

特 集

## 血液疾患と感染症

獨協医科大学越谷病院 内科 (内分泌代謝・血液・神経)

森田 公夫

**要 旨** 造血器腫瘍、再生不良性貧血などの血液疾患に合併する感染症は、原疾患による正常血球の産生障害と化学療法等による治療の結果生じた好中球減少時に惹起される日和見感染が主である。敗血症が疑われても、血液培養陰性のことが多く、起因菌不明のまま、抗菌剤治療を開始せざるを得ない。好中球 $1000/\mu\text{l}$ 未満、腋下体温 $37.5^\circ\text{C}$ 以上の場合、febrile neutropeniaと呼んで一括して感染症として扱い、ガイドラインに沿ったempiric therapyの施行が推奨されている。菌血症の起因菌は、グラム陰性桿菌からグラム陽性球菌主体に推移して来た。内臓真菌症の合併も多いが、やはり培養陽性となり難く、日本では血清学的診断法が普及している。ウイルス感染症は、造血幹細胞移植後30日以降など細胞性免疫能の低下時に、ヘルペスウイルス科など内因性ウイルスが再活性化され起こる回帰感染が多い。移植後では発症時期が予測できるため、抗ウイルス薬の予防投与や早期投与により、かなり対処できるようになった。また、血液培養陰性菌血症に対して、好中球中細菌核酸同定検査 (ISH法) が開発され、その有用性が期待されている。

**Key Words** : febrile neutropenia, (1→3)- $\beta$ -Dグルカン, CMV間質性肺炎, ISH法, ガイドライン

### はじめに

本稿では、「血液疾患合併感染症」として、主に、造血器腫瘍や再生不良性貧血、骨髄異形成症候群 (MDS) などに合併する感染症の特徴・対策について概説する。

造血器腫瘍では、感染防御の中心的役割を担っている好中球やリンパ球自体に腫瘍化が起こったり、また、異常に増殖した腫瘍性の血球が、骨髄を占拠したり正常造血を抑制するサイトカインを分泌したりするため、正常白血球の産生低下や機能不全が起こる。また、再生不良性貧血や骨髄異形成症候群でも、各種白血球の数的減少や質的異常が認められる。それらに加えて、原疾患治療の目的で、各種抗がん剤やステロイド、免疫抑制剤の投与、照射療法の併用などにより、より一層の好中球減少やその機能低下、細胞性及び液性免疫能の低下が生じる。そのため、これらの血液疾患患者は、易感染性で「日和見感染症」をしばしば起こし、しかも重症化しやすく、感染症の治療中も「菌交代現象」を起こして、なかなかコントロールできないのが常である。

血液疾患合併感染症の大きな特徴は、血液などの培養検査での陽性率が極めて低く、起炎菌や感染部位が不明のまま、「敗血症疑い」と呼んで、抗菌剤による経験的治療 (empiric therapy) を開始せざるを得ない点である。さらに、血算で白血球数 $100/\mu\text{l}$ 以下になることもあるので、炎症部位に遊走すべき好中球なども著減している。しばしば、はっきりした局所炎症所見を示さないことがある。たとえば、肛門周囲膿瘍があっても膿が出て来ないことも、しばしば経験される。

急性白血病を中心とした血液疾患では、感染症が第1位の死因であるので、合併した感染症を制圧できるかどうかは、原疾患治療の成否を決定する鍵にもなる。そこで従来、起炎菌や感染部位が不明のまま、いかに時期を逸せずして適切なempiric therapyを開始するかが、重視されて来た。これは、他分野の疾患に合併する感染症に対する治療指針とは、大きく懸け離れたやり方であり、始めから、広域で抗菌力の強い抗生剤を、単独または2剤併用で、最大量使用することが多い。多くの血液内科専門施設では、一般の治療マニュアルに書いてない抗菌剤の使用法を、文字通り「治療経験」の長い先輩医師が直接に研修医に伝授して来た感があった。しかし、最近、evidenceに基づくガイドラインが作成されつつあり、本稿でも紹介したい。

別刷請求先：森田公夫

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50  
獨協医科大学越谷病院 内科 (内分泌代謝・血液・神経)

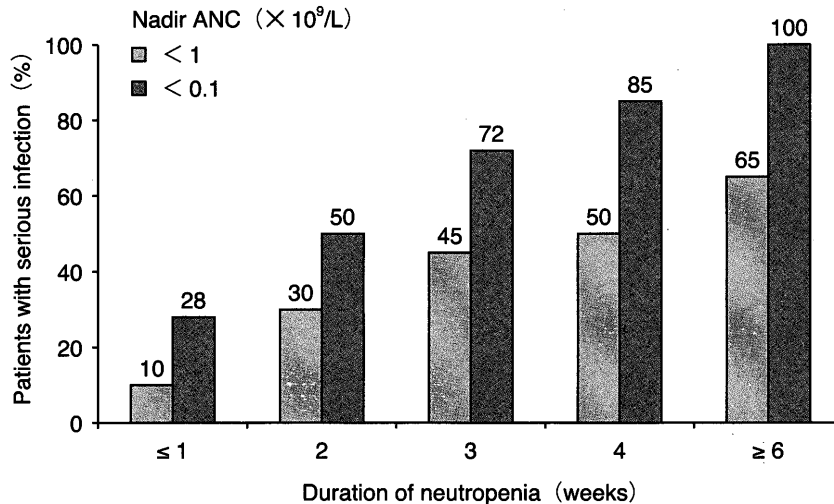


図1 Nadirのときの好中球絶対数と neutropeniaの持続期間による重症感染症の頻度  
ANC: absolute neutrophil count (文献6, 7)より引用)

