

《ノート》

小児感染症および膠原病における血清 2-5A 合成酵素活性の有用性の研究

Serum 2-5 Oligoadenylate Synthetase Activity in Infectious
Diseases and Collagen Diseases in Childhood

荒井 孝* 山本 英明* 坂本 正文* 恵田 成幸*
松本 智尋* 池井 勝美* 橋本 宏* 関 孝**
大谷 智子** 大石 勉** 城 宏輔**

Takashi ARAI*, Hideaki YAMAMOTO*, Masafumi SAKAMOTO*, Naruyuki EDA*,
Tomohiro MATSUMOTO*, Katsumi IKEI*, Hiroshi HASHIMOTO*, Takashi SEKI**,
Tomoko OHTANI**, Tsutomu OHISHI** and Kosuke JOH**

*Department of Radiology, **Division of Infectious Diseases, Immunology and Allergy,
Saitama Children's Medical Center

I. はじめに

2'-5' オリゴアデニル酸 (以下 2-5A) 合成酵素は、インターフェロン (以下 IFN) で誘導される種々の蛋白質の一つである。二重鎖 RNA の存在下でアデノシン-5'-三リン酸 (以下 ATP) を基質として、アデニル酸を 2'-5' ホスホジエステル結合で重合させる。生成された 2-5A は、細胞中に存在する不活性型 RNase を活性型に変え、m-RNA を分解することにより、細胞やウイルスの蛋白合成を阻害する^{1,2)}。また 2-5A 合成酵素は、IFN 治療およびウイルス感染症などによって組織やリンパ球のみならず血清中でも高値になることが知られている³⁾。これまでも、ウイルス感染症では有意に高値を示し細菌感染症との鑑別の可能性が報告さ

れている⁴⁻⁶⁾。われわれは、小児領域での加齢による血清 2-5A 合成酵素活性の正常値を検討し、さらにウイルス感染症、細菌感染症および膠原病について検索し臨床的意義について検討した。

II. 対象と方法

対象群は、昭和62年1月より平成元年8月までに埼玉県立小児医療センター感染・免疫・アレルギー科を受診した217例(0~15歳)である。疾患別内訳は、Table 1に示すようにウイルス感染症94例、細菌感染症93例、膠原病21例および亜急性壊死性リンパ節炎9例とした。採血は初診時より経時的に行い、測定結果のピーク値について比較し検討した。また無菌性髄膜炎と化膿性髄膜炎の比較においては、血清 2-5A 合成酵素活性値のピークの認められた急性期と回復期(退院前)について検討した。無菌性髄膜炎の診断は、血液、髄液検査所見および臨床症状に加え、髄液培養にて

Key words: Serum 2-5 oligoadenylate synthetase activity, Viral infections, Bacterial infections, Collagen diseases, Childhood.

* 埼玉県立小児医療センター放射線部
** 同 感染・免疫・アレルギー科
受付：2年8月7日
最終稿受付：2年10月30日
別刷請求先：埼玉県岩槻市馬込2100番地(☎339)
埼玉県立小児医療センター放射線部
荒井 孝

Table 1 Subjects

| | | | |
|------------------------------------|----|---------------------------------|----|
| Viral infections | 94 | Bacterial infections | 93 |
| Herpes simplex infection | 4 | Bacterial meningitis | 24 |
| Aseptic meningitis | 27 | Urinary tract infection | 8 |
| Pseudocroup | 10 | Pertussis | 6 |
| EB virus infection | 8 | Bacterial pneumonia | 29 |
| Varicella | 8 | Mycoplasma pneumonia | 26 |
| Cytomegalovirus infection | 2 | Collagen diseases | 21 |
| Bronchiolitis | 3 | Juvenile rheumatoid arthritis | 10 |
| Exanthema subitum | 6 | Mixed connective tissue disease | 2 |
| Mumps | 8 | Systemic lupus erythematosus | 6 |
| Measles | 18 | Dermatomyositis | 3 |
| Subacute necrotizing lymphadenitis | 9 | Controls | 59 |

