

# 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5版補訂版)

2024年9月

一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会  
Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy

## 目 次

はじめに .....	1
I. CMV感染とCMV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
II. CMV感染の診断 .....	2
1. 血清学的検査 .....	2
2. CMV分離 .....	2
3. CMV抗原血症検査(CMVアンチジェネミア法) .....	3
4. 核酸増幅(polymerase chain reaction ; PCR)法 .....	3
5. 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感染症の病型診断 .....	5
IV. 同種造血細胞移植後のCMV感染及びCMV感染症の疫学 .....	6
1. 造血細胞移植後のCMV感染症の現状 .....	6
2. 造血細胞移植後のCMV再活性化の現状 .....	7
3. CMV再活性化と非再発死亡リスク .....	7
4. CMV再活性化と白血病再発 .....	7
V. CMV感染およびCMV感染症のリスク因子 .....	8
1. 患者・ドナーのCMV抗体 .....	8
2. 幹細胞ソース .....	9
3. 移植前治療・GVHD予防 .....	10
4. GVHD .....	10
5. その他のリスク因子 .....	10
VI. CMV感染およびCMV感染症における抗ウイルス薬 .....	11
1. ガンシクロビル(ganciclovir、デノシン点滴静注用500 mg <sup>®</sup> 、 ガンシクロビル点滴静注用500 mg <sup>®</sup> ) .....	11
2. バルガンシクロビル(valganciclovir、バリキサ <sup>®</sup> ) .....	12
3. ホスカルネット(foscarnet、ホスカビル <sup>®</sup> ) .....	13
4. レテルモビル(letermovir、プレバイミス <sup>®</sup> ) .....	16

VII. CMV 感染およびCMV 感染症の予防	16
1. CMV 初感染の予防	16
2. CMV 抗体陽性患者のCMV 感染およびCMV 感染症予防	17
VIII. CMV 感染のモニタリングと先制治療開始閾値	20
1. CMV 感染のモニタリング	20
2. CMV モニタリングによる先制治療のアウトライン	21
3. CMV 抗原血症検査によるCMV 感染モニタリングと先制治療開始閾値	22
4. 標準化定量PCR法によるCMV 感染モニタリングと先制治療開始閾値	24
IX. CMV 感染に対する先制治療	27
1. 先制治療における第1選択薬と治療期間	27
2. ガンシクロビルの先制治療における投与量	28
3. バルガンシクロビルの先制治療における投与量	29
4. ホスカルネットの先制治療における投与量	29
5. レテルモビルの先制治療における投与量	30
X. CMV 感染症の治療	30
1. 治療の対象	30
2. 治療の実際	30
XI. CMV 感染症の今後の動向	33
参考文献	33
別表	49
利益相反の開示	50

## はじめに

本ガイドラインは、造血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月改訂第2版、2014年5月改訂第3版、2018年8月改訂第4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、なお主要な造血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、骨髄非破壊的移植前処置に、HLA 不一致移植など、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。本ガイドライン改訂第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含めて提示した。改訂第4版では、改訂直前にレテルモビルによる予防治療が実地診療に導入されたが、国内での使用経験が乏しく、臨床第Ⅲ相試験の結果の記載にとどめた。その後、レテルモビルの使用経験も増え、国内からのエビデンスの報告もあり、さらに、標準化定量PCR法が保険適用となった。第5版では、レテルモビルによる予防治療、標準化定量PCR法などの記載に加えて、エビデンスレベル、推奨グレードについても記載を行った。その後、レテルモビルの予防投与のエビデンスが蓄積されたこと、レテルモビルの予防投与期間の目安が移植後200日までに延長されたことから、第5版に補訂を行った。本ガイドラインは、今後も、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CMV 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、CMV end-organ disease) からは区別される<sup>1)</sup>。

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、幼少時に不顕性感染の形で感染が成立し、生涯その宿主に潜伏感染する。感染経路としては、唾液、尿、母乳のほか、輸血、性行為による感染もみられる<sup>2,3)</sup>。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<sup>4,5)</sup>。

### 2. 移植患者におけるCMV の感染経路

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) 再活性化 (reactivation) ・ 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。

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経験している。

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%台に低下しており<sup>6,7)</sup>、今後は初感染も含めた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、現在のわが国における造血細胞移植の実地診療では、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<sup>2,8-10)</sup>。PCR法は、感度の高い検査法であるが、増幅する核酸の部位や測定系によって結果が異なることが問題であった。その後、WHOによるinternational standard (IS)が導入され<sup>11,12)</sup>、現在では、標準化定量PCR法が用いられるようになり、わが国でも、2020年8月より保険適用となった。

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. 標準化定量PCRによるCMV DNA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

血清学的検査は、主に移植前の既感染者の判定に用いられる。補体結合反応 (CF法)、酵素免疫測定法 (ELISA; Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay法・EIA法) (ELISA/EIA法) もしくは化学発光免疫測定法 (CLIA法) で測定する。既感染の判定は、IgG抗体価で判断するが、CFはELISAやCLIA法と比較して感度が低く、既感染を見逃すリスクがある。また、移植前の化学療法によって抗体価が低下して偽陰性になることもあるので、注意を要する。

一方、急性期感染の診断には、IgM抗体の測定が必要であるが、移植後は液性免疫の低下があり、造血細胞移植における活動性のCMV感染の診断法として有用性が低い。

### 2. CMV分離

尿、咽頭拭い液、血液 (白血球)、気管支肺胞洗浄 (BAL) 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



おける有用性は低く、造血細胞移植後では、一般的に用いられない。薬剤耐性CMVの検索には、かつては、CMV分離が必要であったが、現在では、薬剤耐性変異をシーケンス法で直接検出する方法が用いられる<sup>13,14)</sup>。

### 3. 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<sup>15-17)</sup>。結果は、3~4時間で判明し、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。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、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度が高く(>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<sup>17-19)</sup>。

末梢血中の多形核白血球(好中球)が少ない場合には、スライド上でカウントできる細胞数が著しく少なくなるため、測定不能となるか、あるいは、カウントできたとしても感度が低くなること、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、染色法などによって感度、特異度が異なるため(国内では単一のキットのみ)、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<sup>20,21)</sup>。同様に、CMV網膜炎でも感度が低いとされる(~50%)<sup>21)</sup>。

本検査法は、BAL液を検体として用いることもできる。

### 4. 核酸増幅(polymerase chain reaction ; PCR)法

血液(全血・血漿・血清)やBAL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<sup>22-25)</sup>。全血を用いたPCR法の場合、健常既感染者も陽性となる可能性があり、一般的には、血漿が検体として用いられる。

定量PCR法(real-time PCR)で算出可能なウイルス量と病勢や治療効果には相関が認められることが報告されている<sup>22-25)</sup>。

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を比較検討した結果が、複数報告されている。国内からの報告では、51例の検討で、定量PCR法を参照標準とした場合、CMV抗原血症検査の感度は55.4%、特異度は95.5%であったが、CMV抗原血症検査によるモニタリングでもCMV感染症の発症は4%に抑制されていた<sup>26)</sup>。一方、Jangらは、149例の後方視的解析で、CMV胃腸炎の診断におけるCMV抗原血症検査の感度は

54%、特異度は88%と報告しており<sup>27)</sup>、国内からの報告でも、CMV抗原血症検査ではCMV胃腸炎発症前の陽性化率がPCR法と比較して低く(21% vs 50%)<sup>21)</sup>、これらの結果から、CMV抗原血症検査では、CMV胃腸炎を発症前に検出するには十分でないと考えられる。Moriらは、CMV抗原血症検査に代わって、PCR法を用いたモニタリングを39例で実施し、CMV再活性化は77%にみられたが、CMV感染症は1例に抑制できたと報告している<sup>28)</sup>。Kandaらは、CMV抗原血症検査と定量PCR法を比較するランダム化試験を88例で実施し、先制治療開始閾値に達した症例は、CMV抗原血症検査で73.3%、定量PCR法で44.2%であったが、CMV感染症の発症は、すべてCMV腸炎で、CMV抗原血症検査1例、定量PCR法で2例という結果であった<sup>29)</sup>。この結果は、先制治療開始閾値の設定で感度が異なってくること、また、いずれの方法でも、早期のCMV再活性化を検出し、抗ウイルス薬の先制治療によって、早期のCMV感染症の発症予防には有効であることを示している。

従来、国内の定量PCR法では、CMVのUS17領域を増幅する方法(US17-PCR法)と、immediate-early (IE) 遺伝子を増幅する方法(IE-PCR法)が用いられていたが、同じ定量PCR法でも、測定法によって感度が異なることが示されている<sup>30,31)</sup>。海外でも、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ることが問題となっていた<sup>32,33)</sup>。

現在では、WHOによるinternational standard (IS)が導入され、施設間、異なる測定法での比較ができるようになり、ウイルス量の表記もinternational units (IU)/mLに統一されている<sup>11, 12, 34, 35)</sup>。IS導入後も依然として、1.5log<sub>10</sub>IU/mLまでの施設間誤差はみられているが、施設間比較が可能となった<sup>34,35)</sup>。国内では、アボットジャパン合同会社アキュジーンm-CMV、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社cobas 6800/8800システムCMVという2つのCMV DNA検査試薬が体外診断用医薬品として薬事承認され、その後、2020年8月に保険収載された。すでに一部国内検査会社にて、標準化定量PCR法によるCMV DNA定量検査が受託可能となっている。

従来のCMV抗原血症検査と、これらの標準化PCR法の検査結果の相関については、「VIII章4. 標準化定量PCR法によるCMV感染モニタリングと先制治療開始閾値」で詳述する。

## 5. 細胞・組織病理学的検査

組織標本やBAL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感染の診断における感度は高くないが、免疫組織染色でCMV抗原が検出された場合の診断的意義は高い。

## Ⅲ. CMV感染症の臨床像とその診断

### 1. CMV感染症の症状

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<sup>1,36)</sup>。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。造血細胞移植後の患者では、CMV感染症以外にも様々な要因で同様の症状を呈することがあり、逆に、全身性のステロイド投与により、発熱などの症状を伴わないこともあるため、注意が必要である。CMV網膜炎はしばしば無症状で、スクリーニングで発見されることにも注意が必要である<sup>37)</sup>。

## 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加えて、侵襲部位あるいは臓器のCMV感染の証明が必要である(proven disease)<sup>38)</sup>。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(probable disease)。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<sup>1,9)</sup>。病状により組織からの検体採取が困難な状況も多く、その場合には、血液検査(CMV抗原血症検査やPCR法)の結果と臨床所見を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。

## 4. CMV感染症の病型診断

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

### 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、生検肺組織などの肺由来の検体から病理組織学的あるいは免疫組織学的にCMV感染が証明された場合に確定診断(proven disease)となる。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。

一方、臨床所見に加えて、BAL液からウイルス分離やPCR法によりCMV DNAが証明された場合は、推定診断例(probable disease)となる。推定診断におけるCMV DNAのカットオフ値に関するコンセンサスは、現時点では得られていない。逆に、BAL液でCMV DNAが陰性の場合、CMV肺炎の可能性はほぼ否定することができる<sup>38)</sup>。臨床症状を伴わないBAL液からのCMVの検出はCMV肺炎の診断とはならない。

### 2) CMV胃腸炎

悪心、嘔吐、腹痛、下血等の臨床症状、内視鏡検査による消化管潰瘍、びらん、発赤などの肉眼的粘膜病変に加えて、生検組織を用いた病理学的検査でCMV感染が証明された場合(核内封入体保有細胞の検出や免疫組織陽性など)に確定診断(proven disease)とする<sup>27)</sup>。

CMV胃腸炎ではしばしば消化管GVHDが併存するため<sup>39)</sup>、CMV胃腸炎の診断には、消化管GVHDの有無についての併記が求められる。

臨床症状および組織からのCMVの検出はみられるものの、内視鏡的に粘膜病変が見られない場合は、推定診断(probable disease)となる。

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、定量PCR法など他の検査の追加を考慮する<sup>21, 40)</sup>。血液検体からのCMVの検出(PCR法や抗原血症検査)や、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り、この場合は、CMV胃腸炎可能性例(possible disease)に該当し、CMV胃腸炎の



確定診断には、消化管病変の免疫組織学的なCMVの証明を要する。

### 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なCMV感染の証明、あるいは、免疫組織染色によるCMVの証明に加えて、他のウイルス肝炎が否定された場合に確定診断 (proven disease) する。CMV肝炎については、probable diseaseは定義されていない。

### 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。後天性免疫不全症候群に比して、造血細胞移植後ではCMV網膜炎は相対的に少ないとされるが、視覚異常の訴えがみられた場合には積極的に眼底検査を行う<sup>41, 42)</sup>。特に症状を訴えにくい小児患者などでは、CMV感染症のリスクに応じて移植後の定期的な眼底検査を検討する。CMV網膜炎はしばしば無症状で、スクリーニング検査により発見されることが多い。国内からの報告では、CMV網膜炎の発症の中央値は移植後34日目 (範囲は21～118) で、累積発症率は移植後6ヵ月で2.5%であった<sup>37)</sup>。この報告では、60%の患者は、診断時に無症状であったことから、症状だけでなくCMVモニタリングに基づく積極的な眼科的スクリーニングが、CMV網膜炎の早期診断に必要なものである。

CMV網膜炎は、眼科専門医の診察で、眼底出血を中心とした特徴的な網膜所見が認められた場合に確定診断 (proven disease) とする。PCR法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<sup>43)</sup>。

### 5) CMV脳炎・横断性脊髄炎・神経障害

中枢神経症状や、脳炎や横断性脊髄炎の画像所見が認められ、中枢神経組織で、病理組織学的あるいは免疫組織学的にCMVが証明された場合に確定診断 (proven disease) とする。中枢神経症状に加えて、MRIなどの画像所見、および、脳脊髄液を用いたPCR法にてCMV感染が証明された場合は推定診断例 (probable disease) とする<sup>44, 45)</sup>。

### 6) CMV膀胱炎

移植後出血性膀胱炎の原因としては、アデノウイルス、BKポリオーマウイルスの頻度が高いが、CMVによる出血性膀胱炎も時としてみられる<sup>46)</sup>。

### 7) その他

CMV腎症、CMV膵炎などの病型がある。いずれも、その確定診断には、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. 同種造血細胞移植後のCMV感染及びCMV感染症の疫学

### 1. 造血細胞移植後のCMV感染症の現状

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<sup>47, 48)</sup>。CMV感染症は、かつては10～40%の頻度で見られ、その多くはCMV肺炎で、いったんCMV肺炎を発症すると、その致死率は70%前後と非常に高いものであった<sup>49, 50)</sup>。現在では、CMVモニタリングによる先制治療の導入により、移植後早期のCMV感染症は抑制されており、最近のCMV感染予防を目的とした臨床第Ⅲ相試験では、CMV感染症の発症頻度は4～5%<sup>51, 52)</sup>、実地診療のデータとしては、2000年～2009年の国内データによる解析では3.9%、シアトルグループによる2007年～2013年のデータ解析では、移植後100日までで5.4%、移植後1年までで10.5%と報告されている<sup>53, 54)</sup>。CMV感染症の中でも、特にCMV肺炎の頻度は著しく減少しており、