## I Febrile neutropenia について

Klasterskyら<sup>1,2)</sup>は、好中球数 $1000/\mu\text{l}$ 未満で、1回の測定で口腔内体温が $38.0^{\circ}\text{C}$ 以上(腋下測定の場合は $37.5^{\circ}\text{C}$ 以上)あった場合を「febrile neutropenia」と呼んで、一括して感染症として取り扱うことを提唱した。これによって、血液疾患合併感染症のように、発熱、悪寒戦慄などがありながら、培養陰性で原因菌が捕まらないため、今まで感染症と確認できないと言われていた病態を、一括して感染症として扱って研究するようになった。「febrile neutropenia」という用語自体は、1950年の論文タイトル<sup>3)</sup>にも登場している。また、Meuretらの1980年の論文<sup>4)</sup>では、Klasterskyらの定義とはほぼ同等の意味で使用されていた。ただし、前者はヘブライ語、後者はドイツ語の雑誌であった。その後も、好中球減少時の発熱や感染症について記述した論文は多数発表されて来たが、Klasterskyがfebrile neutropeniaに関する総説<sup>1,2)</sup>を発表し、彼らによって、「febrile neutropenia」についての第1回国際シンポジウム<sup>5)</sup>がベルギーで開催されたのは、1993年であった。

Febrile neutropeniaが出現する頻度が最も高い疾患は血液疾患である。疾患自体による好中球減少に、化学療法による減少が加わるためである。好中球数が $500/\mu\text{l}$ 以下になると感染症の発症頻度が高くなり、 $100/\mu\text{l}$ 以下になると敗血症を含む重症感染症の頻度が有意に高いこと<sup>6)</sup>は、古くから知られていた(図1)。そして、化学療法後の骨髄抑制からの回復期などでは、好中球数 $1000/\mu\text{l}$ 以上を、個室隔離、加熱食などの患者への制限を解除し始める指標として来た。

米国ではあまり使用していないようであるが、日本ではCRPを感染症重症度の一般的指標として用いている。Febrile neutropeniaでは、1日目はCRPが $2\sim 5\text{ mg/dl}$ 止まりで、2~3日目に急上昇して最高値となることが多い。3日目で抗生剤の効果判定をするとき、CRPの値は、まだ有効例と無効例とで少しの差しか出ていないことが多く、抗生剤を変更すべきかどうかの判断に役立たないという意見もある。むしろ、3日目では、解熱傾向かどうかで、判定せざるを得ない。しかし、5, 6日後になれば、有効例と無効例とで、CRP値にはっきり差が出て、抗生剤の効果判定の指標となる<sup>8)</sup>。

## II 血液疾患合併菌血症の起炎菌の推移

血液疾患合併感染症では、血液培養陽性率が10%前後に過ぎない。しかし、分離された菌の種類については、1970~1980年代は緑膿菌を中心としたグラム陰性桿菌の頻度が高かったが、1990年代以降はブドウ球菌などグラム陽性球菌の頻度の方が高くなって来ている<sup>9,10)</sup>。これは、日本中のどの施設でも、同様な傾向であるが、欧米では日本よりも早く、1980年代に、すでにグラム陽性球菌がグラム陰性桿菌を上回るようになっていた<sup>11)</sup>。この起炎菌の変遷の原因としては、緑膿菌などのグラム陰性菌を標的にした抗菌薬の開発、消化管滅菌のためのキノロンの予防投与、中心静脈カテーテルの普及による皮膚からのグラム陽性球菌の侵入などが指摘されている。

もともと患者の持つ常在菌と入院後獲得し患者菌叢に定着した菌が起炎菌となる。大阪府立成人病センターの報告では、菌血症原因菌の60%は、発症直前に施行し

大便・口腔・尿などの監視培養で患者菌叢から分離されていた<sup>10)</sup>。したがって、保険診療との兼ね合いはあるが、監視培養を発症前に定期的にしておくことは有益であると思われる。