陰性を確認した。化膿性髄膜炎についても、すべて血液、髄液および臨床症状に加え髄液培養から原因菌を同定して行われた。さらに全身性エリテマトーデス (以下 SLE) 患児について、経時的に血清 2-5A 合成酵素活性を測定し抗 DNA 抗体、CRP、赤血球沈降速度、臨床所見などと比較検討した。

対照は、感染・免疫・アレルギー科を受診し臨床および血液検査で異常の認められなかった児 37 例 (1 歳以下 19 例, 2~10 歳 9 例, 11~20 歳 9 例), また成人ボランティアとして 22 例の合計 59 例とした。

血清は、ガラス採血管を用い採血し、遠心分離後測定まで -30°C にて保存した。また、溶血検体は測定値が上昇するため測定対象から除外した。

血清 2-5A 合成酵素活性の測定は、栄研化学(株)製 2-5A キット '栄研' を用いた。本法は、まず血清 2-5A 合成酵素を poly I・poly C アガロース懸濁液に結合させ、非結合タンパク質を除去後、ATP を基質として反応させる。次に、ATP 添加後産生される 2-5A を ^{125}I 標識 2-5A をトレーサとして、二抗体法にて測定する。その結果を 2-5A 合成酵素活性と表示する。本キットの測定精度は回収率試験 97.4%, 測定内誤差 C.V.=6.45%, 測定間誤差 C.V.=11.50% である。また、高濃度検体における希釈直線性についても良好な結果であった。

なお、測定値の表示は算術平均値 \pm S.D. とし、統計学的検討は Student 両側 t 検定を用いた。

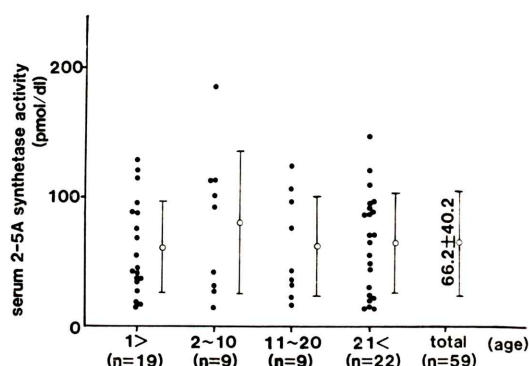


Fig. 1 Serum 2-5 oligoadenylate synthetase activity and age.

III. 結 果

1. 血清 2-5A 合成酵素活性の加齢による正常値の推移

健常児 59 例における血清 2-5A 合成酵素活性値は、14.2~186.2 pmol/dl に分布し、平均 66.2 ± 40.2 pmol/dl であった。年齢層別の分類をすると、1 歳以下で 61.7 ± 35.4 pmol/dl (n=19), 2~10 歳で 80.7 ± 55.7 pmol/dl (n=9), 11~20 歳で 62.5 ± 39.8 pmol/dl (n=9), 21 歳以上では 65.8 ± 38.8 pmol/dl (n=22) を示し、統計学的な有意差は認められなかった (Fig. 1)。そこで、正常値の上限を $\text{mean} + 2\text{S.D.}$ に設定し 146.6 pmol/dl とし検討した。

2. 各種疾患における血清 2-5A 合成酵素活性値の比較

ウイルス感染症は 539.0 ± 595.4 pmol/dl (n=94),

細菌感染症は 326.0 ± 319.4 pmol/dl (n=93), 膠原病は 182.0 ± 130.5 pmol/dl (n=21) となり, それぞれの統計学的な検討で有意差 ($p < 0.01$) を認めた.

