



造血細胞移植

ガイドライン
インフルエンザ

2009年10月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

造血細胞移植ガイドライン

インフルエンザ

はじめに

今まで、造血幹細胞移植（HSCT）のドナーからの骨髄あるいは末梢血幹細胞の採取直前に季節性インフルエンザなどを発症した事例や、移植後に季節性インフルエンザに感染した事例があり、個々の事例毎に対応策がとられてきた。最近、新型インフルエンザA（H1N1型）の流行がみられ、感染者が増加することが予測されている^{1,2}。そこでこれを機に、造血細胞移植におけるインフルエンザ対策の指針を示すこととした。ただし、新型インフルエンザに関する情報は頻繁にupdateされており、関係団体、部署からの最新情報も常に参照されたい²⁻⁴。

基本的な姿勢

1. 新型インフルエンザは、大多数の人が免疫を獲得していないため、流行性が高いが、ウイルスの特性としては季節性インフルエンザウイルスとほぼ同等であると推定されるため、通常の季節性インフルエンザと同様な対応をするのが妥当であると考えられる。
2. 今後、強毒性の新型インフルエンザが出現した場合には、別個の対応が必要になる可能性も考えられるが、それについては関係団体、部署からの最新情報を参照されたい^{2,3}

III. インフルエンザウイルス

1) インフルエンザウイルスとは

インフルエンザウイルスは、その抗原性の違いから、A・B・Cの3型に分けられ、このうち主としてA型とB型が季節性流行を引き起こす。A型ウイルス粒子表面には赤血球凝集素(HA)とノイラミニダーゼ(NA)という糖蛋白があり、これらの亜型の組み合わせによりH3N2, H1N1型などに亜分類される。A型インフルエンザウイルスは人と動物の共通感染症でもあり、渡り鳥によっても国際的伝播がおこる。A型インフルエンザではHA, NAの抗原性がしばしば変化し、巧みにヒトの免疫機構から逃れる。このような小変異に加え、数年から数10年単位で、大変異を起こすことがあり、これを一般に、新型インフルエンザウイルスと総称し、感染が拡大し大流行（パンデミック）を引き起こす可能性が高くなる。

2) インフルエンザウイルスの感染様式・予防²

インフルエンザは主に咳、くしゃみ、唾液などの飛沫感染によって感染する。飛沫の飛程距離は2メートル以内と考えられている⁴。新型インフルエンザAにおいても飛沫感染が主体と考えられる^{1,4}。従って、N95マスク等による空気予防策は原則として不要であり、サージカルマスクによる飛沫予防策と手指衛生などの標準予防策が適用される^{1,4}。しかし、最近、

米国で新型インフルエンザA患者に濃厚に接触する医療従事者ではN95マスクの着用が推奨された⁵。一方、インフルエンザ患者では、感染の拡大を防止する目的でマスクの着用が推奨される。結膜を感染経路と考える必要はあまりなく、便や嘔吐物の感染性も現時点で明らかでなく、標準予防策でよい¹。インフルエンザ感染の高危険群には、65歳以上の高齢者、5歳以下の小児、妊婦、慢性的疾患を有する患者（気管支喘息等の呼吸器疾患、慢性心不全、先天性心疾患等の循環器疾患、糖尿病、腎不全、免疫不全など）等があげられる。

インフルエンザに対して科学的に有効な予防方法として、世界的に認められているものはワクチン接種である。インフルエンザワクチンには、はしかワクチンのように発病をほぼ確実に阻止するほどの効果は期待できないが、高熱などの症状を軽くし、合併症による入院や死亡を減らすことができるとする多数の証拠がある。特に基礎疾患を有するものはインフルエンザが重症化しやすいので、ワクチン接種による予防が勧められる。医療関係者ならびに患者と同居する家族へのワクチン接種は強く推奨される^{6,7}。現在のワクチンはA型のH3N2とH1N1およびB型の3種類の混合ワクチンとなっている。新型インフルエンザに対する新たなワクチンの接種方針に関しては、国の方針に従う。2009年10月下旬より、まず基礎疾患を持つ全年齢の人を優先に新型インフルエンザワクチンの2回接種が開始される予定である。

