

# 第 66 回日本化学療法学会西日本支部総会

会期：2018 年 11 月 16 日～18 日

会場：かごしま県民交流センター

会長：森田 邦彦（同志社女子大学薬学部臨床薬剤学）

## 特別講演

### 1. 薬剤耐性菌—社会的視点と医学

朝野 和典

大阪大学医学部附属病院感染制御部

世界は今、ポスト抗菌薬時代に直面しようとしている。今あるほとんどすべての抗菌薬に耐性の細菌、例えば、多剤耐性アシネトバクターやNDM型CPEなどが拡散すれば、抗菌薬のなかった時代（プレ抗菌薬時代）と同じように、小さなケガやありふれた感染症で子供たちや老人が死亡するような時代の到来が確実に迫っている。そのような危機的状況に対して、協力して立ち向かうために、各国はAMRアクションプランを立案し、啓発や教育、サーベイランスや抗微生物薬の適正使用、感染対策、研究開発を推し進めている。

しかし、世界的な規模で俯瞰すれば、この問題には到底解決することのできない大きな障壁があることに気付く。すべての国が感染対策に関するCDCのガイドラインのような優れたガイドラインを守って医療を行い、AMR対策を推進することを目標にしたとしても、何も解決できない。なぜならば、ガイドラインを遵守するのは教育とトレーニングを受けた医療スタッフであるが、医療スタッフが少なく、家族が患者のケアをやらなければならないという状況であったら、その時点で、ガイドラインは無効となるからである。あるいは、もっと端的に、ガウンや手袋などのPPEがなければ、ガイドラインに書いてあることを守れないのも明白である。一方で、すべての患者のケアを医療スタッフが行う国がどのくらいあるだろうか？ PPEを自由に使える国がどのくらいあるだろうか？むしろそのような状況は限られた先進国だけに許されたものであることを知らなければならない。

耐性菌は医療機関のなかで広がり、コンプロマイズドホストに感染症を発症させるというステレオタイプな概念からは国際的に有効な解決策は生まれない。安定した政治体制の下に、国を支える経済力の発展があり、生活インフラが整備され、十分な医療スタッフを確保し、教育と訓練を行い、その質の評価が継続的に行われるという極めて恵まれた状況下で初めて薬剤耐性菌に対する感染対策は有効に機能し、発展する。

本講演では、薬剤耐性菌の調査を基に、同時に観察し続けているアジアの国々の状況を紹介しながら、感染対策とは、まさにそのような社会資源のなかで実現される医療であり、科学としての医学の発展だけでは解決できない医療

領域であることを共に認識したい。

### 2. 抗生物質と人間

山本 太郎

長崎大学熱帯医学研究所国際保健学分野

病の原因は何か——。

その問いかけに、一つの回答を与えたのが、西洋近代医学だった。

しかし今、肥満や糖尿病、自閉症、アレルギー、クローン病などの炎症性疾患が増えている。こうした病気を、「現代の疫病」と呼ぶ人たちもいる。最近、こうした病気の原因が少しずつわかってきた。私たちの身体に常在している細菌叢（マイクロバイオーム）の攪乱によってもたらされる可能性が高いというのである。

例えば、肥満の腸内細菌叢を移植したマウスは、体重が増加する。一方、正常体重の腸内細菌叢は、同じ食事でも、そうした現象を起こさない。肥満の腸内細菌叢が、何らかの影響を人体に与えている可能性が示唆される。そしてそうした細菌叢の変化は、抗生物質の過剰使用やある種の医療行為によってもたらされているかもしれないという。

抗生物質は感染症から人を救います。しかし、抗生物質が効果を発揮するのは、病原体に対してだけではない。病気を引き起こすことのないヒト常在細菌に対しても効果を発揮する。殺された細菌の中に、ヒトにとって大切で、有用な細菌がいたとすれば、どうだろう。あるいは、それによって、最適な細菌叢バランスが崩れたとしたら。

抗生物質は魔法の薬である。感染症から多くの人命を救った。しかし、その過剰使用には、やはりある種の副作用が隠されていたのかもしれない。

さらに言えば、そうした事実は、私たちに医学の転換を迫る可能性を示唆しているのかもしれない。近代医学は、病気の原因を探り、それをなくすことで成立してきた。しかしいまここで問題になっているのは、ある種の細菌の不在なのである。ある種の細菌の不在が病気を引き起こす。まさに発想の転換です。近代医学の転換、あるいは大幅な拡張が求められている。

私たちは今、高地ヒマラヤに住む人々の糞便を集め、環境への適応と体内の細菌叢との関連を調べる研究<ブー・プロジェクト>を立ち上げた。そのプロジェクトには隠された目的がある。将来世代のために世界中からうんちのストックを行うということである。今、うんちの保存をしておかないと、一度失われた細菌叢はもはや回復しない可能性があるかもしれない。そこに必要なのは、「共に生きる」

という考え方なのです。

### 3. 明治維新 150 年と薩摩

#### 原口 泉

志學館大学人間関係学部

原口 泉 (はらぐち いずみ)

【生年月日】1947年2月4日

【出身地】鹿児島市

【略歴】米国ネブラスカ州立大学付属ハイスクールと鹿児島県立甲南高等学校卒業、東京大学文学部国史学科卒業。東京大学大学院博士課程単位取得。鹿児島大学教授時代には生涯学習教育研究センター長を兼務。専門は日本近世・近代史。特に薩摩藩の歴史。国内だけでなく、イギリス・フランス・イタリア・アメリカ・ブラジル等で講演。鹿児島大学・鹿児島女子短期大学・琉球大学・沖縄国際大学・沖縄大学・長崎大学・別府大学・同志社大学・北海道教育大学・サンカルロス大学・シンガポール大学・サンノゼ州立大学・スタンフォード大学・精華大学等で講義・講演。KKB スーパーJチャンネル維新人物伝レギュラー (毎週火曜日放送) KKB かごとき「ゆる旅」毎月レギュラー出演

【紹介】志學館大学人間関係学部教授・鹿児島県立図書館長のほか、鹿児島大学名誉教授、農学部客員教授等を兼務。NHK大河ドラマ「翔ぶが如く」「琉球の風」「篤姫」「西郷どん」、NHK朝の連続小説「あさが来た」の時代考証も担当。近著に「西郷隆盛53の謎」(海竜社)「西郷どんとよばれた男」(NHK出版)「西郷家の人びと」(KA-DOKAWA)「西郷隆盛はどう語られてきたか」(新潮社)など多数。

【趣味】史跡巡見。歴史散歩の旅。

【信条】生涯現役

#### 教育講演

### 1. 敗血症ガイドライン 2016：臨床での活用と普及

#### 西田 修

藤田医科大学医学部麻酔・侵襲制御医学講座

世界で数秒に1人が敗血症で命を落としている。敗血症は、あらゆる年齢層が罹患する重篤な疾患であり、発症率、致死率も高く、集中治療領域で最も重要な症候群の一つであると言える。発症早期から、一刻を争う迅速かつ適切な全身管理が必要とされ、単に抗菌薬治療に留まらず、初期蘇生、人工呼吸管理、栄養管理など、様々な集学的アプローチを必要とする。このため、敗血症診療ガイドラインも多岐にわたる全身管理の項目を網羅することになり、さながら集中治療全体のガイドラインの様相を呈することになる。

#### 敗血症は“感染症”か？

誤解を恐れずに言うならば、敗血症は感染症では無い。

敗血症は病原体そのものの作用によって生じている病態と言うよりは、病原体並びに微生物由来の分子類 (Pathogen Associated Molecular Patterns : PAMPs) を排除しようとする過剰な免疫反応が制御不能となり、臓器障害が連鎖反動的に生じていく病態である。過剰な免疫反応は、病原体や PAMPs が存在する局所のみならず、これらが存在しない部位でも自己の細胞を次々と傷害する。傷害された自己の細胞から放出されたヒストン、HMGB1、ミトコンドリア断片などは、DAMPs (Damage Associate Molecular Patterns) として PAMPs と同様の炎症反応を惹起させる。これらの炎症反応は増幅されながら全身に広がり、自己細胞が連鎖的に傷害され、制御不能となった免疫反応により臓器障害が進行し多臓器不全へと進行する。この病態が敗血症である。敗血症は感染を契機として発症するが、自己組織傷害の負のスパイラルの増幅過程では、病原体の存在はもはや必須ではない。無菌的部位からの病原微生物の証明が、敗血症の診断上必須ではない理由はそこにもある。

本講演では、

1. 敗血症の病態生理
  2. 敗血症の新国際定義と新診断基準
  3. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 の紹介と普及活動
  4. 敗血症の治療の概略とトピックス
- について、概説する。

### 2. $\beta$ -ラクタマーゼの基礎

#### 矢野 寿一

奈良県立医科大学微生物感染症学講座

$\beta$ -ラクタマーゼは、 $\beta$ -ラクタム系薬共通の母核である  $\beta$ -ラクタム環を開環させる加水分解酵素の総称で、1980年に Ambler は  $\beta$ -ラクタマーゼのアミノ酸一次配列を基に、クラス A~D 型に分類した。それぞれのクラスの酵素は基質特異性に基づく分類にも対応でき、クラス A 型はペニシリン分解型、クラス C 型はセフェム分解型、クラス D 型はオキサシリン分解型、クラス B 型はカルバペネム分解型となる。それぞれの  $\beta$ -ラクタマーゼの基質特異性を理解しておくことは、耐性機序を推測する上で重要となる。本講演では、グラム陰性菌における  $\beta$ -ラクタマーゼを中心に紹介する。

基質特異性を理解した上で、 $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子の部位、産生様式を理解するとさらに耐性機序を推測しやすくなる。まず、グラム陰性菌の  $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子の部位として、染色体性およびプラスミド性に分けられる。 $\beta$ -ラクタム耐性が染色体性かプラスミド性かを判断することは感染対策上も重要である。多くの菌種が染色体に  $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子を保有するが、菌種によりどのクラスの酵素を産生するか決まっており、例えば *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*, *C. koseri* などはクラス A 型酵素を、*S. maltophilia* などはクラス B 型酵素を、その他の多くのグラム陰性桿菌はクラス C 型酵素を産生している。一方、ESBL や

メタロ-β-ラクタマーゼを含めたカルバペネマーゼの多くはプラスミド上に遺伝子を保有している。

β-ラクタマーゼ産生様式として、誘導型と構成型に分けられる。誘導型の代表例として *Enterobacter* spp., *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* など多くのグラム陰性桿菌が染色体性クラスC型酵素 (AmpC) を誘導的に産生している。誘導型では、細菌が抗菌薬に曝露されると調節遺伝子が作用して AmpC 産生量を増やすが、抗菌薬がない状態になると可逆的に AmpC の産生を減少させる。これらに変異が生じると常に AmpC を多量に産生する脱抑制型となる。一方、構成型の場合、量の多少はあっても常に一定量の酵素を産生している。たとえば *E. coli* は染色体性に AmpC 遺伝子を持っており、少量であるが常に一定の酵素を産生している。また、一部のプラスミド性 AmpC を除き、プラスミド性の ESBL やカルバペネマーゼも構成的に酵素を産生している。

以上のように、β-ラクタマーゼの基質特異性、産生部位、産生様式を理解することで、薬剤感受性試験の結果からどのような耐性菌なのか推測が可能となる。本講演ではこれらをベースに ESBL や CRE についても考えてみたい。

### 3. 災害と感染症

徳田 浩一

東北大学病院感染管理室

本抄録を執筆中の2018年7月上旬に西日本豪雨が発生した。被害に遭われた方々に心よりお見舞い、お悔やみを申し上げます。7月下旬の今も、猛暑のなか、損壊し土砂にあふれた家屋や市街地で、大勢の方々が復旧作業にあたられている。また、被害を受けた多くの住民が避難所生活を強いられている。過去の大災害において、環境汚染やインフラの遮断、精神的・肉体的ストレスに起因するさまざまな感染症の発生が報告されているが、幸い現時点で感染症の地域的流行や避難所における集団発生は報告されていない。

大災害後に増加が懸念される感染症には、外傷による創部感染や破傷風、洪水や津波による誤嚥性肺炎やレジオネラ肺炎、環境汚染による感染性胃腸炎やウイルス性肝炎、レプトスピラ症、避難所生活によるインフルエンザなどが挙げられ、これらは本邦でも報告されている。さらに海外では、コレラ、赤痢、ビブリオ (*Vibrio vulnificus*) 感染症などの報告もある。

感染症の発生リスクは確実に高まるものの、過去の大災害において大規模な感染症流行が発生した例は実際には多くない。また、発生しうる感染症もふだん地域で見られない特殊な病原体による感染症がみられることはなく、災害発生時の季節や地域流行状況を考慮して対策を講じればよい。

感染の成立には、3つの要素、すなわち感染源・感染経路・感受性者の存在が必要であり、その3要素間で病原体

伝播が連鎖したときに感染が成立する。したがって、その3要素あるいは要素間において適切な感染対策を導入できれば、感染は阻止し得る。感染源対策としては発症者保護や環境清掃、感染経路対策としては手指衛生や防護具などによる接触・飛沫・空気予防策、感受性者対策としては予防接種などが挙げられる。これらはまさしく院内感染対策の手法そのものであり、私達医療従事者は日常的な院内感染対策の手法を応用して、被災地支援を行うことができる。

感染症を早期探知するためのサーベイランスも必要である。発熱・咳嗽・下痢といった有症者数の変化をみる症候群サーベイランスは、必ずしも医学的知識がなくても情報収集が可能であり、感染症流行を最小限にできる。

大災害後は、当然ながら個々の命や生活を守るために被災者は懸命となる。非日常的な生活の中で、とすれば日常はできているはずの衛生行動がおろそかになるが、基本的な感染対策を理解し、実践できれば感染症流行は防ぐことができる。

### 4. カンジダ血症マネジメントバンドルのその後 竹末 芳生

兵庫医科大学感染制御学

各領域で診療ガイドラインが発表されているが、それが広く一般臨床に普及するための、手法として、keyとなる勧告を選択し、それを束として実施する management bundle が報告されている。カンジダ血症においても下記の項目の遵守 (必須全項目達成) 例では治療成績、28日死亡などが良好な結果が得られることを報告した (Takesue Y, et al. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 587-93)。

必須項目: 24時間以内に中心静脈カテーテル (CVC) 抜去、適切な抗真菌薬の初期選択、適切な抗真菌薬の投与量、眼底検査、血液培養陰性確認、3~5日目での臨床効果の評価、2週間治療投与 (陰性化+臨床症状)、該当症例のみ: 適切な第2選択薬の選択、経口薬への step down。

この度、18歳以上の非好中球減少患者におけるカンジダ血症を対象として、management bundle をチェックリストとして prospective に使用した場合の、遵守率や各項目の達成率、治療成績 (2015年4月1日~2017年9月30日) を以前の retrospective な検討 (2011年7月~2012年4月) と比較検討した。

早期死亡例を除いた検討では、bundle 遵守率は65.3%と、前回全国調査の24.7%より有意に高値となった。Bundle 項目では適切な投与量、眼科的精査、血液培養陰性化確認、最低2週間治療の達成率が改善した。治療成功率は77.4%、28日死亡は22.2%と前回調査と差を認めなかった。早期死亡例を除いた検討では、バンドル遵守は治療成功の因子とならなかったが、死亡は有意に低率となった。早期死亡 (14日以内) のリスク因子は bundle 項目非実施 (24h以内CVC抜去、3~5日目の効果判定抗真菌薬変更)、宿主因子では腎不全/透析、完全静脈栄養、重症、晩期死

亡(14~28日)のリスク因子は、いずれのbundle項目非実施も選択されなかったが、肝硬変/慢性肝障害(Child-Pugh B, C)、重症が独立したリスク因子であった。以上より、カンジダ血症 management bundle をチェックリストとして prospective に使用することの有用性が示された。

謝辞:本研究はAMEDの課題番号(JP18fk0108045)宮崎市の支援を受けた。

## 5. 小児夜間救急外来における内服抗菌薬の考え方

笠井 正志<sup>1</sup>, 明神 翔太<sup>2</sup>, 穴戸 亜由美<sup>3</sup>

<sup>1</sup>兵庫県立こども病院感染症内科

<sup>2</sup>姫路赤十字病院小児科

<sup>3</sup>兵庫県立こども病院小児科

多くの小児が受診する「休日夜間急患センター(夜間急)」は、全国に547箇所存在(平成28年)している。小児プライマリケアにおける経口抗菌薬の適応は限定的である。例えば、溶連菌性咽頭炎、中耳炎、副鼻腔炎の第一選択となる抗菌薬はアモキシシリンであり、マイコプラズマ(肺炎)と百日咳はマクロライドが適応となるが、これら気道感染症は、重症例や一部の高リスク患者を除けば、その診断と治療開始時期は急がなくても良い。また伝染性膿痂疹を代表とする軽症の皮膚軟部組織感染症は第一世代セファロスポリンが適応となるが、これも急ぐ必要はない。一方、尿路感染症は治療が必要な感染症であるが、乳児が多く、夜間であれば入院診療が安全である。難しいのは細菌性腸炎であるが、健常児で軽症の場合は、便培養を採取の上、まずは対症療法を行い、経過と便培養結果で抗菌薬治療を考慮する。細菌性腸炎による強い症状がある場合は、便培養を採取の上、抗菌薬療法を考慮する。しかし多くの細菌性腸炎は症状が強く、全身状態が不良であり、輸液を要することも多く、入院で加療を行うことが实际的である。これらを考慮するに、極論すれば、夜間急において内服抗菌薬を開始しないといけない疾患はまずないと言える。

夜間急における処方動向調査を兵庫県神戸市、姫路市で行った。期間は2014~2017年。抗菌薬処方率はそれぞれで9.3%と13%であった。最も処方されていたのは、両センターともに第3世代セファロスポリン系抗菌薬であり、処方割合はそれぞれで49%と70%であった。夜間急には、多数の受診患者数、地域(主に医師会会員)の複数の医師が出務しているため、夜間急での抗菌薬処方状況は、地域の抗菌薬処方状況を反映している可能性もある。また夜間急での教育的介入効果が地域に広がる可能性があるため、採用抗菌薬の最適化や出務者や受診者への教育啓発などの介入を行うことで、その波及効果が期待できる。本講演では具体的な介入法、その結果などについて述べさせていただく予定である。

## 6. 薬剤耐性に挑む~微生物検査室との共働~ 西 功

大阪大学医学部附属病院臨床検査部・感染制御部

抗菌薬の不適切な使用を背景として、薬剤耐性菌の増加が国際社会で大きな課題となっており、2015年5月に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」が採択された。

本邦においても2016年4月に「AMRアクションプラン」が策定され、抗菌薬の適正使用および感染制御をこれまで以上に推進するため、様々な施策が行われており、本年4月の診療報酬改定より「抗菌薬適正使用支援加算」が新設されている。

抗菌薬の適正使用にあたっては、正しい微生物学的診断が必要であり、迅速かつ正確な菌種同定・薬剤感受性結果の報告、薬剤耐性菌の確実な検出、疫学情報の提供など微生物検査室に求められる役割は増々重要となっている。

微生物検査は検体の質と患者情報が結果に大きく影響する検査であり、微生物学的診断に有益な検査結果を報告するためには、適切な検体採取と患者背景・検査目的などの情報提供が必須である。しかしながら、検体採取から提出までの行程は現場の医師や看護師に委ねられており、検査室が適切な検体採取方法や提出方法の説明を行わなければならない。更に、固形便や唾液様喀痰、2時間以上放置された尿の培養検査は、検査の意味を成さないという検査室サイドの常識を伝えておく必要がある。

近年、質量分析装置を用いた迅速同定法、臨床検体を直接使用 免疫拡散法や核酸増幅技術を使用した病原体の迅速同定法が臨床応用され、迅速な菌種同定や耐性菌検出が可能となっている。検出された感染症起因菌に対する抗菌薬の効果は薬剤感受性試験結果により判明するが、同定菌種名を基にCLSIやEUCASTの自然耐性情報や自施設のアンチバイオグラムを組み合わせることにより、初期治療における適切な抗菌薬を推定することが可能である。

治療薬選択の指標となる薬剤感受性試験の実施基準や報告薬剤については、院内における抗菌薬適正使用チーム等と事前に協議しコンセンサスを得る必要がある。抗菌薬の適正使用を考慮すると、薬剤感受性試験は必要最低限の感染症起因菌に対してのみ実施し、不用意に測定した全ての抗菌薬を羅列する報告法は避けることが望ましい。

微生物検査室との共働は、薬剤耐性に挑む際の必須アイテムである。講演では、微生物検査法の盲点を改めて解説し、微生物検査室とのより強力な連携の図り方についてお話ししたい。

## 7. 発熱性好中球減少症とカテーテル関連血流感染

酒巻 一平

富山大学附属病院感染症科

日常診療において、発熱性好中球減少症(febrile neutro-

penia : FN)を発症した患者に中心静脈カテーテル (central venous catheter : CVC) が留置されていることはしばしば経験する。CVC が留置されている FN 患者に対しては大きく 2 つの CQ (clinical question) がある。

一つ目は「FN 発症時に血液培養検体採取をする必要があるが、CVC 留置患者においてはどこから採取すべきか。」という CQ である。CVC からの採取は、末梢静脈穿刺をしての検体採取に比してアクセスが容易で侵襲性も低い。しかし、コンタミネーションやカテーテルからの感染リスクを伴う可能性がある。米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America : IDSA) などの海外のガイドラインにおいては CVC と末梢から採取した血液培養が陽性化するまでの時間差 (differential time to positivity : DTP) を評価できることから、CVC と末梢から 1 セットずつ採取することが推奨されている。

FN 患者に限定して計画された RCT (Randomized Controlled Trial) はないものの、FN 患者を含む複数の研究は CVC からの血液培養検体採取の有用性を支持するものであり、また DTP の検討に必要であることから、CVC を挿入した患者が FN を起こした場合、CVC と末梢から同時に 1 セットずつの検体採取が推奨される。

もう一つは、「CVC を挿入された患者が FN を発症した場合、CVC は抜去すべきか。」という CQ である。FN 患者においては感染巣が不明なことも多く、どのような場合にカテーテルを抜去すべきかは議論のあるところである。特に近年では高齢者に対する化学療法が一般的になり、CVC を抜去すると末梢カテーテルが留置できないなどの理由があり、特にポート留置例においては抜去の決断はより困難になっている。

この CQ に関する FN 患者を対象とした信頼できる研究はないが、複数の研究において、カテーテル関連血流感染においては、早期の抜去と予後に関連が認められている。抜去の判断は原因菌によりなされることが推奨されるが、超音波を用いた血栓性静脈炎や感染性心内膜炎の有無の検索や DTP も参考となる。

## 8. 薬剤師がクリニックでのグラム染色検査に関わって得られたこと

前田 雅子

まえだ耳鼻咽喉科クリニック

中小の診療所の多くでは、抗菌薬の適正使用を推進するにあたって、推進の妨げとなる、中小施設ならではの独特なハードルがある。たとえば、患者からの抗菌薬処方要望が根強いこと、抗菌薬の処方とは無関係に治癒した場合でも、あたかも処方された抗菌薬によって治癒したかのような錯覚に処方医が陥りがちなこと、さらに抗菌薬処方に対する意識は医師によって差があること、などがあげられる。これらを含め、中小診療所にありがちな感染症治療にまつわる問題点を克服するために、私たちは、日常診療の

場面にグラム染色を導入することで、簡便・迅速に原因菌を推定し、処方医に適切な抗菌薬の選択を促す取り組みを 13 年前から続けている。本講演では、薬剤師としての視点を中心に、この取り組みの概要と成果について述べる。

一連の行程は、(1) 患者の喀痰や鼻汁などの検体を医師が採取、(2) これらの検体を薬剤師がグラム染色後、顕微鏡にて観察、(3) 検体の部位と顕微鏡像に基づき、推定起炎菌と選択されるべき抗菌薬を薬剤師から医師に提案、の 3 つに分けられる。検体採取から処方提案までに要する時間はおよそ 5~10 分である。さらに服薬指導として、患者やその家族にグラム染色像を開示しながら、推定される起炎菌の種類や、なぜ抗菌薬が処方された (されなかった) のかといった説明を行う。このような取り組みを過去 13 年間にわたって、延べ 13,000 人以上の患者に実施した結果、実施前と比較して、抗菌薬の処方件数は約 7 分の 1 に減少した。一方で治療期間はむしろ短縮し、結果的に医療費の削減につながった。また、患者やその家族に対して推定される菌種、抗菌薬の選択、服薬量の根拠の説明の継続は、患者や家族の理解を促し、現在では患者からの抗菌薬処方の要望は減少したと感じている。

当初、グラム染色を取り入れることに大きな不安を抱えていたが、今や、実施前の不安や予想を超えて、グラム染色なしに適切な処方の判断をできないと感じている。私たちの取り組みとその成果は、中小診療所の薬剤師が抗菌薬の適正使用に、そして地域での耐性菌の蔓延の抑制に貢献し得ると考えている。

## 9. 泌尿器科領域の感染対策

石川 清仁

藤田医科大学病院医療の質・安全対策部感染対策室

内視鏡を介した多剤耐性菌による医療施設関連感染事例が国内外で問題となり、内視鏡を含む医療機器の質を担保することがすべての医療機関で急務となっている。泌尿器科領域は、数種類の内視鏡や特殊な形状の鉗子などを駆使して医療行為を行うため、とくにハイリスクな診療科といえる。本講演では、基礎編で洗浄・消毒・滅菌を概説し、実践編で泌尿器科の外來や病棟における感染対策上留意すべき点を解説する。

基礎編では、洗浄・消毒・滅菌の定義とそれぞれの特徴につき述べる。洗浄は手指消毒に始まり、血液・体液が付着している場合の一次洗浄や酵素洗浄剤を用いた蛋白除去などがある。消毒には煮沸による物理的消毒と消毒薬による化学的消毒がある。消毒薬はその除菌レベルにより高水準 (グルタラールや過酢酸)、中水準 (次亜塩素酸)、低水準 (クロロヘキシジン) に分類される。滅菌には高圧蒸気滅菌 (オートクレーブ) による物理的滅菌と酸化エチレンガス (EOG) 滅菌や過酸化水素プラズマ滅菌による化学的滅菌がある。それぞれの器材に関する処理方法はス波尔ティング分類により明確に区分されている。例えば、硬性

内視鏡はクリティカル器材で滅菌が求められる。一方、軟性内視鏡はセミクリティカル器材であり高水準消毒が選択される。差込尿管はノンクリティカル器材なので低レベル消毒で十分である。

実践編では、外来や病棟で想定される標準予防策と経路別予防策について環境を中心に述べる。定義上、尿や尿路粘膜は標準予防策の対象となる。従って、手指衛生は必須となり、個人防衛具（PPE）の着用は処置ごとの曝露範囲を考慮のうえ対応する必要がある。環境の消毒は、国公立大学附属病院感染対策協議会「病院感染対策ガイドライン（改訂第5版）」に準拠しておこなえばよい。外来で上部尿路への検査や尿管ステント操作を行う場合は、可能な限り maximum barrier precautions に準ずる。尿路結核患者では空気感染予防策は不要である。膀胱内に注入するBCGの取り扱いには手袋やマスクの着用など標準予防策を徹底する。病室が血液や排泄物で汚染された場合は、中レベル消毒薬で清拭する。術創部、喀痰など開放された部位より耐性菌が分離された患者は、個室管理が基本となる。さらに、内視鏡検査時の対策や保管方法を含む内視鏡の管理について、現行のガイドラインを踏まえて解説する。

## 10. 外来処方へ薬剤師はどうかかわるか

笠原 敬

奈良県立医科大学感染症センター

日本では1日あたり約200万人に抗菌薬が投与され、そのうち約90%が内服薬であると報告されている。外来・入院の内訳は明らかではないが、内服薬の多くは外来患者への処方ではないかと推測される。保険薬局では医師の処方箋を受け取り、調剤し、患者に薬を渡すが、その業務の中で抗菌薬の適正使用に関われる可能性のあるものとして、疑義照会と患者との対話がある。しかし個々の抗菌薬の処方について想定される微生物や感染症名をいちいち処方医に確認することは現実的ではないだろう。考えられることとして、疑義照会としては、頻回に、あるいは長期間にわたって抗菌薬が投与されている場合にその目的を確認するとか、特に見落とされやすい他の医療機関から処方されている薬剤による相互作用が問題となる場合に報告する、といったことが考えられる。また患者教育として、処方された抗菌薬は飲みきること、副作用と思われる症状が出たときは報告することなどが考えられるだろう。

これらの活動は個別の症例に行うことが重要であるが、その活動を円滑に行うためにも、平時からの取り組みも重要である。関連する医療機関と定期的に抗菌薬の使用状況や使い方について情報交換を行っておくことや、患者向けの教育資料を薬局に掲示しておくことなども工夫の一つとして考えられる。

海外へ目を向けるとアメリカ疾病予防管理センター（Center for Disease Control and Prevention, CDC）は「外来患者における抗菌薬適正使用支援の核となる要素」や、

「市中における抗菌薬使用への薬剤師の関わり」などのリソースをホームページで公開している。本講演では本邦での外来患者に対する抗菌薬適正使用支援が進むきっかけとなるよう、本邦での取り組みを紹介すると同時に、海外のリソースや取り組みについても紹介したい。

## 11. 論文投稿も含めた研究不正について

高橋 聡

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

研究を行っている者であれば毎年研究倫理に関する講習会を受講していることから、研究不正について理解していると思われる。そして、「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」（2014年改正）、「研究機関における公的研究費の管理・監査のガイドライン」（2014年改正）が文部科学省から公表され、研究に関するガイドラインも文部科学省・厚生労働省・経済産業省から公表されている。しかし、実験データの改ざん・捏造、他人の論文や構想・結果の盗用、二重投稿、ギフトオーサiershipなどは無くなっていない。Journal of Infection and Chemotherapy 誌においても、このような問題は皆無ではない。そこで、過去の二重投稿と編集委員長として検討を要した実例を挙げながら、論文投稿の問題点を整理する。

## 12. 在宅医療も含めた誤嚥性肺炎のマネジメント

石田 直

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科

誤嚥は、高齢者肺炎の多くに関与していると考えられるが、誤嚥のリスク因子保有は、肺炎の再入院率や長期生命予後に関連することが示されるようになってきた。

近年、遺伝子学的検査による microbiome の解析が盛んに行われるようになった。施設入所者の舌苔の菌叢解析で特定のクラスターがみられると、その後の肺炎発症リスクが高まること、また、やはり施設入所者の舌の microbiota を解析したところ、*Prevotella* および *Veillonella* が優位なグループと、*Neisseria* および *Fusobacterium* が優位なグループに大別され、前者では全死亡率および肺炎関連死亡率が有意に上昇したことが報告されている。また、経管栄養を受けている高齢者の口腔内の microbiota を経口摂取できている人と比較した場合、経管栄養者では、*Corynebacterium*、*Peptostreptococcus*、*Fusobacterium* が優位であり、経口摂取者ではみられないような病原性を持つ細菌が認められることが報告されており、経管栄養により、口腔内固有の細菌叢が変化し肺炎発症のリスクが高まることが推測される。これに関して、入院中あるいはナースホーム入居中の高齢者に対する口腔ケアの効果についてのメタアナリシスが発表されているが、専門家の介入による口腔ケアは院内肺炎の死亡率を有意に減少させている。

従来、誤嚥性肺炎に対して、入院早期は絶食とすることが多くみられたが、これに対して否定的な報告がなされている。発症前に経口摂取が可能であった誤嚥性肺炎入院患者を早期経口摂取群と絶食管理群に割り付けた後ろ向きコホート研究で、絶食管理群は、より有意に長い治療期間を要し、嚥下機能がより大きく低下していた。

誤嚥性肺炎の入院既往のある患者を、退院後在宅で嚥下訓練を行うことは重要であるが、在宅での摂食・嚥下アプローチについては、廃用性機能低下がみられること、専門職がそろっていないこと、本人・介護者の協力が得られにくいことなどの問題点がある。まず食べることを始める、摂食量を増やす、摂食を維持する、終末期などの目的に応じた訓練計画を作成することが重要である。患者の摂食場面を観察して、病態や障害の状況を把握することが望ましい。当院で施行している在宅嚥下訓練も紹介しながら在宅での誤嚥性肺炎予防を考えてみたい。

### 13. 感染対策プログラムの効果検証に有効的な研究デザインと統計手法

#### 新谷 歩

大阪市立大学医学研究科医療統計学講座

薬剤や治療法の効果の検証に視点が置かれる他の領域と異なり、感染対策プログラムの有効性の検証には、各患者単位で無作為化し治療効果を調べる無作為化臨床試験よりも、各施設やクリニックを対策プログラムの有無に割り付け、各患者の背景リスクを調整したうえで、治療効果の検証が行えるクラスター無作為化臨床試験（cRCT）が有効である。cRCTは北米や西欧で老人介護などの各種ケアや教育プログラム、そして感染症領域に多く用いられているが、日本ではがんや糖尿病領域で用いられてはいるものの、その数は少ない。cRCTでは無作為化される施設やクリニックなどのクラスターをバランスよく割り付けるための方法や、クラスターを考慮に入れた解析手法を用いなければならないなど、統計的な留意点が通常の患者個人を無作為に割り付けるRCTに比べより多く存在する。

またリアルワールドのデータを用いて単一施設で行われた感染症対策プログラムの効果を統計的に検証するためには、プログラム導入前後の感染率の時間による変動を長期的に調べることでできるSegmented Regressionと呼ばれる時間変動性の多変量解析が有効である。本教育セミナーでは感染対策プログラムの効果検証などに効果的なクラスター無作為化臨床試験やSegmented Regressionについて数式を用いずわかりやすく説明する。

## シンポジウム1：antimicrobial stewardshipへの取り組み～クリニックから大病院まで～

### 1. クリニックにおける取り組み

#### 前田 稔彦

まえだ耳鼻咽喉科クリニック

多くのクリニックはスタッフの面でも設備の面でも、病院に比べはるかに小規模で運営されている。医師は1人のことが多く、専門職である看護師、臨床検査技師、薬剤師の確保に苦労する。その他のスタッフは近隣のパート職員に支えられることが通常である。総じて、患者はスタッフと身近な関係にあることが多い。そのため患者からの抗菌薬処方への要望が強いと、暗黙に信頼が損なわれることを危惧する一方で、なんらかの抗菌薬を処方しても害にはならないだろうとの心情で、要望通りに処方せざるを得ないことも起きていた。これらを含め、クリニックにありがちな感染症治療にまつわる問題点を克服するために、私たちは、日常診療にグラム染色を導入し、チームで作業を分担し、簡便・迅速に原因菌を推定し、適切な抗菌薬の選択をするための取り組みを続けている。

グラム染色の行程は、(1)患者の喀痰や鼻汁などの検体を医師が採取、(2)これらの検体をメディカルスタッフがグラム染色(3)顕微鏡にて観察、(4)検体の部位と顕微鏡像に基づき、推定起炎菌と選択されるべき抗菌薬を薬剤師から医師に提案、の順にメディカルスタッフとの連携で進められる。検体採取から処方提案までに要する時間はおよそ5～10分である。さらに服薬指導では、患者やその家族にグラム染色像を開示しながら、推定される起炎菌の種類や、なぜ抗菌薬が処方された(されなかった)のかといった説明を行う。このような取り組みを過去13年間にわたって、延べ13,000人以上の患者に実施した結果、実施前と比較して、抗菌薬の処方件数は約7分の1に減少した。一方で治療期間はむしろ短縮し、結果的に医療費の削減につながった。また、患者やその家族に対して推定される菌種、抗菌薬の選択、服薬量の根拠の説明の継続は、患者や家族の理解を促し、現在では患者からの抗菌薬処方の要望は減少したと感じている。

グラム染色の行程をスタッフで分担して行うことにより、医師の負担を増やすことなくより質の高い診療ができるようになったと考えている。また、日々、グラム染色をチームで行うことにより、職員教育にもつながっている。私たちの取り組みとその成果は、クリニックでの抗菌薬の適正使用に、そして地域での耐性菌の蔓延の抑制に貢献し得ると考えている。本講演では、医師としての視点を中心に、グラム染色の取り組みの概要と成果について述べる。

### 2. 中小病院の取り組み～紙媒体の中で～

#### 細木 慈子<sup>1</sup>、宮川 智子<sup>2</sup>

<sup>1</sup>医療法人和松会六地藏総合病院薬剤科

<sup>2</sup>医療法人和松会六地藏総合病院検査科

2016年に厚生労働省からAMR(薬剤耐性)対策アクションプランが発出され、各施設においても抗菌薬の適正使用に尽力されていることと思われる。適正使用を推進するためにはまずは自施設の現状を把握することが必要であり、アンチバイオグラムの作成及びそれを元にした抗菌薬の適正使用が必要となる。しかし、中小病院には様々な問題がある。まずはアンチバイオグラム作成の段階でマンパワーやハード面の問題のため作成が困難なことも多い。次に作成しても検体数が少ないと指標に出来ない場合があり、適正使用に活用できないことがある。感受性率が低いと分かっても投与経路の問題によりその薬剤しか選択できない場合がある。長期入院病棟においては感染源を特定するのも困難であり、また培養検査では耐性菌の検出率が高いため広域の抗菌薬を使用せざるを得ない。

このように種々の問題を抱えながらも当院では2009年より臨床検査技師と協力してアンチバイオグラムを作成しており、2012年より医師・検査技師・薬剤師の3名で抗菌薬適正使用のラウンドをしている。当院は199床の中小病院で、急性期、慢性期、長期入院病床を有している。また、電子カルテやオーダーリングがなく、全て紙媒体で業務を行っている。当院の培養検査を含む検体検査はほぼ外注である。検査会社からデータをもらい、検査技師が1年ごとに全検体、呼吸器系、泌尿器系の3種のアンチバイオグラムを作成している。抗菌薬による治療状況は調剤時に抗菌薬使用記録を作成することで把握し、それを元に広域抗菌薬を使用している患者を対象に適正使用ラウンドを行っている。

泥臭い方法ばかりだが、当院の活動報告が皆さんの感染対策の一助となれば幸いである。

### 3. 当院でのASの取りくみ

宇野 健司

南奈良総合医療センター感染症内科

南和広域医療企業団は過疎高齢化の進む奈良県南部公立病院統合・再編事業に伴い発足し、その中にあって急性期を担う病院として当院は2016年4月に開院した。施設概要としては病床数232床(HCU 8床、一般病床188床、回復期リハビリテーション病床36床)で、陰圧病床は4床であり、25診療科を標榜している。施設基準としては第二種感染症指定医療機関(4床)、救急告示病院(二次救急)、地域災害拠点病院、へき地医療拠点病院、在宅療養後方支援病院、地域がん診療病院、地域医療支援病院などである。

2018年4月現在のICTは感染症医2名、感染管理認定看護師1名、微生物検査技師2名、薬剤師3名で構成されており、業務としては抗菌薬適正使用支援チーム(AST)としても全てが兼任している。

開院当初より各診療科医師及びスタッフに対して培養検

査の重要性と採取を依頼し、当院で入院経路として経由する救急センターのスタッフとも重要性を共有した。

現在のAS業務としては、電子カルテ内に搭載されている感染症監視システムを用い、指定抗菌薬及び耐性菌、血液培養陽性等の症例に関して連日チーム内でディスカッションしている。その上で介入が必要な症例に関しては主治医に電話連絡をした上でカルテに記載を行なう様にし、その中よりさらにコンサルトを受け、直接診療を行なう例もある。

また微生物の情報自体を共有するため、アンチバイオグラムを作成し電子カルテ内で閲覧を可能にし、また同内容は地区医師会との病診連携会でも共有している。

これらの活動を行ない、現在は血液培養2セット率、抗菌薬使用量(AUD)と指定抗菌薬の1週間後の使用状況をベンチマークとしてチェックしている。今後は外来の経口抗菌薬についても調査を行なう予定をしている。現時点でのこれらの取り組みに関して紹介したいと考えている。

### 4. 抗菌薬使用症例抽出システムならびにMALDI-TOF/MSを利用した大学病院におけるantimicrobial stewardshipの推進 丹羽 隆<sup>1,2</sup>、馬場 尚志<sup>2</sup>、村上 啓雄<sup>2</sup>

<sup>1</sup>岐阜大学医学部附属病院薬剤部

<sup>2</sup>岐阜大学医学部附属病院生体支援センター

【はじめに】抗菌薬適正使用推進の有効な介入手段として「感染症治療の早期モニタリングとフィードバック」および「抗菌薬使用の事前承認」が推奨されている。さらに、対象症例の早期把握、ならびにリアルタイムな介入が求められる。しかしながら当院の注射用抗菌薬使用症例は800~900症例/月であり、対象症例の早期把握はシステムを利用せずには困難である。今回は、抗菌薬使用症例抽出システムを利用して抗菌薬使用全症例を早期に把握して「感染症治療の早期モニタリングとフィードバック」を実践するとともに、MALDI-TOF/MSを利用して起因菌を早期に把握し、抗菌薬使用症例、細菌検査結果の両面からリアルタイムな介入を行う大学病院における取り組みを紹介する。

【岐阜大学病院での抗菌薬適正使用支援】全ての注射用抗菌薬使用症例を毎日監視し、不適正使用症例には直ちに介入するという強力な体制を2009年8月に構築した。すなわち、注射用抗菌薬が投与開始された全入院患者の情報を薬剤部内システムによって毎日抽出し、薬剤師が電子カルテを閲覧し、病原微生物や感染臓器といった情報から判断して最適な抗菌薬選択がなされているか、さらには肝機能、腎機能、およびPK/PDから最適な用法および用量が選択されているか否かについて確認している。また、その後も週2~3回の頻度でde-escalationが可能か否か、漫然とした投与がなされていないか、等についても確認している。さらに投与2週を超える長期投与症例には投与2週と

なった旨を1週間毎に電子カルテにメッセージとして記載している。これらのチェックによって抗菌薬の使用に関して、処方医との協議が必要であるとみなされた症例は、直ちに感染症専門医に報告し、感染症専門医から直接処方医に連絡して改善提案を行っている。本体制による介入は約600件/年、コンサルテーションは約1,000件/年となっている。

【MALDI-TOF/MS導入】MALDI-TOF/MSの導入により、感染症の起原因菌のより迅速な同定が可能となる。しかしながらMALDI-TOF/MSによる同定では菌の感受性は検査できないため、MALDI-TOF/MSの導入のみではその効果を最大限に発揮することはできない。当院ではMALDI-TOF/MSを2017年4月に導入するとともにASTがMALDI-TOF/MSによる同定結果に基づいて薬剤選択やde-escalationに介入している。その結果、有効抗菌薬が投与されるまでの時間、最適な抗菌薬が投与されるまでの時間が短縮するのみならず、治療失敗率の低下、副作用発現率の低下といった治療成績の向上を認めている。

## シンポジウム2：やってみよう！臨床感染症研究

### 1. 臨床研究はデザインが大事

#### 山本 舜悟

京都大学医学部附属病院臨床研究教育・研究部

「とりあえずカルバペネム使っています。培養は取っていません。え、フォーカスはどこかって何のこと？」というコンサルトを受けたことがある感染症医は少なくないでしょう。この相談には感染症のロジックがありません（ロジックがないから困って相談されているので、そんなことでイライラしてはいけません）。

一方、臨床研究に関して、「とりあえずデータを集めてみたけれど、あとはどうしたらいいの？」、「とりあえず色々統計解析してみたが、有意差がつかないのでどうしたらいいか？」という相談を受けることがあります。これも臨床研究のロジックがありません。

どのような宿主で、想定される感染源はどこか、想定される原因微生物は何かが整理できれば使用するべき抗菌薬は自ずと決まってくるのと同様に、どのような対象集団に、どのような曝露や介入を比較し、どのようなアウトカムを設定するかが整理できていれば、使用するべき統計解析は自ずと決まってきます。

かつて、有名な統計家ロナルド・フィッシャーはこう言ったとされます。

「実験が終わった後で統計家に相談するのは、検死解剖をどのように行えばよいかを尋ねるようなものだ。統計家はその実験の“死因”を教えてくれるだろう」

臨床研究をやってみようと思った時、そのロジック、すなわち研究デザインの基礎から学び始めることは一見遠回りに見えて、実はその研究を「死なさない」ための近道だ

と思います。

### 2. プロペンシティスコア解析を用いた菌血症に関する多施設共同観察研究の実例

#### 松村 康史

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

【菌血症臨床研究の重要性とその質】感染症領域の臨床研究において、診断・治療などに多くのバイアスが入る可能性があることから、観察研究を行っても高く評価されないことが多い。しかし菌血症であれば、少なくとも起炎菌が明らかであり、後ろ向き研究であっても確実に患者群を同定することができる。また先行研究も多くあり比較も可能である。RCTの実施は一臨床医としてのハードルが極めて高いが、検出菌のリストとカルテレビューにより実施可能な菌血症の観察研究は、臨床上の疑問を解決しうるツールとして有用である。

臨床研究の実施には、まず前提としてデザインや評価項目の定義が重要であるが、その他に、研究の質を高めるために有用な方法として、多施設共同研究、バイアスを減らす統計解析、菌株解析を行うこと、などが考えられる。

【菌血症臨床研究の実例】演者はこれまでに、単施設/多施設の研究、ロジスティック回帰を用いた多変量解析/プロペンシティスコア解析、菌株の薬剤感受性・耐性遺伝子・クローン解析などを組み合わせた菌血症の観察研究を行ってきた。本シンポジウムでは、その中でも、ESBL産生大腸菌菌血症に対するセファマイシン系抗菌薬の臨床効果について、プロペンシティスコア解析を用いて評価した多施設共同研究を例として、そのデザイン、倫理的配慮、データ収集、データ解析、論文投稿の過程を提示する。

### 3. 呼吸器感染症の臨床研究～地域医療から国際的なエビデンスを～

#### 丸山 貴也

独立行政法人国立病院機構三重病院呼吸器内科

一般的に研究は大学などの研究機関で行う印象が強く、地域の病院や診療所へ勤務すると、研究を諦める医師は多いと思われる。私は2001年に自治医科大学を卒業したが、卒業9年間は出身県の僻地医療に従事する義務がある。卒業3年目に三重県南端の紀南病院へ赴任し、そこで行った呼吸器感染症の臨床研究がその後の研究の基礎となっている。三重県の南端では高齢化の進行により肺炎の入院症例が多かったため、CAP、HCAP、HAPを対象に前方視的観察研究を行った。この研究からは、主に1. 高齢者施設では肺炎球菌性肺炎の発症率が高いこと、2. HCAPとHAPは異なること、が判明した(Maruyama T, *Respir Med*, 2008) (Maruyama T, *Respir Med*, 2010)。1. の結果に基づいて三重県内の1,006例の高齢者施設の入所者を対象に、23価肺炎球菌ワクチン(PPSV23)のRCTを実施し、PPSV23は肺炎球菌性肺炎を63.8%、肺炎全体を44.8%抑制す

るという結果を報告した (Maruyama T, *BMJ*, 2010)。また、2. の結果から HCAP に注目して、耐性菌の危険因子と生命予後を評価する前方視的多施設観察研究を行い、患者背景から耐性菌のリスクが高い群と低い群を分類することで、適切な抗菌薬投与を選択できることを報告した (Maruyama T, *CID*, 2013)。

9年間の僻地診療の後、2010年から現職の国立病院機構三重病院で勤務しているが、国立病院機構では全国142施設のネットワークを使った臨床研究を推奨しており、日常臨床の傍ら、臨床研究を進めやすい環境である。2010~2013年はインフルエンザの入院症例についての前方視的多施設研究を実施し、予後規定因子と、インフルエンザ関連肺炎の混合感染の原因微生物を報告した (Maruyama T, *CHEST*, 2016)。2013~2017年は、全ての肺炎 (CAP, HCAP, HAP, VAP) を対象とした前方視的多施設観察研究を実施し、全ての肺炎は、個々の耐性菌の危険因子に基づいて抗菌薬を選択できることを報告した (Maruyama T, *CID*, in press)。また、2016年からは2,000例の免疫抑制患者に対するPCV13/PPSV23の予防効果をPPSV23と比較するRCTを進めており、国際的にも重要な研究として期待されている。

これら一連の臨床研究は全て、僻地医療に従事中的「なぜ、この地域ではこんなに肺炎が多いのか？」という素朴な疑問から発展したものである。本シンポジウムでは、これらの研究を紹介し、特に私と同様に地域医療に従事している先生方が、日常臨床から得られた疑問を臨床研究へと発展させるきっかけとなれば幸いである。

#### 4. 維持血液透析患者の菌血症に関する臨床研究～研究教育機能を備えた多施設協同グループからの発信～

佐々木 彰<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>株式会社麻生飯塚病院腎臓内科

<sup>2</sup>臨床研究支援室

本邦の維持血液透析 (HD) 患者の死因第2位は感染症であり、特に菌血症は、一般人口と比べ罹患率・致死率が極めて高いことが報告されている (1) (2)。また、起因菌や病態においても、一般人口の菌血症が、*Escherichia Coli* による尿路感染症が多いのに対し、HD患者では *Staphylococcus aureus* による血流感染が多いという点で大きく異なる (3) (4)。

一般人口の菌血症については、これまでに多くの疫学的研究がなされており、予防・診断・治療・予後予測などの改善に寄与してきた。一方で、HD患者の菌血症については、菌血症に対する疫学的理解は十分に進んでいるとは言えない。

我々は、これらの現状を踏まえ、HD患者の菌血症に関する観察研究を実施する目的で、多施設協同後ろ向きコホート研究グループである Japanese Investigators with

Innovative Network for Kidney Disease (JOINT-KD) を設立した。JOINT-KD は、臨床研究のリテラシーを有した医師を指導的立場に備えることで、経験や知識を問わず研究に参加することを可能とした若手医師中心の研究グループである。また、参加施設毎のリサーチクエストに基づき研究計画を作成し、すべての施設の研究で必要とされる測定項目を収集することで、1つのデータシートから複数の研究成果を生むことが可能なモデルである。

これまでに、JOINT-KD では、主として、菌血症の診断に関する研究、菌血症患者あるいは菌血症疑いの患者が有する要因とアウトカムに関する研究などを実施し、学術誌に結果を報告してきた。今回、これらの観察研究の概要および研究教育機能を備えた多施設協同グループである JOINT-KD の活動について報告する。

1. Ishani A, Collins AJ, Herzog CA, Foley RN. Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: the USRDS Wave 2 study. *Kidney international*. 2005; 68(1): 311-8.
2. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney international*. 2000; 58(4): 1758-64.
3. Khayr WF, CarMichael MJ, Dubanowich CS, Latif RH. Epidemiology of bacteremia in the geriatric population. *American journal of therapeutics*. 2003; 10(2): 127-31.
4. Vandecasteele SJ, Boelaert JR, De Vriese AS. Staphylococcus aureus infections in hemodialysis: what a nephrologist should know. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2009; 4(8): 1388-400.

