

## 同種造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス感染対策

竹中 克斗

同種造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス (cytomegalovirus ; CMV) 感染症は、移植後非再発死亡の主な原因の一つであるが、現在では、移植後に CMV 感染のモニタリングを行い、CMV の再活性化を認めた時点で、抗 CMV 薬を開始する先制治療が標準的に行われ、移植後早期の CMV 感染症はほぼ抑制されるに至っている。しかし、最近になり、CMV 感染症だけではなく、CMV 再活性化によっても移植後非再発死亡が増加することが明らかとなり、今後、同種造血幹細胞移植成績のさらなる向上のためには、これまでの先制治療から CMV 再活性化そのものの予防が必要である。新薬の登場によって、予防治療が可能となったが、同時に、今後は、予防治療による CMV 再活性化の抑制が、実際に非再発死亡の低下や全生存の改善に結びついていくのか明らかにしていく必要がある。

キーワード：サイトメガロウイルス感染症、同種造血幹細胞移植、抗ウイルス薬、先制治療、予防治療

### 1. はじめに

同種造血幹細胞移植は、急性白血病や悪性リンパ腫などの造血器悪性腫瘍や、再生不良性貧血などの骨髄不全症に対する根治的治療法の 1 つであるが、患者にドナー由来の造血幹細胞を移植するため、移植前治療による免疫抑制や、移植後の免疫抑制剤の使用、さらには移植片対宿主病 (graft-versus-host disease ; GVHD) などにより、高度の免疫抑制状態にあり、ウイルス感染症のリスクが高い。同種造血幹細胞移植後によくみられるウイルス感染症としては、サイトメガロウイルス (cytomegalovirus ; CMV) 感染症、単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus ; HSV) 感染症、水痘帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus ; VZV) 感染症、ヒトヘルペスウイルス 6 型 (human herpesvirus 6 ; HHV-6) 感染症、BK ウイルス/アデノウイルス感染症、EB ウイルス (Epstein-Barr virus ; EBV) 感染症など多種にわたる。その中でも、CMV 感染症は頻度が高く、移植後非再発死亡の大きな原因の 1 つとなっている<sup>1)2)</sup>。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。日本人成人では、CMV 抗体保有率は 80~90% と高く、乳幼児期に大多数の人が感染を受けていると考えられる<sup>3)</sup>。したがって、同種造血幹細胞移植後の 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、CMV 感染に対する予防措置を講じなければ、80% の症例で CMV 再活性化が見られ、20~35% に CMV 感染症が発症する<sup>1)4)</sup>。このため、現在では、移植後に

CMV 感染のモニタリングを行い、CMV の再活性化を認めた時点で、抗 CMV 薬を開始する先制治療が標準的に行われ、移植後早期の CMV 感染症はほぼ抑制されるに至っている<sup>5)~8)</sup>。しかし、最近になり、CMV 感染症だけではなく、CMV 再活性化そのものが移植後経過に及ぼす影響について新たな知見が報告され、また、新薬の登場によって、移植後の CMV 感染対策は、これまでの先制治療から予防治療へと大きく変遷する可能性がある。本稿では、移植後 CMV 感染対策の現状と今後について概説する。

### 2. 移植後 CMV 感染症

CMV 感染 (CMV infection) 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。移植後、免疫抑制状態で、潜伏感染していた CMV が再活性化し、CMV が同定されるようになり、その一部が CMV 感染症を発症するに至る。CMV 感染症の好発時期は移植後 3~12 週であるが、最近では、移植後 100 日以降の後期 CMV 感染症も増加している。CMV はさまざまな臓器を標的としうるため、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)、などの症状が出現する。頻度は低いが、視力低下 (CMV 網膜炎) や、中枢神経症状 (CMV 脳炎・横断性脊髄炎) もみられる<sup>1)2)</sup> (図 1)。とくに CMV 肺炎は、かつては、いったん発症すると致死率が高かったため<sup>9)</sup>、CMV

