

# 造血幹細胞移植後の感染症の診断と治療

## Diagnosis and treatment of infectious diseases after hematopoietic stem cell transplantation

もり たけ ひこ  
森 毅 彦  
Takehiko MORI

### はじめに

造血幹細胞移植は白血病を中心とした難治性造血器疾患の根治療法として確立されている。全身放射線照射や大量の抗ガン剤を組み合わせた非常に強力な移植前処置により、患者体内の白血病細胞だけでなく正常な骨髄細胞を破壊するため、移植した造血幹細胞が分化増殖し、末梢血に好中球が出現するまでは高度な易感染状態になる。特にこの好中球減少時には、移植前処置により口腔や消化管の粘膜障害が出現しており、通常は病原性のない常在菌でさえ菌血症などの感染症を引き起こすことも多い。また、主に同種造血幹細胞移植では、好中球回復後も細胞性免疫不全、液性免疫不全も長期に持続し、さまざまなウイルス感染症を発症する危険性がある。このように造血幹細胞移植後には、ヒトの免疫機構がほぼすべて障害されるため、あらゆる病原体からの感染症に対して対策が必要な状態となる。本稿では特に免疫不全が高度かつ長期におよぶ同種造血幹細胞移植後の感染症の特徴とその診断・治療について述べる。

### I. 造血幹細胞移植の種類

現在、一般的に行われる造血幹細胞移植を表1に示す。自家造血幹細胞移植は現在、骨髄移植はほと

表1 造血幹細胞移植の種類

自家造血幹細胞移植	末梢血幹細胞移植 骨髄移植
同種造血幹細胞移植	末梢血幹細胞移植 骨髄移植 臍帯血移植

んど行われておらず、末梢血幹細胞移植が主に行われている。本邦における同種造血幹細胞移植ではドナーが血縁者の場合には、骨髄移植と末梢血幹細胞移植が選択可能であるが、2010年3月の時点では非血縁者（骨髄バンクドナー）の場合には、骨髄移植しか選択できない（注：近い将来、非血縁者でも末梢血幹細胞移植が可能となる予定である）。臍帯血移植の場合には、11の臍帯血バンクに保存されている臍帯血を移植する非血縁者間移植ということになる。それぞれに特徴があるが、末梢血幹細胞移植は好中球の回復が骨髄と比べて早いいため、感染症の点からは有利な移植方法である。ただし、骨髄よりも移植片対宿主病（Graft-versus-host disease: GVHD）が多くなる傾向があるため、GVHDに使用するステロイドなどの免疫抑制剤が投与された場合には、感染症治療に難渋することも多い。臍帯血移植では好中球の回復が骨髄・末梢血よりも遅く、またドナーは新生児であり、免疫が完全にnaiveな（あらゆる病原体に対して特異的免疫がない）細胞が移植されているため、感染症に対しては不利であると考えられている。特に骨髄や末梢血幹細胞移植においてはドナーから移行可能な細胞性免疫が担うウイルス感染症に関しては臍帯血移植ではその頻度が高くなる。好中球の回復に要する期間は骨髄移植で2～3週、末梢血幹細胞移植で2週程度、臍帯血で3～4週である。

### II. ヒトの免疫機構と造血幹細胞移植後のその破綻

ヒトの免疫機構は主に4つの機構が総合的に協同して働くことで成り立っている（表2）。移植後の時

表2 ヒトの免疫機構

生理的バリアー	皮膚、粘膜、正常細菌叢
食細胞系	好中球、単球、マクロファージ
細胞性免疫	T細胞、Natural killer (NK) 細胞
液性免疫	Bリンパ球、形質細胞、抗体

期によってその障害の程度や、それにより発症頻度が高くなる感染症の種類は異なり、要約すると図1のようになる<sup>1)</sup>。

### 1. 生理的バリアー

生理的バリアーは皮膚や粘膜、そして口腔や腸管内にある正常細菌叢がそれにあたる。皮膚や粘膜は微生物と最初に接触する部位であり、体内への進入を物理的に防ぐ働きがある。口腔や腸管内の正常細菌叢は多数の菌種が共存することで、ある特定の菌種の増殖を許さないような働きでヒトを感染症から守る働きがある。造血幹細胞移植患者は抗ガン剤や経静脈的輸液の投与ルートとして中心静脈カテーテルが留置され、放射線照射や抗ガン剤の副作用により高度な粘膜障害が起き、また感染症の予防・治療目的で抗菌薬が投与されることで正常細菌叢も破綻する。こうして生理的バリアーは高度に障害され、菌の侵入を容易に許すことになり、細菌、真菌感染症が多くなる。

