

潰瘍性大腸炎に合併するサイトメガロウイルス（CMV）再活性化症例の予後の検討

研究協力者 長沼 誠 慶應義塾大学医学部内視鏡センター 講師

研究要旨：多施設共同による CMV 再活性化症例の短期的予後（再活性化判明後 2 週間）について検討を行った。本研究により CMV 再活性化の多くは CMV 抗原で判定しており、90%の症例で 9 個以下であったことが明らかになった。また抗ウイルス薬単独使用例の寛解導入率は 20%、改善率は 33%であった。一方抗ウイルス薬を使用せずに内科治療が強化された症例の寛解導入率は 50%、改善率は 75%であった。以上より潰瘍性大腸炎難治例において CMV 再活性化後抗ウイルス薬未使用例でも寛解導入される症例が存在することが示された。

共同研究者

仲瀬裕志（京都大学）
松岡克善（慶應義塾大学）
石黒 陽（国立弘前病院）
大宮美香（関西医科大学）
平井郁仁（福岡大学筑紫病院）
池田圭祐（福岡大学筑紫病院）
福知 工（大阪済生会中津病院）
長堀正和（東京医科歯科大学）
山田哲弘（東邦大学佐倉医療センター）
鈴木康夫（東邦大学佐倉医療センター）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎治療の問題点としてステロイド抵抗例・依存例などの難治例が存在し、その一部サイトメガロウイルス（CMV）の再活性化による腸炎悪化の関与が考えられている。以前の本会議において CMV の再活性化が確認された場合、約 80%の医師が抗ウイルス薬を使用することが報告されているが、CMV 再活性化が重症潰瘍性大腸炎の炎症を悪化させるのか、あるいは単に重症例に合併するだけなのか不明である。また多くの研究は後ろ向き研究であり、これまで CMV 再活性化症例の予後を大規模で前向きに検討した報告は少な

い。本研究は多施設共同による CMV 再活性化症例の短期的予後（再活性化判明後 2 週間）について検討を行った。本研究により抗ウイルス薬の使用の是非が明らかになれば使用による副作用の軽減、医療費の削減につながると考えられる。

B. 研究方法

活動期潰瘍性大腸炎のうち CMV 再活性化例 50 例（10 施設）について重症度、Mayo スコア、CMV 再活性化までの治療方法、CMV 再活性化に対する抗ウイルス薬使用の有無、UC に対する治療変更・強化、CMV 再活性化 1 週間、2 週間後の寛解（Partial Mayo スコア 0-1）改善（Partial Mayo のすべての項目 1 以下減少）についてデータを集積した。CMV 再活性化の定義は血中 CMV 抗原陽性、組織学的な CMV の証明（封入体、免疫染色）大腸組織 PCR 陽性とした。抗ウイルス薬未使用 15 例（抗ウイルス薬未使用群）と抗ウイルス薬使用かつ登録時に内科治療強化されなかった例（抗ウイルス薬使用群）12 例について登録開始 2 週間の転帰を比較した。

（倫理面への配慮）

各施設倫理委員会の審査・承認を得て本試験を

施行した。本研究における個人情報の匿名化は施設内で行い、かつ個人識別情報は施設内において管理し、本試験に関わる研究者は個人情報保護のために最大限の努力を払う。研究協力者には被験者識別コードをつけることで匿名化を行う（連結可能匿名化）。登録、症例報告書の取り扱いには被験者識別コードで特定し、イニシャル、生年月日等の個人特定可能な情報は用いない事とした。

C. 研究結果

解析可能であった 40 例を対象とした。CMV 再活性化の根拠として CMV 抗原陽性 80%、組織封入体 3%、組織 CMV 免疫染色 23%、組織 PCR15%であった。CMV 再活性化時の内科治療はステロイド 60%、チオプリン 30%、タクロリムス 23%、インフリキシマブ 20%であり、免疫抑制剤 2 剤以上使用している例は 53%であった。登録時の平均 Mayo スコアは 9(5-12)、平均内視鏡 Mayo は 2.4(1-3)であったが、Mayo 1 の軽症例でも 3 例で CMV の再活性化が認められた。