#### シンポジウム3: JAID/JSC ガイドラインの要点を解説する

##### 1. 呼吸器感染症

###### 笠原 敬

奈良県立医科大学感染症センター

本抄録の執筆時点で、JAID/JSC ガイドラインの呼吸器感染症の項のドラフトがほぼ完成している。おおよその項目立てに大きな変更はない。まず市中肺炎だが、日本呼吸器学会の成人肺炎診療ガイドライン2017が出たことをうけ、従来のA-DROPによる重症度評価に加え、qSOFA/SOFAスコアを用いた敗血症の評価が加筆されたが、それ以外の点、例えば細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別や経験的治療や各種病原体に対する特異的治療で大きな変更点はない。院内肺炎、医療介護関連肺炎でも成人肺炎診療ガイドライン2017を受け、耐性菌のリスク因子などが変更になっているが、抗菌薬の選択でグラム染色を重視する点については変更がない。また成人肺炎診療ガイドライン2017では院内肺炎と医療・介護関連肺炎を1つの疾患群にまと

めたのに対して、JAID/JSCガイドラインでは従来通り分けて記載している。また医療・介護関連肺炎や誤嚥性肺炎の empiric therapy では耐性菌のリスクに加え、重症度を加味した分類と抗菌薬の選択になっている。

抗酸菌感染症では2018年に日本結核病学会が発表した「結核医療の基準の改訂」に準じ、標準治療 A/B といった呼称を削除した。またデラマニド、ベダキリンといった新薬、2015年に肺結核の適応追加承認を受けたLVFXなどについて言及した。またインフルエンザではパロキサビルについては今後のエビデンスの集積が必要、という表現に留めた。

本シンポジウムでは以上の変更点を中心に、JAID/JSCガイドラインの呼吸器感染症についてその要点を解説する。

## 2. 尿路感染症

### 山本 新吾

兵庫医科大学泌尿器科・腎移植センター

閉経前女性の急性膀胱炎ではグラム陰性菌が約80%を占め、そのうち約90%は*E. coli*である。またグラム陽性菌は約20%に認められ、なかでも*S. saprophyticus*が最も多い。*E. coli*はBLI配合ペニシリン系薬、セフェム系薬、キノロン系薬いずれも90%以上の感受性が認められる。そのため、菌種が推定できない場合にはキノロン系薬を第一選択としてもよいが、可能な限り尿検査を施行し、グラム陰性菌を認める場合にはセフェム系薬、またはBLI配合ペニシリン系を推奨する。閉経後女性の急性膀胱炎では、グラム陽性菌の分離頻度は10%未満と低く、*E. coli*のキノロン耐性率は約20%と高い。そのため、第一選択としてセフェム系薬またはBLI配合ペニシリン系薬が推奨されるが、グラム陽性菌が認められていない限りキノロン系薬は極力控えるべきである。

腎盂腎炎の治療には、腎排泄型の薬剤で、 $\beta$ -ラクタム系薬・キノロン系薬などが推奨される。抗菌薬治療開始後3日目を目安に empiric therapy の効果を判定し、尿・血液培養による感受性試験結果が判明次第、可能な限り狭域スペクトラムの薬剤に de-escalation する。解熱など症状寛解を目処に注射薬から経口薬へスイッチし、抗菌薬投与期間は合計で14日間とする。軽症例では経口薬による外来治療が可能な場合もあるが、初回来院時の単回注射薬の併用も推奨される。

長期尿道カテーテル留置に伴う無症候性細菌尿に対して抗菌薬を投与しても尿路感染症の発症を有意に予防することはできず、抗菌薬による除菌や定期的な尿培養は推奨されない。一方、症候性尿路感染症が起こった場合には重篤化しやすい傾向があり、積極的な治療が必要である。2週間以上カテーテルを留置している場合は抗菌薬治療前に尿道カテーテルを入れ替える。

腎盂腎炎、急性細菌性前立腺炎の症例の中に、尿路結石による閉塞性腎盂腎炎や前立腺膿瘍など緊急にドレナージ

を施行すべき症例、または気腫性腎盂腎炎やフルニエ壊疽など緊急手術を施行しないと救命できない症例が、まれに含まれていることを注意されたい。これらの重症尿路感染性を疑う場合には、速やかに腹部超音波、単純/造影CTを施行して診断をすること、さらに必要と緊急度に応じて躊躇することなく外科または泌尿器科の医師にコンサルトすることも大切である。

## 3. 敗血症の診断と治療

真弓 俊彦, 首藤 瑠里, 椎野 明日実, 樋渡 智香子,  
新里 到, 手嶋 悠人, 草永 真志, 宮川 一平,  
大坪 広樹

産業医科大学医学部救急医学講座

まず最初に、「JAID/JSCガイドライン」(以下、JAID/JSCガイド)は「ガイドライン」と命名されてはいるが、現代のガイドライン作成手法に則っておらず、本来はガイドラインと命ずるべきではなく、「エキスパートオピニオン」であることに留意頂きたい。

国際的なガイドラインとして、Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 が公表され、本邦でも、日本集中治療医学会・日本救急医学会による「日本版敗血症診療ガイドライン2016」が刊行されている。これらのガイドラインは、幅広く敗血症診療全体について記述されており、抗菌薬治療に特化されたものではない。それに対して、JAID/JSCガイドは、抗菌化学療法の主として empiric therapy を主体とした内容で、治療の一端を担う抗菌薬選択がよりの確に行われることをサポートするものである。もっとも重要なことは、敗血症に対しては、抗菌化学療法を可及的早期(1時間以内)に開始することは単なる必要条件の一つであり、敗血症診療においては感染源コントロールおよび気道/呼吸/循環に始まる集中治療管理が、救命の観点から必須であり、そのことを前提に治療に当たることを忘れてはならない。

2016年に新たな敗血症の定義が、「感染に対する生体反応の調節不全で、生命を脅かす臓器障害が生じた状態」と提唱され、敗血症の診断も1) ICUでは感染症によってSOFAスコアで2点以上上昇した場合、2) ICU以外では、感染症によってqSOFAで2項目以上認めた場合に敗血症を疑い、臓器障害をSOFAで確認することと提唱され、従来の重症敗血症が新たな敗血症と定義されるようになった。また、敗血症性ショックは、1) 適切な初期輸液後も2) 平均血圧65 mmHg以上を維持するために昇圧薬が必要な低血圧が継続し、3) 血清乳酸値>2 mmol/Lの全てを満たす場合とされ、従来よりも厳しくなった。

このような重篤な状態では、最初に感受性がある抗菌薬を用いることが予後を左右するため、empiricには広域抗菌薬を用いる。JAID/JSCガイドでは、(1)市中発症と(2)院内発症もしくは市中発症医療関連感染に分けて、empiric

に選択すべき抗菌薬を提示した。

## シンポジウム 4：免疫不全者の微生物検査

### 1. 免疫不全者の感染症診療

倉井 華子

静岡県立静岡がんセンター感染症内科

免疫不全は一般的に「好中球減少」, 「細胞性免疫不全」 「液性免疫不全」の3つに分類される。免疫不全の種類により想定される微生物の幅や悪化のスピードが異なる。がん患者や移植患者では複数の免疫不全を合併することもある。

免疫不全の感染症では症状・所見が出にくいこともある。一見軽症に見えても重症感染症であることもあり, 非免疫不全患者と同じ感覚で診療を行っているときに足をすくわれる。詳細な問診・診察, 過去の画像との比較, 培養検査の閾値を下げるのが重要である。

血液培養は免疫不全患者では陽性となりやすく, 原因菌同定に役立つ重要な役割を持つ。好中球の少ない患者では, 通常は血液培養が陽性となりにくい肺炎や肛門周囲膿瘍でも陽性となることが多い。*Helicobacter cinaedi* や非結核性抗酸菌のようにまれな菌も血液培養で陽性となることがある。

好中球減少と液性免疫不全は重症化のスピードが速いことが特徴である。好中球減少ではグラム陰性桿菌, 液性免疫不全では肺炎球菌が代表菌である。24~48時間ですべてが済む例もあり, 速やかな治療開始と検査結果報告が求められる。初期治療が適切か否かで予後が変わるため, 施設のアンチバイオグラムや過去の検出菌データが治療選択の鍵となる。

細胞性免疫不全は他の免疫不全に比べ起こしうる微生物の幅が広いのが特徴である。Nocardia 属, 結核および非結核性抗酸菌, *Pneumocystis jirovecii*, サイトメガロウイルス, 糞線虫と細菌, 真菌, ウイルス, 寄生虫と様々な微生物が問題となる。時に複数の病原体が同時に感染症を引き起こす。通常検査では培養できない微生物も多く, 細菌検査室や病理検査室との情報交換が重要である。

臨床からの情報提供も重要であるが, 検査の受け手側も「免疫不全の種類」と推定される微生物, スピード感を学ぶことにより, 優れた検査を目指してほしい。

また微生物情報から臨床が気づいていない免疫不全を指摘することも可能である。ノカルジアや *Helicobacter cinaedi* など免疫不全患者に特有な微生物が検出された場合, 同じ微生物 (肺炎球菌やインフルエンザ桿菌など) の感染症を繰り返す場合, 免疫不全が隠れていることもある。検査室側からの情報発信もぜひ期待したい。

### 2. 臓器移植患者の微生物検査

木村 圭吾

大阪大学医学部附属病院臨床検査部

現在, 国内では2,200件/年を超える臓器移植, 約5,500件/年の造血幹細胞移植が行われており, 様々な医療技術の進歩と免疫抑制剤の開発が移植件数の増加と生存率向上に大きく貢献してきた。一方, 免疫抑制治療に伴う種々の感染症は移植患者にとってもっとも注意すべき合併症であり, 移植前から移植後までの一連の各種感染症検査が重要である。

移植患者の感染症は, ドナーからの伝播, レシピエントに潜在する病原体の再活性化, 移植後の新規感染のいずれかに関連し得る。従って, 移植前にはドナー・レシピエントの両者が対象となり, ヘルペスウイルス・肝炎ウイルス等の抗原・抗体検査, 喀痰・尿・咽頭・鼻腔などの培養検査が実施される。一方, 移植後は, 発症する時期により対象とすべき感染症と原因微生物が異なるため3期に分類して考える。すなわち, 早期 (1ヵ月以内) の感染は患者の基礎疾患や医療関連感染の関与が疑われるため, MRSA や薬剤耐性グラム陰性桿菌 (腸内細菌科細菌や緑膿菌等のブドウ糖非発酵菌), カンジダ, HSV などが対象となる。中期 (1~6ヵ月) は免疫抑制剤による免疫不全に伴う日和見感染症が問題となり易く, CMV やニューモシスチス, アスペルギルスやクリプトコックス等の真菌, リステリアや結核菌等の細胞内寄生細菌を対象とする。晩期 (6ヵ月以降) は, 日和見病原微生物に加え, 大腸菌や肺炎球菌等による市中感染症も考慮しなければならない。少しでも検出感度を高め総合的に考えられるよう, 培養検査に $\beta$ -D-グルカン測定やガラクトマンナン抗原検査を組み合わせることも重要である。

このように時期に応じた検査を実施するが, 免疫抑制剤の投与や臓器機能不全などの影響により非典型的な臨床像を呈することもあり, 検査結果の解釈が非常に困難な場合もあると予想される。無菌材料や深部材料はもちろん, 常在菌混入が避けられない検体であったとしても, その検出菌に対する同定・薬剤感受性検査の必要性について安易に検査室だけで判断すべきではなく, 症例ごとに医師と相談し方針を決定することが望ましい。

臓器移植患者にとって, 感染症予防と早期発見・早期治療は極めて重要である。現在, 臓器移植は限られた施設でしか行われていないが, その後の経過観察においては全国のあらゆる医療機関が担う可能性があり, 誰もがその検査を担当し得ると考えられる。移植患者にとって十分な検査体制とはどういうものかについて, 議論できるシンポジウムにしたい。

### 3. がん患者における微生物検査

山本 剛

神戸市立医療センター中央市民病院臨床検査技術部

はじめに

がん患者に関わらず、感染症診療を行う上で微生物検査の重要性が高いことは周知されているが、がん患者は腫瘍による解剖学的変化や治療に伴い生じる感染症のリスクも複雑である。そのため、微生物検査では一般的な市中感染の原因微生物から、体内の細菌叢や皮膚常在菌まで対象となり同定・感受性結果が必要になる。また、稀な微生物が検出されても同定・感受性ができるワークフローを構築する必要がある。宿主の状態ががんの状態とともに変化するため、それに伴う微生物検査について考える。

#### がん患者と微生物検査

がん患者の抱えている問題は個々で異なる。それぞれの状態により検出される微生物も異なり、患者情報の収集が微生物検査には必要である。また、宿主の状態も決して良好とは言えないので、検出される個々の微生物に対する微量液体希釈法を用いた感受性報告は必要である。

##### 1) バリア破綻に伴い対象となる微生物

血管内留置カテーテル挿入に伴う、カテーテル関連血流感染症 (CRBSI) が代表的である。CRBSIの原因微生物はコアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) が多くを占める。CNSが血液培養から検出されると採血時のコンタミネーションとして扱われることがあり、培養の理由や採血条件の確認を行い、同定・感受性を行う必要がある。

##### 2) 解剖学的変化に伴い対象となる微生物

管腔臓器に隣接したがんによる閉塞が問題になる場合があり、感染症では肺がんの肺膿瘍や泌尿器がんの腎盂腎炎、胆管がんの胆管炎などがある。閉塞性肺炎に伴う肺膿瘍では喀痰から嫌気性菌の検出が必要になり、嫌気培養を行う必要がある。リンパ節切除に伴う下腿リンパ浮腫に伴う再発性蜂窩織炎では *E. coli* や *S. agalactiae* が検出される機会が増える。

##### 3) 抗がん化学療法に伴う対象となる微生物

抗酸菌を含めた菌血症や肺炎、*Candida* や *Aspergillus* による真菌症、低ガンマグロブリン血症に伴う *S. pneumoniae* がある。微生物検査では全てが網羅できないが、検出率の高い微生物は普段から検出される機会の多い微生物を含め網羅しておく必要がある。

がん患者に併存する感染症診療において原因微生物を予測することは非常に難しい。そのため、検出される微生物検査の結果で大きく予後が変わることもあるが、全てを網羅した形での検査は十分とは言えない。今後は治療に沿った微生物検査を行うことが今後の課題である。

## 4. 微生物検査におけるピットフォール—免疫抑制剤投与患者における微生物検査—

### 村上 忍

愛媛大学医学部附属病院検査部

感染症の発症を阻止するためには、生体防御機構などの宿主側の力が重要である。生体防御機構の構成因子には、

非特異的防御因子と特異的防御因子がある。非特異的防御因子として①バリア：健康皮膚・気道粘膜、線毛細胞、腸内常在菌叢、胃液、②液性因子：リゾチーム、トランスフェリン、ラクトフェリンなどの体液抗菌物質、③細胞性因子：食細胞 (好中球、単球、マクロファージ)、NK細胞 (ウイルス感染細胞破壊)、特異的防御因子として①免疫グロブリン：IgG などの中和抗体やオプソニン効果、②T細胞：CD4細胞・CD8細胞によるサイトカイン産生などがあげられる。これらの生体防御機構が破綻すると感染症が発症する。

近年、悪性疾患や臓器移植、自己免疫疾患に対し抗がん剤、免疫抑制剤、生物学的製剤などが使用され、免疫応答低下をきたした患者による日和見感染症が増加している。日和見感染症は免疫不全状態に発症する感染症の総称で、宿主の免疫機能低下によって生体内や環境に常在し本来病原性を有さない弱毒菌によって引き起こされる。

好中球減少症患者や臓器移植患者における日和見感染病原体として以下の微生物が挙げられる。①グラム陽性菌：黄色ブドウ球菌、レンサ球菌、リステリア属菌、ノカルジア属菌、結核菌、非結核性抗酸菌、②グラム陰性菌：腸内細菌科細菌、緑膿菌、レジオネラ属菌、バクテロイデス属菌、③真菌：カンジダ属菌、アスペルギルス属菌、クリプトコックス、ネオフォルマンズ、ニューモシスチス、イロベチ、④寄生虫：トキソプラズマ、ゴンジ、糞線虫、⑤ウイルス：単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、HHV-6 (ヒトヘルペスウイルス-6)、EBウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ポリオマウイルス、アデノウイルスなどである。

本シンポジウムでは、日和見感染症例を提示しながら微生物検査におけるピットホールについて話を進めていきたい。

## シンポジウム5：呼吸器感染症のトータルマネージメント

### 1. 呼吸器感染症での微生物検査

賀来 敬仁<sup>1,2</sup>、柳原 克紀<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

<sup>2</sup>長崎大学病院検査部

呼吸器は常に外界と接している臓器で空気と一緒に細菌、ウイルス、真菌などの多様な微生物にさらされており、呼吸器感染症を引き起こす病原微生物の種類も多い。また、高齢化の進行によって増加している誤嚥性肺炎は口腔内常在菌が原因となることが多く、内因性の感染症の側面もある。呼吸器感染症の診断および治療においては、呼吸器感染症の部位 (上気道、気管・気管支、肺) や発症した場所 (市中、院内、医療・介護関連)、年齢や基礎疾患等から病原微生物を推測することが重要である。しかし、市中肺炎であっても肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、

肺炎桿菌、クラミジア、マイコプラズマなどグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌、非定型病原体まで多様な病原微生物がある。そのため、実際の原因菌を患者背景や身体所見のみから正確に推定することは難しく、微生物検査を活用することが重要である。

呼吸器感染症の病原微生物の推定に用いられる微生物検査としてはグラム染色や抗酸菌染色などの塗抹検査や抗原検査がある。グラム染色は迅速かつ安価に施行可能な検査であり、菌についての情報だけでなく好中球などから宿主の反応についても得ることができる。しかし、下気道由来の検体である喀痰については、肺から気管・気管支、喉頭、咽頭、口腔内と長い道のりを経て得られる検体であり、それぞれの場所の常在菌に汚染される可能性がある。そのため、検体の質が非常に重要となる。また、グラム染色は菌数が少ないと光学顕微鏡で認識できないため感度が低いという検査としての特性もあるため、そのような特徴も理解したうえで活用するのが望ましい。菌種および薬剤感受性については、検体から菌を培養することから時間がかかるという問題点がある。最近ではMALDI-TOF MSの普及によって菌種同定については1日程度早く分かるようになってきているが、薬剤感受性は従来のものである。今後、カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌やESBL産生菌の割合が高くなっていくことを考えると、より迅速に菌種同定や薬剤耐性菌検出が可能な微生物検査の登場が望まれる。

本講演では、呼吸器感染症における従来の微生物検査法と増加が懸念される薬剤耐性菌および今後登場してくる可能性がある多項目遺伝子検査などの次世代の微生物検査について概説したい。

## 2. 高齢者肺炎

梅本 健二, 小宮 幸作, 門田 淳一

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

我が国において、肺炎による死亡者数は年間12万人を超え、2011年度には死因の第3位に浮上した。全死亡者に占める肺炎の割合は約10%にのぼり、65歳以上の高齢者が約96%を占めることが特徴的である。我が国は世界にも稀にみる超高齢社会であり、高齢者肺炎への対応が今後ますます重要となる。高齢者肺炎とは、ガイドラインで定義された概念ではないが、上述の通り肺炎による死亡者の大多数を占めることなどから、一般的に高齢者に発症する肺炎を一括して表現している。

高齢者肺炎の中で問題となるのは、老化による身体機能の低下に伴う肺炎と、高度先進医療（透析や免疫抑制薬、抗癌剤などの使用）に伴う耐性菌性肺炎や日和見感染を含んだものと考え、これらのハイリスク症例は日本呼吸器学会から2011年に提唱された医療・介護関連肺炎（Nursing- and Healthcare-Associated Pneumonia：NHCAP）に包括されることになる。この概念は成人肺炎診療ガイドライン2017でも継承されており、1) 長期療養型病床群も

しくは介護施設に入所している、2) 90日以内に病院を退院した、3) 介護を必要とする高齢者、身障者、4) 通院にて継続的に血管内治療（透析、抗菌薬、化学療法、免疫抑制薬等による治療）を受けている症例のうちいずれかを満たす症例に生じた肺炎である。NHCAPはそれ自身が診断・治療のストラテジーを決定する上で重要な概念であるとともに、このような時代的背景や経緯を考えると、市中肺炎から多くの耐性菌肺炎や予後不良肺炎を除外する上で重要な概念であるといえよう。NHCAPは、多様な環境における種々の病態・基礎疾患・合併症を背景として発症する肺炎であり、個々の病状は一様でなく、基礎にある病態によってリスクが異なる。近年国内においてNHCAPに関する研究が多数報告されており、耐性菌保有リスクや死亡に関わる因子の解明が進んできている。

現在の肺炎診療はガイドラインで定義されたことで、治療ストラテジーは明確になっている一方で、病態や背景因子は複雑になってきているため、生命倫理等を含めた肺炎を取り巻く環境は混沌としてきている。呼吸器感染症のトータルマネジメントとして、症例数においても耐性菌分離比率においても、良性疾患の緩和ケアを考える上でも高齢者肺炎は重要なテーマであると考え。本講演ではこのような高齢者肺炎について現状を踏まえ総合的に考察したい。

## 3. 呼吸器感染症の治療

笠原 敬

奈良県立医科大学感染症センター

2017年に発表された日本呼吸器学会による成人肺炎診療ガイドライン2017には、治療に関して市中肺炎（community acquired pneumonia, CAP）のclinical question（CQ）が6つ、院内肺炎（hospital acquired pneumonia, HAP）および医療・介護関連肺炎（nursing and healthcare-associated pneumonia, NHCAP）のCQが5つ挙げられている。このうち強い推奨はCAPの治療における症状・検査所見の改善に伴う注射用抗菌薬から内服抗菌薬への切り替え（スイッチ療法）だけであり、その他のCQ、例えばCAPのエンピリック治療におけるβラクタム系薬とマクロライド系薬の併用や、CAP治療におけるステロイドの全身投与、さらにCAPやHAP/NHCAPにおけるde-escalationや、1週間以内の比較的短期間の抗菌薬投与などは全て「弱い」推奨となっている。また、近年数多くの研究が行われているプロカルシトニンについては、プライマリケアでは測定値がすぐに判明しないことや、保険診療では月1回しか算定できず、肺炎の保険病名では保険適用がないことなどから、CQには採用されなかったという経緯がある。

本シンポジウムではこれらのCQに関連した最新の知見にも触れながら、実臨床上ではどのように考え、診療を行うべきかについて議論したい。

## 4. 肺炎の予防

### 丸山 貴也

国立病院機構三重病院呼吸器内科

肺炎は高齢になるにつれて発症する頻度、重症化するリスクは高くなり、死亡者の95%以上を65歳以上の高齢者が占めている。高齢や慢性の基礎疾患によりADL、全身機能の低下による嚥下機能障害が背景にある場合には誤嚥による肺炎発症のリスクが高いため、口腔ケアにより口腔内を清潔に保つ必要がある。また、原因微生物の中で肺炎球菌の頻度が最も高く、肺炎球菌ワクチンの接種が推奨される。

高齢者に使用できる肺炎球菌ワクチンには23価莢膜多糖体型肺炎球菌ワクチン(PPSV23)と13価蛋白結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)2種類あるが、それぞれに長所と短所を有する。PPSV23は肺炎球菌の莢膜型のカバー率が高いが免疫力が弱く、PCV13は、カバー率は低いが免疫力が強い。

PPSV23の臨床的予防効果は日本では3報の無作為化比較試験(RCT)から、1. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)の感染に伴う急性増悪(Furumoto A, Vaccine, 2008) 2. 75歳以上の基礎疾患を有する高齢者に対する肺炎の発症(Kawakami K, Vaccine, 2010) 3. 高齢者施設の入所者に対する肺炎球菌性肺炎の発症、全ての肺炎の発症、肺炎球菌性肺炎による死亡(Maruyama T, BMJ, 2010)の抑制効果が報告されている。

PCV13の臨床的予防効果についてはオランダで健常高齢者84,496例を対象としたRCTが施行されており、PCV13がカバーする莢膜型について、非侵襲性肺炎球菌性肺炎を45%、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)を75%削減するという予防効果が報告されている(Bonten MJ, NEJM, 2015)。

ACIPはPCV13とPPSV23の長所を有効に生かすため、両者を組み合わせて接種することを推奨し、日本呼吸器学会と感染症学会の合同委員会はPPSV23の定期接種を優先したうえで、両ワクチンの接種方法を示している。

成人肺炎診療ガイドライン2017では、「肺炎球菌ワクチン」と「口腔ケア」の肺炎に対する予防効果についてシステマティック・レビューを実施しており、いずれも有意な予防効果が示されている。

本シンポジウムでは肺炎の予防について、主に「ワクチン」と「口腔ケア」の有用性を検討する。

## シンポジウム6:「特定薬剤治療管理料」非対象薬のTDMとPK/PD

### 1. 抗酸菌症治療薬のTDMとPK/PD

#### 猪川 和朗

広島大学大学院臨床薬物治療学

抗酸菌症すなわち、マイコバクテリウム属が原因菌とな

る肺結核および非結核性抗酸菌症に対する治療薬として現在、15成分の薬物が国内で臨床使用されている。そのうち、治療の中心となる重要薬は、経口製剤のイソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトール、クラリスロマイシンなどであり、これらの薬物を多剤併用して長期投与することが抗酸菌症治療の特徴といえる。イソニアジドの代謝を担うN-アセチル転移酵素(NAT)-2には遺伝子多型があり、リファンピシンには肝代謝酵素誘導作用があることから、これらにも関連する肝障害の副作用やクラリスロマイシン濃度低下による治療効果減弱などが臨床上の問題となり得る。このため、薬物濃度モニタリングや薬物動態力学の検討は、抗酸菌症治療の個別化投薬、服薬アドヒアランス、薬物相互作用、気管支上皮被覆液等組織移行性などの確認が主な目的となっている。国内では発展途上であるものの、海外においては抗酸菌症治療薬のPK/PDパラメータ(AUC/MICなど)や血中薬物濃度トラフ値を指標としたTDMに関する研究とそれに基づく有用性や問題点・限界が多く報告されている。

本シンポジウムでは、抗酸菌症治療薬のTDMとPK/PDに関してこれまでに得られている知見、国内外での現状さらには将来展望について、情報共有・意見交換できればと考えている。多剤耐性肺結核治療薬のデラマニド(国内販売2014年)およびベダキリン(国内販売2018年)についても触れたいと考えている。

### 2. 抗HIV薬のTDMとPK/PD/PG

#### 矢倉 裕輝

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤部

現在頻用されている多くの抗HIV薬は、HIVの増殖プロセスに必要な酵素を阻害することで効果を示す。そのため、血中濃度を抗ウイルス効果の確認の指標として用いる場合、定常状態におけるトラフレベルの血中濃度が、ガイドラインで示されている目標濃度や阻害濃度を上回っているかを確認する。しかしながら、抗HIV薬の血中濃度測定をルーチンで行うことは推奨されていない。その理由として、直接的な効果指標である血中のHIV-RNA量の定量が可能であること、また副作用についても血中濃度が有意に相関するという大規模な前向き試験が行われていないことが挙げられる。

その一方で抗HIV薬は、国内において日本人を対象とした市販前の臨床試験を実施することなく、海外試験データのみをもって審査、承認されるため、上市直後は薬物動態を含めた日本人HIV感染者へ投与した際のデータは皆無である。そのため、新薬を日本人HIV感染者に投与した際の薬物動態を早期に把握し、人種間の相違の有無を確認することが重要となる。また、抗HIV薬の多くはチトクロムP450、UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼの様々な分子種や薬物トランスポーターへ関与するため、これらに作用する併用薬との薬物相互作用を示す可能性が

ある。このような背景に加え、実臨床においても抗 HIV 薬の血中濃度モニタリングは薬剤の消化管からの吸収確認、肝臓および腎臓の機能低下時、加齢による薬物動態への影響等に加え、有害事象との関連や服薬アドヒアランスの確認に有用であると考えられる。

更に近年の HIV 感染症治療は、長期予後を見据えた長期的な薬物治療マネジメントが重要視されており、長期投与における有効性および忍容性の予測因子を確立させることは非常に有用性が高い。予測因子の確立へむけたアプローチ方法として、PK/PD に代謝酵素等の遺伝子多型を交えた、薬物動態学的観点から検討していくことは重要であると考えられる。

本シンポジウムでは、抗 HIV 薬の TDM の現状、個別化医療に向けた PK/PD および PG からのアプローチの実際について示した上で、今後の抗 HIV 薬に関する TDM の在り方を考える場としたい。

### 3. 耐性菌感染症（リネゾリド・ダプトマイシン・テジゾリド）の TDM と PK/PD

#### 辻 泰弘

富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）医療薬学研究室

2000 年以降、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症治療薬として、リネゾリド（LZD）およびダプトマイシン（DAP）が上市された。また 2018 年 3 月にはテジゾリド（TZD）の製造販売が日本で承認され、同年 5 月には薬価収載となり、MRSA 治療の選択肢が増えることになった。また、わが国では、急速な高齢化と共に慢性腎臓病を基礎疾患とする MRSA 感染症患者は今も増え続けている。さらに、抗 MRSA 薬の反応性は個体差が大きく、画一的な投与量や投与間隔を適応できない場合が多い。一方で、抗菌薬の PKPD 解析などの情報が集積され、薬物投与後の血中濃度の推移が予測可能となり、治療薬物モニタリング（TDM）業務が普及した。MRSA 感染症治療における抗菌化学療法では、有効域まで用量（濃度）を高め効果を得ることと、用量（濃度）依存的な副作用の発現は紙一重であるが、現状、LZD、DAP および TDZ の薬物血中濃度を指標とした TDM は実施されていない。しかしながら、LZD をより安全に有効に活用するために、患者の病態によっては血中濃度を測定した上での用量調節が有用であるという報告が相次いでいる。他方、DAP の投与期間中は、血中の CPK 値を週に 1 回以上モニタリングする必要がある。特に、血中 DAP 濃度のトラフ値が 24.3 mg/L 以上の場合、CPK 値が上昇することが知られている。さらに、血中の DAP はタンパク結合率が平均 90% と高く、組織中で抗菌活性および毒性を示す遊離型 DAP は総濃度の 10% 程度しか血中に存在していない。従って、タンパク結合率のわずかな変化が、DAP の臨床効果や副作用発現に影響を及ぼす可能性がある。また TZD においては、皮膚・軟部組織感染症における PKPD パラメータ

のターゲット値が報告されている。富山大学附属病院では感染症科と薬学部との共同研究体制を整え、LZD および DAP の血中濃度をリアルタイムに測定可能な環境を整備し、多くの症例で TDM を活用している。本講演では、症例を交えて LZD および DAP の PK/PD、TZD の文献的考察を含めて、耐性菌感染症（リネゾリド・ダプトマイシン・テジゾリド）の TDM と PK/PD について議論したい。

### 4. 造血幹細胞移植領域における特定薬剤治療管理料非対象薬の TDM と PK/PD～抗真菌薬を中心に～

#### 松元 加奈, 森田 邦彦

同志社女子大学薬学部臨床薬剤学

造血幹細胞移植領域ではシクロスポリンやタクロリムス等の免疫抑制薬の血中濃度管理が必須となることから、そもそも移植医の TDM に対する認識が高いことに加え、移植後の感染症に特段の注意を払わなければならないこともあって、特定薬剤治療管理料非対象薬（TDM 非対象薬）の体内動態（PK）研究が試みられることも少なくない。当該領域の感染症治療で特徴的なことは、予防投与や経験的あるいは早期治療が多いことであろう。標的治療においても、強い免疫抑制下にあることや多種多様な薬剤が併用されることから、他とは異なる指標が TDM や PK/PD 解析時に必要となる。

本シンポジウムでは、造血幹細胞移植患者における TDM 非対象薬の PK や PK/PD について述べる。

#### イトラコナゾール

内用液剤では、造血幹細胞移植患者に対し予防投与が認められており、「血中濃度が上昇しないと予想される場合、血中濃度をモニタリングすることが望ましい」と添付文書に記載されているものの、未だ特定薬剤治療管理料算定対象ではない。吸収が安定しているとされる内用液剤であっても同種移植患者では PK がばらつき、血中濃度が低値を示す症例が多い。早急に TDM 対象薬への指定が望まれる薬物のひとつである。

#### アムホテリシン B

腎障害をはじめとする毒性と PK との関係解析がしばしば試みられるが、同種移植では、臍帯血移植後早期の生着前免疫反応や、カルシニューリン阻害薬や抗菌薬、抗ウイルス薬の併用によっても腎障害が生じやすいため、薬剤による毒性の評価は容易ではない。PK/PD 理論上は  $C_{max}/MIC$  タイプに分類されるが、リポソーマルアムホテリシン B は感染組織への移行性を高めた DDS 製剤であるため、血中薬物濃度と治療効果との相関は低い。

#### ホスカルネット

臍帯血移植後の HHV-6 脳炎に対する予防投与において、高用量群と低用量群でその発症率に差がないとの報告がある。PK は腎機能に依存することが知られているが、腎機能低下例で想定外に血中濃度が上昇するケースがあること

や、脳脊髄液への移行率に個人間のばらつきがあることが、用量とHHV-6脳炎発症予防効果との間に関連が認められなかった要因であるとも考えられる。

#### Cidofovir

本邦では未承認薬であるが、造血幹細胞移植後のアデノウイルス出血性膀胱炎の治療や予防に対し個人輸入により用いられている。PKは腎機能に依存し、主な副作用は腎障害であるが、アデノウイルス11型感染による腎障害と区別して解析することは困難である。腎保護目的で併用されるプロベネシドは、cidofovirの血中濃度を上昇させる。

## 5. 抗ウイルス薬

### 古久保 拓

医療法人仁真会白鷺病院薬剤科

当たり前だが、臨床には解決しなければならない問題が数え切れないほど残っている。薬物治療も例外ではなく、適切な使い方についてサイエンスのメスが十分に入っていないのである。腎不全領域が私の専門分野（公称）であり、以前にこの領域において、解決できていない問題を有するのはどのような薬物なのかを調査したことがある。すると、発売からずいぶんと時間が経過している抗ヘルペスウイルス薬による中毒性副作用がそのターゲットとして確認された。抗ウイルス薬は一般に腎排泄性の薬物が多く、現在の標準的とされている「使い方」や「使われ方」に問題が残存していることがうかがえた。一般的に、腎排泄性、中枢移行性、尿細管分泌などが腎不全患者でハイリスクとなりやすい薬の特徴と考えているが、上記の抗ヘルペスウイルス薬はそれらの特徴を全て有している。つまり、腎不全時において薬物動態学的アプローチによる治療個別化に意義があるという意見に説得力があると思われる。

実際に困っていることを困らないようにするのが臨床研究のひとつの目的であり、隠れている因果関係を明らかにして潜在的なリスクを回避することもサイエンスの発展である。現在、特定薬剤治療管理料という保険点数が存在する理由は、一連の作業（臨床行為）に価値があると社会が認定しているためといえる。哲学的には価値のあるものに対して研究がなされるのではなく、意味があるからこそ研究による事実が付加されるのが正しいらしい。ある種の抗ウイルス薬治療において、その有効性を享受し、発生する可能性が比較的高いリスクの回避を目的として実施されるTDMは、困っている事の解決に最短距離で近づける手法ではないかと考えている。

TDMの実施に限定はされないが、ハイリスク薬のリスクを下げるために必要な行動の条件として以下のような項目を私は考えてみた。

1. 薬の特徴を深く理解する
2. どのような状況で薬の恩恵を得られにくくなるのかを探る
3. アウトカムとの関連性を繰り返し解析する

4. 比較的容易に介入でき、実践できる方法を提案する
5. 将来的にシンプルな理論構築をめざす

このような条件を考えつつ今回のテーマにおいて少しだけメスを入れてみたい。

## 6. 持続的腎代替療法施行時における抗菌薬のPK/PDとTDM

井手 岳<sup>1</sup>、西 信一<sup>1</sup>、猪川 和朗<sup>2</sup>、森川 則文<sup>2</sup>、竹末 芳生<sup>3</sup>

<sup>1</sup>兵庫医科大学集中治療医学科

<sup>2</sup>広島大学大学院臨床薬物治療学

<sup>3</sup>兵庫医科大学感染制御学

敗血症患者は腎機能障害を合併することが多く、しばしば持続的腎代替療法（continuous renal replacement therapy：CRRT）が導入される。抗菌薬はCRRTの影響を受けやすいものが多く、その程度は抗菌薬の特性に加え、透析条件にも依存する。臨床で使用される抗菌薬は、分子量が1,000以下の小分子であり、CRRTにより除去されるが、その程度は薬物の特徴が影響し、主に1)水溶性あるいは脂溶性、2)分布容積の大小、3)タンパク結合率の大小が要因として挙げられる。透析の条件による影響はCRRTでは透析液と濾過液の流量の和（血液浄化量）が関係する。薬物のCRRTによるクリアランスは「CRRT薬物クリアランス＝血液浄化量×ふるい係数」で計算することが可能である。ここで、CRRTの血液浄化量は欧米では2,000～3,000 mL/hが一般的であるが、日本では800 mL/hが保険適応範囲であり、欧米と比べて半分以下である。そのため欧米でのCRRT施行時の抗菌薬推奨用量をそのまま用いると日本では過量投与の危険性がある。そこで、CRRT施行中の抗菌薬の適切な投与量を求める研究は行われているが、血液浄化量の影響以上に患者間で大きな変動性を示している。実際に自施設でCRRTを導入した敗血症患者のPIPC、LZDの薬物動態を調べたところ、PIPCを投与した10症例では、クリアランスが39.8 mL/minと低下(1)（健常成人：101.6 mL/min）しており、LZDを投与した10症例でもクリアランスは45.7 mL/minと低下していた(2)（健常成人：123 mL/min）。これらのクリアランスの低下は想定されるCRRTの影響より大きなものであった。その原因として、CRRT施行時における抗菌薬使用量には、体液のバランスの変化、大量輸液などによる分布容積の増大、残存腎機能など血液浄化量以外の複数の因子が関与することが考えられる。そこでCRRTの設定だけでなく重症度や各パラメータをみながら個別に投与量を調節する必要がある。しかし、どのように調節するかは定まった方法がないというのが現状であり、今後TDMの導入も含めて解決すべき課題である。

(1) Kohama H et al. Clin Pharmacol. 2017

(2) Ide T et al. Int J Antimicrob Agents. 2018

## 1. 先天性サイトメガロウイルス感染症の診療の進歩

森内 浩幸

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻展開医療科学講座小児科学

先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症はダウン症候群に匹敵する頻度で生じているにも関わらず、その多くは見逃されている。その理由として、出生時の臨床スペクトラムは中広くまた非特異的であることや、遅発性発症例も少なくないことが挙げられ、事実「原因不明」とされてきた発達遅滞、てんかん、脳性麻痺、難聴、自閉症などの患児の中に、先天性 CMV 感染症が潜んでいる。出生後すぐに本症が疑われた場合でも、以前からよく用いられていた CMV 特異的 IgM 抗体は感度が低く、半分くらいの症例は診断漏れしてしまう。最近、CMV 核酸増幅法が保険収載され、今後診断例が増えることが期待されるが、この検査は生後 21 日以内の尿を検体とするため、そのタイミングを逸すると後天性感染 (産道感染、母乳感染) との鑑別ができなくなる。全新生児を対象とした先天性 CMV 感染のスクリーニングも検討されているが、実現までのハードルは高い。それを踏まえて、ハイリスク児や新生児聴覚スクリーニング refer 児などを対象とした targeted screening の試みが地域的になされており、その成果が期待される。

早期診断に続く早期の抗ウイルス療法 (バルガンシクロピルの 6 か月経口投与) が聴力・発達予後を改善することが明らかになり、患児を確実に早期診断することの重要性が以前にも増して大きくなったと言える。しかしバルガンシクロピルは、副作用への懸念に加え、本邦において小児用剤形がないこと、そしてこの目的では保険適応外であることが普及の妨げとなっている。

さらに予防手段としてのワクチンの開発は困難を極めており、実用化までにはまだかなりの時間がかかるものと予想されている。従って、妊婦や妊娠可能な女性達へ感染予防のための生活上の注意を啓発することは、予防のために最も重要な活動となる。

これらの現状を打開すべく、2008 年以降厚生労働科学研究費補助金や日本医療研究開発機構の支援による班研究が続いており、啓発・診断・治療の面で大きな進歩が見られるようになった。また患者の会も設立されて、本症の問題を社会に強くアピールすることによって認知度が上がってきたことが啓発の上でも大きな力となっている。本講演ではこれらの進歩を概説するとともに、残された問題点を浮き彫りにし、今後に向けた課題を考えて行きたい。

## 2. HIV 母子感染症の過去・現在・未来

田中 瑞恵<sup>1</sup>, 七野 浩之<sup>1</sup>, 喜多 恒和<sup>2</sup>, 外川 正生<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 国立国際医療研究センター小児科

<sup>2</sup> エイズ対策政策研究事業「HIV 感染者の妊娠・出産・予後に関する疫学的・コホートの調査研究と情報の普及啓発法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化に関する研究」班

小児 HIV 感染症の多くは、経胎盤、経産道、経母乳いずれかの母子感染によるものである。世界の現状としては、WHO の報告によると 2016 年には HIV 新規感染者数は 180 万人と、減少しているが、制圧はまだ達成されていない。一方平成 27 年度の厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業の報告によると、わが国での HIV 感染女性からの出生児の累計は 525 例だが、近年でも極少数の小児感染例の報告が続いている。

HIV 感染症は、不治の病であったが、多剤併用抗 HIV 療法 (ART: antiretroviral therapy) の発展と共に、死亡数は激減し、現在では慢性疾患の側面が強くなってきている。しかし、HIV はヒトの体内の免疫細胞内でプロウイルスとして休眠状態で存在することがわかっており、現時点でこれら「リザーバー」を攻撃出来る抗 HIV 薬は存在しないため、完全な治癒は望めず、ワクチン開発も苦戦しており、HIV 治癒への道はまだ険しいのが現状である。

我が国の HIV 母子感染予防対策は、①妊娠初期の HIV スクリーニング検査、②母への ART、③選択的帝王切開、④分娩時の Zidovudine (略名 AZT: azidothymidine) 静注、⑤児の ART (AZT 単剤または多剤併用)、⑥止乳を基本として行われている。母子感染予防で最も重要なことは、早期に HIV を発見し、ART の施行によって母体の HIV 抑制を行うことである。また、これらの感染予防を確実に施行することで、感染率は 1% 未満とほぼ予防が可能であることは大変重要である。この予防策についても近年、大きな変化があり、最近の米国や英国のガイドラインでは、母体の HIV 抑制が良好であれば、帝王切開や分娩時の AZT 投与は不要、児の ART も 4 週間に短縮可能としており、2018 年 3 月に発表された我が国のガイドラインでも上記について記載されている。その一方で、ハイリスク母体に対する予防策はまだ確立したものがなく課題が残る。

感染児も ART の普及により長期生存が可能になったが、長期予後については不明な点が多い。また、非感染児についても ART および胎内での HIV 暴露の影響については不明な点も多く、今後の検討が望まれる。本シンポジウムでは我が国の HIV 母子感染の現状を研究班の調査結果を含め報告し、さらに今後の課題についても言及したい。

## 3. HCV 母子感染と小児 HCV のトピックス

水落 建輝

久留米大学医学部小児科

C型肝炎ウイルス（HCV）は1989年に発見されたRNAウイルスである。HCVに持続感染している人は世界で約1億5千万人であり、年間約50万人以上の人々がHCV関連疾患で死亡していると推測されている。小児期の感染経路は、母子、輸血、水平、不明の4つに大別される。HCV発見当初は輸血感染も多かったが、我々が行った「本邦における最近30年348例の小児HCV疫学研究（Mizuochi, et al. J Gastroenterol 2018）」で、現在は99%以上が母子感染であることが明らかになった。また、本邦における小児HCV感染のGenotypeは、従来は成人同様にGenotype 1がメインであったが、Genotype 2がメインへと変遷しており、Genotype 3も散見されるようになった。小児期の肝障害に関しては、線維化の進んだ症例はほとんどなく、肝硬変や肝癌は皆無であった。また、近年のHCVに対する抗ウイルス薬（DAAs：direct-acting antiviral agents）の進歩はめざましく、8～12週間の単剤内服で95%以上の治癒（ウイルス消失）が可能となった。

以上のように、過去最大規模で近年行った小児HCV感染全国疫学調査の結果と、最近では小児領域でも国際治験が行われている新規DAAsに関して本講演では解説したい。

#### Take Home Message

「現在は、小児期のHCV感染経路は99%以上が母子感染であり、小児HCV感染に対しても短期間の単剤内服で治癒できる時代に突入している。」

## 4. ベトナムで発生した先天性風疹症候群

### 樋泉 道子

長崎大学熱帯医学研究所小児感染症学分野

後天性感染である風疹は比較的予後良好の発疹性疾患であるが、感受性のある妊婦が感染すると胎児感染により流産、死産また先天性風疹症候群（congenital rubella syndrome：CRS）とよばれる、心疾患、難聴、白内障などの様々な先天障害を引き起こすことがある。風疹ワクチンの開発・導入により世界的に風疹・CRSの発生数は激減したが、未導入の国は未だ多い。

我々の研究グループは中南部ベトナム・カンホア省で2009～2010年に出生コホート研究を立ち上げ、対象となった母親の約30%が風疹ウイルスに感受性であることを明らかにしていた。2011年、ベトナム全土で風疹アウトブレイクが発生、それに続きCRSの児が多く誕生した。

我々は同省のカンホア総合病院小児科に入院したCRS児を対象に臨床情報を収集、心臓超音波検査や自動聴性脳幹反応検査を施行、主に心臓超音波検査によるフォローアップをおこなった。2歳、4歳時には耳鼻咽喉科医師、眼科医師による聴覚および眼科的検査、小児発達の専門医による発達スクリーニング検査をおこなった。本シンポジウムでは、対象となった約40名のCRS児の臨床的特徴と予後、生存例の視聴覚障害、発達の遅れとそれらの合併によ

る評価の難しさについて報告する。

カンホア省での調査で我々は、CRS児の約7割が何らかの心疾患を合併すること、中でも動脈管開存症（PDA）が最も多く見られること、CRSのPDAは肺高血圧を多く伴い、それは死亡と強く関連することを示した。そこで、ホーチミン市の小児病院にて、カテーテル治療をおこなわれたPDA症例の後方視的調査をおこなった。それにより、CRSに伴うPDAはCRSでないPDA症例と比較して、管状の形態が多く、大動脈・肺動脈の狭窄、体・肺高血圧を合併しやすく、より慎重に閉鎖デバイスを選択し、経過を観察することが必要であることがわかった。その解析結果についても報告する。

これら一連のベトナムにおけるCRSの調査により、CRS児の抱えるいくつかの問題を再検討することができた。CRSでは成長とともに症状が増悪することがあり、内分泌疾患など小児期以降に明らかになる病態も多い。CRSの可能性のある児は出生時から眼、聴覚、心、神経、発達などを多角的に繰り返し評価し、フォローアップしていく必要がある。一方で風疹含有ワクチンの小児定期接種およびワクチン未接種の成人へのワクチン接種の徹底により風疹の流行を防ぎ、サーベイランスにより風疹・CRSの発生を監視し続けることが重要であることは言うまでもない。

## スポンサーシンポジウム：HIV感染症の早期発見・診療とARTの今後の展望（共催：ヴィーブヘルスケア）

### 1. 日常診療に於けるHIV感染の早期発見

#### 宇野 健司

南奈良総合医療センター感染症内科

HIVが感染症として認知されて四半世紀を超えるようになった。しかし、世界では1年間に180万人新しく陽性者が認められ、全世界で3,690万人がHIVと共に生活している。今なおマラリアや結核と共にWHOでは公衆衛生上脅威である感染症として位置づけられている。

2011年にCohenらにより発表されたHPTN052試験により、HIV陽性者が抗ウイルス薬（combination AntiRetroviral Therapy：cART）を服用すると他者への伝播が抑えられる事が判明した。現在の治療薬は改善されているため、今では如何に早く陽性者を発見し、治療に結びつけるかがカギになっている。

HIVの制圧のためにUNAIDSは2013年「90-90-90」プログラムを発表した。その内容は①2020年までにHIVに罹患している人の内90%が自分の感染を知り、②HIVを診断された人の90%に持続的にcARTが処方され、③cARTを受けている人の90%でウイルスが抑制されているという目標である。これにより2030年にAIDSの広がりを抑えられるのではないかと試算されている。

日本では毎年1,500人前後の新規感染者が報告されてお

り、その報告は減少傾向とは言えない。現時点での試算では、およそ4,000人がHIVであることを知らずに生活しているとされている。これらの新規感染を抑える為に、日常診療におけるHIV感染を疑うポイントを提示する。

HIVを疑うポイントは①梅毒を代表とする性感染症の現症や既往②口腔カンジダ症など免疫能が低下している場合③伝染性単核症などの急性感染を疑う場合である。スクリーニング検査としてのHIV抗原・抗体検査は性感染症の既往がある場合には保険算定が出来るようになり、また口頭で同意を得た事をカルテに記載するのみでよくなったため、検査がより簡易に出来る様になった。一方、検査の特性上、偽陽性が多く、陽性でも確認検査が非常に重要であることを説明する必要がある。

HIV抗原・抗体検査で陽性であった場合の対処、専門病院へのつなぎ方も含め提示したい。

## 2. HIV感染症診療の現状

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  
抗HIV療法の進歩により、HIV感染症は真の慢性疾患となった。今後診断されるHIV感染者の多くが「1日1回1錠」の内服により良好にコントロールされ、服薬を継続できれば非HIV感染者に遜色ない長期生存が期待される。医学的には成熟したといえるHIV感染症診療の現状と、専門外来で徐々に表面化しつつある諸問題について紹介する。

## 3. 臨床開発中の抗HIV薬とARTの将来展望

馬場 昌範

鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター抗ウイルス化学療法研究分野

1985年にHIVの逆転写酵素を標的とするジドブジン(AZT)が発見されて以降、種々の逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、そしてインテグラーゼ阻害薬が開発されてきた。その結果、作用機序の異なる薬剤を複数併用する抗レトロウイルス療法(ART)が確立し、薬剤耐性ウイルスの出現を抑え、感染者の血中ウイルス量を検出限界以下に維持し続けることが可能となった。さらに最近では、複数の薬剤をまとめた合剤が開発され、服薬も1日1回1錠で済むようになった。このように、ARTはほぼ完成の領域に達した感があるものの、より安全で効果的な治療法の確立を求めて、新薬の臨床開発が引き続き積極的に行われている。この中には、既存の抗HIV薬とは作用機序(標的分子)が異なるもの、同じ作用機序ではあるが、より強い薬効と低い毒性を有するもの、薬剤耐性ウイルスを誘導しにくいもの、そして月に1回程度の投与で十分な効果が期待できる長時間作用型注射薬などがある。特に長時間作用型注射薬については、抗HIV維持療法への適用と、暴露前予防投与への道を開くものとして、大きな期待が寄せ

られている。一方で、HIV感染者の体内には、ウイルス抗原を発現していないために、免疫機構の監視を受けないHIV慢性潜伏感染細胞が存在する。これらの細胞はARTによって除去出来ないことから、現在のARTではHIV感染を治癒に導くことが出来ない。従って、感染者に対しては抗HIV薬を生涯にわたって投与する必要がある。そこで、HIV感染症の治癒(cure)を目指して、慢性潜伏感染細胞を何らかの方法で活性化させ、免疫機構の作用により体内から駆逐する方法(Kick and Kill approach)、その反対に、慢性潜伏感染細胞の活性化を不可逆的に阻害する方法(Block and Lock approach)などが提唱されている。

## パネルディスカッション：周術期抗菌薬の問題点

### 1. 横断的疫学調査にて判明した周術期抗菌薬の問題点

森岡 悠

名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

Surgical Site Infection (SSI) が問題となりやすい高侵襲手術に関しては、感染症診療医、或いは感染対策チームは周術期抗菌薬を把握することは比較的容易だと思われる。では、SSIの発症率の低い低侵襲手術(手技)の場合はどうか? 自施設において、周術期にどの薬剤がどの程度の期間、処方されているか把握できているだろうか? これらは、抗菌薬使用量の調査からは分かりえない内容であり、別のアプローチが必要となる。

名古屋大学医学部附属病院(名大病院)では、2014年からPoint Prevalence Survey (PPS) という横断的疫学調査を2014年から年1回行い、患者背景、医療関連感染症、抗微生物薬投与等の調査を継続している。また、2016年には計4大学病院にてPPSを行い、調査結果を報告した。また、2015年にGlobal PPSという国際的なPPSによる疫学調査が行われ、日本から18の医療機関が参加し、調査結果がwebにて公表されている。

これらの調査結果から周術期抗菌薬に関して共通していたことは、経口のセファロスポリン系抗菌薬が多数投与されている、術後2日以上経過していても投与されている事例が多い、施設間格差が大きい、点である。また、2014~2015年に名大病院で行われたPPSの結果からは、本来抗菌薬投与が不要な手術(処置)にも投与、術後のみの経口薬投与、不適切な薬剤選択、の特徴がみられた。

