
CMV 既感染腎移植レシピエントにおける CMV 感染症の臨床的検討

齋藤 満、三浦喜子、沼倉一幸、高山孝一郎、奈良健平、神田壮平、千葉修治、小原 崇、
鶴田 大、成田伸太郎、堀川洋平、土谷順彦、羽瀨友則、佐藤 滋^{*}
秋田大学大学院医学系研究科 医学専攻 腫瘍制御医学系 腎泌尿器科学講座、
秋田大学医学部腎置換医療学講座^{*}

Risk factors of CMV reactivation developing in CMV-seropositive kidney transplant recipients

Mitsuru Saito, Yoshiko Miura, Kazuyuki Numakura, Koichiro Takayama,
Taketoshi Nara, Sohei Kanda, Syuji Chiba, Takashi Obara, Hiroshi Tsuruta,
Shintaro Narita, Yohei Horikawa, Norihiko Tsuchiya, Tomonori Habuchi,
Shigeru Satoh^{*}

Department of Urology and Renal Replacement Therapy^{*},
Akita University Graduate School of Medicine

<はじめに>

腎移植領域ではサイトメガロウイルス (CMV) 感染症は最も頻度の高い日和見感染症である。CMV 感染症はその殆どがガンシクロビル (GCV) やバルガンシクロビル (vGCV) などの抗ウイルス薬で制御可能だが、免疫抑制剤の減量や変更を余儀なくされる場合もあり、拒絶反応の発生も懸念される。今回 CMV 既感染 (IgG 抗体陽性) 腎移植レシピエントにおける、移植後 CMV 感染症の臨床的検討を行ったので若干の文献的考察を交えて報告する。

<対象と方法>

1998年2月以降、当科で腎移植療法を受けた腎移植レシピエント190例中、術前にCMV IgG抗体陽性(既感染)が確認された170例(献腎移植5例含む)を回帰的に検討した。Primary non-function症例は除外した。導入免疫抑制法は、タクロリムス(FK)、アザチオプリン(AZ)⇒(2001.1～)ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、プレドニゾロン(PSL)、(2004.7～)バシリキシマブ(Bx)の4剤併用療法で行った。免疫学的ハイリスク症例(ABO血液型不適合や既存抗体陽性)では、術前減感作療法目的に抗CD20抗体であるリツキシマブ(RIT)投与と抗体除去療法を行った¹⁻⁶⁾。脾摘は免疫学的ハイリスク症例(RIT非投与血液型不適合症例と既存抗体陽性症例)で施行した。

今回の検討における CMV 感染症症例の定義は、移植後 1 年以内に、① CMV 感染で治療を受けた症例、② CMV アンチゲネミアが 2 スライドのいずれかで 10 を越えた症例、とした。その結果、CMV 感染群は 33 例 (19.4%)、CMV 非感染群は 137 例 (80.6%) であった。

薬物動態

移植後 1 ヶ月後に 1 日 4 または 8 ポイント (daytime: 9, 10, 11, 12, 13, 15, 18, 21 : 下線は 4 ポイント時) 採血し、当院の薬剤部に血中濃度測定を依頼した。FK、MMF、PSL の各パラメーターについて薬物動態から CMV 感染リスクを検証した。

統計処理

正規性の有無を検討し正規性があれば t-test で、正規性がなければ Mann-Whitney U test で検定し、他 χ^2 乗検定、ロジスティック回帰分析を使用した。統計解析ソフトは SPSS Ver. 16 を使用し両側検定で $p < 0.05$ で有意差ありと判定した。

<結果>

対象者の characteristics を示す (表 1)。対象症例の移植後平均期間は 54.0 ± 37.0 ヶ月で、CMV 感染時期は移植後 67.8 ± 43.0 日 (21-195) であった。GCV での治療期間は 37 ± 30 日 (7-149) で、vGCV 使用例はない。CMV 感染に先行して拒絶・腎炎等で免疫抑制強化療法を受けていた患者は 37 例 (21.8%) であった。

CMV 感染群と非感染群の背景を比較 (表 2) すると、CMV 感染群では有意に年齢が高く、免疫学的ハイリスク症例が有意に多く、レシピエントの CMV IgG 抗体価が有意に低かった。また Bx 使用、拒絶・腎炎等での免疫抑制強化療法施行歴も有意に多かった。

