

【原著・臨床】

非血縁者間骨髄移植後の Cytomegalovirus 抗原血症に対する foscarnet の安全性および有効性評価

佐野 智望¹⁾・小井土啓一¹⁾・牧野 好倫¹⁾・岩瀬 治雄¹⁾
 福田 隆浩²⁾・山本 弘史^{1,3)}・林 憲一¹⁾

¹⁾ 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院薬剤部*

²⁾ 同 造血幹細胞移植科

³⁾ 長崎大学病院臨床研究センター

(平成 27 年 4 月 16 日受付・平成 27 年 8 月 25 日受理)

造血幹細胞移植後（移植後）の cytomegalovirus (CMV) 感染症に対する第 1 選択薬の ganciclovir は、副作用に重篤な骨髄抑制を有する。その際、foscarnet (FCN) を投与する場合があるが、本邦における移植後の CMV 抗原血症・感染症に対する国内使用成績の報告は少なく、特に非血縁者間骨髄移植後についてはほとんど報告がない。そこで、2004 年 6 月から 2011 年 11 月の期間中に、国立がん研究センター中央病院において非血縁者間骨髄移植後に CMV 抗原血症と診断され FCN を投与された症例を対象とし、安全性および有効性を評価した。対象症例は 59 例で、全症例で安全性評価が可能であった。11 例で腎機能障害を認めた (Grade 1/2/3 が 3 例/7 例/1 例)。そのうち中止、用量調整にいたった症例は 4 例であった。電解質異常は、低 Ca 血症 27 例、低 K 血症 17 例、低 Mg 血症 17 例を認めたが、FCN の中止、減量の原因とはならなかった。投与開始後に Grade 4 に悪化した骨髄抑制は、白血球減少 2 例、血小板数減少 5 例、血中ヘモグロビン減少 2 例、好中球数減少 4 例であった。

有効性評価は 59 例中 53 例で行った。39 例で陽性細胞数が減少し、うち 34 例では陰性化した。9 例が不変であり、5 例では増加を認めたが、全体として有意な低下がみられた。また CMV pp65 抗原の減少率、陰性化率は海外からの報告と同等であり、この結果から FCN は本邦における非血縁者間骨髄移植後の CMV 抗原血症の治療薬として安全かつ有効に使用可能であることが示唆された。

Key words: cytomegalovirus, foscarnet, CMV antigenemia, unrelated bone marrow transplantation

Cytomegalovirus (CMV) 感染症は造血幹細胞移植後に問題となる発症頻度の高い日和見感染症の一つである¹⁾。CMV 既感染者では、骨髄系前駆細胞などに CMV は終生潜伏感染しているが、細胞性免疫不全などにより再活性化が起こると、CMV 抗原血症と称される状態を呈する。さらに、肺や網膜、消化管などに臓器障害を起こすと CMV 感染症となり、重篤例では死にいたることもある。抗ウイルス薬の投与時期としては CMV の再活性化が予測される時点で投与を開始する予防投与、CMV 抗原血症の段階で投与を開始する先制治療 (pre-emptive therapy)、何らかの臓器病変を発症後に投与を開始する CMV 感染症治療 (標的治療) に分けられる。白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等の血液悪性疾患に対する治療法としての造血幹細胞移植は、骨髄内の造血細胞をドナー由来の造血細胞に交換することを目的とし、前処置として大量の抗がん剤投与や全身放射線照射が行われる^{2,3)}。近年、定着しつつある強度を下げた強度減弱前処置移植 (reduced-intensity stem cell transplantation: RIST) でも骨髄機能の

低下は避けられない。CMV 抗原血症に対する第 1 選択薬は ganciclovir (GCV) であり、pre-emptive therapy の有効性を示す報告があるが⁴⁻⁶⁾、重篤な骨髄抑制の副作用を有する。移植全症例に予防投与を行った研究では、CMV 感染症は減少したが骨髄抑制のため全生存率の改善は得られず^{7,8)}、移植後の患者には投与を躊躇することも多い。foscarnet (FCN) は海外における GCV との比較試験^{9,10)}による pre-emptive therapy の安全性と有効性の報告や、GCV 抵抗性の CMV 感染症に対して安全かつ有効であったという報告もあり¹¹⁾、日本国内でも 2011 年 5 月より造血幹細胞移植患者における CMV 抗原血症および CMV 感染症に適応が拡大された¹²⁾。しかしながら、臍帯血移植 (cord blood stem cell transplantation) 後に関する報告や¹³⁻¹⁵⁾、血縁者間の末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation) 後、骨髄移植 (bone marrow transplantation) 後に関する報告¹⁶⁾が少数あるのみで、非血縁者間の移植に関する安全性、有効性の報告はほとんどない。そこで、国立がん研究センター中央病院 (造血幹細胞移植病棟

