

氏名	ろどりげす だみあん
学位	ロドリゲス ダミアン
学位記番号	博士 (医学)
学位授与の日付	新大院博(医)第188号
学位授与の要件	平成19年 3月22日
博士論文名	学位規則第4条第1項該当
	Possible role of human cytomegalovirus in pouchitis after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis (潰瘍性大腸炎患者に対する回腸囊肛門吻合術を伴う直腸結腸切除術後回腸囊炎におけるヒトサイトメガロウイルスの考えられる役割)
論文審査委員	主査 教授 藤井 雅 寛 副査 教授 畠山 勝 義 副査 教授 青柳 豊

博士論文の要旨

【背景と目的】 回腸囊炎は、潰瘍性大腸炎に対し大腸全摘術、回腸囊肛門吻合術を施行された患者の約 10%に見られる合併症である。その原因は未だ不明であるが、多くは潰瘍性大腸炎術後の患者に発生し家族性大腸腺腫症術後の患者には少ないことより、潰瘍性大腸炎の発症機序との関連が推測されている。一方、潰瘍性大腸炎に伴うヒトサイトメガロウイルス (HCMV) 感染については多数の報告があり、その感染は潰瘍性大腸炎患者の合併症や緊急手術の頻度、死亡率を高めることが示唆されており、潰瘍性大腸炎の増悪因子や難治性要因とみなされている。しかし、潰瘍性大腸炎術後の回腸囊炎と HCMV 感染との関係についての報告は少なく、その因果関係は不明である。そこで我々は、潰瘍性大腸炎に対し大腸全摘術、回腸囊肛門吻合術を行った患者の回腸囊における HCMV 発現と回腸囊炎との関係についての研究を行った。

【対象と方法】 対象は新潟大学医歯学総合病院で大腸全摘術、回腸囊肛門吻合術が施行され、1999 年から 2003 年に回腸囊の内視鏡検査が行われた日本人患者 34 人で、手術時年齢は 24~68 歳 (平均 34.8±15.4 歳)、女性 17 人、男性 17 人、潰瘍性大腸炎発症から手術までの罹患期間は 1~5 年であった。回腸囊炎の診断はメーヨー・クリニックから提唱された the modified pouchitis disease activity index (mPDAI) と、本邦の回腸囊炎診断基準を用いた。合計 74 回の回腸囊内視鏡検査が行われ、生検を行って得た 473 検体に対し、HCMV に対するモノクローナル抗体を用いた免疫組織化学染色法にて HCMV 蛋白発現の有無を、reverse transcription PCR 法によって HCMV mRNA 発現の有無を確認した。HCMV 蛋白発現もしくは mRNA 発現の少なくとも一方が認められたものを HCMV 陽性とし、HCMV 発現と回腸囊炎との関連を検討した。統計学的解析には SPSS ver. 13 ソフトウェアの Fisher の正確確率検定と Student の t 検定を用いた。

【結果】 合計 74 回の内視鏡検査中、回腸囊炎を疑う症状を呈していたのは 28 回、残り 46 回は無症状時に内視鏡検査が行われ、生検が行われた。12 回の内視鏡検査から採取された検体が HCMV 陽性となり、全て蛋白と mRNA 発現の両方が認められた。mPDAI で回腸囊炎と診断された患者の内視鏡検査 11 回の検体中、3 回分 (27.2%) の検体で HCMV 陽性であったが、非回腸囊炎群 63 回の内視鏡検査より得られた検体中、HCMV 陽性であったのは 9 回分 (14.2%) であり両群間に有意差は認められなかった。本邦の診断基準を用いると回腸囊炎群 12 回の内視鏡検査から得られた検体中、5 回分 (41.6%) が HCMV 陽性、非回腸囊炎群 62 回の内視鏡検査から得られた検体中、7 回分 (11.2%) が HCMV 陽性で、回腸囊炎群で HCMV 陽性率が有意 ($p=0.021$) に高かった。対象患者の年齢や性別、潰瘍性大腸炎の罹患期間、手術から内視鏡検査までの期間、治療に用いられたステロイド総投与量との間に有意差は認められなかった。

【考察】 今回、我々は、潰瘍性大腸炎術後患者の回腸囊炎と回腸囊における HCMV 発現との関連について研究を行った。本邦の診断基準を用いると、回腸囊炎群の 41.6% に HCMV 発現を認め、非回腸囊炎群に対し有意に HCMV 陽性率が高率であった。このことは、潰瘍性大腸炎術後患者の回腸囊炎の発症やその程度に、HCMV が何らかの役割を担っていることを示唆するものであると思われる。しかしながらこの研究の対象患者は 34 例と少なく、また、mPDAI を用いた診断では両群間に有意差は認められず、更なる研究が待たれる。

(論文審査の要旨)

回腸囊炎は、潰瘍性大腸炎に対し大腸全摘術、回腸囊肛門吻合術を施行された患者の約 10% に見られる合併症である。その原因は未だ不明であるが、今回申請者はこの回腸囊炎とヒトサイトメガロウイルス (HCMV) 感染との関係について研究を行った。

対象は新潟大学医歯学総合病院で本手術が施行され、回腸囊の内視鏡検査が行われた 34 人の日本人患者である。回腸囊炎の診断は the modified pouchitis disease activity index (mPDAI) と、本邦の回腸囊炎診断基準を用いた。HCMV 蛋白発現もしくは mRNA 発現の少なくとも一方が認められたものを HCMV 陽性と判定した。

mPDAI 基準で回腸囊炎と診断された 11 検体中 3 検体 (27.2%) が HCMV 陽性であり、非回腸囊炎群 63 検体中 9 検体 (14.2%) が HCMV 陽性であり、両群間に有意差は認められなかった。しかし、本邦の診断基準を用いると、回腸囊炎群 12 検体中 5 検体 (41.6%) が HCMV 陽性、非回腸囊炎群 62 検体中 7 検体 (11.2%) が HCMV 陽性で、回腸囊炎群の HCMV 陽性率が有意 ($P=0.021$) に高かった。

以上、潰瘍性大腸炎術後の回腸囊炎の発症やその程度に、HCMV が何らかの役割を担っていることを明らかにした点に学位論文としての価値を認める。