

# 第 66 回日本化学療法学会東日本支部総会

会期：2019 年 10 月 16 日～18 日

会場：仙台国際センター

会長：藤村 茂（東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室教授）

## 特別講演

### 1. One Health の時代の感染症対応 ―今後の方向性と展望―

賀来 満夫

東北医科薬科大学医学部感染症学教室

公衆衛生の普及や優れたワクチン、抗微生物薬の登場などにより一見制圧できたかに見えた感染症は再び私たちの前に大きな脅威として蘇ってきた。まさに、今や感染症はグローバル化・ボーダーレス化し、世界における危機・脅威となってきており、今後とも地球上で、ヒト・動物・微生物が共存していくなかで、新たな感染症が出現する可能性は以前にも増して高くなってきている。このような背景の中で、感染症の脅威に対し、これまでの考え方を根本的に見直し、「ヒト」、「動物」そして「環境」を総合的にマネジメントしていくといった、これまでにない『One Health, One World』という新たなコンセプトに基づき、対応していくことが強く望まれている。

事実、2009 年に世界的な大流行となった新型インフルエンザはブタ由来のインフルエンザウイルスが原因であり、1976 年以降しばしばアウトブレイクが経験されているエボラウイルス病はコウモリ由来のウイルス、さらに 2012 年に初めて経験され、中東諸国や韓国で院内感染事例が発生した中東呼吸器症候群：MERS はヒトコブラクダ由来のウイルスが原因となるなど、「動物」から「ヒト」への感染が問題となっている。また、薬剤耐性菌感染症においても、ヨーロッパなどでは「動物」由来の MRSA が「ヒト」感染を起こした事例が報告されている。さらに、東日本大震災などの際には、「環境」由来微生物である破傷菌やレジオネラ菌による感染症が発生するなど、災害時における「環境」由来微生物への対応も大きな課題となっている。

このような、“感染症の危機的状況：One Health クライシス”に的確に対応していくためには、多くの専門分野が“コンソーシアム”を構築し、リアルタイムに最新情報の収集・共有化をはかるとともに、連携・協力し、共同研究の実施や教育啓発活動に努めていく必要がある。すなわち、医学・獣医学・環境学などの幅広い分野の専門家グループや行政機関、医療機関、メディア、コミュニティなどが連携した“感染症危機管理ソーシャルネットワーク”の構築を推し進めていく必要がある。

ここでは、この地球という「環境」の中で共存している「ヒト」、「動物」、「微生物」が互いに関わる『One Health

の時代の感染症対応』はいかにあるべきなのか、迫りくる感染症の脅威の現状を概説するとともに、感染症対応の今後の方向性、展望などについて私見を述べたい。

### 2. わが国の Antimicrobial Stewardship Program (ASP) の目指すところ

二木 芳人

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

2016 年の AMR（薬剤耐性）アクションプラン公表以来、わが国では活発に ASP への取り組みが行われている。ASP の目的は、あくまでも抗菌薬の適正使用を通じて患者に理論的で優れた抗菌薬療法を提供することによって安全で効果的な感染症治療を達成することである。その結果として耐性菌の増加抑制、医療経済的節減などは二次的産物として得られるものと考えらるべきである。しかし、ASP の現場ではこの原則は時に忘れ去られ、患者予後や安全性の評価をさておいて、特定抗菌薬の使用制限やその AUD の他院との比較に一喜一憂している様、危い De-escalation や経口薬への切り替えなどが強いられる状況には、考えさせられることも多い。確かに、患者の生命予後や治療期間短縮などを ASP の評価指標として示して見せることは容易ではない。しかしながら、ASP 活動の最終目標でこの点を目指さなければ、仮に加算を得ることができても本末転倒となるであろう。ASP を実践するうえで、障壁となる要素が幾つかある。一つは人材の不足であろう。特に感染制御や治療に関する専門知識を有する薬剤師の不足は深刻であり、その育成は緊急の課題であろう。また、微生物検査の陣容を整えることも大切であるが、昨今の検査外注化傾向は著しく、ASP に不可欠な迅速かつ適切な病原診断に深刻な影を落としている。遺伝子検査の導入の遅れ、法制化された精度管理の問題なども、今後取り組まなければならない課題である。他方、診療報酬に ASP 活動や抗菌薬適正使用の評価が組み込まれることは、他国にはまねのできない我が国の特徴であるといって良い。だからこそ、規制当局は特に外来処方における方法論を再考し、より有効で患者にとってリスクのないシステムを提案していただきたい。また、院内の ASP では人員不足を IT など我が国が強みを持つ手段を駆使して補うことも考えてみるのも良いだろう。ASP は、欧米では 20 世紀後半から取り組みが行われており、彼らの経験を良いも悪いもつぶさに窺うことが可能である。本講演では、まさに黎明期にある我が国の ASP の向かうべき方向性や、そのための課題や対応策について総括的にまとめてみたい。

## 1. インフルエンザ最前線 —新薬・バロキサビルについて—

廣津 伸夫

廣津医院

2018/19 シーズンは、従来のインフルエンザ治療薬であるノイラミニダーゼ阻害薬にキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤であるバロキサビル（以下 BV）が治療の選択肢に加わり、シーズンを通して流通した最初の年である。

BV は、治験での強力な抗ウイルス作用と副作用の少なさから臨床上の期待を受け、多くの患者さんに使用されたが、シーズンを終えた現在、大きな安全性上の懸念は生じていない。臨床的な評価を論じるにはさらなるエビデンスの積み重ねが必要と思われるが、その中、アミノ酸変異が高率に生じ、一部に臨床症状の遷延が認められ、感染も認められるという理由から、使用を制限しようとする見解も見られている。

BV 使用による変異については、治験の段階から明らかにされているが、国立感染症研究所は、サーベイランスにおいて定期的に薬剤未投与例、および薬剤投与例での検出数を発表している。2018/19 シーズンのまとめとして、H3 の 296 株を解析した結果、28 例（9.5%）に変異株を認め、そのうち 4 例が BV 未投与例としているが、投与例と未投与例の検出数の母数は不明で、実情を把握することは困難となっている。

このような状況で、変異ウイルスを臨床評価することは難しいが、本講演では自験例における BV の臨床効果および家族内感染に及ぼす影響とともに、新潟大学の齋藤教授のウイルス学的知見を紹介し変異ウイルスの臨床を考察する。

自験例では、BV 治療後のインフルエンザの症状の持続時間、および発熱期間は全世代集計ではオセルタミビルよりやや短い傾向にあるが、乳幼児においては差が無く、特に、過去の既往が無い症例においては発熱時間がわずかに遷延する例が認められた。また、インフルエンザの家族内伝播抑制効果を BV とオセルタミビルとで比較したところ、AH1 では、成人、乳幼児ともに前者の抑制効果が大きかったが、AH3 では乳幼児に限り両者の差は認められなかった。さらに、幼児の BV 使用時に、家族内感染での第 1 発症者の治療開始から続発感染者の発症までの発症間隔の延長が一部に認められた。このようなことから、乳幼児の AH3 感染時においては、変異ウイルスの存在がインフルエンザの臨床像に影響していることが示唆された。

次に、BV 投与時に生じる変異株の拡散過程をシミュレートすることで基本再生産数を予測した。基本再生産数としてインフルエンザが 1.5、変異ウイルスが 0.15 とし、変異株出現率は新潟大報告の 10% を使用した結果、新潟大のデータと感染研サーベイランスの結果を共に再現でき

た。従って、変異ウイルスの増殖能、感染能、薬剤効果・免疫能を加味した回復能等を含む総合的な結果として、一人の感染者が生み出す変異株の 2 次感染者数の平均値は一般的なインフルエンザの 10 分の 1 程度であることが推測された。

以上、現状では、BV 使用時に出現する変異ウイルスの臨床的な影響は少なく、感染もごくわずかと思われるが、今後も注意深い臨床観察が必要と思われる。

## 2. 抗インフルエンザ薬の使用に関する提言について：インフルエンザ委員会よりの報告

石田 直

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科

日本感染症学会では、2009 年に A(H1N1)pdm2009 による新型インフルエンザ発生の際に、新型インフルエンザ対策委員会を組織して幾つかの提言を行ってきた。原則として、すべての病院と診療所がインフルエンザ患者の診療にあたるのが新型インフルエンザ対策の要諦であり重症化を防ぎ入院や死亡を減らすことが最大の目標となること、および発病早期からの抗インフルエンザ薬による治療開始の重要性を強調してきた。WHO の 2017 年度の Public Health Research Agenda for Influenza のなかで、「日本では、医療機関を受診したほとんどのインフルエンザ様疾患患者は早期に迅速診断検査を受け、陽性の場合、全例がノイラミニダーゼ阻害薬による治療を受けている。2009 年のパンデミックで、日本では多くの患者が出たにもかかわらず致死率が低かったが、早期のノイラミニダーゼ阻害薬治療を全例に実施したことによるものであった」と述べられている。

その後、A(H1N1)pdm2009 は季節性インフルエンザに変容し、抗ウイルス薬についての多くのエビデンスが発表されるようになった。また 2018 年 3 月には、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害という新しい作用機序を有するバロキサビル マルボキシル（ゾフルーザ<sup>®</sup>）が発売となり、抗インフルエンザ薬の選択肢が増えた。このような事情を鑑み、インフルエンザ委員会は抗ウイルス薬の使用に関する提言の改訂作業を本年春より開始した。

抗ウイルス薬については、健常人において重症化を抑制せず投与は必要ないとする意見もあるが、近年、ノイラミニダーゼ阻害薬の早期投与による、罹病期間の短縮、下気道感染や入院、致命率の減少を示すエビデンスが報告されてきている。発症後 48 時間以内であれば効果は期待でき、ハイリスク患者では 48 時間を超えても投与を検討すべきであると思われる。

バロキサビルは単回経口投与で治療が完済するという簡便性もあり、臨床現場で広く使用されるようになり、2018～2019 年シーズンにおいて、全国で約 550 万人に投与されたと推定される。その一方で、投与後にウイルスのアミノ

酸変異が認められ、バロキサビル低感受性となることが治験の段階より報告されている。低感受性株出現の予測因子として、基礎のインフルエンザ中和抗体が低値であることが有意であり、インフルエンザに対する免疫能の低い乳幼児や免疫不全患者では、バロキサビル使用後に低感受性ウイルスの出現リスクが高いと考えられる。バロキサビルの投与を受けていない患者からも低感受性ウイルスが検出されており、ヒト-ヒト間で伝播している可能性が示されているが、その増殖能や伝播能および臨床経過に与える影響については、未知の部分が多い。投与には慎重を期すべきであるが、重症例に対してはノイラミニダーゼ阻害薬との併用も選択肢として考えられる。

新規薬剤についてエビデンスは限定的であるが、現在委員会では検討している方向性について述べてみたい。

## シンポジウム 1 HIV 感染症—Urgent Need—

### 1. 2020 年の東京オリンピック・パラリンピックに向けて

柳澤 如樹<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>国立国際医療研究センター国際医療協力局

<sup>2</sup>ハーバード公衆衛生大学院

2020 年、東京でのオリンピック・パラリンピックが 1964 年以来 56 年ぶりに開催される。大会に際しては、多くの国から訪日客が急増することが見込まれること、また競技会場やキャンプ地など、一定の場所や期間に多くの人が集まる機会が頻回に提供されることから、感染症発生リスクが増加することが懸念されている。この世界規模のスポーツイベントに向けて、国内ではさまざまな感染症対策が進んでいる。オリンピック開催にあたり、HIV 感染の曝露後予防投薬 (PEP; Post-exposure prophylaxis) と曝露前予防投薬 (PrEP; Pre-exposure prophylaxis) に関して対応が必要になることが十分予想される。PEP は主に医療従事者における針刺し事故後の HIV 感染予防のために実施され、労働災害の対応として日本では普及している。一方、コンドームを使用しない unsafe sex 後の予防措置など、職業関連以外の場合の PEP については保険適応外であるため、高額な費用負担が発生することに注意が必要である。PrEP は医学的にその効果や安全性が証明されており、米国予防医療専門委員会 (USPSTF) は 2019 年 6 月に高い確実性で十分な効果があることを示すグレード A の推奨を出した。近年の HIV 予防対策の潮流を考慮すると、今後日本でも導入に関する更なる議論が必要であろう。2018 年には訪日外国人旅行者数が 3,000 万人を突破し、海外で流行している感染症が日本に持ち込まれる可能性はいつでも起こりうる。現在国内では麻疹と風疹が問題となっており、更なる流行を防ぐためには適切なワクチン接種が最も重要である。また、オリンピックのようなマスコギャザリングでは、頻度は少ないものの、発症すれば致死率が高い侵

襲性髄膜炎菌感染症にも注意する必要がある。HIV 感染者では CD4 陽性リンパ球数によっては接種できないワクチンがあるものの、リスクベネフィットを勘案した上で、ワクチン予防可能疾患に対しては適切なワクチンを接種することが望まれる。

### 2. HIV 感染者の予後：合併する悪性腫瘍 (non-AIDS defining tumor)

古賀 道子, 四柳 宏

東京大学医科学研究所感染症分野

HIV 感染者の予後はこの 30 年で著明に改善した。抗 HIV 薬の開発が進み、コントロール可能な慢性感染症として位置づけられている。世界各国は、2014 年に国連合同エイズ計画 (UNAIDS) で提唱された 90-90-90 を達成する目標を掲げ、HIV 感染者の早期診断・早期治療に取り組んでいる。かつては大きな問題であった日和見感染症の脅威は薄れ、いかにより良く寿命を全うするかに問題が推移してきた。

寿命延長にあたって顕在化してきた問題に悪性腫瘍があげられる。諸外国の報告では、カポジ肉腫や非ホジキンリンパ腫などの AIDS 関連腫瘍の頻度が著しく低下し、その一方で HIV 感染者の寿命延長、高齢化に伴い、非 AIDS 関連腫瘍が死因の 4 分の 1 を占めるようになった。また、発癌性ウイルスによる発癌が 40% を占めるとの報告もあり、HBV・HCV による肝細胞癌や、パピローマウイルスによる子宮頸癌・外陰部癌・肛門管癌・口腔癌・喉頭癌、EB ウイルスによるホジキンリンパ腫や頭頸部腫瘍が注目されている。加えて、喫煙・アルコールなどの影響を受ける肺癌・食道癌、又、悪性黒色腫、大腸癌などの増加が指摘されている。

日本からの報告では、肺癌が一番多く、次いで胃癌、大腸癌、肝臓癌、白血病、肛門部腫瘍、頭頸部腫瘍とされ、性交渉により HIV に感染した患者群では、肛門部癌、頭頸部腫瘍、精巣・睾丸腫瘍の頻度が高い。腫瘍発生時の年齢は中央値で 50 歳代であり、CD4 数が高くても発癌がみられている。腫瘍の転機は 55% で寛解であるが、腫瘍死が 35% と報告された。

一般的にはこれら悪性腫瘍への対策の一つとして発癌性ウイルスに対するワクチン接種 (HBV ワクチン、HPV ワクチン) が有効とされるが、HIV 感染者に対するワクチン接種には、HBV ワクチンによる低抗体獲得率、HPV ワクチンの男性への適応がないこと、ワクチン費用の経済的負担などの問題が指摘されている。また、日常生活における重要な課題として禁煙、アルコール多飲の抑止、ガン検診が推奨されるが、HIV 感染者用のスクリーニング項目や頻度の標準的な目安は存在せず、唯一 European AIDS Clinical Society Guidelines (EACS Guidelines ver9.1, 2018) に記載があるのみである。同 GL では 50~70 歳の女性は 1~3 年おきのマンモグラフィーの施行、50 歳以上の男性

は2~4年おきにPSA測定、50歳以上では毎年の便潜血反応もしくは5年おきのS状結腸鏡検査などが推奨されている。

我が国のHIV感染者の予後改善のために、悪性腫瘍死を一人でも減らすために新しい知見も加え考えたいと思う。

### 3. HIV感染者のメンタルヘルス

塚田 訓久

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

HIV感染症と精神疾患の関連は深く、HIV感染者は高率に精神疾患やHIV自体に関連した認知機能障害(HIV-associated neurocognitive disorders, HAND)を合併するとの報告があるほか、臨床では薬物使用・重度飲酒にもしばしば遭遇する。いずれの問題も通院・服薬継続に影響しうることから、常に念頭において診療に臨む必要がある。

### 4. MSMに対する支援 何が必要か

金子 典代<sup>1</sup>, 岩橋 恒太<sup>2</sup>, 塩野 徳史<sup>3</sup>, 健山 正男<sup>4</sup>, 和田 秀穂<sup>5</sup>

<sup>1</sup>名古屋市立大学看護学研究科

<sup>2</sup>特定非営利活動法人 akta

<sup>3</sup>大阪青山大学健康科学部

<sup>4</sup>琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学

<sup>5</sup>川崎医科大学血液内科学

新規HIV感染症報告、年間AIDS報告数は、横ばいになってきたが明確な減少には至っていない。またAIDS発症報告割合は、総報告数の3割を占めており、この傾向は地方都市において顕著である。有効な治療法がありながらも未だにHIV検査受検に至っていないものが一定数存在すると考えられる。感染経路は、HIV感染者の7割が男性同性間による性的接触であり、男性と性行為を行う男性:MSM(Men who have sex with men)が最も重要な予防促進のターゲット層となる。MSMは少なくとも1年に1回以上検査を行うことが推奨されている。日本の東京都、大阪府を除く地方都市のゲイ向け商業施設を利用するMSMを対象にした調査では、過去に1回でも検査を受けた割合は64.4%、そのうち過去1年の検査経験者は53.0%でありまだ海外の先進国より低い。当事者NGOの作成する資材やコミュニティセンター認知があるものの方が検査を受検しており、当事者向けの情報提供は今後の啓発においても重要な役割を担うと考える。また、梅毒など性感染症罹患経験者の方がHIV検査を受検しており、性感染症の治療時にはHIV検査も適切に勧められることが望まれる。中四国では医療、行政、広報を担うCBOの協働によりMSM向けにクリニックでのHIVと梅毒検査を提供するプロジェクトが進行中であり成果をおさめている。特に当事者CBOの活動基盤が脆弱だが、広域をカバーする必要がある地方都市では保健所に加え、民間医療の果たす役割は大きい。MSMの性感染症ケアに理解のある医療者を

増やす意味でも意義が高く、これらの検査を安定して提供できる仕組み作りが必要である。2018年には東京都を中心にMSMにおけるA型肝炎の発症例増加が認められ、aktaを中心に早急にコミュニティ向けに複数のメディアチャンネルを活用してA型肝炎流行の注意喚起、予防情報提供を行った。この注意喚起の実施後に評価調査を実施したところ、4,709名のMSMより回答を得た。首都圏のみならず全国でキャンペーンの認知が認められ(65.2%)、流行を知ったもののうち、ワクチン接種などの対応行動を行っている者も(7.8%)いた。しかしワクチンの接種経験がないもののうち、A型肝炎のワクチンによる予防効果の知識がないものが48.0%であった。ワクチンの費用面での課題はあるが、情報提供のニーズがあることが示唆された。MSMのニーズに即したタイムリーな予防情報提供、MSMが受けやすいHIV検査環境づくりに向けた行政や医療への働きかけにおいても当事者CBOは重要な役割を果たす。コミュニティセンターを拠点にCBOが活動を行っているが、人材確保や継続的に活動ができる基盤が整っているとは言い難い状況にある。より安定的に運営できる仕組みが必要である。

## シンポジウム2 薬剤耐性菌の基礎 Update ー耐性機構を中心にー

### 1. 黄色ブドウ球菌

花木 秀明

学校法人北里研究所北里大学感染制御研究センター

黄色ブドウ球菌は1935年に発見されたSulfonamidesをはじめとして、 $\beta$ -lactam, Aminoglycoside, Tetracycline, Chloramphenicol, Macrolide, Glycopeptide, Rifampicin, Quinolone, Oxazolidinone, Lipopeptideなどに耐性を獲得している。

抗菌剤の作用機序が酵素阻害であれば、その耐性は酵素(Sulfonamidesの場合はDihydropteroate SynthaseやDihydrofolate reductase, RifampicinはRNA polymerase, QuinoloneはDNA GyraseとTopoisomerase IV)の変異に起因し、Ribosomeへ結合するChloramphenicol, Macrolide, Oxazolidinone, AminoglycosideはRibosome自体の変異が耐性機序となる。またTetracyclineは排出ポンプによって菌体内濃度が低下することが、AminoglycosideはAminoglycoside Modifying Enzymeによって活性部位がマスクされることが耐性機序となる。

一方、 $\beta$ -lactam薬の親和性が著しく低下したPBP2'を外来から獲得した黄色ブドウ球菌が存在する。いわゆるMRSAであるが、他系統の抗菌薬すべての耐性機構を有す事が可能な多剤耐性菌である。

Glycopeptide系のVancomycin(VCM)高度耐性株であるVCM-resistant Staphylococcus aureus(VRSA)は極めてまれな株であり、VCM-resistant Enterococci(VRE)

の *van* 遺伝子を獲得している。一方、中程度耐性株 (VCM-intermediated-resistant *Staphylococcus aureus*: VISA) は、VCM が結合する Lipid II の過剰産生 (*vraSR*) や peptidoglycan 上に増加した遊離の Acyl-D-Ala-D-Ala (*atl*, *lytM*) にトラップされて耐性を獲得する。中程度耐性とはいっても VCM の体内動態や投与量から鑑みて臨床的には効かないので「耐性」といっても過言ではなく EUCAT では耐性として扱われる。

Lipopeptide の Daptomycin (DAP) は細胞膜上の荷電が positive になって耐性化する。DAP 自体は negative charge であるが、 $Ca^{2+}$  と結合して micelle を形成すると positive charge となる。このミセル体が膜上の negative charge 部位と結合して膜を貫通することで殺菌力を発揮する。DAP 耐性の遺伝子は *mprF* と *dltABCD* である。*mprF* は膜上の phosphatidylglycerol (negative charge) に Lysine を結合させて positive charge を増加させる。また、*dltABCD* は lipoteichoic acid に D-Ala を結合して positive charge になる。いずれにしても、positive charge の DAP ミセル体は、膜上の positive charge と反発するために膜を貫通できない。また、*dltABCD* によって D-Ala-lipoteichoic acid が増えると autolysin の機能が低下して細胞壁が肥厚する傾向があるが、肥厚が DAP の耐性機構ではなく、D-Ala-lipoteichoic acid の positive charge が DAP の耐性に関与している。

## 2. ESBL 産生菌の基礎と臨床的意義

松川 雅則

滝川市立病院泌尿器科

数ある細菌の薬剤耐性機構の中で、基質拡張型ベータラクタマーゼ (Extended-spectrum beta-lactamase, 以下 ESBL) 産生菌は、汎用されるペニシリンやセファロスポリン系抗菌薬が無効であるため、抗菌化学療法を行う上で極めて重要である。公衆衛生学的にも高い関心を集め、その疫学、多様性、薬剤耐性機構が詳細に研究されてきた。基本的事項を確認すると、ESBL の基質とは、ベータラクタマーゼによる加水分解を受けるベータラクタム環構造を有する抗菌薬である。ラクタムとはカルボキシル基とアミノ基が脱水縮合、すなわち-CO-NR-を含む環状構造の化合物の総称であり、ベータラクタムとはその化合物のうち、四員環で窒素原子がカルボニル基のベータ位炭素に結合しているものを指す。ベータラクタム系抗菌薬に分類されるペニシリン、セファロスポリン/セファマイシン、モノバクタム、ベネム、カルバベネム系抗菌薬はいずれもこの構造を基本骨格の一部に有する。ベータラクタマーゼは、これらを分解するペプチダーゼであるが、1980年代までその基質特異性は狭域で第3世代セフェム系薬を分解可能なものは知られていなかった。1983年に、セフォタキシムを分解可能なベータラクタマーゼが報告され、Ambler 分類のクラス A に属するペニシリナーゼにアミノ酸置換が

生じ、第3世代以降のセフェム系薬をも分解可能となったことが明らかにされ、この拡張した基質特異性から、ESBL と呼ばれるようになった。多くのセファロスポリン、モノバクタム系薬を分解可能だが、セファマイシン、カルバベネム系薬は通常は分解できない。ESBL は非常に多様で千数百種類に及ぶ。上述したペニシリナーゼのアミノ酸変異のほか、クライベラ属細菌が染色体上に持つベータラクタマーゼを由来とするものなどが知られている。その分類は複雑で、全てを理解するのは臨床家にとっては難しいと思われる。一方、ESBL を産生する菌種は、グラム陰性桿菌のうち腸内細菌科細菌、中でも大腸菌やクレブシエラ属、プロテウス属が大部分であり、尿路や腹腔内、呼吸器、血流感染症の起原菌が多い。本シンポジウムの私の分担では、ESBL による薬剤耐性の基礎的事項を概説するとともに、日常の感染症診療でどのようにこの薬剤耐性菌に対処していくか、疫学や治療方針等について、今までの報告に加えて当院でのデータを交え考証を試みたい。

## 3. カルバベネム耐性腸内細菌科細菌

石井 良和

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

カルバベネム系薬は、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで広域スペクトルと強力な抗菌力を有することが特徴である。そして、 $\beta$  ラクタマーゼに極めて安定な抗菌薬である。そのような背景から、カルバベネム系薬は血流感染、髄膜炎などの重篤な感染症や好中球減少時にみられる原因不明の熱発時に投与されている。また、カルバベネム系薬は、緑膿菌やアシネトバクター属菌などの多くの抗菌薬が効きにくい細菌による感染症に対する有用な治療薬である。一方、カルバベネム系薬は、本剤を分解する酵素 (カルバベネマーゼ) を産生するステノトロホモナス属菌などには効果を示さないがこの耐性は菌種特異的なもので他菌種に伝播することはないと考えられていた。しかし、1991年に Watanabe らによって、臨床材料から分離された緑膿菌から、活性に亜鉛イオンを要求する、クラス B に属するカルバベネムを分解する  $\beta$  ラクタマーゼが報告された。その3年後、Osano らが *Serratia marcescens* から Watanabe らが報告したカルバベネマーゼと同一の酵素を発見して IMP-1 と命名した。その後、活性に亜鉛イオンが必要な VIM-型や NDM-型などのカルバベネマーゼが報告された。一方、クラス A に属する Sme-型や NMC-型 (IMI-型と同一)、KPC-型などが、またクラス D に属する OXA-48 およびその変異酵素が次々と報告された。これらの酵素をコードする遺伝子の多くは可動性遺伝子と密接に関連して、菌株あるいは菌種を超えて拡散し、現在大きな問題となっている。さらに、カルバベネマーゼ産生菌株は、 $\beta$  ラクタム系薬以外の系統の薬剤を含む、いわゆる多剤耐性を示す菌株が少なくない。これは特定のクローンがカルバベネマーゼをコードする遺伝子を獲得して拡散したことを示し

ている。

一方でカルバペネマーゼを産生しないカルバペネム耐性腸内細菌科細菌も臨床材料から分離されている。これらの菌株は、カルバペネム系薬の透過孔と染色体上にその遺伝子が存在する AmpC あるいは基質拡張型  $\beta$  ラクタマーゼ (ESBL) の大量産生などの耐性因子が相俟った結果、カルバペネム系薬に対する耐性を示している。

本発表ではカルバペネマーゼ産生菌とカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の違いについて分かりやすく解説する。

#### 4. 多剤耐性緑膿菌の薬剤耐性化の変遷

##### 切替 照雄

順天堂大学大学院医学研究科微生物学

多剤耐性緑膿菌は、カルバペネム系、ニューキノロン系及びアミノグリコシド系 (アミカシン) の3系統の薬剤に耐性を獲得した緑膿菌と定義される。この多剤耐性緑膿菌が医療施設を中心に新興し、地球規模で拡大している。特に抗菌薬の切り札と考えられているカルバペネムに耐性の緑膿菌が院内感染の原因菌として分離されるようになり、多くの国々で死亡率を押し上げる要因となっている。開発途上国の医療施設では緑膿菌を含め多剤耐性菌の蔓延が危惧されているが、その実態はほとんど明らかになっていない。2000年以降、多剤耐性緑膿菌による院内感染事例が我が国の各地の医療施設において多数報告されるようになってきた。多剤耐性緑膿菌は医療施設内で多発事例として分離されることが多い。特に我が国で分離される多剤耐性緑膿菌株の特徴は、カルバペネム、ニューキノロン、アミカシンに対し最小阻止濃度が 64 mg/L を超えるような高度多剤耐性緑膿菌株が高頻度で分離されることである。このような高度耐性多剤耐性緑膿菌感染症は治療が極めて困難であると共に、個々の施設内での多発事例や施設を超えて広域に伝播拡大していくことも懸念されている。

本シンポジウムでは、カルバペネム、ニューキノロン、アミノグリコシドに対する薬剤耐性機構について概説する。特に世界規模で伝播・拡大している種々のカルバペネマーゼの進化の現状及びアミノグリコシド修飾酵素の国内での進化と、汎アミノグリコシドを付加する 16S rRNA メチラーゼのアジアでの伝播拡大に関して報告する。併せて、どのような多大耐性緑膿菌が地球規模で蔓延しているのか分子疫学解析の結果も併せて報告する。

#### シンポジウム 3 抗真菌薬の現状の課題と今後の展望

##### 1. アゾール系薬の TDM と相互作用

###### 松元 一明

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

フルコナゾールは尿中未変化体排泄率が 70~80% であるため、腎排泄型の薬物である。そのため、腎機能に応じた投与設計が必要であり、中等度または重度腎障害患者で

は腎機能正常患者の半量投与が推奨される。Bioavailability (BA) は 90%、蛋白結合率は 11~12%、分布容積は 0.6~1.0 L/kg、半減期は 20~50 h (末期腎不全患者 100 h)、透析除去率は 50% 以上、脳脊髄液への移行率は 50~94% である。フルコナゾールは TDM 対象薬ではないが、目標トラフ濃度は 16~32  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、80  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上で痙攣が発現する場合がある。カンジダ属による感染症に対する目標 PK/PD パラメータ値は  $f \text{AUC}/\text{MIC} \geq 25 \sim 50$  とされている。フルコナゾールは CYP3A4, 2C9, 2C19 を阻害するので、これらで代謝される薬物は血中濃度が上昇することがある。

イトラコナゾールは CYP3A4 でヒドロキシイトラコナゾール (活性代謝物: イトラコナゾールと同等の抗真菌活性を有する) に代謝される。イトラコナゾールの注射剤には添加物としてヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンが含まれている。この添加物は腎から排泄されるため、腎障害患者では蓄積し、腎障害の悪化を招く恐れがある。そのため、クレアチニンクリアランス (Ccr) < 30 mL/min の患者には禁忌となっている。BA は一定ではなく食事の影響を受ける。蛋白結合率は 99~99.8%、分布容積は 1.9~14 L/kg、半減期は 14~29 h であり、透析では除去されない。脳脊髄液への移行率は 0% である。イトラコナゾールも TDM 対象薬ではないが、真菌感染症予防目的で目標トラフ濃度は 0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、アスペルギルス属による感染症に対する目標トラフ濃度は 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  である。イトラコナゾールは CYP3A4, P 糖蛋白質を阻害するので、これらで代謝、排泄される薬物は血中濃度が上昇することがある。

ボリコナゾールは CYP2C19, 2C9, 3A4 で代謝される。ボリコナゾールの注射剤には添加物としてスルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリンが含まれている。この添加物は腎から排泄されるため、腎障害患者では蓄積し、腎障害の悪化を招く恐れがある。そのため、Ccr < 30 mL/min の患者には原則禁忌となっている。BA は 90% 以上、蛋白結合率は 58~60%、分布容積は 2~4.6 L/kg、半減期は一定でなく用量依存性や CYP2C19 の遺伝多型により 3.2~24 h など様々、透析除去率は 0~8%、脳脊髄液への移行率は 22~100% である。ボリコナゾールは TDM 対象薬であり、目標トラフ濃度は 1~2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上、4~5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  未満である。ボリコナゾールは CYP2C19, 2C9, 3A4 を阻害するので、これらで代謝される薬物は血中濃度が上昇することがある。

##### 2. 安全性から考えるポリエン系薬剤の課題と解決策について

###### 泉川 公一<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野

<sup>2</sup>長崎大学病院感染制御教育センター

深在性真菌症の治療において、ポリエン系抗真菌薬はき

わめて重要な役割を担っている。すなわち、使用できる抗真菌薬の中で、最も抗真菌活性のスペクトルが広く、殺真菌活性も強力であることがあげられる。一方で、コンベンショナルなアムホテリシン B から、リボソーム製剤に改良されたとは言え、依然として、腎障害、低K血症などの重篤な副作用があり、注射にともなう発熱や、局所痛などの副反応も少なからず認められる。使用に慣れていない一般臨床医にとっては、なかなか、使いづらいのが現状であると思われる。実際の臨床場面では、腎機能低下を恐れて、ごく少量を、長時間をかけて点滴静注する例もあり、PK/PD に則った適正使用という面から、決して推奨されるものではない。一方で、腎障害が発生する因子や、腎障害時の投与方法などについて、十分なエビデンスがないのも確かである。最小の副作用発現率で、最高の治療効果をだすために、本剤の適正使用について十分な知識が求められるのはいうまでもない。我々は、アムホテリシン B リボソーム製剤の臨床現場での使用の実際について、メディカルデータビジョン株式会社から提供された全国多施設の診療データベース (DPC データ、医科レセプトデータ、臨床検査値データ) を用いて、腎機能低下に関わる因子、透析患者における使用実態など、主に副作用、副反応について解析する研究を行った。その結果、腎障害を起こしやすい因子、腎障害の回復に関わる因子など、いくつかの重要な知見が認められた。本シンポジウムでは、本剤の使用における注意点などの重要な知見を紹介しながら、適正使用に関する情報をフィードバックできればと考える。

### 3. キャンディン系薬の今後の課題と問題点 宮崎 義継<sup>1,2</sup>, 名木 稔<sup>1</sup>, 梅山 隆<sup>1</sup>, 阿部 雅広<sup>1</sup>, 中村 茂樹<sup>1,3</sup>, 山越 智<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立感染症研究所真菌部

<sup>2</sup>国立感染症研究所ハンセン病研究センター

<sup>3</sup>東京医科大学微生物学講座

キャンディン系薬はミカファンギン、カスポファンギンとアニドゥラファンギンが実用化され十数年間の臨床での使用実績から有効性と極めて高い安全性が確認され、多くの臨床研究成果から真菌症の治療ガイドラインでも侵襲性カンジダ症の第一選択薬として位置を確立している。カンジダ症以外でも、慢性肺アスペルギルス症の増悪時やアゾール耐性アスペルギルス症の治療や、予防薬、重症例の併用オプションなど幅広く使用されている。

キャンディン系薬は抗真菌活性スペクトルが明確で、かつ、安全性にも優れる臨床では使いやすい抗真菌薬であるが、いくつかの課題も指摘されている。一つは、注射剤のみであり経口投与ができない点だが、経口投与が可能なキャンディン系ではないグルカン阻害薬も開発されている。キャンディン系薬としては有効血中濃度を長時間維持できる血液滞留型キャンディン系薬が開発中であり週1回の外来での注射による治療が可能になることが期待される。

また、キャンディン系薬では薬剤感受性試験の解釈が複雑なことがあり、特にカスポファンギンでは薬剤感受性検査結果と臨床効果の乖離が報告されている。また、薬剤移行率が低い組織の存在などが知られており、感染部位等がキャンディン系薬治療に適しているかについて一考する必要がある。以上のようなキャンディン系薬の課題について、本セッションでは議論する予定である。

### シンポジウム 4 血液培養以外 (胸水、腹水、カテーテル先端、ドレナージ液、痰/BAL など) で真菌が検出されたらどうするか?

#### 1. 血液培養以外で検出されたカンジダをどのように扱うか?

羽山 ブライアン

がん研究会有明病院感染症科

血液培養からカンジダが検出された場合、カンジダ血症として直ちに治療を要することについては論を待ちませんが、それ以外の検体からの培養陽性の解釈には注意を要するケースが少なくありません。患者背景、検出部位によってその意義は大きく変わるため、どのような状況での検出であるかを吟味した上で治療を行うか否か、追加で精査が必要かどうかを考えていく必要があります。

カンジダが培養で検出されることのある代表的な検体について、それぞれどのようにアプローチすると良いかについて概説致します。

#### 2. 血液培養以外で真菌が検出されたらどうするか

渡辺 哲<sup>1,2</sup>, 亀井 克彦<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

<sup>2</sup>千葉大学医学部附属病院感染症内科

深在性真菌症は診断が困難な感染症である。理由の一つとして、既存の検査法の感度・特異度は十分でないことが挙げられる。細菌の場合と同様、培養検査は本来無菌的部位からの検体で菌が分離された場合は極めて特異度が高い。すなわち、血液、中心静脈カテーテル先端、穿刺胸腹水、髄液などから真菌が検出された場合は極めて確度の高い診断根拠となる。一方で喀痰や尿、留置カテーテルからの排液などからの菌陽性の解釈には注意が必要である。例えば、*Candida*などはヒトの常在菌でもあるため、喀痰や尿から検出されても大部分は起因菌としての意義は低いと言える。それでは喀痰から *Aspergillus* が検出された場合はどう解釈したらよいであろうか。肺結核後遺症や気管支拡張症、間質性肺炎、COPD 等の慢性呼吸器基礎疾患を有している患者ではしばしばコロニーゼーションに過ぎない場合もある。一方でこれらの慢性肺疾患は慢性肺アスペルギルス症の高リスク因子でもある。このような病態では抗真菌薬投与開始の是非、時期の決定の判断は極めて難しい。治療開

始の遅れが予後不良と密接に関連していることが指摘されているため、結果として長期にわたり経過を観察している主治医が総合的に診断を下し治療を開始せざるを得ない症例にしばしば遭遇する。本シンポジウムでは各種ガイドラインを参照しながら深在性真菌症における培養検査の位置づけについて私見を述べてみたい。

### 3. 血液培養以外（胸水、腹水、カテーテル先端、ドレナージ液、痰/BAL など）で真菌が検出されたらどうするか？—AST の立場から

詫間 隆博

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

Antifungal stewardship (AFS) の目的には、患者予後の改善、安全性の向上（耐性真菌抑制と副作用の軽減）、費用削減が挙げられる。このうち、患者の予後改善は一律な取り組みでは改善困難が予想される。なぜなら深在性真菌感染症をきたす患者背景に、深在性真菌感染症が無くても大半が予後不良となる基礎疾患を有しているからである。したがって、AFS の活動は、予後改善が期待できる群と、期待できない群とに分けて、前者には積極的な治療、後者には費用削減や安全性に重点を置いた取り組みが中心となる。

AFS では加えて、そもそも真菌感染症があるかどうかを見極める必要があり、真菌血症以外においては、一例一例丁寧に見極めていく必要があり、膨大な労力を要することになる。これらの予後予測や診断は、医師以外には困難であり、医師の人的余裕が無ければ到底不可能である。昭和大学病院および附属東病院でも人的余裕が無く、これらの判断は主治医に委ね、判断に迷った場合にコンサルトをしてもらうか、血液培養陽性等の他の理由により病状チェックして見つけた場合に対応しているのが現状である。TDM 等の安全性対策あるいは費用対策については病棟薬剤師が AST 薬剤師のサポートを受けながら行い、問題があった場合に AST 内で連携して対応している。

このような現状で、2015 年 4 月から 2019 年 3 月までの真菌血症以外も含む菌血症症例およびコンサルト症例記録から、真菌に関連した記載のあるものを抽出し、真菌血症を除外して集計したところ、助言例は 30 名、年齢（中央値）は 14~90 歳（72）であった。診療科は外科系が 16 例であった。内容としてはカンジダ関連 10 例、 $\beta$ -D グルカン 6 例、真菌培養 5 例、アスペルギルス 4 例などであった。コンサルト例では尿路真菌症の対応 7 例、抗原検査の解釈 8 例が多く見られた。一方で、今回のテーマに挙げられている胸水、腹水、カテーテル先端、ドレナージ液、痰/BAL から検出された症例に対する助言例は記録にはなく、最後の 10 ヶ月は痰/BAL からアスペルギルスが分離された症例をチェックしていたが、AST からの介入は要していなかった。

AFS 活動は、血液培養陽性例以外においては、予後予

測や診断の見直しに多大な労力を要するため、マンパワーを要する。したがって人的余裕のない施設においては、コンサルト形式での対応にならざるを得ないのが現状である。その場合においても、施設の特性に応じて弱点を中心に少しずつ介入していく体制を作っていくのが望ましいと考えられる。当院においては尿培養から真菌が検出された場合と、血清学的補助診断の解釈が弱点であり、マンパワーを見ながらこの辺りへの取り組みを検討していきたい。

## シンポジウム 5 抗菌薬適正使用を効果的に支援・推進するためのストラテジー

### 1. 機能的かつ維持可能な ASP を実践するためのストラクチャー

前田 真之

昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

Donabedian モデルにおいて、医療の質を評価するための 3 つの要素 (structure, process, outcome) が示されていることはよく知られている。このうち、structure は人的・物的資源などが該当し、医療が提供される構造的な前提条件を示している。従来、診療報酬の算定要件や病院機能評価は structure の評価が中心であったが、近年は process および outcome を数値化して評価する取り組み、臨床指標 (clinical indicators) 等の活用が進んでいる。

Antimicrobial stewardship (AS) は抗菌薬使用を適正化することにより、AMR 対策ならびに個々の患者に利益をもたらすことを目的としている。AS 推進のためには、それを実行するための structure として antimicrobial stewardship team (AST) の設置が要求される。2018 年に抗菌薬適正使用支援加算が新設されたが、基本的にある程度の病床規模を有する病院向けの要件となっており、本邦において広く AST の体制整備を推し進めているかどうかは不明である。日本化学療法学会が診療報酬改定前に実施した全国調査では、本邦における ASPs の実施に関する人的資源の不足が示されるとともに、多くの病院が医師および薬剤師の人員充足を望んでいることが示されている (Maeda M, et al. J Infect Chemther. 2019. PMID: 30473181)。AS の推進は抗菌薬が使用されうるすべての施設に必要であり、限られた人的資源の中、機能的かつ維持可能な AST に対する適正な人員の確保と配置は医療機関にとって重要な課題である。

そのような中、日本化学療法学会は本邦の医療機関の ASPs に対する人的資源の調査に基づき、AST コアメンバーのフルタイム当量 (full-time equivalent: FTE) に関する病床規模別の推奨値を公表した (Maeda M, et al. J Infect Chemther. 2019 in press)。AST の活動および必要な人的資源については欧米諸国においても注目されており、本邦のデータを対比させながら紹介したい。



## 2. 薬剤師が知っておきたい感染症疫学の視点とそのスキル

吉田 真紀子

東北大学病院検査部

今回は、抗菌薬適正使用を考える際に、その拠り所となる情報や論文、そして、我々が日常的に取り扱う数字について、疫学の視点で考えていきたい。

疫学は学問であるが、同時にものの考え方である。感染症の疫学は、データをどのように集め、解釈するのか、どのように伝えていくのか、つまり、データの「見える化」、対策の「見える化」、評価の「見える化」を実践するためのツールである。疫学の概念が不在のまま進むデータの解釈やコミュニケーションは、時に感染症の状況や数字が誤解され適切とはいえない対策につながるリスクをはらんでいる。

薬剤師は、患者に関する治療、薬剤、検査など多くのデータにアクセスできる立場にある。データを情報として活用するためには、集めるときから疫学のスキルが求められる。知りたい集団はどのような集団なのか、そして、その集団にはどのような特徴があるのか、これが、「症例定義」に基づいてデータを集め、「記述疫学」を行う、という疫学の実践である。

つまり、症例定義が不明瞭なまま集められたデータをどのように解析しても、そこからは何も得られないことを知っておきたい。

加えて、報道や論文などの情報を理解する際にも疫学の視点は欠かすことができない。我々が医療者を対象としておこなった調査により、「情報を集めることができて、それをうまく読み込み、実践につなげることはうまくできないと感じている」とする医療従事者が少なくないことが明らかになった。そのギャップを埋める方法の一つとして、医療者や保健行政担当でネットワークを構築し、感染症疫学情報の共有やインターネットを活用した疫学セミナーを行っている。我々の行うソーシャルネットワーク活動の実践についても紹介する。

感染症疫学は「見える化」のためのツールである。基本的なスキルを習得し、データからアクションにつなぐことができる広い視野を身につけておきたい。

### 3. 「条件付き届出制」を有効活用するために

梅村 拓巳<sup>1,2</sup>、武藤 義和<sup>2,3</sup>、山田 愛子<sup>1</sup>、

小崎 耕自<sup>1</sup>、山田 哲也<sup>1,2</sup>、市原 利彦<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 公立陶生病院薬剤部

<sup>2</sup> 公立陶生病院感染制御部

<sup>3</sup> 公立陶生病院感染症内科

条件付き届出制は感染症や感染管理を専門とする医師による事前承認が困難な場合に特定抗菌薬使用の即時把握と介入が可能となる代替策として推奨されており、感染症専門医が不在の施設の多くで取り入れられている。抗菌薬適

正使用支援（AS）の一環として、公立陶生病院では2015年からProspective audit and feedback（PAF）とともに条件付き届出制による抗菌薬管理体制を開始した。届出様式の提出方法は電子カルテの処方オーダーと連動したシステムを導入し、注射用抗菌薬は14日ごと、内服抗菌薬は処方毎に届出様式が表示され、入力がないと対象薬剤のオーダーができない仕組みを取り入れており、届出様式提出率は100%である。当初は他の業務の兼ね合いからPAFを行う十分な時間がとれなかったが、病院幹部の理解を得ることができ、薬剤師がASに専念できる業務時間を割り当てられた。また、届出対象の抗菌薬（届出薬）使用中の患者さんへの訪室は主治医や担当医に了承を得たものとされ、改めて確認の必要なく訪室できる体制にある。現在は抗菌薬適正使用支援チーム（AST）専任薬剤師1名と兼任薬剤師3名とが連携をとってASを推進できる環境を構築できた。投与開始状況把握までのタイムラグにより患者予後に影響を及ぼさないよう、2018年5月からは適切な用法・用量で治療開始できる支援方法として、届出入力画面に腎機能別による用法用量の記載を行ったところ、投与量の変更提案率は全届出様式件数の4.0%から2.4%へ低下した。また、Therapeutic Drug Monitoring（TDM）が必要な薬剤においてはその注意喚起および薬剤師が即座に支援開始が行えるよう届出画面に支援承諾の有無についても入力できる体制を整えている。実際に2018年におけるバンコマイシンおよびテイコプラニンのTDM実施率はそれぞれ98.4%、94.0%とほとんどの症例で関与できている。これらの介入により届出薬のDOTは減少傾向を示し、緑膿菌のカルバペネム耐性率、*Clostridioides difficile*感染症発症率は低下の一途をたどっている。2017年11月には感染症内科医師が赴任した。現在は感染症内科医師とともに毎日抗菌薬適正使用ラウンドを行うことで、より一層のASの推進が行えている。当日は実際の運用および経験事例をふまえながら条件付き届出制を含めたASの介入成果などについて報告していきたい。

### 4. 抗菌薬処方後監査（prospective audit and feedback）の実際とその評価

本田 仁

東京都立多摩総合医療センター

抗菌薬適正使用における介入で重要なものにpost prescription prospective audit and feedback（PAF）がある。具体的には抗菌薬適正使用チームが各処方者に対して特定の重要な抗菌薬の処方がなされた後にできる限り処方から時間をおかず処方に対しての監査と処方者に対してのfeedbackを行う方法である。これにより、過剰な処方を減少させ、患者の抗菌薬曝露を減少させるとともに薬剤耐性の出現を減少させることが目的である。外来でも入院のセッティングでもPAFは行えるが、より入院患者に対して行なったPAFのエビデンスの蓄積が多い。PAFのター

ゲットとなる抗菌薬は各医療機関で異なるが、主には広域抗菌薬、抗真菌薬などが対象となることが多い。PAFが実際にどのように行われるかも過去の研究では異なり、当然監査の頻度を増やせばそれに見合うマンパワーが必要となり、中途半端な介入では効果的な結果を得ることはできない。また処方者に介入が行われるため、処方者の行動変容が促されなければならないため抗菌薬適正使用チームのリーダーシップとそれに従う処方者のフォロワーシップが必要である。さらに抗菌薬の使用量、臨床的なアウトカムの評価のために分割時系列デザインなどの解析方法がしばしば用いられており、十分な統計学的な評価を行うことで介入の効果判定を行う必要がある。このシンポジウムでは日本の高次医療機関におけるPAFの具体的な実践、過去に論文化された施設での実践の特徴をreviewし、さらにはその効果判定の方法の実際に関して、いくつかの論文も交えて解説する。

## シンポジウム6 昨今の感染症の動向と危機管理

### 1. 輸入感染症の現状と課題

中島 一敏

大東文化大学スポーツ・健康科学部健康科学科

日本政府観光局によると、2017年の訪日外客数は前年比19%増の2,869万人、出国日本人数は同4.5%増の1,789万人に達している。国内外の人の往来が増すにつれ、感染症の輸入リスクが高まっている。国立感染症研究所は、感染症法に基づき収集されている感染症発生動向調査の輸入感染症例のデータをホームページで公開している (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/1709-source/transport/idsc/8045-imported-cases.html>)。中でも、麻疹、風疹は、輸入にともなうアウトブレイクが国内で頻発しており、感染症危機管理上の課題となっている。2015年、日本は麻疹排除を達成し、国内の麻疹ウイルスの循環を断ち切ったが、2017年以降、アジア、欧州、南北アメリカを含め、世界的に麻疹患者数が増加しており、日本への輸入リスクは高まっている。風疹に対しては、20から50歳代の男性を中心に多くの感受性者が存在し、流行のリスクとなっている。2018年、輸入症例を発端としたアウトブレイク、さらに地域流行が多発している。

21世紀は感染症危機管理の時代である。海外渡航者に対する渡航前の予防接種、平時からの確実なワクチン接種、感染症発生時の診断と報告、医療機関と公衆衛生行政との連携、速やかな疫学調査と対策の実施、国際連携などがスムーズに行えるよう、日常から備えておくことが重要である。

### 2. 食品の安心安全を脅かす感染症のリスクについて

砂川 富正

国立感染症研究所感染症疫学センター

食品の安心安全を脅かす食中毒とは、病原性を有する病原体やその毒素、または中毒の原因となる化学物質に汚染された食物を摂取することによって生じる健康障害の総称であり、病因物質の分類としては、必ずしも病原体に限らないが、細菌（毒素型、感染型）、ウイルス（ノロウイルス等）、その他（寄生虫：アニサキス等）などが含まれる。毎年、5～6月頃からは夏期を中心とした細菌性食中毒が多く発生し、11～12月頃からの冬期を中心としたノロウイルスによる食中毒が多く発生している状況は変わりが無い。

近年の食中毒事例の特徴の一つとして、いわゆる広域散发食中毒事例の発生が公衆衛生上の問題として認識されることが増えている。すなわち、各自治体では少数の症例発生に留まり、食中毒事例の一部であることが認識されないが、多くの場合には、特定の病原体に共通したサブタイピングで探知され、複数自治体にまたがる事例として調査が進む中で、初めて一つの食中毒事例であることが明らかとなる。重症例からみつかるので事例の重症度は高い。また、生産段階、加工処理段階、あるいは輸送時の段階（流通過程）など多様な汚染ポイントが考えられ、そのポイントより末梢側に、広域に有害事象が発生する。流通が継続している場合に、引き続き被害が発生する可能性があるが、地域では散发であるがゆえに、疫学調査による原因究明は困難を極めることがある。なお、提供前に汚染され、広域散发事例の原因となることがある主な食品として、チェーンなどで流通する肉、生食用食品（野菜が含まれる場合あり）、すぐに食べられる広域の流通加工食品（ready to eat）は重要な位置づけを有する。広域散发食中毒が増えていることについては、生産の集中化と食品の広域流通や、食品供給のグローバル化という理由が考えられる。一方で、事例探知の増加（前からあったものが分かるようになったことも）、分子サブタイピングなどを含むサーベイランス強化の成果、情報共有の強化（関係者の関心の高まり等を含む）、なども理由に含まれるかもしれない。なお、この分子サブタイピングの具体的な例として、国内では特に、腸管出血性大腸菌感染症において、反復配列多型解析法（Multiple-Locus Variable-number tandem repeat Analysis：MLVAと略す）の導入と活用の強化が進んでいる。近年、牛肉においてはtraceabilityの確保が進みつつあるが、野菜を原因の可能性とする広域食中毒事例については、国内では必ずしも規模が大きい農家による生産体制と、非常に細かい流通経路の存在から、疫学調査・遡り調査は容易ではない。今後も広域散发事例の発生は続くであろうことから、関係自治体や農林水産部局ともより連携した密なりスクへの対応が重要である。

### 3. マスギャザリング対策

齋藤 智也

国立保健医療科学院健康危機管理研究部

東京オリンピック・パラリンピックを来年に控える日本であるが、多数の観客が国内外から押し寄せる「マス・ギャザリング」により、感染症をはじめとする健康危機の発生リスクの増加が懸念される。また、被害が大規模化したり、国際的に拡大しやすくなったりする懸念もある。加えて、より多くの関係者が存在することで対応が困難になるリスクもある。また、このように注目度が高いイベントでは、テロの発生リスクの増加も懸念される。医療需要の増加が、地域の医療リソースの通常需要に対する供給を圧迫することも懸念される。本講演では、このようなマスギャザリングに伴う感染症・バイオテロを中心とした公衆衛生危機管理の課題と取り組みの現状について概説する。

### 4. 性感染症の危機管理

今村 顕史

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科

いよいよ我が国でも、2020東京オリンピック・パラリンピックが開催されることになる。2016年のリオデジャネイロ大会でも45万個のコンドームが配布されたように、近年のオリンピックでは性感染症対策も重要な課題のひとつとなっている。外国人旅行者が増加すれば、海外から持ち込まれてくる様々な感染症のリスクも増大することになる。このことは、性感染症においても同様である。しかし、我が国の性感染症に対する危機管理は、他の感染症と比較しても、行政や医療機関における意識も低く、一般へ向けた啓発や対策も不足しているというのが現状である。

現在、国内では梅毒の流行が続いている。近年は、異性間での性的接触による感染が増えており、特に若い女性における梅毒の増加が大きな問題となってきている。我が国のHIV感染症においては、性行為による感染が多くを占めているが、その流行の中心は今でもMSM (men who have sex with men) であり、日本人女性の感染者数は現時点では決して多くはない。しかしその一方で、近年起こっている梅毒の流行状況からは、HIVと同じ性感染症の急増するハイリスク層が、今でも女性の中に潜在的に存在しているということを、改めて示しているといえよう。

性行為による感染症は多彩である。梅毒、淋病、クラミジア感染症、ヘルペス感染症、B型肝炎、そしてHIV感染症などは、一般にもよく知られている性感染症である。しかし、MSMを中心に便を介して感染する赤痢アメーバ症やA型肝炎、あるいはジカウイルス感染症やエボラ熱など、それ以外にも性行為が感染経路となる感染症は多く存在している。我が国における性感染症の現場では、発生報告やサーベイランスの問題、診療可能な病院やクリニックの不足など、医療側の問題も多く残っている。本発表においては、日本における性感染症への対策の現状を、梅毒

とHIV感染症を中心として俯瞰しつつ、リスクの高い対象者への受検勧奨と予防啓発、そして医療現場における問題点や課題について解説したい。

## シンポジウム7 これからのインフルエンザ診療を考える

### 1. 成人でのインフルエンザ診療の実際

大崎 能伸<sup>1</sup>、石上 香<sup>2</sup>、本村 亜都子<sup>2</sup>、風林 佳大<sup>2</sup>、長森 恒久<sup>2</sup>

