

## 特 集

## 呼吸不全をきたしうるウイルス感染症

## サイトメガロウイルス肺炎の病態と治療

関 雅文

キーワード：サイトメガロウイルス, ガンシクロビル, C7-HRP, 免疫不全

## I. サイトメガロウイルスとは

サイトメガロウイルス (CMV) は、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) やヒトヘルペスウイルス 7 (HHV-7) と同じヘルペスウイルス科  $\beta$  ヘルペスウイルス亜科に属する。直径約 180nm、230kbp からなる 2 本鎖 DNA ウイルスで、ヘルペスウイルス科の中では最大である<sup>1)</sup>。

CMV 遺伝子は前初期遺伝子、初期遺伝子、後期遺伝子の順に転写翻訳がなされ、それぞれ蛋白が形成される。この過程は 48 時間以上かかるとされており、単純ヘルペスウイルスの 6～9 時間に比して非常に遅い増殖サイクルである。初期遺伝子は主に酵素類などを含み、後期遺伝子はウイルスの骨格を構成する蛋白を合成する。

また、CMV は単純ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスと異なり、ウイルス特異的酵素である thymidine kinase (TK) を有さないことも、治療を考えるうえで重要な性質となる。

## II. CMV 感染症の病態

CMV による感染症は、CMV の初感染、再感染あるいは再活性化によって起こる病態で、単なる感染と感染症としての発症は異なることを明確にすることが重要なポイントである。

通常は幼小児期に不顕性感染の形で感染し、生涯その宿主に潜伏感染し、免疫抑制状態で再活性化して

発症し、種々の病態を引き起こす。

つまり、このウイルスが感染症を発症するのは主に、胎児（一部は先天性 CMV 感染症患児として出生）、未熟児、そして、成人では、移植後患者や、AIDS 患者、先天性免疫不全患者などであるが、免疫学的に正常であっても肝炎や伝染性単核症などを発症する場合があります、注意を要する。

発症病型としては、肺炎が有名であるが、それ以外にも腸炎、網膜炎などをひき起こすため、これらへの注意が必要となる。

## III. CMV の疫学

CMV の抗体陽性率は先進国で低下傾向を示しているが、わが国でも妊娠可能な女性のデータで 70% とやはり抗体陽性率の低下が指摘され、乳幼児期に初感染を受けずに成人となり、伝染性単核症や妊娠中の感染により、先天性 CMV 感染症患児を出産する頻度が増加することが懸念されている<sup>2)</sup>。

一方、免疫不全者における CMV 感染症のほとんどは、体内に潜伏感染していた CMV の再活性化による。臓器移植後の免疫抑制剤の投与、悪性腫瘍治療中の免疫抑制、AIDS 患者などにおいては、再活性化した CMV が前述のように、主に肺炎、特に間質性肺炎という形や網膜炎、腸炎で発症する。もちろん、初感染による場合も、免疫が正常な人に比して症状は重篤となることが多いが、抗体保有の有無を検査しておくことは重要かもしれない。

東北医科薬科大学病院 感染症内科・感染制御部

#### IV. CMV 感染症、特に肺炎の症状と画像所見

健常人でも、抗体陰性のままで経過し、思春期以降に初感染を受けた場合には、伝染性単核症様の症状を呈する。発熱、肝機能異常、頸部リンパ節腫脹、肝脾腫などが主な症状であり、Epstein-Barr ウイルスによる場合の初感染像と鑑別することは困難である。

外科手術などで大量輸血を受けて CMV に初感染した場合にも、発熱、肝機能異常、間質性肺炎、異型リンパ球増多など、伝染性単核症様の症状を呈することが知られているが、この場合重症化しやすい<sup>1)</sup>。

一方、臓器移植では、ドナー陽性、レシピエント陰性の場合に初感染のハイリスク者となり、定期的なモニタリングが必要である。もちろん、ドナー、レシピエントともに抗体陽性の場合でも、免疫抑制剤の投与により潜伏していた CMV が再活性化し、感染症を発症することが多いため、同様のモニタリングは重要である。早期診断、早期治療がなされない場合は、発熱、間質性肺炎、腸炎、肝炎、網膜炎、脳炎を発症し、移植臓器を失うことにもつながる。

また、骨髄移植の場合はドナー陰性、レシピエント陽性の場合がハイリスクである。すなわち、再活性化したウイルスを抑制する細胞がドナー由来であり、CMV に対するメモリーを有さないため重篤な感染症を発症する。症状は同様であるが、その他、骨髄抑制（白血球減少、血小板減少）を認めることが多く、一般的な臓器移植よりも重篤である。

