

# 腎移植後 サイトメガロウイルス感染症の 診療ガイドライン 2011

編集

日本臨床腎移植学会  
ガイドライン作成委員会



日本医学館

# 腎移植後 サイトメガロウイルス感染症の 診療ガイドライン 2011

編集

日本臨床腎移植学会  
ガイドライン作成委員会



日本医学館

# 執筆者

日本臨床腎移植学会ガイドライン作成委員会サイトメガロウイルス感染症部会

東邦大学医学部腎臓学教室

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学(泌尿器科)

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器病態学分野

東京女子医科大学病院腎臓外科

名古屋第二赤十字病院移植外科

相川 厚

奥見 雅由

齋藤 和英

測之上昌平

渡井 至彦

(五十音順)

診療ガイド作成委員会開催記録

第1回 2010年10月 第32回日本小児腎不全学会学術集会開催時

第2回 2010年11月 東京

第3回 2011年6月 東京

第46回日本移植学会総会ランチョンセミナー開催(2010年10月)

第44回日本臨床腎移植学会コンセンサスミーティング開催, パブリックオピニオン聴取(2011年1月)

# はじめに

日本臨床腎移植学会理事長

高橋 公太

このたび、日本臨床腎移植学会より診療ガイドラインの第2弾“腎移植後サイトメガロウイルス感染症の診療ガイドライン 2011”を刊行するにあたり、一言ご挨拶を申し上げます。

本ガイドラインは、東邦大学医学部腎臓学教室 相川 厚教授を委員長として執筆者一覧にのせました4名の先生方を委員に選出し、作成を依頼しました。2011年の第44回日本臨床腎移植学会学術集会にてその骨子を発表していただき、公開討論し、さらにホームページに公開し、会員のみなさまの貴重な意見を拝聴し、それを参考に委員会でもとめたものであります。ここに改めて、本ガイドラインの作成に携わって頂きました先生方に心から感謝申し上げます。

サイトメガロウイルス(CMV)感染症は、以前から成書には妊婦が妊娠中に初感染を受けると生まれてくる新生児は、先天性巨細胞封入体症に罹患して死産することがまれに報告されてきましたが、実際にそのような患者を経験した移植医はほとんどいません。しかし、一方では最近、耳鼻科領域においても先天性難聴の一因として研究・治療の対象になっています。

CMV感染症の歴史をさかのぼってみますと、二十世紀の後半、移植患者やHIV患者の増加に伴い、CMV感染症は日和見感染の一つとしてクローズアップされるようになりました。そして、これら易感染性宿主にとって生命予後を左右する重篤な感染症でした。このような背景のなか、CMV感染症の診断はCF titerしかなく、その検査結果が明らかになるのには数ヵ月を要し、その白黒が判明しても結果的に臨床の治療に反映させることはできませんでした。さらに治療薬は皆無といっても過言ではありませんでした。

CMV感染症の診断・治療が進歩したのはたかだかこの10~20年です。ここに至るまで、過去に二つの大きな節目の時期がありました。その第一は、診断法の確立で、1990年にTheらの開発したCMV antigenemia法です。第二番目はCMVの特効薬であるガンシクロビルの臨床応用です。この二つ医療技術の革新、臨床応用により、CMV感染症は“治らない病気から治る病気に”大きく変貌しました。ここに至るまで、移植後に、移植腎は生着するものの、この感染症、特に間質性肺炎にかかりで無念の涙を浮かべながら亡くなった患

者も少なくなく、その治療に従事した先人の研究者や移植医のなみなみならぬ努力と貢献がありました。将来の移植医療を担う若い移植医はこのような歴史的背景があったことを教訓として忘れないでほしいと思います。

このように、CMV感染症は治せる病気になりましたが、ひとたび、判断を誤ると難治性になることがありますので、油断大敵です。そのときこそこのガイドラインが本領を発揮します。さらに多くの会員のみなさまが必読して日常の移植医療に役立たせることを希望します。

2011年10月1日

# はじめに

日本臨床腎移植学会サイトメガロウイルス感染症ガイドライン委員長

相川 厚

サイトメガロウイルス(CMV)感染症は、腎移植後ウイルス感染症として最も頻度が高いものであり、腎移植の予後を決定する重大な合併症である。最近では、① 成人においても抗CMV抗体が陰性の患者も多く、そのため初感染になり重症化しやすい、② 免疫抑制薬が強力になり、CMV感染症にならずとも、約半数がCMV感染を起こす、③ 治療では経口薬であるバルガンシクロビル(VGCV)が保険適用になった、これらの三つの問題からCMV感染の対応について新たな指針が必要になった。日本臨床腎移植学会ではこのような現状を把握し、腎移植後のCMV感染症について日本の現状を反映する診療ガイドラインを新たに作成し、腎移植の臨床において役立てられるように学会員のみならず、広く腎移植に従事する医療者に提言することが決定された。

CMV感染および感染症の定義から診断に至る検査法と予防を含めた治療法についても言及し、早期診断および早期治療を行い、CMV感染症を生じても適正な治療を行うことによって、腎移植の成績を向上させ、腎移植患者の福祉に貢献することがこの指針の目的である。

日本におけるCMV感染の診断の基本は、抗原血症法(アンチゲネミア法)であり、海外で行われているDNA血症法(PCR法)とは異なること、腎移植患者へのCMV感染における予防投与法(prophylactic therapy)は海外では定着しているが、日本では早期投与法(preemptive therapy)が主体であること、抗CMV抗体陰性腎移植患者への対応法、CMVに対する経口治療薬であるVGCVの投与方法についても海外と異なる対処が要求されている。また、現段階において日本では保険未収載であるが、海外においては高力価CMV抗体免疫グロブリンが予防や治療で使用されており、CMV diseaseの頻度および重症度の低下を認めるとされている。

以上の理由などから、海外の情報をそのまま日本のCMV感染症の対策に取り込むことはできない現状がある一方、なるべくEBMに基づく指針にするために、ガイドライン委員の先生方には十分に議論し、熟慮したうえで診療ガイドラインに掲載する論文を可能なかぎりエビデンスレベルの高い論文、日本人の腎移植医療の実情を反映している論文を選択して利用させていただいた。こ

これらの論文の情報を分析して、Minds の診療ガイドラインに従い、**[エビデンスレベル]** と **[推奨グレード]** を付記した。また、高いエビデンスレベルとはいえないが、日常診療に役立つと思われる管理指標や管理方法についても記載した。

この診療ガイドラインが普及し、少しでも腎移植の成績向上、レシピエントの QOL の改善の一助になることを切望するものである。

2011 年 10 月 1 日

# Contents

## GUIDE 1 サイトメガロウイルス(CMV)感染症とは

- 1. CMV について ..... 3
- 2. CMV 感染の証明 ..... 3
- 3. CMV 感染の発症様式 ..... 3
- 4. CMV 感染症の定義 ..... 4
- 5. CMV 感染症の重症度の分類 ..... 4

## GUIDE 2 腎移植後CMV感染の診断法I

- 1. CMV 抗原血症法(CMV アンチゲネミア法) ..... 5
- 2. CMV DNA 血症法(PCR 法) ..... 6
- 3. 検査時期と頻度 ..... 6
- 4. 治療効果判定期間 ..... 7
- 5. 治療終了の判断 ..... 7

## GUIDE 3 腎移植後CMV感染の診断法II

- 1. 血清学的診断法 ..... 9
- 2. 胸部 CT 検査 ..... 9
- 3. 気管支肺胞洗浄・経気管支的肺生検・消化器内視鏡下生検 ..... 10
- 4. 上部消化管内視鏡検査 ..... 10
- 5. 眼底検査 ..... 12
- 6. 耐性 CMV の遺伝子解析 ..... 13

## GUIDE 4 腎移植後CMV感染症の治療薬

- 1. VGCV(バルガンシクロビル)について ..... 16
- 2. 高リスク群に対する VGCV の投与 ..... 18
- 3. 小児に対する VGCV の投与 ..... 20
- 4. CMV 感染症の治療 ..... 20

## GUIDE 5 腎移植CMV D+/R-症例におけるCMV感染症対策

- 1. CMV 感染症に対する抗ウイルス薬の使用方法 ..... 23
- 2. 予防投与法か早期投与法かの選択 ..... 23
- 3. 海外での CMV D+/R-症例における CMV 感染症対策 ..... 24
- 4. 日本における CMV D+/R-症例における CMV 感染症対策 ..... 24

- 索引 ..... 27

# 凡例

## エビデンスレベルおよび推奨グレード

本診療ガイドラインでは下記に示す「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」(医学書院, 2007年)によるエビデンスレベル, 推奨グレードを使用している。

### 【エビデンスのレベル分類】

- I システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験による。
- III 非ランダム化比較試験による。
- IVa 分析疫学的研究(コホート研究)
- IVb 分析疫学的研究(症例対照研究, 横断研究)
- V 記述的研究(症例報告やケース・シリーズ)
- VI 患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

### 【推奨グレード】

- A 強い科学的根拠があり, 行うよう強く勧められる。
- B 科学的根拠があり, 行うよう勧められる。
- C1 科学的根拠はないが, 行うよう勧められる。
- C2 科学的根拠がなく, 行わないよう勧められる。
- D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり, 行わないよう勧められる。

### 本書の略語一覧

AST : the american society of transplantation  
米国移植学会

ATG : anti-thymocyte globulin  
抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン

AUC : area under the curve  
血中濃度曲線下面積

Cmax : maximum concentration 最高血中濃度

CMV : cytomegalovirus サイトメガロウイルス

CMV-IgG : cytomegalovirus-immunoglobulin G  
免疫グロブリン G

CMV-IgM : cytomegalovirus-immunoglobulin M  
免疫グロブリン M

CT : computed tomography  
コンピューター断層撮影

D+/R- : donor-positive/recipient-negative  
ドナー陽性/レシピエント陰性

EBM : evidence-based medicine  
科学的根拠に基づく医療

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay  
酵素結合免疫測定法

f/u : follow-up 経過観察

GCV : ganciclovir ガンシクロビル

G-CSF : granulocyte-colony stimulating  
factor 顆粒球コロニー刺激因子

HIV : human immunodeficiency virus  
エイズウイルス

iv : intravenous injection 静脈注射

MMF : mycophenolate mofetil  
ミコフェノール酸モフェチル

PCR : polymerase chain reaction  
ポリメラーゼ連鎖反応

QOL : quality of life クオリティ・オブ・ライフ

VGCV : valganciclovir バルガンシクロビル

# GUIDE 1~5



# GUIDE 1

## サイトメガロウイルス (CMV) 感染症とは

### 1. CMV について

ヒトヘルペスウイルス  
HHV5

テグメント  
エンベロープ

- CMV はヒトヘルペスウイルスの5番目に属し、HHV5ともよばれ、直径100～200nmの球状の形態を呈している。
- ウイルスの中心部にあるDNAはカプシドに囲まれ、さらにその外側にはテグメントがあり、それを囲む最も外側にあるエンベロープは糖蛋白の突起が存在している(図1)。

