



2018年1月10日放送

## 「造血幹細胞移植と感染症」

虎の門病院 臨床感染症科医長 荒岡 秀樹

### はじめに

本日は「造血幹細胞移植と感染症」についてお話しさせていただきます。

造血幹細胞移植レシピエントは種々の複合的要因による免疫不全を有し、感染症のリスクが非常に高いとされます。この理解を深めるために、まず移植の種類を整理します。造血幹細胞移植は、大きく自家移植と同種移植に分けられます。現状、自家移植はほとんど自家末梢血幹細胞移植です。同種移植は、末梢血幹細胞移植、骨髄移植、臍帯血移植に分類されます。自家移植は移植片対宿主病（Graft-versus-host disease: GVHD）のリスクがないこと、また自己末梢血幹細胞移植は好中球生着までの期間も比較的短いため感染症に対して有利に働きます。同種移植においては、好中球生着にかかる期間は末梢血幹細胞移植で2週程度、骨髄移植で2~3週程度、臍帯血移植では3週程度とされ、長期にわたる好中球減少やGVHDは感染症の高リスク因子です。

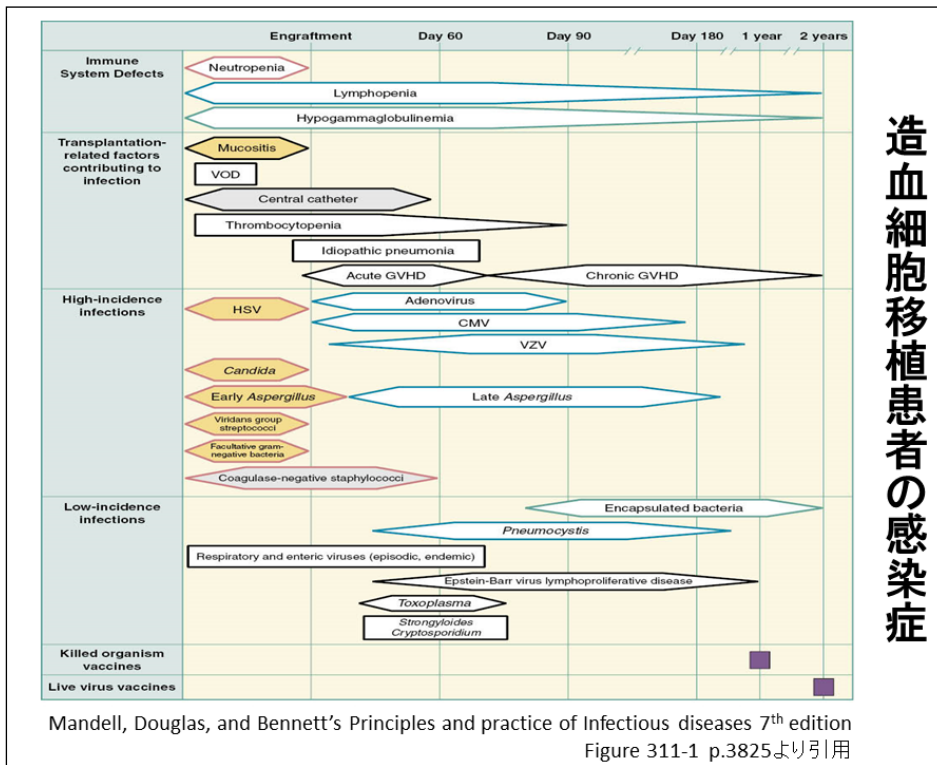
#### 造血幹細胞移植

- 自家移植  
末梢血幹細胞移植
- 同種移植  
末梢血幹細胞移植  
骨髄移植  
臍帯血移植

次に、造血幹細胞移植施行後の日数が罹患しやすい感染症と関連があるため、この把握が重要です。通常、造血幹細胞移植施行当日を day0 とし、そこを起算して day10 などと表現します。Day0 から生着までの早期、生着後から day100 くらいまでの中期、day100 以降の後期に大きくわけるとよいでしょう。主な感染症のリスク要因として、早期は好中球減少、中期は急性 GVHD、後期は慢性 GVHD があげられます。