財団法人骨髄移植推進財団では、新型インフルエンザについては現在、検討を進めているところであるが、季節性インフルエンザについては、骨髄バンクを介したドナー候補で、12月から3月に骨髄採取の日程が決定（もしくは内定）しているドナーが、自主的な判断でインフルエンザの予防接種を受ける場合に、その費用の半額を財団が助成している（<http://www.jmdp.or.jp/>）。ただし、予防接種の効果が現れるまでに最低2週間を要し、接種後2日以内の自己血採血および骨髄・末梢血幹細胞採取は不可であるため、予防接種は提供の2週間前までに行う必要がある。予防接種を行うかどうかはドナーの自主的な判断にゆだねる。

健常人では、季節性インフルエンザの潜伏期間は1 - 5日、新型インフルエンザA では1-7日、中央値3-4日とされる^{4,8}。症状の発現1日程度前から、発症後3-7日間、ウイルスを排出する可能性がある。小児や免疫力の低下した患者では1週間以上ウイルスを排出する可能性もある。抗インフルエンザ薬の内服によって発熱期間は通常1～2日間短縮され、ウイルス排泄量も減少される。

3) インフルエンザの診断・治療

一般的なインフルエンザの診断方法、治療方法に関しては、関係団体、部署からの最新情報^{2-4,6}を参照されたい。新型インフルエンザウイルス A(H1N1)に対して、リン酸オセルタ

ミビル（商品名：タミフル）、またはザナミビル（商品名：リレンザ）などのノイラミニダーゼ阻害剤は効果が期待されるが、アマンタジン（商品名：シンメトレル）またはリマンタジン（国内未承認）は耐性遺伝子が確認されており、推奨されていない^{2,4}。抗ウイルス薬の効果に関しては、季節性インフルエンザでは、早期投与により有症状期間を短縮すること（1 - 2日短縮するとの報告が多い）や、重篤な合併症を防ぐ可能性が報告されており、新型インフルエンザにおいてもこれらに準じるものと考えられる⁴。具体的な治療法や乳幼児へのオセルタミビルの投与については、個々の指針を参照のこと。

IV. ドナーにおける対応

1) 骨髄・末梢血幹細胞採取直前のインフルエンザ感染

採取直前にインフルエンザ感染が判明した場合、まずドナーの治療を優先すべきである。感染患者からの骨髄や末梢血幹細胞採取は実施すべきではない。抗インフルエンザ薬は罹病期間の短縮、ウイルス量の減少が期待され、可能であれば投薬が望ましい。Reye脳症のリスクなどのため、とくに15歳未満ではアスピリンなどのサリチル酸系解熱鎮痛剤やジクロフェナクナトリウムを含む解熱鎮痛剤（ボルタレンなど）、メフェナム酸（ポンタールなど）を投与しないことが推奨されており⁴、採取を急ぐあまり安易な解熱処置を行うべきではない。

採取可能時期に関しては、1) CDCのガイドラインでは、解熱してから24時間以内は発熱時にくらべウイルス量は少ないものの排出がありうるため外出を控えることを推奨していること、2) わが国の学校保健法では、解熱後2日間までを出席停止期間としていることを参考にすると、解熱して48時間以降に幹細胞採取を実施するのが妥当と考えられる。一般に、インフルエンザ感染は原則として呼吸器感染症であって、ドナーとなりうる健常者ではウイルス血症はまれと考えられることから、解熱後に採取した末梢血幹細胞、骨髄液中へのインフルエンザウイルスの混入の可能性は極めて低いものと考えられる。ただし、このような感染情報を採取施設と移植施設が共有し、レシピエントを注意深く観察する必要がある。

2) G-CSF投与直前・投与中のインフルエンザ感染

G-CSF投与直前にインフルエンザを発症した場合も同様に、まずドナーの治療を優先すべきでG-CSF投与を延期する。抗インフルエンザ薬は罹病期間の短縮、ウイルス量の減少が期待され、可能であれば投薬が望ましい。G-CSF投与開始後に感染した場合もG-CSF投与を中断する。G-CSFによる腰痛などに対しても解熱鎮痛剤の投与は慎重に行う。G-CSF投与開始、再開は、解熱してから少なくとも48時間以降が望ましい。わが国において、PBSCドナーにおける急性期有害事象として間質性肺炎が複数例報告されていることに留意し、インフルエンザ肺炎を否定した上でG-CSFの投与を開始すること⁹。

