



造血細胞移植
ガイドライン
造血細胞移植後の感染管理
(第4版)

2017年9月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

はじめに	1
I. 用語の定義とガイドラインの運用	1
1. 用語の定義	1
2. ガイドラインの運用	2
II. 環境の管理	2
1. 防護環境	2
2. 医療スタッフ	3
3. 面会者	4
4. 防護環境で使用する物品の扱いと清掃	4
III. 移植患者の教育と指導	5
1. 入院時の指導	5
2. 外泊・退院時の指導	6
IV. 血管内留置カテーテルの管理	7
1. 中心静脈カテーテルの管理	7
2. 末梢静脈カテーテルの管理	8
V. 血管内留置カテーテルに由来する感染症の管理	8
1. 血管内留置カテーテルに由来する感染症の診断	8
2. 血管内留置カテーテルの抜去	9
VI. 食事	9
1. 食品の安全性	9
2. 調理方法	10
3. 食品の選択	10
VII. 細菌感染症の予防を目的とする薬物の投与	11
1. 抗菌薬の予防的投与	11
2. G-CSFの予防的投与	12
3. 免疫グロブリンの予防的投与	12
4. 経験的治療	13

参考文献 (I ~VII)	14
VIII. 結核・非結核性抗酸菌症	18
1. はじめに	18
2. 結核の疫学と動態	18
3. 造血幹細胞移植における結核	19
4. 非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM)	23
参考文献 (VIII)	26
IX. トキソプラズマ症	30
1. はじめに	30
2. トキソプラズマの基本的事項	30
3. トキソプラズマ症の疫学	31
4. トキソプラズマ症の病型	31
5. 造血幹細胞移植後トキソプラズマ症の診断	32
6. 造血幹細胞移植後トキソプラズマ症の特徴	33
7. 造血幹細胞移植後トキソプラズマ症の臓器別臨床的特徴	33
8. 造血幹細胞移植後トキソプラズマ症の予防	34
9. トキソプラズマ症の治療	35
おわりに	37
参考文献 (IX)	37
X. 資料	40
資料1-1 食品媒介感染症 感染型	40
資料1-2 食品媒介感染症 毒素型	41
資料1-3 食品媒介感染症 ウイルス他	41
資料2 造血細胞移植後患者が摂取時注意する食品とそのリスク、安全な代用品	42

はじめに

1970年代に考案されたシアトル移植チームの厳重な無菌管理は、その後全世界に広まったが、多くの経験とエビデンスが蓄積され、米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) 作成のガイドラインに基づき、簡略化の方向へと進んでいった¹⁻⁸⁾。しかし、本邦では我々が移植後早期の感染管理に関するガイドライン (第一版) を作成した2000年には、欧米とは環境が大きく異なる等の理由で、多くの移植施設において古典的な (= 厳重な) 移植後の感染管理が実践されていた。そこで医療従事者が感染管理に対する理論的な背景を十分に理解することを前提として、移植後の感染管理の簡略化を図り、患者のQOL向上、医療資源の浪費をなくす事を目的に、2014年にガイドラインが改訂 (第三版) された。その後、移植後早期の感染管理の簡略化は我が国においても、感染症の頻度及びそれに伴う mortality の増加をきたすことなく移植施設に普及していった。近年、感染制御チーム (Infection control team: ICT) が各施設に設置され、移植後の感染管理は移植チームと協同して、Antimicrobial (antibiotic) stewardship program を遵守することが重要となった⁹⁻¹¹⁾。今回、2014年作成第三版ガイドラインを改訂することとしたが、その主な背景は以下の通りである。

- (a) 個々の医師・施設の考えによって不必要な感染管理が行われていることが学会発表等から散見され、新規の移植施設の増加、移植チームの世代交代等がその理由として考えられる。この機会に移植後感染管理の周知徹底を継続して図る必要がある。さらに、各施設において感染制御チーム (ICT) と連携し、Antimicrobial stewardship program を遵守することを強調する。各施設の状況に応じた抗菌薬の適正使用を推進し、耐性菌の出現防止と治療効果の向上を目指す。
- (b) 多数の施設が比較的少数の移植を行っている日本の現状において、質の高い移植医医療・臨床試験を行うためには、各施設 standard care を可能な限り均一にすることが不可欠である。再度この感染管理のガイドラインを周知徹底する。
- (c) 移植方法や移植適応が多様化し、高齢者・再移植・臓器障害症例等にまで移植適応が拡大されつつある。また、新規抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬等の導入、様々な臨床試験の結果の蓄積によって、移植後感染管理の内容が変化した。細菌感染対策は発熱性好中球減少症に基づき管理されているが、同種移植後の高度免疫不全状態で発症する真菌症・ウイルス感染症は同種移植特有の管理が必要になることが多く、本ガイドラインでは真菌症・ウイルス感染症を新たな章として独立させた。さらに本邦での移植後発症が比較的多い結核・トキソプラズマ感染症の解説を加える。
- (d) 2000年のガイドラインでは殆どの内容がCDC (米国疾病管理予防センター: Centers for Disease Control and Prevention) の推奨する内容を踏襲していたが、我が国における移植後の感染管理に関するエビデンスも蓄積されてきたので、本邦の移植医療に実情に基づいたエビデンスも組み入れ、日常の役立つ内容とする。

I. 用語の定義とガイドラインの運用

1. 用語の定義

- 1.1. 移植後早期: 第一版ガイドラインでは、貪食細胞と粘膜による感染防御機構が著しく障害される移植前処置開始から好中球数回復までの期間とした。しかし、移植法が多様化し、粘膜障害の程度や入院期間も施設によって多様化してきたので、CDCのガイドラインの定義に準じてPhase I およびPhase II に相当する移植後100日までを移植後早期と定義する。
- 1.2. 造血幹細胞移植: 前回同様に同種造血幹細胞移植のみを対象とする。必要に応じて自家造血幹細胞移植にも言及することとした。
- 1.3. 患者: 成人と小児の両者を対象とする。
- 1.4. 感染管理: 感染予防を目的とした防御環境、環境の整備、薬剤・サイトカイン等の投与、食

事、面会者、中心静脈ラインの管理、院内感染対策を含めた総合的な患者管理を意味する。

- 1.5. Antimicrobial stewardship program : 2007年米国感染症学会、米国医療疫学学会等が合同で「抗菌薬管理のためのプログラム作成ガイドライン」を作成し、抗菌薬の適正使用を推進している。感染症専門医と感染症トレーニングを受けた薬剤師・検査技師・看護師から構成される感染制御チーム (ICT) により、抗菌薬の使用制限と抗菌薬使用の介入とフィードバックを設けることで、各施設の状況に応じた抗菌薬の適正使用を推進し、耐性菌の出現防止と治療効果の向上を目標とする⁹⁻¹¹⁾。

2. ガイドラインの運用

- 2.1. 本ガイドラインに基づいて感染管理を行う場合、医療従事者が感染管理に関する一般的な考え方を理解し、感染予防に対する認識を高く持つこと、それに基づいて患者／患者家族への指導が確実に行われる事が不可欠である。
- 2.2. ガイドラインは感染管理に関する各項目について推奨する／推奨しないを簡潔に記載している。その背景／根拠となったエビデンスや関連するガイドライン等は参考資料として掲載されているので是非確認して頂きたい。
- 2.3. エビデンスのレベルを問わず、日本で行われた臨床研究の結果を参考とし、日本の環境を反映した現場で役に立つガイドラインを目標に作成した。有用なエビデンスがあればガイドラインに逐次取り込み、その質の向上を図る。
- 2.4. 各移植施設においては、移植チームと感染制御チーム (ICT) と連携を密に行い、情報を共有しあい、Antimicrobial stewardship program を遵守する。

II. 環境の管理

1. 防護環境

- 1.1. 造血細胞移植患者が入室する病室は過去には「無菌室」「移植病室」と呼ばれていたが、CDCは「防護環境 (protective environment)」と呼ぶことを提唱している。防護環境は病室内の気圧設定を含む様々な条件を満たした病室である。
- 1.2. 防護環境は下記の条件を満たすべきである¹⁻³⁾。

- ①流入する空気をHEPA濾過する。
- ②室内空気流を一方向性にする。
- ③室内空気圧を廊下に比較して陽圧にする。
- ④外部からの空気流を防ぐために病室を十分シールする。
(壁、床、天井、窓などをシールする)
- ⑤換気回数は1時間に12回以上とする。
- ⑥埃を最小にする努力をする。
- ⑦ドライフラワーおよび新鮮な花や鉢植えを持ち込まない。

但し、防護環境室内の空気清浄度に関しては、NASA基準のクラス10,000 (ISOクラス7) が維持されていれば、抗菌剤の併用によって、感染症 (特に真菌感染症などの空気感染) 予防には十分な環境を維持できることが、我が国における実態調査によって確認されている。現行のクラス10,000を維持する空調設備を有する防護環境によっても、換気回数を増すことによってISOクラス6 (=NASA クラス1000) を維持することが可能であるが、空気清浄度をより高いレベル (クラス1000) に保つことが、より確実に空気感染を予防できることを客観的に示したデータはない。従って、上記感染症予防を目的とした空気清浄度に関して

- は、クラス10,000で十分と考える¹²⁾。
- 1.3. 患者の入室期間は防護環境が陽圧となっていることを定期的に確認することを推奨する。
 - 1.4. 防護環境のホルマリン燻蒸やオゾン処理は推奨しない。
 - 1.5. 移植施設はアスペルギルス発症数のルーチン・サーベイランスを行うことを推奨する。6カ月で2倍以上definite/probableのアスペルギルス症の発症があれば、感染対策のための環境評価を行うことを推奨する。この場合、換気システムの注意深い調査を施行すべきである⁴⁾。
 - 1.6. 同種造血幹細胞移植患者(すべての造血幹細胞源を用いた移植を含む)は防護環境に入室させることが望ましい²⁾。また、造血が回復した後も、比較的長期にわたる好中球減少状態やGVHDの治療などで免疫抑制状態が遷延する場合、あるいは予想される場合は、防護環境での治療継続を考慮してもよい。また、部屋数に限りがある場合、防護環境を使用する症例は、GVHD、遷延する好中球減少がありアスペルギルス症の発症リスクの高い症例を優先すべきである。
 - 1.7. 自家移植(末梢血幹細胞移植を含む)においては、必ずしも防護環境に入室させる必要はなく、一般病室の使用を考慮してもよい。しかし、好中球減少が遷延し、アスペルギルスの病院感染の危険性がある場合(病棟周囲で工事が行われている場合など)には防護環境に入室させる事を推奨する²⁾。
 - 1.8. 移植病棟・病院施設内で工事やリノベーションが行われる場合は、air shielding等の埃を拡散させない方法を作業者に徹底させることを推奨する。

2. 医療スタッフ

- 2.1. 感染対策の基本は手指衛生である¹⁾。手指衛生はアルコール手指消毒で十分であるが、手指が蛋白性物質にて汚染している場合および患者がクロストリジウム・ディフィシル感染症やノロウイルス感染症に罹患している場合には石鹸と流水による手洗いをしっかりとこなうことを推奨する⁵⁾。
- 2.2. 防護環境に出入りするスタッフは標準予防策および感染経路別予防策を熟知しなくてはならない。
- 2.3. スタッフ全員に毎年インフルエンザワクチンを接種する事を推奨する^{6,7)}。
- 2.4. 麻疹、水痘、流行性耳下腺炎、風疹等のウイルスに未感染あるいは、抗体のないスタッフは、事前に予防接種を受けるべきである。
- 2.5. スタッフであっても表1のような状況であれば防護環境に入室してはならない²⁾。
- 2.6. 白衣などは頻回に洗濯し、日常的な清潔を保つべきである。
- 2.7. 日常的な帽子・マスク・スリッパの履き替えは感染対策上有効性が認められないため推奨しない。

表1. 防護環境に入室してはならない人

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 上気道感染に罹患している人 • インフルエンザ様症状を呈した人 • 感染性疾患に最近曝露した可能性がある人 • 帯状疱疹に罹患している人 • 水痘生ワクチン接種後6週間以内で水痘様発疹が認められる人 • ポリオ経口ワクチン内服後3～6週間以内である人 |
|--|

3. 面会者

- 3.1. 防護環境への面会者には、移植患者に伝播する可能性のある感染症の有無についてスクリーニングすることを推奨する。表1のような感染性疾患のある面会者は防護環境に入るべきではないし、移植患者や前処置中の患者に直接接触してはならない。このスクリーニングをするために、スタッフは感染予防について十分な知識を持つべきである²⁾。
- 3.2. 以前、面会者はスタッフと同様に、防護環境に入室するときにはガウンに着替えていたという歴史がある。しかし、衣服に眼に見えるような汚れがなければ着替えずにそのまま入室してもよい。
- 3.3. 防護環境に入室している患者への面会者は適切な手洗いと標準予防策 (standard precaution) を理解して遵守しなければならない²⁾。これに加えて感染の罹患/キャリアーの可能性が否定できれば面会者の年齢制限を設ける必要はないが、スタッフの人数等の理由で徹底できなければ年齢制限 (小児等) を設けることを考慮してもよい。
- 3.4. 面会者の数はスタッフによる適切な呼吸器感染症スクリーニング、手指衛生の指導などの感染予防策の教育や監督が可能な人数内に制限することを考慮してもよい²⁾。
- 3.5. 面会者は適切に洗濯した清潔な着衣を着用し、長い髪の毛は束ねるなど清潔に留意すべきである。
- 3.6. 防護環境には面会者個人の所持品はできる限り持ち込まない事を推奨する。
- 3.7. 面会者は防護環境での飲食をするべきではない。
- 3.8. 面会者が患者ベッドに座ることを禁止し、室内の設備および物品に必要以外は触れないことを原則とする。
- 3.9. 患児の場合は、抱擁するなどの直接的に接触することが多いため、面会者の健康状態については十分に考慮する。また、患児の湿性の分泌物や排泄物に触れた場合の手洗いは十分に行うよう指導しなければならない。エプロン・マスクを使用することを考慮してもよい。
- 3.10. 面会時間/回数などは、患者の病状・精神状態で決定することを考慮してもよい。

4. 防護環境で使用する物品の扱いと清掃

- 4.1. 患者の生活物品
 - 4.1.1. 患者の生活物品 (洗面洗髪用具、食事用具、寝衣、下着、スリッパ、ちり紙、リネン類、本、新聞、手紙、筆記用具など) の滅菌処理、あるいは紫外線照射を行うことを推奨しない。
 - 4.1.2. 患者の生活物品や玩具は環境清拭用クロスにて埃を除去したものをを用いる。そのために消毒薬を使う必要は推奨しない。本、雑誌、新聞、手紙なども例外ではないが、汚染のひどいものは防護環境には持ち込むべきではない。
 - 4.1.3. 植物・ドライフラワーの防護環境への持ち込みは、埃の集積、虫の混入、水・土の中の菌繁殖の点から禁止する²⁾。
- 4.2. 看護用品・医療器具
 - 4.2.1. 看護用品・医療器具 (アイソノン、体温計、血圧計、聴診器、ペンライト、吸引器、輸液監視装置など) を滅菌や紫外線照射する必要はないが、埃をとるための環境クロスによる清拭を行ない、清潔な状態で使用することを推奨する。ディスポーザブル製品が用意できるものは、そちらを使用する。
- 4.3. 防護環境の清掃
 - 4.3.1. 通常、壁や床などの環境表面には細菌汚染があるが、これらの環境表面の細菌が患者に感染することは殆どないため、環境表面の消毒や滅菌は推奨しない³⁾。日常的な掃除で十分であり、アルコールなどによる特殊な掃除は推奨しない。

- 4.3.2. 環境の定期的な細菌検査は推奨しない³⁾。
- 4.3.3. テーブルなどの水平面の埃取りや換気口の格子なども日常の掃除によって埃の蓄積を避けることを推奨する。清掃するときには、埃が立たないように注意する²⁾。
- 4.3.4. 高頻度接触表面(ドアノブ、ベッド柵、電灯のスイッチなど)を重点的に環境クロスによる清拭を推奨する。また、水回り(流しやシャワー区域など)は洗剤にて洗浄したあとに、十分に乾燥させなければならない。

Ⅲ. 移植患者の教育と指導

1. 入院時の指導

1.1 指導開始時期と内容

- 1.1.1. 移植開始前に十分な時間を取り感染予防についての患者教育を行うべきである。
- 1.1.2. 手指衛生、口腔内の衛生、皮膚・会陰・肛門部のケア、行動範囲などについて指導を行うことを推奨する。
- 1.1.3. 感染予防行動が正しく実施できるまで指導を繰り返すべきである。

1.2. 手指衛生

- 1.2.1. 正しい手洗いの手技を習得できるよう指導する。
- 1.2.2. 流水での手洗い、アルコール手指消毒薬の使い分けを指導する。
- 1.2.3. 手指衛生の正しいタイミングを指導する。
- 1.2.4. 手を拭くタオルは、ペーパータオルか患者個人専用の清潔なタオルかを使用するよう環境を整えるべきである。
- 1.2.5. 固形石鹼の使用は避け、液体石鹼の使用を推奨する。但し、液体石鹼は適切に管理しなければならない(ディスペンサーへの石鹼の継ぎ足しは、細菌汚染に繋がるため行わない²⁾。

1.3. 口腔内の衛生

日本造血細胞移植学会では、口腔ケアに関するガイドラインをの作成を予定している。

- 1.3.1. 口腔内の感染の危険を減らすため、移植前に口腔外科や歯科を受診し、口腔の状態を改善しておくことを推奨する。
- 1.3.2. 感染症となりえる病変の治療としての抜歯などの侵襲的処置に関しては、処置による局所の回復までに10-14日を要すること、保存的処置の可能性も考慮してその適応を決めることが望ましい。
- 1.3.3. 正しいブラッシングの方法を指導する。
- 1.3.4. 口腔内の清潔を保つため、定期的に含嗽またはブラッシングを行えるよう指導する。
- 1.3.5. 口腔内の痛みによって口腔内の清潔を保つことができない場合は、鎮痛剤を適宜使用して含嗽を継続するように努める。
- 1.3.6. 中等度以上の口腔粘膜傷害の発症が予測される場合にはcryotherapyなどの口腔内予防を積極的に検討する。

1.4. 皮膚・会陰・肛門部のケア

- 1.4.1. 皮膚の清潔を保つため、可能な限り毎日シャワーを行う。それが出来ない場合は、清拭などで全身の清潔を保つ。
- 1.4.2. 皮膚に刺激を与えないように、弱酸性の石鹼の使用、やわらかいタオルの使用を推奨する。
- 1.4.3. 会陰・肛門部は、排泄毎に清潔にする。
- 1.4.4. 管理されていないウォシュレットのノズルは感染源となる可能性がある。使用する場合に

