

同種造血幹細胞移植後ウイルス感染症 (当院での過去 2 年間の症例検討を含め)

中 前 博 久¹

¹ 大阪市立大学大学院医学研究科血液病態診断学

Key Words: 同種造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)、ウイルス感染症 (viral infection)、サイトメガロウイルス抗原血症 (cytomegalovirus antigenemia)、 γ グロブリン (γ globulin)

はじめに

同種造血幹細胞移植は再生不良性貧血、骨髄異形成症候群をはじめとする骨髄不全症候群や白血病、悪性リンパ腫などの造血器悪性疾患に対する有効かつ根治的な治療として広く行われてきている。1970 年から 1980 年代には多くの同種移植は HLA (human leukocyte antigen) 一致の同胞間で行われてきたが、現在 HLA 一致の同胞のドナーが見つかるケースは少子化の影響もあり 1/3 程度でしかない。そのため骨髄バンクを介した非血縁間同種移植をはじめ、近年では HLA 半適合血縁者間移植や臍帯血移植などの alternative source からの移植も試みられてきている。しかしながら、非血縁者間移植や HLA 不一致移植、HLA 半適合移植では移植片対宿主反応 (graft-versus host disease: GVHD) の頻度や重症度が増すのみならず、特に T 細胞除去 HLA 半適合移植、臍帯血移植においては移植後の免疫再構築の遅れが临床上患者の予後に悪影響を与える重要な因子となってきている。移植後の GVHD やこれに対するステロイドや mycophenolate mofetil (MMF) などの追加免疫療法などによりもたらされる同種造血幹細胞移植後の細胞性免疫、液性免疫再構築の遅れは移植後のウイルス感染症を含む様々な感染症のリスクとなることが知られており、患者の予後を大きく左右しうる。同種造血幹細胞移植後のウイルス感染症は近年の同種造血幹細胞移植法の発展、ウイルス感染症の診断技術の進歩に伴い、同種造血幹細胞移植後合併症として今後の大きな克服課題となってきている。

移植後の時期、移植背景とウイルス感染症

移植後に発症しやすいウイルスの種類が時期や移植の背景因子によって異なることは古くから知られている。移植後の時期として、移植生着前、生着後早期、生着後後期に大きく大別することができる。移植生着前は移植前処置に含まれる抗癌剤や放射線治療などにより粘膜障害を併発しやすく、再活性化の結果として内因性の herpes simplex virus (HSV) の感染症が出現しやすい。移植後 1 週間前後に発症のピークがあるとされており、移植前に HSV が seropositive の患者でリスクが高いとされている¹⁾。最近はアシクロピルの予防投与に伴い HSV の発症が遅れる傾向がある。また、口内炎のみならず食道炎なども併発するため内視鏡による他の疾患との鑑別は重要である。

移植生着後早期では急性 GVHD による粘膜障害や

急性 GVHD に対するステロイド療法などが感染症のリスクファクターとして重要である。この時期には cytomegalovirus (CMV) の感染症の頻度が高い。当科で各患者の CMV antigenemia のピークがいつ頃くるか同種移植後 CMV antigenemia が陽性となった患者 37 人を対象に調査した結果、移植後 day 50 を中心に day 100 頃までに多いことが分かった (図 1)。