<sup>1</sup>旭川医科大学病院呼吸器センター

<sup>2</sup>旭川医科大学病院感染制御部

定点あたりインフルエンザ報告数のデータによると、例年45週頃から報告数が増え始め、翌年の5週頃にピークを迎えて20週頃に終息する。A型が流行して年が明けてからB型も見られるようになる。2009年はパンデミック(H1N1)2009の流行があったため、2008/09シーズンの2009年4週のピークが20週頃に終息したのちに31週頃から発生が報告され始め、48週にピークを迎えて翌年の20週に向けて終息した。国内の最初のパンデミック(H1N1)2009症例は2009年5月9日に発見され、その後19週から51週まで分離されたウイルスはほとんどがAH1pdmであった。2010/11シーズンは例年通り45週頃から流行期を迎え、A(H3)の流行が先行し、AH1pdmとともに流行した。流行のパターンに対応して、40週頃を目途にワクチンが接種される。ワクチン株は流行予測に基づいて選択され、予測の精度は高い。例えば2010/11シーズンは2009/10シーズンでのパンデミック(H1N1)2009に引き続きAH1pdmが流行したが、同時にA(H3)が流行し2011年に入ってB(ビクトリア)が見られた。2011/12シーズンではAH1pdmは激減してA(H3)が流行した。ワクチン株は、2010/11シーズンおよび2011/12シーズンに対しては(H1N1)pdm、H3N2、B(ビクトリア)が用いられ、B(山形系統)が見られるようになった2012/13シーズンに対してはB(山形系統)が選ばれている。2015/16シーズンに向けたワクチンからはB(山形系統)を加えた4種ワクチンに変更になった。ワクチンは、生後6か月以上のすべての人々、特に罹患リスクの高い人々に対して、毎年接種が推奨されている。高リスクグループには、妊娠中の女性、高齢者、6か月から5歳の子供、健康問題を抱えている人、医療従事者が含まれる。成人でのワクチンの効果は、コクランレビューは2018年にワクチンを接種しなかった場合のインフルエンザの頻度2.3%を0.9%へと減少させるとしているが、明らかな効果とは言い難い。しかし、医療従事者では、2006年のシステムティックレビューにおいて、ワクチン接種により患者死亡率が低下したとされている。

大型病院では大多数の職員がワクチンの接種を受けている。厚労省は「ワクチンを接種すればかからないというこ

とではなく、ある程度の発病を阻止する効果があり、かかっても症状が重くなることを阻止する効果がある」としている。大型病院でのインフルエンザ診療は、患者の診療とともに、アウトブレイクをコントロールすることも極めて重要である。

本シンポジウムでは、上に挙げたような診療環境にある大型病院でのインフルエンザに対する感染コントロールおよび抗インフルエンザ薬の使用をどのように考えるかについて論じてみたい。

## 2. 小児のインフルエンザとその治療・予防

### 新庄 正宜

慶應義塾大学医学部小児科

インフルエンザは水痘と並び、診断、治療、予防の3点が充実した急性ウイルス感染症である。

小児は成人よりインフルエンザに罹患しやすい。発熱、頭痛、気道・腹部症状を主とする。合併症として、乳幼児では熱性痙攣、中耳炎やクループ、年長児では軽微なものを含めたせん妄・異常行動や言動を経験する。肺炎は、A/H1N1pdm 09 以外では少ない。発熱・意識障害を特徴とする脳症はまれで重篤な合併症である。最近の国内の報告では、罹患率は2~4歳で最も高いが、報告数は5~12歳で最も多い (Okuno H, et al. Clin Infect Dis. 2018; 66(12): 1831-1837)。Case-fatality proportion は10% 弱、高年齢やB型では10% 強となりうる。脳症の約1/4は成人 (18歳以上) である。

小児で最も広く行われている診断法は、成人と同様鼻咽頭粘液を用いた迅速抗原検査である。キットの種類やウイルスの型によって、ウイルス検出限界は異なる (Sakai-Tagawa Y, et al: Sci Rep. 2017; 7(1): 14483)。

4種類のノイラミニダーゼ阻害薬は、投与方法、回数に違いがあるが、A型B型いずれにも効果を示す。うち3種類は、家族内の曝露後予防にも承認され、院内の二次発症予防にも使用される。2018年春に販売されたCAP依存性エンドヌクレアーゼ活性阻害薬であるパロキサビルは単回投与の経口薬で、2018/19年シーズンに広く用いられた。治療によりウイルス量が速やかに減少するが、小児では約20% で耐性変異ウイルスが出現する。さらに未投与小児3名から耐性変異ウイルス3株が分離された (感染症疫学HP)。

不活化インフルエンザワクチン (皮下注) のみが国内で承認されているワクチンである。予防効果はtest-negative case control デザインで行われることが多い。昨今では概してA/H1N1pdm 09, B型あるいはA/H3N2型の順に効果が高い (Shinjoh M, Sugaya N, et al: Vaccine. 2018; 36(37): 5510-5518)。A/H3N2型やB型における効果減弱の大きな要因の1つとして、ワクチン製造中の鶏卵内でのウイルス変異があげられる (Kishida N, et al: Clin Vaccine Immunol. 2012; 19(6): 897-908)。経鼻生ワクチンは期待さ

れるワクチンであるが、必ずしも不活化ワクチンより有効というわけではない。また、経鼻生ワクチン被接種者は、周囲の免疫不全者にも配慮すべきである。

インフルエンザの診療は変化し続けている。その時々で、適切な診療を模索しなければならない (2019年4月時点)。

## 3. 重症インフルエンザの診療

### 永井 英明

国立病院機構東京病院呼吸器センター

高齢者や基礎疾患を持つハイリスクグループでは、季節性インフルエンザに罹患すると二次性細菌性肺炎の合併や基礎疾患の増悪により重症化し、死に至る場合がある。健康な成人であれば一般的には重篤化することはほとんどなく、数日~1週間で治癒すると考えられているが、基礎疾患のない健康人が重症化して中には死亡に至る例もある。日本感染症学会提言「抗インフルエンザ薬の使用適応について (改訂版) 2011年」では、治療の場の選択や治療様式の判断においては基礎疾患の有無やその程度に関わらず患者の重症度そのものが重視されるべきとされている。インフルエンザ入院サーベイランスの2017/18年シーズンでは、すべての年齢群における報告数は前シーズンよりも増加し、特に増加が多かったのは、0~4歳、5~9歳、60歳代、70歳以上の年齢群である。毎年、小児と高齢者の入院が多い。基幹病院定点におけるインフルエンザ入院患者数 (単位: 人) と国全体のインフルエンザ推計受診者数 (単位: 万人) との比をみると、0~14歳の5.8 (5,422/928) に対して60歳以上は36 (13,144/365) と6.2倍である。インフルエンザ関連死亡はほとんどが高齢者である。高齢者の重症化の理由としては二次性細菌性肺炎、基礎疾患の悪化が多い。前述の日本感染症学会提言では以下のように重症度を分けて、それぞれの治療法を提示している。A群、入院管理が必要とされる患者 [A-1群: 重症で生命の危険がある患者。A-2群: 生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断される患者 (さらに肺炎併発群と、肺炎非併発群に分ける)]。B群、外来治療が相当と判断される患者: 上記A群のいずれにも該当しないインフルエンザ患者。インフルエンザはCOPDを進行させ、COPD患者の死亡率を上げると報告されているように基礎疾患の増悪を引き起こす。感染症としてはインフルエンザ肺炎と二次性細菌性肺炎が主である。インフルエンザ肺炎はしばしばARDSを引き起こし、致命的になる。当院ではECMOにより救命し得た季節性インフルエンザ症例がある。新型インフルエンザではARDSを引き起こすリスクは増すが、2009年のパンデミックの際には英国のECMOセンターでの院内死亡率は低かったと報告されており、重症例についてECMOに移行するタイミングを逸してはならない。インフルエンザ後の二次性細菌性肺炎が死因の大きな部分を占めており、スペイン風邪の際もインフルエンザ肺炎による死亡よりも二次性細菌性肺炎による死亡が多かった。

2009年のパンデミックの際も同様であった。したがって、抗菌薬の投与を積極的に行う必要がある。原因菌としては肺炎球菌が多いので、予防策としてはインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用が必要である。以上の様な内容で重症インフルエンザについて多面的に述べたい。

#### 4. インフルエンザ診療，世界と日本

菅谷 憲夫

けいゆう病院感染制御センター小児科

欧米諸国と日本では、抗インフルエンザ薬治療の目的が異なることに注意が必要である。欧米での目的は、mortality, 死亡の防止である。欧米諸国では、軽症の外来インフルエンザ患者の治療をせず、主に肺炎や気管支炎を合併した入院患者でのオセルタミビル治療を実施しているが、これは有効性がRCTで証明されておらず、適用外使用 off-label use となる。オセルタミビルの適用は、米国での添付書では、“Treatment of acute, uncomplicated influenza A and B in patients 2 weeks of age and older who have been symptomatic for no more than 48 hours” と記載されている。日本では、抗インフルエンザ薬治療の目的は、インフルエンザによる発熱、全身倦怠、頭痛、咳などの改善である。言い換えれば、軽症のインフルエンザ外来患者での症状軽減を目的に抗インフルエンザ薬治療をしている。そのため、日本では、発熱すると、リスクの有無に関係なく、健康小児・成人も、早期に医療機関を受診することが常識となっている。症状軽減については、オセルタミビルの有効性は、RCTにより証明されている。Dobson らのRCTによる報告では、ITTI 患者では、罹病期間が5.1日から4.1日、20%短縮した。日本のRCTでは、罹病期間が3.5日から2.9日、25%短縮し、発熱期間は、60.5時間が33.1時間、45.3%短縮した。Dobson らが、軽症患者のオセルタミビル治療により、入院と気道感染合併率の低下を認めていることも重要である。日本では、本来の適用通り acute uncomplicated influenza の治療を実施しているのであり、保険適用も認められている。日本では、早期の受診、早期診断、早期治療が確立しているが、それが、結局、欧米で達成できない死亡防止、入院防止、重症化防止効果につながっているのである。インフルエンザは self-limited な疾患であり、対症療法のみで軽快するから抗インフルエンザ薬治療は必要ないという意見もあるが、RCTで明確な症状軽減効果が証明され、時に健康成人・小児が入院するし、稀ではあるが死亡例も出ていることは事実である。優れた医療・保険制度に基づいて確立した日本のインフルエンザ診療体制の下で、早期に症状軽快を求めて来院する患者に対し、抗インフルエンザ薬治療をしないのは問題があると思われる。世界各国では、入院患者以外には、ノイラミニダーゼ阻害薬治療は必要がないと結論しているのではない。医療・保険制度が障害となって、外来患者の早期診断、早期治療が出来ないのである。米国では、IDSA の

ガイドラインにあるように、発症48時間以内の外来受診の健康成人・小児でのノイラミニダーゼ阻害薬治療も認められているが、オセルタミビルのジェネリックが発売されたので、今後、保険でカバーされる方向になっていくと考えられる。

#### シンポジウム 8 寄生虫学の進歩 基礎的、臨床的、病害動物学的立場より

##### 1. 分子同定をもちいた寄生虫検出の有用性

###### 所 正治

金沢大学先進予防医学研究センター寄生虫感染症制御学

遺伝子解析は寄生虫学分野においても幅広く活用され、従来の形態学的な分類に見直しを迫る新たな分子分類が提案され、また、形態学的には困難だった低レベル感染の検出や種同定が可能となり、これまで認識されていなかった病態も見出されるようになってきた。本講演では、当教室で実施している寄生虫遺伝子検出の具体的な方法と、同定のベースとなる寄生虫の分子分類について、実際の検査症例を提示しながら議論したい。

テーマ1：病理切片に検出される寄生虫の鑑別診断：対象寄生虫種は多岐にわたる。幼線虫移行症の原因となりうるものだけでも、顎口虫各種、シュードテラノバやアニサキス、旋尾線虫、動物由来の回虫、鉤虫、糸状虫、さらに広東住血線虫、回旋糸状虫などがあり、線虫以外でも、宮崎肺吸虫、マンソン裂頭条虫、エキノコックスなどを鑑別しなければならない。当教室では、パラフィン包埋切片からの精製DNAを材料に、このような多様な寄生虫を網羅的に検出可能なユニバーサルPCRを設計し、シーケンス配列を系統解析することで種同定を実施している。これまでに、腸管外アニサキス症での初のシュードテラノバの検出例や犬糸状虫とは異なる遺伝子タイプの動物由来糸状虫などを報告し、また、マンソン孤虫の症例も検出してきた。

テーマ2：原虫の検出と鑑別診断：PCRベースの遺伝子検出の利点は、形態的には検出困難な感染を検出可能な高い感度にある。日和見感染症であるトキソプラズマ脳炎や先天性トキソプラズマ症での髄液、臍帯血、羊水などの検査では形態的に虫体を検出することはほぼ不可能だが、PCRでは検出が可能である。また、喀痰やドレナージ排液などを対象に検出トリアルを実施することで、クリプトスポリジウムの呼吸器感染や口腔トリコモナスの胸腔感染など、想定外の異所寄生を検出することもあり、幅広い原虫の種同定が可能な分子同定は、不明原虫症の鑑別診断では積極的に試みるべきである。

## 2. 病害動物 Medical Entomology, Acarology and Zoology

千種 雄一

獨協医科大学熱帯病寄生虫病学講座

感染症診療に携わる医師の許には、主として昆虫類・ダニ類により媒介される感染症の患者が訪れます。併せて、昆虫類・ダニ類以外の生物でも感染症の媒介をするものがあり、寄生虫疾患、特に人体寄生吸虫症では、その全てが軟体動物(貝類)を中間宿主として必要とする事が知られています。一方、当該生物自体による刺傷(症)・咬傷(症)その他の病害を主訴とする患者診療にも携わる可能性があります。これらの生物群を“病害動物”と総称すると、その医学的問題点は、1) 当該生物による直接の病害、2) 有害食品としての病害、3) 疾病の伝播者(機械的、生物学的)、4) 不快動物(nuisance)としての問題に分類されます。

これらの病害動物は分類学上、環形動物門【蛭綱・貧毛綱・多毛綱】、節足動物門【剣尾綱・蛛形綱(ダニ類)・唇脚綱・倍脚綱・甲殻綱・舌虫綱・昆虫綱(昆虫類)】、腔腸動物門、軟体動物門、棘皮動物門、脊椎動物門【魚綱・両生綱・爬虫綱・鳥綱・哺乳綱】に属します。そこで、標題(病害動物)の英訳は Medical Entomology, Acarology and Zoology としました。

昆虫類は、節足動物門 昆虫綱の双翅目(ハエ目)を中心とする種々の目(もく)に属する生物群で、一方、ダニ類は節足動物門 蛛形綱 ダニ目に分類される生物です。これらの分類学上の位置付けを理解すると“ムシ”の体制の特徴を把握でき、虫種を比較的容易に鑑別する事が出来ます。併せて感染症媒介の可能性の有無及び刺傷(症)・咬傷(症)の原因種の生物か否かの判断にも大変役立ちます。

節足動物の中で感染症を媒介する昆虫類としては、カメムシ類・サシチョウバエ類・アブ類・サシガメ類・ツエツエバエ類・ブユ類・シラミ類・ノミ類等が知られております。一方、ダニ類としては主にマダニ類・ツツガムシ類が関与いたします。これらが媒介する感染症は、1) ウイルス感染症(デング熱、日本脳炎 他)、2) リケッチア感染症(紅斑熱群・発疹熱群感染症、ツツガムシ病 他)、3) 細菌感染症(ペスト、野兎病、ライム病 他)、4) 寄生(原虫類)感染症(マラリア、トリパノソーマ症、リーシュマニア症)、5) 寄生(蠕虫類)感染症(糸状虫症 他)等です。一方、昆虫類・ダニ類・その他の生物群の中には、不快動物(nuisance)としての問題を含むものも少なくありません。

本シンポジウム『寄生虫学の進歩 基礎的、臨床的、病害動物学的立場より』では、上記に概説した総論的な事項を踏まえ、病害動物学の立場から寄生虫学の進歩をお話しさせて戴きます。

## 3. 寄生虫症における診断、病態解明、治療の進歩と問題点

中村(内山) ふくみ

東京都保健医療公社荏原病院感染症内科

ヒトに病害をおよぼす寄生虫は数 $\mu\text{m}$ の原虫から体長10 mにもなる日本海裂頭条虫まで大きさの幅があり、また病態は寄生虫がヒト体内で成虫になるのか否か、寄生虫の移行経路や寄生臓器により異なるため実に複雑である。このため検査法や病態解明に進歩がみられた寄生虫症とそうでないものが混在している。臨床的立場からは寄生虫症の基本的な病態や検査をおさらいし、進歩したものだけでなく問題点も明らかにしたい。

マラリアやトリパノソーマ症のように原虫血症を起こす寄生虫症は、血液塗抹標本による原虫の検出だけでなく、遺伝子検査が可能である。この進歩によって血液塗抹標本の形態的観察で四日熱マラリアと診断されていたものの中に、サルマラリアの一種である *Plasmodium knowlesi* による感染症が含まれていたことが判明した。またマラリア原虫種の鑑別、原虫感染赤血球の計数、治療効果の判定が可能など多項目自動血球分析装置の開発により短時間で正確な検査ができるようになった。

病原性をもつ赤痢アメーバ(*Entamoeba histolytica*)と非病原性の *E. dispar* の鑑別が遺伝子解析で可能である。アメーバ性肝膿瘍ではドレナージを必ずしも必要としないため診断は抗体検査に依存するところが大きい。現在、試薬の製造中止に伴い外注検査が依頼できない状態となっている。最近、動物を終宿主とするセイロン鉤虫がヒトにも感染し、輸入感染症として注目する必要性が報告された。糞便中の鉤虫卵を遺伝子解析することにより虫種を同定したものである。遺伝子検査でもエラーは起こり得るため、旧来からの診断法である駆虫により回収した成虫や便のろ紙培養法で得られた幼虫の形態も合わせて同定することが望ましい。しかし、寄生虫を形態的に同定できる研究者が減ってきている現状がある。

ここで述べた遺伝子検査の進歩は、寄生虫そのものが得られる場合に威力を発揮するものである。幼虫移行症のように虫体の検出が困難な場合は免疫診断に頼らざるを得ない。寄生虫種によっては抗原性の高いリコンビナントタンパクの合成に成功し感度・特異度が向上しているものもあるがすべての寄生虫の抗原は揃っておらず、研究を進めようにも材料となる寄生虫の入手が困難な状況になっている。

2015年のノーベル賞生理学・医学賞はイベルメクチン発見の大村智先生だけでなく、抗マラリア薬アルテミシニンの抽出に成功した Tu Youyou 先生も受賞している。現在、マラリア治療の世界標準はアルテミシニン誘導体とその他の抗マラリア薬を併用する Artemisinin-based combination therapy (ACT) が推奨されている。日本で ACT 薬のアルテメテル・ルメファントリン合剤が承認されたのは2017年のことである。しかし重症マラリアの治療に用

いるアーテスネート注射薬は日本で承認販売されておらず、熱帯病治療薬研究班が輸入・管理しているグルコン酸キニーネ注射薬が治療の選択肢である。

## シンポジウム9 院内で防ぎ地域で取り組む薬剤耐性 (AMR) 対策

### 1. 石巻赤十字病院における抗菌薬適正使用の取り組み

井上 顕治

石巻赤十字病院

薬剤耐性 (AMR) は、全医療関係者が主体性を持って取り組むべき問題である。石巻赤十字病院は宮城県北東部唯一の救命救急センターであり、院内のみならず地域全体の抗菌薬適正使用をリードすべき立場にある。

院内向けの取り組みとして、H29年度より抗菌薬適正使用支援チーム (AST) が発足。血液培養陽性患者の全例レビュー、フィードバックを開始した。抗菌薬投与量過小例、特定菌種に追加精査不足例が散見された。静注抗菌薬院内推奨投与量の策定を行い、病棟薬剤師による菌血症判明時の抗菌薬投与量確認及びフィードバックを導入。また、黄色ブドウ球菌菌血症及びカンジダ属菌血症時、血液培養再検・心内病変精査・眼内炎合併の確認などを推奨するアラート表示を開始。これらにより、抗菌薬投与量の適正化が進み、特定菌種による感染性心内膜炎及び眼内炎合併がより早期に認知されることとなった。

広域抗菌薬適正使用化に向け、H30年3月時のメロペネム系抗菌薬投与患者の全例調査を行った。メロペネムは61名の患者に投与されており、De-Escalation未施行又は遅延が24名あり、多くの症例でDe-Escalationに問題があった。また明らかな軽症例での使用や予防目的でのメロペネム使用も散見された。これらを受けて、カルバペネムを使用すべき微生物の明確化、軽症に対する初期治療や根拠の乏しい予防投薬を控えること、より積極的で早期のDe-Escalation等を推奨するカルバペネム使用ポリシーを作成し、全医師に周知。またASTミーティングでもカルバペネム系抗菌薬及びピペラシリンタゾバクタムの6日以上投与例に対するレビューを開始。その他、抗菌薬選択を容易とするSelective Reportingの導入、重症病棟におけるAntimicrobial Time Outなどを導入した結果、メロペネムのAUDは病院全体で概ね1/3~1/2程度低下した。特に、重症病棟におけるメロペネムのAUDは1.85減少(開始前AUD 3.19 開始後AUD 1.34)し、ピペラシリンタゾバクタムのAUDは0.6減少(開始前1.79 開始後1.19)した。

内服抗菌薬の適正化推進のため、経口第三代セフェム使用状況を精査したところ、クリニカルパスに多数含まれていることが判明。経口第三代セフェムは治療効果が乏しい反面、耐性菌や偽膜性腸炎は誘導するなど、問題点の多い抗菌薬である。その旨を医師に周知し、クリニカルパ

スからの削除を行ったところ、経口第三代セフェムは減少し、H30年11月に経口第三代セフェムは院内・院外処方共に採用中止とした。

院外に向けた取り組みとして、医療圏医師会共催のもと、外部講師を招いた開業医院向けの抗菌薬適正使用講演を開催。その他、石巻赤十字病院のアンチバイオグラム及び内服抗菌薬を用いた外来初期治療解説等を文書で送付。その結果、一部開業医院での処方行動に変化を認めており、現時点では統計的な集計は行っていないが、地域全体の抗菌薬適正使用に繋がると確信している。

### 2. 高齢者介護施設におけるAMR対策の現状

鈴木 久美子<sup>1</sup>、松永 展明<sup>1</sup>、森岡 慎一郎<sup>1,2</sup>、早川 佳代子<sup>1,2</sup>、具 芳明<sup>1</sup>、大曲 貴夫<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>国立国際医療研究センター病院国際感染症センターAMR臨床リファレンスセンター

<sup>2</sup>国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

AMR対策において、薬剤耐性の変化や拡大の予兆を的確に把握する動向調査を強化することは急務である。「院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS)」および2019年1月に実装された「感染対策連携共通プラットフォーム (J-SIPHE)」により、有床医療機関における感染対策サーベイランスの基盤は整いつつある。ところが、高齢者施設入所者における抗菌薬使用状況および薬剤耐性菌の実態は、ほとんど把握されていない。つまり、このような状況で介護施設における感染対策の議論がされている懸念がある。

介護保険施設は、(1)要介護者の生活の場である「介護老人福祉施設 (通称:特養)」、(2)主に急性期・回復期治療を終えた要介護者を受入れ、リハビリテーション等を提供して在宅復帰を目指す「介護老人保健施設 (通称:老健)」、(3)長期療養が必要な要介護者が生活する「介護医療院」、(4)療養病床で介護保険適用部分に入院する要介護者へ医療・医学的管理下での介護を提供する「介護療養型医療施設 (2024年3月まで)」の4つが存在する。

介護保険制度では、加齢による疾病等で要介護状態となった者が、必要な介護サービスを居宅または施設で受けることができる。このような要介護者は、健康状態が安定している者、医学的管理下の介護あるいは長期療養の必要性がある者に分かれる。特に後者は、基礎疾患の増悪、感染症発症などにより、施設内あるいは医療機関での加療が必要となるケースも多い。そのため、入所者は介護施設および医療機関双方の環境から影響を受ける。しかし、治療の場である医療機関と、リハビリテーション・介護ケアの場である介護施設とでは、医師、看護・介護職員の配置基準、提供される医療サービスも異なるため、医療機関の感染対策基準を用いて議論することは難しい。

AMR臨床リファレンスセンターでは、施設の特性が異なることから、常勤管理医師が日常的な医療を提供する老健、嘱託医が入所者の健康管理を行う特養を対象に、施設

内の感染対策・抗菌薬使用状況にかかる実態調査を行っている。調査に先立つ視察では、施設ケアの現状、感染対策の限界についても垣間見ることが出来た。また、老健を対象とした予備調査では、総入所者の約10%が医療デバイスを使用しており、1.8%に抗菌薬が投与されていた。施設内診療では、肺炎には主にペニシリン系、尿路感染症治療にはフルオロキノロン系抗菌薬が用いられていたが、抗菌薬投与前に細菌培養検査が実施されていた者は0.2%であった。一方、感染対策においては、標準予防策および手指衛生の徹底に至っていない状況が示唆された。

当センターでは、医療機関および介護施設の現状を理解し、医療介護の連携に役立つような感染対策体制について検討している。本シンポジウムでは、その取り組みを概説するとともに、老健での本調査、特養での予備調査結果の概要についても併せて紹介する。

### 3. 秋田県感染対策協議会 35年間の活動～秋田県で取り組み続けた AMR 対策～

竹田 正秀<sup>1,2,3</sup>、植木 重治<sup>1,2,4</sup>、嵯峨 知生<sup>1,2,4</sup>、  
面川 歩<sup>1,2,4</sup>、中山 勝敏<sup>3</sup>、菅原 厚<sup>5</sup>、廣川 誠<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>秋田県感染対策協議会

<sup>2</sup>秋田大学医学部附属病院感染制御部

<sup>3</sup>秋田大学大学院医学系研究科呼吸器内科学講座

<sup>4</sup>秋田大学大学院医学系研究科総合診療・検査診断学講座

<sup>5</sup>中通総合病院

医療機関における院内感染対策は自施設における対策の徹底だけで十分ではないことは多くの感染対策従事者の共通認識であろう。2012年度の診療報酬改定で感染防止対策加算や感染防止対策地域連携加算が新設され、施設間連携の強化がすすめられているところであるが、実際のところは県単位、市単位など地域の実情に応じた連携の重要性は古くから医療従事者の間では認識されており、地域連携ネットワークの構築に努力してきた地域も少なくない。秋田県では1983年に現在の「秋田県感染対策協議会」の前身である「秋田県滅菌研究会」が発足した。この発足には1980年代当時耐性菌や院内感染が社会的にも大きな問題となってきた時代背景があり、その設立目的は、1) 医療施設の協力体制を構築し、消毒・滅菌・医療材料に関する知識の習得と技術を向上させること、2) 院内感染防止対策を科学的に探究すること、などであった。その後感染対策について取り組む内容がより広範に及んだこともあり、会の名称が現在の「秋田県感染対策協議会」へと変更され、以来35年間にわたる活動を現在も継続している。

本協議会は参加施設会員の会費を活動費原資とする任意団体であり、現在秋田県内病院の約75%、老健施設の約30%が会員となっている。各参加施設が職種ごとに役員を任命しており、年に2回の役員会が運営や協議の場になっている。同じ日に行う研修会はこれまでに合計72回を数え、毎回約100~200人が参加している。AMR対策

をはじめ感染防止対策に関わるテーマを設定し特別講師を招聘するほか、秋田県内の感染対策事例を共有する場となっている。そのほか研修医等を対象にグラム染色実習を行うほか、市民に対する教育・啓発活動も行ってきた。2010年には秋田大学を中心とした秋田県内全域における薬剤感受性データベース(Akita-ReNICS)を構築し、情報共有や検討を行っている。

以上の35年間にわたる秋田県感染対策協議会の取り組みが評価され、2018年度内閣官房が主催する第2回薬剤耐性(AMR)対策普及啓発活動表彰において「地域包括ケア時代の薬剤耐性対策基盤の形成と35年間の活動」に対して薬剤耐性対策推進国民啓発会議議長賞が授与された。今回の受賞は本事業に係る全ての医療・介護従事者の貢献に対して与えられたものである。本シンポジウムでは、秋田県感染対策協議会の取り組みを紹介し、今後さらなる発展的継続体制をいかに構築していくか、その体制づくりへの課題も含めて、議論できる場を提供したい。

### 4. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)アウトブレイクの経験

寺西 寧

一般財団法人脳神経疾患研究所附属総合南東北病院

当院ではKPC型CRE(以下KPC)による院内感染が2017年12月から約1か月間に5名で連続発生した。その後、現在までの1年6ヶ月間で患者は感染症届出8名、保菌14名の計22名に達した。年齢は20~80歳代で平均69.3歳、男性15名、女性7名でA病棟を中心に発生し、原疾患は脳神経系17名、消化器系3名、その他2名であった。転帰は12名が生存中で、うち3名が入院中、9名が退院し、死亡は10名で、うちCRE感染関連死は6名(死因は肺炎、敗血症など)であった。感染源は海外渡航歴のある患者Bと考えられ、アウトブレイク時A病棟個室に入院しており、その後のスクリーニングで、喀痰、尿、糞便からKPCが検出され保菌者であることが判明した。驚くことに、患者Bの病室のベッド周囲、輸液ポンプ、テレビのリモコン、冷蔵庫の取手など計14か所の環境培養が陽性であった。このような環境で第1例目の感染症届出後、遺伝子検査により海外菌種のKPCであると報告されるまで約1カ月を要しており、この間にも感染が拡大した。感染患者の特性は、喀痰吸引、口腔ケア、経管栄養、尿道カテーテルを施行しているものに多く、特に尿道カテーテル留置例における感染発生率(入院日数で補正)は非留置例の33%に比べると80%と有意に多数を占めた。また詳細な病歴調査から透視室、内視鏡を介して患者Bと接点のある患者が確認され、これも感染拡大の一因となった。KPCの菌消失率は、便陽性は19名、尿陽性は16名にみられたが、その中で生存11例にかぎってみると消失率はいずれも63%であった。一方、喀痰陽性は10名で死亡例が多く、陰性化したものは2名のみであった。当然ではあ



るが、原疾患が重篤な患者は死亡例が多く、菌消失率が低く、特に喀痰陽性例にその傾向が強かった。感染対策としては、1) 感染発覚直後から全自動遺伝子解析装置 Gene Xpert を導入し、のべ患者 31,903 人（入院 29,600 人、外来 2,303 人）および環境 15,184 件（排水溝など 87 検体陽性）にスクリーニングを継続実施。2) 感染病棟を別途新設し患者の個室管理と看護職員の完全分離。3) 渡航歴を有する患者、感染リスクを有する患者の入院時スクリーニングの徹底。4) 経管栄養ボトル等のデスポ化。5) 透視室、内視鏡の患者ごとの洗浄と消毒を徹底。6) 排水溝の洗浄・消毒法の改良と連日の実施。

まとめ：院内感染は日常の基本的な標準予防策の破綻から発生したと考えられたが、上記対策が功を奏し、2018 年 2 月以降、新たに KPC 患者発生をみていない。感染管理の成否は全職員が標準予防策を実践することに尽きる。また身体機能の良くない患者は保菌状態が長期に及び、“特殊な菌である”という心理的要因が足かせとなり、特に介護福祉施設への転院は全く不可能で、地域医療へ支障を来している。

## シンポジウム 10 救急・外科領域感染症 up-to-date

### 1. Surgical Site Infection 対策 up to date

小林 美奈子

防衛医科大学校医療安全・感染対策部

1999 年に Centers for Disease Control and Prevention (CDC) が Surgical site infection (SSI) のためのガイドラインを発表したことにより、本邦での SSI 対策はエビデンスに基づいた対策へと変化した。その後 CDC や National Institute for Health and Care Excellence (NICE) は改訂版を発表し、World Health Organization (WHO), American College of Surgeons (ACS), 日本外科感染症学会、日本手術医学会など様々な機関が SSI ガイドラインを発表する中で、新たな対策も紹介されつつある。予防抗菌薬においては、2016 年に日本化学療法学会と日本外科感染症学会が共同で発表した「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」において、術式別に投与薬剤、投与期間を示し、投与量、再投与においては、体重別、薬剤の半減期や腎機能別での投与を推奨した。また、下部消化管手術前の腸管処置においては、CDC, WHO, ACS, 日本外科感染症学会、日本手術医学会のガイドラインにおいて、機械的腸管前処置に経口抗菌薬を併用することが推奨されている。その他、抗菌縫合糸の使用や、陰圧閉鎖療法、術中手袋交換など新たなエビデンスが発表されている。本発表では、抗菌薬投与にかかわることだけでなく、新たな SSI 対策についても紹介する。

### 2. 腹腔内感染症—消化器外科術後感染症とその治療方針—

渡邊 学, 浅井 浩司, 桐林 孝治, 鯨岡 学,

森山 穂高, 渡邊 隆太郎, 斉田 芳久

東邦大学医療センター大橋病院外科

腹腔内感染症は、消化管の穿孔により発生するものが多く、他には虫垂炎、憩室炎、クローン病、胆嚢炎、膵炎などによる感染または炎症の周囲への波及によって発生する。また、腹腔内感染症は、消化管の縫合不全や消化管瘻が原因となる消化器外科術後の最も重篤な感染症である。術後感染症は手術部位感染 (SSI) と遠隔感染 (RI) に分類されるが、腹腔内感染症は SSI のなかでも臓器/体腔 SSI に含まれ、その治療の成否が直接手術関連死亡率に影響する。本シンポジウムでは、腹腔内感染症の症例を呈示し、教室のサーベイランスデータおよび治療方針の選択について述べる。教室では、消化器外科手術症例に対し SSI のみならず RI も含めた全ての術後合併症につきサーベイランスを行い、新しい試みを常にフィードバックしている。そこで、1987 年 9 月から 2017 年 8 月までの 30 年間に教室で施行された消化器外科手術症例 12,179 例を対象としたサーベイランス結果を報告する。サーベイランスの期間は、感染対策の経緯により 7 期に分類し、1987 年 9 月から 2007 年 10 月までを A~E 期、2007 年 11 月から 2014 年 10 月までを F 期、2014 年 11 月から 2017 年 10 月までを G 期とした。全術後感染性合併症発症率は、A~E 期が 10.8~12.9% であったが、F 期 6.1%、G 期 5.9% となっている。そのうち、SSI 発症率は、A~E 期の 8.8~9.8% から、F 期 4.8%、G 期 4.7% に減少していた。SSI のうち切開創 SSI 発症率は、A~E 期の 6.4~7.2% から F 期 2.9%、G 期 1.4% に著明に減少していたが、臓器/体腔 SSI 発症率は、A~E 期の 2.4~3.3% から F 期 3.0%、G 期 3.3% であった。臓器/体腔 SSI の内訳は、縫合不全によるものがほとんどであった。SSI 全体の発症率の減少は、切開創 SSI 発症率の減少によるものであり、2004 年頃から増加している内視鏡下手術が最も大きな要因と考えられた。一方、臓器/体腔 SSI 発症率はほぼ横ばいであり、今後さらに SSI 発症率を減少させるためには、「腹腔内感染症の減少」が課題と考えられた。また、腹腔内感染症に対する抗菌薬療法のガイドラインは、米国外科感染症学会/IDSA から発表されているが、“腹腔内膿瘍の原因いかににかかわらず”、“すべての分離菌を目標とする”、“初回から高用量投与”、“重症度に応じた薬剤の選択”が基本方針となっている。特に、上部消化管を原因とする腹腔内感染、胆道感染に対しても嫌気性菌に対して抗菌力を持つ薬剤を推奨している。このことは欧米における *Clostridioides difficile* 感染 (CDI) の増加と高い手術関連死亡率に少なからず影響を与えており、日本では独自の治療法選択を行うべきと考える。

### 3. 外傷

#### 池田 弘人

帝京大学医学部救急医学

以前から外傷は感染合併リスクとなると言われてきた。実際には、救命救急センターで扱う重度外傷の場合、多発外傷による大量出血・循環不全が感染リスクの主因である。さらに糖尿病、PAD、心不全などの基礎疾患や加齢が易感染状態をさらに増悪させる危険性がある。臓器損傷としては、肺挫傷、腹腔内臓器損傷、骨格筋挫傷など、さらに血腫や体液貯留が感染フォーカスとなりうる。また、重症頭部外傷、意識レベル低下による誤嚥性肺炎も問題となる。我々の施設では、多発外傷に対して、大量出血に対するO型赤血球輸血とAB型新鮮凍結血漿FFP投与による緊急輸血およびMTP (massive transfusion protocol)、低体温、代謝性アシドーシス、血液凝固障害のdeadly triadを回避するためのダメージコントロール手術、優先的な止血術としてのIVR (interventional radiology) 選択、腹部コンパートメント症候群を回避するためのOpen abdomen療法と局所持続陰圧療法の導入、早期骨折手術による早期床上安静解除、早期離床、早期リハビリテーション開始、早期人工呼吸器離脱、抜管できない場合は、早期気管切開術を行うことで感染合併を少なくしてきた。今年の第33回日本外傷学会総会学術集会の一般演題ポスター320題中、感染合併についての演題は、頭部外傷後髄膜炎、胸部外傷後心膜炎、外傷後腹壁感染、腎損傷止血術後膿瘍の4題のみであることから、外傷の診療プロトコルが標準化され、さらに改良・進化してきたことで、外傷の感染合併率は大幅に改善、減少していると思われる。しかし、診断治療の遅れや基礎疾患の重症度により感染を合併した場合は、治療に難渋する例がみられることも事実である。外傷に関する感染合併リスクの注意点、ピットホールについて述べる。

### 4. 熱傷患者の死因となる感染症：最新のJSBI熱傷入院患者レジストリーと熱傷診療ガイドライン

#### 田熊 清継

川崎市立川崎病院救急科・救命救急センター

日本熱傷学会 (JSBI) は、2010年4月に「熱傷入院患者レジストリー」を開始し、2018年3月までで急性期熱傷11,359例が登録された。熱傷患者の死因を検討すると、初日では「初期のショック・臓器不全」「CO中毒」「合併損傷など他の病態」「気道熱傷」の順で多く、以降「初期のショック・臓器不全」が主因であったが、受傷後1~2週間を越えると、「感染に起因する病態」がトップとなっていた。また、11~40% TBSAを受傷した熱傷患者では、感染が死亡の主因となっていた。因みに41% TBSA以上の死亡の主因は、「初期のショック・臓器不全」であるが、受傷後1~2週間以降の臓器不全の多くは感染が関与

していたものと推測する。ショック期を脱した重症熱傷患者の命を救うためには、受傷時からの感染管理が重要である。加えて、JSBIでは2009年に「熱傷診療ガイドライン (現在、第2版)」が7項目についてエビデンスを元に作成された。このうち「感染対策」では、環境・隔離・操作、水治療、肛門内留置型の排便管理チューブ、カテーテル関連血液感染予防、選択的消化管除菌/選択的口腔咽頭除菌、熱傷の敗血症の抑制を目的とした予防的抗菌薬全身投与の適応や、抗菌薬の選択と投与期間が示された。

本講演では、演者の熱傷診療経験に加え、「熱傷入院患者レジストリー」と第3版作成中の「JSBI熱傷診療ガイドライン」および、米国および国際熱傷学会ガイドラインなどを引用し、熱傷患者に発生する感染症、特にMRSAや耐性緑膿菌などによる感染の状況と対策および、予防投与を中心とした抗菌化学療法の考え方について解説する。

## シンポジウム 11 耐性菌感染症の治療

### 1. 耐性菌感染症の治療：基礎の立場から

#### 富田 治芳<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>群馬大学大学院医学系研究科細菌学

<sup>2</sup>群馬大学大学院医学系研究科薬剤耐性菌実験施設

医療の高度化と高齢化による易感染患者の増加、および様々な抗菌薬の開発とその使用に伴い、薬剤耐性を獲得した各種の細菌が相次いで出現し、多剤耐性の日和見感染菌 (弱毒菌) による院内感染症が深刻な問題となっている。細菌感染症の治療において、有効な抗菌薬 (抗微生物薬) を選択し、患者の病態に応じて適切に投与を行なうことは基本であるものの、多剤耐性菌が拡散し、多彩な病態の易感染者が増加した現在の医療環境において、適切な治療を実践することは困難となりつつある。

ここでは耐性菌に対する治療の基本とそのポイントについて基礎の立場から概説する。耐性菌の治療を行なう上で原則となるのは、治療薬として用いる各種抗菌薬の作用機構とその薬物動態を理解すること、そして標的である感染症の原因微生物、細菌側の耐性メカニズムを理解することである。また実際の医療現場で、原因菌の同定結果や薬剤感受性試験結果を得る前のempiric therapyでは、原因菌を正しく推定することはもちろん、その菌の自施設や地域での薬剤感受性の状況、および国内外の耐性菌の分離と拡散状況を常に把握しておくことが重要である。一方で宿主である患者側の病態を理解し、治療薬とその投与法を適切に選択することも重要となる。

また耐性菌の病院内拡散や環境中での増加と拡散を防ぐための感染対策と同時に、社会全体で耐性菌を増やさないための抗菌薬の適正使用、総使用量の抑制も重要である。

## 2. 薬剤師と耐性菌感染症

### 鈴木 義紀

宮城県立がんセンター薬剤部

薬剤師が関わる耐性菌感染症は、抗菌薬 TDM ガイドラインの発行後に抗 MRSA 薬の TDM への関与が一般的になった。しかし、最近では耐性グラム陰性菌が世界的に広がり、薬剤師が関与すべき耐性菌感染症の範囲が広がった。

考慮すべき耐性菌は患者背景や地域、施設により大きく異なるが、薬剤師が感染症治療に関与していくうえで実践すべきことに大きな変化はない。すなわち、薬剤師は抗菌薬 PK/PD 理論に基づき、①治療効果の最大化、②副作用の最小化、③耐性菌の抑制を目指すことになる。

薬剤師の重症感染症患者への関与は重要になるが、海外のガイドラインにおいて重症感染症患者に  $\beta$ -ラクタム薬を投与する場合には、 $\%fT > 4 \sim 8 \times \text{MIC} = 100\%$  が推奨された。これまで  $\%fT > \text{MIC}$  を目標に投与計画が行われてきたが、重症感染症患者においては  $\%fT > 4 \sim 8 \times \text{MIC}$  を考慮した薬物療法の提案が重要になると考えられる。

薬剤師はこれらのことを理解したうえで耐性菌感染症治療に関与していくが、PK を考えるうえで病態の変化を捉えることが必須である。高度耐性菌の治療では抗菌薬併用療法などが行われるが、高度耐性菌による感染症で敗血症に陥った患者の投与設計に際しては特に注意したい。

敗血症では、血管透過性の亢進など様々な要因により、水溶性抗菌薬 ( $\beta$ -ラクタムやアミノグリコシド等) の薬物動態が大きく変化する。また、敗血症患者の多くは急性腎障害を認めるため、抗菌薬が大幅に減量して投与される傾向があるが、適切な初期治療により腎クリアランスが改善することが多い。敗血症患者では、分布容積の拡大と不適切な初期投与量の影響で血中濃度が十分に上昇していないことを認識する必要がある。

薬剤師は微生物要因や患者病態の変化を考慮し、PK/PD 理論を駆使し、耐性菌感染症の薬物療法に関与する必要があると考える。

## 3. グラム陽性菌感染症 ～MRSA 感染症の治療を中心に～

### 吉澤 定子<sup>1,2</sup>, 館田 一博<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東邦大学医学部臨床研究支援センター

<sup>2</sup>東邦大学医学部微生物・感染症学講座

臨床上問題となる主な薬剤耐性グラム陽性菌としては、MRSA, VRSA, VRE, PRSP が挙げられるが、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) による医療機関における検出割合は、VRSA 0%, VRE 8.7%, PRSP 70.8% であるのに対し、MRSA では 99.9% とほとんどの医療機関で検出されている状況である。平成 28 年 4 月に発出された薬剤耐性対策アクションプランでは、成果指標として 2020 年の黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率を 20% 以下とすることが設定されており、包括的な抗菌薬

適正使用の推進を軸として、MRSA 感染症の適切な診療及び感染対策の強化が急務となっている。MRSA は 1961 年に英国で初めて報告され世界的に深刻な問題となったが、1981 年に VCM が我が国でも使用可能となり、MRSA 感染症は制御可能な感染症となった。しかしながら、2002 年には米国で VRSA が同定され、更に近年 VCM の MIC が  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  の株の分離率は 9% 程度とされ、VCM の臨床効果は乏しい可能性も示唆されているため留意が必要である。その他の抗 MRSA 薬として、2006 年にオキサゾリジノン系薬である LZD、2011 年に環状リポペプチド系薬の DAP、そして 2018 年 8 月にはオキサゾリジノン系薬の テジゾリド (TZD) が我が国において使用可能となった。TZD は 1 日 1 回の経口又は静脈内投与が可能であり、*cfr* 遺伝子を介した LZD 耐性株を含む薬剤耐性グラム陽性菌に対する抗菌活性を有す。また、国内外第三相試験において、MRSA による皮膚軟部組織感染症患者に対する本薬の有効性及び安全性が示され、骨髄抑制等の有害事象の発現割合も LZD に比べて低い傾向が示されている。その一方で、本薬は LZD よりも強力なミトコンドリア蛋白合成阻害作用を示すことには留意が必要である。また、DAP に関しても、*mprF* 変異による耐性化が報告されており、2017 年の JANIS 年次報告では非感性株が 0.7% と報告されている。一方、我が国では抗 MRSA 作用に加え緑膿菌を含むグラム陰性桿菌にも抗菌活性を示すアルバカシンも使用可能である。さらに、ST 合剤やリファンピシンといった古くから存在する抗菌薬も MRSA に対し抗菌活性を発揮する場合があり、臨床における有用性が高い。多種多様な抗 MRSA 薬が存在する中、2013 年に MRSA 感染症治療ガイドラインが発表され、2017 年に改訂、さらに現在改訂作業が進んでいる。また、近年では薬剤感受性が比較的良好な表現型を示す市中感染型の MRSA (CA-MRSA) の増加がみられている。東邦大学大森病院でも 2011 年以降増加傾向にあり、IPM 感性のものを CA-MRSA と定義した場合、2018 年度は MRSA における比率が 74% であった。本講演では、MRSA 感染症に対する抗菌薬療法について現状を踏まえて紹介し、抗 MRSA 薬への耐性についても具体的な症例提示を交えて概説する。

## 4. 耐性グラム陰性菌の治療について

### 仲村 究

福島県立医科大学感染制御学講座

【背景および目的】近年、基質拡張型  $\beta$  ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌や多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、カルバペネム耐性菌 (CRE) などの耐性グラム陰性菌が多くの医療施設で問題となっている。本発表ではそれらの耐性菌の特徴や感染事例について示しながら、より有効な抗菌薬治療の方針について検討する。

【内容】ESBL 産生菌については市中で分離される大腸菌や肺炎桿菌の約 20% を占める事が報告されている。特

にそれまで入院や通院歴がない患者においても、菌血症などの重症感染症の存在を疑う場合、臨床医は本菌のカバーを考慮する必要がある。ESBL産生菌の治療としては一般的にオキサセフェム系、セファマイシン系、カルバペネム系などの抗菌薬が使用される。感受性試験ではアンピシリン・スルバクタムやピペラシリン・タゾバクタムの様なβラクタマーゼ配合ペニシリン系も感受性の場合があるが、耐性株も多く存在するため注意が必要である。

MDRPは厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)の検査部門のデータにおいて分離頻度は全検体提出中の0.1%以下と稀であるが、有効な抗菌薬に乏しく、臨床的なインパクトは大きい。MDRPの治療としてはチェッカーボード法を用いた抗菌薬併用治療、あるいはコリスチンメタンシルホン酸(以下、コリスチン)が用いられる。コリスチンはMDRPに対して感受性が保たれているのが一般的であるが、腎障害の副作用が多く、投与時は注意を要する。

CREについては、カルバペネマーゼ産生菌(CPE)とカルバペネマーゼ非産生菌に大別される。いずれの場合も治療の基本は感受性を有する薬剤を用いた併用療法であるが、CPEによる血流感染では死亡率が50%を上回るとする報告もあるため、正確な診断と迅速な治療が求められる。CPEはコリスチンとチゲサイクリンしか感受性を認めないことも多いが、腎障害を元々有する患者ではコリスチンが十分に使用出来ない場合もあり、より治療に難渋する可能性がある。CPEへの有効な治療薬として、海外で新規開発されているイミベネム・レレバクタムなどの効果が今後期待される。

【結語】これまで、国内ではESBL産生菌による感染症例は多く認められてきたものの、CPEなどのより高度な耐性を有するグラム陰性菌の感染例は比較的少ない状況であった。しかし、2018年度には本邦で初めてとなるKPC型カルバペネマーゼ産生菌の多発事例も認められた。今後、より日常的にこのような高度耐性菌が検出される可能性があり、臨床医は日常的にそれらの治療方針について把握しておく必要があると考えられる。

## 5. 耐性菌感染症の治療 真菌感染症

時松 一成

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

深在性真菌症においても薬剤耐性が問題になっており、選択薬に苦慮する場合や治療に難渋する場合も多くなってきている。

酵母様真菌症の中でもカンジダ症については、アゾール系薬剤耐性や低感受性の菌種や菌株が問題になっていたが、キャンディン系薬剤の普及により、それらの問題は解決したように思えた。しかし、海外においてはキャンディン系薬剤に対し耐性を示す*C. glabrata*の増加、ならびに多剤耐性を示す*C. auris*の出現が問題になっている。一方、トリコ

スポロン症は、わが国では以前より発生報告の多い真菌症であるが、キャンディン系薬剤に対しては自然耐性、ポリエン系に対しては低感受性、アゾール系薬剤に対しても感受性の低下が報告されている。これら酵母様真菌症については、薬剤感受性を確認しながら、感受性の保たれているものを選択しなければならない。

アスペルギルス症の国内外の診療ガイドラインでは、侵襲性では、ポリコナゾールが第一選択薬、ポリエン系が代替薬、慢性肺アスペルギルス症では、キャンディン系薬剤やアゾール系薬剤が第一選択薬とされているが、近年では、これらに低感受性を示す*A. fumigatus*の出現や耐性傾向のある*A. lentulus*, *A. udagawae*, *A. viridinutans*などの*A. fumigatus*関連種の報告が増加している。これらについては、菌の同定や薬剤感受性試験の実施が難しく、専門施設への相談や、疑った時点でキャンディン系薬剤を加えた抗真菌薬の併用療法を開始することが妥当であると考えられる。

薬剤耐性真菌による感染症は、細菌感染症に比べると、その臨床背景の解明は遅れており、一般の微生物検査室で実施可能な同定法や薬剤感受性検査法について解決されていないことや、十分な臨床研究も行なわれておらず確立した治療法はない。この講演では、薬剤耐性真菌症の現状や現在臨床的に応用可能な検査法や治療法について概説する。

## シンポジウム12 呼吸器ウイルス感染症のマネジメント～成人例を中心に

### 1. RSウイルス感染症について

倉井 大輔

杏林大学病院感染症科

成人でも呼吸器ウイルスは上気道炎だけでなく、肺炎等の下気道感染にも高頻度に検出されることが近年の検査技術の発達によりわかってきた。従来はインフルエンザウイルス感染以外は、重要視されていなかったが、いくつかの呼吸器ウイルスは血液悪性腫瘍などの重度の免疫不全患者では、重症化することが知られていた。RS(respiratory syncytial)ウイルスも、風邪症候群の原因の1つであり、健康成人では自然軽快すると考えられていた。近年、COPD(chronic obstructive pulmonary disease)・慢性心疾患などを有する高齢者でも入院・死亡の主要な原因となっていることが判明してきた。RSウイルス感染症の症状は、発熱、咳嗽、喀痰などであり、他の呼吸器ウイルス感染症と臨床症状での鑑別は困難である。我が国の保険診療で施行可能な抗原検査は、小児では診断精度が高いが、成人では疑陽性になり易い。そのため、成人のRSウイルス感染は過小評価されている可能性が極めて高い。入院患者を対象に呼吸器ウイルスを気道検体から遺伝子検査で検出すると、呼吸器ウイルス全体の検出頻度は肺炎で約20%、COPD増悪の約30%、喘息発作の約30%程度となる。RSウイルスの検出頻度は、ライノウイルス・インフルエンザウイ

ルス・ヒトメタニューモウイルスと並びその上位に位置している。RSウイルスの検出頻度は肺炎ではその約3~4%程度、COPD増悪においては約5%前後であると推定される。現時点では対症療法が基本となるが、その疾患の与える影響が分かるにつれ、成人・小児共に治療薬や予防のためのワクチンなど新たな治療・予防方法が研究開発されつつある。

## 2. ヒトメタニューモウイルス

### 生方 智

宮城厚生協会坂総合病院呼吸器科

ヒトメタニューモウイルス (human metapneumovirus : hMPV) は2001年に気道症状を呈する小児の鼻咽頭から発見された新しいウイルスであり、RSウイルスと同じくパラミクソウイルス科に属するマイナスイオン一本鎖RNAウイルスです。臨床的には乳幼児の上下気道感染症の主要な気道病原性ウイルスであり、主に3~6月に流行すると言われています。生後2歳までに50%、遅くとも10歳までに1度は感染しますが、終生免疫を獲得できないため、全年齢において再感染する可能性があります。また、近年では成人や高齢者においても重要な病原体であることが明らかになってきており、上気道炎を含む呼吸器感染症では小児の5~10%、成人の5%弱に関与すると報告されています。本邦では2014年に6歳未満の小児を対象として迅速抗原検査(イムノクロマト法)が保険承認され、小児領域では臨床像が明らかになりつつあります。一方、成人領域においては保険承認されている診断方法がなく、国内では未解明な部分が多いですが、福祉高齢者施設などの集団生活内でのアウトブレイクなどは時折報告されています。当科では2014年以降、成人症例を対象にして主に迅速抗原検査を用いた検索を続けた結果、約70例の成人hMPV関連肺炎症例が見いだされました。平均年齢は75歳ですが22~98歳の幅広い年齢層で認められ、既存報告と同様に春から初夏にかけて多くの症例が診断されました。高齢者施設内での流行が1件含まれましたが、多くは自宅由来の市中感染症例でした。小児接触歴のある症例は30%弱であり、家族間での複数感染例に関しても小児を介さない成人間での伝播例の方が多傾向がありました。さらに、2018年シーズンには検査を積極的に実施したところ、4月において成人肺炎症例の内、20%以上が迅速抗原検査陽性という結果が得られました。これらの観察結果からは、流行時期には成人でも頻度の高い気道病原体であること、市中では幅広い年齢層で普通に伝播していること、成人領域においても迅速抗原検査は有用性の高い検査であることなどが分かりました。hMPV感染症のマネジメントとしては、使用可能な抗ウイルス薬はないので治療の基本は対症療法です。しかし、当院の検討では高齢者の症例が多く、約半数の症例が呼吸不全を合併しており、hMPV感染が判明しても多くの症例では診断時から抗菌薬を使用していまし

た。実際、細菌感染合併は約半数の症例で確認されており(菌種は肺炎球菌が約30%、次いでインフルエンザ菌、モラクセラ菌)、肺炎症例での抗菌薬使用はやむを得ない場合が多いと考えます。一方、入院経過観察の上、対症療法のみで改善した一部の若年症例もありました。成人hMPV感染例において、どのような症例に対して抗菌薬を使用するかは今後の課題と考えられます。今回のシンポジウムでは当院における検討結果を述べ、文献的な考察も加えて成人hMPV感染症の概要を報告させていただきます。

## 3. インフルエンザと肺炎

### 高山 陽子

北里大学医学部附属新世紀医療開発センター横断的医療領域開発部門感染制御学

インフルエンザウイルス感染症は、医療水準が向上した現代においても世界的な脅威であり、高齢者やハイリスク群で死亡数が多い。「低温、低湿を好み、寒い時期に流行する」と言われていたが、今や季節に関わらず流行し得る疾患であり、我が国では毎シーズン約1,000万人が季節性インフルエンザで医療機関を受診する。インフルエンザウイルスが感染する主座は上気道であり、通常ウイルス血症にはならない。

二次性細菌性肺炎の原因菌として肺炎球菌は最も分離頻度が高いが、黄色ブドウ球菌も頻度が高いことが知られている。2003~2004年のインフルエンザ流行期に、米国で若年者を中心としたMRSA重症肺炎の併発が17件発生し、うち5例が死亡したとの報告がある。我々は、H1N1に続発する市中感染型MRSA肺炎に着目し、A(H1N1)pdm09を用いて市中感染型MRSA、院内感染型MRSAのMDCK細胞への侵入性について検討した。その結果、市中感染型MRSAの侵入性は院内感染型MRSAよりも高いこと、いずれもA(H1N1)pdm09の先行感染存在下で侵入性が増強していたことを報告した。二次性細菌性肺炎は、今後も一定の割合で起こると予想される。

2019年3月にパロキサビル未投与患者からのパロキサビル耐性変異ウイルスの検出が報告された。我が国は世界最大の抗インフルエンザ薬使用国である。抗インフルエンザ薬を適正に使用していくことが求められている。

## 4. 呼吸器ウイルスの感染対策はどこまで徹底すべきか

### 鈴木 陽

宮城県石巻保健所

#### 【はじめに】

急性呼吸器感染症 (acute respiratory infection : ARI) をきたすウイルスは非常に ubiquitous な存在であり、シーズン毎にいずれかのウイルスが地域流行する。しかし、すべてのウイルス性ARIに対して万全の策を講じるべきか、意見が分かれる。理論的には感染者を陰圧室で管理し、周