*東京都中央区築地 5-1-1

ベッド数 26 床, 平均造血幹細胞移植件数 110 件/年(当院)における非血縁者間骨髄移植後の CMV 抗原血症に対する FCN の安全性および有効性について, 後方視的に調査・検討を行ったので報告する。

I. 対象と方法

1. 調査期間と対象

2004 年 6 月から 2011 年 11 月までに, 当院において非血縁者間骨髄移植後に CMV 抗原血症と診断されて FCN が投与された症例を対象とし, 診療録を用いて後方視的に調査した。CMV による何らかの臓器病変を認め, CMV 感染症と診断された症例は除外した。CMV 抗原血症の診断には, CMV pp65 抗原に対するモノクローナル抗体をペルオキシダーゼ標識した C7-HRP 法によって行い, 検査キットには CMV 抗原テスト「FR」(富士レリオ株式会社)を用いた。

2. 評価方法

1) 安全性評価

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) を基準とし, 血中電解質 (Ca, K, Mg), 血清クレアチニン値, 白血球数, 好中球数, 血小板数, 血清ヘモグロビン値を調査し, 投与開始前および FCN 投与中に発生した有害事象を Grade 評価した。

クレアチニン・クリアランスは Cockcroft-Gault¹⁷⁾ が提唱する推定クレアチニン・クリアランス (CG-Ccr) を用いた。

$$\text{CG-Ccr} = \frac{140 - \text{年齢 (year)}}{\text{血清クレアチニン (g/dL)}} \times \frac{\text{体重 (kg)}}{72} \times \text{性別}$$

性別: 男性 = 1.0 女性 = 0.85

投与開始前の採血 3 点を評価し, 2 点以上同じ Grade のものを開始前の評価とした。3 点とも異なる Grade の場合は, さらに 1 点評価ポイントを追加することとした。

投与中に確認された最も高い Grade を開始前の Grade と比較した。

2) 有効性評価

週 1 回定期的に C7-HRP 法で測定した CMV 陽性細胞数の増減から評価した。

評価方法は Kanda¹⁸⁾らの方法を用いて陰性化, 減少, 不変, 増加の 4 段階で評価した。すなわち, 陽性細胞数を抹消血白血球数 50,000 個あたりに換算し, 陽性細胞数が検出されなくなった場合を陰性化, 陽性細胞数が 50% 以上の変化を示した場合を増加または減少, 絶対値として細胞数 5 以下の変化は不変とした。

3) 統計学的評価

電解質異常, 腎機能障害(性別, FCN 投与量), 有効性の評価には Pearson の χ^2 乗検定(両側検定)を用いた。腎機能障害(前処置レジメン, GCV 投与歴), 骨髄抑制の評価には Fisher の直説法(片側検定)を用いた。前処置レジメン別の平均年齢, 陽性細胞数の平均値の比較には t 検定を用いた。解析には統計解析ソフト SPSS 15.0J for

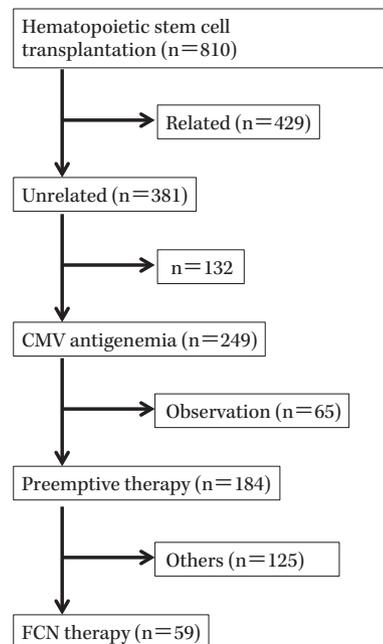


Fig. 1. Object cases.

