

成人重症患者における CMV再活性化予防

2017/10/03

聖マリアンナ医科大学救急医学
尾崎将之

本日の論文

Research

JAMA | Preliminary Communication

Effect of Ganciclovir on IL-6 Levels Among Cytomegalovirus-Seropositive Adults With Critical Illness A Randomized Clinical Trial

Ajit P. Limaye, MD; Renee D. Stapleton, MD, PhD; Lili Peng, MS; Scott R. Gunn, MD; Louise E. Kimball, PhD; Robert Hyzy, MD; Matthew C. Exline, MD; D. Clark Files, MD; Peter E. Morris, MD; Stephen K. Frankel, MD; Mark E. Mikkelsen, MD, MSCE; Duncan Hite, MD; Kyle B. Enfield, MD; Jay Steingrub, MD; James O'Brien, MD, MSc; Polly E. Parsons, MD; Joseph Cuschieri, MD; Richard G. Wunderink, MD; David L. Hotchkiss, MD; Ying Q. Chen, PhD; Gordon D. Rubenfeld, MD; Michael Boeckh, MD

JAMA. 2017;318(8):731-740.

背景

- サイトメガロウィルス（CMV）は健康成人の50%-80%が保有しているヒトヘルペスウィルス
- 初感染時より潜伏感染であることが多い
- 生涯にわたって肺を含む多臓器で潜伏感染がつづく

J Pathol. 2015;235(2):288-297.

背景

- CMVは免疫抑制や重症病態において再活性化する
 - ✓ 死亡率増加
 - ✓ 人工呼吸期間延長
 - ✓ ICU滞在期間延長
 - ✓ 入院期間の延長
 - ✓ 2次感染増加
- につながる

Ann Intensive Care. 2016;6(1):110.

Intensive Care Med. 2016;42(3):333-341.

総説 重症疾患でのCMV再燃

Al-Omari et al. *Ann. Intensive Care* (2016) 6:110
DOI 10.1186/s13613-016-0207-8

 Annals of Intensive Care

REVIEW

Open Access



Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review

Awad Al-Omari^{1,2*}, Fadi Aljamaan³, Waleed Alhazzani⁴, Samer Salih⁵ and Yaseen Arabi⁶

ICUにおけるCMV再活性化のリスクファクター

Risk factor	Strength of association
Immune compromised	Strong association [49]
Age	No evidence [8]
Gender	Inconsistent data [8]
Mechanical ventilation	Strong association [1, 8]
Sepsis	Strong association [8, 47]
Corticosteroids use	Weak evidence [27]
Blood transfusion	Weak association [1, 27, 28]
Disease severity scores	No association [1, 24, 27–31]
Active malignancy	No association [2, 24, 28]
Stress (catecholamines surge)	Weak association [25]

CMV感染 診断方法と利点

Diagnostic method	Advantages
Anti-CMV immunoglobulins	Might be used for screening for latent CMV infection
CMV PCR assays	High sensitivity and specificity and considered gold standard, quick easy to perform, gives information of viral load, can be used for wide variety of samples
CMV antigen assays	Quick and easy to perform, has comparable sensitivity and specificity to PCR
Viral culture	Highly specific, can be performed on wide variety of samples
Histopathology	Highly specific, confirm CMV disease and pathogenicity and invasiveness

