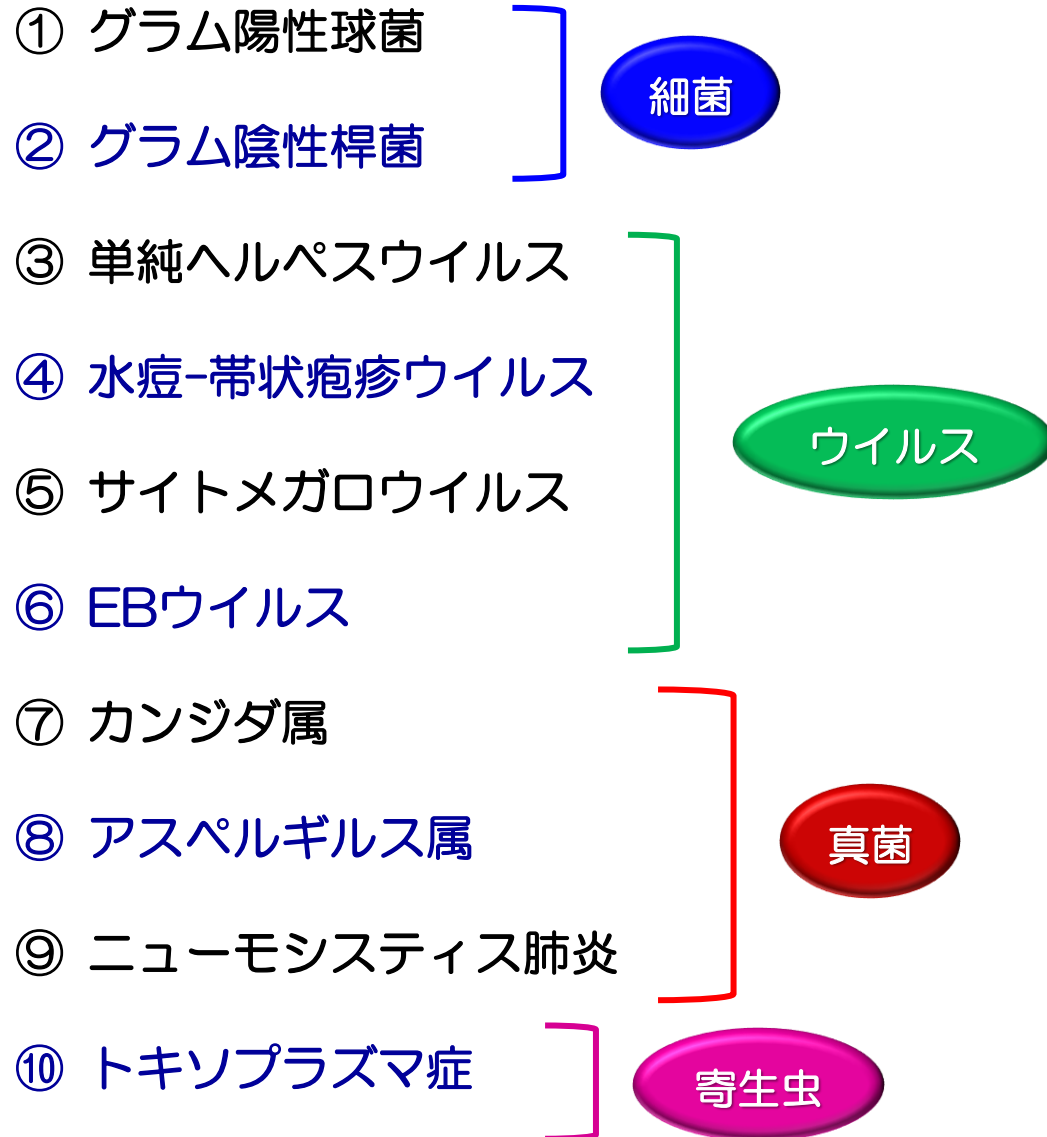


移植経過に伴う主な感染症の病態と対処

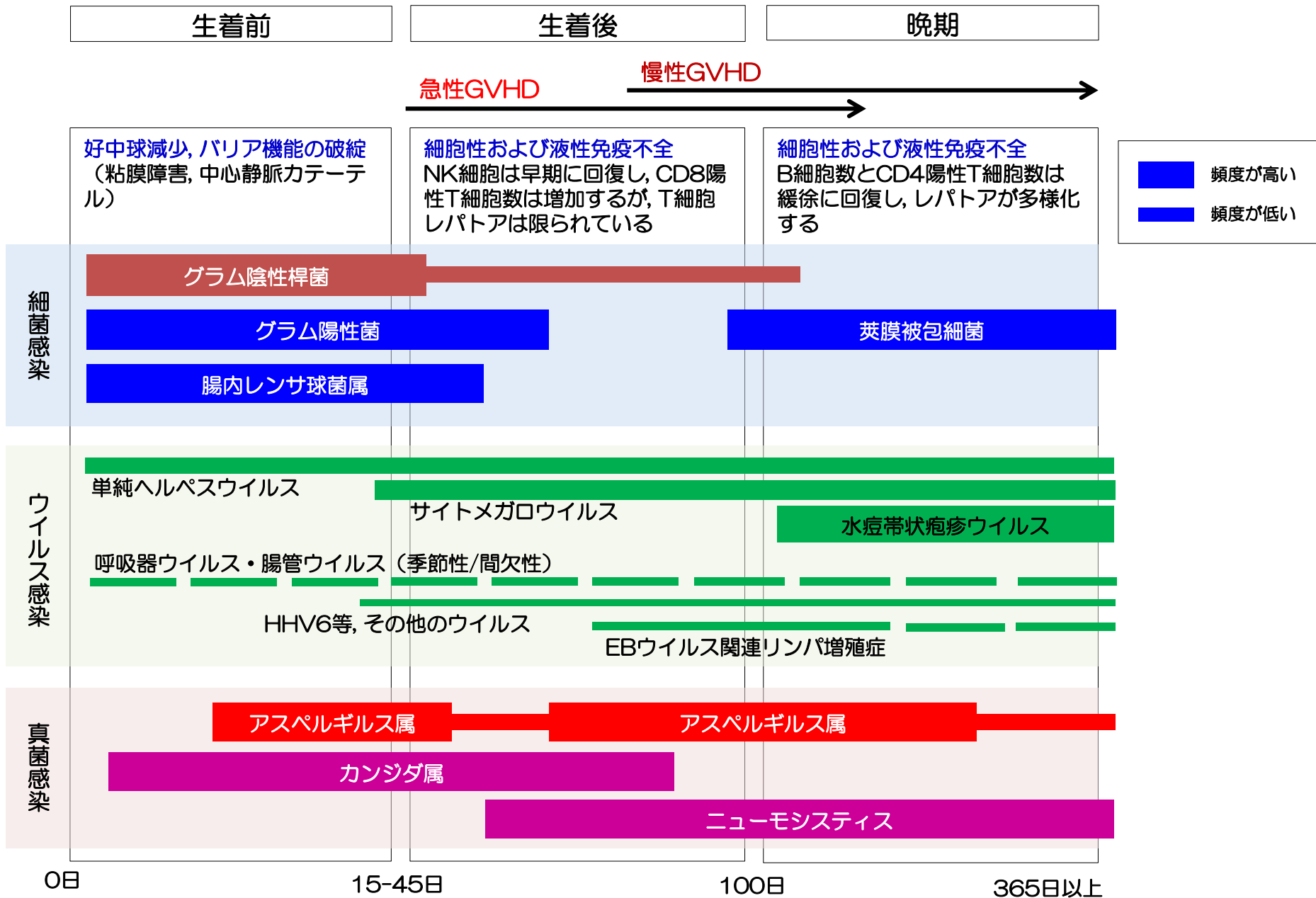
大阪市立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学

