

Reprinted from
1 July 2009
Volume 49
pp. 1-45

Clinical Infectious Diseases

**血管内カテーテル関連感染症の
診断と治療に関する
実践的臨床ガイドライン：**

**米国感染症学会による
2009年改訂版**

〔翻訳〕

国立国際医療研究センター

石金正裕、上村悠、森野英里子、杉原淳、谷崎隆太郎、
的野多加志、柳川泰昭、塚田訓久、早川佳代子

Leonard A. Mermel, Michael Allon, Emilio Bouza, Donald E. Craven,
Patricia Flynn, Naomi P. O' Grady, Issam I. Raad, Bart J. A. Rijnders,
Robert J. Sherertz, and David K. Warren

Great Clarendon Street
Oxford OX2 6DP, UK
Tel: +44 (0) 1865 353827
corporate.services@oup.com
cid.oxfordjournals.org

Copyright:

© Infectious Diseases Society of America (2014) - All Rights Reserved.

This publication comprises a translation of Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America ("IDSA Guidelines") originally published in Clinical Infectious Diseases by Oxford University Press under licence from the Infectious Diseases Society of America ("IDSA"). This publication is for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of this publication or the original IDSA Guidelines from which it is derived may be translated or reproduced in any form without written permission from the IDSA. Permission may be obtained upon submission of a written request to Oxford University Press, the publisher of Clinical Infectious Diseases and the party authorized to handle such permissions by the IDSA. National Center for Global Health and Medicine has obtained permission to publish this translation and to distribute it to health professionals within Japan.

For permissions, please contact journals.permissions@oup.com

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without the prior written permission of Oxford University Press or its licensee Oxford Publishing Limited ("OPL").

Disclaimers:

The original IDSA Guidelines represent the views of the IDSA and were arrived at after careful consideration of the available evidence at the time they were written. Health professionals are encouraged to take them into account when exercising their clinical judgment. The IDSA Guidelines do not, however, override the individual responsibility of health professionals to make appropriate decisions in the circumstances of the individual patients, in consultation with that patient, and where appropriate and necessary the patient's guardian or carer, including without limitation in relation to the use and dosage of drugs mentioned in the IDSA Guidelines. It is also the health professional's responsibility to verify the rules and regulations applicable to drugs and devices at the time of prescription. Oxford University Press, OPL and the IDSA cannot accept any liability whatsoever in respect of any claim for damages or otherwise arising therefrom.

OPL and the IDSA are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation, for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising therefore. IDSA guideline translation team at National Center for Global Health and Medicine is solely responsible for the translation published in this reprint.

血管内カテーテル関連感染症の診断と治療に関する 実践的臨床ガイドライン： 米国感染症学会による2009年改訂版

Leonard A. Mermel,¹ Michael Allon,² Emilio Bouza,⁹ Donald E. Craven,³ Patricia Flynn,⁴ Naomi P. O'Grady,⁵
Issam I. Raad,⁶ Bart J. A. Rijnders,¹⁰ Robert J. Sherertz,⁷ and David K. Warren⁸

¹Division of Infectious Diseases, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island; ²University of Alabama-Birmingham Hospital, Birmingham, Alabama; ³Tufts University School of Medicine, Lahey Clinic Medical Center, Burlington, Massachusetts; ⁴St. Jude Children's Research Hospital, Children's Infection Defense Center, Memphis, Tennessee; ⁵National Institutes of Health, Critical Care Medicine Department, Bethesda, Maryland; ⁶Section of Infectious Diseases, University of Texas-Cancer Center, Houston; ⁷Section of Infectious Diseases, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina; ⁸Division of Infectious Diseases, Washington University School of Medicine, St Louis, Missouri; ⁹Servicio de Microbiología Clínica y E. Infecciosas Hospital General "Gregorio Marañón," Madrid, Spain; and ¹⁰Internal Medicine and Infectious Diseases, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

The IDSA wishes to express its gratitude to National Center for Global Health and Medicine Guideline Translation Team (Ishikane M, Uemura H, Morino E, Sugihara J, Tanisaki R, Matono T, Yanagawa Y, Tsukada K, Hayakawa K) for this translation.

The IDSA also wishes to express its gratitude to Dr Hiroo Toyoda for his careful review of this translation.

本改訂版は2001年のガイドラインに代わるものである。血管内カテーテル関連感染症もしくはそのリスクのある患者の診療にあたる医療従事者向けに作成された。

EXECUTIVE SUMMARY

診断：血管内カテーテルの培養

一般的事項

1. カテーテル培養はカテーテル関連血流感染症 (CRBSI) を疑ってカテーテルを抜去した際に行う。カテーテル培養はルーチンに行うべきではない (A- II)。
2. カテーテル先端の定性培養は推奨されない (A- II)。
3. 中心静脈カテーテル (CVCs) については、皮下留置部分よりカテーテル先端を培養した方がよい (B- III)。
4. 抗菌処理されたカテーテルの先端培養を行うときは特異的な阻害剤を培地に入れる (A- II)。

5. カテーテル先端 5cm の半定量培養 (ロールプレート法) で 15 コロニー形成単位 (cfu) よりも多い、あるいは定量液体培養 (超音波処理) で 10²cfu よりも多く菌発育がみられた場合、カテーテルへの菌定着を示している (A- I)。
6. カテーテル感染が疑われる状況でカテーテル刺入部に滲出物があるとき、滲出物の培養及びグラム染色を行う (B- III)。

動脈カテーテルを含む短期留置型カテーテル

7. 短期留置型カテーテルのカテーテル先端培養は、ルーチンの臨床微生物検査にはロールプレート法が推奨される (A- II)。
8. 肺動脈カテーテル感染を疑った場合、イントロデューサーの先端を培養に提出する (A- II)。

長期留置型カテーテル

9. カテーテルの刺入部とカテーテルハブの半定量培養で、同じ微生物を認めても、15cfu 未満であれば、カテーテルは血流感染源でないことを強く示唆する (A- II)。

Received 16 March 2009; accepted 18 March 2009; electronically published 2 June 2009.

It is important to realize that guidelines cannot always account for individual variation among patients. They are not intended to supplant physician judgment with respect to particular patients or special clinical situations. The IDSA considers adherence to these guidelines to be voluntary, with the ultimate determination regarding their application to be made by the physician in the light of each patient's individual circumstances.

Reprints or correspondence: Dr. Leonard Mermel, Div. of Infectious Diseases, Rhode Island Hospital, 593 Eddy St., Providence, RI 02903 (lmermel@lifespan.org).

Clinical Infectious Diseases 2009; 49:1-45

©2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

1058-4838/2009/4901-0001\$15.00

DOI: 10.1086/599376

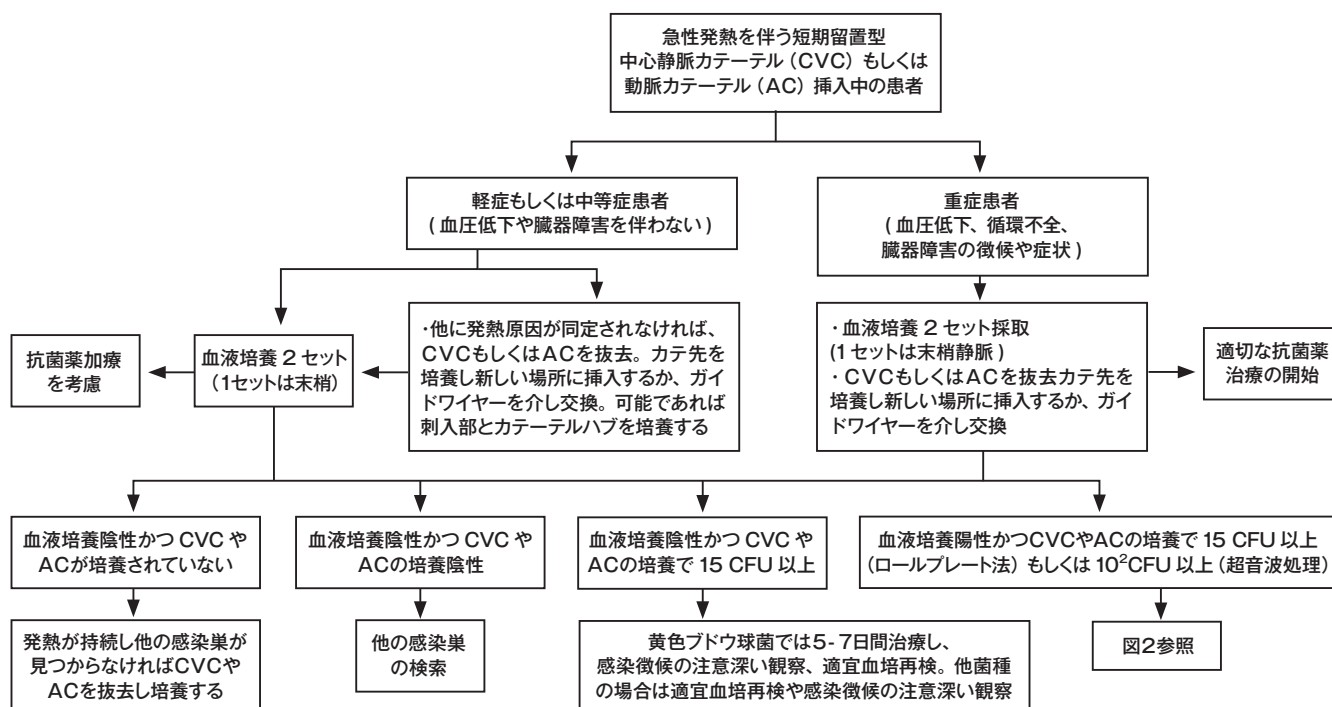


図 1. 短期留置型中心静脈カテーテル感染症、動脈カテーテル感染症を疑われた患者の急性の発熱の診断法
CFU：コロニー形成単位

10. CRBSI の疑いのため静脈アクセス皮下ポートを抜去した場合、カテーテル先端の培養に加えて、ポートのリザーバー内容物を定性培養に提出する (B- II)。

診断：血液培養

11. 抗菌薬開始前に血液培養検体を採取する (図 1) (A-I)。
12. 可能であれば、フレボトミーチーム (採血チーム) が血液培養を採取する (A- II)。
13. 皮膚から採血する場合の皮膚消毒は、ポピドンヨードよりも、アルコールまたはヨードチンキ (アルコール入りヨード)、クロルヘキシジナルアルコール (0.5% より濃いもの) を用いて、コンタミネーションを防ぐために、十分な皮膚への接触時間及び乾燥時間を取るべきである (A-I)。
14. カテーテルから採血する場合には、カテーテルハブをアルコールまたはヨードチンキまたはクロルヘキシジナルアルコール (0.5% より濃いもの) で消毒し、コンタミネーションを防ぐために十分乾燥させる (A-I)。
15. CRBSI を疑った際、抗菌薬投与前にカテーテルと末梢静脈から 1 セットずつ計 2 セットの検体を採取し、ボトルにはどこから採取したかわかるように印をつけておく (A- II)。
16. 血液検体が末梢静脈から採取できない場合には、異なるカテーテル・ルーメンから 2 セット以上の検体を採取することが奨められる (B- III)。このような状況で全ての

カテーテル・ルーメンから血液培養の検体を採取するべきかどうかは明らかでない (C- III)。

17. CRBSI の確定診断には、少なくとも 1 セットの皮膚から採血した血液培養とカテーテル先端培養から同じ微生物が検出されることが必要である (A-I)。もしくは 2 つの血液培養検体 (1 つはカテーテルハブ、もう 1 つは末梢静脈から採血) で、CRBSI の基準 (定量の血液培養結果、もしくは血液培養陽性化までの時間差 [DTP：differential time to positivity]) を満たすことで確定診断することもできる (A- II)。もしくは、2 つのカテーテル・ルーメンから血液培養を定量培養して、一方のコロニー数が他方の 3 倍以上であれば、おそらく CRBSI を示唆する (B- II)。この場合、DTP の基準は、使えるかどうかかわからない (C- III)。
18. 定量の血液培養については、カテーテルより採取した血液から検出される微生物のコロニー数が、末梢から採取されたもののコロニー数の 3 倍以上であれば、カテーテル関連血流感染症の確定になる (A- II)。
19. DTP については、カテーテルから採取した血液検体の方が、末梢から採取された血液検体よりも少なくとも 2 時間以上早く陽性になることをもって CRBSI の確定になる (A- II)。
20. 定量血液培養または DTP については抗菌薬投与前の採取、かつボトルあたりの血液量を同じ量にする必要が

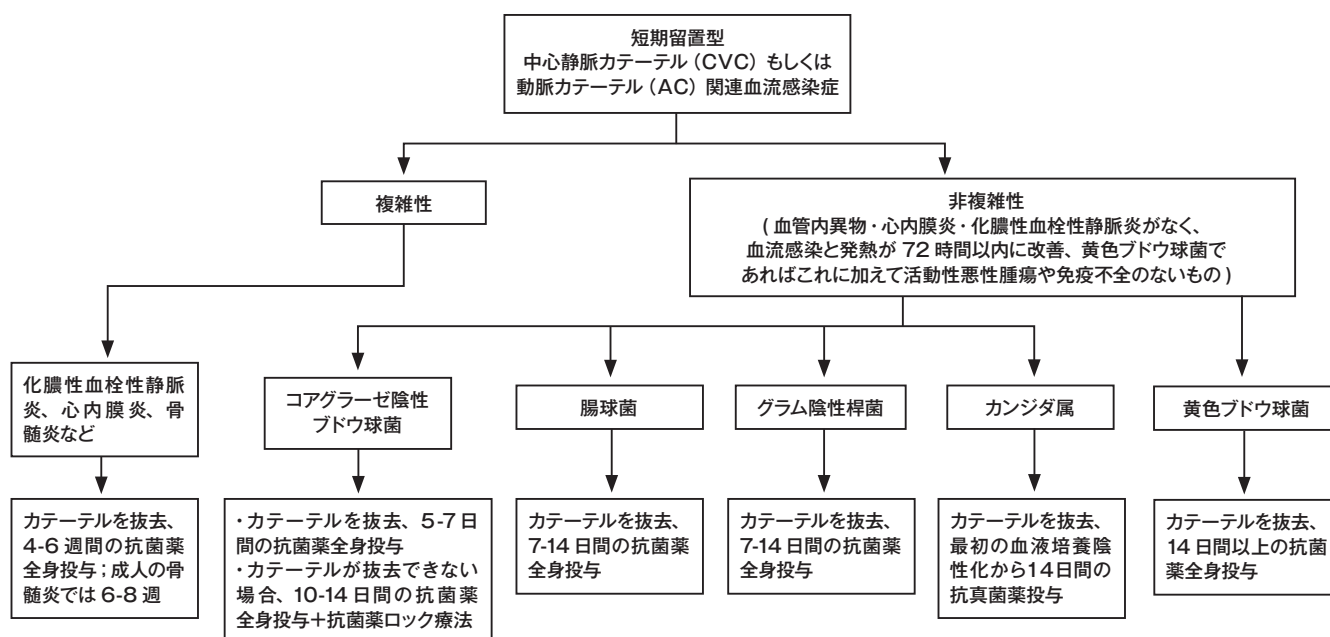


図 2. 短期留置型中心静脈カテーテル及び動脈カテーテル関連血流感染症患者のマネジメントに対するアプローチ
CFU：コロニー形成単位、S. aureus：黄色ブドウ球菌

ある (A- II)。

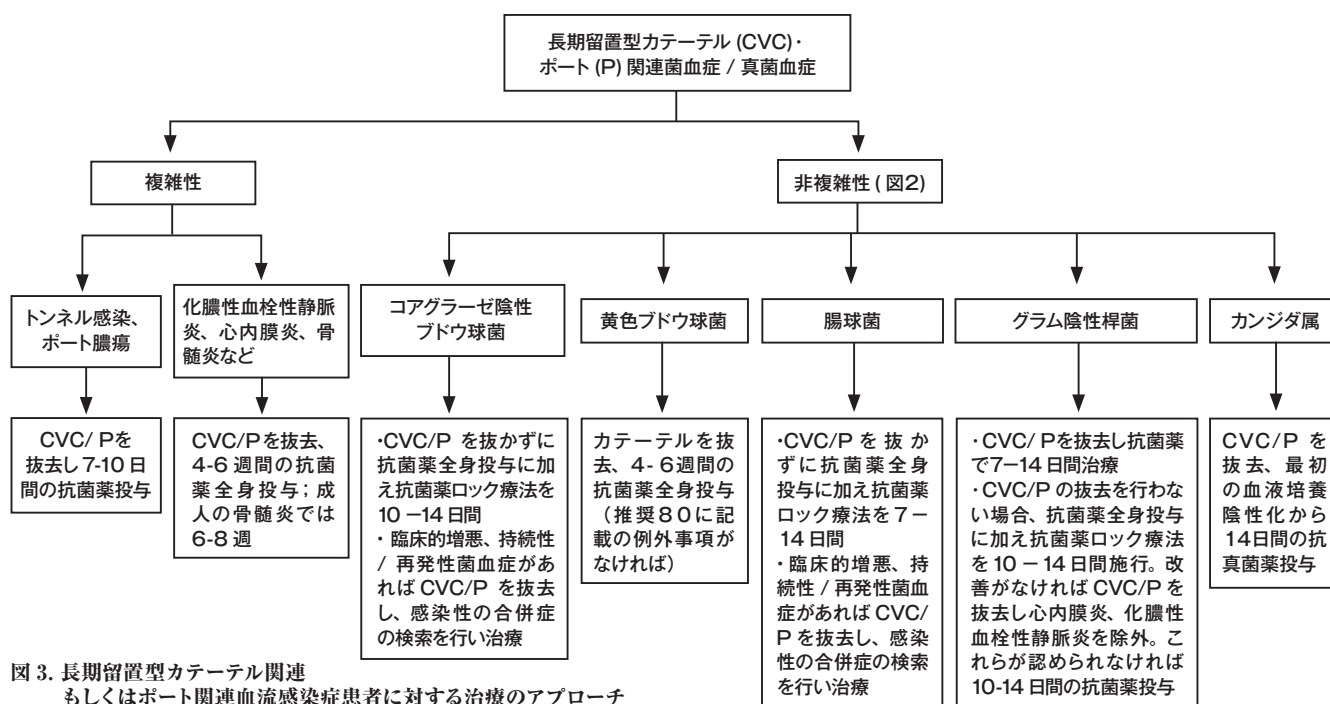
21. CRBSI に対する抗菌薬治療終了後にルーチンに血液培養を採取するべきかどうかについてのエビデンスは不十分である (C- III)。

カテーテル関連感染症の一般的なマネジメント

22. 抗菌薬の治療期間は、血液培養が陰性化した最初の日を治療開始 1 日目とする (C- III)。
23. バンコマイシンは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の感染頻度が高い医療環境では経験的治療として推奨される；MRSA の中でバンコマイシンの最小発育阻止濃度 (MIC) が $2 \mu\text{g/ml}$ を超えるものが多い施設ではダプトマイシンのような代替薬が推奨される (A- II)。
24. リネゾリドは経験的治療 (CRBSI と確定されていない疑い症例) では使用すべきではない (A-I)。
25. グラム陰性桿菌の経験的治療は、各地域や施設での抗菌薬感受性の状況や重症度による (例：4 世代セファロスポリン、カルバペネム、 β ラクタム / β -ラクタマーゼ阻害剤配合薬、これらにアミノグリコシドを加える場合もある) (A- II)。
26. 好中球減少患者や重症敗血症患者、あるいは多剤耐性菌を保菌していることがわかっている患者では、感受性結果が判明し抗菌薬の de-escalation ができるまでは、

緑膿菌のような多剤耐性グラム陰性桿菌に対して経験的抗菌薬併用療法を行うべきである (A- II)。

27. 鼠径部にカテーテルが入っている CRBSI が疑われる重症患者においては、グラム陽性菌の治療に加えて、経験的にグラム陰性桿菌、カンジダ属についても治療を行うべきである (A- II)。
28. 中心静脈栄養療法 (Total Parenteral Nutrition)、広域抗菌薬の長期間使用、血液悪性腫瘍、造血幹細胞移植または固形臓器移植後、鼠径部のカテーテル、複数部位でカンジダ属を保菌している場合などのリスクファクターを有する敗血症患者に対しては、カテーテル関連カンジダ血症を疑って経験的に治療するべきである (B- II)。
29. カテーテル関連カンジダ血症を疑って経験的に治療する時は、エキノキャンディンを用いる。以下の場合には、フルコナゾールでもよい (A- II)：3 ヶ月以内にアゾール系薬剤の投与歴がなく、*Candida krusei* または *Candida glabrata* のリスクが非常に低い医療機関の場合 (A- III)。
30. カテーテルの温存には抗菌薬ロック療法を行う (B- II)；しかし、抗菌薬ロック療法が使用できない時は、抗菌薬の全身投与を菌の定着したカテーテルから行うべきである (C-III)。
31. カテーテル抜去後も 72 時間以上真菌血症または菌血症が持続する場合、4～6 週間の治療が推奨される。(黄



色ブドウ球菌感染では A- II；他の病原体では C- III）。感染性心内膜炎や化膿性血栓性静脈炎の合併が判明した場合や小児の骨髄炎患者でも 4～6 週間の治療が推奨される；成人の骨髄炎治療では 6～8 週間の治療が推奨される (図 2、3) (A- II)。

32. CRBSI 患者で、重症敗血症、化膿性血栓性静脈炎、感染性心内膜炎、有効な抗菌薬を投与しても 72 時間以上血流感染が持続する場合、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、真菌、抗酸菌による感染、のいずれの状態にある場合は、長期留置型カテーテルを抜去すべきである (A- II)。短期留置型カテーテルはグラム陰性桿菌、黄色ブドウ球菌、腸球菌、真菌、抗酸菌による CRBSI の場合に抜去すべきである (A- II)。
33. カテーテル温存を試みる場合は、適切な抗菌薬開始後 72 時間以降の血液培養 (2 セット / 日；新生児であれば、1 セットでもよい) も陽性となれば、カテーテルは抜去すべきである (B- II)。
34. 病原性が低くても除去することが難しい微生物 (例：バシラス属、ミクロコッカス属、プロピオニバクテリア) による長期留置型及び短期留置型カテーテル関連血流感染症の場合、少なくとも末梢静脈から採取された 1 セットを含む複数回の血液培養陽性結果によりコンタミネーションが除外された場合には抜去すべきである (B- III)。
35. 生存のために長期留置型カテーテルの使用が必要と多くの患者 (血液透析患者や短腸症候群の患者) において血管へのアクセスは限られている。このため、非複雑性長期留置型カテーテル関連血流感染症で、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、バシラス属、ミクロコッカス属、プロピ

オニバクテリア、真菌、抗酸菌以外のものが原因の場合は、カテーテルを抜去せずに治療を試みるべきである。この場合、全身抗菌薬投与及び抗菌薬ロック療法を併用する (B- II)。

36. CRBSI を示唆する血液培養陽性結果が報告された時点で、自動的に標準治療のアドバイスがなされるようなシステムがあれば、IDSA ガイドラインへのコンプライアンスを改善しうる (B- II)。
37. ウロキナーゼやその他の血栓溶解剤は CRBSI 患者への補助療法としては推奨されない (B-I)。
38. カテーテル留置中の患者の血液培養でコアグラゼ陰性ブドウ球菌が 1 セットのみ陽性になった場合は、抗菌薬投与やカテーテル抜去を行う前にカテーテルからの血液培養と末梢血液培養を追加で採取し、真の血流感染か否かとカテーテルが感染源かどうかを確認する (A- II)。

以下の項目と関連する特徴的なポイントに関する推奨は文章中に記載されている：短期留置型末梢静脈カテーテル関連感染症の治療、非トンネル型長期留置型中心静脈カテーテル、埋め込み型カテーテル関連感染症 (透析用カテーテル関連感染症以外)、小児におけるカテーテル関連感染症の治療、透析用カテーテル関連感染症の治療。抗菌薬ロック療法、病原微生物に対する具体的な治療、化膿性血栓性静脈炎や持続菌血症のマネジメント、CRBSI のアウトブレイクの発見とマネジメントについても推奨が記載されている。全ての推奨の一覧は表 1 を参照。

表 1. カテーテル関連血流感染症 (CRBSI) の診断と治療に対する推奨の要点

推奨	コメント	推奨の強さや質	参考文献
診断：いつ、どのようにカテーテル培養と血液培養を行うべきか？			
血管内カテーテルの培養			
一般的事項			
1.	カテーテル培養はカテーテル関連血流感染症 (CRBSI) を疑ってカテーテルを抜去した際に行う。カテーテル培養はルーチンに行うべきではない	A-II	[22, 26]
2.	カテーテル先端の定性培養は推奨されない	A-II	[22, 23]
3.	中心静脈カテーテル (CVCs) については、皮下留置部分ではなくカテーテル先端を培養した方がよい	B-III	[20]
4.	抗菌処理されたカテーテル先端の培養を行うときは特異的な阻害剤を培地に入れる	A-II	[31, 32]
5.	カテーテル先端 5cm の半定量培養 (ロールプレート法) で 15 コロニー形成単位 (cfu) よりも多い、あるいは定量液体培養 (超音波処理) で 10^2 cfu よりも多い菌発育がみられた場合、カテーテルへの菌定着を示している	A-I	[22, 23, 27]
6.	カテーテル感染が疑われる状況でカテーテル刺入部に滲出物があるとき、滲出物の培養及びグラム染色を行う	B-III	[1, 33]
動脈カテーテルを含む短期留置型カテーテル			
7.	短期留置型カテーテルのカテーテル先端培養は、ルーチンの臨床微生物検査にはロールプレート法が推奨される	A-II	[27]
8.	肺動脈カテーテル感染を疑った場合、イントロデューサーの先端を培養に提出する	A-II	[21]
長期留置型カテーテル			
9.	カテーテルの刺入部とカテーテルハブの半定量培養で、同じ微生物を認めても 15 CFU 未満であれば、カテーテルは血流感染源でないことを強く示唆する	A-II	[33]
10.	CRBSI の疑いのため静脈アクセス皮下ポートを抜去した場合、カテーテル先端の培養に加えて、ポートのリザーバー内容物を定性培養に提出する	B-II	[28-30]
血液培養			
11.	抗菌薬開始前に血液培養検体を採取する	A-I	
12.	可能であれば、フレボトミーチーム (採血チーム) が血液培養を採取する	A-II	[38]
13.	皮膚から採血する場合の皮膚消毒は、ポビドンヨードよりも、アルコールまたはヨードチンキ (アルコール入りヨード)、クロルヘキシジナルコール (0.5% より濃いもの) を用いて、コンタミネーションを防ぐために、十分な皮膚への接触時間及び乾燥時間を取るべきである	A-I	[39, 40]
14.	カテーテルから採血する場合には、カテーテルハブをアルコールまたはヨードチンキまたはクロルヘキシジナルコール (0.5% より濃いもの) で消毒し、コンタミネーションを防ぐために十分乾燥させる	A-I	
15.	CRBSI を疑った際、抗菌薬投与前にカテーテルと末梢静脈から 1 セットずつ計 2 セットの検体を採取し、ボトルにはどこから採取したかわかるように印をつけておく	A-II	[33, 44, 45]
16.	血液検体が末梢静脈から採取できない場合には、異なるカテーテル・ルーメンから 2 セット以上の検体を採取することが奨められる	B-III	[36]
このような状況で全てのカテーテル・ルーメンから血液培養の検体を採取するべきかどうかは明らかでない		C-III	
17.	CRBSI の確定診断には、少なくとも 1 セットの皮膚から採血した血液培養とカテーテル先端培養から同じ微生物が検出されることが必要である	A-I	

