

耳鼻咽喉科領域における 2-5AS 測定

矢野 純也¹⁾ 友田 幸一²⁾

1) 大和病院耳鼻咽喉科

2) 関西医科大学耳鼻咽喉科学教室

2-5 Oligoadenylate Synthetase Activity In Otorhinolaryngologic Diseases

Junya YANO¹⁾, Kouichi TOMODA²⁾

1) Department of Otolaryngology, Daiwa Hospital, Suita, Japan

2) Department of Otolaryngology, Kansai Medical University, Hirakata, Japan

2-5 Oligoadenylate (2-5A) synthetase is an enzyme induced by interferons. 2-5A synthetase in serum is elevated in acute viral infections in their acute phase. 2-5A synthetase activity levels are increased in the beginning of viral infection and decreased with an improvement of clinical condition in patients. 2-5A synthetase activity levels are mostly normal in patients with bacterial infection. 2-5A synthetase is of value to determine whether the infection is caused by virus or others and to observe anti-viral effects of interferon treatment. We herein report 4 cases that 2-5A synthetase was useful to differentiate viral diseases and other illnesses.

はじめに

ウイルス感染初期における重要な生体防御機構の一部としてインターフェロン（以後 IFN と略す）が産生される。2-5 AS は IFN の作用で細胞内に誘導される酵素の一つである。2-5 AS の酵素活性は IFN によって誘起された生体内の抗ウイルス活性の指標となり、ウイルス感染症のマーカーとして有用とされている。今回我々は 2-5 AS 測定によってウイルス感染症であることを確定するにいたった 4 症例を経験したので報告する。また 2-5 AS について若干の文献的考察を加え報告する。

家族歴：特記すべきものなし

既往歴：特記すべきものなし

現病歴：2009 年 2 月 21 日より全身倦怠感、夜間に毎日 37 度代の微熱認め近院内科受診。特に異常なしと言われた。症状持続するため同年 2 月 27 日、精査目的にて当院内科受診された。耳鼻咽喉科領域に熱の原因となるものがないか確認する目的で内科より当科紹介となる。

所見：耳鼻咽喉科領域には著変認めず。（咽頭、扁桃、喉頭、等に異常なく頸部リンパ節腫脹もなし）

血液検査所見：WBC6300 (10^3 個/mm³), NEUT 25.8 (%) ↓ LYMP63.6 (%) ↑, MONO8.1 (%) ↑, 異型リンパ球+ (20%), CRP0.68 (mg/dl) ↑ GOT47 (IU/dl) ↑, GPT59 (IU/dl) ↑, γ GTP42 (IU/dl) ↑

症 例

症例 1：21 歳，女性

主 訴：全身倦怠感

異常なし EBVCAIgM, IgG, EBNA : 正常値, ウイルス性肝炎は内科で否定

経過 : 採血所見でウイルス感染を疑う所見があり, 内科領域, 耳鼻咽喉科領域で他に異常を認めなかったことより診断はウイルス感染でよいと思われたが, 微熱が長期間持続していることと原因がはっきりしないことから患者が非常に不安がっていた. そこでウイルス感染のマーカーとなる2-5 AS というものが存在することを患者に説明したところ, 患者が強く2-5 AS 測定を希望したため, 2-5 AS を測定することとなった. 上記所見と, 2-5 AS が 140 (pmol/dl) ↑ (正常値は 100pmol/dl 以下) と上昇していたことと, 他の疾患が否定的であったことよりウイルス感染であると確定診断, 無投薬にて経過観察. 同年3月8日には微熱消失, 同年3月11日には2-5 AS も含め血液所見もすべて正常化した. (自己免疫疾患も否定的で血液内科的にも問題なかった.) 大学病院の内科も受診されていたが, やはり診断はウイルス感染症とのことであった, 残念ながら何のウイルスかの同定にはいたらなかった.

症例 2 : 32歳, 女性

主訴 : 両側頸部腫脹

家族歴 : 統合失調症

既往歴 : 統合失調症

現病歴 : 2009年7月2日頃より微熱, 両側頸部腫脹認めた. 他院にて「ウイルス性のリンパ節炎かもしれないが, わからない」と言われたため, 本当にウイルス性なのか調べてほしいとして同年7月8日当科受診された.