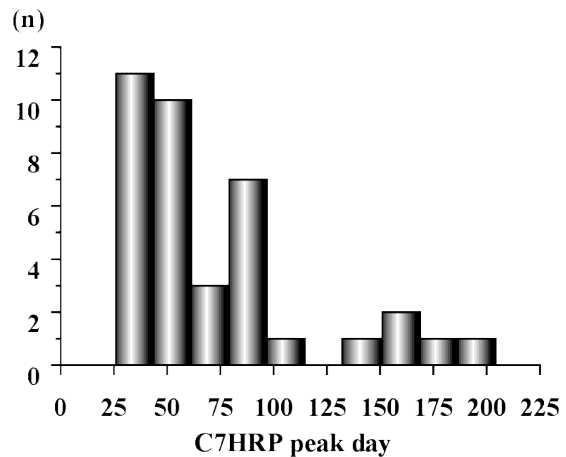


図 1 当科における同種移植症例での CMV antigenemia のピークと移植後の日数の関係

CMV の感染源は様々な可能性が考えられる。患者の体内に残っていた CMV の再活性化や CMV seropositive donor からの移植片、輸血製剤からの感染などがあげられる。GVHD 合併例や alternative source からの移植や T 細胞除去移植では CMV 感染のリスクが高いとされている²⁾。また、CMV antigenemia が高値であれば CMV disease の発症のリスクが高くなることが報告されている³⁾。当科で 2004 年 1 月から 2006 年 1 月までに施行した同種移植症例 60 例を対象に調査した結果、5 例の CMV disease の発症を認めた (表 1)。臨床症状は腸炎、肺炎が多く、発症時期は移植後かなり早期のケースが多かった。全例で急性 GVHD の発症を認め、5 例中 4 例で mPSL 20 mg/body が投与されていた。この 5 例と他の患者での CMV antigenemia のピーク値を比較したところ、過去の報

表 1 当科における同種造血幹細胞移植後サイトメガロウイルス感染症 (2004年1月~2006年1月)

pt.	age	sex	C7HRP (peak/1 slide)	GVHD (grade)	mPSL (mg/d)	MMF (mg/d)	onset (day)	manifestations	outcome
1.	66	F	200	III	24	1000	42	pneumonia	dead
2.	29	M	204	II	120	1750	81	colitis	dead
3.	29	M	375	II	-	-	53	gastritis interstitial pneumonia	alive
4.	41	F	267	I	20	-	50	colitis subclinical TMA	alive
5.	45	M	199	II	60	-	32	colitis hemorrhagic cystitis	alive

告同様に有意に CMV antigenemia の値は CMV disease 発症例で高値を認めた (図 2)。当科での CMV disease 発症例では CMV antigenemia が極めて高値の例が多いが、CMV antigenemia の値がいくらを越えると真に CMV disease が発症しやすいかは不明である。また、注意すべき点として CMV antigenemia イコール CMV disease ではなく、CMV disease の確定診断には cell free の DNA の増加を証明するか感染組織で核内封入体などを証明する必要がある。

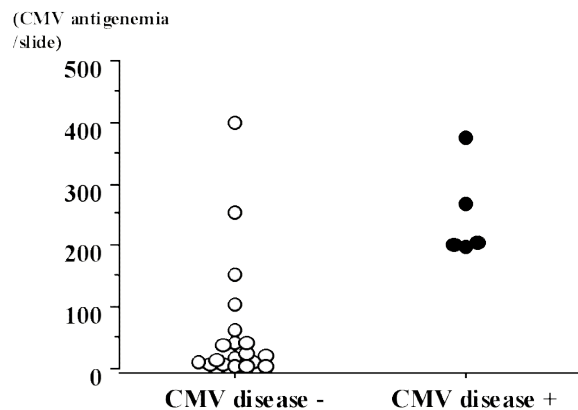


図 2 同種造血幹細胞移植における CMV disease の発症を認めた症例と発症が認められなかった症例における CMV antigenemia のピーク値の比較

移植生着後期では alternative source からの移植患者や慢性 GVHD が持続しているような患者では細胞性、液性免疫の再構築が遅れるため、遅発性の CMV 感染症をはじめ、反復するウイルス感染症を発症する原因となりうる。Epstein-Barr virus (EBV) 感染症や EBV lymphoproliferative diseases は HLA match-sibling donor からの移植では稀であるが alternative source からの移植や ATG 使用の前処置による移植では発症リスクとなる⁴⁾。varicella zoster virus (VZV) 感染症は成人同種移植の約半数で発症するという報告もあり、発症時期は移植後 5 ヶ月ごろとされている。上記のような免疫不全が継続する患者では播種性の VZV や adenovirus (ADV) 感染症が発症するケースも少なくないため注意を要する。

