

抗がん剤治療患者における感染症対策について

冲中 敬二

国立がん研究センター東病院*

受付日：2018年10月15日 受理日：2019年11月5日

がん患者は免疫不全宿主として知られ、特別な感染対策が必要と考えられている。より適切な感染対策を行うためには、それぞれのがん患者にどのような感染症のリスクがあるのかを理解する必要がある。好中球減少、細胞性免疫不全、液性免疫不全、皮膚・粘膜のバリア破たんの4つのカテゴリーで分類すると、免疫不全で問題となる病原体を具体的に想起しやすくなる。ただし、新規の抗がん剤投与に伴う未知の免疫不全、副作用に足元をすくわれないよう、最新の情報に注意する必要がある。

多くのガイドラインで特定の免疫不全患者に対する抗微生物薬の予防投与が推奨されている。深い好中球減少が予測される場合にはフルオロキノロンの予防投与が推奨されているが、近年の薬剤耐性化の問題に伴ってその効果が疑問視されている。新しいエビデンスの他、地域の耐性菌動向なども参考に、適切な予防投与の実施を心がけるべきである。

外因性の感染防止としての防護環境や食事制限などの有効性を支持するエビデンスが十分ではない感染対策については、現状のエビデンスを把握したうえで、現場の状況に応じて柔軟に感染対策を検討する必要がある。

Key words: anticancer chemotherapy, immunodeficiency, infection control, antimicrobial prophylaxis

はじめに

われわれは日常生活の中で多くの微生物に曝露されている。高度な免疫不全を有する患者では、日常的に曝露している微生物によって重篤な感染症を合併する可能性が懸念され、防護環境や食事制限などの特別な感染対策が実施されてきた。近年は外来化学療法を受ける患者が増え、市中の感染症へ曝露される機会も増えてきている。その一方で、従来から抗がん剤治療を受ける患者へ実施されてきた感染対策は生活の質への影響などを考慮して、徐々に緩和されてきている。本稿ではがん患者へより適切な感染対策を実施するために、現時点での感染対策に関するエビデンスの考え方について論じる。

1. がん患者の免疫不全について

—免疫不全を4つのカテゴリーで分類し、より具体的に評価する

がん患者は免疫不全のため、健常人よりもより高度な感染対策が必要である。しかし、単に“免疫不全”と大雑把に捉えるのみでは、漠然とした不安感により“念のため”と本来不要な過剰対応をとってしまったり、そのような対策によってかえって重要な対策を疎かにしてしまったりすることになりかねない。より適切な感染対策を施すためには、対象となるがん患者にどのような感染症のリスクがあるのか、もしくは予測されるのかを慎重に把握する必要がある。がん患者でもホルモン療法のような免疫不全の少ない患者から、急性白血病における寛解導入のような非常に高度の免疫不全を有する症例までさまざまである。“免疫不全”をより具体的に捉える

*千葉県柏市柏の葉 6-5-1

ためには、患者の免疫不全を以下の4種類のカテゴリーに分けて考えると整理しやすい¹⁾。

●好中球減少

化学療法や原疾患などによって好中球数が減少している状態。一般的に好中球数が500/ μ Lを下回った場合を指し、100/ μ Lを下回る場合は“深い好中球減少”とされる。骨髄異形成症候群患者などで、好中球数は十分あるものの、正常な機能が期待できないような場合も、“機能性好中球減少”として同様に扱うことがある。

●細胞性免疫不全

細胞性免疫はTリンパ球を中心に単球、マクロファージなどが幅広い病原体を処理する免疫機構である。コルチコステロイドを長期・大量（16～20 mg/日で4～8週間以上など）を使用する場合やカルシニューリン阻害薬（tacrolimus, cyclosporine など）、mTOR 阻害薬（everolimus, temsirolimus など）、プリンアナログ（fludarabine など）、分子標的薬（alemtuzumab など）などの薬剤性のほか、成人T細胞性リンパ腫患者などのT細胞性リンパ腫患者や造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者などでも細胞性免疫不全が問題となる。

●液性免疫不全

免疫グロブリンは抗原の中和や補体の活性化、好中球やマクロファージが貪食する際のオプソニン化などに重要な役割を果たすが、液性免疫は免疫グロブリンを中心に有荚膜細菌などを処理する免疫機構である。多発性骨髄腫や慢性リンパ性白血病のような血液悪性腫瘍のほか低ガンマグロブリン血症などで液性免疫不全が問題となる。分子標的薬（rituximab など）の影響のほか、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者などでも問題となることがある。有荚膜細菌の処理に重要な役割を果たす脾臓が機能しない場合（脾摘後や脾臓への大量放射線治療後など）も液性免疫不全と同様に有荚膜細菌を中心とした感染を引き起こすことが知られる。

●皮膚・粘膜のバリア破綻

皮膚や粘膜は外界からの病原体の侵入に対応する役割を担う。しかし、中心静脈カテーテル挿入患者や腎瘻、術後のドレーン挿入患者のほか、薬剤の副作用等によって広範囲の皮膚・口腔・消化管

粘膜障害が生じた場合、造血幹細胞移植後の皮膚移植片対宿主病患者などで皮膚や粘膜が破綻することによって局所の易感染性の問題を引き起こす。

これらの4種類に分類する理由は、それぞれの免疫不全ごとに関与しやすい病原体が知られているからである（Table 1）。例えば、肺炎の患者がいたと仮定する。その患者がどの免疫不全を有しているかで、起因病原体の鑑別順位が変わる。