所見 : 触診, エコーにて両側頸部 (SCM 後縁にそって) に無数のリンパ節腫脹 (表面平滑, 弾性軟, 境界明瞭, 可動性良好, 最大径 2.5 cm)

血液検査所見 : WBC6400 (10^3 個/mm³) NEUT 75.3 (%) ↑ LYMP13.6 (%) ↓ CRP0.38 (mg/dl) ↑ 他異常所見なし

(IL2R : 445U/ml, EBVCAIgM, IgG, EBNA は正常値で CMV も否定的)

経過 : エコー上, 採血所見上からは炎症性のリンパ節炎で特にウイルス性かどうかを特定する必要性は感じられなかったが, 患者が統合失調症でウイルス性かどうかの特定を強く希望されたため2-5 AS を測定することとした.

2-5 AS が 154 (pmol/dl) ↑ と上昇していたことと, 他に異常所見が認められなかったことよりウイルス性のリンパ節炎と診断, 無投薬にて経過観察, 当科受診から10日後には微熱, リンパ節腫脹共に自然消失した. 症例1同様にウイルスの種類までは同定できなかった.

症例1 症例2共に2-5 AS を測定しウイルス性の可能性が高いことが判明したからといって特に治療方針が変わったわけではないが, 2-5 AS 値が上昇していることを示しウイルス性の可能性が高いと説明することによって患者が安心して経過観察できた, という症例であった.

症例 3 : 55歳, 男性

主訴 : 咽頭痛

家族歴 : 特記すべきことなし

既往歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2009年7月12日頃より熱発, 咽頭痛認め翌日近院耳鼻咽喉科受診, 扁桃炎として抗生剤投与 (点滴 FMOX+ 内服) されていたが軽快せず同年7月15日当科受診となる.

所見 : 扁桃に著明な発赤と膿付着 両側頸部リンパ節腫脹軽度あり

血液検査所見 : WBC9300 (10^3 個/mm³) NEUT 86.0 (%) ↑ lypm9.3 (%) ↓ CRP13.08 (mg/dl) ↑ 他異常なし

経過 : 当初, 重症の細菌性扁桃炎として対処し (白血球の上昇が認められなかったのは近院で抗生剤の点滴内服投与をしていたからだと考えた) 入院のうえ点滴加療 (MEPM+CLDM) 行った. しかし MEPM+CLDM 投与4日目にて病状不変であったことと, 初診時に計測していた2-5 AS の結果が4日後に出て著明に上昇 (486pmol/

dl ↑) していたことからウイルス性と判断, その日から抗生剤投与をすべて中止し補液のみとした. その2日後から扁桃所見が著明に改善しはじめ解熱. 抗生剤中止3日後には血液所見も改善し退院となった. 菌検査は常在菌のみであった. 抗生剤投与で改善したというより自然治癒したと考える. EBV, アデノウイルスは否定的で結局, 何のウイルスかの同定はできなかった.

症例3は前医で抗生剤を投与されていたためにウイルス性か細菌性かが, わかりにくかった扁桃炎の症例で, 2-5 ASを測定することで不要な抗生剤投与を最小限にとどめることができたと考えている. 症例3のように扁桃炎の中には耳鼻科医が診てもウイルス性か細菌性かがわかりにくいケースがある. このことは2-5 ASについての論文を書かれている小池¹⁾, 杉野らも述べており, 「これは細菌性で間違いなかろうという扁桃炎を選んだのに2-5 ASが上昇していたものがあつた」と報告している.

症例4: 52歳, 男性

主 訴: 咽頭痛

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2009年7月14日より咽頭痛著明, 翌日15日には発熱(38.4度)も認めためたため当科受診された.

所 見: 扁桃に著明な膿附着, 頸部リンパ節腫脹軽度.

血液検査所見: WBC7600 ($10^3/\text{mm}^3$), NEUT 71.5 (%), LYMP16.9 (%) ↓, MONO9.4 (%) ↑, CRP4.43 (mg/dl) ↑他異常なし

経 過: 血液検査所見と症状, 他の所見よりウイルス性の扁桃炎と診断, 抗生剤を投与せず消炎剤処方のみで経過観察とした. 受診から4日目に2-5 ASの結果が出て2-5 AS値の上昇を(438pmol/dl) 認めたため, そのまま経過観察を続行した. 受診から6日目には解熱, 採血所見も

正常化した. (菌検査は常在菌のみであった)

ウイルスの種類と同定は患者が希望せず行わなかった.

