

## CMV 感染合併潰瘍性大腸炎における定量的 PCR 法に基づく 抗ウイルス療法の適応選択とその有効性に関する臨床試験

研究協力者 松浦 稔 京都大学医学部附属病院内視鏡部 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、合併する CMV 感染に対する抗ウイルス療法の有効性やその適応については一定の見解がない。本研究は活動期 UC 患者を対象に、内科的治療に対する反応性と定量的 PCR 法に基づく大腸組織中の CMV-DNA 量を割付因子として抗ウイルス薬投与を無作為に割り付け、CMV 感染合併 UC に対する抗ウイルス療法の有効性を検証する多施設共同前向きランダム比較試験である。

### 共同研究者

仲瀬裕志（札幌医科大学消化器内科学・教授）  
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管先端治療学・  
准教授）  
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）  
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）

### B. 研究方法

近年、UC 患者の腸管組織における CMV 陽性細胞数や CMV-DNA 量が多い症例、またステロイド抵抗例では CMV 感染の有無が臨床転帰と関連することがいくつか報告され、抗ウイルス療法の施行が推奨されている。しかしながら、これまで CMV 感染を合併した UC に対する抗ウイルス療法の有効性については症例報告や Case series での報告のみであり、前向きな臨床試験での検証は行われていない。そこで本研究では、CMV 感染が腸炎の病態に関与する可能性が高い症例、すなわち内科的治療に対する治療反応性が不十分、かつ腸管組織における CMV-DNA 量が多い症例を対象を絞り、抗ウイルス薬の投与を無作為に割り付け、その有効性を検証する多施設共同前向きランダム比較試験を開始した。

（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。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

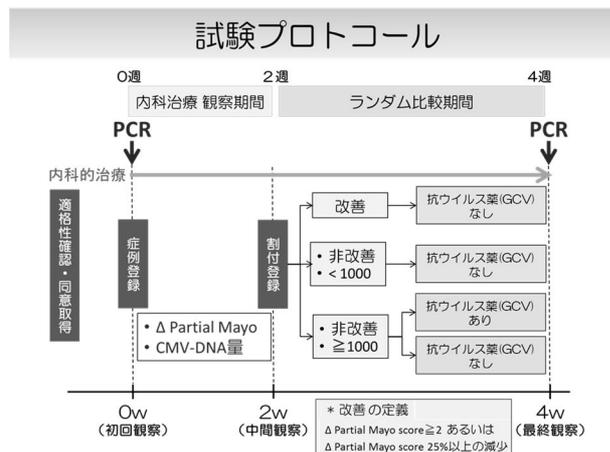
### A. 研究目的

サイトメガロウイルス(CMV)感染を合併した潰瘍性大腸炎(UC)ではステロイド抵抗例、重症例、大腸切除例が多いことが報告されている。しかしながら、このような症例に対する抗ウイルス療法の有効性やその適応については一定の見解が得られていない。本研究では内科的治療の効果不十分な CMV 感染合併 UC 患者を対象に、抗ウイルス薬の投与を無作為に割り付け、その治療効果を比較検討する多施設共同前向きランダム比較試験を行い、CMV 感染合併 UC 患者に対する抗ウイルス療法の有効性を検証することを目的とする。

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

### 1) 試験プロトコール



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。

症例登録時 (0 週) 大腸内視鏡検査にて採取した生検組織 (大腸粘膜) を用いて定量的 PCR 法を行い、大腸組織中の CMV-DNA を測定する。その後通常の UC 治療を行い、中間観察時 (2 週) に内科的治療に対する反応性を partial Mayo score にて判定する。その結果、内科的治療で改善が得られず、かつ大腸組織中の CMV-DNA 量が高い症例を対象に抗ウイルス薬の投与 (Ganciclovir、5mg/kg、2 週間点滴投与) を無作為に割り付け、その有効性を検証する。割付因子は中間観察 (2 週) 時の治療反応性 (partial Mayo スコアで判定) と初回観察 (0 週) 時の大腸粘膜における CMV-DNA 量 (1,000 copy/□g・DNA 以上) とし、中央割付方式を採用するため Web 割付システムを構築した。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、目標症例数は内科的治療による改善が認められず、かつ CMV-DNA 1,000copy/□g DNA 以上の症例で抗ウイルス薬 投与群および非投与群 各々 60 例 (計 120 例) とした。

### 2) 進捗状況

主たる研究実施機関である京都大学の IRB での承認を取得後、本試験が実施可能となっている (UMIN 登録: UMIN000022588)。現在、京都大学を含め計 8 施設での IRB 承認が得られ、その他、9 施設での IRB 審査が進行中である。現在の症例登録数は 7 例にとどまっているが、一施設当たりの年間登録症例数は 10 例程度と予想し、今後、20 施設程度を目標に研究協力施設を募り、多施設共同での実施体制を整えていく予定である。

