

[3] サイトメガロウイルス感染症 第3版

3 サイトメガロウイルス感染症 第3版

(竹中 克斗) 126

I . CMV 感染と感染症 127

1. CMV 感染と感染症 127
2. 移植患者における CMV の感染経路 127
3. わが国における CMV 感染の特徴 127

II . CMV 感染の診断 128

1. 血清学的検査 128
2. CMV の分離 128
3. ウイルス迅速同定 (シェルバイアル法) 128
4. CMV 抗原血症検査 (CMV アンチジェネミア法) 129
5. 核酸増幅法 polymerase chain reaction (PCR) 法 (保険適応外) 130
6. 細胞・組織病理学的検査 131

III . CMV 感染症の臨床像とその診断 131

1. CMV 感染症の症状 131
2. CMV 感染症の検査所見 132
3. CMV 感染症の診断 132
4. CMV 感染症の各病態の診断 132

IV . CMV 感染および CMV 感染症のリスク因子 134

1. 患者・ドナーの CMV 抗体 134
2. CMV 感染症のリスクの確認 134

V . CMV 感染および CMV 感染症の予防と先制治療 136

1. CMV 初感染の予防 136
2. CMV 抗体陽性患者の CMV 感染予防 136
3. CMV 感染のモニタリングに基づく抗ウイルス薬の先制治療 (preemptive therapy) 137
4. 先制治療における抗ウイルス薬の投与量・投与期間 143

Ⅵ . CMV 感染症の治療 146

1. 治療の対象 146

2. 治療の実際 146

3. 抗ウイルス薬 148

4. ガンシクロビル治療抵抗性 CMV 感染症 154

5. 晩期 CMV 感染症 (late CMV disease) 154

◇ サイトメガロウイルス感染症 (第 3 版) 部会 161

サイトメガロウイルス感染症 第3版

(2014年3月改訂)

はじめに

本ガイドラインは、造血幹細胞移植後に合併するサイトメガロウイルス(cytomegalovirus: CMV) 感染症の診断・予防・治療に関する具体的方法や留意点を示すことにより、CMV 感染症に対する予防法および治療法の確立と造血幹細胞移植の安全性向上を目的とする。本ガイドラインは、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(1999年7月)を全面改定したものである。

CMV 感染症は、CMV 感染・感染症のモニタリングや先制治療などの予防措置が講じられている現在でも、なお造血幹細胞移植後合併症の1つである。また、近年の造血幹細胞源の多様化や、強力な免疫抑制療法を伴う骨髄非破壊的移植前処置の導入、高齢者への移植適応拡大、ヒト白血球型抗原(human leukocyte antigen:HLA)不一致移植の拡大など、造血幹細胞移植を取り巻く環境は大きく変化し、CMV 感染症のリスクは高くなる傾向にある。また、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より、CMV 感染症発症の予防に一定の効果が得られているが、現在でも、その具体的な方法については標準化されていない。

わが国では、PCR 法によるCMV 検査は保険適応となっておらず、保険適応となっていない薬剤もある。しかし、国際的に認められ、使用されている薬剤については参考として記載した。また、わが国における臨床研究の結果はできるだけ取り上げた。今後も本ガイドラインは、CMV の診断・治療に関する知見の集積に応じて定期的に内容を吟味し、改訂する。

I . CMV 感染と感染症

1 . CMV 感染と感染症

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

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

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

2 . 移植患者における CMV の感染経路

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

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

1) 初感染 (primary infection)

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

2) 回帰感染 (recurrent infection)

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

3) 再感染 (reinfection)

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

3 . わが国における CMV 感染の特徴

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

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

II . CMV 感染の診断

表 1 に示すようないずれかの所見が得られたとき、活動的な CMV 感染と診断するが、臨床症状を伴う CMV 感染症とは区別する。CMV 感染のための検査法としては、下記に示すように種々の方法があるが、CMV 抗原血症検査が臨床の場で広く用いられている^{1, 6~8)}。

1 . 血清学的検査

ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) や補体結合反応は、2～3 時間から一昼夜で結果が判明する。

造血幹細胞移植前のリスクの評価には有効であるが、移植後は液性免疫の低下があり、造血幹細胞移植における活動的な CMV 感染の診断法として有用性が低い。

2 . CMV の分離

尿、咽頭拭い液、血液 (白血球)、気管支肺胞洗浄液、髄液などを検体とする。

ヒト線維芽細胞に検体を接種し、CMV に特徴的な巣状の細胞変性効果 (cytopathic effect : CPE) を確認する。

薬剤耐性 CMV の検索には、CMV 分離が必要である。

結果判定まで数週間を要する場合があります、また、検出感度の点から、早期診断や先制治療における有用性は低い。

3 . ウイルス迅速同定 (シェルバイアル法)

尿、血液、気管支肺胞洗浄液などの検体を濾過除菌し、スライドガラス上のヒト胎児肺

表 1 CMV 感染の診断

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

上記のいずれかの所見が得られた時、活動的 CMV 感染と診断する。 (筆者作成)

線維芽細胞に接種する。

シェルバイアル法では、バイアル中の線維芽細胞に重力を加え、接種効率を高めている。その後、CMV 抗原に対するモノクローナル抗体を用いて培養細胞中の CMV 感染細胞を迅速同定する。

1～2 日以内に迅速診断できる。

血液検体を用いた CMV 感染のモニタリングとしては感度が低く、CMV 感染のモニタリングには、後述の CMV 抗原血症検査が頻用される。

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

4 . CMV 抗原血症検査(CMV アンチジェネミア法)

CMVpp65 抗原に対するモノクローナル抗体を用いて、ペルオキシダーゼ法により末梢血中の CMV 抗原陽性細胞(多形核白血球)を検出する方法である^{9~11)}。

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 C10/11 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 CMVp65 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 CMVp65 抗原モノクローナル抗体とアルカリホスファターゼ標識 2 次抗体(CMV 抗原「ミツビシ」キット)を用いて、白血球中 CMV 抗原を検出する方法である。いずれの方法でも、1 スライド上には、30,000～50,000 個の白血球が固定・染色されている。光学顕微鏡で全視野を観察し、CMV 抗原陽性細胞数を目視にてカウントする。スライド上の細胞数にばらつきがみられるため、C7-HRP 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、スライドの全白血球あたりの陽性細胞数として報告され、C10/C11 法では、2 スライド作成して、それぞれのスライドあたりの陽性細胞数が報告される。ただし、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。

このように、2 つの方法で報告形式が異なるが、国内主要検査会社での検討では、HRP-C7 法と C10/C11 法の結果は、高い相関係数を示し、1 スライドあたりの陽性細胞数としては、ほぼ等価と考えてよい。HRP-C7 法では、検査毎のばらつきを考え、各検査の結果を、白血球 50,000 個あたりの陽性細胞数に換算して、表現される場合が多いが、C10/C11 法と結果と対照する場合は、HRP-C7 法の結果は、分母の数によらず、そのまま分子を 1 スライドあたりの陽性細胞数として、C10/C11 法の結果は、2 スライドの陽性細胞数の平均陽性細胞数として、比較するとよい。

3～4 時間で結果が判明し、結果を抗原陽性細胞数で定量的に表現できる。

CMV 感染症の診断における感度および特異性が高く (> 85%), CMV 抗原陽性細胞数は、病勢や治療経過と相関し、宿主の免疫能と逆相関する。

CMV 感染症の発症に先行して陽性化すること、また定量性もあることから、CMV 感染のモニタリング、治療開始および治療終了の指標として有効である^{11~13)}。

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

末梢血中の多形核白血球(好中球)が少ない場合には、測定できず、感度も低下すること、目視でカウントするという主観的要素が加わることが欠点である。

同じC10/C11抗体を用いた方法でも、固定法、染色法などのよって感度、特異度が異なるため(国内では同じキットを用いるため同一)、海外の臨床試験の結果を国内にあてはめる際には注意が必要である。

本検査法は、CMV 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^{14, 15)}。同様に、CMV 網膜炎でも感度が低いとされる (~ 50%)¹⁵⁾。

気管支肺胞洗浄液を検体として用いることもできる。

5 . 核酸増幅法 polymerase chain reaction(PCR)法(保険適応外)

血漿(血清)や気管支肺胞洗浄液などの検体を用いてCMV DNAを増幅し検出する方法である。高い感度、特異性に加えて迅速性がある^{16~19)}。CMV 感染の検出感度は高いが ($\geq 90\%$)、検体や検査法によっては必ずしも検出感度が高くない場合もある。当初は、PCR法は定量性がなく、抗ウイルス薬の治療によりCMV 感染症が改善した後もしばしばPCR陽性であるため、病勢把握の指標としては難点があったが、定量PCR (real-time PCR)の導入により、その有用性が高まった。

定量PCR法では、ウイルス量と病勢や治療効果との相関が認められる^{16~19)}。

定量PCRによるCMV 感染のモニタリングでは、全血や組織検体を用いた場合、潜伏感染状態でもCMV DNAが検出されることがあるので、末梢血の場合は、血漿などの細胞成分を含まない検体を用いる。

