

造血細胞移植 ガイドライン

ウイルス感染症の予防と治療
インフルエンザとその他の
呼吸器ウイルス感染症

2018年8月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

はじめに	1
I. インフルエンザウイルス	1
1. インフルエンザウイルスとは	1
2. インフルエンザウイルスの感染様式・予防	1
3. インフルエンザの診断・治療	2
4. ドナーにおける対応	2
5. 移植患者における対応	3
II. その他の市中呼吸器ウイルス感染症	6
1. 市中呼吸器ウイルス感染症とは	6
2. CRVs感染とCRV感染症の定義	7
3. CRVs感染の診断	7
4. CRVs感染症の潜伏期間	8
5. 移植前の呼吸器ウイルス感染症	8
6. 病棟における感染対策	8
7. 個々のウイルスの特徴とそのマネジメント	9
参考文献	12

はじめに

これまでも造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) のドナーから造血幹細胞を採取する直前に、ドナーが季節性インフルエンザなどを発症した事例や、移植後に患者が季節性インフルエンザに感染した事例があり、個々の事例毎に対応策がとられてきた。しかし、2009年4月にメキシコでの流行が確認された新型インフルエンザ A (A/H1N1pdm09) がその後世界的な流行 (パンデミック) を引き起こしたため¹⁾、それを機に、本ガイドラインにおいて造血細胞移植におけるインフルエンザ対策の指針を示した。その後、世界におけるインフルエンザ流行の動向、わが国での抗インフルエンザ薬の承認状況などを踏まえ、改訂が行われてきたが、今回の改訂では新たにインフルエンザ以外の呼吸器ウイルス感染症についての記載も加え、内容の充実を図った。

I. インフルエンザウイルス

1. インフルエンザウイルスとは

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

2009年4月以降の新型インフルエンザ A (A/H1N1pdm09) が大流行した後は、2010年が同じく A/H1N1pdm09、2011、2012年は A/H3N2、2013年から2016年のシーズンにかけては、A/H1N1pdm09 と A/H3N2 が隔年ごとに冬場を中心に流行している状況である。

2. インフルエンザウイルスの感染様式・予防²⁾

インフルエンザは主に咳、くしゃみ、唾液などの飛沫感染が主たる感染経路と考えられている²⁾。飛沫の飛程距離は通常1-2メートル以内であると考えられているため、サージカルマスクによる飛沫予防策と手指衛生などの標準予防策が適用される²⁾。以前よりインフルエンザが空気感染する可能性については議論されており、ある一定の条件のもとでは、空気感染も成立しうると考えられているが³⁾、現実的にはその確率は低い。一方、咳のするインフルエンザ患者においては、感染の拡大を防止する目的でマスクの着用が推奨される。結膜が感染経路となる可能性は低く、便や嘔吐物の感染性も現時点で明らかでないため、標準予防策および飛沫予防策でよい¹⁾。インフルエンザ感染の高危険群には、65歳以上の高齢者、5歳以下の小児、妊婦、慢性的疾患を有する患者 (気管支喘息等の呼吸器疾患、慢性心不全、先天性心疾患等の循環器疾患、糖尿病、腎不全、免疫不全など) 等があげられる¹⁾。

インフルエンザに対して科学的に有効な予防方法として、世界的に認められているものはワクチン接種である。インフルエンザワクチンには、はしかワクチンのように発病をほぼ確実に阻止するほどの効果は期待できないが、高熱などの症状を軽くし、合併症による入院や死亡を減らすことができるとする多数の証拠がある。特に高齢者や基礎疾患を有するものはインフルエンザが重症化しやすいので、ワクチン接種による予防が勧められる。医療関係者ならびに患者と同居する家族へのワクチン接

種は強く推奨される^{4,5)}。現在のワクチンはA型のH3N2とH1N1およびB型2種類を含む4種類の混合ワクチンとなっている。

公益財団法人日本骨髄バンクでは、骨髄バンクを介したドナー候補者において、骨髄採取の日程が決定(もしくは内定)しているドナーが、自主的な判断でインフルエンザの予防接種を受ける場合に、接種時期に関わらずその費用の半額を財団が助成している(<http://www.jmdp.or.jp/>)。ただし、予防接種の効果が現れるまでに最低2週間を要し、接種後2日以内の自己血採血および骨髄・末梢血幹細胞採取は不可であるため、予防接種は提供の2週間前までに行う必要がある。予防接種を行うかどうかはドナーの自主的な判断にゆだねられる。

健常人では、季節性インフルエンザの潜伏期間は1-5日、インフルエンザA/H1N1pdm09では1-7日、中央値3-4日と報告されたが⁶⁾、近年明らかな違いはみられなくなっている。症状の発現1日程度前から、発症後3-7日間、ウイルスを排出する可能性がある。小児や免疫力の低下した患者では1週間以上ウイルスを排出する可能性があり、特に同種HSCT例などの高度の免疫不全を有する例では、30日間以上ウイルスの排出がみられる例があることが知られている⁷⁾。抗インフルエンザ薬の投与によって発熱期間は通常1~2日間短縮され、ウイルス排泄量も減少される。

3. インフルエンザの診断・治療

一般的なインフルエンザの診断方法、治療方法に関しては、国立感染症研究所感染症疫学センターからの最新情報や、日本造血細胞移植学会ガイドライン—予防接種⁵⁾を参照されたい。注意すべき点として、流行期における迅速抗原検査の陰性的中率は低いことが知られている⁸⁾ため、検査が陰性でもインフルエンザは否定出来ない。従って流行期に患者背景や臨床所見からインフルエンザ感染が疑わしい患者には、迅速抗原検査結果によらず速やかな治療及び感染対策の導入を検討すべきである。インフルエンザウイルスに対して、リン酸オセルタミビル(商品名：タミフル[®])、またはザナミビル(商品名：リレンザ[®])などのノイラミニダーゼ阻害薬は効果が期待されるが、アマンタジン(商品名：シンメトレル[®])またはリマンタジン(国内未承認)は耐性遺伝子が確認されており、推奨されない¹⁾。また、2018年2月にRNA合成阻害薬である、バロキサビル(ゾフルーザ[®])が販売承認され、使用可能となっているが、未だ使用経験が少なく、特に同種HSCT患者を含む免疫不全者への使用経験はほとんどない事から、第一選択とすることは推奨しない。しかし、これら抗ウイルス薬への感受性等については、継時的に変化する可能性があることから、国立感染症研究所感染症疫学センターや米国疾患管理局からの最新情報を適宜参照すべきである。抗ウイルス薬の効果に関しては、早期投与により有症状期間を短縮すること(1日前後短縮するとの報告が多い)や、重篤な合併症を防ぐ可能性が報告されている。具体的な治療法や乳幼児へのオセルタミビルの投与については、個々の指針を参照のこと。

4. ドナーにおける対応

1) 骨髄・末梢血幹細胞採取直前のインフルエンザ感染

採取直前にインフルエンザ感染が判明した場合、まずドナーの治療を優先すべきである。感染ドナーからの骨髄や末梢血幹細胞採取は実施すべきではない。抗インフルエンザ薬は罹病期間の短縮、ウイルス量の減少が期待されるため、同意が得られれば投薬を積極的に考慮する。Reye脳症のリスクのため、とくに15歳未満ではアスピリンなどのサリチル酸系解熱鎮痛薬やジクロフェナクナトリウムを含む解熱鎮痛薬(ボルタレンなど)の投与を避け、必要な際はアセトアミノフェンを用いるべきとされており、採取を急ぐあまり安易な解熱処置を行うべきではない。

採取可能時期に関しては、

- (1) CDCのガイドラインでは、解熱してから24時間以内は発熱時にくらべウイルス量は少ないものの排出がありうるため外出を控えることを推奨していること。
- (2) わが国の学校保健法では、発症後5日間を経過し、かつ解熱後2日間までを出席停止期間とし

