

第 67 回日本化学療法学会西日本支部総会

会期：2019 年 11 月 7 日～9 日

会場：アクトシティ浜松

会長：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）

会長講演

1. 日本の地域病院に CDC ガイドラインを持ち込んだらどうなったか？

矢野 邦夫

浜松医療センター感染症内科

日本の院内感染対策に CDC ガイドラインが大きく影響したことは誰も否定しないであろう。特に、1996 年に公開された隔離予防策ガイドラインに記載されていた「標準予防策」は劇的な影響を与えた。CDC はそれ以前も以降も数々のガイドラインを公開しているが、それらは互いに矛盾することなく、エビデンスに基づいた優れたものである。現在、日本の多くの病院が CDC ガイドラインに準拠するような感染対策を実施しているが、当時は米国のガイドラインは日本の病院には導入できないのではないかと強い懸念があった。そのため、1996 年に浜松医療センターを研究対象として、CDC ガイドラインを日本の病院に持ち込んだらどうなるかを試す決心をした。当然のことながら、様々な戦略を用いて実行してゆくのであるが、同時に様々な障壁を経験した。最大の障壁は経済的なものであった。感染対策で必要となる器材や薬品の殆どは病院経済からの持ち出しとなるため、新規の感染対策を開始するときには、経済が問題となるからである。そのため、単に感染対策を追加するのではなく、非科学的な感染対策を中止して、その費用を新規の科学的な感染対策に振り分ける努力を実行した。それについても、CDC ガイドラインを活用した。現在は常識となっているような感染対策であっても、当時はヒマラヤを越えるほどの障壁があった。実際、「閉鎖式輸液回路」「安全器材の導入」「手術室の一足化」「中心静脈カテーテル挿入時のマキシマル・バリアプリコーション」などの実行には十分な準備と根回しが必要であった。

感染対策を始めてから 23 年が経過するが、やっと理解できたことは「標準予防策の奥深さ」である。現在、多剤耐性菌対策がクローズアップされているが、標準予防策を真に理解して、実践することが最も効果的であると断言できる。会長講演では浜松医療センターで経験した感染対策の変遷を述べながら、感染対策で再確認すべき事柄を解説したい。

2. 私の肺炎診療平成史

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

市中病院で長年にわたり、一呼吸器内科医として臨床に従事してきたが、ライフワークの 1 つである肺炎の診療について、平成の期間を振り返ってみよう。

平成の時代における、肺炎診療の最も大きな進歩は、ガイドラインが策定されたことであると考えられる。平成 6 年に米国胸部疾患学会（ATS）に出席した際に、前年に発表された市中肺炎ガイドラインのレクチャーを受け、非常に感銘を受けた。これが、肺炎の臨床研究を始める契機であり、市中肺炎入院患者についての原因微生物検索を含めた前向き研究を開始し、現在 26 年目が進行中である。ガイドラインによる肺炎診療の最も大きな進歩は、原因微生物を想定したターゲットセラピーの浸透と標準的診療の確立であると思われる。

本邦での肺炎ガイドライン作成にも関わらせていただいたが、市中肺炎ガイドラインの特徴の 1 つである細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別のパートを担当した。本邦の現況に即した独自の考え方であるが、ガイドラインにより、「非定型肺炎」の概念が、一般医家の先生方にも浸透してきたのではないと思う。

その後、高齢者肺炎の増加を反映して、「医療・介護関連肺炎」の疾患概念が創立され、我々は、単に肺炎を抗菌薬治療することのみでなく、患者背景を考慮して治療方針を決定することや終末期医療の考え方を取り入れる必要も出てきた。肺炎球菌ワクチン接種の普及により、予防にも注目が集まるようになった。

診断については、各種の抗原検出法を含む迅速診断が普及してきたこと、質量分析法の導入で菌の同定が容易になったことが挙げられるが、従来のグラム染色や培養法の有用性は変わることなく、検査を継続している。

社会の高齢化、薬剤耐性菌、新規抗菌薬の開発の鈍化など、肺炎を取り巻く問題は多く、今後も臨床の現場で重要な疾患でありつづけることは確かであると思われるが、臨床医として今後もこの疾患についての診療・研究を続けていきたい。

3. 血液学から感染症学へのシフト

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

昭和 61 年（1986 年）、私は血液内科教室に入局した。研修医として最初に担当した症例がリケッチア感染症（つつが虫病）だったことが感染症学に関わるきっかけとなった。米国留学（MD Anderson Cancer Center, Texas）を経て

帰国後、准教授時代まで腫瘍治療学が研究の中心であったが、血液疾患に合併する感染症治療にも並行して携わった。平成23年(2011年)、感染制御部に所属を移し、ICT/AST活動が中心となった。

冒頭に述べたつつが虫病は、白血球減少を呈し血液系悪性腫瘍を疑われ、地元開業の医師より紹介を受けた症例だった。早期に eschar (刺し口)を確認することができ、直ちに大学内で抗体価の測定ができた幸運も重なり、迅速診断ができた。その後、重症例における骨髓内で自己血球貪食を示し、高サイトカイン血症を呈するつつが虫病にも遭遇した(Lancet 343:1236,1994)。リケッチア症の重症化の背景に制御不能なサイトカインの異常産生があることを示した。大学院生時代には、白血病などの好中球減少患者に合併する深在性真菌症診断のための β -D-グルカン定量の実用化に携わった(Lancet 345:17-20,1995)。現在、発熱性好中球減少症(FN: febrile neutropenia)の診療ガイドライン作成に加わり、免疫不全患者の抗菌薬適正使用についてエビデンスを集積中である。

感染制御学の領域は、抗菌薬耐性の問題をはじめ、動物や環境をとりまく地球全体に及ぶワンヘルスも含め、急速に多様化を示している。令和元年を迎え、抗菌薬供給の不安定化などの新たな問題も浮き彫りにされた。今、解決すべき課題は山積みとなっている。今回の講演では、これまでの自験例を示しながら、これから感染症学を目指す若い医療スタッフの方々に對し、一助となるメッセージを届けたい。

特別講演

1. 感染対策と医療訴訟

桑原 博道

仁邦法律事務所

感染対策も医療訴訟の争点となることがある。具体的には、感染予防や感染後の対応が争点となる。これらが争点になった場合における過失の認められやすさについていうと、前者は比較的、過失が認められ難いのに対し、後者は過失が認められる場合と否定される場合とは拮抗している。

感染予防策としては、具体的には、医療機関としての予防策、医療職としての予防策などが争点となる。医療職としての予防策については、関節注射の際に手袋を着用すべきかどうか争点となったものがある。この事例では結果的には過失は否定されたが、こうしたことが争点となった背景には、感染症発症後の調査委員会における検証結果があった。こうした調査においては、再発防止策の立案が目標であるが、その立案が現実から乖離しないようにする必要があろう。

感染後の対応としては、血液培養の実施時期が争点となることがある。具体的な事例としては、体温39.4℃、CRP 18.13 mg/dL、WBC 2800/ μ Lの場合に血液培養検査を行

うべき過失を認めた裁判例、その反対に体温38℃未満、CRP 1.8 mg/dLの場合に血液培養検査を行うべき過失を否定した裁判例がある。また、2セット行うべきかが争点となった裁判例もある。

また、グラム染色の実施義務についても、争点となった裁判例がある。この事例では、事後的に検討された科内での意見が1つの根拠となって過失が認められている。しかし、こうした点まで過失を認める根拠とすることは、事後的な検証を困難にするものであるが、科内での一意見をどこまで科外に出すべきなのか、参考になる事例であろう。

そのほか、抗菌薬治療の内容が争点となることがある。その場合、診療ガイドラインが引用されることもある。そのほか、抗MRSA薬を培養検査結果が判明するべき過失があるかどうか争点となることもある。この点については、裁判例は分かれており、菌交替現象などを考慮し投与すべきとまではいえないとの裁判例もある一方で、NICUでMRSAがアウトブレイクしている状況下で患児にCRP高値が認められた場合には、培養検査結果判明前であっても抗MRSA薬を投与すべきとの裁判例もある。

2. インフルエンザの予防、診断、治療の最新情報

菅谷 憲夫

けいゆう病院感染制御センター/小児科

ワクチン対策の第一歩は、Test-negative Case-control Design (診断陰性例コントロール試験)によるワクチン効果調査の普及である。ワクチンの発病防止効果は50%前後であり入院防止効果もあるが、流行ウイルスにより、また患者年齢により、効果は変動する。A香港型ウイルスに対して効果が低いのが、ワクチン対策上の問題である。迅速診断はインフルエンザ対策上、極めて重要である。迅速診断を実施していない米国の臨床医は、インフルエンザを診断できず、発症48時間以内に受診した高齢のインフルエンザ患者のわずか30%しか、ノイラミニダーゼ阻害薬(NAI)の処方を受けていなかった。最近、迅速診断の感度は50%程度という意見も流布しているが、これはインフルエンザ発症後、4日から6日目に受診する欧米のデータであり、日本では、成人、高齢者でも90%前後の高い感度がある。日本と欧米のインフルエンザ治療、NAIの使い方は根本的に異なる。日本では、軽症のインフルエンザ外来患者を、迅速診断結果を基にして、発症48時間以内にNAIで治療している。発熱、頭痛などのインフルエンザ症状を軽減するために実施しているのだが、それが結果的に、入院や死亡を減少させている。一方、欧米では、入院患者をNAIで治療するのが主流で、多くは発症4日目以降の患者である。治療開始が遅れ、効果が著しく低い。RNAプロテアーゼ阻害薬、バロキサビル(ゾフルーザ)は、A型インフルエンザ患者での高い耐性率が明らかとなり、耐性ウイルスの感染例も報告された。バロキサビルは、季

節性インフルエンザの外来治療に適した抗インフルエンザ薬ではなく、NAIと併用し耐性を抑えて、入院重症例あるいは新型インフルエンザ患者での治療効果が期待される。

3. 薬剤耐性 (AMR) 対策の成果と課題

大曲 貴夫

国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター

世界的に多剤耐性の菌の問題は顕在化し、一方でこうした多剤耐性菌に対抗できる新規抗菌薬の開発は鈍っている。2011年の世界保健機関 (WHO) の年次総会 (World Health Assembly) にて、Antimicrobial resistance (AMR) が主たる議題として取り上げられた。以降、AMRを世界的な健康危機と認識して対策を打つための活動が、WHOを中心として展開されている。2015年5月の世界保健総会では、薬剤耐性 (AMR) に関するグローバル・アクション・プランが採択され、加盟各国は2年以内に薬剤耐性に関する国家行動計画を策定することを求められた。これを受けて日本においても政府により2016年4月に薬剤耐性 (AMR) アクションプランが策定された。

本アクションプランについてはその数値目標に対して大きな関心が寄せられている。しかし他にも重要な点がある。本プランにより感染対策は大きく様変わりする。地域連携の枠組みは院内のみならず地域を大きく巻き込む地域ネットワークによって支えられていくようになり、感染対策に関するサーベイランスは地域もその範疇に入れてさらに充実が図られ、地域ネットワークで活用されるようになる。そして感染症の診療は更に質の向上が図られる。

アクションプランの設定後約3年が経過し、日本の医療現場における感染症対策は大きく変わってきている。教育啓発では国民に対する問いかけの重要性が理解され、意識調査から広報活動まで様々な取り組みがなされている。対策の推進にはサーベイランスが活用されるが、そのプラットフォームも整備された。また本邦のアクションプランでは外来診療での対策を大きな柱の一つに定めており、実際に現場では診療を変えていくための様々な取り組みがなされている。また、病院の外における地域の医療の場でのAMR対策が極めて重要であり、これについても意欲的な取り組みがなされている。

教育講演

1. 性感染症—梅毒の対応を中心に—

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

米疾病対策センター (CDC) は2017年米国の性感染症罹患患者数が過去最高であったと報告した。淋病は555,608件、クラミジアは約1,700,000件、梅毒は30,664件に上った。日本でも近年A型肝炎がMSM: men who have sex

with men 間の性的接触により流行し、約半数の感染経路が性的接触と判明した。このように世界的な流行が世間を騒がしている性感染症であるが、日本において淋菌感染症と性器クラミジア感染症は2002年をピークに減少に転じ、2010年以降はほぼ横ばいの状況である。HIV/AIDSに関しても、2008年以降の新規登録患者数は1,400件程度で推移している。一方、梅毒は2012年頃から患者数が増加し、2015年は2,690件、2016年は4,575件、2017年は5,826件、2018年は7,002件と右肩上がりの状態に歯止めが掛からない。この流行は、かつてはほぼ男性に限られていた患者層が若年女性にも拡がり、感染経路としては国内の異性交渉が最も多いのが特徴である。さらに梅毒患者の診察経験がない医師がほとんどであったため、診断の遅れが流行の原因にも繋がった。性交渉による梅毒の感染率は淋菌やクラミジアとほぼ同等で、感染患者の口腔内に傷があればオーラルセックスやディープキスでも感染する。さらに、母子感染による先天梅毒は母体が無治療の場合には40%の児が死に至る可能性のある重篤な疾患である。この流行を憂い、日本性感染症学会は2018年6月に「梅毒診断ガイド」を作成し、疾患の整理と診断・治療の啓蒙活動を活性化させた。今回は、梅毒の疫学から自然経過と臨床症状、治療法とその効果判定、保健所への届け出に至るまで、目の前にいる梅毒患者の対処法につき説明したい。

2. 肺非結核性抗酸菌症—特に治療薬剤の副作用について—

小川 賢二

東名古屋病院呼吸器感染症センター・呼吸器内科

肺非結核性抗酸菌症における治療に関し、特に我が国の肺非結核性抗酸菌症のおよそ90%を占める肺MAC症では、一般に3~4剤を組み合わせるおこなう多剤併用療法が必要とされている。標準治療薬はCAM, RFP, EB, AG (SM・KM・AMK)で、キードラッグはCAMであり、EBは抗菌活性のほか、併用にすることによりCAMの薬剤耐性を起こりにくくすると考えられている。いずれの薬剤にも副作用があり、治療継続を困難にする要因にもなっている。さらにRFPは薬剤相互作用が強く、併用により数多くの重要な薬剤の効果を減弱することが分かっている。これらの薬剤のいろいろな副作用に対し、どのような対策が考えられるかを述べる。近年、肺非結核性抗酸菌症治療により高度な視力障害を生じ、訴訟になった事例がマスコミに取り上げられた。視力障害はEBの副作用として知られているが、投与する医師は患者さんにこの副作用のことをどのように説明し、何に気をつけなければならないだろうか。日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会では、日本眼科学会、日本神経眼科学会の専門医にお願いし、共同でこの問題に取り組んできた。—内科医がEB投与に際して行うべき眼科的副作用対策について—というタイトルで検討した結果を本講演で呈示する。この問題に関してはさ

らに議論を深めるため、来年開催される第95回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会シンポジウムにおいて、内科医と眼科医がそれぞれの立場から問題点を提示し討論することになっている。肺非結核性抗酸菌症治療は薬剤の副作用との戦いを強いられ、途中で治療を中断してしまうケースもまたよく見られる。本教育講演が、少しでも副作用を回避し治療継続のお役に立てれば幸いである。

3. 手術部位感染対策の課題

大毛 宏喜

広島大学病院感染症科

手術の良し悪しを評価しようとすると、外科医の腕前や周術期のケアなど数値化が困難な要素が多い。その中で手術部位感染（SSI）発症率は数少ない数値化可能な指標である。SSIの原因菌は術野汚染菌であり、感染に至るか否かは原因菌と宿主との綱引きで決まる。このためSSI予防は2つに分かれ、原因菌を減少させるための対策と、宿主の免疫能を高める対策がある。前者は主に術中に行われ、予防抗菌薬や手術手技などが代表的である。一方後者は術前の栄養管理等から術後の血糖管理等多岐に渡る。つまり手術手技だけでなく周術期管理全体の結果としてSSI発症率があり、それ故手術の良し悪しを評価する因子となりうる。ただしSSI予防策はエビデンスに乏しいものが多い点が課題である。特にSSI発症率が低い清潔手術では、統計学的有意差を出すには大規模な無作為比較試験を要する。またSSI予防効果がわずかな対策でも同様である。各種ガイドラインでも専門家の意見として推奨される項目は多い。費用対効果も念頭に置きつつ、理論的に有効と考えられ、益と害のバランスが適切であれば、積極的に取り入れるのが良いと考える。

SSI発症時の課題は主に原因菌にある。SSI発症までに予防抗菌薬が投与されているため、原因菌は一定の選択を受けている。また術野からの分離菌はしばしば複数で、どの菌種をターゲットに治療すべきか判断に迷う場面も多い。特に腸球菌や真菌の分離例では宿主の病態や背景により判断しなければならない。もう一つの問題は薬剤耐性である。腸内細菌科細菌に代表される耐性菌の増加、MRSAの近年の変化、地域や医療機関によって異なるアンチバイオグラム、使用可能な薬剤の制限など、薬剤選択は年々困難になっている。

このようにSSIの予防と治療のいずれも課題が多いが、多職種連携が解決の糸口と考える。周術期管理、サーベイランスによる正確な評価、SSI発症時の薬剤師、臨床検査技師、感染症専門医との連携による治療により、外科治療の質向上を目指すことが重要である。

4. 診断から治療へのロジック：確率論的アプローチとメタ認知

青木 洋介

佐賀大学医学部国際医療学講座臨床感染症学分野

多くの細菌感染症は facultative pathogen による条件性感染症（定着あるいは感染）であり、感染症である可能性（確率）は0～100%の範囲に分布する。この点が、結核やレジオネラ、あるいはHIV感染症等のように、病原微生物が検出されると診断がほぼ確定する絶対感染症と異なる。また、前者では治療薬選択においても後者以上に多様性が存在し、薬剤耐性の発生においても両者が異なることの一因と考えられる。初期治療薬選択の時点において、感性菌である可能性よりもその確率が低いにも関わらず「耐性菌」を想定した de-escalation 戦略が慣習になっていないか、留意が必要である。耐性菌が関与している可能性の“有り無し”ではなく、可能性が何%程度であるかについて、入手できる情報に基づき判断（judgment）を下すことが求められる。患者が重症であることが耐性菌感染症である確率を上げる訳ではない。抗菌スペクトルを広げるという意志決定（decision making）を行うのである。この決定に強く影響を与えるのが、医師個人の過去の経験である。抗菌薬を処方すると、その後の臨床経過の良し悪しに関わらず抗菌薬の効果に関連付けた自分の臨床経験となる。その解釈の正誤が吟味されないうまま“自分の経験”として蓄積されるのであれば、それはなるべく避ける方がよい。自分の考察は間違っているのではないかと考えることが、自分の考察は正しいと考え、ずるずると陥穽に滑り落ちることから逃れるために必要であり、このメタ認知（Think about your thinking）が解釈の誤りの少ない経験を積むことを可能にする。本教育講演では、診断や治療の意志決定に際し定量的確率を考えることの重要性と、日々の臨床経験にメタ認知を加えることの必要性について、当院での疫学的データおよび事例を示しながら述べる。

5. 血液疾患における日和見感染症

酒巻 一平

富山大学附属病院感染症科

日和見感染症は、免疫状態に異常がない宿主では通常は感染しない弱毒菌や非病原性微生物などにより免疫不全宿主に発症する感染症である。宿主に起こる免疫不全も、糖尿病、膠原病、悪性腫瘍、免疫抑制剤使用、生物製剤使用、ステロイド使用、HIV感染、化学療法後、移植後など多岐にわたる。これら免疫不全の種類により起こりうる感染症が異なるため、細胞性免疫不全、液性免疫不全、好中球減少症等に分類したうえで、どのような微生物が原因菌である可能性が高いかを判断しなければならない。

血液疾患の日和見感染においては、免疫不全、特に好中球減少のため炎症巣を形成し難く、感染の存在に気づきにくいばかりか、感染の進行は極めて速く、致死的経過をた

どる可能性もある。免疫不全が高度であれば、複数の病原体による同時感染もまれではない。そのため、compromised host の感染症検査では、これらの点に留意した広範囲かつ迅速な微生物学的検査が必要である。また体内常在微生物の感染が多いので、原因病原体の決定は慎重を期する必要がある。疾患、治療を含む宿主の状況により細菌、真菌、ウイルスのうちどんな微生物による感染症なのか、感染臓器は何かを推定し、検査、治療を進めなければならない。原因微生物が同定されるまでの間は、基礎疾患や免疫不全の種類から原因微生物をある程度推定し、empiric therapy を行うことになる。

本講演では、血液悪性腫瘍の化学療法時を中心に、日和見感染症に関して概説する。

6. HIV 関連神経認知障害の病態と治療の現況

健山 正男

琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学

HIV 関連神経認知障害 (HIV-associated Neurocognitive disorders: HAND) の有病率は 50% 前後と高く、発症すれば社会活動からの逸脱だけでなく、HIV の治療に最も重要なアドヒアランスの維持が困難になるために薬剤耐性 HIV を招来し、最終的には予後に重大な影響を与える。

「90-90-90」は、国連合同エイズ計画 (UNAIDS) が掲げる HIV 抑制戦略である。2020 年時点で、世界中の HIV 陽性者の 90% が検査を受けて HIV に感染していることを知り、そのうちの 90% が HIV 治療を受け、さらにそのうちの 90% が治療の効果で体内のウイルス量が検出限界以下になっている状態を目指すものである。早期発見・治療により、社会全体のウイルス量を減少させて、感染の伝播リスクを低下させることが目標である。うまく達成できれば 2030 年に国際保健の脅威としてのエイズ流行に終結宣言を出す予定である。しかしながら最後の 90 である治療達成度を実現するためには、結核と同じく高いアドヒアランスの維持が最も重要であるが、HAND 患者ではこれが屢々高いハードルとなる。

HIV と中枢神経系器官との親和性は高く、macrophage やグリア細胞に感染するが神経細胞には感染しない。感染細胞から産生される神経毒性物質は神経細胞体のみならず樹状突起にも損傷をもたらして、神経ネットワークに深刻なダメージを与える。

HAND の病態が徐々に明らかになるにつれて、他の慢性疾患のように患者の「自主判断」に委ねる治療の限界も見えてきた。HAND 治療のレジメン選択は CNS への移行性が考慮され、CNS Penetration-Effectiveness (CPE) スコアが参考となる。現在、臨床試験が進行中の月 1 回の注射薬はゲームチェンジャーとなる可能性がある。