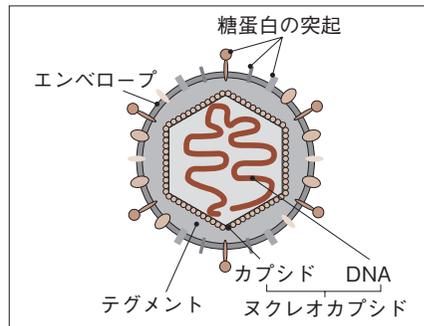


図1-1  
テグメントとエンベロープ  
テグメント：ヌクレオカプシドを囲む蛋白  
エンベロープ：脂質と糖蛋白から構成される皮膜

### 2. CMV 感染の証明

封入体細胞  
pp65

抗原血症法  
アンチゲネミア法  
DNA血症法(PCR法)

- CMVの活動性感染を下記の方法でウイルス学的に証明することが必要である。
  - ① CMVの分離・同定
  - ② CMVの抗原や核酸の検出
    - a. 組織の封入体細胞およびlow matrix phosphoprotein(pp65)の陽性細胞の検出
    - b. 抗原血症法(アンチゲネミア法)
    - c. DNA血症法(PCR法)
  - ③ 抗体陽転あるいは抗体価の上昇、またはIgMの検出
- CMV感染の証明は、①②③のうちどれか陽性であることが条件である<sup>1)</sup>。

### 3. CMV 感染の発症様式

CMV抗体陰性レシピエント

CMV抗体陽性レシピエント

- 初感染：CMV抗体陰性レシピエント(R-)がCMV抗体陽性ドナー(D+)から移植される臓器やCMV抗体陽性血液によって感染する場合
- 回帰感染：CMV抗体陽性レシピエント(R+)に潜伏感染していたCMVが再活性化して感染する場合
- 再感染：CMV抗体陽性ドナー(D+)からCMV抗体陽性レシピエント(R-)への

移植やCMV抗体陽性血液の輸血によって再感染を起こす場合

臓器親和性

- ヒトCMVは、ヒト以外に感染しないため、ヒトが唯一の感染源である。
- CMVは広い臓器親和性をもつことから、さまざまな臓器に持続感染し、慢性的あるいは潜伏感染のかたちで終生、体内に存在する。腎移植の場合は移植腎とともにレシピエントに伝播する場合、またもともとレシピエントの体内に潜伏しているCMVがなんらかの誘引によって再活性化する場合がある。

再活性化

- 腎移植患者では、同種免疫反応と免疫抑制の両方が関与しているためCMVの再活性化が起りやすい状態にある。

#### 4. CMV感染症の定義

- CMV感染症はCMV感染をウイルス学的に証明し、さらに下記①の臨床症状を加えた②の9項目中1項目以上認められることと定義される<sup>1)</sup>。
  - ① 不明熱
  - ② 白血球減少・血小板減少・異型リンパ球の出現・肝機能異常・間質性肺炎・消化管潰瘍/出血・網膜炎・腎炎・睪炎

#### 5. CMV感染症の重症度の分類

viral syndrome

- 症候性(viral syndrome)：発熱(37度以上)、全身倦怠感、消化器症状(嘔吐、下痢)、白血球減少、血小板減少

tissue invasive disease

- 臓器・組織障害(tissue invasive disease)：消化管潰瘍(出血、穿孔、狭窄)、肝炎(ALTの上昇)、腎炎、睪炎、間質性肺炎・肺炎(発熱、呼吸困難、乾性咳嗽)、網膜炎(視力低下、視野狭窄)、脳炎(神経症状)、神経炎(下肢の脱力、麻痺)

## GUIDE 2

## 腎移植後CMV感染の診断法 I

- ① 移植後 CMV 感染症の診断において、血清中抗 CMV 抗体価の測定は採血時期の感染症の診断意義はなく、血中ウイルス培養も時間がかかることと感受性が低いことから臨床的に有効性が低い。
- ② 一方で、移植前にドナーとレシピエントの血清中抗 CMV 抗体価の測定は移植後 CMV 感染症の発生頻度や時期の予測に有用であることから強く勧められる [推奨グレード A]。
- ③ CMV 抗原を検出する CMV 抗原血症法 (CMV アンチゲネミア法) や real-time PCR 法を用いた DNA 血症の検出が、現在のところ、最も CMV 感染症の診断や治療効果の判定にすぐれている<sup>1~3)</sup>。
- ④ アメリカ・ヨーロッパでは CMV-DNA 血症法が診断・治療効果判定の主流となっているが、本邦では保険適用となっておらず抗原血症法が日常臨床で使用可能な診断法であり移植後定期的に行うことを推奨する [推奨グレード A]。
- ⑤ 一方で、CMV 腸炎や網膜炎のように血中の CMV 抗原やウイルスゲノムが検出されにくい病態では、CMV 感染細胞の有無を感染していると考えられる臓器の生検を行い免疫組織学的染色や *in situ* hybridization によって同定することが唯一の診断法となることがある。

## 1. CMV 抗原血症法 (CMV アンチゲネミア法)

抗原血症法

pp65

C10C11

C7HRP

- 抗原血症法は CMV が感染した末梢血の白血球を検出する検査法である。
- CMV が感染した白血球はウイルスの初期構造抗原である low matrix phosphoprotein 65 (pp65) を発現する。この pp65 を認識する抗体は、The<sup>4)</sup>らによって開発されたモノクローナル抗体 C10C11 と、Masuho<sup>5)</sup>らによって開発されたモノクローナル抗体 C7 をペルオキシダーゼ標識した C7HRP があり、抗原血症法に使用されている。
- 本検査法による検査結果は、C10C11 では白血球  $1.5 \times 10^5$  個あたりの CMV 抗原陽性細胞数を 2 枚のスライド標本で測定し、1 枚あたりの陽性細胞数が別々に報告される。
- C7HRP に関しては白血球  $5.0 \times 10^4$  個あたりの CMV 抗原陽性細胞数が報告される。
- 本検査法で得られる結果は、末梢血白血球における CMV 陽性細胞数であり、全身における CMV 感染の程度を定量的に示すものではなく、CMV 感染の評価としては半定量的検査であることを認識する必要がある。
- 本検査が陽性化することは CMV disease の診断や早期投与法開始の判断、治療効果の判断に有効であるとの報告<sup>1~3)</sup>されているが、CMV 抗原陽性細胞数がいくつになったら治療を開始すべきか (cut off 値) については半定量的検査である

cut off 値

ことから、国際的コンセンサスは得られておらず各施設で判断基準を設定する必要がある。

抗 CMV 抗体  
D+/R-

- レシピエントの移植前抗 CMV 抗体が陰性でドナーの抗 CMV 抗体が陽性の場合 (D+/R-) は、CMV 抗原陽性細胞数が一つでも CMV 感染症と診断し治療を開始すべきと考えられる [推奨グレード C1]。
- 移植前抗 CMV 抗体を認める場合は、治療を開始する分析疫学的研究の報告<sup>3,6)</sup>では、治療開始の指標として CMV 抗原陽性細胞数を白血球  $10^5$  個あたり 4~10 個を cut off 値として良好な治療成績が報告されている [推奨グレード C1]。
- また、本検査上の注意として検体採取してから検査開始まで 6 から 8 時間以上経った場合には本検査法の感受性が落ちること、末梢血の好中球数が  $1,000/\mu\text{L}$  以下の場合には検査が困難であることを知っておく必要がある。

## 2. CMV DNA 血症法 (PCR 法)

CMV DNA 血症法

- まだ、本邦では保険適応となっていないものの、抗原血症法による CMV 抗原陽性細胞数と CMV DNA 血症法の結果 (copies/mL) はある程度相関すると報告されている<sup>7)</sup>。

治療頻度

- 一方で抗原血症法との比較では、本検査に基づいて CMV 感染症の治療開始時期を決定した方が、CMV disease を増加させることなく治療頻度を低下させたと報告されている<sup>8)</sup>。

CMV 感染症診断法

- 今後、本邦でも有効な CMV 感染症診断法として保険適応となる必要がある。

### 診断法

CMV 抗原血症法  
CMV アンチゲネミア法  
C10C11

#### 1. CMV 抗原血症法 (CMV アンチゲネミア法)

- C10C11 (モノクローナル抗体)  
報告形式: a/b (= a 或 b : C10C11 陽性細胞数 /  $15 \times 10^4$  末梢血白血球個)

C7HRP

- C7HRP (モノクローナル抗体)  
報告形式: C7HRP 陽性細胞数 /  $5 \times 10^4$  末梢血白血球個  
問題点: 1. 半定量的検査であること  
2. 治療時期については各施設で検討が必要  
3. 末梢血の好中球数が  $1,000/\mu\text{L}$  以下の場合には検査が困難  
4. 検体採取してから検査開始まで 6~8 時間以上経った場合、本検査法の感受性が低下する。

CMV DNA 血症  
QNAT

#### 2. CMV DNA 血症 (quantitative nucleic acid testing : QNAT)

- Real-time PCR での測定で定量性あり。
- Cut off 値は 2,000~5,000 copies/mL と考えられている。
- 現在、本邦では保険適用なし。

cut off 値

## 3. 検査時期と頻度

早期投与法  
(preemptive therapy)

- 早期投与法 (preemptive therapy) の場合: CMV 感染症の 25% 以上は移植後 30 日以内、その他の症例は 3 カ月 (90 日) 以内に発生していること<sup>9~11)</sup>から、移植

後3カ月間は1~2週間に1回の抗原血症法による測定が勧められる [推奨グレード C1].