	もしくは2つの血液培養検体(1つはカテーテルハブ、もう1つは末梢静脈から採血)で、CRBSIの基準(定量的血液培養結果、もしくは血液培養陽性化までの時間差 [DTP: differential time to positivity])を満たすことで確定診断することもできる	A-II	[35, 49]
	もしくは、2つのカテーテル・ルーメンから血液培養を定量培養して、一方のコロニー数が他方の3倍以上であれば、おそらくCRBSIを示唆する	B-II	[36]
	この場合、DTPの基準は、使えるかどうかかわかっていない	C-III	[36]
18.	定量的血液培養については、カテーテルより採取した血液から検出される微生物のコロニー数が、末梢から採取されたもののコロニー数の3倍以上であれば、カテーテル関連血流感染症の確定になる	A-II	[35, 72]
19.	DTPについては、カテーテルから採取した血液検体の方が、末梢から採取された血液検体よりも少なくとも2時間以上早く陽性になることをもってCRBSIの確定になる	A-II	[49]
20.	定量血液培養またはDTPについては抗菌薬投与前の採取、かつボトルあたりの血液量を同じ量にする必要がある	A-II	[50]
21.	CRBSIに対する抗菌薬治療終了後にルーチンに血液培養を採取するべきかどうかについてのエビデンスは不十分である	C-III	

カテーテル関連感染症の一般的なマネージメント

22.	抗菌薬の治療期間は、血液培養が陰性化した最初の日を治療開始1日目とする	C-III	[184]
23.	バンコマイシンは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の感染頻度が高い医療環境では経験的治療として推奨される；MRSAの中でバンコマイシンの最小発育阻止濃度(MIC)が $2\mu\text{g/ml}$ を超えるものが多い施設ではダブトマイシンのような代替薬が推奨される	A-II	[55, 56]
24.	リネゾリドは経験的治療では使用すべきではない(すなわち、CRBSIと確定されていない疑い症例)	A-I	[52]
25.	グラム陰性桿菌の経験的治療は、各地域や施設での抗菌薬感受性の状況や重症度による(例:4世代セファロスポリン、カルバペネム、 β -ラクタム/ β -ラクタマーゼ阻害剤配合薬、これらにアミノグリコシドを加える場合もある)	A-II	
26.	好中球減少患者や重症敗血症患者、あるいは多剤耐性菌を保有していることがわかっている患者では、感受性結果が判明し抗菌薬のde-escalationができるまでは、緑膿菌のような多剤耐性グラム陰性桿菌に対して経験的に抗菌薬併用療法を行うべきである	A-II	[13, 258, 259]
27.	鼠径部にカテーテルが入っているCRBSIが疑われる重症患者においては、グラム陽性菌の治療に加えて、経験的にグラム陰性桿菌、カンジダ属についても治療を行うべきである	A-II	[178]
28.	中心静脈栄養療法(Total Parenteral Nutrition)、広域抗菌薬の長期間使用、血液悪性腫瘍、造血幹細胞移植または固形臓器移植後、鼠径部のカテーテル、複数部位でカンジダ属を保有している場合などのリスクファクターを有する敗血症患者に対しては、カテーテル関連カンジダ血症を疑って経験的に治療するべきである	B-II	[178, 200]
29.	カテーテル関連カンジダ血症を疑って経験的に治療する時は、エキノキャンディンを用いる。限られた患者では、フルコナゾールも使用しうる	A-II	[186, 187, 194, 260]
	3ヶ月以内にアゾール系薬剤の投与歴がなく、 <i>Candida krusei</i> または <i>Candida glabrata</i> のリスクが非常に低い医療機関の場合はフルコナゾールでもよい	A-III	[184, 260]
30.	カテーテルの温存には抗菌薬ロック療法を行う	B-II	[114, 124]
	しかし、抗菌薬ロック療法が使用できない時は、抗菌薬の全身投与を菌の定着したカテーテルから行うべきである	C-III	
31.	カテーテル抜去後も72時間以上真菌血症または菌血症が持続する場合、4～6週間の治療が推奨される	黄色ブドウ球菌感染ではA-II；他の病原体ではC-III	[143, 146]
	感染性心内膜炎や化膿性血栓性静脈炎の合併が判明した場合や小児の骨髄炎患者でも4～6週間の治療が推奨される；成人の骨髄炎治療では6～8週間の治療が推奨される(図2、3)		
32.	CRBSI患者で、重症敗血症、化膿性血栓性静脈炎、感染性心内膜炎、有効な抗菌薬を投与しても72時間以上血流感染が持続する場合、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、真菌、抗酸菌による感染、のいずれの状態にある場合は、長期留置型カテーテルを抜去すべきである	A-II	[144, 145]
	短期留置型カテーテルはグラム陰性桿菌、黄色ブドウ球菌、腸球菌、真菌、抗酸菌によるCRBSIの場合に抜去すべきである	A-II	

33.	カテーテル温存を試みる場合は、適切な抗菌薬開始後 72 時間以降の血液培養（2 セット / 日：新生児であれば、1 セットでもよい）も陽性となれば、カテーテルは抜去すべきである	B-II	
34.	病原性が低くても除去することが難しい微生物（例：バシラス属、ミクロコッカス属、プロピオニバクテリア）による長期留置型及び短期留置型カテーテル関連血流感染症の場合、少なくとも末梢静脈から採取された 1 セットを含む複数回の血液培養陽性結果によりコンタミネーションが除外された場合には抜去すべきである	B-III	[202, 203, 261]
35.	生存のために長期留置型カテーテルの使用が必要な多くの患者（血液透析患者や短腸症候群の患者）において血管へのアクセスは限られている。このため、非複雑性の長期留置型カテーテル関連血流感染症で、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、バシラス属、ミクロコッカス属、プロピオニバクテリア、真菌、抗酸菌以外のものが原因の場合は、カテーテルを抜去せずに治療を試みるべきである。この場合、全身抗菌薬投与及び抗菌薬ロック療法を併用する	B-II	[114, 124]
36.	CRBSI を示唆する血液培養陽性結果が報告された時点で、自動的に標準治療のアドバイスがなされるようなシステムがあれば、IDSA ガイドラインへのコンプライアンスを改善しうる	B-II	[57]
37.	ウロキナーゼやその他の血栓溶解剤は CRBSI 患者への補助療法としては推奨されない	B-I	[58, 59]
38.	カテーテル留置中の患者の血液培養でコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が 1 セットのみ陽性になった場合は、抗菌薬投与やカテーテル抜去を行う前にカテーテルからの血液培養と末梢血液培養を追加で採取し、真の血流感染か否かとカテーテルが感染源かどうかを確認する	A-II	[262, 263]

短期留置型末梢静脈カテーテル関連感染症の治療の特徴は何か？

39.	疼痛・硬結・発赤・浸出物を伴う末梢静脈カテーテルは抜去しなければならない	A-I	
40.	免疫不全患者においては、カテーテル刺入部からのすべての滲出物のグラム染色、一般細菌培養、さらに適応があれば真菌・抗酸菌培養を行わなければならない	A-II	

非トンネル型 CVCs と動脈カテーテルに関連した感染症の治療の特徴は何か？

41.	集中治療室に入院中の患者に重症敗血症や血流感染の所見を伴わない新規の発熱がみられた際には、ルーチンでカテーテル抜去を行うかわりに、中心静脈カテーテル経由、（もし留置していれば）動脈カテーテル経由、および経皮的に血液培養を行う	B-II	[70]
	可能であれば前述のようにカテーテル刺入部およびカテーテルハブからの培養検体採取も考慮する	A-II	[33]
42.	他で説明のつかない敗血症やカテーテル刺入部の発赤・化膿がある場合には、中心動脈カテーテル（およびもし留置していれば動脈カテーテル）を抜去するべきである	B-II	
43.	他で説明のつかない発熱があり血液培養が陽性となった患者では、中心静脈カテーテルや動脈カテーテルをガイドワイヤーを用いて交換し、カテーテル先端の培養が陽性となった場合にはカテーテルを抜去して、新しいカテーテルは別の部位から留置する	B-II	

透析カテーテルを除く長期留置型 CVCs もしくは埋め込み型カテーテル関連感染症の治療の特徴は何か？

44.	トンネル感染あるいはポート部の膿瘍を生じた患者で、菌血症あるいはカンジダ血症を伴わない場合は、カテーテルを抜去し、適応があれば切開排膿を行った上で、7 ～ 10 日間の抗菌薬投与を行う	A-II	[19, 264]
45.	出口部の感染が疑われる患者では、出口部からの滲出物の培養と血液培養を行う	A-II	[19]
46.	非複雑性の出口部の感染（すなわち感染の全身症状を伴わないもの、血液培養が陰性のもの、膿のないもの）は、出口部の培養結果に基づいて抗菌薬の局所投与で管理する（例：黄色ブドウ球菌であればムピロシン軟膏、カンジダであればケトコナゾール軟膏あるいはロテリミン軟膏）	B-III	
47.	非複雑性の出口部の感染が局所治療で治癒しない時、あるいは膿性滲出物を伴う時には、原因病原体の感受性に基づいて抗菌薬の全身投与で治療し、これが奏功しない場合にはカテーテルを抜去する必要がある	B-II	[19]
48.	出口部感染やトンネル感染のない CRBSI で、他部位からのカテーテル留置が不可能、かつ／あるいは出血の危険性の高い場合には、感染したカテーテルをガイドワイヤーを用いて入れ替える	B-III	[73]
	このような状況では、カテーテル交換の際に、管腔内が抗菌処理された抗菌薬含浸カテーテルの使用を考慮する	B-II	[73]

小児の患者におけるカテーテル関連感染症の治療の特徴は何か？

49.	小児におけるカテーテル抜去の適応は、特別な事情（例：他にカテーテルを挿入できる部位がない）がない限り成人と同じである（推奨 30-32 を参照）。しかし、カテーテル抜去の利点は、代わりの静脈路確保の困難さを考え症例毎に判断しなければならない	A-II	[89]
50.	カテーテルを抜去せず治療された小児は臨床経過および血液培養再検により慎重に経過観察し、経過不良の場合、あるいは CRBSI が遷延したり再発したりする場合にはデバイスを抜去するべきである	B-III	[89]
51.	小児の CRBSI に対する経験的な抗菌薬投与は通常、成人と同様である（推奨 21-23 を参照）	A-II	[89]
52.	カテーテルを温存する場合には抗菌薬ロック療法を行うべきである	B-II	[93]
	この状況で抗菌薬ロック療法を行えない場合には、菌の定着したカテーテルを通して全身的抗菌薬投与を行う	C-III	

カテーテルを用いた血液透析を行っている患者において、カテーテル関連感染症が疑われる、もしくは確定した場合の対処法の特徴は何か？

53.	末梢血液培養は将来透析のためのシャントを作成予定でない血管より採取する（例 手の血管）	A-III	[265]
54.	末梢血液培養が得られない場合、培養は血液透析中に CVC に接続されている血液ラインより採取してもよい	B-II	[265]
55.	CRBSI が疑われ血液培養が採取され、抗菌薬治療が開始されている患者では両方の血液培養セットが陰性で他に感染巣が同定されなければ抗菌薬治療は中止することができる	B-II	[265]
56.	症状のある透析患者においては、末梢血液培養が採取できず、血液採取可能な他のカテーテルも留置されておらず、培養可能なカテーテル刺入部からの浸出液もなく、他に明らかな感染巣もない場合、カテーテルから採取された血液培養が陽性であれば、可能性のある CRBSI に対し抗菌薬治療を継続すべきである	B-II	[100]
57.	黄色ブドウ球菌、 <i>Pseudomonas</i> 属、カンジダ属による透析カテーテルの CRBSI においては感染カテーテルは常に抜去し、一時的なカテーテル（非トンネル型カテーテル）を別の部位に挿入する	A-II	[115]
	もしも他にカテーテル刺入箇所が全くない場合のみガイドワイヤーを用いて感染カテーテルを交換する	B-II	[265]
58.	CRBSI によって透析カテーテルを抜去した場合、血液培養が陰性化すれば長期留置型透析カテーテルを留置できる	B-III	[265]
59.	他の起因菌による透析カテーテル CRBSI（例： <i>Pseudomonas</i> 属以外のグラム陰性桿菌やコアグララーゼ陰性ブドウ球菌）においては、すぐにカテーテルを抜去せずに経験的な経静脈的抗菌薬療法を始めてもよい。もしも症状が遷延したり、転移性の感染巣が見つければカテーテルは抜去すべきである	B-II	[265]
	もしも臨床症状（発熱、悪寒、血行動態不安定、意識障害）によって抗菌薬を開始した場合、それらの症状が2-3日以内に改善し転移性の感染巣が見つからなければ、感染カテーテルはガイドワイヤーを用いて新たな長期用透析カテーテルへと入れ替え可能である	B-II	[111]
60.	あるいは、カテーテル抜去の適応でない患者においては（すなわち、抗菌薬投与開始後2-3日以内に臨床症状や菌血症が改善し転移性の感染巣がない場合）、カテーテルは抜かず抗菌薬ロック療法を補助療法として透析後に10-14日間行うこともできる	B-II	[99]
61.	経験的な抗菌薬療法としてはバンコマイシン及び地域でのアンチバイオグラムに基いたグラム陰性菌の治療を行う（例：第3世代セファロスポリン、カルバペネム、 β -ラクタマーゼ阻害薬配合抗菌薬）	A-II	[265]
62.	経験的にバンコマイシンが開始されたものの、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌による CRBSI と判明した患者ではセファゾリンに変更する	A-II	[266]
63.	セファゾリンの投与量は20mg/kg（実測体重）で計算し、最も近い500mgごとの単位に切り上げて、透析後に投与する	A-II	[104]
64.	透析カテーテル抜去後の持続菌血症、持続真菌血症（>72時間）、感染性心内膜炎、化膿性血栓性静脈炎では4-6週間、成人の骨髄炎では6-8週間、抗菌薬を投与すべきである（図3、図4）	B-II	[265]
65.	透析患者のバンコマイシン耐性腸球菌によるカテーテル関連血流感染症（CRBSI）はダブトマイシン（6mg/kg 各透析後）や経口リネゾリド（600mg12時間毎）で加療し得る	B-II	[168, 170]
66.	無症候性の場合、透析関連 CRBSI でガイドワイヤー下にカテーテルを交換する前に必ずしも血液培養陰性化を確認しなくてもよい	B-III	[265]
67.	カテーテルが留置されたままの場合には CRBSI 治療終了1週間後に血液培養の監視培養を採取するべきである	B-III	[99]
	もし、その血液培養が陽性となればカテーテルを抜去し、血液培養を追加し、陰性化を確認した後に新規の長期留置型透析カテーテルを挿入すべきである	B-III	[265]

抗菌薬ロック療法とは何か?どのようにカテーテル関連感染症患者の治療に用いるべきか?

抗菌薬ロック療法

68.	抗菌薬ロック療法はカテーテル挿入部やトンネル感染のない長期留置型カテーテルの CRBSI 患者でカテーテルを温存する目的に適応となる	B-II	[114, 124]
69.	CRBSI では抗菌薬ロック療法のみで加療するべきではない。抗菌薬全身投与を組み合わせ、両方を 7-14 日間投与するべきである	B-II	[114, 124]
70.	抗菌薬ロック療法は一般的には再注入まで 48 時間を超えるべきではなく、鼠径部カテーテル留置中の歩行可能な患者の場合は 24 時間毎が望ましい	B-II	[128]
	しかし、血液透析患者においてはロック溶液は各回の透析後に新しくしてもよい	B-II	[128]
71.	黄色ブドウ球菌やカンジダの場合は例外(他にカテーテル挿入可能な場所がないなど)を除いて、抗菌薬ロック療法やカテーテル温存ではなく、カテーテル抜去が望ましい	A-II	[93, 114]
72.	カテーテルからの逆血培養でコアグラゼ陰性ブドウ球菌やグラム陰性菌などが複数回検出されるものの、末梢血液培養が陰性の場合、抗菌薬全身投与は行わず、抗菌薬ロック療法 10-14 日間のみでもよい	B-III	
73.	バンコマイシンの場合、少なくとも微生物学的 MIC の 1000 倍(例: 5mg/mL) の濃度とすべきである	B-II	[121]
74.	現時点では CRBSI のエタノールロック療法の推奨には十分な証拠がない	C-III	[131]

病原微生物に対する具体的な治療の推奨は?

コアグラゼ陰性ブドウ球菌

75.	非複雑性の CRBSI では、カテーテルが抜去されている場合は 5-7 日間の抗菌薬治療を、カテーテルを温存する場合は抗菌薬ロック療法を併用し 10-14 日間の抗菌薬治療を行う	B-III	
76.	非複雑性の CRBSI 患者であれば、血管内や整形外科的デバイスがなく、カテーテルが抜去され、血液培養陰性化を確認するためにカテーテル抜去後に追加の血液培養が採取(抗菌薬を投与されていない状態で)されていれば、抗菌薬投与をせずに経過観察してもよい	C-III	
77.	<i>Staphylococcus lugdunensis</i> の CRBSI では黄色ブドウ球菌の場合と同様な管理を行う	B-II	[132]

黄色ブドウ球菌

78.	黄色ブドウ球菌による CRBSI では、感染しているカテーテルを抜去し 4-6 週間の抗菌薬投与を行うべきである。ただし、下記「推奨: 80」にあてはまる症例は除く	B-II	[139, 144]
79.	治療期間を短縮する場合は、経食道心エコーによる評価が必要である	B-II	[142, 150]
80.	以下に該当する症例は、治療期間の短縮化(最低 14 日間)も考慮できる: 糖尿病の合併なし、免疫抑制状態(移植等で全身性ステロイド療法・その他免疫抑制剤を使用している症例、好中球減少症例)なし、感染したカテーテルを抜去済み、血管内に人工デバイス留置なし(例: ペースメーカーや留置後間もない血管グラフト)、経食道心エコーで心内膜炎なし、超音波検査で化膿性血栓性静脈炎なし、適切な抗菌薬治療開始 72 時間以内に発熱と菌血症が軽快、臨床的な症状・徴候・関連検査で転移性の感染巣を認めない	A-II	[135]
81.	経食道心エコーを考慮する場合、偽陰性となる可能性を極力抑える為に、菌血症が生じてから少なくとも 5-7 日後に施行するべきである	B-II	[152]
82.	黄色ブドウ球菌の CRBSI 症例では、短期留置型カテーテルは即座に抜去すべきである	A-II	[139, 144]
83.	黄色ブドウ球菌による長期留置型カテーテルの CRBSI 症例では、重要な禁忌事項(代替できる静脈アクセスがない、重篤な出血性素因がある、他部位への新規カテーテル再留置よりも留置・温存することが Quality of life の点で優先される)がない場合は、カテーテルを抜去するべきである	A-II	[139, 144]
84.	長期留置型カテーテルを有している黄色ブドウ球菌 CRBSI 症例について、カテーテルを温存するという稀な状況では、抗菌薬の経静脈的投与とロック療法を 4 週間施行すべきである	B-II	[99, 153]
	ガイドワイヤーによる交換が可能であれば施行し、その際はカテーテル内腔が抗菌処理された抗菌薬含浸カテーテルの使用を考慮すべきである	B-II	[73]
85.	早期の経食道心エコーで感染性心内膜炎の所見がなく、未治療の転移性の感染巣の所見もない状況で、カテーテル抜去及び適切な抗菌薬治療施行 72 時間以降にも発熱や菌血症が遷延する場合は、経食道心エコーを再検するべきである	A-II	[152]

86.	カテーテル先端の培養で黄色ブドウ球菌が陽性であるものの、末梢血液培養が陰性である症例では、5－7日間の抗菌薬治療を施行する。その上で、状況に応じて追加の血液培養の採取などを含めた、感染症状の注意深いモニターが必要である	B-II	[66]
87.	感染性心内膜炎を除外するには、経胸壁心エコーでは不十分である	A-II	[134, 152]
88.	黄色ブドウ球菌の CRBSI でカテーテルを抜去した後、追加の血液培養が陰性であれば新しいカテーテルの留置を行う事が可能である	B-II	[144]

腸球菌

89.	短期留置型血管内カテーテルは抜去することを推奨する	B-II	[166, 267]
90.	長期留置型カテーテル抜去は、刺入部やポケットの感染徴候がある場合や化膿性血栓性静脈炎・敗血症・感染性心内膜炎・持続菌血症・転移性の感染巣がある場合に実施すべきである	B-II	[162]
91.	アンピシリン感受性腸球菌の場合は、アンピシリンが最適抗菌薬である。アンピシリン耐性の場合は、バンコマイシンを選択するべきである	A-III	[164, 170]
92.	心内膜炎のない腸球菌の CRBSI 治療において、細菌細胞壁へ作用する抗菌薬とアミノグリコシドとの併用療法の役割は未だ定まっていない	C-II	[165, 170]
93.	腸球菌による非複雑性の CRBSI において、長期留置型カテーテルが温存され抗菌薬ロック療法が併用されている、または短期留置型カテーテルを抜去している症例では、7－14 日間の抗菌薬治療が推奨される	C-III	[159]
94.	腸球菌による CRBSI では、以下のような所見があれば経食道心臓超音波を行うべきである。心内膜炎を示唆する症状や徴候（例：新規の心雑音や塞栓症状）；適切な抗菌薬開始後も遷延する発熱や菌血症（例：適切な抗菌薬開始後 72 時間以上続く発熱や菌血症）；敗血症性肺塞栓の放射線学的所見；人工弁や他の血管内異物の存在	B-III	[160]
95.	腸球菌による CRBSI で、長期留置型カテーテルを温存する症例では、血液培養をフォローアップし、持続菌血症（適切な抗菌薬治療開始 72 時間以上にも遷延）を認める場合はカテーテルを抜去するべきである	B-II	
96.	カテーテルを温存する場合は、抗菌薬ロック療法を抗菌薬全身投与と併用するべきである	C-II	[114, 124]
97.	アンピシリンとバンコマイシンに耐性の腸球菌による CRBSI では、抗菌薬感受性結果に基づきリネゾリドやダプトマイシンを使用しうる	B-II	[168, 170]

グラム陰性桿菌

98.	CRBSI が疑われる症例において、全身状態不良・敗血症・好中球減少・鼠径部にカテーテル留置例・グラム陰性桿菌感染症のフォーカスを認める場合においては、グラム陰性桿菌をカバーする経験的な抗菌薬治療を開始するべきである	A-II	[178]
99.	CRBSI が疑われる状況で、多剤耐性グラム陰性桿菌の定着もしくは最近の感染を認める症例では、初期治療としてグラム陰性桿菌への活性を持つ 2 種類の異なるクラスの抗菌薬治療を開始するべきである。抗菌薬感受性結果が判明した段階で、初期治療は適切な単剤治療への de-escalation を推奨する	A-II	[258, 268]
100.	グラム陰性桿菌による長期留置型カテーテルの CRBSI で、抗菌薬の全身投与とロック療法を行っている状況下でも持続菌血症や重症敗血症が存在する場合は、カテーテルを抜去するべきである。その上、血管内感染症の評価と転移性感染巣の有無を検索し、その結果治療期間を 7－14 日間以上へ延長する事も検討するべきである	C-III	

カンジダ属

101.	カンジダ属による CRBSI では、カテーテルは抜去すべきである	A-II	[188]
102.	カンジダ菌血症の感染源が明らかではなく、カンジダ菌血症を呈する短期留置型中心静脈カテーテル留置中の患者では、留置されているカテーテルは抜去し、カテーテルの先端は培養検査に出す	A-II	[190, 193]
	代替案として、静脈路確保が困難な患者においては、ガイドワイヤー下にカテーテルを交換して抜去されたカテーテル先端を培養検査に出す	B-II	
	もし末梢血液培養から分離されたものと同一のカンジダ菌種の定着がカテーテル培養で確認されたならば、（新たに入れ替えられた）中心静脈カテーテルは抜去されるべきである	A-II	[190, 193]
103.	カテーテル抜去後の抗真菌薬投与開始前に、臨床症状が改善 かつ／もしくは カンジダ菌血症の消失が得られている症例であったとしても、カンジダ属による CRBSI の全ての症例で、抗真菌薬投与による治療が推奨される (A-II)	A-II	[192]

その他のグラム陽性菌

104.	コリネバクテリウム、バシラス、ミクロコッカス 属による CRBSI の診断には、異なる場所から採取された検体で行われた血液培養で複数回陽性となる必要がある	A-II	[269]
105.	これらの感染症の管理としては、短期留置型中心静脈カテーテル留置中患者ではカテーテル抜去することが望ましい。また、長期留置型中心静脈カテーテルや埋め込み型ポートが留置されている患者であっても、他の血管を確保することが困難な場合を除いては、当該カテーテルを抜去することが望ましい	B-III	[202]

化膿性血栓性静脈炎をどのように治療するか？

106.	感染性心内膜炎などの血管内感染巣を有さず、持続性菌あるいは真菌血症を呈する患者（適切な抗菌療法開始から 72 時間以上経過しても血液培養陽性が持続する患者）では、化膿性血栓性静脈炎を疑うべきである	A-II	[205, 206, 216]
107.	化膿性血栓性静脈炎の診断には、血液培養陽性かつ画像（CT、エコー、その他）的に血栓が証明されることが必要である	A-II	[216, 270]
108.	化膿性血栓性静脈炎に対する病変部位の外科的静脈切除は、表在静脈の化膿例、血管壁を超えた感染患者、適切な抗菌療法による保存的治療に失敗した患者に限定されるべきである	A-II	[208, 220, 271]
109.	このような状況でのヘパリン投与の意義については、結論が出ていない	C-III	[220]
110.	カテーテル関連血流感染症に化膿性血栓性静脈炎を合併した患者では、少なくとも 3 - 4 週の抗菌療法が行われるべきである	B-III	

持続的血流感染と感染性心内膜炎をどのように治療するか？

111.	カテーテル関連感染性心内膜炎の管理には、カテーテル抜去を要する	A-II	
112.	以下の背景を持つ CRBSI の患者においては、経食道心臓超音波検査をすべきである。人工弁・ペースメーカー・埋め込み式除細動器がある場合；持続性菌あるいは真菌血症 かつ／または カテーテル抜去及び適正な抗菌薬を開始したにもかかわらず 72 時間以上発熱が持続している場合（必要に応じた転移性の感染巣の検索に加えて）；4 - 6 週間に満たない抗菌薬治療期間を検討している黄色ブドウ球菌による CRBSI	A-II	[134, 272, 273]
113.	臨床的状況が許せば、経食道心臓超音波検査は菌あるいは真菌血症発症から少なくとも 5 - 7 日後に行い、初回の経食道心臓超音波検査で感染性心内膜炎の所見がない場合においても感染性心内膜炎が強く疑われる患者には、経食道心臓超音波検査を繰り返すことを検討する	B-II	[152, 274]
114.	化膿性血栓性静脈炎の評価も上記のように行う	B-II	
115.	感染性心内膜炎は、経胸壁心臓超音波検査の陰性所見だけでは除外できない	B-II	[150, 272, 273]

CRBSI のアウトブレイクをどのように発見し管理するか？

116.	輸液製剤、カテーテルフラッシュ、ロック溶液の汚染が疑われる場合、公衆衛生当局に報告するとともに、それらの製剤を培養用に取り置いておかなければならない	A-II	[227, 230]
117.	期間・危険因子・当該患者の治療場所などから、「曝露された患者」の定義を確立する	A-II	
118.	感染を引き起こす危険因子の選定や汚染原因の割り出しを行うのに有用であるため、case-control study（症例対照研究）を行うべきである	B-II	
119.	薬剤感受性パターンを検証した後、pulsed-field gel electrophoresis（パルスフィールドゲル電気泳動）・PCR・multilocus sequence typing などの分子疫学的検討を用いた検証を行い、疑われる病原体とアウトブレイクとの関連性を実証する	A-II	
120.	汚染調査の中には、調剤部や輸液製剤の輸送時など感染管理の実践業務の破綻を徹底的に振り返って検証するというプロセスが含まれている。このために、医療従事者へのインタビューや医療現場での観察などが必要となる	A-II	
121.	患者に投与された経静脈投与の薬剤など、環境中において感染源となり得る汚染物質の培養検査は、行われなくてはならない	A-II	
122.	調査中の期間を通じて、新規患者を発見する高度のサーベイランスを実施しなくてはならない	A-II	
123.	特定された後には、その感染源が駆逐されたことを確認していくための継続したサーベイランスが実施されなくてはならない	A-II	