康 秀男

移植後の主な感染症



移植後の感染症



好中球減少時 or 同種移植後感染症の特徴

- ④ 症状が乏しく、診断が難しい（特に、GVHDとの鑑別。侵襲的検査含め、検査が多くなる）

CT・MRI, Gaシンチ,
FDG-PET

胃・腸・気管支カメラ

髄液検査

生検・ドレナーシ
(症状のある場所から)

- ④ 重症化するのが速い（予防は重要, 治療は多剤・大量投与）

移植前予防

レボフロキサシン/クラビット
(細菌)
フルコナゾール/シフルカン
(真菌, 特にカンジダ)
アシクロビル/ゾビラックス
(ヘルペス)
プレバイミス (CMV)
注) カビはカンジダ対策

生着後予防

バクタ/バクトラミン (PCP)
ベナンボックス吸入 (PCP)
サムチレル (PCP)
ワクチン (肺炎球菌・flu)

CMV対策 (先制攻撃)

C7+HRP見ながら
バリキサ, デノシン, ホスカビル

GVHD発症時予防

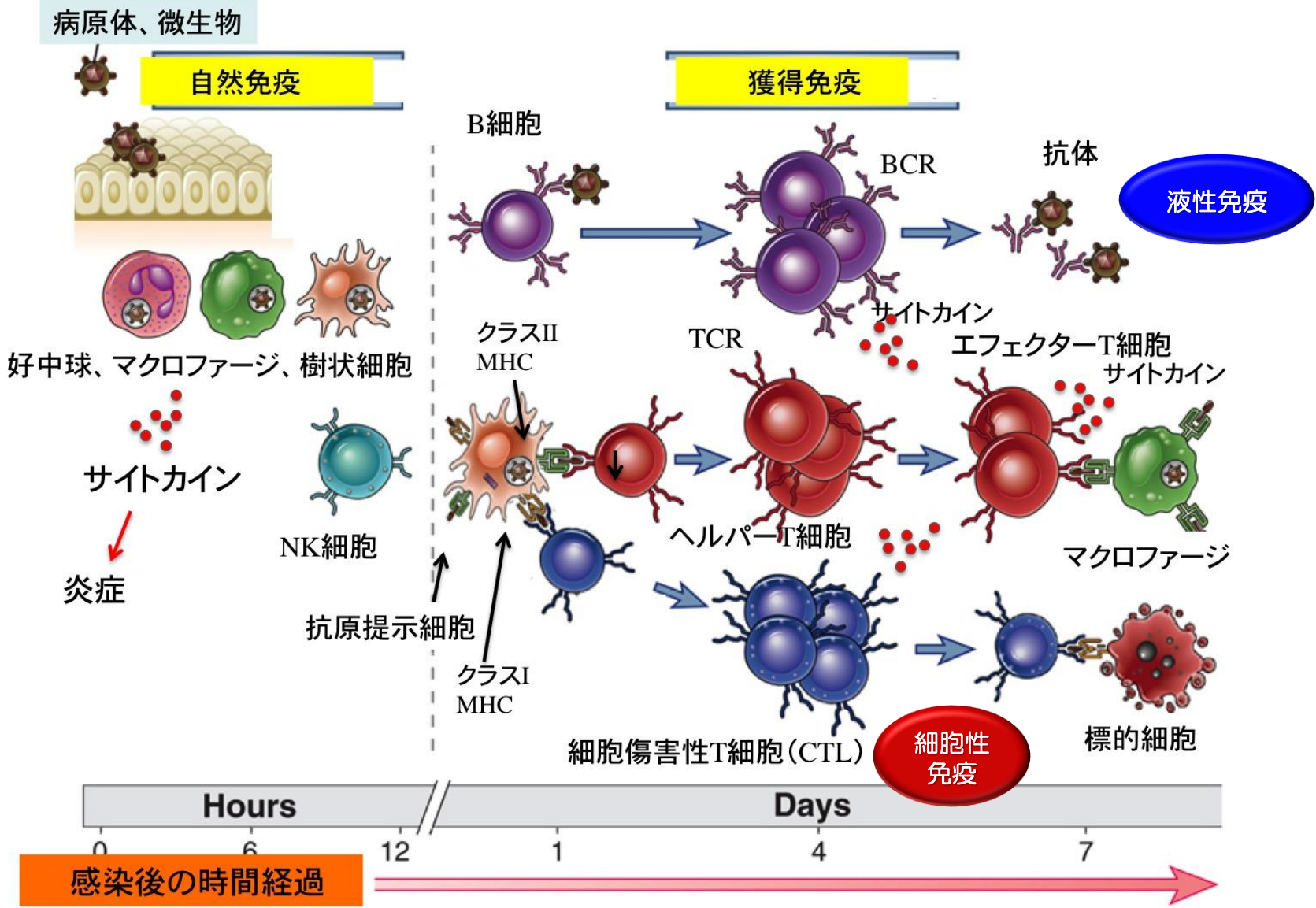
真菌, 特にアスペルギルス
イトリゾール
ポリコナゾール/ブイフェンド
ノクサフィル
ファンガード



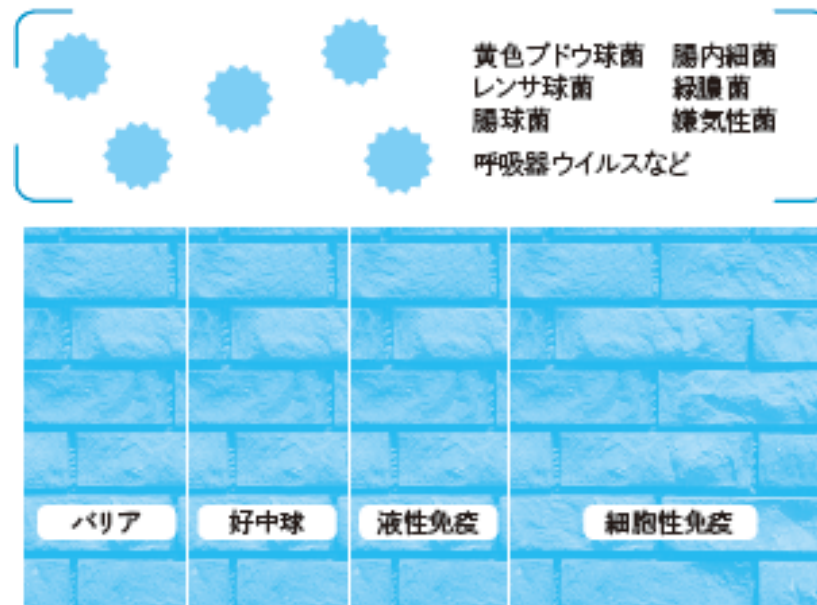
なかなか他科DRにわかって
もらうのが難しい。。

- う歯や歯肉炎から敗血症性ショック
- 皮膚びらんから敗血症
- 肛門診察後に敗血症性ショック, etc

免疫とは？



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.



