

氏名(本籍)	やま もと なる みち 山本成径(福岡県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第1840号
学位授与年月日	平成14年4月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	PCR-mediated diagnosis and monitoring of cytomegalovirus retinitis associated to AIDS patients using intraocular specimens and their application for analysis of risk of HIV transmission (PCRを用いた、AIDS患者に合併したサイトメガロウイルス網膜炎の診断・監視および眼内液を介するHIV感染の危険性の検討)
主査	筑波大学教授 薬学博士 永田恭介
副査	筑波大学教授 医学博士 林英生
副査	筑波大学助教授 医学博士 大塚雅昭

論文の内容の要旨

(目的)

サイトメガロウイルス (CMV) はヒトにはほぼ普遍的に存在し、通常は不顕性感染状態で存在する。しかし、CMVは免疫力が低下したヒトでは日和見感染症として発病する。その顕著な例は、acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 患者の場合である。CMVは全身の臓器に広く親和性を持ち、消化器、中枢神経、肺、腎、膀胱などに感染症を発病する。眼科における疾患は網膜炎である。AIDS患者に合併したCMV網膜炎は、進行性でかつ難治性であり、適切な治療をしなければ失明する可能性の高い疾患である。また、網膜炎が鎮静化しても長期にわたる抗CMV薬による継続治療が必要である。

一般的にCMV網膜炎の診断は検眼鏡的に行われる。しかし、非典型的なCMV網膜炎の場合には、トキソプラズモシス、梅毒あるいはヘルペスウイルスによる壊死性網膜炎との鑑別が重要となる。血清中のCMV抗体価はCMV網膜炎の可能性を示唆するが、診断の根拠とはならない。Polymerase chain reaction (PCR) 法によりCMV感染患者の血液中からCMV DNAを検出することが可能になり、PCR法は診断指針を与える検査法と考えられるようになった。CMV網膜炎患者においては、眼局所からCMV DNAを検出するのが望ましいと考えられる。

一方で、Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) 感染患者において、血漿中のHIV-1ウイルス量測定が一般的に行われるようになった。加えて、AIDS患者の硝子体液からHIV-1が検出され、眼内液からの感染の危険性が示唆されるようになった。従って、硝子体液中のHIV-1ウイルス量測定を行うことは眼内液からの感染の危険性の評価につながると考えられる。

本研究では、AIDSに合併したCMV網膜炎患者の血漿と眼房水からCMV DNAの検出を試みた。ついで、眼房水中からのCMV DNAの検出の有無と網膜病変の関連性、またガンシクロピルの硝子体内注入治療の効果をCMV DNAの検定を通して評価した。さらに、血漿中と眼内液中のHIVゲノムを測定し、その相関について考察した。

(対象と方法)

臨床的にCMV網膜炎と初めて診断されたAIDS患者37名を対象とし、血液と前房水を採取し、血液は直ちに血漿に分離した。CMV網膜炎治療を行ったAIDS患者35名のガンシクロピル導入治療前後の眼房水を採取した。こ

これらの試料について、PCR アッセイを用いて血漿および眼房水中の CMV DNA の検出を行った。CMV 網膜炎の大きさを眼底写真を用いて計測した。硝子体手術をおこなった AIDS に合併した CMV 網膜炎患者 10 名の血液と硝子体液を採取し、血液は直ちに血漿に分離した。PCR アッセイを用いて血漿および硝子体液中の HIV-1 ウイルス量を測定した。

(結果)

臨床的に CMV に網膜炎と診断された 37 例中 25 例 (67.6%) で血漿中の CMV DNA が検出されたのに対し、37 例中 32 例 (86.5%) で眼房水から CMV DNA が検出された。ガンシクロビル硝子体内注入導入治療前には 42 例中 37 例 (88.1%) で眼房水から CMV DNA が検出されたのに対し、ガンシクロビル硝子体内導入治療後には 42 例中 7 例 (16.7%) でのみ CMV DNA が検出された。また、眼房水中に CMV DNA が検出された CMV 網膜炎の大きさは平均 23.7mm^2 であったのに対し、CMV DNA が検出されなかった CMV 網膜炎の大きさは平均 0.8mm^2 であった。眼房水中の HIV-1 ウイルス量は、血漿中の HIV-1 ウイルス量より非常に少なかった。また、1 例を除き血漿中の HIV-1 ウイルス量が 100,000 個/ml 以下の場合、硝子体液中に HIV-1 は検出されなかった。

(結論と考察)

本研究では、まず臨床的に CMV 網膜炎と診断された AIDS 患者から眼房水と血漿中の CMV DNA 検出率を比較した。その結果、血漿に比べて眼房水を用いた PCR アッセイは CMV 網膜炎の診断指針になる検査と考えられた。次にガンシクロビル硝子体内注入導入治療前後の眼房水を採取し、CMV DNA 検出と CMV 網膜炎の病勢とを比較検討した。CMV DNA の検出度と治療経過中の CMV 網膜炎の臨床像に顕著な相関が見いだされた。最後に硝子体手術を行った AIDS に合併する CMV 網膜炎患者の、血漿および硝子体液中の HIV-1 ウイルス量を測定した。その結果、活動性のある広範囲の CMV 網膜炎を合併し、血漿中の HIV-1 ウイルス量が多い AIDS 患者の硝子体液からは HIV-1 ゲノムが検出された。従って、AIDS 患者の眼内液は潜在的に HIV-1 感染源となりうる可能性が考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、眼房水を用いた PCR アッセイ法は CMV DNA の検出に有効な方法であり、CMV 網膜炎の診断に有用であり、臨床像とともに併用することで、たとえばガンシクロビル硝子体内導入治療経過中の CMV 網膜炎の病勢を評価するのに有用な検査方法であることを示し、あわせて PCR アッセイ法により硝子体手術を行った AIDS に合併する CMV 網膜炎患者の硝子体液中から高頻度に HIV-1 ゲノムを検出できたことから、AIDS 患者の眼内液が潜在的な HIV-1 感染源となりうる可能性を指摘しており、価値ある研究と考えられる。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。