緒言

2001年にIDSAは血管内カテーテル関連感染症の治療についてガイドラインを刊行した [1]。新しいデータや報告によってこれまでの推奨内容が変更されうる場合や専門家委員会が推奨内容の明確化もしくは追加指針の必要性を判断した場合に、IDSAはガイドラインを更新している。2009年のアップデートにあたって、2001年のガイドラインの治療の適応と薬剤の選択が見直された [1]。前版は過去の論文をより詳細に見直すための情報源として使用され、2009年のアップデートにおいて専門家委員会は下記の臨床的問題を取り上げた。

- I. 診断：いつ、どのようにカテーテル培養と血液培養を行うべきか？
- II. カテーテル関連感染症は一般的にどのように治療すべきか？
- III. 短期留置型末梢静脈カテーテル関連感染症の治療の特徴は何か？
- IV. 非トンネル型 CVCs と動脈カテーテルに関連した感染症の治療の特徴は何か？
- V. 透析カテーテルを除く長期留置型 CVCs もしくは、埋め込み型カテーテル関連感染症の治療の特徴は何か？
- VI. 小児の患者におけるカテーテル関連感染症の治療の特徴は何か？
- VII. カテーテルを用いた血液透析を行っている患者において、カテーテル関連感染症が疑われる、もしくは確定した場合の対処法の特徴は何か？
- VIII. 抗菌薬ロック療法とは何か？ どのようにカテーテル関連感染症患者の治療に用いるべきか？

- IX. 病原微生物に対する具体的な治療の推奨は？
- X. 化膿性血栓性静脈炎をどのように治療するか？
- XI. 持続的血流感染と感染性心内膜炎はどのように治療するか？
- XII. CRBSI のアウトブレイクをどのように発見し管理するか？

診療ガイドラインとアップデートの手順

診療ガイドラインとは、医療従事者および患者が特定の臨床状況下で適切な診療方針を決定することを補助するための系統的な記述である。優れたガイドラインの要素には、妥当性、信頼性、再現性、臨床への適用性、臨床的な柔軟性、明確さ、諸専門分野からのプロセス、エビデンスの評価、文書化などがある [2]。

専門委員会の構成

IDSA の基準・診療ガイドライン作成委員会 (SPGC : Standards and Practice Guidelines Committee) は血管内カテーテル関連感染症の診療に精通した諸分野の専門家を招集した。専門家委員会のメンバーには以下の協力組織の代表者が含まれた。ヨーロッパ臨床微生物感染症学会 (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)、米国小児感染症学会 (Pediatric Infectious Diseases Society)、米国腎臓内科学会 (American Society of Nephrology)、米国集中治療医学会、Society for Critical Care Medicine、米国医療疫学学会 Society for Healthcare Epidemiology of America。

表 2. 米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America : IDSA) および米国公衆衛生局 (United States Public Health Service) の臨床ガイドライン推奨事項のグレード基準

カテゴリー、グレード	定義
推奨の強さ	
A	推奨を裏付けるに十分なエビデンスがある
B	推奨を裏付けるにある程度のエビデンスがある
C	推奨を支持するエビデンスに乏しい
エビデンスの質	
I	1 件以上の適正な無作為化比較試験から得られたエビデンスが存在
II	1 件以上の無作為化は行われていないが良く設計された臨床試験が存在；コホート解析研究または症例対照研究（複数施設が望ましい）；多重時系列；劇的な結果を示した非対照試験、のいずれかから得られたエビデンスが存在
III	専門家の意見、臨床経験、記述的研究、または専門家委員会の報告に基づくエビデンスが存在

注. Minister of Public Works and Government Services Canada [3] から許可を得て一部改変。

表 3. 血管内デバイスの種類とその使い方の解説

血管内デバイスの種類	解説
末梢静脈カテーテル	一般的に前腕あるいは手から挿入される。最も汎用される短期留置型血管内デバイスである。
末梢動脈カテーテル	重症患者の血流動態を監視し、血液ガスレベルを決定するために一般的に用いられる。短期的使用に限られる。血流感染のリスクは CVCs におよぶ。
ミッドライン・カテーテル	肘前窩から近位の尺側あるいは橈側皮静脈に挿入するが、中心静脈には至らない末梢静脈カテーテル（長さ 7.6–20.3 cm）。CVCs と比較し、感染率が低い。
短期留置型 CVC	最も一般的に用いられる CVC。全カテーテル関連血流感染症の大半は本デバイスによるものである。
肺動脈カテーテル	テフロンイントロデューサーを介して挿入され、一般的には平均 3 日間程度しか留置されない。
血圧監視システム	動脈カテーテルとともに用いられる。エビデミックおよびエンデミックな院内血流感染に関連している。
末梢挿入中心静脈カテーテル	鎖骨下あるいは頸静脈カテーテル挿入の代替として用いられる。末梢静脈（一般的には橈側あるいは尺側皮静脈）から上大静脈に挿入される。ICU に入院中の患者では、CVC と同程度の感染リスクである。
長期留置型 CVC	外科的に埋め込まれた CVC（ヒックマン、プロビアク、あるいはグローションカテーテルなど）。皮膚の出口に至る皮下トンネル部があり、皮膚出口のすぐ内側にダクロン・カフがある。長期の化学療法、在宅輸液療法、透析を要する患者の血管アクセスに用いられる。
完全埋込デバイス	自己密閉型の中隔のある皮下ポートあるいはリザーバーが皮膚の下にトンネルされる。埋め込まれた正常皮膚の上から穿刺針によってアクセスする。感染率は低い。

注記：CVC, 中心静脈カテーテル

文献のレビューと分析

2009 年の改訂版の作成にあたって、専門家委員会は 2001 年 1 月から 2008 年 6 月までに発表されたデータの評価、分析を行った。2008 年 6 月以降に発表されたデータもまたガイドラインの最終準備に際して考慮された。

PubMed データベースを用い下記の keyword を用いてコンピューターによる文献検索を行った。“catheter-related（カテーテル関連）” “infections（感染）” “cultures（培養）” “management（対処／治療）” “treatment（治療）” “peripheral（末梢）” “non-tunneled（非トンネル型）” “central venous catheter（中心静脈カテーテル）” “arterial catheter（動脈カテーテル）” “implanted catheter（埋め込み型カテーテル）” “pediatric（小児）” “hemodialysis（透析）” “antibiotic lock（抗菌薬ロック）” “bacteremia（菌血症）” “suppurative thrombophlebitis（可能性血栓性静脈炎）” “endocarditis（心内膜炎）” “outbreak（アウトブレイク）”

改訂作業の概要

専門家委員会は他の IDSA ガイドラインの作成に用いられた方法に従い、カテーテル関連感染症の診療に関するエビデンスを評価した。エビデンスの質と推奨度について系統的に格付けを行った（表 2）[3]。

エビデンスに基づくコンセンサスの形成

専門家委員会は対面式の会議を 1 回と遠隔会議を 8 回行い、ガイドラインを完成した。会議では、論点に関する議論、執筆の分担・割り当て、推奨事項の検討を行った。専門家委員会のメンバー全員がガイドライン案の執筆と推敲にあたった。また、外部の査読者からのフィードバックを受けた。全ての協力組織にもガイドラインに対するフィードバックと承認を求めた。下記の組織により本ガイドラインが承認された。米国腎臓内科学会（American Society of Nephrology）ヨーロッパ臨床微生物感染症学会（European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases）、米国小児感染症学会（Pediatric Infectious Diseases Society、米国集中治療医学会、Society for Critical Care Medicine、米国医療疫学学会 Society for Healthcare Epidemiology of America。

ガイドラインは IDSA の SPGC と理事会（the Board of Directors）による審査、承認を受けた後に公開された。

ガイドラインと利益相反

利益相反に対して専門家委員会の全てのメンバーは IDSA の方針に従った。IDSA の方針では、実際もしくは可能性のあるすべての経済的もしくは非経済的な利害関係を開示することが求められる。専門家委員会のメンバーは、IDSA の利益相反開示文書を渡され、本ガイドラインの施行により影響を受ける可能性のある製品を開発している企業との関係を確

認するよう求められた。要求された情報は雇用関係、コンサルタント就任、株式の保有、謝礼金の受領、研究資金の受領、専門家としての証言、企業の顧問委員会の参加であった。専門家委員会は利益相反開示の結果、各自の役割を制限するべきかを個々の事例毎に決定した。利益相反の可能性があるものは、Acknowledgements の項に掲載した。

改定時期

専門家委員会委員長、SPGC のリエゾンアドバイザーおよび委員長により年 1 回の間隔で最新の文献評価を行った結果に基づき、改訂の必要性を決定する。必要な際には専門家委員会のメンバー全員が再招集され、改訂する可能性のある議題について議論する。改訂が適切と考えられる場合には、専門家委員会は本ガイドラインの改訂を SPGC および IDSA の理事会に推奨し、審査と承認を依頼する。

疫学と病因

米国においては毎年 15 億個以上の血管内デバイスが病院

およびクリニックで購入されており、経静脈的補液、薬剤、血液製剤、経静脈栄養、血行動態の監視、血液透析のために用いられている [4]。複数の異なるタイプの血管内カテーテルが現在用いられており (Table3)、そのため感染性合併症も多種多様である (Table4)。本ガイドラインはこれらの合併症に関するものであり、特に CRBSI に焦点をおいている。米国では、集中治療室 (ICU) で毎年 8 万件の中心静脈カテーテル関連血流感染症が発生している [5]。加えて、血流感染のリスクは、血管内デバイス [6]、カテーテルのタイプおよび使用目的、刺入部位、留置する医療従事者の経験および受けた教育、カテーテル使用の頻度、カテーテルの留置期間、患者の特徴、立証された予防指針の使用の有無などによっても異なる [7,8]。このガイドラインでは、短期留置型カテーテルの定義は 14 日以内の留置期間のものとする。

ほとんどの CRBSI は刺入部、カテーテルラインのハブ、もしくは両者から生じる [9]。長期留置型カテーテル、特にトンネル型のカテーテルでは、カテーテルのハブが血流感染症の原因となる微生物の主な感染源である [10]。経皮的に留置され、カフのないカテーテルに関連した CRBSI の場合、最も代表的な原因微生物のグループは、頻度順に、コアグラ

表 4. 一般的に用いられる血管内カテーテル関連感染症の臨床的定義

感染症	定義
カテーテルへの菌の定着 (コロナイゼーション) (catheter colonization)	カテーテル先端、皮下カテーテル断片、カテーテルハブの定量的あるいは半定量的培養により 1 種類以上の微生物の有意な発育がみられる。
静脈炎 (Phlebitis)	カテーテルが挿入されている、あるいは最近まで挿入されていた静脈に沿ってみられる硬結、発赤、熱感、疼痛、圧痛
出口部の感染 (Exit site infection)	
微生物学的 (Microbiological)	カテーテル出口部の渗出物に微生物を認める。血流感染が併存する場合としない場合がある。
臨床的 (Clinical)	カテーテル出口部の 2cm 以内に紅斑、硬結、圧痛を認める。発熱やカテーテル出口部からの膿性渗出物などの他の感染徴候を伴うことがある。血流感染が併存する場合としない場合がある ^a 。
トンネル感染 (Tunnel infection)	カテーテル出口から 2cm 以上離れて、皮下トンネルに沿って圧痛、紅斑、硬結を認める (例: ヒックマン、プロピアックカテーテル)。血流感染が併存する場合としない場合がある ^a 。
ポケット感染 (Pocket infection)	完全埋込デバイスの皮下ポケットに感染性の液体貯留を認める。しばしば、ポケット上の皮膚の圧痛、紅斑、硬結、自然破裂や排液、皮膚の壊死を伴うことがある。血流感染が併存する場合としない場合がある ^a 。
血流感染 (Bloodstream infection)	
注射液関連 (Infusate related)	注射剤と末梢から採取された血液から一致した微生物が発育し、他に明らかな感染源が認められない。
カテーテル関連 (Catheter related)	血管内デバイスの存在する患者の末梢静脈から採取された 1 本以上の血液培養が陽性の菌血症あるいは真菌血症で、感染の臨床症状 (発熱、悪寒、血圧低下など) を認め、(カテーテル以外に) その他の明らかな血流感染源がない。以下のうち 1 つは存在すべきである: 末梢血液培養と同じ微生物 (同種) がカテーテル断片の半定量培養 (15cfu/ カテーテル断片以上) あるいは定量培養 (10 ² cfu/ カテーテル断片以上) で認められる。カテーテル逆血および末梢静脈の同時定量的血液培養で 3:1 cfu/mL 以上の比率で逆血培養由来の菌量が多い。血液培養陽性化の時間差 Differential time to positivity [DTP]; カテーテルハブから得た血液培養が自動血液培養システムで、同時に採取した同量の末梢血培養に比べ、少なくとも 2 時間以上早く陽性化すること)。本定義は感染管理サーベイランス活動で用いられる中心ライン関連血流感染の定義と異なることに注意する。

補記 . 一部、Pearson[18] より使用 . cfu, コロニー形成単位 (colony forming unit).
a サーベイランスの目的では、血液培養が陽性となった患者は、中心ライン関連血流感染があるものとして分類される。

ゼ陰性ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、カンジダ属、腸内グラム陰性桿菌である。外科的に留置したカテーテルや、末梢から留置した中心静脈カテーテルの場合は、コアグラゼ陰性ブドウ球菌、腸内グラム陰性桿菌、黄色ブドウ球菌、緑膿菌が多い [8]。

CRBSI は入院費用および入院期間の増加に関わる独立した因子である [11-14]。これらの感染予防についてのガイドラインが発行されている [7]。

血管内カテーテル関連感染症の診療に関するガイドラインの推奨

診断：いつ、どのようにカテーテル培養と血液培養を行うべきか？

血管内カテーテル培養：推奨事項

一般的事項

1. カテーテル培養はカテーテル関連血流感染症 (CRBSI) を疑ってカテーテルを抜去した際に行う。カテーテル培養はルーチンに行うべきではない (A- II)。
2. カテーテル先端の定性培養は推奨されない (A- II)。
3. 中心静脈カテーテル (CVCs) については、皮下留置部分ではなくカテーテル先端を培養した方がよい (B- III)。
4. 抗菌処理されたカテーテル先端の培養を行うときは特異的な阻害剤を培地に入れる (A- II)。
5. カテーテル先端 5cm の半定量培養 (ロールプレート法) で 15 コロニー形成単位 (cfu) よりも多い、あるいは定量液体培養 (超音波処理) で 10^2 cfu よりも多く菌発育がみられた場合、カテーテルへの菌定着を示している (A- I)。
6. カテーテル感染が疑われる状況でカテーテル刺入部に滲出物があるとき、滲出物の培養及びグラム染色を行う (B- III)。

動脈カテーテルを含む短期留置型カテーテル

7. 短期留置型カテーテルのカテーテル先端培養において、ルーチンの臨床微生物検査にはロールプレート法が推奨される (A- II)。
8. 肺動脈カテーテル感染を疑った場合、イントロデューサーの先端を培養に提出する (A- II)。

長期留置型カテーテル

9. カテーテルの刺入部とカテーテルハブの半定量培養で、同じ微生物を認めても、15cfu 未満であれば、カテーテ

ルは血流感染源でないことを強く示唆する (A- II)。

10. CRBSI の疑いのため静脈アクセス皮下ポートを抜去した場合、カテーテル先端の培養に加えて、ポートのリザーバー内容物を定性培養に提出する (B- II)。

エビデンスの要約

血管内デバイス関連感染症の診断において、臨床所見は感度および特異度が低い、信頼できるものではない。最も感度の高い臨床所見は発熱であるが、特異度は低い。カテーテル刺入部の炎症もしくは膿の所見はより特異度が高いが、感度は低い [4, 15]。血液培養で黄色ブドウ球菌、コアグラゼ陰性ブドウ球菌、カンジダ属が陽性となり、その他に感染源を認めない場合には CRBSI の疑いが強くなる [16-18]。カテーテル抜去から 24 時間以内に臨床症状が改善した場合にはカテーテルが感染源であったと疑われるが、確定はできない [19]。

血管内カテーテル関連感染症の検査室での診断基準は正確であるが、様々な研究において血管内カテーテル関連感染の定義および診断方法が異なり、データの比較が困難となっている [4, 18]。カテーテルの一部が培養に提出された場合は、カテーテルの先端のみを培養するのみで十分であり、カテーテルの皮下部分を培養する必要はない [20]。肺動脈カテーテルを感染の疑いで抜去する場合は、カテーテル自体よりもイントロデューサーの培養が最も成績が良い [21]。半定量 (ロールプレート法) あるいは定量カテーテル培養法 (内腔洗浄法あるいは超音波法) が最も信頼性の高い方法であり、定性的液体培養法に比べ特異度ははるかに高い [22-25]。挿入されて日が浅いカテーテル (挿入されて 14 日間未満) は、カテーテル外表面に沿って皮膚常在菌に汚染されていることがほとんどであるため、ロールプレート法の感度が高い。長期留置されたカテーテル (挿入されて 14 日間以上) においては、カテーテルハブの内腔を介した微生物の血流への拡散の重要性が増してくる。そういったカテーテルの培養法として、ロールプレート法は、内腔表面からもサンプリングする他の方法に比べて感度が落ちるという報告 [10, 26] もあるが、問題にならないとする報告 [27] もある。皮下ポートに関しては、CRBSI の診断にはポートリザーバー内容物の培養の方がカテーテル先端培養よりも感度がよい [28-30]。

抗菌薬コーティングは培養偽陰性につながりうる [31, 32]。銀サルファジアジンあるいはクロルヘキシジンコーティングカテーテルでは、特異的な阻害剤を用いることでこの効果を無効にすることができるが、ミノサイクリンあるいはリファンピンコーティングのカテーテルではそうした方法は使用できない [31, 32]。銀サルファジアジンあるいはクロルヘキシジン培養時の阻害剤溶液の具体的な成分は他文献を参照されたい [31]。

表 5. 分離病原体に対するカテーテル関連血流感染症の成人における静注抗菌薬治療

病原体	推奨治療	投与量の例 ^a	代替治療	コメント
グラム陽性球菌				
黄色ブドウ球菌				
メチシリン感受性	抗ペニシリナーゼ Pen ^b	Naf または Oxa 2g 4 時間毎	Cfaz 2g 8 時間毎, または バンコマイシン 15mg/kg 12 時間毎	抗ペニシリナーゼ Pen またはセファロスポリンの方がバンコマイシン ^c よりも望ましい。血液透析患者では, 20mg/kg (実測体重) で計算し、最も近い 500mg ごとの単位に切り上げて、透析後に投与する。
メチシリン耐性	Vm	Vm 15mg/kg 12 時間毎	ダブトマイシン 6-8mg/kg/日, または リネゾリドまたは Vm + (Rif または Gm), TMP-SMZ 単独 (感受性があれば)	Vm 低感受性もしくは耐性の黄色ブドウ球菌が報告されている。リネゾリドやダブトマイシンへの耐性も報告されている。
コアグララーゼ陰性ブドウ球菌				
メチシリン感受性	抗ペニシリナーゼ Pen	Naf または Oxa 2g 4 時間毎	第 1 世代 Csp または Vm または TMP-SMZ (感受性があれば)	Vm は Naf と Oxa よりも用量・用法の点で優位だが, Vm 耐性が増加しているという懸念があるため Naf・Oxa が好まれる。
メチシリン耐性	Vm	Vm 15mg/kg 12 時間毎	ダブトマイシン 6mg/kg/日, リネゾリド, または Quin/Dalf	体重 40kg 未満の成人ではリネゾリドは 10mg/kg とすべきである。リネゾリド耐性も報告されている。
腸球菌 (<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>)				
Amp 感受性	(Amp または Pen) ± アミノグリコシド	Amp 2g 4 時間毎または 6 時間毎, または Amp ± Gm 1mg/kg 8 時間毎	Vm	Vm は Amp よりも用量・用法の点で優位だが, Vm 耐性の懸念はある。
Amp 耐性, Vm 感受性	Vm ± アミノグリコシド	Vm 15mg/kg 12 時間毎 ± Gm 1mg/kg 8 時間毎	リネゾリドまたはダブトマイシン 6mg/ kg/日	Quin/Dalf は <i>E. faecalis</i> には無効。
Amp 耐性, Vm 耐性	リネゾリドまたは ダブトマイシン	リネゾリド 600mg 12 時間毎または ダブトマイシン 6mg/kg/日	Quin/Dalf 7.5mg/kg 8 時間毎	Vm 耐性腸球菌の感受性は様々である。Quin/Dalf は <i>E. faecalis</i> には無効。
グラム陰性桿菌 ^d				
大腸菌, クレブシエラ属				
基質拡張型βラクタマーゼ (ESBL) 陰性	第 3 世代 Csp	Ctri 1-2g/日	Cpfx または Atm	分離株の感受性は様々である。
ESBL 陽性	カルバペネム	Erta 1g/日, Imi 500mg 6 時間毎, Mero 1g 8 時間毎, またはドリベネ ム 500mg 8 時間毎	Cpfx または Atm	分離株の感受性は様々である。
エンテロバクター属, <i>Serratia marcescens</i>	カルバペネム	Erta 1g/日, Imi 500mg 6 時間毎, Mero 1g 8 時間毎	セフェピムまたは Cpfx	分離株の感受性は様々である。
アシネトバクター属	Amp/Sulb または カルバペネム	Amp/Sulb 3g 6 時間毎, Imi 500mg 6 時間毎, Mero 1g 8 時間毎	...	分離株の感受性は様々である。

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	TMP-SMZ	TMP-SMZ 3-5mg/kg 8 時間毎	Tic/Clv	
緑膿菌	第 4 世代 Csp またはカルバペネム, または Pip/Tazo ±アミノグリコシド	セフェピム 2g 8 時間毎, または Imi 500mg 6 時間毎, または Mero 1g 8 時間毎, または Pip/Tazo 4.5g 6 時間毎, アミカシン 15mg/kg 24 時間毎, または Tm 5-7mg/kg 24 時間毎.	...	分離株の感受性は様々である.
<i>Burkholderia cepacia</i>	TMP-SMZ またはカルバペネム	TMP-SMZ 3-5mg/kg 8 時間毎, Imi 500mg 6 時間毎, Mero 1g 8 時間毎.	...	<i>B. acidovorans</i> , <i>B. picketii</i> といった他の種に対しても同じ抗菌薬が有効である可能性がある.
真菌				
<i>Candida albicans</i> またはその他の <i>Candida</i> 属	エキノカンディンまたはフルコナゾール (もし感受性があれば)	カスボファンギン 70mg ローディング後, 50mg/日, ミカファンギン 100mg/日, アニデュラファンギン 200mg ローディング後, 100mg/日, またはフルコナゾール 400-600mg/日	AmB 脂質製剤	重症患者では、真菌が同定されるまでは、エキノカンディンを使用すべきである.
稀な病原体				
<i>Corynebacterium jeikeim</i> (Group JK)	Vm	Vm 15mg/kg 12 時間毎	リネゾリド (in vitro での活性に基づく)	他の <i>corynebacteria</i> では感受性を確認する.
<i>Chryseobacterium (Flavobacterium)</i> 属	フルオロキノロン (例: Lvfx)	Lvfx 750mg 24 時間毎	TMP-SMZ, Imi, または Mero	In vitro での活性に基づく.
<i>Ochrobacterium anthropi</i>	TMP-SMZ またはフルオロキノロン	TMP-SMZ 3-5mg/kg 8 時間毎, または Cpfx 400mg 12 時間毎	Imi または Mero または Erta または ドリベネム+アミノグリコシド	...
<i>Malassezia furfur</i>	AmB	...	ポリコナゾール	静脈内脂質投与があれば中止すべきである. 専門家によってはカテーテル抜去を推奨する.
<i>Mycobacterium</i> 属	種によって感受性は異なる	...	...	種によって抗菌薬感受性の幅が広い [256, 257]

備考. リネゾリドに関する重要な抗菌薬治療の問題点については本文中の黄色ブドウ球菌の項を参照.