血漿を用いた定量-PCR法とCMV 抗原血症検査 (HRP-C7あるいはC10/C11法)によるCMV 再活性化のモニタリングにおける有用性を比較した検討が国内でもいくつかなされており、定量PCR法は、CMV 抗原血症検査と同等もしくはそれ以上の有用性があることが示されている^{15, 20~23)}。

定量PCRは、ウイルス量を直接定量するため、感度・特異度とも高いが、治療開始基

準の cut-off 値は確立していない。

国内では、定量 PCR 法では、CMV の US17 領域を増幅する方法 (US17-PCR) と、immediate-early (IE) 遺伝子を増幅する方法 (IE-PCR) が用いられている。同じ定量 PCR でも、測定系によって感度が異なることが示されている²⁴⁾。また、国内の受託検査会社 3 社間における CMV 定量 PCR を直接比較した検討でも、血漿定量 PCR は、CMV 抗原血症検査よりも高感度である可能性が示唆されているが、その結果は測定系で異なるため、注意を要する²⁵⁾。

欧米では定量 PCR 法が主流となっているが、わが国では保険適応がなく、CMV 感染の診断には、主に CMV 抗原血症検査が使用されている現状がある。

わが国では用いられていないが、CMV pp67 mRNA を NASBA (nucleic acid sequence based amplification) 法により検出する方法もある。mRNA の検出は、ウイルスの活発な増殖を意味し、潜伏感染の状態では通常検出されないため、モニタリングや抗ウイルス薬投与中止の指標となりうる。CMV 抗原血症検査や定量 PCR 法と同等の有用性が示されている^{26, 27)}。

6 . 細胞・組織病理学的検査

組織標本や気管支肺泡洗浄液において巨細胞核内封入体を有する細胞 (“ふくろうの目” 様細胞) を検出する方法である。なお、この核内封入体は、他のヘルペスウイルス感染症にも共通であるため、その検出をもって CMV 感染症と診断することはできない。抗 CMV モノクローナル抗体を用いた免疫組織染色法で組織標本内の CMV 抗原を検出する方法や *in situ* hybridization 法で CMV DNA を検出する方法などを併用することで診断が確定する。

造血幹細胞移植後は、巨細胞封入体が明らかでないこともあり、病理組織学的診断では、免疫組織染色の併用が望ましい。

CMV 感染症の診断における感度は高くない。

III . CMV 感染症の臨床像とその診断

1 . CMV 感染症の症状

CMV 感染症の好発時期は、移植後 3 ~ 12 週である。最近では、移植後 100 日以降の、遅発 CMV 感染症が増加している^{28, 29)}。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^{30, 31)}。

CMV 感染症の症状には、発熱 (38 °C 以上)、倦怠感、関節痛、筋肉痛などの全身症状の

他に、CMV の侵襲部位によって、乾性咳嗽・呼吸困難 (CMV 肺炎)、悪心・嘔吐・腹痛・下痢・下血 (CMV 胃腸炎、膵炎)、視力低下 (CMV 網膜炎)、皮膚潰瘍などの局所症状がある。造血幹細胞移植後では、様々な要因により、上記のような症状を呈することがあり、また、全身性のステロイド投与などで発熱などの症状が伴わないこともあるため、注意が必要である。

2 . CMV 感染症の検査所見

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

3 . CMV 感染症の診断

造血幹細胞移植後は、様々な要因によって肺炎、消化器病変、肝機能異常を呈するため、CMV 感染症の診断には、侵襲部位あるいは臓器に由来する症候に、侵襲部位あるいは臓器で CMV 感染の証明が必要である。臓器症状と血液検体からの CMV 検出のみでは CMV 感染症の診断には不十分である。ただし、CMV 網膜炎は特徴的な網膜所見のみでも診断されるため、CMV 感染の証明は必須ではない^{7, 30)}。

病状により組織からの検体採取が困難な場合もあり、その場合には、CMV 抗原血症検査や PCR 法の結果から臨床所見と併せて総合的に判断せざるを得ないこともある。

侵襲臓器の CMV 感染の証明に PCR 法を用いた場合には、高感度であるがゆえに、特に、血液検体で CMV DNA が検出されている場合には、その陽性結果の解釈には注意を要する。侵襲臓器の CMV 感染の証明に定量 PCR 法を用いた場合には、診断に有用である可能性があるが、エビデンスは十分ではない。

4 . CMV 感染症の各病態の診断

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

1) CMV 肺炎

発熱、呼吸困難、乾性咳嗽、低酸素血症、また胸部 X 線写真や CT 検査による胸部異常 (間質性) 陰影などの肺炎所見と、気管支肺胞洗浄 (BAL) 液や生検肺組織などの肺由来の検体から CMV 感染が証明された場合に診断する。

CMV 肺炎では、ニューモシスチス・ジロベチ、細菌、あるいは真菌などによる重複感

染がしばしば認められる。他の病原体が同時に検出された場合は、その病原体の性質と基礎疾患の特徴を考慮して診断する。

臨床症状を伴わない気管支肺胞洗浄液からの CMV の検出は CMV 肺炎の診断とはならない。

肺由来検体での PCR 法で CMV 陰性の場合、通常、CMV 肺炎は除外できる。

気管支肺胞洗浄液を用いたシェルバイアル法で CMV が検出された場合、CMV 肺炎の診断的価値は高い³²⁾。

2) CMV 胃腸炎

悪心、嘔吐、腹痛、下血、また内視鏡検査による消化管潰瘍、びらん、発赤などの臨床所見と、生検組織を用いて核内封入体保有細胞の検出など組織病理学的に CMV 感染が証明された場合に診断する²⁰⁾。

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

国内での検討では、CMV 胃腸炎発症時の CMV 抗原血症検査の陽性率は約 30%と報告されており、CMV 抗原血症検査で CMV 感染が検出されていなくても、CMV 胃腸炎は否定できない。臨床所見から CMV 胃腸炎を疑う場合には、血漿の定量 PCR 検査など他の検査の追加を考慮する^{15, 33)}。

3) CMV 肝炎

肝機能異常 (AST, ALT の上昇など) と、生検組織を用いて核内封入体保有細胞の検出など組織病理学的に CMV 感染が証明され、他のウイルス肝炎が否定された場合に診断する。

4) CMV 網膜炎

CMV 網膜炎は他の部位の感染症と比べて発症時期が遅い。視覚異常の訴えがみられた場合には眼底検査を早急に行う^{34, 35)}。

眼底出血を中心とした特徴的な眼科的網膜所見が認められた場合に診断する。

PCR による前房水や硝子体液からの CMV DNA の検出は、CMV 感染の確認に有用である³⁶⁾。

後天性免疫不全症候群に比して、造血幹細胞移植後では CMV 網膜炎は少ない。

5) CMV 脳炎・横断性脊髄炎・神経障害

脳炎や横断性脊髄炎の臨床所見、または中枢神経症状が認められ、髄液を用いた検査にて CMV 感染が証明された場合に診断する^{37, 38)}。

6)CMV 膀胱炎

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

7)その他

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

Ⅳ . CMV 感染および CMV 感染症のリスク因子

1 . 患者・ドナーの CMV 抗体

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

現在でも、患者・ドナーの CMV 抗体陽性・陰性はもっとも重要なリスク因子であるが³⁹⁾、CMV 感染のモニタリングと先制治療の導入により、CMV 感染症発症はコントロールされている^{40, 41)}。

わが国の場合、多くの患者が CMV 抗体陽性であり、患者が CMV 抗体陽性の場合、CMV 抗体陰性の場合と比較して、リスク因子となる。ただし、患者が CMV 抗体陽性の場合のドナーの抗体陽性・陰性のリスクにおける影響については一定の見解が得られていない。

患者が陰性、ドナー陽性は、高リスクである⁴²⁾。

患者・ドナーともに CMV 抗体が陰性の場合、低リスク群となる。

2 . CMV 感染症のリスクの確認

患者・ドナーの CMV 抗体の他に表 2 に示すようなリスク因子があげられる^{13, 43 ~ 46)}。

GVHD 発症例や、全身ステロイド投与例は高リスクである。CMV 感染症のリスク因子の有無、とくに各移植法による CMV 感染症のリスクを確認する。

CMV 感染症のリスク因子の有無、各移植法による CMV 感染症のリスクを確認し、表 3 に示すような高リスク群では、移植後、CMV 感染症に対する注意深い観察が必要である。自家造血幹細胞移植は、低リスク群であるが、CD34 陽性細胞移植や、移植前治療のプリンアナログの使用はリスク因子となる。報告数は少ないが、移植前のリツキシマブ使用により CMV 感染症の増加が指摘されている^{47, 48)}。

臍帯血移植はリスク因子とされるが、わが国での報告では、CMV 感染や CMV 感染症の頻度は他の幹細胞源と比べて有意な差はないとされる^{49, 50)}。

表 2 CMV 感染(症)のリスク因子

<ul style="list-style-type: none"> ・患者またはドナーが CMV 抗体陽性 ・同種造血幹細胞移植(自家造血幹細胞移植に比して) ・非血縁者間造血幹細胞移植 ・HLA 不適合移植 ・臍帯血移植 ・移植前処置での抗胸腺細胞グロブリンの使用 ・移植前処置での alemtuzumab(抗 CD52 抗体)の使用 ・T 細胞除去あるいは CD34 陽性細胞同種造血幹細胞移植 ・急性 GVHD 合併とその重症例 ・ステロイドの全身投与 ・移植前のプリンアナログの使用 ・移植前のリツキシマブの使用 ・成人 T 細胞性白血病

