

造血細胞移植 ガイドライン

ウイルス感染症の予防と治療
サイトメガロウイルス感染症
(第4版)

2018年8月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

はじめに	1
I. CMV 感染と感染症	1
1. CMV 感染と感染症	1
2. 移植患者における CMV の感染経路	1
3. わが国における CMV 感染の特徴	2
II. CMV 感染の診断	2
1. 血清学的検査	2
2. CMV の分離	2
3. ウイルス迅速同定(シェルバイアル法)	3
4. CMV 抗原血症検査(CMV アンチジェネミア法)	3
5. 核酸増幅法 polymerase chain reaction (PCR) 法 (保険適用外)	3
6. 細胞・組織病理学的検査	4
III. CMV 感染症の臨床像とその診断	4
1. CMV 感染症の症状	4
2. CMV 感染症の検査所見	5
3. CMV 感染症の診断	5
4. CMV 感染症の各病態の診断	5
IV. CMV 感染および CMV 感染症のリスク因子	6
1. 患者・ドナーの CMV 抗体	6
2. CMV 感染症のリスクの確認	7
V. CMV 感染および CMV 感染症の予防と先制治療	8
1. CMV 初感染の予防	8
2. CMV 抗体陽性患者の CMV 感染予防	8
3. CMV 感染のモニタリングに基づく抗ウイルス薬の先制治療 (preemptive therapy)	9
4. 先制治療における抗ウイルス薬の投与量・投与期間	13
5. 新規抗ウイルス薬による CMV 再活性化および CMV 感染症の予防	15
VI. CMV 感染症の治療	17
1. 治療の対象	17
2. 治療の実際	17
3. 抗ウイルス薬	18
4. ガンシクロビル治療抵抗性 CMV 感染症	22
5. 晩期 CMV 感染症 (late CMV disease)	22
VII. CMV 感染症の今後の動向	23
参考文献	23

はじめに

本ガイドラインは、造血幹細胞移植後に合併するサイトメガロウイルス (cytomegalovirus ; CMV) 感染症の診断・予防・治療に関する具体的方法や留意点を示すことにより、CMV 感染症に対する予防法および治療法の確立と造血幹細胞移植の安全性向上を目的とする。本ガイドラインは、1997年7月に日本造血細胞移植学会による造血細胞移植ガイドライン、サイトメガロウイルス感染症第1版として作成され、2011年7月に改訂第2版、2014年5月の第3版を経て、最近の知見を加えて作成したものである。

CMV 感染症は、CMV 感染・感染症のモニタリングや先制治療などの予防措置が講じられている現在でも、なお造血幹細胞移植後合併症の1つである。また、近年の造血幹細胞源の多様化や、骨髄非破壊の移植前処置による移植や、HLA 不一致移植の拡大など、より強力な免疫抑制を伴う移植の増加、高齢者への移植適応拡大など、造血幹細胞移植を取り巻く環境は大きく変化し、CMV 感染症のリスクは高くなる傾向にある。また、改訂第2版では、CMV 抗原血症検査やPCR (polymerase chain reaction) 法による活動性CMV 感染のモニタリングとガンシクロビルによる先制治療の導入について、わが国からのエビデンスを多く取り入れてガイドラインを示した。その具体的な方法については、施設間で差異はあるものの、CMV 感染のモニタリングと抗ウイルス薬による先制治療によるCMV 対策は、ほぼ定着し、CMV 感染症発症の予防に一定の効果が得られている。今後も、実地臨床では、現在のガイドラインに沿ったCMV 対策を推奨し、本版は小改訂にとどめるが、現在のCMV 先制治療下におけるCMV 感染症の現状や同種造血幹細胞移植の予後における影響などの大規模後ろ向き研究のエビデンスが報告され、また新規の抗CMV 薬も臨床第Ⅲ相試験が行われており、今後も本ガイドラインは、CMV の診断・治療に関する知見の集積に応じて、定期的に内容を吟味し、改訂する。

I. CMV 感染と感染症

1. CMV 感染と感染症

CMV 感染 (CMV infection) とは、血液やその他の検体から体内にCMV が同定される状態を意味し、臓器障害など臨床症状を伴うCMV 感染症 (CMV disease) からは区別される。

CMV 感染は、CMV 感染症の前段階にあるが、CMV 感染がすべてCMV 感染症に移行するわけではない。

CMV は、通常、幼少時に感染し、ほとんどが不顕性感染の形で、生涯その宿主に潜伏感染する。感染経路は、唾液、尿、母乳のほか、輸血による感染、性行為による感染もみられる^{1,2)}。CMV の潜伏感染部位やそのメカニズムについては、まだ不明な点が多いが、顆粒球、単球が潜伏部位であるとする報告がある^{3,4)}。

2. 移植患者におけるCMV の感染経路

日本人成人のCMV 抗体保有率は、欧米諸国と比して高く、乳幼児期にほとんどの人が感染を受けていると考えられる。したがって、移植後のCMV 感染症の多くは患者に潜伏感染しているCMV の再活性化によるものである。

一部には、ドナー骨髄や輸血製剤を介した初感染や、異なる株からの再感染もあると考えられている。

1) 初感染 (primary infection)

CMV 抗体陰性の未感染レシピエントに、既感染ドナーの骨髄や輸血用血液製剤を介してCMV が外因感染する場合である。

2) 回帰感染 (recurrent infection)

CMV抗体陽性の既感染レシピエントにおいて、潜伏感染していたCMVが再活性化し内因感染する場合である。

3) 再感染 (reinfection)

CMV抗体陽性の既感染レシピエントに、既感染ドナーの骨髄や輸血用血液製剤を介して新たなCMVが外因感染する場合である。

3. わが国におけるCMV感染の特徴

わが国におけるCMV抗体保有率は欧米諸国に比して高く、日本人成人の80～90%はCMV抗体陽性であり、乳幼児期にほとんどの人が感染を受けている。

しかし、最近の傾向として、若年者のCMV抗体保有率は90%台から60%台に低下傾向を示しており^{5,6)}、今後は初感染予防も含めたCMV感染症の予防対策を考慮する必要がある。

II. CMV感染の診断

表1に示すようないずれかの所見が得られたとき、活動的なCMV感染と診断するが、臨床症状を伴うCMV感染症とは区別する。CMV感染のための検査法としては、下記に示すように種々の方法があるが、現在のわが国の造血幹細胞移植の実地臨床の場では、CMV抗原血症検査、病理組織標本における抗CMVモノクローナル抗体を用いた免疫染色が広く用いられている^{1, 7-9)}。核酸増幅法 polymerase chain reaction (PCR) 法は、感度の高い検査法であるが、わが国では保険適用外である。

表1. CMV感染の診断

-
1. CMV分離・同定
 2. CMV抗原陽性多形核白血球の検出 (CMV抗原血症)
 3. Polymerase chain reaction (PCR) あるいは reverse transcription (RT)-PCRによるCMV DNA またはRNAの検出
 4. 細胞・組織病理学的にCMV感染細胞の証明
-

1. 血清学的検査

ELISAや補体結合反応は、2～3時間から一昼夜で結果が判明する。造血幹細胞移植前のリスクの評価には有効であるが、移植後は液性免疫の低下があり、造血幹細胞移植における活動的なCMV感染の診断法として有用性が低い。

2. CMVの分離

尿、咽頭拭い液、血液(白血球)、気管支肺胞洗浄液、髄液などを検体とする。

ヒト線維芽細胞に検体を接種し、CMVに特徴的な巣状の細胞変性効果 (cytopathic effect; CPE) を確認する。このため、結果判定まで数週間を要すし、また、検出感度の点から、早期診断や先制治療における有用性は低い。

薬剤耐性CMVの検索には、CMV分離が必要である。

3. ウイルス迅速同定(シェルバイアル法)

尿、血液、気管支肺胞洗浄液などの検体を濾過除菌し、スライドガラス上のヒト胎児肺線維芽細胞に接種する。シェルバイアル法では、バイアル中の線維芽細胞に重力を加え、接種効率を高めている。その後、CMV抗原に対するモノクローナル抗体を用いて培養細胞中のCMV感染細胞を迅速同定する。1～2日以内に迅速診断可能である。ただし、血液検体を用いたCMV感染のモニタリングとしては感度が低く、CMV感染のモニタリングには、後述のCMV抗原血症検査が頻用される。

気管支肺胞洗浄液を用いたシェルバイアル法でCMVが検出された場合、CMV肺炎の診断的価値は高い。

4. CMV抗原血症検査(CMVアンチジェネミア法)

CMVpp65抗原に対するモノクローナル抗体を用いて、ペルオキシダーゼ法により末梢血中のCMV抗原陽性細胞(多形核白血球)を検出する方法である¹⁰⁻¹²⁾。3～4時間で結果が判明し、結果を抗原陽性細胞数で定量的に表現できる。

わが国では、抗体の種類が異なる2つの測定系がある(HRP-C7法とC10/C11法)。いずれの方法も、末梢血より分離した多形核白血球を、スライド1枚に対して、15万個サイトスピン処理し、HRP-C7法では、ペルオキシダーゼ標識ヒト抗CMVpp65抗原モノクローナル抗体(CMV抗原テスト「テイジン」キット)を、C10/C11法では、ヒト抗CMVpp65抗原モノクローナル抗体とアルカリホスファターゼ標識2次抗体(CMV抗原「ミツビシ」キット)を用いて、白血球中CMV抗原を検出する方法である。いずれの方法でも、1スライド上には、30,000～50,000個の白血球が固定・染色されている。光学顕微鏡で全視野を観察し、CMV抗原陽性細胞数を目視にてカウントする。スライド上の細胞数にばらつきがみられるため、HRP-C7法では、1枚のスライド上にみられる白血球数をカウントして、白血球50,000個あたりの陽性細胞数として報告され、C10/C11法では、2スライド作成して、それぞれのスライドあたりの陽性細胞数が報告される。C10/C11法では、実際にスライドに固定されている白血球数は明記されないが、国内主要検査会社での検討では、HRP-C7法とC10/C11法の1スライドあたりの陽性細胞数の結果は、高い相関係数を示す。

CMV感染症の診断における感度および特異性が高く(>85%)、CMV抗原陽性細胞数は、病勢や治療経過と相関し、宿主の免疫能と逆相関する。CMV感染症の発症に先行して陽性化すること、また定量性もあることから、CMV感染のモニタリング、治療開始および治療終了の指標として有効である¹²⁻¹⁴⁾。

CMV抗原血症検査によるモニタリングを行い、一定量以上でCMV抗原陽性細胞が検出された場合に抗ウイルス薬の投与を開始する先制治療(preemptive therapy)が主流となっている。

末梢血中の多形核白血球(好中球)が少ない場合には、測定できず、感度も低下すること、目視でカウントするという主観的要素が加わることが欠点である。また、同じC10/C11抗体を用いた方法でも、固定法、染色法などのよって感度、特異度が異なるため(国内では同じキットを用いるため同一)、海外の臨床試験の結果を国内にあてはめる際には注意が必要である。

本検査法は、CMV肺炎に対しての先行性は高いものの、CMV胃腸炎では、先行性は低く(20-30%)、発症時にも陽性率は50%程度と感度が低いため、注意が必要である^{15,16)}。同様に、CMV網膜炎でも感度が低いとされる(～50%)¹⁶⁾。

気管支肺胞洗浄液を検体として用いることもできる。

5. 核酸増幅法 polymerase chain reaction (PCR) 法 (保険適用外)

血漿(血清)や気管支肺胞洗浄液などの検体を用いてCMV DNAを増幅し検出する方法である。感度が高く、特異性に加えて迅速性もある¹⁷⁻²⁰⁾。CMV感染の検出感度は高いが(≥90%)、検体や検査法によっては必ずしも検出感度が高くない場合もある。

当初は、PCR法は定量性がなく、抗ウイルス薬の治療によりCMV感染症が改善した後もしばしば

PCR陽性であるため、病勢把握の指標としては難点があったが、定量PCR (real-time PCR) の導入により、その有用性が高まった。

定量PCR法では、ウイルス量と病勢や治療効果との相関が認められる¹⁷⁻²⁰⁾。定量PCRによるCMV感染のモニタリングでは、全血や組織検体を用いた場合、潜伏感染状態でもCMV DNAが検出されることがあるので、末梢血の場合は、血漿などの細胞成分を含まない検体を用いる。

血漿を用いた定量PCR法とCMV抗原血症検査 (HRP-C7あるいはC10/C11法) によるCMV再活性化のモニタリングにおける有用性を比較した検討が国内でいくつかなされており、定量PCR法は、CMV抗原血症検査と同等もしくはそれ以上の有用性があることが示されている^{16, 21-24)}。

定量PCRは、ウイルス量を直接定量するため、感度・特異度とも高いが、治療開始基準のcut-off値は確立していない。

国内では、定量PCR法では、CMVのUS17領域を増幅する方法 (US17-PCR) と、immediate-early (IE) 遺伝子を増幅する方法 (IE-PCR) が用いられている。同じ定量PCRでも、測定系によって感度が異なることが示されている²⁵⁾。また、国内の受託検査会社3社間におけるCMV定量PCRを直接比較した検討でも、血漿定量PCRは、CMV抗原血症検査よりも高感度である可能性が示唆されているが、その結果は測定系で異なるため、注意を要する²⁶⁾。