当セッションではPPSにて判明した周術期抗菌薬の上記問題点とそれに対する名大病院での取り組みについて述べたい。

## 2. 整形外科領域における抗菌薬局所投与の是非と最新のエビデンス

川村 英樹

鹿児島大学病院医療環境安全部感染制御部門

整形外科手術の多くは清潔手術であり手術部位感染 (SSI) 発症率は低い、骨折手術の内固定材・脊椎固定術で用いられるインストゥルメントや人工関節などの人工物は感染症発症の際には除去を要し、運動器の機能低下につながる術式が多く、SSI 予防の重要性が特に高い。

人工物の存在下で感染症が難治化する要因として、バイオフィーム形成が挙げられる。2017 年にだされた CDC の Guideline for the Prevention of SSI では、人工関節のセクションが別に設けられ、この中にバイオフィームに関する記載がある。また 2013 年の Musculoskeletal Infection Society 総会での、整形外科医・内科医等 342 名の専門家による 204 の設問で構成された、人工関節周囲感染対策における国際コンセンサスでも検討がされている。

人工関節では周囲の骨に接着固定するため骨セメントが使用されることがある。骨セメントに抗菌薬を含有する方法が検討されており、有効性がある (Chiu FY, et al. JBJS, 2002)、有効性がない (van Kasteren ME et al. CID, 2007) 等報告は様々である。CDC のガイドラインでは未解決の問題とされ、人工関節周囲感染対策における国際コンセンサスでは、待機的初回手術ではハイリスク患者において用いられるべきであり、再置換術ではセメント固定またはハイブリッド固定が行われるすべての患者において用いられるべきとされている。

脊椎手術ではバンコマイシンパウダーが使用されることがあり、観察研究を中心としたメタ解析でその有用性を示す報告 (Bakhsheshian J et al. World Neurosurgery, 2015) もあるが、RCT では統計学的な有用性を示さなかったという報告 (Tubaki VR et al. Spine, 2013) もある。CDC ガイドラインではアンピシリン・クロラムフェニコール・リファンピシンの検討ではあるが、抗菌薬 (軟膏・溶液・パウダー) を手術切開部に投与してはならないとしている一方、人工関節周囲感染対策における国際コンセンサスでは人工関節においては有用ではないものの、今後の研究が必要であるとしている。

整形外科領域における抗菌薬局所投与には、薬剤耐性選択の潜在的リスクがあること、局所毒性に関する懸念もある。その有用性・利点についてはさらなる評価が必要と思われる。

## 3. 予防抗菌薬投与期間適正化への課題

畑 啓昭

国立病院機構京都医療センター外科・感染制御部

はじめに

日本における予防抗菌薬の投与期間に関しては、日本化学療法学会・日本外科感染症学会の「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」の推奨内容が基本と考えるとよいだろう。本セッションでは、実臨床においてこのガイドラインの推奨内容と異なる使用が行われやすい点について、改善の手がかりとなる議論ができればと考える。適正化への課題点

### • 予防抗菌薬の長期間使用

長期間の使用で SSI を減少できたとする根拠が乏しいこと、長期間投与・抗菌薬使用量増加により耐性菌が誘導されるリスクがあること、本年度から始まった抗菌薬適正使用支援加算を得るためにも外科系診療科のみの問題ではなく病院に対して協力が必須である事項であると認識を持って頂くこと、などが適正化への根拠になると思われる。ガイドラインに記載のある例外を除き、耐性菌のリスクの点から、少なくとも 48 時間以上の投与は早急になくすべきと考える。

### • 経口抗菌薬への変更

ガイドラインでは、静注薬の推奨期間を超えて経口抗菌薬を使用することは不要としている。術後の長期間の使用に根拠が乏しいことに加えて、経口抗菌薬のバイオアベイラビリティの点からはほぼ効果がないと考えられる処方が行われていることがある。処方医に経口抗菌薬の薬剤特性を十分に理解して頂けると、効果がない経口抗菌薬を中止することへの障害は少なくなると思われる。

### • 治療ターゲットのない“治療抗菌薬”の多用

予防抗菌薬の短期間投与を行うものの、投与終了後の発熱などに対して、すぐに治療として抗菌薬を再開・再使用することで、実質的に予防投与の長期間投与になってしまう症例がある。治療抗菌薬の使用例については、術後の感染性合併症の発生症例として、サーベイランスデータにも加算した上で、使用することが原則である。

### • 術中の追加投与

WHO や CDC のガイドラインでは、術中の追加投与に根拠がないとしている。一方日本のガイドラインでは現在のところ追加投与を推奨しており、腎機能などを反映させて適正に追加投与を行うには、術前から看護師・薬剤師の介入が重要であると考えられる。

まとめ

これらの点を足掛かりに、抗菌薬投与期間の適正化を進めるための議論の場としたい。

## 4. SSI 治療における薬剤選択の傾向と問題点

浦上 宗治

佐賀大学医学部附属病院感染制御部

SSI 治療は表層切開創 SSI、深部切開創 SSI、臓器/体腔 SSI に分けて考える。表層切開創 SSI であれば治療は皮膚軟部組織感染症と同様に軽症であれば局所洗浄で対応できることがあるが、抗菌薬が必要な場合は黄色ブドウ球菌と連鎖球菌を想定し、セファゾリンなどを選択する。バイタルの悪化を来し重症である場合や SSI 予防目的の抗菌薬の

長期投与（3日間以上）などMRSAのリスクを有する際は抗MRSA薬の使用を考慮する。敗血症性ショックの状態では頻度が低いグラム陰性菌もカバーせざるを得ないためカルバペネムやタゾバクタム/ピペラシリンを要する。深部切開創SSIや臓器/体腔SSIでは感染部位によって原因菌が異なる。消化管や粘膜の操作を行った場合は腸内細菌科細菌（特に大腸菌とクレブシエラ）を下部消化管や骨盤内では偏性嫌気性菌（特にバクテロイデス属）、人工物関連ではコアグラウゼ陰性ブドウ球菌を考慮して抗菌薬選択を行う。CDCの報告ではSSIの原因菌で頻度の高いものとしてコアグラウゼ陰性ブドウ球菌や腸球菌が挙げられている。これらはサーベイランスの定義で抽出された不確かな原因菌であるため、バンコマイシンの過剰使用に繋がっていないか検討の余地がある。正確な原因菌の特定のために穿刺吸引した膿の細菌培養が理想であるが、現実的にはスワブ培養やドレーン廃液の細菌培養を参考にせざるを得ない時がある。その際は原因菌以外の細菌も含まれるため解釈には注意を要する。

難治性SSIの代表として人工関節置換術後の人工関節感染が挙げられる。人工関節感染は外科的な感染巣の除去と長期の抗菌薬投与を組み合わせる独特の治療を行う。早期感染、遅発感染、晩期感染のいずれにおいてもブドウ球菌属が主要な原因菌であり、グラム陰性菌の頻度は少ない。治療期間や経口スイッチのタイミングなど様々な検討がされている中、抗菌薬選択のみが治療効果に影響するとの報告があり、ブドウ球菌属であればリファンピシン、グラム陰性菌であればシプロフロキサシンがキードラッグである。リファンピシンは肝代謝酵素CYPの強力な誘導剤であり多数の薬剤間相互作用を有し、シプロフロキサシンには末梢神経障害やQT延長など重篤な副作用があるが、国内ではこれらの長期投与に関する安全性は検証されていない。

その他領域のSSIについても抗菌薬選択や臨床の課題について紹介させていただき、ご参加の先生方の様々な角度からのご意見により議論を深めたい。

## 合同シンポジウム：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌対策 UP TODATE

### 1. カルバペネム耐性遺伝子の拡散機構

中野 竜一

奈良県立医科大学微生物感染症学

2017年2月WHO（世界保健機関）は、新たな抗菌薬開発の緊急性が高い薬剤耐性菌のリストを初めて公表した。最も緊急性の高い「重大」の区分には、カルバペネム耐性のアシネトバクターと緑膿菌、腸内細菌科の3種類が分類されている。抗菌薬の切り札的存在のカルバペネムに対する耐性株は治療を困難にするため、現在、医療機関で最も問題となっている耐性菌の1つである。海外ではこれらカルバペネム耐性菌の分離頻度は高く、また増加傾向である

が、日本は0.2%程度と低い状況を保っている。しかし、これまでもカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症によるアウトブレイク事例が散見されており、同様に注視しておく必要がある。

カルバペネムの耐性機構は、主にカルバペネム分解酵素（カルバペネマーゼ）を産生することによる薬剤の不活化が挙げられる。遺伝子型として日本ではIMP型が多く、欧米で多いKPC型、VIM型、NDM型、OXA-48型は日本ではあまり見られない。これら耐性遺伝子はプラスミド上にコードされる事で容易に同菌種間を移動することができ、さらには異菌種にも移ることができる。そのため医療機関においては、カルバペネマーゼをコードしたプラスミドが同菌種間、異菌種間で拡散される可能性が問題となってくる。感染管理上、カルバペネマーゼの有無ならびにその型別は重要になってくる。

その他、セファロスポリナーゼ（AmpCやESBL）産生かつ外膜透過性の低下による相乗効果が耐性機構として挙げられる。この耐性菌は、抗菌薬使用などによってセファロスポリナーゼ産生株の外膜蛋白ポーリンが変異・欠損することで出現すると推測される。医療現場での抗菌薬処方重要となってくる。

これらCREは医療現場のみならず、分離頻度の高い海外では家畜や環境からも分離されるため、ワンヘルスの概念からこの耐性菌の拡散が問題となっている。そのため本邦においては輸入感染症としても監視しなければならない。さらにこれら耐性遺伝子は挿入配列（IS）やインテグロン（Int）などでプラスミドのみならず染色体上にも転移する可能性があり、その耐性遺伝子拡散様式はより一層複雑なものとなっている。それぞれの耐性機構・拡散機構には特徴があるため、これらの背景を理解する事は感染対策ならびに治療方針を講じる上で一助になると思われる。

### 2. 検出面での進歩と課題

森永 芳智, 柳原 克紀

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）の増加に警鐘が鳴らされ、カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌（CPE）の検出にも比較的簡便・効率的に検出できる手法が考案され、検査室で広く利用されるようになった。これらは、耐性機序を広く検出できる一方、検出感度や迅速性の面で課題が残る。しかしながら、薬剤感受性検査によるCREの判定は、他の手法に替え難く、検出の軸となる手法である。

遺伝子による検出は、自動化も進み、使いやすさが整った機器が出てきた。従来からの高い検出感度に加えて、hands-on timeが短くなることで現場負担が少なく、反応・検出の迅速化によるturn-around timeの短縮化が図られている。費用面での課題については、初期導入時や測定毎で発生する負担に対して、診療に及ぶインパクトから得ら

れる経済効果とのバランスを評価する必要がある。しかしながら、検証に含めるべき要素は多く、簡単ではない。

利用が広がっている質量分析についても、同定機器としての利用を超えて、薬剤感受性の検出への応用が試みられている。 $\beta$ -ラクタマーゼの酵素活性により分解された基質薬剤を検出することが可能であり、薬剤耐性機序の存在を数時間内にとらえることが可能である。迅速性を維持しつつ、ランニングコスト面でも期待できるほか、表現型で評価するため遺伝子検出であるような標的の変化などの影響を受けにくい。操作手順上の標準化など、整備されていけば、CPEの検出にも貢献できる。

どのような対象から検出し、その結果をどのように解釈し、対応するかなど、結論が出ていないことも多い。しかしながら、検出手法の発展は、より病態の理解を深め、より適切な対策に導いてくれる。新しい診断技術を利用できる施設は限られるが、CRE・CPEが突き付けた脅威に対して、広い視野と新しいアイデアをもって真剣に取り組んでいかなくてはならない。

### 3. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の治療戦略

山岸 由佳<sup>1,2</sup>, 三鴨 廣繁<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>愛知医科大学病院感染症科

<sup>2</sup>愛知医科大学病院感染制御部

CRE感染症において不適切な治療は予後不良となることから適切な治療が望まれる。CREの治療の選択肢として日本では現在入手可能な抗菌薬としてCL, TGC, FOM, 各種のアミノ配糖体系薬などがある。また、既存の抗菌薬による併用療法も選択肢の一つであるとされている。

CLは耐性化のリスクを鑑み必ず併用で使用されることから、ブレイクポイントチェッカーボード法等を利用しCLとの適切な併用薬の検討が必須である。米国CLSIの基準ではCLの腸内細菌科細菌に対するブレイクポイントが感性 $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ , 耐性 $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ と定められているが、対象菌種が*E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *R. ornithinolytica*に限られた基準となっており、それ以外の腸内細菌科細菌が検出された場合の結果の解釈は難しい。諸外国ではCREのCL耐性株の報告があり今後の動向に注意が必要である。なお、CLは*Serratia*属や*Proteus*属などには無効である。

CREにおけるカルバペネム系薬への薬剤感受性は低下しているものの程度はさまざまであり、臨床現場においてMEPMもしくはIPMのMICがCREの基準である $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ において薬物動態学/薬力学の観点から結果の解釈が異なる。すなわち、カルバペネム系薬のPK/PDの指標となる $\%T > \text{MIC}$ が40~50%を超えるためにはMICが $< 8 \mu\text{g/mL}$ であることが重要で、8以上の場合には目標達成が期待できないことが示されている。日本で汎用されている自動細菌同定感受性装置では腸内細菌科細菌のカル

バペネム系薬のMIC表記が $< 1 \mu\text{g/mL}$ ,  $2 \mu\text{g/mL}$ ,  $> 2 \mu\text{g/mL}$ と表示されるため、カルバペネムのMICが $> 2 \mu\text{g/mL}$ と表示された時点でカルバペネム系薬を治療に用いることが避けられてしまうが、 $4 \mu\text{g/mL}$ ,  $8 \mu\text{g/mL}$ ,  $> 8 \mu\text{g/mL}$ まで詳細なMIC値が判明すると、より適切な治療が望める可能性がある。2016年11月に発表された4学会合同の提言は、CREよりむしろCPEを検査すべきとし、スクリーニングのカットオフ値をMEPMに対する $\text{MIC} \geq 0.25 \mu\text{g/mL}$ が適切であるとしたことは今後のCRE診断において期待が大きい。

本セッションではCREに対する有効な抗菌薬療法について概要を述べる。

### 4. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の感染対策 八木 哲也

名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染統御学

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の感染対策を考える場合には、まず耐性因子としてカルバペネマーゼを産生するカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(CPE)とそうでないCRE(non-CP CRE)に区別して考える必要があると考えられる。その理由の1つは、カルバペネマーゼ遺伝子はプラスミド上にある場合が多く、保菌・感染者の腸管内で他の菌種にカルバペネマーゼ遺伝子が拡散される可能性が高く、感染対策上non-CP CREより重要性が高いと考えられるからであり、もう1つが自験例からみるとCPEの方がnon-CP CREよりも水平伝播しやすいと考えられるからである。したがって、CPEはnon-CP CREと比べてより厳重な感染対策が必要と考えられる。加えてCPEでありながらカルバペネムのMICが高くならない菌(ステルス型)もある中で、それを漏らさず検出するシステムの構築が必要である。

CPEに対する実際の感染対策として重要なことは、1) 潜在的な保菌者を見出して感染対策をとる必要があること、2) 手指衛生などの感染対策をより厳重に遵守することが求められること、3) シンクなど湿潤環境の管理に注意が必要であることが挙げられる。1) のためには、CPEを検出したら周囲の患者の保菌状態を確認する必要がある。こうした積極的保菌調査は、感染症を疑う患者の検出早期に行う方がよく、その方法や適用範囲には定まったものはないが、新たな保菌者が見つかった場合には、その対象範囲を広げる、繰り返し行い感染対策の評価を行うことが必要になってくる。病院へのCPE患者の流入リスクが大きくなると、リスクに合わせて積極的スクリーニングを行い対策をとる必要が出てくる。2) では、手指衛生の高い遵守率を達成するために、欧米ではビデオ撮影や電子機器を用いて手指衛生の遵守率を高める試みがなされている。3) 湿潤環境、特にシンクはCREの定着が生じアウトブレイクの一因となることが報告されている。実験的な環境においても、CREはシンクのP-trapから這い上がり、しぶきに

よる周囲への汚染の原因となったり、配管を伝って別のシンクまで広がる可能性が示されている。

本講演では CRE、特に CPE の感染対策について海外の報告や自験例を紹介しつつ解説する。

## 抗微生物薬適正使用推進検討委員会報告

### 抗菌薬適正使用支援プログラム (ASPs) 現状調査アンケート

前田 真之<sup>1,2</sup>, 村木 優一<sup>1,3</sup>, 小阪 直史<sup>1,4</sup>,  
山田 武宏<sup>1,5</sup>, 青木 洋介<sup>1,6</sup>, 賀来 満夫<sup>1,7</sup>,  
川口 辰哉<sup>1,8</sup>, 関 雅文<sup>1,9</sup>, 田邊 嘉也<sup>1,10</sup>,  
藤田 直久<sup>1,11</sup>, 森田 邦彦<sup>1,12</sup>, 柳原 克紀<sup>1,13</sup>,  
吉田 耕一郎<sup>1,14</sup>, 二木 芳人<sup>1,15</sup>

<sup>1</sup>日本化学療法学会抗微生物薬適正使用推進検討委員会

<sup>2</sup>昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

<sup>3</sup>京都薬科大学医療薬科学系臨床薬剤疫学分野

<sup>4</sup>京都府立医科大学附属病院薬剤部

<sup>5</sup>北海道大学病院薬剤部

<sup>6</sup>佐賀大学医学部附属病院感染制御部

<sup>7</sup>東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学部門

<sup>8</sup>熊本保健科学大学保健科学部医学検査学科

<sup>9</sup>東北医科薬科大学病院感染症内科・感染制御部

<sup>10</sup>新潟県立新発田病院内科

<sup>11</sup>京都府立医科大学感染制御・検査医学教室

<sup>12</sup>同志社女子大学薬学部臨床薬剤学

<sup>13</sup>長崎大学病院検査部

<sup>14</sup>近畿大学医学部附属病院安全管理部

<sup>15</sup>昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

【目的】日本化学療法学会をはじめとする関連8学会は合同で、抗菌薬適正使用支援プログラム (ASPs) 実践のためのガイドランスを2017年8月に公表した。そこで本邦におけるASPsの導入・実施の現状把握と問題点の抽出を行うことを目的として、全国のinfection control doctor (ICD) 在籍施設を対象としたアンケート調査を実施した。

【方法】全国のICD在籍施設のうち、省庁・保健所、教育・研究機関、企業等を除いた3,532施設にASPsの実施状況に関するアンケート用紙を送付した。2018年3月20日より順次郵送し、返信期限は同年4月23日とした。

【結果】1,358施設より有効回答を得られ、回収率は38.4%であった。ASPsを部分的でも施設内で「実施している」は68%で、antimicrobial stewardship team (AST) の設置状況は、病院組織として正式に承認されたものと未承認のものを含めて「ASTがある」は17.7%、「ICTがASPsを実施している」は37.9%、「設置していない」は44.4%であった。ASPsにおいて、感染症治療の早期からのモニタリングとフィードバックの実施状況は、「特定の抗菌薬」が72.7%、「特定の感染症や病態」が49.9%、「特定の微生物」が32.1%、「実施していない」が12.7%であった。また、抗菌薬使用の事前承認の実施状況は、「許可制」が19.2%、「条件付き届出制」が12.8%、「届出制」が84.5%、「実施していない」が1.9%であった。各職種のASPsに対する業務量 (full time equivalent ; FTE) の平均値は、医師0.13、薬剤師0.17、臨床検査技師0.14、看護師0.17であった。病床規模で層別化したデータに関しては学会当日に報告する。

【考察】本邦におけるICD在籍施設でのASPsの実施状況が明らかとなった。ASTの設置やASPsの実施に関わる人的資源が、現状では足りていないことが示唆された。2018年度の診療報酬改定で新設された「抗菌薬適正使用支援加算」により、さらにASPsの実施は進むと考えられるが、多くの施設でマンパワーが障壁となる可能性が高いと考えられる。今後は、本調査結果をもとに人的資源とASPsの実施状況との関連性を明らかにし、病床規模別の適正な人員配置および業務量を検討していく。

【考察】本邦におけるICD在籍施設でのASPsの実施状況が明らかとなった。ASTの設置やASPsの実施に関わる人的資源が、現状では足りていないことが示唆された。2018年度の診療報酬改定で新設された「抗菌薬適正使用支援加算」により、さらにASPsの実施は進むと考えられるが、多くの施設でマンパワーが障壁となる可能性が高いと考えられる。今後は、本調査結果をもとに人的資源とASPsの実施状況との関連性を明らかにし、病床規模別の適正な人員配置および業務量を検討していく。

## 男女共同参画推進委員会報告

### 会員へのアンケートによる感染症学会の男女共同参画の現状報告

駒瀬 裕子<sup>1,2</sup>, 岡 慎一<sup>1</sup>, 笠原 敬<sup>1</sup>, 吉川 理子<sup>1</sup>,  
高山 陽子<sup>1</sup>, 吉田 正樹<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本感染症学会男女共同参画推進委員会

<sup>2</sup>聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科

【目的】日本感染症学会における男女共同参画の現状を把握する。

【方法】2018年3月2日～3月31日、医師会員を対象にインターネットを用いてアンケート調査を行った。

#### 【結果】

- 1) 回答者：医師会員9,066名のうち、回答は325名であった (回答率4%)。回答者の内訳は男性79.7%、女性20.3%。既婚者88.3%の内78.5%に子供がいた。育児中は40.9%、介護中は4.9%であった。
- 2) 育児に当たって困った事：急なトラブルに対応が難しい46.2%、子育て中の費用が高い19.7%、病児保育がない14.5%等
- 3) 介護に当たって困った事：親が遠方21.5%、介護の費用がかさむ9.5%等
- 4) 感染症専門医取得状況：既に取得42.8%、今後取得を希望41.9%
- 5) 資格：ICD72.3%、他学会専門医85.8%、医学博士号取得65.2%
- 6) 勤務形態：正職員89.8%、主治医制60.0%、チーム制29.8%
- 7) 今後希望する勤務形態：常勤感染症科医 (ベッドあり) 22.2%、常勤感染症科 (ベッドなし) 19.4%、他科に所属42.5%
- 8) 過去5年間の感染症学会への参加は80%で、参加しない理由として時間的に参加が困難73.8%と最多であった。

学会での託児について知っていたのは46.2%であった。

9) 男女共同参画のサポーターとして参加は4.6%が積極的に参加、29.2%が参加してもよいという回答であった。

【考案】学会における男女共同参画は、多くの背景を持った会員に対して、行う困難さがある。一方、感染症専門医の取得希望は半数以下で専門医を増やす対策とあわせ、感染症専門医のロールモデルが必要である。様々な面でサポーターを募って男女共同参画に興味を持ってもらう事も必要である。

## 第12回日本化学療法学会西日本支部 支部長賞<基礎部門>

### hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* 感染症に対する新たな治療戦略の確立にむけた基礎的研究

並川 浩己<sup>1,3</sup>, 老沼 研一<sup>2</sup>, 山入 和志<sup>1</sup>, 柴多 渉<sup>1</sup>,  
山田 康一<sup>1</sup>, 藤本 寛樹<sup>1</sup>, 仁木 満美子<sup>2</sup>,  
金子 幸弘<sup>2</sup>, 掛屋 弘<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

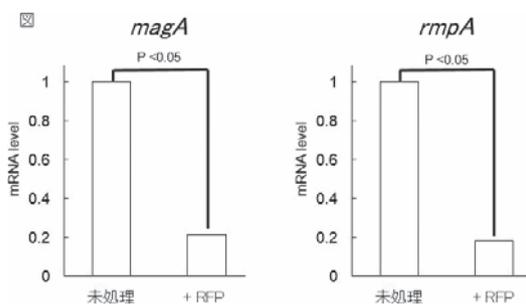
<sup>2</sup>大阪市立大学大学院医学研究科細菌学

<sup>3</sup>大阪市立大学大学院医学研究科総合医学教育学/総合診療センター

【背景、目的】近年、日本を含めたアジアを中心として、高粘稠性の *Klebsiella pneumoniae* (hvKP) が臨床上問題となっている。一般的なKPと同様の薬剤感受性を示すが、多臓器へ感染しやすく、かつ、炎症局所から菌が排除されにくいことから、多くの場合治療に難渋する。本菌の高病原性には、菌体外多糖から成る粘性物質の関与が推定される。従って、粘稠性を低下させる薬剤を発見できれば、治療に応用できる可能性がある。本研究では、当院で分離されたhvKP株を対象とし、既存の抗菌薬から粘稠性抑制作用を有する薬剤を探索した。

【方法】β-ラクタム系、キノロン、アミノグリコシド等を含む18種の薬剤を選別し、以下の検討に用いた。KP標準株またはhvKP株を、各種抗菌薬添加/非添加の Mueller Hinton II 培地で終夜培養した。各抗菌薬は、予め測定して求めた最小発育阻止濃度より2管低い濃度で使用した。界面活性剤を用いて菌体外多糖を可溶化後、遠心分離して得た上清をオストワルド粘度計に供した。流下速度から溶媒(水)に対する相対粘度を算出し、各サンプルの粘稠度を評価した。粘稠性抑制作用を示した薬剤に関しては、既知の高粘稠性関連因子である *magA* および *rmpA* 遺伝子の転写量の変化を、リアルタイムPCRにより測定した。

【結果】抗菌薬非添加条件において、標準株とhvKP株の多糖抽出物の粘度には約10倍の差が認められた。各種抗菌薬のhvKPに対する効果を検討したところ、リファンピシン(RFP)を含む培地で培養した場合、粘稠度が約1/10に低下することを発見した。さらに、RFPを追加する



ことで、*magA* と *rmpA* の転写量が大幅に低下することが判明した(図)。

【考察】RFPは生育を阻害しない濃度で使用しているが、*magA* や *rmpA* の発現を選択的に抑制することにより、菌の粘稠性を抑制したと考えられる。以上から、RFPがhvKP感染症に対する治療薬の選択肢の一つとなる可能性が示唆された。

## 第12回日本化学療法学会西日本支部 支部長賞<臨床部門>

### quick SOFA, SOFA スコアは肺炎の予後・重症度を反映するのか?

浅井 信博<sup>1,2</sup>, 渡邊 弘樹<sup>1,2</sup>, 塩田 有史<sup>2</sup>,  
加藤 秀雄<sup>2</sup>, 萩原 真生<sup>1</sup>, 坂梨 大輔<sup>2</sup>, 小泉 祐介<sup>1,2</sup>,  
山岸 由佳<sup>1,2</sup>, 末松 寛之<sup>2</sup>, 三嶋 廣繁<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>愛知医科大学感染症科

<sup>2</sup>感染制御部

【背景】2017年に本邦の肺炎ガイドラインは大幅に改訂され、肺炎診療にquick SOFA (qSOFA), SOFAスコアによる敗血症の診断が治療指針のフローチャートに組み込まれている。一方で、qSOFA, SOFAスコアの肺炎の重症度・予後の予測における妥当性は検証されていない。

【対象と方法】当院で2014~2017年に入院治療を受けた市中肺炎(CAP), 医療・介護関連肺炎(NHCAP)患者を後方視的に検討した。初診時にqSOFAにて $\geq 2$ 群と $< 2$ 群に分けて両者を比較検討した。項目は、患者背景、基礎疾患、肺炎の分類・重症度、喀痰分離菌、臨床経過で、肺炎の重症度は、A-DROP, CURB-65, PSI, I-ROAD, qSOFA, SOFAスコアを用いて評価した。

【結果】患者は406例、男性257例(63%)、女性149例(37%)。年齢の中央値は79歳(19~103歳)、肺炎の分類はCAP 177例(15%)、NHCAP 229例(85%)であった。喀痰培養で検出した原因菌はCAP群でHCAP群よりも *Streptococcus pneumoniae* が多く(13 vs. 7%,  $p=0.061$ )、MRSAは少なかった(4 vs. 15%,  $p<0.001$ )。初期治療レジメンはCAP群でHCAP群よりもフルオロキノロン系薬の使用が多く(12 vs. 2%,  $p<0.001$ )、カルバペネム系薬など抗緑膿菌活性を有する抗菌薬の使用はHCAP群が

Table 1a. Correlation between qSOFA and severities of pneumonia among CAP patients

	qSOFA $\geq$ 2 (n = 37)	qSOFA<2 (n = 140)	p-value
A-DROP (mean $\pm$ SD)	29 $\pm$ 1.0	1.2 $\pm$ 1.1	<0.001
CURB-65 (mean $\pm$ SD)	28 $\pm$ 1.0	1.3 $\pm$ 0.9	<0.001
PSI (mean $\pm$ SD)	125.3 $\pm$ 36.0	79.1 $\pm$ 44.1	<0.001
I-ROAD (mean $\pm$ SD)	2.6 $\pm$ 0.6	1.6 $\pm$ 0.8	<0.001
SOFA score (mean $\pm$ SD)	36 $\pm$ 1.4	1.8 $\pm$ 1.2	<0.001

Table 1b. Correlation between qSOFA and severities of pneumonia among HCAP patients

	qSOFA $\geq$ 2 (n = 80)	qSOFA<2 (n = 149)	p-value
A-DROP (mean $\pm$ SD)	3.2 $\pm$ 1.1	1.8 $\pm$ 1.1	<0.001
CURB-65 (mean $\pm$ SD)	2.8 $\pm$ 0.9	1.7 $\pm$ 0.9	<0.001
PSI (mean $\pm$ SD)	137.3 $\pm$ 29.7	108.7 $\pm$ 33.0	<0.001
I-ROAD (mean $\pm$ SD)	2.7 $\pm$ 0.6	2.1 $\pm$ 0.9	<0.001
SOFA score (mean $\pm$ SD)	4.2 $\pm$ 2.2	2.6 $\pm$ 1.9	<0.001

Abbreviations: CAP, community-acquired pneumonia; HCAP, healthcare-associated pneumonia; SD, standard deviation; SOFA, sequential organ failure assessment; qSOFA, quick SOFA.

Table 2. Significant predictors of 30-day mortality among CAP patients by univariate and multivariate analysis

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds ratio	95%CI	p-value	Odds ratio	95%CI	p-value
qSOFA $\geq$ 2 and SOFA score $\geq$ 4	16.3	1.4–188.6	0.038	18.0	1.2–262.7	0.035
Pleural effusion	33.2	1.7–658.7	0.006			

Abbreviations: CAP, community-acquired pneumonia; CI, confidence interval; SOFA, sequential organ failure assessment; qSOFA, quick SOFA.

Table 3. Significant predictors of 30-day mortality among HCAP patients by univariate and multivariate analysis

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds ratio	95%CI	p-value	Odds ratio	95%CI	p-value
qSOFA $\geq$ 2 and SOFA score $\geq$ 6	13.3	4.1–41.0	<0.001	50.8	1.7–1,537.7	0.024
A-DROP $\geq$ 4	5.9	2.1–16.8	0.002			
Initial treatment failure	27.1	8.4–87.6	<0.001	9.5	1.6–55.3	0.012
Chronic pulmonary diseases	5.1	1.4–18.4	0.008			
Alb<3.0 mg/dL	11.0	2.4–49.5	<0.001	14.9	1.7–132.4	0.016
CRP $\geq$ 8.7 mg/dL	3.3	1.0–10.7	0.039			
Residence of nursing home	0.2	0–1.2	0.046			
Home oxygen therapy	3.8	1.2–11.8	0.032			
Male sex	4.1	0.9–18.6	0.058			
SBP $\leq$ 90	22.7	6.9–74.2	<0.001	31.9	1.5–683.6	0.027
P/F<285	2.6	0.9–74.2	0.082			

Abbreviations: Alb, albumin; CRP, C-reactive protein; CI, confidence interval; HCAP, healthcare-associated pneumonia; P/F, PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio; SOFA, sequential organ failure assessment; qSOFA, quick SOFA; SBP, systemic blood pressure.

CAP 群より有意に多かった (4 vs. 15%,  $p<0.001$ )。

肺炎の重症度は A-DROP 0~1: 150 (37%), 2: 106 (26%), 3: 100 (25%), 4~5: 50 (12%), CURB-65 では 0~1: 163 (40%), 2: 132 (33%), 3: 88 (22%), 4~5: 23 (6%), PSI では I~II: 68 (17%), III: 68 (17%), IV~V: 270 (66%), ROAD A: 136 (33%), B: 80 (21%), C: 184 (45%), SOFA スコアでは 0~1: 118 (29%), 2~3: 172 (42%), 4~5: 78 (19%),  $\geq$ 6: 38 例 (9%) であった。30 日死亡率は 19 例 (5%)。

qSOFA  $\geq$ 2 (敗血症疑い) は 117 例 (29%), <2 (敗血症なし) は 289 例 (71%) であった。qSOFA  $\geq$ 2 群では <2 群に比して, CAP 群, HCAP 群の両群で A-DROP,

CURB-65, PSI, I-ROAD, SOFA スコアはいずれも有意に高かった (Table 1)。

CAP 群の 30 日死亡の予測における AUROC は A-DROP: 0.8 ( $p=0.078$ ), CURB-65: 0.784 ( $p=0.091$ ), PSI: 0.812 ( $p=0.064$ ), I-ROAD: 0.769 ( $p=0.11$ ), SOFA スコア: 0.804 ( $p=0.072$ ), HCAP 群の 30 日死亡の予測における AUROC は A-DROP: 0.773 ( $p<0.001$ ), CURB-65: 0.66 ( $p=0.033$ ), PSI: 0.624 ( $p=0.128$ ), I-ROAD: 0.578 ( $p=0.297$ ), SOFA スコア: 0.774 ( $p<0.001$ ) であった。SOFA スコアの予後予測の最適カットオフは Youden index から算出すると CAP, HCAP でそれぞれ 4, 6 であった。CAP では A-DROP 4~5, CURB-65 3~5, PSI IV~V, I-ROAD

C, qSOFA  $\geq 2$  かつ SOFA  $\geq 4$  での感度は 8.3%, 3%, 3.4%, 3.7%, 9.5%, 陽性的中率はそれぞれ 33.3%, 33.3%, 100%, 66.7%, 66.7% であった。HCAP では A-DROP 4~5, CURB-65 3~5, PSI IV~V, I-ROAD C, qSOFA  $\geq 2$  かつ SOFA  $\geq 6$  での感度は 17.9%, 10.3%, 7.7%, 8.6%, 36.8%, 陽性的中率はそれぞれ 43.8%, 50%, 87.5%, 68.8%, 43.8% であった。

30 日死亡の予測においてロジスティック回帰分析の結果, CAP 群では, qSOFA  $\geq 2$  かつ SOFA  $\geq 4$  (OR 18.0, 95%CI 1.2~262.7,  $p=0.035$ ) (Table 2) が, HCAP 群では qSOFA  $\geq 2$  かつ SOFA  $\geq 6$  (OR 50.8, 95%CI 1.7~1,537.7,  $p=0.027$ ), 初期治療の失敗 (OR 9.5, 95%CI 1.6~55.3,  $p=0.012$ ), Alb < 3.0 g/dl (OR 14.9, 95%CI 1.7~132.4,  $p=0.016$ ), 収縮期血圧  $\leq 90$  mmHg (OR 31.8, 95%CI 1.5~683.6,  $p=0.027$ ) (Table 3) が独立した予後不良因子であった。

【結語】 qSOFA は CAP・NHCCAP の重症度を反映し, SOFA スコアは市中発症肺炎の予後予測に有用である可能性が示唆された。

## 第 12 回日本化学療法学会西日本支部 支部奨励賞 <基礎部門>

### インフルエンザウイルス重感染による肺炎球菌の宿主間伝播促進における宿主自然免疫の役割について

河野 正充, 保富 宗城

和歌山県立医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

【背景】 乳幼児の鼻咽腔の常在菌である肺炎球菌は, しばしば上気道感染症を引き起こし, インフルエンザウイルス (flu) の重感染によって重症化することが知られている。一方, 肺炎球菌の宿主間伝播における flu 重感染の影響に関する報告は少ない。

【方法】 肺炎球菌の兄弟間伝播モデルを C57BL/6 マウスを用いて作成した。4 日齢目に同じ母親より生まれた仔マウス (6~8 匹) のうち 1 匹を無作為に選択し, 「インデックスマウス」として肺炎球菌 (血清型 6A) を経鼻接種した後, 他の兄弟マウス (「コンタクトマウス」とともに哺育した。8 日齢のすべての仔マウスに flu (重感染群) または PBS (対照群) を経鼻接種し, 12 日齢目におけるコンタクトマウスの鼻咽腔への肺炎球菌伝播の有無を観察した。また 8~12 日齢においてインデックスマウスの鼻汁中の肺炎球菌数を計測するとともに, 12 日齢目における鼻咽腔洗浄液中の好中球数を計測した。さらに宿主自然免疫の役割を評価するために, flu の代わりに 8~12 日齢に Toll-like receptor (TLR) 2, 3, 4 のアゴニスト (それぞれ Pam3CSK, poly I:C, LPS) を連日投与し, 鼻咽腔の保菌量と鼻汁中の排菌量の変化を観察した。

【結果】 重感染群のインデックスマウスにおいて, 鼻咽

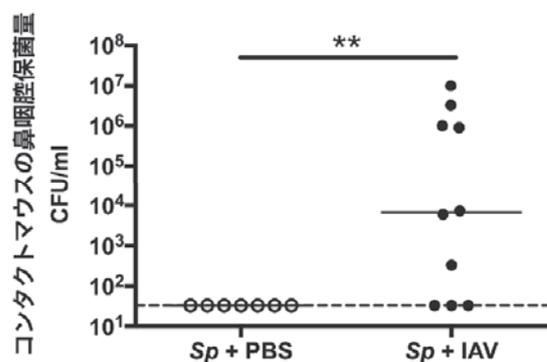


図 1. インフルエンザウイルス重感染による肺炎球菌伝播の促進

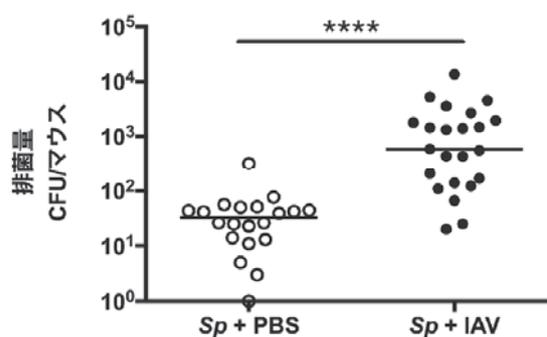


図 2. インフルエンザウイルス重感染による肺炎球菌排菌量の増加

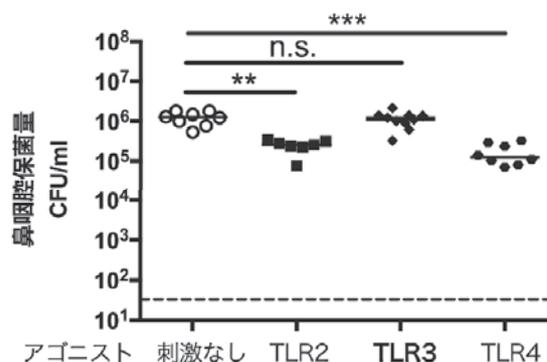


図 3. TLR アゴニスト刺激による肺炎球菌鼻咽腔保菌量の変化

腔への好中球遊走, 鼻汁中の肺炎球菌量がともに増加し, 肺炎球菌の宿主間伝播が有意に促進された (図 1, 2)。各 TLR のアゴニストによる刺激では, Pam3CSK および LPS による刺激では肺炎球菌の鼻咽腔保菌量が著明に抑制されたが, poly I:C による刺激では鼻咽腔保菌量の有意な変化を認めなかった (図 3)。一方で, poly I:C による刺激により鼻汁中への排菌量は著明に増加した (図 4)。

【考察】 flu の重感染は, 宿主の鼻咽腔に強い炎症を誘導

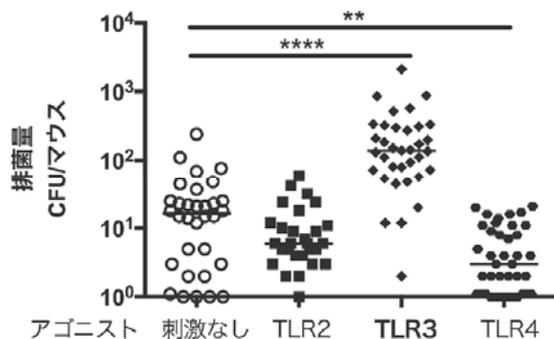


図4. TLRアゴニスト刺激による肺炎球菌排菌量の変化

し、肺炎球菌の宿主外への排菌を促進することで、新たな宿主への到達を容易にする可能性が示唆された。またウイルス核酸アナログである poly I:C の刺激で、flu 重感染と同様に鼻汁への排菌量の増加を認めたことから、宿主の自然免疫による病原体関連分子パターン認識機構が鼻咽腔への炎症誘導と体外への排菌の促進に深く関与していると考えられた。TLRs は自然免疫の中核をなす因子であり、近年ワクチンのアジュバントとしても注目を集めている。一方で、各 TLRs は MyD88 あるいは TRIF を介したシグナル伝達機構を共有しており、それぞれの TLR が病原微生物ごとに異なる応答を示す機序は不明な点が多く、今後の研究課題と考えられる。

## 第12回日本化学療法学会西日本支部 支部奨励賞<臨床部門>

### 市中肺炎入院患者におけるβラクタム系抗菌薬とAzithromycin併用の予後改善効果の検討～前向きコホート患者の傾向スコア解析～

伊藤 明広, 石田 直, 中西 陽祐, 時岡 史明

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科

【目的】非ICU入室の市中肺炎（CAP）入院患者において、βラクタム系抗菌薬（βラクタム）とAzithromycin（AZM）併用療法（AZM併用）により予後が改善するか検討した。また、既存の肺炎重症度分類での重症度別にてAZM併用の効果の差異についても検討した。

【対象と方法】2010年10月より2016年11月までに、当院に医療介護関連肺炎を除くCAPの診断でICUを除く一般病棟に入院した15歳以上の前向きコホート患者を対象とした。βラクタム単剤治療群とAZM併用群の2群に分類し、30日死亡をメインアウトカムとして解析した。全患者、既存の重症度分類〔CURB-65, Pneumonia Severity Index (PSI), Infectious Diseases Society of America (IDSA)/American Thoracic Society (ATS) 重症基準〕の重症・非重症のそれぞれの患者群におけるAZM併用療法の予後に与える影響を検討するにあたり、Propensity score

を用いたInverse probability of treatment weighting (IPTW)法を使用し背景因子の調整を行った。

【結果】研究のフローチャートを図1に示した。全患者は1,131名で男性が795名（70.3%）、年齢中央値は77.0歳（四分位69歳～84歳）であった。βラクタム単剤群は952名、AZM併用群は179名であった。βラクタム単剤群の死亡は48名（5.0%）でAZM併用群の死亡は5名（2.8%）と両群で有意差を認めなかった（ $P=0.25$ ）。また、CURB-65, PSIでは重症・非重症にかかわらずAZM併用は予後の改善を認めなかったが、IDSA/ATS重症基準の重症肺炎の患者のみAZM併用による予後改善がみられた（Odds Ratio (OR) : 0.12, 95% Confidence interval (95% CI) : 0.007~0.57,  $P=0.038$ ）（表1）。IPTW法による背景因子の調整後、IDSA/ATS重症肺炎においてAZM併用により有意に予後の改善を認めた（OR : 0.13, 95% CI : 0.02~0.99,  $P=0.049$ ）が、それ以外の群ではAZM併用の予後改善効果は認めなかった（表1）。

【結論】非ICU入室のCAP入院患者において、IDSA/ATS重症基準を満たす患者ではAZM併用により予後の改善を認める可能性がある。AMR対策の点から適切な抗菌薬使用が求められており、本研究の結果は重症度評価を行った上での適切な患者群へのAZM併用療法を行うことの根拠になると考えられる。

## 第9回日本化学療法学会西日本支部 活性化委員会特別賞

### 血液透析施行患者におけるバンコマイシン注投与の有効性と安全性の検討

久保 有子<sup>1</sup>, 富田 隆志<sup>1</sup>, 佐伯 康之<sup>1</sup>, 北野 弘之<sup>2</sup>, 梶原 俊毅<sup>2</sup>, 繁本 憲文<sup>2</sup>, 大毛 宏喜<sup>2</sup>

<sup>1</sup>広島大学病院薬剤部

<sup>2</sup>広島大学病院感染制御部

【目的】血液透析（以下、HD）施行患者におけるバンコマイシン（以下、VCM）注の有効性と安全性を検討することを目的とした。

【対象・方法】2012年4月1日から2017年3月31日までのHD施行患者のうち、VCM注投与を受け、血中濃度が測定された22例を対象とした。持続的血液濾過透析および腹膜透析施行例、HD導入1ヶ月以内の症例、過去3ヶ月間にVCM注を投与されていた症例は除外した。抗菌薬TDMガイドライン改訂版（以下、ガイドライン）における「初回投与量20~25 mg/kg, トラフ値（HD前値）20 μg/mL以下」の推奨に対して、当院では「初回投与量20~30 mg/kg, HD前値15~30 μg/mL」に設定し、投与量・HD前値とも高値を許容している。HD前値、VCMの有効性、肝機能障害や汎血球減少などの有害事象の有無を検討した。

【結果】22例の初回投与量は22.8±5.2 mg/kg, HD前値

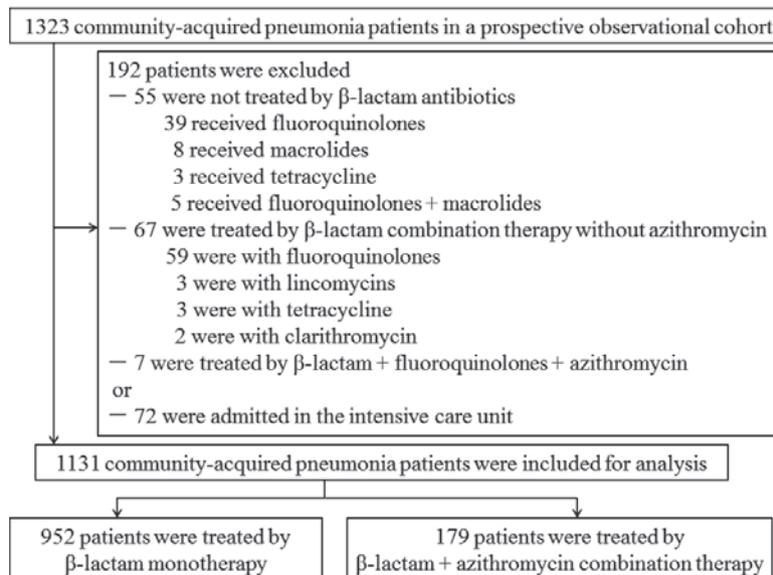


図 1. 研究のフローチャート

表 1. 市中肺炎における各重症度分類の重症度別 AZM 併用による 30 日死亡

	Azithromycin combination therapy			
	Before IPTW analysis		After IPTW analysis	
	OR (95% CI)	<i>P</i> value	OR (95% CI)	<i>P</i> value
All patients	0.54 (0.19–1.26)	0.198	1.00 (0.34–2.96)	1.0
CURB-65				
0–2	0.72 (0.17–2.12)	0.602	1.73 (0.38–7.80)	0.477
3–5	0.37 (0.06–1.31)	0.188	0.49 (0.10–2.31)	0.366
PSI				
I–III	$7.51 \times 10^{-8}$ (NA– $4.0 \times 10^{78}$ )	0.993	NA	NA
IV–V	0.69 (0.24–1.65)	0.450	0.92 (0.31–2.77)	0.886
IDSA/ATS severe criteria				
Non-severe	1.85 (0.51–5.40)	0.294	3.76 (0.94–15.1)	0.062
Severe	0.12 (0.007–0.57)	0.038	0.13 (0.02–0.99)	0.049

ATS, American Thoracic Society; CI, confidence interval; CURB-65, confusion, urea >7 mmol/L, respiratory rate  $\geq 30$  breaths/min, low blood pressure (systolic <90 mmHg or diastolic  $\leq 60$  mmHg), and age  $\geq 65$  y; IDSA, Infectious Diseases Society of America; IPTW, inverse probability of treatment weighting; NA, not available; OR, odds ratio; PSI, Pneumonia Severity Index.