### 2. 食細胞系

食細胞系は主に貪食細胞（好中球とマクロファージ）が担っている。特に重要な働きを担うのが好中球である。好中球が標的とするのは細菌や真菌である。造血幹細胞移植後は移植前処置により骨髓機能は破壊されるため、好中球がゼロとなる。その期間は既に述べたように幹細胞種により差があるものの2～3週以上続く。特に好中球回復までの期間は上述のように生理的バリアーが破綻している時期と一致するため、感染症は発症しやすく、かつ、好中球がないために重症化しやすい。また好中球回復後もGVHDなどに対してプレドニゾンなどのステロイド剤が投与された場合には好中球機能が低下し、特にこの場合には真菌感染症に注意が必要となる。

### 3. 細胞性免疫

細胞性免疫はTリンパ球とNatural killer細胞により担われている。特にTリンパ球が重要である。

同種造血幹細胞移植では移植後もGVHDの予防・治療のためにシクロスポリンやタクロリムスといったTリンパ球機能を抑制する免疫抑制剤が長期に投与されるために細胞性免疫が低下し、ウイルス感染症対策が必要となる。またステロイド剤の投与も細胞性免疫を高度に障害する。一方、自家造血幹細胞移植（末梢血幹細胞移植）では造血幹細胞だけでなく、同時に十分量の自家Tリンパ球が移植されるため、ウイルス感染症が問題となることは少ない。ただし、近年、プリンアナログに属する抗ガン剤（フルダラビン、クラドリビン）が自家末梢血幹細胞採取・移植前に投与されていると、細胞性免疫低下が高度になることが知られており、注意が必要である。これらの抗ガン剤は主にリンパ系腫瘍に使用され、腫瘍細胞だけでなく高度に正常なTリンパ球も障害するためである。

### 4. 液性免疫

液性免疫は免疫グロブリンが担っており、免疫グロブリンの産生を担うBリンパ球・形質細胞が重要な働きをする。細胞性免疫は主に細菌感染症に対して重要な働きをするが、真菌や一部のウイルス感染症に対しても重要な働きをする。主に血清IgGがその指標として使用され、その値が400mg/dl以下に低下すると感染症が多くなると報告されている。そのため、このような場合には免疫グロブリン製剤を補充することが必要となる。造血幹細胞移植後に免疫グロブリンを低下させる要因としてはGVHDの発症とステロイド剤の投与である。

## Ⅲ. 細菌感染症の診断と治療

細菌感染症は移植後早期の好中球減少期に最も多く、特に多くの場合が敗血症などの重症感染症である。診断には一般的なグラム染色、培養同定検査、薬剤感受性検査が必要となる。特に中心静脈カテーテルが長期留置されることがあり、発熱時にはカテーテル関連菌血症を疑い、同カテーテルから採取された血液の培養検査も必要である。また造血幹細胞移植患者では細菌感染予防目的に抗菌薬（多くの場合、ニューキノロン系抗菌薬）が投与されているため、感染症を発症した場合には起因菌が耐性菌であることが多く、各移植施設にて移植患者より検出