有病率が高くアドヒアランス低下のリスクを有する HAND をどのようにマネージメントするかはエイズ流行の終息に重要であり、また新たな課題でもある。

7. 予防接種の現状と課題～成人の麻疹・風疹対策を含めて

中野 貴司

川崎医科大学小児科

近年の麻疹や風疹の流行が示すように、これまでは小児に特有であった感染症の患者年齢が成人に移行しつつある。予防接種率の向上によって小児患者が減少した一方、流行に遭遇せず未罹患・ワクチン未接種で感受性者のまま成人した者が罹患するケースが目立つ。2019 年に開始された風疹の第 5 期接種は、過去に風疹定期接種を受ける機会の無かった世代の成人男性に対する施策である。MR (麻疹風疹混合) ワクチンを用いて、両疾患に対する総合対策として活用したい。

また、生ワクチンが開発された当初、付与される免疫は生涯有効と考えられていた。しかし患者数が大いに減少した昨今は、個体は野外株による自然のブースターを受ける機会が少なくなった。いったん獲得された防御免疫も、時間の経過とともに減衰する。2007 年頃に多発した修飾麻疹のように、小児期にワクチンで獲得した免疫が減衰した者の罹患も報告され、成人への追加接種を検討する必要がある。

不活化ワクチンは複数回の初回免疫後、一定の間隔をあけての追加免疫により基礎免疫が獲得される。その後、防御免疫を維持するためには、さらなる追加免疫を行う場合が多い。その間隔については、ワクチンの種類や個体の免疫状態によって異なるが、5~10 年毎がひとつの目安と考えられる。百日咳や破傷風の追加接種は、この考えに則っている。

成人では、医療関係者や教育・保育関係者、海外渡航時など個人や職業上のリスクを考慮して推奨されるワクチンもある。また、各個人が防御免疫を保有すれば社会全体の集団免疫力が高まり、病原体が侵入し流行を起こすリスクが低減する。その結果、職場・学校や保育園・施設などでの感染拡大を阻止できる。社会での感染症流行を減らせば、ワクチンを受けることのできない者や病原体高感受性者を守ることにつながり、感染症対策においてワクチンの果たす役割は大きい。

8. わが国のリケッチア症の現状ならびにリケッチア症診療の手引きについて

岸本 寿男

岡山県健康づくり財団健康づくり総合センター

わが国において報告されるリケッチア症は年間 1,000 例弱であるが、そのうちつつが虫病と日本紅斑熱が主なものである。いずれも診断治療の遅れが致死的になりうる侮れないダニ媒介感染症である。日本紅斑熱は近年増加傾向が見られ、つつが虫病とほぼ同等の発生が報告されるようになった。両者はときに臨床像から鑑別が困難なこともあり、診療経験の少ない医師にとって診断や治療に対する標準的

な手引きやガイドラインが求められていた。

そこでこの領域の専門家(リケッチア研究会, 日本リケッチア症臨床研究会, AMED 研究岩崎班の有志)が中心になって数年にわたり協議を重ねた末に本年「リケッチア症診療の手引き」を編集, 公表するに至った。

今回は, 最近のわが国のリケッチア症の疫学, 臨床の現状と課題を示すとともに, 本手引きの内容の要点を紹介したい。

その中には特に日本紅斑熱の抗菌薬選択(テトラサイクリン系抗菌薬の単独投与か, ニューキノロン系抗菌薬の併用が望ましいのか)など, まだ議論の余地が残されている部分も存在する。今後の症例の蓄積とさらなる知見等を集約していくことで, 将来の「リケッチア症診療ガイドライン」の発行につなげたいと考えている。

現在この手引きは, とりまとめをされた岩崎博道教授の福井大学病院感染制御部のホームページ内に掲げられているが, ぜひダウンロードして臨床現場でご利用いただき, ご意見を寄せていただけたら幸いである。

9. 感染性咳嗽～「咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019」を踏まえて

迎寛

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学

咳嗽は外来診療で遭遇する最も多い主訴のひとつである。2019年4月に発行された呼吸器学会の「咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019」に沿って感染性咳嗽の鑑別の流れを述べる。本ガイドラインにおいても, 咳嗽の最初の鑑別ポイントに発症からの期間が採用された。感染症と非感染症を区別するのは重要である。3週間以内の急性咳嗽の多くはウイルス感染である。直ちに抗菌薬を投与するのは避ける。しかし, 遷延性・慢性咳嗽の原因となる疾患の発症早期での来院や, これらの疾患への感染合併等による, 咳嗽・喀痰の出現や増悪での来院もある。実臨床では受診時にピークを越えているかどうかの判断は難しい。百日咳の典型例では吸気性笛声や咳込み後の嘔吐などが特徴的である。マイコプラズマやクラミジア感染症の診断には「市中肺炎における細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別項目」を参考にする。本ガイドラインは世界で初めての喀痰ガイドラインでもある。急性咳嗽に伴う「喀痰」が膿性に変化(あるいは膿性痰が新たに出現)するなど一般細菌の感染が示唆される場合は, β -ラクタム系薬を含めた抗菌薬の投与も考慮する。その場合はできるだけ抗菌薬投与前に喀痰細菌検査を施行し原因微生物の特定に努める。心因性や高齢, 軽症の間質性肺炎, 睡眠時無呼吸症候群, 肥満, 喉頭過敏性亢進, 喫煙, 大気汚染物質など, 多くの因子が積み重なって発症していることも多々ある。非薬物治療として言語理学療法分野での喉頭リハビリテーションの効果や, P2X3受容体などが近年注目されている。咳嗽に関する知見が次々に報告されており, 早速ながら次回の咳嗽・喀痰ガイ

ドラインの改訂版の作成が望まれる。

10. A群レンサ球菌感染に対するゼノファジーの制御

中川 一路

京都大学大学院医学研究科微生物感染症学分野

病原性細菌の多くは, 病原因子を感染細胞内に分泌することで宿主側の感染防御機構を攪乱し, 病原性を発揮する。ヒトに上気道炎や劇症型A群レンサ球菌感染症を引き起こすA群レンサ球菌は, 宿主細胞内に侵入した後に, オートファジーの特殊な形態であるゼノファジーによって細胞内より排除されることが知られている。しかし, A群レンサ球菌感染細胞において, ゼノファジー以外の菌-宿主間相互作用についてはほとんど明らかにされていない。

A群レンサ球菌の感染によって誘導されるゼノファジーでは, 飢餓状態で誘導されるオートファジーとは異なる点も多い。A群レンサ球菌感染で誘導されるオートファゴソームは, 巨大化し, 直径が10 μ mに達する場合もあるため, A群レンサ球菌を取り囲む小胞であるGAS-containing autophagosome-like vesicles (GcAV)として, その生成過程についての解析を進めている。また, 通常のオートファゴソームには基質の選択性がないため, 細菌を特異的に分解するためには, 細菌とオートファゴソームをつなぐアダプタータンパク質が必要となり, これまでに, p62/SQSTM1, NDP52などがアダプタータンパク質として報告されているが, それぞれの役割の違いや細菌種に応じた使い分け, 加えて制御メカニズムについても不明である。

そこで我々は, 細胞内の膜輸送の調節因子として機能する低分子量GTPaseであるRabタンパク質と, その制御因子であるRabGAP, RabGEFをGcAV形成との関連に注目して解析を進めてきた。飢餓誘導時に必須なRabタンパク質以外に, GcAVの形成時のみに起動する多数のRabタンパク質や, その制御系も明らかとなってきている。すなわち, Atg5を中心とする基本的なオートファジー形成メカニズムは, 生理的なオートファジーと共通するものの, その後の菌体の排除には特有のメカニズムによって制御されていることが明らかとなってきた。このシンポジウムではA群レンサ球菌感染におけるゼノファジーにおけるユニークな調節メカニズムについて最新のデータを元に議論を進めていきたい。

11. インバウンド感染症

藤田 次郎

琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学(第一内科)

インバウンドは「INBOUND」と綴り, 「入ってくる, 到着する」という意味である。旅行業界においては, 「訪日外国人旅行」のことをインバウンドと呼び, これと対比し

て、「日本人による海外旅行」をアウトバウンドと呼ぶ。2015年には45年ぶりにインバウンドがアウトバウンドを逆転した。2015年の日本のインバウンド世界ランキングは12位、アジアで3位となる。またインバウンド入国者数は、約2,379万人（2017年、過去最高）であり、2017年の訪日国の上位5国は、中国、韓国、台湾、香港、およびアメリカの順となる。さらに日本政府目標は、2020年迄に訪日外国人観光客数4,000万人、2030年迄に訪日外国人観光客数6,000万人である。さてインバウンドが増加すると、様々な感染症が訪日外国人によって日本国内にもたらされるリスクも確実に増える。沖縄県は観光立県であり、またアジアの玄関である。また正確な意味でのインバウンドではないが、米軍基地も集中している。このような中で、我々が沖縄県で経験してきたインバウンド感染症を紹介する。具体的には、2009年のインフルエンザA（H1N1）pdm09、肺炎球菌、市中感染型MRSAを含めた様々な耐性菌、結核菌、2018年の麻疹ウイルス、およびC型肝炎ウイルスなどについて自験例を中心にインバウンド感染症について概説したい。またインバウンドを広い意味で捉えると、人類の移動そのものも、インバウンド、またはアウトバウンドであったともいえる。その解析の際に有用なのは、ウイルスの保有率、およびゲノタイピングである。このような視点で、沖縄県に多いHTLV-1ウイルス、D型肝炎ウイルス、および糞線虫などについて、感染症学の視点から考察したい。インバウンド感染症対策として求められるのは、正確、かつ迅速な感染症診断であり、それに基づく感染症治療であることを強調したい。

12. SFTS に対する治療の現状—ファビピラビルの臨床研究成果を中心に—

安川 正貴

愛媛大学プロテオサイエンスセンター

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）は、マダニ媒介性のウイルス疾患であり、重症化しやすく致死率が高い。また最近、ネコを介した感染の報告が相次いでおり、社会的にも注目を集めている疾患である。国立感染症研究所感染症発生動向調査で報告されている死亡例は届け出時点での死亡数であり、真の死亡率ではない。全国調査によって、SFTSの真の死亡率は未だに25~30%と極めて高いことが明らかにされている。SFTSに対する治療は確立されておらず、その開発は喫緊の課題である。国立感染症研究所西條らの基礎研究によって、ファビピラビルがSFTSに有効であることが、*in vitro*ならびにマウス感染*in vivo*実験系で示された（mSphere 2016；PLoS One 2018）。これらの研究成果をもとに、我々は、SFTSに対するファビピラビルの有効性と安全性の検討を、西日本を中心とした39医療機関による多施設共同医師主導臨床研究として実施したのでその結果を中心に報告する。26例が登録され、そのうちSFTSウイルス陽性症例は23例であった。ファビ

ピラビルを初日1,800 mg、2日目以降800 mgを5~14日投与した。SFTSウイルス陽性23例中4例（17.4%）は治療6日以内にSFTSの増悪による多臓器不全のため死亡した。この死亡率は、我が国におけるSFTSの真の死亡率（25~30%）と比べ低い値であった。発熱はファビピラビル投与後速やかに解熱した。回復例では、ファビピラビル投与後速やかに血小板数が回復した。治療開始時の血中SFTSウイルス量と予後は高い相関が認められた。回復例では4日目以降速やかにウイルス量の減少が認められ14日以内に消失した。ファビピラビルによる重篤な有害事象は認められなかった。以上のことから、SFTS早期にファビピラビルを投与することによって予後を改善できることが強く示唆された。

13. 薬剤耐性微生物に対する新たな治療薬剤の開発

三鴨 廣繁

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

薬剤耐性微生物の出現と蔓延が世界的な問題として注目されている。薬剤耐性微生物は、病院や診療所などの医療機関だけでなく、食品・水・家畜などを介して一般人・健康人の間にも広まっている。このような背景の中、世界的に進行する耐性微生物の問題を人間の問題としてだけでなく、共存する動物や生物が生息・定住する環境を含めて地球規模の視点で考えるOne Healthの概念も提唱されてきた。1940年代以降に始まった抗菌薬の開発と臨床応用は、感染症の治療において人類に多大な利益をもたらした。しかしその一方で、過剰な、あるいは不適切な抗菌薬の使用が耐性菌の出現と蔓延を助長してきたのも事実である。このような反省の中、世界各国で、地域連携ネットワークの中で院内感染対策・制御のさらなる強化だけでなく、Antimicrobial StewardshipおよびDiagnostic Stewardshipの行政的導入と活用により効果的な抗微生物薬療法が推進されている。かつては、薬剤耐性微生物の問題が社会問題化しなかったのは、新規抗微生物薬の開発が盛んであったこともある。世界的な薬剤耐性微生物の蔓延にも関わらず、新しい抗菌薬の開発に関しては停滞する状況が続いている。その理由の1つとして、「新しい抗菌薬の開発に必要な開発費が大きすぎて、たとえ開発できたとしてもビジネスとして成り立たない」という点が指摘されて久しい。これに対して、push&pull型インセンティブのあり方が日本でも検討されている。このような厳しい状況の中、薬剤耐性微生物に対する新たな治療薬剤の開発もベンチャー企業を中心として進められている。本講演では、時間の許す限り、臨床的に期待されている新薬の概略も紹介する。

1. 周術期管理プログラム (ERAS) による手術部位感染予防のエビデンス

土師 誠二

蘇生会総合病院外科

消化器外科手術は整形外科や心臓血管外科など他の領域の手術と比べても術野の汚染度が高いため手術部位感染 (SSI: Surgical site infection) の発生リスクが高い。SSI は在院日数の延長や医療コストの増大など多くの負の臨床結果に繋がるため、その対策は重要である。一方、ERAS や Fast-track surgery に代表される周術期管理プログラムは、臨床的有用性のエビデンスがある項目を複数組み合わせることで、在院日数の短縮や消化管機能の早期回復などの臨床効果が認められている。近年、SSI 予防のための国際ガイドラインが相次いで発行されたが、周術期管理プログラムと SSI 予防の関連については言及されていない。そこで、「周術期管理プログラムは消化器手術後の SSI を予防するか」をクリニカルクエスションとし、PubMed, 医学中央雑誌にハンドサーチを加えて文献検索を行い、2000 年 1 月以降に消化器手術例を対象とした RCT 34 報を抽出しメタ解析を行った。評価項目は SSI 発生率、術後総合併症発生率、在院日数、第一排便までの日数とした。その結果、周術期管理プログラムはリスク比 0.76 (95% 信頼区間: 0.58~0.99) で有意に SSI の発生を抑制した。さらに術後総合併症発生率の抑制、在院日数の短縮、術後第一排便までの日数の短縮、のいずれにおいても有意な改善が認められた。これらの RCT では盲検化はされていないが、ランダム化、コンシールメント、アウトカム報告は実施されバイアスリスクは低かった。他の文献的考察では、腹部大動脈瘤手術を含む腹部手術を対象とした 27RCT によるメタ解析で SSI 発生率が有意に減少 (リスク比 0.77, 信頼区間: 0.58~0.98) していた。以上から、周術期管理プログラムの実施は SSI 予防として推奨される。ただし、RCT で行われた周術期管理プログラム項目は対象疾患、術式により様々に異なっており、いずれにおいても共通する最も有効なプログラム項目は明らかではない。

2. 耐性菌対策と栄養管理

山下 千鶴¹, 真弓 俊彦², 大毛 宏喜³, 内野 基⁴, 北川 雄一⁵, 小林 昌宏⁶, 小林 求⁷, 坂本 史衣⁸, 清水 潤三⁹, 鈴木 克典¹⁰, 土師 誠二¹¹, 水口 徹¹², 毛利 靖彦¹³, 吉田 雅博¹⁴

¹ 藤田医科大学麻酔・侵襲制御医学講座

² 産業医科大学医学部救急医学講座

³ 広島大学病院感染症科

⁴ 兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座外科部門

⁵ 国立長寿医療研究センター医療安全推進部感染管理室

⁶ 北里大学薬学部

⁷ 岡山大学麻酔科蘇生科

⁸ 聖路加国際大学聖路加国際病院 QI センター感染管理室

⁹ 市立豊中病院肝胆膵外科

¹⁰ 産業医科大学病院感染制御部

¹¹ 蘇生会総合病院外科

¹² 札幌医科大学保健医療科学看護学科外科学

¹³ 三重県立総合医療センター外科

¹⁴ 国際医療福祉大学医学部消化器外科学講座

術後の手術部位感染 (SSI) の発症を左右する術前要因として最も重要なものは、耐性菌対策と栄養管理である。

耐性菌の大多数を占めるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による医療関連感染は入院期間延長や死亡率の増加と関連し、社会的にも大きな問題となっている。近年、MRSA による医療関連感染の多くは、患者自身の保菌から内因性に発症すると報告も見られるようになり、術前の MRSA 保菌対策の重要性が指摘されている。人工関節手術や心・胸部手術領域では SA 保菌と SSI 発生に高いエビデンスが存在しており、2016 年の世界保健機構の SSI 予防ガイドラインにおいて、保菌者に対する除菌が強く推奨されている。また、消化器外科 SSI 予防のための周術期管理ガイドライン (JSSI) では、消化器外科領域においても MRSA の保菌が SSI に関与する可能性が示唆され、保菌者への除菌が弱く推奨されている。除菌法としては、ムピロシン軟膏の周術期の鼻内塗布が推奨されており、術前クロルヘキシジンシャワーの併用のエビデンスは十分とはいえない。

一方、栄養障害は回復の遅延や早期再入院率の上昇に関与するといわれ、欧州臨床栄養学会のガイドラインでも栄養不良患者に対する術前栄養介入が推奨されている。JSSI においても、消化器外科手術患者において、術前栄養不良は術後 SSI 発生率を上昇させること、術前栄養不良患者への術前の十分な栄養改善は SSI 発生率低下、入院期間短縮につながり有用であることが示された。しかし、適切な栄養評価指標や栄養介入の方法および投与期間については明らかではない。また、免疫経腸栄養は免疫機能強化、炎症反応抑制などにより術後の感染性合併症を低下させるといわれているが、JSSI のメタ解析では、栄養障害のない患者への術前免疫経腸栄養投与による SSI 予防効果は明らかではなかった。

3. 予防抗菌薬に関する最新のエビデンス

毛利 靖彦¹, 大毛 宏喜², 内野 基², 北川 雄一², 小林 昌宏², 小林 求², 坂本 史衣², 清水 潤三², 鈴木 克典², 土師 誠二², 水口 徹², 山下 千鶴², 吉田 雅博², 真弓 俊彦², 草地 信也²

¹ 三重県立総合医療センター外科

² 日本外科感染症学会消化器外科 SSI 予防のための周術期管理ガイドライン作成委員会

手術部位感染症を発症すると、患者自身に負担をかけ、

医療費の増大、在院日数の増加といった負の事象が生じる。手術部位感染を予防するためには、さまざまな対策が必要であるが予防抗菌薬の適切な使用は必須と考えられる。1999年にCDCよりSSI予防ガイドラインが発表されて以来、様々な予防抗菌薬に関するエビデンスが示されてきた。我が国でも、予防抗菌薬に関する臨床試験が実施されエビデンスが蓄積されてきている。一方、最近、WHO、CDC、アメリカ外科学会、日本外科感染症学会からSSI予防ガイドラインが発表されている。予防抗菌薬の適切な使用においては、手術手技に応じた適切な予防抗菌薬の選択、開始時期、および、期間が重要である。日本外科感染症学会では、肝細胞癌肝切除、胃癌胃全摘術、直腸癌手術の3術式におけるSurgical site infection (SSI) 発症予防に有効な本邦独自の方策を確立するため、各術式における投与期間に関する多施設共同ランダム化比較試験が施行された。3試験のデザインは、術後24時間で予防的抗菌薬を終了するA群と術後48時間で抗菌薬を終了するB群とで比較する非劣勢試験デザインで施行された。これらの研究のPrimary endpointはSSI発生率とし、両群におけるその発生頻度を比較検討した。胃全摘術および肝細胞癌肝切除術では非劣性が証明されたが、直腸癌手術では非劣性が証明されなかった。予防抗菌薬の選択、開始時期、投与期間に関して、各種ガイドライン、観察研究、および臨床試験をレビューし予防抗菌薬の最新エビデンスについて考察する。

4. 消化器外科手術におけるSSI予防のための周術期管理術中のSSI予防対策

内野 基^{1,2}

¹兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座外科部門

²日本外科感染症学会消化器外科SSI予防のための周術期管理ガイドライン作成委員会

術中のSSI予防策のうち手術用手袋、手術器具交換、抗菌薬吸収糸、創洗浄、腹腔内洗浄、ドレーン留置について解説する。1. 術中の手袋交換や二重手袋、術中再手洗いは有用か? : エビデンスがなく、有用性は明らかではない。しかし、手袋破損は二重手袋内側で有意に一手手袋よりも少ない。SSI予防を目的とした推奨に言及できないが、安全性の観点より二重手袋を推奨している。2. 術中の手術器具交換は有用か? : 消化器外科領域での介入研究(RCT)はなく、質の高い研究はないが、汚染度が高い手術では閉創の際に清潔な手術器具を使用することが望ましいとされた。3. 抗菌薬吸収糸は有用か? : 10個のRCTによるメタ解析でその有用性が証明された。ただしモノフィラメント吸収糸では有意差がなく、コストに関する検討は十分ではない。4. 創洗浄は有用か? : 生理食塩水による創洗浄は2000年以降のRCTが不十分で推奨には言及できなかった。高圧洗浄の有用性は2RCT、3観察研究で示され、創洗浄、できれば高圧洗浄を行うことが推奨された。5. 閉創前の腹腔内洗浄は有用か? : 3介入研究があるも

の、2つは虫垂切除を対象とし有意差もなかった。限られた術式の小規模な研究しかなく、腹腔内洗浄の有用性は明らかではないとされた。6. ドレーン留置は有用か? : ドレーン留置は術式により大きく異なる。胃手術では不要(施設など背景を考慮)、胆道再建を伴わない肝切除、虫垂切除、結腸手術では留置不要、直腸切除でも不要だが合併症軽減効果がある可能性があり留置してもよい、膵頭十二指腸切除ではRCTで非留置群に死亡症例が多くなったものがあり留置が推奨されている。以上を各エビデンスの内容とともに解説する。