ている。これは発症後5日間経過後のウイルス排出は稀であること、及び抗ウイルス剤の使用により解熱後も2日間程度はウイルスの排出があり得ることなどの事実を踏まえ、専門家の意見として定められた基準である。これを参考にすると、解熱後48時間以降に幹細胞採取を実施する事がひとつの判断基準となり得る。一般に、インフルエンザ感染は原則として呼吸器感染症であって、ドナーとなりうる健常者ではウイルス血症は稀と考えられることから、解熱後に採取した末梢血幹細胞、骨髓液中へのインフルエンザウイルスの混入の可能性は極めて低いものと考えられる⁹⁾。ただし、このような感染情報を採取施設と移植施設が共有し、レシピエントを注意深く観察する必要がある。

2) Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) 投与直前・投与中のインフルエンザ感染

G-CSF投与直前にインフルエンザを発症した場合も同様に、まずドナーの治療を優先し、G-CSF投与を延期するべきである。抗インフルエンザ薬は罹病期間の短縮、ウイルス量の減少が期待されるため、積極的に投薬を考慮する。G-CSF投与開始後に感染した場合もG-CSF投与を中断する。G-CSFによる腰痛などに対しても解熱鎮痛剤の投与は慎重に行う。G-CSF投与開始、再開は、解熱してから48時間以降が望ましい。

3) 採取直後にインフルエンザを発症した場合

採取後に発症した場合でも、採取時に発熱などの症状がみられなかった場合にはウイルス血症があった可能性は想定し難い。従って、移植片へのウイルスの混入の危惧はまずないと考えられる。実際、わが国と米国の献血事業者からの報告によれば、インフルエンザA/H1N1pdm09の流行期に献血後短期間にインフルエンザを発症し、献血時には潜伏期間中であった可能性が高い献血者由来の血液中にインフルエンザウイルスRNAが検出された例は1例もなかったとされている^{10, 11)}。ただし、このような情報は移植病院へと伝え、レシピエントを注意深く観察する必要がある。

4) 採取直前に家族などがインフルエンザを発症した場合

採取日程が迫っていて、感染の機会が高いと考えられ(家族が罹患した場合など)、採取施設の医師が必要と判断した場合、オセルタミビル、ザナミビルまたはラニナミビルによる曝露後予防を考慮する。ワクチン接種を受けているドナーにおいても、ワクチンによる発病予防効果は100%ではない事から、抗ウイルス剤による曝露後予防を考慮するが、曝露後予防を受けるかどうかはドナーの自主的な判断にゆだねられる。曝露後予防を行なう場合、オセルタミビルでは1日1回75mg内服、ザナミビルは1日1回吸入を7~10日間投与する。ラニナミビルでは40mgを単回吸入、または20mgを一日一回二日間吸入する。しかし、予防投与の効果は70~80%程度ともされており、予防投与を実施しても発症することはあり得ることに注意が必要であり、発症時には治療量での抗ウイルス薬投与に切り替える必要がある。尚、現時点でペラミビルには予防投与の適応はない。

5) 骨髓バンクドナーの場合

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

5. 移植患者における対応

1) 移植後のインフルエンザ感染症

一般に市中感染性呼吸器ウイルス(community acquired respiratory virus: CRV)感染症では鼻炎や咳などの上気道炎症状、発熱がみられるが、移植後の患者では、重篤な肺炎へと至る可能性が16-45%と高い¹²⁻¹⁴⁾。季節性インフルエンザでは肺炎の発症率は18-80%と報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾。CTではびまん性網状影の間質性肺炎の像をとることが多いが、肺炎様浸潤影、斑状・線状陰影など多彩な陰影を呈しうる。シアトルで自己あるいは同種HSCTを受けた4797例の解析では、62例(1.3%)に季節性

インフルエンザ感染がみられた¹⁵⁾。肺炎へ進展したのは18例(29%)で、そのリスクは、HSCT後早期ほど高かった。オセルタミビルが投与された9例では肺炎への進展はみられなかった。インフルエンザウイルスの検出期間は、1 mg/kg以上のステロイドの投与例では長かった(15日 vs 9日)。オセルタミビルが投与された9例ではウイルス検出期間の短縮がみられた。また、シアトルにおける骨髄破壊的前処置を用いた移植と、骨髄非破壊的前処置を用いた移植後100日以内のCRV感染症の比較研究では、発症頻度には差はみられなかったものの、肺炎の発症は後者で有意に低かった(1/420: 0.2% vs 34/1593: 2.1%)¹⁹⁾。スイスのグループは、同種HSCT後晩期(中央値684日)の季節性インフルエンザ感染症に対するオセルタミビルの使用経験を報告した²⁰⁾。ウイルス消失までは12日(中央値)かかり、投与期間も中央値11日に及んだが、肺炎発症や死亡例はみられなかった。

英国Bristolの移植施設では、1993年から2000年までに実施された同種HSCT 509例のうち、30例(6%)で季節性インフルエンザ感染症が発症したと報告している(中央値移植後29日; 範囲-12から1500日)¹⁷⁾。10例(33%)で肺炎となり、11例で低酸素血症がみられた。その後7例が死亡したが、直接死因はインフルエンザではなかった。3例で生着不全がみられたとしている。この施設では同種HSCT後4-910日後(中央値26日)に発生したインフルエンザ感染症7例(16歳-40歳)に対するザナミビルの使用経験を報告した¹⁷⁾。有意な副作用はみられず、多くの症例で症状は速やかに改善したが、4例で肺炎を発症し、1例で重篤であったが死亡例はみられなかった。しかし、ウイルスの消失までは長期間を要した(中央値15日; 範囲4-37日)。

A/H1N1pdm09に関する報告としては、欧州にて2009-2010年シーズンにA/H1N1インフルエンザに感染した286例のHSCT例(うち同種は222例)の報告がある²¹⁾(移植後月数中央値19.4ヶ月)。同種移植後222例のうち68例(31%)が肺炎となり、25例(11%)は人工呼吸管理を必要とした。インフルエンザによる死亡11例(5%)であったとされている。これらの臨床像、重症度、死亡率は過去に報告されている同種HSCT後の季節性インフルエンザ感染症とほぼ同等である。一方で、多変量解析を用いて、以前の季節性インフルエンザとA/H1N1pdm09に感染したHSCT後患者を比較したところ、死亡率に差はみられないものの、肺炎の合併や低酸素血症などの重症化例がA/H1N1pdm09において有意に多かったとする報告もある²²⁾。しかし、この報告解析対象となった同種移植後のA/H1N1pdm09感染例は僅か13例に過ぎず、慎重な解釈が必要である。従って、A/H1N1pdm09に特徴的な経過はみられず、死亡率も同等であると考えるのが妥当である。下気道感染を併発しやすい可能性があるものの、その根拠は限られている。

以上の結果、及び現時点でA/H1N1pdm09におけるオセルタミビル耐性は報告例があるものの、依然低率であることより、HSCT後においてもオセルタミビル、ザナミビルは安全に使用できると考えられる。報告の多さ、効果から考え、オセルタミビルが第一選択と考えられ、欧州のガイドラインにおいてもオセルタミビルが推奨されている^{23,24)}。経口投与が困難な場合や確実な投与が求められる場合、消化管からの吸収が期待出来ない例、また、その他の事情により静注治療が適当であると医師が判断した場合にはペラミビルの使用を考慮する。その際、1日1回600 mgを投与し、重症度に応じて反復投与を考慮するが、3日間以上反復投与した経験は限られていることから、副作用の発現等に十分留意する(表1)。また、オセルタミビルの一般的な投与期間である5日間の治療ではHSCT患者では再燃が報告されており²⁵⁾、欧州のガイドラインでは「少なくとも10日間」の長期投与が推奨されている点を考慮する必要がある²¹⁾。また、オセルタミビルの投与量は免疫機能が正常なインフルエンザ感染症患者を対象とし、placebo群、オセルタミビル75 mg12時間毎投与群、150 mg 12時間毎投与群の三群にランダム割付した二つの臨床試験の結果より決定されたという点にも注意を要する^{26,27)}。この二つの臨床試験においては、有熱期間などの臨床効果においては1回75 mg投与群よりも150 mg投与群の方が優れていた。しかし、1回150 mg投与群において有害事象が多かったことから、健常人に対する投与量としては1回75 mgが選択されたのである。従って、高度の免疫不全例や、重症例に対しては、1回150 mg等のより高用量が適切である可能性があり、それを推奨している専門家もいる²⁸⁾。また日本では、注射薬であるペラミビルが使用可能であり、重症例に用いられる。オセルタミビル、ザナミビルは本来、発症後48時間以内の投与開始が推奨されている。自然治癒が期待出