代わって、CMV胃腸炎がCMV感染症の70～80%を占めるようになってきている<sup>51,55)</sup>。CMV胃腸炎では、初期は局所の粘膜病変であるため、CMV抗原血症検査やPCR法でもCMV感染が検出されないこともあり、加えて、しばしば消化管GVHDの合併があることから、病初期のCMV胃腸炎を捉えにくいことに注意が必要である<sup>27,55)</sup>。日本造血細胞移植データセンターの移植登録一元管理プログラム(TRUMP)データを用いた解析でも、下部消化管GVHDは、CMV胃腸炎の独立した危険因子で、CMV胃腸炎の発症は、非再発死亡リスクの上昇と関連することが示されている<sup>39)</sup>。

## 2. 造血細胞移植後のCMV再活性化の現状

移植後100日までのCMV再活性化の頻度は、国内データでは43%、シアトルグループからの報告では57%である<sup>53,54)</sup>。近年の強力な免疫抑制を伴う移植前治療やHLA不適合移植の増加から、CMV再活性化の頻度はより高くなる傾向にある。CMV再活性化の時期については、国内データの解析では、初回再活性化までの期間は中央値で42日、NIHによる海外からの報告では、34日であった<sup>54,56)</sup>。いずれも、移植後100日までの再活性化がほとんどである。国内データでは、移植後14日までの再活性化は1%程度であるが、NIHからの報告では11%であり、国内データがCMV抗原血症検査によるモニタリングが主であることから、今後、定量PCR法の導入により、移植後早期にCMVが検出される可能性は高くなると予想される。しかし、ガンシクロビルやレテルモビルによる予防投与を行うと、移植後早期にウイルス抗原に曝露されないことにより、CMV特異的免疫構築が遅延し、移植後100日以降の再活性化が増加することに注意が必要である<sup>57-60)</sup>。

## 3. CMV再活性化と非再発死亡リスク

最近のCIBMTR (the Center for International Blood & Marrow Transplant Research) による大規模後方視的研究では、CMV再活性化が生じた患者では、CMV感染症は抑制されても、移植後の非再発死亡が増加し、全生存が低下することが示されている<sup>61)</sup>。また、国内のTRUMPデータを用いた大規模後方視的解析でも、CMV再活性化は、その後の非再発死亡の増加と相関し、全生存のリスク因子になっていることが示されている<sup>54)</sup>。さらに、その後のTRUMPデータの解析で、CMV再活性化による移植後1年非再発死亡リスクの増加は、グレードII～IVの急性GVHDの発症の有無に関わらず認められることが示されている<sup>62)</sup>。小規模な単施設研究であるが、小児でも前方視的観察研究でCMV再活性化が死亡リスクに関連することが示されている<sup>63)</sup>。非再発死亡の原因としては、CMV肺炎などの直接的なCMV感染症によるものではなく、感染症やGVHDなどの間接的な影響である<sup>64)</sup>。また、国内からのエビデンスとして、CMV抗原陽性細胞数とその持続期間から計算されたCMV-AUC (area under the curve) が非再発死亡率の増加と、さらに、侵襲性糸状菌感染症の増加と相関することが報告されている<sup>65,66)</sup>。シアトルグループからは、CMV先制治療の有無に関わらず、移植後早期のCMVウイルス量に比例して、非再発死亡・全死亡のリスクが上昇することも示されている<sup>53)</sup>。これらの結果は、移植後早期のCMV再活性化が非再発死亡の増加と強く相関していることを示唆している。しかし、急性GVHDの発症やステロイドの使用等がCMV再活性化と強く相関しているため、CMV再活性化が直接的に非再発死亡の増加の原因となっているかどうかは不明である。したがって、移植後早期CMV再活性化を予防することによって非再発死亡が抑制されるかは、今後明らかにする必要がある。また、上述のように、ガンシクロビルやレテルモビルによる予防投与を行うと、移植後100日以降の晩期のCMV再活性化が増加することが報告されており、晩期再活性化が非再発死亡に及ぼす影響についても今後の検討課題である。

## 4. CMV再活性化と白血病再発

同種造血細胞移植後のCMV再活性化が、白血病の再発リスクを低下させるとの報告があり、その後、多くのグループによって検証された<sup>54,67-71)</sup>。移植後のCMV再活性化は、とくに急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia; AML) において移植後再発を減少させる傾向がみられるものの、報告に

よって結論が異なる。その原因としては、対象症例が異なり、患者背景や移植前処置などの均一性が異なるためと推測される。CIBMTRからの多数例の報告では、移植後再発におけるCMVの影響は認められていない<sup>61)</sup>。TRUMPデータを用いた最近の解析では、急性リンパ性白血病症例においても同様に、CMV再活性化が再発リスクを減少させる可能性が示された<sup>72)</sup>。なお、CMV再活性化は急性GVHDとの強い関連があり、再活性化のAML再発への直接的な影響を評価することは困難である。これまでの報告では、GVHDの影響を考慮した解析が行われているが、その強い影響の完全な排除には懸念が残る。つまり、CMV再活性化群はGVHD発症者が多く、移植片対白血病graft-versus-leukemia; GVL)効果や、非再発死亡の増加を介した間接的な効果によって再発が減少した可能性もある。

このように、CMV再活性化は、急性白血病再発の抑制に関与する可能性はあるものの、非再発死亡の増加により、移植後予後を悪化させるリスクとなる。したがって、現時点では、白血病再発の減少を目的としてCMV再活性化を許容することは推奨されない<sup>73, 74)</sup> (カテゴリー4)。また、これまで解析された症例のほとんどは、レテルモビルの予防投与が実地診療に導入される前の症例であることに注意が必要である。

## V. CMV感染およびCMV感染症のリスク因子

CMV再活性化のリスク因子を表2に示す。それぞれの移植において、リスク因子の有無を確認し、リスクに応じたモニタリング、経験的治療介入、フォローアップが必要である。

表2. 移植後CMV再活性化のリスク因子

高齢
患者CMV抗体陽性
非血縁者間造血幹細胞移植
臍帯血移植
HLA不適合移植
HLA半合致移植
移植前治療にATG・抗CD52抗体使用
T細胞除去移植
急性・慢性GVHD合併
GVHDに対して副腎皮質ステロイド(0.5～1.0 mg/kg以上)投与
GVHDに対してATG使用
成人T細胞白血病・リンパ腫

### 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抗体価の測定は必要である(カテゴリー2A)。ELISA/EIA法もしくはCLIA法で測定する。CF法では感度が低いことに留意する。骨髄バンクドナーの



CMV抗体価は、以前はCF法で測定されていたが、2020年12月からEIA法に、2021年10月からCLIA法に変更されている。

現在でも、患者・ドナーのCMV抗体陽性・陰性は最も重要なリスク因子で<sup>75)</sup>、患者・ドナーともにCMV抗体が陰性の場合が、最も低リスクとなる。

欧州骨髓移植学会(The European Society for Blood and Marrow Transplantation; EBMT)からの同種造血細胞移植を受けた多数例の解析では、患者・ドナーいずれもCMV抗体陰性の場合に比べ、患者・ドナーいずれかのCMV抗体陽性は、CMV再活性化、移植後生存においてリスク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<sup>76-80)</sup>。したがって、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(カテゴリー1)。

患者がCMV抗体陽性の場合、CIBMTRからの報告では、ドナーのCMV抗体陰性・陽性に関わらず、CMV再活性化のリスクが高くなることが示されている<sup>61, 81)</sup>。患者がCMV抗体陽性の場合、ドナーがCMV抗体陰性であると、移植後のCMVに対する免疫構築の遅延、頻回のCMV再活性化などにより、全生存についてもリスクとなる報告もみられるが、患者がCMV抗体陽性の場合のドナーの抗体陽性・陰性の影響については一定の見解が得られていない<sup>80)</sup>。国内のエビデンスとして、移植前の患者CMV抗体価が高値であると、CMV再活性化リスクが高くなることが報告されている<sup>82)</sup>。欧州のガイドラインECIL7(the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia)では、骨髓破壊的前治療による非血縁移植の場合に限って、患者CMV抗体陽性の場合、CMV抗体陽性ドナーを中等度のレベルで推奨している<sup>73)</sup>。

わが国の場合、成人の多くの患者が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<sup>54)</sup>。2015年時点のTRUMPデータにおける解析では、患者のCMV抗体陽性率は、全体の81%、患者・ドナーともにCMV抗体陰性の移植は、全体の8%であった。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%台に低下しており<sup>6)</sup>、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。

## 2. 幹細胞ソース

HLA一致同胞間移植と比較して、HLA不一致移植、非血縁者間移植がCMV再活性化のリスク因子となることが示されている<sup>54, 83-85)</sup>。

臍帯血移植は、免疫再構築が遅延するため、患者がCMV抗体陽性の場合は、CMV再活性化および非再発死亡のリスク因子とされる<sup>86-90)</sup>。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<sup>71, 87, 91)</sup>。しかし、通常、臍帯血はCMV抗体陰性で、わが国の約80%の患者がCMV抗体陽性であることから、臍帯血移植におけるCMV抗体価の組み合わせとしては、患者陽性、ドナー陰性となり、CMV再活性化のリスクは高くなる。

移植後シクロホスファミド(PTCY)を用いたHLA半合致移植では、移植後のCMV再活性化は35-76%<sup>92-98)</sup>、CMV感染症は0-17%と報告されている<sup>98)</sup>。HLA一致血縁・非血縁者間移植と比較した2つの後方視的解析では、CMV再活性化やCMV感染症の頻度は、ほぼ同等と報告されている一方で<sup>96, 99)</sup>、複数の単施設からの報告では、PTCYを用いたHLA半合致移植では、従来移植と比較して、CMV再活性化の頻度が高いことが示されている<sup>100-102)</sup>。最近のCIBMTRによる多数例の後方視的解析では、移植後180日までのCMV再活性化は、PTCYによるHLA半合致移植では42%で、通常のカルシニューリン阻害薬を用いたHLA一致同胞間移植の23%に比較して、有意に高いことが示されている<sup>103)</sup>。ただし、CMV感染症の頻度については両群で差はみられていない。この解析では、PTCYによるHLA半合致移植においても、患者CMV抗体陽性、あるいは、患者CMV抗体陰性でドナーCMV抗体陽性が、CMV感染のリスク因子となっていることが示されている<sup>103)</sup>。最近の臨床



第Ⅲ相試験でも、HLA半合致移植は高リスク群に分類されており<sup>52)</sup>、本ガイドラインでも、高リスク群として取り扱うこととした。米国移植・細胞治療学会のガイドラインにおいても、HLA半合致移植、HLA不一致移植、非血縁ドナー移植は高リスク群に分類されている<sup>74)</sup>。ECIL7では、患者がCMV抗体陽性で骨髄破壊的前治療による非血縁者間移植の場合、CMV抗体陽性ドナーを推奨しているが、PTCYによるHLA半合致移植では、患者がCMV抗体陽性の場合、ドナーのCMV抗体の陽性・陰性によらず、CMV感染の高リスクとなるため、ドナーのCMV抗体価によらず、いずれも選択しうるとされている<sup>73)</sup>(カテゴリー2B)。

### 3. 移植前治療・GVHD予防

骨髄非破壊的前治療と骨髄破壊的前治療による移植後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半合致移植において、移植前のATG<sup>100, 104-110)</sup>、抗CD52抗体アレムツズマブ<sup>109, 111-113)</sup>を用いた場合は、CMV再活性化が高率にみられる。また、PTCYはHLA半合致移植だけでなく、HLA一致同胞間移植でも用いられる場合がある。CIBMTRのデータを用いたPTCYとCMV感染のリスクを解析した報告によると、移植後180日までのCMV再活性化は、通常のシクロスポリンやタクロリムスを用いたHLA一致同胞間移植と比較して、PTCYの方が、HLA半合致移植、HLA一致同胞間移植いずれにおいても高く認められることが示されている<sup>103)</sup>。特に患者がCMV抗体陽性の場合にリスクが高く、患者がCMV抗体陰性でもドナーが陽性の場合にはリスクとなることが示されている。PTCYでは、慢性GVHDの頻度は減少するものの、PTCY後のCMV再活性化は、慢性GVHDのリスク因子となっており、PTCYの利点を打ち消してしまう可能性があることから、PTCY後は、CMV感染対策を厳密に行う必要がある。

自家造血細胞移植は、低リスク群であるが、CD34陽性細胞純化移植や、移植前治療のプリンアナログや抗胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)の使用はリスク因子となる<sup>114)</sup>。また、移植前のリツキシマブ<sup>115, 116)</sup>、ボルテゾミブ<sup>117, 118)</sup>、ベンダムスチンの使用<sup>119)</sup>とCMV再活性化のリスク増加が関連するとの報告がある。

### 4. GVHD

多くの解析において、移植後の急性GVHD発症は、CMV再活性化のリスク因子とされている。特に、全身ステロイド投与例(0.5~1.0 mg/kg以上)は高リスクである<sup>52, 85, 109, 110, 120)</sup>。TRUMPデータでの解析でも、下部消化管GVHD、全身性ステロイドの使用が、CMV胃腸炎の独立した危険因子となることが示されている<sup>39)</sup>。また、GVHDに対して、ATGが使用された場合も、同様に、その後のCMV再活性化のリスク因子となる<sup>110)</sup>。

### 5. その他のリスク因子

国内の後方視的解析では、高齢(>50歳)もCMV再活性化のリスク因子としてあげられている<sup>54)</sup>。また、成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)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、造血細胞移植前、造血回復前の移植直後からの、定量PCR法によるモニタリングも考慮する。

重症複合免疫不全症(SCID)などの免疫不全症では、CMV感染が診断の契機になっていることもあり、不十分な免疫機能から、CMV感染が完全に鎮静化しない状況で移植を実施せざるを得ないこともあり、移植後の免疫抑制状態でさらにCMV感染が顕在化するリスクとなる<sup>121)</sup>。

抗CMV効果を持つアシクロビルやガンシクロビルに対し、NUDT15が代謝酵素として働き、その低活性多型(p.R139C)を持つ患者・ドナーでは抗CMV効果が増強され、結果的にCMV感染リスクを下げることが報告されている<sup>122)</sup>。

## VI. CMV 感染およびCMV 感染症における抗ウイルス薬

### 1. ガンシクロビル(ganciclovir、デノシン点滴静注用 500 mg<sup>®</sup>、ガンシクロビル点滴静注用 500 mg<sup>®</sup>)

- ガンシクロビルは、CMV 由来のプロテインキナーゼ(UL97)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。
- わが国での小児への用法用量は確立していないが、成人と同量の1回5 mg/kgが標準的な投与量として用いられている。
- 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)、もしくは血清クレアチニン値(mg/dL)を用いて下記式にて算出した推定クレアチニンクリアランスを用いる。クレアチニンクリアランスが50～69 mL/minで投与量が半減となるが、国内の臨床研究で、その妥当性が示されている<sup>123)</sup>。  
 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、膵炎、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。
- 添付文書の禁忌として、好中球数 500/ $\mu$ L未満、または、血小板数25,000/ $\mu$ L未満など、著しい骨髄抑制が認められる場合が記載されている。
- 添付文書では、CMV 感染症の治療量が記載されており、CMV再活性化に対する用量については後述する。

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<sup>124, 125)</sup>。
- 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<sub>0-24h</sub>は、静注ガンシクロビル点滴時の1.61倍高値となることが示されている<sup>126)</sup>。国内の臨床研究では、患者体重と経口バルガンシクロビルの有効性、有害事象に相関はみられなかったが<sup>127)</sup>、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。
- わが国での造血細胞移植における小児への用法用量は確立していないが、1回12～16 mg/kgが標準的な投与量として用いられている。また、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症に対しては1回16 mg/kgを1日2回投与として用量が設定されている。
- グレード2までの消化管GVHD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<sup>125, 128)</sup>、重症消化管GVHD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/mn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<sup>129)</sup>。
- 添付文書の禁忌として、好中球数 500/μL未満、または、血小板数 25,000/μL未満など、著しい骨髄抑制が認められる場合が記載されている。
- 添付文書では、CMV感染症の治療量が記載されており、CMV再活性化に対する用量については後述する。