シンポジウム2 腸内細菌学の基礎から臨床応用

1. 腸内細菌研究の歴史と腸内細菌学の基礎 神谷 茂

杏林大学保健学部

ヒトの腸内には500~1,000種、100兆から1,000兆個の腸内細菌が常在細菌叢(floraまたはmicrobiota)を形成し、宿主とともに共生(symbiosis)している。ヒトの身体の総細胞数(約35兆個)よりも多数の腸内細菌が棲みつき宿主に様々な作用を及ぼしている。腸内細菌研究の魁をPasteurの乳酸発酵に関する乳酸菌(当時は乳酸酵母と命名)の発見(1857年)に求めることが出来る。1885年、Escherichは腸内細菌の研究が腸疾患の病理や治療に重要であることを記載し、翌年乳児糞便より大腸菌を分離した。その後、Tissier, Moroによる*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*の分離培養の結果により、腸内細菌叢中の乳酸産生細菌の存在が明らかになり(それぞれ1889年、1900年)、その宿主への作用についての研究が始まった。驚くことにTissierは分離した*Bifidobacterium*を下痢疾患児に治療目的で投与することにより良好な臨床的効果が認められたことを報告した。1901年、Metchnikoffは人間の早老早死の主な原因が腸内の腐敗細菌が産生する毒素による慢性中毒であることを発表し、腸内に棲みつく細菌とヒトの寿命との関連性を提唱した。20世紀前半にEggerth, Gagnonらによって偏性嫌気性細菌(*Bacteroides*, *Fusobacterium*)の分離が行われたが、数十年の間、大腸菌、腸球菌などの通性嫌気性細菌が腸内細菌叢の優勢菌であると考えられてきた。しかし、20世紀後半にHaenel, 光岡らによる嫌気性培養法の確立により、ヒトの腸内細菌叢の構成に関する知見が深まった。またGustafsson, Midtvedtによって開発された無菌動物を用いて、他の共存細菌の影響なしに当該細菌の増殖、性状解析が可能となった。今日の腸内細菌研究の隆盛はこれらの先達による腸内細菌研究が基盤となっていることは確実である。本講演では腸内細菌研究の歴史を振り返るとともに、本領域における研究者の築き上げた腸内細菌学の概要とそのエッセンスを紹介したい。

2. 乳児腸内細菌叢の遷移と腸内細菌叢 *in vitro* システムの可能性

稲垣 瑞穂

岐阜大学応用生物科学部応用生命科学課程

私は「新生児が持って生まれたまっさらな腸内環境がどのような変遷を経て成熟を迎えるのか」を調べることで共生の基本を学び、その所見を「どのようにしたら成熟した大人の腸内細菌叢をアレンジできるのか」に応用したいと思ひ、日々研究しています。本日の発表の中では以下の2つの内容に触れたいと思ひます。【乳児腸内細菌叢の遷移】生後間もない新生児の腸内細菌叢は、母親由来の細菌叢や環境細菌が一時的に定着しますが、その後の哺乳により *Bifidobacterium* が最優勢菌となり、離乳食の開始にともない菌叢の多様性を獲得すると広く認識されています。一方で、授乳中のお母さんから、毎日ミルクしか与えられていないにも関わらず、我が子のウンチの色・匂いなどが異なることを聞きました。このような変化が“何により生じているのか”が知りたくて、離乳食開始前の母乳哺育児5名を対象に、数ヶ月にわたり数日おきに糞便の菌叢解析を行いました。各乳児の腸内細菌叢の遷移を特徴づける中から、離乳食開始前の菌叢形成に影響を与える要因について考えてみたいと思ひます。【腸内細菌叢 *in vitro* システムの可能性】腸内細菌叢を介した健康維持・増進方法の一つとして、プロバイオティクス・プレバイオティクスの整腸効果に期待が寄せられています。しかし、これらの摂取が“腸内細菌叢コミュニティにどのような影響を与えているか”に対する科学的裏づけは殆どありません。この問いの解明の一助になればと思ひ、ヒト糞便を用いた腸内細菌叢 *in vitro* システムを用いたプレバイオティクスの評価を行っています。いずれも荒削りのデータですが、これらをもとに *in vitro* システムの可能性について考えてみたいと思ひます。

3. 腸内細菌とプロバイオティクス

山岸 由佳^{1,2}, 三鴨 廣繁^{1,2}

¹愛知医科大学病院感染症科

²愛知医科大学病院感染制御部

プロバイオティクスは1980年代に Fuller より提唱された用語で「生体内、特に腸管内の正常細菌叢に作用し、そのバランスを改善することで宿主に有益な作用をもたらす生きた微生物」と定義されている。また、1995年には有用性細菌の増殖を促進し、有害菌を抑制することで宿主の健康に有益に作用する非消化性食品成分として、プレバイオティクスが提唱された。最近では、プロバイオティクスとプレバイオティクスの混合製品としてシンバイオティクスも注目されている。プロバイオティクスは食品や生菌製剤などがあり、構成微生物として *Lactobacillus* 属、*Bifidobacterium* 属、*Enterococcus* 属、*Bacillus* 属、*Clostridium* 属などの細菌のほか、*Saccharomyces* 属などの真菌も用いられる。プロバイオティクス療法がもたらすいくつかの効果と

して、菌体成分による宿主免疫応答の修飾、菌体または産生される酵素による腸管内の物質代謝や栄養素の補完および吸収改善、産生されるバクテリオシンや有機酸による腸管感染症の予防および治療効果、免疫応答および短鎖脂肪酸の産生による腸管内の炎症や潰瘍の抑制作用、発がん関連酵素の活性低下による大腸癌の予防または治療効果などがあげられる。感染症については、腸管感染症に対して有用性が認められており、腸管出血性大腸菌の毒素産生抑制効果や、ロタウイルス感染予防効果、*Clostridioides difficile* 感染症などが報告されている。本セッションではプロバイオティクスのもつ特性や効能効果などを腸内細菌との関係性から述べる。

4. 重症患者の腸内細菌叢の変化とシンバイオティクス療法の効果

清水 健太郎

大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター

腸管は、外傷・熱傷などの侵襲や肺炎などの感染症による影響をうけ、全身の炎症反応や多臓器不全の進行に中心的な役割を果たすと考えられている。特に、腸内細菌叢は、腸上皮のバリア機能、バクテリアルトランスロケーション、免疫機能等に関連することから、重症病態での腸内細菌叢を評価することは重要である。

我々は、重症患者における腸内細菌叢に関する研究を行い、重症患者は受傷当日から便中の総偏性嫌気性菌や腸内細菌叢の発酵物である短鎖脂肪酸の著明な低下が認められ、細菌数の低下は長期にわたり遷延していた。また、広域抗菌薬は腸内細菌叢により強く影響をおよぼし短期間での菌交代を生じていた。さらに、総偏性嫌気性菌数の低下は感染合併症や予後と関連していた。臨床的には、ベットサイドで便グラム染色を用いて、健常パターン、単純化パターン、消失パターンと分類することが可能である。

重症患者では下痢や腸管蠕動不全などの腸管合併症が高率に合併するため、栄養療法を継続するためにも腸管内治療は重要な課題である。シンバイオティクスは、生体に有用な菌であるプロバイオティクスとその増殖基質であるプレバイオティクスを併用した治療で、外科手術前投与による術後合併症の予防効果が報告されている。敗血症患者に対しては71例を対象にシンバイオティクスを入院時3日以内に投与した群と非投与群を前向きに比較検討した。投与群は非投与群に比して、便中の総菌数が保持され、酢酸が有意に上昇した。合併症発生率は、腸炎(27.0% vs. 6.3%)、肺炎(48.6% vs. 14.3%)と有意差を認めた(非投与群 vs. 投与群, $P < 0.05$)。本発表では、重症病態における腸内細菌叢の変化と生体応答、腸内細菌叢を保持するためのシンバイオティクス療法を中心に述べる。

シンポジウム3 ワンヘルスアプローチの視野に立った耐性菌対策—医療、畜産、伴侶動物における対策と成果—

1. 神戸大学医学部附属病院における抗菌薬適正使用・薬剤耐性菌抑制に向けた取り組み

宇田 篤史^{1,2}

¹神戸大学医学部附属病院薬剤部

²神戸大学医学部附属病院感染制御部

世界での薬剤耐性菌による死亡者数は、2050年には1,000万人にも上ると推計されているなど、薬剤耐性対策はワンヘルスアプローチの中でも重要となっている。神戸大学医学部附属病院（当院）では2010年より、抗菌薬の適正使用と薬剤耐性菌抑制を目的に広域抗菌薬の妥当性を評価する症例カンファレンス（院内通称：Big Gun）を開催してきた。Big Gunでは特定抗菌薬（抗緑膿菌薬、抗MRSA薬、抗真菌薬）が使用されている全症例を対象とするため、症例数は非常に多いものの、薬剤師が全症例を確認・評価することで、医師の負担を軽減し長期の継続を可能としている（薬剤師による確認・評価：約2,500症例、多職種による検討：約500症例、介入支援：約300症例、各1年間）。その成果として、開始した2010年以降、抗緑膿菌薬の使用量減少や緑膿菌の感受性率上昇などの効果を得ている。

2018年5月からは、抗菌薬適正使用支援加算の新設に伴い、薬剤師を専従とした抗菌薬適正使用支援チーム（AST）が設置された。ASTでは、広域抗菌薬開始前の血液培養採取の実施推奨などの取り組みを行っており、その結果、血液培養実施率の上昇だけでなく、広域抗菌薬の使用量や*C. difficile*感染症の発症頻度の減少などの効果を確認している。

薬剤耐性菌はその伝播し易い性質から1病院を超えた連携が重要となるが、当院では、高度な知識や技術を有した専門家を育成するべく、兵庫県との連携事業で高度専門教育を提供するプログラム（神戸大学エキスパートメディカルスタッフ育成プログラム）を2010年から実施している。これまでの受講者数は100名を超えており、Big Gunを実施する医療施設も増加するなど、兵庫県全域への波及効果は大きい。

本講演では、こうした当院で実施している抗菌薬適正使用・薬剤耐性菌抑制に向けた取り組みを紹介したい。

2. 畜産分野における薬剤耐性菌の対策と課題

浅井 鉄夫

岐阜大学大学院連合獣医学研究科

畜産分野において抗菌性物質は細菌感染症の治療（抗菌薬）と飼料効率の改善（抗菌性飼料添加物）を目的に、2011年の統計では約1,020トン使用されている。抗菌薬について、動物別では豚が多く、成分別ではテトラサイクリンが

全体の40%を占めている。抗菌薬を使用すると薬剤耐性菌が増加する傾向があるため、抗菌薬を適正に使用することが重要である。一方で、不適切に使用した抗菌薬によって家畜に分布した薬剤耐性菌が影響しなくなるには時間が必要となる。

畜産分野での薬剤耐性菌の対策は、リスク分析と抗菌薬の慎重使用に基づき実施されている。リスク分析については、家畜に使用する抗菌薬及び飼料添加物の全成分を対象に成分・系統ごとに食品安全委員会によりリスク評価され、農林水産省と厚生労働省により評価結果に基づくリスク管理措置が実施されている。また、畜産分野の慎重使用については、農林水産省が中心に獣医師や生産者向けの各種ガイドブックが整備され、その普及が進められている。

家畜に分布する薬剤耐性菌は公衆衛生と家畜衛生上の重要な問題である。医療上重要な広域スペクトルセファロスポリンやコリスチンに対する耐性菌は家畜にも分布するが、その程度は家畜の種類や健康状態によって異なる。そして、耐性菌が畜産物を介して食卓へ届く可能性も多様である。また、薬剤耐性菌が飼育農場から自然環境へ放出される状況についても十分に解明されていないわけではない。今後も、家畜における薬剤耐性菌の実態把握を継続しながら、効果的な対策へ充実させていかなければならない。

3. 伴侶動物における薬剤耐性菌の現状と課題

原田 和記

鳥取大学農学部共同獣医学科

獣医療分野では細菌性感染症の治療を目的とした抗菌薬の投与が日常的に行われている。特に伴侶動物医療における抗菌薬の使用は、畜産分野のそれと比較して法的規制が比較的少ないことから、獣医師の裁量に委ねられる部分が大きい。このことが伴侶動物における薬剤耐性菌の発生リスクを高めているとの批判もある。また、近年、「家族の一員」としての伴侶動物に対する意識の変化などに伴い伴侶動物と飼い主の間により緊密な関係が構築されるようになっており、人への耐性菌の伝播リスクが高まっているとの指摘がなされている。このような背景から、伴侶動物における薬剤耐性菌の分布状況を適切に把握するとともに、その対応について検討することが求められている。また、医療分野と同様に、伴侶動物医療でも多剤耐性菌の流行が深刻化してきている。医療分野で注視されている多剤耐性菌の多くは幸いにして伴侶動物では流行していないものの、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生菌とメチシリン耐性ブドウ球菌（MRS）については医療分野と比較しても遜色のない、あるいはより高率に検出されていると言っても過言ではない。これらの多剤耐性菌については、伴侶動物自身において抗菌剤治療の失敗などの悪影響を及ぼす可能性が危惧されるが、それに加えて公衆衛生上のリスクについても同様に考慮しなければならない。本講演では、伴侶動物由来の各種細菌における薬剤耐性分布に

ついて、これまでの調査結果に基づいてご紹介する。また、獣医療上注意すべき多剤耐性菌である ESBL 産生菌と MRS の分離状況やその疫学的な関連性について国内のデータに基づいて概説する。さらに、国内の伴侶動物臨床における薬剤耐性菌対策の課題についても私見を交えて論じることとする。

4. 医療従事者の多職種協働をめざした NPO 法人による 14 年間の AMR 対策の普及啓発活動とその成果

佐竹 幸子¹、金子 心学¹、林 俊誠²

¹NPO 法人 EBIC 研究会

²前橋赤十字病院

科学的根拠に基づいた感染管理や感染症診療を目指して 2004 年に NPO 法人 EBIC 研究会を設立し、次の普及啓発活動を行なった。

【セミナーと講習会】

最も多い参加者の職種は、914 名が参加した「耐性菌セミナー」では看護師 58%、3,039 名が参加した「抗菌薬感受性検査結果の読み方セミナー」では医師 50%、549 名が参加した「抗菌薬適正使用セミナー」では薬剤師 37%、421 名が参加した「WHONET 講習会および活用事例報告会」では検査技師 68%、255 名が参加した「グラム染色実技講習会」では医師 47% であり、医療従事者の多職種協働に寄与できたと考える。参加者に実施したアンケートの「良かった」と「どちらかという良かった」の合計はいずれの企画も 95% 以上であり、高い満足度が得られた。

【Web を利用したグラム染色クイズ】

「グラム染色実技講習会」は 1 回に 40 名しか参加できないので、本研究会会員と Web 登録者にグラム染色鏡検写真付きの 5 者択一の設問を 2 週間に 1 度の頻度で配信した。正解率は、2016 年度 (回答数 3,755 名) 77%、2017 年度 (回答数 3,461 名) 90%、2018 年度 (回答数 2,345 名) 63% となった。

【抗菌薬感受性検査の精度保証 (外部精度管理) プログラム】

2006 年までに 4 回実施し、12 菌株配布し、249 施設が参加した。それぞれの参加施設に配布菌株の検査薬剤ごとに詳細なコメントをつけて報告した。回を重ねるたびに検査精度の向上と CLSI のガイドラインに沿った報告をする施設が増加した。

シンポジウム 4 薬剤耐性菌の分子疫学

1. ESBL 産生菌：プラスミド伝播とクローン性増殖

松村 康史

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

【ESBL 産生菌】Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)

は、グラム陰性桿菌全般に認められる獲得型の耐性機序である。「動く遺伝子群」やプラスミドと関連していることから、菌種を超えて伝播しうる。

【ESBL タイプの変遷】1990 年代には、SHV 型・TEM 型の ESBL が、主として *Klebsiella pneumoniae* により産生され院内感染症の原因菌として認識されていた。2000 年代は、CTX-M 型を有する大腸菌が増加し、市中感染も認められるようになった。CTX-M 型は主として 1, 2, 8/25, 9 の 4 グループに分けられ、地域的流行があった。例えば、日本では CTX-M-2, -14, 南アメリカでは CTX-M-2, スペインでは CTX-M-14, その他欧米では CTX-M-3 および CTX-M-15 である。しかし、2000 年代後半からは、CTX-M-15 が世界的に最も多く検出されるようになった。ただし、日本を含むアジア、ヨーロッパの一部では、CTX-M-27 も多く認められる。

【プラスミド伝播】ESBL 遺伝子は主としてプラスミド上にコードされており、伝達性プラスミドを介して菌株・菌種を超えて伝播しうる。プラスミドのタイプとしては、IncF, IncI, IncK/B, IncN, IncHI2, IncB/O 等が多いが、近年は大腸菌 ST131 の増加により IncF プラスミドが多くなっている。

【クローン性増殖】菌種特異的な遺伝子の塩基配列によって決定される sequence type (ST) 型が、菌株 (染色体) のタイピングとして現在標準的に用いられている。ESBL 産生大腸菌としては、ST38, ST131, ST405, ST648 等が世界的に流行しているクローンであるが、2000 年代後半から IncF プラスミド上に CTX-M-15, -27 を有する ST131 の増加が顕著である。*K. pneumoniae* においては、ST11, ST14, ST15, ST258 クローンなどが世界的に広く分布しており、また *K. pneumoniae* group においては *Klebsiella quasipneumoniae* において多いことが知られている。

2. カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌

鈴木 匡弘

藤田医科大学医学部微生物学講座

カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) はカルバペネム系抗菌薬を分解する酵素を産生する腸内細菌科の細菌を示しており、カルバペネマーゼ遺伝子を保有することを特徴とする。世界的には KPC 型や NDM 型といわれるカルバペネマーゼを産生する株の報告例が多いが、日本では IMP 型の報告が大部分を占める。CPE として検出される菌種としては *Enterobacter hormaechei* (*Enterobacter cloacae* complex の一種) や *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* など多岐にわたる。これらのうち、*E. hormaechei* では ST78 の株が多く、クローナルな広がりを示している。一方、他の菌種では多様なクローンが報告され、クローナルな蔓延には至っていないようである。

カルバペネマーゼはプラスミド上に乗っている場合が多く、プラスミドの伝達と共に株間、菌種間を超えて伝播す

る。西日本での報告が多いIMP-6はN plasmid 上に乗っており、多様な菌種から分離されるが、プラスミド伝播が原因と考えられる。また、*E. hormaechei* のIMP-1はHI2 plasmid 上に見つかることが多く、こちらも耐性プラスミドの拡散が疑われる。その一方、カルバペネマーゼが乗ったF plasmid は多様性を示し、伝播経路ははっきりしない。

日本ではCPEあるいは特定のプラスミドのクローナルな流行が一部に見られるが、未だ蔓延状態ではなく、感染制御が奏功しているといえる。その一方、カルバペネマーゼはF plasmid をはじめとした多様なプラスミドや染色体上からも見つかり、頻繁な組み換えが起きていることを示唆している。新たに生じた株やプラスミドが、伝播しやすいものであった場合蔓延の恐れもある。新たなクローンの誕生機会を減らすためにも、CPEの分離頻度を低く抑えることは重要である。

3. 多剤耐性アシネトバクター

金子 幸弘^{1,2}, 坪内 泰志^{1,2}

¹大阪市立大学大学院医学研究科細菌学

²大阪市立大学大学院医学研究科感染症科学研究センター

アシネトバクターは緑膿菌と並ぶブドウ糖非発酵菌の代表であり、主に環境中に生息し、本来、日和見病原体である。また、抗菌薬に自然耐性を示すことに加え、耐性化しやすいことがよく知られ、カルバペネム、キノロン、アミノグリコシドの3系統全てに耐性を示す多剤耐性アシネトバクター (MDRA) による感染症は、感染症法5類全数把握対象となっている。

近年のゲノム解析技術革新に伴い、全ゲノムの解析も、従来に比べると低価格・短時間で可能になってきた。当教室でも、時代に取り残されないよう、学外の施設とも連携を取りつつ、薬剤耐性菌のゲノム解析を進めている。一方、従来のスタンダードな方法であったパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) は、Multi-locus Sequence Typing (MLST) やPCR-based ORF Typing (POT) 法などのより簡便な方法による系統解析へとシフトしている。特にMLSTについては報告が多く、特に、*Acinetobacter baumannii* ではST92に分類されるインターナショナルクローンII (IC II) が80%程度を占め、残りがIC Iに分類される菌株であることが分かっている。日本でのアウトブレイク事例でも、少なくとも1つはST92によることが確認されている。今後、間近に迫る東京オリンピックや2025年の大阪万博を控え、国内への耐性菌の流入にも警戒が必要である。

4. One Health の視点から見た薬剤耐性菌の分子疫学

中野 竜一

奈良県立医科大学微生物感染症学講座

薬剤耐性菌は世界的に増加し危機的状況にあるとして、

国連が早急な対策の必要性を訴えている。臨床現場では治療を困難にするだけでなく、アウトブレイクなど医療関連感染や海外から輸入感染として流入する可能性もあるため、耐性菌の伝播拡散についてはより一層注目する必要がある。これまでは医療機関の中で想定されていた問題であったが、現在では薬剤耐性菌は市中にも拡散しており、さらには動物や環境からも分離されることが報告されている。これらのことからヒト、動物、環境を含め包括的に取り組むワンヘルス・アプローチという概念に基づいて薬剤耐性菌を制御することが望まれている。

臨床から分離されるヒト由来耐性菌として、ESBL (基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ) 産生大腸菌が挙げられるが、本邦では10~20%の割合で分離される。家畜においても同様に多く分離されるが、ゲノム型やプラスミド型などの特徴がヒト由来大腸菌のものとは大きく異なっているため、ヒトへの伝播の可能性は低いと考えられる。しかし家畜と濃厚接触している畜産農家からは家畜と類似したESBL産生大腸菌が検出されるため、そのリスクがゼロとはいえない。近年ではカルバペネム系薬剤耐性菌に対する切り札となるコリスチンに対する耐性遺伝子 *mcr* を保有する大腸菌が、家畜のみならずヒトからも分離されていることから、これらの関連性についても今後注目する必要がある。環境においても、河川水などから多くの耐性菌が分離されている。これらの一部にはヒト由来耐性菌と関連性の疑われる耐性菌が分離されており、ヒトから環境へもしくは環境からヒトへの耐性菌の伝播の可能性が推測される。

これら以外にも野生動物や野菜などあらゆる生態系の中に耐性菌は存在しており、複雑な関わりが疑われる。ワンヘルスの概念からも様々な分野における耐性菌の動向は注視する必要があると考えられる。

シンポジウム5 重症肺炎のマネージメント

1. 重症肺炎における診断の重要性

今村 圭文

長崎大学病院呼吸器内科

重症肺炎の予後を改善させるためには、初期段階での迅速かつ的確な診断が重要である。まず重要となるのは、予後不良な重症肺炎であるかどうかの判断である。「成人肺炎診療ガイドライン2017」では、従来のA-DROPスコアやI-ROADスコアに加えて、敗血症であるかどうかの判断をqSOFAおよびSFAスコアにより行うことを推奨している。また、これらのスコアリング法だけでなく、プロカルシトニンに代表されるバイオマーカーを活用することで、より高い感度で重症肺炎のスクリーニングを行うことが必要である。診断の次の段階として重要なのが、原因菌の迅速診断であり、特に重症肺炎で重要なのは肺炎球菌およびレジオネラ・ニューモフィラの検出である。肺炎球菌の迅速診断については、喀痰グラム染色による診断が有用

