

令和 5 年 6 月 4 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17915

研究課題名（和文）膠原病における寛解導入療法中のサイトメガロウイルス再活性化に関する前方視的研究

研究課題名（英文）A prospective study of cytomegalovirus reactivation during remission induction therapy in connective tissue disease

研究代表者

太田 裕一郎 (Ota, Yuichiro)

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任助教

研究者番号：80773051

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000 円

研究成果の概要（和文）：今回実施した前向き症例検討により、(1)CMV再活性化リスク因子として糖尿病合併、悪性疾患既往、初期プレドニゾン(PSL) $>0.91\text{mg/kg/day}$ 、シクロホスファミド大量静注療法を同定し、(2)再活性化時のPSL $\geq 37.5\text{mg/day}$ 、CMV抗原血症 2個、Alb $<3.0\text{g/dl}$ がその後の抗CMV薬の必要性を予測することを示した。

(3)CMV再活性化に関わる免疫学的機序については、被験者の末梢血検体からCMV抗体やCMV特異的T細胞の同定を行うプロトコルを検討し、実際の症例から得られた検体の解析を行っている。現時点で結論は得られていないが、今後さらなる症例集積と解析を行う方針である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膠原病領域においてはこれまでCMV再活性化のリスクや抗CMV薬の必要性を前向きに検討した報告はなく、今回の検討においてそれらを明らかにすることができた。このことにより、リスクに応じてCMVアンチゲネミアのモニタリングをどの程度行うか検討することが可能となり、また抗CMV薬が必要と思われる症例を早期に判断して治療介入を行うことで予後を改善させる可能性があり、社会的意義があるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：This prospective study identified (1) diabetic complications, history of malignant disease, initial prednisolone (PSL) $>0.91\text{ mg/kg/day}$, and high-dose IV cyclophosphamide therapy as risk factors for CMV reactivation, and (2) PSL $\geq 37.5\text{ mg/day}$ at reactivation, CMV antigenemia ≥ 2 and Alb $<3.0\text{ g/dl}$ at the time of reactivation predicted the need for subsequent anti-CMV drugs.

(3) Regarding immunological mechanisms involved in CMV reactivation, we are studying protocols to identify CMV antibodies and CMV-specific T cells from patients' peripheral blood cells and analyzing specimens obtained from actual cases. Although no conclusion has been reached at this time, we intend to accumulate and analyze more cases in the future.

研究分野：膠原病全般

キーワード：膠原病 サイトメガロウイルス再活性化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膠原病における寛解導入療法中のサイトメガロウイルス(CMV)再活性化は、しばしば経験される重要な日和見感染症であり、予後の悪化や入院期間延長の原因となる。移植領域ではCMV治療のエビデンスが確立されている一方、膠原病領域において前方視的研究はなく不明点が多い。また、CMV治療薬のみならずCMV抗原血症すら保険適応でないことが臨床的に大きな課題であった。またCMV再活性化に関わる防御機構として細胞性免疫および液性免疫の関与が推察されるが、膠原病患者におけるCMV再活性化の免疫学的機序は明らかでなかった。

2. 研究の目的

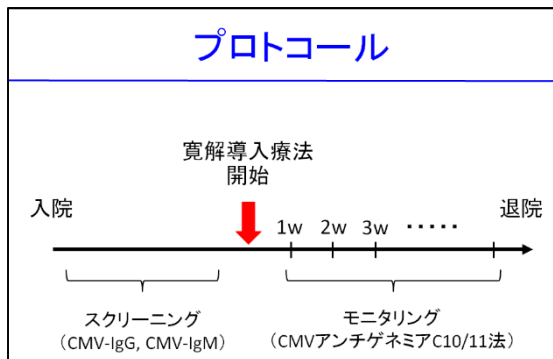
本研究では、寛解導入療法を施行する全膠原病患者に対して前向きに臨床データを収集することでCMV再活性化の実態を明らかにする。また、同患者群の末梢血リンパ球の表面抗原ならびに血清中の抗CMV抗体を経時的に解析することで、膠原病患者におけるCMV再活性化の免疫学的機序を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) CMV再活性化のリスク因子は何か。(2) CMV再活性化に関するモニタリングはいつ、どのような症例で必要か。(3) CMV再活性化に関わる免疫学的機序は何かについてそれぞれ検討を行った。

具体的にはCMV再活性化の疫学とモニタリングに関する前方視的検討を実施した。対象は当院当科でプレドニゾロン0.5mg/kg/日以上による寛解導入療法または再寛解導入療法を行う膠原病全症例とし、治療開始前にCMV-IgG測定、治療開始後は毎週CMVアンチゲネミアを測定した。CMVアンチゲネミア1個/2スライドをCMV再活性化と定義した。またCMV再活性化後、アンチゲネミア5以上、CMV感染症、免疫抑制療法を強化するなど主治医判断の3つの基準により抗CMV薬を投与した。これらの臨床データから、CMV再活性化のリスク因子、抗CMV薬の必要性の予測因子を検討した。