それぞれの疾患について詳細な検討を加えると, ウイルス感染症は, 単純ヘルペス感染症が 532.7 ± 408.3 pmol/dl (n=4), 無菌性髄膜炎が 478.1 ± 559.9 pmol/dl (n=27), 仮性クレーブが 448.9 ± 375.9 pmol/dl (n=10), EB ウイルス感染症が 510.8 ± 703.9 pmol/dl (n=8), 水痘症が 732.4 ± 710.9 pmol/dl (n=8), 突発性発疹が 885.5 ± 995.5 pmol/dl (n=6), 流行性耳下腺炎が 358.3 ± 462.3 pmol/dl (n=8) および麻疹が 668.1 ± 644.8 pmol/dl (n=18) であり, それぞれ正常値に比べ極めて高値を示した. さらに統計学的な検討においても有意な差 ($p < 0.01$) が認められた. また, 細気管支炎は 374.9 ± 180.7 pmol/dl (n=3) と上記の疾患に比べやや低値傾向であったが, 正常値と比べ有意な高値 ($p < 0.01$) が認められた. しかし, サイ

トメガロウイルス感染症は 104.2 ± 29.6 pmol/dl (n=2) と正常値内であった (Fig. 2a).

ウイルス感染症と極めて類似した臨床所見および血液学的検査所見を示す亜急性壊死性リンパ節炎では, 302.4 ± 135.3 pmol/dl (n=9) で正常値に比べ有意な高値 ($p < 0.01$) を示した (Fig. 2a).

細菌感染症は, マイコプラズマ肺炎が 502.1 ± 445.0 pmol/dl (n=26), 正常値に比べ有意な高値 ($p < 0.01$) を示した. また, 尿路感染症が 277.5 ± 239.2 pmol/dl (n=8), 百日咳が 339.1 ± 307.8 pmol/dl (n=6), 細菌性肺炎が 335.2 ± 234.2 pmol/dl (n=29) および化膿性髄膜炎が 136.7 ± 121.5 pmol/dl (n=24) とやや高値を示した (Fig. 2b).

膠原病は, 混合性結合織病が 267.6 ± 37.5 pmol/dl (n=2), SLE が 287.9 ± 121.6 pmol/dl (n=6) および皮膚筋炎 201.1 ± 97.6 pmol/dl (n=3) が正常値よりやや高値であった. しかし, 若年性関節リ

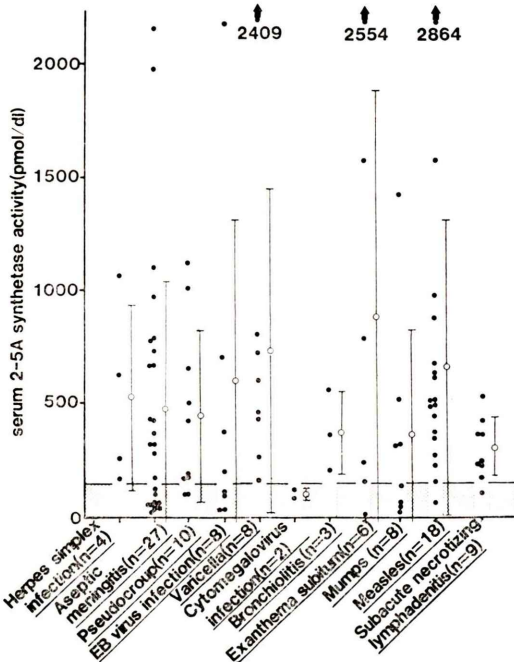


Fig. 2a Serum 2-5 oligoadenylate synthetase activity in viral infections.

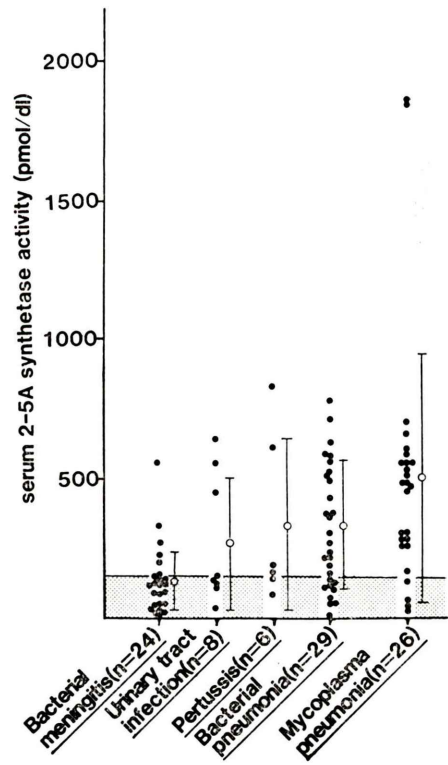


Fig. 2b Serum 2-5 oligoadenylate synthetase activity in bacterial infections.