## D. 考察

UC では腸炎そのものが腸管局所での 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、原則、腸管局所の炎症コントロール、すなわち UC 治療そのものが優先される。しかしながら、近年、腸管組織における CMV ウイルス量が多い症例やステロイド抵抗性を示す症例では抗ウイルス療法により臨床転帰が改善することが相次いで報告され、CMV 感染合併 UC における抗ウイルス療法の位置付けが議論されている。実際、ECCO のガイドラインでは免疫制御療法中に大腸組織での CMV 感染を伴う重症のステロイド抵抗性 UC では抗ウイルス療法を開始することが推奨されているが、抗ウイルス療法を開始すべき明確な基準はなく、今後の検討課題の一つと考えられる。本試験は、CMV 感染合併 UC に対する抗ウイルス療法の有効性を前向きに検討するものであり、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、抗ウイルス療法が有効な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療法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. Minami N, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Honzawa Y, Yamamoto S, Nakase H. Maternal and fetal outcomes in pregnant Japanese women with inflammatory bowel disease: our experience with a series of 23 cases. *Intest Res.* 2017;15:90-96.
2. Kawakami K, Minami N, Matsuura M, Iida T, Toyonaga T, Nagaishi K, Arimura Y, Fujimiya M, Uede T, Nakase H. Osteopontin attenuates acute gastrointestinal graft-versus-host disease by preventing apoptosis of intestinal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;485:468-475.

### 2. 学会発表

#### 1) 海外学会

1. Matsuura M, Nakase H, Andoh A, Tsujikawa T, Naito Y, Kawamura T, Katsushima S, Kusaka T, Okuyama Y, Obata H, Kogawa T. Long-term Efficacy and Safety of Thiopurine Maintenance Treatment in Biologic-Naïve Patients with Ulcerative Colitis: A Retrospective Multicenter Cohort from JAPAN. The 5<sup>th</sup> Annual Meeting

of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2017, June

2. Okabe M, Matsuura M, Yamamoto S, Honzawa Y, Koshikawa Y, Yamada S, Kitamoto H, Seno H. Early induction of immunosuppressive agents prior to endoscopic balloon dilatation contributes to avoidance of surgery in patients with Crohn's disease. The 5<sup>th</sup> Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2017, June
3. Honzawa Y, Matsuura M, Yamamoto S, Yamada S, Koshikawa Y, Okabe M, Kitamoto H, Seno H. Long-term outcome of patients with ulcerative colitis after initial tacrolimus rescue therapy. The 5<sup>th</sup> Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2017, June

#### 2) 国内学会

1. 山本修司、松浦 稔、妹尾 浩. 潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ治療の長期予後の検討 - インフリキシマブにチオプリン併用は必要か? - . 第 103 回日本消化器病学会総会, 東京, 2017 年 4 月
2. 岡部 誠、松浦 稔、妹尾 浩. クロウン病の腸管狭窄例における内視鏡的拡張術後の手術回避に関する検討. 第 103 回日本消化器病学会総会, 東京, 2017 年 4 月
3. 山田 聡、松浦 稔、本澤有介、岡部 誠、越川頼光、南 尚希、山本修司、仲瀬裕志、妹尾 浩. 寛解期クローン病患者におけるビタミン K 不足と腸内細菌叢の関連性についての検討. 第 103 回日本消化器病学会総会, 東京, 2017 年 4 月
4. 北本博規、本澤有介、山本修司、松浦 稔、

- 妹尾 浩．腸管局所サイトメガロウイルス感染を伴った潰瘍性大腸炎における大腸内視鏡所見とその臨床転帰との関連性に関する検討．第 98 回日本消化器内視鏡学会近畿支部例会，京都，2017 年 6 月
5. 本澤有介、山本修司、松浦 稔、妹尾 浩．クローン病腸管狭窄における内視鏡的拡張術と免疫調節療法の併用による長期予後の検討．第 55 回日本小腸学会，京都，2017 年 10 月
6. 岡部 誠、山本修司、本澤有介、松浦 稔、妹尾浩．消化管 GVHD 診断における内視鏡所見の特徴に関する検討．第 99 回日本消化器内視鏡学会近畿支部例会，京都，2017 年 11 月
7. 北本博規、松浦 稔、山本修司、岡部 誠、越川頼光、山田 聡、本澤有介、妹尾 浩．CMV 感染合併潰瘍性大腸炎の臨床転帰に関する検討．第 8 回 日本炎症性腸疾患学会学術集会，東京，2017 年 12 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。