

論文の内容の要旨

同種造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス

感染症の臨床評価と治療戦略の検討

森 有 紀

1. 緒言

同種造血幹細胞移植後は、強力な移植前処置や、GVHD の予防・治療により高度の免疫抑制状態となることから、各種感染症を合併する危険性が高い。移植後のウイルス感染症は、主に免疫抑制下で潜伏していたウイルスが再活性化することで発症し、しばしば重篤化して致死的状态となるため、その予防が重要である。特に発症頻度及び致死率が高いサイトメガロウイルス (CMV) 感染症に関しては、血中ウイルス量をモニターしながらガンシクロビル (GCV) の投与を行う早期治療 (pre-emptive therapy) が導入されている。これにより移植後早期の感染症は克服されつつあるが、晩期発症が問題となってきた。また、GCV は汎血球減少や腎機能低下等の副作用を有するため、全患者層に渡って同等に長期的予防投与を行うことは困難である。従って、発症のリスクの高い患者層を的確に把握し、リスク別に適切な予防対策を講じる必要がある。本研究では、GCV を用いた pre-emptive therapy の問題点を克服し、かつ最大限の予防効果を得るために、同種造血幹細胞移植における

- (1) CMV 抗原値と CMV 感染症発症及び予後との関係
- (2) 移植後晩期 CMV 感染の特徴
- (3) Pre-emptive therapy における GCV の至適投与方法について検討した。

2. CMV 抗原値と CMV 感染症発症及び予後との関係 (同種造血幹細胞移植における

CMV 抗原高値の評価)

血中ウイルス量と CMV 感染症発症及び予後との関係を明らかにするために、1995 年～2002 年に当院で同種造血幹細胞移植を施行した 154 例を対象に、CMV 抗原高値と感染症の発症率、及び危険因子についての後方視的解析を行った。生着後 1 週間毎に CMV 抗原をモニターし、GCV を用いた pre-emptive therapy を施行した。CMV 抗原が 1 以上を CMV 抗原陽性、50 以上を CMV 抗原高値 (high-grade(HG) antigenemia)、50 個未満を CMV 抗原低値 (low-grade (LG) antigenemia) と定義した。107 例(69.5%)で CMV 抗原が陽性化し、その危険因子はレシピエントの CMV 抗体陽性、HLA 一致同胞以外からの移植及びグレード II 以上急性 GVHD であった。74 例に対して GCV を用いた pre-emptive therapy を行ったところ、17 例で HG-antigenemia を発症し、その危険因子は GCV 投与開始日の 0.5mg/kg 以上のステロイドの使用であった。7 例で CMV 感染症を発症し、累積発症率は 49.5%で、肺炎が 3 例、胃腸炎が 5 例、網膜炎が 1 例であった。HG-antigenemia の患者群における CMV 感染症の発症率は LG-antigenemia の患者群より有意に高かった (49.5% vs 4%, $P < 0.001$) が、5 年生存率は両群でほぼ同等であった (59.5% vs 59.4%, $P = 0.79$)。6 例が死亡したが、CMV 感染症が直接の死因となった症例はなかった。以上より、HG-antigenemia は、急性 GVHD に対する高用量ステロイドの投与下という免疫抑制が高度な状態で認められるが、この場合でも CMV 感染症のリスクは高くなるが、抗ウイルス薬を用いた適切な治療により致死感染への進展は回避できることが示唆された。

3. 同種造血幹細胞移植後の晩期 CMV 感染の特徴

Pre-emptive therapy 導入後問題となっている晩期 CMV 感染症への対策を検討するために、1998 年～2005 年に当院で同種造血幹細胞移植を施行し、CMV 感染症の合併なく 100 日以上生存した 101 例において、100 日目以降に GCV 非投与下で CMV 抗原陰性を確認した時点を起点として、晩期 CMV 抗原血症及び感染症の危険因子と予後について後方視的解析を行った。生着後 1 週間毎に CMV 抗原を測定し、CMV 抗原血症に対しては適宜 GCV による pre-emptive therapy を行った。基準日以降に CMV 抗原が 1 以上の場合を晩期 CMV 抗原血症と定義した。51 例で晩期 CMV 抗原血症を認め、累積発症率は 53%で、危険因子はレシピエントの CMV 抗体陽性、移植前処置におけるアレムツズマブの使用、慢性 GVHD の発症及び 0.5mg/kg/day 以上のステロイドの使用であった。50 例 (98%) で陰性化を認め、CMV 抗原の最高値の中央値は 2 であった。28 例では CMV 抗原は終始 3 未満で推