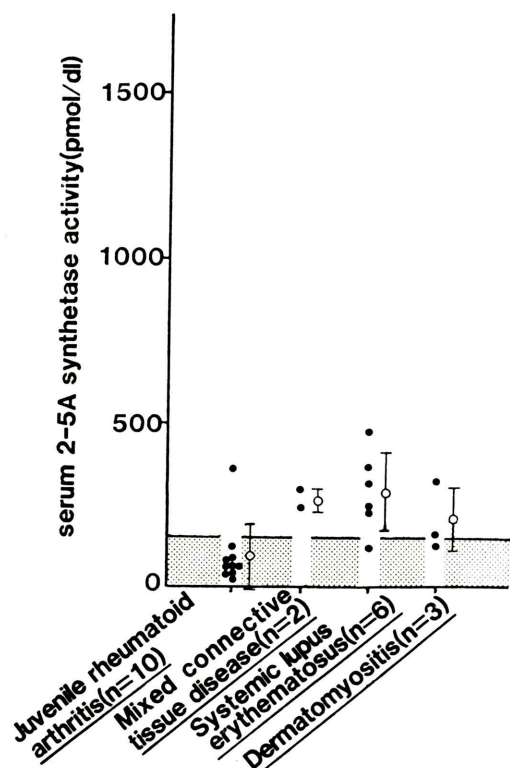


Fig. 2c Serum 2-5 oligoadenylate synthetase activity in collagen diseases.

ウマチ (以下 JRA) は 95.8 ± 99.8 pmol/dl ($n=10$) と正常値内であった (Fig. 2c).

3. 無菌性髄膜炎と化膿性髄膜炎の急性期および回復期の血清 2-5A 合成酵素活性値

無菌性髄膜炎 15 例の血清 2-5A 合成酵素活性値は、急性期が 676.1 ± 652.2 pmol/dl に対して、回復期では 169.3 ± 152.5 pmol/dl となり有意に低下 ($p < 0.01$) していた (Fig. 3a)。また、化膿性髄膜炎 16 例についても急性期が 160.8 ± 130.6 pmol/dl に対して、回復期では 77.1 ± 51.6 pmol/dl と有意に低下 ($p < 0.05$) した (Fig. 3b)。

4. SLE 患児における血清 2-5A 合成酵素活性値の経時的変化

SLE 患児一例の経過表を Fig. 4 に示した。臨床所見としては発熱、急性腹症、関節痛の出現が認められ、検査所見として CRP および抗 DNA

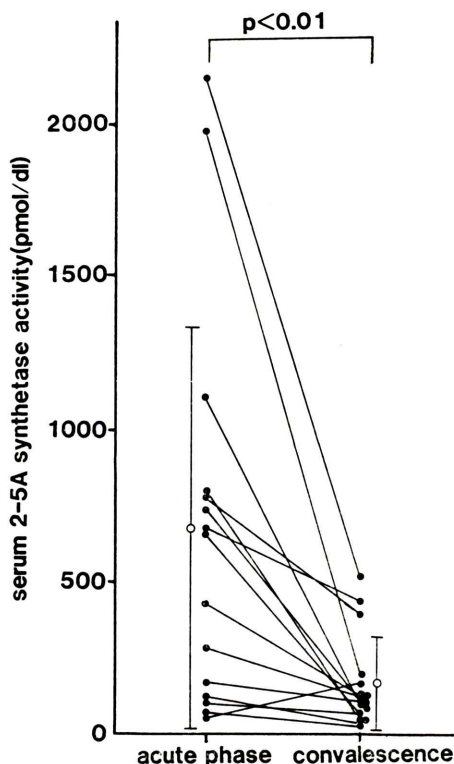


Fig. 3a Serum 2-5 oligoadenylate synthetase activity in acute phase and convalescence in patients with aseptic meningitis. ($n=15$)

