[1] 移植後早期の感染管理　第３版

1 移植後早期の感染管理　第３版……（岡本真一郎）　15

Ⅰ．用語の定義とガイドラインの運用　16

1．用語の定義　16

2．ガイドラインの運用　16

Ⅱ．環境の管理　17

1．防護環境　17

2．医療スタッフ　18

3．面会者　19

4．防護環境で使用する物品の扱いと清掃　20

Ⅲ．移植患者の教育と指導　21

1．入院時の指導　21

2．外泊・退院時の指導　22

Ⅳ．血管内留置カテーテルの管理　23

1．中心静脈カテーテルの管理　23

2．末梢静脈カテーテルの管理　25

Ⅴ．血管内留置カテーテルに由来する感染症の管理　25

1．血管内留置カテーテルに由来する感染症の診断　25

2．血管内留置カテーテルの抜去　26

Ⅵ．食事　27

1．食品の安全性　27

2．調理方法　27

3．食品の選択　28

Ⅶ．細菌感染症の予防を目的とする薬物の投与　29

1．抗菌薬の予防的投与　29

2．G-CSF の予防的投与　30

3．免疫グロブリンの予防的投与　31

4．経験的治療　31

Ⅷ．真菌感染症予防　33

1．移植前評価・曝露予防　33

2．予防投与　34

3．モニタリング・診断・早期治療　36

4．自家移植患者の場合　38

Ⅸ．CMV 以外のウイルス感染症対策　39

1．移植前評価・曝露予防　39

2．予防投与　40

3．モニタリング・診断・早期治療　42

◆資　料◆

Ⅰ．食品媒介感染症　感染型　45

1．食品媒介感染症　毒素型　46

2．食品媒介感染症　ウイルスほか　47

Ⅱ．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　47

◇移植後早期の感染管理（第 3 版）部会　59

1

移植後早期の感染管理　第３版

（2014 年３月改訂）

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るにつれ簡略化の方向へと進んでいった。しかし，筆者ら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などの理由で，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，患者の生活の質（quality of life：QOL）向上，医療資源の浪費をなくすことを目的にガイドラインが作成された。

その後，移植後早期の感染管理の簡略化はわが国においても，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。

今回，2000 年作成の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とおりである。

（a）現在も個々の医師の考えによって，不必要な感染管理がなされている施設が学会発表などから散見され，新規の移植施設の増加，移植チームの世代交代などがその理由として考えられる。従って，この機会に移植早期の感染管理の周知徹底を図る必要がある。

（b）多数の施設が比較的少数の移植を行っているわが国の現状において，質の高い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。そのために再度この感染管理のガイドラインを周知徹底する。

（c）この 10 年間で移植方法や移植適応が多様化し，それに呼応して移植後の感染管理は，新規抗真菌薬，抗ウイルス薬などの導入，様々な臨床試験の結果の蓄積によってその内容が変化した。また，感染管理に関連する多くのガイドラインも作成・改定されてきた。従って，これらの進歩を組み入れた最新の内容にガイドラインを改定

する必要がある。

（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，わが国における移植後の感染管理に関するエビデンスもかなり蓄積されてきたので，今回はわが国の移植医療に実情に基づいたエビデンスも組み入れた，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）移植後早期

前回のガイドラインでは，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，今回のガイドラインには CDC のガイドラインの定義に準じて PhaseⅠおよび PhaseⅡに相当する移植後 100 日までを移植後早期と定義する。

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。

３）患者

成人と小児の両者を対象とする。

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・サイトカインなどの投与，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。

２．ガイドラインの運用

（ａ）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ことが不可欠である。

（ｂ）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などは参考資料として掲載されているので，是非確認していただきたい。

（ｃ）今回はエビデンスのレベルを問わず，わが国で行われた臨床研究の結果を可能な限

り参考とし，日本に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。もし，ガイドライン作成ワーキンググループが見落としている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。

（d）今回のガイドライン策定時には，移植施設における感染管理の実態についてアンケート調査を行った。この資料を基に今回の改訂によって，各施設の感染管理に関する practice がどのように変化したかについて outcome research を行う。

Ⅱ．環境の管理

1．防護環境

（a）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。

（b）防護環境は下記の条件を満たすべきである[1～3]。

- 流入する空気を HEPA 濾過する。
- 室内空気流を一方向性にする。（**注**）
- 室内空気圧を廊下に比較して陽圧にする。
- 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，コンセントなどをシールする）
- 換気回数は 1 時間に 12 回以上とする。
- 埃を最小にする努力をする。
- 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。

（c）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。

注

一方向性の意味は，防護環境内に２つ以上の送気口がある場合（例えば室内の温度調節をするための送気口が，HEPA フィルターを備えた送気口以外に同一室内に存在する場合）を想定しており，乱流を起こしてはいけないということを意味しているわけではない。送気口と吸気口が同一の壁面にある空調方式を用いた場合においても，空気の流れは陽圧の室内から室外へ流れていく一方向性と考える。従って，室内の送気口と吸気口（ない場合も含む）がどのような位置関係にあっても，環境の陽圧が維持され，効率よく換気が行われて空気清浄度が維持されるのであれば，同種造血幹細胞移植に用いる適切な防護環境であると考える。

（d）防護環境のホルマリン燻蒸やオゾン処理は推奨しない。

（e）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)]。

（f）同種造血幹移植患者(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，防御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。

（g）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ことを推奨する[2)]。

（h）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 など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

（a）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や，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おこなうことを推奨する[5)]。

（b）防護環境に入出するスタッフは，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。

（c）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ことを推奨する[6, 7)]。

（d）麻疹・水痘流行性耳下腺炎，風疹など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。

（e）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)]。

（f）白衣などは常に洗濯し，日常的な清潔を保つべきである。

（g）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

・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

感染の知識をきちんともったスタッフが指導，教育をする。
（CDC 隔離予防策ガイドラインより）

３．面会者

（ａ）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充分な知識を持つべきである[2)]。

（ｂ）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。

（ｃ）防護環境に入室している患者への面会者は，適切な手洗いと隔離予防策（standard precaution）を理解して遵守しければならない[2)]。これに加えて感染の罹患者 / 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，スタッフの人数などの理由で徹底できなければ，年齢制限（小児など）を設けることを考慮してもよい。

（ｄ）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)]。

（ｅ）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るべきである。

（ｆ）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ことを推奨する。

（ｇ）面会者は防護環境での飲食をするべきではない。

（ｈ）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。

（ｉ）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。

（ｊ）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

１）患者の生活物品

（ａ）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。

（ｂ）患者の生活物品や玩具は水拭きを行ない，埃を除去したものを用いる。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。

（ｃ）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)]。

２）看護用品・医療器具

（ａ）看護用品・医療器具（アイスノン®，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，埃をとるための水拭き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。

３）防護環境の清掃

（ａ）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ほとんどないため，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。

（ｂ）環境の定期的な細菌検査は推奨しない[3)]。

（ｃ）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)]。

（ｄ）高頻度接触表面（ドアノブ，ベッド柵，電灯のスイッチなど）を重点的に清掃することを推奨する。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）指導開始時期と内容

（ａ）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。

（ｂ）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。

（ｃ）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。

２）手指衛生

（ａ）正しい手洗いの手技を習得できるよう指導する。

（ｂ）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。

（ｃ）手指衛生の正しいタイミングを指導する。

（ｄ）手を拭くタオルは，患者専用の清潔なタオルかディスポタオルを使用するよう環境を整えるべきである。

（ｅ）固形石鹸の使用は避け，液体石鹸の使用を推奨する。但し，液体石鹸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鹸の継ぎ足しは，細菌汚染に繋がるため行なわない[2)]。

３）口腔内の衛生

（ａ）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。

（ｂ）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。

（ｃ）正しいブラッシングの方法を指導する。

（ｄ）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。

（ｅ）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。

（ｆ）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。

４）皮膚・会陰・肛門部のケア

（ａ）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。

（ｂ）皮膚に刺激を与えないように，弱酸性の石鹸の使用，やわらかいタオルの使用を推奨する。
（ｃ）会陰・肛門部は，排泄ごとに清潔にする。
（ｄ）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。
（ｅ）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。
（ｆ）浣腸や座薬の使用，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。
（ｇ）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。

５）行動範囲

（ａ）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。
（ｂ）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。
（ｃ）帰室時には，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。
（ａ）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。
（ｂ）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。
（ｃ）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。
（ｄ）アスペルギルスの曝露を可能な限り避けるべきであること。
- 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。
- 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する。
- 土や水あか，植物には直接接触しないようにする（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。

（ｆ）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。
- 銭湯や温泉などの公共浴場，循環式風呂やプールの利用は避けるべきである。
- 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。
- 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