3) 採取直後にインフルエンザを発症した場合

採取後に発症した場合でも、採取時に発熱などの症状のみられなかった場合にはウイルス血症があった可能性は想定し難い。従って、移植片へのウイルスの混入の危惧はまずないと考えられる。ただし、このような情報は移植病院へと伝え、レシピエントを注意深く観察する必要がある。

4) 採取直前に家族などがインフルエンザを発症した場合

採取日程が迫っていて、感染の機会が高いと考えられ（家族が罹患した場合など）、採取施設の医師が必要と判断した場合、抗インフルエンザ薬の暴露後予防投与を推奨する。ただし、予防内服は保険適応外で、これを受けるかどうかはドナーの自主的な判断にゆだねる。

5) 骨髄バンクドナーの場合

上記の指針は、骨髄バンクドナーにもあてはまるが、必ず財団法人骨髄移植推進財団（地区事務局、緊急の場合はホットライン）へ連絡して情報を共有するとともに、指示を求める（<http://www.jmdp.or.jp/medical/>）。

V. 移植患者への対応

1) 移植後のインフルエンザ感染

一般に市中感染性呼吸器ウイルス(community acquired respiratory virus: CRV) 感染症では鼻炎や咳などの上気道炎症状、発熱がみられるが、移植後の患者では、重篤な肺炎へと至る可能性が 16 - 45% と高い¹⁰⁻¹²。季節性インフルエンザでは肺炎の発症率は 18-80% と報告されている¹³⁻¹⁶。CT ではびまん性網状影の間質性肺炎の像をとることが多いが、肺炎様浸潤影、斑状・線状陰影など多彩な陰影を呈しうる。シアトルで自己あるいは同種 HSCT を受けた 4797 例の解析では、62 例(1.3%)に季節性インフルエンザ感染がみられた¹³。肺炎へ進展したのは 18 例(29%)で、そのリスクは、HSCT 後早期ほど高かった。オセルタミビルが投与された 9 例では肺炎への進展はみられなかった。インフルエンザウイルスの検出期間は、1mg/kg 以上のステロイドの投与例では長かった（15 日 vs 9 日）。オセルタミビルが投与された 9 例ではウイルス検出期間の短縮がみられた。また、シアトルにおける骨髄破壊的前処置を用いた移植と、骨髄非破壊的前処置を用いた移植後 100 日以内の CRV 感染症の比較研究では、発症頻度には差はみられなかったものの、肺炎の発症は後者で有意に低かった(1/420:0.2% vs 34/1593:2.1%)¹⁷。スイスのグループは、同種 HSCT 後晩期（中央値 684 日）の季節性インフルエンザ感染症に対するオセルタミビルの使用経験を報告した¹⁸。ウイルス消失までは 12 日（中央値）かかり、投与期間も中央値 11 日に及んだが、肺炎発症や死亡例はみられなかった。

英国 Bristol の移植施設では、1993 年から 2000 年までに実施された同種 HSCT 509 例のうち、30 例（6%）で季節性インフルエンザ感染が発症したと報告している（中央値移植後 29 日；範囲-12 から 1500 日）¹⁵。10 例で肺炎となり、11 例で低酸素血症がみられた。その後 7 例が死亡したが、直接死因はインフルエンザではなかった。3 例で生着不全がみられたとしている。この施設では同種 HSCT 後 4 - 910 日後（中央値 26 日）に発生したインフルエンザ感染 7 例（16 歳 - 40 歳）に対するザナミビルの使用経験を報告した¹⁵。有意な副作用はみられず、多くの症例で症状は速やかに改善したが、4 例で肺炎を発症し、1 例で重篤であったが死亡例はみられなかった。しかし、ウイルスの消失までは長期間を要した（中央値 15 日；範囲 4-37 日）。

なお、本邦で 2000-2001 年シーズンに流行した季節性インフルエンザの分離頻度は A/H3N2 40%、A/H1N1 40%、B 20%であった。このうち A/H1N1 株についてはほぼ全て（98%）がオセルタミビル耐性であったが、ザナミビル、及びアマンタジンに感受性であったと報告されている。