図 1 に典型例を示す。症状は発熱、咳、呼吸困難であり、単純 CT の主な所見としては、いわゆる GGO、

モザイク状のスリガラス影、浸潤影、散在する境界不明瞭な小結節影を呈しており、CMV 肺炎に特徴的である。

また、HIV 感染者も CMV 感染症、肺炎の特に大きな患者群である<sup>1)</sup>。HIV 感染者では、CD4 陽性細胞が  $500/\text{mm}^3$  以下になると、CMV を含め日和見感染症を発症するリスクが高くなる。

特に  $50/\text{mm}^3$  以下の場合は頻度、重症度ともに高い。あらゆる臓器にウイルスが感染するが、網膜炎、腸炎、脳炎を発症することが多く、間質性肺炎は移植患者の場合より、若干頻度は低い。なお、CD4 陽性細胞数が  $200/\text{mm}^3$  以下では、症状の有無にかかわらず、エックス線検査も必要であるが、むしろ定期的な眼底検査が必要である。

#### V. 検査・病理診断

先天性 CMV 感染症では、2 ないし 3 週間以内の尿からウイルスが分離されると確定される。臍帯血や新生児血の CMV IgM を診断に用いることもあるが、陰性である場合もあり、これだけでは不十分である。最近では、抗原血症や分子生物学的手法による DNA 診断や mRNA 診断が用いられる。

一方、それ以外の免疫不全における CMV 感染症の診断には、mRNA 検出のための NASBA (nucleic acid sequence based amplification) 法、ウイルス抗原を検出するための antigenemia 法、DNA 検出のためのポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法、直接ウイルスを分離する方法、ウイルス特異的 IgM 抗体の測定などがある<sup>1)</sup>。但し、保険適用があるのは antigenemia 法とウイルス

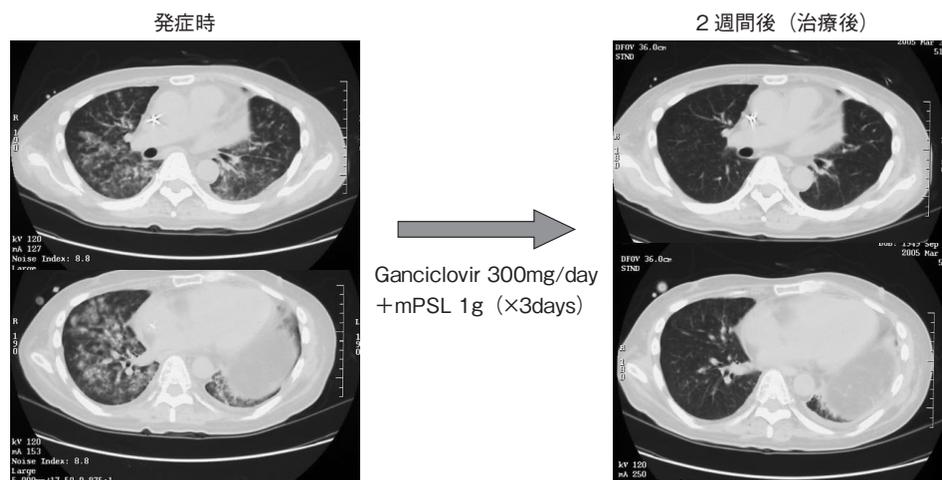


図 1 CMV 肺炎の典型的症例

特異的 IgM 抗体の測定のみで、現実的には前者が最も臨床現場で頻用されている。

Antigenemia 法としては、現在 2 種類の方法 (C7-HRP と C10C1) が使用されている (特に前者)。ウイルス抗原陽性細胞が末梢血多形核白血球中に何個あるかの定量検出が可能のため、一定量以上で検出された場合には抗ウイルス剤の適応があるとされ、特に目安とされている。実際の免疫抑制患者、例えば、固形臓器移植後の患者では、1～3 カ月後に CMV 感染症が起りやすく、重症化しやすい。そのため CMV アンチゲネミア陽性をもって、CMV 感染の証明の有無にかかわらず、治療を開始することも多い。但し、必ずしも titer と発症が一致しない場合もあり、臨床症状との対比が必ず必要となる。

1 つでも C7-HRP 陽性細胞があれば治療するのか？ 例えば、3/10000 陽性の場合：ごく少数と解釈するのか？ 血液疾患で白血球 0、高熱出現なら治療開始するが、関節リウマチ (RA) でステロイド投与のみ、全身状態良好で微熱のみなら経過観察 / 再検か？ などを考慮することが大変重要となる。つまり、治療スタートの明らかなコンセンサスは確立していない。あくまでも症状や全身状態との兼ね合いといえよう。