AmB, アムホテリシン B; Amp, アンピシリン; Atm, アズトレオナム; Cfaz, セファゾリン; Clv, クラバン酸; Cpfx, シプロフロキサシン; Csp, セファロスポリン; Ctri, セフトリアキソン; Erta, エルタペネム; Gm, ゲンタマイシン; Imi, イミペネム; Lvfx, レボフロキサシン; Mero, メロベネム; Naf, ナフシリン; Oxa, オキサシリン; Pen, ペニシリン; po, 経口; Pip, ピペラシリン; Quin/Dalf, キヌプリスチン/ダルホプリスチン; Rif, リファンピン; Sulb, スルバクタム; Tazo, タゾバクタム; Tic, チカルシリン; Tm, トブラマイシン; TMP-SMZ, トリメトプリム-スルファメトキサゾール; Vm, バンコマイシン.

a 腎機能、肝機能が正常で薬物相互作用のない成人の初回抗菌薬投与量. フルオロキノロンは 18 歳未満には使用すべきでない (小児感染症における治療の項参照 [256, 257]).

b もし感受性株であればペニシリン.

c 治療開始した最初の 5 日間はアミノグリコシドを併用する臨床医もいる.

d 菌は分離されたが感受性結果が未着の場合

カテーテル抜去をすることなく、カテーテル関連感染を診断するため、様々な方法が用いられてきた。カテーテル挿入部の半径 3cm 以内を拭った湿った綿スワブとカテーテルハブの内腔を拭ったアルギン酸スワブの半定量培養を行う方法がある (1つのハブにつき1スワブ)。スワブ検体を血液寒天培地に塗布し、挿入部とハブの培養から同一の菌が 15cfu/ 培地以上発育し、それが末梢静脈の血液培養で検出された菌と同じであった場合に CRBSI を示唆する [33]。また、本手法は、両スワブからの発育が 15cfu/ 培地未満である場合には CRBSI に対し高い陰性的中率がある。

血液培養：推奨

11. 抗菌薬開始前に血液培養検体を採取する (図 1) (A-I)。
12. 可能であれば、フレボトミーチーム (採血チーム) が血液培養を採取する (A- II)。
13. 皮膚から採血する場合の皮膚消毒は、ポビドンヨードよりも、アルコールまたはヨードチンキ (アルコール入りヨード)、クロルヘキシジンアルコール (0.5% より濃いもの) を用いて、コンタミネーションを防ぐために、十分な皮膚への接触時間及び乾燥時間を取るべきである (A-I)。
14. カテーテルから採血する場合には、カテーテルハブをアルコールまたはヨードチンキまたはクロルヘキシジンアルコール (0.5% より濃いもの) で消毒し、コンタミネーションを防ぐために十分乾燥させる (A-I)。
15. CRBSI を疑った際、抗菌薬投与前にカテーテルと末梢静脈から 1 セットずつ計 2 セットの検体を採取し、ボトルにはどこから採取したかわかるように印をつけておく (A- II)。
16. 血液検体が末梢静脈から採取できない場合には、異なるカテーテル・ルーメンから 2 セット以上の検体を採取することが奨められる (B- III)。このような状況で全てのカテーテル・ルーメンから血液培養の検体を採取するべきかどうかは明らかでない (C- III)。
17. CRBSI の確定診断には、少なくとも 1 セットの皮膚から採血した血液培養とカテーテル先端培養から同じ微生物が検出されることが必要である (A-I)。もしくは 2 つの血液培養検体 (1つはカテーテルハブ、もう 1つは末梢静脈から採血) で、CRBSI の基準 (定量の血液培養結果、もしくは血液培養陽性化までの時間差 [DTP : differential time to positivity]) を満たすことで確定診断することもできる (A- II)。もしくは、2つのカテーテル・ルーメンから血液培養を定量培養して、一方のコロニー数が他方の 3 倍以上であれば、おそらく CRBSI を示唆する (B- II)。この場合、DTP の基準は、使えるかどうかかわかっていない (C- III)。
18. 定量の血液培養については、カテーテルより採取した血

液から検出される微生物のコロニー数が、末梢から採取されたもののコロニー数の 3 倍以上であれば、カテーテル関連血流感染症の確定になる (A- II)。

19. DTP については、カテーテルから採取した血液検体の方が、末梢から採取された血液検体よりも少なくとも 2 時間以上早く陽性になることをもって CRBSI の確定になる (A- II)。
20. 定量血液培養または DTP については抗菌薬投与前の採取、かつボトルあたりの血液量を同じ量にする必要がある (A- II)。
21. CRBSI に対する抗菌薬治療終了後にルーチンに血液培養を採取するべきかどうかについてのエビデンスは不十分である (C- III)。

エビデンスの概要

血液培養に関する一般的事項

全身の感染兆候を伴うカテーテルへのコロナイゼーションはカテーテル関連感染を示唆するものの、CRBSI の確定診断には、カテーテル先端あるいはカテーテル逆血培養と一致した微生物が、末梢静脈血培養で陽性となり、上記に述べた定量培養あるいは DTP 基準を満たすことが必要である。すべての診断的微生物学的手法の精度は、検査前確率が上がるほど劇的に上昇する。そのため、血管内カテーテル関連感染症の診断試験は、その疑いが濃厚な場合以外は施行してはならない。総じて、定量的血液培養が CRBSI を診断する上で最も精度がよい方法である [34, 35]。短期留置型カテーテルの CRBSI の診断において、単独で優位性のある検査はない。長期留置型カテーテル留置患者における CRBSI の診断では、定量的血液培養が最も精密な検査であるが、DTP も高い精度を持っている。いずれの方法もカテーテルの抜去を必要としない。末梢静脈から血液培養検体を採取できない場合には、異なるカテーテル・ルーメンから 2 セット以上の逆血培養を採取すべきである [36]。

血管内デバイスに関連する感染症のマネージメントを扱う本文書で使用される CRBSI の定義は、中心ライン関連血流感染 (Central line-associated bloodstream infection) を定義するために用いられるサーベイランス定義とは異なることを理解することが重要である [37]。

血液培養コンタミネーションに関わる事項、末梢血液検体、末梢・カテーテル逆血血液検体の同時採取

フレボトミーチーム (採血チーム) が血液培養を採取する場合、コンタミネーション率は低くなる [38]。ポビドン・ヨードを用いる場合に比べ、アルコール、クロルヘキシジンアル

コール (> 0.5%)、ヨードチンキ (10%) による皮膚消毒を行うことでコンタミネーション率は低減する [39, 40]。新しく挿入された静脈カテーテルから採取した血液検体のコンタミネーション率は末梢静脈から採取した血液検体に比べて高い [41, 42]。使用中のカテーテルから採取した血液検体は、経皮的な血液検体と比較し、高い偽陽性結果と関連している [43]。そのため、末梢静脈から得られた血液検体の培養は、カテーテル逆血に比べて特異度が高く、陽性的中率が高い [44, 45]。末梢静脈採取、カテーテル逆血採取のいずれも血液培養の陰性的中率は優れている。

CVC と末梢血の血液培養の DTP

DTP は、持続的な血液培養の発育モニタリング (放射分析法など) を用い、カテーテルおよび末梢静脈から得られた定性的血液培養陽性化の時間の差 (DTP) を比較する。微生物の発育の検出に要する培養時間は、血液培養ボトルに接種された微生物の量が多いほど短くなる [46]。

担癌患者と ICU に入院中の短期留置型あるいは長期留置型カテーテル留置患者において、本方法は定量的血液培養に匹敵する精度をもち、より優れた費用対効果を持つことが示されている [35, 47-49]。大半の微生物検査室は定量的血液培養を施行していないが、多くの検査室では DTP は計測可能である。抗菌薬をすでに投与されている患者においては、DTP では CRBSI とそれ以外を区別することは難しいかもしれない [50]。

迅速診断技術

最近の 16S リボソーム DNA を標的とした PCR は、カテーテル関連感染の診断に感度・特異度ともに良好であるが、臨床微生物検査室でルーチンには使用されていない [51]。

カテーテル関連感染症は一般的にどのように治療すべきか？

推奨事項

22. 抗菌薬の治療期間は、血液培養が陰性化した最初の日を治療開始 1 日目とする (C-III)。
23. バンコマイシンは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の感染頻度が高い医療環境では経験的治療として推奨される；MRSA の中でバンコマイシンの最小発育阻止濃度 (MIC) が $2 \mu\text{g/ml}$ を超えるものが多い施設ではダプトマイシンのような代替薬が推奨される (A-II)。
24. リネゾリドは経験的治療では使用すべきではない (A-I)。(すなわち、CRBSI と確定されていない疑い症例)
25. グラム陰性桿菌の経験的治療は、各地域や施設での抗菌薬感受性の状況や重症度による (例：4 世代セファロスポリン、カルバペネム、 β ラクタム / β -ラクタマーゼ阻害剤配合薬、これらにアミノグリコシドを加える場合

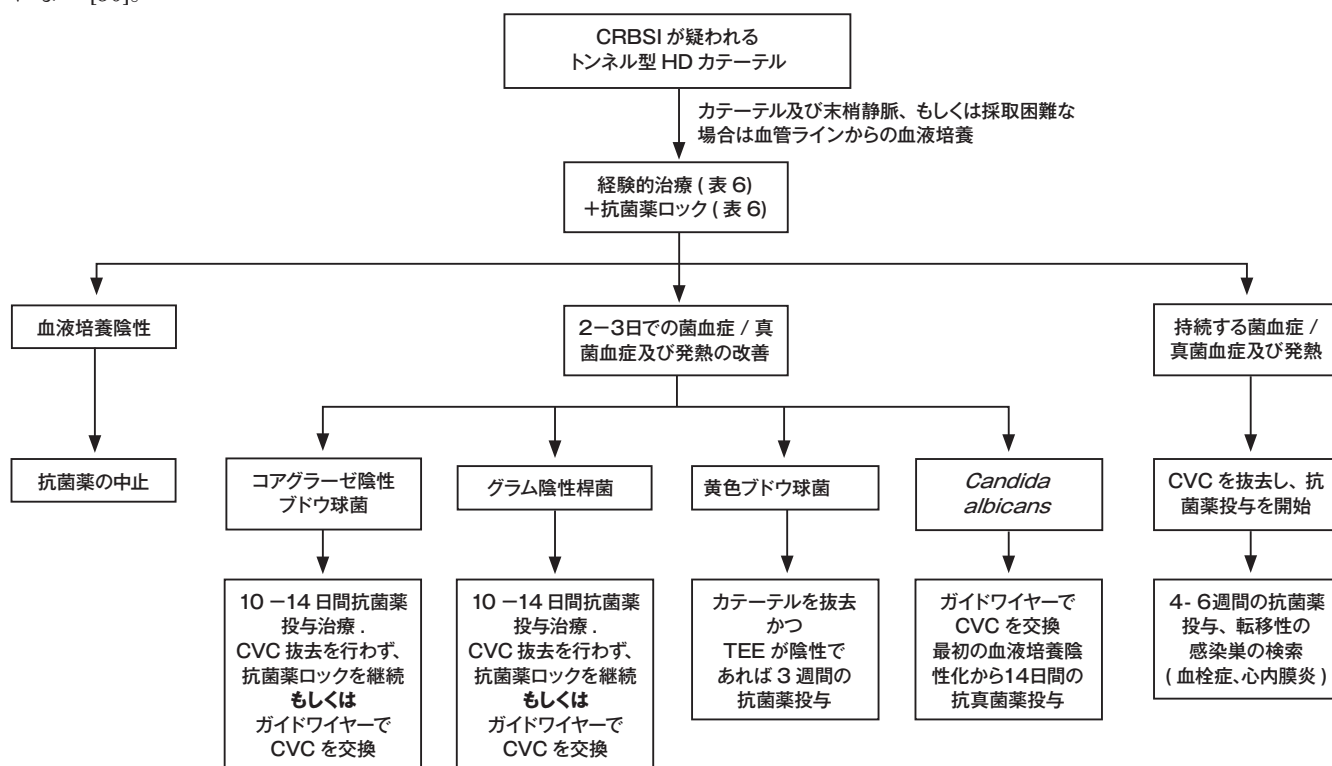


図 4. トンネル型カテーテルを用いた血液透析 (HD) 施行中の患者におけるカテーテル関連血流感染症 (CRBSI)
BC: 血液培養, CVC: 中心静脈カテーテル, TEE: 経食道心臓超音波検査

もある) (A- II)。

26. 好中球減少患者や重症敗血症患者、あるいは多剤耐性菌を保菌していることがわかっている患者では、感受性結果が判明し抗菌薬の de-escalation ができるまでは、緑膿菌のような多剤耐性グラム陰性桿菌に対し経験的に抗菌薬併用療法を行うべきである (A- II)。
27. 鼠径部にカテーテルが入っている CRBSI が疑われる重症患者においては、グラム陽性菌の治療に加えて、経験的にグラム陰性桿菌、カンジダ属についても治療を行うべきである (A- II)。
28. 中心静脈栄養療法 (Total Parenteral Nutrition)、広域抗菌薬の長期間使用、血液悪性腫瘍、造血幹細胞移植または固形臓器移植後、鼠径部のカテーテル、複数部位でカンジダ属を保菌している場合などのリスクファクターを有する敗血症患者に対しては、カテーテル関連カンジダ血症を疑って経験的に治療するべきである (B- II)。
29. カテーテル関連カンジダ血症を疑って経験的に治療する時は、エキノキャンディンを用いる。以下の場合には、フルコナゾールでもよい (A- II) : 3 ヶ月以内にアゾール系薬剤の投与歴がなく、*Candida krusei* または *Candida glabrata* のリスクが非常に低い医療機関の場合 (A- III)。
30. カテーテルの温存には抗菌薬ロック療法を行う (B- II) ; しかし、抗菌薬ロック療法が使用できない時は、抗菌薬の全身投与を菌の定着したカテーテルから行うべきである (C- III)。
31. カテーテル抜去後も 72 時間以上真菌血症または菌血症が持続する場合、4 ~ 6 週間の治療が推奨される。(黄色ブドウ球菌感染では A- II ; 他の病原体では C- III)。感染性心内膜炎や化膿性血栓性静脈炎の合併が判明した場合や小児の骨髓炎患者でも 4 ~ 6 週間の治療が推奨される ; 成人の骨髓炎治療では 6 ~ 8 週間の治療が推奨される (図 2、3) (A- II)。
32. CRBSI 患者で、重症敗血症、化膿性血栓性静脈炎、感染性心内膜炎、有効な抗菌薬を投与しても 72 時間以上血流感染が持続する場合、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、真菌、抗酸菌による感染、のいずれの状態にある場合は、長期留置型カテーテルを抜去すべきである (A- II)。短期留置型カテーテルはグラム陰性桿菌、黄色ブドウ球菌、腸球菌、真菌、抗酸菌による CRBSI の場合に抜去すべきである (A- II)。
33. カテーテル温存を試みる場合は、適切な抗菌薬開始後 72 時間以降の血液培養 (2 セット / 日 ; 新生児であれば、1 セットでもよい) も陽性となれば、カテーテルは抜去すべきである (B- II)。
34. 病原性が低くても除去することが難しい微生物 (例 : パ

シラス属、マイクロコッカス属、プロピオニバクテリア) による長期留置型及び短期留置型カテーテル関連血流感染症の場合、少なくとも末梢静脈から採取された 1 セットを含む複数回の血液培養陽性結果によりコンタミネーションが除外された場合には抜去すべきである (B- III)。

35. 生存のために長期留置型カテーテルの使用が必要な多くの患者 (血液透析患者や短腸症候群の患者) において血管へのアクセスは限られている。このため、非複雑性の長期留置型カテーテル関連血流感染症で、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、バシラス属、マイクロコッカス属、プロピオニバクテリア、真菌、抗酸菌以外のものが原因の場合は、カテーテルを抜去せずに治療を試みるべきである。この場合、全身抗菌薬投与及び抗菌薬ロック療法を併用する (B- II)。
36. CRBSI を示唆する血液培養陽性結果が報告された時点で、自動的に標準治療のアドバイスがなされるようなシステムがあれば、IDSA ガイドラインへのコンプライアンスを改善しうる (B- II)。
37. ウロキナーゼやその他の血栓溶解剤は CRBSI 患者への補助療法としては推奨されない (B- I)。
38. カテーテル留置中の患者の血液培養でコアグラゼ陰性ブドウ球菌が 1 セットのみ陽性になった場合は、抗菌薬投与やカテーテル抜去を行う前にカテーテルからの血液培養と末梢血液培養を追加で採取し、真の血流感染か否かとカテーテルが感染源かどうかを確認する (A- II)。

エビデンスの概要

カテーテル関連感染症の抗菌薬治療は、初期にはしばしば経験的に行われる。初期抗菌薬の選択は患者の臨床的重症度、感染の危険因子、個別の血管内デバイスに関連しやすい病原体、などによる (図 1、表 5)。抗菌薬治療とカテーテル抜去に関する、最も大規模な CRBSI 治療の比較試験では、169 例中 149 例 (88%) において治療終了 1 ~ 2 週間後の評価にて微生物学的に治療の成功が確認された。98 例の黄色ブドウ球菌による CRBSI では微生物学的治療成功率は 83% であった [52]。コアグラゼ陰性ブドウ球菌はカテーテル関連感染症の原因微生物の中で最も頻度が高い。経験的治療を選ぶ際は、そのほとんどがメチシリン耐性である点を考慮するべきである [53, 54]。MRSA 菌血症においてはバンコマイシンの MIC 2 µg/mL 以上であることは、臨床的成功の低さと関連している [55, 56]。ガイドラインに準じた標準治療のアドバイスが、すべての CRBSI で明確に定型化されるべきである。そのような標準化治療が治療にあたる臨床医に自動的に知らされるシステムがあれば、ガイドラインへのコンプライアンスは有意に増加する [57]。

表 6. 小児における抗菌薬の投与量

薬剤	静脈内投与の用量	1日最大投与量	コメント
アミカシン	新生児：生後 0–4 週かつ 1200g 未満，7.5 mg/kg を 18–24 時間毎；生後 7 日以下かつ 1200–2000 g，7.5 mg/kg を 12 時間毎；生後 7 日以下かつ 2000 g を超える場合，7.5–10 mg/kg を 12 時間毎；生後 7 日を超えかつ 1200–2000g，7.5–10 mg/kg を 8–12 時間毎；生後 7 日を超えかつ 2000 g を超えるもの，10 mg/kg を 8 時間毎 乳児及び小児：15–22.5 mg/kg/ 日を 8 時間毎に分割して投与		血中濃度測定により必要があれば、初回投与量として 30 mg/kg/ 日を 8 時間毎に分割投与を勧める専門家もいる（すなわち、嚢胞性線維症や発熱性好中球減少患者）
アンピシリン	新生児：生後 7 日以下かつ 2000g 以下：50 mg/kg/ 日を 12 時間毎に分割投与；生後 7 日以下かつ 2000 g を超える場合，75 mg/kg/ 日を 8 時間毎に分割投与；生後 7 日を超えかつ 1200 g 未満，50 mg/kg/ 日を 12 時間毎に分割投与；生後 7 日を超えかつ 1200–2000 g，75 mg/kg/ 日を 8 時間毎に分割投与；生後 7 日を超えかつ 2000 g を超える場合，100 mg/kg/ 日を 6 時間毎に分割して投与 乳児及び小児：100–200 mg/kg/ 日を 6 時間毎に分割して投与	12g	
アンピシリン・スルバクタム	1 か月以上の乳児：アンピシリン量として 100–150 mg/kg/ 日を 6 時間毎に分割投与 小児：アンピシリン量として 100–200 mg/kg/ 日を 6 時間毎に分割投与	アンピシリン量として 8 g	
アニデュラファンギン	2– 17 歳の小児 ^a ：1.5 mg/kg/ 日	100 mg	小児における使用経験は限られている
カスポファンギン	静脈内投与量：生後 3 ヶ月 – 17 歳までの乳児及び小児：ローディング用量として 70 mg/m ² / 日を 1 日目に投与し、以降 50 mg/m ² / 日	70 mg; 臨床的反応が不十分であれば、70mg/m ² / 日まで増量可	
セファゾリン	静脈内投与量：新生児，生後 7 日以内：40 mg/kg/ 日を 12 時間毎に分割投与；生後 7 日を超え、かつ 2000 g 以下の場合：40 mg/kg/ 日を 12 時間毎に分割して投与；生後 7 日を超え、かつ 2000 g を超える場合：60 mg/kg/ 日を 8 時間毎に分割して投与 乳児及び小児：50 mg/kg/ 日を 8 時間毎に分割して投与		
セフェピム	生後 14 日以内の新生児：30 mg/kg を 12 時間毎 生後 14 日を超える乳児 ^b と 40 kg 以下の小児：50 mg/kg を 12 時間毎		2 週から 2 か月までの乳児には推奨が存在しない
セフトアジジム	新生児：生後 0–4 週かつ 1200 g 未満，100 mg/kg/ 日を 12 時間毎に分割して投与；生後 7 日以内かつ 1200–2000 g，100 mg/kg/ 日を 12 時間毎に分割投与；生後 7 日以内かつ 2000 g を超える場合：100–150 mg/kg/ 日を分割して 8–12 時間毎に投与；生後 7 日を超えてかつ 1200 g 以上，150 mg/kg/ 日を 8 時間毎に分割投与 乳児及び 12 歳以下の小児：100–150 mg/kg/ 日を 8 時間毎に分割して投与	6g	
セフォタキシム	静脈内投与量：生後 0–4 週かつ 1200 g 未満の新生児，100 mg/kg/ 日を 12 時間毎に分割して投与；生後 7 日以内かつ 1200–2000 g，100 mg/kg/ 日を 12 時間毎に分割投与；生後 7 日以内かつ 2000 g を超える場合：100–150 mg/kg/ 日を分割して 8–12 時間毎に投与；生後 7 日を超えてかつ 1200–2000g，150 mg/kg/ 日を 8 時間毎に分割投与；生後 7 日を超えてかつ 2000g を超える場合：150–200 mg/kg/ 日を 6–8 時間毎に分割投与 乳児及び 50kg 未満の小児：100–200 mg/kg/ 日を 6–8 時間毎に分割して投与；12 歳を超え 50 kg 以上：1–2 g を 6–8 時間毎		
セフトリアキソン	新生児：生後 7 日以内，50 mg/kg/ 日を 24 時間毎；生後 7 日を超え 2000g 以下，50 mg/kg/ 日を 24 時間毎；生後 7 日を超えかつ 2000 g を超える場合，50–75 mg/kg/ 日を 24 時間毎 乳児及び小児：50–75 mg/kg/ 日を 12–24 時間毎に分割投与		高ビリルビン血症の小児では使用すべきでない
シプロフロキサシン	新生児：7–40 mg/kg/ 日を 12 時間毎に分割して投与 乳児及び小児：20–30 mg/kg/ 日を 12 時間毎に分割して投与	800mg	新生児における使用経験は限られている。使用前に小児におけるフルオロキノロン使用のリスクと利点を検討する

フルコナゾール	生後 14 日を超える新生児, 乳児及び小児: 12 mg/kg/ 日を 1 日 1 回		
ゲンタマイシン	新生児: 未熟児かつ 1000g 未満, 3.5mg/kg 24 時間毎; 0-4 週かつ 1200g 未満, 2.5 mg/kg を 18-24 時間毎; 生後 7 日以内: 2.5mg/kg を 12 時間毎; 生後 7 日を超え、かつ 1200-2000g, 2.5mg/kg を 8-12 時間毎; 生後 7 日を超え 2000g を超える場合, 2.5 mg/kg を 8 時間毎; 腎機能が正常な未熟児における 1 日 1 回投与量, 3.5-4mg/kg を 24 時間毎; 腎機能が正常な満期新生児における 1 日 1 回投与量, 3.5-5 mg/kg を 24 時間毎 乳児と 5 歳未満の小児: 2.5mg/kg を 8 時間毎; 腎機能が正常な場合の 1 日 1 回投与量, 5-7.5 mg/kg を 24 時間毎 5 歳以上の小児: 2-2.5 mg/kg を 8 時間毎; 腎機能が正常な場合の 1 日 1 回投与量, 5-7.5mg/kg を 24 時間毎		血中濃度測定により必要があれば、より高用量、もしくは頻回の投与 (例 6 時間毎) を要するケースもありうる (すなわち嚢胞性線維症、重症の熱傷、発熱性好中球減少患者)
イミベネム・シラスタチン	新生児: 生後 0-4 週かつ 1200g 未満, 20mg/kg を 18-24 時間毎; 生後 7 日以下かつ 1200-1500g, 40mg/kg/ 日を分割して 12 時間毎に投与; 生後 7 日以内かつ 1500g を超える場合, 50mg/kg/ 日を分割して 12 時間毎に投与; 生後 7 日を超え、かつ 1200-1500g, 40mg/kg/ 日を分割して 12 時間毎に投与; 生後 7 日を超えかつ 1500g を超える場合, 75 mg/kg/ 日を分割して 8 時間毎に投与 3 ヶ月未満の乳児: 100mg/kg/ 日を分割して 6 時間毎投与 3 ヶ月以上の乳児と小児: 60-100mg/kg/ 日を分割し 6 時間毎投与	4g	
レボフロキサシン	6 ヶ月から 5 歳までの小児: 10mg/kg を 12 時間毎 5 歳以上: 10mg/kg を 24 時間毎、最大投与量は 500mg	500mg	小児での使用経験は限られている。使用前に小児におけるフルオロキノロン使用のリスクと利点を検討する
リネゾリド	新生児: 0-4 週かつ出生時体重 1200g 未満: 10mg/kg を 8-12 時間毎 (注意: 妊娠期間 34 週未満及び生後 1 週未満の患者では 12 時間毎に使用); 生後 7 日未満かつ出生時体重が 1200g 以上, 10mg/kg を 8-12 時間毎 (注意: 妊娠期間 34 週未満及び生後 1 週未満の患者では 12 時間毎に使用); 生後 7 日以上かつ 1200g 以上, 10 mg/kg を 8 時間毎 乳児と 12 歳未満の小児: 10mg/kg を 8 時間毎 12 歳以上の青少年: 10mg/kg を 12 時間毎	600mg	
メロペネム	新生児: 生後 0-7 日, 20mg/kg を 12 時間毎; 生後 7 日を超えてかつ 1200-2000g, 20mg/kg を 12 時間毎; 生後 7 日を超えてかつ 2000g を超える場合, 20mg/kg を 8 時間毎。 3 ヶ月以上の乳児及び小児: 20 mg/kg を 8 時間毎	1g	
ミカファンギン	2 歳を超える小児: 1-4 mg/kg/ 日	150mg	幼い小児、乳児、新生児ではより高用量が必要になりうるが、現在のところ推奨は存在しない
ナフシリン	新生児: 0-4 週かつ 1200g 未満, 50mg/kg/ 日を分割して 12 時間毎に投与; 生後 7 日以下及び 1200-2000g, 50mg/kg/ 日を分割して 12 時間毎に投与; 生後 7 日以下かつ 2000g を超える場合, 75mg/kg/ 日を分割して 8 時間毎投与; 生後 7 日を超え、かつ 1200-2000g, 75mg/kg/ 日を分割して 8 時間毎に投与; 生後 7 日を超えかつ 2000g を超える場合, 100 mg/kg/ 日を分割して 6 時間毎に投与 乳児と小児: 100-200mg/kg/ 日を分割して 4-6 時間毎に投与	12g	
オキサシリン	新生児: 生後 0-4 週かつ 1200g 未満, 50mg/kg/ 日を分割して 12 時間毎に投与; 生後 7 日未満及び 1200-2000g, 50-100mg/kg/ 日を分割して 12 時間毎に投与; 生後 7 日未満かつ 2000g を超える場合, 75-150mg/kg/ 日を分割して 8 時間毎投与; 生後 7 日以上かつ 1200-2000 g, 75-150mg/kg/ 日を分割して 8 時間毎に投与; 生後 7 日以上かつ 2000g を超える場合, 100-200mg/kg/ 日を分割して 6 時間毎に投与 乳児と小児: 150-200mg/kg/ 日を分割して 4-6 時間毎に投与	12g	
キヌプリスチン / ダルフォプリスチン	乳児と小児: 7.5mg/kg/ 日を 8 時間毎に投与		小児における使用経験は限られている。推奨用量は 0.1-18 歳に基づくもの

チカルシリン	新生児：生後7日以下及び2000g以下，150mg/kg/日を分割して12時間毎に投与；生後7日以下かつ2000gを超える場合，225mg/kg/日を分割して8時間毎投与；生後7日を超えかつ1200g未満，150mg/kg/日を分割して12時間毎に投与；生後7日を超えかつ1200-2000g，225mg/kg/日を分割して8時間毎に投与。生後7日を超えかつ2000gを超える場合，300mg/kg/日を分割して6-8時間毎に投与 乳児と小児：200-300mg/kg/日を分割して4-6時間毎に投与	24g
トブラマイシン	新生児：1000g未満の未熟児，3.5mg/kgを24時間毎；生後0-4週かつ1200g未満，2.5mg/kgを18時間毎；生後7日以下かつ1200-2000g，2.5mg/kgを12時間毎；生後7日以下かつ2000gを超える場合，2.5mg/kgを12時間毎 乳児及び5歳未満の小児：2.5mg/kgを8時間毎 5歳以上の小児：2-2.5mg/kgを8時間毎	血中濃度測定により必要があれば、より高用量、もしくは頻回の投与（例 6 時間毎）を要するケースもありうる （すなわち嚢胞性線維症、重症の熱傷、発熱性好中球減少患者）
トリメトプリム / スルファメトキサゾール	2ヶ月を超える乳児と小児：軽症—中等症の感染症，トリメトプリム量として6-12mg/kg/日を分割して12時間毎に投与；重症感染症，トリメトプリム量として15-20mg/kg/日を分割して6-8時間毎に投与	
バンコマイシン	新生児：生後7日以下かつ1200g未満，15mg/kg/日を24時間毎；生後7日以下かつ1200-2000g，10-15mg/kgを12-18時間毎；生後7日以下かつ2000gを超える場合，10-15mg/kgを8-12時間毎；生後7日を超えかつ1200g未満の場合，15mg/kg/日を24時間毎；生後7日かつ1200-2000g，10-15mg/kgを8-12時間毎；生後7日を超えかつ2000gを超える場合，15-20mg/kgを8時間毎 乳児及び小児：40mg/kg/日を分割し、6-8時間毎に投与	
ポリコナゾール	2歳を超える小児：1日目には6mg/kgを12時間毎に2回投与（ローディング用量）。翌日から4mg/kgを12時間毎に投与（注意：8mg/kgを12時間毎の高用量の投与も報告がある）	

注釈．他に記載のない場合は経静脈投与量は小児 Lexi-Comp ウェブサイトに基づく [279]。他に記載のない場合、新生児とは4週未満、乳児とは4週から1歳までをさす。a Benjamin et al. [280], b [281].