囲がN95マスクを装着すればよいが、これらを常時施行するのは非現実的である。感染症対策を「どこまでやるか」判断する際、その感染症リスクを「発生する可能性」および「発生時のインパクト」に分けて評価するのが一般的である。本発表では、感染症疫学の3要素である「病原体」、 「宿主」、および「環境」に分けてウイルス性ARI呼吸器のリスク評価を考えていく。

#### 【病原体】

ウイルス性ARIが流行する要因の一つとして、恒常的なウイルス変異が挙げられる。ほとんどのARIウイルスの遺伝子がRNAであることを考えると、ARIが定期的に流行するのは必然である。しかし、感染早期にARIのウイルス学的診断がつくことは希であり、「非細菌性（ウイルス性）呼吸器症候群」として対応しているのが一般的である。故に、発生時のインパクトは、流行の広がり具合および罹患者における重症度で行うのが現実的である。一方で、それらのなかに新興感染症が紛れ込んでいる可能性もあるため、たとえ発症早期に検査結果が出ないとしても、病原体把握の努力は惜しむべきではない。

#### 【宿主】

ウイルス性ARIが流行するもう一つの因子として、宿主の感受性がある。一般的に、ARIウイルスへは小児期に感染するため、成人における（再）感染はself-limiting（軽症）となり、これが「ウイルス性ARIの軽視」につながっていると考えられる。しかし、極度の免疫抑制者においてはARIウイルスの持続感染もあることより、対象者における集団免疫にも注視すべきである。一方で、流行時のインパクトを軽減する方法としてワクチンや曝露後予防内服があるが、現時点においてはインフルエンザのみである。

#### 【環境】

医療機関内でのARI発症は周辺地域における流行状況に大きく左右されるため、情報収集は必須である。また、ワールドカップやオリンピックなどのマスコガザリングの開催においては諸外国からの輸入感染症の発生リスクも高まるため、広い視野が重要となる。医療機関内への持ち込み対策として、部外者へのサージカルマスク着用を推奨するようになってきたが、この徹底に関しては感染拡大した際のインパクトによって判断すべきである。

#### 【まとめ】

成人領域におけるウイルス性ARIへの対応はおろそかになりがちである。しかし、感染対策の基本ができていなければ、新興感染症などへ応用ができないのはあきらかである。我々はARI症例に遭遇した際にはその感染症リスク評価を行い、実践的な対策を講じる努力を怠るべきではない。

## シンポジウム13 非結核性抗酸菌症研究の新たな潮流

### 1. 非結核性抗酸菌症における宿主免疫反応

山田 充啓

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野

非結核性抗酸菌（NTM）は土壌や水系などの自然界に幅広く存在する微生物であり、ヒトは恒常的にNTMに暴露されている。にもかかわらず、NTM感染症の発症は恒常的に起こるものではなく、限られた患者のみ発症している。このことは、NTM自体の病原性が比較的弱いことを示すとともに、NTMを発症するにあたって、宿主の脆弱性つまり局所および全身における免疫反応の個体差が関与していることを示唆している。NTM感染症の中で、肺外臓器の感染症や播種性NTM症は、未治療のAIDS患者、臓器移植患者、生物学的製剤使用患者、さらにはIFN- $\gamma$ に対する自己抗体が出現・保有している患者など、後天的免疫不全をきたす病態を保持している患者に発症しやすいとされる。この中で、IFN- $\gamma$ に対する自己抗体が出現に関しては、アジア人種に多く、さらにはHLA DRB16:02またはDRB05:02の関連が報告されるなど、遺伝的素因も関与していることが示唆されている。一方、重症複合免疫不全症などのT細胞機能異常を伴う原発性免疫不全症や活性酸素種の産生不全のため食細胞の殺菌能が著しく低下している慢性肉芽腫症では、播種性BCG感染症やNTM感染症に罹患しやすく、重症化しやすいことが知られている。しかし、このような古典的な免疫不全症がなくBCGや非結核性抗酸菌など細胞内寄生菌による感染症が重症化する希少な家族性免疫不全症があることがわかり、Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSDS)と呼ばれている。近年、MSDSの一部は抗酸菌感染症の防御に重要なIFN- $\gamma$ /IL-12経路に関わる蛋白の遺伝子異常であることが判明している。MSDSの解析は新たな原発性免疫不全症であることが明らかになるとともに、抗酸菌感染症防御におけるIFN- $\gamma$ /IL-12経路の重症性を改めて示唆する結果となっている。肺NTM症に関しては、基礎疾患による局所免疫不全の因子など、複雑な要因が発症に関与していると考えられ、肺外臓器の感染症や播種性NTM症と比較して、免疫反応の不全・異常を明確に示唆する報告は少ない。肺NTM症の患者は痩せ型で体脂肪が少ない患者が多く、このような患者では血清レプチン値が低いと報告されている。レプチンはナイーブT細胞からTh1型T細胞への分化誘導を促進する作用があることから、レプチンの低値は抗酸菌感染症防御に重要とされるTh1型免疫応答の減弱につながると推測されており、実際に肺NTM症患者のT細胞はIFN- $\gamma$ の発現が低下していると報告されている。また、肺NTM症患者ではPD-1を発現したexhausted T細胞が増加しているとの報告もあり、慢性感染による免

疫の疲弊も肺 NTM 病態に関与している可能性がある。一方、NTM の糖脂質などの菌体成分が宿主免疫に与える影響についてのメカニズムの解明が進んでおり、遺伝子解析等によって指摘されていた、菌株による NTM 病原性の相違と関連している可能性が示唆されている。

## 2. 非結核性抗酸菌症の気道防御

松山 政史, 中嶋 真之, 檜澤 伸之

筑波大学医学医療系呼吸器内科

肺非結核性抗酸菌 (NTM) 感染症はいまだ決定的な治療法が存在しない難治性感染症である。原因菌の 8 割を占めるのが、*Mycobacterium avium* complex (MAC) である。肺 NTM 感染症の罹患率は過去 20 年で著しく増加しており、早急な対策が必要である。NTM 感染症の病型は、1) 結節・気管支拡張型、2) 線維空洞型 (結核類似型)、3) 孤立肺結節型、4) 全身播種性型、5) 過敏性肺炎型 (hot tub lung) の 5 つに分けられる。近年の肺 NTM 感染症の罹患率増加の最大要因は、結節・気管支拡張型の増加によるものである。本症は、明らかな免疫不全や肺の基礎疾患をもたない中高年女性に急増しており、また発症進展に個人差があることから、何らかの宿主要因が関与していることが推測されている。

全身播種性型 NTM 感染症は、免疫不全が明確に関与し播種性病態を呈する一方で、結節・気管支拡張型の肺 NTM 症は、肺だけに病変は限局している。最近の研究から、結節・気管支拡張型の肺 NTM 症患者では、気道の障害、特に気道の粘液線毛クリアランスに関わる機構が重要な役割を果たしていることが示唆される。

例えば、肺 NTM 症患者では CFTR 遺伝子変異を有する割合が多いことが報告されている。また、肺 NTM 症患者は健常者と比べて、線毛運動を評価する線毛運動周波数 (ciliary beat frequency) が低下していることが示されている。宿主の粘液の状態や気道線毛運動の低下が、気道の粘液線毛クリアランスの低下につながり、肺 NTM 症を発症する可能性が示唆されている。

また、包括的な疾患感受性遺伝子探索研究であるエクソーム解析の結果が 2015 年に報告された。69 例の欧米人の肺 NTM 症患者と 18 例の肺 NTM 症を発症していない同胞にエクソーム解析を施行し、コントロールと比較した。特に肺 NTM 症に関係があるとされている、4 つの遺伝子群 (免疫、CFTR、線毛、結合組織) に注目して解析が行われた。肺 NTM 症患者はコントロールと比較して、免疫、CFTR、線毛、結合組織に関する遺伝子の変異が多くみられた。この結果から、肺 NTM 症は、免疫、CFTR、線毛、結合組織など多数の因子に関わる疾患であることが提唱されている。

一方で、NTM 感染そのものが、気道粘膜におよぼす研究もおこなわれている。発表者が行った Ex Vivo の実験で、ヒトの気道に非結核性抗酸菌 (*Mycobacterium avium*

あるいは *Mycobacterium abscessus*) を感染させると、線毛に関する遺伝子群の発現が減少し、炎症に関する遺伝子群、コレステロール合成に関する遺伝子群の発現が亢進した。線毛については、線毛そのものが減少することも確認された。

以上から、既存の線毛機能不全が気道の非結核性抗酸菌感染をひきおこすだけでなく、感染そのものが線毛を障害するという悪循環が肺 NTM 症の発症進展に関わる可能性が示唆される。多因子疾患である肺 NTM 症を気道防御の観点から説明したい。

## 3. 機能ゲノム解析による非結核性抗酸菌のバイオフィーム形成因子の解明

立石 善隆, 松本 壮吉

新潟大学医学部細菌学

【目的・背景】非結核性抗酸菌症は、排菌性の活動性結核を上回る罹患率で急増しており、細菌学的性状の理解が必要である。そして、菌の生存に必須な遺伝子を同定できれば、菌の生理学の理解、ならびにそれを標的とした薬剤開発に繋げることができる。我々は、*Mycobacterium avium-intracellulare* complex が低酸素かつ富栄養条件で特異的に菌膜型のバイオフィーム (ペリクル) を形成することを証明した。今回、ペリクル形成に必須の遺伝子をゲノムワイドに同定するため、トランスポゾン変異システムと次世代シーケンシング技術を併用したトランスポゾンシーケンシングを行った。【方法・対象】*M. intracellulare* を供試菌として、抗酸菌ファージ phAE180 を使って変異ライブラリーを作成した。ライブラリー菌株から培養した対数増殖菌およびペリクル形成菌からゲノム DNA を抽出し、トランスポゾン挿入部位を PCR で増幅したのち、Illumina HiSeq2500 でシーケンスした。シーケンスデータを Bowtie 2 でマッピングし、トランスポゾン挿入箇所および挿入リード数を算出し、トランスポゾン挿入数が有意に減少した遺伝子群について KEGG でパスウェイ解析を行った。【結果】全 5,068 遺伝子のうち、181 遺伝子がペリクル形成必須遺伝子として同定された。その中には、プロテアソーム系の遺伝子群および複数の *mce1* 等のトランスポーターが含まれていた。また、糖新生 (glycogen synthase, maltose-1-phosphate synthase, fructose-1, 6-bisphosphatase, phosphoenolpyruvate carboxykinase)、ならびにイソクエン酸を基質としたグリオキシル回路 (isocitrate lyase) や TCA サイクル反応 (isocitrate dehydrogenase) に与る酵素遺伝子も含まれていた。【考察】非結核性抗酸菌のペリクル形成において、プロテアソーム系やトランスポーターの役割が重要である可能性が示唆された。さらに、糖新生やグリオキシル回路の必須性などから、ペリクル形成における糖代謝経路の再構築が示唆された。

## シンポジウム 14 難治性尿路感染症に隠れたものは？

### 1. 複雑性尿路感染症の診断と治療

上原 央久<sup>1</sup>, 舩森 直哉<sup>2</sup>

<sup>1</sup>北海道立子ども総合医療療育センター小児泌尿器科

<sup>2</sup>札幌医科大学医学部泌尿器科学講座

尿路感染症は基礎疾患を伴う複雑性尿路感染症、基礎疾患を伴わない単純性尿路感染症に大別され、基礎疾患とは糖尿病などの全身性疾患や、前立腺肥大症や尿路結石症などの尿流を妨げるような泌尿器科疾患と定義される。尿路閉塞を伴う複雑性尿路感染症では、敗血症をきたす重症例も存在するため、抗菌薬投与のほか積極的に外科的ドレナージが必要となる。したがって複雑性尿路感染症の診断と治療を円滑に行うことが、患者救命には重要である。

本シンポジウムでは、まず成人男性における複雑性膀胱炎と複雑性腎盂腎炎に焦点をあて、診断・治療につき概説する。各疾患の原因微生物と耐性菌検出頻度を評価し、適切な抗菌化学療法について示す。また泌尿器科的な基礎疾患を考えるうえで必要な検査や診断方法についても述べたい。さらに、そうした基礎疾患が発見された際、抗菌化学療法以外にどのような治療が必要かを複雑性尿路感染症におけるそれぞれの病態に応じて示す。

複雑性尿路感染症における原因菌は多岐にわたり、薬剤耐性菌としてキノロン耐性菌やESBL産生菌が報告されている。尿路の機能的および器質的閉塞を有するような症例や、尿路結石などのバイオフィルムの形成が考えられるような症例には、抗菌化学療法単独の治療では治療期間が遷延し、再発を繰り返す症例も経験される。文献的考察に加え自験例もまじえ、各疾患の治療および泌尿器科的介入の必要性やその具体的な方法を報告したい。

### 2. 女性診療科として考えるライフステージごとの尿路感染症

真里谷 奨<sup>1</sup>, 齋藤 豪<sup>1</sup>, 高橋 聡<sup>2</sup>

<sup>1</sup>札幌医科大学医学部産婦人科学講座

<sup>2</sup>札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

我々産婦人科医が診療において診断・治療する尿路感染症は、当然のことではあるが女性に限定されている。しかし、その臨床像はライフステージにより多彩であり、各々の特徴を理解した上で治療を選択する必要がある。若年の性的活動期の女性は、上行性感染に起因する単純性膀胱炎が最も多く認められる年代である。*E. coli*をはじめとしたグラム陰性桿菌が原因菌の約85%を占め、残り約15%は*S. saprophyticus*をはじめとしたグラム陽性球菌とされている。通常、診断・治療に苦慮することはそれほど多くないが、反復性・難治性の場合には、基礎疾患の検索や性交後排尿や陰部清潔等の生活指導を考慮する。また、性活動期においては性感染症の存在に注意が必要である。クラミジ

ア (*Chlamydia trachomatis*) は男性尿道炎の原因菌であり、女性では子宮頸管炎および腹腔内に進展した際には骨盤膜炎を生じる。一方で、クラミジアは女性において排尿障害や頻尿等の尿路症状を呈する可能性があるものの尿沈査にて検出されないため、無菌性膿尿の原因の一つとして知られている。したがって、性的活動期の難治性尿路感染症には性感染症が背後にある可能性を常に念頭に置き、経腔的診察を考慮する必要がある。男性感染者においては尿道炎症状に対し加療対象となり易いが、女性は無症状ないしは症状が軽度に留まることが多く、婦人科の介入なしでは看過されてしまう可能性がある。対して、閉経後はエストロゲン欠乏による腔マイクロバイオーム変化の影響を受け、尿路感染症が多いことが知られている。物理的にも膀胱瘤による排尿障害の存在や、尿失禁に対するパッド類の使用等、若年者とは臨床的背景が異なる。局所ホルモン補充療法が反復性尿路感染症に奏功することが示唆されており、ときに尿路感染症に対し女性ヘルスケア医としての視点が必要なケースがあることに留意が必要である。産婦人科として尿路感染症に関わる中で、特に専門的理解を要するのは周産期である。腎尿路系は妊娠により解剖学的にも生理学的にも影響を受ける。尿量の増加や、胎児および妊娠子宮による膀胱の物理的圧迫により、頻尿症状を訴える妊婦は極めて多い。また妊娠中は水腎症や尿路結石を呈しやすく、腎盂腎炎の発症は周産期予後に関与する可能性があるため、無症候性細菌尿に対しても積極的加療が推奨されているのは御存知の通りである。妊娠性の尿路停滞に起因する腎盂腎炎はしばしば反復性・難治性であり、分娩による妊娠の終結が得られるまで複数回の治療を要することも多い。また一方で、妊娠中には胎児への影響によりフルオロキノロン系やST合剤等は使用が制限され、薬剤選択についても専門的知識が求められる。上記各ライフステージにおける尿路感染症および性感染症について、自験例を交えながら概説する。

### 3. 小児の難治性尿路感染症に隠れたものは？

富樫 篤生<sup>1</sup>, 川崎 幸彦<sup>2</sup>

<sup>1</sup>岩見沢市立総合病院小児科

<sup>2</sup>札幌医科大学医学部小児科学講座

小児の尿路感染症は頻度が高く、特に乳幼児の上部尿路感染症を適切にマネジメントすることは重要である。肺炎球菌ワクチンやヒブワクチンの普及により乳幼児の菌血症や髄膜炎が減少し、尿路感染症が重症細菌感染症の原因として相対的に増加していることや、適切にマネジメントしなければ、腎瘢痕の形成を経て、将来的な腎機能低下、高血圧などの悪影響を残すことになるためである。

小児の尿路感染症は適切に診断・治療を行えば速やかに治療効果が得られることが多いが、時として予期した治療効果が得られずに難治する例や再燃を繰り返す例が存在する。今回は、小児の上部尿路感染症に関して、治療に難治



する例と反復例の両方を含めて難治性尿路感染症と定義し、小児のプライマリケアにおける観点から、難治性尿路感染症と判断した場合に考えるべきことは何かについて症例を交えて検討する。

治療に難渋する例では、成人同様に急性巣状細菌性腎炎や腎膿瘍、腎周囲膿瘍、膿腎症などに注意が必要であり、適切に画像検査を実施し、外科的介入の必要性について判断する。また、昨今、世界的に問題となっている薬剤耐性菌についても、小児の尿路感染症の原因菌として基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生菌などの耐性菌が検出される例も増えており、治療開始前に尿培養を提出しておくことが重要である。

小児の反復例の場合、先天的な異常が原因となっている場合が多く、特に膀胱尿管逆流の頻度が高い。他にも巨大尿管症、水腎症、尿道憩室などの構造異常に加え、潜在性二分脊椎などによる神経因性膀胱が原因となることがある。

先天的な異常を伴わない原因として、便秘は頻度が高く治療可能なものとして重要である。器質的異常のない膀胱直腸障害がある場合は膀胱尿管逆流の自然軽快率が低く、排泄状況を確認することは重要である。

小児の上部尿路感染症を診療した場合は、初発例においても積極的に侵襲の少ない超音波検査で腎臓や膀胱の評価を行うことが望ましい。超音波で明らかに腎盂や尿管の拡張を認める例や、超音波では異常を認めないがその後も尿路感染症を反復する例においては、排尿時膀胱尿道造影によるさらなる評価が必要となり、可能であれば、経験の豊富な小児腎・泌尿器専門医と連携を取りながら診断・治療方針を決定できることが望ましい。

これらの難治性尿路感染症の原因を特定したうえで、排尿・排便習慣の改善、便秘があれば便秘の治療を行うなど、プライマリケアでも可能な介入を行いながら、小児腎・泌尿器専門医と連携して予防的抗菌薬の投与や外科的治療の必要性について検討していくことが重要である。繰り返す尿路感染症を漫然と抗菌薬のみで治療せず、その原因について検討し対応することが、そのこどもの将来を守ることにつながるという意識をもつべきである。

## シンポジウム 15 実臨床への応用を目指した抗感染症薬の PK/PD 研究最前線

### 1. リネゾリド，ダプトマイシン，テジゾリドの PK/PD

辻 泰弘

日本大学薬学部薬剤師教育センター

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症治療薬として、アルベカシン (ABK)、バンコマイシン (VCM)、テイコプラニン (TEIC)、リネゾリド (LZD)、ダプトマイシン (DAP) およびテジゾリド (TZD) が本邦で承認されている (上市年順)。本講演では、LZD、DAP および

TZD の PK/PD に関する最新の知見と文献的考察を含めて言及する。

LZD の重大な副作用として、薬物血中濃度依存的な血小板減少症および貧血等が報告されており、副作用が惹起された場合は LZD の治療中断となることが問題となっている。特に、腎機能低下状態では腎機能正常状態と比較して、LZD の薬物血中濃度が上昇し、血小板減少症の発現リスクが上昇することが報告されている。近年、LZD をより安全に有効に活用するために、患者の病態によっては血中 LZD 濃度を測定した上での用量調節が有用であるという報告が相次いでおり、LZD の有効性および安全性に薬物血中濃度が深く関係していることは、多くの論文で明らかとなってきている。

DAP は、多剤耐性菌を含む幅広いグラム陽性菌に対して抗菌活性を示す環状リポペプチド系抗菌薬である。皮膚・軟部組織感染に対しては 1 回 4 mg/kg が、敗血症および感染性心内膜炎に対しては 1 回 6 mg/kg が 24 時間毎 (腎機能低下患者は 48 時間毎) に、静脈内投与される。in vivo において、DAP の有効性は、AUC/MIC と強く相関することが報告され、DAP の有効性は薬物血中濃度依存的であると考えられている。一方で、臨床研究においては、1 回 4 mg/kg および 1 回 6 mg/kg の投与では、AUC/MIC と治療効果および微生物学的有効性に明らかな相関は認められていない。また、高用量投与における安全性および忍容性も報告されている。

TZD の MRSA に対する MIC は、0.13~0.75 mg/L であり、VCM (MIC: 0.5~2.0 mg/L) および LZD (0.38~4.0 mg/L) と比較して、低濃度で抗菌活性を示している。また TZD は、その他の in vitro 研究においても、グラム陽性菌に対して LZD と同等以上の抗菌活性を示すことが明らかとなっている。TZD と LZD の治療効果および安全性を比較した臨床研究において、投与開始 11~13 日後の血小板減少症の発現率は、LZD 投与群が 10.8% であるのに対し、TZD 投与群では 4.9% であり、有意に低値を示している。TZD の PK/PD においては、200 mg×1 回/日では AUC<sub>24h</sub> は 30 に留まり、MIC は LZD の 1/4 であるが、タンパク結合率が LZD と比較し 90% と高率である。日本では 2018 年 8 月に販売されたばかりであり、TZD の PK/PD に関しては今後の検証が必要不可欠である。

### 2. グラム陰性菌感染症治療薬の PK/PD アプローチに基づいた治療最適化

横山 雄太

慶應義塾大学薬学部医療薬学部門

多剤耐性グラム陰性菌は感染リスクが高い重症患者の割合が高く、更には患者背景、腎機能 (透析患者を含む)、原因微生物、感染症の病態を評価した上で、広域抗菌薬、併用薬の必要性、de-escalation の機会などを考慮する必要がある。日本では厚生労働省より「薬剤耐性 (AMR) 対

策アクションプラン」(2016年)および日本環境感染学会より「多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー第2版」(2017年)がそれぞれ策定され、多剤耐性菌における感染制御の対策として、pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD)等の最新の科学的根拠に基づき、治療効果の確保や微生物の薬剤耐性化の抑制が期待できる個別最適化投与方法による感染症治療の創出が期待されている。現在、グラム陰性菌感染症の日常診療において、アミノグリコシド系薬はTDM業務を通してPK/PDが活用されている。また、それ以外の抗菌薬でもPK/PDは投与方法の個別最適化に利用されている。8学会から合同で出された「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス」(2017年)においても、 $\beta$ -ラクタム系薬はPK/PDに基づいて用法・用量を設定することが推奨されている。様々な抗菌薬にPK/PDのアプローチを適用し、有効かつ安全な感染症治療を推進し、AMR対策に繋げる事が期待されている。

そこで、本講演ではグラム陰性菌の感染症治療に関与するPK/PDの最新のエビデンスを踏まえて、最適な感染症治療法について紹介する。

(1) 新規抗菌薬の開発は停滞しているため、既存の抗菌薬を有効に活用する事が必要になる。Sulbactam (SBT)が*in vitro*で*Acinetobacter baumannii*に有効であることが示され、*A. baumannii*感染症に対するSBTの有効な投与方法の指標となるPK/PDパラメータを明らかにし、SBTの腎機能に応じたPK/PDに基づく最適な投与方法が構築された。

(2) 特殊病態下(血液濾過透析、持続血液透析)におけるメロペネムの最適投与方法が検討され、血液濾過透析患者に対する通常の感染症治療時にはメロペネムを1日1回0.25g、重症感染症時には1日1回0.5g投与が推奨された。

(3) ICUの重症感染症患者に対して、 $\beta$ -ラクタム系薬を通常目標PK/PDパラメータである $fT > MIC \geq 50\sim 70\%$ ではなく、PK/PD目標値を $fT > 4\sim 8 \times MIC = 100\%$ に設定する事により、高い臨床効果が得られた。また、グラム陰性菌の重症患者において $\beta$ -ラクタム系薬の間欠投与より持続投与での治療により、予後が良好となった。

以上のことから、多剤耐性グラム陰性菌に対して使用される代表的な抗菌薬のPK/PD特性を考慮した最適投与方法により、重症感染症の薬物治療の向上に貢献できると考える。

### 3. 抗真菌薬のPK/PD

浜田 幸宏

東京女子医科大学病院薬剤部

抗真菌薬に限らずPK/PD理論に基づいた感染症の投与设计は、有効性・安全性のみならず薬剤耐性化の観点から

も重要である。しかしながら、真菌感染症のPK/PD解析の多くが、カンジダ属によるもので、アスペルギルス属に代表される糸状菌のPK/PD解析の報告は少なく、抗真菌薬のPK/PD理論をどのように臨床応用して、アウトカムをどのように改善できるかを常に念頭に置くべきである。

抗真菌薬は抗菌薬と同様に、濃度依存性と時間依存性に大別できる。前者の抗真菌薬はポリエン系薬、キャンディン系薬が含まれる。濃度依存的に抗菌作用を発揮するため、 $C_{max}$ をある一定水準以上に高め、1回に高用量を投与してMICとの比( $C_{max}/MIC$ )を大きくする。後者の抗真菌薬はピリミジン系薬(フルシトシン)であり、時間依存的に抗菌作用を発揮するため、薬物濃度が原因菌のMICを超えている時間の長さの投与間隔に占める割合(%TAM)を大きくする。このタイプの薬物は1回の投与量を高めてピーク濃度を上げるよりも、頻回投与や注射薬であれば点滴時間の延長により、MICを上回る血中濃度を一定時間以上に保つようにする。また、髄液などの薬物が移行しにくい部位をターゲットにする場合には1回投与量を増やすことも考慮する。アゾール系薬では、両者に関連する薬物の曝露量(AUC)をある一定水準以上に高めるべく、1日投与量を増やしてMICとの比(AUC/MIC)を大きくする。

他方で多くの抗真菌薬は、タンパク結合率が高く、上市されているキャンディン系薬に至っては96%以上の高い蛋白結合率である。Andesら<sup>1)</sup>は、*in vivo*モデルを用いて、キャンディン系薬のフリー体すなわち遊離型濃度で評価し、カンジダ菌種毎にPK/PD解析した結果、カンジダ属の中でもターゲット値が異なることを指摘しており、2012年に改訂されたCLSIブレイクポイント(M27-S4)では、カンジダ属のみの記載だったものがカンジダ種まで細分化され抗真菌薬毎にPK/PD理論が反映されている。しかし、*in vitro*や*in vivo*の成績が、そのままヒトに外挿が可能か常に考慮すべきである。その理由として、真菌感染症の多くの場合は免疫不全状態であること、感染部位が組織特異的な場合や播種性の場合、さらにバイオフィーム形成菌などが挙げられる。PK/PD理論はあくまで理論値であることを理解し、患者状態を見極めながら代替療法の提案にも役立てる手法にもなりうる。

1) Andes D, et al: In vivo comparison of the pharmacodynamic targets for echinocandin drugs against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 2497-2506, 2010.

### 4. 小児患者における抗菌薬のPK/PD

庄司 健介

国立成育医療研究センター感染症科

小児は大人のミニチュアではない、とは小児科ではよく耳にする言葉である。確かに、小児の抗菌薬療法を考えると、成人とは大きく異なる特徴がある。まず、投与量につ

いて考えてみると、成人では多くの場合1回1錠、または1バイアルなど固定された用量であることが多いが、小児では基本的には体重あたりの投与量で計算する必要がある。また、PKに関わる因子である吸収、分布、代謝、排泄(いわゆるADME)は、それぞれが年齢によって影響を受け、その総和としてPKが決まるため、小児の薬物動態は年齢とともに複雑に変化していく。例えば、水溶性薬剤であり、腎臓から主に排泄されるバンコマイシンの体重当たりのクリアランスは成人よりも小児の方が大きいため、適切な血中濃度を達成するための体重当たりの投与量は、成人にくらべ小児の方が大きく、投与回数も頻回となる。また、分布容積に関わる、体組成における水分量も、小児より成人の方が大きいため、濃度依存性抗菌薬であるゲンタマイシンを投与する際に、十分なピーク濃度を達成するために必要な1回投与量も、成人と小児では異なる。また、腎機能障害がある場合に、投与量調整が必要になる薬剤は多いが、ではどのように腎機能を評価するか、ということについても成人で一般的に用いられているCockcroft-Gault式を小児に用いることはできないため、どのように小児の腎機能を評価すべきか、ということも問題となる。他には、投与経路の問題も小児においては重要で、特に内服薬については年齢や発達段階、その子供の特性に合わせた適切な剤形を選ぶ必要があり、これを間違えてしまうとそもそも内服できず、まったく治療効果が得られなかったり、場合によっては誤嚥などのリスクを伴ってしまうこともある。このように、小児と成人の薬物動態やその周辺領域に関する違いは枚挙にいとまがない。そこで、今回のシンポジウムでは、小児のPK/PDの特徴の中で、特に日々の臨床に直結する重要な項目を中心に解説し、小児のよりよい抗菌薬療法を行うためにどうすればよいのかを議論したいと考えている。

## シンポジウム 16 院内感染 病院から病院外へ 病院外から病院へ

### 1. 家畜とヒトにおけるESBL産生菌の現状

中野 竜一

奈良県立医科大学微生物感染症学講座

薬剤耐性菌は世界的に増加し危機的状況にあるとして、国連が早急な対策が必要であると警告している。臨床現場では治療を困難にするだけでなく、アウトブレイクなど医療関連感染や海外から輸入感染症として流入する可能性もあるため、耐性菌の伝播拡散についてはより一層注目する必要がある。これまでは医療機関の中で想定されていた問題であったが、現在では市中にも拡散しており、動物や環境からも分離されることが報告されている。これらのことからヒト、動物、環境を含め包括的に取り組むワンヘルス・アプローチという概念に基づいて薬剤耐性菌を制御することが望まれている。特に緊急性が高い薬剤耐性菌として、第三世代セファロスポリンもしくはカルバペネムに耐性を

示す腸内細菌科が世界保健機関(WHO)により指摘されている。

第三世代セファロスポリン耐性腸内細菌科は、特に大腸菌で分離頻度が高く本邦では10~20%の割合で分離される。中国や南アジアなどでは既に50%を超えている地域もあり、さらにフルオロキノロンやホスホマイシンなど多剤耐性を示す株も報告されている。耐性遺伝子はESBL(基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ)であるCTX-M型 $\beta$ -ラクタマーゼが優性を占めており、世界的にはCTX-M-15が蔓延している。本邦ではCTX-M-14やCTX-M-27が多く分離されるが、この2つは1アミノ酸の違いであるもののゲノム型、プラスミド型ともに大きく異なる特徴があり拡散様式も異なっている。これらESBL産生大腸菌は臨床現場のみならず市中にも拡がっており、健康人から分離されるESBL産生大腸菌の特徴を調べると医療機関で分離されるものと同様であることから、ヒトの間での伝播が推測される。さらに先のようなESBL産生菌の流行地への旅行者は現地でも保菌する可能性が高いことが示されており、流行地からの訪日旅行者と共に輸入感染症としての薬剤耐性菌の流入についても注目しておく必要がある。

さらにESBL産生菌はヒトのみならず家畜からも多く分離されるため、その関連性が疑われる。牛からはヒトと同じくCTX-M-14産生大腸菌が多く分離されるが、ヒト由来大腸菌のゲノム型はST131が多数を占めるのに対し牛由来大腸菌は多様であり、プラスミド型などにおいても特徴が大きく異なっている。また鶏においてはESBL遺伝子の型が異なる事などから、これら家畜由来ESBL産生菌からのヒトへの伝播の可能性は低いと考えられる。しかし、家畜と濃厚接触している家畜農家においては飼育している家畜と類似したESBL産生菌を保菌しており、そのリスクがゼロとはいえない。以上のことより一般市民においては家畜からの伝播の可能性は低いと思われるが、ESBL流行地からの帰国者ならびに渡航者はその保菌の可能性に注意が必要と思われる。

### 2. 伴侶動物領域におけるESBL産生菌の現状

佐藤 豊孝<sup>1</sup>、田村 豊<sup>2</sup>、高橋 聡<sup>3,4</sup>、横田 伸一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>札幌医科大学医学部微生物学講座

<sup>2</sup>酪農学園大学動物薬教育研究センター

<sup>3</sup>札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学

<sup>4</sup>札幌医科大学大附属病院検査部

犬や猫などの伴侶動物(ペット)は、我々の生活ともっとも関わりが強い動物である。近年の少子超高齢社会・核家族化や病院・高齢者介護施設でのセラピー犬の利用といった背景から、伴侶動物に対する社会的ニーズはますます高まっている。感染症領域において伴侶動物はヒトと共通した疾病および病原体を認める。

例えば、大腸菌はヒトの尿路感染症の主要な原因菌であり、時に敗血症などの重篤な症状を起こす。一方で、伴侶

動物においても大腸菌は尿路感染症や敗血症の主要な原因菌である。このように一部の病原体がヒトと伴侶動物間で共通した病原性を有し、伴侶動物が有する病原体が密な接触によりヒトに伝播して、感染症の原因となる危険性をはらんでいる。

伴侶動物医療ではヒトの医療と同系統の抗菌薬が使用されている。伴侶動物の臨床検体からキノロン耐性やESBL産生などを含めた薬剤耐性菌の分離の報告が多くなされている。我々の過去の調査では、伴侶動物の糞便サンプルからキノロン耐性大腸菌やESBL産生大腸菌が分離されている。これらの結果は、家庭内の伴侶動物が腸管内に薬剤耐性菌を保有している可能性を示唆し、市中での伴侶動物由来耐性菌のヒトへの伝播、さらには健康危害が危惧される。ヒト—伴侶動物間で伝播が起こり得る耐性菌がどの程度認められ、どの程度ヒトの健康に危害を与えているのか。また、伴侶動物由来耐性菌の病院内への持ち込みが実際にどの程度起きるのか。本発表ではESBL産生菌を中心にこれまでに得られている知見を紹介しながら、これらの可能性について議論したい。

### 3. 医療現場における CDI の現状

國島 広之

聖マリアンナ医科大学感染症学講座

*Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症 (CDI) は、医療関連感染として多く見られる嫌気性菌感染症である。2016年に、*Clostridium difficile* は *Clostridioides difficile* に命名変更されている。特に欧米ではPCRリボタイプ027株や078などの毒素産生性の高い強毒株がある。海外では、医療関連感染症だけでなく市中感染症としても多く見られる。わが国においても、外来診療や高齢者施設における抗菌化学療法、在宅診療の増加などの診療構造の変化にともない、市中感染のCDIが増加することが予想される。CDIは、患者の予後にも大きく関わるとともに、芽胞を形成するためアルコール耐性であり院内伝播しうる感染症として大きな問題となっている。わが国でも従来からのICTによる感染制御活動に加えて、近年、Antimicrobial Stewardship Team (AST) が活動しており、その効果のひとつとしてCDIの低減が期待されている。これからの感染症診療は治療から予防までのトータルマネジメントが重要である。今後は外来・入院・施設を含めた地域におけるCDI診療に関する検討が期待される。

### 4. 動物における *Clostridioides difficile* 分離状況とヒトとの関連性

臼井 優

酪農学園大学獣医学群獣医学類

*Clostridioides difficile* は、ヒトの抗菌薬関連下痢症・偽膜性大腸炎の主要な原因菌である。感染者は治療が困難であることが多く、特に欧米ではその約10%が死に至ると

され、年間約20,000人が*C. difficile*による感染症(CDI)により死亡していると推計されており、大きな問題となっている。日本においては欧米ほど重症化することは少ないものの、CDIが発生している。*C. difficile*は、健康な動物からも分離され、その疫学解析にはPCRリボタイピングという型別方法が広く用いられており、海外では市中感染によるヒト臨床由来株と動物由来株の両方からヒトに対して強い病原性を示すリボタイプ078が認められ、重篤なCDIと動物の関係が示唆されている。そこで我々は、日本の動物の*C. difficile*保有状況とCDIの関係を明らかにすることを目的として、ワンヘルスの理念に従い研究を展開してきた。1) 豚における*C. difficile*の分布状況を明らかにするため、出荷直前の豚の糞便250検体から*C. difficile*の分離を行った。結果、2検体(0.8%)から*C. difficile*が分離された。次に、海外の報告をもとに出荷前の豚に比べて分離率が高いことが予想される子豚糞便120検体から分離を行った。結果、69検体(58%)から*C. difficile*が分離された。分離株の多くは、海外で拡散している強毒型リボタイプ078であり、日本の子豚が強毒株を高率に保菌していることが明らかとなった。現在のところ、日本のヒトにおいてリボタイプ078に代表されるヒトに対して強い病原性を示す*C. difficile*は拡散していないが、動物からヒトへの伝播について、今後注視する必要がある。2) 動物からヒトへの*C. difficile*の伝播を防ぐためには、伝播経路を明らかにする必要がある。家畜の糞便の多くは、堆肥として処理される。*C. difficile*は芽胞形成菌であり、堆肥化を経ても残存することが予想され、堆肥から土壌、農作物等を介してヒトへ伝播する可能性がある。そこで、実際に豚農場の完熟堆肥14検体から*C. difficile*の分離を行ったところ5検体(36%)から*C. difficile*が分離された。以上のことから、堆肥化処理を経ても*C. difficile*は死滅せず、堆肥中に残存することが明らかとなり、ヒトへの伝播経路の一つとなっていることが示唆された。3) 動物からヒトへの*C. difficile*の伝播リスクを考えた際、ヒトと接触の機会が多い伴侶動物が*C. difficile*を保有している場合にリスクが高いと考えられた。そこで、日本のイヌ糞便204検体について*C. difficile*保有状況を調べたところ62検体(30%)が陽性を示した。伴侶動物の一部はヒトに対して病原性を示す*C. difficile*を保有しており、伴侶動物との接触は*C. difficile*の伝播リスクがあることが示された。現在、日本を含む各国において市中感染例の増加が報告されており、動物や環境との関連も示唆されていることから、今後はさらに詳細な伝播経路の解明が重要となる。

## シンポジウム 17 ASTにおける微生物検査の役割— 血液培養検査を最大限に活かすためには—

### 1. グラム染色と抗菌薬適正治療

佐々木 雅一

東邦大学医療センター大森病院臨床検査部

感染症診療では基本となる3つの要素、感染臓器・微生物・抗菌薬を明確にすることが重要である。このプロセスには微生物検査は欠かせない。しかし、薬剤感受性検査も含めた最終結果が得られるのは数日を要し、初期段階では抗菌薬適正使用には繋がらない。微生物検査の一つであるグラム染色は迅速性に優れる検査で、次に上げる利点がある。1つ目は起因菌の推定である。起炎菌が推定出来れば、第一選択薬による治療が可能であり、アンチバイオグラムを作成していればローカルファクターを考慮したうえで薬剤選択を行うことが出来る。二つ目は病態の把握である。投与した抗菌薬が有効であれば、起因菌は消失または減少する。CRPなどの炎症マーカーよりも治療効果が的確に判断できる場合がある。また、感染症以外の原因、例えば偽痛風症例ではピロリン酸カルシウム結晶をグラム染色で観察することで診断に寄与できる。ただし、これらの情報は良質検体採取が前提であり、良質検体採取により初期段階での抗菌薬選択や、検査室においてはその後続く微生物検査の方向性を決める重要な検査となる。本題である「グラム染色でどこまで抗菌薬適正使用につなげられるか?」、これは、検査室からの情報量・情報提供の仕方に大きく左右される。グラム陽性球菌・グラム陰性桿菌などの染色性と形態だけの報告は、常在菌の存在する喀痰などの検体ではほとんど意味をなさない。血液培養などの無菌検体においては、もう一步踏み込んだ情報が抗菌薬選択を左右する。推定菌名の報告、投薬・検査履歴などから耐性菌の可能性に関する言及が抗菌薬選択の判断要因となる。近年は、菌名・耐性遺伝子検出を行う遺伝子検査機器が登場し臨床の現場に導入が進みつつある。しかし、安価で迅速なツールであるグラム染色は今後も有益な情報を与える検査として利用されていくと考えられる。当日は実例を提示し、グラム染色による抗菌薬適正使用について紹介したい。

### 2. 迅速同定・薬剤感受性検査の現状と課題

品川 雅明

札幌医科大学附属病院検査部

ASTにおける微生物検査室の最も重要な役割は、病原体の迅速かつ正確な同定、および薬剤感受性に関する情報を迅速に提供することである。なかでも血液培養検査は、菌血症や敗血症の診断に重要な検査であり、その結果が最適な抗菌薬治療に直結することから、特に迅速対応が望まれる。微生物検査室からの第一報は、通常、血液培養ボットの陽性シグナル時であり、自施設でどのような迅速検査を組み合わせ、最適治療に貢献できる情報提供が行なえるか

が、腕の見せどころである。

近年では、従来からのグラム染色、分離培養、自動同定薬剤感受性装置を用いた検査法に加え、質量分析装置や全自動遺伝子解析装置の開発が進み、導入施設も増えてきている。これらの新たな装置を用いることで、質量分析装置では、血液培養陽性ボットから数十分で菌種同定の結果を得られ、全自動遺伝子解析装置では、主要菌種の同定および主要な薬剤耐性遺伝子（ESBLや各種CPE関連遺伝子、*mecA* 遺伝子、*van* 遺伝子など）を迅速に検出することが可能であり、それぞれ抗菌薬最適治療に大きく貢献している。「抗菌薬適正使用プログラムの実施ガイドライン（IDSA）」においても、血液培養陽性ボットからの質量分析や遺伝子検査を用いた迅速検査は、最適治療開始までの時間を大幅に短縮できることから、その実施を推奨している。一方、これら最新機器が導入されていない施設においても、グラム染色態度に加え、他の微生物学的な視点や患者情報の双方から、迅速に菌種推定や起因性を判断し、さらには耐性菌への対応など臨床的意義を考慮できる情報提供の構築が望まれる。例えば、血液培養からブドウ球菌が検出された場合、培養液から直接、ウサギ血漿を用いたコアグラウゼ試験を追加することで、*S. aureus* あるいは *Coagulase negative staphylococci* であるかを迅速に鑑別することが可能である。レンサ球菌が検出された場合は、抗原検査を利用することで肺炎球菌やランフィールド分類の推定に役立つ。また、薬剤耐性に関する情報では、*S. aureus* の場合、血液培養液から直接ラテックス凝集反応によるPBP2'の検出検査を行うことによってMRSAあるいはMSSAであるかを迅速に鑑別することができる。グラム陰性桿菌では、シカベータテストを利用することで、特別な機器を必要とせず、ESBLやメタロβラクタマーゼ産生菌を推定することができる。このように、グラム染色像に加え、血液培養液から直接、いくつかの簡易検査を組み合わせることによって、迅速に最適治療に貢献できる情報提供に結びつくことがある。

本シンポジウムでは、血液培養陽性時における菌種同定および薬剤感受性に関する情報について、様々な視点から微生物検査室の迅速対応について述べたい。

### 3. 血液培養における核酸増幅検査の有用性

鈴木 広道

筑波メディカルセンター病院感染症内科・臨床検査医学科

血流感染症は中枢神経感染症と共に、迅速に適切な治療を要する病態であり、適切な抗菌薬治療の遅れは予後の悪化と相関する。近年、血流感染症の原因菌としてMRSAやESBL産生腸内細菌科細菌などの薬剤耐性菌が増加しており、感染症治療に際しては菌名に加えて薬剤耐性の情報が必要となる。しかしながら、従来法では血液採取より薬剤耐性の判明まで早くとも約2日を要し、急性期に結果を得ることが困難である。近年、各種全自動遺伝子検査装

置の開発及び迅速化により、血液培養陽性検体から核酸増幅検査を用い、菌名及び薬剤遺伝子を迅速に検出する手法が開発され、海外におけるガイドラインで推奨されると共に、わが国においても体外診断用医薬品として認可を受け、保険診療で実施することが可能となっている。

血流感染症における核酸増幅検査は、血液培養で陽性になった培養液を用い、マイクロアレイ法を用いた網羅的核酸増幅検査もしくはリアルタイム PCR 法、Q-probe PCR 法での核酸増幅検査が主流となっている。前者として、Verigene システム（株式会社日立ハイテクノロジーズ）、FilmArray システム（バイオメリュー・ジャパン株式会社）が代表的な機器であり、後者としては GeneXpert システム（ベックマン・コールター株式会社）、GENECUBE（東洋紡株式会社）がわが国で用いられている。

本シンポジウムでは、血液培養における核酸増幅検査の有用性、それぞれの核酸増幅検査の特徴及び、今後の血流感染症における核酸増幅検査の展望について考察を行う。

#### 4. 血液培養検査の有効活用に必要な検査体制

中村 文子

順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター

敗血症（sepsis）やカテーテル関連血流感染（catheter related bloodstream infection）は、最も重篤な状況を引き起こす感染症のひとつであり、これらの確定診断に「血液培養検査」は有用である。しかしながら、血流中の細菌はごくわずかか必ずしも存在せず、遺伝子検査を用いた場合でも採血血液から直接検出することは困難である。敗血症に対する適正な抗菌薬投与を行うには、起因菌の確定が必要である。そのためには、迅速とはおよそかけ離れた「培養」検査に頼らなければならないのが実情であろう。ここでは、敗血症の「確定診断」をいかに早く行うか、「適正な抗菌薬投与」に貢献する情報提供をどのように行うか、AST 活動の一役を担う微生物検査室に望まれる検査体制を考えてみたい。

血液培養に関わるすべての場面が 24 時間体制で行われているか 敗血症患者に対する治療のタイミングは、患者の予後に大きく影響する。そのため、血液培養に関わるすべての場面が、24 時間体制で行われることが望ましい。敗血症を疑った際は、早い段階で血液培養を実施する。採取後の血液培養ボトルの放置は陽性時間の延長の原因となるため、ただちに培養を開始しなければならない。検査室は、いつでもボトルを装填できる体制を整えることが必要である。24 時間体制の実現にはマンパワーや夜勤者へのグラム染色の教育など課題は多いが、夜間や休日に陽性ボトルが放置されることなく臨床に連絡する体制が望まれる。また、連絡を受けた医師が、診療科や病棟を横断的に介入できる体制も必要である。

抗菌薬の適正使用を促す情報提供が行われているか 一般に敗血症では、培養で起炎菌が検出されるまで菌の侵入

門戸や起炎菌を推定してエンピリックに抗菌薬が投与される。抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial stewardship team）の医師、看護師、臨床検査技師、薬剤師等が患者情報を共有し、診断や治療に介入したい。また、微生物検査室は耐性菌の検出状況やアンチバイオグラムなどの情報をわかりやすくかつ定期的に行い、医師の抗菌薬選択の一助を担いたい。なお、微生物検査を自施設で実施していても、情報提供は AST の任務であろう。

より迅速に起炎菌を検出するための工夫・技術開発 本邦で使用されている血液培養装置は、いずれもボトル内の化学的変化を検知し、これを「菌発育」のサインとしている。発売当初から原理は変わらないが、陽性所要時間の短縮（検出感度向上）が望まれる。近年、磁気共鳴や直接ゲノム解析など、培養によらない検出法が開発されている。これらの実用化も期待される。

#### 5. 血流感染における経験的治療と標的治療の最適化

関 雅文

東北医科薬科大学医学部感染症学教室

血流感染症はすべての診療科にとって、常に直面しうる危険な合併症であり、特に重症化した場合の抗菌薬治療および全身管理は重要となる。しかしながら、血流感染症では、すぐに原因菌が同定されることは少なく、その患者の重症度に応じた的確な標的治療を迅速に開始することになり、まずは「重症」の定義や診断・治療の進め方を整理しておくことは重要である。例えば、肺炎においては、A-DROP や I-ROAD などのわが国独自の重症度予測システムが存在し、欧米の CURB65 システムに準じているが、重症感染症の代表である血流感染に準じた敗血症：セプシスは、近年、その定義が見直され、SOFA もしくは qSOFA システムが推奨されるようになり、より早く集中治療、抗菌薬治療へつなげるべきとの考え方が浸透してきている。検査所見に関しては、意外にも重症度予測因子そのものの中に挙げられることは意外にも少ないかもしれない。但し、多くの血液検査、CRP やプロカルシトニンをはじめとするバイオマーカーは炎症の経過の目安となるのみならず、診断の決め手となることも少なくないため、血液培養など基本的検査の提出と共に、確認することを習慣としたい。さらに、菌種同定に関しては、LAMP 法や PCR 法をベースとした遺伝子レベルでの診断方法や TOF-MS に代表される蛋白レベルでの診断方法が発達し、菌種同定までの時間は大きく短縮された。これらの臨床現場での応用が進み、経験的治療から標的治療への移行が、正確かつ迅速に行われるようになり、救命率を上げながらも、耐性菌抑制が可能な時代がさらに到来したとも言えよう。今回は、重症感染症の代表である血流感染症の病態を考えながら、その診断指標としての身体所見や検査法、そして何よりも経験的治療・標的治療につながる直接の決め手となる血培の重要

性に関して、最終的な治療導入の側面から考えたい。その中で、AST ガイダンス 2017 でも示された微生物検査の位置づけを踏まえつつ、正確かつ迅速な結果判明が有用であった最近の実例も示しながら、救命と耐性菌抑制の両面につなげる「Diagnostic Stewardship」の考え方をご紹介できればと考えている。

## シンポジウム 18 感染症法届出基準改正によりわかってきたこと

### 1. 水痘ワクチン定期接種化後の水痘国内発生動向と今後の課題

森野 紗衣子

国立感染症研究所感染症疫学センター

2014年10月、水痘は定期接種対象疾病（A類疾病）に定められ、生後12か月から36か月に至るまでの児を対象に2回の水痘ワクチン接種が定期接種に導入された（初年度は生後36か月から60か月に至るまでの者も未接種の場合に定期接種として1回接種）。これに先行して2012年に日本小児科学会から1～2歳時に2回の水痘ワクチン接種の推奨が出されており、これら2つの契機を経て、定期接種対象年齢における水痘ワクチン接種率が上昇したことが諸データにより示されている。現在、感染症法に基づく感染症発生動向調査として水痘に関するサーベイランスが2つ実施されている。1つは小児科定点報告で、全国約3,000か所の小児科を標榜する定点医療機関から週ごとに水痘患者数の報告がなされている。もう一方の水痘入院例全数報告は、水痘を発症し24時間以上入院を必要とした症例（他疾患で入院中に水痘を発症し、かつ、水痘発症後24時間以上経過した例を含む）が年齢を問わず全例報告対象となっている。水痘入院例全数報告は、定期接種化に先立って2014年9月に開始された比較的新しいサーベイランスで、小児科定点報告で把握が困難であった成人の罹患状況、入院例の水痘ワクチン接種状況、合併症等の情報が本サーベイランスによって得られるようになった。定期接種導入後まもなく、小児科定点報告において水痘患者報告数が大きく減少した。定点あたり年間報告数は日本小児科学会の推奨以前に比べ2017年時点で77%減少し〔2000～2011年平均81.4人/年→2017年19.0人/年〕、特に0歳と1～4歳の報告数はともに同期間で88%減少した。水痘入院例全数報告においても3～4歳の報告数は経年的に減少している。一方で、水痘ワクチン定期接種導入から4年余りが経過し、今後の課題が徐々に示されつつある。1つに水痘入院例全体の約90%が「接種歴なし」または「接種歴不明」であった。さらに年齢群別にみると1～4歳、5～9歳では約4分の1が「1回接種」の症例であった。2回接種の重要性が示唆される。2つめに成人の水痘入院例が多数存在することが明らかになってきた。また、小児科定点報告では、定期接種機会があった世代の患者数減少につれ、

報告される水痘患者の中心が年長児へ移行してきている。成人水痘は重症となりやすく、今後長期的に定期接種機会がなかった世代が感受性者のまま成人となって水痘に罹患した場合に、重症例の増加、成人を中心としたアウトブレイクが発生する可能性が懸念され、厳重な注視を要する。また、推定感染源の病型が報告された成人症例の約半数が带状疱疹患者からの感染であった。带状疱疹患者数は水痘ワクチン定期接種化以前から増加傾向が指摘されており、今後高齢者人口の増加に伴い、さらに増加する可能性が想定される。今後の水痘带状疱疹ウイルス感染症対策において、高い2回接種率の達成と維持、年長児、成人の感受性者対策とともに併行した带状疱疹予防策が重要と考えられる。

### 2. 風疹排除に向けて ～迅速な届出と正確な診断～

長澤 耕男<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東千葉メディカルセンター小児科

<sup>2</sup>千葉大学大学院医学研究院総合医科学講座

風疹は、発熱・発疹・リンパ節腫脹を主症状とし、*Togaviridae*科*Rubivirus*属に属する風疹ウイルスによる感染によって生じるウイルス感染症である。通常は一過性の感染で終わるが、妊娠中に感染すると胎児にも感染することがある。その結果、白内障や難聴、先天性心疾患などを合併する先天性風疹症候群（Congenital Rubella Syndrome, CRS）を起こすことがある。ひとたびCRSを発症すると、特異的治療は存在せず、各個別の症状に対して対症的に治療するしかない。一方で、適切なワクチン接種により、その発生を予防することができる。

2012年に世界保健機構（WHO）総会で採択された「Global Vaccine Action Plan 2011-2020」を踏まえて、厚生労働省は早期にCRSの発生をなくし、2020年度までに風疹排除を達成することを目標とした「風しんに関する特定感染症予防指針」を策定した。WHOでの排除認定の定義では「適切なサーベイランス制度の下、ある地域において、風疹ウイルスの土着伝播が12か月以上遮断され、土着性伝播に伴うCRSが認められないこと」とされている。この「適切なサーベイランス制度」には、「風疹疑い例の80%以上から適切な検体が採取され、熟達した実験室で検査されること」などといった事項が含まれており、適切な実験室診断がなされることが求められている。それを踏まえ、上記予防指針は一部改正され、2018年1月1日以降は「風疹診断後直ちに届出を行うこと」、「患者発生時には積極的疫学調査を行うこと」、「原則として全例にウイルス遺伝子検査を行うこと」が求められるようになった。しかし、2018年7月下旬ごろから再び風疹の流行が始まり、2019年5月時点でもその流行は続いている。流行への対策として、昭和37（1962）年4月2日～昭和54（1979）年4月1日生まれの男性への第5期定期接種が開始されている。

現状では、風疹の流行を抑えることはできていないが、風疹排除を成し遂げ、CRSで苦しむ児の発生を無くすためには、予防接種率を向上させ、風疹感受性を減らし、発生数を減らすことがまず必要である。それに加えて、仮に風疹患者が発生した際にも流行を起こさせないためには、患者発生を迅速かつ正確にとらえることも重要である。そのため、風疹の迅速な届出や正確な検査診断も風疹排除には欠くことができないものと考ええる。

### 3. 百日咳 全数届出とワクチン接種スケジュールの見直し

福岡 かほる, 堀越 裕歩

東京都立小児総合医療センター感染症科・免疫科

百日咳は、長引く咳嗽や連続性咳嗽、吸気性笛声などを特徴とする急性気道感染症で、ワクチンで予防可能な疾患 (Vaccine preventable diseases; VPDs) の1つである。新生児期および乳児早期に罹患すると重症化・死亡する場合があります。特に四種混合ワクチン未接種の生後3か月未満の児では慎重な対応を要する。また感染力が強く、学校や病院内での集団感染が度々問題となっており、その社会的影響は非常に大きい。

2017年までは感染症法に基づく定点報告対象 (5類感染症) と定められ、小児科定点医療機関からの報告数のみ把握可能だったため、成人症例の発生動向は不明確だった。しかし、2018年1月より全数把握対象に改正され、より正確な疫学情報が得られるようになった。2018年1月～12月で11,946件の百日咳患者が報告されており、年齢分布のピークは5歳以上10歳未満の小児にあるものの、成人症例が全体の約20%を占め、成人も少なからず百日咳に罹患していることが明らかとなった。

更に、検査による診断方法に関しても直近数年で状況が変化している。以前は、後鼻腔培養と百日咳抗体価のみ保険診療内で実施可能だったが、培養検査は陽性率10%未満と感度が低いこと、抗PT-IgG抗体はワクチン接種後1年未満の場合に区別できないことなど、課題が多かった。しかし、2016年よりLAMP (Loop-mediated isothermal amplification) 法が保険収載され、より精度の高い診断方法が選択可能となった。2018年の届出報告では、約50%の症例が遺伝子検査によって百日咳と診断されていた。ただし、結果が判明するまでに数日を要するため、臨床的に百日咳が疑われる入院症例に対しては検査結果を待たず、早期の治療・感染管理を実施しなければならない。