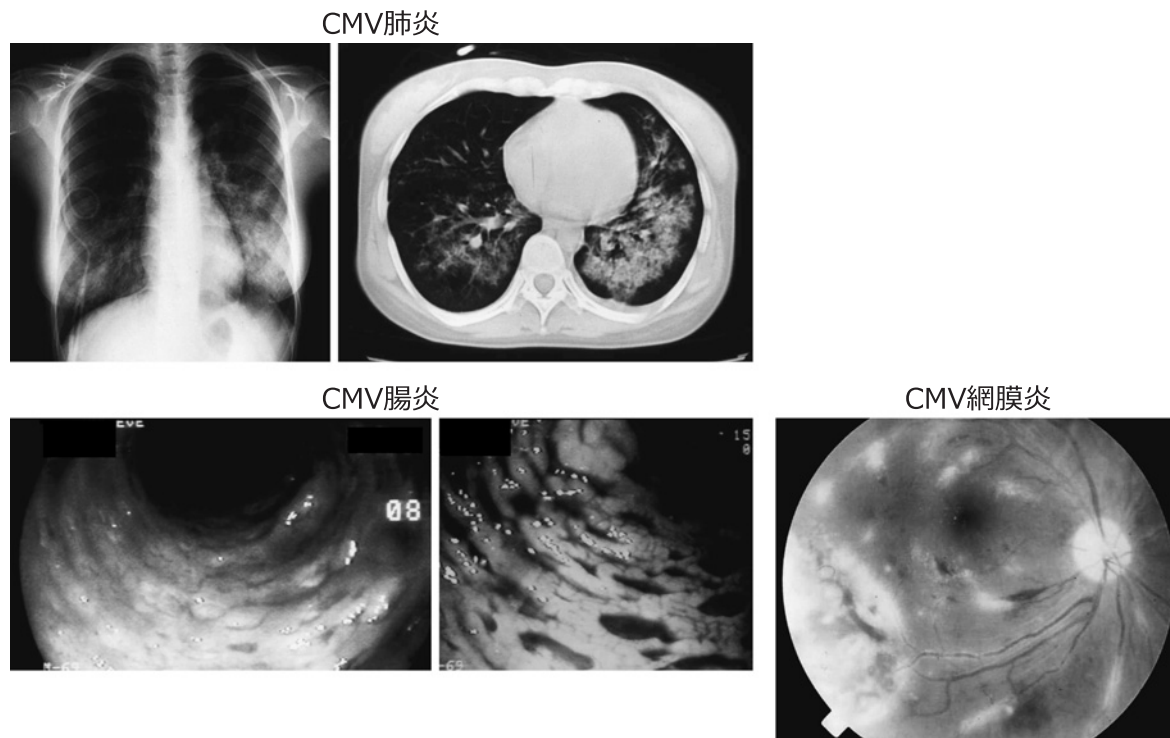


図1 CMV感染症の臨床像

感染対策は主にCMV肺炎の予防を中心に行われてきた。

### 3. 移植後CMV感染対策：抗CMV薬による先制治療

現在のCMV感染対策では、移植後、造血回復時から、週1回の頻度で定期的に、CMV抗原血症検査(C7-HRP法、C10/C11法)やPCR(polymerase chain reaction)法(PCR法はわが国では保険適用外)にてCMV感染のモニタリングを開始する。CMV感染のモニタリングは、少なくとも移植後100日まで継続する。GVHDを有する症例など高リスク群では引き続きモニタリングを継続する。CMV抗原陽性細胞の検出は、活動性のCMV感染(ほとんどはCMV再活性化)を意味し、CMV感染症発症の高リスクである。ただし、CMV再活性化がみられても、全例がCMV感染症を発症するわけではない。このため、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、モニタリング継続とするか、抗ウイルス薬(ガンシクロビルもしくはホスカルネット)による先制治療(preemptive therapy)を開始するか、リスク因子とCMV抗原陽性細胞数によって方針を決定する(図2)<sup>5)6)10)~12)</sup>。HRP-C7法の場合、移植時CMV感染症低・中リスク群では、CMV抗原陽性細胞数が10/50,000 WBCs以上、高リスク群では、2/50,000 WBCs以上が、1つの先制治療開始基準であるが、この開始基準については、移植施設毎に異なっており、統一した閾値はない。したがって、