であることは言うまでもないが、必ずしも良質な喀痰を得ることができるとは限らず、尿中抗原検査も実施することが推奨されている。肺炎球菌には90種類以上の血清型が存在するが、ある種の血清型では侵襲性肺炎球菌感染症を引き起こしやすいことが知られている。近年、新しい尿中抗原検査として、血清型まで判別できる検査法が開発されており、今後の臨床での活用が期待される。また、血清型1しか検出できないことが問題であったレジオネラ尿中抗原検査についても、最近になり血清型1~15の尿中L7/L12抗原を検出可能とした尿中抗原検査キットが保険適用となっており、臨床現場での活用が期待される。その他、マルチプレックス遺伝子診断検査など、今後活用が期待される新しい診断技術についても考察したい。

2. 重症肺炎における抗菌薬治療

伊藤 明広, 石田 直

倉敷中央病院呼吸器内科

肺炎は、2018年の死因第5位と感染症の中では最多の死亡率となっており、特に重症肺炎は死亡率が高いためそのマネジメントが重要になってくる。人工呼吸管理や昇圧剤投与等の集中治療管理を要する重症肺炎において、全身管理が重要であることは言うまでもないが、その中でも起炎微生物に対していかに早期に適切な抗菌薬投与を行うかが患者の予後を左右すると考えられる。

抗菌薬適正使用の観点からは、可能な限り起炎微生物の推定を行い狭域の抗菌薬投与を行うことが望ましいが、起炎微生物が推定不可能な場合も多く、重症肺炎における抗菌薬投与として考えられる起炎微生物を全てエンピリックにカバーせざるを得ない状況もある。

近年、肺炎患者に対してβラクタム系抗菌薬にマクロライド系抗菌薬を併用することにより予後の改善がみられたとする多くの報告がある。軽症から中等症の肺炎においては、2つのRCTにてマクロライド系抗菌薬併用の予後改善効果は示されなかったものの、重症肺炎においてRCTは存在しないもののシステムティックレビューの結果から、マクロライド系抗菌薬併用による予後改善効果が示されている。そのため、日本感染症学会ならびに日本化学療法学会の感染症治療ガイドラインの中でも、ICU入室を要する重症肺炎患者において、サイトカインなどによる過剰な炎症を抑制する免疫学的見地から特にマクロライド系薬の併用が推奨される傾向にある(CII)、と述べられている。

当日は、重症肺炎に対する抗菌薬治療について、我が国のみならず各国のガイドラインや現在のエビデンスを紹介しながら、どのような抗菌薬選択の戦略が患者の予後改善につながるかを考えてみたい。

3. 重症肺炎における抗菌薬以外の治療・管理

瀬尾 龍太郎

神戸市立医療センター中央市民病院救命救急センター

細菌性肺炎を有する患者は一定の確率で重症化する。その際には、適切な抗生剤治療のみならず、適切な全身管理が必要となる。特に、敗血症性ショックは、細菌性肺炎に合併する頻度が比較的高く、かつ死亡率も高いため、施設の管理能力について理解しておく必要がある。

本講では、敗血症性ショックにおける以下の点について、現時点で標準的な治療と管理に関して概観する。

- ・循環不全のサポート
- ・呼吸不全のサポート
- ・そのほかの治療と管理
- ・仕組み作り

4. 重症肺炎に対する人工呼吸中の患者管理とECMOのタイミング

青景 聡之

岡山大学病院高度救命救急センター

感染症に対する人工呼吸の歴史は、1952年のデンマークにおけるポリオの大流行時に起源する。Ibsen医師らは、患者を1箇所病院に集約し手動的な人工呼吸を行い、救命に尽くした。これが近代集中治療の始まりとも考えられている。それから67年が経過したが、感染症を起因とした呼吸不全に対して、我々は様々な人工呼吸管理を駆使しているものの、いまだ重症肺炎に対する管理が確立しているとは言い難い。

とりわけ、人工呼吸器の不適切な管理が自己肺にさらなるダメージを与える、いわゆる「人工呼吸関連肺傷害」という概念が提唱され、肺にダメージを与えない人工呼吸管理に関する臨床研究が行われている。具体的には、腹臥位療法、NO吸入、HFOV、筋弛緩剤を使用した管理、など様々な管理が試され、その効果については臨床研究で明らかにされつつある。

2009年の新型インフルエンザの大流行時に人工肺療法(Extracorporeal membrane oxygenation: ECMO)を用いた救命例が報告され、以降世界的にECMOの症例数は増加している。本邦でも近年ECMOの成績は向上してきており、適切な適応基準と適切な管理法で生存退院率は70%以上期待できるものと考えている。

シンポジウム6 節足動物関連感染症の現況について

1. 日本紅斑熱の実臨床と課題

坂部 茂俊, 田中 宏幸, 中西 雄紀, 豊嶋 弘一

伊勢赤十字病院感染症内科

三重県では伊勢・志摩地域周辺にはほぼ限局した日本紅斑熱の流行があり、これに加えSFTSが散発する。現状における臨床の実態と課題に言及したい。日本紅斑熱はマスコミへの露出が多く、今やメジャーな疾患といえる。しかしその希少性から科学的に裏付けられたデータが乏しい。伊勢赤十字病院は、過去200例を超える確定症例を経験し

たが7例が死亡した。当院は救急救命センターを併設するものの3次医療機関であり、発症からの経過が長い症例が多い。特に、死亡例は治療の遅れにより重症化し、来院時に多臓器障害を示した症例が殆どで、消化管出血やARDSといった致死的な合併症を生じたものもあった。本疾患は重症化すれば適切な治療をおこなっても救命が困難である。また、血液PCR検査の感度は低く、検査結果を待って治療を開始するスタンスは不幸な結果につながる。そのため我々は、疾患を疑った時点で治療すること、治療内容を標準化することに重点をおき、テトラサイクリン（ミノサイクリン）とニューキノロン（レボフロキサシンまたはシプロフロキサシン）を初期から併用し、経静脈投与することを徹底してきた。併用を選択したのはミノサイクリン単剤治療が無効でレボフロキサシンを追加した報告があったこと、自施設でミノサイクリン単剤治療中に軽快後再燃し、レボフロキサシン追加を要した症例を経験したことに起因する。2012年から2018年に関しては連続132例に併用療法をおこない死亡したものは1例だった。併用療法の安全性は裏付けられたが、ほとんどの症例はテトラサイクリン単剤治療で治癒すると考えられており、併用療法の優位性を示すものではない。大規模コホート研究は望むべくもないが、本疾患は届け出義務のある4類感染症である。届け出の内容を工夫する余地がある。我々が記入したデータが集計されフィードバックされるシステムの構築を望んでいる。

2. つつが虫病～現況と最新の知見を中心に～ 田居 克規^{1,2}, 岩崎 博道²

¹草津総合病院感染制御・血液内科

²福井大学医学部附属病院感染制御部

つつが虫病は、古くは山形県・秋田県・新潟県などの地域で夏季に河川敷（信濃川・阿賀野川・最上川等）で感染する風土病と考えられていた。病原リケッチアである *Orientia tsutsugamushi* を保有する小型のダニ（ツツガムシ）の幼虫がヒトを刺咬して感染する。ツツガムシは体長約0.5～0.8 mmの小型のダニであり、0.1～3%の個体が経卵感染によってリケッチアを保有している。実際はツツガムシの幼虫だけがベクターとなり、幼虫の体長は0.3 mm前後で極めて小さいため、肉眼で見発見するのは困難である。草叢や山林の土の中を生息場所とし、元来の保有動物は野鼠類である。*O. tsutsugamushi* は血清学的に多様性を有し、わが国では Gilliam, Karp, Kato の標準3型に、近年報告例の増加した Irie/Kawasaki, Hirano/Kuroki, Shimokoshi の3型を加えた6型に分類される。わが国における届け出患者数は、2016年は505例、2017年は447例、2018年は455例の報告があり、年間おおそ400～500例で推移しているが、未診断症例も多いと予想される。発症時期はツツガムシの活動期に一致し、春～初夏、秋～初冬に多く、発症地域は北海道を除く全国都府県に及んでいる。つつが

虫病の潜伏期は5～14日（平均10日）であり、発熱、発疹および刺し口（eschar）は発現頻度の高い臨床的特徴であり、つつが虫病の3主徴とされる。治療はテトラサイクリン系薬が第一選択として使用され著効するが、治療の遅れから重症化し死亡に至る症例もある。感染症法の四類感染症に分類され、診断されれば直ちに保健所に届け出る必要がある。飛沫感染や接触感染によるヒト→ヒト感染はないとされるが、標準予防策の遵守が求められる。本シンポジウムでは主つつが虫病の現況および最新の知見を中心に述べたい。

3. 重症熱性血小板減少症候群（SFTS）

末盛 浩一郎

愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学

重症熱性血小板減少症候群（severe fever with thrombocytopenia syndrome；SFTS）は、2011年に中国で初めて報告されたマダニ媒介性の新興ウイルス感染症である。本邦では、2013年以降西日本を中心に毎年50～100名程の患者が報告されているが、近年は京都府、三重県などの中日本でも報告されている。またSFTSウイルスはイヌやネコなどの伴侶動物にも感染し、ヒトへの感染例も報告されていることから、現在最も注目されている人獣共通感染症の一つでもある。このようにSFTSが我々にとってより身近な疾患となり、世間にも認知されるようになってきている。SFTSは致死率が非常に高く、本邦でも真の死亡率は25～30%と指摘されている。SFTSウイルスはブニヤウイルス科フレボウイルス属に属し、ブニヤウイルス科にはクリミア・コンゴ出血熱、腎症候性出血熱などの原因ウイルスも含まれていることから、これらと同様のウイルス性出血熱と考えるべきである。一方、症例が蓄積されているものの病態や治療法についてはまだ不明な点が多い。本シンポジウムでは現在明らかになっているSFTSの病態と当院でも経験している患者末梢血の異型細胞の出現にも着目し、診断のポイントについて説明したい。治療法に関しては、現在確立されたものはないが、大きく抗ウイルス療法、支持療法の2つに分けると考えやすい。支持療法として全身管理に加え、高サイトカイン血症・血球貪食症候群に対するステロイド療法が挙げられるが、その是非は議論がある。抗ウイルス療法としては、ファビピラビルの臨床試験が当院に事務局を置き行われ、死亡率が17.4%（4/23症例）であったことからその有効性が示唆されている。また現在（2019年6月）、薬剤を開発した富士フィルム富士化学株式会社が同様に臨床第3相試験を行っており、その結果が待たれている。

4. 蚊媒介感染症の近年の動向

忽那 賢志

国立国際医療研究センター国際感染症センター

外国人観光客は着実に増加しており、2020年には4,000

万人に達する可能性がある。加えて、温暖化の影響によってヒトスジシマカの活動期間の増加、分布域の拡大などから蚊媒介感染症が流行しやすい土壌が作られてきている。デング熱、チクングニア熱、ジカウイルス感染などの蚊媒介感染症は、国内に侵入し流行する危険性が懸念されている感染症の一つである。2014年には東京でデング熱の流行を経験し、160人以上の国内デング熱症例が報告された。チクングニア熱はデング熱と同様に今後日本での流行が懸念される感染症の一つである。またジカ熱は、2015年に始まった南米での流行の際に、妊婦の感染によって小頭症のリスクが高くなることが明らかになり世界的な問題となっている。現在のところ効果の高いワクチンは利用できないため、これらの蚊媒介感染症の国内流行を防ぐためには、適切な診断と患者の速やかな防蚊対策の実践が必要不可欠である。蚊媒介感染症の国内流行を防ぐためには、医療従事者は旅行者への防蚊対策の指導、早期診断が求められる。

シンポジウム7 临床上問題となる肺非結核性抗酸菌症 (NTM 症)

1. 肺非結核性抗酸菌症 (肺 NTM 症) と慢性肺アスペルギルス症の合併例の特徴

田代 将人^{1,2}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

²長崎大学病院感染制御教育センター

肺非結核性抗酸菌症 (肺 NTM 症) は肺結核と同様に肺構造の破壊を伴う点の特徴の一つである。肺の破壊が進行すると空洞形成に至り、この肺空洞にアスペルギルスが感染を起こすことで、慢性肺アスペルギルス症となる。アスペルギルス分生子 (無性孢子) の大きさは $5 \mu\text{m}$ 前後であり強い疎水性を持つことから、吸入することにより肺空洞に直接侵入しうる。肺の破壊で形成された肺空洞の内面には繊毛運動は存在せず、アスペルギルスの物理的な排除は見込めない。分生子の間は貪食細胞により効率的に排除されるが、空洞内における貪食細胞の遊走が分生子から菌糸に伸長し貪食不可能な大きさになるまでに間に合わなければ、伸長した菌糸に対する排除効率が落ちることで菌糸伸長速度が菌体の排除速度を上回り、肺空洞内におけるアスペルギルスの腐生が成立する。感染が成立すると慢性肺アスペルギルス症の5年生存率は約50%と言われ、それ単独でも予後不良な難治性感染症の一つである。さらに肺NTM症と併存することにより、各々の治療が困難となる。慢性肺アスペルギルス症には内服の抗真菌薬による長期治療が必要となるが、抗アスペルギルス活性を持ち、内服可能で本邦で認可されている薬剤は、イトラコナゾールとボリコナゾールの2種類のみである。いずれもアゾール系と呼ばれる化合物であり、NTM症治療のキードラッグであるクラリスロマイシン、リファンピシン、リファブチンと

相互作用があり、肺NTM症と慢性肺アスペルギルス症の同時治療がしばしば困難となる。このように両者の合併は病態から治療にまで複雑に絡み合っており、臨床医を大いに悩ませる。本シンポジウムでは肺NTM症と慢性肺アスペルギルス症合併例の臨床研究データを紹介し、それぞれの治療薬の相互作用について紹介する。さらに我々が現在行っている慢性肺アスペルギルス症の研究についても紹介し、今後の治療戦略の方向性について考えてみたい。

2. マクロライド耐性 MAC 症の対策

露口 一成

近畿中央呼吸器センター臨床研究センター感染症研究部

肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の治療において、マクロライド薬 [クラリスロマイシン (CAM), アジスロマイシン (AZM)] は基軸となる薬剤であり、唯一単剤で有効性が証明された薬剤である。マクロライド薬については薬剤感受性試験が確立しており、その結果により肺 MAC 症の治療効果を推測することが可能である。もともと肺 MAC 症は難治性の感染症であるが、マクロライド耐性肺 MAC 症 (MR-MACLD) はさらに難治性となる。5年生存率は40~70%と報告されており、多剤耐性結核と同等であると Morimoto らは報告している。

MAC に対する CAM の感受性検査は液体培地を用いて最小発育濃度 (MIC) を求めることにより行い、MIC が $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であれば CAM 耐性と定義する。Griffith らの報告によれば、MR-MACLD に対しては6カ月以上アミノグリコシド注射薬の投与を行い、かつ手術を行えた例の排菌陰性化率は79%であったが、そうでなかった例では5%に過ぎなかったとしている。しかし最近の報告では、アミノグリコシド薬、フルオロキノロン薬いずれも予後の改善につながらなかったとされている。また、マクロライド耐性判明後のマクロライド薬継続についても無効であったとの報告が多い。

マクロライド耐性を誘導する危険因子としては、マクロライド単剤治療、マクロライド+フルオロキノロンの2剤治療の施行があげられていたが、その後マクロライド+リファンピシンやマクロライド+エサンブトールなどの治療でも耐性誘導リスクがあることが報告されている。またマクロライド+リファンピシン+エサンブトールの3剤による標準化学療法施行後にも頻度は少ないながらマクロライド耐性が誘導されることがあり、完全に防止することは困難である。

MR-MACLD の治療にあたってはアミノグリコシドも含めて多剤併用による薬剤を行い、可能であれば手術の適応についても検討する。治療は困難であり、マクロライド耐性にしないように注意することが重要であり、そのためにできるだけ3剤による標準治療を行うようにする。MAC に有効な薬剤が今後開発されることが切望されている。

3. 肺 NTM 症の臨床上問題となる合併症—咯血、気胸など

中川 拓

東名古屋病院呼吸器内科

肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症患者にとって咯血は生命にかかわる重要な症状であり、肺 NTM 症の診療で咯血の管理を避けて通ることはできない。原疾患のコントロールが不良な症例におこりやすいが、無症状だった患者が突然咯血することもある。咯血を繰り返す患者は不安が強くなるのも当然であり QOL 低下をきたす。気管支動脈塞栓術 (BAE) や責任病巣の肺切除術が有効である。

肺 NTM 症患者の気胸合併は実はそれほどまれではない。これも高度に病状進行した症例に多く、気胸再発率が高く、生命予後が不良であると報告されている。二次性の PPFE (pleuroparenchymal fibroelastosis) の状態となり慢性反復性気胸を併発する症例もみられる。

本発表では肺 NTM 症に合併する咯血、気胸についてその特徴とマネジメントについて解説する。

4. 生物製剤使用

伊藤 穰

名古屋市立大学大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学

TNF α 阻害薬などの生物製剤は関節リウマチ (RA) のほか尋常性乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎などに適応が広がっているが、これらの疾患のなかで RA は間質性肺炎や細気管支炎、気管支拡張症などの呼吸器疾患を合併しやすく、これらを背景に種々の呼吸器感染症を発症する。NTM 症についても、RA 患者では一般人口と比べて発症率が高く、TNF α 阻害薬の投与によりその発症率をさらに高めることが報告されている。NTM 症に対しては確実に有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者には生物製剤を原則として投与すべきでないが、患者の全身状態、RA の活動性・重症度、菌種、画像所見、治療反応性、治療継続性等を慎重かつ十分に検討したうえで、本剤による利益が危険性を上回ると判断された場合には本剤の開始を考慮してもよいとされる。日本呼吸器学会の「生物学的製剤の呼吸器疾患・診療の手引き」では、その投与条件として 1) 菌種: MAC, X 線病型: 結節・気管支拡張型、肺の既存疾患が軽度。全身状態が良好 (貧血、低アルブミン血症がない, BMI 18.5 kg/m² 以上) 2) 抗菌薬の服薬が安定的に継続できており、治療効果が良好 3) 薬剤感受性検査でクラリスロマイシン耐性がないといった NTM 症の予後不良因子や抗菌治療不応因子を有さないことがあげられる。肺 NTM 症の進行は個々の症例で大きく異なり、症例ごとに検討することが必要である。

シンポジウム 8 グローバル化時代のトラベルメディシン

1. わが国における渡航医学診療の現状と課題 渡邊 浩

久留米大学医学部感染制御学講座

近年わが国の海外渡航者数は年間 1,700 万人前後で推移しているが、訪日外国人旅行者数は急増し、2018 年には年間 3,000 万人以上となり、以前より海外で流行する感染症が国内に持ち込まれるリスクが高くなっている。近年はエボラウイルス感染症や中東呼吸器症候群 (MERS) などの新興感染症の流行や関西国際空港や沖縄での麻疹集団感染事例もあり、輸入感染症への体制作りが急がれる。欧米では渡航者の健康問題を扱うトラベルクリニックが数多く設置され、健康指導、ワクチン接種や携帯医薬品の処方などが行われているが、わが国ではワクチンを接種できる医療機関が十分に整備されておらず、渡航者が海外ほど積極的にワクチン接種を行わないなどの問題があり、海外渡航者のためのワクチン接種の環境が十分に整っているとは言えない状況である。日本渡航医学会は、2011 年よりいまだわが国では数少ないトラベルクリニックを全国に普及させることを目的としたトラベルクリニックサポート事業を開始し、トラベルクリニックは地方においても徐々に増えてきている。日本渡航医学会のホームページに掲載されている国内のトラベルクリニックは事業開始前の 2011 年 3 月の時点では 45 施設であったが、2019 年 6 月には 127 施設と 3 倍近くになった。同学会ホームページ (<http://jstah.umin.jp/>) には渡航後の発熱でマラリアや腸チフスなどが疑われる場合など、国内では希な疾患を検査、治療することができる医療機関のリストが公開されており、2019 年 6 月現在、59 施設が掲載されている。日本人が海外で流行する感染症に罹患する機会や国内に感染症が持ち込まれる機会は今後も増加することが予想される。本講演ではわが国における渡航医学診療の現状と課題について解説する。

2. 渡航ワクチン外来のマネージメント

中西 雅樹¹, 小阪 直史², 土戸 康弘¹, 笠松 悠¹, 藤田 直久¹

¹京都府立医科大学附属病院感染症科

²京都府立医科大学附属病院薬剤部

2000 年代に入り日本人出国者数は 1,700 万人前後と高いレベルで推移しており、今後も同レベルを維持するものと推測される。海外在留邦人数調査統計 (平成 29 年版) によれば民間企業のアジアへの進出は著しく、25 万人以上の邦人がアジアに長期滞在し、特に中国やインドでは日系企業の拠点数が急速に増加している。また、旅行会社主催の冒険ツアーや個人の世界一周旅行も一般化しつつあり、数々の関連書籍やウェブサイトも見られるようになった。グローバル化は、企業、留学、個人を問わず急速に加速し

ている。一方で、渡航前の医療機関への相談はまだまだ浸透しておらず、ワクチン未接種による海外での麻疹感染例や、動物口傷後の医療機関未受診の事例も後を絶たない。これらの状況から、トラベルメディスンを行う医療機関のさらなる充実、および日本人出国者に対するワクチン接種啓発活動は急務と考えられる。当院では平成27年6月に渡航ワクチン外来を開設し(週2日)、渡航に関する各種相談、ワクチン接種やマラリア予防内服の相談、各種証明書の作成などを行ってきた。令和元年5月末までの4年間で702名の新規受診があり、特に海外製ワクチンに関しては約1,700本の接種を行った。なお海外製ワクチンによる重篤な副反応の発生は一例も経験していない。運営の面では外来開設以降、種々の改善を行っている。外来予約方法の改善や、薬剤部からのメール連絡によるワクチン在庫管理、さらに様々な背景の渡航者に対応するため取り扱いワクチンの充実に取り組んでいる。また研究会を通じ、近隣の医療機関との情報交換を年に5回実施し、pre travelに関する知識のアップデートに努めている。今後は、pre travelの予約枠拡大、post travelの充実、地域での啓発活動など、さらなるトラベルメディスンの充実に尽力したい。