本日は、好中球生着までの時期に問題となる感染症を中心にお話しいたします。この時期の免疫システムの問題点としては、高度好中球減少に加え、粘膜炎や中心静脈カテーテル挿入による皮膚粘膜のバリア障害があげられます。特に長期にわたる深い好中球減少は細菌感染症、真菌感染症の高リスク因子です。

# 造血細胞移植患者の感染症



## 細菌感染症

では、まず細菌感染症に着目します。好中球減少時の発熱は febrile neutropenia (以下 FN) と呼ばれ、主要なガイドラインがいくつか存在します。最も有名なものが米国感染症学会：IDSA のガイドラインです。日本からも日本臨床腫瘍学会の診療ガイドラインや日本感染症学会/日本化学療法学会から感染症治療ガイドが発行されています。日本臨床腫瘍学会のガイドラインは2017年10月に最新版：改訂第2版となりました。

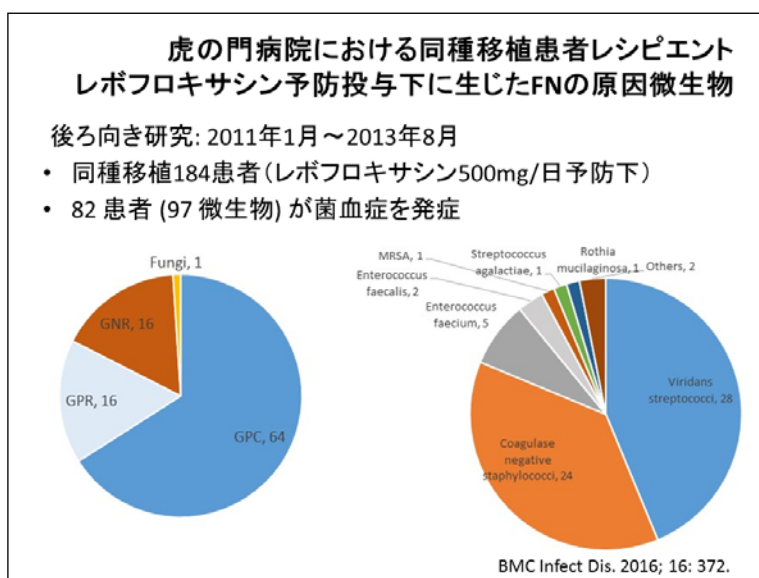
FN の原因菌として頻度の高いものは、原則好気性グラム陰性桿菌です。具体的には緑膿菌、大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクターなどが有名です。ところが近年、造血幹細胞移植レシピエントのような高リスク群において、これらグラム陰性桿菌による重症感染症を予防するためにフルオロキノロン系抗菌薬の予防投与が広く行われて

| 発熱性好中球減少症 (FN) |  |
|----------------|--|
| • 細菌           | <p><b>Table 1. Common Bacterial Pathogens in Neutropenic Patients</b></p> <p>Common gram-positive pathogens</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Coagulase-negative staphylococci</li> <li>Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant strains</li> <li>Enterococcus species, including vancomycin-resistant strains</li> <li>Viridans group streptococci</li> <li>Streptococcus pneumoniae</li> <li>Streptococcus pyogenes</li> </ul> <p>Common gram-negative pathogens</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Escherichia coli</li> <li>Klebsiella species</li> <li>Enterobacter species</li> <li>Pseudomonas aeruginosa</li> <li>Citrobacter species</li> <li>Acinetobacter species</li> <li>Stenotrophomonas maltophilia</li> </ul> <p>Clin Infect Dis. 2011; 52: e56-93.</p> |
| • 真菌           | <p><i>Candida Aspergillus</i></p>  |

います。その結果、グラム陽性菌が問題となる頻度が相対的に上昇しています。

虎の門病院での疫学データをお示しします。2011年1月から2013年8月までの期間に、レボフロキサシン 500 mg/日の予防投与下で同種移植を受けた184患者を対象にし

ています。うち、初回 FN 時、82 患者の血液培養から 97 菌株が検出されました。左のグラフをご覧ください。内訳はグラム陽性球菌が 64 菌株、グラム陽性桿菌が 16 菌株、グラム陰性桿菌が 16 菌株、真菌が 1 菌株でした。97 菌株中、80 菌株をグラム陽性菌が占めていることがわかります。さらに、グラム陽性球菌 64 菌株の詳しい内訳をみたのが右のグラフです。最多は 28 菌株の Viridans group streptococci (緑色連鎖球菌)、次いでコアグララーゼ陰性ブドウ球菌が 24 菌株でした。