各施設で、それぞれの症例のリスクに応じて閾値の判断が必要である。先制治療の期間については、CMV抗原血症検査では、通常2回陰性を確認して先制治療によるガンシクロビルの投与を終了する。CMV抗原陽性細胞が消失しても、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。骨髄抑制などの忍容性に問題がある場合、ホスカルネットが代替薬となる<sup>13)14)</sup>。現在の、CMV感染のモニタリングと先制治療によるマネジメントによって、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、10%未満となっている<sup>7)8)15)</sup>。しかし、いったんCMV肺炎を発症すると、抗ウイルス薬の投与により、CMV肺炎そのものはコントロールされるものの、その後の非再発死亡は、依然として高いことが問題である<sup>16)</sup>。抗CMV薬による先制治療以外の移植後CMV感染対策としては、免疫グロブリンが考えられるが、免疫グロブリンの予防投与については、その有用性は明らかではなく、肝類洞閉塞症候群を有意に増加させるという報告もあり、推奨されていない<sup>17)</sup>。

### 4. 移植後CMV再活性化が移植後経過に及ぼす影響

現在のCMV抗原血症検査を用いたCMV感染対策下では、移植後35~42日において、約40%の症例でCMV再活性化が見られる<sup>7)</sup>。一方、PCR法を用いた検査では、移植後早期よりCMVが検出されて、陽性のカットオフ値にもよるが、シアトルグループからの報告では、お

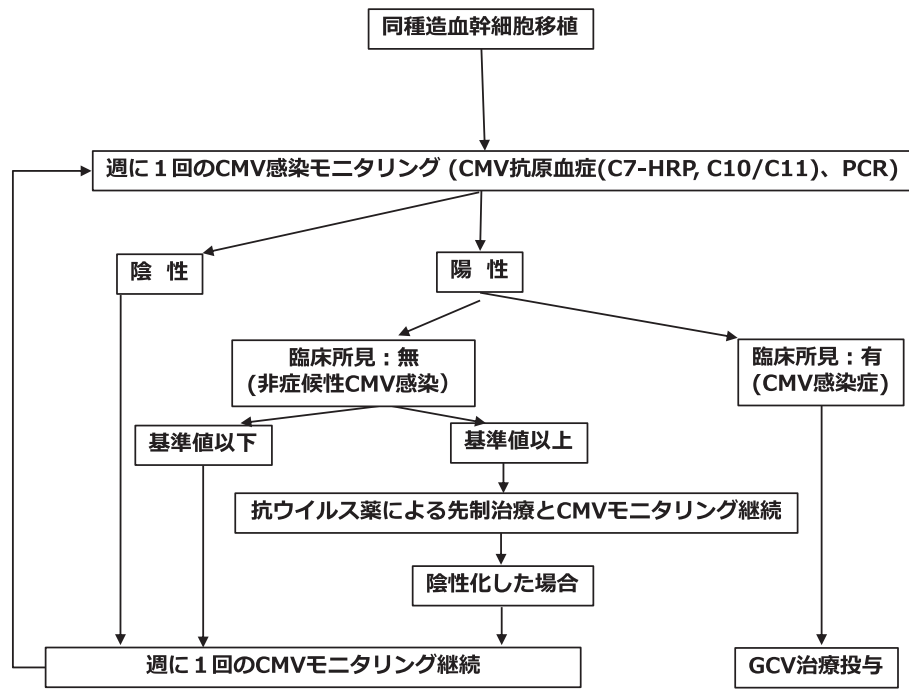


図2 同種造血幹細胞移植後のCMV感染対策 (造血細胞移植学会ガイドライン サイトメガロウイルス感染症第3版より改変引用)