定量PCR法は、わが国では保険適応がなく、CMV感染の診断には、主にCMV抗原血症検査が使用されているが、欧米では、定量PCR法が主流である。また、定量PCR法の測定法によって感度が異なり、異なる測定法での比較が困難であったため、現在では、WHOによるinternational standard (IS) が導入され、施設間、異なる測定系での比較ができるようになり、ウイルス量の表記もIU/mLに統一されている^{27, 28)}。

6. 細胞・組織病理学的検査

組織標本や気管支肺胞洗浄液において巨細胞核内封入体を有する細胞 (“ふくろうの目”様細胞) を検出し、CMV感染を同定する方法である。なお、この核内封入体は、他のヘルペスウイルス感染症にも共通であるため、その検出をもってCMV感染症と診断することはできない。抗CMVモノクローナル抗体を用いた免疫組織染色法で組織標本内のCMV抗原を検出する方法やin situ hybridization法でCMV DNAを検出する方法などを併用することで診断が確定する。造血幹細胞移植後は、巨細胞封入体が明らかでないこともあり、病理組織学的診断では、免疫組織染色の併用が望ましい。

CMV感染症の診断における感度は高くない。

Ⅲ. CMV感染症の臨床像とその診断

1. CMV感染症の症状

CMV感染症の好発時期は、移植後3～12週である。最近では、移植後100日以降の、遅発CMV感染症が増加している^{29, 30)}。

CMVはさまざまな臓器を標的としうるため、CMV感染症の症候は多彩である^{31, 32)}。CMV感染症の症状には、発熱 (38°C以上)、倦怠感、関節痛、筋肉痛などの全身症状の他に、CMVの侵襲部位によって、乾性咳嗽・呼吸困難 (CMV肺炎)、悪心・嘔吐・腹痛・下痢・下血 (CMV胃腸炎、膵炎)、視力低下 (CMV網膜炎)、皮膚潰瘍などの局所症状がある。造血幹細胞移植後では、様々な要因により、上記のような症状を呈することがあり、また、全身性のステロイド投与などで発熱などの症状が伴わないこともあるため、注意が必要である。

2. CMV感染症の検査所見

CMV感染症の検査所見には、骨髄抑制(白血球減少、血小板減少)、異型リンパ球の出現、低蛋白血症などの全身所見の他に、CMVの侵襲部位によって、胸部異常(間質性)陰影・低酸素血症(CMV肺炎)、消化管潰瘍(CMV胃腸炎)、眼底出血(CMV網膜炎)、肝機能異常(CMV肝炎)などの局所所見がある。

3. CMV感染症の診断

造血幹細胞移植後は、様々な要因によって肺炎、消化器病変、肝機能異常を呈するため、CMV感染症の診断には、侵襲部位あるいは臓器に由来する症候に、侵襲部位あるいは臓器でCMV感染の証明が必要である。臓器症状と血液検体からのCMV検出のみではCMV感染症の診断には不十分である。ただし、CMV網膜炎は特徴的な網膜所見のみでも診断されるため、CMV感染の証明は必須ではない^{8, 31)}。病状により組織からの検体採取が困難な場合もあり、その場合には、CMV抗原血症検査やPCR法の結果から臨床所見と併せて総合的に判断せざるを得ないこともある。侵襲臓器のCMV感染の証明にPCR法を用いた場合には、高感度であるがゆえに、特に、血液検体でCMV DNAが検出されている場合には、その陽性結果の解釈には注意を要する。侵襲臓器のCMV感染の証明に定量PCR法を用いた場合には、診断に有用である可能性があるが、エビデンスは十分ではない。

4. CMV感染症の各病態の診断

CMV感染症には、CMVの侵襲部位や臓器によって、CMV肺炎、CMV胃腸炎、CMV網膜炎、CMV肝炎などの病態がある。

1) CMV肺炎

発熱、呼吸困難、乾性咳嗽、低酸素血症、また胸部X線写真やCT検査による胸部異常(間質性)陰影などの肺炎所見と、気管支肺胞洗浄(BAL)液や生検肺組織などの肺由来の検体からCMV感染が証明された場合に診断する。CMV肺炎では、ニューモシスチス・ジロベチ、細菌、あるいは真菌などによる重複感染がしばしば認められる。他の病原体が同時に検出された場合は、その病原体の性質と基礎疾患の特徴を考慮して診断する。

臨床症状を伴わない気管支肺胞洗浄液からのCMVの検出はCMV肺炎の診断とはならない。肺由来検体でのPCR法でCMV陰性の場合、通常、CMV肺炎は除外できる。

気管支肺胞洗浄液を用いたシェルバイアル法でCMVが検出された場合、CMV肺炎の診断的価値は高い³³⁾。

2) CMV胃腸炎

悪心、嘔吐、腹痛、下血、また内視鏡検査による消化管潰瘍、びらん、発赤などの臨床所見と、生検組織を用いて核内封入体保有細胞の検出など組織病理学的にCMV感染が証明された場合に診断する²¹⁾。

CMV胃腸炎はしばしば同時に消化管GVHDが併存し、またアデノウイルスなど他のウイルスによる消化管病変も時にみられるため、臨床所見のみでなく、生検組織の免疫組織染色などによるCMV感染の証明が診断に必要である。生検組織からのPCR法によるCMV DNAの検出では診断には不十分である。

国内での検討では、CMV胃腸炎発症時のCMV抗原血症検査の陽性率は約30%と報告されており、CMV抗原血症検査でCMV感染が検出されていなくても、CMV胃腸炎は否定できない。臨床所見からCMV胃腸炎を疑う場合には、血漿の定量PCR検査など他の検査の追加を考慮する^{16, 34)}。

3) CMV肝炎

肝機能異常(AST、ALTの上昇など)と、生検組織を用いて核内封入体保有細胞の検出など組織病理

学的にCMV感染が証明され、他のウイルス肝炎が否定された場合に診断する。

4) CMV網膜炎

CMV網膜炎は他の部位の感染症と比べて発症時期が遅い。視覚異常の訴えがみられた場合には眼底検査を早急に行う^{35,36)}。

眼底出血を中心とした特徴的な眼科的網膜所見が認められた場合に診断する。PCRによる前房水や硝子体液からのCMV DNAの検出は、CMV感染の確認に有用である³⁷⁾。

後天性免疫不全症候群に比して、造血幹細胞移植後ではCMV網膜炎は少ない。

5) CMV脳炎・横断性脊髄炎・神経障害

脳炎や横断性脊髄炎の臨床所見、または中枢神経症状が認められ、髄液を用いた検査にてCMV感染が証明された場合に診断する^{38,39)}。

6) CMV膀胱炎

移植後出血性膀胱炎の原因として、アデノウイルス、BKウイルスが挙げられるが、CMVによる出血性膀胱炎も時としてみられる。

7) その他

CMV腎症、CMV膵炎などの病態がある。診断には、侵襲臓器に由来する症候に、侵襲臓器でのCMV感染の証明が必要である。

IV. CMV感染およびCMV感染症のリスク因子

1. 患者・ドナーのCMV抗体

移植前にレシピエントおよびドナーのCMV抗体価をELISA法などで測定する。CF法では感度が低いことに留意する。ただし、骨髄バンクドナーのCMV抗体価は通常、CF法で測定されている。

現在でも、CMV再活性化の重要なリスク因子は、患者・ドナーのCMV抗体の有無で⁴⁰⁾、患者がCMV抗体陰性、ドナー陽性が高リスクである⁴⁰⁾。しかし、最近では、CMV感染のモニタリングと先制治療の導入により、CMV感染症発症はコントロールされている⁴¹⁻⁴³⁾。一方、最近のEBMTからの同種造血幹細胞移植を受けた多数例の解析では、患者・ドナーいずれかのCMV抗体陽性は、いずれもCMV抗体陰性と比較して、CMV再活性化のリスクが高いだけでなく、移植後生存においても予後不良因子となることが報告されている。特に、患者がCMV抗体陰性の場合、ドナーのCMV抗体陽性はリスク因子となる⁴⁴⁻⁴⁶⁾。患者がCMV抗体陽性の場合、ドナーのCMV抗体陽性・陰性では移植後生存に差はみられていない。前述のように、CMVモニタリングと先制治療によりCMV感染症がコントロールされている現在でも、全生存(率)を低下させるリスク因子であることに留意が必要である。

わが国の場合、多くの患者がCMV抗体陽性であり、患者がCMV抗体陽性の場合、CMV抗体陰性の場合と比較してリスク因子となる。ただし、患者がCMV抗体陽性の場合のドナーの抗体陽性・陰性のリスクにおける影響については一定の見解が得られていない。わが国におけるCMV抗体保有率は欧米諸国に比して高く、日本人成人の80～90%はCMV抗体陽性で、乳幼児期にほとんどの人が感染を受けているが、最近の傾向として、若年者のCMV抗体保有率は90%台から60%台に低下傾向を示しており⁹⁾、今後は初感染予防も含めたCMV感染症の予防対策を考慮する必要がある。

患者・ドナーともにCMV抗体が陰性の場合、低リスク群となる。

2. CMV感染症のリスクの確認

患者・ドナーのCMV抗体の他に表2に示すようなリスク因子が挙げられる^{14,47-50}。

CMV感染症のリスク因子の有無、各移植法によるCMV感染症のリスクを確認し、表3に示すような高リスク群では、移植後、CMV感染症に対する注意深い観察が必要である。GVHD発症例や、全身ステロイド投与例は高リスクである。

自家造血幹細胞移植は、低リスク群であるが、CD34陽性細胞移植や、移植前治療のプリンアナログの使用はリスク因子となる。報告数は少ないが、移植前のリツキシマブ使用によりCMV感染症の増加が指摘されている^{51,52}。

臍帯血移植は、リスク因子とされるが、わが国での報告では、CMV感染やCMV感染症の頻度は、他の幹細胞源と比べて、有意な差はないとされる^{53,54}。

骨髄非破壊的前処置と骨髄破壊的前処置による移植後CMV感染(症)の頻度の差については、報告により異なり、一定の見解が得られていない。一方、HLA不一致移植や、HLA半合致移植における移植前の抗胸腺細胞グロブリンや移植後のシクロフォスファミドの使用では、CMV再活性化が高率にみられる^{55,56}。

成人T細胞白血病(ATL)ミニ移植では、移植前にすでにCMVの再活性化が認められることも多く、臨床的に注意が必要である。このような症例では、造血回復前の移植直後より、CMVモニタリングが必要な場合もあり、血漿のPCRによるモニタリング(保険適用外)も考慮する。

悪性リンパ腫において、プリンアナログの使用により、ATL同様、移植前にCMVが再活性化する場合があり、また、移植後も高率にCMV再活性化がみられるため、注意を要する。

抗CD52抗体を用いた場合は、移植後早期より高頻度でCMV再活性化がみられる^{57,58}。

表2. CMV感染(症)のリスク因子

患者またはドナーがCMV抗体陽性
同種造血幹細胞移植(自家造血幹細胞移植に比して)
非血縁者間造血幹細胞移植
HLA不適合移植
臍帯血移植
移植前処置での抗胸腺細胞グロブリンの使用
移植前処置でのalemtuzumab(抗CD52抗体)の使用
T細胞除去あるいはCD34陽性細胞同種造血幹細胞移植
急性GVHD合併とその重症例
ステロイドの全身投与
移植前のプリンアナログの使用
移植前のリツキシマブの使用
成人T細胞性白血病

表3. CMV感染症のリスク分類

低リスク群

自家造血幹細胞移植

患者/ドナーがともにCMV抗体陰性の移植

中等度リスク群

患者あるいはドナーがCMV抗体陽性のHLA一致血縁者間移植

高リスク群

患者あるいはドナーがCMV抗体陽性の非血縁者間移植

HLA不一致血縁者間移植

CD34陽性細胞移植

T細胞除去移植

抗胸腺細胞抗体投与例

GVHD合併例

全身ステロイド投与例

移植前にCMV抗原陽性化例

V. CMV感染およびCMV感染症の予防と先制治療

1. CMV初感染の予防

患者がCMV抗体陰性の場合、可能であれば、CMV抗体陰性のドナーを選択する⁷⁾。患者とドナーがともにCMV抗体陰性の場合も、移植後にはCMV感染のモニタリングは行われるべきである。CMV抗体陰性患者に、CMV抗体陽性ドナーから移植した場合の、CMV感染は20-30%と報告されている^{59,60)}。

患者とドナーがともにCMV抗体陰性の場合には、輸血時に混入する白血球を介してCMVが移入される可能性があり、輸血の際は、CMV初感染予防のため、入手可能であれば、CMV陰性血液製剤を使用することが望ましい^{61,62)}。ただし、現在、わが国の血液製剤は、すべて白血球除去されているため、CMV抗体陽性血液製剤を用いても、CMV初感染のリスクは低く、CMV抗体陰性血液製剤が入手困難な場合には、白血球除去製剤を輸血する。なお、CMV抗体陰性血液製剤と、CMV抗体陽性の白血球除去製剤のいずれを用いるべきかについてはエビデンスが確立していない。