交換を定期的に行うべきである。

（g）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。

- 新しくペットを飼い始めることは避けるよう指導する。
- ペットとの接触は出来るだけ避けるよう指導する。特にクリプトコッカス，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。
- 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。
- 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。

（h）食事に関する注意事項は食事の項参照。

（i）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，唾液など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

1）挿入前

（a）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[8，9]。

（b）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[8，11]。

2）挿入時

（a）カテーテル挿入・操作前に手指衛生を実行する[8，9]。

（b）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[8，13]。

（c）カテーテルの挿入には訓練されたスタッフを選択する[8，12]。

（d）カテーテル挿入時にはマキシマルバリアプリコーションを行うべきである[8，9，14]。

（e）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[8，9]。

- ２カ月以上の年齢の患者の皮膚消毒には，0.5%～１%クロルヘキシジンアルコールの使用を推奨する[8～10, 15]。
- 10%ポビ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。

３）挿入後

（ａ）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[8, 9]。

（ｂ）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[8, 9]。

（ｃ）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[8, 9]。

（ｄ）カテーテル挿入部位のドレッシング交換

- ドレッシング材は，滅菌ガーゼまたは半透過性透明ドレッシング材を使用する[8～10, 16, 17]。
- ガーゼドレッシングは２日ごと，透明ドレッシングは７日ごとに交換する。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[8～10, 16, 17]。
- 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[8, 9]。
- ２カ月以上の年齢の患者の皮膚消毒には，0.5%～１%クロルヘキシジンアルコールの使用を推奨する[8～10, 15]。
- 10%ポビ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ビドンヨードの使用を推奨する[10]。
- 抗菌薬の軟膏やクリームの使用は推奨しない[8, 10]。
- 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リ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[8, 9, 19]。

（ｅ）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確実に消毒すべきである[8, 9]。

４）点滴セットの管理と薬剤の混合

（ａ）点滴セットは少なくても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, 9, 18]。

（ｂ）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うえで使用すべきである[8)]。

（c）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[10)]。

（d）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，手指消毒後に手袋を装着して行うべきである[10)]。

2．末梢静脈カテーテルの管理

1）挿入時

（a）カテーテル挿入・操作前に手指衛生を実行し，未滅菌手袋を装着するべきである[8，9)]。

（b）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[8，10)]。

（c）カテーテル挿入前には，70%イソプロパノールまたは0.5%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[8，9)]。

（d）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[8～10，16，17)]。

2）挿入後

（a）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[8，9)]。

（b）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[8，9)]。

（c）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[8，10)]。

（d）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

（a）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。

（b）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。

（c）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。

（ｄ）カテーテル由来血流感染症の起因菌として最も分離頻度の高いものは，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌であり，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，カンジダ属真菌がよく知られている[20～26]。

（ｅ）カテーテル由来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[20, 21]。

（ｆ）中心静脈カテーテル留置中の患者におけるカテーテル由来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[22]。

２．血管内留置カテーテルの抜去

（ａ）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[20～24]。

- カテーテルの閉塞が確認された場合。
- 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。
- 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。
- 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，カンジダ属真菌，抗酸菌が分離された場合。
- 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。

（ｂ）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[20～22]。

- コアグラー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。
- 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。

（c）カテーテル由来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[27～29]。

Ⅵ．食　事

1．食品の安全性

（a）病院食など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。

（b）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。

（c）患者本人や家族など，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

（a）手荒れや手に化膿創のある人は食品に直接触れない。

（b）下痢・嘔吐のある人は症状のある間できるだけ調理しない。

（c）調理器具，食器は衛生管理された物を使用する。

（d）調理前に石鹸流水で手洗いを行う。

（e）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。

（f）生肉，生魚介などは他の食品と異なるまな板で取り扱う。

（g）加熱済み食品と生の食品はまな板など調理器具をわけて取り扱う。

（h）魚介類は新鮮なものでも水でよく洗う。

（i）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Ⅰ**）。

（j）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。

（k）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Ⅱ参照）

（a）賞味期限・消費期限の切れた食品は食べない。

（ｂ）賞味期限・消費期限内の物でも冷凍・冷蔵など表示された適正な保管方法のものを選択する。

（ｃ）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。

（ｄ）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・ノロウイルスなどに食品汚染の可能性がある。

（ｅ）生野菜は，生産・収穫・搬送・保管・調理などの途上で動物の糞尿による汚染・土壌中の真菌付着・腸管出血性大腸菌などで汚染された水・ノロウイルス・サルモネラなど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（100 ppm）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。

（ｆ）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・リステリアなどによる食品汚染の可能性がある。

（ｇ）カマンベールやブルーチーズなど，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。

（ｈ）味噌は，自家製味噌などの容器に付着した他の真菌の摂取や吸入など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。

（ｉ）納豆は，芽胞を形成し 100 ℃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など慎重に対応する。

（ｊ）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。調理途上で大腸菌やノロウイルスなどによる食品汚染の可能性があるため，慎重に調理する。

（ｋ）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•搬送などの途上において，土壌や動物の糞便などによる食品汚染の可能性があるため避ける。

（ｌ）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。

（ｍ）缶・ペットボトル・ブリックパックなど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。

（ｎ）水は賞味期限表示のある物を選択し，開封後はコップなどにうつして飲み，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。

（ｏ）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，すべ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。

（p）氷は，上記飲用可能な水を使用し，ほか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。

（q）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。

（r）アイスクリーム・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。

（s）蜂蜜は，殺菌表示のある製品を選択する。

（t）焼菓子，チョコレート，ガムなど市販菓子類は，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

（a）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）となりえることから，原則として無条件に実施することは推奨しない。

（b）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うことを推奨する。

（c）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[48～52]。

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，すべ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[54～60]。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[51, 52]。

（d）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，ほか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[48～52]。

（ｅ）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[63, 64]。

（ｆ）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[50, 65, 71]。

（ｇ）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[66～69]。

（ｈ）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[66, 71]。

（ｉ）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[66, 70, 71]。

（ｊ）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[72, 73]。

（ｋ）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うえで個別的に検討する[48, 71, 74～76]。

（ｌ）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

（ａ）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。

（ｂ）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，すべての移植患者に G-CSF を予防的に投与することは推奨しない[77～81]。

（c）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。

（d）予防的な G-CSF は経静脈的または経皮的に投与を行い，一日投与量は体表面積 1 m^2 あたり 300 μg あるいは体重 1 kg あたり 5 μg を目安とする。

（e）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/mm^3 への到達を目安とする。

3．免疫グロブリンの予防的投与

（a）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[82, 83]。

（b）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[49, 84]。

（c）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[84]。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[85]，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関与することを示唆する報告などを考慮し[83, 86]，移植後 7 日目以降，1 ～ 2 週間ごとに血清 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

1）抗菌薬の治療的投与

（a）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。

（ｂ）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おり[86～88]，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など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，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。

（ｃ）発熱性好中球減少症に対するベータ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[90]。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，ほかのベータ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[91]，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などにおいては，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[92]。

（ｄ）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，ベータ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などには，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）[50]。

２）G-CSF の治療的投与

（ａ）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。

（ｂ）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などの予後に与える影響は明らかではない[50]。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。

- 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。
- 生着の遅延（移植後 3 ～ 4 週間の時点で，おおむね好中球数が 200/mm^3 以下）。
- 二次性生着不全。

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[49, 50]。

Ⅷ．真菌感染症予防

１．移植前評価・曝露予防

（ａ）同種移植前に，侵襲性真菌感染症（侵襲性アスペルギルス症：IA や侵襲性カンジダ症：IC）の既往を確認することを推奨する。特に長期間の好中球減少や細胞性免疫抑制薬投与の既往を持つ患者では注意を要する[93]。移植前処置前に，胸部単純 CT や副鼻腔 CT（またはＸ線や耳鼻科的診察）により IA の有無を確認することは有用である。

（ｂ）同種移植前に IA を合併した患者に対しては，抗アスペルギルス作用を持つ抗真菌薬による治療を 4 ～ 6 週間行い，IA の活動性をコントロールした後に移植を行うことが推奨される[94, 95]。

（ｃ）移植前の IA に対する治療効果判定法として，胸部 CT 検査は有用である。CT 上残存病変を認めた場合，臨床症状やアスペルギルス抗原などの検査所見の正常化も含めて総合的に判断する必要がある。IA による肺病変を移植前に切除する意義は明らかではない。

（ｄ）移植前に IC を合併した患者は，適切な抗カンジダ作用を持つ抗真菌薬による治療を十分に行い，臨床的・画像的に IC の活動性をコントロールした後に移植を行うことが推奨される[93]。ただし，カンジダ性肝膿瘍では，CT などの画像検査にて長期間病変が残存する可能性があり，移植前に治療を受け臨床的に改善している場合は必ずしも完全に消失しなくてもよい[93]。

