

## 第11回杏林医学会研究奨励賞受賞報告

三浦みき

杏林大学医学部消化器内科学教室

この度は杏林医学会研究奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。御選考いただきました選考委員の先生方ならびに杏林医学会の先生方、事務局の方に厚く御礼申し上げます。また、本研究にあたりご指導を賜りました久松理一教授ならびにご助力頂きました先生方に深く感謝を申し上げます。

受賞対象論文である『Multicenter, cross-sectional, observational study on Epstein-Barr viral infection status and thiopurine use by age group in patients with inflammatory bowel disease in Japan (EBISU study) J Gastroenterol. 2021 Dec ; 56 (12) : 1080-1091.』は本邦における炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) 患者における、Epstein-Barr virus (EBV) 感染状況を調査やEBV感染とIBD治療薬の関連等を検討したものです。

IBDは狭義では潰瘍性大腸炎とクローン病の総称であり、若年層で発症し、本邦でも1990年代以急激に患者数が増え続けており、潰瘍性大腸炎は20万人、クローン病は7万人を超える患者がいるといわれており、今後もさらに増加することが予想されています。中等症以上のIBDはステロイド、チオプリン製剤、生物学的製剤など免疫抑制性の薬剤により治療されます。

EBV感染に関しては、大多数が小児期に初感染し不顕性に経過するとされてきましたが、近年先進国では衛生状況の改善に伴い、若年者における未感染者割合が増加してきています。Takeuchiら<sup>1)</sup>は1990年の日本の5~9歳児におけるEBV抗体陽性率は80%であったが、1999年に同年齢のEBV抗体保有率は59%まで低下したと報告し、2006年にはそれらが50%以下まで下降すると予測していました。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) にも関与しており、IBD患者ではEBV未感染者においてチオプリンを併用した場合にLPDのリスクが増加するという報告があります<sup>2, 3)</sup>。これらの事実をもと

にEuropean Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)は、免疫抑制薬の開始前にEBV感染状況をスクリーニングすることを推奨しており<sup>4)</sup>、本邦でもEBV未感染例におけるチオプリンの導入は注意を要すると記載されています<sup>5)</sup>。しかし、コスト・ベネフィットを含めた有用性は明らかになっておらず保険適用も得られていないことから日常臨床ではEBVの検査は行われていません。近年、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ますが、現在の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ません。これらを解明する事は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へ本研究を立案しました。

本研究は杏林大学医学部消化器内科を中心に、国立成育医療研究センター消化器科、札幌医科大学消化器内科、順天堂大学小児科、埼玉県立小児医療センター 消化器・肝臓科の5施設での多施設共同研究で、小児を含めたIBD患者495症例を対象にEBV抗体価を測定し年齢階層別のEBV既感染率、IBD治療薬 (とくにチオプリンや生物学的製剤) の使用状況を検討しました。

その結果、9名が抗VCA-IgM陽性でEBVの初感染と考えられました。患者全体でEBV感染率は72.8%、20歳代のEBV既感染率は79.7%にとどまっていました。チオプリンは全年齢層の37.8%で使用されており、小児・若年者での使用も少なくありませんでした。チオプリン使用中の患者の28.4%はEBV未感染者であり、EBV未感染の患者にもチオプリンが使用されている実態が明らかになりました。本研究の結果から、既報よりEBV初感染時の年齢が高くなっていることが確認されました。また、IBD好発年齢である20~30歳代の患者の約20%がEBV未感染であり、今後のIBD患者でのEBVスクリーニングの年齢設定をする上で重要であると考えられました。今回の研究ではチオプリン使用によるLPD症例は認めませんでした。

現在は未感染患者の前向き研究を継続しており、未感染患者の初期感染の時期や症状などの解析を予定しております。本研究により、IBD治療におけるEBV感染症との関連の現状の把握と今後の解析につながればよいと思っております。

#### 文献

- 1) Takeuchi K, Tanaka-Taya K, Kazuyama Y, Ito Y M, Hashimoto S, Fukayama M, Mori S : Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan : trends and future prediction. *Pathol Int*, 56 : 112-116, 2006.
- 2) Biank V F, Sheth M K, Talano J, Margolis D, Simpson P, Kugathasan S, Stephens M : Association of Crohn's disease, thiopurines, and primary epstein-barr virus infection with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr*, 159 : 808-812, 2011.
- 3) Hyams J S, Dubinsky M C, Baldassano R N, Colletti R B, Cucchiara S, Escher J, Faubion W, Fell J, Gold B D, Griffiths A, Koletzko S, Kugathasan S, Markowitz J, Ruemmele F M, Veereman G, Winter H, Masel N, Shin C R, Tang K L, Thayu M : Infliximab is not associated with increased risk of malignancy or hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol*, 152 : 1901-1914, 2017.
- 4) Rahier J F, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Ehehalt R, Esteve M, Katsanos K, Lees C W, Macmahon E, Moreels T, Reinisch W, Tilg H, Tremblay L, Veereman-Wauters G, Viget N, Yazdanpanah Y, Eliakim R, Colombel J F : European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) : Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 8 : 443-468, 2014.
- 5) 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班) . 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 . 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業, 2022.