

血液疾患領域における ウイルス感染症

原三信病院 血液内科
青木 孝友

ウイルスとは？

ウイルスは細胞を構成単位としないが、遺伝子を有し、他の生物の細胞を利用して増殖できるという、生物の特徴を持っている。

現在でも自然科学は生物・生命の定義を行うことができず、便宜的に、細胞を構成単位とし、代謝、増殖できるものを生物と呼んでおり、細胞をもたないウイルスは、非細胞性生物として位置づけられる。感染することで宿主の恒常性に影響を及ぼし、病原体としてふるまうことがある。

遺伝物質の違いから、大きくDNAウイルスとRNAウイルスに分けられる。真核生物、真正細菌、古細菌、いずれのドメインにもそれぞれウイルスが発見されており、ウイルスの起源は古いことが示唆されている。

細菌に感染するウイルスはバクテリオファージと呼ばれ、分子生物学の初期に遺伝子発現研究のモデル系として多く用いられた。しかし、今日の分子生物学・医学の分野では「ウイルス」という表現は動植物に感染するものを指して用いることが多く、細菌に感染するバクテリオファージとは区別して用いることが多い。

血液疾患におけるウイルス感染症

造血幹細胞移植患者

単純ヘルペス

非造血幹細胞移植患者

単純ヘルペス

潜伏感染しているウイルスが再活性化する

易感染性を背景として新規にウイルス感染症

EBウイルス(PT-LPD)

HBV再活性化

市中感染性呼吸器ウイルス
(RS、インフルエンザ、hMPV)

HBV再活性化

(リツキサシ、ベンダムスチン、etc)

市中感染性呼吸器ウイルス
(RS、インフルエンザ、hMPV)

年齢
小児
成人

血縁
非血縁

auto
allo

前処置
Myeloablative
nonmyeloablative

移植後の免疫再構築
自然免疫
獲得免疫
液性免疫

免疫抑制剤
の有無

Graftの種類
BM
PB
CB

GVHD
急性GVHD
慢性GVHD

新規の薬剤・分子標的薬の出現

リツキサン、オファツムマブ

プリンアナログ

サリドマイド、レナリドマイド等の免疫調節剤

ボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、イクサゾミブ等のプロテアソーム阻害薬

抗CCR4抗体、抗CS1抗体等の抗体療法

ブレンツキシマブ・ベドチン

種々のチロシンキナーゼ阻害薬

DNAメチル化阻害薬

HDAC阻害薬

mTOR阻害薬

オーロラキナーゼ阻害薬

BTK阻害薬

免疫チェックポイント阻害薬 (PD-1、PD-L1阻害薬)

Bite抗体

CAR-T

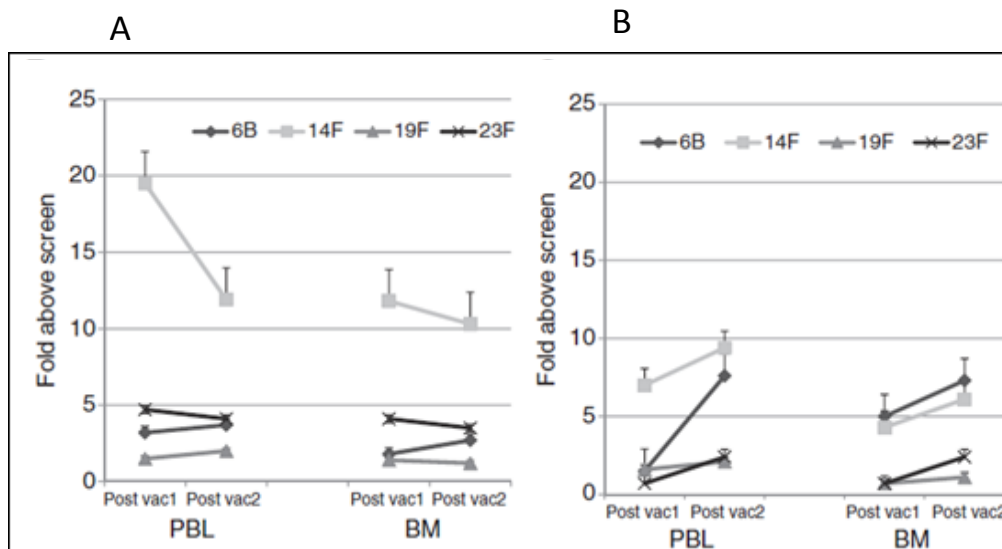
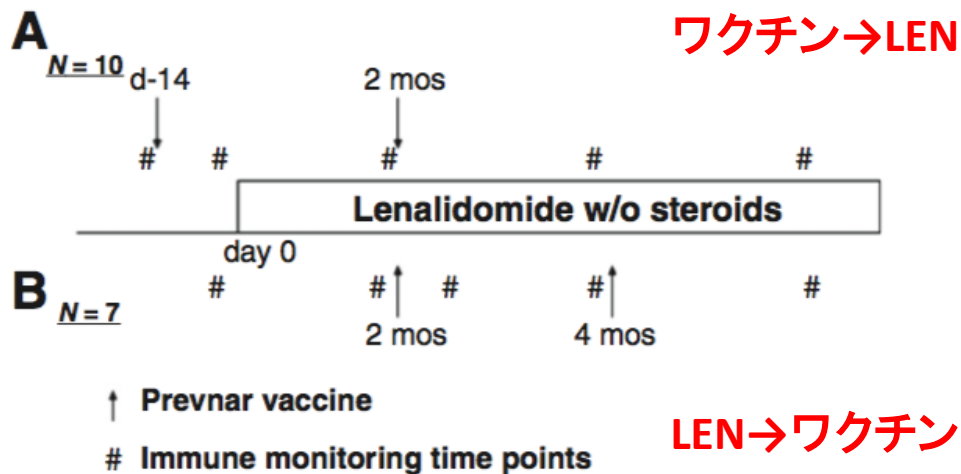
エクリズマブ (補体阻害薬)

etc...

Lenalidomideは抗体産生を上昇させる？

MM, prevner (7価小児用肺炎球菌結合型ワクチン) とRevを併用

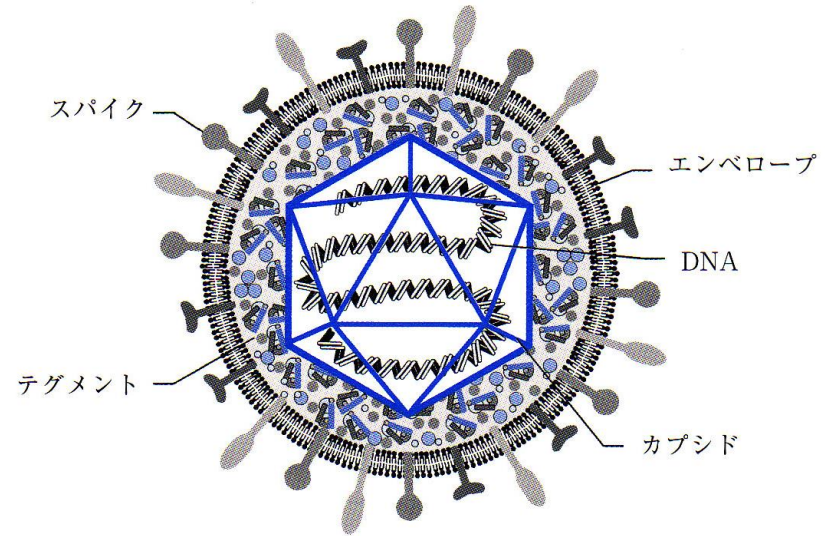
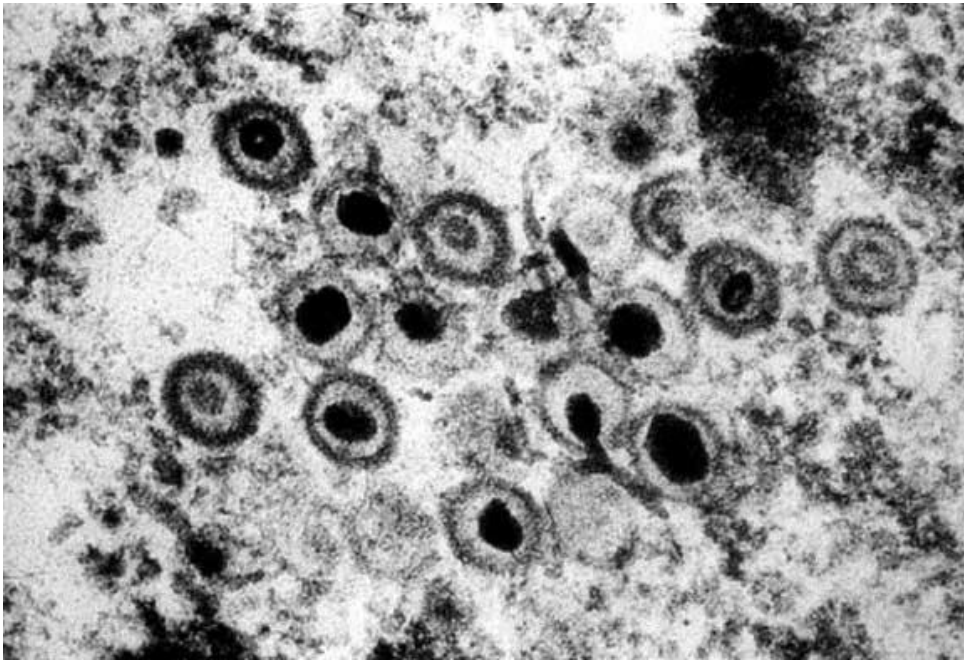
Characteristic	Cohort A	Cohort B
Total number	10	7
Median age (range)	67 (54-80)	65 (53-77)
Gender, %		
Male	40	71
Female	60	28
Ethnicity, %		
African Americans	30	28
Caucasian	70	57
Other	0	14
Prior therapies (1-3)	1.8	1.4
Myeloma subtypes, %		
IgA	50	14
IgG	40	57
Light chain	10	28
Percentage plasma cells	26	35.20
Overall response rate	10	57



ヒトヘルペスウイルス

亜科	属	一般名	学名	代表的疾患
αヘルペスウイルス	単純ウイルス (Simplex virus)	単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1:herpes simplex virus-1)	HHV-1	口唇ヘルペス、角膜炎、脳炎
		単純ヘルペスウイルス2型 (HSV-2:herpes simplex virus-2)	HHV-2	陰部ヘルペス、脊髄炎
	水痘ウイルス (Varicella virus)	水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV:varicella zoster virus)	HHV-3	水痘・帯状疱疹
βヘルペスウイルス	サイトメガロウイルス (Cytomegalovirus)	サイトメガロウイルス (CMV:cytomegalovirus)	HHV-5	先天性サイトメガロウイルス感染症 肺炎、網膜炎
	ロゼオロウイルス (Roseolovirus)	ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6)	HHV-6	突発性発疹
		ヒトヘルペスウイルス7型 (HHV-7)	HHV-7	突発性発疹
γヘルペスウイルス	リンフォクリプトウイルス (Lymphocryptovirus)	Epstein-Barrウイルス (EBV:Epstein-Barr virus)	HHV-4	伝染性単核球症、上咽頭癌 Burkittリンパ腫 T/NKリンパ増殖症
	Rhadinovirus	カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV:Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus)	HHV-8	カポジ肉腫

単純ヘルペス、水痘帯状疱疹ウイルス



ヘルペス科ウイルス

線状の2本鎖DNAをもつDNAウイルス。

初感染の後、終生宿主に潜伏感染する。

成人では多くは既感染。乳児期から小児期に初感染する。近年成人初感染が増加。

潜伏しているウイルスが免疫抑制状態において再活性化し回帰感染し感染症となる。

一般的に移植早期(30日以内)にHSVが、後期(100日以降)にVZVが問題となる。

単純ヘルペスウイルス (HSV)

HSV1は口腔、咽頭に初感染。三叉神経節に潜伏感染。

HSV2は肛門周囲に初感染し、腰仙骨部神経叢に潜伏感染。

HSVは血液細胞には感染しないため移植後の再活性化はレシピエント由来となる。
移植前のHSV抗体価の確認が重要。50-90%の成人が既感染。

アシクロビルによる予防内服は骨髄移植におけるHSV感染症(帯状疱疹)の発症抑制としてACV1回200mgを1日5回、移植前7日前から移植後35日まで経口投与が保険適応として認められている。