●好中球減少：鑑別の上位にあがるのは一般的な細菌となり、急激に悪化する危険性があり迅速な対応が必要となる。1週間以上など長期の深い好中球減少がある場合にはアスペルギルス属などの糸状菌感染症もリスクとなる。

●細胞性免疫不全：一般細菌感染も多いが、アスペルギルス属、クリプトコックス属、ニューモシスチス・イロペチイのような真菌やサイトメガロウイルスなどのウイルス、ノカルジアや結核などのような一般の抗菌薬では対応できない病原体の頻度が相対的に増加する。適切な治療のためには、感染病巣に関連する培養検体を積極的に採取し、起因病原体を突き詰めることがより重要となる。

●液性免疫不全：迅速な対応が不可欠な侵襲性肺炎球菌感染症などに注意が必要となる。

がん患者を感染症から守る対策を検討する際にも、対象者にどのような感染症のリスクがあるのかを把握すれば、必要となる具体的な感染対策が想定可能となる（例：深い好中球減少→糸状菌感染症のリスク→防護環境への収容や抗真菌薬予防投与を考慮するなど）。繰り返しとなるが、適切な感染対策を実施するにあたり、免疫不全の内容を具体的に把握することは非常に重要である。なお、造血幹細胞移植後などのように複数の免疫不全が同時に存在する場合もある。

—新規抗がん剤の予期せぬ感染症リスクにも注意が必要

近年分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬を中心とした新規の治療法が次々と登場している。2002年に承認されたrituximabは世界中で多くの使用経験を有する薬剤であるが、感染症のリスクに関しては未だはっきりとしていないことも多い。例えば、最新の欧州のガイドライン²⁾にも、サイトメガロウイルスのリスクは“No data available”となっており、関連性は不明である。また、rituximab投

Table 1. Immunodeficiencies and Associated Prevalent Pathogens

Defect		Pathogen
Granulocytopenia		Gram-positive cocci <i>Staphylococcus aureus</i> Coagulase-negative staphylococci (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i>) Viridans group streptococci (<i>S. mitis</i> , <i>S. oralis</i>) <i>Granulicatella</i> and <i>Abiotrophia</i> spp. (formerly nutritionally variant streptococci) Enterococci (<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>) Gram-negative bacilli <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter</i> and <i>Citrobacter</i> spp.
Damaged integument	Skin and central venous catheter-related	Coagulase-negative staphylococci (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i>) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp. Corynebacteria <i>Candida</i> spp. (<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i>) <i>Rhizopus</i> spp.
	Oral mucositis	Viridans group streptococci (<i>S. mitis</i> , <i>S. oralis</i>) <i>Abiotrophia</i> and <i>Granulicatella</i> species (nutritionally variant streptococci) <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Rothia mucilaginosa</i> <i>Candida</i> spp. (<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i>) Herpes simplex virus
	Gut mucosal barrier injury	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Coagulase-negative staphylococci Enterococci (<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>) <i>Candida</i> spp.
	Neutropenic enterocolitis	<i>Clostridium</i> spp. (<i>C. septicum</i> , <i>C. tertium</i>) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Impaired cellular immunity		Herpesviruses Cytomegalovirus Respiratory viruses <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia</i> spp. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Nontuberculous mycobacteria <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Aspergillus</i> spp. <i>Cryptococcus</i> spp. <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides</i> spp. <i>Penicillium marneffeii</i> <i>Toxoplasma gondii</i>
Impaired humoral immunity		<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Compromised organ function	Splenectomy	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>
	Deferoxamine for iron overload	<i>Rhizopus</i> spp.

From Donnelly J P, Blijlevens A, van der Velden W J F M: Infections in the immunocompromised host: general principles. *In* Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 8th ed., vol. 2. Churchill Livingstone, Philadelphia, Pa. 2015; 3385¹⁾

与患者におけるニューモシス肺炎の予防推奨は地域によって大きく異なる。日本臨床腫瘍学会では rituximab 併用化学療法を受ける患者へのニューモシス肺炎の予防投与を推奨している³⁾が、欧州のガイドラインではプリンアナログとの併用レジメンや R-CHOP 14 (G-CSF サポート下に 14 日ごとに R-CHOP 療法を行う) など、よりリスクの高い一部の治療に限定され⁴⁾、米国のガイドラインでは rituximab は予防対象として記載されていない^{5,6)}。2014 年の承認後多くの患者に使われている免疫チェックポイント阻害薬も 2016 年に Del Castillo らが副作用の免疫反応に対するステロイドの使用が重篤な感染症のリスクとなる (オッズ比 7.71 [95% 信頼区間 <95%CI> 3.71~16.18]) と報告し⁷⁾、ようやくその危険性が認知された。近年結核のリスクに関しても報告されている⁸⁾。このように新規の抗がん剤の発売後しばらくしてから感染症のリスクが判明するという事例は今後も続くことが予測され、最新の情報に十分な注意が必要である。

II. 実際の感染対策について

感染症を引き起こす経路として大きく内因性と外因性とに分けることができる。前者はすでに患者体内に存在する細菌や真菌による感染や、ウイルスによる再活性化が代表的なものとなる。この対策としては予防投与や先制攻撃の治療が中心となる。後者は、周囲環境に存在する病原体への曝露によって感染症を発症するという経路を指し、この対策としてはがん患者が周囲環境の病原体に曝露することを防ぐことが主な対策となる。