Windows (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan) を用い, 統計学的有意水準を 5% ($p < 0.05$) と設定し検定を行った。

3. 倫理的配慮

今回の調査期間の一部は, CMV 抗原血症に対する FCN の使用は保険適応外であったため, 2007 年 11 月以前は医薬品適応外申請を, 2007 年 12 月から 2011 年 5 月に保険適応を得るまでの間は医薬品適応外簡易申請を当院の薬事委員会に申請し, 委員会の承認の後, 患者の同意を得て使用した。

II. 結 果

1. 患者背景

期間中の当院における造血幹細胞移植患者は 810 例であり, 非血縁者間骨髄移植患者は 381 例であった。CMV 抗原血症と診断された症例は 249 例であり, 184 例に抗ウイルス薬が投与されていた。そのうち FCN が投与されていた症例は 59 例であり, これらを対象症例とした (Fig. 1)。

男性 27 例, 女性 32 例, 年齢中央値は 53.8 (20~70) 歳, 原疾患は白血病 43 例, 悪性リンパ腫 10 例, 骨髄異型性症候群 5 例, 多発性骨髄腫 1 例, 前処置レジメンは, 通常の骨髄破壊的前処置レジメン (conventional stem cell transplantation: CST) 22 例, 強度を下げた骨髄破壊的前処置レジメン (強度減弱前処置移植: RIST) 37 例であった (Table 1)。診療録の記載, および内服薬の情報より造血幹細胞移植前に高血圧, 高脂血症, 糖尿病に対する薬物治療が行われていた症例は認められなかった。

2. FCN 投与

FCN 投与期間中央値 13.0 [range: 2~122] 日, FCN の 1 日投与量 (FCN 投与量) 中央値 76.3 [range: 14.8~

183.0] mg/kg/day, 移植日から投与開始までの期間は40.0 [range: 1~474]日であった。FCN投与開始以前にGCVでの治療歴がある症例は25例であった (Table 2)。FCN投与量の分布では60 [range: 55.0~64.9] mg/kg/dayと90 [range: 85.0~94.9] mg/kg/dayの2つのピークを示した (Fig. 2)。

3. 臨床検査値

投与量開始時の各臨床検査値の平均値は白血球数 $3.09 \times 1,000/\mu\text{L}$, 血小板数 $3.84 \times 10,000/\mu\text{L}$, 血中ヘモグ

ロビン 8.60 g/dL, 好中球数 $2.19 \times 1,000/\mu\text{L}$, 血清クレアチニン値が男性 0.81 mg/dL, 女性 0.63 mg/dLであった。Grade 3~4の骨髄機能の抑制を認める症例を多数含み, 血小板減少は29例 (49%) がGrade 4であった (Table 3)。

血清クレアチニン値が高値を示す症例では, 体重当たりの投与量 (mg/kg) を設定した後に, 添付文書の用量調節ガイドを参考にクレアチニン・クリアランス (mg/min/kg) にあわせて投与量が調整されている症例が含まれていた。

4. 安全性

安全性は59例全例で評価可能であった。腎機能障害に関して投与開始前のGradeよりも悪化を認めた症例は11例であった。Grade 0→1が3例, Grade 2が7例 (Grade 0→2が5例, Grade 1→2が2例), Grade 0→3が1例であった。性別, GCV投与歴の有無, および, FCN投与量については腎機能障害の発生率に統計学的有意差は認められなかったが, 前処置レジメンで強度を減弱した骨髄破壊的前処置レジメン (RIST) 群で発生率が統計学的に有意に高かった (5% vs 27%; $p=0.030$) (Table 4)。Grade 3以上の電解質異常は認めなかったが, Grade

Table 1. Subject summaries

Number of patients		59		
Male/Female		27/32		
Median age (years)		53.8		
(range)		(20-70)		
Underlying disease		Leukemia	43	
		Lymphoma	10	
		MDS	5	
		MM	1	
Conditioning	CST	22	BU/CY	10
			CY/TBI	7
			Flu/BU	2
			AraC/CY/TBI	1
			Others	2
	RIST	37	Flu/BU/TBI	23
			Flu/BU/ATG	5
			Flu/BU/ATG/TBI	3
			CdA/BU/TBI	2
			Flu/Mel/TBI	2
			Others	2

MDS: Myelodysplastic syndrome, MM: Multiple myeloma, CST: Conventional stem cell transplantation, RIST: Reduced-intensity stem cell transplantation, BU: Busulfan, CY: Cyclophosphamide, TBI: Total body irradiation, AraC: Cytarabine, Flu: Fludarabine, CdA: Cladribine, ATG: Anti-thymocyte globulin, Mel: Melphalan