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、造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6 (HHV6) 脳炎
- 本剤を中心静脈より投与する場合には希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管痛軽減のため、5%ブドウ糖液、または生理食塩水にて2倍に希釈して用いる。
- 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、十分な補液と利尿薬がしばしば用いられる。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注意を払う。
- 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。電解質異常により、中枢神経症状、心機能低下のある患者では、症状が増悪する可能性があるため、特に注意が必要である。
- 併用禁忌薬として、ペンタミジンイセチオン酸(ベナンバックス)がある。併用注意薬については添付文書参照のこと。

#### 1) 造血細胞移植患者におけるCMV感染症

- 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、国内の実地診療では、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<sup>130)</sup>。造血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を投与する際は、60 mg/kgの1日2回投与が一般的である。
- わが国での小児への用法用量は確立していないが、成人と同量の1回60～90 mg/kgが標準的な投与量として用いられている。
- 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、推定クレアチンクリアランス値を求める。

$$\text{男性} = (140 - \text{年齢}[\text{年}]) / (72 \times \text{血清クレアチニン値}[\text{mg/dL}])$$

$$\text{女性} = (140 - \text{年齢}[\text{年}]) \times 0.85 / (72 \times \text{血清クレアチニン値}[\text{mg/dL}])$$



## &lt;初期療法&gt;

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) 1回投与量(mg/kg)	1日2回(12時間毎) 1回投与量(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) 1回投与量(mg/kg)	1日1回(24時間毎) 1回投与量(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	

## &lt;維持療法&gt;

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) 1回投与量(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) 1回投与量(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	

## 2) 造血細胞移植患者におけるCMV血症

- 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 mg～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も、維持療法としては90 mg/kgが投与されていることが多い<sup>130, 131)</sup>。造血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が多く、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で投与する際は、60 mg/kgの1日2回投与が一般的である。

- わが国での小児への用法用量は確立していないが、成人と同量の1回60～90 mg/kgが標準的な投与量として用いられている。
- 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	

### 3) 造血細胞移植後のHHV6脳炎

- 1回60 mg/kgを8時間毎に1日3回、1時間以上かけて8時間毎に点滴静注する。
- HHV6脳炎における投与量などは、同ガイドラインを参照のこと。

#### 4. レテルモビル (letermovir、プレバイミス<sup>®</sup>)

- 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/12 mL/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。通常、生理食塩水もしくは5%ブドウ糖液250 mLに希釈して点滴投与する。シクロスポリンと併用投与する場合には240 mgを1日1回約60分かけて点滴静注する。
- わが国の小児へのレテルモビルの用法用量は確立していない。2024年1月現在、小児を対象に実施された治験が終了し、評価中である。
- 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200日目までを目安に投与する(2023年8月改訂第3版より100日目までから延長)。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、添加剤ヒドロキシプロピル-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。詳細は、添付文書を参照のこと。特に、免疫抑制剤との薬物相互作用においては、シクロスポリンと併用時にレテルモビルの血中濃度が高くなるため、レテルモビルは半量に減量を要する。タクロリムスとの併用時は、用量調整は不要である。レテルモビルの投与によりシクロスポリンやタクロリムスの血中濃度が上昇するため、投与中および中止時にはモニタリングを行い血中濃度の変動に注意する。
- 抗真菌薬との薬物相互作用においては、ポリコナゾールと併用時に、ポリコナゾールの血中濃度が、AUC、C<sub>max</sub>ともに半分程度に低下するため、注意が必要である。
- 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%)がみられている。

## Ⅶ. CMV感染およびCMV感染症の予防

### 1. CMV初感染の予防

患者がCMV抗体陰性の場合には、可能であれば、CMV抗体陰性のドナーを選択する<sup>8, 81)</sup>。患者とドナーがともにCMV抗体陰性の場合には、CMV再活性化の頻度は低いが、移植後のCMV感染モニタリングは行うべきである<sup>73)</sup>。国内データの解析では、患者・ドナーがいずれもCMV抗体が陰性の場合でも、約30%にCMV再活性化がみられているが、これは、感度の低いCF法による偽陰性が含まれている可能性がある<sup>132)</sup>。海外の研究では、患者とドナーがともにCMV抗体陰性の場合の移植後のCMV再活性化の頻度は0~4%と報告されている<sup>61, 133)</sup>。

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<sup>74, 134-137)</sup>。しかし、現在、日本国内における血液製剤は白血球除去が施行されており、CMV抗体陽性血液製剤でもCMV感染の確率は低い<sup>138)</sup>ため、必ずしもCMV陰性血液製剤を要しない<sup>138)</sup>。

## 2. CMV抗体陽性患者のCMV感染およびCMV感染症予防

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 (universal prophylaxis) 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。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。ECIL7では、移植後の抗ウイルス予防薬について推奨グレードが示されており<sup>73)</sup>、本ガイドラインでも、それぞれエビデンスに基づき、推奨グレードを示す (推奨グレードの基準は別表を参照)。

### 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<sup>139)</sup>、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<sup>140-144)</sup> (カテゴリー4)。一方、原発性の低ガンマグロブリン血症の患者がCMV感染症になることから、移植後の低ガンマグロブリンの状態を改善するために補充することについては、有効と考えられるが、一律に投与することは推奨されない。

### 2) アシクロビル・バラ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<sup>145-147)</sup>。アシクロビルに対しNUDT15が代謝酵素として働き、その低活性多型 (p.R139C) を持つ患者・ドナーでは抗CMV効果が増強され、結果的にCMV感染リスクを下げる<sup>122)</sup>ことが報告されている。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く、推奨されない (カテゴリー3)。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<sup>59, 60)</sup>。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<sup>20)</sup> (カテゴリー3)。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<sup>148)</sup>。

### 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ルリンエステルで、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 (カテゴリー3)。

### 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。一定の予防効果は認められるものの、用量依存性に腎障害と電解質異常がみられ、継続投与が困難な場合が多いため、CMV再活性化予防としての使用は推奨されない<sup>149, 150)</sup> (カテゴリー3)。

### 6) レテルモビルの予防投与 (prophylactic therapy)

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、従来の抗ウイルス薬が、DNA



ポリメラーゼ阻害であるのに対して、ヒトには存在しないDNAターミナーゼ複合体を選択的に阻害することから、有害事象が少ないことが期待された<sup>151)</sup>。同種造血細胞移植を受けた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Ⅲ相試験では、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、移植後28日以内に投与を開始後、移植後14週まで投与し、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(臨床的に意味のあるCMV感染; clinically significant CMV infection, CS-CMV<sub>i</sub>)に対する予防効果が検討された<sup>52)</sup>。HLA半合致移植やHLA不一致移植、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高リスク群が約30%含まれていたが、移植後24週でのCS-CMV<sub>i</sub>は、レテルモビル群で17.5%、プラセボ群で41.8%であり、両群間で差がみられた。この差は、CMV感染の高リスク群、低リスク群いずれでも認められている。しかし、レテルモビル群では投与終了後にCS-CMV<sub>i</sub>の増加がみられ、移植後14週の投与終了後から移植後24週までの期間に、プラセボ群でCS-CMV<sub>i</sub>が41.3%から44.3%に増加したのに対して、レテルモビル群では、6.8%から18.9%に増加しており、レテルモビル群では、特に投与終了後の再活性化に対する注意が必要である。全死亡については、移植後48週以内の全死亡率は10.2% vs 15.9%と、有意差は認められなかったもののレテルモビル群で改善がみられている。その後の解析においても、CS-CMV<sub>i</sub>患者の48週目の全死亡率のハザード比は、レテルモビル群対プラセボ群で0.45 (95% CI, 0.21-1.00, P = 0.05)と改善がみられている<sup>152)</sup>。有害事象については、造血回復に影響はなく、投与中止に至った頻度は、レテルモビル群とプラセボ群で有意差はなく、レテルモビル群の主な有害事象は悪心、嘔吐などで、死亡に至った有害事象は認められていない。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。以上のエビデンスから、レテルモビルは、予防投与として推奨される<sup>73, 74)</sup>(カテゴリー1)。しかし、レテルモビル投与終了後のCS-CMV<sub>i</sub>が増加することから、予防投与を行っても、より長期のCMVモニタリングが必要になること、高額薬であることには留意すべきである。

国内の大規模グループの実臨床データの後方視的解析においても、CMVのリスクによらず、レテルモビル投与によるCS-CMV<sub>i</sub>の抑制効果が認められている<sup>153)</sup>。レテルモビル投与群でも移植後180日までに44.7%でCS-CMV<sub>i</sub>がみられているが(非投与群は72.4%)、先制治療開始日は中央値で、投与群で移植後90日、非投与群で移植後36日、先制治療の期間は投与群21日間、非投与群25日間で、レテルモビル投与によって、CMV再活性化の頻度だけでなく、活性化の時期を遅らせるとともに、ブレイクスルーした場合の先制治療の抗ウイルス薬の投与期間の短縮が得られている。ただし、臨床第Ⅲ相試験と同様に、投与終了後にはCS-CMV<sub>i</sub>の増加がみられることから、CMVモニタリングの継続と共に、CMV再活性化やCMV感染症の徴候に注意が必要である。また、後方視的解析ではあるが、レテルモビル投与群では、非投与群と比較して、非再発死亡は低下の傾向があり、疾患の再発・進行は不変で、全生存は改善がみられている。また、TRUMPデータによるグレードⅡ～Ⅳの急性GVHDを発症した成人3,759例を後方視的に解析した結果では、CMV胃腸炎の発症が非再発死亡リスクの上昇と関連してしたが、同時に、レテルモビルの予防投与が、CMV胃腸炎の発症と非再発死亡リスクを有意に減少させることも示された<sup>39)</sup>。

海外からの後方視的解析でも、レテルモビルによる移植後のCS-CMV<sub>i</sub>の減少が確認されている<sup>154-157)</sup>。レテルモビルの予防効果を検証するために実施された実臨床研究のメタ解析が実施されており、この解析では、2021年10月までに発表された48件(そのほとんどは米国で実施された単一施設の比較研究)から7,104例が組み入れられた<sup>158)</sup>。レテルモビルは移植後0～42日に開始され、投与期間は79～191日間であった。レテルモビルは、移植後100日および200日時点でのCMV再活性化、CS-CMV<sub>i</sub>、CMV感染症いずれも有意に低下させた。また、国内データの解析では、2017年から2019年までにレテルモビルを投与された1,640例について検討され、レテルモビル非投与群と比較して、CS-CMV<sub>i</sub>は、15.4% vs 54.1%と有意に低下が認められた<sup>159)</sup>。以上のことから、移植後CS-CMV<sub>i</sub>の予防におけるレテルモビルの位置づけはほぼ確立していると考えられる。

一方、予防による移植後転帰の改善がみられるかについては、前述のメタ解析では、移植後200日

での非再発死亡はプールオッズ比0.65 (P=0.01) と改善が認められるが、移植後100日時点の非再発死亡、移植後100日および200日時点の全死亡については、レテルモビル投与群・非投与群で有意差は認められていない<sup>158)</sup>。また、国内データの解析でも、レテルモビル予防による非再発死亡・全死亡の改善は認められておらず、移植後転帰の改善が見られるかどうかについては、現時点では明らかではない<sup>159)</sup>。

また、少数例ではあるが、HLA半合致・不適合移植や臍帯血移植に焦点をあてた報告でも、同様に予防効果が確認されている<sup>160-162)</sup>。HLA半合致移植において、レテルモビル中止後にCS-CMV<sub>i</sub>が高頻度に認められており、レテルモビル中止時点での低ガンマグロブリン血症がリスク因子として挙げられている<sup>163)</sup>。臍帯血移植において、CS-CMV<sub>i</sub>を予防するためのレテルモビルの有効性を検討した報告では、少数例での解析ではあるが、CS-CMV<sub>i</sub>の累積発生率は、レテルモビル投与群で98日目までは有意に低下していたものの(19%対65%)、レテルモビル群で投与終了後にCS-CMV<sub>i</sub>の発生率が高かったため、移植後1年時点では、CS-CMV<sub>i</sub>の累積発生率は両群とも約60%となり、有意差は見られなくなっている<sup>164)</sup>。

以上のことから、レテルモビルの予防投与は、移植後100日までのCS-CMV<sub>i</sub>の抑制に有効であるが、国内外の多くの報告から、レテルモビル中止後のCS-CMV<sub>i</sub>の増加が指摘されており、その理由として、移植後早期にウイルス抗原に曝露されないことから、CMV特異的免疫構築が遅延することが考えられる<sup>57)</sup>。したがって、レテルモビル投与終了後も綿密なCMVモニタリングが必要である。国内データの解析では、レテルモビル投与終了後の遅発性CS-CMV<sub>i</sub>のリスク因子として、レシピエントCMV抗体陽性、臍帯血移植、ATG使用、PTCY、グレードII以上の急性GVHDが挙げられている<sup>159)</sup>。レテルモビル終了後のCS-CMV<sub>i</sub>がしばしばみられることから、レテルモビル予防投与期間の延長効果について臨床第III相国際共同試験(040試験)が実施された<sup>165)</sup>。この試験では、レテルモビル予防投与を移植後100日から200日に延長した際の安全性および有効性の検討を目的として、移植後14週までレテルモビル予防投与を受けたが、それ以降もCS-CMV<sub>i</sub>のリスクが高いCMV抗体陽性の成人同種造血細胞移植患者220例を対象に、プラセボ対照比較が実施された。本試験での高リスク群として、HLA不一致血縁(6/6以外)・非血縁(8/8以外)ドナー移植、HLA半合致移植、臍帯血移植、T細胞除去移植、ATG使用例、抗CD52抗体使用例、6週間以内に1 mg/kg以上のプレドニゾロンの全身投与例が含まれた。主要評価項目は、移植後14週から28週までにCS-CMV<sub>i</sub>がみられた患者の割合で、レテルモビル群2.8%に対して、プラセボ群は18.9%にCS-CMV<sub>i</sub>がみられており、レテルモビル投与期間の延長によるCS-CMV<sub>i</sub>抑制効果の持続が示された。しかし、レテルモビル終了後の移植後28週以降に、レテルモビル群においても、CS-CMV<sub>i</sub>が増加し、移植後48週時点では、CS-CMV<sub>i</sub>がみられた患者の割合は、レテルモビル群15.6%、プラセボ群19.0%で差はみられなくなっている。また、移植後14週から28週までの全死亡も、レテルモビル群2.1%、プラセボ群1.4%と有意差は認められていない。このように、予防投与の効果延長は認められ、CS-CMV<sub>i</sub>の発症時期を遅らせることはできるが、移植後転帰の改善がみられるかについては、今後も引き続き検証が必要である。