その他、一般的には気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) で病理学的に CMV に特徴的な封入体を認めた場合にも CMV 肺炎を診断していることが多い。

すなわち、厳密に CMV 肺炎の診断を言えば、臨床症状を有するもので、病理的に (経気管支肺生検 (TBLB) や胸腔鏡補助下手術 (VATS) にて) CMV が証明され、他の感染症が否定されることが望ましい。

但し、CMV の気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) からの PCR による検出は CMV の診断にはならないことも多い。BALF での CMV-PCR 陽性は肺移植例ではハイリスクのマーカーとなりうる

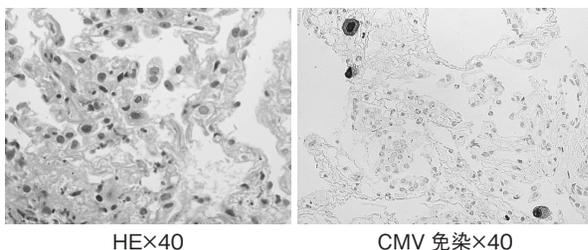


図 2 CMV 肺炎症例での TBLB の病理所見

が、HIV の症例で無症候性であっても 47% と高率に検出され、3 カ月のフォローで、肺炎に発展しなかったという報告ある<sup>3)</sup>。

したがって、繰り返しになるが、最終的に、CMV 肺炎の診断は臨床症状と基礎疾患で異なる。すなわちどういった基礎疾患があり、臨床像が合致するか常に検討することが最も重要といえよう。

図 1 の症例では、気管支鏡検査 (BF) 施行。BALF の CMV-PCR 陽性で、かつ、TBLB 標本の病理では、CMV 免疫染色陽性部位に一致して核内封入体を認め、確定診断としている (図 2)。

## VI. 治療

治療にはガンシクロビル、ホスカルネットが主に用いられる。前述のように、TK を有さないウイルスのため、単純ヘルペス・帯状疱疹などと異なり、アシクロビルは有効ではない。抗ウイルス剤使用開始基準に関しては、それぞれの病態でかなり異なる。

移植後感染症の場合は、抗ウイルス剤の予防的治療 (prophylactic therapy)、発症前経験的治療 (pre-emptive therapy) の形で治療がなされる場合が多いが、分子生物学的手法により、感染症を発症する前にウイルス量が増えてきたことを確認してから治療を開始する pre-emptive therapy が最近の主流である。造血幹細胞移植の場合は、ガンシクロビルは骨髄抑制の問題で使用が困難な時期があり、その場合にはホスカルネットが使用される。一方、腎移植の場合には、ホスカルネットによる腎障害の問題からガンシクロビルが主に用いられる。同じ移植後であっても、造血幹細胞移植後と臓器移植後では抗ウイルス剤使用開始基準が異なり、造血幹細胞移植後の方が早期の対応が必要である。いずれの場合も、CMV 高力価  $\gamma$  グロブリン製剤との併用を考慮する。HIV 感染者における CMV 網膜炎の治療には、ガンシクロビルの経口製剤やホスカルネットが使用される<sup>1)</sup>。

図 1 の患者では、Ganciclovir 300mg/day + mPSL 1g ( $\times 3$ days) のパルス療法が施行され、救命しえた。

## VII. 呼吸不全と予後

当麻らは、ICU 入室時ないしその治療経過中に急性呼吸不全を呈した 35 症例を対象とし、集中治療領域での急性呼吸不全に続発する活動的 CMV 感染および

CMV 肺炎の臨床的特徴を報告している<sup>4)</sup>。

CMV 肺炎の診断は、①肺炎の臨床症状、② CMV pp65 抗原血症（活動的 CMV 感染）、③ BALF ないし気管内吸引痰（transtracheal aspiration：TTA）を検体とした PCR 法による CMV DNA の検出の各項目を

満たした場合としているが、その結果は、活動的 CMV 感染、CMV 肺炎の合併率は各々 20.0%（7/35 症例）、17.1%（6/35 症例）であった（表 1）。