Table 2. Background for administering foscarnet

	Med	Range
FCN treatment (days)	13.0	(2-121)
Dose of FCN (mg/kg/day)	76.3	(14.8-183.0)
Post transplantation (days)	40.0	(1-474)

		n	
Prior GCV received	GCV	+	25
	GCV	-	34

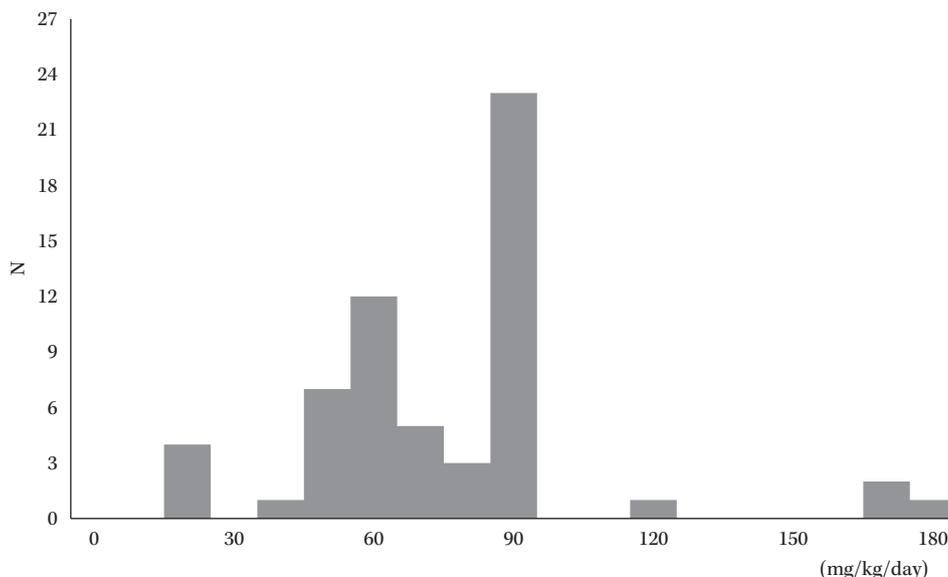


Fig. 2. Foscarnet initial dose (mg/kg/day).

Table 3. Baseline clinical values

		Ave	Grade
Initial leukocyte count	($\times 1,000/\mu\text{L}$)	3.09	1
Initial platelet count	($\times 10,000/\mu\text{L}$)	3.84	3
Initial hemoglobin level	(g/dL)	8.60	2
Initial neutrophil count	($\times 1,000/\mu\text{L}$)	2.19	0
Initial serum creatinine	(mg/dL) Male	0.81	0
	Female	0.63	0

Grade	N = 59					GCV (+) N = 25	GCV (-) N = 34
	0	1	2	3	4	3-4	3-4
Leukopenia	10	8	17	15	9	12	12
Thrombocytopenia	1	4	9	16	29	19	26
Anemia	2	8	25	23	1	7	17
Neutropenia	20	9	13	13	4	7	10
Impaired renal function	49	8	2	0	0	0	0

Table 4. Adverse events

		N	Creatinine increased		P Value	Hypocalcemia		P Value	Hypokalemia		P Value	Hypomagnesemia		P Value
			All	59		11	19%		27	46%		17	29%	
Gender	Male	27	4	15%	0.488	12	44%	0.852	7	26%	0.653	11	41%	0.063
	Female	32	7	22%		15	47%		10	31%		6	19%	
Conditioning	CST	22	1	5%	0.030	10	45%	0.971	7	32%	0.694	6	27%	0.840
	RIST	37	10	27%		17	46%		10	27%		11	30%	
Prior GCV received	GCV (+)	25	4	16%	0.461	11	44%	0.816	4	16%	0.062	9	36%	0.296
	GCV (-)	34	7	21%		16	47%		13	38%		8	24%	
FCN dose (mg/kg/day)	<75	29	6	21%	0.692	11	38%	0.235	8	28%	0.838	6	21%	0.176
	≥ 75	30	5	17%		16	53%		9	30%		11	37%	

1~2の低Ca血症を27例で、低K血症と低Mg血症をおのおの17例で認めた。性別、前処置レジメン、GCV投与歴の有無、および、FCN投与量については、発生率に統計学的有意差は認められなかった (Table 4)。

投与開始後にGrade 4に悪化した白血球減少を2例で、血小板数減少を5例で、血中ヘモグロビン減少を2例で、好中球数減少を4例で認めた。性別、前処置レジメン、GCV投与歴の有無、および、FCN投与量については、発生率に統計学的有意差は認められなかった (Table 5)。

5. 有効性

有効性評価は59例中53例で可能であった。6例はFCN投与開始後にC7-HRP法での陽性細胞数測定が行われていなかったため有効性の評価は行わず、安全性の評価のみ行った。39例 (74%) で陽性細胞数が減少し、うち34例で陰性化した。9例が不変で、5例では増加していたが、全体の陽性細胞数はFCN投与開始時と比較しFCN投与終了時には統計学的に有意な低下を認めた (90.2個 vs 16.7個; $p=0.017$)。