2. CMV抗体陽性患者のCMV感染予防

CMV感染症、とくにCMV肺炎は、いったん発症すると重症化し致命率も高いため、さまざまな予防が検討されてきた。抗ウイルス薬による予防には、造血回復後全例に抗ウイルス薬を投与する予防投与(prophylactic therapy)と、CMVの再活性化をモニタリングして、ある一定の基準以上に陽性化がみられた時点で抗ウイルス薬の投与を開始する先制治療(preemptive therapy)がある。現在では、先制治療が主流である。

1) 免疫グロブリン

免疫グロブリンの投与によって、細菌感染、非CMV間質性肺炎、急性GVHDの重症度や頻度が低下した報告もあるが⁶³⁾、生存率の改善がみられた報告はなく、また最近の報告では、類洞閉塞症候群の増加が指摘されており、CMV感染予防目的での免疫グロブリンの投与は推奨されない⁶⁴⁻⁶⁸⁾。

2) アシクロビル・バラアシクロビルの予防投与 (prophylactic therapy)

アシクロビル (500 mg/sqm、1日3回1ヶ月点滴静注、その後、800 mg、1日4回6ヶ月経口投与) またはバラアシクロビル (2000 mg、1日4回6ヶ月経口投与) の高用量長期投与で、CMV感染症の減少が報告されている⁶⁹⁻⁷¹⁾。しかし、このような高用量長期投与は、わが国では保険適応がない。また、有効率は低く、必ずCMV感染のモニタリングを行うことが必要である。

3) ガンシクロビルの予防投与 (prophylactic therapy)

ガンシクロビルによる予防投与の効果はいくつかの無作為比較試験によって検討されている^{72,73)}。いずれも、CMV感染症のリスクは減少させるが、生着時点からのガンシクロビル投与により、好中球減少を来し、細菌感染症、真菌感染症が増加すること、また、移植後100日以降の遅発CMV感染症が増加することから、生存率の改善はみられていない。

全例への予防投与は、約半数のCMV感染症のリスクの低い患者に骨髄抑制のある抗ウイルス薬を投与することになり、CMV再活性化のモニタリングが一般化した現在では推奨されない¹⁵⁾。ただし、CMV感染症の高リスク群への予防投与については検討する価値がある⁷⁴⁾。

4) バルガンシクロビルの予防投与 (prophylactic therapy)

バルガンシクロビルはガンシクロビルのバリンエステルで、経口投与可能である。予防投与におけるバルガンシクロビルのデータはなく、推奨されない。

5) ホスカルネットの予防投与 (prophylactic therapy)

比較試験による報告がないため、CMV感染症の予防投与における有効性は確認されていない。用量依存性に腎障害と電解質異常がみられる。

3. CMV感染のモニタリングに基づく抗ウイルス薬の先制治療 (preemptive therapy)

1) CMV感染のモニタリング

抗ウイルス薬の先制治療とは、移植後にCMV感染のモニタリングを行い、CMVの再活性化を検出し、CMV感染症発症のハイリスク患者を選別して抗ウイルス薬の投与を開始する方法である^{8,15)}。

CMV感染のモニタリングには、CMV抗原血症検査 (HRP-C7法あるいはC10/C11法)、定量PCR法が用いられる。わが国では、定量PCR法は保険適応がないため、CMV抗原血症検査が多く用いられている。

先制治療における抗ウイルス薬としては、ガンシクロビルが第1選択である。ホスカルネットは、好中球減少時や、ガンシクロビルの治療効果が不十分または骨髄抑制などの副作用がある場合に代替薬として用いられる。両薬剤の先制治療の有効性はいくつかの臨床試験にて示されているが、抗ウイルス薬の開始閾値、抗ウイルス薬の投与量・投与期間など、十分に確立していない点もある^{8,75)}。

近年のCMVに対する先制治療により、CMV感染症、とくにCMV肺炎の発症はほぼ抑制され、移植後100日以内のCMV感染症の発症は、かつては30%以上であったが、現在は10%未満となり、CMV感染症としては、CMV胃腸炎の頻度が増加している^{15,30,43)}。

図1にCMV感染モニタリングによるフローチャートを示すが、先制治療の開始基準、投与量は標準化されておらず、後述のエビデンスを参考に、それぞれの症例のリスクに応じた判断が必要である。

2) CMV抗原血症検査によるCMV感染モニタリングと先制治療

(1) CMV抗原血症検査によるモニタリング

CMV抗原血症検査は、同種造血幹細胞移植後、造血回復時から、定期的に週1回の頻度でモニタリングを行う⁸⁾。モニタリングは、少なくとも移植後100日目までは行うべきであるが、高リスク群では引き続きモニタリングを継続することが望ましい。とくに、GVHDを有する症例、移植後早期にCMVの再活性化がみられた症例、HLA不適合移植もしくは非血縁者間移植症例、臍帯血移植症例、移植前治療にATGを使用した症例などでは移植後100日以降も長期のモニタリングが

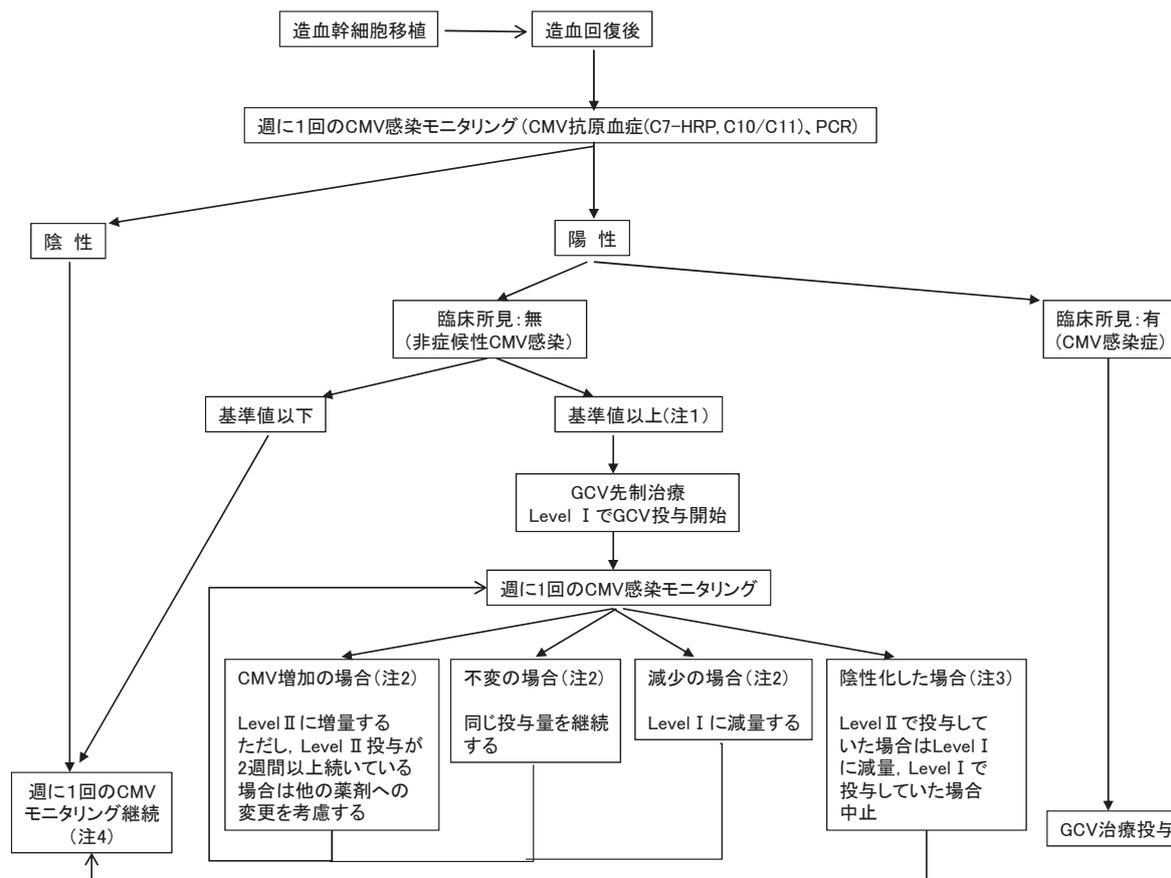


図1. CMV感染対策のフローチャート(文献⁷⁶⁾より改変引用)

注1; 陽性の基準

C10/C11 法の場合	低・中リスク群; 2スライドで合計20個以上の陽性細胞 高リスク群; 2スライドで合計3個以上の陽性細胞
HRP-C7 法の場合	低・中リスク群; 10/50,000 WBCs 以上の陽性細胞 高リスク群; 2/50,000 WBCs 以上の陽性細胞
PCR 法の場合	300 コピー /mL (血漿)

注2; CMV陽性細胞数の増加あるいは減少とは、前値を基準として50%を越える増加あるいは減少と定義する。ただし、CMV陽性細胞数の変動がC10/C11法で2スライドあたり5個未満の場合、HRP-C7法で3個未満の場合、またPCR法でウィルスコピー数の変動が500コピー/mL未満の場合は不変と見なす

注3; CMV陰性化とは、CMV抗原陽性細胞の消失、PCR法で300コピー/mL未満を指す。CMV抗原血症検査では、2回陰性を確認して投与を終了される場合が多い^{1,30)}。

注4; Day 100以上経過、GCV投与終了後2週間以上経過、慢性GVHDの合併無し、0.5 mg/kg以上の(m)PSLの投与無し、アレムツマブの投与無しの非血縁者間移植あるいはHLA不一致移植の全てを満たす場合、モニタリングを終了する。ただし、後期CMV感染(症)が増加傾向にあり、高リスク群では、day 100以降もモニタリングを継続する。詳細は本文参照

・GCV投与量

Level I dose: GCV 5 mg/kg を1日1回投与あるいは6 mg/kg/日を週5回投与する

Level II dose: GCV 5 mg/kg を1日2回投与

・腎障害時の用量調整

体表面積 1.73 m² に換算したクレアチニン・クリアランス値 (ml/min) が

70 ≤ Cr: 上記投与量

50 ≤ Cr < 70: 1回あたりの投与量を1/2に減量、あるいは同用量で回数を1/2に減量

25 ≤ Cr < 50: 1回あたりの投与量を1/4に減量、あるいは1/2用量で回数も1/2に減量

Cr < 25: 1回あたりの投与量を1/8に減量、あるいは1/4用量で回数も1/2に減量

維持透析症例: Level IIでは1/4量で透析後週3回投与、Level Iでは1/8量で透析後週3回

推奨される⁸⁾。

移植後平均 day 35で、約60%の症例でCMV抗原血症が陽性化するが、そのリスクは移植前のリスク因子による。

CMV抗原陽性細胞が検出されても臨床所見を認めない非症候性CMV感染の場合には、ガンシクロビルを先制治療するか、モニタリングを継続するか、抗原陽性細胞数によって方針を決定する。

症候性CMV感染症の場合は、ただちにガンシクロビルによる治療を開始する。

CMV抗原血症検査では、多形核白血球の抗原を検出するという方法のため、好中球減少時の検査が困難であることに留意する。

CMV抗原陽性細胞数の意義について、国内のC10/C11法を用いた検討では、CMV抗原陽性細胞数が、2スライド合計50個以上検出された症例では、CMV感染症が49.5%にみられ、それ以下の症例の4%と比較して有意に多く、CMV抗原陽性細胞数は、患者の免疫抑制状態を反映していると報告されている⁷⁾。ただし、最近のモニタリングとガンシクロビル先制治療により、CMV抗原陽性細胞数の多い群と少ない群での生存率には差は見られていない。

自家移植の場合は、CMV感染症の発症リスクが低いため、定期的なモニタリングは通常必要ではない。CD34陽性細胞移植、フルダラビンやクラドリビンの治療歴がある高リスク症例では考慮される⁸⁾。

(2) CMV抗原血症検査による先制治療の開始基準

先制治療の開始基準については、各施設で異なっており一致していない。例えばHRP-C7法で測定している場合は、CMV抗原陽性細胞数1/50,000WBCsを基準値(陽性か陰性か)とする施設、また、3/50,000 WBCsや10/50,000 WBCsを基準値とする施設があるが、それぞれの症例のリスクに応じた閾値の設定が必要である。

例えば、CMV抗原陽性細胞数3/50,000 WBCsを基準値とする場合、3/50,000 WBCs以上の抗原陽性細胞数が検出された時点でガンシクロビルの先制治療を開始する。抗原陽性細胞数が3/50,000 WBCs未満の場合には、3～7日後に抗原血症検査を再検し、増加傾向が認められればガンシクロビルの先制治療を開始する。増加傾向を認めない場合は、ガンシクロビルを投与せずにモニタリングを継続する。

投与開始基準値を設定する場合には、治療開始遅延例を少なくすること、しかし過剰投与を避けることが重要である。

わが国におけるHRP-C7法を用いたHLA適合血縁者間骨髄移植の臨床研究で、1994年にGondoraら、CMV抗原陽性細胞数が10/50,000 WBCs以上でCMV感染症の頻度が増加すると報告しており、これが1つの開始基準の根拠となっているが¹²⁾、その後、同じグループから、HLA適合血縁者間骨髄移植では、CMV抗原陽性細胞数が10/50,000 WBCs以下の場合には、CMV感染症の発症はみられなかったが、非血縁者間骨髄移植やHLA不適合移植では、5/50,000 WBCs未満でもCMV感染症がみられることを報告しており、高リスク群では、治療開始基準の閾値を低く設定する必要がある¹⁴⁾。