以上の結果から、HSCT 後においてもオセルタミビル、ザナミビルは安全に使用できると考えられる。報告の多さ、効果から考え、オセルタミビルが第一選択と考えられ、EBMT においてもオセルタミビルが推奨されている¹⁹。しかし、移植後の患者における新型インフルエンザ A に対する治療の報告はなく、注意深く経過を観察する必要がある。また、一般的な投与期間である 5 日間の治療では HSCT 患者では再燃が報告されており²⁰、欧米でも 10 日間程度の長期投与が行われている点を考慮する必要がある。オセルタミビル、ザナミビルは本来、季節性インフルエンザでは、発症後 48 時間以内の投与開始が推奨される。新型インフルエンザ A において発症 48 時間後に投与した場合の効果は明らかではないが、重症例や免疫不全者では、ウイルスの増殖を抑制するために発症 48 時間以降でもその使用を積極的に考慮すべきである¹。また、インフルエンザウイルス A 抗原が陽性であり、インフルエンザ A と診断できるが、新型か季節性かの判定が直ちに出来ない状況下では、オセルタミビルとアマンタジンを併用することは十分合理的である。

2) 移植後の感染予防

感冒症状のある医療従事者や面会者の移植病棟への立ち入り制限が必要である。インフルエンザワクチンの接種は医療従事者や患者家族、および退院後の患者に対して推奨される¹⁶。移植後の患者においては、免疫抑制剤投与下やGVHD発症時にはワクチンの効果は低下しているものと考えられるが、移植後6ヶ月以上経過し、全身治療を要する慢性GVHDがない場合、初冬期（10 - 12月）にワクチン接種をすることが考慮される^{6,21}。EBMTでは、移植後の患者に対し、新型インフルエンザAに対するワクチンを3 - 4週間隔で2度接種することを推奨し

ている¹⁹。移植後のワクチンの有用性は明らかではないが、移植後の患者は季節性インフルエンザ同様、新型インフルエンザAにおいても重症化の高リスク群と考えられるため、地域で流行がみられている場合には可及的に早期に、さしせまった流行がなければ移植後3 - 4ヶ月以降にワクチン接種を推奨している¹⁹。

移植後に、感染した面会者や担当医療スタッフと接触した場合には、予防投与を考慮する。シアトルでは2002年に移植後患者の宿泊施設でA型インフルエンザの集団発生がおこった²²。これに対し、45名の移植後の患者にオセルタミビル⁴の予防投与が行われ、とくに有害事象はみられず、感染は終息した。この経験から、移植後においても予防投与は安全で有効性があることが示唆される。また感染者は個室に隔離する必要がある。インフルエンザは飛沫感染が主であり、陰圧室への隔離を含めた空気感染対策を行う必要性はほとんどないと考えられる⁴。

3) 移植片を介する伝播の可能性

健常者ではウイルス血症はまれと考えられることから、仮に末梢血幹細胞や骨髄採取後にドナーがインフルエンザに感染し、採取時に潜伏期にあったと想定される場合であっても、採取時に無熱であればウイルス血症はなかったものと考えられ、採取した末梢血幹細胞、骨髄液中へのインフルエンザウイルスの混入の可能性は極めて低いものと考えられる。しかし採取時に有熱であったなど、ウイルス混入が完全には否定できない場合、感染経路は通常の場合と異なり経静脈的であることから吸入薬であるザナミビルの感染予防効果への期待は少なく、オセルタミビルの使用が考慮される。しかしこれらの薬剤と、免疫抑制剤など移植後に使用される薬剤との相互作用や生着に対する影響など不明な点が多い。また献血年齢層での新型インフルエンザに対する免疫はほぼないため、これらから作製されたグロブリン製剤の有効性も期待しがたい。

VI. 医療スタッフ、面会、外出

移植後の高度免疫抑制状態の患者におけるウイルス感染症は重症化しやすく、他のウイルスと同様な標準予防策が必要である。新型インフルエンザにおいては、一般集団に免疫がないため感染性が高いことは明らかであり、ウイルスや流行様式の変化等に関する情報収集を行い、病院周辺でのインフルエンザの流行中には、面会、外出、外泊に対して通常よりも厳格な基準を設定することが必要であろう。骨髄バンクのコーディネーターの対応に関しては、財団法人骨髄移植推進財団へ。

文献

1. 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部. 新型インフルエンザ患者数の増加に向けた医療供給体制の確保等について. 平成 21 年 8 月 28 日 事務連絡.

