

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
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：潰瘍性大腸炎(UC)に合併するサイトメガロウイルス(CMV)感染は疾患難治化の一因と考えられている。しかし、CMV 感染合併 UC において抗ウイルス剤の投与を必要とする症例やその有効性については一定の見解が得られていない。そこで CMV 感染を合併した UC 患者において抗ウイルス剤投与が必要な患者を同定するために、大腸粘膜組織中に存在する CMV-DNA 量を指標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)

竹内 健(東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科・講師)

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(田川市立病院消化器内科・医長)

にするため、多施設共同前向き臨床試験を立案し、検証することを目的とする。

B. 研究方法

活動期 UC 患者では経過中に CMV 感染(再活性化)を高頻度に認めることが報告されているが、UC の病態生理への関与については一定の見解がない。特に TNF- α をはじめとする炎症性サイトカインが CMV 感染(再活性化)を誘導すること、またステロイドなどの強力な免疫抑制作用を有する UC 治療薬はウイルス感染に対する宿主の正常な免疫応答を妨げる可能性があるため、慢性腸炎を特徴とする UC においては腸管局所で容易に CMV 感染を引き起こすことが考えられる。したがって、UC 患者に見られる CMV 感染が腸管(組織)障害を起こす UC の病態形成に関与しているのか、単に腸管組織で CMV 再活性化を示すのみで病態に関与していないのかを区別することはきわめて困難である。しかし、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おり、若年者に好発する UC 患者においては抗ウイルス剤投与を必要とする症例を適切に選択がすることが重要である。そこで、CMV 感染合併 UC 患者において抗ウイルス剤を必要とする患者群の同定とその有効性

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、疾患難治化の一因となっている。しかし、CMV 感染と UC 病態悪化の関連性については確立された見解はなく、そのため抗ウイルス薬の必要性についても意見が分かれているのが現状である。そこで、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、大腸粘膜組織中における CMV-DNA 量を指標とし、CMV 感染を合併した UC 患者における抗ウイルス剤投与を必要とする患者の同定とその有効性を明らか

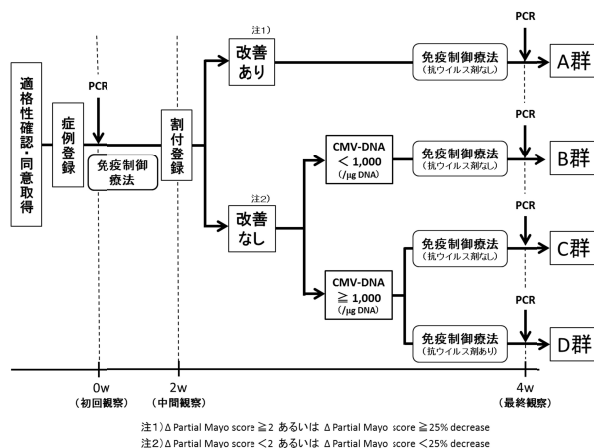
を明らかにするため、大腸粘膜中の CMV-DNA 量を指標とした多施設共同前向き臨床試験のプロトコルを立案した。

(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、被験者の個人情報の保護、人権への配慮、プライバシーの保護に努める。

C. 研究結果

昨年度、本臨床試験の基本的な骨格は立案されていたが、実際の臨床試験実施に向けた症例集積や登録症例の厳密な一元管理を行うため、試験デザインのの一部を修正した。



試験デザインは多施設共同・オープンラベル・前向き・無作為割付とし、対象は中等症から重症 (Total Mayo score 6 点以上) で、かつ内視鏡所見サブスコア (Mayo endoscopic score) 2 点以上の活動期 UC 患者とした。

CMV 感染合併 UC に対する基本的な治療コンセプトとして、免疫制御療法による腸管炎症の厳密なコントロールを優先し、これらでコ

ントロール困難な場合に抗ウイルス剤の投与を考慮することとした。従って、登録症例の初回観察 (0 週) から 2 週間は抗ウイルス剤の投与を行わず、免疫制御療法のみを施行する。続いて、中間観察 (2 週間) 時にこれらの免疫制御療法による治療効果を判定し、改善が得られない場合には CMV 感染が UC の病態形成に関与している可能性を考慮し、大腸粘膜組織中の CMV-DNA 量に基づいて、抗ウイルス量の追加投与を無作為に割り付け、その有用性を検証する。なお、抗ウイルス剤の追加投与を考慮する大腸粘膜組織中の CMV-DNA 量は 1,000 copy/μg DNA 以上とした。主要評価項目は、4 週時における Total Mayo score による改善率、副次評価項目は 4 週時における寛解率、各評価時点における CMV 陽性率とした。今後、各施設における IRB による承認後、多施設共同臨床研究を実施する予定である。