（ｅ）同種移植後の好中球減少期は，HEPA フィルターを用いてアスペルギルスの経気道的曝露を減少させることを推奨する[93]。特に工事現場が病院内や周囲にある場合には注意を要する。

（ｆ）同種移植患者および移植予定患者は，真菌を多く含む食物の摂取を避けることが推奨される[93]。

（ｇ）無症状の移植患者では，定期的な真菌の監視培養は推奨されない[93]。

２．予防投与

（ａ）同種造血幹細胞移植を受ける患者に対しては，小児・成人とも抗真菌薬の予防的投与を行うことが推奨される[93]。ただし小児においては，年齢・体重により投与量を調節する必要がある。IA の既往がない大多数の患者では，カンジダに対する予防

が中心となる。ただし，患者背景や施設によっては，抗アスペルギルス効果を持つ薬剤の予防投与を考慮してもよい。欧州のガイドラインでは，同種移植後の好中球減少期と GVHD 合併期に分けて予防投与薬が推奨されている[96]。

（b）同種移植患者における真菌感染予防として，最もエビデンスレベルが高いのはフルコナゾール（FLCZ）予防投与であり，大多数の患者で推奨される。国内でも「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」として認可された。海外の無作為化比較試験の結果[97]，欧米では FLCZ 400 mg/day 投与が推奨されているが[93, 96]，至適投与量についての十分な検討はなされていない。国内では FLCZ 100 ～ 200 mg/day 投与が用いられることも多いが[98]，認可された用量は 400 mg/day である。FLCZ 耐性の non-albicans *Candida* による感染症に注意する必要がある。

（c）FLCZ 予防投与の期間は，欧米では同種移植後 75 日～ 100 日，または免疫抑制剤中止まで投与する施設が多い[93, 99]。しかし，予防投与期間を比較したエビデンスはなく，至適期間については現時点では明らかではない。国内の添付文書では，好中球減少が予想される数日前から投与を開始し，好中球数が 1,000/μL を超えてから 7 日間投与することが推奨されている。欧州のガイドラインでは，好中球減少期の真菌感染予防薬（A-Ⅰ）として推奨されている[96]。FLCZ 経口投与が困難となった場合には，同量を 1 日 1 回点滴静注へ変更が可能である（国内で保険適応あり）。

（d）ミカファンギン（MCFG）は，海外で行われた FLCZ との無作為化比較試験の結果を基に[100]，国内で同種移植患者における抗真菌予防として保険適応がある。ただし，認可されている投与量は 50 mg/day であるため，カンジダ予防に関しては有効であるが，アスペルギルスに対する予防効果については不明である。抗アスペルギルス効果を期待して MCFG 予防投与量を 150 ～ 300 mg/day へ増量した場合の，有効性・安全性に関しては十分に検討されていない。また MCFG 投与中に血液培養で酵母様真菌を検出した場合は，トリコスポロンによる breakthrough 感染症の可能性を考慮する必要がある[101]。

（e）イトラコナゾール（ITCZ）は，海外から無作為化比較試験やメタ解析の報告がある[102]。欧州のガイドラインでは，好中球減少期と GVHD 合併期ともに B-Ⅰレベルで推奨されている[96]。予防効果を期待するには十分な血中濃度を維持する必要があり，カプセル剤では消化管からの吸収が不良であるため，液剤（OS）の投与が必要となる。ただし，ITCZ-OS を用いても血中濃度が至適域まで上昇しない場合もあり注意を要する。ITCZOS の至適予防投与量や至適予防期間については十分に検討されていない。ITCZ-OS は，2011 年 9 月に「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防薬」として保険適応が承認された。

（ｆ）ITCZ-OSの予防投与を行った移植患者では，消化管毒性の割合がFLCZ予防より多いという報告がある[103,104]。またITCZ-OSとの相互作用により，シクロホスファミド(CY)投与後の毒性が増加するという報告があるため[105]，大量CY投与時はITCZ予防投与を一時中止することが望ましい（または前処置終了後に開始する）[93]。

（ｇ）同種移植後のボリコナゾール(VRCZ)予防投与に関して，海外から2つの無作為化比較試験の報告があるが，現時点では抗真菌予防薬としての推奨度は確定していない。米国の試験では，アスペルギルス抗原モニタリングによるpresumptive治療を併用したFLCZ予防群と比較して，VRCZ予防群でIAの発症は少ない傾向があったが，無真菌症発症生存率に差はなかった[106]。欧州・北米の試験では，ITCZ群で消化管毒性による中止例が多かったため治療成功率はVRCZ群が有意に高かった[104]。欧州のガイドラインでは，好中球減少期とGVHD合併期ともに暫定的A-Ⅰレベルで推奨されている[96]。VRCZによる有害事象やbreakthrough感染症を認めた場合は，VRCZトラフ血中濃度の測定が有用である可能性があるが，十分なエビデンスは確立していない[93]。またVRCZ併用により大量CY投与時の毒性が増加する可能性は否定できない。

（ｈ）同種移植前にIAなどの深在性真菌症の既往がある場合，二次予防(移植後の再燃予防）としてVRCZが有効であったという45例の前方視的臨床試験の報告がある[107]。また二次予防として，リポソーム化アムホテリシンB（L-AMB）が有効であったという小児11例における前方視的臨床試験の報告がある[108]。ICの既往がある場合，少なくとも好中球減少期はカンジダ感染症に対する治療量で二次予防を行うことが推奨される[93]。またFLCZ耐性の*Candida*によるcolonizationやICの既往がある場合は，MCFGの予防投与が推奨される[93]。

（ｉ）同種移植後にGVHDを合併した場合，IA発症のリスクが極めて高いため，抗アスペルギルス薬による予防法の有効性が期待されている。Posaconazoleは，FLCZとの無作為化比較試験の結果を基に[109]，海外ではGVHD合併時の真菌感染予防薬として推奨されているが[93,96]，国内では未発売である。そのほかの抗アスペルギルス薬として，欧州のガイドラインでは，VRCZは暫定的A-Ⅰレベル，ITCZはB-Ⅰレベルで推奨されている[96]。

（ｊ）同種移植患者において，アムホテリシンB(AMB)シロップやナイスタチンの経口投与，従来型のAMB点滴，AMB吸入による真菌感染予防はエビデンスが乏しく推奨されない[93]。海外からL-AMB吸入による抗真菌予防が有効との報告があるが[110]，咳などの副作用による中止例が多く，十分なエビデンスは確立していない。

３．モニタリング・診断・早期治療

（ａ）同種造血幹細胞移植患者において，IA などの深在性真菌症は早期診断が困難である一方，診断が確定した場合には，予後不良となることが多い。従って，IA が疑われる場合には，早期診断を試みると同時に，早期に治療を開始することが重要である。診断に関しては，真菌マーカーによるモニタリングと胸部 CT 検査を早期に行うことの重要性が指摘されている[93]。一方，治療に関しては，発熱性好中球減少（febrile neutropenia：FN）に対する経験的抗真菌治療か，または真菌マーカーや CT を指標とした早期治療（presumptive 治療と preemptive 治療の定義は十分に確立していない）が試みられることが多い。

（ｂ）血中β-D グルカン（BDG）検査はわが国で開発され，真菌モニタリングの方法として広く用いられている。カンジダ感染において BDG 検査の有用性は高いが，ニューモシスティス肺炎やアスペルギルス，トリコスポロンなど他の深在性真菌症でも上昇する。BDG は改定版 EORTC/MSG 診断基準において侵襲性真菌感染症の診断根拠の一つとして採用されたが[111]，検査法により cut-off 値が異なることや偽陽性について注意が必要である。

（ｃ）血中アスペルギルス抗原は，改定版 EORTC/MSG 基準では probable IA の診断根拠の一つとして認められおり[111]，IA を疑う症状・所見を認めた場合には必須の検査として推奨される[93]。また早期治療（presumptive 治療）の指標として，血中アスペルギルス抗原検査を週 2 回以上モニタリングする意義に関する海外からの報告もあり[106]，特に IA 発症のリスクが高い時期はモニタリングを行うことが推奨される（国内では頻回に行う場合の保険適応はない）。アスペルギルス抗原検査法として，感度が高い EIA 法（プラテリア）を用いることが重要であり，OD index の cut-off 値を 0.5 または 0.6 まで下げて用いることで，臨床的有用性が高くなる[112, 113]。しかし，偽陽性についても注意が必要であり，臨床症状や CT 所見なども含めて総合的に判断する必要がある。特に消化管 GVHD 合併時には，アスペルギルス抗原が偽陽性となる頻度が高いという国内からの報告がある[114]。また抗アスペルギルス薬投与中は，アスペルギルス抗原検査の感度が低下することが報告されている[112]。