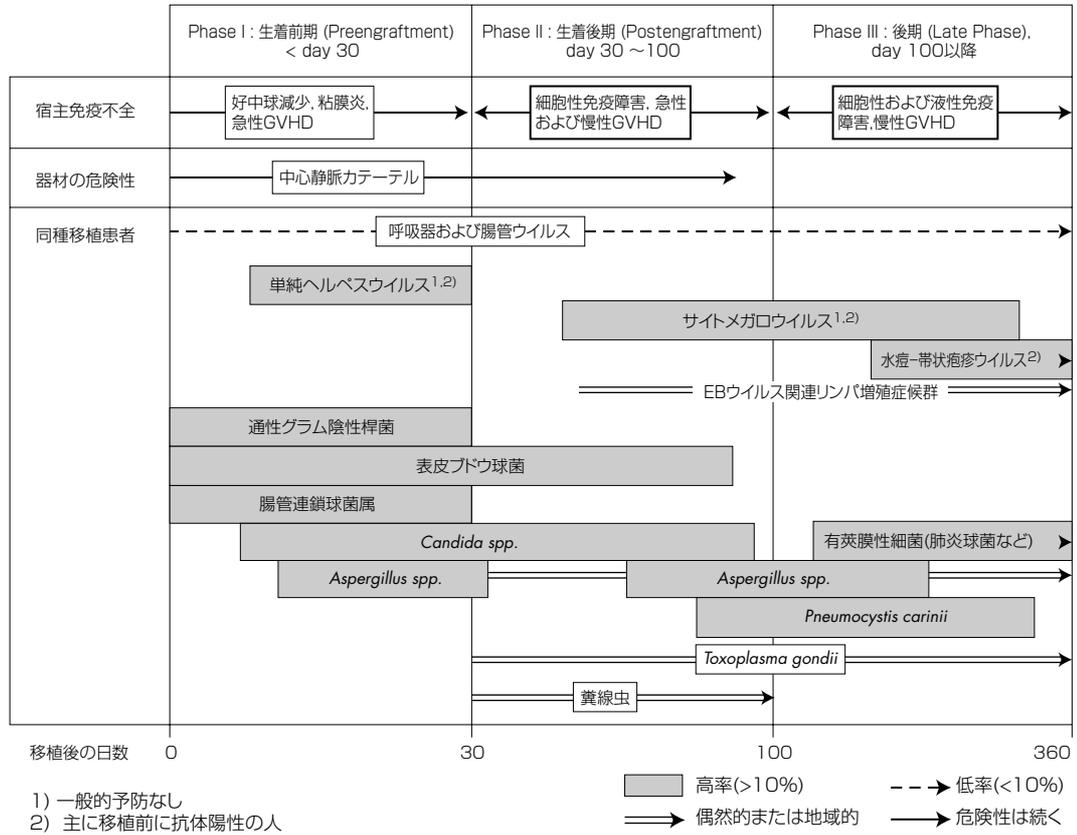


図1 移植患者における日和見感染の時期  
 (矢野邦夫訳「造血幹細胞移植患者の日和見感染予防のためのCDCガイドライン」(メディカ出版)より引用)

される菌種の薬剤耐性パターンを把握しておくことは、経験的に開始する抗菌薬の選択に有用な情報となる。また慶応義塾大学病院においては中央検査部の全面的な協力により造血幹細胞移植患者の咽頭や便の監視培養を行い、常在菌を含めた薬剤感受性を行っている。この情報は個々の患者において発熱時に経験的に開始する抗菌薬選択に利用するだけでなく、移植病棟におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)や緑膿菌などの耐性菌キャリアーを早期に認識して、隔離などの対策を取ることで患者間の伝播を阻止することに役立っている。

#### IV. 真菌感染症

真菌感染症は移植後早期の好中球減少期とその後のGVHD発症時、特にステロイドを投与された場合に多くなる(図1)。移植後早期ではカンジダ属とアスペルギルス属が、その後の時期ではアスペルギルス属が問題となる。しかし好中球減少時(移植後早期)の真菌感染症対策は確立されており、その有

用性は極めて高い。それは無菌室(クリーンルーム)の使用と抗真菌薬の予防投与である。アスペルギルス属は空気中の浮遊菌が経気道的に感染症を起こすため、高性能(high efficiency particulate air: HEPA)フィルターにより濾過された空気を患者に提供する無菌室で加療することで効果的な予防が可能となる(図2)<sup>2)</sup>。カンジダ属はヒトの口腔や腸管の常在菌の一つであり、抗菌薬の投与により他の常在菌が減

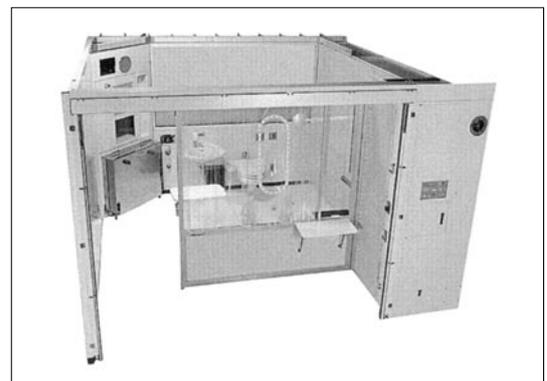


図2 無菌病室  
 (森 毅彦「易感染患者用病室(無菌病室)における感染制御」臨床検査(医学書院)より引用)