### III 真菌感染症の診断と治療

血液疾患には内臓真菌症が合併しやすいが、細菌感染症と同様に、血液培養検査等で起炎菌として検出されにくい特徴がある。しかし、剖検例の報告数をみると、全剖検例中、内臓真菌症の合併頻度は数%であるのに対し、白血病とMDSでの合併頻度は20%以上の高頻度になっている<sup>12)</sup>。剖検例での内臓真菌症の起因菌は、全剖検例でもカンジダ症よりもアスペルギルス症の方が上回って来たが、白血病・MDS症例の剖検例では、アスペルギルス症の頻度がカンジダ症の2倍以上になっている<sup>12)</sup>。これは、1989年に、*Candida albicans*に抗菌力が強いが、*Aspergillus*属に対して抗菌力の弱い*fluconazole* (FLCZ, ジフルカン<sup>®</sup>)が市販され、予防投与や治療に広く使用され始めたためと考えられている。

内臓真菌症の診断法には、i) 生検による病理組織学的診断、ii) 画像診断、iii) 塗抹・培養検査、iv) 血清学的診断がある。

このうち、i) の生検法については、血小板減少による出血傾向や好中球減少による易感染性を伴うことの多い血液疾患では、施行が困難であることが多い。

iii) の塗抹・培養検査では、無菌的に採取された血液・胸腹水・髄液などの閉鎖性材料から、真菌が検出されれば、確定診断となり得るが、血液疾患では起炎菌の検出率は低い。

そこで、iv) の血清学的診断法が補助診断として役立つことがある。*Pneumocystis carinii*を含めた真菌一般の細胞壁の構成成分である(1→3)-β-Dグルカンを検出する方法は、真菌症合併の有無の診断、治療効果の判定に有用で、日本では広く使用されている。他、カンジダマンナン抗原、*Aspergillus*のガラクトマンナン抗原、*Cryptococcus*のグルクロノキシロマンナン抗原などを検出するキットがある。病原性を持つ*Candida*属には、*Candida albicans*の他、*C. krusei*、*C. glabrata*、*C. parapsilosis*、*C. kefyr*などがあり、カンジダ抗原を検出する各種キットには、それぞれに対する感度や特異度の違いがあり、一長一短である<sup>12)</sup>。それに対して、*Aspergillus*のガラクトマンナン抗原を検出するキットは、感度・特異度とも高く有用であり、ヨーロッパでもガラクトマンナンの検出の診断的価値が評価されるようになった。*Cryptococcus*症では血液や髄液中の抗原濃度が高いので、莢膜の構成成分のグルクロノキシロマンナン抗原を検出

するキットは有用であり、陽性のときには、まず本症と推定できる<sup>12)</sup>。

以上の血清学的診断は、欧米では一般に施行されていない。真菌症の血清学的診断法が有用であるというエビデンスを確立するためには、今後も日本がこの分野をリードしていかなければならない。

ii) の画像診断では、肺アスペルギローマ、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、原発性肺クリプトコックス症、肝脾膿瘍、カリーニ肺炎などは、画像のみから、これらの診断を疑うことができる。特に、肺アスペルギローマは、胸部X-Pで認められた空洞の中に菌塊が存在すれば診断できる。

治療に関しては、1998年のfebrile neutropeniaに対する日本のガイドライン<sup>13)</sup>でも、抗生物質の無効な感染症が一週間続いたときには、抗真菌薬のempiric therapyの開始を推奨している。

最後に、1989年に登場したアゾール系抗真菌薬の*fluconazole*が、*Candida albicans*による内臓真菌症を劇的に減少させて来たように、2003年に発売開始された、*Aspergillus*属やnon-*albicans Candida*に抗菌力が強い*miconazole* (MCFG, ファンガード<sup>®</sup>)が、今後内臓真菌症を減少させていくかは、注目に値すると言えよう。

### IV ウイルス感染症

血液疾患に合併するウイルス感染症は、ヘルペスウイルス科の感染症が代表であるように、原疾患やその治療によって細胞性免疫能の低下が起こり、血液疾患発症以前から体内に潜伏していたウイルスが再活性化されて、回帰感染(recurrent infection)として発症するものが多い。通常の化学療法後に発症することもあるが、造血幹細胞移植(HSCT)後では、特に高頻度に発症し、発症しやすい時期や患者の状態がわかっているため、ガイドラインに従って予防措置を取っているものもある。

#### 1) 単純ヘルペス(HSV)感染症

HSV感染症は、口腔や咽頭に初感染後、三叉神経節に潜伏していたウイルスが、免疫能低下時に、再活性化されて発症する。口腔内などに、アフタやびらんを形成する。移植後早期のHSV再活性化の予防としてacyclovirが投与されている。

#### 2) 水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)感染症

VZV感染症では、幼児期に水痘に罹患した後、知覚神経節内に潜伏感染していたVZVが、宿主の免疫能が低下したときなどに、帯状疱疹として回帰発症する。

Kocら<sup>14)</sup>は、1992年から1997年の5年間に、彼らの施設で連続して施行された100例の成人同種骨髄移植(allo-BMT)症例をretrospectiveに解析したところ、移

植後 median で 227 日目 (range 45-346 days) で、41 例 (41%) に VZV の再活性化が起こっていたと報告している。うち、移植後 100 日目までが 12%、残りの 88% の患者は 24 ヶ月までに起こっていた。1 ヶ所の dermatom に限局していた患者が 41%、汎発性帯状疱疹となった患者が 17% いた。2 例は脳炎となり、抗ウイルス療法をしたにもかかわらず 1 例は死亡したと報告している。

また、自己骨髄移植 (auto-BMT) 後にも帯状疱疹は起こりやすく、Schuchter ら<sup>15)</sup> は、153 例の auto-BMT 患者を retrospective に解析し、43 例 (28%) に VZV の再活性化を起こしていたと報告している。Median で移植後 5 ヶ月目に発症しているが、91% の患者が移植後 1 年以内に発症している。33 例 (77%) は dermatom に限局した帯状疱疹であったが、10 名 (23%) は水痘のように皮膚や内臓に汎発していたと報告している。

### 3) サイトメガロウイルス (CMV) 感染症

CMV の初感染は大部分が不顕性感染であり、日本の 8~9 割の成人が既に抗 CMV 抗体陽性となっている。したがって、血液疾患合併感染症として発症するときは、ほとんどが潜在していたウイルスの再活性化による回帰感染である。しかし、患者が CMV に未感染であった場合は、既感染ドナーからの HSCT や輸血によって、患者が初感染することもある。

HSCT 後には 50~80% と高頻度に、血液、尿、咽頭などから CMV が分離される<sup>16,17)</sup> と報告されているが、これは単に感染しているだけであり、感染症を発症している訳ではない。これらの CMV 感染者のうち、20~40% が CMV 感染症を発症する<sup>17)</sup>。

CMV 侵襲による臓器障害としては、間質性肺炎、網膜炎、胃腸炎、肝炎などが代表的である。一番問題なのは、予後が極めて不良な間質性肺炎である。特に、HSCT を受けた患者では、移植後 50~70 日の T 細胞系の免疫不全が最も強い時期に間質性肺炎が発症しやすい。これに対して、抗原血症検査、PCR 法、気管支肺胞洗浄 (BAL) などでモニタリングし、ganciclovir の予防投与や早期投与 (pre-emptive therapy) が実施されるようになり、CMV 間質性肺炎は減少してきた。日本造血細胞移植学会は 1999 年 7 月に、「HSCT における CMV 感染症の診断・予防・治療に関するガイドライン<sup>18)</sup>」を発表している。

### 4) EB ウイルス (EBV) 感染症

EBV は学童期までに初感染すると、不顕性感染が多いが、思春期から青年期以後に初感染すると、伝染性単核球症を発症する。初感染後は、唾液腺上皮細胞などに潜伏し、持続感染をする。EBV は B リンパ球を不死化 (immortalize) し、持続感染する。そして、Burkitt リン

パ腫、上咽頭癌、EBV 関連リンパ腫などの腫瘍の発症にも関与している。

さらに、EBV はウイルス関連血球貪食症候群 (VAHS) を惹き起こす代表的なウイルスであり、この場合、重篤な汎血球減少が続き、ステロイドに加えて抗癌剤の etoposide など使用せざるを得ないこともあり、極めて予後不良で、他のウイルスによる VAHS とは別に取り扱う必要がある。

HSCT を受けた患者では、移植後 50~70 日の細胞性免疫能の最も低下した時期に、EBV 関連リンパ増殖性疾患 (EBV-LPD) を合併することがある。これは、移植後の強い免疫不全のため、EBV 特異的細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) の機能低下が生じ、EBV が感染した B リンパ球の polyclonal な増殖が起こり、oligoclonal な状態を経て、最終的に monoclonal な悪性リンパ腫に進展したものである。末梢血で EBV ゲノムを real-time PCR 法で定量すると、EBV-LPD 発症時には、同ゲノムが指数関数的に増加するので、早期診断ができ、また治療の効果判定にも役立つ。治療は、第一に免疫抑制剤を減量し、それで無効なら、ドナーリンパ球輸注を行う<sup>17)</sup>。

HIV 感染による後天性免疫不全症候群 (AIDS) の患者でも、同様なメカニズムで、脳などに EBV 関連 B 細胞性リンパ腫を発症することがある。

### 5) パルボウイルス B19

ヒトパルボウイルス B19 は、主に赤芽球系細胞内で増殖する。飛沫感染で伝播し、伝染性紅斑 (リンゴ病) を小児に発症させる他、短期間の貧血、急性多発性関節炎、発疹などを惹き起こす。赤血球寿命の正常な場合は、貧血は目立たないことが多いが、溶血性貧血患者に感染すると、赤血球寿命が短いところへ産生障害 (赤芽球癆) が加わるので、重症な貧血を起こす場合がある。

さらに、免疫不全患者では慢性持続性感染となり、慢性的貧血や骨髄不全を起こす。

飛沫感染以外では、血漿分画製剤にウイルスが混入して感染することがある。ウイルスが小型のため、ウイルス除去フィルターを素通りしやすい上、加熱 (60℃, 30 分) や薬品 (クロロホルム、界面活性剤、酸) にも耐えられるからである。

