

	すずき としあき
氏 名	鈴木 俊明
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大博(医)第1722号
学位授与の日付	平成20年1月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
博 士 論 文 名	Epstein-Barr virus DNA load and seroconversion in pediatric renal transplantation with tacrolimus immunosuppression (Tacrolimusを使用した小児腎移植例における, Epstein-Barr ウイルスの DNA定量とseroconversionに関する検討)
論文審査委員	主査 教授 藤 井 雅 寛 副査 教授 高 橋 公 太 副査 教授 内 山 聖

博士論文の要旨

【背景・目的】 臓器移植後の Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染は、発見が遅れると致死的な移植後リンパ増殖症 (Post-transplant lymphoproliferative disorder: PTLD) の主要因として知られている。特に、EBV sero-positive (EBV+) ドナーから、EBV sero-negative (EBV-) レシピエントへの移植は PTLD の発症に関してハイリスクとされており、移植前および移植後の EBV 感染状況を知ることは大変重要である。今回は、tacrolimus (TAC) 投与下に腎移植を受けた小児における、移植前後の EBV serological status および全血中 EBV-DNA 量の推移を知ることが目的として、検討を行った。

【対象と方法】 TAC による免疫抑制下に腎移植を受けた小児 32 例を対象とした。男児 20 例、女児 12 例で、平均年齢は 11.1 歳 (3-18 歳) だった。移植前に、蛍光抗体法で EBV-VCA IgG、IgM、EBNA を全例で測定し、EBV- の場合は、移植後も 1~3 ヶ月毎に測定した。また、real-time PCR により、術後定期的に EBV-DNA 量を測定した。

【結果】 13ヶ月の平均観察期間内に、EBV- の1例がPTLDを発症したが、伝染性単核症、悪性リンパ腫は認めなかった。

術前の抗体価は、EBV+ が26例 (81%)、EBV- が6例 (19%) であったが、EBV- はすべて15歳以下で、15歳以下に限るとEBV- は27例中6例 (22%) だった。EBV+ の平均年齢は11.8±5.1歳、EBV- の平均年齢は8.4±4.1歳であった。EBV- 6例の内5例は平均22週 (12~34週) にsero-conversionを認めた。

EBV-DNA量は、EBV-群では半数が 1×10^5 copies/ml以上となり、EBV+群に比し有意に高かった。また、anti-human lymphocyte immunogloburine(ALG)または gusperimus hydrochloride (DSG)、muromoonab CD3 (OKT3)を使用した群と、それらを使用しなかった群の比較では、使用群のEBV-DNA量が有意に高かった。移植後1年間の時間的推移についての検討では、EBV+群はおおよそ 1×10^4 copies/ml以下で推移していたのに対し、EBV-群では、術後3-7ヶ月の間に、2症例が 1×10^5 copies/ml以上となったが、術後1年の時点では、EBV+症例とほぼ同じレベルの 1×10^4 copies/ml以下で安定した。

【考察】 EBV-および強力な免疫抑制をかけた例は、PTLDのハイリスクであるだけでなく、移植後のEBV-DNA量自体が高くなることが明らかになった。EBV-例のDNA量が高値を示した時期は、seroconversionの時期と一致しており、seroconversion後は、通常EBV+例と同レベルに低下すると考えられた。

近年日本でも、徐々に小児期のEBVに対する抗体保有率が低下していることから、今後より一層小児腎移植におけるEBV感染が問題になると思われる。EBV-であることの多い低年齢の腎移植では、seroconversionの経時的観察にあわせてEBV-DNA量を慎重にモニターする必要がある。 1×10^4 copies/mlを超える例では注意深い経過の観察を、そして、 1×10^5 copies/mlを超える例では画像検査を中心としたPTLDの精査とともに、免疫抑制薬の減量・中止・変更が考慮されるべきである。

(論文審査の要旨)

臓器移植後のEBウイルス(EBV)感染は移植後リンパ増殖症(PTLD)の主因であり、特にEBV sero-positive (EBV+)ドナーからEBV-レシピエントへの移植が問題となる。本研究は、tacrolimus投与下に腎移植を受けた32例(男20例、女12例、平均年齢11.1歳)を対象に、移植前後のEBV感染状況を明らかにすることを目的とした。

平均13ヶ月の観察期間内に、EBV-の1例がPTLDを発症した。術前、EBV+(26例)の平均年齢は11.8歳、EBV-(6例)は全員15歳以下で、平均年齢は8.4歳であった。EBV-6例中5例は平均22週にseroconversionを認めた。EBV-DNA量は、EBV-群では半数が 1×10^5 copies/ml以上となり、EBV+群より有意に多かった。また、anti-human lymphocyte immunoglobulin(ALG)、gusperimus hydrochloride (DSG)、muromonab CD3 (OKT3)のいずれかを使用した群は使用しない群よりEBV-DNA量が有意に多かった。移植後1年間、EBV+群は 1×10^4 copies/ml以下で推移したが、EBV-群は術後3-7ヶ月に2症例が 1×10^5 copies/ml以上となった。

以上、本研究はEBV-および強力に免疫を抑制した例は、腎移植後のEBV-DNA量が多くなることを明らかにし、EBV-が多い低年齢の腎移植の管理に指針を与えた点に学位論文としての価値を認める。