予防投与方法  
(prophylactic therapy)  
予防投与 (prophylaxis)

- 予防投与方法 (prophylactic therapy) の場合：予防投与 (prophylaxis) の期間にもよるが90~100日間の予防投与を行った症例のCMV diseaseの発生は、移植後中央値152日(114~312日)であることから、予防投与終了後12週間は1~2週間に1回の抗原血症法による検査が勧められる<sup>9~11)</sup> [推奨グレード C1].

#### 検査時期と頻度

preemptive therapy

Preemptive therapy の場合：(R+ or D+/R-)

- ・ 移植後3カ月(12週)は1~2週間に1回の測定 [推奨グレード C1]
- ・ CMV感染症の25%以上は移植後30日以内、その他の症例は3カ月(90日)以内に発生していることから、移植後3カ月間は1~2週間に1回の抗原血症検査が勧められる。

prophylactic therapy

Prophylactic therapy の場合：(D+/R-)

- ・ 予防投与終了後3カ月(12週)は1~2週間に1回の測定 [推奨グレード C1]
- ・ 90~100日間の予防投与を行った症例のCMV diseaseの発生は移植後中央値152日(114~312日)であることから prophylaxis 終了後12週間は1~2週間に1回の抗原血症検査が勧められる。

## 4. 治療効果判定期間

valganciclovir (VGCV)  
ganciclovir (GCV)

- Valganciclovir (VGCV) や *iv* Ganciclovir (GCV) による治療中は週に1~2回の抗原血症法による検査が勧められる [推奨グレード C1].

## 5. 治療終了の判断

抗ウイルス薬

- 抗ウイルス薬の治療期間は最短で2週間必要とされている<sup>3~5)</sup>.
- 治療終了の判断は、抗原血症法による検査が2回陰性化したことを確認すること、もしくは陰性となってから1週間治療後の終了が望ましい<sup>3~5)</sup> [推奨グレード C1].

#### 治療効果判定と治療終了

- 抗ウイルス薬による治療中は週に1~2回の抗原血症法による検査 [推奨グレード C1]
- 抗ウイルス薬の治療期間は最短で2週間、抗原血症検査で2回陰性になったことを確認して治療終了 [推奨グレード C1]
  - ・ 抗ウイルス薬の治療期間は最短で2週間必要とされている。
  - ・ 治療終了の判断は、抗原血症検査が2回陰性化したことを確認すること、もしくは陰性となってから1週間後の治療終了が望ましい。

## 文 献

- 1) 大黒 徹, 武本眞清, 白木公康 : サイトメガロウイルス感染症の基礎研究. 今日の移植 23 : 180-189, 2010. [エビデンスレベルⅢ]
- 2) Rayes N, Seehofer D, Lullius SG et al. : Monitoring of human cytomegalovirus, HHV-6 and HHV-7 infection in kidney transplant recipients by molecular methods to predict HCMV disease after transplantation : A prospective study. Ann Transplant 10 : 23, 2005. [エビデンスレベルⅢ]
- 3) Schroeder R, Michelon T, Fagundes I et al. : Antigenemia for cytomegalovirus in renal transplantation : Choosing a cut off for the diagnosis criteria in cytomegalovirus disease. Transplant Proc 37 : 2781-2783, 2005. [エビデンスレベルⅢ]
- 4) The TH, Van der Gij W, Van den Berg AP et al. : Cytomegalovirus antigenemia. Rev inf Dis 12(Suppl 7) : s737-744, 1990.
- 5) Masuho Y et al. : Human monoclonal antibodies neutralizing human cytomegalovirus. J Gen Virol 68 : 1457-1461, 1987.
- 6) 渡井至彦 : 腎移植における長期生着を目指して—ウイルス感染. 今日の移植 23 : 1, 90-95, 2010. [エビデンスレベルⅣb]
- 7) Piiparinen H, Hockerstedt K, Gronhagen-Riska et al. : Comparison of two quantitative CMV PCR tests, Cobas Amplicor CMV Monitor and TaqMan assay, and pp65-antigenemia assay in the determination of viral loads from peripheral blood of organ transplant patients. J Clin Virol 30 : 258, 2004. [エビデンスレベルⅢ]
- 8) Gerna G, Baldanti F, Torsellini M et al. : Evaluation of cytomegalovirus DNAemia versus pp65-antigenemia cutoff for guiding preemptive therapy in transplant recipients : A randomized study. Antivir Ther 12 : 63, 2007. [エビデンスレベルⅣa]
- 9) Small LN, Lau J, Snyderman DR : Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir : A Meta-Analysis Comparing Prophylactic and preemptive Therapies. Clinical Infectious Disease 43 : 869-880, 2006. [エビデンスレベルⅠ]
- 10) Sun HY, Wagener MM, Singh N : Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir : A Systemic Review AJT 8 : 2111-2118, 2008. [エビデンスレベルⅠ]
- 11) Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U : Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. AJT 5 : 218-227, 2005.

## GUIDE 3

## 腎移植後CMV感染の診断法 II

## 1. 血清学的診断法

- ① CMV 感染状態の検査と把握：腎移植レシピエントとドナーは術前に CMV 感染 status を ELISA 法による抗 CMV-IgM, 抗 CMV-IgG を用いて評価する<sup>1~4)</sup> [推奨グレード B].
- ② 初回検査で, 腎移植による初感染と考えられる組み合わせ(ドナー既感染→レシピエント初感染: D+/R-) は, 再検のうえ, 移植後初感染期を経て既感染(治癒)に至る過程を定期的に経過観察(f/u)する<sup>1)</sup> [推奨グレード C1].
- ③ 既感染例においても移植後再活性化(再起感染)が起こりうるので定期的に経過観察を行う。
- ④ CMV の再活性化の有無は, 普段は抗原血症法で経過観察し, ELISA 抗体価は 1 カ月ごとに経過観察する<sup>1)</sup> [推奨グレード B].

CMV 感染 status  
ELISA 法  
CMV-IgM 抗体価  
抗 CMV-IgG 抗体価

- まず腎移植レシピエントとドナーは, 手術前に CMV 感染 status を ELISA 法による抗 CMV-IgM 抗体価, 抗 CMV-IgG 抗体価を用いて評価する<sup>1~4)</sup>.
- CMV 感染 status は抗体価により以下のように分類する。

	抗 CMV-IgM	抗 CMV-IgG
未感染	(-)	(-)
活動性初感染	(±~+)	(-~±)
既感染(治癒)	(-)	(+)

D+/R-

- 初回検査で腎移植によって CMV の初感染を受けると考えられる組み合わせ(ドナー既感染→レシピエント初感染: D+/R-)においては, 再検のうえ, レシピエントは移植後, 初感染期を経て既感染(治癒)に至る過程を定期的に f/u する必要がある。

移植後再活性化  
再起感染

- 一方, 移植前 CMV 感染 status が既感染の症例においても, 免疫抑制療法により, 移植後再活性化(再起感染)が起こりうるので定期的な経過観察を行うことはやはり必要である。

ELISA 抗体価

- 通常, 体内における CMV 感染の activity は抗原血症法で評価し, ELISA 抗体価は 1 カ月に 1 回チェックする<sup>1)</sup>.

## 2. 胸部 CT 検査

- ① 胸部 CT 検査は, CMV 間質性肺炎の初期像を最も鋭敏に捉える<sup>5~8)</sup> (図 3-1, -2) [推奨グレード B].

- 腎移植レシピエントは移植前に他の感染性疾患，悪性疾患の評価も兼ねて，全例胸部 CT を撮影，評価しておくことが望ましい。
- 初感染例では，CMV 抗原血症検査が陽性化した時点，CMV disease 症状が発現（発熱）した時点で胸部 CT を行うことが望ましい。
- 初感染・既感染を問わず呼吸器症状が発現した場合は 全例で躊躇せずに胸部 CT を実施する。

### 3. 気管支肺胞洗浄・経気管支的肺生検・消化管内視鏡下生検

- ① 初感染・既感染を問わず CMV tissue invasive disease においては，組織学的診断を行うことが推奨されており，気管支肺胞洗浄液，消化管内視鏡における組織片の診断は価値がある。[推奨グレード B]

気管支肺胞洗浄  
BAL

- 可能な限り気管支肺胞洗浄(Bronchoalveolar lavage : BAL)を行い，核内封入体細胞，DNA 血症法による CMV の確認を行うことが望ましい。

### 4. 上部消化管内視鏡検査

- ① CMV 感染では胃十二指腸潰瘍が比較的高率に起こる。
- ② ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬にても難治性の胃十二指腸潰瘍は CMV 感染による潰瘍を疑う。
- ③ レシピエントは移植前に全例上部消化管内視鏡を行っておくことが望ましい [推奨グレード C]。
- ④ 初感染・既感染を問わず消化器症状が発現した場合は全例躊躇せず上部消化管内視鏡を実施する<sup>9~11)</sup>。 [推奨グレード B]
- ⑤ CMV 潰瘍ではしばしば十二指腸潰瘍（露出血管）からの出血性潰瘍による吐血・ショックをきたす場合があり，クリッピングによる止血を最優先する。
- ⑥ 可能な場合には生検を行う（核内封入体細胞を確認する）(図 3-3)。
- ⑦ 潰瘍病変では，しばしば抗原血症検査が陰性の場合がある。