登録開始 2 週間後の臨床経過は寛解 10 例(25%)、改善 12 例(30%)、無効(18 例)であった。無効例に寄与する因子は CMV 抗原個数であった。抗ウイルス薬使用別の寛解導入率は未使用群(治療強化)で 50%、抗ウイルス薬使用群で 20%、また改善例はそれぞれ 75%、33%であり内科治療強化群で有意に治療成績が高かった($p < 0.01$)。抗ウイルス薬未使用群ではステロイド減量のみに対応が 4 例、16 例は内科治療強化のみで対応された。

D. 考察

本研究により CMV 再活性化の多くは CMV 抗原で判定しており、90%の症例で 9 個以下であったことが明らかになった。また抗ウイルス薬単独使用例の寛解導入率は 20%、改善率は 33%であった。一方抗ウイルス薬を使用せずに内科治療が強化された症例の寛解導入率は

50%、改善率は 75%であった。これまで CMV 再活性化された場合の抗ウイルス薬単独、抗ウイルス薬を使用せず内科治療を強化した群の治療成績を多施設共同で前向きに検討した報告例はない。今年度の班会議では PCR 定量を基にした抗ウイルス薬治療法の是非に関する臨床研究が計画されており、本試験のデータが症例数設定根拠に寄与する可能性があると考えられる。

E. 結論

潰瘍性大腸炎難治例において CMV 再活性化後抗ウイルス薬未使用例でも寛解導入される症例が存在することが示された。今後介入試験により抗ウイルス薬使用の是非が明らかになれば、医療経済的にも有用な情報となりうると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hosoe N, Naganuma M, Ogata H. Current status of capsule endoscopy through a whole digestive tract. Dig Endosc. 2015;27(2):205-15

Naganuma M, Hosoe N, Ogata H. Inflammatory bowel disease and novel endoscopic technologies. Dig Endosc Suppl 1:20-28 ;2014

Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H. Magnetic resonance enterography of Crohn's disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. Sep 3:1-9; 2014.

Kobayashi K, Hirai F, Naganuma M, Watanabe K, Ando T, Nakase H, Matsuoka K, Watanabe M. A randomized clinical trial of mesalazine suppository: The usefulness and problems of central review of

evaluations of colonic mucosal findings.
J Crohns Colitis. J Crohns Colitis.
8:1444-53; 2014

Tanida S, Inoue N, Kobayashi K, Naganuma M, Hirai F, Iizuka B, Watanabe K, Mitsuyama K, Inoue T, Ishigatsubo Y, Suzuki Y, Nagahori M, Motoya S, Nakamura S, Arora V, Robinson AM, Thakkar RB, Hibi T. Adalimumab for the Treatment of Japanese Patients With Intestinal Behçet's Disease Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 (in press)

2.学会発表

Naganuma M, Okuda S, Hisamatsu T, Matsuoka K, Hosoe N, Kashiwagi K, Kanai T, Iwao Y, Ogata H MR enterography is useful to detect intestinal lesions of Crohn's disease in patients who are treated with biologics. Annual Meeting of American Gastroenterological Association. Chicago 2014.5

Naganuma M, Inoue N, Matsuoka K, Hosoe N, Hisamatsu T, Iwao Y, Kanai T, Ogata H. Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) predicts long-term prognosis in Crohn's disease patients with clinical remission. Annual meeting of European Crohn and Colitis Organization. Copenhagen 2014.2

長沼誠、仲瀬裕志、鈴木康夫 潰瘍性大腸炎に合併するサイトメガロウイルス再活性化症例の予後の検討 日本大腸肛門病学会シンポジウム 2014.11.8 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし