

第 67 回日本化学療法学会東日本支部総会

会期：2020 年 10 月 21 日～23 日

会場：グランドニッコー東京 台場

会長：石井 良和（東邦大学医学部微生物・感染症学講座）

特別講演

1. 新興感染症の青史—薬剤耐性菌等—

渡邊 治雄

国立感染症研究所

近年、SARS、エボラウイルス感染症、MERS、コリスチン耐性菌などの抗菌薬に耐性を示した薬剤耐性菌感染症、COVID-19 などの新興感染症の発生・伝播、および拡散により起こる健康危害の問題が、医療だけではなく経済的・政治的にも取り上げられ、地球規模の課題となってきている。感染症の発生には、3 要因（微生物、宿主、環境）が絡み合っている。微生物側要因としては、微生物の遺伝子の変化（突然変異、遺伝子組み換えなど）による微生物感染の宿主域の拡大や病原性の増強、および抗微生物薬への耐性に関与する遺伝子変異や遺伝子獲得が挙げられる。宿主側要因としては、各微生物に対する宿主側の感受性状況が感染に大きく影響する。宿主側が、出現した微生物に対しての生体防御能（自然免疫、獲得免疫など）を十分に獲得していなければ、宿主生体内での微生物の増殖が強まる。環境側要因として、気温・気候などの環境の変化が微生物の増殖・伝播等に大きな影響を及ぼす。また、自然環境の破壊等により、ヒトが今まで遭遇してこなかった動物由来微生物に接触する機会が高まる。あるいは都市化による高人口密度化が微生物による感染の拡散速度を高めたりする。近年出現している EID を、それら要因の主な影響から下記の 4 つに分類してみた。(a) 病原体の遺伝子の変化によるものとして、新型インフルエンザ A/H1N1pdm, SARS, MERS, COVID-19 が挙げられる。(b) 病原体遺伝子の変化はないが、新天地（宿主感受性が高い地域）への拡散として、ジカ熱が挙げられる。(c) 開発等に伴う環境破壊により今迄遭遇してこなかった動物由来病原体への暴露として、エボラウイルス感染症が挙げられる。(d) 新規抗菌剤に対する耐性の獲得として、カルバペネム耐性やコリスチン耐性菌の出現が挙げられる。新興感染症の出現メカニズムとして上記のようにいくつかの例を挙げて示したが、今後も新たな病原体の出現や既存の病原体の変異が続くことが予想される。どのようなものがいつ出現するかの予想は難しい。WHO は、2019～2023 年の 5 カ年間の方針書の中で 10 の重要対象疾患を挙げ、その半分を感染症 (Global influenza pandemic, AMR, Ebola, Dengue, HIV) としている。世界の健康危機管理として感染症が最も重要であるとの認識である。また、最近の研究成果によると地球上のウイルスの総数は 150 万種類以上で、その 99.9% 以上が動

物由来であるが、そのうちヒトに感染するウイルスは 260 ぐらいしか知られていないという。今後、地球温暖化、環境破壊などの地球環境の変化等により、ヒトの健康に危害を与える未知のウイルス等の病原体が発生する可能性は高い。それらに迅速に対応するためには、世界規模のサーベイランスの強化と進展する科学技術を利用した、対象疾患の検査法、治療薬や予防法（ワクチン）の開発を迅速に進める基盤を構築しておくことが不可欠である。

2. カルシウムシグナル機構—生理と病態

飯野 正光

日本大学医学部細胞分子薬理学部門

細胞内カルシウム (Ca^{2+}) 濃度は、細胞への信号入力に応じてダイナミックに変化し、様々な細胞応答を引き起こす重要な細胞内シグナルである。受精・発生、筋収縮、分泌、神経回路、免疫など様々な機能を制御しており、 Ca^{2+} シグナルが細胞機能に関与しない細胞はないと言っても過言ではない。病態においても重要な役割を果たし、例えばウイルスに感染したり、細菌の外毒素（膜孔形成毒素）に暴露されると、細胞内 Ca^{2+} 動態が変化して感染に影響することが知られている。細胞内 Ca^{2+} 濃度は、細胞外濃度（血中濃度にはほぼ等しい）に比べて 1 万分の 1 以下に抑えられており、濃度上昇には大きく 2 つの経路がある。一つは、細胞膜を介した細胞外から細胞質への流入であり、もう一つは、細胞内の Ca^{2+} 貯蔵庫（小胞体）から細胞質への Ca^{2+} 放出である。さらに、二つの経路が相互作用するメカニズムもある。また、ミトコンドリア内腔の Ca^{2+} 濃度変化も細胞機能維持に重要であることがわかってきている。 Ca^{2+} シグナルは、様々な蛍光インジケータを用いたイメージング法の開発によって詳細に解析されてきた。その結果、 Ca^{2+} 濃度は細胞内で一様に上昇したり下降したりするだけでなく、細胞内を波状に上昇する Ca^{2+} ウェーブや、周期的な上昇・下降を繰り返す Ca^{2+} オシレーションなど、極めてダイナミックな変化を示すことがわかってきた。このような複雑な Ca^{2+} シグナル動態の生理的意義についても明らかになってきている。さらに最近では、 Ca^{2+} シグナルを生体内で細胞レベルで観測することも可能になっており、生きた動物体内での Ca^{2+} シグナルの働きを目の当たりにして解析することができるようになっている。本講演では、 Ca^{2+} シグナル機構の基本メカニズムを概説するとともに、最新のイメージング法によって明らかになってきた生理及び病態生理機構について紹介したい。

1. β -lactamase problem, past, present, future Galleni Moreno

Centre for Protein Engineering, University of Liege, Belgium

One of the major success of the treatment against bacterial infectious diseases is the use of β -lactam antibiotics. There are effective against a large spectra of Gram positive and Gram negative bacteria and they are poorly toxic for eukaryotic cells. Unexpectedly, its use led to the emergence of resistant bacteria. For example, the first resistant Staphylococcus strain was isolated in 1940 after the extensive use of penicillins. The factor responsible for the resistance was an enzyme able to hydrolyse specifically and efficiently the β -lactam antibiotic. The first β -lactamase (Bla) was discovered. Since then, we know that β -lactamases, are the major resistance determinant for Gram-negative bacteria. The deep sequencing techniques coupled to phylogenetic studies indicated that their origins can be traced back millions of years ago. Structural and biochemical studies showed that their ancestors are presumably DD-peptidases (called Penicillin-Binding-Proteins) involved in the biosynthesis of peptidoglycan. They share a three-dimensional structure and they are mainly active-site serine enzymes.

Up to day, the Bla enzymes are divided in two major families : the active site serine enzymes and the metallo-beta-lactamases. Metallo- β -lactamases need one or two catalytically functional zinc ions. The currently numbering of the characterized Bla is more than 3,000 unique proteins. It is likely (although not formally demonstrated) that they merged from environmental sources, most likely to protect a producing bacterium from attack by naturally occurring β -lactams.

The intensive use of β -lactams in human and veterinary medicine led to the selection of a large set of enzymes able to hydrolyse all the clinically relevant β -lactam antibiotics.

A major number of β -lactamase genes are located in transmissible and the Blas can hydrolyze recently approved cephalosporins, monobactams, and carbapenems.

Some of the most problematic enzymes in the community include extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) and the serine and metallo-carbapenemases. In addition, new enzyme variants continue to be isolated and making more difficult for clinicians and antibiotic researchers to address new challenges in the discovery of new efficient antibiotics.

2. Emerging Candida Infection

Tom M. Chiller

Centers for Disease Control and Prevention, USA

教育講演

1. HIV 感染症 最近の話題

四柳 宏

東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

1. HIV 感染症の疫学：本邦においてはここ数年 HIV への新規感染者は減少傾向が認められる。医療機関に通院中の患者はほぼ全員が抗レトロウイルス療法 (ART) により良好にコントロールされていることが最も大きな要因と思われる。現在でもなお AIDS を発症して診断される患者が 3 割程度と変わらないことが大きな問題である。既に感染している人が検査を受けてもらえる環境の構築が重要である。2. HIV 感染症の病態：通院中の患者の多くで HIV 感染症がコントロールされるようになり、HIV 感染症は一つの慢性感染症となっている。長期予後が改善されるにつれ、免疫の疲弊による悪性腫瘍・自己免疫性疾患、ライフスタイルの問題による各種生活習慣病、HIV-associated Neurocognitive Disorder などが問題になってきている。3. HIV 感染症の治療：治療薬の進歩はめざましく、1 日 1 回 1 錠の薬に加え、1~2 カ月に 1 回の注射による治療も視野に入ってきており、治療効果も高い。効果の高い薬 2 剤の組み合わせにより薬剤の長期投与にともなう有害事象を減らす試みも積極的に行われつつある。4. HIV 感染症の予防：HIV のワクチンの開発が難しいことから “Treatment as Prevention” としてできるだけ多くの人に ART が行われ、日本も含めて多くの国で効果が上がってきている。ワクチンに関してもここ数年着実な進歩が認められる。5. COVID-19 の影響：HIV 感染者で COVID-19 感染症が重症化する報告はない。しかしながら社会の目を気にして生活する感染者、性行動のパターンを考へても感染が起きやすい集団であることは間違いない。COVID-19 感染者に対するスティグマの問題は HIV 感染症に対するものと本質的に同じものであり、社会的な理解・サポートが大切である。こうした点を中心に述べることにしたい。

2. ゲノムレベルで再考する細菌学

大西 真

国立感染症研究所細菌第一部

私が学生の頃学んだ細菌学は (もちろん) 既に確立した学問であった。その時点においても、医学細菌学だけでも莫大な情報が記載されていて、その理解には適切な整理が不可欠であった。一方で、新しい技術を用いた解析アプローチや、細菌学の周辺領域の発展によって芽生えた視点が細菌学に付加され続けている。新しい技術的發展の一つとし

て、ゲノム情報解析があげられる。細菌のゲノムの塩基配列情報を丸ごと読解することが可能となり、その情報は莫大である。その情報を有効に活用して細菌学を捉え直すことが必要かもしれない。

ゲノム（つまり、生物の遺伝情報丸ごと）の塩基配列情報を、比較的簡便に手に入れることができるようになってきた。目的に応じて多様なゲノム解析機器を使うこと、また様々な解析プログラムを使うことで10年前には考えられない発想・着想で、細菌という生物を新しい視点で捉えることが出来るようになってきている。しかしながら、塩基配列、つまり ATGC の並びを眺めているだけではゲノム情報の全てを利用したことにはならない。これまで細菌学が蓄積してきた情報とうまく統合させていくことが、今後益々重要となっていくであろう。

個人的には、細菌学の最も重要な根幹を細菌の分類体系と捉えている。この分類体系をどのようにゲノム情報で捉えなおすことが出来るのであろうか。最もシンプルな活用方法は菌種内の多様性の把握と考えられる。ゲノムレベルでの解析による菌株間の異同を把握すること、特に地理的・時間的な分離情報（疫学情報）を付加した時に、ゲノムレベルでの解析の威力が発揮することになる。また、これまでの細菌学で蓄積してきた情報との整合を実行することで、新しい血清型別法も考案されるようになってきているのも、新しい分類・整理に役立っている。

ゲノム情報で何がわかるのか、そしてそれらをどのように利用することが細菌学をさらにスマートな学問にすることに繋がるのか、本講演では整理してお話ししたいと考えている。

3. 遺跡から発掘された人骨に残存する病原体 DNA の検出：ハンセン病の古病理学から分子人類学への挑戦

鈴木 幸一

帝京大学医療技術学部臨床検査学科

様々な疾患によって、骨にも明確なあるいは微細な痕跡が残る場合がある。遺跡から発掘された人骨に認められるそのような肉眼所見から生前の疾患を診断しようという学問領域は古病理学とよばれ、主に人類学分野で研究されてきた。

感染症もその例外ではなく、手元にある教科書の1つ（The Cambridge Encyclopedia of Human Paleopathology）には、結核などの肉芽腫性疾患だけでなく、細菌、ウイルス、真菌、原虫など実に50以上の病原体による感染症ごとに骨病変の記載がみられる。治療法が全くない時代は、一般の感染症でも凄まじい病態を示していたであろうことが想像される。

そのような知見のあるものは実際の患者の死後に調べられ、別のものは特定の疾患の患者が収容されていた記録のある寺院などの跡地から発掘された人骨を調査するなどし

て得られた。実に細部にわたる骨所見が記載されているが、脊椎カリエスのような明白なものを除き、骨の変化が示す疾患特異性の科学的根拠は充分とは言えなかった。

1993年に結核の痕跡を残す古人骨から、PCR法により結核菌DNAが証明された。分子人類学や分子考古学とも言われる研究領域の始まりである。それらの研究のほとんど全ては、中東からヨーロッパにおける比較的土中の骨の保存状態が良い地域で行われてきた。一方、日本のような火山性酸性土壌では骨の分解が早く、そのような研究は難しいとも思われたが、調べてみると古病理学的にハンセン病と診断された人骨が何例か保存されていることがわかった。

ハンセン病は抗酸菌であるらい菌による慢性肉芽腫性感染症であり、皮膚病変や末梢神経障害とともに、鼻腔や上顎骨が侵食されたり骨膜炎を呈することがある。許可を得てそのような所見が残る部位から微量の骨サンプルを採取し全ゲノム増幅(WGA)の後に綿密に条件を設定したPCRを行うことで、らい菌DNAを検出することに成功し塩基配列も確認した。非病変部からは検出されなかった。ハンセン病患者は古来からスティグマの対象となってきた歴史があるが、これらの患者は他の村人と同じ墓地に副葬品とともに手厚く埋葬されていた。

死者の頭に鉄鍋や挿り鉢を被せて埋葬する「鍋被り葬」は、ハンセン病などの死者から病気が甦ることがないようにするためだという伝承が一部に残っていたが、別の説もあった。我々は、ハンセン病特有の骨病変が認められる鍋被り葬例の病変部かららい菌DNAを検出し、この伝承が正しいことを確認した。おそらく目は兎眼により視力を失い、末梢神経障害で手足の指を失い自活は困難であったと想像される、骨にまで明瞭な病変を残すような進行した患者が存命していた事実は、周囲からの年余にわたる介護の存在を物語っていた。

4. 外気温がインフルエンザウイルスに対する抵抗性に与える影響の解析

一戸 猛志

東京大学医科学研究所感染症国際研究センターウイルス学分野

インフルエンザは我が国では毎年冬に流行し、幼児での脳症や高齢者での肺炎が致死的であり問題となっている。また2019年に武漢で発生した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の年齢別の致死率は、50~59歳で1.3%、60~69歳で3.6%、70~79歳で8%、80歳以上で14.8%であり、高齢者における致死率が高いことが知られている(Wu et al. JAMA. 2020)。高齢者は筋力の低下などさまざまな原因で体温が低下することから、本研究では体温がインフルエンザウイルスに対する抵抗性に与える影響について解析した。マウスを4℃、22℃、36℃で飼育すると、22℃のグループと比較してマウスの体温が有意に低くまたは高

くなることが分かった。次に4℃, 22℃, 36℃で飼育したマウスに致死量のインフルエンザウイルスを感染させると、外気温(体温)が低くなるにつれてインフルエンザウイルスに対する抵抗性も低くなることが分かった。さらにこのインフルエンザウイルスに対する体温依存的な防御効果はI型インターフェロンに依存していないこと、抗生物質で腸内細菌叢を死滅させると、マウスの体温とインフルエンザウイルスに対する抵抗性が低下することが明らかとなった。本講演では体温がインフルエンザウイルスに対する抵抗性に与える影響を解析した最新の研究データを紹介するとともに、さまざまなウイルス感染症で高齢者や基礎疾患を有する者の重症化リスクが高くなる理由について議論したい。

5. 国立感染症研究所のBSL-4施設における活動について

脇田 隆字

国立感染症研究所

国内でBSL-4病原体による感染症が発生した場合には、疑い例の診断、診断法や治療法の開発等の研究、人材の育成などの観点からBSL-4施設の必要性が指摘されてきた。2014年には西アフリカでエボラウイルス病の大規模流行もあり、すでに国立感染症研究所に整備されていたBSL-4施設の稼働が喫緊の課題となった。国立感染症研究所は、地元の理解を得ることに努め、2015年に一類病原体所持施設として厚生労働大臣の指定を受けた。さらに、2021年に延期となったが、東京オリンピック・パラリンピックのマスクギャザリングイベントの開催に備え、輸入感染症対策の強化が求められている。本発表においては、国立感染症研究所BSL-4施設における活動状況について概説する。

6. バイオフィーム関連感染症の抗菌薬適正使用

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

病原性細菌におけるバイオフィームの研究は古くから実施されてきており、各種細菌が固体表面上に高密度に集合する際にQuorum-sensingが働き、菌塊周囲に形成されるものと考えられている。こうしたバイオフィーム形成状態にある細菌は消毒薬や抗菌薬などの暴露から免れることから、医療分野では、病院のシンクや排水管、浴室など水周り環境に長期間定着し、院内感染の原因として問題になっている。このため当初より*Pseudomonas aeruginosa*など環境に定着しやすいグラム陰性菌が研究対象となることが多かったが、その後*Staphylococcus aureus*や*S. epidermidis*などのグラム陽性菌もバイオフィームを形成することが明らかになった。最近では、胃粘液層でしか生菌が確認されない*Helicobacter pylori*もその産生能を有することが報告され、多くの細菌が、それぞれ成分は異なるもののバイオフィームを形成することが明らかになっている。整形外科領域

では、治療に人工関節などのデバイスを用いることがあり、その置換術後に皮膚由来の*Staphylococcus*属が混入し、デバイス関連感染が引き起こされることがある。しかしながら、こうしたケースの多くは、培養検査で起因为菌が発育されないことがあり、そのためバイオフィーム形成状態か否かを特定することが困難となっている。一般に、各種デバイスの表面にバイオフィーム形成菌が定着すると抗菌薬が効きにくくなり、これにより引き起こされる感染症の治療に難渋する。*S. aureus*ではMRSAとMSSAがどちらも起因为菌となることが知られており、メチシリン耐性の有無で、形成されるbiofilmの成分が異なる。このように、デバイス関連感染症では菌の検出が困難かつ、バイオフィーム形成の有無が確認しにくいことから、empiricalな抗菌薬投与を実施せざるを得ない状況にある。こうした場合の抗菌薬選択は、*in vitro*の抗菌力に加え、抗バイオフィーム効果の基礎的成績、さらに各種抗菌薬の併用療法に関するRCTなどの臨床成績を総合的に考えなければならない。バイオフィーム関連感染症の薬物治療において、いわゆる薬の止め時を見極めるのも困難であり、その投与期間が長期化することも少なくない。抗菌薬の長期投与は耐性菌出現の可能性を高めることから、抗菌薬適正使用を推進する上でこうした問題も解決していかなければならない。また、最新の研究から*S. aureus*野生株の中にbiofilm産生量が高いsmall colony variants(SCVs)が含まれていることが明らかになっている。細菌検査室において、こうしたstaphylococcal SCVsの検出は困難であるが、我々はこれらの存在も考慮した抗菌薬の適正使用を考えていく必要がある。

7. 血流感染

光武 耕太郎

埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

感染症診療において「血流感染」は、いわゆる敗血症にともなって生じている病態を指すこともあれば、血管内留置カテーテルが原因となって起こる、狭義の血流感染を意味することもある。臨床的には一般的にみられるものであり、重篤な状態であるもしくは重篤となりやすく、注意深い対応が求められる。

敗血症では感染臓器(感染巣)を考慮し、原因微生物を想定して経験的治療を遅滞なく開始する。感染巣のコントロールが非常に重要であり、カテーテル関連の血流感染が考えられる場合にはできるだけ早期にカテーテルの抜去や入れ替えが推奨されている。

血流感染への対応を俯瞰的に見れば、まず予防が大事であり、血流感染を疑った場合の初期対応:1)救命救急・集中治療領域、2)血液培養提出方法を含む診断、抗菌薬の選択と投与方法—これらは主に感染症医やAST、微生物検査室などがかわる、臓器診断や原因菌診断が得られた時点のより適正な治療への修正や変更、逆に感染のコン

トロールが不十分な場合の対応など他領域・多職種スタッフがかかわった集約的治療が求められる。

本講演では、血流感染の診療のポイントについてお話しする。

8. JANIS, その到達点と今後の展開

柴山 恵吾

国立感染症研究所細菌第二部

日本の薬剤耐性サーベイランスで国が実施しているものとして、厚生労働省院内感染対策サーベイランス (Japan Nosocomial Infections Surveillance, 以下 JANIS) がある。JANIS は統計法に基づく調査であり、感染症法に基づく調査とは別の事業である。薬剤耐性に関するサーベイランスである JANIS 検査部門は 2020 年現在 2,223 病院が参加している。国立感染症研究所が事務局として各病院から提出されるデータを集計、解析し、薬剤耐性菌感染症の発生状況や分離菌に関する情報をホームページ (<https://janis.mhlw.go.jp/>) で公開している。参加病院から提出されたデータのエラーをチェックし、さらに 1 カ月以内に同一患者から分離された同じ菌株は除外した上で、主な菌種について集計を行いアンチバイオグラムを公開している。アンチバイオグラムは全国の集計結果に加え、都道府県別、病床規模別、入院外来別の集計結果も公開している。またデータを国立国際医療研究センターに提供し、ホームページ(薬剤耐性ワンヘルスプラットフォーム, <https://amr-onehealth-platform.ncgm.go.jp/home>) で都道府県別、年齢群、検体別の集計結果を分かりやすい図で見られるようにしている。さらに国立感染症研究所ではこれらの元データをエクセルファイルで提供している (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-lab/2415-amrc/9201-janis-glass-excel-jp.html>)。薬剤耐性は人分野だけでなく、家畜や食品、環境分野でも大きな問題となっており、これらの分野の連携が重要である。2017 年以降、厚生労働省は、国内における人分野、家畜分野の主な薬剤耐性に関する動向調査の結果をまとめた薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書を作成し、ホームページで公開している (https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou_412188.html)。この報告書には、人分野では JANIS、動物分野では動物由来薬剤耐性菌モニタリング (JVARM) などのデータが集約されている。また、これらを見やすくするため、国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンターがホームページ (AMR ワンヘルス動向調査, <https://amr-onehealth.ncgm.go.jp>) で薬剤耐性率の年次推移の図などを公開している。薬剤耐性菌は国境を超えて伝播することから、国際連携も重要である。WHO は薬剤耐性に関する国際サーベイランス Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) を立ち上げ、各国にデータの提出を求めた。日本からは JANIS のデータベースから必要なデータを抽出して提出している。現在、2017~2018 年のレポートが WHO

のホームページで公開されている (<https://www.who.int/glass/en/>)。このセッションでは、JANIS などこれらの動向調査のデータを用いて我が国の薬剤耐性菌の状況を説明するとともに、今後の課題について述べたい。

9. JARBS (Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance) が目指すこと

鹿山 鎮男, 菅井 基行

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

2000 年より厚生労働省 院内感染対策サーベイランス (JANIS) 検査部門が開始されたことにより、検査日、診療科、年齢、性別など菌株分離時における基本的な情報および薬剤感受性試験結果が集計されている。しかし、菌体収集を伴わないことから得られる情報は限定的である。JANIS 収集データと紐付けされた菌体を収集・解析することにより、薬剤耐性遺伝子や病原性に関連した遺伝子、保有するプラスミドの探索、菌株の相同性比較などが実施可能となり、それらは薬剤耐性に関する包括的な病原体情報を得るために必要不可欠である。そこで、AMED 研究により 2019 年 4 月から国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター (AMR-RC) による薬剤耐性菌ナショナル・サーベイランス (Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance: JARBS) が開始された。収集対象菌は開始当初、第 3 世代セファロスポリン耐性大腸菌、第 3 世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌、カルバペネム非感性腸内細菌目細菌、カルバペネム非感性アシネトバクター属菌、血液培養から分離された黄色ブドウ球菌であったが、今年 4 月に string test 陽性肺炎桿菌、カルバペネム耐性緑膿菌、VRE が追加された。収集対象施設は、JANIS 検査部門に参加の 500 床以上の医療機関 (一部 500 床未満の医療機関も参加し、黄色ブドウ球菌の収集は国立病院機構のみ) に呼びかけた。参加表明機関から 2019 年 4 月~2020 年 9 月に分離される菌株を AMR-RC に収集し、薬剤耐性遺伝子等の解析を実施している。収集した全菌株について、PCR 法による薬剤耐性遺伝子の検出を実施するとともに、必要に応じて次世代シーケンサーを用いた全塩基配列の取得を実施中である。これらの菌株を用いて、国内の薬剤耐性菌の分子疫学解析、病原性解析を行うと共に各医療機関に薬剤耐性遺伝子に関するレポートを還元している。収集した菌株は感染研内に設置されている薬剤耐性菌バンクで管理され、日本の薬剤耐性菌パネルの作成に活用されると共にデータベースを公開する。菌株はアカデミアや製薬企業での新薬開発や診断方法の開発に広く利用されることを目指している。

10. 線虫がん検査 N-NOSE の発明と実用化

広津 崇亮

HIROTSU バイオサイエンス

がんの撲滅に最も有効なのは、早期発見、早期治療であ

る。しかし我が国のがん検診受診率は低いままである。それを打破するには、人々の行動を変革させるような新しいタイプのがん検査が必要である。そこで、簡便、安価、全身網羅的ながんのリスクを判定する1次がんスクリーニング検査がスタートにあり、高リスク群が従来のがん検査を受ける仕組みを発想した。しかし1次スクリーニング検査はこれまで存在しなかった。その大きな理由は、高精度と低コストの両立が難しいことにある。早期がんは組織が小さいため、画像やマーカーで捉えるためには機械のスペックを大きく上げる必要があり、結果として高価な検査ができてしまう。そこで低コストを追求するために簡易キットを作ると、今度は高精度を満たせない問題に直面する。そのジレンマを克服するために考案したのが、新コンセプト「生物診断」である。線虫がん検査 N-NOSE は、人工機器より感度が高い生物の嗅覚を利用し、飼育コストが低い線虫を使うことで、高精度と低コストの両立を可能としている。

マーカーとしては、がんの匂いに着目した。人工匂いセンサーは感度、選択性ともにまだ課題が多く、犬は飼育コストがかかって高価な検査になってしまうことから実用化は困難である。そこで我々は線虫 *C. elegans* に注目した。*C. elegans* は犬を上回る 1,200 個の嗅覚受容体を有する嗅覚の優れた生物であり、走性行動を指標として嗅覚の解析が容易である。さらに飼育コストが安価であり、雌雄同体のため掛け合わせの必要がなく、全ての個体が遺伝的にクローンであり、凍結保存により株が維持できる特長がある。我々は線虫 *C. elegans* ががん患者の匂いを尿で識別できることを発見した。その後の証明実験により、尿の中の匂いを感じていることが分かった。最初の精度検証実験では、既存の腫瘍マーカーと比較して感度が圧倒的に高く、早期がんでも感度が変わらないのが大きな違いであった。

線虫がん検査 N-NOSE は、尿を用いるため非侵襲、簡便、安価、高精度、がん種網羅的、早期発見可能といった、1次スクリーニング検査に適した特長を有する。

大学の最先端の技術を社会に広げるためには、発明者自身が先頭に立ち、ビジネスの論理で研究開発費を集め、スピーディーに実用化することが重要と考え、ベンチャーを起業した。実用化には臨床研究によって症例数を増やした時の精度検証が必須である。これまでに 20 近くの医療施設と共同研究を行い、基礎研究時点よりがん検体症例数は約 100 倍となり、多くのがん種に対して早期でも高感度である結果が得られている。また、解析効率アップのための自動解析装置の開発にも成功した。N-NOSE は 2020 年 1 月に実用化し、世界展開に向けた欧米での臨床研究も進んでいる。これら実用化に向けた取り組みについても紹介したい。

11. アウトブレイク対応の実際

金光 敬二

福島県立医科大学感染制御学講座

院内アウトブレイクで特に問題となる微生物として、MRSA, CRE, VRE, クロストリジオイデス・ディフィシル, インフルエンザウイルス, ノロウイルスなどがある。初期にアウトブレイクを認知することは困難だが、感染者 3 例で対応を開始するのと 10 例で開始するのでは、最終的な患者数、その後の対応する業務量、アウトブレイクの社会的なインパクト、終焉までの時間などかなりの差が生じる。よって、「早期に察知する力」においては ICT の手腕が試される場所である。このためには、ICT のメンバーが様々な情報を持ち寄りミーティングで議論することが重要である。最も有用なのが、細菌検査技師が持つ検査情報と看護師が把握する患者情報である。実際にはアウトブレイクを疑った時点で病棟に行き、直ちに感染対策を強化する。しかしながら、協力を得るためには、最低限のデータを収集し、アウトブレイクの疑いがあることを説明しなければならない。強化する感染対策の中には、標準予防策、感染経路別予防策、手指衛生、PPE の使用法、環境消毒、トイレの使用法、患者の個室管理、あるいは患者の移動制限など事例に合わせて考えていく。同時並行的に、疫学曲線、ラインリスト、患者の入退院日、関連する患者の部屋の移動などの調査を行う。また、環境汚染がアウトブレイクに関連している時などでは環境培養も行われる。さらにアウトブレイクの範囲を調査するために、積極的疫学調査（アクティブサーベイランス）を行い感染源、感染経路を考える上で参考にする。収集された菌株については PFGE, MLST, POT 法, WGS などの疫学的マーカーで解析されるが、それぞれ一長一短がある。最近、新しいタイピング法として IR バイオタイパーがあり若干紹介したい。感染制御のどこが破綻していたかが解明され、それに対する対策が適切に講じられれば理論的には患者数は減少するはずである。しかし、実際には種々の理由で結果が捗々しくないこともある。そのような時は、感染対策がどの程度遵守されているのか、保菌者がいないのか、汚染された環境はないかなど再調査になることもある。新たな患者が入院してくるような事例もあり、終焉宣言が出せるまで 1 年以上のこともある。最後にアウトブレイクコミュニケーションについて述べる。アウトブレイクが起こった時は、患者の不安を取り除き、社会に対して説明責任を果たす必要がある。そのためには、速やかな公表、率直な情報伝達、包括性、透明性が求められる。

12. 南極の湖沼底に広がる特異な生態系

伊村 智

国立極地研究所

極限の低温環境というイメージのある南極だが、実は南極大陸が生物に乏しい直接の原因は温度ではない。低温に

より水が凍結するため、生物が利用できる液体の水がほとんど存在しないこと、つまり乾燥に原因がある。地球上の生命は水の存在を前提とした分子で体をつくり、水の存在下で機能する酵素で物質代謝を行う必要があるため、液体の水の存在の有無が、生命の存在を直接左右するのである。南極大陸のほとんどは厚い氷床で覆われており、わずかな陸地は乾燥した沙漠のような状態で、夏の雪融け水に依存したわずかなコケ植物や地衣類からなる植生しか見られない。そんななか、雪融け水が溜まった湖の底には、想像を絶するほどの豊かな生態系が存在することが明らかになってきた。湖の表面を覆う氷は2 m程度の厚さにしかならないため、それ以上の深さがあれば通年で液体の水が存在することになる。湖底は、緑藻や珪藻などの藻類とシアノバクテリアのマットで覆い尽くされ、多様なバクテリアが生息している。その間隙には繊毛虫などの真核微生物や、タムシ、センチュウ、ワムシなどが食植者として住みついている。ミジンコなどの捕食者はほとんど分布せず、また南極大陸全体で湖沼中には魚類は全く見つかっていない。これは、生態系ピラミッドの頂点である捕食者を欠く、極めて特異な生態系であると言える。南極の湖沼生態系を特徴付けるもう一つの構成員は、水生のコケ植物である。南極以外でも、高山の湧水地などの低温で栄養塩に乏しい水中には、コケ植物が群落を形成することはよく知られている。南極の湖沼もこれら同様、コケ植物が湖底を覆うように旺盛に生育していることが多いが、昭和基地周辺の湖沼底では、コケ植物が高さ80 cmにも及ぶ塔状の大規模な植生構造を作っていることが明らかになった。この植生構造は「コケ坊主」と名付けられ、その構造や構成生物群、発達年代などが詳細に調べられてきた。今やコケ坊主は、内部で物質・エネルギー循環系を持つ一つの生態系として認知されるに至っている。近年、南極氷床の下に、もう一つの莫大な生命圏が存在することが明らかになった。氷床表面の気温は零下80度にもなるが、厚い氷床が断熱材となり氷床下に冷気は及ばず、また岩盤からは地熱が供給されるため、氷床底部の温度は零度近くにまでなる。このため南極氷床底部は広い範囲で融解し、融け水の一部が岩盤のくぼみに溜まることで、各所に氷底湖と呼ばれる湖までもが形成されていることが明らかになっている。米国は、滅菌した水を用いた熱水ドリルを使い、2013年2月に小規模な氷底湖から湖水や湖底堆積物の試料を得て、多くの新規バクテリアを報告している。近い将来、南極氷床下のバクテリア生態系の全体像が明らかになっていくことが期待される。

13. 非結核性抗酸菌症—最近の話題—

長谷川 直樹

慶應義塾大学医学部感染症学教室

わが国の結核罹患率は漸減を続けており数年で低蔓延国になることが予想される一方、同じ抗酸菌でも水系や土壌

などの環境菌である非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria : NTM) による感染症 (NTM 症) は人から人に感染しないが、近年各国の疫学調査にて増加が指摘され、特にわが国は世界で最も罹患率が高いとされる。NTM は約200種存在するが、人に感染症を惹起するものは約20種類で、呼吸器感染症が最も多いが、皮膚、軟部組織感染症や、HIV感染などにより免疫機能低下状態に陥った場合には全身播種性感染症を呈することもある。呼吸器感染症は2007年の米国ATS/IDSAからのStatementに従い、胸部画像所見と喀痰培養 (喀痰なら複数回、気管支洗浄液なら1回の菌検出) が診断の基準である。わが国では血清診断が利用できるのも、それを活かした診断基準も検討課題である。呼吸器感染症の起病菌種は国により異なり、わが国では *Mycobacterium avium* と *M. intracellulare* が約90%を占める (肺MAC症) が、近年頻度は低いが難治性である *Mycobacteroides abscessus* complex 症の増加が実感される。肺非結核抗酸菌症の病態についてホストや菌の側面から新たな知見も報告されているが解決すべき疑問は多い。多くは年余に及ぶ慢性経過を辿るが、進行が速く致命的な例もあり、画像所見や培養検査以外に疾患活動性を反映するバイオマーカーの開発が望まれる。治療では一般的に肺MAC症にはマクロライドであるクラリスロマイシンをkey drugとして、抗結核薬であるエタンプトール、リファンピシンが併用されるが、重症例や難治例にはアミカシンなどのアミノグリコシド系薬が併用される。2019年にはアミカシンが、2020年にはアジスロマイシンが保健適用の下で使用可能となりわが国の治療は大きく進歩した。米国ではリボゾーム化AMKの吸入療法が難治例に実施されており、今後わが国での認可が待たれる。感染症である肺NTM症の治療効果判定には喀痰培養の陰性化が用いられてきたが、本症は、呼吸器疾患としては非可逆的慢性気道疾患である気管支拡張症を呈し、近年、肺NTM症は気管支拡張症の原因疾患と捉えられるようになってきた。また、治療で排菌陰性化しても環境常在菌であるNTMは再感染する場合も多く、最近では排菌状態に加えてQuality of lifeなど患者自身が評価する指標 (patient reported outcome) が病状の把握や治療効果の評価に重要と考えられるようになってきた。肺NTM症は一旦診断されたら生涯経過観察を要するが、患者数は明らかに増加しており、病態解明と治療の開発は重要な課題である。

14. AMR 対策における薬剤師の貢献

高松 登

公益社団法人日本薬剤師会

2019年12月、改正医薬品医療機器等法が公布され、薬剤師の役割がより一層明確に示された。薬という「もの」の調剤と供給および管理が主たる業務であった過去から比べ、時代とともにニーズが変化し、現在、薬剤師が担う業務は、処方適正性の確認、処方提案、患者の特性に合わ

せた調剤、服薬指導、投与や服用後のフォローなど多岐にわたっている。今後は、患者のための薬局ビジョン達成、ものから人への転換を見据えて、個々の患者の薬物療法全般について責任感をもってより安全で適正に提供することが重要となってくる。例えば病院では多くの薬剤師が病棟薬剤管理業務を担い、医師の診断や患者の状態を把握して、抗生物質の選択、用量設定から効果判定まで関わるようになり、患者への適正な薬物療法の提供が可能になった。セントラル業務中心から病棟常駐にシフトすることによって、患者に直接接するポジションで責任をもって業務を遂行するようになり、医師をはじめとする多職種から身近なチーム医療の一員として薬剤師の能力が評価され、信頼を得ることに繋がった。病院内の AMR 対策においては病院薬剤師が大きく貢献している。

一方、地域全体での AMR 対策を考えてみると、薬局薬剤師の関与はまだ低いと言わざるを得ない。カルテを共有し連携がとりやすい院内と異なり、処方箋の内容と患者からの聞き取りのみで抗生物質等の処方適否を判断するには限界があり、不確実もしくは少ない情報では正確な判断ができない。

そこで現在、国は医療情報のネットワーク化を推進しており、外部の医療従事者が医療機関のカルテを閲覧可能とするモデル事業も行われている。この仕組みが今後拡がれば、薬局薬剤師がデータを確認して AMR 対策にしっかり取り組むことが可能になる。但し、一朝一夕にその能力を身につけることは不可能であるため、抗菌薬に関する能力の向上を図ることが喫緊の課題である。抗菌薬のうち経口抗菌薬を扱う機会が多い薬局の薬剤師が AMR 対策に積極的に関与することで、ターゲットを絞った治療と服薬期間の短縮にも繋がる。

そして 2020 年は「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020」の最終年となる。成果指数の目標達成が困難な状況にあるなか、ヒト、動物、食品及び環境等における薬剤耐性菌の問題については、適切な抗菌薬選択と適正使用、そして国民に対する AMR 対策の啓発等の推進が今後も必須である。地域の保健衛生にも幅広く関与し、住民の身近な存在である地域薬局薬剤師の行動が活性化することにより、AMR 対策にプラスの効果が生まれることを期待する。

15. ロボットと人工知能で拓くライフサイエンスの未来

夏目 徹

国立研究開発法人産業技術総合研究所

少子化、バイオハザード、ミスコンダクト等々、ライフサイエンスを取り巻く状況は悪化の一途をたどる。本講演では、これらの問題を全て解決し、研究者の個人生産性を飛躍的に向上させる「汎用ヒト型ロボット技術」について講演する。ロボット化の目的は、単に人間が行ってきた作

業を自動化することではない。ロボットの真の価値は、熟練者の技術を可視化・最適化することにより、最適化された技術が、再現共有されることによりロボットの価値は最大化する。近い将来、ロボットと人工知能が研究者を労働から解放する未来について議論する。

シンポジウム 1 続 創薬物語

1. タゾバクタム、タゾバクタム/ピペラシリン 石田 直文^{1,2}

¹T/P ISHIDA Consulting

²株式会社クリニカル・サポート・コーポレーション

TAZ, TAZ/PIPC 誕生の物語である。1) どのようにして TAZ は発明されたか、何故 PIPC を配合相手に選定したか、2) 海外ではどのようにして普及したか、3) 日本でも普及したのは何故か、の 3 つのストーリーをお話する。

1980 年 1 月から β ラクターマーゼ阻害剤開発のプロジェクトが発足した。プロジェクトは、神戸女学院大学の故山辺茂先生、大鵬、カナダの故 Dr.Micetich との共同研究として始まった。当初は、研究の立案から合成、スクリーニングを 5 名程のチームで行った。出発原料を 6APA にしたことから、スルバクタムの 2 β メチル基への修飾に的を絞ったデザインにした。クロルメチル基を入れた化合物を特許出願したが、Bristol の先願となった。その時、合成できていたアジドメチル基にアセチレンを反応させてトリアゾール基を導入するというアイデアが出て、タゾバクタムが合成された。特許は 1983 年 2 月に申請したので、実質 3 年足らずで最終化合物に到達できた。83 番目の合成化合物で YTR830 と命名した。

何を配合相手にするのが良いか。当初は経口剤を中心に評価していたが、原末価格が高く、開発困難が予想された。帝京大学の故藤井良知先生を訪問した時に、ウレイドペニシリンと配合すれば 21 世紀になっても使用される薬剤ができるというサジェスチョンをいただいた。ロンドン病院大の故 J.D. Williams 先生、聖ヨゼフ病院の J. Acar 先生、ケースウェスタン大学の M. Jacobs 先生の研究室で、ESBL 産生菌を使用した評価をしていただいた。1985 年 6 月に京都で開催された国際化学療法学会の時に、データを持ち寄り配合相手を PIPC に決定した。

導出先は PIPC を海外で販売していた American Cyanamid (ACY) にした。1986 年、大鵬としては欧米の製薬会社への初の導出であった。TAZ/PIPC は 1992 年が国際誕生日である。その後 ACY を買収した Wyeth が育薬して、2007 年にはブロックバスター薬になった。1999 年に WHO が出した警告により、emerging pathogen に対するキャンペーンが広く行われた影響が大であったと思われる。

国内では 1:4 製剤であるタゾシン®を開発したが、肺炎の効能を取得できなかった。学会、PMDA とも相談し、海外と同じ 1:8 製剤であるゾシン®を開発することにし

た。これは比率の変更というより、PIPCの用法・用量の変更である。PK/PD理論に基づいて肺炎では投与回数を1日3~4回とし、PIPCの1回投与量をタゾシン®の2倍とした。21世紀に入り、耐性菌対策、抗菌薬の適正使用の観点からICT、ASTの活動が本格的になり、欧米と同様のゾシン®の用法・用量を実践していただける施設が増えたことが、国内でも広く使用されることになった大きな力と考えている。

2. 続創薬物語「ミカファンギン」

藤江 昭彦

日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬事業部 (iD3)

ミカファンギン (商品名ファンガード) は、真菌細胞壁の主要構成成分である1,3-β-グルカンの生合成を非競合的に阻害し、深在性真菌症の主要起因菌であるカンジダ属およびアスペルギルス属に対して抗真菌活性を示す。ミカファンギンの創薬研究は、藤沢薬品工業 (現アステラス製薬) の研究陣によって、福島県いわき市の土壌より分離された真菌 *Coleophoma empetri* F-11899株の培養液中より発見された化合物 FR901379 から始まった。この化合物を出発物質として積極的に誘導体合成を展開し、最終的にカンジダ症、アスペルギルス症に対して優れた効果を発揮するミカファンギンが開発され、2002年、世界に先駆けて国内で販売が開始された。

我々が研究を開始した1989年当時、深在性真菌症の治療薬としては、amphotericin-B、5-fluorocytosine (5-FC)、アゾール系のmiconazole (MCZ)、fluconazole (FLCZ)、itraconazole (ITCZ) のわずか5薬剤のみが使用可能であった。このため、薬効面や副作用面から医療ニーズを満たせる新しい薬剤の出現が強く望まれていた。

抗真菌剤の開発が難しい点は真菌と動物細胞が同じ真核細胞であり、選択毒性の期待される作用部位が限られる点にある。唯一、真菌細胞と動物細胞との大きな相違点は、細胞壁の有無にある。演者らは、細胞壁合成系が抗真菌剤のターゲットになると考え、天然物からスクリーニングを行い、echinocandin様リポペプチド系化合物であるFR901379物質群を単離した。これらは動物モデルで強い感染防御活性を示したが、同時に強い溶血活性を併せ持つことが判明したため、溶血活性に関係していると推察されるアシル側鎖を変換することで、副作用を克服し、より薬効を強めたミカファンギンの創出に成功した。

ミカファンギンは、国内発売後、小児への適応や造血幹細胞移植時の真菌発症予防の効能を追加取得し、2005年には米国、2006年には欧州で承認され、今や深在性真菌症における重要な標準治療薬として世界中で使用されていることは当時の関係者として嬉しく思う。

今回のシンポジウムを通じて、創薬研究の面白さに共感し、薬剤耐性菌に立ち向かってくれる仲間が増え、創薬研究が活性化してくれることを切に願っている。

3. ノルフロキサシン (Norfloxacin)

平井 敬二

杏林製薬株式会社

合成抗菌薬の歴史は、1935年にドマークにより発見されたサルファ剤から始まった。サルファ剤の発見から約30年後の1962年に新しいクラスの合成抗菌薬としてLeshnerによりNalidixic acid (NA) が創製された。このNAの発見がキノロン薬と呼ばれる合成抗菌薬の歴史の始まりである。NAは大腸菌をはじめとする腸内細菌に良好な抗菌力を示し、主に泌尿器科感染症、腸管感染症に使用された。NAの開発以降、抗菌作用の増強、抗菌スペクトル、体内動態面での改良を目指した誘導体の研究開発が進み、Oxolinic acid, Piromidic acid, Pipemidic acidなどのキノロン系抗菌薬が見出された。杏林製薬でも1975年頃から新規キノロン系抗菌薬の創薬研究を開始し、構造活性相関研究によりキノロン骨格の6位にフルオロ基を7位にピペラジニル基を有するAM-715 (Norfloxacin : NFLX) を1977年に見出した。NFLXはNAをはじめとする従来のキノロン薬 (所謂オールドキノロン) に比べ数十倍以上強い抗菌力を示し、グラム陰性菌およびグラム陽性菌に対しても幅広い抗菌スペクトルを有していた。また各種の感染症モデルにおいても強い抗菌力と良好な体内移行性を反映して経口投与で有効性を示した。安全性試験など各種前臨床試験を実施した後、1978年後半から第I相の臨床試験を開始し、その後第II相~第III相の臨床試験を行った。NFLXは、これらの臨床試験においてその優れた抗菌力と主要組織への移行性の良さから尿路感染症、腸管感染症のみならず呼吸器感染症、耳鼻科感染症でも有効性を示し高い安全性も確認された。このようにNFLXは従来のオールドキノロン薬とは異なる薬効プロファイルを示すことから、ニューキノロン薬 (またはフルオロキノロン薬) と呼ばれるようになった。NFLXの発見がきっかけとなり世界中の製薬企業がキノロン薬の研究開発に参入し、数多くの優れたキノロン薬が次々と開発された。今回の講演では、ニューキノロン薬と呼ばれる感染症治療薬の先駆けとなったNFLXの創薬物語をNAからNFLXの発見に至るまでの創薬研究の経緯を中心に紹介し、さらにNFLXの発見がもたらした作用機構、耐性機構など基礎研究面での貢献についても多少触れる予定である。

シンポジウム2 慢性疾患としてのHIV感染症~高齢化とどう向き合うか~

1. 高齢化時代における感染症科医の役割

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

現在、日本では診断されたHIV感染者の多くが拠点病院に通院しているが、生命予後の改善に伴う高齢化により、拠点病院では対処が困難な合併症に遭遇する機会や、居住

地から遠く離れた拠点病院への通院が困難となる事例が増加している。

拠点病院でない医療機関を HIV 感染者が「初めて」訪れると、たいてい大騒ぎになる。

抗 HIV 療法により安定している HIV 感染者の管理において、HIV 感染症に関する専門的な知識は必要ない。HIV に対しては標準予防策でよいことなんて、医学生でも知っている。それでも、「初めて」目の前にすると「できない」。

最前線の感染症科医の役割は、普段の「あたりまえ」を HIV 感染者の診療にもそのまま適用できることを、顔の見える関係の中で実演することにある。

2. 薬剤師の取り組み～慢性疾患としての HIV 感染症～

渡部 智貴

国立病院機構東京医療センター

抗 HIV 薬の多剤併用療法が導入された 1996 年頃を境に、HIV 感染者の生命予後は飛躍的に改善した。月 1 回投与の長期作用型注射剤の登場で、多くの医療従事者が頭を悩ませていたアドヒアランスの確保に関わる問題についても解消されつつある。HIV 感染症がコントロール可能な疾患へと変化してきた一方で、慢性疾患としての管理が必要となり、HIV 感染者の高齢化とそれに伴う長期合併症や併発症への対応が必要となると共に、療養の場が変化しつつあるなどの社会的問題も生じている。変化する医療状況の中で、そのニーズを見据えた支援が求められる。

薬物療法に視点をあててみると、高齢者では併用薬の増加（ポリファーマシー）に伴う薬物相互作用のリスクは評価しなければいけない重要な項目の一つである。HIV 感染症領域の薬物相互作用の確認については古くより英リバプール大学のデータベース（HIV Drug Interactions, <https://www.hiv-druginteractions.org>）が活用されており、添付文書に記載のされていない薬剤に関しても相互作用の可能性を常に考慮して診療にあたってきた。肝炎治療薬との相互作用については、国立国際医療研究センター病院から日本語で簡便に調べられるシステム（<https://www.ddi.ncgm.go.jp>）が公開されており、積極的な活用を推奨している。現在その使用については肝炎治療薬に限定的ではあるが、英リバプール大学のデータベースと類似のシステムで構築されており、より多くの医療従事者が活用するきっかけにして欲しい。薬物相互作用については、その他にも HIV/HCV Medication Guide や各種ガイドラインを活用するなど、継続して安全で効果的な薬物療法を提供できるよう体制を整えていく必要がある。

高齢化に伴う問題としては、療養の場が限られているという現状もある。HIV 感染症の診療にあたっては HIV/エイズ診療拠点病院が中心的な役割を担っていたが、HIV/エイズ診療拠点病院以外の病院での診療数は限定的で、訪問診療等を含めた様々な医療ニーズに対応できるよう体制

を整えていく必要がある。それは保険薬局においても同様である。千葉県 HIV/エイズ診療拠点病院では、抗 HIV 薬を含む処方箋を応需可能な保険薬局の裾野を広げ、病薬連携を推進していくための調査を行った。回答が得られた 58% の保険薬局から応需に関する相談が可能と回答が得られ、そのリストを千葉県 HIV/エイズ診療拠点病院で共有することで HIV 感染者が自身の意志で保険薬局を選定できるよう支援を行っている。調査では保険薬局が抱える問題点（不安や悩み、知りたい情報等）に関しても抽出することができ、保険薬局のニーズに応じた患者情報の共有や勉強会の開催など、より質の高い医療を提供できるよう病薬連携を推進してきた。本演題では、慢性疾患として HIV 感染症に関わる上で必要となる薬物治療に関わる情報を共有すると共に、今後の展望と課題について考えていきたい。

3. 一般医療機関における看護・感染管理

塚田 真弓

東邦大学医療センター大森病院感染管理部

総務省「人口推計」によると我が国は 65 歳以上の高齢者率 28.1% となり、介護・医療を受けている人口が増加している。HIV・AIDS 患者においても日本で初の AIDS 患者は 1985 年に報告されて 35 年が経過し HIV 感染症の治療により、患者の予後が改善され長期に治療を受けた患者の高齢化がおきている。高齢化にともなう問題の 1 つに生活習慣病が増加しているため、看護としては予防するための健康管理について指導を行っている。しかし、糖尿病や腎機能障害などを起こしてしまうケースもあり、インシュリン注射や透析など治療状況によっては針を随時使用する医療を実施する場合もある。HIV 診療をおこなっている病院には針刺し粘膜暴露時の抗 HIV 薬は常備されているが、透析クリニックや高齢者施設などには準備されていないことがあるため、医療従事者が不安に感じて受け入れを拒否してしまう場合がある。当院でもそのような経験があり、近隣の病院にはかかれず遠方の病院に行かなければならないケースがあった。医療従事者の職業感染対策の支援体制を充実させ、どこの医療機関・高齢者施設・透析クリニックなどでも HIV・AIDS 患者への医療提供の継続を目指していける感染管理を目指していく必要がある。

4. 地域連携における課題

小嶋 道子

都立駒込病院

HIV 感染症患者への支援が壁にぶつかる時、その背景には未だ解決していない疾患への無理解や偏見がある。そして今、HIV 感染症の高齢化、慢性化がいわれているが、地域においては課題が多い。

エイズ拠点病院以外の地域医療機関、療養型病床では、人工透析が必要な方の受け入れなどが十分でない現状が未

だ存在している。療養型病床や緩和ケア病棟などでは抗 HIV 薬は出来高算定されるにも関わらず、様々な理由で受け入れをしない医療機関が多数ある。また福祉の現場では、特別養護老人ホームや介護老人保健施設等においても受け入れが十分といえず、一部の民間介護施設が施設ケアの役割を果たしている面が大きい。

これまでエイズ中核拠点病院は、医療機関や地域関係機関向けの研修企画やカンファレンスなどを通じ HIV 感染症の正しい理解と受け入れの推進に努めてきた。しかしこの 10 年間で理解と受け入れが推進したとは言いがたい。一方で、入院や入所がままならないこともあり、在宅療養の受け入れ基盤は整ってきた。例えば東京都では訪問看護ステーション向けの研修にも力を注いできた。現在では訪問診療・訪問看護などは HIV 感染症を理由に導入が行き詰まるということはほとんどなくなってきている。

HIV 感染症患者は家族等周囲に病名を未告知であることが多い。例えば、配偶者には病名告知しても子供達には未告知である場合、病名は告知していてもセクシャリティーについては未告知である場合等、事情がそれぞれ異なっている。患者が「なにを誰にどの程度まで」告知しているのか、そして今後どうしていきたいのかを患者本人の意思を尊重し慎重に協議しなければならない。地域連携においては、特に病名やセクシャリティー告知の取り扱いは重要である。情報共有の目的と意義を十分に吟味し、本人の同意のもと連携を進めていかなければならない。

近年は合併症の増加も指摘されている。悪性リンパ腫等 HIV 関連の悪性腫瘍だけでなく非 HIV 関連悪性腫瘍の増加に注目したい。また高齢化に伴う ADL 低下は通院のアクセスを困難にし、認知力の低下は服薬管理、セルフケア能力を低下させる。HIV 感染症患者は地元医療機関を避け、遠方の拠点病院に通院していることが多いが、悪性腫瘍などの治療のために遠方の医療機関へ通う治療は困難であり、地域医療機関との連携が重要である。

高齢化に伴う様々な課題について様々な立場での共有を図り、今後どのように向き合っていくか考察検証が必要である。

5. クリニックは何かできるか、何が（なぜ）できないか

柳澤 如樹^{1,2}

¹柳沢クリニック

²国立国際医療研究センター国際医療協力局

「抗 HIV 薬の進歩によって、HIV 感染者の生命予後が劇的に改善した」と言われて久しい。多剤併用療法が臨床現場で本格的に使用されるようになってから約四半世紀経つが、この間に抗 HIV 薬の服用錠数や回数は劇的に減少し、今では 1 日 1 回 1 錠の内服が主流となった。一方、生命予後の改善は HIV 感染者の高齢化をもたらし、日常診療では感染症のコントロールだけでなく、心血管障害、非 HIV

関連悪性腫瘍、慢性腎臓病などの合併症にも注意することが重要となった。

東京都立駒込病院で約 15 年間 HIV 診療に携わり、その経験を地域に還元するため、2019 年 10 月から新宿区内のクリニックで HIV 診療を開始した。今まではエイズ中核拠点病院のスタッフとして、医療機関や地域関係機関向けの研修企画やカンファレンスなどを通じ、HIV 感染症の正しい理解と受け入れの推進に努めてきたが、その経験はクリニックのスタッフへの教育等に大変有用であった。診療面においては、治療薬の進歩に伴い、薬物相互作用や服薬アドヒアランスの説明も医師のみで現状では特段困る事例は浮上していない。また、通院患者の中には外国籍の患者も複数名いるが、英語圏の患者らは問題なく診療が可能であり、その他の言語の患者に関しては毎回友人が通訳として来院してくれているため、これも現状としては問題なく経過している。

その反面、大小さまざまな困難がある中で、これまで中核拠点病院で MSW をお願いしていたことで困ることが最も多い。特に免疫障害者手帳や自立支援の申請で浮上してくる様々な事案に関しては、ケースバイケースで対応せざるをえないことも多く、これまでのネットワークを最大限活用して、個別に対処しているのが現状である。また、現在経験はないものの、心血管障害などに緊急に対処が必要な状況や、非 HIV 感染悪性腫瘍の治療などの場合は、中核拠点病院との連携が不可欠である。特に HIV 感染者では非 HIV 感染者よりもこれらの疾患を発症するリスクが高いことが報告されているため、地域中核拠点病院との連携を強化することが最も重要と考える。

クリニックで HIV 診療を開始して日が浅いため、現在は「HIV 診療の高齢化」という課題には直面していない。一方、都内 5 施設で実施した HIV 感染者 2,135 例を対象とした約 10 年前の横断研究では、既に通院中の約 30% が 50 歳以上であった。現在は高齢化が更に進んでいることが容易に予想されるため、今後も様々な立場での情報交換と連携強化が肝要である。

シンポジウム 3 人工物感染における保存的治療

1. 心血管手術における人工物感染

細川 直登

亀田総合病院感染症科

心血管領域における人工物感染は他の部位の人工物感染と大きく異なる特徴が二つある。一つは血管内感染症であること、もう一つは基本的に人工物を置換せずに取り除くことができないということである。人工物感染に対する治療の基本は、人工物を取り除き抗菌薬治療を行うことである。血管内感染症では、起炎菌が血流中を流れて全身に分布するため、確実な殺菌の治療を行い、無菌の状態を取り戻す必要がある。心内膜炎に関しては、抗菌薬が存在しな

かった時代では、死亡率は100%に達する病態であり、抗菌薬治療においては無菌の状態を達成する必要がある。そのためには、抗菌薬治療だけでなく、細菌が接着している人工物の除去が必須ともいえる。しかし、人工血管、人工弁に関しては手術侵襲も大きく、また、取り除くだけでなく、必ず新しい人工物に置換しなければならないため、人工物の除去が実現不可能な状況が起こりうる。そのような場合には抗菌薬治療のみで保存的治療をせざるを得ない。このような状況の場合、これで良い、という完全な治療方法は確立しておらず、感染症を起こした微生物や、人工物の状況、ホストの状況に応じて、ケースバイケースで治療戦略を立てる必要がある。

保存的治療は、起炎菌を同定し、感受性がある抗菌薬の中から第一選択となる標準的な抗菌薬で治療を開始し、血流中の菌の消失を確認し、最低4~6週間の静注抗菌薬治療を行う。それに引き続き多くの場合は再発（人工物に付着して残っている菌による感染症の再発）を防ぐために chronic suppression と呼ばれる、長期の抗菌薬投与を行う。これは場合によっては一生抗菌薬を使用し続ける必要がある。

抗菌薬治療の期間が長期に渡るため、抗菌薬の選択には、微生物の同定が必須である。微生物の同定なしにこのような状況で治療を組み立てることは極めて困難である。初期治療が奏功しなかった時には次の方針を立てることができない。偶然うまくいったとしても、治療に引き続いて行う chronic suppression では一生静注抗菌薬を使用することは事実上不可能であり、経口抗菌薬の中から有効なものを選択する必要があるが、起炎菌が不明な状態での選択は困難である。

ルーチンで行われる細菌検査で起炎菌が判明しない場合、broad-range PCR を利用した 16S rRNA のシーケンス解析など、特殊な方法で微生物が同定できることがある。これは感染症の専門家と微生物検査の専門家の協力が不可欠であり、そのための準備が必要である。検体が採取できなければ検査はできないため、外科や、放射線科との協力が不可欠である。

本シンポジウムでは保存的治療を行うために必要な検体採取、起炎菌同定、抗菌薬選択について絶対的な正解がない中での治療について議論する。

2. 整形外科領域における人工物感染バンコマイシン局所投与の有用性と安全性について

辻 健太郎¹、木村 聡一郎²、関口 昌之¹、
飯田 泰明¹、石井 良和²、館田 一博²、高橋 寛¹

¹東邦大学医療センター大森病院整形外科

²東邦大学医学部微生物・感染症学講座

近年の整形外科手術の進歩はめざましく、低侵襲手技の確立、コンピュータや最新の機器を用いた手術の開発、人工物の改良により手術成績や患者満足度は格段に向上して

いる。しかし人工物使用後の感染は、大きな合併症の一つであり、手術患者の高齢化、易感染性患者に対する手術件数の増加により感染数は増加傾向にある。術後感染が発生すると、抗生剤投与期間や入院期間の長期化、人工物除去や二次的再置換術などの繰り返しの手術やリハビリテーションの遅れに繋がり、患者に対して精神的にも大きな不利益を与える。結果的に罹病率、死亡率、医療費の増加をもたらす。そこで人工物感染の予防として、抗菌薬の投与が推奨される。整形外科手術後の感染の原因菌として黄色ブドウ球菌や表皮ブドウ球菌が多いため、第一および第二世代セフェム系薬の抗菌薬が予防投与される。しかし、近年では MRSA の占める割合が大きく、バンコマイシン (VCM) の予防投与が推奨される。VCM の点滴による全身投与は、抗菌薬が局所に行き渡らないなどの問題点がある。現在、脊椎手術を中心に手術部位感染の予防を目的とした VCM 局所散布 (VCM パウダー) の有用性が広く検証されている。VCM パウダーは手技が容易であり、高い予防効果が期待され、多くの研究が行われるようになり、その有用性が報告されている。しかし、感染発生率に差がないとの報告もあり、その有用性については証明されていない。また VCM パウダーは、高濃度がゆえに有害事象についても報告されている。これまで報告されている有害事象には漿液貯留、腎障害、一過性聴覚低下やアナフィラキシー、骨形成阻害などがあるが、十分に解明されていないことが指摘され、エビデンスの質が低いことが報告されている。VCM パウダーの濃度は、十分に予防または治療できる濃度であると考えられるが、われわれ整形外科医が懸念していることは、成人脊柱変形や再手術などの多椎間固定手術で骨移植を要する手術に、VCM パウダーによる骨形成阻害で生じる偽関節の発生である。偽関節により人工物が折損し、疼痛や alignment 不良を引き起こす可能性がある。VCM パウダー量は、1~2 g の報告が多く、中には 0.5 g や 6 g の報告もあり、濃度や投与量についての評価や報告は少ない。我々は、臨床で使用する VCM 濃度を設定し、ある濃度以上になると骨芽細胞へ細胞毒性を示すことを確認した。また、VCM による細胞毒性は、骨粗鬆症薬の活性型ビタミン D3 を併用することにより緩和することを確認した。本発表では、整形外科領域における人工物感染において VCM パウダーの有用性と安全性について言及する。

3. 抗菌薬長期投与における問題点 西 圭史

杏林大学医学部付属病院医療安全管理部感染対策室

抗菌薬治療には始まりがあれば終わりもある。始めたときに終わりが見えていることが望ましいのは言うまでもない。しかし、診断後に始まった感染症治療において、明確な投与期間が定められている疾患は少ない。そのため解熱したから、CRP が下がったからと抗菌薬の投与を超短期

間で終えてしまう場合、再燃や再発が起こらないように継続を奨める。また再燃や再発の可能性を考えた結果が抗菌薬を漫然と継続する長期投与になるケースに対しては、薬剤耐性や副作用を未然に防ぐために終了を奨める。短すぎても長すぎても問題点が生じることになるが、近年は抗菌薬の投与期間を短期にする試みがある。

- ・市中肺炎は、3～5日と7～10日で同等
- ・骨髄炎は、42日と84日で同等
- ・軟部組織感染症は、5～6日と10～14日で同等

上記の報告 (PMID: 29370317) のように、疾患ごとにある程度の投与期間の目安があればよいが、それが無い場合、「炎症反応が・・・」というアセスメントにより投与期間が左右され長期投与になっている症例を目にする。近年、前出のCRPに変わりPCTを指標にすることで、投与期間を短期化する検討がいくつか行われている。敗血症患者におけるPCTの測定は抗菌薬の投与期間を短期にすることにつながり、抗菌薬投与の可否の判断にもなると報告 (PMID: 28114931) されている。では、インターロイキン6の測定は何をもたすだろうか。CRP, PCT, インターロイキン6, どのバイオマーカーを用いれば適正な投与期間の治療となるだろうか。今後の報告を待ちたい。

本題に立ち返るが、診断が正確でなければ治療期間が短期でよいのか定まらない。比較的よく血液培養で陽性になる腸球菌にNOVAスコアを用いることで感染性心内膜炎を否定できれば、抗菌薬の投与期間が短期化できることもある (PMID: 25381321)。また、人工関節や固定器具の感染を含む骨感染症に対して、感染症医がバイオアベイラビリティや感受性結果を考慮して最適な抗菌薬を選択すれば、経口抗菌薬と静注抗菌薬で治療失敗に差はなく、投与期間は変わらないが入院期間は経口抗菌薬の方が短期でメリットが大きい (PMID: 30699315)。

女性の非複雑性腎盂腎炎やドレナージが効いている胆嚢炎は7日間の短期投与でもよいとされるが黄色ブドウ球菌の菌血症においては、やはり4週間の静注抗菌薬が必要とされる。抗菌薬が長期投与になる背景には短期で終了できない理由が潜むはずであり、投与期間が長期に及ぶと有害事象が増え耐性菌の検出に影響を及ぼす。

本シンポジウムでは抗菌薬を長期投与する理由、短期にできない理由、長期が必要な理由を挙げて適正な治療期間を考えてみたい。

4. バイオフィーム感染症の制圧に向けた基礎研究と応用展開

杉本 真也^{1,2}, 金城 雄樹^{1,2}

¹ 東京慈恵会医科大学医学部細菌学講座

² 東京慈恵会医科大学バイオフィーム研究センター

細菌は固相表面に付着し、核酸・多糖・タンパク質などから構成される菌体外マトリクスに覆われながらバイオフィーム (菌の集合体) を形成する。バイオフィームが体

内留置型医療デバイスなどの表面に形成されると、内部の菌は抗菌薬に抵抗性を示し、生体の防御機構からも逃れやすくなる。そのため、バイオフィームが関連した感染症 (バイオフィーム感染症) の治療は困難であり、感染源であるデバイスを除去するほかに有効な治療法が存在しないのが現状である。米国NIHによると、感染症のおおよそ80%にバイオフィームが関与すると推定されており、効果的な予防・治療法の開発が急務である。このようなバイオフィーム感染症を制圧するためには、バイオフィームの形成メカニズムを理解し、それにもとづいて、重要な因子を狙い撃ちにするといった効率的な制御法の確立が重要である。このような背景のもと、慈恵医大では、2015年にバイオフィーム研究センターが設立され、臨床講座と基礎講座が連携してバイオフィーム感染症の制圧に向けた研究を推進している。具体的には、(1) バイオフィーム形成における分子メカニズムの解析、(2) バイオフィームの新規観察技術の開発、(3) バイオフィーム阻害薬の開発に向けた創薬基盤研究を行っている。また、(4) 臨床において患者から摘出された医療デバイスに形成されたバイオフィームに含まれる細菌種を解析することで、バイオフィーム形成における各細菌の役割と疾患との関連性を解明し、バイオフィーム感染症に対する治療法・予防法の考案を目指している。本講演では、黄色ブドウ球菌と大腸菌などのバイオフィーム形成メカニズムとその制御法について、これまでの基礎研究で得られた最新の知見を紹介したい。

シンポジウム 4 研究的視点から再考する薬剤師業務

1. 研究的視点から再考する薬剤師業務—大学 (大規模) 病院の立場から—

浜田 幸宏

東京女子医科大学病院薬剤部

日常の臨床業務の中で臨床 (薬剤師) 家として成長するためには、治療の成功または難渋した際など、参考書を読み、文献検索を行い、先輩や上司さらには他職種に報連相 (報告・連絡・相談) することを習慣づけることは重要なことである。この成長の中で発生する疑問や悩みがクリニカル・クエストであり、これらを解決するための手段にリサーチクエストを用いて構造化することで研究テーマが明確になる。これを“感染”に置き換えると治療と制御に大別できる。

本シンポジウムのトップバッターとして、薬剤師の臨床業務に活かすためのコツ、方法論、成果を大規模病院としての立ち位置も鑑みながら概説する。

INFECTION CONTROL, 28 (1) 75-78, 2019.

2. 研究的視点からの薬剤師業務の再考—中規模病院における取り組み事例—

佐村 優^{1,2}

¹医療法人社団緑成会横浜総合病院薬剤科

²慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

研究的視点から薬剤師業務を再考して、質の高い業務体制を構築し、質の高い薬物治療を提供するためには、日々の業務で生じる何気ないクリニカルクエストをリサーチクエストとして具体化し、検証することが重要である。感染領域における薬剤師業務では、近年、特に推進の求められている抗菌薬適正使用支援が重要な役割を担っている。一方で、抗菌薬適正使用支援の現状と課題は各施設で異なるため、それぞれの状況に合致した対応が必要となる。そのような場合には、日々の業務におけるクリニカルクエストをリサーチクエストに落とし込み、関連するプロセス指標やアウトカム指標を数値化して分析し、その結果を用いて自施設の傾向や抗菌薬適正使用支援における薬剤師の介入効果を評価することで、自施設の改善すべき課題を明確化することができる。また、日々の抗菌薬適正使用支援を通じて、TDMの対象とならない抗菌薬の最適投与方法、添付文書の用法用量の妥当性なども研究的視点から薬剤師業務を再考する機会となり得る。

横浜総合病院は300床の中規模病院で、感染症専門医が不在の施設である。当院では、2012年度から病院長の指示の下で薬剤師主導型の抗菌薬適正使用支援を開始した。また、その業務を通じた効果と課題を検証する目的で、黄色ブドウ球菌菌血症、真菌感染症に対するプロセス指標、アウトカム指標を検証し、学会発表、論文投稿を通じて、自施設に対応した業務の再考を行ってきた。

さらに、当院は高齢者の多い地域であるため、高齢者を中心とした特殊患者集団に対する添付文書の妥当性、抗菌薬の最適投与方法に関する疑問を抱えていた。そのため、当院では、大学との共同研究の下で、2017年から高齢者の慢性腎臓病患者におけるダプトマイシンの薬物動態解析および最適投与方法の検証を開始し、その結果をもとに自施設におけるダプトマイシンの投与方法の見直しを行い、質の高い薬物治療の提供を試みている。

一方で、中小病院でこのような研究を行う場合、研究計画書の作成方法、学会発表、論文投稿などに精通した薬剤師がいない場合も多いため、ハードルが高くなる傾向にある。そのため、当院では、非常勤の感染症専門医や大学との共同研究を行うことで、問題解決を図っている。

本シンポジウムでは、このような当院での取り組みから、中規模病院でも実践できる研究的視点からの薬剤師業務の再考について考えていきたい。

3. 研究的視点から再考する小児領域での薬剤師業務

諏訪 淳一

東京都立小児総合医療センター薬剤科

東京都立小児総合医療センター（当院）は561床を有する日本最大の小児専門病院である。39の診療科により様々な小児疾患に対して専門的な治療が行われており、薬剤師も病棟薬剤業務を中心に薬物治療に対して積極的な関わりを行っている。特に小児集中治療室（PICU）では、サテライトファーマシーが設置され人工呼吸器や体外式膜型人工肺（ECMO）、持続血液濾過透析（CHDF）などを必要とする重症小児患者に対して薬学的管理を行っている。また、病院全体を対象とした抗菌薬適正使用プログラム（ASP）を積極的に行っており、感染症科医、臨床検査技師、看護師などと協力して様々な取り組みを行っている。どちらの業務においても、薬剤師の役割の一つとして薬物治療モニタリング（TDM）が医師から求められており、特にバンコマイシン（VCM）のTDMに関するニーズが非常に高かった。薬剤師業務としてVCMのTDMを行うにあたり、開始当初は限られた担当者がソフトウェアに入力して得られた値をそのまま医師へ伝えるのみであった。しかし、より精度の高い提案を行うためには、小児におけるVCMの薬物動態の特徴を理解し、年齢、病態、腎機能など様々な要因を考慮したうえで医師へ提案することが必要であった。そこで、研究的視点に立ち、VCMの使用状況調査からはじめ、投与量と血中濃度の関係、腎機能障害の発現頻度、ソフトウェアの予測精度、治療効果と血中濃度、AUCの関係、ECMO、CHDF施行下での薬物動態の変化などを明らかとした。さらに、ソフトウェアで使用されている小児の母集団パラメーターは腎機能を反映していないという問題点があることから、大学研究室と共同で腎機能を考慮した母集団モデルの構築を行った。これらの結果を利用することにより、TDM業務は開始当初と比較してより精度の高いものとなり、また、どの薬剤師でも行うことができるものとなった。また、ASPの取り組みに関しても研究的視点から評価を行っており、病院全体における広域抗菌薬の削減と感染症死亡率、薬剤感受性率の関係を明らかにして報告している。また、血液腫瘍患者、PICU患者、外来患者など特定の小児患者群を対象としたASPの効果についても報告している。本シンポジウムでは、当院で取り組んできた薬剤師業務における問題点を研究的視点から明らかにし、それを改善につなげていくプロセスについて実例をもとに紹介し、薬剤師業務を再考するきっかけを共有できればと考えている。

4. 救急領域の立場から

添田 博

東京医科大学病院薬剤部

救急領域における感染症では、敗血症のように感染症そ

のものが重症な場合と外傷や熱傷などの重症な病態に感染症が合併する場合がある。このような重症病態における感染症の治療に際して考慮しなければならない因子として、高度な侵襲に起因した体内動態の変動が挙げられる。

重症病態に伴い、過大腎クリアランス (Augmented renal clearance : ARC) や急性腎障害 (Acute kidney injury : AKI) だけではなく、分布容積の増大や低アルブミン血症などに伴うタンパク結合の低下により、 β ラクタム薬やバンコマイシンといった水溶性の腎排泄型抗菌薬の血中濃度変動する。特に ARC においては、抗菌薬の血中濃度が低下することから、治療効果が低下することが報告されている。そのため、バンコマイシンなどの既存の TDM 対象薬剤以外にも、 β ラクタム薬の血中濃度測定が試みられている。

動態変化を捉える場合、患者の状態から推定していくことになるが、AKI は尿量の変動や血清クレアチニン値の推移により推定できることもある。一方で、ARC に関してはクレアチニンクリアランス $130 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 以上の状態とされており、いくつかの推定方法が提案されているが、ARC を正確に特定することについては、検討が続けられている。

このように、救急領域における感染症治療においては、病態に伴う薬物動態変動に対して、薬剤師として抗菌薬の投与量や投与方法をどのように設定するかがポイントとなる。

5. 研究的視点から再考する TDM 業務 辻 泰弘

日本大学薬学部薬剤師教育センター

臨床薬物動態学は、生化学的および生理学的な患者の情報 (年齢、性別および血液検査値等) を定量的に組み込み、薬物の吸収、代謝、分布および排泄について、薬物速度論モデルを利用して予測・説明するものである。治療薬物モニタリング (Therapeutic drug monitoring) は、臨床薬物動態学が基本となっている。演者が薬剤師として勤務を始めた 2000 年前後では、複雑な公式やプログラムを理解できる薬剤師が TDM を担当することが多く、TDM は職人芸的な要素が強いと言われていた。一方、私たちは誰も体内に存在する「真の」薬物濃度を知ることは出来ない。得られる値は、各種分析機器を用いた定量分析による「測定値」だけである。測定値には、採血者による誤差、検体の保存方法による誤差、分析機器による誤差、測定者による誤差など、様々な誤差が含まれている。そこで、測定の精度を担保するために、バリデーションを行い、比較的精度よく測定できる濃度の最低値を定量下限 (Lower Limit of Quantification : LLOQ) として設定する。得られたデータの中には、定量下限以下の値 (Below the Quantification Limit of assay : BQL) が存在することがある。データに対して BQL が少ない場合、単純に無視してしまっても大

きなバイアスは生じないが、BQL が多い場合には、測定値の分布において LLOQ より低値側だけを無視することとなり、バイアスが生じてしまう。精度よく解析を行うためには、得られたデータだけではなく、欠測値や BQL の取り扱いにも留意するべきである。すなわち、我々の扱う“データ”は、真値ではなく、必ずばらつきが含まれている。これは、予測値だけではなく定量分析による測定値も同様であり、得られたデータを臨床研究および個別化投与へ応用する際には、様々なばらつきを考慮した上で判断すべきである。これらのばらつきについて理解するためには、薬物血中濃度測定や PKPD 解析の基本的な原理や特徴についての知識が必要である。しかし、分析技術の向上や TDM ソフトの普及により、機械的作業により結果が得られるため、“結果が得られるまでの過程”に対する認識や基礎的知識が疎かになりがちである。私は TDM に携わる薬剤師にとって、感覚的な理解ではなく、科学的に理解することは重要であると考えている。本発表では、測定から投与設計シミュレーションまでの TDM に関わる基礎事項を一つ一つ振り返りながら、将来の TDM の在り方について私見を述べる。

シンポジウム 5 難治性感染症 私はこう治療する

1. 小児急性脳症への免疫学的アプローチ—炎症から脳を護る—

山中 岳

東京医科大学小児科・思春期科学分野

小児の急性脳症は最も予後不良な疾患のひとつである。本邦では年間約 1,000 例の患者が発症し、決してまれな疾患ではないにもかかわらず、未だに確立した治療法がない。ウイルス感染に伴うものが多いが、細菌が原因となることもあり、これらの感染症を契機にけいれんや意識障害にて発症する。症候群分類としては、急性壊死性脳症、可逆性の脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症 (MERS)、けいれん重積型急性脳症 (AESD) などがあるが、4 割は分類不能である。急性壊死性脳症は、両側対称性の浮腫性壊死性病変を特徴とし、サイトカインストームが主な病態とされる。多臓器不全を併発し、約 3 割は死亡し、6 割に後遺症を残す。MERS は脳梁膨大部の一過性病変を特徴とし、典型例は自然経過で治癒し、予後はきわめて良好である。急性脳症の中で最も頻度が高く、注目されているのが AESD である。発熱とともにけいれん重積にて発症するが、一時的に意識は改善傾向を示す。3~4 日後に再度けいれんが群発すると共に意識障害と脳 MRI 異常所見を呈す。病態は興奮毒性による大脳皮質神経細胞の遅発性細胞死が示唆されている。死亡率は 1% と低いが、後遺症を約 70% に残す。発症早期には熱性けいれん重積との鑑別は極めて困難である。小児のけいれん性疾患の中で最も予後良好とされる熱性けいれんの発症率は 2~8% で、将来的に 0.5~1%

はてんかんを発症する。一方、熱性けいれんの約3割を占める複雑型熱性けいれんでは1~2割にてんかんを発症する。また、有熱時けいれん重積を反復し、発達遅滞を呈するDravet症候群というてんかんもある。Dravet症候群は感染や入浴などの熱がてんかん発作を誘発し、さらに急性脳症を合併しやすい。上述の通り、有熱時けいれんを主症状とする小児の代表的な中枢神経疾患として急性脳症、熱性けいれん、Dravet症候群が挙げられるが、病態、予後は様々であり、疾患群内あるいは疾患群間の線引きも曖昧である。てんかんを来す熱性けいれんもあれば、後遺症のない急性脳症もある。演者らはこれらの鑑別に主眼を置き、診断の特異的バイオマーカーを探索してきたが確立したものは見出せなかった。重要なのは診断することではなく、後遺症を防ぐことである。診断することに拘らず、病態の把握に基づき治療することがより良い予後に結びつくかもしれない。現在演者は、これら疾患の共通の糸口のひとつとして「炎症」に注目している。炎症の過程で重要な役割を担うサイトカインは急性脳症だけではなく、てんかんや熱性けいれんにも関連することが明らかになりつつある。“炎”をいかに鎮めるかを探求することが後遺症の克服につながると信じている。本講演を通して、炎症の糸口となる「感染」の専門家である皆様に小児の中枢性疾患に興味を持っていただき、忌憚のないご意見を是非いただきたい。

2. 非結核性抗酸菌症

佐々木 結花

国立病院機構東京病院呼吸器センター呼吸器内科

非結核性抗酸菌 (Nontuberculous Mycobacteria : NTM) による感染症は、肺、リンパ節、皮膚、播種型など多くの臓器に及び、肺と肺外に大別される。汎用されている治療指針は、2012年の日本結核・非結核性抗酸菌症学会非結核性抗酸菌症対策委員会及び日本呼吸器学会感染症・結核学術部会による「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2012年改訂」、2007年の米国呼吸器学会・米国感染症学会による「Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Disease」、2017年の英国呼吸器学会による「British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD)」である。

本邦では、NTM肺感染症患者数が菌陽性肺結核患者数を超え、2014年は人口10万人当たり14.7と推計できること、検査機関提出検体数から推定される2012年、13年の有病率は24.0であること、レセプト解析より2011年の本邦の人口10万人当たりの罹患率は8.6、有病率29.0と推定されることなど、疫学研究の成果でNTM患者数の増加や特徴が明らかとなった。

本邦の治療指針には *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症、肺 *M. kansasii* 症の標準化学療法が示されている。日本結核・非結核性抗酸菌症学会の申請により、2019

年にアミカシン (AMK)、2020年にアジスロマイシン (AZM) が審査事例という形であるが保険診療でNTM症に投与可能となり、標準化学療法の更新が期待されている。海外では、軽症肺MAC症患者に対し週3回隔日投与を行う3 times a week (TIW) therapyが行なわれている。現在、国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科中川拓先生を中心として試験が進行中である。

現在 *M. abscessus* (Mab) 症治療に難渋する 경우가少ない。海外ガイドラインの基軸はイミペネム・シラスタチン (IPM/CS)、AMK、CAMないしはAZM投与であるが、IPM/CSは本邦では保険適応がない。またNTM症のキードラッグであるCAMの感受性は、Mabの亜種によって異なる。Mabは *M. abscessus* subsp. *abscessus* (*M. abscessus*)、*M. bolletii*、*M. masillense* の3亜種に分類される。マクロライド耐性を誘導する *erm* (41) 遺伝子を有する *M. abscessus* は、CAM投与開始後にCAM耐性が発現する。*erm* (41) 遺伝子を欠失している *M. masillense* および他MabはCAM感受性を示す。ペプチジルトランスフェラーゼをコードする *rrl* 遺伝子の point mutation を獲得したMabは治療開始前よりCAM耐性を示す。亜種分類や遺伝子検索は本邦の保険診療上認められておらず、治療開始後3日目、14日目に採取した菌のCAMに対するMICを測定しCAM投与可能か判断すると報告されている。現在のMab症の治療では、IPM/CS、AMKが経静脈的投与であり長期の治療期間を要するため、他経口抗菌薬に変更せざるをえないことが大きな問題である。

今回、海外ガイドラインの紹介、保険上の問題、治療薬の副作用も含め報告する。

3. 慢性肺アスペルギルス症の治療

鈴木 純子

国立病院機構東京病院呼吸器センター

慢性肺アスペルギルス症 (CPA) は多くは肺の構造破壊を呈する基礎疾患のある患者に発症する。典型的には結核の遺残空洞に発症したが、結核の罹患率が低下した近年は、吸入ステロイドや種々の免疫抑制剤の使用もあり、COPD、非結核性抗酸菌症、間質性肺炎などに合併するCPA症例を多く認める。その場合初期には典型的な画像所見を呈さない例や、原疾患の陰影と区別が困難な例もあり、逆に気道検体から *Aspergillus* が検出されてもコロニゼーションの場合もあるため、CPAの治療開始は症状、画像変化、血清診断から総合的に判断する必要がある。

CPAの治療は日本 (深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014) では初期治療の第1選択薬としてポリコナゾール (VRCZ) またはミカファンギン (MCFG)、第2選択薬としてカスポファンギン (CPFG) またはアムホテリシンBリボソーム製剤 (L-AMB)、イトラコナゾール (ITCZ) とし、2016年IDSAガイドライン、ERS/ESCMIDのガイドラインでは第1選択薬としてITCZもしくはは

VRCZの経口投与を、代換え薬としてL-AMB、エキノキャンディンとし、治療期間についてはいずれのガイドラインも6カ月以上と一定の目安を示しているが、治療終了の具体的な基準の記載はない。

近年アスペルギルス症治療薬として中心的な位置づけにあるITCZ、VRCZなどのアゾール系抗真菌薬に耐性の*Aspergillus*が世界的に問題となっている。日本では1.75～12.5%の*A. fumigatus*耐性率の報告がある。*Aspergillus*は菌種により薬剤耐性傾向に違いがあるほか、耐性*A. fumigatus*によるアスペルギルス症は、アゾール系農薬の使用により環境中の*A. fumigatus*の耐性化が誘導され、それを吸入し発症する欧州に多い耐性経路と、CPA患者に多くみられるアゾール系抗真菌薬治療により耐性化が誘導されたと考えられる経路がある。日本では後者の経路が主とされるが、世界のグローバル化に伴い前者の経路による例が日本国内でも報告されており、今後菌種同定、感受性検査は重要である。また治療に際しては、耐性化を誘導しない抗真菌薬の使用を心掛ける必要がある。アゾール系抗真菌薬は薬物相互作用も多く、治療開始前に制酸剤やリファンピシン、免疫抑制剤等を使用中の患者では特に注意が必要であり、使用時の相互作用は熟知しておく必要がある。VRCZについては血中濃度測定が可能で、その代謝酵素の遺伝子に個体間で違いがあり濃度に差がでるほか、炎症の程度によっても代謝速度に変化がおこり個体内でも変動が認められるため、適宜血中濃度測定を行い投与量の調整をする必要がある。

病変が限局している症例や内科的治療でコントロール困難な咯血例等は外科的治療も検討される。しかしCPAの手術は難度の高い侵襲の大きな手術となるため、その適応には慎重な検討が必要となる。本発表では最近の知見を踏まえ、肺アスペルギルス症の治療について解説する。

4. 敗血症～私の戦略＝兵は神速を尊ぶ～

木村 宗芳

国家公務員共済組合連合会虎の門病院

敗血症は「感染症」によって「重度の臓器障害」を来した状態と定義される。敗血症の治療は各種ガイドラインに記載されている通り、全身管理を適切に行いながら臓器障害の原因となっている感染症自体への治療も行うことである。今回のシンポジウムでは敗血症患者の治療に関してエビデンスに基づいた教科書的な解説をするだけに留まらず、臨床経験に根ざした治療薬の選択や治療戦略（ドレナージなどの外科的処置の実施など）の立案のポイントなどについても解説する予定としている。特に演者が専門としている免疫不全患者やがん患者の敗血症へのアプローチについても取り上げていきたい。

シンポジウム6 検査の国際標準化を目指して～外部精度管理の重要性～

1. 遺伝子関連検査の国際標準化と外部精度評価 宮地 勇人

東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学

遺伝子関連検査は、科学的根拠に基づく個別の計画的医療、患者負担軽減による医療の質や効率の向上に向けて、新規技術の応用と利用対象の拡大が続いている。安全で適切な医療提供の確保を推進するため、検体検査の品質・精度確保に係る医療法等の一部改正（改正法）とそれに伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令（改正省令）が2018年12月1日に施行された。改正省令による「臨床検査技師等に関する法律」の施行規則改正で、検体検査の一次分類に遺伝子関連・染色体検査が新設された。遺伝子関連検査等を実施する場合に設定する基準として、義務として求めるものには、標準作業書の作成、作業日誌・台帳の作成と保存、精度の確保に係る責任者の配置、内部精度管理の実施と適切な研修が挙げられた。省令改正による医療法施行においては、我が国の現状を踏まえて、外部精度管理調査の受検は努力義務となり、検査施設のISO 15189等の第三者認定は勸奨とされた。

遺伝子関連検査を実施する臨床検査室の客観性と信頼性を確保する上で、「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティスガイドライン」の求める国際水準を満たすことが求められる。そこで薬事未承認、特に検査室で独自に開発・運用する検査（laboratory-developed test：LDT）を対象としたISO 15189施設認定プログラム設置が必要となる。平成29～令和元年度AMED研究事業「バイオバンク及びゲノム医療に係る検査の品質・精度の国際的基準構築と実施、及びバイオバンクの連携体制構築に関する研究」では、「ゲノム等の情報の患者への還元も想定したバイオリソース（いわゆるクリニカル・バイオバンク）とその検査・解析の国際基準：TC212/ISO 15189」の研究課題において、遺伝子関連検査のためのISO 15189施設認定プログラム構築に必要な検討作業が行われた。その概要は、施設認定基準を明確化するためのガイダンス文書の作成、現地実技試験の開発さらに認定施設の能力モニタリングのための外部精度評価の仕組みの検討である。

本講演では、遺伝子関連検査のためのISO 15189施設認定プログラム構築におけるオンサイト外部精度評価としての現地実技試験の意義、さらに病原体核酸検査を実施する検査室を対象とした国際規格に基づく外部精度評価の仕組みに関する現状と課題取り組みについて述べる。

2. 病理検査における外部精度管理の現状と問題点

新井 富生

東京都健康長寿医療センター病理診断科

病理組織検査ならびに細胞診検査の結果は診断や治療方針に大きな影響を与える。特に悪性腫瘍の場合、術前であれば治療方針の、術後であれば追加治療・経過観察の根拠となる。また、従来は良悪性、組織型、進行度を診断するのみで十分であったが、最近は分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの治療の適応を決めるための診断も求められるようになった。したがって、病院の病理検査室あるいは衛生検査所では標本作製や検査内容の精度管理に関して、以前にも増して注意を払う必要性が生じてきた。病理組織検査における精度管理のうち施設内での標本作製および病理医による診断・報告過程などに関する内部精度管理は各施設にゆだねられている。一方、本邦のあらゆる医療施設において質の高い病理診断を行うためには、病理技術や診断基準の標準化およびこれに基づく外部精度管理が必要不可欠である。病理組織検査の精度管理に関しては、日本臨床衛生検査技師会（以下、日臨技）が1972年から全国レベルで精度管理事業を実施している。細胞診に関しても、日臨技や日本臨床細胞学会によって全国レベルの精度管理が行われている。しかし、全国一律の精度管理はフォトサーベイやバーチャルスライドを用いた方法に頼らざるをえない。東京都では都内に登録されている衛生検査所に対し、細胞診検査は1994年から、病理検査は2004年から聞き取り調査による精度管理が始まった。さらに2015年から実際に標本作製に関する精度管理事業も始まった。しかし、この精度管理は東京都の行政下での事業であり、全国的には実施されていない。また、2014年に日本病理精度保証機構が設立され、全国の多くの病理検査室が参加している。この機構による精度管理は実際の診断・治療に直結する乳癌のホルモン受容体、胃癌のHER2の免疫染色や、消化管GIST・悪性リンパ腫・肺癌・神経内分泌細胞腫瘍の鑑別に重要な免疫染色などを対象に実施されている。結果に対する講評と教育的講習会も定期的に開催し、試薬の種類により影響が出やすい検査なども紹介され、参加施設にフィードバックされている。さらに、病理組織検査は初回採取した検体が、何年か経過観察した後の治療法を決める時の検査対象となることがある。したがって、検体を良好な状態で保存することが求められている。日本病理学会は、2018年にゲノム診療用病理組織検体取扱い規約を定め、良好に検体が保存できる固定液や固定時間、保存方法などを提言している。諸外国では病理診断の外部精度評価が継続的、恒常的に行われ、適正な医療を提供するために不可欠な事業として実績をあげている国々も見られる。本邦においても多くの医療機関が参加できる外部精度管理体制を構築し、適正な医療の提供を維持することが今後さらに求められるだろう。

3. 薬剤感受性検査の国際標準化

荒岡 秀樹

虎の門病院臨床感染症科

国際標準化機構（International Organization for Standardization：ISO）には「臨床検査及び体外診断検査システム」を扱う専門委員会（Technical Committee：TC）としてTC212があり、そのうち「微生物検査と分子診断」を扱うワーキンググループがWG4である。ISO/TC212/WG4のなかで、微生物検査に関しては、薬剤感受性検査に関する文書の改訂作業が進行している。この目的は、米国と欧州それぞれから出されている検査法を調和させることである。

微生物検査の中でも薬剤感受性検査の結果は、抗菌薬治療の選択に不可欠である。これまで微生物検査は検査技師の技能による要素が大きく、標準化は困難であると考えられ、後回しの課題とされてきた。しかしながら今後は、各施設で得られた検査結果が国際間の比較に耐えるものであるか、その検証が重要かつ必須のものであるという認識を私たちのなかで広めなくてはならない。

日本における薬剤感受性検査の国際標準化と外部精度評価の現状について、本シンポジウムでまとめたい。

4. 改正医療法に見られる TDM の品質管理と今後の展開

増田 智先^{1,2}，谷川原 祐介^{2,3}

¹国際医療福祉大学成田病院薬剤部

²(一社) TDM 品質管理機構

³慶應義塾大学医学部臨床薬理学

日本 TDM 学会では、日本移植学会、日本抗菌化学療法学会、日本てんかん学会、日本循環器学会との共同でそれぞれ免疫抑制薬、抗菌薬、抗てんかん薬、循環器治療薬の TDM 標準化ガイドラインを発表してきた。中でも抗菌薬 TDM 標準化ガイドラインは最も早期にまとめられ、すでに改訂版の発刊に引き続いて最近ではさらなる改訂版の発刊に向けた情報収集を進めている。日常診療におけるハイリスク薬を中心とした TDM 対象薬の適切な使用には、ガイドラインに記載されている用法、用量ならびに適切な血中薬物濃度測定タイミングなどエビデンスに基づいた TDM の実施が求められる。これまで、血中薬物濃度の測定については定められたガイドラインは存在しないだけでなく、診療報酬の請求においてもその測定方法、バリデーションなど測定結果そのものの品質管理は十分に議論されてこなかった。日本 TDM 学会では、日本移植学会と共同で血中薬物濃度測定の品質管理の維持・向上を目的に新たな法人である（一社）TDM 品質管理機構を設立し、まずは免疫抑制薬を対象として国内初の外部精度管理機関としての事業展開を開始した。その後、平成 30 年 12 月に施行された改正医療法では、これまでに対象とされてこなかった、血中薬物濃度の測定についても内部精度管理の実施や外部精度管理の受験が当面の期間は努力義務として定められた。これら法体系の整備を受けて、新法人では TDM の対象とされるすべての領域を対象に外部精度管理事業の展

開へと踏み切った。昨年より、免疫抑制薬、感染症治療薬、抗がん薬、慢性疾患薬、抗てんかん薬の5領域を年に3回のサーベイ事業として構築し、機関内測定室に加えて外部受託機関も参加対象として事業を進めている。配布試料は感染性検体配布を回避するため、非感染性であることを証明された血液または血清を別途購入し、各薬物の標準品を添加したスパイクサンプルの配布として、それぞれ、3種類の設定された濃度の薬物を配布し、参加者は日常診療で使用しているシステムにおいて測定結果をWEBシステムに報告、法人が解析した結果との自主的な照合により個々の測定精度の程度、標準結果からの乖離具合を評価する仕組みとして運用している。本公演では、昨年9月に初めて実施された感染症治療薬（バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、アミカシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、ボリコナゾール）の国内サーベイ結果を中心に結果を供覧し、今後の展望を議論したい。

シンポジウム7 Think together! “AMR issue”

1. Carbapenem resistance in Gram-negative opportunistic pathogens: local prevalence and characterization of carbapenemase-producers in an Italian teaching hospital

Jean-Denis DOCQUIER

Dipartimento di Biotecnologie Mediche, University of Siena, Italy

The prevalence of carbapenem resistance in Enterobacterales and non-fermenting Gram-negative clinical isolates has recently dramatically increased. A major mechanism of carbapenem resistance relies on the production of a carbapenemase, including the widespread active serine KPC-type, OXA-23-, OXA-40- or OXA-48-like variants, as well as metallo- β -lactamases, such as IMP-, VIM- and NDM-type enzymes.

In this work, the prevalence of carbapenemase-producing Gram-negative clinical isolates at the Siena (Tuscany, Italy) Teaching University Hospital (“Azienda Ospedaliera Universitaria Senese”) was analyzed over the last 24 months, revealing an overall increasing trend, especially of NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* that caused a regional outbreak during 2019, prompting increased patient screening and infection control procedures.

The broadest resistance profiles were observed among *K. pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* isolates. In addition, resistance to last-generation antibacterial drugs, such as ceftazidime-avibactam, was also detected in *K. pneumoniae* isolates and involved a variety of resistance mechanisms, including the production of a metallo- β -

lactamase, or of a combination of ESBL and a KPC-type carbapenemase. Furthermore, there was an increased detection of isolates co-producing a serine- (KPC-type) and metallo-carbapenemase.

In conclusion, the increasing local prevalence of carbapenemase-producing Gram-negative isolates in our setting is worrisome and underlines the need for new antibacterial drugs active on XDR/PDR opportunistic pathogens.

2. Current status and future prospects of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in Germany

Axel Hamprecht^{1,2,3}

¹Institute for Medical Microbiology and Virology, University of Oldenburg, Oldenburg, Germany

²Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University of Cologne, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

³DZIF (German Centre for Infection Research), partner site Bonn-Cologne, Cologne, Germany

The overuse and misuse of antibiotics in both the community and clinical setting has significantly contributed to a global emergence and dissemination of antibiotic resistance. In the clinical setting, the rise in antibiotic resistant bacteria seriously compromises medical therapy as the antibiotic drugs currently available become less effective, which leads to a higher use of last-resort therapies. In 2017 WHO published a list of pathogens for which new antibiotics need to be developed. Carbapenems represent the last-resort therapy for the treatment of many multidrug resistant Gram-negative pathogens. Resistance to carbapenems mediated by enzymes which hydrolyze carbapenems (carbapenemases) is the most worrisome. Carbapenemases can be found in Enterobacterales, *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. In Germany, resistance in Enterobacterales (carbapenemase producing Enterobacterales [CPE]) is the most clinically relevant. Even though CPE are still rare in Germany compared to many other European countries, numbers are slowly increasing. In 2008, carbapenem non-susceptibility in *K. pneumoniae* isolated from hospitalized patients was 0.1%, which increased to 0.6% in 2018.

OXA-48 and OXA-48-like carbapenemases are the most frequent carbapenemases in Enterobacterales, followed by VIM, NDM and KPC. In *P. aeruginosa*, carbapenemases are only found in one quarter of carbapenem-resistant isolates, with VIM, NDM, GIM or IMP representing the most common carbapenemases in this species. *A. bauman-*

nii is a rare pathogen in Germany. Carbapenem resistance in this species is usually caused by OXA carbapenemases, with OXA-23 and OXA-72 being the most frequent.

While the epidemiology of carbapenem resistant Gram-negatives is still favourable in Germany, additional measures have to be taken to prevent the further dissemination, e.g. additional screening and infection control, antibiotic stewardship and improved detection methods.

3. Antimicrobial Resistance in Singapore Tse Hsien Koh

DUKE-NUS Graduate Medical School Head Department of Microbiology, Singapore General Hospital

A laboratory-based antimicrobial resistance (AMR), and pharmacy-based antimicrobial consumption surveillance program, NARSS (Network for Antimicrobial Resistance Surveillance) (Singapore), was first established in Singapore in 2006 using research funding. This monitored the 6 most common nosocomial pathogens of interest in all public sector hospitals: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus* spp, Ceftriaxone-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* species complex.

The surveillance program was eventually formally adopted by the Ministry of Health in 2011, and renamed NARCC (National Antimicrobial Resistance Control Committee) in 2014.

The National Strategic Action Plan against AMR was launched in end-2017 to engage the (AVA) Agri-Food and Veterinary Authority of Singapore, NEA (National Environmental Agency), and the PUB (Public Utilities Board) in a 'One Health' framework.

In my presentation, I will describe some of the major antimicrobial resistance problems in Singapore and our experiences in both the hospital and community setting. Singapore is at a trade-crossroads and is therefore exposed to human antimicrobial resistance problems in many countries, including both China and the Indian sub-continent. Because Singapore has limited land-area, it is dependent on imported food, and is therefore vulnerable to antibiotic abuse in farms overseas. Singapore is also water-scarce and recycles some of its sewage for reuse. These issues illustrate the importance of having a comprehensive approach to dealing with the problem of antimicrobial resistance in Singapore.

4. The launch of “Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance (JARBS)”

Shizuo Kayama, Motoyuki Sugai

National Institute of Infectious Diseases

One of the goals of “National Action Plan for Antimicrobial Resistance (AMR) 2016-2020” was to strengthen the surveillance and monitoring of AMR. In Japan, there are two types of National surveillance programs, the National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease (NESID) program is designed to monitor and curate information on infectious diseases in Japan with this data being collected pursuant to the Infectious Diseases Control Laws of this nation. In 2014, infectious diseases caused by CRE was included in notifiable disease category V, and they were added to the pathogen surveillance program monitoring AMR genes in 2017. The second AMR program in Japan is the Japanese Nosocomial Infections Surveillance (JANIS) program which is a voluntary system designed to monitor the occurrence of nosocomial infections in clinical settings throughout the country. The JANIS Clinical Laboratory (CL) division collects specimen-based AST data from any of the participating hospitals (approx. 2000) but it does not discriminate infection from colonization, nor does it collect genetic information for each of the isolates. These two systems are designed to be complementary but the JANIS CL division data lacks the underlying genetic information around antimicrobial resistance. To supplement the deficit in genetic information for AMR organisms (AMRO) in the JANIS data, we started a new AMR pathogen surveillance program linked to JANIS. This program, the “Japanese Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance (JARBS)” program, enables researchers to investigate the trends in AMRO more deeply by characterizing the spread of antibiotic resistance genes, virulence genes, plasmid composition, and MLST data using a whole genome sequencing approach. We started collecting a variety of antimicrobial resistant isolates from all over Japan in Spring 2019. These isolates and their genome sequencing data are deposited in the AR Bacterial Bank and will be distributed to academia and pharmaceutical companies to promote the development of novel methods for prevention, diagnosis, and treatment of resistant infections. We believe that this program could contribute to the development and promotion of countermeasures against AMRO and may help to solve the AMR issue in Japan.

シンポジウム8 教えて先輩 感染症キャリアの作り方

1. 臨床ウイルス学・予防接種学

多屋 馨子

国立感染症研究所感染症疫学センター

医学部を卒業後、小児科学講座に入局し、勤務医として感染症診療に従事した。特に、卒後3年目に勤務した病院は、大阪では歴史ある感染症専門病院で、多数の重症例が入院していた。3カ月間に100人近くの麻疹患児が入院し、風疹流行時は血小板減少性紫斑病と風疹脳炎の主治医を経験した。その後、大学病院の小児科病棟で血液疾患、悪性腫瘍、免疫疾患のヘルペスウイルス感染症、日和見感染症の臨床に従事した。外来では、基礎疾患を有する子ども達への予防接種を学んだ。

小児科医として研鑽を積む中で、自分のサブスペシャリティを持つ必要があり、その時に選択したのが「感染症・ワクチン」である。移植後のヘルペスウイルス感染症の診断・治療とともに、研究室では抗体価測定、ウイルス分離、抗原血症の診断、PCR法によるウイルス遺伝子の検出、NASBA法でmRNAの検出等、ウイルス感染症の研究を行った。日本初の心臓移植の患者さんのサイトメガロウイルス感染症のフォローに取り組みさせていただいたことも、貴重な経験である。外来では、移植後の感染症診療に加えて、基礎疾患を有する子ども達に積極的にワクチンを接種した。予防に勝るものはないという考えはこの時にたたき込まれた。ワクチン外来は、時に朝から夕方まで及ぶ日もあった。臨床経験を8年程積んだ後、基礎の微生物学講座にうつり、2年あまり基礎のウイルス学を学びながら、臨床ウイルス学を研鑽した。毎日ベンチに向かい、クリニカルケースを研究の題材としてその機序を研究した。「ヒトヘルペスウイルス7がもう一つの突発性発疹の原因ウイルスである。」が学位論文である。ヒトヘルペスウイルス6が染色体に組み込まれる形で親から子に遺伝することを腎移植患者の親子で発見したことも懐かしい思い出である。その後、小児科に戻り、病棟指導医、学生教育を担当した。

15年間を大阪で過ごした後、国立感染症研究所感染症情報センター（現在の感染症疫学センター）に異動した。感染研では、サーベイランスを学び、厚生労働省とともに様々な予防接種施策に取り組んだ。急性脳炎の原因病原体検索や、EV-D68の流行と麻痺例の多発では、臨床・基礎・疫学のコラボを体験した。麻疹と風疹には力を入れていたので、2015年3月に日本の麻疹排除状態が認定された日のことは今も忘れられない。すべては臨床から、ラボ経験から、サーベイランス経験から発展させてきた臨床ウイルス学、予防接種学である。患者さんから学び、疑問を解決するために研究をして、サーベイランスで監視をしながら、感染症を早期に探知し、大規模な流行になる前に対策を行う。最も大切なことは平時からの予防である。ご指導いた

だいた恩師への感謝を忘れず、一緒に走ってくれている同僚にエールを送りたい。キャリアと呼べる程のものはないが、一貫して、感染症に関わってきたこの35年に後悔はない。

2. 新型コロナウイルスの数理モデル～日本人モデラーがやったこと～

小林 鉄郎^{1,2}

¹京都大学大学院医学研究科環境衛生学分野

²北海道大学大学院医学研究院衛生学教室

2019年末に中国・武漢で発生した新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)は、瞬く間に世界中に広がり、2020年6月7日の時点で700万人の感染者が報告された。日本国内においても、同年1月16日に初の感染者が報告されて以来、6月7日の時点で17,000人以上の感染者が報告された(輸入例含む)。SARS-CoV-2は1人の感染者が生み出す二次感染者の平均値(基本再生産数)が2.5程度と比較的高いことや、極端に多い数の二次感染者を生むsuper spreaderが一定の確率で存在することが一般的な風邪(インフルエンザなど)ではみられない特徴である。これらの特徴を刻一刻と感染者が増えている中でいち早く掴み、リアルタイムに、かつ効率的にウイルス流行を封じ込める方法を考えることが我々数理モデラーには求められた。当シンポジウムでは、私自身が数理モデラーチームの一員として厚生労働省のクラスター対策班で行ったことを紹介しつつ、臨床医学とは全く異なる感染症数理モデルの世界を解説する。

3. 熱帯医学

齋藤 真

東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

熱帯医学と聞いて、古めかしいあるいは日本とは関係がないと思われる方が多いと想像する。殊、臨床疫学研究と組み合わせられればそれは現在の日本の感染症研究では「王道」とは言い難いかもしれない。確かに熱帯医学は古めかしい、否、伝統がある一分野であり、北里柴三郎、志賀潔をはじめ古くから日本人も多くその臨床や研究に貢献してきたし、そうした先人たちの努力や社会環境の整備により三日熱マラリア・日本住血吸虫症・リンパ系フィラリアなどのいわゆる熱帯病が日本から根絶されたこともまた事実である。また一方で、昨今のグローバル化、即ちモノと人とが容易に、大量に、直接、そして短時間で行き交うことができるようになったことで、従来熱帯・亜熱帯地方や一部地域でのみ見られていた感染症がいとむやみに国境を超えるようになってきたことは、2014年東京でのデング熱のアウトブレイクの他、現在進行形で進む新型コロナウイルス感染症からも明らかである。過去も現在も、日本国内で臨床を行う上でも熱帯感染症が全く関係ないとは言いきれないのである。

他方、熱帯地域、あるいは低所得国（発展途上国）と言いつてもよいだろう、これらの地域では感染症のコントロールが進み、いわゆる生活習慣病が増えてきており、それもまた新たな問題を生じている。言い換えれば、熱帯地域の疾病的な先進国化は進んできており、日本が「お金」以外に果たすべき、あるいは貢献することができることも増えてきている。

私は日本での内科医・感染症科医としてのトレーニングを経て、英国ロンドン衛生学熱帯医学校において熱帯医学修士を経て、疫学修士課程で学んだ。一部が得た経験や智を他が利用可能な形にすることができる臨床疫学という科学は、一般的に利用可能な資源に限られていることが多い熱帯医学と非常に親和性が高く、自身としては自然な流れであった。その後二つの学びを統合する形で、オックスフォード大学でマラリアの臨床疫学研究を行った。

既に熱帯医学分野で道を築き上げられた諸先生方がいらっしゃる中で、未だ日本で右往左往する身でお話しするのははなはだ恐縮であり、私自身果たしてこの道に進んだことがよかったのかどうかは未だ全くもって分からない。しかし、僅かではあるが実際に経験した困難や気づき、喜びを共有することで、熱帯医学に関わらず、勇気をもって「道」を踏み外そうとする意欲ある若者の背を、少しでも押すことができたら幸いである。

4. 感染制御学の魅力

金井 信一郎

信州大学医学部附属病院感染制御室

感染制御部門は感染対策チーム (Infection Control Team: ICT) の中心として、患者や職員の安全を図るため、専門的な知識に基づいて医療関連感染を予防し、治療に必要な情報を提供する。以前は ICT 活動として抗菌薬適正使用支援活動を行ってきたが、昨今では抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team: AST) が独立して活動している。ICT と AST が別に活動している施設もあるかもしれないが、もともとは同じチームで、メンバーも重複して活動していることも多く、ICT と AST が病院の感染制御推進の両輪を担っている。普段は病院の経営に目に見えるような貢献をすることは少なく、むしろアウトブレイクが起ころうものなら針のむしろである。本来はアウトブレイクを起こさないのが第一であるが、皮肉なことに存在感をアピールできるのがアウトブレイクでもある。さらにはパンデミックである。私は 2009 年の新型インフルエンザとまさに今 COVID-19 を経験しているが、針のむしろどころか矢面に立たされている気分である。責任がある反面、充実していることは確かである。

現在、感染制御学を担っている先輩方をみると最初から感染症医をしているのは少数派で、もともと内科系、外科系と非常に多岐に渡る診療科で研鑽を積んだ後に感染制御を行っている方が多い。私自身は検査部に所属して、病理

医をしていたが、臨床検査を学ぶ機会を得て、微生物学、感染症学、感染制御学の見えない道を選んだが、感染症の分野はどのような分野からでもいつでも参入できるのが魅力だ。私の話で少しでも感染制御学に興味を持っていただけたら幸いである。

シンポジウム 9 野生生物とダニ媒介性疾患

1. ダニ媒介性感染症における東日本と全国との比較～リケッチア症を中心に

安藤 秀二

国立感染症研究所

日本におけるダニ媒介性感染症は、2000 年初頭まで、北海道における 1 例のダニ媒介性脳炎の他は、日本紅斑熱とライム病が知られていた。しかし、いずれも年間数十例の患者報告で、いわゆる希少感染症であった。ところが、日本紅斑熱は 2000 年代に入り患者数は増加の一途をたどり、近年では年間 300 例を越す患者が、確定、報告されている。また、関東以西の温暖な地域を発生地としていたものが、近年、石川県、新潟県、栃木県、茨城県、福島県でも、その報告自治体を感染推定地域とする患者があり、日本紅斑熱の発生地域は徐々に北上しているものとみられる。日本紅斑熱の病原体 *Rickettsia japonica* は紅斑熱群リケッチアに分類され、ヤマアラシチマダニ (*Haemaphysalis hystricis*)、フタトゲチマダニ (*H. longicornis*)、キチマダニ (*H. flava*) など様々なダニ類から分離、検出され、リケッチアを保有するダニ類の刺咬により感染、発症 (発熱、発疹、刺し口の 3 主徴) する。これらのダニ類に限らず、従来、温暖な地域を生息地とするダニ類が東北地域でも確認されており、媒介者であるダニ類の分布域を拡大する要因が患者発生地域の拡大につながっていると思われる。

東北地方では、ツツガムシが媒介するつつが虫病が風土病として江戸時代から記録され、秋田県、山形県、新潟県の河川域で夏季に発生する地域性の強い重篤な熱性疾患として知られてきたが、1960 年代までに急速に減少した。しかしその後、春～初夏、秋～初冬の二つの季節性ピークを示す患者発生が報告されるようになっていく。つつが虫病と日本紅斑熱は臨床症状が似ており、また発生時期が重複する地域もある。いずれの疾患も有効な抗菌薬は共通であるものの、日本紅斑熱はより重篤と考えられており、これまで報告のない地域において発生した場合、対応が遅れると、不幸な転帰をむかえることが危惧される。

さらに、国内のリケッチア症、特に紅斑熱群リケッチア症は、日本紅斑熱以外にも宮城県での極東紅斑熱 (Far eastern spotted fever) (2008 年) をはじめ複数種が報告されている。福井県の 1 例 (2004 年) は欧州で患者報告がある *R. helvetica* 感染の可能性が示唆され、島根県 (2009 年) では *R. tamurae* が患者から検出されている。2013 年に重症熱性血小板減少症候群が確認され、ライム病類似の

新興回帰熱 (*Borrelia miyamotoi* 感染症) も 2011 年以降に発生していたと報告されるなど、日本のダニ媒介感染症が多様化している。鑑別対象となる様々な感染症それぞれの特徴も理解し、俯瞰、網羅的に対応するため、情報の共有と連携がより重要となっている。ここでは、日本紅斑熱を含むリケッチア症を中心としながらも、東日本で遭遇するダニ媒介性感染症について、全国の状況と比較、概説したい。

2. 野兎病の概要と野生動物からの感染リスクについて

仲村 究¹、藤田 博己²、門馬 直太¹、壁谷 昌彦³、
稲見 健司⁴、原田 莉衣¹、原 靖果¹、金光 敬二¹

¹福島県立医科大学感染制御学講座

²馬原アカリ医学研究所

³福島県農業総合センター畜産研究所

⁴福島県環境創造センター野生動物共生センター

ダニ媒介感染症は地域に生息するダニ類の分布状況や密度、病原体の保有率等により発生リスクはそれぞれ異なり、適切な鑑別診断を行うためにも地域におけるリスクを予め把握することが重要である。このため、地域における症例の集積およびリスク因子の解析に加え、ダニ類とその吸血源となる宿主としての野生動物の生態等、総合的な調査が必要となる。ダニ媒介性疾患に含まれる野兎病は、野兎病菌 (*Francisella tularensis*) による人獣共通感染症であり、福島県を中心に戦前から患者発生が報告されている。野兎病は 2003 年 11 月に感染症法で 4 類感染症の全数報告対象に指定され、診断した医師は直ちに届出が必要となった。特徴的な臨床所見として、感染部位の潰瘍病変形成や周辺リンパ節の化膿性炎症などがある。多くの場合、感染源との接触から 3 日をピークとした 1 週間ほどの潜伏期を経て、発熱、悪寒、戦慄、頭痛、筋肉痛、関節痛などの非特異的な感冒様症状として発症し、リンパ節型、潰瘍リンパ節型、眼リンパ節型、扁桃リンパ節型、チフス型、肺炎型の病型に分けられる。チフス型を除いて、病原体の侵入部位に関連した所属リンパ節の腫脹と疼痛が出現する。我々は 2015 年に福島県で診断された野兎病症例を契機に、野生動物に寄生するマダニ類を介する野兎病菌感染のリスクについて福島県内の調査を行ってきた。2016 年 8 月から 2019 年 11 月にかけての調査では、捕獲されたタヌキやアナグマ、イノシシ、カモシカ、ツキノワグマ、オオタカ、フクロウなどから、キチマダニ、フタトゲチマダニ、ヤマトマダニ、オオトゲチマダニ等が採取された。イノシシ 44 個体とツキノワグマ 36 個体から採取された血清からは、前者の 23%、後者の 28% が野兎病抗体陽性であった。このデータは野兎病菌を保有している可能性のある野生動物が一定数存在することを示している。現在、さらに調査を継続し、地域による感染リスクの相違等の検討を行っている状況であり、本発表ではそれらについて述べたい。

3. 新興感染症—アナプラズマ症の疫学的知見 猪熊 壽¹、福井 祐一²

¹東京大学大学院農学生命科学研究科・動物医療センター

²こまち動物病院

アナプラズマ症の病原体として、獣医学領域では牛赤血球に感染する *Anaplasma marginale* および *Anaplasma centrale* が古くから知られているが、他にも犬の周期性血小板減少症病原体 *Anaplasma platys* および牛の熱性感染症をおこす *Anaplasma bovis* がある。*Anaplasma phagocytophilum* は 1990 年代に米国において人の感染症として最初に報告され、その後欧州でも患者が発生した新興感染症病原体である。*A. phagocytophilum* は米国では馬顆粒球性エーリキア症の原因菌としても知られている。さらに、同じ病原体が欧州では反芻動物の「放牧熱」を引き起こす。最近では犬の感染症例が米国と欧州で増加している。*A. phagocytophilum* はマダニ刺咬により動物に感染後、骨髄由来細胞に侵入して増殖する偏性細胞内寄生細菌である。通常、感染動物は無症状であるが、感染に継発するサイトカインストームが生じることで発症することがあり、急性の発熱、血管炎、重篤な肺炎等が発現し、元気消失、食欲不振等の非特異的臨床症状の他、血小板減少症を引き起こす。アジアでは 2000 年代初頭に中国と韓国で *A. phagocytophilum* 遺伝子断片が検出されたことから、2005 年以降、日本でも調査が開始され、牛、野生反芻動物 (ニホンジカ) 及びマダニから *A. phagocytophilum* の DNA 断片が検出された。その後、高知県で人の *A. phagocytophilum* 感染症患者が確認されたほか (Ohashi 2013)、獣医学領域では茨城県の犬に本症発症犬が報告された (福井 2016)。その後、犬症例発生地であるつくば市周辺では、犬の症例が続発しており、日本株の病原性やベクター等の疫学性状についてのデータが蓄積されている。これまでの知見としては、我が国の犬感染種は欧米の人 *A. phagocytophilum* 感染症病原体と極めて近縁であり、犬のみならず人への感染性を有する可能性があること、また、茨城県内には *Anaplasma* 属細菌に不顕性感染している犬が存在することが明らかにされている。さらにマダニの病原体保有状況調査からは、茨城県内のフタトゲチマダニ幼ダニから *A. phagocytophilum* 遺伝子断片が検出された。現在、本病原体の保菌動物を明らかにすべく、茨城県内の小哺乳動物の保菌状況を調査中である。

4. 哺乳動物と SFTS のリスクについて：ペットとしてのネコやイヌからの感染リスクと治療・予防法開発

西條 政幸

国立感染症研究所

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) が中国で流行する致死率の高い新規ウイルス感染症として報告されたのが 2011 年のことである。2013 年 1 月には日本で SFTS 患者が報告された。それから約 7 年が経過した。これまで約 500

名を超える患者が、多くは西日本で発生し、その約30%の患者が死亡している。原因となるSFTSウイルスは、フェヌイウイルス科(旧、ブニヤウイルス科)バンダウイルス属(旧フレボウイルス属)に分類されるRNAウイルスである。自然界では、哺乳動物(シカ等)とマダニの生活環で維持されている。SFTS患者の多くは、ウイルスを有するマダニ(フタトゲチマダニ、タカサゴキラマダニ)に咬まれてSFTSウイルスに感染して発症しているが、理論的にはウイルス血症を伴う哺乳動物に接触することでSFTSウイルスに感染してSFTSを発症することがあり得る。SFTS様症状を呈したネコに咬まれてSFTSを発症した事例や、SFTSウイルス感染が証明されたイヌとの濃厚接触によりSFTSウイルスに感染してSFTSを発症した事例が確認された。ネコがSFTSウイルスに感染して、SFTS様症状を呈し、死亡する場合は比較的多いことが明らかにされた。さらに獣医師や獣医療関係者が患畜(ネコ)からSFTSウイルスに感染してSFTSを発症した事例も報告されている。このように野生動物ではないが、ペットとして飼育しているネコやイヌからSFTSウイルスに感染する事例があることも明らかになっている。本講演では、SFTSの流行状況、SFTSVの自然界における存在様式、ヒトへのSFTSウイルス感染におけるペットの役割、そして、治療法やワクチン開発の現状について解説する。

シンポジウム 10 Into the Influenza world~基礎から臨床まで~

1. インフルエンザウイルスの特徴—今後のインフルエンザ流行への影響は

川上 千春

横浜市衛生研究所微生物検査研究課

インフルエンザという病気はかなり古い時代から知られており、世界的流行(以下パンデミック)が何回も起こったことは各国の記録に残されている。1918年から1920年に猛威を振るったスペインインフルエンザは、当時は病原体がわからず世界中で多数の犠牲者をだした。ウイルスと判明したのは1933年のヒトインフルエンザウイルス分離であり、発見されてからまだ100年もたっていない。その後出現メカニズムが詳細に解明され、トリ、ブタ、ヒトそれぞれのウイルスが遺伝子再集合し、パンデミックが発生することがわかった。その間、季節性インフルエンザとして連続変異を繰り返す。21世紀最初のパンデミックは、2009年のブタインフルエンザ由来のA/H1N1pdm09ウイルスであったが、翌シーズンからは季節性インフルエンザとして数年おきに流行している。このような全世界で流行するインフルエンザ対策としてワクチンや治療薬が開発され、世界規模のサーベイランスが実施されており、ウイルスの変異を常時監視している。

インフルエンザウイルスはRNAウイルスであり、抗原

変異が速いと言われるが、本来の宿主である水禽やブタインフルエンザウイルスの抗原変異は穏やかである(保存されている)。ヒトインフルエンザウイルスの抗原性に関わるHA遺伝子NJ系統樹をみると、1,700 bpあまりの塩基はランダムに変異しているが、アミノ酸置換を伴う変異は数個である。このうち抗原性を左右するアミノ酸変異は数年に1カ所あるかないかであり、ヒトの免疫を回避したウイルスのみが選択される。現在循環しているヒトインフルエンザウイルスの種類がA型2種類、B型2種類と流行状況を複雑にしているが、基本的には感受性集団(主に小児)がある程度増えないと大きな流行にはならない。毎シーズン世界中で数億人(人口の10~20%)規模の流行を起こすインフルエンザは、現代人の往来スピードアップとともに抗原変異も速くなっていると言える。前回パンデミックを起こしたA/H1N1pdm09ウイルスは2019/20シーズンまでに7回流行があったが、まだ大きな抗原変異による流行は起きていない。しかし、免疫を回避する糖鎖の付加や抗原変異株が徐々に増えており注視する必要がある。スペインインフルエンザは1930年代にイタリアインフルエンザとして大流行した過去があり、季節性インフルエンザウイルスのサーベイランスは継続していかなければならない。

新型コロナウイルスによるパンデミックが発生し、各国が鎖国状態となったことからインフルエンザウイルスの循環も地域限定となっている。この新しいウイルスの出現が季節性インフルエンザの流行にどう影響を及ぼすかは未知数である。流行状況を把握するためにもその他呼吸器ウイルスを鑑別する必要がある、ウイルスサーベイランスはさらに重要と考える。

2. インフルエンザウイルスに対する宿主核内応答

今井 由美子

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

ウイルスは宿主因子を利用・略奪して増殖します。インフルエンザウイルスはRNAウイルスですが、宿主の核内でウイルスゲノムの転写・複製を行うので、宿主の核内システムはインフルエンザウイルスの増殖やウイルス感染症の病態形成に重要な役割を担っていると考えられます。私たちは、核内のRNA輸送や宿主染色体の構造変化に焦点を当てた研究を行っています。今回私共の最近の研究をご紹介します。これらを基にした創薬の可能性について言及させていただきます。

3. 2019/20年シーズンにおける抗インフルエンザ薬の感受性および臨床効果の状況

池松 秀之^{1,2}

¹リチエルカクリニック

²日本臨床内科医会インフルエンザ研究班

日本では、抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬を用いて発症 48 時間以内の早期よりインフルエンザの治療を行うことが一般的になっている。さらに、バロキサビル マルボキサビル(以下、バロキサビル)が 2018 年 3 月より使用されるようになった。日本におけるこれらの薬剤に対する耐性ウイルス分離状況は、国立感染症研究所のホームページに公開されている。また、これとは別に、日本臨床内科医会インフルエンザ研究班では、2010/11 年から 2018/19 年シーズンでの、NA 阻害薬の感受性の指標である IC₅₀ を測定した成績を報告している。その成績では、オセルタミビルに対して IC₅₀ が標準株の 100 倍以上を示す株が、分離された A (H1N1) pdm09 の 1~4% にみられている。これらの A (H1N1) pdm09 は、ペラミビルに対する IC₅₀ も上昇する。A (H3N2) および B では臨床的に問題となるような耐性ウイルスの出現はみられていない。ラニナミビルとザナミビルにおいては、臨床的に問題となるような耐性ウイルスの出現は確認されなかった。薬剤感受性についてのサーベイランスの成績の報告はあるが、各薬剤の臨床効果についての継続的なサーベイランスの成績の報告はみられていない。ラニナミビル投与後の解熱時間および症状持続時間の観察研究では、2012/13 年シーズンの観察開始以来、臨床的に重要と思われるような年度間の差はみられず、日本におけるラニナミビルの一般的な使用にもかかわらず、その臨床効果は保たれていた。バロキサビルでは、その感受性が低下すると考えられる PA/I38X 変異株が投与後に出現することが指摘されている。国立感染症研究所の報告では、2018~19 年シーズンに分離されたウイルスでの PA/I38X 変異株の出現率は、A/H1N1pdm09 で 2.3%、A/H3N2 で 8.0%、B は 0% と報告している。日本臨床内科医会インフルエンザ研究班の 2018/19 年シーズンの成績では、バロキサビル投与後に分離された A/H3N28 株中 4 株が PA/I38X 変異株であったが、PA/I38X 変異株の出現による解熱時間の遷延は明らかではなかった。今回、これらの成績に加え、2019/20 年シーズンに治療前に分離された A (H1N1) pdm09 と B の IC₅₀ と、抗インフルエンザ薬 (NA 阻害薬、バロキサビル) 投与後のウイルス残存率、ウイルス残存および耐性ウイルスの出現の解熱時間への影響について出来る限り紹介したい。

シンポジウム 11 感染症診断・治療への応用が期待される新素材

1. 木材細胞壁からセルロースナノファイバー、そして電子デバイスへ

能木 雅也

大阪大学産業科学研究所

みなさんは、木材と聞いて何を思い浮かべるでしょうか？ 森林でしょうか？ 丸太でしょうか？ 板でしょう

か？ これまで私達は、森の樹を切って、丸太や板をつくり木造建築物を作ったり、パルプ繊維にして紙を作ったり、化学的に溶かしてセロハンなどプラスチックを作ったりしてきました。これら材料をサイズで比較すると、丸太や板はメートルレベルの材料であり、パルプ繊維は数十マイクロンレベルの材料であり、化学的に溶かしたセルロース系プラスチックはオングストローム (分子) レベルの材料です。そして、それら材料を歴史で比較すると、丸太や板は人類の誕生から使われています。しかしパルプ繊維 (紙) は、有史の頃から麻など植物繊維から作られており、木材からパルプ繊維や紙が製造できるようになったのは 19 世紀中頃です。そしてセルロース系プラスチックも 19 世紀中頃にセルロイドが製造され、人類初のプラスチックと言われています。

さてセルロースナノファイバーですが、これも木材から製造されます。そのサイズは、その名の通りナノレベルの材料で、その登場は木材からの紙やプラスチックから 200 年近く遅れ、21 世紀でした。木材からマイクロンレベルの材料とオングストロームレベルの材料を 19 世紀に製造していたのに、その中間であるナノレベルの材料を作るのに、何故 200 年近い時が必要だったのでしょうか？ それは、セルロースナノファイバーが木材細胞壁という微細な構造の中で化学的に結合しながら、物理的に絡まりあっていたからです。

私達は、木材細胞壁からセルロースナノファイバーを取り出す技術を研究し、そのセルロースナノファイバーをフィルム状に再構築し「透明な紙」を作りました。そして、銀ナノワイヤやカーボンナノチューブといった先端材料を活用し、「電気の流れる透明な紙」や「紙の太陽電池」、「ペーパーメモリ：記憶する紙」など電子デバイスへの応用を行ってきました。また最近では、透明な紙のうえに電子回路を設計し、湿度をセンシングできる「ペーパーセンサ」も開発しました。これらペーパーデバイスは、土中に埋めると 1 カ月程度で土に還るため、生活を彩る植物や花のようどこにでも設置できます。すなわち、ペーパー IoT デバイスは、従来のプラスチックを使用した IoT デバイスとは異なり、自然のサイクルと調和した環境モニタリングを実現します。

2. 紙ベースのマイクロ分析チップと感染症検査への応用可能性

三宅 亮, 笠間 敏博, シン ジュンチャン

東京大学工学系研究科バイオエンジニアリング専攻

自動分析装置は、その高い分析精度や、自動化性能のおかげで、医用診断には欠かせない装置となっている。一方、近年、マイクロ加工技術を利用して作製するマイクロ分析チップが、全体を小型化でき、使い捨てでの利用が期待できることから、上記装置を補完する、あるいは代替する装置技術として注目されている。現状、このマイクロ分析チッ

プの基材としては、半導体素材であるシリコン基板や、プラスチック、シリコンエラストマーなどが使われているが、使い捨てにする場合、材料コストの点や廃棄性の点で課題がある。そこで我々は、極めて安価、焼却性に優れている「紙」を基材としたチップを提案している。また紙ベースの分析チップをシート状にし、インクジェットプリンタ形式の自動分析装置のコンセプトも併せて提案している。これらを実現するための技術課題として、紙基材上に精度のよい流路を作製する加工技術、紙チップ上で液体の流れを制御する技術、さらに試薬反応による変化を紙面上で検出する技術等を新たに開発する必要がある。本発表では、我々が今まで実施してきた上記の課題への対応策について紹介する。また無害化が容易な紙ベースの分析チップは、感染症患者からの検体試料を安全に廃棄する上で極めて有利である。この点を踏まえて、近年取り組んでいる研究内容についても紹介する。

3. 錯体化学に基づく創薬研究の新展開～新規治療薬の創出を目指して～

和田 章

理化学研究所生命機能科学研究センター

鉄・亜鉛・銅・コバルトなどに代表される「金属元素」は、化学反応を触媒する金属酵素の活性中心として働くだけでなく、金属タンパク質の立体構造を形成する補因子として利用されるなど、分子レベルの生命活動において必要不可欠な役割を担っている。これまでに本演者は、金属酵素及び金属タンパク質の構造と機能を理解するため、それら金属活性部位の立体構造と分子反応を試験管内で再現する「錯体化学研究」に取り組んできた。そして近年、錯体化学に基づく創薬戦略を着想し、代謝系の亢進に伴う「がん細胞内の金属元素の動的変動」に注目した「がんの創薬研究」へと展開した。例えば、天然化合物ライブラリーの中から、各種がん細胞のアポトーシスを誘導する金属親和性化合物を見出すと共に、金属元素の細胞内制御により抗がん活性が発揮される分子メカニズムの解明に至っている。さらに、直近では、感染症を引き起こす病原微生物に焦点を絞り、哺乳類細胞の仕組みと異なる“感染性原虫の金属元素の収集と利用”に着目した「原虫感染症の創薬研究」へと発展している。その一例として、熱帯熱マラリア原虫の増殖を抑制する金属親和性化合物の探索では、マラリア原虫内の特定の金属元素と相互作用することで顕著な増殖抑制効果を発揮する新規化合物を見出している。さらに、致死性マラリア原虫を感染させた動物モデルへの投与による治癒・延命効果を評価することで、既存の治療薬との比較、薬理効果の検証などに取り組んでいる。

以上、本講演では、「錯体化学に基づく創薬研究の新展開」として、生物活性を発揮する金属親和性化合物の探索をはじめ、それら化合物の作用機序解析と薬効評価、新規治療薬としての可能性と将来展望などについて紹介・議論

する。

4. 遺伝子指向性ケージド化合物の設計と合成

古田 寿昭

東邦大学理学部生物分子科学科

システムとしての生命現象の理解に資することを目的に、光遺伝学とケミカルバイオロジー両者の利点を併せ持つ新規分子ツールの開発を目指して研究している。光機能性ケミカルプローブとして、任意の細胞種および組織にターゲティング可能なケージド化合物を合理的に設計・合成することで、細胞、組織、生物個体の各階層において、低侵襲かつ高い時空間分解能で任意の生理機能を光制御可能と期待している。ケージド化合物とは、光解離性保護基で修飾して、機能をマスクした分子のことである。紫外・可視光照射で瞬時に元の機能を取り戻す、光スイッチ付きの分子と考えることができる。ケージド化合物の開発は、目的に適う光分解性保護基の設計と合成に読み替えることができるので、その性質の改善を指標にして、主に化学的な側面から新規ケージド化合物を開発してきた。現状でも培養細胞あるいは組織サンプルを使う実験であれば、他の研究者の求めに応じて任意の生理現象を光制御するケージド化合物を提供可能である。細胞、組織の次は当然個体の制御ということになる。システムとしての生命現象を理解するには、自由に動く生物個体を用いてミリ秒の時間分解能と1細胞レベルの空間分解能を達成する制御技術が必要と考えている。しかし、この用途に使えるケージド化合物は報告されていない。それどころか、個体の行動制御にケージド化合物を利用した報告も数例に限られている。ケージド化合物の個体利用を妨げるのは、ターゲティング能の欠如が最大の要因と考えた。遺伝子でコードされていない小分子性有機化合物には、目的の組織や細胞だけで機能発現させることが困難という本質的な欠点がある。この問題を解決しない限り、たとえ赤外光で励起できたとしても、光制御のユニークかつ得難い特徴の一つである空間分解能の高さが個体では失われてしまう。そこで、ケージド化合物の利点を維持したまま、光感受性タンパク質の使いやすさを実現するために、遺伝子指向性 (Gene-directed targeting) のコンセプトをケージド化合物に応用して、任意の細胞に集積可能にすることを着想した。2つのアプローチでこの実現を図っている。一つ目は、リガンド/プローブペアを利用する方法で、ターゲティング能を付与できる“多機能モジュール型”ケージンググループも複数開発済みである。多機能型に展開できるケージド抗がん剤を合成し、光照射の有無でその活性を制御できることも報告している。二つ目は基質/酵素ペアを利用する方法で、特定の酵素存在下で光活性化能を獲得する“Lock-and-Key”型ケージンググループを複数種類開発済みである。これを用いて細胞種選択的に働くケージドセカンドメッセンジャーや各種阻害剤を合成し、哺乳動物培養細胞を用いる実験で期待通りに

機能することも確認している。

シンポジウム 12 環境からヒトの生活に侵入する病原微生物

1. 家庭内 One-Health：伴侶動物由来耐性菌と人臨床検体由来耐性菌の比較

佐藤 豊孝¹，高橋 聡^{2,3}，横田 伸一¹

¹札幌医科大学医学部微生物学講座

²札幌医科大学附属病院検査部

³札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学

犬や猫などの伴侶動物（ペット）は人間社会と密接に関わりあう動物である。伴侶動物は人と同様に正常細菌叢を有し、時には各種感染症に罹患し動物病院にて治療を受ける。細菌性感染症においては人医療と同系統の抗菌薬が伴侶動物にも使用される。「環境からヒトの生活へ侵入する病原微生物」を考える上で、伴侶動物の関わりは大きいものと考えられる。特に現在人医療で問題となっている薬剤耐性菌は伴侶動物を含めた獣医領域においても共通の問題であり、人と伴侶動物間での薬剤耐性菌の伝播の可能性も考えられるためより詳細な解析が求められている。我が国における伴侶動物由来薬剤耐性菌の発生状況に関する報告はこれまで散在的であったが、2017年に農林水産省の動物由来薬剤耐性菌モニタリング JVARM (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring) に伴侶動物由来薬剤耐性菌が組み込まれ少しずつではあるが、我が国全体での伴侶動物由来薬剤耐性菌の発生状況が明らかになりつつある。本演題では「伴侶動物由来薬剤耐性菌が人の健康危害にどのように影響を与えているのか」をテーマに、伴侶動物由来薬剤耐性菌のうち人の医療上重要な ESBL 産生大腸菌やフルオロキノロン耐性大腸菌を中心に、分子疫学的解析手法を用いた解析およびその結果と解釈について紹介していきたい。また、これまで得られている日本での伴侶動物由来薬剤耐性菌の発生状況が諸外国とはどのような類似性と差異が認められるのかについても合わせて報告したい。ESBL 産生大腸菌においては、我が国の犬または猫の臨床検体由来大腸菌の 25~40% 程度の割合で第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬に耐性を示すとの報告がある。過去 (2005 年) の我々の調査では、犬・猫の糞便由来大腸菌の第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬への耐性率は 15% 程度であったが、最近の調査 (2019 年) では 20~30% 程度となっている。注目すべきは過去の調査では認められていなかった ST131 クロームが伴侶動物由来検体から相次いで報告されてきている。ST131 は現在人の医療現場で世界的に流行している腸管外病原性大腸菌であり、フルオロキノロン耐性かつ高頻度に ESBL 産生性 (CTX-M 型) を有するという特徴をもつ。我々の最近の研究結果からも人由来株と共通の CTX-M 型を持つ ST131 が伴侶動物の糞便から検出されている。以上から、伴侶動物由来耐性菌

の調査とその詳細な解析は伴侶動物医療の向上に重要であると同時に、人とその飼い犬・猫双方の健康の維持といった公衆衛生上においても大きな意味を持つと考える。「家庭内 One-Health」の観点からも人および伴侶動物との双方向での耐性菌の広がりを評価していくことがこれからも重要であると考えられる。

非会員：田村 豊 酪農学園大・動物薬教育研究センター

2. 人獣共通感染症としての結核と非定型抗酸菌症

中島 千絵，鈴木 定彦

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター

結核は現在でも世界中で年間約 1 千万人の新規患者が発生し、150 万人が亡くなっているという最も恐るべき感染症の一つである。起因菌である結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) は宿主がほぼヒトに限定されるが、牛型結核菌として知られる *M. bovis* は広い宿主域を持つため、蔓延地域では警戒が必要である。これらの感染症の撲滅は主として途上国における大きな課題となっているが、日本を含む先進国では類似の病態を示す非定型抗酸菌症、取り分け *M. avium* complex (MAC) による肺炎が近年増加し、問題となっている。*M. avium* は、牛や鳥といった特定の動物種に強い病原性を示す亜種を含むが、この菌の人獣共通感染症起因菌としての側面や感染源については、未だ不明な点が多い。これらの病原菌がヒトに与える影響について、One Health の観点から述べてみる。

3. 病院排水中の耐性菌のモニタリング—都市下水との比較で分かること

渡部 徹¹，西山 正晃¹，澁木 理央²，森 祐哉¹，金森 肇³，馬場 啓聡³

¹山形大学農学部食料生命環境学科

²山形大学大学院農学研究科生物環境学専攻

³東北大学大学院医学系研究科

都市下水にはそこに住む人々の排せつ物が日々集まるため、この下水を定期的にモニタリングすることによって、病院を訪れない一般の市民が保有する薬剤耐性菌を調査することができる。我々は、仙台市内の下水処理場に流入する都市下水 (集水域によって 1 系と 2 系に分かれる) と協力病院で採取した病院排水を対象として、耐性菌のモニタリングを 2019 年 2 月に開始した。モニタリングを行った耐性菌は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、多剤耐性アシネトバクター (MDRA)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、ESBL 産生腸内細菌科細菌 (ESBL) の 6 つであった。2020 年 2 月までの 1 年間に渡るモニタリングの結果を以下にまとめる。

(1) 都市下水のモニタリングでは、対象とした全ての耐

性菌が検出された。CRE, MRSA, ESBL ならびに MDRA の耐性菌の割合は, MDRP と VRE と比較して高かった。また, 都市下水における CRE と ESBL の検出率 (サンプリング回数に対する陽性回の割合) は 100% であり, それぞれ普遍的に下水中に存在していた (同一菌種の中での耐性菌の割合は CARBA で 5.1~8.0%, ESBL で 4.9~7.0%)。対象とした耐性菌は国内外の院内感染で重要視される菌種であるが, これらの耐性菌は一般の人々の間でも蔓延していることが明らかとなった。

(2) 病院排水からは VRE を除く 5 種類の耐性菌が検出された。病院排水中の緑膿菌のうち MDRP の割合は 40.8% であり, 都市下水 (1 系: 0.3%, 2 系: 0.5%) と比較して高かった。MDRP は日本で院内感染の報告例の多い耐性菌であり, このモニタリング結果にもその傾向が反映されていた。

(3) 都市下水からの検出率は, MDRP を除く 5 種類の耐性菌で, 病院排水からの検出率よりも高かった。同一菌種の中での耐性菌の割合もまた, 院内感染の舞台となる病院からの排水ではなく, 一般の生活環境からの都市下水で高かった。この結果は, 病院外に存在する耐性菌のリスクを下水処理場でモニタリングで検知することの有効性を示している。

上記のモニタリングによって都市下水と病院排水から分離された菌株のうち, ESBL 産生大腸菌に対しては薬剤耐性の評価とそれに関わる耐性遺伝子の調査も行っている。さらに, 難治性多剤耐性菌感染症治療において切り札となるコリスチンに耐性を示す細菌についても分離して詳細な調査を行っているが, これらに関する結果は当日の講演で紹介したい。

4. 水環境におけるノロウイルスの汚染実態 原本 英司

山梨大学大学院総合研究部附属国際流域環境研究センター
水系感染性の病原微生物であるノロウイルスは, 感染者に下痢や嘔吐, 発熱等の様々な症状を引き起こし, 糞便中に高濃度で排出される。下水処理場が普及している地域では, 処理区域内に居住するすべての人から排出される糞便を含む下水が下水流入水として下水処理場に集積されるため, 下水処理場はノロウイルスのみならず, 水系感染性の病原微生物の水環境中への負荷を低減し, 循環サイクルを遮断する上で重要なコントロールポイントとして位置付けられる。通常の下水処理では 2~3 log (90~99.9%) 程度のノロウイルスの低減 (除去あるいは不活化) が期待されるが, 一部は残存し, 河川や海域へと放出される。

環境中ではノロウイルスは増殖することはできないものの, 感染力が非常に高いため, 水浴場やプール等での親水行為の際の水の誤飲や, 水道水源となる河川水等に含まれるノロウイルスを浄水処理工程で十分に低減できなかった場合, ノロウイルスのヒトへの再感染が生じる可能性があ

る。特に, ノロウイルスは牡蠣の中腸腺に特異的に吸着して濃縮されるため, 牡蠣を生あるいは加熱不十分で喫食することによる再感染経路はよく知られている。

一般に, 水環境中においてノロウイルスは低濃度で存在しているため, その検出のためには濃縮操作が必須となる。これまでに, 陽・陰電荷膜へのウイルス粒子の吸着と誘出に基づく手法や, 限外ろ過法, 超遠心法等の濃縮法が開発され, 国内外の様々な水試料中におけるノロウイルスの汚染実態が明らかとなってきている。

日本を含む世界的な傾向として, 疫学的流行期である冬期に下水流入水中のノロウイルス濃度が大幅に上昇することが知られており, 下水処理場の処理区域内の感染者数の増加に起因するものと考えられている。興味深いことに, 疫学データ上では処理区域内に感染者が存在しないような非流行期 (夏期) においても, 下水流入水からはノロウイルスが常時検出されており, 疫学データでは把握されていない不顕性感染者等の感染者が年間を通じて存在していることが示唆されている。このことから, 下水流入水を定期的に採水してウイルスを測定することで, 処理区域内の真の感染流行状況を把握できる可能性があり, 「下水疫学調査 (Wastewater-based epidemiology)」として近年注目を集めている。

本発表では, ノロウイルスを中心とした腸管系ウイルスを対象に, 水環境における汚染実態や水処理法による低減効果, 新たなウイルス管理指標の開発等に関する研究の最新知見を紹介する。

シンポジウム 13 身の回りに潜む耐性菌~犬猫, 魚から環境まで~

1. 身の回りで何が起きているのか~犬猫, 魚から環境まで~ (オーバービュー)

前田 健

国立感染症研究所獣医科学部

1. 2020 年になって SARS-CoV-2 が猛威をふるっています。私見ですが, SARS-CoV-2 はコウモリ由来だと思われます。今後も, このような感染症はインフルエンザをはじめとして出現してくることが予測されます。

2. 2020 年 5 月に 14 年ぶりに狂犬病のヒトでの発生がありました。世界で最も脅威となっている人獣共通感染症です。国内に発生がないからと言って安心してはいけません。

3. 2012 年末に国内で初めて報告されたマダニ媒介感染症である重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスは, 2017 年に世界で初めてイヌやネコに重篤な病気を引き起こすことが国内で分かりました。更には発症動物からヒトへの感染が発生しています。マダニ感染症に関して, もっと理解を深める必要があります。

4. E 型肝炎は水系感染し, 途上国の病気と考えられて

いました。しかし、2003年に日本でシカ肉の喫食による患者発生が報告されて以降、先進国における食品媒介感染症であることが明らかになりました。

5. 2009年にヒラメの生食による粘液胞子虫が原因のクドア食中毒が世界で初めて報告されました。ヒラメを刺身とする食習慣がある日本で発見されました。

6. ツボカビ病をご存知ですか？ 1999年に新種記載され、OIEのリストBに指定され世界中で脅威となっている両生類の致死性真菌感染症です。しかし、詳細を解析すると日本を含むアジアの起源といわれています。日本から新たな感染症が発生する恐れもあります。

上述のように、様々な病原体が新たな感染症の原因として報告されています。日本は島国であり、感染症の侵入を検疫などで防ぐことが比較的可能です。その検疫網をかくくぐってヒト・動物・食品などを介して侵入してくるリスクはあります。また、まだまだ国内にも未知の病原体が多く存在します。今回のSARS-CoV-2の流行から学ぶように、人と人の接触機会減少と手洗いの励行、更に食品の加熱・節足動物の予防などで多くの感染症を防ぐことができます。人間活動により感染症の発生も地球規模の蔓延になってきましたが、我々はそれらに対応すべく診断・検査・治療ならびに対策を常に準備してきています。感染症との戦いは今後も続くと思いますが、冷静に情報を収集・解析し、何をすべきかを考え行動することが重要であり、そのための基礎データを研究者が蓄積し、それを還元していくことが重要だと考えています。今回のシンポジウムでは、小動物・水産・環境系の感染症の専門家に我々の身の回りにおける感染症を紹介していただきます。

2. 小動物臨床での薬剤耐性菌の現状

村田 佳輝^{1,2}

¹むらた動物病院

²東京農工大学農学部附属国際家畜感染症防疫研究教育センター

近年、動物においても抗菌薬療法の発達により、薬剤耐性菌・薬剤耐性真菌が多く見られるようになってきた。現在、獣医学小動物領域（犬・猫）においては薬剤耐性菌としては、MRS（4菌種）、ESBL（3菌種）、MRSA（1菌種）の3種が検出されている。近年多くの動物病院においては、通常診療において重症感染症以外でも広域抗菌薬や長時間作用型抗菌薬の使用が多く、これが原因と考えられるメチシリン耐性ブドウ球菌（MRS）、基質拡張型βラクタマーゼ（ESBL）産生菌の増加が多くみられるようになり、問題視されている。

動物での薬剤耐性菌の材料・疾患別の分離頻度についてまとめると、尿路感染症・敗血症、特にウロセプシスではMRS、ESBL共に高い分離頻度を示している。小動物臨床での尿路感染症は、その症状の複雑性と耐性菌の出現から、原因菌分離同定・薬剤感受性試験が最も必要とさ

れ、分離菌のMRS保有率は*Staphylococcus intermedius* group (*S. intermedius*, *S. pseudintermedius*, *S. sheraiferii*) 57.5%、Coagulase-negative *Staphylococci* 66.7%、ESBL保有率は*Escherichia coli* 40.8%、*Klebsiella pneumoniae* 65.3%、*Proteus mirabilis* 17.5%であった。治療においてニューキノロン、第3世代セファロスポリン系動物用抗菌薬の使用例が多いため、このことが、MRSやESBL産生菌の高い検出の一因にもなり得ると推察された。またメーカーの呼びかけを無視した長時間作用型のセファロスポリン系の周術期予防的投与も増加の原因となっていると考えられる。この薬剤を適正に使用している病院と使用していない病院では、アンチバイオグラムを比較したところ、セフェム系抗菌薬の耐性率に明らかな差がみられていた。現在のところ、動物では、ヒトでの多剤耐性緑膿菌（MDRP）、多剤耐性アシネトバクター バウマニー（MRAB）、新型の多剤耐性菌であるNDM-1（ニューデリー・メタロ・β・ラクタマーゼ）産生菌、CP（カルバペネマーゼ）産生菌は分離されていない。

真菌感染症においては、カンジダ症は、*C. albicans*とされていたが、近年人と同様に動物においてもnon-*albicans Candida*を原因菌とする症例が多く、耐性を獲得しているものもある。さらに犬で*Candida glabrata*による敗血症で多剤耐性菌がみられており今後の増加も懸念される。

今回One Healthの理念より、小動物臨床での薬剤耐性菌の増加を緊急事態と考え薬剤耐性菌の減少に努める試みを行った。4年間1地方小動物病院において第一世代抗菌薬を第1選択薬とし、フルオロキノロン、ロングターム抗菌薬の使用を制限したところ、病院内アンチバイオグラム（薬剤耐性率）が向上し、特にテトラサイクリン系の向上が見られ、さらにMRS、ESBLの検出率が減少した。今後この試みは、小動物診療での耐性菌を減少させる対策の指針となると考えている。

3. 養殖魚介類における薬剤耐性菌について 廣野 育生

東京海洋大学海洋生命科学部

我が国の食資源としての魚介類は動物性タンパク質の重要な供給源となっており、全動物性タンパク質供給の約4割を占めている。魚介類には機能性に富んだ物質が多く含まれており、その栄養価は畜肉や乳製品に勝るとも劣らないものである。養殖魚介類の生産量は、我が国のみならず世界各国で年々増加して来ており、食用水産物の総生産量の5割を超えるに至っている。人口増加に対する食料供給源として、養殖による更なる増産が世界的課題となっている。世界各地の養殖場では、生産規模が拡大するとともに種々の微生物感染症が発生している。このような微生物感染症を克服するために承認されたワクチンや抗菌剤が使用されている。しかし、養殖場で抗菌剤が使用されるとともに耐性菌が出現するようになった。魚病細菌の耐性菌は養

殖産業の持続的な発展を阻害する要因となっている。発展途上国の養殖魚介類は輸出産業として重要であるが、抗菌剤の残留や薬剤耐性菌がヒトへの健康被害に及ぼす影響が懸念されている。

我が国においては養殖場における細菌感染症の治療を目的として13種類の抗菌剤が6分類魚種（スズキ目、ニシン目、コイ目、ウナギ目、カレイ目、フグ目）で発生する14種類の細菌感染症に対して承認され使用されている。養殖場で抗菌剤が使用されるようになってしばらくしてから2000年頃までは抗菌剤の使用頻度が増加するに連れて多剤耐性菌が出現し、抗菌剤による治療が困難であった。しかし、水産用のワクチンが開発されて使用されるようになった2000年頃から魚病細菌の多剤耐性菌はみられなくなっている。

我が国の養殖場において2000年頃までにみられた多剤耐性菌は種々の魚病細菌からみつかった。これら多剤耐性菌の機序は、伝達性Rプラスミドによるものと染色体の変異によるものとがみられた。多剤耐性菌が多くみられた年代では、ある種の魚病細菌では80%以上が多剤耐性菌で、伝達性Rプラスミドによるものがほとんどであった。これらRプラスミドの基本構造骨格は、ヒト、家畜あるいは食品から分離されるRプラスミドと類似の構造を有することがわかっている。薬剤耐性遺伝子の配列はヒト、家畜あるいは食品から分離される細菌が持つものとほとんど同じこともわかっている。近年、養殖魚介類や動物由来の薬剤耐性菌が公衆衛生に及ぼす可能性について関心が持たれているが、食品や環境の様々な要因が複雑に関与し、難しい問題であることも認識されている。また、現時点で薬剤耐性菌の伝播に関する詳細な情報および知見等が集積されているとは言い難い。我が国をはじめ世界各地では、魚病細菌に限らず養殖魚介類の環境や魚介類自体に付着あるいは共生している細菌の薬剤耐性菌のモニタリングが行われている。これらの基礎的な研究やデータが人の健康に対するリスク評価やリスク管理に近い将来利用されることが期待される。

4. 環境関係：とくに水圏環境における薬剤耐性遺伝子の動態

鈴木 聡

愛媛大学沿岸環境科学研究センター

薬剤耐性菌 (antibiotic resistant bacteria, ARB) が人・獣医療で発生すると大きな問題として扱われるが、耐性遺伝子 (antibiotic resistance genes, ARGs) の起源は医療現場だけではない。自然環境にも多種多様な ARGs が分布し、自然起源の ARGs も知られている。例えば、土壌等の抗生物質産生菌は自身を守るために ARGs を持っており、これが他の菌種に伝達して拡散したことは周知のとおりである。環境では臨床・人間生活圏起源の ARGs と自然環境起源の ARGs が入り混じり、これらが組替えや伝

達因子の乗り換えを繰り返して環境に拡散していると考えられる。

環境 ARGs のリスクを考える場合には、まず ARGs のプールサイズと多様性の情報が必要である。臨床・農場由来の ARB (病原菌や腸内菌) や ARGs は水を介して環境に広がり、その過程で ARB は捕食・分解・希釈で減少するが、ARGs は細菌と挙動を共にするとは限らない。環境常在菌に伝達した場合はそのまま環境に残存し、さらに増加する場合もある。実際に、養豚場排水から河川・海までの ARGs を定量してみると、起源の養豚場から河川の下流に至るまで ARGs のコピー数 (濃度) は変わらない場合が見出される。環境細菌に ARGs が伝播してプールサイズが維持されているのである。

河川水の終着点は海であり、陸起源 ARB は海に流入すると多くは消滅する。しかし、ARGs は水平伝達によって海洋細菌に受け継がれ、残存するものもある。海洋細菌の99.9%以上は培養できないことを考慮すると、海洋細菌における ARGs の研究では、非培養法による研究の必要性が理解できるであろう。近年研究例が増えているレジストーム解析は一つの方法であり、海水からも多様な ARGs がみついているが、まだ ARGs と細菌種の対応ができない。また、網羅的とは言っても、対象になる遺伝子の範囲はデータベース (DB) に依存する。つまり、DBにある ARGs のほとんどは培養された菌から得られたものであるため、結局は培養依存ということである。今後、レジストームの先を行くアプローチが必要である。

近年、進化系統的に古い菌群である *Chloroflexi* から発見されたサルファ剤耐性遺伝子 *sul4* は、我々の研究では、海洋細菌も多く保有していた。一方、臨床菌からの報告はない。既知の *sul3* も臨床報告は少ないが、海の子培養菌は保有することが分かっている。*Sul* 遺伝子群は葉酸合成系のジヒドロプロテイン酸合成酵素のアナログタンパク質をコードするが、これら *sul3*、*4* などは太古の海洋細菌の酵素かも知れない。

また、海は貧栄養環境であり、この条件下では遺伝子の接合伝達率は低い。しかし、有機物が負荷されたり、ある種の金属が存在すると接合が促進されることがわかった。排水の流入、養殖場での給餌、高頻度の船舶往来などのある沿岸環境では、思いのほか ARGs 動態は活発なのかも知れない。海が人間環境へ ARGs をもたらすソースにならないか、注視する必要がある。

シンポジウム 14 極限環境に生息する病原体

1. 南極低温環境における *Legionella* 属の多様性 島田 翔^{1,2}, 青木 弘太郎², 石井 良和², 舘田 一博²

¹東京医科歯科大学医歯学総合研究科統合呼吸器病学

²東邦大学医学部微生物・感染症学講座

南極大陸はその表面の98%が氷で覆われ恒常的に低温、

乾燥に晒されているため生物が生息するには厳しい環境だ。一方で、その中では比較的生物が多い地域もある。日本南極地域観測隊の活動拠点である昭和基地周辺などに存在する露岩域と呼ばれる地域だ。それらの地域には無数の氷河湖が点在しており、これらの湖底は年間を通して凍結せずコケや藻類の他に多様な微生物の生息の場となっている。しかし、病原性微生物に関して言えば、ヒトの生活環境も限られており、自然環境を介した感染の報告はない。

そういった中、我々は以前に日本の観測隊により持ち帰られた昭和基地内の水やぬめり及び周辺砂礫試料を解析し、*Legionella* 属由来の DNA が PCR 法により繰り返し検出されることを確認した。肺炎の原因となる *Legionella* 属は、自然界では淡水、土壌に広く分布しているが、通常中温性細菌とされ、南極大陸で *Legionella* が分離された報告はなく、環境試料の非培養法による解析での報告例が少数あるのみである。しかしこの結果から、南極環境に生息している *Legionella* が基地内へ混入した可能性を調査するため第 60 次日本南極地域観測隊に参加した。

調査では昭和基地周辺の湖沼から水および湖底堆積試料を収集し、16S アンプリコン解析および分離培養実験を行った。16S アンプリコン解析では、*Legionella* 特異領域をターゲットとして解析を行った。その結果、各試料から多数の *Legionella* 属由来の配列が検出され、多様な *Legionella* が南極湖沼環境にも生息していることが明らかになった。一方、得られた配列の 99% 以上はデータベース上の既知の株とは同一性が低く、未知の *Legionella* と考えられた。

また分離培養実験では *Legionella* 選択培地を用いて複数の温度条件下で湖底堆積物から *Legionella* の単離を試みた。結果、昭和基地から約 50 km 離れ人為的影響のない湖の試料から 25℃ 以下の培養条件でのみ発育する耐冷性の *Legionella* 属を分離した。分離した株は完全長ゲノムを解読し、同定のため公共塩基配列データベース (GenBank) で 16S rDNA の同一性検索及び ANI (Average Nucleotide Identity) 解析を行ったが、それぞれ既知の種と 97.5%, 78% 以下の同一性しか示さず、*Legionella* の新種と考えられた。

今回の結果から、南極の低温環境にもまだ未知の多様な *Legionella* が存在することが明らかになり、分離した株同様それらも寒冷適応した種の可能性が考えられる。これらの種が既知の種同様にヒトに対して病原性があるかは不明だが、*Legionella* 属は従来考えられていたよりも、様々な温度環境に適応する多様な種を内包し、地球上の様々な環境に広範に分布しているのかもしれない。

2. 海洋

木暮 一啓

琉球大学

海の大部分は低栄養 (有機炭素濃度として約 1 mg/L)、高塩分、低温、高圧の世界である。海は一つの水塊からな

り、その平均的な深さは 3800 m で、おおよそ 2000 年程度スケールで循環していると考えられている。細菌類は水の動きに比して遊泳力が小さいため、海流に乗ってあらゆる海域そして深度まで運ばれうる。一般にヒトへの病原体は高濃度の栄養存在下で高密度化して病原性を発揮するが、こうした海水中でどこまで増殖、生残しうるか、あるいは有機物濃度の高い場 (マリンスノー、海洋生物など) に定着しうるかが海での分布を決める大きな要因である。海に生存する病原菌は陸に由来して海に流入する一群、海固有の一群に分けられる。前者の代表例は腸内細菌科の病原菌であり、基本的には海洋環境での生残は難しく、定着することなく死滅すると見られる。後者の代表例はコレラ菌、腸炎ビブリオなどに代表されるビブリオ科の細菌である。ビブリオ科の細菌は海の動物群からしばしば分離されることから、その体内や体表を生息域としている可能性が高い。また、その起源についてはまだ十分な知見が得られていないが、外洋から緑膿菌が分離された報告もある。これらの知見はいずれも分離株が得られる細菌群によるものだが、今後、海水中の病原因子を遺伝子レベルで直接検出していくアプローチにより病原因子自体についての新たな知見が得られることが期待される。一方、これらの海の病原菌の分布に影響を与える要因として、近年の温暖化による海水温の上昇と沿岸域の汚濁による有機物濃度の上昇が挙げられる。これについてはコレラ菌の例について概説する。

3. 半砂漠地帯に生息する病原真菌

渡邊 哲^{1,2}, 亀井 克彦^{1,2}

¹千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

²千葉大学医学部附属病院感染症内科

コクシジオイデス症は砂漠熱 (desert fever) との異名もつ、半乾燥地域の土壌に生息する *Coccidioides posadasii* あるいは *C. immitis* を起因菌とする真菌症である。本菌は年間平均降水量が 15~70 cm 程度の高温地帯で、アルカリ性土壌を好んで生息している。侵淫地域は限局されており、最も患者が多いのがアリゾナ州中南部である。その他、カリフォルニア州中部および南部、ニューメキシコ州南部、テキサス州西部、ネバダ州、ユタ州の一部も流行地域とされている。米国以外にも、メキシコ南西部、グアテマラ、ホンジュラス、ニカラグア、コロンビア、ベネズエラ、アルゼンチン、パラグアイ等の中南米諸国の一部にも流行地域が存在する。本菌は生育環境により酵母形・菌糸形のいずれの形態もとる二形性真菌であり、主に環境中で形成される分節型分生子を吸入することにより感染が成立する。極めて感染力が強く、基礎疾患を持たない旅行者や流行地域に居住する住民での感染がしばしば認められる。米国においては、土木工事に伴う集団感染、地震による丘陵地帯の土砂崩れや強風などによる土埃の飛散後の集団感染なども報告されている。様々な病型が知られているが、我

が国において輸入真菌症として最も頻度が高いのが肺に単発の結節もしくは空洞影を呈する慢性肺コクシジオイデス症である。我が国では2018年までに約120例の報告があり、ヒストプラズマ症と並び最も頻度の高い輸入真菌症の一つである。本菌は検査室等の通常の培養条件下では菌糸形をとり、容易に分節型分生子を形成する。我が国では本菌は国立感染症研究所バイオセーフティレベル3に分類されており、通常設備の検査室での取り扱いを行うことができない。米国においても、臨床検査技師などの検査室内感染の事例が多数報告されている。コクシジオイデス症は特異的な症候に乏しく、診断への足がかりが詳細な渡航歴の聴取のみの場合が多い。本症を少しでも疑う症例では、培養検査をオーダーする前に国立感染症研究所真菌部や千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野等の専門機関に相談することが望ましい。

4. 宇宙 榎村 浩一

帝京大学大学院医学研究科医真菌学

日本実験棟「きぼう」が国際宇宙ステーション (ISS) に設置 (2008年) され、独自の宇宙輸送船「HTV (このとり)」の運用が成功 (2009年) して以来、我が国にも宇宙の利用主体としての有人宇宙環境が開かれた。さらに我が国は2030年前後に月面基地を設営し、ヒトを生活させる計画を発表した。そこにヒトがいる限り、常在菌として、あるいは環境菌としての真菌との関係を断ち切ることは出来ない。これら真菌叢が、宇宙におけるヒト生活環境において機器の健全性に影響を及ぼす事例が報告されている。今後想定される宇宙環境利用の一般化を踏まえて、今後はヒトの健康に対する影響も考慮しなくてはならない。常在真菌叢の構成は、宿主であるヒトの免疫と様々なストレスによって、大きく変動することが明らかにされている。そこで、ISS乗員の常在菌叢の構成とその変遷を明らかにすることにより、乗員に与えられるストレスを加味した宿主・寄生体関係の解析を可能にし、以て日和見感染対策に資することも期待できる。宇宙環境における微生物研究プロジェクトは、演者らの研究グループによって1998年の地上研究から継続的に行われており、2009年以降は宇宙航空研究開発機構 (JAXA) との共同研究としてISSにおける環境微生物叢に関する研究 (Microbe-I~IV) および常在微生物叢と宇宙飛行士の健康障害に関する研究 (Myco) が施行された。また、有人宇宙環境をはじめとした人工的有人環境において問題となっている環境および常在微生物による健康障害の管理等、宇宙環境医学上の学際的研究・開発を推進する上で、その対照として院内環境等の地上における人工的有人環境をフィールドとした研究も行われている。我々の研究から示されているように、現状において宇宙ステーション「きぼう」の環境は清浄に保たれている。その一方で既に「きぼう」に持ち込まれた真菌は、限られ

「偏った」真菌叢であることも明らかになっており、人工的有人閉鎖環境において、これら菌叢の管理に係る研究と開発も求められている。また今後は、人工閉鎖環境由来サンプルの解析を行うと共に、自然環境と隔絶した限られた生態系の中における真菌群集のあり方とヒトおよび機器の健全性に与えるインパクトを明らかにする必要がある。すなわち、菌側要素として見るならば、宇宙基地等の有人閉鎖環境において微生物学的多様性は縮小し、適応した特定の菌種群のみが優占種として発育することは想像に難しくなく、また宿主側から見れば、免疫を刺激すべき多様な微生物と抗原に曝露されない状況が持続する事によって、宿主-寄生体関係は大きく変化し、従来の地球環境では考えられなかった健康問題が生じる可能性が危惧される。適切な微生物および宿主評価法を開発すると共に、長期宇宙滞在を見据えた微生物管理を考えたい。

シンポジウム 15 肺炎球菌ワクチン

1. オーバービュー

多屋 馨子

国立感染症研究所感染症疫学センター

1988年11月に国内での接種が始まった23価肺炎球菌荚膜多糖体ワクチン (以下、PPSV23)、2010年2月に国内での接種が始まった沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン (以下、PCV7)、2013年10月に国内での接種が始まった沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン (以下、PCV13)、これらの肺炎球菌ワクチンのうち、PCV7は2013年4月から、PCV13は2013年11月から小児の定期接種に導入され、PPSV23は2014年10月から高齢者の定期接種に導入された。

ワクチン導入前後での侵襲性肺炎球菌感染症の発生動向の変化や、血清型置換等については、この後の演者が詳しく紹介するため、オーバービューでは、肺炎球菌ワクチンの有効性と安全性について概説する。

まず、予防接種法に基づいて実施されている感染症流行予測調査事業の紹介と、この事業に基づく肺炎球菌感染症について紹介する。また、同じく予防接種法に基づいて実施されている予防接種後副反応疑い報告による安全性の評価について、制度の紹介と、報告制度の概要、報告されたPCV13、PPSV23接種後の副反応疑い報告について、紹介したい。

2. 基礎

川上 和義^{1,2}

¹ 東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学分野

² 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

肺炎球菌は厚い荚膜を有するグラム陽性双球菌であり、荚膜多糖に加えて細胞表面及び細胞内に各種病原因子が存

在する。菌が産生する neuraminidase は、気道上皮を被覆する粘液の粘性を低下させることで、上皮表面の platelet activating factor receptor, polymeric immunoglobulin receptor などを露出させ、peumococcal surface adhesin A や choline-binding protein A などのアドヘジンとの接着を容易にする。一方、IgA1 protease は、粘液中の IgA1 を分解することで免疫防御への抵抗性を示す。Pneumolysin は、細胞膜に孔を開けることで、気道上皮細胞や血管内皮細胞を傷害し、菌の組織への侵入や血流への移行に関与する。

肺炎球菌は細胞外で増殖し、その排除には好中球による貪食・殺菌が中心的な役割を担う。好中球による効率的な貪食には活性化された補体成分による菌のオプソニン化が重要である。補体の活性化により産生された C3b を付着した菌が好中球の補体受容体に結合することでオプソニン活性を示す。肺炎球菌の Pneumococcal surface protein C や enolase は C3 convertase 活性を低下させ、菌体表面への C3b の沈着を抑制する。さらに、PspC は H 因子を活性化することで C3b の分解を促進する。このように、肺炎球菌は補体活性化、特にオプソニン化を阻害することで好中球の貪食・殺菌から回避する機構を有することが知られている。

肺炎球菌が肺胞に侵入すると、肺胞マクロファージや上皮細胞から産生される炎症性サイトカインやケモカインによって好中球が血管内から集積し炎症反応が惹起される。好中球による効率的な貪食には、活性化された補体成分や抗体による菌のオプソニン化が必須である。前述したように、肺炎球菌は補体の活性化を抑制することで好中球による貪食に抵抗性を示すことが知られている。そのため、莢膜多糖に対する抗体がオプソニンとして重要な機能を有する。抗体がオプソニン活性を発揮するには好中球表面の Fcγ 受容体に結合することが必須である。IgG サブクラスの中で、IgG1 と IgG2 は本受容体への親和性が高く強いオプソニン活性を示すため、好中球が肺炎球菌を貪食する際に重要な役割を担う。

肺炎球菌感染の予防にはオプソニンとして機能する IgG 産生を誘導するワクチンが重要となる。現在、23 価莢膜多糖ワクチン (PPSV23) と 13 価コンジュゲートワクチン (PCV13) が接種可能であるが、両ワクチンは抗原特性に相違があり、B 細胞からの抗体産生機序が大きく異なる。そのため、両ワクチンの免疫原性を十分理解することで、それぞれの特性を活かした接種が望まれる。本シンポジウムでは、肺炎球菌ワクチンの基礎として、それぞれの免疫特性の相違点について解説する予定である。

3. ワクチン導入に伴う肺炎球菌感染症の疫学変化

新橋 玲子, 多屋 馨子, 鈴木 基

国立感染症研究所感染症疫学センター

本セッションでは、2種の肺炎球菌ワクチンが定期接種に導入されて以降の肺炎球菌感染症の疫学の変化、および今後の検討課題について考える。肺炎球菌感染症は、菌が本来無菌的な血液、髄液等から検出される侵襲性感染症 (Invasive pneumococcal disease ; IPD) と、非侵襲性感染症に大別される。IPD は致死疾患であり、軽快した場合も後遺症を残すことがあるため、予防が重要な疾患である。また、非侵襲性感染症に分類される菌血症を伴わない肺炎は高齢者において多い病型であり、高齢化が進む日本において、公衆衛生対策が重要な疾患と考えられる。現在、肺炎球菌感染症予防のために定期接種に導入されているワクチンは、沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine ; PCV13) と 23 価莢膜多糖体ワクチン (the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine ; PPSV23) である。PCV は、2009 年 10 月に小児に対する沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine ; PCV7) の使用が承認され、2010 年 2 月から国内での接種が可能となった。また、2011 年には多くの自治体で公費助成が開始された。2013 年 4 月から PCV7 は小児の定期接種ワクチンとなり、同年 11 月に PCV13 への切り替えが行われた。PPSV23 は、1988 年に承認され 1992 年に脾摘患者に対する接種の健康保険適用が認められた。2014 年 10 月から高齢者の定期接種ワクチンに追加された。小児の IPD 強化サーベイランスにおける IPD 罹患率は、PCV 導入前の 2008~2010 年と比較して 2013 年に 57% 減少し、PCV 13 への切り替え以降 2017 年にかけて漸増傾向であった。血清型別では、PCV 導入後に PCV 型 IPD は減少した (PCV7 型 : -98%, PCV13—PCV7 型 : -97%) 一方、非 PCV 型 IPD の割合は増加し、2017 年の非 PCV13 型肺炎球菌の分離割合は 96% であった (菅ら。IASR. 39 : 112-114, 2018)。成人の IPD 強化サーベイランスに報告された症例の原因血清型のうち、PCV13 型の割合は 2013~2015 年 (45%) から 2016~2017 年 (31%) にかけて減少した。成人の肺炎球菌性肺炎サーベイランスにおいて、原因血清型の割合は 2012 年時点で PCV13 型が 54%, PPSV23 型が 67% であったが、2016 年以降はそれぞれ 32%, 49% に減少した (森本ら。IASR. 39 : 117, 2018)。PCV 型肺炎球菌感染症の減少と非 PCV 型感染症の増加という疫学変化を受け、あらたに検討が必要な課題がある。英国では、PCV 型肺炎球菌による IPD や保菌の減少等を根拠に、2020 年 1 月 1 日以降に出生した児への PCV13 接種回数を、これまでの初回免疫 2 回、追加免疫 1 回から初回免疫 1 回、追加免疫 1 回へ変更することを決めた。日本においても、現状の適切な PCV 接種回数について、議論をすすめていく必要がある。また、非 PCV 型感染症の増加への対応として、より多種類の血清型を含む新規ワクチン (PCV15, PCV 20) 導入の要否について考える必要がある。

4. 臨床へのインパクト

岩田 敏

国立がん研究センター中央病院感染症部

肺炎球菌は、菌血症・細菌性髄膜炎などの侵襲性感染症、細菌性肺炎、中耳炎などの起原菌として極めて重要な細菌である。肺炎球菌の菌表層の莢膜多糖体は最も重要な病原性因子で、莢膜があることにより肺炎球菌は好中球やマクロファージなどの貪食細胞による貪食に抵抗性を示す。このため肺炎球菌の病原性が強く、抗菌化学療法が進歩した今日においても、侵襲性感染症や肺炎を発症した場合致死的可能性がある。本菌感染症に対する宿主側の主要な感染防御機構は莢膜に対する血清型特異抗体によって誘導される補体依存的オプソニン活性であり、現在使用されている肺炎球菌ワクチンはこの莢膜多糖体を抗原としている。

現在国内で使用されている肺炎球菌ワクチンには、23価肺炎球菌多糖体ワクチン(PPSV23)と13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)がある。PPSV23は現在高齢者に対して定期接種として使用されているが、2歳未満の小児に対するPPSV23の免疫原性は弱く、小児領域においてPPSV23は2歳以上の脾臓摘出術を受けた小児や、免疫抑制作用を有する治療が予定されている小児に対して接種されてきた。一方肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)に関しては、わが国においては、2010年11月に5歳未満の小児に対する7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)の公費助成が始まり、2013年4月から定期接種ワクチンとして広く接種が行われるようになった。PCV7は2013年11月からPCV13に切り替えられ現在に至っている。小児におけるPCV導入のインパクトは極めて大きく、公費助成によるPCV7の普及に伴って、PCV7に含有される血清型の肺炎球菌による侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の罹患率は著明に減少した。それに伴ってPCV7非含有の血清型19AによるIPDが一時増加したが、その後のPCV13の導入により、19AによるIPDも減少傾向にあり、IPDの罹患率はPCV導入前と比較して60%程度減少している。このインパクトはIPDの中でも特に細菌性髄膜炎の症例で大きいように思われる。また同時にワクチン含有血清型に多くみられるペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)の分離頻度は減少しており、薬剤耐性(AMR)対策としても役立っていると考えられる。こうした傾向は、直接PCVの接種が行われていない成人においても間接効果として認められている。PCV13は、これまで国内では6歳未満の小児と65歳以上の高齢者に対してのみに適応が認められていたが、すべての年齢層の肺炎球菌感染症に罹患するリスクの高い小児及び成人に対する使用が2020年5月29日に承認された。6歳未満の小児以外は任意接種となるが、今後の接種拡大と肺炎球菌感染症のさらなるコントロールが期待されている。一方で、PCV13に含まれていない非ワクチン血清型(NVT)肺炎球菌によるIPDは減少しておらず、

むしろ増加傾向にあることが最近の国内のサーベイランスにより明らかとなっており、このようなNVT肺炎球菌による感染症への対策が今後の課題となっている。

シンポジウム16 国際感染症対策における多様なキャリアパスと派遣を促進するための体制整備のあり方

1. 国際感染症分野対策におけるキャリアパスの多様化

大曲 貴夫

国立研究開発法人国立国際医療研究センター国際感染症センター

我が国の「国際的に脅威となる感染症対策の強化に関する基本計画」において国際感染症等対応人材の育成や派遣の推進が掲げられている。独立行政法人国際協力機構(JICA)は、日本のODAを一元的に行う実施機関として、開発途上国への国際協力を行っている。ODAによる緊急援助の1つの形態として国際緊急援助隊(JDR)があり、「国際緊急援助隊の派遣に関する法律」に基づき派遣している。これまでJDRは国外で発生した自然災害等に対して災害医療を専門とした医療チームとして支援を行ってきたが、2014~2015年に西アフリカで流行したエボラ出血熱への支援経験から感染症アウトブレイクに対して自己完結型のチームとして支援できる体制を整えるため、2015年10月に国際緊急援助隊感染症対策チーム(以下、感染症対策チーム)が設立された。本チームは、コンゴ民主共和国における2016年の黄熱、2018年のエボラ出血熱のアウトブレイクに対して支援を行った。世界的な感染症対策チームとしてGOARN(地球規模感染症に対する警戒と対応ネットワーク)があり、これまで複数の日本人もGOARNに登録し派遣されているが、その数は限られている。GOARNミッションへの派遣には、GOARN研修を受けた経験、国際的なアウトブレイク対応の経験が重視される。しかし、現状では国内人材の登録は進められているものの、各専門分野の研修や実際の派遣には十分につながっていない。このように国際感染症対策に専門家として参加するための道筋はある。これ以外にも、厚生労働省をはじめとした政府機関に勤務し国際保健の分野で経験を積む、WHOなどの国際機関に勤務してキャリアを積むなどの方法もある。このように国際感染症対策に関わることを望む者には、様々なキャリアパスが開かれている。感染症医を例に取れば、従来の臨床感染症医のキャリアパスとしては地域の医療機関に所属し感染症診療及び院内・地域の感染症対策であったものが、今やこのように国際感染症対策にも大きな道が開かれており、本人の思い次第で如何様にも進むことが可能である。これは、他の職種でもそうである。筆者自身も国内対策からキャリアを開始したが、いつの間にか国際感染症対策に関わるようになり、その重要性を痛感してい

る。他の多くの感染症に関わる専門家の人々に参加を勧め、次第である。

2. 国際感染症対策における多様なキャリアパスと派遣を促進するための体制整備のあり方

石金 正裕, 野本 英俊, 大曲 貴夫

国立研究開発法人国立国際医療研究センター国際感染症センター

2014年に西アフリカ諸国で発生したエボラウイルス病や、2019年に中国で発生し2020年現在、世界的パンデミックとなった新型コロナウイルス感染症（COVID-19）など、国際的に脅威となる感染症に対して、国際社会の枠組みによる緊急対応は非常に重要性を増している。世界的な感染症対策チームとしてGOARN（Global Outbreak Alert and Response Network）があり、これまで複数の日本人もGOARNに登録し派遣されているが、その数は限られている。日本における国外の健康危機発生時に対応できる人材に必要な育成支援の取り組みとして、「国外の健康危機発生時に対応できる人材に必要なコンピテンシーの分析及び人材を増強するための研修プログラムの開発のための研究（厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業）」では、WHO本部のGOARN、WHO西太平洋地域事務局（WPRO）、GOARNパートナー機関、厚生労働省、本研究班の連携により人材育成プログラムを開発し、GOARN派遣時に必須研修の1つであるWHOの公式GOARN Tier 1.5研修を、約10年ぶりに2019年12月5日（木）～6日（金）の15日間のプログラムとして、50名を対象に東京都で実施した。研究班では、GOARN Tier 1.5研修に参加した全日本人47名対象のアンケート調査を用いてGOARN派遣を促進するための因子を明らかにするための研究を行い、GOARN派遣の経験を有する日本の専門家3名にGOARN派遣に要求される能力等について体験談を依頼し国外の健康危機発生等対応のキャリアパスを明らかにするための研究を行った。さらに、日本の専門家のGOARN派遣を促進するための体制整備に関する研究も実施した。研修終了後には、研修参加者より、34名を国内初となるGOARN Japan ロスターへ登録し、登録者へGOARN派遣に役立つ情報提供も開始した。その結果、COVID-19のアウトブレイクに対して、1名が感染予防管理の専門家としてWHOフィリピン国事務所へ、1名がInformation and PlanningとCountry supportの業務で、WPROおよびWHOカンボジア国事務所へGOARN派遣となった。研究班では、WHO本部、WPRO、国内の専門家とのネットワークをもとに、日本人専門家の国際感染症等対応人材の育成やGOARNの枠組みでのアウトブレイク対応派遣の推進を行い、国外の感染症危機時に派遣できる国内体制を構築していく。本シンポジウムでは、これらの研究班の活動を通じてえた成果、および課題について共有する。

会員外共同研究者：国立国際医療研究センター国際感染症センター 李 祥任

3. IDES, WHO GOARN, 厚生労働省・検疫所での経験から

井手 一彦^{1,2}

¹厚生労働省東京検疫所東京空港検疫所支所

²厚生労働省健康局結核感染症課

近年、交通手段の発達と経済活動の活発化に伴い国際的な人や物の往来は増加し、世界全体の国際観光客数は14億人に達していたが、一つのウイルスによって状況は一変し、国際的な公衆衛生の問題の対策を実行することが一筋縄ではないことも再認識されている。

国際保健の分野においては、2007年6月より施行された改定版国際保健規則（IHR2005）に基づき、国際的な共同体制による健康危機管理のあり方が、世界保健機関（WHO）加盟国・地域内および国際的な場で議論され、環境が整えられてきたところだが、案件が発生するたびに、それを取り巻く時代、政治、経済環境が異なることから、マニュアル通りに対処できていないのが現状である。

同じ国際感染症の分野でありながら、避難・難民キャンプや他国における感染症対策支援活動では、予算も物資も限られた条件で、現地のキャパシティや持続性を鑑みながら、文化や宗教といった機微に触れる課題も理解して活動していかなければならない。

SARS-CoV-2で注目されている入国地点における検疫とは、日本国内に常在しない病原体が国外から進入することを抑制するために、船舶及び航空機（乗客・乗員を含む）への対策を実施することとされている。しかしながら、社会機能への影響を避けるために移動や流通の制限を最小限にすることが求められる中、病原体の感染様式や潜伏期間の存在による伝播リスク、渡航時間の短縮化による拡散リスク更に社会からの要望などが重なり、一国による単純な方策だけでは対応不足となる。

国際的な感染症の流行時には、迅速かつ確かな医学的対応が求められると同時に、保健・公衆衛生の分野だけでは解決できない課題を、それぞれの専門家に感染症を理解させていながら対策を進めていく必要がある。だからこそ、医療に関わる専門家や研究者として医学や感染症の知識と経験を有している人材が欠かせず、医学的課題に専門家として直接対応することのみならず、その能力を駆使して情報を収集・分析・評価すること、他分野の専門家または一般の方に簡易で正確な知識を伝えること、対策や施策の立案・検証を行うことなど多岐にわたるスキルが求められる。

危機管理において事案発生時に適切かつ迅速に対応するためには、平時にいかん準備を行うのかということこそが重要である。それには複数の視点から情報と状況を評価し、対応のリーダーシップを発揮できる人材が求められている。大学卒業から約15年、臨床とウイルス学研究を行っ

た後に感染症危機管理専門家 (IDES) となり、WHO ジュネーブ本部、WHO GOARN での海外派遣、厚生労働省、検疫所での勤務で得た自らの経験を共有しつつ、国際感染症対策の現状やその分野でのキャリアパスに興味を持つ皆さんへ情報提供を行いたい。

4. 日本赤十字社の経験から

古宮 伸洋

日本赤十字社和歌山医療センター

日本赤十字社 (以下、日赤) は人道の実現という理念に基づき活動を行っており、国内での医療活動とともに国際活動も重要なミッションの一つです。私は普段は市中病院の感染症医として勤務する傍ら、海外での赤十字活動としてこれまでにエボラ (リベリア)、コレラ (ソマリア、ジンバブエ)、ジフテリア (バングラデシュ) などのアウトブレイクの臨床、感染管理対応に関わりました。また自然災害や人的災害への支援においても感染症対応が必要になることが多く、緊急災害支援チームの一員としてもいくつかの活動に参加してきました。感染症への対応は臨床と公衆衛生分野での活動に大きく分けられますが、現場の業務は両方の要素を含むことが多く明確に切り分けられるものではありません。WHO の専門家派遣などある特定分野に特化した高度な専門性が要求されるような任務もありますが、災害対応などで現地で活動する場合には専門家の数も限られていることが多く、治療と予防に関する幅広い知識と経験が必要とされます。臨床と公衆衛生での経験を得たいと考えた時、国内の病院で公衆衛生に関する経験をj得る機会は限られているため、一定期間は臨床を離れて大学院、国立感染症研究所 FETP、IDES などで公衆衛生を学ぶ事が多いと思います。しかし、こうして臨床と公衆衛生を学んだ後に両方の経験を活かせる仕事は多くないのが問題となっています。日赤は全国5カ所の赤十字病院を国際救援拠点病院と定めて国際活動のための予算を割り当てており、各職員が国際活動に参加しやすい環境を整えています。拠点病院以外の日赤施設職員であっても海外派遣に関わる費用、派遣期間中の給与は日赤本社より補填されるため、派遣元施設の金銭的な負担はありません。さらに派遣者のために国内、海外研修を数多く行っており、業務の一部としてこうした研修に参加できるようにしています。派遣中の安全保障等に関しても日赤本社に担当部署があり、赤十字ネットワークを通じて現地情勢などを分析しています。臨床でフルタイムに国際活動へ参加することを考えた場合には NGO などへ参加するのが一番良いのですが、活動を長期的に継続するには収入面や家族の生活等を考えた場合にハードルが高いと感じる方が多いのも事実です。日赤では国際活動のみを業務とすることは出来ませんが、国内の病院に勤務しながらタイミングが合えば海外出張として国際活動に参加できるような体制を構築しています。

5. WPRO, NIID, FETP の経験から

山岸 拓也

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

国際的な対応が必要な感染症事例対応では、災害対応に準じ Incident Management System (IMS) が立ち上がることが多く、IMS の各分野のニーズに貢献ができる人材や IMS を統率できる人材は、国際機関の中で様々な貢献の機会がある。世界保健機関 (WHO) では、加盟国で起こった事例の規模に応じ、国事務所、地域事務局、本部が対応を行っている。既に紹介された GOARN の枠組みは WHO 本部で運営しているが、本部対応事例にはならないような中小規模の事例では国事務所や地域事務局が外部支援要請を含め対応を行っており、技能や経験を磨いておけば、そこで採用される可能性もある。国立感染症研究所 (NIID) の実地疫学専門家養成コース (FETP) では、アウトブレイク対応、サーベイランス、リスク評価、疫学研究を実地で2年間学んでいる。FETP 活動は国内事例の対応支援が中心であるが、直接国事務所や地域事務局の要請を受け国際的な支援を行うことがある。国際的な事例対応支援では、海外 FETP と一緒に活動することが多く、現場ではこのネットワークが想像以上に役立つ。ある意味、FETP 強化が国際感染症対応時の派遣を促進する確実な方法であると言える。本パネル討論での自分の発表では、海外派遣で役立つ FETP の研修内容を中心にご紹介する。

シンポジウム 17 ガイドラインから一歩踏み込む真菌診療

1. 持続真菌血症

樽本 憲人

埼玉医科大学医学部感染症科・感染制御科

真菌血症の多くは酵母であり、臨床で遭遇するその大半はカンジダ属により引き起こされる。カンジダ血症の合併症として眼内炎やその他臓器への播種が知られているため、血液培養の陰性化確認を含めマネジメントには注意を要するが、持続陽性となる患者は、全体の8~15%程度と報告され、稀ではない。抗真菌治療開始後の持続的真菌血症が治療失敗や予後の悪化と関連するとする報告もあるが、菌血症とは異なり、その臨床的意義が定まっていないのが現状である。

持続カンジダ血症のうち、特に多いと考えられているのは、中心静脈カテーテル (CVC) に代表されるカテーテル関連感染症 (CRBSI) である。特に、カテーテルへの真菌の付着およびその周囲へのバイオフィルムの形成は、持続陽性のリスクと考えられている。集中治療室で管理が必要な重症患者や、さまざまな問題に起因する栄養ルートが血管内留置カテーテルに限定される患者では、長期のカテーテル留置が必要となるため、CRBSI は一定の確率で引き起こされる。発症した場合には、早期にカテーテルを

抜去し、それまで抗真菌薬の全身投与で様子を見ることが一般的である。ここで最終的には抜去をせず、抗真菌薬で一旦は軽快できる可能性はあるが、バイオフィームが形成されていた場合には、バイオフィーム内の真菌に対する抗真菌薬の効果が薄れ、再発して最終的には持続陽性になってしまうリスクがあるため、注意が必要である。ただし、必ずしも、早期のソースコントロールは、持続陽性を予防できるとは限らないとする報告もあり、そのほかの因子も持続陽性に関与していると考えられる。なお、カテーテルロック療法で、これらは予防できる可能性はあるが標準的な方法は定まっていない。

CVC 以外に関連するリスクとして、全身状態不良、好中球減少の存在、悪性腫瘍や血液疾患、抗真菌薬への薬剤耐性であったり、薬剤の投与量が少ないこと、感染性心内膜炎を含む血管内感染や深部組織における膿瘍の存在、および体内の人工物関連感染症が挙げられている。新生児では、*C. parapsilosis* の持続陽性が知られているが、成人では *C. tropicalis* が最も多かったとする報告がある。

治療としては、バイオフィームに対してエキノキサンディン系抗真菌薬やポリエン系抗真菌薬が有用ではないかと推察されている。さらなる抗真菌薬適正使用推進活動の重要性が問われている。

当日は、持続真菌血症に対しての最近のマネージメントについてまとめ、情報共有する予定である。

2. 眼科領域における真菌感染症

重安 千花^{1,2}

¹杏林大学医学部眼科学教室

²佼成病院眼科

眼科領域における真菌性感染症の主要なものは、2014年真菌症フォーラムより公開された「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」に記載されている通り、真菌性角膜炎と真菌性眼内炎である。

眼科領域において酵母様真菌感染の大半を占めるカンジダ属は、真菌性角膜炎と真菌性眼内炎の起炎菌である。結膜嚢内に常在菌として数%の頻度で分離されるため、長期にわたる抗菌薬点眼および副腎皮質ステロイド点眼の治療は常在率を高めると報告されている。臨床において角膜移植術後は、抗菌薬およびステロイドの点眼を長期に必要とし、また縫合糸という異物の存在により物理的に感染リスクが上昇するため、真菌性角膜炎を発症することがある。また全身疾患の日和見感染症として、皮膚から侵入し留置カテーテルにバイオフィームを形成して血行性に網脈絡膜に感染を生じ、真菌性眼内炎を発症する。

糸状菌感染はフザリウム属やアルテルナリア属、アスペルギルス属が起炎菌となり、主に真菌性角膜炎を生じる。古典的には植物による突き眼による外傷が発症の契機となるが、近年はコンタクトレンズ装用に伴う感染性角膜炎の起炎菌としても重要である。

眼科領域では得られる検体量が少ないため、診断に苦慮することも多い。また真菌性角膜炎の治療に際し保険適用薬はジマリシン点眼と軟膏のみであり、多様な真菌に対応するために全身投与薬から自家調剤点眼を作成して治療に用いている。眼局所で用いる抗真菌薬は角膜上皮細胞へ毒性が強いものが多く、またその組織への移行性は明らかでなく、効果が限定される場合は薬物治療とともに外科的治療（角膜搔爬や治療的角膜移植、硝子体手術）による病巣切除を行う。その際に、「視機能を守る」ために組織破壊を最小限にとどめつつ、真菌を排除することが必要である旨は眼科領域における特徴といえよう。カンジダ属は一般的に抗真菌薬に対してある程度の感受性を示す一方で、糸状菌の中でも特にフザリウム属は抗真菌薬に対して治療抵抗性を示し、外科的に病巣切除を併用してもなお視機能の温存が困難な症例も少なくない。

本講演では、眼感染症として真菌性角膜炎と真菌性眼内炎の臨床例を中心に紹介する。特に真菌性眼内炎を加療する上では全身状態の考慮を要し診療科同士の連携が重要であり、本シンポジウムを通して連携を深めることができれば嬉しく思う。

3. 血清マーカーの有用性・偽陽性

時松 一成

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

深在性真菌症の診断は無菌検体から原因真菌を分離・同定することで確立する。しかし、宿主の基礎疾患の重篤さや易感染性、出血傾向から積極的に無菌検体や組織検体を採取することが困難な症例も多い。そこで、臨床現場では原因真菌の菌体成分や抗原、抗体などを検出する方法が補助診断として利用されている。現在、活用が可能な主な血清マーカーは、 β -D-グルカンとアスペルギルスガラクトマンナン (GM) 抗原である。 β -D-グルカンはカンジダやアスペルギルス症などの多くの病原性真菌の細胞壁の主要な構成成分である。特に侵襲性カンジダ症 (IC) の補助診断には有用性が高く、IC のリスク因子を有する患者においては、コロニゼーションと併せて経験的治療開始のマーカーとしているガイドラインもある。しかし、 β -D-グルカン値測定は様々な要因で偽陽性を生じる。これにはガーゼなどの医療材料、アルブミン製剤などに含有される β -グルカン汚染による偽陽性と、高度溶血検体や高 γ グロブリン検体など β -グルカン以外の非特異的反応による偽陽性がある。アスペルギルス GM 抗原検査は、侵襲性アスペルギルス症 (IA) に対する血清診断法として信頼性の高い検査法である。しかし、綿素材による検体汚染、遠心分離用チューブの段ボール汚染、誤嚥性肺炎、新生児や乳児での偽陽性の報告がある。また、抗アスペルギルス活性を有する抗真菌薬の使用中的感度の低下にも留意する必要がある。近年、IA の診断法において気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の GM 測定の有用性を報告する論文が多く、

米国感染症学会 (IDSA) のガイドラインでも推奨している。しかし、カットオフ値やBALF採取法の標準化など統一されたものではなく、課題を残している。以上の血清マーカーの値と病態や重症度の関連は、いくつかの論文で示唆されるものの、その明らかな相関に言及したガイドラインはない。しかし、クリプトコックスのグルクロノキシロマンナン (GXM) 抗原検査の抗原値は、肺炎像の広がり、あるいは、髄膜炎の合併など、重症度を反映する可能性も示されている。演者のデータにおいてもトリコスポロン症の予後と β -D-グルカン値は相関を示しており、同じ真菌症であっても、担子菌類と子囊菌類ではマーカーの意味づけも違う可能性も考えられる。これらの血清マーカーは、補助的に用いるものであり、真菌学的・組織学的検査法の代替検査となり得るものではない。治療指標にははいけないことも各種ガイドラインでは述べている。補助診断法の有用性と限界を知り、患者背景やその他の臨床所見、検査所見を総合的に判断して臨床応用することが重要である。

4. 遺伝子検査の臨床応用

渡邊 哲^{1,2}, 亀井 克彦^{1,2}

¹千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

²千葉大学医学部附属病院感染症内科

地球上に存在する真菌は150万種以上と言われている。その中でヒトに病原性を有するものは400~500種程度である。真菌はヒトと同じ真核生物であり、ゲノムサイズは細菌と比較すると10~60 Mbと極めて大きい。種を決定するために配列解析が行われる遺伝子領域には多くの真菌種で汎用されているD1/D2 26S rDNA領域やITS領域などもあるが、種によっては特異的な領域の配列解析が必要なものもある。近年はMALDI TOF-MSによる分析法の発達でかなり多くの真菌種を正確に同定できるようになってきているが、分離頻度が低く、データベースの充実していない菌種などでは種の判定が不正確な例も報告されている。また、深在性真菌症の原因菌としてよく知られている *Aspergillus* や *Fusarium* などはMALDI-TOF-MSでの正確な種同定は限界がある。その要因のひとつとして、多くの真菌にはその性状や形態等の表現型が互いに酷似していて通常の検査法では鑑別することが極めて難しく、遺伝子配列解析を要する cryptic species (隠蔽種) が存在することが挙げられる。代表種 (たとえば, *A. fumigatus*) による感染症と、その cryptic species (たとえば, *A. lentulus* や *A. felis* 等) による感染症とは病態に相違がみられる場合があるとの報告があるのに加え、ときに薬剤感受性が異なることも知られているため、治療戦略上鑑別が必要となる場合もある。さらに最近では *Candida* や *Aspergillus* などで抗真菌薬に対する耐性を獲得した株の検出頻度が世界的に増加しているとの報告が見られている。我が国も例外ではなく、難治例などでは耐性に関与する遺伝子の検索を行うことが求められることもある。以上のように、現時点で

は通常のルーチン検査業務の中で遺伝子検査を必要としない場合が多いが、報告例が少ない菌種と判定された場合や臨床経過が思わしくない症例などでは遺伝子検査を検討することが薦められよう。

シンポジウム 18 本邦の周術期感染症対策の現状と今後の展望

1. 本邦の感染対策の歩み~諸外国と比較して~ 吉田 正樹

東京慈恵会医科大学感染制御科

メチシリンが、1959年に登場した2年後の1961年にはMRSAが検出された。本邦では1980年代になってMRSAの分離率が増加し、1987年にはMRSAの分離頻度は50%を越えるようになった。MRSAによる病院感染が急激に増加するに至った背景には1981年からの第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用の増加が引き金になっていると推察されている。このMRSA感染対策が、本邦の病院感染対策の始まりと言っても過言ではない。MRSAの出現が、接触予防策や手指衛生などの感染対策の強化に繋がり、また抗菌薬の適正使用に繋がった。1981年にエイズ患者が報告されて、1983年にHIVが分離され、エイズの原因がウイルスと同定された。HIV感染の予防策として、すべての血液、体液が感染性があるものとして取り扱うユニバーサルプリコーションが作成され、さらにスタンダードプリコーションへと改良された。2019年11月に中国武漢で、新型コロナウイルスが発生したことから、スタンダードプリコーション、接触予防策、飛沫予防策や手指衛生の重要性が再認識されている。このように新興再興感染症の発生とともに感染対策は進歩し、徹底されていくものである。感染対策に係わる学会の歩みとしては、米国のCenters for Disease Control and Prevention (CDC)で、国際院内感染シンポジウムが行われていたのを参考に、1983年から東八幡平シンポジウムが開催された。この東八幡平シンポジウムが母体となって、1985年5月に日本環境感染学会が設立された。1980年に英国でHIS、米国でSHEAが設立されており、欧米に遅れること5年で、病院感染を主題とした学会が設立されたことになる。さらに、1988年には、日本外科感染症研究会(のちの日本外科感染症学会)が開催され、周術期感染症対策は発展してきた。本シンポジウムでは、本邦における感染対策の歩みを、感染症の発生、学会の活動を通して考えてみたい。

2. 感染対策の現状と実際：消化器外科領域 丸山 弘¹, 牧野 浩司¹, 吉田 寛²

¹日本医科大学多摩永山病院外科

²日本医科大学付属病院消化器外科

近年、CDC、WHOにおいて術後SSI発症予防を目的としたガイドラインが改定された。日本においても2018年

に日本外科感染症学会から「消化器外科 SSI 予防のための周術期ガイドライン」が示され臨床現場で利用されていると考える。日本における消化器外科全体の SSI 発症率の推移を JANIS のデータで見ると集計表記が変わった 2012 年以降では、減少傾向にあるが大きく減少していない。既知のように、消化器外科手術においては侵襲の少ない鏡視下手術が積極的に取り入れられ SSI 減少に大きく寄与している。鏡視下手術は術後感染の発症率を減少させる報告が多いが、難易度の高い食道癌手術において症例数の多い施設では SSI は減少させているが習熟度の低いと考えられる症例数の少ない施設では鏡視下手術の優越性は認めなかったとする報告がなされている。他の臓器においてもがんセンターなどの多数の症例を経験している施設の報告と大学病院など様々な病態の患者を取り扱う病院では SSI 発症率に差が出ている。したがって SSI 対策は施設や患者の特性を鑑みて行う必要が有る。ところで消化器外科の特徴は起炎菌となる術野汚染菌が腸管由来の腸内細菌である。その菌種と菌量は手術部位により異なるために臓器ごとに周術期感染対策は違う。特に腸内細菌が多数かつ大量に存在する大腸手術では、術前腸管処置として下剤による機械的腸管処置と経口抗菌薬による化学的腸管処置が古くから行われてきた。現時点で SSI 減少の観点からみると、機械的腸管処置に加え化学的腸管処置を行う事が、日本のガイドラインでもエビデンスレベル B で推奨されている。しかし今後も患者、手術手技を含めた背景をそろえて検討されるべきと考える。このように SSI に関しては、SSI の定義を CDC が明確にしたことにより研究が進んでいる。しかし術後の遠隔部位感染症はいまだその定義も明確にされておらず、研究は少ない。特に術後肺炎は重症化すると予後が悪く対策が必要である。欧米でもその点は注目されており術後肺炎に関するガイドラインが出始めている。しかし内科系の雑誌に掲載されており、本邦とは医療体制の違いが考えられる。今後は、日本においても術後重篤な肺炎になれば集中治療室において内科医師や救命医師がその管理をするものと考えられるが、現状では外科医が管理している施設が多いと考えられる。2015 年に日本外科感染症学会で行った多施設共同研究において遠隔部位感染を含めた術後感染性合併症全てのサーベイランスを行った。その結果、遠隔部位感染は 3.7% に発症していた。また SSI と遠隔部位感染症を重複して発症している症例もあることが示されている。今後の日本における周術期感染対策は SSI のみではなく遠隔部位感染症も含めてサーベイランスを行い、術後感染性合併症全体を減少させる検討が必要と考える。

3. 周術期感染対策の実際：脳神経外科領域

中山 晴雄^{1,2}

¹東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科

²東邦大学医療センター大橋病院内感染対策室

遠隔感染を含む周術期感染が発生することにより、1.

耐性菌や抗菌薬による直接的有害事例や、2. 入院期間延長やコスト増加による間接的有害事例が問題となる。特に、開頭術に代表される脳神経外科領域の術後感染は、合併症罹患や死亡のリスクが増大することが指摘されている。従って、嚴重な周術期感染対策が必須な外科感染症医の活躍が望まれる領域である。しかしながら、未だ一般外科領域と比較して周術期感染のまとまった知見に乏しい。そこで、本検討では開頭術を中心とした脳神経外科領域における周術期感染の実際を明らかにすることを目的とした。対象は、2015 年 4 月から 2018 年 3 月までの 36 カ月間に東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科において施行された 567 件の手術症例である。これらの対象症例について、診療録を用いた後方視的検討を行った。検討項目は、1. 手術部位感染の有無、2. 周術期予防抗菌薬投与の有無と種類、3. SSI 予防対策の有無と種類、4. 遠隔感染の有無、5. 耐性菌発現の有無、6. 入院期および増減費（包括報酬額/出来高換算報酬額）である。結果、1. 臓器/体腔 SSI が 4 例（0.7%）、2. 全例に周術期予防抗菌薬投与がなされており、薬剤アレルギーなどの理由がない症例は全例でセファゾリンが選択されていた。3. SSI 予防対策としては、特に人工物を挿入する手術では全例に手術前日にヒビテンシャワーを使用し、皮膚切開線の短縮と挿入するシステムを筋膜で被覆する対策を実施していた。人工物を挿入しない手術ではこれらの対策は実践されていなかった。4. カテーテル関連血流感染症の感染率が 4.7% であった。5. 耐性菌発現は MRSA が 1 件、また、6. 入院期間及び増減費については、臓器/体腔 SSI を来した 4 例は明らかに入院期間が延長しており、増減費も低下していた。この結果からは、脳神経外科領域では特に人工物を挿入する手術において周術期感染予防に注意がなされており、ヒビテンシャワーや皮膚切開線の短縮、デバイスの筋膜による被覆は SSI の発生予防に寄与したと推察された。今後、清潔手術である脳神経外科手術においても遠隔感染を含めた術後感染の減少に寄与する様々な対策を確立する必要があると考えられた。

4. これからの周術期感染対策を考える—感染症専門医、抗菌化学療法認定薬剤師、ICMT、ICN とともに—

草地 信也

東邦鎌谷病院外科

日本では消化器外科における手術関連死亡率は欧米の 1/5~1/10 であり、耐性菌による周術期感染症の発症率も極めて少ない。本来、このような国際比較を行うには共通のプロトコールのもとに多施設共同前向き試験が必要だが、実行には多額の費用と労力が必要となり、行っても日本にとってあまり意義がない。外科臨床経験がない方、全てを論文で判断せざるを得ない研究者にとってはご理解いただけないと思いますが、日本の外科医は、例えば周術期感染

症で重症となりやすい腹腔内感染症治療においては、Source controlを繰り返し徹底的に最後まで行い、エビデンスが十分ではなく欧米では未承認の治療（エンドトキシン吸着、持続的血液ろ過透析など）も応用しながら、各施設が手術症例数を分母とした成績を競い合って高めてきた。すなわち日本の外科医にとって真のSpecialistには、欧米のエビデンスやガイドラインに詳しい人ではなく、その領域の臨床研究を熟知し、未だ明確なエビデンスが確立されていない治療法であっても日本で承認されている治療であれば自らの施設で検証し、成績を示し、将来的な方向性をも考えて治療することが求められます。しかしながら、このような成績、診療姿勢が十分に理解されず、MRSA/黄色ブドウ球菌比やカルバペネム使用量など、非常に大まかな数字でしか評価されず、カルバペネム使用量を何%にする、など指摘されては困惑するばかりです。周術期感染対策は、その発症率や耐性菌感染の頻度、抗菌薬使用量や手術症例数を分母にすべきで、患者の重症度や感染症の種類によっても検討されるべきです。そもそも、抗菌薬適正使用と言いつつも、日本よりも多くの耐性菌を出し、CD腸炎も多い欧米の抗菌薬療法を、耐性菌が少なく、CD腸炎もなかった日本に当てはめようとするのは問題です。この点は海外の研究者からも驚かれています。さて、近年、外科医の減少から、手術診療をあきらめて慢性期病院へ移行する施設も出ています。このような施設では、感染症専門医も集中治療医も感染管理薬剤師も細菌検査室も不要になります。急性病院の維持には、外科医を術後管理から解放する体制が必要となるでしょう。そのためには、感染症科医、集中治療医、薬剤師、臨床検査技師、看護師の方々の協力が不可欠です。特に、若い感染症科医の方々は前期研修で外科医の周術期管理、外科医の意識をご理解いただいている方が多いことと思います。また、日本の薬剤師さん、看護師さん、臨床検査技師さんは真面目で、勤勉です。日本外科感染症学会が作成中の周術期感染症管理マニュアルで学んでいただき、各々の御施設の中でのお立場を築いて頂き、周術期感染治療・管理をお願いできることを期待しております。また、電子カルテから誰でも臨床データは集積できます。日本の周術期感染の成績を示し、活用して世界に羽ばたいて頂きたい。

シンポジウム 19 抗菌薬適正使用に向けた取り組み～AMR 制御に何が必要か？～

1. AMR 対策における薬局の役割—使用状況調査への取り組みを中心として—

宮崎 長一郎

公益社団法人日本薬剤師会

2015年5月の世界保健総会において、薬剤耐性（AMR）に関するグローバル・アクション・プランが採択され、加盟各国は2年以内に薬剤耐性に関する国家行動計画を策定

することが求められた。これを受けて、我が国でも2016年4月5日、関係閣僚会議において、「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン2016-2020」が決定された。成果指標としてヒトの抗菌薬の使用量を2020年（対2013年比）で全体では33%減、経口セファロスポリン系薬、経口フルオロキノロン系薬、経口マクロライド系薬では50%減、静注抗菌薬は20%減と定めている。抗微生物薬の約9割は経口抗菌薬との報告があるが、経口抗菌薬を調剤する割合が高い薬局における使用量の実態は明らかにされていない。院外処方箋発行率が約74%に達している中で、薬局での抗菌薬を調剤した患者への対応や抗菌薬の調剤動向の把握について検討する必要がある、薬局における取り組みについて考えてみたい。

1. 患者・住民への啓発：いわゆる「風邪」といわれる症状の原因はウイルスが多く、抗菌薬は初発症状には効果がないことと二次感染した場合の受診という2点の知識を普及させることである。

2. 抗菌薬処方患者への対応：有害事象が生じない限り、処方されたら処方日数を飲みきることをPK/PDの理論を背景に指導する。1日の服薬回数の差や服薬期間が感染症によって異なる点を説明し、確実な服薬を促す。

3. 地域における抗菌薬使用状況の把握：抗菌薬の使用状況調査は、薬局でほとんど行われておらず、外来薬物療法における抗菌薬使用実績に関する指標は決まったものはない。そこで、演者は薬局における抗菌薬使用状況の指標として推定抗菌薬調剤指数（eDOTi）を提案している。

推定抗菌薬調剤指数 $eDOTi = [\text{調剤数量} \cdot \text{力価}] / \text{DDD} / \text{処方箋受付回数}$

1) 自験例：演者の関係する6薬局で2013年から2018年の5年間について調査した。これらの期間で、抗菌薬の調剤状況は、セファロスポリン系、マクロライド系及びフルオロキノロン系で年度によって異なるが、8~9割を占めていた。eDOTiにおいて、2018年は2013年と比較すると約25%の減少が認められた。月ごとの変化は、冬が高く、6月付近が最低となった。診療科によっても相違が認められた。

2) 日薬におけるパイロットスタディ：北海道から九州までの98薬局から、2013、2017、及び2018年の1月及び6月の抗菌薬調剤情報を収集した。その際に、各種薬局の属性、処方箋枚数や診療科の集中度等を収集した。その結果、2018年は2013年に比較すると約28%の減少が認められた。薬局毎における違いは、応需診療科の属性によると推察された。

今後は、地域毎で抗菌薬の使用状況を把握し、行政や医師会へ提供することによって抗菌薬の適正使用に貢献できると思われる。

2. AMR 対策における地域連携～大学病院の果たすべき役割～

大谷 真理子^{1,2}

¹東邦大学医療センター大森病院感染管理部

²東邦大学医療センター大森病院薬剤部

2015年5月の世界保健総会で薬剤耐性（AMR）に関するグローバルアクションプランが採択されて、5年が経過した。我が国では2016年4月の国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議にて独自のAMR対策アクションプランを策定し、抗微生物剤の適正使用として2020年までに抗菌薬使用量を2013年の2/3に減らすことを目標としている。今年はアクションプランで定めた最後の年であり、その結果が注目されている。

AMR対策の推進に向けて、2018年度の診療報酬改定では「抗菌薬適正使用支援加算」が新設され、抗菌薬適正使用支援チーム（AST）による活動が本格的に始動した。一方で、人員不足等の問題からASTを組織することが困難な施設も多く存在する。抗菌薬適正使用支援加算の施設基準には、ASTが当該加算を算定していない医療機関から抗菌薬適正使用の推進に関する相談等を受ける体制を整備していることが求められており、AMR対策における地域連携の重要性が読み取れる。

東邦大学医療センター大森病院（以下、当院）では2018年4月よりASTを組織し、抗菌薬の適正使用に向けた支援業務を行っている。当院は東京都大田区に位置する地域の基幹病院であり、近隣病院から感染症診療や感染制御に関する相談を随時受けている。大田区では2011年から年2回「大田区入院医療協議会院内感染対策専門部会」を開催し、毎回違ったテーマで情報交換を行っている。感染防止対策加算の基準に定められた合同カンファレンスの対象ではあるが、加算を算定していない医療機関や老人保健施設からの参加も呼び掛けている。その他の地域連携活動に、2012年から毎月開催している「微生物・感染症地域連携症例検討会」がある。本検討会には東邦大学医学部 微生物・感染症学講座ならびに大田区内外の病院の医師、看護師、薬剤師および臨床検査技師らが参加し、持ち寄った症例の治療等に関して毎回白熱した議論を交わしている。

本シンポジウムではAMR対策における地域連携について、当院の取り組みを紹介するとともに、大学病院の果たすべき役割について過去の事例を交えて述べたい。

3. ASPの実践に感染対策連携共通プラットフォーム J-SIPHE を活用してみよう

遠藤 美緒¹、早川 佳代子^{1,2}、田島 太一¹、坂口 みきよ¹、藤井 直樹¹、松永 展明¹、大曲 貴夫^{1,2}

¹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

²国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

J-SIPHE (Japan Surveillance for Infection Prevention

and Healthcare Epidemiology) は、2019年1月より稼働した全国の医療機関を対象とするAMR対策のためのWebシステムである。参加申請は随時受け付けており、2020年5月現在、参加医療機関数は500施設を超えている。

参加医療機関は、在院患者延数や病床数など施設の基本情報の登録に加え、1) 感染症診療・ASP (Antimicrobial Stewardship Program) 活動情報、2) AMU (Antimicrobial Use) 情報、3) ICT (Infection Control Team) 関連情報、4) 医療関連感染症情報、5) 微生物・耐性菌関連情報の5つの大項目から、1項目以上選択しデータを登録する。

登録後のデータは、共通の評価指標を用いてシステム内で速やかに計算、可視化され確認することができる。多施設集計値と比較できることから、ベンチマークとしての活用も可能である。特に、半自動的に入力できるAMU情報、微生物・耐性菌関連情報については、既存の手作業での集計と比較してより簡便で能率的にデータの集計や可視化ができると考える。また、ASP活動情報では、TDM実施状況や特定抗菌薬の採用状況・適正使用の取組み状況を登録することで、J-SIPHE参加医療機関におけるTDM実施率や特定抗菌薬への介入状況を確認できる。多施設集計値を活用して、自施設でのASPの目標設定等の際の参考にすることも可能である。

本システムのもう一つの特徴としては、グループ作成機能を有することである。感染防止対策加算の連携施設ごとの基本グループに加え、参加医療機関内で任意のグループを作成することで施設規模や特性に合わせた情報を共有することができる。地域連携カンファレンスや地域連携の枠を超えた感染対策の取り組みへ活用していただければ幸いである。

AMR臨床リファレンスセンター内のJ-SIPHE事務局では、問い合わせ対応に加え、より利用価値の高いシステムとするための検討や集計データの作成などを実施している。本講演では、J-SIPHEの概要やデータ登録状況および今後の展望などを概説し、ASP実践の一環としての本システムの活用方法について検討したい。

4. 愛玩（伴侶）動物における薬剤耐性の現状と対策—抗菌薬の慎重使用—

川西 路子

農林水産省

抗菌薬は人医療においてはもちろんのこと、愛玩（伴侶）動物にとっても獣医療上欠くことの出来ない薬剤です。将来に渡って抗菌薬の効果が維持できるよう抗菌薬の使用は慎重に行う必要があります。

2016年4月に策定された薬剤耐性（AMR）対策アクションプランでは、これまで日本で実施してきた食用動物における薬剤耐性に関する動向調査に加え、「愛玩動物における薬剤耐性に関する動向調査・監視体制の確立」が、取り

組むべき戦略の一つとされました。

そこで、農林水産省では2017年度から病気の犬及び猫由来細菌のモニタリング、2018年から健康な犬及び猫由来細菌のモニタリングを開始しました。愛玩動物の治療には、動物用抗菌薬だけでなく人用抗菌薬が活用されています。愛玩動物の診療施設に向けた動物用抗菌薬の販売量については、2001年から動物用抗菌薬の製造販売業者からの報告に基づき動物用医薬品検査所において集計していますが、人用抗菌薬の販売量については報告制度がありません。そのため、2016年から飼育動物診療施設に販売された人用抗菌薬の量について集計を開始しました。

これらの愛玩動物における薬剤耐性に関する調査結果より、疾病に罹患した愛玩動物由来細菌では、人医療上重要なフルオロキノロン系抗菌薬や第三世代セファロスポリン系抗菌薬に対する耐性率が高いこと、また、愛玩動物の治療には人用抗菌薬が半数近く使われていることがわかりました。

このような状況を踏まえ、愛玩動物の治療において、抗菌薬の慎重使用を進めていく方策を、専門家の方々に意見を聞いて検討するため「愛がん動物における抗菌剤の慎重使用に関するワーキンググループ」を設立しました。当ワーキンググループで1) 抗菌剤の使用可否や選択等について、獣医師判断を助ける基本的な手引きと2) ポスター等の普及啓発ツールを検討頂き、これらを今年の4月に全国の愛玩動物の診療に従事する獣医師会会員に送付するとともに農林水産省のHPに掲載しました。

本シンポジウムでは、農林水産省における愛玩動物における薬剤耐性に関する動向調査の概要と「愛玩動物における抗菌薬の慎重使用の手引き」等の抗菌薬の慎重使用を推進するための取組を紹介いたします。

シンポジウム 20 地域でできる感染症化学療法の薬薬連携を考える

1. 保険薬局における経口抗菌薬の使用量動向調査および抗インフルエンザ薬の使用量推移とインフルエンザ患者数推移の相関について

平間 千里

シップヘルスケアファーマシー東日本株式会社

2016年に示されたAMR対策アクションプランにおいて、わが国で使用頻度の高い経口のセファロスポリン系、フルオロキノロン系及びマクロライド系抗菌薬の人口千人あたりの1日使用量を、2013年の水準から2020年までに50パーセント削減するという成果指標が示された。この成果指標を達成するために重要なのは、医療機関における抗菌薬使用量（AMU）の動向を把握することである。医療機関におけるAMUに関する動向調査は、抗菌薬の使用量に関する指標（AMR指標）の把握と、「院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）」などの薬剤耐性動向調査

データとの連携によって、各医療機関における抗菌薬の適正使用（AMS）に関する量的・質的な評価に用いることができる。しかしながら、現時点での病院の入院部門におけるAMUに関する動向調査は実施されているものの、処方9割を占める外来部門や、クリニック・診療所や高齢者施設において使用される経口抗菌薬の実態は、販売量を除きほとんど把握されていない。一般に保険薬局が受け付ける処方箋の多くは、外来診療で受診した患者に対し発行されていることから、保険薬局におけるAMU調査は、AMR対策アクションプランにおける経口抗菌薬の動向調査をより正確に反映できると思われる。今回、当社の医薬品管理システムを用いて、セファロスポリン系、フルオロキノロン系及びマクロライド系の経口抗菌薬および宮城県内での抗インフルエンザ薬の使用量年次推移をまとめ、報告する。さらに抗インフルエンザ薬に関し、定点医療機関の報告をもとに作られた宮城県感染症発生動向調査情報におけるインフルエンザ患者数との相関についても述べる予定である。

2. 院外処方における経口抗菌薬適正使用に向けた薬薬連携の構築と課題

藤居 賢^{1,2}

¹札幌医科大学附属病院薬剤部

²札幌医科大学附属病院感染制御部

2016年に日本化学療法学会が中心となり感染症関連の7学会が共同で作成した抗菌薬の適正使用に向けた8学会提言「抗菌薬適正使用支援（Antimicrobial Stewardship：AS）プログラム推進のために」を発表した。さらに、2017年に8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会から、ASの実践がどのような形で取り組まれるべきかのガイダンスである「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス」が公表された。また、同年には厚生労働省が薬剤耐性対策における抗微生物薬の適正使用推進のために、「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」を公表し、2019年には、3カ月以上の乳幼児から学童期までの小児における急性気道感染症、急性下痢症、急性中耳炎について追記した「抗微生物薬適正使用の手引き 第二版」を公表した。医療機関の薬剤耐性（AMR）対策への取組みは院内だけでなく、外来で処方される抗菌薬についても適正使用を推進しなければならない。

札幌医科大学附属病院では、外来処方における抗菌薬使用の適正化と保険薬局との情報共有化を目的として、2019年度より近隣保険薬局を対象として薬薬連携セミナーの継続開催を開始した。セミナーでは「AMR」についての講義を行い、さらに、「AMR」、「抗微生物薬適正使用の手引き」、「抗微生物薬トレーシングレポート運用」についてアンケート調査を行った。第1回セミナー参加者数は67名、アンケート回収率97%（保険薬局薬剤師32名）であった。保険薬局薬剤師の約70%程度が「抗微生物薬適正使用の

手引き」を認知していたが、ほとんどの薬剤師が実際に使用したことがないことが判明した。また、約90%の薬剤師が「抗微生物薬」の処方において疑義照会まではしないが、「処方内容に疑問を持つことがある」と回答し、約60%の保険薬局薬剤師が「抗微生物薬トレーシングレポート」の運用を希望すると回答した。アンケート結果より、保険薬局薬剤師のAMRや抗菌薬適正使用に関する関心は高いが、業務で活用されていないことから、AMR対策におけるセミナーの継続および抗微生物薬トレーシングレポートの運用を開始した。本シンポジウムでは、保険薬局への啓発活動と情報共有の充実を図ることを目的とした外来処方抗菌薬の適正使用推進への当院での取り組みについて紹介する。

3. 地域における抗菌薬適正使用への取り組み—情報共有化による地域連携強化—

中居 肇

大館市立総合病院

薬剤耐性(AMR)に関する国家行動計画「AMR対策アクションプラン2016-2020」の目標を達成するにはさらなる対策が必要だとし、2020年度診療報酬改定では抗菌薬適正使用を強化する点数改定がおこなわれた。特に外来における抗菌薬適正使用をさらに推進する観点から、「外来の急性気道感染症および急性下痢症の患者数と当該患者に対する経口抗菌薬処方状況を把握する」ことが新設された。この改定は、本邦で使用される抗菌薬のうち約90%は外来診療で処方される経口抗菌薬であり、セファロスポリン系薬、マクロライド系薬、フルオロキノロン系薬などの広域経口抗菌薬の使用割合が極めて高いという背景がある。

一方、患者が退院してからも充実した医療を受けることができるように地域連携は重要である。また、地域において継続的に安全かつ効果的な薬物治療をおこなうために、抗菌薬適正使用についての教育や情報共有は重要となってくる。具体的には、1. 保険調剤薬局向けの勉強会を開催、2. 地域における医師・薬剤師を対象とした抗菌薬講演会の増加、3. 腎機能別経口抗菌薬投与方法の作成と配布、4. 急性気道感染症および急性下痢症に使用されている経口抗菌薬処方状況の把握と地域への情報提供等をおこなっている。

AMR対策アクションプランの目標値を達成するためには、地域での抗菌薬適正使用への共通認識を持ち、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が重要である。本シンポジウムでは、病院薬剤師から地域への情報提供と情報の共有化がもたらす影響について考えてみたい。

4. 大学病院の感染症医が調剤薬局薬剤師に期待すること

徳江 豊

群馬大学医学部附属病院感染制御部

大学病院では感染防止対策加算1および抗菌薬適正使用支援加算を取得し、病院感染対策に加え薬剤耐性(AMR)対策の推進に重点を置いて活動している。院内紹介による感染症治療に関するコンサルテーション、血液培養陽性者および広域抗菌薬使用患者のスクリーニングを行い抗菌薬適正使用の推進を図っている。「抗微生物薬適正使用の手引き」の第一版は「学童以上の小児・成人の気道感染症、急性下痢症」が対象だったが、2019年12月に公表された第二版では、「乳幼児の気道感染症、急性下痢症、急性中耳炎」も対象としている。日本で使用される抗菌薬のうち約90%は外来診療で処方される経口抗菌薬であり、抗菌薬販売量は減少傾向にあるものの、セファロスポリン、キノロン、マクロライドの使用割合が極めて高いという背景がある。薬剤耐性に関する国家行動計画「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン2016-2020」の目標を達成するにはさらなる対策が必要だとし、2020年度診療報酬改定で、外来での抗菌薬適正使用に向けた要件強化に関する点数改定が行われることになった。外来における抗菌薬適正使用をさらに推進する観点から、院内研修等は「抗微生物薬適正使用の手引き」を踏まえた取り組みとする、病院の外来における、急性気道感染症・急性下痢症に対する経口抗菌薬の使用状況についても把握することが必要とされている。入院中の抗菌薬使用状況や適正使用支援は比較的管理しやすいが外来での経口抗菌薬については対策が十分とはいえない。そのような状況において、経口抗菌薬の使用量動向を市中で調査することは地域の調剤薬局の重要な役割になり得る。個別の薬局では対応が困難であるが、地域ネットワークを利用し各地域から全国的に広げることで抗菌薬を含む処方箋の枚数など多くの調査が可能となる。院外処方箋の経口抗菌薬の使用量の実日数について動向調査を実施し、感染症の週報と相関について検証することも期待される。例えばA型溶連菌の流行期やウイルス感染症が流行している時期・地域での、使用される抗菌薬の調査などは抗菌薬の適正使用の指標となると考える。今後の抗菌薬適正使用の推進には医師や患者の抗菌薬使用の意識を変えることが必要であり調剤薬局薬剤師が重要な役割を担っている。一方、病名や処方意図が分からないために疑義照会しづらいことや、病院では届出制が導入されている抗菌薬でも在宅医療現場ではその使用に制限がないことなど、AMR対策推進に向けて解決すべき課題は多い。患者や病態や疾患名が不明であり、かぜなどで抗菌薬が明らかに不要だと思われる処方に対して疑義照会できていないことや、患者の希望によって抗菌薬が処方されていることもあり、今後は病名、処方意図、体重、腎機能などの情報共有化の環境を整備することも必要である。

1. 後ろ向き研究を AST 活動の評価に活かす

高野 尊行^{1,2}, 倉井 由香¹, 小祝 梓¹,
薄井 啓一郎^{2,3}, 仲澤 恵^{2,4}, 阿久津 郁夫^{2,5}

¹那須赤十字病院薬剤部

²那須赤十字病院感染管理室

³那須赤十字病院検査部

⁴那須赤十字病院看護部

⁵那須赤十字病院呼吸器内科

後ろ向き研究は感染症の分野でしばしば用いられ、その代表的な研究デザインとして後ろ向きコホート研究や症例対照研究があげられる。後ろ向きコホート研究は治療薬など効果の調査に、症例対照研究は危険因子など要因の調査に用いられる。

本演題では、後ろ向き研究を抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team : AST) 活動に適用した例として、基質特異性拡張型 β ラクターマーゼ (Extended spectrum β -lactamase : ESBL) 産生菌の治療とクロストリディオイデス・デフィシル感染症 (*Clostridioides difficile* infection : CDI) の危険因子を取り上げる。

まず、近年第 3 世代セファロスポリン系のセフォタキシムに耐性の大腸菌が増加していることが報告されており、このことから ESBL 産生の大腸菌も増加していることが推測される。ESBL 産生の大腸菌が増加した場合、尿路感染症、胆嚢炎、胆管炎、発熱性好中球減少症、術前予防抗菌薬投与などの各種診療ガイドラインの経験的治療や第 1 選択薬にカルバペネム系抗菌薬の投与が推奨される可能性がある。その結果、カルバペネム系抗菌薬の使用量が増加し、カルバペネム耐性菌の増加を引き起こすことが懸念される。

次に、*Clostridioides difficile* は抗菌薬関連下痢症の主な原因菌であり、CDI 発症は患者への負担のみならず、入院期間の延長や医療費の増加をもたらす。CDI 発症の危険因子には抗菌薬投与が挙げられ、不必要な抗菌薬投与を抑制させれば CDI 発症もおおのずと低下すると考えられる。

ESBL 産生菌の治療にカルバペネム系以外の抗菌薬はどのような場面で用いることができるか、また CDI 発症を低下させるための抗菌薬投与の抑制にはどのような方法があるか、過去の後ろ向きコホート研究や症例対照研究の論文を参考に、当院の AST 活動とその評価を提示する。

2. 当院の *Clostridioides difficile* infection (CDI) 診療における重症度判定 MN 基準の現状とこれから：縦断研究

朝岡 みなみ^{1,2}, 中村 敦¹, 堀田 康弘², 木村 和哲²

¹名古屋市立大学病院感染制御室

²名古屋市立大学病院薬剤部

【背景】*Clostridioides difficile* は医療関連感染を起こす嫌気性菌で最も多く、下痢症や偽膜性腸炎などの多様な症状を示す。CDI は重症化して死亡に至るケースもあることから、予後予測や治療薬の選択において精度の高い重症度判定が必要となる。しかし各国ガイドラインが提唱する既存の判定法では陽性項目数が少なく、CDI 症例のほとんどすべてが重症の基準を満たしてしまうことが指摘されている。このような現状を打破すべく、2017 年に本邦初の CDI 重症度スコアリングシステム MN 基準が提唱された。臨床・検査・画像データ 8 項目を組み合わせたスコアリングは、先行研究および各国ガイドラインを参考に、かつ日本の現状を考慮して作成されたが、国内症例による検証が必要とされている。

自施設の AST 活動において、これまでの限定された取り組みを拡充するために、MN 基準を活用した介入支援を計画した。そのために、まず CDI 診療の実態調査と MN 基準の検証を行い、その精度およびスコアリングに用いる項目の妥当性について検討した。

【検証方法】自施設において 2015 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日に CD toxin 陽性となった 66 症例 (18 歳未満、再発例を除く) を対象とし、診療録から後方視的に調査した。28 日以内の死亡、結腸切除、ICU 管理を、臨床的重症イベント (以下、イベント) とし、1) MN 基準で分類された群のイベントに対する感度/特異度を検証した。また、2) MN 基準でスコア化した 8 項目の説明変数とイベントの関係性について、単変量および多変量解析を行った。

【結果】1) イベントに対する感度/特異度は、劇症群は 0.50/0.91、重症・超重症群は 1.00/0.89 であった。2) イベントに対する Cramer の連関係数は、血清アルブミン値 (0.824) が最も高く、次いで白血球数 (0.797) であった。さらに、数量化 2 類および変数選択により、この 2 つの項目でイベントを説明できることが示唆された。CDI の重症化を予測する上で、血清アルブミン値や白血球数の変動が重要な要因であることが示された。

【考察】本調査では MN 基準は重症・超重症群の感度/特異度が高く、重症度判定ツールとしての有用性が示唆された。一方で、本調査の限界として、重症度の判定に必要なデータが欠損している症例が少なくなかった。また選択された治療薬が、重症度判定結果から導き出されるガイドラインの推奨薬と異なる症例も散見された。現在、観察や検査体制を整備し、正確な重症度判定に基づいた治療薬選択の支援を目指している。CDI 診療での介入支援の精度を上げるため、今年度から更なる取り組み改善をしている。その成果についても併せて報告する。

3. 分割時系列分析によるカルバペネムを対象とした AST 活動評価

赤沢 翼

国立国際医療研究センター病院薬剤部

抗菌薬適正使用支援チーム（AST）活動には、「感染症治療の早期モニタリングとフィードバック」が有効な手段として推奨されており、さらに「抗菌薬適正使用に係る評価」を行うことも含まれている。評価のプロセス指標として抗菌薬使用量（AUD）や抗菌薬使用日数（DOT）があり、病院であればAMR臨床リファレンスセンターが主体となり厚生労働省委託事業として運用されている感染対策連携共通プラットフォーム（J-SIPHE）などを活用することで、比較的簡便にAUDやDOTの集計及び継続的なグラフを作成することができ、他施設のデータとの比較も可能である。

AST活動の評価として、一定期間における活動実施前後のAUDやDOTを比較する場合、月単位などでの平均値を検定すれば、統計学的有意差をもって増減したのかを評価できる。しかし、この方法ではAUDやDOTが時系列にどのように変化したかを評価することができない。そこで用いられるのがこの時間の経過を含めて分析できる分割時系列分析であり、EZRなどの無料の統計解析ソフトでも行うことができる。分割時系列分析は、AST活動の評価を院内だけでなく院外へ情報発信をする際にも有用な分析手法であると考えられる。

当院でのAST活動に関しては、感染症専門医による感染症コンサルテーションから始まり、カルバペネムを対象としたICTによる使用状況のモニタリングとメールによる医師へのフィードバックを経て、ASTによる処方後監査とフィードバックという段階的な取り組みを行ってきた。この処方後監査とフィードバックという手段により他の抗菌薬の使用の増加を引き起こすことなく、カルバペネムのDOTが減少に転じた。そこでカルバペネムのDOTを指標に分割時系列分析によるAST活動の評価を後方視的に行った。本講演では、分割時系列分析の概要とAST活動の評価について紹介したい。

4. 分割時系列分析を用いた抗菌薬適正使用支援チームの活動評価

鈴木 絢子^{1,2}

¹昭和大学藤が丘病院薬剤部

²昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部

分割時系列分析（interrupted time series analysis：ITSA）は介入前後でアウトカムがどのように変化するかを分析する準実験的研究の1つである。近年、抗菌薬適正使用支援（Antimicrobial Stewardship：AS）の加算が取得できるようになり、抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team：AST）の活動が高まっている。そのためAST活動の介入が診療に及ぼす影響を調査する必要がある。昭和大学藤が丘病院では2018年4月にASTを開始した。カルバペネム系薬を使用している患者に関して診療録より適正使用を評価しフィードバックを行った。数日後に確認し、順守の得られない主治医には直

接電話介入を行った。それらの前後で使用量としてdays of therapy per 100 patient-days（DOT）の変化についてITSAを用いて評価した。AST介入前1年間（pre-AST）と、介入後1年間（post-AST）について毎月のDOTデータを収集した。DOTは12カ月間の平均値としてpre-ASTでは3.57であったのに対してpost-ASTでは2.95に減少した。またITSAを用いると、pre-ASTの期間においてDOTは増加傾向であり（ $\beta_1=0.101$, $p=0.007$ ）、介入時における減少と（ $\beta_2=-0.686$, $p=0.049$ ）、post-ASTにおける継続的な減少傾向（ $\beta_3=-0.211$, $p<0.001$ ）が確認され、より具体的な介入効果の評価につながった。ITSAを使用した解析を行った際のデータの収集、データシートの作成、結果、グラフについて説明する。ITSAはAST活動を評価するツールのひとつとして活用できると考えられた。

ミニシンポジウム1 歯科を“薬剤耐性菌のパンドラの匣”としないために今日からできること

1. 歯科領域における抗菌薬の使い方—基本編— 金子 明寛

医療法人社団松和会池上総合病院口腔外科

1. 歯科処方の実態 2016年の歯科レセプト情報・特定健診等情報データベース（歯科NDB）情報に基づく歯科処方に関する石金の報告¹⁾によると

1) 歯科における抗菌薬処方量は医科処方量の10%である。

2) 歯科では98.4%が外来経口処方、院内処方の占める割合が74.4%と高い。

3) 医科に比べて抗菌薬の使用量は少ないが、セファロsporin系薬の使用割合は医科が23.1%に対して歯科では65.1%を占める。同様にマクロライド系薬では歯科18.9%、医科36.9%、ペニシリン系薬は歯科5.5%、医科29.2%およびキノロン系薬は歯科8.7%、医科8.1%であった。

4) 歯科では第三世代セファロsporin系抗菌薬の占める割合が高く、院内処方薬として多く使用されていた。

5) 歯科において一般的に適切な処方と考えられるアモキシシリン、アモキシシリン/クラブラン酸およびクリンダマイシンの処方は少なかった。

2. 今後の歯科処方 口腔レンサ球菌などのグラム陽性球菌が標的菌である歯科では基本抗菌薬はアモキシシリンである。菌性感染症治療薬の選択では嫌気性菌を含め標的菌とする。*Prevotella*属の産生する β -ラクタマーゼはペニシリンおよび第三世代を含むセファロsporinおよびペニシリンを分解するがクラブラン酸およびスルバクタムに阻害される。そのため、感染症治療薬としては β -ラクタマーゼ阻害剤とアモキシシリンの合剤が中等症以上の菌性感染症では第一選択となる。ペニシリンアレルギーの患者に対

してはクリンダマイシンが第一選択薬となる。

3. 予防抗菌薬の過剰使用を改める ペニシリン系薬または第一世代のセフェム系薬を術前1時間前から服薬し術前服薬のみの単回投与にすることが望ましい。抜去菌等の状態においては単回投与のみでは困難と思える時には継続処方をするが2日間までが望ましい。

1) 石金正裕：歯科外来における抗菌薬使用量の実態と課題。薬局 71：2264-2269,2020

2. バイオフィルムの基礎

中西 康大^{1,2}, 坂本 春生²

¹SUBARU 健康保険組合太田記念病院

²東海大学医学部付属八王子病院専門診療学系口腔外科学

バイオフィルムと聞くと「細菌の塊」とか「ヌメヌメしている」等とイメージされる方々も多いと思います。ではなぜ、細菌は塊を作り、ヌメヌメしているのでしょうか。そんなこと考えたことない！方もいらっしゃるかもしれませんが、細菌が集団になって、細胞外マトリクス成分を産生することでヌメヌメさせていると答えられる方は多いと思われる。ただ、細菌は塊を作ると、内部に位置する細菌は栄養が少なく、飢餓状態になりやすいですし、外部に位置する細菌は環境ストレスに曝されやすい状態になってしまいます。では、細菌は集団のどの位置に自分が存在しているかを把握し、集団で遺伝子発現をコントロールしているとしたらどうでしょうか。

近年、細菌はバイオフィルム内で、細菌間コミュニケーションを行うことにより、遺伝子発現がコントロールされ、集団を形成している可能性が研究されてきています。つまり、興味深いことに、バイオフィルムをスイミーに例えると、細菌自身は、自分は目玉の役割をすべきなのか、背びれの役割をすべきなのかを、細菌間コミュニケーションにより把握し、その場所で生き延び易いように遺伝子制御している可能性があるのです。

さらに、バイオフィルムは、臨床では単一細菌種より複数菌種で構成されていることが主とされます。複数の構成細菌種によって、バイオフィルム内の局在性が変化し、外部ストレスの耐性能が変化することもわかってきています。抗菌薬を使用する際に、嫌気性菌などターゲットとしたい細菌が実はバイオフィルムの内部に局在しており、血流が乏しいためにバイオフィルム感染症の治療に難渋することも多いかもしれません。抗菌薬を投与することも必要ではあると思われますが、バイオフィルム感染症の治療＝抗菌薬となってしまうと、ターゲットとする細菌にはあまり効果がなく、多剤耐性菌を生み出しやすくなります。

では、どのようなことが必要なのでしょう。バイオフィルム全体に抗菌薬が到達し易い環境を作ることも必要だと思います。ドレナージはこの一役を担ってくれます。ドレナージにより細菌数の減少や酸化がはかれるだけでなく、バイオフィルムの内部に位置する嫌気性菌などの局在や、

細菌間コミュニケーションを乱すことができます。ドレナージにより内外の細菌の局在が混ざること、バイオフィルム集団制御の破壊につながる可能性が考えられます。

現在、バイオフィルム感染症の治療薬は、抗菌薬の使用が中心ではありますが、抗菌薬は、血流が介在している部分に存在する全身の常在菌に平等に作用してしまいます。これが、多剤耐性菌の出現につながることは事実です。バイオフィルムの集団制御研究がさらにすすみ、集団制御に関与するシグナルを応用できるようになれば、効かせたい細菌を選択できるようになり、多剤耐性菌の出現減少につながるかもしれません。

3. 口腔細菌叢のリプレースメントセラピー

花田 信弘

鶴見大学歯学部探索歯学講座

歯周病菌の *Porphyromonas gingivalis* の反復経口投与が回腸の腸内微生物叢の変化を介してエンドトキシン血症を誘発することが動物実験で明らかにされた。*P. gingivalis* の経口投与は、腸の透過性に関与する遺伝子発現を下方制御する。この現象には歯周病菌の Outer membrane vesicle [外膜小胞 (OMV)] が関与していることが考えられる。*P. gingivalis* には多数の OMV が存在している。*P. gingivalis* の OMV は、リポ多糖類 (LPS)、線毛およびジンジパインを含む広範囲のビルレンス因子を含む。*P. gingivalis* 以外にも OMV を放出して、腸管に悪影響を与える歯周病菌が多数含まれている。また、*Fusobacterium nucleatum* の Fap2 タンパク質は、T 細胞免疫受容体との結合によって NK 細胞媒介性腫瘍死滅を阻害する。このような機構により口腔の *F. nucleatum* は大腸がんに関連するのであろう。さらに、口腔の *Klebsiella pneumoniae* は、抗菌薬による腸内微生物叢の乱れがあると、腸管内に定着し TH1 細胞の過剰な活性化による炎症を引き起こす。口腔細菌叢の構成細菌を共生細菌、病原性共生細菌、病原性の鍵を握る病原体の3種に分類することができる。鶴見大学歯学部附属病院では病原性の鍵を握る病原体 (キーストーン病原体) を口腔から除菌し、共生細菌に置換する外来診療を実施している。外来で実施している細菌置換療法 (リプレースメントセラピー) は病原性の鍵を握る病原体をカスタムトレーと歯面消毒剤で一時的に除菌し、プロバイオティクスや唾液中の共生細菌で置換する医療技術である。唾液細菌検査には BML, GC 両者の委託検査を利用しているが、モバイル PCR での検査技術の確立にも努めている。口腔での病原性の鍵を握る病原体として *P. gingivalis* と齧蝕細菌 *Streptococcus mutans* の2菌種を中心に患者口腔内からの除菌を目指している。リプレースメントセラピーを実施すると、もともと平均300菌種いた細菌種が平均150菌種に減少した。減少した細菌種を調べると、大幅に減少したのは *F. nucleatum* であった。一方で口腔常在菌のなかでも共生細菌と考えられる *Streptococcus salivarius* はその数を著

しく増大させた。口腔は腸管とは異なりプロバイオティクス単独では、歯や舌の表面のバイオフィルムを除去できない。口腔微生物叢と腸内微生物叢の改善のために、歯科医療と連携したリプレースメントセラピーが必要だと思われる。

ミニシンポジウム 2 ワクチンを科学する

1. ウイルスとは

松浦 善治

大阪大学微生物病研究所

人類の歴史は感染症との戦いであり、致死性の高いウイルス感染症が幾度となく出現し、新大陸に麻疹や天然痘が持ち込まれて先住民の半数は死亡した。近年のグローバリゼーションや自然破壊等の人的要因によって感染症の様相は大きく変容し、地球温暖化によって感染症の媒介蚊の生息域が拡大し、デング熱、黄熱、ジカ熱等の熱帯感染症の発生域が拡大している。2003年の重症急性呼吸器症候群ウイルス、昨年末に中国武漢で発生した新型コロナウイルス、ニパウイルス、そして、エボラウイルスはコウモリが自然宿主であり、人類の脅威となる新興ウイルス感染症の多くは人獣共通感染症である。特に、新型コロナウイルスのパンデミックは全世界で猖獗を極め、人類がいかにウイルス感染症に無防備であるかを改めて思い知らされた。しかしながら、病気を起こすウイルスはほんの一握りであり、ほとんどのウイルスは宿主と平和に共存している。ウイルスは細菌と違って、生きている細胞にしか感染できず、また、どんな生き物にも必ずウイルスが検出される。自分の設計図だけを小さな殻に詰め込んで、細胞間を渡り歩きながら命を繋いでいるウイルスは、健気で逞しい生命体である。本講演では、そのようなウイルスを概説したい。

2. ワクチンによる免疫応答の基礎的解説

金城 雄樹^{1,2,3}、宮崎 義継^{4,5}

¹東京慈恵会医科大学細菌学講座

²東京慈恵会医科大学バイオフィルム研究センター

³東北大学感染制御インテリジェンスネットワーク

⁴国立感染症研究所真菌部

⁵国立感染症研究所ハンセン病研究センター

ワクチンはVaccine Preventable Diseases (VPD)の感染予防において有用である。特定の病原体に対するワクチンを接種することにより、ワクチン抗原に対する特異的な免疫応答が誘導されると、その病原体による感染症を予防する効果が期待される。免疫応答には自然免疫と獲得免疫が存在するが、ワクチンの効果は、抗原特異的な免疫応答である獲得免疫をしっかりと誘導できるかどうか、また記憶免疫を誘導できるかどうかが鍵になる。一方で、獲得免疫の誘導には自然免疫も重要な役割を担っており、効率良く獲得免疫を誘導するためのアジュバントも重要である。

ワクチンによってもたらされる免疫応答の基礎を再確認することは、免疫学的視点から現行ワクチンの効果と課題を再認識することに繋がるとともに、さらに有効なワクチンの開発について考える機会になると思われる。本講演では、ワクチンによって誘導される免疫応答、特に肺炎球菌感染症と肺炎球菌ワクチンを例にあげて、抗体産生誘導および抗体を介する感染防御機構を中心に解説したい。

3. アジュバント開発研究の新展開；ポストコロナ時代を見据えた新次元ワクチン研究へ

石井 健^{1,2}

¹東京大学医科学研究所

²医薬基盤健康栄養研究所

新型コロナウイルスのパンデミックは、人類がいまだ感染症を克服できていない事実を我々に突き付け、ワクチン研究の必要性を浮き彫りにした。世界中で巨費を投じ、一刻を争う形でワクチン開発が行われているが、有効性の予測は不可能であり、また個人の免疫反応の多様性からその効果が個々の事例で異なるなど、多くの問題を孕んでいる。現行の方法で果たして有効なワクチンが生まれるのか、ポストコロナ時代のワクチン開発研究はいかにあるべきか、答えを知るものはいない。本発表で我々が行っているワクチン開発研究の一端をお話しできればと考えている。一方で、ワクチンは既に医薬品開発において温故知新のモダリティーとして知られ、将来はがんやアレルギー、各種免疫「関連」疾患に対する先制医療の一翼を担うと考えられている。過去20年にわたる自然免疫、樹状細胞に関する基礎研究成果が、感染症のみならず、生活習慣病やがん、アレルギーなどの発症メカニズムの解明や、ワクチン、免疫療法などの臨床応用研究へ広がりを見せているためである。基礎免疫研究分野でも新たな潮流の変化が見られている。病原体の認識機構の研究で勃興した自然免疫の領域では、宿主細胞自体のストレス、ダメージ、細胞死によって放出される宿主成分が、病原体に対する免疫反応やワクチンのアジュバントの作用機序の一端を担っていることが明らかになりつつある。時間が許せば、新規のワクチン、アジュバントの開発研究の成果、安全性の研究にも通じるトランスクリプトーム解析によるアジュバントデータベース、細胞死による核内サイトカイン、細胞外核酸によるアジュバントの作用機序、免疫学的意義に関する我々の研究室の新たな知見を発表したい。

ミニシンポジウム 3 ワクチン update

1. ポリオ根絶計画の最終段階

西村 順裕

国立感染症研究所ウイルス第二部

ポリオ（急性灰白髄炎）は小児麻痺とも呼ばれ、急性弛緩性麻痺を主徴とする。ポリオウイルスは主として糞口感

染により伝播し、国内では1960年に大流行を起こした。しかし、非常に有効な弱毒化経口生ポリオワクチン(oral poliovirus vaccine: OPV)により制圧され、1980年の患者を最後に野生株によるポリオ症例は報告されていない。一方、世界においては1988年のWHO総会にて世界中のポリオ根絶を目指す決議が採択され、そのゴールは2000年に設定された。その後WHOが中心となり推進された世界ポリオ根絶計画ではOPVが功を奏し、野生株によるポリオ症例は激減した。しかし、当初の目標から20年が経過した現在においても、未だ三カ国(アフガニスタン、パキスタン、ナイジェリア)が野生株流行国に指定されている。さらにワクチン接種率の低い地域では、OPVが長期間伝播して変異し、野生株と同様に麻痺を起こす強毒なワクチン由来ウイルス(vaccine-derived poliovirus: VDPV)によるポリオ流行が頻発している。

ポリオウイルスには血清型が三種類あり、1型、2型、3型に分類される。2型および3型の野生株はそれぞれ2015年と2019年に根絶宣言され、残る野生株は1型のみである。しかし、現在大きな問題となっているのは2型VDPVである。2型野生株は1999年を最後に検出されていなかったため、2016年に従来使用されていた三価OPVから二価OPV(1型と3型のみで、2型を含まない)への切り替えが世界的に実施された。しかしその結果、それまで潜在的に伝播していたと考えられる2型VDPVがワクチン接種率の低い国や地域で顕在化し、ポリオの再流行を引き起こしている。

WHOはポリオ根絶の最終段階を見据え、「ポリオウイルス病原体バイオリスク管理に関する世界的行動計画」を2014年に公開した。この計画では、ポリオウイルスが根絶された後、ポリオウイルス取扱施設(ワクチンメーカー・研究機関など)から社会へのポリオウイルス再侵入のリスクをなくすための厳格な管理を求めている。特に、最も早く根絶された2型ポリオウイルスについては、1型・3型に先立って封じ込めが進行している。

本講演では、世界ポリオ根絶計画の進捗状況と、ポリオウイルス封じ込めの準備状況を概説する。

2. ロタウイルスワクチンの定期接種導入 神谷 元

国立感染症研究所感染症疫学センター

ロタウイルスは、国内では例年12月から5月にかけて流行する急性胃腸炎の原因ウイルスであり、感染力が非常に強いので、たとえ衛生状態が改善されている先進国でもウイルスの感染予防はさきわめて難しく、事実上生後6カ月から2歳をピークに、5歳までに世界中のほぼすべての児がロタウイルスに感染し、胃腸炎を発症するとされている。ロタウイルス感染による胃腸炎は重症化しやすく、世界中で多くの5歳以下の小児がロタウイルス感染症により死亡しており、社会的なインパクトは大きい。

感染しやすく、また疾病負荷の大きいロタウイルス胃腸炎に対し、ワクチン接種による予防は非常に有効な手段である。現在では世界的に2つのロタウイルスワクチン(経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン: RV1, 5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン: RV5)が認可、承認されており、100カ国以上で使用されている。日本においてもようやく2020年10月1日よりロタウイルスワクチンが定期接種されることになった。

今回はロタウイルスワクチン定期接種化までに得られた国内のロタウイルスに関連する知見や定期接種後注意すべき点などについてご紹介する。

3. 成人・高齢者における任意接種ワクチン

織田 錬太郎

東京ベイ・浦安市川医療センター

本邦では依然として「ワクチンはこどものためのものである」と考える人が多い。しかし、本来はVPD(Vaccine Preventable Diseases)は小児だけに存在しているわけではない。むしろ小児に対する予防接種が近年、定期接種となるワクチンが増加し環境が改善している一方で、成人に対するワクチンはまだまだ認知度が低い。麻疹・風疹・ムンプス・水痘に対するキャッチアップ接種の課題は残されたままで、特に麻疹・風疹は海外からウイルスが持ち込まれる度に流行を繰り返して同じ過ちを繰り返している。また、高齢者や妊婦などの体の弱いワクチンで守るべき対象に対するワクチン接種の普及も課題である。具体的には高齢者では肺炎球菌・带状疱疹・破傷風など、妊婦には百日咳などに対するワクチン接種を検討すべきだが、実際には課題も多い。限られた時間であるが、本邦での現状と臨床の実際、今後の展望・課題について述べようと思う。

ミニシンポジウム4 海外における感染症アウトブレイクと対応の実際

1. WHO GOARNの派遣経験の紹介

足立 拓也

東京都保健医療公社豊島病院感染症内科

世界保健機関(WHO)のGlobal Outbreak Alert and Response Network(GOARN)は、国際的な緊急対応を要する感染症が発生した際に、現地調査を行い対応策を立案できる即戦力人材を募集するネットワークである。演者はこれまで、シエラレオネにおけるエボラ出血熱の流行(2014~2015年)、バングラデシュ・ミャンマー国境の難民キャンプにおけるジフテリアの流行(2017~2018年)、イエメンにおけるコレラとジフテリアの流行(2019~2020年)の計5回にわたり、GOARN短期コンサルタントとして現地に派遣され、現地対策チームの一員として活動した。国際的なアウトブレイク対策チームへの参加を通して、国内では得難い貴重な経験を積むことができ、演者にとって大き

な成長の糧となった。GOARN の人材育成、応募のプロセス、安全対策、現地活動について、紹介する。

2. JICA の立場から（国際緊急援助隊での活動を通して）

市村 康典^{1,2}

¹岡山県保健福祉部

²国立国際医療研究センター国際医療協力局

エボラ出血熱は、エボラウイルスによる感染症である。ウイルスの種類によっては、致死率 80~90% と報告されている重篤な疾患であり、主に患者の体液等に接触した際に粘膜等感染し、初期症状は発熱、倦怠感等がみられ、その後、嘔吐、下痢等の腹部症状がみられることがある。重症例では、神経症状、出血症状などがみられ、死亡する場合もある。アフリカ中央部を中心にこれまでに 20 回以上の流行が報告されている。2013 年末から 2014 年夏には、西アフリカ（ギニア、リベリア、シエラレオネ）で爆発的に流行し、世界保健機関（WHO）が「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（Public Health Emergency of International Concern : PHEIC）」を宣言している。

なかでも、コンゴ民主共和国では、1976 年に同国で初めてエボラ出血熱が発見されてから、これまでに 11 回のエボラ出血熱の流行がみられている。

同国の流行のうち、直近のものでは、2020 年 6 月 1 日に WHO から、同国北西部に位置する赤道州においてエボラ出血熱に係る患者が新たに 6 人確認され、うち 4 人が死亡していることが発表され、現在対策が進められている。

その前回にあたる 10 回目の流行では、2018 年 8 月、同国保健省及び WHO によって北東部の北キブ州での患者発生が宣言された。以後、北キブ州内の小さな町から感染が周囲の街に広がり、ブテンボという人の出入りの多い商業都市に広がったことでさらに感染が拡大した。また、ルワンダとの国境に近い東部の都市ゴマヤ、隣国のウガンダでも感染者が認められたことを受けて、WHO は 2019 年 7 月 18 日に PHEIC を宣言した。

これらの状況を踏まえ、独立行政法人国際協力機構（Japan International Cooperation Agency : JICA）は、コンゴ民主共和国のエボラ出血熱の流行対策を支援するため、2019 年 8 月 10 日から調査チームを同国へ派遣した。その調査結果及び同国政府からの要請を受け、国際緊急援助隊・感染症対策チームの派遣が決定された。私は、チームの 2 次隊として、2019 年 8 月 23 日から 9 月 9 日までコンゴ民主共和国に派遣される機会を得た。本チームでは、首都キサンガニと、流行地域の隣接州であるチョボ州において、主にラボ機能・診断機能の評価、医療従事者向けの感染管理研修、検疫機能の強化が実施された。これらの活動内容を紹介するとともに、同国でのエボラウイルス病の制圧に時間を要している要因についても検討を加え、報告する。

3. 国境なき医師団の COVID-19 流行への対応について

平井 亜由子^{1,2}、青池 望¹

¹国境なき医師団

²金沢クリニック

国境なき医師団（以下 MSF）は 1971 年に設立された民間の非営利医療援助団体であり、独立・中立・公平な立場で医の倫理に則って活動している。MSF は紛争、感染症の流行、自然災害、医療からの疎外など、さまざまな理由で医療ニーズと供給のマッチしていない、70 以上の国と地域で医療を提供している。チームには医療従事者、物流、人事/財務などの専門家が所属し、多くが現地で採用されたスタッフである。

COVID-19 は我々の活動現場でも多くの影響を及ぼしており、MSF はそれらへの対応に迫られている。

MSF の COVID-19 に対する 3 つの優先事項：

1. 保健当局をサポートし、感染者へのケアを提供
2. 弱い立場、リスクの高い人々を援助
3. 既存の医療活動を維持

上記の他に医療従事者の安全を確保しワクチンや治療薬の普及にも努める。

MSF の活動には常に課題が多いが、新型コロナウイルス感染症の流行によって難民キャンプや紛争地、HIV/エイズや結核が問題となっている国々、はしかの流行地などにおける活動はさらに困難なものとなっている。

以上を踏まえ、MSF は下記の活動を実施している。

医療活動：検査を含めた医療提供、医療物資の提供、感染予防対策の研修、疫学調査など

活動を支える後方支援活動：交通機関の確保、IT システムの構築、ガイドラインの作成、広報活動など

本発表では MSF の COVID-19 に対する対応について報告する。

ミニシンポジウム 5 基礎研究で直面した壁と乗り越えた時の喜び

1. 膜小胞体

南條 友央太^{1,2}

¹順天堂大学医学部附属浦安病院呼吸器内科

²東邦大学医学部微生物・感染症学講座

膜小胞体は微量粒子や microparticle とも言われる、直径が約 50 μm から 1 μm 程度の大きさの粒子である。ある種の刺激によって細胞が活性化状態になったり、アポトーシスが誘導されたりすると、その細胞から遊離されてくることが知られている。膜小胞体には mRNA やさまざまなサイトカインが含まれており、生体の恒常性維持において重要な役割を担っている。膜小胞体の研究はさまざまな分野で行われており、特に血小板由来の膜小胞体についてはアテローム血栓などとの関連で研究が盛んである。

感染症では起炎菌はさまざまな刺激を宿主細胞に与えることが知られている。そのため、留学先の研究室ではこの膜小胞体に注目し、様々なサイトカイン、特にIL-1サイトカインファミリーで近年新たに発見されたIL-36との関連について研究し、Aoyagiらはインフルエンザウイルスで感染した細胞から抽出された膜小胞体からインフルエンザウイルスを検出することを報告している。我々は、細胞内寄生菌である*Legionella pneumophila*でのマクロファージ由来の膜小胞体含有物の経時的変化などを検討し、帰朝後も研究室でこのテーマで研究を継続している。しかし、留学先で使用していた機械や試薬が異なっていたりなかったりすることにより、同様のステップを踏んでも膜小胞体が思うように回収できないことがあった。さまざまな試行錯誤を行い、現研究室でも回収可能となった。留学を通じて得られた手技を持ち帰って、異なる実験施設でどう同じようにやっていくのか、どこでつまづいたか、どう克服していったのかなどを提示していきたいと考えている。些細ながらも一臨床医が経験した基礎研究の困難さ・面白さを伝えることができ、一人でも多くの若手臨床医の先生に基礎研究に興味を持っていただければ幸いである。

2. 新しい治療概念の構築を目指す基礎研究の重要性

吉藤 歩

東京都済生会中央病院内科

私は糖尿病および慢性腎不全患者の低免疫に伴う感染症に興味を持ち、その病態を解明したいという思いから、臨床だけでなく、基礎研究も行うこととした。

まず、学位論文としてのテーマは「慢性腎不全が腸内環境に与える影響」であった。慢性腎不全で増加する尿毒性物質は腸内細菌により産生されること、腸内には免疫が深く関与していることから、慢性腎不全の治療法に新たな風穴を開けたいという思いから研究はスタートした。慢性腎不全ラットモデル(5/6腎摘)を用いて、腸内環境について検討し、慢性腎不全では、*Lactobacillus*属が低下し、腸内環境に変容をもたらす、尿毒性物質が増加、腸のtight junctionが低下、leaky gutとなり、全身性炎症を引き起こし、慢性腎不全の増悪につながる。*Lactobacillus*の補充によりtight junctionの発現が改善し、全身性炎症を抑え、慢性腎不全の増悪を抑制させることを明らかにした。本研究では、実験のセットアップ、無菌ラットモデルの作成法など多くの苦労があったが、私たちの立てた仮説を証明することが出来た時の喜びは非常に大きかった。

その後、留学先では、Uromodulinという蛋白について研究することとなった。Uromodulinは腎臓で産生され、尿中に最も多く存在する蛋白質で、血圧、尿酸のコントロールの他、尿路感染症の防御に重要なメカニズムをもつといわれている。Uromodulinは大腸菌の鞭毛構造FimHと結

合することで、大腸菌が膀胱表面に存在するUroplakin receptorと結合し、感染が成立するのを防御する役割を持つ。ヒトのゲノム解析により、Uromodulinの遺伝子のリスクアレルの違いにより、Uromodulinの産生量が異なることが分かった。このリスクアレルが尿路感染症の発症に与える影響について検討するため、UromodulinのKnock-out mouse, Wild type mouse, Transgenic mouseに経尿道的に様々な病原性大腸菌を投与し、膀胱への定着の数を比較検討した。菌種によりUromodulinの効果が異なった。そこで大腸菌の鞭毛構造を生物物理学のグループと共同研究し、タンデム質量分析計を用いることで、原因となる鞭毛の構造の違いを証明することができた。本研究は一見すると単純な研究であるが、感染症領域にPrecision medicineの概念を取り入れるという点で興味深いものとなった。また、違う分野の研究者と共同研究することは、今まで全く知らなかった世界を知ることが出来る喜びがある。

基礎研究は失敗の連続である。それでも誠意をもち、粘り強く諦めずに継続することで、新しい知見をもたらす、疾患概念を変化させ、新しい治療、エビデンスの構築につながる事が出来るかもしれない。また、研究を通じて得られたアカデミックな思考は患者の病態生理の把握に大いに役立つと考えている。臨床での疑問を基礎に、基礎からの研究を臨床にという両輪が医学の発展には重要である。

3. 肺炎球菌ワクチンの基礎研究を通じて経験した葛藤と乗り越えた時の喜び

三村 一行

埼玉医科大学総合医療センター総合診療内科

医学部を卒業後、臨床医として働く中で、特に感染症および呼吸器分野に興味を持ち、その分野の様々な学術論文を読むことに悪戦苦闘してきた。その中で感じたことは、学術論文が医学部生時代に書いていたレポートとは異なるということであった。それは、レポートは自分が勉強した内容や苦労を教師という一人の査読者にのみ伝えればよいが、学術論文はその分野に興味を持つ研究者や医療従事者など、一人でも多くの読者に、できる限り長く読み継がれることを目的としているということだ。そして、その目的のためにはできるだけ多くの先行研究に目を通し、しっかりとしたデータを開示し、合理的で丁寧な論証を行った上で、その論文の限界を表明することが必要であることも感じていた。臨床に携わる中で、私もいつか研究を行い、学術論文を書いてみたいという思いを秘めていたところ、東邦大学医学部微生物・感染症学講座において、大学院生として研究を行うという貴重な機会を得ることができた。

私の主な研究テーマは、インフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎における肺炎球菌結合型ワクチンの効果についてであった。色々つらいこともあったが、努力しても報われない経験や葛藤を通して、自分なりに考えたことや事後的に得られたことについて、本ミニシンポジウムを通し

て述べてみたい。

初心者のための入門講座

1. 臨床研究法と人を対象とした医学系研究に関する倫理指針入門

吉澤 定子^{1,2}, 石井 良和², 館田 一博²

¹東邦大学医学部臨床研究支援センター

²東邦大学医学部微生物・感染症学講座

臨床研究を実施する上で、「倫理委員会への申請」はやや敷居が高く、「倫理申請書類の作成」は難解で可能な限り関わりたくない作業に感じられる。しかしながら、コツを掴めばそれほど難解ではない可能性がある。臨床研究は、大別すると次の3つがポイントとなる；1. 前向きか後ろ向きか, 2. 介入の有無, 3. 侵襲の有無。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」によると、介入とは、「研究目的で人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因の有無又は程度を制御する行為」と定義される。すなわち、健康の保持増進につながる行動や、傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査、看護ケア等について、意図的に変化させる、又は変化させないようにすることを指す。具体的には、作為又は無作為の割り付けを行うことや盲検化等を行うことを指し、単一群に対して対象者の健康に影響を与えると考えられる特定の要因を設定する場合も含まれる。なお、能動的に医療介入を行った場合でも、通常の診療の一環として行った場合は介入ではなく、前向きの観察研究となるが、研究目的で医療を行った場合は介入となる。一方、侵襲とは、「研究目的で行われる、穿刺・切開・薬物投与・放射線照射・心的外傷に触れる質問等によって、研究対象者の身体又は精神に障害又は負担が生じること」と定義される。その中でも、投薬、CT・PET検査、腰椎穿刺、心的外傷に触れる質問等は「軽微な侵襲を超える侵襲」とみなされる。採血などの一般健康診断で行われる範疇の検査や、研究のために通常検査に上乘せして検体を採取する等は、「軽微な侵襲」とみなす。「介入あり、軽微な侵襲を超える侵襲あり」の研究を実施する際には、臨床研究保険への加入など、研究に係る有害事象への補償のための措置をとる必要があり、モニタリングの実施、臨床試験公開データベースへの登録が必要である。新たな治療法の開発においては、基礎研究により疾病の病態を明らかにし、開発された医薬品の有効性安全性を段階的に検証していくことが必要不可欠である。しかしながら、2019年末に突如出現し瞬時に世界的に蔓延したCOVID-19のように、可及的速やかに有効な薬剤が必要となる場合には、ドラッグ・リポジショニングも含めた最適な治療法を探索する必要性が生じる。実際に様々な薬剤の抗ウイルス作用が期待され、使用されたが、これらは未承認薬、適応外使用に該当し、研究目的である場合には、「特定臨床研究」と判断される。2018年4月に施行された臨床研究法では、適応

外、未承認医薬品等や製薬企業の研究資金を受ける研究を「特定臨床研究」と位置づけ、法を遵守した研究の実施が必須となる。認定された臨床研究審査委員会において審査(有料)される必要があり、治験同様の実施レベルが求められる。本講演では、倫理指針、臨床研究法の要点を踏まえて臨床研究を立案・実施する上でのポイントについて概説する。

2. グラム染色入門

佐々木 雅一

東邦大学医療センター大森病院臨床検査部

デンマークの細菌学者ハンス・クリスチャン・グラムが1884年に考案した細菌を染め分けるグラム染色は、1世紀の時を経ても変わることなく感染症診療に利用されている。ヒトの細胞と異なり、一部を除いて細菌は細胞壁を有する。この構造の違いにより、グラム陽性(青色)、グラム陰性(赤色)と染め分けることができる。この染め分けが、抗菌薬使用の一つの指標となる。染色性だけではなく、菌の形態や配列により菌種レベルまで推定出来る場合がある。ここまで推定出来ればより最適な抗菌薬を選択することが可能となる。細菌だけではなく、白血球や上皮などの細胞成分の観察、特に貪食像などは起病菌であるか否かの重要な所見の一つとなる。このように、そのメリットは大きいものである。しかし、落とし穴も存在するため注意が必要である。

少し硬い出だしとなりましたが、本セッションは「初心者のための入門講座～グラム染色入門」です。これからグラム染色を始める方を対象とした内容を準備しています。グラム染色に興味を持つてる薬剤師や看護師、医師の方など職種を問わず気楽に参加して頂ければ幸いです。

3. PK-PD はじめの一步～抗菌薬を“最も効果的”に使う方法を考える～

花井 雄貴¹, 松尾 和廣², 草野 歩¹, 西澤 健司¹

¹東邦大学医療センター大森病院薬剤部

²東邦大学薬学部臨床薬学研究室

感染症治療は、いかに原因となっている病原微生物を特定し、それに最も有効な抗菌薬を投与することが肝要です。しかし、病原微生物が多岐にわたるように、抗菌薬もさまざまな種類があり、薬剤ごとに異なる特性を有しています。そのため、感染症治療に抗菌薬を用いる場合は、その特性を十分に理解するとともに、適切な用法・用量を設定して有効性を高める必要があります。また、抗菌薬もそれぞれ副作用を有しているため、投与方法の工夫によってなるべく副作用を軽減した形で投与することも重要です。近年、「抗菌薬の適正使用」というキーワードをよく耳にしますが、最適な抗菌薬と適切な用法・用量を決定し、できるだけ短期間に投与することで、最良の臨床効果を得るだけでなく、副作用の軽減や薬剤耐性菌の出現を抑制することが

期待されています。

この抗菌薬の適正使用において、重要な学問の一つに薬物動態学(Pharmacokinetics: PK)、薬力学(Pharmacodynamics: PD)があります。2016年に発表された「薬剤耐性(AMR)アクションプラン」においても、戦略5.3で「抗微生物薬を最適に投与するために必要な最近の薬物動態学/薬力学理論等に基づいた用法・用量設定」が明記されています。しかし、これらの学問は薬学部ならでのものですが、基本的なことを忘れてしまったり、新しい考え方を知らなかったりすることで、PK-PDに基づいた薬の評価や、患者、医師、看護師などからの質問に難渋することがあります。また、数学的知識や専門知識が必要であり、「難しくてよくわからない」として拒否反応を示す方も少なくないかもしれません。

そこで、本講演では抗菌薬領域において、PK-PD理論の中でも臨床現場で特に頻用される知識について解説します。「PK-PD理論って何? なぜ薬や患者さんで用法・用量がそんなに異なるの?」などのように日頃よく思う疑問を解決するため、また、抗菌薬治療を理解する力を養うためのはじめの一歩にしてみませんか。

4. 感染症対策へのゲノム編集技術の応用— CRISPR/Cas9システムによる新規の細胞株の 創出—

中村(楠本) 優子¹, 染谷 健二², 齊藤 恭子¹,
山地 俊之¹, 竹田 誠², 花田 賢太郎¹

¹国立感染症研究所細胞化学部

²国立感染症研究所ウイルス第三部

近年のゲノム編集技術の発展はめざましく、基礎研究分野のみならず作物育種など多方面における応用例が報告されており、また、様々な疾患の治療応用に対する期待も大きい。本発表では、ゲノム編集技術の一つであるCRISPR/Cas9システムの基礎とともに、これを感染症対策の基盤整備に活用した我々の最近の研究成果を紹介したい。

世界保健機関(WHO)では急性灰白髄炎(ポリオ)の根絶に向けた取り組みを推進しており、日本においても生ポリオワクチンの定期予防接種にかわり不活化ポリオワクチンの定期接種が導入されたことは記憶に新しい。さらに、WHOの定める「野生株ポリオウイルスの型特異的根絶および経口ポリオワクチン使用の段階的停止後におけるポリオウイルス取扱い施設関連リスクを最小化するためのWHO世界的行動計画第3版(GAPIII)」においては、ポリオウイルス(PV)を含む可能性のある研究室材料や検体等の適正管理が強く求められ、PVの拡散を防ぐ措置がこれまで以上に必要とされている。我々は、過去に採取された検体由来試料、あるいは現在もポリオ(生ワクチン由来ポリオも含む)の流行が続く地域で得られた検体材料からウイルス分離・増殖操作を行う際、意図せずPVを増殖・拡散させてしまう危険性を危惧した。そこで、GAPIII

に対応できるウイルス分離細胞株として、PV増殖能を欠損させたVero細胞由来の新規細胞株をCRISPR/Cas9を用いて樹立することとした。

Vero細胞は広汎なウイルスに対して高い感受性を示し、ワクチン産生株としても用いられる有用なウイルス分離細胞株の一つであるが、PVの受容体であるCD155/Poliovirus receptor (PVR)を発現しており、PVに対する感受性も高い。そこで、CD155/PVRをコードするゲノム領域をCRISPR/Cas9により欠失させ、CD155/PVR完全欠損細胞株を樹立したところ、PVの感染性および増殖性が消失した。また、日本脳炎ウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルスなどに対しては、いずれも親株であるVero細胞と同等の高感受性を示すことも確認された。すなわち、PVに対する感受性は消失しながらも他のウイルスへの高感受性は維持したVero由来の新規ウイルス分離細胞株が樹立され、その有用性に期待している。

このように、ゲノム編集技術を用いることで、特定のウイルスなど病原体に対する感受性を変化させた細胞株あるいは動物モデル等を作成することが可能である。また、病原体の感染機構に関与する因子の検索・同定を行うことも可能であり、ゲノム編集は今後も多に期待される技術である。

5. 感染症分野のためのオートファジー入門～新たにわかってきた肺炎球菌のしなやかな生存戦略～

小川 道永, 大西 真

国立感染症研究所

真核細胞のタンパク質分解系は主に、エンドサイトーシス、ユビキチン-プロテアソーム系、そしてオートファジーから構成される。エンドサイトーシスは細胞外から取り込んだ物質を、ユビキチン-プロテアソーム系は細胞内のタンパク質を分解対象とするのに対し、オートファジーは細胞内のミトコンドリアや小胞体などのオルガネラを対象とする。さらに、オートファジーには、アミノ酸飢餓時にアミノ酸を調達する自食作用であるという特徴がある。このことから、オートファジーは「自分の足をたべる蛸」に例えられることが多い。このように、オートファジーはアミノ酸飢餓により誘導されるが、富栄養条件下においても低レベルではあるが観察され、生体の恒常性維持に役立っている(恒常性オートファジー)。例えば、私達は日々の食事から60~80グラムのタンパク質を摂取しているが、体内ではその2倍以上の160~200グラムのタンパク質が恒常性オートファジーによって日々分解され、再び合成されている。

オートファジーの発見は1963年のド・デューブによる報告まで遡ることができるが、電子顕微鏡が唯一の解析方法であったため、その分子メカニズムは長い間不明であった。しかし、1992年以降に大隅先生のグループにより、酵

母のオートファジーに必須の ATG 遺伝子 14 個が見出され、さらに哺乳類細胞においてもホモログが多数見つかったことをきっかけに、オートファジー分野は爆発的な発展を遂げ、1990 年には年間 60 報程度であったオートファジーに関連する論文数は、2019 年度には年間 8,000 報以上にまでに増加した。

オートファジーが誘導されると、隔離膜と呼ばれる三日月状のひしゃげた小胞が出現し、それが伸長しながらその周囲にあるオルガネラを含む細胞質成分を無差別に取り囲みながら「周囲から切り取り」が行われ、最終的に特徴的な 2 重膜 (◎のような形) からなるオートファゴソームが完成し、オートファゴソームがリソソームと融合することで内容物が分解されオートファジーは完了する。酵母での研究が主流であった時期にはオートファジーは非選択的なバルク分解であると考えられてきた。しかし、近年、細胞に侵入した病原細菌、傷害を受けたオルガネラ、変性タンパク質凝集体等を異物として選択的に認識・分解する「選択的オートファジー」が見出され、その認識機構の解析が盛んに行われてきた。とりわけ、病原体に対する選択的オートファジーは「ゼノファジー」と呼ばれ、サルモネラ、A 群レンサ球菌、リステリア、赤痢菌、レジオネラ等に対して、その認識・誘導機構が精力的に解析されている。一方で、病原細菌の中にはゼノファジーによる分解・殺菌を巧妙にかいくぐる、しなやかな細胞内生戦略を有している菌がいることも明らかになってきた。

本講演では、肺炎球菌が誘導するゼノファジーに関する研究成果を紹介しながら、オートファジーに関する基礎的な知識を概説する。

6. リキッドバイオプシー入門

門田 幸

東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科

リキッドバイオプシーとは、組織検体ではなく、血液や尿、唾液といった体液検体を対象とし、がん領域を始め様々な疾患の診断、治療効果予測や予後予測を行う検査を指す。組織生検と比較し患者に低侵襲であること、経時的な複数回の検体採取が可能であること、全身状態を反映することから、組織採取の困難な患者でも診断や治療薬選択の可能性が広がることや、継続した治療効果のモニタリングができることが利点として挙げられる。主な解析対象としては、血中循環腫瘍細胞 (circulating tumor cells : CTC)、cell free DNA (cfDNA)、血中循環腫瘍細胞由来 DNA (circulating tumor cell free DNA : ctDNA)、エクソソーム、マイクロ RNA などが挙げられる。これらのうち、血中 cfDNA は、非小細胞肺癌患者の EGFR-TKI 投与前の初回検査と EGFR-TKI 治療耐性後の二次的 T790M 変異検査において、すでに保険収載され臨床応用されている。その一方、少量の検体しか得られない場合が多く微量検体の検査精度が低いことや、測定法の標準化などの課題点も存在

する。本講座では、リキッドバイオプシーの現状を最新の知見や我々の研究結果を含めて概説すると共に、今後の臨床応用に関しても考察したい。

7. 深在性真菌症に関する病理診断の役割と問題点

澁谷 和俊

東邦大学医学部病院病理学講座

感染症の診断では、培養検査の結果が最も重視されるべきである事に異論を挟む余地はない。しかし、一般細菌と比較して真菌感染症では、直接鏡検や生検で菌体が確認されているにも関わらず、培養が不成功に終わってしまうケースが少なくない。このために真菌症診断の現場では、遺伝子検査や病理診断等の補助診断法の役割が大きく取り上げられてきた。特に深在性真菌症に係る病理診断は、我が国では多くの泰斗が活躍し、世界的にもユニークな発展を遂げてきている。元来、病理学はがん細胞等、哺乳類の細胞 (動物細胞) やその集合単位である組織の形態を詳細に観察する事で、病態や疾病を明らかにする研究・診断領域であった。ウイルスや細菌は、動物細胞との大きさが桁違いであるが、同じ真核生物である真菌は、動物細胞とほぼ同じ大きさである。従って病理学領域で蓄積された観察・解析方法をそのまま当てはめる事が可能な場合が多く、感染症の中では病理組織学領域での診断や研究に最も適した病原体だと理解している。本講演では、真菌症に対する病理学の関わりについて代表的な深在性真菌症の病理診断や病態解析の事例を紹介すると同時に病理診断の限界や問題点についても考えてみたい。

8. 真菌感受性検査入門

田村 俊^{1,2}

¹帝京大学医療共通教育研究センター

²帝京大学大学院医学研究科医真菌研究室

真菌の感受性試験は細菌の感受性試験に比べると検査室で実施される頻度が低くなっている。さらに酵母様真菌については臨床検査試薬の販売がなされているが、糸状菌の感受性試薬については体外診断薬として検査法が確立していないという問題もある。真菌感受性試験が普及しない原因としていくつかの原因が考えられるが、一つは検査法が細菌に比べ煩雑であることが考えられる。特に終末点の判定には細菌と比べると判断に悩むところがあることは否めない。そのため判定機器の自動化も進んでおらず検査室への普及の妨げになっているものと思われる。また、臨床サイドから見ると使用できる抗真菌薬の種類が少なく、エンペリックセラフィーで十分対応が可能であると判断している向きもある。しかしながら近年アゾール耐性菌やキャンディン耐性菌の出現も見られるため、真菌の感受性試験は重要性を増してきている。特に皮膚科領域では近年良好な抗真菌薬がいくつも上市されているが、現状でこれらの抗

真菌薬の感受性測定を行うことは、検査試薬が存在しないため非常に困難である。さらに皮膚科領域では長期に抗真菌薬の投与が行われるため、時には効果のない薬剤を長期にわたって投与するといった問題も生じている。国内では感受性試験の普及を図るため、今まで検査法の標準化を進めてきた。日本医真菌学会、CLSI などから操作法、判定法について基準が出されており、幾度かの改訂を重ね、酵母様真菌は現在 CLSI 法 M27-A4 が最新の基準であるが、臨床現場では M27-A3 での実施が一般的となっている。また、糸状菌は CLSI 法 M38-A3 が最新の基準となっているが普及しているとは言いがたい。今回真菌感受性試験が今までどのように標準化されてきたかを酵母様真菌と糸状菌の操作法の違いを比較しながら振り返るとともに、今後の方向性についても考えてみたい。

9. 海外の遺伝子資源へのアクセスと利用における名古屋議定書への対応

江口 克之, 菊地 波輝, 村上 哲明

東京都立大学理学研究科

2010年10月に愛知県名古屋市で開催された生物多様性条約第10回締約国会議において「遺伝資源の取得の機会及びその利用から生ずる利益の公正かつ衡平な配分 (ABS) に関する名古屋議定書」が採択され、日本は翌年5月に署名をした。その後、第193回通常国会 (2017年1月招集) において議定書の締結について承認されたことにより、財務省、文部科学省、厚生労働省、農林水産省、経済産業省及び環境省は2017年5月18日に名古屋議定書の国内担保措置である「遺伝資源の取得の機会及びその利用から生ずる利益の公正かつ衡平な配分に関する指針」(ABS国内指針)を公布した。それにより、日本の研究者が海外の遺伝資源にアクセスし利用する場合、遺伝資源提供国のABS関連法規を遵守し、遺伝資源提供国のカウンターパート機関とMAT (Mutually Agreed Term: 資源提供者等との相互に合意する条件)を交わすことと、相手国政府の責任ある機関からPIC (Prior Informed Consent: 遺伝資源の利用に係る提供国政府等との事前同意)を取得することが求められることとなった。一方で、遵守すべきABS関連法規が整備されている遺伝資源提供国はまだ多いとは言えない。また、遺伝資源提供国における共同研究機関の研究者も自国が名古屋議定書の締約国なのかどうか、自国にABS関連法規が整備されているのかどうか、理解していない場合が多い。本公演では、ベトナムでの野生生物 (遺伝資源) の取得と、ベトナムの研究機関との共同研究を具体例として挙げつつ、遺伝資源提供国の共同研究機関の研究者の協力のもとで、どのようにABSへの対応を進めていけば良いのか、について紹介したい。なお、AMED・ナショナルバイオリソースプロジェクトの支援を受けて、国立遺伝学研究所に「国立遺伝学研究所ABS学術対策チーム (http://nig-chizai.sakura.ne.jp/abs_

tft/)」、東京都立大学内に「牧野標本館 ABS学術支援チーム (mak-abs@tmu.ac.jp)」を立ち上げ、国内の研究機関・研究者に対して、ABSへの対応に関するアドバイスや支援を行なっているため、利用していただきたい。

10. プレート上に生育した微生物コロニーの種類を人工知能で識別する

山村 英樹¹, 安藤 英俊², 早川 正幸³

¹山梨大学生命環境学部生命工学科

²山梨大学工学部コンピューター理工学科

³山梨大学

プレート上に生育する微生物コロニーを識別している皆さんは、どのようにしてコロニーを識別していますか? 私が考える人間がコロニー種を識別するためには、(1)プレート上のどこにコロニーがあるのかを把握し、(2)コロニーの質感からコロニー同士が単一種類か複数種類かを判断します。その後、(3)コロニーの質感から過去に自分が学習したコロニーと似ているかを推定して、確度の高い順から候補を挙げ、識別していきます。ここでいう「コロニーの質感」とは大きさや色調、光沢、周縁や表面の形状などが挙げられ、それぞれは視覚を通じて複合的な情報として脳が受け取ります。人間の脳は比較的こういった情報を学習し、推論を導くことが得意なため、いわゆる職人技と呼ばれる技術を身につけることができます。

ここ数年、人工知能という言葉がニュースなどで話題になることが多くなりました。そもそも人工知能という言葉は1956年に開催されたダートマス会議で「人間のように考える機械」として初めて使われるようになり、それ以降、いくつかの技術的な課題が徐々に解決されていき、ついにはディープラーニングの登場によって人工知能を活用した技術がより実用的なものになってきました。特に人間が発する情報・認識する情報は複合的な情報であるにも関わらず、驚くほどの進化を見せており、生活の一部になりつつあります。

微生物コロニーを仕分ける作業は、前述の通り、複合的な情報です。私達の研究室では抗生物質等の生理活性物質を探索するため、微生物の中でも放線菌に着目して自然界から分離を行っています。私自身が放線菌を分離する際、どの放線菌コロニーを分離すべきかで悩んでいます。その原因はプレート内における放線菌の重複コロニーはどれか、ユニークなコロニーがどれかを判別しているためです。経験を積みばある程度は識別スピードの向上が見込めますが、人間の記憶力の限界や判断基準の曖昧さによって、結果的に株の重複や偏りが出てきてしまいます。そこで、私達はディープラーニングを用いて放線菌コロニーを自動識別するシステムの開発を目指しました。最初に放線菌コロニーの撮影条件を確立し、そして学習用のデータの作成と学習と評価を行います。プレートの撮像条件とその手段、照射光源についてコロニーの表面色および基底菌糸の色を比べ

た結果、照射光は高演色性をもつLEDライトまたはブラックライトの2パターンを使い、透過光有りの条件が撮影に適していることが分かりました。なお、今回使用しなかった紫外線カメラを用いた撮影では、肉眼では観察しにくいコロニーの検出に成功しています。次いで、プレート上に生育したコロニーをそれぞれ放線菌や一般細菌、カビとしてラベリングします。その後、YOLOと呼ばれる物体検出ネットワークで画像とラベルを学習させた結果、再現率やIoUといった指標は人間の評価と遜色ない精度を示しました。

11. 酵素の機能を理解するための構造生物学 井深 章子

新潟薬科大学応用生命科学部応用生命科学科

化学反応を触媒するタンパク質「酵素」の解析には、様々なアプローチが存在する。酵素の活性測定をベースとした速度論的解析は、酵素研究において古くから行われてきた分析法であり、現在でも酵素の触媒能力や基質特異性の解析には不可欠である。速度論的解析では、酵素の触媒能・基質特異性の特徴を明らかにすることができる。しかしながら、それぞれの酵素が「なぜ」そのような特徴を備えているのか、その理由を説明することは困難である。

このような疑問に明確な答えを出しうる解析方法の1つが立体構造解析である。立体構造解析とは、原子レベル(あるいはそれに近いレベル)で分子の立体構造情報を得る解析を指す。この解析により、1つ1つの酵素の性質を裏付ける構造的な特徴が明らかになる可能性がある。

生体高分子(タンパク質、核酸など)の立体構造を決定する主な方法としては、X線結晶構造解析法、NMR(核磁気共鳴)法、クライオ(低温)電子顕微鏡が挙げられる。X線結晶構造解析は、1950年代にミオグロビン・ヘモグロビンの立体構造が決定されて以来、多くの生体高分子の構造決定に用いられている。ワトソンとクリックによるDNA二重らせんモデルの提唱にも、DNAのX線回折実験データが重要な役割を果たしたことは有名である。近年では測定・解析の自動化や大規模施設の整備により、構造決定の手間と時間が短縮され、分解能も向上している。解析対象の分子量に制限がないため、巨大複合体など大きな分子の構造解析が可能である一方、試料の結晶作成が必須であり、結晶化しにくい試料は解析ができない。NMR法も生体高分子の立体構造解析手法の1つとして確立されており、こちらは水溶液状態で構造解析ができるが、解析可能な分子量に上限がある。クライオ(低温)電子顕微鏡は他の方法と比較すると分解能が低いが、巨大分子複合体の立体構造解析に適している。特に、多数の粒子の画像から立体構造を再構築する手法は非常に有効であり、近年大きく進化した。タンパク質の立体構造データベースであるProtein Data Bankへの登録データ数が急増している。

これまでに多くのタンパク質の立体構造解析が行われ、

薬剤ターゲットとなる分子の場合は、その構造解析結果はドラッグデザインにも利用される。今回は、X線結晶構造解析の方法と結果について、一般的な解析例にも触れながら、主に演者が行った酵素 β -ラクタマーゼを例に挙げて解説する。また、データベースに登録された構造データの利用についても基礎的な事項を紹介する。

12. 感染症の臨床疫学入門：予測と因果 鈴木 基

国立感染症研究所感染症疫学センター

この疾患の特徴はなにか、何が悪化の原因なのか、どの治療薬を選択するのがよいのか。医療者にとって臨床現場はリサーチクエスションの宝庫である。そこから若手の医療者が自分の担当する患者のデータを使って研究をしてみようとするのは自然の流れだ。昨今は臨床研究をするには大変に便利な世の中である。電子カルテを開けば短時間で沢山のデータを集めることができるし、フリーの統計ソフトをダウンロードして、ネット上の教材を探せば流行りの手法を使って解析することだってできる。ところが、いざ結果を人に説明しようとする、とたんに自分が何を言いたいかわからなくなった、そんな経験をしたことはないだろうか。臨床研究で大切なことは「よい」リサーチクエスションをたてることだとよく言われる。しかし何が「よい」リサーチクエスションなのかを見極めるのは意外と難しい。

本セッションでは、予測と因果という視点から、感染症の臨床研究におけるリサーチクエスションの立て方について整理したい。

13. 遺伝子診断入門 荻原 真二^{1,2}, 井上 修²

¹山梨大学医学部附属病院検査部

²山梨大学医学部附属病院感染制御部

遺伝子検査(遺伝子診断)は、遺伝子を構成する4つのアルファベット(A, T, G, C)DNA塩基の順序を調べる検査である。DNA塩基はヒト、微生物には必ず持っているものであり、DNA塩基にはその生物特有の順序が存在する。遺伝子検査は、生物もしくは遺伝子特有の順序を目印にして、DNAを人工的に増やすことで病原体やがん遺伝子の存在を証明することができる。

遺伝子検査は3つの工程「核酸抽出・増幅・検出」からなる。核酸抽出は細胞膜、細胞壁に囲まれている核酸を取り出し、増幅工程で阻害となりうる物質を除去する工程である。核酸増幅は、新型コロナウイルス検査でも話題となったPCR法が最も利用されている。PCR法では、2分以内に3つの温度変化(95℃, 55℃, 72℃:1サイクル)をさせることで、ターゲットDNAを2倍にすることができる。2時間で30~40サイクルまで温度変化させるとターゲットDNAは約10億個に増幅することができる(あくまで

計算上である)。またターゲット DNA の目印(プライマー)は、人工的に作られた DNA 塩基で2つの約 20 個の DNA 塩基から作製される。ターゲット DNA の順序が一致する確率は、 4^{20} (約 1 兆) $\times 4^{20}$ のうちの1つであるため、特異度も極めて高い。これらのことから遺伝子検査は様々な疾患で確定診断として使用されている。検出は増幅工程後にゲルを使用した方法と増幅工程内に蛍光色素を加えてサイクルごとに蛍光強度を検出する方法がある。これら3つの工程は、検査目的によってそれぞれ適した方法があるため、知識を持って選択する必要はある。

微生物検査領域における遺伝子検査は、様々な場面で活用されている。結核菌などの遅発育菌の病原体検出や従来法同定困難菌もしくは耐性遺伝子の同定、分子疫学解析などがある。入門講座では、当院で実施している遺伝子検査をわかりやすく紹介したい。

第 341 回 ICD 講習会

1. Mass Gathering における感染症対策

佐々木 淳一

慶應義塾大学医学部救急医学

「Mass Gathering (マスギャザリング)」とは、一般的には「事前に計画された、あるいは組織化されたイベント」と定義される。本邦においては、「一定期間、限定された地域において、同一目的で集合した多人数の集団 (およそ 1,000 人以上が目安)」と定義されている。WHO の Mass Gathering に関するガイドラインの中で、スポーツ行事(オリンピック、スーパーボールなど)、文化的行事(コンサート、展示会など)、宗教的行事(巡礼など)、政治的行事(集会、デモなど)を事前にその対応準備が可能であるものに分類している。また、Mass Gathering の期間中は、様々な感染症に対してサーベイランスを行い、そこで患者発生の危険性が疑われた場合に症状に応じた適切な対応が行われることも重要である。この Mass Gathering に対して医療体制を構築することを「Mass Gathering Medicine」というが、通常の災害医療対応と異なり、マスギャザリング・イベントの多くは日程・場所が事前に決まっているため、予め準備が可能である。感染症対策も例外ではない。我々は 2020 年という with コロナ時代を経験し、after コロナ時代に向けて、感染症対策は各種の事業継続計画 (BCP) を策定しておく上でも最重要課題の一つと言える。社会的に影響の大きい感染症患者の早期検知を可能とし、適切な感染防止対策を行い、生じ得る種々の問題を最小限に封じ込めることが、「Mass Gathering における感染症対策」の大きな柱である。

2. 新型コロナウイルス感染症の現状

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

新型コロナウイルス感染者 (COVID-19) は SARS-CoV-2 による呼吸器感染症である。これまでにコロナウイルス感染症として4種類のヒトコロナウイルス、SARS コロナウイルス、MERS コロナウイルスが知られてきたが、SARS-CoV-2 はヒトに感染する7つ目のコロナウイルスとなる。2019 年 12 月から武漢で流行が始まった新型コロナウイルス感染症は、またたく間に世界中に拡大し、2020 年 6 月 2 日現在、世界中で 6,246,042 人の感染者が報告されており、日本では 16,908 人の感染者が報告されている。現時点では日本国内では緊急事態宣言が解除され新規報告数は減少しているが、集団免疫が獲得されたわけではなく、また海外から持ち込まれる事例は今後も後をたたないと考えられるため、第 2 波の発生については引き続き警戒が必要である。日本で 2020 年 3 月から 5 月にかけてみられた第 1 波の流行では様々な課題が浮き彫りとなった。マスクをはじめとした個人防護具 (PPE: Personal Protective Equipment) の不足は全国の医療機関で深刻な問題となり、適切な感染対策が行えないまま新型コロナウイルス感染症の診療を余儀なくされた医療機関も存在する。また PCR 検査体制についても国民を挙げての議論が行われた。過度に PCR 検査を推進するような意見が一部で見られた一方で、確かに PCR 検査数が不足していた時期もあったことから、今後第 2 波に備えての検査体制の拡充は必要と考えられる。また PCR 検査以外にも、LAMP 法や抗原検査キットなど様々な検査を上手く使い分けながら診療を行うことが求められる。治療についてもこれまでは対症療法が中心であったが、2020 年 5 月には新型コロナウイルス感染症に対する唯一の治療効果が確認された薬剤としてレムデシビルが特例承認となったが、今後もさらなる治療薬の開発が望まれる。2020 年 6 月の時点では、日本国内における新型コロナウイルス感染症対策は、欧米諸国と比較すれば上手くいっているものと考えられるが、ワクチン開発により集団免疫が獲得されるなど劇的な進歩が訪れるまでは、継続的に新型コロナウイルスと対峙していかなければならない。本講習では、2020 年 10 月時点における世界、日本での新型コロナウイルス感染症の流行状況、新しい知見、治療薬の現状などについて整理を行う。

3. いま改めてワクチン・予防接種について考える

神谷 元

国立感染症研究所

2019 年 12 月、中華人民共和国湖北省武漢市において確認され、2020 年 1 月 30 日、世界保健機関 (WHO) により「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 (PHEIC)」を宣言され、3 月 11 日にはパンデミック (世界的な大流行) の状態であると表明された新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、2020 年 7 月 8 日時点で感染者数が世界 190 カ国・地域で 1 千万人を超え、死亡者数も 50 万人を

上回っている。

COVID-19 に対して現時点（2020年7月中旬）では有効性の確実な治療薬やワクチンがなく、徹底した飛沫・接触感染対策の実施のみが積極的に介入できる対策となっている。徹底的な渡航制限や Social Distancing は一定の効果が出た半面、経済的、社会的なインパクトが大きく、半永久的に実施できるものではないことは多くの方が同意される事実であろう。COVID-19 とどのように向き合っているのか、今後我々に突き付けられた課題である。

一方で、COVID-19 パンデミックはいくつかのことを我々に教えてくれているようにも感じる。例えば、接触、飛沫感染で毎年流行する疾患は今年軒並み患者発生数が少なく、また海外からの感染者がきっかけで流行していた麻疹や風疹もめっきり減少している。今後これらの感染症対策において何が重要なのか、ヒントがあるように感じる。そして何より我々が学ばなければいけないことは、疾病を予防できることがいかに貴重かつ恵まれていることであるか、ということを確認することである。

今回いただいたこの貴重な機会に、疾病予防の一つの柱であるワクチン・予防接種についてぜひ皆様と考えてみたいと思う。

4. インバウンドと感染予防策

中村（内山） ふくみ

東京都立墨東病院感染症科

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行に伴い、外国人の日本への入国が原則禁止されていたが、感染状況が落ち着いている国々からの入国制限が段階的に緩和されている。中国人やタイ人を対象にした調査で、新型コロナウイルス感染症収束後に行きたい国は、日本が第1位でありインバウンド回復は時間の問題であろう。

インバウンドが持ち込む感染症といえばエボラ出血熱、中東呼吸器症候群（MERS）、デング熱、マラリアなど日本には存在しない感染症が真っ先に浮かぶかもしれない。しかし季節性インフルエンザは亜熱帯地域では通年性に流行しており、渡航歴のある発熱患者の鑑別に挙がる感染症である。かつてはありふれた感染症であった麻疹は国内では排除状態であり、最近の流行はインバウンドが持ち込み、日本人感受性者の間で広まったものである。したがってインバウンド感染症は、熱帯・亜熱帯地域に限られた感染症だけでなく、“common”あるいは“cosmopolitan”な感染症も鑑別に含まれるのである。

感染症を疑うインバウンド患者の診療で最初に評価すべきは「重篤な疾患を見逃さないこと」と「適切な感染対策をとること」である。鑑別診断を考えるうえで「どこからいつ来日したか」は必須の問診事項であり、例えば発熱を主訴に受診するマラリアは、西アフリカから来日したことを聴取しなければ「風邪」と誤診され、診断の遅れが重症化や死につながる。同じ症状でも東南アジアから来日し

て間もない発症、という経過であればデング熱が鑑別の上位になる。感染症の流行情報をすぐに参照できるようにしておくが良い。このほか現地での感染症患者との濃厚接触歴、入院歴、動物との接触歴、淡水暴露歴なども重要な情報となる。

感染対策は患者の来院時から始まる。診断がついていない状況では、症状から考えられる疾患に対する経路別感染対策（syndromic and empiric transmission-based precautions）をあらかじめ行うため、病院入口の掲示や予診票を活用して渡航歴と症状を把握することが早期対応の一案である。また患者に標準予防策（咳エチケット、マスク着用、手指衛生など）の協力を呼びかけると良い。診療には患者の動線、待合場所、診察室や感染対策に適切な PPE を決めておく。万が一、ウイルス性出血熱や MERS などの可能性がある場合には、保健所や感染症指定医療機関との連携が必要になる。院内外への連絡経路をあらかじめ確認しておく。With コロナ時代には医療従事者だけでなく、受付の事務職員や守衛なども含め患者に対応するすべての職員が標準予防策を遵守することが重要である。

With コロナ時代の今こそ、COVID-19 の感染対策とともにインバウンドの感染予防策を整える絶好の機会である。職員への感染対策教育と実践や設備面の整備など、施設ごとで可能な予防策を検討、準備しておく方が良いと考える。

一般演題

001. 日立総合病院における AST 活動報告～セファゾリン供給停止に伴う対策～

齋藤 祥子¹、遠藤 沙希子¹、洪田 成二¹、
櫻村 拓也¹、松崎 宣弘¹、青山 芳文¹

¹株式会社日立製作所日立総合病院薬務局

²株式会社日立製作所日立総合病院感染症内科

³株式会社日立製作所日立総合病院外科

⁴株式会社日立製作所日立総合病院感染管理推進室

【目的】2019年に第一世代注射用セファゾリンナトリウム（以下 CEZ）が国内供給一部停止となり臨床現場へ支障をきたす状態となった。CEZ は、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）や手術部位感染症（SSI）予防における第一選択薬である。今回 AST が行った対応を報告する

【方法】①SSI 予防に用いる CEZ 代替薬検討②SSI 予防抗菌薬が登録されている対象のクリニカルパス、医師注射オーダセットの変更を実施③SSI 発生状況のモニタリング④BCP 推奨薬を薬事医材委員会で検討し院内採用実施

【結果・考察】AST で代替薬を SBT/ABPC とし用法用量も決定した。手術関連クリニカルパス 16 件、医師セット 240 件の切替をした。消化器外科 JANIS 提出 SSI 状況は、20 年 1～3 月手術件数（CEZ 使用）SSI 率 10.2%、4～6 月（SBT/ABPC 使用）SSI 率 11.9% であった。乳腺外

科より乳房部分切除予防抗菌薬を内服へ変更依頼があり、AST 医師、薬剤師、乳腺外科医師で協議しセファクロルの内服を選択した。変更後の SSI 率は 2% と変動はなかった。BCP 推奨薬剤としてキードラッグのツーソース採用を行った

【結論】AST による積極的な対応により、手術は通常通り実施、SSI も増加することなく患者に安全な医療提供が行えたと考える。今回のことから、AST と薬事委員会が連携し、キードラッグのバルク・ツーソースによる BCP 推奨薬剤の採用を行った。これらのことは、患者への安全な医療提供持続という点で重要であると考えられる。

会員外共同研究者：橋本 英樹²、野原 美代子⁴、島川 裕菜¹、塩谷 龍斗¹、山元 麻衣¹、四十物 由香¹、酒向 晃弘²

002. Antimicrobial Stewardship Team による第三世代経口セファロsporin 系薬使用削減への取り組み

花房 喜子, 吉川 慧, 小森 亮子, 鈴木 ゆきえ,
草野 元, 高木 賢司, 森 菊夫, 飯高 祐子,
神山 隆道, 中山 晴夫

いわき市医療センター薬局, いわき市医療センター AST

【目的】薬剤耐性の拡大防止の為に、薬剤耐性アクションプランが策定され、成果指標の一つとして経口セファロsporin 系薬（以下 経口セフェム）の使用削減が掲げられた。当院では、生物学的吸収率の低い第三世代経口セフェムの使用削減に対して、医師へ情報提供と教育を行った後で採用品目を削除し、入院および外来における抗菌薬使用量の変化について調査した。

【方法】2018 年 8 月に、当院の採用品をセフカペン、セフジトレン、セフジニル、セフポドキシム、セフテラムの 5 成分からセフジトレン、セフポドキシム（院外のみ）の 2 成分に削減した。介入前の 2017 年 8 月から 1 年間、介入後の 2018 年 8 月から 1 年間で系統別の抗菌薬の使用量と薬剤費の比較を行った。抗菌薬の使用量は、入院で処方日数、外来で処方件数を用いて算出した。

【結果】第三世代経口セフェムの使用量は、介入後に入院で 56%、外来で 62% 減少した。経口セフェムの総使用量は、入院で 21% 減、外来で 38% 減となった。経口セフェムの薬剤費は入院で 15% 削減された。

【考察】この取り組みにより、経口セフェムの使用量と薬剤費の削減効果を得ることができた。採用品削除前の医師への教育により、残された第三世代経口セフェムに処方者が集中せず、生物学的吸収率の高い第一世代セフェム、ペニシリン系薬へ使用が移行したと考えられる。今後はさらに不必要な抗菌薬投与の削減にも努めていきたい。

003. 薬剤師 AST 専従化によるカルバペネム系抗菌薬長期投与症例介入効果の後方視的調査

池田 朱里¹, 岡村 美里¹, 青嶋 瑞樹¹, 小石 典子¹,
宿利 美香¹, 松本 博志¹, 吉澤 寿宏¹, 笹野 央¹,
内藤 俊夫²

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院薬剤部

²順天堂大学医学部総合診療科学講座

【目的】院内感染対策の領域において耐性菌抑制の観点から、広域抗菌薬における投与期間の適正化が求められている。今回、薬剤師の抗菌薬適正使用支援チーム（以下、AST）専従化におけるカルバペネム系抗菌薬長期投与症例に対する介入効果を検証した。

【方法】長期投与症例の抽出は、専従化前は手集計、専従化後はシステムによる自動抽出を行った。投与期間が 14 日に達する前に治療相談を受けた症例や血液培養陽性症例を既介入症例、それ以外を追加介入症例と定義し、専従化前 6 カ月（2018 年 4 月～9 月）、専従化後 6 カ月（2019 年 4 月～9 月）における長期投与症例件数、追加介入件数、介入内容・受諾率について調査を行った。

【結果】15 日以上カルバペネム系抗菌薬を投与した症例は、専従化前 115 名（既介入症例 100 名、追加介入症例 7 名）、専従化後 139 名（既介入症例 121 名、追加介入症例 12 名）であり、治療相談等がなく介入を行わなかった症例はそれぞれ 8 名（7.0%）、6 名（4.3%）であった。専従化前後における介入受諾率は 74% から 77% とわずかに上昇し、介入内容別の受諾率は投与終了（100%、84%）、届出病名変更（70%、83%）であった。

【考察】薬剤師の AST 専従化後に長期投与症例に対する対象患者が増加した一方で、非介入症例割合を抑制できた。また、専従化後は投与終了の割合が減少し、届出病名の変更割合が上昇した。以上より、適切な病名の判断とカルバペネム系抗菌薬長期投与の必要な患者の判断に貢献できたと考えられる。

会員外共同研究協力者：川上 剛明、長南 正佳、佐藤 邦義、荒川 隆太郎

005. IE 治療における病棟担当薬剤師の役割

高野 純希, 伊藤 悠里子

北海道大野記念病院

目的：IE の治療では、再発を防ぐために高用量で長期の抗菌薬治療が行われる。そのため、薬剤師が介入する機会が多く、薬剤師の介入内容を調査した。

対象・方法：IE と診断され、治療を受けた 19 例（期間：2018 年 1 月 1 日～2020 年 2 月 29 日）について、原因菌、治療内容について調査した。また、薬剤師の介入内容について調査し、IE における予防と治療に関するガイドライン 2017 年改訂版（以下、GL）の遵守率を調査した。

結果：原因菌の内訳はレンサ球菌 5 例、腸球菌 4 例、メチシリン耐性ブドウ球菌 4 例、真菌 1 例、メチシリン感（受）

性ブドウ球菌3例、不明2例だった。治療内容は外科的治療14例、内科的治療5例だった。薬剤師の介入は18例で、介入率は95%だった。介入内容はレジメンの提案15例、うち13例受諾され、受諾率は86.7%であった。その他の介入として、TDMが8例で、減量が1例、血中濃度高値のため、薬剤変更となったのが1例あった。GL遵守率について介入前は73.7%、介入後は84.2%だった。

考察：19例中18例とほぼ全例で薬剤師は介入できていた。レジメン提案の受諾率は86.7%となっており、GLがあることで受諾率が高くなっていると考えられる。速隔転移があり、GLの推奨抗菌薬が使えない症例もあった。今後もGLに準じられない症例についても積極的に関わっていくことが薬剤師の役割だと考えられる。

006. 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による介入のアウトカム評価

詫間 章俊^{1,2}、前田 真之³、木村 聡⁴、峯村 純子^{1,2}

¹昭和大学横浜市北部病院薬剤部

²昭和大学薬学部病院薬理学講座

³昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

⁴昭和大学横浜市北部病院臨床病理診断科

集中治療室(ICU)入室患者への抗菌薬適正使用支援チーム(Antimicrobial stewardship team: AST)の介入は重要だが、介入を受け入れることがICU入室患者にどのように影響するか検討した報告は限られている。昭和大学横浜市北部病院は常勤の感染症内科医が不在の病院であるため、各診療科のICDの協力を得て2016年6月よりASTによる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。

2016年7月~2019年6月にICUへ入院し、ASTが介入を行った患者を対象とした。抗菌薬投与3日未満の症例と、介入後3日未満で死亡した症例は除外し、患者背景や重症度、治療内容を調査した。アウトカムとしては、入院日数と死亡率(14日死亡、30日死亡、院内死亡)を評価した。介入を行った症例は88例であり、受入群52例、非受入群36例であった。全体の受け入れ率は約60%であった。受入群と非受入群で入院日数に有意な差はみられなかったが、受入群では14日死亡($p=0.0061$)と30日死亡($p=0.0204$)が有意に低かった。

ICU入室患者の中でAST介入が必要な死亡リスクが高い集団においても、ASTが介入を行うことで適切な感染症治療が実施され、患者予後が改善する可能性が示唆された。

会員外共同研究協力者：佐々木 忠徳

007. ビッグデータ解析を活用したバンコマイシン関連腎障害の新規予防薬探索と有用性の検討

中馬 真幸¹、岡田 直人²、武智 研志³、石澤 啓介^{2,4}

¹徳島大学病院総合臨床研究センター

²徳島大学病院薬剤部

³松山大学薬学部医薬情報解析学

⁴徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野

【目的】バンコマイシン(VCM)による腎障害(VIN)は、高率に発症する重篤な有害事象である。薬物治療モニタリングによる予防が有用だが、完全な抑制は困難であり、新規予防策の確立が必要である。本研究では、ビッグデータ解析より抽出したVIN予防薬の有効性を検討した。

【方法】

(1) ビッグデータ解析

VINに関する遺伝子を文献レビューにより同定し、その発現変化を打消す既存承認薬を創薬データベースLINCSにより検索した。また、VINリスクを低下させる薬剤をFDA有害事象自発報告データベース(FAERS)により検索した。共通して抽出された薬剤を予防薬候補とした。

(2) 基礎研究

HK2(ヒト近位尿管)細胞を用いたVCM誘発細胞障害およびVINモデルマウスのVINに対する影響を指標に予防薬候補の有効性を評価した。

(3) 臨床研究

2006年1月~2019年3月に徳島大学病院におけるVCM使用症例(約1,100症例)を対象に、VINに対する予防薬候補の有用性を検証した(当院倫理委員会承認済)。

【結果】ビッグデータ解析より、同種同効薬である既存承認薬AおよびBが抽出された。AおよびBはVCMによるHK2細胞障害およびVINモデルマウスのVINを有意に抑制した。傾向スコア解析の結果、AもしくはBはVIN発症率を有意に抑制した。また、VCMの薬物動態に影響を与えなかった。

【結論】既存承認薬AおよびBは、VINの予防薬になり得ることが示唆された。

008. ASTによるカルバペネム系薬適正使用ラウンドによってもたらされた処方動向の変化に関する検討：単施設時系列分析

内藤 結花^{1,2}、前田 真之^{2,3}、長友 安弘^{2,4}、秋間 悦子²、田中 道子¹、詫間 隆博^{2,4}、二木 芳人⁴、時松 一成^{2,4}、佐々木 忠徳⁵

¹昭和大学薬学部病院薬理学講座

²昭和大学病院クオリティマネジメント室感染管理部門

³昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

⁴昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

⁵昭和大学統括薬剤部

【目的】昭和大学病院抗菌薬適正使用支援チーム (AST) はカルバペネム系薬の適正使用を目的として、2017年7月から早期のモニタリングとフィードバックを開始した。そこで、本活動がカルバペネム系薬の処方動向に与えた影響を検討した。

【方法】ラウンドは平日に連日行い、処方目的の確認、処方の変更と再評価および培養提出の依頼を、処方医に対して必要に応じて行った。2016年7月から2019年6月の期間内にカルバペネム系薬を投与された3,922症例を対象とし、ラウンド開始前から開始後を1年間ごとに、処方動向(継続、中止、変更)を調査した。また、defined daily doses (DDDs)/100patient-days (PD) の月次変化を分割時系列分析にて評価した。

【結果】ラウンド開始前と比べて開始後の期間では、狭域抗菌薬への変更割合が増加した(7.1% vs. 13.1% vs. 14.5%)。DDDs/100PDの時系列分析では、ラウンド開始前の傾き(β_1)は0.003であり、開始後に $-\beta_3=0.027$ と変化し、有意に減少した($P=0.041$)。

【結論】継続的な処方医への直接のフィードバックにより、処方行動の変化を促したと考えられる。ASTによる処方医に対するカルバペネム系薬適正使用のための診療支援は、狭域抗菌薬への変更を促進し、抗菌薬使用量を減少させた。

009. リネゾリド PK/PD モデルの外部評価および投与設計支援ソフトウェア Pycsim の開発

尾上 知佳¹, 辻 泰弘², 西 圭史³, 山本 善裕⁴

¹富山大学大学院医療薬学研究室

²日本大学薬学部

³杏林大学医学部付属病院薬剤部

⁴富山大学付属病院感染症科

【目的】リネゾリド (LZD) の薬物血中濃度測定および治療薬物モニタリング実施の必要性について議論が重ねられてきた。本研究では、既報の母集団薬物動態/薬力学 (popPKPD) モデルの予測精度を外部データにより評価し、LZD 投与における薬物血中濃度測定の有用性を検討した。同時に投与設計支援ソフトウェア Pycsim を開発した。

【方法】杏林大学医学部付属病院において、LZD を投与された患者 28 名のデータを外部評価法の解析対象とした。既報の popPKPD モデルを用いて、母集団平均値による予測値 (PRED) およびベイズ推定による予測値 (IPRED) を求め、実測値と比較した。ベイズ推定には、投与開始 7 日以内における 1 点の実測値を用い、その後の採血点における予測値と実測値を比較した。Pycsim は統計解析ソフト R および shiny パッケージを用いて作成した。

【結果・考察】薬物血中濃度は 99 ポイント得られ、PRED と実測値の平均相対誤差および相関係数は、102.0% および 0.061 であった。IPRED を用いることで平均相対誤差

および相関係数は 37.9% および 0.698 となり、改善が認められた。LZD の薬物動態は個体間変動が大きく、1 点以上の採血を行った上で PK/PD の予測および個別化投与設計を実施することが望ましいと示された。Pycsim には、母集団平均値による予測およびベイズ推定による予測のいずれも実装した。また、薬物血中濃度の変動だけでなく、血小板数の変動も同時に予測することが可能である。

010. 当院における Global-PPS の経年的解析結果 山岡 稔¹, 石橋 令臣^{1,2}, 山口 剛史¹, 滝澤 功一¹, 樽本 憲人², 前崎 繁文²

¹丸木記念福祉メディカルセンター内科

²埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科

【背景】抗菌薬処方の評価は抗菌薬適正の観点から重要な課題となっている。

【目的】抗菌薬の処方状況や処方における質を行う。

【方法】Global-PPS は入院患者に対する抗菌薬の one-day-survey である。今回は 2020 年 1 月調査と過去の当院や日本における調査結果を比較した。

【結果】入院患者の平均年齢は 75.4 才。抗菌薬の処方率は 8.0%。診療部門別では精神科 6.5%、内科 8.2%。処方の多い抗菌薬としてはステロイド投与患者などで多く処方される内科的予防投与として使用される ST で 22.6%、次いで LVFX 12.7%、CTRX 10.9% となっており過去の調査に比べ β ラクターマーゼ阻害剤配合ペニシリンが減少した。投与理由に関しては医療関連感染 65.5%、内科的予防投薬 23.6%。感染症治療における多い診断名は肺炎 64.3%、うち 66.7% において喀痰培養などの呼吸器検体が未採取であった。診療録記載に関しては投与理由の記載は 63.6%、ガイドラインの順守は 65.5% と日本の平均以上の値となり、停止/終了の記載は 50.9% であり日本の平均以下の結果となった。

【考察】個々の処方を確認することで問題点を把握し確認できただけでなく抗菌薬の不安定供給がこれらの結果に影響を及ぼした可能性が考えられた。今後この調査結果を踏まえて院内における抗菌薬適正使用支援活動に繋げていき、調査を継続することで経時的変化を確認していきたい。

[会員外協力者] 内科 木村 琢磨, 薬局 大山 昭, 坂下 貴洋, 佐藤 良太

011. 福島県内における抗菌薬使用動向と抗菌薬適正使用に向けた取り組みについて

佐藤 真澄^{1,2}, 横山 和博^{1,2}, 油井 優^{1,2}, 仲村 究²,
金光 敬二²

¹福島県立医科大学附属病院薬剤部

²福島県立医科大学附属病院感染制御部

【背景】福島県では年 1 回、感染防止対策加算の取得施設を中心に、希望する県内の施設が参加し感染制御ネットワークセミナーを実施している。そこでは各職種に分かれ

て課題事項の協議等を行っており、薬剤師部会では注射抗菌薬使用量を継続的に調査している。本発表では福島県内の各施設の抗菌薬使用動向と適正使用への取り組み状況について報告する。

【方法】抗菌薬の使用量調査は、anatomical therapeutic chemical (ATC)/defined daily dose (DDD) システムを用いた抗菌薬使用密度 (antimicrobial use density, 以下 AUD) を用いて評価を行った。また2014~2019年に継続的に調査に参加した施設へ抗菌薬適正使用への取り組みについてアンケートを依頼し、返答のあった11施設について検討を行った。

【結果】AST設置施設の2014年と2019年の全注射抗菌薬のAUDを比較すると全施設で増加傾向にあった。AST設置が7施設、AST加算算定は6施設あり、抗菌薬TDMの実施が9施設、初期投与設計に薬剤師が関与しているのは6施設であった。また抗菌薬化学療法薬剤師・感染制御認定薬剤師はそれぞれ3施設に在籍していた。11施設中、カルバペネム系・抗MRSA薬は10施設、PIP/TAZは2施設、キノロン系は6施設で届出制を実施しており、抗MRSA薬・キノロン系は1施設が許可制であった。

【考察】今回の調査結果から、カルバペネム系薬・抗MRSA薬については多くの施設がすでに介入できているが、PIP/TAZやキノロン系については殆どの施設が未介入であることが明らかとなった。今後の課題として、各薬剤のDOT (Days of Therapy: 抗菌薬治療日数) についての比較検討や、人員不足等により十分にAS活動が実施できない施設との相談体制の構築等が必要であると考えられた。

会員外共同研究協力者: 原 靖果², 鈴木 優佳¹, 須藤 孝浩¹, 黒田 純子¹

012. 当院における尿路感染症患者へのグラム染色を用いた薬剤師による処方支援の有用性の検討

門野 健二

社会医療法人医仁会中村記念病院薬剤部

【目的】当院では2019年6月より医師の指示がある場合に薬剤師がグラム染色から抗菌薬を推奨する処方支援を開始した。今回グラム染色による処方支援の有用性を検討した。

【方法】対象は2019年12月から2020年3月までに尿路感染症として抗菌薬による治療を行った入院患者の内、グラム染色による起菌菌推定から処方支援を実施し治療を開始した20例(以下、G群)、グラム染色を実施しなかった69例(以下、C群)とした。患者背景、治療期間、30日以内生存率、投与量、使用抗菌薬、血液培養、血液検査値について後方視的に検討した。また期間中グラム染色は全体で75例あり、グラム染色の感度・特異度、菌形・菌名一致率、推奨抗菌薬感性率を培養結果から検討した。

【結果】グラム染色の感度81.4%、特異度78.3%であった。グラム染色全体の菌形一致率72.3%、菌名一致率59.6%、推奨抗菌薬感性率48.9%であった。G群では菌形一致率94.4%、菌名一致率83.3%、推奨抗菌薬感性率83.3%であった。投与量はG群の方が適正量の投与が有意に多かった($P<0.05$)。30日以内生存率で有意差はなかったがC群と比べG群の方が高い傾向があった。

【考察】感度・特異度は過去の報告と差異はなく、またG群では非常に高い菌形・菌名一致率、推奨抗菌薬感性率を認めグラム染色は迅速検査として有用であると考えられる。G群の投与量の適正性からは薬剤師の処方支援が投与量の適正化に寄与することが示唆された。

今後は調査を続け、長期的に臨床的アウトカムで有意な差があるか検討していきたい。

016. 感染性心内膜炎から考える口腔汚染と、菌血症・敗血症のリスク評価

中西 康大¹, 伊澤 和三², 渡辺 大介³, 金子 明寛³

¹SUBARU健康保険組合太田記念病院口腔外科

²東海大学医学部専門診療学系口腔外科

³医療法人社団松和会池上総合病院口腔外科

临床上、口腔内常在菌が原因細菌とされる敗血症・菌血症、またそれに伴う感染性心内膜炎(infective endocarditis; 以下IE)は一定数存在する。そのため、菌科・口腔外科に感染源の有無の精査依頼をするも、明らかな原因不明のまま治療を終えることも多いのではないだろうか。咀嚼やブラッシングなどの日常動作でも菌血症が発生するとされているが、どの程度の口腔汚染が菌血症の要因になるかは、わかっていない。そこで、菌血症になり得る口腔汚染の指標を模索することとした。

当院において2012年新棟移転以降、IEの診断のもと入院治療した患者数のうち、感染源精査目的で当科へ依頼があった22症例を後ろ向きに検討した。22例中、口腔内常在菌が原因菌とされたIEが10例存在しており、<抜歯必要もしくは5 mm以上の歯周ポケットの歯を有する>人は8例であった。一方、口腔内常在菌以外が原因とされたIE 12例の中では6例であった。弁置換術に際し、周術期等口腔機能管理した63症例も同様に後ろ向き検討した。弁置換術が必要な患者のうち<抜歯必要もしくは5 mm以上の歯周ポケットの歯が存在する>人は、63例中35例であった。この割合は、口腔内常在菌以外が原因とされたIE患者における割合と大きく差はなかった。<抜歯必要もしくは5 mm以上の歯周ポケットの歯>を有する口腔汚染は口腔内細菌が起菌菌となるIEリスクが増加することからも、菌血症・敗血症リスク指標となりうる。

020. リンパ管奇形が原因と考えられ再発を繰り返した *Streptococcus agalactiae* による感染性心内膜炎の1例

佐藤 衛

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター薬剤科

【症例】34歳、男性

【主訴】発熱、鼠径部腫脹

【既往歴】8歳 両鼠径部リンパ漏、22歳 感染性心内膜炎 (IE)、僧帽弁形成術施行。以降時々発熱を伴う鼠径部腫脹あり

【現病歴】X-1年11月、X-1年12月に *Streptococcus agalactiae* (GBS) 菌血症、IE 疑いで当院に入院しそれぞれ SBT/ABPC (17日間) → CVA/AMPC+AMPC (退院後14日間)、SBT/ABPC → ABPC (合計35日間) で加療。X年2月に主訴を理由に入院。血液培養5セット GBS 陽性、TEE で僧帽弁に可動性の異常構造物を認め IE と診断。ABPC 12 g/日×5日 → PCG 2,400万単位/日×4週間+GM 160 mg/日×2週間で治療後退院し、CVA/AMPC+AMPC で後治療。X年4月に Y 病院でリンパ管静脈吻合術施行。同月に2回一過性黒内障があり当院受診し、MRI で微小出血性脳梗塞疑いを指摘。塞栓症併発 IE で X年5月に僧帽弁置換術施行し同月退院。しかし、X年6月に人工弁心内膜炎、微小脳及び腎梗塞を発症。PCG 2,400万単位/日+GM 120 mg/日で4週間加療後、CVA/AMPC+AMPC で1週間継続加療し退院。退院後も同内服抗菌薬を継続。外来加療中に Y 病院で侵入門戸の検索を行うも特定には至らず。X年11月に AMPC 単剤に変更。X+1年12月に Y 病院で鼠径部リンパ節移植術施行。X+2年1月まで当院で内服抗菌薬を継続し、転居のため以降 Z 病院にて治療継続。