どのような症例にレテルモビルの予防投与を行うべきかについては、現時点ではコンセンサスが得られていないが、CMV再活性化あるいはCMV感染症発症のリスクの高い患者を中心として予防投与を検討すべきである。米国移植・細胞治療学会のガイドラインは、CMV抗体陽性患者には、移植後28日以内にレテルモビルの予防投与を開始することを推奨しているが、コストなどの他の理由から、高リスク患者に限定することも考えられるとしている<sup>74)</sup>。高リスク群の基準例として、米国スタンフォード大学では、ドナー、レシピエントの少なくともどちらか一方がCMV抗体陽性で、かつ(1)HLA半合致移植、(2)臍帯血移植、(3)ATGを含む移植前治療、(4)CD34陽性細胞選択グラフト、(5)HLA不適合血縁・非血縁移植、の場合に高リスク患者としてレテルモビルの予防投与を行っている(ただし臍帯血移植は全例)<sup>156)</sup>。これら高リスク患者114名におけるレテルモビル予防投与の後方視的解析では、予防投与群では、対照群と比較して、移植後100日までのCMV DNA血症(45.37% vs 74.1%)、CS-CMV<sub>i</sub>(12.04% vs 48.82%)のいずれも有意に低下していたと報告されている。また、

レテルモビルの予防投与が移植後100日までから200日までに延長されたことから、どのような症例に、どこまで予防投与を延長するか、今後、実地臨床におけるエビデンスの蓄積が必要である。

なお、わが国の小児においてはレテルモビルの用法用量は確立しておらず、特に体格の小さい患者に対する用量は設定されていないため、安易な投与は控えるべきである。2024年1月現在、小児を対象に実施された治験が終了し、評価中である。

わが国におけるレテルモビルの適応は、「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、注射薬では480 mgを1日1回、約60分かけて点滴静注する。経口薬、注射薬ともに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、移植後200日目までが目安である。移植後早期からの予防開始によって非再発死亡を減少できる可能性があるが、今後の検証が求められる<sup>53, 54, 56, 61)</sup>。これまでの報告では、レテルモビルの予防投与による造血回復遅延は見られていない<sup>52, 153)</sup>。レテルモビルの予防投与中に、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。いったん、CMV再活性化に対して治療介入し、陰性化した後のレテルモビル再投与については、推奨するエビデンスはない。なお、レテルモビルは、CMVのDNAターミナーゼ複合体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<sup>166)</sup>。また、HHV-6に対してホスカルネットを使用後に、移植後100日までレテルモビルを予防投与することについては推奨するエビデンスはない。抗真菌薬などの薬物相互作用については、前述の抗ウイルス薬の頁および添付文書を参照されたい。

## Ⅷ. CMV感染のモニタリングと先制治療開始閾値

### 1. CMV感染のモニタリング

CMV感染のモニタリングとは、移植後にCMVウイルス量の増加がないか、末梢血検体を用いて、CMV抗原血症検査(HRP-C7法あるいはC10/C11法)、あるいは定量PCR法で、定期的にウイルス量を測定し、監視する方法である。CMVの再活性化を認めた場合には、臨床所見や画像所見などから、症候性CMV感染症の発症がないか、鑑別が必要である。CMVモニタリングの頻度としては、週1回の頻度で、少なくとも移植後100日まで行うべきである<sup>8, 9, 73, 74)</sup>(カテゴリー1)。移植後のCMV再活性化のほとんどは、移植後100日以内にみられることから、通常は、CMVモニタリングは移植後100日までを目処とするが、急性・慢性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、臍帯血移植症例、HLA半合致移植、移植前治療にATGを使用した患者や、持続的な免疫不全を伴う患者では移植後100日以降もモニタリングの継続が推奨される<sup>8, 9, 55, 73, 120)</sup>(表3)(カテゴリー1)。最近では、移植後100日以内のCMV感染症は抑制されたが、移植後4～12ヶ月の晩期CMV感染症(late CMV disease)の増加が指摘されており、その頻度は4～15%と報告されている<sup>20, 47, 167, 168)</sup>。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<sup>8, 169)</sup>。

レテルモビルの予防投与を行った患者でも、移植後のCMVモニタリングは必須である。また、レテルモビルの予防投与は、通常、移植後100日～200日を目処に終了するが、その後にCMV再活性化の増加がみられるため、移植後100日以降まで予防投与を延長した場合は、移植後100日以降もモニタリングを継続すべきである<sup>52, 153)</sup>。

モニタリングの方法として、CMV抗原血症検査と定量PCR法の比較では、定量PCR法の方が感度が高く、好中球減少時も検査可能であり、移植後早期のCMV再活性化も補足できること、目視によ



らず定量性に優れることなどから、海外では、定量PCR法が主流である。国内では、これまでCMV抗原血症検査が主に行われ、実地診療でも多くの経験が蓄積されているが、国際的な標準化の観点からも、今後は標準化定量PCR法に移行していくことが望ましい<sup>55, 73, 74, 170)</sup> (カテゴリー2A)。定量PCR法によるCMV感染のモニタリングでは、全血を用いた場合、潜伏感染状態のCMV DNAが検出されることがあるので、血漿検体よりもウイルス量が高くなる<sup>171)</sup>。いずれの検体も、モニタリングに用いることができるが、同一患者では、同一の検体種でモニタリングを行うべきである。

表3. 移植後100日以降もCMVモニタリングが推奨される患者

臍帯血移植
HLA不適合移植
HLA半合致移植
移植前治療にATG・抗CD52抗体使用
T細胞除去移植
移植後早期のCMVの再活性化の既往
急性・慢性GVHDを有する
GVHDに対して副腎皮質ステロイド(0.5～1.0 mg/kg以上)投与
GVHDに対してATG使用
持続的な免疫不全
移植後にレテルモビルの予防投与

## 2. CMVモニタリングによる先制治療のアウトライン

抗ウイルス薬の先制治療とは、移植後のモニタリングにより、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<sup>8, 9, 20, 73)</sup>。CMVモニタリングにて、CMV DNAまたはCMV抗原の検出に基づく先制治療は、CMV感染症の発症抑制に有効である<sup>15, 20, 172)</sup> (カテゴリー1)。CMVが検出されても、先制治療開始基準(カットオフ値)未満で、臨床所見を認めない非症候性CMV感染の場合には、モニタリングを継続し、逆に臨床所見を認めなくても、先制治療開始基準(カットオフ値)を超えるCMVが検出された場合は、抗ウイルス薬による先制治療を開始する。CMVが検出され、臨床所見を認める場合は、症候性CMV感染症として直ちに抗ウイルス薬による治療を開始する。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。先制治療の開始閾値(カットオフ値)や抗ウイルス薬の投与量については後述する。

先制治療の開始閾値は、例えば、HRP-C7法で測定している場合に、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速やかに抗ウイルス薬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抗ウイルス薬の先制治療を開始する。増加傾向を認めない場合は、抗ウイルス薬を投与せずにモニタリングを継続する。

投与開始閾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。例えば、ガンシクロビルで先制治療を行う場合は、ガンシクロビル総投与量が多くなった場合の骨髄抑制による他の感染症の発症リスクを踏まえた判断が必要である。本ガイドライン



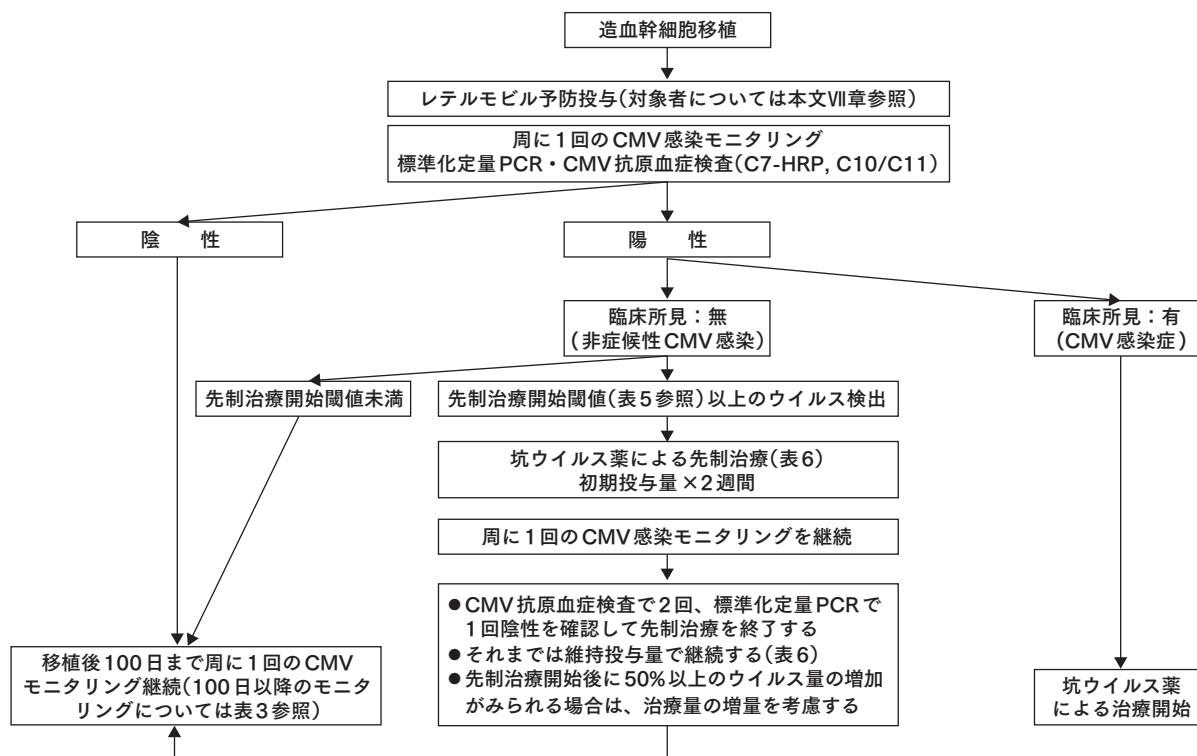


図1. 同種造血幹細胞移植後のCMV感染対策のフローチャート

では、これまで得られているエビデンスをもとに、参考値を示すが、実際の運用にあたっては、それぞれの症例のリスク、幹細胞ソース、移植法などに応じた判断が必要である。

### 3. CMV抗原血症検査によるCMV感染モニタリングと先制治療開始閾値

先制治療の開始基準については、各施設で異なっており、標準化された閾値は決まっていないが、国内から、先制治療開始閾値について、多くのエビデンスが示されている。なお、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。

1994年にGondoらが、HRP-C7法を用いたHLA適合血縁者間骨髄移植における後方視的解析で、CMV抗原陽性細胞数が10/50,000 WBCs以上になると、CMV感染症の頻度が増加することを報告し、これが、現在の開始閾値の根拠の1つとなっている<sup>17)</sup>。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から、高リスク群では、治療開始の閾値を低く設定する必要があるとの報告がなされた<sup>19)</sup>。

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うことで、CMV感染症の発症はほぼ抑制できたことから、患者リスク別に閾値を設定することの有効性を示した<sup>173)</sup>。

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されるか、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、先制治療

を開始することで、ほぼ、CMV感染症の発症が抑制されることを報告している<sup>174)</sup>。

また、C10/C11法を用いた国内からの後方視的解析では、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(HRP-C7法で10個相当)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<sup>175)</sup>。ただし、全身性ステロイドの投与を受けている患者では先制治療が必要になる可能性が高いという結果も示されているため、ステロイド開始後は閾値を下げるべきとしている<sup>175)</sup>。

表4. CMVモニタリングにおける高リスク群

臍帯血移植
HLA不適合移植
HLA半合致移植
移植前治療にATG・抗CD52抗体使用
T細胞除去移植
副腎皮質ステロイド(0.5～1.0 mg/kg以上)投与

上記以外は低リスク群とする

このように、国内のエビデンスでも、方向性は一致するものの、一律の開始閾値を決定することは困難である。前述のように、先制治療開始閾値の決定にあたっては、治療開始遅延例を少なくすることと、過剰投与を避けることが重要である。治療開始が遅れることで、CMVウイルス量が増加すると、非再発死亡の増加が懸念される一方、例えば、ガンシクロビル総投与量が増加すると、骨髄抑制による細菌・真菌感染症のリスク増加が問題となる。1つの方法として、先制治療の開始基準を固定せず、症例ごとのリスクに応じて異なる開始閾値を設定することで、ガンシクロビルの過剰投与を避けることが考えられる。現在、多くの施設が、HRP-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が、リスクが低い患者では、開始閾値はより高く設定可能である。本ガイドラインにおける先制治療の高リスク群、開始閾値を表4、表5に示す(カテゴリー2B)。現在、このような、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るに至っている<sup>20, 48, 51-54)</sup>。一方、CMV胃腸炎の頻度が相対的に増加しており<sup>8)</sup>、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<sup>21, 29, 40, 174)</sup>。したがって、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、内視鏡検査を積極的に検討すべきである。

以上のエビデンスは、レテルモビルの予防投与が実地診療に導入される以前のものであり、レテルモビルの予防投与中に認められたCMV再活性化に対して、CMV感染症の発症を抑制するために抗ウイルス薬を投与する先制治療閾値については、臨床試験によるエビデンスは存在しない。また、今後のCMVモニタリングの標準は、定量PCR法に移行していくことから、今後、CMV抗原血症検査による先制治療を検討する試験が行われる可能性は非常に低い。したがって、後述の血漿定量PCR法のデータをもとにした閾値を参考値として(表5)、それぞれの症例における移植法や免疫抑制状態によって判断することが必要である。

以上のことから、CMV抗原血症検査による先制治療開始閾値は、ガイドライン第4版を踏襲している。レテルモビルの予防投与下で先制治療を開始するCMV抗原陽性細胞数は、エビデンスがなく、標準化定量PCR法よりも感度が劣ることから、従来の開始閾値を用いている。移植後100日以降に

表5. CMVモニタリングによる先制治療開始閾値

患者リスク群*1	CMVモニタリング法	移植後0～100日		移植後100日以降
		レテルモビルの予防投与		
		なし	あり	
高リスク群	HRP-C7法	2個以上	2個以上	10個以上
	C10/C11法	2スライドで3個以上	2スライドで3個以上	2スライドで20個以上
	標準化定量PCR(血漿)	50～150 IU/mL以上	(50～)150 IU/mL以上	350 IU/mL以上
低リスク群	HRP-C7法	10個以上	10個以上	10個以上
	C10/C11法	2スライドで20個以上	2スライドで20個以上	2スライドで20個以上
	標準化定量PCR(血漿)	150～500 IU/mL以上	(150～)500 IU/mL以上	350 IU/mL以上

\*1：表4参照

については、開始閾値は、やや高めの設定が可能であると考えられ、移植後100日までの低リスク群と同等の開始閾値としている。

#### 4. 標準化定量PCR法によるCMV感染モニタリングと先制治療開始閾値

これまでの定量PCR法は、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プローブが様々で、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った。また、国内の受託検査会社3社間におけるCMV定量PCR法を直接比較した検討でも、血漿定量PCR法の結果は検査会社間で異なり、ばらつきが大きかった<sup>31)</sup>。前述のように、現在、測定系のばらつきを補正するため、WHOによるinternational standard (IS)を用いた標準化定量PCR法が導入され<sup>11, 12)</sup>、国内でも2020年8月から、標準化定量PCR法によるCMV DNA定量検査が可能となっている。

標準化以前の定量PCR法による検討ではあるが、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(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<sup>21, 26, 28, 174)</sup>。また、開始閾値を200コピー/mLにおき、グレードII以上の急性GVHDを有するCMV高リスク群に対して、CMVモニタリングを週1回行い、初回陽性時点で、ガンシクロビルを5 mg/kg/日で開始し、ウイルス量が増加すれば、ガンシクロビルを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法においても、モニタリングの有用性が示されている<sup>28, 176)</sup>。国内で行われたCMV抗原血症検査と標準化以前の血漿定量PCR法(IE-PCR法)の無作為割付比較試験では、それぞれの閾値を2スライド合計3個、300 copies/mLとしたところ、抗原血症のほうが感度が高かった。国内の抗原血症検査は従来のPCR検査よりも感度が高い可能性があること、定量PCR法の感度は検査方法によって大きく異なることに注意が必要である<sup>29)</sup>。