現在、日本では生後3か月、4か月、5か月および1歳の計4回、4種混合ワクチン (ジフテリア・百日咳・破傷風・ポリオ) の定期接種が認められている。しかし、4～7歳で百日咳の抗体保有率の低下が指摘されていることから、2018年8月に日本小児科学会より就学前の3種混合ワクチン (ジフテリア・百日咳・破傷風) 接種が推奨となった。また、通常11～12歳で接種する2種混合ワクチン (ジフ

テリア・破傷風) の代わりに3種混合ワクチンを接種することも可能である旨追記された。ただし、これらは共に任意接種であり、接種率の向上には時間を要する。一般市民ならびにワクチン接種に携わる医療者への啓発が必要である。

### 4. 急性弛緩性麻痺 (AFP) サーベイランスとエンテロウイルス D68

多屋 馨子

国立感染症研究所感染症疫学センター

2018年5月から、「急性弛緩性麻痺 (急性灰白髄炎を除く)」が感染症法に基づく5類感染症全数把握疾患に導入された。ア:15歳未満、イ:急性の弛緩性の運動麻痺症状を伴って死亡した者、又は当該症状が24時間以上消失しなかった者、ウ:明らかに感染性でない血管障害、腫瘍、外傷、代謝障害などでないこと、及び痙性麻痺でないこと、の3つすべてを満たした場合、管轄の保健所に届け出ることが全ての医師に義務づけられた。小児人口から推定して日本は年間161例がAFPを発症すると推定されており、ギラン・バレー症候群 (GBS) も届出対象に含まれる。また、疾患名に示されているように、急性灰白髄炎を除くことが必須で求められていることから、急性期の便検体 (24時間以上あけて2回) の検査は必須となる。

この疾患が感染症法に基づく全数把握疾患に導入されたきっかけは、2015年秋に、急性弛緩性麻痺を認める小児例が多発し、感染症法に基づく積極的疫学調査の結果、2015年8～12月の5か月間に115例のAFP症例が探知されたことによる。厚生労働科学研究班 (多屋班) で二次全国調査を実施した結果、101例から協力が得られ、このうち、59例 (58例確定例、1例可能性例) が急性弛緩性脊髄炎 (AFM) に分類された。年齢中央値は4歳で、15歳以下が中心であった。発症早期の髄液検査では、単核球有意の髄液細胞数増加を認め、麻痺発症から2週間を過ぎると正常化した。AFMの多発時期がエンテロウイルス D68の流行時期と重なったことから、AFMの原因病原体の1つとしてEVD68の存在が示唆され、2014年に欧米で急増し話題になっていた急性弛緩性脊髄炎 (AFM) が日本でも多発していることが明らかとなった。しかし、当時は急性期の臨床検体の確保が少なく、原因と考えられる病原体が検出された症例は少数であった。詳細は、Chong PF, et al. Clin Infect Dis. 66(5): 653-664. 2018. ならびに研究班で作成した「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」を参照して欲しい。

EVD68を検出するには、できる限り発症後すぐ (できれば麻痺初発日) の呼吸器由来検体が必須となる。血液、髄液、便から検出されることもあるが、極めてその頻度は少ない。ポリオを否定するための24時間以上あけて2回採取した便とともに、急性期の各検体を2つ以上に分注して凍結保管しておくことが病原体検索には最も重要である。



本研究は吉良龍太郎先生、チョンピンフィー先生、鳥巢浩幸先生、安元佐和先生、奥村彰久先生、森壘先生、清水博之先生、藤本嗣人先生らとの共同研究である。全国調査ならびに感染症発生動向調査への届出にご協力いただいた全国の医療機関、保健所、地方衛生研究所の先生方に深謝いたします。

## ジョイント企画 薬剤耐性グラム陰性菌対策につなげるための基本を確かめる

### 1. 監視培養

佐藤 智明<sup>1</sup>，森屋 恭爾<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 東京大学医学部附属病院検査部

<sup>2</sup> 東京大学医学部附属病院感染制御部

近年、医療関連感染はマスコミでも大きく取り上げられ社会問題としても注目されている。このような状況の中で、多くの医療施設において感染防止対策は最重要課題として取り組まれている。中でも薬剤耐性グラム陰性菌による感染症は有効治療薬に限られるため、特に菌の早期検出、拡散防止が重要となる。

検査技術の進歩に伴い、次々と新たな薬剤耐性菌が発見されているが、現時点で病院関連感染の観点から対策を講じるべき薬剤耐性グラム陰性菌として5類感染症の原因菌であるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)、薬剤耐性アシネトバクター (MDRA)、薬剤耐性緑膿菌 (MDRP)、その他に基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌、メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 産生菌、カルバペネム耐性産生腸内細菌科細菌 (CPE) など、グラム陰性菌による感染症の治療において最も重要な抗菌薬であるカルバペネム系薬および広域β-ラクタム系薬に耐性を示す細菌が挙げられる。検査室ではこれらの薬剤耐性菌を確実に検出できる体制を構築する必要がある。

通常、微生物検査の目的は感染症原因菌の検索であり、感染症症状のない患者の微生物検査は実施されないことが多い。また、検出菌量ごく少数の場合、菌種によっては原因菌と判断せず薬剤感受性を実施しないこともあり、この場合は薬剤耐性菌であるかの判定ができない。しかし、感染防止対策のためにはアウトブレイクを起こしやすい菌について保菌を含め検出状況を把握しておくことが重要となる。保菌も含めた検出状況の把握のためには積極的監視培養が有用であり、当院においてもMRSAを対象にPICU入室患児の鼻腔、咽頭、直腸スワブの監視培養を毎週、心臓外科患者の手術前検査として鼻腔の培養検査を実施しているが、当院では薬剤耐性グラム陰性菌の検出頻度が低いこともあり、薬剤耐性グラム陰性菌を目的とした積極的監視培養は定期的には実施していない。しかし、①過去に薬剤耐性グラム陰性菌の検出歴のある患者、②2ヵ月以内に海外での医療機関の受診歴のある患者、③当院国際診療部受診の患者については当院微生物検査室で検出可能なすべ

での薬剤耐性菌を目的として監視培養を実施し、2剤耐性緑膿菌などPre薬剤耐性菌に関しても報告対象としている。さらに、薬剤耐性グラム陰性菌が検出された場合は、同室患者の監視培養や患者周囲の環境検査も行い、菌の迅速な拡散防止に努めている。

積極的監視培養の実施はアウトブレイク防止や迅速な感染対策には有用であるが、目的、効果や実施頻度等の実施基準を明確にする必要があり、医療施設ごとに実施基準は異なる。今回の発表では当院の監視培養の現状について紹介し、感染防止対策においてより有用な監視培養と情報共有のための報告体制について考えてみたい。感染防止対策に関わる医療従事者の目的は患者にとって安心、安全な医療の提供であり、これに貢献できる理想の監視培養について改めて考える機会としたい。

### 2. 医療環境の衛生管理を振り返る。

#### —多剤耐性菌対策は万全か？—

菅原 えりさ

東京医療保健大学大学院感染制御学

薬剤耐性菌対策で欠かせないのが医療環境の整備そして消毒である。

特に多剤耐性グラム陰性菌は一般に湿潤環境を好むと言われており、医療施設内の水回り管理はICTにとって常に神経を使う所である。

厚労省サーベイランス事業 (JANIS) の2017年の公開データではMDRPの分離率0.05%、CREでは0.27%で、CRE感染症の罹患率は0.09% (2018年)といずれも低値で推移している。これは抗菌薬の適正使用と感染制御策の適切な実施が両輪となって展開されていることの現われだと考えられる。とは言え、薬剤耐性菌対策は、保菌者をどこまで隔離するのか、対策解除基準の不明確さ、水回り対策など、方法論が明らかになっていないことも多く、臨床現場は経験を積み重ねながらよりよい実践を模索している。

日本環境感染学会では2017年7月に「多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー第2版」を発行し、その後会員に対し現状調査を行った。その結果のひとつとして、CDCガイドライン「Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities」では、高頻度接触箇所は洗剤か消毒薬で頻りに清掃することを推奨しているが、調査では高頻度接触箇所ではない箇所も79.3%が消毒薬を使用していると回答した。いわば、CDCガイドラインの推奨より幅広く (過剰に?) 消毒薬が使用されている現状があった。一方、環境の衛生管理においては欠かすことのできない病院清掃はその多くを委託事業者が担っているが、委託事業者が担う「高頻度接触箇所」の清掃についてICTはどのくらい把握しているのだろうか。

今回、多剤耐性菌対策を入口に医療環境の衛生的な維持管理についての現状や課題を改めて考える機会にしたいと思う。

## 1. 環境汚染と消毒

### 金森 肇

東北大学病院総合感染症科

多剤耐性菌は長期間、環境表面で生存することが可能であり、病室の汚染された環境表面は多剤耐性菌の伝播のりザーバーとなりうる。医療施設での微生物の伝播は、環境表面・医療器具の汚染を介した直接的、あるいは環境汚染から医療者の手指を介して間接的に起こりうる。多剤耐性菌に感染あるいは保菌していた患者の病室に新たな患者が入院する場合、多剤耐性菌を獲得するリスクが増加することが知られている。医療器具関連アウトブレイクの多くが不適切な消毒プラクティスに関係しており、医療者は医療環境がりザーバーとして働くことを理解した上で、環境衛生の向上に努め、清掃と消毒を確実に実施する必要がある。本講演では、環境汚染と微生物伝播の役割や消毒を含む医療環境対策について概説したい。

より良い医療環境対策を実現していくためには、プラクティスの改善とプロダクトの活用がともに重要である。病院清掃の科学的なエビデンスはまだ限定的ではあるものの、病室清掃の遵守率の改善が微生物の環境汚染や医療関連感染の減少につながることを示す研究結果も報告されている。また、抗菌薬適正使用が世界中で叫ばれているが、医療施設で毎日使用する消毒薬の適正使用も非常に重要である。消毒薬は、スペクトラム、有効濃度、接触時間などを考慮して正しく使用する必要がある。近年、人が触れずに病室の環境を浄化する紫外線照射装置や蒸気化過酸化水素発生装置などのノータッチ技術の開発が進んでいる。ノータッチ技術に関する研究成果は、実験室での微生物減少を示す基礎的な研究結果だけでなく、実際の医療施設において多剤耐性菌や医療関連感染の減少を示す臨床的な研究結果も増加している。このように、汚染された医療環境から微生物の伝播および医療関連感染を予防するために、医療環境対策のベストプラクティスや消毒薬の適正使用に努めながら、新しい消毒薬や環境浄化技術と正しく向き合っていく必要があるだろう。

## 2. 国際的イベントに向けた「ブラインド訓練」の意義と重要性

### 三崎 貴子

川崎市健康安全研究所

英国でのオリンピック・パラリンピックの公衆衛生対策の経験と教訓について、イングランド公衆衛生庁の担当者から話を伺う機会があった。担当者は、オリ・パラはイベントであって危機ではないので、まずは通常業務を維持した上で、リスク分析・サーベイランス・対応が鍵であると強調されていた。重要な場面では必ず公衆衛生部門が関わりを持ち、早期に関係者間で連携を図ることを特に推奨さ

れていたが、最も印象に残った言葉は「Test, Test, Test, 何度も何度もテストを繰り返すこと」であった。

国際的イベントの有無に関わらず、感染症の早期探知とまん延防止を図るためには、医療機関や行政、検査機関等が強力な連携のもとに迅速かつ適切な対応を行うことが重要である。実際に各地でさまざまな状況を想定した訓練や取り組みが実施され、「テスト」が繰り返されている。しかし、有事に問題となるのは常に想定外の事態であり、現実的な意味で更なる健康危機管理体制の整備が求められる部分でもある。

川崎市においては、複数の関係機関が連携して、模擬患者役以外の関係者には一切シナリオを明らかにしない訓練、すなわち状況を事前に想定できない形の「ブラインド訓練」を実施している。本市は1保健所の他に市内各区に7保健所支所が設置されており、対応する支所と医療機関を変更して昨年度までに計3回の訓練を実施した。患者が医療機関を初めて受診する際には、当然のことながら病原体は不明である。現実的に即して、臨床症状や経過など患者から得られる情報のみを判断材料とし、受診から関係機関の情報共有、行政検査の実施までを訓練として行った上で、発生した課題を抽出・検証した。

訓練の開始は、感染症が疑われる患者からの電話による一報あるいは直接受診であり、医療機関では通常対応の中で感染症の鑑別を行い、適切に対応するとともに滞りなく保健所に連絡をする。保健所は医療機関と協力し、感染症の特定や感染症指定医療機関への搬送、情報収集や情報共有、さらに報道発表に向けた国への報告などを行うが、同訓練では経時的に追加される患者情報をもとに、各機関が定められた手順に則って最適な行動ができるかどうかを試される。想定された流れを辿る訓練ではないため、参加機関はそれぞれの役割を否応なく再確認することとなり、連携が不十分あるいはルールが定められていない部分などが浮き彫りになった。のちの検証でも話題になったが、いかに迅速かつ正確に情報共有を行うかは大きな課題の一つであることも再認識した。抽出された課題は具体的であり、解決に向けた検討が可能であるとともに、職員の危機管理意識の向上にもつながっている。

訓練を繰り返すことで健康危機管理体制を強化し、市民に迅速で適切な医療の提供を行うことができれば、オリ・パラだけでなく、バイオテロ対策などにも効果が期待できると考えている。

## 3. 感染症診療・院内感染対策の視点からのウイルス性肝炎

福島 篤仁<sup>1,2</sup>, 星野 浩一<sup>3</sup>, 奥住 捷子<sup>2</sup>, 四柳 宏<sup>4</sup>, 菱沼 昭<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> 獨協医科大学感染制御・臨床検査医学

<sup>2</sup> 獨協医科大学病院感染制御センター

<sup>3</sup> 獨協医科大学病院感染制御センター・薬剤部

<sup>4</sup>東京大学医科学研究所先端医療研究センター

<sup>5</sup>獨協医科大学病院臨床検査センター

感染症診療や院内感染対策に従事している視点から A 型肝炎ウイルス (HAV), B 型肝炎ウイルス (HBV), C 型肝炎ウイルス (HCV), E 型肝炎ウイルス (HEV) などウイルス性肝炎について現状の問題を整理していきたい。

HBV の発見は 1964 年に Blumberg によるオーストラリア抗原 (HBs 抗原) 報告が嚆矢となっている。Blumberg は抗 HBs 免疫グロブリンが血液曝露や針刺し後の HBV 感染防御に有効であることを示唆し、その後の血漿由来 HBV ワクチンの開発にもつながった。現在では遺伝子組換え HBV ワクチンが広く用いられ安全性も担保されたものになっている。ワクチン不応者の問題や、HBs 抗体の力価が低下した場合のワクチン追加投与についてなど議論が続いている。慢性 B 型肝炎の治療は抗ウイルス薬で改善はしたが、治療を停止するとウイルス複製が再活性化することもあり課題となっている。HBV の完全な排除は難しく、核内に HBV の共有結合性閉環状 DNA (cccDNA) として入り込む。さらに HBV-DNA は高率にヒト染色体 DNA にも組み込まれ、時に発癌の一因になっているとも考えられる。免疫抑制・化学療法に伴う HBV の再活性化も大きな問題である。免疫抑制薬や化学療法を扱わない診療科はないと言っても過言ではないが、免疫抑制・化学療法法の開始前に HBV 感染の有無を確認されていることが重要で、薬剤師や臨床検査技師など多職種を巻き込んで医療機関内での啓発活動も必要である。

HCV は 1989 年に Chiron 社のチームが分子生物学的な手法を用いて発見された。わが国は 1989 年に世界に先駆けて献血血液における HCV 抗体検査を導入し、1999 年からは核酸増幅検査を導入している。現在では輸血後の C 型肝炎はほとんどみられない状態になってきた。HCV は患者の負担が少ないインターフェロンフリー治療で大半の患者がウイルス排除を達成できるようになった。HCV のワクチンは確立されていないことや、HCV による急性肝炎のうち 10% 強が医療従事者の針刺しによるものでもあることなどの課題もある。

治療が見込めることや、肝癌の早期発見の意味からも、HBV, HCV について感染患者の確実な拾い上げが重要である。自身の診療する地域の HBV や HCV に対する行政を含めた地域の取り組みなどについても常日頃から理解をしておきたい。

抗 HAV 抗体の保有率は感染の機会の減少により低下しており、50 歳以下では抗体陽性者が極めて少なく、HAV 流行地域からの食材によって、旅行者などが HAV に感染する可能性は以前よりも増大している。海外では A 型肝炎流行地域からの輸入食材で感染が広がった報告もある。

来年は東京オリンピックも控えており、海外との人事交流も活発になることが予想される。ウイルス性肝炎について広く知見を集約しておきたい。

## 4. 肺炎球菌ワクチンの現状と今後の展望

川上 和義<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学分野

<sup>2</sup>東北大学大学院医学系研究科感染制御インテリジェンスネットワーク寄附講座

肺炎球菌は多糖から構成される厚い莢膜を有し、市中肺炎の重要な原因細菌の一つである。高齢者や、慢性心肺疾患、糖尿病など基礎疾患を有する患者では重症化することが少なくない。そのため、これらのハイリスク例ではワクチンによる予防が推奨される。

肺炎球菌感染では好中球による貪食殺菌が菌の排除に中心的な役割を担い、補体や抗体によるオプソニン化が重要となる。本菌は、補体の活性化や活性化補体の菌体への定着を抑制することで好中球の貪食に抵抗し、感染悪化の要因となる。そのため、現行のワクチンは莢膜多糖を抗原とし、莢膜に対する抗体を産生することで貪食殺菌を促進する。

現在わが国では、1988 年に承認された 23 価莢膜多糖ワクチン (PPSV23) と、2013 年に小児で定期接種化され、2014 年 6 月からは高齢者への接種が承認された 13 価コンジュゲートワクチン (PCV13) が使用されている。PPSV23 は、2014 年 10 月から高齢者を対象に定期接種化されている。

これらのワクチンは、免疫学的な作用機序が異なっている。PPSV23 は胸腺非依存性 (TID) 抗原であり、B 細胞からの抗体産生にヘルパー T 細胞を必要としない。TID 抗原に対する抗体産生では、免疫記憶の成立が期待できないとされている。一方、PCV13 は、13 価の莢膜多糖に無毒性変異ジフテリア毒素 CRM197 を結合しており、CRM197 に対するヘルパー T 細胞の活性化を誘導することで免疫記憶の成立が期待できる。

現在、高齢者を対象に作用機序の異なる 2 つのワクチンを接種できるが、その使い分けに関する明確な基準はない。2014 年から米国では、高齢者への PCV13 と PPSV23 の逐次接種が推奨されている。わが国では、2015 年に、日本感染症学会と日本呼吸器学会の合同委員会から「ワクチン接種に関する考え方」が示された。米国では、両ワクチンの逐次接種による予防効果について検証が進められており、近々その見直しが行われる予定である。

肺炎球菌の莢膜には 90 を超える血清型があり、現時点ではカバーできる血清型は限定的である。そのため、ワクチン血清型の肺炎球菌が減少する一方で非ワクチン血清型が増加する所謂セロタイププリプレシメントが臨床的に懸念されている。このように、現行の肺炎球菌ワクチンは優れた予防効果を示す一方で、カバーする血清型が限られることに起因する課題も浮かび上がっており、血清型に左右されない肺炎球菌由来のタンパク抗原からなる新規ワクチンの開発が進められている。これらは、PCV と同様に胸腺依存性抗原であるが、T 細胞抗原が肺炎球菌由来である点、ワクチンの標的が本菌の機能的タンパク質である点で

異なっている。

本講演では、免疫学的観点から、現行の肺炎球菌ワクチンの特性について解説するとともに、開発が進められている新規肺炎球菌ワクチンについても紹介したい。

## 5. *Clostridioides difficile* 感染症 (*Clostridioides difficile* Infection : CDI)

細川 直登

亀田総合病院臨床検査科・感染症科

*Clostridioides difficile* 感染症は、いわゆる抗菌薬関連下痢症の主な要因であり、入院中に起こる感染性の下痢症の中で最も多い疾患である。病原微生物である *Clostridioides difficile* は、以前は *Clostridium difficile* と呼ばれていたが、遺伝子による微生物の分類が進んだことにより、*Clostridium* 属とは別の属となり菌名が変更された。本疾患の診断は長い間困難が伴うものであった。培養法は感度は最も高いが、特異度は低く、毒素アッセイは特異度は高いが感度が低い問題があった。これを解決するために感度の高い、同菌が有する GDH (グルタミン酸脱水素酵素) を免疫学的に検出するアッセイが開発され、毒素アッセイと組み合わせた検査法が有用とされ、広く臨床応用されるようになった。

GDH でスクリーニングし、毒素で特定するという考え方であるが、GDH 陽性、毒素陰性となった場合に毒素非産生株であるか、毒素アッセイの偽陰性かが判断できない。このような場合には一旦培養を行い得られたコロニーを使用し、毒素アッセイを再度行うことにより感度と特異度を補完する方法が行われるようになった (二段階法)。近年、毒素遺伝子を直接便から検出する遺伝子検査法が開発され、欧米で広く使用されるようになり、日本でも保険承認されることとなった。しかし、遺伝子検査法が多用されるようになった欧米から、過剰診断・過剰治療の問題が提起されており、遺伝子検査法の適正使用が今後の課題となっている。

また、治療法においては、メトロニダゾールとバンコマイシンが長らく標準的な抗菌薬治療として用いられていたが、欧米で抗菌原性株が流行し、死亡率が高く、重症の場合は積極的にバンコマイシンを使用することが推奨されている。日本では現時点では高病原性株はほとんど検出されおらず、欧米と同じ基準で重症度を評価しバンコマイシンを積極的に使った方が良いかどうかは、検討の余地があると思われる。さらに新規抗菌薬としてフィダキソマイシンが臨床応用された。また、非抗菌薬治療として、抗 toxin B 抗体である、ベズロトクスマブが開発された。腸内細菌叢の乱れが要因であることから、腸内細菌叢を正常化するために他人の便を移植する便移植法が臨床応用された。抗菌薬治療と比較し、極めて治療成績が良いことが報告され、欧米では重症症例の治療法として選択肢の一つとなっている。しかし、倫理面や安全面での課題があり、日本で

は試験的な治療として検討されている段階である。

昨年、日本でも化学療法学会、感染症学会合同の診療ガイドラインが発表され、非専門家への情報提供を通じて診断、治療の標準化を図る努力が行われている。

本講演を通して、CDI 診断法の推移、検査の使い方、治療法の選択などについてまとまった知見を得ていただければ幸いである。

## 6. 感染症遺伝子検査の新たな展開

飯沼 由嗣

金沢医科大学臨床感染症学講座

適正な感染症診療の最終目標は、予後の改善であり、抗菌薬適正使用支援プログラム (ASP) は、感染症診療の中核である。抗菌薬適正使用を推進する上で、診断特に原因菌検索は非常に重要であり、治療前の微生物検査および結果判明に伴う治療の最適化の重要な根拠となる。なかでも細菌同定・感受性検査は golden standard といえるが、微生物の培養時間が律速となり、通常検体提出後 3 日目以後の報告となる。抗酸菌では、最大 8 週間の判定の遅延が生じる。これを打破するために開発された手法が微生物遺伝子検査である。当初、培養に時間がかかる菌 (抗酸菌) あるいは培養困難菌 (クラミジアなど) が主なターゲットとなっていたが、煩雑な検査プロセスや高価な機器が必要であり、特殊検査として一部医療機関で実施されるにとどまっていた。近年遺伝子検査は 2 つの方向の進歩が見られる。1 つは、多項目同時遺伝子検査であり、もう 1 つは Point of Care Testing としても実施できる迅速かつコンパクトな遺伝子機器である。ともに検体から直接検査可能な自動のシステムを有している。多項目同時遺伝子検査は、血液培養陽性ボトル、呼吸器病原体、消化管病原体、中枢神経病原体等で開発が進んでいる (Syndromic panel)。それぞれの検体中の微生物を一網打尽に検出し、原因微生物の同定を行おうとするものであり、一部のパネルでは、耐性遺伝子の同時検出も可能である。血液培養パネルはわが国においても保険適用となっている。遺伝子検査を含む迅速検査の臨床的有用性を評価したメタ解析では、ASP を行っている場合のみ死亡率低下が報告されており、迅速な結果報告のみならず、その評価と適切なフィードバックが重要である (Timbrook TT, CID, 2017)。呼吸器病原体では、ウイルスや非定型菌を中心としたパネルが、また消化管感染症では、一般細菌、ウイルス、原虫などの多様な病原体を同時検出可能なパネルが既に実用化されている。わが国では、*Clostridioides difficile* (CD) 毒素遺伝子を検出可能な遺伝子検査試薬が保険適用となり、迅速かつ高感度な CD 感染症診断に期待されている。コンパクトかつ超高速な遺伝子増幅システムの開発は、遺伝子検査を POCT として利用可能な機器へと進化させつつある。わが国では迅速抗原検査キットが広く普及しているが、遺伝子検査はそれを上回る精度が期待される。遺伝子検査導入における課

題として、検査コストが挙げられる。近年保険適用となった検査は、適切な運用評価のための施設基準も示されている。また、遺伝子検査は、パネルに搭載されている菌種が同定の限界であり、従来の培養検査やコストの安い抗原検査、導入が進みつつある質量分析装置など他の微生物検査とのバランスも重要である。

## 7. 梅毒

本田 まりこ

まりこの皮フ科

梅毒は、梅毒トレポネーマの感染による性感染症で、感染後数時間で血行性、リンパ行性に全身に広がり、3週間程度の潜伏期（第一潜伏期）を経て、初感染部位に初期硬結ついで硬性下疳が生じ、経時的に様々な臨床症状が出現する慢性全身性感染症である。かつては死に至る重大な性感染症であり、歴史上の著名な人物も感染していたという。梅毒患者数の報告は1948年から開始され、1950年には12万人もの患者が存在したが、その後ペニシリンの普及、赤線青線の廃止などから減少し、報告数は、年間に約11,000人となった。1999年より梅毒は5類感染症全数把握疾患に定められており、診断した医師は7日以内に最寄りの保健所に届け出ることが義務づけされた。様々な抗菌薬の普及と使用量の増加により梅毒は更に減少し、年間700人前後となり、あまり危険視されなくなった。しかし、2013年から増加傾向がみられ、昨年度は6,923人と1981年以降最高となり、昨年度の15週時点1,675人、今年度1,742人とその増加傾向は収まりを見せていない。MSMの患者だけでなく、若い女性に増加してきている。今のところ先天梅毒の増加はみられていない。この増加は、訪日外国人数と比例しているが、梅毒とT.pの遺伝子解析では外国人由来でのT.pであるという証拠は明らかにされていない。梅毒は早期顕症梅毒（第1期梅毒、第2期梅毒）、晚期顕症梅毒（第3期梅毒、第4期梅毒）、無症候梅毒、先天梅毒に分類される。診断は抗梅毒トレポネーマ抗体の免疫染色による梅毒トレポネーマの検出および補助診断として梅毒血清反応による。梅毒血清反応には牛の心臓より抽出したカルジオリピンを抗原とした方法（RPRカードテスト、RPR自動化法）と梅毒トレポネーマを抗原とした血清反応（TPHA、FTA-ABS法）があり、梅毒に罹患した場合、まずカルジオリピン抗体が上昇し、後から梅毒トレポネーマ抗体が上昇する。カルジオリピン抗体は、妊娠や感染症などで生物学的疑陽性を示すものがあり、その場合梅毒トレポネーマ抗体の結果を見て判定する。また、カルジオリピン抗体の抗体価の数値は治療に反映するが、梅毒トレポネーマ抗体は指標にならない。現在、いずれの方法も的手法ではなく、感度が高い自動測定器で測定されているため、感染間もない場合TPHAが先に陽転することがあるので、注意を要する。RPRの自動化法で従来の検査法1倍以上に相当するものは梅毒血清反応陽性であり、無症状の場合

16倍に相当するものは潜伏梅毒として届け出が必要となっている。また8倍以下に低下した場合を治癒とする治療はペニシリンが第1選択薬であるが、神経梅毒を除いて、世界的にベンザチンペニシリン筋肉注射が標準治療薬として用いられている。しかし、本邦ではアナフィラキシーショック患者が多いために、市場に出されなくなり、本邦での治療法は現在検討中である。

## 8. ダニ媒介性感染症（SFTS含む）

中村 茂樹

東京医科大学微生物学分野

ダニ媒介性感染症とは、病原体を保有するダニに咬まれることで発症する感染症である。本邦では古くからリケッチャ感染症であるつつが虫病や日本紅斑熱、細菌感染症であるライム病が知られていた。また2011年に中国で新興ウイルス感染症として報告された重症熱性血小板減少症（severe fever with thrombocytopenia syndrome : SFTS）は、2013年の国内初症例の確認後、西日本を中心に相次いで報告されている。その他にも本邦で確認されているダニ媒介性感染症は野兎病、回帰熱、ダニ媒介性脳炎、グローバル化による輸入ダニ媒介性感染症など多岐に及び、その多様性から診断および治療方針決定の際には、より慎重な対応が必要である。一方、国立感染症研究所から公表されている発生動向調査によれば、つつが虫病、日本紅斑熱、SFTSは毎年一定数の患者発生が認められており、特に日本紅斑熱は右肩上がりの増加を示している。この要因としてダニを付着した野生動物の移動による感染地域の拡大ならびにレジャーやリゾート開発など人間の生活圏の拡大が考えられることから、医療関係者のみならず、一般市民を巻き込んだ疾患ならびにマダニ対策への啓発が求められる。本講演では、ダニ媒介性感染症の中でも初期症状による鑑別が特に難しいとされるつつが虫病、日本紅斑熱、SFTSに焦点をあて、実際の症例を呈示しながらその臨床像と最近の話題について、文献的考察を交えて概説する。

## 9. 職業感染対策

松永 直久

帝京大学医学部附属病院感染制御部

医療現場で働く人は病原体に曝露されるリスクが高く、職業感染を被るリスクが高いといえる。一方で、医療現場で働く人自身が病原体を周囲に曝露し、同僚などにとっての職業感染の感染源となるリスクも存在する。職業感染対策ではこの両面を視野に入れて実践していくことになる。そして、平時の備えが特に大切という点は、人間が行う様々な活動と変わらない。

職業感染対策は感染制御部門だけで円滑に進められるものではなく、職員の健康管理部門、事務部門、委託業者などの各関連部門も含めた対応が必要となる。

職業感染対策の主な対象としては、ワクチンで予防でき

る疾患（B型肝炎、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘、インフルエンザ）、結核、針刺し・切創および皮膚・粘膜曝露が挙げられる。他に、流行性角結膜炎や感染性胃腸炎などの一般的な市中感染に職員が罹患した場合の対応を求められることもある。一方で、侵襲性髄膜炎菌感染症のような稀で重篤な疾患の患者に関わった職員への対応を迫られることもある。また、手術検体の取り扱いや剖検の実施を行う病理部のような特殊な部門でも職業感染対策は必要になってくる。

いずれの場合であっても、曝露前の準備、曝露直後の対応、曝露直後対応終了後のフォローの3つの場面について平時から備えていることで、実際に事例が発生した場合でも迅速に対応することが可能になる。しかし、実際に対策を進めていくなかで、職員の個人情報への配慮、就業制限の問題、曝露者が妊婦であったときの対応などで特段の留意が必要になることもある。

本講演では具体例も挙げながら、職業感染対策の実践について述べて行きたいと考えている。

## 10. 免疫不全患者における感染症の考え方（HIV感染症を除く）

冲中 敬二

国立がん研究センター東病院総合内科

現在日本は超高齢者社会へと突入し、2016年には糖尿病患者が1,000万人を超えるなど、市中における易感染者が増えてきている。また、国民の2人に1人が罹患するとされるがんの治療は外来化学療法へと移行してきていることや、がんや自己免疫疾患における新薬の登場が市中の易感染患者増加に拍車をかけている。

このような易感染患者が日当直中に感染症疑いで外来を受診した場合どのように考えればよいか。易感染症患者という理由で、“とりあえず広域抗菌薬を開始して様子を見る”という戦略は抗菌薬の適正使用という面だけでなく、患者の予後に悪影響を与えかねない点で避けるべきである。なぜなら、ニューモシスチス肺炎のように特殊な治療を必要とする病原体を考慮しなければならない場合もあるからである。

感染症診療では患者背景・身体所見等から感染臓器、病原体を推定し治療方針を決定する。易感染という背景は“患者背景”の一つであり、方針を決めるうえで非常に重要な情報である。この易感染性を好中球減少・機能不全、細胞性免疫不全、液性免疫不全、粘膜・バリア障害という4つの免疫不全に分類して考えると理解しやすくなる。それぞれの免疫不全の種類によって問題となる病原体に特徴があるためである。例えば目の前に肺炎の患者がいた場合に、抗がん剤治療後で好中球減少があれば、精査と同時に抗緑膿菌作用のある抗菌薬を速やかに開始する必要がある。好中球減少が長期となれば侵襲性肺炎アスペルギルス症などにも注意が必要となる。一方、大量長期のステロイド投与歴

がある場合など細胞性免疫不全がある場合には細菌感染以外にもニューモシスチス肺炎や侵襲性肺炎アスペルギルス症、サイトメガロウイルス肺炎など、通常の抗菌薬では太刀打ちできない疾患も鑑別の上位にあげる必要が出てくる。脾臓摘出後であれば、上気道炎様症状であっても侵襲性肺炎球菌感染症を念頭に置いた慎重な対応が不可欠となる。一方、今後ステロイドを使用する場合には細胞性免疫を念頭にニューモシスチス肺炎の予防投与を行ったり、脾臓摘出後では液性免疫不全を念頭に脾臓後に肺炎球菌ワクチンを接種したりするなどの予防対策を検討することもできる。

糖尿病や肝硬変、腎不全など上記の免疫不全の分類にうまく当てはまらない病態も存在するが、それぞれに感染症の特徴が知られている。これらの易感染病態に、高齢化や免疫抑制剤、抗がん剤治療などの因子が加わることによって、何らかの免疫不全が顕在化してくる場合もある。また、がんや自己免疫性疾患治療における新規分子標的治療薬では市販後に感染性合併症が問題となることがある。インフリキシマブにおける結核やリツキシマブにおけるB型肝炎再活性化などは記憶に新しい。今後も新規の薬剤の登場や新たな組み合わせの治療の出現に伴う予期せぬ感染性合併症の出現にも注意が必要である。

## 11. インフルエンザ：最近の話題

石田 直

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科

2018～2019年シーズンのインフルエンザは、前シーズンが、当初よりA型、B型の両方が混在してみられたのに対して、B型は非常に少数で、A(H1N1)pdm09とA(H3N2)の検出がほとんどであった。流行の終息は例年に比して早かった。

2018年度における、インフルエンザの治療についての最大のトピックは、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害という新しい機序による抗ウイルス薬のパロキサビルマルボキシル（ゾフルーザ<sup>®</sup>）が上市され、実際の臨床現場で広く使用されたことである。当薬剤は1回の経口摂取で治療が完結し、臨床効果はオセルタミビルと同等であるが、ウイルス力価を早期に減少させる。その一方で、治験の段階から、アミノ酸変異が10～20%に生じることが知られており、注意喚起がなされていた。2018～2019年シーズンの国立感染症研究所による耐性サーベイランスでも10%程度のアミノ酸変異によるパロキサビル耐性が報告されており、また耐性ウイルスはパロキサビル未投与の患者からも検出されており、ヒト→ヒト感染が疑われる。耐性ウイルスの臨床経過に与える影響については未知の部分が多いが、今後の推移に留意していく必要がある。

インフルエンザは、自然軽快傾向のみられる上気道炎様症状から生命の危機におよぶ呼吸不全例まで、幅広い臨床像を呈する疾患である。抗ウイルス薬の効果については、

Chochrane Review 等から、有熱期間を短縮するが重症化予防には寄与しないとする報告がなされ、健常者には投与しないとする考えもあるが、その後、ノイラミニダーゼ阻害薬は、下気道感染や入院を抑制するというエビデンスが次々と発表されている。また、WHO の 2017 年度の Public Health Research Agenda for Influenza のなかでは、「日本では、医療機関を受診したほとんどのインフルエンザ様疾患患者は早期に迅速診断検査を受け、陽性の場合、全例がノイラミニダーゼ阻害薬による治療を受けている。2009 年のパンデミックで、日本では多くの患者が出たにもかかわらず死亡率が低かったが、早期のノイラミニダーゼ阻害薬治療を全例に実施したことによるものであった」と述べられている。

日本呼吸器学会では、2015 年より、インフルエンザ関連で入院した例や肺炎を併発した例をインターネットで登録するサーベイランスを行っている。登録患者の多くが高齢者であり、合併症を有している。このサーベイランスによる重症インフルエンザ患者の現況を紹介したい。

## 12. PK/PD 理論を考慮した抗菌化学療法

### 杉山 昌宏

独立行政法人労働者健康安全機構福島労災病院薬剤部

現在、耐性菌の増加や易感染性宿主の増加による難治性感染症、新規抗菌薬の開発の停滞が問題となっている。そこで、現存の抗菌薬をいかに効果的に使用するのが重要となる。

抗菌化学療法における PK/PD とは、薬物動態 Pharmacokinetics (PK) と薬力学 Pharmacodynamics (PD) を組み合わせることにより、抗菌薬の有効性や安全性の観点から、最適な用法・用量を設定し、適正使用を実践する考え方である。

抗菌薬が効果を発現するには当然、抗菌薬の濃度が Minimum Inhibitory Concentration (以下 MIC) を超える必要がある。時間依存性の場合、血中濃度が MIC を超える時間が長ければ効果的であり、濃度依存性の場合、MIC を超える時間の長さよりも、有効な濃度を得ることが効果的である。効果の具体的な指標として、①MIC を超える時間の長さ [Time above MIC] が投与間隔の何%であるか②Cpeak や Cmax が MIC の何倍であるか (Cpeak/MIC や Cmax/MIC) ③AUC が MIC の値の何倍であるか (AUC/MIC) などが有用であり、MIC と薬物動態パラメータを組み合わせたこれらの指標が PK/PD パラメータと呼ばれている。

最近では、Protocol Based Pharmacotherapy Management (以下、PBPM) を生かして PK/PD 理論を考慮した抗菌化学療法を行っている施設も増えている。

当院で経験した PK/PD 理論を考慮した抗菌化学療法についても考えてみた。

## 13. 2018 年 JANIS データからみる薬剤耐性菌の動向

川上 小夜子<sup>1</sup>、矢原 耕史<sup>1</sup>、柴山 恵吾<sup>1,2</sup>、菅井 基行<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

<sup>2</sup>国立感染症研究所細菌第二部

2018 年に厚生労働省院内感染サーベイランス (Japan Nosocomial Infection Surveillance : JANIS) の検査部門で集計対象となった医療機関数は 1,947 施設であり、前年より 152 施設増加した。増加のうち 130 施設は 200 床未満の医療機関で、近年 200 床未満の参加が急増している。

入院検体での MRSA 分離患者数は 18 万人を超えている。ブドウ球菌分離患者数に占める MRSA 分離患者数の割合は、2008 年の 60.0% から低下傾向を示し、2016 年に 47.7% まで低下した。しかし、2017 年 47.7%、2018 年 47.5% と低下率の鈍化が見られている。MRSA の分離割合を 200 床以上と 200 床未満の医療機関に分けて集計すると、2018 年には 200 床以上で 46.2%、200 床未満で 56.5% と 200 床未満での分離割合が高く、病床数別集計を開始した 2014 年以降同様の傾向が続いている。外来検体での MRSA は 31.0% であった。

入院検体での VRE 分離患者数は 697 人であり、腸球菌に占める VRE の割合は 0.3% で 2014 年以降一定であった。外来検体では 0.08% であった。入院検体での MDRP 分離患者数は 1,082 人で減少傾向であり、分離割合も 2008 年の 2.7% から 0.6% へ低下した。MDRA 分離患者数は 99 人で前年より 19 人増加したが、分離割合は前年と同率の 0.3% であった。

入院検体での CRE 分離患者数は 2017 年まで減少傾向であったが、2018 年の分離は 9,304 人で前年より 1,732 人増加し、分離割合は前年の 0.8% から 1.2% に上昇した。病床数別にみると、200 床以上の医療機関での分離割合は 1.4%、200 床未満では 0.4% と 200 床以上が高かった。

入院検体での第三世代セファロスポリン耐性大腸菌と肺炎桿菌の分離患者数は、各々 92,653 人、14,858 人であった。分離割合は各々 23.2% (前年比 5.8% 増)、8.1% (前年比 2% 増) で、2008 年と比較すると大腸菌では 5.7% から 4.1 倍上昇し、肺炎桿菌では 3.2% から 2.5 倍上昇している。200 床以上と 200 床未満での分離割合を比較すると、大腸菌では各々 22.3%、30.0%、肺炎桿菌では 7.7%、11.4% と 200 床未満での分離割合が高かった。外来検体での第三世代セファロスポリン耐性大腸菌は 17.0%、肺炎桿菌は 4.6% であった。

入院検体でのフルオロキノロン耐性大腸菌分離患者数は、133,170 人で前年より 11,593 人増加した。分離割合は 33.3% (前年比 1.3% 増) であり、2008 年の 16.4% から 2 倍に上昇している。病床数別の分離割合は、200 床以上が 32.1%、200 床未満が 42.0% で 200 床未満が高かった。外来検体でのフルオロキノロン耐性大腸菌は 29.5% であった。

2018 年に入院検体から分離された薬剤耐性菌の動向と

して、MRSA 分離割合の下げ止まり、CRE 分離患者数の再増加、第三世代セファロスポリン耐性大腸菌分離患者数の大幅増加が特徴的であった。また、病床数別に分離割合を比較した場合には、MRSA、第三世代セファロスポリン耐性大腸菌と肺炎桿菌、フルオロキノロン耐性大腸菌では200床未満の医療機関での分離割合が高く、CREは200床以上での分離割合が高かった。

## 14. 小児科外来におけるRSウイルス感染症診療の現況

山崎 勉

若葉こどもクリニック

RSウイルスは、細気管支炎、気管支炎、肺炎の原因微生物として重要である。本講演では、「小児呼吸器感染症診療ガイドライン」(日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会)、「日本におけるパリビズマブの使用に関するコンセンサスガイドライン」(日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会)を念頭に、小児科領域におけるRSウイルス感染症の現況に関して、実地医家の立場より概説したい。

1. RSウイルス感染症の疫学 わが国におけるRSウイルス感染症に、気象条件等による年毎変動や地域ごとの流行が観察されている。RSウイルスは従来11~2月に流行する感染症であったが、近年は夏季より流行が生じたり、地域により通年性にRSウイルス感染症が報告されている。この疫学的変動は、小児科外来においてRSウイルス感染症に留意すべき機会が増加していることを意味する。RSウイルス感染症は2歳未満の乳幼児に多いが、年長児や成人においても感染症が見られ、RSウイルス感染ハイリスク児への感染源として留意する必要がある。RSウイルス迅速診断検査の保険適用は、入院症例及び1歳未満の乳児に限定されている。2. RSウイルス感染症の診断・治療・予防 RSウイルス感染症の診断には、ウイルス分離法、抗原検出法、遺伝子検査法、等があるが、外来診断においてはイムノクロマト法が簡便で有用であり、種々の検査試薬が使用可能である。RSウイルス感染症の治療は対症療法が主体であり、RSウイルス特異的な抗ウイルス薬は開発途上にある。米国で認可されているリバビリン吸入剤は、高価格で臨床効果も限定的とされる。抗RSウイルスモノクローナル抗体であるパリビズマブは、RSウイルス感染症の予防に有効であり、早産、慢性肺疾患、先天性心疾患、Down症候群、免疫不全の児が適応となる。一方で、前述したRSウイルス感染症の疫学的変動は、パリビズマブの投与期間に影響を及ぼし、地域の疫学状況を考慮したきめ細かい対応が必要とされる。3. 細菌混合感染 RSウイルス感染症には、原則として抗菌薬投与は必要ないが、細菌との混合感染や二次感染には留意する必要がある。RSウイルスによる急性細気管支炎患児に対する、抗菌薬による二次的な細菌感染予防効果は否定的であるが、*in vitro*の検討で肺炎球菌あるいはインフルエンザ菌による前処理を

施行すると、RSウイルスの複製が増強されるとの報告がある。また、RSウイルス感染症で入院した患児において、17.5~44%で下気道より肺炎球菌およびインフルエンザ菌が検出されている。私どもの検討でも、RSウイルス感染症患児由来の洗浄喀痰培養より検出された細菌は、肺炎球菌、インフルエンザ菌であった。呼吸器症状の重症度等より、細菌の混合感染が疑わしい場合は、これらの細菌に有効な抗菌薬療法を検討する。

## 15. HIV感染を初診時に見落とさないための注意点

上田 晃弘

日本赤十字社医療センター感染症科

HIV感染症に対する抗HIV療法は飛躍的な進歩を遂げている。強力な抗ウイルス効果を有し、かつ副作用は少なく内服回数や錠数も少ない薬剤が実用化され、高い治療成功率を期待することができるようになってきている。このため、HIV感染症の診断がつけば有効な治療を行うことができる。ただし、HIV感染症の診断が早期につかず、CD4が低下し、病状が進行した状態で診断されると、抗HIV療法による免疫の回復にも時間がかかり、十分な免疫の回復の達成が困難な例もみられる。このため、できるかぎり早期にHIV感染症を診断し、免疫の保たれた状態で早期の抗HIV療法による治療を導入することが、患者予後の改善に寄与するものと考えられる。医療機関におけるHIV感染症の診断のきっかけとしては、大きく分けて日和見疾患を発症した際に診断する、性行為感染症に罹患した際に診断する、急性HIV症候群(acute retroviral syndrome)を発症した際に診断する、スクリーニングで診断する、のいずれかになると考えられる。

HIV感染症の診断のきっかけとなりやすい日和見疾患としては、ニューモシスチス肺炎、カンジダ食道炎、結核、悪性リンパ腫などがあげられる。これらの疾患が疑われた場合にはHIV感染症の可能性を想定して検査を行うことが必要である。HIV感染症の主たる感染経路は性行為感染であり、同様の感染経路を有する性行為感染症を発症した患者ではHIV感染症についても検索を行いたい。具体的には、梅毒、淋菌やクラミジアによる尿道炎、A型肝炎などのウイルス肝炎などがあげられる。急性HIV症候群は感染後早期にみられるインフルエンザ様症状であるが、非特異的な症状が主体であり、HIV感染症のリスクファクターの有無などを聴取することにより本病態を想定しやすくなるかもしれない。上記に加え、全くHIV感染症に関連のない患者が医療機関を受診した場合にスクリーニング検査で診断される例もみられる。

HIV感染症はできれば日和見疾患を発症する前に診断されることが望ましいが実際には容易ではないことも多い。HIV感染症の早期診断について考察したい。



## 1. 抗菌薬の副作用・薬物相互作用の基礎知識

久道 周彦

東北大学病院薬剤部

抗菌薬に限らず、医薬品は医師の処方に基づき適正に使用された場合であっても、アレルギー、毒性など副作用の発現を避けられない場合がある。医療スタッフが、抗菌薬の副作用や薬物相互作用を理解することで、より有効で安全な感染症治療が可能になる。

全ての抗菌薬に副作用が存在することから、同一系統の抗菌薬による副作用発現を回避するには、入院時や治療開始前の薬剤師による副作用歴の確認が極めて重要である。また、副作用の重篤化を防ぐために、発症が考えられる副作用を予測し、薬剤師が投与患者へ副作用の初期症状を指導すると共に、注意すべき臨床症状や検査値について医療スタッフ間で共有する必要がある。

抗菌薬の副作用を予測するには、抗菌薬を系統別に分けて発生頻度の高い副作用を理解する必要がある。また、抗菌薬の副作用の発現は、血中濃度に依存するものと、依存しないものがあり、この違いは副作用対策を考える上で重要である。例えば、ペニシリン系抗菌薬によるペニシリンアレルギーの発現は、血中濃度非依存的であり、事前の問診（副作用歴の確認）の結果から抗菌薬を変更する以外に防ぐことは困難である。また、副作用の発現が血中濃度に依存する例として、バンコマイシンによる腎機能障害がある。副作用の発現が血中濃度に依存する場合は、TDM（Therapeutic Drug Monitoring）を行うことで副作用を防止し、重篤化を回避することが出来る。薬疹や下痢のように自覚症状を伴う副作用は、薬剤師による患者への指導が重要である。薬剤性肝障害は自覚症状の乏しい副作用であるが、この場合は定期的な検査の実施が必要である。

薬物（食品）との相互作用は、薬物の吸収、分布、代謝および排泄のいずれの過程においても起こり得るが、代謝過程における相互作用が最も多い。特に、薬物代謝酵素であるシトクロム P450 (CYP) の「阻害」と「誘導」が、薬物相互作用の主な原因となる。

抗菌薬を投与する場合は、薬剤師が服薬状況を確認した上で、服用している薬剤との相互作用の有無を確認する必要があり、相互作用が考えられる場合は、抗菌薬の投与期間中は併用薬を他剤に変更することを提案すべきである。

抗菌薬の薬物間相互作用の例として、抗菌薬は、正常な腸内フローラに影響を与え、それによりビタミン K の吸収を阻害することで INR を延長することが知られており、ワーファリンとの併用時は PT-INR を測定し、ワーファリンの投与量を減量する必要がある。また、抗菌薬は食品との相互作用に注意が必要であり、乳製品とニューキノロン系薬、テトラサイクリン系薬、セフェム系薬を併用することで、抗菌薬の成分と乳製品の  $\text{Ca}^{2+}$  がキレート結合し、抗

菌薬の吸収を阻害することが知られている。

## 2. 経口抗菌薬（セファロsporin系薬・マクロライド系薬・キノロン系薬）

中居 肇

大館市立総合病院薬剤科

2013年における経口抗菌薬の使用割合は、セファロsporin系薬が27%、マクロライド系薬が33%、フルオロキノロン系薬が19%と全体の約80%を占めていた。薬剤耐性（AMR）対策アクションプランでは経口抗菌薬使用量を50%減少させることが目標値として掲げられ、各施設で様々な取り組みが行われている。AMR 臨床リファレンスセンターの報告（厚生労働省委託事業）によると、2017年の抗菌薬販売量は2013年と比較して全体で7.8%の減少がみられ、経口抗菌薬はセファロsporin系薬、マクロライド系薬、キノロン系薬がそれぞれ、14.2%、13.5%、9.1%の減少がみられる。AMR 対策アクションプランの目標値を達成するためには、不適切な投与を見直すことにより使用量を減少させることは重要だが、必要な場面では従来通り使っていくべき薬剤でもある。

経口抗菌薬を選択する際に注意する点は、1) 服薬コンプライアンスが良好（投与回数が少ない）2) Bioavailability 3) 相互作用 4) 投与禁忌（妊婦、授乳婦など）5) 効果（耐性を考慮した選択）6) 副作用などがあげられる。65歳以上の高齢者人口が総人口に占める割合は2018年には28%となり、投与回数の少ない、Bioavailability の高い経口抗菌薬を選択する機会が増加してくることが考えられる。また、他の服用薬剤との相互作用を考慮しながら、患者の特性に合った薬剤の選択も重要である。本セミナーでは、セファロsporin系薬、マクロライド系薬、キノロン系薬の薬学的な特徴にフォーカスをあてながら、相互作用や投与禁忌の症例、耐性化の話題も交えて経口抗菌薬を考えてみたい。

## 3. 病院・施設における消毒薬の実践使用

河村 真人

東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室

医療施設や介護施設等における感染対策の一つに消毒がある。消毒薬の対象は、環境と生体に大きく分けられる。本レクチャーでは、環境に使用される消毒薬の殺菌力を考慮した実践使用を中心に取り上げる。

現在の環境消毒の考え方は、薬剤耐性の黄色ブドウ球菌や緑膿菌などの他、ノロウイルスおよび *Clostridioides difficile* 感染症が発生した場合に、手指が高頻度に接触する環境表面に絞って消毒薬を用いることが一般的となっている。したがって、院内環境全般に日常的な消毒を実施することは減ってきている。多種多様な病原性微生物が医療関連感染症の原因菌として病院環境中に存在することから、その消毒方法は確実に殺菌をする必要がある。主な消毒薬は、

グルタラルやフタラルなどの高水準消毒薬、アルコールや次亜塩素酸ナトリウムなどの中水準消毒薬およびクロルヘキシジンや第四級アンモニウム塩などの低水準消毒薬であるが、これらの消毒薬は古くから使用されており、細菌やウイルスに対する殺菌力を意識せずに使用されている。

本講演では、消毒薬に抵抗性を示す細菌やウイルスなどの最新知見を含めた最適な消毒薬の選択について考察していきたい。

#### 4. MRSA 感染症の基本と実践

藤田 崇宏

独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター感染症内科

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 以下 MRSA) は医療関連感染症の主たる原因微生物として重要な位置を占めている。MRSA が原因微生物となる感染症において頻度が高くかつ最も治療に難渋するのが血流感染症と骨軟部組織感染症である。S. *aureus* 菌血症患者においては感染症専門医の介入が予後を改善することが知られているが、感染症専門医のいない施設であっても、抗菌薬適正使用支援チームとして多職種で介入することで予後が改善されることが期待される。また近年は遺伝子検査の普及に伴い、血液培養の陽性化から適切な抗菌薬の選択への時間の短縮も可能となりつつある。MRSA 菌血症に対してはバンコマイシンとダプトマイシンが第一選択薬として国内外のガイドラインで推奨されている。グリコペプチド系抗菌薬を用いる場合には薬剤師による Therapeutic drug monitoring: TDM が必須であり、腎機能障害などの副作用を軽減し予後を改善することが期待される。MRSA 菌血症の診療に際して最も重要な要素は異物の除去・ドレナージと合併症の検索である。カテーテルの抜去、血液培養の再検による陰性化の確認、心臓エコーによる心内膜炎の除外とともに、椎体炎や腸腰筋膿瘍の合併が疑われる場合には速やかに画像検索を行い、ドレナージを検討しなければならない。

MRSA の単純菌血症に対しては血液培養の陰性化から最短で2週間、複雑性菌血症であれば4週間の治療期間が推奨されている。骨軟部組織感染症や膿瘍形成があればさらに4週間を超えて月単位の治療が必要になることがあるが、近年はこれらの疾患の治療期間についても短縮が試みられている。長期治療を行うには抗MRSA作用を有する内服抗菌薬の活用が鍵になる。内服治療を成功させるにはこれらの薬剤の感受性や副作用、相互作用のプロファイルについて通じておく必要があり、多職種で連携することで治療の成功率を高められると考えられる。

#### 5. AMR 時代のカテーテル関連菌血症

田邊 嘉也

新潟県立新発田病院

血管内留置カテーテル患者における血流感染症は比較的

よく遭遇する感染症である。

本感染症はデバイスの適切な管理をすることでその発症を低下させることができるため早くから院内感染対策チーム (ICT) による感染予防アプローチが行われてきた。CDC ガイドラインをはじめ環境感染学会等でガイドラインが発行されるなかで、それらを各施設が自施設の状況でアレンジするなどしている。そして感染対策防止加算の新設により多くの施設で ICT が組織され、さらに相互チェックが行われることで各施設間での差異も減少していることが想定される。

近年では世界的な薬剤耐性菌 (AMR) のひろがりやが問題となるなかで抗菌薬の適正使用の重要性が認識され、抗菌薬適正使用支援 (AS) 加算が新設されることで ICT につづき抗菌薬適正使用支援チーム (AST) が組織される状況となりカテーテル関連菌血症の発症後の対応についても AST が介入している施設が増えている。自身は長らく大学病院で感染対策を担当しつつ AS 加算開始前の AST の立ち上げを行った。その後2017年途中から現在の地域総合病院へ異動したことで2018年から開始となった AS 加算にともなう AST の立ち上げにも関与し、二つの異なる施設での対応を経験した。カテーテル関連菌血症については ICT, AST 双方からのアプローチが非常に有効な感染症であり、カテーテル関連菌血症の普遍的な重要事項を紹介しつつ現在の ICT&AST による施設感染対策の活動の重要性について概説し、ベーシックレクチャーということで各種エビデンスにもとづく対応法について理解を深めてもらえれば幸いである。

#### 6. 骨髄炎

松下 和彦<sup>1</sup>, 鳥居 良昭<sup>2</sup>, 仁木 久照<sup>2</sup>

<sup>1</sup>川崎市立多摩病院 (指定管理者: 聖マ医大) 整形外科

<sup>2</sup>聖マリアンナ医科大学整形外科学講座

黄色ブドウ球菌は、宿主 (ヒト) の細胞外のスペース (間質) のみで増殖できる細胞外寄生菌とされてきた。しかし、細胞内寄生菌である結核菌と同様に、黄色ブドウ球菌はヒトの細胞内にも侵入して寄生できる細胞内寄生菌でもあり、骨芽細胞内にも寄生するとの *in vitro* の報告が散見される。最近では、骨細胞内に侵入するとの *in vitro* の報告もある。

