

甲第1567号



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	The association between antigenemia, histology with immunohistochemistry, and mucosal PCR in the diagnosis of ulcerative colitis with concomitant cytomegalovirus infection 潰瘍性大腸炎に合併するヒトサイトメガロウイルス感染の診断における抗原検査、免疫組織化学による組織学的検査と粘膜PCRとの関連性
Author(s) 著者	山川, 司
Degree number 学位記番号	甲第3208号
Degree name 学位の種別	博士(医学)
Issue Date 学位取得年月日	2023-03-31
Original Article 原著論文	J Gastroenterol. 2023 Jan;58(1):44-52
Doc URL	
DOI	10.1007/s00535-022-01931-2
Resource Version	Publisher Version

学位論文の内容の要旨

報告番号	甲第1567号	氏名	山川 司
論文題名			
The association between antigenemia, histology with immunohistochemistry and mucosal PCR in the diagnosis of ulcerative colitis with concomitant cytomegalovirus infection (潰瘍性大腸炎に合併するヒトサイトメガロウイルス感染の診断における抗原検査、免疫組織化学による組織学的検査と粘膜 PCR との関連性)			
研究目的			
<p>ステロイドや免疫抑制薬等の治療薬に対し抵抗性の潰瘍性大腸炎(UC)患者ではサイトメガロウイルス(CMV)感染を合併することがあるが、UCの再燃との鑑別が難しい場合があり、CMV感染の早期診断とその後の抗ウイルス療法による治療介入はUC患者の臨床転帰に大きく寄与する。一般的にCMV感染の診断には血清アンチゲネミア法や粘膜生検による組織学的検査(HE染色または免疫組織化学(IHC))が用いられるが、腸管組織中のCMV-DNA量を測定するPolymerase chain reaction(PCR)法も有用である。しかし血清アンチゲネミア検査や組織学的検査が陽性または陰性である場合における実際の腸管粘膜中のCMV-DNA量については報告がなく、これらの相互関係を明らかにすることが本研究の目的である。</p>			
研究方法			
<p>2013年10月から2020年3月までに京都大学医学部附属病院または札幌医科大学附属病院において腸管粘膜PCR法で陽性(≧10 copies/μg)となったUC患者82名を対象とした。大腸内視鏡検査で活動性炎症のある大腸粘膜または潰瘍辺縁から生検を行い、組織学的検査とともにCMV-DNA量を測定した。大腸組織中のCMV-DNA量と、アンチゲネミア陽性細胞また組織学的検査(HE染色、IHC)との関連をそれぞれ検証した。その他、対象患者に関する臨床データは電子カルテから後方視的に取得し解析を行った。</p>			
研究成績及び考察			

本研究では、粘膜 PCR 法により腸管組織中の CMV-DNA が陽性となった合計 131 例を対象とした (同一患者で複数回 PCR 検査を行った症例を含む)。組織学的検査に関しては IHC 陽性と CMV-DNA 量との間で相関を認めたが ($p < 0.01$)、HE 染色では有意差は認められなかった。またアンチゲネミア陽性細胞数と CMV-DNA コピー数との間で相関が認められた ($p < 0.001$)。さらに Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析を行ったところ、アンチゲネミア検査陽性を予測するカットオフ値は CMV-DNA 1,300 copy/ μ g (Area Under the Curve (AUC)=0.80、95%CI 0.64-0.90、感度 71.4%、特異度 78.4%)であった。また組織学的検査(IHC)でも同様の解析を行い CMV-DNA カットオフ値は 1,650 copy/ μ g(AUC=0.81、95%CI 0.65-0.98 Sensitivity= 78.6%、Specificity= 77.8%)であった。ROC 解析の結果はこれらの検査が陽性である場合の CMV-DNA 量の推定に有用と考えられた。

内視鏡的重症度については Mayo endoscopic subscore (MES)と Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)で評価し、それぞれ MES 2、UCEIS 5 の中等症症例が最も多かった。CMV-DNA 量とそれぞれ Total UCIES ($p=0.014$ 、 $r_s=0.22$)と UCEIS 細項目の出血 ($p=0.013$ 、 $r_s=0.22$)において有意な相関がみられ、さらに複数回 PCR 検査を施行した患者群においては Total UCEIS score の変化量と CMV-DNA 量との間に正の相関が認められた ($p=0.040$)。これらの結果から内視鏡的に出血を伴う症例や、CMV 感染既往があり Total UCEIS が前回よりも上昇した症例では CMV 感染合併を積極的に疑う必要があると考えられた。一方で MES に関しては CMV-DNA 量との相関は認められなかった。

結論

大腸粘膜局所における CMV-DNA 量と、血清アンチゲネミア検査および組織学的検査(IHC)の間には有意な相関が認められ、ROC 曲線の結果は CMV-DNA コピー数の推定に有用である可能性が示された。さらに内視鏡的に出血を伴う症例や Total UCEIS スコア上昇を認めた症例では CMV 感染の可能性が高く、これらは CMV 感染を伴う活動性 UC 患者の治療方針の決定に有用であると考えられた。

論文審査の要旨及び担当者

年 月 日提出

(令和5年3月31日授与)

報告番号	甲第 1567 号	氏 名	山川 司
論文審査 担 当 者	主査 教授 仲瀬 裕志	副査 教授 高橋 聡	
	副査 教授 横田 伸一	委員 教授 辻 喜久	

論文題名	The association between antigenemia, histology with immunohistochemistry and mucosal PCR in the diagnosis of ulcerative colitis with concomitant cytomegalovirus infection
結果の要旨	<p>CMV 感染の診断において抗原検査、組織学的検査と粘膜 PCR 法による CMV-DNA コピー数との相関を明らかにすることは、治療抵抗性 UC 患者での CMV 腸炎合併の早期診断、治療開始判断に役立ち、その臨床転帰に寄与できるものと考えられる。</p> <p>本研究では、腸管粘膜 PCR 法で CMV-DNA 陽性となった UC 患者 82 名 (複数回粘膜 PCR 法を行った症例を含め、合計 131 例) を対象として、活動性炎症を有する領域の大腸粘膜または潰瘍辺縁から内視鏡的生検を行い、腸管組織における CMV-DNA コピー数を測定し、それぞれ組織学的検査 (HE/IHC)、抗原検査の結果、さらに内視鏡的スコア (MES, UCEIS) との関連を検証した。</p> <p>大腸粘膜局所における CMV-DNA コピー数と抗原検査および組織学的検査 (IHC) との間には有意な相関が認められ、それらの ROC 解析結果は CMV-DNA コピー数の推定に有用である可能性が示された。Total UCEIS スコアと UCEIS 細項目の出血は CMV-DNA コピー数と有意に相関し、また複数回粘膜 PCR を行った症例では Total UCEIS スコアの上昇と CMV-DNA コピー数の上昇で有意な相関が認められた。これらは CMV 感染を伴う治療抵抗性 UC 患者の治療方針の決定に有用と考えられた。</p> <p>以上の研究内容に対して審査委員による審査が行われ、医学博士の学位授与に値すると審査委員全員に認められた。</p>