CMV 感染症のリスク因子の有無を確認するのが重要である。
(文献 13, 43 ~ 46 より引用改変)

表 3 CMV 感染症のリスク分類

低リスク群
自家造血幹細胞移植 患者 / ドナーがともに CMV 抗体陰性の移植
中等度リスク群
患者あるいはドナーが CMV 抗体陽性の HLA 一致血縁者間移植
高リスク群
患者あるいはドナーが CMV 抗体陽性の非血縁者間移植 HLA 不一致血縁者間移植 CD34 陽性細胞移植 T 細胞除去移植 抗胸腺細胞抗体投与例 GVHD 合併例 全身ステロイド投与例 移植前に CMV 抗原陽性化例

それぞれのリスク因子により CMV 感染症のリスクを判断する。
(文献 43 ~ 46 より引用改変)

骨髓非破壊的前処置と骨髓破壊的前処置による移植後 CMV 感染(症)の頻度の差については、報告により異なり、一定の見解が得られていない。しかし、成人 T 細胞白血病(ATL)ミニ移植では、移植前にすでに CMV の再活性化が認められることも多く、臨床的に注意

が必要である。このような症例では、造血回復前の移植直後より、CMV モニタリングが必要な場合もあり、血漿のPCRによるモニタリング（保険適応外）も考慮する。

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

抗CD52抗体を用いた場合は、移植後早期より高頻度でCMV再活性化がみられる^{51,52)}。

V . CMV 感染およびCMV 感染症の予防と先制治療

1 . CMV 初感染の予防

患者がCMV抗体陰性の場合、可能であればCMV抗体陰性のドナーを選択する⁶⁾。

CMV抗体陰性患者に、CMV抗体陽性ドナーから移植した場合、CMV感染は20～30%と報告されているので、患者やドナーのCMV抗体保有状況にしたがって輸血計画を立てる^{53, 54)}。

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、CMV初感染を予防するため、輸血には、CMV陰性血液製剤を使用することが望ましい^{55, 56)}。CMV抗体陰性血液製剤が入手困難な場合には、白血球除去製剤を輸血する。現在、わが国の血液製剤は、すべて白血球除去されているため、CMV抗体陽性血液製剤を用いても、CMV初感染のリスクは低いと考えられる。なお、CMV抗体陰性血液製剤と、CMV抗体陽性の白血球除去製剤のいずれを用いるべきかについてはエビデンスが確立していない。

患者とドナーがともにCMV抗体陰性の場合も、移植後にはCMV感染のモニタリングは行われるべきである。

2 . CMV 抗体陽性患者のCMV 感染予防

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

1)免疫グロブリン

免疫グロブリンの投与によって、細菌感染、非CMV間質性肺炎、急性GVHDの重症度や頻度が低下した報告もあるが⁵⁷⁾、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^{58~62)}。

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

アシクロビル (500 mg/sqm, 1日3回1カ月点滴静注, その後, 800 mg, 1日4回6カ月経口投与) またはバラアシクロビル (2,000 mg, 1日4回6カ月経口投与) の高用量長期投与で, CMV 感染症の減少が報告されている^{63~65)}。

しかし, このような高用量長期投与は, わが国では保険適応がない。また, 有効率は低く, 必ず CMV 感染のモニタリングを行うことが必要である。

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

ガンシクロビルによる予防投与の効果はいくつかの無作為比較試験によって検討されている^{66, 67)}。

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, 好中球減少をきたし, 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¹⁴⁾。

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⁶⁸⁾。

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

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

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

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

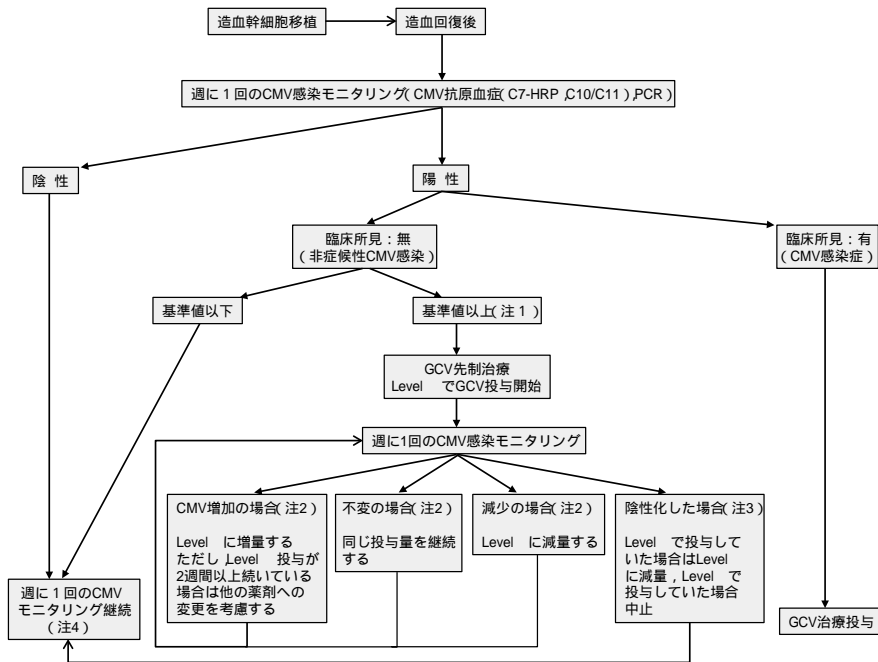
3. CMV 感染のモニタリングに基づく抗ウイルス薬の先制治療 (preemptive therapy)

1) CMV 感染のモニタリング

抗ウイルス薬の先制治療とは, 移植後に CMV 感染のモニタリングを行い, CMV の再活性化を検出し, CMV 感染症発症のハイリスク患者を選別して抗ウイルス薬の投与を開始する方法である^{7, 14)}。

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

3. サイトメガロウイルス感染症 第3版



☒ CMV 感染対策のフローチャート

注1. 陽性の基準

C10/C11 法の場合 低・中リスク群；2 スライドで合計 20 個以上の陽性細胞
高リスク群；2 スライドで合計 3 個以上の陽性細胞

C7-HRP 法の場合 低・中リスク群；10/50,000WBC 以上の陽性細胞
高リスク群；2/50,000WBC 以上の陽性細胞

PCR 法の場合 300 コピー /mL(血漿)

PCR 法の場合、測定系によって感度が異なることに注意する。詳細は本文参照。

注2.

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

注3.

CMV 陰性化とは、CMV 抗原陽性細胞の消失、PCR 法で 300 コピー /mL 未満を指す。

CMV 抗原血症検査では、2 回陰性を確認して投与を終了される場合が多い^{1, 29)}。

注4.

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

・ GCV 投与量

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

Level II dose : GCV 5 mg/kg を 1 日 2 回投与。

(次頁につづく)

(前頁よりつづき)

・腎障害時の用量調整

体表面積 1.73 m² に換算したクレアチニン・クリアランス値 (mL/min) が 70 Ccr : 上記投与量

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

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

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

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

(文献 70 より引用改変)

血症検査が多く用いられている。

先制治療における抗ウイルス薬としては、ガンシクロビルが第 1 選択である。ホスカルネットは、ガンシクロビルの治療効果が不十分または骨髄抑制などの副作用がある場合に代替薬として用いられる。両薬剤の先制治療の有効性はいくつかの臨床試験にて示されているが、抗ウイルス薬の開始閾値、抗ウイルス薬の投与量・投与期間など、十分に確立していない点もある^{7, 69)}。

近年の CMV に対する先制治療により、CMV 感染症、とくに CMV 肺炎の発症はほぼ抑制され、移植後 100 日以内の CMV 感染症の発症は、かつては 30% 以上であったが、現在は 10% 未満となり、CMV 感染症としては、CMV 胃腸炎の頻度が増加している^{14, 29, 41)}。

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

2) CMV 抗原血症検査による CMV 感染モニタリングと先制治療

① CMV 抗原血症検査によるモニタリング

CMV 抗原血症検査は、同種造血幹細胞移植後、造血回復時から、定期的に週 1 回の頻度でモニタリングを行う⁷⁾。

モニタリングは、少なくとも移植後 100 日までは行うべきであるが、高リスク群では引き続きモニタリングを継続することが望ましい。とくに GVHD を有する症例、移植後早期に CMV の再活性化がみられた症例、HLA 不適合移植もしくは非血縁者間移植症例、臍帯血移植症例、移植前治療に ATG を使用した症例などでは移植後 100 日以降も長期のモニタリングが推奨される⁷⁾。