ヒト骨芽細胞内の MSSA に対する各種抗菌薬の抗菌活性を調べた報告によると、VCM, DAP では生菌数は有意に減少せず、TEIC (p=0.002)、および FOM, LZD, RFP, CLDM, OFLX (各 p < 0.0001) では有意に減少し、RFP, CLDM, OFLX で最も著明に減少している。これらの結果より、骨芽細胞内への移行性は VCM, DAP で不良、TEIC, FOM, LZD は移行性あり、RFP, CLDM, OFLX では非常に良好と考えられる。RFP は細胞内・外で増殖する通性細胞内寄生菌である結核菌の治療薬であり、骨芽細胞内への移行性も良好と考えられる。最近の報告では、TZD も骨芽細胞内へ移行するが、移行性は LZD と同様に

低いとされている。

整形外科領域におけるブドウ球菌によるインプラント感染症治療のRCTで、RFPを併用すると有意に温存率が高まるとの報告がある。さらに、黄色ブドウ球菌による人工膝関節置換術のSSIの治療でRFP併用群と非併用群を比較し、RFP併用群の方が有意に再発率が低かったとする報告がある。この様に、RFPを併用すると治療成績が向上することが明らかとなっている。VCM, DAPの骨芽細胞内移行性は不良である。LZD, TZDはヒト細胞内への移行性はあるものの単剤で十分かは明らかではない。この様に抗MRSA薬単剤で骨芽細胞内・外のMRSAに十分に対応するのは困難である。

しかし、骨芽細胞内移行性が不良な抗MRSA薬とRFPを併用した場合、骨芽細胞内へはRFPのみが移行することになる。したがって、骨芽細胞内のMRSAが耐性化することが懸念されている。MRSA骨髄炎では、耐性化防止の観点から骨芽細胞内移行性がある程度あるLZD, TZDと骨芽細胞内移行性がよい抗菌薬(RFP, ST合剤, MINO)との併用がよい可能性がある。また、菌量が多い時にRFPを使用すると耐性化しやすいとされており、術後は浸出液が減少してから併用した方がよいとの意見もある。IDSAのガイドラインでは、人工関節周囲感染術後の抗菌薬投与期間として、RFPとの併用を人工股関節で3ヵ月間、人工膝関節では6ヵ月間を推奨している。今後、RFPの長期投与が適切か否かの検証も必要である。

## 7. 抗酸菌感染症のピットフォール Case based discussion

皿谷 健

杏林大学呼吸器内科

抗酸菌感染症はすべての医師が遭遇する可能性のある疾患であるが、典型例と非典型例の振幅が大きい疾患であると考えている。診断が時に難しく宿主の免疫状態に応じて、種々の病歴、画像所見を呈することがあるためである。筆者も診断において、何度も痛い思いをしてきた。様々なプレゼンテーションを呈した症例を中心に、ピットフォールも交えて提示したい。

## 8. 呼吸器感染症（成人）～エンピリック治療で、どこまでnarrow（狭域）の抗菌薬を選択できるか！～

三木 誠, 徐 東傑, 川口 陽史, 清水川 稔

仙台赤十字病院

呼吸器感染症の基礎知識

呼吸器は“動物における外呼吸に関与する器官”であり、鼻腔、咽頭・喉頭、気管・気管支、肺、胸郭が該当する。よって、呼吸器感染症とは、鼻炎、咽頭炎、喉頭炎、気管炎、気管支炎、肺炎、胸膜炎・膿胸であり、ウイルス、一般細菌、抗酸菌、真菌、寄生虫などが原因微生物として関

与する。一般的には、外界に近い領域ほどウイルス感染が多く、宿主の免疫状態、器官の構造破壊による物理的バリアの破損、誤嚥、基礎疾患により、原因菌が異なってくる。例えば、市中肺炎では病原性の強い外来性の菌が多く、院内肺炎は病原性の弱い常在菌（定住菌、日和見病原体）や耐性菌（MRSA, ESBLs産生菌, MDRPなど）が多い傾向にあり、医療・介護関連肺炎はその中間に位置する。

本セッションでは肺炎を中心に治療の基本的考え方、応用戦略に関して説明する。

肺炎のルーチン治療

市中肺炎の場合、耐性でない通常の細菌性肺炎や非定型肺炎が多いため、経口薬ではβラクタマーゼ配合ペニシリン系薬またはレスピラトリーキノロン薬を、注射剤ではSBT/ABPC, CTRX（またはCTX）, LVFXの中から選択してエンピリック治療を開始する。

医療・介護関連肺炎と院内肺炎で、誤嚥性肺炎、疾患終末期、老衰状態（人生の終末期）に該当しない症例では、次に敗血症の有無、重症度判定、耐性菌リスクについて評価する。重症度が低く耐性菌リスクも低ければ市中肺炎と同じ狭域抗菌薬治療から始めるescalation治療を行う。重症または耐性菌リスクがある場合には広域抗菌薬治療（TAZ/PIPC, MEPM, DRPM, BIPM, IPM/CSなど）から始めるde-escalation治療が推奨され、特に重症+耐性菌リスクありの患者には多剤併用によるエンピリック治療を行う。

日本では結核の罹患率は（人口10万対）13.3（平成29年）まで減少したものの、結核患者が紛れ込み肺炎と鑑別困難なケースがある。特に救急患者ではその頻度が高く、キノロン系抗菌薬の適応には注意を要する。

戦略的治療

重症肺炎は、予後不良の肺炎と定義され、たとえば短期死亡率（1ヶ月後の死亡率）が高い肺炎群を意味するが明確な基準はない。病態としてはvital organ（生命の維持に必要な不可欠な重要な臓器）である肺で広範囲に過剰な炎症が生じて呼吸不全が進行し、急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome: ARDS）や重症敗血症を合併して全身状態が悪化し、ICUまたはそれに準ずる場所で管理すべき肺炎が該当する。重症肺炎患者では通常の抗菌薬治療だけでは軽快しないことが懸念され、過度な炎症をコントロールできていないことが疑われる症例に対してはオプション治療としてステロイド薬やマクロライド系薬の経静脈的な投与の併用を検討すべきである。

## 9. クラミジア・淋菌

山岸 拓也

国立感染症研究所感染症疫学センター

*Chlamydia trachomatis* や *Neisseria gonorrhoea* は尿道炎や子宮頸管炎の主な起因微生物であり、日常臨床でもしばしば遭遇する感染症である。両疾患には感染症としての共通

点も多いが、それぞれの疾患に特徴的な点もある。ここでは、両疾患の疫学、診断、治療、予防について紹介する。

*Chlamydia trachomatis* による性器クラミジア感染症は、世界でもトリコモナスに次いで最も多い感染症といわれている。国内約1,000の性感染症定点医療機関からの定点当たり報告数は近年横ばいが続いているが、人口当たりで見ると2016年以降男女ともに20歳代で増加してきており、今後の動向に注意が必要である。感染すると、無症状の場合も多いが、発症する場合1~3週間後に排尿時痛やおりもの変化などを起こしてくる。ある血清型で起こる鼠径リンパ肉芽腫は国内感染例はまず認めることはない。咽頭感染は症状を出すことは珍しいが、感染伝播に大きく寄与すると考えられている。診断は感染部位からの検体に対するPCR、TMA、SDA等の核酸検出法で行われる。治療はマクロライド系（アジスロマイシン1g内服単回投与等）、テトラサイクリン系（ドキシサイクリン100g内服1日2回7日間等）、フルオロキノロン系（レボフロキサシン500mg内服1日1回7日間等）が用いられる。いくつかの先進国で導入されているスクリーニングに関しては、導入後にクラミジア有病率が減らないことが近年報告されてきており、公衆衛生的な位置づけが議論されている。

*Neisseria gonorrhoea* による淋菌感染症は、国内の定点当たり報告数は近年横ばいが続いており、人口当たりで見ても横ばいである。感染するとクラミジアと同様の症状を起こすが、より無症状の頻度は低く、症状は強いことが多い。診断は検体のグラム染色でグラム陰性双球菌を認めることで下せるが、感染部位からの検体に対するPCR、TMA、SDA等の核酸検出法が一般的に行われている。抗菌薬感受性の確認のための培養検査も重要である。治療はセフトリアキソン1g静注単回投与やスペクチノマイシン2g静注単回投与が有効であり、精巣上体炎や骨盤内腹膜炎を起こしている場合は7日間まで投与を続けることがある。最も信頼できる抗菌薬であるセフトリアキソンに対する耐性株（H041）が2009年に世界で初めて日本で確認されたこともあり、淋菌に対する薬剤耐性の広がりが懸念されている。そのため、国レベルの淋菌の薬剤感受性サーベイランスが極めて重要である。

両疾患とも性感染症としての罹患者は多く、また正規クラミジア感染症は若年者で増加してきている可能性もあることから、保健・教育部署によるコンドームの適切な使用を含む若年者への性教育強化や医療機関や保健所におけるパートナー健診の推進等を進める事が重要である。

## 10. 髄膜炎

荒岡 秀樹

虎の門病院臨床感染症科

本セッションでは、中枢神経系感染のマネジメントの基本をまとめる。

1. 髄膜炎を疑う状況はどのようなものか

2. 宿主側の要因として注意すべきポイントはどのようなものがあるか
3. 検査から治療開始までの流れ、どのくらい急ぐべきか
4. 抗菌薬、抗ウイルス薬、抗結核薬、抗真菌薬、どれを投与すべきか
5. 適切な治療効果の指標、治療期間はどうか設定するか  
これらの点に言及しながら、話を進めていく。

## 11. 男子尿道炎診療の基本と問題点

伊藤 晋

あいクリニック

【緒言】尿道炎は男性最多の性感染症であり、その主要な原因菌は淋菌と*Chlamydia trachomatis* (CT)である。尿道炎は淋菌性尿道炎 (GU)と非GU (NGU)に、さらにNGUはCT性と非CT性 (NCNGU)に分類される。NCNGUは尿道炎の約4割を占め、その原因微生物として腔トリコモナス (TV)と*Mycoplasma genitalium* (MG)が確立し、他に*Ureaplasma urealyticum* (UU)、インフルエンザ菌 (HI)、髄膜炎菌 (NM)、ヒトアデノウイルス (AdV)、単純ヘルペスウイルス (HSV)などが候補に挙げられ、微生物毎にその臨床所見も大きく異なる。本講演では尿道炎診療の基本をJAID/JSC感染症治療ガイドライン2018—男性尿道炎とその関連疾患—(GL)を中心に解説した上で、実臨床上の問題点について解説する。

【診断】尿道分泌物のグラム染色鏡検により多核白血球およびグラム陰性双球菌 (=淋菌)の有無を確認し、治療開始時 (POC)に尿道炎の診断およびGU/NGUの鑑別診断を行う。次に原因微生物検査であるが、現在本邦ではほぼ淋菌とCTの検査に限定される。この2菌には6種類の核酸増幅検査が承認されており、中でもGeneCubeやTRC ReadyはPOC検査を謳うが、尿道炎診療の多くを担う診療所にはまだ普及しておらず、多くの施設では結果判明まで2~3日を要しているのが実態であろう。それ以外には培養法が実施可能でHIやNM等が検出できるが、淋菌核酸検査との同時算定が認められないためほぼ実施されない。またMGの核酸増幅検査は可能であるが、保険適応がなくほぼ実施されない。すなわち多くの施設ではGU/NGUの鑑別だけが可能な状態で治療を開始する事となる。

【治療】淋菌の薬剤耐性化により、GUにはCTRXまたはSPCMの2剤だけが推奨されている。NGUについてGLではCT性とNCNGUに分けて記述し、さらにNCNGUではTV、MG、UU各々の推奨治療を列挙しているが、これらの検査はほぼ実施できないため、結局NGUの治療はCT性に準じて行くとされる。GL推奨治療にもかかわらず症状や所見が残存する場合に、現在最も高頻度かつ重要なのはMGの関与である。MGはこれまで有効とされてきたSTFX無効例が報告され、深刻な薬剤耐性化によりその治療は非常に困難になりつつあるが、検査が実施できな

いため、盲目的な診療を行わざるを得ず、今後重大な問題となると予想される。

【治癒判定】GLではGUの治癒判定基準は明示していないが、CT性尿道炎については「治療後2~3週間目に（中略）CTの陰転化を確認し、治癒を確認する事が望ましい」とし、NCNGUについては「微生物検査法に保険適応がないため、治癒判定は症状の改善とともに、初尿中の白血球の消失または、尿道スミアにおける白血球の改善により判断する」としている。しかし、CT性NGUの治療失敗例はまれで、全例にCT検査を治癒判定として実施する必要はないと考えられ、初尿白血球等により治療失敗例をスクリーニングすることが望まれる。

## 12. 発熱性好中球減少症（FN）の感染症治療の基礎知識

藤田 浩之

済生会横浜市南部病院

発熱性好中球減少症（febrile neutropenia；FN）とは、好中球数が $500/\mu\text{L}$ 未満（48時間以上に予期される場合も含む）の状態での腋窩温 $37.5^{\circ}\text{C}$ 以上の発熱をきたした状態をいう。FNが起こった場合は、それ自体で死に至る危険性があるほか、予期せぬ入院や入院期間の延長、抗癌剤治療スケジュールの変更など、患者にとってさまざまな影響を及ぼすことが少なくない。

FN患者に対しては、入院による適切な抗菌薬治療と適切な全身管理を行うのが原則であるが、重症化のリスクが低い患者に対しては、適切な医療体制下での外来管理も選択肢となりうる。成人を対象に重症化リスクが低い患者を抽出する目的で提唱されたのがMASCCスコアである。MASCCスコアで低リスクに分類された群での重症化率は高リスクに比べ有意に低いことが示されている。しかしMASCCスコアでは、好中球数減少の程度や期間は考慮されていないため、重症患者の評価は行うことができず、低リスク群にも一定の割合で重症化する患者がいるのも問題である。そのため、臨床的には、好中球数減少の程度や期間を考慮したIDSAやNCCNの提唱するリスク分類の方が有用性が高い。

FN患者で高リスクと判定された場合は、緑膿菌をカバーする $\beta$ ラクタム薬を単独で静脈内投与する。本邦でFNに対する保険適用がある薬剤は、セフェピム（CFPM）、メロベネム（MEPM）、タゾバクタム/ピペラシリン（TAZ/PIPC）である。CFPMはFNに対して最も広く使われている薬剤であるが、ランダム化比較試験のメタアナリシスで他の抗菌薬に比較して死亡リスクが高いことが、2007年のLancet Infect Dis誌に報告された。FDAで行ったメタアナリシスでは有意差を認めるには至らなかったものの、FNに対する抗緑膿菌薬のみを対象としたCochraneのメタアナリシスでも、CFPMの死亡リスクは有意に高いことが示されている。この理由として、Cochraneのグルー

プは、CFPMの用量不足や緑膿菌に対する抗菌力不足が背景にあると考察している。

近年、国家レベルで薬剤耐性（AMR）対策がクローズアップされている。耐性菌による感染症を減らすためには、不要な抗菌薬投与を避け、安易に広域抗菌薬を投与せず、起菌菌判明後はde-escalationに努めなければならない。しかしFN治療では低リスク患者を除けば、CFPM、MEPM、TAZ/PIPCなどによる経験的治療が標準的である。死亡リスクもあるFNの領域は、ある意味で感染症領域の聖域として漫然とした治療が許されてきた感がある。日本臨床腫瘍学会のFNガイドライン改訂第2版では、好中球減少状態が持続している場合でも、初期治療で解熱した場合には、抗菌薬中止や経口薬への変更を検討してもよい、と記されている。またバンコマイシン（VCM）を追加投与した場合でもグラム陽性菌感染が48時間以内に確認されなければその中止を検討してもよい、とされている。

本講演では、FNの感染症治療に関して、明日からの診療や業務に役立つ内容をお話ししたい。

## 13. 感染性心内膜炎

八田 益充

仙台市立病院感染症内科

感染性心内膜炎は古くから知られている感染症だが、抗菌薬の発達や手術療法の導入による治療の質の向上した現在においても、治療が遅れると予後は悪い。日常診療においてそれほどコモンな疾患ではないものの、見逃すと怖い疾患である。本ベーシックレクチャーでは感染性心内膜炎の臨床像や診断について主に焦点をあてて、感染症医からみた感染性心内膜炎の診療のポイントを中心に概説した。

心内膜炎は、血管内感染であるためその臨床像は心不全症状や、塞栓症状、免疫学的徴候など多彩である。しかし一方で発熱や倦怠感といった非特異的な全身症状のみが目立つという側面もある。そのため、きちんと「見つける」という意識がないと見落としてしまう疾患でもある。感染性心内膜炎を疑うきっかけとして、心内膜炎の素因を含めた患者背景、心不全の存在、説明のつかない遠隔病巣、微細なperipheral signなど発熱に付随した $+\alpha$ の情報に注目する必要がある。特にOsler結節やJaneway病変などperipheral signについては見落とすたくない所見である。

診断には血液培養と心エコー検査が二本柱となる。血液培養は間隔をあけて3セット以上の採取が推奨され、また心エコーでは経胸壁心エコーと経食道エコーのそれぞれの特徴を理解しておく必要がある。修正Duke判定基準は広く用いられている基準だが、心臓内人工物がある場合や右心系心内膜炎の場合にはその診断精度が低下する場合があります。また、臨床現場で一刻を争う早期診断・治療の際にはそれほど役に立たないこともある。実際の臨床現場では、症例によっては過度に判定基準にこだわりすぎずに治療を優先して進めた方がよいケースもある。また薬剤治療の限

界を見極めて外科治療の時期を逸しないことも大変重要である。

## 14. ASTにおける臨床検査技師の責任とプライド

加藤 純

JA 秋田厚生連由利組合総合病院臨床検査科

多剤耐性菌の出現と蔓延は世界的な問題となっており、薬剤耐性菌 (AMR) 対策は国内・院内発生のみならず海外からの持ち込みなど新しいリスクの発生にも注意が必要である。医療環境院内感染対策チーム (ICT) における臨床検査技師の役割は、サーベイランスの実施、院内ラウンドへの参加などがあげられるが、新たに抗菌薬適正使用支援チーム (AST) が組織された。AST 活動の目的は感染症治療の最適化支援であり、そのためには微生物検査、臨床検査の利用と適正化が不可欠である。つまりこの活動における臨床検査技師の最大の役割は、迅速で正確な微生物検査結果の提供と解釈支援 (Diagnostic stewardship : DS) であると言え、臨床検査技師の責任とプライドをかけてこれに臨んでいる。近年、マルチプレックス PCR、次世代型遺伝子検査、質量分析法により従来は検出困難であった病原体を対象とした早期適正治療が実践可能となった。しかし、導入における課題などから利用可能な施設は限られている。そのため迅速な抗菌薬適正使用支援 (AS) にはグラム染色、同定検査、薬剤感受性検査結果等の従来法の有効活用とその迅速化がポイントとなる。グラム染色は菌の形態特徴から原因菌を推定できるだけでなく、白血球などから病態の把握も可能であり、最大の特徴は検体提出から 30 分以内に報告可能なことである。喀痰検体では *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* は特徴的な染色像を呈することから起炎菌として報告できることが多く、迅速な抗菌薬適正使用に貢献できる。培養検査で重要なのは原因菌を生かし、汚染菌を増やさないための検体の質の評価と管理、保存方法である。また培養検査は時間がかかるため選択分離培地などを使用することでより迅速な結果報告につながる。薬剤感受性検査は原因菌と想定される菌種に対してのみ実施することが望ましい。その培養時間は微量液体希釈法で 18~20 時間、ディスク拡散法で 16~20 時間とされているが、時間ごとに観察することで早期に耐性薬剤が確認でき、その組み合わせから薬剤耐性菌の推定が可能である。エンピリックセラピーで治療効果の高い抗菌薬選択にはアンチバイオグラムの活用が有効であることが報告されている。使用条件として患者の重症度、原因菌の確かな推定、感染臓器の特定などが必要であり、この啓発活動も忘れてはいけない。適正な診断・治療を支援するための検査方法を AST で共有できることをこのレクチャーの目的としたい。

## 15. 深在性真菌感染症の検査

矢口 貴志

千葉大学真菌医学研究センター

喀痰、抽出液、血液をはじめとする各種採取液、生検材料はできる限り汚染しないように採取する。液体検体は直接あるいは遠心沈殿物を培地に塗布し、固形検体はそのままあるいは細断 (粉碎しない) して培地上に置く。いずれも細菌の場合より菌量が少ないため多めに塗布もしくは置く。真菌症が疑われる場合は臨床材料を直接、鏡検し、菌要素を確認する (各種染色を行う)。起因菌が単離できた場合は、形態的、分子系統的に同定を行う。菌要素が確認できても培養できない場合がある。その場合、検体から直接 DNA を抽出し、PCR で目的の遺伝子を増幅し解析が可能なこともある (検体の保存状況によっては DNA が分解、解析不可)。近年、MALDI-TOF MS を使用した臨床分離株の同定が細菌ばかりでなく酵母、一部の糸状菌においても可能となった。検査時間の短縮、ランニングコストが安価であることから各医療機関で普及していくと考えられる。また、新たな知見に基づき真菌の分類体系の見直しが行われ、形態的には識別ができなかった菌種が分子系統的に識別可能となり、関連種もしくは隠蔽種と呼ばれている。例えば、アスペルギルス症の原因菌として最も重要な *Aspergillus fumigatus* においては、アゾール薬に対して耐性を示す関連種 *A. lentulus* が新種として報告されて以来、この菌群の分類研究が進展し、分子系統と薬剤感受性、生育温度など菌学的性状に相関があることが示された。2011 年、真菌の命名規約改正が行われ、二重命名法が廃止された。それに伴う主要な医真菌の統一名の方向性について述べる。*Aspergillus* と関連する有性型 *Emericella*, *Neosartorya* などは単系統にまとまるため、統一名として *Aspergillus* が使用される。*Penicillium* は分子系統的に、*Eupenicillium* および関連の無性型と *Talaromyces* および関連の無性型に大別される。それぞれ単系統にまとまるため、前者には統一名として *Penicillium* が、後者には *Talaromyces* が使用される。医真菌として重要な *Penicillium marneffei* は、今後正式には *Talaromyces marneffei* と称されることになる。*Fusarium* (有性型 *Gibberella*, 無性型 *Fusarium*), *Scedosporium* (有性型 *Pseudallescheria*, 無性型 *Scedosporium*) においては、先名を優先して *Fusarium*, *Scedosporium* が統一名となる方向である。接合菌類は有性生殖が行われ接合胞子を形成するが、有性-無性の二重命名ではないため、命名規約改正による影響はない。

## 16. 感染症における行政検査

山本 夏男<sup>1</sup>, 勝美 正道<sup>2</sup>, 相原 健二<sup>2</sup>, 鈴木 花津<sup>3</sup>, 下川 寛子<sup>3</sup>

<sup>1</sup>仙台市太白区保健福祉センター

<sup>2</sup>仙台市衛生研究所

<sup>3</sup>仙台市保健所

仙台市においては、感染症の発生に際して様々な行政検査を実施している。麻しん、風しんの遺伝子検査、腸管出血性大腸菌感染症の遺伝子型検査（MLVA法）や、「仙台市結核分子疫学調査事業実施要綱」に基づき必要に応じて分子疫学調査等を行っている。その他にも、仙台市では一般市民向けに性感染症（HIV、クラミジア、梅毒等）予防を啓発し、無料検査も定期的に実施している。

欧米に次いで麻疹排除国となった我が国においても、ワクチン非接種者や2次性ワクチン不全の影響に加えて、フィリピン、タイなど流行国へ渡航後の発症等を契機として、成人主体の散発的な発生状況を呈している。仙台市では本年5月にタイ帰国後の30歳代男性と、幼稚園児女児に麻疹の遺伝子診断と臨床診断がなされ、9年ぶりに複数の麻疹発生例を経験した。新型インフルエンザ、デング熱、MERSや鳥インフルエンザ、その他希少感染症に対しても地域の人的・施設的な資源に応じた発生時の対応方針を制定し適宜見直しをしている。仙台市の結核発生状況は、高齢結核患者が依然半数以上を占めているが、海外から国内都市部への外国人就労者や留学生、医療従事者等での結核発症も散見され、IGRAと胸部X線写真（必要時にはCT含め）等による接触者健診を行政で実施している。

医療機関、社会福祉施設、学校等では多様なアウトブレイクが発生しうるが、その場合にも行政検査が対策方針上の要となる。医療機関より感染症の届け出があった際には、積極的疫学調査による伝播経路の推定や、対策指導等を行う場合がある。都市部では保育所等のノロウイルスによる胃腸炎の集団感染事例が多く、近年は冬季のみならず通年で発生することがある。本市では、調査結果に基づく疫学的考察と行政検査及び感染対策指導を行い、地域の保育士への実施講習会なども主催している。

感染症法に則って注意すべき感染症の孤発的な発症や、伝播・アウトブレイクを疑う事例等に対応するには、流行状況の評価、発症症候の解釈、疫学的評価、微生物学的知識や検査技術の理解と結果の評価、現場調査手法・情報収集と処理能力、異なる職種から成るチームによるリスク評価、コミュニケーションの技能も含めた組織間の調整力や高い専門性を必要としている。本ベネッセ・レクチャーでは社会の変遷に対応する検査体制へのニーズと実情を再考する。

## 17. 熱帯感染症 診断アップデート

忽那 賢志

国立国際医療研究センター国際感染症センター国際感染症対策室

2018年の訪日外国人旅行者数は約3,000万人、日本人海外旅行者数は約1,900万人であった。もはや現代では海外渡航歴がある患者を診療することは決して稀ではなくなっている。輸入感染症診療で最も重要なことは海外渡航歴を聴取することに尽きる。海外渡航歴の有無が分からな

ければ、我々はマラリアやデング熱といった鑑別診断を想起することすらできない。発熱、下痢、皮疹など熱帯感染症で頻度が高い症状を訴える患者を診療する場合には、海外渡航歴を必ず聴取するよう心がけたい。一方で海外渡航歴に引きずられ過ぎる事例もときに経験する。海外渡航歴を気にしすぎるあまりに、マラリアやデング熱といった鑑別診断ばかりが挙がり、日常診療で経験する頻度の高い疾患を見逃してしまうことが多々ある。輸入感染症は、一般的な鑑別診断を挙げた上で、それに加えて考慮すべきものであるという点も忘れないようにしたい。海外渡航歴のある患者を診断する上で重要なのが「渡航地・潜伏期・曝露歴」の3つである。これらは全て問診で聴取することが可能であり、特殊な検査をせずとも鑑別診断を絞ることができる。まずは渡航地の疫学を知ることから始まる。東南アジアではデング熱や旅行者下痢症が多く、サハラ以南アフリカではマラリアが多い、など一口に熱帯感染症と言っても地域によって罹患しうる感染症のリスクが異なる。渡航地の感染症の疫学を把握しておくことが重要である。これらの疫学を知らない場合も、インターネットで調べることができ、たとえば、厚生労働省検査所の作成しているFORTHは、日本語で海外の感染症の情報が読めるサイトである。次に潜伏期を知ることで、鑑別診断を大きく狭めることができる。例えば、発症の7日前から2日前まで渡航していた、という場合にはこの疾患の潜伏期は2日から7日ということになり、この間の潜伏期に当てはまらない感染症、例えばマラリアや腸チフスなどは除外することができる。最後に曝露歴であるが、熱帯・亜熱帯地域の生活は日本よりも曝露の機会が多いため、様々な病原体に罹患するリスクが高くなる。蚊やダニの刺咬歴、食事摂取歴、現地での性交渉歴、動物との接触歴、淡水曝露歴など病原体に曝露する可能性のある病歴がないか一つ一つ丁寧に確認する必要がある。これらの問診によって大きく鑑別診断を狭めることができる。その上で、まず考えるべき疾患はマラリアであり、ここまでの鑑別診断にマラリアが残っている場合には末梢血のギムザ染色で3回陰性が確認できるまではマラリアを念頭に置いておくべきである。

## Current Topics 人食いバクテリア

経験症例から考察する人食いバクテリア感染（壊死性皮膚軟部組織感染症）の病態と臨床

松坂 俊<sup>1</sup>、清水 拓<sup>1</sup>、阿河 昌治<sup>1</sup>、大橋 祐介<sup>1</sup>、松澤 廣希<sup>1</sup>、中川 綾<sup>1</sup>、亀井 亜希子<sup>1</sup>、星 哲哉<sup>1</sup>、芹澤 良幹<sup>1</sup>、塚本 賢世<sup>2</sup>、相澤 哲<sup>2</sup>、前田 明子<sup>2,3</sup>、辻野 淳<sup>2</sup>、七戸 龍司<sup>3</sup>、田中 雅弘<sup>4</sup>、森田 一豊<sup>4</sup>、大石 泰史<sup>5</sup>、中川 智絵<sup>5</sup>

<sup>1</sup>手稲溪仁会病院総合内科/感染症科

<sup>2</sup>手稲溪仁会病院整形外科

<sup>3</sup>手稲溪仁会病院形成外科

<sup>4</sup>名寄市立病院総合内科

<sup>5</sup>名寄市立病院皮膚科

人食いバクテリアと呼ばれる菌の代表は溶連菌であり、悪性腫瘍を持つ患者や糖尿病、透析患者に感染することが多いが、A群溶連菌では健康人でも感染し、時に重篤化することが知られている。劇症型溶連菌感染症という名称もあるが、他の菌の感染でも致死的な経過をたどることがあり、現在は壊死性皮膚軟部組織感染症と分類されている。壊死性筋膜炎やガス壊疽、Toxic Shock syndrome (TSS)などもこの疾患に含まれており、病態の理解が複雑になっている。手稲溪仁会病院は北海道札幌市手稲区（中心より北西）にある3次救急を担う地域支援病院で、年間約5,500台の救急車を含み20,000人以上の救急患者を受け入れている。当院では壊死性皮膚軟部組織感染症は総合内科/感染症科で他科と協力して加療しており、2019年3月からの2か月で3例の症例を経験している。これまでに経験した症例を見返し、その病態、臨床について考察した。考察から得られた病態や臨床経過の特徴として、1：壊死組織の病理学的な深達度と臨床的な重症度は相関しない、2：経過中のある時点から急激な局所所見の進行が進むが、その予想は困難である、3：主要な病態が敗血症（多臓器障害）の病態とTSS（毒素型）の当疾患が存在し、その場合は局所所見と分離することが多い、4：感染源さえ早期にコントロールできれば（切断、適切なデブリドマン）回復は早い、などが挙げられた。また、当院2010年1月から2018年12月までのA群溶連菌血液培養陽性症例を検討したところやはり基礎疾患がない患者での感染も多く、消化器症状や下肢痛、腰痛、関節痛が主訴で、初診の一般内科や整形外科、救急外来受診では診断できない症例が4割を超えていた。一方で壊死性軟部組織感染症を見分ける主なポイントとして臨床所見と分離した疼痛および全身状態の悪さ（臓器不全）、紅斑を超えた部分の疼痛、抗菌薬を使用しても急激に増悪する、などがあり、これらがある場合は必ず当疾患を想起して試験切開しFinger Testを行い、積極的に診断をつける必要がある（画像検査は十分な感度とは言えない）。外来に受診する消化器症状および皮膚軟部組織感染症から進行する溶連菌感染は悪化の予測が極めて難しいため、外来では進行する可能性を患者、家族と共有し、安易な対症療法をしないように気を付けるべきである。

## 抗微生物薬適正使用推進検討委員会報告

AS 抗菌薬適正使用支援プログラム (ASP) に関する全国アンケート調査のサブ解析：ASPの実施に影響を及ぼす因子と必要な人的資源の検討

前田 真之, 村木 優一, 小阪 直史, 山田 武宏,  
青木 洋介, 賀来 満夫, 関 雅文, 田邊 嘉也,  
二木 芳人, 藤田 直久, 森田 邦彦, 柳原 克紀,  
吉田 耕一郎, 川口 辰哉

公益社団法人日本化学療法学会抗微生物薬適正使用推進検討委員会

【目的】抗微生物薬適正使用推進検討委員会は2018年度の診療報酬改定前に抗菌薬適正使用支援プログラム(ASP)に関するアンケート調査を実施し、その実施状況ならびにASPに係る人的資源の状況を明らかにした。本邦において機能的かつ維持可能なASPを展開していくために、各医療機関におけるASPの実施に影響する因子および必要な人的資源を明らかにすることを目的としてアンケート調査結果を用いて解析した。

【方法】全国調査アンケートの結果より、医師および薬剤師のfull-time equivalent (FTE)と各施設のASPの実施数(最大29)との相関をPearsonの相関係数により評価した。ASPの実施に関連する因子を明らかにするため、重回帰分析を実施した。共変量に、病床規模、感染防止対策加算の算定、細菌検査部門の体制、ASTの有無、医師および薬剤師のFTEを用いた。前調査のFTE現状値および理想値と、今回の解析結果に基づき、病床規模ごとの推奨FTEを設定した。

【結果】医師と薬剤師のFTEとASPの実施数には強い相関関係が認められた( $r=0.599$ )。重回帰分析の結果、病床規模 [ $\beta$  (95%信頼区間): 2.5 (1.8~3.3)], 感染防止対策加算 [6.3 (5.5~7.1)], 細菌検査部門 [3.0 (2.2~3.7)], ASTの設置 [4.2 (3.4~5.1)], 医師FTE [1.3 (0.7~1.9)], 薬剤師FTE [2.1 (1.4~2.7)]がASPの実施に関連する有意な因子であった。全国調査のFTE現状値および理想値ならびに本解析結果に基づき、病床規模ごとにASTのコアメンバーの人的資源として、医師FTE: 0.5~0.8, 薬剤師FTE: 0.5~1.6を本邦独自の推奨値として設定した。

【考察】多変量解析より、医師および薬剤師FTEの確保がASPの実施に重要であることを明らかにした。加算の施設基準は、病床規模によらず専任および専従者の配置が一律の要件となっているが、病床規模に応じてASPの実施に必要な人的資源は変わるため、病床規模ごとに最低限必要な医師と薬剤師のFTEを設定した。しかし本邦では、感染症専門医および感染症を専門とする薬剤師(抗菌化学療法認定薬剤師など)が不足しており、これらの育成と人員の確保は喫緊の課題である。また、感染防止対策加算、ASTの設置、細菌検査が院内で実施できる体制もASPの実施に関連しており、ASPの実施には組織体制



の確保も重要であることが明らかとなった。2018年度の診療報酬改定で抗菌薬適正使用支援加算が新設されたが、人的資源を含めた組織体制の整備およびASPの実践が算定要件となっており、本邦のASPの推進に影響を与えていると考えられる。今後は、診療報酬改定後の本邦のASPの実施状況を調査する予定である。

## 第316回ICD講習会

### 1. 高齢者におけるインフルエンザ対策

西村 秀一

国立病院機構仙台医療センター臨床研究部ウイルスセンター

この話をするには、まずは高齢者の定義が必要である。ここでは便宜上、本講義における高齢者を、青年期を過ぎ加齢とともに以下の特性を有するに至ったポピュレーションとする。すなわち、基礎疾患を持つ割合が増加；運動・生理機能（嚥下・反射・呼吸・腎・体温調節・栄養摂取・代謝等の諸機能）の低下；外部あるいは体内の微生物に対する抵抗力（自然免疫・獲得免疫）の低下；生理的機能の低下；表現機能（コミュニケーション力）の低下を挙げておく。

そうした、若かりし頃に比べ加齢に伴う種々の不都合を好むと好まざるとに関わらず伴侶とせざるを得ないこのポピュレーションもまた、他のポピュレーション同様インフルエンザにおけるさまざまなリスクに晒されている。そしてその不都合ゆえに、若かりし頃は問題にならなかったようなリスクに対しずっと脆弱である。その結果、最後に落ち着くのは、感染後の重症化へのリスクの高さである。

高齢者の感染対策は、単に狭義の感染対策では不十分である。予防はもちろん大事で従来の「感染リスク」を極力減らすことは大事だが、現実的には、それとともに前述の高齢者の特性を十分に考慮した「罹患後の対策」が大事である。

高齢者の特性に伴うさまざまな病態があり、それらを想定した広義の感染対策が必要であるということをお話できればと思う。現行のインフルエンザワクチン接種についての考え方や抗ウイルス薬の使い方なども含まれる。そして最後に、昨年上市され爆発的な使用が始まったパロキサピルの使い方について、長年インフルエンザを対象に仕事をしてきた者として、私見を述べさせていただく。

### 2. 在宅における感染症の対応

継田 雅美

新潟薬科大学薬学部臨床薬学研究室

超高齢社会の中、地域包括ケアシステムにより今後益々在宅医療の需要増が考えられる。高齢者は免疫力の低下により感染症に罹患しやすく、さらに重症化しやすい。しかし、在宅での診療は様々な制限がある上、看護・介護のほ

とんどを医療者ではない家族に頼らざるを得ない。ここでは在宅でよく見られる感染症を挙げ、治療から感染対策まで、家族指導も含めて概説する。

#### 1. 在宅高齢者における感染症の特徴

高齢者の感染症の特徴として、多臓器疾患の共存、症状が乏しい、非定型病態である、個人差が大き、などの特徴がある。多臓器疾患の共存の具体例として、脳血管障害からの誤嚥性肺炎・尿路感染症、糖尿病による易感染性からの呼吸器・尿路・軟部組織感染症、褥瘡からの感染などが挙げられる。近年、関節リウマチでのTNF- $\alpha$ 阻害薬やステロイド投与による結核の報告もある。症状が乏しい、非定型病態であるという点からは、感染症が見逃されやすいと言えるし、個人差が大きいため症状の進行度や治療の反応性も様々である。さらに、病院内で行なうような感染症に対する通常の診療が難しい。病院では、感染症を疑えば画像検査や血液検査、細菌検査などを即座にオーダーし、腎機能の確認とそれによる抗微生物薬の用法用量の確定、即投与開始が可能である。抗微生物薬は腎機能によって投与方法が変わるものが多く、高齢者は間違いなく腎機能が低下していることはわかっているが、在宅では薬物をどのように減量（または投与間隔延長）すべきかがわからない。また、病院では静脈注射薬が1日複数回必要であってもあまり悩むことはないが、高齢者では静脈ルートがとれない、また、在宅では1日複数回投与が不可能なこともある。

#### 2. 問題となる感染症・微生物

高齢者の感染症では、呼吸器感染症・尿路感染症・皮膚軟部組織感染症が3大感染症である。微生物では、退院後であれば耐性菌（MRSA、MDRPを含む緑膿菌、ESBL産生腸内細菌など）を持っているかもしれないし、結核・疥癬・インフルエンザ・ノロウイルスも重要である。

#### 3. 抗菌薬・消毒薬

まず、本当に抗菌薬が必要かどうかの判断をすることは、高齢者や在宅患者という枠組と関係なく必要である。また、可能な限り原因菌を追求することも重要であり、その上で腎機能の評価が難しい在宅患者の場合、肝排泄型の抗微生物薬や多少血中濃度が高くても重大な副作用に至らないと思われる $\beta$ -ラクタム薬を選択するという考え方もある。当然ながら、感染部位によって推定できる菌に対しカバーできるスペクトルを持つ抗菌薬を投与する。消毒薬も、感染対策上家族への指導も含めて重要である。様々な消毒薬がある中、アルコール製剤と次亜塩素酸ナトリウムが使いこなせれば、在宅における消毒はほぼ網羅できる。

### 3. 疥癬

井川 健

獨協医科大学医学部皮膚科学講座

疥癬はヒトを固有宿主とするヒゼンダニが、ヒトの皮膚の角質層に寄生して起こる皮膚の感染症の一種である。終生ヒトの皮膚に寄生し、ヒトの皮膚から離れると、比較的

短時間で死滅する。したがって、感染の経路としては直接経路（皮膚と皮膚の接触による）であることが多く、このことから、本疾患はSTD (sexually transmitted diseases; 性感染症) の一つとされている。必ずしも性行為と関係ないことも多く、その大部分は、生活の場を同じくする家族内における発症、あるいは、老健施設等における発症である。疥癬は、感染後約1ヶ月の潜伏期間において発症する。一般的には、非常に激しい痒みを伴うことが特徴であり、個疹は小さな紅色丘疹を呈することが多い。手指では、これらの紅色丘疹と共に、指間部に「疥癬トンネル」とよばれる、数mmの線条の皮疹がみられる。これらより検体を採取し、光顕的に観察すると、虫体や虫卵が観察され、確定診断は比較的容易である。疥癬を疑って診断をすること自体は上述の通り比較的容易である。それでも複数回の検体採取、場合によっては経過をみて複数回のチェックが必要なことがある。問題は、最初の鑑別疾患として疥癬が頭に浮かばない場合である。難治性湿疹や痒疹、重症薬疹、自己免疫性疾患など、多くの疾患を疑われ、実際に精査、治療（ステロイドをはじめとする免疫抑制薬物による）をうけて改善がなく、紹介受診される症例も少なくない。治療による修飾もあり、臨床的にかなり難しい症例が多く、偶然の鏡検（白癬の鑑別など）や、直近の同様症例の経験から鏡検をおこなうなどにより、虫体や虫卵が検出されることにより、ようやく診断されることもある。

## 一般演題

### 007. 肺炎患者におけるスルバクタム/アンピシリン (SBT/ABPC) の投与量の違いによる臨床評価 第1報 ~有害事象の発現について

谷川 夢

北海道科学大学薬学部薬学科

【目的】投与量の異なるSBT/ABPCが投与された患者における有害事象発現を調査し、安全性を評価する。

【方法】対象は中村記念南病院の入院患者とし、2010年8月1日~2012年7月31日の期間に肺炎と診断されSBT/ABPCを1回1.5g、1日2~4回投与された患者群を低用量群 (L群)、2016年8月1日~2018年7月31日の期間で1回3.0g、1日3回投与された患者群を高用量群 (H群) とし、レトロスペクティブに調査した。調査項目は投与期間中の血算 (HB, WBC, PLT)、生化学検査 (AST, ALT,  $\gamma$ GTP, SCr, BUN, Na, Cl, K) の結果を用い、検査値の評価、CTCAE.ver5.0にて有害事象のGrade評価を行った。

【結果】検査値の評価が可能であったのは、L群が45名、H群が19名、Grade評価が可能であったのは、L群が56名、H群が25名であり、ともにASTにおいてH群の方がL群よりも治療期間中、有意に高い結果であった。そ

の他投与開始日のPLTに有意差が認められた。

【考察】ペニシリン系抗菌薬の肝機能障害は、用量依存性を示さないとされているが、今回の調査において用量依存的なAST上昇の可能性が示唆された。開始時と3~5日の2点のPLTに有意差が見られたが、7~10日を入れた3点では有意差が見られなかった。また各群の2点のPLT推移に有意差は認められなかった。

今回の調査から、SBT/ABPCは高用量投与によりAST上昇のリスクが低用量に比較して高くなる可能性が示唆された。

### 008. 肺炎患者におけるスルバクタム/アンピシリン (SBT/ABPC) の投与量の違いによる臨床評価 第2報~有効性評価~

遠藤 亮佑

北海道科学大学薬学部薬学科

【目的】SBT/ABPCは2012年の先発品の添付文書改訂より、重症感染症には1日12gまで使用可能である。これを受け、当院での1回投与量は3gが標準となり、1日2回という用法が散見されるようになった。1日量が同じ場合PK-PD理論的に頻回投与の方が高い効果が期待できる。そこで、本研究ではSBT/ABPCの1回投与量の違う患者について有効性を調査し、1回1.5gでも有効に治療できないか調査することとした。

【方法】対象と調査期間はA:2010年8月1日~2012年7月31日、B:2016年8月1日~2018年7月31日の期間で肺炎と診断されSBT/ABPCが投与された当院入院患者の中で、Aは1回用量が1.5g、Bは1回用量が3.0gの患者を採択し、それぞれ低用量群 (L群)、高用量群 (H群) とした。有効性の評価は日本化学療法学会 臨床効果判定基準をもとに判定した。

【結果】患者数はL群で64人、H群で39人であった。1回投与量が1.5g  $\times$  4 (n=37) と3g  $\times$  3 (n=28) の患者群で有効性を比較すると、有効性の違いに有意差は認められなかった。1.5g  $\times$  4の患者群と3g  $\times$  3の患者群でABPCのMIC=8  $\mu$ g/mLの%TAMの平均値を比較してみると、1.5g  $\times$  4の患者群は3g  $\times$  3の患者群と比較して%TAMの値が有意に高い値を示した。

【考察】1日用量が6gと9gでの有効性を比較すると、用量が6gと少ない場合でも1日投与回数を増やし十分なTAMを保持することができれば、1日用量が9gの患者と同等の治療効果をもたらすことができると考えられた。

### 016. V-V ECMOを導入したムコイド型 *Klebsiella pneumoniae* が起因菌の重症肺炎の1例

服部 慎之介<sup>1</sup>, 竹内 一<sup>2</sup>, 山本 沙央里<sup>2</sup>, 鎌田 理紗子<sup>3</sup>, 後藤 健志<sup>3</sup>, 後藤 礼司<sup>2</sup>

<sup>1</sup>総合大雄会病院初期研修医

<sup>2</sup>総合大雄会病院循環器内科・感染症科

<sup>3</sup>総合大雄会病院薬剤科

【症例】78歳男性

【現病歴】受診前夜から咳嗽出現し、翌朝発熱も随伴し救急外来を受診した。

【経過】意識清明，HR 98，BP 60/40，BT 38.6°C，SpO<sub>2</sub> 70%（マスク 10 L）で敗血症を疑った。血液検査で WBC 3280/μL，CRP 13.65 mg/dL，PCT 345 ng/mL，画像にて右上葉に浸潤影を認め、肺炎に伴う敗血症性ショック（SOFA 11点）と診断した。気管内挿管，大量輸液，カテコラミン，ステロイド，TAZ/PIPCの投与を開始しICU入室。喀痰のグラム染色から Klebsiella 様のグラム陰性桿菌が検出され CTRX+AZMに変更。その後，喀痰培養でムコイド型 *Klebsiella pneumoniae* が検出され，全身状態不良ならびに好中球も減少傾向であり MEPMへ変更とした。第7病日には P/F 80 まで呼吸状態悪化し，X-p で両側びまん性浸潤影を認め ARDSを合併。挿管管理のみでは困難と判断し V-V ECMOを導入。第9病日より呼吸状態の改善を認め CTRX+MNZに変更し，第13病日には V-V ECMO 離脱となった。しかし，第17病日に再度左下葉に肺炎が出現し，急速に ARDSに移行し第21病日に死亡となった。

【考察】ムコイド様物質は細菌から産生される糖蛋白で構成され寒天培地上で過粘稠を示す。ムコイド株は一般的に病原性が高く，本症例においても重症化しており関連性が考えられた。

## 017. 内臓逆位患者に発症した *Pseudomonas aeruginosa* による膿胸の一例

長島 広相<sup>1</sup>，石井 宏明<sup>2</sup>，前門戸 任<sup>1</sup>

<sup>1</sup>岩手医科大学附属病院呼吸器・アレルギー・膠原病内科

<sup>2</sup>岩手医科大学附属病院医師卒後臨床研修センター

【症例】66歳女性 201X-1年11月9日に歯肉癌術後部位の骨増成術を施行された。術後に食事の際にむせこみを起こし，その後発熱と左下肺野に浸潤陰影を認め，誤嚥性肺炎と診断，TAZ/PIPCが開始された。喀痰培養からは *Pseudomonas aeruginosa* が検出された。その後解熱，炎症反応の改善を認めるものの，浸潤陰影が残存したため，器質化肺炎などを鑑別するため11月28日気管支鏡検査を施行した。しかし咳込みで容易に出血し，気管支肺胞洗浄，組織生検は断念し，気管支洗浄のみで終了とした。洗浄液の細菌培養からも *Pseudomonas aeruginosa* が検出された。しかしこれまでの抗菌薬投与にもかかわらず陰影改善が乏しいことから器質化肺炎を併発している可能性が高いと判断し，11月29日よりプレドニゾン 30 mgを開始した。その後解熱，陰影の改善を認め外来管理としたが，201X年1月8日受診時，炎症反応上昇，陰影の増悪，胸水貯留を認めた。胸腔穿刺を施行したところ，膿性の胸水が採取され，膿胸と診断。胸腔ドレナージ及びTAZ/PIPC投与

を開始した。胸水からは *Pseudomonas aeruginosa* が検出された。その後CAZに変更し加療を継続し改善した。退院後はSTFXに切り替え治療継続し，現在抗菌薬，ステロイド投与なく経過している。

【考察】内臓逆位の患者は気道クリアランスが低下していることがある。そのため感受性のある抗菌薬の投与にもかかわらず陰影が残存し，経過が複雑化した可能性がある。

【非学会員共同研究者】島田 大嗣，佐藤 英臣，内海 裕

## 022. VCMとフロセミド併用で腎機能障害発症によりLZDへ変更するも更に腎機能低下し血小板減少症が出現した1例

續橋 明

友愛記念病院薬剤科

【症例】95歳，男性，体重55kg，既往歴：狭心症

【病歴】自宅で転倒し体動困難より救急搬送。38°C発熱とSpO<sub>2</sub>低下を認め，胸部X線より肺炎，心不全より入院。CTRXと心不全に対しフロセミド20 mg/日開始。喀痰培養結果よりMRSAの検出あるが保菌と判断しCTRX継続。しかしCTRX投与7日目でも37°C台の発熱持続し，炎症値の改善ないため，MRSAを原因菌と判断しVCM 1 g×2回/日開始（eGFR 61.3 mL/min）。VCM投与3日目トラフ値23.1 μg/mLと外部検査委託先からVCM投与5日目に報告あり。TDMを実施し（eGFR 38.8 mL/min）48時間の休薬後，VCM投与7日目にVCM 750 mg×1回/日へ減量し再開。フロセミドは10 mg/日へ減量された。VCM投与8日目eGFR 32.8 mL/minと腎機能の改善なく，VCM中止。全身状態，炎症値の改善傾向から抗MRSA薬の投与続行が必要と判断され，LZD 600 mg×2回/日へ変更となった（PLT 24.9×10<sup>4</sup>/μL）。LZD投与は14日間で終了したが，eGFR 22.5 mL/minと更に腎機能悪化，その後PLT 6.0×10<sup>4</sup>/μLと血小板の減少が顕著に現れた。

【考察】腎機能障害患者へのLZD投与は慎重投与とされているが，投与量の減量などの規定はない。しかし，血小板減少症の頻度が高いことが報告されており，減量もしくは投与を避けることが望ましいと考える。今回の症例ではVCMとフロセミド併用による腎機能障害の影響があったと考える。

会員外共同研究協力者：石井 太，植村 妙子，渡邊 啓太，江原 幸康

## 024. Biofilm形成 *S. aureus* に対する各種抗菌薬の殺菌能について—臨床分離株による検討—

宇野 堯<sup>1,2</sup>，佐藤 匠<sup>1</sup>，河村 真人<sup>1</sup>，藤村 茂<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

<sup>2</sup>東北医科薬科大学病院

【目的】*S. aureus* は感染性心内膜炎やデバイス関連感染症などで，Biofilm（BF）を形成することがあり治療に難

決する。今回我々は、BF 形成 *S. aureus* 臨床分離株に対して各種抗菌薬の最高血中濃度 (Cmax) 暴露による菌数の影響および耐性化を検討した。

【方法】使用菌株は、*S. aureus* 臨床分離株 20 株を使用した。抗菌薬はリファンピシン (RFP), セファゾリン (CEZ), ゲンタマイシン (GM), クラリスロマイシン (CAM), ミノサイクリン (MINO), バンコマイシン (VCM), リネゾリド (LZD) を用いた。BF を形成させた被検菌株に、対象抗菌薬常用量投与時の Cmax を 24 h 暴露させることを 5 回繰り返した。5 日間の 24 h 毎に菌数変化および薬剤感受性を測定した。

【結果】CEZ, MINO, VCM, LZD の Cmax 暴露で生菌数は 5 日間以内に検出限界以下を示し、 $10^4$ CFU/mL 以上減少させた。RFP では 14 株/20 株 (70%), GM では 2 株/20 株 (10%), CAM では 2 株/20 株 (10%) で菌数減少が認められず、MIC の上昇が確認された。

【考察】BF 形成 *S. aureus* 臨床分離株に対し RFP, CAM, GM で殺菌効果を示さない株があった。これは抗菌薬暴露後の耐性化が原因であると考えられた。

## 025. 基質特異性拡張型 $\beta$ ラクタマーゼ産生菌による小児有熱性尿路感染症の臨床像に関する多施設共同後方視的検討

大西 卓磨<sup>1,2,3</sup>, 上牧 勇<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>国立病院機構埼玉病院小児科

<sup>2</sup>埼玉県立小児医療センター感染免疫・アレルギー科

<sup>3</sup>小児有熱性尿路感染症研究グループ

【背景】基質特異性拡張型  $\beta$  ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌が世界規模で増加している。ESBL 産生菌が原因となる感染症の中で、小児で最も多いのは尿路感染症である。

【目的】ESBL 産生菌によって引き起こされる小児有熱性尿路感染症 (fUTI) の年次推移とリスク因子を明らかにする。

【方法】国内 21 施設による多施設共同後方視的観察研究。対象は 2008 年から 2017 年の 10 年間に fUTI と診断された 15 歳以下の小児 2,049 例の中で、尿から *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* のいずれかが培養された症例。ESBL 産生菌が占める割合の年次推移を調べ、ESBL 産生群と非産生群の 2 群に分けて患者背景を比較し、リスク因子を検討した。

【結果】ESBL 産生群は 147 例 (*E. coli* 142 例, *Klebsiella* 5 例), 非産生群は 1,534 例 (*E. coli* 1,427 例, *Klebsiella* 99 例, *Proteus* 8 例)。ESBL 産生菌の割合は 8.6% で、年々増加傾向にあった。2 群間で性別、年齢、膀胱尿管逆流症、重症合併症の有無に有意差は無いが、ESBL 産生群で再発 fUTI 患者と 1 か月以内に抗菌薬使用歴のある患者が有意に多かった ( $P < 0.001$ )。多変量解析では 1 か月以内の抗菌薬使用のみが有意なリスク因子だった (オッズ比 2.74,  $P = 0.04$ )。

【結語】日本の小児においても ESBL 産生菌による fUTI は増加傾向にあるため、初期治療の抗菌薬選択が重要である。問診で抗菌薬使用歴を聴取することが抗菌薬選択の参考になる。

## 026. *Clostridioides difficile* 感染症治療薬の有効性と安全性に関する検討

三澤 可奈<sup>1</sup>, 池谷 修<sup>2</sup>, 榎木 裕紀<sup>1</sup>, 田口 和明<sup>1</sup>, 松元 一明<sup>1</sup>, 宇野 俊介<sup>3</sup>, 上養 義典<sup>3</sup>, 長谷川 直樹<sup>3</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

<sup>2</sup>慶應義塾大学病院感染制御部

<sup>3</sup>慶應義塾大学医学部感染症学

【目的】日本の *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) 診療ガイドラインでは非重症例に対してメトロニダゾール (MNZ), 重症例に対してバンコマイシン (VCM) が第一選択とされている。本研究では、CDI に対する MNZ および VCM 治療の有効性・安全性について検討し、日本における CDI 治療の妥当性を検証した。

【方法】慶應義塾大学病院において、後方視的に 2017 年 2 月から 2019 年 3 月までに糞便 CD トキシン陽性または選択的嫌気培養でトキシン産生 *C. difficile* を分離した患者を対象とした。Zar 基準で重症度を分類し、MNZ および VCM の有効性 (下痢症状の消失率および再発率) と安全性 (治療期間中の有害事象) を評価した (慶應義塾大学医学部倫理審査委員会 承認番号: 20170385)。

【結果】対象患者は 121 例で、そのうち無治療 26% (非重症 15 例, 重症 9 例), MNZ で治療 63% (非重症 39 例, 重症 21 例), VCM で治療 11% (非重症 5 例, 重症 6 例) であった。MNZ 治療群での下痢症状の消失率は、非重症例で 70%, 重症例で 94% であった。同様に VCM 治療群ではそれぞれ 50%, 60% であった。MNZ 治療群での再発率は、非重症例 12%, 重症例 13%, VCM 治療群ではそれぞれ 33%, 20% であった。両群の有効性に有意差はなかった。さらに安全性についても両群に有意差はなかった。

