

## 本邦の炎症性腸疾患患者における EB ウィルス感染状況に関する多施設共同研究

研究分担者 久松理一 杏林大学医学部消化器内科学 教授

研究要旨：研究要旨：炎症性腸疾患患者において再燃予防、寛解維持を目的としてチオプリン製剤が使用される。欧米では EB virus 未感染患者においてチオプリン製剤使用によるリンパ増殖性疾患のリスク増加が議論されている。本邦での年齢階層別 EB virus 感染率は明らかでなく、炎症性腸疾患患者を対象としたデータもない。炎症性腸疾患患者はその数は少ないが乳幼児、小児でも存在し、免疫抑制治療を必要とする場合もある。このため本邦の炎症性腸疾患患者における EB virus 感染実態を把握することは重要な課題である

### 共同研究者

久松理一 杏林大学医学部消化器内科学  
三浦みき 杏林大学医学部消化器内科学  
仲瀬裕志 札幌医科大学消化器内科学講座  
清水泰岳 国立成育医療研究センター  
清水俊明 順天堂大学小児科  
岩間 達 埼玉県立小児医療センター

関与している。一方、関節リウマチ患者などでは免疫調節薬や生物学的製剤投与中に LPD が発症することが以前より知られており、その一部では EBV との関連性が指摘されている。また IBD 患者では EBV 未感染者においてチオプリン製剤を併用した場合に LPD のリスクが増加するという報告がある<sup>4)5)</sup>。小児 IBD 患者も増加してきており、小児期から免疫抑制治療を行わなければならないケースも増えてきているが小児から成人にかけての IBD 患者における EBV 既感染率（抗体保有率）は明らかになっていない。チオプリンを含めた免疫抑制治療を施行するうえで極めて重要であると考えられる。

本研究は、小児を含めた IBD 患者の EBV 抗体価を調べることで年齢別の EBV 既感染率を明らかにする。そして IBD 治療薬、とくにチオプリン製剤や生物学的製剤の使用状況と照合し本邦の実態を明らかにする。本研究により IBD 患者における EBV 感染者の年齢分布が明らかになるとともに、これらの患者を追跡することで未感染患者がその後いつ初感染したのか、そのときの臨床症状や IBD 治療内容との照合も可能となる。

### A. 研究目的

炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease :IBD）は若年層で発症し、我が国でも年々患者は増加しており、今後もさらに増加することが予想されている<sup>1)</sup>。中等症以上の IBD の治療としてステロイド、タクロリムス、アザチオプリン、抗 TNF 抗体などの種々の免疫抑制性の薬剤が使用される<sup>2)</sup>。Epstein-Barr virus（以下 EBV）感染に関しては、わが国では大多数が小児期に初感染し、不顕性に経過するとされていた。近年、先進国では衛生状況の改善に伴いサイトメガロウィルスや EBV の若年者における未感染者割合が増加してきていることが報告されている<sup>3)</sup>。EBV は Burkitt リンパ腫や上顎癌などの悪性腫瘍に加え、免疫不全状態や臓器移植後に発生するリンパ増殖性疾患（LPD）にも

1) 厚生労働省 平成 25 年度行政報告例

- 2) 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸肝障害に関する調査研究班」平成 25 年度分担研究報告書別冊 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針
- 3) Takeuchi K, et al: Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. Pathology International 2006;56:112-116
- 4) Julia Gordon, et al: EBV Status and Thiopurine Use in Pediatric IBD. JPGN,62:711-714, 2016
- 5) Kandiel A, et al: Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. Gut 54:1121-1125,2005

## B. 研究方法

- 1) 本プロジェクトは横断的研究と前向き観察の二つの枠組みからなる。
- 2) 横断的観察研究：現在の段階で年齢別の EBV 感染状況を明らかにし IBD 治療内容と照合することを目的とする。乳幼児を含めた全年齢層の炎症性腸疾患患者（潰瘍性大腸炎、クローン病）500 名（20 歳未満 200 名、20 歳以上 300 名）を対象に EBV 各種抗体値を測定し、診療録から得られた免疫抑制治療（チオプリン製剤を含む）の実態と照合する。
- 3) 前向き観察研究：横断的観察研究の中では 5 年間前向きに EBV 感染状況を追跡する。また、観察期間中に初感染がおこった場合については診療録から得られた臨床データと照合する。  
（倫理面に関する配慮）登録される患者はすべて文書による同意を本人（未成年者の場合は保護者）から得、データについては各施設で連結可能匿名化したのち基幹施設である杏林大学医学部消化器内科に送付される。

## C. 研究結果

本邦の炎症性腸疾患患者における EBV 感染状況に関する多施設共同研究を立案し研究を開始した。各協力施設で倫理委員会の承認申請を行い、現在までに、計 398 例  
杏林大学医学部付属病院消化器内科：180 例  
国立成育医療研究センター 消化器科：104 例、札幌医科大学消化器内科：46 例、順天堂大学小児科：32 例、埼玉県立小児医療センター：36 例がエントリーされた。また抗体陰性患者のうち 1 年後の追跡が終了した患者は 35 例であった。

## D. 考察

本研究により、IBD 患者の年齢階層別 EBV 既感染率を明らかにすることができる。さらに免疫抑制治療とくにチオプリン製剤や生物学的製剤の使用状況と照合し本邦の実態を明らかにすることが可能となる。また未感染患者を前向きに観察することで、初感染の時期およびそのときの臨床症状や治療内容との照合も可能となる。中間解析（杏林大学医学部消化器内科と国立成育医療研究センター 消化器科の 2 施設 284 例の解析）では年齢階層別にみた抗 VCA-IgG 抗体陰性（未感染）患者の割合は 20 歳代以上で減少するが最高 45-49 歳まで存在していた。また未成年患者を中心に抗体陰性でありながら AZA・6-MP で治療されている患者が存在した。EBV の重篤感染やリンパ腫発生は報告されていない。

## E. 結論

本邦の炎症性腸疾患患者における EB ウィルス感染状況に関する多施設共同研究を計画し、すでに 398 例の症例がエントリーされた。

## F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

該当せず

3. その他

なし