また、性別、前処置の方法、GCV前投与の有無、および、FCNの投与量について有効性を比較したところ、

GCV投与歴を有する群で有効率が統計学的に有意に高かった (90% vs 63%; $p=0.024$) が性別 (75% vs 72%; $p=0.832$)、前処置レジメン (65% vs 79%; $p=0.270$)、FCN投与量 (79% vs 68%; $p=0.384$) では統計学的有意差は認められなかった (Table 6)。

III. 考 察

期間中に非血縁者間骨髄移植を受けた患者では65% (249例/381例) でCMV抗原血症を認め、うち74% (184例/249例) に何らかのpre-emptive therapyが行われていた。FCNが選択されていた症例は59例であり、今回の調査期間がFCNの造血幹細胞移植患者におけるCMV血症 (CMV抗原血症) およびCMV感染症への適応拡大前であることが影響していると考えられる。

今回の調査対象ではFCN投与量に2つのピークが認められた。最も多い症例数を認めた90 mg/kg/dayは、承認されているCMV感染症治療に用いる初回投与量180 mg/kg/dayの50%量である。CMV抗原血症に対するGCVのpre-emptive therapyに感染症治療の投与量の50%量を投与する研究において有効性が示されている^{18,19)}ことなどが投与量決定の根拠となっていると考えられた。また、FCN投与量60 mg/kg/dayはCMV感染

Table 5. Hematological toxicity

	→ G4	N	Leukopenia		P Value	Thrombocytopenia		P Value	Anemia		P Value	Neutropenia		P Value
	All		59	2		3%	5		8%	2		3%	4	
Gender	Male	27	1	4%	0.710	2	7%	0.582	1	4%	0.710	1	4%	0.373
	Female	32	1	3%		3	9%		1	3%		3	9%	
Conditioning	CST	22	0	0%	0.389	1	5%	0.377	1	5%	0.611	0	0%	0.145
	RIST	37	2	5%		4	11%		1	3%		4	11%	
Prior GCV received	GCV (+)	25	1	4%	0.672	2	8%	0.646	1	4%	0.672	1	4%	0.431
	GCV (-)	34	1	3%		3	9%		1	3%		3	9%	
FCN dose (mg/kg/day)	< 75	29	1	3%	0.746	1	3%	0.187	0	0%	0.254	0	0%	0.060
	≥ 75	30	1	3%		4	13%		2	7%		4	13%	

Table 6. Clinical efficacy

		N	Effectively		P Value	Effective		Invalid			
			All	53		39	74%	Disappearance	Decrease	Stable	Increase
Gender	Male	24	18	75%	0.832	17	1	5	1		
	Female	29	21	72%		17	4	4	4		
Conditioning	CST	20	13	65%	0.270	11	2	5	2		
	RIST	33	26	79%		23	3	4	3		
Prior GCV received	GCV (+)	21	19	90%	0.024	16	3	2	0		
	GCV (-)	32	20	63%		18	2	7	5		
FCN dose (mg/kg/day)	< 75	28	22	79%	0.384	20	2	5	1		
	≥ 75	25	17	68%		14	3	4	4		

症に対する GCV 不耐性症例に対して有効性が示されている¹¹⁾ことなどが投与量決定の根拠となっていると考えられ、CMV 感染症治療の初回投与量 180 mg/kg/day で開始される症例は少なかった。

59 例全例で安全性について評価可能であった。FCN の憂慮すべき有害事象は腎機能障害であり¹²⁾、今回の調査において 19% (11 例/59 例) で Grade の悪化が認められた。Grade 0→1 が 3 例、Grade 0→2 が 5 例、Grade 1→2 が 2 例、Grade 0→3 が 1 例で腎機能の悪化を認め、うち 4 例が FCN 投与中止となったが、補液追加投与、用量調整などにより残りの 8 例は FCN 投与継続が可能であった。FCN 投与に最も影響を与える有害事象であったが FCN 承認時¹²⁾の腎機能障害発生率 (18.6%) と大きな差はないと考えられる。前処置レジメン別では RIST 群で発生頻度が高かった。RIST は抗がん剤投与量と全身放射線照射の線量が CST と比較して少ないが、RIST は年齢、基礎疾患等を考慮し CST を行うことが困難な場合に選択される²⁰⁾。今回の調査対象は、基礎疾患は有さなかったものの RIST と CST では平均年齢に統計学的に有意な差が認められ (55.5 歳 vs 36.9 歳; $p < 0.01$)、高齢な症例が RIST 群に多かったことが移植後の臓器機能に影響を及ぼしていると考えられる。