【考察】MNZ と VCM の有効性および安全性は非重症例、重症例のいずれにおいても差がないことが示された。

## 027. テジゾリド長期投与時の安全性に関する調査

鹿島 千嘉<sup>1</sup>, 津田 泰正<sup>1</sup>, 高地 恵市<sup>1</sup>, 松尾 貴公<sup>2</sup>, 後藤 一美<sup>1</sup>

<sup>1</sup>聖路加国際病院薬剤部

<sup>2</sup>聖路加国際病院感染症科

【背景・目的】メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は医療関連感染の代表的な原因菌である。2018 年 8 月に市販された新規オキサゾリジノン系抗 MRSA 薬のテジゾリドは、治療期間に関して海外では 6 日間とされているが、本邦では具体的な期間は明示されていない。そのため、テ

ジゾリドを長期投与した際の安全性について調査を行った。

【方法】対象は、2018年8月以降に治療開始となり2019年3月31日時点で投与が終了した患者とし、後方視的診療録調査を行った。主要評価項目は、テジゾリドが7日以上投与された際の血小板減少とした。血小板減少は、投与開始時より30%以上の減少と定義した。

【結果】対象患者は7名、年齢中央値は47歳（17～82歳）、投与期間中央値は14日間（7～70日間）であった。血小板減少が認められた患者は2名であった。最低値は2名とも17日目に認められたが、いずれも施設基準値内であり、血小板減少によって治療変更を余儀なくされた患者は0名であった。

【考察】本研究で観察された血小板減少は、治療方針変更を要する程度の重篤性は無かったと考えるが、引き続き長期投与症例で血小板減少を発現した症例を調査、蓄積していく必要がある。

会員外共同研究者：大串 篤史<sup>1</sup>、森 信好<sup>2</sup>、上原 由紀<sup>2</sup>、鈴木 真澄<sup>2</sup>、古川 恵太郎<sup>2</sup>、石川 和宏<sup>2</sup>

## 029. 抗菌薬適正使用支援チームによるカルバペネム系薬適正使用のための活動と評価

鈴木 絢子<sup>1,2,3</sup>、前田 真之<sup>2</sup>、橋口 深雪<sup>3</sup>、石野 敬子<sup>2</sup>

<sup>1</sup>昭和大学藤が丘病院薬剤部

<sup>2</sup>昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

<sup>3</sup>昭和大学藤が丘病院感染管理室

【目的】カルバペネム系薬は幅広い抗菌スペクトルを有し、重症患者の経験的治療や培養結果に応じた標的治療に使用される。近年、薬剤耐性菌の増加が問題となっており適正使用が求められている。昭和大学藤が丘病院において抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team：AST）は診療支援を行い、どのような影響を与えたか検討した。

【方法】当院でカルバペネム系薬を使用した患者を対象とした。ASTは週1回のラウンドにて助言を行い、診療録に記載することで主治医にフィードバックを行った。2017年4月から9月までの対照群と2018年4月から9月までの介入群を比較した。de-escalationは7日以内に投与中止または他剤変更した症例とした。

【結果】対照群は386例、介入群412例であった。介入群に対するべ289件のフィードバックを実施した。平均投与日数は9.3日から7.6日に減少した（ $p < 0.001$ ）。de-escalationの実施率は45.3%から55.6%に上昇した（ $p = 0.004$ ）。入院期間は30.4日から27.0日に減少傾向がみられたが有意差はなかった。

【考察】ASTが介入することでde-escalationの実施率が上昇し、適正使用を推奨できることが示唆された。

【非学会員共同研究者：横江 琢也、富樫 真弓】

## 030. DAP 耐性の *Corynebacterium striatum* による人工弁心内膜炎に対して保存的治療で軽快した1例

廣瀬 直樹<sup>1</sup>、佐村 優<sup>1</sup>、倉田 武徳<sup>1</sup>、高田 啓介<sup>1</sup>、南雲 史雄<sup>1</sup>、内田 仁樹<sup>1</sup>、國島 広之<sup>2</sup>

<sup>1</sup>横浜総合病院薬剤科

<sup>2</sup>聖マリアンナ医科大学感染症学講座

【緒言】*Corynebacterium striatum* は皮膚に常在しているグラム陽性桿菌であり、心内膜炎の原因菌としても報告されている。今回、当院で*C. striatum* による人工弁心内膜炎を発症し、抗菌薬にて非侵襲的に加療した症例を経験したため報告する。

【症例】61歳、男性、既往歴：心肥大、弁膜症。脳梗塞、心不全を発症し当院に入院。入院後45日目に大動脈弁輪拡張症に対して大動脈基部置換術を施行。術後29日目に発熱を認め、血液培養より*C. striatum* が検出され、DAP 7.5 mg/kg/day を投与するものの、血液培養持続陽性のため術後43日目よりRFP内服を併用。術後49日目よりDAPをTEICに変更、さらに術後56日目にVCMへ変更し、MINOを追加した。術後60日目の心エコーで疣贅が認められ、人工弁心内膜炎と診断された。高度心機能低下、腎不全、小脳出血を合併され高リスクであり、再手術は希望されず、その後も保存的治療となった。VCMは104日間の投与をもって終了し、RFPも投与終了。MINOは現在も内服を継続されている。術後49日目の検出菌のDAP感受性検査を外部施設に依頼したところ、MIC  $\geq 8$  であった。

【考察】*C. striatum* による大動脈弁置換術後の人工弁心内膜炎に対して、抗菌薬併用で保存的に加療した症例を経験した。DAPは早期に耐性となった可能性があり、*C. striatum* 感染症へのDAPの使用は、経過および感受性を慎重に検討する必要があると考えられた。

会員外共同演者：大井 正也

## 039. バンコマイシン血中濃度コントロールに難渋したCA-MRSAによる血流感染症の1例

松永 宣史<sup>1</sup>、宇留間 友宣<sup>2</sup>、平井 由児<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東京医科大学八王子医療センター薬剤部

<sup>2</sup>東京医科大学八王子医療センター感染症科

【症例】22歳ベトナム人男性、既往歴なし。39度の発熱と口唇の腫脹、自壊があり壊死性口唇ヘルペス疑いで入院となった。

【経過】入院時の血液培養2セット、口唇部膿培養よりグラム陽性球菌を検出しバンコマイシン（VCM）点滴静注を開始した。入院直後より胸痛が出現し胸部CTで肺野に多発結節と胸水貯留を認めた。経食道エコーでは疣贅を含む異常を認めなかったが肺野の多発結節影は血行性と判断しDuke診断基準からも感染性心内膜炎の可能性ありとして治療計画がたてられた。血液、膿培養ともにPVL産

生市中型 MRSA と同定された。入院後、夜間に2度房室ブロックが出現し VCM 血中濃度は急激な変動（投与開始13日目まで血中濃度トラフ 2.9 から 37.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を繰り返した。房室ブロックの自然軽快とともに血中濃度は安定した。胸痛も消失し 32 日目に退院となったがその間に2回の休薬と4回の用量変更および造血障害に伴うテイコプラニンへの変更を要した。退院後も再燃を認めず外来経過観察中通院中である。

【考察】本例は健康な成人男性に発症した PVL 産生市中型 MRSA による播種性感染症である。VCM 血中濃度が不安定となった要因の一つとして房室ブロックによる循環血液量の低下が VCM 排泄に影響した可能性が考えられた。若年層は予備能が保たれていることにより見かけ上のバイタルサインと循環血液量に薬物代謝に影響を与えるような解離が存在する可能性が考えられた。

#### 042. 肝動脈化学塞栓療法時の予防抗菌薬に関する検討

大橋 崇志, 高橋 真澄

群馬県立がんセンター薬剤部

【目的】肝動脈化学塞栓療法（TACE）は切除不能・進行肝細胞がんに対する標準治療に位置づけられる。TACE 後に肝膿瘍などの感染症が起ることがあるため、予防抗菌薬が使用されている。当院では TACE 施行時の予防抗菌薬として sulbactam/cefoperazone（SBT/CPZ）が使用されていたが、抗菌薬適正使用の観点から狭域スペクトルである cefmetazole（CMZ）へ変更した。そこで、CMZ における有効性と安全性を評価した。

【方法】2013年11月から2014年11月（変更の前後6カ月間）に、当院の消化器内科において肝細胞がんに対してシスプラチンによる TACE または肝動注化学療法（TAI）を実施した症例を対象とした。調査項目は、術後30日以内の肝膿瘍、抗菌薬の追加使用、術後7日以内の38℃以上の発熱、術後5日目の白血球数、T-Bil, AST, ALT, 入院日数、有害事象とした。

【結果】対象患者は CMZ 群 54 症例（TACE：47, TAI：7）、SBT/CPZ 群 50 症例（TACE：47, TAI：3）であった。すべての症例で肝膿瘍の発現は認められなかった。また、すべての調査項目で両群間に有意な差は認められなかった。

【考察】予防抗菌薬をより狭域かつ安価な抗菌薬である CMZ へ変更後も有効性、安全性を損なうことはなかった。現在、予防抗菌薬は術日に1日2回の投与であるが、今回の検討で肝膿瘍の発現は認められなかったことから、術前単回投与への減量や省略についても検討可能と考えられた。

#### 043. 急性期病院における血液がん死亡症例の last 14days 静注抗感染症治療薬投与の実態及び費用の解析

千葉 みゆき<sup>1</sup>, 宮川 早苗<sup>2</sup>, 根岸 都<sup>3</sup>

<sup>1</sup>国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院看護部

<sup>2</sup>国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院看護部

<sup>3</sup>独立行政法人国立病院機構佐賀病院看護部

【目的】血液がんにおける死亡直前の抗感染症治療薬投与の実態及び費用を明らかにする。

【方法】対象は2010年9月～2015年8月にA病院を死亡退院した血液がん患者のうち、在院日数が14日以上141名。患者属性、抗感染症治療薬投与の実態及び費用を診療録、医事課データベースから抽出し、Mann-Whitney U 検定、McNemar 検定で解析した。

【結果】年齢 67 歳、在院日数 57 日（中央値）。Last 14days において、抗菌薬は 98%、抗真菌薬は 75%、抗ウイルス薬は 27% で投与されていた。抗菌薬のうち、Carbapenems は 71%、TAZ/PIPC は 27%、VCMs は 62% で投与されていた。Last 8-14days と last 7days の投与割合を比較すると、VCMs, AGs, ST は last 7 で有意に増加していた。これを死亡1週間前の治療方針（抗がん治療：A 群 vs 症状緩和：P 群）で層別化して比較すると、A 群（43 名）では last 7 において VCMs, AGs, ST の投与割合が有意に増加していたが、P 群（98 名）では有意な差はなかった。Last 14days における抗感染症治療薬の費用は 24 万 5 千円（中央値）で、総医療費の 16% を占めていた。Last 7days では、A 群 15 万円、P 群 11 万円で両群に有意差はなかった。

【考察】死亡直前の血液がん患者において、抗感染症治療薬は高い割合で投与されていた。広域抗菌薬の投与割合も高く、既報と同様の傾向だった。死期の迫った骨髄不全患者で抗菌薬を変更する決断は困難と推察され、日頃の抗菌薬適正使用への取り組みが重要である。

#### 044. 集中治療室入室患者に対する抗菌薬適正使用支援チームの介入の評価

詫間 章俊<sup>1,2</sup>, 前田 真之<sup>3</sup>, 木村 聡<sup>4</sup>, 峯村 純子<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>昭和大学横浜市北部病院薬剤部

<sup>2</sup>昭和大学薬学部病院薬剤学講座

<sup>3</sup>昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

<sup>4</sup>昭和大学横浜市北部病院臨床病理診断科

【背景】感染症治療の適正化を推進するために、抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial stewardship team：AST）は重要な役割を担っている。昭和大学横浜市北部病院（以下、当院）でも特殊集団に対する抗菌薬適正使用支援として、AST による集中治療室（ICU）入室患者への介入を開始した。介入の内容と成果について評価を行い、介入を受け入れた群（受入群）と受け入れなかった群（非受入群）のアウトカムの比較を行った。

【方法】2016年7月～2018年6月に当院のICUに入院し、ASTが介入を行った患者を対象とした。受入群と非受入群について、診療録より患者の基礎疾患、重症度、抗菌薬投与日数、介入内容を調査した。アウトカムとしては、入院日数、死亡率を後方視的に調査した。

【結果】介入を行った症例は48例であり、介入の受け入れ率は約60%であった。介入内容としては、抗菌薬の選択が26件と最も多かったが、de-escalationの受入は1例であった。14日死亡は有意差を認めなかったが、30日死亡は受入群の方が非受入群に比べて有意に低かった。入院日数に差は認めなかった。

【考察】抗菌薬の選択ではde-escalationの受け入れが低く、ASTによる評価が標準化されていないことが要因と考えられた。今回の検討では症例数が少ないため、更に検討する必要があるが、ICU入室患者においてASTの介入を受け入れることで、死亡率が改善する可能性があることが示唆された。

【非学会員共同研究者】佐々木 忠則

#### 045. 当院におけるカンジダ菌血症の検討及びAST活動との関係について

眞継 賢一, 高崎 奈津希, 上田 浩貴, 濱口 良彦

関西電力病院薬剤部

【背景】カンジダ菌血症は抗菌薬使用後の体内細菌叢の変化に伴って発症することが多く、患者の予後に影響する重要な感染症のひとつである。今回当院におけるカンジダ菌血症の診断と治療、及びAST活動がカンジダ菌血症へ与える影響について後方視的に検討を行った。

【方法】2014年1月から2018年12月までの5年間にカンジダ菌血症と診断された症例を対象とし、菌種、背景因子、治療内容、予後などの検討を行った。また処方頻度が高い広域抗菌薬(VCM, LVFX, MEPM, TAZ/PIPC)の使用量を毎月報告し適正使用の注意喚起を行っている。これらの活動とカンジダ菌血症発症との関係についても調査した。

【結果】カンジダ菌血症と診断された30例の菌種の内訳は、*Candida albicans*が10例(33.3%)と最も多く、*Candida glabrata*が7例(23.3%)であった。主な基礎疾患は血液腫瘍が12例、固形腫瘍が9例であった。カンジダ菌血症発症前もしくは発症時に中心静脈カテーテルを留置していた症例は24例(80.0%)、広域抗菌薬の使用は17例(56.7%)であった。カンジダ菌血症と診断されてからの30日以内死亡率は16.7%であった。次に広域抗菌薬の使用とカンジダ菌血症患者数との相関を調査した結果、広域抗菌薬の使用量(AUD)とカンジダ菌血症患者数は強い正の相関( $R^2=0.5692$ )を認めた。

【考察】ICTやAST活動の成果として抗菌薬の適正使用により、カンジダ菌血症患者数が減少する可能性が示唆された。

#### 046. ボリコナゾール使用症例の検討

西 圭史<sup>1</sup>, 吉田 博昭<sup>2</sup>, 佐野 彰彦<sup>3</sup>, 倉井 大輔<sup>3</sup>

<sup>1</sup>杏林大学医学部附属病院医療安全管理部感染対策室

<sup>2</sup>杏林大学医学部附属病院薬剤部

<sup>3</sup>杏林大学医学部附属病院感染症科

【はじめに】抗菌薬だけでなく抗真菌薬の適正使用も重要視すべきである。ボリコナゾール(以下VRCZ)は錠剤と注射剤があり、入院に限らず外来でも投与される。今回、過去のVRCZ使用症例から、今後のVRCZ使用症例への支援について検討した。

【方法】下記について電子診療録から後方視的に調査した。

期間：2018年1月から2018年12月の1年間

対象：期間中にVRCZが初回投与になった入院と外来を含む症例

調査項目：患者背景、微生物学的検査の有無、用法用量、VRCZ血中濃度、効果、副作用

【結果】症例数は入院16例、外来2例。入院症例は呼吸器内科と血液内科が各5例を占め、培養または血清学的検査が実施されていない症例はなかった。添付文書の用法・用量を逸脱した症例はなく、11例にVRCZのTDMを実施した。初回TDMでVRCZ濃度が治療域1~2 µg/mLにあった症例は2例、治療域未満3例、治療域以上6例。現在も治療中の症例5例を除き、軽快は1例であった。副作用は肝障害2例、羞明1例が認められた。外来症例は呼吸器内科、眼科が各1例であった。

【考察】VRCZ投与時は微生物学的検査が実施されていた。初回TDM時に治療域となる症例が少なく、患者個別の投与設計を行う必要性があり、そのための指標探索が課題である。また退院後、外来でもVRCZを投与継続する症例への支援も課題である。

【非学会員共同研究者】本間 慎太郎, 嶋崎 鉄兵

#### 047. AST薬剤師と病棟薬剤師の連携による抗菌薬適正使用への取り組み

泉澤 友宏<sup>1</sup>, 金子 知由<sup>1</sup>, 堀野 哲也<sup>2</sup>, 塚田 弘樹<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属柏病院感染対策室

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院感染症科

【背景】当院では電子カルテのチーム医療機能を用い、監視対象抗菌薬の使用患者ならびに血液培養陽性患者への介入を行っている。ICDは毎日対象患者を確認し、電子カルテに介入記録を記載しているが、当院のAST薬剤師は専任のため、常に対象患者への介入に参加できていないのが現状である。今回、チーム医療機能の一部を修正し、AST薬剤師と病棟薬剤師の連携を密にすることで、抗菌薬適正使用への取り組みを行ったので報告する。

【方法】ICDが介入記録を記載する際、AST薬剤師の介入が必要な場合にチェックを入れる箇所を作成した。AST薬剤師は毎日チェックの入った介入記録を確認し、その記

録を病棟薬剤師へ伝達し、病棟薬剤師より主治医へ連絡することとした。本運用開始前（2018年4月～9月）と開始後（2018年10月～2019年3月）における提案受け入れ率を評価した。

【結果】運用開始前の提案受け入れ率は53.7%、運用開始後は73.4%と顕著な上昇を認めた。特に抗菌薬の変更、追加、終了などの薬剤に関する提案の受け入れ率はそれぞれ45.5%→74.6%、51.4%→73.0%、64.9%→90.5%と上昇していた。

【考察】AST薬剤師を専従にできていない施設は未だ多く、AST活動への大きな障壁となっている。ICDの介入内容を速やかに収集し、病棟薬剤師を通じて主治医に直接伝えることで、抗菌薬適正使用がよりスムーズに行えたと考える。病棟薬剤師の感染症に対する知識向上が今後の課題である。

#### 048. 日立総合病院におけるASTと薬剤師の連携～経口第三代セフェムのクリニカルパス改定について～

櫻村 拓也<sup>1</sup>、齋藤 祥子<sup>1</sup>、遠藤 沙希子<sup>1</sup>、  
洪田 成二<sup>1</sup>、松崎 宣弘<sup>1</sup>、赤津 義文<sup>2</sup>、青山 芳文<sup>1</sup>

<sup>1</sup> (株)日立総合病院薬局

<sup>2</sup> (株)日立総合病院検査技術科

【目的】2016年に日本における薬剤耐性アクションプランが策定され、経口抗菌薬の使用を50%減少させることを成果目標としている。特に、第三代セフェムは生物学的利用率が低いことから見直しが必要な薬剤である。今回、当院の経口第三代セフェムの使用状況を調査し、適正使用であるか検討を行った。

【方法】

- ①経口第三代セフェムが含まれるクリニカルパスと使用量を集計
- ②クリニカルパスに含まれる経口第三代セフェムについてのエビデンス調査
- ③エビデンス調査の結果をASTカンファレンスで検討
- ④カンファレンスの結果を基に各診療科の医師と相談
- ⑤クリニカルパスの変更前後での使用量と感染症発生率の推移
- ⑥経済性の検討

【結果】運用されているクリニカルパスは、セフカペンピボキシルが含まれる気管支内視鏡検査と白内障手術であり、この2つのクリニカルパスについてエビデンス調査を行った。ASTカンファレンスで調査の結果について検討し、セフカペンピボキシルの処方量は削除可能であるとの回答を得た。各診療科の医師と話し合いを行い、クリニカルパスの削除や科内での話し合いにより、セフカペンピボキシルの処方件数を268件から191件まで削減することができた。感染症の発生率を増加させずに使用量を削減でき、年間で約17万円の薬剤費削減が期待できた。

【考察】今回、使用量とエビデンス調査により第三代セフェムの使用を見直すことで、感染症の発生率を増加させずに使用量を減少させることができた。今回の取り組みは、抗菌薬の適正使用と薬剤費の削減の観点から有用であったと考えられる。

#### 049. 抗菌薬適正使用に向けた当院薬剤部の非感染専門薬剤師への教育活動～第1報～

尾崎 裕之

小樽市立病院薬剤部

【背景】2016年4月に薬剤耐性（AMR）対策アクションプランが策定された。また、2019年4月には当院においても抗菌薬適正使用推進のためASTが立ち上がり、これにより薬剤師の位置づけは益々重要になった。

【目的】病棟業務や当直業務があるなかで、抗菌薬適正使用への関わりはAST薬剤師だけでは限界があると考え、薬剤部内全体の抗菌薬適正使用に関わる知識の向上が重要であると考えた。そこで、当院薬剤部における抗菌薬適正使用に向けた教育活動の取り組みを行ったので報告する。

【方法】当院薬剤師20名（AST薬剤師2名除く）に対して、はじめに抗菌薬適正使用についての意識調査や日常業務において苦慮した点、アンチバイオグラム等のツールに関すること等のアンケート調査を行った。更に、理解度や苦手領域を把握するため感染症治療および抗菌薬に関する小試験を実施した。

【結果】アンケートの結果より、抗菌薬の介入時に失敗したと感じた割合が55%、アンチバイオグラムを使用することがないと答えた割合は70%であった。更に今回のアンケート結果を踏まえた小試験を実施することで、各々の苦手とする領域や理解度を把握することができた。

【今後の活動】今回のアンケート及び小試験の結果を基に薬剤部内での勉強会を検討している。経験年数や理解度に合わせた内容で定期的開催し、薬剤部内全体の向上に励んでいきたいと考えている。

#### 051. 当院におけるブドウ球菌菌血症のプロセス評価～薬剤師専従化前後の比較～

中下 愛実<sup>1,2</sup>、伊藤 敦子<sup>1,2</sup>、坂井 孝行<sup>1,2</sup>、  
大石 昌典<sup>1,3</sup>、手塚 貴文<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>新潟市民病院 AST

<sup>2</sup>新潟市民病院薬剤部

<sup>3</sup>新潟市民病院新生児内科

<sup>4</sup>新潟市民病院感染症内科

【目的】当院では以前よりICT活動の一環として、週2回の血液培養陽性事例の確認及び診療支援を行ってきた。抗菌薬適正使用支援加算を機に、2018年4月より薬剤師1名を専従としたASTを発足し血液培養陽性事例の連日確認を開始した。今回、ブドウ球菌菌血症患者の治療におけるプロセスを薬剤師専従化の前後で比較したので報告する。



【方法】対象は当院入院患者で、血液培養からブドウ球菌が検出された患者とし、血液培養採取から48時間以内に転院または死亡した患者、原病の終末期で積極的な原因検索を行わない方針が明記されていた患者は除外した。2017年4月から2018年3月までを専従前群、2018年4月から2019年3月までを専従後群とした。プロセス指標として、使用抗菌薬、血液培養の陰性化確認、心エコー、膿瘍検索目的の画像検査の有無について後ろ向きに調査した。

【結果】対象者は専従前群33例、専従後群47例であった。治療初期に感受性のある抗菌薬が投与されていたのは、専従前100%、専従後94%。血液培養の陰性化確認実施率は61%から71%へ、心エコー実施率は70%から85%へ増加したが、膿瘍検索目的の画像検査の実施率は82%から83%と変化は見られなかった。

【結論】薬剤師専従化により、ブドウ球菌菌血症における血液培養の陰性化確認及び心エコーの実施率が上昇し、診療プロセスの質の向上に貢献しているものと思われる。

## 052. 丸木記念福祉メディカルセンターにおける抗菌薬の使用状況と耐性に関するグローバル時点有病率調査

山岡 稔, 友利 勇大, 石橋 令臣, 山口 剛史, 滝澤 功一

丸木記念福祉メディカルセンター内科

【背景】抗菌薬適正使用は薬剤耐性菌制御から重要な課題となっている。院内における抗菌薬使用量だけでなく抗菌薬処方における質の評価が急務と考えられる。

【目的】抗菌薬の処方状況や抗菌薬処方における質の評価を行う。

【方法】調査対象日に抗菌薬が処方された患者の抗菌薬の種類、投与期間、目的などの情報を収集し、国、大陸、適応症、病棟分類、病院特性による比較を行う横断研究である。この結果から当院における抗菌薬使用の問題点を抽出した。本研究は2018年より1~4月、5~8月、9~12月の計3回評価が可能となった。今回は2018年11月調査と2019年1月の調査結果を比較し日本における過去の調査結果と比較した。

【結果】2回の調査結果を比較すると入院患者における抗菌薬の処方率は6.1%、8.8%。病棟種別で処方率が高い病棟は内科病棟17.4%、43.2%であった。処方の多い抗菌薬としてはSTで24.3%、16.1%であった。投与理由に関しては医療関連感染80.4%、内科的予防投薬17.9%で診断名は肺炎が71.4%、62.2%であった。抗菌薬処方における診療の質の評価に関してはガイドラインの遵守率は過去の日本の平均値以上であったが、診療録における投与理由の記載、停止日の記載は何れも平均以下であった。

【考察】個々の処方を確認することで抗菌薬選択、投与期間、診療録記載における問題点を把握し確認できた。今後院内における抗菌薬適正使用支援活動に繋げていき、経

時的変化を確認していきたい。

## 053. 東京臨海病院における抗菌薬適正使用支援(AS)活動の現状と今後の課題

勝田 誠, 伊藤 仁, 北菌 雅敏, 山口 朋禎

日本私立学校振興・共済事業団東京臨海病院 AST

【目的】当院ではICTが発足した2010年よりAS活動を開始、2017年にASTを発足、2018年7月より広域抗菌薬使用・血液培養陽性全患者に介入を開始し、AS活動を強化してきた。今回AS活動の現状と今後の課題について検討した。

【方法】当院入院患者における血液培養提出数、2セット率、注射用抗菌薬使用状況、耐性菌分離状況を2010年度、2017年度、2018年度で比較した。

【結果】血液培養提出数は入院患者100人当たり5.8→11.7→14.0、2セット率は25%→81%→88%と有意に上昇した。注射用抗菌薬全体のAUD値は13.46→20.36→19.38、そのうちカルバペネム系薬の使用割合は8.8%→9.4%→12.1%と上昇傾向にあった。*P. aeruginosa*のIPM/CS耐性率は24.7%→10.1%→10.2%と改善傾向であったが、*E. coli*のESBL産生菌の割合は9.6%→30.6%→24.2%、*E. coli*のLVFX耐性率は22.3%→48%→40%と2010→2017年度では増加しているが、2017→2018年度では改善した。

【考察】AS活動強化により、耐性菌分離状況は改善し血液培養提出数、2セット率も向上しており、当院におけるAS活動が一定の成果をあげていることが示唆された。一方で治療成績や死亡率などのアウトカム評価は行えておらず、課題として今後検討していきたい。また、ASTメンバーは日常業務との掛け持ちであり現状以上のAS活動には限界があるため、より効率的な介入方法の確立や院内職員へのより一層の抗菌薬適正使用啓発活動が必須と考える。

## 054. 広域抗菌薬初回投与時の血液培養実施率上昇への取り組み

平尾 和明, 徳江 豊

群馬大学医学部附属病院

当院では、広域抗菌薬を〔限定抗菌薬〕と位置づけ、届出制により管理を行っている。届出には、感染症名(若しくは感染臓器)、培養検査実施状況(及び実施日)の記載を義務付けている。抗菌薬適正使用支援チーム(AST)は活動の一環として、限定抗菌薬の初回投与時に届出の確認と培養検査実施状況の確認を行い、培養検査未実施の場合は実施を依頼し、長期漫然とした投与の抑制、起因菌に応じたde-escalationへ早期介入している。本研究では、過去1年間の届出件数と限定抗菌薬初回投与時の血液培養検査実施状況を調査し、実施率上昇への今後の課題を抽出することを目的とした。

【方法】調査期間は2018年5月から2019年4月の1年

間とし、期間中に限定抗菌薬を初回投与した患者を対象とした。データベース化した限定抗菌薬初回投与記録から届出件数と培養検査実施状況を抽出、うち血液培養検査実施率を算出した。

【結果】調査開始当初は月毎の変動がみられたが、期間を経ると実施率80%と上昇している。さらに、診療科毎に抽出条件を変え、今後の実施率上昇への要因を調査する予定。

## 055. 当院における血液培養陽性症例に対するASTの早期介入における活動評価

松村 大樹<sup>1,2</sup>, 荏司 智和<sup>1,2</sup>, 井上 修<sup>2</sup>

<sup>1</sup>山梨大学医学部附属病院薬剤部

<sup>2</sup>山梨大学医学部附属病院感染制御部

【目的】山梨大学医学部附属病院では、2018年4月より血液培養陽性患者を対象に培養陽性からの早期介入を開始した。また週2回のASTミーティングで全血液培養陽性患者の治療効果判定を行ない定期的に診療科へフィードバックを行なった。今回本活動一年間について解析を行いAST活動の有効性を検討した。

【方法】2018年4月～2019年3月までの血液培養陽性244症例を対象として、後方視的に行なった。調査項目は、抗菌薬に対する提案件数と提案内容（de-escalation提案数、抗菌薬変更提案数、抗菌薬追加提案数、抗菌薬中止提案数、投与量変更提案数、提案受入率）及びAST活動介入開始前年度（225症例）との死亡率（血培陽性者の死亡数/血培陽性者数）の比較（全体死亡率、30日死亡率、菌血症に起因する死亡率、カンジダ血症死亡率、黄色ブドウ球菌血症死亡率）とした。

【結果】全提案件数は119件（de-escalation 49件、抗菌薬変更37件、抗菌薬追加22件、初期抗菌薬設定6件、投与中止3件、投与量変更2件）であった。受入件数は91件であり提案受入率は75.6%と良好であった。死亡率はAST介入前と比較し、全体死亡率（10.7% vs 6.6%）、30日死亡率（6.2% vs 4.9%）、菌血症に起因する死亡率（2.2% vs 2.0%）、カンジダ血症死亡率（23.5% vs 9.1%）、黄色ブドウ球菌血症死亡率（28.6% vs 6.3%）と低下傾向を認めた。

【考察】ASTによる菌血症患者に対する早期介入について、臨床側の受入は非常に良好であった。これは提案後も治療経過の確認とフィードバックを継続したためと考えられた。また黄色ブドウ球菌、カンジダ症例では血液培養の陰性化確認、播種性病変検索、治療期間など治療適正化を計り過少治療を徹底して防止した事が死亡率低下につながったと考えられた。当院AST活動は菌血症患者の予後改善に寄与した可能性が示唆され有効であると考えられた。

## 056. 当院における経口抗菌薬の使用状況について

高崎 奈津希, 上田 浩貴, 眞継 賢一, 濱口 良彦  
関西電力病院薬剤部

【目的】「薬剤耐性対策アクションプラン」の策定により経口抗菌薬を含めた使用量削減の取り組みが各施設で実施されている。そこで、アクションプラン対象の経口抗菌薬及びペニシリン系薬を加えた4系統の経口抗菌薬について使用状況を調査したので報告する。

【方法】2015年度と2018年度の経口抗菌薬（経口セファロsporin系薬、ペニシリン系薬、マクロライド系薬、キノロン系薬）の外來受診患者1,000人あたりの抗菌薬使用量（以下、外來AUD）を調査し、2015年度と2018年度の比較を行った。また、2018年度の各抗菌薬の使用量をDDDで除した値（以下、g/DDD）を算出し、診療科毎に比較した。

【結果】外來AUDは全体で237.5（2015年度）から211.2（2018年度）へ減少していた。経口セファロsporin系薬のうち、第3世代のAUDは31.8から23.1へ減少していた。診療科別g/DDDは経口セファロsporin系薬で整形外科（21.7%）、ペニシリン系薬で耳鼻科（53.1%）、キノロン系薬で呼吸器内科（35.0%）、マクロライド系薬で呼吸器内科（64.1%）が多かった。

【考察】第3世代セファロsporin系薬のAUDが減少していたことから、診療現場での適正使用が実施されていることが示唆された。また、診療科別g/DDDの算出により、当院の経口抗菌薬の使用動向の把握が可能になったことから、今後耐性菌の状況も考慮した抗菌薬の適正使用推進につなげていきたい。

## 057. 抗菌薬 SBT/ABPC, CEZ 供給制限に伴う当院における抗菌薬使用の影響について～術後感染予防抗菌薬のクリパス見直しによる削減効果～

山口 禎夫<sup>1</sup>, 高嶋 瑠美子<sup>2</sup>, 神谷 淳子<sup>2</sup>

<sup>1</sup>国立病院機構栃木医療センター臨床研究部感染アレルギー科

<sup>2</sup>同センター薬剤部

【目的】2018年6月より主に成人肺炎で使用された抗菌薬 SBT/ABPC, 2019年3月より主にブドウ球菌感染症や術後感染予防抗菌薬に使用された CEZ の供給制限に伴い、抗菌薬使用の変更を余儀なくされた。当院における抗菌薬使用の影響を評価したので報告する。

【方法】当院の抗菌薬使用動向を供給制限前後で解析した。

【成績】SBT/ABPC の代替薬は、主に ABPC にシフトしたことが確認され、CTRX や TAZ/PIPC, カルバペネム系薬の使用量への影響は少なかった。CEZ 供給制限開始以降、ABPC, CTM, CMZ, FMOX, CLDM にも月単

位で納入上限の通達があったため、薬剤部より定期的に在庫状況を通知し、必要最小限の使用や経口抗菌薬への変更を促した。術後感染予防抗菌薬のクリニカルパス（国立病院機構ではクリティカルパス：以下クリパス）のCEZからの変更を各科と調整し、外科 ABPC（上部消化管）、脳神経外科 CTRX、整形外科 FMOX、泌尿器科 CTM、耳鼻咽喉科 SBT/ABPC、歯科口腔外科 ABPC、眼科 CEX<経口薬>、産婦人科 CMZ とした<外科の下部消化管は CMZ のまま変更なし>。本変更を機に術後 2~4 日の投与をほとんどの科で 1 日以内に削減した。

【結論】両薬剤（SBT/ABPC、CEZ）の供給制限を発端として、他抗菌薬まで供給制限が波及したため、抗菌薬の使用制限を迫られ術後感染予防抗菌薬クリパスを改訂した。結果として約 4 割の抗菌薬使用量削減効果があり、AMR（薬剤耐性）対策にも寄与した。

## 058. 抗菌薬供給不足が院内抗菌薬使用量に及ぼす影響について

黒田 香織<sup>1</sup>、田杭 直哉<sup>1,4</sup>、近藤 匡慶<sup>1</sup>、  
長谷川 茉莉子<sup>1</sup>、菅谷 量俊<sup>1</sup>、鈴木 美子<sup>2,4</sup>、  
丸山 弘<sup>3,4</sup>、高瀬 久光<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学多摩永山病院薬剤部

<sup>2</sup>日本医科大学多摩永山病院中央検査室

<sup>3</sup>日本医科大学多摩永山病院外科

<sup>4</sup>日本医科大学多摩永山病院感染制御部

【目的】2018 年 6 月より、スルバクタム/アンピシリン（以下、SBT/ABPC）出荷調整に始まり、現在のセファゾリン（以下、CEZ）の出荷停止まで様々な抗菌薬が供給不足となっている。特に SBT/ABPC は肺炎治療に、CEZ は周術期感染予防として重要な位置づけとなっている。今回、抗菌薬の供給不足による他剤への影響について使用動向を調査した。

【方法】調査期間は 2018 年 5 月~2018 年 7 月（1 期）、2018 年 8 月~2018 年 10 月（2 期）、2018 年 11 月~2019 年 1 月（3 期）、2019 年 2 月~2019 年 4 月（4 期）とし、比較検討を行った。使用量は AUD（/100 beds）で算出した。

【結果】AUD の平均値は SBT/ABPC は 9.6→10.6→9.7→6.0、クリンダマイシン（以下、CLDM）は 0.003→0.002→0.006→0.01、セフォチアム（以下、CTM）は 1.4→1.3→1.5→1.6、CEZ は 2.4→2.5→2.7→2.6 というように推移した。

【考察】SBT/ABPC 供給不足及び CEZ の供給停止に備えた代替薬への変更依頼により、CLDM の使用量が顕著に増加したが、CLDM の供給も停止が決定している。抗菌薬使用変更が長期化することで今後、感受性への影響も懸念されるため、AST による活動を強化し、注視していくことが重要である。

## 059. 抗菌薬適正使用支援チーム（AST）によるセファゾリン（CEZ）供給停止に対する活動報告

磯野 寛人、中野 弘基

水戸済生会総合病院薬剤部

【目的】当院は製薬会社の原薬不足により 2019 年 2 月末から CEZ が入手不可となった。その中で AST が供給再開までの一時的代替薬への円滑な変更を誘導したので報告する。

【方法】AST 薬剤師は CEZ の年間使用量と在庫量を確認し、4 月末日での使用停止を決定。更にその間、各薬品卸に他抗菌薬の納入状況について定期的に問い合わせ、代替候補薬のうち SBT/ABPC、CTM、CMZ、CTX、CLDM が納入増量を見込めず、代替薬となり得ないことも確認した。そして AST は上記状況に加え、当院におけるメチシリン感受性黄色ブドウ球菌の耐性化状況、抗菌スペクトル等を考慮し、代替薬としてセフトリアキソン（CTRX）を選択して誘導し、より広域スペクトルの抗菌薬への不必要な変更を阻止した。更にガイドライン等を参考に、術後投与抗菌薬を必要最低限にし、内服抗菌薬で対応可能な症例はその旨対応することで抗菌薬投与の適正化にも努めた。

【結果】CEZ は CTRX に円滑に変更された。前述の納入増を見込めない抗菌薬の使用量の顕著な増加は抑えられ、納入遅延や処方停止には至らなかった。手術部位感染も今の所増加傾向にない。

【考察】CTRX は一般的に広域スペクトルであるが、上記状況においては代替候補薬の中ではより狭域な抗菌薬であった。AST の積極的な介入・誘導は、抗菌薬への制約・制限を必要最低限に留めることが出来ると考えられ、有用であった。今後は CTRX の耐性化状況について定期的にモニタリングしていく。

## 060. トヨタ記念病院における抗菌薬適正使用の取り組みと広域抗菌薬使用の推移

東 禎二<sup>1</sup>、川端 厚<sup>1</sup>、加藤 拓樹<sup>1</sup>、南 仁哲<sup>2</sup>

<sup>1</sup>トヨタ記念病院感染症内科

<sup>2</sup>トヨタ記念病院集中治療科

【はじめに】当院では、2006 年 4 月にカルバペネム、キノロン、抗 MRSA 薬を特定抗菌薬として届出制を開始した。開始当初、対象薬剤の使用量（以下 AUD）は減少したが、2011 年から増加した。2012 年 4 月より同薬剤を対象にカルテレブビューカンファを開始し、2013 年 10 月に抗菌薬マニュアルも改訂したが、AUD は依然として増加傾向にあった。2014 年から若手医師を対象とした、感染症診療セミナーや本学会発行の DVD を利用したビデオ講演会を開催し、特定抗菌薬の AUD は 2016 年をピークに減少傾向となった。

【調査項目】2010~2018 年の特定抗菌薬の AUD、治療日数（以下 DOT）および使用件数・届出件数の推移。主

要菌種の薬剤感受性率やMRSAの院内発生率の推移。

【結果】2010年以降、特定抗菌薬のAUD、DOT、使用件数はいずれも増加していたが、抗MRSA薬は2013～2014年、カルバペネム、キノロンは2015～2016年をピークに減少に転じた。主要菌種の耐性化は見られず、黄色ブドウ球菌のMRSA比率も年々減少、MRSAの新規院内発生率は対応開始以来低下している。

【考察】特定抗菌薬の届出制自体は、AUDの削減に寄与しているとは言えず、逆に日当たり使用量(AUD/DOT)の増加等によりAUDは増加した。教育の充実や血培介入・サポート体制の整備等による、抗菌薬使用適否の適正化や適切な見直しによる投与件数・日数の削減、さらには感染対策への努力が、抗菌薬使用量削減や薬剤感受性維持に貢献するものと考えている。

## 061. 地域医療機関に対する抗菌薬適正使用推進活動

工藤 敦<sup>1</sup>、早川 幸子<sup>2</sup>、岡田 優<sup>3</sup>、菅原 浩介<sup>4</sup>、菅原 秀悦<sup>5</sup>

<sup>1</sup>(公財) 仙台市医療センター仙台オープン病院 AST

<sup>2</sup>東北医科大学病院感染制御部

<sup>3</sup>東北医科大学若林病院薬剤部

<sup>4</sup>JCHO 仙台病院薬剤部

<sup>5</sup>仙台医療センター薬剤部

【目的】AMR(薬剤耐性)対策アクションプランでは、教育、研修の推進が求められているが、介護施設や診療所等に対する研修は少ない。そこで地域の感染対策推進を目的とする仙台東部地区感染対策チーム(SEICT)においてAMRと抗菌薬適正使用に関する研修を実施し、その効果を検証した。

【方法】参加施設に対し、AMRと抗菌薬に関するインターネット意識調査の項目を参考とした無記名自記式質問紙調査(以下調査)を研修前後で実施し、意識の変化を確認した。また日常診療での問題点について調査した。

【結果】事前調査は129名、事後調査は70名から回答を得た。抗菌薬は風邪やインフルエンザに効果がないことを知っているとの回答は、それぞれ78%、91%であった。事前調査では薬剤耐性とは何か詳しく知っているとの回答が26%、名前だけ知っているとの回答は62%であり、事後調査では91%が理解できたとの結果であった。また施設内の抗菌薬に関する意見では、自施設の使用に問題があるという回答が11件あった。

【考察】地域医療機関において、抗菌薬適正使用について理解を深めることができ、研修開催は非常に有用であると考えられた。一方で施設内での抗菌薬の使用に問題があることが明らかになり、今後の取り組み方を検討していく必要があると思われる。

非会員共同研究者：阿見 由梨、石栗 広志、神田 雅子、佐藤 由美子、西島 睦子、矢田 充男、及川 昌也、飯島 秀

弥

## 062. 薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン成果指標達成に向けた経口抗菌薬使用量削減への取り組みと成果

田杭 直哉<sup>1</sup>、近藤 匡慶<sup>1</sup>、黒田 香織<sup>1</sup>、長谷川 茉莉子<sup>1</sup>、菅谷 量俊<sup>1</sup>、鈴木 美子<sup>2</sup>、丸山 弘<sup>3</sup>、高瀬 久光<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学多摩永山病院薬剤部

<sup>2</sup>日本医科大学多摩永山病中央検査室

<sup>3</sup>日本医科大学多摩永山病院外科

【目的】様々な感染症に対し抗菌薬使用量が増加する中、薬剤耐性(AMR)対策は喫緊の課題となる。本邦は経口セフェム系薬、キノロン系薬の使用割合が高く、AMR対策アクションプランにて50%という高い削減目標が掲げられている。当院ではICT・AST活動により抗菌薬の使用量削減に向けた様々な対策を行い、一定の成果が得られたため報告する。

【方法】2017年より経口セフェム系採用薬見直し、術後感染予防抗菌薬使用方法の周知徹底、及び腎機能障害患者に対する投与量適正化、経口キノロン薬使用届出制を順次導入した。介入前後における各種抗菌薬使用量および介入状況について比較検討を行った。

【結果】第3世代経口セフェム系では介入前3,991錠/月から1,588錠/月、経口キノロン薬では介入前1,553錠/月から574錠/月と、各々60.3%、63.1%の使用量減少を認めた( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )。また単純な使用量減少にとどまらず、腎機能障害患者に対する投与量適正化においても、不適切投与量処方例145例中52例(35.8%)から138例中22例(15.9%)と有意な改善を認めた( $p < 0.01$ )。

【考察】取り組みの結果、第3世代セフェムとキノロン系薬の使用量を有意に減少させ、50%という削減目標を達成できた。また腎機能障害患者の抗菌薬適正使用にもつながり、副作用軽減に寄与できたと考えられる。

## 063. AMR対策アクションプランに対する当院の取り組み

鎌田 理紗子<sup>1</sup>、後藤 健志<sup>1</sup>、山本 沙央里<sup>2</sup>、竹内 一<sup>2,3</sup>、後藤 礼司<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>社会医療法人大雄会総合大雄会病院薬剤科

<sup>2</sup>社会医療法人大雄会総合大雄会病院循環器内科

<sup>3</sup>社会医療法人大雄会総合大雄会病院感染症科

【背景】薬剤耐性(AMR)対策アクションプランが策定され、経口セファロsporin(以下、CEPs)、フルオロキノロン系(以下、FQs)、マクロライド系(以下、MLs)薬の1日使用量を2013年水準から50%削減することが目標として掲げられた。中でも第三セフェム系経口薬はバイオアベイラビリティが低く、不適切な使用が多いとの指摘もある。そこで当院ではセフトレンピボキシル、セフカベ

ンピボキシルをそれぞれ2017年3月、2018年5月に採用の取り消しを実施した。今回はその効果を確認するために、2013年度と各年度の処方量の比較を行った。

【方法】当院採用の経口抗菌薬の2013年度以降の各年度の処方量の推移を比較検討した。

【結果】2016年度、2018年度の第三セフェム系経口薬のAUDは3.8から0.7と82.3%減少した。FQs薬のAUDは24.8%減少し、MLs薬は変化が見られなかった。CEPs、FQs、MLs薬の合計AUDは2013年度と比較して、2017年度では53.3%減少、2018年度では40.6%減少した。しかし経口抗菌薬全体のAUDは2013年度と2018年度は変化がみられなかった。

【考察】第三セフェム系経口抗菌薬の採用取り消しにより、その処方量は減少し、CEPs、FQs、MLs薬の合計AUDはAMR対策アクションプランの成果指標50%減少を達成した。しかし、経口抗菌薬全体の処方量に変化はなく、さらに適正使用を推進するためには、本来経口抗菌薬が不要な事例へのアプローチをASTが主体となり活動していく必要がある。

## 064. 中津市におけるAMR対策に向けた取り組み

上ノ段 友里

中津市立中津市民病院薬剤科

【背景】近年、薬剤耐性菌の増加・拡大が世界的な問題となり、本邦でもAMR対策アクションプランが策定され、様々な取り組みが開始されている。AMR対策は医療施設だけではなく、地域全体で考えていくことが重要である。中津市では、病院薬剤師と保険薬局薬剤師が中心となり、AMR対策として啓発活動を行ったので、その取り組みを報告する。

【方法】2017年3月より中津市民病院のASTと地域医療機関の薬剤師、中津薬剤師会の薬剤師を加えた16名からなるNAC24 (Nakatsu Anti microbial resistance Community) を立ち上げた。市民啓発として2018年11月のAMR対策推進月に合わせ、ポスター等の啓発資材の作成と商業施設でのクイズ形式の啓発活動を実施した。

【結果】2018年11月11日に商業施設で「考えよう！抗生物質の正しい使い方」と題して、クイズ大会(11時、14時)、抗菌薬の相談窓口を開設し活動を行った。こどもを含め75名が参加。実施したアンケート回収率は55%。クイズを通じてAMRに対する理解は、分かったと回答した参加者は95%であった。自宅で残薬の抗菌薬を自己判断で内服した市民は、約60%であった。

【考察】中津市における啓発活動では、楽しく同時に学ぶ要素のあるクイズ形式が好評であった。しかし、市民への抗菌薬適正使用はまだできていない可能性が高く、今後も継続的に啓発活動を実施していくことが求められる。

## 065. 脳神経外科担当薬剤師が実践する抗菌薬適正使用支援(AS)の検討

谷内 良英, 南 和志, 田村 健悦

八戸市立市民病院薬局

【目的】抗菌薬適正使用支援プログラム(ASP)実践のためのガイドンスでは、その基本戦略としてPK/PD理論に基づく抗菌薬用法・用量の最適化や感染症検査に基づくde-escalationの提案による診療支援が有効とされている。当院脳神経外科では2017年4月から薬剤師が回診に同行し、ASを実践してきた。

【方法】2016年4月~2017年3月までを第1期、2017年4月~2018年3月を第2期、2018年4月~2019年3月までを第3期として静注用抗菌薬AUD(DDD<sub>s</sub>/1,000 bed-days)を算出した。脳外科全体のAUDで75%以上をABPC/SBT, CEZ, CTRXが占めていたことからこれら3剤のDOT/1,000 bed-daysとAUD/DOTを算出し、細菌検査検体数と経口キノロン系薬使用症例数の推移についても調査した。

【結果】AUDは第1期、第2期、第3期それぞれにおいて183, 207, 181だった。ABPC/SBTのDOTは0.4, 74.6, 55.0, AUD/DOTは0.7, 0.8, 0.8だった。CEZのDOTは121.7, 79.4, 65.7, AUD/DOTは0.6, 0.7, 0.7であった。CTRXのDOTは31.6, 47.1, 42.9, AUD/DOTは1.5, 1.1, 1.1であった。細菌検査検体数は107件, 129件, 226件で、経口キノロン系薬使用症例数は24件, 13件, 5件であった。

【結論】感染症検査の実施促進や初期抗菌薬選択や検査結果に基づくde-escalationの提案によって、経口キノロン系薬の使用頻度を減少させることが示唆された。しかしながら、AUD, DOT, AUD/DOTについてはさらなる検討が必要である。

## 067. カルバペネム系薬使用患者におけるDe-escalationの実施に関連する要因の分析

内藤 結花<sup>1,2</sup>, 前田 真之<sup>2,3</sup>, 長友 安弘<sup>2,4</sup>,  
秋間 悦子<sup>2</sup>, 中根 香織<sup>2</sup>, 宇賀神 和久<sup>2</sup>,  
吉川 雅之<sup>1,2</sup>, 田中 道子<sup>1</sup>, 石野 敬子<sup>2,3</sup>,  
詫間 隆博<sup>2,4</sup>, 時松 一成<sup>2,4</sup>, 二木 芳人<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>昭和大学薬学部病院薬剤学講座

<sup>2</sup>昭和大学病院クオリティマネジメント室感染管理部門

<sup>3</sup>昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

<sup>4</sup>昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

【目的】経験的治療で選択されるカルバペネム系薬は、耐性菌選択リスクおよび医療費の観点から処方再評価を実施し、de-escalation(DE)を含む最適治療を実施する必要がある。しかしDEの実施は必ずしも容易ではないため、実施率を改善する要因を探索するために、DE実施の有無に関連する因子について検討した。

【方法】評価対象は2016年7月から2018年6月の期間

内にカルバペネム系薬を投与された症例とした。DE は 7 日以内の投与終了とカルバペネム以外の注射用  $\beta$ -ラクタム系薬に変更した場合(狭域化)を DE と定義した。DE 実施群と非実施群を比較し DE の実施に関連する因子を多変量解析で検討した。

【結果】DE 実施群は 1,048 例、非実施群は 1,416 例であった。多重ロジスティック回帰分析の結果、尿路感染症[OR : 1.7 (95%CI : 1.2~2.3)], 遷延する好中球減少 [0.6 (0.4~0.8)], AST 介入期間 [1.3 (1.1~1.5)], 乳腺外科 [5.8 (1.3~26.9)], 救急医学科 [2.1 (1.4~3.1)], 消化器外科 [1.3 (1.0~1.7)], 総合診療科 [2.1 (1.0~4.1)], 脳神経外科 [0.5 (0.2~0.8)], 血液内科 [0.7 (0.5~0.8)] が DE の実施に関連する因子であった。

【考察】DE が積極的に実施可能な診療科が明らかとなる一方で、好中球減少症例は DE が実施されないことが明らかとなった。遷延する好中球減少がある場合は、原因菌の絞り込みが困難なことが DE を実施できない要因と考えられる。診療科の特性に応じた適正使用への介入が必要である。

【非学会員共同研究者】佐々木 忠徳

## 068. AST 活動における抗菌薬の Time above MIC 算出と投与日数の関係

本館 諭, 三浦 聡子, 田村 麻衣, 中居 肇

大館市立総合病院薬剤科

【緒言】近年の耐性菌増加や抗菌薬開発が停滞している状況において、抗菌薬を長期間有効に利用するためには抗菌薬の適正使用を確実に実施していく戦略が必要になる。1990 年代に欧米で生じた Antimicrobial Stewardship Program : ASP は、抗菌薬の不適切な使用を制限するのみでなく、臨床効果を最大限に引き出すため、抗菌薬の選択、投与量、投与方法、治療期間等を最適化する方法論や過程のことであり、ASP を実践するチームを Antimicrobial Stewardship Team : AST と呼ぶ。当院では AST の活動として、時間依存性抗菌薬である Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC) および Meropenem (MEPM) について、Time above MIC (TAM) 値の算出を毎日実施している。そこで、時間依存性抗菌薬の適正使用推進を目的として、これらの薬剤の TAM 値と投与日数の関係について検討したので報告する。

【方法・結果】2018 年 5 月から 11 月までに TAZ/PIPC および MEPM が投与された入院患者を電子カルテより抽出し、年齢、性別、Body Mass Index、白血球数、体温、C 反応性蛋白、クレアチニンクリアランス、投与日数、細菌培養検体種別、検出菌、TAM 値を調査した。TAM 値と投与日数の相関性は、母集団の薬物動態パラメーターと薬力学パラメーターの分布からモンテカルロシミュレーション法を用いて解析した。なお、TAZ/PIPC および MEPM の TAM 値は MIC が測定されている症例のみ算出した。

TAZ/PIPC および MEPM 投与症例はそれぞれ 58 名、17 名であった。TAM 値と投与日数の関係については、TAZ/PIPC、MEPM とともに TAM 値が上昇すると投与期間が短くなる負の相関性が認められた (TAZ/PIPC :  $r = -0.3577$ , MEPM :  $r = -0.2586$ )。

【結語】日本では感染症専門医が少ないことや感染症科が独立している施設が少ないことから、AST において薬剤師の果たすべき役割は非常に重要である。Infection Control Doctor : ICD や Infection Control Nurse : ICN, Infection Control Microbiological Technologist : ICMT 等と連携を図りながら、AST を機能させていくことが薬剤師の責務であると考えている。

## 069. 広域抗菌薬ラウンドによる介入前後における感染症診療の評価

長友 安弘<sup>1</sup>, 前田 真之<sup>2,3</sup>, 内藤 結花<sup>2,4</sup>,  
詫間 隆博<sup>1</sup>, 中根 香織<sup>2</sup>, 宇賀神 和久<sup>2</sup>,  
時松 一成<sup>1,2</sup>, 二木 芳人<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

<sup>2</sup>昭和大学病院クオリティマネジメント室感染管理部門

<sup>3</sup>昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

<sup>4</sup>昭和大学薬学部病院薬剤学講座

【目的】AST 活動のひとつに、適切な de-escalation の実施が挙げられる。そのため、広域抗菌薬の適切な投与がなされているかを AST は把握する必要があり、当院では広域抗菌薬ラウンドを開始した。今回介入前後での評価指標を検討した。

【方法】2016 年 7 月から 2018 年 6 月までの期間にカルバペネム系抗菌薬が処方された症例をラウンド前(前期)とラウンド後(後期)の各 1 年間に分け、各々 1,335 例、1,357 例を比較解析した。カルバペネムが処方された症例を専従薬剤師が毎日抽出した上で、AST が電子カルテ上の診療情報を確認した後に、病棟担当医と話し合うことで感染症診療支援を行った。

【結果】カルバペネム投与前の培養未実施率は、前期 11.2% であったものが後期には 7.9% と有意に低下した。カルバペネム投与開始 7 日以内に他の注射用  $\beta$ -ラクタム系薬に変更した割合は前期 7.0% から後期 13.0% に増加し、カルバペネムの投与日数は有意に減少した。14 日以上長期処方率も 12.4% から 9.4% に減少した。これらによっても、30 日死亡には影響を与えなかった。

【考察】広域抗菌薬ラウンド実施により培養実施率が上昇し、カルバペネムから他の抗菌薬への狭域化が推進された。これらの取り組みによって耐性菌発生率や感染症再発率の抑制に寄与したかは、さらに長期間の観察が必要である。

## 070. AS 活動による注射用抗菌薬使用状況の変化と評価

藤居 賢<sup>1,6</sup>, 清治 翔伍<sup>1</sup>, 國本 雄介<sup>1</sup>, 菲澤 慎也<sup>2</sup>,  
桧山 佳樹<sup>3</sup>, 黒沼 幸治<sup>4,6</sup>, 高橋 聡<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>札幌医科大学附属病院薬剤部