症例4は一般採血所見のみでも充分ウイルス感染と推測できたが2-5 ASを測定することで, よりウイルス感染の可能性が高まり, 抗生剤投与なしで安心して経過観察ができた症例であった. 症例3や症例4のように2-5 AS測定は扁桃炎が細菌性かウイルス性かを判断する際の補助診断として有効であると考え. (不要な抗生剤投与をさけられる)

考 察

ウイルス感染の急性期には2-5 ASが上昇する. 2-5 ASは細菌感染とウイルス感染とを鑑別する時に有用で(細菌感染ではまず上昇しない^{2) 3)}と考えられている)疾患の原因がウイルス性か否かの判断に有用と考えられる. 2-5 ASはIFNの抗ウイルス作用の重要な部分を担うと考えられている合成酵素であつて, その酵素活性はIFNによって誘起された生体内の抗ウイルス活性の指標となる. ウイルスに感染すると生体内でIFNが産生される. その後プロテインキナーゼ系, 2-5 A系, 2-phosphodiesterase系等の系が, それぞれ別系統でウイルス増殖を阻害する. 2-5 ASはその中の2-5 A系で重要な役割を果たすと考えられている. すなわちウイルス感染後に分泌されたIFNが強力に2-5 ASを誘導する. そしてウイルス感染によって細胞内に生成された二本鎖RNAが2-5 ASを活性化する. するとATPが2-5 Aに重合される. 2-5 AはRNA分解酵素であるリボヌクレアーゼと結合することによってRNA分解酵素を活性化する. 活性化されたRNA分解酵素によってウイルスのmRNAが分解されウイルスのdegradationがおこる. (それによりウイルスの複製を阻止する) このようにして2-5 Aを介しておこるウイルス感染時の生体防御反応は2-5 Aシステムと呼ばれている.

2-5 AS 測定は、この2-5 AS の活性化を計測することによって現在ウイルス感染をおこしているかどうかを推測するというものである。2-5 AS が異常高値を示すものとしてはウイルス感染の急性期、インターフェロンの治療中等がある。それ以外に自己免疫疾患（特にSLE）やマイコプラズマ肺炎の急性期などでも異常高値を示すことがあるとされているが、マイコプラズマ肺炎では2-5 AS が上昇しなかったとする文献もあり⁴⁾エビデンスは不明である。他にもインターフェロンが動くような疾患では2-5 AS が高値となる可能性があり除外診断は必要である。またウイルス感染をしていても急性期を過ぎていれば2-5 AS 値が正常になってしまう可能性がある。急性期がいつまでかはウイルスによって異なり個体差もあるので定義することはできないが、多くの文献では感染後3～4日以内を急性期としている。（ウイルス学的には急性期とは感染後数時間以内のことをさすと思われるが。）感染後7日を過ぎると2-5 AS 値が正常化してくるケースが多くなるようである。したがって2-5 AS を測定する際は感染後早期に（できれば感染後3～4日以内、少なくとも7日以内には）計測することが望ましいと考える。藤岡ら⁵⁾はインフルエンザに罹患した医大生29名の2-5 AS をモニタリングし、第4病日以後症状は軽快しているにもかかわらず第8病日まで全例で2-5 AS が高値であったと報告している。このように重症感染の場合は感染後7日を経過しても2-5 AS が高値のこともあるようであるが、軽症の場合は3～4日程度で2-5 AS 値が正常化することもあり、やはり可能な限り感染早期に2-5 AS を計測すべきと考える。2-5 AS の基準範囲は20～100pmol/dl.hr とされている。（健常者では、せいぜい90pmol/dl.hr くらいまでのことが多いのだが安全域をとって100pmol/dl.hr までとされている）血清2-5 AS 測定値は実際の2-5 AS 活性より少し低めに出てしまう（凍結、融解することで活性が低下する）ことを考慮すると100pmol/dl.hr を超