その後、国内の2つのグループより、患者リスクによって、ガンシクロビル先制治療の開始閾値をリスク別に分けて検討した結果が報告された^{22, 78)}。Kandaらは、非血縁者間骨髄移植やHLA不適合移植、移植前処置でATG使用、II度以上の急性GVHD、メチルプレドニゾロン0.5 mg/kg以上の投与例を高リスク群と定義し、HRP-C7法でモニタリングを行い、低リスク群で10/50,000 WBCs以上、高リスク群で5/50,000 WBCs以上検出された時点で、ガンシクロビル5 mg/kg x2回/日を開始するという方法で先制治療を行い、CMV感染症の発症はほぼ抑制でき、患者リスク別に閾値を設定することの有効性を示した⁷⁸⁾。Moriらも、C10/C11法でモニタリングを行い、2スライドで10個以上の陽性細胞数が検出、もしくは、II度以上の急性GVHD発症例は1個以上の陽性細胞が検出された時点で、ガンシクロビル5 mg/kg x2回/日を開始し、同様にCMV感染症の発症がほぼ抑制されている²²⁾。このようにリスクによって、開始閾値を区別することで、ガンシクロビ

ルの過剰投与を避けることが可能である。

国内で、C10/C11法で2スライドのCMV抗原陽性細胞数合計3個以上、定量IE-PCR法(血漿)では300コピー/mLを開始閾値とする無作為比較試験が行われた。いずれの方法でも、効果的にCMV感染症の発症は抑制できたが、定量PCR群の閾値設定では、ガンシクロビルの先制治療開始時のCMV DNA量は中央値750コピー/mLで、同じ検体のCMV抗原陽性細胞数の中央値は47個であった。同じく、CMV抗原血症群では、先制治療開始時の陽性細胞数は中央値5個で、同じ検体で測定されたCMV DNA量は中央値0コピー/mLであった。これは、C10/C11法の開始閾値を、2スライド合計3個以上とすると、過剰な抗ウイルス療法が行われていた可能性が高く、より高い閾値設定が適切であることを示している⁷⁹⁾。

このように先制治療の開始基準は、固定した閾値ではなく、症例ごとにリスク応じた閾値の判断が必要である。現在、多くの施設が、HPR-C7法で2/50,000 WBCs、C10/C11法で2スライド計3個を開始基準としていると思われるが、これまでの国内の臨床研究の結果から、開始閾値はより高く設定可能である。現在、CMV抗原血症検査によるモニタリングとガンシクロビルの先制治療により、CMV感染症、とくにCMV肺炎の発症はほぼ抑制されている^{15,30)}。今後は、より高い閾値の設定によって、ガンシクロビルの過剰投与と、骨髄抑制による感染症の発症を回避する検討が必要と思われる。その1例として、国内からの後方視的解析であるが、C10/C11法を用いた解析で、HLA一致同胞間移植だけでなく、それ以外のドナーからの移植においても、2スライド計20個を先制治療開始基準としても、CMV感染症の増加は見られなかったと報告されており、個々の症例のリスクに応じて、開始閾値を高く設定可能であることが示されている⁸⁰⁾。

CMV感染のモニタリングによって、CMV肺炎の発症はほぼ抑制されているが、相対的に、CMV胃腸炎の頻度が増加している⁷⁾。CMV胃腸炎では、CMV抗原血症検査の検出感度が劣ることが指摘されている^{16,22,34,79)}。CMV胃腸炎を臨床的に疑った場合には、CMV抗原血症が陰性でも、CMV胃腸炎は否定できないため、定量PCRなどの追加を考慮する。国内で検討された報告では、定量PCRは、CMV抗原血症検査と比較して感度は高いと思われるが、検体や測定系によっては、定量PCRが必ずしもCMV抗原血症検査よりも鋭敏ではないため、注意が必要である^{26,79)}。

3) 定量PCR法によるCMV感染モニタリングと先制治療

血漿などの検体を用いて、移植後、定期的(毎週1回)にCMV DNAの検出を行い、陽性となった時点で先制治療を開始する(RT-PCRによるRNAの検出も同様)。

CMV DNA血症が確認されれば、臨床所見の有無を確認後、非症候性CMV感染に対しては、ガンシクロビルの先制治療を開始する。

わが国では、定量PCRによるCMV感染のモニタリングは保険適用外である。

定量PCRは用いる検体(血漿、全血、白血球)、増幅するCMV領域、PCRプライマー、TaqManプローブによって、感度が異なるため、臨床試験の結果の解釈には注意が必要である。全血を用いた場合、白血球に潜伏感染するCMV DNAを検出することがあるので、CMV感染のモニタリングには、血漿を検体として用いる。

CMV抗原血症検査によるモニタリングと同様に、先制治療開始の閾値は、施設間によって異なり、症例毎のリスクによって判断される。

わが国においても、血漿を用いた定量PCR法とCMV抗原血症検査(HPR-C7あるいはC10/C11法)によるCMV再活性化のモニタリングにおける有用性を比較した検討がなされており、定量PCR法は、CMV抗原血症検査と同等もしくはそれ以上の有用性があることが示されている^{16,22-24)}。

国内の血漿検体を用いた定量US17-PCRによる検討では、開始閾値を200コピー/mLにおき、grade II以上の急性GVHDを有するCMV高リスク群のCMVモニタリングを週1回行い、初回陽性時点で、ガンシクロビルの5 mg/kg/日で開始、ウイルス量が増加すれば、ガンシクロビルの10 mg/kg/日に増量するという試みがなされた。CMV肺炎の発症はなく、その他のCMV感染症も有効に抑制され、定量PCRによるモニタリングの有用性が示されている^{23,81)}。

わが国において、HRP-C7法、定量US17-PCR、定量IE-PCRを直接比較した検討が報告されている。いずれの結果も、高い相関係数を示し、CMV感染のモニタリングには有効と報告されている。この報告では、同一検体で検討した結果、US17-PCR 300コピー/mLが、IE-PCRでは3,000コピー/mLと判定されており、両者で感度が異なることが報告されている。同一検体で、US17-PCRのみ、あるいはHRP-C7のみで陽性と判断されている検体もあり、血漿を用いた定量PCRは、必ずしも常にCMV抗原血症検査よりも高感度とは限らないことを念頭に置く必要がある。この報告では、HRP-C7法で、CMV抗原陽性細胞数が3/50,000WBCsが、US17-PCR 500コピー/mL、IE-PCR 200コピー/mLに相当することが示されており、定量PCRの先制治療開始閾値を判断する際に参考となる²⁵⁾。また、国内の受託検査会社3社間におけるCMV定量PCRを直接比較した検討では、血漿定量PCRの結果は検査会社間で異なる結果が得られており、今後、わが国での定量PCRの普及のためには増幅遺伝子領域の設定を含めた検査手法の標準化が不可欠であると結論づけられている²⁶⁾。前述のように、現在、欧米では、測定系のばらつきを補正するため、WHOによるinternational standard (IS)が導入されており^{27,28)}、国内でもWHO ISの導入が望ましい。

4) 気管支肺胞洗浄液検査によるモニタリング

移植後、35日目頃に気管支鏡検査を行い、気管支肺胞洗浄液を用いてCMV感染の有無を検査し、CMV感染があれば、臨床所見の有無を確認後、非症候性CMV感染に対して、ガンシクロビルの先制治療を開始する試みがなされた。しかし、その有効性は低く、CMV抗原血症検査やPCR法でのモニタリングが主流の現在では、検査の侵襲性も大きいため、気管支肺胞洗浄液を用いたモニタリングは施行されていない⁸²⁾。

4. 先制治療における抗ウイルス薬の投与量・投与期間

1) ガンシクロビルの先制治療における投与量・投与期間

CMV感染に対する抗ウイルス薬先制治療の第1選択は、ガンシクロビルである^{82,83)}。

ガンシクロビルの先制治療量としては、初期投与量5 mg/kg x2/日を7-14日投与し、その後、維持療法として、5 mg/kg/日をCMVが消失まで継続とする報告が多い^{1,10,15)}。抗原陽性細胞数・ウイルス量が減少するまでは、初期投与量を継続する。投与量、投与期間については、固定したスケジュールではなく、臨床所見や抗原陽性細胞数・ウイルス量を参考にしながら判断することが必要である。以前は、先制治療開始後、移植後100日まで平均6-8週間投与される試験が多かったが、1990年代半ばより、ガンシクロビル投与期間は短縮傾向にあり、海外では、PCRでCMV陰性を確認し、2-3週間の投与で終了される場合が多くなっている。約30%に再投与が必要となるが、再投与で対処可能である。なお、投与終了基準に関して、CMV抗原血症検査では、2回陰性を確認して投与を終了される場合が多い^{1,30)}。

国内の2つの試験において、それぞれCMV抗原血症検査(HRP-C7)、US17-PCR法を用いたモニタリングを行い、ガンシクロビルの初期投与量を半分に減量した先制治療が試みられた^{23,76)}。ガンシクロビルの開始量を5 mg/kgを1日1回として、その後に陽性細胞数・ウイルス量が増加した場合には1日2回に増量する方法で、CMV感染症の効果的な発症抑制が可能であることが示された。先制治療のガンシクロビル総投与量は、通常投与量で開始するよりも有意に少なく、骨髄抑制などの副作用の減少が期待できる。

さらに、わが国においてCMV抗原血症検査あるいは定量PCRで、CMV感染のモニタリングを行い、C10/C11法で2スライドでCMV抗原陽性細胞数3個以上、定量IE-PCR法(血漿)で300コピー/mLを開始閾値とする無作為比較試験が行われた。この臨床試験でも、ガンシクロビルの開始量を5 mg/kgを1日1回として、その後に陽性細胞数・ウイルス量が増加した場合には1日2回に増量する方法がとられたが、CMV感染症の発症は88例中3例で、効果的にCMV感染症の発症は抑制可能であった⁷⁹⁾。ガンシクロビルの投与期間は、C10/C11群で23.2日、IE-PCR群で20.8日であった。

以上の国内の臨床試験の結果から、ガンシクロビルの初期投与量は5 mg/kg x1/日が推奨される。ただし、リスクに応じて、5 mg/kg x2/日に増量を考慮する。

ガンシクロビルによる先制治療開始後も、陽性細胞数が上昇する場合があるが、多くの場合は、患者の高度な免疫抑制状態によってみられる現象で、通常は、抗ウイルス薬への薬剤耐性とは異なるため、ガンシクロビルを継続する^{84, 85)}。実地臨床では、CMV抗原陽性細胞数が低下するのは、投与開始後2週間目からのことも多く、投与1週間後に陽性細胞数の上昇がみられても、薬剤の変更などが必要になることは通常なく、そのままガンシクロビルを継続し、臨床症状とCMV抗原陽性細胞数をフォローする⁷⁸⁾。CMV感染症症状が増悪傾向にある場合に、耐性を疑うが、造血幹細胞移植後では、抗ウイルス薬耐性はきわめてまれである⁷⁾。

2) バルガンシクロビルの先制治療における投与量・投与期間

ガンシクロビルのバリンエステルで、経口投与可能であり、吸収後、速やかにガンシクロビルに変換される。

複数の臨床試験において、初期治療として900 mg x2/日の経口ガンシクロビルによる先制治療で、静注ガンシクロビルとほぼ同等の有効性が示されている⁸⁶⁻⁸⁸⁾。

国内の少数例の臨床試験でも、900 mg x2/日×3週間の先制治療で90%の奏功率が得られている⁸⁹⁾。

ガンシクロビルと同様に、骨髄抑制による好中球減少が問題となる。とくに投与開始3週間後以降に多くなるので、注意を要する。

薬物動態の検討では、経口バルガンシクロビル900 mg/日が静注ガンシクロビル5 mg/kgに相当するが、造血幹細胞移植後の患者では、ガンシクロビルの血中濃度は、経口バルガンシクロビルの方が静注ガンシクロビル投与よりも高い傾向にある^{90, 91)}。

国内の臨床薬理試験では、経口バルガンシクロビル900 mg x2/日の初期治療後に、900 mg x1/日と、静注ガンシクロビル5 mg/kg x1を2期クロスオーバーで反復投与し、薬物動態の比較がなされた。海外の臨床試験では、この2剤の生物学的同等性が示されているが^{92, 93)}、わが国では、ガンシクロビル点滴静注時のAUCが海外試験に比べて低く、とくに体重が低値であるほど血漿中ガンシクロビルのAUCが低値となる傾向がみられた。このため、経口バルガンシクロビル投与時の血漿中ガンシクロビルのAUC_{0-24h}は、静注ガンシクロビル点滴時の1.61倍高値を示した⁹⁴⁾。静注ガンシクロビルから、経口バルガンシクロビルに切り替える際には、とくに体重が低値の場合、安全性に十分注意する必要がある。

初期投与量は、900 mg x2/日が投与されているが、ガンシクロビルと同様に、リスクに応じて、900 mg x2/日から900 mg x1/日に減量は可能と考えられる。維持療法については、450 mg x1/日が投与されるが、至適投与量・投与期間は確立していないため、ガンシクロビル同様に、固定したスケジュールではなく、臨床所見や抗原陽性細胞数・ウイルス量を参考にしながら判断する。