<sup>2</sup>札幌医科大学附属病院検査部

<sup>3</sup>札幌医科大学医学部泌尿器科学講座

<sup>4</sup>札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

<sup>5</sup>札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

<sup>6</sup>札幌医科大学附属病院感染制御部

【目的】札幌医科大学附属病院では、2016年より抗菌薬適正使用推進に向け Antimicrobial stewardship (AS) カンファレンスを実施し、広域抗菌薬使用患者について症例検討を行っている。本研究は、AS 活動開始後の注射用抗菌薬の使用状況、薬剤感受性率等を調査し、AS 活動を評価することを目的とした。

【方法】2016年から2018年までの注射用抗菌薬の使用量、カルバペネム系薬の使用量、緑膿菌のメロペネム (MEPM) に対する感受性率について後方視的に調査した。

【結果】注射用抗菌薬の使用量 AUD (DDDs/100 patients-days) は2016年15.7, 2018年17.3であった。使用頻度の高いMEPMおよびドリペネムの1日投与量 (mean) は2016年2.0 g/day, 2018年2.5 g/day, 1日投与回数3回以上の割合は2016年68%, 2018年79%, 緑膿菌のMEPMに対する感受性率は2016年80%, 2018年92%であった。

【考察】カルバペネム系薬の効果を最大化するためには、1日投与量と投与回数を増やすことが重要となる。AS 活動を開始してから3年以上が経過し、注射用抗菌薬の使用量は増加したが、カルバペネム系薬の1日投与量および投与回数の増加、緑膿菌のMEPMに対する感受性率の改善はAS 活動の効果と推察される。

【会員外共同演者】中江 舞美<sup>1</sup>, 信岡 隆幸<sup>1,2</sup>, 中田 浩雅<sup>3</sup>, 宮本 篤<sup>3</sup>; 札幌医科大学附属病院感染制御部<sup>1</sup>, 札幌医科大学医学部消化器・総合、乳腺・内分泌外科学講座<sup>2</sup>, 札幌医科大学附属病院薬剤部<sup>3</sup>

## 071. 当院のAST業務のプロセス評価とアウトカム評価の検証と今後の課題

大堀 徹, 石井 友也

竹田総合病院薬剤科

【目的】当院の2016年3月から開始したAST 活動の現在までの取り組みをプロセス評価として集計し、評価可能なアウトカム評価との関連性を検証し、今後の活動の方向性を見出す。

【方法】当院のAST 活動において、血液培養陽性患者に対する介入結果として、集計可能なプロセス評価項目を抽出し、その各々の項目についてアウトカム評価指標を検索した。また、その結果に応じて要因を明確にし今後の活動内容の目標とする。

【結果】AUD はAST 開始前15.8, 2018年度21.7, DOT はAST 開始前29.6, 2018年度33.7といずれも増加。抗菌薬提案受入率は89%→96%, TDM 実施件数は、62件→87件, de-escalation 率は20%→32%と前進が見られ、主要抗菌薬において薬剤感受性率の大きな変化は見られなかったが、アウトカム評価としては評価できる項目は見いだせなかった。新たに開始した取り組みとして2018年度のβ-ラクタム薬の%T> MIC 達成率は69%, 術後感染予防抗菌薬投与実施率は99%という結果だった。

【考察】背景要因として、耐性菌の増加、感染症患者の増加が見られ、改めて感染対策も含め、活動の評価が反映されるアウトカム評価の集計方法を模索し今後の取り組みに生かしていきたいと考えている。

## 079. インド渡航後に発症したパラチフス感染症の1例

中村 友梨香, 後藤 礼司, 竹内 一, 山本 沙央里

総合大雄会病院感染症科・循環器内科

【症例】21歳男性

【主訴】発熱

【現病歴】X年9月20日から10月1日まで友人とインドに観光目的で滞在した。旅の後半から発熱・下痢があったが帰国直前に軽快した。10月3日から再度38℃の発熱・腹痛・下痢があり、近医を受診しCFPN-PIを処方され数日で軽快した。10月27日から再度38℃の発熱が出現したため、近医を再診しCDTR-PIを処方されたが症状改善なく、11月2日不明熱として当院紹介、精査加療目的で入院とした。身体所見では38.2℃の発熱、比較的徐脈を認めた。血液検査では白血球増多なく、好酸球低値、肝酵素値・CRP 値の上昇、フェリチン高値を認めた。尿・便・髄液検査では明らかな異常所見は認めず、また培養も陰性であった。胸腹骨盤部CTでは脾腫・腸管内液体貯留を認めた。入院後は弛張熱が持続し、第4病日に血液培養5セットからパラチフスを疑うグラム陰性桿菌を検出したためCTR-Xの投与を開始した。第6病日に血液培養より*Salmonella Paratyphi A*を検出した。治療開始後は肝酵素値・CRP 値ともに徐々に改善傾向を認め、第10病日に解熱した。第18病日に血液培養陰性を確認し退院とした。入院中抗菌薬投与は計13日間行った。退院2週間後、8週間後の外来でも再発がないことを確認し終診とした。【考察】パラチフスは*Salmonella Paratyphi A*による感染症でほとんどが国外感染例である。インドなどの南アジアや東南アジアは罹患率が高く、流行地域への渡航者の発熱では鑑別に挙げる必要がある。

## 082. *Geotrichum capitatum* による中心静脈カテーテル関連血流感染の1例

村田 諭, 大木 孝夫

社会医療法人財団石心会埼玉石心会病院薬剤部

【はじめに】*Geotrichum capitatum* は土壌、水、植物などに広く存在する酵母様真菌であり、ヒトでは皮膚、口腔、腸管に保菌されていることが知られている。造血器疾患患者や免疫不全患者で報告が多く、肺疾患のある患者でも報告されているが、今回本邦でも稀な *Geotrichum capitatum* による中心静脈カテーテル関連血流感染（以下：CLABSI）を経験したので報告する。

【症例】73歳、男性。既往に脳梗塞、心房細動、潰瘍性大腸炎があり、慢性期病院で入院経過中に血便があり、当院へ精査目的で入院となった。精査の結果、直腸癌の診断にて腹腔鏡補助下低位前方切除術を施行し、第5病日に術後縫合不全で横行結腸双孔式人工肛門造設術を施行した。第17病日に発熱を認め、血液培養が提出され血液培養から *Candida pararugosa* 疑いの酵母様真菌検出と検査室から報告があった。同日よりL-AMBが開始された。真菌同定のため外注検査依頼後、*Geotrichum capitatum* と同定されたが薬剤感受性検査は不可能とのことであった。中心静脈カテーテル先端からも同真菌が検出され、CLABSIの診断となった。L-AMBは血液培養陰性化の確認から更に14日間の計27日間投与し、軽快退院となった。

【結語】今回 *Geotrichum capitatum* によるCLABSIを経験したが、治療薬や治療期間について確立されたものはない。本症例は非造血器疾患患者で免疫不全がなく、肺疾患のないCLABSI初報告例であり、L-AMB単剤を投与し、軽快したため症例報告とする。

会員外共同研究者：荻野 健夫、辻井 恵美

### 083. 血管カテーテル培養におけるカンジダ属検出の意義

唐牛 春香<sup>1</sup>、渡辺 典之<sup>2</sup>、光武 耕太郎<sup>3</sup>

<sup>1</sup>埼玉医科大学国際医療センター感染対策室

<sup>2</sup>埼玉医科大学国際医療センター中央検査部

<sup>3</sup>埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

【背景と目的】カンジダによる血流感染は死亡率が高く予後不良である。侵入門戸として血管カテーテル留置が知られているが、血管カテーテル先端からカンジダが検出された場合の抗真菌薬治療の必要性や、侵襲性カンジダ症の合併頻度などは十分にわかっていない。今回血管カテーテル培養において、カンジダ属が検出された症例について検討した。

【方法】2009年4月から2019年5月までに、末梢静脈を除く血管カテーテル先端からカンジダ属が検出された115症例を対象とした。患者診療録から、基礎疾患、菌種、血液培養結果、 $\beta$ -D-グルカン値、侵襲性カンジダ症の発症、抗真菌薬投与、カテーテル留置期間、1ヵ月以内の抗真菌薬投与歴、投与した抗真菌薬の種類、予後等を後方視的に調査した。

【結果と考察】血液培養陽性となったのは22件で、血液培養陰性で侵襲性カンジダ症を発症した者はいなかった。

血液培養陰性だが抗真菌薬を投与したのは24件で、うち半数は $\beta$ -D-グルカン値を参考に投与されていた。ほぼ全例で1ヵ月以内に抗真菌薬が投与されており、うち届出対象としている広域抗真菌薬の使用は約100件であった。今後更に検討を重ね、詳細について報告する。

### 087. 医療情報データベースを用いたアムホテリシンBリポソーム製剤の透析患者への使用実態検討

高園 貴弘<sup>1,2</sup>、田代 将人<sup>1</sup>、馬場 健次<sup>3</sup>、

若村 友太郎<sup>3</sup>、宮崎 泰可<sup>1,2</sup>、泉川 公一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

<sup>2</sup>長崎大学病院呼吸器内科

<sup>3</sup>大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部

【目的】血液浄化実施症例におけるアムホテリシンBリポソーム（L-AMB）の使用実態は十分に調査されていない。そこで我々は、血液浄化実施症例におけるL-AMBの投与実態として、症例背景、L-AMB投与方法、他の抗真菌薬の使用状況を調査した。

【方法】メディカルデータビジョン株式会社から提供された全国多施設の診療データベース（DPCデータ、医科レセプトデータ、臨床検査値データ）を用い、18歳以上のL-AMB投与前から血液浄化を実施している症例について集計を行った。

【結果】L-AMB投与前から血液浄化を実施している症例を慢性維持透析、持続的血液濾過透析（CHDF）、慢性維持透析とCHDFの組合せ等その他血液浄化に分類した。血液浄化例では、L-AMB投与前血液浄化なしの症例と比較し有意に死亡率が高かった。一方で、L-AMBの1日平均投与量/投与間隔には血液浄化なしの症例と大きな差異はみられなかった。血液浄化なしの症例と比較し、CHDF症例ではL-AMBが他剤からのスイッチとしてではなく、第一選択薬として使用されていた割合が高かった。

【結語】血液浄化例においてもL-AMBの減量はなされず適量が使用されていた。また、CHDFを要する重症例では、L-AMBが抗真菌薬の第一選択薬として使用されているケースが多かった。

会員外研究協力者：小畑 陽子、西野 友哉（長崎大学病院腎臓内科）

### 088. 医療情報データベースを用いたアムホテリシンBリポソーム製剤使用時の腎障害発現リスクスコアリングモデルの検討

高園 貴弘<sup>1,2</sup>、田代 将人<sup>1</sup>、馬場 健次<sup>3</sup>、

若村 友太郎<sup>3</sup>、宮崎 泰可<sup>1,2</sup>、泉川 公一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

<sup>2</sup>長崎大学病院呼吸器内科

<sup>3</sup>大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部

【目的】アムホテリシンBリポソーム（L-AMB）は深在



性真菌症のキードラッグだが、主な有害事象である腎障害発現に関する知見が十分ではない。そこで多施設データを用い、L-AMB投与開始前に腎障害発現リスクを予測できるスコアリングモデルを作成した。

【方法】メディカルデータビジョン株式会社提供の全国多施設の診療データベース（DPCデータ、医科レセプトデータ、臨床検査値データ）を用いた。選択基準を満たす640症例を対象に、腎障害発現（血清Cr値が投与前と比較し1.5倍以上の上昇あるいは透析化と定義）を従属変数、L-AMB投与時点で捕捉可能な腎障害発現関連候補因子（患者状態、L-AMB開始時投与量、併用薬剤等）を独立変数として多変量ロジスティック回帰分析を実施し、腎障害発現と関連する因子を特定した。その後、 $\beta$ 値を整数化したものを各因子のリスク係数としてスコアリングモデルを作成し、その精度検証のためにROC曲線によるAUCを算出した。

【結果】腎障害発現関連因子として、カテコラミン投与、低K血症（ $<3.5$  mEq/L未満）、ACE阻害薬・ARB投与、L-AMB開始時投与量（ $2.5$  mg/kg以上）が有意に示された。各因子のリスク係数は10, 7, 9, 6であり、AUCは0.62であった。

【結語】本検討で一定の精度の腎障害予測スコアリングモデルが作成できたが、より精度の高いモデル作成を目指し、更なる検討を追加し報告する。

会員外研究協力者：小畑 陽子、西野 友哉（長崎大学病院腎臓内科）

## 089. 医療情報データベースを用いたアムホテリシンBリボソーム製剤開始後の腎障害の回復に寄与する因子の検討

田代 将人<sup>1,2</sup>、高園 貴弘<sup>1,3</sup>、宮崎 泰可<sup>1,3</sup>、馬場 健次<sup>4</sup>、若村 友太郎<sup>4</sup>、泉川 公一<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

<sup>2</sup>長崎大学病院感染制御教育センター

<sup>3</sup>長崎大学病院呼吸器内科

<sup>4</sup>大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部

【目的】深在性真菌症治療のキードラッグであるアムホテリシンBリボソーム製剤（L-AMB）の有害事象に腎障害がある。腎障害発現後の対策には細胞外液の補液追加やL-AMBの減量/中止などが考えられるが、その有効性は証明されていない。そこで、それらがL-AMB投与後の腎障害の回復に寄与するか検討した。

【方法】メディカルデータビジョン株式会社から提供された全国多施設の診療データベース（DPCデータ、医科レセプトデータ、臨床検査値データ）を用いた。解析対象は選択基準を満たした18歳以上とした。腎障害は血清Cr値が投与前と比較し1.5倍以上の上昇と定義し、回復は腎障害発現日翌日以降30日以内にベースライン化への回復と定義した。検証因子として補液（期間平均で細胞外液10

mL/kg/day以上）およびL-AMB減量/中止を定義し、調整因子にeGFRと累積投与量を加えて多変量ロジスティック回帰分析を行った。

【結果】解析対象は89症例であった。腎障害からの回復率は、腎障害発現日以降2日以内に補液した症例で42%（18/43）、補液していない症例で37%（17/46）と有意差が得られず（ $p=0.82$ ）、腎障害発現後にL-AMBを減量/中止した症例では47%（16/34）、減量/中止していない症例で35%（19/55）であり、こちらも有意差が得られなかった（ $p=0.67$ ）。

【結語】本解析では補液やL-AMBの減量/中止は腎機能の回復に有意に関連していなかったが、今後より多くの症例で解析する必要がある。

## 090. カンジダ症の診断・治療のチェックリストの遵守が治療成績に与える影響調査

佐々木 拓弥<sup>1</sup>、朝賀 純一<sup>2,4</sup>、鈴木 葉子<sup>2</sup>、高園 幸<sup>2</sup>、小野寺 直人<sup>3</sup>、工藤 賢三<sup>2,4</sup>、櫻井 滋<sup>1</sup>

<sup>1</sup>岩手医科大学附属病院感染症対策室

<sup>2</sup>岩手医科大学附属病院薬剤部

<sup>3</sup>岩手医科大学医学部臨床検査医学講座

<sup>4</sup>岩手医科大学薬学部臨床薬学講座臨床薬剤学分野

【背景・目的】カンジダ血流感染症は一般的に死亡率が高く予後不良である。そのため、当院ではカンジダ症の診断・治療のチェックリスト（A/Bundle）を用いて、カンジダ血流感染症患者に対して診療支援を実施した。今回、カンジダ血流感染症におけるA/Bundle項目の遵守状況が治療成績に与える影響について検証した。

【方法】2015年1月から2018年12月の間に血液培養からCandida属検出があり、治療を行った患者を対象とした。調査項目はCandida検出後30日における生存群と死亡群の2群に分けA/BundleのKey項目（カテーテル抜去、初期選択、投与量、眼科的精査、血液培養陰性化、3~5日目の効果判定、投与期間）の遵守について診療録をもとに後方視的に調査した。

【結果】調査対象は64例で生存群は41例、死亡群は23例であった。投与量の遵守は生存群34例（82.9%）、死亡群12例（52.2%）であり、陰性化確認の実施は32例（73.2%）、5例（21.7%）であった。投与期間の遵守は28例（68.3%）、6例（26.1%）となっており、これら3項目において生存群で有意に遵守率が高かった（ $p<0.05$ ）。なお、その他の項目については有意差を認めなかった。

【考察】カンジダ血流感染症に対し、早期から適切な薬剤による治療を前提とし、適切な投与量での開始、陰性化確認、投与期間の遵守により予後改善につながる可能性があることが示唆された。

## 094. 国立長寿医療研究センターにおける抗菌薬の対処と職員の意識調査

戸上 博昭

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター薬剤部

【目的】昨今の抗生剤の供給停止や不安定供給の影響から、長寿医療研究センター（以後、当院）において治療用抗菌薬や周術期予防抗菌薬の見直しが急務となった。

【方法】厚生労働省及び各種学会のガイドラインを参考に周術期予防抗菌薬、治療用抗菌薬の見直しを行った。なお、発表当日2018年9月から2019年9月の期間における3ヶ月毎のAUD、DOT、AUD/DOTの評価・検討、ICT・AST合同研修会におけるアンケートの集計・評価を行う予定である。

【結果】2019年3月CEZの供給停止後、その影響から当院のCTM及びCMZの使用量が増え、2019年5月初旬に供給量を超えることとなりこれら2剤についても処方停止処置を行った。ABPC、STB/ABPCについても、不安定供給の影響から2019年4月初旬（ABPC）、2019年5月初旬（STB/ABPC）に処方停止処置を行った。その後、治療用抗菌薬及び周術期予防抗菌薬の更なる考慮が必要となった。

【考察】当院は高齢者専門病院で、肺炎などの感染症で入院する患者も多く、術後感染リスクも高い。治療及び周術期に使用できる抗菌薬に限られるため、ICT・ASTへの相談がさらに増加すると考えられる。また、今後も第1・2セフェム系やペニシリン系の抗菌薬の使用制限が続くと考えられるため、当院のアンチバイオグラムの変化やAMRへの影響が懸念される。

【非学会員共同研究者】前川 裕子，小林 智晴，北川 雄一

## 095. 白内障手術クリニカルパスにおける術後経口抗菌薬中止による術後感染症への影響

西 千尋<sup>1</sup>，北島 正大<sup>1</sup>，青木 達也<sup>2</sup>，川畑 仁貴<sup>3</sup>

<sup>1</sup>橋本市民病院薬剤部

<sup>2</sup>橋本市民病院総合内科

<sup>3</sup>医療法人社団裕和会長尾クリニック

【目的】当院では、2016年に公表された「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」に基づき、2018年度より発足した抗菌薬適正使用支援チーム（AST）を主体として、抗菌薬適正使用に取り組んでいる。当院の白内障手術クリニカルパスにおける周術期抗菌薬は、術前ガチフロキサシン点眼、術中セファゾリン静注とオフロキサシン眼軟膏、術後レボフロキサシン点眼とセフカペンピボキシル（CFPN-PI）内服となっていた。ASTと眼科医師で協議し、2018年5月より、白内障手術のクリニカルパスにおけるCFPN-PI内服の中止を決定した。中止前後での術後感染症発症の変化を調査した。

【方法】2017年5月～2019年4月の白内障手術1,233件

において、CFPN-PI内服中止前後の術後感染症の有無をカルテレブューにより調査した。術後、予定外に抗菌薬が投与されたあるいは、主治医が術後感染症と診断した症例を術後感染症と判断した。

【結果】白内障手術における術後感染症は、術後抗菌薬CFPN-PI内服中止の前後で0件であった。

【考察】CFPN-PIは、腸管からの吸収率が20～30%程度と低く、眼内へ移行しにくいことが、感染症発症に影響しなかった要因であると考えられる。

【結論】今回の調査では、周術期のCFPN-PI中止による術後感染症発症への影響はないことが示唆された。

## 101. 緑膿菌に対する各種消毒薬の殺菌効果について

河村 真人，藤村 茂

東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室

【目的】本検討は、重篤な医療関連感染症を引き起こす緑膿菌に対する消毒薬の殺菌力を決定し、臨床使用される濃度の妥当性を評価することを目的とした。

【方法】被験菌株は、臨床分離された緑膿菌3株と標準株ATCC27853およびPAO1の計5株とした。クロルヘキシジン（CHG）、塩化ベンザルコニウム（BAC）およびポピドンヨード（PVI）を用いてMIC、MBC、MPCおよび欧州標準試験法のEN1040による殺菌力を測定した。

【結果】緑膿菌5株に対するMIC、MBC、MPCおよびEN1040の殺菌活性rangeは、各々CHG：4～16 μg/mL、16～64 μg/mL、256～512 μg/mL、16～32 μg/mL、BAC：64 μg/mL、64～128 μg/mL、1,024 μg/mL、32 μg/mL、PVI：2,048～4,096 μg/mL、4,096 μg/mL、65,536 μg/mL、128～512 μg/mLであった。

【考察・結語】BACのMPCが、手指消毒薬として使用される濃度の1,000 μg/mL（0.1%）より高かったことから、緑膿菌の耐性株が出現する可能性がある。また、PVIのMBCおよびMPCは他の消毒薬と比し高い傾向にあったが、臨床使用濃度である100,000 μg/mL（10%）を考慮すると、緑膿菌に対し十分な殺菌力を有していると考えられた。

会員外共同研究者：田崎 航太郎

## 102. カンジダ血症とサイトメガロウイルスによる十二指腸病変を合併した1例

清水 敦子<sup>1</sup>，森 弘樹<sup>1</sup>，唐牛 春香<sup>2</sup>，光武 耕太郎<sup>3</sup>

<sup>1</sup>埼玉医科大学国際医療センター薬剤部

<sup>2</sup>埼玉医科大学国際医療センター感染対策室

<sup>3</sup>埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

サイトメガロウイルス（CMV）は、易感染性宿主に網膜炎や肺炎、肝炎、腸炎等を起こすことがあり、ときに重篤化する。今回、絞扼性イレウス術後にCMVによる消化管病変を合併した1例を経験したので報告する。

【症例】80歳男性。関節リウマチと高血圧症の既往あり。他院で転倒後のリハビリテーション中、腹痛と嘔吐の訴えがあり絞扼性イレウスの疑いで当院転院搬送となり、緊急小腸切除術を施行した。集中治療管理中の第16病日に *Candida lusitanae* によるカンジダ血症と診断され MCFG が開始されたが、真菌性眼炎を続発し、F-FLCZ 併用となった。術後より進行する貧血と黒色便があり、内視鏡検査で十二指腸からの出血に対して塞栓術も行われたが再出血したため、十二指腸切除が行われた（術中に十二指腸穿孔と判明）。術後も出血が続いたこと、長期ステロイド投与下であったことから CMV による消化管病変を疑った。CMV 抗原血症検査（アンチゲネミア）を提案し、陽性であったため第33病日よりガンシクロビルを投与開始した。ガンシクロビル投与後は十二指腸からの出血は速やかに改善し、第40病日に CMV 抗原は陰性化した。

【まとめ】長期ステロイド投与などの免疫抑制状態の患者で改善に乏しい消化管病変に対しては、CMV を鑑別にあげる必要があると考える。感染症科、抗菌薬適正使用支援チーム（AST）の介入と救命救急科との連携により集約的治療が行えた1例であった。

## 105. 成人ヒトメタニューモウイルスによる下気道感染症の院内発症例に関する検討

高橋 洋<sup>1</sup>、佐藤 貴紀<sup>2</sup>、生方 智<sup>1</sup>、庄司 淳<sup>1</sup>

<sup>1</sup>坂総合病院呼吸器科

<sup>2</sup>坂総合病院薬剤部

成人におけるインフルエンザ以外の気道病原性ウイルスの院内発症状況に関しては、アウトブレイク時の報告は散見されるが、散発例や孤発例に関しては報告自体がほとんど存在しない。HMPV は例年春から初夏にかけて流行し、この時期の成人市中肺炎の原因として重要な病原体であるが、流行期間においては稀に院内発症型の下気道感染例も見いだされることがある。症例1は89歳女性、慢性心不全増悪として4月24日入院、2週間後に院内肺炎を発症。誤嚥性肺炎が疑われたが HMPV 迅速抗原検査陽性と判明、喀痰培養では有意菌は分離されなかった。症例2は81歳男性、リウマチ肺にて呼吸器科通院中。間質性肺炎増悪が疑われて5月3日に入院、5月9日の気管支鏡検査ではリンパ球分画の上昇ありステロイドを増量した。5月14日に院内肺炎を併発、HMPV 陽性で他に有意菌は分離されなかった。症例3は92歳女性、重症 AS、COPD にて在宅酸素療法施行中。大腿骨転子部骨折にて5月20日入院、24日に観血的骨接合術を施行された。術後経過は順調だったが28日に下気道感染契機の心不全、多臓器不全を発症して急激に状態悪化、6月2日に死亡退院となった。喀痰検体が HMPV 陽性であり、ESBL 産生大腸菌との混合感染が示唆された。HMPV は成人例でも迅速検査で容易に診断可能であり、院内発症の早期発見は適切な感染管理や抗菌薬使用量の削減につながる余地がある。

## 118. 抗 HIV 療法施行患者における核酸系逆転写酵素阻害薬服用による体重変化に関する検討

神尾 咲留未

国立病院機構仙台医療センター薬剤部

【緒言】HIV 感染症の治療として多剤併用療法（ART）が行われているが、ART 開始後に大幅な体重増加を経験する患者があり、代謝性疾患の発症や生存率低下につながる可能性がある。これまでにインテグラーゼ阻害薬服用により体重増加のリスクが高いという報告はあるが、核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）に関する体重変化については報告が少ない。そこで、NRTI である Tenofovir disoproxil fumarate（TDF）から Tenofovir alafenamide（TAF）又は Abacavir（ABC）へ変更した際の体重変化について検討を行った。

【方法】仙台医療センターにおいて、2010年1月～2017年6月までに TDF から TAF 又は ABC に変更した HIV 陽性者 109 名を対象とし、薬剤変更前と変更 96 週後の体重、BMI、総コレステロール値（Tcho）、LDL コレステロール値（LDLc）の変化と抗ウイルス効果について後方視的に調査した。

【結果】対象患者は 109 名（TAF 変更群 90 名、ABC 変更群 19 名）、変更時の年齢中央値は 44 歳であった。TAF 変更群では、体重、BMI、Tcho、LDLc の中央値の変化は +3.55 kg、+1.17、+23.5 mg/dL、+19.0 mg/dL であったのに対し、ABC 変更群では、+1.3 kg、+0.52、+19.0 mg/dL、+16.0 mg/dL であった。薬剤変更後の 1 年あたりの各増加量は、TAF 変更群では、体重、BMI、Tcho、LDLc がそれぞれ +1.78 kg、+0.6、+11.75 mg/dL、+9.5 mg/dL であったのに対し、ABC 変更群では、それぞれ +0.65 kg、+0.3、+9.5 mg/dL、+8.25 mg/dL であり、TAF 変更群では体重が有意に増加しており、それ以外の項目についても増加量が多かった。いずれの群においても抗ウイルス効果は保たれていた。

【考察】TAF 変更群は、ABC 変更群と比較し、体重・BMI・コレステロール値を増加させる傾向にあったことから、TAF を含む薬剤を導入する際は注意していく必要がある。今後は、高脂血症や糖尿病等の生活習慣病に関する検査値モニタリングを行うとともに、患者状況に応じて食事や運動に関する生活指導を積極的に実施し、必要時には高脂血症治療薬の追加や抗 HIV 薬の変更を考慮すべきと考えられる。

## 121. 寛解導入療法中に *Corynebacterium striatum* による劇症型髄膜炎および菌血症を合併した急性リンパ性白血病

烏野 隆博、遠藤 誉也、佐多 弘、安見 正人

りんくう総合医療センター

【症例】63才男性

【現病歴】201X年11月下旬から発熱が出現し近医にて抗菌剤投与にて経過観察をされていた。しかし症状の改善なく、貧血、血小板減少を認めたため当科紹介となった。精査により急性リンパ性白血病と診断され、LVFXおよびFLCZによる腸内殺菌を併用し、エンドキサン・ダウノルピシン、ブレドニンによる化学療法を開始した。急速に芽球の減少が見られ経過良好であったが、day 15に39℃の発熱が出現すると同時に、不穏行動が出現し指示行動不能となった。その数時間後には意識障害が出現した。巣症状がないことから髄膜炎を疑いDRPM、VCM、MINO、ACVによる加療を開始したが改善なく、day 16に永眠された。生前の血液培養および病理解剖時の髄液から *Corynebacterium striatum* が検出された。感受性検査ではVCMおよびMINOのみに感受性を認めた。

【考察・結語】*C. striatum* は皮膚や上気道粘膜の常在菌であるが、近年では免疫不全患者における起因菌としての重要性やその多剤耐性が注目されている。今回の症例は髄膜炎発症前に長期間の抗菌剤使用の既往はなく耐性化の原因は明らかではないが、今後、同菌の院内感染における関与およびその耐性化に対して注意深く観察していくことが、急性白血病に合併する発熱性好中球減少症に対する初期治療を考える上で重要と考えられた。

## 126. 薬剤感受性に基づく病棟薬剤師の処方提案が、細菌性髄膜炎の抗菌薬適正使用につながった1例

千葉 僚<sup>1</sup>、鈴木 博也<sup>1,2</sup>、徳田 浩一<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 東北大学病院薬剤部

<sup>2</sup> 東北大学病院感染管理室

【症例】74歳、男性

【主訴】意識障害

【現病歴】X年1月29日12時頃、入浴中に嘔吐・失禁あり。意識の改善なく嘔吐が継続するため家族が救急要請。

【臨床経過】来院時、意識障害（JCS 300、GCS E1V1M 1）と血液検査で炎症反応高値が認められ、CTが施行されるも意識障害の原因は判明せず、髄膜炎を疑い髄液穿刺が施行された。髄液グラム染色でグラム陽性球菌を認め、各種髄液所見より細菌性髄膜炎と診断された。各種培養提出後、VCM+MEPM+dexamethasoneの投与が開始された。入院2日目、髄液培養より *Streptococcus pneumoniae*、血液培養よりグラム陽性双球菌が検出され、抗菌薬がMEPMからCTRXへ変更された。入院3日目、髄液培養の感受性が判明し、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）（MIC：PCG=1、CTRX=0.5）であった。また腎機能障害も認められたため、VCMを中止しCTRX単剤へ変更された。入院4日目、血液培養の感受性結果が、髄液培養の感受性結果と一部異なり、MIC：PCG=2であることが判明した。そこで、血液培養から検出されたPRSPの感受性結果を参考に、VCMの追加が望ましいと考え、院内の抗菌

薬適正使用支援チーム（AST）に相談し、担当医へ薬剤師とASTから処方提案を行い、再度VCMを併用することとなった。LZDも候補に挙がったが、来院時DICを併発していたため担当医と協議の上投与は見送られた。VCMはTDMで用量調節を行い、約6週間治療を継続し、抗菌薬治療は完遂された。

【結果・考察】病棟薬剤師が重篤な細菌性髄膜炎患者の治療に貢献できた。薬剤感受性結果が1管程度異なることは、臨床上しばしば経験するので、複数の検体が提出されている場合は、十分な確認が重要と考えられた。

会員外共同研究者：眞野 成康

## 133. 福島県内における薬剤師を対象とした Antimicrobial Stewardship の現状調査

杉山 昌宏<sup>1</sup>、鈴木 ゆきえ<sup>2</sup>、仲村 究<sup>3</sup>、金光 敬二<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 独立行政法人労働者健康安全機構福島労災病院薬剤部

<sup>2</sup> いわき市医療センター薬局

<sup>3</sup> 公立大学法人福島県立医科大学医学部感染制御学講座

【目的】薬剤耐性（AMR）対策アクションプランの一環として Antimicrobial Stewardship Team（AST）の活動が推奨され、昨年度の診療報酬改定に伴い、抗菌薬適正使用支援加算も算定できるようになった。そこで、福島県内における各施設の Antimicrobial Stewardship（AS）の現状を把握し、課題を抽出することを目的にアンケート調査を行った。また、福島県内では毎年「福島感染制御ネットワークセミナー」が開催され、各施設の感染対策での課題等について検討しているが、今回のアンケート結果についても協議を行った。

【方法】福島県病院薬剤師会所属薬剤師が在籍する福島県内の110施設を対象とし、2018年12月時点でのASの現状について、送付・回答はメールまたはFAXで行った。

【結果】回収率は、55/110（50%）であった。抗菌薬適正使用支援加算算定は12/55（22%）であった。何らかのAS活動を実施しているのは22/55（40%）であった。病棟薬剤師と連携しているのは11/22（50%）であった。AS活動時間は週1回、60分以内、活動内容は届出抗菌薬使用例、血液培養陽性例、耐性菌検出例が多く挙げられた。

【考察】ASを実践できている施設が少なく、多くの施設で活動時間が限られており、病棟薬剤師と連携できていないことが明らかとなった。特に、病棟薬剤師と連携しながら投与量の適正化・TDMといった点は薬剤師が中心となり取り組むことが可能であり、より積極的な取り組みが今後期待される。

### 134. バンコマイシンの周術期投与におけるレッドネック症候群発症リスクに関する検討

池谷 修<sup>1</sup>, 宇野 俊介<sup>1</sup>, 上義 義典<sup>1,2</sup>, 尾原 秀明<sup>1,3</sup>, 栗原 智宏<sup>1,4</sup>, 早川 智久<sup>1,5</sup>, 石川 春樹<sup>5</sup>, 高野 八百子<sup>1</sup>, 松元 一明<sup>6</sup>, 長谷川 直樹<sup>1</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学病院感染制御部

<sup>2</sup>慶應義塾大学病院臨床検査科

<sup>3</sup>慶應義塾大学医学部外科

<sup>4</sup>慶應義塾大学医学部救急医学

<sup>5</sup>慶應義塾大学病院薬剤部

<sup>6</sup>慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

【目的】バンコマイシン（VCM）を周術期予防抗菌薬として使用する場合、レッドネック症候群の発症予防のため1時間以上の投与時間を確保している。しかし、周術期のVCM使用時にレッドネック症候群の発症を多く経験したことからVCMの投与状況の調査を行いレッドネック症候群発症のリスク因子の検討を行った。

【方法】慶應義塾大学病院においてCEZの代替薬としてVCMの使用を開始した2019年3月18日から3月29日までの12日間に周術期抗菌薬としてVCMを投与した患者を対象とした。調査項目は、VCM投与時の点滴投与時間、投与時の希釈濃度、症状発症までの時間、患者の年齢等を調査した。

【結果・考察】調査期間中に周術期抗菌薬としてVCMを投与した177例中25例（14.1%）でレッドネック症候群を発症した。発症した患者のVCM投与状況（mean±s.d.）は、投与速度10.0±4.2 mg/min、希釈濃度6.4±2.5 mg/mLとレッドネック症候群発症予防のための投与速度10 mg/minで投与しても発症が見られた。また、症状発症までの時間は47.8±17.0 minと比較的時間が経過してから発症していた。一方、レッドネック症候群発症群の年齢は、22.6±20.5才と発症しなかった群57.3±24.9才と比べ統計学的に有意に低かった（ $p<0.01$ ）。発症群における15才未満は52%（13/25）と、非発症群9.2%（14/152）より高いことからレッドネック症候群の発症には、投与速度に加え年齢もリスクファクターとなる可能性が示唆された。

【非学会員共同研究者】新庄 正宜, 森 毅彦

### 137. メロペネム投与量の適正化に向けた取り組み

奥田 真由美, 渡邊 正教

秀和総合病院薬剤部

【目的】当院では2018年8月に抗菌薬適正使用支援チームが発足し、抗菌薬の適正使用に向け活動を行っている。2019年1月から、メロペネム（以下、MEPM）投与量の適正化に向け、MEPMの成人腎機能別推奨投与量一覧を作成し、電子カルテでMEPMを入力する際のオーダー画面上に一覧を表示する試みを開始した。その評価として、推奨投与量表示前後のMEPMの投与量変化を調査したの

で報告する。

【方法】一覧の表示前後におけるMEPM投与患者を対象に、推奨投与量との一致率を後方視的に調査した。

【結果】一覧の表示前6ヶ月間（ $n=120$ ）は、過量投与3.3%、適正量投与51.7%、過少投与45.0%であった。表示後5ヶ月間（ $n=93$ ）は、過量投与2.2%、適正量投与69.9%、過少投与28.0%であった。

【考察】MEPMは腎排泄型薬剤であり腎機能低下患者では減量の必要がある一方で、過少投与は治療遅延や耐性菌の発生につながるため避けなければならない。一覧の表示前後で適正量投与率の上昇、過少投与率の減少が見られた。オーダーする際に成人腎機能別推奨投与量一覧を表示することは、適正使用の一助となることが示唆された。今後、他の抗菌薬にも導入を検討していきたい。

非学会員共同研究者：川尻 麻美, 木村 真規子

### 143. 高用量プレドニゾロン投与患者におけるニューモシスチス肺炎予防および発症の現状調査

田中 大<sup>1</sup>, 大隅 智之<sup>1</sup>, 清水 博之<sup>2</sup>

<sup>1</sup>藤沢市民病院薬局

<sup>2</sup>藤沢市民病院臨床検査科

【目的】プレドニゾロン20 mg/日以上（以下、高用量PSL）が投与されている患者のニューモシスチス肺炎（以下、PCP）予防および発症の現状をあきらかにすることを目的とした。

【方法】2018年1月から12月に、藤沢市民病院において高用量PSLが連続して28日以上投与された20歳以上の非HIV症例を対象として、後方視的に診療録を調査した。

【結果】対象175例のうち94例（53.7%）でPCP予防としてST合剤またはアトバコンが投与された。しかし、94例のうち8例（8.5%）は有害事象により投与が中止された。有害事象の内訳は皮疹3例、血球減少2例、肝障害2例、腎障害1例で、いずれもST合剤が投与されていた。投与中止までの日数は中央値（範囲）で16日（6~161日）であった。PCPは、予防投与がされていなかった81例のうち2例（2.5%）および予防投与中止例のうち1例で発症し、いずれもPCPにより死亡した。発症例のうち2例は間質性肺炎、1例は類天疱瘡に対して高用量PSLが投与されていたが、いずれの症例もメソトレキセートや生物学的製剤、抗悪性腫瘍剤の併用はなかった。

【考察】高用量PSL投与例の約半数はPCP予防がおこなわれていないことがあきらかとなった。しかし、発症例はいずれも死亡していることや、高用量PSL投与以外で既知のリスク因子がないにもかかわらずPCPを発症していたことを考えると、高用量PSLを使用している場合は積極的にPCPに対する予防をおこなう必要があると考えられた。

#### 145. リトドリンによる好中球減少状態において自然分娩に至った妊婦の感染リスクを抑えられた1例

千葉 博暁<sup>1,2</sup>, 富樫 ふみ<sup>1</sup>, 大方 (田村) 彩<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東北公済病院 AST

<sup>2</sup>東北公済病院薬剤科

【緒言】切迫早産の治療として用いられる塩酸リトドリンの副作用には頻脈などがあげられ、その他の重大な副作用として肺水腫及び好中球減少症等もある。今回、塩酸リトドリンの投与中に好中球減少状態を経て自然分娩に至った1例を経験したので報告する。

【症例】27才女性 妊娠2回出産0回、201X年1月7日、妊娠30週6日目で切迫早産状態を呈し入院、膣培養検査を実施し、リトドリン注の投与を開始した。1月9日顆粒球エラスターゼ陽性より子宮頸管開大による前期破水のハイリスク状態が想定された。培養結果は*Lactbacillus*属のみの検出であった。

1月22日子宮内感染を疑い、セファゾリン1g×2/日を7日間投与した。2月5日に好中球減少を認めた為リトドリンの投与を中止した。2月6日再度膣培養検査を実施したところ、*Lactbacillus*属のみ検出された。2月8日(35週3日)自然分娩で出産、好中球が200を示したため分娩前からメロペネム1g×3/日が投与された。2月12日に好中球は3,800まで回復し、母子共に感染の発症を否定できたため抗菌化学療法を終了した。

【考察】2度のGBS検査は陰性であったがGBS陰性でも児にGBS発症の報告もあり、好中球減少状態の産褥期感染の発症リスクに対し、慎重に治療を進める必要性が求められた。

我々は好中球減少状態を経て感染を発症せず自然分娩に至った1例を経験したため、文献的考察を含め報告する。

会員外共同研究協力者：湊 敬子, 上原 茂樹, 小林 正臣, 狩野 太郎

#### 147. 結核初期治療レジメンにおける Ethambutol の代用としての Levofloxacin の有効性と安全性の検討

前田 悠智, 武藤 義和, 市原 利彦

公立陶生病院

【目的】2015年より本邦では結核治療に対して Levofloxacin (LVFX) の使用が保険収載となったが、Ethambutol (EB) の代用としての LVFX を含む初期レジメンで開始した治療の評価に関しては未だ報告は少ない。そのため、LVFX で結核治療を開始した患者と従来の EB で開始した患者の治療効果について比較検討した。

【方法】2015年5月から2018年5月の期間に当院に入院し、入院7日以内に EB もしくは LVFX を含むレジメンで治療導入した結核患者158例 (EB群104例, LVFX群54例) について後方視的に検討を行った。評価項目は

培養陰性化までの日数及び LVFX 使用における有害事象とした。

【成績】平均年齢は75.6±17.6歳、女性が67例(42%)、空洞を有する例が55例(35%)であった。単変量解析では EB 群に比して LVFX 群は入院時 qSOFA 高値例、酸素投与を要する例、施設からの転院例が有意に多かった。退院時死亡は EB 群6例(6%)、LVFX 群25例(46%)であったが、喀痰培養陰性化までの期間は EB 群、LVFX 群で28日および30日と有意差を認めなかった (P=0.37)。LVFX 群における主な有害事象は、肝障害が8例(15%)、偽膜性腸炎が5例(9%)、皮疹が3例(6%)の順で多かったが、LVFX を中止したのは肝障害を示した4例のみで、いずれも改善後は再開可能であった。

【結論】初期治療で LVFX を導入する例は高齢で重症なため予後不良な例が多く認められたが、排菌陰性化にかかる時間は EB 群と同等であり、有害事象も軽微なもののみであった。

#### 157. 粟粒結核にて死亡した関節リウマチの一部 検例

片岡 浩

市立札幌病院リウマチ・免疫内科

【症例】85歳女性

【病歴】高安動脈炎と関節リウマチにて近医通院中であったが、関節リウマチの活動性が高く、抗 TNF- $\alpha$  療法が行われた。その際の T-SPOT は陽性であったが、胸部 X 線所見と合わせ、陳旧性肺結核であり、isoniazid の予防投与は行われなかった。抗 TNF- $\alpha$  療法開始後1年半に右前腕腫脹が出現したため、当科紹介入院となった。前腕 CT にて筋内膿瘍が認められ、穿刺培養を行うも有意菌の発育は認められず、エンピリックな抗生剤投与も無効であった。その後急性呼吸促進症候群を呈し、その際の経気道吸引痰培養にて結核菌が証明された。INH+RFP+EB の治療を開始したが、右手指に皮下腫瘤が出現し、穿刺培養でも結核菌陽性であった。結核治療開始3か月後に絞扼性イレウスを発症し、腸管切除を行った。その後は経口摂取が進まず、徐々に全身状態が悪化し、高ナトリウム性脱水、低血糖を生じて、最終的には結核治療開始4か月後に死亡した。剖検所見では、肺、脾、肝胃間膜、小腸間膜に結核性病変が認められ、粟粒結核であった。イレウスに関しては、切除腸管および残存腸管内結核性病変は認められなかった。その他、高安動脈炎の活動性を示す血管炎所見は認められなかったが、左心室の求心性肥厚が認められ、終末期の心不全および死亡に関与したものと考えられた。

【結語】抗 TNF- $\alpha$  療法中に粟粒結核を発症して死亡し、剖検にて全体像を把握できた症例につき報告した。

## 164. 抗菌薬均質度と緑膿菌の薬剤感受性率の推移

中谷 愛<sup>1</sup>, 木村 有揮<sup>1</sup>, 油布 朋子<sup>1</sup>, 井手 祐希<sup>1</sup>,  
上牧 勇<sup>2</sup>

<sup>1</sup>独立行政法人国立病院機構埼玉病院薬剤部

<sup>2</sup>独立行政法人国立病院機構埼玉病院小児科

【背景】抗菌薬の均等な使い分けは微生物の耐性率の低下に寄与するとされており、その均質度の評価として Antibiotic Heterogeneity index (AHI) が有用であるとされている。今回、当院の緑膿菌に対する抗菌薬の使用状況と薬剤感受性率を調査した。

【方法】2010年4月から2019年3月において、AMK, LVFX, GM, CPF, PIPC/TAZ, PIPC, CFPM, MEPM, CAZ が投与された入院患者を対象とし、AHI, Antimicrobial use density (AUD), Days of therapy (DOT) および緑膿菌の薬剤感受性率を調査した。

【結果】AHI は (0.61→0.29), AUD 及び薬剤感受性率は AMK (0.36→0.02, 99.0%→96.3%), LVFX (2.20→5.69, 71.9%→85.2%), GM (0.73→0.27, 93.6%→85.6%), CPF (3.24→0.20, 75.5%→85.6%), PIPC/TAZ (2.89→46.43, 80.8%→88.2%), PIPC (0.81→0.34, 81.9%→83.4%), CFPM (4.65→3.31, 73.9%→86.0%), MEPM (1.91→15.6, 85.8%→89.3%), CAZ (0.57→1.02, 83.5%→93.4%) であった。

【考察】AHI が 1 に近似する使用状況は、緑膿菌の薬剤感受性率の改善に寄与する報告があるが、今回の調査ではその傾向はなかった。

## 165. 市中における USA300 clone の流行状況

中南 秀将, 野口 雅久

東京薬科大学薬学部病原微生物学教室

【目的】近年、本邦の市中において Pantone-Valentine leukocidin (PVL) 陽性の市中型 MRSA (CA-MRSA) 株が増加している。さらに、PVL 陽性 CA-MRSA の中でも、特に病原性の高い USA300 clone が病院内にも流入している。PVL 陽性 CA-MRSA の流行拡大を防ぐためには、継続的なサーベイランスを実施し、その流行状況を把握する必要がある。本研究では、日本各地の皮膚科外来患者より分離された MRSA を対象として、PVL 陽性 CA-MRSA の大規模な分子疫学的解析を行った。

【材料・方法】2013年から2017年に日本各地の36医療機関を受診した皮膚科外来患者から分離された1,456株の黄色ブドウ球菌を使用した。病原性因子および薬剤耐性遺伝子の検出は、PCRにより行った。抗菌薬の感受性は、寒天平板希釈法により測定した。菌株の分子疫学的解析は、multilocus sequence typing (MLST) および pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) により行った。

【結果・考察】MRSA の分離率は 24% から 29% の間を推移しており、わずかに増加傾向を示した。MRSA に占める PVL 陽性株の分離頻度は、2013年から2015年では

13%であったのに対し、2016年から2017年では21%と有意に上昇していた ( $P < 0.05$ )。さらに、分離された PVL 陽性 MRSA の 88% は、USA300 およびその近縁 clone であった。本研究から、本邦の市中において、USA300 clone の流行が拡大していることが明らかとなった。

会員外共同研究者：小澤 和也 (病原微生物学教室)

## 169. オールドキノロン系薬ディスクを用いたキノロン低感受性インフルエンザ菌の簡易検出法

輪島 文明, 野口 雅久

東京薬科大学薬学部病原微生物学教室

【目的】近年、小児科領域で標的遺伝子に変異を持ったキノロン低感受性インフルエンザ菌が出現・拡散している。我々はこれまでに、これらの株がキノロン治療に抵抗性を示す可能性を報告した。しかし、この株は、通常の感受性検査の基準ではキノロン系薬に感受性と判断される。そこで、本研究では、ディスク拡散法を用いた低感受性株の簡易検出法の検討を行った。

【材料・方法】インフルエンザ菌臨床分離株から、低感受性株ならびに感受性株各 17 株を用いた。感受性検査は微量液体希釈法を用い、簡易検出法には、ナリジクス酸、ピペミド酸、レボフロキサシン、ノルフロキサシンディスクを用いた。

【結果・考察】レボフロキサシン、ノルフロキサシンディスクで試験したところ、すべての試験菌株が明瞭な阻止円を形成した。一方、ナリジクス酸ディスクを用いた場合、GyrA にアミノ酸置換をもつ低感受性株の阻止円は消失した。さらに、ピペミド酸ディスクを用いた場合、GyrA および ParC 両方にアミノ酸置換を持つ低感受性株の阻止円は消失した。以上の結果より、オールドキノロンであるナリジクス酸やピペミド酸を用いることで、遺伝子検査なしでキノロン低感受性株を明確に検出できることが明らかとなった。本試験を用いることで不適切なキノロン使用を減らすことが期待される。

【会員外共同演者】田中 愛海 (東京薬大・薬)

## 172. 各種測定法による *Enterobacter* 属のカルバペネム系薬耐性判定の乖離について

伊藤 亮太<sup>1,2</sup>, 河村 真人<sup>1</sup>, 藤村 茂<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室

<sup>2</sup>東北労災病院薬剤部

【目的】本邦で報告されるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) は *Enterobacter* 属が多く、当院で検出される CRE もまた *Enterobacter* 属である。今回、自動測定機器で CRE と判定されたが、別の検査で異なる判定を経験したことから、各種の感受性試験における CRE 判定に関して検討を行った。

【方法】2018年2月～2019年3月に当院で臨床分離され

た *Enterobacter* 属のうち、MicroScan WalkAway (Beckman Coulter Inc.) で CRE と判定された 16 株 (*E. cloacae* : 11 株, *E. aerogenes* : 5 株) を使用し、菌株はマイクロバンクを用いて  $-80^{\circ}\text{C}$  で保存した。

薬剤感受性試験として、MEPM, IPM, CMZ の感受性をミューラーヒントプロスを用いた微量液体希釈法及び KB ディスクを用いたディスク拡散法で、それぞれ測定した。判定は感染症法の基準に従った。また、マルチプレックス PCR を用いて、各カルバペネマーゼ遺伝子 (IMP-1, IMP-6, VIM, GES, KPC, NDM, OXA-48) の確認を行った。

【結果】WalkAway で耐性を示した 16 株に対して、微量液体希釈法では 87.5% (14 株) が一致したが、ディスク拡散法では僅か 12.5% (2 株) のみ一致した。MEPM 及び CMZ の判定はいずれの測定法においても一致しており、今回の不一致は全て IPM の感受性に由来するものであった。また、使用菌株からはカルバペネマーゼ遺伝子は検出されなかった。

【結語】WalkAway, 微量液体希釈法及びディスク拡散法での CRE (non-CPE) 判定において、IPM の感受性に差がみられた。CRE (non-CPE) 判定をする場合はディスク拡散法のみではなく、各種測定法を考慮する事が臨床的に必要であると示唆された。

## 182. 眼内炎を契機に判明した感染性心内膜炎で PCG が効いた 1 例

石井 宏明<sup>1</sup>, 長島 広相<sup>2</sup>, 菅 重典<sup>3</sup>, 前門戸 任<sup>2</sup>, 下沖 収<sup>4</sup>

<sup>1</sup>岩手医科大学附属病院医師卒後臨床研修センター

<sup>2</sup>岩手医科大学内科学講座呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野

<sup>3</sup>岩手医科大学救急医学講座

<sup>4</sup>岩手医科大学附属病院 AST

【症例】80 歳, 男性

【現病歴】前医より眼内炎の診断で当院眼科紹介となり入院となった。入院時に肺炎を併発しており、喀痰・血液培養検査提出後に TAZ/PIPC 1.5 g×3/日開始となった。血培で *Streptococcus agalactiae* (B 群) 2 セット陽性となり、day 6 に AST カンファで症例提示された。*S. agalactiae* の菌血症であることから経胸壁心エコー検査を依頼し、疣贅を疑う所見を認め感染性心内膜炎を疑った。起炎菌が PCG に感受性のある *S. agalactiae* だったため、day 7 より PCG 400 万単位×6/日に変更した。炎症反応低下を認め day 17 に改めて TTE を施行し、大動脈弁の疣贅に変化を認めたことから感染性心内膜炎と診断した。炎症反応上昇なく経過し、day 30 で TTE を再検した。疣贅の縮小傾向を認め、CCL 250 mg×3/日の内服に切り替えた。その後も炎症反応の上昇なく経過しリハビリ転院となった。

【まとめ】眼内炎を契機に判明した感染性心内膜炎で

PCG が有効であった 1 例を経験した。

【非学会員共同研究者】那須 和広

## 183. メチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (MRSE) 菌血症に対するダプトマイシン (DAP) 及びバンコマイシン (VCM) の効果に関する検討

平山 忍<sup>1,2</sup>, 太田 登志子<sup>1,2</sup>, 白根 尚子<sup>1,2</sup>, 伊藤 志昂<sup>1</sup>, 松尾 和廣<sup>3</sup>, 中山 晴雄<sup>1</sup>, 松瀬 厚人<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東邦大学医療センター大橋病院院内感染対策室

<sup>2</sup>東邦大学医療センター大橋病院薬学部

<sup>3</sup>東邦大学薬学部臨床薬学研究室

【背景】MRSE 菌血症に対する VCM 及び DAP による治療効果を明らかにすることを目的として、検討を行った。

【方法】2016 年 1 月～2018 年 6 月に東邦大学医療センター大橋病院で血液培養 2 セットから MRSE が検出され VCM 又は DAP による治療を受けた入院患者を対象とした。投与期間が 5 日未満、透析、投与後血液培養未検査、体格不明例は除外した。患者背景、検査値、VCM 及び DAP の投与方法を後ろ向きに調査し、VCM 及び DAP のトラフ濃度及び AUC を BMS-pod にて算出し、VCM 及び DAP の細菌学的効果、更に有効例の臨床的效果を検討した。

【結果】細菌学的効果 (有効/無効) は VCM 10 例 (9/1), DAP 8 例 (7/1) であった。有効 (VCM 9 例/DAP 7 例) は年齢 79.2/78.3 歳, 身長 159.1/164.0 cm, 体重 47.2/56.1 kg, SCr 0.7/1.7 mg/dL, PLT 278.8/132.3 × 10<sup>3</sup>, 投与量 17.8/7.1 mg/kg, トラフ値 16.9/13.6 μg/mL, AUC 533.7/719.9 であった。初日から投与 3 日目における臨床的变化は、体温 37.8→37/38.9→37.2°C, 白血球数 9.6→8.5 × 10<sup>3</sup>/11.9→10 × 10<sup>3</sup> であった。

【結論】VCM 及び DAP は MRSE 菌血症に対し、ともに細菌学的及び臨床的效果を認めたが、2 剤間に差は認められなかった。VCM および DAP 選択に関して、患者背景を含め検討をする必要がある。

## 187. 当院における敗血症性 DIC を合併した結石性腎盂腎炎の治療成績

橋本 良博

豊田厚生病院泌尿器科

【背景】閉塞性尿路感染症の中には重症化し、敗血症性 DIC を合併することがあり、感染源ドレナージと DIC 治療が必要となる。今回、敗血症性 DIC を合併した結石性腎盂腎炎に対して尿管ステント留置によるドレナージと DIC 治療薬として遺伝子組み換えトロンボ モジュリン (rTM) を用いた症例について治療効果を検討した。

【対象と方法】2015 年 1 月～2018 年 12 月に尿路結石による閉塞性腎盂腎炎の診断で入院し、尿管ステント留置によるドレナージと急性期 DIC スコア 4 点以上で rTM を投与した 35 例について、治療前後での DIC スコア, SOFA



スコア, APACHE スコア, 凝固系検査について評価した。rTM の投与量は 380 U/kg/day (腎機能低下例では 130 U/kg/day) で 6 日間投与した。

【結果】全例ドレナージ可能であり, 敗血症性ショックの患者が約 80% を占めたが, 死亡例はなかった。細菌培養では, 24 例に血液培養と尿培養で同一の細菌が検出された。ドレナージと rTM の投与により, DIC スコア, SOFA スコア, APACHE スコアは有意に改善し, 血小板数は有意に増加した ( $p < 0.01$ )。PT 比は統計学的に有意ではなかったが, rTM 投与により改善される傾向が認められた。重篤な副作用は認められなかった。

【考察】尿路結石による閉塞性腎盂腎炎を原因とする敗血症性 DIC 患者に対する早期ドレナージと rTM 投与は有効である可能性が示唆された。

### 189. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) 解析による処方提案により感染 制御しえた 2 症例

浜田 幸宏<sup>1</sup>, 海老原 文哉<sup>1</sup>, 板倉 泰朋<sup>2</sup>, 吉田 敦<sup>2</sup>,  
菊池 賢<sup>2</sup>, 満田 年宏<sup>3</sup>, 木村 利美<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京女子医科大学病院薬剤部