は  $19.9 \pm 6.3 \mu\text{g/mL}$  で、17 例（77.3%）で臨床的に改善が得られた。8 例でガイドラインの推奨量より投与量が多く、初回投与量は  $28.7 \pm 1.8 \text{ mg/kg}$ 、HD 前値は  $24.4 \pm 4.9 \mu\text{g/mL}$  であった。初回血中濃度測定後に投与を終了した 1 例を除く 7 例中 4 例は、初回血中濃度測定後も維持量を変更することなく治療を継続できた。肝機能障害や汎血球減少などの副作用は認めなかったが、2 例で自尿が 1 日あたり 150–235 mL 減少していた。

【結語】初回投与量・HD 前値とも高めの設定で治療を行った結果、ガイドラインが推奨する HD 前値よりも高い症例があったが、肝機能障害や汎血球減少などの有害事象

を伴うことなく良好な治療成績を得ることができた。しかし、自尿が減少する症例を認めたことから、安全性についてさらに検討が必要である。

## ベーシック・セミナー「抗菌化学療法入門者のためのベーシック・セミナー」

### 1. 感染症診療の基礎

宇野 健司

南奈良総合医療センター感染症内科

抗菌薬の適正使用のためには、抗菌薬に関する知識が

けではなく、感染症診断をどの様にするか、その後どの様にマネージメントするか等、感染症診療の基礎が必要と考える。今回、抗菌化学療法入門者のために、感染症医がどの様な考えで診療を行なっているかを具体的な症例を見ながら提示したいと考えている。

感染症診療は、①患者背景②感染臓器と侵入門戸③原因微生物の3つの要素があると考えられる。

患者背景には基礎疾患、内服薬の情報、リスク行動が含まれる。リスク行動に関しては主訴と感染臓器・侵入門戸を想定した身体所見から考えられた疾患から、喫食歴、行動歴、趣味など積極的な情報取得のための問診が必要となる。

次に感染臓器と侵入門戸を想定することにより必要な検査を考える。その中には、血液培養を含めた培養検査、画像検査が含まれる。特に膿瘍形成等、内科的治療だけでは難しいと想定される場合には他科と連携を取る。

疑う疾患から想定された原因微生物に関して、感染臓器への薬剤の移行性、および地域での薬剤耐性の状況を把握し、使用する薬剤の選択を行なう。薬剤の投与方法はPK/PDに従って行なう事が重要である。

診断した感染症より、経験的治療から標的治療に移り、それぞれの至適治療期間を設定し、副作用、および効果を確認しながら経過の観察を行なう事が重要である。

## 2. 抗菌薬の使い方—PK/PD理論やTDMに基づく用法・用量設定を中心に—

中馬 真幸<sup>1</sup>、座間味 義人<sup>2,3</sup>、武智 研志<sup>1</sup>、  
今西 正樹<sup>2</sup>、岡田 直人<sup>2</sup>、合田 光寛<sup>2</sup>、近藤 正輝<sup>2</sup>、  
石澤 啓介<sup>2,3</sup>、楊河 宏章<sup>1</sup>

<sup>1</sup>徳島大学病院臨床試験管理センター

<sup>2</sup>徳島大学病院薬剤部

<sup>3</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究所臨床薬理学分野

抗菌薬の適切な投与設計は、臨床効果の最大化および副作用の最小化の観点から非常に重要である。近年は、Therapeutic Drug Monitoring (TDM) や Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) 理論に関する知見が蓄積され、投与設計に応用できる環境整備が急速に進んでいる。今回、入門者にも重要な TDM や PK/PD 理論を踏まえた抗菌薬の投与設計について概説する。

TDM は、薬物の血中濃度測定に基づく薬物動態解析により、投与設計の個別化を行うことである。バンコマイシン、テイコプラニン、アミノグリコシド系薬、ポリコナゾールなどの TDM が広く臨床で行われている。日本化学療法学会、日本 TDM 学会が共同で策定した抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 では、臨床現場で必要な目標血中濃度や TDM のタイミングなどが記載されており、TDM の標準化が進められている。TDM を実施する際の目標血中濃度は、近年研究の進展が著しい PK/PD 理論により設定されている。

PK/PD 理論は、薬物動態と薬力学を組み合わせた理論であり、PK-PD 理論を考慮した抗菌薬の投与設計は生命予後の改善や副作用の回避に効果的であることが知られている。代表的な PK パラメーターとして、最高血中濃度 (Cmax)、血中濃度曲線下面積 (area under the curve; AUC)、time above MIC (%TAM)、同 PD パラメーターとして最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration; MIC) が用いられる。薬剤毎に有効性の指標となる PK/PD パラメーターが異なり、抗菌薬は濃度依存型と時間依存型に分類される。濃度依存型はアミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬などが該当する。有効性の指標として、Cmax/MIC や AUC/MIC の上昇が必要であり、1 回量・1 日量増量が効果的である。時間依存型は  $\beta$ -ラクタム系薬が該当する。有効性の指標として、%TAM の上昇が必要であり、投与回数の増加が効果的である。この PK/PD 理論は血中濃度を測定しない薬物にも応用可能であり、臨床現場における投与設計に有用である。

一方で、特殊病態においては注意深い投与設計が必要であるが、TDM や PK/PD 研究の知見は十分ではなく、今後の進展が期待されているのが現状である。当日は、標準化されている内容と最近の知見を交えて紹介したい。

## 第 292 回 ICD 講習会

### 司会のことば 多剤耐性菌問題を臓器別に考える 下野 信行<sup>1</sup>、大毛 宏喜<sup>2</sup>

<sup>1</sup>九州大学病院グローバル感染症センター

<sup>2</sup>広島大学病院感染症科

薬剤耐性菌問題は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に始まり、多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、多剤耐性アシネトバクター (MDRA) による院内感染事例などが問題となり、世間の注目を浴びてきた。ただ、これら以外にも、ペニシリン耐性肺炎球菌、多剤耐性結核、腸内細菌における耐性菌などが増えてきており、菌種を超えて、また診療領域を超えての極めて重要な課題となってきている。近年では、基質特異性拡張型  $\beta$  ラクタマーゼ (ESBL) 産生の腸内細菌のみならず、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) の増加も懸念されている。またこのような耐性菌の増加は、世界共通の問題にもなっている。近く訪日外国人は 3,000 万人に達し、国際化が進む現代においては、各人が意識して取り組んでいかななくてはならない。

2016 年に開催された伊勢志摩サミットでも薬剤耐性菌対策が取り上げられ、耐性菌を増やさないための行動計画が発表され、抗菌薬の適正使用の重要性が述べられている。また、2018 年度の診療報酬改定では、感染防止対策加算に加え、抗菌薬適正使用支援加算も算定可能となった。耐性菌対策として、これまで院内感染を広げないための感染防止が主体であったが、これに加えて抗菌薬の適正使用も

併せた対策の重要性が再確認された形である。

この ICD 講習会においては、4 名の先生方にご講演いただくことにしている。まずは、鹿児島大学病院の川村英樹先生に整形外科領域において今なお問題となっている MRSA 感染症を取り上げていただき、その予防に向けた取り組みを感染防御および抗菌薬の適正使用といった観点からお話いただく。次に長崎大学病院の田代将人先生には、呼吸器科領域における各種病原菌での耐性菌の現状および対策についてご講演いただくことにしている。さらに、ESBL 産生菌や CRE の増加が問題となっている領域からは、広島大学病院の梶原俊毅先生に肝胆膵領域における耐性菌対策を様々な方面からお話いただき、最後に鹿児島大学病院の速見浩士先生からは、尿路・性器感染症領域における多剤耐性菌問題の現状をご講演いただく予定にしている。

私たち医療者が各領域における耐性菌対策の問題を共有することによって、今後の日々の診療に役立つことを期待している。

## ICD 講習会：多剤耐性菌問題を臓器別に考える

### 1. 骨・軟部組織感染症と MRSA 伝播防止 川村 英樹

鹿児島大学病院医療環境安全全部感染制御部門

MRSA は手術部位感染 (SSI) などの整形外科領域骨・軟部組織感染症の主要起炎菌であり、MRSA 保菌は整形外科領域においても SSI の発症リスク因子の一つとされている。MRSA 保菌者に対するムピロシンの鼻腔塗布やクロルヘキシジン浴による除菌は整形外科 SSI 対策でも有用性を示す報告も多いが、その有効性に加え、保菌のスクリーニング対象をどのようにするかについてはまだまだコンセンサスが得られていない。日本化学療法学会 日本感染症学会 MRSA 感染症の治療ガイドラインでは、MRSA 保菌の高リスクとされる、MRSA 感染の既往、最近における病院への入院、長期療養型病床群もしくは介護施設に入所、血液透析患者、通院で継続的に血管内治療を行っている患者を、また日本化学療法学会 日本外科感染症学会 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は、整形外科領域手術での高リスク手術として、人工関節置換術や脊椎インスツルメンテーション手術などを挙げており、整形外科領域ではこれらを対象に target screening を行うことが現実的と考えられる。近年市中感染型 MRSA 感染症による軟部組織感染症の発症も報告されており、今後の検討課題と考えられる。

一方当院の整形外科領域 MRSA SSI 発症者の約 9 割は術前監視培養における非保菌者であった。当院整形外科では 2008 年から感染対策の強化として標準予防策の遵守に加え、鼻腔保菌者も含む MRSA 検出者に対する接触予防策強化と術翌日までの AMP 投与を取り入れたプロトコ

ルに変更した。MRSA SSI 発症率は患者 1 日あたり手指消毒薬使用量と有意な負の相関を認めた ( $r = -0.68$ ,  $p = 0.002$ )。AMP 3 日以上使用率は前期 84.7% (1,129/1,333) から後期は 49.8% (978/1,966) と有意に減少した ( $p < 0.001$ )。この結果 2004 年から 2007 年における非保菌者の MRSA SSI 発症率が 2.09% (27/1,288) だったのに対し、2008 年から 2012 年では 0.85% (16/1,872) と有意な減少を認めた。

これらから、整形外科領域の MRSA 感染制御においては、監視培養・除菌などの MRSA 保菌者対策だけでなく、院内伝播を予防するための標準・接触予防策の適切な実施と選択圧コントロールとしての抗菌薬適正使用などの薬剤耐性菌対策が重要と考えられる。

### 2. 呼吸器領域における薬剤耐性病原体の現状 田代 将人

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野/  
長崎大学病院感染制御教育センター

呼吸器領域においては、グラム陽性菌、グラム陰性菌、非定型病原体、抗酸菌、真菌と多様な病原体が感染症の原因となり、各々において薬剤耐性の問題が存在する。それらの中でも、本講習会では特に呼吸器領域に特異的な病原体として、肺炎球菌、肺炎マイコプラズマ、結核菌、アスペルギルスに関する薬剤耐性の現状について解説する。

肺炎球菌は肺炎の主要な病原体である。グラム陽性レンサ球菌の 1 種であり、元来ペニシリンに対する感受性が良好だが、ペニシリン耐性肺炎球菌の存在がしばしば問題とされる。2017 年の厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) における全国データでは、髄液検体における肺炎球菌のペニシリン耐性率は 29.1%、髄液検体以外における肺炎球菌のペニシリン耐性率は 2.1% であった。このような耐性率の違いは、髄膜炎時と非髄膜炎時のブレイクポイントの違いに由来する。なお、いずれにおいてもバンコマイシン (VCM) に対しては 100% が感性株であり、重症の肺炎球菌感染症においては感受性が判明するまで VCM の併用が望ましい。

マクロライド耐性肺炎マイコプラズマによる感染症は、2000 年頃に世界に先駆けて日本で存在が報告された。当初は小児科領域を中心として報告されていたが、その後は分離数が増加の一途をたどっており、成人のマイコプラズマ肺炎においても見られるようになってきている。マイコプラズマ感染症の多くが不顕性感染であり、しかも培養で検出を試みる症例の選択バイアスが強くかかるため、真の耐性率は不明であるが、既に日本においては珍しくはないようである。

多剤耐性結核菌は、キードラッグであるイソニアジドとリファンピシンの両者に耐性を獲得した結核菌の事を言う。多剤耐性結核の治療は極めて困難であるが、2014 年にデラマニド、2018 年にベダキリンの 2 種類の新規抗結核薬が、多剤耐性結核を対象に本邦で使用可能となった。これ

らの新たな治療法の出現により、多剤耐性結核の予後改善が期待される。

アスペルギルスは肺の主要な深在性真菌症の原因真菌である。近年、世界的にアゾール系抗真菌薬に対して耐性を獲得したアスペルギルスの増加が問題となってきており、本邦においても徐々に報告例が増加してきている。輸入農作物に付着してアゾール耐性アスペルギルスが国内に流入している事実も我々は見出しており、今後の動向に注意が必要である。

### 3. 肝胆膵領域における耐性菌対策

梶原 俊毅, 大毛 宏喜

広島大学病院感染症科

肝胆膵領域における耐性菌対策はその他の領域の感染対策と同じく、基本的なことの徹底が重要である。基本的なこととは、予防的抗菌薬は必要最低限に、治療開始前に必要な検体を採取し、経験的、標的治療薬共に可能な限り狭域な抗菌薬を必要十分な期間投与すること、そして一旦耐性菌が出現した場合には広げないような対策をとることである。

#### 1. 予防における耐性菌対策

肝胆膵領域感染症の予防については周術期感染症の予防が挙げられる。抗菌薬暴露によって耐性菌が誘導されるため、肝胆膵領域の手術における抗菌薬予防投与は短期間で終了することが ASHP、そして日本化学療法学会、日本外科感染症学会のガイドラインで推奨されている。具体的には使用する予防抗菌薬として、CEZ、CTM、FMOX 等が推奨され、胆道再建を伴う肝臓切除と膵頭十二指腸切除術は術後 48 時間まで、それ以外の肝胆膵手術は術後 24 時間までの投与が推奨されている。

#### 2. 診断における耐性菌対策

診断における耐性菌対策は肝胆膵領域の感染症に対する診断的アプローチが重要である。肝膿瘍、胆嚢炎、胆管炎では呼吸器、尿路感染症と比較し、症状に乏しいことが多くまた、原因菌を検索するために侵襲的な経皮的ドレナージ、経内視鏡的ドレナージが重要であり、治療としても、積極的に行われるべきである。また、血液培養を積極的に採取することも重要である。

#### 3. 治療における耐性菌対策

治療において経験的治療薬は想定される原因菌をカバーする狭域の抗菌薬を使用する。そしてドレナージされた検体から得た情報を基に治療対象を絞り早期にできるだけ狭域の標的治療薬を選択して広域抗菌薬を温存すべきである。急性胆嚢炎、胆管炎では治療期間は 4~7 日間が推奨されている。また、急性膵炎においては、感染予防の抗菌薬は軽症では必要ない。重症や壊死性膵炎の場合には発症 72 時間以内の抗菌薬投与は死亡率を下げる可能性があるため、検討されるが、その投与期間については概ね 2 週間以内とされる。

#### 4. 感染対策における耐性菌対策

アンチバイオグラムを作成することは経験的治療に使用する抗菌薬の選択に寄与し耐性菌対策に重要な役割を果たす。また、CRE、MRSA といった耐性菌情報を収集することにより、接触感染対策等の対応が可能となり、耐性菌の蔓延を抑制できる可能性がある。

これらの基本的なことを徹底することで耐性菌対策につながると考えられる。

### 4. 尿路・性器における多剤耐性菌問題

速見 浩士

鹿児島大学病院血液浄化療法部

尿路・性器における感染性疾患は主に尿路性器感染症と性感染症である。特に尿路感染症は腎・尿路の疾患では最多であり、市中感染症と院内感染症のいずれにおいても頻繁に遭遇する疾患である。

人間社会における抗菌薬の普及以来、抗菌薬の開発と細菌の耐性獲得が繰り返されているが、近年の尿路感染症における抗菌薬耐性菌の増加は世界的な問題であり、わが国も例外ではない。急性単純性尿路感染症の主たる原因菌であるグラム陰性菌におけるキノロン耐性株、基質特異性拡張型  $\beta$  ラクタマーゼ (ESBL: Extended Spectrum Beta Lactamase) 産生株の割合は増加する傾向にあり、さらに ESBL 産生大腸菌の約 70% はキノロン耐性でもある。また、尿路感染症の原因菌は自己の腸内細菌であり、近年増加しているカルバペネム耐性腸内細菌は未来の尿路感染症の脅威である。現在の急性単純性膀胱炎の治療においては、原因菌が投与した抗菌薬に対して耐性である可能性が 10% 程度あるという認識が必要である。複雑性尿路感染症の原因菌は腸内細菌群、緑膿菌、グラム陽性球菌など多岐にわたり、過去の頻回の抗菌薬治療により各種抗菌薬に耐性を示す菌が分離されることが多く多剤耐性菌の検出率も高い。

性感染症のなかでも頻度の高い疾患は淋菌感染症とクラミジア感染症である。近年では淋菌の抗菌薬に対する多剤耐性株の著しい増加が問題になっている。かつて有効であった経口セフェム系抗菌薬やキノロン系抗菌薬は治療薬として推奨できず、アジスロマイシンは現時点では 90% 以上の有効率を示すものの耐性株が徐々に増加しており第一、第二選択として推奨できない。わが国の治療ガイドラインにおいても注射薬の 2 剤 (セフトリアキソン、スペクチノマイシン) のみが推奨されている。

講習会では、主に尿路性器感染症・性感染症において医療スタッフが認知し、かつ理解を深めておかなければならない抗菌薬耐性菌を中心に解説し、抗菌薬の使用量増加に伴う生態学的な副作用である“Collateral damage”について考察する。

## 1. 国際的マスギャザリングに関する感染症のリスクとその対策

和田 耕治

国際医療福祉大学大学院

マスギャザリング (Mass Gathering) は、日本集団災害医学会では「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」と定義されている。国際的なマスギャザリングでは、「多人数の集団」が、「様々な国からの人」となる。わが国では国際的なマスギャザリングとして2019年にラグビーのワールドカップ、東京オリンピック、パラリンピック (東京2020) が予定されており、特に東京2020では、このイベントのために約200カ国から1,000万人が来日すると言われている。世界中から参加者が集う場合は、国内で流行していない感染症が持ち込まれる恐れがある。逆に、国内で流行している感染症が国外からの参加者集団に波及し、イベント開催中または帰国後に発症し、その国や地域でさらに感染症が拡大する可能性もある。近年の国内でも、2015年山口県で開催された世界スカウトジャンボリーに参加したスコットランドとスウェーデンの関係者から、侵襲性髄膜炎菌感染症の感染症例が報告されたことは記憶に新しい。

では、感染症のリスクアセスメントをどのようにすべきなのか？

感染症のリスクを軽減し、人々の安全を確保するには、綿密な計画立案と連携が必要であり、公衆衛生当局は何をなすべきかを知っている必要がある。これは、3つの段階に概念化することができる。①リスクアセスメント：何が起こる可能性があるか、そして起こる可能性はどのくらい高いか？ ②サーベイランス：いつ起こるかをどのようにして知るか？ ③対応：起こったときに何をするか？

東京2020では、大会の行われる東京都だけでなく、ホストタウンとして事前キャンプなどを受け入れる自治体は全国に広がっている。複数の症例が発生した場合には、近隣の自治体と情報共有を行い、地域をまたいだ広域のアウトブレイク発生の有無を確認することも必要になるため、広域的な対策に関する合意およびその技術面における整備も求められる。

本セミナーでは、オリンピックという、日本にとっても参加する各国の選手にとっても国の威信をかけた国際的大イベントに、医療従事者としてどう向き合うべきかを提案したい。

## 2. インフルエンザシーズン2018~2019到来に備えて~新規抗インフルエンザ薬パロキサビルの位置づけを考える~

掛屋 弘

大阪市立大学大学院臨床感染制御学

2009年のA/H1N1pdm09株の流行期を除いて、インフルエンザは12月中旬よりスタートし、1月2~4週目にピークを迎え、その後減少するものの、4月末までシーズンが持続する。一方、全国的にはシーズン外にも散発例が経験される。近年、A型ではA/H1N1pdm2009とH3N2が交互に流行しているが、年によってはB型も同時に流行する年もあり、流行株を予測することは難しい。A型でも両株は特徴が異なり、一般にH1N1pdm09株に対して、高齢者は一定の免疫を有しており比較的軽症であるが、小児や若年者には治療が遅れると呼吸器症状を伴う重症のウイルス性肺炎を併発することがある。一方、H3N2株では高齢者に細菌性肺炎を併発し、重症化して超過死亡の原因となることが知られている。また、B型は一般にA型より軽症であるように考えられているが、基礎疾患を有する小児では重症化に注意が必要である。今後は、流行株に応じた治療や感染対策が求められる。

その治療にはノイラミニダーゼ阻害薬である4種類の抗インフルエンザ薬 (経口1, 吸入2, 注射1) が使用されてきたが、2018年3月新たな作用機序を有する抗インフルエンザ薬パロキサビルマルボキシルが上市された。ノイラミニダーゼ阻害薬は、細胞内で複製増殖したインフルエンザウイルスが出芽するのを抑制する薬剤である。一方、パロキサビルはインフルエンザ特有の酵素であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性を選択的に阻害し、ウイルスmRNAの合成を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。さらに、本薬は1回のみ経口薬で、服薬コンプライアンスの面からも本薬への期待は大きい。またその作用機序から速やかにウイルス減少効果を発揮することにより、症状消失後の残存ウイルスからの2次感染予防にも期待されている。本薬の上市時期は、インフルエンザシーズン2017~2018の終盤であったために、臨床現場では一般に使用経験は多くないと考えられ、次期シーズン以降で実践評価が行われる。当日の講演では、我が国で実施された臨床試験における本薬の有効性・安全性を確認する。また、当院でのパロキサビルの使用経験も報告し、インフルエンザシーズン2018~2019到来に備えて期待される本薬の位置づけを考えたい。

## 3. 最近の予防接種を取り巻く話題 (麻疹、風疹、百日咳を中心に)

砂川 富正

国立感染症研究所感染症疫学センター

2020年の東京オリンピックなどの、いわゆるマスギャザリングとしての感染症を含む健康危機対策への対策が進められている。主な対応は健康被害発生をとらえる仕組み (サーベイランス) や医療体制の強化であるが、感染症では、特に重点的な疾患として、麻疹や風疹、髄膜炎菌感染症、そして腸管出血性大腸菌感染症などが挙げられる。これらにはワクチン予防可能疾患が複数含まれており、マス

ギャザリング時のワクチンを用いた対応の重要性がうかがわれる。いずれも成人における感染症に対してワクチン接種をどのように計画し行うかがポイントである。

既に現在、麻疹や風疹は成人において国内で発生・流行することがある。日本は2015年に麻疹排除を達成し、また2020年の風疹排除を目指しているが、世界には多くの麻疹・風疹の流行地域があり、流行地域から国内にウイルスが侵入し、感受性者集団（ポケット）に遭遇すると発生規模が大きくなる。国内では2006年に麻しん風しん(MR)混合ワクチンの2回目の接種（第2期）が導入され、また、2008～2012年度までの5年間に当時の中学1年生、高校3年生に2回目の接種がキャッチアップとして行われ、2018年現在、28歳頃までの年齢では2回接種による強固な免疫が得られている。その年齢以降、大半が過去に感染歴がある50歳頃までの年齢群は1回接種世代であり、ウイルスに曝露された場合、一定の一次性ワクチン不全(PVF)による発症に加え、二次性ワクチン不全(SVF)に関連する修飾麻疹等を発症する可能性があり、薄くて広いポケットであると言える。特に男性では風疹に対する抗体価が不十分な人が多い。今後の対応として、現在の定期接種としての1期、2期の接種率を高く維持することに加えて、これらの成人ポケットに対する対策をどのように行うかは、マシギャザリング時の効果的な感染症対策にも直結する。

小児科領域においては、百日咳の全数サーベイランス化による対策強化は2018年の大きな話題の一つであり、それにより小学校就学頃からの患者発生が認められることが明らかとなってきたことから、血清疫学やワクチンの安全性の有効性・安全性の調査などの情報を含めて、ブースター接種の時期などを検討する段階に入っている。

本演題においては、これら最近のワクチンを取り巻く話題について紹介・解説する。

#### 4. インフルエンザ流行期における肺炎予防～高齢者を肺炎から守るために～

千酌 浩樹

鳥取大学医学部附属病院感染制御部

我が国は世界に先駆けて超高齢社会を迎えており、現在の高齢化率（65歳以上の人口割合）25.1%は、今後さらに増加し、2060年には約40%に達すると見られている。高齢化が進む我が国においては、肺炎による死亡数が増加し、平成23年には第3位の死亡原因となり、以後も漸増傾向がつついている。また、肺炎死亡の年齢別内訳をみると、65歳以上の高齢者が96%以上を占めており、高齢者肺炎の増加が重要な健康問題になっている。インフルエンザ流行期においては、肺炎合併による重症化と死亡率の増加が報告されている。高齢者における肺炎、とくにインフルエンザ合併時の肺炎は、急速に重篤化しやすい一方で、初期には特徴的発熱、呼吸器症状など感染症状を呈しにくい、肺炎陰影を認めにくいなど、典型的臨床所見にかける

傾向があり、診断と治療に難渋することが多い。従って、高齢化が進む我が国においては、インフルエンザとともに、肺炎の予防を十分に図ることが求められている。

高齢者を含む成人の市中肺炎、医療・介護関連肺炎における、最も頻度が高い原因微生物である肺炎球菌は、インフルエンザに合併する肺炎においても最大の原因微生物として報告されている。幸いにも、現在我々は、この肺炎球菌に対しては、23価莢膜多糖体型肺炎球菌ワクチン(pneumococcal polysaccharide vaccine 23:PPSV23)と13価蛋白結合型肺炎球菌ワクチン(pneumococcal conjugate vaccine 13:PCV13)という2種類のワクチンを利用することができる。したがって、我々は肺炎球菌肺炎の病像を整理し、それぞれのワクチンの特徴を活かした肺炎球菌肺炎対策に取り組むことが重要である。

その際、肺炎球菌肺炎の病像に関しては、1. 莢膜多糖体型と抗菌薬耐性の関係、2. 莢膜多糖体型と重症度の関連や、3. ワクチンがカバーする莢膜多糖体型の変遷などの多くの議論点がある。また、肺炎球菌ワクチンに関しては、1. 肺炎球菌肺炎のどの病像に対する有効性が積み上げられているのか、2. 高齢者施設入所者などの特殊な集団での有効性、3. インフルエンザワクチンとの併用時の有効性など興味深い点が多い。本セミナーではこれらの諸問題点に関する知見をまとめ、今後のインフルエンザ流行期における高齢者肺炎球菌肺炎とその予防について考察したい。

#### 5. ピロリ除菌は本当に胃癌の発生を抑制するのか？—分子病理解析による検証—

渡 二郎

兵庫医科大学内科学消化内科

1983年WarrenとMarshallが*Helicobacter pylori* (*Hp*)を発見し、2005年、この「胃炎の原因菌」発見の功績が称えられノーベル医学生理学賞を受賞した。現在では、*Hp*は急性・慢性胃炎や消化性潰瘍のみならず胃癌の原因菌としても認知されている。そして、2013年、本邦では*Hp*感染胃炎に対する除菌治療が保険適応となり、胃癌撲滅に向けた全除菌時代が到来した。

胃癌の内視鏡治療後に除菌を行うと異時性胃癌の発症が抑制されることが本邦からのランダム化試験によって明らかにされ、2006年に保険適応となった。一方で、除菌治療によって初発胃癌や異時性胃癌の発症は抑制されるとはいえ、除菌後長期間経過をみると少なからず胃癌が発症することもわかってきた。

*Hp*除菌治療による胃癌抑制の機序として、胃粘膜の炎症を改善させるだけでなく、前癌状態とされる胃粘膜萎縮(atrophic mucosa, AM)の改善や腸上皮化生(intestinal metaplasia, IM)の進展を抑制することが考えられている。また、胃炎粘膜に生じる分子異常も除菌治療によって改善することも知られている。*Hp*感染は胃粘膜に炎症を

惹起することで activation-induced cytidine deaminase (AID) を誘導し、突然変異を引き起こす。しかし、胃癌の発生には、突然変異より DNA メチル化異常の方が高頻度に認められる。DNA メチル化異常を認める遺伝子の多くは passenger gene であり、driver gene である *CDKN2A*, *CDH1*, *MLH1* などのメチル化はわずかであるが、これらの DNA メチル化異常の蓄積した胃粘膜は発癌の母地となる (“Epigenetic field for cancerization”)。これまで、*Hp* を除菌すると *CDH1* や *FLNc*, *THBD* などのメチル化レベルが低下することが報告されている。除菌後に発生した胃癌の背景粘膜に残存するメチル化遺伝子は除菌後の胃発癌のバイオマーカーとなりうるが、候補遺伝子の同定には至っていない。最近、noncoding RNA (microRNA) の調節異常も胃発癌に関連していることがわかってきた。特に *miR-124a-3* や *miR-34b/c* が注目されている。ところが、これらの研究は *Hp* 感染あるいは除菌後の胃粘膜での研究であり、前癌状態とされる AM や IM に分けた分子異常解析はなされていない。われわれは、Laser capture microdissection 法で、それぞれの腺管から DNA を抽出し *Hp* 感染および除菌後の胃炎粘膜や担癌粘膜での分子異常を解析してきた。その結果、AM では除菌治療によってメチル化の改善は認めるが、IM ではその効果が乏しいことが明らかとなった。したがって、分子異常の観点でみると、胃癌予防のための除菌治療は、IM が生じる前のより早い時期に行うべきである。

## 6. プライマリケアの現場における梅毒診療

大路 剛

神戸大学大学院医学研究科微生物感染症学講座感染治療学分野

2018年現在、日本では性行為感染症としての梅毒が猖獗を極めていいる。性行為感染症として梅毒は注目されやすく、意識に上りやすいが HIV を忘れてはいけぬ。HIV は早期発見し、治療することで周囲への感染を防ぐことができる。またこの観点からは現在は CD4 の値に関わらず、早期に抗ウイルス療法 (Antiretrovirus therapy : ART) を導入する。梅毒に感染しやすい性交渉スタイルは HIV のリスクでもあることはいままでのない。

梅毒の診断は①病歴や自覚症状、②身体所見 (皮疹や侵入部の病変)、③臨床検査 (トレポネーマ検査と非トレポネーマ検査) を組み合わせて行う。培養が非常に困難なことからトレポネーマ検査と非トレポネーマ検査を組み合わせることが一般的である。梅毒を疑う症状は皮疹や侵入門戸の無痛性潰瘍が疑う鍵となるが、後者はヘルペスの混合感染により有痛性となることもあり、注意が必要である。梅毒の重要な合併症の一つが中枢神経系への浸潤である。感染後早期から浸潤は起こり、早期は髄膜、後期は脳や脊髄実質への浸潤が中心となる。神経梅毒の診断は HIV 感染の有無によって異なる。

梅毒の治療は海外ではベンザチンペニシリンの単回投与が行われるが、日本では使用できないため、内服アモキシシリンかベンジルペニシリンの点滴製剤で治療が行われる。いずれも添付文書と必要用量投与経路に問題があることが課題である。2015年に日本より2000年代にはいり初めて HIV 合併梅毒患者において高用量アモキシシリンとプロベネシド併用療法の臨床研究が報告された。またペニシリンがアレルギーなどで使用できない場合はドキシサイクリンで治療を行う。

## 7. HIV 感染症とウイルス性肝炎

村田 昌之

九州大学病院総合診療科

本邦の新規 HIV 感染者の大半は男性間性交渉者 (men who have sex with men : MSM) である。このため、同じ性交渉で感染するウイルス性肝炎の合併が多い。

<B 型肝炎>

HIV 感染者の 6~10% に hepatitis B virus (HBV) 重複感染が認められ、欧米型の HBV genotype A が 70% 以上を占める。重複感染例では、単独感染例よりも HBV DNA 量が高値で肝硬変、肝癌への進展率が高い。重複感染例の治療は、いずれかのウイルスに対する単独治療による HIV、HBV への耐性誘導を回避するため、抗 HBV 作用を有する核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) 2 剤を含む 3 剤以上で antiretroviral therapy (ART) を行うことがガイドラインで推奨されている。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) またはテノホビルアラフェナミド (TAF) フマル酸塩とラミブジンまたはエムトリシタピンのいずれか 2 剤が含まれる。最近では腎および骨への影響が軽減された TAF が選択され、TDF からの変更も含めて有効性・安全性が示されている。HIV 感染者では、occult HBV infection (OBI) (HBs 抗原陰性だが血中 HBV DNA 陽性) が認められ、当科の検討では約 6% であった。このため、ART 開始前に OBI の評価を行っておくことは薬剤選択の上で有用と考えられる。HIV 感染者における HBV 感染予防策は、抗 HBV 作用のある薬剤を 2 剤含む ART もしくは HB ワクチンだが、HIV 感染者では抗体獲得率が低いことが知られている。

<C 型肝炎>

本邦の hepatitis C virus (HCV) 重複感染は、非加熱血液凝固因子製剤の投与により HIV と共に感染した血液凝固異常症の患者が多いが、MSM において新規感染が散見されている。一般的に性交渉での HCV 感染率は低いが、MSM では性交渉での重複感染の報告がある。MSM の重複感染率は 4% である。HCV も重複感染例では単独感染に比し肝線維化の進行が速いため、肝硬変、肝癌のリスクが高くなる。このため HCV 排除を目指した抗 HCV 療法を行うことが望まれる。重複感染例に対する Direct Acting Antivirals (DAA) 治療は、単独感染例と同程度の効果が

示されているため重複感染例に対しても第一選択である。注意点はHCV genotype, DAAと抗HIV薬の相互作用である。単独感染例ではgenotype 1b, 2が多いが、重複感染例ではそれら以外のgenotypeの単独または複数感染が認められている。現在、全てのHCV genotypeに効果のあるpangenotypic レジメンも使用できるようになり選択肢が広がった。DAA薬と相互作用がある場合は、必要によって抗HIV薬の変更を行う。治療によりHCV持続陰性化が得られた後は、単独感染例と同様に肝発癌の有無についてフォローアップを行うが、欧米ではMSM HIV感染者においてHCV再感染の報告もあるため、ハイリスクグループでは感染予防策の指導が必要である。

#### <A型肝炎>

Hepatitis A virus (HAV)は性交渉で糞口感染する。2018年7月時点でA型肝炎の報告数が例年よりも増加しており、男性の性的接触による感染が例年に比し多い。主に急性肝炎で発症し、重症化する例もあるため注意が必要である。流行時も含めてA型肝炎ワクチンには予防効果があるため、ハイリスクグループには推奨すべきである。

## 8. AMR対策における呼吸器感染症ガイドラインの活用

今村 圭文

長崎大学病院第二内科呼吸器内科・感染症内科

AMR対策の重要性が増している今日において、呼吸器感染症の診療は最も身近にAMR対策を実践できる場の一つである。日本における抗微生物薬使用量の90%以上が経口抗菌薬と報告されているが、特に不必要な抗菌薬処方の代表格がウイルス性の急性上気道炎（いわゆるかぜ症候群）に対する処方である。中でも経口の第3世代セフェム系薬やニューキノロン系薬の使用は耐性菌の蔓延を助長するのみではなく、様々な点においてデメリットが多い。しかし、このような処方をしてしまう医師（特に診療所の医師や開業医）の立場や環境も理解しなければ、AMR対策は机上の空論と化してしまうことには留意すべきである。急性気道感染症に関するガイドラインには以前日本呼吸器学会より作成された「成人気道感染症診療の基本的考え方」と、最近厚生労働省より作成された「抗微生物薬適正使用の手引き」があり、これらを活用したAMR対策について考えてみたい。

また、肺炎に関しては昨年日本呼吸器学会により新しい「成人肺炎診療ガイドライン2017」が作成されたが、この中で抗菌薬適正使用に関する項目も多く取り上げられている。例えば市中肺炎外来治療におけるエンピリック治療の第一選択薬の一つにレスピラトリーキノロンが含まれるようになったことは大きなトピックスであり、AMR対策の視点からこの推奨について考察したい。他にも、院内肺炎/医療・介護関連肺炎において個人の意思やQOLに配慮した治療の選択肢を示したことや、耐性菌リスクに基づく治

療薬の選択など、数多くの項目がAMR対策に活用できる。

感染症診療においてAMR対策は重要であるが、患者の予後を改善させることが前提条件である。ガイドラインをうまく活用し、両者をうまく両立させる術を考えたい。

## 9. AMR時代における耳鼻咽喉科感染症治療戦略 保富 宗城

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

近年、抗菌剤に対する薬剤耐性（Antimicrobial Resistance: AMR）の増加が懸念されるなか、本邦においては「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」が取りまとめられ、抗菌薬の適正使用が推奨されている。耳鼻咽喉科領域は外界に直接接しているため、ウイルスや細菌をはじめとする微生物に絶えず暴露されており感染症の好発部位である。本講演では、耳鼻咽喉科の代表的な感染症を中心に、AMR時代における耳鼻咽喉科感染症の治療戦略を考えたい。

上気道ウイルス感染の多くは2~10日で治癒するが、25~30%では細菌感染がなくとも2週間以上症状が持続するとされる。急性ウイルス感染症に対する治療では抗菌薬は適応にはならない。一方、急性ウイルス感染症に続発し細菌感染を起こした場合に、抗菌薬治療の適応となる。初診時における正確な診断とともに重症度を評価し抗菌薬を適正に使用することが望まれる。軽症の場合は抗菌薬を投与せず対症療法により経過観察を行うことが推奨される。耳鼻咽喉科・頭頸部外科感染症の主な原因菌としては、肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスおよびA群β溶血性連鎖球菌（GAS）があげられ、抗菌薬の第一選択としてはアモキシシリンが推奨される。一方、近年主な原因菌である肺炎球菌の薬剤耐性化のみでなく、インフルエンザ菌の薬剤耐性化（β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌: BLNAR）の増加が問題となっている。抗菌薬治療においては、肺炎球菌とインフルエンザ菌の両者に対する薬剤耐性化に注意した抗菌薬選択を行うことが重要となる。また、重症例では遷延化や重篤化させないためには、速やかな病状の改善が重要となる。キノロン系抗菌薬では速やかな改善と有用性が期待できる。

耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域感染症に対しては、ウイルス性感染から好気性細菌感染、さらには嫌気性細菌感染への継時的な変化すなわち感染相（infectious phase）を考慮した治療が重要となる。

## 10. 多職種で取り組むAMR対策の現状と課題～長崎大学病院の取り組みを含めて～

泉川 公一

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野  
長崎大学病院感染制御教育センター

2016年にAMR対策アクションプランが発表され、早いもので、成果指標達成のタイムリミットまで2年をき

ている。薬剤耐性菌、院内感染を減らすことは、患者の予後を改善し、医療経済的なメリットも生み出すことを背景に、国策として診療報酬に工夫を凝らし、抗菌薬適正使用支援加算や小児抗菌薬適正使用支援加算などが追加されたところは、記憶に新しい。

医療経済の厳しい状況を踏まえ、診療報酬の改定による抗菌薬使用の適正化は、日本独自のひとつの方法としては評価されるが、将来的に継続的な効果があるかは疑問でもある。また、一方で、今まで培われてきた、手指衛生の遵守率向上や環境整備など、いわゆる感染制御的な対策も、当然のことながら重要であり、これらの両方がきちんと機能しなければ、目標達成は困難である。これらの活動は、実際には、多職種で進めるべきところではあるものの、追加された抗菌薬適正使用支援加算においては、現場における人手不足で加算を請求していない、あるいはできない医療機関も少なくない状況にある。

一方、加算を取得しているあらゆる医療機関で様々な取り組みがされていることは想像に難くないが、「このやり方で良いのか?」、「もっと違う取り組みがあるのではないのか?」、など、手探りの状態で進めているのが実情ではないかと思われる。

本セミナーでは、世界や国内における感染症の現状などを見直したうえで、AMR対策アクションプランを実行する意義、取り組み、などを通して、多職種で遂行するための課題について、皆さんと情報を共有し、考えてみたい。

## 11. MRSA 感染に対する抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship) ~鹿児島大学病院の取り組み~

川村 英樹

鹿児島大学病院医療環境安全部感染制御部門

2016年に政府が作成した薬剤耐性対策アクションプランの中で、抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship, AS) の実践が推奨され、2018年の診療報酬改定において、抗菌薬適正使用支援加算が新設され、各施設において抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team, AST) が設置されるなど、AS活動の推進が進んでいる。

2017年に作成された抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンスにおいて、抗MRSA薬に関するAS活動は、ASTが適切に介入し不必要な抗MRSA薬使用を防ぐことだけでなく、患者個別の状態に応じ抗MRSA薬を選択する、バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン使用時は治療薬物モニタリング (TDM) を実施し、PK/PD理論に基づいた適切な用法・用量が決定されるよう支援体制を整えることも求められている。

鹿児島大学病院ではMRSAサーベイランスによる感染症発症例への診療支援に加え、抗MRSA薬の届出制に基づく抗菌薬サーベイランスにより適正使用支援活動に取り組んでいる。2014年から2017年におけるMRSA感染症

発症155例に対する治療開始時抗菌薬はバンコマイシンが112例 (72.3%)、テイコプラニンが23例 (14.8%) とグリコペプチド系使用例が87.1%を占め、ダプトマイシン使用例は12例 (7.7%)、リネゾリド使用例は8例 (5.2%)であった。一方、グリコペプチド系で加療が継続可能だった症例は116例 (74.8%)であり、19例 (12.3%)が他剤への変更を要した。変更を要した理由としては治療不応性が8例 (5.2%)と最も多く、腎機能障害の出現が4例 (2.6%)であり、変更までの日数の中央値は7日であった。2017年にバンコマイシンが使用された161例での検討では、バンコマイシンの初回トラフ血中濃度が10  $\mu\text{g/mL}$ を下回る症例が約半数 (51.4%, 83/161)存在した。バンコマイシンは多くのMRSA感染症において第1選択薬となるが、初期の投与量が過少な場合もあること、肺炎や菌血症において他剤に変更を要する場合もあるため、AS活動においてはTDMによる適切な用法・用量の助言、治療効果の適切な評価が必要である。

AS活動は医師だけでなく、薬剤師・臨床検査技師・看護師との連携が重要である。特にMRSA感染に対するAS活動においてはTDMの必要性から薬剤師の役割が大きく、各職種の強みをいかした活動の展開が望まれる。

## 12. インテグラーゼ阻害剤の現状と展望 杉浦 互

ViiV Healthcare, Asia-Pacific Regional Medical

現在、米国DHHSガイドライン、IAS-USAガイドライン、欧州ガイドライン、本邦のガイドラインのいずれにおいてもインテグラーゼ阻害薬をキードラッグとして選択した組み合わせが推奨され、HIV感染症治療の中心に位置づけられています。日常診療における至適治療としてCD4陽性細胞数、血中HIVRNA量の変化として確認される免疫学的、ウイルス学的治療効果だけでなく、薬剤耐性変異選択へのバリアの高さ、長期安全性も重要視されています。さらに近年では、1日1回1錠、食事に左右されない簡便性、そして薬物相互作用の少ない治療が医師と患者の双方から求められる事が多くなっています。

dolutegravirは2014年の登場以来、国内や諸外国からのreal world dataが蓄積されつつあり、その有効性と安全性が正確かつ詳細に理解できるようになってきました。

本セミナーでは、インテグラーゼ阻害剤の現状と今後の展望について、明日からの日々の診療に役立てるようご紹介していきたいと思います。

## 13. MRSA 皮膚軟部組織感染症の治療戦略 吉田 耕一郎

近畿大学医学部附属病院安全管理部感染対策室

皮膚軟部組織感染症 (SSTI) の原因菌の約半数を黄色ブドウ球菌が占め、その内20~40%はMRSAであるとされる。特に複雑性SSTIにおけるMRSAの臨床的重要性

は高く、糖尿病や免疫抑制状態、局所の血行不良など宿主の有する様々なリスク因子から重症化することも稀ではない。この場合、切開・ドレナージで感染症のコントロールができなければ抗MRSA薬の全身投与が必要となる。

本学会が2017年に改定したMRSA感染症の治療ガイドラインでは、本症に対しダプトマイシン、リネゾリド、バンコマイシンなどの薬剤が第一選択薬としてA推奨されている。各々に高いエビデンスが示されており、国内の臨床現場でもその有用性が確認されてきた。

従来の抗MRSA薬に加え、2018年8月、新規オキサゾリジノン系抗MRSA薬であるテジゾリドが発売された。高い抗MRSA活性と安全性が示され、注射・経口の両剤型を有する薬剤としてSSTIの臨床現場でも期待がかかる。本セミナーではテジゾリドの基礎的特徴や国内外での臨床成績をお示しし、SSTI治療におけるテジゾリドの位置づけを考察してみたい。

## 14. MRSAの感染制御—血流感染症の診断と治療を中心に—

岩崎 博道

福井大学医学部附属病院感染制御部感染症・膠原病内科

MRSAは院内感染の最も重要な多剤耐性菌の一つであり、いまだに国内でのMRSA感染症患者は他の耐性菌感染症に比べても多く、とくに血流感染においては重症化例を経験する。わが国の多剤耐性（AMR）対策アクションプランでは2020年までに、黄色ブドウ球菌に占めるMRSAの比率を20%以下にすることが目標に掲げられている。この目標達成に向けて、多くの病院においては、手指衛生をはじめとする接触感染予防策の徹底などの取り組みがなされている。

最近では、市中感染型MRSAの増加、抗MRSA薬の耐性化などの話題も多く取り上げられている。さらに今年は、新規オキサゾリジノン系薬も実用化されるなど、MRSA感染症を取り巻く環境は刻々と変化している。MRSA感染症も複雑化・難治化する中で、新たな選択肢も増えてはいるが、患者ごとの疾患背景を考慮した診断、およびそれに基づく治療計画の立案が非常に重要となる。今回は特に血流感染症を中心にMRSA感染症の診断と治療について、自身の知見も含め最近の取組をご紹介します。

## 15. STIに関する最近の知見—男性尿道炎に対する治療ガイドラインより—

濱砂 良一

新小倉病院泌尿器科

男性の性感染症で最も頻度の高い疾患が尿道炎である。男性尿道炎は淋菌の有無により淋菌性と非淋菌性に分類される。非淋菌性尿道炎はクラミジアの有無により、クラミジア性と非クラミジア性に分類される。非クラミジア性非淋菌性尿道炎のなかでは、*Mycoplasma genitalium*による

ものが多く、マイコプラズマ尿道炎とも呼ばれる。尿道炎の最も大きな問題点は、淋菌、クラミジアおよび*M. genitalium*それぞれに有効な抗菌薬が異なっているということであり、同一薬剤でこれらの尿道炎を治療することはできない。さらに、尿道炎患者は再診率が低く、服薬規則を守らなかったりするため、可能な限り短期間で（単回）で、高い有効率（95%以上）をもつ抗菌薬による治療が求められる。淋菌は抗菌薬耐性が著しく、当初は有効であったペニシリン、経口セファロスポリン、キノロン、テトラサイクリンにはほとんどの株が耐性である。現在、ceftriaxone（CTRX）とspectinomycin（SPCM）のみが推奨される。しかし、CTRX耐性株が徐々に増加しており、世界的な問題となっている。SPCMは咽頭では有効濃度に達しないと考えられる。クラミジアに対しては、マクロライド、テトラサイクリン、キノロンともに有効であり、耐性株はほとんど報告されていない。これに対し、*M. genitalium*は薬剤耐性が著しく進んでおり、マクロライド耐性は我が国では40~50%に達している。キノロンではlevofloxacinやciprofloxacinの抗菌活性は低く、sitafloxacinやmoxifloxacinが強い抗菌力を示してきた。しかし、これらのキノロンに対しても耐性を示す株が増加している。我が国では、*M. genitalium*を検出する検査法やマイコプラズマ尿道炎という疾患名は保険適用となっていない。このため、原因不明の難治性尿道炎症例が増加しているといえる。今後、*M. genitalium*を含めた尿道炎治療の推奨薬を、再検討する必要があると考える。

## 16. 血液疾患領域における感染管理

谷口 修一

虎の門病院血液内科

血液疾患、特に白血病や再生不良性貧血などの治療のほとんどが感染症との戦いに費やされる。原疾患そのものにより好中球は減少し、その上に強力な抗がん化学療法を実施するため、患者は好中球がない数週間を過ごすことになる。さまざまな新規薬剤も登場し、単に血球減少だけでなく、rituximabのように液性免疫を強く抑制するものや、最近のリンパ腫、骨髄腫治療では強いTリンパ球減少を引き起こす薬剤もある。状況によっては、同種造血幹細胞移植も行われるが、強力な骨髄破壊的な移植前処置を受け、血球産生がなくなった上に移植独特の移植片宿主病予防にcyclosporineなどの免疫抑制剤も使用される。加えて、移植患者は通常の免疫状態に戻るのに年余におよぶこともある。このように、疾患、使用する抗がん剤や治療の種類、治療強度、また治療の時期によって、好中球減少、液性・細胞性免疫抑制が複雑に絡み合っていることを十分に把握して、感染症の予防や初期治療を考えていく必要がある。感染症対策も、細菌感染、真菌感染、ウイルスや原虫まで多岐にわたり、それぞれに対策を考える必要がある。

好中球減少時の細菌感染症は、今も昔も、我々の最大の

敵である。細菌感染におけるトピックは、多剤耐性菌 (MRSA, ESBL 産生菌, MDRP, VRE, など) 対策である。多剤耐性菌は特殊な菌ではなく常時患者環境中に存在すると考えるべきであり、病院全体での院内感染対策の徹底が重要である。患者やその周辺で仕事をする医師、看護師などの医療者は院内感染対策行動が習慣づけられている必要がある。真菌感染症もいったん発症すると治療に難渋するので、予防や早期診断が重要である。アゾール、キャンディン系による予防により、カンジダ感染はかなり制御できているが、カテーテル関連の感染など、その可能性を常に考えておく必要がある。糸状菌が難治性の真菌感染の中心となるが、重要なことは胸部 CT や  $\beta$ -D-グルカンやアスペルギルス抗原による早期診断と適切な抗真菌剤の迅速な選択である。通常の抗真菌剤の投与量や単剤では効きにくい接合菌症も少なからず発症するので、常に疑う必要がある。ウイルス感染も液性・細胞性免疫抑制状態や特に移植の患者さんでは、予防と早期診断・治療が必要である。

講演では、血液疾患治療における感染症との戦いの現場を紹介したい。

## 17. より効果的なインフルエンザの予防と治療を目指して

山下 誠

東京大学医科学研究所

インフルエンザウイルスは A 型 2 亜型と B 型 2 系統の 4 種が混合流行しており、どの型が流行の主流となるかの予測は現在できない。昨シーズンは H1N1 の流行に始まり、ついで H3N2 が、同時に B/山形株が早目に流行するという例年と異なる 3 種混合の大流行を起こした。毎年流行を起こすインフルエンザへの対抗手段として、予防としてワクチンと一部の抗ウイルス剤が、治療として抗ウイルス剤が使用可能である。

現行ワクチンの有効性は満足いくものでなく、年齢層によっても流行型によっても異なるが、有効性が 50% を超えることは少ない。低有効性の理由はいくつかあるが、シーズンの半年以上前に決定するワクチン株と実際の流行株との抗原性が異なってしまうという従来からの問題がある。それに加え、最近では発育鶏卵でのワクチン製造中に、鶏卵増殖馴化に応じた変異がワクチン株に入り、流行株との抗原性不一致が起きることも原因で、特に最近の H3N2 株で顕著である。さらに現行ワクチンは注射のスプリットワクチンであるが、このワクチンは感染防御能のある分泌型 IgA を誘導しないという根源的な問題がある。この点を改善すべく IgA を作りだせる生ワクチンが日本でも使用可能になるのも近いとされる。また、製造法、接種法などの改善が行われており、加えて新しい免疫賦活剤の使用や探索などの様々な試みが進行中であり、これらの取組みについて紹介する。

抗ウイルス剤は国内では、イオンチャンネル阻害剤 1 剤、

ノイラミニダーゼ阻害剤 4 剤、RNA 合成阻害剤 2 剤の計 7 剤が認可されているが、イオンチャンネル阻害剤と RNA 合成阻害剤の 1 剤は耐性ウイルスの蔓延、有効性の不明確さなどを理由に実質的に使用されていない。残りの 5 剤は用法がそれぞれに特徴的であり、その背景を薬剤の動態的観点から概説する。また感染症治療薬として避けなければならない重要な問題として薬剤耐性がある。インフルエンザに関しては、2008/9 年にオセルタミビル耐性 H1N1 型ウイルスがわずか 1 年で世界中に蔓延したという、細菌/抗生物質では経験のない不思議な現象が起きた。薬剤はその有効性や安全性が重要であることは言うまでもないが、抗ウイルス剤の場合は耐性ウイルスをヒトの中で定着させないことも公衆衛生の観点から極めて重要である。現在使用されている 5 剤の薬剤耐性に関する特徴も合わせて紹介する。

## 18. 前立腺炎症候群の診断と治療 ~PSA 変動も考慮して~

東郷 容和

医療法人協和会協立病院泌尿器科

前立腺炎は、男性の炎症性疾患の中で頻度の高い症候群である。前立腺炎症候群は、National Institutes of Health (NIH) により提唱された 4 つのカテゴリー (カテゴリー I: 急性細菌性前立腺炎, カテゴリー II: 慢性細菌性前立腺炎, カテゴリー III: 慢性非細菌性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群, カテゴリー IV: 無症候性炎症性前立腺炎) に分けられ、カテゴリー III はさらに III A: 炎症性, III B: 非炎症性に細分化されている。一般診療においては、急性前立腺炎 (カテゴリー I) と慢性前立腺炎 (カテゴリー II と III) とに大別し、診断・治療が行われている。急性前立腺炎は、特徴のある症状や所見があることから、診断は比較的容易に行える。治療においても、JAID/JSC 感染症治療ガイドラインが推奨している抗菌剤治療が奏功するケースが多く、前立腺膿瘍の合併を除けば、保存的な治療で軽快する。一方で、慢性前立腺炎 (特にカテゴリー III) は、ときに診断・治療に難渋する。症状は、会陰部・下腹部・鼠径部などの疼痛や違和感、頻尿・残尿感・排尿困難などの排尿症状、大腿部や臀部などのしびれ感など様々であることから、診断に至らないケースも少なくない。近年、この複雑な病態から、UPOINTS (U: 排尿症状, P: 精神症状, O: 前立腺特異症候, I: 感染症候, N: 神経学的/全身症状, T: 骨格筋痛, S: 性機能障害) の症状別に治療を行う試みがなされている。

前立腺炎では、PSA (前立腺特異抗原) 値が上昇することは広く知られている。PSA は、前立腺癌の腫瘍マーカーであり、検診ガイドラインにおいても 50 歳から住民検診の対象とすることが推奨されている。しかし、PSA 値は癌のみならず、先に述べた炎症や肥大症においても上昇するため、PSA 値が基準値異常のために行われた前立腺生

検患者の中で前立腺癌が検出される頻度は30~50%程度と低く、偽陽性率が高いことが問題となっている。薬剤耐性菌の増加が深刻化しているのと同様に、Worldwideにおいても生検後の重篤な感染症は増加していることは、生検の適応患者を選択する上で無視できない問題である。いかにPSA値の偽陽性患者をあぶり出し、不必要な生検を回避できるかについては重要な課題である。我々は、抗炎症作用のある非抗菌薬製剤であるセルニルトン錠を用いて、不必要な生検を回避できるかについて、日本UTI共同研究会において前向き多施設共同研究を行ったので、その内容についても言及する予定である。