少すると菌交代現象として増殖して感染症の原因となる。そこで抗真菌薬（フルコナゾール）の予防投与が試みられ、カンジダ属の感染症を効果的に予防できることが可能となった。しかしながら、カンジダ属には *Candida albicans* 以外のフルコナゾール耐性の菌種もありその対応は必要である。無菌室に長期に隔離することはできないため、無菌室退室後はアスペルギルス属への対策が必要となる。特にステロイド剤が投与されている場合には抗アスペルギルス活性を有する抗真菌薬を予防的に投与することも検討されているが、未だ最適な薬剤種、期間などは確立されていない。フルコナゾールと異なり、抗アスペルギルス活性を有する抗真菌薬（イトリゾールやボリコナゾール）は副作用が多く、長期投与が困難になることが少なくない。

真菌感染症が疑われた場合には真菌の培養・同定を行う。カンジダ属に関しては問題ないが、通常の培養検査でのアスペルギルス属の検出感度は極めて低い。そのため、血清学的検査が広く用いられており、ガラクトマンナン、 $\beta$ -D グルカンが有用であり、保険収載されている。しかし、1カ月に複数回測定することが認められないこともあり、必要十分に測定できないことは問題である。一部の検査会社では核酸増幅検査 (polymerase chain reaction : PCR) も受託しているが、その有用性は明らかにされておらず、今後さらなる検討が必要である。

## V. ウイルス感染症

本邦での一般臨床では肝炎ウイルスを除き、ウイルス感染症の診断は液性免疫反応を基に診断されている。しかし、造血幹細胞移植後には液性免疫は障害されているため、IgM の出現やペア血清による IgG 上昇などがみられないことが多い。しかし、免疫染色などを用いた病理組織検査を除けば、ウイルスを直接検出する検査が保険で認められているものは数少なく、水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV) と単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) の水疱からの抗原検出と CMV 抗原血症である。PCR を用いた検査は有用性が高いが、肝炎ウイルスを除き保険収載されておらず、医療機関が負担しているのが現状である。造血幹細胞移植後にウイルス感染症の中で最も問題となる

ことが多いサイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV) を中心に述べる。

### a) CMV

日本人成人の 90% 以上が CMV 既感染 (抗 CMV 抗体陽性) であり、移植後の CMV 感染症の多くは患者に潜伏感染している CMV の再活性化によるものである。一部には移植骨髄や輸血製剤を介した初感染や異なる株による再感染もあると考えられている。また抗 CMV 抗体測定法には数種類あるが CF (補体結合) 法でなく、感度・特異度ともに高い Enzyme Immunoassay (EIA) 法を用いた方がよい。

### 1. CMV 感染症の臨床像

CMV は種々の臓器を標的するため、その感染症は多彩な臨床像を呈する。標的となる臓器は肺、消化管、網膜が多く、まれに肝臓、脳、脊髄、末梢神経、腎臓も報告がある。一般的に CMV 感染症には発熱などの全身症状を呈することが多く、検査所見としては白血球減少、異型リンパ球出現、血小板減少がみられることがある。網膜炎を除き、各感染症の確定診断には臓器症状・所見に加え、その臓器からの検体にて CMV の存在を証明する必要がある。

### 2. CMV 感染症の診断のための検査方法

#### 1) 血清学的検査

通常では血清学的検査として IgM の検出あるいは IgG 値の上昇により診断が可能であるが、造血細胞移植後の免疫不全状態では前述のとおり不向きである。

#### 2) ウイルス分離・同定、ウイルス迅速同定 (シェルバイアル法)

各種検体 (尿、血液、気管支肺胞洗浄液など) よりヒト線維芽細胞を用いてウイルスを分離同定する方法であり、ウイルスの存在を証明する最も基本的な検査である。しかし、その結果判定に数週間要するため、実際の現場の診断には不向きである。シェルバイアル法は遠心力を加えて線維芽細胞への接種効率を高め、モノクローナル抗体により感染細胞を同定する方法であり、迅速に結果が得られる有用な検査法である。しかし、後述の CMV 抗原血症法の登場によりその有用性は低下したといえる。