- ① **バリアの破綻**…皮膚や消化管・呼吸器・泌尿器などの粘膜による防御システムが破られる
 - 中心静脈カテーテルにより皮膚のバリアが破綻し、皮膚に常在していた黄色ブドウ球菌やカンジダがカテーテル関連血流感染症を起こす
 - 化学療法による口腔粘膜や腸管粘膜のバリアが破綻して、常在菌が血液中に侵入（腸管内に常在していた腸内細菌やカンジダによるbacterial translocation（腸管から血液中に侵入））
- ② **好中球減少および機能異常（ステロイド投与中）**
 - 化学療法により1週間以上遷延する高度（100/ μ L未満）の好中球減少は高リスク群
 - 高リスクでは緑膿菌, 多剤耐性菌（MRSA, ESBL産生菌）, HSV, VZV, カンジダ, アスペルギルス, ムーコル
- ③ **液性免疫低下（GVHD発症時）**
 - B細胞, 形質細胞から産生される抗体である免疫グロブリン, 脾臓の働きにより主に莢膜を有する微生物に対する防御が低下し, 莢膜被包細菌に感染しやすくなる
 - 莢膜被包菌…肺炎球菌, 髄膜炎菌, クレブシエラ, インフルエンザ桿菌, クリプトコッカス, 緑膿菌
- ④ **細胞性免疫低下（GVHD発症時）**
 - 細胞傷害性T細胞の働きの低下により細胞内寄生する微生物に感染しやすくなる
 - 黄色ブドウ球菌, レジオネラなどの細菌, 抗酸菌, すべてのウイルス, 真菌, ニューモシスティス, 寄生虫

生着前の感染症

➤ 前処置（抗がん剤）による影響

◎ 口内炎, 消化管粘膜障害, 出血性膀胱炎（シクロフォスファミド/エンドキサン）

◎ 好中球減少症（neutropenia）

➡ 発熱性好中球減少症（FN, febrile neutropenia）

FNの背景

1960年代

白血病患者における白血球減少期の発熱時に起きる敗血症（**緑膿菌を主としたグラム陰性桿菌**）の死亡率は90% !!!

McCabe WR, Jackson GG. Arch Intern Med 1962;110, 856-64

1970年代

好中球減少患者の**グラム陰性桿菌（主に緑膿菌）**感染症では、発症後48時間以内で半数以上が死亡。初期症状は発熱のみのことが多い。

Sickles EA, et al. Arch Intern Med 1975;135, 715-9

発熱後ただちに広域の抗菌薬を投与すると症状が改善し、
致死率が下がる！！ことが経験的に知られていた

こうした知見をもとに、FN (febrile neutropenia) の概念、治療開始時期、選択すべき抗生剤について整備される

- **1990年** 米国感染症学会 (IDSA, The infectious Diseases Society of America) を中心に FNの臨床管理に関するガイドライン作成 (*Hughes WT, et al. J Infect Dis 1990;161:381-96*)
→現在は、**2010 Update版** (*Freifeld AG, et al. Clin Infect Dis 2011; 52:e56-93*)
- **1998年** 日本でもFNガイドライン作成 (*Masaoka T. Int J Hematol 1998;68 Suppl 1:S9-11*)
→現在は、**2017 改訂第2版** (発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン. 日本臨床腫瘍学会)

FNの定義

- 好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満であるか、次の48時間以内に $500/\text{mm}^3$ 未満に減少すると予想される状態で、1回の口腔温測定値が 38.3°C (101°F) 以上であるか、 38.0°C (100.4°F) 以上の体温が1時間持続する状態

IDSAガイドライン. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56-93

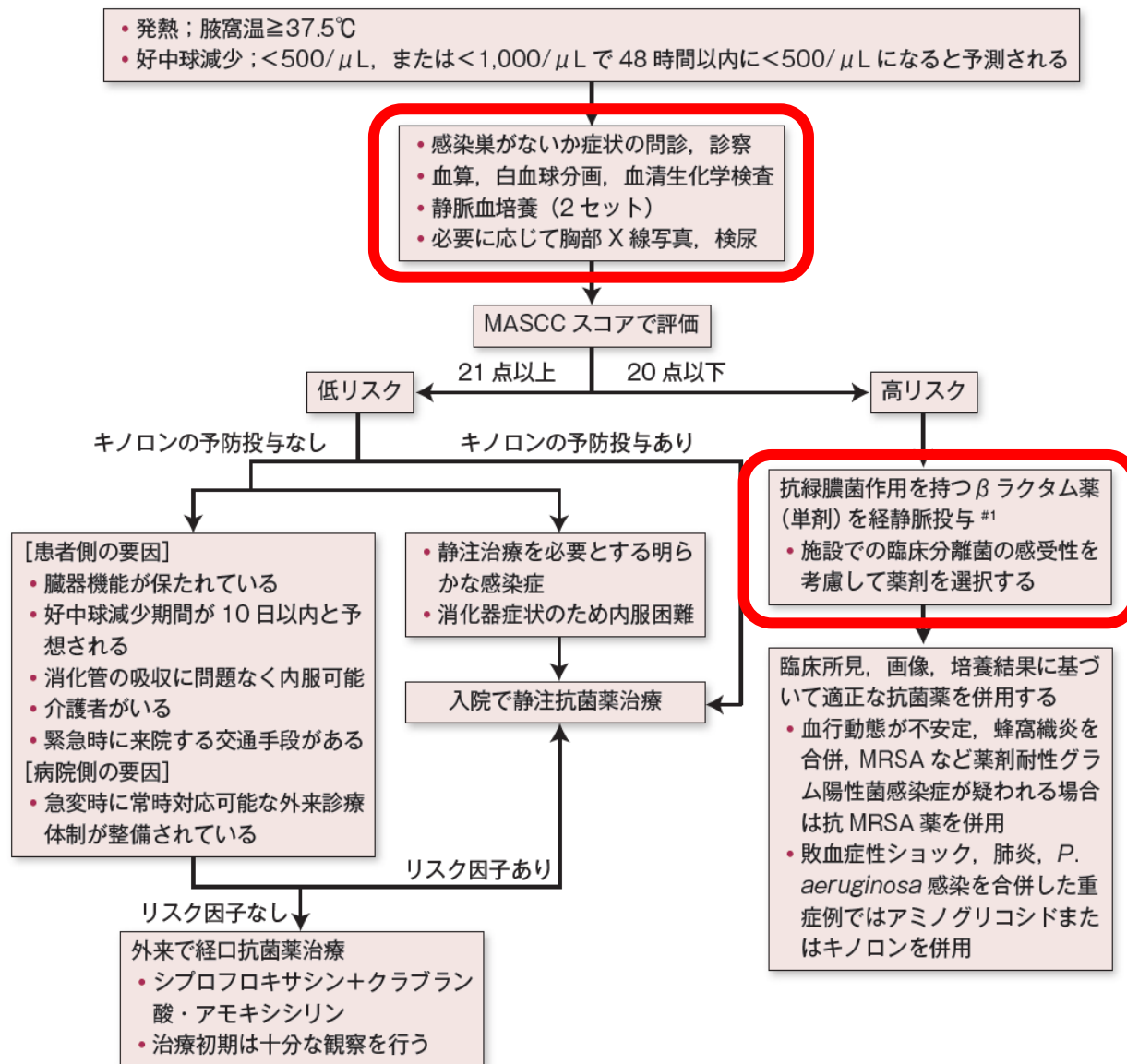
- 好中球数が $500/\mu\text{l}$ 未満, または $1,000/\mu\text{l}$ 未満で 48 時間以内に $500/\mu\text{l}$ 未満に減少すると予想される状態で、かつ **腋窩温 37.5°C 以上 (口腔内温 38°C 以上)** の発熱を生じた場合

FN診療ガイドライン改訂第2版. 臨床腫瘍学会 (編).