1. 内因性感染予防

医療機関で使用される抗微生物薬の中で予防投与に使われる抗微生物薬はかなり多くの割合を示すことが近年の報告でも示されている⁹⁾。このことから抗微生物薬適正使用の推進において、予防投与は非常に重要な分野であり、不必要な予防投与は厳に慎むべきである。現在の代表的なガイドラインで推奨される主な予防投与を Table 2 にまとめたが、このうち抗菌薬の予防投与に関する近年のエビデンスおよび B 型肝炎の再活性化について解説する。

(1) 予防投与の適応を検討する

好中球減少が予測される患者に抗菌薬の予防投与を行うことにより感染症による死亡を減らすことが 1973 年から 2010 年にかけて実施された研究のメタ

解析で示されており [全生存率: リスク比 0.66, 95% CI 0.55~0.79, 感染症関連死亡率: リスク比 0.61, 95%CI 0.48~0.77]¹⁰⁾、複数のガイドラインで長期の好中球減少が予測される患者への抗菌薬の予防投与が推奨されている。しかし、フルオロキノロンの予防投与と耐性率の関連性を示唆する小規模の報告も複数あり^{11,12)}、予防投与と耐性菌の保菌/感染との関連は懸念されている。Gafer-Gvili らが行ったメタ解析では、フルオロキノロンの予防投与と耐性菌保菌の明らかな相関性は示されていないものの (リスク比 1.68, 95%CI 0.71~4.0, n=161)、フルオロキノロン耐性菌による微生物学的に診断された感染症の有意な増加 (リスク比 1.92, 95%CI 1.40~2.63, n=462) が示された¹³⁾。薬剤耐性菌がより大きな問題となっている現在においては、以前よりも抗菌薬の予防投与の効果が低下している可能性がある。米国臨床腫瘍学会のガイドラインの以前の版¹⁴⁾では、環境中のグラム陰性桿菌におけるフルオロキノロン耐性率が 20% を超える場合に予防効果が減弱する懸念について触れられているが、2018 年の改訂版⁶⁾では、この耐性率の閾値は未定と記載されている。なお、JANIS [厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業] の 2017 年公開情報では、わが国における levofloxacin (LVFX) の大腸菌への耐性率は 39.3% と報告されており、LVFX による予防効果には懸念がある¹⁵⁾。2006~2014 年に出版された比較的最近の研究に絞って実施された、フルオロキノロンを用いた予防研究 (2つのランダム化比較試験と、12の観察研究) のメタ解析ではオッズ比が 1.01 (95%CI 0.73~1.41) と死亡率の改善に寄与していないことが示された¹⁶⁾。薬剤耐性菌が問題となっている現在においても抗菌薬予防投与の効果があるのかについては今後も引き続き議論されるものと思われる。

(2) B 型肝炎

一抗がん剤治療後の再活性化に注意する

分子標的薬が登場し注目されるようになった感染症として B 型肝炎がある。HBs 抗体が陽性化し治療したと考えられていた B 型肝炎既感染症例において、rituximab 投与後に突然再活性化し劇症肝炎によって亡くなる症例がみられることが問題となった。抗 HBs 抗体は中和抗体としての働きがあり、血液腫瘍症例のメタ解析では抗 HBs 抗体陽性症例は抗体陰性症例より再活性化のリスクが低いことが報

Table 2. Recommendations for Antimicrobial Prophylaxis in Adult Patients with Cancer

