

令和 3年 1月

畑山祐輝 学位論文審査要旨

主査 千 酌 浩 樹
副主査 山 崎 章
同 本 倉 徹

主論文

Frequent co-reactivation of Epstein-Barr virus in patients with cytomegalovirus viremia under immunosuppressive therapy and/or chemotherapy

(免疫抑制療法あるいは化学療法下のサイトメガロウイルス血症患者における Epstein-Barrウイルスの頻繁な共再活性化)

(著者：畑山祐輝、橋本祐樹、本倉徹)

令和 2年 Journal of International Medical Research 48巻 1頁～11頁

参考論文

1. Analysis of acute transfusion reactions and their occurrence times

(急性輸血副作用と発症時間の解析)

(著者：畑山祐輝、松本智子、浜田映子、小島奈央、原文子、日野理彦、本倉徹)

平成30年 Yonago Acta Medica 61巻 87頁～90頁

学 位 論 文 要 旨

Frequent co-reactivation of Epstein-Barr virus in patients with cytomegalovirus viremia under immunosuppressive therapy and/or chemotherapy

(免疫抑制療法あるいは化学療法下のサイトメガロウイルス血症患者における Epstein-Barrウイルスの頻繁な共再活性化)

サイトメガロウイルス (CMV) と Epstein-Barrウイルス (EBV) は、ヘルペスウイルス科に属するDNAウイルスである。CMVおよびEBVは通常、健常者の大半で潜伏感染が成立しており、これらのウイルスの感染陽性率は成人で90%以上、60歳以上では99%以上と報告されている。加齢や化学療法、免疫抑制でしばしば再活性化することが知られており、特にCMVによる再活性化は、重篤な合併症に進展する可能性があるため定期的な検査が実施されている。最近の研究では、敗血症やICU患者において複数のヘルペスウイルス科の共再活性化が頻繁に認められ、免疫抑制の指標および予後不良因子であることが報告されている。本研究では、免疫抑制療法または化学療法を受けたCMV血症患者におけるEBV再活性化の頻度を調査し、この共再活性化の臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

方 法

鳥取大学医学部附属病院において2013年から2016年に免疫抑制療法または化学療法が実施され、CMV抗原血症検査を受けた82人の患者を対象とした。200 μ Lの血清または血漿からDNAを抽出し、CMVおよびEBV DNAを定量PCRで測定した。CMVのglycoprotein B領域とEBVのBamHI-W領域を増幅するプライマー・プローブセットを使用した。患者情報として年齢、性別、疾患、入院期間、ICU管理、輸血、投薬、転帰などを後方視的に収集した。CMVおよびEBV DNA定量値は期間中に検出した最大値を解析に用いた。ステロイドと免疫抑制剤の投与は最初のCMV検査の2ヶ月前から最後の検査までの期間の最大投与量を解析に使用した。全ての統計解析はEZRを使用し、P値が0.05未満を有意差ありとした。MedCalcソフトウェアを用いたプロビット分析によりウイルスDNAの95%定量限界を決定した。

結 果

本検討で使用したCMVおよびEBV DNAの定量限界と95%CIはそれぞれ556 IU/mL (440–797 IU/mL) と309 cps/mL (241–484 cps/mL) であった。CMV DNAは55名の患者で陽性であり、そのうちEBVの再活性化は29名 (52.7%) で認めた。共再活性化群のCMV DNA定量値は、CMV再活性化のみの群よりも有意に高かった (3.91 vs 2.82 Log IU/mL, $p=0.002$)。入院期間、ICU管理、輸血、および性別に有意差を認めなかった。多変量ロジスティック回帰分析によ

り、EBVの共再活性化と有意に関連した因子は、年齢が64歳以上（OR：4.07、95%CI 1.06－15.6、 $p = 0.041$ ）とCMV DNA定量値が3.25 Log IU/mL以上（OR：5.81、95%CI 1.46－23.2、 $p = 0.012$ ）であった。ICU管理との関連はなかった（OR 0.36、95%CI 0.09－1.49、 $p = 0.16$ ）。高齢患者を前期高齢者と後期高齢者の2つのグループに分けた場合、65－74歳の前期高齢者におけるEBV共再活性化は、75歳以上の後期高齢者よりも高頻度に認められた（100.0% vs 53.3%、 $p = 0.010$ ）。さらに、若年者群も含めても前期高齢者群では、ステロイドパルス治療の施行頻度が有意に高かった（27.6% vs 72.7% vs 14.3%、 $p = 0.006$ ）。

考 察

近年、複数のヘルペスウイルス属の共再活性化が頻繁に認められ、それが患者の免疫抑制を反映し、予後と関連していることを示唆する報告がされている。本研究では、EBVの再活性化がCMVウイルス血症患者の52.7%で認められ、ICU患者（40%）や高齢女性（40.5%）、腎移植後患者（15.5%）における従来の報告より高頻度であり、加齢による免疫老化のみならず、医原性免疫抑制も反映していると考えられた。CMVウイルス血症の患者におけるEBVの共再活性化が、後期高齢者より前期高齢者で顕著であった理由として、前期高齢者では、ステロイドパルス療法が高頻度に行われていたことから、積極的に治療強度の高い治療が選択される一方、より高齢な患者では、Quality of Lifeがしばしば優先されることから、有害事象を回避し、治療強度が減量されていることが考えられる。これらのウイルスのモニタリングは、患者の免疫状態に関する詳細な情報を提供する可能性があり、共再活性化とウイルス量による治療強度の調整が有用な可能性がある。実際、移植後の肺移植レシピエントにおけるEBVウイルス量を長期間モニタリングすることには利点があるとの報告がある。しかしながら本研究では、様々な疾患の患者が含まれており、治療強度を比較することは困難であるため、治療強度とEBV再活性化の関係を解明するためにさらなる調査が必要である。

結 論

免疫抑制療法あるいは化学療法を受けた患者におけるEBVとCMVの再活性化の頻度について調査し、これらのウイルスの共再活性化が高頻度に認められることを見出した。特に前期高齢者群で共再活性化を高頻度に認め、加齢による免疫老化と、強力な治療により生じていることが示唆された。EBV DNAのモニタリングは、患者の免疫状態に関する詳細な情報を提供し、治療強度の調整に役立つ可能性がある。