- は、定期的に清掃が行われ清潔であることを確認すべきである。
- 1.4.5. 女性の場合は、会陰を前方から後方に拭き取るように指導する。
 - 1.4.6. 洗腸や座薬の使用、肛門診、タンポンの使用は粘膜へ刺激を与えるため、避けることが望ましい。
 - 1.4.7. 衣類は、洗濯後にしっかりと乾燥させた清潔なものを身に着ける。
- 1.5. 行動範囲
- 1.5.1. 患者の行動可能な範囲を施設ごとに規定し、患者に指導する。
 - 1.5.2. 防御環境内でのマスクの着用は必要ないが、防御環境を離れる場合にはマスクを着用させ、その際には、サージカルマスクの適切な装着方法を指導する。
 - 1.5.3. 帰宅時には、手指衛生と含嗽を行うことを指導する。

2. 外泊・退院時の指導

外泊および退院前には患者および家族に対し、感染予防に関する以下の指導を行う。

- 2.1. 家にいる間、そして外から帰宅した際は特に、手洗いと含嗽を励行する。手指衛生が実施されていない手で目、鼻、口に触ることは極力避けること。
- 2.2. 人ごみへの外出や呼吸器症状のある人との接触はできるだけ避けること。
 - 2.2.1. 呼吸器症状のある人との接触が避けられない場合には、移植患者はサージカルマスクを装着する。また、呼吸器症状のある人に咳エチケット(標準予防策の項を参照)の実施協力を依頼する。
- 2.3. アスペルギルス曝露を可能な限り避けるべきであること。
 - 2.3.1. 建築や発掘現場、埃の積もっている環境は避けるよう指導する。
 - 2.3.2. 自宅の大掃除や模様替えは、患者が外泊や退院をする前に終了するよう指導をする。
 - 2.3.3. 土や水あか、植物には直接触れないようにする(ごみの処理も同様である)。どうしても接触しなければならない場合には、手袋、マスクを装着するよう指導する。
- 2.4. レジオネラ菌への曝露を可能な限り避けるべきであること。
 - 2.4.1. 銭湯などの公共浴場、循環式風呂やプールの利用は避けるべきである。
 - 2.4.2. ジャグジー風呂、打たせ湯、噴水などのエアロゾルが発生する場所へ近づくことは避けるべきである。
 - 2.4.3. 加湿器の使用はできるだけ避けることが望ましいが、使用する場合には清掃と水の交換を毎日行うべきである。
- 2.5. ペットとの接触に由来する感染症を可能な限り予防すべきであること。
 - 2.5.1. 新しくペットを飼い始めることは避けるよう指導する。
 - 2.5.2. ペットとの接触は出来るだけ避けるよう指導する。特にクリプトコックス、トキソプラズマ、サルモネラの危険があるため、ハトや鳥、猫の糞、爬虫類との接触は避けるべきである。
 - 2.5.3. ペットやペット周囲のものに触れた場合には、手指の洗浄をしっかりと行うよう指導する。
 - 2.5.4. ペットの排泄物に直接接触しないようにする。どうしても接触しなければならない場合には、手袋とマスクを装着するよう指導する。
- 2.6. 食事に関する注意事項は食事の項参照。
- 2.7. 性生活は定まったパートナーに限定しコンドームを使用すること。また、患者の粘膜と精液、唾液等の粘液が直接接触する行為は避けるべきであること。

IV. 血管内留置カテーテルの管理

1. 中心静脈カテーテルの管理

中心静脈カテーテル(Central venous catheter : CVC)は高浸透圧・高濃度の輸液を投与するため、上大静脈と下大静脈など中心静脈にカテーテル先端を位置させる必要がある。頸静脈・鎖骨上・鎖骨下静脈、大腿静脈からアプローチする方法と、肘静脈からアプローチする末梢挿入中心静脈カテーテル(peripherally inserted central catheter : PICC)の2種類があるが、カテーテル管理法は同様に取り扱う。

1.1 挿入前

1.1.1. 中心静脈カテーテルの挿入と管理に関しての適切な手順書を作成するとともに、それに基づき、中心静脈カテーテルを挿入し、ケアし、維持する全ての医療従事者に、中心静脈カテーテル感染予防に関する教育を行うべきである^{8,13,14)}。

1.1.2. カテーテル感染を予防するために適切な看護スタッフレベルを確保することを推奨する^{8,15)}。

1.2. 挿入時

1.2.1. カテーテル挿入・操作前に手指衛生を実行する^{8,13,14)}。

1.2.2. 非皮下トンネル型カテーテルの挿入部位としては、感染リスクの観点からは鎖骨下静脈が、穿刺リスクの観点からは内頸静脈が推奨されるが、感染性合併症を低減することのリスクとベネフィットを総合的に判断して最適と考えられる部位を選択する。機械的合併症を低減するために超音波ガイド下でカテーテルを挿入することを推奨する^{8,16)}。

1.2.3. カテーテルの挿入には訓練されたスタッフを選択する。

1.2.4. カテーテル挿入時にはマキシマルバリアプレコーションを行うべきである^{17,18)}。

1.2.5. カテーテルの挿入部位は、適切な皮膚消毒薬で消毒を行うべきである。

1.2.5.1. 2ヶ月以上の年齢の患者の皮膚消毒には、1%クロルヘキシジンアルコールの使用を推奨する。アルコールにアレルギーがある場合は、0.5%クロルヘキシジン(1%が市販されていないため)もしくは、1.5%オラネジンを使用する。^{8,13,14,19)}

1.2.5.2. 10%ポピドンヨードを使用する場合は、消毒後に十分に乾燥させるか、最低でも2分以上は皮膚に残留してからカテーテルを挿入する。

1.3. 挿入後

1.3.1. 不要となったカテーテルは可及的速やかに抜去すべきである。

1.3.2. 感染予防を目的としたカテーテルの定期的な交換は推奨しない。

1.3.3. カテーテル挿入部を毎日観察し、感染徴候がないことを確認すべきである。

1.3.4. カテーテル挿入部位のドレッシング交換^{8,13,14,20,21)}。

1.3.4.1. ドレッシング材は半透過性透明ドレッシング材を使用し、出血・浸出液が多い場合には滅菌ガーゼを使用する。

1.3.4.2. ガーゼドレッシングは2日毎、透明ドレッシングは7日毎に交換する。ただし、汚れたり、緩んだり、濡れたりした場合にはその都度交換することを推奨する。

1.3.4.3. ドレッシング交換時には、適切な皮膚消毒薬で消毒を行うべきである。

1.3.4.4. 2ヶ月以上の年齢の患者の皮膚消毒には、1%クロルヘキシジンアルコールの使用を推奨する。

1.3.4.5. 10%ポピドンヨードを使用する場合は、消毒後に十分に乾燥させるか、最低でも2分以上は皮膚に残留してからカテーテルを挿入する。または、アルコール含有のポピドンヨードの使用を推奨する。

1.3.4.6. 抗菌薬の軟膏やクリームの使用は推奨しない。

1.3.4.7. クロルヘキシジン含浸スポンジ・ドレッシングの使用による感染予防効果が明らかになっ

てきている。マキシマルバリアプレコーションなどの効果が認められている対策を実行後も感染率が下がらない場合には、クロルヘキシジン含浸スポンジ・ドレッシングの使用を考慮してもよい。

- 1.3.5. カテーテルにアクセスする前に、カテーテルハブ、ニードルレスコネクター、インジェクションポートを消毒用エタノールまたは0.5%クロルヘキシジンエタノールで5秒以上かけて確実に消毒すべきである。
- 1.4. 点滴セットの管理と薬剤の混合
 - 1.4.1. 点滴セットは少なくとも4日から7日以内に交換する。ただし、血液、血液製剤、脂肪製剤に使用した点滴セットは24時間以内に交換することを推奨する^{8,13,22)}。
 - 1.4.2. ニードルレスコネクターを使用する場合には、メカニカルバルブよりもスプリットセプタムの方が感染率を減少させるというデータがある。点滴セットやコネクターの構造的特徴を理解した上で使用すべきである⁸⁾。
 - 1.4.3. 薬剤の混合は原則としてクリーンベンチを使用し無菌的に調剤することを推奨する¹⁴⁾。
 - 1.4.4. 病棟での調剤は必要最低限とする。病棟で調剤を行う際は、病棟にクリーンベンチを設置し、クリーンベンチ内で施行することが望ましい。それが困難な場合には、手指消毒後に清潔な手袋(未滅菌手袋など)を装着して行うべきである¹⁴⁾。

2. 末梢静脈カテーテルの管理

- 2.1. 挿入時^{8,13,20)}
 - 2.1.1. カテーテル挿入・操作前に手指衛生を実行し、清潔な手袋(未滅菌手袋など)を装着するべきである。
 - 2.1.2. カテーテル挿入部位は、成人では、下肢よりも上肢を第一選択とする。小児では、手、足背、頭皮を使用する。
 - 2.1.3. カテーテル挿入前には、70%イソプロパノールまたは1%クロルヘキシジンエタノールで皮膚消毒を行うべきである。アルコールでも代用可能である。
 - 2.1.4. カテーテル挿入部のドレッシングには、挿入部の観察が行いやすいよう滅菌の半透過性の透明ドレッシングの使用を推奨する。
- 2.2. 挿入後^{8,13)}
 - 2.2.1. 不要となったカテーテルは可及的速やかに抜去すべきである。
 - 2.2.2. カテーテル挿入部を毎日観察し、感染徴候がないことを確認する。
 - 2.2.3. 交換頻度は、成人では静脈炎を防止するために少なくとも72～96時間ごとの交換を推奨する。小児では、合併症が生じない限り静注療法が終了するまでカテーテルを留置しておいてもよい。
 - 2.2.4. 点滴セット、薬剤の調剤に関しては中心静脈カテーテルの項に準ずる。

V. 血管内留置カテーテルに由来する感染症の管理

1. 血管内留置カテーテルに由来する感染症の診断

- 1.1 血管内留置カテーテルに由来する感染症は留置部位局所の感染症および全身性の血流感染症に区別される。
- 1.2 カテーテル留置局所の感染は、出口(exit site)感染、トンネル感染、ポケット感染などと呼

- ばれ、通常、感染部位の発赤・硬結・熱感・圧痛などを伴い、血流感染症の合併を認めない場合には、皮膚感染症として治療を行う。
- 1.3. カテーテル関連血流感染症 (catheter-related blood stream infection; CRBSI) は、留置カテーテルを介して発生する一般細菌あるいは真菌による菌血症であり、発熱や悪寒・血圧低下などの症状を伴い、全身性感染症として治療を行う。
 - 1.4. カテーテル関連血流感染症の起因菌として最も分離頻度の高いものはコアグラエゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) であり、次いで代表的なものとしては黄色ブドウ球菌、腸球菌、グラム陰性桿菌、カンジダ属菌がよく知られている^{8, 23, 24, 25)}。
 - 1.5. カテーテル関連血流感染症の発症が疑われる場合には、留置中のカテーテルと他の末梢静脈から1セットずつ血液培養を実施することが望ましい^{8, 23)}。
 - 1.6. 中心静脈カテーテル留置中の患者におけるカテーテル関連血流感染症の診断には、末梢静脈と中心静脈カテーテルから採取した血液培養の半定量的な比較あるいは培養陽性となるまでの時間の比較 (differential time to positivity; DTP)、抜去したカテーテル先端部の培養などが提案されているが、確立したものはなく、個々の患者の病状に応じた臨床的判断が重要である²⁵⁾。

2. 血管内留置カテーテルの抜去

- 2.1. 中心静脈カテーテルあるいは末梢静脈カテーテルを留置中の患者において、以下のような徴候が認められた場合には、推定される起因菌の種類に基づき、適切な抗菌薬の投与を開始するとともに、可及的早期にカテーテルを抜去することを推奨する^{8, 23-25)}。
 - 2.1.1. カテーテルの閉塞が確認された場合。
 - 2.1.2. カテーテル挿入部位に血栓形成や血管炎の徴候が認められる場合。
 - 2.1.3. 菌血症性の塞栓症や感染性心内膜炎の合併が疑われる場合。
 - 2.1.4. 発熱・血圧低下などの全身症状とともに血液培養から黄色ブドウ球菌、緑膿菌、カンジダ属菌、抗酸菌が分離された場合。
 - 2.1.5. 血液培養からの分離菌に対して感受性を有する抗菌薬の投与にもかかわらず、発熱・血圧低下などの全身症状が72時間以上持続しカテーテル以外に明らかな感染源が見出されない場合。または、菌陽性が持続する場合。
- 2.2. 中心静脈カテーテルに由来する血流感染症が疑われても、以下の場合には初期治療としての中心静脈カテーテルの抜去は必須ではなく、起因菌に対して感受性を有する抗菌薬を1-2週間程度投与した後に十分な治療効果が得られていると判断された場合にはカテーテルを温存することを考慮してもよい^{8, 23-25)}。
 - 2.2.1. コアグラエゼ陰性ブドウ球菌による血流感染症で、分離された菌がグリコペプチドに対する感受性を有している場合。
 - 2.2.2. 血液培養から分離された菌の病原性が低く、感受性を有する抗菌薬の投与により臨床症状が安定している場合。
- 2.3. カテーテル関連血流感染症の予防あるいは治療を目的として、ヘパリン、EDTAなどの抗凝固薬にバンコマイシン、ミノサイクリンなどの抗菌薬を混合した溶液でカテーテルをロックする試みも行われているが、その有効性は十分に確立しているとは言い難く、耐性菌出現についての情報も不足しているため、現段階では推奨されない^{26, 27, 28)}。

VI. 食事

1. 食品の安全性

- 1.1 病院食等1日750食以上提供する施設では、HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point) の考えに基づいた「大量調理施設衛生管理マニュアル」に従った食品が提供されている。この内容を遵守した食事は幹細胞移植患者にも安全である。
- 1.2. 安全な調理方法として2006年WHOより出版された「Five Keys to Safer Food Manual (食品をより安全にするための5つの鍵マニュアル)」を参考にする。
- 1.3. 患者本人や家族等、移植患者の食事を用意する人は、安全な調理方法や安全な食品の選択方法を学習する。

2. 調理方法

- 2.1. 手荒れや手に化膿創のある人は食品に直接触れない。
- 2.2. 下痢や嘔吐などの消化器症状のある場合、調理しない。
- 2.3. 調理器具、食器は衛生管理された物を使用する。
- 2.4. 調理前に石鹸と流水で手洗いを行う。
- 2.5. 生肉、生卵、生魚介類に触れた後は石鹸流水で手洗いを行う。
- 2.6. 生肉、生魚介等は他の食品と異なるまな板で取り扱う。
- 2.7. 加熱済み食品と生の食品はまな板等調理器具をわけて取り扱う。
- 2.8. 魚介類は新鮮なものでも水でよく洗う。
- 2.9. 食品媒介感染症予防のために加熱時間と温度に留意する(資料1)。
- 2.10. 調理済み食品は、2時間以上常温保管された物は破棄する。
- 2.11. 調理後2時間以内であれば、除菌を目的とした再加熱の必要はない。

3. 食品の選択(資料2参照)

- 3.1. 賞味期限・消費期限の切れた食品は食べない。
- 3.2. 賞味期限・消費期限内の物でも冷凍・冷蔵等表示された適正な保管方法のものを選択する。
- 3.3. 外食の際や調理済み食品を選択する際は、調理製造過程と保管状態の安全性が確認できる物を選択する。
- 3.4. 食肉類・魚介類・卵の生食は禁止する。サルモネラ・カンピロバクター・病原性大腸菌・腸炎ビブリオ・ノロウイルス等に食品汚染の可能性がある。生食の解禁の時期に関しては明らかなエビデンスはないもの、2007年CDCガイドラインでは、同種移植後では免疫抑制剤中止以降、自家移植後3ヶ月以降の案が提示されている。ただし、最終的には主治医の判断に基づく²⁾と記載されている²⁾。
- 3.5. 生野菜は、生産・収穫・搬送・保管・調理等の途上で動物の糞尿による汚染・土壌中の真菌付着・腸管出血性大腸菌等で汚染された水・ノロウイルス・サルモネラ等による食品汚染の可能性あるため、次亜塩素酸ナトリウム(100ppm)に10分浸漬後飲料に適した水での流水洗浄後皮をむくか加熱調理を行う。
- 3.6. 乳製品は殺菌表示のあるものを選択する。殺菌されていない物は、サルモネラ・カンピロバクター・リステリア等による食品汚染の可能性がある。
- 3.7. カマンベールやブルーチーズ等かびの生えているチーズは、免疫力の状態によっては真菌の摂取や吸入による感染も危惧されるため避ける。
- 3.8. 味噌は、自家製味噌等の容器に付着した他の真菌の摂取や吸入等による感染が免疫力の状態によっては危惧される。加熱調理後摂取する。

- 3.9. 納豆は、芽胞を形成し100°C以上の熱にも耐える。納豆を加熱しても菌は死滅しない。病原性は低いといわれているが、十分に検討されていないため摂取にあたっては免疫状況等慎重に対応する。
- 3.10. 豆腐は、殺菌表示のある豆腐または充填製法の豆腐を選択する。調理途上の大腸菌やノロウイルス等による食品汚染の可能性あり慎重に調理する。
- 3.11. 生の木の実・ドライフルーツは、水分を含有していることより真菌の発生や収穫・製造・搬送等の途上に土壌や動物の糞便等による食品汚染の可能性があるので避ける。
- 3.12. 漬物・梅干は、調理工程の衛生管理が確認できない場合は避ける。
- 3.13. 缶・ペットボトル・ブリックパック等に入った清涼飲料は、包装に破損のない賞味期限内の物を選択する。開封後は冷蔵保存し24時間過ぎたら破棄する。
- 3.14. ペットボトル飲料水は賞味期限表示のある物を選択し、開封後はコップ等にうつして飲み、容器に直接口をつけない。開封後は冷蔵保存し24時間過ぎたら破棄する。
- 3.15. 水道水は、1分以上沸騰後飲用とする。水道水は塩素が含まれており大腸菌などの一般細菌は安全なレベルまでコントロールされているが、全ての微生物が完全に除去されていない。特に、クリプトスポリジウムは塩素に耐性を持っているため、まれに水道水の汚染報告がある。
- 3.16. 氷は、上記飲用可能な水を使用し、他の食品が付着しないように製氷したものを摂取する。製氷工程の衛生管理が確認できない場合は避ける。
- 3.17. 缶詰・レトルト食品は、容器の破損・変形・膨張していない製品を選択する。
- 3.18. アイスクリューム・シャーベット・ゼリー・プリンは、個別密封されている製品を選択する。一度溶解した物は避ける。
- 3.19. 蜂蜜は、殺菌表示のある製品を選択する。また、一歳未満には蜂蜜は与えない。
- 3.20. 焼菓子、チョコレート、ガム等市販菓子類は、少量個別包装を選択する。「するめ」によるサルモネラ食中毒例があるため魚介類を材料とする製品の安全性は十分に検討されていないため慎重に選択する。