経口投与のため、経口摂取困難な症例や、消化管GVHDなどで下痢症状の強い症例では、ガンシクロビル点滴静注の方が望ましい。

3) ホスカルネットの先制治療における投与量・投与期間

これまでのCMVに対する先制治療の試験の大部分でガンシクロビルが使用されているが、いくつかの臨床試験で、ホスカルネットの有効性が検討され、ガンシクロビルと同等のCMV感染発症抑制効果が認められている^{95, 96)}。

Morettiらは、39名でホスカルネット90 mg/kg x2/日とガンシクロビル5 mg/kg x2/日を15日間投与する比較試験を施行し、いずれの群も20日までにCMV抗原陽性細胞の消失が得られている⁹⁵⁾。その後、多数例での無作為比較試験の結果(ホスカルネット群110名、ガンシクロビル群103名)が報告されている⁹⁶⁾。この臨床試験では、以前のパイロット試験の結果に基づいて、ホスカルネットは、60 mg/kg x2/日に減量されている。ホスカルネット群では、60 mg/kg x2/日を2週間投与し、CMV感染が持続する場合は、90 mg/kg x1/日を2週間追加され、ガンシクロビル群では、5 mg/kg

x2/日を2週間投与後、同様に、6 mg/kg x1/日を週5日追加するスケジュールで行われた。CMV 感染症の発症は、両群とも5例で、ホスカルネットの有効性が示された。副作用としては、ガンシクロビルでは骨髄抑制が多く(11%)、ホスカルネットでは腎機能障害(5%)、電解質異常(低カルシウム血症22%、低マグネシウム血症18%、低カリウム血症17%など)が多いという結果であった。このため、好中球減少時や、ガンシクロビルによって好中球減少を生じた際などにはホスカルネットが有用と考えられる。

国内での使用経験の後方視的解析では、320名にホスカルネットが使用されており、投与量の中央値は88 mg/kgで、投与量の分布では、90 mg/kgと180 mg/kgにピークがみられた。先制治療で使用された248名のうち77%で、CMV 抗原陽性細胞の消失がみられ、ガンシクロビルと同等の有効性が得られている。副作用としては、電解質異常が11%、好中球減少8%、血小板減少8%、腎機能障害は3%で、ガンシクロビルに次ぐ第2選択薬として安全に使用できると報告されている⁹⁷⁾。

先制治療における至適投与量は確立していないが、海外のガンシクロビルとの無作為比較試験では、先制治療の初期療法として60 mg/kg x2/日が投与されている。日本人での至適投与量は明らかではないが、国内の後方視的解析の結果から、十分な補液と適切な電解質管理にて、安全に投与可能と考えられる。維持療法についても至適用法・用量は確立していないが、海外のガンシクロビルとの無作為比較試験では、90 mg/kgが1日1回投与されており、国内の日常診療でも、維持療法では90 mg/kgが投与されていることが多い。投与量、投与期間については、ガンシクロビル同様に、固定したスケジュールではなく、臨床所見や抗原陽性細胞数・ウイルス量を参考にしながら判断する。

5. 新規抗ウイルス薬によるCMV再活性化およびCMV感染症の予防

1) レテルモビルによるCMV感染症の発症抑制

前述のように、現在のCMV感染のモニタリングと抗ウイルス薬の先制治療により、移植後100日以内のCMV肺炎の発症はほぼ抑制されている。しかし、いったんCMV肺炎が発症すると、現在でも予後は不良である⁹⁸⁾。現在のCMV対策では、CMV胃腸炎の発症を予見することは困難で、診断には内視鏡検査および生検による組織の確認を要している。CMV胃腸炎では、抗ウイルス薬の投与期間、治癒判断が困難である。現在のCMV対策の問題点としては、おおよそ60%以上の症例でCMV抗原が陽性化し、抗ウイルス薬の投与を必要とする。このため、抗ウイルス薬による骨髄抑制、腎障害などの有害事象が問題となり、高度な免疫抑制下では、CMV再活性化を繰り返すこと、後期のCMV感染(症)が増加することも問題点としてあげられる。いったんCMVの再活性化が生じても、CMV感染症の発症自体は先制治療によって抑制されるが、CIBMTRによる大規模後ろ向き研究で、CMV再活性化が生じると、移植後の非再発死亡が増加し、全生存を低下させることが示されている⁹⁹⁾。さらに、現在のCMV先制治療によるCMV対策下でも、依然として移植前のCMV抗体陽性が、移植後の全生存(率)を低下させるリスク因子となっていることが、EBMTの大規模後ろ向き研究で示されている⁴⁴⁻⁴⁶⁾。CMV先制治療の有無に関わらず、移植後のCMVウイルス量依存性に非再発死亡・全死亡のリスクとなることも示されており¹⁰⁰⁾、当面は、現在のCMV対策を継続するが、さらなる移植成績向上のためには、CMV再活性化自体を抑制することが求められる可能性がある。そのような中で、毒性が低い新規抗CMV薬として、レテルモビルが開発された。レテルモビルは、CMVのUL56に結合するターミナーゼ阻害薬で、同種造血幹細胞移植を受けたCMV抗体陽性患者を対象として、移植後のCMVに対する予防効果を評価する臨床第II相試験が実施され、2014年にその結果が報告された¹⁰¹⁾。この試験では、二重盲検デザインで、131例を3用量のレテルモビル(60 mg/日、120 mg/日、240 mg/日)とプラセボ群に無作為に割り付け、生着後より移植後12週間経口投与し、CMV予防失敗(CMV再活性化に伴う先制治療の開始、CMV感染症の発症、その他の理由による中止を含む)を評価している。CMV予防効果は、レテルモビルの用量依存性で、予防が失敗するまでの期間の解析では、レテルモビル240 mg/日とプラセボ群の間で有意差が認められ、安全性プロファイルはプラセボ群とほぼ同様で、血液毒性や腎毒性はみられなかった。これらの結果をも

とに、臨床第Ⅲ相試験が実施され、その成績も報告されるに至っている¹⁰²⁾。この試験では、同種造血幹細胞移植を受けたCMV抗体陽性患者を対象として、レテルモビル 480 mg/日投与群とプラセボ群を2:1で無作為割り付けし、生着後より移植後14週まで投与し、主要評価項目は、移植後24週時点でCMV先制治療を要するCMV血症およびCMV感染症の発症に対する予防効果であった。565名に投与され、ハプロ一致移植やHLA不一致移植、臍帯血移植、臍帯血移植、ex vivo T細胞除去、急性GVHDに対する高用量のプレドニゾン投与などのCMV高リスク群が両群とも約30%含まれていた。移植後24週では、CMV感染症は、レテルモビル群1.5%、プラセボ群1.8%といずれも低く差はみられないものの、CMV先制治療はプラセボ群が40.0%に投与されたのに対して、レテルモビル群でCMV先制治療を受けた症例は16.0%と有意に少なかった。この差は、移植後100日時点では、7.4% vs 38.2%と顕著で、CMV感染の高リスク群、低リスク群いずれでも同様の結果が得られている。レテルモビルに特有の有害事象の増加はみられておらず、さらに、移植後24週時点の非再発死亡も6.5% vs 10.6%と、レテルモビル群で改善が見られている。従来の先制治療とは異なり、予防治療で効果が認められており、この臨床第Ⅲ相試験の結果をもって、わが国でも2018年3月に「同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制」を適応として承認された。

2) レテルモビルの予防治療における投与量・投与期間

わが国における適応は、「同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制」である。本薬には、経口薬と注射薬の2剤形がある。レテルモビルによる予防治療としては、通常、経口薬では480 mgを1日1回経口投与し、注射薬では480 mgを1日1回、約60分かけて点滴静注する。いずれもシクロスポリンと併用投与する場合には、半量に減量を行う。投与開始時期は、同種造血幹細胞移植の移植当日から移植後28日目までを目安として開始し、投与期間は、臨床第Ⅲ相試験の結果から、移植後100日目までが目安である。CMV感染のモニタリングに基づく先制治療と、本薬による予防治療のいずれを選択するかについては、CMV再活性化・CMV感染症のリスクに基づいて判断する。予防投与すべき患者群の特定は、今後の臨床試験によって明らかにする必要があると考えられる。CMVの再活性化もしくはCMV感染症を認めた場合には、後述の抗CMV薬に変更して治療を行う。本薬と他の抗ウイルス薬の併用については、データがなく、現状では、ガンシクロビルもしくはホスカルネットへの変更を行う。なお、レテルモビルは、CMVターミナーゼに特異的な阻害薬のため、レテルモビルの投与を行った場合でも、単純ヘルペスウイルスの予防にはアシクロビルの投与が必要である。

3) レテルモビル (letermovir、プレバイミス®)

- レテルモビルは、ヒトには存在しないCMVのDNAターミナーゼを阻害することでウイルスの増殖を抑制するCMVターミナーゼ阻害薬である。
- 剤形；錠剤240 mg/錠、点滴静注240 mg/バイアル
- 保険適応；同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制
- 治療開始時期；同種造血幹細胞移植の移植当日から移植後28日目までを目安として開始する。
- 投与量(経口薬)；通常、成人には480 mgを1日1回経口投与する。シクロスポリンと併用投与する場合には240 mgを1日1回経口投与する。
- 投与量(注射薬)；通常、成人には480 mgを1日1回、約60分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合には240 mgを1日1回約60分かけて点滴静注する。
- 投与期間；投与期間は、患者のCMV感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後100日目までを目安に投与する。なお、CMV再活性化またはサイトメガロウイルス感染症が確認された場合には、本薬の投与を中止し、ガンシクロビルやホスカルネットなどによる治療等、適切な対応を行うこと。
- 経口薬、注射薬とも重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害のある患者では、レテルモビルの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、慎重投与が必要である。また、注射薬では、中等度又は重度(クレアチニンクリアランス<50 mL/min)の腎機能障害のある患者では、添加剤ヒドロキシブ

ロピル-β-シクロデキストリンの蓄積により腎機能障害の悪化等を引き起こすおそれがあるため、定期的に腎機能検査を行う。添付文書上、腎機能低下による用量調整の記載はない。

- 本薬は、CYP3Aの時間依存的な阻害作用を有し、CYP2C9およびCYP2C19を誘導する可能性があるため、薬剤相互作用に注意を要する。
- 副作用は、臨床第Ⅲ相試験では、悪心(7.2%)、下痢(2.4%)、嘔吐(1.9%)にみられている。

VI. CMV感染症の治療

1. 治療の対象

CMV感染とCMV感染症を区別することが重要で、CMV感染症を治療の対象とする。

2. 治療の実際

CMV感染症と診断されれば、ただちにガンシクロビル投与を開始する。抗ウイルス薬としては、ガンシクロビルが第1選択薬である。ホスカルネットは、ガンシクロビルと同等の効果が示されており、ガンシクロビルによる効果が不十分、あるいは、骨髄抑制などの忍容性に問題がある場合、代替薬となる。

通常、2～4週間の初期治療に引き続いて、数週間の維持療法が行われるが、症例ごとのリスクや、合併症、初期治療への反応性によって判断が必要なため、画一的な標準的治療法は確立していない⁸⁾。

治療効果の判定や治療期間の決定には、臨床所見とCMV抗原血症検査(陽性細胞数)や定量PCR法によるウイルス量のモニタリングが有用で、臨床症状の消失と、CMVモニタリングで陰性化を確認して治療終了とする。CMV抗原血症検査では、連続2回陰性を確認して終了する場合が多い^{1,30)}。治療終了後も、しばしば再燃がみられるので、モニタリングの継続は必要である。

初期治療後も十分な治療効果が得られない場合には、初期投与量の継続を考慮する。また、維持療法中に再燃がみられた場合には、初期療法の用法・用量にもどす。効果不十分な症例では、ガンシクロビルとホスカルネットの併用、シドフォビル(国内未承認)が選択肢となり得るが、エビデンスは十分ではない¹⁰³⁾。

1) CMV肺炎の治療

CMV感染症の中でも、CMV肺炎の場合にはガンシクロビルと併用して、高用量免疫グロブリンが使用される¹⁰⁴⁻¹⁰⁸⁾。

免疫グロブリンの併用で治療成績の改善が報告されているが、これらの報告の免疫グロブリンの投与量は非常に多く(200～500 mg/kgを1日おき2週間、その後週に1回)、わが国では保険適用外である。免疫グロブリンの併用に関する無作為化比較試験はなく、また、他のCMV感染症では、高用量免疫グロブリン併用の有用性は示されていない⁸⁾。

CMV肺炎に対する副腎皮質ステロイド大量療法の有用性は確立していない。しかし、抗炎症作用を目的として投与されることが多い。

CMV肺炎は、1980年代はいったん発症すると死亡率は30～52%と高率であったが^{109,110)}、2000年以降は、1986年～1992年と比較して全死亡のハザード比が0.7と改善がみられている⁹⁸⁾。CMV先制治療下でのCMV肺炎発症時の死亡リスク因子としては、リンパ球減少と人工呼吸管理が挙げられている。

2) CMV胃腸炎の治療

近年のCMVに対する先制治療により、CMV感染症はほぼ抑制され、現在は10%未満となっているが、その多くが、CMV胃腸炎である^{15,30,43)}。

CMV胃腸炎では、CMV抗原血症検査の先行性や検出感度が劣ることが指摘されている^{16, 22, 34, 79)}。CMV胃腸炎を臨床的に疑った場合には、CMV抗原血症が陰性であっても、CMV胃腸炎は否定できず、またしばしば消化管GVHDの合併も認められるため、上部または下部消化管内視鏡検査を施行し、CMVの証明を含めた病理組織学的診断が必要である^{16, 34)}。