定量PCR法による先制治療の開始閾値については、ECIL-7、米国移植細胞治療学会のガイドラインにおいても、一定のコンセンサスが得られておらず、開始閾値は、移植方法や、移植時及び移植後のリスクに従って判断されるべきであるとされている<sup>73, 74)</sup>。過去に実施された海外の大規模臨床試験の多くは、DNA定量が標準化されていないcopy/mLで表記されており、現在の標準化定量PCR法の開始閾値の参考とはならない。また、標準化前のPCR法では、同一のDNA抽出法、PCR法でも、



先制治療開始基準は、150～5,000 copies/mLと大きな乖離がある。最近実施された臨床第Ⅲ相試験では、標準化定量PCR法が先制治療開始閾値の判断に用いられているが、レテルモビルの臨床試験では、移植後14週までは、低リスク群 274 IU/mL、高リスク群 137 IU/mL、Brincidofovirの臨床試験では、低リスク群 1,000 IU/mL、高リスク群 137 IU/mLが開始閾値の目安として示されている<sup>52, 177)</sup>。一方、先制治療におけるCMV DNA量の臨床的意義を検討した174例の解析では、ピーク値が150 IU/mLを超えると、その後のウイルス量の自然消失はほぼなく、治療開始時のウイルス量が350 IU/mL以上になると、その後の先制治療でのウイルス消失までの期間が有意に長くなり、非再発死亡が高くなることが示されている<sup>178, 179)</sup>。他の同様な116例の解析では、初回検出時のウイルス量は590 IU/mL、ウイルス量のピーク値は815.5 IU/mLで、先制治療開始時のウイルス量と死亡率の解析では、カットオフ値は389 IU/mL(感度90.5%、特異度27.7%)であった<sup>180)</sup>。少数例の解析であるが、この2報からは、先制治療を待って、ウイルス量がおおよそ350 IU/mLを超えると、非再発死亡が高くなることから、それ以前に先制治療を開始することが望ましいといえる。

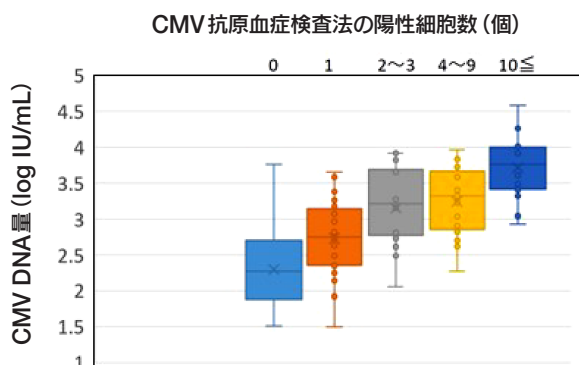
フレッド・ハッチンソン癌研究センターにおける指針では、臍帯血移植、HLA半合致移植、HLA不適合移植、T細胞除去移植、1 mg/kg以上のステロイドを投与されている場合を高リスク群、それ以外を低リスク群と定義しているが、レテルモビルの予防投与をしていない場合は、移植後100日までは、低リスク群で150 IU/mL以上、高リスク群で50 IU/mL以上が先制治療開始閾値として示されている<sup>120)</sup>。一方、レテルモビルの予防投与がされている場合は、開始閾値はやや高く設定され、低リスク群は500 IU/mL以上、高リスク群は150 IU/mL以上とされている。いずれの場合も、移植後100日以降の先制治療開始閾値は、500 IU/mLとされている。ただし、あくまで施設内の指針であり、それぞれの閾値の根拠は示されていないことに注意が必要である。同施設からのエビデンスとしては、2007年から2013年までの926例の解析結果が示されている<sup>53)</sup>。この時点では、先制治療開始閾値は、移植後100日以内は低リスク群では125 IU/mL、高リスク群では初回検出時とし、移植後100日以降は250 IU/mLとされていた。移植後100日までに69%でCMVが検出され、87%が先制治療を受けている。移植後1年以内のCMV感染症の発症は11%にみられた。このコホートでの解析では、ウイルス量が250 IU/mL以上では移植後60日以内の早期死亡が増加し、さらに、500 IU/mL以上では移植後1年の非再発死亡が増加することが示され、移植後早期のウイルス量の増加が非再発死亡のリスクになることが示されている。

一方で、CMV抗原血症検査と標準化定量PCR法の結果の相関については、論文化されたデータは乏しい。現在、国内では、アボットジャパン合同会社アキュジーンm-CMV、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社cobas 6800/8800システムCMVの2つのCMV DNA検査試薬が使用されており、両社より、抗原血症検査との対比について同社より提供を受けた資料を図2、図3に示す。CMV抗原血症検査法の主なカットオフ値をリファレンスとした場合の血漿PCR法の感度・特異度を用いて、ROC曲線から、それぞれのカットオフ値の感度・特異度が最大となるPCR法の測定値が、血漿PCR法によるカット値として示されている。CMV抗原陽性細胞数に対するCMV DNA量の分布をみると、かなりばらつきがあることがわかる。また、標準化されてはいるものの、2社とも、特にCMV抗原陽性細胞数が少ないところでは、CMV DNA量に差がみられる。このような背景から、標準化定量PCR法による先制治療の開始閾値を一律に決定することは困難であるが、ガイドライン委員会では、参考値として、開始閾値を表5に示す。

前述のように、レテルモビルの予防投与がない場合、フレッド・ハッチンソン癌研究センターにおける指針では、先制治療開始閾値は、高リスク群で50 IU/mL以上、低リスク群で150 IU/mL以上に設定されている<sup>120)</sup>。図3に示すロシュ社のデータによると、50 IU/mLは、CMV抗原陽性細胞数で1～2個に相当し、150 IU/mLは、CMV抗原陽性細胞数の3～5個に相当する。逆に、HRP-C7法で2個以上(C10/C11で2スライド3個以上)、10個以上(C10/C11で2スライド20個以上)に相当する血漿PCR法定量値の幾何中央値はそれぞれ159～320 IU/mL、7,200 IU/mLとなる。しかし、国内での経験が乏しいことから、安全な設定として幾何第1四分位範囲の73.9～144 IU/mL、2,198 IU/mL、あるいは最低値の35.6～87 IU/mL、492 IU/mLを参考として、本ガイドラインでは、レテルモビルの



CMV 抗原血症検査法の陽性細胞数に  
対するCMV DNA量の分布  
(造血幹細胞移植)



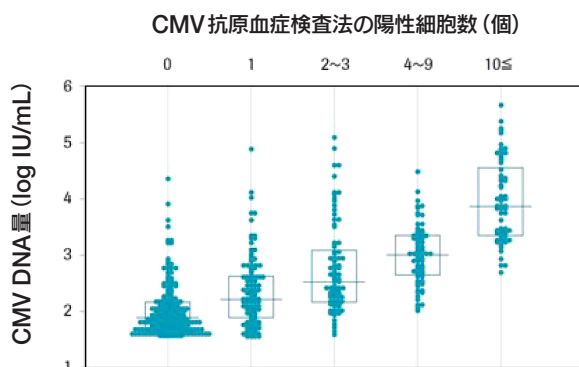
	0	1	2~3	4~9	≥10
中央値 (IU/mL)	186	562	1,622	2,089	5,821
第1四分位置	76	226	620	794	2,661
第3四分位置	490	1,303	3,737	4,074	9,886
検体数	81	27	18	17	16

CMV 抗原血症検査法のカットオフ値に  
相当するCMV DNA定量値  
(造血幹細胞移植)

	CMV 抗原血症検査法のカットオフ値				
	1個	2個	3個	4個	10個
PCRによる カットオフ値 (IU/mL)	155	417	—	661	851
感度	92.5%	95.6%	—	90.6%	100%
特異度	80.0%	82.7%	—	86.2%	85.6%

図2. アボットジャパン合同会社アキュジーンm-CMVにおける定量PCRとCMV 抗原血症検査の結果の相関 (同社提供の社内資料より)

CMV 抗原血症検査法の陽性細胞数に  
対するCMV DNA量の分布  
(臓器移植を含む)



	0	1	2~3	4~9	≥10
中央値 (IU/mL)	74.4	159	320	1,005	7,200
第1四分位置	47.7	73.9	144	434	2,198
第3四分位置	144	417	1,195	2,210	34,775
検体数	196	118	85	74	65

CMV 抗原血症検査法のカットオフ値に  
相当するCMV DNA定量値  
(臓器移植を含む)

	CMV 抗原血症検査法のカットオフ値				
	1個	2個	3個	4個	10個
PCRによる カットオフ値 (IU/mL)	35.6	86.6	113	182	492
感度	87%	95%	97%	94%	100%
特異度	88%	90%	90%	92%	93%

図3. ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社cobas 6800/8800システムCMVにおける定量PCRとCMV 抗原血症検査の結果の相関 (同社提供の社内資料より)

予防投与がない場合の先制治療開始閾値を、高リスク群で50～150 IU/mL、低リスク群では150～500 IU/mLに設定した。

レテルモビルの予防投与がされている症例では、フレッド・ハッチンソン癌研究センターにおける指針では、先制治療開始閾値は、高リスク群は150 IU/mL以上、低リスク群は500 IU/mL以上に設定されている<sup>120)</sup>。一方、ウイルス量がおおよそ350 IU/mLを超えると、非再発死亡が高くなること<sup>178, 180)</sup>、国内での経験が乏しいことから、個々の症例の移植状況に応じて、早期の介入は許容されると考えられる。したがって、やや低い開始閾値を含めて幅を持たせた設定とし、本ガイドラインでは、レテルモビルの予防投与がされている場合の先制治療開始閾値は、高リスク群で(50～)150 IU/mL、低リスク群では(150～)500 IU/mLに設定した。

一方、移植後100日以降は、フレッド・ハッチンソン癌研究センターにおける指針では、低リスク群、高リスク群ともに500 IU/mLとされているが、レテルモビルの予防投与症例では、移植後100日でのレテルモビル投与終了以後に再活性化する症例が一定頻度で認められ、その時点のウイルス量が多い傾向にあり、少し早めの350 IU/mLを本ガイドラインでの開始閾値とした。

以上の先制治療開始閾値は、今後のデータの集積により、随時、見直しが必要である。また、抗原血症検査による閾値でも記載した通り、それぞれの症例における移植法や免疫抑制状態によって判断することが必要である。

また、レテルモビルは、DNAターミナーゼ阻害薬で、ウイルスDNAの複製自体はみられることから、レテルモビルによる予防投与中は、PCR法では、これらの感染源とならない少量のウイルスDNAを検出する可能性が指摘されている<sup>181)</sup>。これが、どの程度先制治療開始閾値に影響を及ぼすかは明らかではないが、国内での経験がまだ乏しいことから、本ガイドラインでは、上記先制治療開始閾値での治療介入を推奨する。今後のデータ集積が待たれる。

## IX. CMV感染に対する先制治療

### 1. 先制治療における第1選択薬と治療期間

先制治療における抗ウイルス薬としては、ガンシクロビルが最も用いられている<sup>172, 182)</sup>。バルガンシクロビルは、ガンシクロビルのプロドラッグで、両薬剤の体内薬物動態はほぼ同等か、バルガンシクロビルの方がやや高いものの、効果や安全性については、両薬剤で差はない<sup>125, 128, 183)</sup>。一方、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用いられ、先制治療における有効性については、無作為比較試験において、ガンシクロビルと同等性が示されている<sup>131)</sup>。これらの薬剤の先制治療の有効性はいくつもの臨床試験にて示されており、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が<sup>9, 184)</sup>、先制治療の第1選択薬としては、注射剤であるガンシクロビル、ホスカルネットが用いられる(カテゴリー1)。経口のバルガンシクロビルも、重症消化管GVHDがなければ、同様に用いることができる(カテゴリー2A)。薬剤選択に当たっては、移植後の時期や有害事象などを含めて検討する。ガンシクロビルとホスカルネットを半量ずつで併用する方法は、有害事象が増加し、ガンシクロビル単独と有効性に差が見られないことから、推奨されない<sup>185, 186)</sup>(カテゴリー4)。いずれの薬剤も、腎機能による用量調節が必要である(VI, CMV感染およびCMV感染症における抗ウイルス薬を参照)。レテルモビルについては、添付文書で「サイトメガロウイルス血症又はサイトメガロウイルス感染症が確認された場合には、本剤の投与を中止」と記載されているため、先制治療には用いない。

先制治療は、抗ウイルス薬を少なくとも2週間投与し、CMVの消失を確認して終了する。先制治療を2週間行った後も、CMVが検出される場合は、投与量を初期投与量から維持投与量に変更して

継続し、同様に、CMVの消失を確認して先制治療を終了する。先制治療開始2週間以内のCMVウイルス量の増加は、必ずしも抗ウイルス薬耐性を意味しないため、そのまま投与継続し、臨床経過を観察するとともに、モニタリングを継続する<sup>187, 188)</sup>。CMV抗原血症検査では、PCR法に比較して感度が低いため、2回陰性を確認して投与を終了するケースが多い<sup>2, 48)</sup>。標準化定量PCR法における投与終了基準については、基準値以下とするか、あるいは感度以下とするかはエビデンスがない。

先制治療により、いったんCMVが消失しても、再度、CMVが増加し、先制治療閾値を超える場合もしばしば経験する。その場合は、初回治療薬の再投与で対処可能である。しかし、初回治療時に有害事象が強く見られた場合や、ウイルス量の増加の程度などで治療抵抗性を疑う場合には、ガンシクロビルからホスカルネット、あるいはその逆への変更を検討する。

表6. 先制治療における抗ウイルス薬の投与量

抗ウイルス薬	初期投与量	維持投与量
ガンシクロビル	5mg/kg × 1/日 (リスクに応じて5mg/kg × 2/日に増量する)	5mg/kg × 1/日
バルガンシクロビル	900mg × 1/日 (リスクに応じて900mg × 2/日に増量する)	900mg × 1/日
ホスカルネット	60mg/kg × 2/日	90mg/kg × 1/日

注：いずれの薬剤も実際の投与に際しては、腎機能による用量調節が必要である。

## 2. ガンシクロビルの先制治療における投与量

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が消失するまで継続とする報告が多い<sup>2, 15, 20)</sup>。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。投与終了後、約30%に再燃を認めるが、再投与で対処可能である。

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<sup>28, 189)</sup>。ガンシクロビルの開始量を5 mg/kgの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法で、CMV感染のモニタリングを行い、C10/C11法では、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。この臨床試験でも、ガンシクロビルの開始量を5 mg/kgの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<sup>29)</sup>。

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(カテゴリー2A)。少なくとも2週間投与を行い、CMV抗原血症検査で2回、定量PCR法で1回陰性を確認して先制治療を終了する。ただし、リスクに応じて、あるいは、先制治療開始後に50%以上のウイルス量の増加がみられる場合は、5 mg/kg x2/日に増量を考慮する。実際の投与に際しては、腎機能による用量調節が必要である。CMV抗原血症検査では2回、標準化定量PCR法では1回の陰性を確認して終了する(図1、表6)。