Ⅶ. 細菌感染症の予防を目的とする薬物の投与

1. 抗菌薬の予防的投与

- 1.1 無症状で発熱のない好中球減少患者に対する抗菌薬の予防的投与は、抗菌薬耐性菌の選択圧(感受性菌を減少させ、耐性菌を増加させる要因)となり得ることから、原則として無条件に実施することは推奨しない。
- 1.2. 近年の多剤耐性菌による感染症の増加を鑑み、造血幹細胞移植を実施する施設においては、移植病棟から分離される一般細菌の抗菌薬感受性状況や移植病棟に入院中患者の耐性菌保菌状況について定期的なサーベイランスを行い、感染制御チームICTと情報を共有する。
- 1.3. 化学療法後の好中球減少者に対するフルオロキノロンの予防的投与は、感染症の発生頻度を減少させ、死亡率の低下に寄与するというメタ解析の結果があり、移植前処置後の好中球減少期間がおおむね一週間以上となることが予測される成人の造血幹細胞移植患者に対しては、フルオロキノロンの予防的投与を積極的に考慮する^{29-31, 32, 33)}。その一方、フルオロキノロンの投与機会の増加は、フルオロキノロン耐性菌の分離頻度やクロストリジウム・ディフィシル関連腸炎の発生頻度を増加させるとする報告がなされていることから、全ての移植患者にフルオロキノロンの予防的内服を一律に行うことは推奨しない³⁴⁻³⁸⁾。特にフルオロキノロンに対する耐性菌の分離率が高い施設においては、フルオロキノロンの予防的投与の適応をより慎重に検討すべきである^{31, 32, 38)}。

- 1.4. 予防的なフルオロキノロンの投与を行う場合には、前処置開始日から移植日までの間に経口的に投与を開始し、好中球数の十分な回復が得られた場合や発熱性好中球減少症などのイベントにより他の抗菌薬による治療を開始する場合には速やかに中止する^{29-31,32)}。
- 1.5. グラム陽性菌を標的として投与経路を問わずバンコマイシンなどの抗菌薬を予防的に使用することの有用性は明らかではなく、耐性菌の選択圧となるリスクも存在することから、一般的には推奨されない^{39,40)}。
- 1.6. ポリミキシンやアミノグリコシドなどの非吸収性抗菌薬あるいはメトロニダゾールを消化管殺菌(腸管内常在細菌叢の抑制による感染予防)の目的で使用することの有用性は明らかではなく、推奨されない^{30,41,42)}。
- 1.7. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)を無症候性に保菌する造血幹細胞移植患者に対して、MRSA感染症の予防を目的として抗MRSA薬を局所的あるいは全身的に投与することの有用性についての検討は十分ではなく、今後の課題であるが、MRSA感染症の既往を有する場合にはその使用を考慮してもよい^{43,44)}。
- 1.8. バンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus sp.*, VRE)を無症候性に保菌する造血幹細胞移植患者に対して、VRE感染症の予防を目的として抗VRE薬を投与することの有用性を検討した報告は乏しく、今後の検討課題である^{41,43)}。
- 1.9. クロストリジウム・ディフィシルを無症候性に保菌する造血幹細胞移植患者に対して、クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎の予防を目的として、経口的にバンコマイシンやメトロニダゾールを投与することは推奨されない^{41,43,45)}。
- 1.10. 多剤耐性グラム陰性菌を無症候性に保菌する造血幹細胞移植患者に対して、それらに対する感受性を有しない抗菌薬の予防的投与を行うことは多剤耐性菌の選択圧となるリスクが存在することから推奨されない^{46,47)}。
- 1.11. 小児患者に対する造血幹細胞移植の実施時における予防的抗菌薬投与の有用性は確立していないため、当該患者の背景因子を考慮した上で個別的に検討する^{41,48,49,50)}。
- 1.12. 無症状の移植患者では、定期的な細菌の監視培養を行うことは推奨されない。

2. G-CSFの予防的投与

- 2.1. 造血機能の回復を促進する目的で移植後早期からG-CSFの投与を行うことを「予防的なG-CSFの投与」と定義する。
- 2.2. 選択する移植法・造血幹細胞ソースによって予想される好中球減少と粘膜障害の程度と持続期間は異なること、また骨髄あるいは動員末梢血幹細胞の移植を受ける患者に対して、予防的なG-CSFの投与を行うことは、好中球減少期間の短縮と感染症発症リスクの低下に寄与するが、死亡率の減少には寄与しないとするエビデンスが存在することから、全ての移植患者にG-CSFを予防的に投与することは推奨しない⁵¹⁻⁵⁵⁾。
- 2.3. 骨髄あるいは動員末梢血幹細胞を用いた移植時における予防的なG-CSFの投与開始時期に関しては、移植直後から投与することの有益性が確認されていないため、おおむね移植後5-7日目以降から開始することを推奨する。
- 2.4. 予防的なG-CSFは原則として経静脈的に投与を行い、一日投与量は体表面積1 m²あたり300 µgあるいは体重1 kgあたり5 µgを目安とする⁵⁶⁾。
- 2.5. 予防的なG-CSFの至適な中止時期については一定のコンセンサスは得られていないが、おおむね好中球数1,500/mm³への到達を目安とする⁵⁶⁾。

3. 免疫グロブリンの予防的投与

- 3.1. 造血幹細胞移植後の早期に細菌感染症やウイルス感染症を予防する目的で免疫グロブリン

を投与することの有用性は確立していないため、全ての移植患者に免疫グロブリンの予防的投与を行うことは推奨しない^{57, 58)}。

- 3.2. 移植前に高度の低免疫グロブリン血症 (IgG < 400 mg/dl) を認める場合や、移植後の免疫グロブリンの回復が遅延する場合には、免疫グロブリンの補充療法を考慮してもよい^{2, 59)}。
- 3.3. 免疫グロブリンの補充療法を行う場合には、血清IgG濃度400-500 mg/dlを維持することを目標とする²⁾。移植後の患者血中における半減期が通常よりも短い(1-10日程度)とされていること⁶⁰⁾、移植後早期に比較的大量の免疫グロブリンを投与することが肝中心静脈閉塞症の発症リスクの増加に關与することを示唆する報告等を考慮し^{58, 61)}、移植後7日目以降、1-2週間毎に血清IgG濃度を測定し、それに基づいて投与法を調整することを推奨する。

4. 経験的治療

4.1. 抗菌薬の治療的投与

- 4.1.1. 造血幹細胞移植後早期の好中球減少期に発熱・悪寒・急性循環不全などの症状が出現し、それらの症状を説明し得る感染症以外の原因が明らかではない場合には、異なる採取部位より2セットの血液培養を採取した後に、発熱性好中球減少症として可及的早期に経験的な抗菌薬の投与を開始する。ただし、以後の検索により部位特異的な感染症の存在や原因菌が判明した場合には、その治療に最も適した抗菌薬への変更を行う。
- 4.1.2. 発熱性好中球減少症に対する経験的抗菌薬の選択方法については、すでに多くのガイドラインが公表されている^{29, 61, 62)}。緑色レンサ球菌、腸内細菌群、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌等に広く感受性を有する薬剤として、抗緑膿菌活性を有するセファロスポリン系抗菌薬(セフェピム等の第4世代セファロスポリン)、ピペラシリン/タゾバクタム、カルバペネム系抗菌薬のいずれか単独、あるいはそれらのいずれかとアミノグリコシドの併用を選択することが推奨される。2010年米国感染症学会IDSAガイドライン策定から大きな改定はなされていない²⁹⁾。しかし、近年種々の耐性菌が出現し、感染管理上重大な問題となっており、antimicrobial stewardshipの重要性が注目されている。
- 4.1.3. 発熱性好中球減少症に対するβラクタム系抗菌薬単独による治療とそれらにアミノグリコシドを併用した治療の無作為化比較試験のメタ解析では、アミノグリコシド併用の優位性は確認されていない⁶³⁾。しかし、特にセファロスポリン系薬剤単剤を初期治療薬として用いた場合には、他のβラクタム系抗菌薬を単独で用いた場合と比較して死亡率の上昇が見られる、とする研究結果も報告されていることから⁶⁴⁾、セファロスポリン系抗菌薬に対するグラム陰性桿菌の耐性化率が高い施設等においては、経験的治療の初期段階からアミノグリコシド系抗菌薬を併用することを考慮してもよい。
- 4.1.4. 発熱性好中球減少症に対する経験的治療の第一選択薬として、βラクタム系抗菌薬にグリコペプチドを併用することは一般的には推奨されない。しかし、移植前にペニシリン/セファロスポリン低感受性レンサ球菌やMRSAの保菌が判明している場合、急性循環不全・重篤な粘膜障害など深刻な臨床症状を伴う場合等には、経験的治療の初期段階からグリコペプチドを併用することを考慮してもよい(保険適応外)³⁰⁾。
- 4.1.5. カルバペネム系の使用は、ESBL (extended spectrum beta-lactamase) 産生菌が起因菌と考えられ、カルバペネム系に効果が期待できる場合に考慮するべきで、初回から安易には使用しない^{29, 61, 62)}。
- 4.1.6. 感染制御チームと協同で、各施設ごとの分離菌の頻度およびその薬剤感受性状況を把握しておく。

4.2 G-CSFの治療的投与

- 4.2.1. 感染症の発症や生着の遅延などのイベントに対してG-CSFの投与を行うことを「治療的な

G-CSFの投与」と定義する。

- 4.2.2. 現時点では、G-CSFの治療的な使用が造血幹細胞移植後早期に発生した細菌感染症等の予後に与える影響は明らかではない³⁰⁾。しかし、以下のような合併症の発症が疑われる場合には、その使用を考慮してもよい。
 - 4.2.2.1. 移植後好中球数の回復が得られる以前に発症し、抗菌薬を開始後も臨床症状の改善が見られない感染症。
 - 4.2.2.2. 生着の遅延(移植後3-4週間の時点で概ね好中球数が $200/\text{mm}^3$ 以下)。
 - 4.2.2.3. 二次性生着不全。
- 4.3. 免疫グロブリンの治療的投与
造血幹細胞移植後の発熱性好中球減少症や細菌感染症の治療を目的として免疫グロブリンの補充療法を行うことは、高度の低免疫グロブリン血症(IgG < 400 mg/dl)を認める場合などを除いて推奨しない^{59, 30)}。

参考文献 (I ~ VII)

1. CDC. Guideline for isolation precautions: Preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. (<http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/Isolation2007pdf>).
2. CDC. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. (<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4910pdf>).
3. CDC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. (http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/eic_in_HCF_03pdf).
4. CDC. Guidelines for preventing health-care associated pneumonia. (<http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/HAPneu2003guidelinespdf>).
5. CDC. Guideline for hand hygiene in health-care settings. (<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5116pdf>).
6. CDC. Guideline for infection control in health care personnel. (<http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/InfectControl98pdf>).
7. CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. (<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5808pdf>).
8. CDC. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, 2011. (<http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/bsi-guidelines-2011pdf>).
9. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44:159-177.
10. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:e51-77.
11. 抗菌薬の適正使用に向けた8学会提言. 抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship ; AS) プログラム推進のために一提言発表の背景と目的一. 日本化学療法学会雑誌. 2016;64:379-385.
12. 日本造血細胞移植学会. 日本造血細胞移植学会の移植後早期の感染管理ガイドラインに定義される防護環境(protective environment)についての見解(平成25年7月1日). (<https://www.jshct.com/pdf/20130701pdf>).
13. Marschall J, Mermel LA, Classen D, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream

- infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29 Suppl 1:S22-30.
14. 武澤純, 井上善文. カテーテル血流感染対策. 小林寛伊, 吉倉廣, 荒川宜親編集. エビデンスに基づいた感染制御 (改訂2版) - 第1集 - 基礎編. メヂカルフレンド社, 東京. 2003:28-59.
 15. Fridkin SK, Pear SM, Williamson TH, Galgiani JN, Jarvis WR. The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17:150-158.
 16. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Pribble CG. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: a meta-analysis of the literature. *Crit Care Med*. 1996;24:2053-2058.
 17. Hu KK, Veenstra DL, Lipsky BA, Saint S. Use of maximal sterile barriers during central venous catheter insertion: clinical and economic outcomes. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1441-1445.
 18. Hu KK, Lipsky BA, Veenstra DL, Saint S. Using maximal sterile barriers to prevent central venous catheter-related infection: a systematic evidence-based review. *Am J Infect Control*. 2004;32:142-146.
 19. Chaiyakunapruk N, Veenstra DL, Lipsky BA, Saint S. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2002;136:792-801.
 20. Gillies D, O'Riordan L, Carr D, Frost J, Gunning R, O'Brien I. Gauze and tape and transparent polyurethane dressings for central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:CD003827.
 21. Hoffmann KK, Weber DJ, Samsa GP, Rutala WA. Transparent polyurethane film as an intravenous catheter dressing. A meta-analysis of the infection risks. *JAMA*. 1992;267:2072-2076.
 22. Gillies D, O'Riordan L, Wallen M, Morrison A, Rankin K, Nagy S. Optimal timing for intravenous administration set replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD003588.
 23. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1-45.
 24. Raad I, Hanna H, Boktour M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1119-1127.
 25. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:645-657.
 26. Rackoff WR, Weiman M, Jakobowski D, et al. A randomized, controlled trial of the efficacy of a heparin and vancomycin solution in preventing central venous catheter infections in children. *J Pediatr*. 1995;127:147-151.
 27. Henrickson KJ, Axtell RA, Hoover SM, et al. Prevention of central venous catheter-related infections and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin/ciprofloxacin/heparin flush solution: A randomized, multicenter, double-blind trial. *J Clin Oncol*. 2000;18:1269-1278.
 28. Chatzinikolaou I, Zipf TF, Hanna H, et al. Minocycline-ethylenediaminetetraacetate lock solution for the prevention of implantable port infections in children with cancer. *Clin Infect Dis*. 2003;36:116-119.
 29. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56-93.
 30. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Prevention and treatment of cancer-related infections V.2. 2009 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf).
 31. Imran H, Tleyjeh IM, Arndt CA, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:53-63.

32. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med.* 2005;142:979-995.
33. Hallbook H, Lidstrom AK, Pauksens K. Ciprofloxacin prophylaxis delays initiation of broad-spectrum antibiotic therapy and reduces the overall use of antimicrobial agents during induction therapy for acute leukaemia: A single-centre study. *Infect Dis (Lond)* . 2016;48:443-448.
34. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med.* 2005;353:977-987.
35. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:629-640.
36. Lautenbach E, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Sheridan A, Fishman NO. Imipenem resistance among pseudomonas aeruginosa isolates: risk factors for infection and impact of resistance on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27:893-900.
37. Verlinden A, Jansens H, Goossens H, et al. Clinical and microbiological impact of discontinuation of fluoroquinolone prophylaxis in patients with prolonged profound neutropenia. *Eur J Haematol.* 2014;93:302-308.
38. Chong Y, Shimoda S, Yakushiji H, et al. Clinical impact of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli in the fecal flora of hematological patients with neutropenia and levofloxacin prophylaxis. *PLoS One.* 2014;9:e85210.
39. Cruciani M, Malena M, Bosco O, Nardi S, Serpelloni G, Mengoli C. Reappraisal with meta-analysis of the addition of Gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol.* 2003;21:4127-4137.
40. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Cohen M, Leibovici L. Additional anti-Gram-positive antibiotic treatment for febrile neutropenic cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD003914.
41. Johnson S, Homann SR, Bettin KM, et al. Treatment of asymptomatic Clostridium difficile carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1992;117:297-302.
42. Moriuchi Y, Kamihira S, Yamamura M, et al. [Comparison of ciprofloxacin with polymyxin B for infection prophylaxis in neutropenic patients with acute non-lymphocytic leukemia]. *Rinsho Ketsueki.* 1990;31:1664-1669.
43. Yokoe D, Casper C, Dubberke E, et al. Infection prevention and control in health-care facilities in which hematopoietic cell transplant recipients are treated. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:495-507.
44. Simor AE, Loeb M. The management of infection and colonization due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: A CIDS/CAMM position paper. *Can J Infect Dis.* 2004;15:39-48.
45. Bobak D, Arfons LM, Creger RJ, Lazarus HM. Clostridium difficile-associated disease in human stem cell transplant recipients: coming epidemic or false alarm? *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:705-713.
46. Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y, Hachem R, Raad I. Perils of quinolone exposure in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. *Cancer.* 2010;116:967-973.
47. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:775-781.
48. Castagnola E, Boni L, Giacchino M, et al. A multicenter, randomized, double blind placebo-controlled trial of amoxicillin/clavulanate for the prophylaxis of fever and infection in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:359-365.
49. Styczynski J, Gil L. Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. *Bone Marrow*

- Transplant. 2008;42 Suppl 2:S77-81.
50. Kersun LS, Propert KJ, Lautenbach E, Bunin N, Demichele A. Early bacteremia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients on oral antibiotic prophylaxis. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:162-169.
 51. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24:3187-3205.
 52. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med*. 2007;147:400-411.
 53. Dekker A, Bulley S, Beyene J, Dupuis LL, Doyle JJ, Sung L. Meta-analysis of randomized controlled trials of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous and allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006;24:5207-5215.
 54. Khoury HJ, Loberiza FR, Jr., Ringden O, et al. Impact of posttransplantation G-CSF on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2006;107:1712-1716.
 55. Ringden O, Labopin M, Gorin NC, et al. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia increases the risk of graft-versus-host disease and death: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2004;22:416-423.
 56. 日本がん治療学会. G-CSF 適正使用診療ガイドライン. (<http://www.jsco-cpgjp/guideline/30html>).
 57. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2009;27:770-781.
 58. Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Ann Intern Med*. 2003;139:8-18.
 59. Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ, et al. Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:467-470.
 60. Bosi A, De Majo E, Guidi S, et al. Kinetics of anti-CMV antibodies after administration of intravenous immunoglobulins to bone marrow transplant recipients. *Haematologica*. 1990;75:109-112.
 61. Reddy N, Goodman S, Savani BN. Prophylactic intravenous immunoglobulin does not have a role in hematopoietic stem-cell transplantation: is the evidence clear? *J Clin Oncol*. 2009;27:2296-2297; author reply 2297-2298.
 62. 日本がん治療学会. 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン. 南江堂. 2012.
 63. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1111.
 64. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD005197.