えたものは異常高値と考えるとよいと思われる。2-5 AS 測定の問題点としては以下①～④のようなことがあげられる。①ウイルスの種類までは特定できず、あくまでも補助診断としてしか使えない。2-5 AS 値のみでウイルス感染かどうかを判断することは危険である。今回の4症例も他の疾患を除外した上で、診断補助として参考にした。②現在保険診療が認められているのはウイルス肝炎のインターフェロン投与量、治療効果判定目的のみである。保険点数は250点であるがウイルス感染のみでは保険適応とならない。③報告所要日数が4～5日かかる。（施設によっては1週間かかることもある）つまり結果が出るころには症状が軽快していることが多く、2-5 AS を測定しても治療が変わらない、モニタリングしにくいということにつながる。（症状が軽快しているため2回目以降の採血を患者がしたがらない）今回の症例も2-5 AS のモニタリングできたのは症例1のみで他の症例は2回目以降の2-5 AS 測定はできなかった。（症状が軽快していたため採血を断られた）④局所の炎症の場合はケースによってはウイルス感染であっても2-5 AS 値が上昇しない可能性もある。中里らは⁶⁾血清2-5 AS の測定は顔面神経麻痺におけるウイルス感染の検出には有用性が低いと報告している。ハント症候群における2-5 AS 活性の上昇例は7例中3例で陽性率が高いものではなかったとしている。このような結果が出た理由としては「ウイルス感染であっても局所の炎症の場合2-5 AS が上昇しにくい可能性がある」「顔面神経麻痺の場合は受診時すでにウイルス感染の急性期（ウイルス感染後3～4日以内）を過ぎてしまっている可能性がある」等が考えられる。またヘルペスウイルスの場合、感染早期（感染後数時間）にヘルペスウイルス自体が生体の2-5 AS を抑制しにかかってくるといことも考えられており（これこそがヘルペスウイルスが生体内に潜伏感染できる理由となっているとする考えもあり）このことも影響しているのかもしれない。しかしながら耳鼻咽喉科

領域で2-5 ASを測定モニタリングした文献は少なく、中里らのデータは貴重なものであると考える。今後耳鼻咽喉科領域の疾患における2-5 ASのデータが集まりn数が増えれば、これまで原因不明とされていた疾患の中にウイルス感染が原因である可能性が高いと判明するものが出てくるかもしれない。ただし2-5 ASのデータを集める際には、

●できるだけ発症早期（ウイルス感染後3～4日以内）に2-5 ASを測定すること。

●局所の炎症の場合2-5 ASが上昇しにくい可能性もあるので、できるだけ（微熱でもいいので）発熱している症例のデータを集めること。

等に留意する必要があると考えられる。前記述のようなことに留意し耳鼻咽喉科領域疾患（例えば比較的発症早期に受診する可能性が高い、めまいや突発性難聴など）の2-5 ASのデータを集めれば興味深い結果が出るかもしれない。

文 献

- 1) 小池通夫：2', 5'オリゴアデニル酸合成酵素とウイルス感染. 小児内科 vol.15 no. 5,1983-5
- 2) 杉野礼俊：血清中2', 5'-Oligoadenylate 合成酵素測定 of 臨床的有用性に関する研究. 和歌山医学 (1987), 38(1)
- 3) Schattner, A., et al: Assay of an interferon induced enzyme in white blood cells as a diagnostic aid in viral diseases. Lancet, II; 497,1981
- 4) 今泉忠芳：かぜ症候群と2-5 AS活性. 慈大呼吸器研究会誌 Vol.9 No1 1997
- 5) 藤岡勝慶：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巻4号1986年10月16(4):1123-1125,1986
- 6) 中里秀史：顔面神経麻痺における2-5オリゴアデニル酸合成酵素(2-5 AS)の検討. 日本耳鼻咽喉科学会会報 vol.98,457-464,1995. 03
- 7) 杉野礼俊：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. 第124巻第11号967-970. 昭和58年3月12日
- 8) 武藤茂生：2'-5'Origoadenylate Synthetase Activity 第2報 小児ウイルス感染症の早期診断への応用. 日本小児科学会雑誌90巻5号1127～1132 (1986)
- 9) 杉野礼俊：ウイルス感染症と2', 5'オリゴアデニル酸合成酵素活性. 臨床とウイルス vol 10 no.3,1982.10,19-21
- 10) 垣花啓子：RIAキットによる血清中2-5 AS合成酵素活性測定 of 基礎的および臨床的検討. 東女医大誌第59巻第3号199-205平成元年3月

連絡先：矢野純也

〒564-0062

大阪府吹田市垂水町3-22-1 ダイワ会 大和病院

TEL 06-6380-1981