

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（東邦大学医療センター佐倉病院消化器
センター・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）

A. 研究目的

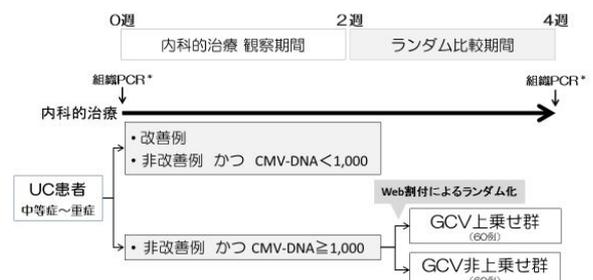
潰瘍性大腸炎(UC)の大腸粘膜では経過中にしばしばサイトメガロウイルス(CMV)感染を合併することが知られている。しかし、合併する CMV 感染の UC 病態への関与や臨床転帰(予後)との相関、また抗ウイルス療法を行うべきか否かについては一定の見解がない。近年、腸管組織での CMV ウイルス量が治療反応性や大腸切除術率と相関することが報告され、ECCO のガイドラインでも免疫制御療法中大腸組織での CMV 感染を伴う重症ステロイド抵抗性 UC では抗ウイルス療法を開始することが推奨されている。しかしながら、抗ウイルス療法の適応については未だ明確な基準はな

く、一定の見解が得られていない。そこで、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と適応基準を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

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。

試験プロトコール(概略)



(注) 組織PCR*：京大病院遺伝子検査室で実施。

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、研究期間は2年間(2016年9月~2018年8月)、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 1,000 copy/□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)と設定した。

(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

主たる研究実施機関である京都大学で IRB

承認取得後、本試験が実施可能となった(UMIN 登録:UMIN000022588)、最終的に計11施設(京都大学、関西医科大学、国立病院機構弘前病院、福岡大学筑紫病院、札幌医科大学、東京医科歯科大学、金沢大学、滋賀医科大学、京都府立医科大学、大阪大学、東京慈恵医科大学)で IRB 承認が得られたが、症例登録数は10例(京都大学8例、滋賀医科大学2例、脱落1例を除く)にとどまった。その内、CMV 陽性は2例(2/10例、20%)で、割付対象となる CMV-DNA 1,000 copy/□g DNA 以上を示す症例は認めなかった。

D. 考察

本研究の遂行はきわめて難渋した。その理由としては第一に本研究で対象候補症例となる CMV 感染合併症例の減少が挙げられる。実際、京都大学病院でのデータによると同院で大腸粘膜を用いた PCR 法で CMV 感染の有無を検討した症例のうち CMV 感染陽性を示した割合は45.0%(2009年)から21.3%(2017年)へ減少し、さらに CMV-DNA 1,000 copy/□g DNA 以上を示す症例に限ると30.0%(2010年)から2.1%(2017年)へ激減している。本邦では2000年代後半に免疫調節薬やカルシニューリン阻害剤、さらに2010年以降には潰瘍性大腸炎に対して抗 TNF-□抗体製剤が保険承認され、CMV 感染を合併しやすい難治例ではステロイド以外の治療薬の選択ができるようになったことが CMV 感染合併例減少の一因と考えられる。また、その他の要因として UC 患者に伴う CMV 感染に対しては抗ウイルス薬(Ganciclovir)が適応外使用に該当することも挙げられる。このことは保険診療上の制限に加え、本研究が新たに施行された臨床研究法の定める特定臨床研究に該当し、研究実施体制の再構築や研究資金の問題などにも影響すると考えられた。

以上のことから、本研究の立案に至った臨床的問題点やその目的は依然として重要と考

えられるが、今後も新たな UC 治療薬が市場に登場し、CMV 感染合併例の確保が困難な状況が続くと予想されることから、本研究は研究期間の延長を行わずに終了することが妥当であると考えられた。

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を目指した新たな取り組みが必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文

1. Yamamoto Y, Masuda S, Nakase H, Matsuura M, Maruyama S, Hisamatsu T, Suzuki Y, Matsubara K. Influence of Pharmaceutical Formulation on the Mucosal Concentration of 5-Aminosalicylic Acid and N-Acetylmethylmesalamine in Japanese Patients with Ulcerative Colitis. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(1):81-86.
2. Nakamura S, Imaeda H, Nishikawa H, Iimuro M, Matsuura M, Oka H, Oku J, Miyazaki T, Honda H, Watanabe K, Nakase H, Andoh A. Usefulness of fecal calprotectin by monoclonal antibody testing in adult Japanese with inflammatory bowel diseases: a prospective multicenter study. *Intest Res.* 2018;16(4):554-562.
3. Tsuchido Y, Nagao M, Matsuura M, Nakano S, Yamamoto M, Matsumura Y, Seno H, Ichiyama S. Real-time quantitative PCR analysis of endoscopic biopsies for diagnosing CMV

gastrointestinal disease in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic accuracy study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(12):2389-2396.