来る健常人に対して発症48時間後に投与した場合の意義は明らかではないが、重症例や免疫不全者では、ウイルスの増殖を抑制するために発症48時間以降でもその使用を積極的に考慮すべきである¹⁾。なお、相乗効果によってより強力な治療効果を期待するために複数の抗ウイルス薬を投与する意義が検討されているが、現時点でそれを推奨するだけの十分なデータは存在しない。しかし、バロキサビル、ファビピラビルなどのノイラミニダーゼ阻害薬とは作用機序の異なる薬剤の併用効果は理論上期待出来ることから、重症例では考慮される。HSCT患者のインフルエンザ感染症においては、ウイルス排出期間が延長するのみならず、薬剤耐性ウイルスも比較的早期に出現するとの報告もある²⁹⁾ため、薬剤耐性ウイルスの発生を抑制するために複数の抗ウイルス薬を併用するという考え方³⁰⁾の妥当性についても今後検討される必要がある。

表1. 抗インフルエンザ薬の一覧（薬剤添付文書から筆者が作成）

薬剤名 (商品名)	投与経路	健常人における用法・用量	
		成人	小児
オセルタミビル (タミフル [®])	経口	75 mg 1日2回、5日間	2 mg/kg (ドライシロップ剤として66.7 mg/kg) 1日2回、5日間。 1回最高用量はオセルタミビルとして75 mg/回 1歳未満の乳児、新生児の場合： 3 mg/kg (ドライシロップ剤として100 mg/kg) を1日2回、5日間。
ザナミビル (リレンザ [®])	吸入	1回10 mg (5 mg ブリスターを2ブリスター) 1日2回、5日間 ※本剤は、夾雑物として乳蛋白を含む乳糖水和物を使用しており、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に投与した際にアナフィラキシーがあらわれたとの報告があるので、投与に際しては十分に注意すること。	
ラニナビル (イナビル [®])	吸入	40 mg 単回吸入	10歳未満の場合、20 mg を単回吸入。10歳以上の場合、40 mg を単回吸入
ペラミビル (ラピアクタ [®])	静注	1回300 mg 15分間以上かけて単回静注。合併症等により重症化する恐れのある患者には1日1回600 mg 15分間以上かけて単回静注するが、症状に応じて連日反復投与出来る。	1回10 mg/kg を15分以上かけて単回静注。症状に応じて連日反復投与できる。投与量の上限1回600 mg まで。

2) 移植後の感染予防

感冒症状のある医療従事者や面会者の移植病棟への立ち入り制限が必要である。インフルエンザワクチンの接種は医療従事者や患者家族、および退院後の患者に対して推奨される¹⁸⁾。移植後の患者においては、免疫抑制薬投与下やGVHD発症時にはワクチンの効果は低下しているものと考えられるが、移植後6ヶ月以上経過し、全身治療を要する慢性GVHDがない場合、初冬期(10-12月)にワクチン接種をすることが考慮される^{5, 31)}。EBMTでは、移植後の患者に対し、新型インフルエンザAに対するワクチンを3-4週間隔で2度接種することを推奨している²⁴⁾。移植後のワクチンの有用性は明らかではないが、移植後の患者は重症化の高リスク群と考えられるため、地域で流行がみられている場合には可及的に早期に、さしそまった流行がなければ移植後3-4ヶ月以降にワクチン接種を推奨している²⁴⁾。

移植後に、感染した面会者や担当医療スタッフと接触した場合には、曝露後予防を行う。シアトルでは2002年に移植後患者の宿泊施設でA型インフルエンザ感染症の集団発生がおこった³²⁾。これに対し、45名の移植後の患者にオセルタミビルの予防投与が行われ、とくに有害事象はみられず、感染は終息した。この経験から、移植後においても予防投与は安全で有効性があることが示唆される。また感染者は個室に隔離し、アウトブレイクの収束まで予防投与を継続する必要がある。入院患者におけるインフルエンザ発生時の一般的な院内感染対策については、日本感染症学会の「インフルエンザ病院内感染対策の考え方について(高齢者施設を含めて)」を参考にすべきである(<http://www.kansennsho.or.jp/influenza/>)

3) 移植片を介する伝播の可能性

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

4) 医療スタッフ、面会、外出

移植後の高度免疫抑制状態の患者におけるウイルス感染症は重症化しやすく、他のウイルスと同様な標準予防策が必要である。医療スタッフ等患者と接触する者は、ワクチンの接種が推奨される。今後更なる新型インフルエンザが出現した場合においては、一般集団に免疫がないため感染性が高いことは明らかであり、ウイルスや流行様式の変化等に関する情報収集を行い、病院周辺でのインフルエンザの流行中には、面会、外出、外泊に対して通常よりも厳格な基準を設定することが必要であろう。骨髄バンクのコーディネーターの対応に関しては、公益財団法人日本骨髄バンクに連絡の上、対応を委ねる。

II. その他の市中呼吸器ウイルス感染症

1. 市中呼吸器ウイルス感染症とは

市中呼吸器ウイルス (community acquired respiratory viruses; CRVs) とは、市中でヒト→ヒト感染を介して流行し、健常人に対して急性上気道炎を引き起こすウイルスの総称である。前述のインフルエンザA、Bが含まれる他、RSウイルス (respiratory syncytial virus; RSV)、パラインフルエンザウイルス (parainfluenza virus; PIV)、コロナウイルス (coronavirus)、ヒトメタニューモウイルス (human metapneumovirus; hMPV) などのRNAウイルスが主体であるが、アデノウイルスやポリオーマウイルスなどの一部のDNAウイルスも急性上気道炎の原因となり得る。これらのウイルスによる感染が引き起こす症状は似通っており、特に健常人においては発熱、鼻炎、咽頭痛、乾性咳嗽などの上気道炎症状であり、self-limitingな経過を示す。従って、症状のみからこれらのウイルスを鑑別することは困難であるが、季節性の流行を示す特徴があることから、発症時期や、その時期、地域の疫学情報が診断の一助となる。

一方、HSCT患者等の免疫不全者においては、上気道感染に留まらず、下気道感染症へ進行し呼吸不全から死の転帰を辿ることがある。また、ヒト→ヒト感染力が高い病原体であるため、免疫不全者が集まる病院の病棟や外来において重大なアウトブレイクを引き起こすことがあるため、適切な予防、診断、治療などのマネジメントが必要である。

2. CRVs感染とCRV感染症の定義

CRV感染(CRV infection)は気道、その他の組織からCRVを検出する状態を示すが、必ずしも気道感染に伴う症状がみられるとは限らず、特に感度の高い核酸増幅法検査を用いた場合には、HSCT患者の様な免疫不全例においても、無症候の患者からCRVが検出され得る事が知られている^{13, 33, 34)}。従って、本ガイドラインでは造血細胞移植学会ガイドライン「サイトメガロウイルス感染症」³⁵⁾、及び4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4)のガイドライン³⁶⁾に従い、CRVs感染とCRVs感染症を以下の通り定義する。また、症例の診断基準をECIL-4ガイドラインに従って定義し、表2に示す。