CMV胃腸炎では、2週間の初期治療では、不十分との報告があり、2～3週間の初期治療に引き続いて数週間の維持療法が行われる⁷⁾。

CMV胃腸炎では免疫グロブリン併用の有効性は明らかにされていない⁷⁵⁾。

免疫抑制の強い症例では、約30%に再燃がみられる。このような症例では維持療法の延長を考慮する。

中等症までの消化管GVHDでは、経口バルガンシクロビルの吸収は、ガンシクロビル点滴静注とほぼ変わらないため^{91, 93)}、症状が軽快し、重症消化管GVHDのない症例では、経口バルガンシクロビルは維持療法に使用可能である。

3) CMV網膜炎の治療

CMV網膜炎は、移植後数ヶ月以上経過した晩期に多いため、視覚症状がある場合には早急に眼底検査を行うべきである。

移植後早期に高レベルのCMV感染があった場合や、CMV抗原陽性が持続する場合には、定期的な眼底検査を考慮する。

3. 抗ウイルス薬

1) ガンシクロビル (ganciclovir、デノシン[®])

- ガンシクロビルは、CMV由来のプロテインキナーゼなどによりリン酸化され、さらにウイルス感染細胞内でリン酸化されて、活性型のガンシクロビル三リン酸となり、ウイルスのDNAポリメラーゼを阻害する。アシクロビルとは側鎖に一つのヒドロキシメチル基がついただけの違いである。
- 剤型；点滴静注用 500 mg/バイアル
- 保険適応；後天性免疫不全症候群、臓器移植（造血幹細胞移植を含む）、悪性腫瘍におけるCMV感染症
- 初期治療 5 mg/kg、12時間毎、1日2回、2～3週間、1時間以上かけて点滴する。
- 維持治療 5 mg/kgを週に7日、1日1回、または、6 mg/kgを週に5日、1日1回、1時間以上かけて点滴する。
- 1バイアルを注射用水 10 mLに溶解し、1バイアルあたり 100 mLの補液で希釈する。ガンシクロビルの初期治療後も十分な治療効果が得られない場合には、初期治療量の継続を考慮する。維持療法中にサイトメガロウイルス感染症の再燃が認められる場合には、必要に応じて初期治療の用法・用量にて投与する。
- 腎機能低下時には、クレアチニン・クリアランス値によりガンシクロビルの用量・用法設定が必要である。クレアチニン・クリアランス実測値 (mL/min)、もしくは推定クレアチニン・クリアランスを血清クレアチニン値 (mg/dL) を用いて下記式にて算出する。
 男性 = $(140 - \text{年齢}[\text{年}]) \times (\text{体重}[\text{kg}]) / 72 \times (\text{血清クレアチニン値}[\text{mg/dL}])$
 女性 = $(140 - \text{年齢}[\text{年}]) \times (\text{体重}[\text{kg}]) \times 0.85 / 72 \times (\text{血清クレアチニン値}[\text{mg/dL}])$
- ガンシクロビルの副作用として、白血球減少、血小板減少、貧血、腎機能低下、腭炎、深在性血栓性静脈炎、痙攣、精神病性障害などの神経障害が報告されている。副作用の中では、白血球減少の頻度が最も高く、血球減少時には、ガンシクロビルの減量や投与中止、あるいはG-CSFの投与や輸血を考慮する。それでも改善がない場合にはホスカルネットへの変更を検討する。

クレアチニン・クリアランス (mL/min)	初期治療		維持治療	
	用量 (mg/kg)	投与間隔 (時間)	用量 (mg/kg)	投与間隔 (時間)
≥ 70	5.0	12	5.0	24
50～69	2.5	12	2.5	24
25～49	2.5	24	1.25	24
10～24	1.25	24	0.625	24
<10	1.25	透析後 週3回	0.625	透析後 週3回

2) バルガンシクロビル (valganciclovir、バリキサ[®])

- ・ガンシクロビルのL-バリンエステル体で、吸収されて直ちにガンシクロビルになる。
- ・剤型；錠剤 450 mg
- ・保険適応；後天性免疫不全症候群、臓器移植（造血幹細胞移植を含む）、悪性腫瘍におけるCMV感染症、臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるCMV感染症の発症抑制
- ・初期治療 1回900 mg (450 mg錠2錠)を1日2回、食後に内服、21日まで
- ・維持治療 1回900 mg (450 mg錠2錠)を1日1回、食後に内服
- ・薬物動態の検討では、経口バルガンシクロビル900 mg/日が静注ガンシクロビル5 mg/kgに相当するが、造血幹細胞移植後の患者では、ガンシクロビルの血中濃度は、経口バルガンシクロビルの方が静注ガンシクロビル投与よりも高い傾向にある^{90,91)}。
- ・国内の臨床薬理試験では、経口バルガンシクロビル投与時の血漿中ガンシクロビルのAUC_{0-24h}は、静注ガンシクロビル点滴時の1.61倍高値を示しており⁹⁴⁾、静注ガンシクロビルから、経口バルガンシクロビルに切り替える際には、とくに体重が低値の場合、安全性に十分注意する必要がある。
- ・Grade2までの消化管GHVDでは、消化管GVHDのない症例と有効性は変わらないとする報告はみられるが^{91,93)}、重症消化管GHVD時の吸収に関しては十分なデータがないため、経口薬であることを考慮して、下痢などの消化管症状の強いときは、適宜ガンシクロビル点滴静注に変更を考慮する。
- ・腎機能低下時には、クレアチニン・クリアランス値によりバルガンシクロビルの用量・用法設定が必要である。クレアチニン・クリアランスが10 mL/min未満の血液透析を受けている患者には、ガンシクロビル点滴静注製剤を選択する。
- ・副作用はガンシクロビルと同様である。初期治療量が21日を超えると、高度な白血球減少がみられるので、注意を要する⁸⁹⁾。

クレアチニン・クリアランス (mL/min)	バリキサ錠450 mgの用法・用量	
	初回治療	維持治療
≥ 60	1回900 mgを1日2回	1回900 mgを1日1回
40～59	1回450 mgを1日2回	1回450 mgを1日1回
25～39	1回450 mgを1日1回	1回450 mgを1日おき (2日に1回)
10～24	1回450 mgを1日おき (2日に1回)	1回450 mgを週2回

3) ホスカルネット (foscarnet、ホスカビル®)

- ・ガンシクロビルと異なり、活性型になるために細胞内での代謝は必要としない。直接ウイルスのDNAポリメラーゼを阻害する。
- ・剤型；点滴静注用 6 g/250 mL/バイアル (24 mg/mL)
- ・保険適応；後天性免疫不全症候群患者におけるCMV網膜炎、造血幹細胞移植におけるCMV血症及びCMV感染症 (造血幹細胞移植患者においては、他剤の治療効果が不十分または忍容性に問題があると考えられる場合に投与すること)
- ・造血幹細胞移植後の使用経験は限られている。
- ・小児での経験は少ないので、小児においては注意しながら使用すること。
- ・造血幹細胞移植患者におけるCMV感染症に対する治療
 - ・初期療法 90 mg/kg を 12 時間毎に 1 日 2 回 2 時間以上かけて、または 60 mg/kg を 8 時間毎に 1 日 3 回、1 時間以上かけて、2～3 週間点滴静注する。
 - ・維持療法 90～120 mg/kg 1 日 1 回 2 時間以上かけて点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。
 - ・維持療法の投与量としては、国内での使用経験の後方視的解析では、投与量の中央値は 88 mg/kg で、国内の日常診療では、維持療法としては 90 mg/kg 1 日 1 回が投与されていることが多いと思われる⁹⁷⁾。造血幹細胞移植患者においては、腎毒性を誘発する恐れのある薬剤を併用している患者の割合が高いため、安全性に注意しながら低用量 (90 mg/kg) から開始することが望ましい。臨床経過に応じて増量するが、国内の日常診療では、維持療法として 120 mg/kg 1 日 1 回投与の経験は少なく、1 回用量は 120 mg/kg を超えないこと。120 mg/kg 投与の際は、60 mg/kg の 1 日 2 回投与が一般的である。
 - ・腎機能に応じて用量調節が必要である。本剤の用量調節ガイドでは、クレアチニンクリアランス実測値 (mL/min) を体重 (kg) で除するか、血清クレアチニン値 (mg/dL) を用いて下記の計算式により、推定クレアチニン - クリアランス値を求める。
 - 男性 = (140 - 年齢 [年]) / 72 × (血清クレアチニン値 [mg/dL])
 - 女性 = (140 - 年齢 [年]) × 0.85 / 72 × (血清クレアチニン値 [mg/dL])

<初期療法>

初期療法		通常投与量 180 mg/kg/日	
		点滴時間 1 時間以上	点滴時間 2 時間以上
		1 日 3 回 (8 時間毎) (mg/kg)	1 日 2 回 (12 時間毎) (mg/kg)
クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	> 1.4	60	90
	1.4 ≥ > 1	45	70
	1 ≥ > 0.8	35	50
		1 日 2 回 (12 時間毎) (mg/kg)	1 日 1 回 (24 時間毎) (mg/kg)
	0.8 ≥ > 0.6	40	80
	0.6 ≥ > 0.5	30	60
	0.5 ≥ ≥ 0.4	25	50
	0.4 >	投与しないこと	

<維持療法>

維持療法		通常投与量 90 mg/kg/日	通常投与量 120 mg/kg/日
		点滴時間2時間以上	
		1日1回(24時間毎)(mg/kg)	
クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	> 1.4	90	120
	1.4 ≥ > 1	70	90
	1 ≥ > 0.8	50	65
		2日に1回(48時間毎) (mg/kg)	
	0.8 ≥ > 0.6	80	105
	0.6 ≥ > 0.5	60	80
	0.5 ≥ ≥ 0.4	50	65
	0.4 >	投与しないこと	

- 造血幹細胞移植患者におけるCMV血症に対する先制治療
 - 初期療法 60 mg/kg を12時間毎に1日2回、1時間以上かけて、1～2週間点滴静注する。
 - 維持療法 90～120 mg/kg 1日1回2時間以上かけて点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。
 - 維持療法の投与量については、海外のガンシクロビル点滴静注との無作為比較試験では、90 mg/kg が1日1回投与されており、国内でも日常診療では、維持療法では90 mg/kg が投与されていることが多い^{96,97)}。造血幹細胞移植患者においては、腎毒性を誘発する恐れのある薬剤を併用している患者の割合が高いため、安全性に注意しながら低用量(90 mg/kg)から開始することが望ましい。臨床経過に応じて増量するが、国内の日常診療では、維持療法として120 mg/kg 1日1回投与の経験は少なく、1回用量は120 mg/kgを超えないこと。120 mg/kg投与の際は、60 mg/kgの1日2回投与が一般的である。
 - 腎機能に応じて用量調節が必要である。

<初期療法>

初期療法		通常投与量 120 mg/kg/日
		点滴時間1時間以上
		1日2回投与(12時間毎)(mg/kg)
クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	>1.4	60
	1.4 ≥ > 1	45
	1 ≥ > 0.8	35
	0.8 ≥ > 0.6	25
	0.6 ≥ > 0.5	20
	0.5 ≥ ≥ 0.4	15
	0.4 >	投与しないこと

<維持療法>

維持療法		通常投与量 90 mg/kg/日	通常投与量 120 mg/kg/日	
		点滴時間2時間以上		
		1日1回(24時間毎)(mg/kg)		
クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	> 1.4	90	120	
	1.4 ≥ > 1	70	90	
	1 ≥ > 0.8	50	65	
			2日に1回(48時間毎)(mg/kg)	
	0.8 ≥ > 0.6	80	105	
	0.6 ≥ > 0.5	60	80	
	0.5 ≥ ≥ 0.4	50	65	
	0.4 >	投与しないこと		

- ・中心静脈より投与する場合は希釈せずに、末梢静脈より投与する場合は、補液で2倍に希釈する。
- ・初期療法、維持療法いずれの場合も、本剤による腎障害を軽減するため、十分な水分補給を行い、利尿を確保することが必要である。
- ・本剤投与中の腎障害予防のため、十分な補液としばしば利尿薬が用いられる。添付文書上では、緩徐な利尿作用を持つチアジド系利尿薬が推奨されているが、日常の臨床では、ループ利尿薬が用いられることが多い。この場合、腎機能や電解質異常に十分治療を払う。
- ・主な副作用は腎障害、電解質異常(低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症)、けいれん発作、テタニー、末梢性振戦、頭痛などである。骨髄抑制はガンシクロビルと比較して少ない。

4. ガンシクロビル治療抵抗性CMV感染症

ガンシクロビル投与開始後、1～2週目に、一時的にCMV抗原陽性細胞数の増加を認めることがあるが、これは通常患者の免疫抑制によるもので、薬剤耐性を意味しない^{84, 85)}。しかし、その後もガンシクロビルが十分投与されている状況で、2週間以上ウイルス量に増加がみられる場合には、ガンシクロビル治療抵抗性のCMV感染症を考慮する¹¹¹⁾。ただし、造血幹細胞移植後の抗ウイルス薬耐性はきわめてまれである。