Ⅷ. 結核・非結核性抗酸菌症

1. はじめに

抗酸菌とは、Ziehl-Neelsen染色で赤く染色され、グラム染色では陽性であるが染色されにくい、非運動性、非芽胞形成性であり、好気性あるいは微好気性の性状をもつ菌群を総称したものである。抗酸菌には、結核菌を主とする結核菌群とらい菌、それ以外の抗酸菌である非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) が含まれる。本項では、結核菌群による結核と、NTM感染症について概説する。

結核は、世界でも最も罹患者が多い感染症である¹⁾。造血幹細胞移植後(以下、移植)の日和見感染症として、結核は発展途上国や新興国で発症率が高く、地域差が大きい。高蔓延地域からの人口移動により、1990年代の米国や欧州諸国のように、結核の発症率が上昇する、あるいは改善が停滞する現象が観察されている。本邦でも移民人口比率は緩やかに増加傾向であり、世界的な結核の動向にも目を向ける必要がある。また潜在性結核感染症 (Latent tuberculosis infection, LTBI) に対する治療 (結核の発病予防) についても、米国疾病予防センター (Centers for disease control and prevention, CDC)²⁻⁴⁾ や World Health Organization (WHO) がガイドラインを策定したことで広く認識されるようになった⁵⁾。本邦でも、日本結核病学会予防委員会・治療委員会が、2013年に「潜在性結核感染症治療指針」を策定している⁶⁾。WHOや厚生労働省のサーベイランスデータなどから^{1,7)}、結核の発症率や耐性菌などの近年の動向を俯瞰し、検査や結核およびLTBIの治療については、本邦の「結核診療ガイドライン改訂第3版」⁸⁾や「潜在性結核感染症治療指針」⁶⁾にも照らして、本邦で使用可能な検査や薬剤を中心に検討する。

一方、NTMは広く環境中に存在し、患者から同定されても、単なるcolonizationと感染症との鑑別が問題となる⁹⁾。また、多くのNTM感染症が抗菌薬治療での根治は困難で再燃も多く、適切な治療開始時期や治療法は必ずしも確立されていない¹⁰⁾。しかし、移植後のNTM感染症の報告は増加する傾向にあることから⁹⁾、これらの報告を検討し、日本結核病学会が作成している「非結核性抗酸菌症診療マニュアル」も参考に¹⁰⁾、移植患者におけるNTM感染症についても考察する。

しかし、移植患者におけるLTBIやNTM感染症の治療は未確立であることから、治療については選択肢を提示することにとどめる。

2. 結核の疫学と動態

1) 世界の結核

世界人口の1/3の人々が結核菌に感染しているとされ⁸⁾、WHOの集計では2015年には732万人が新たに結核を発症している¹⁾。新結核患者数は、2006年以降緩やかに減少傾向であり、2015年の罹患率は人口10万人あたり142人であった¹⁾。結核患者の61%をアジア、26%をアフリカが占めている一方、欧州3%、北米3%と、先進国で少なく、新興国や発展途上国で多い。特に、インド、インドネシア、中国で全体の45%、これにナイジェリア、パキスタン、南アフリカを加えると60%を占める現状である¹⁾。

2) 日本の結核

日本の結核罹患率は、2015年には人口10万人あたり14.4であり前年から1.0減少したが⁷⁾、欧米先進諸国に比較して依然として高率である。これは、戦前・戦後の結核超蔓延時代を経験して濃厚に感染を受けた70歳以上の高齢者人口が多いことなどに関連している⁸⁾。罹患率は、1990年代後半に一度上昇したが、2000年以降は緩やかに低下している^{7,8)}。新登録結核患者に占める70歳以上の割合は53.8%、60歳以上は73.0%と結核患者の高齢化が進んでいる⁷⁾。また、20代の新登録結核患者における外国生まれの患者割合は50.1%であり、特に入国5年以内の発症者が増加している⁷⁾。近年、腎不全、糖尿病、human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS)、免疫抑制薬治療を受けている高リスク患者の割合が増加している⁸⁾。

3) 耐性結核菌

自然界には一定の頻度で突然変異による耐性結核菌が発生し、その変異遺伝情報が結核菌にとって致死的にならない場合にのみ変異体(耐性菌)として生き残る。各抗結核薬に対する野生耐性株が薬剤に曝露され、選択圧力を受けることによって頻度が増加し、臨床的な「耐性結核菌感染症」が成立する¹¹⁾。一般的に野生株から出発した場合、最初の耐性は単剤耐性であるが、他の薬剤に繰り返し曝露されることで、耐性が複雑化して複数耐性結核菌が発生する。最も強い抗結核作用をもつ isoniazid (INH) と rifampicin (RFP) の両方に耐性を有する場合、多剤耐性結核菌と定義されるが、これによる感染者は、本邦では年間60～70人程度発症していると推定され¹²⁾、2015年は48人で、新登録肺結核培養陽性結核患者の0.5%であったと報告されている⁷⁾。2007年のサーベイランスでは、本邦における耐性頻度は、INH 3.1%、levofloxacin (LVFX) 3.2%、多剤耐性 0.4%であった¹³⁾。2011～2015年の統計でも、INH 耐性(多剤耐性結核菌以外のINH 耐性)は2.9～3.2%と一定頻度で認められている。既治療例(初回治療完遂後の再発または初回治療脱落後の増悪)における耐性頻度はさらに高率になることが知られており⁸⁾、INH 18.9%、RFP 14.4%と報告されている¹⁴⁾。

Tosufloxacin 以外のキノロン系抗菌薬は抗結核作用を有し、LVFXは2015年に「肺結核およびその他の結核症」で承認されている。造血器腫瘍治療では、発熱性好中球減少症の予防効果も示されていることから、LVFXは使用機会が多い。一方、結核を発病した可能性がある状態で、LVFXなどの単剤治療を行うことは禁忌と考えられている⁸⁾。肺結核では、キノロン投与により3日前後で65.8～83%の症例で臨床症状が軽快し、その後耐性化して再増悪すると報告されているからである^{15,16)}。さらに、結核診断前のキノロン曝露は、喀痰検査での陽性率を73%低下させ¹⁷⁾、最終的な結核治療開始が入院後21～34日後まで遅れると報告されている(キノロン非曝露群では平均して入院後5日後)^{15,18)}。治療開始が遅れることもあって、結核診断前のキノロン投与は、死亡リスクを1.8～6.9倍増加させるとされる^{15,19)}。移植後患者においてキノロン投与歴がある場合、結核診断が困難である可能性を考慮する必要がある。

4) 潜在性結核感染症の治療

結核に感染して発病するリスクが高い患者に対して結核治療を行うことの有効性は、1950～60年代に示されていた⁶⁾。結核菌に感染していること自体が潜在的な疾患であるとの考え方、すなわち、潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection、LTBI)という概念は、2000年にCDCが発行した声明である「選択的ツベルクリン検査と潜在性結核感染症の治療」で初めて用いられ²⁰⁾、本邦でも日本結核学会予防委員会・治療委員会による「潜在性結核感染症治療指針」が策定されている⁶⁾。この指針では、臓器移植や免疫抑制剤使用、多量の副腎皮質ステロイド剤の使用など、結核発病のリスクを点数化し、LTBI治療を要する対象を決定することを提案している⁶⁾。LTBI治療は、発病した結核(活動性結核)と異なり、体内の菌数が少ないことから、1剤の使用で一定の効果が得られると考えられている⁸⁾。本邦ではINHがLTBI治療の適応を取得しており第一選択と考えられるが、LTBI治療では自覚症状の乏しさから脱落・中断が起こりがちで、その後発病した場合の耐性化が懸念されている。適応は未取得ながら、RFPが第二選択と考えられているが、免疫抑制のある患者に対するRFPの効果については報告がない⁶⁾。本邦におけるINH耐性結核菌は約4%である^{7,8,13)}。LTBI治療では、薬剤感受性が不明であることから、INHとRFPの併用が有効である可能性があるが、確立されていない。LTBI治療における薬物投与量はINH 5mg/kg/日(最大300mg/body/日)、RFP 10mg/kg/日(最大600mg/日)である⁶⁾。移植時のLTBI治療についての詳細は後述する。

3. 造血幹細胞移植における結核

1) 疫学と危険因子

移植を受けた患者の結核発症率は、臓器移植後の患者の約10分の1とされるが²¹⁾、一般人口に比べると5～40倍と高率である²²⁻²⁵⁾。自家造血幹細胞移植(以下、自家移植)後に比較して、同種造血

幹細胞移植（以下、同種移植）後の結核発症頻度は高い（0.05～0.26% vs. 0.1～5.5%）^{21, 26-29}）。移植後結核の約95%が開発途上国から報告されており^{21, 23}）、蔓延程度を反映して、地域差が大きいことが特徴である。欧州の中では一般人口における結核罹患率が比較的高いスペインの21施設で1976～1998年に施行された移植8013例（自家移植 5147例、同種移植 2866例）中、結核と確定診断されたのは、全体では20例（0.25%）で、自家移植8例（0.16%）、同種移植 12例（0.42%）であった²⁶）。これは、同国における肝・腎・心臓移植後の結核発症率3.7%に比較すると明らかに低い³⁰）。しかし、スペイン一般人口に比べ、移植後全体では6.5倍、自家移植では4倍、同種移植では11倍の発症頻度であると報告されている²⁶）。この調査が行われた1995～1997年のスペイン一般人口10万人あたりの結核罹患率は、それぞれ22.3、21.2、22.03であったことを勘案すると²⁶）、先進国の中では罹患率が依然として高い本邦（2015年人口10万人あたり14.4⁷）における移植後の結核を考える際に参考になると考えられる。一般人口10万人あたり35.4の罹患率であったトルコでは、同種移植後351例中5例（1.42%）で結核が発症していると報告されている²⁴）。1990年以降の報告では、同種移植後であっても米国、英国、フランスなどの先進国における結核発症率は0.1～0.3%と低率であるが³¹⁻³³）、結核高蔓延国においては、インド 2.3%、香港・台湾 8.5%、パキスタン 16%と高率である³⁴⁻³⁹）。米国における同種移植577例を対象とした2005年の報告では、T細胞除去例が372例（64.4%）と過半数以上を占めていたこともあって、結核発症率は0.69%と高く、全例がインドなどの高蔓延国出生者であった³⁸）。結核発症の移植後病日は、中央値257.2日で移植後早期は比較的少ないとされるが、発症日の報告は移植後14日～1410日と範囲は広く^{25, 29, 36, 40}）、必ずしも好発時期はない。移植後の結核発病の危険因子を表1に示す。

表1. 移植患者における結核発病の危険因子

同種移植の種類・細胞処理
同種移植＞自家移植
非血縁者間移植
HLA 不適合移植
T細胞除去
移植前処置
全身放射線照射
Busulfan 使用
Cyclophosphamide 使用
GVHD
急性GVHDまたは慢性GVHDあり
副腎皮質ステロイド治療
原疾患
急性骨髄性白血病
慢性骨髄性白血病
骨髄異形成症候群
閉塞性細気管支炎
既往結核感染
モノクローナル抗体の使用 (rituximab など)

同種移植後結核の主な危険因子は、非血縁者間移植、全身放射線、慢性GVHDで、それぞれの相対リスクは23.9、4.9、3.6と報告されている^{40, 41}）。副腎皮質ステロイド治療を要する急性および慢性GVHDは、特に危険度が高く⁴²）、HLA不適合、T細胞除去、busulfanやcyclophosphamideを含む移植前処置、原疾患の進行、rituximabなどモノクローナル抗体薬使用歴などが危険因子になるとさ

れる⁴³⁾。2002年～2004年に本邦の単施設で実施された臍帯血移植113例中、3例(2.7%)に結核を発症しており(2例が初感染、1例がLTBIの増悪)、2例が粟粒結核のために死亡したと報告されている⁴⁴⁾。

2) 臨床像と診断

移植後の結核は緩やかな経過をたどることが多く、肺結核が最も多い⁴⁵⁾。移植後に合併した肺結核においても、咳、発熱、呼吸苦、胸痛などの臨床症状や、空洞形成などの画像所見は、一般的な結核と同様であるとされる²¹⁾。しかし、移植後肺結核の臨床症状や画像所見が、しばしば真菌性肺炎に類似し、実際に真菌と結核の合併感染が報告されていること⁴⁶⁾、間質性肺炎の画像所見を呈する場合があるなど⁴⁷⁾、画像的には他疾患との鑑別が困難であることに留意が必要である。

肝、脾、腎、骨、関節、骨髄、中枢神経などの肺外結核は、15%の移植後結核で認められ^{48, 49)}、3分の1の症例で肺外結核を主体とした播種性結核に至るとされる⁵⁰⁾。中枢神経結核では、画像的には占拠性病変として出現する⁴⁸⁾。原因不明の発熱、あるいは腹部腫瘍や消化管閉塞による急性腹症として発症することもある²¹⁾。特に、臍帯血移植後は菌血症として劇症化し、急激な経過をたどることがあると報告されている⁵¹⁾。

結核の診断には結核菌(結核菌群)の同定が不可欠であり、喀痰などの検体を用いた抗酸菌検査は通常、塗抹検査と培養検査の2項目を同時に行い、遺伝子検査も実施するのが一般的である⁸⁾。塗抹検査は、排菌量把握のためにも重要であり、迅速検査では通常40分～1時間で結果が判明する。一方、抗酸菌培養検査は、現在でも多くの日数を要し、小川培地で8週間、Mycobacterium growth indicator tube (MGIT)などの液体培地を用いた場合でも陰性の確定まで6週間の培養が行われる。抗酸菌培養が陽性となった場合は、結核菌群か否か、非結核性抗酸菌の菌種は何かについて、同定検査を実施するが、現在では遺伝子検査による同定が推奨されている⁸⁾。遺伝子検査としては、結核菌PCR検査が汎用されて来たが、近年、複雑な機器を使用しなくても短時間で核酸同定できる Loop-mediated isothermal amplification (LAMP)法が開発され、2016年WHOの推奨を取得し⁵²⁾、本邦でも広く普及している。LAMP法は、2000年に本邦で開発された遺伝子増幅法であり、PCR法における煩雑な温度コントロール、反応確認のための電気泳動などのプロセスを不要とした、特異性の高い新しい遺伝子増幅法である⁵³⁾。すなわち、(1)用いる酵素が1種類であることから一定温度(60～65℃)で実施可能、(2)標的遺伝子ごとに6つの領域を含む4種類のプライマーが設定されるため特異性が高い、(3)標的遺伝子を効率よく増幅するため迅速性が高い(1時間以内)、(4)標的遺伝子がRNAであっても逆転写酵素を同時に添加することで、DNAの場合と同様に増幅可能、(5)結果を、標的遺伝子の増幅の有無で判定可能であるため、電気泳動や別途プローブを用いた検出反応などが不要であることが特徴である⁵³⁾。NTMについては、*Mycobacterium avium* (*M. avium*)と*M. intracellulare*の*M. avium* complex (MAC)を検出するMAC-PCRや、結核菌群を含む18種類抗酸菌を同定できる市販キット(抗酸菌群核酸同定検査)が使用可能である。このMAC-PCRや18種抗酸菌核酸同定検査は、喀痰を直接検査に用いてもコンタミネーションと鑑別できないことから診断価値は乏しく、診断のためには培養で分離された菌を用いる必要がある。市販キットで同定できない稀少菌種が分離されることもあり、菌種同定には専門機関によるゲノムシーケンスが必要なことがある⁸⁾。

一般的に、結核菌の塗抹検査/喀痰培養での累積陽性率は、1回で64%/70%だが、2回で81%/91%と増加し、3回で91%/99%に達すると報告されている⁵⁴⁾。結核診療ガイドライン改訂第3版でも、結核診断時の抗酸菌検査は3日続けて3回実施することが推奨されている⁸⁾。移植後結核では、菌種同定のための検体を得るために、気管支鏡検査やCTガイド下生検など⁴¹⁾、侵襲的検査が必要となることも多いとされる^{21, 55)}。移植後結核においては、1回の喀痰培養検査で結核菌を同定できる確率は56%、塗抹検査が26%、生検検体の培養検査が20.3%と報告されている⁵⁶⁾。結核菌の薬剤感受性検査を実施するためにも、結核発病の際には診断時の培養検査が極めて重要である⁸⁾。

3) 移植時の潜在性結核感染症治療 (結核発病予防)

移植後の高度の免疫抑制状態は、潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection, LTBI) を活動性結核に進行させる高リスクであることから、American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) と CDC のガイドラインでは⁵⁷⁾、移植候補者に対して、結核の既往や結核患者との接触について病歴を注意深く聴取するとともに、結核感染についてスクリーニング検査を実施することが推奨されている⁵⁸⁾。結核感染を診断するためのスクリーニング検査には、ツベルクリン反応検査 (ツ反) と、クオンティフェロン TB ゴールド[®] や T スポット TB[®] などのインターフェロン γ 遊離試験 (interferon-gamma release assay, IGRA) がある。ASBMT/CDC ガイドラインでは、移植候補者で、ツ反陽性歴がある、あるいはツ反スクリーニング検査陽性であった場合、胸部画像診断により活動性結核を除外したうえで LTBI 治療を実施することが推奨されている⁵⁸⁾。ツ反は、精製ツベルクリン (purified protein derivative, PPD) 0.05 μ g を 0.1ml の溶液として、被検者の前腕屈側中央部に皮内注射する⁸⁾。ツ反を用いた結核感染の診断については、日本結核病学会予防委員会が「今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準」を示しているが⁵⁹⁾、依然として国際基準とは乖離がある。さらに、ツ反は BCG 接種歴にも影響されるため、BCG 接種率の高い本邦でスクリーニング検査として用いることは問題点も多い。BCG については、発病予防効果は 70~80% とされ、乳児期 (1 歳に達するまで、標準は生後 5~7 ヶ月) に限定して行われるが、対象期に白血病などの血液疾患を発病している場合は接種すべきではない。

LTBI 治療指針では、スクリーニングとして IGRA を推奨しており、移植前に IGRA 陽性であれば、LTBI と診断した時点あるいは免疫抑制療法開始前に、LTBI 治療を実施すべきとされている⁶⁾。IGRA は、結核菌に特異的な蛋白抗原によってリンパ球を刺激することで放出されるインターフェロン γ 量を測定するものである。IGRA で用いられる結核菌特異蛋白は、すべての *M. bovis* BCG ワクチン亜株や本邦の非定型抗酸菌症で多くを占める *M. avium* や *M. intracellulare* (MAC) に存在しないため、BCG 接種歴や MAC の影響を受けない利点がある⁶⁾。IGRA は、ツ反に比較して費用対効果が高いこと⁶⁰⁾、BCG 接種率が高い国では特に有用性が高いことから、本邦における結核感染スクリーニングには IGRA が望ましいと考えられる。IGRA で先行して導入されたクオンティフェロン TB ゴールド[®] が全血を用いるのに対して、2013 年に保険適応となった T スポット TB[®] は、血液からリンパ球を分離して数を調整した後に抗原刺激して検査することから、免疫抑制状態やリンパ球が減少するような病態では、より感度が高いと推定されている⁶¹⁾。このため、LTBI 治療指針では、移植患者や HIV/AIDS 患者など免疫機能が低下した患者には、クオンティフェロン TB ゴールド[®] より T スポット TB[®] の方が有効である可能性を指摘している⁶⁾。しかし、免疫抑制状態では、T スポット TB[®] であっても偽陰性になりえるため、IGRA には限界があることに留意すべきである。