ウイルス感染症と疾患・臨床症状

ウイルス感染症と臨床症状、時期、鑑別を表 2 にまとめた。口内炎や胃腸管粘膜障害は前処置の影響で移植後早期に生じることが多いが HSV seropositive 患者では 70% の患者で口内炎により HSV の再活性化が起こっているという報告がある⁵⁾。移植後比較的早期に生じる疾患として出血性膀胱炎、ウイルス性間質性肺炎や血球貪食症候群が報告されている。出血性膀胱炎の原因として BK、CMV、ADV が知られているが我が国では ADV B11 の頻度が高いことが報告されている。ADV B11 による出血性膀胱炎は重症化すると腎炎、間質性肺炎、肝炎やさらには血球貪食症候群が合併し重症化することが知られている⁶⁾。ADV の場合と同様、播種性の VZV では間質性肺炎や劇症肝炎へ移行の報告例があり、これらのウイルスには注意が必要である⁷⁾。また、同種移植後にウイルス感染による胆汁うっ滞型肝炎が生じた場合、GVHD、TMA (thrombotic microangiopathy)、ステロイドによる脂肪肝や薬剤性肝障害などの鑑別が困難な症例が多い。同種移植後の腸炎は GVHD、CMV、TMA や HSV など頻度が高いが coxsackie virus、adenovirus、astrovirus など他のウイルスによるものの報告もある⁸⁻¹⁰⁾。移植生着後の食欲不振は GVHD として片付けられる症例が多いが、消化器に HSV や CMV などのウイルス感染症が存在している可能性があるため内視鏡検査などによる積極的な検索が必要である。同種移植後の辺縁系脳炎は原因が現時点では十分解明されていない。しかしながら、髄液中に HHV-6 が検出されることがあり、HHV-6 の関与が否定できない。今後、病態の解明を急ぐ必要がある。その他、稀な疾患として CMV、HSV や EBV によるギレンバレー症候群、VZV 感染による抗利尿ホルモン不適合症候群 (SIADH) や CMV 感染による多発性神経根炎の報告がある¹¹⁻¹⁴⁾。

その他、注意すべき点としてウイルス感染症と移植後 TMA との鑑別があげられる。移植後 TMA の診断の多くは血小板減少や微小血管内溶血を示す破碎赤血球の増加、LDH の上昇、ハプトグロビン低下、その他、発熱、神経症状、腎機能障害、虚血性腸炎などの臨床症状や検査所見を合わせて診断していることが多い。しかしながら、CMV や ADV、HHV-6、human parvovirus B19 の感染では血小板減少、微小血管内溶血性貧血や腎機能障害、神経症状などを示すことがあり鑑別が困難である。移植後 TMA が疑われた場合にはウイルス感染症が潜んでいる可能性があり、診断には十分に注意が必要である¹⁵⁾。

当院でのウイルス血症の症例検討

2004年1月から2006年1月までの2年間に同種造血幹細胞移植を施行した60例を対象にレトロスペクティブな解析を行ったところ7例(のべ8イベント)のウイルス血症の発症を認めた(表3)。内訳はVZVが3例、HHV-6が2例、ADVが2例、CMVが1例であった。臨床症状は、VZVでは皮疹、肺炎、肝炎、HHV-6では皮疹、脳炎、腸炎、ADVでは出血性膀胱炎、腎炎、CMVでは腸炎と比較的典型的な臨床症状であったが、当時の主治医の臨床診断ではGVHDなどの鑑別困難な症例もあった。発症時期は移植後比較的早

期で、ほとんどの症例が移植後100日以内であった。急性GVHDの発症を7例中6例認め、全例でGrade II以上であった。さらに、CMV感染症と同様に急性GVHDの治療としてmPSL 20 mg/body以上投与されているケースが5例と多かった。ロジステック解析によりウイルス血症に対する危険因子を解析したところ、統計学上、明らかに有意な因子は検出できなかったが、ステロイド療法が有意な傾向を認めた(Odds (95%CI); 7.3 (0.8-64)、P = 0.08)(表4)。急性GVHDに対するステロイド療法が初回治療として汎用されているが、効果を認めた症例での減量基準、方法は主治医によっ