- CRV上気道感染(CRV upper respiratory tract infection)
喉頭より上部(鼻腔、咽頭、喉頭、結膜、副鼻腔など)よりCRVを検出すること
- CRV上気道感染症(CRV upper respiratory tract infectious disease)
上気道感染症状を伴い、上気道分泌物よりCRVが検出され、他の原因が除外出来る場合
- CRV下気道感染(CRV lower respiratory tract infection)
喉頭より下部(気管、気管支、肺胞など)よりCRVを検出すること
- CRV下気道感染症(CRV lower respiratory tract infectious disease)
下気道感染症状(病的な喀痰量の増加、低酸素血症、肺浸潤影など)を伴い、気道分泌物(特に、上気道分泌物の混入のない、下気道由来検体であることが望ましい)よりCRVが検出されること。

表2. 市中呼吸器ウイルス感染症の定義(文献35より、改変して作成)

症例の分類	
可能性(Possible)例	気道感染症の臨床的基準を満たす
疑い(Probable)例	気道感染症の臨床的基準と疫学的基準の両者を満たす
診断確定(Confirmed)例	気道感染症の臨床的基準と検査基準を満たす
臨床的基準	
新たに出現した症状であり、少なくとも下記の4項目のうち1項目を満たす	
咳嗽	
咽頭痛	
呼吸苦	
鼻炎症状	
加えて、上記の症状は感染症によるものであると医師が判断していること	
疫学的基準	
感染者との接触歴など、ヒト-ヒト感染であることの疫学的な証拠がある	
検査基準	
下記の検査法のうち少なくとも一つの方法によりCRVが検出されること。検出部位と臨床症状のみられる部位が一致することが望ましい。	
培養細を用いたウイルス培養検査	
抗原検査	
核酸増幅法検査	
上記に加えて、他に主たる原因の存在が否定出来ること	

3. CRVs感染の診断

CRVs感染の診断は臨床検体からのウイルスの証明によって確定する。上気道からは鼻咽頭スワブ、下気道からは気管支肺胞洗浄液などの検体を用いて、ウイルス学的な検討が行われる。感度、特異

性の両面で最も診断的価値が高いのはPCR等の核酸増幅法によるウイルス特異的RNA、またはDNAの検出であり、CRVs感染の診断にこれらの核酸増幅法検査を実施することが推奨されるが、現時点では保険適用外である。一方、RSV, hMPV, アデノウイルス等においては抗原検査キットが販売されており、短時間で結果が出ることや、特異性が高いといった長所があるが、核酸増幅法と比較するとその感度は低い^{13, 37-44)}。古典的なウイルス培養法による検査は、結果を得るまでに数日を要し、核酸増幅法と比較すると感度も低いことから、実臨床における有用性は低い。しかし、ウイルスが分離培養されることにより、分離株に対する様々なウイルス学的な検討が可能になるといった利点も有することから、その目的と状況によって実施を考慮すべきである。

4. CRVs感染症の潜伏期間

CRVsは市中で流行し、ヒト-ヒト感染力の強い病原体であり、無症候性感染となることも稀ではないため、しばしば院内アウトブレイクや家族内感染の原因となる。従って、発症例がみられた場合には、隔離対策やコホーティングなどの院内感染対策を講じる必要がある。その際、隔離期間の設定や、終息宣言のタイミングを考える上で、それぞれのウイルスの潜伏期間が重要な情報となる。表3にそれぞれのウイルスの潜伏期間をまとめた⁴⁵⁾。

表3. 主な市中呼吸器ウイルスの潜伏期間(文献⁴⁵⁾より改変して作成)

病原ウイルス	中央値(日)	95パーセンタイル(日)
インフルエンザA	1.4	2.8
インフルエンザB	0.6	1.1
RSウイルス	4.4	6.3
パラインフルエンザウイルス	2.6	3.8
コロナウイルス	3.2	3.5
ライノウイルス	1.9	4.5
メタニューモウイルス	4-6?	不明

5. 移植前の呼吸器ウイルス感染症

2005年から2010年の同種移植458例の単施設後方視的検討(シアトル)では、移植前にPCRで呼吸器ウイルス感染症のスクリーニングを行うことによって、気道症状を有する症例では有意に呼吸器ウイルスの検出割合が高い(90/150:60% vs 26/308:8%)ことが示された。加えて無症状の症例ではウイルス検出群と非検出群でDay100における死亡率に差はなかったが、有症状の症例ではウイルス検出群の死亡率が高かった(非調整ハザード比3.5; 95%信頼区間1.0-12.1)ことも示されている⁴⁶⁾。これを受けて、シアトルのグループでは、移植前の有症状症例では呼吸器ウイルスのスクリーニングを推奨し、検出された場合には移植を遅らせることも検討するように推奨している⁴⁷⁾。

少なくとも、移植直前のレシピエントは呼吸器ウイルス感染症に罹患しないよう十分に注意を払うべきである。また、もし罹患した場合には可能であれば移植時期を遅らせることも検討する。

6. 病棟における感染対策

医療者が感染症の媒介者とならないよう、咳エチケットのみならず手指衛生などの標準予防策を遵守すべきである。また、体調管理にも留意し、上気道症状(鼻水、咽頭痛など)や下気道症状(咳、息切れなど)や全身症状(発熱、筋肉痛など)などを生じた場合には病休もしくは、患者と接することのない職務へ変更するなどの対応を速やかにとれる体制を構築することが推奨される。

面会者(特に小児)やボランティア等の非医療者も同様に、身体症状や体調不良者への曝露の有無を確認の上で面会の可否を決定し、面会する際には手指衛生の遵守を徹底する。

流行期には病棟における呼吸器ウイルス感染症の発生状況のサーベイランスを行う。呼吸器ウイルス感染症(特に下気道感染)が疑われる症状がみられた小児患者には、診断がつくまで接触予防策および飛沫予防策の実施が推奨されている⁴⁸⁾が、移植患者においても同様の対応を検討してもよいかもしれない。原因ウイルスが同定された場合には、ウイルスごとに推奨される経路別感染対策を遵守する(表4)。

表4. ウイルスの種類により推奨される経路別予防策
(2007 CDC Isolation/Precautions guidelines⁴⁸⁾より、改変して作成)

ウイルス名	必要な対策
インフルエンザウイルス	飛沫予防策
RSウイルス	接触予防策
パラインフルエンザウイルス	接触予防策
アデノウイルス	肺炎の場合は接触+飛沫予防策 (高度の腸管GVHDやCMV腸炎など周囲環境を汚染するリスクがある患者のアデノウイルス胃腸炎の場合も接触予防策が必要)
ライノウイルス	飛沫予防策

また、近年造血幹細胞移植病棟において、患者と接するすべての人を対象としたユニバーサルなサージカルマスク着用が入院患者の呼吸器ウイルス感染症を減少させる可能性が複数の研究で示されている^{49,50)}。