## 19. 日本国内のカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌の動向～分子生物学的解析から得られた知見～

原田 壮平

藤田医科大学医学部感染症科

カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: CPE) は、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: CRE) の中でも、感染症発症時の重症化リスクや医療機関内でアウトブレイクを起こすリスクが高いことが過去の報告から示唆されており、その存在を早期に認識することは重要である。

世界的には、CPEの中ではKPC型カルバペネマーゼを産生する *Klebsiella pneumoniae* が最も広域に拡散しており、これ以外にはVIM型、NDM型、OXA-48-likeなどを産生するものが重要視されている。これに対して日本ではCPEの分離頻度そのものは比較的低いものの、IMP型のMetallo- $\beta$ -lactamase (MBL) 産生菌が多数を占め、なおかつ (おそらく地域差があるものの) *Enterobacter cloacae* の関与の頻度が高いといった疫学的特徴を有する。一方で、近年では海外入院歴のある患者を介したIMP型以外のCPEの医療機関内への流入や、IMP型以外のCPEによる医療機関内アウトブレイクも報告されており、これらの関与も想定したスクリーニング検査、確認検査の枠組みを準備しておく必要がある。なお、CPEの中にはカルバペネムに耐性を示さない菌株も一定の割合で存在する点にも注意を要する。

PCRやパルスフィールドゲル電気泳動などの分子生物学的手法は耐性菌の疫学的解析の有力なツールである。これらを用いた研究により、国内においても海外と同様に、プラスミド伝達を介した複数クローン・複数菌種にわたるCPEの施設内アウトブレイクがみられうることや、長期療養型施設が地域におけるCPEのreservoirとなることが報告されている。また、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析法は近年、多剤耐性菌の解析に活用される頻度が急速に増している。CPEの医療機関内あるいは地域での拡散経路の推測においても、これまでの解析法では解

明できなかつたような詳細な情報を提供してくれる場合がある。これについては演者が解析に関わった複数の国内事例を紹介し、その有用性について論じたい。

## 日本化学療法学会西日本支部 活性化委員会推薦演題：基礎

### 1. Syk依存性経路を介したカスポファンギンによるサイトカイン産生修飾作用

伊藤 和広<sup>1</sup>、重見 博子<sup>2</sup>、田居 克規<sup>1,3</sup>、山内 高弘<sup>1</sup>、岩崎 博道<sup>3</sup>

<sup>1</sup>福井大学医学部内科学 (1)

<sup>2</sup>福井大学医学部附属病院呼吸器内科

<sup>3</sup>福井大学医学部附属病院感染制御部

【背景】カンジダ症の重症化にサイトカイン産生過剰の関与が示唆され、重症化の抑止にサイトカイン制御の観点も重要と考えられる。近年、宿主免疫細胞の真菌感染症に対する免疫応答に spleen tyrosine kinase (Syk) の関与を示す報告があるが、抗真菌薬におけるサイトカイン制御作用については十分に解明されていない。

【目的】抗真菌薬によるサイトカイン制御とその過程における Syk の関与について検証することを目的とする。

【方法】単球系 THP-1 細胞を酵母真菌壁成分 zymosan で刺激し、キャンディン系およびアゾール系抗真菌薬を添加し、サイトカイン・ケモカイン (TNF- $\alpha$ , IL-6, IP-10 等) の産生を ELISA および multiplex assay により調べた。また、Syk 依存性経路における作用をウェスタンブロットにより検証した。

【結果】Zymosan 10  $\mu$ g/mL で刺激した THP-1 細胞に、フルコナゾール (FLCZ)、ミカファンギン (MCFG) およびカスポファンギン (CPFG) を添加したところ、濃度依存的に TNF- $\alpha$  産生抑制を認めた。各抗真菌薬 30  $\mu$ g/mL 添加時にコントロールと比較し、それぞれ CPFG 46%、MCFG 40%、FLCZ 86% の抑制を示し、アゾール系よりキャンディン系抗真菌薬において、TNF- $\alpha$  抑制効果が高かった。IL-6、IP-10 等もキャンディン系抗真菌薬は濃度依存的な抑制効果を示した。ウェスタンブロットにて、CPFG は Syk およびその下流におけるリン酸化を抑制した。

【考察】キャンディン系抗真菌薬はサイトカイン産生抑制効果が高く、カンジダ感染の重症化における高サイトカイン状態をより効率的に抑制できる可能性がある。CPFG は Syk 依存性経路抑制によるサイトカイン・ケモカイン過剰産生抑止に貢献することが示された。CPFG は抗真菌作用に加え、潜在的な Syk inhibitor としての性質を有する可能性が示唆された。

非学会員共同研究者：千原一泰、定 清直 (福井大学医学部ゲノム科学・微生物学)

## 2. 本邦医療機関にて分離されたポーリン変異を伴う新規 CTX-M-207 $\beta$ -ラクタマーゼ産生大腸菌の解析

水野 友貴<sup>1</sup>, 中野 竜一<sup>1</sup>, 山田 友紀<sup>2</sup>, 中野 章代<sup>1</sup>,  
諏訪部 章<sup>2,3</sup>, 矢野 寿一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>奈良県立医科大学微生物感染症学講座

<sup>2</sup>岩手医科大学附属病院中央臨床検査

<sup>3</sup>岩手医科大学医学部臨床検査医学講座

【目的】近年、基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 産生腸内細菌科の蔓延が問題となっている。特に CTX-M-1 グループ産生株が世界的に流行している。我々は本邦医療機関より広域の  $\beta$ -ラクタム系薬に耐性を示す CTX-M-1 グループ産生大腸菌を分離したため、その詳細な解析を行った。

【方法】2017年8月に尿より分離された大腸菌 NR2495 を対象とした。薬剤感受性試験は CLSI に従い寒天平板希釈法により行った。耐性遺伝子の型別とポーリン (OmpF と OmpC) の解析は PCR と DNA シークエンシングにより行った。接合伝達実験は液体培養法により行った。

【結果】薬剤感受性試験の結果、カルバペネムを含め  $\beta$ -ラクタム系薬の MIC が高く、フルオロキノロンなどにも耐性を示した。遺伝子解析の結果、新規 CTX-M-207 及び TEM-1 を保有していることが判明した。そこで接合伝達実験を行ったところ  $1.1 \times 10^{-3}$  の頻度で CTX-M-207 のみが伝達された。伝達株のカルバペネムの MIC が低い傾向にあったことから、NR2495 についてポーリンの変異の有無を確認したところ、OmpC が 1bp 欠失したナンセンス変異を起こしていることが判った。

【結論】我々は、新規 CTX-M 型  $\beta$ -ラクタマーゼである CTX-M-207 を保有する大腸菌を臨床より初めて分離した。さらに本菌株はポーリン OmpC を欠損していることが判った。ESBL 産生かつポーリン欠損によりほとんどの  $\beta$ -ラクタム系薬に耐性を示したことが推測された。

## 3. 腸内細菌叢 Dysbiosis がグラム陰性耐性菌腸管定着に及ぼす影響

村田 美香<sup>1</sup>, 森永 芳智<sup>1,2</sup>, 賀来 敬仁<sup>1,2</sup>,  
小佐井 康介<sup>1,2</sup>, 柳原 克紀<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院検査部

<sup>2</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野

【背景】腸内環境の細菌叢は、外部からの細菌の侵入に対してある一定の抵抗性を有する。しかし、抗菌薬暴露や宿主の免疫低下などの腸内環境の変化は、構成細菌の質的・量的変化をもたらす。細菌叢の乱れ (Dysbiosis) が起こる。Dysbiosis は病原菌に対して脆弱であることが知られているが、グラム陰性耐性菌の侵入・定着に与える影響とメカニズムについては十分に評価されていない。そこで、Dysbiosis が基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL)

の腸管定着に与える影響を in vivo で評価した。

【方法】C57BL/6J マウス (4 週齢、雌) を、3 週間近似環境で飼育後、各種抗菌薬 (コントロール (抗菌薬なし)、アンピシリン、バンコマイシン、メトロニダゾール、ネオマイシン、4 薬剤混合) を含む水で飼育し、異なる腸内細菌叢のマウスを作成した。これらのマウスに ESBL 産生大腸菌 (CTX-M15 型, CTX >32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を経口接種し、腸管への定着状況ならびにクリアランスを評価した。糞便中の好気性腸内細菌数は、MacConkey 培地上と CTX 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  含有 MacConkey 培地上の発育コロニー数で評価した。

【結果】菌接種翌日の CTX 含有培地上の発育菌数は、コントロール群 ( $3.85 \pm 5.14 \times 10^4$  CFU/g) と比較してメトロニダゾール投与群とネオマイシン投与群と同等であったのに対し、アンピシリン投与群 ( $7.80 \pm 3.50 \times 10^6$  CFU/g) とバンコマイシン投与群 ( $5.80 \pm 3.73 \times 10^6$  CFU/g) では有意に増加しており、4 薬剤投与群 ( $6.30 \pm 2.91 \times 10^6$  CFU/g) と同等であった。さらに、ネオマイシン投与群では菌投与 7 日後までの菌の減少率で他群より劣っていた。

【考察】アンピシリン投与群、バンコマイシン投与群で観察された高い耐性菌定着率は、両群に共通して減少した細菌が定着抑制に関与している可能性を示唆するものと考えられた。また、ネオマイシン投与群で観察された定着耐性菌の遷延化は、Dysbiosis の特性により耐性菌のクリアランスに影響がでることが示唆された。今後、メタゲノム解析を行い、定着抑制に関与する可能性のある細菌 (群) の選別を行っていく予定である。

非学会員共同研究者：武 優希、佐々木 大介、宇野直輝、長谷川寛雄

## 4. *Escherichia coli* の Levofloxacin 耐性機序および耐性化因子の解明

村田 美香<sup>1</sup>, 小佐井 康介<sup>1,4</sup>, 本田 章子<sup>2</sup>,  
赤松 紀彦<sup>1</sup>, 松田 淳一<sup>1</sup>, 賀来 敬仁<sup>1,4</sup>,  
森永 芳智<sup>1,4</sup>, 柳原 克紀<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院検査部

<sup>2</sup>長崎労災病院

<sup>3</sup>長崎川棚医療センター検査部

<sup>4</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野

【背景】レボフロキサシン (LVFX) は尿路および呼吸器感染症を中心に広く使用されている薬剤であるが、大腸菌においてその耐性率が増加傾向にある。耐性機序は染色体上の QRDR (キノロン耐性決定領域) の変異によるものが多いが、PMQR (プラスミド媒介性キノロン耐性機構) による耐性化の報告もあり、耐性機序および耐性化の原因究明は重要である。

【方法】2013年8月~2015年3月までに川棚医療センターにて、重複患者・重複検体を除く 203 検体より分離さ

れた大腸菌を対象とした。パイロシーケンス法にて QRDR の *gyrA* (Ser83, Asp87), *parC* (Ser80, Glu84) の遺伝子変異解析と、PCR 法にて PMQR (*qnrA, B, S, aac(6')-Ib-cr*) を検出した。また、ランダムに抽出した 23 株 (ESBL 産生株: 10 株, non-ESBL 株: 13 株) について MLST 法を用いて菌株のクローン解析を行った。

【結果】203 株中、LVFX 感性率は ( $\leq 2$ ) は 48.8%, LVFX 非感性率 ( $\geq 4$ ) は 51.2% であった。検体の内訳は、尿 (132 件)、血液 (30 件)、喀痰 (28 件)、その他 (13 件) であり、それぞれ 73 株 (36.0%), 7 株 (3.4%), 18 株 (8.9%), 7 株 (3.5%) が LVFX に非感性であった。ESBL 産生株は 55/203 株 (27.1%) であった。non-ESBL では 56/148 株 (37.8%) が LVFX に非感性であるのに対し、ESBL 産生株では 48/55 株 (87.3%) であった。感性株の QRDR 変異の数は 1 箇所以下、非感性株は 3 箇所以上の変異を有していた。PMQR 保有株は 2 株であり、*qnrB*, *qnrS* が 1 株ずつであった。また、MLST 法によるクローン解析の結果、ESBL 産生株・non-ESBL 株ともに ST131 クロオンが半分を占めていた。

【考察】大腸菌における LVFX 耐性の機序は主に染色体性の変異によるものであり、PMQR の拡散はみられなかった。MLST 法において ESBL/non-ESBL に関わらず、ST131 株が多くみられたことから、本クローンの拡散がキノロン耐性率の増加の一因であることが示唆された。

非学会員共同研究者: 松本成良, 佐々木大介, 青山伸樹

## 5. 広島県における ESBL 産生菌と CRE の検出状況 (第 9 期調査)

池田 光泰<sup>1,2,3</sup>, 桑原 隆一<sup>1,2,4</sup>, 鹿山 鎮男<sup>1,2</sup>, 大毛 宏喜<sup>1,5</sup>, 菅井 基行<sup>1,2,6,7</sup>

<sup>1</sup>広島大学院内感染症プロジェクト研究センター

<sup>2</sup>広島大学大学院医歯薬保健学研究科細菌学

<sup>3</sup>JA 広島総合病院臨床研究検査科

<sup>4</sup>JR 広島病院臨床検査科

<sup>5</sup>広島大学病院感染症科

<sup>6</sup>広島大学大学院医歯薬保健学研究科薬剤耐性学講座

<sup>7</sup>国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

【背景】近年、ESBL 産生菌は増加の一途を辿っており、地域ごとにその状況を監視することは重要である。広島県では、ESBL 産生菌の増加に伴い 2008 年より 10 年間、県内の主要施設において ESBL 産生菌のサーベイランスを継続して行っており、その陰に隠れて CRE も検出され続けている。今回、2017 年までの調査結果をまとめ、県内の ESBL 産生菌と CRE の近年の動向について報告する。

【対象および方法】広島県内の病院 12 施設において臨床材料から分離され、薬剤感受性検査を実施した *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis* の 4 菌種を対象とした。ESBL 産生のスクリーニングは CLSI に準拠し、遺伝子型の検出はシカジーニクス ESBL 遺伝子型検出キット

を用いた。CRE については PCR 法にてカルバペネマーゼ遺伝子を検出し、PFGE 法および MLST による分子疫学解析を行った。

【結果および考察】ESBL 産生株は第 8 期 (2015 年 11 月~2016 年 10 月) では 1,154 株の検出を認め、過去 8 年間で約 3 倍となった。ESBL 検出率は *E. coli* で約 20% に到達し、年々増加傾向が認められた。特に近年は血液由来の ESBL 産生菌が増加傾向であった。遺伝子型は全ての株において CTX-M 型が大多数を占め、その中で *E. coli* は CTX-M-9 型が ESBL 産生株の約 80% を占め、その傾向に変化は認められなかったが、近年は *E. coli* と *K. pneumoniae* において CTX-M-1 型が増加傾向であった。MLST による解析では ESBL 産生 *E. coli* の約 8 割が ST131 であった。また、ESBL 産生株中に含まれる CRE の検出数は第 8 期では *E. coli* 5 株, *K. pneumoniae* 3 株認め、全て IMP-6 と CTX-M-2 同時産生株であった。過去 8 年間に検出された CRE の MLST 解析の結果、*E. coli* では ST131-*fimH30*, *K. pneumoniae* では ST37 が大多数を占めており、PFGE 解析では同一クローンの拡散も示唆された。発表では、第 9 期調査 (2016 年 11 月~2017 年 10 月) の期間に分離された ESBL 産生菌および CRE と併せた 9 年間の結果を報告する。

## 日本化学療法学会西日本支部 活性化委員会推薦演題: 臨床

### 1. MALDI-TOF/MS 導入による抗菌薬適正使用支援の強化がもたらす血液培養陽性例の臨床アウトカムへの効果

藤林 彩里<sup>1,2</sup>, 丹羽 隆<sup>1,2</sup>, 羽山 希<sup>3</sup>, 鈴木 景子<sup>1,2</sup>, 林 秀樹<sup>1,3,4</sup>, 小原 道子<sup>3</sup>, 馬場 尚志<sup>2</sup>, 鈴木 昭夫<sup>1</sup>, 村上 啓雄<sup>2</sup>

<sup>1</sup>岐阜大学医学部附属病院薬剤部

<sup>2</sup>岐阜大学医学部附属病院生体支援センター

<sup>3</sup>岐阜薬科大学地域医療薬学講座

<sup>4</sup>岐阜薬科大学実践社会薬学研究室

【背景】MALDI-TOF/MS は起因菌の迅速な同定を可能とする一方、薬剤感受性結果は得られない。そのため、MALDI-TOF/MS による微生物同定を導入するのみでは実際の抗菌薬適正使用には結び付きにくく、最大限の効果を得るには antimicrobial stewardship team (AST) による支援が重要とされる。当院では 2009 年より全ての注射用抗菌薬投与例について AST が毎日治療内容を確認し、想定される起因菌に有効な抗菌薬を提案していたが、2017 年の MALDI-TOF/MS 導入以降は、その結果も利用し支援を行っている。本研究では、MALDI-TOF/MS 導入前後の血液培養陽性症例における臨床アウトカムを比較検討した。

【方法】MALDI-TOF/MS の導入前後の期間 (導入前:

2016年6月～2017年1月，導入後：2017年6月～2018年1月）の血液培養陽性例について，有効な抗菌薬開始までの時間，最適抗菌薬開始までの時間，治療失敗率，副作用発現率，30日以内の再発率を比較した。さらに，コックス比例ハザード解析を用いて治療成功の要因について解析した。

【結果】対象期間にみられた血液培養陽性例は，導入前180例，導入後186例であった。有効な抗菌薬開始までの時間（導入前 $24.9 \pm 41.7$  h vs 導入後 $12.9 \pm 19.1$  h,  $P < 0.01$ ）および最適抗菌薬開始までの時間（導入前 $71.7 \pm 88.7$  h vs 導入後 $53.3 \pm 55.0$  h,  $P < 0.01$ ）は，それぞれ導入後に有意に短縮した。また，治療失敗率（導入前32.2% vs 導入後14.0%,  $P < 0.01$ ），副作用発現率（導入前23.3% vs 導入後7.5%,  $P < 0.01$ ）についても有意な低下が認められた。コックス比例ハザード解析では，MALDI-TOF/MSの導入が有意な治療成功の要因であると示された。

【考察】ASTがMALDI-TOF/MSによる同定結果を利用して抗菌薬選択に関与することにより，早期に抗菌薬治療が最適化され，結果として臨床効果が改善することが示唆された。

## 2. 敗血症におけるバンコマイシンクリアランスに対するヘモグロビン値の影響

中馬 真幸<sup>1</sup>， 杉倉 尚広<sup>2</sup>， 鈴木 慎一郎<sup>2</sup>， 桑名 司<sup>3</sup>， 岩淵 聡<sup>2</sup>， 関本 真雄<sup>2</sup>， 中山 貴裕<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 日本大学医学部附属板橋病院薬剤部（現：徳島大学病院臨床試験管理センター）

<sup>2</sup> 日本大学医学部附属板橋病院薬剤部

<sup>3</sup> 日本大学医学部救急医学系救急集中治療医学分野

【目的】敗血症は，生命を脅かす臓器障害を伴う感染であり，致死率は非常に高い。バンコマイシン（VCM）の適切な投与設計には，VCMクリアランス（CL<sub>vcm</sub>）の正確な推定が重要だが，しばしば病態の影響を受けるため，投与設計は困難である。これまでに我々は，敗血症の持続期間が長くなるとCL<sub>vcm</sub>が低下することを見出したが（Chuma M et al. *Clin Ther.* 2016），変動に関与する特異的な因子は同定されていない。我々は，臓器障害の進展に関連し，かつ重症病態の持続に伴い低下するヘモグロビン（Hb）に着目し，敗血症におけるCL<sub>vcm</sub>とHbとの関係を検討した。

【方法】2005～2015年に日本大学医学部附属板橋病院救命救急センターにおいて，VCMの治療薬物モニタリングを行った72症例を対象とした。非敗血症13例，敗血症59例に分類し，それぞれCL<sub>vcm</sub>とHbの関係を後方視的に検討した。敗血症は，感染症が疑われ，Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコア2点以上の上昇と定義した。なお，18歳未満，血液浄化施行，VCM投与開始時に急性腎障害の症例は除外した。

【結果】非敗血症のHb9未満（低下）群（ $r = 0.79$ ,  $P <$

$0.05$ ），Hb9以上（通常）群（ $r = 0.89$ ,  $P < 0.05$ ）および敗血症のHb9以上群（ $r = 0.71$ ,  $P < 0.001$ ）は，CL<sub>vcm</sub>とクレアチニンクリアランス（CL<sub>cr</sub>）との間にいずれも相関を認めた。一方，敗血症のHb9未満群は相関を認めなかった（ $r = 0.37$ ,  $P = 0.22$ ）。また，敗血症のみにCL<sub>vcm</sub>とHbの相関を認めた（敗血症： $r = 0.63$ ,  $P < 0.001$ ；非敗血症： $r = 0.49$ ,  $P = 0.15$ ）。敗血症のHb9以上群のCL<sub>vcm</sub>（ $5.17 \pm 2.13$  L/h）は，Hb9未満群（ $3.53 \pm 1.77$  L/h）よりも有意に高かった（ $P < 0.05$ ）。重回帰分析より，敗血症のCL<sub>vcm</sub>に影響する因子として，既知のCL<sub>cr</sub>（ $r = 0.461$ ,  $P < 0.001$ ）とともにHb（ $r = 0.486$ ,  $P < 0.001$ ）が同定された。

【結論】敗血症患者のCL<sub>vcm</sub>はHbにより影響を受ける。Hbを考慮したVCMの投与設計が有用である可能性がある。

## 3. Azithromycinのヒト精巣上体組織への移行性の検討および部位特異的PK-PD解析による投与法の評価

三井 将雄<sup>1</sup>， 定平 卓也<sup>1</sup>， 和田 耕一郎<sup>1</sup>， 猪川 和朗<sup>2</sup>， 山本 満寿美<sup>1</sup>， 石井 亜矢乃<sup>1</sup>， 渡邊 豊彦<sup>1</sup>， 森川 則文<sup>2</sup>， 那須 保友<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学

<sup>2</sup> 広島大学薬学部臨床薬物治療学研究室

【目的】*Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*)は男性尿道炎や精巣上体炎の主な原因微生物の一つであり，Azithromycin (AZM)の感受性は良好である。一方で，精巣上体への詳細な移行性の検討および薬物動態一薬力学（PK-PD）評価は行われていない。我々はAZMのヒト精巣上体への移行性を評価するとともに，部位特異的PK-PD解析により精巣上体炎に対するAZM投与法の妥当性を検討した。

【方法】前立腺癌で外科的去勢術を受けた患者を対象とした。外科的去勢術の1時間前に術後感染症予防でAZM 1,000 mg内服し（ $n = 10$ ），精巣上体組織の採取時および術後1時間に血液を採取し，高速液体クロマトグラフィーで組織中，血清中の薬物濃度を計測した。コンパートメントモデル薬物動態解析はプログラムMULTIを用いて行った。

【結果】血漿から精巣上体組織への移行率は，最高濃度で513%（精巣上体/血漿 $C_{max}$ 比は $5.13 \pm 3.71$ ）であった。AZM濃度シミュレーションカーブから得られた24時間後の血漿中AZM濃度は $0.239 \mu\text{g/mL}$ ，精巣上体組織中AZM濃度は $0.795 \mu\text{g/mL}$ であった。AZMによる有害事象は認めなかった。

【考察】*C. trachomatis*のAZM感受性分布はMIC  $0.125 \mu\text{g/mL} \sim 0.50 \mu\text{g/mL}$ と報告されており，MIC<sub>90</sub>を上回る濃度が5～10日間持続することが重要とされている。今回評価した投与法において，投与後24時間の精巣上体組織中AZM濃度は*C. trachomatis*のMICを上回っていたが，

部位特異的PK-PDの観点からは1,000 mg単回投与では不十分であることが示唆された。

【結語】AZMの精巣上体組織への良好な移行性が示されたが、精巣上体炎に対しては複数回投与によって組織内濃度を保つ必要があると考えられた。

#### 4. 経口ニューキノロン薬削減プログラムによる 抗菌薬処方量の変化

角谷 龍哉<sup>1,2</sup>, 幸福 知己<sup>1,3</sup>, 林 三千雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup>一般財団法人住友病院感染制御部

<sup>2</sup>一般財団法人住友病院薬剤部

<sup>3</sup>一般財団法人住友病院臨床検査技術科

【背景・目的】本邦における薬剤耐性アクションプランにおいて、内服抗菌薬の使用量を、2020年までに50%削減する事が成果目標として掲げられた。経口ニューキノロン薬（以下、NQ）は国内で使用量が多いとの指摘もあり、広域なスペクトルを有することからも適正使用が求められる薬剤の一つである。当院では、NQの処方件数が全経口抗菌薬の約15%を占めていた。

【方法】当院ではNQ削減プログラムを作成し実行した。NQの処方量が比較的多いことから、段階的に処方量を減少させながら、次のアクションに移る方法を採用した。評価方法は、プログラム開始前（H28年6月～H29年5月）とプログラム開始後（H29年6月～H30年5月）の経口抗菌薬処方件数の比較を行った。NQ削減プログラムは、以下の取組みを順次行った。(1) H29年6月より、造血移植細胞移植患者の好中球減少症の予防内服などでNQを使用されるケースの多い血液内科、白内障手術のクリニカルパス内でNQを使用されていた眼科を除いた入院患者を対象に週1回、NQ処方事例へ介入。(2) 同年8月より、NQ処方事例へ24時間以内（休日の場合、翌平日）に介入するように変更した。(3) 同年11月より、NQ処方時に電子カルテ上に適正使用を促すアラートが表示されるようにした。(4) 同年12月、NQの適正使用を促す院内感染対策講習会を実施した(5) 同年12月より外来患者のNQ処方事例も24時間以内に介入を行う対象とした。

【結果】プログラム開始後、NQの処方件数は徐々に減少していき、プログラム開始前後の処方件数を比較すると3,486件/年から2,543件/年に減少した。また、介入の対象外とした血液内科と眼科を除いたNQの処方件数は、2,372件/年から1,241件/年と減少した。

【結語】本プログラムにより、NQの処方件数を3割近く削減出来た。H30年6月より、NQ処方の4割近くを占めていた眼科のクリニカルパスからNQが削除となり、今後さらに処方件数は減少していくと考えられる。

#### 5. カンジダ血症に対する Management bundle のチェックリストとしての活用—多施設研 究—

植田 貴史<sup>1</sup>, 竹末 芳生<sup>1</sup>, 中嶋 一彦<sup>1</sup>, 宮崎 泰可<sup>2</sup>,  
本川 奈々<sup>2</sup>, 三鴨 廣繁<sup>3</sup>, 山岸 由佳<sup>3</sup>, 長尾 美紀<sup>4</sup>,  
川村 英樹<sup>5</sup>, 掛屋 弘<sup>6</sup>, 山田 康一<sup>6</sup>, 宮崎 義継<sup>7</sup>

<sup>1</sup>兵庫医科大学病院感染制御部

<sup>2</sup>長崎大学病院第2内科

<sup>3</sup>愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

<sup>4</sup>京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

<sup>5</sup>鹿児島大学病院医療環境安全部感染制御部門

<sup>6</sup>大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

<sup>7</sup>国立感染症研究所真菌部

【目的】以前、我々はカンジダ血症の Management bundleの有用性について報告した(Takesue Y et al. JAC 2015)。今回、bundleをチェックリストとして活用することにより治療成績が改善するか、また、治療成功や死亡に関係する因子について、全国多施設調査を実施した。

【方法】2015年4月～2017年9月、18歳以上の非好中球減少患者におけるカンジダ菌血症を対象とし、6大学病院での共同研究を行った。Bundle遵守（全key項目の達成）や各項目の達成率および臨床成績について、前回の全国調査結果と比較した。また、2週間生存例における治療成功および28日死亡と中心静脈カテーテル（CVC）留置例における早期死亡（14日以内）に関する因子について、患者背景や重症度を含めて多変量解析で評価した。

【結果】カンジダ血症は221例だった。Bundle遵守率は有意に上昇し（前回：21.4% vs 本研究：58.4%）、各項目では適切な投与量（76.3% vs 96.4%）、眼科の精査（53.6% vs 88.2%）、血培陰性化確認（60.5% vs 89.1%）、2週間治療（53.8% vs 75.6%）の達成率が有意に上昇した（各p<0.001）。一方、治療成功（77.0% vs 77.4%）と28日死亡（26.5% vs 22.2%）は前回調査と差を認めなかった。多変量解析の結果、bundle遵守は治療成功因子とならなかったが（調整OR 2.40, 95% CI 0.91～6.33）、予後改善因子であった（調整OR 0.19, 95% CI 0.05～0.63）。28日死亡に関して、予後改善因子は3～5日目の効果判定、手術歴であり、予後不良因子は完全静脈栄養、重症であった。早期死亡に関して、予後改善因子は24時間以内のCVC抜去、予後不良因子は腎不全/透析、完全静脈栄養、重症であった。

【結果】Bundleをチェックリストとして活用することにより、達成率の低かった項目が改善され、遵守率が向上した。Bundle遵守は死亡を改善する独立した因子であり、CVC抜去は早期死亡を低下させた。本研究はAMED（宮崎班）の支援によって行われた。

## 6. 市中肺炎入院患者における CTRX 投与回数による初期治療失敗および予後の比較検討～前向きコホート患者の傾向スコア解析～

中西 陽祐, 伊藤 明広, 石田 直, 時岡 史明

倉敷中央病院呼吸器内科

【目的】市中肺炎に対する empiric therapy で頻用される CTRX の用法用量に関しては JAID/JSC 感染症治療ガイドラインにおいて 1 g 1 日 2 回または 2 g 1 日 1 回と併記されている。PK/PD においては両法ともに有効菌種においては理論上  $T > MIC$  は十分に効果が発揮される割合であることが示されているものの、実臨床における効果については十分に検討されていない。また起炎菌不明な症例も多く認められ、それらの症例も含めた両法における効果の差異についての比較検討を行った。

【対象と方法】2010年10月から2017年11月までに、当院に市中肺炎の診断で入院した15歳以上の前向きコホート患者を対象とした。CTRX 単独で治療を実施した患者群を 2gq24hr と 1gq12hr の2群に分類し、初期治療失敗および30日死亡をアウトカムとして解析した。患者背景として年齢、性別、PS、CURB-65、PSI、誤嚥の有無、悪性疾患の有無、COPDの有無、収縮期血圧、呼吸数、血清アルブミン値、BUN、CRP、血小板数について Propensity score を用いた Inverse probability of treatment weighting (IPTW) 法で調整を行った。

【結果】全患者は370名で男性が249名(67.3%)。平均年齢は75.1歳。CTRX 1gq12hr 群は183名、CTRX 2gq24hr 群は187名であった。CTRX 1gq12hr 群の初期治療失敗は17名(9.3%)、CTRX 2gq24hr 群の初期治療失敗は13名(7.0%)と両群で有意差を認めなかった( $P=0.41$ )。CTRX 1gq12hr 群の30日死亡は4名(2.2%)、CTRX 2gq24hr 群の30日死亡は5名(2.7%)と両群で有意差を認めなかった( $P=0.52$ )。また IPTW 法による背景因子の調整後においても初期治療失敗( $P=0.57$ )、30日死亡( $p=0.41$ )は両群で有意差を認めなかった。

【結論】起炎菌不明の市中肺炎入院患者も含めて CTRX 単独投与の 1gq12hr と 2gq24hr の間で初期治療失敗と予後に有意差は認められなかった。市中肺炎における CTRX 2gq24hr の投与による治療が可能である根拠となりうる。非学会員共同研究者：橘 洋正

## 7. ICU に入室した市中肺炎患者におけるマクロライド系抗菌薬併用療法の予後改善効果の検討～前向きコホート患者の傾向スコア解析～

伊藤 明広, 石田 直, 中西 陽祐, 時岡 史明

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科

【目的】集中治療室(ICU)に入室を要する重症市中肺炎(CAP)入院患者において、 $\beta$ ラクタム系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬併用療法(マクロライド併用)により

予後が改善するか検討した。

【対象と方法】2010年10月より2017年11月までに、医療・介護関連肺炎を除く市中肺炎の診断で当院のICUに入室した15歳以上の前向きコホート患者を対象とした。入院時にレジオネラ肺炎と診断した症例は除外した。マクロライド併用群とマクロライド非併用群の2群に分類し、30日死亡をメインアウトカム、14日死亡をセカンダリーアウトカムとして解析した。マクロライド併用療法の予後に与える影響を検討するにあたり、Propensity score を用いた Inverse probability of treatment weighting (IPTW) 法を使用し背景因子の調整を行った。

【結果】CAPによる入院患者は1,501名で、そのうち入院時にICUに入室した患者は85名(5.7%)であった。入院時レジオネラ肺炎と診断した7名を除外し、解析対象は78名であった。男性が58名(74.4%)。年齢中央値は75歳(25歳～92歳)。マクロライド併用群は30名で、マクロライド非併用群は48名であった。マクロライド併用群の30日死亡は5名(16.7%)でマクロライド非併用群の30日死亡は21名(43.8%)とマクロライド併用群で有意に30日死亡が少なかった(Odds ratio 0.257, 95%Confidence interval 0.077～0.741,  $P=0.017$ )。また、マクロライド併用群、マクロライド非併用群の14日死亡は、2名(6.7%)と15名(31.3%)であり、マクロライド併用群の方が有意に少なかった(Odds ratio 0.157, 95%Confidence interval 0.023～0.621,  $P=0.020$ )。IPTW 法による背景因子の調整後、30日死亡( $P=0.039$ )、14日死亡( $P=0.031$ )ともマクロライド併用群の方が有意に少なかった。

【結論】ICU入室を要する重症CAP患者において、 $\beta$ ラクタム系抗菌薬にマクロライド系抗菌薬の併用を考慮すべきと考えられる。

非学会員共同研究者：橘 洋正

## 一般演題

### 010. インフルエンザ後に発症した Streptococcus pyogenes による急性膿胸の一例

浅井 信博<sup>1,2</sup>, 末松 寛之<sup>2</sup>, 坂梨 大輔<sup>2</sup>,  
渡邊 弘樹<sup>1,2</sup>, 加藤 秀雄<sup>2</sup>, 塩田 有史<sup>2</sup>, 萩原 真生<sup>2</sup>,  
小泉 祐介<sup>1,2</sup>, 山岸 由佳<sup>1,2</sup>, 三鴨 廣繁<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>愛知医科大学病院感染症科

<sup>2</sup>愛知医科大学病院感染制御部

【背景】急性膿胸は重症度の高い呼吸器感染症であり、予後は不良である。S. pyogenes による成人の急性膿胸は医中誌・Pubmed で検索し得た限りは本症例が初である。

【症例】生来健康な38歳女性、喫煙歴なし。近医にてインフルエンザ後肺炎と診断され、オセルタミビルにて治療をされていた。インフルエンザ発症後、一旦、解熱するも治療開始3日目に発熱、咳、痰を認め、再度、受診。胸部画像検査にて肺炎を疑い、当院へ紹介受診。胸部CTにて

被包下胸水を認め、胸水検査にて好中球の増加を伴う細胞数の増加、培養にて *S. pyogenes* を検出し、急性膿胸と診断した。入院後、胸腔ドレナージ、ウロキナーゼの胸腔内投与、抗菌薬はセフトリアキソン 2 g と メトロニダゾール 1,500 mg の併用で治療を開始した。第 5 病日、経過良好にて胸腔ドレナージを抜去するも、再度病態は増悪。全膿胸に至り、第 15 病日、胸腔鏡下膿胸膜・胸膜肺切除術を施行した。術後の経過は良好で経口アモキシシリン 1,500 mg へ変更し、第 25 病日、退院となった。

【結語】*S. pyogenes* による呼吸器感染症は極めて稀であるがインフルエンザ後感染症としては起こり得る。*S. pyogenes* による急性膿胸は重篤であり、慎重な経過観察を要する。

### 031. *Prevotella* の薬剤感受性と耐性因子の分布についての検討

田中 香お里<sup>1</sup>、林 将大<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>岐阜大学科学研究基盤センター嫌気性菌研究分野

<sup>2</sup>岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

<sup>3</sup>岐阜大学遺伝資源保存センター

嫌気性グラム陽性桿菌の *Prevotella* は、口腔、消化管、女性泌尿生殖器の常在菌であり、頭頸部感染症、肺呼吸器感染症、腹腔内感染症、婦人科感染症などから比較的良好に分離される。感染症材料からもっとも高頻度に分離される嫌気性菌である *Bacteroides* ほど  $\beta$  ラクターマーゼ (BL) 産生率は高くはないが、BL 産生菌は増加傾向にあるとみられ、薬剤感受性の低下が懸念されている。しかしながら、*Bacteroides* とことなり、頻用される微量液体希釈法での感受性測定が困難であるため、その感受性情報は十分とは言えない。今回、教室保存の *Prevotella* 49 株の MIC を測定し、一部の既知耐性因子の検索を行った。

【材料と方法】2002 年から 2016 年に分離された *Prevotella* 49 株について CTRX、CMZ、SBT/ABPC、CLDM、MINO、MNZ に対する薬剤感受性試験を CLSI の推奨法に準拠した寒天平板希釈法で実施した。また、セフィナーゼディスクで BL 産生を確認し、PCR 法により、既知の BL 遺伝子の検索を行った。

【成績】今回検討した 49 株の約 80% が BL 産生株であった。BL 産生株では CTRX に対する MIC は、0.5~128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、非産生株では 0.03~1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と感受性の低下がみられたが、CMZ では BL 産生株で 0.125~8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、非産生株で 0.125~2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と分布域にほとんど差はみられなかった。BL 産生株は、何れもクラス A の BL 因子である *cfxA* を保有しており、この結果は、セファマイシン系が *CfxA* に安定であることを反映していると考えられた。*Bacteroides* で耐性化が問題となっている CLDM については、二峰性の分布を示し、耐性率は約 18% であった。非学会員共同研究者：横山颯大 (岐阜大学科学研究基盤センター嫌気性菌研究分野)、藤原智子 (山口県立総合医療

センター)

### 041. *Enterococcus faecalis* 持続菌血症にアンピシリン・セフトリアキソン併用を行った 2 例

八板 謙一郎<sup>1</sup>、石橋 美希<sup>2</sup>、灘吉 幸子<sup>3</sup>、山中 麻衣<sup>3</sup>

<sup>1</sup>千鳥橋病院感染症内科

<sup>2</sup>千鳥橋病院薬剤部

<sup>3</sup>千鳥橋病院感染対策室

【はじめに】近年、アンピシリンとセフトリアキソンの併用療法が *E. faecalis* 心内膜炎に有効であると報告され、椎体炎でも同様の有効性が示唆されている。高齢社会では慢性腎臓病症例も多くなり、アミノグリコシドよりセフトリアキソンの併用が選択されることも想定されるため、*E. faecalis* 持続菌血症に対するアンピシリン・セフトリアキソン併用療法の使用経験を報告する。

【症例 1】アルコール性肝硬変を基礎疾患にもつ 60 代男性の尿路由来の *Enterococcus faecalis* 菌血症である。点滴治療開始予定であったが、尿道バルーンを自己抜去 (一部膀胱内に遺残) し自主退院。外来に時折来て、その都度菌血症を確認されるも、入院拒否のために内服アモキシシリンのみ処方されていた。最初の血液培養陽性から約 1 ヶ月後に膀胱内遺残物を除去・再入院し、持続的菌血症のため感染症科併診となった。入院当日も血液培養で *E. faecalis* を検出。心内膜炎の合併症なども想定されたため、アンピシリンとセフトリアキソンの併用療法を開始。治療開始 7 日で血液培養は陰性化し、現在も治療中である。なお、膿瘍や椎体炎、心内膜炎 (経胸壁心エコーのみ) は明らかではなかった。

【症例 2】療養病床に入院中の 70 代男性、胆管炎由来と考えられた *E. faecalis* 菌血症である。基礎疾患に心不全、糖尿病、腎不全があった。当初胆管炎として入院となり、セフメタゾールを開始。しかし血液培養で *E. faecalis* を検出し、感染症科併診となった。スルバクタム・アンピシリンに変更するも再度血液培養で *E. faecalis* を検出したため、スルバクタム・アンピシリンとセフトリアキソンの併用療法を開始 (その後スルバクタム・アンピシリンをアンピシリンに変更)。椎体炎の合併を認めたものの、心内膜炎や膿瘍は確認できなかった。最初の血液培養陽性から 18 日で血液培養は陰性化し、現在も治療中である。非学会員共同研究者：竹内宏樹、本多修平、寺山陽史、三池寿明

### 044. 当院における感染性心内膜炎の検討

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

<sup>1</sup>総合大雄会病院循環器内科兼感染症科

<sup>2</sup>総合大雄会病院循環器内科

<sup>3</sup>総合大雄会病院薬剤部

【はじめに】感染性心内膜炎 (IE) は、的確な診断と適切な治療がなされなければ致死的となりえる疾患である。近年医学の進歩により、画像診断法/細菌学的診断の向上と、IE 予防の啓蒙等がなされているが、罹患率や死亡率はあまり変わっていない状況である。今年度「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン」が改定となり、今後の IE の発症予防や良質な治療につながることを期待している。

【方法】当院において2012年以降の症例で、Duke 診断基準を満たした、あるいは経過から IE と診断した症例において、患者背景、起因菌、疣贅の詳細、抗菌薬使用などについて検討を行った。

【結果】対象患者数は13症例、男女差はなく、多くの症例で心疾患の指摘はない患者さんであった。起因菌の検出頻度はレンサ球菌、コアグラージェ陰性ブドウ球菌が多くを占めていた。疣腫は僧帽弁付着症例が多かったが、大動脈弁との二弁にわたる IE 症例も数例認められた。抗菌薬使用については、IE 診断前は広域ペニシリン使用例が多く認められ、起因菌同定後に de escalation していた。

【まとめ】当院では2016年より感染症科が立ち上がり、AST/ICT 活動が強化され、血液培養陽性症例について監視を行っており、IE 症例についても同様に監視を行っている。IE 診断には、抗菌薬使用前に積極的な血液培養による起因菌の同定が重要である。IE は適切な介入が患者さんの予後を決めるため、循環器内科、心臓外科、感染症科、細菌検査室等の他職種との連携が必要不可欠である。

#### 045. *Propionibacterium acnes* による人工弁感染性心内膜炎を合併した慢性骨髄単球性白血病

烏野 隆博, 佐多 弘, 安見 正人  
りんくう総合医療センター

【はじめに】*Propionibacterium acnes* は嫌気性グラム陽性桿菌で一般に病原性は低く、血液培養で検出されても皮膚常在菌と考えられることが多い。しかし一方で、Biofilm 形成能が高く人工異物関連感染症の起炎菌として知られている。今回、我々は慢性骨髄単球性白血病の経過中に人工弁感染性心内膜炎 (IE) を発症した症例を経験したので報告する。

【症例】72歳、男性。2009年 sever AR に対して大動脈弁置換術 (AVR) 施行。2016年貧血の精査の結果、CMMoL と診断され経過観察を行っていた。2017年10月から末梢血単球の増加、貧血・血小板減少が進行して時折、38℃の発熱、全身倦怠感を訴えていた。UCG、血液培養では異常所見がなく原疾患悪化による症状と考え解熱剤の屯用で経過観察されていた。しかし12月下旬38℃以上の発熱・全身倦怠感が持続するため精査目的で入院となった。入院時の凝固検査に異常を認めたため、血液培養・造影 CT・下肢静脈エコー・UCG を施行するも異常は指摘でき

ず、CMMoL の進行に伴う病態と判断し、PSL による加療を開始したところ、全身状態の改善をみたため退院となった。しかし1月上旬の経時的心エコー検査にて人工大動脈弁に vegetation が指摘され、発熱も再度出現してきた。この時の血液培養から *Propionibacterium acnes* が検出されたため、抗菌剤が開始された上、1月下旬 re-AVR 施行となった。人工弁周囲に膿瘍形成が認められ、同部位からも *Propionibacterium acnes* が検出された。手術後、抗菌療法が継続され、経過良好にて術後56日目に退院となった。

【考察】造血管悪性腫瘍は固形がんと異なり、深部静脈血栓症などの血栓を合併することが少ないと考えられているが、凝固異常と発熱が見られた場合、IE などの血栓疾患を念頭に血液培養・画像検査を経時的に繰り返し施行することが重要である。

#### 051. 当院における *Staphylococcus lugdunensis* 菌血症の臨床的検討

小林 宇太郎, 西尾 公志, 山下 克也  
国立病院機構別府医療センター薬剤部

【背景・目的】*S. lugdunensis* はコアグラージェ陰性ブドウ球菌 (CNS) に分類されるが、生化学的特徴は *S. aureus* と類似し、病原性はこれに比肩するとされている。国内においては2017年に多施設共同前方視的研究の結果が報告され、*S. lugdunensis* 菌血症に関する疫学の一端が明らかになった。これを受け当院における臨床的特徴を把握する目的で後方視的検討を行った。

【方法】2015年4月～2018年4月の期間に *S. lugdunensis* が血液培養陽性となった全症例を抽出し、年齢、性別、菌血症起因菌か汚染か、メチシリン耐性率、重症例 (ICU 入室または敗血症性ショックとなった症例) か、菌血症に起因する合併症、60日以内の臨床転機を評価した。また同期間に発生した全菌血症に占める発症率を調査した。*S. aureus*、その他の CNS についても同様に抽出し、*S. lugdunensis* との比較検討を行った。

【結果】8患者において *S. lugdunensis* が血液培養より検出され、4例が菌血症起因菌と診断された。菌血症例の年齢中央値は73 (66～88)、男性50.0% (2/4) であった。メチシリン耐性は50.0% (2/4) に認めた。重症例は25.0% (1/4)、60日以内の死亡は50.0% (2/4) であった。合併症として感染性心内膜炎 (IE) を50.0% (2/4)、感染性塞栓症を50% (2/4) に認めた。同期間、487例の菌血症で起因菌が特定され、そのうち0.82% (4/487) が *S. lugdunensis* 菌血症であった。また全 CNS 菌血症の10.3% (4/39) が *S. lugdunensis* 菌血症であった。IE 及び感染性塞栓症の合併について、*S. aureus* (IE 3.3%, 感染性塞栓症 2.2%)、その他の CNS (同 2.9%, 同 0.0%) に対し有意差を認めた ( $p < 0.05$ , Fisher の正確確率検定)。

【結語】*S. lugdunensis* 菌血症は既報 (0.3% 前後) と同様に稀な疾患であったが、高い死亡率を有し重篤な合併症を

発症しうることを確認した。

## 056. VCMとGM長期併用投与が奏功した *Abiotrophia defectiva* 菌血症の一例

和知野 千春<sup>1,2</sup>, 鬼頭 典子<sup>2</sup>, 朝岡 みなみ<sup>2</sup>,  
高梨 馨太<sup>1,2</sup>, 早川 智章<sup>2</sup>, 中村 敦<sup>3</sup>

<sup>1</sup>名古屋市立大学院薬学研究科病院薬剤学分野

<sup>2</sup>名古屋市立大学病院薬剤部

<sup>3</sup>名古屋市立大学病院感染制御室

【目的】同定、薬剤感受性検査が困難とされる *Abiotrophia defectiva* による難治性菌血症に対し、VCMとGM長期併用投与が奏功した1例を経験したので報告する。

【症例】心室中隔欠損を基礎疾患に有する3歳男児

【現病歴】持続する発熱に対し、近医で血液培養の採取とABPCの経静脈投与とAZMの経口投与が開始された。血液培養は陽性であったが同定困難で、第10病日に低酸素血症、肺うっ血、胸水貯留を来したため当院に転院となった。

【経過】入院時体温38.2℃、SpO<sub>2</sub> 89%、呼吸数58回/分と頻呼吸を認め、血液検査ではCRP 1.2 mg/dl、WBC 13,600/μlであった。利尿剤、酸素投与とともにABPC/SBTの経静脈投与とAZM経口投与を開始した。入院時の血液培養が陽性で、質量分析により *A. defectiva* を同定した。感染性心内膜炎(IE)を疑ったが、経胸壁心エコー、造影CT検査では明らかな心内疣贅や血栓(塞栓)を認めなかった。第11、13病日の血液培養が陰性化しなかったため、第13病日から抗菌薬をPCGとGMへ変更した。第16病日には解熱し、血液培養は陰性化した。第24病日に再度血液培養が陽性となったためASTにコンサルトされた。検出菌はPCGに感性だったが臨床効果は無効と判断し、VCMとGMの併用を提案し変更となった。第32病日、炎症反応は改善、血液培養も陰性化したためVCMへの変更が有効と判断した。GMとVCMをそれぞれ約6週間投与した。

【考察】本菌は、口腔内、腸管などに常在する一方、まれにIEや脳膿瘍などの重篤な感染症を引き起こすことがある。栄養要求性が高く、同定が困難でIEの起炎菌として見逃されやすい。本症例では質量分析を用いて早期の同定が可能となった。また薬剤感受性検査が技術的に困難であり、抗菌薬に感性を示しても再発、難治化することに十分留意し、慎重な経過観察が必要と思われる。  
非学会員共同研究者：山形誠也、小山智史、篠原 務、鈴木一孝、柳田 剛、田中創始、井上雅史、近藤周平、近藤勝弘、木村和哲

## 067. インターフェロンフリー療法を施行したC型肝炎合併肺結核症の2例

松崎 敦, 宮崎 淳, 増山 英則

国際医療福祉大学市川病院

【緒言】抗結核薬の主な副作用に肝機能障害があり、肝炎合併症例ではその頻度が増すとされる。今回インターフェロンフリー抗ウイルス療法を先行した肺結核症の2症例を経験したので報告する。

【症例1】63歳男性。度重なる薬疹により治療中断を余儀なくされた。EB耐性でありRBT, PZA, SM, LVFXにて治療を再開したところ薬疹に加え肝機能障害が出現した。HCV抗体陽性、HCV核酸定量5.1 LC/mL、GT1型の慢性C型肝炎と判明した。C型肝炎治療GL(第5版, 2016)に則りレジパスビル/ソホスビルの12週間投与を行いSVRとなる。その後の抗結核薬による治療は順調であった。

【症例2】60歳男性、53歳時に標準治療Aにて肺結核の治療歴あり。喀痰抗酸菌塗抹検査にてG(10)にて紹介入院。全身状態不良にてCV管理の下SM, LVFXにて治療を開始とした。肝機能安定せず、HCV抗体陽性、HCV核酸定量4.2 LC/mL、GT2型の慢性C型肝炎と判明した。C型肝炎治療GL(第6版, 2017)に則りグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の8週間投与を行った。その後抗結核薬投与にて肝機能は落ち着いている。

【考察】2015年のC型肝炎ガイドラインより、全症例が治療対象となり、Direct acting antiviral agents (DAAs)が第1選択薬となっている。その結果、C型肝炎治療の治療率は著明に向上している。症例1は薬剤アレルギー性の肝機能障害を併発していた可能性がある。2例ともDAAs内服終了の時点でSVRが得られた。HCV抗体陽性患者では核酸定量を測定した後に治療の優先順位を検討したいと考える。またB型肝炎の合併または既往症例では、DAAsによるde novo肝炎に注意が必要である。

## 080. クリニカルパスの見直しが経口抗菌薬の使用量に与える影響

松本 裕喜<sup>1,2</sup>, 山田 智之<sup>1,2</sup>, 大井 幸昌<sup>1,3</sup>,

中野 隆史<sup>1,4</sup>, 浮村 聡<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>大阪医科大学附属病院感染対策室