【考察】GBS 感染症は増加傾向にあり高齢化がその一因とされ、約半数は敗血症や IE で慢性基礎疾患保有者が比較的多い。非妊娠成人の GBS IE は、稀だが感染性脳動脈瘤、腱索や弁破壊による突然死、細菌性眼内炎等の合併症を併発し死亡率も高い。リンパ管奇形の多くは先天性もしくは小児期に発症し、成人で敗血症を伴う症例報告は稀である。

【結語】稀で治療に難渋した GBS による IE の1例を経験した。リンパ管奇形が原因と考えられ、手術をしたが再発した。しかし、AMPC の予防内服によって以降の再発をコントロールすることができた。

025. 本邦で分離された vancomycin-dependent enterococci の発生機序と薬剤感受性に関する検討

山口 哲央¹、川又 大右²、石井 良和¹、舘田 一博¹

¹東邦大学微生物感染症学講座

²戸田中央臨床検査研究所細菌検査科

【背景・目的】世界的にも報告が少ない vancomycin

(VCM) 存在下でのみ発育可能な vancomycin-dependent enterococci (VDE) を臨床検体から分離した。貴重な菌株であり、解析を行ったので報告する。

【方法】単一症例の便検体から異なる時期に分離された2つの VDE 株 (VDE-1 および VDE-2)、およびそれぞれの株と同じ検体から分離された VRE 株について Miseq を用いた全ゲノム解析を行った。

【結果】全ゲノム解析では、全ての株が *vanB* 遺伝子を保有していた。VRE 株と比較し、VDE-1 株では *ddl* 遺伝子内に 1,060 bp の挿入配列が確認され、VDE-2 では *ddl* 遺伝子に 1塩基置換 (Gly184Ser) が確認された。

非会員共同演者：佐藤 麗華、前橋 由佳、佐々木 雅一

026. 医師不在の離島における COVID-19 対策と、自衛隊へり搬送となった症例の検討

福留 啓吾

鹿児島赤十字病院

【背景】鹿児島県十島村には7つの有人離島があり、それぞれ人口100人前後である。診療所はあるが常勤医師はなく、各島月2回程度巡回診療を行っている。島外との交通は週2便の村営フェリーのみで、急患発生時にはヘリでの搬送を行わざるを得ない。

【目的】離島ではその狭いコミュニティ故に感染症が拡散しやすく、医療資源に乏しいため十分な対応が困難である。医師不在の十島村にて行った COVID-19 への対策と、自衛隊へり搬送となった症例について検討し、今後の離島における感染症対策に活用する。

【方法】水際対策として、フェリー乗船前に問診・体温測定を実施。島内全世帯に「健康チェック表」を配布し、有症状時は診療所に相談するよう促した。島内放送を活用し、手洗いうがいや咳エチケットの推進を行った。

【症例】40代女性。今回大阪から転居。フェリー乗船翌日から悪寒、2日後から39度台の発熱、強い倦怠感、味覚障害があり診療所、保健所へ相談。PCR検査の適応ありと判断され、協議の末自衛隊へりでの搬送となった。搬送には陰圧装置付搬送具を用いた。搬送先病院にて PCR 検査陰性が確認され、自己隔離の後帰島した。

【考察】当県の緊急事態宣言が解除となった5月14日時点で村内での患者発生はない。医師不在の離島ではより地域の実情に合わせた対策が必要であり、今回の経験で医師・住民・村間での連携強化を図る事ができた。得られた知見を今後の感染症対策にも応用していく。

040. 当院における COVID-19 入院例の臨床的検討

柏木 克仁¹、吉澤 定子²、前田 正¹、佐藤 高広^{1,2}、

宮崎 泰斗¹、長沢 達矢²、青木 弘太郎²、

石井 良和²、舘田 一博²

¹東邦大学医療センター大森病院総合診療・急病センター

(感染症)

² 東邦大学医学部微生物・感染症学講座

【背景】 COVID-19 の重症化の要因については現時点では明らかではない。今回、鼻腔ウイルス量及び抗体検査の結果と病態との関連について経時的に考察した。

【方法】 2020年3月から5月にCOVID-19と診断され追跡可能であった入院14例に対して、入院日をDay 0としDay 3, Day 7, 解熱時に鼻腔ウイルス量検査 (RT-qPCR法), 抗体検査 (Vazyme 2019-nCoV IgG/IgM), 血液検査を施行し症状との関連性について検討した。臨床症状についてはOlfactory VAS scoreを用いて嗅覚評価を行った。Day 0のウイルス量10万copy/スワブ以上を高ウイルス群, 未満を低ウイルス群とし, 重症度については呼吸数22回以上または酸素投与があったものを中等症2, 呼吸数22回未満または酸素投与不要例を軽症とし評価した。

【結果】 平均年齢は45歳, 全例シクレソニド等の吸入ステロイド薬が投与され, ファビピラビルは12例に投与された。低ウイルス群でリンパ球数は有意に低値, Dダイマー・CRPは有意に高値で, 発症からウイルス消失までの期間は有意に長期であった (19 vs 14日, $p=0.02$)。嗅覚障害とウイルス量に相関はなかった。重症度の比較では重症群で鼻腔ウイルス量は有意に少なく ($p=0.002$), リンパ球数は低値 ($p=0.04$) であった。発症からIgG抗体出現までの期間は, ウイルス群及び重症度による比較では差は認めなかった。当日はサイトカインの結果も一部含め考察を行う。

046. 次亜塩素酸ナトリウムを暴露した *P. aeruginosa* PAO1株に対する抵抗性メカニズムの解明

河村 真人, 佐藤 匠, 藤村 茂

東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室

【目的】 我々は, *P. aeruginosa* にNaClOを暴露させることで抵抗性を獲得することを確認している。今回, *P. aeruginosa* に対するNaClOの作用および抵抗性メカニズムについて検討したので報告する。

【方法】 *P. aeruginosa* PAO1株を被験菌とし, NaClOを用いてMIC (微量液体希釈法) を測定した。次にsub-MICに生育した菌株を用いて, 異なるNaClOの希釈系列に接種する操作を計5回繰り返した。これらの操作で得られた菌株に対しMexA, MexD, MexYおよびD2(OprD)porinの発現量をreal-time RT-PCRで相対定量した。また, 対象菌株を0.05% (500 $\mu\text{g}/\text{mL}$) NaClO暴露後の形態変化を顕微鏡下にて観察した。

【結果】 *P. aeruginosa* PAO1株に対するNaClOのMICは, 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったが継代4回目に512 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5回目に1,024 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に上昇した。またMexA, MexD, MexYおよびOprDの発現量は, 各々 (平均 \pm SD) 1.49 \pm 0.29倍, 2.07 \pm 0.29倍, 1.80 \pm 0.25倍および0.67 \pm 0.14倍

であった。また, NaClO暴露後の*P. aeruginosa* PAO1株の形態学的変化は確認されなかった。

【考察】 *P. aeruginosa* は, 他のグラム陰性菌と比しNaClOに抵抗性を示すことが報告されている。今回, NaClO暴露後の被験菌株の形態変化は確認されなかったことから, 細胞壁の損傷は起きていないと推測された。NaClO抵抗性*P. aeruginosa*の抵抗性メカニズムは, 薬剤排出ポンプの発現上昇とD2 porinの減少であると考えられた。

048. 心臓血管外科開胸手術におけるCEZ流通停止がSSI発生率へ及ぼす影響

山田 真人, 宮崎 祐介, 岩本 里味, 長谷川 浩司

地方独立行政法人加古川市民病院機構加古川中央市民病院薬剤部

【目的】 心臓血管外科領域の手術部位感染 (SSI) 予防抗菌薬は「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」でCEZが推奨されている。しかし, 本邦でCEZの流通が停止したため代替薬への変更を余儀なくされた。当院では2019年4月よりCEZを使用する全ての手術においてABPC/MCIPCへ変更した。今回, 抗菌薬変更によるSSI発生率への影響について検討した。

【方法】 心臓血管外科開胸手術に対するSSI予防抗菌薬として2018年4月から9月にCEZを用いた待機的手術37例と緊急手術15例, 2019年4月から9月にABPC/MCIPCを用いた待機的手術36例と緊急手術7例についてSSI発生率, SSIによる死亡率及び入院期間に関する検討を行った。除外基準は①18歳未満②感染症患者③再手術④感染症以外の術後合併症併発患者⑤入院から手術までに1週間以上要した患者⑥転院等により術後経過の追跡が困難な患者とした。両群の観察期間中に術者及び手術手技等の変更はなかった。

【結果】 待機的手術と緊急手術のいずれにおいても年齢, 男女比, 糖尿病の有無, 身長, 体重, 手術時間に有意差は認めなかった。SSI発生は待機的手術CEZ群で1例 (2.7%), 待機的手術ABPC/MCIPC群で1例 (2.8%) であった。緊急手術は両群とも認めなかった。SSIによる死亡は待機的手術・緊急手術の両群とも認めなかった。入院期間は待機的手術・緊急手術の両群とも有意差は認められなかった。

【考察】 抗菌薬変更によるSSI発生率への影響は認められなかった。また死亡率や入院期間についても有意差はなく, ABPC/MCIPCはCEZの代替薬として問題ないことが示唆された。ただし, 本研究はASA-PSや術中出血量について考慮できず今後さらなる検討が必要である。薬剤費の観点ではABPC/MCIPCはCEZよりも高額であり, あくまで緊急用として考えるべきである。

058. 妊娠梅毒の診療状況と予後に関する検討 吉澤 定子¹, 佐藤 高広², 柏木 克仁³, 前田 正³, 宮崎 泰斗³, 石井 良和², 館田 一博²

¹東邦大学医学部臨床研究支援センター

²東邦大学医学部微生物・感染症学講座

³東邦大学医療センター大森病院総合診療急病センター

目的：近年、梅毒患者数の増加が問題となっている。今回われわれは、自施設において妊娠梅毒と診断された患者について臨床的検討を行ったため報告する。

方法：2007年3月～2018年4月に東邦大学大森病院総合診療急病センター感染症科において妊娠梅毒と診断された症例について、後方視的に臨床的検討を行った。治療成功は、治療後6カ月以内に治療前RPRが4分の1以下となった場合とした。先天梅毒発症の有無は、診療録情報により判断した。

結果・考察：上記期間に14例（治療失敗もしくは再感染と判断された重複症例2例を含む）が梅毒と診断された。年齢は平均29歳、12例がパートナーからの感染、2例が風俗店勤務による感染であった。感染判明の契機は妊婦検診13例（初期12例、後期1例）、梅毒発症1例であった。病期は1期梅毒1例、早期潜伏梅毒3例、後期潜伏梅毒9例であった。全例治療され、1例が前医でアセチルスピロマイシンにより加療されたが、その他はペニシリン系薬（経口8例、経静脈5例）で治療された。1例を除き、出産4週間以上前に治療が終了した。母体治療は6例が成功と判断されたが、5例はRPR持続高値が続いた。2例はフォローが不可能で、1例は初回検査でRPRは陰性だったが未治療のため治療された。一方児の先天梅毒に関しては、出生時又はフォローアップ時所見無しが11例、不明3例（うち2例は重複）と、明らかな先天梅毒の発症を認めなかった。

061. 経口摂取困難で治療に難渋した肺結核の一例

唐牛 春香¹, 蝦名 彩也佳², 清水 敦子²,
渡辺 典之³, 光武 耕太郎⁴

¹埼玉医科大学国際医療センター感染対策室

²埼玉医科大学国際医療センター薬剤部

³埼玉医科大学国際医療センター中央検査部

⁴埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

【症例】77歳男性。胸部食道癌及び胃癌の重複癌に対する手術施行後、難治性腸管皮膚瘻があり経口摂取が困難であった。瘻孔部のびらん悪化により入院となり、入院後MEPMが開始されていたが、39度の高熱が続き改善がみられないためAST介入となった。胸部CTで両肺野にすりガラス影を認めたため、肺結核も鑑別に挙げて抗酸菌検査を依頼したところ、痰培養で結核菌陽性となった。経口投与不可で注射薬しか使用できず、SCr=3.96 mg/dLと腎障害もあったことからINH、LVFX、LZDの3剤で治療

開始とした。治療開始後10日目より血小板減少を認めたためLZDをTZDに変更したが改善せず、11,000/ μ Lまで低下がみられた。その後、INHによる血小板減少の可能性を考慮しINHを中止、SM、LVFX、TZDの3剤での治療に変更した。INH中止後、血小板減少は改善し、その他の副作用もなく経過した。標準治療が行えていないことから長期間に渡って排菌が続いたが、治療開始4カ月後によく培養の陰性化が確認できた。

【結果と考察】経口投与が困難であった肺結核の一例を経験した。腎障害や副作用等の背景から治療薬の選択に難渋したが、ASTの介入により適切な診断と治療介入ができた一例であった。

072. アスペルギルス性腹膜炎を発症した腹膜透析施行中の若年高度肥満患者にポリコゾール（VRCZ）を投与した1症例

北野 陽子¹, 正木 幸善¹

¹青梅市立総合病院内感染対策チーム

【症例】26歳男性、体重134 kg（BMI：42.7）の腹膜透析（PD）患者。入院中にCAPD排液から*Aspergillus fumigatus*が検出された。血液透析（HD）に変更しカテーテルは抜去し、高度肥満のため血管確保が難しく経口投与で継続可能なVRCZを選択した。VRCZの目標トラフ値を3～4 μ g/mLとし薬剤師がTDM解析を行った。7/26からVRCZ 400 mg/dayを点滴投与開始した。7/30トラフ値1.31 μ g/mLで副作用を認めなかった。8/10 β -Dグルカン21.2 pg/mLと高値であった。そのため8/11～12まで800 mg/dayに増量したところ、8/13トラフ値2.57 μ g/mLと目標値に近づいたが、8/15クレアチニンキナーゼ（CK）1,363 U/Lと上昇したため、横紋筋融解症を疑い、持参薬のアトルバスタチンを中止した。またVRCZの投与量を400 mg/dayへ減量した。VRCZの副作用の可能性も考慮し、目標トラフ値をあえて予防投与濃度の1～2 μ g/mLに下げた。8/27 CKが正常化した。9/19に経口薬（500 mg/day）に切替え後、トラフ値1.58 μ g/mL、血液培養陰性を確認し β -Dグルカンは正常化したため、10/13に退院。外来でVRCZ経口投与を2019/3/11まで継続投与し、治癒し得た。真菌性眼内炎は発症しなかった。

【考察】この症例では目標トラフ値が予防濃度である1～2 μ g/mLでも臨床効果の改善理由としてValentinらは、透析肥満患者でのVRCZの血中濃度を $1.1 \pm 0.3 \mu$ g/mLにしたとの報告があった（JAC 60, 1085-1090, 2007）。そのため本症例でもトラフ値1 μ g/mL以上を保てたので、有効性があったと考えられる。薬剤師がTDM解析を行うことによりVRCZの有効性と安全性を担保できたと考えられる。

【非学会員共同研究者】大場 岳彦（青梅市立総合病院内感染対策チーム）、指田 麻未（青梅市立総合病院薬剤部）

073. セフメタゾール負荷による大腸菌の *ampC* 発現と MIC の変動について

伊藤 亮太, 河村 真人, 佐藤 匠, 藤村 茂

東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室

【目的】大腸菌に対するセファロスポリン系薬の耐性率は国内において増加傾向にあり、その原因として抗菌薬の使用量増加による影響が懸念されている。今回、CMZ 負荷による大腸菌の CMZ 耐性化について検討したので報告する。

【方法】使用菌株は CMZ に感受性を示す大腸菌の臨床分離株 16 株とした。CMZ の希釈系列を作成後、sub-MIC に生残した菌株を異なる 4~1/4 MIC の希釈系列に接種後、16~20 時間好気培養した。この操作を 10 回繰り返して、都度、CMZ の感受性を微量液体希釈法で測定した。また、CMZ 3, 5, 10 日負荷後に染色体性 *ampC* 発現量を Real-time RT-PCR で測定した。

CMZ 負荷 10 日後の株を用い、CAZ, CFPM, TAZ/PIPC, TAZ/CTLZ, MEPM, MINO の薬剤感受性を微量液体希釈法で測定した。耐性の判定基準は CLSI に準拠した。

【結果】披検菌株に対する CMZ の MIC range は 0.5~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり全て感受性を示したが、CMZ 負荷 5 日後では 6 株 (37.5%)、10 日後には 11 株 (68%) が耐性を示し、親株の MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である場合に耐性化率が高い傾向にあった。また、CMZ 負荷により耐性を示した株の *ampC* 発現量は *E. coli* ATCC 25922 に比し、61~220 倍上昇した。

CMZ 負荷 10 日後の株は CFPM, TAZ/CTLZ, MEPM, MINO には全て耐性を示さなかった。また、CMZ 負荷により CMZ 耐性を示した 11 株のうち 5 株 (45%) が、TAZ/PIPC に耐性を示した。

【結語】CMZ の 10 日間負荷により、CMZ 感受性大腸菌のうち約 7 割が耐性を獲得し、*ampC* 発現量が約 60 倍上昇すると CMZ の耐性化が確認された。CMZ 負荷により、CMZ 耐性を示した株の半数が TAZ/PIPC に耐性を示したことから、大腸菌感染症に対し CMZ 効果不十分時の TAZ/PIPC への変更は、注意すべきである。

077. 耐性緑膿菌に対してタゾバクタム/セフトロザンを使用した 5 例の報告

池谷 修¹, 上菘 義典^{1,2}, 宇野 俊介¹, 内田 翔¹, 高野 八百子¹, 松元 一明³, 長谷川 直樹¹

¹慶應義塾大学病院感染制御部

²慶應義塾大学病院臨床検査科

³慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

【目的】 β ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタム (TAZ) を配合した新規セファロスポリン系抗菌薬セフトロザン (CTLZ) の合剤 (TAZ/CTLZ) は、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生菌やカルバペネムやキノロンに耐性が認められる緑膿菌による感染症への治療薬として

期待されている。TAZ/CTLZ を投与した緑膿菌感染症 5 例の使用経験について報告する。

【方法】慶應義塾大学病院において 2019 年 5 月 15 日から 2020 年 5 月 14 日の 1 年間に TAZ/CTLZ を投与した緑膿菌感染症の 5 例を後ろ向きに解析した。調査項目は、治療期間、対象疾患、細菌学的有効性、臨床の有効性、副作用。なお、臨床の有効性、および副作用はカルテ記載に基づき判定した。

【結果・考察】感染部位は肺炎 3 例、敗血症 1 例、腹腔内膿瘍 1 例で、カルバペネム耐性 3 例、キノロン耐性 1 例、カルバペネムとキノロン 2 剤耐性 1 例であった。TAZ/CTLZ 平均投与日数 (mean \pm s.d.) は 30.8 \pm 19.2 日で、5 例中 3 例で細菌学的、および臨床の有効性が認められた。3 例の肺炎のうち 1 例が有効、肺胞出血や間質性肺炎など他の肺の合併症を認めた 2 例では無効であった。全例において副作用は認められなかった。無効の肺炎例 1 例にのみ TOB が併用された。TAZ/CTLZ は、カルバペネム耐性緑膿菌感染症に対する治療の選択肢になりうるものの合併症なども考慮する必要があると考えられた。

078. MinION を用いた定性的な迅速工程かつ網羅的薬剤耐性遺伝子検出手法の検討

青木 弘太郎, 長沢 達矢, 石井 良和, 舘田 一博

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

従来の次世代シーケンサーは前処理が煩雑かつ運転時間が長いために結果を得るまでに 3 日程度を要することから、感染症治療および臨床検査のワークフローへの適用が困難である。本研究では、ナノポア型リアルタイムシーケンサーの MinION (ONT) を用い、菌体からの DNA 抽出~シーケンス~薬剤耐性遺伝子 (ARG) 検出までの工程を 1 日未満に迅速化した定性的な網羅的 ARG 検出手法の評価を行った。MiSeq (Illumina) によるドラフト全ゲノム解析により *bla*_{IMP-1}+8 種、*bla*_{NDM-5}+12 種、*bla*_{KPC-2}+11 種、および *bla*_{OXA-48}+16 種の AG の保有状況が判明している大腸菌計 4 株 (それぞれ A, B, C, および D 株) を供試した。約 10⁸ の菌体から PURE DNA 抽出キット (栄研化学) により抽出した DNA について Rapid Barcoding Kit で index 配列付加およびライブラリ化後、flowcell R9.4.1 で一度にシーケンスし約 10~60 \times の深度で解読データを得た。ARG 検出は ARIBA を in-house pipeline に組み込んで実施し、陽性の閾値は類似性 90% 以上かつ検出長 20% 以上とした。本手法により全 4 株ですべての ARG が定性的に検出された。一方、A~D 株でそれぞれ 2, 1, 2, および 3 種類の ARG が偽陽性として検出され、それらは *cat*, *aadA*, *mphA*, あるいは *mefB* であり、一部共通していた。シーケンス精度の問題から ARG 全長解析は困難であったが、本手法では PCR と同等の解像度で網羅的に ARG を検出し得た。偽陽性は臨床的に問題とならない ARG だった。

079. エルタペネム暴露により作出した耐性変異緑膿菌株のカルバペネム耐性メカニズムの同定

長沢 達矢, 青木 弘太郎, 石井 良和, 舘田 一博

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

エルタペネム (ERT) 暴露により出現した耐性変異緑膿菌はカルバペネム系薬に交差耐性を示すことが指摘されている。我々は、緑膿菌 ATCC 27853 の耐性変異株作出および変異箇所同定の試みを行った。ERT 原末 (MSD) とペーパーディスクを用いて 500 $\mu\text{g}/\text{disk}$ に調製し、ディスク拡散法の阻止円内に出現したコロニー (M12 株) を純培養し、微量液体希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC 値) を測定した。親株は MiSeq (Illumina) および MinION (Nanopore) により完全長ゲノム配列を決定し、変異株は MiSeq のリードをマッピングすることにより塩基変異を同定した。M12 株に対する ERT, イミペネム, およびメロペネムの MIC 値 (mg/L) はオリジナル株と比較してそれぞれ、 $4 > 16$, $1 > 16$, および $\leq 0.25 > 2$ に上昇し、ピペラシリン, セフトジジム, およびセフェピムの変動は 2 管差未満だった。ゲノム全体のうち OprD をコードする遺伝子の 831 塩基目が G \rightarrow A に変異したナンセンス変異のみ検出された。ERT は MIC 未満の濃度で ATCC 27853 株の耐性変異株を容易に選択し、カルバペネム交差耐性は OprD の欠損である可能性が示唆された。今後、タンパクレベルの OprD 欠損の確認と、親株の OprD 遺伝子補完実験を行う必要がある。

080. 肺炎球菌保菌マウスモデルを用いた保菌排除の基礎的検討

木村 聡一郎, 石井 良和, 舘田 一博

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

【目的】肺炎球菌は市中肺炎の原因菌として国・地域を問わず分離頻度が最も高く、本菌に感染することによる死亡率も高い。本菌による感染症は多岐にわたるが、これらの多くは鼻咽腔での肺炎球菌の保菌が主な原因となる。我々は肺炎球菌を長期にわたって鼻咽腔に保菌するマウス実験モデルを構築しており、肺炎球菌感染症に関する各種検討を報告してきた。今回は本マウスモデルを用いてワクチンや漢方薬の保菌量への影響を検討した。

【方法】莢膜型 14 および 19F の肺炎球菌を使用した。ワクチンはプレバナー 13 と、莢膜型 14 含有メンブレンヴェシクル (MV) ワクチンを用いた。IgG および IgA 抗体価は莢膜型特異抗原を用いた ELISA 法により測定した。各種遺伝子の発現は定量的リアルタイム PCR 法を用いて調べた。各種細胞種についてはフローサイトメーターにより解析した。

【結果と考察】ワクチンもしくは漢方薬をマウスに事前投与後、肺炎球菌を保菌させ経時的に菌量の変化を測定した。プレバナー 13 投与群は肺炎球菌保菌量に変化は見ら

れなかったが、MV ワクチンは保菌量を有意に低下させた。この時の血清中の抗体価を測定したところ両群共に IgG および IgA は増加していたが、MV 投与群では IgA が顕著に増加していた。漢方薬投与群では非投与群と比較して保菌量を有意に低下させた。漢方薬を介した保菌の排除には Th17 細胞が関連していることが分かった。

(非学会員共同演者：中久保 祥, 三村 一行)

084. 腸管出血性大腸菌の病原性における Tol-Pal システムの役割

平川 秀忠¹, 富田 治芳^{1,2}

¹群馬大学大学院医学系研究科細菌学講座

²群馬大学大学院医学系研究科附属薬剤耐性菌実験施設

【目的】Tol-Pal システムは、大腸菌が産生する膜蛋白質複合体である。私たちは以前、尿路病原性大腸菌の産生する Tol-Pal システムが、尿路系細胞および、尿路感染マウスに対する病原性に寄与することを発見した。今回は、腸管出血性大腸菌の腸管病原性における Tol-Pal システムの役割について検討を行った。

【方法】腸管出血性大腸菌 Sakai 株の tol-pal 欠損株を作製し、Shiga toxin および、3 型分泌蛋白質の産生量を親株と比較した。運動性評価は、軟寒天培地上での運動性試験により行った。HeLa 細胞に対する付着能は、感染菌数を計測することで定量を行った。*Citrobacter rodentium* を用いてマウスの腸管内における病原性評価を行った。

【結果】tol-pal 欠損株は、親株と比べて 3 型分泌蛋白質の発現量に変化は無いものの、分泌量は大きく低下していた。一方で、Shiga toxin の発現量と分泌量は、共に親株と同程度であった。さらに、tol-pal 欠損株は、親株と比べて低い運動性を示し、かつ HeLa 細胞に対する付着能も親株の半分程度であった。野生株と tol-pal 欠損株を用いてマウスに経口感染を行ったところ、野生株を感染させたマウスは、8 日目までで全頭死亡したのに対し、tol-pal 欠損株感染群では、少なくとも 21 日後まで生存が認められた。

【考察】以上の結果から、Tol-Pal システムは、腸管病原性においても重要な役割を果たすことが示された。

(会員外共同演者：鈴江 一友, 滝田 綾子, 粟津 周子)

087. 銀翹解毒丸による薬剤耐性ピロリ菌に対する増殖抑制効果

中瀬 恵亮¹, 山田 哲也², 中南 秀将¹, 野口 雅久¹

¹東京薬科大学薬学部病原微生物学教室

²東京薬科大学薬学部社会薬学教育センター

近年、薬剤耐性ピロリ菌の増加によって、抗菌薬による除菌療法の有効性が低下している。ピロリ菌の除菌率を向上させるため、食品などによる補助療法が研究されているが、生薬製剤に関する報告は少ない。本研究では、生薬製剤のピロリ菌に対する増殖抑制効果を検討した。菌株は、ATCC 700392 株およびクラリスロマイシン耐性臨床分離

ピロリ菌を使用した。ピロリ菌の増殖抑制効果はカップ法でスクリーニングし、最小発育阻止濃度(MIC)および time kill 法で評価した。抗菌薬との併用効果は、チェッカーボード法を用いて評価した。43種の生薬製剤をスクリーニングした結果、11種にピロリ菌の増殖抑制効果が認められた。特に、中成薬である銀翹解毒丸のMICが最も低かった。また、銀翹解毒丸は、クラリスロマイシン耐性株に対しても、薬剤感受性株と同等のMICを示した。Time kill 法による評価は、銀翹解毒丸が殺菌的に作用することを示した。さらに、チェッカーボード法による評価から、銀翹解毒丸はクラリスロマイシン、アモキシシリン、メトロニダゾールとの併用時に相加効果を示した。本研究結果から、銀翹解毒丸はピロリ菌の増殖抑制効果を有し、薬剤耐性ピロリ菌に対しても有効であることが明らかになった。また、銀翹解毒丸と抗菌薬を併用することで、既存の除菌療法の有効性が向上する可能性が示された。

089. 生体内菌発育必須因子 (vivoEF) を標的とした血流感染症特異的 vivoEF 阻害薬の感染部位特異的抗菌活性効果の検討

佐藤 豊孝¹, 臼井 優², 高橋 聡^{3,4}, 横田 伸一¹

¹札幌医科大学医学部微生物学講座

²酪農学園大学獣医学群獣医学類食品衛生学ユニット

³札幌医科大学附属病院検査部

⁴札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学

多剤耐性菌にも有効かつ新たな耐性化のリスクが少ない新規細菌感染症治療戦略の確立のため、*in vitro*では菌の発育・増殖には影響を与えないが、特定の生体内(組織や血液内などの感染部位)において菌の発育・増殖に大きな影響を与える因子である生体内菌発育必須因子 [*in vivo* bacterial Essential Factor (*vivoEF*)] に着目し、本因子を阻害する物質 (*vivoEF* 阻害薬) のスクリーニングを行っている。本研究ではこれまでに得られた *vivoEF* 阻害薬の感染部位特異的抗菌活性効果を *in vitro* および *in vivo* で検討した。*VivoEF* 阻害薬の多くは一般的な培地に添加しても菌の増殖に影響を与えないが、本条件に血液成分の血清を添加すると菌の増殖を抑制した。マウス感染モデルにおいて *vivoEF* 阻害薬の治療効果を評価したところ、既存抗菌薬の投与では治療効果が得られなかった耐性菌に対しても *vivoEF* 阻害薬の投与は優れた治療効果を示した。さらに *vivoEF* 阻害薬をマウスに投与し得られた糞便を用いてメタゲノム解析を行なったところ、*vivoEF* 阻害薬が与える腸内細菌叢への影響は既存抗菌薬に比較し少なかった。以上から、これまでのスクリーニングで得られた *vivoEF* 阻害薬は感染部位特異的抗菌活性効果を示し、既存抗菌薬と比較し副次的な選択圧が少ないことを明らかにした。

091. トランスグリコシラーゼ遺伝子の欠損は *mecA* 非依存的にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の β -ラクタム感性化を誘導する

奥田 賢一^{1,2}, 金城 雄樹^{1,2}

¹東京慈恵会医科大学医学部細菌学講座

²東京慈恵会医科大学バイオフィーム研究センター

細菌のトランスグリコシラーゼは、ペプチドグリカンの糖鎖を分解することで細胞分裂に関わる酵素であるが、バイオフィーム形成や抗菌薬耐性など多様な表現型に関与することが報告されている。本研究では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が保有する2つのトランスグリコシラーゼである *IsaA* と *SceD* に着目し、それらの遺伝子欠損が表現型に与える影響を解析した。3つのMRSA臨床分離株について *isaA* と *sceD* の遺伝子欠損株を作製し、各株のバイオフィーム形成量を調べたところ、すべての株において *isaA* の遺伝子欠損はバイオフィーム形成量を有意に低下させた。一方で、*sceD* 欠損株と野生株のバイオフィーム形成量には差が見られなかった。次に各株の抗菌薬感受性を調べたところ、*isaA* 欠損株では β -ラクタムに対する耐性が野生株と比較して著しく低下しており、*isaA* 欠損株に対するオキサシリンの最小発育阻止濃度は野生株の1/256~1/64であった。*isaA* 欠損株において低下した β -ラクタム耐性は、*isaA* のプラスミド発現によって相補されたが、MRSAにおける主要な耐性因子である *mecA* のプラスミド発現によって相補されなかったことから、*isaA* 欠損株においては *mecA* の発現レベルに関わらず β -ラクタム感性化が誘導されることが明らかになった。以上の結果から、*IsaA* はMRSA感染症の難治化要因であるバイオフィーム形成と薬剤耐性を制御する上での新たな標的分子になり得ると考えられる。

092. 当院でのMRSA菌血症のSCC*mec* type, 臨床像の変遷

佐藤 高広¹, 山口 哲央², 前田 正¹, 柏木 克仁¹, 石井 良和², 舘田 一博²

¹東邦大学医療センター大森病院総合診療・救急医学講座

²東邦大学医学部微生物・感染症学講座

【背景】近年、SCC*mec* type IVを保有する市中感染型MRSA (CA-MRSA)が増加している。当院において分離される黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率は徐々に低下していたが、2014年以降は上昇していた。この時期に分離された菌株の特徴を解析し、臨床像との相関について検討したので報告する。

【方法】2014年から2018年の間に血液培養検体から分離されたMRSA計139株について、SCC*mec* typingおよび病原因子遺伝子(PVL, TSST-1, ACMEを含む)の有無を確認した。対象症例の診療録をもとに、年齢、感染巣、治療薬、治療期間および治療予後について後方視的に情報を収集した。

【結果】49株(35.3%)がSCCmec type II, 82株(59.0%)がSCCmec type IVであった。PVL産生株は4株(2.9%)であった。2014年から2018年にかけてSCCmec type IVの割合が16.7%から87.1%に上昇していた。死亡率はtype II 84例で37.7%, type IV 53例で27.4% (P=0.188)と有意差は認めなかったが, CA-MRSAの遺伝子タイプであるtype IVの方が低い傾向であった。

【結語】院内発生の割合が高いと考えられる血液培養検体から, SCCmec type IV保有MRSAの分離が増えていることは, CA-MRSAが院内へ侵入し, 伝播していることを示唆する。当日はさらに解析および検討を追加し, 報告する。

093. USA300型MRSA感染症の臨床的特徴

中村 造¹, 山口 哲央²

¹東京医科大学病院感染制御部

²東邦大学医学部微生物感染症学講座

序文: 本邦におけるUSA300型MRSAによる感染症の臨床像の報告は未だ少なく, USA300型MRSAによる侵襲性感染症の臨床像を検討する。

方法: 2012年1月1日~2019年12月31日までに, 血液培養からMRSAが検出された症例を対象とし, 全MRSA症例の年齢, 性別, 転帰を調査した。USA300株症例については, 基礎疾患, 感染症診断名, MRSA検出時血液検査所見(WBC, PLT, Cr, T-Bil, CRP), 使用抗菌薬, 抗菌薬治療期間とした。SCCmec type, PVL, ACMEの解析結果より, USA300と定義した。

結果: USA300株を除く全MRSA症例は98例で, 平均72歳, 男性68例(69%), 女性30例(31%)。一方USA300株は10例で, 平均62歳。男性8例(80%), 女性2例(20%)で, 全例で軽快し死亡例は無かった。HIV感染症3例, 糖尿病4例であったが, 高度免疫不全症例はなかった。感染症診断名は骨髓炎3例, SSTI 2例, 肛門周囲膿瘍1例, CRBSI 1例, 菌血症が3例, USA300株の検出時, WBC 14,438/mm³, Plt 18万/mm³, Cr 1.05 mg/dL, T-Bil 0.98 mg/dL, CRP 21.6 mg/dLで, 抗菌薬は平均2.5剤(1~5剤)が使用され, 平均投与期間は51.3日(4~137日)であった。

結論: USA300によるMRSA感染症では全MRSA感染症に比較し, 若年で, 男性に多い傾向を示した。臓器不全, 重症敗血症症例は多くなかったが, 高度の炎症を伴っていた。死亡例は無かったが, 抗菌薬治療期間は長期に及ぶ症例が多く, 治療反応性が緩徐である可能性が観察された。

会員外共同研究協力者: 三浦 悠里

094. Staphylococcus aureus における ST 合剤耐性性能保持に関する検討

佐藤 匠, 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】*Staphylococcus aureus* 感染症に対して ST 合剤が使用されることがある。我々は第66回本学会東日本支部総会において, *S. aureus* に対する *in vitro* の ST 合剤耐性により14日間で耐性を獲得することを報告した。今回, その *S. aureus* の ST 合剤耐性能保持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。ST合剤耐性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日間繰り返し, その間のMIC変化を確認した。また, 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。ここで感受性が回復した株に対し, 再度ST合剤を負荷させた。

【結果】14日間のST合剤耐性により計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日間維持されたものの7株は感受性が回復した。感受性が回復した7株は, ST合剤耐性により全て7日以内に再び耐性を示した。

【結語】ST合剤耐性 *S. aureus* 18株中7株(39%)は感受性が回復したものの, 再びST合剤を負荷させることにより耐性を示した。これらの株は抗菌薬フリーでの培養によりヘテロ耐性化した可能性がある。

096. 失明に至ったメチシリン感受性黄色ブドウ球菌による成人眼窩膿瘍と感染性心内膜炎を合併した1例

竹下 宗佑^{1,2}, 渡邊 裕介¹, 藤田 裕晃¹, 小林 勇仁¹, 中村 造¹, 渡邊 秀裕¹

¹東京医科大学病院感染制御部

²総合病院厚生中央病院

【背景】眼窩膿瘍は小児に多く, 90%が副鼻腔炎から進展し, 副鼻腔炎を伴わない眼窩膿瘍の報告は乏しい。小児の眼窩蜂窩織炎のうち12%が眼窩膿瘍を合併し, 失明や死亡例がある。起因菌は黄色ブドウ球菌や連鎖球菌属が主で, 成人での血液培養陽性例は5%と低く, 感染性心内膜炎(IE)の合併は稀である。

【症例】HbA1c 8.3%の糖尿病を持つ75歳男性。直近での眼科手術歴はない。5週間前から左眼球突出, 疼痛, 視力低下があり, ステロイド点滴治療に反応せず入院となった。入院時には副鼻腔炎を疑う身体所見はなかった。CTで左眼窩膿瘍を認め, 血液培養と膿培養からメチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)を検出した。経胸壁心臓超音波検査で僧房弁に10mmの疣贅を認め, 左眼窩膿瘍及びIEと診断した。膿瘍のドレナージ, セファゾリン(CEZ)で治療を行った。MSSAによる他の転移病巣はなく, 治療開始早期に血液培養は陰性化し, 疣贅は消失した。腎機能の改善に伴いCEZを増量後, 膿瘍は縮小した。眼球摘

出は回避されたが、視力は改善せず、現在治療中である。

【考察】本症例は明らかな副鼻腔炎を認めない MSSA による眼窩膿瘍であり、血液培養陽性を契機に IE と診断をした。我々が検索した限りでは眼窩膿瘍と IE の合併報告は乏しく、稀な症例であった。副鼻腔炎を合併しない眼窩膿瘍では、合併症として IE の想起を要すると考えられた。

099. 抗菌薬使用量の変化は MRSA の流行型に影響する？

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、抗菌薬適正使用の推進に伴い、病院内の抗菌薬使用量が大きく変化している。以前、我々が調査した病院において、第一世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量が大きく減少していた。さらに、病院内で分離される MRSA の流行型が、従来の院内型 MRSA に主流の clonal complex 5-SCCmec type II (CC5-II) から CC1-IV へと大きく変化していた。そこで、本研究では抗菌薬の使用と MRSA の流行型の関連性について検討した。

【材料・方法】菌株は、CC5-II, CC1-IV, 代表的な CA-MRSA である CC8-IV のそれぞれ 4 株ずつを使用した。共培養時における菌株の選択には、clindamycin (CC5-II) および levofloxacin (CC1-IV) を用いた。抗菌薬として、第一世代セファロスポリン系抗菌薬である cefazolin (CEZ) を使用した。

【結果・考察】それぞれの菌株の世代時間を算出したところ、CC1-IV 株が最も増殖能が高かった。一方、菌株の増殖を阻害しない濃度の CEZ 存在下においては、CC1-IV 株の増殖能が最も低くなった。そこで、それぞれの菌株を共培養したところ、CEZ 存在下では CC5-II 株の増殖が優位であった。さらに、CEZ を投与したマウス皮膚上において、CC5-II 株は CC1-IV 株よりも高い生存率を示した。したがって、第一世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量の減少が、病院内における CC1-IV 株が流行した一因となっている可能性が示された。

会員外共同研究者：村澤 康平、宮島 英里（東京薬大・病原微生物）

108. *Clostridioides difficile* infection (CDI) 感染率低下に有効であった当院の取り組みについて

菅野 博隆¹, 田中 治子²

¹米沢市立病院医療安全管理部感染対策室長外科

²米沢市立病院薬剤部

当院では CDI アウトブレイクや感染率高値が持続した時期を経験し、種々の感染対策を強化したが感染率は低下しなかった。その後当院で施行したプロバイオティクス製剤投与 (PB) や Antimicrobial stewardship (AS) について、CDI 感染率低下に対する有効性を検討した。

【対象期間と方法】PB や AS 開始以前の 2017 年 1 月～2018 年 3 月 (前期) と開始後の 2018 年 4 月～2020 年 3 月 (後期) の CDI 感染率の推移により、PB や AS による CDI 感染率低下の効果を検討した。当院の PB は、65 歳以上でリスク因子 1 個以上では入院時よりピオスリー[®]を投与、抗菌薬投与を開始後はピオフィェルミン R[®]を追加併用投与した。2018 年 4 月より抗菌薬適正投与や CDI についての AS コンサルテーション (ASC) を開始した。

【結果】対象期間中 179 件の ASC を施行し、CDI 治療や PB 関連は 58 件 (32.4%)、カルバペネム薬関連は 79 件 (44.1%) と高率であり、カルバペネム薬の antimicrobial use density (AUD) は、後期は低下傾向を示した。年平均 CDI 感染率は、前期は 7.7 と高値も、後期は 6.28→4.0→2.6 と低下した。

【結語】当院の PB および CDI 治療やカルバペネム適正使用に関する ASC により、CDI 感染率を低下させることが達成され、CDI 診療ガイドラインにおける AS による CDI 低減を認証できた。また弱い推奨であった PB による CDI 予防については、当院のピオスリー[®]投与と抗菌薬投与時のピオフィェルミン R[®]併用による方法は CDI 予防や感染率低下に有効であることが示唆された。

会員外共同研究協力者：高橋 律子

109. 日本紅斑熱における好酸球減少についての検討

山崎 晃裕

市立伊勢総合病院内科

【背景】近年、ダニ類の刺咬による感染症が全国的に多発している。三重県ではその代表例である日本紅斑熱 (JSF) が数多く報告され、その殆どが当院のある伊勢志摩地域からの報告であった。JSF は治療開始が遅れると重症化しやすいと言われ、早期診断が重要である。一方で、確定診断に用いられる PCR 検査や抗体検査は結果が出るまで時間を要し、早期診断には向いていない。

【方法】2011～2019 年に JSF と確定診断した 23 例の臨床的検討を行った。

【結果】性比は男 11 例、女性 12 例、年齢中央値は 72 歳であった。三徴候のうち、37.5℃ 以上の発熱を 22 例 (95.7%) で、発疹を全例 (100%) で、刺し口を 18 例 (82.6%) でそれぞれ初診時に認めた。検査所見では白血球数が 4,700～18,200/μL (平均値 8,839)、好酸球数は 0～10/μL (平均値 1.48) で、19 例で 0/μL であった。播種性血管内凝固を発症したのは 11 例 (47.8%) で、そのうち 1 例で多臓器不全を併発し、死亡した。PCR 検査では血液検体が陽性であったのは 11 例 (陽性率 47.8%)、刺し口の痂皮検体が陽性であったのは 13 例 (陽性率 76.5%)、血液検体、痂皮検体ともに陽性であったのは 2 例であった。PCR 検査は陰性、回復期の抗体検査が陽性であった 1 例とあわせ、計 23 例を JSF と確定診断した。

【考察】今回の症例のすべてで初診時に好酸球の消失もしくは減少を認めた。JSFの流行地域で発熱、発疹を伴って受診された場合、著明な好酸球減少はJSFの早期診断の一助になり得ることが示唆された。

112. トキソプラズマ脳症に対するピリメタミン およびトリメトプリム-スルファメトキサ ゾール併用療法の効果と安全性：メタ解析 渡部 智貴

国立病院機構東京医療センター

【背景】トキソプラズマ脳症に対してはピリメタミン (PYR) やトリメトプリム-スルファメトキサゾール (TMP-SMX) の併用療法が推奨されるがその承認状況は各国によって大きく異なる。今回、その治療効果をメタ解析により比較検討したので報告する。

【方法】PubMed 及び EMBASE から、“Toxoplasmosis, Cerebral”, “Pyrimethamine”, “Cotrimoxazole” の統制語を用い、言語は限定せずに網羅的に検索した (2020年4月1日)。適格基準に従い収集した文献からオッズ比及び95%信頼区間を抽出して、欠如データに関しては問い合わせた。統計解析には Review Manager version 5.3 を使用して、変量効果モデルを用いた効果量の重みづけ平均による解析を行い、異質性及び出版バイアスの統計学的評価も併せて実施した (PRISMA 声明を準拠)。

【結果・考察】検索した118報の文献のうち、適格基準に該当する4報 (2 RCT and 2 retro) が選定 (191人) された。有意差は認められなかったが、臨床的反応はPYR群で良好な結果が得られた (OR, 0.71; 95% CI, 0.32 to 1.59; heterogeneity $p=0.23$, $p=0.83$, $I^2=30\%$; Begg's test, $p=0.50$; Egger's test, $p=0.42$)。一方で死亡率は両群間で差異は認められず、副作用はPYR群で有意に高い (OR, 2.63; 95% CI, 1.20 to 5.79; heterogeneity $p=0.36$, $p=2.41$, $I^2=7\%$; Begg's test, $p=0.50$; Egger's test, $p=0.35$) ことが示された。本研究の成果は薬剤選択の一助となるものであると考える。