

---

# 抗CMV-IgG抗体陰性レシピエントの検討

提箸隆一郎、齋藤 満、山本竜平、小泉 淳、奈良健平、神田壮平、  
沼倉一幸、井上高光、成田伸太郎、羽瀨友則、藤山信弘\*、佐藤 滋\*  
秋田大学医学部附属病院 泌尿器科、同 腎疾患先端医療センター\*

## Preemptive versus prophylactic therapy in anti-CMV IgG seronegative renal transplant recipients receiving the grafts from seropositive donors: retrospective cohort study

Ryuichiro Sagehashi, Mitsuru Saito, Ryohei Yamamoto, Atsushi Koizumi,  
Taketoshi Nara, Sohei Kanda, Kazuyuki Numakura, Takamitsu Inoue,  
Shintaro Narita, Tomonori Habuchi, Nobuhiro Fujiyama\*, Shigeru Satoh\*  
Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine,  
Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital\*

### <緒言>

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus, CMV) はヒトヘルペスウイルスの一種であり、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、体内に存在するといわれている<sup>1)</sup>。健常者では不顕性感染が多く、20歳台の80-90%が抗CMV-IgG抗体陽性(既感染状態)となっていると報告されている<sup>1)</sup>。しかし、固形臓器移植患者など免疫抑制療法を受けている場合は日和見感染症として症候性となり臨床的に問題となることもある。

腎移植において、ドナーがCMV既感染(抗CMV-IgG抗体陽性)・レシピエントが未感染(抗CMV-IgG抗体陰性)の場合を「CMV D+/R-症例」とよぶ。CMV D+/R-症例では移植腎とともにCMVがレシピエントへ伝播し、レシピエントがCMV初感染を起こして重篤化することがあるため、R+症例よりも慎重なフォローアップが必要となる。CMV D+/R-症例ではCMV感染症対策として、ガンシクロビル (ganciclovir, GCV) またはバルガンシクロビル (valganciclovir, VGCV) の早期投与方法 (CMVの感染を確認してから投与を開始する方法) と予防投与方法 (未感染状態で抗ウイルス薬投与を開始し一定期間投与を継続する方法) が行われているが、投与方法についての明確な選択基準はない。

当院で腎移植術を行ったCMV D+/R-症例において、投与方法別の臨床結果について後方視的に比較・検討した。

### <対象と方法>

VGCVの予防投与が本邦において保険適応となった2016年2月以降、当院では基本的に予防投

与法（移植後2-4週でVGCVの投与を開始し、移植後半年まで継続投与）を採用している。

2004年7月から2018年5月までに当院で生体腎移植術を施行した症例のうち、CMV D+/R-の組み合わせであった31組を早期投与群（24例）と予防投与群（7例）に分け、そのレシピエントの背景因子（年齢、男女比、ABO血液型適合性、HLA mismatch数、2次移植や先行的腎移植か否か、エベロリムス投与の有無、移植後1年以内の拒絶治療の有無）と臨床結果（移植後血清クレアチニン値の推移や移植腎生着期間、CMVアンチゲネミアの最高値、CMV感染症の発症や症状、抗ウイルス薬の投与期間や有害事象の発生率・重症度）を後方視的に検討した。

当院の免疫抑制プロトコールは、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、ステロイド、バシリキシマブの4剤併用で導入し、2013年10月以降は移植2週間からはmTOR（mammalian target of rapamycin）阻害薬のエベロリムスを追加しタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルを減量して維持する方法をとっている。また、免疫学的にハイリスクな症例（ABO血液型不適合、2次移植、ドナー特異的抗体陽性）では脱感作療法としてリツキシマブを投与し、必要に応じて抗体除去療法を追加している（図1）。有害事象についてはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0を用いて評価した。

統計処理は、早期投与群・予防投与群の2群間において、背景因子と臨床結果の比較ではカイ二乗検定とマンホイットニーU検定を、移植腎生着期間の比較ではKaplan-Meier法で生存曲線を作成してログランク検定を用いた。いずれの検定も  $p < 0.05$  を有意とした。