<sup>2</sup>大阪医科大学附属病院薬剤部

<sup>3</sup>大阪医科大学附属病院総合診療科

<sup>4</sup>大阪医科大学微生物学教室

【背景・目的】2016年に薬剤耐性(AMR)対策アクションプランが策定され、セフェム、フルオロキノロン、マクロライド系の経口抗菌薬について、使用量50%削減が目標として掲げられている。大阪医科大学附属病院(以下、当院)では、入院患者のうち約半数にクリニカルパス(以下、パス)が適応されており、パスに基づき経口抗菌薬が使用されるケースがある。そこでパスの見直しを行い、経口抗菌薬の使用量にどの程度影響するか評価を行った。

【方法】2016年度に当院で使用されているパスのうち、経口抗菌薬が含まれるパスを調査し、各診療科と協議の上、経口抗菌薬使用の見直しを行った。そして2016年度と

2017年度における、セフェム、フルオロキノロン、マクロライド系薬のAUD (antimicrobial use density, DDD/1,000 patient-days) を集計し、比較した。

【結果】経口抗菌薬が含まれるパスは89件あり、のうちセフェム系薬77件(87%)、フルオロキノロン系薬7件(8%)、マクロライド系薬2件(2%)であった。また2016年度および2017年度のAUDを比較すると、166.35から141.04と15%減少し、パスの見直しは経口抗菌薬の使用量削減に有効であると考えられた。一方、系統別にみると、セフェム系薬は34.28から24.04と30%減少しているのに対し、フルオロキノロン系薬は66.76から53.41(20%減少)、マクロライド系薬は65.31から63.6(3%減少)と、フルオロキノロンおよびマクロライド系薬への影響は、セフェム系薬に比べると低かった。また、パスの見直しのみではAMR対策アクションプランの目標値達成は難しく、パス以外の入院処方および外来処方についても検討する必要があると考えられた。

非学会員共同研究者：西原雅美

### 081. 経口第3世代セフェム系抗菌薬の使用量削減に向けた取り組みと院内採用削除における処方量の変化

宇田 篤史<sup>1,2</sup>, 木村 丈司<sup>1</sup>, 阪上 倫行<sup>1</sup>, 小池 千裕<sup>2</sup>, 西岡 達也<sup>1</sup>, 時松 一成<sup>2,3</sup>, 宮良 高維<sup>2</sup>

<sup>1</sup>神戸大学医学部附属病院薬剤部

<sup>2</sup>神戸大学医学部附属病院感染制御部

<sup>3</sup>昭和大学医学部内科学講座臨床感染症部門

【背景】経口抗菌薬の適正使用は薬剤耐性対策における最重要課題の一つである。中でも経口第3世代セフェム系抗菌薬(第3世代セフェム系薬)は有効性が低いなどの問題が指摘されているが、諸外国と比較し本邦で突出して多く消費されており対策が急がれる。今回、我々は第3世代セフェム系薬の使用量削減に向けて職員全体の講習会や各部署とのミーティングなどの取り組みを2017年7月から開始し、2018年1月に第3世代セフェム系薬の院内採用を削除したので経過を報告する。

【方法】経口抗菌薬使用量について、入院患者は抗菌薬治療日数(DOT)、院外処方処方件数を用いて評価した。取り組み前(2017年1~6月)をI期、取り組み開始後から院内採用削除まで(2017年7~12月)をII期、院内採用削除後(2018年1~3月)をIII期とした。

【結果】入院患者における第3世代セフェム系薬の使用量は、I期:23.0であったが、介入後はII期:7.2、III期:0.9と大きく低下した。経口第1世代セフェム系抗菌薬の使用量はI期:8.1、II期:15.4、III期:19.1と増加したが、セフェム系薬全体では、I期:31.8、II期:23.7、III期:20.3と低下した。一方、キノロン系抗菌薬の使用量はI期:27.5、II期:28.3、III期:25.5と大きな変化は認めなかった。院外処方の処方件数は、I期:206件、II期:125

件、III期:65件と低下した。

【考察】セフェム系の使用量の減少に伴い、キノロン系等の広域スペクトラム抗菌薬の使用量増加が懸念されたが、大きな変化は認めなかった。削除後の問い合わせも1~2件程度であり、医師への教育や部署でのミーティングを行う十分な期間を設けたことで、混乱なく採用を削除することができたといえる。また、採用を継続している院外処方でも処方件数の低下を認めたことから、院内への教育活動や院内採用の削除は院外処方の削減に有効であると考えられた。

### 082. 外来抗菌薬使用量の推移と薬剤耐性菌検出率の変化について

山田 尚輝<sup>1</sup>, 佐藤 小春<sup>1</sup>, 重村 克巳<sup>1,2</sup>, 北川 孝一<sup>3</sup>, 山道 深<sup>4</sup>, 中野 雄造<sup>2</sup>, 荒川 創一<sup>5</sup>, 藤澤 正人<sup>2</sup>

<sup>1</sup>神戸大学大学院保健学研究科

<sup>2</sup>神戸大学大学院医学研究科腎泌尿器科学分野

<sup>3</sup>神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科

<sup>4</sup>原泌尿器科病院泌尿器科

<sup>5</sup>三田市民病院泌尿器科

【目的】兵庫県立リハビリテーション病院外来で処方された抗菌薬の使用量が薬剤耐性菌の検出率にどのように影響を与えているかについて検討した。

【方法】兵庫県立リハビリテーション病院にて2012~2016年の5年間における、外来にて処方された抗菌薬使用量と、薬剤耐性菌の検出率を調査した。特に、CFDNとLVFXの外来での各科の処方件数と処方日数、使用量について調べ、5年間を通じて特にそれらの処方の割合が高かった泌尿器科の処方に着目し検討した。

【結果】CFDNでは、上記5年間の検討において、1年間の処方件数は463件/年から153件/年に減少したものの、処方日数の中央値は各年とも7日であった。平均処方日数は、7.67日から6.32日へ減少、使用量の中央値は各年とも21カプセル(以下C)であり、平均使用量は22.53Cから18.87Cへ減少していた。LVFXにおいては、処方件数は640件/年から196件/年に減少し、処方日数の中央値は各年とも7日であった。平均処方日数は、7.35日から7.13日へごく軽度減少し、使用量の中央値は各年とも7錠であり、平均使用量は7.29錠から7.12錠へごく軽度減少していた。耐性菌検出率はESBL産生*K. pneumoniae*は22.8%から9.0%、ESBL産生*E. coli*は26.2%から16.1%に減少した。

【結論】兵庫県立リハビリテーション病院外来処方におけるLVFXとCFDNの使用量の減少は、特にESBL産生菌のような薬剤耐性菌検出割合の減少に寄与している可能性が示唆された。

非学会員共同研究者：乃美昌司、高見望美

## 083. 外来を含めた経口第三世代セフェム薬の廃止から1年、経口抗菌薬全体に与える影響

林 三千雄, 角谷 龍哉, 幸福 知己

一般財団法人住友病院感染制御部

【背景】当院では2016年12月より経口第三世代セフェム薬の採用廃止へ向けたプログラム（以下、プログラム）を実行し、2017年3月に小児科外来を除くすべての外来・入院の採用薬から経口第三世代セフェム薬を廃止した。その成果は2017年10月に発表した。

【目的と方法】経口第三世代セフェム薬廃止前の2015年度（2015年4月から翌年3月）と廃止後の2017年度（2017年4月から翌年3月）について以下の項目を比較検討した。

1. 経口第三世代セフェム薬の処方件数 2. 小児科外来での経口第三世代セフェム薬処方件数 3. 経口抗菌薬全体の処方件数 4. 経口第三世代セフェム以外の各経口抗菌薬の処方件数

【結果】1. 経口第三世代セフェム薬の処方件数は5,199件から36件と99.3%減少した。2. 小児科外来における経口第三世代セフェム薬の処方件数は311件から21件と93.2%減少した。3. 経口抗菌薬全体の処方件数は23,639件から19,625件と17.0%減少した。4. 経口第一世代セフェム薬が大幅に増加し、ペニシリン薬も増加、ニューキノロン薬は減少、その他の抗菌薬は不変となった。

【考察】プログラムにより経口第三世代セフェム薬の使用は大幅に減少したが、経口抗菌薬全体の処方件数の減少はわずかであり、その多くは第一世代経口セフェム薬へ置き換わっていた。プログラムにおいて、経口第一世代セフェムを代替薬として推奨したことによると考えた。廃止しなかった小児科外来においても経口第三世代セフェム薬の使用は大幅に減少したが、これはプログラムによって同薬の適正使用への意識が高まった事が原因と考えられた。また廃止後も、15件が小児科外来以外で処方されたが、大半は廃止直後のシステムの不備によるものであり、5月以降の処方患者は患者限定薬として申請された1名だけであった。

【結語】適切なプログラムを実施することで、他の内服抗菌薬に悪影響を与えることなく経口第三世代セフェムは安全に廃止することが出来る。

## 084. 開業歯科医師のスタディグループにおける歯科治療時の経口抗菌薬使用に関するアンケート

新田 哲也<sup>1,2</sup>, 平原 成浩<sup>1</sup>, 濱崎 哲郎<sup>2</sup>, 池田 賢一<sup>2</sup>

<sup>1</sup>鹿児島市立病院歯科口腔外科

<sup>2</sup>鹿児島市立病院感染対策室

【背景】2016年4月に日本でも「薬剤耐性アクションプラン」が発表され、抗菌薬適正使用では第3世代セファロsporin系薬を中心に、外来の経口広域微生物薬の処方削減がポイントの一つである。常に微生物にさらされ、バイオフィルムを形成しやすい口腔を扱う外来診療中心の歯科

治療で、抗菌薬を処方する機会は少なくない。一方で、抗菌薬適正使用の情報は歯学部教育の中でも取り入れられ始めているものの、その情報は少ないのが現状である。

【目的】開業歯科医師における歯科治療時の抗菌薬使用の実態を明らかにして、適正な抗菌薬使用の普及・啓発に役立てる。

【方法】開業歯科医師のスタディグループにおいて、経口抗菌薬使用の現状についてアンケートを行った。

【結果】回答者は43名（歯科医師免許取得後1～43年）で、AMR対策について知っていると答えた者は25/43（58%）、これまでの抜歯処置やデンタルインプラント処置時に多く使用していた抗菌薬（複数回答可）は、アモキシシリン29/43（67.4%）、第3世代経口セフェム薬26/43（60.4%）であった。また、リスクのある患者の抜歯・インプラント処置時の抗菌薬投与期間（複数回答可）は、術後3日間は19/43（44.1%）で最も多く、次いで術前1回のみが13/43（30.2%）であった。急性や慢性の菌性感染症時に多く使用していた抗菌薬（複数回答可）は、アモキシシリン21/43（48.8%）、第3世代経口セフェム薬18/43（30.2%）であった。予防投与と治療投与の区別については、区別していた14/43（32.6%）、なんとなく区別していた15/43（34.9%）であった。

【考察】これまで歯科処置時にはアモキシシリンが最も多く投与されていたが、第3世代経口セフェム薬も多く投与されており、「JAID/JSC感染症治療ガイドライン2016」や「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」に沿った適正使用をもとに普及啓発が必要である。

## 085. MRSAによる腰部脊柱管狭窄症術後創部感染症に対してASTが介入した一例

井出 和男<sup>1</sup>, 小井土 啓一<sup>1</sup>, 加藤 英明<sup>2</sup>

<sup>1</sup>（独）国立病院機構横浜医療センター薬剤部

<sup>2</sup>横浜市立大学医学部血液免疫感染症内科

【緒言】MRSA感染症はもっとも代表的な院内感染症のひとつであり、ASTが介入する必要性の高い感染症である。今回、MRSAによる腰部脊柱管狭窄症の創部感染症を発症し経口血糖降下薬（OHA）との相互作用のためASTが抗菌薬選択に介入し良好な経過を得られた症例を報告する。

【症例】68歳 男性。腰部脊柱管狭窄症に対して手術を施行後22日目（day 1）に、創部の疼痛、発赤、腫脹があり、腰椎MRIで、液体貯留を認めた。手術部位感染が疑われ、day 2にデブリードマンが施行された。ASTに抗菌薬選択について相談があり、セファゾリンとバンコマイシン（VCM）の併用で抗菌薬治療開始した。創部培養結果はMRSAであったため、VCMを継続したが投与25日目に四肢、頸部、体幹に発疹を認めVCMによる薬疹と考えられた。他の抗MRSA薬を検討し、内服していたレバグリニド、リナグリプチンと、相互作用の無いリネゾリド

で治療を完遂したが、経過中にMRSA菌血症を再燃し、インプラントは抜去困難との事で長期抑制療法を行う方針とした。ST合剤、リファンピシンの併用が可能か、主治医科と糖尿病内分泌内科と調整を行い、OHAをリナグリブチンからシダグリブチンへ、レパグリニドを用量調節し、ST合剤の長期抑制療法を行い、現在まで再燃は認めていない。ST合剤を6ヶ月継続する予定である。

【考察】MRSAによるインプラントを温存した場合の抗菌薬の投与期間に関しては明確な基準はなく、個々の症例ごとに状態を見ながら投与期間を設定する場合が多い。今回は相互作用の多いOHAを内服しており、抗菌薬選択に難渋した。最終的には長期抑制療法が必要と判断し、AST薬剤師が薬剤調整に積極的に介入した。抗菌薬と相互作用がある薬を併用する可能性もあるため、個々の症例の全体を把握しながら感染症診療支援を行う必要がある。

## 086. 当院におけるCDI治療薬の適正使用に向けたICTの取り組み

久津輪 久世<sup>1</sup>, 岩川 純<sup>2</sup>

<sup>1</sup>今給黎総合病院薬剤部

<sup>2</sup>今給黎総合病院呼吸器内科

【目的】*Clostridioides difficile*感染症(CDI)の治療薬として、バンコマイシン(VCM)とメトロニダゾール(MNZ)が使用されており、当院では主治医の判断で治療薬が選択されている。2017年8月にCDIが散発した際に重症度に関係なく、VCMが多く使用されていた。そこで、同年9月より重症度に応じてCDIの治療薬を選択するようにフローチャート、院内マニュアルを改訂した。ICTはフローチャートの活用を推奨し、CDI全症例のサーベイランスを行い、必要に応じて介入した。フローチャートの活用で、薬剤の使用状況がどのように変化するかを調査した。

【方法】サンフォード感染症治療ガイド2016を参考にCDI治療薬のフローチャートを作成した。活用前(2016年9月~2017年8月)と活用後(2017年9月~2018年8月)の治療薬使用状況と薬剤投与前の検査値について調査した。

【結果】活用前ではMNZ群24人VCM群16人(MNZ→VCM;2人)であり、VCMの使用割合は40%であった。両群で投与日数にばらつきがあり、30日を超える長期投与患者が複数みられた。これは主治医が薬剤の中止基準をCD毒素抗原の陰性化と考えていることが分かった。そこで、フローチャートに抗菌薬投与終了後にCD抗原の陰性化確認は不要と記載した。フローチャートの活用後、CDIの治療はMNZが中心となり、VCMは使用されなくなった。10~14日間のMNZ投与で下痢(または症状)の再燃は3例で、長期使用はなかった。

【考察】当院でのCDIは軽症中等度症であり、フローチャートの活用で当院でのCDI治療はMNZが中心となった。この取り組みにより安価であるMNZを中心的に

使用することで医療費の軽減とVCM耐性腸球菌の発生抑制に貢献できたと考える。当院のフローチャートは化学療法学会で作成されたガイドラインと異なり、低アルブミンや併用薬の中止の記載がなく、再燃1回目症例はMNZ投与推奨となっている。今後、フィダキソマイシンも含めフローチャートの記載事項を再度検討していきたい。

## 089. 抗菌薬適正使用支援における抗菌薬早期モニタリングの初期効果

長谷川 浩司, 宮崎 祐介, 岩本 里味

加古川中央市民病院薬剤部

【背景】近年、抗菌薬適正使用を推進するためにAntimicrobial Stewardship Team (AST)による活動が目まぐるしく注目されている。当院では広域抗菌薬等のモニタリングを週1回行ってきたが、週1回ではモニタリングの抜けがあることが問題であった。そこで2018年4月よりモニタリングを週4回に変更し早期モニタリングを行う体制へと変更した。今回、早期モニタリングを開始後の初期効果について検討を行ったので報告する。

【方法】早期モニタリング開始前年の2017年4月~5月と開始後の2018年4月~5月でのASTが介入した事例について調査を行った。

【結果】早期モニタリング前後のASTモニタリング症例数は開始前後で350件/1,082件。AST介入件数は開始前後で193件/260件であり、そのうちTDMが開始前後で57件/129件であった。TDMでは塩酸バンコマイシンが9割前後であったが、開始後ではポリコナゾールのTDMが新たに行われていた。その他の介入事例は用法・用量の提案が開始前後で7件/23件、抗菌薬の選択が同様に11件/34件であった。また、早期モニタリング開始後は検査の提案などが9件行われた。

【考察】ASTによる早期モニタリング開始後、介入件数が増加から週1回でのモニタリングでは介入できなかった症例に介入している実態が明らかとなった。また、TDMも早期に介入することでTDMの漏れがなくなった。早期モニタリングでは投与初期から介入でき、用法・用量の提案や抗菌薬の選択について行いやすくなったことが提案件数の増加から明らかとなった。更に治療効果の評価に当たり不足している血液検査、レントゲン撮影の提案なども併せて行われており、より適正な抗菌薬使用の推進に寄与していると考える。今後はアウトカムの向上を指向して取り組んでいきたい。

## 090. 経時解析に基づく中規模病院における抗菌薬適正使用支援の有用性に関する検討

高橋 武士<sup>1</sup>, 中木原 由佳<sup>1</sup>, 福元 裕介<sup>1</sup>, 中島 誠<sup>1</sup>, 川村 英樹<sup>2</sup>

<sup>1</sup>鹿児島市医師会病院薬剤部

<sup>2</sup>鹿児島大学病院医療環境安全全部感染制御部門

【目的】当院は255床の地域医療支援病院であり、週1回抗菌薬適正使用支援（Antimicrobial stewardship：AS）カンファレンスをICTメンバー（非常勤感染症専門医1名、ICD1名、感染管理認定看護師2名、抗菌薬化学療法認定薬剤師2名、検査技師2名）で実施している。本研究は当院AS活動に関する経時的変化から、中規模病院でのAS活動の有用性について検討することである。

【方法】抗MRSA薬使用患者、血液培養陽性患者、抗菌薬15日以上使用患者、主治医からのコンサルテーション依頼患者、ICTメンバーからの依頼患者を対象にASカンファレンスを行った。平成28年から29年度を検討期間とし、後ろ向き調査として、カンファレンス件数、コンサルテーション依頼数、重点的介入数について月別件数を回帰分析により経時解析を行った。重点的介入は感染症鑑別、抗菌薬の選択、投与量・投与間隔、治療期間等の評価・変更、細菌検体の評価・追加・変更の提言を伴う介入と定義した。

【結果】平成28年度/平成29年度のカンファレンス件数は416件/473件、コンサルテーション依頼数は37件(8.8%)/115件(24.3%)、重点的介入数は198件(47.6%)/293件(61.9%)であった。経時解析で求めた相関係数は、カンファレンス件数0.34 ( $p=0.120$ )、コンサルテーション依頼数0.56 ( $p=0.005$ )、重点的介入数0.55 ( $p=0.006$ )とすべて正の相関があり、コンサルテーション依頼数、重点的介入数に有意差を認め、重点的介入数はコンサルテーション依頼数と連動し増加していた。

【結論】当院におけるAS活動の継続は医師との信頼関係構築により、主治医からのコンサルテーション依頼数増加と重点的介入の実施につながった。

非学会員共同研究者：濱田亜弥、折田富之、松山克江、片井留美

## 091. 当館における抗菌薬適正使用に向けた取り組み

八頭司 正稔<sup>1,2</sup>、佐野 雅彦<sup>1,2</sup>、小塩 和人<sup>1,2</sup>、福岡 麻美<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>佐賀県医療センター好生館薬剤部

<sup>2</sup>AST/ICT

<sup>3</sup>感染制御部

【目的】近年薬剤耐性菌の増加が世界的問題となっており、この一因として抗菌薬の不適切な使用が問題とされている。当館における抗菌薬適正使用に向けた取り組みを紹介する。

【概要】2017年5月に抗菌薬の適正な使用の監視・管理・支援を目的に、抗菌薬適正使用支援チーム（AST：Antimicrobial Stewardship Team）を立ち上げた。ASTは感染症専門医1名、AST専任薬剤師3名、病棟薬剤師13名より構成され、入院患者における全ての静注抗菌薬について介入を開始した。チェックリストを用いて、適応・用法

用量・培養検査提出の有無、投与期間について確認し必要があれば改善案を提案した。また、ASTメンバーのスキルアップのため、月に1度ASTミーティングを開催し、介入症例についての支援内容検討や抗菌薬に関する勉強会を実施した。

【結果】2017年5月から2018年3月までの11ヶ月間における全入院患者静注抗菌薬使用症例4,078例のうち3,044例(74%)に介入した。臨床診断別抗菌薬使用状況は55%が術後感染予防での使用であった。3,044例のうち373例(12%)に支援を行い、介入内容として投与終了の提案が230回/1,025回(22%)を占めていた。薬剤師のみの支援内容としては用法・用量変更の提案が129回/242回(53%)であった。介入後、年度別の推移として静注抗菌薬全体のAUDの増加が見られたが、抗MRSA薬・PIPC/TAZ・キノロン系抗菌薬でAUDの低下が認められた。

【考察】AST介入により静注抗菌薬使用状況の把握が可能となり、抗菌薬適正使用への戦略となる可能性が示唆された。今後、継続してASTメンバーのスキルアップを行い、さらなる積極的な抗菌薬使用症例への介入を行うことで、抗菌薬投与量や投与期間の短縮、耐性菌発生率との相関などを検討していきたい。

## 092. 当館における抗菌薬使用動向～薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン成果指標の達成度～

小塩 和人<sup>1,3</sup>、佐野 雅彦<sup>1,3</sup>、八頭司 正稔<sup>1,3</sup>、福岡 麻美<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>佐賀県医療センター好生館薬剤部

<sup>2</sup>佐賀県医療センター好生館感染制御部

<sup>3</sup>佐賀県医療センター好生館ICT/AST

【目的】当館では2011年4月に感染制御部・感染制御チーム（ICT：Infection Control Team）、2017年5月に抗菌薬適正使用支援チーム（AST：Antimicrobial Stewardship Team）を発足し、組織横断的に感染症診療・抗菌薬適正使用推進を行っている。2016年4月に薬剤耐性（AMR）対策アクションプランが発表され、抗菌薬に関する成果指標として2020年のセファロスポリン系・フルオロキノロン系・マクロライド系の経口抗菌薬使用量や静注抗菌薬使用量の削減目標が示された。当館の抗菌薬使用動向について調査し、現時点における成果指標の到達度について評価した。

【方法】調査期間は2013年4月から2018年3月の5年間とし、当館の入院患者における静注抗菌薬と経口抗菌薬について、Antimicrobial usage density (AUD/100 bed days)、Days of therapy (DOT/100 bed days)を調査した。

【結果】全静注抗菌薬のAUDは2013年度23.1から2017年度26.6と経時的に15%増加しており、DOTは2013年

度 24.1 から 2017 年度 23.3 とほぼ横ばいであった。全経口抗菌薬の AUD は 2013 年度 15.3 から 2017 年度 17.1 へ増加していた。そのうち第 3 世代セフェム系は 36.4%、マクロライド系は 20.2% の減少、フルオロキノロン系は 16.9% の増加を認めていた。

【考察】全静注抗菌薬の AUD は増加し DOT は横ばいで推移しており JACS の使用動向と同様な推移を認めていたが、カルバペネム系の使用量が増加しており ESBL 産生菌の増加や 1 日投与量の増加による影響が考えられた。経口抗菌薬の第 3 世代セフェム系やマクロライド系は術後感染予防抗菌薬としてクリニカルパスに含まれており見直しが必要であると思われた。また、抗真菌薬の使用割合も多く今後は Antifungal stewardship も考慮して抗菌薬適正使用を推進していく必要があると考えられた。

### 093. 急性期中病院における抗菌薬適正使用活動について

隅田 幸佑<sup>1,2</sup>, 由比 蘭 陽一<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 済生会福岡総合病院感染症内科

<sup>2</sup> 浜の町病院感染症内科

<sup>3</sup> 済生会福岡総合病院薬剤部

【背景】済生会福岡総合病院は福岡市にある急性期病院(病床 380 床)であり、カルバペネム系、広域ペニシリン系、抗 MRSA 抗菌薬の使用について届出制で運用している。2015 年 4 月から届出制抗菌薬の使用者に ICT が積極的に介入を行った。その活動(期間:2015 年 4 月~2018 年 3 月)について報告する。

【方法】届出抗菌薬の使用症例に対して週に 1 回のカンファレンスとラウンドを行った。適正培養の指導、抗菌薬の変更、投与量の変更などを適宜主治医へ連絡し、カルテ記載を行った。届出抗菌薬の使用症例数、AUD(antimicrobial usage density/1,000 bed days)を介入前と比較した。

【結果】カルバペネム系抗菌薬の使用症例数は 2012 年度からは各 3 年間 598 件、696 件、582 件であったが、2015 年度以降は 391 件、302 件、348 件と減少した。2012 年度から各 3 年間の AUD は 25.0、35.2、28.5 であったが、2015 年度以降は 19.2、14.7、17.5 と減少した。広域ペニシリン系抗菌薬(2014 年 4 月以降、届出開始)の使用症例数は 2014 年度以降 168 件、200 件、182 件、188 件とあまり変化はなく、AUD も 2014 年度以降 6.7、8.2、6.8、8.0 と変化はなかった。抗 MRSA 薬の使用症例数は 2012 年度からは各 3 年間 227 件、228 件、209 件であったが、2015 年度以降は 215 件、233 件、246 件と軽度増加した。2012 年度から各 3 年間の AUD は 11.9、12.0、10.6 であったが、2015 年度以降は 13.1、13.3、12.5 と軽度増加した。

【結論】届出抗菌薬使用者に対する ICT の介入はカルバペネム系抗菌薬の使用量を減少させることができ、有用であったと思われる。

### 095. 当院での AFS への取り組みから考える抗真菌薬の適正使用

河田 武志

国立病院機構岩国医療センター

【目的】感染症関連の 8 学会提言が 2017 年に提出され、AS の中で AFS への介入が重要な位置付として求められている。当院においても 2017 年 9 月より抗真菌薬適正使用マニュアル(以下、マニュアル)および介入のための Bundle の作成を開始し、採用注射抗真菌薬および内服 VRCZ(以下抗真菌薬)の介入・提案を全症例行う事とした。今回、マニュアル・Bundle の作成前後それぞれ半年間での、抗真菌薬使用の現状および介入・提案における使用方法の変化について検討する。

【方法】2015~2017 年の全検体と血培陽性における Candida の菌種ごとの検出率の確認および、マニュアル・Bundle 作成半年前(2017.3~8)、作成半年後(2017.9~2018.2)で調査を行うこととし、1. 確定菌種と注射抗真菌薬の合致率 2. Loading が必要な薬剤の実施率 3. 作成前後での Bundle 達成率 4. 調査対象抗真菌薬のコスト評価について検討した。

【結果】Candida の検出菌種は全検体(n=297)では albicans は 59%、Non-albicans は 41% であったが、血培陽性(n=19)ではそれぞれ 42%、58% と Non-albicans の割合が高かった。マニュアル作成前後において 1. 確定菌種における第一選択薬の注射抗真菌薬の合致率は L-AMB においては Aspergillus 感染症のみの使用であったが、MCFG においては Candida 感染症への合致率は 33% から 43% と増加していた。2. Loading 実施率は VRCZ では 50%→86%、F-FLCZ では 25%→100% へと向上していた。3. 用量・ステップダウン・菌種確認は各薬剤で達成率が向上していたが、眼科受診は達成できていなかった。4. コストについては症例への介入や経口へのスイッチ提案に伴い 7,538,101 円から 6,358,463 円と減少していた。

【考察】今回の効果目標としては使用量を減らすのが目的ではなく質を改善していくことである。今後は、より治療に即した Bundle の作成および院内での教育体制の充実、必要性のある場合は TDM による投与設計等から治療効果について検討する。

### 096. 脳神経外科病院入院患者の尿路感染症に対する薬剤師による Antimicrobial Stewardship (AS) の評価・検討

中田 諒

北海道科学大学薬学部

【目的】2010 年、我々は院内尿路感染症における薬剤師のグラム染色による起因菌の早期推定と抗菌薬処方支援の影響について本学会(第 58 回日本化学療法学会西日本支部総会)で報告した。2018 年 4 月より抗菌薬適正使用支援加算も新設され、AS への取り組みが広がる中、今回、

我々の施設での取り組みを再評価した。

【方法】2017年5月から12月までに中村記念南病院において、尿路感染症（UTI）を疑われ尿検体が提出された患者（以下グラム染色群）について、薬剤師のグラム染色による起菌推定と培養結果を比較した。また上記患者のうち尿路感染症のみに対し抗菌薬治療を実施した患者（以下2017年群）の臨床効果について2010年5月から12月までの期間内の同様の条件の患者データ（以下2010年群）と比較した。臨床効果については、体温、白血球数、CRP値の変化を評価した。

【結果】薬剤師による尿グラム染色の起菌推定の感度・特異度はともに80%程度であった。臨床効果は、2017年群（n=18）と2010年群（n=23）ともに治療経過とともに有効率の上昇がみられ、全ての治療期において2群に有意差は認められなかった。薬剤別処方頻度では、両群で有意差は認められなかったが、2010年群に最も処方頻度が高かったのはペニシリン系（45.7%）であったのに対し2017年群ではセフェム系（47.6%）が最も処方頻度が高かった。

【考察】薬剤師による尿グラム染色は、2017年においても起菌推定に必要な水準を保っていると考えられた。脳外科入院患者を対象としたため、意識レベルが悪く自覚症状を訴えることができない患者が多く、尿道カテーテルを留置している患者が94%（17/18）と多いことから、白血球数、CRP値を副次的指標として評価しており、臨床効果の解釈には注意が必要だが2010年から続く治療初期からの処方支援の臨床効果は概ね良好と考えられた。

### 099. ダプトマイシン高用量投与が有効であった複雑性MRSA菌血症の1例～ダプトマイシン血中濃度データを踏まえて～

阪本 有紀<sup>1,3</sup>, 山入 和志<sup>1,2</sup>, 安部 順子<sup>2</sup>,  
藤本 寛樹<sup>2</sup>, 井本 和紀<sup>1,2</sup>, 柴多 渉<sup>1,2</sup>, 並川 浩己<sup>1,2</sup>,  
吉井 直子<sup>1,2</sup>, 山田 康一<sup>1,2</sup>, 掛屋 弘<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>大阪市立大学医学部附属病院感染症内科

<sup>2</sup>大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

<sup>3</sup>大阪市立大学医学部附属病院卒後臨床研修センター

【背景】ダプトマイシン（DAP）はMRSA菌血症に対して、通常6 mg/kgでの使用が推奨されている。しかし、それでも持続する複雑性MRSA菌血症に対して10 mg/kgでの高用量投与が有効であったとの報告もある。DAPはTDMが不要とされ、DAPを高用量で投与を行った際にDAPの血中濃度を測定し有効性、安全性を検討した報告は少ない。

【症例】67歳男性。落葉状天疱瘡に対してステロイド加療中にMRSA菌血症と腸腰筋膿瘍を発症し、膿瘍ドレナージとバンコマイシン（VCM）→DAP→リネゾリド（LZD）の計6週間治療で軽快し、退院となった。退院13日後より発熱と背部痛が出現し、同日の血液培養からMRSAが再検出されたため再入院となった。造影CTで右腸腰筋膿

瘍の再増大を認め、胸椎MRIでTh7とTh10に化膿性脊椎炎が見られた。入院時よりLZDで治療を開始したが、第4病日の血液培養でもMRSAが再検出されたために第6病日よりDAP 8 mg/kg+リファンピシン（RFP）に変更した。しかし第9病日の血液培養でもMRSA持続陽性であったため、第10病日よりDAP 10 mg/kgに増量し、第15病日の血液培養で陰性化が確認された。経胸壁心臓超音波検査では、感染性心内膜炎を示唆する疣贅は認めなかった。また、第15病日よりSTを追加しDAPは投与量を維持した。それに伴い炎症反応と腰背部痛が改善し、第36病日の腹部造影CTでは右腸腰筋膿瘍の消失を認めた。第56病日にDAPを終了し、ミノマイシン（MINO）+RFP+ST内服に変更して第65病日に退院となった。退院後は症状の再燃なく経過した。

【考察】本症例ではDAP高用量投与が、持続する複雑性MRSA菌血症に有効であった。本症例では患者さんの同意を得たうえで、投与直前、投与直後、投与6時間後の3点採血を1セットとし、DAPの血中濃度を経過中に4セット測定を行った。複雑性MRSA菌血症に対するDAP高用量投与の有効性と安全性について、血中濃度推移シミュレーションデータをもとに評価したため報告する。

### 101. 高度救命救急センター・ICUにおける、鼻腔スクリーニングによる、MRSA保菌の疫学と、在室中のMRSA感染の予測

稲川 嵩紘, 大下 慎一郎, 山賀 聡之, 志馬 伸朗

広島大学大学院救急集中治療医学

【目的】広島大学病院高度救命救急センター・ICUでは、全入室患者に入室時と入室後1週間毎に鼻腔スワブでMRSAスクリーニングを施行している。この結果から、MRSAの疫学的調査、在室中のMRSA感染に対するMRSAスクリーニング検査の有用性について検討した。

【方法】期間：2017年6月1日から2018年3月31日。対象：全入室患者のうち、鼻腔スクリーニングが施行された患者。入室時MRSA非感染でスクリーニング陽性である患者をMRSA保菌者とした。そのうち、在室3日以上患者で、入室中のMRSA感染の調査を行った。

【結果】全入室患者は1,048名、入室時の鼻腔スクリーニングは887名に施行された。MRSAは64名（7.2%）で検出され、17名（26.6%）がCA-MRSAと考えられた。在室3日以上患者は567名（MRSA保菌者42名、非保菌者525名）であった。入室時MRSA保菌者のうち5名（11.9%）、非保菌者のうち8名（1.52%）が在室中のMRSA感染症を来した（ $p<.0001$ ）。入室時のMRSAの鼻腔スクリーニングは、在室中のMRSA感染に対し、感度38.5%、特異度93.3%、陽性的中率11.9%、陰性的中率98.5%の検査であり、保菌者の非保菌者に対するMRSA感染の相対リスクは7.81（95%CI：2.67～22.8）であった。また、入室後から感染を来すまでの複数回の鼻腔スクリーニングで、

一度でも結果がMRSA陽性となった患者51名(9.0%)で検討すると、在室中のMRSA感染に対し、感度53.8%、特異度92.1%、陽性的中率13.7%、陰性的中率98.8%の検査となり、保菌者の非保菌者に対するMRSA感染の相対リスクは11.8(95%CI:4.1~33.9)となった。

【結論】入室患者の7.2%がMRSA保菌者であった。MRSAの保菌者は非保菌者に比べ、在室中のMRSA感染のリスクが有意に高かった。繰り返しスクリーニングを行うことは、MRSA感染のリスクをより正確に推定でき、MRSA感染のリスク評価に有用である。

### 110. NMC-A産生株の調節遺伝子が関わる高度耐性機構の解明

中野 竜一<sup>1</sup>, 山田 友紀<sup>2</sup>, 中野 章代<sup>1</sup>, 鈴木 由希<sup>1</sup>, 諏訪部 章<sup>2,3</sup>, 矢野 寿一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>奈良県立医科大学微生物感染症学講座

<sup>2</sup>岩手医科大学附属病院中央臨床検査部

<sup>3</sup>岩手医科大学医学部臨床検査医学講座

【目的】カルバペネム耐性腸内細菌科の主因となるカルバペネマーゼは、様々な酵素に分類される。IMP型やNDM型などその多くがインテグロンや挿入配列により発現量が促進されるが、NMC-Aは調節遺伝子による誘導機構で調節されている。我々は報告例の少ないNMC-A産生株について、調節遺伝子(*nmcR*, *ampD*)の変異に伴って高度耐性化するメカニズムを解析した。

【方法】NMC-A産生 *Enterobacter ludwigii* (*E. cloacae* complex) NR1491にAmpR遺伝子(NmcRと同じLysR Familyタンパク)の共存株を作製した。対象遺伝子は *E. cloacae* 由来野生型AmpRとその変異型AmpR、変異型AmpRを伴うプラスミド性AmpC β-ラクタマーゼCFE-1とした。またNR1491の変異株として、第三世代セファロスポリン(3GC)の薬剤ディスクの阻止円内に発育が認められた菌株を選択した。これら変異株の調節遺伝子における変異の有無を遺伝子解析により確認した。以上より作製した菌株に対し、薬剤感受性ならびに酵素の産生性を測定した。

【結果】*E. ludwigii* NR1491はセファマイシンやカルバペネムなどに耐性を示したが、3GCには感性を示した。一方変異型AmpRとCFE-1の共存株では、この3GCにも耐性を示し、酵素産生量の上昇が認められた。NR1491の変異株についても同様に、いずれも3GCに耐性を示し、酵素産生量の上昇も認められた。遺伝子解析の結果、NmcR変異体は得られず、全てAmpDに変異が認められた。

【考察】NMC-A産生株の高度耐性化の可能性について、調節遺伝子(*nmcR*, *ampD*)による発現誘導の関わりから明らかにした。変異型AmpRによりMICが上昇したことから、変異型NmcRは同様に高度耐性化になり得ると推測された。しかし変異株作製実験を行ったところNmcR変異株は検出されず、いずれもAmpD変異株であった。この変異株は容易に作製可能であり、臨床現場における抗菌

薬使用により出現する可能性が推測された。

非学会員共同研究者：成田和也

### 113. 緑膿菌のマクロライド感受性に及ぼす新規化合物の影響

村上 圭史<sup>1</sup>, 天羽 崇<sup>1</sup>, 狩山 玲子<sup>2,3</sup>, 公文 裕巳<sup>3</sup>, 藤猪 英樹<sup>1</sup>

<sup>1</sup>徳島大学医歯薬学研究部口腔微生物学

<sup>2</sup>岡山学院大学人間生活学部食物栄養学科

<sup>3</sup>岡山大学医歯薬学総合研究科泌尿器病態学

【目的】バイオフィームなどに起因する慢性緑膿菌感染症に対し、緑膿菌に対しほとんど抗菌活性をもたないアジスロマイシン(AZM)やクラリスロマイシン(CAM)が、病原因子の発現を抑制したり、宿主の免疫能を高めたりすることから、臨床上有効であることが知られている。我々はこれまでに、緑膿菌に対し、抗菌活性をもたないものの、ピアペネムなどの殺菌効果を高めることができる新規化合物について報告してきた。今回、この新規化合物の、AZMとCAMに対する効果について検討を行った。

【方法と結果】緑膿菌PAO1株に対し、AZM、CAMと新規化合物との併用において、最小発育濃度(MIC)にほとんど変化は認められなかった。次に浮遊菌における殺菌試験を行ったところ、256 μg/mlのAZMを単独使用した場合と比較し、新規化合物と併用することにより、薬剤添加10時間後の生存率は大きく減少していた。CAMにおいても同様の効果が確認された。さらに、ペグバイオフィームを用いた、バイオフィーム形成菌に対する殺菌試験を行ったところ、AZMにおいては、新規化合物との併用により、殺菌効果が著しく上昇していた。

【結論】これらの結果から、新規化合物は、緑膿菌に対するAZM、CAMの殺菌効果を顕著に高めることが見出された。この新規化合物は、今後、慢性緑膿菌感染症において新たな治療薬の開発につながることを期待される。

### 121. メチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌(MRCNS)による血流感染に対するテイコプラニン(TEIC)の治療成績

山田 久美子<sup>1</sup>, 竹末 芳生<sup>2</sup>, 和田 恭直<sup>1</sup>, 稲村 昌輝<sup>1</sup>, 山崎 敦子<sup>1</sup>, 中嶋 一彦<sup>2</sup>, 一木 薫<sup>2</sup>, 植田 貴史<sup>2</sup>, 石川 かおり<sup>2</sup>, 井垣 歩<sup>1</sup>, 小柴 賢洋<sup>3</sup>

<sup>1</sup>兵庫医科大学病院臨床検査技術部

<sup>2</sup>兵庫医科大学病院感染制御部

<sup>3</sup>兵庫医科大学病院臨床検査医学

【背景】血液検体のグラム染色で、ブドウ球菌が疑われた場合、原因菌は黄色ブドウ球菌か、CNSの可能性があり、通常エンピリック治療としてメチシリン感受性菌を狙ったセファゾリンと、メチシリン耐性菌を狙ったグリコペチド系薬の併用投与が行われる。腎機能低下症例では後者においてTEICが選択されることがあるが、MRCNS

に対する抗菌活性がバンコマイシン (VCM) より劣るとの報告がある。今回 MRCNS による血流感染に対する TEIC の臨床効果について検討した。

【方法】2015 年から 2017 年の 3 年間に、血液培養検体においてグラム染色でブドウ球菌疑いと判定され、同定で CNS が複数セットで陽性であった症例を対象とした。耐性に関しては EUCAST の break point (8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を採用した。

【結果】MRCNS は 70 例で検出され、TEIC 使用は 40 例であった。血管内留置カテーテル関連性血流感染は 30 例(皮下留置ポート 3 例)で、29 例で抜去が行われた。TEIC による臨床効果は 37/40 例 (92.5%) に認められ、最小発育阻止濃度 (MIC) は  $\geq 8 \mu\text{g}/\text{mL}$  が 10 例 (耐性率 25%) であり、感受性分布は VCM と比較し 2~3 管で不良であった。耐性株検出 10 症例の有効率は 80% であり、感性株検出例は 97% であった。効果不良 3 例中、耐性株が 2 例で検出された。全例血液培養採取時にカテーテルは抜去されており、daptomycin に変更された。トラフ値は各々 19.5, 27.2, 12.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、低トラフ値例では TEIC 使用中に再度 CNS が血液培養から検出された。

【結論】MRCNS に対する TEIC の in vitro 抗菌活性は不良であることが示された。しかし CNS による血流感染では、カテーテル抜去のみでも臨床経過良好の可能性もあり、MRCNS に対する TEIC の適応の有無に関してはさらに症例を加え検討が必要である。

## 126. ESBL 産生菌による菌血症の臨床的検討

三田 淑恵<sup>1</sup>, 重村 克巳<sup>1,2,3</sup>, 大澤 佳代<sup>2,3</sup>,  
宇田 篤史<sup>3,4</sup>, 北川 孝一<sup>2</sup>, 佐藤 小春<sup>2</sup>, 小瀧 将裕<sup>2</sup>,  
時松 一成<sup>3</sup>, 荒川 創一<sup>5</sup>, 中野 雄造<sup>1</sup>, 藤澤 正人<sup>1</sup>

<sup>1</sup>神戸大学病院医学研究科腎泌尿器科分野

<sup>2</sup>神戸大学大学院保健学研究科

<sup>3</sup>神戸大学医学部附属病院感染制御部

<sup>4</sup>神戸大学医学部附属病院薬剤部

<sup>5</sup>三田市民病院

【目的】ESBL 産生菌による菌血症は臨床治療に難渋することも少なくない。海外では ESBL 菌血症による死亡の危険因子が報告されているが、わが国では詳細な検討はまだ十分とは言えない。そこで、本研究では、大学病院において ESBL 産生菌による菌血症患者の死亡危険因子ならびに初期治療抗菌薬と危険因子とを後ろ向き研究で解析した。

【方法】2011 年から 2015 年までの 5 年間に、ESBL 産生菌による菌血症を発症した患者を対象に危険因子となり得る患者背景および治療経過、初期治療抗菌薬などについて後ろ向きに調査を行い、軽快群と死亡群の比較を行った。

【結果】対象 101 例のうち年齢中央値は 73 歳 (8~94 歳) であった。ESBL 産生菌は *Escherichia coli* (91 例 : 90.1%), *Klebsiella pneumoniae* (8 例 : 7.9%), *K. oxytoca* (2 例 : 2.0%)

の順に多かった。死亡群は 7 例 (6.9%) であり、年齢、基礎疾患、入院期間、合併症、医療デバイスの有無、薬剤耐性など 21 項目を検討した結果、循環器疾患の合併、ショック、ICU 入院歴、人工呼吸器の使用および尿路カテーテルの使用が死亡群でそれぞれ有意に高かった (循環器疾患の合併 :  $p < 0.022$ ; ショック :  $p = 0.044$ ; ICU 入院歴 :  $p < 0.001$ ; 人工呼吸器の使用 :  $p = 0.002$ ; 尿路カテーテルの使用 :  $p = 0.047$ )。また、初期治療抗菌薬と危険因子の関連では、Meropenem 投与群で beta-lactam 剤の血液培養陽性前 90 日以内の投与歴が有意な相関を示した ( $p < 0.017$ )。

【考察】循環器疾患の合併、ショック、ICU 入院歴、人工呼吸器の使用および尿路カテーテルの使用が ESBL 産生菌による菌血症における死亡の危険因子となりうることを示唆された。今後はさらに症例数を増やして検討を行ってきたい。

## 129. 当院における侵襲性リステリア症の臨床的検討

大森 慶太郎<sup>1</sup>, 笠原 敬<sup>1</sup>, 酒井 勇紀<sup>1</sup>, 山口 尚希<sup>1</sup>,  
吉原 真吾<sup>1</sup>, 平位 暢康<sup>1</sup>, 西村 知子<sup>1</sup>, 小川 吉彦<sup>1</sup>,  
小川 拓<sup>1</sup>, 古西 満<sup>1,2</sup>, 三笠 桂一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>奈良県立医科大学感染症センター

<sup>2</sup>奈良県立医科大学健康管理センター

【目的】リステリア症は *Listeria monocytogenes* による感染症で、細胞性免疫低下、担癌患者、高齢者、新生児などがリスク因子となり、髄膜炎や菌血症などの重症感染症の原因となる。遭遇する頻度は低い疾患であることから、その臨床像についてまとまった報告は少ない。今回、当院で過去 11 年間に経験した侵襲性リステリア症について検討することにした。

【方法】2007 年から 2018 年 6 月までに当院で無菌検体から *Listeria monocytogenes* を検出した症例を対象に後方視的に解析を行った。

【結果】対象患者は 9 例で、内訳は男性 5 例/女性 4 例、年齢の中央値 72 歳 (範囲 59~87 歳)、検出検体は、血液 8 件/髄液 3 件/腹水 1 件であった。診断名は、髄膜炎 3 例、髄膜脳炎 1 例、菌血症 3 例、鼠径ヘルニア陥頓による大網脂肪織炎 1 例、肝膿瘍 1 例であった。背景因子として、ステロイドなどの免疫抑制薬使用者が 6 例で、悪性リンパ腫に対する化学療法中が 1 例であった。プロトンポンプインヒビター内服者が 5 例おり、貧血に対し複数回の輸血歴があるものが 1 例であった。治療は 8 例で行われ、うち 7 例はアンピシリンあるいはカルバペネム薬の単剤で治療され、髄膜脳炎の 1 例は左記にゲンタマイシンを併用して行われた。予後は、抗菌薬治療が行われず死亡した症例が 1 例あったが、治療が行われた 8 例は全例治癒退院した。治療期間の中央値は、髄膜炎・髄膜脳炎症例で 27 日、非髄膜炎症例で 15 日だった。

【結語】侵襲性リステリア症のリスク因子として、免疫

抑制状態のほかに、プロトンポンプインヒビターや鉄過剰症を挙げる報告があり文献的考察を加えて発表する。

### 138. 難治性皮膚・軟部組織感染症に対する抗菌化学療法に積極的に介入し、治療を完遂できた5例

宮原 誠二

公立神崎総合病院麻酔科

【症例1】71歳女性、左大転子部褥瘡の悪化で入院。CEZを投与されていたが状況が改善せず、組織片の培養提出を依頼した。緑膿菌とPrevotellaが検出され、抗菌薬をCPFXとCFPMに変更し病状が好転した。歯肉炎が高度で菌の侵入門戸と疑われた。

【症例2】62歳男性、左下腿蜂窩織炎を発症し入院。血液培養で化膿性連鎖球菌が検出されたが、CEZ+PIPCが不適切な投与量で使用されていた。PC-G+CLDMへの変更を助言し、その後の経過は局所の小切開排膿を要した程度で順調に回復した。

【症例3】55歳男性、誘因なく大腿部化膿性炎症を発症し入院、CTにて大腿四頭筋内膿瘍と大腿骨骨髓炎と診断、全麻下に病巣搔爬を行った。齶菌著明で口腔内嫌気性菌感染も疑われ、膿汁と骨髄組織を嫌気培養に提出しAB-PC/SBに変更した。StreptococcusConstellatusが検出された。

【症例4】47歳男性、大腿骨粉碎骨折後偽関節で入院。EnterococcusFecalisが病巣組織から検出され、VCMの長期投与を行い退院した。その2年後に骨癒合不全で再入院した際には肉芽組織よりCNSが検出されCEZを投与したが、鎮静化にAMKの併用を要した。S/T合剤の長期内服を行い、治癒した。

【症例5】71歳男性、山中での作業後に2か所の結節を伴う発赤腫脹が前腕部に出現し、入院。罹患部の特異な形状から結節培養提出を依頼、Nocardiaが検出された。Minocyclineを点滴と内服で合計10週間投与し完治した。

【考察】骨軟部組織V感染症では膿瘍形成が無い場合には、血液以外の検体が提出し難く、CEZのempiric治療が行われることが多い。我々は手術麻酔のみならず、PICC挿入や周術期循環呼吸管理等、当該科担当医の不得手な分野について積極的に対応し良好な関係構築に努めており、その結果として検体提出の依頼や抗菌薬に関する助言も積極的にに行っている。患者の利益のみならず抗菌薬の適正使用にも寄与できている。

### 139. Famciclovir (FCV) の再発型単純疱疹患者に対する早期短期治療（1日治療）の有用性の検討【第III相臨床試験】

安元 慎一郎

安元ひふ科クリニック

再発型単純疱疹治療の第一選択は経口抗ヘルペスウイルス薬であり、海外では再発の前駆症状発現後、直ちに経口

抗ヘルペスウイルス薬を服用する早期短期治療が標準となっているが、本邦では早期短期治療は確立していない。今回、直近1年間で3回以上の再発歴を有する単純疱疹（口唇・性器ヘルペス）患者を対象に、FCVを1回1,000 mg（250 mg錠×4）、1日2回1日間投与する早期短期治療の有用性を検討した。その結果、主要評価項目である病変部位が治癒するまでの時間の中央値は、FCV群4.7日、プラセボ群5.7日であり、プラセボ群に対する本剤のハザード比（95%信頼区間）およびp値は、1.33（1.08~1.64）、 $p=0.008$ であった。病型別では、中央値の差は再発型口唇ヘルペスおよび性器ヘルペスでそれぞれ-0.71日および-2.07日であり、いずれの病型に対してもFCVが治癒までの時間を短縮した。副次評価項目のうち、ウイルス消失までの時間および完全痂皮化までの時間におけるプラセボ群に対するFCV群のハザード比は、それぞれ1.36および1.35であり、FCVはウイルス消失までの時間および完全痂皮化までの時間を有意に短縮した（それぞれ $p=0.042$ 、 $p=0.004$ ）。FCVは疼痛消失までの時間は短縮したが、その差は有意ではなかった（ $p=0.088$ ）。前駆症状消失までの時間については、群間差はなかった。有害事象の発現率は、FCV群で19.0%、プラセボ群で11.6%であり、FCV群でやや高かった。有害事象の重症度は全て軽度であり、重篤な有害事象は発現しなかった。治験薬との因果関係が否定できない副作用の発現率は、FCV群5.3%、プラセボ群1.5%であり、重篤な副作用は認められなかった。FCVの早期短期治療は、プラセボと比較し治癒までの日数を有意に短縮した。また既存の5日間治療よりも投与回数が少なく、利便性の向上が期待できることから、本邦においても再発型単純疱疹の新たな治療選択肢となり得ると考えられた。