<p>Antibacterial prophylaxis</p> <p>Japanese Society of Medical Oncology (2017) ³⁾ American Society of Medical Oncology and Infectious Diseases Society of America (2018) ⁶⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 100 neutrophils/mcL for > 7 days <p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ver.1 2018 ⁵⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 1,000 neutrophils/mcL for > 7 days <p>Prophylactic use of colony-stimulating factors (CSFs) to reduce the risk of febrile neutropenia is warranted when the risk of febrile neutropenia is $\geq 20\%$ ^{34, 35)}.</p>
<p>Antifungal prophylaxis (Recommendations other than for prevention of <i>Pneumocystis jirovecii</i>)</p> <p>NCCN ver.1 2018 ⁵⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acute lymphoblastic leukemia (until resolution of neutropenia) • Myelodysplastic syndrome/Acute myeloid leukemia receiving induction or re-induction chemotherapy (until resolution of neutropenia) • Autologous hematopoietic cell transplantation with mucositis (until resolution of neutropenia) • Allogeneic hematopoietic cell transplantation (until at least resolution of neutropenia) • Allogeneic hematopoietic cell transplantation with graft-versus-host-disease (GVHD) (until resolution of significant GVHD) • Secondary prophylaxis <p>Japanese Society of Medical Oncology (2017) ³⁾ American Society of Medical Oncology and Infectious Diseases Society of America (2018) ⁶⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 100 neutrophils/mcL for > 7 days (The risk of <i>Candida</i> infection is > 10% and the risk of invasive aspergillosis is > 6%) ⁶⁾
<p>Prophylaxis for pneumocystis pneumonia</p> <p>Japanese Society of Medical Oncology (2017) ³⁾ NCCN ver.1 2018 ⁵⁾ European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL) (2016) ⁴⁾</p> <p>High risk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allogeneic hematopoietic cell transplantation (for at least 6 months and during the course of immunosuppressive therapy) • Acute lymphoblastic leukemia (throughout the duration of anti-leukemic therapy) • Alemtuzumab (for a minimum of 2 months after alemtuzumab and until the CD4 count is greater than 200 cells/mcL) <p>Intermediate risk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recipients of purine analogue therapy and other T-cell-depleting agents (until the CD4 count is greater than 200 cell/mcL) • Recipients of prolonged corticosteroid therapy (prednisone-equivalent dose of 16-20 mg or more daily for 4 or more weeks) • Temozolomide + radiation therapy • Autologous hematopoietic cell transplantation (until 3-6 months after transplantation) <p>Japanese society of medical oncology recommends prophylaxis for patients receiving rituximab therapy. ECIL recommends prophylaxis for patients receiving fludarabine/cyclophosphamide/rituximab combinations and R-CHOP 14.</p> <p>American Society of Medical Oncology and Infectious Diseases Society of America (2018) ⁶⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • > 3.5% risk of pneumonia caused by <i>Pneumocystis jirovecii</i>
<p>Antiviral prophylaxis: Herpes simplex virus (HSV), Varicella zoster virus (VZV)</p> <p>NCCN ver.1 2018 (For HSV/VZV-seropositive patients) ⁵⁾</p> <p>High risk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acute leukemia (during active therapy) • Proteasome inhibitor therapy (during active therapy) • Allogeneic hematopoietic cell transplantation (until at least 1 year after the transplantation) • Allogeneic hematopoietic cell transplantation with GVHD requiring steroid treatment • Alemtuzumab (minimum of 2 months after the last dose of alemtuzumab therapy and until the CD4 is ≥ 200 cells/mcL) <p>Intermediate risk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphomas, Multiple myeloma, Chronic lymphocytic leukemia, Purine analog therapy (during therapy and possibly longer, depending on the degree of immunosuppression) • Autologous hematopoietic cell transplantation (until 6-12 months after the transplantation) <p>Japanese Society of Medical Oncology (2017) (Recommendations other than allogeneic hematopoietic cell transplantation) ³⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autologous hematopoietic cell transplantation • Proteasome inhibitor therapy <p>American Society of Medical Oncology and Infectious Diseases Society of America (2018) ⁶⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • HSV-seropositive patients undergoing hematopoietic cell transplantation or leukemia induction therapy

告されている（オッズ比 0.21, 95%CI 0.14~0.32)¹⁷⁾。Rituximab 治療を受けた場合など、化学療法後に抗 HBs 抗体価が低下する症例があることも知られ¹⁸⁾、抗 HBc 抗体単独陽性の場合には抗 HBs 抗体の消失したキャリアの可能性があり再活性化に特に注意が必要である。

HBV の再活性化は死亡率の高い劇症肝炎や肝機能障害の発症のみでなく、がん治療の遅れにつながりかねない。このため、国内外のガイドラインでは、抗がん剤治療を行う前には HBs 抗原および抗 HBc 抗体（±抗 HBs 抗体）のスクリーニングを推奨している。いずれかが陽性であれば治療開始前の HBV-DNA レベルを調べ、核酸アナログ投与の必要性を検討する。日本肝臓学会ガイドライン¹⁹⁾では、HBs 抗原陽性例もしくは HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL (20 IU/mL) 以上の場合には肝臓専門医にコンサルトのうえ核酸アナログを投与することが推奨されている。選択される核酸アナログとして lamivudine が用いられてきたが、長期投与による耐性変異が生じやすいことが知られ、現在では entecavir や tenofovir (tenofovir disoproxil fumarate もしくは tenofovir alafenamide) が用いられる。

2. 外因性感染予防

外因性感染予防対策の主な対象として、空気、水回り、食事、カテーテル、人やものとの接触があげられる。ここでは免疫不全患者において特に注意すべき空気、水回り、食事を取り上げる。

(1) 空気

一リスクのある患者は糸状菌の曝露を避ける必要がある

深い好中球減少患者では深在性真菌感染症に注意が必要である。しかし、深い好中球減少が想定される患者には fluconazole 等の抗真菌薬が予防投与されることが多く (Table 2)、このような患者においては糸状菌が問題となることが相対的に多くなる。糸状菌の代表であるアスペルギルス属は環境中に広く存在するため、われわれは日常的に肺へ胞子を吸い込み曝露している。健康人には問題がない曝露でも、深い好中球減少の存在下では肺胞上皮の免疫担当細胞の欠如に伴って肺で感染が成立してしまう。このため高リスクの患者ではアスペルギルス属の胞子を吸い込まないような環境で治療を行う必要がある。これが防護環境であり、過去に無菌室とも呼ば

れてきた。その主な構成要素を Table 3 に示す。従来同種造血幹細胞移植患者向けに設計されたものであるが、同程度の好中球減少を呈する急性白血病や骨髄異形成症候群の寛解導入療法患者も収容して良いと考える。逆に、短期間のみ的好中球減少など糸状菌感染リスクが高くない患者を防護環境に収容することの必要性は乏しいと考えられる。