表2 ウイルス感染症と疾患・臨床症状

症状・検査値異常・疾患	時期(移植)	原因の種類
口内炎	前	HSV, RRT
出血性膀胱炎	早期	CMV, adenovirus B 11, BK (late), CY toxicity
骨髄抑制	早期	CMV, HHV 6, HPVB19, graft rejection, 薬剤
腸炎(下痢)	早期	CMV, adenovirus, GVHD, TMA, C. difficile, coxsackie, rota, astrovirus
間質性肺炎	早期	CMV, RVs, adenovirus, HHV 6, HSV, VZV, RRT, PCP, legionella, cryptococcus
血球貪食症候群	早期	CMV, adenovirus, CBT associated
不明熱	早期	CMV, hepatosplenic candidiasis, catheter infection, sinusitis
不明熱	早期・後期	CMV, catheter associated infection, sinusitis, candidiasis, aspergillus
実質性肺炎	早期・後期	bacteria, aspergillus, PCP, legionella, nocardia
黄疸	早期・後期	CMV, EBV, VZV, HB, C, GVHD, RRT, TMA, hepatosplenic candidiasis
副鼻腔炎	早期・後期	RVs, bacteria, especially encapsulated organisms, aspergillus
脳炎・髄膜炎	早期・後期	HHV 6, HSV, VZV, CMV, GVHD
脈絡網膜炎	早期・後期	CMV
肝炎(劇症)	早期・後期	CMV, EBV, HSV, HB, C, GVHD, RRT, TMA, candidiasis, (adenovirus, VZV)
胃炎・食道炎	早期・後期	CMV, HSV, adenovirus, GVHD, candidiasis
皮疹	早期・後期	HSV, HHV 6, VZV, GVHD, engraftment
ギレンバレー症候群	早期・後期	CMV, HSV, EBV, CyA, candidiasis, toxoplasma gondii, 抗真菌剤
(多発性)神経根炎	早期・後期	CMV, cGVHD
食思不振	早期・後期	CMV, HSV, GVHD, candidiasis
SIADH	後期	CMV

(Transpl Infect Dis 1999;1:3-20 改変、追加)

表3 当科における同種造血幹細胞移植後ウイルス血症(2004年1月~2006年1月)

Pt.	Age	Sex	Viral load	GVHD (grade)	mPSL (mg/d)	MMF (mg/d)	Onset (day)	Manifestations (clinical diagnosis)	outcome
1.	54	M	6.0 x 10 ⁵ (ADV)	II	24	1500	76	hemorrhage cystitis, HPS, nephritis (ADV viremia)	dead
2.	29	M	4.0 x 10 ⁵ (HHV6)	II	120	-	33	encephalopathy, cytopenia (aRPLS)	dead
3.	36	M	6.0 x 10 ³ (CMV)	IV	80	-	31	colitis (GVHD)	dead
4.	42	M	9.0 x 10 ⁴ (HHV6)	II	64	-	21	rash, colitis (GVHD)	alive
5.	60	F	1.0 x 10 ³ (VZV)	II	20	-	72	rash, gastro-entocolitis (VZV infection)	alive
6.	21	M	4.0 x 10 ³ (VZV)	-	-	-	63	rash, pneumonia (VZV infection)	dead
7.	49	M	5.0 x 10 ⁶ (ADV)	II	14	-	146	myelosuppression, renal failure (ADV viremia)	dead
			5.0 x 10 ⁶ (VZV)		16		57	rash, hepatitis, pneumonia (VZV infection)	