電解質異常を 29~46% の頻度で認めたが、FCN 投与中止、もしくは投与量の調整が必要な症例は認められず、

治療に影響を及ぼさなかった。

投与開始後に Grade 4 に悪化する骨髄抑制を示す症例は 3~8% であり既知の報告¹⁶⁾ (5.6~6.3%) と大きな差を認めなかった。性別、前処置レジメン、GCV 投与歴の有無、FCN 投与量でそれぞれ比較したが、発生率に統計学的有意差は認められなかった。しかしながら統計学的有意差は認められなかったものの、血小板減少、血中ヘモグロビン減少、好中球数減少は高投与量群において発生率が高い傾向が認められ、Grade 4 へ悪化する血中ヘモグロビン減少、好中球数減少は低用量群では認められていないことから高用量の FCN 投与は骨髄機能へ影響を及ぼす可能性が推測される。また、RIST 群においては好中球数減少の発生率が高い傾向が認められ、腎機能障害と同様に RIST が選択される症例においては骨髄抑制の発生率が高まることが考えられる。当院では移植を受けた症例は 5~7 回/週の採血を行い、臨床検査値をモニタリングしている。今回の調査では有害事象の評価に投与期間中のすべての臨床検査値を用いている。したがって採血検査を限定した場合に比べて有害事象検出の感度が高い可能性がある。Moretti¹⁰⁾らは FCN と GCV の比較試験において移植関連死亡の報告を行っており、統計学的有意差は認められなかったものの FCN 群で死亡率が高い傾向にあると報告しており、死亡原因として感染以外に、肝炎、GVHD (graft-versus-host disease: 移植片

対宿主病)も認められている。

有効性の評価で用いた C7-HRP の測定は 1 回/週であり、6 例は FCN 投与開始後、C7-HRP の測定が行われる前に FCN 投与が中止されていたため評価が不可能であった。有効性の評価について、陰性化と減少を合わせた有効率は 74% (39 例/53 例)である。Moretti らが白血病患者を対象とした報告¹⁰⁾では 85% の有効性を示しているが、FCN 投与量の中央値が 157.55 [range : 47~190] mg/kg/day と本研究より高用量を使用しており、59% (10 例/17 例)に治療後の CMV 再活性化が認められている。また Asakura らの報告¹⁶⁾では CMV 感染症、CMV 抗原血症に対する使用成績を報告しているが、CMV 抗原血症に対する pre-emptive therapy では、投与量により異なるものの 80~90% 前後の有効性を示している。これらの CMV 抗原血症に対する文献報告と比較し本研究の有効性が劣るとは考えられず、CMV 抗原血症に対する pre-emptive therapy の有用性が示唆されたと考える。第一選択薬である GCV 投与歴を有する症例に対して FCN が投与される背景は、GCV 無効あるいは有害事象など GCV の投与不適症例からの切り替えであるが、統計学的な有意差をもって有効性が示された。少数例ながら山崎ら²¹⁾、あるいは Ohta ら²²⁾の報告からも GCV 無効例への FCN の有効性は述べられており、われわれの調査結果と矛盾しない。今回の調査対象で FCN の有効性が不変、無効と評価された症例は、全例 GCV に変更し治療を継続していた。

性別、FCN 投与量、前処置レジメンで有効率に統計学的有意差は認められなかった。GCV の前治療歴を有する症例では有効率が統計学的に有意に高かったことから、GCV 抵抗性の CMV 抗原血症にも有効であることが示唆されるが、GCV 投与の持ち越し効果については十分な検討はできていない。FCN の低用量群と高用量群で比較したが有効率に統計学的有意差は認められなかった。今回の調査でピークを示した 60 mg/kg/day と 90 mg/kg/day の 2 つの投与量は文献報告と同量、もしくはそれよりも少量である。CMV 抗原血症に対する至適投与量は CMV 感染症に対する投与量よりも低用量であると考えられ、CMV 抗原血症に対する GCV の投与量が CMV 感染症の半量で有効性が示されていることも矛盾しない¹⁸⁾。