7. 個々のウイルスの特徴とそのマネジメント

1) RSV

RSVは冬から春にかけて流行するCRVであり、抗原性の違いからAとBの二つのサブタイプに分類できる。感染力は極めて強く、2歳頃までにはほぼ100%の小児が同ウイルスに感染するが、獲得免疫が完全ではないので、繰り返し罹患し得るとされている。健常人では一般的に上気道感染を引き起こすが、新生児、乳児では肺炎や細気管支炎などの下気道感染を合併し得る⁵¹⁾。成人の同種HSCT患者におけるRSV感染の合併率は報告によって異なるが、およそ1-12%程度とされており、決して稀ではない^{14, 52-56)}。同種HSCT例を含む白血病患者におけるRSV感染例の報告では、およそ40%の例で下気道感染症に至り、30%の例では致命的になるとされている^{20, 57)}。1996年から2009年の同種移植237例における単施設後方視的検討(ヒューストン)では、表5に示すリスク分類(Immunodeficiency scoring index for RS virus; ISI-RSV)で分類された低リスク群における下気道感染移行率およびRSV感染による死亡率はそれぞれ7%/0%であったが、中等度リスク群では15%/3%、高リスク群では48%/29%と有意に高かったことが示されている⁵⁸⁾。その感染力の強さから、移植病棟や血液内科病棟でのアウトブレイクの報告は多数存在し、速やかな診断に基づく隔離対策が極めて重要である。感染者は感染者は速やかに個室に隔離し、ウイルスの室外への持ち出しを防ぐ為、標準予防策と接触予防策を適応するとともに、飛沫への曝露が予想される場合にはサージカルマスクやゴーグルの使用を考慮する。

RSV感染症の治療に用いられ得る薬剤としてはリバビリン(吸入、静注、経口の三種類が存在するが、わが国では経口薬のみ入手可能)、ガンマグロブリン製剤、パリビズマブ(抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体製剤)がある。しかし、経口リバビリン製剤はわが国においてRSV感染症の治療薬としては保険適応外であり、パリビズマブも治療薬としての使用は小児を含め適応外である。ま

表5. Immunodeficiency scoring index for RS virus (ISI-RSV)

(文献⁵⁸⁾より改変して作成)

項目	点数
好中球数 <500/ μ L	3
リンパ球数 <200/ μ L	3
年齢 \geq 40歳	2
骨髄破壊型前処置	1
移植片対宿主病(急性/慢性)	1
コルチコステロイド(30日以内の投与)	1
Day30以内もしくは生着前	1

低リスク：0-2点、中等度リスク：3-6点、高リスク：7-12点

た、これらの治療薬の効果については、適切なコントロールをおいた臨床試験が存在せず、その使用を推奨出来るエビデンスは存在しない。最も多くの報告があるのはリバビリンであるが、下気道感染症に至った例の予後はリバビリン投与例においても不良であることから、この点からは上気道感染の段階での積極的な使用が考慮される。しかし、その一方で下気道感染に至らずに治癒する例も比較的多く存在し、この様な例に対してはリバビリン投与に伴う溶血などの重篤な有害事象が問題となり、全体として予後を改善しない可能性があるというジレンマがある。しかし、過去の報告例のシステマティック・レビュー^{20, 57)}によれば、リバビリン単独、またはガンマグロブリンやパリエズマブとの併用例においては、リバビリン投与経路(吸入、経口、静注)に関わらず、下気道感染症への進行を抑制する効果があり、下気道感染症に至った例においても、その生命予後を改善する傾向があるとされている。ISI-RSVを用いたヒューストンの研究では、高リスク群患者に治療(吸入リバビリン±免疫グロブリン±パリエズマブ)を導入することで、下気道症状への進展および死亡を予防するNNT (Number needed to treat) がいずれも2(絶対リスク減少度はそれぞれ85%/55%)であったと報告し、有用である可能性を示した⁵⁸⁾。これらのことから、ICIL-4ガイドラインにおいても、白血病などのハイリスク患者におけるRSウイルス感染症に対するリバビリン投与は十分なエビデンスがないとしながらも、実際に投与する場合の具体的な投与方法についてまとめており、参考になるためこれを表6に示す。

表6. リバビリンをRSウイルス感染症、またはパラインフルエンザウイルス感染症の治療として全身投与する場合の投与方法 (ECIL-4ガイドライン³⁶⁾より改変して作成)

成人例での経口、または静注リバビリンの最大投与量は 10 mg/kg を 8 時間毎	
	Day1; ローディングドーズとして 600 mg 投与、以後 200 mg を 8 時間毎
	Day2: 400 mg 8 時間毎
	Day3: 最大投与量の 10 mg/kg 8 時間毎まで増量
副作用がみられた場合	リバビリン減量、または中止
クレアチンクリアランスに基づく調節	
30 - 50 mL/min	最大 200 mg 8 時間毎
10 - 30 mL/min	データ不十分であり推奨なし。一部の専門家は 200 mg 24 時間毎を副作用を慎重にモニタリングしながら投与を推奨。

2) パラインフルエンザウイルス

パラインフルエンザウイルス (parainfluenza virus; PIV) はパラミクソウイルス科に属する RNA ウイルスであり、PIV 1～4の4つの血清型が存在する。PIV-1とPIV-2は主として秋に流行するのに対し、PIV-3は春ないしは通年性に流行する特徴があり、前二者と比較して症状が重くなる傾向がある。PIV-4は通年性であるが、健常人ではほとんど不顕性感染となる。このため、冬季以外でも呼吸器ウイルス感染症の流行状況に関する情報に注意を払う必要がある。HSCT患者におけるPIV感染発生率は5%程度であり、うち30%程度の例で下気道感染症に移行するとされている^{14, 59-62}。免疫不全を有する例では、健常人より重症化しやすい傾向がある反面、HSCT患者においても18%程度は無症候性感染があるとされており⁶³、これらの無症候性感染例から排出されるPIVが院内でアウトブレイクを引き起こす可能性があることに注意が必要である。診断には核酸増幅法検査が有用であるほか、気道検体に対する抗原検査も実施可能である。HSCT患者における症候性PIV感染症は、PIV-3型が過半数を占め⁶⁰、10-30%の患者が致命的となるとされている^{52, 53}。

現時点で有効性を確認された治療薬は存在しないが、リバビリン単独、またはガンマグロブリン製剤との併用の有効性を示唆する散発的な報告がある⁶⁴⁻⁶⁷。しかし、わが国ではPIV感染症に対するリバビリンは保険適応外である。

3) ヒトメタニューモウイルス (hMPV)

hMPVはRSウイルスと類似したパラミクソウイルス科に属する RNA ウイルスで冬から春にかけて流行する。一般的に小児の呼吸器感染症の5～10%を占めると考えられており、主に冬に流行し、生後2歳までにおよそ50%、10歳までにほぼ100%の割合で感染するとされている。診断には核酸増幅法検査の他、わが国でも抗原検査が「画像診断により肺炎が強く疑われるhMPV感染症の6歳未満の患者」に保険適応となっている。同種HSCT患者における合併率は3～10%と報告されており、上気道感染症状を引き起こし得るが、無症候性の例もあるとされる^{14, 68-70}。hMPV単独の下気道感染症による死亡例の報告もある⁷¹が稀であり、肺炎を合併したHSCT例において、細菌、真菌、その他のCRVと同時にhMPVが検出されることが稀ならずあり、肺炎の重症化に関与していると言われている^{14, 68}。治療法は確立していないが、その他のパラミクソウイルスと同様、リバビリン単独、またはガンマグロブリン製剤との併用を推奨する専門家もいる(わが国では保険適応外)^{68, 69}。

4) コロナウイルス

コロナウイルスは冬場に流行する感冒の代表的なウイルスであり、健常人における感冒のおよそ10～30%を占める原因ウイルスとされている。HSCT患者における感染合併率は7～15%程度とされているが、このうち40%程度は無症候性感染であるとの報告がある³³。HSCT例においても、自然軽快する上気道炎に留まることが多く、他の病原体の共感染による死亡例の報告もあるが⁷²、稀と思われる。現時点で有効性が確認された薬剤は存在しないが、新型コロナウイルスであるSARS、MERSコロナウイルスの流行を期に様々な抗コロナウイルス薬の開発が進んでいるため⁷³、重症例に遭遇した際には最新の情報を入手すべきである。