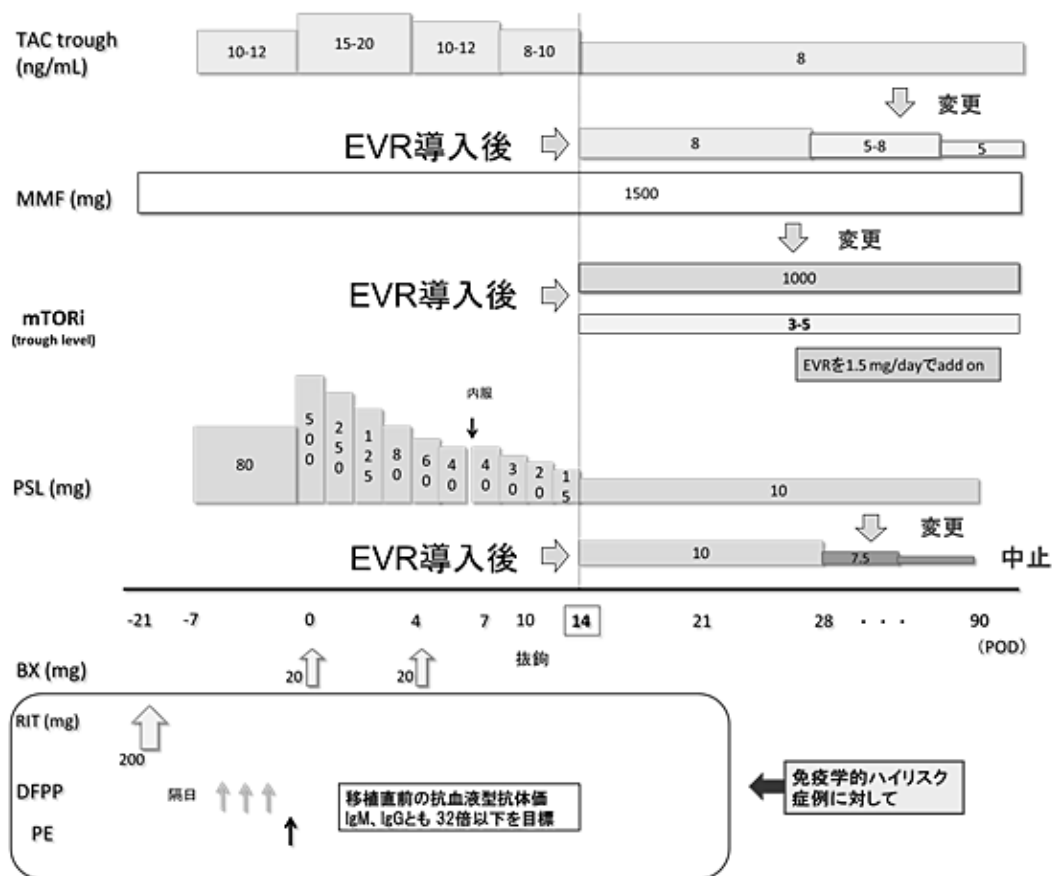


図1 当院における腎移植の免疫抑制プロトコール

TAC: tacrolimus, MMF: mycophenolate mofetil, mTORi: mammalian target of rapamycin inhibitor, EVR: Everolimus, PSL: prednisolone, BX: Basiliximab, RIT: Rituximab, DFPP: double filtration plasmapheresis, PE: plasma exchange, POD: postoperative days.

<結果>

患者背景を表1に示す。いずれの項目においても2群間で有意差を認めなかった。また、移植後の血清クレチニン値については術後3年時点で、早期投与群・予防投与群の中央値はそれぞれ1.29 mg/dL、1.37mg/dLで有意差を認めず ( $p=0.77$ )、移植腎生着率についても2群間で有意差を認めなかった ( $p=0.52$ ) (図2、3)。