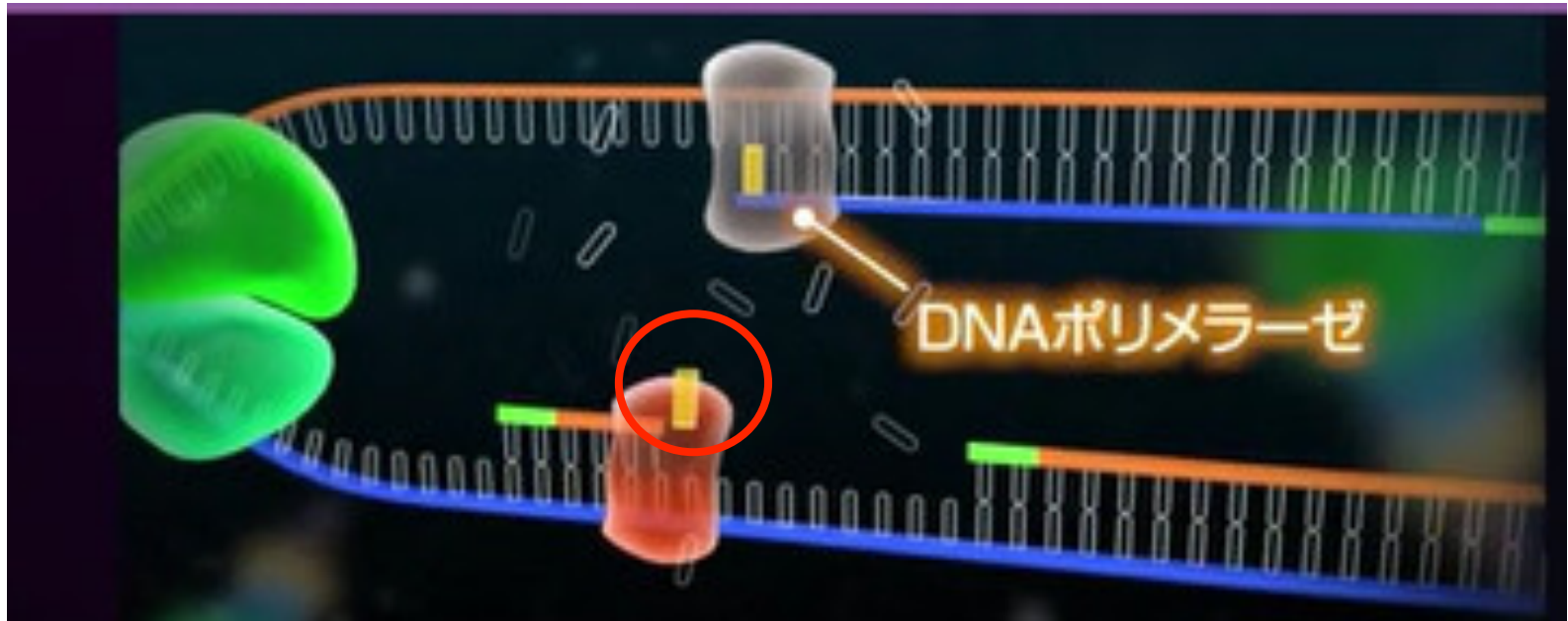
CMV感染 診断方法と欠点

Diagnostic method	Disadvantages
Anti-CMV immunoglobulins	Low sensitivity and specificity for active infection
CMV PCR assays	Better to be performed on whole blood, qualitative might be so sensitive and detect "innocent viral shedding" quantitative might be superior
CMV antigen assays	Might be inferior to PCR in case of leukopenia
Viral culture	Time-consuming, low sensitivity
Histopathology	Invasive, low sensitivity, liable to sampling error, needs skilled pathologist and so operator dependent

治療藥：作用機序

Agent	Mechanism of action
Ganciclovir	Competitively inhibits the binding of deoxyguanosine triphosphate to DNA polymerase resulting in inhibition of viral DNA synthesis
Valganciclovir	Converted to ganciclovir in the body, much higher bioavailability of ganciclovir compared to oral ganciclovir
Foscarnet	Non-competitive inhibitor of many viral RNA and DNA polymerases
Cidofovir	Suppresses CMV replication by selective inhibition of viral DNA synthesis

ガンシクロビル 核酸類似体



核酸のように取り込まれそこで新たなDNA合成の伸長を阻害

マルホ製薬HPより

治療藥：副作用

Agent	Common side effects
Ganciclovir	Thrombocytopenia, leukopenia, increased creatinine, fever, vomiting, diarrhea
Valganciclovir	As ganciclovir
Foscarnet	Electrolyte abnormalities, fever, vomiting, diarrhea, anemia, granulocytopenia, renal insufficiency, cardiotoxicity, central nervous system toxicity, hepatic toxicity
Cidofovir	Fever, alopecia, rash, ocular, renal, and gastrointestinal toxicity, cough, dyspnea

本日の論文

Research

JAMA | Preliminary Communication

Effect of Ganciclovir on IL-6 Levels Among Cytomegalovirus-Seropositive Adults With Critical Illness A Randomized Clinical Trial

Ajit P. Limaye, MD; Renee D. Stapleton, MD, PhD; Lili Peng, MS; Scott R. Gunn, MD; Louise E. Kimball, PhD; Robert Hyzy, MD; Matthew C. Exline, MD; D. Clark Files, MD; Peter E. Morris, MD; Stephen K. Frankel, MD; Mark E. Mikkelsen, MD, MSCE; Duncan Hite, MD; Kyle B. Enfield, MD; Jay Steingrub, MD; James O'Brien, MD, MSc; Polly E. Parsons, MD; Joseph Cuschieri, MD; Richard G. Wunderink, MD; David L. Hotchkyn, MD; Ying Q. Chen, PhD; Gordon D. Rubenfeld, MD; Michael Boeckh, MD

JAMA. 2017;318(8):731-740.

背景

- 動物実験では敗血症に起因するCMV再活性化により肺障害をきたすことが示されている
- この肺障害はガンシクロビルの予防投与で軽減された

J Virol. 2006;80(18):9151-9158.

J Infect Dis. 2002;185(10):1395-1400.

→CMV再活性化と予後の悪化の関連を示すには臨床試験を行う必要がある

- 第3相の試験をおこなうにはその前に以下の点を確認しなければならない
 - ✓ ガンシクロビルの安全性
 - ✓ CMVセロポジティブの信頼性
 - ✓ ガンシクロビルによりCMVが抑制されたことを示唆する臨床的な指標の確認

- 急性肺傷害におけるCMV再活性化に対するガンシクロビル/バルガンシクロビルの効果を調べるGRAIL studyが第2相の試験として計画された

The **G**anciclovir/Valganciclovir for
Prevention of Cytomegalovirus

Reactivation in **A**cute **I**njury of the **L**ung

エンドポイントの決定

- IL-6値はこれまでのICUでの臨床試験で死亡率と相関することが示されてきた

Crit Care Med. 2005;33(1):1-6.

- CMVの再活性化においてIL-6値が上昇することが予備的研究から示されている

Blood. 2011;117(1):352-361.