（ｄ）PCR 法を用いたアスペルギルスの検出法は，検査の標準化がなされておらず感度・特異度が検査法ごとに異なるため，改定版 EORTC/MSG 基準でも真菌感染診断の根拠として採用されていない[111]。国内でも，検査会社へ PCR 検査を依頼することが可能であるが（保険適応外），アスペルギルス抗原と比較して必ずしも感度は高くない。

（e）同種移植患者において臨床的にIAを疑う症状・所見を認めた場合，速やかに胸部CT検査を行うことが推奨される[93]。改定版EORTC/MSG基準では，辺縁鮮明な結節状影，haloサイン，楔状浸潤影，air-crescent signなどを認めた場合，臨床的診断根拠の一つとなる[111]。胸部X線検査で異常を指摘できない時も，胸部CTでIAの診断が可能となる場合もあり，早期診断に有用である。胸部CTにおいてIAを強く疑う所見があり，血中アスペルギルス抗原が陰性の場合，接合菌など他の糸状菌も鑑別診断として考えておく必要がある。このような場合，気管支肺胞洗浄液中のアスペルギルス抗原陽性所見はIAの診断根拠として有用である[115, 116]。

（f）FN患者における経験的治療として用いられる抗真菌薬について，多数の無作為化比較試験が報告されているが，至適タイミングや投与薬剤，投与量，投与期間に関するエビデンスは十分確立していない。通常は4～7日間以上持続する広域抗菌薬不応性FNに対してL-AMB，MCFG，caspofungin（CPFG），ITCZ，VRCZ，AMBなどが投与されている[117～120]。

（g）真菌マーカーやCTを指標とした早期治療（presumptive治療・preemptive治療）は，モニタリングの方法や頻度，早期治療として投与する薬剤・投与量などについてのエビデンスは乏しく，まだ十分に確立した方法とは言えない[96]。欧州で行われたFN患者における経験的治療と早期治療の無作為化比較試験では，早期治療群で抗アスペルギルス薬の総投与量が少なかったが，IA発症率は有意に高かった[121]。国内からの報告では，同種移植後早期にアスペルギルス抗原や胸部CTを指標にした早期治療を行うことにより，IAの発症率や予後を増悪させることなく，抗アスペルギルス薬の総投与量が有意に減少した[122]。この両者の優劣は，現時点では明らかではなく，患者背景や施設における侵襲性真菌感染症の頻度を参考にして選択する。

（h）L-AMBは，FN時の抗真菌薬として国内で保険適応がある。欧州のガイドラインでは，A-Ⅰレベルで推奨されている[96]。接合菌も含む幅広い抗真菌活性を持つため，糸状菌感染症を疑う症状・所見があり，アスペルギルス抗原が陰性の場合にはL-AMBを考慮する。海外で行われた無作為化比較試験では，従来型のAMBと同等の治療成功率と副作用の軽減が確認された[117]。しかし同種移植後は，免疫抑制剤などの腎機能障害をきたしやすい薬剤を併用することが多いため，腎機能障害の出現には十分に注意する必要がある。

（i）MCFGについては，FN患者における無作為化比較試験が行われていない。しかし，同系統薬剤であるCPFGは，L-AMBと同等の有効率と副作用の軽減が海外の無作為化比較試験により確認されている[120]。欧州のガイドラインでは，MCFGはB-Ⅱ

レベルで，CPFG はA-Ⅰレベルで推奨されている[96]。FN 患者 80 例における MCFG 150 mg/day を用いた経験的治療の前方視的試験が国内で行われ，高い有効性と安全性が報告された[123]。

CPFG は，2012 年 1 月に「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」に対する治療薬として保険適応が承認された。

（ｊ）ITCZ 注射剤は，FN 時の抗真菌薬として国内で保険適応がある。ITCZ-OS は，真菌感染が疑われる FN に対する ITCZ 注射剤からの切り替え投与として保険適応が承認された。海外の FN 患者における無作為化比較試験において従来型の AMB と同等の治療成功率と副作用の軽減が確認された[118]。欧州のガイドラインでは，B-Ⅰレベルで推奨されている[96]。同種移植後に ITCZ を開始する場合には，シクロスポリン（CSP）やタクロリムス（TAC）との相互作用により免疫抑制剤の血中濃度上昇に注意する必要がある[124]。

（ｋ）VRCZ は，海外の FN 患者における無作為化比較試験において L-AMB との非劣性を証明できず[119]，FN としての保険適応が取得できなかった。欧州のガイドラインでは，B-Ⅰレベルで推奨されている[96]。しかし IA を疑う症状・所見を認める場合や，IA である可能性が高い早期治療を行う場合には，IA に対する標的治療の第一選択薬である VRCZ 投与を考慮する。同種移植後に VRCZ を開始する場合には，CSP/TAC との相互作用により免疫抑制剤の血中濃度上昇に注意する必要がある[125]。

４．自家移植患者の場合

自家移植患者においては，一般的に抗真菌薬の予防的投与を行うことは推奨されない[93]。ただし，フルダラビンやクラドリビンなどの薬剤を移植前 6 カ月以内に投与された場合や，高度の粘膜障害や長期間の好中球減少が予想される場合には，抗真菌薬の予防的投与を検討することが望ましい[93]。

Ⅸ．CMV 以外のウイルス感染症対策

１．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[126, 127]。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）移植前処置前に，Ｂ型肝炎ウイルス（HBV）感染のスクリーニング検査として HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体を測定することを推奨する[126, 128, 129]。HBs 抗原陰性例のうち，HBc 抗体か HBs 抗体の両方またはいずれかが陽性の場合は HBV-DNA 定量検査を行い，HBVDNA 陽性の場合は，不顕性 HBV 感染（occult HBV 感染）として取り扱う。HBs 抗原陰性例のうち，HBc 抗体か HBs 抗体の両方またはいずれかが陽性で HBV-DNA 陰性の場合は，既往 HBV 感染として取り扱う。HBV 再活性化による劇症化例は，肝機能障害が出現後の抗ウイルス薬投与では間に合わず予後不良となる場合もあり，肝炎発症前の抗ウイルス薬投与が望ましい[129]。HBs 抗原陽性または HBV-DNA 陽性の移植予定患者は，移植前に 3 ～ 6 カ月間，抗ウイルス療法を行うことが望ましい[126]。HBs 抗原陽性または HBVDNA 陽性のドナーは可能な限り避けた方が望ましいが，禁忌ではない[126]。HBs 抗原陰性，HBc 抗体陽性のドナーは，HBV-DNA 陰性であればドナー候補になりうる[126, 128]。

（c）移植前処置前にＣ型肝炎ウイルス（HCV）抗体が陽性の場合や，原因を特定できない肝機能異常を認める場合には HCV-RNA を測定することを推奨する[126]。HCV 陽性ドナーは可能な限り避けることが望ましいが，ほかのドナー候補がいない場合は移植前に抗ウイルス治療により HCV-RNA を減少させることを試みる[126]。

（d）移植前処置開始前に EB ウイルス（EBV），麻疹，風疹などの抗体価を測定することを推奨する[126, 127]。

（e）移植前に HSV 抗体陰性，VZV 抗体陰性，または EBV 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[126, 127]。

（f）移植患者や家族に対して，移植後の呼吸器ウイルス感染症の危険性や発症リスクを低下させるための曝露予防行動の重要性を伝える必要がある[126]。同種移植患者において，上気道または下気道感染症を疑う症状を認めた場合は，他者への伝播を防止するための接触予防策（または飛沫予防策）が推奨される[126]。呼吸器ウイルス感染症を疑った場合に，respiratory syncytial virus（RSV）やインフルエンザウイルスの抗原検査を行うことは有用である（保険適応あり）。移植前に呼吸器ウイルス感染症を発症した場合は，感染症状が軽快するまで移植を延期することが推奨される[126]。

（g）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[126, 127]。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[126, 127]。

２．予防投与

（ａ）HSV 抗体陽性または VZV 抗体陽性の同種移植患者では，移植前から好中球生着または口内炎が軽快するまで ACV 予防を行うことを推奨する[126]。ACV 錠は，「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，用法・用量は，成人の場合，１回 200 mg，１日 5 回経口投与，小児の場合，１回 20 mg/kg（最大 200 mg），１日 4 回経口投与である。これより少ない投与量で HSV/VZV 予防効果があるかどうかは不明である。経口投与が困難となった場合には，ACV を点滴静注へ変更して予防を継続することが可能であるが，保険適応外である。

（ｂ）HSV 抗体陰性かつ VZV 抗体陰性の場合は，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[126]。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[126, 127]。

