

目 次

	(頁)
I. 目 的	3
II. 移植施設・移植担当医	3
III. CMV感染の診断	3
IV. CMV感染症の臨床像	3
1. CMV感染症の症状	
2. CMV感染症の検査所見	
V. CMV感染症の診断	4
1. CMV感染症の診断	
2. CMV感染症の各病態の診断	
VI. CMV感染およびCMV感染症の予防対策	5
1. CMV感染症のリスクの確認	
2. CMV抗体陰性血液製剤の輸血	
3. 白血球除去フィルターの使用	
4. CMV免疫グロブリンの投与	
5. 抗ウイルス薬の投与	
VII. CMV感染症の治療	6
1. 治療の対象	
2. 治療の実際	
3. その他	
VIII. その他	6
資料 1. 造血幹細胞移植後のCMV感染症：予防および治療の進め方	7
資料 2. CMV感染（症）の検査法：特徴と注意点	11
資料 3. 間質性肺炎の鑑別診断の進め方	12
資料 4. CMV感染およびCMV感染症の危険因子	13
資料 5. その他	14
文 献	15

I. 目的

- ・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(CMV)感染症の診断・予防・治療に関する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。

II. 移植施設・移植担当医

- ・移植施設および移植担当医は、CMV感染症の診断・予防・治療に関する理解を深め、CMV感染症に対して速やかに対応できる体制を確立しておくことが重要である。

III. CMV感染の診断

- ・以下の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。^{1,2}
 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-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
- ・なお、血清学的な抗CMV抗体の検出は、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。¹

IV. CMV感染症の臨床像

- ・CMV感染症の好発時期は、移植後、3～12週である。
- ・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。

1. CMV感染症の症状

- ・CMV感染症の症状には、発熱(38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。²

2. CMV感染症の検査所見

- ・CMV感染症の検査所見には、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。²

V. CMV感染症の診断

1. CMV感染症の診断

- ・ CMV感染症は、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感染が証明された場合に診断する。¹⁻³
(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)

2. 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腸炎、CMV網膜炎、CMV肝炎などの病態がある。CMV感染症のなかでも、CMV肺炎、CMV腸炎などは予後不良なため、明記しておくことが望ましい。

2.1. 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、気管支肺泡洗浄(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、ニューモシチス・カリニ、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。

2.2. CMV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。

2.3. CMV肝炎・胆管炎

- ・ 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。

2.4. CMV網膜炎

- ・ 眼底出血などの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。

2.5. 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。

2.6. その他

- ・ CMV腎症、CMV膀胱などの病態がある。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。
- ・ 発熱(不明熱)、倦怠感、白血球減少、血小板減少などの症候とともに、CMV感染がCMV抗原血症検査やPCRなどによって証明される場合に、CMV症候群(CMV syndrome)と診断されることがある。しかし、診断定義に関しては、コンセンサスが得られておらず、それぞれの症候をCMV関連症候(CMV associated symptoms)として別々に記載すべきであるとも報告されている。

VI. CMV感染およびCMV感染症の予防対策

1. CMV感染症のリスクの確認

- ・ CMV感染症の危険因子の有無、とくに各移植法によるCMV感染症のリスクを確認する。

2. CMV抗体陰性血液製剤の輸血

- ・ レシピエントとドナーがCMV抗体陰性の場合には、血液製剤を介したCMV初感染を予防するため、CMV抗体陰性血液製剤を輸血する。^{2, 4}

3. 白血球除去フィルターの使用

- ・ レシピエントやドナーの抗体保有状況にかかわらず、輸血時、白血球を介してCMVが移入される可能性があるため、白血球除去フィルターを用いてCMVの感染を予防する。^{5, 6}

4. CMV免疫グロブリンの投与

- ・ CMV感染症の発症予防に、受動免疫を期待してCMV免疫グロブリンを投与する。²
- ・ 免疫グロブリンの投与によって、急性GVHDの重症度や敗血症の頻度の低下が認められている。⁷