表1 患者背景

	早期投与群 (n = 24)	予防治療群 (n = 7)	p
年齢	36.5 (20 - 66)	36.0 (13 - 44)	0.31
男性 : 女性	16 : 8	5 : 2	0.59
血液型不適合, n (%)	4 (16.6)	2 (28.5)	0.41
HLA mismatch, n (%)	3.0 (1-6)	3.0 (2-3)	0.76
2次腎移植, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Pre-emptive	7 (29.1)	3 (42.8)	0.40
エペロリムス投与, n (%)	12 (50.0)	4 (57.1)	0.53
移植1年以内の拒絶治療, n (%)	10 (41.6)	2 (28.5)	0.43

数値は中央値。括弧内の数値は範囲または%を示している。

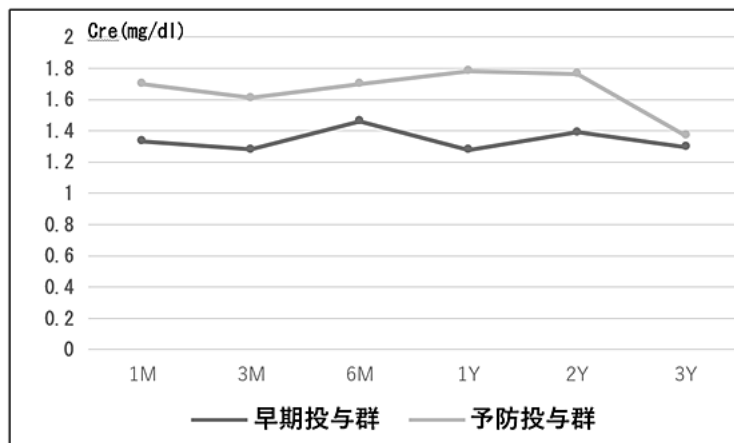


図2 移植後血清クレアチニン値の推移 Cre : 血清クレアチニン値

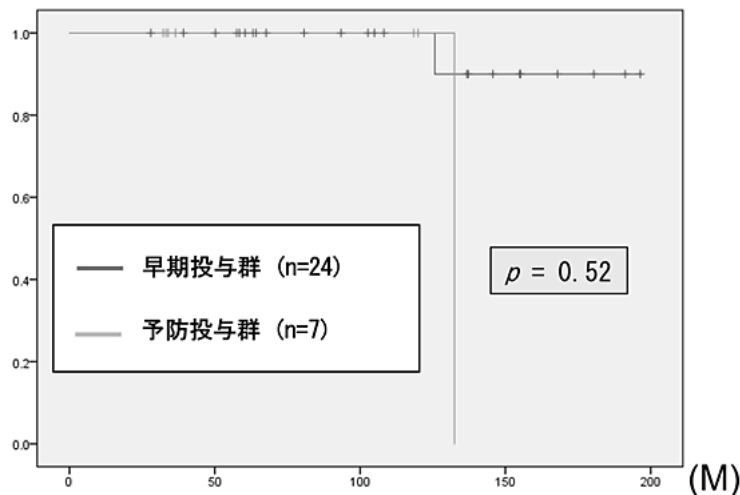


図3 移植腎生着率

移植後1年以内にCMV感染を認めた症例は早期投与群で21例(87.5%)、予防投与群で4例(57.1%)であり有意差を認めなかったが( $p=0.11$ )、初感染までの期間は早期投与群と比して予防投与群の方が有意に延長していた( $p=0.030$ ) (表2)。また、入院を要したCMV感染症については早期投与群では9例(37.5%)に認めたのに対し、予防投与群では1例も認められず、重症なCMV感染症の発生を認めない傾向にあった( $p=0.054$ ) (表3)。なお、CMV感染症の症状としては胃腸炎症状を8例、肝機能障害を2例に認めた。CMVアンチゲネミア法の最高値についても、予防投与群よりも早期投与群の方が高い傾向を認めた( $p=0.054$ ) (表2)。

抗ウイルス薬の投与期間の中央値は早期投与群で134日間、予防投与群で214日間であり、2群間で有意差を認めなかった( $p=0.43$ )。また、抗ウイルス薬投与によるgrade 3以上の有害事象は、早期投与群で4例(16%)、予防治療群で3例(42%)に白血球減少を認めたが、有意差を認めなかった( $p=0.35$ ) (表3)。なお、GCVまたはVGCV耐性CMVの発生は両群とも認めなかった。