抗体価が上昇し、赤血球沈降速度の亢進など、急性期の症状とほぼ一致して血清 2-5A 合成酵素活性値も高値を示した。また、臨床所見および検査所見の改善とともに血清 2-5A 合成酵素活性値も低値を示した。

IV. 考 察

Schattner ら⁷⁾ は、2-5A 合成酵素がウイルス感染症において上昇することに着目して臨床応用を提唱した。現在は、IFN 治療およびウイルス感染症などによって組織やリンパ球、血清中で高値となり、細菌感染症との鑑別の可能性が報告されている。今回われわれは、小児領域における加齢による正常値を求め、さらに小児感染症を対象に、血清 2-5A 合成酵素活性値の臨床的有用性について検討した。

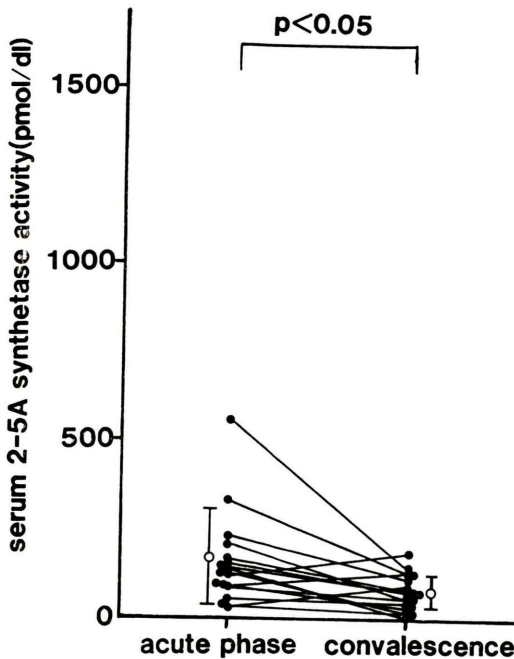


Fig. 3b Serum 2-5 oligoadenylate synthetase activity in acute phase and convalescence in patients with bacterial meningitis. (n=16)

健常児の血清 2-5A 合成酵素活性値は、14.2～186.2 pmol/dl 範囲に分布した。それぞれの年齢による有意差は認められず、正常値を 146.6 pmol/dl 以下と設定し各種疾患と比較した。

疾患別の関係ではウイルス感染症と細菌感染症、細菌感染症と膠原病の有意差(おのおの $p < 0.01$)が認められ、それぞれの鑑別の可能性が示唆された。

ウイルス感染症94例の平均値は、正常値に比べ約8倍の高値が認められた。その中で最高値は麻疹で 2,864 pmol/dl であった。しかし、症例数が少ないが細気管支炎でやや低値、サイトメガロウイルス感染症は全例正常値内と極めて低値であった。さらに、正常値上限をカットオフと見なした場合の陽性率の比較においては、単純ヘルペス感染症、仮性クroup、水痘症、細気管支炎、突発性発疹および麻疹が80%以上の高い陽性率を示した。このようにウイルス感染症全体としては高値を示すが、個々の疾患では低値を示すものも認め

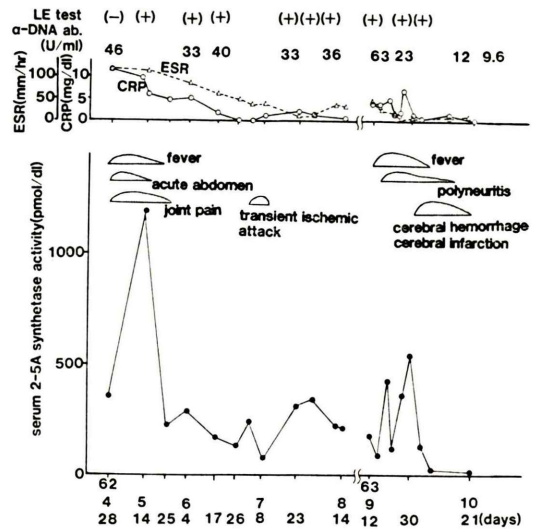


Fig. 4 Chronological changes of Serum 2-5 oligoadenylate synthetase activity in a patient with systemic lupus erythematosus.