デバイス関連感染に対する治療期間に関する特異的な推奨を支持する強固なデータはないが、専門家委員会の推奨を図1-4に示した。CRBSIの管理は、カテーテルを抜去するか温存するか、また複雑性CRBSI（化膿性血栓性静脈炎、感染性心内膜炎、骨髄炎、転移性感染巣の可能性）か非複雑性CRBSIか、によって区別されなければならない（図1-4）。ウロキナーゼ等の静注血栓溶解薬はCRBSIの補助治療として用いてはならない[58,59]。

短期留置型末梢静脈カテーテル関連感染症の治療の特徴は何か？

推奨事項

39. 疼痛・硬結・発赤・浸出物を伴う末梢静脈カテーテルは抜去しなければならない（A-I）。
40. 免疫不全患者においては、カテーテル刺入部からのすべての滲出物のグラム染色、一般細菌培養、さらに適応があれば真菌・抗酸菌培養を行わなければならない（A-II）。

表 7. 透析患者におけるカテーテル関連血流感染症の特徴

通常外来患者である。
透析中に経静脈的に抗菌薬投与が可能である。
透析外来は病院から離れている場合が多い
医師は常駐していない場合も多い。
血液培養検体は通常遠隔地にある検査室に送られるため、培養が遅れる場合がある。
抗菌薬の血中濃度検査は遠隔地にある検査室で行われるため結果がすぐ入手できない。
末梢静脈へのアクセスは不可能な場合、もしくは避ける必要のある場合が多い。
定量的な末梢血液培養とカテーテル培養が透析中に採取された場合、結果が異なるかどうかは不明である。
緊急に新しいカテーテルを留置する必要性も生じるため、カテーテル抜去にはロジスティカルな問題がある。
末梢から挿入された中心静脈カテーテルは血管狭窄を来し、将来的に同側肢における血管アクセスを妨げる。
透析中に投与可能な抗菌剤が好まれる
定量的な血液培養や血液培養陽性化までの時間の計測は不可能であることが多い
透析外来では使用可能な抗菌薬が限られている
透析外来では薬剤部の協力が得られない

エビデンスの概要

短期留置型末梢静脈カテーテルに関連した静脈炎は通常カテーテル関連感染とは関連しない [60, 61]。短期留置型末梢静脈カテーテル関連 CRBSI のリスクは、化膿性血栓性静脈炎の有無を問わず非常に低い [6]。

非トンネル型 CVCs と動脈カテーテルに関連した感染症の治療の特徴は何か？

推奨事項

41. 集中治療室に入院中の患者に重症敗血症や血流感染の所見を伴わない新規の発熱がみられた際には、ルーチンでカテーテル抜去を行うかわりに、中心静脈カテーテル経由、（もし留置していれば）動脈カテーテル経由、および経皮的に血液培養を行う（B-II）。可能であれば前述のようにカテーテル刺入部およびカテーテルハブからの培養検体採取も考慮する（A-II）。
42. 他で説明のつかない敗血症やカテーテル刺入部の発赤・化膿がある場合には、中心動脈カテーテル（およびもし留置していれば動脈カテーテル）を抜去すべきである（B-II）。
43. 他で説明のつかない発熱があり血液培養が陽性となった患者では、中心静脈カテーテルや動脈カテーテルをガイドワイヤーを用いて交換し、カテーテル先端の培養が陽性となった場合にはカテーテルを抜去して、新しいカテーテルは別の部位から留置する（B-II）。

エビデンスの概要

非トンネル型の中心静脈カテーテルおよび動脈カテーテル留置中の患者の原因不明の発熱の診断と治療の要約を表1および図1・2に示す。カテーテル関連感染症が疑われる症例から抜去されたカテーテルの大部分の培養結果は陰性であることから、発熱があっても症状が軽度から中等度であれば中心静脈カテーテルをルーチンで抜去する必要はない [62]。最近の研究結果によれば、動脈カテーテル関連 CRBSI の頻度は、短期留置中心静脈カテーテルのそれに迫るものと推測される [63-65]。

ある研究 [66] によれば、血管内カテーテルに黄色ブドウ球菌が定着した症例で速やかに抗ブドウ球菌作用を有する抗菌薬が投与されなかった場合、4 例中 1 例で黄色ブドウ球菌の菌血症が続発した。同様に、黄色ブドウ球菌やカンジダのカテーテル定着は腸球菌やグラム陰性桿菌の場合と比較してより CRBSI につながりやすく、CRBSI による合併症を来しやすいことが、他の複数の研究で示されている [26, 67]。

集中治療室入室中の症例の新規の発熱の評価は、集中治療医にとって日々の問題である [68]。新規の発熱がみられると血管内カテーテルはしばしば抜去され、ガイドワイヤーを用いて、あるいは別の部位から再度挿入される。しかし、このような症例のうち CRBSI を来している例はわずかである [33, 50, 69]。血流動態が安定している患者で、菌血症が確認されておらず人工弁やペースメーカー、最近埋め込まれた人工血管がない場合には、新規の発熱の際にカテーテルを抜去する必要性は必ずしもないかもしれない。カテーテル抜去を血流感染が確認された場合や血流動態が不安定な場合に限ることで、不必要なカテーテル抜去を減らすことができる [70]。カテーテル再留置の際の合併症の危険性が高い患者で CRBSI が疑われ抜去する場合には、ガイドワイヤーを用いてカテーテルを入れ替えることで合併症の危険性を低下させることができる [71]。抜去したカテーテルの先端は培養に提出されるべきである。カテーテル先端の培養が陽性であった場合、新しいカテーテルの細菌汚染がしばしば生じるため、カテーテルは再度入れ替えをされるべきである。

透析カテーテルを除く長期留置型 CVCs もしくは埋め込み型カテーテル関連感染症の治療の特徴は何か？

推奨事項

44. トンネル感染あるいはポート部の膿瘍を生じた患者で、菌血症あるいはカンジダ血症を伴わない場合は、カテーテルを抜去し、適応があれば切開排膿を行った上で、7～10 日間の抗菌薬投与を行う (A- II)。
45. 出口部の感染が疑われる患者では、出口部からの滲出

表 8. 透析患者の抗菌薬投与量

培養結果が出るまでの経験的治療 バンコマイシン+地域・施設でのアンチバイオグラムに準じたグラム陰性桿菌カバール もしくは バンコマイシン+ゲンタマイシン (メチシリン耐性ブドウ球菌の頻度の低い場合はバンコマイシンの代わりにセファゾリンを使用可能かもしれない) バンコマイシン: 20mg/kg のローディング量を透析の最後の1時間で投与。その後の透析時は、透析の最後の 30 分で 500mg を投与。 ゲンタマイシン (もしくはトブラマイシン): 1mg/kg 透析後、1 回 100mg を超えない用量で投与 セフトアジム: 1g 静注、透析後 セフトアゾリン: 20mg/kg 静注、透析後
カンジダ感染症 エキノキャンディン (カスポファンギン 70mg をローディング静注後、50mg/ 日; ミカファンギン 100mg/ 日静注; アニデュラファンギン 200mg をローディング静注後 100mg/ 日); フルコナゾール (経口 200mg/ 日); もしくはアムホテリシン B

表 9. CRBSI における抗菌薬ロックの濃度

抗菌薬、投与量	ヘパリンもしくは生食、IU/ml	参考資料
バンコマイシン 2.5 mg/mL	2500 もしくは 5000	[100, 275]
バンコマイシン 2.0mg/mL	10	[275]
バンコマイシン 5.0mg/mL ^a	0 もしくは 5000	[276, 277]
セフトアジム 0.5mg/mL	100	[123]
セフトアゾリン 5.0mg/mL	2500 もしくは 5000	[100, 277]
シプロフロキサシン 0.2mg/mL ^b	5000	[130]
ゲンタマイシン 1.0 mg/mL	2500	[100]
アンピシリン 10.0 mg/mL	10 もしくは 5000	[275]
エタノール 70% ^c	0	[131]

注釈 これらの抗菌薬ロック溶液の濃度では沈殿はしない。メチシリン感受性ブドウ球菌にはセフトアゾリンが適しており、メチシリン耐性ブドウ球菌にはバンコマイシンが適している。セフトアジム、ゲンタマイシン、シプロフロキサシンはグラム陰性菌に使用可である。アンピシリンはアンピシリン感受性腸球菌に使用され、バンコマイシンはバンコマイシン耐性腸球菌以外のアンピシリン耐性腸球菌に使用される。グラム陽性菌とグラム陰性菌の混合感染の場合はエタノールロック使用を考慮する。

a バンコマイシンはバイオフィルム内のブドウ球菌を除去するために 1 mg/mL よりも 5 mg/mL の方がより効果的である [276]。10 mg/mL のバンコマイシンと 10000 IU/mL のヘパリンを混合すると沈殿が生じるが、10 秒程度攪拌することによって溶解し、その後 37°C で 72 時間沈殿を生じずに安定である [277]。2500 IU/mL ヘパリンの作成方法: 50 mg/mL の濃度のバンコマイシン 2 mL を 8 mL の生理食塩水 (0.9% NaCl) と混合し、10 mg/mL のバンコマイシンを作る。5000 IU/mL ヘパリン 1ml と 10 mg/mL のバンコマイシン 1ml を混合する (B. J. Rijnders and R. Mathot, personal communication)。

b シプロフロキサシンは濃度が上昇すると沈殿を生じるため、最大濃度は限られる。

c in-vitro の研究でシリコンやポリエーテルウレタンカテーテルでの適合性が明らかになっている [278]。

物の培養と血液培養を行う (A- II)。

46. 非複雑性の出口部の感染 (すなわち感染の全身症状を伴わないもの、血液培養が陰性のもの、膿のないもの) は、出口部の培養結果に基づいて抗菌薬の局所投与で管理する (例: 黄色ブドウ球菌であればムピロシン軟膏、カンジダであればケトコナゾール軟膏あるいはロテュリミン軟膏) (B- III)。
47. 非複雑性の出口部の感染が局所治療で治癒しない時、あるいは膿性滲出物を伴う時には、原因病原体の感受性に基づいて抗菌薬の全身投与で治療し、これが奏功しない場合にはカテーテルを抜去する必要がある (B- II)。
48. 出口部感染やトンネル感染のない CRBSI で、他部位からのカテーテル留置が不可能、かつ／あるいは出血の危険性の高い場合には、感染したカテーテルをガイドワイヤーを用いて入れ替える (B- III)。このような状況では、カテーテル交換の際に、管腔内が抗菌処理された抗菌薬含浸カテーテルの使用を考慮する (B- II)

エビデンスの概要

外科的に留置する血管内デバイスには、トンネル型シリコンカテーテル (例: ヒックマンカテーテル、プロビアクカテー

テル、グローションカテーテル;CR Bard) や皮下埋込型ポートリザーバー (例: Port-A-Cath; Deltec) がある。このようなデバイスの抜去は困難な場合が多いため、血液培養のコンタミネーション (例: コアグラゼ陰性ブドウ球菌) や血流感染を伴わないカテーテルへの菌定着、他の感染巣による発熱ではなく、真の CRBSI であることを確認することが重要である (図 1・図 3)。皮膚常在菌による真の CRBSI を示唆する微生物学的所見としては以下のようなものがある: 異なる部位から採取した複数回の血液培養が陽性である; カテーテルから採取した血液の定量培養結果が 15 cfu/mL より多い、あるいはカテーテル培養と末梢血培養で同一の菌が検出された場合 (特にカテーテルから採取された血液培養が末梢静脈から採取されたものより 2 時間以上早く陽性となった場合) [72]。長期留置カテーテルの CRBSI の管理においてガイドワイヤーを用いたカテーテル交換が有用であることがいくつかの研究結果から示唆されるが [73]、ほとんどの研究の規模は小さく、貧弱な定義に基づく非対照研究であり、感染カテーテルの交換に際して抗菌カテーテルを使用した研究はない [73-77]。長期留置型中心静脈カテーテルあるいは埋込みデバイス留置患者の CRBSI 管理の要点を表 5・6 および図 3 に示す。

小児の患者におけるカテーテル関連感染症の治療の特徴は何か?

推奨事項

49. 小児におけるカテーテル抜去の適応は、特別な事情 (例: 他にカテーテルを挿入できる部位がない) がない限り成人と同じである (推奨 30-32 を参照)。しかし、カテーテル抜去の利点は、代わりの静脈路確保の困難さを考え症例毎に判断しなければならない (A- II)。
50. カテーテルを抜去せず治療された小児は臨床経過および血液培養再検により慎重に経過観察し、経過不良の場合、あるいは CRBSI が遷延したり再発したりする場合にはデバイスを抜去するべきである (B- III)。
51. 小児の CRBSI に対する経験的な抗菌薬投与は通常、成人と同様である (推奨 21-23 を参照) (A- II)。
52. カテーテルを温存する場合には抗菌薬ロック療法を行うべきである (B- II)。この状況で抗菌薬ロック療法を行えない場合には、菌の定着したカテーテルを通して全身の抗菌薬投与を行う (C- III)。

エビデンスの概要

小児は多様であり、感染の確率は患者毎の危険因子、デバイスの種別と部位、投与薬剤の種類により異なる [78, 79]。

未熟児では出生体重と感染リスクが逆相関し、超低出生体重児 (1000-1500g) では低出生体重児と比較してリスクが増加する [80]。小児患者の院内発症血流感染症は血管内デバイスの使用と関連し [81]、重症新生児における CRBSI の頻度は最高で 18/1000 カテーテル留置期間 (catheter-days) にものぼる [82]。小児の CRBSI はコアグラゼ陰性ブドウ球菌によるものが最多 (全症例の 34%) で、黄色ブドウ球菌によるもの (25%) がこれに続く [83]。新生児ではコアグラゼ陰性ブドウ球菌によるものが 51% で、カンジダ属、腸球菌、グラム陰性桿菌によるものがこれに続く [78, 84]。短腸症候群 (しばしば壊死性腸炎に対する新生児期の腸切除の結果として生ずる吸収不良、下痢、脂肪便、体液・電解質異常、低栄養により臨床的に定義される疾患) の小児では、グラム陰性桿菌による CRBSI がより多い [85]。

成人における感染症の定義 (臨床定義・検査所見による定義) を小児に適用する際には、いくつかの問題が生じる [18, 86]。小児専用の血液培養器具は市販されているが、採血の困難さ、あるいは採血量増加への懸念から血液培養に供される血液量が少なくなることがあり、これは培養の陰性的中率を低下させる。カテーテルから採血された血液培養の結果のみによって治療方針を決定しなければならないこともしばしばある。新生児や若年小児の静脈穿刺は困難であり、カテーテル培養が行われた場合には末梢からの血液培養はあまり行われていない。ダブルルーメン中心静脈カテーテルを留置された小児がん患者を対照とした最近の研究 [87] から、2 つのルーメンからの培養コロニー数が 5 倍以上異なる場合に、1 つのルーメンからの培養と末梢血液培養のコロニー数を比較した場合と比べて 62% の感度、93% の特異度、92% の陽性的中率でカテーテル関連感染症と診断できることが示唆されている [87]。しかし、この結果は前向き研究により検証される必要がある。さらに、カテーテル留置やガイドワイヤーによるカテーテル交換は若年小児においては困難であり、診断目的のカテーテル抜去は静脈アクセスを失うことへの懸念から多くの場合行われていない (図 1)。これらの限界から、小児においては CRBSI の確定診断はしばしばなされない。この状況において、多くの医師は CRBSI 疑い例として治療を行う。

小児におけるカテーテル抜去の基準も成人における推奨に従うべきであるが、小児における血管確保の困難から、カテーテル抜去なしで CRBSI 治療を試みる必要がある場合も多い。カテーテルを抜去せず小児 CRBSI の治療に成功した事例がいくつか報告されている [88-90]。このような小児は慎重に経過を観察し、経過不良の場合や CRBSI 再発時にはデバイスを抜去しなければならない。これとは対照的に、カテーテル関連真菌血症をカテーテル抜去なしに治療すると、成功率が低く死亡率が上昇する [91, 92]。カンジダによる CRBSI を来した小児を対象とする最近の報告によれば、

抗真菌薬によるロック療法によりカテーテル抜去なしでの高い治癒率が明らかとなったが、特別な状況（例：他にカテーテルを挿入できる部位がない）にない限り、この方法による真菌感染カテーテルの温存をルーチンで行うことを推奨するだけの十分なデータはない [93-95]。

新生児や小児に適切な抗菌薬、および各抗菌薬の年齢・体重毎の推奨容量を表 6 にまとめる。抗菌薬は感染したカテーテルから投与する必要がある。成人における推奨とは対照的に、鼠径からカテーテルが留置されている重症例においても、小児では抗真菌薬の経験的な投与は推奨されていない。抗真菌薬は、血液培養から酵母様真菌が分離された場合、あるいは真菌血症の疑いが強い場合には開始する必要がある [90, 96-98]。抗真菌薬は、検出された病原体の種類、および薬剤の特性（小児用量に関する情報や毒性、投与経路、剤型など）に基づいて選択する。

既述の成人のための治療（表 6 および図 1-4）と異なる CRBSI のための治療が確立されているわけではないが、手技・手順によっては乳幼児に当てはまらないものもありうる。例えば、図 3、4 に示されたような心エコー検査は、乳幼児においては他に心内膜炎を示唆する所見がなければ一般的には行われない。カテーテル抜去の有り、無しの状況における小児での CRBSI の最適な治療期間は確立されていない [89, 90]。したがって、小児の CRBSI 患者における治療期間に関する推奨は成人の推奨を参照すべきである。最後に、静脈アクセスが限られておりかつカテーテルを使用する必要がある、抗菌薬溶液に浸す時間が様々であることに留意しながら抗菌薬ロック治療も使用すべきである。

カテーテルを用いた血液透析を行っている患者において、カテーテル関連感染症が疑われる、もしくは確定した場合の対処法の特徴は何か？

推奨事項

53. 末梢血液培養は将来透析のためのシャントを作成予定でない血管より採取する（例：手の血管）（表 7）（A-Ⅲ）。
54. 末梢血液培養が得られない場合、培養は血液透析中に CVC に接続されている血液ラインより採取してもよい（B-Ⅱ）。
55. CRBSI が疑われ血液培養が採取され、抗菌薬治療が開始されている患者では両方の血液培養セットが陰性で他に感染巣が同定されなければ抗菌薬治療は中止することができる（B-Ⅱ）。
56. 症状のある透析患者においては、末梢血液培養が採取できず、血液採取可能な他のカテーテルも留置されておらず、培養可能なカテーテル刺入部からの浸出液もなく、

他に明らかな感染巣もない場合、カテーテルから採取された血液培養が陽性であれば、可能性のある CRBSI に対し抗菌薬治療を継続すべきである（B-Ⅱ）。

57. 黄色ブドウ球菌、*Pseudomonas* 属、カンジダ属による透析カテーテルの CRBSI においては感染カテーテルは常に抜去し、一時的なカテーテル（非トンネル型カテーテル）を別の部位に挿入する（A-Ⅱ）。もしも他にカテーテル刺入箇所が全くない場合のみガイドワイヤーを用いて感染カテーテルを交換する（B-Ⅱ）。
58. CRBSI によって透析カテーテルを抜去した場合、血液培養が陰性化すれば長期留置型透析カテーテルを留置できる（B-Ⅲ）。
59. 他の起 因 菌 による 透 析 カ テー テ ル CRBSI（例：*Pseudomonas* 属以外のグラム陰性桿菌やコアグラエゼ陰性ブドウ球菌）においては、すぐにカテーテルを抜去せずに経験的な経静脈的抗菌薬療法を始めてもよい。もしも症状が遷延したり、転移性の感染巣が見つければカテーテルは抜去すべきである（B-Ⅱ）。もしも臨床症状（発熱、悪寒、血行動態不安定、意識障害）によって抗菌薬を開始した場合、それらの症状が 2-3 日以内に改善し転移性の感染巣が見つからなければ、感染カテーテルはガイドワイヤーを用いて新たな長期用透析カテーテルへと入れ替え可能である（B-Ⅱ）。
60. あるいは、カテーテル抜去の適応でない患者においては（すなわち、抗菌薬投与開始後 2-3 日以内に臨床症状や菌血症が改善し転移性の感染巣がない場合）、カテーテルは抜かず抗菌薬ロック療法を補助療法として透析後に 10-14 日間行うこともできる（B-Ⅱ）。
61. 経験的な抗菌薬療法としてはバンコマイシン及び地域でのアンチバイオグラムに基いたグラム陰性菌の治療を行う（例：第 3 世代セファロスポリン、カルバペネム、 β -ラクタマーゼ阻害薬配合抗菌薬）（A-Ⅱ）。
62. 経験的にバンコマイシンが開始されたものの、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌による CRBSI と判明した患者ではセファゾリンに変更する（A-Ⅱ）。
63. セファゾリンの投与量は 20mg/kg（実測体重）で計算し、最も近い 500mg ごとの単位に切り上げて、透析後に投与する（A-Ⅱ）。
64. 透析カテーテル抜去後の持続菌血症、持続真菌血症（> 72 時間）、感染性心内膜炎、化膿性血栓性静脈炎では 4-6 週間、成人の骨髄炎では 6-8 週間、抗菌薬を投与すべきである（図 3、図 4）（B-Ⅱ）。
65. 透析患者のバンコマイシン耐性腸球菌によるカテーテル関連血流感染症（CRBSI）はダブトマイシン（6mg/kg 各透析後）や経口リネゾリド（600mg 12 時間毎）で加療し得る（B-Ⅱ）。
66. 無症候性の場合、透析関連 CRBSI でガイドワイヤー下

にカテーテルを交換する前に必ずしも血液培養陰性化を確認しなくてもよい (B-Ⅲ)。

67. カテーテルが留置されたままの場合には CRBSI 治療終了 1 週間後に血液培養の監視培養を採取するべきである (B-Ⅲ)。もし、その血液培養が陽性となればカテーテルを抜去し、血液培養を追加し、陰性化を確認した後、に新規の長期留置型透析カテーテルを挿入すべきである (B-Ⅲ)。

エビデンスの概要

透析患者での末梢血液培養採取はしばしば困難である [99]。過去の透析に使用されたシャントやグラフトで末梢静脈が使い果たされている患者もいる。さらに静脈穿刺は血管を損傷する可能性があるため、将来シャント作成やグラフト挿入する予定のある末梢静脈からの血液採取を避けることも重要である。

透析患者 CRBSI の多くが外来加療可能である。重症敗血症や転移性感染巣のある患者のみ入院適応がある。透析を行っている患者の CRBSI においては他の患者と比較し、特徴的な管理を必要とする点が複数ある (表 7、表 8、図 4)。

透析患者の CRBSI は様々な病原微生物により引き起こり得るが、コアグラゼ陰性ブドウ球菌や黄色ブドウ球菌の頻度が多い [99-101]。可能であれば、各透析後に投与可能な薬剤 (例: バンコマイシン、セフトジジム、セファゾリンなど) [102]、もしくは透析に影響を受けない抗菌薬 (例: セフトリアキソン) を薬物動態的な特徴に基づいて選択するべきである。透析患者の CRBSI での主なグラム陰性菌はアミノグリコシド、第 3・4 世代セファロスポリンに感受性があるが [99、100]、アミノグリコシドによる不可逆的聴覚障害のリスクがあるため、セファロスポリンの方がより推奨される [103]。治療濃度を保証するセファゾリンやバンコマイシンの適切な投与量の一覧が公表されている (表 8) [104、105]。

透析患者の長期留置型カテーテルの CRBSI に関して、カテーテルは感染源でもあるが、透析を行うための血管アクセスルートでもある。このような患者では 4 つの治療オプションの可能性がある。(1) 経静脈的抗菌薬投与のみ、(2) 使用中のカテーテルを速やかに抜去し、待機的に長期留置型カテーテルを留置する、(3) ガイドワイヤーを用いて新規のカテーテルに入れ替える、(4) 全身抗菌薬投与とカテーテルの抗菌薬ロックを組み合わせる (図 4、表 9) [102]。抗菌薬治療後に大半の患者が血流感染症を再発するため、経静脈的な抗菌薬を投与するのみという管理では不十分である [101、106-109]。さらに、抗菌薬投与のみで加療された透析患者の CRBSI はカテーテル抜去した群と比較し、5 倍も治療失敗

するリスクが高い [110]。転移性の感染症がなく、経静脈的抗菌薬投与後に 2-3 日で症状が軽快した患者ではカテーテル抜去後、待機的に新規のカテーテルを挿入した場合とガイドワイヤー下のカテーテルを入れ替え場合との治癒率に差異はない [74-76、111、112]。グラム陰性菌やコアグラゼ陰性ブドウ球菌による透析関連 CRBSI 患者では 3 週間の抗菌薬ロック療法を併用することでカテーテルを温存できるかもしれない。また、ガイドワイヤー下の入れ替え後に同様の抗菌薬投与で加療し得るかもしれない (図 4)。

抗菌薬ロック療法では抗菌薬はヘパリンと混合し、透析後にカテーテル内を満たす (表 9) [99、113、114]。治療成功率はグラム陰性菌で 87-100%、表皮ブドウ球菌で 75-84% である。一方で、黄色ブドウ球菌による透析関連 CRBSI では 40-55% である。

抗菌薬ロック療法とは何か？

どのようにカテーテル関連感染症患者の治療に用いるべきか？

推奨事項

68. 抗菌薬ロック療法はカテーテル挿入部やトンネル感染のない長期留置型カテーテルの CRBSI 患者でカテーテルを温存する目的に適応となる (B-Ⅱ)。
69. CRBSI では抗菌薬ロック療法のみで加療するべきではない。抗菌薬全身投与を組み合わせ、両方を 7-14 日間投与するべきである (B-Ⅱ)。
70. 抗菌薬ロック療法は一般的には再注入まで 48 時間を超えるべきではなく、鼠径部カテーテル留置中の歩行可能な患者の場合は 24 時間毎が望ましい (B-Ⅱ)。
71. 黄色ブドウ球菌やカンジダの場合は例外 (他にカテーテル挿入可能な場所がないなど) を除いて、抗菌薬ロック療法やカテーテル温存ではなく、カテーテル抜去が望ましい (A-Ⅱ)。
72. カテーテルからの逆血培養でコアグラゼ陰性ブドウ球菌やグラム陰性菌などが複数回検出されるものの、末梢血液培養が陰性の場合、抗菌薬全身投与は行わず、抗菌薬ロック療法 10-14 日間のみでもよい (B-Ⅲ)。
73. バンコマイシンの場合、少なくとも微生物学的 MIC の 1000 倍 (例: 5mg/mL) の濃度とすべきである (B-Ⅱ)。
74. 現時点では CRBSI のエタノールロック療法の推奨には十分な証拠がない (C-Ⅲ)。