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

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

症候性 CMV 感染症の場合は、ただちにガンシクロビルによる治療を開始する。

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

CMV 抗原陽性細胞数の意義について、国内の C10/C11 法を用いた検討では、CMV 抗原陽性細胞数が 2 スライド合計 50 個以上検出された症例では、CMV 感染症が 49.5% にみられ、それ以下の症例の 4 % と比較して有意に多く、CMV 抗原陽性細胞数は、患者の免疫抑制状態を反映していると報告されている⁷¹⁾。ただし、近年のモニタリングとガンシクロビル先制治療により、CMV 抗原陽性細胞数の多い群と少ない群での生存率に差は見られていない。

自家移植の場合は、CMV 感染症の発症リスクが低いいため、定期的なモニタリングは通常必要ではない。CD34 陽性細胞移植、フルダラビンやクラドリビンの治療歴がある高リスク症例では考慮される⁷¹⁾。

② CMV 抗原血症検査による先制治療の開始基準

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

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

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

わが国における HRP-C7 法を用いた HLA 適合血縁者間骨髄移植の臨床研究で、1994 年に Gondo らが、CMV 抗原陽性細胞数が 10/50,000 WBCs 以上で CMV 感染症の頻度が増加すると報告しており、これが 1 つの開始基準の根拠となっているが¹¹⁾、その後、同じグループから、HLA 適合血縁者間骨髄移植では、CMV 抗原陽性細胞数が 10/50,000 WBCs 以下の場合には、CMV 感染症の発症はみられなかったが、非血縁者間骨髄移植や HLA 不適合移植では、5/50,000 WBCs 未満でも CMV 感染症がみられることを報告しており、高リスク群では、治療開始基準の閾値は低く設定する必要がある¹³⁾。

その後、国内の 2 つのグループより、患者リスクによって、ガンシクロビル先制治療の開始閾値を区別した報告がなされた^{21, 72)}。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 × 2 回 / 日を開始するという方法で先制治療を行い，CMV 感染症の発症はほぼ抑制でき，患者リスク別に閾値を設定することの有効性を示している⁷²⁾。Mori らも，C10/C11 法でモニタリングを行い，2 スライドで 10 個以上の陽性細胞数が検出，もしくは，Ⅱ度以上の急性 GVHD 発症例は 1 個以上の陽性細胞が検出された時点で，ガンシクロビル 5 mg/kg × 2 回 / 日を開始し，同様に CMV 感染症の発症がほぼ抑制されている²¹⁾。このようにリスクによって，開始閾値を区別することで，ガンシクロビルの過剰投与を避けることが可能である。

国内で，C10/C11 法で 2 スライドの CMV 抗原陽性細胞数合計 3 個以上，定量 IE-PCR 法（血漿）では 300 コピー / mL を開始閾値とする無作為比較試験が行われた。いずれの方法でも，効果的に CMV 感染症の発症は抑制できたが，定量 PCR 群の閾値設定では，ガンシクロビルの先制治療開始時の CMV DNA 量は中央値 750 コピー / mL で，同じ検体の CMV 抗原陽性細胞数の中央値は 47 個であった。同じく，CMV 抗原血症群では，先制治療開始時の陽性細胞数は中央値 5 個で，同じ検体で測定された CMV DNA 量は中央値 0 コピー / mL であった。これは，C10/C11 法の開始閾値を，2 スライド合計 3 個以上とすると，過剰な抗ウイルス療法が行われていた可能性が高く，より高い閾値設定が適切であることを示している⁷³⁾。

このように先制治療の開始基準は，固定した閾値ではなく，症例ごとにリスク応じた閾値の判断が必要である。現在，多くの施設が，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と思われるが，これまでの国内の臨床研究の結果から，開始閾値はより高く設定可能である。現在，CMV 抗原血症検査によるモニタリングとガンシクロビルの先制治療により，CMV 感染症，とくに CMV 肺炎の発症はほぼ抑制されている^{14, 29)}。今後は，より高い閾値の設定によって，ガンシクロビルの過剰投与と，骨髄抑制による感染症の発症を回避する検討が必要と思われる。その 1 例として，国内からの後方視的解析であるが，C10/C11 法を用いた解析で，HLA 一致同胞間移植だけでなく，それ以外のドナーからの移植においても，2 スライド計 20 個を先制治療開始基準としても，CMV 感染症の増加は見られなかったと報告されており，個々の症例のリスクに応じて，開始閾値を高く設定可能であることが示されている⁷⁴⁾。

CMV 感染のモニタリングによって，CMV 肺炎の発症はほぼ抑制されているが，相対的に CMV 胃腸炎の頻度が増加している⁶⁾。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^{15, 21, 33, 73)}。CMV 胃腸炎を臨床的に疑った場合には，CMV

抗原血症が陰性でも CMV 胃腸炎は否定できないため、定量 PCR などの追加を考慮する。国内で検討された報告では、定量 PCR は CMV 抗原血症検査と比較して感度は高いと思われるが、検体や測定系によっては、定量 PCR が必ずしも CMV 抗原血症検査よりも鋭敏ではないため、注意が必要である^{25, 73)}。

3) 定量 PCR 法による CMV 感染モニタリングと先制治療

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

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

わが国では、定量 PCR による CMV 感染のモニタリングは保険適応外である。

定量 PCR は、用いる検体 (血漿, 全血, 白血球), 増幅する CMV 領域, PCR プライマー, TaqMan プローブによって、感度が異なるため、臨床試験の結果の解釈には注意が必要である。

全血を用いた場合、白血球に潜伏感染する CMV DNA を検出することがあるので、CMV 感染のモニタリングには、血漿を検体として用いる。

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

わが国においても、血漿を用いた定量-PCR 法と CMV 抗原血症検査 (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^{15, 21 ~ 23)}。

国内の血漿検体を用いた定量 US17-PCR による検討では、開始閾値を 200 コピー /mL におき、grade II 以上の急性 GVHD を有する CMV 高リスク群の CMV モニタリングを週 1 回行い、初回陽性時点で、ガンシクロビルを 5 mg/kg/ 日で開始、ウイルス量が増加すれば、ガンシクロビルを 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 によるモニタリングの有用性が示されている^{22, 74)}。

わが国において、HRP-C7 法、定量 US17-PCR、定量 IE-PCR を直接比較した検討が報告されている。いずれの結果も、高い相関係数を示し、CMV 感染のモニタリングには有効と報告されている。この報告では、同一検体で検討した結果、US17-PCR 300 コピー /mL が、IE-PCR では 3,000 コピー /mL と判定されており、両者で感度が異なることが報告されている。同一検体で、US17-PCR のみ、あるいは HRP-C7 のみで陽性と判断されている検体もあり、血漿を用いた定量 PCR は、必ずしも常に CMV 抗原血症検査よりも高感度

とは限らないことを念頭に置く必要がある。この報告では、HPR-C7法で、CMV抗原陽性細胞数が3/50,000 WBCsが、US17-PCR 500コピー/mL、IE-PCR 200コピー/mLに相当することが示されており、定量PCRの先制治療開始閾値を判断する際に参考となる²⁴⁾。また、国内の受託検査会社3社間におけるCMV定量PCRを直接比較した検討では、血漿定量PCRの結果は検査会社間で異なる結果が得られており、今後、わが国での定量PCRの普及のためには増幅遺伝子領域の設定を含めた検査手法の標準化が不可欠であると結論づけられている²⁵⁾。

4) 気管支肺胞洗浄液検査によるモニタリング

移植後、35日目頃に気管支鏡検査を行い、気管支肺胞洗浄液を用いてCMV感染の有無を検査し、CMV感染があれば、臨床所見の有無を確認後、非症候性CMV感染に対して、ガンシクロビルの先制治療を開始する試みがなされた。しかし、その有効性は低く、CMV抗原血症検査やPCR法でのモニタリングが主流の現在では、検査の侵襲性も大きいため、気管支肺胞洗浄液を用いたモニタリングは施行されていない⁷⁵⁾。

4. 先制治療における抗ウイルス薬の投与量・投与期間

1) ガンシクロビルの先制治療における投与量・投与期間

CMV感染に対する抗ウイルス薬先制治療の第1選択は、ガンシクロビルである^{75, 76)}。

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 × 2/日を7～14日投与し、その後、維持療法として、5 mg/kg/日をCMVが消失まで継続とする報告が多い^{1, 9, 14)}。抗原陽性細胞数・ウイルス量が減少するまでは、初期投与量を継続する。投与量、投与期間については、固定したスケジュールではなく、臨床所見や抗原陽性細胞数・ウイルス量を参考にしながら判断することが必要である。以前は、先制治療開始後、移植後100日まで平均6～8週間投与される試験が多かったが、1990年代半ばより、ガンシクロビル投与期間は短縮傾向にあり、海外では、PCRでCMV陰性を確認し、2～3週間の投与で終了される場合が多くなっている。約30%に再投与が必要となるが、再投与で対処可能である。なお、投与終了基準に関して、CMV抗原血症検査では、2回陰性を確認して投与を終了される場合が多い^{1, 29)}。

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^{22, 70)}。ガンシクロビルの開始量を5 mg/kgを1日1回として、その後に陽性細胞数・ウイルス量が増加した場合には1日2回に増量する方法で、CMV感染症の効果的な発症抑制が可能であることが示された。先制治療のガンシクロビル総投与量は、通常投与量で開始するよりも有意に少なく、骨髓抑制などの副作用の減少が期待できる。

さらに、わが国においてCMV抗原血症検査あるいは定量PCRで、CMV感染のモニタリングを行い、C10/C11法で2スライドでCMV抗原陽性細胞数3個以上、定量IE-PCR法(血漿)で300コピー/mLを開始閾値とする無作為比較試験が行われた。この臨床試験でも、ガンシクロビルの開始量を5mg/kgを1日1回として、その後に陽性細胞数・ウイルス量が増加した場合には、1日2回に増量する方法がとられたが、CMV感染症の発症は88例中3例で、効果的にCMV感染症の発症は抑制可能であった⁷³⁾。ガンシクロビルの投与期間は、C10/C11群で23.2日、IE-PCR群で20.8日であった。

以上の国内の臨床試験の結果から、ガンシクロビルの初期投与量は5mg/kg×1/日が推奨される。ただし、リスクに応じて、5mg/kg×2/日に増量を考慮する。

ガンシクロビルによる先制治療開始後も、陽性細胞数が上昇する場合があるが、多くの場合は、患者の高度な免疫抑制状態によってみられる現象で、通常は、抗ウイルス薬への薬剤耐性とは異なるため、ガンシクロビルを継続する^{77, 78)}。実地臨床では、CMV抗原陽性細胞数が低下するのは、投与開始後2週間目からのことも多く、投与1週間後に陽性細胞数の上昇でがみられても、薬剤の変更などが必要になることは通常なく、そのままガンシクロビルを継続し、臨床症状とCMV抗原陽性細胞数をフォローする⁷²⁾。CMV感染症症状が増悪傾向にある場合に、耐性を疑うが、造血幹細胞移植後では、抗ウイルス薬耐性はきわめてまれである⁶⁾。

2) バルガンシクロビルの先制治療における投与量・投与期間

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

複数の臨床試験において、初期治療として900mg×2/日の経口ガンシクロビルによる先制治療で、静注ガンシクロビルとほぼ同等の有効性が示されている^{79~81)}。

国内の少数例の臨床試験でも、900mg×2/日×3週間の先制治療で90%の奏功率が得られている⁸²⁾。

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900mg/日が静注ガンシクロビル5mg/kgに相当するが、造血幹細胞移植後の患者では、ガンシクロビルの血中濃度は、経口バルガンシクロビルの方が静注ガンシクロビル投与よりも高い傾向にある^{83, 84)}。

国内の臨床薬理試験では、経口バルガンシクロビル900mg×2/日の初期治療後に、900mg×1/日と、静注ガンシクロビル5mg/kg×1を2期クロスオーバーで反復投与し、薬物動態の比較がなされた。海外の臨床試験では、この2剤の生物学的同等性が示されているが^{85, 86)}、わが国では、ガンシクロビル点滴静注時のAUCが海外試験に比べて低く、

とくに体重が低値であるほど血漿中ガンシクロビルの AUC が低値となる傾向がみられた。このため、経口バルガンシクロビル投与時の血漿中ガンシクロビルの AUC_{0-24h} は、静注ガンシクロビル点滴時の 1.61 倍高値を示した⁸⁷⁾。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 × 2 / 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 × 2 / 日から 900 mg × 1 / 日に減量は可能と考えられる。維持療法については、450 mg × 1 / 日が投与されるが、至適投与量・投与期間は確立していないため、ガンシクロビル同様に、固定したスケジュールではなく、臨床所見や抗原陽性細胞数・ウイルス量を参考にしながら判断する。

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

3) ホスカルネットの先制治療における投与量・投与期間

これまでの CMV に対する先制治療の試験の大部分でガンシクロビルが使用されているが、いくつかの臨床試験で、ホスカルネットの有効性が検討され、ガンシクロビルと同等の CMV 感染発症抑制効果が認められている^{88, 89)}。

Moretti らは、39 名でホスカルネット 90 mg/kg × 2 / 日とガンシクロビル 5 mg/kg × 2 / 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⁸⁸⁾。その後、多数例での無作為比較試験の結果（ホスカルネット群 110 名、ガンシクロビル群 103 名）が報告されている⁸⁹⁾。この臨床試験では、以前のパイロット試験の結果に基づいて、ホスカルネットは 60 mg/kg × 2 / 日に減量されている。ホスカルネット群では、60 mg/kg × 2 / 日を 2 週間投与し、CMV 感染が持続する場合は、90 mg/kg × 1 / 日を 2 週間追加され、ガンシクロビル群では、5 mg/kg × 2 / 日を 2 週間投与後、同様に 6 mg/kg × 1 / 日を週 5 日追加するスケジュールで行われた。CMV 感染症の発症は、両群とも 5 例で、ホスカルネットの有効性が示された。副作用としては、ガンシクロビルでは骨髄抑制が多く（11%）、ホスカルネットでは腎機能障害（5%）、電解質異常（低カルシウム血症 22%、低マグネシウム血症 18%、低カリウム血症 17%など）が多いという結果であった。このため、好中球減少時や、ガンシクロビルによって好中球減少を生じた際などにはホスカルネットが有用と考えられる。

国内での使用経験の後方視的解析では、320 名にホスカルネットが使用されており、投与量の中央値は 88 mg/kg で、投与量の分布では、90 mg/kg と 180 mg/kg にピークがみられた。先制治療で使用された 248 名のうち 77% で、CMV 抗原陽性細胞の消失がみられ、ガンシクロビルと同等の有効性が得られている。副作用としては、電解質異常が 11%、好

中球減少8%，血小板減少8%，腎機能障害は3%で，ガンシクロビルに次ぐ第2選択薬として安全に使用できると報告されている⁹⁰⁾。

先制治療における至適投与量は確立していないが，海外のガンシクロビルとの無作為比較試験では，先制治療の初期療法として60 mg/kg × 2 / 日が投与されている。日本人での至適投与量は明らかではないが，国内の後方視的解析の結果から，十分な補液と適切な電解質管理にて，安全に投与可能と考えられる。維持療法についても至適用法・用量は確立していないが，海外のガンシクロビルとの無作為比較試験では，90 mg/kg が1日1回投与されており，国内の日常診療でも，維持療法では90 mg/kg が投与されていることが多い。投与量，投与期間については，ガンシクロビル同様に固定したスケジュールではなく，臨床所見や抗原陽性細胞数・ウイルス量を参考にしながら判断する。

VI . CMV 感染症の治療

1 . 治療の対象

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

2 . 治療の実際

CMV 感染症と診断されれば，ただちにガンシクロビル投与を開始する。抗ウイルス薬としては，ガンシクロビルが第1選択薬である。

ホスカルネットは，ガンシクロビルと同等の効果が示されており，ガンシクロビルによる効果が不十分，あるいは，骨髄抑制などの忍容性に問題がある場合，代替薬となる。

通常，2～4週間の初期治療に引き続いて，数週間の維持療法が行われるが，症例ごとのリスクや，合併症，初期治療への反応性によって判断が必要なため，画一的な標準的治療法は確立していない⁷⁾。

治療効果の判定や治療期間の決定には，臨床所見と CMV 抗原血症検査(陽性細胞数)や定量 PCR 法によるウイルス量のモニタリングが有用で，臨床症状の消失と，CMV モニタリングで陰性化を確認して治療終了とする。CMV 抗原血症検査では，連続2回陰性を確認して終了する場合が多い^{1, 29)}。

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⁹¹⁾。

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^{92~96)}。

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）、わが国では保険適応外である。免疫グロブリンの併用に関し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⁷⁾。

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

2)CMV 胃腸炎の治療

近年のCMV に対する先制治療によりCMV 感染症はほぼ抑制され、現在は10%未満となっているが、その多くがCMV 胃腸炎である^{14, 29, 41)}。

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^{15, 21, 33, 73)}。CMV 胃腸炎を臨床的に疑った場合には、CMV 抗原血症が陰性でも、CMV 胃腸炎は否定できないため、定量PCRなどの追加を考慮する。またしばしば消化管GVHDの合併も認められ、症状のある場合には内視鏡検査を考慮する^{15, 33)}。

血漿を用いた定量PCRは、測定系によっては、CMV 抗原血症検査と比較して必ずしもCMV 抗原血症検査よりも鋭敏ではないため、注意が必要である⁷³⁾。

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⁶⁾。

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⁶⁹⁾。

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^{84, 86)}、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、移植後数カ月以上経過した晩期に多いため、視覚症状がある場合には早急に眼底検査を行うべきである。

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

3 . 抗ウイルス薬

1) ガンシクロビル(ganciclovir , デノシン[®])

ガンシクロビルは、CMV 由来のプロテインキナーゼなどによりリン酸化され、さらにウイルス感染細胞内でリン酸化されて、活性型のガンシクロビル三リン酸となり、ウイルスの DNA ポリメラーゼを阻害する。アシクロビルとは側鎖に一つのヒドロキシメチル基がついただけの違いである。

- 剤型：点滴静注用 500 mg/ バイアル
- 保険適応：後天性免疫不全症候群，臓器移植(造血幹細胞移植を含む)，悪性腫瘍における CMV 感染症
- 初期治療：5 mg/kg, 12 時間毎，1 日 2 回，2～3 週間，1 時間以上かけて点滴する。
- 維持治療：5 mg/kg を週に 7 日，1 日 1 回，または，6 mg/kg を週に 5 日，1 日 1 回，1 時間以上かけて点滴する。
- 1 バイアルを注射用水 10 mL に溶解し，1 バイアルあたり 100 mL の補液で希釈する。
- ガンシクロビルの初期治療後も十分な治療効果が得られない場合には，初期治療量の継続を考慮する。
- 維持療法中にサイトメガロウイルス感染症の再燃が認められる場合には，必要に応じて初期治療の用法・用量にて投与する。

腎機能低下時には，クレアチニン・クリアランス値によりガンシクロビルの用量・用法設定が必要である(表4)。クレアチニン・クリアランス実測値 (mL/min)，もしくは推定クレアチニン・クリアランスを血清クレアチニン値 (mg/dL) を用いて下記式にて算出する。

表4 腎機能に応じたガンシクロビル用量調節

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

腎機能に応じて上記用量調節が必要である。

(薬剤添付文書より引用)

男性 = (140 - 年齢 [年]) × (体重 [kg]) / 72 × (血清クレアチニン値 [mg/dL])

女性 = (140 - 年齢 [年]) × (体重 [kg]) × 0.85 / 72 × (血清クレアチニン値 [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、脾炎、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。

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(海外では造血幹細胞移植は未承認)
- 初期治療：1回 900 mg (450 mg 錠 2錠) を1日 2回、食後に内服、21日まで
- 維持治療：1回 900 mg (450 mg 錠 2錠) を1日 1回、食後に内服

薬物動態の検討では、経口バルガンシクロビル 900 mg/日 が静注ガンシクロビル 5 mg/kg に相当するが、造血幹細胞移植後の患者では、ガンシクロビルの血中濃度は、経口バルガンシクロビルの方が静注ガンシクロビル投与よりも高い傾向にある^{83, 84)}。

国内の臨床薬理試験では、経口バルガンシクロビル投与時の血漿中ガンシクロビルのAUC_{0-24h}は、静注ガンシクロビル点滴時の1.61倍高値を示しており⁸⁷⁾、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。

表5 腎機能に応じたバルガンシクロビル用量調節

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

腎機能として上記用量調節が必要である。

(薬剤添付文書より引用)

Grade2までの消化管GHVDでは、消化管GVHDのない症例と有効性は変わらないとする報告はみられるが^{84,86)}、重症消化管GHVD時の吸収に関しては十分なデータがないため、経口薬であることを考慮して、下痢などの消化管症状の強いときは、適宜ガンシクロビル点滴静注に変更を考慮する。

腎機能低下時には、クレアチニン・クリアランス値によりバルガンシクロビルの用量・用法設定が必要である(表5)。クレアチニン・クリアランスが10 mL/min未満の血液透析を受けている患者には、ガンシクロビル点滴静注製剤を選択する。

副作用はガンシクロビルと同様である。初期治療量が21日を超えると、高度な白血球減少がみられるので注意を要する⁸²⁾。

3)ホスカルネット(foscarnet , ホスカビル[®])

ガンシクロビルと異なり、活性型になるために細胞内での代謝は必要としない。直接ウイルスのDNAポリメラーゼを阻害する。

- ・剤型：点滴静注用6 g/250 mL/バイアル(24 mg/mL)
- ・保険適応：後天性免疫不全症候群患者におけるCMV網膜炎、造血幹細胞移植におけるCMV血症及びCMV感染症(造血幹細胞移植患者においては、他剤の治療効果が不十分または忍容性に問題があると考えられる場合に投与すること)
- ・造血幹細胞移植後の使用経験は限られている。
- ・小児での経験は少ないので、小児においては注意しながら使用すること。

①造血幹細胞移植患者におけるCMV感染症に対する治療

初期療法90 mg/kgを12時間ごとに1日2回2時間以上かけて、または60 mg/kgを8時間ごとに1日3回、1時間以上かけて2～3週間点滴静注する。

維持療法90～120 mg/kg 1日1回2時間以上かけて点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

維持療法の投与量としては、国内での使用経験の後方視的解析では、投与量の中央値は88 mg/kgで、国内の日常診療では、維持療法としては90 mg/kg 1日1回が投与されていることが多いと思われる⁹⁰⁾。造血幹細胞移植患者においては、腎毒性を誘発する恐れのある薬剤を併用している患者の割合が高いため、安全性に注意しながら低用量(90 mg/kg)から開始することが望ましい。臨床経過に応じて増量するが、国内の日常診療では、維持療法として120 mg/kg 1日1回投与の経験は少なく、1回用量は120 mg/kgを超えないこと。120 mg/kg投与の際は、60 mg/kgの1日2回投与が一般的である。

腎機能に応じて用量調節が必要である(表6)。本剤の用量調節ガイドでは、クレアチニン・クリアランス実測値(mL/min)を体重(kg)で除するか、血清クレアチニン値(mg/dL)を用いて下記の計算式により、推定クレアチニン・クリアランス値を求める。

男性 = (140 - 年齢 [年]) / 72 × (血清クレアチニン値 [mg/dL])

女性 = (140 - 年齢 [年]) × 0.85 / 72 × (血清クレアチニン値 [mg/dL])

② 造血幹細胞移植患者における CMV 血症に対する先制治療

初期療法 60 mg/kg を 12 時間ごとに 1 日 2 回, 1 時間以上かけて, 1 ~ 2 週間点滴静

表 6 CMV 感染症に対する治療時の腎機能に応じたホスカルネット用量調節

初期療法

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

維持療法

維持療法		通常投与量	通常投与量
		90 mg/kg/ 日	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		

腎機能に応じた上記用量調節が必要である。

(薬剤添付文書より引用)

注する。

維持療法 90 mg/kg 1日1回2時間以上かけて点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

維持療法の投与量については、海外のガンシクロビル点滴静注との無作為比較試験では、90 mg/kg が1日1回投与されており、国内でも日常診療では、維持療法では90 mg/kg が投与されていることが多い^{89,90)}。造血幹細胞移植患者においては、腎毒性を誘発する

表7 CMV 血症に対する先制治療時の腎機能に応じたホスカルネット用量調節

<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	

腎機能に応じた上記用量調節が必要である。

(薬剤添付文書より引用)

恐れのある薬剤を併用している患者の割合が高いため、安全性に注意しながら低用量（90 mg/kg）から開始することが望ましい。臨床経過に応じて増量するが、国内の日常診療では、維持療法として120 mg/kg 1日1回投与の経験は少なく、1回用量は120 mg/kgを超えないこと。120 mg/kg 投与の際は、60 mg/kgの1日2回投与が一般的である。

腎機能に応じて用量調節が必要である（表7）。

中心静脈より投与する場合は希釈せずに、末梢静脈より投与する場合は、補液で2倍に希釈する。

初期療法、維持療法いずれの場合も、本剤による腎障害を軽減するため、十分な水分補給を行い、利尿を確保することが必要である。

本剤投与中の腎障害予防のため、十分な補液としばしば利尿薬が用いられる。添付文書上では、緩徐な利尿作用を持つチアジド系利尿薬が推奨されているが、日常の臨床では、ループ利尿薬が用いられることが多い。この場合、腎機能や電解質異常に十分治療を払う。

主な副作用は腎障害、電解質異常（低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症）、けいれん発作、テタニー、末梢性振戦、頭痛などである。骨髄抑制はガンシクロビルと比較して少ない。

4) シドフォビル(cidofovir, vistide[®]) (国内未承認)

シチジン核酸アナログの抗ウイルス薬であり、後天性免疫不全症候群患者のCMV網膜炎の治療薬として欧米で使用されている。国内未承認である。シドフォビルは、ヘルペス属ウイルス、アデノウイルス、ポリオーマウイルス、ポックスウイルスなどに対する幅広い抗ウイルス作用を持つ。

- ・剤型：静注 375 mg/5 mL/バイアル
- ・保険適応：国内承認無し(海外では、後天性免疫不全症候群患者におけるCMV網膜炎)
- ・初期治療：5 mg/kg 週1回を2週間、1時間以上かけて点滴静注(上記適応に対して)
- ・維持療法：5 mg/kg 2週1回を2週間、1時間以上かけて点滴静注(上記適応に対して)

CMVに対しては3～5 mg/kg、週1回投与の報告がみられるが、至適投与量は確立していない^{91, 97)}。

腎機能障害時は、用量調整が必要である。

腎障害が強いため、使用時に生理的食塩水の負荷と、プロベネシド（近位尿管からのCDVの分泌を阻害する）大量が併用される。1/3～1/2の患者で腎毒性、プロベネシドに対する不耐容（発熱、嘔吐、紅潮）が生じ、治療が制限される。

有害事象として、腎障害、虹彩炎、ぶどう膜炎、低眼圧、好中球減少症、末梢神経炎、脱毛などが報告されている。

4 . ガンシクロビル治療抵抗性 CMV 感染症

ガンシクロビル投与開始後、1～2週目に、一時的にCMV抗原陽性細胞数の増加を認めることがあるが、これは通常患者の免疫抑制によるもので、薬剤耐性を意味しない^{77,78)}。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態で、2週間以上ウイルス量に増加がみられる場合には、ガンシクロビル治療抵抗性のCMV感染症を考慮する。ただし、造血幹細胞移植後の抗ウイルス薬耐性はきわめてまれである。

薬剤耐性は、ウイルスのU97キナーゼ、DNAポリメラーゼ遺伝子の変異による⁹⁸⁾。

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⁶⁾。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⁹⁸⁾。

5 . 晩期 CMV 感染症(late CMV disease)

抗ウイルス薬の先制治療により、移植後100日以内のCMV感染症は抑制されたが、最近、移植後4～12カ月の晩期CMV感染症(late CMV disease)の増加がみられている。その頻度は4～15%と報告されている^{14, 28, 99)}。

晩期CMV感染症の予防には、高リスク群では、移植後100日以降もCMVモニタリングの継続を行う¹⁰⁰⁾。

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^{6, 101)}。

移植後100日以降も週1回のCMVモニタリングを継続し、移植後早期よりもやや高い閾値でバルガンシクロビルの先制治療を行うことで、CMV感染症の効果的な発症抑制が報告されている⁶⁾。

CMV網膜症は晩期に多いため、移植後早期に高レベルのCMV感染がみられた症例では、定期的な眼底検査を推奨する。

(竹中 克斗)

文 献

- 1) Ljungman P, Hakki M, Boeckh M: Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 24 (2) : 319-337, 2010.
- 2) Tuthill M, Chen F, Paston S, et al : The prevention and treatment of cytomegalovirus infection in haematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Immunol Immunother* 58(9) : 1481-1488, 2009.
- 3) Bolovan-Fritts CA, Mocarski ES, Wiedeman JA : Peripheral blood CD14 (+) cells from healthy subjects carry a circular conformation of latent cytomegalovirus genome. *Blood* 93 (1) : 394-398,

- 1999.
- 4) Kondo K, Kaneshima H, Mocarski ES : Human cytomegalovirus latent infection of granulocyte-macrophage progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **91** (25) : 11879-11883, 1994.
 - 5) 山田秀人, 山田 俊, 水上尚典ほか : 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* **97** (5) : 485-493, 2008.
 - 6) Boeckh M, Ljungman P : How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* **113** (23) : 5711-5719, 2009.
 - 7) Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, 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* **42** (4) : 227-240, 2008.
 - 8) Mori T, Kato J : Cytomegalovirus infection/disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* **91** (4) : 588-595, 2010.
 - 9) Boeckh M, Bowden RA, Gooley T, et al : Successful modification of a pp65 antigenemia-based early treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease in allogeneic marrow transplant recipients. *Blood* **93** (5) : 1781-1782, 1999.
 - 10) Eizuru Y, Minematsu T, Minamishima Y, et al : Rapid diagnosis of cytomegalovirus infections by direct immunoperoxidase staining with human monoclonal antibody against an immediate-early antigen. *Microbiol Immunol* **35** (11) : 1015-1022, 1991.
 - 11) Gondo H, Minematsu T, Harada M, et al : Cytomegalovirus (CMV) antigenaemia for rapid diagnosis and monitoring of CMV-associated disease after bone marrow transplantation. *Br J Haematol* **86** (1) : 130-137, 1994.
 - 12) Boeckh M, Bowden RA, Goodrich JM, et al : Cytomegalovirus antigen detection in peripheral blood leukocytes after allogeneic marrow transplantation. *Blood* **80** (5) : 1358-1364, 1992.
 - 13) Takenaka K, Gondo H, Tanimoto K, 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* **19** (3) : 241-248, 1997.
 - 14) Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, et al : Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation : a randomized double-blind study. *Blood* **88** (10) : 4063-4071, 1996.
 - 15) Mori T, Mori S, Kanda 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* **33** (4) : 431-434, 2004.
 - 16) Boeckh M, Boivin G : Quantitation of cytomegalovirus : methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev* **11** (3) : 533-554, 1998.
 - 17) Einsele H, Hebart H, Kauffmann-Schneider C, et al : Risk factors for treatment failures in patients receiving PCR-based preemptive therapy for CMV infection. *Bone Marrow Transplant* **25** (7) : 757-763, 2000.
 - 18) Emery VC, Sabin CA, Cope AV, et al : Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet* **355** (9220) : 2032-2036, 2000.
 - 19) Limaye AP, Huang ML, Leisenring W, et al : Cytomegalovirus (CMV) DNA load in plasma for the diagnosis of CMV disease before engraftment in hematopoietic stem-cell transplant recipients. *J Infect Dis* **183** (3) : 377-382, 2001.
 - 20) Jang EY, Park SY, Lee EJ, et al : Diagnostic performance of the cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay in patients with CMV gastrointestinal disease. *Clin Infect Dis* **48**(12) : e121-124, 2009.
 - 21) Mori T, Okamoto S, Matsuoka S, et al : Risk-adapted pre-emptive therapy for cytomegalovirus

- disease in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **25** (7) : 765-769, 2000.
- 22) Mori T, Okamoto S, Watanabe 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* **29** (9) : 777-782, 2002.
 - 23) Yakushiji K, Gondo H, Kamezaki K, 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* **29** (7) : 599-606, 2002.
 - 24) Tanaka Y, Kanda Y, Kami M, et al : Monitoring cytomegalovirus infection by antigenemia assay and two distinct plasma real-time PCR methods after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **30** (5) : 315-319, 2002.
 - 25) 森 毅彦, 加藤 淳, 山根明子ほか : 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* **52** (4) : 204-209, 2011.
 - 26) Gerna G, Lilleri D, Baldanti F, et al : Human cytomegalovirus immediate-early mRNAemia versus pp65 antigenemia for guiding pre-emptive therapy in children and young adults undergoing hematopoietic stem cell transplantation : a prospective, randomized, open-label trial. *Blood* **101** (12) : 5053-5060, 2003.
 - 27) Hebart H, Lengerke C, Ljungman P, et al : Prospective comparison of PCR-based vs late mRNA-based preemptive antiviral therapy for HCMV infection in patients after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* **46** (3) : 408-415, 2011.
 - 28) Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, et al : Clinical features of late cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* **87** (3) : 310-318, 2008.
 - 29) Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, et al : Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients : Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant* **9** (9) : 543-558, 2003.
 - 30) Ljungman P, Griffiths P, Paya C : Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* **34** (8) : 1094-1097, 2002.
 - 31) van der Meer JT, Drew WL, Bowden RA, et al : Summary of the International Consensus Symposium on Advances in the Diagnosis, Treatment and Prophylaxis and Cytomegalovirus Infection. *Antiviral Res* **32** (3) : 119-140, 1996.
 - 32) Crawford SW, Bowden RA, Hackman RC, et al : Rapid detection of cytomegalovirus pulmonary infection by bronchoalveolar lavage and centrifugation culture. *Ann Intern Med* **108**(2) : 180-185, 1988.
 - 33) Hackman RC, Wolford JL, Gleaves CA, et al : Recognition and rapid diagnosis of upper gastrointestinal cytomegalovirus infection in marrow transplant recipients. A comparison of seven virologic methods. *Transplantation* **57** (2) : 231-237, 1994.
 - 34) Crippa F, Corey L, Chuang EL, et al : Virological, clinical, and ophthalmologic features of cytomegalovirus retinitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* **32** (2) : 214-219, 2001.
 - 35) Eid AJ, Bakri SJ, Kijpittayarit S, et al : Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation. *Transpl Infect Dis* **10** (1) : 13-18, 2008.
 - 36) Ando Y, Terao K, Narita M, et al : Quantitative analyses of cytomegalovirus genome in aqueous humor of patients with cytomegalovirus retinitis. *Jpn J Ophthalmol* **46** (3) : 254-260, 2002.
 - 37) Fink KR, Thapa MM, Ishak GE, et al : Neuroimaging of pediatric central nervous system cytomegalovirus infection. *Radiographics* **30** (7) : 1779-1196, 2010.
 - 38) Reddy SM, Winston DJ, Territo MC, et al : CMV central nervous system disease in stem-cell