およそ60%の症例が先制治療を受けている<sup>8)</sup>。現在でも、CMV再活性化のリスク因子として、移植前のCMV抗体が挙げられる。ドナーのCMV抗体の有無に関わらず、CMV抗体陽性のレシピエントでは、CMV再活性化のリスクが高く<sup>18)</sup>、NMDP (National Marrow Donor Program)の解析では、CMV抗体陽性のレシピエントにおいて、陰性のレシピエントに比較して生存率が低いことが報告されている<sup>19)</sup>。国内データの解析でも、レシピエントのCMV抗体陽性は、高齢患者、非血縁ドナー移植、急性GVHDに並んで、CMV再活性化のリスク因子となっている<sup>7)</sup>。患者、ドナーともにCMV抗体陰性の場合のCMV感染対策において、CMV感染症を予防するためにCMV陰性の血液製剤を用いることは望ましいが、日本国内における血液製剤は白血球除去が施行されており、CMV抗体陽性血液製剤でもCMV感染の確率は低い<sup>20)</sup>ため、必ずしもCMV陰性血液製剤を要しない<sup>20)</sup>。

現状の対策は、CMVが再活性化してからの治療介入であるため、CMV再活性化そのものは抑制していない。最近のCIBMTR (the Center for International Blood & Marrow Transplant Research)による大規模後方視的研究では、CMV再活性化が生じると、CMV感染症は抑制されても、移植後の非再発死亡が増加し、全生存を低下させることが示されている<sup>18)</sup>。国内の移植データを用いた大規模後方視的解析でも、CMV再活性化は、その後の非再発死亡の増加につながり、全生存のリス

ク因子になっていることが示されている<sup>7)</sup>(図3)。この解析は、同種造血幹細胞移植後100日時点で非再発生存している3,539例を対象に行われているが、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、いずれの病型でも同じ傾向がみられ、多変量解析においても、非再発死亡、全死亡、いずれも、CMV再活性化は、患者年齢、移植時病期、急性・慢性GVHDと並んで、独立したリスク因子として同定されている。これらの結果は、さらなる移植成績向上のためには、先制治療によるCMV感染症の発症抑制だけでなく、先制治療以前にCMV再活性化そのものを抑制すること、すなわち予防治療の検討が必要であることを示唆している。現在使用可能な抗ウイルス薬の中で、ガンシクロビルについては、CMV感染症に対する予防投与の臨床試験が行われている。この試験では、移植後生着時点から、ガンシクロビルが投与され、移植後100日までのCMV感染症のリスクの低下は認められたものの、ガンシクロビルの有害事象による好中球減少のため、細菌感染症、真菌感染症が増加し、生存率の改善は得られなかった<sup>21)22)</sup>。このため、骨髄抑制のある抗ウイルス薬の全例への予防投与は、CMV再活性化のモニタリングが一般化した現在では、一部の高リスク群を除いて、推奨されていない。ホスカルネットについては、少数例の検討はあるが<sup>23)</sup>、ランダム化比較試験による検討はない。このため、CMV予防を目的とした有害事象の少ない新薬の開発が待たれていた。



