劇症肝炎における末梢血活性化 cytotoxic T 細胞の増加

大平葉子・一瀬裕子・佐藤佳浩・黒田聖仁・
高木徹^{*1)}、橋本長吉^{*2)}、斎藤孝一・西間木友衛・
森藤隆夫・粕川禮司^{*1)}

rapid communication

Increased percentage of peripheral blood activated cytotoxic T cell in patients with acute phase fulminant hepatitis

The subsets of peripheral blood lymphocytes in 3 cases with acute type of the fulminant hepatitis (FH) were studied.

The percentage of $\text{Leu } 2\text{a}^+15^-$ cell and $\text{Leu } 2\text{a}^+$ HLA-DR⁺ cell in the peripheral blood at the acute stage increased remarkably in death cases due to FH. In survival cases, increase of $\text{Leu } 2\text{a}^+15^-$ cell was not noted, while increase of $\text{Leu } 2\text{a}^+$ HLA-DR⁺ was noted. The increase of the percentage of these cells was also noted in the acute viral hepatitis type A (AVH), while ratio of $\text{Leu } 2\text{a}^+$ HLA-DR⁺ cell/ $\text{Leu } 2\text{a}^+15^-$ cell was higher in FH than in AVH.

These data suggest that activated cytotoxic T lymphocytes may play a role in the pathogenesis of FH.

Yoko Ohira・Yuko Ichinose・Yoshihiro Sato・
Masahito Kuroda・Tohru Takagi^{*1)},
Chokichi Hashimoto^{*2)}, Koichi Saito・

Tomoe Nishimaki・Takao Morito・Reiji Kasukawa^{*1)}

key words: fulminant hepatitis,
activated cytotoxic T cell

ウイルスによる劇症肝炎の発症機序には、宿主側の免疫反応の関与が重視されている。劇症肝炎急性型の末梢血リンパ球サブセットで、活性化 cytotoxic T細胞の増加を認めたので報告する。

対象と方法

対象は、平成元年に当科で経験した犬山シンポジウムの診断基準を満たす劇症肝炎(FH)急性型3例(2例は死亡、NANB型1例、B型1例、1例は生存、B型)である。

対照として、急性ウイルス性肝炎7例(A型3例、B型2例、NANB型2例)を用いた。急性ウイルス性肝炎は、発症より1週間以内でGPT値が300 IU/l以上の時期を急性期、GPT値が100 IU/l未満の時期を回復期とした。

FHの治療はいずれも血漿交換療法(PE)、 PGE_1 大量

図1 Changes in $\text{Leu } 2\text{a}^+$ subsets, $\text{Leu } 2\text{a}^+15^-$ subsets, $\text{Leu } 2\text{a}^+$ HLA-DR⁺ subsets and $\text{Leu } 3\text{a}^+/\text{Leu } 2\text{a}^+$ ratio in peripheral blood

a: acute phase. b: after PE.

c: convalescent phase(or before death)

○ : FH, ● : AH(type A), ■ : AH(others).

* : alive

療法, グルカゴン-インスリン療法である。末梢血リンパ球サブセットは、ヘパリン加末梢血より比重遠沈法で単核球を分離し、fluorescein isothiocyanate(FITC)および phycoerythrin(PE) 標識各種 Leu シリーズモノクローナル抗体(Becton Dickinson 社)で二重染色し、培養液で洗浄後、FACSscan で比率を測定した。

結果

図1に示したように、劇症肝炎急性型3例のうち死亡した2例では、急性期(昏睡出現時)の $\text{Leu } 2\text{a}^+$ 細胞(suppressor/cytotoxic T細胞)比率は、84.1%, 46.5%(健常人 $27.6 \pm 8.0\%$)、 $\text{Leu } 2\text{a}^+15^-$ 細胞(cytotoxic T細胞)は、78.8%, 39.5%(健常人 $17.9 \pm 5.2\%$)、 $\text{Leu } 2\text{a}^+$ HLA-DR⁺細胞は、74.8%, 37.5%(健常人 $1.9 \pm 1.4\%$)と著明に増加していた。これに対し、生存した1例は、 $\text{Leu } 2\text{a}^+$ 細胞26.2%, $\text{Leu } 2\text{a}^+15^-$ 細胞は12.5%と増加は認められなかったが、 $\text{Leu } 2\text{a}^+$ HLA-DR⁺細胞は13.5%と増加していた。数日後に3例とも細胞比率はほぼ正常化した。