T スポット TB[®] 陽性である移植患者は、積極的な LTBI 治療の適応となり⁶⁾、第一選択は INH 治療である^{6, 58)}。移植候補者および移植患者の LTBI 治療期間については、ASBMT/CDC ガイドラインでは 9 ヶ月の INH 治療が推奨されている⁵⁸⁾。LTBI に対する INH 治療の効果は、免疫抑制がない場合は結核発病を 25~92% 減少させ、服薬アドヒアランスが良好な患者に限れば 90% 程度減少効果が得られるとされる⁶²⁾。この報告では、INH 治療期間は大部分の患者で 12 ヶ月であった。免疫抑制を有する HIV 陽性者については、INH 治療期間についての無作為比較試験が存在し、発病抑制率は 12 ヶ月で 83%、6 ヶ月で 40~68% と報告されており⁶⁾、また INH 治療期間を 12 ヶ月から 9 ヶ月に短縮しても効果にほとんど差がないという Comstock のレビューを根拠として⁶³⁾、米国では 9 ヶ月の INH 治療が最適とされている²⁾。治療期間のさらなる短縮については、LTBI に対する INH 治療の有効率は、6 ヶ月で 65%、12 ヶ月で 75% と報告されており、英国では 6 ヶ月を推奨しているのに対して、米国では 6 ヶ月は 9 ヶ月に劣る選択肢としている²⁾。米国では、移植患者に対する LTBI 治療でも、INH 治療 9 ヶ月が推奨されているが、結核の発病抑制効果に関する報告はない。同種移植後の患者 351 例中 5 例で結核を発症したというトルコからの報告では、351 例中 INH を予防投与された 77 例からの結核発病はなく、INH 予防投与なしの 274 例の中から全 5 例の結核発病が認められた²⁴⁾。この報告では、肝急性 GVHD 9 例および肝中心静脈閉塞症 (veno-occlusive disease, VOD) 4 例で INH の休薬

を要しており、INHを休薬した13例(16.9%)中4例はINHを再開できたが、それ以外の9例においては、5例がGVHD、4例がVODで死亡したとされる²⁴⁾。本報告では、移植前処置が経口busulfan + cyclophosphamideである症例が多い背景があるものの、移植患者のLTBIに対するINH治療には一定の有用性ととも、肝合併症のためにINH治療を完遂できない可能性があることを示している²⁴⁾。またLTBIに対するINH治療は、薬剤感受性が不明なまま実施されることになり、低頻度ながらINH耐性菌であれば無効であることに留意が必要である。しかし、第二選択薬であるRFP単独治療や、INHとRFP併用療法については、免疫抑制患者に対する有効性についての報告はないのが現状である⁶⁾。

移植患者に対するLTBIスクリーニングとLTBI治療(結核の発症予防)について、本項で述べた内容をまとめる。移植候補者には、既往や結核患者との接触などの病歴を聴取し⁵⁸⁾、スクリーニング検査のIGRAではTスポットTB[®]を実施することが本邦では妥当であると考えられる。IGRA陽性であれば、LTBI治療の実施が推奨されるが^{6, 61)}、免疫抑制患者や移植患者に対するLTBI治療としては、INH 5mg/kg/日(最大300mg/body/日)の9~12ヶ月投与が現時点での第一選択である^{6, 62-64)}。

最後に、移植ドナーについては、標準的にIGRAが実施されるものではないが、TスポットTB[®]陽性であれば結核発病がないか確認が必要で、発病していなければドナー適格性に問題はない。

4) 活動性結核治療

移植後であっても、活動性結核を発症し、排菌がある場合、感染症法に定められているように、感染症指定医療機関(結核病床を有する病院)への入院が原則である⁸⁾。結核患者発生届けを保健所に提出し、保健所の指導のもと、感染制御チームとも連携して、発病した結核患者と医療スタッフや他の患者との接触状況を把握し、濃厚接触者をリストアップして健診を行い、サーベイランスとして適宜TスポットTB[®]などのIGRAを行う。ベースラインとしてTスポットTB[®]などのIGRAが医療者に実施されている施設においては、接触2~3ヶ月後の再検データとの比較が有用とされる⁸⁾。結核菌感染後IGRA陽転に要する期間は概ね2~3ヶ月であるが、3週目から陽転化する場合もある。移植後の患者は感染・発病のリスクが高くなり、発病までの期間も短くなる可能性があることから、より迅速かつ徹底した接触者調査と健診が必要である⁸⁾。

活動性結核を発病した移植患者の治療については、一般的な結核(活動性結核)の治療と異なる推奨やガイドラインはない。実際に活動性結核を発症した場合の詳細な治療については、結核診療ガイドライン改訂第3版を参照されたい⁸⁾。

4. 非結核性抗酸菌(nontuberculous mycobacteria, NTM)

1) NTMの疫学と動態

NTMの多くは広く環境中に存在するため、結核菌のように「分離同定≒感染症」という図式が成り立たず、NTMが同定されても、単なるcolonizationとNTM感染症との鑑別が問題となることがある¹⁰⁾。

NTM感染症の患者数は本邦でも増加している。ヒトを宿主としながら感染伝播する結核菌と異なり、環境中に広く分布しているNTMによるNTM感染症についての正確な疫学データは存在せず、罹患率は結核と異なり推計データである。1971年に人口10万人あたり0.9だったNTM感染症は漸増し、1990年には2.4、2007年全国調査の推計からは、5.7となっている^{10, 65, 66)}。本邦で検出される菌種としては、*M. avium*症と*M. intracellulare*症を合わせたMAC症が全体の約80%¹⁰⁾、*M. kansasii*が約10%を占めているが、抗酸菌種同定検査の近年市販キットでは同定できない希少菌種の分離も増加している。

2) 造血幹細胞移植におけるNTM感染症

NTMは、動物、水道水、シャワーヘッド、土壌や粉塵、食品などの環境に広く生息しており、160

種類以上が同定されているが、全てが感染症を引き起こす訳ではない^{9,10)}。

NTM感染症を有する患者に対する移植は禁忌とは考えられていない⁹⁾。NTM感染症に対する治療歴を有する患者に対して、NTM治療を移植後100日まで実施することで移植を実施できた症例が報告されているからである^{9,67)}。

移植後のNTM感染症の原因菌としては、MACが最も多く、それ以外では*M. haemophilum*, *M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*が多い⁹⁾。移植後の肺感染症の約30%をNTMが占めるとの報告もあり、下気道NTM感染症では特にMACが多い(肺MAC症)⁶⁸⁻⁷⁰⁾。下気道NTM感染症は、胸写やCT検査で、肺結節(しばしば多発性)、浸潤影、空洞形成、気管支拡張症、胸水など多彩な画像所見を呈す^{9,69,71-73)}。移植患者のNTM皮膚感染症も報告されており、局所の皮膚感染症に始まり、適切な治療が行われなければ、有痛性リンパ節腫脹を呈し、播種性に全身に拡大することがある^{74,75)}。移植患者では、消化管病変、その他、骨、骨髄、肝、副鼻腔、リンパ節(壊死性肉芽腫)など、多彩な臓器病変で発症することが報告されており^{33,69,71,76)}、播種性NTM感染症として発症することもある^{69,74-76)}。

移植後のNTM感染症の診断について概説する。MACなどのNTMが患者検体から同定されても、単なるcolonizationとNTM感染症かを鑑別することは困難であるため、日本結核病学会/日本呼吸器学会やCDCは移植後NTM感染症の診断基準を提案している。日本結核病学会と日本呼吸器学会が2008年に策定した指針における肺NTMの診断基準を示す¹⁰⁾。臨床的基準として、胸部画像所見で、結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見のいずれか(複数可)を示すこと(但し、先行肺疾患による陰影が既にある場合は、この限りではない)に加え、他の疾患を除外できることがまず必要である¹⁰⁾。加えて、細菌学的基準として、(1)2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性、(2)1回以上の気管支洗浄液での培養陽性、(3)経気管支肺生検または肺生検組織の場合は、抗酸菌症に合致する組織学的所見と同時に組織、または気管支洗浄液、または喀痰での1回以上の培養陽性、(4)稀な菌種や環境から高頻度に分離される菌種の場合は、検体種類を問わず2回以上の培養陽性と菌種同定検査を原則とし、専門家の見解が必要、の4項目中のいずれか1項目を満たす必要がある¹⁰⁾。CDCの診断基準を示す。まず、下気道NTM感染症については、肺炎像または肺浸潤影の画像所見があり、肺胞洗浄液または気管からの吸引痰を用いてのNTM培養陽性、血液培養NTM陽性または生検組織におけるNTM浸潤所見の3条件が全て揃えばdefiniteとしている^{69,71)}。probableの下気道NTM感染症は、definiteの条件から血液培養NTM陽性または生検組織におけるNTM浸潤所見を除く2条件があるものとされ、さらに、possible下気道NTM感染症は、肺炎像または肺浸潤影などの画像所見があり、肺胞洗浄液または気管からの吸引痰を用いてのNTM培養陽性の2条件があるものの、臨床像に矛盾しない他の病原体が同時に同定されている、または抗NTM治療なしに臨床徴候と画像所見が改善している場合とされている^{69,71)}。カテーテル関連NTM感染症は、definiteは臨床徴候(カテーテル挿入部の紅斑、化膿、瘻孔形成、熱感)かつ血液培養NTM陽性の場合、probableは臨床徴候がありカテーテル挿入部またはカテーテル先端のNTM培養陽性と定義している^{69,71)}。Fred Hutchinson Cancer Research Centerで1977～1997年の20年間に移植を実施した6259例中、40例(0.64%)でNTMが検出されたと報告されている⁶⁹⁾。40例中23例(0.37%)と約半数がカテーテル、カテーテル挿入部位または血液培養から検出され、definiteおよびprobableカテーテル関連NTM感染症と診断されており、発症中央値は移植後61日(範囲3-331日)、ほとんどが移植後3ヶ月以内であった⁶⁹⁾。その他のNTM感染症としては、検体培養でのNTM陽性かつ生検組織におけるNTM浸潤所見または血液培養NTM陽性であればdefinite、検体培養でのNTM陽性のみであればprobableとしている^{69,71)}。検出された抗酸菌の種類については、核酸同定検査(遺伝子検査)が必要である。結核菌群を含む18種類の同定可能な市販キットもあり、大部分のNTMの同定は可能となっているが、希少菌種の診断にはゲノムシーケンズが必要な場合がある。近年、MAC細胞壁を構成する主要糖脂質抗原であるglycopeptidolipid (GPL)を用いた血清診断法が開発された。GPL-coreと呼ばれる共通部分は、MACの菌種である*M. avium*や*M. intracellulare*に高い抗原性があり、抗GPL-core IgA抗体測定による血清診断法は、2011年にキャピリア®MAC抗体ELISAが保険

収載された¹⁰⁾。肺MAC症の診断では、感度84.3%、特異度100%と診断に有用とされるが、AIDSなど免疫応答が低下している場合には偽陰性となる可能性もあり、移植患者における有用性は不明である¹⁰⁾。

NTM感染症の移植患者における発症頻度は、0.4%～4.9%とされる^{9, 69, 73, 77)}。しかし、同種移植後に限れば、9.7%に達するとの報告もある^{68, 71, 72, 78)}。NTM感染症の頻度は、一般人口の50～600倍と報告されている^{9, 77)}。移植後であっても小児ではNTM感染症は低頻度とされていた⁹⁾。しかし、近年の報告では、小児でも移植後全体で3.8%、同種移植後に限れば6.4%と報告されており、増加していることが示唆される⁷⁸⁾。NTM感染症増加には、anti-thymocyte globulin (ATG) や alemtuzumab の使用増加が関連している可能性が指摘されている⁷⁸⁾。NTM感染症の発症時期中央値は、移植後115～1055日とされるが、移植後7日目の早期発症例も報告されている^{9, 69, 78, 79)}。NTM感染症の危険因子を表2に示す。前処置におけるATGやalemtuzumabの他、骨髄破壊的前処置、HLA不適合移植、急性および慢性GVHD、副腎皮質ステロイド治療、閉塞性細気管支炎や器質化肺炎、中心静脈カテーテル挿入などが、移植後NTM感染症の危険因子とされている⁹⁾。

表2. 移植患者における非結核性抗酸菌感染症の危険因子

同種移植の種類・細胞処理
同種移植>自家移植
HLA不適合・非血縁者間移植
T細胞除去
移植前処置
骨髄破壊的前処置
GVHD
急性GVHDまたは慢性GVHDあり
副腎皮質ステロイド治療
原疾患の進行(再発・難治での移植)
閉塞性細気管支炎または器質化肺炎
その他
中心静脈カテーテル挿入
好中球減少
モノクローナル抗体(ATG, alemtuzumab)の使用(前処置)

NTM感染症の適切な治療法は確立していない。日本結核病学会が策定した「非結核性抗酸菌症マニュアル」では、最も高頻度である肺MAC症、特に本邦で多い結節・気管支拡張型の場合は、無治療でも進行が緩徐であり、一度治療しても再燃することが多く根治は困難であることから⁸⁰⁾、経過観察する場合もあるとされる¹⁰⁾。対照的に、結節・気管支拡張型に比べ、予後不良とされる線維空洞型では、速やかに最大限の化学療法を実施し、外科適応も積極的に考慮すべきとされている¹⁰⁾。抗菌薬治療は、本邦でも適応を取得しているRFP、EB、clarithromycin (CAM)の3剤併用療法が基本である。CAMは単剤で全ての肺MAC症に効果がある唯一の薬剤であるが、CAM単剤治療は効果が弱く、CAM耐性菌が出現するため禁忌とされている¹⁰⁾。必要に応じて、SMまたはKMの筋注を併用する。投与量は、CAM 600～800mg/日(15～20mg/kg/日)、RFP 10mg/kg/日(最大600mg/日)、EB 15mg/kg(最大750mg/日)、SMまたはKM 15mg/kg/日以下(最大1000mg/日)を週2～3回である¹⁰⁾。治療期間は1年、あるいは2年とする見解があるが、エビデンスはなく確立していない¹⁰⁾。その他の移植後NTM感染症治療として確立されたものはなく、検出された菌種ごとに治療薬は異なる。MAC症

に対しては amikacin や tobramycin などのアミノグリコシド系や、CAM や minocycline などのマクロライド系、ciprofloxacin、imipenem、linezolid、tigecyclin などの抗菌薬を2～4剤併用するのが一般的である⁹⁾。治療期間は3ヶ月以上とされるものの⁹⁾、再燃も多く根治は困難で⁸⁰⁾、適切な治療期間は定まっていない⁹⁾。NTMの中でも *M. kansasii* は、移植後のNTM感染症として頻度は高くないが⁹⁾、本邦におけるNTM感染症全体では約10%を占める。他のNTM感染症と異なり、適切な治療で根治が期待できることが特徴である¹⁰⁾。*M. kansasii* は土壌などの環境から検出されることが少なく、国内でも地域差が大きい¹⁰⁾。*M. kansasii* 感染症は、近年HIV/AIDSなどの免疫不全患者の他¹⁰⁾、小児の先天性免疫不全症⁸¹⁾、骨髄異形成症候群などで播種性に発症した症例が報告されている^{82, 83)}。血球貪食性リンパ組織球症の2歳児に対する臍帯血移植後の生着前に、皮膚 *M. kansasii* 感染症を発症した症例でも、抗菌薬治療で生着に到達して治癒したと報告されている⁷⁸⁾。一般的に、*M. kansasii* 感染症はINH 5mg/kg/日(最大 300mg/body/日)、RFP 10mg/kg/日(最大 600mg/日)、EB 15mg/kg/日(最大 750mg/日)を排菌陰性化から1年間継続することで、大部分の症例が治癒するとされる⁶⁵⁾。

結核にはLTBIと言われる潜在性感染の状態があることが知られているが⁶⁾、MACなどのNTMにおいて、潜在性感染の状態があるか否かは明らかになっていない。抗GPL-core IgA抗体測定を用いた検討では、健常者52例中3例(5.8%)で抗体価高値を示したと報告されている。しかし、3例中2例は日常的に室内プールの利用、ガーデニングによる土壌接触の機会が多いなど、MACへの反復性曝露との関連性が示唆された。こうした曝露機会が本当に抗体価上昇を起こすのか、潜在性感染の状態とは異なるのか、現時点では明らかになっていない。したがって、結核におけるLTBI治療(活動性結核発病の予防)のような概念は、NTMでは確立しておらず、CAM単独療法は推奨されていない。しかし、移植前にNTM感染症の病歴があれば、再燃リスクが高いと推定されるが、このような場合でも適切な治療を実施すれば、移植が可能であったとの報告がある⁹⁾。こうした患者は、NTM感染症治療を移植後100日まで実施していた⁶⁷⁾。しかし、再燃性が高いNTM感染症歴を有する患者に移植を実施する際の適切な再燃予防法は未確立である。

参考文献 (Ⅷ)

1. WHO: Tuberculosis. Global tuberculosis report 2016,
2. CDC: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 49:1-51, 2000
3. CDC: Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. Treatment of Latent TB Infection, 2016
4. CDC: Deciding When to Treat Latent TB Infection, 2016
5. WHO: Treatment of tuberculosis guideline, (ed 4th edition), 2010
6. 日本結核病学会予防委員会・治療委員会, 日本結核病学会治療委員会: 潜在性結核感染症治療指針. 結核 88:497-512, 2013
7. 厚生労働省: 平成27年結核登録者情報調査年報集計結果について, 2016
8. 日本結核病学会: 結核診療ガイドライン(ed改訂第3版), 南江堂, 2015
9. Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Al-Anazi WK: Infections caused by non-tuberculous mycobacteria in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. Front Oncol 4:311, 2014
10. 日本結核病学会編: 非結核性抗酸菌症診療マニュアル, 医学書院, 2015
11. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン—呼吸器感染症—, 2014
12. 結核予防会(編): 結核の統計 2014. 東京, 結核予防会, 2014
13. WHO: Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Forth global report, 2008
14. Tuberculosis Research C: Drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Japan: a nationwide survey,

2002. *Int J Tuberc Lung Dis* 11:1129–35, 2007
15. Wang JY, Hsueh PR, Jan IS, et al: Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas. *Thorax* 61:903–8, 2006
 16. Dooley KE, Golub J, Goes FS, et al: Empiric treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones, and delays in the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 34:1607–12, 2002
 17. Jeon CY, Calver AD, Victor TC, et al: Use of fluoroquinolone antibiotics leads to tuberculosis treatment delay in a South African gold mining community. *Int J Tuberc Lung Dis* 15:77–83, 2011
 18. Yoon YS, Lee HJ, Yoon HI, et al: Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 9:1215–9, 2005
 19. van der Heijden YF, Maruri F, Blackman A, et al: Fluoroquinolone exposure prior to tuberculosis diagnosis is associated with an increased risk of death. *Int J Tuberc Lung Dis* 16:1162–7, 2012
 20. ATS/CDC: Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection, 2000
 21. Aguado JM, Silva JT, Samanta P, et al: Tuberculosis and Transplantation. *Microbiol Spectr* 4, 2016
 22. Benito N, Garcia-Vazquez E, Horcajada JP, et al: Clinical features and outcomes of tuberculosis in transplant recipients as compared with the general population: a retrospective matched cohort study. *Clin Microbiol Infect* 21:651–8, 2015
 23. Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Alsaleh K: Infections Caused by Mycobacterium tuberculosis in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Oncol* 4:231, 2014
 24. Budak-Alpdogan T, Tanguy Y, Kalayoglu-Besisik S, et al: The frequency of tuberculosis in adult allogeneic stem cell transplant recipients in Turkey. *Biol Blood Marrow Transplant* 6:370–4, 2000
 25. Aljurf M, Gyger M, Alrajhi A, et al: Mycobacterium tuberculosis infection in allogeneic bone marrow transplantation patients. *Bone Marrow Transplant* 24:551–4, 1999
 26. de la Camara R, Martino R, Granados E, et al: Tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, clinical characteristics and outcome. Spanish Group on Infectious Complications in Hematopoietic Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 26:291–8, 2000
 27. Fan WC, Liu CJ, Hong YC, et al: Long-term risk of tuberculosis in haematopoietic stem cell transplant recipients: a 10-year nationwide study. *Int J Tuberc Lung Dis* 19:58–64, 2015
 28. Lee YM, Lee SO, Choi SH, et al: A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of the interferon-gamma releasing assay for predicting active tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Infect* 69:165–73, 2014
 29. Russo RL, Dulley FL, Sukanuma L, et al: Tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant patients: case report and review of the literature. *Int J Infect Dis* 14 Suppl 3:e187–91, 2010
 30. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, et al: Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation* 63:1278–86, 1997
 31. Rouleau M, Senik A, Leroy E, et al: Long-term persistence of transferred PPD-reactive T cells after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 55:72–6, 1993
 32. Hoyle C, Goldman JM: Life-threatening infections occurring more than 3 months after BMT. 18 UK Bone Marrow Transplant Teams. *Bone Marrow Transplant* 14:247–52, 1994
 33. Roy V, Weisdorf D: Mycobacterial infections following bone marrow transplantation: a 20 year retrospective review. *Bone Marrow Transplant* 19:467–70, 1997
 34. Ip MS, Yuen KY, Woo PC, et al: Risk factors for pulmonary tuberculosis in bone marrow transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1173–7, 1998
 35. Wang JY, Chang YL, Lee LN, et al: Diffuse pulmonary infiltrates after bone marrow transplantation: the role of open lung biopsy. *Ann Thorac Surg* 78:267–72, 2004
 36. Cordonnier C, Martino R, Trabasso P, et al: Mycobacterial infection: a difficult and late diagnosis in

- stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 38:1229–36, 2004
37. George B, Mathews V, Srivastava A, et al: Infections among allogeneic bone marrow transplant recipients in India. *Bone Marrow Transplant* 33:311–5, 2004
 38. Garces Ambrossi G, Jakubowski A, Feinstein MB, et al: Active tuberculosis limited to foreign-born patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 36:741–3, 2005
 39. Khan B, Ahmed P, Ullah K, et al: Frequency of tuberculosis in haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Coll Physicians Surg Pak* 15:30–3, 2005
 40. Keung YK, Nugent K, Jumper C, et al: Mycobacterium tuberculosis infection masquerading as diffuse alveolar hemorrhage after autologous stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 23:737–8, 1999
 41. Ramos JF, Batista MV, Costa SF: Tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 5:e2013061, 2013
 42. Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Evans DA: Infections caused by mycobacterium tuberculosis in patients with hematological disorders and in recipients of hematopoietic stem cell transplant, a twelve year retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 6:16, 2007
 43. Kuan FC, Lin PY, Hwang CE, et al: Pancytopenia and myeloid maturation arrest in an autologous stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 46:610–1, 2011
 44. Maeda T, Kusumi E, Kami M, et al: Disseminated tuberculosis following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematological diseases. *Bone Marrow Transplant* 35:91–7, 2005
 45. Ku SC, Tang JL, Hsueh PR, et al: Pulmonary tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 27:1293–7, 2001
 46. Sharma SK, Agarwal N, Mukherjee A, et al: Coexisting pulmonary tuberculosis and mucormycosis in a patient with aplastic anemia post allogeneic stem cell transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 3:e2011036, 2011
 47. Venkataramani V, Seif Amir Hosseini A, Schulze MH, et al: Intestinal Pneumatosis Associated with Tuberculosis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Acta Haematol* 137:51–54, 2016
 48. Campos A, Vaz CP, Campilho F, et al: Central nervous system (CNS) tuberculosis following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 25:567–9, 2000
 49. George B, Mathews V, Srivastava V, et al: Tuberculosis among allogeneic bone marrow transplant recipients in India. *Bone Marrow Transplant* 27:973–5, 2001
 50. Lam W, Viswabandya A, Hussain S, et al: A unique case of tuberculosis dissemination presenting as cutaneous lesions in a post allogeneic stem cell transplant patient. *Bone Marrow Transplant* 51:1385–1386, 2016
 51. Shima T, Yoshimoto G, Miyamoto T, et al: Disseminated tuberculosis following second unrelated cord blood transplantation for acute myelogenous leukemia. *Transpl Infect Dis* 11:75–7, 2009
 52. WHO: The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: policy guidance, 2016
 53. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, et al: Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res* 28:E63, 2000
 54. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Poirier L, et al: Yield of smear, culture and amplification tests from repeated sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 5:855–60, 2001
 55. Shi JM, Cai Z, Huang H, et al: Role of CT-guided percutaneous lung biopsy in diagnosis of

- pulmonary fungal infection in patients with hematologic diseases. *Int J Hematol* 89:624-7, 2009
56. Akan H, Arslan O, Akan OA: Tuberculosis in stem cell transplant patients. *J Hosp Infect* 62:421-6, 2006
 57. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al: Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 46:1563-76, 2015
 58. CDC: Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* 49:1-125, CE1-7, 2000
 59. 日本結核病学会予防委員会: 今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準. *結核* 81:387-391, 2006
 60. Linas BP, Wong AY, Freedberg KA, et al: Priorities for screening and treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 184:590-601, 2011
 61. Komiya K, Ariga H, Nagai H, et al: Impact of peripheral lymphocyte count on the sensitivity of 2 IFN- γ release assays, QFT-G and ELISPOT, in patients with pulmonary tuberculosis. *Intern Med* 49:1849-55, 2010
 62. Ferebee SH: Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc* 26:28-106, 1970
 63. Comstock GW: How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 3:847-50, 1999
 64. CDC: Treatment for TB Disease, 2016
 65. 森本耕三: 肺非結核性抗酸菌症の疫学(特集 肺非結核性抗酸菌症の新たな展開). *呼吸器内科* 27:1-7, 2015
 66. 森本耕三, 岩井和郎, 大森正子, 他: 日本の非結核性抗酸菌症死亡に関する統計的分析. *結核* 86:547-552, 2011
 67. Hermida G, Richard C, Baro J, et al: Allogeneic BMT in a patient with CML and prior disseminated infection by *mycobacterium avium* complex. *Bone Marrow Transplant* 16:183-5, 1995
 68. Field SK, Cowie RL: Lung disease due to the more common nontuberculous mycobacteria. *Chest* 129:1653-72, 2006
 69. Gavia JM, Garcia PJ, Garrido SM, et al: Nontuberculous mycobacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients: characteristics of respiratory and catheter-related infections. *Biol Blood Marrow Transplant* 6:361-9, 2000
 70. Peres E, Khaled Y, Krijanovski OI, et al: *Mycobacterium chelonae* necrotizing pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: report of clinical response to treatment with tigecycline. *Transpl Infect Dis* 11:57-63, 2009
 71. Weinstock DM, Feinstein MB, Sepkowitz KA, et al: High rates of infection and colonization by nontuberculous mycobacteria after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 31:1015-21, 2003
 72. Wei MC, Banaei N, Yakrus MA, et al: Nontuberculous mycobacteria infections in immunocompromised patients: single institution experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 31:556-60, 2009
 73. Au WY, Cheng VC, Ho PL, et al: Nontuberculous mycobacterial infections in Chinese hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant* 32:709-14, 2003
 74. 柳町昌克, 後藤裕明, 横須賀とも子, 他: 臍帯血移植後に発症した皮膚非結核性抗酸菌症. *臨床血液 = The Japanese Journal of Clinical Hematology* 49:99-103, 2008
 75. Jacobs S, George A, Papanicolaou GA, et al: Disseminated *Mycobacterium marinum* infection in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 14:410-4, 2012
 76. Nicholson O, Feja K, LaRussa P, et al: Nontuberculous mycobacterial infections in pediatric

- hematopoietic stem cell transplant recipients: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 25:263-7, 2006
77. Doucette K, Fishman JA: Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 38:1428-39, 2004
 78. Unal E, Yen C, Saiman L, et al: A low incidence of nontuberculous mycobacterial infections in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 12:1188-97, 2006
 79. Yoo JW, Jo KW, Kim SH, et al: Incidence, characteristics, and treatment outcomes of mycobacterial diseases in transplant recipients. *Transpl Int* 29:549-58, 2016
 80. Johnson MM, Odell JA: Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis* 6:210-20, 2014
 81. Yin SM, Ferdman RM, Wang L, et al: Disseminated *Mycobacterium kansasii* disease in complete DiGeorge syndrome. *J Clin Immunol* 35:435-8, 2015
 82. Cuppen I, de Lange WC, de Graaf SS, et al: Broncholithiasis in an immune compromised boy with disseminated *Mycobacterium kansasii*. *Pediatr Pulmonol* 42:980-3, 2007
 83. Ehsani L, Reddy SC, Mosunjac M, et al: Fatal aortic pseudoaneurysm from disseminated *Mycobacterium kansasii* infection: case report. *Hum Pathol* 46:467-70, 2015

IX. トキソプラズマ感染症

1. はじめに

造血幹細胞移植後トキソプラズマ症は1983年に初めて報告され¹⁾、2000年前後までは、症例報告や少数例での検討が多く、稀な合併症と考えられてきた。しかし2005年にEuropean Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)が行った前向き試験の結果、既感染レシピエントでは稀な合併症とは言えないことが明らかにされ²⁾、元来トキソプラズマ抗体陽性者が多いフランスを含む中央ヨーロッパでは重要な移植後感染症と認識されるようになり、研究が盛んに行われるようになった。本邦では中央ヨーロッパに比し、抗体陽性率が低く再活性化リスクを持つレシピエント数が少ないため³⁾、臨床医が実際にトキソプラズマ症に遭遇する機会が少なく、重要性が十分認識されていないと推測される。しかしながら、国内においても単施設の後方視的検討ではあるものの既感染レシピエントでは稀な合併症とはいえ可能性が示されている^{4,5)}。その診断および治療の困難さから、見逃されている症例も多く存在している可能性も考えられ、造血幹細胞移植成績の向上には、トキソプラズマ症対策は重要であり、今回診療ガイドラインを作成することとなった。ただし、国内においては検査・治療体制ともに極めて不十分であり、そのほとんどが未承認であることに留意する必要がある。

2. トキソプラズマの基本的事項

1) トキソプラズマ原虫 *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) とは^{6,7)}

*T. gondii*は孢子虫類に属する細胞内偏性寄生性原虫で、ネコ科動物(イエネコ、ライオン、トラなど)を終宿主とし、ヒトを含むほとんどすべての哺乳動物や鳥類などの恒温動物を中間宿主とする人獣共通寄生虫である。中間宿主内では、無性生殖により急速に分裂増殖して感染細胞を破壊する急増虫体(タキゾイト)と、嚢子(シスト)を形成して緩徐に増殖し潜伏感染となる休眠型の緩増虫体(ブラディゾイト)の二種類の形態をとる。

2) *T. gondii* の生活史と感染経路^{6,7)}

終宿主であるネコ科動物の腸管上皮細胞内で有性生殖により増殖した *T. gondii* は、感染性を有した接合子嚢(オーシスト:内部に8個の虫体(スポロゾイト)を含む)を形成し糞便中に排出される。中間宿主への感染は接合子嚢を経口摂取することで成立し、腸管内で接合子嚢は脱嚢しスポロゾイトがばらまかれる。スポロゾイトは腸管壁に侵入後にタキゾイトに変化し、急激に増殖して小腸上皮パイエル板や腸間膜リンパ節にも侵入しマクロファージや好中球にも感染し、リンパ行性・血行性に全身臓器に播種される。*T. gondii* は全身のあらゆる組織に感染しうるが、脳、肺、心臓、肝臓、骨格筋に好んで感染し増殖する。全身の組織に感染した *T. gondii* は宿主の免疫応答から逃れるため、ブラディゾイトに変化しシストを形成し、休眠型となることで潜伏感染へ移行する。

T. gondii のヒトへの感染は、終宿主であるネコ科動物の糞便中に排出されたオーシストを介したルートと、感染中間宿主の組織内に存在するシストを介したルートがある。オーシストは湿った土壌では数週～数か月に及び感染性を有しているため、子供の砂場遊び、汚染した猫用トイレ砂の不用意な取り扱い、汚染土や河川水からガーデニングや生野菜摂取を介しての感染などが考えられる。一方、シストを介した感染は *T. gondii* が中間宿主である家畜に感染し、その食肉を不十分な加熱調理や生食することで感染する。また造血幹細胞移植では移植グラフトを介しての感染が疑われた例が報告されている⁸⁾。

3. トキソプラズマ症の疫学⁶⁾

T. gondii は世界中に広く分布する人獣共通感染症で、世界人口の約30%が感染しているといわれている。既感染を示す *T. gondii* IgG 抗体陽性率は世界各地域によって大きく異なり、米国では10～20%と比較的低率であるが、フランス等の中央ヨーロッパでは60%以上と高率である⁹⁾。ブラジルなどの南米、中央アフリカ、東南アジアも60%以上と高率である⁹⁾。東アジアのデータは乏しいが、中国は約10%、韓国は5%以下と低い⁹⁾。

日本国内の抗体陽性率も肉の生食などの食文化、住環境、労働環境等で大きく異なる可能性がある。また *T. gondii* は終生にわたり感染するため、年齢とともに抗体陽性率は上昇する¹⁰⁾。宮崎県の妊婦4,466名対象の研究では全年齢層の抗体陽性率は10.3%であったが、35歳～39歳の比較的高年齢層では20.5%であった¹¹⁾。長野県の単施設での造血幹細胞移植レシピエント415名対象の研究では16.4%⁵⁾、北九州市の屠殺場労働者67名対象の研究では32.8%と高率であった¹²⁾。一方、東京都内のHIV感染者56例を対象とした研究では5.4%であった¹³⁾。

抗体陽性率が低い米国での造血幹細胞移植後トキソプラズマ症の後方視的研究では発症率0.25%と低く¹⁴⁾、2000年にEBMTより報告された中央ヨーロッパ内の多施設での後方視的研究でも発症率は0.93%と低かった¹⁵⁾。しかし造血幹細胞移植後トキソプラズマ症はその診断・治療の困難さから、見逃されている症例が多く存在している可能性が指摘され、2005年にEBMTの同グループが前方視的研究を報告した。この研究はトキソプラズマ抗体陽性レシピエントにおいて polymerase chain reaction (PCR) を用いて末梢血中の *T. gondii* 再活性化を定期的にモニタリングするものであったが、抗体陽性レシピエントの16%で再活性化が確認された²⁾。本邦では2008年に福岡BMTグループが、造血幹細胞移植後トキソプラズマ症の発症率を0.22%と報告している¹⁶⁾。2016年に報告された、単施設での後方視的検討では、全レシピエント中の発症率は2.2%、抗体陽性レシピエントでは19.6%でトキソプラズマ症を発症していた⁵⁾。これらのデータからは抗体陽性レシピエントにおいてトキソプラズマ症は稀な感染性合併症とは言えず、本邦においても抗体陽性レシピエントの10～20%で発症している可能性が示唆される。

4. トキソプラズマ症の病型⁶⁾

1) 健常者での急性感染

免疫能が正常な健常者に初感染した場合は多くが無症状で経過し、約10%に発熱、倦怠感、リンパ節腫脹、肝機能障害が見られるが、ほとんどが無治療で自然軽快し『感冒』等と診断されていることも多い。

2) 先天性トキソプラズマ症

妊婦が妊娠中に初感染すると胎盤を介し胎児に感染し発症する。妊婦自身は多くの場合無症状であるが、胎児の脳や網脈絡膜に感染し障害を起こす。重症度や発現時期は感染した妊娠時期により様々で、小児期以後に顕在化する場合もある。

3) 免疫不全者における再活性化

宿主が健常時に感染した *T. gondii* は、ブラディゾイトに変化し全身の組織にシストを形成し休眠状態となり潜伏感染となる。潜伏感染は終生にわたり維持されるが、造血幹細胞移植や HIV 感染などにより宿主の免疫能が低下すると *T. gondii* が再活性化し、タキゾイトとなり急激に増殖し感染臓器を障害する。標的臓器は脳、肺、網脈絡膜、心筋などが多い。HIV 感染者のトキソプラズマ症は脳炎が 89% と多く、それ以外は比較的稀である¹⁷⁾。一方、造血幹細胞移植レシピエントのトキソプラズマ症は、複数の臓器で同時に再活性化が見られる播種性も多く、急激な経過をとる場合が多い^{18, 19)}。本ガイドラインでは、主に再活性化によるトキソプラズマ症を扱うこととする。

5. 造血幹細胞移植後トキソプラズマ症の診断

診断の手法としては血清診断、PCR によるトキソプラズマ DNA 検出、生検等による病理診断が挙げられる。

血清診断：移植前トキソプラズマ IgG 抗体陰性レシピエントでのトキソプラズマ症は稀であるため¹⁸⁾、再活性化リスクを把握するために移植前 IgG 抗体を測定しておくことは極めて重要である。一方、移植後レシピエントは抗体産生能が低下していることも多く、移植後再活性化診断における血清診断の有用性は少ない。フランスでの検討によると、トキソプラズマ DNA PCR が陽性化した 12 例で IgM が陽性であった例は 2 例のみであった²⁰⁾。

PCR によるトキソプラズマ DNA 検出：トキソプラズマ診断において、もっとも有用かつ現実的な方法と考えられる。これまでの報告ではトキソプラズマの B1 DNA²¹⁻²⁴⁾ や 18S rDNA^{23, 24)} を標的としたものが多いが、その手法は標準化されておらず、感度は報告によって異なる。HIV 感染患者におけるトキソプラズマ症の報告では、感度は末梢血で 86.6%、脳脊髄液で 60% であったが、治療開始後はいずれも陽性率は 10~20% に低下していた²¹⁾。国内で行われた、トキソプラズマ脳炎患者の脳脊髄液を用いた検討では、感度 50%、特異度 100% と報告されている²³⁾。造血幹細胞移植患者における PCR と免疫組織化学染色法を比較した検討では、陽性率はそれぞれ 75% と 65% であり、両者を併用することで感度は 90% とすることができたと報告されている²⁴⁾。以上より検体の採取は治療前に採取することが重要であるが、たとえ PCR でトキソプラズマ DNA が検出されなくともトキソプラズマ症は否定できない。また本邦においてはトキソプラズマ DNA PCR は未承認検査であり各検査会社でも取り扱っておらず、一部の施設でのみ行われており、その普及が待たれる。

病理診断：病理組織において、トキソプラズマ原虫とくにタキゾイトを認めた場合は診断が確定するが、検体採取が困難な場合も少なくないと思われる。またトキソプラズマ脳炎では病変中央部が壊死に陥るため、虫体が背景の壊死組織に紛れ診断が容易でないこともあり注意を要する²⁵⁾。その場合は免疫組織化学染色が有用であるが、その感度も前述のように十分とは言えない。