### 160. 三田市民病院における大腸菌のLVFX耐性率、ESBL検出率と入院時注射用抗菌薬使用量との関係について

岡本 和久<sup>1</sup>、荒川 創一<sup>2</sup>

<sup>1</sup>三田市民病院薬剤科

<sup>2</sup>三田市民病院診療部

【目的】三田市民病院における大腸菌のLVFX耐性率、ESBL検出率の推移と、入院時に使用した注射用抗菌薬使用量との関係を明らかにする。

【方法】2015年1月~2017年12月の入院患者より分離された大腸菌（487株）のLVFX耐性率、ならびに大腸菌からのESBL検出率を、全検体から分離されたものと、尿（一部性器分泌物）検体から分離されたもの（252株）別に、6か月毎に集計した。抗菌薬使用量は同期間の入院患者に使用した注射薬（第3世代セフェム：CTRX、CAZ、SBT/CPZ、キノロン：LVFX、CPFX）について、AUD、DOT、AUD/DOTを同様に集計した。

【結果】大腸菌のLVFX耐性率及びESBL検出率は、全

検体で 35.1% 及び 20.7% であり、尿検体では 42.1% 及び 28.2% と高かったが、いずれも両検体間で有意差はみられなかった。LVFX 耐性率は全検体、尿検体とも、ESBL 検出率は全検体で、すべての抗菌薬使用量と有意な相関関係を認めなかったが、尿検体の ESBL 検出率において LVFX の AUD (R=0.855, P=0.030), LVFX の DOT (R=0.841, P=0.036), CAZ の AUD/DOT (R=-0.884, P=0.019) と有意な相関関係を認めた。

【考察】大腸菌の LVFX 耐性率は、キノロン使用量と相関するとの報告があるが、本検討ではそれは認められなかった。本検討ではキノロン耐性化因子とされている入院歴や抗菌薬使用歴等を考慮していないことが結果に影響した可能性がある。尿検体分離の大腸菌における ESBL 検出率が、注射用 LVFX および CAZ の使用量と有意な相関を認めたことから、腎排泄型抗菌薬の使用が、尿中の耐性菌選択リスクを上昇させる可能性が示唆された。今回は経口キノロンや、経口 3 世代セフェムの外来処方について検討しておらず、今後はこれらを含め、さらに抗菌薬耐性と抗菌薬使用量との関係性を明らかにしたい。それらの結果を、抗菌薬適正使用の促進と薬剤耐性化の抑制に結び付けていきたいと考えている。

## 161. 全自動細菌検査装置ライサス S4 の迅速モードの有用性に関する検討

上田 舞衣子<sup>1,2,3</sup>, 村谷 哲郎<sup>1,2,3</sup>, 朔 晴久<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>ひびき AMR 研究会

<sup>2</sup>ひびき臨床微生物研究会

<sup>3</sup>(株) キューリン

<sup>4</sup>愛信会小倉到津病院

【背景および目的】質量分析機の登場により、菌種の同定は格段に速くなり、感染症治療に大きく貢献している。同定結果により、治療薬を決定できる菌種も多数あるが、耐性菌の出現増加により、感受性結果まで確認が必要な菌種も増えている。また、耐性菌抑制の観点から安易に広域抗菌薬を選択しない、早期に de-escalation を実施するためには、薬剤感受性結果の早期報告は重要である。ライサス S4 (日水製薬) には接種菌量を 10 倍にし、感受性結果を早期に報告する迅速モードが存在する。この迅速モードの有用性について耐性菌が問題となっている菌種を中心に検討している。ここでは、*Staphylococcus aureus* について報告する。

【材料と方法】2018 年 3 月に 27 施設 49 名の患者から分離された *S. aureus* 49 株を用いた。全株 *mecA* 遺伝子の有無を PCR にて確認した株を使用した。これらの株は、全株寒天平板希釈法 (AD), ライサス通常モード (Normal), 迅速モード (Rapid) の 3 種類の感受性測定を行った。*S. aureus* はライサス RSMP3 パネルを用いた。

【結果】*mecA* 陽性 26 株に対する MIPIC の MIC 分布は AD 8~>256 µg/ml, Normal>2, Rapid>2 であり、*mecA*

陰性 23 株では AD 0.25~2 µg/ml, Normal≤0.25~2, Rapid 0.5~>2 µg/ml であり、Rapid で 2 株 *mecA* 陰性株が MRSA と判定された。判定時間は MRSA は Normal 6.63 hr, Rapid 5.11 hr, MSSA では Normal 24 hr, Rapid 4.33 hr であった。CFX の判定時間は MRSA で Normal 6.49 hr, Rapid 6.40 hr, MSSA で Normal 18 hr, Rapid 5.98 hr であった。LVFX, LZD については、MIC はほぼ一致しており、判定時間は LZD normal 18 hr, Rapid 12.3 hr, LVFX normal 12.3 hr, rapid 4.18 hr であった。

【考察】Rapid で測定すると結果判明までの時間を大幅に短縮できる組み合わせが存在した。特に MSSA 判定、LZD および LVFX の判定時間は normal と比較して rapid で明らかに早く、有用であると考えられた。

## 162. *Aspergillus fumigatus* 臨床分離株の抗真菌薬感受性の経年推移とその臨床的解釈

高園 貴弘<sup>1,2</sup>, 伊藤 裕也<sup>1</sup>, 田代 将人<sup>2</sup>, 西條 知見<sup>1</sup>, 山本 和子<sup>1</sup>, 今村 圭文<sup>1</sup>, 宮崎 泰可<sup>1</sup>, 泉川 公一<sup>2</sup>, 柳原 克紀<sup>3</sup>, 迎 寛<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院第二内科 (呼吸器内科)

<sup>2</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

<sup>3</sup>長崎大学医学部臨床検査医学

【背景と目的】近年、世界的なアゾール耐性 *fumigatus* の増加が報告されており、特にオランダ、フランスなどでは耐性率は 20% を超えるとの報告もある一方で、わが国では、極端な増加傾向はみられていないとされる。耐性株はその発生機序から、抗真菌剤を含む農薬の影響下で耐性を獲得したと考えられる環境由来株と、主に慢性肺アスペルギルス症例の患者体内での長期間の抗真菌薬曝露下で獲得された患者由来株に大別され、現時点では我が国における耐性株のほとんどが後者であると考えられている。本研究は、アゾール耐性を含む抗真菌薬耐性 *A. fumigatus* 分離率の現状を調査することが目的である。

【方法】当科で 1996 年から 2017 年までに得られた *A. fumigatus* 分離株 425 株について MIC 測定 (CLSI38-A2) し分析を行った。

【結果】同一症例から繰り返し得られ、同一 MIC を示した 166 株は重複を避けるため除外し、259 株について検討を行った。ITCZ 耐性、VRCZ 耐性 (MIC≥4 µg/ml) を示した株はそれぞれ 19 株 (7.3%), 13 株 (5.0%) であり、両者に耐性を示す株は 8 株 (3.1%) であった。1996 年以降を 5 年区切りで ITCZ もしくは VRCZ 耐性率の推移をみると、37.5, 8.2, 12.5, 2.1, 6.8% と近年は低下傾向を示していた。また、AMPH-B に耐性 (MIC≥4 µg/ml) を示す株はなく、MCFG に耐性 (MEC>16 µg/ml) を示した株は 3 株 (1.2%) であった。

【考察】我が国では、2005 年以前は、経口のアスペルギルス症治療薬は ITCZ カプセルしか使用できなかったが、2005 年から VRCZ, 2006 年から ITCZ 溶解液が上市され、

特に VRCZ は第一選択薬として使用されるようになった。患者由来のアゾール耐性真菌の減少傾向に関しては、臨床で使用される抗真菌薬のバイオアベイラビリティや、薬剤濃度モニタリングによる適正使用などが貢献している可能性がある。

### 168. 急性骨髄性白血病患者における遷延するインフルエンザ A 感染に対してパロキサビルマルボキシルが奏効した一例

柴多 渉<sup>1,2</sup>, 井本 和紀<sup>1,2</sup>, 山入 和志<sup>1,2</sup>, 並川 浩己<sup>1</sup>, 吉井 直子<sup>1,2</sup>, 山田 康一<sup>1,2</sup>, 掛屋 弘<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>大阪市立大学医学研究科臨床感染制御学

<sup>2</sup>大阪市立大学医学部附属病院感染制御学

【症例】40 代男性

【主訴】発熱、咽頭痛

【現病歴】AML 再発に対する再移植目的に血液内科へ入院となった。入院日に咽頭痛・微熱を認め、迅速検査でインフルエンザ A が陽性。ペラミビルによる加療を開始するとともに、再移植を目標に化学療法を開始した。造血幹細胞移植後患者であり症状も持続したため、ペラミビル投与が継続されたが、16 日間投与の時点でも抗原陽性であり当科からも支援を開始した。RT-PCR 法でもインフルエンザ A が陽性であり、持続感染と判断。ノイラミニダーゼ阻害薬 (NA 阻害薬) 継続投与に反応不良であること、末梢血は芽球に占拠されており高度の免疫抑制状態にあることから、パロキサビル マルボキシル (パロキサビル) の投与を開始した。投与 2 日後より解熱が得られ咽頭痛も消失。投与 5 日目の時点でも抗原陽性であったが症状の経過から有効と判断、半減期を考慮して投与 6 日目にパロキサビルの再投与を行った。原疾患の経過は不良で免疫不全の状態であったが、8 日目以降は抗原陰性が持続し、治癒が得られた。

【考察】血液悪性腫瘍患者など高度の免疫抑制状態にある患者においては、インフルエンザの治療期間の延長が必要となったり、感染が遷延する例も報告されている。パロキサビルは従来の NA 阻害薬とは異なりウイルスの増殖過程に直接作用する新規薬剤であり、本症例の様に高度の免疫抑制状態にある症例においても効果を期待できる可能性がある。また、本症例ではウイルスの解析により NA タンパク変異が確認され、長期の NA 阻害薬曝露の影響も示唆された。当日は若干の文献的考察を加え報告する。非学会員共同研究者：岡田恵代、藤田朋子、原田尚憲、日野雅之

### 179. 中国五県における CRE 疫学調査と CPE 分布解析

櫻山 誠也<sup>1,2,4,5</sup>, 原 稔典<sup>1,2,4,5</sup>, 田寺 加代子<sup>1,2,4,5</sup>, 池田 光泰<sup>3,4,5</sup>, 鹿山 鎮男<sup>4,5,6</sup>, 小野寺 一<sup>1,2,4</sup>, 横崎 典哉<sup>2,4</sup>, 菅井 基行<sup>4,5,6</sup>

<sup>1</sup>広島大学病院診療支援部感染症検査部門

<sup>2</sup>広島大学病院検査部

<sup>3</sup>広島総合病院臨床研究検査科

<sup>4</sup>広島大学院内感染症プロジェクト研究センター

<sup>5</sup>広島大学大学院医歯薬保健学総合研究科細菌学

<sup>6</sup>国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

【目的】中国五県における CRE 検出状況を調査するとともに、カルバペネマーゼ保有状況を明らかにする。

【対象と方法】中国地区 79 施設の協力により CRE 検出状況の把握とカルバペネマーゼ遺伝子解析を行った。期間は 2015~2017 年 (1~10 月) 薬剤感受性実施株数、および JANIS 判定基準での CRE 検出株数を調査した。また、2015 年以降、各施設で保存された CRE 株の提供により mCIM-test と Multiplex PCR によるカルバペネマーゼ遺伝子解析を行った。

【結果】全県における入外別 CRE 検出率は、入院 0.85%、外来 0.30% で、経年的に入院 0.91, 0.85, 0.78%, 外来 0.33, 0.25, 0.32% と推移した。菌種別 CRE 率では、*E. aerogenes* 8.23%, *E. cloacae* 3.29% と高率であった。収集株は 312 株で、菌種別では、*K. pneumoniae* 77 株、*E. cloacae* 73 株、*E. aerogenes* 70 株、*E. coli* 45 株と、4 菌種で 85% を占めた。312 株の mCIM-test は 96 株 (30%) 陽性で、遺伝子解析による CPE と 100% 一致した。96 株の遺伝子型は、IMP-6 48 株、IMP-1 40 株と多く検出され、最も多い CPE は岡山県で認めた IMP-1 *K. pneumoniae*、続いて広島県で認めた IMP-6 *E. coli* であった。また、*E. cloacae* IMP 型を岡山県 3 施設と山口県 1 施設で認めた。

【結語】入院患者 CRE 検出は 2015 年より減少傾向にあり、検出菌は *Enterobacter* 属が多くを占めた。CPE は IMP-1 および 6 型が 92% を占め、分布には地域性が見られた。海外輸入例を含め動向に注意が必要であり、施設に留まらない組織的活動が重要であると考えられる。

非学会員共同研究者：板羽秀之、河口 豊、藤原弘光、藤本孝子、入江由美、馬庭恭平、森下奨太 (中国地区薬剤耐性 WG)

### 183. 北部九州・山口地区で分離された *Serratia marcescens* の薬剤感受性

川上 洋子<sup>1,2,3</sup>, 村谷 哲郎<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>国立病院機構熊本再春荘病院臨床検査科

<sup>2</sup>ひびき臨床微生物研究会

<sup>3</sup>ひびき AMR 研究会

<sup>4</sup>(株) キューリン

【目的】*S. marcescens* は日和見感染菌として、各種感染

症の起炎菌となりうる。また、消毒剤に抵抗性を示す場合も報告されており、病院感染の原因菌としても重要な菌である。腸内細菌科の菌種の中では各種抗菌薬に耐性を示す株が多いと認識されている菌種であるが、近年感受性が回復している傾向を認める。ひびき臨床微生物研究会共同研究として実施した北部九州・山口地区の *S. marcescens* の各種抗菌薬に対する感受性について報告する。

【材料および方法】毎年4~6月を菌株収集期間とし、この期間中の連続した4週間を原則とした。今回は2008~2017年に臨床材料より分離された株を対象とした。薬剤感受性は21薬剤について寒天平板希釈法で実施した。

【結果】期間中に130施設から1,199株が収集され、内訳は入院患者由来株815株、外来患者由来株384株であった。検査材料別内訳は、呼吸器61.3%、尿25.5%、耳漏を含む膿9.5%の順であり、血液由来株は0.75%であった。CTRX, CAZ, CPR, AZTの感受性率は、63.7, 92.5, 97.3, 88.7%であった。IPM, MEPMは94.2, 99.0%, LVFX, GM, AMK, STの感受性率は、75.6, 98.7, 99.3, 93.3%であった。1,199株中、MEPMのMIC $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ を示したものは12株(1.0%)、IPM $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ かつCMZ $\geq 64$   $\mu\text{g/ml}$ を示したものは28株(2.3%)であった。CREの基準を満たした株は29株(2.4%)であった。IMP-1産生株が10年間で11株分離され、すべてMEPM耐性であり、CREの基準を満たす株であった。

【考察】CREの基準を満たす株は2.4%であり、CPEは0.55%にとどまった。以前はメトロ $\beta$ -lactamase産生株は4%前後と報告されていたことと比較すると大幅に減少している。キノロン耐性株については、*E. coli*ではすでに40%超との報告も存在するが、24.4%であり、*E. coli*と比較して耐性率が低くなっていることが示された。

## 187. 神戸大学医学部附属病院における尿中分離菌・薬剤感受性成績の年次推移

中野 雄造<sup>1</sup>, 重村 克巳<sup>1</sup>, 小池 千裕<sup>2</sup>, 楠木 まり<sup>2</sup>, 藤澤 正人<sup>1</sup>

<sup>1</sup>神戸大学医学部腎泌尿器科

<sup>2</sup>神戸大学医学部感染制御部

【目的】神戸大学医学部附属病院にて尿中より分離された細菌の分離頻度、主要分離菌の薬剤感受性ならびにこれらの年次推移について2017年度を中心に解析した。

【対象と方法】神戸大学医学部附属病院において2013年から2017年までの5年間に尿路感染症(UTI)にて尿中より $10^4$  cfu/ml以上の菌数を示した尿中分離菌株を対象とした。これら分離菌につき泌尿器科外来、入院、ならびに他科入院に分類し、各菌種分離頻度、および主要分離菌の薬剤感受性の年次推移を検討した。ただし、同一患者について同じ感染エピソードでの同一菌種の重複は避けて集計し、薬剤感受性試験は液体微量希釈法を用いた。

【結果】2017年度の尿中分離菌株のうち泌尿器科外来で

268株、泌尿器科入院で203株および他科入院では960株認められた。各菌種の分離頻度は、ほぼ例年どおりであり、高頻度順に*E. coli*、次いで*E. faecalis*が分離されていた。また、*E. coli*における薬剤感受性率は、全体的に比較的良好であったが、LVFX耐性菌は58%とやや増加していた。一方、ESBL産生大腸菌は22%と例年どおりであった。

【考察】*E. coli*が高頻度に分離されていたが、LVFXの感受性が低下しており、使用頻度の高い泌尿器科外来においての適正使用について再検討する必要があると思われる。

## 188. 2015年から2017年における神戸と台湾における尿路感染症の国際間比較

西本 健人<sup>2</sup>, 重村 克巳<sup>1,2</sup>, 佐藤 小春<sup>2</sup>, 北川 孝一<sup>3</sup>, 山道 深<sup>4</sup>, 中野 雄造<sup>1</sup>, 藤澤 正人<sup>1</sup>

<sup>1</sup>神戸大学大学院医学研究科腎泌尿器科学分野

<sup>2</sup>神戸大学大学院保健学研究科

<sup>3</sup>神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科

<sup>4</sup>原泌尿器科病院泌尿器科

【目的】尿路感染症は主要な感染症の1つで、近年薬剤耐性株の増加が問題になっている。国内での原因菌や薬剤感受性の比較は行われているが、国際間での比較はあまりされていない。そこで、神戸と台北において上記の比較を行った。

【方法】日本では神戸大学附属病院、台湾では雙和病院、万芳病院、台北医学大学病院で2015~2017年に尿路感染症および尿路感染症疑いの患者の尿検体から分離された細菌について、分離菌および薬剤感受性、薬剤耐性菌の比較検討を行った。

【結果】調査期間における分離菌は両国とも*Escherichia coli*が最も多く、神戸では原因菌の25.7%から26.4%、台北で37.9%から45.1%を占めた。2番目に多い分離菌は神戸では*Enterococcus faecalis*、台北では*Klebsiella pneumoniae*であった。薬剤感受性に関しては、2015年に神戸で分離された*E. coli*のLevofloxacin(LVFX)、Ciprofloxacin(CPFX)の薬剤感受性率がそれぞれ67.0%、66.3%であったが、2017年にはLVFXが52.9%、CPFXが52.2%まで低下した。台北においても2016年にはLVFX、CPFXの薬剤感受性率がそれぞれ72.9%、72.0%であったが、2017年にそれぞれ62.9%、62.1%まで低下した。台北の*K. pneumoniae*の薬剤感受性率は全体的に神戸より低かった。薬剤耐性菌については、Extended spectrum beta-lactamase(ESBL)産生*E. coli*は神戸では3年間で分離された*E. coli*の20%から25%であった。台北では2015年のESBL産生*E. coli*の割合は14%であったが、2016年には26.8%まで増加した。また、神戸におけるESBL産生*K. pneumoniae*の割合は3年間を通して15%未満であったが、台北では毎年20%以上であり、2016年には40%まで達した。

【結論】2都市間で、年間分離率が最も高いのは*E. coli*であり、ESBL産生率も大きな差はなかった。台湾にお

る *K. pneumoniae* の薬剤感受性の低下は ESBL 産生率の高さが原因と考えられる。今後も継続的な調査が必要である。非学会員共同研究者：宋 賢穎，陳 冠州，黃 姿文，劉 明哲，江 怡徳

### 193. 本邦で初めて分離されたクラス A 型 $\beta$ -ラクタマーゼ Sed-1 産生 *Citrobacter sedlakii* の性状解析

中野 章代<sup>1</sup>，中野 竜一<sup>1</sup>，八木 理子<sup>2</sup>，  
遠藤 謙太郎<sup>2</sup>，山田 友紀<sup>2</sup>，鈴木 由希<sup>1</sup>，  
諏訪部 章<sup>2,3</sup>，矢野 寿一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>奈良県立医科大学微生物感染症学講座

<sup>2</sup>岩手医科大学附属病院中央臨床検査部

<sup>3</sup>岩手医科大学医学部臨床検査医学講座

【目的】クラス A 型  $\beta$ -ラクタマーゼに属する ESBL を産生するグラム陰性桿菌は世界中に拡散し問題となっている。本邦においては CTX-M 型  $\beta$ -ラクタマーゼがその多数を占め、多くの医療機関で分離報告されている。我々は耐性遺伝子の同定が困難であったセフェム系薬耐性菌から、クラス A 型  $\beta$ -ラクタマーゼ Sed-1 を産生する *Citrobacter sedlakii* を分離同定したため、その性状解析を行った。

【方法】2018 年に入院患者の血液から分離されたブドウ糖発酵グラム陰性桿菌 NR 2807 株を対象とした。菌種の同定は、自動機器マイクロキャンと RapidD20E, MALDI-TOF MS (VITEK MS), 16S rRNA の相同性解析により行った。薬剤感受性は、CLSI に準拠した寒天平板希釈法により決定した。耐性遺伝子については、PCR 法および DNA シークエンシングにより解析した。

【結果】本菌株は自動機器で *Citrobacter farmeri* 93.15%，RapidD20E では *Kluyvera* spp. 88.7% であったが、MALDI-TOF MS と 16S rRNA では *C. sedlakii* 99.9% と判定された。薬剤感受性試験の結果、セフェム系薬に耐性を示しカルバペネム系薬に感性を示した。耐性遺伝子について ESBL，プラスミド性 AmpC $\beta$ -ラクタマーゼ，カルバペネマーゼを対象に PCR を行ったがいずれも検出されなかった。DNA シークエンシングによるゲノム解析で、クラス A 型  $\beta$ -ラクタマーゼ Sed-1 が染色体上にコードしていることがわかった。

【結論】我々は、本邦で初めてクラス A 型  $\beta$ -ラクタマーゼ Sed-1 を産生する *C. sedlakii* を臨床より分離同定した。Sed-1 は 2001 年に発見された新しい染色体性の  $\beta$ -ラクタマーゼであり、同定が困難であったことから今後の動向に注意が必要である。

### 200. 中小病院において、抗菌化学療法認定薬剤師が介入し感染症治療に貢献できた化膿性脊椎炎の一例

篠原 清美

医療法人社団まりも会ヒロシマ平松病院薬剤部

【症例】60 代男性。糖尿病既往。入院前日からの左殿部から股関節痛、腰痛のため当院受診。MRI にて化膿性脊椎炎の診断で第 1 病日より CEZ 投与開始となったが、症状の改善が認められなかったため、抗菌化学療法認定薬剤師が介入した。血液培養より *S. oralis* が検出され、第 10 病日に薬剤師が PCG への変更を提案し採択された。病歴聴取にて、入院前に歯科治療歴があり、入院直前に糖尿病の薬物治療が開始されたことが判明した。菌血症であり感染性心内膜炎の合併の可能性を考慮し、循環器内科の診察を提言した。経胸壁心エコーで中等度の大動脈弁閉鎖不全症が認められたが疣贅は指摘されなかった。また起因菌が口腔レンサ球菌であったことから、口腔内からの感染を疑い、歯科の診察を提言した。受診の結果、中等度から重度の慢性歯周病があり、観血処置を含めた口腔管理を行うこととなった。PCG 開始後、熱型や炎症反応は改善傾向であったが、硬膜外膿瘍による脊柱管圧迫からの膀胱直腸障害が出現したため、第 14 病日に椎弓切除術、硬膜外膿瘍除去術を施行した。術後も PCG 投与を継続し、第 42 病日より AMPC 内服へと切り替え、経過良好のため第 65 病日で投与終了となった。AMPC 中止後も炎症反応の増悪は認められなかった。

【考察】本症例は、既往に糖尿病があり、*S. oralis* が、口腔内衛生不良によって破綻した口腔粘膜より血中に侵入し、菌血症・化膿性脊椎炎に至った可能性が推定された。また口腔管理をすることで、合併症など感染の増悪を防ぐことができたと示唆された。ICD 不在の中小病院では、感染症症例で初期治療の段階から診断の確認や抗菌薬の選択等において抗菌化学療法認定薬剤師の役割は大きいと考えた。非学会員共同研究者：高澤篤之，室積秀正

### 211. 65 歳以上の高齢者肺炎に対するシタフロキサシンとガレノキサシンの有効性と安全性の検討—多施設共同前向きランダム化比較試験—

宮崎 泰可<sup>1</sup>，中村 茂樹<sup>1</sup>，橋口 浩二<sup>2</sup>，小林 奨<sup>3</sup>，  
福島 喜代康<sup>4</sup>，福田 雄一<sup>5</sup>，近藤 晃<sup>6</sup>，井上 祐一<sup>7</sup>，  
古賀 宏延<sup>7</sup>，佐々木 英祐<sup>8</sup>，永吉 洋介<sup>9</sup>，  
東山 康仁<sup>10</sup>，高園 貴弘<sup>1</sup>，西條 知見<sup>1</sup>，山本 和子<sup>1</sup>，  
今村 圭文<sup>1</sup>，泉川 公一<sup>1</sup>，柳原 克紀<sup>1</sup>，河野 茂<sup>1</sup>，  
迎 寛<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院

<sup>2</sup>長崎原爆病院

<sup>3</sup>佐世保中央病院

<sup>4</sup>長崎原爆諫早病院

<sup>5</sup>佐世保市総合医療センター

<sup>6</sup>諫早総合病院

<sup>7</sup>愛野記念病院

<sup>8</sup>嬉野医療センター

<sup>9</sup>長崎医療センター

<sup>10</sup>北松中央病院

【目的】高齢者肺炎に対するキノロン系経口抗菌薬シタフロキサシンの臨床効果および安全性について、同系薬ガレノキサシンとの比較検討を行う。

【方法】65歳以上の肺炎患者（医療・介護関連肺炎、誤嚥性肺炎を含む）を対象として、シタフロキサシン（STFX：グレースピット錠）100 mg（ $30 \leq \text{Ccr} < 50 \text{ mL/min}$ の場合は50 mg）を1日1回、あるいはガレノキサシン（GRNX：ジュニナック錠）400 mgを1日1回の2群に中央登録方式で無作為割付された。2013年12月から2018年3月の間、国内10施設で実施された。主要評価項目は投与終了後5～10日後の治癒判定（TOC：Test of cure）とした（投与終了時に、症状・所見・胸部画像が消失あるいは改善し、その後、再発・再燃がなく、抗菌薬による後治療が不要であった症例を「治癒」と判定した）。

【結果】計120人の患者が登録され、intention-to-treat解析としてSTFX群59人、GRNX群61人を比較した。両群の患者背景や重症度に特記すべき差異はなく、投与期間（平均±標準偏差）はSTFX群7.6±1.7日、GRNX群7.6±2.2日であった。TOCで治癒と判定されたのは、STFX群81.4%（95% CI 69.1～90.3%）、GRNX群82.0%（95% CI 70.0～90.6%）であった。投与開始3日後の臨床効果（有効率）は、STFX群81.4%（95% CI 69.1～90.3%）、GRNX群86.9%（95% CI 75.8～94.2%）、投与終了時の臨床効果（有効率）は、STFX群83.1%（95% CI 71.0～91.6%）、GRNX群93.4%（95% CI 84.1～98.2%）であった。TOCの菌消失率は、STFX群で79.3%（95% CI 60.3～92.0%）、GRNX群で63.9%（95% CI 46.2～79.2%）であった（Fisher's exact test,  $P=0.27$ ）。有害事象発現率は、STFX群で25.9%（95% CI 15.3～39.0%）、GRNX群で26.2%（95% CI 15.8～39.1%）であった。両群ともに肝機能障害が最も多く、STFX群で13.8%、GRNX群で11.5%に認めた。

【結論】高齢者肺炎の経口抗菌薬治療として、STFXとGRNXは同等の有効性と安全性を示した。

### 213. 腎機能低下患者におけるテイコプラニン4日目で降の維持投与設計の検討

植田 貴史, 竹末 芳生, 中嶋 一彦, 一木 薫,  
石川 かおり, 和田 恭直, 山田 久美子, 土田 敏恵  
兵庫医科大学病院感染制御部

【目的】抗菌薬TDMガイドラインでは、テイコプラニン（TEIC）の目標トラフ値を15～30  $\mu\text{g/mL}$ に設定した場合での腎機能低下例に対する投与設計について、3日間の初期投与設計については一定の見解を示したが、4日目で降の維持投与設計については、提案したものの今後の臨床的検討が必要としている。今回、その妥当性について調査した。

【方法】2006年7月から2018年3月の間に、18歳以上、腎機能低下例（ $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、透析例は除

外）において、初回トラフ値が15～30  $\mu\text{g/mL}$ の目標範囲内で、ガイドラインの維持投与設計〔軽度低下（ $\text{eGFR} 40\sim 60$ ）では3.3 mg/kgを1日1回、中等度低下（ $\text{eGFR} 20\sim 40$ ）、重度度低下（ $\text{eGFR} < 20$ ）では5 mg/kgを隔日〕に基づいてTEICを投与し、2回目のTDMを実施した症例を対象とした。また、初回から2回目のTDMの間で腎機能の変動（軽度低下では $\text{eGFR} > 60$  or  $< 40$ 、中等度、重度低下では $\text{eGFR} > 40$ ）が認められた症例は、2回目トラフ値に影響を与える可能性があるため対象から除外した。

【結果】95例（腎機能軽度低下：51例、中等度低下28例、重度低下16例）が検討対象となった。TEICの実投与量は各々 $3.4 \pm 0.3 \text{ mg/kg}$ 、 $5.1 \pm 0.3 \text{ mg/kg}$ （隔日）、 $5.1 \pm 0.4 \text{ mg/kg}$ （隔日）であった。全体での初回から2回目のTDMまでの日数は $7.4 \pm 3.0$ 日であった。初回と2回目のトラフ値は $20.2 \pm 4.2 \mu\text{g/mL}$ と $19.9 \pm 4.3 \mu\text{g/mL}$ で有意な差はなく（ $p=0.806$ ）、各群での2回目のトラフ値は各々 $20.5 \pm 4.2 \mu\text{g/mL}$ 、 $18.7 \pm 4.4 \mu\text{g/mL}$ 、 $20.2 \pm 4.0 \mu\text{g/mL}$ であった。2回目のトラフ値15～30  $\mu\text{g/mL}$ の割合は86/95例（90.5%）と高率であった〔 $\geq 20\%$ 低下9例（9.5%）、 $\geq 20\%$ 増加10例（10.5%）〕

【結論】トラフ値15～30  $\mu\text{g/mL}$ を目標とした場合、ガイドラインで示されている腎機能低下症例に対する維持投与設計の妥当性が示された。

### 214. 当院におけるバンコマイシン処方解析における解析ソフトの選択 ～第2報～

槇山 翔太

国立病院機構関門医療センター薬剤部

【はじめに】当院ではバンコマイシン（以下VCM）適正使用を目的に平成26～28年度にかけて初回投与設計をMeiji Seikaファルマ提供のソフト（以下「MEEK」）を使用して行っていたが、解析ソフトによる予測値と実測値の乖離が問題となった為、香川県病院薬剤師会が開発しているソフト（以下「Easy TDM」）と「MEEK」による比較検討を行った（※第34回日本TDM学会）。

その後、当院では「Easy TDM」を用いてVCMのTDMを行っており、良好な結果を得られたため報告する。

【方法】平成28年7月～平成29年3月の期間（前期間）にVCMを投与した32症例に対し「MEEK」による初回投与設計を行い、「Easy TDM」で再検証を行った。

平成29年7月～平成29年11月の期間（後期間）に関しては「Easy TDM」による10症例に対し初回投与設計を行い、「MEEK」で再検証を行った。

それぞれの期間および、全期間に対して解析ソフト毎の予測の偏り（ME）、正確性（MAE）、精度（RMSE）を算出し比較検討を行った。

ただし、VCM投与前後にてScrが0.3 mg/dL以上の変化を認めている症例、培養結果が判明し血中濃度を測定しなかった症例等を前期間24症例、後期間9症例を除外し

た。

【結果】前期間では目標血中濃度が10  $\mu\text{g/mL}$ に到達しなかった症例が15/32症例であるのに対し、後期間では1/10症例であり、「Easy TDM」での初期投与設計を行うことで10  $\mu\text{g/mL}$ 以上の血中濃度が達成できた。

全期間での解析を比較した結果、予測の偏り (ME) は「Easy TDM」で-2.5, 「MEEK」で4.2となり、「Easy TDM」での解析結果より実測値の方が高くなる傾向があった。

【考察】今年度より抗菌薬適正使用に関する加算が新設され、薬剤師がVCMのTDMを実施する症例がより一層増加すると予想される。

しかし、個々の施設において患者母集団が異なっており、患者母集団を独自に設定し、VCMのTDMを行うことは非常に困難である。

そのため、VCMのTDMを複数ソフトで行い検証することで、血中濃度到達率の上昇が可能で改善に有益であると考えられる。

## 215. ダプトマイシンの遊離型分率に与えるアルブミンの質的変動の影響評価

刀祢 一星, 田中 遼大, 鈴木 陽介, 佐藤 雄己, 伊東 弘樹

大分大学医学部附属病院薬剤部

【目的】ダプトマイシン (DAP) の遊離型分率は0.04~0.10と非常に低く、アルブミンと主に結合することが報告されているが、インタビューフォームの情報によると腎障害者ではその値が0.12~0.16に増加する。腎障害時にアルブミン濃度が低下すると、結合型薬物濃度の低下に伴い一時的に遊離型薬物濃度が上昇すると考えられている一方で、近年ではアルブミンの酸化修飾等の質的変動が生じることで薬物の遊離型分率が上昇するとの報告もある。生体内で実際に有効性を示すのは遊離型薬物であるため、この変動は薬効に影響を与える可能性が考えられる。そこで本検討では、アルブミンの酸化修飾がダプトマイシンの遊離型分率に影響を与えるか評価することを目的とした。

【方法】DAPの総・遊離型濃度はUPLC-MS/MSを用いて測定し、測定結果より遊離型分率を算出した。アルブミンの酸化修飾はESI-TOF-MSを用いて評価した。酸化修飾型アルブミンはL-システインおよび過酸化水素をアルブミン溶液に添加し、37°Cで48時間インキュベートすることで調製した。

【結果】ICU入室患者2例におけるDAPの遊離型分率を算出したところ、症例1 (クレアチニンクリアランス (CCr) : 140.5 mL/min) は0.039, 症例2 (CCr : 17.5 mL/min) は0.076と腎障害者の遊離型分率は2倍程度高値を示した。このとき、総アルブミン濃度は症例1が3.0 g/dL, 症例2が2.7 g/dLであり、症例2のアルブミンは酸化修飾体の割合が多かった。次に、アルブミンの過度な酸化修飾体を調製し、In vitroにおいてDAPの遊離型分率を確

認したところ、コントロール群と比較し有意な違いは認められなかった。

【結論】本検討より、腎障害時のアルブミンの質的変動はDAPの遊離型分率に影響を与えないことが示唆された。非学会員共同研究者：丸山 徹, 渡邊博志, 今福匡司

## 216. ドリペネムのTDMを行い、高用量投与の有用性が示された敗血症性ショックの一例

浦上 宗治<sup>1</sup>, 濱田 洋平<sup>1</sup>, 岡 祐介<sup>1</sup>, 沖中 友秀<sup>1</sup>, 青木 洋介<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>佐賀大学医学部附属病院感染制御部

<sup>2</sup>佐賀大学医学部国際医療学講座

【はじめに】本邦においてドリペネム (DRPM) は米国と同様の500 mg q8hと更に高用量の1 g q8hが投与可能であるが、両者の使い分けについては明確ではない。また、水溶性の $\beta$ ラクタム系抗菌薬はtherapeutic drug monitoring (TDM)の対象ではないものの、血行動態によって血中濃度が変化しやすいために最適投与計画の手法としてTDMの有用性が検討されている。

【現病歴】基礎疾患に前立腺肥大を有する78歳・男性。発熱と意識障害で近医を受診し、ショック状態であったため当院救急搬送となった。

【入院後経過】入院時に施行された腹部CTで両側腎盂腎炎と前立腺膿瘍の診断。敗血症性ショックと代謝性アシドーシスの状態でありDRPM (1 g q8h)+シプロフロキサシン (400 mg q12h)で経験的治療を開始した。入院時はクレアチニン5.96 mg/dLで著明に腎クリアランスが低下していたが、全身管理と尿路感染症治療による治癒過程での腎機能改善を考慮して経験的治療では抗菌薬の投与量は減量しなかった。入院2日目に前立腺ドレナージが施行された。抗菌薬は入院15日目からセフメタゾール+ホスホマイシンに変更するなどして合計28日間投与を行い、治癒させることができた。

【PK解析】DRPM投与4日目と5日目にHPLC法による血中濃度測定ならびに1-compartment modelによるPK解析を行った。Trough 5.7  $\mu\text{g/mL}$ , peak 37.6  $\mu\text{g/mL}$ , クリアランス 3.74 L/h, 分布容積 9.71 L, 半減期 1.8 h, 消失速度定数 0.385  $\text{h}^{-1}$ であった。

【考察】入院当初のクレアチニン・クリアランスの推定値は7.5 mL/minで高度の腎機能低下を来していたが、治療経過と共に腎機能は速やかに改善しておりDRPMは治療初期から高用量投与が必要な状況と考えられた。今回、ルーチンの血液検査ではDRPMの体内動態を精度よく推測することは困難と思われ、TDMにより投与計画の妥当性を検証しながら治療することができた。本症例は敗血症性ショックにおけるDRPMの高用量投与とTDMの有用性を示唆したものである。

## 217. ボリコナゾールの初回 TDM における肝障害のリスク因子の検討

塩田 有史<sup>1,2</sup>, 小泉 祐介<sup>1,3</sup>, 浅井 信博<sup>1,3</sup>,  
渡邊 弘樹<sup>1,3</sup>, 萩原 真生<sup>4</sup>, 横山 優樹<sup>2</sup>, 柴田 祐一<sup>2</sup>,  
加藤 秀雄<sup>2</sup>, 川澄 紀代<sup>2</sup>, 山岸 由佳<sup>1,3</sup>, 三鴨 廣繁<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>愛知医科大学病院感染制御部

<sup>2</sup>愛知医科大学病院薬剤部

<sup>3</sup>愛知医科大学病院感染症科

<sup>4</sup>愛知医科大学分子疫学・疾病制御学

【目的】当院では、有効性および安全性の観点から、ボリコナゾール (VRCZ) の目標トラフ値を 1.0~5.0  $\mu\text{g/mL}$  としている。しかし、VRCZ は代謝酵素の遺伝子多型の存在から初回 TDM で目標値外となる場合が多く、投与初期に肝障害を生じやすい可能性がある。そこで、初回 TDM におけるトラフ値と肝障害との関連性および肝障害のリスク因子について検討した。

【方法】2016 年 1 月~2018 年 5 月の間に VRCZ の投与を開始し、血中濃度が定常状態に到達した後にトラフ値の TDM を行った成人患者 119 例を後方視的に調査した。対象患者を初回 TDM のトラフ値に応じて、異常高値群、目標値群、異常低値群の 3 群に分けた。投与開始時と初回 TDM 時の AST, ALT, ALP,  $\gamma$ -GTP を抽出し、CTCAE ver.4.0 の Grade 2 以上に達する Grade 上昇があった場合に肝障害ありと判定した。肝障害のリスク因子について単変量解析 (Fisher の正確確率検定) および多変量解析 (多重ロジスティック回帰分析) を行った。

【結果】肝障害の発現率は全体で 30.3% (36/119) だった。異常高値群、目標値群、異常低値群の患者における肝障害の発現率は、それぞれ 20.5% (7/34), 34.7% (25/72), 30.8% (4/13) と各群間で有意な差はなかった。肝障害のリスク因子は、単変量解析において「経口投与」, 「低 Alb (<3.0 g/dL)」, 「低 eGFR (<30 mL/min/1.73  $\text{m}^2$ )」が有意な因子 ( $p<0.05$ ) であり、これらを独立変数として多変量解析を行った結果「経口投与」, 「低 Alb」で有意な因子 ( $p<0.05$ ) だった。

【考察】今回、定常状態のトラフ値と肝障害の発現率に関連性は見られなかった。初回 TDM における肝障害の発現には、経口投与による肝初回通過効果の過程や低 Alb による VRCZ の遊離体比率の上昇が影響する可能性が考えられた。VRCZ の投与を開始する際、経口薬の使用時や Alb 濃度が低値の場合には、肝障害の発現に通常より注意する必要がある。

## 218. リネゾリドの治療薬物モニタリング実施を支援する投与設計およびノモグラムの開発 尾上 知佳<sup>1</sup>, 辻 泰弘<sup>1</sup>, 山本 善裕<sup>2</sup>

<sup>1</sup>富山大学大学院医学薬学研究部医療薬学研究室

<sup>2</sup>富山大学附属病院感染症科

【背景・目的】リネゾリド (LZD) は、グラム陽性球菌

に対して抗菌活性を示す一方で、LZD 投与により血小板減少症が発現し、投与中止を余儀なくされる場合もある。そこで、LZD の治療薬物モニタリング (TDM) および個別化投与設計の実施について、議論がなされてきたが、大きな進展はないのが現状である。その主たる理由として、多くの医療施設において、LZD の薬物血中濃度測定が困難であることが挙げられる。本研究では、血小板減少症発現に及ぼす LZD の薬物血中濃度の影響を PKPD 解析により評価し、簡便に薬物血中濃度を予測可能なノモグラムを作成した。

【方法】LZD の薬物血中濃度が血小板減少症の発現に及ぼす影響を単変量解析により評価後、ROC 曲線からカットオフ値を算出した。また、既存の母集団薬物動態モデルを基に、簡便に薬物血中濃度を予測可能なノモグラムを作成した。

【結果・考察】LZD 投与における血小板減少症発現の有意な危険因子として最小血中濃度 ( $C_{\min}$ ) が挙げられた。この時のカットオフ値は、7.7 mg/L であり、 $C_{\min}$  が 7.7 mg/L を超えないように投与設計することが望ましいと示された。また、投与設計シミュレーションの結果から、一般的な投与量である 600 mg の 12 時間毎投与では、腎機能低下患者および高齢者において、70% 以上の高確率で  $C_{\min}$  がカットオフ値以上の値となり、過量投与であることが示唆された。本研究で作成したノモグラムは、クレアチニンクリアランス、年齢および体重を順に直線で結ぶことで簡便に定常状態における LZD の  $C_{\min}$  を概算可能である。すなわち、LZD の薬物血中濃度測定の実施が困難である医療施設においても、ノモグラムを用いて  $C_{\min}$  の予測値を得ることが可能であり、LZD の TDM の実施および個別化投与設計に貢献すると期待される。

## 219. 新生児・乳児の日齢とリネゾリド (LZD) 投与による汎血球減少との関係

柴田 祐一<sup>1</sup>, 萩原 真生<sup>2,3,4</sup>, 加藤 秀雄<sup>1,2</sup>,  
川澄 紀代<sup>2,4</sup>, 浅井 信博<sup>3,4</sup>, 小泉 祐介<sup>3,4</sup>,  
山岸 由佳<sup>3,4</sup>, 三鴨 廣繁<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

<sup>2</sup>愛知医科大学薬剤部

<sup>3</sup>愛知医科大学感染症科

<sup>4</sup>愛知医科大学感染制御部

【緒言】生後 7 日目までの早産 (在胎 34 週未満) 新生児は、リネゾリド (LZD) のクリアランスが低く、添付文書には投与間隔の延長を考慮することが推奨されている。しかし、新生児・乳児を対象にした、LZD 投与による汎血球減少発症の有無と患者の日齢との関係については十分に調査されていない。

【対象と方法】2014 年 4 月~2018 年 3 月にて、当院で LZD が投与された患者を抽出し、患者情報、薬剤の投与歴、各種検査値 (Hb, Ht, PLT 等) の変化を後方視的に

調査した。LZD 投与開始時の日齢に応じて、3 群（日齢 <28 日、28 日 ≤ 日齢 <59 日、60 日 ≤ 日齢）にグループ分けを行った。汎血球減少の評価は Deville らの方法に準じた。

【結果】汎血球減少の発症率は、3 群間において有意な差は認められなかった。各検査値（Hb, Ht, PLT）の最低値（nadir）到達までの日数、減少率（LZD 投与前の値 - nadir 値）/LZD 投与前の値 × 100）も、3 群において有意な差は認められなかった。LZD 投与開始から Hb, Ht 値、PLT 数は全ての群で減少傾向を示した（ $p < 0.05$ ）。また、60 日 ≤ 日齢群の PLT 数を除き、LZD 投与終了 2~3 日後に Hb, Ht, PLT 値は nadir に到達していた。さらに、PLT 減少を認めた患者（11 名）の在胎週数が、PLT 減少を認めなかった群（33 名）よりも有意に低値を示した（24.8 週 ± 1.7 vs. 28.8 週 ± 4.8,  $p < 0.05$ ）。

【結論】新生児・乳児では、汎血球減少の発症と LZD 投与時の日齢に関して、有意な相関性は認められなかった。しかし、PLT 減少を認めた患者は非発症患者と比較して在胎週数が有意に短かったことから、LZD の用法・用量を調節する必要性が示唆された。

## 221. バンコマイシン投与中に肝・腎機能障害と同時に血小板減少を認めた一例

青井 博志, 大久保 佳代, 松井 俊典, 吉田 仁子, 岡西 康治, 重田 純一

奈良県立医科大学附属病院薬剤部

【症例】72 歳女性。20XX 年 5 月 19 日に左外反母趾形成術を施行された。7 月 12 日に退院したが、創部腫脹と膿汁流出があり、8 月 8 日に当院整形外科に入院となった。入院時の足部膿汁より MRSA が分離され、さらに MRI で左第 3 足骨の骨髄炎が疑われたため、第 3 病日よりバンコマイシン（VCM）750 mg × 2 回が開始された。第 11 病日の VCM トラフ値は 17  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、腎機能も安定していたため開始用量のまま VCM は継続された。同日、夜間より 38°C を超える発熱を認めたが、創部に問題はなく、血液培養、尿培養いずれも陰性であった。第 15 病日の血液検査で PLT 4.8 万/ $\mu\text{L}$ 、CRE 1.3 mg/dL、AST 59 U/L、ALT 41 U/L（入院時の値：PLT 20.8 万/ $\mu\text{L}$ 、CRE 0.7 mg/dL、AST 16 U/L、ALT 10 U/L）と、血小板減少と肝・腎機能障害を認め、VCM トラフ値は 19.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$  に上昇した。検査値異常および発熱の被疑薬と考えられたため、VCM は中止されテイコプラニンに変更となり、その後、第 19 病日からはミノマイシン（MINO）内服に変更となった。検査値は第 16 病日ではやや増悪を認めたが、以降は改善傾向で推移し、第 20 病日頃から発熱も治まり、第 40 病日に MINO 継続のまま退院となった。

【考察】本症例では薬剤性を疑う発熱後に血小板減少および肝・腎機能障害を認めたが、早急な VCM 中止によりいずれも改善を認めた。入院以降、検査値異常を生じるま

でに使用された薬剤は VCM とロキソプロフェンのみであり、ロキソプロフェンは服用歴があったことから VCM による副作用が強く疑われた。VCM 投与中は腎機能やトラフ値のみに注目しがちであるが、本症例のように経過中に状態変化があった際には、肝機能や血小板数にも注意してモニタリングを行う必要があると考えられる。

## 224. カンジダ血症に伴うカンジダ眼病変の阪神地区における多施設調査～硝子体浸潤、黄斑病変を中心に～

吉岡 睦展<sup>1,2</sup>, 小林 敦子<sup>2</sup>, 竹末 芳生<sup>2</sup>, 中嶋 一彦<sup>2</sup>, 一木 薫<sup>2</sup>, 和田 恭直<sup>2</sup>, 植田 貴史<sup>2</sup>, 遠藤 和夫<sup>2</sup>, 山中 和明<sup>2</sup>, 大井 利彦<sup>2</sup>, 網野 かよ子<sup>2</sup>, 生田 真一<sup>2</sup>

<sup>1</sup>宝塚市立病院薬剤部

<sup>2</sup>阪神 ICT 活動研究会

【目的】カンジダ眼病変はカンジダ血症に伴う重要な併症である。過去の報告では眼病変診断までにすでにカンジダ血症に対する治療が行われているため、硝子体浸潤などの進行した病変は低率とされてきた。

【方法】調査期間は 2012 年から 2016 年とした。阪神 ICT 活動研究会の 8 施設を対象に黄斑病変・硝子体浸潤例を調査し、眼症状率、分離カンジダ菌種、カンジダ眼病変に対する初期選択薬・治療期間、治療成績について調査した。

【結果】カンジダ血症は 179 例で、眼科受診した 127 例中 21 例（16.5%）で眼病変が認められ、17 例（81.0%）が初回で診断、4 例（19.0%）は 2 回目以降に診断された。黄斑病変は 28.6%、硝子体浸潤は 19.0% で、眼症状は各々 50.0%、100.0% とその他の症例の 10.0% と比較し高率であった。カンジダ眼病変例における血液培養分離カンジダ菌種は *C. albicans* が 77.3% と高率で、硝子体・黄斑病変例では 100.0% を占めた。また眼病変診断時における初期選択薬は F-FLCZ 28.6%、キャンディン系薬 38.1%、L-AMB（5FC 併用）33.3% で、硝子体・黄斑病変例では L-AMB（5FC 併用）が 75.0% と最も高率に使用されていた。治療期間は硝子体浸潤例が 80.8 ± 59.9 日と脈絡網膜炎（黄斑病変なし）34.3 ± 15.7 日に比べ有意に長かった（ $p = 0.017$ ）。硝子体浸潤例でも硝子体注射を施行した症例は認められなかった。治療成績は眼科的所見の改善 71.4%、28 日死亡は 14.3% であり、硝子体・黄斑病変例では各々 75.0%、0% であった。

【結論】カンジダ血症に伴うカンジダ眼病変において、進行眼病変が比較的高率であり、硝子体・黄斑病変例では高率に眼症状を認めた。しかし、抗真菌薬の全身投与のみでも良好な成績が得られた。

非学会員共同研究者：和泉雅章

## 227. イトラコナゾールが投与された肺移植患者のアスペルギルス感染に関連する因子の探索

片田 佳希<sup>1</sup>, 木全 柁典<sup>1</sup>, 福井 彩香<sup>1</sup>, 川本 雄士<sup>1</sup>, 糸原 光太郎<sup>1</sup>, 長尾 美紀<sup>2</sup>

<sup>1</sup>京都大学医学部附属病院薬剤部

<sup>2</sup>京都大学医学部附属病院感染制御部

【背景・目的】肺移植後は侵襲性真菌症予防のために、抗真菌薬イトラコナゾール (ITCZ) やボリコナゾールの投与が必要とされる。ITCZが投与された肺移植患者においてもアスペルギルス感染が約10%の割合で起こり、サイトメガロウイルス (CMV) 感染の既往がアスペルギルス感染に関連することが報告されている。しかし、過去の報告における症例数は限られており、ITCZ 予防投与下におけるアスペルギルス感染の要因については十分に明らかにされていない。そこで本研究では、ITCZ が投与された肺移植患者を対象としてアスペルギルス感染と関連する因子について調査を行った。

【方法】2011年1月から2016年12月の間に京都大学医学部附属病院にて肺移植を受けた130名の内、術後にITCZが投与された120名を解析対象とし、研究デザインは症例対照研究とした。肺移植後におけるアスペルギルス感染の有無によって2群に分け、ITCZ投与量、年齢、性別、体重、間質性肺炎の既往、CMV感染の既往、移植の様式(生体移植または脳死移植、両肺移植または片肺移植)、再移植歴を比較した。アスペルギルス感染の有無はEORTC/MSGの診断基準を用いて評価し、調査期間は移植術後15ヶ月間とした。