5. 抗ウイルス薬の投与*

- ・ レシピエントあるいはドナーがCMV抗体陽性の場合には、ガンシクロピルの投与によりCMVの再活性化を抑制し、CMV感染症の発症を予防する。
- ・ ガンシクロピルの投与法には、早期投与（preemptive therapy）⁸⁻¹⁰と予防投与（prophylactic therapy）¹⁰⁻¹³がある。移植の種類（血縁者間移植、非血縁者間移植など）やCMV感染症の危険因子の有無によって、予防法を使い分けることがある。（*CMV感染症の発症前に抗ウイルス薬を投与する場合は「投与」とし、発症後の「治療」と区別した。）

5.1. 早期投与（preemptive therapy）

- ・ CMV感染が確認された症例に、CMV感染症の発症予防を目的としてガンシクロピルを投与する方法である。⁸⁻¹⁰
- ・ CMV感染のモニタリングや監視には、CMV抗原血症検査やPCRが有用である。¹⁴⁻²⁰

5.2. 予防投与（prophylactic therapy）

- ・ CMV感染の証明の有無にかかわらず、造血回復後から一定期間、CMV感染およびCMV感染症の予防を目的として、高リスク群の対象症例全例にガンシクロピルを投与する方法である。¹⁰⁻¹³

VII. 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を投与する。^{2, 21}
- ・ CMV感染症の中でも、CMV肺炎の場合にはCMV免疫グロブリンを併用する。
- ・ 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）が有用である。¹⁴⁻¹⁷

3. その他

3.1. CMV肺炎に対する副腎皮質ステロイド大量療法

- ・ 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、抗炎症作用や合併しているGVHDの治療を目的として投与することが多い。

3.2. 腎機能低下時のガンシクロビル投与

- ・ 腎機能低下時には、クレアチニン クリアランス(Ccr)値により用量・用法を設定する。

3.3. ガンシクロビルの副作用

- ・ 白血球減少、血小板減少、貧血、腎機能低下、神経障害などが報告されている。²¹

3.4. ガンシクロビル治療抵抗性CMV感染症

- ・ 要因として、宿主の免疫力低下やガンシクロビル耐性CMVの出現が考えられる。
- ・ 治療法として、欧米では、ホスカルネットが投与され、有効例が報告されている。²²（本邦では、AIDS症例のCMV網膜炎にのみ保険診療が承認されている）

VIII. その他

- ・ 本ガイドラインは、CMV感染症に関する技術や研究の進歩に応じて定期的に内容を吟味し、改訂する。

資料1. 造血幹細胞移植後のCMV感染症：予防および治療の進め方

1. 移植前の検査および注意事項

- ・ 移植前にレシピエントおよびドナーのCMV抗体価をELISAなどで測定する。
- ・ CMV肺炎発症時のコントロールとして、動脈血ガス分析検査や胸部X線およびCT検査を行う。
- ・ CMV感染症の危険因子の有無、とくに各移植法によるCMV感染症のリスクを確認する。危険因子を有する症例では、移植後、CMV感染症に対する注意深い観察が必要である。
 - 低リスク群 : 自家骨髄移植、ドナー/レシピエントがともにCMV抗体陰性の移植
 - 中等度リスク群 : ドナーあるいはレシピエントがCMV抗体陽性のHLA一致血縁者間移植
 - 高リスク群 : ドナーあるいはレシピエントが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、抗リンパ球抗体投与例、GVHD合併例

2. 移植後の輸血対策

- ・ レシピエントやドナーのCMV抗体保有状況にしたがって輸血計画を立てる。
- ・ レシピエントとドナーがともにCMV抗体陰性の場合には、CMV抗体陰性血液製剤を輸血する。CMV抗体陰性血液製剤が入手困難な場合には、白血球除去フィルターを用いる。
- ・ レシピエントあるいはドナーがCMV抗体陽性の場合には、白血球除去フィルターを使用する。

3. CMV免疫グロブリンの予防投与

- ・ 受動免疫を期待して、移植前あるいは移植直後よりCMV免疫グロブリン(CMV中和抗体価32倍～128倍、投与量は保険診療範囲内)を投与する。
- ・ 免疫グロブリンの投与によって、急性GVHDの重症度や敗血症の頻度の低下が報告されている。⁷

