

造血細胞移植 ガイドライン

ウイルス感染症の予防と治療
ヘルペスウイルス感染
(HSV・VZV)

2018年2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. 移植前評価・曝露予防	1
II. 予防投与	1
III. モニタリング・診断・早期治療	2
参考文献	3

はじめに

近年、臍帯血移植、HLA不適合移植の普及が急速に進んでおり、より長期にわたる免疫抑制状態の移植患者が増加している。造血幹細胞移植の対象となる患者において、一度VZV、HSVの再活性化が起きてしまうと、生命をおびやかす感染症に発展するリスクもあり、その予防は、治療以上に重要度が増している。

I. 移植前評価・曝露予防

- (a) 単純ヘルペスウイルス (HSV) や帯状疱疹ウイルス (VZV) は移植後に再活性化をきたすことが多く、重症化するリスクもあるため、移植前処置前に抗体価を測定することを推奨する^{1,2)}。検査方法はCF法ではなく、高感度で特異度も高いEIA法を用いたほうがよい。
- (b) 移植前にHSV抗体陰性またはVZV抗体陰性の患者に対して、これらのウイルスへの曝露を減らす行動が重要であることを教育する必要がある^{1,2)}。
- (c) 移植予定患者に帯状疱疹を疑う皮疹を認めた場合、すみやかにアシクロビル (ACV) またはバラシクロビル (Val-ACV) による治療を開始することが推奨される^{1,2)}。播種性の帯状疱疹または水痘を発症した患者は、陰圧個室に隔離し空気感染予防策を行う^{1,2)}。

II. 予防投与

- (a) 移植後早期から好中球生着期にはHSVの再活性化が、好中球性着後から数年間はVZVの再活性化が問題となるため、宿主の状態に応じた予防策が重要である。
- (b) HSV抗体陽性の同種移植患者では、再活性化予防のため、移植前から好中球生着または口内炎が軽快するまでACVまたはVal-ACVによる予防を行うことを推奨する¹⁾。ACVとVal-ACVは、「造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症の発症抑制」として国内で保険適応がある。国内で認可されている投与期間は移植7日前から移植後35日までであり、ACVの用法・用量は、成人の場合、1回200mg、1日5回経口投与、小児の場合、1回20mg/kg (最大200mg)、1日4回経口投与である。Val-ACVの用法・用量は、成人および体重40kg以上の小児には、1回500mgを1日2回である。同種移植後早期のACV 1000mg内服がしばしば困難であること、静注は保険適応外であることから、移植後早期についても1日200mgでの予防が試みられた。36例中2例に局所的な単純疱疹を発症したのみで、予防効果は良好であった³⁾。
- (c) HSV抗体陰性かつVZV抗体陰性の場合、ACV、Val-ACV予防投与は原則として不要である。ただしVZV感染症を発症した者と接触した場合は、96時間以内に免疫グロブリン製剤 (海外ではVZV抗体高力価の製剤が推奨されているが、国内未発売) を投与することが推奨される¹⁾。免疫グロブリン製剤投与が困難な場合は、曝露後のACVまたはVal-ACV予防投与を考慮する^{1,2)}。
- (d) VZV抗体陽性の同種移植患者では、好中球生着以降もACV長期予防投与を行うことにより、予防期間中のVZV発症をほぼ抑制できる⁶⁾。欧米のガイドライン¹⁾では、VZV抗体陽性の同種移植患者に対する移植後1年間のACV予防がA-IまたはB-Iレベルで推奨されている。ただし、ACV予防投与中止後のVZV感染症の発症が問題となるため、慢性GVHD合併患者や免疫抑制剤投与中は、ACV予防を続行することを考慮する¹⁾。また、免疫抑制剤再開時にもACVによる予防を考慮する。ACV予防投与を中止するタイミングとして、免疫抑制剤中止後6カ月後、またはCD4陽性リンパ球が200/ μ L以上という報告もあるが^{1,5)}、十分なエビデンスは確立していない。国内

からの報告では、ACV投与量を1日あたり200mg～400mg投与へ減量して、同種移植後1年間、または免疫抑制剤を中止するまで投与することにより、VZV感染症の発症が有意に減少した^{6,7)}。ACV長期予防を行わない場合は、VZV再活性化による播種性VZVまたは内臓VZV感染症に十分に注意する必要がある。また移植患者においては、帯状疱疹後神経痛(PHN)を合併することが健常人よりも多いという国内からの報告がある⁸⁾。自家移植においては、105例の後方視的解析において、移植後早期からのACV 200mg内服にてHSVの再活性化の増加はみられず、生着後のACV 200mg内服継続下におけるVZVの累積再活性化率は、生着直後中止群25.8%、1年後中止群7.7%、1年以降中止群0%であり、ACVの少量長期予防効果が認められた⁹⁾。国内でのACVの長期予防投与は2017年4月現在、保険適応としては正式には認められていないが、支払基金からの通達で「ボルテゾミブ使用時」、「造血幹細胞移植時」に関しては、保険審査上認められている。