- 第2相ではバイオマーカー値の有意差を十分に検出するパワーを得て実行できると判断した

本研究のPICO

P	免疫不全のない重症患者
I	ガンシクロビル投与
C	プラセボ投与
O	CMV再活性化 (その指標としてIL-6 変化率)

方法

➤ Study Design

- ✓ 呼吸不全の成人におけるCMV再活性化の予防にガンシクロビル/バルガンシクロビルが効果があるか検証
- ✓ フレッドハッチンソンがんセンターにて承認
- ✓ 書面で同意書を取得
- フレッドハッチンソンがんセンターが全体のコーディネートをを行った
- HIV研究所統計センターにて統計解析を行った

Study Participants

- 免疫不全のない成人
- スタディの期間：2011年3月から5年間
- 呼吸不全を伴う敗血症
- 2012年8月からは呼吸不全を伴う外傷も対象とした
- CMV IgG seropositive
- 陽圧換気

除外基準

- BMI>60
- 抗CMV薬をすでに投与されている
- 既知の免疫抑制
- 予後：生存期間予想3日以内
- 気管切開患者
- 肝機能障害Child C以上
- 間質性肺炎

方法

- 参入された患者は1：1の割合で薬剤投与群かプラセボ群かのいずれかに振り分けられた
- ランダム化から24時間以内にプラセボもしくはガンシクロビルの投与が行われた
 - ✓ 最初の5日はガンシクロビル5mg/kgを12時間おき
 - ✓ 以後ガンシクロビル5mg/kgを24時間おきもしくはバルガンシクロビル900mgを24時間おき
 - ✓ 計14日間投与
 - ✓ 研究期間の途中から（2014年3月末以降）バルガンシクロビルは供給されなくなった
 - ✓ 調剤を行う部署から各siteに薬剤（ガンシクロビルもしくはプラセボ）が送られた

CMV serostatusの確認

- スクリーニング
抗CMV IgG抗体をELISAで測定
- ウィルス量の測定
血漿、BAL回収液、咽頭スワブ検体をReal-time PCR
で測定

Study Outcomesの設定

➤ Primary outcome

14日時点の、ベースラインからのIL-6変化率

➤ Secondary outcome

- CMV再活性化率
- 人工呼吸期間
- 初期28日中のVFD
- ICU滞在期間
- 二次感染発生率
- 死亡率

統計処理

- IL-6変化率の差16%を両側検定で有意水準0.05、80%のパワーで検出するには合計160名の参加が必要であると算出
- ITT解析
- t検定
- カイ二乗検定
- log-rank test
- Kaplan-Meier検定

結果

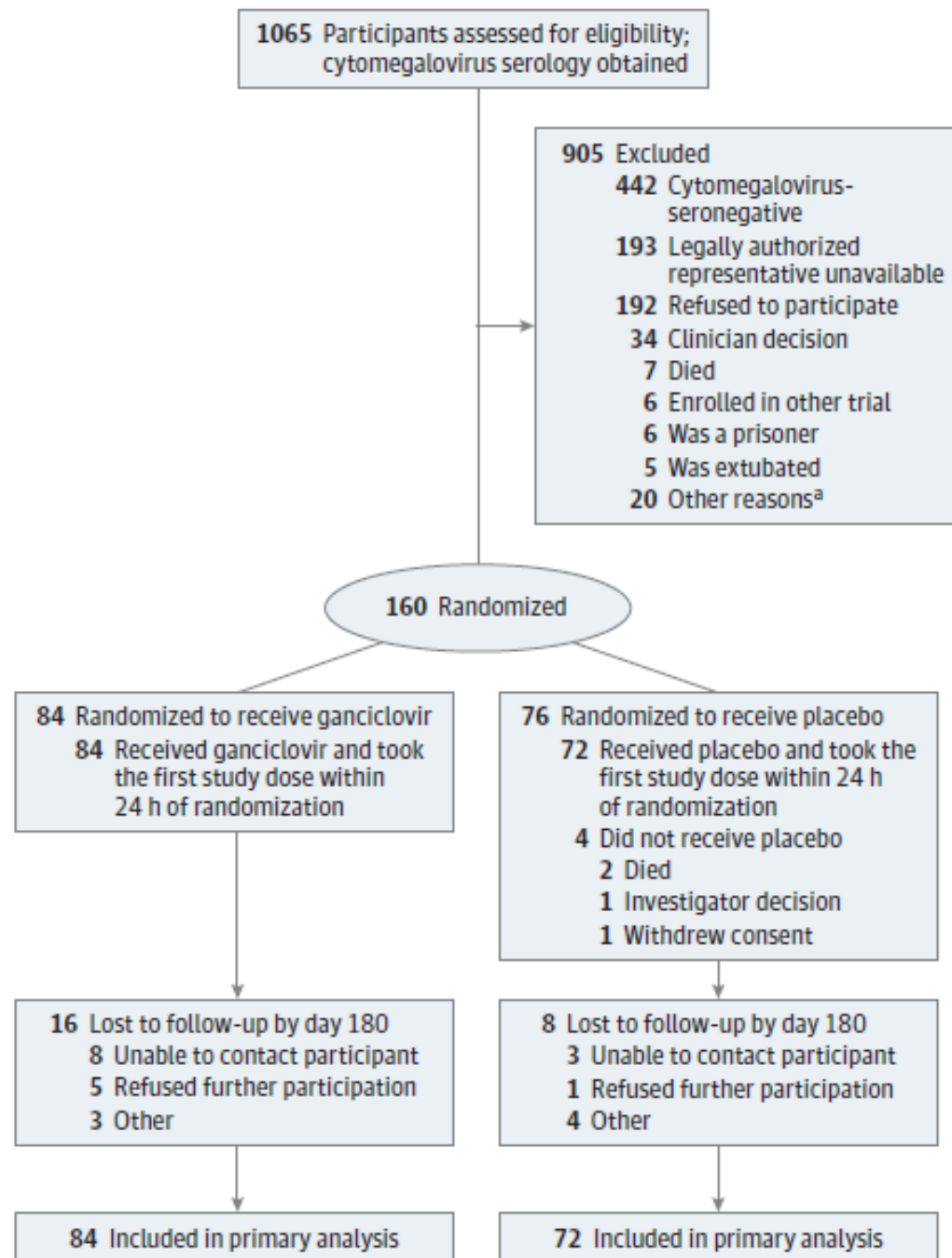


Fig.1
スタディの
フロー

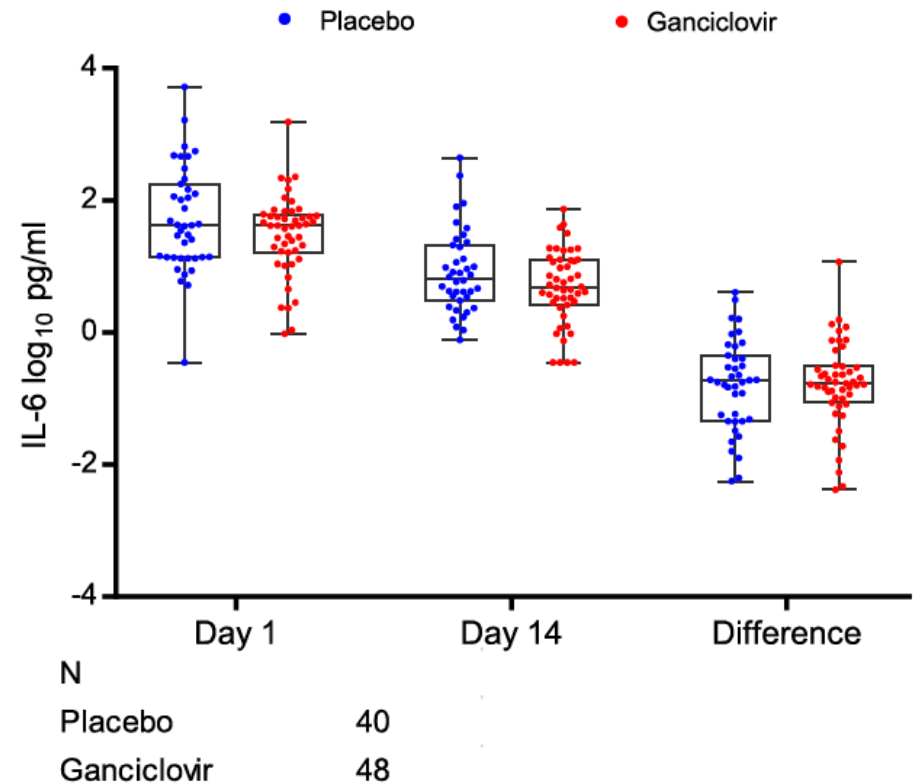
＊他の理由：
DNR
敗血症ではなかった
非英語話者
転院

Table.1 患者背景

Characteristic	Intention-to-Treat Group (n = 156)		Sepsis Subgroup (n = 137)	
	Placebo Group (n = 72)	Ganciclovir Group (n = 84)	Placebo Group (n = 66)	Ganciclovir Group (n = 71)
Age, median (IQR), y	58 (51-68)	57 (45-70)	57 (48-66)	61 (46-72)
Men, No. (%)	40 (56)	49 (58)	37 (56)	37 (52)
Race, No. (%)				
White	62 (86)	71 (85)	57 (86)	62 (87)
Nonwhite	10 (14)	13 (15)	9 (14)	9 (13)
Severe sepsis or septic shock, No. (%)	66 (92)	71 (85)	66 (100)	71 (100)
Trauma, No. (%)	6 (8)	13 (15)		
Apache III score, mean (SD) ^a	71.12 (24.55)	77.10 (28.86)	73.44 (24.26)	77.56 (28.62)
MODS score on day 1, mean (SD) ^b	12.63 (3.33)	12.77 (3.23)	12.57 (3.41)	12.91 (3)
Baseline plasma IL-6 levels, mean (SD), log ₁₀ units	1.7 (0.8)	1.48 (0.61)	1.71 (0.82)	1.45 (0.63)
Time from ICU admission to enrollment, median (IQR), d	2 (2-4)	3 (2-4)	2 (2-3)	3 (2-3)
CMV reactivation in plasma at enrollment, No. (%) ^c	3 (4)	7 (8)	3/66 (5)	7/71 (10)
CMV reactivation in endotracheal aspirate or BAL sample at enrollment, No./Total No. (%)	12/60 (20)	14/70 (20)	10/56 (18)	14/59 (24)
Pao ₂ /Fio ₂ ratio at enrollment, median (IQR), mm Hg	200 (149-251)	186 (141-242)	189 (135-244)	200 (160-268)

Primary outcome

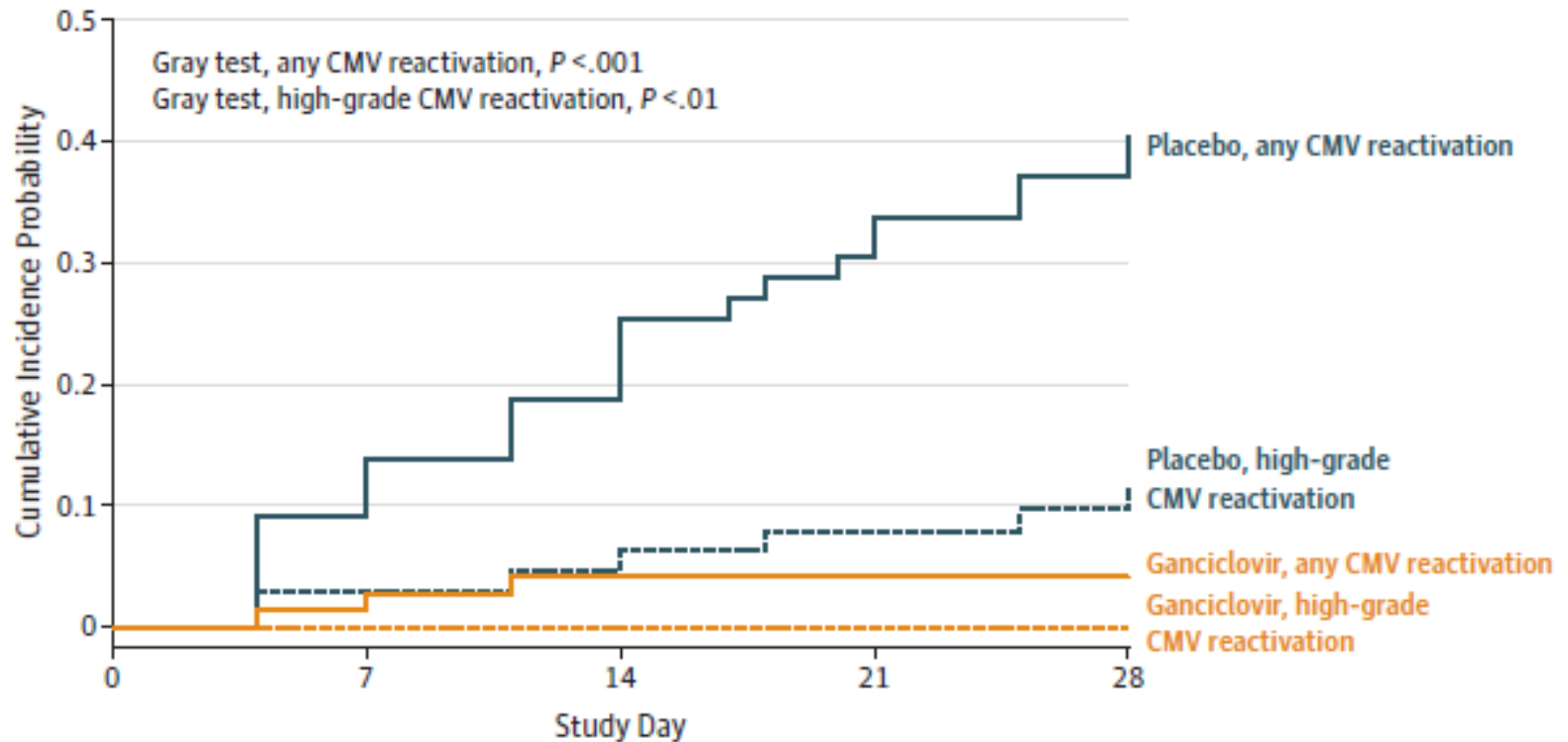
- ベースラインのIL-6レベルは、ガンシクロビル群で1.48
プラセボ群で 1.7
であった
- 14日の時点でのIL-6レベルは
ガンシクロビル群で1.48
プラセボ群で 1.7
であった
- ベースラインとの差はガンシクロビルで-0.79,プラセボ群で-0.79と差は認めなかった



結果まとめ

	Intention-to-Treat Group (n = 156)				Sepsis Subgroup (n = 137)			
	Placebo Group (n = 72)	Ganciclovir Group (n = 84)	Absolute Difference (95% CI)	P Value	Placebo Group (n = 66)	Ganciclovir Group (n = 71)	Absolute Difference (95% CI)	P Value
Primary Outcome at Day 14								
Difference in plasma IL-6 level, mean, log ₁₀ units	-0.79 (-2.14 to 0.56)	-0.79 (2.06 to 0.48)	0 (-0.3 to 0.2)	>.99	-0.88 (-2.23 to 0.47)	-0.81 (-2.20 to 0.58)	0.1 (-0.2 to 0.2)	.83
Secondary Outcomes at Day 28								
Cumulative incidence of any plasma CMV reactivation, No. (%)	28 (39)	10 (12)	-27 (-40 to -14)	<.001	26 (39)	10 (14)	-25 (-40 to -11)	<.001
Mechanical ventilation duration, median (IQR), d ^a	6 (3 to 12)	5 (3 to 9)	-1 (-3 to -1) ^b	.16	6 (3 to 11)	5 (3 to 8)	-1 (-4 to 0)	.06
Ventilator-free duration, median (IQR), d ^a	20 (8 to 24)	23 (16 to 25)	3 (0 to 6)	.05	20 (9 to 24)	23 (16 to 25)	3 (0 to 4)	.03
ICU length of stay, median (IQR), d ^a	8 (5 to 15)	8 (4 to 14)	0 (-4 to 2)	.76	8 (5 to 14)	7 (4 to 12)	-1 (-4 to 1) ^b	.36
Hospital length of stay, median (IQR), d ^a	13 (8 to 23)	14 (8 to 22)	1 (-1 to 1)	.92	13 (8 to 22)	13 (8 to 20)	0 (-1 to 1)	.76
Secondary bacteremia or fungemia, No. (%)	11 (15)	13 (15)	0 (-10 to 10)	.97	9 (14)	10 (14)	0 (-10 to 10)	.96
Mortality, No. (%)	11 (15)	10 (12)	-3 (-14 to 7)	.54	10 (15)	9 (13)	-2 (-14 to 9)	.68
Composite end point of mortality and >7 d of mechanical ventilation or >50% increase in IL-6 level, No. (%)	49 (68)	42 (50)	-18 (-33 to -3)	.02	44 (67)	34 (48)	-19 (-35 to -3)	.04

CMV再活性化率



No. of participants

Any CMV reactivation

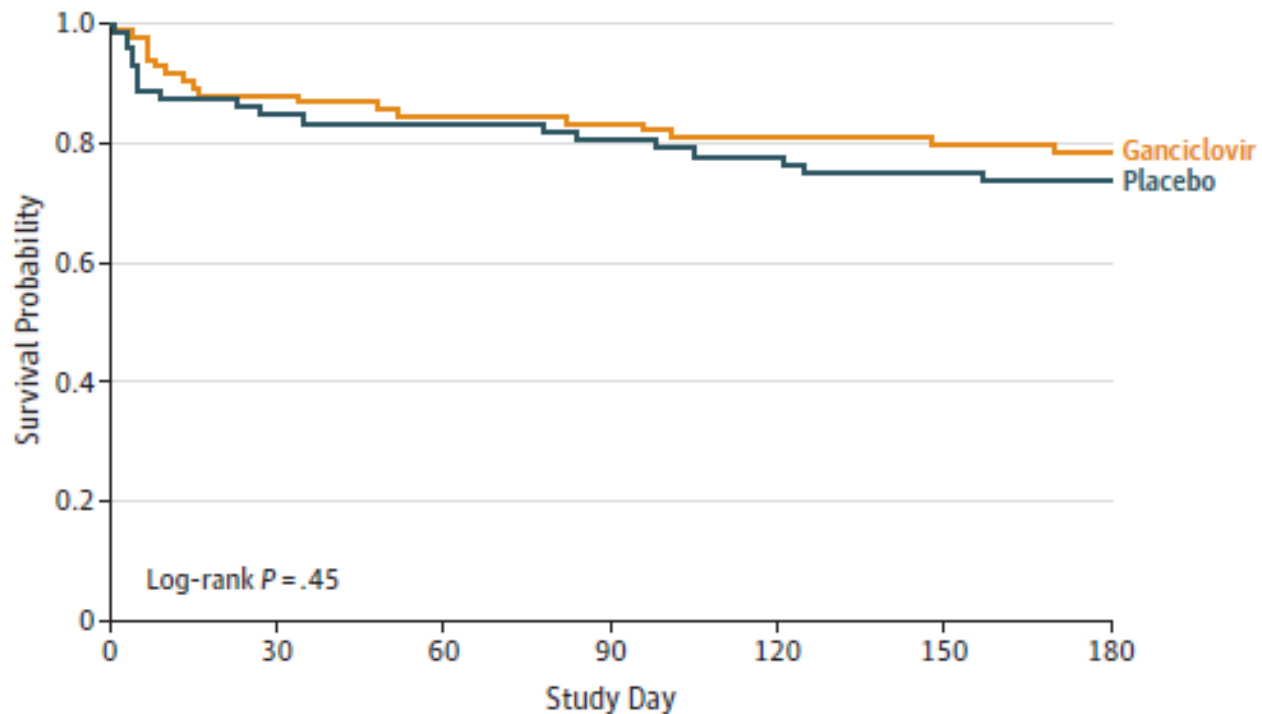
Ganciclovir	77	72	62	60	60
Placebo	69	57	49	42	37

CMV reactivation >1000 IU/mL (high-grade reactivation)

Ganciclovir	83	79	70	68	67
Placebo	72	62	56	54	51

死亡率の比較 有意差なし

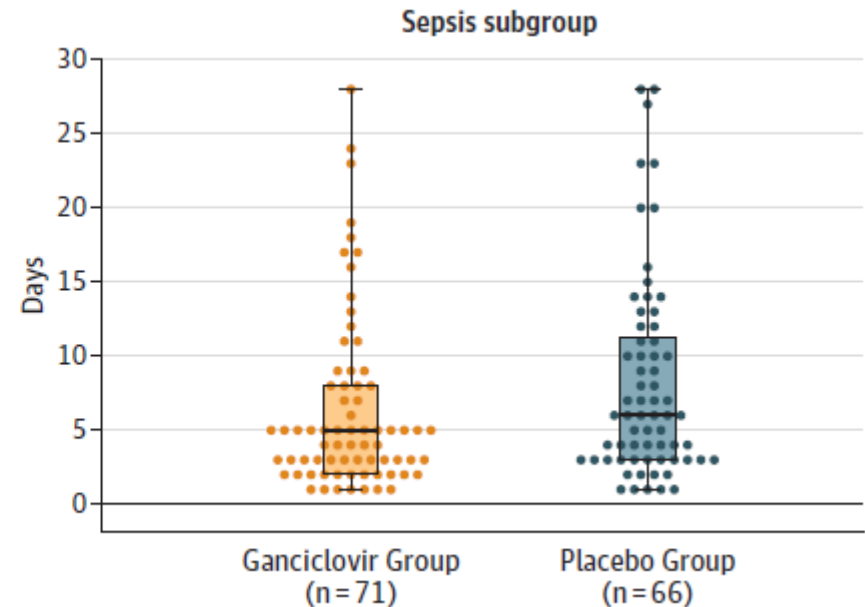
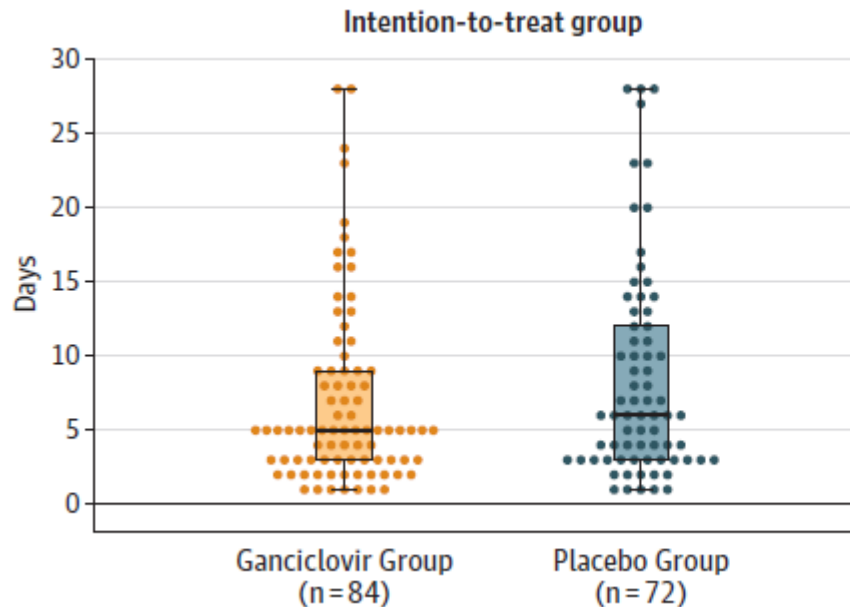
Figure 3. Kaplan-Meier Curve of Mortality by Treatment Group Through Day 180