アシクロビル導入によりHSV感染症は減少し、特に重症感染症が著減した。

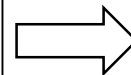
Lancet. 1983 Sep 24;2(8352):706-8

移植早期の口腔内粘膜障害としてRRT以外にもHSV再活性化も→蛍光抗体法での確認。

Resistant Herpes Simplex Virus Type 1 Infection: An Emerging Concern after Allogeneic Stem Cell Transplantation

Yolande Chen,¹ Catherine Scieux,² Valérie Garrait,³
Gérard Socié,¹ Vanderson Rocha,¹ Jean-Michel Molina,³
Danielle Thouvenot,³ Florence Morfin,⁵
Laurent Hocqueloux,³ Laurent Garderet,¹
Hélène Espérou,¹ Fadhéla Sélimi,¹ Agnès Devergie,¹
Ghislaine Leleu,⁴ Michèle Aymard,⁵ Frédéric Morinet,²
Eliane Gluckman,¹ and Patricia Ribaud¹

¹Service d'Hématologie-Greffe de Moelle, ²Laboratoire de Virologie,
³Service des Maladies Infectieuses, ⁴Service de Réanimation Médicale,
Hôpital Saint-Louis, Paris, and ⁵Laboratoire de Virologie des Hospices
Civils de Lyon, Domaine Rockefeller, Lyon, France



ACV耐性のHSVの報告。

Clin Infect Dis. 2000 Oct;31(4):927-35

水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)

VZVは水痘として初感染。その後神経節に潜伏感染する。

VZVは再活性化のときに帯状疱疹の病像となる。

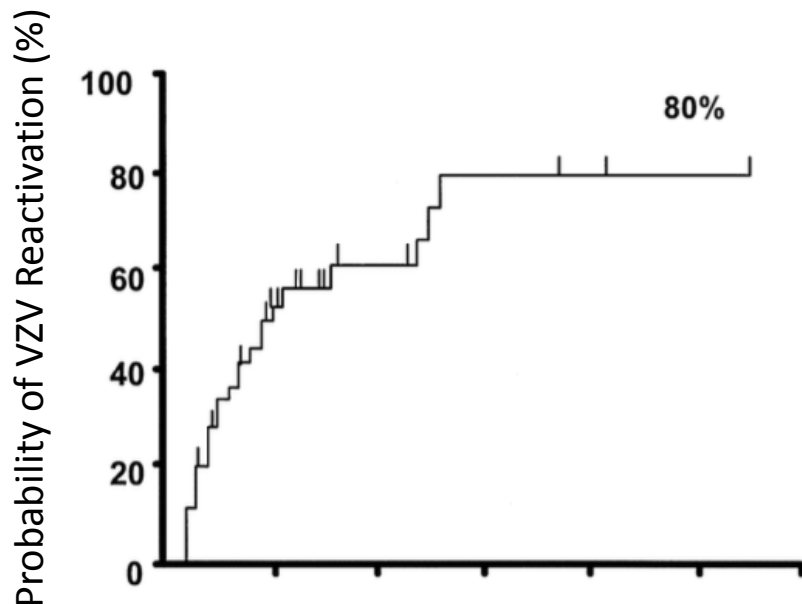
VZVは血液細胞には感染しない。移植後の再活性化はレシピエント由来。

ACVによる予防投薬を終了すると移植後3-6ヶ月をピークに帯状疱疹が移植患者の20-50%に認められる。

J Infect Dis. 1985 Dec;152(6):1172-81

臍帯血移植では30ヶ月での累積発症率が80%にも登る。

Br J Haematol. 2003 Sep;122(5):802-5



発症率が高く、重症化や帯状疱疹後疼痛のriskが高い

抗ウイルス薬の長期予防投与

水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)

筆者	抗ウイルス薬	投与量/日	投与期間	予防投与中の発症	累積発症率
Ljungman	経口ACV	1200mg	6ヶ月	0/21	31%/1年
Selby	経口ACV	3200mg	6ヶ月	0/82	45%/2年
Steer	経口ACV	600mg	6ヶ月	0/151	32%/2年
Kanda	経口ACV	400mg	免疫抑制剤 使用中	0/45	22.8%/1年
Boeckh	経口ACV	1600mg	1年	2/38	8%/2年
Thomson	経口ACV	400mg	免疫抑制剤 使用中	1/247	34%/5年
Erard	経口ACV 経口VZV	800mg 500mg	1年	-	8.8%/2年
Erard	経口ACV 経口VZV	800mg 500mg	免疫抑制剤 使用中	-	4.5%/2年
Asano-Mori	経口ACV	200mg	免疫抑制剤 使用中	1/137	20%/3年
Oshima	経口VZV	500mg(週3回)	1年	2/40	18.5%/2年

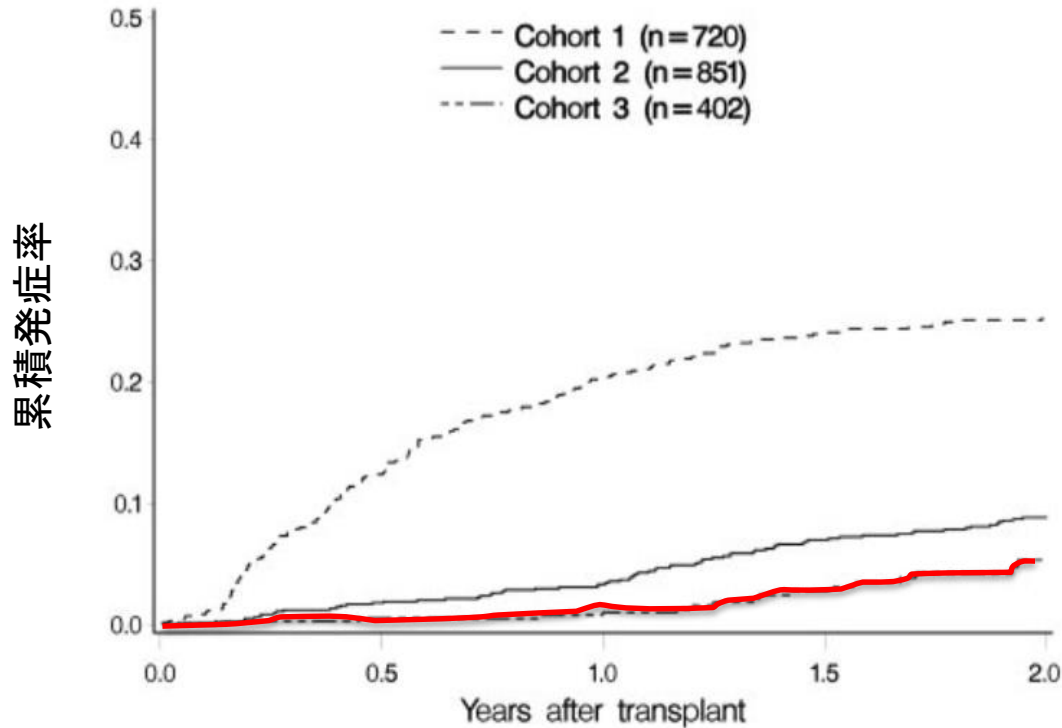
○予防内服中止後の累積発症率

最終的な発症率は非予防群と差が無い

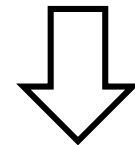
予防投与後も含めた累積発症率も抑制されている ⇨

十分に免疫力が回復するまで
抗ウイルス薬を投与することで
中止後も再活性化を減少

水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)



移植後1-2年までで6.1%にVZV感染症が認められている。



造血幹細胞移植長期生存者に対するLTFUとしてのワクチン接種

同種造血幹細胞移植患者

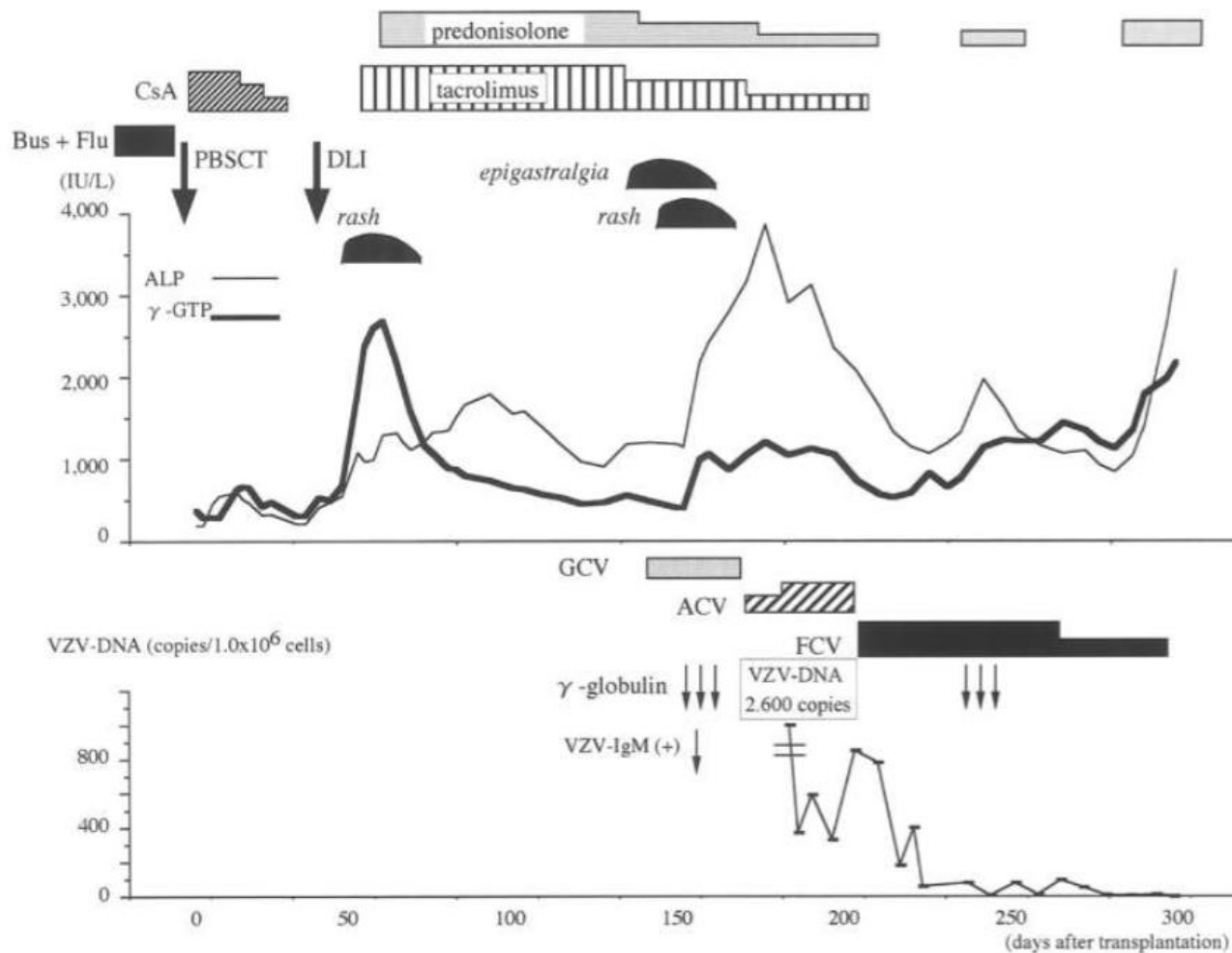
コホート1→移植後から生着までACVを投与した群

コホート2→1年間ACVあるいはVCVを投与した群

コホート3→1年以上ACVあるいはVCVを投与した群

内臓播種型水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)