多くのガイドラインで推奨されている防護環境だが、その効果に十分なエビデンスがあるとはいえない。5,000 例以上の同種造血幹細胞移植患者を対象とした後方視的解析では、HEPA フィルター±Laminar Air Flow (LAF: 一方向性の空気の層流) の環境下で管理をすると、移植後 100 日時点での全死亡 (HLA 合致同胞間移植での相対リスク (RR) 0.76, 代替ドナー RR 0.65) および治療関連死亡 (HLA 合致同胞 RR 0.80, 代替ドナー RR 0.65) がいずれも有意に減少することを示した²⁰⁾。しかし、HEPA ±LAF 使用群では Karnofsky score が良好であったり、完全寛解の症例が多かったり、急性白血病の症例が少なかったりと、両群の患者背景には偏りがみられた。2009 年に報告されたメタ解析²¹⁾でもリスク比 0.81 (95%CI 0.73~0.91, n=5,220, 5 研究) と有意差をもって死亡率を減少させたものの、メタ解析対象症例の大多数は上記の後方視的研究の症例で、ランダム化試験のみのメタ解析ではリスク比 0.88 (95%CI 0.58~1.33, n=66, 2 研究) と有意差を示せなかった。しかし、小規模研究でも防護環境の有用性を示唆する報告は複数あり^{22, 23)}、同種造血幹細胞移植や急性白血病の寛解導入/再寛解導入療法時には引き続き防護環境が推奨されている。

施設内工事の際には侵襲性アスペルギルス症が増えることが知られており、適切な予防対策を講じるために感染制御にかかわる人員が工事の計画段階から参画することが望ましい。その際には Pre-Construction Risk Assessment (PCRA) に沿って計画されることが望ましい。

(2) 水回り

一水回りの環境の管理・整備には配慮が必要

洗面台の排水口の網に大腸菌を塗布し水を流したところ 75 cm 近く大腸菌が飛散し、水道の蛇口やレバーも汚染されたとの報告²⁴⁾もあるように、水回りには物を置かないことの重要性が示されている。このような水回りの汚染に関連する微生物は、レジ

Table 3. Components of a Protective Environment

<p>I. Patients: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation only</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maintain in protective environment (PE) room except for required diagnostic or therapeutic procedures that cannot be performed in the room (eg, radiology, surgery) • Respiratory protection (eg, N95 respirator) for the patient when leaving PE during periods of construction <p>II. Standard and Expanded Precautions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hand hygiene observed before and after patient contact • Gown, gloves, mask not required for health care workers (HCWs) or visitors for routine entry into the room • Use of gown, gloves, and mask by HCWs and visitors according to Standard Precautions and as indicated for suspected or proven infections for which transmission-based precautions are recommended <p>III. Engineering</p> <ul style="list-style-type: none"> • Central or point-of-use high-efficiency particulate air (HEPA) filters (99.97% efficiency) filters capable of removing particles 0.3 μm in diameter in supply (incoming) air • Well-sealed rooms: <ul style="list-style-type: none"> - Proper construction of windows, doors, and intake and exhaust ports - Ceilings: smooth, free of fissures, open joints, crevices - Walls sealed above and below the ceiling - If leakage detected, locate source and make necessary repairs • Ventilation to maintain ≥ 12 air changes/hour • Directed air flow; air supply and exhaust grills located so that clean, filtered air enters from one side of the room, flows across the patient's bed, and exits on opposite side of the room • Positive room air pressure in relation to the corridor; pressure differential of >2.5 Pa (0.01-inch water gauge) • Air flow patterns monitored and recorded daily using visual methods (eg, flutter strips, smoke tubes) or a hand-held pressure gauge • Self-closing door on all room exits • Back-up ventilation equipment (eg, portable units for fans or filters) maintained for emergency provision of ventilation requirements for PE areas, with immediate steps taken to restore the fixed ventilation system • For patients who require both a PE and an airborne infection isolation room (AIIR), use an anteroom to ensure proper air balance relationships and provide independent exhaust of contaminated air to the outside, or place a HEPA filter in the exhaust duct. If an anteroom is not available, place patient in an AIIR and use portable ventilation units, industrial-grade HEPA filters to enhance filtration of spores. <p>IV. Surfaces</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daily wet-dusting of horizontal surfaces using cloths moistened with EPA (Environmental Protective Agency)-registered hospital disinfectant/detergent • Avoid dusting methods that disperse dust • No carpeting in patient rooms or hallways • No upholstered furniture and furnishings <p>V. Other</p> <ul style="list-style-type: none"> • No flowers (fresh or dried) or potted plants in PE rooms or areas • Vacuum cleaner equipped with HEPA filters when vacuum cleaning is necessary

From Siegel J D, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L: 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control* 2007; 35 (10 Suppl 2): S65-164 ³⁶⁾

オネラや緑膿菌, ステノトロホモナス・マルトフィリア, アシネトバクターなどのグラム陰性桿菌から, 非結核性抗酸菌, 原虫, 真菌など幅が広い。近年では水回り環境においてもカルバペネム耐性のグラム陰性桿菌なども問題となってきた²⁵⁾。病院環境では水道の蛇口やシンク, シャワーや風呂, 水道システム, 製氷機を介した緑膿菌やレジオネラ, カルバペネム耐性菌などのアウトブレイクが多く報告されており, がん患者や免疫抑制患者の報告も多い²⁶⁾。このため, 水回りの管理は重要である。具体的な対策は Kanamori らの文献²⁶⁾などが参考となるが, がん患者特有のものではなく, ここでは省略する。病

