

京都大学	博士 (医学)	氏名	土戸 康弘
論文題目	Real-time quantitative PCR analysis of endoscopic biopsies for diagnosing CMV gastrointestinal disease in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic accuracy study (非 HIV 免疫抑制患者におけるサイトメガロウイルス消化管疾患の診断に対する内視鏡的生検組織のリアルタイム定量 PCR : 診断精度研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景・目的】 サイトメガロウイルス消化管疾患 (CMV-GID) は CMV の再活性化に伴う消化管臓器病変であり、様々な免疫不全患者で重篤となる。診断は内視鏡的生検組織の病理組織検査がゴールドスタンダードである。CMV アンチゲネミアや血液 PCR は感度が低いことが問題である。生検組織を用いた PCR が良好な診断性能を有する可能性があり、結果判明までの時間が短いことも大きな利点と考えられているが、組織定量 PCR の診断性能についての研究はこれまでに報告されていない。本研究は、非 HIV・免疫抑制患者における CMV-GID の診断に対する内視鏡的生検組織のリアルタイム定量 PCR の診断性能を評価することを目的とした。</p> <p>【方法】 2009 年 1 月から 2015 年 5 月に京都大学医学部附属病院で内視鏡的生検組織を用いた CMV 定量 PCR を実施された 18 歳以上の非 HIV・免疫抑制患者を対象とした横断研究である。参照基準(症例定義)は生検組織の病理組織検査で CMV が証明されたもので、指標検査であるリアルタイム定量 PCR は CMV の IE 遺伝子を標的として、京都大学医学部附属病院検査部において実施された。CMV-GID の診断に対する定量 PCR の診断性能を感度、特異度、Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線下面積を用いて評価した。</p> <p>【結果】 対象患者は 195 例であった。病理検査陽性 (Proven 群) は 28 例で、そのうち PCR 陽性が 27 例、陰性が 1 例であった。病理検査陰性は 167 例であり、そのうち PCR 陽性 (Possible 群) が 40 例、PCR 陰性 (Non-CMV-GID 群) が 127 例であった。Proven 群を Possible 群と Non-CMV-GID 群と識別するための指標検査の ROC 曲線下面積は 0.935 (95%信頼区間 [CI]: 0.885-0.985)、180 copies/μg DNA をカットオフ値とすると感度 89.3% (95%CI: 71.8-97.7%)、特異度 85.6% (95%CI: 79.4-97.6%) であった。サブグループ解析では、炎症性腸疾患 (IBD) 患者でのカットオフ値は 10000 copies/μg DNA と高値であった。また、Possible 群では Proven 群に比べて炎症性腸疾患の患者が多かった (10.7 vs 35.0%, p=0.026)。</p> <p>【考察】 消化管粘膜生検組織の定量 PCR は良好な診断性能を有することがわかった。本研究では抗ウイルス薬の事前曝露のある患者も含まれているが、実臨床では診断的検査を待たずに治療を開始することも多いため、現実世界を反映した結果であると考えられる。IBD 患者でのカットオフ値が高いことは、既報でも指摘がされているように、基礎疾患の炎症病態に由来する消化管粘膜内における無症候性のウイルス排出を反映していることが考えられ、実際に Possible 群にお</p>			

ける多くの IBD 患者が無治療で改善したこともこの仮説を支持していると考えられる。本研究の限界としては単施設研究であること、PCR を実施した患者を対象にしており CMV-GID を疑った患者すべてを対象にしたわけではないこと、PCR は検査室間における標準化がなされていないことが挙げられ、今後の課題と考えられる。

【結論】

消化管粘膜生検組織を用いた定量 PCR は非 HIV・免疫抑制患者における CMV-GID の診断について良好な性能を有しており、従来の病理組織学的検査と組み合わせることで診断的価値が高まる可能性が考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

サイトメガロウイルス消化管疾患 (CMV-GID) は様々な免疫抑制患者で問題となり、新たな診断検査として組織定量 PCR が期待されているが診断精度の報告は乏しい。本研究は、非 HIV・免疫抑制患者における CMV-GID の診断に対する内視鏡的生検組織の定量 PCR の診断精度を評価することを目的とした。対象患者は 195 例で、病理陽性 (Proven 群) は 28 例であった (PCR 陽性が 27 例、陰性が 1 例)。病理陰性は 167 例で、そのうち PCR 陽性 (Possible 群) が 40 例、PCR 陰性 (Non-CMV-GID 群) が 127 例であった。Proven 群の診断における Receiver operating characteristic (ROC) 曲線下面積は 0.935 (95%信頼区間 [CI]: 0.885-0.985)、180 copies/ μ g DNA をカットオフ値として感度 89.3% (95%CI: 71.8-97.7%)、特異度 85.6% (95%CI: 79.4-97.6%) であり、良好な診断精度を示した。Possible 群では抗ウイルス薬治療が実施された 27 例中 16 例 (69.6%) で臨床的反応が見られ、診断的意義が示唆された。

以上の研究は、CMV-GID に対する組織定量 PCR の診断精度の解明に貢献し、非 HIV・免疫抑制患者における CMV-GID の診断的・治療的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 31 年 2 月 20 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。