

氏名	邊見 雄二郎
(ふりがな)	(へんみ ゆうじろう)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成30年7月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis assessed by quantitative polymerase chain reaction: risk factors and effects of immunosuppressants (腸粘膜 PCR 法を用いた潰瘍性大腸炎におけるサイトメガロウイルス感染のリスク因子および免疫抑制剤の効果の検討)
論文審査委員	(主) 教授 中野 隆 史 教授 田中 慶 太 朗 教授 岩本 充 彦

学位論文内容の要旨

《背景と目的》

潰瘍性大腸炎（以下 UC）は消化管に慢性的な炎症をきたす原因不明の疾患である。難治性の UC ではサイトメガロウイルス（以下 CMV）が再活性化して CMV 腸炎を合併し、UC がさらに増悪することが報告されている。CMV 腸炎の診断方法として、従来より血中 CMV 抗原（antigenemia 法）や腸管生検組織における CMV 封入体の検出が行われているが、感度が低く診断に苦慮することが多い。一方、腸粘膜 PCR 法は従来との診断法と比較して感度が高く、CMV 腸炎を初期の段階で診断することが可能であると報告されている。

そこで今回我々は、UC における CMV 腸炎の合併について腸粘膜 PCR 法を用いて診断し、CMV 腸炎の臨床的・内視鏡的特徴、リスク因子、および CMV 腸炎診断後の治療法及びその効果について検討した。

《方法》

2013年2月から2017年1月に大阪医科大学附属病院に入院したUC症例において、antigenemia法および腸粘膜PCR法を用いてCMV腸炎を評価した86症例を対象とした。大腸内視鏡検査にて最も炎症の強い大腸粘膜より生検を施行し、腸粘膜PCR法で10 copy numbers/ μ g DNA以上をCMV腸炎と定義した。CMV診断時の治療薬により、5-アミノサリチル酸(5-ASA)単独群、プレドニゾロン(PSL)単独群、免疫抑制剤(タクロリムス、抗TNF α 抗体製剤、チオプリン製剤)単独群、免疫抑制剤併用(PSL含む)群の4群に分け、CMV腸炎との関連を検討した。また大腸内視鏡検査にてUCの重症度をBlackstone indexを用いて評価し、CMV腸炎に特徴的な内視鏡像(縦走潰瘍、広範囲粘膜脱落、打ち抜き潰瘍)の解析を行った。さらに入院後のUC治療がCMV腸炎に及ぼす影響について検討した。

《結果》

UC症例86例中、腸粘膜PCR法でCMV-DNA陽性(CMV腸炎)であったのは26例(30.2%)であり、antigenemia法でも陽性であったのは4例(4.7%)であった。CMV-DNA陽性例の平均年齢は陰性例と比較して有意に高かった($p=0.002$)。CMV診断時の治療薬の検討では、5-ASA単独群においてCMV-DNA陰性例が有意に多く($p=0.037$)、免疫抑制剤併用群において陽性例が有意に多かった($p=0.038$)。また大腸内視鏡スコアでは、CMV-DNA陽性例は陰性例と比較して有意に重症度が高かった(陽性例: 7.3 ± 1.1 、陰性例: 6.4 ± 1.5 、 $p=0.016$)。

CMV腸炎のリスク因子の検討では、より高い年齢(odds ratio:1.083, 95%CI: 1.025-1.143; $p=0.0041$)と、免疫抑制剤併用(odds ratio:7.439, 95%CI: 1.001-55.304; $p=0.0499$)が独立した因子として挙げられた。従来、CMV腸炎に特徴的とされている内視鏡像(縦走潰瘍、広範囲粘膜脱落、打ち抜き潰瘍)は、腸粘膜PCR法でのCMV-DNA陽性との関連を認めなかった。逆に、これらの特徴的内視鏡像を認めない症例においては、CMV-DNA陰性例が有意に多かった(odds ratio: 0.077, 95%CI: 0.012-0.492; $p=0.006$)。

CMV 腸炎の診断後（UC 入院後）には、CMV-DNA 陽性 26 例中、19 例にタクロリムスを投与し、そのうち 15 例では抗ウイルス剤（ガンシクロビル：GCV）を併用せずにタクロリムス単独での治療を行ったが、ほとんどの症例（14/15 例：93.3%）で寛解を得た。また治療後に大腸内視鏡検査で腸粘膜 PCR 法の再評価を行った（検査間の日数：21.3±11.2 日）15 例のうち、14 例では腸粘膜 PCR 法のコピー数が減少しており、そのうち 13 例ではタクロリムスが投与されていた。

《考察》

今回我々は、感度の高い腸粘膜 PCR 法を用いて UC に合併する CMV 腸炎の診断を行い、その臨床的・内視鏡的特徴、リスク因子、および CMV 腸炎診断後の治療について検討した。結果として、「より高い年齢」と「免疫抑制剤の併用」が CMV 再活性化による CMV 腸炎合併の独立したリスク因子であった。また CMV 腸炎に特徴的な内視鏡像は認めなかった。

UC 症例 86 例中、腸粘膜 PCR 法で CMV-DNA 陽性例は 26 例であり、antigenemia 法も陽性であったのは 4 例であった。興味深いことに、CMV-DNA 陽性であっても、antigenemia 法が陰性の症例の多くは抗ウイルス剤を併用せずに治療されており、タクロリムス単独で治療されたほとんどの症例（15 例中の 14 例：93.3%）で臨床的寛解が得られた。この結果より、CMV 腸炎合併リスクの高い難治性 UC に対して、タクロリムス治療は良い選択肢となり得ることが示唆された。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

潰瘍性大腸炎(以下 UC)は、消化管に慢性的な炎症を来たす原因不明の難病である。特に薬剤治療により免疫抑制状態にある UC 症例では、サイトメガロウイルス (以下 CMV) 腸炎を合併することが知られているが、従来の CMV 腸炎の診断方法は感度が低いため、診断に苦慮することが多い。一方、腸粘膜 PCR 法は感度が高く、CMV 腸炎を初期の段階で診断することが可能であると報告されている。今回、申請者らは腸粘膜 PCR 法を用いて UC における CMV 腸炎合併の有無を診断し、CMV 腸炎の臨床的・内視鏡的特徴、リスク因子、および CMV 腸炎診断後の治療について検討している。

結果、CMV-DNA 陽性例の平均年齢は陰性例と比較して有意に高かった。また CMV 腸炎診断時に UC 治療として免疫抑制剤を併用していた症例では、CMV-DNA 陽性が有意に多かった。さらに大腸内視鏡検査における重症度は CMV-DNA 陽性例において有意に高かったが、CMV 腸炎に特徴的な内視鏡像は示唆しえなかった。CMV 腸炎を合併するリスク因子として、「より高い年齢」と「免疫抑制剤併用」が独立した因子として挙げられた。CMV-DNA 陽性であっても、antigenemia 法が陰性であった症例の多くは抗ウイルス剤を併用せずに治療されており、タクロリムス単独で治療されたほとんどの症例で UC は改善し臨床的寛解を得た。

本研究によって、UC に合併することが多い CMV 腸炎のリスク因子が明らかとなり、さらに CMV 腸炎を合併した UC に対して、タクロリムス治療が良い選択肢となり得ることが示唆された。今回得られた知見は今後の UC 治療法を選択するにあたり、重要な情報を提供するものである。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 63(1): 2018 in press