33歳男性 DLBCL allo-SCT後 発熱、皮疹、肝機能異常

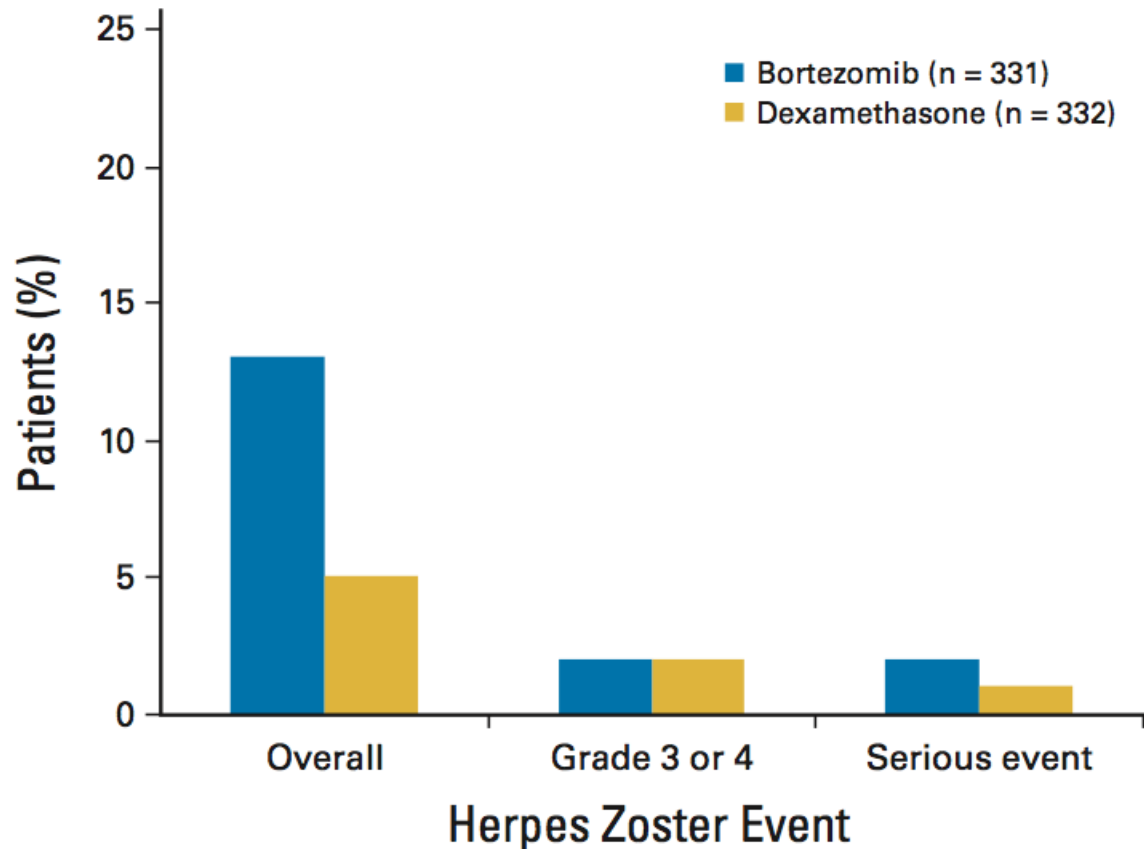


BortezomibはVZVの再活性化のrisk

Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study



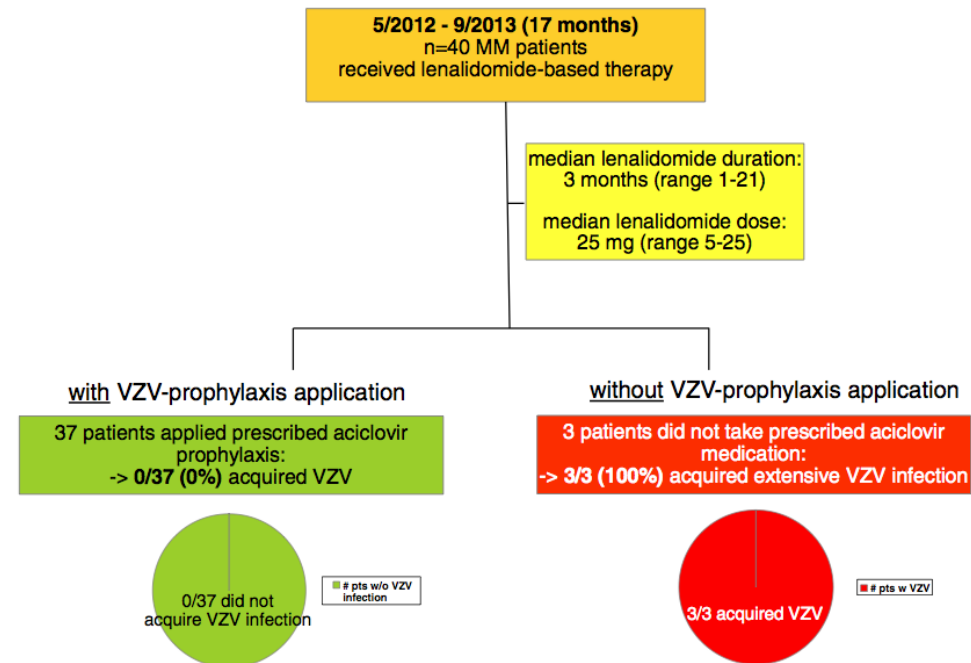
抗ウイルス薬による予防



Lenalidomide投与におけるVZVおよびHSV感染症

Incidence, risk factors, and implemented prophylaxis of **varicella zoster virus** infection, including complicated **varicella zoster virus** and **herpes simplex virus** infections, in lenalidomide-treated multiple myeloma patients

	Number	Median (range)
Number of patients	10	
Patient age (years; range)		64 (46–81)
Males/females	7/3	
IgG/IgA/ κ -LC only	5/4/1	
κ / λ -LC type	8/2	
Lenalidomide alone/Rd/RCD	4/5/1	
Lenalidomide dose		10 (10–25)
21- vs. 28-day schedule		21 (21–28)
Len duration (months)		6 (1–13)
Number of anti-MM therapy lines before lenalidomide treatment		4 (1–6)
MM disease duration (months from initial diagnosis to VZV)		39 (20–71)
VZV/VZV-encephalitis/disseminated VZV ^a /conus-cauda syndrome	7/1/1/1	
Infection under vs. shortly after lenalidomide therapy	6/4	
Infection occurrence after lenalidomide therapy (months)		4 (1–6)
Specific patient characteristics and potential VZV risks		
PD MM	5	
Prior bortezomib-containing therapy	5	
ASCT or allo-SCT	7/2	
RAD pretreatment	2	
Age > 70 years	3	
Prior history of herpes zoster	2	
Secondary tumor occurrence (head and neck cancer)	1	
Outcome		
Lenalidomide therapy discontinuation	10	
Lethal (generalized dermatitis ^a and MOF/VZV-encephalitis)	2 (1/1)	
Persistant conus-cauda syndrome	1	
Secondary tumor search and detection of head and neck cancer	1	



LENを投与された93名中10名にVZV/HSV感染症を認めた

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV)

亜科	属	一般名	学名	代表的疾患
αヘルペスウイルス	単純ウイルス (Simplex virus)	単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1:herpes simplex virus-1)	HHV-1	口唇ヘルペス、角膜炎、脳炎
		単純ヘルペスウイルス2型 (HSV-2:herpes simplex virus-2)	HHV-2	陰部ヘルペス、脊髄炎
	水痘ウイルス (Varicella virus)	水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV:varicella zoster virus)	HHV-3	水痘・帯状疱疹
βヘルペスウイルス	サイトメガロウイルス (Cytomegalovirus)	サイトメガロウイルス (CMV:cytomegalovirus)	HHV-5	先天性サイトメガロウイルス感染症 肺炎、網膜炎
	ロゼオロウイルス (Roseolovirus)	ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6)	HHV-6	突発性発疹
		ヒトヘルペスウイルス7型 (HHV-7)	HHV-7	突発性発疹
γヘルペスウイルス	リンフォクリプトウイルス (Lymphocryptovirus)	Epstein-Barrウイルス (EBV:Epstein-Barr virus)	HHV-4	伝染性単核球症、上咽頭癌 Burkittリンパ腫 T/NKリンパ増殖症
	Rhadinovirus	カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV:Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus)	HHV-8	カポジ肉腫

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV)

通常幼少期に感染。ほとんどが不顕性。

感染経路: 唾液、尿、母乳、輸血、性行為など。

潜伏感染するばその場所はメカニズムは不明な点が多い。顆粒球や単球が潜在部位の報告が多い。

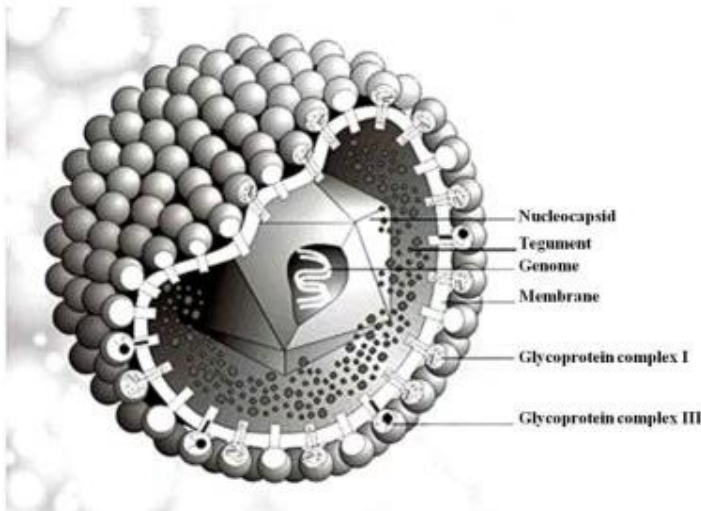
日本成人のCMV抗体保有率は80-90%と高い。

CMV感染 (CMV infection) とCMV感染症 (CMV disease) の区別が重要。

CMV infection → 血液などの検体からCMVが検出される。

CMV disease → 臓器障害などの臨床症状を伴う。

移植後のCMV感染症は潜伏感染していたCMVの再活性化が多い。



サイトメガロウイルス(移植患者)

CMV感染(CMV infection)の診断

1. CMV分離、同定

- ・抗CMV抗体(補体結合反応、ELISA...)→感染既往の確認には有用。
- ・ヒト線維芽細胞に感染させて分離→時間がかかる。早期診断での有用性は低い。
- ・ウイルス迅速同定(シェルバイアル法)→接種効率をupさせた方法。CMV抗原に対するモノクローナル抗体で同定。1-2日で可能。血液検体では感度が低い。

2. CMV抗原陽性多形核白血球の検出(CMV抗原血症:CMVアンチジェネミア法)

CMVpp65抗原に対するモノクローナル抗体を用いてCMV抗原陽性細胞を検出。

抗体の種類が異なる2つの測定系がある(HRP-C7法とC10/11法)

抗原陽性細胞で定量的に表現。

CMV感染症における感度が高い(>85%)

病勢や治療経過と相関。CMV肺炎では先行して陽性化。

CMV感染のモニタリング、治療開始、終了の指標として臨床で使用。

CMV腸炎では先行性が低い。腸炎の発症時の感度も低い。

CMV網膜炎でも感度は低い。

3. PCR,RT-PCRによるCMV-DNAまたはRNAの検出(保険適応外)

CMV感染の検出感度は高く、特異性、迅速性。

4. 細胞・組織病理学的にCMV感染細胞の証明

巨細胞核内封入体を検出。かつ免疫染色やISH法でCMV-DNAを検出。

移植後サイトメガロウイルス感染症

CMV感染症の症状

好発時期: 移植後3-12週。遅発CMV感染症も増加している。

発熱、倦怠感、関節痛、筋肉痛

CMV肺炎: 乾性咳嗽、呼吸困難

CMV腸炎、膵炎: 悪心嘔吐、腹痛、下痢、下血

CMV網膜炎: 視力低下

CMV感染症の検査所見

骨髄抑制(白血球減少、血小板減少)

CMV肺炎: 胸部異常陰影、間質性陰影、低酸素血症

CMV腸炎: 消化管潰瘍

CMV網膜炎: 眼底出血

CMV肝炎: 肝機能異常

CMV感染症の診断

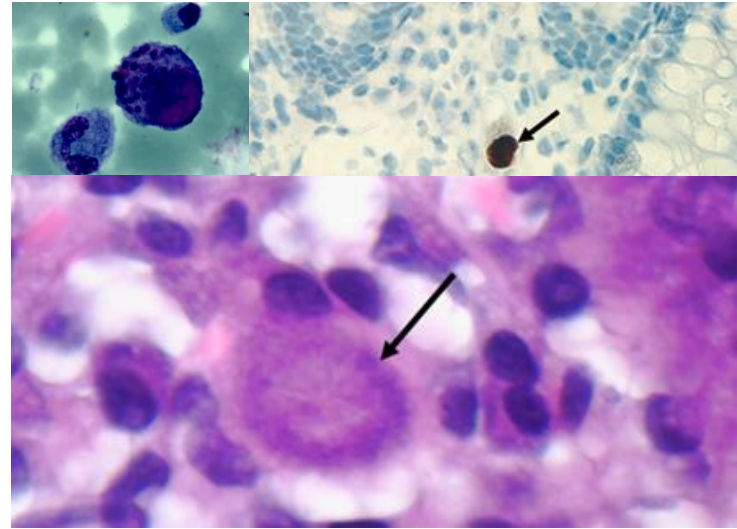
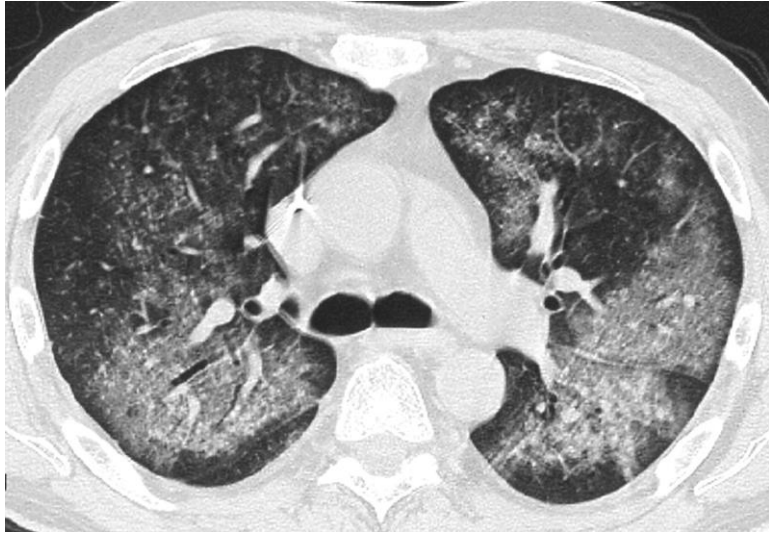
侵襲部位あるいは臓器に由来する徴候に侵襲部位あるいは臓器でCMV感染を証明。

