

京都大学	博士 ( 医学 )	氏名	松村 康史
論文題目	<b>Quantitative real-time PCR and the (1→3)-β-D-glucan assay for differentiation between <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia and colonization</b> (定量 PCR と(1→3)-β-D-グルカンによるニューモシスチス肺炎と保菌状態の鑑別法に関する検討)		
(論文内容の要旨) ニューモシスチス肺炎(PCP)は顕微鏡染色による菌体の確認により診断されるが、非 HIV 患者では顕微鏡陰性の PCP が多い。気道検体の PCR 法は感度が高いが、保菌状態の場合にしばしば偽陽性となる。そこで、定量 PCR による鑑別法が提案されている。一方、PCP 診断に関するバイオマーカーの中で、β-D グルカン(BD)は最も有用とされているが、PCP と保菌とを鑑別できるかは未だ知られていない。本研究では、定量 PCR と BD が PCP と保菌の鑑別に有用かを検討した。 2008 年 1 月から 2010 年 12 月までに京大病院で PCP が疑われ、気管支肺胞洗浄液または喀痰のニューモシスチス PCR が提出された 217 名の臨床背景を調査した。このうち、スリガラス影を有する免疫抑制患者 147 名を以下の 5 群に分類した。PCP 確定群：顕微鏡グロコット染色陽性、PCP 推定群：PCP 治療により改善、非 PCP 保菌群：PCR 陽性かつ PCP 治療なしで改善、非 PCP 非保菌群：PCR 陰性、判定不能群：PCR 陽性者のうち、PCP 治療のありなしにかかわらず悪化、または気道検体から細菌が検出され PCP 以外の抗菌薬治療により改善した。定量 PCR は、dihydropteroate synthase 遺伝子を標的とした TaqMan Probe 法、血清 BD は、β グルカンテストワコーを用いて測定した。PCP 群と保菌群に対する、定量 PCR と BD の受信者操作特性曲線を作成し、曲線下面積(AUC)を比較した。また、至適カットオフを maximum Youden index により算出し、感度・特異度を算出した。P 値 0.05 未満を統計学的有意とした。 確定群、推定群、保菌群、非保菌群、判定不能群にはそれぞれ 11、42、15、60、19 名が該当した。PCP 確定群 3 名、PCP 推定群 2 名が HIV 陽性であった。判定不能群を除く 4 群間の年齢、性別、基礎疾患に差はなかった。定量 PCR の中央値は、確定群 460,000、推定群 1,300、保菌群 180 コピー/mL であり各群間で有意差があった。BAL と喀痰に分けて解析しても同様にコピー数の差を認めたが、推定群と保菌群間では統計学的有意差はみられなかった。確定群と保菌群の比較において、定量 PCR の AUC は 0.96、カットオフ 1,300 における感度は 100.0%、特異度は 80.0%であった。推定群と保菌群の比較においては、AUC 0.71、カットオフ 340 における感度は 66.7%、特異度は 73.3%であった。 BD の中央値は確定群 39.5、推定群 23.1、保菌群 4.3、非保菌群 4.3pg/mL であり、確定群と保菌群・非保菌群、推定群と保菌群・非保菌群の間に有意差を認めた。確定群と保菌群の比較において、BD の AUC は 0.91、カットオフ 15.6 における感度は 100.0%、特異度は 80.0%であった。推定群と保菌群の比較においては、AUC 0.78、カットオフ 6.0 における感度は 76.2%、特異度は 73.3%であった。確定群と保菌群、推定群と保菌群の比較において、定量 PCR と BD の AUC に統計学的有意差はなかった。 定量 PCR と BD はともに PCP と保菌の鑑別に有用であった。顕微鏡陽性以外の PCP に定まった診断基準はなく、その診断は臨床判断に委ねられているのが現状である。PCP に合致する臨床症状や画像所見を有し、定量 PCR または BD の上昇を伴う症例は、顕微鏡陰性であっても PCP として治療すべきことが示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)

多くの非 HIV 患者のニューモシスチス肺炎(PCP)では、気道検体の顕微鏡検査は陰性であり確定診断ができない。気道検体の PCR 法は感度が高いが、保菌状態でも陽性となる。本研究では、定量 PCR と β-D-グルカン(BD)が顕微鏡陰性を含む PCP と保菌の鑑別に有用かを検討した。京大病院で PCP が疑われたスリガラス影を有する免疫抑制患者 147 名を、PCP 確定 (顕微鏡陽性) 群 11 名、PCP 推定 (顕微鏡陰性) 群 42 名、非 PCP 保菌群 15 名、非 PCP 非保菌群 60 名、判定不能群 19 名に分類した。定量 PCR と BD の受信者操作特性曲線下面積(AUC)を比較し至適カットオフを求めた。定量 PCR は、確定群と保菌群の比較において、AUC 0.96、感度 100%、特異度 80% (カットオフ 1,300 コピー/mL)、推定群と保菌群の比較では、AUC 0.71、感度 67%、特異度 73% (カットオフ 340) であった。BD は、確定群と保菌群の比較において、AUC 0.91、感度 100%、特異度 80% (カットオフ 15.6 pg/mL)、推定群と保菌群の比較では、AUC 0.78、感度 76%、特異度 73% (カットオフ 6.0) であった。各群の比較において、定量 PCR と BD の AUC に有意差はなかった。定量 PCR と BD はともに顕微鏡陰性を含む PCP と保菌の鑑別に有用であり、顕微鏡陰性であっても PCP と診断できることが示唆された。

以上の研究はニューモシスチス肺炎の診断方法の解明に貢献し肺炎を呈する免疫抑制患者の臨床判断に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 24 年 1 月 30 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降