表 1. Characteristics

■ 年齢・性別 (男:女)	46.0 ± 12.0 歳 (105:65)
■ ABO 血液型適合性	
適合: 139 例 (一致: 不一致 = 95:44)、不適合: 31 例	
免疫学的ハイリスク (不適合 + 既存抗体陽性): 35 例	
■ 移植後平均期間	54.0 ± 37.0 ヶ月
■ 平均血清クレアチニン	1.28 ± 0.44 mg/dl (移植 1 年後)
■ CMV 感染時期	移植後 67.8 ± 43.0 日 (21-195)
■ GCV 投与期間	37 ± 30 日 (7-149)
■ CMV 感染前に拒絶・腎炎治療歴を有する患者	37 例 (21.8%)

CMV : cytomegalovirus、GCV : ganciclovir

表 2. CMV 感染群と非感染群の背景

	CMV 感染群 (n=33)	CMV 非感染群 (n=137)	p
レシピエント年齢	50.5 ± 11.6	44.6 ± 12.0	0.012
性別 (男:女)	23:10	82:55	0.296
HLA Mismatch	3.3 ± 1.3	2.8 ± 1.6	0.067
血液型適合性 (適合: 不適合)	17:16	122:15	<0.001
免疫学的ハイリスク	16 (48.5%)	19 (13.9%)	<0.001
RIT 使用	8 (24.2%)	12 (8.8%)	0.030
ドナー年齢	57.4 ± 11.7	56.2 ± 11.5	0.589
ドナー CMV IgM	0.35 ± 0.14	0.38 ± 0.27	0.506
ドナー CMV IgG	38.6 ± 29.3	46.2 ± 32.0	0.226
レシピエント CMV IgM	0.41 ± 0.21	0.37 ± 0.31	0.606
レシピエント CMV IgG	34.9 ± 27.8	56.3 ± 37.5	0.003
MMF/AZ	32/1	115/22	0.051
Bx 使用	25 (75.8%)	64 (47.8%)	0.006
拒絶・腎炎等での免疫抑制強化療法施行歴	15 (45.5%)	22 (16.1%)	0.001

HLA : human leukocyte antigen、RIT : rituximab、
MMF : mycophenolate mofetil、AZ : azathioprine、
Bx : basiliximab

次にCMV感染の発症リスクを検討するため単変量解析を行った。免疫学的ハイリスク、CMV IgG low titer、Bx使用、免疫抑制強化療法歴が有意なリスク因子で、レシピエントの年齢（47歳以上）も有意差はないもののリスク因子である可能性が示唆された（表3）。薬物動態の検討ではMMFのsingle dose（1000mg以上）のみが有意なリスク因子であった（表4）。

多変量解析では免疫学的ハイリスク、CMV IgG low titerのみが有意なリスク因子であった（表5）。CMV感染群、非感染群における移植腎生着率には有意差を認めなかった（図1）。

表3. CMV感染の危険因子（単変量解析）

	OR	95%CI	p
レシピエント年齢 (47歳以上 vs. 47歳未満)	2.217	0.998-4.926	0.051
性別(男:女)	1.543	0.286-1.468	0.298
HLA Mismatch (0-3 vs. 4-6)	0.796	0.353-1.795	0.582
免疫学的ハイリスク (high vs. low)	5.845	2.531-13.501	<0.001
ドナー年齢 (57歳未満 vs. 57歳以上)	0.748	0.621-2.881	0.458
ドナーCMV IgM (0.33未満 vs. 0.33以上)	0.838	0.379-1.852	0.661
ドナーCMV IgG (35.7未満 vs. 35.7以上)	1.066	0.484-2.353	0.873
レシピエントCMV IgM (0.34未満 vs. 0.34以上)	0.633	0.288-1.388	0.256
レシピエントCMV IgG (43.4未満 vs. 43.4以上)	3.623	1.512-8.696	0.004
MMF vs. AZ	6.122	0.794-47.171	0.078
Bx(+) vs. Bx(-)	3.265	1.376-7.714	0.007
免疫抑制強化療法歴 (あり vs. なし)	4.356	1.913-9.921	<0.001

HLA : human leukocyte antigen、RIT: rituximab、MMF : mycophenolate mofetil、AZ : azathioprine、
Bx : basiliximab