緑色連鎖球菌は好中球減少時にはショックやARDSを引き起こし、重症化する要注意の菌種です。私たちのデータでは、緑色連鎖球菌菌血症の30日粗死亡率は10.7%とその他の菌血症と比較しても予後に有意差は認めず、ARDSを引き起こす症例も少なかったですが、ショックは1/4程度の症例で呈していました。一方、フルオロキノロン系抗菌薬投与中に生

**緑色連鎖球菌感染症**

Breakthrough viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving levofloxacin prophylaxis in a Japanese hospital

BMC Infect Dis. 2016; 16: 372.

30日粗死亡率: 10.7%  
ショック: 26%

じるグラム陰性桿菌感染症の多くは、多剤耐性グラム陰性桿菌です。近年、世界中で腸内細菌科細菌の多剤耐性化が深刻であり、ESBL 産生菌や CRE (カルバペネム耐性腸内細菌科細菌) が拡散しています。FN の原因菌の分布、それに合わせた抗菌薬の治療戦略は、各国・各地域・各施設によって異なることが予想されます。まずは各施設の local factor を確認することが重要と考えられます。

## 真菌感染症

次に、真菌感染症に着目します。フルコナゾールの予防投与が広くなされるようになって以降、侵襲性 *Candida* 感染症は減少しています。さらに、近年はフルコナゾール以外にもボリコナゾールや posaconazole (本邦未承認)、キャンディン系抗真菌薬といった抗糸状菌活性を有する抗真菌薬が予防投与に用いられることもあり、疫学にも変化が

みられます。

抗真菌薬投与下の *Candida* 血症は、breakthrough candidemia として知られる病態です。虎の門病院での疫学データをお示しします。2008年12月から2014年12月までの期間に同種移植を受けた768患者のデータです。26患者で breakthrough candidemia が生じており、Day100までの累積発症率は2.9%でした。キャンディン系、アゾール系、ポリエン系、いずれの抗真菌薬を投与していても発症しており、発症に関与するリスク因子はステロイド投与とDay0までの長期の高度好中球減少でした。

### 虎の門病院における *Candida* 血症

- 2008年12月～2014年12月
- 768 同種移植レシピエント, 26 breakthrough candidemia
- Day 100 までの累積発症率: 2.9%

TABLE 4 Analysis of risk factors for BC<sup>a</sup>

| Analysis type and risk factor   | Hazard ratio | 95% confidence interval | P value |
|---------------------------------|--------------|-------------------------|---------|
| Multivariate analysis           |              |                         |         |
| Systemic steroid administration | 3.65         | 1.27-10.5               | 0.016   |
| LSNP ( $\geq 5$ days)           | 2.87         | 1.23-6.73               | 0.015   |

Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61: e01791-16.

造血幹細胞移植レシピエントは HEPA フィルター下で *Aspergillus* 症をはじめとした糸状菌感染の予防につとめますが、ひとたび発症すると予後不良です。特に同種移植群では注意が必要であり、早期発見と早期治療が重要なポイントとなります。EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group) 診断基準での侵襲性真菌感染症の確定診断 (proven diagnosis) には、生検や針吸引の検体での組織学的、真菌学的証明が必要ですが、早期診断には不向きです。よって、広域抗菌薬不応性の発熱が遷延する時には、積極的に胸部 CT を施行し、halo sign と呼ばれる *Aspergillus* 症を示唆する所見がないかを確認するようにします。また、定期的に血清アスペルギルスガラクトマンナン抗原、 $\beta$ D グルカンといった血清マーカーのモニタリングを行います。FN に対する抗真菌薬治療は広域抗菌薬不応性の発熱に対する経験的抗真菌治療 (empiric therapy) が標準治療と考えられますが、近年は前述した画像所見や血清マーカーで異常を認めた際に抗真菌薬を開始する早期治療 (preemptive therapy) も試みられるようになってきました。

