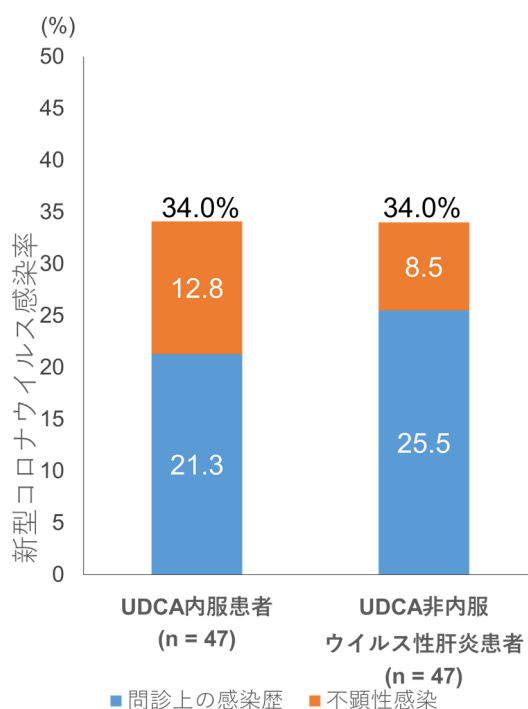


ウルソデオキシコール酸による COVID-19 重症化抑止の可能性 ——IgG-N 抗体価測定を併用した不顕性感染の評価を通じて——

発表のポイント

- ◆ウルソデオキシコール酸が、新型コロナウイルスの感染率には影響を与えない一方で、不顕性感染を増加させる、つまり重症化を抑止する可能性があることを日本で最初に報告しました。
- ◆オミクロン株では無症状や軽症の感染者が増加しましたが、新型コロナウイルスに対する免疫グロブリン G (IgG-N 抗体) を測定することで、これらの未診断の感染者も含めた形で、より確かな感染率の検討を行うことができました。
- ◆日本で開発され、長期の使用経験があり安全性が担保されているウルソデオキシコール酸またはその誘導体の、新型コロナウイルス感染症の重症化予防薬としてのリポジショニングの可能性を見出しました。



ウルソデオキシコール酸内服の有無による COVID-19 感染率の比較

発表概要

東京大学医学部附属病院感染制御部の奥新和也特任講師（病院）、堤武也教授らによる研究グループは、同院消化器内科の2023年1月から2月にかけての外来受診者を対象とした検討で、ウルソデオキシコール酸（UDCA、注1）が、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の感染率には影響を与えない一方で、不顕性感染を増加させる、つまり重症化を抑止する可能性があることを、日本ではじめて明らかにしました。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の重症度は様々ですが、特に 2022 年以降主流となったオミクロン株では無症状から軽症の感染者が増加したため、医療機関で診断された有症状患者のみを対象とした検討では不顕性感染の評価が困難でした。

今回、外来受診者に対して問診に加えて、感染既往を評価できる新型コロナウイルスに対する免疫グロブリン G（IgG-N 抗体、注 2）を測定することで、これらの未診断の感染者も含めた形で、より確かな感染率の検討を行うことができました。

今回の結果は、日本で開発され、長期の使用経験があり安全性が担保されているウルソデオキシコール酸またはその誘導体の、新型コロナウイルス感染症の重症化予防薬としてのリポジショニング（注 3）の可能性を示唆する結果と考えられ、創薬や予防法の開発等へ向けて今後のさらなる研究の発展が期待されます。

本研究成果は、英国夏時間 7 月 27 日に「Journal of Internal Medicine」に掲載されました。

発表内容

〈研究の背景〉

COVID-19 は、日本を含む世界中に多大な影響を及ぼしてきました。ワクチンや治療薬の開発が進み COVID-19 の管理は改善されてきましたが、SARS-CoV-2 感染の化学的な予防は依然として大きな課題となっています。

2022 年末に主に肝疾患の治療薬として汎用されている UDCA による SARS-CoV-2 感染防止の可能性が初めて報告されました。さらに、米国の大規模なコホートでの後方視的な検討でも UDCA の内服と SARS-CoV-2 感染の減少および症候性の COVID-19 の減少との関連が報告されました。これらの報告は、COVID-19 の予防における UDCA の有用性を示唆するものと考えられました。

しかしながら、日本でも 2022 年初頭から優勢となっているオミクロン株では、無症状から軽症の感染が多く認められるようになってきています。このように無症状や軽症であれば、感染者は医療機関を受診して COVID-19 の検査を行う機会が生じないため、実際には感染に気づかない症例が多く生じていると考えられました。UDCA を含む候補薬の感染予防効果を正確に評価するためには、感染割合を横断的により客観的に評価する必要があります。

〈研究の内容〉

今回、研究グループは、2023 年 1 月から 2 月前半に東京大学医学部附属病院消化器内科に通院した外来患者を対象として、問診により COVID-19 感染歴の有無およびワクチン接種回数を聴取し、さらに SARS-CoV-2 のヌクレオカプシド蛋白に対する IgG-N 抗体を測定することで、感染の自覚の無い不顕性感染についても評価を行いました。

そして、UDCA 内服患者（55 名）を、UDCA 非内服患者（335 名）および UDCA 非内服のウイルス性肝炎患者（118 名）と比較しました。さらに傾向スコアマッチング（注 4）により年齢、性別、ワクチン接種回数を調整した形でも感染率の検討を行いました。尚、本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を得て実施しました（承認番号：2019300NI-4-(3)）。

全コホートの検討において、SARS-CoV-2 の感染率は、UDCA 内服患者、UDCA 非内服患者および UDCA 非内服のウイルス性肝炎患者の間で有意差はありませんでした（図 1）。

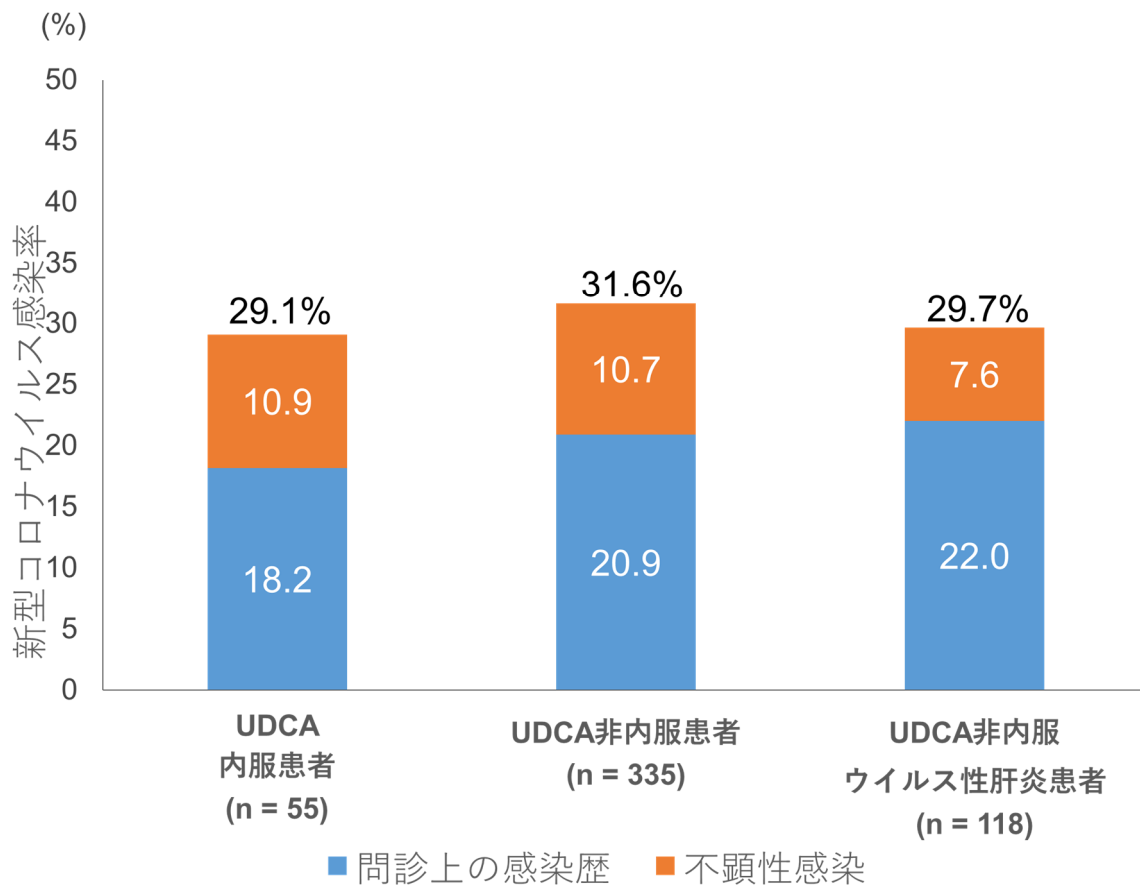


図1：各群における新型コロナウイルス感染率の比較

さらに、傾向スコアマッチングの手法を用いて、群間での年齢、性別、ワクチン接種回数を調整した検討を行いました。すると UDCA 内服患者と UDCA 非内服患者（図 2）、UDCA 内服患者と UDCA 非内服のウイルス性肝炎患者（図 3）、それぞれの比較において、感染率自体には明らかな差を認めなかったものの、不顕性感染について UDCA 内服患者で多くなる傾向が認められました。

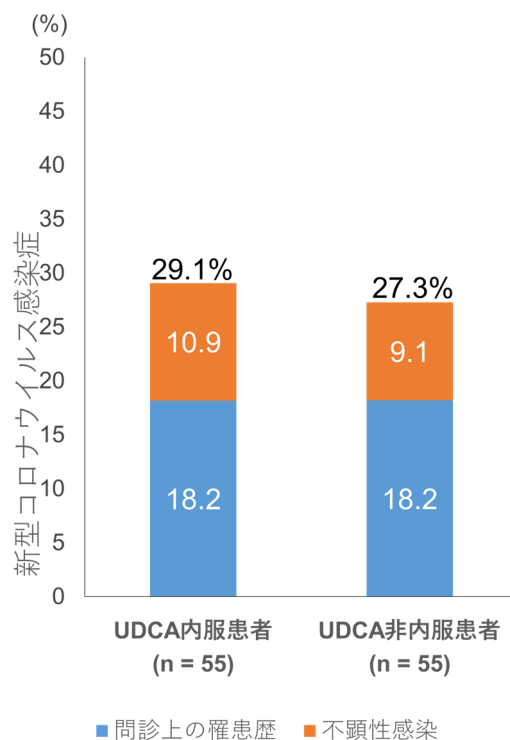


図 2 : UDCA 内服患者と非内服患者の比較 (傾向スコアマッチング後)

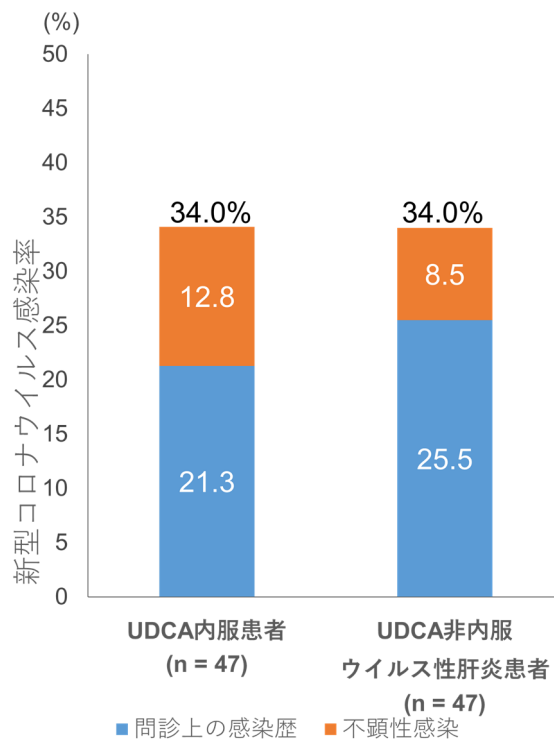


図 3 : UDCA 内服患者と非内服のウイルス性肝炎患者の比較 (傾向スコアマッチング後)

ここまでの結果からは、UDCA が COVID-19 の予防という観点においては不十分であると考えられました。しかしながら、背景因子を調整した傾向スコアマッチング後の比較において、UDCA 内服患者では不顕性感染の割合が非内服の 2 群よりも高い傾向が示されました。これらの結果

は、UDCA 治療が COVID-19 の重症化を抑止し、それによって症状が無症状から軽症に抑えられることによって、感染を自覚する割合を低下させた可能性を示唆するものと考えられました。

〈今後の展望〉

本研究は、COVID-19 の感染および重症化抑止効果が示唆され始めている UDCA について、無症状者における不顕性感染の評価を加えて検討した日本および世界ではじめての検討であります。その中で、UDCA が不顕性感染の増加、つまり重症化抑止に寄与している可能性が示唆されており、日本で開発され、長期の使用経験があり安全性が担保されている UDCA またはその誘導体について、新型コロナウイルス感染症の重症化予防薬としてのリポジショニングや創薬への展開が期待されます。

発表者

東京大学

医学部附属病院 感染制御部

奥新 和也（助教 [特任講師（病院）]）

大学院医学系研究科 感染制御学

堤 武也（教授）〈東京大学医学部附属病院 感染制御部（部長）〉

論文情報

〈雑誌〉 Journal of Internal Medicine
〈題名〉 Ursodeoxycholic Acid for Coronavirus Disease 2019 Prevention
〈著者〉 Kazuya Okushin, Makoto Kurano, Yutaka Yatomi, Kyoji Moriya, Mitsuhiro Fujishiro, and Takeya Tsutsumi*
〈DOI〉 10.1111/joim.13704
〈URL〉 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13704>

研究助成

本研究は、東京大学臨床生命医工学連携研究機構（中谷財団）の支援により実施されました。

用語解説

(注1) ウルソデオキシコール酸 (UDCA)

胆汁酸の一種で、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) を中心として各種肝疾患の治療薬として広く使用されている薬剤。

(注2) 免疫グロブリン G (IgG-N 抗体)

SARS-CoV-2 のヌクレオカプシド蛋白を標的とした抗体であり、ワクチン接種では上昇せず、実際の感染により上昇が認められる抗体。

(注3) リポジショニング

既存薬を転用して新たな疾患の治療薬として開発すること。

(注4) 傾向スコアマッチング

観察研究において、結果に影響を与える可能性のある他の因子 (交絡因子と呼びます) の影響をできるだけ小さくする統計学的手法。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学大学院医学系研究科 感染制御学 ※医学部附属病院内
教授 堤 武也 (つつみ たけや)

〈報道に関する問合せ〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター
Tel : 03-5800-9188 E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp
担当 : 渡部、小岩井