（ｃ）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[130]。欧米のガイドライン[126, 127]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-Ⅱ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投与中は，ACV 予防を続行することを考慮する[126]。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/μL 以上という報告もあるが[126, 131]，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 200 mg ～ 400 mg 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[132, 133]。ACV 少量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，帯状疱疹発症後の神経痛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[134]。しかし，国内での ACV の長期予防投与は 2012 年 1 月現在，保険適応としては正式に認められていない。

（ｄ）ヒトヘルペスウイルス 6 型（HHV6）再活性化・感染予防を目的としたガンシクロビル（GCV）またはホスカルネット（FCN）予防投与はその有効性・安全性が確立

しておらず，推奨されない[126, 135]。HHV6 脳炎の高リスクである臍帯血移植患者においては，FCN 予防投与によるベネフィットがリスクを上回る可能性があるが，エビデンスは確立しておらず，臨床試験として行うことが推奨される。

（e）HBs 抗原陽性または HBV-DNA 陽性（不顕性 HBV 感染）の移植患者は，移植後も抗ウイルス剤による予防投与を行うことが推奨される[126, 129]。予防投与として用いる抗ウイルス薬の選択については，海外ではラミブジン投与（100 mg/day）が推奨されているが[126]，抗ウイルス効果および耐性化の点でエンテカビル（0.5 mg/day）が第一選択薬として推奨される[129, 136]。エンテカビルは，ラミブジン耐性例に対しても有効な場合が大半であるが，抗ウイルス薬投与の既往がない場合と比較してエンテカビル耐性が誘導されやすいことが報告されているため，抗ウイルス薬選択の際に留意すべきである[136]。

移植前に HBV 感染の既往のある患者（HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性）では，月 1 回 HBV-DNA 定量検査によるモニタリングを行い，陽性を確認した時点で可及的速やかに抗ウイルス薬の投与を開始することを強く推奨する[129]。抗ウイルス薬の投与期間については明確なエビデンスがないが，HBs 抗原陰性，HBc 抗体または HBs 抗体陽性の既往 HBV 感染例では，免疫抑制剤投与終了後も 12 カ月間は投与を継続し，この継続期間中に ALT の正常化と HBV-DNA の持続陰性化が見られる場合は投与終了の検討も可能である[129]。ただし抗ウイルス療法を中止後に HBV 再活性化を来たしたという報告もあり，抗ウイルス薬投与終了後もさらに 12 カ月間は定期的に肝機能と HBV-DNA をモニターする必要がある[129]。患者またはドナーが HCV 陽性の場合，HCV に対する予防投与は確立していない[126]。

（f）EBV，アデノウイルス（ADV），BK ウイルス（BKV）に対する抗ウイルス薬予防投与は確立していない[126]。

（g）移植後 4 カ月以上経過した患者と家族，移植病棟スタッフは，流行シーズン前にインフルエンザワクチン接種を行うことが推奨される[126]。移植後 2 年以内の移植患者や移植後 2 年以降で免疫抑制剤を服用中の患者は，インフルエンザウイルス感染者と接触した後，抗ウイルス薬の予防投与を行うことが推奨される[126]（インフルエンザウイルス感染症に関しては，「予防接種」および「インフルエンザウイルス感染症」ガイドラインを参照）。RSV など他の呼吸器ウイルス感染症に対する抗ウイルス薬の予防投与は確立していない[126]。

3．モニタリング・診断・早期治療

（a）ACV 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 ACV 5 mg/kg を 8 時間ごとに点滴静注，または Val-ACV 500 mg 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 大量点滴投与（ACV 10 mg/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 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り，大量投与時には十分な補液を行うことが推奨される。

（b）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 再活性化により皮膚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）。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[126]。限局性の帯状疱疹に対しては ACV 5 mg/kg を 8 時間ごとに点滴静注，または Val-ACV 1,000 mg を 1 日 3 回経口投与する。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[137]。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，すみやかに大量 ACV 点滴投与による治療開始を考慮する。播種性の帯状疱疹や内臓性 VZV 感染症に対しては，ACV 10 mg/kg を 8 時間ごとに点滴静注する。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り，大量投与時には十分な補液を行うことが推奨される。ACV 予防投与中に VZV 感染症を合併した場合には，大量 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[126, 127]。

（c）HHV6 の再活性化は，同種移植後の生着前後の時期に多く，特に臍帯血移植後は高頻度に認められる[138, 139]。臨床的に最も重要な辺縁系脳炎は，短期記憶障害や痙攣などの臨床症状と MRI 所見に加えて，PCR 検査により髄液中に HHV6 DNA を検出することにより診断される[135, 140, 141]。HHV6 のゲノムがヒト染色体へ組み込まれる chromosomally integrated HHV6（CIHHV6）が稀に起こることがあり，HHV6 感染症の診断時には除外する必要がある[135]。CIHHV6 のドナーより移植を行った場合，生着後に血中 HHV6DNA が持続高値となるが，抗ウイルス薬投与は不要である[142]。血漿を用いた定量 PCR 検査で HHV6 コピー数が高いとき（10,000 copies/mL 以上）に脳炎の発症が多いという国内からの報告がある[143]。血漿定量 PCR 検査によるモニタリングを週 1 回行って GCV による preemptive 治療を開始する

臨床試験では，29 例中 9 例で高レベルの HHV6 再活性化を認め， 2 例で脳炎を発症した[144]。HHV6 脳炎に対する治療として，GCV または FCN が抗ウイルス作用を持つが，至適投与量や投与期間は確立していない。HHV6 による脳炎は痙攣•昏睡へと急速に進行することがあるため，生着前後の時期に短期記憶障害を認めるなど HHV6 脳炎を疑う場合（特に臍帯血移植後においては），MRI 検査や髄液の PCR 検査を行うと共に，すみやかに抗ウイルス治療を開始することが推奨される。

（d）移植前に HBV 感染の既往のある患者（HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性）では，月 1 回 HBV-DNA 定量検査によるモニタリング（HBs 抗原陰性例では保険適応外）を行い，陽性を確認した時点で，可及的速やかに抗ウイルス薬の投与を開始することを強く推奨する[129]。HBV-DNA 定量検査はリアルタイム PCR 法が望ましい。海外の報告[145] によると，HBs 抗原陰性例での HBV 再活性化では，先行する HBV-DNA の上昇が確認されてから肝炎を発症するまでに 12 ～ 28 週（平均 18.5 週）を要しており，月 1 回の HBV-DNA モニタリングを指標とした抗ウイルス薬投与により，再活性化の早期発見・早期治療が可能と推測される。また HBV-DNA モニタリングの期間については，免疫抑制剤投与中および投与終了後少なくとも 1 年間は継続することを推奨する。免疫再構築が遅延する慢性 GVHD 合併例では，移植後 2 ～ 3 年経過してからの遅発発症の HBV 再活性化例の報告があるため，モニタリング期間については留意する必要がある[146]。HBs 抗体陽性患者においては，移植後 3 カ月ごとに HBs 抗体をモニタリングし，減少傾向の場合は HBV-DNA を測定し，陰性であれば HBV ワクチン接種を考慮する[126]。

（e）HCV-RNA を移植後にモニタリングすることは推奨されない。HCV 感染患者においては，移植後 2 年以上経過し，原疾患再発や GVHD を認めず十分な血球数と臓器機能がある場合に，海外のガイドラインではペグインターフェロンとリバビリンによる抗ウイルス治療の記載がある[126]。しかしペグインターフェロン投与後は，血球減少と GVHD 増悪に注意する必要がある[128]。

（f）ATG 投与や HLA 半合致移植など著明な T リンパ球減少を来たす場合には，移植後リンパ増殖症（PTLD）のリスクが高いため，血液中の EBV-DNA を定量 PCR 検査法（保険適応外）にてモニタリングすることが推奨される[126]。EBV コピー数が増加した場合には，（可能であれば）免疫抑制剤の減量を行い，リツキシマブ（保険適応外）による preemptive 治療を考慮する[126]。ただし preemptive 治療開始の基準となる EBV コピー数の閾値は不明である。EBV に対して抗ウイルス効果を持つ薬剤は確立しておらず，EBV に対する細胞障害性 T リンパ球（CTL）を用いた治療はまだ研究段階である。