薬剤耐性は、ウイルスのU97キナーゼ、DNAポリメラーゼ遺伝子の変異による¹¹²⁾。

治療法として、欧米では、ホスカルネットが投与され、有効例が報告されている。あるいは、ガンシクロビルにホスカルネットの追加、ガンシクロビルの増量(15 mg/kg/日、2分割、腎機能で投与量補正)が試みられている⁷⁾。好中球減少時にはG-CSFによる支持療法が必要である。シドフォビルも選択肢となるが、使用経験は少ない¹¹²⁾。現在は実地臨床では使用できないが、将来的には、新規薬剤であるmaribavir、letermovir、CMV特異的細胞傷害性T細胞の導入が期待される¹¹¹⁾。

5. 晩期CMV感染症(late CMV disease)

抗ウイルス薬の先制治療により、移植後100日以内のCMV感染症は抑制されたが、最近では、移植後4～12ヶ月の晩期CMV感染症(late CMV disease)の増加がみられている。その頻度は4～15%と報告されている^{15, 29, 113)}。

晩期CMV感染症の予防には、高リスク群では、移植後100日以降もCMVモニタリングの継続を行う¹¹⁴⁾。晩期CMV感染症の高リスク群は、CMV感染症の高リスク群とほぼ同一である^{7, 115)}。

移植後100日以降も週1回のCMVモニタリングを継続し、移植後早期よりもやや高い閾値でバルガンシクロビルの先制治療を行うことで、CMV感染症の効果的な発症抑制が報告されている⁷⁾。

CMV網膜症は、晩期に発症することもあり、移植後早期に高レベルのCMV感染がみられた症例では、定期的な眼底検査を推奨する。

VII. CMV感染症の今後の動向

現在のCMV感染のモニタリングと抗ウイルス薬の先制治療により、移植後早期のCMV感染症の発症はほぼ抑制されている。しかし、前述のように、現在のCMV対策の問題点としては、おおよそ60%以上の症例でCMV抗原が陽性化し、抗ウイルス薬の投与を必要とすること、現在のCMV先制治療によるCMV対策下でも、依然として移植前のCMV抗体陽性が、移植後の全生存(率)を低下させるリスク因子となっていること⁴⁴⁻⁴⁶⁾、CMV先制治療の有無に関わらず、移植後のCMVウイルス量依存性にCMVが非再発死亡・全死亡のリスクとなることが示されており¹⁰⁰⁾、さらなる移植成績向上のために、CMV再活性化自体を抑制することが求められる可能性がある。そのような中で、毒性が低い新規抗CMV薬として、maribavir、letermovirが開発され^{101, 116)}、CMVワクチンの開発も進められている¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾。このような新規治療薬は、まだ臨床試験中、あるいは臨床試験を終えたばかりで、エビデンスが十分ではないが、その安全性故に予防投与の効果が期待される。また、海外では、治療抵抗性のCMV感染症に対して、あるいは、CMV感染症発症予防としても、CMV抗原特異的細胞傷害性T細胞療法の臨床試験が行われており、今後の実地臨床への導入が期待される¹²⁰⁻¹²²⁾。

参考文献

1. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24 (2) :319-37.
2. Tuthill M, Chen F, Paston S, De La Pena H, Rusakiewicz S, Madrigal A. The prevention and treatment of cytomegalovirus infection in haematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58 (9) :1481-8.
3. Bolovan-Fritts CA, Mocarski ES, Wiedeman JA. Peripheral blood CD14(+) cells from healthy subjects carry a circular conformation of latent cytomegalovirus genome. *Blood.* 1999;93 (1) :394-8.
4. Kondo K, Kaneshima H, Mocarski ES. Human cytomegalovirus latent infection of granulocyte-macrophage progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91 (25) :11879-83.
5. 山田秀人, 山田俊, 水上尚典, 松田秀雄, 若松太, 古谷健一, et al. 妊産婦の感染症とその対策 先天性サイトメガロウイルス感染症と免疫グロブリン療法 産婦人科治療. 2008;97 (5) :485-93.
6. Furui Y, Satake M, Hoshi Y, Uchida S, Suzuki K, Tadokoro K. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in Japanese blood donors and high detection frequency of CMV DNA in elderly donors. *Transfusion.* 2013;53 (10) :2190-7.
7. Boeckh M, Ljungman P. How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2009;113 (23) :5711-9.
8. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42 (4) :227-40.
9. Mori T, Kato J. Cytomegalovirus infection/disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Int*

- J Hematol. 2010;91 (4) :588-95.
10. Boeckh M, Bowden RA, Gooley T, Myerson D, Corey L. Successful modification of a pp65 antigenemia-based early treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease in allogeneic marrow transplant recipients. *Blood*. 1999;93 (5) :1781-2.
 11. Eizuru Y, Minematsu T, Minamishima Y, Ebihara K, Takahashi K, Tamura K, et al. Rapid diagnosis of cytomegalovirus infections by direct immunoperoxidase staining with human monoclonal antibody against an immediate-early antigen. *Microbiol Immunol*. 1991;35 (11) :1015-22.
 12. Gondo H, Minematsu T, Harada M, Akashi K, Hayashi S, Taniguchi S, et al. Cytomegalovirus (CMV) antigenaemia for rapid diagnosis and monitoring of CMV-associated disease after bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1994;86 (1) :130-7.
 13. Boeckh M, Bowden RA, Goodrich JM, Pettinger M, Meyers JD. Cytomegalovirus antigen detection in peripheral blood leukocytes after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1992;80 (5) :1358-64.
 14. Takenaka K, Gondo H, Tanimoto K, Nagafuji K, Fujisaki T, Mizuno S, et al. Increased incidence of cytomegalovirus (CMV) infection and CMV-associated disease after allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors. The Fukuoka Bone Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19 (3) :241-8.
 15. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood*. 1996;88 (10) :4063-71.
 16. Mori T, Mori S, Kanda Y, Yakushiji K, Mineishi S, Takaue Y, et al. Clinical significance of cytomegalovirus (CMV) antigenemia in the prediction and diagnosis of CMV gastrointestinal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33 (4) :431-4.
 17. Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11 (3) :533-54.
 18. Einsele H, Hebart H, Kauffmann-Schneider C, Sinzger C, Jahn G, Bader P, et al. Risk factors for treatment failures in patients receiving PCR-based preemptive therapy for CMV infection. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25 (7) :757-63.
 19. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, Gor D, Hassan-Walker AF, Griffiths PD. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet*. 2000;355 (9220) :2032-6.
 20. Limaye AP, Huang ML, Leisenring W, Stensland L, Corey L, Boeckh M. Cytomegalovirus (CMV) DNA load in plasma for the diagnosis of CMV disease before engraftment in hematopoietic stem-cell transplant recipients. *J Infect Dis*. 2001;183 (3) :377-82.
 21. Jang EY, Park SY, Lee EJ, Song EH, Chong YP, Lee SO, et al. Diagnostic performance of the cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay in patients with CMV gastrointestinal disease. *Clin Infect Dis*. 2009;48 (12) :e121-4.
 22. Mori T, Okamoto S, Matsuoka S, Yajima T, Wakui M, Watanabe R, et al. Risk-adapted pre-emptive therapy for cytomegalovirus disease in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25 (7) :765-9.
 23. Mori T, Okamoto S, Watanabe R, Yajima T, Iwao Y, Yamazaki R, et al. Dose-adjusted preemptive therapy for cytomegalovirus disease based on real-time polymerase chain reaction after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29 (9) :777-82.
 24. Yakushiji K, Gondo H, Kamezaki K, Shigematsu K, Hayashi S, Kuroiwa M, et al. Monitoring of cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation: comparison of an antigenemia assay and quantitative real-time polymerase chain reaction. *Bone Marrow Transplant*.

- 2002;29 (7) :599–606.
25. Tanaka Y, Kanda Y, Kami M, Mori S, Hamaki T, Kusumi E, et al. Monitoring cytomegalovirus infection by antigenemia assay and two distinct plasma real-time PCR methods after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30 (5) :315–9.
 26. 森毅彦, 加藤淳, 山根明子, 相佐好伸, 仲里朝周, 岡本真一郎. 受託検査会社間におけるサイトメガロウイルス DNA 定量 polymerase chain reaction の比較検討. *臨床血液.* 2011;52 (4) :204–9.
 27. Hirsch HH, Lautenschlager I, Pinsky BA, Cardenoso L, Aslam S, Cobb B, et al. An international multicenter performance analysis of cytomegalovirus load tests. *Clin Infect Dis.* 2013;56 (3) :367–73.
 28. Jones S, Webb EM, Barry CP, Choi WS, Abravaya KB, Schneider GJ, et al. Commutability of Cytomegalovirus WHO International Standard in Different Matrices. *Journal of clinical microbiology.* 2016;54 (6) :1512–9.
 29. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, et al. Clinical features of late cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2008;87 (3) :310–8.
 30. Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9 (9) :543–58.
 31. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34 (8) :1094–7.
 32. van der Meer JT, Drew WL, Bowden RA, Galasso GJ, Griffiths PD, Jabs DA, et al. Summary of the International Consensus Symposium on Advances in the Diagnosis, Treatment and Prophylaxis and Cytomegalovirus Infection. *Antiviral Res.* 1996;32 (3) :119–40.
 33. Crawford SW, Bowden RA, Hackman RC, Gleaves CA, Meyers JD, Clark JG. Rapid detection of cytomegalovirus pulmonary infection by bronchoalveolar lavage and centrifugation culture. *Ann Intern Med.* 1988;108 (2) :180–5.
 34. Hackman RC, Wolford JL, Gleaves CA, Myerson D, Beauchamp MD, Meyers JD, et al. Recognition and rapid diagnosis of upper gastrointestinal cytomegalovirus infection in marrow transplant recipients. A comparison of seven virologic methods. *Transplantation.* 1994;57 (2) :231–7.
 35. Crippa F, Corey L, Chuang EL, Sale G, Boeckh M. Virological, clinical, and ophthalmologic features of cytomegalovirus retinitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001;32 (2) :214–9.
 36. Eid AJ, Bakri SJ, Kijpittayarit S, Razonable RR. Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2008;10 (1) :13–8.
 37. Ando Y, Terao K, Narita M, Oguchi Y, Sata T, Iwasaki T. Quantitative analyses of cytomegalovirus genome in aqueous humor of patients with cytomegalovirus retinitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2002;46 (3) :254–60.
 38. Fink KR, Thapa MM, Ishak GE, Pruthi S. Neuroimaging of pediatric central nervous system cytomegalovirus infection. *Radiographics.* 2010;30 (7) :1779–96.
 39. Reddy SM, Winston DJ, Territo MC, Schiller GJ. CMV central nervous system disease in stem-cell transplant recipients: an increasing complication of drug-resistant CMV infection and protracted immunodeficiency. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45 (6) :979–84.
 40. Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood.* 2004;103 (6) :2003–8.
 41. Ljungman P, Brand R, Einsele H, Frassonni F, Niederwieser D, Cordonnier C. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation:

- an EBMT megafile analysis. *Blood*. 2003;102 (13) :4255–60.
42. Boeckh M. Current antiviral strategies for controlling cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: prevention and therapy. *Transpl Infect Dis*. 1999;1 (3) :165–78.
 43. Yanada M, Yamamoto K, Emi N, Naoe T, Suzuki R, Taji H, et al. Cytomegalovirus antigenemia and outcome of patients treated with pre-emptive ganciclovir: retrospective analysis of 241 consecutive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32 (8) :801–7.
 44. Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, Volin L, Ehninger G, Finke J, et al. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood*. 2013;122 (19) :3359–64.
 45. Ljungman P, Brand R, Hoek J, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis*. 2014;59 (4) :473–81.
 46. Ljungman P. The role of cytomegalovirus serostatus on outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Current opinion in hematology*. 2014;21 (6) :466–9.
 47. Forman SJ, Zaia JA. Treatment and prevention of cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation: where do we stand? *Blood*. 1994;83 (9) :2392–8.
 48. Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, Avetisyan G, Sparrelid E, Aschan J, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2006;91 (1) :78–83.
 49. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis*. 1986;153 (3) :478–88.
 50. Miller W, Flynn P, McCullough J, Balfour HH, Jr., Goldman A, Haake R, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft–v–host disease. *Blood*. 1986;67 (4) :1162–7.
 51. Goldberg SL, Pecora AL, Alter RS, Kroll MS, Rowley SD, Waintraub SE, et al. Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. *Blood*. 2002;99 (4) :1486–8.
 52. Lee MY, Chiou TJ, Hsiao LT, Yang MH, Lin PC, Poh SB, et al. Rituximab therapy increased post-transplant cytomegalovirus complications in Non-Hodgkin's lymphoma patients receiving autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2008;87 (4) :285–9.
 53. Tomonari A, Iseki T, Ooi J, Takahashi S, Shindo M, Ishii K, et al. Cytomegalovirus infection following unrelated cord blood transplantation for adult patients: a single institute experience in Japan. *Br J Haematol*. 2003;121 (2) :304–11.
 54. Walker CM, van Burik JA, De For TE, Weisdorf DJ. Cytomegalovirus infection after allogeneic transplantation: comparison of cord blood with peripheral blood and marrow graft sources. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13 (9) :1106–15.
 55. Crocchiolo R, Bramanti S, Vai A, Sarina B, Minerì R, Casari E, et al. Infections after T-replete haploidentical transplantation and high-dose cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis. *Transpl Infect Dis*. 2015;17 (2) :242–9.
 56. Goldsmith SR, Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Lawrence SJ, Uy GL, et al. Cytomegalovirus viremia, disease, and impact on relapse in T-cell replete peripheral blood haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Haematologica*. 2016;101 (11) :e465–e8.

