厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
総括／分担研究報告書（令和 2 年度）

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

研究責任者　　久松理一　杏林大学医学部消化器内科学　教授

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
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

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 1)。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 α 抗体などの種々の免疫抑制性の薬剤が使用される 2)。

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 3)。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 4)5）。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。

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

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。

１）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。

２）前向き観察研究：横断的観察研究の中で EB virus 未感染と診断された患者については 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

全施設から 495 人の IBD 患者(UC 313, CD 174, IBDU 8)が登録され EBV 感染状況が検査された. 登録された患者の背景は男性 278 人(56.2%)、平均年齢は 30.2±18.3 歳（UC 33.1±19.0, CD 25.9±15.7, IBDU 7.6±4.6)であった。 495 人の患者のうち, 9 人が anti-VCA-IgM が陽性であり急性の一次感染と診断されたが、検査時点でリンパ増殖性疾患や血球貪食症候群と診断されたものはいなかった。anti-VCA-IgM が陰性であった 486 人のうち, 354 人(UC 233, CD 118, IBDU 3)が VCA IgG 陽性でった(72.8%)。年齢階層別 EBV 既感染率は 0-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 51-55, 60-69 歳, 70 歳以上のグループにおいて 36.1, 49.7, 79.2, 88.1, 92.4, 100, 95.5, 100 %, であった。5 歳未満までの anti-VCA IgG 陽性率は 0 %であったが、 5-9 歳で 43.3%, 20-24 歳で 78.6%, 35-39 歳で 96.3% に上昇した. 最も高齢の未感染者は 60 歳であった。全体で 186 人がチオプリン製剤の治療を受けており、40 歳未満が 75.9%を占めた。このうち 28.5%が EBV 未感染者であった。anti-VCA IgG 陽性に関与する因子を解析したところ、年齢 ($p<0.001$), 性別 ($p=0.031$), 発症年齢 ($p<0.001$), 罹病期間 ($p<0.001$), ステロイド依存性/抵抗性 ($p=0.006$) が抽出された。年齢、ステロイド依存性/抵抗性、疾患、チオプリン使用、ステロイド使用、分子標的治療薬使用についてロジスティック回帰分析を行ったところ、年齢のみが EBV anti-VCA IgG 陽性に関与していた。

D. 考察

本研究により、本邦 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た。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が明らかになった。チオプリン使用が EBV 既感染の因子として報告している海外論文があるが、本研究からは治療内容は因子としては抽出されず年齢のみが関与因子であった。

E. 結論

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の結果、年齢階層別感染状況とチオプリン使用状況が明らかとなった。EBV 感染に関与する因子としてチオプリン使用は抽出されず、年齢のみが因子として抽出された。（論文作成中）

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし（論文作成中）

2. 学会発表

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

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし