

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

合併症/副作用への対策プロジェクト - CMV 感染合併 UC に対する治療適正化 -

研究分担者 仲瀬 裕志 京都大学医学部附属病院内視鏡部 講師

研究要旨： サイトメガロウイルス(CMV)感染は潰瘍性大腸炎(UC)難治化の一因と考えられているが、CMV 感染合併 UC に対する適切な免疫制御療法や抗ウイルス剤の有効性については一定の見解がない。我々は CMV 感染合併 UC に対する治療適正化に向けて、抗ウイルス剤(Ganciclovir)および血球除去療法(GMAA)を併用した治療法の有効性を検証する多施設共同臨床試験を立案・実施した。今後、UC 難治化の予防として、mucosal PCR 法をマーカーとした CMV 感染のモニタリング、および抗ウイルス剤の投与基準の明確化を目指した臨床研究が必要である。

共同研究者

松浦 稔 (京都大学医学部附属病院・助教)
吉野琢哉 (京都大学医学部附属病院・助教)
河村卓二 (京都第二赤十字病院)
安藤貴志 (社会保険京都病院)
安藤 朗 (滋賀医科大学附属病院)
馬場重樹 (滋賀医科大学附属病院)
河南智晴 (大津赤十字病院)
中村志郎 (兵庫医科大学附属病院)
横山陽子 (兵庫医科大学附属病院)
青山伸郎 (青山内科クリニック)
岡崎和一 (関西医科大学内科学第三講座)
大宮美香 (関西医科大学内科学第三講座)
渡辺憲治 (大阪市立大学附属病院)
鎌田紀子 (大阪市立大学附属病院)
樫田 博史 (近畿大学附属病院)
井上卓也 (大阪医科大学附属病院)
辻 賢太郎 (大阪赤十字病院)
西下正和 (西下胃腸病院)
福知 工 (済生会中津病院)
本郷仁志 (藤田胃腸病院)
澤田 康史 (生駒内科消化器内科クリニック)
大花正也 (天理よろづ相談所病院)

A. 研究目的

炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎(以下 UC)においてサイトメガロウイルス(以下 CMV)感染は増悪因子の1つとされ、難治化の一因となっている。しかし、CMV 感染合併 UC に対する適切な免疫制御療法や抗ウイルス剤の有効性については一定の見解が得られていない。今回我々は CMV 感染合併 UC に対する治療適正化に向けて、新たに多施設共同臨床試験を立案し、実施した。

B. 研究方法

1) 抗ウイルス剤(Ganciclovir)および血球除去療法(GMAA)を併用した治療法の有効性に関する検討(多施設共同臨床試験)

CMV 感染合併 UC を対象に、Ganciclovir 投与群(A 群)、Ganciclovir + GMAA 併用群(B 群)、GMAA 治療群(C 群)を無作為に割り付け、その治療効果を比較検討した。Ganciclovir は 5mg/kg, 1日2回, 14日間点静注し、一方、GMAA は週2回, 5週間施行を原則とした。なお GMAA 治療群(C 群)において、治療開始2週間後の大腸生検組織中 CMV-DNA が陽性的場合、レスキュー目的に Ganciclovir + GMAA 併用群(B 群)へ移行可能とした。

2) mucosal PCR 法をマーカーとした CMV 感染合併 UC の治療適正化

UC 難治化の予防として、治療経過中に新たに出現あるいは増悪してくる CMV 感染の適切なモニタリング、また CMV 感染合併 UC に対する抗ウイルス剤投与の有効性やそれを要する症例の選択基準の明確化が臨床的に重要と考えられる。そこで腸管組織を用いた PCR 法 (mucosal PCR 法) による CMV-DNA 量を指標として、上記の臨床的課題を解決することを目的に新たな臨床研究のプロトコルを立案した。

(倫理面への配慮)

本研究は「GCP の遵守」およびヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則に準拠して臨床試験実施計画書を作成し、各施設の倫理委員会 (IRB) の承認を得ている。臨床試験実施に際しては、研究対象者に本研究の内容や不利益も含め文書による説明を行い、対象者からの自主的な同意 (インフォームド・コンセント) を得た上で実施している。また症例毎に決められたコード番号により臨床情報や検査データを管理し、被験者の個人情報の保護、人権への配慮、プライバシーの保護に努めている。

C. 研究結果

1) 抗ウイルス剤 (Ganciclovir) および血球除去療法 (GMAA) を併用した治療法の有効性に関する検討 (多施設共同臨床試験)

2015 年 1 月現在、32 名の登録があり、うち 24 名が適格症例であった。その内訳は A 群 3 名、B 群 8 名、C 群 13 名であった。群別臨床的背景因子は、B 群において年齢中央値が 68 歳と A、C 群 (A 群: 41 歳、C 群: 48 歳) に比べやや高齢であった。病型については C 群において全大腸炎型が 8 名とやや多く、CRP 値は B 群において中央値 1.8mg/dl と高い傾向を認めた。そのほか、登録時の臨床的活動度 (CAI score)、内視鏡的活動度 (Matts score) およびステロイド投与症例数については有意差を認

めなかった。

群別寛解導入率は、A 群: 66.7%、B 群: 77.8%、C 群: 83.3% であった。群別の CAI score や CRP 値はいずれの群においても治療介入後速やかに改善し、特に B、C 群においては治療介入前と比較して、治療介入後 6、11 週時で統計学的に有意差を認めた。また Matts score については、A 群において改善傾向を認めなかったが、B および C 群においては治療介入後経過とともに改善傾向を認め、特に C 群においては治療介入前と比較して介入 2、6、11 週時で有意差を認めた。群別 CMV-DNA 値は、いずれの群においても治療介入後、CMV-DNA の低下を認めた。有害事象は、B 群の 1 名に白血球減少を認めた。

2) mucosal PCR 法をマーカーとした CMV 感染合併 UC の治療適正化

CMV 感染合併 UC では、持続する腸管炎症 (慢性腸炎) が腸管局所での CMV 増幅に重要な役割を果たしているとされ、一方、抗ウイルス剤には時に骨髄抑制、男性不妊などの副作用を起こすことが知られている。そこで、プロトコル作成委員会を設置し、CMV 感染合併 UC に対して、免疫制御療法の強化を基本的治療とし、上記で改善得られず、かつ腸管局所での CMV-DNA が高い症例 (1,000copy/ μ g-DNA) に対して抗ウイルス剤の追加投与を無作為に割り付け、その有用性を検証する試験デザインを立案した。

D. 考察

今回の中間解析結果から、CMV 感染合併 UC に対して、Ganciclovir 単独群では臨床症状および CRP 値の改善を認めるも、内視鏡的活動度の改善効果は認められなかった。一方、GMAA 治療単独、または Ganciclovir + GMAA 併用群では臨床症状や CRP 値だけでなく、内視鏡的活動度の改善も認められた。さらに抗ウイルス剤投与を行わない GMAA 治療単独群でも腸管局所の CMV-DNA コピー数は著明に減少

した。以上より、CMV 感染合併 UC に対しては、CMV 感染の制御のみでは UC 腸管病変の改善に至らないこと、一方、適正な腸管炎症のコントロールにより抗ウイルス剤がなくても CMV 感染が消失する可能性が示唆された。しかし GMAA 治療単独による CMV 感染の改善効果が GMAA 治療による CMV 感染細胞の直接的な除去に由来する可能性は否定できず、今後の更なる症例の蓄積と検討が必要である。また UC に対して現在行われている GMAA 以外の各種内科的治療(治療薬)が CMV 感染に与える影響や、抗ウイルス剤投与を要する症例の選択基準を明確化することが必要であり、これらの臨床的課題の解決に向けた臨床研究が今後必要である。

E. 結論

CMV 感染合併 UC に対しては適切な免疫制御療法による炎症コントロールが重要である。今後、UC に対する各治療法が CMV 感染に与える影響や、抗ウイルス剤投与を要する症例の選択基準を明確化することが必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshino T, Nakase H, Minami N, Yamada S, Matsuura M, Yazumi S, Chiba T. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: A meta-analysis. *Dig Liver Dis* 46:219- 226:2014.
2. Minami N, Yoshino T, Nakase H: Unique endoscopic findings of colitis-associated colorectal cancer in a patient with ulcerative colitis and Lynch syndrome. *J Crohns Colitis*

8:336-337:2014.