臓器症状と血液からのCMV検出だけでは不十分。

網膜炎のみは特徴的な所見で診断される。

組織からの検体検出が困難な場合も多い。

移植後サイトメガロウイルス感染症



移植後サイトメガロウイルス感染症

CMV感染およびCM感染症のリスク因子

リスク因子

患者またはドナーがCMV抗体陽性
同種造血幹細胞移植（自家造血幹細胞移植に比して）
非血縁者間造血幹細胞移植
HLA不適合移植
臍帯血移植
移植前処置での抗胸腺細胞グロブリンの使用
移植前処置での alemtuzumab（抗CD52抗体）の使用
T細胞除去あるいはCD34陽性細胞同種造血幹細胞移植
急性GVHD合併とその重症例
ステロイドの全身投与
移植前のプリンアナログの使用
移植前のリツキシマブの使用
成人T細胞性白血病

リスク分類

低リスク群
自家造血幹細胞移植
患者/ドナーがともにCMV抗体陰性の移植

中等度リスク群
患者あるいはドナーがCMV抗体陽性のHLA一致血縁者間移植

高リスク群
患者あるいはドナーがCMV抗体陽性の非血縁者間移植
HLA不一致血縁者間移植
CD34陽性細胞移植
T細胞除去移植
抗胸腺細胞抗体投与例
GVHD合併例
全身ステロイド投与例
移植前にCMV抗原陽性化例

移植後サイトメガロウイルス感染症

CMV 感染および CMV 感染症の予防と先制治療

抗ウイルス薬による予防には、造血回復後全例に抗ウイルス薬を投与する予防投与 (prophylactic therapy) と、CMV の再活性化をモニタリングして、ある一定の基準以上に陽性化がみられた時点で抗ウイルス薬の投与を開始する先制治療 (preemptive therapy) がある。現在は先制治療が主流である。

免疫グロブリン

・免疫グロブリンの投与によって、細菌感染、非 CMV 間質性肺炎、急性 GVHD の重症度や頻度が低下した報告もあるが、生存率の改善がみられた報告はなく、また最近の報告では、類洞閉塞症候群の増加が指摘されており、CMV 感染予防目的での免疫グロブリンの投与は推奨されない。

アシクロビル・バラアシクロビルの予防投与 (prophylactic therapy)

・アシクロビル (500mg/sqm, 1 日 3 回 1 ヶ月点滴静注, その後, 800mg, 1 日 4 回 6 ヶ月経口投与) またはバラシクロビル (2000mg, 1 日 4 回 6 ヶ月経口投与) の高用量長期投与で、CMV 感染症の減少が報告されている。しかし、このような高用量長期投与は、わが国では保険適応がない。また、有効率は低く、必ず CMV 感染のモニタリングを行うことが必要である。

ガンシクロビルの予防投与 (prophylactic therapy)

・ガンシクロビルによる予防投与の効果はいくつかの無作為比較試験によって検討されている。いずれも、CMV 感染症のリスクは減少させるが、生着時点からのガンシクロビル投与により、好中球減少を来し、細菌感染症、真菌感染症が増加すること、また、移植後 100 日以降の遅発 CMV 感染症が増加することから、生存率の改善はみられていない。全例への予防投与は、約半数の CMV 感染症のリスクの低い患者に骨髓抑制のある抗ウイルス薬を投与することになり、CMV 再活性化のモニタリングが一般化した現在では推奨されない。ただし、CMV 感染症の高リスク群への予防投与については検討する価値がある。

バルガンシクロビルの予防投与 (prophylactic therapy)

・バルガンシクロビルはガンシクロビルのバルンエステルで、経口投与可能である。予防投与におけるバルガンシクロビルのデータはなく、推奨されない。

ホスカルネットの予防投与 (prophylactic therapy)

・比較試験による報告がないため、CMV 感染症の予防投与における有効性は確認されていない。用量依存性に腎障害と電解質異常がみられる。

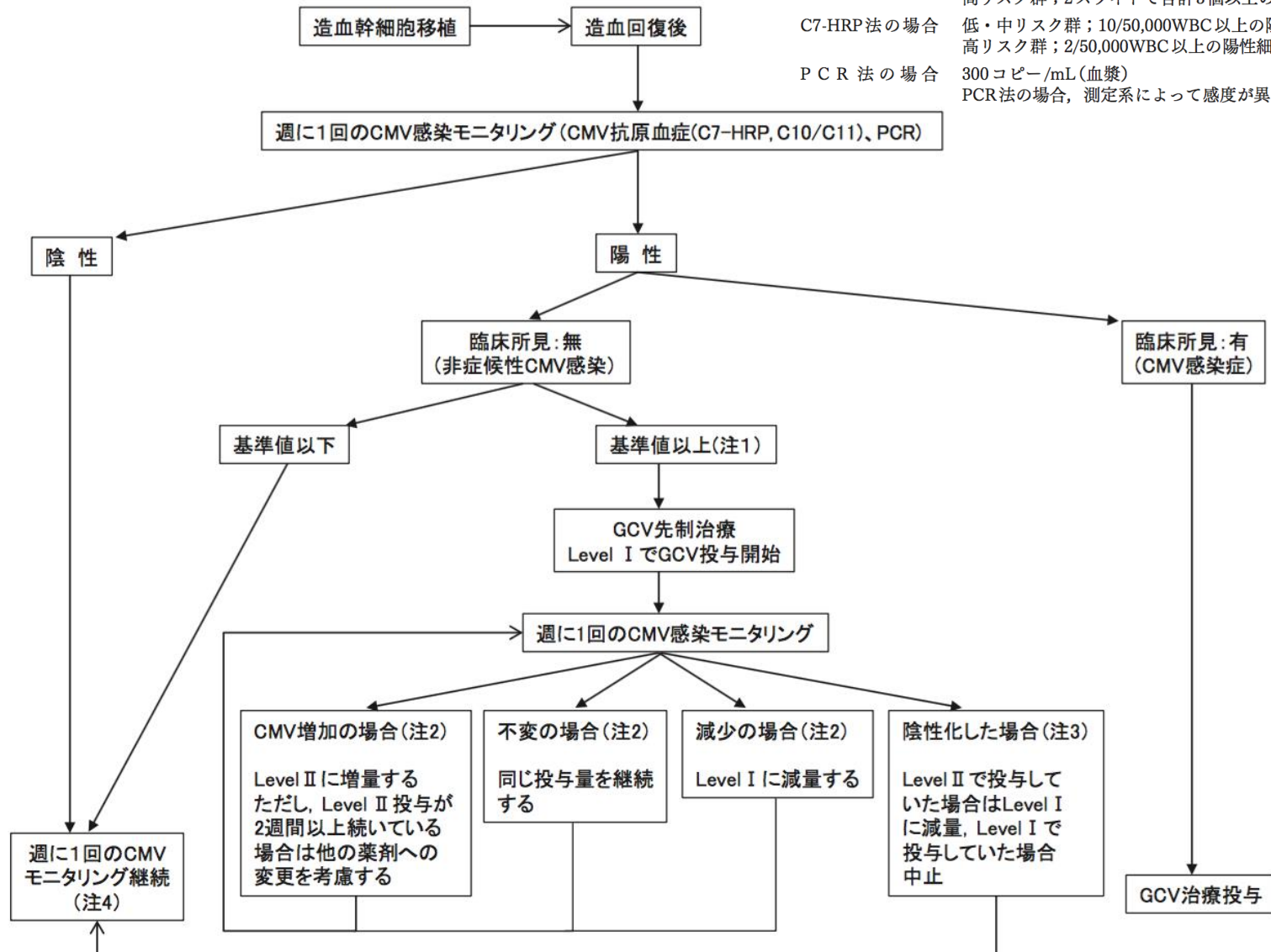
移植後サイトメガロウイルス感染症

陽性の基準

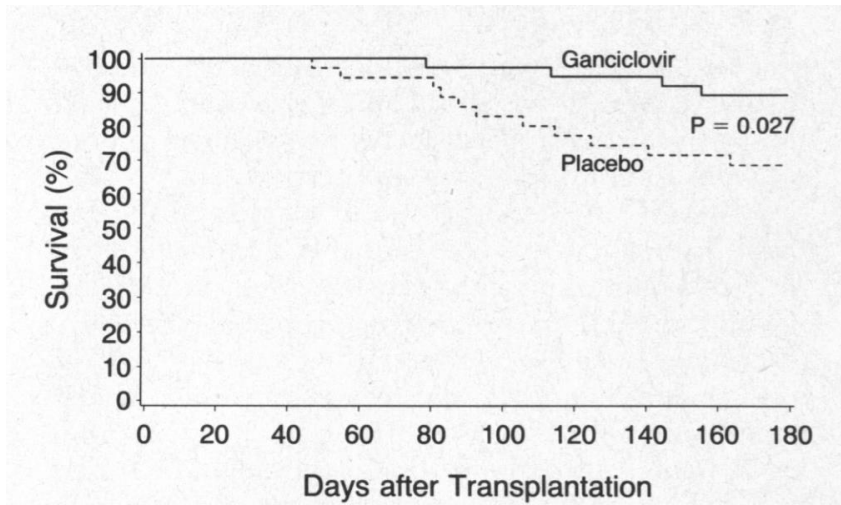
C10/C11法の場合 低・中リスク群；2スライドで合計20個以上の陽性細胞
高リスク群；2スライドで合計3個以上の陽性細胞

C7-HRP法の場合 低・中リスク群；10/50,000WBC以上の陽性細胞
高リスク群；2/50,000WBC以上の陽性細胞

PCR法の場合 300コピー/mL(血漿)
PCR法の場合、測定系によって感度が異なることに注意する。



移植後サイトメガロウイルス感染症

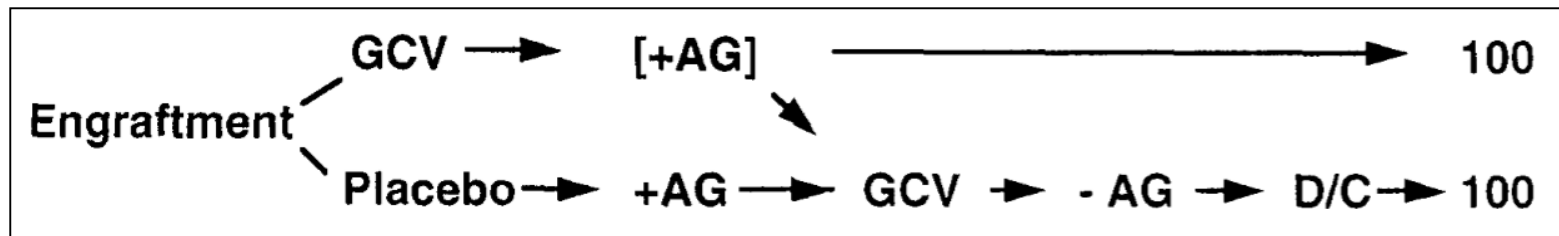


早期に治療すれば予後はよい

早期の定義は？

モニタリングの手段、
有用性は？

アンチゲネミア
シエルバイアル
PCR
...