移し、このうち 25 例では GCV の投与なしに自然に陰性化した。CMV 抗原が 3 以上となった 23 例中 17 例で GCV の投与を要したが、侵襲性肺アスペルギルス症で死亡した 1 例を除く 22 例で陰性化を認めた。8 例が CMV 感染症を発症し、累積発症率は 8%であった。発症は胃・腸炎と網膜炎各 4 例で、GCV の投与により全例で CMV 抗原の陰性化を認め、CMV 感染症が直接の死因となった症例はなかった。移植前処置におけるアレムツズマブの使用が唯一の CMV 感染症の危険因子であったが、非再発死亡の増加とは相関しなかった。以上より、移植後晩期の CMV 抗原血症は比較的高頻度に認められ、特に免疫抑制が高度な患者でリスクが高いが、100 日以降も CMV モニター及び pre-emptive therapy を継続することにより、晩期 CMV 感染症の発症及びその致死的状态への進展を防ぎ得ることが示唆された。少なくとも発症のリスクが高い患者における移植後 100 日以降の CMV モニター及び pre-emptive therapy の継続が推奨される一方、CMV 抗原が 3 未満であれば大半の症例で自然軽快が期待できる結果となった。

4. Pre-emptive therapy における GCV の至適投与方法（軽度腎機能低下症例における GCV 減量の妥当性の検討）

軽度腎機能低下症例に対しては GCV の 50%減量投与が推奨されているが、その薬物動態学的な評価は行われていないため、本研究では、50%減量投与時の血漿 GCV 濃度を測定して薬物速度論的解析を行い、50%減量の妥当性について検討した。同種造血幹細胞移植後 CMV 抗原が陽性となった 12 症例を対象とし、クレアチニンクリアランス(CL_{CR}) ≥ 70 ml/min の腎機能正常群(A 群)と $50 \leq CL_{CR} < 70$ ml/min の軽度腎機能低下群(B 群)に分類した。各群に対して、それぞれ 5mg/kg/day と 2.5mg/kg/day の GCV を 1 時間で静脈内投与し、投与開始直前、30 分後、1, 2, 4, 6, 8, 12 時間後の血中濃度を測定し (C0.5-C12)、薬物動態パラメータを算出した。A 群の最高血中濃度 (C_{max})は B 群の C_{max} より有意に高かったが(9.20 vs 4.75 μ g/mL, $P < 0.01$)、B 群では A 群に比して、その後の濃度の低下(log C4/C1) が緩徐で(-0.66 vs -0.42, $P = 0.09$)、総クリアランスが小さく(1.66 vs 3.04 mL/min/kg, $P = 0.12$)、消失半減期が有意に長かったため(5.76 vs 3.57hr, $P = 0.03$)、最終的に両群の血中濃度下面積(AUC)に有意差は認められなかった(29.8 vs 24.6 μ g \cdot hr/ml, $P = 0.57$)。特に AUC が例外的に高い 2 例を除くと、AUC は $25.6 \pm 4.77 \mu$ g \cdot hr/ml の狭い範囲に分布していた。各時点における血中濃度の中で C4 が AUC と最も強く相関した($\gamma^2 = 0.95$)。以上より、同種造血幹細胞移植後の軽度腎機能低下症例に対して現在推奨されている GCV の減量基準の妥当性が明らかとなり、かつ C4 が AUC の正確な指標となる可能性が示唆さ

れた。

5. まとめ

本研究より、CMV の再活性化及び CMV 感染症の発症は、高度の免疫抑制状態にある患者で発症率が高く、重篤化しやすいが、状況に見合った適切な pre-emptive therapy を導入することで、副作用を合併することなく CMV に関連する死亡率を低減することが可能であるとの結論が導かれた。

CMV 感染症の発症と血中ウイルス量との関連性についてはまだ一定の見解は得られていないが、本研究の結果は、両者の相関を示唆するものであった。しかし CMV 抗原が高値の患者と低値の患者における生存率に有意な差は認められず、これより、CMV 抗原が高値の患者においては感染症発症の危険性は増加するものの、適切な pre-emptive therapy を行えば致死的状态への進展は防ぎ得るものと考えられた。

Pre-emptive therapy の導入後、移植後早期の CMV 感染症が減少する一方で、晚期発症の増加が問題となっているが、本研究では、移植後晚期における CMV モニター及び pre-emptive therapy 継続の有用性を確認し、特に移植前処置でのアレムツズマブの使用や、慢性 GVHD に対する高用量ステロイドの投与などによる免疫抑制が高度な患者で推奨される結果となった。

GCV は、腎臓を主な排泄経路とし、軽度腎機能低下症例における経験的減量投与が行われているが、この妥当性を薬物動態学的に検証することは重要であることから、本研究では、実際に軽度腎機能低下症例に対して GCV の 50%減量投与を行った際の薬物血中濃度をモニターし、各種薬物動態パラメータ算出することで、広く経験的に行われてきた GCV 減量投与の妥当性を実証した。

同種造血幹細胞移植の成績を向上させるために、移植後ウイルス感染症に関する多くの研究が行われてきたが、未解決の部分も多いことから、今後も 1 つ 1 つのデータを蓄積することが重要であり、本研究はその一助になり得るものと考えられる。