診断基準：十分確立されたものはないが、EBMT の Infectious Disease Working Party が提唱した基準が用いられる場合が多い²⁶⁾。まず臓器障害の有無で、『toxoplasma infection』と『toxoplasma

disease』に分類される。

- (1) Toxoplasma infection：末梢血PCRでトキソプラズマDNAが検出されるものの、臓器障害を認めない例。
- (2) Toxoplasma diseaseは臓器障害を認める例を指すが、次の3病型に分けられる。
 - ① Definite toxoplasmosis：生検検体、病理解剖、脳脊髄液、気管支肺胞洗浄液等で虫体が証明された例。
 - ② Probable toxoplasmosis：臨床経過よりトキソプラズマ症が疑われ、PCR法で末梢血、脳脊髄液、気管支肺胞洗浄液等からトキソプラズマDNAが検出された例。
 - ③ Possible toxoplasmosis：組織学的またはPCRでトキソプラズマの存在を証明できないものの、CT、MRI、眼底所見等でトキソプラズマ症が強く疑われ、抗トキソプラズマ療法で効果が見られた例。

上記①～③のToxoplasma diseaseで臨床経過、画像所見、組織学的に2臓器以上への浸潤がみられた例をdisseminated toxoplasmosis (播種性トキソプラズマ症)とする。

6. 造血幹細胞移植後トキソプラズマ症の特徴

2015年に米国から造血幹細胞移植後トキソプラズマ症386例に関するreviewが報告された¹⁸⁾。

- 1) 移植種類：同種移植後例が356例(92%)に対し、自家移植後例は22例(6%)であり、自家移植後での発症は稀である。
- 2) 移植前抗体：多く(73%)が移植前抗体陽性レシピエントでの再活性化であるが、稀ではあるものの移植前抗体陰性レシピエント(8%)での報告もある。抗体陽性ドナーからグラフトを介した抗体陰性レシピエントへの感染が示唆された例も報告されている⁸⁾。
- 3) 発症時期：89%が移植後180日以内での発症で、30日以内での発症も17%に見られ生着前での発症も報告されている。
- 4) 感染臓器：脳単独例が46%と最多であったが、播種性例(多くが肺を含む)が41%、肺単独8%であり肺病変が多いことが造血幹細胞移植後トキソプラズマ症の特徴である¹⁸⁾。フランスの多施設共同研究の報告では肺病変が70%と最多であり、次いで脳病変が50%であった¹⁹⁾。そのほかに、心筋、眼(網脈絡膜炎)、骨髄、肝、骨格筋等に病変を認める場合が多い^{4,5)}。
- 5) リスク因子：再活性化予防無し、重症GVHD、臍帯血移植、HLA半合致移植、非血縁移植、CD4陽性細胞数低値、骨髄破壊的前処置、TBI、ATG使用、etanercept使用などが報告されている^{18,19)}。予防内服の有無は特に重要で、予防無し患者の再活性化リスクは予防あり患者の10倍以上とする報告もある¹⁹⁾。
- 6) 予後：造血幹細胞移植後トキソプラズマ症の予後は極めて不良で、無治療ではほぼ100%死亡し、病理解剖で初めて診断に至る例も多い。生前診断例の死亡率は45.5%であるが¹⁸⁾、肺病変による呼吸不全等でICU入室を要するような重症患者での死亡率は90%以上とする報告もある²⁷⁾。一方、PCR法でトキソプラズマDNAが検出されるのみのtoxoplasma infectionで早期に治療介入できれば死亡率0%とする報告もあり²⁾、早期診断の重要性が示唆される。ヨーロッパでは、再活性化ハイリスク患者における末梢血PCRでの定期的モニタリングを用いた先制攻撃治療の有用性が報告されているが²⁾、本邦ではPCRは普及しておらず実施は困難である。

7. 造血幹細胞移植後トキソプラズマ症の臓器別臨床的特徴

- 1) トキソプラズマ脳炎：症状は病変部位に依存するが、意識障害、けいれん、神経巣症状、視力障害などで発症する⁶⁾。HIV感染者のトキソプラズマ症における典型的なMRI所見は脳内に単発または多発性の病変を形成し、周囲に浮腫状変化を伴うリング状または不整形に造影される壁を有する低吸収病変である²⁸⁾。一方、造血幹細胞移植レシピエントでは、HIV感染者と異なり非典型的所見を

呈することも多く、病変周囲の浮腫が乏しい例や、病変が造影されず髄膜の造影所見を伴った例も報告されており注意を要する^{29,30)}。病変は基底核や皮質下に見られることが多い。髄液所見は非特異的で、ギムザ染色でトキソプラズマ虫体を直接観察できる場合もあるが稀である¹⁴⁾。

- 2) トキソプラズマ肺炎・播種性トキソプラズマ症：播種性トキソプラズマ症の多くは肺病変を有しているため、同じ項で扱うこととする。トキソプラズマ肺炎に関する情報は十分ではないが、本邦から単施設での6例のトキソプラズマ肺炎(うち播種性トキソプラズマ症4例)の後方視的検討が報告されている⁵⁾。

リンパ球減少期(500/ μ l)に発症することが多く、症状は非特異的で発熱、咳嗽、呼吸困難であるが、湿性咳嗽は比較的少ない。CT所見はすりガラス影を呈するが、その分布は小葉中心性斑状すりガラス影を呈する場合と、びまん性すりガラス影を呈する場合がある。すりガラス影の一部に浸潤影を認めることはあるが、浸潤影のみを呈することは稀である。特徴的な画像所見としてcrazy-paving pattern(すりガラス影内にsmoothな線状影がネットワーク状に重なって認められる所見)を呈した例の報告も見られるが³¹⁾、実際の頻度は高くない。気管支肺胞洗浄液の所見は非特異的である。喀痰のギムザ染色でトキソプラズマ虫体を直接観察できた例も報告されているが稀である³²⁾。全身性重症感染症であり血球貪食症候群を合併することも多く、血液検査データではそれらを反映して肝機能障害や腎機能障害を合併し、LDHやフェリチンは高値を示す。一方、背景にある免疫不全状態を反映しCRPは比較的low値であることも多い^{5,33)}。病理学的にはトキソプラズマ増殖部位の細胞浸潤、胞隔性肺炎および硝子膜形成が見られびまん性肺胞損傷像を呈し、さらには組織壊死に至る。*T. gondii*のタキゾイトは壊死部分に特に多く見られ、細胞内虫体の他、細胞を破壊し細胞外に飛び出したタキゾイトも多くみられる⁵⁾。

経過は極めて急激で多臓器不全・DICを合併し、適切な治療が行わなければ1週間以内で死亡することも多い^{4,5,34)}。細菌性気管支肺炎、異型肺炎、ウイルス性肺炎などの感染症の他、肺水腫、idiopathic pneumonia syndrome等の非感染性肺合併症等との鑑別を要する⁵⁾。しかし、一般的な臨床検査のみで診断することは極めて困難で、非特異的症状・画像所見・血液検査所見から、いかに患者を拾い上げ、末梢血、気管支肺胞洗浄液、髄液等を用いたPCRを行い診断につなげるかが救命の鍵となる。実際は移植前のトキソプラズマIgG抗体の有無、トキソプラズマ症予防の有無から発症リスクを評価し、高リスクの発熱患者ではトキソプラズマ症を鑑別の上位に挙げ検索する必要がある。また、トキソプラズマが再活性化するほどの免疫不全状態においては、他の日和見感染症も合併している可能性もある。Epstein-Barr virus (EBV)やhuman herpes virus 6 (HHV6)の再活性化、adenovirus (ADV)性出血性膀胱炎を合併した例も報告されている⁵⁾。逆にトキソプラズマ再活性化リスクの高い患者では、これらの明らかな日和見感染症が見られた場合でも、治療反応性など経過が非典型的な場合はトキソプラズマ症合併の可能性を考慮する必要がある。

- 3) トキソプラズマ網脈絡膜炎³⁵⁾：症状は霧視、中心暗転、視野欠損で発症する。眼底には白色ないし黄白色の1~2乳頭径大の滲出性病変を認める。病変は後極部に見られることが多く、硝子体混濁や網膜血管炎を伴う。硝子体混濁が高度であると、『霧の中のヘッドライト』(滲出性病変が、濁って霧のような硝子体の向こうに光って見える)と言われる所見を呈する。治癒に伴い、白色または黒色素沈着を伴った特徴的な瘢痕になる。蛍光眼底造影の造影早期には病巣の中心が低蛍光を、中期には病変の周辺部が組織染による輪状の過蛍光を示し、後期には全体が過蛍光を示す。眼底所見は比較的特徴的であるが、眼内液を採取しPCRでトキソプラズマDNAが検出されれば確実である。

8. 造血幹細胞移植後トキソプラズマ症の予防

非感染レシピエントの移植後初感染予防のための生活指導：移植前トキソプラズマIgG抗体陰性レシピエントであっても、移植後に初感染し重篤化する可能性はあるため、予防行動の指導は重要である。東京都内の保健所で保護された猫のトキソプラズマ抗体陽性率は6.7%と必ずしも高くないが³⁶⁾、

ネコ科動物との接触は原則避けた方が良い。飼い猫との完全な接触回避が困難な場合は屋内飼育とし、餌は管理された物を与えるようにする。農作業やガーデニング等は避け、生野菜は避けるか流水で十分に洗浄してから摂取し、食肉は十分加熱してから摂取する。

既感染レシピエントの再活性化予防¹⁸⁾：本邦ではトキソプラズマ症予防薬として承認された薬剤は無い。しかしニューモシスチス肺炎予防薬として使用される、trimethoprim/ sulfamethoxazole (ST合剤) および atovaquone はトキソプラズマ症予防にも有効であるため、いずれかを使用する。実臨床において、ニューモシスチス肺炎予防のST合剤の代替として pentamidine 吸入を行う場合も多いと思われるが、トキソプラズマ症予防には無効であるため注意が必要である。

- ①ST合剤：現在最も頻用される予防薬であるが投与量、投与スケジュールに関する十分な情報は無い。ST合剤内服下での breakthrough は週2回内服以下(1日2錠週2回～1日8錠週2回)での報告が多く¹⁸⁾、週3回以上内服することが重要と思われ、1日1錠連日内服または1日2錠週3回内服が推奨される。
- ②Atovaquone：ST合剤に比し、トキソプラズマ症の予防に関するデータは乏しい。少数例での検討ではあるが、ST合剤と同等の予防効果を有するとの報告がある³⁷⁾。しかしながら、breakthrough も報告されており、注意が必要である³⁸⁾。1日1,500mg連日内服が推奨される。
- ③Azithromycin：トキソプラズマ症予防に関する情報は乏しいが、臍帯血移植後から生着までの間に azithromycin を予防投与した報告がある³⁹⁾。この報告では1日1,000mg週2回、生着まで投与された。
- ④Clindamycin：抗トキソプラズマ作用を有する薬剤ではあるが、予防投与での有効性に関するデータはほとんどない。
- ⑤その他：dapsone、pyrimethamine/sulfadoxine が有効であったとする報告はあるが¹⁸⁾、後者は国内では入手困難である。

予防薬投与の期間¹⁸⁾：造血幹細胞移植後トキソプラズマ症は30日以内での発症も17%に見られ生着前での発症も報告されている。そのため、造血幹細胞移植後可及的早期に予防を行う必要があるが、もっとも頻用されるST合剤の骨髄抑制を考慮すれば生着後できる限り速やかに投与するという対応が現実的である。また89%が移植後180日以内での発症であることから、少なくともこの間は予防が必要であるが、実際の予防終了時期はそれぞれの免疫抑制強度に応じ検討する必要がある。なおHIV感染者のトキソプラズマ症予防は、CD4>200/ μ lが3か月以上維持できるまで継続することが推奨されている⁴⁰⁾。

9. トキソプラズマ症の治療

葉酸代謝阻害作用を有した、サルファ剤 (sulfadiazine、sulfamethoxazole など) とジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤 (pyrimethamine、trimethoprim など) の併用が基本となるが、clindamycin や macrolide 系薬剤も抗トキソプラズマ作用を有する。

播種型など重症例が多い造血幹細胞移植後トキソプラズマ症治療における十分なエビデンスは無く、HIV感染者でのトキソプラズマ脳炎に準じて治療するのが一般的である。2004年に報告された、Montoyaらが推奨するHIV感染者トキソプラズマ脳炎の治療法を表1に示す⁶⁾。トキソプラズマ症治療は症状軽快後も4～6週間継続し、以後は2次予防を行う。

1) 標準治療：

①Pyrimethamine (+ leucovorin) + sulfadiazine 療法

②Pyrimethamine (+ leucovorin) + clindamycin 療法

Pyrimethamine の副作用：発疹、悪心・嘔吐、骨髄抑制。

Sulfadiazine の副作用：発疹、発熱、白血球減少、腎障害、肝障害、悪心・嘔吐、下痢。

2) 代替療法：

① Trimethoprim + sulfamethoxazole 療法 (ST 合剤)

② Pyrimethamine (+ leucovorin) + α 療法 (α は clarithromycin、atovaquone、azithromycin、dapson のうち、1 剤を選択し併用する)

上記の他、spiramycin acetate も抗トキソプラズマ作用を有し、トキソプラズマ初感染妊婦において、胎児の先天性トキソプラズマ症予防で使用される薬剤であるが、造血幹細胞移植後トキソプラズマ症でのデータは乏しい。造血幹細胞移植後のトキソプラズマ網膜炎での有効例は報告されている^{4,41)}。

3) トキソプラズマ症治療の問題点：

播種性など重症例が多い造血幹細胞移植後トキソプラズマ症での治療法の優劣に関するデータは乏しいが、2002年に報告された造血幹細胞移植後トキソプラズマ症をreviewした論文では、生存率は pyrimethamine + sulfadiazine 療法が他の治療法に比し、有意に優れていた (88% vs 12%)⁴²⁾。しかし2016年10月現在、国内ではトキソプラズマ症治療薬として承認された薬剤は無い。pyrimethamine、sulfadiazine は国内では流通していない薬剤であるが、日本医療研究開発機構の『熱帯病治療薬研究班 (<http://trop-parasit.jp/>)』に相談可能である。

本邦ではトキソプラズマ症の診断・治療体制は不十分であるため、造血幹細胞移植後トキソプラズマ症患者を救命するためには対応の迅速さが極めて重要である。発症リスク・経過・検査所見等から疑いが濃厚な例が発生した場合、PCRを行うための検体を速やかに採取し、ST合剤等の一般臨床でも入手が容易な薬剤で経験的治療を開始しながら鑑別診断を進め、診断確定後はできる限り速やかに pyrimethamine、sulfadiazine を入手し投与するなどの対応が必要である。そのためには、院内各専門科との連携および院外施設等との連携が重要と考えられる。

表1. トキソプラズマ症の治療レジメン

標準治療	① Pyrimethamine (+ leucovorin) + sulfadiazine 療法 <ul style="list-style-type: none"> • Pyrimethamine (Py): loading dose として 200mg/day、その後 50～75mg/day、分1 • Leucovorin: Py 投与中および Py 終了1週間後まで必ず併用する 10～20mg/day、分1 • Sulfadiazine: 4～6g/day、分4 ② Pyrimethamine (+ leucovorin) + clindamycin 療法 <ul style="list-style-type: none"> • Pyrimethamine (Py): loading dose として 200mg/day、その後 50～75mg/day、分1 • Leucovorin: Py 投与中および Py 終了1週間後まで必ず併用する 10～20mg/day、分1 • Clindamycin: 2,400mg/day、分4 (最大4,800mg/day) (本邦での承認最大投与量は2,400mg/day)
代替治療	① Trimethoprim + sulfamethoxazole 療法 <ul style="list-style-type: none"> • ST 合剤: trimethoprim として 10mg/kg/day、分2 ② Pyrimethamine (+ leucovorin) + α 療法 <ul style="list-style-type: none"> • Pyrimethamine (Py): loading dose として 200mg/day、その後 50～75mg/day、分1 • Leucovorin: Py 投与中および Py 終了1週間後まで必ず併用する 10～20mg/day、分1 α は下記1)～4)より1剤選択する (本邦での承認投与量と異なる点に注意) <ol style="list-style-type: none"> 1) Clarithromycin: 2g/day、分2 2) Atovaquone: 3,000mg/day、分4 3) Azithromycin (経口): 1,200mg～1,500mg/day、分1 4) Dapson: 100mg/day、分1

おわりに

第3版ガイドライン(2014年)は 移植後早期の感染管理ガイドライン部会員(岡本真一郎、近藤咲子、矢野邦夫、高坂久美子、沼直美、一戸辰夫、福田隆浩)により作成された。今回の第4版改訂では、第3版から真菌症・ウイルス感染症を新たな章として独立させ、新たに結核・トキソプラズマ感染症の解説を加えた。

参考文献 (IX)

1. Löwenberg B, van Gijn J, Prins E, et al : Fatal cerebral toxoplasmosis in a bone marrow transplant recipient with leukemia. *Transplantation* 35 (1) : 30-34, 1983.
2. Martino R, Bretagne S, Einsele H, et al : Early detection of *Toxoplasma* infection by molecular monitoring of *Toxoplasma gondii* in peripheral blood samples after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 40 (1) : 67-78, 2005.
3. Derouin F, Pelloux H; ESCMID Study Group on Clinical Parasitology. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect* 14 (12) : 1089-1101, 2008.
4. Sumi M, Aosai F, Norose K, et al : Acute exacerbation of *Toxoplasma gondii* infection after hematopoietic stem cell transplantation: five case reports among 279 recipients. *Int J Hematol* 98(2) : 214-222, 2013.
5. Sumi M, Norose K, Hikosaka K, et al : Clinical characteristics and computed tomography findings of pulmonary toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 104 (6) : 729-740, 2016.
6. Montoya JG, Liesenfeld O : Toxoplasmosis. *Lancet* 363 (9425) : 1965-1976, 2004.
7. 矢野明彦, 青才文江, 野呂瀬一美. 日本におけるトキソプラズマ症 九州, 九州大学出版会 ; 6-7, 2007.
8. Jorges E, Young Y, Eltumi M, Holliman RE, et al : Transmission of toxoplasmosis by bone marrow transplant associated with *Campath-1G*. *Bone Marrow Transplant* 9 (1) : 65-66, 1992.
9. Pappas G, Roussos N, Falagas ME : Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol* 39 (12) : 1385-1394, 2009.
10. 矢野明彦, 青才文江, 野呂瀬一美. 日本におけるトキソプラズマ症 九州, 九州大学出版会 ; 4-5, 2007.
11. Sakikawa M, Noda S, Hanaoka M, et al : Anti-*Toxoplasma* antibody prevalence, primary infection rate, and risk factors in a study of toxoplasmosis in 4,466 pregnant women in Japan. *Clin Vaccine Immunol* 19 (3) : 365-367, 2012.
12. Horio M, Nakamura K, Shimada M, et al : Risk of *Toxoplasma gondii* infection in slaughterhouse workers in Kitakyushu City. *J UOEH* 23 (3) : 233-243, 2001.
13. Naito T, Inui A, Kudo N, et al : Seroprevalence of IgG anti-*Toxoplasma* antibodies in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus in Japan. *Intern Med* 46 (14) : 1149-50, 2007.
14. Mulanovich VE, Ahmed SI, Öztürk T, et al : Toxoplasmosis in allo-SCT patients: risk factors and outcomes at a transplantation center with a low incidence. *Bone Marrow Transplant* 46 (2) : 273-277, 2011.
15. Martino R, Bretagne S, Rovira M, et al : Toxoplasmosis after hematopoietic stem transplantation. Report of a 5-year survey from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 25 (10) : 1111-1114, 2000.