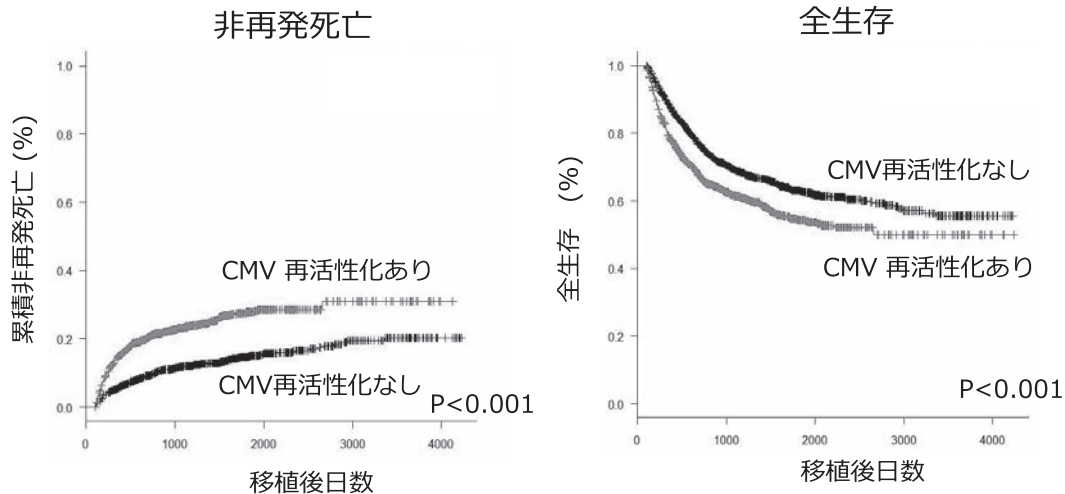


図3 同種造血幹細胞移植後早期 CMV 再活性化の有無別の非再発死亡と全生存 (文献7より改変引用)

### 5. レテルモビルによる移植後 CMV 再活性化の抑制

新規抗 CMV 薬として開発されたレテルモビルは、CMV の UL56 に結合し、ヒトには存在しない CMV のターミナーゼ阻害することでウイルスの増殖を抑制する CMV ターミナーゼ阻害薬である。これは、ウイルス DNA ポリメラーゼ阻害を主な作用機序とした従来の抗 CMV 薬と大きく異なる特徴である。同種造血幹細胞移植を受けた CMV 抗体陽性患者を対象として、移植後の CMV に対する予防効果を評価する臨床第 III 相試験にて有効性が示され<sup>24)</sup>、わが国でも 2018 年 3 月に「同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制」を適応として承認された。この試験では、レテルモビルを移植後 28 日以内に開始し、その後、移植後 14 週まで投与して、移植後 24 週時点で CMV 先制治療を要する CMV 血症および CMV 感染症の発症(臨床的に意味のある CMV 感染)に対する予防効果が検討された。CMV 高リスク群が約 30% 含まれていたが、移植後 24 週での臨床的に意味のある CMV 感染は、レテルモビル群で 17.5%、プラセボ群で 41.8% であり、両群間で差がみられた。この差は、CMV 感染の高リスク群、低リスク群いずれでも認められた。さらに、移植後 48 週以内の全死亡も 10.2% vs 15.9% と、有意差は認められなかったもののレテルモビル群で改善傾向がみられている。血液毒性については、両群で移植後 24 週以内の生着率には差はなく、造血抑制は認められていない。非血液毒性についても、レテルモビルに特有の有害事象の増加はみられておらず、CMV 感染症および CMV 再活性化の抑制効果が認められ、今後の展開が期待される。