られた。この原因としてはウイルスの種類の違いによる IFN 産生量が異なり、その結果 2-5A 合成酵素への誘導が減少する可能性も考えられる。今後、詳細な検討を進めていく必要があると思われた。

同様に細菌感染症93例の平均値は、正常値に比べ約5倍の高値が認められた。その中で最高値はマイコプラズマ肺炎の 1,865 pmol/dl であった。疾患別では化膿性髄膜炎以外でいずれも正常値よりも著明な高値を示した。陽性率の比較においては、マイコプラズマ肺炎が26例中22例(84.6%)、細菌性肺炎が29例中21例(72.4%)と高い陽性率を示した。また、化膿性髄膜炎は24例中7例(29.1%)と低い陽性率を示した。この原因はウイルス感染のみならずある種の細菌の感染や原虫の感染によっても IFN が誘導される⁸⁾ ために 2-5A 合成酵素の活性が上昇したと考えられた。

膠原病21例について同様に平均値での比較においては、SLE の 466.1 pmol/dl を最高に平均して正常値の約2倍の高値を示した。JRA は1例を除き他9例は正常値内を示した。他の混合性結合織病、皮膚筋炎では高値を示した。陽性率の比較

においては、混合性結合織病が2例中2例(100%)およびSLEが6例中5例(83.3%)の高い陽性率を示した。また、JRAは10例中1例(10.0%)の低い陽性率であった。SLEは、血清中にはIFN(特にIFN- α)の高値が認められ、IFNが臨床経過と相関するとされている^{9,10)}。そのため、血清中のIFNを介して血清中の2-5A合成酵素が上昇した可能性が考えられる。

髄膜炎は、主に髄液所見から分類されている。特に、化膿性髄膜炎においては、診断直後に開始する化学療法の適否が予後に与える影響が大きいとされている。一般には、原因菌の検出、血液や髄液の抗体価の上昇、髄液中の多核球の増加、糖量の減少、蛋白の増加などが無菌性髄膜炎との鑑別の示標とされている。今回の検討結果においては、無菌性髄膜炎は急性期に対して回復期に有意に低下した。化膿性髄膜炎も急性期に対して回復期に有意に低下し病態と同様な動きを示した。さらに両者の急性期での比較では、無菌性髄膜炎が高値を示し両者間で統計学的な有意差が認められた。しかし、化膿性髄膜炎の最高値(557.2 pmol/dl)を上限とし比較すると、無菌性髄膜炎と化膿性髄膜炎で交差する症例が27例中18例(66.7%)認められ、さらに詳細な検討が必要と思われた。

SLE患者における2-5A合成酵素活性値測定の評価については、活動期と非活動期で血清2-5A合成酵素活性値に有意差がないと報告がある¹¹⁾。われわれは非活動期との比較は行っていないが、急性期のSLE患者において6例中5例(83.3%)の高い陽性率を示した。さらに、詳細な経時的測定が可能であった2例においてFig. 4に示すように臨床経過とほぼ一致した変化を示した。SLE患者の血清中にはIFN(特にIFN- α)の有意な増加が見出され病勢と相関する^{9,10)}と言われている。また、in vivoにおいてIFN投与後末梢の単核球および顆粒球の2-5A合成酵素活性値が上昇した⁷⁾との報告がある。さらに、B型慢性肝炎患者にIFN- α を投与後末梢血リンパ球および血清で2-5A合成酵素活性値が上昇した¹²⁾との報告もある。われわれのin vitroの実験においても、ヒト

単核球を培養してIFN- α を加えると2-5A合成酵素活性値の上昇を認めた(データ未発表)。今回、患児の血中IFN- α 濃度の検討は行っていないが、IFN- α 濃度が上昇したために有意な変化を示した可能性が示唆される。