➤ FN の原因

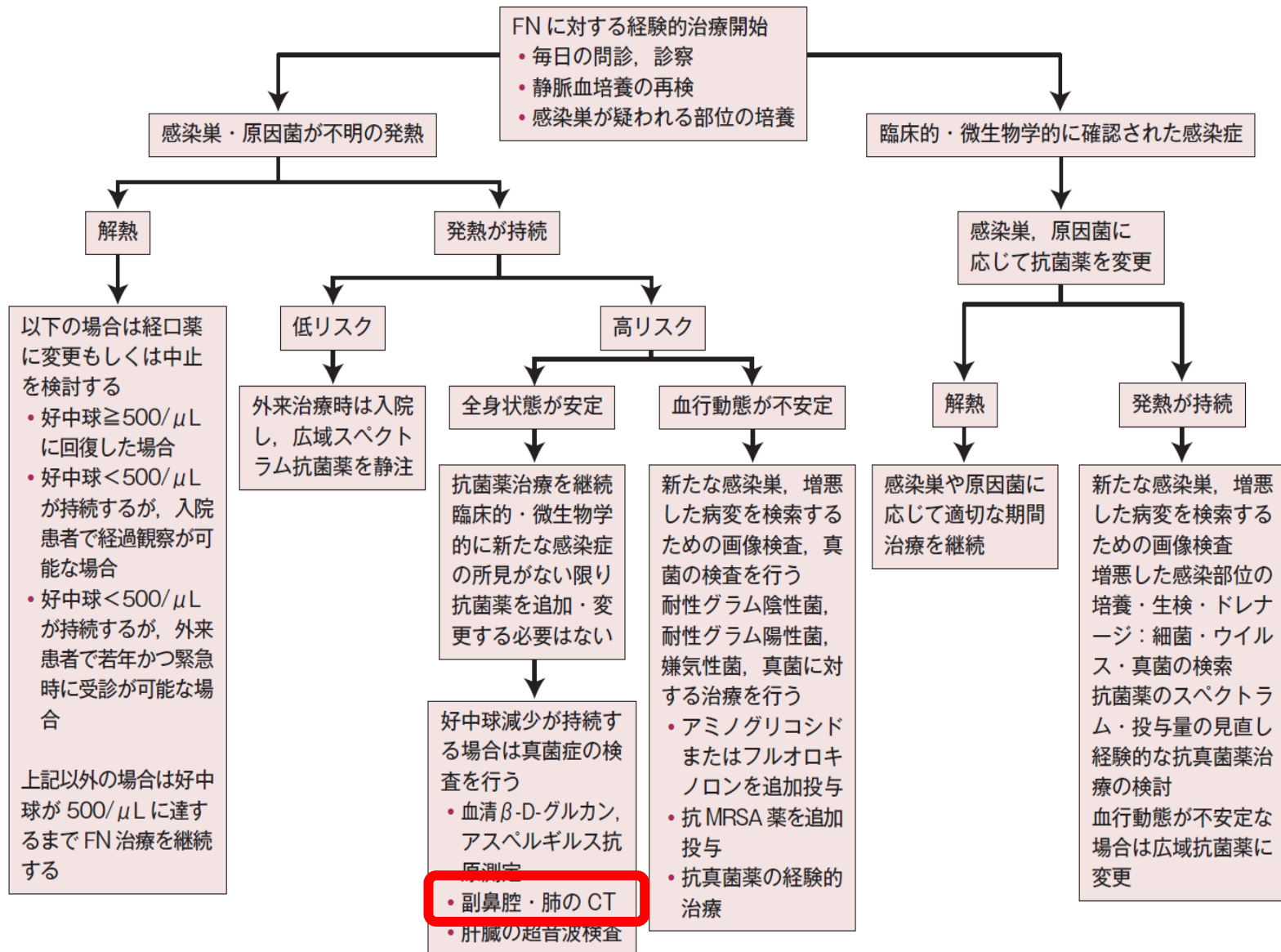
- FNにおける**血液培養陽性率は23%**. うち, G+が約57%, G-が34%, 複数菌が9%. 分離頻度はG+ > G-であったが, **死亡率はG-敗血症の方が高かった** (5% vs 18%).

FN 患者に対する初期治療（経験的治療）



^{#1}：セフェピム，メロベネム，タゾバクタム・ピペラシリン，セフトジジムなど

FN 患者に対する経験的治療開始 3~4 日後の再評価



血球減少期（好中球, リンパ球）の対応

- 食事
- 部屋
- 予防内服（細菌, 真菌, ウイルス, ニューモシスティス/カリニ）
- G-CSF
- 免疫グロブリン

- 食事

- 好中球減少時の食材はよく過熱する。肉・魚・卵の生食は避ける
- 生の果物や野菜は指定の洗浄（次亜塩素酸ナトリウム（100ppm）に5～10分浸漬後）を行い条件付き可

- 部屋

- アスペルギルス予防として、HEPAフィルター付き陽圧室に入室
- 植物, 生花, ドライフラワーは避ける（アスペルギルス予防）

予防内服

➤ 細菌感染予防

好中球 $100/\mu\text{L}$ 以下, 8日以上持続が予想される場合, フルオロキノロン (クラビット, シプロキササンなど) 予防内服を推奨 (発熱, 死亡, 菌血症頻度減少)

➤ 真菌感染予防

高リスク患者 (急性白血病, 口内炎を伴う自家移植, 同種移植) では推奨される (フルコナゾール, イトリゾール内用液, ポリコナゾール/ブイフェンド, ノクサフィル, ファンガード)