表4 ウイルス血症の危険因子 (ロジステック解析)

risk factor	Odds (95%CI)	P value
age	1.0 (0.9-1.0)	0.61
sex (M)	6.7 (0.8-60)	0.09
nonmyeloablative advanced	0.7 (0.1-3.3)	0.62
HLA miss-matched unrelated	1.0 (0.2-5.0)	0.98
CBT	1.8 (0.4-9.0)	0.46
aGVHD II-IV	0.3 (0.1-1.6)	0.17
steroids Tx	-	-
MMF	4.8 (0.5-43)	0.16
	7.3 (0.8-64)	0.08
	3.1 (0.5-20)	0.23

て任されていることが多い。しかしながら、近年、ステロイド療法が必ずしも慢性 GVHD の発症率を下げないことが指摘されており 20 mg/body 以上の長期投与は十分注意し、不要な量のステロイドの長期投与は避けるべきである。個々の症例の GVHD のコントロールに必要なステロイドの量と投与期間は予後に影響する可能性があるため、その見極めはきわめて重要である。また、MMF と併用する際にはさらにウイルス感染症に対するリスクが高くなると考えられるため、できるだけ早期にステロイドの減量を行うべきであると筆者は考えている。

CMV 感染症に対する preemptive therapy

CMV 抗原を検出する方法としては CMV 特異的 IgM 抗体の測定、antigenemia 法、PCR 法、直接ウイルスを分離する方法などがあるが、CMV antigenemia 法と CMV 特異的 IgM 抗体の測定のみが保険適用になっている。CMV の DNA の検出においては、cell free DNA の検出や、通常は検出されない感染巣からの検出が重要である。一方、antigenemia 法は末梢血多形核白血球中の CMV 抗原陽性細胞の数を定量的に評価可能であり、臨床の現場で広く用いられている。現在 2 種類の方法 (C7HRP、C10C11) があるが、当院では C7HRP を用いている。CMV antigenemia の陽性細胞数と CMV disease の発症との関係は相関があるとする報告³⁾やないとする報告¹⁶⁾があり、現時点では完全には定まっていない。森らは 2 スライド中 50 個以上の陽性細胞数を high-grade CMV antigenemia と定義し、high-grade CMV antigenemia を示した患者では CMV disease の発症が多いことを報告している³⁾。我々の施設での過去 2 年間の検討では、CMV antigenemia の値は CMV disease 発症 5 例全例で 1 スライド中 199 個以上の高値を示していた (表 1)。

ganciclovir は CMV 感染症や CMV disease に非常に有効な薬剤であるが投与の時期方法については現在議論されている。同種移植生着後から予防的に継続投与する方法や CMV antigenemia が陽性化してから投与する方法、CMV の症状が出現してから投与する方法があげられる。同種移植生着後から予防的に継続投与する方法では好中球減少による副作用で細菌、真菌感染症が増える報告があり^{17,18)}、なかなか継続投与は難しいと考えられる。また、CMV の症状が出現してから投与する方法では CMV disease が重症化するおそれがある。よって最近では発症前に PCR や CMV antigenemia を参考にして投与する preemptive therapy

と呼ばれる投与方法が選択されることが多く、当院でもこの投与方法を行っている。しかしながら、例えば、CMV antigenemia で陽性細胞数がいくらに達した時点で投与開始すべきか、また、投与量や投与期間の明確な基準はなく、今後の臨床試験の結果を蓄積していく必要があると考えられる。

γグロブリン予防投与と同種移植後ウイルス感染症

同種移植後の定期的なγグロブリン予防投与は移植後患者の細胞性免疫回復が遅延することによって生じる細菌感染やウイルス感染の予防の目的で現在でも多くの施設で投与されている。同種移植後の血漿中の IgG の半減期は正常の 22 日に比べて極端に短く、凡そ 6 日とされている¹⁹⁾。このことを背景として 100 日頃まではγグロブリン予防投与は 1 週間おきを基本としていることが多い。