- (e) 同種移植後早期での水痘弱毒生ワクチンの接種は、副反応の心配および免疫抑制状態における効果不良のため推奨されていないが、移植後2年以上経過して、免疫抑制療法がない、かつ、慢性GVHDがない場合は、水痘抗体価を測定の上予防接種が推奨されている¹⁰⁾。また、海外からは、自家移植前後の不活化ワクチン接種によるVZV再活性化の減少が報告されている¹¹⁾。

Ⅲ. モニタリング・診断・早期治療

(a) HSV

ACVまたはVal-ACVの予防が行われている期間中は、HSV感染症を合併することは稀であるが、HSV再活性化により口唇、口腔粘膜、陰部粘膜に病変が出現した場合、擦過検体を用いた蛍光抗体法による抗原検出は有用である(保険適応あり)。まれにHSVによる脳炎、肺炎、肝炎を発症することがあるが、血中定量PCR法は有用である(保険適応外)。HSVによる粘膜病変に対してはACV5mg/kgを8時間ごとに点滴静注、またはVal-ACV500mgを1日2回経口投与する。HSVによる脳炎の発症を疑った場合、ACV高用量点滴投与(ACV10mg/kgを8時間ごとに点滴静注)を速やかに行う必要がある。ACVおよびVal-ACVは腎排泄のため、腎障害を合併した患者では減量が必要である。

(b) VZV

ACVまたはVal-ACV予防が行われている期間中は、VZV感染症を合併することは稀であるが、VZV再活性化を疑う皮膚病変を認めたときは、Val-ACV内服またはACV点滴による治療をすみやかに開始する必要がある¹⁾。限局性の帯状疱疹に対してはACV5mg/kgを8時間ごとに点滴静注、またはVal-ACV1,000mgを1日3回経口投与する。皮膚病変が非典型的で診断に迷う場合には、擦過検体を用いた蛍光抗体法による抗原検出が有用である(保険適応あり)。同種移植患者では、皮膚病変を伴わずに、播種性VZVまたは内臓VZV感染症による急激な腹痛、肝障害、DICが急速に進行し致死的となることが報告されている¹²⁾。播種性VZVまたは内臓VZV感染症を疑ったときは、血液定量PCR検査(保険適応外)を提出し、すみやかに十分量のACVの8時間ごと点滴投与による治療開始を考慮する。また同時に、接触したスタッフや同室患者への水平感染対策を並行して実施する。ACVおよびVal-ACVは腎排泄のため、腎障害を合併した患者では減量が必要である。ACV予防投与中にVZV感染症を合併した場合には、高用量ACV点滴投与を行うか、代替治療薬としてホスカルネット(FCN)点滴を用いた治療を考慮する¹⁾。

参考文献

1. Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, et al : European Blood and Marrow Transplant Group, the American Society of Blood and Marrow Transplantation, the Canadian Blood and Marrow Transplant Group, the Infectious Diseases Society of America, and the United States Centers for Disease Control and Prevention. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (2009) 44, 471–482.
2. J Styczynski, P Reusser, H Einsele et al : Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplantation* (2009) 43, 757–770.
3. Kawamura K, Wada H, Kanda Y et al: Low-dose acyclovir prophylaxis for the prevention of herpes simplex virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2013 Oct;15 (5) :457–65
4. Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, Meyers JD et al: Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood*. 2006 Mar 1;107 (5) :1800–5.
5. Thomson KJ, Hart DP, Banerjee L et al : The effect of low-dose aciclovir on reactivation of varicella zoster virus after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Jun;35 (11) :1065–9.
6. Kanda Y, Mineishi S, Saito T et al : Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Oct;28 (7) :689–92.
7. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, et al : Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2008 Jun;83 (6) :472–6.
8. Onozawa M, Hashino S, Haseyama Y, et al : Incidence and risk of postherpetic neuralgia after varicella zoster virus infection in hematopoietic cell transplantation recipients: Hokkaido Hematology Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Jun;15 (6) :724–9.
9. Kawamura K, Hayakawa J, Kanda Y et al : Low-dose acyclovir prophylaxis for the prevention of herpes simplex virus and varicella zoster virus diseases after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2015 May;101 (5) :497–504.
10. 造血細胞移植ガイドライン — 予防接種 第2版 (2014年3月改訂)
11. Drew J, Winston, Kathleen M, Mullane, Ann Arvin et al : A Phase III, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, Efficacy, and Immunogenicity of Inactivated VzV Vaccine (ZVIN) in Recipients of Autologous Hematopoietic Cell Transplants (Auto-Hcts) . *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Mar;23 (3) ,Supplement:S24–S25
12. Schiller GJ, Nimer SD, Gajewski JL, et al : Abdominal presentation of varicella-zoster infection in recipients of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1991 Jun;7 (6) :489–91.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 ヘルペスウイルス感染症部会

- * 澤 正史 (安城更生病院血液・腫瘍内科)
森 有紀 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科)
神田 善伸 (自治医科大学内科学講座血液学部門)

* 部会長・執筆者

編 集

平成 30 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 30 年 2 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 ウイルス感染症の予防と治療 ヘルペスウイルス感染 (HSV・VZV)

発行日 平成 30 年 2 月 21 日

発行者 日本造血細胞移植学会