FCN 投与開始時に GCV 治療歴を有する症例は、GCV 抵抗性、または骨髓機能の抑制により GCV 投与継続が困難であることが理由とされ FCN が投与開始されていた。また、GCV 治療歴のない症例では、GCV 投与による二次生着不全や骨髓機能の抑制を懸念したことが FCN 投与開始の理由とされていた。投与開始時の各臨床検査値の平均値のうち、骨髓機能を示す検査値はいずれも低値で、開始時に Grade 3~4 の白血球数減少が 41% (24 例/59 例)、血小板減少 76% (45 例/59 例)、貧血 41%

(24 例/59 例)、好中球数減少 29% (17 例/59 例)であり、GCV での治療歴の有無にかかわらず Grade 3~4 の骨髓機能の抑制を認める症例を多数含んでいた。このことから、GCV の投与開始、もしくは投与継続が困難な症例に対して FCN 投与を選択することは、投与開始理由として骨髓機能の抑制を避けることに矛盾しないと考えられる。

血清クレアチニン値が高値を示す症例では、添付文書の用量調節ガイドを参考にクレアチニン・クリアランス (mg/min/kg) にあわせて投与量が調整されている症例が含まれていた。また、腎機能を保護する目的で全例に 500 mL 以上の補液が投与されており FCN 投与は適切に管理されていた。

以上のことから FCN は本邦における非血縁骨髓移植後の CMV 治療薬として、安全性、有効性から選択肢になりえると考えられる。Reusser らの報告⁹⁾では、CMV 感染症の発症予防に対する効果は GCV に劣らないと報告しており、骨髓抑制の懸念が少ないことは造血幹細胞移植後の脆弱な骨髓機能を有する症例に対しては第一選択とすることも考慮される。また GCV 不適歴を有する症例に対して統計学的に有意な差が認められたことや、山崎らの報告²¹⁾、Ohta らの報告²²⁾からも GCV 抵抗性の CMV 抗原血症と判断された場合は躊躇なく FCN 投与開始を考慮すべきであると考えられる。これまでの報告と同様に腎機能障害を有する症例では選択肢から外れるが、個々の患者状態を考慮した投与量の決定、特に前処置レジメンで RIST が選択される症例では有害事象の発生率が高まる傾向にあることから、有害事象のモニタリングを慎重に行い、適切な補液の追加や電解質の補正等を行うことで使用可能であることが示唆される。今回の調査では CMV 抗原血症に対する pre-emptive therapy の投与量に関し、高用量群と低用量群において有効性に統計学的有意差が認められず、好中球減少、貧血の発症が低用量群に認められなかったことなどから、感染症治療よりも低用量での治療が可能であるかが今後の検討課題であると考えられる。

本研究は単施設における後方視調査であり、症例数が限られていることから基礎疾患等の細かな患者背景に関する十分な検討がなされておらず、長期の生存率、移植関連死亡等についても今後、調査、検討が必要であると考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Ljungman P: CMV infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: S70-2
- 2) 神田善伸: EEBM 造血幹細胞移植診療マニュアル with 臨床試験データ集, 日本医学館, 2006; 2-3
- 3) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会: 造血細胞移植ガイドライン—サイトメガロウイルス感染症,