4. CMV感染のモニタリングと抗ウイルス薬(ガンシクロビル)の投与

4.1. CMV感染モニタリングに基づくCMV感染症の予防および治療の進め方(図1)

- ・ CMV感染の早期診断に、移植後、CMV抗原血症検査、PCR、BAL検査などを用いてCMV感染のモニタリングを行う。検査法の中では、CMV抗原血症検査が最も多く用いられている。
- ・ 陽性所見が得られたら、CMV感染症に特徴的な臨床所見の有無を確認する。臨床所見が認められ、CMV感染症の診断基準に基づいてCMV感染症と診断されれば、ただちにガンシクロビルによる治療を開始する。
- ・ 陽性所見が得られても臨床所見を認めない非症候性CMV感染の場合には、ガンシクロビルの早期投与を開始するか、モニタリングを継続するか、それぞれの検査法で方針を決定する。
- ・ 陽性所見が得られない場合は、CMV感染のモニタリングを継続する。

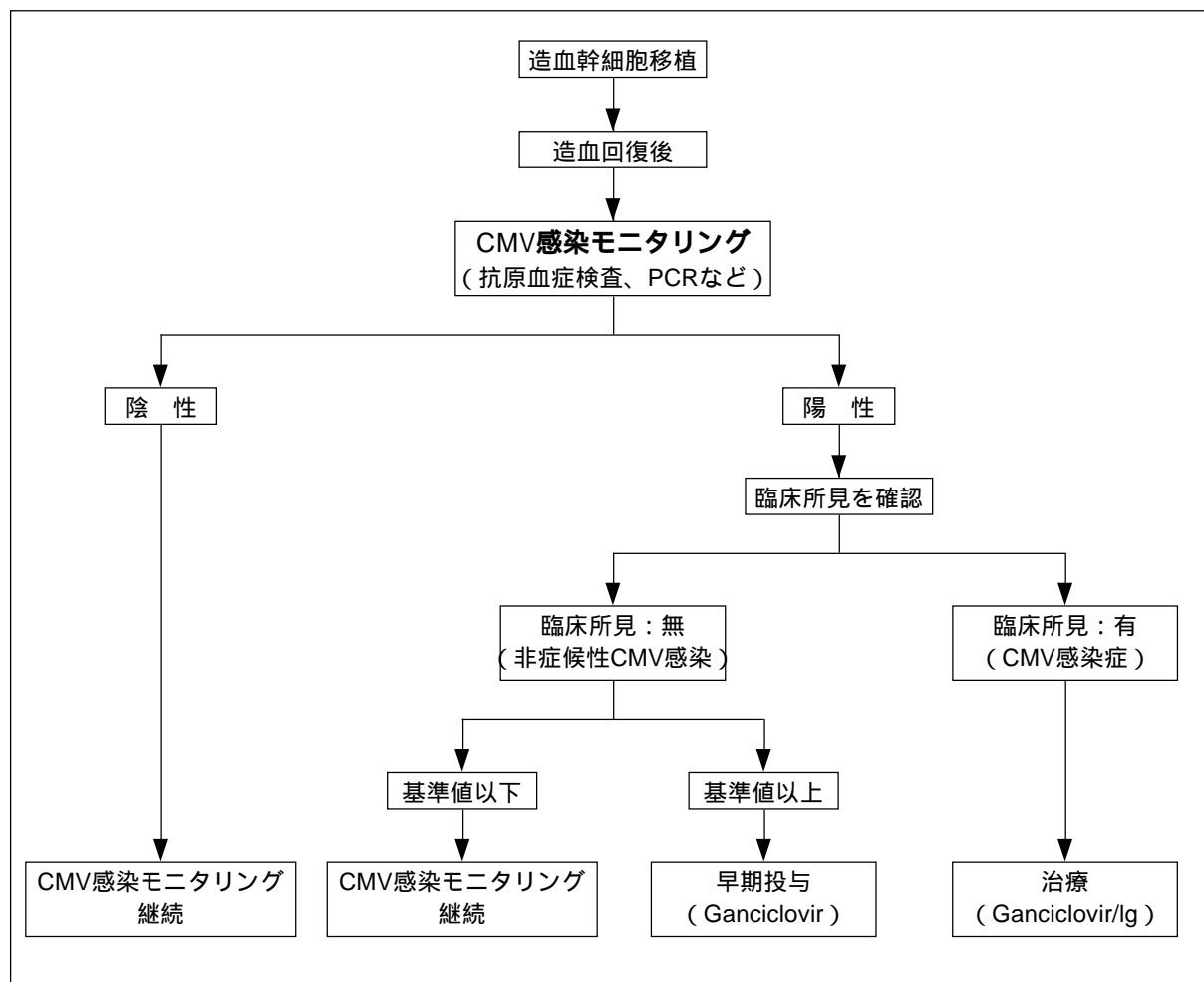


図1 CMV感染モニタリングに基づくCMV感染症の予防および治療の進め方

4.2. CMV抗原血症検査による予防法

- ・造血回復後(移植後3～4週目より)、定期的に(毎週1回)CMV抗原血症検査を実施する。
- ・CMV抗原陽性細胞が検出されない場合は、モニタリングを継続する。
- ・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、ガンシクロビルを早期投与するか、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。
- ・早期投与の開始基準：早期投与の開始基準は、各施設で異なっており一致していない。CMV抗原陽性細胞数 $1/50,000$ WBCを基準値(陽性か陰性か)とする施設、また、 $3/50,000$ WBCや $10/50,000$ WBCを基準値とする施設がある。

例えば、CMV抗原陽性細胞数 $3/50,000$ WBCを基準値とする場合、 $3/50,000$ WBC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早期投与を開始する。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早期投与を開始する。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。

- ・早期投与の実際：早期投与は、ガンシクロビル 10 mg/kg/日を一定期間投与する。その後、臨床所見や抗原陽性細胞数を参考に減量または中止する。投与量、投与期間については、症例によって異なり一定していない。

4.3. PCRによる予防法

