyme fraction from interferon-treated cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 75: 256～260, 1978。
- 4) Schattner, A., Wallach, D., Meriin, G., Hahn, T., Levin, S. and Revel, M.: Assay of an interferon-induced enzyme in white blood cells as a diagnostic aid in viral disease. Lancet, II: 497～499, 1981。
- 5) Sokawa, Y., Ando, T. and Ishihara, Y.: Induction of 2'-5'-oligoadenylate synthetase and interferon in mouse trigeminal ganglia infected with herpes simplex virus. Infect. Immun., 28: 719～723, 1980。
- 6) 武藤茂生：2'-5' Oligoadenylate Synthetase Acti-

- vity 第1報マウスにおけるウイルスと細菌感染時の経時的推移について. 日児誌, **90**(5): 1123~1126, 1986.
- 7) 杉野 俊, 出沢 亨, 篠原邦一: ウイルス感染症と(2'-5')オリゴアデニル酸合成酵素活性. 医学のあゆみ, **124**(11): 967~970, 1980.
 - 8) Chousterman, S., Chousterman, M., Reinert, P. and Thang, M.N.: Clinical value of the determination of an interferon-induced enzyme activity: studies of the 2', 5' oligoadenylate synthetase activity in peripheral blood lymphocytes of patients. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, **37**: 176~180, 1983.
 - 9) 武藤茂生: 2'-5' Oligoadenylate Synthetase Activity 第2報 小児ウイルス感染症の早期診断への応用. 日児誌, **90**(5): 1127~1132, 1986.
 - 10) 藤岡勝慶, 大橋 剛, 南嶋洋一: ウイルス感染症患者血清中の2'-5'-オリゴアデニル酸合成酵素活性. 医学と薬学, **16**(4): 1123~1125, 1986.
 - 11) 八森 啓, 金田一孝, 南谷幹夫: 2-5A 酵素活性値の臨床的意義について—各種感染症における2-5A 酵素活性の比較. 医学と薬学, **15**(3): 955~958, 1986.
 - 12) 狩野吉康, 菅原 俊, 佐賀啓良: 慢性B型肝炎のインターフェロン療法における血清2'-5'オリゴアデニル酸合成酵素活性測定の意義. 医学と薬学, **17**(2): 423~428, 1987.
 - 13) 加藤四郎, 岸田綱太郎: 病原ウイルス学. 金芳堂, 113~124, 1989.
 - 14) Sawai, H., Ishibashi, K. and Itoh, M.: 2'-5'-oligoadenylate and 2', 5' oligoadenylate phosphodiesterase in human plasma. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **125**: 1061~1066, 1984.
 - 15) Sawai, H., Ishibashi, K., Itoh, M. and Watanabe, S.: Sensitive Radioimmuno Assay for 2'5' Oligoadenylates using a Novel ¹²⁵I-Labeled Derivatives of 2', 5' Triadenylate 5' Triphosphate. *J. Biochem.*, **98**: 999~1005, 1985.
 - 16) Matthews, T.H.J. and Lawrence, M.K.: Serum interferon assay as a possible test for virus infection of man. *Arch. Virol.*, **59**: 35~38, 1979.
 - 17) Parry, R.P. and Parry, J.V.: Interferon assay as a diagnostic test. *Lancet*, **I**: 506~507, 1981.
 - 18) Schattner, A., Merlin, G., Shapira, A., Revel, M. and Wallach, D.: Comparison of (2'-5') oligoadenylate synthetase and interferon blood levels in mice early after viral infection. *J. Interferon. Res.*, **2**: 285~289, 1982.
 - 19) 武藤茂生, 樋口悦美, 神山 諭: ネフローゼ症候群再発時における2'-5' Oligoadenylate Synthetase 活性測定の意義. 腎と透析, **21**(3): 393~395, 1986.
 - 20) 藤井暢弘, 小竹 聡, 大野重昭: 末梢血リンパ球内 Oligo-2', 5'-adenylate 合成酵素活性レベルに及ぼすステロイド剤の影響. 臨床免疫, **16**(8): 137~141, 1984.
 - 21) Zor, U., Ben-Dori, R., Maoz, I., Wallach, D. and Gurari-Rotman, D.: Inhibition by Glucocorticosteroid Hormones of Interferon and ProstaglandinE Induction by Poly (rI) Poly (rC). *J. gen. Virol.*, **63**: 359~363, 1982.
 - 22) Guenther, R.A. and Swetly, P.: Glucocorticoid hormones inhibit DNA synthesis and enhance interferon production in a human lymphoid cell line. *Nature*, **282**(13): 736~738, 1979.
 - 23) Krishnan, I. and Baglioni, C.: Increased levels of (2'-5') oligo (A) polymerase activity in human lymphoblastoid cells treated with glucocorticoids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**(11): 6506~6510, 1980.
 - 24) 鈴木 仁, 加藤一夫, 今野金裕: 急性気道感染症が小児腎炎およびネフローゼ症候群に与える影響. 小児科臨床, **29**(11): 1722~1727, 1976.
 - 25) 鈴木 仁: ウイルス感染症と腎障害. 日児誌, **86**(8): 1223~1227, 1982.
 - 26) Gardner, P.S. and McQuillin, J.: Application of immunofluorescent antibody technique in rapid diagnosis of respiratory syncytialvirus infection. *British Medical Journal*, **3**: 340, 1968.
 - 27) Gardner, P.S. and McQuillin, J.: Rapid Virus Diagnosis: Application of Immunofluorescence. Butterworth, London. 1974.
 - 28) McDonald, N.E., Wolfish, N., McLaine, P., Philips, P. and Rossier, E.: Role of respiratory viruses in exacerbation of primary nephrotic syndrome. *J. Pediatr.*, **108**(3): 378~382, 1986.
 - 29) Gilboa, N., Wong, W., Largent, J.A. and Urizar, R.E.: Association of Infectious Mono-