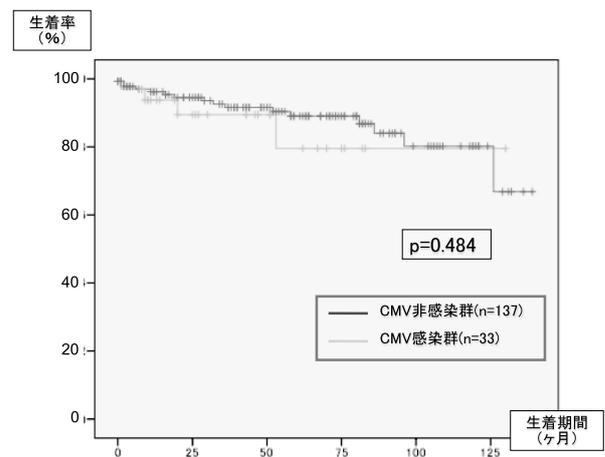
表5. CMV感染の危険因子（多変量解析）

	OR	95%CI	p
レシピエント年齢 (47歳以上 vs. 47歳以下)	1.881	0.640-5.526	0.251
免疫学的ハイリスク (high vs. low)	5.088	1.635-15.837	0.005
レシピエントCMV IgG (43.4未満 vs. 43.4以上)	7.092	2.309-21.739	0.001
Bx(+) vs. Bx(-)	1.048	0.235-4.685	0.951
免疫抑制強化療法歴 (あり vs. なし)	2.879	0.912-0.089	0.071
MMF single dose (mg) (1000以上 vs. 750以下)	3.145	0.040-2.506	0.276

表4. CMV感染の危険因子（単変量解析・薬物動態）

	OR	95%CI	p
薬物動態			
FK AUC(0-12)/D/BW (ug-hr/mL/mg/kg) (0.73以上 vs. 0.73未満)	1.227	0.528-2.851	0.634
FK trough level (ug-hr/mL/mg/kg) (10.5以上 vs. 10.5未満)	0.849	0.366-1.972	0.703
FK trough/D/BW (ug-hr/mL/mg/kg) (0.46以上 vs. 0.46未満)	1.478	0.633-3.452	0.366
MPA AUC(0-12) (ng-hr/mL/mg) (54.5以上 vs. 54.5未満)	0.704	0.301-1.647	0.418
MPA AUC(0-12)/D (ng-hr/mL/mg) (78.3以上 vs. 78.3未満)	0.734	0.314-1.718	0.476
MMF single dose (mg) (1000以上 vs. 750以下)	5.435	1.206-24.390	0.027
MMF single dose/BW (mg/kg) (13.6以上 vs. 13.6未満)	0.807	0.387-2.091	0.807
PSL dose/BW (mg/kg) (0.18以上 vs. 0.18未満)	1.388	0.596-3.230	0.447
PSL AUC(0-24) (ng-hr/mL) (1040以上 vs. 1040未満)	1.124	0.477-2.646	0.789
PSL AUC(0-24)/D (ng-hr/mL/mg) (102以上 vs. 102未満)	1.361	0.576-3.217	0.482
PSL AUC(0-24)/D/BW (ng-hr/mL/mg/kg) (1.86以上 vs. 1.86未満)	1.361	0.576-3.217	0.482

FK : tacrolimus、AUC / D / BW : area under the curve / dose / body weight、MPA : mycophenolate acid、MMF : mycophenolate mofetil、PSL : prednisolone



CMV : cytomegalovirus

図1. 移植腎生着率

<考察>

CMV 既感染腎移植レシピエントにおける CMV 感染症の危険因子

CMV 感染は腎移植患者で最も発生頻度の高い日和見感染症である。CMV 感染リスクが低い既感染レシピエントにおいても免疫抑制が強力なほど、また抗拒絶治療を受けた場合などはその発症リスクが高くなると報告されている⁷⁾。当科の結果でも強力な免疫抑制療法を受けているハイリスク症例は有意な危険因子であった。また anti-CMV antibody low titer も有意な危険因子として挙げられ、CMV 感染には抗 CMV 抗体価の影響も示唆された。免疫学的ハイリスク症例は強力な免疫抑制療法を受けていることに加え、術前に施行される抗体除去療法で抗体価も低下してしまうことから、CMV 感染リスクは非常に高いと考えられる。従って免疫学的ハイリスク症例の場合、移植直後に CMV に対して高力価の γ -globulin を予防的に投与するプロトコールは合理的といえるかもしれない⁸⁾。