2. 著書

1. 松浦 稔, 本澤有介, 山本修司, 妹尾 浩. サイトメガロウイルス感染症 - 最近の知見. *INTESTINE* 第 23 巻第 2 号 特集「腸管感染症」. 日本メディカルセンター, 東京, 167-173, 2019
2. 松浦 稔, 本澤有介, 山本修司, 妹尾 浩. 炎症性腸疾患の内科的治療 - CMV 感染合併潰瘍性大腸炎に対する抗ウイルス治療. 「日本臨床 76 巻増刊号 炎症性腸疾患(第 2 版)」. 日本臨床社, 東京, 404-409, 2018

3. 学会発表

1) 海外学会

1. Kitamoto H, Yamamoto S, Matsuura M, Honzawa Y, Yamada S, Okabe M, Seno H. Advance of medical therapies may improve the outcome of ulcerative colitis with cytomegalovirus infection. The 14th Congress of European Crohn's and Colitis Organization. Copenhagen, Mar 8, 2019
2. Okabe M, Matsuura M, Yamamoto S, Yamada S, Kitamoto H, Honzawa Y, Seno H. Efficacy and safety of thiopurine and allopurinol cotherapy in thiopurine-naïve Japanese UC patients. The 6th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Shanghai, June 23, 2018
3. Honzawa Y, Matsuura M, Yamamoto S, Okabe M, Kitamoto H, Yamada S, Seno H. Endoscopic findings to predict therapeutic efficacy of anti-TNF agents on patients with ulcerative colitis. The

6th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Shanghai, June 23, 2018

4. Kitamoto H, Yamamoto S, Honzawa Y, Yamada S, Okabe M, Seno H, Matsuura M. Impact of advance in medical therapies on clinical outcome in patients with ulcerative colitis concomitant cytomegalovirus infection. The 6th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Shanghai, June 23, 2018

2) 国内学会

1. 松浦 稔、山田 聡、小畑寛純、粉川隆文. Bio ナイーブ潰瘍性大腸炎におけるチオプリン製剤の長期治療成績 - 京滋多施設共同研究からの報告 - . 日本消化器学会近畿支部 第 110 回例会, 京都, 2019 年 2 月
2. 北本博規、松浦 稔、山本修司、妹尾 浩. 当院における難治性潰瘍性大腸炎に対する Golimumab の使用経験. 日本消化器学会近畿支部 第 110 回例会, 京都, 2019 年 2 月
3. 松浦 稔. IBD の治療薬 - 抗 TNF- α 抗体療法. 日本炎症性腸疾患学会 教育セミナー, 京都, 2018 年 11 月
4. 山田 聡、山本修司、松浦 稔、北本博規、岡部 誠、本澤有介、妹尾 浩. 活動期潰瘍性大腸炎の大腸粘膜における Epstein-Barr virus 再活性化についての検討. 第 9 回日本炎症性腸疾患学会, 京都, 2018 年 11 月
5. 北本博規、松浦 稔、岡部 誠、山田 聡、本澤有介、山本修司、妹尾 浩. サイトメガロウイルス再活性化を伴った潰瘍性大腸炎の大腸内視鏡所見と臨床的背景に関する検討. 第 9 回日本炎症性腸疾患学会, 京都, 2018 年 11 月

6. 松浦 稔、山本修司、妹尾 浩. Bio ナイーブ Crohn 病に対するステロイドおよびチオプリン製剤による早期強化療法 (Accelerated step-up) の長期治療成績. JDDW 2018, 神戸, 2018 年 11 月
7. 松浦 稔. クロウン病診療の現状と課題 - 当院における治療適正化とその工夫 - . 第 120 回日本消化器内視鏡学会中国支部例会, エキスパートセミナー, 米子, 2018 年 7 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。