- ・ 血漿、血清などの検体を用いて、移植後、定期的(毎週 1 回)にCMV DNAの検出を行う。(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、ガンシクロピルの早期投与を開始する。例えば、2週連続陽性所見が得られれば、ガンシクロピルの早期投与を開始する。陽性所見が一回のみの場合は、ガンシクロピルを投与せずにモニタリングを継続する。
- ・ 早期投与は、ガンシクロピル10 mg/kg/日を一定期間投与する。その後、臨床所見やPCRの結果を参考に減量または中止する。投与量、投与期間については、症例によって異なり一定していない。

4.4. BAL検査による予防法

- ・ 移植後、35日目頃にBAL検査を行い、BAL液を用いてCMV感染の有無を検査する。検査法には、ウイルス分離、迅速分離同定 (Shell vial法など)、PCR、細胞学的検査などを用いる。
- ・ CMV感染が確認されれば、臨床所見の有無を確認後、非症候性CMV感染に対しては、ガンシクロピルの早期投与を開始する。

5. 高リスク群に対するガンシクロピルの投与

- ・ 非血縁者間移植やHLA不一致移植などのCMV感染(症)高リスク群では、CMV感染が確認された症例への早期投与ばかりでなく、対象症例全例にガンシクロピルを予防投与することがある。
- ・ 投与方法(早期投与か予防投与か)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。

5.1. 早期投与 (preemptive therapy)

- ・ 抗原血症検査、PCR、BAL検査などでCMV感染のモニタリングを行い、CMV感染が確認された場合には、臨床所見の有無を確認後、非症候性CMV感染に対しては、ガンシクロピルの早期投与 (ガンシクロピル10 mg/kg/日) を開始する。
- ・ ガンシクロピルの投与期間は、臨床所見やCMV抗原陽性細胞数を参考にして決定する。

5.2. 予防投与 (prophylactic therapy)

- ・ CMV感染の証明の有無にかかわらず、CMV感染(症)の予防を目的として、造血回復後から一定期間、ガンシクロピルを予防投与する (ガンシクロピル10 mg/kg/日。その後、減量しDay 100頃まで)。
- ・ ガンシクロピルの長期投与によって白血球減少が合併しやすい。そのため細菌や真菌感染症に対する注意が必要である。

6. アシクロピル、ホスカルネットの予防投与

- ・ 欧米では、移植後、アシクロピルやホスカルネットが予防投与され、CMV感染症の発症率低下が報告されている。²³⁻²⁶ しかし、本邦では、CMV感染症に対するアシクロピルの投与や造血幹細胞移植症例に対するホスカルネットの投与は保険診療未承認である。