CMV 感染は拒絶反応との関連が挙げられるが、Hodson らは予防的抗 CMV 治療で CMV 感染を減少させても拒絶反応発症率は変わらなかったことから、先行 CMV 感染は拒絶反応を惹起しないと報告⁹⁾している。一方、拒絶反応発症後に免疫抑制強化療法を施行した場合、治療後の感染リスクは高くなる^{7, 10)}。CMV 感染は拒絶反応との直接的な関連はなく、あくまで免疫抑制の強さに依存するものと考えられる。他、human programmed death-1 gene¹¹⁾ や IL-12p40 gene¹²⁾ などの遺伝子多型との関連なども報告されている。

免疫抑制剤との関連性

当科で導入療法として使用している免疫抑制剤 (FK、MMF、PSL、Bx、RIT) と CMV 感染との関連性はどうか。FK、Bx については CMV 感染と関連有りとする報告はみられず、また RIT も低用量 (200mg/body) では関連なしとする報告もある¹³⁾。PSL については、臍腎同時移植における steroid-free の免疫抑制プロトコールで CMV disease が減少したという報告がある¹⁴⁾。

CMV 感染と最も関連が深いと考えられているのは MMF である。MMF はミコフェノール酸 (MPA) の経口摂取での生物学的利用効率を向上させるために morpholinoethyl をエステル結合させたプロドラッグとして合成された薬剤であるが、MPA は de novo 系プリン合成経路を選択的に阻害することで活性化 T・B 細胞機能を選択的に阻害する¹⁵⁾。発売当時、MMF はその強力な免疫抑制効果から、拒絶発症率は減少するものの CMV 感染の発症率が上昇すると相次いで報告された¹⁶⁻¹⁷⁾ が、MMF 単独の影響かどうかは不明である。当科の結果では、MMF (MPA) の薬物動態と CMV 感染との関連は見られなかったが、anti-CMV antibody low titer が有意な危険因子であったこともあり、免疫抑制剤の減量が必要な場合には抗体産生抑制に最も寄与する MMF を減量すべきかもしれない。

生着率への影響

CMV 感染は長期生着を阻害するという報告¹⁸⁾がある一方で、影響はない¹⁹⁾とする報告もあり議論が分かれるところである。2000 コピー/ml 以上の CMV 血症は移植腎線維化と有意相

関するという報告²⁰⁾もあり、CMV感染の重症度によって移植腎生着率への影響が変化する可能性がある。当科の結果では、中長期成績ではあるがCMV感染群と非感染群では移植腎生着率に有意差は見られなかった(図1)。

<結語>

CMV既感染で抗体を保有していても、抗体価が低い場合や免疫学的ハイリスク症例ではCMV感染を起こしやすい。しかし現行の維持免疫抑制法における、個々の薬物動態の差異はCMV感染に影響を与えない。

参 考 論 文

- 1) 齋藤 満、佐藤 滋、成田直史、河田真子、熊澤光明、成田伸太郎、堀川洋平、柿沼秀秋、湯浅 健、松浦 忍、土谷順彦、羽瀨友則、福田浩和、小林浩悦：抗ドナー抗体陽性レシピエントに対する二次生体腎移植の経験。秋田腎不全研究会誌 9：67-71、2006
- 2) 齋藤 満、佐藤 滋、小峰直樹、里吉清文、米田真也、三浦喜子、灘岡純一、小原 崇、熊澤光明、井上高光、湯浅 健、松浦 忍、土谷順彦、羽瀨友則、福田浩和、小林浩悦：免疫学的超ハイリスク症例に対する生体腎移植の経験。秋田腎不全研究会誌 10：83-88、2007
- 3) 齋藤 満、佐藤 滋、井上高光、神崎正俊、小原 崇、熊澤光明、湯浅 健、松浦 忍、土谷順彦、羽瀨友則：特集－「既存抗体陽性症例に対する腎臓移植・肝臓移植・心臓移植」Highly sensitized 腎移植におけるRituximabの予防的投与効果。移植 41：559-565、2007
- 4) Saito M, Satoh S, Inoue T, Yuasa T, Komatsuda A, Tsuchiya N, Habuchi T: Clinical course and pathologic findings of successful second ABO-incompatible renal transplantation in a patient with donor-specific anti-HLA antibody. Clin Transplant 21 (Suppl. 18): 54-59, 2007.
- 5) 齋藤 満：第42回臨床腎移植学会 ABO血液型不適合腎移植：抗CD20抗体により治療背積が向上 移植3週前RIT投与でAMR予防。Medical Tribune 2009年3月26日号 Vol. 42, No. 13. 株式会社メディカルトリビューン、東京、pp22. 22、2009
- 6) 齋藤 満、三浦喜子、沼倉一幸、小原 崇、鶴田 大、熊澤光明、井上高光、成田伸太郎、堀川洋平、湯浅 健、土谷順彦、羽瀨友則、佐藤 滋、小林浩悦：秋田大学におけるABO血液型不適合腎移植に対する治療戦略とその成績。秋田腎不全研究会誌 12：55-62、2009
- 7) Sia IG, Patel R: New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 13: 83-121, 2000.
- 8) Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, Samaniego M, Haas M, King KE, Shirey RS,