### 6) その他

HSCT 後 1~2 ヶ月で起こりやすい出血性膀胱炎の原因ウイルスの大部分はアデノウイルス 11 型である。他、11 型以外のアデノウイルスやポリオーマウイルスの一種の BK ウイルスなどによる報告もある。急性 GVHD (移植片対宿主病) に対して、ステロイドなどの免疫抑制薬を使用した後に、ウイルスが再活性化されて、出血性膀胱炎を引き起こすと考えられている<sup>17)</sup>。

## V 培養陰性菌血症の診断法

血液疾患合併菌血症では、血液培養陽性率が10%前後に過ぎないことは前述した。つまり、大部分が培養陰性菌血症 (culture negative bacteremia) ということになる。これらは、従来は「敗血症疑い」とか「血液疾患合併の不明熱」などと呼ばれて来た。

1994年、慈恵医科大学・微生物学教室の大野ら<sup>19, 20)</sup>は、好中球内に貪食された細菌をDNA probeを用いて検出する *in situ hybridization* 法を発表した。好中球中細菌核酸同定検査 (ISH法) またはハイブリゼーション法と呼ばれている。

この検査法の手順<sup>19~21)</sup>を以下に示す。

i) 患者血液からデキストランを用いて好中球分画を分離し、スライドガラスに塗抹後、カルノア液で固定する。

ii) 溶菌酵素処理により、好中球中に貪食されていた細菌の細胞壁を消化する。

iii) 弱アルカリ処理をして細菌DNAを1本鎖に変性させる。

iv) あらかじめ、biotinでラベルした各種細菌DNAに特異的なprobeをスライドガラスに加え、hybridizeさせる。

v) 非特異的に結合したprobeをwashした後、streptavidin-alkaline phosphatase conjugateを加えてbiotinと結合させる。さらに、alkaline phosphataseの基質を加えて発色させる。

vi) 好中球を対比染色し、細菌シグナルを光学顕微鏡で観察する。

上記のISH法と血液培養法の感度を *in vitro* で比較してみた報告がある。菌を10倍希釈して血液10mlにそれぞれ加えていった場合では、同じ希釈倍率 ( $10^1$  個/ml) まで検出された。次に、 $10^0$  個/mlの菌の浮遊液を10本ずつ用意して比較したところ、培養法の方がISH法より、やや検出感度が良かった。しかし、 $10^1$  個/mlの菌をアンピシリン (ABPC) で24時間処理した後に比較すると、培養法では10本のうち1本だけしか陽性にならなかったが、ISH法では10本とも陽性となった。ISH法はコロニーを形成しないような状態の細菌をも検出できると考えられる<sup>21)</sup>。

島田らを中心に、292例の菌血症疑いの患者についてISH法の臨床試験が行われたが、血液培養陽性は11.0%、ISH法陽性は42.1%であり、ISH法の有用性が証明された<sup>21, 22)</sup>。この試験に基づき、「白血球中細菌核酸同定検査」として、2001年6月から健康保険適用検査として認可されている。

血液培養による起炎菌の同定には、3~6日かかる一方、ISH法は8時間で結果が判明する。また、ISH法では、抗菌薬の影響を受けずに菌が検出される。ISH法に使用するprobeは、菌種毎にその都度用意しなければならず、また、一部の代表的な菌のprobeしか作成されていない。そして、薬剤感受性試験が不可能である。これらが今後の課題となる<sup>21)</sup>。

## VI 血液疾患合併感染症のガイドライン

上述してきたように、血液疾患合併感染症の治療では、時期を逸せずして適切なempiric therapyを開始することが成否を分けることになるため、必然的にガイドラインが作成される必要性があった。

米国では、すでに1990年、the Infectious Diseases Society of America (IDSA) から、「Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever<sup>23)</sup>」というガイドラインが発表されており、1997年<sup>24)</sup>と2002年<sup>25)</sup>の2回にわたって改訂されている。

我が国では、1998年2月、正岡らの呼びかけによりこの分野の専門家が集まり、Evidence-Based Recommendation on Antimicrobial Use in Febrile Neutropenia in Japan (日本の好中球減少に伴う発熱患者における抗菌薬使用に関するエビデンスに基づく勧告<sup>13)</sup>)を提唱した。これは、米国IDSAのガイドラインを手本に、日本の事情も加味して作成されたものである。

5~6ページ目のExecutive summary、及び、39~40ページ目のConclusions and recommendationsにガイドラインの要約が書いてある。始めに、febrile neutropeniaの定義、治療前にする2セット (好気性、嫌気性用培養ボトル各1本、計2本を1セットとして2セット)の血液培養などの推奨される検査項目が記載されている。次に、初期管理に際して推奨されるempiric therapyとして、第4世代セフェム系のcefepime (CFPM, マキシピーム<sup>®</sup>) かカルバペネムの単独療法、または、2剤併用療法として、cefepime, ceftazidime (CAZ, モダシン<sup>®</sup>)、カルバペネムのうちのどれか1つとアミノグリコシドの併用が推奨されている (図2)。