- transplant recipients : an increasing complication of drug-resistant CMV infection and protracted immunodeficiency. *Bone Marrow Transplant* **45** (6) : 979-984, 2010.
- 39) 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* **103** (6) : 2003-2008, 2004.
 - 40) Boeckh M : Current antiviral strategies for controlling cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients : prevention and therapy. *Transpl Infect Dis* **1** (3) : 165-178, 1999.
 - 41) Yanada M, Yamamoto K, Emi N, 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* **32**(8):801-807, 2003.
 - 42) Ljungman P, Brand R, Einsele H, et al : Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation : an EBMT megafile analysis. *Blood* **102** (13) : 4255-4260, 2003.
 - 43) Forman SJ, Zaia JA : Treatment and prevention of cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation : where do we stand ? *Blood* **83** (9) : 2392-2398, 1994.
 - 44) Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, et al: Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* **91** (1) : 78-83, 2006.
 - 45) Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED : Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis* **153** (3) : 478-488, 1986.
 - 46) Miller W, Flynn P, McCullough J, et al: Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation : an association with acute graft-v-host disease. *Blood* **67** (4) : 1162-1167, 1986.
 - 47) Goldberg SL, Pecora AL, Alter RS, 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* **99** (4) : 1486-1488, 2002.
 - 48) Lee MY, Chiou TJ, Hsiao LT, et al : Rituximab therapy increased post-transplant cytomegalovirus complications in Non-Hodgkin's lymphoma patients receiving autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* **87** (4) : 285-289, 2008.
 - 49) Tomonari A, Iseki T, Ooi J, et al : Cytomegalovirus infection following unrelated cord blood transplantation for adult patients: a single institute experience in Japan. *Br J Haematol* **121**(2) : 304-311, 2003.
 - 50) Walker CM, van Burik JA, De For TE, et al : Cytomegalovirus infection after allogeneic transplantation : comparison of cord blood with peripheral blood and marrow graft sources. *Biol Blood Marrow Transplant* **13** (9) : 1106-1115, 2007.
 - 51) Delgado J, Pillai S, Benjamin R, 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* **14** (11) : 1288-1297, 2008.
 - 52) Martin SI, Marty FM, Fiumara K, et al : Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis* **43** (1) : 16-24, 2006.
 - 53) Nichols WG, Corey L, Gooley T, et al : High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis* **185** (3) : 273-282, 2002.
 - 54) Trenchel R, Ross S, Husing J, et al : Reduced risk of persisting cytomegalovirus pp65 antigenemia and cytomegalovirus interstitial pneumonia following allogeneic PBSCT. *Bone Marrow Transplant* **25** (6) : 665-672, 2000.
 - 55) Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, et al : A comparison of filtered leukocyte-reduced and cy-

- tomogalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* **86** (9) : 3598-3603, 1995.
- 56) Nichols WG, Price TH, Gooley T, et al: Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood* **101** (10) : 4195-4200, 2003.
- 57) Bowden RA, Fisher LD, Rogers K, et al: Cytomegalovirus (CMV)-specific intravenous immunoglobulin for the prevention of primary CMV infection and disease after marrow transplant. *J Infect Dis* **164** (3) : 483-487, 1991.
- 58) Bass EB, Powe NR, Goodman SN, et al: Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* **12**(3):273-282, 1993.
- 59) Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, 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* **139** (1) : 8-18, 2003.
- 60) Messori A, Rampazzo R, Scroccaro G, et al: 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* **13** (2) : 163-167, 1994.
- 61) Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al: Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* **27** (5) : 770-781, 2009.
- 62) Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, et al: Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* **323** (11) : 705-712, 1990.
- 63) Ljungman P, de La Camara R, Milpied N, et al: Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood* **99** (8) : 3050-3056, 2002.
- 64) Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, et al: Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* **318** (2) : 70-75, 1988.
- 65) Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, 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* **343** (8900) : 749-753, 1994.
- 66) Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, et al: Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med* **118** (3) : 173-178, 1993.
- 67) Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, 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* **118** (3) : 179-184, 1993.
- 68) O'Brien S, Ravandi F, Riehl T, et al: Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy. *Blood* **111** (4) : 1816-1819, 2008.
- 69) Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, 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* **21**(5):473-476, 1998.
- 70) Kanda Y, Mineishi S, Saito T, et al: Response-oriented preemptive therapy against cytomegalovirus disease with low-dose ganciclovir: a prospective evaluation. *Transplantation* **73** (4) : 568-572, 2002.
- 71) Asano-Mori Y, Oshima K, Sakata-Yanagimoto M, et al: High-grade cytomegalovirus antigenemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **36**(9):813-819, 2005.
- 72) Kanda Y, Mineishi S, Saito T, 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* **27** (4) : 437-444, 2001.
- 73) Kanda Y, Yamashita T, Mori T, et al : A randomized controlled trial of plasma real-time PCR and antigenemia assay for monitoring CMV infection after unrelated BMT. *Bone Marrow Transplant* **45** (8) : 1325-1332, 2010.
 - 74) Sakamoto K, Nakasone H, Wada H, 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* **8** (9) : e73754, 2013.
 - 75) Mori T, Okamoto S, Watanabe R, et al : Incidence of cytomegalovirus (CMV) infection in allogeneic hematopoietic stem cell recipients at low risk of CMV infection. *Bone Marrow Transplant* **29** (12) : 1005-1006, 2002.
 - 76) Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, et al : 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* **324**(15) : 1005-1011, 1991.
 - 77) Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, et al : Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* **325** (23) : 1601-1607, 1991.
 - 78) Kanda Y, Mineishi S, Nakai K, et al : Frequent detection of rising cytomegalovirus antigenemia after allogeneic stem cell transplantation following a regimen containing antithymocyte globulin. *Blood* **97** (11) : 3676-3677, 2001.
 - 79) Nichols WG, Corey L, Gooley T, et al : Rising pp65 antigenemia during preemptive anticytomegalovirus therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : risk factors, correlation with DNA load, and outcomes. *Blood* **97** (4) : 867-874, 2001.
 - 80) Ayala E, Greene J, Sandin R, et al : Valganciclovir is safe and effective as pre-emptive therapy for CMV infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **37** (9) : 851-856, 2006.
 - 81) Busca A, de Fabritiis P, Ghisetti V, et al : Oral valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus infection post allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* **9** (2) : 102-107, 2007.
 - 82) Candoni A, Simeone E, Tiribelli M, et al : What is the optimal dosage of valganciclovir as preemptive therapy for CMV infection in allogeneic hematopoietic SCT? *Bone Marrow Transplant* **42** (3) : 207-208, 2008.
 - 83) Takenaka K, Eto T, Nagafuji K, et al : Oral valganciclovir as preemptive therapy is effective for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Int J Hematol* **89** (2) : 231-237, 2009.
 - 84) Brown F, Banken L, Saywell K, et al : Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir following multiple oral dosages of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive volunteers. *Clin Pharmacokinet* **37** (2) : 167-176, 1999.
 - 85) Einsele H, Reusser P, Bornhauser M, et al : Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **107** (7) : 3002-3008, 2006.
 - 86) Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM, et al : Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* **44**(10) : 2811-2815, 2000.
 - 87) Winston DJ, Baden LR, Gabriel DA, 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* **12** (6) : 635-640, 2006.
- 88) 寺岡 慧, 江川裕人, 黒川峰夫ほか: 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* **26** (5) : 353-370, 2010.
- 89) Moretti S, Zikos P, Van Lint MT, et al : Foscarnet vs ganciclovir for cytomegalovirus (CMV) antigenemia after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (HSCT) : a randomised study. *Bone Marrow Transplant* **22** (2) : 175-180, 1998.
- 90) Reusser P, Einsele H, Lee J, et al : Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **99** (4) : 1159-1164, 2002.
- 91) Asakura M, Ikegame K, Yoshihara S, et al : Use of foscarnet for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor. *Int J Hematol* **92** (2) : 351-359, 2010.
- 92) Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, 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* **97** (2) : 388-392, 2001.
- 93) Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K, et al : Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med* **109** (10) : 777-782, 1988.
- 94) Ljungman P, Engelhard D, Link H, 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* **14** (4) : 831-835, 1992.
- 95) Machado CM, Dulley FL, Boas LS, et al : CMV pneumonia in allogeneic BMT recipients undergoing early treatment of pre-emptive ganciclovir therapy. *Bone Marrow Transplant* **26** (4) : 413-417, 2000.
- 96) Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, et al : Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med* **109** (10) : 783-788, 1988.
- 97) Schmidt GM, Kovacs A, Zaia JA, et al : Ganciclovir/immunoglobulin combination therapy for the treatment of human cytomegalovirus-associated interstitial pneumonia in bone marrow allograft recipients. *Transplantation* **46** (6) : 905-907, 1988.
- 98) Platzbecker U, Bandt D, Thiede C, et al : Successful preemptive cidofovir treatment for CMV antigenemia after dose-reduced conditioning and allogeneic blood stem cell transplantation. *Transplantation* **71** (7) : 880-885, 2001.
- 99) Chou S : Cytomegalovirus UL97 mutations in the era of ganciclovir and maribavir. *Rev Med Virol* **18** (4) : 233-246, 2008.
- 100) Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, et al : Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants : importance of viral load and T-cell immunity. *Blood* **101** (2) : 407-414, 2003.
- 101) Peggs KS, Preiser W, Kottaridis PD, et al : Extended routine polymerase chain reaction surveillance and pre-emptive antiviral therapy for cytomegalovirus after allogeneic transplantation. *Br J Haematol* **111** (3) : 782-790, 2000.
- 102) Ozdemir E, Saliba RM, Champlin RE, et al : Risk factors associated with late cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* **40** (2) : 125-136, 2007.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会
サイトメガロウイルス感染症(第3版)部会

竹中 克斗* 九州大学病院遺伝子細胞療法部
神田 善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科
森 毅彦 慶應義塾大学医学部内科学教室血液内科

*部会長