CMV disease	アンチゲネミア > GCV
GCVの使用量	GCV > アンチゲネミア
真菌感染症	GCV > アンチゲネミア

移植day100までではGCV群でCMV感染症が少なかった。
移植180での解析では両群で差がなかった。
GCV投与群における真菌感染症、遅発性CMV感染症が影響？
Low grade antigenemiaを無治療としたことがCMV↑の可能性。

移植後サイトメガロウイルス感染症

先制治療における抗ウイルス薬

ガンシクロビル(デノシン)・・・点滴

CMV感染に対する抗ウイルス薬先制治療の第1選択は、ガンシクロビルである。ガンシクロビルの先制治療量としては、初期投与量 5mg/kgx2/ 日を7-14日投与し、その後、維持療法として、5mg/kg/日をCMVが消失まで継続とする報告が多い。抗原陽性細胞数・ウイルス量が減少するまでは、初期投与量を継続する。投与量、投与期間については、固定したスケジュールではなく、臨床所見や抗原陽性細胞数・ウイルス量を参考にしながら判断することが必要。

バルガンシクロビル(バリキサ)・・・内服薬

ガンシクロビルのバリンエステルで、経口投与可能であり、吸収後、速やかにガンシクロビルに変換される。複数の臨床試験において、初期治療として900mg x2/日の経口ガンシクロビルによる先制治療で、静注ガンシクロビルとほぼ同等の有効性が示されている。国内の少数例の臨床試験でも、900mg x2/ 日 × 3週間の先制治療で90%の奏功率が得られている。

ホスカルネット(ホスカビル)・・・点滴

これまでのCMVに対する先制治療の試験の大部分でガンシクロビルが使用されているが、いくつかの臨床試験で、ホスカルネットの有効性が検討され、ガンシクロビルと同等のCMV感染発症抑制効果が認められている。

移植後サイトメガロウイルス感染症

造血抑制！

ガンシクロビル(デノシン)

白血球減少、血小板減少、貧血、腎機能低下、膵炎、深在性血栓性静脈炎、痙攣、精神病性障害などの神経障害が報告。

バルガンシクロビル(バリキサ)

ガンシクロビルと同様。初期治療量が21日を超えると、高度な白血球減少がみられる。

ホスカルネット(ホスカビル)

腎障害、電解質異常(低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症)、けいれん発作、テタニー、末梢性振戦、頭痛などである。骨髄抑制はガンシクロビルと比較して少ない。

シドフォビル(国内未承認)

腎障害、虹彩炎、ぶどう膜炎、低眼圧、好中球減少症、末梢神経炎、脱毛などが報告。

サイトメガロウイルスの再活性化

Fatal Cytomegalovirus Pneumonia and Associated Herpes Virus Infection in a Relapsed/Refractory **Multiple Myeloma** Patient Treated with **Bortezomib plus Dexamethasone**

Case Rep Oncol. 2009 Jul 29;2(2):140-143

High incidence of post-transplant cytomegalovirus reactivations in **myeloma** patients undergoing autologous stem cell transplantation after treatment with **bortezomib-based regimens**: a survey from the Rome Transplant Network

Transpl Infect Dis. 2014 Feb;16(1):158-64

Distribution of patients according to treatment received prior to ASCT	No. of post-ASCT CMV reactivations (%)	P-value
Novel agents (Group A, n = 80)	6 (7.5%)	0.048
VAD (Group B, n = 89)	1 (1.1%)	
Bortezomib ± immunomodulators (n = 53) ¹	5 (9.4%)	0.019
VAD (Group B, n = 89)	1 (1.1%)	
Immunomodulators only (n = 27) ²	1 (3.7%)	0.396
VAD (Group B, n = 89)	1 (1.1%)	

Bold values are significant.

¹Associated with dexamethasone or dexamethasone + cyclophosphamide or dexamethasone + pegylated liposomal doxorubicin.

²Associated with dexamethasone.

VAD, vincristine, doxorubicin, dexamethasone.

移植後HHV-6関連疾患

乳児の突発性発疹の原因ウイルス。

HHV-6A,HHV-6Bの2種類のウイルスと考えられている。HHV-6Aの病原性は不明。HHV-6Bの初感染により突発疹を生じる。慢性疲労症候群やDRESSとの関連性が報告されている

移植患者の40-50%にHHV-6の感染が認められる(診断方法により異なる)。
HHV-6Bは末梢血の単核球に潜伏感染している。その他、唾液腺、脳など。

○造血幹細胞移植のHHV-6感染の危険因子

臍帯血移植 > 骨髄移植、末梢血幹細胞移植

非血縁 > 血縁

白血病 > その他(再生不良性貧血など)

○HHV-6感染の概要

感染時期: 移植後2-4週間後

SIADH

感染の臨床症状

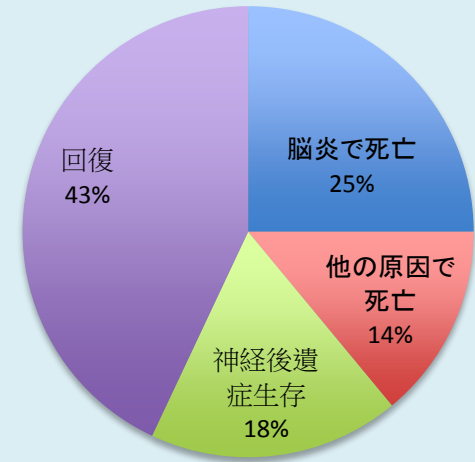
発熱、皮疹、GVHD、生着不全、骨髄抑制、間質性肺炎、脳炎/脳症、TMA、腸炎

○HHV-6感染の診断

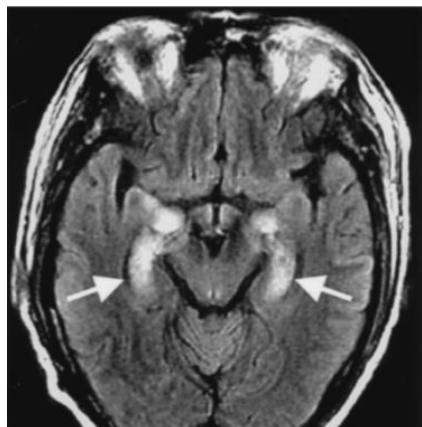
定性PCR < 定量的PCR法、RT-PCR法(末梢血単核球の測定は潜伏感染との区別が困難)

○治療

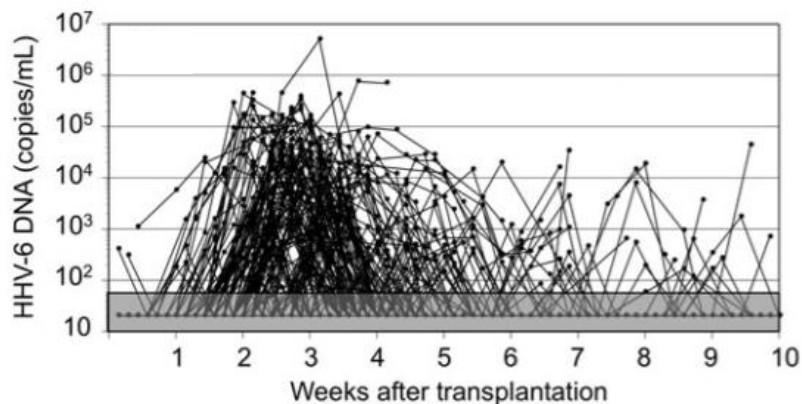
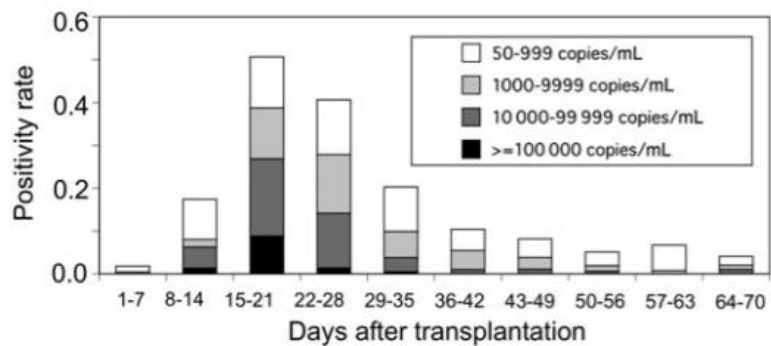
ガンシクロビル、ホスカビル、シドフォビル



移植後HHV-6脳炎



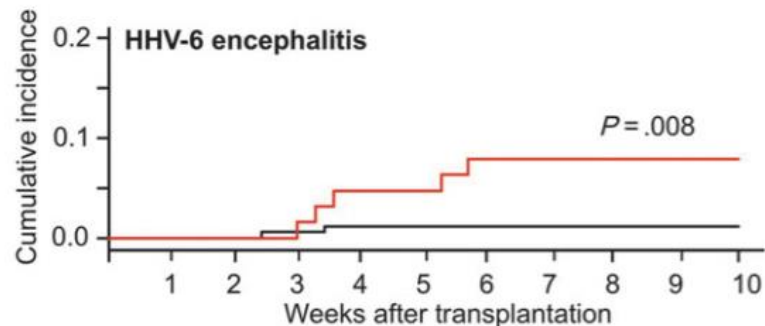
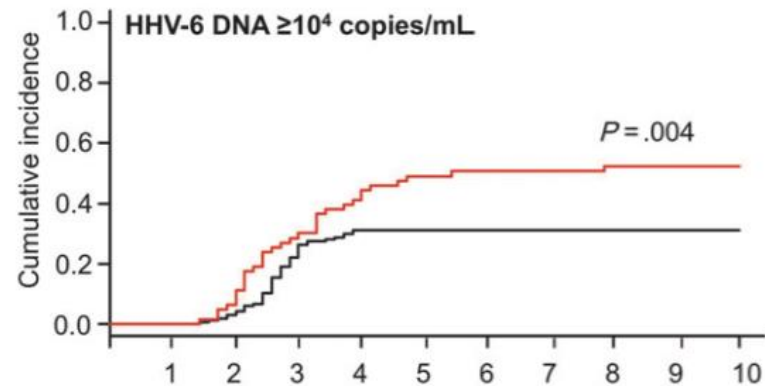
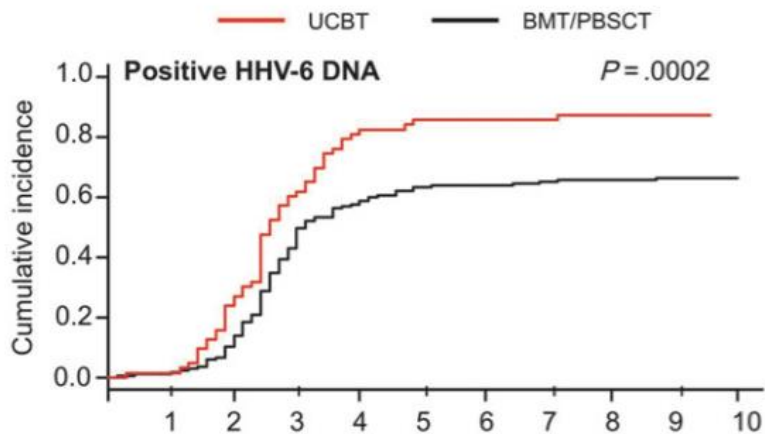
健忘・近時記憶障害
痙攣
意識障害
海馬、側頭葉の異常信号(78%)
発症中央日24日
全身の掻痒感、四肢の激痛という
脊髄炎の症状で発症する報告例
脳脊髄液のHHV6B-DNAが陽性
(脳炎でなくても上昇する)



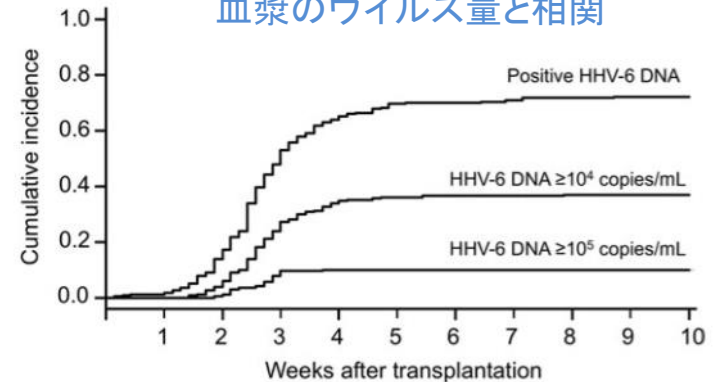
同種造血幹細胞移植後のHHV6脳炎の特徴

好発時期	生着より10日間 臍帯血移植では生着前発症も多い
症状	近時記憶障害、意識障害、痙攣
髄液	HHV6 DNA陽性 髄液細胞増多はしばしば認めない
脳波	側頭葉てんかん、前頭側頭葉てんかん
頭部MRI	内側側頭葉(大脳辺縁系)の高信号 多くは両側性
随伴症状	SIADH
発症の危険因子	臍帯血移植 HLA不一致移植 生着時のステロイド使用 PIR,ES,GVHDの先行 2回目以上の移植