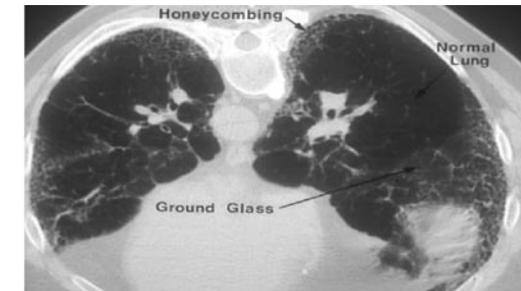


図 3-2 網状陰影

図 3-1 スリガラス状陰影

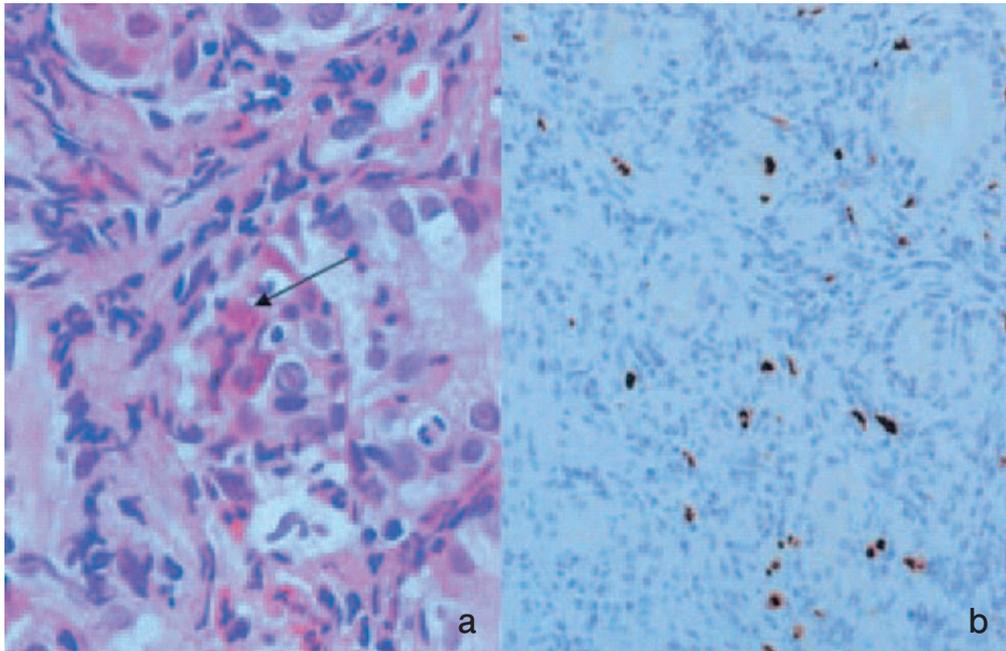


図 3-3

a : 胃の生検により採取された材料で確認された封入体細胞(Owl's eye : 矢印)

b : 同材料の免疫組織化学染色による pp65 陽性細胞

CMV pp65(65 kDa lower matrix phosphoprotein)は, CMV のウイルスエンベロープを構成する主要物質であり, CMV 反応性の CD4<sup>+</sup> T 細胞, CD8<sup>+</sup> T 細胞の免疫標的物質でもある。

CMV 間質性肺炎  
胃十二指腸潰瘍  
胸部 CT 検査

初感染例

発熱

組織侵襲性臓器病変  
組織学的診断

*Pneumocystis jirovecii*  
真菌性肺炎

上部消化管内視鏡検査

クリッピングによる止血

- CMV による組織侵襲性病変の中でも比較的頻度が高く, 生命予後に直結する病変として CMV 間質性肺炎と胃十二指腸潰瘍がある。
- 胸部 CT 検査は, CMV 間質性肺炎による初期変化を最も鋭敏に捉えることが可能である。
- 腎移植レシピエントは移植前に他の感染性疾患, 悪性疾患の評価も兼ねて, 全例胸部 CT を撮影, 評価しておくことが理想的である。
- 消化管についても全例術前に上部消化管内視鏡検査を行っておくことが望ましい。
- 初感染例では, CMV 抗原血症検査が陽性化した時点, CMV disease 症状が発現(発熱)した時点で胸部 CT を行う。また, 初感染・既感染を問わず呼吸器症状が発現した場合は, 全例で躊躇せずに胸部 CT を実施するべきである。
- 初感染・既感染を問わず CMV による組織侵襲性臓器病変(CMV tissue invasive disease)においては, 組織学的診断を行うことが推奨されており, 気管支肺胞洗浄液, 消化管内視鏡における組織片の診断は価値がある。
- CMV 肺炎では可能な限り気管支肺胞洗浄を行い, 核内封入体細胞, DNA 血症法による CMV の確認を行うことが望ましい。このことは *Pneumocystis jirovecii* や真菌性肺炎との鑑別診断上も必要である。
- 同様に, 消化器症状発現時には全例躊躇せずに, 上部消化管内視鏡検査を行うことが望ましい。
- CMV による胃十二指腸潰瘍(露出血管)では, しばしば出血性潰瘍による吐血・ショックをきたす場合があり, クリッピングによる止血を最優先する。

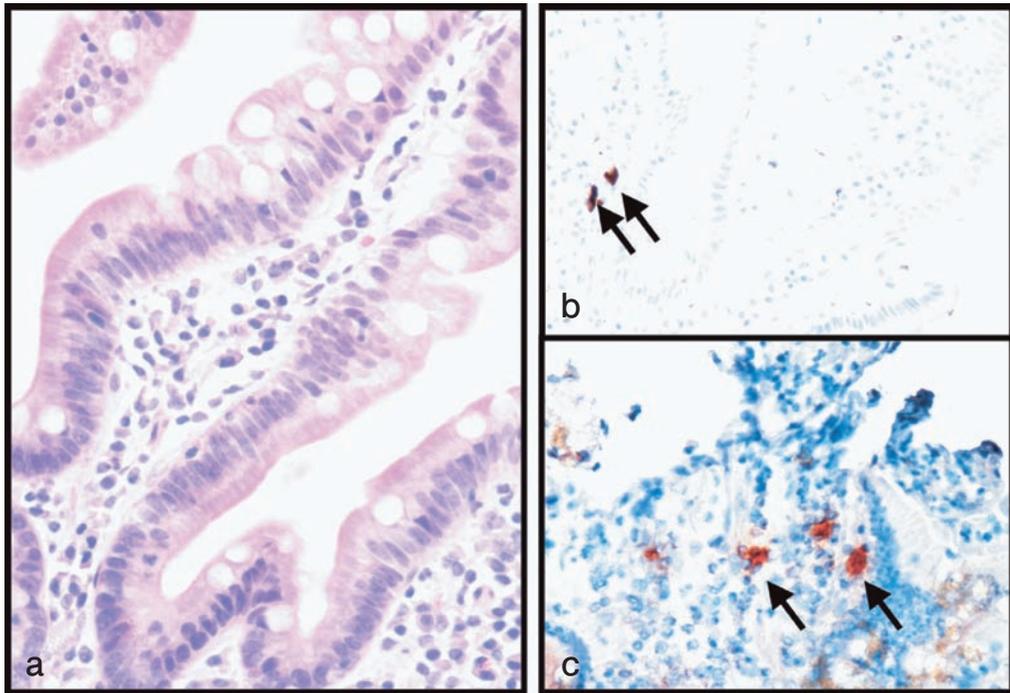


図 3-4 CMV 陽性の十二指腸生検材料

a : H&E 染色

b : パラフィンブロック標本における抗 CMVp52 抗体による免疫組織化学染色所見

c : 凍結切片標本における pp65matrix protein に対する免疫組織化学染色. 矢印で示しているのが CMV 陽性細胞

CMV delayed protein p52 に対するモノクローナル抗体は封入体を特に良く染め分けられるのでパラフィンブロック標本に用いた.

CMV 陽性サンプルの病理組織学的所見は粘膜固有層の非特異的炎症所見, 上皮内への白血球浸潤, 上皮細胞の変性, 上皮細胞・内皮細胞の封入体を伴うことが多い. p52 染色陽性部位では比較的容易にこのような局所的な炎症所見を見つけることが可能である.

(Leminen M et al : Nephrol. Dial. Transplant 24 : 3553-3559, 2009 より引用)

生検

- 胃十二指腸潰瘍でヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬が無効の場合は CMV 感染による潰瘍を疑う.
- 可能な場合には, 生検を行う(核内封入体細胞を確認する)(図 3-4). ただし潰瘍病変では, しばしば抗原血症検査が陰性の場合があり, 必ずしも抗原血症法による陽性細胞数が病勢を反映しない場合もあるので注意する.

## 5. 眼底検査

- ① レシピエントは移植前に全例, 眼底検査を行っておくことが望ましい<sup>12, 13)</sup>  
[推奨グレード C].
- ② 発症部位によっては, 初期には自覚症状に乏しく発見が遅れる場合がある. 特に初感染例では CMV 抗原血症検査が陽性化した場合は必ず眼底検査を実施する<sup>12, 13)</sup> [推奨グレード B].

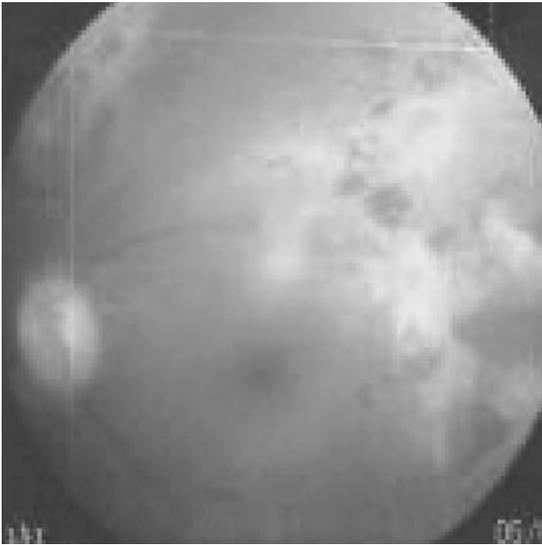


図 3-5 CMV 網膜炎



図 3-6 CMV 網膜炎

(ともに Sanghera NK et al. : Clin Exp Optom 93(4)261-263, 2010 より引用)

- ③ 網膜炎では CMV 抗原血症検査が陽性化しない場合、陽性細胞数と病勢が一致しない場合がある(図 3-5, 6).
- ④ 明らかな CMV disease 症状(発熱, 他の臓器症状)が発症した際にも必ず眼底検査を行う。
- ⑤ 移植後 1 年は定期的な検査が必要である<sup>3,4)</sup>(AST ガイドライン) [推奨グレード B].
- ⑥ 発症は移植後 1 カ月~4 年(平均 1 年)で, 1 年以後の発症も報告されており定期経過観察が望ましい<sup>13)</sup> [推奨グレード C].

## 6. 耐性 CMV の遺伝子解析

- ① 長期 GCV 治療継続・不適切な治療による耐性獲得が報告されている<sup>14)</sup>.
- ② 頻度は数%~10%である(臓器・地域によりさまざま).

- Ganciclovir 耐性 CMV の代表的な遺伝子変異として以下の変異が報告されている<sup>14,15)</sup>(図 3-7).