3. 海外現地・現場に根ざしたトラベルメディスン～産業医の視点より～

宮城 啓

三菱重工業株式会社人事労政部健康管理センター Mビル健康管理チーム

多くの企業が社員を海外に派遣する時代になっている。

平成29年(2017年)10月1日現在の集計で、わが国の領土外に進出している日系企業の総数(拠点数)は、7万5,531拠点で、前年より3,711拠点(約5.2%)の増加となり、本統計を開始した平成17年以降最多となっている(外務省領事局政策課、海外在留邦人数調査統計、平成30年要約版)。

派遣先が拡大されるにつれて、派遣者の健康管理にも様々な注意が払われる。社員を送り出す事業主側、つまり、健康管理スタッフ側は、派遣前、派遣中、帰国後を通じて下記の観点を網羅する必要がある。

1. 派遣前：派遣先の医療情報や治安情報の提供、健康診断の結果の確認、精密検査の必要性の有無の確認、持病の内服薬持参に関する確認、英文診断書の必要性の確認、必要な予防接種の推奨、緊急医療事案発生時の連絡先の確認、メンタルヘルス対応方法の確認。
2. 派遣中：可能なら、健康管理スタッフ自ら海外現地を訪問し、派遣者の宿舎や職場、受診する医療機関(近隣、高次、首都の総合病院)を視察する。同時に、社員との面談を行い、実際の生活状況や勤務状況を現地で把握する。また、視察する医療機関においては、日本からいつでも連絡を取ることができる担当者(キーパーソン)を確認し、医療事案発生時の対応方法などに関し、その担当者と事前

に打ち合わせをしておく。海外現地の病院スタッフとの人的ネットワークの構築が、派遣者の健康管理をサポートする上で極めて重要になってくる。

3. 帰国後：帰国後健康診断の実施。体調が悪い社員に対する適切な医療機関の紹介。特に、熱帯地からの帰国者における感染症疑いの場合は、適切な感染症専門医療機関を紹介する。

本シンポジウムでは、当社における上記の活動事例を紹介するとともに、海外で事業を行う日系企業全体への、現地の医療情報などの提供方法に関して、フロアの皆様と考えていきたい。

4. 海外渡航者の診察—診療を行なうための準備と症例から学んだこと—

長谷川 千尋

名古屋市立東部医療センター感染症科

海外渡航者の多くは発熱か消化器症状を主訴に来院されます。発熱性疾患ではマラリアを見逃さないことが重要です。マラリアの疑いがある場合は一度の検査だけで除外せず、経過をみながら最低3回の検査を行ないます。またマラリア治療後に post-malaria neurological syndrome や delayed hemolytic anemia などのまれな合併症があること、外国人では通常より長い潜伏期間の後に発症することがあることにも留意する必要があります。デング熱、ジカ熱、チクングニア熱は流行地域と臨床症状が似ているため鑑別が容易ではありません。当院ではマラリアを含めたこれら4疾患の迅速検査キットを用いていますが、キットによる診断を過信しないことも重要です。消化器疾患のうち寄生虫症は検査ができる施設に限られている上に、治療薬が保険適応外となっているか未承認薬である場合が少なくありません。検査に関しては当学会が特殊検査の対応できる施設を学会ホームページ上に公開予定となっていますが、未承認薬・適応外使用についてはそれぞれの病院でのルール作りが望まれます。また、皆様ご存知のとおり薬剤耐性菌は世界の脅威となっています。国立国際医療研究センターは海外で治療歴のある患者の過半数が多剤耐性菌を保持していたというデータに基づいて、「医療機関における海外からの高度薬剤耐性菌の持ち込み対策に関するガイダンス」を発表しました。海外で治療歴のある患者を入院させる際にどこまでスクリーニング検査を行なうか、各施設で検討が必要です。昨今のインバウンド・アウトバウンドの増加により、海外で流行している感染症と出会う機会が増えています。当学会の「症状からアプローチするインバウンド感染症への対応—東京2020大会にむけて—」などを参考に、自施設がどこまでの病気の診断・治療を行なうか、また対応困難な事例に対してどこに相談するかを確認しておく必要があります。

シンポジウム9 尿路感染症・性感染症における多剤耐性菌の迅速診断

1. 前立腺生検前の直腸内におけるキノロン耐性菌の迅速スクリーニング

和田 耕一郎, 定平 卓也, 石井 垂矢乃,
山本 満寿美, 狩山 玲子, 渡邊 豊彦, 那須 保友
岡山大学病院泌尿器科

前立腺がんの診断を目的として施行される前立腺生検において、重篤な合併症のひとつである急性細菌性前立腺炎は0.1~7%に発生するとされている。その原因菌は、本邦でも急速に増加傾向にあるフルオロキノロン系抗菌薬に耐性を示す大腸菌（キノロン耐性大腸菌）や基質特異性拡張型βラクタマーゼ（ESBL）産生大腸菌が多くを占めている。さらに、前立腺生検前の直腸内における同菌のスクリーニングが、前立腺炎の発生率を抑制するとする報告が増加している。当科でも可能な限り短時間かつ効率のよいスクリーニング法の確立を目指し、以下の研究を実施した。

対象は2013年から2015年に、岡山大学病院を含む岡山市内5施設で前立腺生検を予定している患者とした。関東化学株式会社との共同研究としてCHROMagar™ Orientation (CO)にLevofloxacin (LVFX)を溶解したものをキノロン耐性大腸菌の選択培地として準備し、藤色(薄紫)のコロニーを形成したものをキノロン耐性大腸菌の定着があるものと判定した〔最小発育阻止濃度(MIC)≥4 μg/mL〕。前立腺生検前の外来受診の際に施行される直腸診で使用した手袋を選択培地に塗布し、24時間培養したものに判定した。その結果、キノロン耐性大腸菌は31.3%(217/694例)から分離された。また、分離菌のLVFXに対するMICの測定によって算出した選択培地の感度と特異度は、それぞれ96.8%、88.2%であった(微量液体希釈法)。生検を行った患者のうち0.6%(4/618例)で前立腺炎を発症し、原因菌はキノロン耐性大腸菌が3例、キノロン耐性かつESBL産生大腸菌が1例から分離された。また、CHROMagar™ ESBLをESBL産生大腸菌の選択培地として同時に検討を行い、高い有用性を示した。

本研究により、薬剤耐性菌をスクリーニングする通常の行程である、培養、菌種の同定、薬剤感受性測定との3段階までを検体採取から24時間で、簡便に行うことが可能となった。総会では同法の概要と結果、その意義について概説する。

(非会員研究協力者：光畑 律子)

2. βラクタマーゼ産生菌

安田 満^{1,2}

¹岐阜大学医学部附属病院生体支援センター

²岐阜大学研究推進・社会連携機構微生物遺伝資源保存センター

近年腸内細菌科細菌の薬剤耐性化が問題となっているが、

腸内細菌科細菌を代表とするグラム陰性菌が主体である尿路感染症ではさらに大きな問題となる。このうちβラクタマーゼが関与するESBL産生菌やCREは多剤耐性菌であり治療薬の選択に苦慮する。

尿路感染症の初期治療時にはempiric therapyとなることがほとんどであり、ある程度広域の抗菌薬を投与せざるを得ない。しかし治療初期よりESBL産生菌対策としてカルバペネム系抗菌薬の使用はできない。そこで治療初期よりこれらβラクタマーゼを検出する系が求められている。

これまでもβラクタマーゼの検出は可能であったがβラクタマーゼの種類は不明でありかつ検出まで数日を要した。しかし現在求められるのは短時間かつESBLやCREなどの情報である。単離した細菌で検出する系としてはシカベータテスト、クイックチェイサーIMP、NG-Test CARBA5、シカジーニクスESBL遺伝子型検出キット、シカジーニクスカルバペネマーゼ遺伝子型検出キット2などがある。さらに血液培養陽性検体からの検出法としてジーンキューブCTX-M、Verigene血液培養グラム陰性菌・薬剤耐性核酸テストがある。また最近ではMALDI-TOF MSを用いた検討も行われている。しかしながらこれらの検査は培養後に実施が可能となり、以前よりは迅速化したものの翌日以降にしか結果が判明しない。

本当の意味での迅速診断としては検体すなわち尿から直接βラクタマーゼの検出を行う事が必要となってくる。尿を使用したものではないが、Xpert Carba-Rは直腸スワブからカルバペネマーゼ産生遺伝子(KPC, NDM, VIM, OXA-48 & IMP-1)を検出可能である。このような検出系が尿検体にも適応できればESBL産生菌やCREによる尿路感染症に対し初期治療の段階から適切な抗菌化学療法が可能となると考えられる。

3. 性感染症原因菌の多剤耐性化と迅速診断

濱砂 良一

新小倉病院泌尿器科

性感染症において最も耐性化が進んでいる細菌は、淋菌と*Mycoplasma genitalium*である。特に症状の強い男性の尿道炎では、原因微生物の特定、薬剤感受性の確認がないままempiric therapyが行われてきた。さらに、性感染症患者の再診率は悪く、中途半端な治療が耐性株を生んだ可能性がある。淋菌のペニシリン、テトラサイクリン、ニューキノロンの耐性率は非常に高く、経口セファロsporin、マクロライドに対する耐性株も急増している。淋菌ではCTR-Xが最も有効な抗菌薬であるが、CTR-X耐性株の増加が危惧されている。*M. genitalium*の検出法は、我が国では保険適用がないため、非淋菌性尿道炎としてクラミジア尿道炎に準じて治療が行われてきた。しかし、近年、マクロライド耐性が50%以上を占め、テトラサイクリンの有効率も低いいため、クラミジアに準じた治療では除菌でき

なくなっている。さらに、*M. genitalium* に有効である STFX や GFLX に対する耐性株が分離されている。性感染症、特に尿道炎治療において重要なことは、できる限り早く淋菌、クラミジア、*M. genitalium* の診断を行うことである。近年、淋菌とクラミジアを迅速に診断できる核酸増幅法検査が開発されている。初回受診時に淋菌、クラミジアを確実に検出することが可能となれば、尿道炎を適切に治療することが可能となり、耐性菌が減少する可能性がある。同様に *M. genitalium* の迅速診断キットも開発されている。また、淋菌、*M. genitalium* における耐性遺伝子の検出を併用した sequential therapy が報告されている。淋菌ではキノロン耐性遺伝子を検出し、耐性遺伝子の検出されない症例にはキノロン薬が使用できる。*M. genitalium* ではマクロライド耐性遺伝子を検出し、耐性遺伝子の有無によりマクロライドとキノロンを使い分けるといった方法であり、これらの治療報告を概説する。

4. 尿路性器結核

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

結核の中蔓延国である我が国において、結核は過去の病気とは言えない。近年、社会で注目をあびている高齢化社会問題、HIV 感染症、移植医療、新規癌治療薬、集団感染などのキーワードは結核のリスク因子に他ならない。尿路結核とは腎臓、尿管、膀胱で発症する結核症の総称である。肺結核の先行感染後に結核菌が血行性に腎実質へ移行し、乾酪肉芽を形成し、腎結核となる。腎内で組織破壊が進み、結核菌が尿路に播種することで尿管、膀胱結核となる。発症頻度は 2017 年全結核登録患者の 0.4% にすぎない [肺外結核 (全結核患者の 22.5%) のうち尿路結核は 53 人 (肺外結核の 1.4%)、性器結核は 19 人 (同 0.5%)] が、ここ数年横ばいで推移している。膀胱癌治療中の BCG 感染は 0.6% に発症する。治療は肺結核の標準的薬療法に準ずるが、一部に外科的治療が必要となる病態も存在する。主要薬剤であるイソニアジドとリファンピシンの両者に耐性を示す場合を多剤耐性結核とするが、多剤耐性菌の発生は結核対策上の脅威である。多剤耐性菌に感染した患者は治療が非常に困難であり、より強力で高額な治療費を必要とするからである。幸い、2017 年度の日本における培養陽性結核患者の多剤耐性率は 0.5% であった。結核菌の薬剤耐性は、結核菌の遺伝子における自然界の突然変異に由来するが、そのリスク因子は不規則な薬剤の供給 (日本では考えられない)、不適切な処方、治療脱落などが挙げられる。日本で耐性結核が少ない理由は保健所による DOTS が機能しているためである。結核の迅速診断は、塗抹検査、培養検査、分離抗酸菌の迅速鑑別のためのイムノクロマトグラフィー、核酸増幅検査があるが、とくに尿路結核の診断には特徴的な臨床症状、画像診断、さらに尿培養結果の解釈が重要となる。今回は、比較的稀な尿路結核の診断法

を中心に説明する。

シンポジウム 10 新しいガイドラインをどう読み解くか

1. 敗血症/カテーテル関連血流感染症治療ガイドライン 2017

荒川 創一

三田市民病院

敗血症の定義においては Sepsis-3 すなわち「Life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection」→和訳「感染症に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害」という新しい概念が一般化している。

上記を踏まえた本邦における敗血症全般の診療ガイドラインは直近で①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」があり、同じく国際的なガイドラインとしては② Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 [The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) に基づく] が公表されている。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、綿密なガイドライン作成手法に則ったゴールスタンダードとしての極めて豊富な内容からなる。ただ、抗菌薬治療に関しては主に一般論の記載であり具体的な推奨抗菌薬名への言及はほとんどない。

これらに対して、JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2017—敗血症およびカテーテル関連血流感染症—は、抗菌化学療法の empiric therapy 選択薬の種類を主体とした内容である (カテーテル関連血流感染に関しては definitive therapy にも言及) ことを特徴とするが、上記の①②両ガイドラインに書かれている敗血症の全般的解説が十分に理解されていることを前提としている。すなわち、ショックや多臓器不全といった救命の対応を要する敗血症病態において、治療の重要な一端を担う抗菌薬選択が的確に行われることをサポートするのがこの JAID/JSC 敗血症ガイドラインの位置づけである。また、カテーテル関連血流感染症は、敗血症とは一線を画する病態ではあるが、抗菌化学療法の考え方には共通点があり、原因菌 (推定を含む) と抗菌薬選択との関係における理解を深めるため、同一 Chapter にまとめている。

敗血症という致命的臓器不全病態に対する診療においては、抗菌化学療法を可及的早期 (具体的には 1 時間以内) から開始することは必要条件の一つであり、感染源コントロールおよび気道/呼吸/循環等に対する集中管理が救命の観点から求められることを念頭において対処しなければならない。

本シンポジウムでは、臨床現場に役立てていただくべく、

JAID/JSC ガイドラインの要約を Executive summary と第一選択薬を中心に述べたい。

2. MRSA 感染症治療ガイドライン

柳原 克紀

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野
(臨床検査医学)

MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) は医療関連感染を起こす代表的な菌であり, 院内で分離される耐性菌として最も分離頻度が高い。従来から院内感染型として知られている hospital-associated methicillin-resistant *S. aureus* (HA-MRSA) と別に, 市中感染型として community-acquired methicillin-resistant *S. aureus* (CA-MRSA) および家畜関連 MRSA (LA-MRSA: livestock-associated MRSA) が出現するなど, 変貌を遂げてきた。このような背景で公益社団法人日本化学療法学会及び一般社団法人日本感染症学会は, 2013 年春に「MRSA 感染症の治療ガイドライン」を公表したのち, 2014 年ならびに 2017 年に改訂を行った。本ガイドラインの役割は, MRSA に関する新しい情報を周知するとともに, めまぐるしく変化する MRSA 感染症の診療の一助となることである。適正使用を推進する目的で抗 MRSA 薬の種類と特徴に選択の基準を示した。MRSA は呼吸器感染症, 菌血症, 皮膚軟部組織など多くの臓器に感染し, 疾患毎で病態や治療戦略は異なっている。そのため, 疾患別に第一選択薬や第二選択薬を推奨した。2016 年に出された薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランは, 耐性菌抑制のための国家としての積極的な取り組みを示したものである。MRSA を含む耐性菌の適正抗菌薬療法や院内感染対策は重要であり, 本ガイドラインがその推進に貢献できるものと思われる。講演では, MRSA 感染症治療ガイドラインに関して概説し, その使い方についても考えてみたい。

3. 成人肺炎診療ガイドライン 2017

今村 圭文

長崎大学病院呼吸器内科

肺炎は 2011 年に日本人の死因の第 3 位となり, 医学的だけでなく社会的にも重要な疾患であることが再認識された。特に超高齢社会となった日本においては, 老衰や疾患終末期の患者に発症する肺炎や, 嚥下機能が低下した患者に繰り返される誤嚥性肺炎など, 予後不良な高齢者肺炎が問題となっている。本ガイドラインの最も大きな特徴は, 院内肺炎と医療・介護関連肺炎患者の診療において, まず最初に患者背景のアセスメント (老衰や疾患終末期ではないか, 誤嚥性肺炎を繰り返しやすい方ではないか) を行い, 該当する場合は患者の QOL を重視し, 緩和ケアを主体とした治療を推奨している点である。このような指針は欧米にはない日本独自のものであり, 日本の実情や臨床現場の

悩みを十分に考慮したものである。このような高齢者肺炎への対応は, ガイドライン作成当初は反発を受けることも危惧していたものの, 患者の意思や QOL よりも寿命の延伸のみを最優先事項としてきた従来の感染症医療のあり方に一石を投じたガイドラインとして, 医療界だけでなく一般社会にも受け入れられつつあると思われる。本ガイドラインの課題としては, 欧米の肺炎診療ガイドラインとは異なる枠組みとなった市中肺炎, 院内肺炎, 医療・介護関連肺炎の妥当性や, 耐性菌リスクの適切性, 高齢者肺炎のより適切なマネジメントなどが挙げられる。今後の改訂を見据えて, これらの課題についても考察したい。

4. 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン 酒巻 一平

富山大学附属病院感染症科

2017 年, 日本臨床腫瘍学会では発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドラインを改訂した。このガイドラインは日本医療評価機構の「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠しており, 20 の clinical question (CQ) からなる。

FN に関して予後を左右するものにカテーテル血流感染の有無があるが, FN が発症した際に, 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。外来で化学療法を行うことも多くなり, ポートが留置されている患者も多い。ポートが留置された患者が発熱し, カテーテル関連血流感染の可能性がある場合も, 末梢ルートの確保が困難, ポート再挿入が困難等の理由で, 抜去の決断は容易ではない。

CVC が留置されている FN 患者に対しては大きく 2 つの CQ がある。一つは「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 であり, 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。

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, また, カテーテル関連血流感染においては, その原因菌により CVC 抜去を考慮することが推奨される。

日本臨床腫瘍学会の発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン改訂第 2 版のうち, カテーテル血流感染を中心に概説する。

シンポジウム 11 感染症教育の現状と今後の展望について

1. 感染症と医学教育～卒前から卒後教育のシームレスな教育への提言

山本 善裕

富山大学附属病院感染症科

我が国における感染症教育は、いまだ多くの課題を抱えている。すべての医師は「感染症学」「感染制御学」をしっかり学び、実践していく必要がある。さらにその中から、感染症専門医を目指す医師を育成していく必要がある。現在、感染症専門医は約1,500名であり、最低でも倍増が必要と考えられている。そのためには、卒前教育の充実および卒後教育へのシームレスな教育が必須である。

卒前教育の課題として、微生物学と感染症学の連携、感染症学・感染制御学講義の充実、臨床実習体制の構築などが挙げられる。座学教育はもちろんであるが、近年特に重視されている診療参加型実習体制の構築が急務であると思っている。

卒後教育の課題として、初期臨床研修期間の感染症教育体制、感染症診療と感染制御のバランス、主科としての診療とコンサルト対応、基本領域からの感染症専門医習得への道筋などが挙げられる。感染症医は様々なキャリア形成が可能である反面、ロールモデルがわかりにくいという意見が多いと感じている。

当日は、私の想いをお伝えするとともに、感染症学会として具体的にどのようなサポートができるかを提案できればと思っている。

2. 感染症と薬学教育～現状と今後の展望～

高根 浩

鳥取大学医学部附属病院薬剤部感染制御部

近年、抗菌薬の不適切な使用を背景とした薬剤耐性菌が世界的に増加している。わが国においても一部の施設や地域だけの問題ではなく国全体で解決すべき問題となっており、医療現場では“抗菌薬の適正使用”と“適切な感染予防・管理”への対応能力の強化が求められている。

病院薬剤師においては、感染制御専門薬剤師や抗菌化学療法認定薬剤師など専門薬剤師制度が発足し、多くの感染症のスペシャリストが育成されている。しかし、すべての感染症患者を専門薬剤師が担当することは現実的に困難であり、病棟担当薬剤師が正しい知識を持ち感染症の薬物治療を支援できることが求められる。また、病棟業務を行うすべての薬剤師が適切に感染対策を実践できる能力が必須となっている。

薬学部では、教育カリキュラムに基づき臨床実習前から感染症の薬物治療やTDM、手指衛生など感染対策の教育が行われているが、内容は標準化されておらず、各大学や実習受入施設の実情に応じた教育が行われているのが実情と考えられる。臨床教育は、医学部では5年次から1年～1年半程度の臨床実習課程と卒後臨床研修が制度化されているのに対して、薬学部では臨床実習は5年次に薬局および病院で短期間（合計22週）の臨床実習のみで卒後研修制度もなく、感染症の薬物治療や感染対策の知識やスキルを実践的なレベルで修得することは教育制度上で困難である。従って、薬学部での臨床実習実施前教育、薬局および

病院での臨床教育、卒後教育・生涯教育まで一貫した教育プログラムの整備が必須であり、医療チームのなかで実践的な感染症の薬物治療や感染対策を学べる環境の整備が必要である。

今回は、病院薬剤師の視点から感染症における薬学教育の現状と課題、さらに現状で実現可能と思われる卒後教育の在り方を考えてみたい。

3. 呼吸器疾患を専門とする認定看護師の教育と特定医療行為実践への役割拡大

長谷川 智子

福井大学医学系部門看護学領域

日本看護協会では、1995年より特定の看護分野において、熟練した看護技術および知識を用いて、水準の高い看護実践ができ、かつ看護師に指導、相談対応ができる看護師の養成を実施してきている。慢性呼吸器疾患看護認定看護師の教育は2010年から開始されており、福井大学は当初よりその教育にあたっている。主な対象者の疾患は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気管支喘息、気管支拡張症、非結核性抗酸菌症、肺線維症等の慢性疾患が主であるが、安定期にある患者のみならず、急性増悪期、人生の最終段階にある患者を対象としている。この分野の看護師は、患者の病態を的確にアセスメントし身体活動性を高める能力、病態・症状に応じた薬物療法等を行い、包括的リハビリテーションを提供する能力、患者・家族ができるだけ安定した療養生活を送れるための自己管理ができるように指導する能力などが求められている。どの疾患、どの病期にある対象者においても、認定看護師がこれらの能力を発揮するためには感染症対策に関する知識と技術を持つことは必須である。一方、厚生労働省は2025年に向けた在宅医療推進のために、医師または歯科医師の判断を待たずして特定の医療行為ができる看護師の研修(特定行為に係わる看護師の研修制度)を2015年より施行している。これをうけて日本看護協会は、現行の認定看護師教育課程を、特定行為研修を組み込んだ新認定看護師課程に変更することを発表しており、すでに14分野の新認定看護師教育課程基準カリキュラムが発表されている。呼吸器分野の新分野名は【呼吸器疾患看護】となる予定で、慢性疾患のみならず急性期から慢性期まで連続性をもった視点でケアを提供できる看護師の養成を行う予定となっている。特定行為を行う上では高い臨床推論力と病態判断力が求められており、やはり感染症対策に関する知識と技術は重要視されている。

