

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

石井孝政より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2752 号

学位申請者 : いし 井 たか まさ
石 井 孝 政

学位論文 : Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus:A single-center case-control study in Japan

(Epstein-Barr ウイルスとサイトメガロウイルスによる伝染性単核球症の臨床的鑑別点：単施設症例対照研究)

著 者 : Takamasa Ishii, Yosuke Sasaki, Tadashi Maeda, Fumiya Komatsu, Takeshi Suzuki, Yoshihisa Urita

公表誌 : Journal of Infection and Chemotherapy DOI : 10.1016/j.jiac.2019.01.012

論文内容の要旨 :

【研究の背景と目的】

伝染性単核球症 (IM) は主に若年患者に認める発熱、咽頭痛、リンパ節腫脹を主徴候とするウイルス感染症である。原因としては Epstein-Barr ウイルス (EBV) が最も多く 80%、サイトメガロウイルス (CMV) がこれに続き 5~16%と報告されている。両疾患の鑑別には抗ウイルス抗体検査等の血清検査が用いられているが、検査エラーや交差反応などによる検査の正確性や検査コスト、検査結果が出るまでに時間を要する等の問題がある。そこで我々は臨床徴候から EBV による IM(EBV-IM)と CMV による IM(CMV-IM)の鑑別が可能か否かを検討した。

【方法と対象】

2006 年から 2017 年の間に東邦大学医療センター大森病院総合診療・急病センターを受診し、VCA-IgM 陽性かつ EBNA 陰性により EBV-IM、CMV-IgM 陽性により CMV-IM と血清学的に判断された 15 才以上の者を対象とした。それぞれの年齢、性別、発症から受診までの日数、IM で一般的に見られる症状 (発熱、咽頭炎、咳嗽、頭痛、腹痛)、診察所見 (古典的三徴：発熱+咽頭炎+リンパ節腫脹、頸部リンパ節腫脹、顔面浮腫、白苔付着)、腹部エコーによる肝脾腫、血液検査 (白血球数、異形リンパ球(%)、CRP、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP) を評価した。まず単変量解析で EBV-IM 症例と CMV-IM 症例で有意差の得ら

れる項目を抽出し、これらの項目から説明変数を選択して EBV-IM 予測に関する 3 つのロジスティック回帰モデルを作成した。説明変数としてはモデル 1 には症状と診察所見のみ、モデル 2 にはモデル 1 に血算と腹部エコー所見を加え、モデル 3 には肝胆道系酵素を加え、DeLong 法を用いて、これらのモデルの診断性能を評価・比較した。共線性の評価として Variance inflation factor を算出した。

【結果】

EBV-IM122 例 (72.6%) と CMV-IM46 例 (27.4%) が対象となり、年齢中央値 25 才、男性 82 例 (48.8%) であった。単変量解析では、EBV-IM では CMV-IM と比較して年齢が 10 歳低く、発症-受診日数が 5 日短く、頭痛が少なく、咽頭炎、顔面浮腫、扁桃白苔、頸部リンパ節腫脹、腹部圧痛、古典的三徴が多いという結果であった。腹部エコー、血液検査では EBV-IM で肝脾腫、白血球数、異型リンパ球増多、血小板減少、肝胆道系酵素が有意に顕著であった。

ロジスティック回帰モデル 1 では年齢 >40 歳(オッズ比[OR] 0.13)、発症日数(OR 0.91)と低値で EBV-IM よりも CMV-IM が示唆される結果であり、一方、扁桃白苔は OR 4.53 と EBV-IM を強く示唆する結果だった。モデル 2 では頸部リンパ節腫脹(OR 12.0)、白苔(OR 6.80)、肝脾腫(OR 5.65)、白血球増多(OR 8.11)、異型リンパ球増多(11-30% : OR 29.27、 $>30%$: OR 12.13)が EBV-IM を示唆し、一方、高齢(31-40 歳 : OR 0.21、 >40 歳 : OR 0.024)が CMV-IM が示唆する結果であった。モデル 3 では年齢、頸部リンパ節腫脹、異型リンパ球増多に加えて中等度の LDH 上昇(OR 17.65)及び γ -GTP 上昇(OR 11.11)が EBV-IM を示唆する所見として示された。