16. Matsuo Y, Takeishi S, Miyamoto T, et al: Toxoplasmosis encephalitis following severe graft-vs.-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 17 yr experience in Fukuoka BMT group. *Eur J Hematol* 79(4):317–321, 2009.
17. Belanger F, Derouin F, Grangeot-Keros L : Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: 1988–1995. HEMOCO and SEROCO Study Groups. *Clin Infect Dis* 28 (3) : 575–581, 1999.
18. Gajurel K, Dhakal R, Montoya JG : Toxoplasma prophylaxis in haematopoietic cell transplant recipients: a review of the literature and recommendations. *Curr Opin Infect Dis* 28 (4) : 283–92, 2015.
19. Conrad A, Le Maréchal M, Dupont D, et al : A matched case-control study of toxoplasmosis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: still a devastating complication. *Clin Microbiol Infect* 22 (7) : 636–641, 2016.
20. Fricker-Hidalgo H, Bulabois CE, Brenier-Pinchart MP, et al : Diagnosis of toxoplasmosis after allogeneic stem cell transplantation: results of DNA detection and serological techniques. *Clin Infect Dis* 48 (2) : e9–e15, 2009.
21. Foudrinier F, Aubert D, Puygauthier-Toubas D, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* in immunodeficient subjects by gene amplification: influence of therapeutics. *Scand J Infect Dis* 28 (4) : 383–386, 1996.
22. Burg JL, Grover CM, Pouletty P, et al. Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *Toxoplasma gondii*, by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 27 (8) : 1787–1792, 1989.
23. Mikita K, Maeda T, Ono T, et al. The utility of cerebrospinal fluid for the molecular diagnosis of toxoplasmic encephalitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 75 (2) :155–159, 2013.
24. Held TK, Krüger D, Switala AR, et al. Diagnosis of toxoplasmosis in bone marrow transplant recipients: comparison of PCR-based results and immunohistochemistry. *Bone Marrow Transplant* 25 (12) : 1257–1262, 2000.
25. Holtkamp M, Okuducu AF, Klingebiel R, et al. Cerebral toxoplasmosis in a patient with common variable immunodeficiency. *Neurology* 63 (11) : 2192–2193, 2004.
26. Martino R, Maertens J, Bretagne S, et al. Toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 31 (5) : 1188–1195, 2000.
27. Schmidt M, Sonnevile R, Schnell D, et al. Clinical features and outcomes in patients with disseminated toxoplasmosis admitted to intensive care: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 57 (11) : 1535–1541, 2013.
28. Masamed R, Meleis A, Lee EW, et al. Cerebral toxoplasmosis: case review and description of a new imaging sign. *Clin Radiol* 64 (5) : 560–563, 2009.
29. Hakko E, Ozkan HA, Karaman K, et al. Analysis of cerebral toxoplasmosis in a series of 170 allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients. *Transpl Infect Dis* 15 (6) : 575–580, 2013.
30. Helton KJ, Maron G, Mamcarz E, et al. Unusual magnetic resonance imaging presentation of post-BMT cerebral toxoplasmosis masquerading as meningoencephalitis and ventriculitis. *Bone Marrow Transplant* 51 (11) :1533–1536, 2016.
31. Escuissato DL1, de Aguiar RO, Gasparetto EL, et al. Disseminated toxoplasmosis after bone marrow transplantation: high-resolution CT appearance. *J Thorac Imaging* 19 (3) : 207–209, 2004.
32. Laibe S, Ranque S, Curtillet C, et al. Timely diagnosis of disseminated toxoplasmosis by sputum examination. *J Clin Microbiol* 44 (2) : 646–648, 2006.
33. Duband S, Cornillon J, Tavernier E, et al. Toxoplasmosis with hemophagocytic syndrome after bone marrow transplantation: diagnosis at autopsy. *Transpl Infect Dis* 10 (5) : 372–374, 2008.
34. de Medeiros BC, de Medeiros CR, Werner B, et al. Disseminated toxoplasmosis after bone marrow

- transplantation: report of 9 cases. *Transpl Infect Dis* 3 (1) : 24-28, 2001.
35. 後藤 浩. 【眼感染症の謎を解く】眼感染症事典 網脈絡膜炎 トキソプラズマ症. 眼科プラクティス 28 : 198-199, 2009.
 36. Oi M, Yoshikawa S, Maruyama S, Nogami S. Comparison of *Toxoplasma gondii* Seroprevalence in Shelter Cats and Dogs during 1999-2001 and 2009-2011 in Tokyo, Japan. *PLoS One*. 10 (8) : e0135956, 2015.
 37. Mendorf A1, Klyuchnikov E, Langebrake C, et al. Atovaquone for Prophylaxis of Toxoplasmosis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Acta Haematol* 134 (3) : 146-54, 2015.
 38. Megged O1, Shalit I, Yaniv I, et al. Breakthrough cerebral toxoplasmosis in a patient receiving atovaquone prophylaxis after a hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 12 (8) : 902-905, 2008.
 39. Bautista G, Ramos A, Forés R, et al. Toxoplasmosis in cord blood transplantation recipients. *Transpl Infect Dis* 14 (5) : 496-501, 2012.
 40. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, et al. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 355 (9222) : 2217-2218, 2000.
 41. Kurihara T, Sumi M, Kaiume H, et al. Early diagnosis and successful treatment of disseminated toxoplasmosis after cord blood transplantation. *Rinsho Ketsueki* 57 (6) : 736-741, 2016.
 42. Mele A1, Paterson PJ, Prentice HG, et al. Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 29 (8) : 691-698, 2002.

X. 資料

資料1-1 食品媒介感染症 感染型

分類	病原微生物	過去の原因食品	潜伏期間	対策	特徴他
感染型 少量の菌でも発症	サルモネラ属菌 <i>Salmonella spp.</i>	感染動物(豚・牛・鶏等)の肉・乳・卵。汚染された食物	12～36時間	75°C1分以上加熱	動物の腸管、自然界(川・湖等)に広く分布。ペットのカメ等も感染源として関与。
	カンピロバクター <i>Campylobacter jejuni</i>	感染動物(豚・牛・鶏等)の肉、乳、汚染された野菜。潜伏期間が長く判明しないこともある。	1～7日	65°C1分以上加熱 肉と他の食品の接触を避ける。	家畜・家禽類の腸管内に生息、食肉・臓器・飲料水を汚染する。37°C前後で増殖。
	腸管出血性大腸菌(O157)	汚染された水・肉・生野菜等。 汚染された水での水耕栽培野菜	1～10日	75°C1分以上加熱 野菜類は洗浄の徹底 低温保存の徹底	動物の腸管に生息、糞便を介して食品・水等を汚染
	その他の病原性大腸菌 EPEC EIEC ETEC EAggEC等	汚染された水・肉・生野菜等	12～72時間	衛生的な材料選択と調理方法の徹底	動物の腸管に生息、糞便を介して食品・水等を汚染
	赤痢菌 <i>Shigella</i>	汚染された水・魚介類・生野菜・果物等	1～5日	衛生的な材料選択と調理方法の徹底	10個から100個の少ない菌量で感染が成立し、家庭内での2次感染率は40%に及ぶ。
	コレラ菌 <i>V.cholerae</i>	汚染された水・魚介類・生野菜・果物等	3時間～5日	衛生的な材料選択と調理方法の徹底	通常胃酸で大部分死滅する。
	腸炎ビブリオ <i>V.parahaemolyticus</i>	汚染された魚介類(刺身・すし・加工食品)	8～24時間	魚介類は新鮮なものでも真水でよく洗う。短時間でも冷蔵庫に保存し、増殖を抑える。	海に生息。真水や酸に弱い。室温でも速やかに増殖する。3%前後の食塩を含む食品中でよく増殖する。6～9月の夏季に多い。海水温度15°C以下では菌の増殖が抑制され、20°C以上で菌の増殖が活発になる。
	ウエルシュ菌 <i>Clostridium perfringens</i>	動物蛋白食品、多種多様の煮込み料理(カレー、煮魚、麺のつけ汁、野菜煮付け)など。	8～12時間	60°C、10分間の加熱調理後速やかに食べる。食品中での菌の増殖を阻止するため、加熱調理食品の冷却は速やかに。食品を保存する場合は、10°C以下か55°C以上を保つ。	人や動物の腸管や土壌、下水に広く生息する。酸素のないところで増殖する菌で芽胞形成。動物蛋白食品を用いた煮込み料理等調理過程で不十分な加熱後増殖し芽胞形成する。再加熱しても芽胞は死滅せず食中毒をおこす。菌の発育温度域は20°C～50°C。芽胞は100°C、1～3時間の加熱に耐える。
	エルシニア・エンテロコリチカ <i>Yersinia enterocolitica</i>	感染動物の肉(主に豚)	3～7日	食肉は十分に加熱(75°C以上、数分)する。低温でも増殖する。冷蔵庫を過信しない。	家畜(特に豚)、ネズミなどの野性小動物が保菌し、糞尿を介して食肉や飲料水を汚染する。増殖可能域温度が広範囲(4°C～43°C)
	リステリア <i>Listeria monocytogenes</i>	汚染された乳、乳製品(ナチュラルチーズ・アイスクリーム等)、野菜、食肉加工品など。	24時間～数週間	生肉、未殺菌乳を原料とするナチュラルチーズなどをできるだけ避け、冷蔵庫を過信しない。	家畜、野生動物、魚類、河川、下水、飼料など自然界に広く分布。4°C以下の低温でも増殖可能。65°C、数分の加熱で死滅。胃腸症状はない。

資料1-2 食品媒介感染症 毒素型

分類	病原微生物	過去の原因食品	潜伏期間	対策	特徴他
毒素型	黄色ブドウ球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	調理者の手を介して食品に付着し発症。穀類とその加工品(握り飯、弁当)、魚肉ねり製品(ちくわ、かまぼこなど)、和洋生菓子などが過去に発症している。	1～3時間	手指の洗浄、調理器具の洗浄殺菌。手荒れや化膿集のある人は、食品に直接触れない。	人や動物に常在する。増殖の際に毒素(エンテロトキシン)を生成する。毒素は100℃、30分の加熱でも無毒化されない。
	セレウス菌 <i>Bacillus cereus</i>	嘔吐型：ピラフ、スパゲティ等 下痢型：食肉、野菜、スープ、弁当等	嘔吐型：30分～3時間。 下痢型：8～16時間。	米飯やめん類を作り置きしない。穀類は室内に放置せずに調理後は10℃以下で保存する。	土壌などの自然界に広く生息する。毒素を生成する。芽胞は100℃、30分の加熱でも死滅しない。至適発育温度28～35℃
	ボツリヌス菌 <i>Clostridium botulinum</i>	汚染された肉・野菜・魚等の缶詰、瓶詰、真空パック食品(からしれんこん)、レトルト類似食品、いづし。	12～36時間	容器が膨張している缶詰や真空パック食品は食べない。	土壌中や河川、動物の腸管など自然界に広く生息する。酸素のないところで増殖し、熱にきわめて強い芽胞を作る。毒性の強い神経毒を作る。無毒化には80℃で20分以上の加熱を要する。

資料1-3 食品媒介感染症 ウイルス他

分類	病原微生物	過去の原因食品	潜伏期間	対策	特徴他
ウイルス性	ノロウイルス <i>Norovirus</i>	生カキ、汚染された食品。汚染された調理者の手を介して食品に付着し発症。	1～2日	二枚貝は中心部まで十分に加熱する(85℃、1分以上)。野菜などの生鮮食品は十分に洗浄する。手指をよく洗浄する。食品を取り扱う際は十分に注意し、手洗いを徹底する。調理器具等は洗剤などを使用し十分に洗浄した後、次亜塩素酸ナトリウム(塩素濃度200ppm)で浸すように拭くか、あるいは熱湯(85℃以上)で1分以上の加熱が有効	10個～100個と少量のウイルスでも発症する。アルコールや逆性石鹼はあまり効果がない。紫外線処理をしない下水処理では、ノロウイルスは残留したまま河川へ放水される。
	A型肝炎ウイルス <i>Hepatitis A virus</i>	汚染された魚介類・生野菜・果物等	2～6週間	流行地域での生食を控える。 A型肝炎ワクチン接種。	ウイルスは糞便中に排泄され汚染された水や食物を接種して感染する。
	クリプトスポリジウム <i>Cryptosporidium</i>	汚染された水	3～7日	衛生管理の徹底された水の使用	ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、ネズミなどの腸管寄生原虫。糞便に混入し河川・湖沼などを汚染。河川等から取水し飲用水を供給する浄水場では、凝集・堆積・濾過による通常濾過処理を行っている。塩素消毒に対して強い耐性があるが、高濃度の塩素で長時間処理することで不活化できる。紫外線処理によっても不活化できる。

資料2 造血細胞移植後患者が摂取時注意する食品とそのリスク、安全な代用品

食品	リスク	安全な代用品
食肉類・魚介類の生食	サルモネラ・カンピロバクター・病原性大腸菌・腸炎ビブリオ・ノロウイルス等に食品汚染の可能性あり	食材の中心部まで加熱する
生卵・半生卵およびそれを含む食物	サルモネラによる汚染の可能性あり	75°C以上の加熱または低温殺菌の表示のある食品
野菜・果物の生食	生産・収穫・搬送・保管・調理等の途上で動物の糞尿による汚染・土壌中の真菌付着・腸管出血性大腸菌等で汚染された水・ノロウイルス・サルモネラ等による食品汚染の可能性あり。	次亜塩素酸ナトリウム(100ppm)に10分浸漬後飲料に適した水での流水洗浄後、皮をむいて食べるまたは加熱処理
手作り野菜・果物ジュース		低温殺菌したジュース
野菜の新芽 (もやし・アルファルファ等)		75°C以上の加熱
殺菌されていない乳製品(クリーム、バター、ヨーグルト、チーズ、濃縮ホエイ、濃縮乳、乳酸菌飲料等)	サルモネラ・カンピロバクター・リステリア等による食品汚染の可能性あり	殺菌表示のある食品
カビのはえているチーズ	カマンベールやブルーチーズ等は <i>Penicillium</i> 属による製造。 <i>Penicillium</i> は元来病原性のないものであるが、食品に付着したカビが肉眼だけでは病原性の有無の判断は困難なためカビの生えたチーズの摂取は避けたほうがよい。免疫力の状態によっては摂取や吸入による感染も危惧される。	避ける
味噌	真菌の一種アスペルギルス オリゼによる製造。自家製味噌等の容器に付着した他の真菌の摂取や吸入等による感染が免疫力の状態によっては危惧される。	加熱調理
納豆	納豆菌(<i>Bacillus subtilis</i> var. <i>natto</i>)による製造。納豆菌は芽胞を形成し100°C以上の熱にも耐える。 <i>Bacillus subtilis</i> は、病原性は低いといわれているが重度の免疫不全患者の敗血症の報告もある。生微生物を大量摂取となる納豆の摂取は免疫状態を考慮する。	慎重に摂取
豆腐	調理途上の大腸菌やノロウイルス等による食品汚染の可能性あり。	殺菌表示のある豆腐または充填製法の豆腐 85°C 1分以上の加熱。 生食時は、調理過程の菌の付着に厳重注意
生の木の实・ドライフルーツ	アスペルギルス フラバス <i>Aspergillus flavus</i> が産生するカビ毒(アフラトキシン)による食中毒の恐れあり。その他水分を含有していることより真菌の発生や収穫・製造・搬送等の途上に土壌や動物の糞便等による食品汚染の可能性あり	避ける
漬物・梅干	腸炎ビブリオによる食中毒例あり。まな板で漬物を切る際、まな板等に付着していた腸炎ビブリオが漬物の塩分濃度が最適環境であったことより増殖。その他の菌も調理過程で付着する可能性あり。調理具や調理者の衛生状態に影響される。	調理工程の衛生管理が確認できない場合は避ける

食 品	リスク	安全な代用品
缶・ペットボトル・ブリックパック等に入った清涼飲料	製造工程では清涼飲料水規格基準に従い殺菌処理等が義務付けられている。開封後容器に直接口をつけて飲むことで口内や手等に付着している微生物が混入増殖し汚染の可能性あり。	開封後はコップ等容器にとり飲む。開封後は冷蔵保存し、24時間を過ぎたら破棄する。
飲料水	家畜の糞尿処理施設から排水される汚水や野生動物の糞便に汚染された地表水・原水等を水源とする水の不十分な浄化や管理されていない貯水槽を経由した水はクリプトポリジウムによって汚染された水による感染。腸管出血性大腸菌・赤痢菌によって汚染された井戸水等による感染。	井戸水・湧水はさける。衛生管理されている水道水は、必ずしも煮沸をする必要はないが、共同住宅等で貯水層を経由して供給されている場合には、1分煮沸をして飲むことを推奨する。賞味期限表示のある水は飲む可であるがコップ等容器に取り飲む。
氷		上記の飲む可能な水を使用し、他の食品が付着しないように製氷したものを摂取。製氷工程の衛生管理が確認できない場合は避ける。
缶詰・レトルト食品	嫌気環境でのボツリヌス菌の増殖の可能性あり。	容器の破損・変形・膨張してない製品を摂取。開封後は24時間過ぎたら破棄する。
アイスクリーム・シャーベット・ゼリー・プリン	未殺菌乳を使用したアイスクリームはリステリア等による汚染の可能性あり。自家製シャーベット・ゼリー・プリンは調理工程での汚染の可能性あり。	個別密封されている製品。一度溶解した物は避ける。
蜂蜜	ボツリヌス菌に汚染されている可能性あり。	殺菌表示のある製品。

2012年2月 第2版改定

2014年3月 第3版改定

2017年9月 第4版改訂

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 造血細胞移植後の感染管理（第4版）部会

宮本 敏浩*（九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学）
上村 智彦**（原三信病院内科）
住 昌彦***（長野赤十字病院血液内科）
小林 光***（長野赤十字病院血液内科）
岡本真一郎（慶應義塾大学血液内科）
下野 信行（九州大学病院グローバル感染症センター）
澤 正史（安城更生病院血液・腫瘍内科）

*執筆者（移植後の感染管理）・部会長

**執筆者（結核・非結核性抗酸菌症）

***執筆者（トキソプラズマ感染症）

編集

平成28学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

（任期：平成28年3月～）

宮本 敏浩*（九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学）
池亀 和博（兵庫医科大学病院血液内科）
上村 智彦（原三信病院血液内科）
鬼塚 真仁（東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科）
加藤 光次（九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科）
小林 光（長野赤十字病院血液内科）
笹原 洋二（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）
澤 正史（安城更生病院血液・腫瘍内科）
澤田 明久（大阪母子医療センター血液・腫瘍科）
長谷川大一郎（兵庫県立こども病院血液腫瘍内科）
増子 正義（新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部）

*委員長

日本造血細胞移植学会 造血細胞移植後の感染管理（第4版）

発行日 平成29年9月11日

発行者 日本造血細胞移植学会