4. 感染症と国際医学教育

定 清直

福井大学医学系部門

福井大学医学部ではインドネシア共和国スラバヤ市のアイルランガ大学医学部との間で医学教育に関する交流協定を締結し、医学生の短期留学プログラムを相互に実施して

いる。福井大学からの留学生はインドネシア最大規模のストモ病院にて現地インドネシアの医学生やアジア・ヨーロッパからの医学生とともに、回診やカンファレンス、当直、検査業務に参加し、特にマラリアやデング熱など熱帯医学特有の感染症疾患について、診断と治療の過程について研修を行っている。またアイルランガ大学熱帯病研究所 (ITD) 内に設置された感染症研究国際展開戦略プログラム (J-GRID) 神戸大学インドネシア拠点にて、肝炎ウイルス、デングウイルス、インフルエンザウイルス、HIV、感染性下痢症について基礎医学研修を行っている。一方アイルランガ大学からの留学生は、福井大学にて呼吸器内科をはじめ希望する診療科にて最先端の臨床研修を福井大学の医学生とともに学び、当研究室ではゲノム編集を用いた感染免疫応答に関する基礎医学研修を行っている。本教育交流を通じ、両国の医学生は相手国の感染症の現状と問題点を相互に理解することができた。また医学研修のみならず、現地での社会貢献活動を積極的に推進し、国際交流を深めることができた。今回の発表ではこれまでの総括と今後の展望について、さらに英国における看護学生による感染症の基礎研修の取り組みについても紹介したい。

シンポジウム 12 深在性真菌症診療の未来～今後解決すべき課題

1. カンジダ症

山岸 由佳^{1,2}, 三嶋 廣繁^{1,2}

¹愛知医科大学病院感染症科

²愛知医科大学病院感染制御部

カンジダ属は血液培養から検出される主要な微生物の上位5位以内に検出され、予後は20~30%である。予後不良となる原因としては、宿主の免疫状態や医療器具留置などの宿主側の要因、カンジダ属の有する病原物質やバイオフィーム形成、耐性化などの微生物側の要因、そして副作用発現などによる薬剤側の要因があげられる。世界的には antifungal stewardship (AFS) program が注目され、真菌の各施設の疫学、真菌の耐性率の方法収集、真菌感染症治療ガイドラインの作成と活用、患者個々に対し、PK/PD理論を含めた抗真菌薬の empirical および pre-emptive の実施と de-escalation とスイッチおよび step-down の戦略的な実施、カテーテル管理と眼や心臓への合併症の的確な確認、侵襲性カンジダ症やカンジダ血症の最適な検査と診断の6つを中心に実践され、予後改善や医療費軽減につながるという報告が散見される。しかしながら AFS の実践には diagnostic stewardship が必須である。特に侵襲性カンジダ症においては耐性カンジダ属が増加傾向にあることから *C. auris* や類縁種などにおける適切な菌種同定や薬剤感受性検査が一定水準で広く行えるようにする必要がある。また、最近では一部のカンジダ属において環境に存在しヒトへ感染、あるいはヒトからヒトへの水平伝播があり、さ

らに低水準消毒薬の耐性化なども問題となっており、侵襲性カンジダ症に対する感染対策についても注目されている。本セッションでは、侵襲性カンジダ症のマネジメントにおける課題を提示し解決策を模索する機会としたい。

2. アスペルギルス症の未来と課題

田代 将人^{1,2}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

²長崎大学病院感染制御教育センター

本シンポジウムでは、アスペルギルス症の中でも侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) と慢性肺アスペルギルス症 (CPA) に焦点を当て、現状と未来、そして今後解決すべき課題について考えてみたい。IPA の最大のリスクファクターは好中球減少であり、今も血液疾患を背景とした好中球減少患者が IPA 発症患者の多くを占める状況に変わりはない。しかし近年、非好中球減少患者における IPA が注目されている。特にインフルエンザウイルス肺炎に合併する IPA の存在が明らかとなってきたため、その概要を解説する。CPA の治療戦略は未だにブレイクスルーが起こっておらず、治療の選択肢が乏しい状況である。外科的切除の対象外となる CPA には内服の抗真菌薬による長期治療が必要となるが、抗アスペルギルス活性を持ち、内服可能で本邦で認可されている薬剤は、イトラコナゾール (ITCZ) とボリコナゾール (VRCZ) の2種類のみである。我々は本邦で実施された CPA に対する2つの多施設共同試験の後追い調査を行うことで、ITCZ 内服と VRCZ 内服のどちらで開始しても、最終的な予後に差を認めず、VRCZ 内服に比べ、ITCZ 内服は再入院および薬剤を変更するリスクが高いことを明らかとした。さらに近年、薬剤耐性アスペルギルスの世界的増加が危惧されている。我々は ITCZ の長期投与が CPA 患者において薬剤耐性アスペルギルスを誘導することを見出している。さらに、農薬としてのアゾール系抗真菌薬が環境中の薬剤耐性アスペルギルスを誘導し、その世界的拡散が進行している。本邦も例外ではなく、輸入農産物を介して海外の薬剤耐性アスペルギルスが日本に流入していることを我々は見出した。環境由来の薬剤耐性アスペルギルスの拡大は臨床現場に大きな影響となる危険性があり、アスペルギルスの薬剤感受性試験の実施体制構築は喫緊の課題である。

3. クリプトコックス症

宮崎 泰可^{1,2}

¹長崎大学病院呼吸器内科 (第二内科)

²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

クリプトコックス症の微生物学的診断は、莢膜に包まれた直径5~20 μm の酵母を墨汁法で確認すること、培養でクリプトコックス属を分離・同定することが重要であるが、感度や培養結果が判明するまでに時間がかかるなどの問題点がある。近年、菌種同定における MALDI-TOF MS

(matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry) の有用性が報告されている。血清診断法として、*Cryptococcus neoformans* の荚膜多糖抗原である glucuronoxylomannan (GXM) 抗原を半定量的に検出するラテックス凝集法は比較的信頼性が高く臨床現場で頻用されている。しかし、小さな肺病巣のみの場合は陽性率が低く、他にも偽陰性および偽陽性因子が複数知られている。また、血清 GXM 抗原は有効な治療により低下するが、治療判定や治療終了の指標としては使用できない。近年、免疫クロマト法を用いて GXM 抗原を検出するラテラル・フローアッセイが考案され、様々な検体で高い感度・特異度が報告されており、将来の臨床応用が期待される。本症は経気道感染が主体であり、所謂健康人でも肺クリプトコックス症を発症する。細胞性免疫不全患者では脳髄膜炎や播種性病変を呈し、重篤な経過をとることも少なくない。後者の場合にはアムホテリシン B リボソーム製剤とフルシトシンの併用療法を行うが治療成績は悪く、他の治療選択肢もきわめて限られている。HIV 患者のクリプトコックス脳髄膜炎に対してはステロイドを使用しないように推奨されているが、非 HIV 患者におけるエビデンスは乏しい。感度・特異度が高く簡便な迅速診断法と新たな治療戦略の開発は喫緊の課題である。また、クリプトコックス症は、結核のように潜在感染者における再燃が発症機序の一つとして考えられている。潜在性感染の病態の解明や診断法の確立は、今後ワクチンの開発やハイリスク患者に対する新たな予防戦略の開発につながるものと期待される。

4. ムーコル症

金子 幸弘^{1,2}

¹大阪市立大学大学院医学研究科細菌学

²大阪市立大学大学院医学研究科感染症科学研究センター

深在性糸状菌感染症のほとんどはアスペルギルス症であるが、その他の代表的なものとして、ムーコル症がある。アスペルギルス症よりも診断が難しい一方、治療法もアスペルギルス症とは異なる点が多いため、臨床医にとっては厄介な感染症の一つである。ムーコルは、接合菌とほぼ同義であるが、近年、ほぼムーコル症という名称に統一されている。ムーコル目では、*Mucor* 属、*Rhizomucor* 属、*Rhizopus* 属、*Lichtheimia* 属(従来 *Absidia* 属と呼ばれた属)、*Cunninghamella* 属が代表的な菌種として知られる。侵襲性の肺ムーコル症は侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) に酷似し、臨床的背景も類似しているため、臨床的に区別することはほぼ不可能である。アスペルギルス抗原のような血清診断もないため、現時点では、分離培養がほぼ唯一の診断法となる。当教室では、ムーコル症に特異的な抗原を同定し、新たな診断法も開発した。本シンポジウムでは、このような当教室での知見も含めてご紹介したい。

シンポジウム 13 強毒性病原体による感染症の現状と課題

1. 高病原性肺炎桿菌感染症の現状と臨床像

戸川 温^{1,2}、吉村 芳修³、高田 徹^{1,2}

¹福岡大学病院感染制御部

²福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科

³大阪母子医療センター研究所免疫部門

肺炎桿菌は古典的には肺炎、尿路感染症等の原因菌として知られる。しかし、1980年代から台湾において、特発性の肝膿瘍を来し、眼内炎等の転移性病巣を合併する症例の報告がなされ、その後わが国を含め世界中から同様の病態を示す肺炎桿菌感染症が報告されている。このため、古典的な肺炎桿菌感染症と区別するため、高病原性 (hypervirulent) 肺炎桿菌感染症という疾患概念が提唱された。この疾患の特徴として、ほとんどが市中感染であり、基礎疾患を持たないものにも発症することが挙げられる。

高病原性肺炎桿菌感染症を起こす肺炎桿菌に関して多くの解析がなされてきた。高病原性の背景として、荚膜産生量の増加、および荚膜抗原型 (K 抗原) について解析がなされており、通常の肺炎桿菌に比して荚膜産生量が多く過粘調性を示すこと、および K1 抗原が有意に多くみられることが判明した。また、荚膜過剰産生の原因として、*rmpA* 遺伝子の過剰発現も示された。

わが国において高病原性肺炎桿菌感染症はどの程度存在するかについて、まとまった報告はなされていない。その原因として、「高病原性」に関する定義が明確でないことが挙げられる。高病原性肺炎桿菌感染症の多くが過粘調性肺炎桿菌を原因として発症することから、「高病原性」=「過粘調性」として扱われることがしばしばみられる。それでは、この二つの病態は本当にイコールの関係にあるのだろうか。

我々は肺炎桿菌による血流感染症の患者群においてこの点を解析した。過去 10 年間に 10 例の肺炎桿菌による特発性肝膿瘍の患者を認めた。患者群の臨床像および分離株の解析から、高病原性肺炎桿菌感染症と過粘調性肺炎桿菌による感染症は、オーバーラップはするものの別個の疾患概念として扱うことが適切であると考えられる。本講演では、高病原性肺炎桿菌感染症の臨床像を示すことにより、わが国における高病原性肺炎桿菌感染症研究の一助となることを期待したい。

2. 劇症型レンサ球菌感染症—*emm1* タイプの A 群レンサ球菌研究を中心に—

長谷川 忠男

名古屋市立大学大学院医学研究科細菌学

劇症型レンサ球菌感染症の発症頻度は年々増加傾向にあり、主に A 群レンサ球菌によって引き起こされるが、G 群によるものも報告されている。ゲノム解析をはじめとす

様々な解析によって徐々に発症機序は解明されつつあるものの、いまだ不明な点が多い。今回のシンポジウムでは劇症型感染症を引き起こす最も頻度の高い *emm1* タイプの A 群レンサ球菌を用いた研究結果を報告する。1980 年以前の分離株とは異なり、劇症型感染症が顕著に報告されるようになった 1990 年以降に分離される株は転座を含むゲノムが変化し、特に活性型の *nga* 遺伝子を有している。この遺伝子は米国の大規模な研究によっても最も重要な鍵となる遺伝子であることが示唆されている。我々は活性型と非活性型の違いを世界で初めて報告し、毒素としての重要性を明らかにした。さらに DNA 分解酵素の重要性も従来から指摘されていたが、我々は膜上に存在する唯一の DNA 分解酵素 SpnA を見出し、宿主の食食への抵抗性、ひいては病原性に関与することを報告した。一方毒素の発現制御を担っている二成分制御系因子、特に *covR/covS* の病原性への関与も強く示唆されてきた。我々はその変異が実際の患者内で起こっていることを世界で初めて報告するとともに、G 群レンサ球菌においても起こりうることも報告した。治療に関してはペニシリンとクリンダマイシンの併用が推奨されているが、不十分な投与やクリンダマイシン耐性株においては *Nga* をはじめとする毒素発現が増加することも報告している。また一連の病原性の研究に加えて、薬剤耐性メカニズムに関しても新たな知見を得た。すなわち現在の *emm1* タイプの株の多くはマクロライド耐性であるが、これまで常識とされていた *mef* (A) による薬剤排出による耐性機構は実は誤りであり、主役は下流に存在する *msr* (D) であることを証明した。

3. MRSA 感染症

松本 哲哉

国際医療福祉大学医学部感染症学講座

黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合は国内において減少傾向にあり、医療機関における分離頻度も低下している。ただし、いまだに最も多く分離される耐性菌であることに変わりはなく、耐性菌のリスクがある患者において、MRSA を想定した診療は不可欠である。MRSA は国内では新たな変化が認められており、院内感染型 MRSA (HA-MRSA) は多くの施設で減少しているものの、その一方で、市中感染型 MRSA (CA-MRSA) が増加傾向を示している。私達および他施設の報告では、院内の患者から分離される CA-MRSA の割合は高くなっており、菌血症など重症の感染症を起こす割合も増加してきている。CA-MRSA は PVL などの病原因子を産生する株も認められていることから、病原性という点においても重視すべき菌であると思われる。また、One Health の観点では海外において家畜関連型の MRSA が問題となっており、ブタなどの汚染が広がっている。このような状況の中で診療面の変化として、2018 年には新しい抗 MRSA 薬としてテジグリドが発売され、国内では 6 つの抗 MRSA 薬が使用可能となっている。これ

により各薬剤の特徴を理解して、個々の症例に適した薬剤を選択する必要性が増していると言える。本シンポジウムでは、変化している MRSA 感染症について、どのような対応が求められるのかを含めて、議論できればと考えている。

4. 強毒性病原体による感染症の現状と課題 侵襲性肺炎球菌感染症

柳原 克紀

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野 (臨床検査医学)

肺炎球菌による感染症は、本邦において罹病率および死亡率が高い疾患である。特に、侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の予後は悪い。最も効果的な対策はワクチン接種であり、現在、5 歳未満の小児に対し PCV13 が、PPV23 が 65 歳以上の高齢者及び 60 歳から 64 歳までの日常生活が極度に制限されるレベルの基礎疾患を有する成人に対して定期接種となっている。定期接種によって、小児ではワクチンに含まれる莢膜血清型による IPD が大幅に減少し、乳幼児や小児のみならず集団免疫によりワクチン未接種の高齢者にも減少が認められる。さらに特定の莢膜血清型での薬剤耐性の増加が問題となっている。小児および成人の IPD の疫学はさらに変化すると考えられ、今後の予防接種政策やプログラムの検討に資する情報を提供するため、臨床情報、薬剤感受性ならびに莢膜血清型分布について前向き調査を行った。2016 年 7 月～2018 年 12 月の期間において全国 49 の施設において 177 例が登録された。成人 IPD 患者は、高齢でその多くが併存症を有し、死亡率は 14.7% であった。 β -ラクタム系およびキノロン系に対する薬剤感受性率は高いが、マクロライド系には高い頻度で耐性であった。ワクチンに含まれる莢膜血清型の割合は、PCV7: 2.8% PCV13: 28.2% PPV23: 61.0% と減少していた。ワクチンに含まれる血清型 3 と 19A は依然として高頻度で検出され、最近の国内外の報告と同様に 12F のアウトブレイクが見られた。PCV7 と PCV13 に含まれる血清型の割合が低い理由は、2010 年から開始された小児の定期接種化による間接効果が示唆された。ワクチンに含まれない血清型が増加している一方、3 型などワクチンに含まれる血清型の一部が依然として検出されることが明らかになった。講演では、IPD の現状と課題について概説し、ワクチンの役割についても言及したい。

シンポジウム 14 もっと HIV に関心を、もっと検査を!

1. なぜ今また HIV 感染症の早期診断・治療が重要か

南 留美

九州医療センター

治療薬の進歩と診断技術の向上により HIV 感染症の早期診断・早期治療が可能になった時代になった。HIV 感染の早期診断・治療は公衆衛生的な面でも HIV 感染者自身の予後を改善するという面でも大変有意義である。公衆衛生的な意義としては 2011 年に発表された HPTN052 試験での「Treatment as Prevention」が挙げられる。これは早期の治療の開始により感染を 96.3% 減少出来たとする画期的な臨床試験である。HIV 感染症の早期治療の有用性を示したもう 1 つの代表的な臨床試験は START Study である。診断即治療する群と待機治療群と比較した結果、即治療開始群では心筋梗塞・脳梗塞・癌などのイベントの累積発生率が治療待機群に比べて抑制された。早期治療は HIV そのものによる臓器障害を抑制するとともに HIV のリザーバーサイズの縮小につながる。HIV による臓器障害としては、HIV-Vpr の脂肪細胞への直接作用による脂質代謝異常、HIV-Tat による心筋障害、血管障害などが報告されており、これらは抗 HIV 剤による HIV 量の低下で障害の進行が抑制されると考えられる。またリザーバーサイズの縮小は HIV 感染による慢性炎症がもたらす多くの臓器障害（心血管系疾患、骨代謝異常、高血圧、脂質異常、HIV 関連認知機能障害）の抑制にもつながる。慢性炎症の持続は免疫活性化に伴う免疫の老化を進行させるため、HIV 感染者では早くから悪性腫瘍を発症し、進行も早く予後不良となる症例が多いとされる。早期治療による免疫機能の維持や末梢血テロメア長の回復が報告されており、前述の START 試験でも早期治療群のほうが AIDS 非関連疾患の増悪が顕著に少なかった。本シンポジウムにおいては、HIV 感染による慢性炎症と免疫老化を中心に自験例も含めて述べる予定である。

2. HIV 感染症の診断契機～こんな時に HIV 感染症を疑え！～

笠松 悠^{1,2}

¹京都府立医科大学附属病院感染症科

²大阪市立総合医療センター感染症内科

世界各国が公衆衛生対策により自国内の 90% の HIV 感染者を診断し、90% の患者に治療を導入し、90% の患者のウイルス抑制を達成すれば HIV 感染症の蔓延を制御できるという HIV カスケード「90-90-90」という概念が国連合同エイズ計画（UNAIDS）により提唱されている。

我が国は治療に関しては高い水準にあると予想されるが、新規 HIV 患者が横ばい～やや減少に転じた近年においても診断に至っては 90% には到達しておらず、いかに HIV 感染症を早期に診断するかは依然として重要な課題である。

HIV 感染症を診断する機会は大きく分けて二つあり、一つ目は患者自らが HIV 感染を疑い保健所や休日・夜間の検査を受けて診断に至ること、二つ目は医療従事者が HIV 感染を疑い検査して診断に至ることである。我が国においては後者の診断数がより多く重要な位置づけを占めている。

医療従事者による早期診断のためには患者が何らかの理由で医療機関を受診した際に、その訴えや病歴や検査所見から HIV 感染症の存在が疑われるサインを逃さず HIV スクリーニング検査を行う必要がある。診断の遅れにより早期治療の機会を逸すると AIDS を発症し患者の生命が脅かされるだけでなく、その遅延により他者への感染リスクまでもが持続する事になる。

それでは日常臨床におけるどのような場面で HIV 感染症を検査すべきなのか？

本項では医療従事者が HIV 感染症を疑うべき以下の場面を挙げ、

1. 日和見感染症を診断したとき
2. 性感染症を診断したとき
3. 辻褄の合わない〇〇
4. 原因不明の〇〇
5. 難治性の〇〇
6. 極端な話…

実際の症例を踏まえて総論的に解説する。

3. STI クリニックからの実践

古林 敬一

そねざき古林診療所

HIV 診療における STI クリニックの任務は、STI 相談で来院した患者の中から HIV 感染者を早期に発見し、拠点病院につなぐことと考えている。演者は感染早期の HIV 感染者を臨床症状から見出すのは不可能と考えており、疫学状況に鑑みて MSM（men who have sex with men）をピックアップするのが最も重要と思っている。

STI クリニックの特性上、男性の患者に対し、単刀直入に「性交渉の相手は男性ですか？」と訊くことが多いが、MSM であることを否定されても「性感染症がある時は健康保険のできるから HIV 検査をしておきましょう」と積極的に検査を勧めている。

4. 市中病院での救急外来における HIV 検査の啓発と課題～感染管理認定看護師の視点から～

原國 政直

浦添総合病院

【目的】沖縄県の HIV/AIDS 発見動向と自施設の発見状況を照らし合わせその特徴を把握し HIV/AIDS の市中病院における早期発見・早期治療に繋げる医療体制を再考する。

【方法】沖縄県の HIV/AIDS の発生状況、年齢、性別、感染経路と当院の HIV/AIDS と診断した患者の特徴（最も発見数の多かった 2015 年度）を比較する。HIV/AIDS の鑑別診断に至った経緯を把握する。また、年度別の発見数の相違についても検討する。

【結果】1. 平成 27 年度（2015 年）における HIV/AIDS 患者は 7 例であった。沖縄県の新規検出数の約 20% 以上

を占める。2. 診療科別には、救急集中治療部（5例）、消化器内科（1例）、外科（1例）であり日和見感染症状を引き起こしていた。3. HIV/AIDS診断が確定する前の問診時に自らHIV/AIDSの疑いがある事（またはMSMである事）を情報提供した患者は3例、スクリーニング検査にて陽性判明後にHIV/AIDS疑いがある事（またはMSMである事）を訴えた患者は2例、不明は2例であった。4. 当院が初診ではなく、他院を経由しており、その後、改善が見られず再受診されている。5. 年度別のHIV/AIDSの発見数より、初期診療でHIV/AIDSを疑う医師の存在が大きく関与している。6. HIV検査を実施するにあたり同意書を取得する事（業務負担）がHIV検査の啓蒙を阻んでいる。