- ① UL97 (protein kinase) mutations : M460V/I, C592G, A594V, L595S,

UL97  
protein kinase

VGCV

### VGCV(バルガンシクロビル)の薬剤耐性の治験結果

- 固形臓器移植患者に移植後 10 日以内から 100 日まで VGCV が経口投与され, 移植後 100 日目に採血できた 198 名の血液サンプルから分離した多形核白血球について, 遺伝子型変異解析を実施した結果, UL97 耐性変異体は検出されなかった.
- また, 移植後 12 ヶ月までに CMV 感染症が疑われた患者 55 名についても, UL97 耐性変異体は検出されなかった.

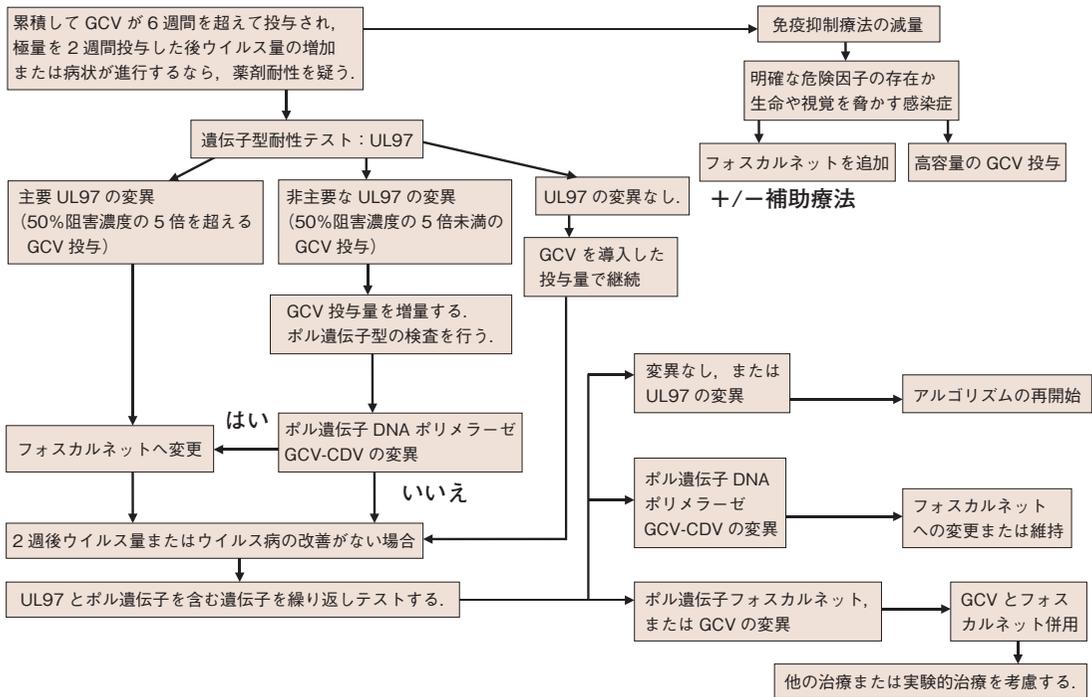


図 3-7 耐性 CMV に対するアルゴリズム (International Consensus Guideline)  
(Kotton CN et al, 2010<sup>1)</sup>から引用)

UL54  
DNA polymerase

C603W

② UL54 (DNA polymerase) mutations → cross-resistance to Foscarnet, Cidofovir

- 耐性と判断されれば、Foscarnet, Cidofovir で治療を行うのが一般的である。

## 文 献

- 1) Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Sunwen C, Snyderman DR, Allen U, Humar A : On behalf of the Transplantation Society Infectious CMV Consensus Group. International Consensus Guidelines in the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. Transplantation 89 : 779-795, 2010.
- 2) Kotton CN : Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. Nat Rev Nephrol 6 : 711-721, 2010.
- 3) Humar A, Snyderman D : AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 9(Suppl 4) : S78-86, 2009.
- 4) Humar A, Michaels M : On behalf of the AST ID working group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation Recommendations for Screening, Monitoring and Reporting of Infectious Complications in Immunosuppression Trials in Recipients of Organ Transplantation. Am J Transplant 6 : 262-274, 2006.
- 5) Demirkazik FB, Akin A, Uzun O, Akpınar MG, Ariyurek MO : CT findings on immunocompromised patients with pulmonary infections. Diagn Interv Radiol 14 :

- 75-82, 2008.
- 6) Gasparetto EL, Ono SE, Escuissato D, Marchiori E, Roldan L, Marques HL, Fraree Silva RL : Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation : high resolution CT findings. *Br J Radiol* 77 : 724-727, 2004.
  - 7) Gulati M, Kaur R, Jha V, Venkataramu NK, Gupta D, Suri S : High-resolution CT in renal transplant patients with suspected pulmonary infections. *Acta Radiol* 41 : 237-241, 2000.
  - 8) Eun-Young K, Patz EF, Muller NL : Cytomegalovirus pneumonia in transplant patients : CT Findings. *J Comp Assist Tomograph* 20 : 295-299, 1996.
  - 9) Péter A, Telkes G, Varga M, Sárváry E, Kovalszky I : Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients : Hungarian single-center experience. *Clin Transplant* 18(5) : 580-584, 2004 Oct.
  - 10) Ponticelli C, Passerini P : Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Transpl Int* 18(6) : 643-650, 2005 Jun.
  - 11) Lempinen M, Halme L, Sarkio S, Arola J, Honkanen E, Turunen U, Salmela K, Lautenschlager I : CMV findings in the gastrointestinal tract in kidney transplantation patients, patients with end-stage kidney disease and immunocompetent patients *Nephrol Dial Transplant* 24 : 3533-3539, 2009.
  - 12) Sanghera NK, Newman TL : Cytomegaloviral retinitis from chronic immunosuppression following solid organ transplant surgery. *Clin Exp Optom* 93 : 4 : 261-263, 2010.
  - 13) Chung H, Kim KH, Kim JG, Lee SY, Yoon YH : Retinal Complications in Patients With Solid Organ or Bone Marrow Transplantation. *Transplantation* 83 : 694-699s, 2007.
  - 14) Hantz S, Garnier-Geoffroy F, Mazeron MC et al. : French CMV Resistance Survey Study Group. Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients : a French cohort study. *J Antimicrob Chemother* 65 : 2628-2640, 2010.
  - 15) Kuramoto T, Daikoku T, Yoshida Y, Takemoto M, Oshima K, Eizuru Y, Kanda Y, Miyawaki T, Shiraki K : Novel anticytomegalovirus activity of immunosuppressant mizoribine and its synergism with ganciclovir. *J Pharmacol Exp Ther* 333(3) : 816-821, 2010.

## GUIDE 4

## 腎移植後CMV感染症の治療薬

- ① D+/R-, ATG 投与群などの高リスク群では, 早期投与だけではな予防投与が行われている [推奨グレードC1].
- ② 高度な顆粒球減少症には, G-CSF の投与も考慮すべきである [推奨グレードB].
- ③ 重症感染症に対しては, 最初から免疫抑制薬の減量を考慮すべきである [推奨グレードC1].
- ④ わが国においては, 小児における VGCV の安全性は確認されていないので GCV の静脈内投与を行うべきである [推奨グレードC1].

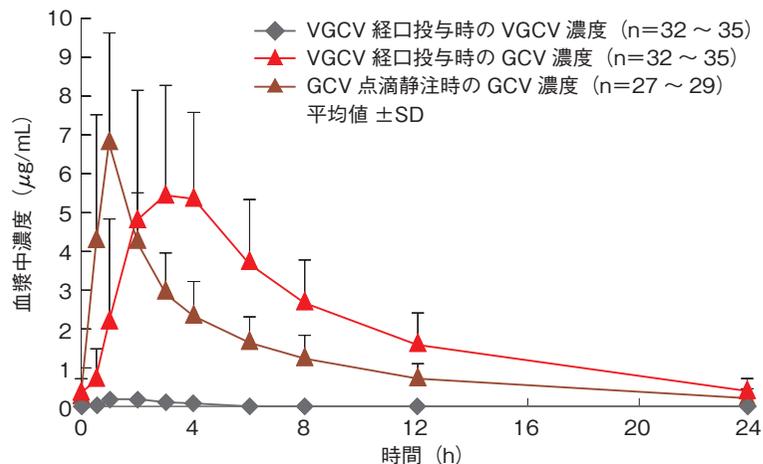
## 1. VGCV (バルガンシクロビル) について

## ■ 経口薬 VGCV の作用機序

- VGCV は, GCV (ガンシクロビル) の L-バリンエステル体(プロドラッグ)であり, 経口投与されると, 腸管壁および肝臓のエステラーゼにより速やかに GCV に変換される.
- GCV は CMV の UL97 遺伝子産物である protein kinase により 1 リン酸化され, さらに宿主細胞由来 kinase により 2 リン酸化, 3 リン酸化され CMV の DNA polymerase を阻害し, 抗 CMV 活性を示す.

