

防を継続したほうが100日間よりも効果的であった。先制治療では、対象患者に毎週CMVウイルス血症のモニタリングを行い、ウイルスが検出されたら抗ウイルス療法を開始する。一律の予防では骨髄抑制の副作用が大きいと、特に造血幹細胞移植では先制治療が広く行われている。進行したHIV感染症の患者(CD4⁺Tリンパ球<50/μL)では、専門家によってはvalganciclovirの予防投与を推奨している(後述)。しかし、効果が十分には証明されていないことや副作用に加え、耐性ウイルスを誘導する可能性やコスト面の懸念があり、広く受け入れられているとはいえない。HIV感染者における先制治療は現在研究が進められている。

CMV未感染の高リスク患者へのCMV伝播を防ぐ方法は他にも行われている。CMVの抗体陰性者から提供された血液製剤や白血球除去血液製剤を使用することで、輸注関連のCMV感染は劇的に減った。プラセボ対照試験では、CMV未感染女性464人においてCMV糖蛋白Bワクチンは感染率を下げることに成功した。この結果からは、この開発中のワクチンがCMV先天性感染のリスクを下げる可能性が示唆されるが、さらなる検討が必要である。MF59アジュバントを用いたCMV糖蛋白Bワクチンは、CMV感染のリスクが高い腎移植患者において、抗体陽性・陰性にかかわらず、ウイルス血症のリスク低下と期間短縮の効果が認められた。CMV免疫グロブリンは、妊娠中に初感染した妊婦から胎児への先天性CMV感染症を予防する効果が報告されている。造血幹細胞患者での検討では相反する結果が出ている。

予防的なacyclovirやvalacyclovirはいずれもCMV感染症の治療には効果がないものの、腎移植患者においてCMV感染や発症を減らす可能性がある。

Rx 治療 ganciclovirはグアノシン誘導体であり、同じ系統のacyclovirよりもCMVに対する活性が高い。CMV遺伝子領域UL97の産物であるホスホトランスフェラーゼによって細胞内で変化したganciclovir triphosphateはCMV DNAポリメラーゼを選択的に阻害する。複数の臨床研究において、ganciclovirはCMV網膜炎または大腸炎をきたしたAIDS患者に70~90%の奏効率が報告されている。重症感染症(例えば、造血幹細胞移植患者のCMV肺炎)では、ganciclovirはしばしばCMV免疫グロブリンと組み合わせて投与される。ganciclovirによる予防または抑制療法は、高リスクの造血幹細胞移植患者や臓器移植患者(例えば、移植前にCMV抗体陽性である患者)で有用かもしれない。多くのAIDS患者では、CD4⁺Tリンパ球が持続的に低値かつCMV感染があるときにganciclovirによる治療をやめると、臨床的・ウイルス学的な再発が起こる。したがって、そのような患者群にはganciclovirの長期維持療法が推奨される。ganciclovirが3カ月以上投与されていると耐性リスクが高くなり、それにはCMV UL97遺伝子(あるいはまれにUL54遺伝子)の変異が関連している。

valganciclovirは消化管や肝臓で迅速に代謝されてganciclovirになる経口プロドラッグである。経口投与されたvalganciclovirの60~70%が吸収される。経口valganciclovir 900mgは静注ganciclovir 5mg/kgと同等の血中濃度を得ることができる。valganciclovirは経口投与の容易さがあるうえに、CMV感染症治療と抑制療法の両方で静注ganciclovirと同等の効果をもつと考えられている。両薬物の副作用や耐性ウイルスの発生率は同様である。

ganciclovirまたはvalganciclovirによるCMV感染症の治療は14~21日間行い(ganciclovir 5mg/kg静注を1日2回またはvalganciclovir 900mg内服を1日2回)、ときに維持療法(例えば、valganciclovir 900mg/日)を継続することもある。投与と患者のおよそ4分の1で末梢血好中球減少が生じるが、顆粒球コロニー刺激因子や顆粒球マクロファージコロニー刺激因子によって改善させることができる。維持療