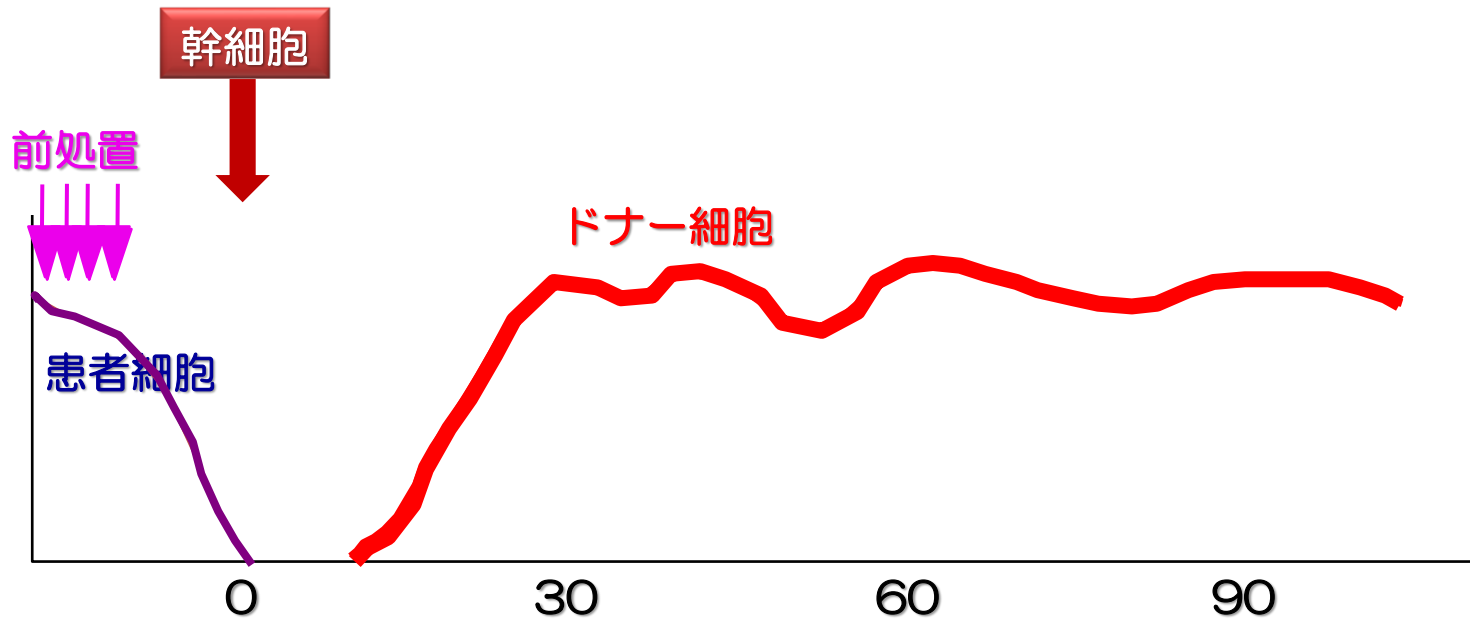
➤ ウイルス感染予防

HSV, VZV予防としてアシクロビル/ゾビラックス, CMV予防としてプレバイミス 臍帯血移植などでHHV-6予防としてホスカビル点滴が用いられることがある

➤ ニューモシスティス肺炎予防

バクタ/バクトラミン(ST合剤)内服, ベナンバックス吸入, サムチレール内服
注) バクタ/バクトラミンは血球減少の副作用があるため, day-1 から生着確認までは投与しない

造血幹細胞移植の経過



前処置毒性

SOS/VOD

急性GVHD

慢性GVHD

肺合併症

TMA

晩期合併症

感染症

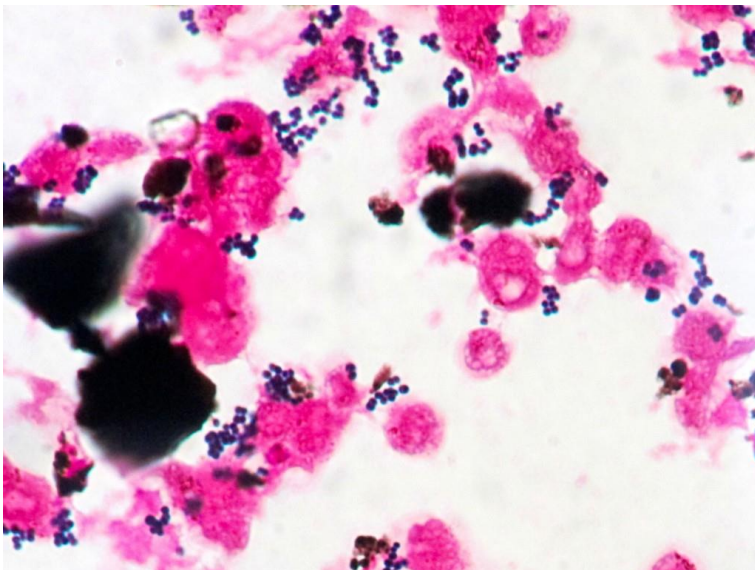
細菌・真菌

日和見感染症（ウイルス, 真菌）

- ✓ 移植後早期には前処置に伴う好中球減少や粘膜障害, 血管内留置カテーテルが主なリスク要因となり, 口腔・消化管粘膜および皮膚に常在するレンサ球菌, ブドウ球菌, グラム陰性菌, 等の細菌や真菌の感染症が多い
- ✓ グラム陰性桿菌の感染症は, グラム陽性球菌の感染に比べて緊急性は非常に高い

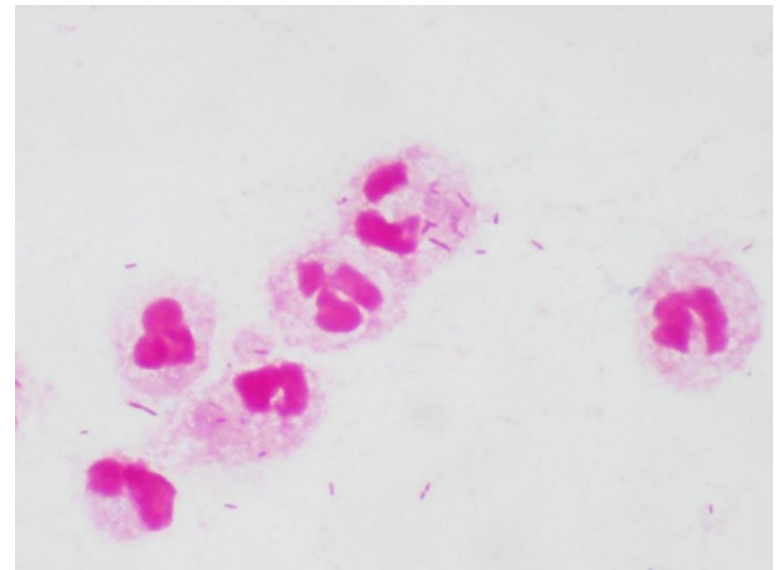
Staphylococcus epidermidis (表皮ブドウ球菌)

グラム染色で青紫色に染まり,
ブドウの房状に配置



Pseudomonas aeruginosa (緑膿菌)

グラム染色で赤色に染まり, 細長い小型



- ✓ 移植後好中球減少期では、グラム陽性球菌に対しては、バンコマイシン、テイコプラニン/タゴシッド、ザイボックス、キュビシンが投与されることが多い。グラム陰性菌に対しては、抗緑膿菌作用を持つ広域βラクタム薬（セフェピム/マキシピーム、メロペネム/メロペン、タゾバクタム・ピペラシリン、etc）が投与される
- ✓ カテーテル関連血流感染症の起因为菌として最も分離頻度の高いものはコアグラーゼ陰性ブドウ球菌（CNS）であり、次いで黄色ブドウ球菌、腸球菌、グラム陰性桿菌、カンジダ属菌
- ✓ レボフロキサシン/クラビットの投与はフルオロキノロン耐性菌やクロストリジウム・ディフィシル（*C. difficile*）関連腸炎の増加につながり得る
- ✓ *C. difficile* 感染症の診断は、下痢検体の培養、CDトキシン検査で診断し、治療はフラジールやバンコマイシン内服で行なう
- ✓ 耐性菌には MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）、VRE（バンコマイシン耐性腸球菌）、ESBL（extended-spectrum β-lactamase）産生グラム陰性桿菌（クレブシエラ、*E. coli*, etc）に注意する

Common gram-positive pathogens

Coagulase-negative staphylococci

Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant strains

Enterococcus species, including vancomycin-resistant strains

Viridans group streptococci

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Common gram-negative pathogens

Escherichia coli

Klebsiella species

Enterobacter species

Pseudomonas aeruginosa

Citrobacter species

Acinetobacter species

Stenotrophomonas maltophilia

ウイルス

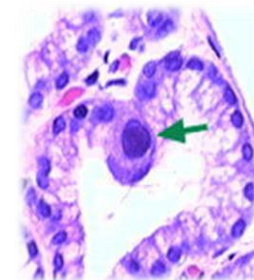
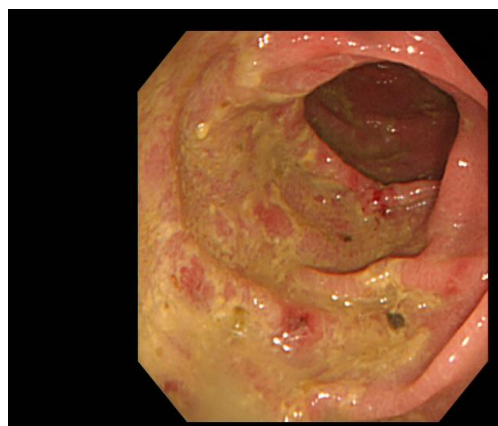
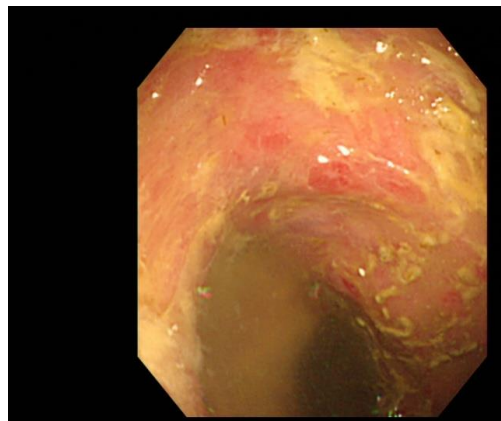
サイトメガロウイルス (CMV) 病