以上のことから血清2-5A合成酵素活性値測定の臨床的評価としては、疾患特異性は少ないが、ウイルス感染症で細菌感染症および膠原病と比べて明らかに高値を示した。また、無菌性髄膜炎は急性期に著明な高値を示し回復期にほぼ正常値に低下していた。化膿性髄膜炎も変化は少ないが同様な動きを示した。一般的な急性反応物質と考えられるCRPはSLE患者を除いて、他疾患においては2-5A合成酵素活性値との相関は認められなかった(データ未掲載)。このことから、血清中2-5A合成酵素活性値はCRPとは異なる、特にウイルス感染症について著明な上昇をきたす新たな急性反応物質の可能性を示唆した。

V. まとめ

- 1) 血清2-5A合成酵素活性の正常値は加齢による変化は認められず146.6 pmol/dl以下であった。
- 2) 血清2-5A合成酵素活性値はウイルス感染症で細菌感染症および膠原病と比べて有意に高値を示した。しかし、細菌感染症および膠原病においても正常値と比べて増加する傾向を示した。
- 3) 無菌性髄膜炎と化膿性髄膜炎の急性期での血清2-5A合成酵素活性値の比較は、無菌性髄膜炎が有意に高値を示した。また、SLEにおいても血清2-5A合成酵素活性値の増減は、その病勢とほぼ一致し患児の経過観察を行う上で有効と考えられた。

文 献

- 1) Kerr IM, Brown RE: pppA2' p5' A2' p5' A: An inhibitor of protein synthesis synthesized with an enzyme fraction from interferon-treated cells. Proc Natl Acad Sci USA 75: 256-260, 1978
- 2) 宗川吉洋, 清水典明, 東雄二郎: インターフェロンと2-5Aシステム, 蛋白質・核酸・酵素, 25: 209-219, 1981

- 3) 杉野禮俊, 出沢 亨, 篠原邦一, 他: 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**: 967-970, 1983
- 4) 八森 啓, 金田一孝, 南谷幹夫: 2-5A 合成酵素活性値の臨床的意義について. 医学と薬学 **15** (3): 955-958, 1986
- 5) 杉野禮俊, 三谷育子, 小池通夫, 他: ウイルス感染症の早期診断における血清 2-5A 合成酵素測定の有有用性について, 2-5A RIA キットの使用経験. 小児科臨床 **39** (4): 999-1005, 1986
- 6) 樋口 薫, 若杉宏明, 岡部信彦, 他: 小児膠原病に発症した virus-associated hemophagocytic syndrome 3 例における血清 2-5A 合成酵素活性. 医学のあゆみ **147** (9): 779-780, 1988
- 7) Schattner A, Wallach D, Merlin G, et al: Assay of an interferon-induced enzyme in white blood cells as a diagnostic aid in viral diseases. *Lancet* **II**: 497-499, 1981
- 8) Baron S, Weigent D, Stanton GJ, et al: The protective role of endogenous interferon in viral, bacterial, and protozoal infections. *Antiviral Research Suppl* **1**: 173-183, 1985
- 9) Preble OT, Black RJ, Friedman RM, et al: Systemic lupus erythematosus: presence in human serum of an unusual acid-labile leukocyte interferon. *Science* **216**: 429-431, 1982
- 10) Hooks JJ, Jordan GW, Cupps T, et al: Multiple interferons in the circulation of patients with systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Arthritis and Rheumatism*, **25**: 396-400, 1982
- 11) 有井達朗, 芦苅靖彦, 上村純太, 他: SLE 患者における 2-5A 合成酵素. 医学と薬学 **16** (4): 1119-1122, 1986
- 12) 進藤道子, 奥野忠雄, 松本昌之, 他: B 型慢性肝炎でのインターフェロン療法時の血清中 2'-5' oligoadenylate synthetase 活性測定の臨床的意義. 肝臓 **28** (6): 675-680, 1987