D. 考察

UC では腸管炎症が CMV 感染 (再活性化) を増悪させる最も重要な因子と考えられるため、UC に合併する CMV 感染に対しては抗ウイルス療法よりも腸管局所の炎症コントロール、すなわち UC の治療 (免疫制御療法) そのものを優先すべきと考えられている。一方、ステロイドなどの免疫制御療法に治療抵抗性を示す UC 患者では、一部、抗ウイルス剤による治療が奏功し、寛解に至る例も報告されている。このように、CMV 感染合併 UC においては抗ウイルス剤を必要とする症例が存在するのは事実であるが、その適応選択について有用な指標が確立されていない。今回立案した多施設共同臨床試験は、免疫制御療法に対する治療反応性と大腸粘膜組織中の CMV-DNA 量に基づいて抗ウイルス剤の追加投与を無作為に割り付け、その有効性を検討するものであり、今後、CMV 感染合併 UC における治療指針に新た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、CMV 感染を合併した UC における抗ウイルス剤の投与を必要と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. Yamada S, Yoshino T, Matsuura M, Kimura M, Koshikawa Y, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Nakase H. Efficacy and Safety of Long-Term Thiopurine Maintenance Treatment in Japanese Patients With Ulcerative Colitis. *Intest Res.* 13: 250-8, 2015
 2. Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Kimura M, Koshikawa Y, Madian A, Toyonaga T, Nakase H. Efficacy of Thiopurines in Biologic-Naive Japanese Patients With Crohn's Disease: A Single-Center Experience. *Intest Res.* 13: 266-273, 2015
 3. Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, Madian A, Honzawa Y, Nakase H. Tacrolimus or infliximab for severe ulcerative colitis: short-term and long-term data from a retrospective observational study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2:e000021, 2015.
 4. Toyonaga T, Nakase H, Ueno S, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Itou A, Namba K, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Ueda T, Chiba T, Okazaki K. Osteopontin Deficiency Accelerates Spontaneous Colitis in Mice with Disrupted Gut Microbiota and Macrophage Phagocytic Activity. *PLoS One.* 10: e0135552, 2015
- ### 2. 学会発表
- #### 1) 海外学会
1. Yoshino T, Matsuura M, Nakase H. IL-34 antibody ameliorates experimental Colitis by alternating IL-12p40 expression in macrophages. The 10th Annual Meeting of European Crohn's and Colitis Organisation, Barcelona, 2015, February
 2. Koshikawa Y, Nakase H, Minami N, Yamada S, Toyonaga T, Honzawa Y, Matsuura M, Chiba T: The characteristics and clinical outcomes of ulcerative colitis patients with concomitant cytomegalovirus infection. Digest Disease Week 2015, Washington, 2015, May
 4. Toyonaga T, Nakase H, Matsuura M, Kobayashi T, Okazaki K, Hibi T. Osteopontin deficiency accelerates immune-mediated colitis in mice with impaired macrophage phagocytic activity. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Beijing, 2015, June
 5. Minami M, Koshikawa Y, Yamada S, Honzawa Y, Matsuura M, Toyonaga T, Nakase H: T cell derived osteopontin regulates acute graft-versus-host disease. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Beijing, 2015, June
 6. Koshikawa Y, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Minami M, Yamada S: The characteristics and clinical outcomes

of ulcerative colitis patients with
concomitant cytomegalovirus infection.
The 3rd Annual Meeting of Asian
Organization for Crohn ' s & Colitis,
Beijing, 2015, June

なし。

7. Yamada S, Koshikawa Y, Minami N, Honzawa Y, Matsuura M, Nakase H: Factors associated with treatment outcome of ulcerative colitis patients undergoing tacrolimus induction therapy. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn ' s & Colitis, Beijing, 2015, June

2) 国内学会

1. 松浦 稔、豊永貴彦、仲瀬裕志. 経口鉄摂取制限は腸内細菌叢や細菌毒性の変化を介して腸炎を予防する. 第 101 回日本消化器病学会総会, 仙台, 2015 年 4 月
2. 本澤有介、松浦 稔、仲瀬裕志. IL-17A によって誘導される HSP47 はクローン病腸管線維化に関与する. 第 101 回日本消化器病学会総会, 仙台, 2015 年 4 月
3. 越川頼光、松浦 稔、仲瀬裕志.
Cytomegalovirus 感染合併潰瘍性大腸炎患者の治療経過および長期予後の検討.
第 101 回日本消化器病学会総会, 仙台, 2015 年 4 月
4. 本澤有介、松浦 稔、仲瀬裕志. 寛解期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 89 回日本消化器内視鏡学会総会, 名古屋, 2015 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