- CMV 肺炎



スリガラス影

- CMV 腸炎



感染細胞

- 胃・食道炎
- 肝炎
- 脈絡網膜炎

治療はデノシン, バリキサ, ホスカビル
注) デノシン・バリキサは血球減少
ホスカビルは腎障害の副作用に注意!

ウイルス

単純ヘルペスウイルス（HSV）感染症

- HSV 肺炎



- 口内炎
- 胃・食道腸炎
- 肝炎
- 脳・髄膜炎

予防はアシクロビル/ゾビラックス（アシクロビル）内服
治療はアシクロビル/ゾビラックス点滴, バルトレックス
内服, ゾビラックス/アラセナ軟膏外用も併用

ウイルス

带状疱疹ウイルス (VZV) 感染症

带状疱疹



水痘



播種性VZVに注意！
(GVHDでステロイド投与中、
アシクロビルなしの時)

- 間質性肺炎
- 肝炎 (劇症)
- 脳・髄膜炎

隔離対応！

予防はアシクロビル/ゾビラックス (アシクロビル) 内服
治療はアシクロビル/ゾビラックス点滴, バルトレックス
内服, ゾビラックス/アラセナ軟膏外用も併用

- 移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD, post-transplant lymphoproliferative disease)
 - ほとんどが EBVによるB細胞LPD (T/NK細胞PTLDもある)
-
- EBVの既感染者に、免疫抑制状態（特にT細胞免疫不全）をベースとして、EBV再活性化し、PTLDを発症する
 - 同種HSCCT後のPTLD発症率は約1%
 - 発症時期はHSCCT後60～90日をピークとし、HSCCT後1か月から6か月未満の間に73%が、6か月以降1年までの間に9%が発症
 - 移植前にATG（サイモグロブリンなど）を投与された患者さんに発症しやすい
 - 血液中の EBウイルス量の測定は有用

①免疫抑制剤の減量・中止

②治療は悪性リンパ腫の治療に似ている

リツキサン単剤で治療されることが多い

（ドナーリンパ球輸注, EBV特異的細胞傷害性T細胞 (CTL), 化学療法）

EBV関連PTLDのリスク因子

表1. EBV⁺ PTLDの危険因子

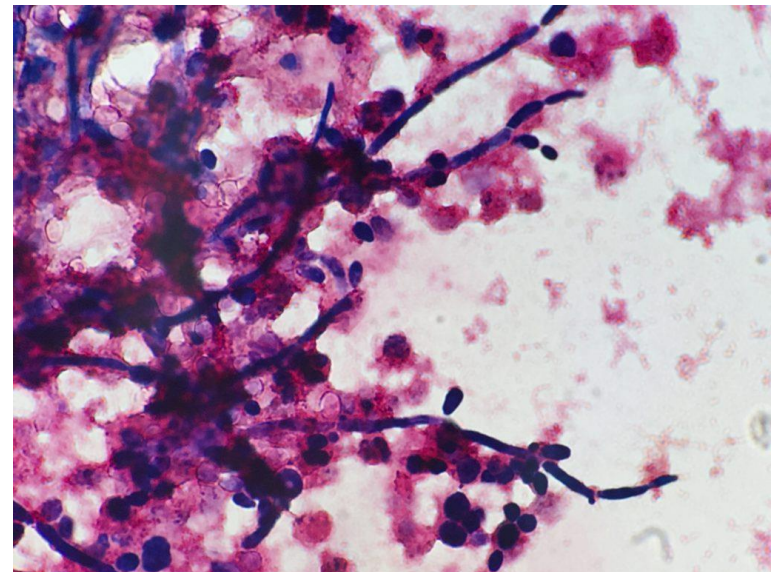
時 期	項 目	備 考
移植前	HSCT歴あり	複数回目のHSCT.
	原疾患	原疾患が「原発性免疫不全症」.
移植時	T-cell除去	Purgingはex vivoでもin vivoでも危険因子となる.
	HLA不一致	(PTCYは危険度を上げない)
	EBV既感染患者	臍帯血移植や, EBV未感染者からの移植は危険因子.
移植後	急性GVHD	重症のGVHD. 強力な免疫抑制剤の使用.
	慢性GVHD	広範なGVHD. 強力な免疫抑制剤の使用.

移植前に患者とドナーの抗EBV抗体価を検査しておくべきである.

- ✓ 移植後早期は、傷害された消化管粘膜からの侵入が多い
- ✓ 血流感染症下では、中心静脈カテーテル（CVC）にバイオフィルムを形成し、治療抵抗性の原因となる可能性があり、**可能な限りCVC抜去を検討する**
- ✓ 移植後は血流感染症で発症することが多く、カンジダ血症の死亡率は30-50%と高く、特に敗血症性ショックの場合は更に予後が悪い
- ✓ フルコナゾール/ジフルカンなどで移植前より予防する
- ✓ 播種性眼内炎の有無を確認するための**眼科受診**が推奨
- ✓ フルコナゾール/ジフルカンなどで移植前より予防する
- ✓ 初期治療はカンサイダス、ミカファンギン、アムビゾームで開始されることが多い
- ✓ カンジダ血症の治療期間は、血液培養検査が陰性化し症状が改善した後2週間（播種性の場合は通常月単位で免疫抑制剤中止まで）

Candida albicans (酵母様真菌)