院のエントランスロビー近くの Water-wall type の装飾噴水由来と考えられるレジオネラのアウトブレイクなどもあり, たとえ病棟ではない部署であっても病院内での水の取り扱いには注意が必要と考えられる²⁷⁾。

(3) 食事

—近年食事制限を緩和することが検討されている

多くの医療施設では好中球減少時には生の野菜やフルーツ, 十分に火の通っていない肉, 低温殺菌されていない牛乳やチーズを提供しないなどのいわゆる“無菌食”と呼ばれる食事制限が行われてきた。特に造血幹細胞移植症例においてはより厳しい食事

制限が行われてきた。これは、病原性細菌や真菌を体内に取り込まないようにすることを目的としている。しかし、無菌食は食事や生活の質を落とし、患者の食欲減退に起因する低栄養にもつながり得ることや、無菌食の有用性を支持するエビデンスが乏しいことなどから、近年規制を緩和する動きがみられている。その根拠となっているエビデンスの代表が Gardner らの急性骨髄性白血病における寛解導入療法時の研究である。防護環境下で LVFX、抗糸状菌予防薬を投与された 153 名のランダム化比較試験で、生フルーツや野菜の許可群対禁止群で感染症合併、死亡頻度を比較し、有意差がなかったと報告した²⁸⁾。その後も ciprofloxacin と抗糸状菌予防薬を投与された 700 例以上の造血幹細胞移植症例（約半数は骨髄腫、約 7 割が自家移植）を対象とした後方視的研究では、よく洗った生フルーツや野菜（ただしトマト、種、穀物は除く）の摂取は問題なかったと Trifilio らが報告している²⁹⁾。これらはいずれも抗菌薬や抗糸状菌薬による予防投与下で行われた研究である点に注意が必要である。つまりこれらの予防投与のない状況下で同様の結果が得られるかどうかは不明である。また、Tramsen らは小児の急性骨髄性白血病患者を対象としたアンケート調査で、食事制限は感染症の減少につながらないと報告している。この研究も一定の患者へ非吸収性抗菌薬 (36%)、全身抗菌薬 (29.5%)、抗真菌薬 (94.1%) の予防投与がなされている点、およびどの食材を制限する必要があるのかという情報はこの研究報告からは得られていない点に注意が必要である（本研究では 8 種類の食材を、常に制限 2 点；時に制限 1 点；制限なし 0 点のスコアで集計しているため、どの食材が問題なかったかの評価はできない。加えて合計点数中央値は 14 点と参加施設の多くはほとんどの食材を制限していることがわかる³⁰⁾。無菌食に関するメタ解析も試みられているが、データに統一性がなく（予防投与、感染対策、患者背景など）、評価は困難であり、現状では無菌食が感染症防止に有用であるというエビデンスはないとしている³¹⁾。ただし、この報告の著者らは“エビデンスがない”＝“効果がない”ということではない点に注意するよう指摘もしている。

その後、約 8 割にニューモシスチス肺炎予防が投与されているものの、抗真菌薬の予防は 10% 前後

のみの小児を対象としたランダム化比較試験を Moody らが報告した（ $n=150$ 、約 1/3 が急性白血病、1/3 が肉腫で、Nadir の中央値は $101.1 \times 10^9/L$ と $110.5 \times 10^9/L$ 、好中球減少期間中央値は 9.6 日と 10.5 日³²⁾）。Table 4 上段の FDA（米国食品医薬品局）承認ガイドラインを全例に適用し、下段に示す無菌食を強いた群と不要とした群の間で、発熱性好中球減少症および好中球減少時における感染症の合計割合を比較したところ有意な差はみられなかった（35% vs 33%）。この結果は FDA が承認した基本的な手順を遵守すれば、無菌食を強いなくてもよい可能性を示唆する。ただし本研究はあくまで小児を対象としている点や、火の十分に通っていない肉類や卵料理はもちろんのこと、生の魚も許可はされていない点に注意が必要である。

近年“Choosing wisely”として無菌食を中止しようという流れの報告³³⁾もある。これまでの研究から、よく洗った生野菜、フルーツの摂取は可能かもしれないが、日本人の食生活に重要である生魚、半熟卵、納豆などの安全性情報は得られていない。“データがない”＝“危険”ではないが、許可するかどうかはリスク・ベネフィットについてしっかりと検討し、許可する際にも Table 4 の FDA 承認ガイドラインのようなルールを守るなどの丁寧な説明が必要である。

おわりに

適切な感染対策を実施するためには、まず対象となる患者にどのような感染症リスクがあるのかを把握する必要がある。そうすれば必要な対策がみえてくる。防護環境や必要な予防投与など必須の感染対策を見落とさないような注意が必要である。しかし、過剰な食事制限や防護環境への収容などの感染対策は患者の生活の質を落とす懸念がある。抗微生物薬適正使用の重要性が高まっている昨今、抗微生物薬の予防投与を適正化することも非常に重要である。今後も新規の抗がん剤や免疫抑制薬の登場によって予期せぬ感染症リスクと対面する可能性も高い。現時点で得られている最新の感染対策に関するエビデンスをもとに、各現場で利用できるリソースも考慮した柔軟な感染対策を実施することが肝要と考える。ただし、すべての医療者が普遍的に行うべき手指衛