No. of participants

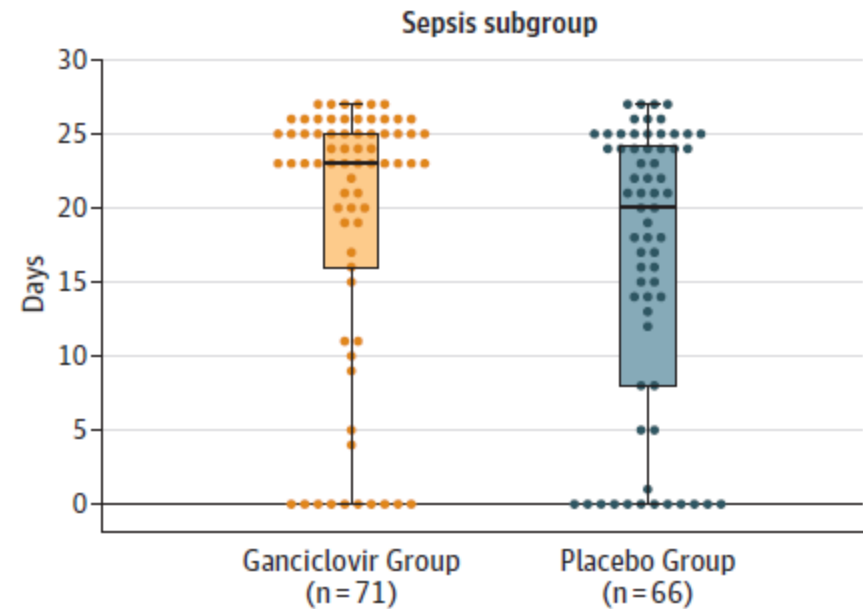
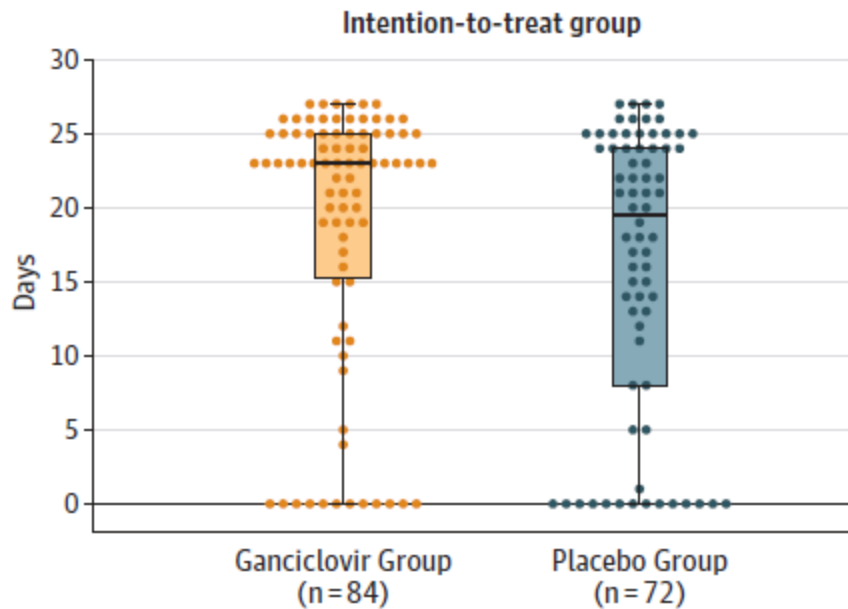
Ganciclovir	84	74	71	70	68	67	66
Placebo	72	61	60	58	56	54	53

人工呼吸期間の比較



Intention-to-Treat Group (n = 156)				Sepsis Subgroup (n = 137)			
Placebo Group (n = 72)	Ganciclovir Group (n = 84)	Absolute Difference (95% CI)	P Value	Placebo Group (n = 66)	Ganciclovir Group (n = 71)	Absolute Difference (95% CI)	P Value
6 (3 to 12)	5 (3 to 9)	-1 (-3 to -1) ^b	.16	6 (3 to 11)	5 (3 to 8)	-1 (-4 to 0)	.06

人工呼吸器フリーの期間の比較



Intention-to-Treat Group (n = 156)

Placebo Group (n = 72)	Ganciclovir Group (n = 84)	Absolute Difference (95% CI)	P Value
20 (8 to 24)	23 (16 to 25)	3 (0 to 6)	.05

Sepsis Subgroup (n = 137)

Placebo Group (n = 66)	Ganciclovir Group (n = 71)	Absolute Difference (95% CI)	P Value
20 (9 to 24)	23 (16 to 25)	3 (0 to 4)	.03