#### 3) CMV 抗原血症 (アンチジェネミア) 法

CMV 関連抗原に対するモノクローナル抗体を用

いて直接あるいは間接ペルオキシダーゼ法により末梢血より回収した多核白血球をスライドガラス上に固定して、CMV 抗原陽性多核白血球を目算にて測定する方法である（図 3）。CMV 抗原血症は感度・特異性も高く、CMV 感染症の発症に先立って陽性化する（先行性）。また定量性もある点から、CMV 感染症のモニタリング、抗ウイルス剤の効果判定および中止時期の指標として臨床の現場で広く用いられている。本検査法は気管支肺胞洗浄（BAL）液を検体として応用することも可能である。ただし、末梢血中の多核白血球数が著しく低い時には測定できず、また目算で算出するという主観的な要素が加わることが欠点である。また、CMV 抗原血症は肺炎以外の胃腸炎や網膜炎では先行性はあまり期待できず、発症時にも陽性化しない症例があるなど、診断的意義や早期治療の指標としての有用性は低いことが知られている。欧米ではこのような観点から既に PCR 法へ移行しているが、本邦では依然として保険収載されている唯一の検査であるため広く利用されている。本邦では 2 つの測定系（抗体の種類は異なる：C10/11 法と HRP-C7 法）があり、前者では 2 スライド作成して 1 スライド毎の陽性細胞数が報告され、後者では 1 スライド上でカウントされた総細胞数あたりの陽性細胞数が報告される。

#### 4) 核酸増幅（PCR）法

高い感度・特異性に加えて迅速性がある。血液、BAL 液などを用いて CMV の DNA を増幅して検出する方法である。当初、PCR 法は定量性がないことから、臨床の現場では CMV 抗原血症が主流を占めていたが、定量 PCR（real-time PCR）の導入と、

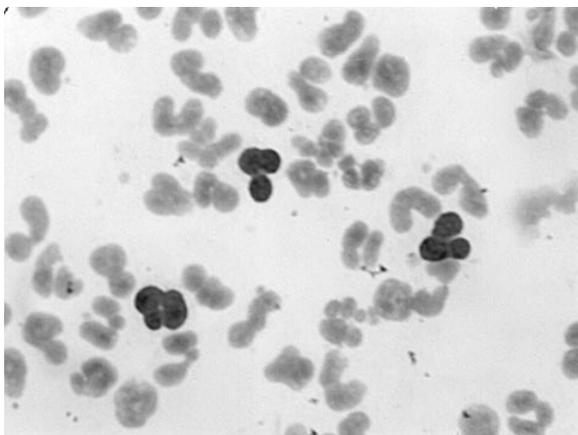


図 3 CMV 抗原血症

現在は検査会社にて受託が行われており、広く使われるようになっている（保険収載なし）。

#### 5) 病理組織学的診断

CMV 感染の組織学的診断は hematoxylin-eosin 染色で owl's eye（ふくろうの目）と呼ばれる特徴的な形態を示す巨細胞封入体をもつ細胞の証明により行われる。しかし、この所見は CMV 感染細胞に特異的なものでないため、抗 CMV 抗体を用いた免疫組織化学や *in situ* hybridization を併用することで確定する必要がある。なお造血幹細胞移植後の CMV 感染症では巨細胞封入体が明らかでないことも多く、CMV 感染症の可能性がある場合には必ず免疫組織化学や *in situ* hybridization を用いて確認する。

### 3. CMV 感染症治療

CMV 感染症と診断されたら、すみやかに治療を開始する。治療の基本はガンシクロビルとの投与であり、21～28 日間継続する。中止後も再燃の可能性を考慮して、CMV 抗原検査やレントゲン撮影などにより CMV 感染症のモニタリングは継続する。肺炎に対してはガンシクロビルと併用して、高用量の免疫グロブリンを投与することでその救命率が高まる（本邦では保険適用外）。ガンシクロビルを長期投与した場合の副作用としては骨髄毒性による好中球減少、血小板減少などである。血球減少が出現した場合には顆粒球コロニー刺激因子の投与や輸血を検討する。

#### b) 単純ヘルペスウイルス

（human simplex herpesvirus ; HSV）

HSV の伝播は粘膜（時に皮膚）を介した接触感染によりおこり、一度感染すると潜伏感染が一生涯持続する。HSV1 型は主に口腔、咽頭粘膜から感染し三叉神経節に、2 型は主に陰部、肛門周囲粘膜から感染し、坐骨神経節などに潜伏感染し、宿主の免疫能低下時に再活性化する。造血細胞移植後の HSV 感染症は後述のアシクロビルの予防投与が行われない場合、抗 HSV 抗体陽性患者の 70～80% が再活性化による HSV 感染症を移植前処置開始後中央値で 17 日（およそ移植後 7～10 日頃）に発症する。アシクロビルの予防投与が行われた場合には移植後早期の発症頻度は低いが、移植後の免疫不全下では HSV 再活性化は長期間、注意する必要がある。早期診断に努める必要がある。大部分が口唇や口腔粘