3. Nakase H, Honzawa Y, Toyonaga T, Yamada S, Minami N, Yoshino T, Matsuura M : Diagnosis and Treatment of Ulcerative Colitis with Cytomegalovirus Infection: Importance of Controlling Mucosal Inflammation to Prevent Cytomegalovirus Reactivation. *Intest Res*: 12(1):5-11, 2014
4. Honzawa Y, Nakase H, Shiokawa M, Yoshino T, Imaeda H, Matsuura M, Kodama Y, Ikeuchi H, Andoh A, Sakai Y, Nagata K, Chiba T: Involvement of interleukin-17A-induced expression of heat shock protein 47 in intestinal fibrosis in Crohn ' s disease. *Gut* 12:1902-12, 2014.
5. Yamada S, Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Tsuji Y, Nakase H: Long-term efficacy of infliximab for refractory ulcerative colitis: results from a single center experience. *BMC Gastroenterology* 14:80,2014
6. Yoshino T, Nakase H. Not the end of the role of anti-viral therapy in ulcerative colitis with cytomegalovirus reactivation. *Aliment Pharmacol Ther*:39:1247:2014
7. Hirano T, Matsuura M, Nakase H. Pulmonary Mycobacterium avium Infection in a Patient with Crohn's Disease under Azathioprine Treatment. *Case Rep Gastroenterol* 2014;8:182-182
8. Arasawa S, Nakase H, Minami N: Mesenteric lymphoma with chylous ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 29:1570, 2014.

2. 学会発表

1) 海外学会

1. Toyonaga T, Matsuura M, Nakase H, Yamada S, Minami N, Honzawa Y, Yoshino

- T, Okazaki K, Chiba T. Microbial balances altered by restriction of dietary iron ameliorated immune-mediated colitis. The 9th Annual Meeting of European Crohn's and Colitis Organisation, Copenhagen, 2014, February 21
2. Matsuura M, Nakase H, Yoshino T, Chiba T. Clinical impact of magnifying chromoendoscopy on assessment of mucosal healing and prediction of disease relapse in quiescent ulcerative colitis. The 9th Annual Meeting of European Crohn's and Colitis Organisation, Copenhagen, 2014, February 21.
 3. Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Nakase H. Short and long term outcomes of severe ulcerative colitis patients treated with tacrolimus and infliximab. Digest Disease Week 2014, Chicago, 2014. May.
 4. Yoshino T, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: The involvement of IL-34 in intestinal inflammation of Crohn's disease. Digestive Disease Week, Chicago, 2014, May
 5. Minami M, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, Ali Madian, Honzawa Y, Nakase H: Short and long term outcomes of severe ulcerative colitis patients treated with tacrolimus and infliximab. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 6. Toyonaga T, Nakase H, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Honzawa Y, Fukata N, Yoshino T, Chiba T, Okazaki K: Refractoriness of intestinal Behçet's disease with myelodysplastic syndrome involving trisomy 8 to medical treatment. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 7. Koshikawa Y, Nakase H, Honzawa Y, Yoshino T, Matsuura M, Chiba T, Fujii S, Kusaka T, Kokuryu H: Ischemic stenosis of small intestine; Case report and review of the literatures, The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 8. Yamada S, Yoshino T, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Matsuura M, Nakase H: Long-term outcomes of ulcerative colitis patients on thiopurine maintenance treatment. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 9. Yoshino T, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: Involvement of IL-34 in intestinal inflammation of Crohn's disease. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 10. Yoshino T, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: Effect of early induction with immunomodulators on long-term clinical remission in bio-naive patients with Crohn's disease, The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
- 2) 国内学会
1. 南尚希, 吉野琢哉, 松浦稔, 仲瀬裕志. 重症潰瘍性大腸炎における手術予測因子

についての検討. 第 100 回日本消化器病学会近畿支部例会,大阪, 2014 年 2 月

2. 吉野琢哉, 松浦稔, 仲瀬裕志. 抗 TNF- α 抗体製剤不応・不耐クローン病患者におけるタクロリムスの有用性について. 第 100 回日本消化器病学会総会, 東京, 2014 年 4 月
3. 松浦稔, 南尚希, 仲瀬裕志. 潰瘍性大腸炎の粘膜治癒判定における色素拡大内視鏡観察の臨床的意義. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会, 福岡, 2014 年 5 月
4. 樋口浩和, 吉野琢哉, 松浦稔, 仲瀬裕志. 潰瘍性大腸炎における定量的内視鏡下炎症粘膜評価法の開発. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会, 福岡, 2014 年 5 月

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。