移植後HHV-6脳炎



血漿のウイルス量と相関



多変量解析

Variable	Unfavorable Factors	HR (95% CI)	<i>P</i>
Positive plasma HHV-6 DNA			
Conditioning regimen	MAC	1.5 (1.1–2.0)	.01
Type of transplanted cells	CB	1.8 (1.3–2.5)	.0003
HHV-6 DNA $\geq 10,000$ copies/mL			
Conditioning regimen	MAC	1.9 (1.2–2.9)	.004
Sex	Male	1.6 (1.0–2.5)	.04
Type of transplanted cells	CB	2.0 (1.3–3.0)	.003

臍帯血移植は危険因子とされる。

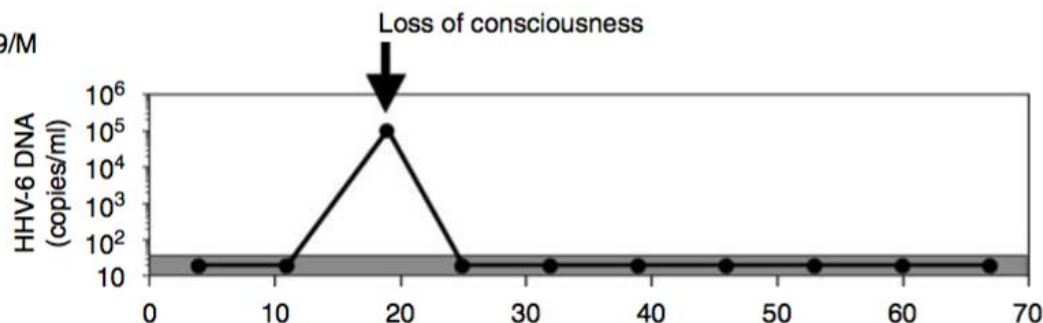
7.9-9.9%の発症頻度と報告される。

PIR、ES、GVHDも危険因子。

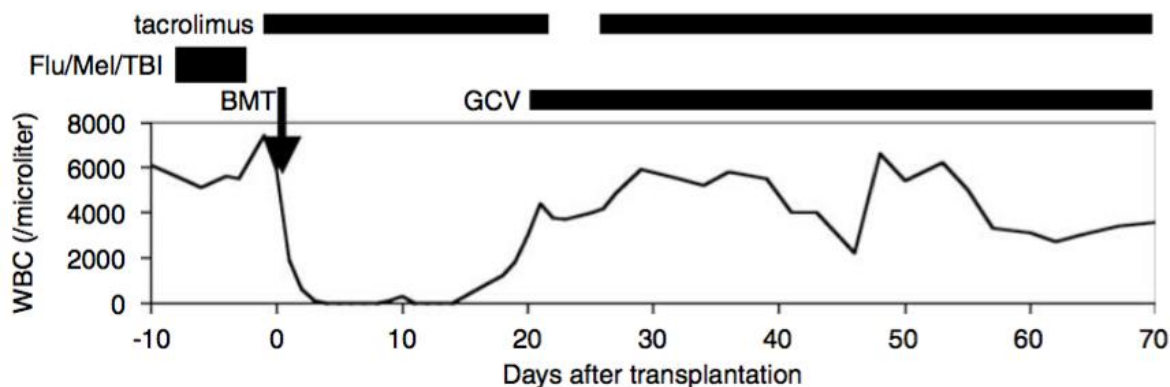
ATGの使用は危険因子ではなかった(GVHDの抑制による?)

移植後HHV-6脳炎 (pre-emptive therapy)

Case 2, 49/M



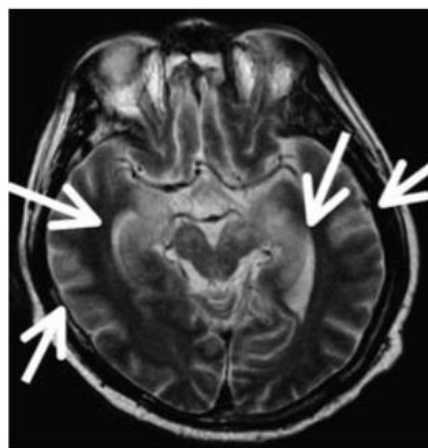
ECILの勧告では予防投与は推奨されない。



毒性が問題。骨髄抑制と腎毒性。

週1回あるいは3回の血漿HHV6-DNA測定によるpre-emptive therapyもHHV6-DNAの急上昇と脳炎の発症を抑制できなかった。

T2-weighted imaging on day 22 in case 2



PFA 90mg/kg day7から3週間投与による予防の臨床試験が行われている。

移植後HHV-6脳脊髄炎

造血幹細胞移植後のHHV6脳脊髄炎剖検例では、辺縁系、大脳皮質、脊髄前角での神経細胞の脱落壊死と脱髄性病変を認めた。

Neuropathology. 2010 Feb 1;30(1):50-5

感覚障害と膀胱直腸障害を主体とする合併症として報告された。

Scand J Infect Dis. 2007;39(3):276-8

HHV-6脊髄炎の診断基準(案)

症状

- ①脊髄分節高位を示す神経所見
異常感覚(搔痒感から電撃痛)で発症
自律神経異常(発汗異常、頻脈、膀胱直腸障害)
- ②錐体路徴候、錐体外路徴候や脳症を合併することもある

発症背景

臍帯血移植後2-3週間で、PIRに対するステロイド投与中であることが多い。

確定診断

髄液PCRでのHHV6 DNAの検出

疼痛と搔痒感という痛覚異常で発症し、その範囲は分節性、両側性。
脊髄後角もグリア細胞を起点に脊髄灰白質中心管におよぶ病変を形成すると考えられる。

侵害性ニューロンにおけるグルタミン酸が増強されることによる激痛

→鎮痛は抗グルタミン酸薬(NMDA受容体拮抗薬)

CIPSとの鑑別は？

出血性膀胱炎(移植患者を中心に)

CTCAE ver4

grade 1 : 無症候性の検査陽性の血尿

grade 2 : 有症状でカテーテルや膀胱洗浄が必要

grade 3 : 輸血、薬物療法を有する、肉眼的血尿

早期発症HC→化学療法、特にシクロフォスファミド(エンドキサン®)

晚期発症HC→多くがウイルス感染症と考えられる。

BKウイルスとアデノウイルスの2大病原ウイルスが想定されているが...

→「微生物が存在しているが発病とは必ずしも関係しない」可能性が残されている。

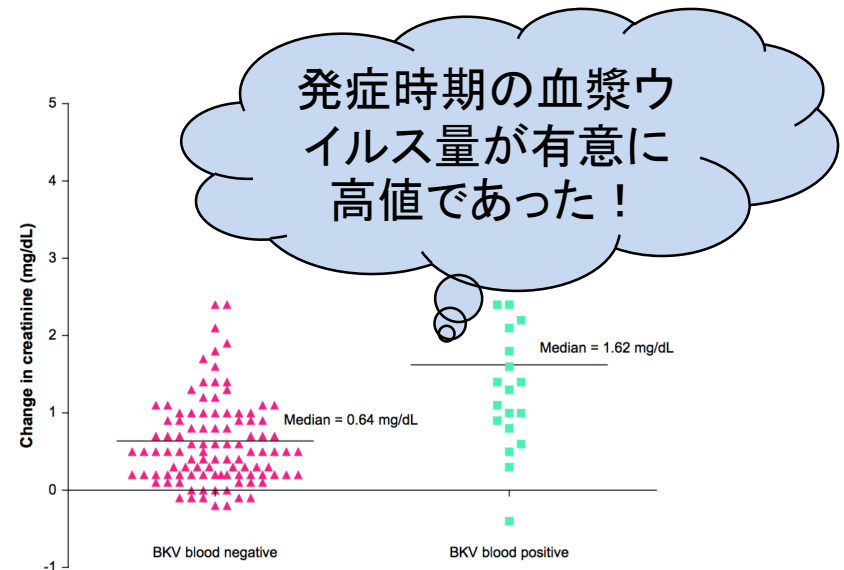
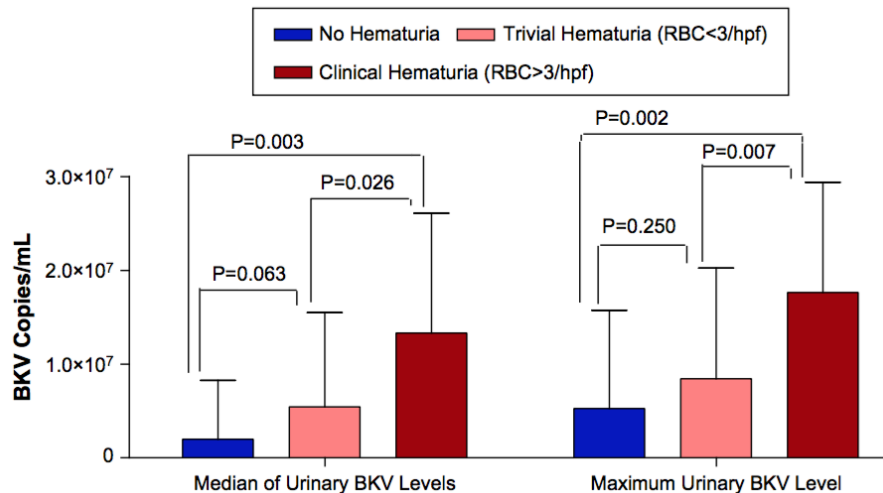
同種移植でのHCに関する危険因子解析(logistic regression analysis)

Factor	p	OR	95%CI
ドナータイプ(血縁 vs 非血縁)	0.315	1.541	1-2.33
前処置(Bu vs 非Bu)	0.642	0.825	0.55-1.24
GVHD予防(MTX vs 非MTX)	0.3	2.261	1.03-4.84
急性GVHD(grade<2 vs >2)	<0.0001	5035	3.27-7.26
メスナ(使用 vs 非使用)	0.04	5.124	2.31-11.4

出血性膀胱炎(移植患者を中心に)

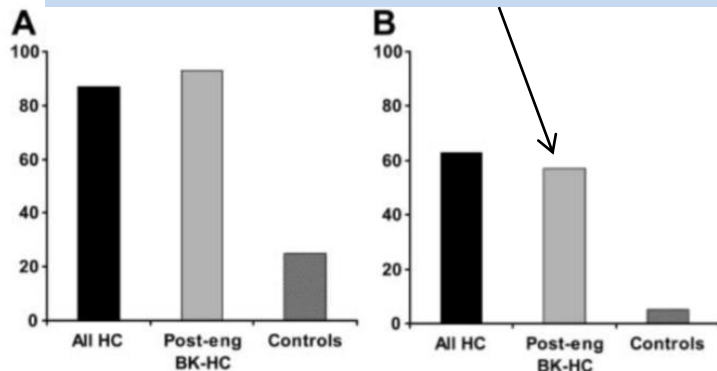
BKウイルス

- ・JCウイルスとともにpolyomavirusに属するDNAウイルス.多くの成人は既感染。初回感染後にウイルスは腎臓の上皮細胞に潜伏感染する。成人腎臓の50%にウイルスが証明される。
- ・腎臓移植後の間質性腎炎が有名。腎移植後の 1-10%に認められる。移植腎の機能障害を引き起こす。
- ・尿や血中のウイルスの検出。検尿でのdecoy細胞は感度、特異度は低い。
53例の移植患者においてHC患者の55%にBKVが認められ、HCでない時期に8-11%に認められた。
N Engl J Med. 1986 Jul 24;315(4):230-4
- ・2週間以上持続するplasma DNA PCR>10000copies/mlと腎障害でBKV nephropathyとする方法もとられている。
- ・血中でBKVが検出→尿中のBKV量の中央値が 10^9 でありHCの診断の一助になりうる。
- ・治療はcidfovirなど。腎移植患者では免疫抑制の減量など。シプロキサンの予防？



出血性膀胱炎(移植患者を中心に)

HC who developed BK viremia above 104 copies/mL



Risk factors	Odds ratio (95% CI)	P
HC*		
BK before or during HC	30 (5.5-173)	< .001
Busulfan/cyclophosphamide	8.6 (1.7-44)	.003
BK viremia before HC	11 (3.3-34)	< .001
Busulfan/cyclophosphamide	4.3 (1.3-14)	.012
Postengraftment BK-HC†		
BK before or during HC	20 (3.6-inf)	<.001
Busulfan/cyclophosphamide	9.2 (1.1-inf)	.037
BK viremia before HC	17 (2.8-683)	<.001
Busulfan/cyclophosphamide	9.3 (0.61-678)	.15