-
- Simpkins CE, Montgomery RA: Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant* 4: 1315-1322, 2004.
- 9) Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GF, Barclay PG, Kable K, Vimalachandra D, Craig JC: Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 365: 2105-2115, 2005.
- 10) Kamar N, Mengelle C, Esposito L, Guitard J, Mehrenberger M, Lavayssi re L, Ribes D, Cointault O, Durand D, Izopet J, Rostaing L: Predictive factors for cytomegalovirus reactivation in cytomegalovirus-seropositive kidney-transplant patients. *J Med Virol* 80: 1012-1017, 2008
- 11) Hoffmann TW, Halimi JM, B chler M, Velge-Roussel F, Goudeau A, Al-Najjar A, Marliere JF, Lebranchu Y, Baron C: Association between a polymorphism in the human programmed death-1 (PD-1) gene and cytomegalovirus infection after kidney transplantation. *J Med Genet* 47: 54-58, 2010.
- 12) Hoffmann TW, Halimi JM, B chler M, Velge-Roussel F, Goudeau A, Al Najjar A, Boulanger MD, Houssaini TS, Marliere JF, Lebranchu Y, Baron C: Association between a polymorphism in the IL-12p40 gene and cytomegalovirus reactivation after kidney transplantation. *Transplantation* 85: 1406-1411, 2008.
- 13) Nishida H, Ishida H, Tanaka T, Amano H, Omoto K, Shirakawa H, Shimizu T, Iida S, Toki D, Yamaguchi Y, Tanabe K: Cytomegalovirus infection following renal transplantation in patients administered low-dose rituximab induction therapy. *Transpl Int* 22: 961-969, 2009.
- 14) Axelrod D, Leventhal JR, Gallon LG, Parker MA, Kaufman DB: Reduction of CMV disease with steroid-free immunosuppression in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 5: 1423-1429, 2005
- 15) 内田智昭：免疫抑制剤ミコフェノール酸モフェチルの薬剤作用. *今日の移植* 13：131-135, 2000
- 16) Moreso F, Ser n D, Morales JM, Cruzado JM, Gil-Vernet S, P rez JL, Fulladosa X, Andr s A, Griny  JM: Incidence of leukopenia and cytomegalovirus disease in kidney transplants treated with mycophenolate mofetil combined with low cyclosporine and steroid doses. *Clin Transplant* 12: 198-205, 2000.
- 17) Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, Munn SR, Paya CV: Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transplant* 14: 136-138, 2000.

-
- 18) Egli A, Binggeli S, Bodaghi S, Dumoulin A, Funk GA, Khanna N, Leuenberger D, Gosert R, Hirsch HH: Cytomegalovirus and polyomavirus BK posttransplant. *Nephrol Dial Transplant* 23: 426, 2008. *Nephrol Dial Transplant* 22: Suppl 8:viii72-viii82, 2007.
- 19) Lo A, Stratta RJ, Egidi MF, Shokouh-Amiri MH, Grewal HP, Kisilisik AT, Trofe J, Alloway RR, Gaber LW, Gaber AO: Patterns of cytomegalovirus infection in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients receiving tacrolimus, mycophenolate mofetil, and prednisone with ganciclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 3: 8-15, 2001.
- 20) Reischig T, Jindra P, Hes O, Bouda M, Kormunda S, Treska V: Effect of cytomegalovirus viremia on subclinical rejection or interstitial fibrosis and tubular atrophy in protocol biopsy at 3 months in renal allograft recipients managed by preemptive therapy or antiviral prophylaxis. *Transplantation* 87: 436-444, 2009.