5) ライノウイルス

ライノウイルスはピコルナウイルス科に属し、季節を問わず流行する「鼻風邪」を引き起こすウイルスとして知られている。大きく分けてA～Cの3種に分類され、100種類を越える血清型が存在する。同種HSCT後の患者においても、市中呼吸器ウイルス感染症としては最も高頻度のウイルスとされており、移植後100日までにおよそ20%の割合でライノウイルス感染症の合併があり、無症候性感染例を含むと40%に及ぶとの報告がある³³。その多くが上気道炎に留まり、同種HSCT患者においても下気道感染に至る例は10%以下であり、死亡を含む重症化例は稀である^{14, 74, 75}。対症療法のみで自然軽快する可能性が高く、現時点で有効な治療薬はない。

参考文献

1. Bautista, E., T. Chotpitayasunondh, Z. Gao, S.A. Harper, M. Shaw, T.M. Uyeki, S.R. Zaki, F.G. Hayden, D.S. Hui, J.D. Kettner, A. Kumar, M. Lim, N. Shindo, C. Penn, and K.G. Nicholson, Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*, 2010. 362 (18) : p. 1708-19.
2. Zaia, J., L. Baden, M.J. Boeckh, S. Chakrabarti, H. Einsele, P. Ljungman, G.B. McDonald, H. Hirsch, B. Center for International, R. Marrow Transplant, P. National Marrow Donor, B. European, G. Marrow Transplant, B. American Society of, T. Marrow, B. Canadian, G. Marrow Transplant, A. Infectious Disease Society of, A. Society for Healthcare Epidemiology of, M. Association of Medical, C. Infectious Diseases, C. Centers for Disease, and Prevention, Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2009. 44 (8) : p. 471-82.
3. Tellier, R., Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg Infect Dis*, 2006. 12 (11) : p. 1657-62.
4. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization - report of the extraordinary meeting on the influenza A (H1N1) 2009 pandemic, 7 July 2009. *Wkly Epidemiol Rec*, 2009. 84 (30) : p. 301-4.
5. 東英一, 加藤剛二, and 矢野邦夫, 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 予防接種のガイドライン. 日本造血細胞移植学会ホームページ (<http://www.jshct.com/>).
6. Considerations for assessing the severity of an influenza pandemic. *Wkly Epidemiol Rec*, 2009. 84 (22) : p. 197-202.
7. Lehnert, N., J. Tabatabai, C. Prifert, M. Wedde, J. Puthenparambil, B. Weissbrich, B. Biere, B. Schweiger, G. Egerer, and P. Schnitzler, Long-Term Shedding of Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus and Nosocomial Epidemiology in Patients with Hematological Disorders. *PLoS One*, 2016. 11 (2) : p. e0148258.
8. Harper, S.A., J.S. Bradley, J.A. Englund, T.M. File, S. Gravenstein, F.G. Hayden, A.J. McGeer, K.M. Neuzil, A.T. Pavia, M.L. Tapper, T.M. Uyeki, R.K. Zimmerman, and A. Expert Panel of the Infectious Diseases Society of, Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2009. 48 (8) : p. 1003-32.
9. Likos, A.M., D.J. Kelvin, C.M. Cameron, T. Rowe, M.J. Kuehnert, P.J. Norris, and L.B.I.R.E.D.S. National Heart, II, Influenza viremia and the potential for blood-borne transmission. *Transfusion*, 2007. 47 (6) : p. 1080-8.
10. Sobata, R., C. Matsumoto, M. Igarashi, S. Uchida, S. Momose, S. Hino, M. Satake, and K. Tadokoro, No viremia of pandemic (H1N1) 2009 was demonstrated in blood donors who had donated blood during the probable incubation period. *Transfusion*, 2011. 51 (9) : p. 1949-56.
11. Stramer, S.L., C. Collins, T. Nugent, X. Wang, M. Fuschino, J.W. Heitman, J. Law, D.E. Krysztof, N. Kiely, D. Todd, N.M. Vermeulen, K. Harrington, H. Kamel, D.J. Kelvin, M.P. Busch, K. St George, I.K. Hewlett, J.M. Linnen, P.J. Norris, and I. Nhlbi Retrovirus Epidemiology Donor Study, Sensitive detection assays for influenza RNA do not reveal viremia in US blood donors. *J Infect Dis*, 2012. 205 (6) : p. 886-94.
12. Roghmann, M., K. Ball, D. Erdman, J. Lovchik, L.J. Anderson, and R. Edelman, Active surveillance for respiratory virus infections in adults who have undergone bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2003. 32 (11) : p. 1085-8.
13. van Kraaij, M.G., L.J. van Elden, A.M. van Loon, K.A. Hendriksen, L. Laterveer, A.W. Dekker, and M. Nijhuis, Frequent detection of respiratory viruses in adult recipients of stem cell transplants with the use of real-time polymerase chain reaction, compared with viral culture. *Clin Infect Dis*, 2005.

- 40 (5) : p. 662-9.
14. Martino, R., R.P. Porras, N. Rabella, J.V. Williams, E. Ramila, N. Margall, R. Labeaga, J.E. Crowe, Jr., P. Coll, and J. Sierra, Prospective study of the incidence, clinical features, and outcome of symptomatic upper and lower respiratory tract infections by respiratory viruses in adult recipients of hematopoietic stem cell transplants for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005. 11 (10) : p. 781-96.
 15. Nichols, W.G., K.A. Guthrie, L. Corey, and M. Boeckh, Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2004. 39 (9) : p. 1300-6.
 16. Whimbey, E., R.E. Champlin, R.B. Couch, J.A. Englund, J.M. Goodrich, I. Raad, D. Przepiorka, V.A. Lewis, N. Mirza, H. Yousuf, J.J. Tarrand, and G.P. Bodey, Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 1996. 22 (5) : p. 778-82.
 17. Johny, A.A., A. Clark, N. Price, D. Carrington, A. Oakhill, and D.I. Marks, The use of zanamivir to treat influenza A and B infection after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2002. 29 (2) : p. 113-5.
 18. Boeckh, M., The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Br J Haematol*, 2008. 143 (4) : p. 455-67.
 19. Schiffer, J.T., K. Kirby, B. Sandmaier, R. Storb, L. Corey, and M. Boeckh, Timing and severity of community acquired respiratory virus infections after myeloablative versus non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, 2009. 94 (8) : p. 1101-8.
 20. Khanna, N., I. Steffen, J.D. Studt, A. Schreiber, T. Lehmann, M. Weisser, U. Fluckiger, A. Gratwohl, J. Halter, and H.H. Hirsch, Outcome of influenza infections in outpatients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*, 2009. 11 (2) : p. 100-5.
 21. Ljungman, P., R. de la Camara, L. Perez-Bercoff, M. Abecasis, J.B. Nieto Campuzano, M.J. Cannata-Ortiz, C. Cordonnier, H. Einsele, M. Gonzalez-Vicent, I. Espigado, J. Halter, R. Martino, B. Mohty, G. Sucak, A.J. Ullmann, L. Vazquez, K.N. Ward, D. Engelhard, E.G.f.B. Infectious Diseases Working Party, T. Marrow, and S.G.o.H.S.-c.T. Infectious Complications Subcommittee, Outcome of pandemic H1N1 infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica*, 2011. 96 (8) : p. 1231-5.
 22. Choi, S.M., A.A. Boudreault, H. Xie, J.A. Englund, L. Corey, and M. Boeckh, Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*, 2011. 117 (19) : p. 5050-6.
 23. Protheroe, R.E., K.E. Kirkland, R.M. Pearce, K. Kaminaris, A. Bloor, M.N. Potter, S. Nagra, M.H. Gilleece, I.G. McQuaker, G. Jackson, G. Cook, and D.I. Marks, The clinical features and outcome of 2009 H1N1 influenza infection in allo-SCT patients: a British Society of Blood and Marrow Transplantation study. *Bone Marrow Transplant*, 2012. 47 (1) : p. 88-94.
 24. Engelhard, D., B. Mohty, R. de la Camara, C. Cordonnier, and P. Ljungman, European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transpl Infect Dis*, 2013. 15 (3) : p. 219-32.
 25. Kobayashi, S., F. Kimura, A. Kobayashi, K. Sato, and K. Motoyoshi, Influenza virus reactivation after remission with oseltamivir treatment in a patient undergoing nonmyeloablative bone marrow transplantation. *J Infect Chemother*, 2008. 14 (4) : p. 308-10.
 26. Nicholson, K.G., F.Y. Aoki, A.D. Osterhaus, S. Trottier, O. Carewicz, C.H. Mercier, A. Rode, N. Kinnersley, and P. Ward, Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a

- randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet*, 2000. 355 (9218) : p. 1845–50.
27. Treanor, J.J., F.G. Hayden, P.S. Vrooman, R. Barbarash, R. Bettis, D. Riff, S. Singh, N. Kinnersley, P. Ward, and R.G. Mills, Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA*, 2000. 283 (8) : p. 1016–24.
 28. Casper, C., J. Englund, and M. Boeckh, How I treat influenza in patients with hematologic malignancies. *Blood*, 2010. 115 (7) : p. 1331–42.
 29. Iioka, F., R. Sada, Y. Maesako, F. Nakamura, and H. Ohno, Outbreak of pandemic 2009 influenza A/H1N1 infection in the hematology ward: fatal clinical outcome of hematopoietic stem cell transplant recipients and emergence of the H275Y neuraminidase mutation. *Int J Hematol*, 2012. 96 (3) : p. 364–9.
 30. Hoopes, J.D., E.M. Driebe, E. Kelley, D.M. Engelthaler, P.S. Keim, A.S. Perelson, L. Rong, G.T. Went, and J.T. Nguyen, Triple combination antiviral drug (TCAD) composed of amantadine, oseltamivir, and ribavirin impedes the selection of drug-resistant influenza A virus. *PLoS One*, 2011. 6 (12) : p. e29778.
 31. Avetisyan, G., J. Aschan, M. Hassan, and P. Ljungman, Evaluation of immune responses to seasonal influenza vaccination in healthy volunteers and in patients after stem cell transplantation. *Transplantation*, 2008. 86 (2) : p. 257–63.
 32. Vu, D., A.J. Peck, W.G. Nichols, C. Varley, J.A. Englund, L. Corey, and M. Boeckh, Safety and tolerability of oseltamivir prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis*, 2007. 45 (2) : p. 187–93.
 33. Milano, F., A.P. Campbell, K.A. Guthrie, J. Kuypers, J.A. Englund, L. Corey, and M. Boeckh, Human rhinovirus and coronavirus detection among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Blood*, 2010. 115 (10) : p. 2088–94.
 34. Peck, A.J., L. Corey, and M. Boeckh, Pretransplantation respiratory syncytial virus infection: impact of a strategy to delay transplantation. *Clin Infect Dis*, 2004. 39 (5) : p. 673–80.
 35. 竹中克斗, 神田善伸, and 森毅彦, 日本像希有細胞移植学会ガイドライン委員会 サイトメガロウイルス感染症 第3版. 日本造血細胞移植学会ホームページ (<http://www.jshct.com/>), 2014.
 36. Hirsch, H.H., R. Martino, K.N. Ward, M. Boeckh, H. Einsele, and P. Ljungman, Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4) : guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis*, 2013. 56 (2) : p. 258–66.
 37. Bredius, R.G., K.E. Templeton, S.A. Scheltinga, E.C. Claas, A.C. Kroes, and J.M. Vossen, Prospective study of respiratory viral infections in pediatric hemopoietic stem cell transplantation patients. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. 23 (6) : p. 518–22.
 38. Kuypers, J., A.P. Campbell, A. Cent, L. Corey, and M. Boeckh, Comparison of conventional and molecular detection of respiratory viruses in hematopoietic cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*, 2009. 11 (4) : p. 298–303.
 39. Khanna, N., A.F. Widmer, M. Decker, I. Steffen, J. Halter, D. Heim, M. Weisser, A. Gratwohl, U. Fluckiger, and H.H. Hirsch, Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis*, 2008. 46 (3) : p. 402–12.
 40. Kassis, C., R.E. Champlin, R.Y. Hachem, C. Hosing, J.J. Tarrand, C.A. Perego, J.L. Neumann, Raad, II, and R.F. Chemaly, Detection and control of a nosocomial respiratory syncytial virus outbreak in a stem cell transplantation unit: the role of palivizumab. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010. 16 (9) : p. 1265–71.

41. van Elden, L.J., M.G. van Kraaij, M. Nijhuis, K.A. Hendriksen, A.W. Dekker, M. Rozenberg-Arska, and A.M. van Loon, Polymerase chain reaction is more sensitive than viral culture and antigen testing for the detection of respiratory viruses in adults with hematological cancer and pneumonia. *Clin Infect Dis*, 2002. 34 (2) : p. 177–83.
42. Piralla, A., E. Percivalle, A. Di Cesare-Merlone, F. Locatelli, and G. Gerna, Multicenter nosocomial outbreak of parainfluenza virus type 3 infection in a pediatric oncohematology unit: a phylogenetic study. *Haematologica*, 2009. 94 (6) : p. 833–9.
43. Campbell, A.P., J.W. Chien, J. Kuypers, J.A. Englund, A. Wald, K.A. Guthrie, L. Corey, and M. Boeckh, Respiratory virus pneumonia after hematopoietic cell transplantation (HCT) : associations between viral load in bronchoalveolar lavage samples, viral RNA detection in serum samples, and clinical outcomes of HCT. *J Infect Dis*, 2010. 201 (9) : p. 1404–13.
44. Lee, J.H., J.H. Jang, S.H. Lee, Y.J. Kim, K.H. Yoo, K.W. Sung, N.Y. Lee, C.S. Ki, and H.H. Koo, Respiratory viral infections during the first 28 days after transplantation in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Transplant*, 2012. 26 (5) : p. 736–40.
45. Lessler, J., N.G. Reich, R. Brookmeyer, T.M. Perl, K.E. Nelson, and D.A. Cummings, Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2009. 9 (5) : p. 291–300.
46. Campbell, A.P., K.A. Guthrie, J.A. Englund, R.M. Farney, E.L. Minerich, J. Kuypers, L. Corey, and M. Boeckh, Clinical outcomes associated with respiratory virus detection before allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Clin Infect Dis*, 2015. 61 (2) : p. 192–202.
47. Waghmare, A., J.A. Englund, and M. Boeckh, How I treat respiratory viral infections in the setting of intensive chemotherapy or hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2016. 127 (22) : p. 2682–92.
48. Siegel, J.D., E. Rhinehart, M. Jackson, L. Chiarello, and C. Health Care Infection Control Practices Advisory, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*, 2007. 35 (10 Suppl 2) : p. S65–164.
49. Sung, A.D., J.A.M. Sung, S. Thomas, T. Hyslop, C. Gasparetto, G. Long, D. Rizzieri, K.M. Sullivan, K. Corbet, G. Broadwater, N.J. Chao, and M.E. Horwitz, Universal Mask Usage for Reduction of Respiratory Viral Infections After Stem Cell Transplant: A Prospective Trial. *Clin Infect Dis*, 2016. 63 (8) : p. 999–1006.
50. Sokol, K.A., I. De la Vega-Diaz, K. Edmondson-Martin, S. Kim, S. Tindle, F. Wallach, and A. Steinberg, Masks for prevention of respiratory viruses on the BMT unit: results of a quality initiative. *Transpl Infect Dis*, 2016. 18 (6) : p. 965–967.
51. Hall, C.B., Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med*, 2001. 344 (25) : p. 1917–28.
52. Chemaly, R.F., S. Ghosh, G.P. Bodey, N. Rohatgi, A. Safdar, M.J. Keating, R.E. Champlin, E.A. Aguilera, J.J. Tarrand, and Raad, II, Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine (Baltimore)*, 2006. 85 (5) : p. 278–87.
53. Nichols, W.G., T. Gooley, and M. Boeckh, Community-acquired respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2001. 7 Suppl: p. 11S–15S.
54. Avetisyan, G., J. Mattsson, E. Sparrelid, and P. Ljungman, Respiratory syncytial virus infection in recipients of allogeneic stem-cell transplantation: a retrospective study of the incidence, clinical features, and outcome. *Transplantation*, 2009. 88 (10) : p. 1222–6.
55. Hassan, I.A., R. Chopra, R. Swindell, and K.J. Mutton, Respiratory viral infections after bone marrow/peripheral stem-cell transplantation: the Christie hospital experience. *Bone Marrow*

