

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

mucosal PCR 法をマーカーとした CMV 感染合併潰瘍性大腸炎の治療適正化

研究協力者 松浦 稔 京都大学医学部附属病院消化器内科 助教

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得られていない。CMV 感染合併 UC に対する治療適正化に向けて、大腸粘膜における CMV-DNA を定量化できる mucosal PCR 法を指標として、CMV 感染合併 UC に対する適切な免疫制御療法と抗ウイルス剤の投与基準の明確化を目的とした多施設共同前向き臨床試験のプロトコルを立案した。

共同研究者

仲瀬裕志 (京都大学医学部附属病院内視鏡部・
講師)

長沼 誠 (慶應義塾大学医学部消化器内科・講師)

松岡克善 (東京医科歯科大学消化器病態学・講師)

藤井俊光 (東京医科歯科大学消化器病態学・助教)

山田哲弘 (東邦大学医療センター佐倉病院消化器
内科・助教)

福井寿朗 (関西医科大学内科学第 3 講座・講師)

高津典孝 (福岡大学筑紫病院消化器内科・助教)

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適応については一定の見解が得られていない。本プロジェクトでは CMV 感染合併 UC に対する治療適正化に向けて、大腸粘膜における CMV-DNA を定量化できる mucosal PCR 法を指標として、CMV 感染合併 UC に対する適切な免疫制御療法の確立と抗ウイルス剤の有用性およびその投与基準を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

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考えられ、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。したがって 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 に対する適正な免疫制御療法の確立と抗ウイルス剤の有効性やその適応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とした新たな臨床研究のプロトコルを立案した。

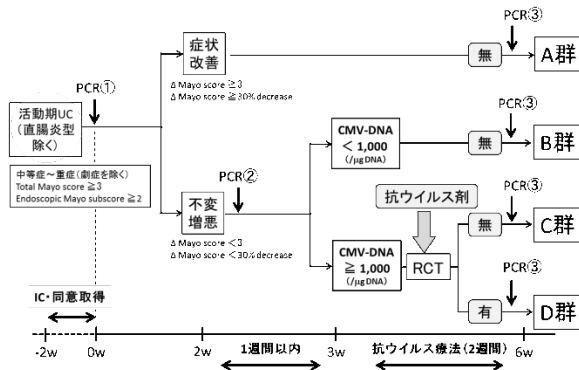
(倫理面への配慮)

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、現在、臨床試験実施計画書を作成しており、今後、各施設の倫理委員会(IRB)の承認を得る予定である。また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)を得た上で実施する。さらに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、被験者の個人情報保護、人権への配慮、プライバシーの保護に努める。

C. 研究結果

対象は中等症から重症の活動期 UC 患者とし、以下の図の如くプロトコルを作成した。



基本的なプロトコル作成のコンセプトとして、CMV 感染合併 UC に対しては、抗ウイルス剤を使用せず免疫制御療法の強化を基本的治療とした。しかし、UC に対する免疫制御療法で症状改善得られず、かつ腸管局所での CMV-DNA が高い症例(1,000copy/μg 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前向き臨床試験を立案した。主要評価項目は、免疫制御療法(抗ウイルス剤なし)による CMV 陰性化率、および CMV-DNA 高コピー群における抗ウイルス剤による腸炎改善効果、副次評価項目は UC 患者における免疫制御療法経過中の CMV 陽性化率、UC 治療薬と CMV 陽性化の関連性などである。

D. 考察

CMV 感染合併 UC では、適正な免疫制御療法による腸管炎症の良好なコントロールが基本とされているが、抗ウイルス剤を要する症例が存在するのも事実である。また UC 治療に用いられる各種免疫制御療法はウイルス感染に対する宿主の免疫応答も抑制し、腸管局所における CMV 感染を増悪させるリスクも孕んで

いる。実際、CMV 感染合併例ではステロイド治療例が多いこと、また免疫制御療法の治療経過中に CMV 感染が引き起こされ、自然に改善することが報告されている。このように CMV 感染は UC 治療経過中にしばしば認められることが想定されるが、その適切なモニタリングや各種 UC 治療薬が CMV 感染に与える影響、また抗ウイルス剤の有用性や CMV 感染そのものに対する治療の必要性など不明な点が多い。今回立案した臨床研究は、腸管炎症のコントロールのみによる CMV 感染の改善効果、抗ウイルス剤の有用性やその適応基準を前向きに検討するものであり、CMV 感染合併 UC における今後の治療指針に有用な情報をもたらすと考えられる。

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基本である。しかし、抗ウイルス剤を要する症例が存在するのも事実である。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の明確化に本研究が貢献することが期待される。

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. 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
3. Fukuchi T, Nakase H, Ubukata S, Matsuura M, Yoshino T, Toyonaga T, Shimazu K, Koga H, Yamashita H, Ito D, Ashida K. Therapeutic effect of intensive granulocyte and monocyte adsorption apheresis combined with thiopurines for steroid- and biologics-naïve Japanese patients with early-diagnosed Crohn's disease. *BMC Gastroenterology* 13:124,2014
 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. 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
 7. Nakase H, Yoshino T, Matsuura M. Role in calcineurin inhibitors for inflammatory bowel disease in the biologics era- when and how to use- *Inflamm Bowel Dis*20: 2151-2156, .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
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.
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, 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. 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
8. 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
9. 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
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。

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 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