VGCV, GCV  
L-バリンエステル  
エステラーゼ

protein kinase



対象：造血幹細胞移植, 腎移植または肝移植後 CMV 感染および感染症患者  
 方法：維持治療期間中の 6～14 日間, VGCV900mg 1 日 1 回を反復経口投与または GCV5mg/kg を反復静脈内投与したときの血漿中 VGCV および GCV 濃度 (推定クレアチニンクリアランスによる補正のため投与量を 450mg (VGCV) と 2.5mg/kg (GCV) に調整した腎移植患者を含む) を測定

図 4-1 血漿中濃度の推移

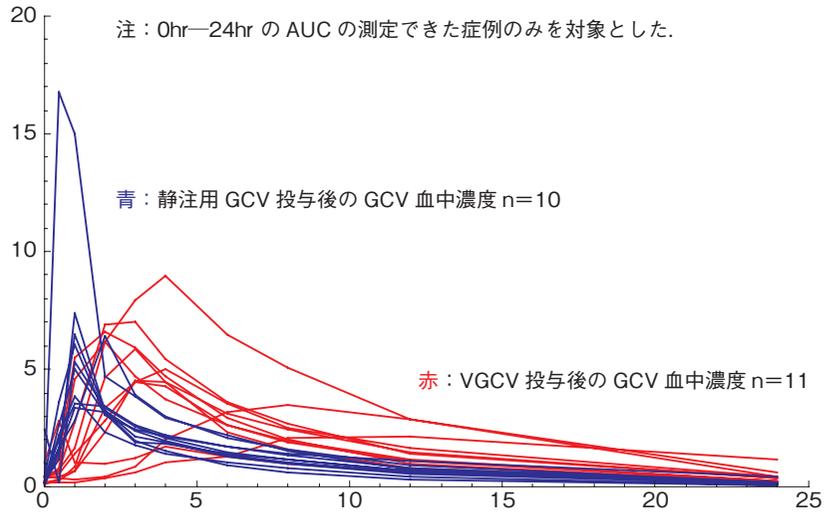
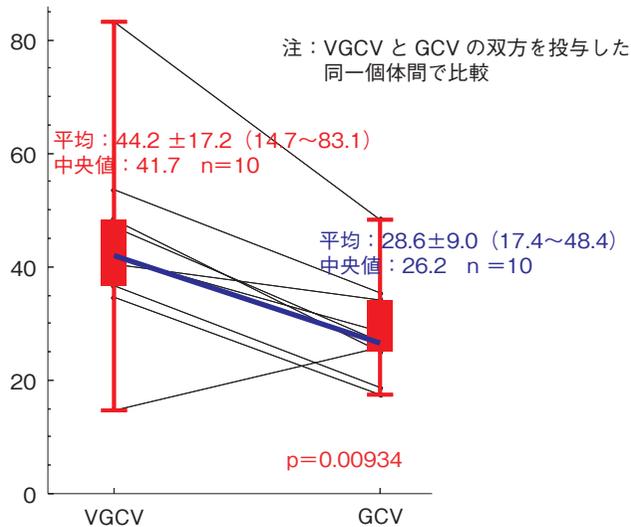


図 4-2 VGCV, GCV 投与後 24hr における GCV 血中濃度の推移

図 4-3 VGCV, GCV 投与後の AUC<sub>0-24hr</sub> の比較AUC<sub>0-24hr</sub>

### ■ VGCV の薬物動態

- VGCV 投与時の血漿中 VGCV の濃度は非常に低く、AUC<sub>0-24hr</sub> は  $0.520 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  (平均値) と低値であることから経口投与後速やかに GCV へと変換されていた(図 4-1)。
- 平均血漿中 GCV 濃度は、本剤投与では投与後 3 時間で、GCV 点滴静注用投与では投与後 1 時間で  $C_{\text{max}}$  に達し、同様の推移で消失した。  $C_{\text{max}}$  の濃度は GCV で高かったが、AUC は VGCV のほうが有意に高かった(図 4-2, 3)。

### ■ VGCV の有効性(GCV との比較)

- わが国で施行された無作為化、非盲検、実薬対照、2 期クロスオーバー、多施設

共同試験によれば、初期治療期間における最終評価日までのCMV陰性化率は97.2%であった。

## 固形臓器移植

- VICTOR 試験によれば、固形臓器移植(75%が腎移植患者)においてVGCVはGCVに治療効果で劣っていなかったと報告されている<sup>1)</sup>。

## ■ VGCV の分布, 代謝, 排泄

### a. 分布

## 定常状態時

- わが国で施行された無作為化、非盲検、実薬対照、2期クロスオーバー、多施設共同試験によれば、GCVを静脈内投与したときの定常状態時の分布容積は $0.680 \pm 0.161\text{L/kg}$ であった。

## 血漿蛋白結合率

- 活性代謝物GCVの血漿蛋白結合率は $0.5\sim 51\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲において1~2%であった。

### b. 代謝

- VGCVは、血漿中では主に活性代謝物GCVとして存在し、VGCVはわずかに検出されたものの速やかに消失した。血漿中にはGCV以外の代謝物は検出されなかった。

### c. 排泄

全身クリアランス  
腎クリアランス

- 健康成人およびHIV陽性/CMV陽性患者にVGCV900mgを単回経口投与したとき、主な排泄経路は糸球体濾過および尿細管分泌による尿中排泄であった。
- 静脈内投与されたGCVの全身クリアランスおよび腎クリアランスはそれぞれ $3.07 \pm 0.64\text{mL/min/kg}$ および $2.99 \pm 0.67\text{mL/min/kg}$ であり、腎クリアランスは全身クリアランスの大部分を占めていた。

<sup>14</sup>C-GCV

- <sup>14</sup>C-GCVを単回経口投与したときの尿および糞中代謝物量は、いずれも排泄量の1~2%程度であった。

## ■ VGCV の副作用

## 白血球数減少

## 好中球数減少

- わが国で施行された無作為化、非盲検、実薬対照、2期クロスオーバー、多施設共同試験によれば、発現率の高い副作用としては、肝機能異常3例(7.9%)、白血球数減少2例(5.3%)、汎血球減少症2例(5.3%)、倦怠感2例(5.3%)、上腹部痛、胃不快感、肺真菌症、好中球数減少、低蛋白血症、発疹各1例(2.6%)であった。
- また、初期治療期間における重篤な有害事象は3例3件で、白血球数減少2件(5.3%)、好中球数減少1件(2.6%)であった。

## 2. 高リスク群に対するVGCVの投与(図4-4)

## 早期投与, 予防投与

- CMV D+/R-, ATG投与群などでは、早期投与だけではなく予防投与が行われている<sup>2~7)</sup> [推奨グレードC1]。
- 投与方法(早期投与方法か予防投与方法)に関する選択基準はなく、各施設でいずれかの方法が選択されている。

早期投与方法  
(preemptive therapy)

- 早期投与方法(preemptive therapy): 抗原血症法による検査を行い、陽性であった場合VGCV450~900mg/日を投与する(腎機能により投与量、投与

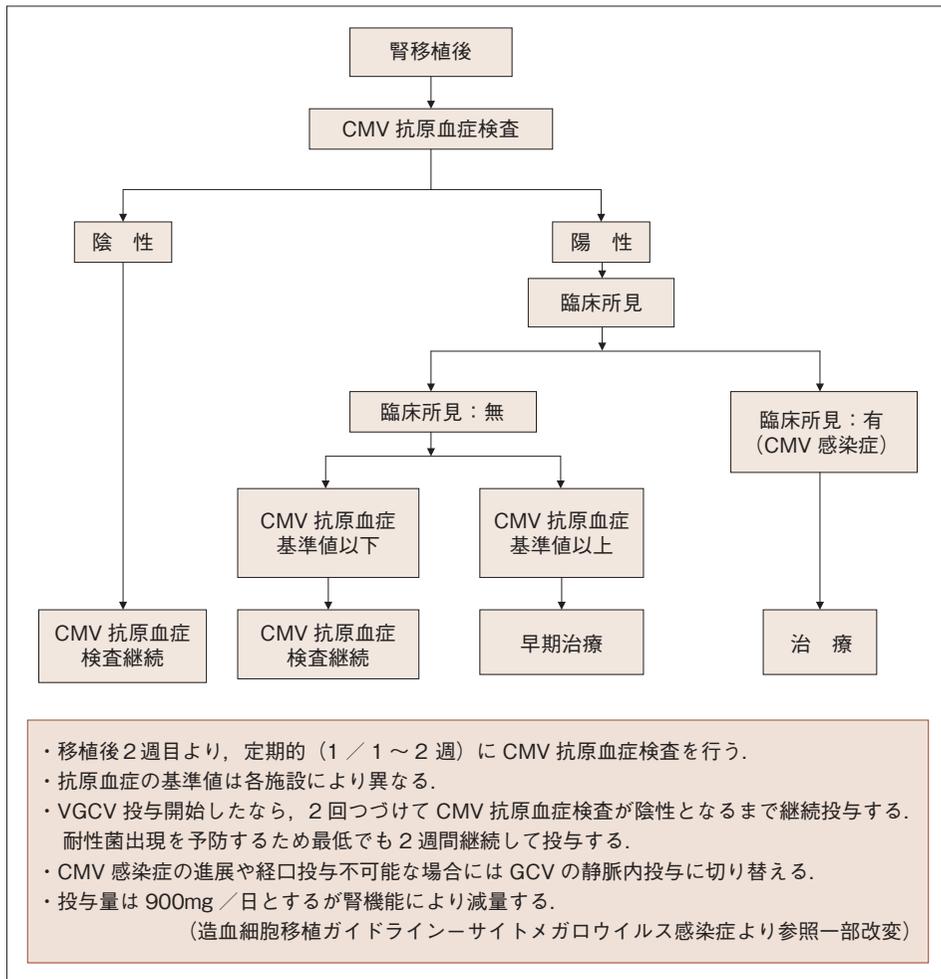


図 4-4 VGCV による CMV 感染症の早期治療法

間隔を決定する)。抗原が2回つづけて陰性になるまで投与継続する。耐性化を防ぐため最低でも2週間継続する。わが国で広く採用されている方法である<sup>2-4)</sup> [推奨グレードB]。

予防投与方法  
(prophylactic therapy)

- 予防投与方法 (prophylactic therapy) : CMV感染の有無に関わらず、予防を目的として投与する<sup>2-7)</sup>。100日間の継続投与が必要となる<sup>2, 3)</sup> [推奨グレードC1]。

長期投与

- VGCVの長期投与により白血球減少、腎機能障害などの副作用には注意する必要がある。また、耐性化やCMVの晩期発生 (late onset CMV disease) の問題も報告されている<sup>5-7)</sup>。

耐性化  
late onset CMV disease

D+/R-

- CMV D+/R-では、高率にCMV感染症が発症するので予防投与が欧米では推奨されているが、わが国ではあまり行われていない [推奨グレードC1]。

### 3. 小児に対する VGCV の投与

小児  
静脈内投与

- わが国においては小児における VGCV の安全性は確認されていないので、GCV の静脈内投与を行うべきである [推奨グレード C1].

### 4. CMV 感染症の治療

軽症感染症

#### ■ 軽症感染症に対して

- VGCV450mg1 日 2 回投与する。ウイルスの排除がなされるまで投与継続する。
- 耐性化を予防するために最低 2 週間の投与が必要となる。
- 免疫抑制薬減量による拒絶反応の頻度も高くなるため、顆粒球減少症に対しては免疫抑制薬の減量を最初から行わず、VGCV の減量を優先させる<sup>8)</sup>。
- 高度な顆粒球減少症には G-CSF の投与も考慮すべきである [推奨グレード B].