- Transplant, 2003. 32 (1) : p. 73-7.
56. McCarthy, A.J., H.M. Kingman, C. Kelly, G.S. Taylor, E.O. Caul, D. Grier, J. Moppett, A.B. Foot, J.M. Cornish, A. Oakhill, C.G. Steward, D.H. Pamphilon, and D.I. Marks, The outcome of 26 patients with respiratory syncytial virus infection following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1999. 24 (12) : p. 1315-22.
 57. Shah, J.N. and R.F. Chemaly, Management of RSV infections in adult recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 2011. 117 (10) : p. 2755-63.
 58. Shah, D.P., S.S. Ghantaji, E.J. Ariza-Heredia, J.N. Shah, K.K. El Taoum, P.K. Shah, L. Nesher, C. Hosing, G. Rondon, R.E. Champlin, and R.F. Chemaly, Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections. *Blood*, 2014. 123 (21) : p. 3263-8.
 59. Ljungman, P., K.N. Ward, B.N. Crooks, A. Parker, R. Martino, P.J. Shaw, L. Brinch, M. Brune, R. De La Camara, A. Dekker, K. Pauksen, N. Russell, A.P. Schwarzer, and C. Cordonnier, Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2001. 28 (5) : p. 479-84.
 60. Srinivasan, A., C. Wang, J. Yang, J.L. Shenep, W.H. Leung, and R.T. Hayden, Symptomatic parainfluenza virus infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011. 17 (10) : p. 1520-7.
 61. Ustun, C., J. Slaby, R.M. Shanley, J. Vydra, A.R. Smith, J.E. Wagner, D.J. Weisdorf, and J.A. Young, Human parainfluenza virus infection after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, management, mortality, and changes over time. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. 18 (10) : p. 1580-8.
 62. Lewis, V.A., R. Champlin, J. Englund, R. Couch, J.M. Goodrich, K. Rolston, D. Przepiorka, N.Q. Mirza, H.M. Yousuf, M. Luna, G.P. Bodey, and E. Whimbey, Respiratory disease due to parainfluenza virus in adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 1996. 23 (5) : p. 1033-7.
 63. Peck, A.J., J.A. Englund, J. Kuypers, K.A. Guthrie, L. Corey, R. Morrow, R.C. Hackman, A. Cent, and M. Boeckh, Respiratory virus infection among hematopoietic cell transplant recipients: evidence for asymptomatic parainfluenza virus infection. *Blood*, 2007. 110 (5) : p. 1681-8.
 64. Chakrabarti, S., K.E. Collingham, K. Holder, S. Oyaide, D. Pillay, and D.W. Milligan, Parainfluenza virus type 3 infections in hematopoietic stem cell transplant recipients: response to ribavirin therapy. *Clin Infect Dis*, 2000. 31 (6) : p. 1516-8.
 65. Shima, T., G. Yoshimoto, A. Nonami, S. Yoshida, K. Kamezaki, H. Iwasaki, K. Takenaka, T. Miyamoto, N. Harada, T. Teshima, K. Akashi, and K. Nagafuji, Successful treatment of parainfluenza virus 3 pneumonia with oral ribavirin and methylprednisolone in a bone marrow transplant recipient. *Int J Hematol*, 2008. 88 (3) : p. 336-40.
 66. Stankova, J., A.S. Carret, D. Moore, C. McCusker, D. Mitchell, M. Davis, B. Mazer, and N. Jabado, Long-term therapy with aerosolized ribavirin for parainfluenza 3 virus respiratory tract infection in an infant with severe combined immunodeficiency. *Pediatr Transplant*, 2007. 11 (2) : p. 209-13.
 67. Sparrelid, E., P. Ljungman, E. Ekelof-Andstrom, J. Aschan, O. Ringden, J. Winiarski, B. Wahlin, and J. Andersson, Ribavirin therapy in bone marrow transplant recipients with viral respiratory tract infections. *Bone Marrow Transplant*, 1997. 19 (9) : p. 905-8.
 68. Debur, M.C., L.R. Vidal, E. Stroparo, M.B. Nogueira, S.M. Almeida, G.A. Takahashi, I. Rotta, L.A. Pereira, C.S. Silveira, C.M. Bonfim, and S.M. Raboni, Human metapneumovirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*, 2010. 12 (2) : p. 173-9.

69. Williams, J.V., R. Martino, N. Rabella, M. Otegui, R. Parody, J.M. Heck, and J.E. Crowe, Jr., A prospective study comparing human metapneumovirus with other respiratory viruses in adults with hematologic malignancies and respiratory tract infections. *J Infect Dis*, 2005. 192 (6) : p. 1061–5.
70. Oliveira, R., A. Machado, A. Tateno, L.V. Boas, C. Pannuti, and C. Machado, Frequency of human metapneumovirus infection in hematopoietic SCT recipients during 3 consecutive years. *Bone Marrow Transplant*, 2008. 42 (4) : p. 265–9.
71. Englund, J.A., M. Boeckh, J. Kuypers, W.G. Nichols, R.C. Hackman, R.A. Morrow, D.N. Fredricks, and L. Corey, Brief communication: fatal human metapneumovirus infection in stem-cell transplant recipients. *Ann Intern Med*, 2006. 144 (5) : p. 344–9.
72. Uhlenhaut, C., J.I. Cohen, S. Pavletic, G. Illei, J.C. Gea-Banacloche, M. Abu-Asab, T. Krogmann, L. Gubareva, S. McClenahan, and P.R. Krause, Use of a novel virus detection assay to identify coronavirus HKU1 in the lungs of a hematopoietic stem cell transplant recipient with fatal pneumonia. *Transpl Infect Dis*, 2012. 14 (1) : p. 79–85.
73. Kumar, V., Y.S. Jung, and P.H. Liang, Anti-SARS coronavirus agents: a patent review (2008 – present) . *Expert Opin Ther Pat*, 2013. 23 (10) : p. 1337–48.
74. Parody, R., N. Rabella, R. Martino, M. Otegui, M. del Cuerdo, P. Coll, and J. Sierra, Upper and lower respiratory tract infections by human enterovirus and rhinovirus in adult patients with hematological malignancies. *Am J Hematol*, 2007. 82 (9) : p. 807–11.
75. Gutman, J.A., A.J. Peck, J. Kuypers, and M. Boeckh, Rhinovirus as a cause of fatal lower respiratory tract infection in adult stem cell transplantation patients: a report of two cases. *Bone Marrow Transplant*, 2007. 40 (8) : p. 809–11.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 インフルエンザ(第3版)部会

- * 森 慎一郎 (聖路加国際病院血液内科)
- 沖中 敬二 (国立がん研究センター東病院総合内科)
- 下野 信行 (九州大学病院グローバル感染症センター)
- 神野 俊介 (九州大学大学院医学研究院・成長発達医学分野)

* 部会長・執筆者

編集

平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(任期:平成30年2月~)

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

* 委員長

日本造血細胞移植学会 ウイルス感染症の予防と治療 インフルエンザとその他の呼吸器ウイルス感染症

発行日 平成30年8月10日

発行者 日本造血細胞移植学会