Table 4. Diet protocols

<p>Food and Drug Administration (FDA)-approved food safety guidelines</p> <p>(A) Shopping</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Never choose packages that are ripped or leaking or cans that are dented or jars that are cracked. Safety buttons on metal lids should be down, and not move or make a clicking noise when pushed. 2. Do not purchase foods if “sell by” or “best used by” date has passed. 3. Choose only pasteurized milk, cheeses, or juices. 4. Buy cold foods last and get them to a refrigerator or freezer as soon as possible. If you are driving in hot weather, place perishable items inside air-conditioned car and not in trunk. 5. Put raw meat, fish, and poultry into a plastic bag so the juices will not contaminate other foods. <p>(B) Food storage</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Place securely wrapped raw meat, fish, and poultry into the meat drawer or on the bottom of the refrigerator so that the juices will not leak onto other foods. 2. Keep the refrigerator temperature at 40° Fahrenheit, the freezer at 0°. 3. Cook or freeze fresh ground meats, fish, and poultry within 2 days; other beef, pork, veal, or lamb within 3-5 days. <p>(C) Food preparation</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wash hands well in hot soapy water prior to preparing or eating food. 2. Wash hands before and after handling raw meat, poultry, or fish. 3. Do not cross-contaminate. Keep raw meat, fish, and poultry and their juices away from other food. After cutting these foods, wash utensils, cutting board, knife, and counter top with hot soapy water. 4. Sanitize cutting board in a solution of one teaspoon of chlorine bleach in 1 quart of water. 5. Wash kitchen towels often in hot water in the washing machine. 6. Always wash fresh fruits and vegetables under cool running tap water before eating. 7. Use a scrub brush on potatoes or carrots if the skins are to be consumed. 8. Cut away bruised or damaged areas on fruits and vegetables. <p>(D) Safe cooking</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cook eggs until they are firm, not runny. Do not eat foods that include raw or partially cooked eggs. 2. Cook poultry until it has an internal temperature of 180°. It is done when the juices run clear and it is white in the middle. Never eat rare poultry. 3. Cook fish until it is opaque or white and flaky. 4. Cook ground meat to 160°. It is done when it is brown inside. This is especially critical with hamburger meat. <p>(E) Safe serving of food</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Keep hot foods hot and cold foods cold. Do not leave food out more than 2 hr unless on a heat source or on ice. 2. Use leftovers within 4 days.
<p>Neutropenic diet (ND)</p> <p>This group received the same information as the food safety arm and the following additional recommendations:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Avoid raw vegetables. 2. Avoid fruits that cannot be peeled. Oranges and bananas are okay. 3. Avoid takeout foods and fast foods. 4. Avoid aged cheese (blue, Roquefort, brie, etc.). 5. Avoid raw (not roasted) nuts, roasted nuts in a shell, and freshly ground nut butters. 6. Avoid yogurt. 7. Avoid unpasteurized juice, milk, or cheese. 8. Cook all produce to well done. Eggs must be hard-boiled. 9. Avoid deli meats.

From Moody K M, Baker R A, Santizo R O, Olmez I, Spies J M, Buthmann A, et al: A randomized trial of the effectiveness of the neutropenic diet versus food safety guidelines on infection rate in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65³²⁾

生などの基本的な感染対策を遵守することも忘れてはならない。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Donnelly J P, Blijlevens A, van der Velden W J F M: Infections in the Immunocompromised Host: General Principles. *In* Benett J E, Dolin R,

Blaser M J (ed.), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed., vol. 2. Churchill Livingstone, Philadelphia, Pa. 2015; 3383-94

- 2) Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, Drgona L, Ippolito G, Fernández-Ruiz M, et al: ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19,

- CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 (Suppl 2): S71-82
- 3) 日本臨床腫瘍学会 編：発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン (改訂第2版) ～がん薬物療法時の感染対策, 南江堂, 東京, 2017
 - 4) Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly J P, Alanio A, et al: ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2397-404
 - 5) Baden L R, Swaminathan S, Almyroudis N G, Angarone M, Camins B C, Cooper B, et al: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections 2018 [Version 1. 2018] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
 - 6) Taplitz R A, Kennedy E B, Bow E J, Crews J, Gleason C, Hawley D K, et al: Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 3043-54
 - 7) Del Castillo M, Romero F A, Argüello E, Kyi C, Postow M A, Redelman-Sidi G: The Spectrum of Serious Infections Among Patients Receiving Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Melanoma. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1490-3
 - 8) Picchi H, Mateus C, Chouaid C, Besse B, Marabelle A, Michot J M, et al: Infectious complications associated with the use of immune checkpoint inhibitors in oncology: reactivation of tuberculosis after anti PD-1 treatment. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 216-8
 - 9) Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros M F, Drapier N, Miller M, et al: Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health* 2018; 6: e619-29
 - 10) Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie T A, van de Wetering M D, et al: Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD004386
 - 11) Rangaraj G, Granwehr B P, Jiang Y, Hachem R, Raad I: Perils of quinolone exposure in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. *Cancer* 2010; 116: 967-73
 - 12) Macesic N, Morrissey C O, Cheng A C, Spencer A, Peleg A Y: Changing microbial epidemiology in hematopoietic stem cell transplant recipients: increasing resistance over a 9-year period. *Transpl Infect Dis* 2014; 16: 887-96
 - 13) Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L: Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 5-22
 - 14) Flowers C R, Seidenfeld J, Bow E J, Karten C, Gleason C, Hawley D K, et al: Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31: 794-810
 - 15) JANIS [厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業] : 公開情報 2017 年 1 月～12 月年報 (集計対象医療機関・200 床以上)。2018 https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2017/3/1/ken_Open_Report_201700_200over.pdf (2018/10/05 アクセス)
 - 16) Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, et al: Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect* 2018; 76: 20-37
 - 17) Paul S, Dickstein A, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk E M, et al: Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: A meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 379-88
 - 18) Pei S N, Ma M C, Wang M C, Kuo C Y, Rau K M, Su C Y, et al: Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. *Ann Hematol* 2012; 91: 1007-12
 - 19) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編：B 型肝炎治療ガイドライン (第3版)。2017 https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV_GL_ver3_Sep13.pdf
 - 20) Passweg J R, Rowlings P A, Atkinson K A, Barrett A J, Gale R P, Gratwohl A, et al: Influence of protective isolation on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 1231-8
 - 21) Schlesinger A, Paul M, Gafter-Gvili A, Rubinovitch B, Leibovici L: Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 97-107
 - 22) Oren I, Haddad N, Finkelstein R, Rowe J M: Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters. *Am J Hematol* 2001; 66: 257-62
 - 23) Bénét T, Nicolle M C, Thiebaut A, Piens M A, Nicolini F E, Thomas X, et al: Reduction of invasive aspergillosis incidence among immunocompromised patients after control of environmental exposure. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 682-6
 - 24) Kotay S, Chai W, Guilford W, Barry K, Mathers A J: Spread from the Sink to the Patient: *In Situ* Study Using Green Fluorescent Protein (GFP)-Expressing *Escherichia coli* To Model Bacterial Dispersion from Hand-Washing Sink-Trap Reservoirs. *Appl Environ Microbiol* 2017; 83: e03327-16
 - 25) Kizny Gordon A E, Mathers A J, Cheong E Y L, Gottlieb T, Kotay S, Walker A S, et al: The Hospital Water Environment as a Reservoir for Carbapenem-Resistant Organisms Causing Hospital-Acquired Infections-A Systematic Review of the Literature. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1435-44

- 26) Kanamori H, Weber D J, Rutala W A: Health-care Outbreaks Associated With a Water Reservoir and Infection Prevention Strategies. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 1423-35
- 27) Haupt T E, Heffernan R T, Kazmierczak J J, Nehls-Lowe H, Rheineck B, Powell C, et al: An outbreak of Legionnaires disease associated with a decorative water wall fountain in a hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 185-91
- 28) Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Pierce S, et al: Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5684-8
- 29) Trifilio S, Helenowski I, Giel M, Gobel B, Pi J, Greenberg D, et al: Questioning the role of a neutropenic diet following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1385-90
- 30) Tramsen L, Salzmann-Manrique E, Bochennek K, Klingebiel T, Reinhardt D, Creutzig U, et al: Lack of Effectiveness of Neutropenic Diet and Social Restrictions as Anti-Infective Measures in Children With Acute Myeloid Leukemia: An Analysis of the AML-BFM 2004 Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2776-83
- 31) van Dalen E C, Mank A, Leclercq E, Mulder R L, Davies M, Kersten M J, et al: Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD006247
- 32) Moody K M, Baker R A, Santizo R O, Olmez I, Spies J M, Buthmann A, et al: A randomized trial of the effectiveness of the neutropenic diet versus food safety guidelines on infection rate in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65
- 33) Wolfe H R, Sadeghi N, Agrawal D, Johnson D H, Gupta A: Things We Do For No Reason: Neutropenic Diet. *J Hosp Med* 2018; 13: 573-6
- 34) Smith T J, Bohlke K, Lyman G H, Carson K R, Crawford J, Cross S J, et al: Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3199-212
- 35) Aapro M S, Bohlius J, Cameron D A, Dal Lago L, Donnelly J P, Kearney N, et al: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47: 8-32
- 36) Siegel J D, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L: 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control* 2007; 35 (10 Suppl 2): S65-164

Infection control practices in cancer patients undergoing chemotherapy

Keiji Okinaka

Division of General Internal Medicine, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba, Japan

Patients with cancer are at an enhanced risk for infections due to the underlying disease and its treatment; however, preventive infection-control measures can reduce the risk of such complications. It is imperative to understand the possible causes of infectious complications and the predisposing factors involved in order to offer more effective infection-control measures. A clear understanding of the specific components of immune deficiency, such as neutropenia, cellular or humoral immunity defects, and skin or mucosal barrier injuries enables easy prediction of the risk of infectious diseases.

Several guidelines recommend the use of prophylactic antimicrobials for selected patients who are immunocompromised. For example, fluoroquinolone prophylaxis is recommended for high-risk patients with prolonged and profound neutropenia. However, drug resistance has increased in recent years, potentially decreasing the effectiveness of prophylactic antibiotics. Therefore, considering up-to-date information on prophylaxis efficacy and local antibiograms is mandatory for ensuring appropriate prescription of prophylactic antimicrobials.

There are many infection-control measures for which sufficient evidence of efficacy does not yet exist, such as provision of a protective environment, neutropenic diets, and antibiotic prophylaxis. It is necessary to provide infection-control measures in a flexible manner based on current evidence, with continuous evaluation of the available evidence.