

1 概説

我が国においては、近年若年者での抗体保有率の低下（20～30代で60～70%）が指摘されるが、男性同性愛者ではCMV抗体保有率は依然として高く、異なった血清型による反復感染を反映してCMV-IgMの陽性率も高いことが知られている。感染後、通常潜伏感染状態となるが、HIV感染後の免疫不全による再活性化や新たな感染により、重篤な病変（肝、脾、リンパ節以外）を惹起する。CMV感染の早期診断、治療はきわめて重要であるが、AIDSにおいてはいずれも非常に困難であるのが現状である。ARTそのものにもCMV血症の抑制効果がみられることが報告されている一方、ART施行後免疫機能の回復に伴い、一気に重度の炎症が惹起される場合があることも報告されている（免疫再構築症候群）。

2 臨床症状

初発症状は、網膜炎（エイズ患者の約20～30%が罹患し、失明率が高い）が最も多いが、食道炎、腸炎、脳炎・髄膜炎なども見られる。肺炎も起こりうるがその頻度は低い。

CMV 消化器感染：食道、胃、小腸、大腸等の感染により、疼痛、下痢、発熱、食欲不振、大量出血等が出現する。深い潰瘍を形成しうるため腸管穿孔のリスクがある。

CMV 肺炎：間質性肺炎の形で発症し、発熱、頻呼吸、呼吸困難、乾性咳嗽等が出現する。Pneumocystis jirovecii による肺炎との合併が多い。副腎皮質ステロイドホルモンを長期使用すると発症リスクが高い。

CMV 脳炎：神経障害、知能低下等が出現し、HIV脳症との鑑別が重要である。

CMV 網膜炎：初期は無症状であるが、進行に伴い暗点や視野欠損、視力低下を認める。ARTまたは抗ウイルス剤の投与がない場合、網膜炎は通常、発症後10～21日以内に進行する。

血液やその他の検体からCMV再活性化が確認されるが臨床症状を伴わないCMV感染（CMV infection）は、臨床症状・異常所見を伴うCMV感染症（CMV disease）から区別して扱う。

3 診断方法

網膜炎：眼底検査で特徴的な網膜血管に沿った病変（カッターチーズとケチャップ像）。

消化器感染：上下部消化管内視鏡での粘膜潰瘍の存在と、病理組織学的に特徴的な核内封入体や細胞質封入体などの組織学的証明に基づいて診断される。その他、ウイルス学的検査も参考になる。重度免疫不全合併例ではカンジダ食道炎が併発している場合が多く、白苔により食道粘膜病変の観察が不十分となりうるため、FLCZによるエンピリック治療を行ったのちに内視鏡を実施することが有用である。

肺 炎：ニューモシスチス肺炎の予防投与にもかかわらず出現する間質性肺炎の時に疑う。
他の肺炎の原因を除外し、BAL や TBLB など CMV 封入体の確認などを行う。

脳 炎：髄液からのウイルス分離、PCR 法による診断。

CMV アンチゲネミア：院内の検査・輸血部を通じて外注する。CMV アンチゲネミアは、感度・特異度とも高く、定量性もある点から、CMV 感染症のモニタリング、抗ウイルス剤の効果判定及び中止時期の指標として広く用いられている。ただし、CMV アンチゲネミアは肺炎以外の CMV 感染症では先行性があまり期待できず、また発症時でさえも陽性化しない症例が散見され、その評価には注意が必要である。造血細胞移植領域と異なり、CMV アンチゲネミアが陽性であれば直ぐ治療が必要というわけではないが、抗原価が高い場合、定量 PCR で 1×10^3 コピー /mL 以上の場合は、臓器病変が明らかでなくても抗 CMV 薬による治療が始められる傾向にある。

4 治療法

臨床症状があって、活性化された CMV がその原因と考えられる場合は、速やかに抗ウイルス剤を投与する。逆に、生体内から CMV を完全に消滅させることは不可能なので、CMV アンチゲネミアの推移や臨床的改善度などを参考にして、治療の効果判定と抗ウイルス剤の減量・中止を判断する。CMV 網膜炎に対して抗 CMV 療法を開始した場合、治療開始後 2 週間後、その後抗 CMV 薬投与中は 1 か月に 1 回、免疫回復後は 3 か月に 1 回の眼科でのフォローアップが望ましい。

(1) ガンシクロビル点滴静注用 5mg/kg を 1 日 2 回点滴静注 (2 ~ 3 週間)

- *現時点で、CMV 感染症に対して効果の認められる最も強力な抗ウイルス剤である。
- *CMV アンチゲネミアなどを参考にして、必要であれば再発予防に 1 日 1 回でさらに維持投与する。
- *主たる副作用は、骨髄抑制と腎障害（ガンシクロビルの骨髄抑制による好中球減少に対して：G-CSF 50 ~ 100 μ g s.c. が有効）。

(2) ホスカルネットナトリウム 90mg/kg を 1 日 2 回点滴静注 (2 ~ 3 週間)