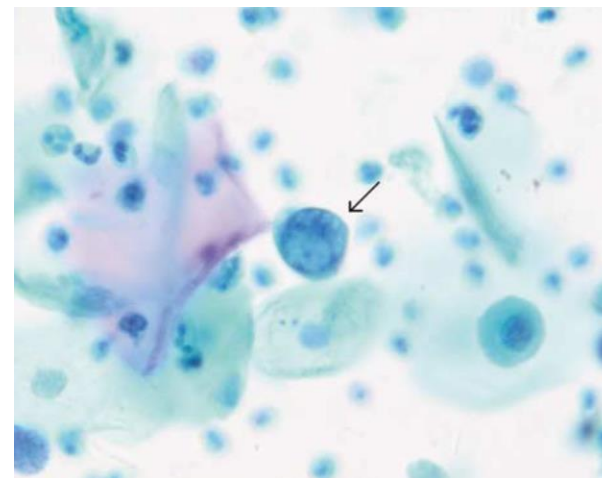
Blood. 2005;106:1130-1132

Table 2 Potential risk factors for BK virus-associated hemorrhagic cystitis

- Presence of pretransplant BK virus IgG antibody titer
- Type of conditioning regimen (full intensity vs reduced intensity)
- Allogeneic transplant
- Type of donor (unrelated vs related)
- Acute GVHD
- High peak BK urine viral load or greater than 3 log increase in viral load

Table 3 Proposed steps in the pathogenesis of BK virus-associated hemorrhagic cystitis

- Conditioning regimen damages the uroepithelium and provides a milieu for BK virus replication
- Immunosuppressed state promotes reactivation of latent virus
- Unchecked virus replication proceeds in the absence of functional immunity
- Return or development of anti-BK virus immunity causes further mucosal damage and hemorrhage (immune reconstitution)



decoy細胞

出血性膀胱炎(移植患者を中心に)

アデノウイルス(AdV)

- ・感染性が高く、移植患者においては全身感染症を引き起こすことがある。
- ・AdVのタイプにはそれぞれ臓器特異性があり、HCではtype11,21が特徴的。
- ・AdV type11とHSCT後のHCの関連。HC患者の8/12にAdV,コントロールでは1/128。

Bone Marrow Transplant. 1989 Sep;4(5):533-5

- ・小児移植患者のデータでは、患者尿中に**BKV, JCV, AdV**をそれぞれ**47%, 3.9%, 3.9%**認められた。**AdV陽性患者全例**と**BKV陽性者48人中21例**にHCを発症している。

Biology of Blood and Marrow Transplantation 11:797-804 (2005)

Subgroup	Serotype(s)	Major site(s) of infection
A	8, 31	tract
B		tract
C		
Lipid		μg/mL
HPMPA [78]		...
Ganciclovir [81, 83, 84]	Commercial ^b	5.5-9 μg/mL
Zalcitabine [79]	Commercial ^b	0.05-0.83 7.6-25.2 ng/mL
Vidarabine [85]	Commercial ^b	175 to >700 ...

BKVはHC以外の患者の尿でも認められるウイルスであり、AdVのほうがHCとの関連は高いように思われるものの、いずれのデータも直接HCの責任病原体の特定にはいたっていない。

Clinical Infectious Diseases 2006; 43:331-9

EBウイルス感染症

- ・初感染は不顕性感染として成立することが多い。発症する場合には伝染性単核球症が一般的によく知られている。
- ・多種多様な腫瘍性疾患との関連が報告されている。

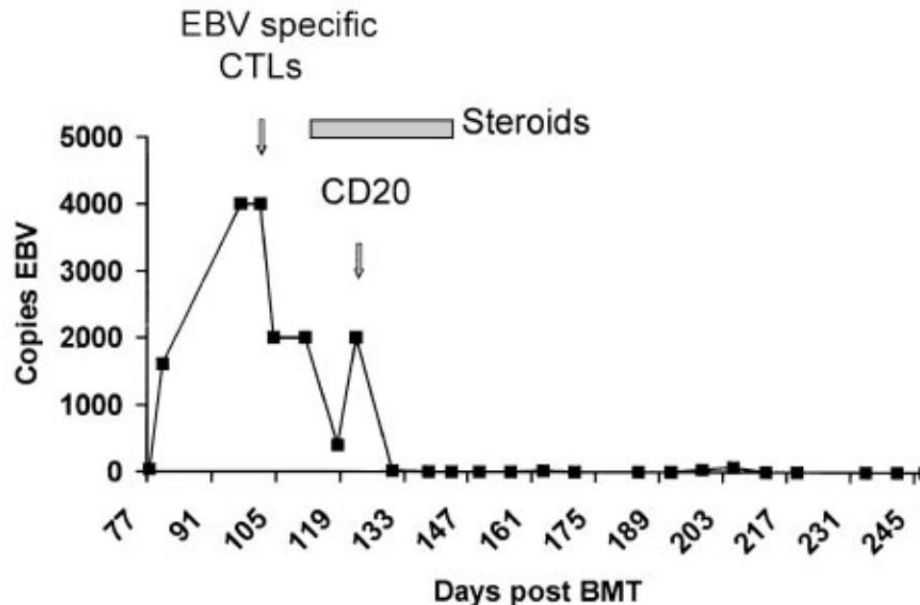
EBVが関与する代表的な腫瘍性疾患		VCA-IgG	VCA-IgM	EA-IgG	EBNA
バーキットリンパ腫	未感染者	(-)	(-)	(-)	(-)
上咽頭癌	伝染性単核球症	+	+	+	(-)
EBV関連T/NK細胞性リンパ増殖症	回復期	+	+/-	+/-	(-)
胃癌	既感染者	+	+/-	low +/-	+
膿胸関連リンパ腫	再活性化・慢性活動性	high +	+/-	high +	+/-
免疫不全状態におけるリンパ増殖性疾患					

EBV関連腫瘍における潜伏感染遺伝子発現様式								
潜伏感染様式	EBNA1	EBNA2	EBNA3s	LMP1	LMA2A	LMP2B	EBERS	関連疾患
1	+	-	-	-	+/-	-	+	バーキットリンパ腫 胃癌 上咽頭癌(一部)
2	+	-	-	+	+	+	+	ホジキンリンパ腫 上咽頭癌(一部)
3	+	+	+	+	+	+	+	リンパ芽球様細胞株 日和見リンパ腫 移植後リンパ増殖性疾患

EBVのヒトにおける感染細胞は、B細胞、上皮細胞、T細胞、NK細胞、単球マクロファージ、平滑筋細胞、内皮細胞など多岐に渡る。

EBV-LPD(EBウイルス関連リンパ増殖性障害)

- ・移植後の免疫監視機構が機能不全に陥っている状態で潜伏感染しているEBVが再活性化し、感染細胞のB細胞が異常増殖する。ドナー由来B細胞の増殖がほとんど。稀にレシピエント由来。
- ・PCRを用いたEBVの定量的検出が可能となりEBV-LPDを早期に診断することが可能となった。
- ・発症頻度は約0.5%→全例にスクリーニングは現実的ではない。
- ・高リスク:T細胞除去、ATGの使用、2抗原不一致の移植、50歳以上。
- ・pre-emptive therapyの有効性は？
- ・発熱、リンパ節腫大、肝腫大で発症することが多い。
- ・末梢血のEBV-DNA、組織におけるEBER、EBV特異的CTLのテトラマー解析。
- ・免疫抑制剤の減量中止→GVHD下では困難。
- ・ドナーリンパ球輸注(DLI)→臍帯血移植では困難。GVHDを誘発するリスクがある。
- ・リツキサン
- ・化学療法



造血器腫瘍の化学療法とHBVの再活性化

- ✓ HBs抗原陽性例ではHBV再活性化のリスク。
- ✓ HBs抗原陰性、HBs抗体陽性例で再活性化のリスクがある。
- ✓ リツキサン＋ステロイドがHBs抗原陰性例におけるrisk factor

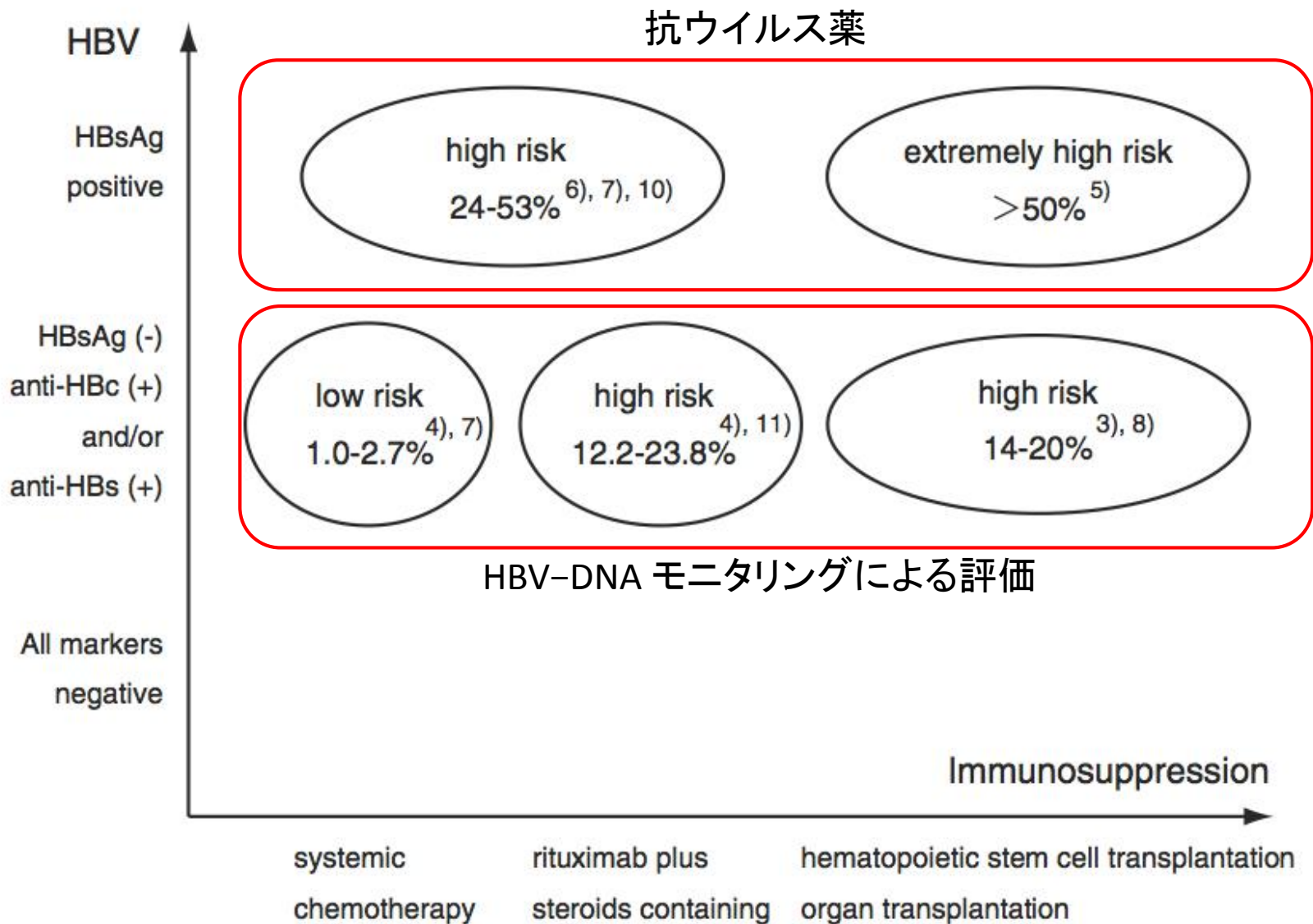
Variable	Adjusted relative risk (95% CI)	P value
Rituximab plus steroid-containing regimen		.001
Yes	13.755 (2.771–68.296)	
No	1	
Steroid-containing regimen:		.105
Yes	5.008 (0.613–40.884)	
No	1	
Rituximab-containing regimen:		.263
Yes	1.278 (0.080–20.430)	
No	1	
Anti-HBc status prechemotherapy:		.190
Positive	3.689 (0.451–30.188)	
Negative	1	

CI, confidence interval; anti-HBc, hepatitis B core antibody.