7. CMV感染症の治療

- ・ CMV感染症と診断されたら、ただちにガンシクロピルを投与する。
- ・ CMV感染症の中でも、CMV肺炎の場合にはCMV免疫グロブリンを併用する。

7.1. CMV感染症の治療の実際

- ・ CMV感染症 (CMV肺炎以外) の治療法
 - ガンシクロピル : 初期投与 5 mg/kg、12時間毎、1日2回、2週間。その後、維持投与 5 mg/kg、1日1回、週7日間。

- ・ CMV肺炎の治療法
 - ガンシクロビル：初期投与5 mg/kg、12時間毎、1日2回、2週間。その後、維持投与5 mg/kg、1日1回、週7日間。
 - CMV免疫グロブリン（CMV中和抗体価32倍～128倍）：投与量は保険診療範囲内。
 - 副腎皮質ステロイド大量療法：メチルプレドニゾン1g/日、3日間ののち減量。

7.2. CMV感染症の治療上の注意事項

- ・ ガンシクロビルの投与期間は、臨床所見とCMV抗原陽性細胞数を参考にして決定する。ガンシクロビルの初期投与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。
- ・ 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、炎症性サイトカインの産生抑制や好中球の活性抑制、また合併しているGVHDの治療を目的として投与されることが多い。
- ・ 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。しかし、その後、多くの症例で減少する。
- ・ ガンシクロビル投与開始後、1ヶ月以降もCMV抗原陽性細胞が検出される場合は、ガンシクロビル治療抵抗性のCMV感染症を考慮する。要因として、GVHD合併などによる宿主の免疫力低下や薬剤耐性CMVの出現が考えられる。²⁷⁻²⁹
- ・ ガンシクロビル治療抵抗性のCMV感染症に対し、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。^{22, 30} ホスカルネットは、本邦では、AIDS症例のCMV網膜炎にのみ保険診療が認められている。
- ・ 腎機能低下時には、クレアチニン クリアランス（Ccr）値によりガンシクロビルの用量・用法を設定する。

例えば、

Ccr (mL/分)	用量 (mg/kg)	投与間隔 (時間)
>50	5.0	12
25～50	3.0	12
10～25	3.0	24
0～10	1.5	24

- ・ 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、神経障害などが報告されている。²¹ 副作用の中では、白血球減少の頻度が最も高く、白血球減少時には、ガンシクロビルの減量や投与中止、あるいはG-CSFの併用を考慮する。
- ・ CMV肺炎は予後不良なため、病初期より積極的な呼吸管理を考慮する。

資料2. CMV感染（症）の検査法：特徴と注意点

1. CMVの分離

- ・尿、咽頭拭い液、血液（白血球）、BAL液、髄液などを検体とする。
- ・ヒト線維芽細胞に検体を接種し、CMVに特徴的な巣状の細胞変性効果(cytopathic effect; CPE)を確認する。
- ・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、早期診断や早期治療における有用性は低い。

2. 血清学的検査

- ・ELISAや補体結合反応は、2～3時間から一昼夜で結果が判明する。
- ・CMV感染症の診断における信頼性は低く、特に、重症例では検出されにくい。
- ・CMV非感染例でも免疫グロブリンの投与によってIgG抗体が陽転するため、IgG抗体陽転によるCMV感染の診断は慎重に行う。
- ・CMV抗体価上昇例（ペア血清で）のCMV感染症は、予後良好なことが多い。

3. CMV抗原血症検査

- ・モノクローナル抗体を用いて末梢血中のCMV抗原陽性細胞(多形核白血球)を検出する方法である。
- ・CMV感染症の診断における感度および特異性が高い(>85%)。しかし、CMV網膜炎では感度が低い(~50%)。
- ・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。
- ・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。
- ・治療開始および治療終了の指標として期待できる。

4. 迅速分離同定

- ・尿、血液、BAL液などの検体を濾過除菌し、スライドグラス上のヒト胎児肺線維芽細胞に接種する。バイアル中の線維芽細胞に重力を加えながら接種する方法もある(Shell vial法)。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方法である。
- ・1～2日以内に迅速診断できる。