*Aspergillus* 症に対する治療の第一選択薬はポリコナゾールとされていますが、近年重症例に対する抗真菌薬併用療法が模索されています。Marr らは、ポリコナゾールとキャンディン系抗真菌薬 anidulafungin (本邦未承認) の併用療法の有効性を検証した研究結果を報告しています。この研究では、*Aspergillus* 症 277 患者を併用治療群と単剤治療群に割り付けています。6 週後死亡率は両群で有意差を認めませんでした。一方、画像所見と血清アスペルギルスガラクトマンナン抗原で診断したサブグループ解析で、6 週後死亡率は併用治療群で有意に低い結果が得られています。現時点で併用治療は標準的な治療法ではないものの、継続的な研究が必要な論点と考えられます。なお、本邦

において抗真菌薬併用療法の保険適応はないことを付け加えさせていただきます。

*Mucor* 症は、同種移植群においても発症率は高くないことが知られています。しかしながら、近年本邦の病理剖検例における内臓真菌症の年次別発生頻度をみてみると、*Aspergillus* 症、

*Candida* 症に次いで第3位に位置しています。*Aspergillus* 症と異なり、血清マーカーが確立していないことから、早期診断も困難です。可能な限りの組織診断が求められますが、ポリコナゾール投与中の発症、副鼻腔炎の合併、胸部CTにおける10個以上の多発結節、胸水貯留、reversed halo signなどは*Aspergillus* 症よりも*Mucor* 症に特徴的な所見とされ、疑う契機になりえます。PCR法などによる診断系の確立が今後期待されます。基本的な治療戦略は、早期診断、基礎疾患の治療、外科的デブリドマン、リポソーマル・アムホテリシンB 5mg/kg/日以上 of 迅速な投与とされています。

造血幹細胞移植レシピエントの場合は、*Candida*、*Aspergillus*、*Mucor* 以外の真菌にも注意が必要です。「菌糸」では、*Fusarium* や *Scedosporium*、「酵母」では *Trichosporon*、*Rhodotorula*、その他 *Pneumocystis* などが問題となることがあります。なお、*Cryptococcus* は不思議なことに造血幹細胞移植レシピエントではほとんど発症しないことが疫学データからわかっています。

### おわりに

以上、「造血幹細胞移植と感染症」について細菌感染と真菌感染を中心にお話しいたしました。本日はお話しできなかったウイルス感染症の分野は、世界的にPCR法による診断の発展が目覚ましく、複数種類のウイルス感染を同時に検査することも試みられています。なお、日本造血細胞移植学会から各種ガイドラインが発刊されています。2017年9月、最新版に更新されており、わが国における日常臨床の参考になります。

### Combination Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis A Randomized Trial

Kieren A. Marr, MD; Haran T. Schlamm, MD; Raoul Herbrecht, MD; Scott T. Rottinghaus, MD; Eric J. Bow, MD, MSc; Oliver A. Cornely, MD; Werner J. Heinz, MD; Shyla Jagannatha, PhD; Liang Piu Koh, MBBS; Dimitrios P. Kontoyiannis, MD; Dong-Gun Lee, MD; Marco Nucci, MD; Peter G. Pappas, MD; Monica A. Slavin, MD; Flavio Queiroz-Telles, MD, PhD; Dominik Selleslag, MD; Thomas J. Walsh, MD; John R. Wingard, MD; and Johan A. Maertens, MD, PhD

Ann Intern Med. 2015;162:81-89.

- ポリコナゾール+anidulafungin\* (本邦未承認)  
277 患者 (proven + probable)  
135 併用治療群 vs 142 単剤治療群  
6週後死亡率 19.3% vs 27.5% (p=0.087) 有意差なし  
6週後死亡率 15.7% vs 27.3% (p=0.037)  
probable 症例 (画像+GM 218 患者)

### Mucor 症

- 発症率は低い  
0.29% (造血幹細胞移植1年) Emerg Infect Dis. 2011;17:1855-64.
- 早期診断が困難  
可能な限りの組織診断が重要 Clin Infect Dis. 2000;30:851-6.
- 治療戦略  
①早期診断 ②基礎疾患の治療 ③外科的処置  
④迅速な抗真菌薬投与 (高用量リポソーマル・アムホテリシンB)  
\* 本邦でのL-AMB保険用量は5mg/kg/日まで