膜病変であるが、一部には陰部病変としては発症する。前述のように移植患者では免疫不全から抗体価測定はその有用性は低く、ウイルスを検出することが基本となる。擦過検体を用いた蛍光抗体法による抗原検出は保険適用もあり、主に皮膚粘膜病変、陰部病変の診断に有用である。PCR法によるウイルスDNA検出もあるが、保険適用はなく、主に脳炎・髄膜炎の診断に用いられる。

抗体陽性患者は全例がアシクロビルの予防投与を行う必要がある。本邦ではアシクロビルの内服製剤に「骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制」への適用があり、その用法用量は1回200mg 1日5回、移植施行7日前より施行後35日までとなっており、十分にその効果が期待できる。発症時には粘膜皮膚病変に対してはアシクロビルまたはバラシクロビル（アシクロビルのプロドラッグ）を投与する。アシクロビルは腎排泄であるため腎機能障害患者では投与量を減量する。

### c) 水痘帯状疱疹ウイルス

(Varicella-zoster virus ; VZV)

VZVは初感染では水痘として発症する。その際に、VZVは水痘部の知覚神経から求心性にあるいは血中ウイルスが直接に知覚神経節に至り、潜伏感染する。宿主免疫能低下時には再活性化して、神経線維に沿って遠心性にデルマトームに一致した帯状疱疹を発症する。VZVは空気感染、飛沫感染、接触感染により容易に周囲へ伝播する。そのため、移植病棟などで発症した場合には周囲の患者への対策が必要となる。造血細胞移植後のVZV感染症は再活性化による回帰感染であり、帯状疱疹として発症する。その頻度は30～50%であり、大部分の症例が移植後1年以内に発症する。他の免疫不全患者での発症と同様にヘルペス後神経痛を残す頻度が高い。通常の帯状疱疹とは異なり、播種性帯状疱疹や内臓播種の頻度も高い(20～40%)。内臓播種性VZV感染症では肺炎、肝炎、汎発性血管内凝固症などがみられる。帯状疱疹であれば典型的な皮膚病変により診断は容易である。擦過検体を用いた蛍光

抗体法による抗原検出は、皮膚病変の診断に迷った場合には有用である。ただし、皮膚病変を伴わない内臓播種性感染症の場合には、PCR法による血中のVZVの検出が唯一の有用な検査法である。発症した場合には播種性帯状疱疹や内臓播種を予防するためにも早期のアシクロビルの投与開始が重要である。アシクロビルは腎排泄されるため腎機能障害患者では投与量を減量し、特に高用量投与する場合には十分な補液を行う。

これまでに複数の試験においてアシクロビルの長期投与によるVZV感染症の発症予防が試みられている。アシクロビル600～3200mgを移植後6カ月間投与することで投与期間中のVZV発症を効果的に抑制できるが、投薬中止後に多くの発症がみられ、最終的な発症率低下にはつながっていない。しかし、より長期に投与することで播種性感染症を減少させる効果が報告されており、生命を脅かす可能性のある重症VZV感染症の発症頻度を低下させることが期待できる可能性がある。

## おわりに

造血幹細胞移植後の感染症は細菌、真菌、ウイルスと病原体が多岐にわたり、また患者個々でその免疫不全は異なり、その違いは生理的バリアー、食細胞、細胞性免疫、液性免疫の各々が障害される程度による。個々の患者でその程度を把握して、予防、早期診断・治療に努める必要がある。診断に使用される種々の検査が保険収載されておらず、施設が負担しているのが現状である。今後、これらの検査が不自由なく、利用できるようになるように各方面からの働きかけを期待したい。

## 文 献

- 1) 矢野邦夫訳 造血細胞移植患者の日和見感染予防のためのCDCガイドライン、メディカ出版、2001年。
- 2) 森 毅彦 易感染患者用病室（無菌病室）における感染制御、臨床検査 53(11): 1309-1312, 2009。