【考察】沖縄県のHIV/AIDSの発見動向、自施設の動向を把握する事で問診時にHIV/AIDSを疑う習慣をつける事。また、エントリー先が不明な感染症の場合においてはHIV/AIDSを上位鑑別診断にあげ検査を実施していく事が重要と思われる（同意書は口頭で確認し記録に残すも可）。また、HIV/AIDS患者が受診時に自ら進んでHIV/AIDS疑いについて情報提供しない、出来ない特徴を留意して行く事が重要と思われる。

日本感染症学会・日本救急医学会・日本集中治療医学会 ジョイントシンポジウム 日本の敗血症対策

1. 日本における薬剤耐性菌対策

松村 康史

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

【日本のAMR対策】薬剤耐性（antimicrobial resistance, AMR）は、全世界の脅威であるとの考えから、WHOはAMRに関するグローバル・アクションプランを策定した。我が国でも2016年にアクションプランが策定され、ワンヘルス・アプローチの観点から対策が進められている。臨床現場と関連する対策としては、教育、サーベイランス、感染管理、抗菌薬適正使用などがある。

【薬剤耐性菌の現状】敗血症の原因菌として臨床的に問題となっている耐性菌には、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、第3世代セファロスポリン耐性・フルオロキノロン耐性・カルバペネム耐性腸内細菌科細菌等があげられる。

【敗血症のAMR対策】抗菌薬適正使用と感染管理が主たる対策と考えられる。抗菌薬適正使用は、AMRの早期診断と早期の有効な初期治療薬の選択、その後の最適治療薬への変更（狭域化）、治療期間の最適化からなり、感染症患者の予後向上と耐性菌の抑制が期待できる。感染管理は、標準予防策・適切な経路別予防策の遵守が中心となり、医療スタッフ全員の遵守率を上げる取り組みが重要となる。

【AMR対策の成果】診療報酬面では、2012年より感染防止対策加算、2018年より抗菌薬適正使用支援加算、小

児抗菌薬適正使用支援加算が認められるようになり、各施設における感染対策の体制が強化された。AMR臨床リファレンスセンターや薬剤耐性研究センターが設立され、サーベイランスシステムや菌株解析体制の構築や、感染管理・抗菌薬適正使用に関する種々のガイドラインが策定された。成果指標としては、経口抗菌薬使用量、PRSP、MRSAは減少傾向だが、第3世代セファロスポリン・フルオロキノロン耐性大腸菌は増加傾向である。

2. 輸入感染症対策について

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

我が国の海外渡航者数は2015年以降右肩上がり増加し、2018年の総数は18,954,031名に上った。ヒトの移動とともに病原体の移動も起こり、2003年の重症急性呼吸器症候群（SARS）や2009年の新型インフルエンザ（H1N1 2009）のような世界規模の感染症が再び発生する可能性が高い。感染症の場合、潜伏期間があるために海外渡航先で感染し、帰国後に発症するケースも少なくない。愛知県においても2018年4月に沖縄県を旅行した10代男性から麻疹が発生し、県内で4次感染21名の患者が報告された。輸入感染症といえ、飲食物が原因の旅行者下痢症や蚊が媒介するマラリア、デング熱、ジカ熱などが挙げられるが、感染対策が必要とされる疾患は、麻疹のように基本再生産数（RO）が高いウイルス感染症と多剤耐性菌による細菌感染症である。当院では2018年の麻疹流行に対して、「麻疹疑い患者来院時の対応マニュアル」を作成し対応した。基本方針に1) 感染症専用外来で対応する、2) 抗体価の高い職員が対応する、3) 医師は指導医が対応することを掲げ、診察医には「疾患概要」を配布した。院外の掲示物で「麻疹が疑われる患者さんは一般外来の待合には並ばない」ことを明示した。看護師、事務職員にも患者の動線と詳細な対応策を教育した。また、当院は過去にインドで治療歴があり、NDM-1型カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の感染患者を受け入れたことがある。幸い、厳格な接触予防策を施したため、院内で水平伝播することはなかったが、この教訓から、「海外で手術を含む入院治療歴が1ヶ月以内にある患者」を対象に、入院時スクリーニングを実施している。喀痰（もしくは咽頭粘膜）、便、尿道カテーテルが留置されている場合は尿のそれぞれの培養を提出し、結果が出るまでは個室管理のうえ接触予防策で対応している。今回は、当院での取り組みを中心に対応策を模索する。

3. Global Sepsis Alliance (GSA) と日本の取り組み

中川 聡, 小倉 裕司, 柳原 克紀, 井上 茂亮,
松田 直之, 福家 良太, 薬師寺 泰匡, 剣持 雄二,
齋藤 浩輝, 狩野 謙一, 舘 昌美, 井上 貴昭,
志馬 伸朗, 中田 孝明, 藤島 清太郎, 川村 英樹,
松村 康史, 松嶋 麻子, 田中 裕, 舘田 一博,
西村 匡司

Japan Sepsis Alliance

敗血症は実は死亡患者が多い重要な疾患である。日本の死亡統計では、敗血症による死亡は1万人余りである。一方、米国CDCは、米国では約27万人が敗血症で死亡するとしている。この数字を日本に当てはめると、約10万人が敗血症で死亡していることになる。敗血症対策が政策に反映されていないのは、我が国に限ったことではなく、世界共通の問題である。その世界共通の問題を解決するために、Global Sepsis Alliance (GSA) が2010年に結成された。GSAの母体となっているのは、世界の集中治療に関係する医師や看護師、その他の医療職種連合体である。

Surviving Sepsis Campaign がガイドラインなどを作成してアカデミックに活動するのに対して、GSAは、社会的に「敗血症」という概念を普及させ、一般市民の認知度を上げ、さらには政府機関に訴えてそれを政策医療に反映させようというのが大きな狙いである。一般市民への啓発事業としては、2012年から世界敗血症デーを開始した。9月13日がこの日である。日本では、この年9月に、日本集中治療医学会がメディア向けの敗血症セミナーを開催した。本格的に、日本で世界敗血症デーを展開したのは、翌2013年からである。GSAは、長年、WHOに働きかけ、その年次総会で、「敗血症を世界的に解決すべき課題である」という決議の採択を求めているが、2017年についてそれが総会で実現した。すなわち、WHOが敗血症を世界的健康課題と認定し、世界中の国・機関に対して、敗血症に対しての政策を取るように命じたのである。

我が国では、現在、日本集中治療医学会・日本救急医学会・日本感染症学会が、日本敗血症連盟 (JaSA) を結成し、幅広く敗血症に取り組んでいる。予防・早期診断・早期治療・必要に応じての集中治療・生存者の後遺症対策・長期サポートなどを包括して、敗血症に対する診療体制を構築するのが目標である。

4. WHO と世界の敗血症対策

齋藤 浩輝, 中川 聡, 小倉 裕司, 柳原 克紀,
井上 茂亮, 松田 直之, 福家 良太, 薬師寺 泰匡,
剣持 雄二, 狩野 謙一, 舘 昌美, 井上 貴昭,
志馬 伸朗, 中田 孝明, 藤島 清太郎, 川村 英樹,
松村 康史, 松嶋 麻子, 田中 裕, 舘田 一博,
西村 匡司

Japan Sepsis Alliance

敗血症は世界中で毎年3,000万人以上の者が罹患するとして国際保健上も大きな問題として認識されている。成人のみならず、乳幼児、小児、妊産婦など様々な患者層で敗血症による疾病負荷は問題となっており、また、中・低所得国のような資源に限られた国では敗血症がその国の疾病負荷に占める割合は高いとされる。近年感染症分野における国際保健の問題として議論される薬剤耐性との関連も深い。WHOは上記を踏まえて2017年5月の総会で敗血症を重要な議題として採択した。その中で、1. 敗血症予防や治療のガイダンス、2. 敗血症の公衆衛生上の影響評価、3. 敗血症の予防・診療・長期予後の改善のための整備、4. 各ステークホルダーとの協働、等が具体的なアクションとして提示されている。これに関するWHOの対策は多岐に渡っており、薬剤耐性、疾患分類、感染症、危機管理、ワクチン、感染予防管理、母子保健、水・衛生、等の各専門分野との連携が深められている。また、2018年1月にはGlobal Sepsis Alliance, Surviving Sepsis Campaignら敗血症に取り組む専門家グループとともに敗血症専門家ミーティングが開催され、今後の国際レベルでの敗血症に関する取り組みに関して横断的に議論されている。2020年の総会ではその取り組み経過が報告される予定である。日本でもJapan Sepsis Alliance等、敗血症に関する取り組みは近年強化されてきている。今後は日本の敗血症対策が世界での敗血症対策に貢献できるよう、また、世界の敗血症対策からの学びを日本にも取り入れられるよう、さらなる協働体制の構築が望まれる。

5. 免疫老化と高齢者敗血症

井上 茂亮, 中川 聡, 小倉 裕司, 柳原 克紀,
松田 直之, 福家 良太, 薬師寺 泰匡, 剣持 雄二,
齋藤 浩輝, 狩野 謙一, 舘 昌美, 井上 貴昭,
志馬 伸朗, 中田 孝明, 藤島 清太郎, 川村 英樹,
松村 康史, 松嶋 麻子, 田中 裕, 舘田 一博,
西村 匡司

Japan Sepsis Alliance

少子高齢化は日本が抱える大きな社会問題である。2030年には65歳以上人口は約3,500万人に達し、総人口の約30%を占めるといわれている。高齢者では軽度な外傷や熱傷、脳梗塞、市中肺炎など軽度の侵襲から局所感染が全身性に波及する敗血症に陥り、重症化しやすい。

高齢者では呼吸器や心臓、肝・腎・筋骨格系の機能が低

下するとともに、加齢に伴い免疫機能も変化し、肺炎などの感染症の罹患率増加や重篤化と関与していると考えられている。この加齢に伴う免疫機能変化は「免疫老化 (immunosenescence)」と呼ばれ、主に抗原特異的な獲得免疫機能の低下を引き起こす。加齢に伴い胸腺は萎縮し、成熟 T 細胞の生成と供給が障害され、末梢におけるナイーブ T 細胞数は減少する。さらに CD8+ T 細胞数の減少、T 細胞の活性化障害、メモリー B 細胞の抗体産生能・分化・増殖の低下など、T 細胞や B 細胞の様々な機能が加齢により障害される。このように免疫機能が障害された高齢者は体内に侵入した病原体を排除できない状態に陥るため、敗血症が重症化しやすいと考えられる。私達は高齢敗血症患者ならびに高齢マウス敗血症モデルの免疫機能を解析したところ、遷延する T 細胞の疲弊 (T cell exhaustion) が敗血症後の 2 次感染率の増加や長期予後に関連していることを見出した (Inoue et al. Crit Care Med. 2013, Inoue et al. Crit Care 2014, Saito, Inoue et al. Shock 2019)。

なぜ高齢者は敗血症に陥りやすく重症化するのか？ 超高齢社会の本邦の集中治療室で直面するこの疑問に対して、本講演では高齢者の加齢に伴う身体的・免疫学的変化を紹介するとともに、今後本邦で爆発的に増加しうる高齢者敗血症の病態と治療、そして予防法について考察したい。

6. 敗血症の早期発見

中田 孝明, 中川 聡, 小倉 裕司, 柳原 克紀,
井上 茂亮, 松田 直之, 福家 良太, 薬師寺 泰匡,
剣持 雄二, 齋藤 浩輝, 狩野 謙一, 舘 昌美,
井上 貴昭, 志馬 伸朗, 藤島 清太郎, 川村 英樹,
松村 康史, 松嶋 麻子, 田中 裕, 舘田 一博,
西村 匡司

Japan Sepsis Alliance

敗血症は感染症に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害と定義され、死亡率は高く、その改善が必要である。これまで早期抗菌薬投与と敗血症患者の救命率改善の関連を示す多くの研究成果が報告され、敗血症患者の救命率を向上するためには敗血症に対する早期治療が重要であることが広く受け入れられている。2002 年より米国集中治療医学会、欧州集中治療医学会は敗血症の救命率向上を目指し Surviving Sepsis Campaign を行っているが、2018 年に敗血症に対する早期治療の推進を目指した「Hour-1 Bundle」を発表している。その Hour-1 Bundle では敗血症を認識してから最初の 1 時間に乳酸値測定、血液培養検体採取、広域抗菌薬、低血圧や高乳酸血症 (≥ 4 mmol/L) の場合の 30 mL/kg の晶質液の急速投与、初期輸液蘇生をしても低血圧である場合 (平均血圧 < 65 mmHg) の血管収縮薬の投与を開始することを推奨している。敗血症の早期治療を達成するためには、まず敗血症の早期発見が必要である。敗血症の早期発見につながるスクリーニングツールとしては、生理学的指標を用いた

quick SOFA, Early Warning Score などがスコアリングツールとして挙げられる。また近年では、より早くを目指し、病院前救急医療現場において敗血症を早期発見・早期治療する試みや、より高精度を目指し ICU での電子医療データを用いたコンピュータによる予測ツール開発研究成果が報告されている。今後、さらに診療現場環境に適応し、より早期に高精度に敗血症をスクリーニングできるツールが開発されることが期待される。また今後も敗血症の早期発見・治療の重要性を広く教育・啓蒙していくことがさらなる救命率向上につながると考えられる。

日本環境感染学会合同シンポジウム 薬剤耐性菌対策に活かす職種連携を考える

1. 医療関連感染対策における、臨床検査技師と病棟スタッフとの関わり方

中家 清隆^{1,2}, 山田 康一^{1,2}, 藤田 明子¹,
岡田 恵代¹, 掛屋 弘^{1,2}

¹大阪市立大学医学部附属病院感染制御部

²大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

現在、日本を含めて世界中で薬剤耐性を獲得した細菌が増加しており、医療施設ではアウトブレイクを引き起こして社会問題となっている。医療関連感染対策は職種横断的な対応が求められるが、臨床検査技師は検査室内での業務が主となることが多く、病棟スタッフと接する業務は ICT メンバーに限られる。当院では 2013 年に感染制御部が発足した。当初は医師、看護師のみが専従であったが、翌年より臨床検査技師も専従化された。臨床検査技師の専従化が実現し、新規 MRSA 全例の PCR-based open reading frame typing (POT) 法による分子疫学解析を開始した。現在では MRSA に加え、耐性緑膿菌、耐性アシネトバクター、ESBL 大腸菌、CD も全例 POT 法による解析を実施している。

感染制御部の臨床検査技師が病棟スタッフと関わる業務としては、耐性菌などの感染対策を要する病原体が検出された際に、病棟への報告や感染対策の確認が挙げられる。現在、MRSA の分子疫学解析は毎週実施し、関連性が検出された場合には病棟師長に直接報告している。その他の業務として、環境ラウンドの環境検査、手指消毒の評価の培養検査、環境クロス等の性能評価、リンクナース会等での耐性菌検出集計を用いた感染対策の評価報告、アウトブレイクの原因調査などが挙げられる。これらの日々の積み重ねによって病棟との信頼が深まり、対策強化依頼をした際も『現場を知らない検査技師なのに』と言われることなく、病棟スタッフに協力して頂いている。

分子疫学解析は院内伝播の早期発見に有用であるが、現場の感染対策が正しく実施されていることを証明するためにも行われ、常に現場側の立場で関わる臨床検査技師を志している。多くの施設では病棟スタッフと主に関わるのは

感染管理認定看護師（ICN）であるが、臨床検査技師としての視点を活かした関わり方をすることによって、ICNとは異なる役割を果たし、より良い感染対策を実施することができると思う。

2. 抗菌薬適正使用促進のための工夫

北原 隆志

山口大学大学院医学系研究科臨床薬理学講座

AMR 対策アクションプランの下、抗菌薬の適正使用を推進する目的で診療報酬としても 2018 年に抗菌薬適正使用支援加算が新設され、各医療機関においても適正使用への取り組みが行われている。演者はこれまで感染症専門医が多い施設と少ない施設の両方に在籍し、感染制御活動に関与してきた。AST や ICT といったチーム医療でのリーダーとなる感染症専門医が十分に活動できるかどうかによって他職種の活動内容も大きく変わってくる。抗菌薬適正使用支援においては特に医師、薬剤師、臨床検査技師の連携が重要であるが、薬剤師の役割は大きく期待されており、AST 専従として活動している施設もある。

山口大学医学部附属病院は感染症専門医が少なく、AST の専従としては薬剤師が在籍している。この環境下での適正使用推進のために、感染症診療における診断基準を客観的に評価できるよう標準化に取り組んでいる。AST 薬剤師が中心となり医師と協働し、実践ガイドの作成を進めている。AST 薬剤師は実践ガイドを共有することで、コンサルテーションを受けることが可能となる。抗菌薬選択、用法用量などの適正化に関わる提案を AST 薬剤師が行いカルテに記載し、他の医療スタッフへのフィードバックも行っている。一方、長崎大学病院は日本でも有数の感染症専門医を有する病院である。AST には医師が専従として在籍しており、薬剤師は専任として兼務している。このような体制下において医師が抗菌薬コンサルテーションを担当している。情報収集と抗菌薬の増減量を含む変更の提案は薬剤師が中心に行っており、それを医師が統括してカルテに記載する。また、その情報を病棟薬剤師にフィードバックしている。

抗菌薬の適正使用は、施設の規模や機能にかかわらず、全ての医療機関で実践していかなければならない。そのためにもどういった支援ができるのか、継続して実施していくためには各施設の状況にあった取り組みを工夫して行っていく必要がある。

3. アウトブレイク時の迅速な連携

川村 英樹

鹿児島大学病院感染制御部

感染の拡大を防ぐためにはアウトブレイクを早期に探知し、その要因を解析し対策を実施すること、また再発防止策をたてることが求められる。薬剤耐性菌のアウトブレイクは、サーベイランスを活用し通常の検出状況を把握し、

異常を早期に探知することが必要である。院内に微生物検査室がある場合は臨床検査技師との連携が重要である。とくにプラスミド伝播性細菌のアウトブレイク探知には細菌検査結果の正確な解析が必要であり、臨床微生物検査技師の役割は大きい。一方、中小医療機関では院内に微生物検査室がない施設が多く、病棟・主治医から ICT へ報告するなど、検出の把握を迅速にできるような体制の整備が必要である。要因解析では、まず症例・発生場所・発生時期の特徴を把握し記述疫学的解析により概要を評価することから始まる。患者情報収集、現場確認を含めた感染源の探知では、病棟業務の流れを知る看護師の視点は重要である。アウトブレイク発生時には、解析結果を基に迅速な対策の策定・実施が求められ、多くの部署が関与すること、入院制限など病院機能に大きく影響を与える対応や外部支援の依頼が必要になることもある。コンセンサスの形成にはリーダーシップが必要であり、指導的役割を担う医師の役割が大きい。また院内外の連携、会議開催には事務職員の協力も欠かせない。対策の遵守状況把握は再発防止という視点からも重要である。日常的な薬剤耐性菌対策では、手指衛生をはじめとした標準予防策の遵守、抗菌薬適正使用は重要であり、評価する指標としては手指消毒薬使用量や抗菌薬使用量などが挙げられるが、データ収集にあたっては薬剤師の役割が大きい。アウトブレイクは病院の重大なイベントである。ICT メンバーは各職種の特色に応じた役割を果たし、迅速に連携して対応にあたる必要がある。本講演では自院が経験したアウトブレイク事例を基に、迅速な職種連携の在り方を考察する。

4. リスクを拾い上げるための工夫

山岸 由佳^{1,2}、塩田 有史²、浅井 信博^{1,2}、

小泉 祐介^{1,2}、三鴨 廣繁^{1,2}

¹愛知医科大学病院感染症科

²愛知医科大学病院感染制御部

薬剤耐性菌は、菌そのものが持つ特性から一定の割合で検出される。抗菌薬が投与されると抗菌薬曝露から生き伸びるために、外膜変化や排出ポンプ、DNA や RNA の変異、 β -ラクタマーゼ産生、バイオフィーム形成など、様々な耐性機構を発揮する。またプラスミド上にある耐性獲得により耐性菌の拡散が非常に速くなる。医原的な耐性菌発生増強因子として、不適切な抗菌薬投与や、感染者や保菌者における不適切な感染対策があげられる。これら耐性のリスクを拾い上げるために、抗菌薬適正使用支援チーム（AST：Antimicrobial Stewardship Team）、感染対策チーム（ICT：Infection Control Team）が中心となった活躍が望まれる。当院の AST では昨年 1 年間で 5,913 件、1,964 名のラウンドを実施し、医師、薬剤師、臨床検査技師、看護師が協力して、主要な抗菌薬を中心にその薬剤の使用例の用法・用量、投与日数、de-escalation 推奨などを行うことで、耐性菌発生リスクを抑える工夫を行っている。特に、

検査部が感染症科・感染制御部直轄組織であることは耐性菌を早期に発見し、早期の対応をとることに役立っている。一方で、当院はこれまでにMRSAのアウトブレイク、ESBL産生菌のアウトブレイクを経験した。MRSAはNICUや外科系病棟でみられ、主要なリスク因子は手指衛生の順守率の低下であった。またNICUではそれ以外に環境整備の不徹底が問題であった。一方ESBL産生菌のアウトブレイクは外科系病棟で長期間にわたり、リスク因子として高度あるいは高頻度の医療ケアが必要とされる症例があげられた。このような経験をもとに、現在当院では、日常的に手指衛生の順守率を上げること、ハイリスク者に対するアクティブスクリーニングの実施、医療ケアや環境整備のベストプラクティスや手順の統一化と順守について介入している。本セミナーでは自施設での経験をもとに、薬剤耐性菌リスクを拾い上げる工夫を考える機会としたい。

パネルディスカッション1 *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection (CDI) の現状とこれから

1. 診断の現状と課題

森永 芳智, 柳原 克紀

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

Clostridioides difficile 感染症（以下CDI）の診断への遺伝子診断活用の機会が広がってきた。現実的な利用機会はまだまだ限定的であるが、海外で先行して利用されてきた遺伝子診断がわが国でも診断アルゴリズムに取り入れられたことで、有病率を含めてようやく国内のCDIの全体像が見えてくるものと思われる。

遺伝子検査は、GDH検査陽性トキシン検査陰性の場合の解釈を明確化する位置づけとして非常に有用である。当施設での遺伝子検査の相談を受けた事例をみると、トキシンB遺伝子検査が陽性となって治療開始の判断指標となる症例がある一方、陰性となって鑑別診断からの除外に有用な症例もみられた。しかしながら、全身状態が悪いなどの様々な事情では陰性の結果であっても治療をはずせない症例もあるなど、CDIがいかに状態が悪い患者で起こりうる悩ましい感染症であるのかうかがえた。