2. インフルエンザ. 国立感染症情報センター;
<http://idsc.nih.gov/disease/influenza/index.html>.
3. CDC. 2009 H1N1 Flu. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>.
4. 新型インフルエンザ診療ガイドライン (第1版). 日本感染症学会;
http://www.kansensho.or.jp/news/pdf/influenza_guideline.pdf.
5. Respiratory protection for healthcare workers in the workplace against novel H1N1 influenza A. Institute of Medicine of the National Academies. 2009;
<http://www.iom.edu/CMS/3740/71769/72967.aspx>.
6. 東英一, 加藤剛二, 矢野邦夫, 他, 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会. 予防接種のガイドライン. 日本造血細胞移植学会ホームページ(<http://www.jshct.com/>).
7. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization - report of the extraordinary meeting on the influenza A (H1N1) 2009 pandemic, 7 July 2009. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84:301-304.
8. Considerations for assessing the severity of an influenza pandemic. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84:197-202.
9. ドナー有害事象報告. 日本造血細胞移植学会ホームページ;
<http://www.jshct.com/donor/index.html>.
10. Roghmann M, Ball K, Erdman D, Lovchik J, Anderson LJ, Edelman R. Active surveillance for respiratory virus infections in adults who have undergone bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003;32:1085-1088.
11. van Kraaij MG, van Elden LJ, van Loon AM, et al. Frequent detection of respiratory viruses in adult recipients of stem cell transplants with the use of real-time polymerase chain reaction, compared with viral culture. Clin Infect Dis. 2005;40:662-669.
12. Martino R, Porrás RP, Rabella N, et al. Prospective study of the incidence, clinical features, and outcome of symptomatic upper and lower respiratory tract infections by respiratory viruses in adult recipients of hematopoietic stem cell transplants for hematologic malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11:781-796.
13. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. Clin Infect Dis. 2004;39:1300-1306.
14. Whimbey E, Champlin RE, Couch RB, et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis. 1996;22:778-782.
15. Johny AA, Clark A, Price N, Carrington D, Oakhill A, Marks DI. The use of zanamivir to treat influenza A and B infection after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2002;29:113-115.

16. Boeckh M. The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2008;143:455-467.
17. Schiffer JT, Kirby K, Sandmaier B, Storb R, Corey L, Boeckh M. Timing and severity of community acquired respiratory virus infections after myeloablative versus non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2009;94:1101-1108.
18. Khanna N, Steffen I, Studt JD, et al. Outcome of influenza infections in outpatients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2009;11:100-105.
19. Einsele H, Ljungman P. EBMT Advisory: H1N1 influenza. http://www.worldmarrow.org/fileadmin/WorkingGroups_Subcommittees/CWG/H1N1/. 2009.
20. Kobayashi S, Kimura F, Kobayashi A, Sato K, Motoyoshi K. Influenza virus reactivation after remission with oseltamivir treatment in a patient undergoing nonmyeloablative bone marrow transplantation. *J Infect Chemother.* 2008;14:308-310.
21. Avetisyan G, Aschan J, Hassan M, Ljungman P. Evaluation of immune responses to seasonal influenza vaccination in healthy volunteers and in patients after stem cell transplantation. *Transplantation.* 2008;86:257-263.
22. Vu D, Peck AJ, Nichols WG, et al. Safety and tolerability of oseltamivir prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis.* 2007;45:187-193.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

- * 豊嶋 崇徳 (九州大学病院 遺伝子・細胞療法部)
- 池亀 和博 (兵庫医科大学 血液内科)
- 井上 雅美 (大阪府立母子保健総合医療センター 血液腫瘍科)
- 恵美 宣彦 (藤田保健衛生大学 血液化学療法科)
- 神田 善伸 (自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科)
- 小島 勢二 (名古屋大学 小児科)
- 永利 義久 (国立病院機構九州がんセンター 小児科)
- 星 順隆 (東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部)
- 室井 一男 (自治医科大学附属病院 輸血・細胞移植部、無菌治療部)
- 森 慎一郎 (国立がんセンター中央病院 幹細胞移植療法科)
- 森島 泰雄 (愛知県がんセンター)
- 矢部 普正 (東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学)

* 委員長

インフルエンザガイドライン部会

* 豊嶋 崇徳 (九州大学病院 遺伝子・細胞療法部)
下野 信行 (九州大学病院 免疫感染症内科)
井上 雅美 (大阪府立母子保健総合医療センター 血液腫瘍科)

* 部会長

アドバイザー

三嶋 廣繁 (愛知医科大学 感染制御部)
森島 恒夫 (岡山大学 小児医科学)

日本造血細胞移植学会