

平成30年 9月

稲田耕大 学位論文審査要旨

主 査 景 山 誠 二
副主査 千 酌 浩 樹
同 井 上 幸 次

主論文

Effectiveness of real-time PCR for diagnosis and prognosis of varicella-zoster virus keratitis

(水痘帯状疱疹ウイルス角膜炎の診断と予後に対するリアルタイムPCRの有用性)

(著者：稲田耕大、宮崎大、魚谷竜、清水大輔、三宅敦子、清水由美子、井上幸次)

平成30年 Japanese Journal of Ophthalmology 62巻 425頁～431頁

参考論文

1. コリネバクテリウムが起炎菌と考えられた感染性角膜炎の1例

(著者：稲田耕大、前田郁世、池田欣史、宮崎大、井上幸次、江口洋、塩田洋、桑原知巳)

平成21年 あたらしい眼科 26巻 1105頁～1107頁

2. 感染性角膜炎におけるグラム・ファンギフローラY®二重染色の有用性

(著者：宮崎大、魚谷瞳、魚谷竜、武信二三枝、稲田耕大、三宅敦子、井上幸次)

平成25年 日本眼科学会雑誌 117巻 351頁～356頁

学 位 論 文 要 旨

Effectiveness of real-time PCR for diagnosis and prognosis of varicella-zoster virus keratitis

(水痘帯状疱疹ウイルス角膜炎の診断と予後に対するリアルタイムPCRの有用性)

帯状疱疹は、高齢者に多く発症し、主に水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) の再活性化によって引き起こされる。人口の約3分の1が帯状疱疹を発症すると推定されており、帯状疱疹の20%以上が眼部帯状疱疹 (HZO) として発症する。さらに、HZO患者の35.1%~65%において眼合併症が観察される。

その広範な発症にもかかわらず、HZOに伴う眼合併症の病態は確定されていない。例えば、従来のPCRによってVZV角膜炎の眼病変からVZVのDNAは時々しか検出されず、VZVのDNAは発症後まもなく消失すると考えられている。したがって、活動性の角膜炎病変がVZV複製によって引き起こされているのか、あるいは宿主による炎症反応であるのかは依然として不明である。

本研究の目的は、眼におけるVZV DNAの存在とHZOの診断との間の関係を明らかにすることであった。これを達成するために、定量的リアルタイムPCR (qPCR) によってVZV DNAを定量し、コピー数と先行するHZOの有無・臨床徴候との関連性を評価した。次に、HZO後の眼合併症の経過を分析し、VZV DNAがHZO後の眼合併症遷延化の重大な危険因子であることを示した。

方 法

VZV角膜炎あるいはその鑑別が必要であった患者545人を対象に、眼洗浄液を採取しリアルタイムPCRによりVZV DNAのコピー数を定量した。その診断精度をROC曲線 (受信者動作特性曲線) 分析で評価し、VZV DNAのコピー数と臨床徴候および臨床経過との関連を、ロジスティック回帰分析およびCox比例ハザードモデルで評価した。

結 果

545眼のうち38眼 (6.9%) がVZV角膜炎と診断された。VZV DNAのコピー数の中央値は $10^{4.19}$ コピーであった。この数は、臨床徴候と比較してVZV角膜炎の診断に有意に関連し、そのオッズ比は3390 (中央値のコピー数において) で最も高かった。VZV DNAコピー数の診断精度

は、ROC曲線分析においてAUC（曲線下面積）0.92の良好な診断的価値を示し、角膜からの無関係なVZV DNAの検出は非常にまれであった（0.2%）。VZV DNAコピー数および臨床徴候と、HZOの疾患経過との関連性を評価すると、VZV角膜炎症例では、VZV DNAコピー数の多い症例、虹彩炎合併例および再発歴のある症例で罹病期間が有意に延長した。VZV DNAの量は、眼の炎症が治まるまでの罹病期間の遷延化に、継続的なリスクをもたらした（ハザード比：0.17、95%信頼区間：0.07-0.42、中央値のコピー数において）。

考 察

眼洗浄液を用いたqPCRによるVZV角膜炎の診断は感度が十分に高く有効である。また非侵襲的であるため、必要に応じて繰り返し検査が可能である。慢性および難治性の症例では、長期間にわたって大量のVZV DNAが検出された。このような症例では、一見臨床的寛解と見えても、ウイルス複製が続いていれば抗ウイルス薬を中止すると再発することが予想される。したがって、VZVのqPCRは、疾患過程で臨床徴候が消失した際に、臨床医が薬物の投与量および持続時間を決定するのに有益であると考えられた。

著者らは、VZV DNAのコピー数が低い虹彩炎は難治性の重大な危険因子ではなく、大量のVZV DNAコピー数および虹彩炎の組み合わせが、難治性症例における最も重要な因子であることを発見した。難治性または慢性の症例では、炎症が治まるまで高いVZV DNAコピー数が維持された。これは虹彩炎の存在だけではなく、ウイルス複製の長期化が難治性症例における疾患経過を決定することを示唆している。

VZV角膜炎でない例ではVZV DNAの検出は低く、無症候性排泄があり、疾患と関係なく検出されることのある単純ヘルペスウイルスと大きく異なっていた。

著者らのデータは、第三次紹介機関で得られたものであり、選択や紹介バイアスが結果に影響している可能性があるものの、連続した12年の観察に基づいており、アジア人における疫学的証拠となるはずである。

結 論

より高いVZV DNAコピー数はVZV角膜炎の難治性と関連し、VZV DNAコピー数の評価は、臨床診断およびVZV角膜炎の管理において有用な方法であり得る。