- 第2版, 日本造血細胞移植学会, 2011
http://www.jshct.com/guideline/pdf/guideline_CMV_2.pdf
- 4) Schmidt G M, Horak D A, Niland J C, Duncan S R, Forman S J, Zaia J A: A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *N Engl J Med* 1991; 324: 1005-11
 - 5) Goodrich J M, Mori M, Gleaves C A, Du Mond C, Cays M, Ebeling D F, et al: Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 1601-7
 - 6) Boeckh M, Gooley T A, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden R A: Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: A randomized double-blind study. *Blood* 1996; 88: 4063-71
 - 7) Goodrich J M, Bowden R A, Fisher L, Keller C, Schoch G, Meyers J D: Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med* 1993; 118: 173-8
 - 8) Winston D J, Ho W G, Bartoni K, Du Mond C, Ebeling D F, Buhles W C, et al: Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of a placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Intern Med* 1993; 118: 179-84
 - 9) Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, et al: Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 1159-64
 - 10) Moretti S, Zikos P, Van Lint M T, Tedone E, Occhini D, Gualandi F, et al: Foscarnet vs ganciclovir for cytomegalovirus (CMV) antigenemia after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (HSCT): a randomised study. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 175-80
 - 11) Ippoliti C, Morgan A, Warkentin D, van Besien K, Mehra R, Khouri I, et al: Foscarnet for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic marrow transplant recipients unable to receive ganciclovir. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 491-5
 - 12) 点滴静注用ホスカビル®注 24 mg/mL インタビューフォーム, 第8版, ノーベルファーマ, 2012
 - 13) Takami A, Mochizuki K, Ito S, Sugimori C, Yamashita T, Asakura H, et al: Safety and efficacy of foscarnet for preemptive therapy against cytomegalovirus reactivation after unrelated cord blood transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 237-9
 - 14) Narimatsu H, Kami M, Kato D, Matsumura T, Murashige N, Kusumi E, et al: Reduced dose of foscarnet as preemptive therapy for cytomegalovirus infection following reduced-intensity cord blood transplantation. *Transpl Infect Dis* 2007; 9: 11-5
 - 15) Matsumura T, Narimatsu H, Kami M, Yuji K, Kusumi E, Hori A, et al: Cytomegalovirus infections following umbilical cord blood transplantation using reduced intensity conditioning regimens for adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 577-83
 - 16) Asakura M, Ikegame K, Yoshihara S, Taniguchi S, Mori T, Etoh T, et al: Use of foscarnet for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor. *Int J Hematol* 2010; 92: 351-9
 - 17) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41
 - 18) Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Saito A, Ohnishi M, Niya H, et al: Response-oriented preemptive therapy against cytomegalovirus disease with low-dose ganciclovir: a prospective evaluation. *Transplantation* 2002; 73: 568-72
 - 19) Tomonari A, Takahashi S, Ooi J, Tsukada N, Konuma T, Kobayashi T, et al: Preemptive therapy with ganciclovir 5 mg/kg once daily for cytomegalovirus infection after unrelated cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 371-6
 - 20) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会: 造血細胞移植ガイドライン—骨髄異形成症候群(成人), 日本造血細胞移植学会, 2009
<http://www.jshct.com/guideline/pdf/2009MDS.pdf>
 - 21) 山崎桜子, 生田孝一郎, 藤井久紀, 渡辺由佳, 松田基, 後藤裕明, 他: 同種造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス (CMV) 感染の検討. *日小児血液会誌* 1999; 13: 151-7
 - 22) Ohta H, Matsuda Y, Tokimasa S, Sawada A, Kim J Y, Sashihara J, et al: Foscarnet therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus retinitis after stem cell transplantation: effective monitoring of CMV infection by quantitative analysis of CMV mRNA. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 1141-5

Safety and efficacy of foscarnet for preemptive therapy against cytomegalovirus reactivation following unrelated bone marrow transplantation

Tomomi Sano¹⁾, Keiichi Koido¹⁾, Yoshinori Makino¹⁾, Haruo Iwase¹⁾,
Takahiro Fukuda²⁾, Hiroshi Yamamoto^{1,3)} and Yoshikazu Hayashi¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Center Hospital

³⁾ Clinical Research Center, Nagasaki University Hospital

Foscarnet (FCN) is one of the most important agents used for the treatment of cytomegalovirus (CMV) infections after stem cell transplantation. Ganciclovir, which is the drug of first choice for the treatment of CMV infection following blood-forming stem cell transfusion (following transplantation), also causes serious bone marrow suppression as a side effect. In such cases, FCN must be administered; however, there are few reports on the treatment outcomes in Japan in terms of CMV antigenemia/infections following transplantation, with scarcely any reports at all on the outcomes following bone marrow transplantation between unrelated people. Accordingly, the safety and efficacy of FCN were evaluated in people diagnosed as having CMV antigenemia and administered FCN following bone marrow transplantation between unrelated people at the National Cancer Center Hospital between June 2004 and November 2011. There were a total of 59 subjects, and all could be included in the safety evaluation. Renal dysfunction was observed in 11 cases (Grade 1/2/3 in 3/7/1 cases). Among these, the drug was discontinued or the dose was adjusted in 4 cases. In regard to electrolyte imbalance, hypocalcemia was observed in 27 cases, hypokalemia in 17 cases, and hypomagnesemia in 17 cases; however, discontinuation or dose reduction of FCN was not necessitated in any of the subjects. In the following cases, the severity of bone marrow suppression aggravated to Grade 4 following the start of treatment: 2 cases of leucopenia, 5 cases of decreased platelet count, 2 cases of decreased hemoglobin level in the blood, and 4 cases of a decreased neutrophil count.

Efficacy evaluation was possible in 53 of the 59 cases. The C7-HRP decreased in 39 cases and was no longer detected in 34 cases; it stable in 9 cases, while it increased in 5 cases. Moreover, the rate of decrease of the CMV pp65 antigen titer and the rate of negative conversion were the same as those reported from overseas. These results suggest that FCN may be safely and effectively used in Japan as a remedy for CMV antigenemia following bone marrow transplantation between unrelated people.