<sup>2</sup>東京女子医科大学病院総合感染症・感染制御部感染症科

<sup>3</sup>東京女子医科大学病院総合感染症・感染制御部感染制御科

【背景】「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス」の中で, 個々の患者状態, 原因菌, 罹患臓器, TDM を含む PK/PD 理論による薬物動態解析結果によって, 選択された抗菌薬の用量や投与回数, 種類・治療レジメンを変更することは AS の重要な役割となり, 臨床的アウトカムや医療費削減につながる可能性が高いと言及されている。今回, 当院において PK/PD 解析を処方前に提案し, 経過改善に繋がった症例を報告する。

【症例 1】多剤耐性緑膿菌による小児人工呼吸器関連肺炎に対し, PK/PD 解析に基づいた DRPM+TOB の投与设计

DRPM の添付文書情報から小児薬物動態パラメータを本患児に外挿し, DRPM 0.5 g\*4+TOB 7 mg/kg/day を推奨し, 投与開始 19 日目に喀痰からの菌の消失を認め, 入院後 40 日目に抗菌薬投与終了となった。

【症例 2】*Acinetobacter baumannii* 持続菌血症に対する持続的腎代替療法 (CHDF) 下 AMK の投与设计

MEPM+CPFX 投与下血培が陽性のため, CHDF 下の AMK の投与设计を行い,  $C_{peak}/MIC > 8$  を達成することは困難と判断し,  $AUC/MIC > 100$  を目標値とした。*A. baumannii* の AMK に対する薬剤感受性試験の下限値測定を依頼し  $MIC < 0.5$  mg/L であることを確認し, 初回 AMK の負荷投与 15 mg/kg を推奨し, 投与開始 3 日目の血液培養を採取, 陰性化を 3 回確認の上, 計 14 日間投与し AMK による治療を終了した。

【結論】本症例のような薬学的介入は臨床的アウトカムの改善に繋がると考えられる。

【非学会員共同研究者】丸山 拓実, 井口 成一

### 190. 透析患者において排尿の有無が VCM の トラフ値に与える影響についての検討

山崎 翔太, 菅原 浩介

JCHO 仙台病院薬剤部

【目的】抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 では, 透析患者の VCM の初回負荷量は一律 20~25 mg/kg とされている。しかし, 透析患者の中でも尿量が保たれている症例に関しては, 透析クリアランスのみだけではなく, 尿中排泄も考慮する必要がある。そのため今回, 透析患者の中で排尿の有無が初回トラフ値 (3~4 回目の投与前), 有効性, 副作用に影響を与えるかを調査した。

【方法】当院において H27 年 4 月から H31 年 4 月までの期間に VCM を使用した透析患者 69 例 (平均年齢 69.4 ± 10.6 歳, 男 55 例: 女 14 例) を対象に後方視的に調査した。看護記録より排尿有群 (30 例) と無尿群 (39 例) に分け, 初回トラフ値, 初回負荷量, 有効性, 副作用について比較検討した。

【結果】初回トラフ値は排尿有群 13.3 ± 2.5 μg/mL, 無尿群 16.5 ± 3.0 μg/mL と有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。また, 初回負荷量は排尿有群 19.9 ± 2.5 mg/kg, 無尿群 20.1 ± 2.5 mg/kg と有意差は認めなかった。有効性, 副作用についても有意差は認められなかった。

【考察】排尿有群と無尿群を比較すると排尿有群の方が初回トラフ値が低く出ることが確認された。尚, 無尿群で初回トラフ値が 15 μg/mL を超えているが, 両群で副作用は認められなかったため, 透析患者の重症例では初回のトラフ値を 15 μg/mL 以上に設定して投与することも可能かと考えられた。特に自尿が残っている場合は初回負荷量を多めに設定する必要があるかと考えられる。

### 191. VCM の定常状態到達時間予測因子の検討 中野 洸大, 宗田 一記, 猪狩 政則

一般財団法人脳神経疾患研究所附属総合南東北病院薬剤科

【目的】バンコマイシン (以下 VCM) は腎機能が低下すると半減期が延長し, 定常状態に到達するまでに時間がかかる。ガイドラインでは 3 日目に採血を行うとしているが, 経験的に定常状態に達しないことが多く, 当院では 4 日目に採血している。しかし, シミュレーションを行うと定常状態に達していないことが多いため, 定常状態到達までの時間延長リスク因子の検討を行った。

【方法】2017 年 1 月から 2018 年 12 月までの VCM 使用患者で採血後シミュレーションにより投与方法が変更にならなかった患者 13 例をトラフ値 10 μg/mL 到達群と非到達群に分け, 後方視的カルテ調査を行った。

【結果】血中濃度 (μg/mL) (非到達群: 初回 7.8 ± 1.7, 2

回目  $14.0 \pm 3.2$ 。到達群：初回  $15.1 \pm 3.2$ ，2回目  $18.6 \pm 2.9$ ）に有意差が見られたが ( $p < 0.05$ )，採血までの日数 (day) (非到達群：初回  $4.0 \pm 0.8$ ，2回目  $6.1 \pm 1.7$ 。到達群：初回  $3.6 \pm 0.5$ ，2回目  $6.6 \pm 1.8$ ) や eGFR ( $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ) (非到達群： $113.8 \pm 56.1$ ，到達群： $67.5 \pm 19.9$ ) など他のデータには有意差はなかった。

【考察】結果より，定常状態到達までの日数を採血データのみで予測することは困難なことが示唆された。eGFRのみでの投与設計は簡便であるが，血中濃度が低く出る報告もあり今後検討が必要である。VCMは早期に目標血中濃度に到達させる必要があり，腎機能低下者において定常状態到達が延長することが予測されるため，今後は腎機能低下者にも負荷投与を検討する必要があると考える。

## 192. 塩酸バンコマイシン (VCM) Thomson ノモグラムの外的妥当性の評価

遠藤 梨香，平井 利典，菅野 綾子，友野 絵里加，伊東 俊雅

東京女子医科大学東医療センター薬剤部

【目的】VCMは様々な感染症に使用され，TDMが行われている。Thomson ノモグラムは，腎機能と体重をもとにVCM投与量決定に用いるが外的妥当性は十分に検討されていない。本研究はThomson ノモグラムの外的妥当性を検証した。

【方法】2016年2月～2018年9月に東京女子医科大学東医療センターでThomson ノモグラムを用いてVCM初期投与量を決定した症例を対象に患者背景，臨床検査値，併用薬などを後方視的に収集した。腎機能はCLcrで評価した。アウトカムは目標トラフ値の逸脱 (初回トラフ値  $< 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) とした。多変量ロジスティック回帰分析を用いてアウトカムの危険因子を評価し，ORと95% CIを算出した。

【結果】対象患者83例のうち初回トラフ値が有効域 ( $10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) に到達した症例は55例 (66%)， $< 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ ， $\geq 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ はそれぞれ19例 (23%)，9例 (11%)であった。多変量ロジスティック回帰分析により  $\text{BMI} < 24 \text{ kg}/\text{m}^2$  (OR=32.9 95% CI : 1.30~829  $p=0.034$ )， $\text{Alb} \geq 3.5 \text{ g}/\text{dL}$  (OR=26.3 95% CI : 2.41~287  $p=0.007$ )，CLcr (per  $\text{mL}/\text{min}$ ) (OR=0.959 95% CI : 0.925~0.994  $p=0.022$ )，カテコラミン併用 (OR=58.0 95% CI : 2.54~1324  $p=0.011$ ) が初回トラフ値  $< 10 \mu\text{g}/\text{mL}$  の危険因子であった。

【考察】初回トラフ値低値の危険因子は  $\text{BMI} < 24 \text{ kg}/\text{m}^2$ ， $\text{Alb} \geq 3.5 \text{ g}/\text{dL}$ ，CLcr，カテコラミン併用であった。VCM薬物動態に影響する因子を踏まえてThomson ノモグラムを使用する必要がある。

## 193. NICU 病棟におけるバンコマイシンの投与量と血中濃度に関する調査

福田 慎一郎<sup>1</sup>，工藤 みなみ<sup>1</sup>，原 竜也<sup>1</sup>，  
灘谷 直実<sup>1</sup>，小野塚 真理<sup>1</sup>，佐藤 嘉余子<sup>1</sup>，  
酒井 純<sup>2</sup>，大澤 雄一郎<sup>1</sup>，大野 秀明<sup>2</sup>，近藤 正巳<sup>1</sup>

<sup>1</sup>埼玉医科大学総合医療センター薬剤部

<sup>2</sup>埼玉医科大学総合医療センター感染症科・感染制御科

【目的】Vancomycin (VCM)はMRSA感染症に有用な薬物である。VCMは殆どが腎排泄であり腎機能に応じた投与量設定が有用である。またVCMは濃度依存的に腎障害等が出現することが知られ，これらを予防するため治療薬物モニタリング (TDM)が必要とされている。小児領域ではVCMによる治療は頻用されているが，新生児期における体内動態は在胎週数や体重による変化が大きいため，本邦TDMガイドラインでは投与設計に関する勧告はなされていない。そこで当院周産期センターの過去のデータを基に新生児のVCM体内動態を評価した。

【方法】2008年1月から2018年12月に，NICU病棟でVCMが投与されTDMを行った症例を対象とした。診療録から受胎後週数 (PCA)，体重，初期投与量，トラフ値，血清クレアチニン，尿素窒素を後方視的に調査した。

【結果】初回トラフ値より，推定トラフ値  $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未達の患児 (A群)が43.1%， $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上  $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未達の患児 (B群)が19.6%， $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の患児 (C群)が37.3%であった。PCAで割合をみたところ， $\{ \text{PCA} < 27 \text{ 週}, 27 \text{ 週} \leq \text{PCA} < 30 \text{ 週}, 30 \text{ 週} \leq \text{PCA} < 36 \text{ 週}, 36 \text{ 週} \leq \text{PCA} \}$ ，A群 {13.6%，13.6%，50%，22.8%}，B群 {30%，20%，30%，20%}，C群 {36.8%，15.8%，31.6%，15.8%}となった。

【考察】A群ではPCA 30週以上の患児の割合が多く，C群ではPCA 30週未満の患児の割合が多い傾向がみられた。新生児における薬物動態は個体差が大きく投与量設定が難しいため，今後データの蓄積を行い新生児におけるVCMの投与設計を確立したい。

## 194. バンコマイシン投与による脳性ナトリウム利尿ペプチドの腎障害リスクに関する検討

宮崎 祐介，長谷川 浩司

加古川中央市民病院薬剤部

【目的】バンコマイシン (以下VCM)は腎障害リスク因子として血中濃度の高値が知られている。一方，心不全マーカーである脳性ナトリウム利尿ペプチド (以下BNP)が高値を示すとVCM実測値が予測値から乖離するとの報告がある。しかし，VCM投与におけるBNPと腎障害の関連については不明である。今回高齢者VCM投与患者でのBNPと腎障害リスクに関して検討を行った。

【方法】2016.7~2018.12にVCM投与設計を行った65歳以上を対象 (慢性腎臓病患者は除く)とし，腎障害発現のリスク因子を診療録から後方視的に検討した。腎障害はVCM投与開始時SCrより  $0.5 \text{ mg}/\text{dL}$ 以上，または50%

以上の上昇を認めたものとした。

【結果】対象症例は腎障害あり26例、腎障害なし57例。TAZ/PIPC, NSAIDs, 利尿薬の併用などを腎障害リスク因子として単変量解析した結果、BNP 100 pg/mL以上 ( $p=0.009$ )、ICU入室 ( $p=0.008$ )、VCMトラフ値15  $\mu\text{g/mL}$ 以上 ( $p=0.026$ )のみが有意であった。また多変量解析ではBNP 100 pg/mL以上 (OR 4.39, 95% CI 1.32~14.50,  $p=0.016$ )、ICU入室 (OR 6.74, 95% CI 1.99~22.80,  $p=0.002$ )、VCMトラフ値15  $\mu\text{g/mL}$ 以上 (OR 4.47, 95% CI 1.13~17.70,  $p=0.033$ )が腎障害の独立したリスク因子であった。

【考察】VCM投与において高齢者ではBNP 100 pg/mL以上が腎障害リスク因子であることが示された。このような患者にVCMを投与する際は腎機能のモニタリングを頻回に行い、投与量を調節する必要があると考えられる。

### 195. バンコマイシン注射治療中にバンコマイシン内服を併用した直後中毒濃度を呈した1例

藏本 裕信, 真砂 聖, 前田 翠

社会医療法人神鋼記念会神鋼記念病院診療技術部薬剤室

【症例】58歳女性

【既往歴】脳梗塞後片麻痺, 認知機能低下

【経過】施設入所中に穿孔性虫垂炎が疑われ当院入院、タゾバクタム・ピペラシリン (TP) を開始した。第2病日腹腔鏡下虫垂切除術及び洗浄ドレナージ術を施行した。第7病日腹水より *E. avium* が分離された為バンコマイシン (VCM) 注を併用し、トラフ値10~15  $\mu\text{g/mL}$  でコントロールしていた。下痢が続くため第13病日TPからスルバクタム・アンピシリンに変更したが軽快せず、CDIを疑い第14病日VCM散を開始した。第15病日VCMトラフ値95.6  $\mu\text{g/mL}$ 、推定クレアチンクリアランス (CLcr) 10.1 mL/min。急性腎障害となりVCM注を中止した。自尿が認められた為利尿剤等は使用せず経過観察とした。第16病日のVCMトラフ値88.2  $\mu\text{g/mL}$ 、以降血中濃度は緩やかに低下し、第28病日に20  $\mu\text{g/mL}$  以下となった。その期間、下痢は続くがその他有害事象は認められず、CLcrもベースライン付近まで回復した。

【考察】突如VCM血中濃度が異常高値となった原因は不明だが、TPとVCMを併用した為に腎障害が急激に発現した結果VCMの排泄が遅滞した可能性やVCM散の腸管吸収があった可能性などが考えられる。免疫測定時の異好性抗体の偽陽性により異常高値を呈した可能性を考えたが、異好性抗体は認められなかった。急性腎障害が先行しその結果VCM排泄が遅延した可能性が最も高いと思われるが、直前の採血データは全く不明であった。しかし可能性は低いかも知れないが、特にVCMの注射薬と内服の併用時はより慎重に腎機能や血中濃度をモニタリングすべきと考える。

会員外共同研究者：堀端 真次

### 196. バンコマイシンによる腎障害の発生と初回トラフ値に関する検討

山田 愛子<sup>1</sup>, 梅村 拓巳<sup>1</sup>, 武藤 義和<sup>2</sup>, 山田 哲也<sup>1</sup>, 市原 利彦<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 公立陶生病院医療技術局薬剤部

<sup>2</sup> 公立陶生病院感染症内科

<sup>3</sup> 公立陶生病院心臓血管外科

【目的】抗菌薬TDMガイドライン2016では安全性に関する検証がされていないため、VCMの初回目標トラフ値15~20  $\mu\text{g/mL}$ の達成は推奨されていない。VCMによる腎障害の発生と初回トラフ値に関する報告は少ないことから、VCM投与症例における腎障害の発生とそれに影響を与える因子について初回トラフ値を含めた検討を行った。

【方法】2016年7月から2019年5月までに公立陶生病院にてVCMのTDMを実施した患者のうち初回トラフ値が10~20  $\mu\text{g/mL}$ であった患者を対象とし、後方視的に調査した。調査項目は年齢、性別、VCM投与期間、初回トラフ値、KDIGO基準による腎障害発生の有無、併用薬剤等とした。

【結果】対象は100例であり、平均年齢76.9歳 ( $\pm 12.8$ 歳)、男性66例 (66%)、平均VCM投与期間11.3 ( $\pm 6.1$ )日、腎障害発生割合は10.0%であり、初回トラフ値10~15  $\mu\text{g/mL}$ 群では10.0% (7/70例)、15~20  $\mu\text{g/mL}$ 群では10.0% (3/30例)であった。単変量解析では、TAZ/PIPCの併用が有意に腎障害発生と関連が認められた ( $p<0.05$ )。

【結論】VCM初回トラフ値15~20  $\mu\text{g/mL}$ であった症例は、10~15  $\mu\text{g/mL}$ の症例と比較して腎障害の発生リスク増加は認められなかった。

### 197. 特殊集団 (後期高齢者) におけるテイコプラニン負荷投与の検討

吉田 博昭<sup>1</sup>, 西 圭史<sup>2</sup>, 佐野 彰彦<sup>3</sup>, 倉井 大輔<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 杏林大学医学部付属病院薬剤部

<sup>2</sup> 杏林大学医学部付属病院医療安全管理部感染対策室

<sup>3</sup> 杏林大学医学部総合医療学教室感染症科

【目的】テイコプラニン (TEIC) は半減期が長く、開始早期に治療域まで血中濃度を上げるためにローディングが必要とされている。また、低アルブミン血症等では血中濃度予測が困難であり、TDMによる調整が必要とされている。そこで高齢者におけるTEIC投与の現状を調査・検討したので報告する。

【方法】2017年12月から2019年5月の期間、杏林大学医学部付属病院においてTEICを投与されてTDMを実施した75歳以上の症例を対象とした。患者背景、ローディングおよびTDM実施状況を診療録より後方視的に調査した。

【結果】延べ症例数は108例であった。患者背景は、年齢84.7  $\pm 6.1$ 歳、血清アルブミン値2.4  $\pm 0.5$  g/dLであった。TEICのローディングドーズは32.2  $\pm 9.7$  mg/kgであった。

初回 TDM 実施は開始 3 日目が 57 例 (53%), 4 日目が 32 例 (31%) とガイドラインの推奨よりも早期に TDM を実施した症例が多く, トラフ値は 3 日目 TDM 群, 4 日目 TDM 群でそれぞれ  $18.2 \pm 6.7$ ,  $20.0 \pm 8.4 \mu\text{g/mL}$ ,  $p=0.30$  と両群間で有意差を認めなかった。

【考察】高用量レジメンでの負荷投与症例は当院では少ない傾向にあった。初回トラフ値は 3 日目 TDM 群, 4 日目 TDM 群共にばらつきがあり, 既報同様に血中濃度予測は困難であった。そのため, トラフ値過少評価の可能性を念頭に置き, 症例によっては開始 3 日目の TDM で早期に投与量調整を行うことも有効である可能性が考えられた。

【非学会員共同研究者】本間 慎太郎, 嶋崎 鉄兵

## 198. 腎障害患者におけるダプトマイシンの母集団薬物動態解析

伊藤 勇人<sup>1</sup>, 佐村 優<sup>1,2</sup>, 山本 理紗子<sup>1</sup>, 榎木 裕紀<sup>1</sup>, 田口 和明<sup>1</sup>, 倉田 武徳<sup>2</sup>, 高田 啓介<sup>2</sup>, 南雲 史雄<sup>2</sup>, 内田 仁樹<sup>2</sup>, 松元 一明<sup>1</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

<sup>2</sup>横浜総合病院薬剤科

【目的】ダプトマイシンは蛋白結合率が約 90% と高く, 主に腎臓から排泄される抗 MRSA 薬であり, 近年のガイドラインでは高用量 (>6 mg/kg) での使用も推奨されている。しかし腎障害患者に焦点を当てた母集団薬物動態 (PPK) 解析がないため, 腎障害患者に高用量投与を行う際の目安はない。そこでダプトマイシン投与患者を対象に PPK 解析を行い, 最適投与方法を行った。

【方法】横浜総合病院で 2017 年 9 月~2019 年 1 月にダプトマイシンが投与された患者を対象とした。総濃度, 蛋白非結合型濃度の測定は高速液体クロマトグラフィーで行い, PPK 解析は Phoenix NLME を使用した。なお, 透析患者, Body mass Index (BMI)  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$  の肥満患者, 身長  $\geq 2 \text{ m}$  の患者は除外した。本研究は慶應義塾大学薬学部倫理委員会 (170825-1) および, 横浜総合病院倫理委員会 (29-008) の承認を得ている。

【結果・考察】対象期間に同意が得られた患者は男性 9 名, 女性 10 名であった。平均年齢  $84.0 \pm 9.9$  歳, 体重  $45.3 \pm 10.7 \text{ kg}$ , クレアチンクリアランス (CCR)  $41.7 \pm 21.9 \text{ mL/min}$  であった。共変量探索として, 年齢, 体重, BMI, CCR, アルブミンなどを加えた PPK 解析の結果, 蛋白非結合型ダプトマイシンでは,  $\text{CL (L/hr)} = 4.1 \cdot (\text{CCR}/35)^{0.50} \cdot e^{0.05}$ ,  $\text{Vd (L)} = 41.9 \cdot (\text{年齢}/86)^{3.04} \cdot e^{0.25}$  となった。本研究結果は腎障害患者における DAP の最適投与方法の構築のための重要な情報となると考えられる。

## 199. 血液疾患患者におけるフルコナゾールの母集団薬物動態解析

磯野 ひかる<sup>1</sup>, 坂本 靖宜<sup>1,2</sup>, 榎木 裕紀<sup>1</sup>, 田口 和明<sup>1</sup>, 松元 一明<sup>1</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

<sup>2</sup>横浜市立大学附属病院薬剤部

【目的】フルコナゾール (FLCZ) は主に腎臓から排泄される抗真菌薬であり, 血液疾患患者における真菌感染予防または深在性真菌症の治療に用いられる。しかし FLCZ の患者個々に応じた投与設計法は確立されていない。そこで FLCZ が投与された血液疾患患者を対象に母集団薬物動態 (PPK) 解析を行った。

【方法】横浜市立大学附属病院で血液疾患と診断され, 2018 年 11 月~2019 年 4 月に FLCZ が投与された患者を対象とした。観察期間中に急激な腎障害を認めた例は除外した。血中濃度の測定は高速液体クロマトグラフィーで行い, PPK 解析には Phoenix NLME™ を使用した。本研究は横浜市立大学附属病院研究倫理委員会 (B180906004) および慶應義塾大学薬学部研究倫理委員会 (190513-1) の承認を得ている。

【結果・考察】対象期間に同意が得られた患者は男性 10 名, 女性 6 名であった。平均年齢  $50.6 \pm 14.3$  歳, 体重  $60.1 \pm 11.3 \text{ kg}$ , クレアチンクリアランス (CCR)  $87.8 \pm 33.6 \text{ mL/min}$  であった。共変量探索として, 年齢, 体重, CCR などを加えた PPK 解析の結果,  $\text{CL (L/hr)} = 1.1 \cdot (\text{CCR}/97)^{1.72} \cdot e^{0.5}$ ,  $\text{Vd (L)} = 124 \cdot (\text{体重}/62)^{2.0}$  となった。本研究結果は FLCZ の個別最適化投与方法の構築に有用であると考えられる。

## 200. バンコマイシン投与時における腎機能障害の要因と発現時期の検討

小泉 龍士<sup>1,2</sup>, 赤沢 翼<sup>2</sup>, 大橋 裕丈<sup>2</sup>, 鶴田 春一郎<sup>2</sup>

<sup>1</sup>国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター

<sup>2</sup>国立国際医療研究センター病院薬剤部

【目的】バンコマイシン (以下, VCM) による腎機能障害についてトラフ濃度以外の要因も報告されているが, その要因と発現時期の関連性については検討されていない。

今回, VCM による腎機能障害発現のリスク因子の検討と, そのリスク因子を有する患者での腎機能障害発現時期の調査を目的とした。

【方法・対象】2014 年 4 月~2018 年 2 月に国立国際医療研究センター病院において VCM が投与され腎機能障害を発現した 76 症例を対象とした。VCM が投与され腎機能障害が発現しなかった 923 例から傾向スコアマッチングを用いて対象群を設定した。患者背景因子について後方視的に調査を行い, 多重ロジスティック回帰分析により要因を解析した。また有意であった因子を有する患者において腎機能障害発現時期について調査した。

【結果】解析結果からオッズ比は、VCMトラフ濃度 1.21 (95%CI 1.12~1.32)、ピペラシリン/タゾバクタム (PIPC/TAZ) の併用 3.76 (95%CI 1.21~11.7) であり、その他の要因については有意差が見られなかった。また PIPC/TAZ 併用時における腎機能障害発現患者 21 人、うち 19 名は、PIPC/TAZ と併用開始 5 日以内に腎機能障害が発現していた。

【考察】VCM による腎機能障害発現は他の報告と同様に、トラフ濃度と PIPC/TAZ の併用が要因となりえることが考えられた。また VCM と PIPC/TAZ の併用による腎機能障害は併用開始早期に生じやすい可能性が示唆された。

## 201. 腎機能低下患者におけるバンコマイシン投与量と 3 日目トラフ値 10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 達成の評価

村田 龍宣<sup>1,3</sup>, 大橋 正和<sup>1</sup>, 清水 恒広<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>京都市立病院薬剤科

<sup>2</sup>感染症科

<sup>3</sup>感染管理センター

【目的】抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 改訂版では、腎機能正常例のバンコマイシン (VCM) 注 3 日目の目標トラフ値は 10~15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と設定されている。一方、腎機能低下例では、定常状態に達する時期が遅延するため負荷投与が望ましいとの記載はあるが推奨ではなく、eGFR 30 mL/min/1.73  $\text{m}^2$  未満では投与適応がない。今回、当院での腎機能低下患者における VCM 投与量と 3 日目トラフ値 10~15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  達成について評価した。

【方法】2018 年 1 月~2019 年 3 月までに VCM 注を投与し 3 日目にトラフ値を測定した eGFR 30~80 mL/min/1.73  $\text{m}^2$  患者を対象とし、初回および維持投与量や目標トラフ値の達成率などを診療録で後方視的に調査した。

【結果】対象患者は 61 名 (eGFR 30~50 : 23 名, 50~60 : 15 名, 60~80 : 23 名)。3 日目の目標トラフ値達成率は 45.9%, その平均初回投与量は 20.2 $\pm$ 4.0 mg/kg であった。また、eGFR 60~80 で目標トラフ値を達成した 13 例中 11 例は 1 日 2 回投与で、11 例の平均維持投与量は 1 回 17.9 $\pm$ 2.8 mg/kg, 残り 2 例は 1 日 1 回 30.6 mg/kg 投与と 1 日 3 回, 1 回 14.4 mg/kg 投与であった。13 例中 8 例は負荷投与も行った。

【考察】ガイドライン上 eGFR 30~80 では初回負荷投与を推奨していないが、3 日目にトラフ値 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を超えるには、20~25 mg/kg 程度の初回負荷投与の必要性が示唆された。また、eGFR 60~80 では 1 日 1 回 20 mg/kg 投与を推奨しているが、1 日 2 回投与方法などの増量を検討する必要があると考える。

【非学会員共同研究者】元林 寛文, 梶谷 健太郎, 山本 舜悟

## 204. 肺炎球菌ワクチン接種推奨への病院薬剤師の関わり

渡辺 智之, 大石 将義, 小林 求

<sup>1</sup>社会福祉法人ワゲン福祉会総合相模更生病院

【背景・目的】高齢者の肺炎死亡率は高い。肺炎球菌ワクチン (以下、ワクチン) の接種が予防に効果を示した報告がされ、国としてもワクチン接種を推奨している。総合相模更生病院 (以下、当院) では病院薬剤師による健康サポートとして入院中にワクチン接種について説明を行っている。今回、当院において病院薬剤師の説明がワクチン接種に与える影響を評価することを目的に現状調査を行ったので報告する。

【方法】2018 年 6 月~2019 年 5 月に当院内科病棟に入院した患者を調査対象とした。調査項目は 65 歳以上の割合、説明を行った患者背景と数、ワクチンの接種患者数とした。

【結果】対象患者数は 867 人、うち 65 歳以上の患者数は 678 人 (78.2%) であった。ワクチン未接種または前回接種から間隔があり、かつ本人又は家族への説明が可能な患者に説明を行い、その数は 29 人 (4.28%), うちワクチン接種した患者は 25 人 (86.2%) であった。

【考察】接種率は 65 歳以上の患者のうち 3.69% と低かった。しかし、説明を行った患者の接種率は 86.2% と高かったため、入院中に薬剤師がワクチン接種の説明を行う事は有効であると考えられる。一方で、説明実施率は 4.28% と低かった。接種率を増加するためには、説明実施率の増加が必要である。そのために入院時のワクチン接種歴の正確な把握、他科への説明対象患者の拡大、家族の来院予定の把握等を行っていくと接種率の増加に繋がると考えられる。

## 209. ジェネリック医薬品におけるオセルタミビル 5 日間予防投与の有効性検討

尾崎 昌大<sup>1,2</sup>, 内藤 久志<sup>1,2</sup>, 坂本 春生<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>東海大学医学部附属八王子病院薬剤科

<sup>2</sup>東海大学医学部附属八王子病院感染制御部門

<sup>3</sup>東海大学医学部附属八王子病院口腔外科

【背景・目的】東海大学医学部附属八王子病院では、院内感染防止目的として院内発生したインフルエンザ対応のため、接触疑いのある患者や医療従事者に対し、抗インフルエンザ薬のオセルタミビルを経済面等から本邦添付文書記載用法と異なる、1 回 75 mg 1 日 1 回、5 日間にて予防投与している。今回、2018~19 年シーズンより院内採用したジェネリック医薬品におけるオセルタミビル 5 日間予防投与の有効性を検討し、今後の院内感染対策活動に役立つ目的にて調査を行った。

【方法】インフルエンザ患者に接触疑いのある患者に対し、オセルタミビル内服状況及び発熱 (38.0 $^{\circ}\text{C}$  以上) の有無等のカルテ調査を行った。また、医療従事者に対し、服用状況及び罹患の有無等をアンケート調査した。

【結果】オセルタミビル予防投与患者 51 例において、服用日数は  $4.24 \pm 1.32$  日であり、服用期間中 8 例で発熱した。インフルエンザ抗体は陰性であった。また、予防投与された医療従事者 58 名にアンケート配布し、有効回答率 82.3% (48 例)、服用日数は  $4.71 \pm 0.85$  日、服用期間中に 1 例 (1.7%) がインフルエンザに罹患した。

【考察】オセルタミビル添付文書記載用法での発症率は、国内第 3 相臨床試験において、1.3% とされている。今回、予防投与を行った全 109 例での発症率は、0.92% (1 例) であり、10 日間予防投与と問題のない結果を得た。また、ジェネリック医薬品においても先発医薬品と同等の効果と考えられた。

【非学会員共同研究者】森 広史

## 210. 患者の行動と抗インフルエンザ薬の予防投薬に関する一考察

富樫 ふみ<sup>1,2</sup>, 千葉 博暁<sup>1,2,3,4</sup>, 田村 彩<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>国家公務員共済組合連合会東北公済病院

<sup>2</sup>感染対策室

<sup>3</sup>AST

<sup>4</sup>薬剤科

【背景・目的】患者同士の接触が一切ないと判断した状況下で、同室者がインフルエンザを発症した。2018/2019 シーズンにおける大部屋患者の発症と予防投薬状況を明らかにし、迅速な予防投薬がアウトブレイク防止に繋がると示唆されたため報告する。

【方法】2018/2019 シーズンの大部屋インフルエンザ発症者と同室者への予防投薬状況から、患者の行動と予防投薬タイミングの関連性についてレトロスペクティブに分析した。

【結果】対象は 6 病棟 11 事例である。11 事例中 9 事例は予防投薬し発症しなかった。残り 2 事例は同室者へ予防投薬しなかったが、1 事例はインフルエンザ罹患が判明した同日に同室者 2 名が発症した。もう 1 事例は患者同士の接触がなく、職員にインフルエンザ様症状者がおらず、予防投薬は必要ないと判断した症例だったが同室者 2 名が発症した。11 事例中異なる 2 事例では同病棟内に免疫抑制剤を使用している患者がおり、同室者ではないが予防投薬し、発症を予防できた。

【考察】今回、ADL が制限されている患者で大部屋内での接触がなく、職員はインフルエンザ様症状者がいない状況下で、何らかの感染対策の破綻によりウイルスが伝播していた。そこで呼吸器症状出現時のサージカルマスク着用と手指衛生の徹底に加え、同室者に対し、リスクアセスメントせず迅速な予防投薬を行うことが重要であり、更に同室者以外の免疫抑制剤使用者に対する予防投薬も検討すべき事項である。

## 213. 市中発症と院内発症の季節性インフルエンザ入院患者における臨床的疫学的相違の検討

穂積 未来, 武藤 義和, 市原 利彦

公立陶生病院

【目的】本邦ではインフルエンザは例年冬季に流行し、入院中の発症における死亡率上昇や入院期間延長と関連があるとされる。しかし、市中発症例と院内発症例の直接の病態の違いに関しては知見が限られている。そのため我々は、当院に入院した市中発症および院内発症のインフルエンザ患者の疫学的臨床的相違について比較検討した。

【方法】2016 年 10 月から 2018 年 4 月の期間に当院に入院し、迅速診断キットでインフルエンザと診断を受けた患者を、入院 48 時間未満の診断を市中発症 (CO: Community-onset) 群、以降の診断を院内発症 (HO: Hospital-onset) 群に分けて診療録をもとに後ろ向きに比較検討した。

【成績】対象は 198 例 (うち CO 群 89 例)、年齢中央値は 74 歳、男性が 127 例 (64%)、149 例 (75%) がインフルエンザ A 型であった。CO 群と HO 群の間の単変量解析においては、発熱からインフルエンザ検査までの時間 (4.5 h vs 2 h)、入院期間 (10 日 vs 9 日)、インフルエンザ後肺炎の発症 (34 例 vs 11 例) において有意差を認めた。また、多変量解析では、インフルエンザ後肺炎の発症に関連する因子は CO 群、高齢者、発症から検査までの時間が長い、CRP 高値であった。

【結論】市中発症で入院するインフルエンザは発症から検査までの時間が長く、治療介入の遅れがインフルエンザ後肺炎の発症リスクとなることが考えられた。入院を要するような例の場合は早期の治療介入が合併症予防に有効である可能性があった。

## 217. フィリピンの環境より分離されたカルバペネマーゼ産生 *Acinetobacter* 属の特徴について

鈴木 由希<sup>1</sup>, 中野 竜一<sup>1</sup>, 中野 章代<sup>1</sup>,

角田 梨紗子<sup>2</sup>, 矢野 寿一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>奈良県立医科大学微生物感染症学講座

<sup>2</sup>東北大学耳鼻咽喉・頭頸部外科

【目的】カルバペネム耐性アシネトバクター (CRA) は、環境からも分離されており、ヒトへの影響が懸念されている。我々はフィリピンの環境水からカルバペネマーゼ産生 *Acinetobacter* 属を分離し、その分子遺伝学的特徴からヒト由来 CRA との関連性を推察することを目的とした。

【方法】2016 年 8 月～2018 年 8 月にフィリピンの病院排水と河川水より 83 検体採取し、mSuper CARBA<sup>TM</sup>にて選択培養した。菌種同定は質量分析と *rpoB* の相同性解析により決定した。薬剤感受性は CLSI に準拠した寒天平板希釈法により決定した。カルバペネマーゼ遺伝子は、遺伝子

解析により決定した。プラスミドの伝達性の評価は、フィルター法による接合伝達試験を実施した。*A. baumannii* については MLST によるゲノム型別を行った。

【結果】20株が *Acinetobacter* 属と同定され、菌種は *A. baumannii* 5株、*A. johnsonii* 4株、他8菌種11株であった。このうち16株がカルバペネムに耐性を示し、すべてカルバペネマーゼ遺伝子を保有していた。NDM-1保有株が14株と最も多く、その他 OXA-58 や OXA-72 も検出された。接合伝達試験の結果、*A. johnsonii* 1株の保有する NDM-1 が *A. baumannii* に  $10^{-3}$  の頻度で伝達可能であった。また MLST の結果、CC92 に属する株はなかった。

【結論】フィリピン環境における CRA の存在を明らかにしたが、ヒト流行クローンである CC92 は認められなかった。耐性遺伝子は、NDM-1 が最も多く分離された。

【非学会員共同研究者】角田 尚紀，中島 一敏

## 219. 神奈川県内で臨床分離された *qnrS* 遺伝子保有 ESBL 産生 *Escherichia coli* 株の分子生物学的特徴

蓮沼 裕也

桐蔭横浜大学医用工学部生命医工学科

【背景】ニューキノロン系抗菌薬は尿路や呼吸器感染症に高頻度で用いられ、*Escherichia coli* における耐性率の上昇が危惧されている。これまで我々は、基質拡張型  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生 *E. coli* における plasmid mediated quinolone resistance である *qnr* の保有率を明らかにしてきた。その結果、*qnr* 保有率は2%程度と低く、現時点で拡散は際立ってはいないものの、選択圧の上昇は拡散を助長する。そこで今回、我々は臨床分離 *qnrS* 保有 ESBL 産生 *E. coli* における分子生物学的特徴を明らかにした。

【方法】使用菌株は神奈川県内で臨床分離された *qnrS* 保有 ESBL 産生 *E. coli* 計4株 (*qnrS1*:3株、*qnrS2*:1株) を用いた。High throughput sequencing には Ion GeneStudio S5 および MinION を用いた。解析は SPAdes によるハイブリッドアセンブリの後、PATRIC RAST にてアノテーションを行った。

【結果】MLST は ST34 が1株、ST131 が2株、ST2179 が1株であった。*qnrS1* の周辺構造は3株とも IS を有しており、日本国内の医療機関で分離されたカルバペネマーゼ陽性 *Enterobacter hormaechei* と類似していた。*qnrS2* の周辺には *floR* を認めた。

【考察】*E. coli* における *qnrS1* の保有は、他の菌種から伝播した可能性を示唆する。また、*qnrS2* の保有は環境や家畜に由来する菌株が関与している可能性があり、今後フロルフェニコールとの共耐性が危惧される。

会員外協力者：石松 尚，角田 拓也，徳岡 由一，久川 聡 ((株) 保健科学研究所)

## 220. 市販鶏肉由来および神奈川県内臨床分離 ESBL 産生 *Escherichia coli* における *floR* 遺伝子の保有状況

小林 美里，蓮沼 裕也

桐蔭横浜大学医用工学部生命医工学科

【背景】*floR* は家畜に用いられるフロルフェニコールに対する耐性遺伝子であるため、ヒト臨床分離株における分子疫学的報告に乏しい。ヒトに使用されない抗菌薬に対する耐性遺伝子を保有する分離株について、その特徴を調べることは環境や家畜からの耐性遺伝子の拡散経路を解明することに繋がる。今回、我々は臨床分離された ESBL 産生 *Escherichia coli* および市販鶏肉由来広域セファロスポリン耐性 *E. coli* における *floR* の保有状況を明らかにした。

【方法】使用菌株は臨床分離株計203株および市販鶏肉由来株計74株を用いた。*floR* は自ら作製した primer を用いて、PCR にて検出した。

【結果】*floR* の検出率は臨床分離株では1.5% (3/203株) であった。3株が保有していた ESBL 遺伝子は、*bla*<sub>CTX-M27-55</sub> および<sub>65</sub> であった。また、Secuence Type (ST) は131, 2003, および2179 であった。一方、市販鶏肉由来株からの検出は6.8% (5/74株) だった。5株のうち1株は *bla*<sub>CTX-M55</sub> を保有していた。

【考察】*floR* 検出率が低かったことは、現時点で、この2つの由来において、*floR* の大きな拡散がないことを示唆する。一方で *floR* を保有する、いずれの由来株からも *bla*<sub>CTX-M55</sub> が検出され、家畜に関連する拡散の可能性が考えられた。また、臨床分離株に ST131 が含まれていたことから、*floR* が世界的クローンにまで広がっていると推察される。

会員外協力者：石松 尚，角田 拓也，徳岡 由一，久川 聡 ((株) 保健科学研究所)

## 221. *Staphylococcus aureus* における ST 合剤耐性獲得に関する検討

佐藤 匠，河村 真人，藤村 茂

東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

【目的】*Staphylococcus aureus* 感染症に対する sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤の投与期間は長期化する傾向が見られ、それによる ST 合剤耐性株の分離頻度の増加が懸念される。今回我々は、*S. aureus* の ST 合剤耐性獲得に関する基礎的検討を行った。

【方法】菌株は *S. aureus* 臨床分離株40株 (MRSA 20株含む) を使用した。耐性獲得試験は試験管法にて行った。すなわち、ST 合剤の希釈系列を含有する Mueller-Hinton Broth (MHB) それぞれに被験菌株を接種し 37°C で24時間培養した。sub-MIC に生残した株を別の希釈系列に植え継ぐ操作を14日間繰り返す。その間の MIC 変化を確認した。耐性を獲得した株を抗菌薬フリーの MHB で14日間植え継ぎ、MIC を毎日確認した。さらに、ST 合剤耐性

株における *dfb* の DNA シークエンスを行った。

【結果】被験菌株に対する 14 日間の ST 合剤負荷によって MIC 値は段階的に上昇し、14 日目において計 18 株 (45%) が耐性を獲得した。この耐性株を抗菌薬フリーで植え継いだ結果、11 株で耐性が 14 日間維持された。また、ST 合剤耐性株は全て *dfb* に変異が確認され、耐性を維持した 11 株では全て F98Y 変異だった。この F98Y 変異は抗菌薬フリーでの植え継ぎ後も保持された。

【結語】*S. aureus* 感染症に対する ST 合剤の長期投与は、*dfb* に wild type に復帰しにくい F98Y 変異を有する耐性株を選択し、ST 合剤耐性株の分離頻度を増加させる可能性がある。

### 223. CTRX 耐性 *N. gonorrhoeae* および CTRX 低感受性 *N. subflava* における *penA* 遺伝子解析

金坂 伊須萌<sup>1</sup>、天野 綾子<sup>2</sup>、小山 英明<sup>2</sup>、松本 哲<sup>2</sup>、勝瀬 (金山) 明子<sup>1</sup>、小林 実詔<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東邦大学看護学部感染制御学

<sup>2</sup>株式会社 LSI メディエンス

【目的】*N. gonorrhoeae* の第 3 世代 cephem 系薬に対する主な耐性機構は、*penA* 遺伝子の大部分が、口腔 *Neisseria* sp. からの自然形質転換によるモザイク変異によるものと報告されている。今回我々は国内で分離された CTRX 耐性 *N. gonorrhoeae* および CTRX 低感受性 *N. subflava* の *penA* を解析し、当該 *N. gonorrhoeae* における CTRX 耐性化要因について検討を行った。

【対象と方法】東京都内の医療機関を受診した男性より分離された淋菌性尿道炎由来 *N. gonorrhoeae* および別のデンタルクリニックを受診した患者唾液より分離された *N. subflava* を試験菌株として用い、各種抗菌薬感受性を測定した。*PenA* 遺伝子のシーケンス解析は既報に従い full-length *penA* の塩基配列を決定し解析を行った。

【結果】*N. gonorrhoeae* は PCG, CFIX, CTRX および CPMX に耐性を示す多剤耐性株であった。*N. subflava* は PCG, CFIX および CTRX の MIC が各々 8.8 および 2 μg/mL と高値を示した。CTRX 耐性 *N. gonorrhoeae* の *penA* においてモザイク様変異が認められた。さらに本モザイク変異は、今回分離された CTRX 低感受性 *N. subflava* の *penA* 下流領域と構造が完全に一致していた。

【考察】今回分離された *N. gonorrhoeae* における CTRX 耐性は、*N. subflava* からの遺伝子導入により生じた可能性が示唆された。CTRX 耐性 *N. gonorrhoeae* の耐性化要因について基礎的検討を加え報告する [AMED 課題番号: 19fk0108062j0002]。

【会員外協力者】志牟田 健 (国立感染症研究所)、大野章、山根 夏枝、伊與田 貴子、大西 真

### 230. 経口吸着炭 AST-120 による大腸菌の薬剤耐性と病原性抑制効果の検討

平川 秀忠<sup>1</sup>、富田 治芳<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>群馬大学大学院医学系研究科細菌学講座

<sup>2</sup>同研究科附属薬剤耐性菌実験施設

【目的】経口吸着炭 AST-120 (クレメジン) は、慢性腎機能障害の進行遅延薬として使用されている。本薬剤は、腸内細菌が産生する尿毒素前駆体となるインドールなどを吸着することで、尿毒素の産生を阻害すると考えられている。私たちは以前に、インドールがシグナル伝達分子として大腸菌の薬剤排出蛋白質および、III 型分泌蛋白質の産生を誘導し、薬剤耐性と病原性を増大させることを報告した。本研究では、インドールを介した大腸菌の薬剤耐性と病原性増大における AST-120 による抑制効果について検討を行った。

【方法】大腸菌 K-12 株および、腸管出血性大腸菌 O157 株を AST-120 存在、非存在下で培養を行い、コバック試薬を用いてインドールの定量比較を行った。薬剤排出蛋白質の発現定量と生存率試験および、III 型分泌蛋白質 EspB の定量を行うことで、薬剤耐性と病原性の評価、比較を行った。

【成績】AST-120 添加群では、産生されたインドールはほぼ全てが吸着されており、インドールによる薬剤排出蛋白質 AcrD と MdtEF の発現誘導が有意に抑制された。その結果 Aztreonam や Fosfomycin, Ciprofloxacin に対する生存率が 5~15 倍低下した。また、O157 株が産生する III 型分泌蛋白質 EspB の分泌レベルも低下していることが観察された。

【考察】以上の結果から、AST-120 はインドールを吸着することで、大腸菌の薬剤耐性と病原性誘導を抑制できることが示された。

### 231. 国内医療機関より分離された VanA 型と VanM 型の 2 つのバンコマイシン耐性遺伝子群を保有する VRE に関する分子生物学的研究

橋本 佑輔<sup>1</sup>、平川 秀忠<sup>1</sup>、谷本 弘一<sup>2</sup>、富田 治芳<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>群馬大学大学院医学系研究科細菌学

<sup>2</sup>群馬大学大学院医学系研究科薬剤耐性菌実験施設

【緒言】バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) は治療オプションの少なさから世界的に問題となっている薬剤耐性菌の一つである。現在までに知られている 9 つのバンコマイシン耐性のうち、臨床上問題になるものの多くが VanA 型と VanB 型である。これらに加え、近年中国ではバンコマイシン (VCM) に対して高度耐性を示す VanM 型 VRE が増加傾向であると報告されている。

【対象・方法】我々は Multiplex PCR によるバンコマイシン耐性遺伝子群のスクリーニングの中で、VanA 型並びに VanM 型バンコマイシン耐性遺伝子群の 2 つを保有す



る *Enterococcus faecium* (AA708 株) を発見した。この株は VCM MIC 値 256 mg/L を示す高度耐性株であった。VCM 耐性以外にも、AMPC, CTRX, MEPM, KAN, GEN, STR, EM, LVFX などの抗菌薬に耐性を示す多剤耐性株であった。VanA 型並びに VanM 型バンコマイシン耐性遺伝子群は、AA708 株が保有する約 143 kb のプラスミド上に存在することが確認された。接合伝達実験からは、臨床にて起炎菌となることの多い *E. faecalis*, *E. faecium* に加え、*E. hirae*, *E. casseliflavus* への伝達性も確認された。

【考察】 $\Delta$ Ala $\Delta$ Lac を末端に持つ細胞壁前駆体を産生する高度バンコマイシン耐性遺伝子群のうち、異なる種類の耐性遺伝子群を併せて保有する株は極めて珍しい。また接合伝達性を有すること、VCM に対して高度耐性を示すことから臨床重要な株であると推察される本株について、研究成果を報告する。

### 234. テジゾリドの長期投与が可能であった骨髄炎の 1 例

大根田 亨, 沢 仁美, 大塚 昌宏

栃木県済生会宇都宮病院薬剤部

【緒言】テジゾリド (以下, TZD) は 2018 年に国内で発売されたオキサゾリジノン系抗 MRSA 薬である。TZD を長期投与された場合の有害事象について、国内での報告はなく、今回 TZD を長期投与した症例を経験したため報告する。

【症例】43 歳男性, ベッドから転落・受傷。右大腿骨に対して観血的整復固定術施行。術後 15 日目, 血液培養陰性・右膝関節穿刺液より MRSA 陽性のため, ダプトマイシン (以下, DAP) 15 日間投与にて治療終了。術後 64 日目, 再度同部位穿刺液培養より MRSA 陽性にて DAP 21 日間投与し, リファンピシン, ST 合剤の内服に切り替えるも薬疹にて治療中断。術後 100 日目, 再度同部位疼痛あり, 手術にて髓内釘再挿入施行。リネゾリド (以下, LZD) 37 日間投与を経て退院。退院後, 再度同部位疼痛にて受診され右急性化膿性大腿骨骨髄炎の診断にて入院。手術にて髓内釘抜去し, 創外固定。右大腿部穿刺より MRSA 陽性にて LZD 15 日間投与。その後 TZD に変更し, 53 日間投与にて疼痛, CRP 改善にて退院。退院後も TZD 70 日間継続し, 合計 123 日間投与にて治療終了。

【考察】LZD にて, Hb 低下, 血小板低下 (15 万/ $\mu$ L 未満) が認められていた。同系統の TZD では LZD にて発現した有害事象はなく, 123 日間の長期投与が可能であった。その他, 消化器症状, 視神経症等を疑う所見は認められなかった。

LZD によって骨髄抑制が認められる症例でも TZD へ変更することで骨髄抑制が悪化せず, 安全に継続投与が出来る可能性があると考えられる。

【結語】抗 MRSA 薬が長期間必要な感染症において, アレルギーや有害事象により経口薬の継続投与が困難な症例

では, TZD が選択肢の一つになると考えられる。

### 239. 詳細な問診・身体診察で診断しえた化膿性脊椎炎に対し, 抗菌薬治療に加え外科的介入を行った一例

亀島 彩<sup>1</sup>, 山本 沙央里<sup>2</sup>, 竹内 一<sup>2</sup>, 鎌田 理紗子<sup>3</sup>, 後藤 健志<sup>3</sup>, 後藤 礼司<sup>2</sup>

<sup>1</sup>総合大雄会病院初期研修医

<sup>2</sup>総合大雄会病院循環器科・感染症科

<sup>3</sup>総合大雄会病薬剤科

【はじめに】高齢者の増加に伴い糖尿病や悪性腫瘍など易感染性患者が増加する中で化膿性脊椎炎は増加傾向にある。診断の遅れは感染の重篤化や遷延を招き, 麻痺や敗血症を引き起こすため, 早期診断, 早期治療が重要となる。しかし, 現代社会では腰痛や後頸部痛の訴えは多く, 発熱を伴わない非典型例もあり, 原因菌を同定し治療を開始することには難渋する。今回, MSSA が起因菌の化膿性脊椎炎の症例を経験したので報告する。

【症例】81 歳男性, 発熱, 腰痛を主訴に救急外来を受診。排尿障害があること, CT で膀胱・尿管の拡大を認めたことから, 複雑性尿路感染症の診断で入院加療となった。尿沈渣で球菌が多数集塊していたため, ABPC/SBT が選択された。上記所見に加え, 第 2 病日に四肢の不全麻痺を認めた。MRI で浮腫を伴う頸髄変性を指摘。以上の所見から化膿性脊椎炎と診断した。入院時の血液培養より MSSA が検出され, 抗菌薬第 5 病日に CTRX に変更した。感染は鎮静化したが, 神経症状が残存したため, 第 36 病日に脊椎固定術を施行した。抗菌薬は 6 週間投与し, 現在は社会復帰に向けリハビリを行っている。

【考察】今回の症例は, 化膿性脊椎炎による排尿障害が原因の複雑性尿路感染症で初療を行った。問診・身体所見から早期に化膿性脊椎炎を疑い, 適切な抗菌薬治療の後, 外科的介入を行うことができた。早期診断, 早期治療が重要であると考えられる。

### 247. CDI に対してフィダキソマイシンとベズロトクスマブを使用した 2 症例について

菅原 浩介, 山崎 翔太

JCHO 仙台病院薬剤部

【背景】2018 年 10 月に CDI 診療ガイドラインが発刊された。当ガイドラインに記載されているフィダキソマイシン (以後 FDX) とベズロトクスマブを使用した症例を 2 症例経験したので報告する。

【症例 1】86 歳男性。胃癌に対して胃全摘術施行。経過中下痢症状が出現, CD トキシン (以後 トキシン) 陽性となりメトロニダゾール (以後 MNZ) による加療で症状軽快し, トキシン陰性確認後退院。翌々日に下痢を主訴に再入院し, 再度トキシン陽性と判明。MNZ で加療するも改善せず FDX へ変更し, 下痢症状は軽快。ベズロトクスマ

ブを投与しその後再発無し。

【症例2】HD歴15年の70歳女性。発熱・体動困難等を主訴に入院。入院2週間前より他院にてAMPC、LVFX等を処方されていた。入院後下痢症状があり、トキシソ陽性と判明。MNZ、バンコマイシン（以後VCM）による加療が行われるも長期間改善を認めずに経過しFDXへ変更。症状改善を認めた後ベズロトクスマブを投与しその後再発無し。

【考察】2症例とも前治療では効果不十分であったが、FDXを使用することで速やかに症状が軽快。治療後半にベズロトクスマブを使用し、現在も再発せずに経過している。FDXはVCM、MNZによる治療抵抗性の症例において有効であったと考えられ、ベズロトクスマブは再発を抑制した可能性がある。今後は適切な投与症例の選択のためにも、各製剤使用後の再発率などのデータ蓄積が望まれる。

## 248. 内視鏡的逆行性胆管膵管造影パスにおける 予防的抗菌薬変更の妥当性検証

森下 啓<sup>1</sup>、鈴木 博也<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東北大学病院薬剤部

<sup>2</sup>東北大学病院感染管理室

【目的】内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）パスにおける予防的抗菌薬をスルバクタム/セフォペラゾン（SBT/CPZ）から、より狭域なセフォチアム（CTM）へ変更した。その妥当性を検討する。

【方法】当院において、抗菌薬の変更前後1年間（2015年11月から2017年10月）でERCPパスが適用された患者のうち、SBT/CPZを投与した症例をCPZ群、CTMを投与した症例をCTM群とした。患者の背景、ERCP後膵炎（Post ERCP Pancreatitis：PEP）の発症率、体温が38℃以上となった患者数（発熱患者数）、抗菌薬の使用日数を両群間で比較した。なお、PEPの定義は医師のカルテ記載があった症例とし、パスの適用前から胆管炎や膵炎などを発症している症例は除外した。また院内の抗菌薬使用密度（AUD）についても検討した。

【結果】対象症例はCPZ群（n=312）、CTM群（n=292）であった。CPZ群とCTM群の年齢の中央値は両群とも68歳、男女比は201/111、178/114であった。予防的抗菌薬の使用日数、発熱患者数に有意差は認められなかった（ $P>0.05$ ）。PEPはCPZ群で12例（3.8%）、CTM群で10例（3.4%）に発生し、有意差を認めず（ $P>0.05$ ）、全例軽症であり保存的加療により軽快した。またSBT/CPZとCTMのAUDはそれぞれ60%減少、90%増加した。

【結論】今回の検討では、ERCPの予防的抗菌薬をCTMへ変更したことで発熱患者数やPEPの発症率は悪化しておらず、変更は妥当であった。

【会員外共同研究者】眞野 成康

## 267. 中指挫創を契機に発症したリンパ管型皮膚 ノカルジア症の1例

本石 寛行

草加市立病院薬剤部

皮膚ノカルジア症は創部から直接感染し膿瘍や結節を伴うことが知られている。外傷を契機とし皮下膿瘍を伴った皮膚ノカルジア症に対して、培養期間の延長による菌種の同定後、外科的処置と抗菌薬併用療法により奏功した症例を経験したので報告する。

症例は94歳、女性。玄関の門柱が倒れて右中指挫傷を受傷した。次第に右中指腫脹を自覚し、その後手背まで発赤腫脹が拡大した。受傷10日後に当院紹介受診となり、洗浄・デブリドメントを実施し、創部培養提出後にセファゾリン（CEZ）を開始した。第4病日に手背に皮下膿瘍が増多したため、切開排膿・デブリドメントを実施し、アンピシリン/スルバクタム（ABPC/SBT）に変更した。第8病日に培養結果がNocardia属、MSSAと判明し、CEZ、ABPC/SBTで改善に乏しかったためアミカシン（AMK）+イミベネム/シラスタチンに変更した。第14病日に菌名がNocardia brasiliensis（N. brasiliensis）と判明したが、院内で薬剤感受性試験が実施できなかったため文献報告を参考にAMK+スルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST合剤）に変更した。その後、局所所見の改善を得たため第29病日に抗菌薬を終了した。術後3ヶ月を経過した時点で再発を認めていない。

ノカルジア属による感染は、通常の抗菌薬治療で改善に乏しく、外傷に伴う皮下膿瘍を認めた場合には培養期間の延長を考慮すべきである。菌種により薬剤感受性が異なるため、菌種まで同定することも重要である。N. brasiliensisによる皮膚リンパ管型ノカルジア症の治療はST合剤が第一選択だが、薬剤感受性試験が行えない場合にはST耐性も一部で報告されていることからST+AMKの併用療法も選択肢の一つになると考えられる。