5. Polymerase chain reaction (PCR)

- ・血漿(血清)やBAL液などの検体を用いてCMV DNAを増幅し検出する方法である。(RT-PCRによりRNAを検出する方法もある)
- ・血液を検体とした場合、潜伏感染状態でもCMV DNAが検出されることがある。
- ・CMV感染の検出感度は高い($\geq 90\%$)。陰性結果は、CMV感染をほぼ否定できる。しかし、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る。

6. 細胞・組織病理学的検査

- ・BAL液や組織標本内にCawdry A型の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、Cawdry A型の核内封入体は、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。
- ・モノクローナル抗体を用いた免疫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が望ましい。
- ・CMV感染症の診断における感度は高くない。

資料3. 間質性肺炎の鑑別診断の進め方

1. 間質性肺炎の鑑別診断

- ・造血幹細胞移植後の間質性肺炎は、病因別にCMV肺炎、カリニ肺炎、CMV以外のウイルス肺炎、特発性間質性肺炎にわけられる。
- ・CMV肺炎はきわめて予後不良なため、早期診断、早期治療が重要である。
間質性肺炎の合併が疑われた場合には、鑑別診断のための速やかな対応が必要である。

2. 間質性肺炎の臨床的診断基準

- ・下記3項目中、2項目以上を認める場合に臨床的間質性肺炎と診断する。
 - (1) 肺炎所見 : 移植後、2～3ヵ月目に発熱、乾性咳嗽、呼吸困難などの臨床症状。
 - (2) 胸部異常陰影 : びまん性網状影、肺炎様雲状影、斑状・線状陰影など多彩。
胸部CT検査は有用である。
 - (3) 動脈血ガス分析異常 : PaO₂の低下 (< 70mmHg),
A-aDO₂の拡大 (> 20mmHg)

3. 間質性肺炎の病因診断

- ・間質性肺炎の病因診断には、BAL液や生検肺組織を用いる。

3.1. BAL液を用いたウイルス、細胞学的検査

- ・CMV肺炎 CMV分離・同定、CMV核内封入体保有細胞の検出、CMV抗原陽性細胞の検出、CMV DNAの検出などによるCMV感染の証明。
- ・カリニ肺炎 ニューモシスチス・カリニの証明、PCRによるニューモシスチス・カリニDNAの証明。
- ・CMV以外のウイルス肺炎 ウイルス分離・同定(アデノウイルス、単純ヘルペスウイルス、水痘-帯状疱疹ウイルス、HHV-6、RSウイルスなど)。

3.2. 経気管支的肺生検(TBLB) または開胸肺生検による組織病理学的検査

- ・CMV肺炎 CMV核内封入体保有細胞の検出。
- ・カリニ肺炎 ニューモシスチス・カリニの証明。
- ・特発性間質性肺炎 間質の肥厚や間質への単核球浸潤が認められ、病因微生物が証明されない。

資料4. CMV感染およびCMV感染症の危険因子

1. 移植法によるCMV感染症のリスク

- 1.1. **低リスク群** : 自家骨髄移植、ドナー/レシピエントともにCMV抗体陰性の移植
- 1.2. **中等度リスク群** : ドナーあるいはレシピエントがCMV抗体陽性のHLA一致血縁者間移植
- 1.3. **高リスク群** : ドナーあるいはレシピエントが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、抗リンパ球抗体投与例、GVHD合併例

2. CMV感染（症）の危険因子

- ・ CMV感染およびCMV感染症（とくにCMV肺炎）の危険因子として、次の項目が指摘されている。³¹⁻³³

2.1. CMV感染の危険因子

- ・ CMV抗体陽性患者またはドナー
- ・ 急性GVHDの合併およびその重症化

2.2. CMV感染症の危険因子

- ・ CMV抗体陽性患者またはドナー
- ・ 血液中にCMVの証明（CMVの分離、抗原血症、DNA血症）
- ・ 急性GVHDの合併およびその重症化

2.3. CMV肺炎の危険因子

- ・ CMV抗体陽性患者またはドナー
- ・ 血液中にCMVの証明（CMVの分離、抗原血症、DNA血症）
- ・ 患者年齢：20代 < 30代 < 40代
- ・ 急性GVHDの合併およびその重症化
- ・ 移植の種類：同系移植 < 同種移植（特に非血縁者間移植）、自己移植 < 同種移植
- ・ 患者とドナーのsex mismatch（特に、女性ドナーから男性患者への移植例）
- ・ 移植時の病期、および全身状態（performance status）
- ・ 疾患：再生不良性貧血 < 急性白血病
- ・ 全身放射線照射：高い照射線量率（>6cGy/分）非分割照射
- ・ GVHD予防法：シクロスポリン単独投与群 < メソトレキセート単独投与群