（ｇ）ATG 投与や HLA 半合致移植など著明な T リンパ球減少をきたす場合には，移植後に播種性 ADV 感染症のリスクが高いため，血液中の ADV-DNA を定量 PCR 検査法（保険適応外）にてモニタリングすることが推奨される[126]。ADV コピー数が増加した場合には，（可能であれば）免疫抑制剤の減量を行い，抗ウイルス剤による preemptive 治療を考慮する[126]。ただし preemptive 治療開始の基準となる ADV コピー数の閾値は不明である。ADV に対する抗ウイルス剤は確立していないが，シドフオビル（cidofovir〔国内未発売〕）により ADV-DNA を減少させる効果が報告されている[147]。シドフオビルの至適用法・用量に関するエビデンスは十分ではなく，重症の腎障害をきたすリスクを理解しておく必要がある。また ADV に対する細胞障害性 T リンパ球（CTL）を用いた治療はまだ研究段階である。

（ｈ）生着後に認める出血性膀胱炎の原因として，ADV，BKV などが報告されている。尿検体を用いた ADV，BKV の PCR 検査は有用であるが，無症状の移植患者においても陽性となることがある[126]。シドフオビル 1 日 1 mg/kg 点滴静注を週 3 回，3 週間投与により，ADV による出血性膀胱炎の改善を認めたという国内からの報告がある[148]。キノロン系抗菌薬は *in vitro* で BKV の増殖を抑制するが，BKV による出血性膀胱炎に対する有効性は確立していない[126]。

（ｉ）移植後に呼吸器ウイルス感染症を疑った場合は，RSV やインフルエンザウイルスの抗原検査を行うことは有用である（保険適応あり）。移植後 3 カ月以内で末梢血リンパ球減少を伴う場合や，閉塞性肺疾患の既往がある場合は，RSV による重症肺炎のリスクが高い[126]。上気道感染症があり RSV を検出した場合，海外ではリバビリンの吸入や全身投与（国内ではＣ型肝炎ウイルス感染に対してリバビリン内服薬のみ適応がある），RSV に対するモノクローナル抗体（palivizumab）による pre-emptive 治療が高リスク患者に対して推奨されているが[126]，エビデンスは十分に確立していない。

（岡本　真一郎）

資　料

Ⅰ．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	特徴ほか
感染型 少量の菌でも発症	サルモネラ属菌 *Salmonella spp.*	感染動物（豚・牛・鶏等）の肉・乳・卵。汚染された食物	12 ～ 36 時間	75 ℃，1 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 *Campylobacter jejuni*	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 ℃，1 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 ℃ 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 ℃，1 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 *Shigella*	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 *V. cholerae*	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 *V. parahaemolyticus*	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(河口部，沿岸部等)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 ℃ 以下では菌の増殖が抑制され，20℃以上となると菌の増殖が活発になる。
	ウエルシュ菌 *Clostridium perfringens*	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）等。	8 ～ 12 時間	60 ℃，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℃以下か 55 ℃ 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 ℃ ～ 50 ℃。芽胞は 100 ℃，1 ～ 3 時間の加熱に耐える。

（次頁へつづく）

Ⅰ．食品媒介感染症　感染型（つづき）

分類	病原微生物	過去の原因食品	潜伏期間	対策	特徴ほか
感染型	エルシニア・エンテロコリチカ *Yersinia enterocolitica*	感染動物の肉（主に豚）	３～７日	食肉は十分に加熱（75 ℃ 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），ネズミ等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℃ ～ 43 ℃）
	リステリア *Listeria monocytogenes*	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，食肉加工品等。	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等をできるだけ避け，冷蔵庫を過信しない。	家畜，野生動物，魚類，河川，下水，飼料等自然界に広く分布。４℃以下の低温でも増殖可能。65 ℃，数分の加熱で死滅。胃腸症状はない。

（資料に基づき筆者作成）

１．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 *Staphylococcus aureus*	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，かまぼこ等），和洋生菓子等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。手荒れや化膿巣のある人は，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 *Bacillus cereus*	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。	土壌等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 *Clostridium botulinum*	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，いずし。	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，動物の腸管等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。

（資料に基づき筆者作成）

２．食品媒介感染症　ウイルスほか

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 *Norovirus*	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充分に加熱する（85 ℃，１分以上）。野菜等の生鮮食品は充分に洗浄する。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。 調理器具等は洗剤等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 200 ppm）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鹸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 *Hepatitis A virus*	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。
原虫	クリプトスポリジウム *Cryptosporidium*	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，ネズミ等の腸管寄生原虫。糞便に混入し河川・湖沼等を汚染。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。

（資料に基づき筆者作成）

Ⅱ．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。

（次頁へつづく）

Ⅱ．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（つづき）

食　品	リスク	安全な代用品
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℃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（100 ppm）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 ℃ 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 *Penicillium* 属による製造。*Penicillium* 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。	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。
汚染された水	衛生管理の徹底された水の使用。	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（*Bacillus subtilis var. natto*）による製造。納豆菌は芽胞を形成し 100 ℃ 以上の熱にも耐える。*Bacillus subtilis* 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。生微生物を大量接種となる納豆の接種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 ℃ で１分以上の加熱する。 生食時は，調理過程の菌の付着に厳重注意
生の木の実・ドライフルーツ	アスペルギルス・フラバス Aspergillus flavus 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。

（次頁へつづく）

Ⅱ．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（つづき）

食　品	リスク	安全な代用品
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，漬物の塩分濃度がまな板等に付着していた腸炎ビブリオの最適環境であったことにより増殖。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。
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用する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用する。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ス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分煮沸をして飲用することを推奨する。賞味期限表示のある水は飲用可であるがコップ等容器に取り飲用する。
氷		上記の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。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・膨張していない製品を摂取。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。

（資料に基づき筆者作成）

文　献

1）CDC：Guideline for isolation precautions：Preventing transmission of infectious agents in health-care settings
（http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/Isolation2007.pdf）.

2）CDC：Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients

(http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4910.pdf).
3) CDC：Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. (http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/eic_in_HCF_03.pdf).
4) CDC：Guidelines for preventing health-care associated pneumonia. (http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/HApneu2003guidelines.pdf).
5) CDC：Guideline for hand hygiene in health-care settings (http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5116.pdf).
6) CDC：Guideline for infection control in health care personnel (http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/InfectControl98.pdf).
7) CDC：Prevention and control of seasonal influenza with vaccines (http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5808.pdf).
8) CDC：Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, 2011 (http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/bsi-guidelines-2011.pdf).
9) Marschall J, Mermel LA, Classen D, et al：Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol **29**, Suppl 1, 22-30, 2008.
10) 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，p28-59，2003.
11) Fridkin SK, Pear SM, Williamson TH, et al：The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infections. Infect Control Hosp Epidemiol **17** (3)：150-158, 1996.
12) Soifer NE, Borzak S, Edlin BR, et al：Prevention of peripheral venous catheter complications with an intravenous therapy team：a randomized controlled trial. Arch Intern Med **158** (5)：473-477, 1998.
13) Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, et al：Ultrasound guidance for placement of central venous catheters：meta-analysis of the literature. Crit Care Med **24** (12)：2053-2058, 1996.
14) Hu KK, Lipsky BA, Veenstra DL, et al：Using maximal sterile barriers to prevent central venous catheter-related infection：a systematic evidence-based review. Am J Infect Control **32** (3)：142-146, 2004.
15) Chaiyakunapruk N , Veenstra DL, Lipsky BA, et al：Chlorhexidine compared withpovidoneiodine solution for vascular catheter-site care：a meta-analysis. Ann Intern Med **136** (11)：792-801, 2002.
16) Hoffmann KK, Weber DJ, Samsa GP, et al：Transparent polyurethane film as an intravenous catheter dressing. A meta-analysis of the infection risks. JAMA **267** (15)：2072-2076, 1992.
17) Gillies D, O'Riordan L, Carr D, et al：Gauze and tape and transparent polyurethane dressings for central venous catheters. Cochrane Database Syst Rev.4, CD003827.
18) Gillies D, O'Riordan L, Wallen M, et al：Optimal timing for intravenous administration set replacement. Cochrane Database Syst Rev. (4)：CD003588, 2005.
19) Timsit JF, Schwebel C, Bouadma L, et al：Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults：a randomized controlled trial. JAMA **301** (12)：1231-1241, 2009.
20) Mermel LA, Allom 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 **49**：1-45, 2009.
21) CDC：Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, 2011. (http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/bsi-guidelines-2011.pdf).
22) Raad I, Hanna H, Maki D：Intravascular catheter-related infections：advances in diagnosis,Prevention and management. Lancet Infect Dis **7**：645-657, 2007.
23) Fowler VG, Sanders LL, Sexton DJ, et al：Outcome of Staphylococcus aureus bacteraemia accord-