1992 年までに CMV disease、CMV 感染症、間質性肺炎、GVHD 予防の目的で非常に数多くの臨床比較試験が世界的に行われてきた²⁰⁻²⁹⁾。有効性を示したもののや、無効とした報告など結果は非常に異なっていた。原因としては施設間差、症例数、エンドポイントの違い、使用したγグロブリン製剤の違い、投与量の違いなどがあげられる。これを受けて 1993 年に骨髄移植後の定期的なγグロブリン予防投与の臨床的有効性に対するメタ・アナリシスが報告された³⁰⁾。この報告では症候性 CMV 感染症、無症候性 CMV 感染症、間質性肺炎などの予防効果、さらには全死亡率のいずれにおいても有意性が示された。1999 年の時点で米国食品医薬品局 FDA が定期的なγグロブリン予防投与の推奨 6 疾患の中に 20 才以上の患者での造血器幹細胞移植を挙げている。さらに、2001 年に発表されたシアトルからの報告ではγグロブリン予防投与量の検討が行われ、100 mg/kg/week、250 mg/kg/week、500 mg/kg/week の比較では菌血症、細菌感染症、CMV disease、CMV 感染症いずれにおいても有効性に差はなく、高容量群で急性 GVHD の頻度の低下傾向を示すものであった³¹⁾。1992 年以降もさらに、同種移植後の定期的なγグロブリン予防投与に関する前向き比較臨床試験が行われている。CMV 感染症に対する ganciclovir 投与の普及の影響もあり、CMV disease、CMV 感染症を含むいずれのエンドポイントにおいても明らかな有効性が示されない報告が多い^{32,33)}。2000 年に、より正確に同種移植後の定期的なγグロブリン予防投与の有効性を再評価する目的で多施設二重盲検プラセボコントロール試験がフランスで行われ、全感染症、間質性肺炎、GVHD の予防効果ならびに全死亡率において容量に関係なく有効性が否定的で、高容量群で移植後の veno-occlusive disease が増加することが報告された³⁴⁾。以上のことより、明らかな根拠は示されていないが、現時点では移植後 IgG 値が 400 mg/dl を下回るような細胞性免疫回復不良の患者に対してのみに定期的なγグロブリン予防投与が妥当と考えられているようである。しかしながら、ウイルス感染症に関しては定量的 PCR 法などの新たに診断技術が進歩してきており、今まで見落とされていたようなウイルス感染症の診断が可能となってきた。さらに、HLA 半適合血縁者間移植や臍帯血移植などの alternative source からの移植などの移植法や免疫抑制

剤の発展によりウイルス感染症の発症率も増加してきている。これらのことを考慮すると、同種造血幹細胞移植後のウイルス感染症に対する定期的なγグロブリン予防投与については再検討の価値があると考えられる。