資料5. その他

1. 移植患者におけるCMVの感染経路

- ・ 移植にともなう医原性CMV感染には、初感染、回帰感染、および再感染がある。
- ・ 移植患者においても、血液、唾液、尿、精液、性器分泌液などを介する通常の感染経路がある。

1.1. 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。

1.2. 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。

1.3. 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。

2. 本邦におけるCMV感染および骨髄移植の特徴

- ・ 日本人成人の80～90%はCMV抗体陽性であり、CMV抗体保有率が高い。
- ・ CMV感染症の重要な危険因子である急性GVHDの頻度および重症度は、欧米に比べて低い。^{34, 35}
- ・ これらの特徴に基づいたCMV感染症の予防対策が重要である。

文 献

- 1) Ljungman P, Griffiths P: Definitions of cytomegalovirus infection and disease. In *Multidisciplinary approach to understanding cytomegalovirus disease*. (edited by Michelson S and Plotkin SA), Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1993, p.233–237.
- 2) Zaia JA: Cytomegalovirus infection. In *Bone Marrow Transplantation* (edited by Forman SJ, Blume KG, and Thomas ED), Blackwell, Boston, 1994, p.376–403.
- 3) Ljungman P, Plotkin SA: Workshop on CMV disease; Definitions, clinical severity scores, and new syndromes. *Scand J Infect Dis Suppl* **99**: 87–89, 1995.
- 4) Winston DJ, Ho WG and Champlin RE: Cytomegalovirus infections after allogeneic bone marrow transplantation. *Rev Infect Dis* **12**; S776–S791, 1990.
- 5) Bowden RA, Slichter SJ, Sayers MH, et al.: Use of leukocyte-depleted platelets and cytomegalovirus-seronegative red blood cells for prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplant. *Blood*, **78**; 246–250, 1991.
- 6) Bowden RA, Slichter SJ, Sayers MH, et al.: A comparison of filtered leukocyte reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood*, **86**; 3598–3603, 1995.
- 7) Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, et al.: Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med*, **323**; 705–712, 1990.
- 8) 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. *N Engl J Med*, **324**; 1005–1011, 1991.
- 9) 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**; 1601–1607, 1991.
- 10) 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**; 4063–4071, 1996.
- 11) Atkinson K, Downs K, Golenia M, et al.: Prophylactic use of ganciclovir in allogeneic bone marrow transplantation: absence of clinical cytomegalovirus infection. *Br J Haematol*, **79**; 57–62, 1991.
- 12) Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, et al.: Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med*, **118**; 173–178, 1993.
- 13) Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, et al.: Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Ann Intern Med*, **118**; 179–184, 1993.
- 14) van den Berg AP, van der Bij W, van Son WJ, et al.: Cytomegalovirus antigenemia as a useful marker of symptomatic cytomegalovirus infection after renal transplantation – a report of 130 consecutive patients. *Transplantation*, **48**; 991–995, 1989.
- 15) The TH, van der Bij W, van den Berg AP, et al.: Cytomegalovirus antigenemia. *Rev Infect Dis*, **182**; S737–S744, 1990.
- 16) The TH, van der Ploeg M, van den Berg AP, et al.: Direct detection of cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes – a review of the antigenemia assay and polymerase chain reaction. *Transplantation*, **54**; 193–198, 1992.
- 17) Gondo H, Minematsu T, Harada M, et al.: Cytomegalovirus (CMV) antigenaemia for rapid diagnosis and monitoring of CMV-associated diseases after bone marrow transplantation. *Br J Haematol*, **86**; 130–137, 1994.
- 18) Einsele H, Ehniger G, Hebart H, et al.: Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood*, **86**; 2815–2820, 1995.
- 19) Hebart H, Muller C, Loffler J, et al.: Monitoring of CMV infection: a comparison of PCR from whole blood, plasma-PCR, pp65-antigenemia and virus culture in patients after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, **17**; 861–868, 1996.
- 20) Sakamaki H, Yuasa K, Goto H, et al.: Comparison of cytomegalovirus (CMV) antigenemia and CMV in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of CMV pulmonary infection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, **20**; 143–147, 1997.