法を行うかどうかは免疫不全の程度と再発のリスクによって決める。AIDS患者において維持療法を中止する条件は、抗HIV療法を受けておりCD4⁺Tリンパ球数が3~6カ月にわたって100/μLを超えていることである。

CMV網膜炎の治療において、ganciclovirは眼内に留置した徐放インプラントの形で用いられる。この眼内デバイスは局所の治療には有用であるものの反対側の眼球や全身性の病態には影響を及ぼさず、早期の網膜剥離をきたす可能性もある。眼内投与と全身投与の組み合わせが眼内インプラント単独よりもよいと考えられる。

foscarnet (sodium phosphonoformate)はCMV DNAポリメラーゼを阻害する。この薬物は活性を得るためのリン酸化反応が不要であり、ほとんどのganciclovir耐性ウイルスにも効果がある。foscarnetはganciclovirよりも忍容性が低く、腎機能障害、低マグネシウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、陰部潰瘍、排尿障害、悪心、感覚障害などの重大な毒性がある。さらに、foscarnet投与には輸液ポンプと密な観察が必要となる。積極的な水分補給と腎機能に応じた投与量調節によって毒性をいくらか減らすことができる。foscarnetは生理食塩液の負荷ができない状況(例えば心筋症)では投与を避けるべきである。認可されている導入療法は60mg/kgを8時間ごとに2週間というものだが、90mg/kgを12時間ごとでも効果は同等で副作用は少ないとされている。維持療法では90~120mg/kgを1日1回投与する。経口製剤は開発されていない。長期間投与するとfoscarnet耐性ウイルスが出現する可能性がある。foscarnetは、ganciclovirによる骨髄抑制を避けるため造血幹細胞移植後にしばしば用いられる。一般に、ganciclovir耐性CMVに対する治療の第1選択はfoscarnetである。

cidofovirは長い細胞内半減期をもつ核酸系アナログであり、間欠的な静注投与が可能である。導入療法は5mg/kgを週1回で2週間、その後維持療法は3~5mg/kgを2週間ごととなる。cidofovirは用量依存性の近位尿細管障害によって重篤な腎障害をきたすことがある。しかしこの副作用は生理食塩液負荷とprobenecid投与によって和らげることができる。cidofovirはおもにganciclovir耐性ウイルスの治療に用いられる。

ヒトヘルペスウイルス(HHV)6, 7, 8

■ HHV-6, 7



ヒトヘルペスウイルス human herpesvirus (HHV)-6とHHV-7の抗体保有率は世界的に地域を問わず高い。HHV-6は、さまざまなリンパ増殖性疾患をもつ6人の末梢血白血球から1986年にはじめて分離された。遺伝学的に2種類の亜種(HHV-6AとHHV-6B)に分けられる。HHV-6は唾液や性器の分泌液から伝播すると考えられている。

HHV-6感染症は、母体からの移行抗体がなくなった時期の乳児にしばしば起きる。感染する年齢のピークは9~21カ月であり、生後24カ月までに抗体陽性率は80%に達する。兄や姉が伝播の原因となることが多いようである。先天性感染症も起こりうる。新生児の約1%がHHV-6に感染しており、経胎盤感染も報告されている。生後の感染例のほとんどは、発熱、落ち着きのなさ、下痢などの症状をきたす。一部は突発性発疹(小児バラ疹, 図25e-5)となる。これは発熱とそれに続く発疹をきたす一般的な疾患である。加えて、乳児期の皮疹のない熱性痙攣のうち約10~20%がHHV-6によるものである。初感染後には、末梢血単核球や中枢神経系、唾液腺、女性生殖器でHHV-6が生存し続ける。

より高い年齢層では、HHV-6は単核球症候群と関連している。免疫不全患者では、脳炎、肺炎、合胞体巨細胞性肝炎、さらには播種性病変をきたすこともある。臓器移植患者では、HHV-6感染症がしばしば移植臓器の機能不全を引き起こす。造血幹細胞移植患者で、急