エビデンスの概要

CRBSI の抗菌薬ロック療法は全身抗菌薬投与と組み合わせ使用され、カテーテル内腔に原因微生物が感受性の抗

菌薬を高濃度で注入するというものである。長期留置型カテーテルの CRBSI 患者での 14 の非盲検化試験では、カテーテルを温存し、標準的な経静脈的抗菌薬投与を行ったものの、抗菌薬ロック療法を施行しなかった場合、平均治療成功率は 67% であった。成功率は感染部位（例：トンネルやポケット感染は治療に反応しない）や、感染微生物によっても異なる（例：コアグラゼ陰性ブドウ球菌は治療に反応しやすいが、黄色ブドウ球菌はしにくい）。経静脈的治療後の菌血症再発はカテーテル抜去例よりも温存例に多い [116]。これはおそらく抗菌薬はバイオフィーム内で増殖する微生物を死滅させるために必要な抗菌薬濃度に到達できない状態であることを反映している [117-122]。バイオフィーム内の細菌を殺菌するには浮遊している細菌を殺菌する抗菌薬濃度の 100 から 1000 倍である必要がある [117-122]。そもそも、長期留置型カテーテルや完全埋め込み型カテーテルの感染巣は大半が管腔内である。このため、これらの感染を除去するために、カテーテル内腔を治療濃度以上の抗菌薬で満たし数時間から数日置くこと、つまり、抗菌薬ロックが行われる。21 の非盲検化試験では長期留置カテーテルを含む CRBSI への抗菌薬ロック療法±経静脈的治療で、再発することなく、77% がカテーテルを温存できたとされている。また、92 人に対する 2 つの抗菌薬ロック療法に関する比較臨床試験では、治療効果率はコントロール群で 58% であったのに対し、抗菌薬ロック群では 75% であった [123, 124]。カンジダによる CRBSI は細菌感染症と比較して、抗菌薬ロック療法での根治がより困難である [93, 125-127]。黄色ブドウ球菌による CRBSI の抗菌薬ロック療法の最大規模研究では半数が治療失敗という結果であった [114]。抗菌薬ロック溶液は十分な抗菌薬濃度とし（表 9）、一般的に 50-100 単位のヘパリンか生理食塩水と混合し、カテーテル内を十分量で満たす（通常は 2-5mL）。特に歩行可能な患者の鼠径部留置カテーテルでは抗菌薬ロックで満たされたカテーテル末端の急速な抗菌薬濃度低下が起こり得る [128]。したがって、抗菌薬ロック療法の期間を通してブドウ球菌の MIC₉₀ の 1000 倍を超えるバンコマイシン濃度を維持するには、5mg/kg の濃度が望ましく、抗菌薬ロック溶液は最低でも 48 時間毎に交換が必要である。

抗菌薬ロック療法の期間は研究によって大幅に異なっているが（3-30 日間）、多くの研究では 2 週間の治療期間を採用している。バンコマイシン、セファゾリン、セフトジジムはヘパリン混合 25℃、37℃ 下で数日間安定している [129]。いくつかの抗菌薬は特に抗菌薬濃度の高い状態で、ヘパリンと混合させると沈殿を生じてしまうため、全ての抗菌薬がヘパリン混合で使用可能なわけではない [130]。表 9 の抗菌薬は沈殿のリスクなく使用可能である。

抗菌薬ロックを行っていれば、抗菌薬全身投与を行う必要がないという訳ではない。しかし、血液培養が陰性化し、

敗血症の徴候が改善した場合は全身抗菌薬投与を経口に変更できる患者もいる。経口抗菌薬を併用する場合は吸収率のよい内服薬（フルオロキノロンやリネゾリド）を投与する。これらの方法に加え、抗菌薬ロックを 24-48 時間毎に行うことは、コアグラゼ陰性ブドウ球菌の CRBSI 外来患者管理などでより実用的な方法である [129]。

カテーテル留置期間が 2 週間未満の場合はしばしばカテーテル管腔外に感染するが、長期留置患者でもカテーテル管腔外の感染があり得る [10]。抗菌薬ロック療法はカテーテル管腔外の感染には効果が得られ難い。

CRBSI の治療に関して、他の抗菌薬ロックも現在評価中である。小児の CRBSI 研究では 70% エタノールでの抗菌薬ロックの高い有効性が示されている [131]。

時折、症状のあるカテーテル留置中の患者においてカテーテル逆血培養からコアグラゼ陰性ブドウ球菌や稀にグラム陰性桿菌などが複数回検出されるものの、末梢の血液培養は陰性となる場合がある。このような患者ではカテーテル管腔内への菌の定着が考えられる。菌の定着したカテーテルが留置され続けた場合は本物の CRBSI を起こす可能性もある。したがって、カテーテルを抜去できない場合には全身抗菌薬投与は行わず、温存カテーテルに対して抗菌薬ロック療法を行うことがある。

病原微生物に対する具体的な治療の推奨は？

コアグラゼ陰性ブドウ球菌

推奨事項

75. 非複雑性の CRBSI では、カテーテルが抜去されている場合は 5-7 日間の抗菌薬治療を、カテーテルを温存する場合は抗菌薬ロック療法を併用し 10-14 日間の抗菌薬治療を行う（B-Ⅲ）。
76. 非複雑性の CRBSI 患者であれば、血管内や整形外科的デバイスがなく、カテーテルが抜去され、血液培養陰性化を確認するためにカテーテル抜去後に追加の血液培養が採取（抗菌薬を投与されていない状態で）されていれば、抗菌薬投与をせずに経過観察してもよい（C-Ⅲ）。
77. *Staphylococcus lugdunensis* の CRBSI では黄色ブドウ球菌の場合と同様な管理を行う（B-Ⅱ）。

エビデンスの概要

コアグラゼ陰性ブドウ球菌はカテーテル関連感染で最も一般的な原因である。ほとんどの症例では良性の経過をたどるが、稀に敗血症となり、予後不良な経過をたどる。例えば、

S. lugdunensis はカテーテル関連感染症の一般的な原因ではないが、黄色ブドウ球菌のように心内膜炎や転移性の感染巣を引き起こし得る [132]。

最も一般的なコンタミネーションの菌であると同時に最も一般的な CRBSI の原因菌であるため、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌が血液培養で陽性になった場合の解釈は悩ましい。複数箇所から採取した血液培養が高率にコアグラーゼ陰性ブドウ球菌陽性となった場合はコアグラーゼ陰性ブドウ球菌による真の CRBSI を示唆する可能性が高い [17, 133]。

コアグラーゼ陰性ブドウ球菌の CRBSI の治療を評価したランダム比較試験は存在しない。このような感染症は抗菌薬を投与しなくても、カテーテルを抜去することで改善する場合もある。血管内異物がなく、カテーテル抜去後に発熱や菌血症が遷延しなければ、抗菌薬投与は必要ないと考えている専門家もいる。しかし、一方で同様な場合でも抗菌薬治療を推奨する専門家もいる。カテーテルやデバイス毎のコアグラーゼ陰性ブドウ球菌による感染症の具体的な治療方針は表 5、図 2-4 にまとめた。

黄色ブドウ球菌

推奨事項

78. 黄色ブドウ球菌による CRBSI では、感染しているカテーテルを抜去し 4-6 週間の抗菌薬投与を行うべきである (B- II)。ただし、下記「推奨. 80」にあてはまる症例は除く。
79. 治療期間を短縮する場合は、経食道心エコーによる評価が必要である (B- II)。
80. 以下に該当する症例は、治療期間の短縮化（最低 14 日間）も考慮できる：糖尿病の合併なし、免疫抑制状態（移植等で全身性ステロイド療法・その他免疫抑制剤を使用している症例、好中球減少症例）なし、感染したカテーテルを抜去済み、血管内に人工デバイス留置なし（例：ペースメーカーや留置後間もない血管グラフト）、経食道心エコーで心内膜炎なし、超音波検査で化膿性血栓性静脈炎なし、適切な抗菌薬治療開始 72 時間以内に発熱と菌血症が軽快、臨床的な症状・徴候・関連検査で転移性の感染巣を認めない (A- II)。
81. 経食道心エコーを考慮する場合、偽陰性となる可能性を極力抑える為に、菌血症が生じてから少なくとも 5-7 日後に施行するべきである。
82. 黄色ブドウ球菌の CRBSI 症例では、短期留置型カテーテルは即座に抜去すべきである (A- II)。
83. 黄色ブドウ球菌による長期留置型カテーテルの CRBSI 症例では、重要な禁忌事項（代替できる静脈アクセスがない、重篤な出血性素因がある、他部位への新規カテ

テル再留置よりも留置・温存することが Quality of life の点で優先される）がない場合は、カテーテルを抜去するべきである (A- II)。

84. 長期留置型カテーテルを有している黄色ブドウ球菌 CRBSI 症例について、カテーテルを温存するという稀な状況では、抗菌薬の経静脈的投与とロック療法を 4 週間施行すべきである (B- II)。ガイドワイヤーによる交換が可能であれば施行し、その際はカテーテル内腔が抗菌処理された抗菌薬含浸カテーテルの使用を考慮すべきである (B- II)。
85. 早期の経食道心エコーで感染性心内膜炎の所見がなく、未治療の転移性の感染巣の所見もない状況で、カテーテル抜去及び適切な抗菌薬治療施行 72 時間以降にも発熱や菌血症が遷延する場合は、経食道心エコーを再検するべきである (A- II)。
86. カテーテル先端の培養で黄色ブドウ球菌が陽性であるものの、末梢血液培養が陰性である症例では、5-7 日間の抗菌薬治療を施行する。その上で、状況に応じて追加の血液培養の採取などを含めた、感染症状の注意深いモニターが必要である (B- II)。
87. 感染性心内膜炎を除外するには、経胸壁心エコーでは不十分である (A- II)。
88. 黄色ブドウ球菌の CRBSI でカテーテルを抜去した後、追加の血液培養が陰性であれば新しいカテーテルの留置を行う事が可能である (B- II)。

エビデンスの概要

黄色ブドウ球菌の CRBSI の適切な治療期間を決定するために十分な症例数を検討した無作為化試験は現時点では存在しない。黄色ブドウ球菌の菌血症では感染性心内膜炎の発症が懸念されるため、歴史的に 4 週間の抗菌薬治療が行われている [134, 135]。しかし、非複雑性の CRBSI であれば感染性心内膜炎や深部組織感染症のリスクは低いため治療期間を短縮（最低 14 日間）することを推奨する研究報告もある [136-140]。治療期間を短縮する前には、血行性合併症を生じるリスクの評価や、場合によっては経食道心エコーを含む積極的な検索を行うことが重要である [141]。

黄色ブドウ球菌による菌血症では、心臓・筋骨格系を含む血行性合併症を認める場合が多い (25-30%) [142-146]。黄色ブドウ球菌の菌血症が合併感染症を生じているかどうか判断する上で、臨床的指標が参考になる [143, 144, 146]。血行性合併症の堅実な予測因子の一つはカテーテル抜去及び適切な抗菌薬開始後 72 時間以降も血液培養陽性である点である [143-146]。他の血行性合併症の予測因子としては市中発症例と敗血症性塞栓症による皮膚所見があげられる [143, 144]。カテーテルが抜去できなかつたり、抜去が遅れた場合

は血行性合併症のリスクが増加する [144]。黄色ブドウ球菌感染の血管内カテーテル抜去例はカテーテル温存例と比較すると、治療により迅速に反応し、より高い治癒率と関連する [139, 144, 147, 148]。

黄色ブドウ球菌による CRBSI においては、人工物温存例・透析症例・AIDS 症例・糖尿病症例・免疫抑制剤使用例では血行性合併症のリスクが優位に増加する [144]。そのため、免疫抑制症例では黄色ブドウ球菌の CRBSI の治療はより長期にすることが賢明である。

感染性心内膜炎の多くの症例は、臨床的に疑われていないことが多く、同定されていない例が多く存在する [149]。黄色ブドウ球菌の CRBSI において経食道心エコーによる検討を行った研究では、弁の疣贅を高頻度 (25-32%) で認めた [142, 150, 151]。弁の疣贅の同定については、経胸壁心エコーよりも経食道心エコーが優れている [134]。経食道心エコーの感度が最も良くなる時期は菌血症発症 5-7 日後である [152]。

抗菌薬の全身投与とロック療法の抗菌薬併用療法は、黄色ブドウ球菌の CRBSI によるポート感染と長期留置型カテーテル (例として血液透析) 使用例の治療方針として使用されている [99, 107, 153]。局所刺入部や皮下トンネル部の感染徴候を認めないカテーテルでは温存で治療する事が可能の事もあるが、黄色ブドウ球菌による CRBSI のほとんどの症例で再発を生じるため、最終的にカテーテル抜去が必要となる [99, 107]。

黄色ブドウ球菌が、真の菌血症ではなくカテーテル定着状態である症例では、黄色ブドウ球菌菌血症がその後生じるリスクがある [66, 154]。そのため、カテーテル抜去後 24 時間以内に抗黄色ブドウ球菌作用のある抗菌薬投与を行うことで、菌血症の発症リスクを下げる事ができる可能性がある。

成人の CRBSI 治療を検討した最大規模の無作為化試験では、リネゾリド群とコントロール群 (MRSA 感染例では体重非調整のバンコマイシン投与、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌感染例ではオキサシリン 2g 6 時間毎投与もしくはジクロキサシリン 500mg 6 時間毎の経口投与、グラム陰性菌疑い例ではアズトレオナムもしくはアミカシン投与) を比較検討した [52]。その中で、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌による CRBSI の微生物学的治療成功率は、リネゾリド群で 82%、コントロール群で 83% であった (95% 信頼区間: -16 ~ 14)。MRSA による CRBSI 症例では、リネゾリド群で 81%、コントロール群で 86% であった (95% 信頼区間: -26 ~ 16)。メチシリン感受性黄色ブドウ球菌の CRBSI の臨床的治療成功率は、リネゾリド群で 67%、コントロール群で 67% であった (95% 信頼区間: -19 ~ 19)。同様に、MRSA による CRBSI の臨床的治療成功率は、リネゾリド群で 79%、コントロール群で 76% であった (95% 信頼区間: -21 ~ 27)。Intention-to-treat 解析による Kaplan-Meier 生存曲線では、

黄色ブドウ球菌による菌血症では、2 群間で有意差を認めなかった (ハザード比 0.70; 95% 信頼区間 0.34 ~ 1.44)。また、グラム陰性菌菌血症を伴った症例間においても有意差を認めなかった (ハザード比 1.94; 95% 信頼区間 0.78 ~ 4.81)。しかし、当初菌血症を発症していなかった症例群においては、コントロール治療群と比較しリネゾリド群で生存率の低下を認めた (ハザード比 2.20; 95% 信頼区間 1.07 ~ 4.50)。従ってリネゾリドは本ガイドラインにおいて経験的治療では推奨しない (CRBSI 確定ではなく疑い症例)。黄色ブドウ球菌による CRBSI の具体的な治療方針は、表 5・図 2-4 を参照。

腸球菌

推奨事項

89. 短期留置型血管内カテーテルは抜去することを推奨する (B- II)。
90. 長期留置型カテーテル抜去は、刺入部やポケットの感染徴候がある場合や化膿性血栓性静脈炎・敗血症・感染性心内膜炎・持続菌血症・転移性の感染巣がある場合に実施すべきである (B- II)。
91. アンピシリン感受性腸球菌の場合は、アンピシリンが最適抗菌薬である。アンピシリン耐性の場合は、バンコマイシンを選択するべきである (A- III)。
92. 心内膜炎のない腸球菌の CRBSI 治療において、細菌細胞壁へ作用する抗菌薬とアミノグリコシドとの併用療法の役割は未だ定まっていない (C- II)。
93. 腸球菌による非複雑性の CRBSI において、長期留置型カテーテルが温存され抗菌薬ロック療法が併用されている、または短期留置型カテーテルを抜去している症例では、7-14 日間の抗菌薬治療が推奨される (C- III)。
94. 腸球菌による CRBSI では、以下のような所見があれば経食道心臓超音波を行うべきである。心内膜炎を示唆する症状や徴候 (例: 新規の心雑音や塞栓症状); 適切な抗菌薬開始後も遷延する発熱や菌血症 (例: 適切な抗菌薬開始後 72 時間以上続く発熱や菌血症); 敗血症性肺塞栓の放射線学的所見; 人工弁や他の血管内異物の存在 (B- III)。
95. 腸球菌による CRBSI で、長期留置型カテーテルを温存する症例では、血液培養をフォローアップし、持続菌血症 (適切な抗菌薬治療開始 72 時間以上にも遷延) を認める場合はカテーテルを抜去するべきである (B- II)。
96. カテーテルを温存する場合は、抗菌薬ロック療法を抗菌薬全身投与と併用するべきである (C- II)。
97. アンピシリンとバンコマイシンに耐性の腸球菌による CRBSI では、抗菌薬感受性結果に基づきリネゾリドやダプトマイシンを使用しうる (B- II)。

エビデンスの概要

腸球菌は、院内発症の血流感染症の10%を占め、多くの原因は血管内カテーテルへの感染である [155, 156]。院内発症血流感染症において、*Enterococcus faecium* の60%、*Enterococcus faecalis* の2%はバンコマイシン耐性である [156]。新規抗菌薬であるリネゾリド等に対しても耐性の腸球菌が報告されている [157, 158]。

腸球菌による CRBSI の合併症としての感染性心内膜炎のリスクは比較的低い。205 例以上のバンコマイシン耐性腸球菌による CRBSI を検討した多施設研究では、感染性心内膜炎と確定診断された例はわずか1.5%であった [159]。しかし、感染性心内膜炎の徴候や、持続菌血症、人工弁における腸球菌による菌血症例では、経食道心エコーによる積極的な評価が妥当である [160, 161]。4 日以上持続する腸球菌の菌血症は、死亡に関する独立したリスク因子である [162, 163]。

腸球菌による CRBSI に対する抗菌薬併用療法と適切な治療期間に関して、適切な症例数検討をした無作為化試験は現時点で存在しない。いくつかの後ろ向き研究では、非複雑性の腸球菌菌血症で抗菌薬併用療法と単剤治療を比較した結果、患者予後には有為差を認めなかった [164, 165]。一方、他の大規模研究では、腸球菌の CRBSI においてカテーテル温存下で、ゲンタマイシンとアンピシリンの併用療法と単剤治療を比較したところ、併用療法の方がより効果的である結果が得られた [166]。アミノグリコシドが耐性または腎機能障害で使用できない状況で、腸球菌による感染性心内膜炎を検討した非無作為化研究では、アンピシリンと高濃度セフトリアキソンの併用療法が奏効した [167]。

臓器移植症例における非盲検化臨床研究では、バンコマイシン耐性の腸球菌菌血症をリネゾリドで治療した結果、63%の成功率を認めた [168]。キヌプリスチン・ダルホプリスチンは、*Enterococcus faecium* による菌血症治療に用いられることがあり、限られた数の CRBSI に対しての臨床奏効率は69%であった [169]。また、好中球減少症例を検討した非盲件化研究では、intention-to-treat 解析の結果ダブトマイシンの治癒率は44%であった [170]。後ろ向きコホート研究では、バンコマイシン耐性腸球菌の菌血症に対してクロラムフェニコールを用いた場合、臨床反応率は61%であった [171]。腸球菌による CRBSI の具体的な治療方針は、表5・図2-4を参照。

グラム陰性桿菌

推奨事項

98. CRBSI が疑われる症例において、全身状態不良・敗血症・好中球減少・鼠径部にカテーテル留置例・グラム陰性桿菌感染症のフォーカスを認める場合においては、グ

ラム陰性桿菌をカバーする経験的な抗菌薬治療を開始するべきである (A- II)。

99. CRBSI が疑われる状況で、多剤耐性グラム陰性桿菌の定着もしくは最近の感染を認める症例では、初期治療としてグラム陰性桿菌への活性を持つ2種類の異なるクラスの抗菌薬治療を開始するべきである (A- II)。抗菌薬感受性結果が判明した段階で、初期治療は適切な単剤治療への de-escalation を推奨する (A- II)。
100. グラム陰性桿菌による長期留置型カテーテルの CRBSI で、抗菌薬の全身投与とロック療法を行っている状況下でも持続菌血症や重症敗血症が存在する場合は、カテーテルを抜去するべきである。その上、血管内感染症の評価と転移性感染巣の有無を検索し、その結果治療期間を7-14日間以上へ延長する事も検討するべきである (C- III)。

エビデンスの概要

過去20年の間に、成人におけるグラム陰性桿菌による血管内デバイス関連感染症と続発性菌血症の頻度は減少し、コアグラウゼ陰性ブドウ球菌や黄色ブドウ球菌 (MRSA が多い) やカンジダ属が取ってかわりつつある [172]。薬剤耐性グラム陰性桿菌による感染頻度は10年の間に増加傾向であり [86, 173]、多剤耐性グラム陰性桿菌による CRBSI は不適切な初期抗菌薬治療のリスクも高く、死亡率の増加に寄与する [172-177]。多剤耐性グラム陰性桿菌の感染リスク因子は、全身状態不良、好中球減少例、過去に抗菌薬投与歴がある例、鼠径部にカテーテル留置例などである [172, 178-180]。

ここ10年間で、第3・4世代セファロスポリン系薬に耐性のグラム陰性桿菌による感染症が増加している [15, 86, 173]。基質特異性拡張型βラクタマーゼ (ESBL: extended-spectrum β-lactamase) を有する多剤耐性 *Klebsiella pneumoniae* と *Escherichia coli* の治療においては、in vitro で感受性があってもセファロスポリン系薬もしくはピペラシリン・タゾバクタムによって治療された場合はカルバペネム系薬による治療に比し、予後不良との関連を認めた [173, 177]。加えて、セファロスポリン系薬やカルバペネム系薬への耐性を持つカルバペネマーゼ産生性の多剤耐性グラム陰性桿菌の発現が懸念されている [173]。ポリミキシン (コリスチン) やアミノグリコシドによる治療が必要なベータラクタマーゼやカルバペネマーゼ産生性グラム陰性桿菌の治療に関する非無作為化対照試験は存在しない [181]。セファロスポリンによる治療でエンテロバクターによる菌血症治療の失敗例が報告されている [172]。

多剤耐性グラム陰性桿菌による CRBSI の治療に関するこれまでの推奨の大半は、以下のような理由から完全なものではない；アウトブレイクや小規模な集団感染の際の少数の症

例に基づいている点、in vitro での感受性検査の正確性や解
釈の問題、併用抗菌薬による交絡。培養・感受性試験結果
が得られた段階で、初期治療は適切な単剤治療へ変更する
事が可能であり、通常 7-14 日間の治療期間を要する [182]。
敗血症のマネージメントに関する推奨・ガイドラインについて
は、最近発表されている [176]。様々なグラム陰性桿菌に対
する抗菌薬治療の推奨は表 5 を参照。

Acinetobacter baumannii・*Pseudomonas* 属・
Stenotrophomonas maltophilia などのバイオフィルム形成傾
向を有する多剤耐性グラム陰性桿菌による CRBSI において
は、感染したカテーテルを抜去することを推奨する報告があ
る [172, 179, 180, 183]。しかし、これらの報告は症例数が
限られており、抗菌薬の全身投与とロック療法の併用効果に
ついてのデータもない。最近の研究報告では、グラム陰性桿
菌による CRBSI の治療において抗菌薬の全身投与とロック
療法の併用は高い成功率を認めた [99, 114]。グラム陰性桿
菌による CRBSI の具体的な治療方針は、表 5・図 2-4 を参照。

カンジダ属

推奨事項

101. カンジダ属による CRBSI では、カテーテルは抜去すべ
きである (A- II)。
102. カンジダ菌血症の感染源が明らかではなく、カンジダ菌
血症を呈する短期留置型中心静脈カテーテル留置中の
患者では、留置されているカテーテルは抜去し、カテー
テルの先端は培養検査に出す (A- II)。代替案として、
静脈路確保が困難な患者においては、ガイドワイヤー下
にカテーテルを交換して抜去されたカテーテル先端を培
養検査に出す (B- II) が、もし末梢血液培養から分離
されたものと同一のカンジダ菌種の定着がカテーテル培
養で確認されたならば、(新たに入れ替えられた) 中心
静脈カテーテルは抜去されるべきである (A- II)。
103. カテーテル抜去後の抗真菌薬投与開始前に、臨床症
状が改善 かつ/もしくは カンジダ菌血症の消失が
得られている症例であったとしても、カンジダ属による
CRBSI の全ての症例で、抗真菌薬投与による治療が推
奨される (A- II)。

エビデンスの概要

C. albicans とアゾール感受性株によるカンジダ菌血症の
治療において、フルコナゾール 400mg/日 血液培養陰性化
後 14 日間投与は、アムホテリシン B による治療と同等の効
果が得られる [184]。アゾール低感受性カンジダ属 (例: *C.*
glabrata や *C. krusei*) に対しては、エキノキャンディン (カ

スポファンギン 70mg ローディング後 50mg/日 経静脈投
与、ミカファンギン 100mg/日 投与、アニデュラファンギン
200mg ローディング後 100mg/日 経静脈投与) もしくはア
ムホテリシン B の脂質製剤 (アンビゾームもしくはアムホテリシ
ン B 脂質複合体 [lipid complex]) 3-5 mg/kg/日 が非常に
有効である [185-187]。従来型のアムホテリシン B も有効であ
るが、薬剤有害事象がより多い。

中心静脈カテーテル抜去がカンジダ菌血症の転帰に与える
影響については、6 つの前向き研究で評価されている [188-
193]。6 つ全ての研究で、中心静脈カテーテルの温存が、転
帰を悪化させることが示されている [188-193]。

カンジダ菌血症症例において、アムホテリシン B カテーテル
ロック療法によりカテーテルの温存が可能となり得ることを示
唆する臨床成績は限られている [93, 127]。エキノキャンディ
ン [194]、アムホテリシン B の脂質製剤 [194, 195]、エタノー
ルロック溶液 [196, 197] がバイオフィルム含有のカンジダを消
失させことは試験管内の実験で示されているものの、現時点
で抗真菌薬カテーテルロック療法によるカテーテル温存は、
いまだ研究の段階である。

もしも、長期留置型中心静脈カテーテルや埋め込み型ポー
トを留置中の患者から得られた血液培養でカンジダが培養
された場合、カテーテル抜去に関する判断は、カテーテル関
連カンジダ菌血症の予測因子に基づいて判断されるべきで
ある。カテーテル関連カンジダ菌血症予測因子とは、カテー
テル関連以外の感染巣 (例: 消化管感染症) によるカンジダ
菌血症である可能性に対比した予測因子であり、以下の因子を
指す: 末梢から採取された血液培養と比較して、当該カテー
テルから採取された血液培養で 3 倍以上の菌量が生えてくる
場合; 末梢から採取された血液培養の 2 時間以上前に、当
該カテーテルから採取された血液培養で菌が生えてくる場合
[36, 48, 49, 198]; 1 か月以内に化学療法やステロイド療法が
行われていない患者のカンジダ菌血症で、血管内留置カテー
テル以外にカンジダ感染源がなく他のカンジダ転移感染巣も
ない場合; 当該カテーテルから高カロリー輸液を施行中の患
者のカンジダ菌血症の場合; 抗カンジダ薬を全身投与してい
るに反応しない持続カンジダ菌血症の場合である [199, 200]。
上記の 1 項目でも満たす場合にはカテーテル関連カンジダ菌
血症の疑いを抱くべきであり、カテーテルを抜去する必要が
ある。カンジダ菌血症、その他の真菌感染症の管理について
は、表 5 と図 2-4 と最新のカンジダ症の管理に関する米国感
染症学会 (IDSA) ガイドラインに要約されている [201]。

その他のグラム陽性菌

推奨事項

104. コリネバクテリウム、バシラス、ミクロコッカス属による CRBSI の診断には、異なる場所から採取された検体で行われた血液培養で複数回陽性となることが必要である (A- II)。
105. これらの感染症の管理としては、短期留置型中心静脈カテーテル留置中患者ではカテーテル抜去することが望ましい。また、長期留置型中心静脈カテーテルや埋め込み型ポートが留置されている患者であっても、他の血管を確保することが困難な場合を除いては、当該カテーテルを抜去することが望ましい (B- III)。

エビデンスの概要

これらの菌（上記のグラム陽性菌）が血液培養 1 セットで分離されただけでは、真の血流感染と診断することはできない。培養結果から有意義な結論を導き出すためには、複数箇所の末梢血液培養で同じ菌が同定されることが必要である。ミクロコッカスやバシラス属によるカテーテル関連血流感染症は、感染しているカテーテルを抜去しないと、治療は困難である [202, 203]。肺高血圧症に対する エポプロステノール（プロスタグランジン製剤）持続投与中の患者に、ミクロコッカス によるカテーテル関連血流感染症が高頻度に見られると報告されている [204]。これらの菌によるカテーテル関連血流感染症に対する具体的な治療方針については、table 5 に要約されている。

