主論文の要旨

Characteristic endoscopic findings and risk factors for cytomegalovirus-associated colitis in patients with active ulcerative colitis

（活動期潰瘍性大腸炎患者におけるサイトメガロウイルス関連腸炎の特徴的内視鏡所見および危険因子）

名古屋大学大学院医学系研究科　分子総合医学専攻
病態内科学講座　消化器内科学分野
（指導：後藤 秀実　教授）
平山 裕

【背景及び目的】

潰瘍性大腸炎(UC)の内科的治療の進歩に伴い、今までは外科治療の適応と考えられていた症例に対しても内科的治療が積極的に行われるようになった。しかしながら難治症例に遭遇することも少なくなく、その要因にサイトメガロウイルス(CMV)関連腸炎の併発が考えられる場合も稀ではない。そこで今回、CMV関連腸炎の特徴的な内視鏡所見および危険因子を明らかにする為に本研究を行った。

【対象及び方法】

2004年1月から2013年12月の間にUC症状の増悪のために名古屋大学医学部附属病院に入院となった活動期(中等症～重症)のUC患者171名を対象に、内視鏡所見および臨床的背景等につきretrospectiveな解析を行った。また本研究ではCMV感染はCMV抗原(アンチゲネミア)陽性もしくは生検組織検体(HE染色もしくは免疫組織染色)にて核内封入体等を認めた場合と定義した。

【結果】

活動期UC患者171名のうち、入院時に大腸内視鏡検査が未施行であった15名、CMV腸炎の既往もしくは治療歴のある7名の計22名を本研究から除外し、149名を対象とした。149名のうち34名(22.8%)がCMV感染陽性と診断された(Fig1)。CMV関連腸炎群と非CMV関連腸炎群における背景因子をTable1に示した。これらの背景因子に関して、単変量解析を行ったところ、CMV感染陽性及びCMV感染陰性の両群間で①UCと診断された時の年齢、②初回入院時の年齢、③病変の範囲(全大腸炎型)、④血清アルブミン値、⑤ステロイド(PSL)量(入院時、入院前１週間、入院前４週間)が有意な差を来す因子として示唆された。性別、免疫調節薬の使用、インフリキシマブの使用などは有意な差を認めなかった。これらをもとに多変量解析を行ったところ、CMV関連腸炎の危険因子としては、①全大腸炎型(オッズ比 3.419, 95%CI 1.077-10.856)、②全身PSL投与量 400mg/4week以上(オッズ比 26.697, 95%CI 5.848-121.868)が統計学的に有意として考えられた(Table2)。

また、CMV関連腸炎に特徴的な内視鏡所見を分析するために、内視鏡所見を潰瘍の所見(深掘れ潰瘍、打抜き潰瘍、地図状潰瘍、縦走潰瘍など)および粘膜変化の所見(膿性粘液、自然出血、炎症性ポリープなど)に分類し(Fig2)、それぞれの所見において両群間での感度、特異度、陽・陰性的中率、正診率、*P* valueを検討した(Table 3)。単変量解析では、深掘れ潰瘍、打ち抜き潰瘍、地図状潰瘍、自然出血が、CMV陽性群に有意に多かった。さらに多変量解析を行ったところ、打ち抜き潰瘍(オッズ比 12.672, 95%CI 4.210-38.143)がCMV関連腸炎に有意な所見として示唆された(Table4)。

対象となった149名の経過であるが、34名のCMV感染陽性群のうち26名が抗ウィルス薬であるガンシクロビル(GCV)を投与された。その26名のうち13名はGCV投与後に緩解に達するも、残りの13名には大腸全摘術が施行された。GCVが投与されなかった8名のうち4名も同様に大腸全摘術が施行された。115名のCMV感染陰性群では、81名

がUCに対する治療後に緩解に達した。また、37名が再発後に大腸全摘が施行されたが、そのうちの4名は癌およびdysplasiaが原因であった。

【考察】

本研究では入院前4週間、入院前1週間、入院時のPSL使用量に加え、生涯のPSL使用量に関しても評価した。入院前4週間のPSL使用量が400mgを超えることがCMV関連腸炎の危険因子として示唆された。本研究において免疫調節薬やインフリキシマブの使用はCMV関連腸炎の危険因子ではないことが明らかになった事は興味深い。特にインフリキシマブに関しては、樹状細胞などからのTNF-αがCMVの再活性化に重要な役割を果たしていると考えられており、抗TNF-α抗体であるインフリキシマブが今後の活動期UCの治療の一つとして重要であると考えられた。また、全大腸炎型もCMV関連腸炎の危険因子として示唆された。これはCMVが炎症や潰瘍などの顆粒組織で増殖する傾向があるため、より広範囲の炎症粘膜がCMVの増殖場所となると考えられることからも妥当な結果と思われた。

大腸内視鏡検査は、UCの病勢把握や治療効果判定において重要な役割を果たす。その際にCMV関連腸炎を併存するUCとCMV感染を認めないUCでは治療方針が異なるため、CMV関連腸炎を迅速かつ正確に診断することは非常に重要である。本研究で示唆されたUCにおけるCMV関連腸炎に特徴的内視鏡所見である打ち抜き潰瘍も、その迅速かつ正確な診断の一助となると思われた。

【結論】

本研究により、活動期UCにおけるCMV関連腸炎の危険因子として、全大腸炎型及びPSL投与量が4週間で400mg以上であることが示唆された。さらに、CMV関連腸炎に特徴的な内視鏡所見として、打ち抜き潰瘍も示唆された。これら予測因子や特徴的な内視鏡所見は、より迅速な診断及び治療に有用と思われた。