顆粒球減少症

顆粒球減少症  
G-CSF

重症感染症

#### ■ 重症感染症に対して

- 最初から免疫抑制薬の減量を考慮すべきである [推奨グレード C1].

#### ■ 免疫抑制薬の減量

- CMV syndrome および disease の治療中は抗ウイルス薬の投与とともに免疫抑制量の適正化・減量を考慮する必要がある [推奨グレード C1].
- Calcineurin inhibitor (CNI) の種類は CMV 感染症の治療結果に影響は及ぼさないが、CNI 濃度の検討では cyclosporine でトラフ濃度が 150ng/mL 以下、tacrolimus で 5ng/mL 以下で治療効果が良好であったと報告されている<sup>9)</sup>。
- CMV disease 時に MMF 投与量を減量もしくは中止するべきか、その適切な期間についてのエビデンスはないが、CMV 感染症に対して MMF 投与量を 50% 減量もしくは中止とともに抗ウイルス薬による治療を行う事によって CMV 血症の遷延なく治療できると報告されている<sup>10)</sup>。
- 一方で、MMF の長期間の減量・中止によって急性拒絶反応の発症のリスクが高くなることを十分考慮する必要がある<sup>11)</sup>。

CNI 濃度  
cyclosporine  
tacrolimus

MMF 投与量

急性拒絶反応

#### 免疫抑制剤の投与量調整

##### CNI のトラフ濃度の適正化

(cyclosporine  $\leq$  150ng/mL, tacrolimus  $\leq$  5ng/mL) [推奨グレード B]

##### 代謝拮抗剤 (azathioprine, mizoribin, mycophenolate mofetile 等)

投与量の調節………半減もしくは休業

(長期間の減量・中止は急性拒絶反応発症のリスクが高くなることを十分考慮) [推奨グレード C1]

免疫グロブリン製剤

静注用ヒト免疫グロブリン

#### ■ 免疫グロブリン製剤

- 本邦では重症化した場合に、静注用ヒト免疫グロブリンを投与するケースがあるが、肺炎などの重症感染症には補助療法として考慮すべきである [推奨グレード C1].

高力価 CMV 抗体免疫グロブリン

- 高力価 CMV 抗体免疫グロブリンについて、腎移植の CMV D+/R- 症例において高力価 CMV 抗体免疫グロブリン投与の効果を検討した報告では、高力価 CMV 抗体免疫グロブリンの予防投与によって CMV disease の頻度および重症度の低下を認めたと報告されている<sup>12-14)</sup> [推奨グレード C1].
- 投与法は移植後 72 時間以内に 150mg/kg, 2, 4, 6, 8 週後に 100mg/kg, 12, 16 週後に 50mg/kg とされている。
- 現在、本邦では保険適用となっていないが、必要な治療と考えられる。
- 一方で、最近の GCV/VGCV のような強力な抗ウイルス薬が使用可能になってからの報告は少なく、CMV 肺炎等の重症な臓器浸潤 CMV disease 時の治療や GCV-resistant CMV disease の治療において、抗ウイルス薬との併用の効果については不明である。

GCV-resistant CMV disease

## 文 献

- 1) Asberg A, Humar A, Rollag H et al. : Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 7 : 2106, 2007.
- 2) Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al. : International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 89 (7) : 779, 2010.
- 3) Humar A, Snyderman D, the AST infectious disease community of practice : *Am J Transplant* 9 : S78, 2009.
- 4) 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. 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」作業部会, 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会, 1999.
- 5) Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, et al. : The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 10 : 1, 2010. [エビデンスレベル II]
- 6) Sun HY, Wagener MM, Singh N : Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir : A systematic review. *Am J Transplant* 8 : 2111, 2008. [エビデンスレベル I]
- 7) Khoury JA, Storch GA, Bohl DL et al. : Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant* 6 : 2134, 2006. [エビデンスレベル II]
- 8) Afrani L, Truffaut L, Kreis H et al. : Incidence, risk factors and clinical consequences of neutropenia following kidney transplantation : A retrospective study. *Am J Transplant* 9 : 1816, 2009. [エビデンスレベル IVa]
- 9) Asberg A, Jardine AG, Bignamini AA et al. : Effects of the intensity of immunosuppressive therapy on outcome of treatment for CMV disease in organ Transplant recipients. *AJT* 10 : 1. 8, 2010. [エビデンスレベル II]
- 10) 渡井至彦 : 腎移植における長期生着を目指して—ウイルス感染. *今日の移植* 23(1) : 90-95, 2010. [エビデンスレベル IVb]
- 11) Danziger-Isakov L, Baillie GM : Hematologic complications of anti-CMV therapy in solid organ transplant recipient. *Clin Transplant* 23(3) : 295-304, 2008. [エビデンスレベル I]
- 12) Snyderman DR, Werner BG, Heinze-Lacey B et al. : Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal transplant recipient. *N Engl J*

Med 317 : 1049-1054, 1987. [エビデンスレベルⅡ]

- 13) Snyderman DR : Historical overview of the use of cytomegalovirus hyperimmune globulin in organ transplantation. Transpl Infect Dis 3(Suppl 2) : 6-13, 2001. [エビデンスレベルⅢ]
- 14) Snyderman DR, Werner BG, Tilney NL et al. : Final analysis of primary cytomegalovirus disease prevention in renal transplant recipients with a cytomegalovirus-immune globulin : Comparison of the randomized and open-label Trials. Transplant Proc 23 : 1357-1360, 1991. [エビデンスレベルⅣa]

# GUIDE 5

## 腎移植CMV D+/R-症例におけるCMV感染症対策

- ① 移植前にドナー・レシピエント双方の血清中抗 CMV IgG 抗体を測定して、ウイルス保有の有無を確認することが必要である [推奨グレードA]。
- ② 腎移植 CMV D+/R-症例において、CMV 感染症の予防としては、抗ウイルス薬の予防投与と早期投与はともに有効である [推奨グレードB]。
- ③ 予防投与は、急性拒絶反応治療後・血液型不適合症例・抗ドナー抗体陰性症例に対して考慮する。VGCV450mg/日 で最長で 100 日間の投与継続が可能と考える [推奨グレードC1]。
- ④ 早期投与は、CMV 抗原血症検査が陽性であった場合速やかに開始し、2 回つづけて陰性になるまで 2 週間以上継続投与する。CMV 感染の場合、GCV 静脈内投与または VGCV450~900mg/日 経口投与する。CMV 感染症の場合、GCV 静脈内投与を先行させ、症状が軽減すれば VGCV450~900mg/日 経口投与に変更する。これとともに免疫抑制量の適正化・減量を考慮する [推奨グレードC1]。

CMV D+/R-  
CMV IgG 抗体  
CMV D+/R-症例  
血清中抗 CMV IgG 抗体

- 移植後の CMV 感染症の発生頻度・時期の予測に有用であることから、移植前にドナー、レシピエント双方の血清中抗 CMV IgG 抗体を測定して、ウイルス保有の有無を確認することが必要である。
- ドナーが CMV 陽性(既感染：D+)，レシピエント陰性(未感染：R-)の場合を“CMV D+/R-症例”とよぶが、レシピエントが初感染となるため定期的なモニタリングが必要である<sup>1)</sup>。

CMV D+/R-

### 1. CMV 感染症に対する抗ウイルス薬の使用法

- 移植後の CMV 感染症に対する抗ウイルス薬の使用法としては以下のものがある。
  - ① 予防投与方法(prophylactic therapy)
  - ② 早期投与方法(preemptive therapy)
  - ③ 発症後の治療
- 予防投与方法に関しては、CMV D+/R-症例に対しても腎移植領域では保険適用になっていない。

### 2. 予防投与方法か早期投与方法かの選択

direct effect

- 腎移植における CMV 感染症の問題は、感染して臓器障害を起こす direct effect と、慢性炎症や免疫系に影響を及ぼし急性拒絶反応や新たな感染症を引き起こす indirect effect がある。これらの障害は、CMV 感染症によって引き起こされる

indirect effect

ため、その前のCMV感染(CMV血症)の段階で治療を行う早期投与もCMV感染症の予防と分類することも出来る。

- そのため、CMV感染症の予防治療としては、予防投与方法か早期投与方法のどちらが望ましいかを考える必要がある。
- これまでに腎移植CMV D+/R-症例に対する予防投与と早期投与を比較したRCT(randomized clinical trial)が欧米から報告されている<sup>2,3)</sup>が、CMV感染症の予防には予防投与方法・早期投与方法の両治療戦略ともに有効とされている。

RCT (randomized clinical trial)

### 3. 海外でのCMV D+/R-症例におけるCMV感染症対策

AST(アメリカ移植学会)ガイドライン

- AST(アメリカ移植学会)ガイドラインでは、腎移植におけるCMV D+/R-症例に対しては、VGCV内服、GCV内服、GCV静脈内投与のいずれかを3~6カ月間継続する予防投与方法を推奨している。あくまで早期投与方法はオプションの一つであり、より低リスク症例に行うべきとしている<sup>1)</sup>。

late onset CMV disease

- しかし、予防投与方法の最大の問題は、抗ウイルス薬中止後に発症する晩期発生のCMV感染症(late onset CMV disease)である。
- CMV D+/R-症例において、標準的な3カ月間の予防投与方法を行ったあとのlate onset CMV disease発症率は17~37%と推定されている<sup>4,5)</sup>。この対策としては、以下の諸点があげられている。

ウイルスモニタリング

- ① CMV感染症による症状が出現したら速やかに治療を開始する。
- ② 抗ウイルス薬中止後にはウイルスモニタリングを毎週行う<sup>6)</sup>。
- ③ 予防投与の継続期間を6カ月まで延長する<sup>5)</sup>。

### 4. 日本におけるCMV D+/R-症例におけるCMV感染症対策

CMV D+/R-

- 日本においては、米国とは違い、頻回の外来通院によって綿密なウイルスモニタリングが可能である。そのため、CMV D+/R-症例に対してもCMV感染診断後の速やかな治療開始が要求される早期投与を行うことが可能である。
- 実際には、抗ウイルス薬の投与方法(予防投与方法か早期投与方法か)に関する選択基準はなく、各腎移植施設でいずれかの方法が選択されている。