これらの症例では、背景病態として、ステロイドが投与された敗血症性急性呼吸促進症候群（septic acute

表 1 ICU 症例における CMV 肺炎と非 CMV 肺炎の比較（文献 4 より引用）

		Overall	CMV pneumonia (+)	CMV pneumonia (-)
n		35	6	29
Age (median (IQR))		63.0 (41.0 ~ 69.0)	65.5 (55.5 ~ 68.8)	61.0 (41.0 ~ 71.0)
Gender (male/female)		23/12	5/1	18/11
Background disease	Septic ARDS+ steroid	10	5	5
	intrapulmonary ARDS	9	4	5
	extrapulmonary ARDS	1	1	0
	Septic ARDS+ without steroid	8	1	7
	intrapulmonary ARDS	3	0	3
	extrapulmonary ARDS	5	1	4
	Hydrostatic pulmonary edema	1	0	1
	Pneumonia	12	0	12
	AEP	3	0	3
	NSIP	1	0	1
LIS		2.3 (2.0 ~ 2.7)	2.5 (2.1 ~ 2.7)	2.3 (2.0 ~ 3.0)
SOFA score (excluding CNS score)		9.5 (8.3 ~ 11.0)	11.0 (10.3 ~ 11.0)	9.0 (8.0 ~ 11.0)
Outcome (survived/dead)		28/8	5/1	23/7

IQR：interquartile range, ARDS：acute respiratory distress syndrome, AFP：acute eosinophilic pneumonia, NSIP：non-specific interstitial pneumonia, LIS：lung injury score, SOFA score：sepsis-related organ failure assessment score

表 2 CMV 肺炎症例の臨床背景と予後（文献 4 より引用）

No.	Age Sex	Underlying disease	Active CMV Infection (pp65 antigen- emia)	CMV pneumonia	Time from admission to the onset of CMV pneumonia	Time from MPS therapy to the onset of CMV pneumonia	Outcome
1	63 M	Intrapulmonary ARDS (unknown etiology)	(+) 1/31,000	(+)	41	40	survived
2	68 M	VAP ( <i>P.aeruginosa</i> ) Cardiogenic shock Chronic renal failure	(+) 2/25,000	(+)	27	5	dead
3	69 M	Septic ARDS Liver abscess	(+) 1/31,000	(+)	37	31	survived
4	69 F	Septic ARDS RA with Methotrexate therapy Pneumocystis jirovecii pneumonia	(+) 2/45,000	(+)	29	29	survived
5	20 M	Multiple trauma (ISS=50) (lt. lower lobectomy, splenectomy, etc.) Post traumatic ARDS	(+) 2/34,000	(+)	26	19	survived
6	53 M	Flame burn (Burn Index = 42) Burn wound sepsis Septic ARDS	(+) 1/39,000	(+)	34	(-)	survived
7	72 M	Flame burn (Burn Index = 20.5) Burn wound sepsis VAP (MDRP + MRSA)	(+) 1/49,000	(-)	27	(-)	dead

respiratory distress syndrome : septic ARDS) が CMV 肺炎合併の危険因子として有意であり、また CMV 肺炎発症は、ステロイド投与後 29.0 (19.0 ~ 31.0) 日を経過していた、としている。BALF 細胞分画は、CMV 肺炎発症時にリンパ球優位を示している。治療は、全例にガンシクロビルと高力価免疫グロブリンの投与が行われ、最終的に 5 例で CMV 肺炎の寛解を得ているが、やはり 2 例は死亡している (表 2)。肺炎の中でも CMV 肺炎は、特に予後不良な一群と考えてよいであろう。

## VIII. おわりに

CMV 感染症は、臓器移植や HIV 感染者が一般的となってきた昨今では、一定以上に注意が必要な日和見感染症であろう。

その中でも、急性呼吸不全に続発する活動的 CMV 感染・CMV 肺炎は決して稀ではなく、特に septic ARDS

に対してステロイド投与を行った症例では、数週間を経て CMV 肺炎を発症することがありうるため、経時的な CMV 抗原血症検査と BALF や TTA を用いた PCR 法による CMV DNA の検出により活動的 CMV 感染、CMV 肺炎の有無を検討すべきであろう。

本稿の著者には規定された COI はない。

## 参考文献

- 1) 多屋馨子：サイトメガロウイルス感染症とは。国立感染症研究所感染症情報センター。  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/407-cmv-intro.html> (2018 年 1 月 15 日閲覧)
- 2) 干場 勉：妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の低下。日本臨床。1998 ; 56 : 193-6.
- 3) 倉井大輔, 後藤 元：サイトメガロウイルス肺炎。呼吸器科。2005 ; 8 : 458-62.
- 4) 当麻美樹, 佐野 秀, 塩野 茂ほか：急性呼吸不全に続発した活動的サイトメガロウイルス感染, サイトメガロウイルス肺炎の検討。日本救急医学会誌。2012 ; 23 : 183-91.