表2 CMV感染・感染症についての臨床結果

	早期投与群 (n=24)	予防投与群 (n=7)	$p$
CMV infection <sup>*</sup> , n (%)	21 (87.5)	4 (57.1)	0.11
infectionまでの期間, POD	38 (28-370)	251 (69-413)	<u>0.030</u>
CMV Agの最高値 <sup>*</sup> (2スライドの合計値)	269 (0-2807)	6 (0-676)	<u>0.054</u>
入院を要したCMV感染症 <sup>*</sup> , n (%)	9 (37.5)	0	<u>0.054</u>
胃腸炎	8	0	
肝機能障害	2	0	
肺炎	0	0	
脳炎・脊髄炎	0	0	
網膜炎	0	0	

(※術後1年以内における)

CMV: Cytomegalovirus, POD: postoperative days, CMV Ag: CMV antigenemia

表3 ガンシクロビルまたはバルガンシクロビルの投与期間と有害事象

	早期投与群 (n=24)	予防投与群 (n=7)	$p$
(術後1年までの)			
投与期間 (日)	134 (16-338)	214 (59-337)	0.43
白血球減少 (grade3), n (%)	4 (16)	3 (42)	0.35

## <考察>

CMV感染症対策に関する2000年代の無作為化比較試験<sup>3,4)</sup>では、CMV D+/R-症例に対する早期投与法と予防投与法でCMV感染症の発症リスクに差はなく、検査や治療に要するコストも同等

---

であったと報告されている。CMV感染症のハイリスクであるCMV D+/R-症例について、米国のガイドライン<sup>5)</sup>では予防投与法を推奨している一方で、本邦のガイドライン<sup>2)</sup>では早期投与法と予防投与法のいずれも有効であるとしている。この理由として、日本では米国よりも頻回の外来通院による緊密なウィルスモニタリングが可能であることを挙げているが、当院の検討では予防投与群と比して早期投与群の方が入院加療を必要とするCMV感染症の発症が多い傾向を認めた。

CMV R+症例における早期投与法と予防投与法の長期成績を比較した近年の無作為化比較試験<sup>6)</sup>でも、移植腎喪失率や死亡率、拒絶反応の発生率や移植後の腎機能に有意な差を認めなかったものの、CMV感染症の発症は早期投与法の方が明らかに多かったと報告されており、緊密なサーベイランスを必要としない予防投与法のほうが効果的であったとしている。

今回の検討ではCMV D+/R-症例に対し早期投与群の方が重症なCMV感染症の発症が多い傾向を認めた。秋田県では都市部の医療機関と比べて病院へのアクセスが不良な患者も多いため、CMV D+/R-症例をフォローする際には頻回の通院を必要とする早期投与法よりも予防投与法の方が安全かもしれない。

#### <結語>

当院の腎移植CMV D+/R-症例における、早期投与法と予防投与法の治療成績を報告した。今回の検討ではCMV D+/R-症例に対し早期投与群の方が重症なCMV感染症の発症が多い傾向を認め、予防投与法の方が有用と考えられた。

#### <文献>

- 1) 武田直人、磯沼 弘、関谷 栄、他：成人におけるサイトメガロウイルス抗体陽性率とサイトメガロウイルス単核球症に関する研究、感染症誌 75：775-779、2001.
- 2) 相川 厚、奥見雅由、齋藤和英、瀧之上昌平、渡井至彦：腎移植後サイトメガロウイルス感染症診療ガイドライン2011、日本臨床腎移植学会編、日本医学館、東京、2011.
- 3) 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: 2134-2143, 2006.
- 4) Reischig T, Jindra P, Hes O, et al. : Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant* 8: 69-77, 2008.
- 5) Humar A, Snyderman D: Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 9 (Suppl 4): S78-S86, 2009.
- 6) Witzke O, Nitschke M, Bartels M, et al. : Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Cytomegalovirus-Positive Renal Allograft Recipients: Long-term Results After 7 Years of a Randomized Clinical Trial. *Transplantation* 102: 876-882, 2018.