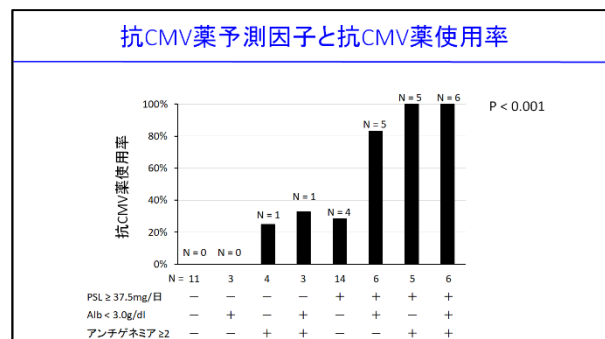
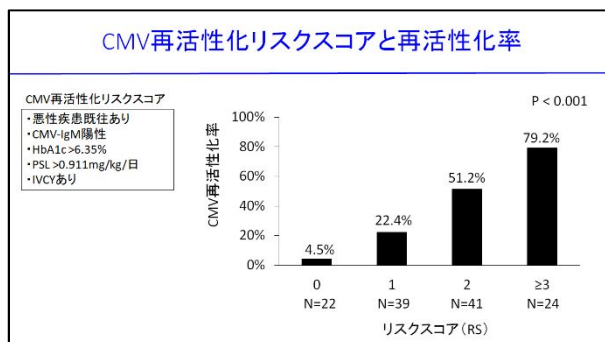
上記に合わせ、CMV-IgGの対応抗原の検索、末梢血リンパ球におけるCMV特異的表面マーカーの検出など、探索的な項目を経時的に観察した。



4. 研究成果

今回実施した前向き症例検討により、(1)CMV再活性化リスク因子として糖尿病の合併、悪性疾患の既往、初期プレドニゾロン(PSL)>0.91mg/kg/day、シクロホスファミド大量静注療法(IVCY)を同定し、(2)これらのリスク因子の該当数が多ければ多いほどCMV再活性化リスクが上昇することを示し、再活性化時のPSL37.5mg/day、CMVアンチゲネミア2個/2スライド、血清アルブミン値<3.0g/dlがその後の抗CMV薬の必要性を予測することを示した。これらの結果につき、2022年度の日本リウマチ学会学術集会や欧州リウマチ学会学術集会で演題発表を行い、現在論文作成中である。

(3)CMV再活性化に関わる免疫学的機序については、研究室において被験者の末梢血検体からCMV抗体やCMV特異的T細胞の同定を行うプロトコルを検討し、実際の症例から得られた検体の解析を行っている。CMV抗体の対応抗原の検討としては、293T細胞にCMV表面抗原であるgB, gH, gM/gN, gH/gL/gO, gH/gL/UL128/UL130/UL131Aをそれぞれトラ



ンスフェクトし、患者から得られた血清を反応させ、抗ヒト抗体を二次抗体として発色させ、FACS 解析を行った。現時点では、CMV 再活性化や抗 CMV 薬の必要性和有意に相関する対応抗原は得られておらず、CMV 再活性化においては特定の CMV 抗体は防御的に作用していない可能性がある。また、CMV 特異的 T 細胞については CD8 および CD4 を検出すべくテトラマーを用いた FACS 解析を検討しているが、プロトコール検討に時間を要したため現時点で結論は得られていない。今後さらなる症例集積と解析を行う方針である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1 . 発表者名 太田裕一朗、金子祐子、竹内勤 |
| 2 . 発表標題 膠原病患者におけるサイトメガロウイルス再活性化リスク因子の前方視的検討 |
| 3 . 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会 |
| 4 . 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 太田裕一朗、近藤泰、齋藤俊太郎、菊池潤、花岡洋成、竹内勤、金子祐子 |
| 2 . 発表標題 膠原病患者のサイトメガロウイルス(CMV)再活性化に対する抗CMV薬の必要性に関する前方視的検討 |
| 3 . 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会 |
| 4 . 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1 . 発表者名 Yuichiro Ota, Yasushi Kondo, Shuntaro Saito, Jun Kikuchi, Hironari Hanaoka, Yuko Kaneko. |
| 2 . 発表標題 Risk factors for cytomegalovirus infection in patients with systemic rheumatic disease; single-center prospective cohort study. |
| 3 . 学会等名 EULAR 2022 -Annual European Congress of Rheumatology |
| 4 . 発表年 2022年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

| | | | |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|