わが国での小児での用法用量は確立していないが、成人と同量の1回5 mg/kgが標準的な投与量として用いられている。

ガンシクロビルによる先制治療開始後も、ウイルス量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<sup>187, 188)</sup>。実地診療では、ウイルス量が低下するのは、投与開始後2週間目からのことも多く、投与1週間後にウイルス量が増加しても、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、臨床症状とウイルス量をフォローする<sup>173)</sup>。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<sup>8, 13, 14)</sup>。

### 3. バルガンシクロビルの先制治療における投与量

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。

複数の非ランダム化臨床試験において、初期治療として900 mg x2/日の経口バル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<sup>190-192)</sup>。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<sup>129)</sup>。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<sup>124, 125)</sup>。国内の臨床薬理試験において、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<sup>128, 193)</sup>、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<sub>0-24h</sub>は、静注ガンシクロビル点滴時の1.61倍高値を示した<sup>126)</sup>。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、ガンシクロビル5 mg/kgに相当する900 mg x1/日が推奨される(カテゴリー2A)(図1、表6)。維持療法において、450 mg x1/日に減量可能かについては、エビデンスに乏しい。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。ガンシクロビルと同様に、実際の投与に際しては、腎機能による用量調節が必要である。

経口投与製剤のため、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。

わが国での小児への用法用量は確立していないが、12～16 mg/kgが標準的な投与量として用いられている。年少児では骨髄抑制等の有害事象の発現に注意が必要である。錠剤は粉碎しても安定であるが、催奇形性が報告されていることから医療者への被ばくに配慮する。

### 4. ホスカルネットの先制治療における投与量

これまでのCMVに対する先制治療の試験の多くは、ガンシクロビルが使用されているが、ランダム化比較試験を含む複数の臨床試験で、ガンシクロビルと同等の効果が認められている<sup>131, 194)</sup>。

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<sup>194)</sup>。



その後、多数例での無作為比較試験が実施され、先制治療として、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、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<sup>131)</sup>。この臨床試験では、CMV感染症の発症は、両群とも5例で、ホスカルネットが、ガンシクロビルと同等の有効性を有することが示された。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、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<sup>130)</sup>。

以上の結果から、ホスカルネットは、ガンシクロビルと同様に第1選択薬として使用可能で(カテゴリー1)、先制治療の初期療法として60 mg/kg x2/日が推奨される(カテゴリー2A)。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。維持療法については、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、国内の実地診療でも、維持療法では90 mg/kgが投与されていることが多く、90 mg/kg x1/日が推奨される(カテゴリー2A)(図1、表6)。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。また、実際の投与に際しては、腎機能による用量調節が必要である。

わが国での小児への用法用量は確立していないが、成人と同量の1回60~90 mg/kgが標準的な投与量として用いられている。乳幼児への使用経験はごく限られており、電解質異常が顕著になることもあり使用にあたり注意が必要である。

## 5. レテルモビルの先制治療における投与量

腎移植後にCMV再活性化のみられた少数例において、レテルモビルを先制治療として使用し、有効であったとの報告があるが<sup>195)</sup>、造血細胞移植では報告がなく、また、保険適応外となるため、レテルモビルを先制治療として用いることは推奨しない。

# X. 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(カテゴリー1)。ホスカルネットも、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、骨髄抑制などで忍容性に問題がある場合などには、第1選択薬となる(カテゴリー2A)。CMV感染症の診断後の治療では、先制治療の投与量ではなく、通常量(ガンシクロビルでは5 mg/kgの1日2回投与、ホスカルネットでは180 mg/kg/日)が必要である。

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<sup>9)</sup>。

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<sup>2, 48)</sup>。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<sup>13, 73, 196)</sup>。

### 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<sup>197-201)</sup>(カテゴリー2B)。CMV高力価免疫グロブリンの通常免疫グロブリンに対する有効性は示されていない<sup>202)</sup>。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ついての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<sup>9)</sup>。

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もある。

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<sup>49, 50)</sup>、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<sup>202)</sup>。

### 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、その多くは、CMV胃腸炎である<sup>20, 48, 203)</sup>。

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<sup>21, 29, 40, 174)</sup>。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、定量PCR法の追加や、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<sup>21, 29, 40)</sup>。

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<sup>8)</sup>。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ため、推奨されない<sup>184)</sup>。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<sup>125, 128)</sup>、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。国内の検討では、CMV網膜炎の発症日は移植後中央値34日で、移植後6ヶ月時点での発症率は、2.5%とされている<sup>37)</sup>。CMV網膜炎の治療は、他のCMV感染症と同様に、ガンシクロビルあるいはホスカルネットの全身投与が主体となる。しかし、病変が網膜のみで全身性感染が否定できる場合、ガンシクロビルやホスカルネットの点滴投与が不耐容あるいは治療抵抗性の場合、抗ウイルス薬の硝子体内注射の追加もしくは変更は選択肢となる(カテゴリー2B)<sup>204)</sup>。硝子体内注射は、ガンシクロビルでは、2 mg/0.1 mL、ホスカルネットは、2.4

mg/0.1 mLを1回投与量として、初期は週に2～3回、その後は週1回で投与される場合が多いが、いずれも少数例の報告であるため、1回投与量や投与間隔、総投与回数は確立しておらず、眼科専門医との相談が必要である<sup>204-207)</sup>。ガンシクロビルでは、総投与量が40 mgを超えると網膜障害のリスクがある<sup>208)</sup>。

#### 4) 抗ウイルス薬抵抗性CMV感染

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、これは通常は患者の免疫抑制状態によるもので、薬剤耐性を意味しない<sup>187, 188)</sup>。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感染を考慮する<sup>13, 209)</sup>。ただし、造血細胞移植後の抗ウイルス薬耐性はきわめてまれである<sup>8, 13, 14, 73)</sup>。これまでの報告では、同種造血細胞移植後のCMVの抗ウイルス薬耐性変異の発生頻度は3.8%から14.5%とされている<sup>101, 210-213)</sup>。フランスのグループの前向き研究では、59人の同種造血細胞移植レシピエントのうち4人(6.8%)で臨床的耐性が疑われ、遺伝子学的に耐性が認められたのは1人(1.7%)のみであった<sup>214)</sup>。また、国内からの報告では、単一施設で199例の同種造血細胞移植症例を前向きに観察し、臨床的耐性が疑われた症例が17例(8.5%)で、そのうち、遺伝子学的に耐性が証明されたのは、わずか1例であった<sup>215)</sup>。したがって、造血細胞移植後の治療抵抗性CMV感染のほとんどは、患者側の免疫抑制状態に依存すると思われる。

難治性のCMV感染は、主に宿主の免疫抑制状態に起因し、CMVの遺伝子変異に基づく薬剤耐性とは区別される。これまでの報告では、薬剤耐性の危険因子としては、長期にわたる反復的な抗CMV治療があげられる。一般的に、2週間の適切な抗ウイルス療法後にCMVウイルス量が改善せず、6週間以上の治療後にCMV感染症が発生した場合、抗ウイルス薬耐性を疑う<sup>8, 13, 73)</sup>。CMVの抗ウイルス薬耐性の多くは、CMV UL97およびUL54遺伝子の変異によって引き起こされることが明らかにされている。ガンシクロビル、バルガンシクロビルは、CMVホスホトランスフェラーゼUL97によってリン酸化され、ウイルスDNAポリメラーゼUL54の阻害を介して、ウイルス複製を阻害する。一方、ホスカルネットとシドフォビルは、リン酸化を必要とせず、ウイルスDNAポリメラーゼを直接阻害する<sup>14, 216, 217)</sup>。したがって、これらの4つの抗ウイルス薬は、UL54ポリメラーゼを標的としており、UL54遺伝子変異は、これらの薬剤耐性に関連している。さらに、ガンシクロビルおよびバルガンシクロビルの活性化に必要なUL97遺伝子変異は、これらの薬剤に対する耐性を引き起こす。レテルモビルは、UL51およびUL56を含むCMVターミナーゼ複合体に結合することによってCMV複製を阻害することから、この領域の変異は、レテルモビルに対する薬剤耐性を誘発する。

現在、国内では、CMVの薬剤耐性変異の同定は、一部の研究機関以外では実施が不可能である。しかし、臨床的に抗ウイルス薬耐性CMV感染の多くは、レシピエントの免疫能に関連しており、ほとんどの場合、同じ抗ウイルス薬による継続的な治療で対応可能である。それでも、臨床的に治療抵抗性の患者は、薬剤耐性変異が検出されなくても、他の患者よりも死亡率が高いことから、抗ウイルス薬抵抗性を示す場合には、薬剤変更とともに、UL97領域、UL54領域について遺伝子変異の検索をすることが望ましい。保険診療では実施できないが、北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所などで受託可能である。

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<sup>8)</sup>。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<sup>218)</sup>。国内からの症例報告であるが、ガンシクロビル、ホスカルネット耐性確認株に対してシドフォビルの有効性が示されている<sup>219)</sup>。また、現在は実地診療では使用できないが、将来的には、新規薬剤であるmaribavir、レテルモビル、CMV特異的細胞傷害性T細胞の導入が期待される<sup>13)</sup>。



## XI. CMV 感染症の今後の動向

これまでのCMV感染のモニタリングと抗ウイルス薬の先制治療による移植後CMV感染対策により、移植後100日以内のCMV肺炎の発症はほぼ抑制されるに至った。しかし、従来のCMV感染対策では、おおよそ60%以上の症例でCMVが再活性化し、CMV感染症の発症自体は先制治療によって抑制されても、CMV再活性化と非再発死亡との間に相関がみられることから<sup>53, 54, 61)</sup>、CMV再活性化予防によって非再発死亡が抑制できるかどうか注目されている。わが国においても、2018年3月にレテルモビルの予防投与が承認され、使用症例数は増加しつつあるが、今後、どのような症例にレテルモビルを予防投与するべきかについて明らかにしていく必要がある。さらに、CMVモニタリングの方法として、2020年9月より国内でも標準化定量PCR法が承認され、レテルモビルの導入とともに、CMV感染対策が大きな変革の時期を迎えている。海外では、CMVモニタリングは標準化定量PCR法が主流であり、国内でも徐々にPCR法への移行が進んでいくと思われるが、今後解決すべき課題としては、標準化定量PCR法による先制治療開始閾値をどう設定するか、レテルモビルの予防投与の有無によって閾値を変えるのか、などが挙げられる。さらに、レテルモビル投与終了後にCMVの再活性化が一定頻度でみられるが、この時期のCMV再活性化が、非再発死亡や全生存に影響を及ぼすかどうかについても現時点では明らかではなく、今後、国内データの集積により、明らかにしていく必要がある。

今後期待される新薬としては、maribavir、brincidofovirが挙げられるが、まだ臨床試験中、あるいは臨床試験を終えたばかりで、その有効性と安全性について検証が待たれる<sup>177, 220, 221)</sup>。また、海外では、治療抵抗性のCMV感染症に対して、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、今後の実地診療への導入が期待されている<sup>222-224)</sup>。

## 参考文献

1. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;34 (8):1094-7.
2. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24 (2):319-37.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Boeckh M, Ljungman P. How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2009;113 (23):5711-9.
9. 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.
10. Mori T, Kato J. Cytomegalovirus infection/disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2010;91 (4) :588-95.
  11. 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.
  12. 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.
  13. El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood*. 2016;128 (23) :2624-36.
  14. Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23 (4) :689-712.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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.
  22. Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11 (3) :533-54.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. 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.
27. 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.
  28. 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.
  29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. Pang XL, Fox JD, Fenton JM, Miller GG, Caliendo AM, Preiksaitis JK, et al. Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral load assays. *Am J Transplant.* 2009;9 (2) :258–68.
  33. Caliendo AM. The long road toward standardization of viral load testing for cytomegalovirus. *Clin Infect Dis.* 2013;56 (3) :374–5.
  34. Fryer JF, Heath AB, Minor PD, Collaborative Study G. A collaborative study to establish the 1st WHO International Standard for human cytomegalovirus for nucleic acid amplification technology. *Biologicals.* 2016;44 (4) :242–51.
  35. Preiksaitis JK, Hayden RT, Tong Y, Pang XL, Fryer JF, Heath AB, et al. Are We There Yet? Impact of the First International Standard for Cytomegalovirus DNA on the Harmonization of Results Reported on Plasma Samples. *Clin Infect Dis.* 2016;63 (5) :583–9.
  36. 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.
  37. Mori T, Kikuchi T, Koh M, Koda Y, Yamazaki R, Sakurai M, et al. Cytomegalovirus retinitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation under cytomegalovirus antigenemia-guided active screening. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56 (6) :1266–71.
  38. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 2017;64 (1) :87–91.
  39. Akahoshi Y, Kimura SI, Tada Y, Matsukawa T, Tamaki M, Doki N, et al. Cytomegalovirus gastroenteritis in patients with acute graft-versus-host disease. *Blood Adv.* 2022;6 (2) :574–84.
  40. 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.
  41. 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.
  42. 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.

43. 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.
44. Fink KR, Thapa MM, Ishak GE, Pruthi S. Neuroimaging of pediatric central nervous system cytomegalovirus infection. *Radiographics.* 2010;30 (7) :1779–96.
45. 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.
46. Han TT, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Fu HX, Zhao XY, et al. Cytomegalovirus is a potential risk factor for late-onset hemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2014;89 (1) :55–61.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2017;377 (25) :2433–44.
53. 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.
54. Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, Oshima K, Ohashi K, Mori T, et al. Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-related Complication Working Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21 (11) :2008–16.
55. Green ML, Leisenring W, Stachel D, Pergam SA, Sandmaier BM, Wald A, et al. Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18 (11) :1687–99.
56. Jain NA, Lu K, Ito S, Muranski P, Hourigan CS, Haggerty J, et al. The clinical and financial burden of pre-emptive management of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation—implications for preventative treatment approaches. *Cytotherapy.* 2014;16 (7) :927–33.
57. Zamora D, Duke ER, Xie H, Edmison BC, Akoto B, Kiener R, et al. Cytomegalovirus-specific T-cell reconstitution following letermovir prophylaxis after hematopoietic cell transplantation.

- Blood. 2021;138 (1) :34-43.
58. Hakki M, Riddell SR, Storek J, Carter RA, Stevens-Ayers T, Sudour P, et al. Immune reconstitution to cytomegalovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of host factors, drug therapy, and subclinical reactivation. *Blood*. 2003;102 (8) :3060-7.
  59. 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.
  60. 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.
  61. 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.
  62. Akahoshi Y, Kimura SI, Inamoto Y, Seo S, Muranushi H, Shimizu H, et al. Effect of Cytomegalovirus Reactivation With or Without Acute Graft-Versus-Host Disease on the Risk of Nonrelapse Mortality. *Clin Infect Dis*. 2021;73 (3) :e620-e8.
  63. Yamada M, Sakamoto K, Tomizawa D, Ishikawa Y, Matsui T, Gocho Y, et al. A Prospective Viral Monitoring Study After Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Malignant and Nonmalignant Diseases. *Transplant Cell Ther*. 2021;27 (10) :872 e1- e8.
  64. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, et al. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16 (9) :1309-14.
  65. Takeshita J, Kimura SI, Nakasone H, Kawamura S, Nakamura Y, Kawamura M, et al. Association between the kinetics of cytomegalovirus reactivation in terms of the area under the curve of cytomegalovirus antigenemia and non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2021.
  66. Kimura SI, Takeshita J, Kawamura M, Kawamura S, Yoshino N, Masaki Y, et al. Association between the kinetics of cytomegalovirus reactivation evaluated in terms of the area under the curve of cytomegalovirus antigenemia and invasive mold infection during the post-engraftment phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2020;22 (5) :e13387.
  67. Elmaagacli AH, Steckel NK, Koldehoff M, Hegerfeldt Y, Trensche R, Ditschkowski M, et al. Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2011;118 (5) :1402-12.
  68. Green ML, Leisenring WM, Xie H, Walter RB, Mielcarek M, Sandmaier BM, et al. CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122 (7) :1316-24.
  69. Elmaagacli AH, Koldehoff M. Cytomegalovirus replication reduces the relapse incidence in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;128 (3) :456-9.
  70. Ramanathan M, Teira P, Battiwalla M, Barrett J, Ahn KW, Chen M, et al. Impact of early CMV reactivation in cord blood stem cell recipients in the current era. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51 (8) :1113-20.
  71. Yokoyama H, Takenaka K, Nishida T, Seo S, Shinohara A, Uchida N, et al. Favorable Effect of Cytomegalovirus Reactivation on Outcomes in Cord Blood Transplant and Its Differences Among Disease Risk or Type. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26 (7) :1363-70.



72. Akahoshi Y, Nakasone H, Takenaka K, Yamasaki S, Nakamura M, Doki N, et al. CMV reactivation after allogeneic HCT is associated with a reduced risk of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2023;7 (12) :2699–708.
73. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet infectious diseases.* 2019;19 (8) :e260–e72.
74. Hakki M, Aitken SL, Danziger–Isakov L, Michaels MG, Carpenter PA, Chemaly RF, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3–Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021;27 (9) :707–19.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Ljungman P. The role of cytomegalovirus serostatus on outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Current opinion in hematology.* 2014;21 (6) :466–9.
79. Ljungman P, Brand R, Einsele H, Frassoni 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.
80. Styczynski J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther.* 2018;7 (1) :1–16.
81. <IJM–12–636.pdf>.
82. Kawamura S, Nakasone H, Takeshita J, Kimura SI, Nakamura Y, Kawamura M, et al. Prediction of Cytomegalovirus Reactivation by Recipient Cytomegalovirus–IgG Titer before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021;27 (8) :683 e1– e7.
83. Nakamae H, Kirby KA, Sandmaier BM, Norasetthada L, Maloney DG, Maris MB, et al. Effect of conditioning regimen intensity on CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15 (6) :694–703.
84. Marty FM, Bryar J, Browne SK, Schwarzberg T, Ho VT, Bassett IV, et al. Sirolimus–based graft–versus–host disease prophylaxis protects against cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort analysis. *Blood.* 2007;110 (2) :490–500.
85. Dziedzic M, Sadowska–Krawczenko I, Styczynski J. Risk Factors for Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Malignancies: Proposal for Classification. *Anticancer Res.* 2017;37 (12) :6551–6.
86. Beck JC, Wagner JE, DeFor TE, Brunstein CG, Schleiss MR, Young JA, et al. Impact of cytomegalovirus (CMV) reactivation after umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16 (2) :215–22.
87. Tomonari A, Takahashi S, Ooi J, Tsukada N, Konuma T, Kato S, et al. Impact of cytomegalovirus serostatus on outcome of unrelated cord blood transplantation for adults: a single–institute

- experience in Japan. *Eur J Haematol*. 2008;80 (3) :251-7.
88. 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.
  89. Milano F, Pergam SA, Xie H, Leisenring WM, Gutman JA, Riffkin I, et al. Intensive strategy to prevent CMV disease in seropositive umbilical cord blood transplant recipients. *Blood*. 2011;118 (20) :5689-96.
  90. Mikulska M, Raiola AM, Bruzzi P, Varaldo R, Annunziata S, Lamparelli T, et al. CMV infection after transplant from cord blood compared to other alternative donors: the importance of donor-negative CMV serostatus. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18 (1) :92-9.
  91. 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.
  92. Raiola AM, Dominietto A, di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Ibatucci A, et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20 (10) :1573-9.
  93. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14 (6) :641-50.
  94. Crocchiolo R, Castagna L, Furst S, Devillier R, Sarina B, Bramanti S, et al. The patient's CMV serological status affects clinical outcome after T-cell replete haplo-HSCT and post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51 (8) :1134-6.
  95. Raj RV, Hari P, Pasquini M, Epperla N, D'Souza A, Fenske T, et al. Impact of haploidentical hematopoietic cell transplantation conditioning intensity on the incidence and severity of post-transplantation viral infections. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51 (12) :1602-4.
  96. Baker M, Wang H, Rowley SD, Cai L, Pecora AL, Skarbnik A, et al. Comparative Outcomes after Haploidentical or Unrelated Donor Bone Marrow or Blood Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Hematological Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22 (11) :2047-55.
  97. Gaballa S, Ge I, El Fakih R, Brammer JE, Kongtim P, Tomuleasa C, et al. Results of a 2-arm, phase 2 clinical trial using post-transplantation cyclophosphamide for the prevention of graft-versus-host disease in haploidentical donor and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*. 2016;122 (21) :3316-26.
  98. Slade M, Goldsmith S, Romee R, DiPersio JF, Dubberke ER, Westervelt P, et al. Epidemiology of infections following haploidentical peripheral blood hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2017;19 (1) .
  99. Di Stasi A, Milton DR, Poon LM, Hamdi A, Rondon G, Chen J, et al. Similar transplantation outcomes for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with haploidentical versus 10/10 human leukocyte antigen-matched unrelated and related donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20 (12) :1975-81.
  100. 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.
  101. Shmueli E, Or R, Shapira MY, Resnick IB, Caplan O, Bdolah-Abram T, et al. High rate of cytomegalovirus drug resistance among patients receiving preemptive antiviral treatment after

- haploidentical stem cell transplantation. *J Infect Dis.* 2014;209 (4) :557-61.
102. Lin CH, Su YJ, Hsu CY, Wang PN, Teng CJ. Haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation increases the risk of cytomegalovirus infection in adult patients with acute leukemia. *Transpl Infect Dis.* 2019;21 (4) :e13096.
103. Goldsmith SR, Abid MB, Auletta JJ, Bashey A, Beitinjaneh A, Castillo P, et al. Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2021;137 (23) :3291-305.
104. Crocchiolo R, Bramanti S, Vai A, Sarina B, Mineri 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.
105. Law AD, Salas MQ, Lam W, Michelis FV, Thyagu S, Kim DDH, et al. Reduced-Intensity Conditioning and Dual T Lymphocyte Suppression with Antithymocyte Globulin and Post-Transplant Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplants for Hematological Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24 (11) :2259-64.
106. Kalpoe JS, van der Heiden PL, Vaessen N, Claas EC, Barge RM, Kroes AC. Comparable incidence and severity of cytomegalovirus infections following T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation preceded by reduced intensity or myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40 (2) :137-43.
107. Chang YJ, Wang Y, Mo XD, Zhang XH, Xu LP, Yan CH, et al. Optimal dose of rabbit thymoglobulin in conditioning regimens for unmanipulated, haploidentical, hematopoietic stem cell transplantation: Long-term outcomes of a prospective randomized trial. *Cancer.* 2017;123 (15) :2881-92.
108. Xu LP, Zhang CL, Mo XD, Zhang XH, Chen H, Han W, et al. Epstein-Barr Virus-Related Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder after Unmanipulated Human Leukocyte Antigen Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Incidence, Risk Factors, Treatment, and Clinical Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21 (12) :2185-91.
109. George B, Kerridge IH, Gilroy N, Huang G, Hertzberg MS, Bradstock KF, et al. A risk score for early cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation identifies low-, intermediate-, and high-risk groups: reactivation risk is increased by graft-versus-host disease only in the intermediate-risk group. *Transpl Infect Dis.* 2012;14 (2) :141-8.
110. Mardani M, Abolghasemi S, Shabani S, Tavakoli F, Saeedi A, Parkhideh S, et al. The association of conditioning regimen with cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Iran J Microbiol.* 2020;12 (6) :636-43.
111. 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.
112. 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.
113. Lamba R, Carrum G, Myers GD, Bollard CM, Krance RA, Heslop HE, et al. Cytomegalovirus (CMV) infections and CMV-specific cellular immune reconstitution following reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with Alemtuzumab. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36 (9) :797-802.
114. Sullivan KM, Majhail NS, Bredeson C, Carpenter PA, Chatterjee S, Crofford LJ, et al. Systemic Sclerosis as an Indication for Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.*

- 2018;24(10):1961-4.
115. 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.
116. 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.
117. Marchesi F, Mengarelli A, Giannotti F, Tendas A, Anaclerico B, Porrini R, et al. High incidence of post-transplant cytomegalovirus reactivations in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation after treatment with bortezomib-based regimens: a survey from the Rome transplant network. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(1):158-64.
118. Marchesi F, Pimpinelli F, Dessanti ML, Gumenyuk S, Palombi F, Pisani F, et al. Evaluation of risk of symptomatic cytomegalovirus reactivation in myeloma patients treated with tandem autologous stem cell transplantation and novel agents: a single-institution study. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(6):1032-8.
119. Pezzullo L, Giudice V, Serio B, Fontana R, Guariglia R, Martorelli MC, et al. Real-world evidence of cytomegalovirus reactivation in non-Hodgkin lymphomas treated with bendamustine-containing regimens. *Open Med (Wars)*. 2021;16(1):672-82.
120. Flowers MED, McDonald G, Carpenter P, Boeckh M, Deeg J, Cheng G, et al. Long-term follow-up after hematopoietic stem cell transplant. General guidelines for referring physicians. Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance. 2019;version 29 July 2019.
121. Fries BC, Riddell SR, Kim HW, Corey L, Dahlgren C, Woolfrey A, et al. Cytomegalovirus disease before hematopoietic cell transplantation as a risk for complications after transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(2):136-48.
122. Nishii R, Mizuno T, Rehling D, Smith C, Clark BL, Zhao X, et al. NUDT15 polymorphism influences the metabolism and therapeutic effects of acyclovir and ganciclovir. *Nat Commun*. 2021;12(1):4181.
123. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Watanabe T, Shoda E, Motokura T, et al. Pharmacokinetics of ganciclovir in haematopoietic stem cell transplantation recipients with or without renal impairment. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006;57(5):1004-7.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. Misaki Y, Kimura SI, Kawamura M, Kawamura S, Takeshita J, Yoshino N, et al. Impact of the patient's body weight on the efficacy and adverse events of valganciclovir for cytomegalovirus reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2020;22(3):e13270.
128. 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.



129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. Takenaka K, Onishi Y, Mori T, Hirakawa T, Tada Y, Uchida N, et al. Negative Impact of Cytomegalovirus Reactivation on Survival in Adult Patients with Aplastic Anemia after an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Report from Transplantation-Related Complication and Adult Aplastic Anemia Working Groups of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021;27 (1) :82 e1- e8.
133. George B, Pati N, Gilroy N, Ratnamohan M, Huang G, Kerridge I, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis.* 2010;12 (4) :322-9.
134. 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.
135. 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.
136. Mainou M, Alahdab F, Tobian AA, Asi N, Mohammed K, Murad MH, et al. Reducing the risk of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2016;56 (6 Pt 2) :1569-80.
137. Aabb CTMC, Heddle NM, Boeckh M, Grossman B, Jacobson J, Kleinman S, et al. AABB Committee Report: reducing transfusion-transmitted cytomegalovirus infections. *Transfusion.* 2016;56 (6 Pt 2) :1581-7.
138. Vamvakas EC. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev.* 2005;19 (3) :181-99.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
  145. Ljungman P, de La Camara R, Milpied N, Volin L, Russell CA, Crisp A, et al. Randomized study of valgacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood.* 2002;99 (8) :3050-6.
  146. 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.
  147. 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.
  148. 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.
  149. Bacigalupo A, Tedone E, Van Lint MT, Trespi G, Lonngren M, Sanna MA, et al. CMV prophylaxis with foscarnet in allogeneic bone marrow transplant recipients at high risk of developing CMV infections. *Bone Marrow Transplant.* 1994;13 (6) :783-8.
  150. Bregante S, Bertilson S, Tedone E, Van Lint MT, Trespi G, Mordini N, et al. Foscarnet prophylaxis of cytomegalovirus infections in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation (BMT): a dose-finding study. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26 (1) :23-9.
  151. 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.
  152. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, Maertens J, Chemaly RF, Kartsonis NA, et al. A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2020;70 (8) :1525-33.
  153. Mori Y, Jinnouchi F, Takenaka K, Aoki T, Kuriyama T, Kadowaki M, et al. Efficacy of prophylactic letermovir for cytomegalovirus reactivation in hematopoietic cell transplantation: a multicenter real-world data. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56 (4) :853-62.
  154. Derigs P, Radujkovic A, Schubert ML, Schnitzler P, Schoning T, Muller-Tidow C, et al. Letermovir prophylaxis is effective in preventing cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic cell transplantation: single-center real-world data. *Ann Hematol.* 2020.
  155. Lin A, Maloy M, Su Y, Bhatt V, DeRespiris L, Griffin M, et al. Letermovir for primary and secondary cytomegalovirus prevention in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Real-world experience. *Transpl Infect Dis.* 2019;21 (6) :e13187.
  156. Johnsrud JJ, Nguyen IT, Domingo W, Narasimhan B, Efron B, Brown JW. Letermovir Prophylaxis Decreases Burden of Cytomegalovirus (CMV) in Patients at High Risk for CMV Disease Following Hematopoietic Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26 (10) :1963-70.
  157. Kachur E, Roshdy D, Hamadeh I, Dodd B, Shahid Z. Single-center experience with use of letermovir for treatment of CMV infection in stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2021;23 (2) :e13502.
  158. Vyas A, Raval AD, Kamat S, LaPlante K, Tang Y, Chemaly RF. Real-World Outcomes Associated With Letermovir Use for Cytomegalovirus Primary Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell

- Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(1):ofac687.
159. Takenaka K, Fuji S, Matsukawa T, Uchida N, Kobayashi T, Tanaka M, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation under letermovir prophylaxis for cytomegalovirus infection. *Ann Hematol.* 2024;103(1):285–96.
  160. Lin A, Flynn J, DeRespiris L, Figgins B, Griffin M, Lau C, et al. Letermovir for Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Haploidentical and Mismatched Adult Donor Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(1):85 e1– e6.
  161. Lau C, Politikos I, Maloy MA, Naputo K, Afuye A, Devlin SM, et al. Letermovir Prophylaxis Demonstrates High Efficacy in Adult Cytomegalovirus (CMV) Seropositive Cord Blood Transplant (CBT) Recipients: A Comparison with Pre-Letermovir Era CBT Controls. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2019;25(3):S94–S5.
  162. Nakagawa D, Shimomura Y, Mitsuyuki S, Kubo T, Nishikubo M, Okada N, et al. Efficacy of letermovir in HLA-haploidentical hematopoietic transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Int J Hematol.* 2023;118(3):347–54.
  163. Lin A, Brown S, Chinapen S, Lee YJ, Seo SK, Ponce DM, et al. Patterns of CMV infection after letermovir withdrawal in recipients of posttransplant cyclophosphamide-based transplant. *Blood Adv.* 2023;7(23):7153–60.
  164. Hill JA, Zamora D, Xie H, Thur LA, Delaney C, Dahlberg A, et al. Delayed-onset cytomegalovirus infection is frequent after discontinuing letermovir in cord blood transplant recipients. *Blood Adv.* 2021;5(16):3113–9.
  165. Russo D, Schmitt M, Pilorge S, Stelljes M, Kawakita T, Teal VL, et al. Efficacy and safety of extended duration letermovir prophylaxis in recipients of haematopoietic stem-cell transplantation at risk of cytomegalovirus infection: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2023.
  166. Marschall M, Stamminger T, Urban A, Wildum S, Ruebsamen-Schaeff H, Zimmermann H, et al. In vitro evaluation of the activities of the novel anticytomegalovirus compound AIC246 (letermovir) against herpesviruses and other human pathogenic viruses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(2):1135–7.
  167. 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.
  168. 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.
  169. 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.
  170. de la Camara R. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016;8(1):e2016031.
  171. Babady NE, Cheng C, Cumberbatch E, Stiles J, Papanicolaou G, Tang YW. Monitoring of cytomegalovirus viral loads by two molecular assays in whole-blood and plasma samples from hematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of clinical microbiology.* 2015;53(4):1252–7.
  172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. Marty FM, Winston DJ, Chemaly RF, Mullane KM, Shore TB, Papanicolaou GA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Oral Brincidofovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25 (2) :369-81.
178. Camargo JF, Kimble E, Rosa R, Shimose LA, Bueno MX, Jeyakumar N, et al. Impact of Cytomegalovirus Viral Load on Probability of Spontaneous Clearance and Response to Preemptive Therapy in Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24 (4) :806-14.
179. Webb BJ, Harrington R, Schwartz J, Kammerer J, Spalding J, Lee E, et al. The clinical and economic impact of cytomegalovirus infection in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2018;20 (5) :e12961.
180. Webb B, Hoda D. Cytomegalovirus Viral Load Kinetics and Outcomes in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2018;24 (3) :S390-S1.
181. Cassaniti I, Colombo AA, Bernasconi P, Malagola M, Russo D, Iori AP, et al. Positive HCMV DNAemia in stem cell recipients undergoing letermovir prophylaxis is expression of abortive infection. *Am J Transplant.* 2021;21 (4) :1622-8.
182. 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.
183. van der Heiden PL, Kalpoe JS, Barge RM, Willemze R, Kroes AC, Schippers EF. Oral valganciclovir as pre-emptive therapy has similar efficacy on cytomegalovirus DNA load reduction as intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37 (7) :693-8.
184. 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.
185. Bacigalupo A, Bregante S, Tedone E, Isaza A, Van Lint MT, Trespi G, et al. Combined foscarnet-ganciclovir treatment for cytomegalovirus infections after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Transplantation.* 1996;62 (3) :376-80.



