

序

現在、日本全国の250を超える施設で造血幹細胞移植（HSCT）が行われ、その件数も右肩上がりに増えています（日本造血・免疫細胞療法学会 2021年度全国調査報告書）。このため血液内科医はもちろんのこと、感染症医も何らかの形でHSCTに関与することは少なくないと思います。HSCTにおける医療技術の進歩は早く、治療成績も改善してきており、主に非再発死亡減少が移植後の予後改善に寄与しています。この非再発死亡において移植片対宿主病（GVHD）とともに感染症は大きな割合を占めています。

感染症マネジメントにおいて、新規の抗微生物薬が臨床現場に登場する一方、薬剤耐性病原体などは依然問題となっています。また、HSCT領域において広域抗菌薬の使用が腸内細菌叢を乱し、GVHDによる死亡を増加させる可能性が指摘され、HSCTにおける抗菌薬適正使用の重要性が認識されるようになってきました。また、HSCT領域での呼吸器ウイルス感染症の脅威に関する知見が増えてきていたなかで、2020年以降新型コロナウイルス感染症によるパンデミックが起きました。これにより、欧米の移植センターなどで冬季に行われていた職員の就業前体調確認や面会の厳格化などが国内の一般の病院でも普及しました。また、マルチプレックスPCR検査が身近になるなかで、以前にも増して呼吸器ウイルス感染症の感染管理の重要性が問われるようになってくるかもしれません。

本書はHSCTに伴う一般的な感染症についての概要を解説しています。2017年3月に創刊されたJ-IDEOという感染症雑誌に2020年11月号まで連載された内容に追記・修正しています。主に感染症医に向けて、HSCTの感染症についての解説を行う目的で作成いたしました。が、実際HSCTを行っている血液内科の先生方にもご参考にしていただける内容を心掛けました。本書でHSCTの感染症すべてを網羅するものではありませんし、情報もどんどん新しくなっていく予定です。加えて著者の主観も入っていますので、必要時は文献や成書、薬剤添付文書などを必ずご確認いただけるようお願い申し上げます。日本国内で承認されている内容と異なる記載も含まれている点もご了承ください。

本書が読者の皆様および患者様のお役に立てることがあれば幸いです。

大阪大学の忽那賢志先生より J-IDEO への連載の機会を頂き、がん・感染症センター都立駒込病院の関谷紀貴先生、聖路加国際病院の森 信好先生に章立てから連載の最後まで長期にわたりご相談させていただき、ご指導頂きました。関谷先生・森先生のご協力なしには連載を続けることは不可能でした。また、主に症例に関して国立がん研究センターの造血幹細胞移植科の福田隆浩先生をはじめ金 成元先生、田中 喬先生、藤 重夫先生（現 大阪国際がんセンター）、平川経晃先生（現 聖マリアンナ医科大学）、久野雅智先生（現 大阪公立大学）、稲本賢弘先生、伊藤 歩先生、青木 淳先生、武田 航先生にもご指導・ご協力いただきました。心より感謝申し上げます。また、連載、刊行にご尽力いただきました岩松宏典様、佐渡眞歩様、中畑 謙様をはじめとした中外医学社の方々、私を普段から支えてくださっている家族、同僚にも深謝いたします。

2023 年 1 月

国立がん研究センター東病院感染症科
国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

冲 中 敬 二

同種造血幹細胞移植患者における 感染症のオーバービュー

ある日、感染症医へのコンサルト文化のある病院から異動してきた血液内科医より次のような相談があった場合、どのように対応するでしょうか？

臍帯血移植後 20 日 (Day 20) の造血幹細胞移植レシピエントが発熱して突然痙攣したのですが、診ていただけますか？

病院内の抗菌薬適正使用プログラムで広域抗菌薬の使用状況をチェックしている際に、以下のような症例があった場合、どのように対応するでしょうか？

直近の血液培養からは耐性菌の検出がないのに、カルバペネムを使用されている熱源不明の発熱性好中球減少症を伴う同種造血幹細胞移植レシピエントを見つけました。細菌検査歴をみると、移植前に便培養のスクリーニングがされていて、ESBL 産生大腸菌を検出した既往があるようです。

手練れの感染症医であっても、“造血幹細胞移植レシピエントの感染症に自信を持って対応できる場面”は決して多くなく、ビクビクしながら日々フォローアップをしていることが多いと思います。

敵はあくまで感染症！

感染症診療の原則を忘れずに対応すればすべてはうまく対処できるはず!!
……しかし、より適切なマネージメントを行うためには、最低限の知識は必要です。

造血幹細胞移植患者における感染症診療が、一般の患者における感染症診療と異なる主な点として思いつくものをいくつか列挙してみました (表 1)

表 1 造血幹細胞移植診療における一般診療との主な相違点

感染症予防・診断のマネージメント

移植前のさまざまな抗体価のチェック

さまざまな予防投薬，防護環境などの感染対策

監視培養の実施

- ・血液培養，便培養など

血清マーカー等のスクリーニング検査の実施

- ・血清アスペルギルスガラクトマンナン検査
- ・β-D グルカン検査
- ・サイトメガロウイルスアンチゲネミア検査や PCR 検査など

移植後のワクチン接種プログラム

病棟における面会者の厳格な体調チェックや医療従事者の就業制限の実施

感染症が疑われる場合や診断された場合のマネージメント

呼吸器症状を伴わない不明熱における肺や副鼻腔の CT 検査の実施

サイトメガロウイルスに対する先制攻撃的治療 (pre-emptive therapy)