^{*1)} Second Department of Internal Medicine and

^{*2)} Blood Transfusion Center, Fukushima Medical College ^{*1)}福島県立医科大学第二内科学教室, ^{*2)}同 輸血部

表 1 Leu 2a⁺ HLA-DR⁺/Leu 2a⁺15⁻ ratio in patients with fulminant hepatitis and acute hepatitis type A

	acute phase	convalescent phase (or before death)
FH (case 1) dead	0.949	0.918
FH (case 2) dead	0.949	0.476
FH (case 3) alive	1.075	1.931
AH type A(case 1)	0.528	0.222
AH type A(case 2)	0.709	0.336
AH type A(case 3)	0.748	0.376
control	0.108	

A型急性肝炎3例では、急性期の Leu 2a⁺ 細胞, Leu 2a⁺15⁻ 細胞, Leu 2a⁺ HLA-DR⁺ 細胞比率は、やはり増加していたが、Leu 2a⁺15⁻ 細胞に対する Leu 2a⁺ HLA-DR⁺ 細胞の比(Leu 2a⁺ HLA-DR⁺/Leu 2a⁺15⁻)を両疾患で比較すると、表1に示したように、FH では高値であり、FH の末梢血 cytotoxic T細胞の多くは HLA-DR を表出し、活性化された細胞と考えられた。ほかの急性肝炎では急性期、回復期においてリンパ球サブセットに大きな変動は認められなかった。

考 察

劇症肝炎の病態に関し、細胞性免疫の主体をなすリンパ球サブセットの報告は比較的少ない。B型劇症肝炎につき、小幡ら¹⁾、Hasegawa ら²⁾は、急性期の末梢血中の Leu 2a⁺15⁻ 細胞比率の増加と Leu 2a⁺15⁺ 細胞比

率の減少を報告し、救命例の回復期においてこれらの値が正常化することを報告している。また、劇症肝炎患者の肝組織内浸潤リンパ球については、OKT 8⁺ 細胞, Leu 2a⁺15⁻ 細胞がほとんどであるといわれている^{1,3)}。

今回の成績では、劇症肝炎急性型の発症早期における末梢血リンパ球サブセットは、死亡例で Leu 2a⁺15⁻ 細胞, 特に HLA-DR⁺ 細胞の著増が認められ、生存例では Leu 2a⁺15⁻ 細胞比率がほぼ正常であった。Leu 2a⁺15⁻ 細胞比率はA型急性肝炎でも急性期に増加したが、HLA-DR⁺ 細胞比率は劇症肝炎で増加が著明であった。劇症肝炎では、より高度に cytotoxic T細胞が活性化され、活性化された cytotoxic T細胞が過剰に感染肝細胞を障害したと考えられる。このように、劇症肝炎では、活性化された cytotoxic T細胞が病態に深い関連を持つことが示唆された。

本研究の一部は文部省科学研究補助金(課題番号 01304038)によった。

文 献

- 1) 小幡 裕, 長谷川潔, 山内克巳: 劇症肝炎におけるT細胞亜集団の動体に関する検討. 第15回犬山シンポジウム: 246-250, 1988.
- 2) Hasegawa, K., Yamauchi, K., Furukawa, T., Obata, H.: Dual Color Fluoresceine Analysis of Peripheral T Cell Subsets in Hepatitis B Virus-Induced Liver Disease. Hepatology 8: 1134-1137, 1988.
- 3) 久門 泉, 恩地森一, 道亮浩二郎, 田中 昭, 太田康幸: 劇症肝炎における肝組織内浸潤リンパ球のT cell subsetsの検討. 日消誌 81: 3040, 1984.