ing to compliance with recommendations of infectious disease specialists：experience with 244 patients. Clin Infect Dis **27**：478-486, 1998.
24）Hanna H, Afif C, Alakech B, et al：Central venous catheter-related bacteraemia due to Gramnegative bacilli：significance of catheter-removal in preventing relapse. Infect Control Hosp Epidemiol **25**：646-649, 2004.
25）Nucci M, Columbo AL, Silveria F, et al：Risk factors for death in patients with candidemia. Infect Control Hosp Epidemiol **19**：846-850, 1998.
26）Raad I, Hanna H, Boktour M, et al：Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. Clin Infect Dis **38**：1119-1127, 2004.
27）Rackoff WR, Weiman M, Jacobowski 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 **127**：147-151, 1995.
28）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 **18**：1269-1278, 2000.
29）Chatzinikolaou I, Zipf TF, Hanna H, et al：Minocycline-ethylendiaminetetraacetate lock solution for the prevention of implantable port infections in children with cancer. Clin Infect Dis **36**：116-119, 2003.
30）吉田眞一他編：戸田新細菌学改訂 33 版　南山堂，2007.
31）山口恵三・松本哲哉監訳：イラステッド微生物学　丸善株式会社，2004.
32）東京都福祉保健局健康安全推進室感染症対策課：東京都感染症マニュアル，2005.
33）矢野邦夫訳：造血細胞移植患者のための日和見感染予防のための CDC ガイドライン　メディカ出版.
34）中西寿男・丸山　務監修：食品由来感染症と食品微生物　中央法規，2009.
35）斉藤章暢：最近の食中毒とその傾向　埼玉医大大学雑誌　Vol 131 NO 4 P 211-212, 2004.
36）国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部：食品安全情報　NO14, 2003.
37）松原弘樹ほか：造血幹細胞移植自の移植食改善と患者QOL向上の検討　政策医療振興財団助成金研究報告.
38）Oggioni MR, Pozzi G, Valensin PE, et al：Recurrent Septicemia in Immunocompromised Patient Due to Probiotic Strains of Bacillus subitilis, Journal of Clinical Microbilogy **36**（1）：325-326, 1998.
39）中川美穂ほか：市販食品を骨髄移植患者へ提供するための細菌学的検討　第 24 回造血細胞移植学会 移植看護ネットワーク収録集　P267-269, 2002.
40）食品衛生法施行規則　（http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S23/S23F03601000023.html）.
41）大量調理施設衛生管理マニュアル
（http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/kanren/yobou/dl/manual.pdf）.
42）世界保健機構食品安全部，国立保健医療科学院疫学部：食品をより安全にするための 5 つの鍵マニュアル：
（http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/microbial/5keys/5KeysManual_jp.pdf）.
43）農林水産省：加工食品品質表示基準.
44）農林水産省：味噌品質表示基準.
45）厚生労働省：乳および乳製品の成分規格に関する省令.
46）厚生労働省：アイスクリーム類製造業の施設基準.
47）厚生労働省：水道におけるクリプトスポリジウム等対策指針.
48）Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al：Clinical practice guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer：2010 Update by the infectious Disease Society of

America. Clin Infect Dis **52**：e56-e93, 2011.
49）Engerhard D, Akova M, Boeckh MJ, et al：Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant **44**：467-470, 2009.
50）NCCN Clinical Practice Guidelines in OncologyTM Prevention and treatment of cancer-related infections V.2. 2009.
（http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf）
51）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 **27**：53-63, 2008.
52）Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al：Meta-analysis：antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med **142**：979-995, 2005.
53）Van de Wetering MD, de Witte MA, Kremer LC, et al：Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients：a systematic review of randomised controlled trials. Eur J Cancer **41**：1372-1382, 2005.
54）Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F：Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med **353**：977-987, 2005.
55）Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC：The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. Lancet Infect Dis **6**：629-640, 2006.
56）Lautenbach E, Weiner MG, Nachamkin I, et al：Imipenem resistance among pseudomonas aeruginosa isolates：risk factor for infections and impact of resistance on clinical and economic outcomes. Infect Control Hosp Epidmiol **27**：893-900, 2006.
57）Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al：A large outbreak of Clostridium difficile-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. Infect Control Hosp Epidemiol **26**：273-280, 2005.
58）MacDougall C, Powell JP, Johnson CK, et al：Hospital and community fluoroquinolone use and resistance in Staphylococcus aureus and Escherichia coli in 17 US hospitals. Clin Infect Dis **41**：435-440, 2005.
59）Prabhu RM, Piper KE, Litzow MR, et al：Emergence of quinolone resistance among viridans group streptococci isolated from the oropharynx of neutropenic peripheral blood stem cell transplant patients receiving quinolone antimicrobial prophylaxis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis **24**：832-838, 2005.
60）Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, et al：Fluoroquinolone resistance of Escherichia coli at a cancer center：epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis **24**：111-118, 2005.
61）Kanda J, Ichinohe T, Saito T, et al：Impact of discontinuing fluoroquinolone prophylaxis after allogeneic marrow or peripheral blood SCT with myeloablative conditioning. Bone Marrow Transplant **45**：1369-1371, 2010.
62）Saito T, Yoshioka S, Iinuma Y, et al：Effects on spectrum and susceptibility patterns of isolates causing bloodstream infection by restriction of fluoroquinolone prophylaxis in a hematologyoncology unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis **27**：219-216, 2008.
63）Paul M, Borok S, Fraser A, et al：Additional anti-Gram-positive antibiotic treatment for febrile neutropenic cancer patients. Cochrane Database Syst Rev CD003914, 2005.
64）Cruciani M, Malena M, Bosco O, et al：Reappraisal with meta-analysis of the addition of Gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. J Clin Oncol **21**：4127-4137, 2003.
65）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 **31**：1664-1669, 1990.
66) 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 **44**：495-507, 2009.
67) Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI, et al：Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) in healthcare facilities. J Hosp Infect **63** (suppl 1)：S1-4, 2006.
68) 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 **15**：39-48, 2004.
69) Harbath S, Dharan S, Liassine N, et al：Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicorb Agents Chemother **43**：1412-1416, 1999.
70) Bobak D, Arfons LM, Creger RJ, et al：Clostridium difficile-associated disease in human stem cell recipients：coming epidemic or false alarm？ Bone Marrow Transplant **42**：705-713, 2008.
71) Johnson S, Homann SR, Bettin KM, et al：Treatment of asymptomatic Clostiridium difficile carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized placebo-controlled trial. Ann Intern Med **117**：297-302, 1992.
72) Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y, et al：Perils of quinolone exposure in cancer patients：breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. Cancer **116**：967-973, 2010.
73) Oliveira AL, de Sauza 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 **39**：775-781, 2007.
74) Styczynski J, Gil L：EBMT Paediatric Diseases Working Party. Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. Bone Marrow Transplant **42** (Suppl 2)：S77-81, 2008.
75) Kersun LS, Propert KJ, LAuten Bach E, et al：Early bacteremia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients on oral antibiotic prophylaxis. Pediatr Blood Cancer **45**：162-169, 2005.
76) Castagnola E, Boni L, Giacchino M, et al：A multicenter, randomized, double blind placebocontrolled trial of amoxicillin/clavulanate for the prophylaxis of fever and infection in neutropenic children with cancer. Pediatr Infect Dis J **22**：359-365, 2003.
77) Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, et al：Meta-analysis：effect of prophylactic hematopoietic colonystimulating factors on mortality and outcomes of infection. Ann Intern Med **147**：400-411, 2007.
78) Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al：2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors：an evidence-based practice guideline. J Clin Oncol **34**：3187-3205, 2006.
79) Dekker A, Bulley S, Beyene J, et al：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 **33**：5207-5215, 2006.
80) Khoury HJ, Loberiza Jr FR, Ringdén O, et al：Impact of posttransplantation G-CSF on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood **107**：1712-1716, 2006.
81) Ringdeén 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 graftversus-host disease and death：a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol **22**：416-423, 2004.
82) Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al：Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation：systemic review and meta-analysis. J Clin Oncol **5**：770-781, 2009.