化膿性血栓性静脈炎をどのように治療するか？

推奨事項

106. 感染性心内膜炎などの血管内感染巣を有さず、持続性菌あるいは真菌血症を呈する患者（適切な抗菌療法開始から 72 時間以上経過しても血液培養陽性が持続する患者）では、化膿性血栓性静脈炎を疑うべきである (A- II)。
107. 化膿性血栓性静脈炎の診断には、血液培養陽性かつ画像 (CT、エコー、その他) 的に血栓が証明されることが必要である (A- II)。
108. 化膿性血栓性静脈炎に対する病変部位の外科的静脈切除は、表在静脈の化膿例、血管壁を超えた感染患者、適切な抗菌療法による保存的治療に失敗した患者に限定されるべきである (A- II)。
109. このような状況でのヘパリン投与の意義については、結

論が出ていない (C- III)。

110. カテーテル関連血流感染症に化膿性血栓性静脈炎を合併した患者では、少なくとも 3-4 週の抗菌療法が行われるべきである (B- III)。

エビデンスの概要

化膿性血栓性静脈炎は、中心静脈、末梢静脈、動脈に起こりうる疾患で、高度かつ持続性の菌あるいは真菌を来す [205-210]。黄色ブドウ球菌が最も頻度の高い原因菌であり、悪性腫瘍に対する化学療法施行中の患者または固形癌を有する患者で黄色ブドウ球菌の CRBSI を発症した場合、化膿性血栓性静脈炎合併のリスクが高まる [207, 211-214]。このような状況では感染性肺塞栓や他の転移性の感染巣を合併することもある [207, 215]。患者は、適正な抗菌薬開始にも関わらず、長期間にわたり発熱や菌あるいは真菌が持続することがあるものの、化膿性血栓性静脈炎を示唆する身体所見を呈する患者はほとんどいない [216]。化膿性血栓性静脈炎治療の根治療法として、化膿性血栓性静脈炎患者に対する病変部位の外科的血管切除を要する患者は、稀である。

感染性血栓や血管内膿瘍はカテーテル抜去によっても除かれず、カテーテル抜去後に感染が顕在化することもある [209]。末梢静脈が病変となるとき、多くの成人や年長児は、局所の疼痛・発赤・腫脹を呈し、膿瘍・索状物・排膿を呈することもある [206, 217, 218]。末梢動脈カテーテルによる化膿性血栓性静脈炎の患者では、病側手の仮性動脈瘤や塞栓症を呈することもある [205, 210]。大血管に起こる化膿性血栓性静脈炎では、同側の頸部・胸部・上肢の腫脹を呈することもある [208, 209, 219]。抗菌薬の最適な選択や投与期間、抗凝固療法や血栓溶解剤の有用性、病変部位の外科的血管切除の適応についての解答を導き出すような無作為比較試験はないが、ヘパリンによる抗凝固療法は検討されるべきである [220]。化膿性血栓性静脈炎の具体的な治療方針は、図 2、3 に要約されている。

持続的血流感染と感染性心内膜炎はどのように治療するか？

推奨事項

111. カテーテル関連感染性心内膜炎の管理には、カテーテル抜去を要する (A- II)。
112. 以下の背景を持つ CRBSI の患者においては、経食道心臓超音波検査をすべきである。人工弁・ペースメーカー・埋め込み式除細動器がある場合；持続性菌あるいは真菌血症 かつ/または カテーテル抜去及び適正な抗菌薬を開始したにもかかわらず 72 時間以上発熱が持続して

いる場合（必要に応じた転移性の感染巣の検索に加えて）；4-6 週間に満たない抗菌薬治療期間を検討している黄色ブドウ球菌による CRBSI (A- II)。

113. 臨床的状況が許せば、経食道心臓超音波検査は（菌あるいは真菌血症発症から少なくとも 5-7 日後に行い、初回の経食道心臓超音波検査で感染性心内膜炎の所見がない場合においても感染性心内膜炎が強く疑われる患者には、経食道心臓超音波検査を繰り返すことを検討する (B- II)。
114. 化膿性血栓性静脈炎の評価も上記のように行う (B- II)。
115. 感染性心内膜炎は、経胸壁心臓超音波検査の陰性所見だけでは除外できない。

エビデンスの概要

血管内カテーテルの菌定着は、最も高頻度に同定される院内発症の心内膜炎の感染源であり、報告例のおよそ 1/3-2/3 を占める [24, 25, 34, 221-224]。ブドウ球菌は主要な起炎菌であり、腸球菌やカンジダ属がそれに続く [24, 25]。院内発症の心内膜炎のリスクは、人工弁、ペースメーカー、悪性腫瘍、留置カテーテルを介しての透析施行中などの背景因子を持つ黄色ブドウ球菌菌血症患者において最もリスクが高い [24, 25, 34, 44, 225, 226]。

経食道心臓超音波検査の適応基準を確立出来るほどの無作為化臨床試験のデータはない。臨床的な診察では感染性心内膜炎に対する診断感度は低い。原則的には、黄色ブドウ球菌菌血症を伴う全ての患者に対して、経食道心臓超音波検査が勧められるべきである。ただし、感染性心内膜炎のリスクとなるような基礎疾患がなく、かつ身体所見で心内膜炎を示唆する所見がなく、カテーテル抜去後 72 時間以内に菌血症が消失し解熱が得られた患者では、経食道心臓超音波検査を施行しないということも選択肢の 1 つとはなり得る [135]。

繰り返し血液培養陽性となる状況 かつ／もしくは カテーテル抜去後 72 時間以上経過しても臨床症状に改善を認めない状況は、化膿性血栓性静脈炎、感染性心内膜炎、転移性の感染巣など CRBSI の重篤な後遺障害の存在を反映していることが想定される。CRBSI による感染性心内膜炎の具体的管理方法については、図 2、3 に要約されている。また、入手可能な一般のガイドラインも参照されたい [272]。

CRBSI のアウトブレイクをどのように発見し管理するか？

推奨事項

116. 輸液製剤、カテーテルフラッシュ、ロック溶液の汚染が

疑われる場合、公衆衛生当局に報告するとともに、それらの製剤を培養用に取り置いておかなければならない (A- II)。

117. 期間・危険因子・当該患者の治療場所などから、「曝露された患者」の定義を確立する (A- II)。
118. 感染を引き起こす危険因子の選定や汚染原因の割り出しを行うのに有用であるため、case-control study（症例対照研究）を行うべきである (B- II)。
119. 薬剤感受性パターンを検証した後、pulsed-field gel electrophoresis（パルスフィールドゲル電気泳動）・PCR・multilocus sequence typing などの分子疫学的検討を用いた検証を行い、疑われる病原体とアウトブレイクとの関連性を実証する (A- II)。
120. 汚染調査の中には、調剤部や輸液製剤の輸送時など感染管理の実践業務の破綻を徹底的に振り返って検証するというプロセスが含まれている。このために、医療従事者へのインタビューや医療現場での観察などが必要となる (A- II)。
121. 患者に投与された経静脈投与の薬剤など、環境において感染源となり得る汚染物質の培養検査は、行われなくてはならない (A- II)。
122. 調査中の期間を通じて、新規患者を発見する高度のサーベイランスを実施しなくてはならない (A- II)。
123. 感染源が特定された後には、その感染源が駆逐されたことを確認していくための継続したサーベイランスを実施しなくてはならない (A- II)。

エビデンスの概要

CRBSI のアウトブレイクは、それほど高頻度には起こらず、一般的には汚染された輸液製剤によって引き起こされることが多い [4]。これらの感染は気付かれ難く、頻度が低いので、一般臨床医によって見逃されうることもある。それが医療製品の作成段階、医療現場で投与の準備や実施を行う段階に関わらず、経静脈カテーテルから投与される薬剤は、どのような薬剤であろうと汚染されうる。汚染された経静脈投与製品に関連した血流感染のアウトブレイクは、これまでに多数報告されてきた [227-237]。加えて、感染管理が不十分であったために、医療機器の汚染を生じることもある [238-254]。ある事例では、医療従事者が違法薬物使用のために静注用麻薬を混注する過程で静注用麻薬が汚染されてしまったことも報告されている [255]。

輸液剤の汚染に関与する頻度の高い細菌としては、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、*Burkholderia cepacia*、*Ralstonia pickettii*、*Citrobacter freundii* など、室温でも増殖可能なグラム陰性桿菌が挙げられる [4]。通常ヒトに感染症を起こさないもしくは環境中から高頻度に検出さ

れるグラム陰性桿菌から、臨床医は輸液製剤汚染の可能性を想起しなければならない。

汚染された輸液製剤による血流感染の臨床像は、他の原因による血流感染の臨床像と同じであるため、通常見られないような集団での血流感染や複数患者が同じ起炎菌により血流感染を起こした場合でなければ、輸液製剤の汚染はしばしば見逃される。血流感染を説明しうる他の感染症が存在しない場合や、経静脈薬や輸液に伴って突如として発症したショックを見たときには、輸液製剤の汚染を疑うべきである。

異なる病棟で同じ起炎菌の血流感染が増加した場合には、調剤部での汚染が疑われるべきである。汚染疑いがあった場合には、迅速かつ徹底的な調査が促されなくてはならない。特に、多数の医療施設で関連性の高いアウトブレイクが発生した場合などでは、公衆衛生当局の助けが必要となる場合がある。

未解決事項

- 以前のガイドラインでは、2 週間の短期治療を許容するための条件として、黄色ブドウ球菌によるすべての CRBSI の患者で、経食道心臓超音波検査での（感染性心内膜炎の）陰性所見を確認するとしていた [1]。しかしながら、専門家の中には、血管内に人工物がなく、菌血症の陰性化が速やかに得られ、急性期の臨床症状・所見も速やかに改善した患者では、経食道心臓超音波検査は不要だと考えている人もいる。
- 抗菌薬全身投与と併用するカテーテルロック療法の真の有用性や適切な治療期間は未だに不明である。
- カテーテル抜去後速やかに臨床症状・所見が改善した場合、血管内異物などの血行性合併症のリスクが乏しい患者であれば、コアグラゼ陰性ブドウ球菌による CRBSI に対する抗菌療法は行わずとも安全なのか？
- 菌・真菌血症のない患者で、カテーテルへの定着菌を培養し報告することの臨床的意義は不明である。
- *S. lugdunensis* による CRBSI の最適な治療期間は？
- CRBSI が疑われるものの血液培養結果待ちで、その診断が確定していない患者の場合、ガイドワイヤ下での中心静脈カテーテル交換するのか、別の場所に新たな中心静脈カテーテルを留置するか、特に何もせず血液培養の結果を待つべきか、どの戦略が妥当なのかは依然として不明である。
- カテーテルを介して得られた血液培養が陽性で末梢血の血液培養は陰性である患者は、どのように治療すべきなのだろうか？
- 感染した中心静脈カテーテルが抜去されない場合の最適な抗菌薬投与期間は？
- 長期留置型中心静脈カテーテル関連血流感染症の診断

には、ロールプレート法と超音波処理はどちらが良いのだろうか？

- CRBSI の抗菌療法終了後には、必ず血液培養を採取すべきなのか？

達成度の測定

1. 黄色ブドウ球菌またはカンジダによる CRBSI の患者は速やかなカテーテル抜去により治療されているかどうか。
2. 原因菌に対して感受性のある抗菌薬投与が行われているにもかかわらず、72 時間以上菌・真菌血症を呈する患者において、どの程度の頻度でカテーテル抜去が行われているか。
3. カテーテル抜去と適正な抗菌療法開始後 72 時間以上持続する黄色ブドウ球菌菌血症患者に対して、どの程度の頻度で最低 4 週間の抗菌薬治療が行われているか。
4. 当該カテーテルからの血液透析を行っていない、カテーテル関連血流感染症疑いの成人患者で、1 セットは末梢から、もう 1 セットは当該カテーテルからの 2 セットの血液培養が採取されているか。
5. 血液培養ボトルは、採取された解剖学的部位またはカテーテルに応じたラベルが貼付されているか。
6. β ラクタムアレルギーのない患者において、 β ラクタム感受性ブドウ球菌による CRBSI では、どの程度の頻度でバンコマイシンではなく β ラクタム薬が使われているか。

Acknowledgments

We thank Drs. Stijn Blot, Vance G. Fowler, Mark E. Rupp, Richard Watkins, and Andreas F. Widmer, for their thoughtful review of earlier drafts of the manuscript, and Dr. Jennifer Hanrahan, for assistance in drafting the outbreak management section.

Financial support. The Infectious Diseases Society of America.

Potential conflicts of interest. L.A.M. has received research funding from Angiotech and Theravance and has served as a consultant to Cadence, Ash Access Technology, and CorMedix. M.A. is a consultant for Angiotech and Covidien. E.B. has served on advisory boards for or received research or conference funds from Pfizer, Merck Sharp and Dohme, Cerexa, Cardinal-Health, Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline, Astellas and Astra-Zeneca. D.E.C. has served on the speaker's bureaus of Pfizer, Wyeth, Sanofi Pasteur, and Merck and has received research funding from Bard, Nimir Medical Technologies, Data and Safety Monitoring Board, and Johnson & Johnson. B.J.A.R. has received research grants from Schering-Plough and Gilead Sciences; has served as a speaker for Bayer, Schering-Plough, Pfizer, and Tibotec; and has served as a consultant to Pfizer and Schering-Plough. P.F. has clinical research contracts with MedImmune and Tibotec. I.I.R. has received research grants from Cubist, Schering-Plough, Versicor, Enzon, Cook Medical, Schering-Plough, and Wyeth; has served on the speaker bureaus of Merck, Pfizer, Cook, and Schering-Plough; has served as a consultant to Clorox, Cubist, and Cook; and has received royalties related to patent licensed to American Medical Systems, Horizon Medical Products, and TyRx on which he is a coinventor. D.K.W. has served on the Pfizer speaker's bureau; has received research funding from GeneOhm Sciences, Verimetrix, and Astellas Pharma; and has served as a consultant to 3M Healthcare. N.P.O. and R.J.S.: no conflicts.

References

1. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1249–72.
2. Field MJ, Lohr KN, eds. Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington, DC: National Academy Press, 1990.
3. The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J* 1979; 121:1193–254.
4. Maki DG, Mermel LA. Infections due to infusion therapy. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. Hospital infections. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998:689–724.
5. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000; 132:391–402.
6. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1159–71.
7. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51:1–29.
8. Safdar N, Mermel LA, Maki DG. The epidemiology of catheter-related infection in the critically ill. In: O'Grady N, Pittet D, eds. Catheter-related infections in the critically ill. New York, NY: Kluwer, 2004: 1–23.
9. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 127:257–66.
10. Raad I, Costerton W, Sabharwal U, Sacilowski M, Anaissie E, Bodey GP. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis* 1993; 168:400–7.
11. Renaud B, Brun-Buisson C. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia: a cohort and case-control study in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1584–90.
12. Dimick JB, Pelz RK, Consunji R, Swoboda SM, Hendrix CW, Lipsett PA. Increased resource use associated with catheter-related bloodstream infection in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2001; 136:229–34.
13. Blot SI, Depuydt P, Annemans L, et al. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1591–8.
14. Warren DK, Quadir WW, Hollenbeak CS, Elward AM, Cox MJ, Fraser VJ. Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital. *Crit Care Med* 2006; 34:2084–9.
15. Safdar N, Maki DG. Inflammation at the insertion site is not predictive of catheter-related bloodstream infection with short-term, noncuffed central venous catheters. *Crit Care Med* 2002; 30:2632–5.
16. Shukrallah B, Hanna H, Hachem R, Ghannam D, Chatzinikolaou I, Raad I. Correlation between early clinical response after catheter removal and diagnosis of catheter-related bloodstream infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58:453–7.
17. Kiehn TE, Armstrong D. Changes in the spectrum of organisms causing bacteremia and fungemia in immunocompromised patients due to venous access devices. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 869–72.
18. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:438–73.
19. Mayhall CG. Diagnosis and management of infections of implantable devices used for prolonged venous access. *Curr Clin Top Infect Dis* 1992; 12:83–110.
20. Raad II, Hanna HA, Darouiche RO. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections: is it necessary to culture the subcutaneous catheter segment? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:566–8.
21. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. *Am J Med* 1991; 91:197S–205S.
22. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis: critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med* 1987; 147:873–7.
23. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977; 296:1305–9.
24. Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ. Quantitative culture of

- intravenous catheters and other intravascular inserts. *J Infect Dis* 1980; 141:781–6.
25. Sherertz RJ, Raad II, Belani A, et al. Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 1990; 28:76–82.
 26. Sherertz RJ, Heard SO, Raad II. Diagnosis of triple-lumen catheter infection: comparison of roll plate, sonication, and flushing methodologies. *J Clin Microbiol* 1997; 35:641–6.
 27. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, et al. A prospective, randomized, and comparative study of 3 different methods for the diagnosis of intravascular catheter colonization. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1096–100.
 28. Douard MC, Arlet G, Longuet P, et al. Diagnosis of venous access port-related infections. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1197–202.
 29. Longuet P, Douard MC, Arlet G, Molina JM, Benoit C, Leport C. Venous access port-related bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome or cancer: the reservoir as a diagnostic and therapeutic tool. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1776–83.
 30. Whitman ED, Boatman AM. Comparison of diagnostic specimens and methods to evaluate infected venous access ports. *Am J Surg* 1995; 170:665–9; discussion 69–70.
 31. Schmitt SK, Knapp C, Hall GS, Longworth DL, McMahon JT, Washington JA. Impact of chlorhexidine-silver sulfadiazine-impregnated central venous catheters on in vitro quantitation of catheter-associated bacteria. *J Clin Microbiol* 1996; 34:508–11.
 32. Schierholz JM, Bach A, Fleck C, Beuth J, König D, Pulverer G. Measurement of ultrasonic-induced chlorhexidine liberation: correlation of the activity of chlorhexidine-silver-sulfadiazine-impregnated catheters to agar roll technique and broth culture. *J Hosp Infect* 2000; 44:141–5.
 33. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, Perez MJ, Rincon C, Munoz P. A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. *Clin Infect Dis* 2007; 44:820–6.
 34. Irwig L, Tosteson AN, Gatsonis C, et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1994; 120:667–76.
 35. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005; 142:451–66.
 36. Gaur AH, Flynn PM, Heine DJ, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:445–9.
 37. National Healthcare Safety Network, Centers for Disease Control and Prevention. The National Healthcare Safety Network [NHSN] manual: patient safety component protocol. January 2008. Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/nhsn/NHSN_ManualPatientSafetyProtocol_CURRENT.pdf. Accessed 30 July 2008.
 38. Bekeris LG, Tworek JA, Walsh MK, Valenstein PN. Trends in blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129:1222–5.
 39. Little JR, Murray PR, Traynor PS, Spitznagel E. A randomized trial of povidone-iodine compared with iodine tincture for venipuncture site disinfection: effects on rates of blood culture contamination. *Am J Med* 1999; 107:119–25.
 40. Mimoz O, Karim A, Mercat A, et al. Chlorhexidine compared with povidone-iodine as skin preparation before blood culture: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131:834–7.
 41. Ramscock C, Childers K, Cron SG, Nirken M. Comparison of blood culture contamination rates in a pediatric emergency room: newly inserted intravenous catheters versus venipuncture. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:649–51.
 42. Norberg A, Christopher NC, Ramundo ML, Bower JR, Berman SA. Contamination rates of blood cultures obtained by dedicated phlebotomy vs intravenous catheter. *JAMA* 2003; 289:726–9.
 43. Everts RJ, Vinson EN, Adholla PO, Reller LB. Contamination of catheter-drawn blood cultures. *J Clin Microbiol* 2001; 39:3393–4.
 44. DesJardin JA, Falagas ME, Ruthazer R, et al. Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. *Ann Intern Med* 1999; 131:641–7.
 45. Martinez JA, DesJardin JA, Aronoff M, Supran S, Nasraway SA, Snyderman DR. Clinical utility of blood cultures drawn from central venous or arterial catheters in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2002; 30:7–13.
 46. Haimi-Cohen Y, Vellozzi EM, Rubin LG. Initial concentration of *Staphylococcus epidermidis* in simulated pediatric blood cultures correlates with time to positive results with the automated, continuously monitored BACTEC blood culture system. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 898–901.
 47. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al. Earlier positivity of central-venous-versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:105–9.
 48. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999; 354:1071–7.
 49. Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004; 140: 18–25.
 50. Rijnders BJ, Verwaest C, Peetermans WE, et al. Difference in time to positivity of hub-blood versus nonhub-blood cultures is not useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29:1399–403.
 51. Warwick S, Wilks M, Hennessy E, et al. Use of quantitative 16S ribosomal DNA detection for diagnosis of central vascular catheter-associated bacterial infection. *J Clin Microbiol* 2004; 42:1402–8.
 52. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, et al. Complicated skin and skin structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 203–12.
 53. Miragaia M, Couto I, Pereira SF, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* clones: evidence of geographic dissemination. *J Clin Microbiol* 2002; 40:430–8.
 54. Pottumarthy S, Fritsche TR, Jones RN. Evaluation of alternative

disk diffusion methods for detecting *mecA*-mediated oxacillin resistance in an international collection of staphylococci: validation report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51:57–62.

55. Moise PA, Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:2582–6.
56. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004; 42:2398–402.
57. Rijnders BJ, Vandecasteele SJ, Van Wijngaerden E, De Munter P, Peetermans WE. Use of semiautomatic treatment advice to improve compliance with Infectious Diseases Society of America guidelines for treatment of intravascular catheter-related infection: a before-after study. *Clin Infect Dis* 2003; 37:980–3.
58. Atkinson JB, Chamberlin K, Boody BA. A prospective randomized trial of urokinase as an adjuvant in the treatment of proven Hickman catheter sepsis. *J Pediatr Surg* 1998; 33:714–6.
59. La Quaglia MP, Caldwell C, Lucas A, et al. A prospective randomized double-blind trial of bolus urokinase in the treatment of established Hickman catheter sepsis in children. *J Pediatr Surg* 1994; 29:742–5.
60. Maki DG, Ringer M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1991; 114:845–54.
61. Bregenzer T, Conen D, Sakmann P, Widmer AF. Is routine replacement of peripheral intravenous catheters necessary? *Arch Intern Med* 1998; 158:151–6.
62. Rello J, Coll P, Prats G. Evaluation of culture techniques for diagnosis of catheter-related sepsis in critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:1192–3.
63. Esteve F, Pujol M, Limon E, et al. Bloodstream infection related to catheter connections: a prospective trial of two connection systems. *J Hosp Infect* 2007; 67:30–4.
64. Koh DB, Gowardman JR, Rickard CM, Robertson IK, Brown A. Prospective study of peripheral arterial catheter infection and comparison with concurrently sited central venous catheters. *Crit Care Med* 2008; 36:397–402.
65. Mermel LA, Maki DG. Infectious complications of Swan-Ganz pulmonary artery catheters: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1020–36.
66. Ekkelenkamp MB, van der Bruggen T, van de Vijver DA, Wolfs TF, Bonten MJ. Bacteremic complications of intravascular catheters colonized with *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008; 46:114–8.
67. Peacock SJ, Eddleston M, Emptage A, King A, Crook DW. Positive intravenous line tip cultures as predictors of bacteraemia. *J Hosp Infect* 1998; 40:35–8.
68. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008; 36:1330–49.
69. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Jama* 2001; 286:700–7.
70. Rijnders BJ, Peetermans WE, Verwaest C, Wilmer A, VanWijngaerden E. Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2004; 30:1073–80.
71. Pettigrew RA, Lang SD, Haydock DA, Parry BR, Bremner DA, Hill GL. Catheter-related sepsis in patients on intravenous nutrition: a prospective study of quantitative catheter cultures and guidewire changes for suspected sepsis. *Br J Surg* 1985; 72:52–5.
72. Chatzinikolaou I, Hanna H, Hachem R, Alakech B, Tarrand J, Raad I. Differential quantitative blood cultures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infections associated with short- and long-term catheters: a prospective study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 50: 167–72.
73. Martinez E, Mensa J, Rovira M, et al. Central venous catheter exchange by guidewire for treatment of catheter-related bacteraemia in patients undergoing BMT or intensive chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23:41–4.
74. Carlisle EJ, Blake P, McCarthy F, Vas S, Uldall R. Septicemia in long-term jugular hemodialysis catheters; eradicating infection by changing the catheter over a guidewire. *Int J Artif Organs* 1991; 14:150–3.
75. Shaffer D. Catheter-related sepsis complicating long-term, tunneled central venous dialysis catheters: management by guidewire exchange. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:593–6.
76. Robinson D, Suhocki P, Schwab SJ. Treatment of infected tunneled venous access hemodialysis catheters with guidewire exchange. *Kidney Int* 1998; 53:1792–4.
77. Porter KA, Bistrian BR, Blackburn GL. Guidewire catheter exchange with triple culture technique in the management of catheter sepsis. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12:628–32.
78. Baltimore RS. Neonatal nosocomial infections. *Semin Perinatol* 1998; 22:25–32.
79. Almuneef MA, Memish ZA, Balkhy HH, Hijazi O, Cunningham G, Francis C. Rate, risk factors and outcomes of catheter-related bloodstream infection in a paediatric intensive care unit in Saudi Arabia. *J Hosp Infect* 2006; 62:207–13.
80. Gilad J, Borer A. Prevention of catheter-related bloodstream infections in the neonatal intensive care setting. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4:861–73.
81. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991; 91:185S–91S.
82. Garland JS, Alex CP, Henrickson KJ, McAuliffe TL, Maki DG. A vancomycin-heparin lock solution for prevention of nosocomial bloodstream infection in critically ill neonates with peripherally inserted central venous catheters: a prospective, randomized trial. *Pediatrics* 2005; 116:e198–205.
83. Wiener ES, McGuire P, Stolar CJ, et al. The CCSG prospective study of venous access devices: an analysis of insertions and causes for removal. *J Pediatr Surg* 1992; 27:155–63; discussion 63–4.
84. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk

- nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 1996; 98:357–61.
85. Piedra PA, Dryja DM, LaScolea LJ Jr. Incidence of catheter-associated gram-negative bacteremia in children with short bowel syndrome. *J Clin Microbiol* 1989; 27:1317–9.
 86. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470–85.
 87. Franklin JA, Gaur AH, Shenep JL, Hu XJ, Flynn PM. In situ diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection without peripheral blood culture. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:614–8.
 88. Hartman GE, Shochat SJ. Management of septic complications associated with Silastic catheters in childhood malignancy. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:1042–7.
 89. Flynn PM, Shenep JL, Stokes DC, Barrett FF. In situ management of confirmed central venous catheter-related bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:729–34.
 90. Wiener ES. Catheter sepsis: the central venous line Achilles' heel. *Semin Pediatr Surg* 1995; 4:207–14.
 91. Dato VM, Dajani AS. Candidemia in children with central venous catheters: role of catheter removal and amphotericin B therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:309–14.
 92. Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, Lacey SR, Azizkhan RG. Prospective analysis of urokinase in the treatment of catheter sepsis in pediatric hematology-oncology patients. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 350–5; discussion 55–7.
 93. Johnson DC, Johnson FL, Goldman S. Preliminary results treating persistent central venous catheter infections with the antibiotic lock technique in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:930–1.
 94. Castagnola E, Marazzi MG, Tacchella A, Giacchino R. Broviac catheter-related candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:747.
 95. Buckler BS, Sams RN, Goei VL, et al. Treatment of central venous catheter fungal infection using liposomal amphotericin-B lock therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:762–4.
 96. Stovroff M, Teague WG. Intravenous access in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45:1373–93, viii.
 97. Huskins WC, Goldmann DA. Nosocomial infections. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1998:2545–85.
 98. Decker MD, Edwards KM. Central venous catheter infections. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35:579–612.
 99. Poole CV, Carlton D, Bimbo L, Allon M. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1237–44.
 100. Krishnasami Z, Carlton D, Bimbo L, et al. Management of hemodialysis catheter-related bacteremia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Int* 2002; 61:1136–42.
 101. Saad TF. Bacteremia associated with tunneled, cuffed hemodialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:1114–24.
 102. Allon M. Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:779–91.
 103. Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24:796–809.
 104. Fogel MA, Nussbaum PB, Feintzeig ID, Hunt WA, Gavin JP, Kim RC. Cefazolin in chronic hemodialysis patients: a safe, effective alternative to vancomycin. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:401–9.
 105. Barth RH, DeVincenzo N. Use of vancomycin in high-flux hemodialysis: experience with 130 courses of therapy. *Kidney Int* 1996; 50: 929–36.
 106. Lund GB, Trerotola SO, Scheel PF Jr, et al. Outcome of tunneled hemodialysis catheters placed by radiologists. *Radiology* 1996; 198: 467–72.
 107. Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ, Corey GR, Schwab SJ, Kirkland KB. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 275–80.
 108. Pourchez T, Moriniere P, Fournier A, Pietri J. Use of Permcath (Quinton) catheter in uraemic patients in whom the creation of conventional vascular access for haemodialysis is difficult. *Nephron* 1989; 53:297–302.
 109. Swartz RD, Messana JM, Boyer CJ, Lunde NM, Weitzel WF, Hartman TL. Successful use of cuffed central venous hemodialysis catheters inserted percutaneously. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1719–25.
 110. Mokrzycki MH, Zhang M, Cohen H, Golestaneh L, Laut JM, Rosenberg SO. Tunnelled haemodialysis catheter bacteraemia: risk factors for bacteraemia recurrence, infectious complications and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1024–31.
 111. Tanriover B, Carlton D, Saddekni S, et al. Bacteremia associated with tunneled dialysis catheters: comparison of two treatment strategies. *Kidney Int* 2000; 57:2151–5.
 112. Beathard GA. Management of bacteremia associated with tunneledcuffed hemodialysis catheters. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1045–9.
 113. Capdevila JA, Segarra A, Planes AM, et al. Successful treatment of haemodialysis catheter-related sepsis without catheter removal. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:231–4.
 114. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Calleja R, et al. Antibiotic lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:1172–80.
 115. Maya ID, Carlton D, Estrada E, Allon M. Treatment of dialysis catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia with an antibiotic lock: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:289–95.
 116. Raad I, Davis S, Khan A, Tarrand J, Elting L, Bodey GP. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13:215–21.
 117. Gaillard JL, Merlino R, Pajot N, et al. Conventional and nonconventional modes of vancomycin administration to decontaminate the internal surface of catheters colonized with coagulase-negative staphylococci. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14:593–7.
 118. Simon VC, Simon M. Antibacterial activity of teicoplanin and vancomycin in combination with rifampicin, fusidic acid or fosfomycin against staphylococci on vein catheters. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990; 72:14–9.
 119. Guggenbichler JP, Berchtold D, Allerberger F, et al. In vitro and in vivo effect of antibiotics on catheters colonized by staphylococci.

- Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11:408–15.
120. Ramirez de Arellano E, Pascual A, Martinez-Martinez L, Perea EJ. Activity of eight antibacterial agents on *Staphylococcus epidermidis* attached to Teflon catheters. J Med Microbiol 1994; 40:43–7.
121. Kropec A, Huebner J, Wursthorn M, Daschner FD. In vitro activity of vancomycin and teicoplanin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* colonizing catheters. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12:545–8.
122. Pascual A, Ramirez de Arellano E, Martinez Martinez L, Perea EJ. Effect of polyurethane catheters and bacterial biofilms on the invitro activity of antimicrobials against *Staphylococcus epidermidis*. J Hosp Infect 1993; 24:211–8.
123. Rijnders BJ, VanWijngaerden E, Vandecasteele SJ, Stas M, Peetermans WE. Treatment of long-term intravascular catheterrelated bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebocontrolled trial. J Antimicrob Chemother 2005; 55:90–4.
124. Fortun J, Grill F, Martin-Davila P, et al. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. J Antimicrob Chemother 2006; 58:816–21.
125. Krzywda EA, Andris DA, Edmiston CE Jr, Quebbeman EJ. Treatment of Hickman catheter sepsis using antibiotic lock technique. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16:596–8.
126. Benoit JL, Carandang G, Sitrin M, Arnow PM. Intraluminal antibiotic treatment of central venous catheter infections in patients receiving parenteral nutrition at home. Clin Infect Dis 1995; 21:1286–8.
127. Arnow PM, Kushner R. *Malassezia furfur* catheter infection cured with antibiotic lock therapy. Am J Med 1991; 90:128–30.
128. Soriano A, Bregada E, Marques JM, et al. Decreasing gradient of antibiotic concentration in the lumen of catheters locked with vancomycin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26:659–61.
129. Anthony TU, Rubin LG. Stability of antibiotics used for antibioticlock treatment of infections of implantable venous devices (ports). Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:2074–6.
130. Droste JC, Jeraj HA, MacDonald A, Farrington K. Stability and in vitro efficacy of antibiotic-heparin lock solutions potentially useful for treatment of central venous catheter-related sepsis. J Antimicrob Chemother 2003; 51:849–55.
131. Onland W, Shin CE, Fustar S, Rushing T, Wong WY. Ethanollock technique for persistent bacteremia of long-term intravascular devices in pediatric patients. Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160:1049–53.
132. Zinkernagel AS, Zinkernagel MS, Elzi MV, et al. Significance of *Staphylococcus lugdunensis* bacteremia: report of 28 cases and review of the literature. Infection 2008; 36:314–21.
133. Byers K, Anglim A, al. E. Case fatality rate for catheter-related bloodstream infections (CRSBI): a meta-analysis [abstract 43]. In: Program and abstracts of the Fifth Annual Meeting of the Society for Hospital Epidemiology of America (San Diego). 1995:23.
134. Rosen AB, Fowler VG Jr, Corey GR, et al. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Ann Intern Med 1999; 130:810–20.
135. Pigrau C, Rodriguez D, Planes AM, et al. Management of catheterrelated *Staphylococcus aureus* bacteremia: when may sonographic study be unnecessary? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22:713–9.
136. Iannini PB, Crossley K. Therapy of *Staphylococcus aureus* bacteremia associated with a removable focus of infection. Ann Intern Med 1976; 84:558–60.
137. Mylotte JM, McDermott C, Spooner JA. Prospective study of 114 consecutive episodes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Rev Infect a Dis 1987; 9:891–907.
138. Raad, II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for catheterrelated *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review. Clin Infect Dis 1992; 14:75–82.
139. Malanoski GJ, Samore MH, Pefanis A, Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* catheter-associated bacteremia. Minimal effective therapy and unusual infectious complications associated with arterial sheath catheters. Arch Intern Med 1995; 155:1161–6.
140. Ehni WF, Reller LB. Short-course therapy for catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Arch Intern Med 1989; 149:533–6.
141. Cabell CH, Fowler VG Jr. Importance of aggressive evaluation in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. Am Heart J 2004; 147:379–80.
142. Abraham J, Mansour C, Veledar E, Khan B, Lerakis S. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive *S. aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia. Am Heart J 2004; 147:536–9.
143. Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Arch Intern Med 2003; 163:2066–72.
144. Fowler VG Jr, Justice A, Moore C, et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2005; 40:695–703.
145. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. Jama 2005; 293:3012–21.
146. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. Medicine (Baltimore) 2003; 82:322–32.
147. Fowler VG Jr, Sanders LL, Sexton DJ, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. Clin Infect Dis 1998; 27:478–86.
148. Reilly JJ Jr, Steed DL, Ritter PS. Indwelling venous access catheters in patients with acute leukemia. Cancer 1984; 53:219–23.
149. Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N, Espersen F, Skinhoj P, Rosdahl VT. Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis: a 10-year experience in Denmark. Arch Intern Med 1999; 159:462–9.
150. Fowler VG Jr, Li J, Corey GR, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1072–8.
151. Sullenberger AL, Avedissian LS, Kent SM. Importance of transesophageal echocardiography in the evaluation of *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Heart Valve Dis 2005; 14:23–8.
152. Sochowski RA, Chan KL. Implication of negative results on a

- monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:216–21.
153. Kuizon D, Gordon SM, Dolmatch BL. Single-lumen subcutaneous ports inserted by interventional radiologists in patients undergoing chemotherapy: incidence of infection and outcome of attempted catheter salvage. *Arch Intern Med* 2001; 161:406–10.
 154. Ruhe JJ, Menon A. Clinical significance of isolated *Staphylococcus aureus* central venous catheter tip cultures. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 933–6.
 155. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309–17.
 156. Jones RN, Marshall SA, Pfaller MA, et al. Nosocomial enterococcal blood stream infections in the SCOPE Program: antimicrobial resistance, species occurrence, molecular testing results, and laboratory testing accuracy. SCOPE Hospital Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 29:95–102.
 157. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet* 2001; 357:1179.
 158. Kanafani ZA, Federspiel JJ, Fowler VG Jr. Infective endocarditis caused by daptomycin-resistant *Enterococcus faecalis*: a case report. *Scand J Infect Dis* 2007; 39:75–7.
 159. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW, et al. Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia. a prospective multicenter study. *Ann Intern Med* 2001; 135:484–92.
 160. Anderson DJ, Murdoch DR, Sexton DJ, et al. Risk factors for infective endocarditis in patients with enterococcal bacteremia: a case-control study. *Infection* 2004; 32:72–7.
 161. Fernandez-Guerrero ML, Herrero L, Bellver M, Gadea I, Roblas RF, de Gorgolas M. Nosocomial enterococcal endocarditis: a serious hazard for hospitalized patients with enterococcal bacteraemia. *J Intern Med* 2002; 252:510–5.
 162. DiazGranados CA, Jernigan JA. Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. *J Infect Dis* 2005; 191:588–95.
 163. Bhavnani SM, Drake JA, Forrest A, et al. A nationwide, multicenter, case-control study comparing risk factors, treatment, and outcome for vancomycin-resistant and -susceptible enterococcal bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36:145–58.
 164. Maki DG, Agger WA. Enterococcal bacteremia: clinical features, the risk of endocarditis, and management. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67:248–69.
 165. Gray J, Marsh PJ, Stewart D, Pedler SJ. Enterococcal bacteraemia: a prospective study of 125 episodes. *J Hosp Infect* 1994; 27:179–86.
 166. Sandoe JA, Witherden IR, Au-Yeung HK, Kite P, Kerr KG, Wilcox MH. Enterococcal intravascular catheter-related bloodstream infection: management and outcome of 61 consecutive cases. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:577–82.
 167. Gavalda J, Len O, Miro JM, et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007; 146:574–9.
 168. El-Khoury J, Fishman JA. Linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in solid organ transplant recipients: report of a multicenter compassionate-use trial. *Transpl Infect Dis* 2003; 5:121–5.
 169. Linden PK, Moellering RC Jr, Wood CA, et al. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections with quinupristin/dalfopristin. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1816–23.
 170. Poutsika DD, Skiffington S, Miller KB, Hadley S, Snyderman DR. Daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in neutropenic patients. *J Infect* 2007; 54:567–71.
 171. Lautenbach E, Schuster MG, Bilker WB, Brennan PJ. The role of chloramphenicol in the treatment of bloodstream infection due to vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1259–65.
 172. Seifert H. Catheter-related infections due to gram-negative bacilli. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. *Catheter-Related Infections*. New York, NY: Marcel Dekker, 1997:111–38.
 173. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new β -lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352:380–91.
 174. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Evans HL, Pruett TL, Sawyer RG. Impact of antibiotic-resistant gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2003; 31:1035–41.
 175. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146–55.
 176. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296–327.
 177. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2206–12.
 178. Lorente L, Jimenez A, Santana M, et al. Microorganisms responsible for intravascular catheter-related bloodstream infection according to the catheter site. *Crit Care Med* 2007; 35:2424–7.
 179. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74:340–9.
 180. Friedman ND, Korman TM, Fairley CK, Franklin JC, Spelman DW. Bacteraemia due to *Stenotrophomonas maltophilia*: an analysis of 45 episodes. *J Infect* 2002; 45:47–53.
 181. Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:589–601.
 182. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519–27.
 183. Elting LS, Bodey GP. Septicemia due to *Xanthomonas* species and non-aeruginosa *Pseudomonas* species: increasing incidence of catheter-related infections. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69:296–306.
 184. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial

- comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994; 331:1325–30.
185. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020–9.
186. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356:2472–82.
187. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369:1519–27.
188. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995; 155:2429–35.
189. Hung CC, Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Nosocomial candidemia in a university hospital in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996; 95:19–28.
190. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 21:994–6.
191. Karlowicz MG, Hashimoto LN, Kelly RE Jr, Buescher ES. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics* 2000; 106:E63.
192. Nucci M, Colombo AL, Silveira F, et al. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 846–50.
193. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43:1829–35.
194. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1773–80.
195. Schinabeck MK, Long LA, Hossain MA, et al. Rabbit model of *Candida albicans* biofilm infection: liposomal amphotericin B antifungal lock therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1727–32.
196. Mukherjee PK, Mohamed S, Chandra J, et al. Alcohol dehydrogenase restricts the ability of the pathogen *Candida albicans* to form a biofilm on catheter surfaces through an ethanol-based mechanism. *Infect Immun* 2006; 74:3804–16.
197. Raad I, Hanna H, Dvorak T, Chaiban G, Hachem R. Optimal antimicrobial catheter lock solution, using different combinations of minocycline, EDTA, and 25-percent ethanol, rapidly eradicates organisms embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:78–83.
198. Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunneled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 2003; 41:118–23.
199. Raad I, Hanna H, Maki DG. Intravascular-catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention and management. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:645–57.
200. Raad I, Hanna H, Boktour M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1119–27.
201. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503–35.
202. Cotton DJ, Gill VJ, Marshall DJ, Gress J, Thaler M, Pizzo PA. Clinical features and therapeutic interventions in 17 cases of *Bacillus* bacteremia in an immunosuppressed patient population. *J Clin Microbiol* 1987; 25:672–4.
203. Peces R, Gago E, Tejada F, Lares AS, Alvarez-Grande J. Relapsing bacteraemia due to *Micrococcus luteus* in a haemodialysis patient with a Perm-Cath catheter. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2428–9.
204. Oudiz RJ, Widlitz A, Beckmann XJ, et al. *Micrococcus*-associated central venous catheter infection in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126:90–4.
205. Maki DG, McCormick RD, Uman SJ, Wirtanen GW. Septic endarteritis due to intra-arterial catheters for cancer chemotherapy. I. Evaluation of an outbreak. II. Risk factors, clinical features and management, III. Guidelines for prevention. *Cancer* 1979; 44:1228–40.
206. Khan EA, Correa AG, Baker CJ. Suppurative thrombophlebitis in children: a ten-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:63–7.
207. Verghese A, Widrich WC, Arbeit RD. Central venous septic thrombophlebitis: the role of medical therapy. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 394–400.
208. Strinden WD, Helgeson RB, Maki DG. *Candida* septic thrombosis of the great central veins associated with central catheters: clinical features and management. *Ann Surg* 1985; 202:653–8.
209. Kaufman J, Demas C, Stark K, Flancbaum L. Catheter-related septic central venous thrombosis: current therapeutic options. *West J Med* 1986; 145:200–3.
210. Falk PS, Scuderi PE, Sherertz RJ, Motsinger SM. Infected radial artery pseudoaneurysms occurring after percutaneous cannulation. *Chest* 1992; 101:490–5.
211. Torres-Rojas JR, Stratton CW, Sanders CV, et al. Candidal suppurative peripheral thrombophlebitis. *Ann Intern Med* 1982; 96:431–5.
212. Fry DE, Fry RV, Borzotta AP. Nosocomial blood-borne infection secondary to intravascular devices. *Am J Surg* 1994; 167:268–72.
213. van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RM, et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23:2655–60.
214. Ghanem GA, Boktour M, Warneke C, et al. Catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients: high rate of complications with therapeutic implications. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 54–60.
215. Raad I, Narro J, Khan A, Tarrand J, Vartivarian S, Bodey GP.

- Serious complications of vascular catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 675–82.
216. Crowley AL, Peterson GE, Benjamin DK Jr, et al. Venous thrombosis in patients with short- and long-term central venous catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Crit Care Med* 2008; 36: 385–90.
 217. Garrison RN, Richardson JD, Fry DE. Catheter-associated septic thrombophlebitis. *South Med J* 1982; 75:917–9.
 218. Walsh TJ, Bustamante CI, Vlahov D, Standiford HC. Candidal suppurative peripheral thrombophlebitis: recognition, prevention, and management. *Infect Control* 1986; 7:16–22.
 219. Gressianu MT, Dhruva VN, Arora RR, et al. Massive septic thrombus formation on a superior vena cava indwelling catheter following *Torulopsis* (*Candida*) *glabrata* fungemia. *Intensive Care Med* 2002; 28: 379–80.
 220. Falagas ME, Vardakas KZ, Athanasiou S. Intravenous heparin in combination with antibiotics for the treatment of deep vein septic thrombophlebitis: a systematic review. *Eur J Pharmacol* 2007; 557:93–8.
 221. Lamas CC, Eykyn SJ. Hospital acquired native valve endocarditis: analysis of 22 cases presenting over 11 years. *Heart* 1998; 79:442–7.
 222. Fernandez-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Gorgolas M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 1995; 20:16–23.
 223. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Hospital-acquired infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1988; 148:1601–3.
 224. Eggimann P, Harbarth S, Constantin MN, Touveneau S, Chevrolet JC, Pittet D. Impact of a prevention strategy targeted at vascular access care on incidence of infections acquired in intensive care. *Lancet* 2000; 355:1864–8.
 225. Siegman-Igra Y, Anglim AM, Shapiro DE, Adal KA, Strain BA, Farr BM. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J Clin Microbiol* 1997; 35:928–36.
 226. Fan ST, Teoh-Chan CH, Lau KF. Evaluation of central venous catheter sepsis by differential quantitative blood culture. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8:142–4.
 227. Maki DG, Martin WT. Nationwide epidemic of septicemia caused by contaminated infusion products. IV. Growth of microbial pathogens in fluids for intravenous infusions. *J Infect Dis* 1975; 131:267–72.
 228. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiologic notes and reports: nosocomial bacteremias associated with intravenous fluid therapy—USA. 1971. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46:1227–33.
 229. Garrett DO, McDonald LC, Wanderley A, et al. An outbreak of neonatal deaths in Brazil associated with contaminated intravenous fluids. *J Infect Dis* 2002; 186:81–6.
 230. Sunenshine RH, Tan ET, Terashita DM, et al. A multistate outbreak of *Serratia marcescens* bloodstream infection associated with contaminated intravenous magnesium sulfate from a compounding pharmacy. *Clin Infect Dis* 2007; 45:527–33.
 231. Centers for Disease Control and Prevention. Update: delayed onset *Pseudomonas fluorescens* bloodstream infections after exposure to contaminated heparin flush—Michigan and South Dakota, 2005–2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:961–3.
 232. Centers for Disease Control and Prevention. *Pseudomonas* bloodstream infections associated with a heparin/saline flush—Missouri, New York, Texas, and Michigan, 2004–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:269–72.
 233. Centers for Disease Control and Prevention. Update: *Yersinia enterocolitica* bacteremia and endotoxin shock associated with red blood cell transfusions—United States, 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991; 40:176–8.
 234. Tresoldi AT, Padoveze MC, Trabasso P, et al. *Enterobacter cloacae* sepsis outbreak in a newborn unit caused by contaminated total parenteral nutrition solution. *Am J Infect Control* 2000; 28:258–61.
 235. Dixon RE, Kaslow RA, Mackel DC, Fulkerson CC, Mallison GF. Aqueous quaternary ammonium antiseptics and disinfectants: use and misuse. *JAMA* 1976; 236:2415–7.
 236. Frank MJ, Schaffner W. Contaminated aqueous benzalkonium chloride: an unnecessary hospital infection hazard. *JAMA* 1976; 236: 2418–9.
 237. Grohskopf LA, Roth VR, Feikin DR, et al. *Serratia liquefaciens* bloodstream infections from contamination of epoetin alfa at a hemodialysis center. *N Engl J Med* 2001; 344:1491–7.
 238. Macias AE, Munoz JM, Herrera LE, et al. Nosocomial pediatric bacteremia: the role of intravenous set contamination in developing countries. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:226–30.
 239. Richards C, Alonso-Echanove J, Caicedo Y, Jarvis WR. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections among neonates in a high-risk nursery in Cali, Colombia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 221–5.
 240. Archibald LK, Ramos M, Arduino MJ, et al. *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas aeruginosa* polymicrobial bloodstream infections traced to extrinsic contamination of a dextrose multidose vial. *J Pediatr* 1998; 133:640–4.
 241. Sardan YC, Zarakolu P, Altun B, et al. A cluster of nosocomial *Klebsiella oxytoca* bloodstream infections in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:878–82.
 242. Prospero E, Barbadoro P, Savini S, Manso E, Annino I, D'Errico MM. Cluster of *Pseudomonas aeruginosa* catheter-related bloodstream infection traced to contaminated multidose heparinized saline solutions in a medical ward. *Int J Hyg Environ Health* 2006; 209:553–6.
 243. Takahashi H, Kramer MH, Yasui Y, et al. Nosocomial *Serratia marcescens* outbreak in Osaka, Japan, from 1999 to 2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:156–61.
 244. *Enterobacter cloacae* bloodstream infections associated with contaminated prefilled saline syringes—California, November 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47:959–60.
 245. Watson JT, Jones RC, Siston AM, et al. Outbreak of catheter-associated *Klebsiella oxytoca* and *Enterobacter cloacae* bloodstream infections in an oncology chemotherapy center. *Arch Intern Med* 2005; 165:2639–43.
 246. Pan A, Dolcetti L, Barosi C, et al. An outbreak of *Serratia marcescens* bloodstream infections associated with misuse of drug vials in a surgical ward. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:79–82.
 247. Perz JF, Craig AS, Stratton CW, Bodner SJ, Phillips WE Jr, Schaffner W. *Pseudomonas putida* septicemia in a special care

- nursery due to contaminated flush solutions prepared in a hospital pharmacy. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5316–8.
248. Selenic D, Dodson DR, Jensen B, Arduino MJ, Panlilio A, Archibald LK. Enterobacter cloacae bloodstream infections in pediatric patients traced to a hospital pharmacy. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 1440–6.
 249. Civen R, Vugia DJ, Alexander R, et al. Outbreak of Serratia marcescens infections following injection of betamethasone compounded at a community pharmacy. *Clin Infect Dis* 2006; 43:831–7.
 250. Siegman-Igra Y, Jacobi E, Lang R, Schwartz D, Carmeli Y. Unexpected hospital-acquired bacteraemia in patients at low risk of bloodstream infection: the role of a heparin drip. *J Hosp Infect* 2005; 60:122–8.
 251. Moreira BM, Leobons MB, Pellegrino FL, et al. Ralstonia pickettii and Burkholderia cepacia complex bloodstream infections related to infusion of contaminated water for injection. *J Hosp Infect* 2005; 60:51–5.
 252. Tanaka T, Takahashi H, Kobayashi JM, Ohyama T, Okabe N. A nosocomial outbreak of febrile bloodstream infection caused by heparinized-saline contaminated with Serratia marcescens, Tokyo, 2002. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57:189–92.
 253. Nasser RM, Rahi AC, Haddad MF, Daoud Z, Irani-Hakime N, Almawi WY. Outbreak of Burkholderia cepacia bacteremia traced to contaminated hospital water used for dilution of an alcohol skin antiseptic. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:231–9.
 254. Sebert ME, Manning ML, McGowan KL, Alpern ER, Bell LM. An outbreak of Serratia marcescens bacteremia after general anesthesia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:733–9.
 255. Ostrowsky BE, Whitener C, Bredenberg HK, et al. Serratia marcescens bacteremia traced to an infused narcotic. *N Engl J Med* 2002; 346: 1529–37.
 256. American Academy of Pediatrics. In: Pickering LK, ed. Redbook: 2003 report on the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
 257. Nelson JD. 2000 Pocketbook of pediatric antimicrobial therapy. 14th ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
 258. Chee L, Brown M, Sasadeusz J, MacGregor L, Grigg AP. Gram-negative organisms predominate in Hickman line-related infections in non-neutropenic patients with hematological malignancies. *J Infect* 2008; 56:227–33.
 259. Rodriguez-Creixems M, Alcalá L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985–2006. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87:234–49.
 260. Blot S, Janssens R, Claeys G, et al. Effect of fluconazole consumption on long-term trends in candidal ecology. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:474–7.
 261. Blue SR, Singh VR, Saubolle MA. Bacillus licheniformis bacteremia: five cases associated with indwelling central venous catheters. *Clin Infect Dis* 1995; 20:629–33.
 262. Ruhe J, Menon A, Mushatt D, DeJace P, Hasbun R. Nonepidermidis coagulase-negative staphylococcal bacteremia: clinical predictors of true bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:495–8.
 263. Finkelstein R, Fusman R, Oren I, Kassir I, Hashman N. Clinical and epidemiologic significance of coagulase-negative staphylococci bacteremia in a tertiary care university Israeli hospital. *Am J Infect Control* 2002; 30:21–5.
 264. Ingram J, Weitzman S, Greenberg ML, Parkin P, Filler R. Complications of indwelling venous access lines in the pediatric hematology patient: a prospective comparison of external venous catheters and subcutaneous ports. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13:130–6.
 265. Allon M, Daugirdas J, Depner TA, Greene T, Ornt D, Schwab SJ. Effect of change in vascular access on patient mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:469–77.
 266. Strykowski ME, Szczech LA, Benjamin DK Jr, et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007; 44:190–6.
 267. Benjamin DK Jr, Miller W, Garges H, et al. Bacteremia, central catheters, and neonates: when to pull the line. *Pediatrics* 2001; 107:1272–6.
 268. Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Empiric therapy for intravenous central line infections and nosocomially-acquired acute bacterial endocarditis. *Crit Care Clin* 2008; 24:293–312, viii–ix.
 269. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24:584–602.
 270. Chirinos JA, Garcia J, Alcaide ML, Toledo G, Baracco GJ, Lichtstein DM. Septic thrombophlebitis: diagnosis and management. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6:9–14.
 271. Garcia J, Aboujaoude R, Apuzzio J, Alvarez JR. Septic pelvic thrombophlebitis: diagnosis and management. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006; 2006:15614.
 272. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111:e394–434.
 273. Chu VH, Bayer AS. Use of echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9: 283–90.
 274. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004; 90:1020–4.
 275. Robinson JL, Tawfik G, Saxinger L, Stang L, Etches W, Lee B. Stability of heparin and physical compatibility of heparin/antibiotic solutions in concentrations appropriate for antibiotic lock therapy. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:951–3.
 276. Lee JY, Ko KS, Peck KR, Oh WS, Song JH. In vitro evaluation of the antibiotic lock technique (ALT) for the treatment of catheter-related infections caused by staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:1110–5.
 277. Vercaigne LM, Sitar DS, Penner SB, Bernstein K, Wang GQ, Burczynski FJ. Antibiotic-heparin lock: in vitro antibiotic

stability combined with heparin in a central venous catheter. *Pharmacotherapy* 2000; 20:394–9.

278. Crnich CJ, Halfmann JA, Crone WC, Maki DG. The effects of prolonged ethanol exposure on the mechanical properties of polyurethane and silicone catheters used for intravascular access. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:708–14.
279. Pediatric Lexi-Comp Drugs. Available at: <http://www.lexi.com>. Accessed 12 May 2009.
280. Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:632–8.
281. 2008 Neofax: a manual of drugs used in neonatal care. 21st ed. Physician's Desk Reference, 2008.