一般菌と比して非常に大型
albicansはとくに仮性菌糸を旺盛に生やす

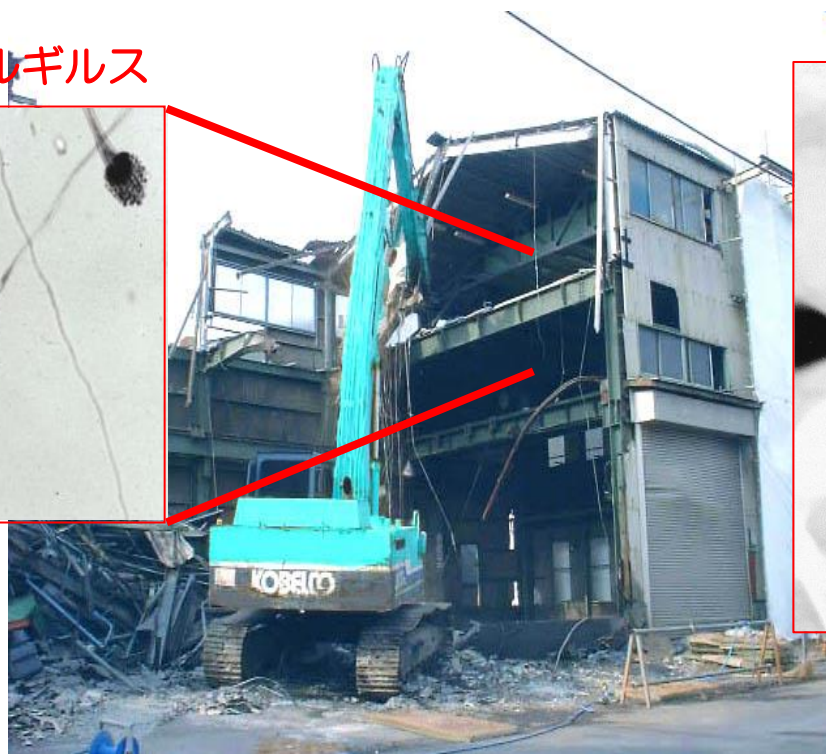


真菌（カビ）

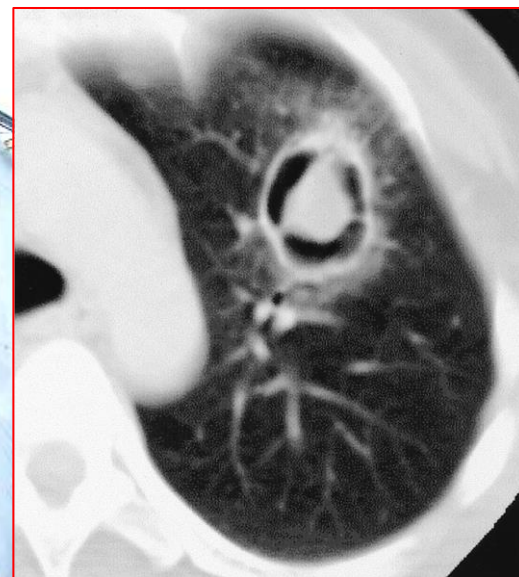
侵襲性アスペルギルス症

- ✓ 移植後の侵襲性アスペルギルス症は発症3か月時点での死亡率が約36%と予後不良
- ✓ ポリコナゾール/ブイフェンド, アムビゾームで治療されることが多く, 最低でも6-12週間, 通常は月~年単位, 免疫抑制剤中止まで投与される
- ✓ G-CSF, 免疫抑制剤の減量・中止, 抗真菌薬治療に不応性の限局性肺病変については外科的切除を検討

アスペルギルス



結節, 空洞影など



J Clin Oncol 2001; 19:253-259

工事現場には近づかないよう注意！

当科では, 病棟工事の際, ハイリスク患者さんはイトリゾール, ポリコナゾール, ファンガード開始

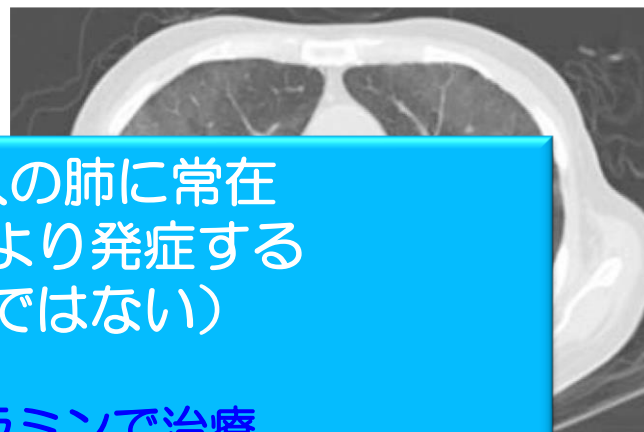
真菌（カビ）

ニューモシスティス肺炎（PCP, カリニ）

- ✓ ニューモシスティス肺炎（pneumocystis pneumonia: PCP）予防としてバクタ（ST合剤）内服（ベナンボックス吸入やサムチレル内服は第2選択）
- ✓ 病原体は *Pneumocystis jirovecii*