安全性の評価

ガンシクロビルによる有害事象の増加は認めなかった

	Placebo Group, No. (%) (n = 72)	Ganciclovir Group, No. (%) (n = 84)	P Value
Patients with ≥ 1 transfusion	26 (34)	31 (37)	.92
Red blood cells	26 (100)	31 (100)	.92
Platelets	7 (27)	1 (3)	.02
Transfusions per patient, median (IQR), No.	1 (1-4)	2 (1-2)	.63
Red blood cell transfusions per patient	1 (1-4)	2 (1-2)	.72
Platelet transfusions per patient	1 (1-2)	1 (1-1)	.49
New tumors at day 180	0	0	
Neutropenia at day 35 ^a	0	0	
Granulocyte-colony stimulating factor use	0	0	
Renal insufficiency ^b	41 (57)	36 (43)	.08
Pregnancies	0	1 (<1)	
Patients with ≥ 1 adverse event ^c	13 (17)	17 (20)	.73
Patients with ≥ 1 adverse event grade 3 or more ^c	10 (13)	11 (13)	.88

Discussion

主な結果のまとめ

- Primary outcomeに差はなかった
- Secondary outcomeのうち
 - CMV再活性化率はガンシクロビル群で低かった
 - VFDはガンシクロビル群で長かった
 - ITTでもsepsisをサブグループとした解析でも死亡率、二次感染発生率、ICU滞在日数に差はなかった

抗ウィルス薬によるCMV再活性化の 予防 今後の臨床試験について

- 本試験でガンシクロビル投与によりCMVの再活性化率が減少することが示された
- 同様の結果が他の臨床試験でも示されている（後述）
JAMA Intern Med. 2017;177(6):774-783.
- 安全性も確認された
- 今後第3相試験を行うことができる

IL-6の変化に差を認めなかった理由

- ガンシクロビルの効果がIL-6を介さない可能性がある
- 他の指標をもちいるべきだが現時点では良い私評は定まっていない

CMV再活性化予防による利益

- CMV再活性化がもたらす肺障害を軽減するとかんがえられる
- 今後は複数の炎症性サイトカイン、肺障害の指標、CMVに注目した免疫反応など詳しく調べることによりCMV再活性化に起因する肺障害のメカニズムをより詳細に明らかにすることができると考えられる
- 本研究で有意差が認められたVFDは第3相試験でエンドポイントとして使用することができる

本研究のstrength

- 対照群がプラセボであった
- 二重盲検であった
- 多施設研究であった
- 定性的と定量的な手法でガンシクロビルの抗ウィルス効果を検証した
- 臨床的に意味のあるsecondary outcomeを設定した

本研究のLimitation

- 外傷患者の参入が少なかった
- 最初からCMV再活性化が認められた患者がいた
- BALによる検査を中止したこと
- 当初静注と経口のいずれかの経路で投与することを想定していたが全例で静注投与となってしまった
- さまざまな検定を行った結果意義の少ない差を検出した
→より項目を絞って検定を行うべきである

結語

- 免疫不全のない重症患者においてガンシクロビル投与群はプラセボ投与群に比しCMV活性化の指標としてのIL-6 変化に影響を及ぼさなかった
- 敗血症患者におけるCMV再活性化予防を目的としてルーチンで抗ウィルス薬を使用することは推奨されない
- 今後さらなる研究が必要である

参考として 同時期に発表された単施設RCT

Research

JAMA Internal Medicine | [Original Investigation](#)

Safety and Efficacy of Antiviral Therapy for Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Immunocompetent Critically Ill Patients A Randomized Clinical Trial

Nicholas J. Cowley, MD; Andrew Owen, MRes; Sarah C. Shiels, BSc; Joanne Millar, PG-C; Rebecca Woolley, MSc; Natalie Ives, MSc; Husam Osman, MD, PhD; Paul Moss, MD, PhD; Julian F. Bion, MD

JAMA Intern Med. 2017;177(6):774-783.

方法

- 単施設オープンラベルランダム化比較試験
- 2012年1月1日から2014年1月31日までに少なくとも24時間人工呼吸管理を要したCMV血清陽性患者124人を抽出した
- 平均ベースラインAPACHE IIスコアは17.6だった。
 1. バラシクロビルによる群34人
 2. 低用量バルガンシクロビルに群46人
 3. コントロールとして非介入群44人
- 主要アウトカムは初回の血液検査によるCMV再活性化判定とした

JAMA Intern Med. 2017;177(6):774-783.

結果

- 124人の患者（46人女性、89人男性、平均年齢 56.9 ± 16.9 歳）のうち、ウイルス再活性化はコントロール群12人、バルガンシクロビル群1人、低用量バラシクロビル群2人にみられた
 - 予防群 vs コントロール群：ハザード比0.14, 95% 信頼区間0.04-0.50
- この研究は臨床的エンドポイントを解析するためのものではなかったが、バラシクロビル群は高い死亡率のために中止された（34人中14人が28日までに死亡、コントロール群は同中止時点で37人中5人が死亡）
- 他の安全性エンドポイントに群間差はなかった

JAMA Intern Med. 2017;177(6):774-783.

結果（つづき）

- 後日研究者とは独立した専門家による検討がおこなわれたが、死亡率の高かったバラシクロビル群での死亡例は全例原疾患によるものと判定された

JAMA Intern Med. 2017;177(6):774-783.

結論

- 重症患者におけるバラシクロビルあるいは低用量バルガンシクロビルは、CMV再活性化を抑制した
- しかしながら、高い死亡率のため、大規模臨床試験でその効果と安全性を検証すべきである

JAMA Intern Med. 2017;177(6):774-783.