57. Delgado J, Pillai S, Benjamin R, Caballero D, Martino R, Nathwani A, et al. The effect of in vivo T cell depletion with alemtuzumab on reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14 (11) :1288-97.
58. Martin SI, Marty FM, Fiumara K, Treon SP, Gribben JG, Baden LR. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis.* 2006;43(1):16-24.
59. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis.* 2002;185 (3) :273-82.
60. Trenchel R, Ross S, Husing J, Ottinger H, Elmaagacli A, Roggendorf M, et al. Reduced risk of persisting cytomegalovirus pp65 antigenemia and cytomegalovirus interstitial pneumonia following allogeneic PBSCT. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25 (6) :665-72.
61. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood.* 1995;86 (9) :3598-603.
62. Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood.* 2003;101 (10) :4195-200.
63. Bowden RA, Fisher LD, Rogers K, Cays M, Meyers JD. Cytomegalovirus (CMV)-specific intravenous immunoglobulin for the prevention of primary CMV infection and disease after marrow transplant. *J Infect Dis.* 1991;164 (3) :483-7.
64. Bass EB, Powe NR, Goodman SN, Graziano SL, Griffiths RI, Kickler TS, et al. Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 1993;12 (3) :273-82.
65. Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, Rafi H, Dhedin N, Lehmann B, et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Ann Intern Med.* 2003;139 (1) :8-18.
66. Messori A, Rampazzo R, Scroccaro G, Martini N. Efficacy of hyperimmune anti-cytomegalovirus immunoglobulins for the prevention of cytomegalovirus infection in recipients of allogeneic bone marrow transplantation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 1994;13 (2) :163-7.
67. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2009;27 (5) :770-81.
68. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, Fisher L, Buckner CD, Meyers JD, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1990;323 (11) :705-12.
69. Ljungman P, de La Camara R, Milpied N, Volin L, Russell CA, Crisp A, et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood.* 2002;99 (8) :3050-6.
70. Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, Thornquist M, Dandliker PS, Vicary CA, et al. Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1988;318 (2) :70-5.
71. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, Ljungman P, Milpied N, Fernandez Ranada JM, et al. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Lancet.* 1994;343 (8900) :749-53.

72. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, Keller C, Schoch G, Meyers JD. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med.* 1993;118 (3):173-8.
73. Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, Du Mond C, Ebeling DF, Buhles WC, et al. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of a placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Intern Med.* 1993;118 (3):179-84.
74. O'Brien S, Ravandi F, Riehl T, Wierda W, Huang X, Tarrand J, et al. Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy. *Blood.* 2008;111 (4):1816-9.
75. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Bender-Gotze C, Bosi A, Dekker A, et al. Use of intravenous immune globulin in addition to antiviral therapy in the treatment of CMV gastrointestinal disease in allogeneic bone marrow transplant patients: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Infectious Diseases Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant.* 1998;21 (5):473-6.
76. Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Saito A, Ohnishi M, Niiya H, et al. Response-oriented preemptive therapy against cytomegalovirus disease with low-dose ganciclovir: a prospective evaluation. *Transplantation.* 2002;73 (4):568-72.
77. Asano-Mori Y, Oshima K, Sakata-Yanagimoto M, Nakagawa M, Kandabashi K, Izutsu K, et al. High-grade cytomegalovirus antigenemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36 (9):813-9.
78. Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Seo S, Saito A, Suenaga K, et al. Pre-emptive therapy against cytomegalovirus (CMV) disease guided by CMV antigenemia assay after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience in Japan. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27 (4):437-44.
79. Kanda Y, Yamashita T, Mori T, Ito T, Tajika K, Mori S, et al. A randomized controlled trial of plasma real-time PCR and antigenemia assay for monitoring CMV infection after unrelated BMT. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45 (8):1325-32.
80. Sakamoto K, Nakasone H, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Kawamura K, et al. Evaluation of the validity of preemptive therapy against cytomegalovirus disease based on antigenemia assay with a cutoff of 20 positive cells per two slides. *PloS one.* 2013;8 (9):e73754.
81. Mori T, Okamoto S, Watanabe R, Yamazaki R, Tsukada Y, Nagayama H, et al. Incidence of cytomegalovirus (CMV) infection in allogeneic hematopoietic stem cell recipients at low risk of CMV infection. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29 (12):1005-6.
82. Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants; The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. *N Engl J Med.* 1991;324 (15):1005-11.
83. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, Du Mond C, Cays M, Ebeling DF, et al. Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1991;325 (23):1601-7.
84. Kanda Y, Mineishi S, Nakai K, Saito T, Tanosaki R, Takaue Y. Frequent detection of rising cytomegalovirus antigenemia after allogeneic stem cell transplantation following a regimen containing antithymocyte globulin. *Blood.* 2001;97 (11):3676-7.
85. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Drew WL, Miner R, Huang M, et al. Rising pp65 antigenemia during preemptive anticytomegalovirus therapy after allogeneic hematopoietic stem cell

- transplantation: risk factors, correlation with DNA load, and outcomes. *Blood*. 2001;97 (4) :867-74.
86. Ayala E, Greene J, Sandin R, Perkins J, Field T, Tate C, et al. Valganciclovir is safe and effective as pre-emptive therapy for CMV infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37 (9) :851-6.
 87. Busca A, de Fabritiis P, Ghisetti V, Alice T, Mirabile M, Gentile G, et al. Oral valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus infection post allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2007;9 (2) :102-7.
 88. Candoni A, Simeone E, Tiribelli M, Pipan C, Fanin R. What is the optimal dosage of valganciclovir as preemptive therapy for CMV infection in allogeneic hematopoietic SCT? *Bone Marrow Transplant*. 2008;42 (3) :207-8.
 89. Takenaka K, Eto T, Nagafuji K, Kamezaki K, Matsuo Y, Yoshimoto G, et al. Oral valganciclovir as preemptive therapy is effective for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Int J Hematol*. 2009;89 (2) :231-7.
 90. Brown F, Banken L, Saywell K, Arum I. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir following multiple oral dosages of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37 (2) :167-76.
 91. Einsele H, Reusser P, Bornhauser M, Kalhs P, Ehninger G, Hebart H, et al. Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006;107 (7) :3002-8.
 92. Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM, Paya CV, Pirsch J, Freeman RB, et al. Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44 (10) :2811-5.
 93. Winston DJ, Baden LR, Gabriel DA, Emmanouilides C, Shaw LM, Lange WR, et al. Pharmacokinetics of ganciclovir after oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplant patients with graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12 (6) :635-40.
 94. 寺岡慧, 江川裕人, 黒川峰夫, 坂巻壽, 菅原寧彦, 田邊一成, et al. バリキサ錠の移植後サイトメガロウイルス感染および感染症患者を対象とした臨床薬理試験. *臨床医薬*. 2010;26 (5) :353-70.
 95. Moretti S, Zikos P, Van Lint MT, Tedone E, Occhini D, Gualandi F, et al. Foscarnet vs ganciclovir for cytomegalovirus (CMV) antigenemia after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (HSCT) : a randomised study. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22 (2) :175-80.
 96. Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2002;99 (4) :1159-64.
 97. Asakura M, Ikegame K, Yoshihara S, Taniguchi S, Mori T, Etoh T, et al. Use of foscarnet for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor. *Int J Hematol*. 2010;92 (2) :351-9.
 98. Erard V, Guthrie KA, Seo S, Smith J, Huang M, Chien J, et al. Reduced mortality of cytomegalovirus pneumonia after hematopoietic cell transplantation due to antiviral therapy and changes in transplantation practices. *Clin Infect Dis*. 2015;61 (1) :31-9.
 99. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2016;127 (20) :2427-38.
 100. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*. 2016;3 (3) :e119-e27.

101. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhauser M, Groth C, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1781-9.
102. Marty FM, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2017;377:2433-44.
103. Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, Matthes-Martin S, Bacigalupo A, Einsele H, et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. The Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2001;97(2):388-92.
104. Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K, Brochstein JA, Kernan NA, Laver J, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med*. 1988;109(10):777-82.
105. Ljungman P, Engelhard D, Link H, Biron P, Brandt L, Brunet S, et al. Treatment of interstitial pneumonitis due to cytomegalovirus with ganciclovir and intravenous immune globulin: experience of European Bone Marrow Transplant Group. *Clin Infect Dis*. 1992;14(4):831-5.
106. Machado CM, Dulley FL, Boas LS, Castelli JB, Macedo MC, Silva RL, et al. CMV pneumonia in allogeneic BMT recipients undergoing early treatment of pre-emptive ganciclovir therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(4):413-7.
107. Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, Lilleby KE, Meyers JD. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med*. 1988;109(10):783-8.
108. Schmidt GM, Kovacs A, Zaia JA, Horak DA, Blume KG, Nademanee AP, et al. Ganciclovir/immunoglobulin combination therapy for the treatment of human cytomegalovirus-associated interstitial pneumonia in bone marrow allograft recipients. *Transplantation*. 1988;46(6):905-7.
109. Meyers JD, McGuffin RW, Bryson YJ, Cantell K, Thomas ED. Treatment of cytomegalovirus pneumonia after marrow transplant with combined vidarabine and human leukocyte interferon. *J Infect Dis*. 1982;146(1):80-4.
110. Enright H, Haake R, Weisdorf D, Ramsay N, McGlave P, Kersey J, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation. Risk factors and response to therapy. *Transplantation*. 1993;55(6):1339-46.
111. El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood*. 2016;128(23):2624-36.
112. Chou S. Cytomegalovirus UL97 mutations in the era of ganciclovir and maribavir. *Rev Med Virol*. 2008;18(4):233-46.
113. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood*. 2003;101(2):407-14.
114. Peggs KS, Preiser W, Kottaridis PD, McKeag N, Brink NS, Tedder RS, et al. Extended routine polymerase chain reaction surveillance and pre-emptive antiviral therapy for cytomegalovirus after allogeneic transplantation. *Br J Haematol*. 2000;111(3):782-90.
115. Ozdemir E, Saliba RM, Champlin RE, Couriel DR, Giralt SA, de Lima M, et al. Risk factors associated with late cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(2):125-36.
116. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell

- transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet infectious diseases*. 2011;11 (4) :284-92.
117. Kharfan-Dabaja MA, Boeckh M, Wilck MB, Langston AA, Chu AH, Wloch MK, et al. A novel therapeutic cytomegalovirus DNA vaccine in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet infectious diseases*. 2012;12 (4) :290-9.
 118. Nakamura R, Rosa CL, Longmate J, Drake J, Slape C, Zhou Q, et al. Viraemia, immunogenicity, and survival outcomes of cytomegalovirus chimeric epitope vaccine supplemented with PF03512676 (CMVPepVax) in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: randomised phase 1b trial. *The Lancet Haematology*. 2016;3 (2) :e87-e98.
 119. Mori T, Kanda Y, Takenaka K, Okamoto S, Kato J, Kanda J, et al. Safety of ASP0113, a cytomegalovirus DNA vaccine, in recipients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: an open-label phase 2 trial. *Int J Hematol*. 2017;105 (2) :206-12.
 120. Leen AM, Bollard CM, Mendizabal AM, Shpall EJ, Szabolcs P, Antin JH, et al. Multicenter study of banked third-party virus-specific T cells to treat severe viral infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2013;121 (26) :5113-23.
 121. Bollard CM, Heslop HE. T cells for viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Blood*. 2016;127 (26) :3331-40.
 122. Micklethwaite K, Hansen A, Foster A, Snape E, Antonenas V, Sartor M, et al. Ex vivo expansion and prophylactic infusion of CMV-pp65 peptide-specific cytotoxic T-lymphocytes following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13 (6) :707-14.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 サイトメガロウイルス感染症（第4版）部会

- * 竹中 克斗（愛媛大学 血液・免疫・感染症内科）
- 神田 善伸（自治医科大学 血液科）
- 森 毅彦（慶應義塾大学 血液内科）
- 西田 徹也（名古屋大学 血液内科）

* 部会長・執筆者

編集

平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

（任期：平成30年2月～）

- * 宮本 敏浩（九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学）
- 池亀 和博（兵庫医科大学病院血液内科）
- 上村 智彦（原三信病院血液内科）
- 鬼塚 真仁（東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科）
- 加藤 光次（九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科）
- 小林 光（長野赤十字病院血液内科）
- 笹原 洋二（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）
- 澤 正史（安城更生病院血液・腫瘍内科）
- 澤田 明久（大阪母子医療センター血液・腫瘍科）
- 長谷川 大一郎（兵庫県立こども病院血液腫瘍内科）
- 増子 正義（新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部）

* 委員長

日本造血細胞移植学会 ウイルス感染症の予防と治療 サイトメガロウイルス感染症部会（第4版）

発行日 平成30年8月10日

発行者 日本造血細胞移植学会