Rituximab-related viral infections in lymphoma patients

	Outcome (died/alive)	Frequency, <i>n</i> (%)
Hepatitis B virus	13/12	25 (39.1)
Cytomegalovirus	2/13	15 (23.4)
Varicella-zoster virus	2/4	6 (9.4)
Echovirus	0/3	3 (4.7)
Influenza A virus	0/2	2 (3.1)
Parvovirus B19	0/2	2 (3.1)
Respiratory syncytial virus	1/1	2 (3.1)
West Nile virus	2/0	2 (3.1)
Cytomegalovirus and BK papovavirus	1/0	1 (1.6)
Enterovirus	1/0	1 (1.6)
Hepatitis C virus	1/0	1 (1.6)
Herpes simplex virus	1/0	1 (1.6)
JC papovavirus	1/0	1 (1.6)
Varicella-zoster virus	1/0	1 (1.6)
and cytomegalovirus		
Varicella-zoster virus and JC papovavirus	0/1	1 (1.6)
Total	26/38	64 (100)

造血器腫瘍の化学療法とHBVの再活性化



リツキサン以外の治療薬とHBV再活性化

Hepatitis B virus reactivation and **alemtuzumab** therapy

Eur J Haematol. 2005 Mar;74(3):254-8

Chronic myeloid leukemia patient manifesting fatal hepatitis B virus reactivation during treatment with **imatinib** rescued by liver transplantation: case report and literature review

Int J Hematol. 2009 Oct;90(3):383-7

Reactivation of DNA viruses in association with **histone deacetylase inhibitor** therapy: a case series report

Haematologica. 2009 Nov;94(11):1618-22

Hepatitis B reactivation in a multiple myeloma patient with resolved hepatitis B infection during **bortezomib** therapy : case report

J Clin Exp Hematop. 2012;52(1):67-9

Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the **anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab**

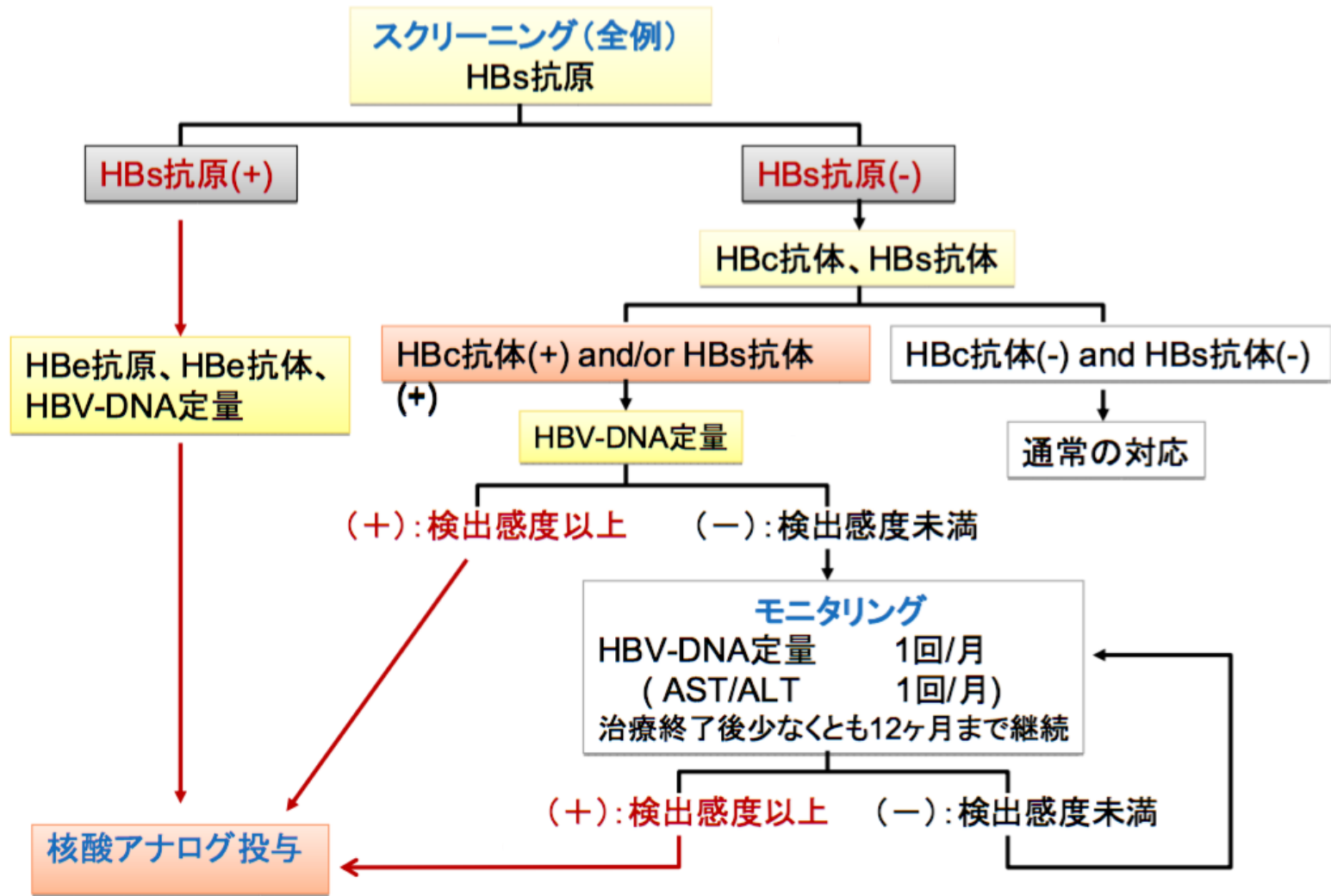
Hepatol Res. 2014 Mar;44(3):354-7

腎細胞癌に対する**エベロツマブ**投与中に発症した de novo 肝炎の1例

第321回日本消化器病学会例会 2012 61

リツキサン以外にもHBV再活性化の報告あり

B型肝炎ウイルス再活性化の予防



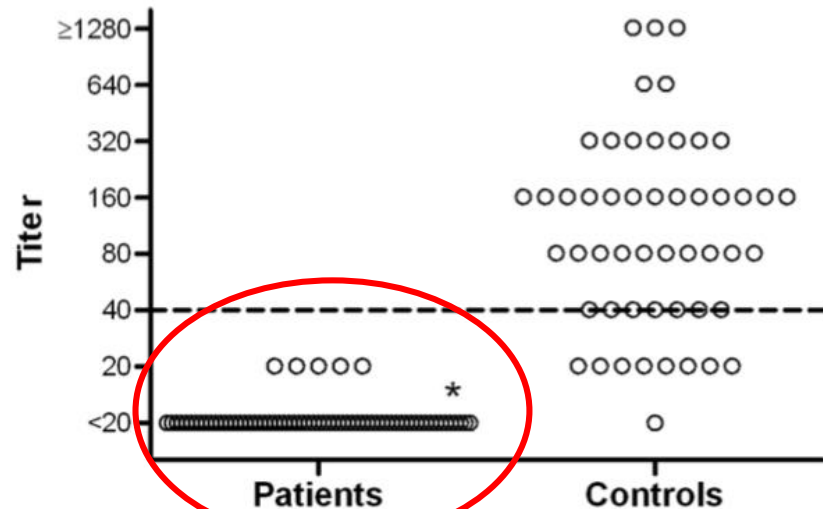
Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment

Olav Erich Yri,¹ Dag Torfoss,¹ Olav Hungnes,² Anne Tierens,³ Kristian Waalen,² Tone Nordøy,⁴ Susanne Dudman,² Anette Kilander,² Karin Fahl Wader,⁵ Bjørn Østenstad,¹ Roald Ekanger,⁶ Peter Meyer,⁷ and Arne Kolstad¹

¹Clinic for Surgery and Cancer Medicine, Department of Oncology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; ²Division of Virology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway; ³Clinic for Diagnostics and Intervention, Department of Pathology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; ⁴Department of Oncology, University Hospital of Northern Norway, Tromsø, Norway; ⁵Department of Oncology, St Olaf's University Hospital, Trondheim, Norway; ⁶Department of Oncology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; and ⁷Department of Hematology and Oncology, Stavanger University Hospital, Stavanger, Norway

Blood. 2011 Dec 22;118(26):6769-71

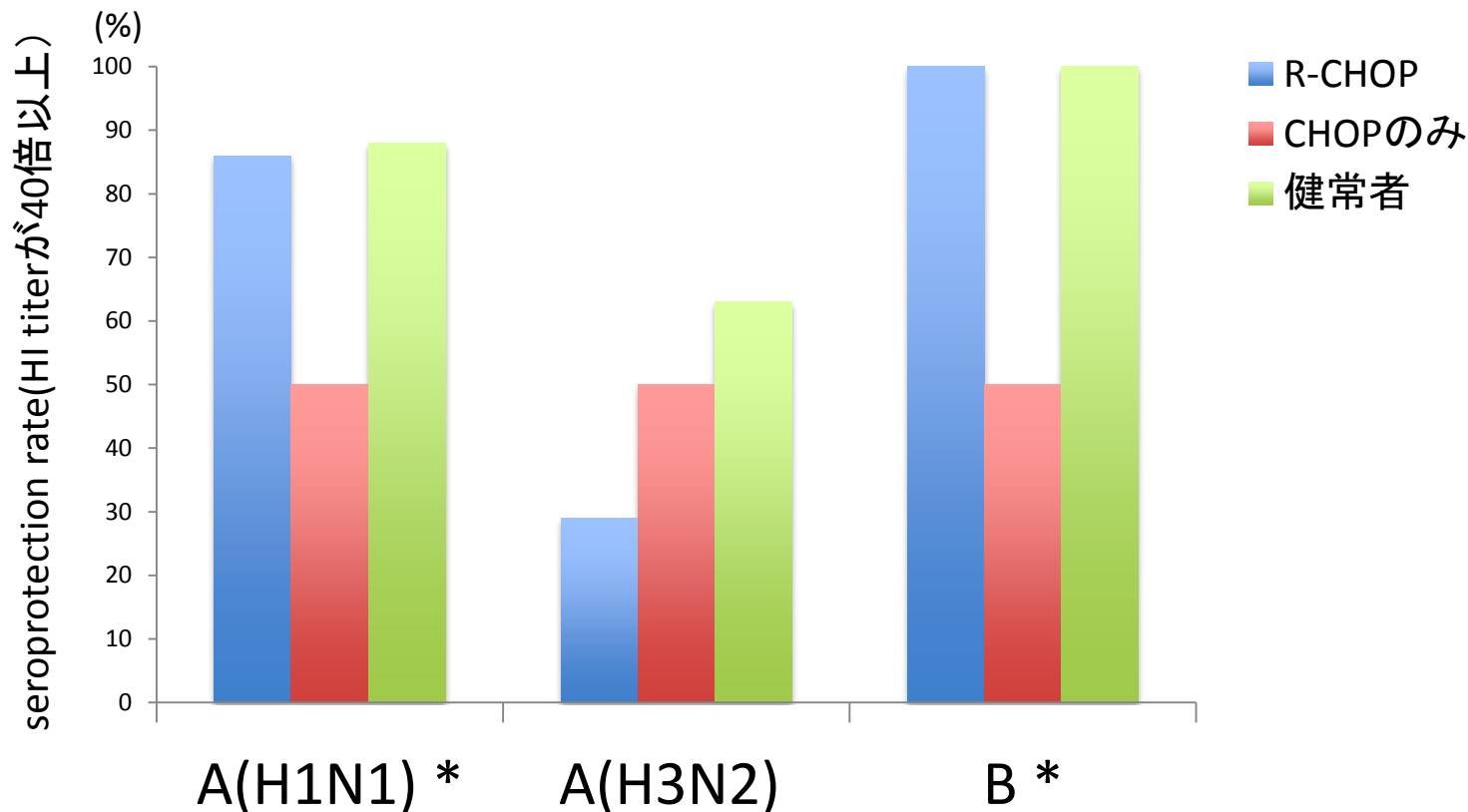
Characteristic	Value
Median age, y (range)	63 (24-82)
Sex, male/female	40/27
Lymphoma subcategory	
Follicular	21
Diffuse large	17
NHL, nonspecified	22
Other NHL	3
Hodgkin	4
Therapy before vaccination	
R mono	7
R-C(H)OP	45
R-ABVD	3
R-other*	12
Time, last R-dose to vaccination, d, median (range)	21 (0-171)
Treatment (primary/salvage)	41/26
No. of therapy cycles in latest treatment line before vaccination, median (range)	6 (1-12)



リツキサン後の抗体回復には6-12ヶ月必要

リツキサン投与後6ヶ月以内ではHIが40倍以上になった症例はない

血液腫瘍患者に対するインフルエンザ・ワクチン接種



* →前年度と同抗原

リツキサンはプライマリ抗原への反応を抑制するが
リコール抗原に対しては影響を与えない可能性