- * CMV 網膜炎に対し保険適応。
- *腎機能障害が現れやすいので、水分補給を十分に行い尿量を確保する。

(3) CMV 高力価 γ グロブリン

- *中和抗体価の高いものを選択する。

(4) バルガンシクロビル塩酸塩錠 1800mg/2x

- * CMV 感染症に対し、初期治療として外来でも使用可能。
- *維持療法・再発予防は 900mg/1x
- *ガンシクロビルのプロドラッグ化。

(5) シドフォビル 5mg/kg 週 1 回点滴静注 (国内未発売)

(6) ガンシクロビル 2mg またはホスカルネット 2.4mg 硝子体内注射 1 ~ 4 回 / 日 7 ~ 10 日間

- *網膜炎で視神経または中心窩近傍に病変がある場合、視力喪失の危険性があり硝子体内の薬剤濃度を高め、迅速に疾患部位を治療するため、上記のような硝子体内注射を行うことがある。

5 治療期間

網膜炎：2～3週間の導入療法後に維持療法を継続する。

維持療法は、少なくとも3～6か月間継続し、病変の進行がなく、CD4 100/ μ L以上が3～6か月以上持続した場合に眼科医と相談した上で治療を終了することが推奨される。

消化器感染：3～6週間、または症状消失まで。

肺炎：確固たるエビデンスがないが、ガンシクロビルもしくはホスカルネットの静脈投与が妥当とされる。ガンシクロビルの経口投与の有効性のエビデンスはなし。最適な治療期間は確立されていない。

脳炎・髄膜炎：確固たるエビデンスはないが、通常、髄液 CMV PCR が陰性となるまで継続する。米国のガイドラインでは、ガンシクロビル+ホスカルネットの併用療法も推奨されている (CIII)

6 免疫再構築症候群 (IRIS)

CMV 網膜炎合併の AIDS 患者では、即時に ART を開始した場合、免疫回復に伴うぶどう膜炎 (IRU) の発症率が有意に高くなることが言われており、ART 開始を 1～2 週間遅らせることはあるが、ART の開始が遅れた分だけ他の日和見感染症のリスクが上がる可能性がある。IRU を発症した場合には局所または全身の副腎皮質ステロイド投与を行い、通常長期治療よりも短期治療が推奨される。

7 予防

ART を用いて CD4 100/ μ L 以上に維持することが CMV 感染症を予防する最も効果的な方法である。ART の時代においては、CD4 が 100/ μ L 以下の高リスク AIDS 患者においてもバルガンシクロビル予防内服によるメリットは示されず、ART を行っているかどうかに関わらず一次予防として推奨されない。CMV 網膜炎の合併のある患者では、ART により CD4 100/ μ L 以上が 3～6 か月維持されるまで、二次予防としてバルガンシクロビル経口投与を行うことが多い。二次予防中止後、CD4 50/ μ L 以下で CMV 網膜炎が再燃することが多いので、CD4 が 50～100/ μ L 以下になったら二次予防を再開すべきである。一方、CMV による消化器疾患、肺炎、中枢神経系疾患では日常的な二次予防は推奨されない。

8 妊婦

妊娠中の CMV 初感染、再燃は、子宮内感染や先天性 CMV を招く可能性があり、HIV 感染妊婦が妊娠中に CMV 初感染した場合、1/3 の新生児が先天性 CMV に感染する (HIV 非感染妊婦では 1～2%)。新生児は難聴、視力障害、精神遅滞、認知機能障害などの重大な合併症を抱える可能性があるが、効果的な ART 療法を行っており HIV-RNA が検出不能レベルである妊婦においては新生児に CMV 感染が起こるリスクは低いことが示唆されている。HIV 感染妊婦への CMV 高力価免疫グロブリン投与にて新生児への合併症のリスクは低減される可能性も言われているが、現時点で効果的な子宮内治療はなく、新生児の感染予防のためだけに妊婦の無症候性

CMV 感染の治療を行う必要はない。

■参考文献■

- 1) Medical management of HIV infection 2012.
- 2) HIV 感染症とその合併症：診断と治療のハンドブック 第3版（2016.6）.
- 3) The Sanford guide to HIV/AIDS therapy 2016-2017.
- 4) みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床（2016.5）.
- 5) 八代成子. ぶどう膜炎（内眼炎）の診断基準（考えかた）5. サイトメガロウイルス網膜炎：眼科 58:73-79, 2016.
- 6) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America(2020.3.26 update).
- 7) Wohl DA et al. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia: results of ACTG protocol A5030. HIV Clin Trials 10(3): 143-152, 2009.
- 8) Martin DF et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. N Engl J Med 340(14): 1063-1070, 1999.
- 9) Nguyen QD et al. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. Am J Ophthalmol 129(5): 634-639, 2000.
- 10) Kempen JH, Min YI, Freeman WR et al. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. Ophthalmology 113(4): 684-694, 2006.
- 11) Holbrook JT et al. Evaluation of the United States public health service guidelines for discontinuation of anticytomegalovirus therapy after immune recovery in patients with cytomegalovirus retinitis. Am J Ophthalmol 152(4): 628-637, 2011.
- 12) Ekoukou D et al. Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 140(2): 212-217, 2008.
- 13) Nigro G et al. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy. Prenat Diagn 28(6): 512-517, 2008.

（血液内科 長谷川 祐太 2021.03）