83）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 **139**：8-18, 2003.
84）Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation：Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell recipients. MMWR Recomm Rep **49**：1-125, CE1-7, 2000.
85）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 **75**：109-112, 1990.
86）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 **27**：2296-2297, 2009.
87）Tamura K：Clinical guidelines for the management of neutropenic patients with unexplained fever in Japan：validation by the Japan Febrile Neutropenia Study Group. Int J Antimicrob Agents **26**（Suppl 2）：S123-7；discussion S133-140, 2005.
88）Masaoka T：Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan：Executive summary. Clin Infect Dis **39**（Suppl 1）：S49-52, 2004.
89）Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al：2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis **34**：730-751, 2002.
90）Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L：Beta lactam monotherapy versus beta lactamaminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia：systematic review and metaanalysis. BMJ **326**：1111, 2003.
91）Paul M, Yahav D, Bivas A, et al：Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia：comparison of beta-lactams. Cochrane Database Syst Rev **11**：CD005197, 2010.
92）Tamura K, Imajo K, Akiyama N, et al：Randomized trial of cefepime monotherapy and cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis **39**（Suppl 1）：S59-64, 2004.
93）Marr KA, Bow E, Chiller T, et al：Center for International Blood and Marrow Transplant Research；National Marrow Donor Program；European Blood and Marrow Transplant Group；American Society of Blood and Marrow Transplantation；Canadian Blood and Marrow Transplant Group；Infectious Disease Society of America；Society for Healthcare Epidemiology of America；Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada；Centers for Disease Control and Prevention. Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant **44**（8）：483-487, 2009.
94）Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA, et al：Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation：10-year experience at a single transplant center. Biol Blood Marrow Transplant **10**（7）：494-503, 2004.
95）Martino R, Parody R, Fukuda T, et al：Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation：A retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood **108**（9）：2928-2936, 2006.
96）Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al：European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients：summary of the ECIL 3-2009 Update. Bone Marrow Transplant, 2010.
97）Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al：Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. J Infect

Dis **171** (6)：1545-1552, 1995.
98) Imataki O, Kami M, Kim SW, et al：A nationwide survey of deep fungal infections and fungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation in Japan. Bone Marrow Transplant **33** (12)：1173-1179, 2004.
99) Pollack M, Heugel J, Xie H, et al：An International Comparison of Current Strategies to Prevent Herpesvirus and Fungal Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. Biol Blood Marrow Transplant, 2010.
100) van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al：National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis **39** (10)：1407-1416, 2004.
101) Matsue K, Uryu H, Koseki M, et al：Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. Clin Infect Dis **42** (6)：753-757, 2006.
102) Glasmacher A, Prentice A, Gorschlüter M, et al：Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies：evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. J Clin Oncol **21** (24)：4615-4626, 2003.
103) Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al：Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. Blood **103** (4)：1527-1533, 2004.
104) Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, for the IMPROVIT Study Group. et al；Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. Br J Haematol **155** (3)：318-327, 2011.
105) Marr KA, Leisenring W, Crippa F, et al：Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals Blood **103** (4)：1557-1559, 2004.
106) Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al：Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood **116** (24)：5111-5118, 2010.
107) Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, et al：Voriconazole for Secondary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplants (VOSIFI) study group；Infectious Diseases Working Party, European Group for Blood and Marrow Transplantation. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients：results of the VOSIFI study. Haematologica **95** (10)：1762-1768, 2010.
108) Allinson K, Kolve H, Gumbinger HG, et al：Secondary antifungal prophylaxis in paediatric allogeneic haematopoietic stem cell recipients. J Antimicrob Chemother **61** (3)：734-742, 2008.
109) Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al：Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med **356** (4)：335-347, 2007.
110) Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, et al：Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia：a randomized, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis **46** (9)：1401-1408, 2008.
111) De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al：European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group；National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group(EORTC/MSG)Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis **46** (12)：1813-1821, 2008.
112) Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, et al：Detection of galactomannan antigenemia by enzyme

immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis：variables that affect performance. J Infect Dis **190**（3）：641-649, 2004.

113）Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, et al：Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzymelinked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1-->3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. J Clin Microbiol **42**（6）：2733-2741, 2004.

114）Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, et al：Falsepositive Aspergillus galactomannan antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation. J Antimicrob Chemother **61**（2）：411-416, 2008.

115）Musher B, Fredricks D, Leisenring W, et al：Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. J Clin Microbiol **42**（12）：5517-5522, 2004.

116）Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al：Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid：a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. Am J Respir Crit Care Med **177**（1）：27-34, 2008.

117）Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al：Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. N Engl J Med **340**（10）：764-771, 1999.

118）Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al：Itraconazole Neutropenia Study Group. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med **135**（6）：412-422, 2001.

119）Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al：National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med **346**（4）：225-234, 2002.

120）Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al：Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med **351**（14）：1391-1402, 2004.

121）Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al：Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients：a randomized, controlled trial. Clin Infect Dis **48**（8）：1042-1051, 2009.

122）Oshima K, Kanda Y, Asano-Mori Y, et al：Presumptive treatment strategy for aspergillosis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother **60**（2）：350-355, 2007.

123）Tsuzuki M, Tsujimura A, Sawa M, et al：Phase Ⅱ study of Micafungin in febrile neutropenia（C-CHOT 0503 study）. 72nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology OS-1-151, 2010.

124）Mori T, Aisa Y, Kato J, et al：Drug interaction between oral solution itraconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients：an association with bioavailability of oral solution itraconazole. Int J Hematol **90**（1）：103-107, 2009.

125）Mori T, Aisa Y, Kato J, et al：Drug interaction between voriconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant **44**（6）：371-374, 2009.

126）Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, et al：Center for International Blood and Marrow Transplant Research；National Marrow Donor Program；European Blood and Marrow Transplant Group；

American Society of Blood and Marrow Transplantation；Canadian Blood and Marrow Transplant Group；Infectious Disease Society of America；Society for Healthcare Epidemiology of America；Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada；Centers for Disease Control and Prevention. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant **44** (8)：471-482, 2009.

127) Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al：Second European Conference on Infections in Leukemia. 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 Transplant **43** (10)：757-770, 2009.

128) McDonald GB：Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. Hepatology **51** (4)：1450-1460, 2010.

129) 坪内博仁，熊田博光，清澤研道ほか：化学療法により発症するＢ型肝炎対策―厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告―．肝臓 **50** (1)：38-42, 2009.

130) Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, 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 **107** (5)：1800-1805, 2006.

131) Thomson KJ, Hart DP, Banerjee L, et al：The effect of lowdose aciclovir on reactivation of varicella zoster virus after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant **35** (11)：1065-1069, 2005.

132) 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 **28** (7)：689-692, 2001.

133) Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, et al：Long-term ultralow-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Am J Hematol **83** (6)：472-476, 2008.

134) 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 **15** (6)：724-729, 2009.

135) Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, et al：European Conference on Infections in Leukemia. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. Bone Marrow Transplant **42**(4)：227-240, 2008.

136) Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al：Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. Hepatology **49** (5)：1503-1514, 2009.

137) Schiller GJ, Nimer SD, Gajewski JL, et al：Abdominal presentation of varicella-zoster infection in recipients of allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant **7**(6)：489-491, 1991.

138) Sashihara J, Tanaka-Taya K, Tanaka S, et al：High incidence of human herpesvirus 6 infection with a high viral load in cord blood stem cell transplant recipients. Blood **100**(6)：2005-2011, 2002.

139) Tomonari A, Takahashi S, Ooi J, et al：Human herpesvirus 6 variant B infection in adult patients after unrelated cord blood transplantation. Int J Hematol **81** (4)：352-355, 2005.

140) Fujimaki K, Mori T, Kida A, et al：Human herpesvirus 6 meningoencephalitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Int J Hematol **84** (5)：432-437, 2006.

141) Muta T, Fukuda T, Harada M：Human herpesvirus-6 encephalitis in hematopoietic SCT recipi-

ents in Japan：a retrospective multicenter study. Bone Marrow Transplant **43**（7）：583-585, 2009.
142）Clark DA, Nacheva EP, Leong HN, et al：Transmission of integrated human herpesvirus 6 through stem cell transplantation：implications for laboratory diagnosis. J Infect Dis **193**（7）：912-916, 2006.
143）Ogata M, Satou T, Kawano R, et al：Correlations of HHV-6 viral load and plasma IL-6 concentration with HHV-6 encephalitis in allogeneic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant **45**（1）：129-136, 2010.
144）Ogata M, Satou T, Kawano R, et al：Plasma HHV-6 viral load-guided preemptive therapy against HHV-6 encephalopathy after allogeneic stem cell transplantation：a prospective evaluation. Bone Marrow Transplant **41**（3）：279-285, 2008.
145）Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al：Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAgnegative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. Gastroenterology **131**：59-68, 2006.
146）Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C, et al：Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant **15**（9）：1049-1059, 2009.
147）Neofytos D, Ojha A, Mookerjee B, et al：Treatment of adenovirus disease in stem cell transplant recipients with cidofovir. Biol Blood Marrow Transplant **13**（1）：74-81, 2007.
148）Nagafuji K, Aoki K, Henzan H, et al：Cidofovir for treating adenoviral hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant **34**（10）：909-914, 2004.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会
移植後早期の感染管理（第３版）部会

岡本真一郎*	慶應義塾大学血液内科
近藤　咲子	慶應義塾大学看護部
矢野　邦夫	浜松医療センター感染症科
高坂久美子	名古屋第一赤十字病院看護部
沼　　直美	元国立国際医療センター病院看護部
一戸　辰夫	広島大学血液内科
福田　隆浩	国立がん研究センター血液腫瘍科・造血幹細胞移植科

*部会長