文献

- 1) Meyers JD, et al.: Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. *J Infect Dis* **142**: 338~346, 1980
- 2) Hertenstein B, et al.: In vivo/ex vivo T cell depletion for GVHD prophylaxis influences onset and course of active cytomegalovirus infection and disease after BMT. *Bone Marrow Transplant* **15**: 387~393, 1995
- 3) Asano-Mori Y, et al.: High-grade cytomegalovirus antigenemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **36**: 813~819, 2005
- 4) Hale G, Waldmann H: Risks of developing Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorders after T-cell-depleted marrow transplants. *CAMPATH Users. Blood* **91**: 3079~3083, 1998
- 5) Saral R, et al.: Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex-virus infections. *N Engl J Med* **305**: 63~67, 1981
- 6) Chakrabarti S, et al.: Fulminant adenovirus hepatitis following unrelated bone marrow transplantation: failure of intravenous ribavirin therapy. *Bone Marrow Transplant* **23**: 1209~1211, 1999
- 7) Rogers SY, et al.: Visceral varicella zoster infection after bone marrow transplantation without skin involvement and the use of PCR for diagnosis. *Bone Marrow Transplant* **15**: 805~807, 1995
- 8) Yolken RH, et al.: Infectious gastroenteritis in bone-marrow-transplant recipients. *N Engl J Med* **306**: 1010~1012, 1982
- 9) Troussard X, et al.: Virus recovery from stools of patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **12**: 573~576, 1993
- 10) Townsend TR, et al.: Outbreak of coxsackie A1 gastroenteritis: a complication of bone-marrow transplantation. *Lancet* **1**: 820~823, 1982
- 11) Hernandez-Boluda JC, et al.: Guillain-Barre syndrome associated with cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* **7**: 93~96, 2005
- 12) Bitan M, et al.: Early-onset Guillain-Barre syndrome associated with reactivation of Epstein-Barr virus infection after nonmyeloablative stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* **39**: 1076~1078, 2004
- 13) Szabo F, et al.: Inappropriate antidiuretic hormone secretion, abdominal pain and disseminated varicella-zoster virus infection: an unusual triad in a patient 6 months post mini-allogeneic peripheral stem cell transplant for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* **26**: 231~233, 2000
- 14) Liedtke W, et al.: Recurrent acute inflammatory demyelinating polyradiculitis after allogeneic bone marrow transplantation. *J Neurol Sci* **125**: 110~111, 1994
- 15) George JN, et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion* **44**: 294~304, 2004
- 16) Nichols WG, et al.: Rising pp65 antigenemia during preemptive anticytomegalovirus therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, correlation with DNA load, and outcomes. *Blood* **97**: 867~874, 2001
- 17) Goodrich JM, et al.: Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med* **118**: 173~178, 1993
- 18) Winston DJ, 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* **118**: 179~184, 1993
- 19) Rand KH, et al.: Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin (Gammagard) in bone marrow transplant patients. *J Clin Pharmacol* **31**: 1151~1154, 1991
- 20) Meyers JD, et al.: Prevention of cytomegalovirus infection by cytomegalovirus immune globulin after marrow transplantation. *Ann Intern Med* **98**: 442~446, 1983
- 21) Winston DJ, et al.: Intravenous immune globulin for prevention of cytomegalovirus infection and interstitial pneumonia after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* **106**: 12~18, 1987
- 22) Graham-Pole J, et al.: Intravenous immunoglobulin may lessen all forms of infection in patients receiving allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *Bone Marrow Transplant* **3**: 559~566, 1988
- 23) Petersen FB, et al.: The effect of prophylactic intravenous immune globulin on the incidence of septicemia in marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* **2**: 141~147, 1987
- 24) Bowden RA, et al.: Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *N Engl J Med* **314**: 1006~1010, 1986
- 25) Ringden O, et al.: Failure to prevent cytomegalovirus infection by cytomegalovirus hyperimmune plasma: a randomized trial by the Nordic Bone Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplant* **2**: 299~305, 1987
- 26) Winston DJ, et al.: Cytomegalovirus immune plasma in bone marrow transplant recipients. *Ann Intern Med* **97**: 11~18, 1982
- 27) Condie RM, O'Reilly RJ: Prevention of cytomegalovirus infection by prophylaxis with an intravenous, hyperimmune, native, unmodified cytomegalovirus globulin. Randomized trial in bone marrow transplant recipients. *Am J Med* **76**: 134~141, 1984
- 28) Sullivan KM, et al.: Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* **323**: 705~712, 1990
- 29) Bowden RA, et al.: Cytomegalovirus (CMV)-specific intravenous immunoglobulin for the prevention of primary CMV infection and disease after marrow transplant. *J Infect Dis* **164**: 483~487, 1991
- 30) Bass EB, et al.: Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* **12**: 273~282, 1993
- 31) Winston DJ, et al.: A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **28**: 187~196, 2001

- 32) Maltezou H, et al.: Cytomegalovirus disease in adult marrow transplant recipients receiving ganciclovir prophylaxis: a retrospective study. *Bone Marrow Transplant* **24**: 665~669, 1999
- 33) Ruutu T, et al.: No prevention of cytomegalovirus infection by anti-cytomegalovirus hyperimmune globulin in seronegative bone marrow transplant recipients. The Nordic BMT Group. *Bone Marrow Transplant* **19**: 233~236, 1997
- 34) Cordonnier C, et al.: GREFIG Study Group. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Ann Intern Med* **139**: 8~18, 2003

受付 : 2006 年 4 月 1 日

受理 : 2006 年 4 月 14 日