186. Mattes FM, Hainsworth EG, Geretti AM, Nebbia G, Prentice G, Potter M, et al. A randomized, controlled trial comparing ganciclovir to ganciclovir plus foscarnet (each at half dose) for preemptive therapy of cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Infect Dis.* 2004;189 (8):1355–61.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. Busca A, de Fabritiis P, Ghisetti V, Aliche 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.
192. 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.
193. 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.
194. 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.
195. Stoelben S, Arns W, Renders L, Hummel J, Muhlfield A, Stangl M, et al. Preemptive treatment of Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with letermovir: results of a Phase 2a study. *Transpl Int.* 2014;27 (1):77–86.
196. 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.
197. 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.
198. 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.
199. Machado CM, Dullely 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.
200. 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.
201. 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.
  202. 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.
  203. 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.
  204. Shapira Y, Mimouni M, Vishnevskia-Dai V. Cytomegalovirus retinitis in HIV-negative patients – associated conditions, clinical presentation, diagnostic methods and treatment strategy. *Acta Ophthalmol.* 2018;96 (7) :e761–e7.
  205. Jeon S, Lee WK. Cytomegalovirus Retinitis in a Human Immunodeficiency Virus-negative Cohort: Long-term Management and Complications. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23 (5) :392–9.
  206. Iu LP, Fan MC, Lau JK, Chan TS, Kwong YL, Wong IY. Long-term Follow-up of Cytomegalovirus Retinitis in Non-HIV Immunocompromised Patients: Clinical Features and Visual Prognosis. *Am J Ophthalmol.* 2016;165:145–53.
  207. Vishnevskia-Dai V, Shapira Y, Rahav G, Shimoni A, Somech R, Moisseiev J. Cytomegalovirus retinitis in HIV-negative patients: a practical management approach. *Ophthalmology.* 2015;122 (4) :866–8 e3.
  208. Miao H, Tao Y, Jiang YR, Li XX. Multiple intravitreal injections of ganciclovir for cytomegalovirus retinitis after stem-cell transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251 (7) :1829–33.
  209. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, et al. Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 2019;68 (8) :1420–6.
  210. Choi SH, Hwang JY, Park KS, Kim Y, Lee SH, Yoo KH, et al. The impact of drug-resistant cytomegalovirus in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a prospective monitoring of UL97 and UL54 gene mutations. *Transpl Infect Dis.* 2014;16 (6) :919–29.
  211. Allice T, Busca A, Locatelli F, Falda M, Pittaluga F, Ghisetti V. Valganciclovir as pre-emptive therapy for cytomegalovirus infection post-allogeneic stem cell transplantation: implications for the emergence of drug-resistant cytomegalovirus. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2009;63 (3) :600–8.
  212. van der Beek MT, Marijt EW, Vossen AC, van der Blij-de Brouwer CS, Wolterbeek R, Halkes CJ, et al. Failure of pre-emptive treatment of cytomegalovirus infections and antiviral resistance in stem cell transplant recipients. *Antivir Ther.* 2012;17 (1) :45–51.
  213. Kim YJ, Boeckh M, Cook L, Stempel H, Jerome KR, Boucek R, Jr., et al. Cytomegalovirus infection and ganciclovir resistance caused by UL97 mutations in pediatric transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2012;14 (6) :611–7.
  214. Hantz S, Garnier-Geoffroy F, Mazon MC, Garrigue I, Merville P, Mengelle C, et al. Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2010;65 (12) :2628–40.
  215. Jinnouchi F, Mori Y, Yoshimoto G, Yamauchi T, Nunomura T, Yurino A, et al. Incidence of refractory cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.*

- 2021.
216. Boivin G, Goyette N, Gilbert C, Covington E. Analysis of cytomegalovirus DNA polymerase (UL54) mutations in solid organ transplant patients receiving valganciclovir or ganciclovir prophylaxis. *J Med Virol.* 2005;77 (3) :425-9.
217. Cihlar T, Fuller MD, Mulato AS, Cherrington JM. A point mutation in the human cytomegalovirus DNA polymerase gene selected in vitro by cidofovir confers a slow replication phenotype in cell culture. *Virology.* 1998;248 (2) :382-93.
218. Chou S. Cytomegalovirus UL97 mutations in the era of ganciclovir and maribavir. *Rev Med Virol.* 2008;18 (4) :233-46.
219. Oshima K, Kanda Y, Kako S, Asano-Mori Y, Watanabe T, Motokura T, et al. Case report: persistent cytomegalovirus (CMV) infection after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab: emergence of resistant CMV due to mutations in the UL97 and UL54 genes. *J Med Virol.* 2008;80 (10) :1769-75.
220. Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, et al. Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study. *Clin Infect Dis.* 2019;68 (8) :1255-64.
221. Papanicolaou GA, Avery RK, Cordonnier C, Duarte RF, Haider S, Maertens J, et al. Treatment for First Cytomegalovirus Infection Post-Hematopoietic Cell Transplant in the AURORA Trial: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 3 Trial Comparing Maribavir with Valganciclovir. *Clin Infect Dis.* 2023.
222. 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.
223. Bollard CM, Heslop HE. T cells for viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Blood.* 2016;127 (26) :3331-40.
224. 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.

**別表. 日本血液学会ガイドライン委員会の推奨グレード**

カテゴリー1	高レベルのエビデンス (例: ランダム化比較試験) に基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。
カテゴリー2A	比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。
カテゴリー2B	比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスは存在しない (ただし大きな意見の不一致もない)。
カテゴリー3	いずれかのレベルのエビデンスに基づく推奨ではあるが、大きな意見の不一致がある。
カテゴリー4**	無効性あるいは害を示すエビデンスがあり、行わないよう勧められるコンセンサスが存在する。



## 利益相反の開示

### 「サイトメガロウイルス感染症 (第5版補訂版)」の利益相反の開示

〈日本造血・免疫細胞療法学会利益相反開示項目／基準〉

開示項目※	開示基準
1) 企業・組織や営利を目的とした団体の役員、顧問職にある事実および報酬額	1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上
2) 企業の株の保有とその株式から得られる利益	1つの企業の1年間の利益が100万円以上または当該株式の5%以上を保有
3) 企業への出資金またはストックオプション (新株予約権) の有無	1つの企業への出資額が100万円以上 ストックオプションは予定の一株あたり株値に予定数量を乗じた金額が100万円以上
4) 企業・組織や営利を目的とした団体から支払われる特許権などの使用料	1つの特許使用料が年間100万円以上
5) 企業・組織や営利を目的とした団体より会議の出席 (発表、助言など) に対し支払われた日当、講演料、指導料などの報酬	1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの講演料が年間合計50万円以上
6) 企業・組織や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料	1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの原稿料が年間合計50万円以上
7) 企業・組織や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費 (産学共同研究、受託研究、治験など)	1つの企業・組織や営利を目的とした団体から、医学系研究 (共同研究、受託研究、治験など) に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた金額が100万円以上
8) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する奨学 (奨励) 寄付金	1つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた金額が100万円以上
9) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する寄附講座	企業などからの寄附講座に所属している場合
10) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する研究とは直接無関係な、旅行、贈答品などの報酬	1つの企業・組織や営利を目的とした団体から受けた報酬が年間5万円以上

※診療ガイドライン策定にかかる参加者または参加候補者については、7) および8) について、自らの研究内容に関連して、所属する組織・部門 (研究機関、病院、学部あるいはセンターなど) の長が受け入れている研究費が1,000万円以上の場合および奨学 (奨励) 寄附金が200万円以上の場合、所属する組織・部門の利益相反情報としてそれぞれ申告しなければならない。

下記に、本診療ガイドラインの作成に当たった委員の利益相反事項を開示します。

〈利益相反事項の開示〉申告対象期間：2021年1月1日～2023年12月31日

## サイトメガロウイルス感染症 (第5版補訂版) 部会

氏名	利益相反開示項目				
	項目 1)	項目 2)	項目 3)	項目 4)	項目 5)
	項目 6)	項目 7)	項目 8)	項目 9)	項目 10)
竹中 克斗					ノバルティスファーマ (株) 武田薬品工業 (株) MSD (株) ヤンセンファーマ (株) 大塚製薬 (株) 小野薬品工業 (株) 中外製薬 (株) ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株) ファーマエッセンシ アジヤパン (株)
			第一三共 (株) 中外製薬 (株) (一社) 日本血液製剤機構 協和キリン (株) 旭化成ファーマ (株) 塩野義製薬 (株) 大塚製薬 (株) 日本イーライリリー (株)		
神田 善伸					ノバルティスファーマ (株) ファイザー (株) 協和キリン (株) アステラス製薬 (株) MSD (株) 大日本住友製薬 (株) 中外製薬 (株) ヤンセンファーマ (株) サノフィ (株) シンバイオ製薬 (株) ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株) 旭化成ファーマ (株)
		セルジーン (株)	協和キリン (株) 大日本住友製薬 (株) 中外製薬 (株) エーザイ (株)		
森 毅彦					旭化成ファーマ (株)
森 康雄					
		大塚製薬 (株) * ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株) * 協和キリン (株) *	旭化成ファーマ (株) * 大鵬薬品工業 (株) * 中外製薬 (株) * 協和キリン (株) *		
横山 寿行					アステラス製薬 (株)
		ヤンセンファーマ (株) ファイザー (株) ノバルティスファーマ (株)	エーザイ (株)		

木村 俊一					旭化成ファーマ (株)
加藤 元博					アムジェン (株) コニカミノルタ REALM (株) 中外製薬 (株) ノバルティスファーマ (株)
		第一三共 (株)			

\*印は当該部会メンバーの所属する組織・部門におけるCOI開示項目

### 令和6学会年度日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会

氏名	利益相反開示項目				
	項目 1)	項目 2)	項目 3)	項目 4)	項目 5)
	項目 6)	項目 7)	項目 8)	項目 9)	項目 10)
宮本 敏浩					アストラゼネカ (株) 大塚製薬 (株) MSD (株) 第一三共 (株) 協和キリン (株) アステラス製薬 (株) アッヴィ (同) ヤンセンファーマ (株) アムジェン (株) 旭化成ファーマ (株) ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株)
			協和キリン (株) 中外製薬 (株)		
長谷川大一郎					
上村 智彦					ヤンセンファーマ (株) 小野薬品工業 (株) アッヴィ (同)
澤 正史					サノフィ (株) ヤンセンファーマ (株) アッヴィ (同)
梅田 雄嗣					
村松 秀城					

内田 直之					アッヴィ (同) 大塚製薬 (株) ノバルティスファーマ (株)
		アステラス製薬 (株)	中外製薬 (株) 住友ファーマ (株) 協和キリン (株)		
杉田 純一					ファイザー (株) アステラス製薬 (株) 協和キリン (株) ヤンセンファーマ (株)
賀古 真一					中外製薬 (株) サノフィ (株) ファイザー (株)
錦織 桃子					
		シンバイオ製薬 (株)	中外製薬 (株) *		
南谷 泰仁					ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株) アッヴィ (同)
福原 規子					シンバイオ製薬 (株) 中外製薬 (株) ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株)
		ジェンマブ (株) インサイト・バイオサン エンシズ・ジャパン (同) 中外製薬 (株) アッヴィ (同) Chordia Therapeutics (株) 協和キリン (株) Loxo Oncology 武田薬品工業 (株) Incyte Corporation			

\*印は当該委員の所属する組織・部門におけるCOI開示項目

## 日本造血・免疫細胞療学会 組織 COI

1) 学会の事業活動に関連して、資金 (寄付金等) を提供した企業			
中外製薬 (株)	協和キリン (株)	アステラス製薬 (株)	アッヴィ 合同会社
ブリistol・マイヤーズスクイブ (株)	ノバルティスファーマ (株)	大塚製薬 (株)	
住友ファーマ (株)	富士製薬工業 (株)	日本新薬 (株)	
2) 診療ガイドライン策定に関連して、資金を提供した企業名			
なし			



# 日本造血・免疫細胞療法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5版補訂版)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 (東京医科歯科大学 血液内科)  
森 康雄 (九州大学 血液・腫瘍・心血管内科)  
横山 寿行 (山形大学 第三内科血液内科)  
木村 俊一 (自治医科大学さいたま医療センター 血液科)  
加藤 元博 (東京大学 小児科)

\* 部会長・執筆者

## 編集

# 令和6学会年度日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会

(任期：令和6年4月～)

- \* 宮本 敏浩 (金沢大学医薬保健研究域医学系・血液内科学)  
長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院・血液腫瘍内科)  
上村 智彦 (原三信病院・血液内科)  
澤 正史 (安城更生病院・血液・腫瘍内科)  
梅田 雄嗣 (京都大学大学院医学研究科・発達小児科学)  
村松 秀城 (名古屋大学大学院・小児科学)  
内田 直之 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院・血液内科)  
杉田 純一 (社会医療法人北楡会札幌北楡病院・血液内科)  
賀古 真一 (自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科)  
錦織 桃子 (京都大学大学院医学研究科・血液腫瘍内科学)  
南谷 泰仁 (東京大学医科学研究所・造血病態制御学分野)  
福原 規子 (東北大学病院・血液内科)

\* 委員長

## 日本造血・免疫細胞療法学会 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(第5版補訂版)

発行日 令和6年9月12日

発行者 日本造血・免疫細胞療法学会