そして、72時間後に効果判定を行い、解熱した場合は、図3のフローチャートに従う。一方、治療開始4~5日後も発熱が続く、あるいは初回治療に反応後に再発熱したときには、図4のフローチャートに従って診療を進めていくことを推奨している。

最後に、抗菌薬の予防投与については、

i) 非吸収性経口抗菌薬の使用は可能であるが、キノロン系抗菌薬は薬剤耐性の出現を避けるため、予防内服

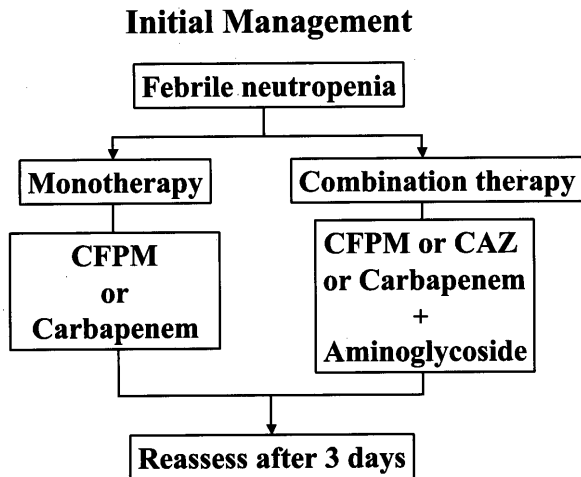


図2 日本版 febrile neutropenia ガイドラインにおける初期管理  
CFPM : Cefepime, CAZ : Ceftazidime (文献13) の S39-S 40 Fig. 1 より引用, 一部改変)

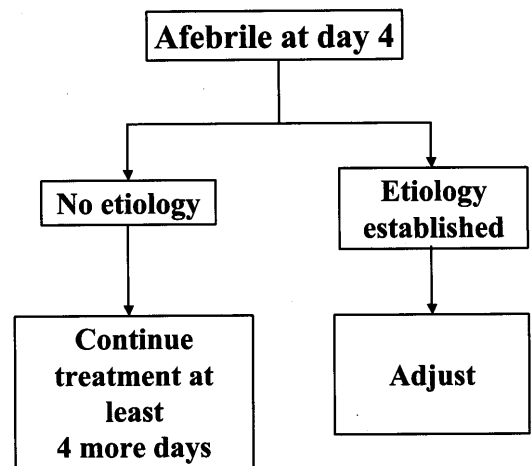


図3 72時間までに解熱した場合 (日本版 febrile neutropenia ガイドライン)  
(文献13) の S39-S 40 Fig. 2 より引用)

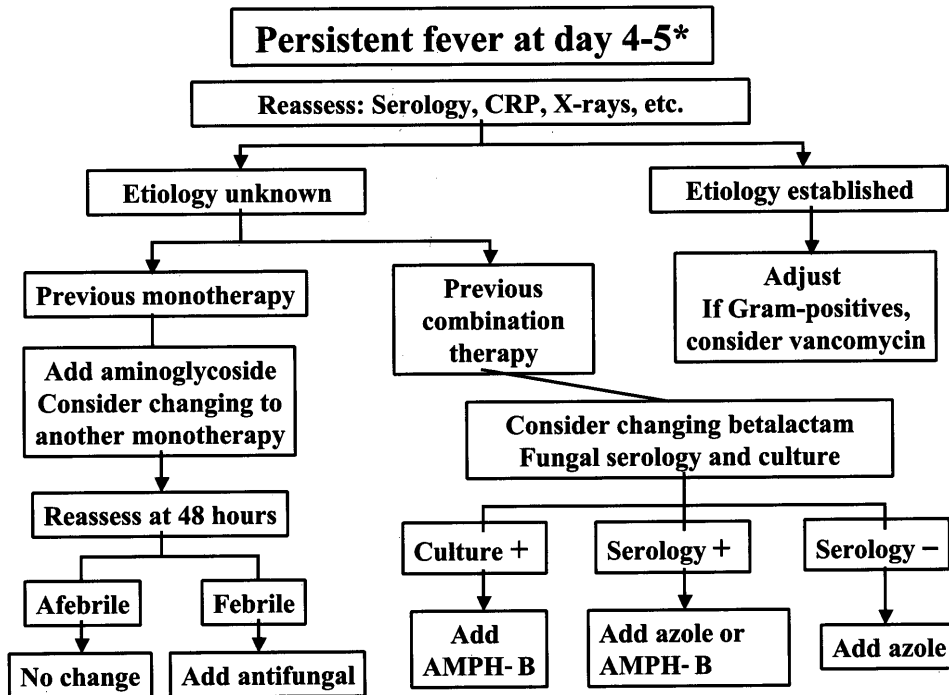


図4 治療開始4~5日発熱が持続または再発熱の場合 (日本版 febrile neutropenia ガイドライン)  
\* If not on G-CSF, consider administration  
AMPH-B : amphotericin B (文献13) の S39-S 40 Fig. 3 より引用, 一部改変)