- 21) Crumacker CS: Ganciclovir. *N Engl J Med*, **335**; 721–729, 1996.
- 22) Drobyski WR, Knox KK, Carrigan DR, et al.: Foscarnet therapy of ganciclovir-resistant cytomegalovirus in marrow transplantation. *Transplantation*, **52**; 155–157, 1991.
- 23) Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, et al.: Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med*, **318**; 70–75, 1988.
- 24) Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, et al.: Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. *Lancet*, **343**; 749–753, 1994.
- 25) Reusser P, Gambertoglio JG, Lilleby K, et al.: Phase I-II trial of foscarnet for prevention of cytomegalovirus infection in autologous and allogeneic marrow transplant recipients. *J Infect Dis*, **166**; 473–479, 1992.
- 26) Bacigalupo A, Tedone E, van Lint MT, et al.: CMV prophylaxis with foscarnet in allogeneic bone marrow transplant recipients at high risk of developing CMV infections. *Bone Marrow Transplant*, **13**; 783–788, 1994.
- 27) Miller W, Flynn P, McCullough J, et al.: Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-v-host disease. *Blood*, **67**; 1162–1167, 1986.
- 28) Slavin MA, Bindra RR, Gleaves CA, et al.: Ganciclovir sensitivity of cytomegalovirus at diagnosis and during treatment of cytomegalovirus pneumonia in marrow transplant recipients. *Antimicrobial Agents and Chemother*, **37**; 1360–1363, 1993.
- 29) Erice A, Chou S, Biron KK, et al.: Progressive disease due to ganciclovir-resistant cytomegalovirus in immunocompromised patients. *N Engl J Med*, **320**; 289–293, 1989.
- 30) Wagstaff AJ, Bryson HM: Foscarnet. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with viral infections. *Drugs*, **48**; 199–226, 1994.
- 31) Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED: Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis*, **153**; 478–488, 1986.
- 32) Meyers JD, Ljungman P, Fisher LD: Cytomegalovirus excretion as a predictor of cytomegalovirus disease after marrow transplantation: importance of cytomegalovirus viremia. *J Infect Dis*, **162**; 373–380, 1990.
- 33) 名古屋骨髄移植グループ：呼吸器合併症．造血幹細胞移植マニユアル．森下剛久、堀部敬三、森島泰雄（編），日本医学館，東京，1995年，p.197–218.
- 34) Morishima Y, Morishita Y, Tanimoto M, et al.: Low incidence of acute graft-versus-host disease by the administration of methotrexate and cyclosporine in Japanese leukemia patients after bone marrow transplantation from human leukocyte antigen compatible siblings: possible role of genetic homogeneity. *Blood* **74**; 2252–2256, 1989.
- 35) Morishima Y, Kodera Y, Hirabayashi N, et al.: Low incidence of acute GVHD in patients transplanted with marrow from HLA-A, B, DR-compatible unrelated donors among Japanese. *Bone Marrow Transplant*, **15**; 235–239, 1995.

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

(五十音順、敬称略)

- 部 員：** 権藤 久司 (九州大学医学部第一内科)
坂巻 壽 (東京都立駒込病院血液内科)
武元 良整 (兵庫医科大学第二内科)
南嶋 洋一 (宮崎医科大学微生物)
峰松 俊夫 (宮崎医科大学微生物)
山田 博豊 (国立名古屋病院血液内科)

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(五十音順、敬称略)

- 委員長：** 森島 泰雄 (愛知県がんセンター血液化学療法部)
委 員： 秋山 秀樹 (東京都立駒込病院血液内科)
岡本真一郎 (慶応義塾大学医学部血液内科)
小島 勢二 (名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科)
権藤 久司 (九州大学医学部第一内科)
高橋 恒夫 (東京大学医科学研究所細胞プロセッシング研究部門)
森下 剛久 (愛知県厚生連昭和病院血液化学療法科)
矢部 普正 (東海大学医学部小児科)