カルバペネム系抗菌薬による経験的治療

- ・ときにはカルバペネム系抗菌薬にレボフロキサシン，バンコマイシン，ミカファンギン，ガンシクロビル，ST 合剤の併用などとなることも…

コモンな感染症の非典型的な症状，健康者には通常発症することのない感染症

- ・複数の感染症の併存
- ・持続するカンジダ血流感染症
- ・S. maltophilia の肺炎や軟部組織感染症
- ・カンジダ/アスペルギルス/ニューモシスチス肺炎以外の深在性真菌症
- ・アデノウイルスや BK ウイルスによる出血性膀胱炎
- ・HHV-6 脳炎
- ・呼吸器ウイルスによる肺炎 (パラインフルエンザウイルスや RS ウイルスなど)
- ・播種性アデノウイルス感染症
- ・播種性トキソプラズマ感染症
- ・播種性糞線虫症や hyperinfection

穏やかな経過からの突然の重症化

鑑別の困難な肺野浸潤影

- ・感染症/口腔咽頭粘膜炎時の誤嚥/肺水腫/肺胞出血/放射線障害/薬物障害/ARDS/慢性 GVHD/器質性肺炎/特発性肺炎症候群/移植後リンパ増殖性疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLD)/原疾患の肺浸潤…

でも気管支鏡検査が行えないことしばしば…

鑑別の困難な肝機能障害

- ・播種性感染症 (細菌感染，カンジダ，アデノウイルスなど)/肝炎ウイルスの再活性化 (B 型肝炎ウイルス，C 型肝炎ウイルス)/ヘルペスウイルスの再活性化 (HSV，VZV，CMV，HHV-6 など)/移植後リンパ増殖性疾患/薬剤性/非アルコール性脂肪性肝炎/高カロリー輸液…

鑑別の困難な脳炎症状

- ・感染症 (細菌，真菌，HHV-6，HSV，VZV，CMV，EB ウイルス，JC ウイルス，アデノウイルスなど)/カルシニューリン阻害剤による薬剤性/脳血管障害/原病の中枢神経浸潤…

鑑別の困難な下痢症状

- ・感染症 (*Clostridioides difficile*，VZV，アデノウイルス，ウイルス性感染性胃腸炎，大腸菌，サルモネラ，ジアルジア，糞線虫，クリプトスポリディウム，キャンピロバクターなど)/GVHD/CMV 腸炎/血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy)/前処置による粘膜障害/薬剤性…

HHV-6：ヒトヘルペスウイルス 6，ARDS：急性呼吸不全，GVHD：移植片対宿主病，HSV：単純ヘルペスウイルス，VZV：水痘・帯状疱疹ウイルス，CMV：サイトメガロウイルス

造血幹細胞移植における感染対策

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行により，医療機関における Universal masking による感染対策が一般的となるなど，感染対策に大きな変化が生じています。しかし，ここではまず，COVID-19 流行前から行われている一般的な感染対策をみていきたいと思います。

造血幹細胞移植後の感染対策においては米国の米国疾病予防管理センター（CDC）や米国感染症学会（IDSA），米国医療疫学学会（SHEA），保健資源局のほか，欧米の造血細胞移植学会などの機関が合同で作成し，2009年に発表したガイドライン（以下2009GLと記載）が世界的には有名です¹⁾。2009GLでは推奨の強さをA～Eの5段階，支持するエビデンスレベルを高い順にI～IIIで示しています。しかし，この領域における感染対策にはエビデンスの乏しいものが多く，エビデンスレベルがIもしくはIIである推奨は全体の数割というのが現状です。

一方国内においては，2017年9月に日本造血・免疫細胞療法学会のガイドラインとして“移植後早期の感染管理第4版”²⁾を発表しています。日本の臨床現場における造血幹細胞移植（HSCT）診療により即した内容となっています。

本章ではこれらガイドラインを参考に，同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）時における主な感染対策について触れてみたいと思います。

防護環境

同種造血幹細胞移植のような高度（ $<100/\mu\text{L}$ ）かつ長期間（ $>7\sim 10$ 日間）の好中球減少が持続する場合にはカンジダやアスペルギルスなどによる深在性真菌感染症が問題となります。

造血幹細胞移植における 移植前評価

—移植前に行うべき感染症関連の準備は？—

本章では造血幹細胞移植前に実施されるドナーとレシピエントの感染症スクリーニング検査を取り上げたいと思います。「移植後突然の間質性肺炎で数日の経過で亡くなった方がトキソプラズマの再活性化による肺炎だった」などという自験例もあり、コンサルトを受けた際にこれらの抗体価を確認しておくことは、鑑別疾患を考えるうえで重要となります^{*1}。

ドナーから臓器の提供を受けるということ

「慢性骨髄性白血病（CML）の急性転化期に非血縁者間同種骨髄移植を受けた渡航歴のない14歳の少女が三日熱マラリアと診断された」という英国からの報告があります¹⁾。パプアニューギニア旅行後にマラリアに罹患し、適切な治療によって移植11ヵ月前には症状が消失していたドナーから、レシピエントへマラリアが伝播したことが疑われる事例でした。このようにドナーから臓器提供を受ける際には、ドナーが罹患している感染症までもらってしまう危険性があります（現在日本骨髄バンクのドナー登録基準では、マラリア感染既往者はドナー不適格となっています）。

ドナーの感染症スクリーニング検査

固形臓器移植と比べると頻度は低いものの、造血幹細胞移植でもドナー由

^{*1}：移植前にすでに高度の液性免疫不全があった場合などは、抗体検査が偽陰性となるリスクはあるかもしれませんが、そもそも抗体検査も感度100%の検査ではないので、陰性所見のみで鑑別の除外はできませんが、鑑別診断をあげる際の順位を下げることは可能だろうと筆者は考えています。