は推奨されない,

ii) アゾール系抗真菌薬は治療として使用されるので、予防薬としては推奨されない,

iii) 骨髄移植患者にはスルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤を使用する。

という見解である。

現在, このガイドラインの各アームでの有効率, 無効

のため次のステップへ移行する比率などを明らかにする実証的研究が進行中で, ガイドラインの妥当性が検討されているところである。

### VII 造血幹細胞移植後の感染症

骨髄移植 (BMT), 末梢血幹細胞移植 (PBSCT), 臍帯血移植 (CBSCT) の造血幹細胞移植 (HSCT) の他,

ドナーからのリンパ球輸注 (DLI) を含めた、広義の「造血細胞移植」の普及は、通常の抗癌剤による化学療法ではほとんど見られない、特殊な感染症とその類縁疾患の研究を促進した。前述したEBV関連リンパ増殖性疾患 (EBV-LPD) やアデノウイルス11型などによる出血性膀胱炎などである。

移植後30日ぐらいまでは、好中球減少などによる感染症が主体で、化学療法後のfebrile neutropeniaの際に発症する感染症と似たものが多い。ただし、HSCT後の細菌・真菌感染症では、抗菌剤の有効性を判定するのが3日後では遅すぎ、毎日、午前と午後に体温を測定し、1日後に体温が上昇傾向なら、現在の薬剤が無効と判断し、抗菌剤を追加したり変更したりする必要がある<sup>26)</sup>。

同種移植 (allo-SCT) では、宿主側の免疫系がいったん破壊され、その後しだいに、ドナー型の免疫系に再構築されていく。この際、移植された幹細胞より分化していくリンパ球が、短期間に駆け足で成熟していかなくてはならず、リンパ球が数的に回復していても、機能面ではまだ未熟である。移植後30日目以降、好中球はしだいに増加していく一方、細胞性免疫能は低下していき、50～70日目くらいでnadirとなる。それに加え、この時期にGVHDが起こり、免疫系を非特異的に抑制してしまう。この両者の原因により、この時期は内因性ウイルスの再活性化による、CMV間質性肺炎、EBV-LPD、ウイルス性出血性膀胱炎などの移植後独特と言ってよい感染症が発症しやすい<sup>26,27)</sup>。

しかし、これらの内因性ウイルスの再活性化による感染症は、発症時期がパターン化されているため、acyclovir, ganciclovirの予防投与や早期投与 (pre-emptive therapy) により、かなり対処できるようになった<sup>28)</sup>。

欧米、日本とも、HSCTに伴う感染症についてのガイドライン<sup>29,30)</sup>が整備され、無菌管理法もしだいに簡略化されている。しかし、最近では幹細胞源や対象疾患・年齢が多様化した結果、ハイリスクな移植例も増加し、まだ感染症の脅威は薄れたわけではないと言えよう<sup>28)</sup>。

### おわりに

血液疾患合併感染症について、febrile neutropeniaを中心に概説した。好中球減少は、血液疾患に併発する感染症にとって、最も重要なファクターであることは間違いない。しかし、最近、私たちは、6コースのCHOP療法で寛解し、好中球数も十分に回復して退院した直後に、重篤な*Pneumocystis carinii*肺炎を発症した非ホジキン・リンパ腫症例を経験した。HSCT後の症例に限らず、化学療法後の患者についても、細胞性免疫能の低下に関する注意を怠ってはならないことを痛感させられた。

近年、欧米のガイドラインを鵜呑みにして、無菌管理法などを必要以上に簡略化してしまう例も散見されるが、日本は欧米とは環境、特に湿潤な気候が大きく異なっている。たとえば、*in vitro*の細胞培養で、日本では、十分に注意していても、「カビ」が生え培養中の細胞がだめになることをしばしば経験するが、欧米では、真菌のcontaminationも少なく、日本では考えられないような長期培養に成功する例がある。

さらに、一般に欧米人は、体重・体表面積などが日本人より大きいのが、欧米では、抗菌剤の投与量が注射・経口ともに、日本人の1.5～3倍も多い。

以上の点からも、日本の環境、日本人の体格、健康保険で認められている薬剤用量などの日本の実情に合致した、感染症予防・治療のガイドラインが今後も作成・改良されていく必要があると思われる。