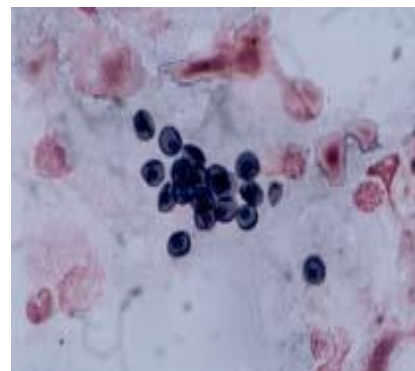
発熱
呼吸困難, SpO₂低下
乾性咳嗽（痰が出ない）

スリガラス影, 地図状

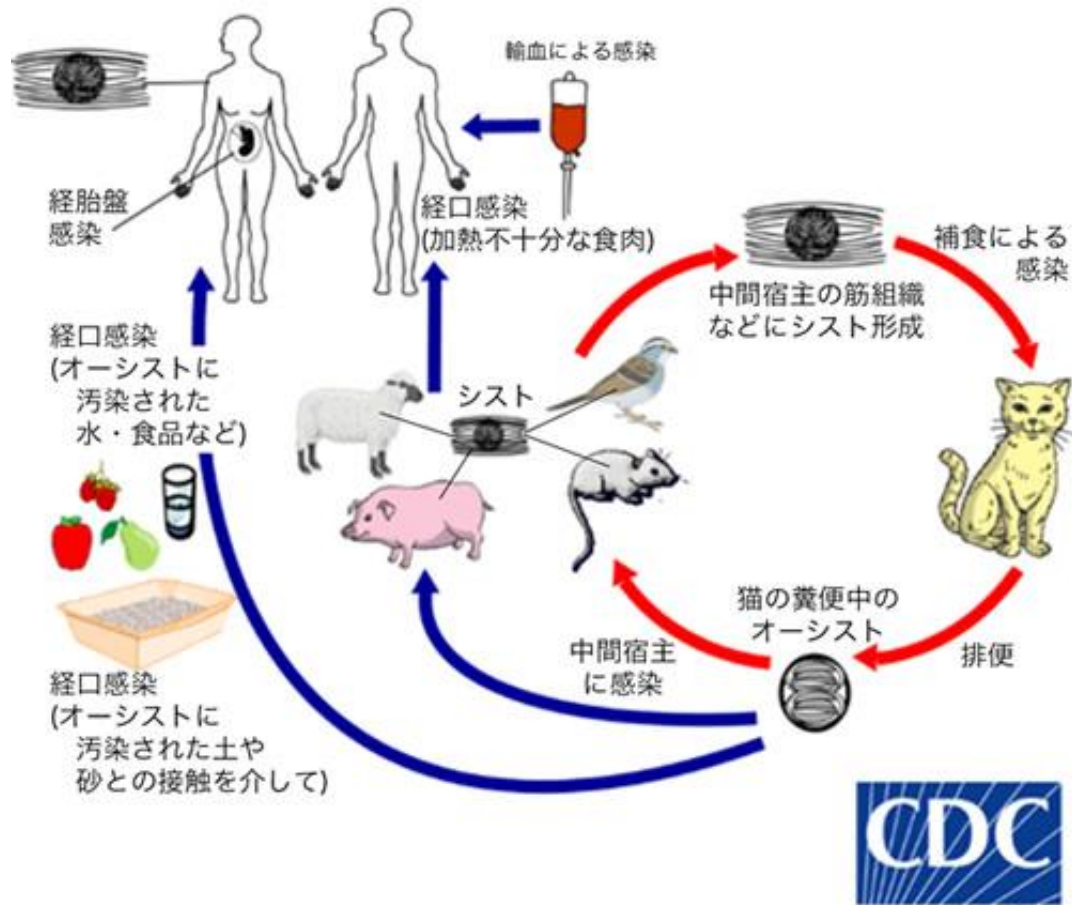


カリニ原虫は人の肺に常在
免疫力の低下により発症する
（うつるわけではない）

バクタ/バクトラミンで治療

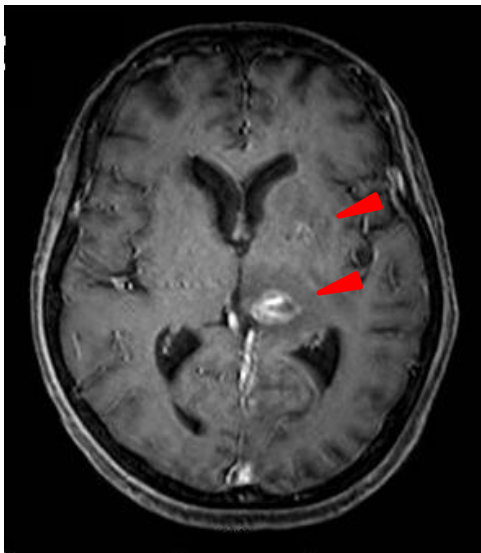


グロコット染色



ヒトへの感染

- 病原体として、栄養型、シスト、オーシストがあり、ヒトへの感染は主に、シストやオーシストの経口感染で起こる
- 加熱の不十分な食肉に含まれるシストの経口的な摂取
- ネコ糞便に含まれるオーシストの経口的な摂取
- 眼瞼結膜からも感染するが、空気感染、経皮感染はしない



ガドリニウム造影T1強調画像

➤ 結節病変の一部にリング状造影効果を認める

症例報告

髄液中特異的 IgM 抗体が診断に有用であった臍帯血移植後トキソプラズマ脳症

稲葉晃子¹, 康秀男¹, 中嶋康博¹, 西本光孝¹,
林良樹¹, 岡村浩史¹, 井上敦司¹, 南野智¹,
中根孝彦¹, 下野太郎², 中前博久¹, 日野雅之¹

症例は 60 歳女性。骨髄異形成症候群に対して、臍帯血移植を施行した。再発消化管急性 GVHD (Grade 2) に対して tacrolimus/mPSL による治療を行っていたところ、day 210 に発熱と意識障害を発症し、頭部造影 MRI 検査で、左視床や基底核、脳幹、皮質下白質にリング状造影効果を認める多発結節影を認めた。髄液と血中の抗トキソプラズマ IgM、IgG 抗体価はともに上昇しており、特に IgM 抗体価は髄液の方が高く、トキソプラズマ脳症と診断した。sulfamethoxazole/trimethoprim 合剤内服、clindamycin 点滴と抗浮腫治療を開始したところ、症状、画像所見とも改善傾向となり、day 229 の血清抗体価は不変であったが、髄液中抗体価は明らかに低下し、軽快退院となった。移植後トキソプラズマ脳症は発症時の確定診断が難しいため、治療の遅れが懸念される致命的合併症であるが、髄液中の特異的 IgM 抗体測定は早期診断に有用であり、また髄液中抗体価の推移は治療効果を反映する可能性が示唆された。(臨床血液 55 (4) : 456~460, 2014)

Key words : Cerebral toxoplasmosis, Cord blood transplantation, Anti-toxoplasma IgM antibody, Cerebrospinal fluid

症例

- 臍帯血直後よりFNが持続
- 広域抗菌薬, 抗真菌薬を点滴していたが, day 12頃より両大腿部に多発性に浸潤を触れる紅斑, 紫斑が出現. 以下はday 26の皮疹所見



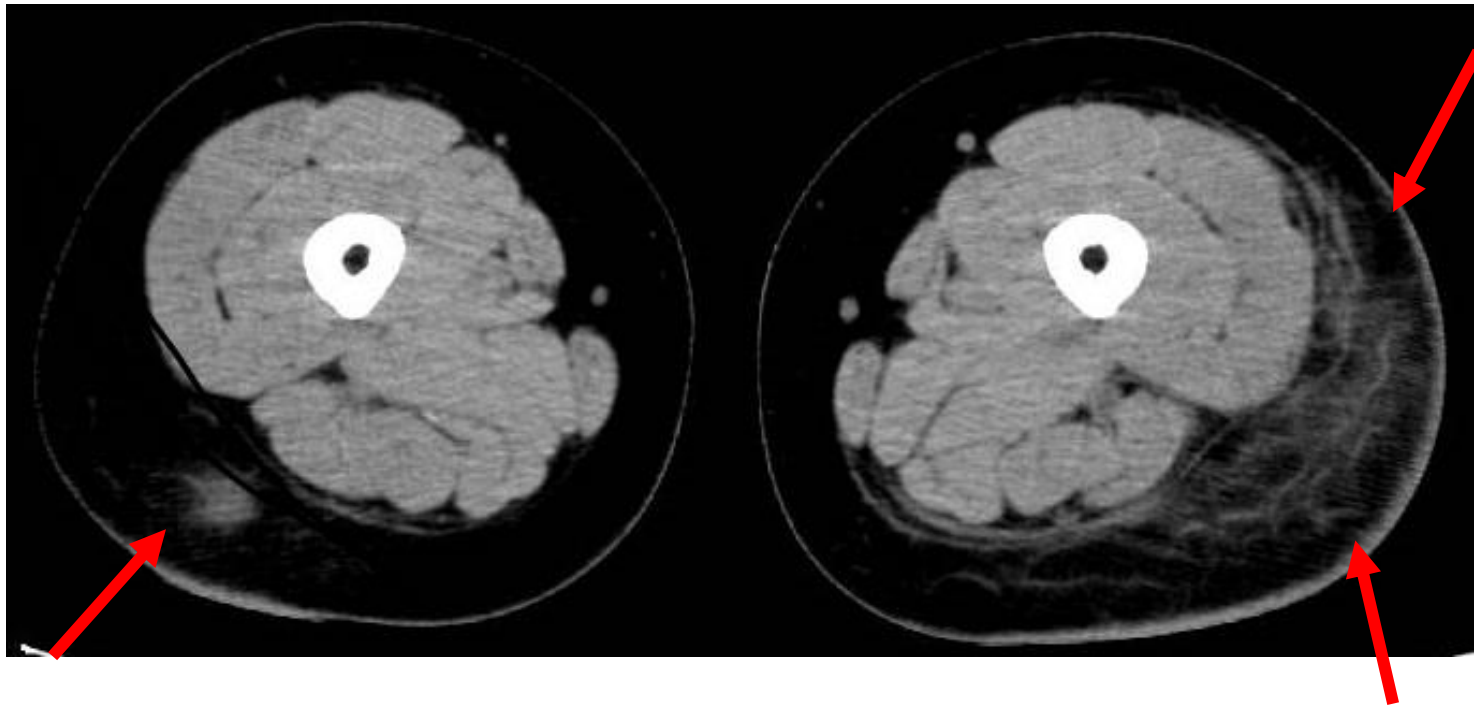
- 右大腿後面
4cm×4cmの浸潤触れる紅斑
熱感 (-)
波動 (-)

- 左大腿後面
25cm×15cmの浸潤触れる紅斑, 紫斑
熱感著明
波動 (-)



Day 26 大腿CT検査

- ▶ 右大腿外側後方に濃度上昇域認める
- ▶ 左大腿外側後面の脂肪組織に広範な濃度上昇域を認める
筋膜肥厚疑い, 筋膜壊死を疑うガス像 (-), 筋異常影 (-)



● *Stenotrophomonas maltophilia* 敗血症・蜂窩織炎

ご静聴ありがとうございました