【結果】解析対象120名のうち、12名にアスペルギルス感染が観察された (proven 9名, probable 3名)。アスペルギルス感染症例と非感染症例を比較したところ、年齢や間質性肺炎の既往、CMV感染の既往、再移植歴を有する患者の割合に有意な差が認められたが、ITCZ投与量、性別、体重および移植の様式に2群間での差はなかった。

【結論】ITCZ 予防投与下でのアスペルギルス感染には、年齢、間質性肺炎の既往、CMV感染の既往および再移植が関連することが示唆された。

非学会員共同研究者：中川俊作、松田裕也、杉本充弘、山本由貴、深津祥央、米澤 淳、中川貴之、陳 豊史、伊達洋至、松原和夫

### ポスター演題

## P1-006. 尼崎総合医療センターにおける末梢カテーテル関連血流感染症と輸液の現状

馬場 奈津美, 梶田 祐三子, 橋本 貴史, 大谷 美奈子  
兵庫県立尼崎総合医療センター薬剤部

【目的】輸液内への細菌混入は、薬剤混注時等で生じ、カテーテル関連血流感染症の原因となることが知られている。

そこで、当院の末梢カテーテル関連血流感染症の現状を調査した。

また、ビーフリード<sup>®</sup>の持続投与が *B. cereus* 菌血症のリスク因子であるとも報告されている。これに対して当院ではICTからビーフリード<sup>®</sup>内へ薬剤の混注を行わないこと等を啓蒙し、薬剤部も混合指示がある場合は疑義照会を行っている。その効果についても検討したので報告する。

【対象及び方法】2017年4月から2018年3月の期間で、当院発症のカテーテル関連血流感染症80名のうち、①末梢静脈しかルートのない患者9名の検出菌および使用輸液、②各種輸液の使用患者数について、電子カルテ及び薬剤部門システムを用いて後方視的に調査した。

【結果】9名の検出菌の内訳は *E. faecalis*・MRSA 各2名、*C. albicans*・MRCNS・*S. aureus*・*S. maltophilia*・*K. oxytoca* 各1名。

使用輸液毎の患者数(名)/全使用患者数(名)はソルラクト<sup>®</sup>3/7,818, ソルデム<sup>®</sup>3A 2/5,293, ソルデム<sup>®</sup>3AG 1/485, ソリューゲン<sup>®</sup>G 1/4,548, ソリューゲン<sup>®</sup>F 1/3,482, ビーフリード<sup>®</sup> 1/736, マルトス<sup>®</sup> 1/57, 及び生食1名。

薬剤混注があった患者数は5名であった。

また、ビーフリード<sup>®</sup>使用患者のうち、末梢カテーテル関連血流感染症は1名のみであった。検出されたのは *E. faecalis* であり、*B. cereus* ではなかった。この1名はビーフリード<sup>®</sup>への混注操作はなかった。

【考察】検出された菌に一定の傾向はなかった。今回検討した9名のうち約半数の症例で輸液への薬剤混注が確認されたことから、使用輸液に関わらず、混注する際には清潔操作が重要であると考えられる。また、当院の取り組みによりビーフリード<sup>®</sup>による末梢カテーテル関連血流感染症の発症抑制に貢献できた可能性がある。

## P1-014. 当院における医療・介護関連肺炎の抗菌薬使用状況の検討

下崎 香<sup>1</sup>, 長神 康雄<sup>2</sup>

<sup>1</sup>社会医療法人共愛会戸畑共立病院薬剤部

<sup>2</sup>社会医療法人共愛会戸畑共立病院呼吸器内科

【目的・方法】2017年4月、日本呼吸器学会から成人肺炎診療ガイドライン2017が発行された。そこで、2016年4月から10月(ガイドライン発表前)に入院したNHCAP患者179例の抗菌薬使用状況について後方視的に調査し検討を行った。

【結果】179例(年齢85.5±9.0, 男性85例・女性94例, PS 3以上94%, ADROP 3以上31%)の初期抗菌薬は多い順にSBT/ABPC 78%, CTRX 12%であり、有効例は71%であった。初期抗菌薬をガイドラインのエンピリック治療方針に当てはめると、ガイドラインに準じた抗菌薬で治療を開始された群は42%, ガイドラインより狭域抗菌薬で治療を開始された群は55%であり、両群間での初期抗菌薬による改善に有意差はなかった。入院死亡につい

ては、両群間で差がみられたが、ガイドラインより狭域抗菌薬で治療を開始した群の耐性菌リスクによる死亡の割合にも有意差は見られなかった。入院死亡は18例あり、年齢(91.2±5.4)、PS 4以上、ADROP 3以上は生存群と比べ有意に高かった。

【考察】当院のNHCAP患者層は超高齢であり、エンピリック治療としてはDe-escalation治療に該当する症例であっても必ずしも広域抗菌薬の使用を必要とせず、入院死亡に関しては初期抗菌薬選択だけでなく、年齢やPSなどともとの患者背景が要因として重要な位置を占めると考えられる。ただし、一旦軽快した後に再発して死亡した症例もあり、抗菌薬の使用前にはガイドライン通り患者背景のアセスメントとして、易反復性の誤嚥性肺炎のリスクや疾患末期や老衰を判断することが重要であると考えられる。

### P1-019. 18歳以下の患者における *Clostridioides difficile* 感染症に対するバンコマイシンの治療成績

久保 有子<sup>1</sup>、冨田 隆志<sup>1</sup>、佐伯 康之<sup>1</sup>、梶原 俊毅<sup>2</sup>、  
繁本 憲文<sup>2</sup>、北野 弘之<sup>2</sup>、大毛 宏喜<sup>2</sup>

<sup>1</sup>広島大学病院薬剤部

<sup>2</sup>広島大学病院感染症科

【目的】18歳以下の患者における *Clostridioides difficile* 感染症(以下、CDI)に対するバンコマイシン(以下、VCM)の有効性と安全性を明らかにする。

【対象・方法】2013年1月から2017年12月の5年間に、CDIに対してVCMを経口投与された2歳から18歳の患者19例を対象とした。CDIは下痢症状を有し、便中のトキシンが陽性もしくは *Clostridioides difficile* を分離した症例と定義した。米国感染症学会および米国医療疫学学会より出されたCDIガイドライン2017(以下、ガイドライン)と比較し、VCMの投与量、有効性、再発率、腎機能障害などの有害事象の有無について後方視的に検討した。

【結果】平均年齢は7.8±5.5歳、男児14例、トキシン陽性は13例であった。全症例が初発であり、全例でVCMを経口投与により臨床的に改善が得られていた。VCMの平均投与量は27.7±14.5 mg/kg/日、平均投与日数は11.9±9.7日であった。15例(78.9%)でガイドラインの推奨量より投与量が少なく、平均投与量は21.8±9.7 mg/kg/日であった。CDI発症後8週間以内の再発は3例(15.8%)で認められ、すべてガイドラインよりも投与量が少ない症例であった。VCM投与前後の血清クレアチニンは、投与前0.29±0.15 mg/dLに対して投与後0.30±0.16 mg/dLであり、VCMによる腎機能障害およびその他の有害事象は認められなかった。

【結語】小児のCDIに対するVCMの経口投与は、安全で治療成績良好であった。しかし多くの症例でガイドライン推奨よりも低用量投与であり、再発につながった可能性がある。適切な投与量についてさらに検討が必要と考えた。

### P1-020. 塞栓性脳梗塞で発症し、血液培養が有用であったクリプトコッカス髄膜炎/敗血症の一例

能勢 裕久<sup>1</sup>、平川 尚宏<sup>2</sup>

<sup>1</sup>川内市医師会立市民病院脳神経内科

<sup>2</sup>川内市医師会立市民病院薬剤部

症例は、70代女性。X-1年に重症筋無力症を発症し、プレドニン15 mg内服中であった。X年Y-1月下旬から、倦怠感が顕著となり、Y月上旬には、かかりつけ医と当院で、数回点滴されていた。食事が摂れなくなり、当院に紹介され、入院となった。来院時、血圧114/91、脈拍82回/分、整、体温37.5度、SpO<sub>2</sub> 98%であった。入院日Y月Z日の頭部CTにおいて、Y月Z-3日の外来での頭部CTでは認められなかった低吸収域を両側小脳に認めたため、頭部MRIで確認したところ、拡散強調画像にて、高信号域を認めたため、脳梗塞として、治療開始した。入院時に採取した血液培養が、Y月Z+5日に酵母様真菌が検出されたとの連絡あり、腰椎穿刺行ったところ、髄液圧320/75 mmH<sub>2</sub>O、髄液細胞数26個/μL、髄液蛋白33 mg/dL、髄液糖73 mg/dLで、墨汁染色よりクリプトコッカスが考えられたため、L-AMB+5FCにて治療を開始した。予期せず、血液培養に正しい診断を導かれた形となった。クリプトコッカス抗原は、血清・髄液共に、8,192倍であった。クリプトコッカス髄膜炎に脳梗塞が合併する危険因子などにつき、文献的考察を行い、発表する。

### P1-022. 胃部分切除症例におけるイトラコナゾールの血中濃度と薬効におよぼす剤形の影響

仲村 弥栄子<sup>1,2</sup>、松元 加奈<sup>1</sup>、佐藤 敦夫<sup>3</sup>、森田 邦彦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>同志社女子大学薬学部臨床薬剤学

<sup>2</sup>独立行政法人国立病院機構東京都病院薬剤部

<sup>3</sup>独立行政法人国立病院機構東京都病院呼吸器科

【背景・目的】アゾール系抗真菌薬・イトラコナゾール(ITCZ)は弱塩基性薬物であることから、固形製剤の溶解性は胃内pHの影響を受けやすく、飲食物や併用薬物など様々な要因により吸収率に個体差が生じることが問題となっている。今回、ITCZの固形製剤服用後の血中濃度が著しい低値にとどまり、内用液剤に変更後の血中濃度に顕著な上昇がみられた胃部分切除歴をもつ肺アスペルギルス症例について報告する。

【症例】症例は肺アスペルギルス症治療目的でITCZ固形製剤を投与開始した。ITCZ錠開始後64日目のITCZおよびその活性代謝物である水酸化ITCZ(OH-ITCZ)のトラフ血中濃度はそれぞれ15 ng/mLおよび18 ng/mLと極めて低値であり、効果不十分と診断され、ITCZ内用液に変更となった。ITCZ投与開始後117日目(ITCZ内用液投与開始後54日目)のITCZおよびOH-ITCZのトラフ血中濃度はそれぞれ1,056 ng/mLおよび1,492 ng/mL

と大幅な上昇が認められた。

【考察】ITCZ錠服用期間中のトラフ血中濃度が有効域下限とされる500 ng/mLを下回った理由として、当該患者が約20年前に胃の2/3を切除されていたこと、すなわち胃酸分泌能が低かったため、胃内pHが十分に低下せず、ITCZの吸収低下につながったものと推察された。内用液剤への切り替え後、トラフ血中濃度が上昇した理由として、内用液剤は消化管内のpHに依存せず、安定した吸収動態を示すためと考えられた。患者固有の胃酸分泌能自体が、ITCZ固形製剤の吸収率に大きく影響することが示唆された。胃切除歴を有するなど胃酸分泌が不十分な患者では、ITCZ固形製剤投与開始早期にその血中濃度を確認することや、胃内pHの影響を受けない内用液剤や注射剤を選択する必要があるものと考えられた。

### P1-023. 多発膿瘍より敗血症性ショックを呈し、化膿性脊椎炎と大腰筋膿瘍を続発した1症例に対する介入

安東 大智, 山村 亮太, 永野 俊玲

国家公務員共済組合連合会新別府病院薬剤科

【はじめに】化膿性脊椎炎は血流感染に続発することが多いが、多発膿瘍に起因する重症症例はまれであり、報告も多くない。今回、多発膿瘍より敗血症性ショックを呈し、化膿性脊椎炎と大腰筋膿瘍を続発した1症例に介入したので報告する。

【症例】83歳女性。6年前に両側人工膝関節置換術の既往がある。数か月前から腰痛があり、第12胸椎圧迫骨折と診断され近医へ入院した。入院中にベッドから転落し、左肩痛と両膝痛が出現したため当院へ紹介された。来院時に敗血症性ショックを呈しており、左肩と両膝の穿刺の結果、3ヶ所全てにグラム陽性球菌が検出されたため、主治医は左化膿性肩関節炎並びに両膝人工関節感染症と診断し、リネゾリドとメロペネムの投与を開始した。第4病日、起炎菌は全てメチシリン感受性黄色ブドウ球菌と判明したため、主治医と協議の結果、セファゾリン(CEZ)へde-escalationした。第10病日、MRIにて第12椎体の骨髄浮腫と両側大腰筋に腫脹がみられたため、敗血症に続発した化膿性脊椎炎並びに大腰筋膿瘍と診断した。炎症反応は改善傾向であったが、内服薬への切替えが推奨される6週間を経過後も、CRPの不沈静化と治療に8週間以上を要したという報告を考慮し、CEZによる治療期間の延長を提案した。第67病日、炎症反応の沈静がみられたため、骨組織移行性も良好であるセファクロルの内服を提案した。その結果、19日間内服後に炎症反応は陰性化し、左肩と両膝、腰の症状も改善したため退院となった。

【考察】本症例の場合、左肩と両膝については、本来手術の適応であるが、化膿性脊椎炎を併発しており、腰椎麻酔が困難であったため、保存的に薬物治療を行った。また介入時期は、8学会による抗菌薬適正使用支援プログラム

実践のためのガイドランスが発表される以前であったが、抗菌薬適正使用支援における介入プロセスを先駆的に実践し得ていた症例であった。

### P1-024. 回復期リハビリテーション病院における抗菌化学療法認定薬剤師のASへの取り組み

中野 克哉

近森リハビリテーション病院薬剤科

【背景・目的】当院は180床を有する回復期リハビリテーション病院で、主に脳卒中患者や脊髄損傷患者のリハビリテーションを行っている。主疾患による後遺症により、肺炎や尿路感染症を発症することがあり、抗菌薬の全身投与がしばしば必要となる。今回、抗菌化学療法薬剤師を中心として病棟担当薬剤師・医師と連携して、抗菌薬適正使用支援(以下AS)を行ったため、その活動と結果について報告する。

【方法】全使用抗菌薬(静注・経口)使用患者を毎週抽出し、1週間に1回の間隔で抗菌化学療法認定薬剤師を中心に各病棟担当薬剤師と抗菌薬ミーティングを行った。ミーティングの内容としては、使用症例のASについて教育目的を含めて検討・情報共有をした(感染症となった理由と病態、病原微生物の特徴、抗菌薬の選択について)。また抗菌薬(静注)を処方時に薬剤を払い出す前に、病棟担当薬剤師が電子カルテ上で使用目的・投与量の確認を行い、開始時と培養結果判明時の2点でアセスメントを行い電子カルテに記録を残す運用を構築した。必要に応じてグラム染色結果、培地の情報を細菌検査室へ問い合わせし、医師とも情報共有をしながら抗菌薬の検討を行った。この取り組みの結果を確認するため、運用が徹底された2017年と運用開始前の2016年で抗菌薬使用量やCDトキシン検出数などの比較を行った。

【結果・考察】抗菌化学療法薬剤師が病棟担当薬剤師、臨床検査技師、医師と情報共有・連携を図ることで広域スペクトラムの抗菌薬使用量、CDトキシン検出数を削減することができた。回復期リハビリテーション病院においても抗菌化学療法薬剤師はASを行うことで、耐性菌発現の予防に貢献できると考える。

### P1-027. 当院における1年間の内服抗菌薬処方動向調査

松井 美恵子

医療法人協和会協和会病院

【目的】適正な感染症診療のためには、抗菌薬の不必要・不適正処方を減少させることが不可欠である。特に内服抗菌薬の適正使用を推進するには、まず自施設における処方動向を把握し、不必要・不適正処方の実態を知る必要がある。今回、1年間の内服抗菌薬の処方動向調査を行ったので結果を報告する。

【方法】平成29年4月～平成30年3月に当院の外來・入院において内服抗菌薬を処方された延べ患者数、処方日数、グラム染色・培養検査の有無、内服抗菌薬の種類、処方理由について調査を実施した。

【結果】内服抗菌薬が処方された延べ患者数は1,034名（外來626名、入院408名）で処方日数の平均値は7.4日（外來11.4日、入院6.5日）、中央値は5日（外來、入院とも同じ）、最大値は365日（外來）だった。グラム染色・培養検査は外來では82名で実施、544名で未実施であり、入院では169名で実施、243名は未実施であった。外來・入院にて処方された内服抗菌薬の上位3剤とそれぞれの最も多い処方理由は、1. レボフロキサシン21%（尿路感染）、2. セフカペンピボキシル18%（皮膚・表層感染）、3. クラリスロマイシン14%（感冒・上気道炎）だった。処方理由の上位3つは、外來では1. 感冒・上気道炎が最も多く、2. 皮膚・表層感染3. 理由の記載なしの順であった。入院では1. 尿路感染が最も多く、2. 皮膚・表層感染3. 肺炎・気管支炎の順であった。

【結論】内服抗菌薬の処方日数については、難治性類天疱瘡や人工関節感染、慢性閉塞性肺疾患などで長期処方がみられた。外來で感冒・上気道炎への内服抗菌薬処方が最も多いことは今後の大きな課題である。しかし、個別にカルテを確認すると、担癌患者や高齢で体調悪化時の再受診が困難な患者など、不必要処方と判断しかねる症例も多くみられた。処方介入の際は、症例に応じた柔軟な対応が求められることが示唆された。

## P1-028. 当院における Antimicrobial stewardship の取り組み

山本 恭子, 藤原 美樹

社会医療法人三栄会ツカザキ病院

【背景】感染症治療において抗菌薬適正使用は重要な課題である。当院では2018年4月より抗菌薬適正使用支援チーム（AST）を立ち上げ活動を開始している。今回私たちは、現段階での活動内容の評価を行い検討したので報告する。

【方法】当院のASTは薬剤師を専従として、医師（ICD）・検査技師（ICMT）・看護師（ICN）の4職種からなる。主な活動内容は1. 抗菌薬使用状況の把握（AUD算出）、2. 指定抗菌薬使用患者の抽出を行い疾患名・培養提出状況・使用量と期間を確認、3. TDMの実施と腎機能を考慮した使用量の提案、4. 血液培養陽性患者の評価である。週に2回ラウンドをして症例を抽出し回診を行い、AST始動後は第3セフェム系経口抗菌薬の不必要な使用の中止、肺炎Empiric治療チェックシートの作成、院内肺炎重症度分類HAP I RAODスコア導入、アンチバイオグラム作成、指定抗菌薬使用届運用変更を行っている。

【結果】リアルタイムで介入する事により、抗菌薬の不適切な使用を防いだ事例を多く経験した。コンサルテ-

ションは月に2～3例から37例に増加した。眼科手術後の予防抗菌薬にはセフジニルを使用していたが、吸収率の良いセファクローラへの変更を眼科と協議し、眼科のパスの見直しも行なわれ変更に至った。AUD（DDD/1,000 bed days）の変化は抗MRSA薬10.8 → 13.4, MEPM 18.1 → 19.5, T/P 31.1 → 29.0と推移した。指定抗菌薬使用届運用変更により回収率が72 → 93%へと上昇した。

【考察】AUDの推移は入院患者数の増加と、介入を行い適正な使用量・使用期間を提案したことによる結果と考える。活動して間もないがASTの介入により抗菌薬適正使用は確実に推進されており、院内におけるASTの必要性を認識した。今回の評価は短期間であることから今後も継続して調査を行い、抗菌薬適正使用の推進に寄与できるような活動を進めていきたい。

## P1-029. 抗菌薬カードの導入による術後感染予防 抗菌薬の適正使用への影響

中川 裕司<sup>1</sup>

<sup>1</sup>三重大学医学部附属病院薬剤部

【背景】三重大学医学部附属病院（当院）では『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』（GL）に準じた推奨抗菌薬の使用率にばらつきがあり、体重および腎機能に応じた投与量調節は皆無であった。今回、術中使用抗菌薬の適正使用を目的とし推奨抗菌薬および投与計画を記載した抗菌薬カードを導入しGL遵守率への影響を評価した。

【方法】導入前3か月（2016年4月～6月）と導入後3か月（2017年10月～12月）において、当院で手術された患者（導入前/後：605例/556例）を対象とし、GL未記載の術式および抗菌薬未使用例は除外した。診療科内訳は肝胆膵外科（導入前/後：62例/62例）、腎泌尿器外科（124例/130例）、産科婦人科（197例/160例）、消化管外科（111例/98例）、耳鼻咽喉・頭頸部外科（111例/106例）であった。調査項目は患者背景、使用抗菌薬、1回投与量、投与間隔、抗菌薬アレルギー歴とし、(1)推奨抗菌薬(2)1回投与量(3)投与間隔(4)抗菌薬アレルギー患者での薬剤変更、(2)(3)のうち体重および腎機能に応じた投与量調節についてGL遵守率を導入前後で比較した。統計解析はFisher's exact testを用い、有意水準 $P < 0.05$ とした。

【結果】全体の各遵守率は導入前/後で(1)73%/71%(2)93%/95%(3)85%/89%(4)0%/50%であり、(3)のみ有意に改善した。診療科毎の解析では、(2)の遵守率が産科婦人科(92%/98%)および耳鼻咽喉・頭頸部外科(88%/96%)で有意に改善した。また、体重に応じた投与量の増量は0%から36%へ、腎機能に応じた投与間隔延長は0%から36%へと増加傾向を認めた。

【考察】抗菌薬カードは術中抗菌薬のGL遵守率の向上に寄与することが示唆され、手術部専任薬剤師による薬学的介入を標準化する有用なツールとなり得ると考えられる。

非会員共同研究者：須藤宏文，水谷榮梨，岡本明大，高橋梨恵，上林里絵，市川かおり，杉村佳那子，本多立，岩本卓也，奥田真弘

### P1-030. 咽後膿瘍より降下性壊死性縦隔炎に進行し気管縦隔瘻を来した症例

中川 英幸<sup>1</sup>，坂井 咲子<sup>2</sup>，坂井 真<sup>2</sup>

<sup>1</sup>高知赤十字病院耳鼻咽喉科

<sup>2</sup>高知赤十字病院薬剤部

降下性壊死性縦隔炎 (Descending necrotizing mediastinitis) は，咽後膿瘍，扁桃周囲膿瘍，歯科疾患等の頸部の化膿性炎症が，気管前間隙，血管内臓間隙，後内臓間隙 (咽頭後間隙，危険隙) に沿って縦隔に波及し，急性縦隔炎を引き起こして膿瘍を形成し急速に重篤化する疾患であり，治療には早急に適切な抗菌薬の投与と外科的ドレナージが不可欠であり，従来，致死率は20～40%と予後不良な疾患である。今回，我々は呼吸苦を主訴に来院した79歳の男性で，画像や内視鏡での精査の結果，咽後膿瘍より深経部膿瘍，縦隔膿瘍に感染が進展していた。耳鼻科/外科合同で気管切開術，右頸部切開排膿ドレナージ術，胸腔鏡下縦隔膿瘍ドレナージ術を緊急で施行し，その後抗菌化学療法を行った。治療経過中に気管縦隔瘻を合併し，治療に難渋した症例を経験したため，これを報告する。

### P1-031. 梅毒性頸部リンパ節炎の一例

武田 早織，酒谷 英樹，平岡 政信，保富 宗城

和歌山県立医科大学

【主訴】左頸部リンパ節腫脹【現病歴】初診より3日前から左頸部痛，腫脹，嚥下時痛を認め近医を受診した。造影CTにて左扁桃の造影効果を認め，左頸部に壁がやや厚く造影効果を示し内部は液体濃度領域の腫瘍を認めた。急性扁桃炎，深頸部膿瘍が疑われ，同日当科紹介となった。

【現症】39度の発熱，左扁桃の軽度腫脹，口蓋弓粘膜はやや浮腫状で，喉頭内視鏡検査では左中咽頭から下咽頭の腫脹を認めた。頸部超音波検査では，右上下内深頸リンパ節領域のリンパ節腫脹を認め，前医の採血ではWBC 7,340，CRP 12であった。

【経過】採血，頸部超音波検査，CT画像からは膿瘍は否定的であり，中咽頭癌頸部転移，悪性リンパ腫を鑑別に上げ，頸部リンパ節の穿刺吸引細胞診を施行した。感染の合併も考え，まずは入院の上 ABPC/SBT による加療を開始した。入院時検査にて梅毒 RPR 法，TPLA 法定性検査ともに陽性であり梅毒疑いとなった。入院4日目に鼻前庭湿疹，5日目に38.6度の発熱，頭痛を認め，他の細菌感染も考え血液培養を行ったが陰性，ガイドラインに従って PCG 400万単位を6回/日に切り替えた。入院8日目にリンパ節生検を施行した。病理所見では免疫染色で壊死組織内に *Treponema pallidum* 陽性の構造物が確認された。定量検査では RPR 161.1 R.U.，FTA-ABS 5倍3+，20倍2+

であった。初診から1ヶ月前に感染機会があったことから梅毒第2期の梅毒性リンパ節炎と診断した。頸部リンパ節腫脹は残存するも炎症所見が改善したため AMPC の内服に切り替え，入院14日目に退院となった。

【考察】梅毒は *T. pallidum* の感染による性感染症の一つで，近年増加傾向にある。梅毒は多くの抗菌薬に感受性があるため，先進国では他の感染症に対して抗菌薬が頻回に使用され，気づかれないまま無症候化または治癒している場合が少なくないと考えられている。今回，我々は口腔咽頭病変や皮膚病変を伴わないリンパ節腫脹を初発とした梅毒性リンパ節炎を経験した。

### P2-002. BCG 膀胱内注入療法後に発症した結核性大腿部膿瘍の1例

橋本 良博

豊田厚生病院泌尿器科

【背景】*Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) 膀胱内注入療法は，筋層非浸潤性膀胱癌に対する有効な治療法として広く行われている一方で多彩な合併症も報告されている。今回，BCG 膀胱内注入療法後の稀な合併症である結核性大腿部膿瘍を経験したので報告する。

【症例】77歳男性。肉眼的血尿を主訴に受診，多発性膀胱腫瘍に対し経尿道的膀胱腫瘍切除術が施行された。組織診にて筋層非浸潤性膀胱癌と診断され，術後 BCG 膀胱内注入療法が行われたが，発熱と倦怠にて5回で終了。約4か月後，左大腿部に皮下腫瘍を認め生検，抗酸菌検査にて塗抹陽性，PCR 検査にて結核菌群と判定され，結核予防会結核研究所の菌同定検査にて *Mycobacterium bovis* が同定され，結核性大腿部膿瘍と診断された。大腿部膿瘍に対する切開排膿，壊死組織のデブリードマンを施行後，抗結核剤 (INH + RFP + EB) にて外来経過観察中であるが，膿瘍の再発は認められていない。

【考察】BCG 膀胱内注入療法に起因する結核性膿瘍の合併症は非常に稀ではあるが，病歴聴取および臨床像から BCG 膀胱内治療歴のある患者においては BCG 感染を強く疑い，早期診断による抗結核剤投与が望ましいと考えられる。

### P2-003. バイオクリーン病棟で発生した結核症例と接触者への対応について

木下 大夢，鬼丸 俊司

今村総合病院薬剤部

【背景】当院は造血細胞移植や各種血液がん治療を中心に診療を行う血液内科病棟60床を有する。病棟の一部(全個室22床)はクラス1,000のクリーンルームでフロア全体が陽圧換気となっており，化学療法や造血幹細胞移植を受ける患者が安心して治療を受けられるような構造となっている。また日本造血細胞移植学会より認定カテゴリー1として認定されており，平成30年度の診療報酬改定で新

設されたコーディネート体制充実加算を算定している。今回バイオクリン病棟入院中に結核を発症し、接触者の感染状況の検索や予防投与実施などが必要であった事例を経験したので報告する。

【症例】60代男性、骨髄異形成症候群、血球貪食症候群にて骨髄移植を目的に入院、臍帯血移植を実施したが移植後37日に酸素化の低下、39日目にガフキー5号検出、翌40日目には結核菌PCR陽性であり、粟粒結核と診断された。直ちにリファンピシン/イソニアジド/ピラジナミド/エサンブトールによる4剤療法が開始となったが41日目にはガフキー9号検出、42日目には酸素化悪化で死亡した。

【対応】入院病室は個室だったが病棟全体が陽圧換気であり、フロア全体への感染拡大の可能性があった。直ちに接触者のリストアップを行い抗原特異的インターフェロン $\gamma$ 遊離検査を、直後、12週後、6か月後で実施すること、接触患者のうち、必要に応じ主治医の判断で9か月間イソニアジドの予防投与を行うことを決定した。

【結果】接触職員総数は58名、既感染者3名、陽転化者1名であった。接触患者総数は32名、既感染者1名、陽転化者1名であった。イソニアジドの予防投与は陽転化者1名を含む19名に行った。

【考察】無菌病棟という特殊な環境にある免疫低下患者において結核感染は患者の予後を大きく左右するため、接触者への抗結核薬の予防投与を含めたより迅速な対応と経過観察が極めて重要と考える。

非学会員共同研究者：吉森みゆき、橋本直美

## P2-005. VCMの繰り返し投与によりTEIC低感受性MRCNSが検出された一症例

是枝 哲平, 中原 正季, 羽鹿 成人

国家公務員共済組合連合会大手前病院薬剤部

【症例】43歳男性

【主訴】発熱

【現病歴】2012年4月に大動脈解離による小腸壊死にたいして小腸全摘を施行し、以降HPNを施行している患者。CVポート造設後6年間に渡りMRSAおよびMRCNSが検出されたカテーテル関連血流感染症によりCVポート抜去と抗菌薬治療のため入退院を繰り返しており、今回も同様の感染症を疑い入院となった。6年間で8度のVCMでの治療歴があり、平均投与日数は15.5日であった。

【経過】経皮的血液培養2セットとカテーテル先端培養よりメチシリン耐性 *Staphylococcus epidermidis* が検出され、VCMのMIC=2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、TEICのMIC=8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。CVポートを抜去しVCMが32日間投与され、入院35日目には炎症反応は陰性化し、経過良好であった。入院48日目、CVポートを再置換し、経皮的血液培養とカテーテル先端培養を採取したところ、カテーテル先端培養よりVCMのMIC=4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、TEICのMIC=16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ のメ

チシリン耐性 *Staphylococcus capitis* が検出された。全身状態が安定していることから、CVポートのMRCNSはコンタミネーションと判断され、入院54日目に退院となった。

【考察】本症例は、繰り返すカテーテル関連血流感染症においてVCMの使用歴もあり、今回の入院においてVCMの長期投与となったことにより、VCM低感受性およびTEIC低感受性のMRCNSが選択されたと思われる。また、過去にTEICの投与歴は一度もないことから、VCMの繰り返し投与、また長期投与がTEICのMIC値上昇に関与している可能性も示唆された。

## P2-006. ダプトマイシン (DAP) 投与中にDAP耐性化が認められた、methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症の1例

大林 巧志<sup>1</sup>, 船越 真理<sup>1</sup>, 大野 聖子<sup>2</sup>

<sup>1</sup>京都第一赤十字病院薬剤部

<sup>2</sup>京都第一赤十字病院感染制御部

【背景】DAPはMRSA感染症治療薬として使用されているが、DAP耐性のMRSAは国内外で報告されている。今回、我々はDAP感受性のMRSAが治療中に耐性化した症例を経験したので報告する。

【症例】62歳男性。162.5 cm 69.5 kg

【経過】糖尿病性虚血肢で、入退院を繰り返していた。3日前からの左手の腫脹を認め、当院救急科受診。左手から上腕まで腫脹を認め、肘周囲から上腕三頭筋にはガス像も認められた。緊急で排膿ドレナージ術が施行され、MEPMを開始し、入院となった。第3病日に入院時の血液、関節液よりMRSAが検出されたため、DAP (700 mg) に変更した。症状は軽快したが、左肘滑液包の感染のみ残存したため、陰圧灌流とDAPによる治療を継続した。第28病日にはMRSA陰性化したのが、*Burkholder cepacia* が検出された。第39病日に炎症所見の悪化を認め、また、創部の閉鎖が得られなかったため、搔爬洗浄術を施行した。しかし以後も炎症所見が改善せず、第45病日よりDAPにMEPMを追加した。以後、炎症所見と症状の改善を認め、第64病日には創部はほぼ閉鎖していた。LVFX内服のみに変更し、独歩退院された。退院10日後に創部周囲皮下にポケット形成と黄緑色の排膿を認め、DAP耐性のMRSAが検出された。再入院となり、VCMとRFP併用による治療を68日間施行し、退院となった。

【考察】今回、治療中のDAPに対するMRSAの耐性化を経験した。当院では、血液培養で検出されたMRSAのみDAPの感受性を測定していたため、膿汁から検出されたものは感受性不明であった。このため、入院26日目に検出されたMRSAはDAPの感受性が不明であり、抗菌薬の変更を遅らせた可能性もある。移行性が不良な部位の感染や、治療期間が長期にわたる感染においてはDAPの感受性測定は特に重要であると考えられる。

## P2-010. ライサス S4 を使用したブドウ糖非発酵菌の薬剤感受性試験の検討

楠木 まり<sup>1,2</sup>, 石田 奈美<sup>1</sup>, 中村 竜也<sup>3</sup>, 中町 祐司<sup>1</sup>, 大路 剛<sup>1,2,4</sup>, 時松 一成<sup>2,5</sup>, 宮良 高維<sup>2</sup>, 三枝 淳<sup>1</sup>

<sup>1</sup>神戸大学医学部附属病院検査部

<sup>2</sup>神戸大学医学部附属病院感染制御部

<sup>3</sup>京都橋大学健康科学部

<sup>4</sup>神戸大学医学部附属病院感染症内科

<sup>5</sup>昭和大学医学部内科学講座臨床感染症部門

【目的】ブドウ糖非発酵菌は日和見感染の原因の一つであり、これら耐性菌の検出は医療関連感染対策の面からも重要で、薬剤感受性結果報告の迅速性が求められている。ライサス S4 (日水製薬, 以下 RS) は、薬剤ごとに 15 分間隔で発育をモニターできる自動薬剤感受性試験装置である。今回、我々は RS を用いたブドウ糖非発酵菌の薬剤感受性試験及びその迅速報告について検討を行ったので報告する。

【対象と方法】2011~2017 年に当院臨床材料より分離された *P. aeruginosa* 81 株, *A. baumannii* 16 株, *S. maltophilia* 19 株を対象に、RS 及び対照法としてドライプレート栄研 (栄研化学, 以下 DP) を用いた目視判定法にて薬剤感受性試験を施行した。測定薬剤は CPF, LVFX, ABPC/SBT, PIPC, PIPC/TAZ, IPM, MEPM, DRPM, CAZ, CFPM, AZT, GM, AMK, MINO, ST とした。各薬剤について、MIC 一致率 ( $\pm 1$  管差), カテゴリー一致率を算出、また、*P. aeruginosa* については、カルバペネム耐性検出及び MDRP 検出までの時間を算出した。カテゴリー判定は CLSI M100-S24 を基準とした。

【結果】各菌種とも一部薬剤を除いて 90% 以上の MIC 一致率およびカテゴリー一致率を示した。全体的に MIC 値は  $\beta$ -ラクタム系薬において RS の方が低めの傾向にあった。また、*P. aeruginosa* において、カルバペネム耐性検出最短時間は 525 分、MDRP 検出最短時間は 776 分であった。

【考察】MIC 一致率が低くなった原因として、目視判定である DP 法での MIC 値が高く、機械判定である RS 法より菌の発育をきつめに捉えている可能性が考えられた。また、カテゴリー一致率が低くなった原因として、MIC 値がブレイクポイント付近で  $\pm 1$  管差の誤差が生じた場合に影響していると考えられた。

【まとめ】ブドウ糖非発酵菌は好気環境で発育する菌であり、株によっては薬剤感受性パネルのウェル内での発育も一様でないため一部薬剤では判定に注意を要するが、RS 法は通常ルーチン運用、抗菌薬適正使用に有用であると考えられる。

## P2-015. 抗菌薬適正使用のための近畿大学医学部附属病院感染対策室の取り組み 第 4 報

久斗 章広<sup>1</sup>, 吉長 尚美<sup>1,2</sup>, 北井 見和<sup>2,3</sup>, 戸田 宏文<sup>1,2,4</sup>, 古垣内 美智子<sup>2,4</sup>, 廣瀬 茂雄<sup>1,2</sup>, 久光 由香<sup>1,2</sup>, 三五 裕子<sup>1,2</sup>, 松島 知秀<sup>2</sup>, 吉田 耕一郎<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>近畿大学医学部附属病院安全管理部感染対策室

<sup>2</sup>ICT

<sup>3</sup>薬剤部

<sup>4</sup>臨床検査部

抗菌薬耐性菌増加の問題は喫緊の課題である。2016 年 4 月に政府から「薬剤耐性 (antimicrobial resistance, AMR) 対策アクションプラン」が発表され、2017 年 8 月には化学療法学会を中心とした国内の 8 学会から「Antimicrobial stewardship program 実践のためのガイダンス」が公表された。薬剤耐性菌増加の問題は、医療現場のみならず環境や畜産・水産などの各領域が協調してこの問題に取り組まなければならない。

国内の医療現場では ICT を中心として感染対策を実施しており、その活動が耐性菌の院内伝播防止に一定の効果を上げている。

耐性菌抑制の観点からは、感染症の正確な診断、抗菌薬の適正な選択、適正な用法・用量、適正な投与期間が極めて重要である。

AS 活動も多くの病院で導入され、その成果が報告されており、当院においても現場に即した AS 活動を模索しながら積極的に活動を行っている。我々は 2015 年の本学会から毎年、当院の AS 活動状況とその成果について報告してきた。

今回の報告では、2017 年 6 月 1 日から 2018 年 5 月 31 日までの MEPM, DRPM, IPM/BP, PAPM/BP, BIPM のカルバペネム系抗菌薬を 8 日以上継続して使用した患者を対象とし、その患者背景、抗菌薬の使用日数、介入による抗菌薬の変更状況、30 日生存率、耐性菌分離状況などを調査し、以前の調査期間の成績と比較する予定である。

AS 活動は抗菌薬適正使用を推進し、耐性菌抑制を促すうえで極めて重要な活動であり、将来を見据えると感染症で苦しむ人や圧迫された薬剤費を大幅に減少することができる可能性を秘めている。AS 活動を定着させるために各施設の AS 活動の現状を把握し、問題点を議論し解決することが必要であると考えられる。

## P2-016. 中規模急性期病院における抗菌薬適正使用のための AST 活動とその評価

石橋 美希<sup>1</sup>, 八板 謙一郎<sup>2</sup>, 灘吉 幸子<sup>3</sup>, 山中 麻衣<sup>3</sup>

<sup>1</sup>公益社団法人福岡医療団千鳥橋病院薬剤部

<sup>2</sup>公益社団法人福岡医療団千鳥橋病院感染症内科

<sup>3</sup>公益社団法人福岡医療団千鳥橋病院感染対策室

【目的】当院では 2004 年より他職種からなる感染制御

チーム (ICT) が組織されており、院内の感染対策に取り組んできた。また今年度より抗菌薬適正使用支援チーム (AST) を新たに設立し、活動を行っている。多くの病院で同様に AST 活動が見られるが、具体的な内容については病院の規模や役割により差異があると考えられる。当院は福岡市内の 350 床の急性期病院 (地域包括ケア病床含む) である。今回の報告では、当院での AST 活動開始時期のまとめを行い、今後の方向性について論じる。

【方法】2018 年 4 月～2018 年 6 月中旬までに行った AST 活動 (「早期の届出薬剤症例介入」, 「長期薬剤使用症例介入」, 「院内採用薬見直し」, 「血液培養陽性症例の介入」) により、今年度と昨年度の 4 月・5 月分のカルバペネム系薬と抗 MRSA 薬の抗菌薬使用密度 (AUD) を比較してみる。

【結果】取り組みを開始し、カルバペネム系薬の調整を行う事ができ、メロペネム (MEPM) ・フィニバックス (DRPM) ・チエナム (IMP/CS) の 3 剤採用から使用頻度の少ない DRPM の採用を取り消し、2 剤とすることができた。抗菌薬の AUD はカルバペネム系薬で 4 月: 21.85 → 12.92 (41% 減少), 5 月: 20.55 → 13.30 (35% 減少) 抗 MRSA 薬は 4 月: 4.89 → 2.12 (57% 減少), 5 月: 4.16 → 3.51 (16% 減少) であった。

【考察】AST 設立後、まだ 3 ヶ月ではあるが早期の症例介入を行うことでカルバペネム系薬・抗 MRSA 薬の AUD 減少に繋がっていると考えられる。DRPM の採用取り消しの提案を行うことで、院内の抗菌薬使用状況の再度見直しを行うきっかけとなった。今後は病院全体で抗菌薬の適正使用を行える環境を整えるため、薬剤師としても専門性を発揮しながら AST 活動を継続していきたい。

非学会員共同研究者: 竹内宏樹, 寺山陽史, 三池寿明, 本多修平

## P2-017. ICT による広域抗菌薬使用前の血液培養推進活動が抗菌薬適正使用に及ぼす効果

森 世知子<sup>1</sup>, 齊藤 紀子<sup>1</sup>, 佐伯 めぐみ<sup>1</sup>,  
鷲見 理恵<sup>1</sup>, 宮川 雅行<sup>1</sup>, 大石 泰也<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>福岡赤十字病院薬剤部

<sup>2</sup>福岡赤十字病院感染防止対策室

【緒言】近年感染症の治療は、新たな耐性菌が世界規模で拡散しているにも関わらず新規抗菌薬の開発が滞っており、厳しい状況である。福岡赤十字病院 (以下、当院) では 2013 年 4 月より ASP を推進する手段の 1 つとして、カルバペネム系抗菌薬と抗 MRSA 抗菌薬を対象に血液培養 2 セット採取の推奨とその結果のフィードバックを推進してきた。ICT の介入の有無が、この活動にどのように影響を及ぼしているか検証した。

【方法】2017 年 4～9 月で当院において、ICT 介入対象抗菌薬であるカルバペネム系注射薬と非対象薬の広域抗菌薬 TAZ/PIPC がそれぞれ新規使用された患者を対象に、

抗菌薬使用前の血液培養 2 セット実施率や抗菌薬変更率、抗菌薬変更までの投与日数を当院電子カルテから抽出し比較した。

【結果】ICT 介入対象抗菌薬であるカルバペネム系薬使用者と非対象薬の TAZ/PIPC 使用者では、血液培養の陽性率や抗菌薬変更までの投与日数には、ほとんど差は認められなかった。血液培養 2 セット実施率、血液培養陽性者数および抗菌薬変更率が高かった。

【考察】血液培養状況を確認しているカルバペネム系抗菌薬の抗菌薬変更率が高かった為、ICT の血液培養実施状況の監視が有効であることが確認された。

## P2-022. ワーファリンと相互作用のある抗菌薬併用症例における処方医のリスク認識

初田 真穂

兵庫県立姫路循環器病センター薬剤部

【目的】一部の抗菌薬が、ワーファリンと相互作用があることが知られており、循環器専門施設である当院においては、ワーファリン服用患者が多数存在するため、より注意が必要である。そこで今回、ワーファリンと相互作用のある抗菌薬との併用状況と、処方医のリスク認識について調査した。

【方法】平成 29 年 4 月から平成 30 年 3 月までの 1 年間に当院でワーファリン服用中に、マクロライド系、ニューキノロン系、ST 合剤、メトロニダゾール、アゾール系抗真菌薬が併用された症例を A 群 (41 例)、リファンピシンが併用された症例を B 群 (2 例) とし、ワーファリンの投与量、PT-INR 値について後ろ向きに調査した。

【結果】A 群では、医師が相互作用を把握し抗菌薬開始時からワーファリンが減量された症例は 3 例、内訳はアゾール系 2/3 例、ニューキノロン系 1/27 例であった。抗菌薬開始 3 日前よりワーファリン投与量の変更がなかった症例について、併用開始前後の PT-INR 値の変化は中央値 0.07 (IQR: 0.08～0.54) であったが、Lexi-comp において D ランクに設定 (処方変更を検討する) されている抗菌薬の併用例 (4 例) に限定すると、中央値 1.15 (IQR: 0.07～1.89) であった。B 群では、2 例とも抗菌薬開始時からワーファリンの増量はされていなかったが、いずれも PT-INR 値が低下し、その後ワーファリンが増量となった。A、B 群とも相互作用による臨床的なイベントはなかった。

【結論】併用開始時からワーファリンの投与量が増えられた症例は多くなかった。一方で、Lexi-comp で D ランクに位置付けられている抗菌薬との併用例においては、PT-INR 値が変化する傾向が認められたため、今後は必要に応じて相互作用に関する情報提供を行うとともに、PT-INR 値に影響が少ない代替抗菌薬の提案や検査値のモニタリングを行うことで、薬剤師として抗菌薬の適正使用に貢献していきたい。

## P2-023. 当院におけるボリコナゾールの血中濃度と肝機能障害との関連性

泉原 里絵<sup>1</sup>, 宮本 紅喜<sup>1</sup>, 山本 訓子<sup>1</sup>, 佐多 弘<sup>2</sup>,  
安見 正人<sup>2</sup>, 烏野 隆博<sup>2</sup>

<sup>1</sup>りんくう総合医療センター薬剤科

<sup>2</sup>りんくう総合医療センター血液内科

【目的】ボリコナゾール（以下 VRCZ）は深在性真菌症の診断・治療ガイドラインにおいてアスペルギルス症の第一選択薬である。VRCZ は CYP2C9, CYP3A4 および CYP2C19 で代謝されるが、CYP2C19 には遺伝子多型が存在することが知られている。なかでも日本人は CYP2C19 に対して代謝活性の低い poor metabolizer の頻度が高いことから血中濃度が異常高値を示すことがある。今回我々は、当院での VRCZ における血中濃度と肝機能障害との関連を検討した。

【方法】2015 年 1 月から 2017 年 12 月までの間に VRCZ が投与された 32 例のうち血中濃度を測定した成人患者 19 例において年齢、性別、基礎疾患、併用薬、培養の有無、血中濃度、肝機能障害の有無等を後ろ向きに調査した。肝機能障害の評価は CTCAE ver.4.0 に基づき grade 評価を行った。

【結果】VRCZ 投与後、肝機能検査値のいずれかに grade 1 以上が出現したのは全 19 例中 15 例であった（G1：8 例、G2：4 例、G3：3 例）。肝機能障害により 4 例で投与中止、1 例は投与量減量となった。

【考察】血中濃度（ $\geq 1.87 \mu\text{g/mL}$ ）の症例は全て grade 1 以上の肝機能障害が出現していた。当院ではこれまで VRCZ の TDM はほとんど実施していなかったが、今回の調査で Poor metabolizer の患者と思われる症例があることがわかった。ただし個人間のばらつきが多いことが報告されているため、遺伝子型のみで一律に投与量を決めることは困難であるとの報告がある。VRCZ 投与全例で TDM を行い、適正投与量の設計に貢献していきたい。

## P2-024. 日本人造血幹細胞移植患者における cidofovir の血中動態

佐藤 成実, 松元 加奈, 森田 邦彦

同志社女子大学薬学部臨床薬剤学

【目的】Cidofovir (CDV) は、海外で造血幹細胞移植後のアデノウイルス (ADV) 感染症の治療等に汎用されている抗ウイルス薬であるが、わが国では未承認である。今回、日本人患者での CDV の血中動態 (PK) の特性を解析した。

【方法】兵庫医大病院で同種造血幹細胞移植前に ADV 感染症予防目的で CDV が投与された患者 9 例を対象とした。用法用量は  $1.0 \text{ mg/kg/回}$ , 1 時間点滴, 週 3 回投与を基本とし、腎機能をはじめとする臓器予備能を勘案して適宜調整された。9 例中 6 例は CDV による腎毒性を軽減する効果があるとされるプロベネシド (PRB) が  $4 \text{ g/回}$

で併用された。CDV 血中濃度測定のための採血は、点滴開始後 1 時間後 ( $C_1$ ) および 20 時間後 ( $C_{20}$ ) を含む 2~5 ポイントで実施された。CDV 血中濃度測定時点での腎機能正常例は 7 例、腎機能低下例は 2 例であった。

【結果】腎機能正常 7 例の  $C_1$  平均値は  $2.7 \mu\text{g/mL}$ , 同  $C_{20}$  は  $0.3 \mu\text{g/mL}$  であった。血中濃度を体重あたりの投与量で除した値 (C/D) で腎機能正常群と低下群を比較すると、 $C_1/D$  はそれぞれ 2.8 および 8.8,  $C_{20}/D$  はそれぞれ 0.4 および 5.8 と、腎機能低下例で高値であった。腎機能正常 3 例の CDV クリアランス (CL) 平均値が  $130 \text{ mL/hr/kg}$  に対し、腎機能低下 1 例の CL は  $30 \text{ mL/hr/kg}$  であった。腎機能正常例に限定した場合、PRB 併用群 (5 例) と非併用群 (2 例) の  $C_1/D$  平均値は、前者は 3.2, 後者は 1.7 であった。

【考察】腎機能正常例の  $C_1$  と CL は、同一用量での海外報告値 ( $3.1 \mu\text{g/mL}$ ,  $130 \text{ mL/hr/kg}$ ) とほぼ同水準であった。腎機能低下例の  $C_1/D$  と  $C_{20}/D$  はともに高く、CL は低値であったことから、CDV の PK への腎機能の関与が確認された。PRB 併用群で  $C_1/D$  が高い傾向にあったことは、血流から尿細管上皮細胞への CDV の取り込みを PRB が阻害したためと考えられた。

非学会員共同研究者：海田勝仁

## P2-025. 第三世代経口セフェム系抗菌薬採用見直しによる抗菌薬処方量の変化

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

<sup>1</sup>社会医療法人大雄会総合大雄会病院薬剤科

<sup>2</sup>社会医療法人大雄会総合大雄会病院感染症科

<sup>3</sup>社会医療法人大雄会総合大雄会病院循環器内科

【背景】薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランが策定され、経口セファロスポリン、フルオロキノロン系、マクロライド系薬の 1 日使用量を 2013 年水準から 50% 削減することが目標として掲げられた。中でも第三世代経口セフェム系抗菌薬 (以下、第三経口セフェム) はバイオアベイラビリティが低く、不適切な使用が多いとの指摘もある。

【方法】当院では、第三経口セフェムとしてセフジトレンピボキシル (CDTR-PI), セフカペンピボキシル (CFPN-PI) の採用があり、幅広い診療科で使用されていた。今回、AMR 対策アクションプランを受け、感染症科と薬剤科で第三経口セフェムの必要性を検討し、各診療科との話し合いを行った。使用量の多い科を中心に医師へ働きかけ、さらにクリニカルパスに採用されている第三経口セフェムの他剤への切り替えが可能かを検討した。薬事審議委員会、診療部長会議へ採用取り消しを申請し、2017 年 3 月 24 日に CDTR-PI, 2018 年 5 月 25 日に CFPN-PI の採用取り消しを実施した。2016 年度と 2017 年度の第三経口セフェムを始めとした経口抗菌薬の処方量を比較した。

【結果】2017 年 3 月に採用取り消しを行った CDTR-PI

は2017年度では処方量を0に近づけることができた。CFPN-PIは、クリニカルパスの抗菌薬を変更することにより大幅な減少がみられた。一方、第一世代経口セフェム、経口ペニシリンの処方量は増加したが、経口フルオロキノロンでは増加を認めなかった。

【考察】CDTR-PI, CFPN-PIのクリニカルパスの変更、採用取り消しにより、第三経口セフェムの処方量は減少し0に近づくことが予測される。これまで第三経口セフェムが使用されていた事例は、第一経口セフェム、経口ペニシリンに切り替わったと考えられた。さらに適正使用を推進するためにはクリニカルパスで使用されている抗菌薬の投与期間の見直しを始め、本来経口抗菌薬が不要であった事例へのアプローチが必要である。