### 参考文献

- 1) Klastersky J. : Febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol*, **5** : 625-632, 1993.
- 2) Klastersky J. : Febrile neutropenia. *Support Care Cancer*, **5** : 233-239, 1993.
- 3) Efrati P. : A case of febrile neutropenia with eosinophilia. *Harefuah*, **39** : 32-34, 1950.
- 4) Meuret G, Roux A, Heim ME, et al : Treatment of severe febrile neutropenia. *Dtsch Med Wochenschr*, **105** : 1776-1779, 1980.
- 5) Klastersky J. : "Febrile neutropenia" : 20th anniversary of the EORTC Antimicrobial Therapy (Cooperative Group, Brussels, Belgium 17 December 1993). *Support Care Cancer*, **2** : 203-204, 1994.
- 6) Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al : Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*, **64** : 328-340, 1966.
- 7) Crawford J, Dale DC, Lyman GH, et al : Chemotherapy-induced neutropenia : risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*, **100** : 228-237, 2004.
- 8) 田村和夫 : Febrile neutropeniaの治療 (ガイドライン). 血液疾患合併感染症. 正岡 徹 (編), 最新医学社, 大阪, pp 140-147, 2002.
- 9) Funada H, Matsuda T. : Changes in the incidence and etiological patterns of bacteremia associated with acute leukemia over a 25-year period. *Intern Med*, **37** : 1014-1018, 1998.
- 10) 手島博文, 正岡 徹 : 血液疾患合併菌血症の病理・病

- 態. 血液疾患合併感染症. 正岡 徹 (編), 最新医学社, 大阪, pp 28-35, 2002.
- 11) Koll BS, Brown AE. : Changing patterns of infections in the immunocompromised patient with cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, **7** : 753-769, 1993.
  - 12) 久米 光 : 真菌症の診断. 血液疾患合併感染症. 正岡 徹 (編), 最新医学社, 大阪, pp 75-84, 2002.
  - 13) Masaoka T. : Evidence-based recommendations on antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan. *Int J Hematol*, **68**(Suppl 1) : S1-40, 1998.
  - 14) Koc Y, Miller KB, Schenkein DP, et al : Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation : frequency, risk factors, and clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*, **6** : 44-49, 2000.
  - 15) Schuchter LM, Wingard JR, Piantadosi S, et al : Herpes zoster infection after autologous bone marrow transplantation. *Blood*, **74** : 1424-1427, 1989.
  - 16) Takenaka K, Gondo H, Tanimoto K, et al : Increased incidence of cytomegalovirus (CMV) infection and CMV-associated disease after allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant*, **19** : 241-248, 1997.
  - 17) 宮崎 仁, 平野正美 : 血液疾患合併ウイルス感染症の頻度と病態. 血液疾患合併感染症. 正岡 徹 (編), 最新医学社, 大阪, pp 51-57, 2002.
  - 18) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会「サイトメガロウイルス感染症」作業部会 : 造血幹細胞移植におけるサイトメガロウイルス (CMV) 感染症の診断・予防・治療に関するガイドライン. 日本造血細胞移植学会. pp 1-17, 名古屋, 1999.
  - 19) Matsuhisa A, Saito Y, Sakamoto Y, et al : Detection of bacteria in phagocyte-smears from septicemia-suspected blood by in situ hybridization using biotinylated probes. *Microbiol Immunol*, **38** : 511-517, 1994.
  - 20) Matsuhisa A, Saito Y, Ueyama H, et al : Detection of Staphylococci in mouse phagocytic cells by in situ hybridization using biotinylated DNA probes. *Biotech Histochem*, **69** : 31-37, 1994.
  - 21) 烏野隆博 : 培養陰性菌血症の診断. 血液疾患合併感染症. 正岡 徹 (編), 最新医学社, 大阪, pp 66-74, 2002.
  - 22) Shimada J, Hayashi I, Inamatsu T, et al : Clinical trial of in-site hybridization method for the rapid diagnosis of sepsis. *J Infect Chemother*, **5** : 21-31, 1999.
  - 23) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al : From the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis*, **161** : 381-396, 1990.
  - 24) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al : 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*, **25** : 551-573, 1997.
  - 25) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al : 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*, **34** : 730-751, 2002.
  - 26) 塩原信太郎, 田村和夫, 正岡 徹 : 血液疾患合併感染症—最近の話題—. 血液疾患合併感染症. 正岡 徹 (編), 最新医学社, 大阪, pp 213-222, 2002.
  - 27) Cavazzana-Calvo M, Durandy A, and Le Deist F. : Antiviral immunodeficiency : EBV, CMV, adenovirus. *Hematol Cell Ther*, **39** : 269-273, 1997.
  - 28) 小寺良尚 : 造血幹細胞移植後の感染症診断 : (1) 造血細胞移植と感染症総論. 血液疾患合併感染症. 正岡 徹 (編), 最新医学社, 大阪, pp 85-89, 2002.
  - 29) Centers for Disease Control and Prevention ; Infectious Diseases Society of America ; American Society of Blood and Marrow Transplantation : Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*, **6** : 659-734, 2000.
  - 30) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会「移植後早期の感染管理に関するガイドライン」作業部会 : 移植後早期の感染管理. 日本造血細胞移植学会. pp 1-24, 名古屋, 2000.