### 6. 今後の移植後 CMV 対策

これまでは CMV 感染症の発症抑制を目的として CMV

感染対策がなされてきたが、今後は CMV 再活性化そのものを抑制し、非再発死亡を減少させ、移植後経過を改善させることが求められる。レテルモビルは、初めて、同種造血幹細胞移植後の臨床的に意味のある CMV 感染に対する予防効果が認められた抗ウイルス薬である。今後は、CMV モニタリングを行いつつ、レテルモビルを移植後早期から移植後 100 日までを目安に投与する予防治療へシフトしていくと考えられる。CMV モニタリングは従来通り行い、予防投与中に CMV 再活性化が見られた場合は、ガンシクロビルもしくはホスカルネットによる先制治療に変更する。レテルモビルによる先制治療の対象群としては、臨床試験では、CMV 抗体陽性患者を対象に有効性が示されており、実地臨床においても、CMV 抗体陽性患者は予防投与の対象と考えられる。また、高齢患者、非血縁ドナー移植、急性 GVHD 発症例も、CMV 再活性化の高リスクであり、予防治療を検討する。CMV 抗体陰性患者を含めて、どのような患者群がレテルモビルの予防治療によってメリットがあるのか、今後明らかにしていく必要がある。予防投与の開始時期については、臨床試験では、移植後 28 日以内に開始という設定になっていたが、PCR 法では、移植後早期より CMV の再活性化が認められること<sup>8)25)</sup>、移植後早期(60 日以内)のウイルス量の増加が全死亡および非再発死亡のリスクになること<sup>8)</sup>、また、生着への影響は見られていないことから<sup>24)</sup>、予防治療を行うに際しては、移植後できるだけ早期の投与開始が望ましいと思われる。レテルモビルの予防治療は移植後 100 日を目安に終了し、投与終了後は、CMV 再活性化の頻度が増加傾向になるため、CMV 感染モニタリングは継続することが必要である。レテルモビルは、CMV のターミナーゼ阻害薬であるが、HSV や HHV-6 など他のヘルペスウイルスには効果がみられないため、レテ

ルモビルを投与しても、移植後 HSV 感染予防のための、アシクロビルの投与は必要である。

## 7. おわりに

このように、新薬の登場により、同種造血幹細胞移植の CMV 感染対策は、これまでの先制治療から、予防治療へシフトしていくことが予想されるが、日本人での経験はまだ少なく、どのような患者群が予防治療によるメリットがあるのか、また、何よりも、予防治療による CMV 再活性化の抑制が、非再発死亡の低下や全生存の改善に結びついていくのか、といった点を今後明らかにしていく必要がある。

著者の COI 開示：竹中克斗(講演料：MSD, ノバルティスファーマ, シヤイヤージャパン, 奨学(奨励)寄附など：協和発酵キリン, プリストルマイヤーズスクイブ)

## 文 献

- 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.
- Boeckh M: Complications, diagnosis, management, and prevention of CMV infections: current and future. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011: 305—309, 2011.
- 山田秀人, 山田 俊, 水上尚典, 他: 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.
- 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.
- Boeckh M, Murphy WJ, Peggs KS: Recent advances in cytomegalovirus: an update on pharmacologic and cellular therapies. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21 (1): 24—29, 2015.
- 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.
- Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, et al: Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-related Complication Working Group. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21 (11): 2008—2016, 2015.
- Green ML, Leisenring W, Xie H, et al: Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*, 3 (3): e119—e127, 2016.
- Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED: Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis*, 153 (3): 478—488, 1986.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, et al: Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet infectious diseases*, 11 (4): 284—292, 2011.

- 16) Erard V, Guthrie KA, Seo S, et al: Reduced mortality of cytomegalovirus pneumonia after hematopoietic cell transplantation due to antiviral therapy and changes in transplantation practices. *Clin Infect Dis*, 61 (1): 31–39, 2015.
- 17) 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.
- 18) Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, et al: Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood*, 127 (20): 2427–2438, 2016.
- 19) Kollman C: Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood*, 98 (7): 2043–2051, 2001.
- 20) Vamvakas EC: Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev*, 19 (3): 181–199, 2005.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Bregante S, Bertilson S, Tedone E, et al: Foscarnet prophylaxis of cytomegalovirus infections in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation (BMT): a dose-finding study. *Bone Marrow Transplant*, 26 (1): 23–29, 2000.
- 24) Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al: Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*, 377 (25): 2433–2444, 2017.
- 25) Solano C, Gimenez E, Albert E, et al: Pre-engraftment cytomegalovirus DNAemia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Bone Marrow Transplant*, 2018.

## MANAGEMENTS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION

*Katsuto Takenaka*

Department of Hematology, Clinical Immunology and Infectious Diseases, Ehime University Graduate School of Medicine

**Keywords:**

cytomegalovirus infection, allogeneic hematopoietic cell transplantation, anti-viral drugs, preemptive therapy, prophylactic therapy, non-relapse mortality