#### ■ 予防投与方法

白血球減少  
腎機能障害  
耐性化  
late onset CMV disease

- 急性拒絶反応治療後、血液型不適合症例、抗ドナー抗体陰性症例には予防投与を考慮する。今後、本邦でも保険適用となる必要がある。
- しかし、VGCVの長期投与により白血球減少、腎機能障害などの副作用には注意する必要がある。耐性化やlate onset CMV diseaseの問題も報告されている<sup>2,5,7)</sup>。
- 海外では100日間の予防投与が一般的だが、本邦ではウイルスモニタリングを退院後も綿密に行うことができるため、腎移植後または拒絶反応治療後よりVGCV450mg/日で最長で100日間の投与継続で可能と考える。
- ただし、投与終了後12週間は1~2週間毎の抗原血症検査が勧められる<sup>7~9)</sup>。

VGCV450mg/日

抗原血症検査

## 早期投与法

## ■ 早期投与法

## GCV 静脈内投与

## CMV tissue invasive disease

- 抗原血症検査を行い、陽性であった場合治療を開始する。抗原が2回つづけて陰性になるまで2週間以上継続投与する<sup>10~12)</sup>。
- CMV感染の場合、GCV静脈内投与またはVGCV450(～900)mg/日経口投与する(腎機能により投与量、投与間隔を決定する)。
- CMV感染症(特にCMV tissue invasive disease)の場合、まずGCV静脈内投与を行い、症状が軽減すればVGCV450～900mg/日経口投与に変更する。
- これとともに免疫抑制量の適正化・減量(特に代謝拮抗薬の減量・休薬)を考慮する必要がある。(「CMV感染症の治療」第4章の“免疫抑制薬の減量”p20参照)

## 文 献

- 1) Humar A, Snyderman D : Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 9(Suppl 4) : S78, 2009.
- 2) Khoury JA, Storch GA, Bohl DL et al. : Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. Am J Transplant 6(9) : 2134, 2006. [エビデンスレベルⅡ]
- 3) Reischig T, Jindra P, Hes O, Svecova M, Klaboch J, Treska V : Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. Am J Transplant 8(1) : 69, 2008. [エビデンスレベルⅡ]
- 4) Paya C, Humar A, Dominguez E et al. : Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 4(4) : 611, 2004. [エビデンスレベルⅡ]
- 5) Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F et al. : The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. Am J Transplant 10(5) : 1228-1237, 2010. [エビデンスレベルⅡ]
- 6) Humar A, Paya C, Pescovitz MD et al. : Clinical utility of cytomegalovirus viral load testing for predicting CMV disease in D+/R- solid organ transplant recipients. Am J Transplant 4(4) : 644, 2004.
- 7) Sun HY, Wagener MM, Singh N. Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir : a systematic review. Am J Transplant 8(10) : 2111, 2008. [エビデンスレベルⅠ]
- 8) Small LN, Lau J, Snyderman DR : Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir : a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. Clin Infect Dis 43(7) : 869, 2006. [エビデンスレベルⅠ]
- 9) Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U : Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. Am J Transplant 5(2) : 218, 2005.
- 10) Schroeder R, Michelon T, Fagundes I et al. : Antigenemia for cytomegalovirus in renal transplantation : choosing a cutoff for the diagnosis criteria in cytomegalovirus disease. Transplant Proc 37(6) : 2781, 2005. [エビデンスレベルⅢ]
- 11) The TH, van der Bij W, van den Berg AP et al. : Cytomegalovirus antigenemia. Rev Infect Dis 12(Suppl 7) : S734, 1990.
- 12) Masuho Y, Matsumoto Y, Sugano T, Fujinaga S, Minamishima Y : Human monoclonal antibodies neutralizing human cytomegalovirus. J Gen Virol 68(Pt 5) : 1457, 1987.



## 索引

## A～Z

- AST(アメリカ移植学会)ガイド  
ライン 12, 24
- ATG 投与群 16
- AUC<sub>0-24hr</sub> 17
- BAL 10
- C10C11 5, 6
- <sup>14</sup>C-GCV 18
- C7HRP 5, 6
- CMV-DNA 血症法 5
- CMV-IgM 抗体価 9
- CMV アンチゲネミア法 3, 5, 6
- CMV 間質性肺炎 9, 11
- CMV 感染 3
- CMV 感染 status 9
- CMV 感染症診断法 6
- CMV 感染の発症様式 3
- CMV 抗原血症検査 12
- CMV 抗原血症法 5, 6
- CMV 抗体陰性レシピエント 3
- CMV 抗体陽性レシピエント 3
- CMV 網膜炎 13
- CMV D+/R- 23, 24
- CMV DNA 血症(法) 6
- CMV IgG 抗体 23
- CMV tissue invasive disease  
10, 25
- CNI 濃度 20
- cut off 5, 6
- cyclosporine 20
- D+/R- 6, 9, 16, 19
- direct effect 23
- DNA 血症 5
- DNA 血症法(PCR 法) 3, 6, 13
- ELISA 抗体価 9
- ELISA 法 9
- G-CSF 20
- ganciclovir(GCV) 7, 16
- GCV-resistant CMV disease 21
- GCV 静脈内投与 16, 25
- HVV5 3
- indirect effect 23
- in situ* hybridization 5
- L- バリンエステル体 16
- late onset CMV disease 19, 24
- MMF 投与量 20
- Pneumocystis jirovecii* 11
- pp65 3, 5
- preemptive therapy 6, 7, 18
- prophylactic therapy 7
- protein kinase 13, 16
- QNAT 6
- RCT(randomized clinical trial)  
24
- real-time PCR 法 5
- tacrolimus 20
- tissue invasive disease 4
- UL54 14
- UL97 13
- valganciclovir(VGCV) 7, 13, 16
- VGCV450mg/日 24
- viral syndrome 4
- あ 行**
- アンチゲネミア法 3, 5, 6
- 胃十二指腸潰瘍 10, 11
- 移植後再活性化 9
- ウイルスモニタリング 24
- エステラーゼ 16
- エンベロープ 3
- か 行**
- 顆粒球減少症 16, 20
- 眼底検査 12
- 気管支肺胞洗浄 10
- 急性拒絶反応 20
- 胸部 CT 10, 11
- クリッピングによる止血 10, 11
- 経気管支的肺生検 10
- 軽症感染症 20
- 血漿蛋白結合率 18
- 検査時期 6
- 抗 CMV 抗体 5, 6, 9, 23
- 抗ウイルス薬 7, 23
- 抗原血症法 3, 5
- 抗原血症検査 24
- 好中球数減少 18
- 高リスク群 18
- 高力価 CMV 抗体免疫グロブリン  
21
- 呼吸器症状 10
- 固形臓器移植 18
- さ 行**
- 再活性化 4
- 再起感染 9
- 重症感染症 20
- 十二指腸潰瘍(露出血管) 10
- 出血性潰瘍 10
- 消化器内視鏡下生検 10
- 静注用ヒト免疫グロブリン 20
- 小児 20
- 上部消化管内視鏡検査 10, 11
- 静脈内投与 20
- 腎機能障害 24
- 真菌性肺炎 11
- 腎クリアランス 18
- 診断法(CMV) 5, 9
- 生検(CMV) 12
- 全身クリアランス 18
- 臓器親和性 4
- 早期治療法 19
- 早期投与 18
- 早期投与方法(preemptive therapy)  
6, 7, 18, 25
- 組織学的診断 11

組織侵襲性臓器病変 11

### た 行

耐性 CMV に対するアルゴリズム  
14  
耐性化 19, 24  
長期投与 19  
治療頻度 6  
治療薬 16  
定常状態時 18

テグメント 3

### は 行

初感染例 11  
白血球数減少 18, 24  
発熱 11  
ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 10  
ヒトヘルペスウイルス 3  
頻度 6  
封入体細胞 3, 11

プロトンポンプ阻害薬 10

### ま 行

免疫グロブリン製剤 20  
免疫抑制薬の減量 16

### や 行

予防投与 (prophylaxis) (法) 7,  
18, 19

腎移植後サイトメガロウイルス感染症の診療ガイドライン 2011

定価(本体1,500円+税)

2011年10月1日 第1版第1刷

編集 日本臨床腎移植学会

発行者 菊澤俊晶

発行所 株式会社 日本医学館

〒112-0002 東京都文京区小石川 5-3-4

TEL 03-3868-8077, FAX 03-3868-8078, 振替 00100-8-53101

E-mail igakukan@mx2.alpha-web.ne.jp <http://www.nihon-igakukan.co.jp>

乱丁、落丁の際はお取り替えます。

*The Clinical Guideline for Cytomegalovirus Disease after Kidney Transplantation*

© Japanese Society for Clinical Renal Transplantation

*Publishers Inc. NIHON IGAKUKAN*

Printed in Japan

**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構(電話03-3513-6969, FAX03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。







ISBN978-4-89044-737-4

C3047 ¥1500E



9784890447374

定価(本体1,500円+税)

日本医学館



1923047015006

# Contents

## GUIDE 1 サイトメガロウイルス(CMV)感染症とは

1. CMV について	3
2. CMV 感染の証明	3
3. CMV 感染の発症様式	3
4. CMV 感染症の定義	4
5. CMV 感染症の重症度の分類	4

## GUIDE 2 腎移植後CMV感染の診断法 I

1. CMV 抗原血症法(CMV アンチゲネミア法)	5
2. CMV DNA 血症法(PCR 法)	6
3. 検査時期と頻度	6
4. 治療効果判定期間	7
5. 治療終了の判断	7

## GUIDE 3 腎移植後CMV感染の診断法 II

1. 血清学的診断法	9
2. 胸部 CT 検査	9
3. 気管支肺胞洗浄・経気管支的肺生検・消化器内視鏡下生検	10
4. 上部消化管内視鏡検査	10
5. 眼底検査	13
6. 耐性 CMV の遺伝子解析	13

## GUIDE 4 腎移植後CMV感染症の治療薬

1. VGCV(バルガンシクロビル)について	16
2. 高リスク群に対する VGCV の投与	18
3. 小児に対する VGCV の投与	20
4. CMV 感染症の治療	20

## GUIDE 5 腎移植CMV D+/R-症例におけるCMV感染症対策

1. CMV 感染症に対する抗ウイルス薬の使用方法	23
2. 予防投与法か早期投与法かの選択	23
3. 海外での CMV D+/R-症例における CMV 感染症対策	24
4. 日本における CMV D+/R-症例における CMV 感染症対策	24

索引	27
----	----