ロジスティック回帰モデルの診断性能の評価は、モデル 1-3 いずれも AUC 0.9 以上と高い診断性能を呈しており、症状・診察のみでも予測は可能であり、更に肝脾腫、異型リンパ球を加えると AUC が増大するが、更に肝胆道系酵素を加えてもあまり変わらないことが示された。

【本研究の課題】

本研究はサンプル数の少ない単施設症例対照研究であり、急性 HIV 感染症等の他疾患の除外が完全でないことから、伝染性単核球症を疑う症例で本研究の結果を適応するには注意が必要と考えられる。また、リンパ節腫脹、肝脾腫、白血球増多等、同一の機序で生じる項目が説明変数に含まれることから説明変数間の相互作用の可能性は否定できず、今後はこれらの課題に配慮した研究が望まれる。

【結論】

本研究では若年、早期受診(短い経過)、頸部リンパ節腫脹、扁桃白苔、肝脾腫、異型リンパ球増多、中等度 LDH・ γ -GTP 上昇が CMV-IM よりも EBV-IM を予測する因子として示された。病歴と診察所見に基づく疾患予測モデルは高い診断性能を示しており、血清学的診断前の EBV-IM と CMV-IM との鑑別に有用と考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2752 号	氏名	石井孝政
学位審査担当者	主査	舘田一博
	副査	盛田俊介
	副査	石井良和
	副査	小原明
	副査	村上義孝

学位論文の審査結果の要旨：

伝染性単核球症 (IM) の原因としては Epstein-Barr ウイルス (EBV) が最も多く 80%、サイトメガロウイルス (CMV) がこれに続く。両疾患の鑑別には抗体検査等の血清検査が用いられているが、申請者は臨床徴候から EBV による IM (EBV-IM) と CMV による IM (CMV-IM) の鑑別が可能か否かを検討している。2006 年から 2017 年の間に東邦大学医療センター大森病院総合診療・急病センターを受診し、血清学的に EBV あるいは CMV による IM と診断された 15 歳以上の患者 122 例、46 例を対象に解析を加えた。単変量解析では、EBV-IM では CMV-IM と比較して年齢が 10 歳低く、発症-受診日数が 5 日短く、頭痛が少なく、咽頭炎、顔面浮腫、扁桃白苔、頸部リンパ節腫脹、腹部圧痛、古典的三徴が多いという結果であった。腹部エコー、血液検査では EBV-IM で肝脾腫、白血球数、異型リンパ球増多、血小板減少、肝胆道系酵素が有意に顕著であった。ロジスティック回帰モデル 1 では年齢 >40 歳 (オッズ比 [OR] 0.13)、発症日数 (OR 0.91) と低値で EBV-IM よりも CMV-IM が示唆される結果であり、一方、扁桃白苔は OR 4.53 と EBV-IM を強く示唆する結果だった。モデル 2 では頸部リンパ節腫脹 (OR 12.0)、白苔 (OR 6.80)、肝脾腫 (OR 5.65)、白血球増多 (OR 8.11)、異型リンパ球増多 (11-30% : OR 29.27、>30% : OR 12.13) が EBV-IM を示唆し、一方、高齢 (31-40 歳 : OR 0.21、>40 歳 : OR 0.024) が CMV-IM が示唆する結果であった。モデル 3 では年齢、頸部リンパ節腫脹、異型リンパ球増多に加えて中等度の LDH 上昇 (OR 17.65) 及び γ -GTP 上昇 (OR 11.11) が EBV-IM を示唆する所見として示された。

論文内容の説明ののち審査委員から多数の質問が出された。EBV と CMV による IM において年齢差がみられたがその理由に関してどのように考えるのか、EBV と CMV の年齢別の抗体保有率について、統計処理解析に関して自分で行ったのか、原因ウイルスを鑑別することの臨床的意義、本臨床研究の今後の展開の方向性、などについて申請者は文献的考察を交えながら理論的に説明を加えた。本研究のこれからの展開に関しては、前向き研究を多施設で実施することを考えていることが説明されたが、症例数の確保と時間などの問題があることが指摘された。本研究では臨床的解析を行うことにより両ウイルス感染群で重要な差異が認められることが明らかになった。一方、今後は“なぜ”そのような臨床的な違いが生じるのか、EBV と CMV の感染様式、感染細胞および宿主生体反応の視点から検討していくことの重要性が議論された。発表・質疑応答ののち審査委員で議論され、本論文は学位に値する研究成果であることが全員一致のもとに確認された。