- nucleosis with Nephrotic Syndrome. Arch. Pathol. Lab. Med., **105**: 259~262, 1981.
- 30) **Shalhoub, R.J.**: Pathogenesis of lipid nephrosis: A disorder of T-cell function. Lancet., **II**: 556~560, 1974.
- 31) **Moorthy, A.V., Zimmerman, S.W. and Burkholder, P.M.**: Inhibition of lymphocyte blastogenesis by plasma of patient with minimal change nephrotic syndrome. Lancet., **I**: 1160~1162, 1976.
- 32) **Schulte-Wisserman, H., Lemmel, E.M., Reiz, M., Beck, J. and Straub, E.**: Nephrotic syndrome of childhood and disorder of T cell function. Eur. J. Pediatr., **124**: 121~128, 1977.
- 33) **Tomizawa, S., Suzuki, S., Oguri, M.**: studies of T-lymphocyte function and inhibitory factors in minimal change nephrotic syndrome. Nephron., **24**: 179~182, 1979.
- 34) **Heslan, J.M., Lantie, J.P., Intrator, L.**: Impaired IgG synthesis in patient with the nephrotic syndrome. Clin. Nephrol., **18**: 144~147, 1982.
- 35) 堺 薫, 嶋倉泰裕, 富沢修一, 伊藤末志: リポイドネフローゼと細胞性免疫. 医学の歩み, **119**(5): 351~357, 1981.
- 36) 片山幸治: 小児微小変化型ネフローゼ症候群におけるリンパ球機能および血漿 suppressor 能について. 日児誌, **86**: 948~953, 1982.
- 37) 中林公正, 神谷康司, 長沢俊彦: 微小変化型ネフローゼの免疫異常. 内科, **67**(2): 229~234, 1991.
- 38) **Fodor, P., Saitua, M.T. and Schlesinger, L.**: T-cell dysfunction in minimal change nephrotic syndrome. Am. J. Dis. Child., **136**: 713~717, 1982.
- 39) **Matsumoto, K., Osakabe, K. and Harada, M.**: impaired cell-mediated immunity in lipid nephrosis by suppressor cells. Nephron., **32**: 270~272, 1982.
- 40) **Levin, M., Smith, C., Walters, M.D.S., Gascoine, P. and Barratt, T.M.**: Steroidresponsive nephrotic syndrome. -a generalized disorder of membrane negative charge. Lancet., **I**: 239~242, 1985.
- 41) **Carrie, B.J., Salyer, W.R. and Myers, B.D.**: Minimal change nephropathy: An electro chemical disorder of the glomerular membrane. Amer. J. Med., **70**: 262~268, 1981.
- 42) **Bridges, G.R., Myers, B.D., Brenner, B.M. and Deen, W.M.**: Glomerular charge alternation in human minimal change nephropathy. Kidney Int., **22**: 677~684, 1982.
- 43) **Bakker, W.W., vanLuijk, W.H.J., Hene, R.J.**: Loss of glomerular polyanion in vitro induced by mononuclear blood cells from patient with minimal change nephrotic syndrome. Am. J. Nephrol., **6**: 107~111, 1986.
- 44) **Boulton-Jones, J.M., Tulloch, I., Dore, B. and McLay, A.**: Changes in the glomerular capillary wall induced by lymphocyte products and serum of nephrotic patients. Clin. Nephrol., **20**: 72~77, 1983.
- 45) **Gunji, T., Tomizawa, S., Oshizaka, H., Hirano, H., Asami, T. and Sakai, K.**: Analysis of the inhibitory factors in nephrotic sera for concanavalin-A induced lymphoblastogenesis. Eur. J. Ped., **140**: 159, 1983.
- 46) 中野昌康: 臨床免疫—サイトカイン. 日本臨床, **48**: 252~256, 1990.
- 47) **Sullivan, J.L., Barry, D.W., Lucas, S.J. and Albrecht, P.**: Measles infection of human mononuclear cells. J. Exp. Med., **142**: 773~784, 1975.
- 48) 山内一也: ウイルス防御免疫機構とその不全. 臨床免疫, **19**(6): 503~510, 1987.

(平成3年3月20日受付)