CDI診療で難しいところは、炎症性腸疾患や移植治療などの下痢を起こしやすい病態は、同時に*C. difficile*の定着率も高いことである。つまり、遺伝子検査はトキシンB遺伝子を感度良く検出する一方で、特にこのような病態では検査室診断のみではCDIであるのか非CDI性の下痢症であるのかの鑑別に悩むこともある。現状では、治療の反応性を含めて経過をみながら判定する症例が多いと考えられるが、トキシンB遺伝子の半定量的な評価が参考となるという報告も出てきているように、引き続き新たな角度からのアプローチの検証が必要である。

遺伝子検査をどのように運用するのかは、各施設の事情もふまえた議論が必要である。最も懸念される導入・運用

コストについては、CDIを取り巻く周辺情報にも目を向けていくべきである。例えば、近年CDIに伴う医療経済面への社会的インパクトが大きいことが注目されている。適切な診断と治療による、再発や感染管理に及ぼす医療費への貢献も議論されるべきであろう。

2. CDI診断に重要な、CDトキシン検査の現状と課題

清祐 麻紀子

九州大学病院検査部

【はじめに】

CDI診断にはCDトキシン検査が重要であるが、国内で主に使用されているイムノクロマト法はCDトキシンの検出感度が十分でなく、検査法や結果の解釈も施設により異なるのが現状である。2019年にNucleic acid amplification test (NAAT)が保険適用となり、今後、国内におけるCDトキシン検査にも変化が期待される。

【CDトキシン検査の現状】

CDトキシン検査の方法は施設により異なり、正しい検査結果の解釈が実施されていないケースもある。従来法は迅速性や感度に課題があるが、NAATの導入により、迅速に高感度な検査が可能となり、予防的に実施していた過剰な感染対策を見直すことも可能になる。しかし、保険点数算定には条件があり、感染防止対策加算I取得施設が対象であり、Bristol Scale (BS)の導入や院内でのCDIに関する教育が必要となる。国内においてNAATが導入可能な施設は限られているため、今後もイムノクロマト法の正しい結果の解釈や、Toxigenic cultureを用いたTwo-step法が必要となる。

【課題と今後の取り組み】

CDI診断には検体採取から正しい結果解釈まで複数のステップがあり、それぞれ課題が多い。当院では経年的にCDIサーベイランスを行い、10,000患者あたりのCDI患者数や検体数、BS5以上の検体採取状況や、抗CD薬の使用状況を調査した。その結果をふまえ、ICTと連携し、BSの導入、リジェクトルールの採用や治療への介入を開始した。国内ではCDIの重症例は少ないが、再燃や再発は認められる。CDIの適切な診療のために、他職種連携のもと、必要な患者に検査を実施し、感度の高い迅速な検査と結果解釈を行い、適切なCDI診療を行う取り組みが重要である。

3. *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症の重症度判定

朝岡 みなみ^{1,2,3}, 田中 創始¹, 和知野 千春^{1,2},

柳田 剛¹, 中村 敦¹

¹名古屋市立大学病院感染制御室

²名古屋市立大学病院薬剤部

³名古屋市立大学大学院医学研究科臨床薬剤学

CDIは下痢症や偽膜性腸炎などの多様な病態を示し、予後不良となる危険性がある。重症度に応じた適正な治療法の選択が不可欠であるが、現在、有効な重症度判定法は確立されてない。国外の主要なガイドラインでは、臨床・検査・画像データが組み合わされ重症度のスコアリング化がなされているが、その項目やカットオフ値は統一されていない。さらに重症の基準が低く、必要以上に重症と判定されやすいことが問題である。

我が国では先行研究および各国ガイドラインを参考に、日本の現状を考慮したMN基準が2017年に初めて作成された。その特徴は低血圧、ショック、イレウス、中毒性巨大結腸症を有する場合は劇症型と診断すること、また劇症型以外について臨床・検査・画像データ8項目の合計スコアから4段階で評価し、より詳細に重症度判定を行うことである。しかし、有用性や項目内容およびカットオフ値の妥当性については、国内での十分な症例数に基づいた検証が必要とされている。

我々は名古屋市立大学病院において2015年1月1日～2018年12月31日にCD toxin陽性となった66症例(18歳未満、再発例を除く)を対象に、重症化の予測に対するMN基準の有用性について検討した。その結果、臨床的重症イベント発生率(28日以内の死亡、結腸切除術、ICU管理)は、劇症型と分類された群で50%(5/10例)、それ以外の群で9%(5/56例)であった(感度/特異度0.50/0.91)。また劇症型以外の症例のうち22症例でスコアリングによる分類を行い、臨床的重症イベント発生率は軽症・中等症群で0%(0/17例)、重症・超重症群で60%(3/5例)であった(感度/特異度1.00/0.89)。これらの結果より重症化の予測にMN基準が有用であることが示された。今後の展望としてMN基準の項目のうち、何が重症化のリスク因子として寄与しているかを解析していきたい。

(会員外協力者) 近藤 周平, 真川 明将, 早川 智章, 片岡 智哉, 堀田 康弘, 堀田 祐志, 木村 和哲

4. CDIの感染管理～看護師の立場から～ 一木 薫¹, 竹末 芳生¹, 中嶋 一彦¹, 植田 貴史¹, 山田 久美子¹, 石川 かおり¹, 高井 喜子¹, 土田 敏恵¹, 高橋 佳子²

¹兵庫医科大学病院感染制御部

²兵庫医科大学病院薬剤部

はじめに

*C. difficile*による感染症は、しばしばアウトブレイクを引き起こすため、ICTが介入する医療関連感染として重要な病原体である。看護師の立場からCDI対策のポイントについて当院での取り組みを含めて報告する。

1. CDIの早期発見

看護師の日常の観察がCDIの早期発見には重要である。炎症性腸疾患のような原疾患に下痢が関連する場合、その評価は難しく当院ではブリストールスケール6については

細分化している。スケール5～7に該当する便が24時間で3回以上続く場合にCDIの可能性を考慮するが、併せて腹痛、発熱、便意切迫感など下痢に伴う症状や所見を観察する。また下痢を伴う基礎疾患や感染性疾患、経管栄養や化学療法などの医原性下痢の有無を確認、さらにCDIリスク因子である抗菌薬使用歴、年齢、長期入院、免疫不全、癌化学療法、消化管手術、PPI薬の使用などをチェックするリストを作成している。

2. 個室隔離

CDIではトイレ付個室への隔離が原則であるが、トイレのない個室へ入室した場合は、共用トイレの一室を専用使用として対応している。また*C. difficile*は芽胞菌のためアルコール手指消毒の効果が期待できない。そのためCDI患者の病室前表示は流水石鹸による手指衛生を表したサインを掲示している。隔離解除は、下痢消失48時間経過を基本としている。下痢消失の指標はブリストールスケール5:3回/日以下、6:2回/日以下、7:消失としている。

3. 環境消毒

CDI患者の病室消毒には、1,000 ppm以上の次亜塩素酸ナトリウム、排泄物の消毒には、さらに高濃度の次亜塩素酸が推奨されている。刺激臭や金属腐食性の問題があるため、当院では患者入室中の病室内清掃は、有効塩素濃度約1,000 ppm相当の環境除菌・洗浄剤を代替薬として使用し、患者退室時に2,000 ppmの次亜塩素酸消毒を実施している。近年紫外線照射を用いた退室時の消毒を導入する施設も増加している。

パネルディスカッション2 成人の予防接種について考える

1. 肺炎球菌ワクチン

丸山 貴也

三重病院呼吸器内科

65歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチン接種が推奨されているが、PPSV23とPCV13の2種類がある。肺炎球菌には90種類以上の莢膜型が存在し、PPSV23は23種類と広範囲の莢膜型をカバーできるが、免疫効果は弱い。PCV13は強力な免疫効果が得られる一方で、カバーできる莢膜型は13種類と少ない。PPSV23の予防効果は、国内では3報のRCTから、1. COPD急性増悪の抑制 2. 高齢者に対する肺炎の抑制 3. 高齢者施設の入所者に対する肺炎球菌性肺炎、全ての肺炎、肺炎球菌性肺炎による死亡の抑制が報告されている。いずれの研究もインフルエンザワクチンとの併用効果である。PCV13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、PCV13がカバーする莢膜型の非侵襲性肺炎球菌性肺炎を45%、IPDを75%削減するという予防効果が報告されている。PPSV23とPCV13の接種法を検討するうえでもう1つ重要なことは肺炎球菌の莢膜型である。米国では小児

に対するPCVの導入(2000年PCV7, 2010年PCV13)に伴い, 小児, 成人ともに, ワクチンがカバーする莢膜型のIPDが減少する一方でカバーできない莢膜型のIPDが増加している。肺炎球菌は主に小児から成人に感染するため, 成人でも影響を受けているものと考えられている。我が国では厚生労働省の研究班で調査されており, 米国と同様に成人も小児のPCV普及の影響を受けていると考えられている。また, 免疫抑制状態の症例は, 肺炎球菌感染のハイリスク群とされ, 2012年にACIPは19歳以上の免疫抑制状態の症例に対してPCV13/PPSV23を推奨し, 既に先進国の多くは国策として導入している。しかしながら, 我が国では未だPCV13の若年成人に対する適応は無く, 効果が乏しいとされるPPSV23の単独接種が推奨されている状況である。本パネルディスカッションではPPSV23とPCV13の特徴を比較し, 肺炎球菌感染症の疫学データを示すことで, 適切な予防法を検討する。

2. HPV ワクチン

三嶋 廣繁

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

HPV ワクチン接種と子宮頸がん検診を併用することで, 子宮頸がんに対する最大の防御効果が示されると考えられる。HPV ワクチン接種は, 子宮頸部以外の部位におけるHPV 関連がんの発生リスクの減少を目的としても可能性がある公衆衛生的介入である。HPV ワクチン接種は, 各ワクチンが標的とする型のHPVによる感染から被接種者を防御するだけではない。ある集団において, ある程度の割合でHPV ワクチンを接種することで, 標的の型となるHPVの有病率を低下させること(集団免疫)が期待できる。女兒が高率でガーダシル接種を受けているオーストラリアでは, 当時ワクチン接種を受けていなかった若年男性においても, ワクチン接種プログラム開始後4年以内には, 若年女性と同様に性器いぼの発生率が低下している。また, HPV ワクチンは, 集団検診とその後の治療, 生検, ならびに子宮頸がん検診に伴う侵襲的処置の必要性を減らすため, 結果的には医療費の削減および追跡調査に関連する不安の軽減に役立つ。最近まで, 子宮頸がんに比べHPVによる他のがんはそれほど一般的ではなかった。しかし, 米国ではHPV陽性中咽頭がんと肛門がんの発生率が上昇している一方で, 子宮頸がんの発生率は低下している。これは主に非常に効果的な子宮頸がん検診プログラムがもたらしたものと考えられている。また, HPV ワクチンの無料接種が始まってからの期間に対象年齢であった女性約7万人を対象としたいわゆる名古屋スタディによると, 24症状の発生のリスクを有意に上げているものはなく, 因果関係は否定的であり, HPV ワクチンを接種するベネフィットのほうがリスクより大きいと結論づけている。牛田班の研究成果からは, 接種後副反応症状の回復しない方がいるのも事実であり, そのような方への治療法は確立している

とは言い難い。諸外国の安全性データやエビデンスを吟味しながらHPV ワクチンの今後を検討することも求められている。

3. インフルエンザワクチン

加瀬 哲男^{1,2}

¹大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

²大阪市立大学大学院医学研究科感染症科学研究センター

インフルエンザは, 乳幼児から高齢者まで侵襲する急性熱性呼吸器疾患である。2018年の厚生労働省の発表では, 年齢別罹患割合は0~14歳が42%, 15~60歳が42%, 61歳以上が16%である。成人といってもリスク評価の面からいえば, 高齢者, 基礎疾患を有する人, 妊婦, 一般健常人に分けて考えるのが妥当である。高齢者, 基礎疾患を有する人に対するワクチン接種の第一義は重症化予防である。高齢者においては, 旧くから死亡, 入院, 肺炎を指標にワクチン有効性が議論されてきた。CDCによれば2010/11年シーズン, ワクチン接種はインフルエンザ関連入院を13~90%減少させている。基礎疾患を有する人に対するインフルエンザワクチンはオランダでは全死亡を78%, 入院を87%減少させている。この重症化予防の代理変数として, インフルエンザに対する免疫状況をみるという意味で血清抗体価を当てはめてみるのはどうであろうか? 厚生労働省研究班では, 多様な基礎疾患を有する人におけるワクチンの免疫原性を調べている。例えば, 糖尿病患者, リウマチ性疾患患者, 炎症性腸疾患患者へのワクチン接種後の1:40倍以上の抗体保有率は, それぞれ71~76%, 69~84%, 67~83%であった。妊婦において期待されるワクチン効果は, やはり発病予防である。日本においては妊婦のワクチン接種はほとんど禁忌であったが, 最近では推奨に変わってきている。同じ研究班で, 妊婦のインフルエンザワクチンの安全性と母子共に発病に関する有効性の評価を行っている(Ohfuji et al. JID 2018: 217)。インフルエンザワクチンの期待される効果には感染源としての役割を減少させることもあると考えられる。一般健常人に求められるワクチン効果は発病リスクの低下が当然であるが, この感染源としての役割の減少もあるのではないだろうか? この件に関して, 我々は小児での研究を開始しており, その結果を成人に応用できるかどうかを考察してみた。

4. 水痘帯状疱疹ワクチン

宮津 光伸

名鉄病院予防接種センター

当センターではワクチン接種に際し「麻疹風疹おたふく水痘の抗体検査」を推奨している。1歳代の定期接種終了時および海外渡航時さらには婚活婚活などの機会に確かな理解のもとほぼ全員が検査を希望している。2018年1月から10月末までの10カ月間の「麻疹風疹おたふく水痘の

抗体検査」の全データを集計した。対象を年齢群別に集計し合計2,738人である。また2007~2017年の23,000人でも集計した。そのうち水痘の陰性率について成人を中心に評価する。水痘免疫の評価基準はIAHA:4倍, IgG:4.0とした。水痘帯状疱疹の細胞性免疫の評価に唯一有効であった水痘皮内抗原液は2019年1月で販売を中止し再開のめどは立っていない。液性免疫評価のEIA/IgGも現実的には限界があり、帯状疱疹の感受性評価も細胞性免疫ができない状況である。水痘弱毒生ワクチン定期接種(1歳以上3歳未満で、3カ月以上の間隔での2回法)が定着し、乳幼児期の水痘の流行はほぼ抑え込まれてきている。50歳以上(60歳以上は3人)の陰性率は276人中0.7%であった。つまりこの世代の99.3%は既に水痘に罹患しており帯状疱疹発症の予備軍である。50歳以上を対象に、帯状疱疹予防として水痘生ワクチンの1回接種が推奨されている。さらに5~7年毎に追加を計画している。一方、この秋にも不活化ワクチンで、より有効とされる帯状疱疹ワクチン《シングリックス》の実用化が準備されている。2~6カ月間隔での2回接種でより長期に有効とされ、一部の自治体では公費助成も計画されている。これら2種類の帯状疱疹用ワクチンの有効性・優位性と特徴などを解説する。海外では日本の生ワクチンを改良して、水痘用にVarivax、帯状疱疹用にZostavaxという弱毒生ワクチンが使われ、さらに帯状疱疹専用の不活化ワクチンSyngrixが加わっている。

パネルディスカッション3 免疫抑制療法時の予防投薬

1. リウマチ性疾患

鈴木 克典

産業医科大学病院感染制御部

リウマチ性疾患に対する免疫抑制療法を行う際には予防投薬は重要である。これは、リウマチ性疾患における感染症は、加齢による臓器の変化に加えて、以下に示す3つの特殊な状況を考慮する必要があるからである。(1) リウマチ性疾患、すなわち、自己免疫疾患という側面から、疾患そのものによる免疫異常、(2) リウマチ性疾患に対する治療薬であるステロイドや免疫抑制薬、生物学的製剤と言われる抗サイトカイン薬などの治療薬による免疫抑制や生体機能の異常、(3) 基礎疾患やその治療の結果生じる糖尿病や高血圧、腎障害/不全や肝障害/不全などによる免疫機能や生体機能の異常である。

リウマチ性疾患の病態の本態は原因不明の自己免疫によって引き起こされる一連の症候群である。例えば、関節リウマチは、自己免疫の標的臓器が関節であるが、様々な関節外病変が併存する。呼吸器にも自己免疫による炎症細胞浸潤があり、気管支拡張症や細気管支炎が引き起こされていることがある。このことに起因して、特に症状がなく

でもリウマチ患者に肺病変を有していることが知られており、生体防御機構が十分に機能していない可能性がある。加えてステロイドや免疫抑制薬、生物学的製剤がもたらす細胞免疫障害を受けているので、典型的な感染徴候に乏しく、感染巣が単一の臓器で単一の病原微生物が病態の主体となるだけでなく、複数の臓器、複数の病原微生物の混合感染が病態の主体となっているかもしれないことを常に考慮しておく必要がある。加えて、リウマチ性疾患における感染症は、病原微生物による免疫不全状態の宿主への負担は健康人に比して重いのに、症状の重症化は、経時的な「ある一点」までは健康人に比して軽く見える。しかし、経時的な「ある一点」を超えると一気に進行・重症化する特徴がある。

このことから、リウマチ性疾患の患者では、特に「高度の免疫抑制状態」にある場合には、予防投与が必要となる。

2. 化学療法時の予防投薬

山田 康一^{1,2,3}, 掛屋 弘^{1,2,3}

¹大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学講座

²大阪市立大学医学部附属病院感染制御部

³大阪市立大学医学部附属病院感染症内科

悪性腫瘍に対する化学療法時の感染予防の目的は、主に「好中球減少による感染症を防ぐこと」である。従って対策としては「好中球減少を防ぐこと」と「リスクのある微生物を減らすこと」が挙げられる。好中球減少を防ぐために使用されるのがG-CSFである。現在、G-CSFの一次予防は発熱性好中球減少症(FN)の発症率が20%以上のレジメンを使用する時に推奨されている。また、FN発症率が10~20%のレジメンを使用するFN発症リスクを有する患者でもG-CSFの一次予防が考慮される。一方、リスクのある微生物を減らすためには抗微生物薬の予防投与が行われる。FNの原因微生物として、緑膿菌を始めたグラム陰性菌と黄色ブドウ球菌を代表とするグラム陽性菌、そしてカンジダ・アスペルギルスなどの真菌が挙げられる。現在、抗微生物薬予防投与の対象となるには高度の好中球減少が長時間続く(好中球数100/ μ L未満が7日以上続く)と予想される患者に一般細菌予防としてのフルオロキノロンならびに抗真菌薬の予防投与が推奨されている。これに該当するのは主に白血病の患者であり、固形腫瘍や悪性リンパ腫の標準治療では推奨されていない。近年、世界的に薬剤耐性菌が増加しているにもかかわらず、新規抗菌薬の開発は進んでいない。その一方でがん薬物療法の発展により、多くの細胞傷害性抗がん剤、分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害剤が実臨床で使用されるようになってきている。このような現状を鑑みた時に「予防抗菌薬は高リスク群ですべて行うべきなのか?」「予防抗菌薬はキノロン一択なのか?」「固形腫瘍には予防投与は一切不要なのか?」などの疑問が出てくる。本セッションでは予防投薬についてガイドラインの推奨とその根拠を提示するととも

に、現在の問題点ならびに今後の予防投薬の方向性について提示したい。

3. 造血幹細胞移植における感染予防

谷本 一史

愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学

造血幹細胞移植では、移植後の時期により感染症の発症が異なる。これは造血幹細胞移植、特に同種移植において、それぞれの時期で感染の要因となる宿主の免疫状態が異なることが大きく関与している。移植後早期と呼ばれる移植直後から30日以内の時期には、大量抗がん剤や放射線照射による粘膜障害、好中球数の低下に伴い、細菌感染やカンジダなどの真菌感染症を来すリスクがある。また同時期には潜伏感染している単純ヘルペスの再活性化を来す危険性もある。造血幹細胞が生着した後の移植後30日から100日までの間は、免疫抑制剤の使用や免疫再構築が得られていない期間であり、細胞性免疫不全が宿主側の感染リスクとなるため、ウイルス感染症への対応が必要となる。さらにこの時期には急性移植片対宿主病（急性GVHD）がみられる時期であり、急性GVHDの治療として使用されるステロイドにより、アスペルギルスなどの侵襲性真菌感染症の発症頻度の増加がみられる。移植後100日以降の時期には、宿主の免疫不全の主体は液性免疫不全が中心となる。移植後の慢性GVHDの発症やその治療としてのステロイド投与は免疫グロブリンの低下を引きおこし、これにより荚膜被包菌による感染症を起こす危険性がある、さらに抗体依存性細胞障害活性の低下に伴うウイルス感染症の増加が認められる。加えて移植後には一般的にニューモシス肺炎の予防としてのST合剤が使用される。現在、様々な抗真菌薬、抗ウイルス薬により、造血幹細胞移植におけるウイルス感染症、真菌感染症に対する予防が可能となった。しかし造血幹細胞移植後の感染症はその要因が多岐にわたっており、造血幹細胞移植特有の合併症から患者各々の免疫不全状態が異なるため、各症例での背景や免疫状態を十分に理解し、各感染症の予防、早期発見、治療に努めることが重要である。

4. 固形臓器移植術における予防投薬

山本 正樹

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

固形臓器移植患者は、免疫抑制剤の使用が必須となることもあり、移植臓器ごとにかかる感染症や病原体の頻度に差は認めるものの、全般的に感染症の発症率が高い。肝移植術を例に挙げると、約8割の移植患者に感染（細菌感染70%、ウイルス感染20%、真菌感染5%）が起こるといった報告もある。時系列で見えていくと、移植後の時期により、起こりやすい感染症の病態や病原体の頻度に特徴があることがわかってくる。移植後4週間は、手術操作に伴う感染や、術前の保菌、ドナーに由来する病原体による感染が問

題となり、術後創部感染などの細菌感染、中心静脈カテーテル留置に伴うカンジダ血流感染などの頻度が高い。一方で、術後1カ月から1年にかけて、潜伏感染の再燃や免疫抑制剤の使用に伴う日和見感染の頻度が高くなり、具体的には、真菌感染（カンジダ、アスペルギルス、ニューモシスチス）、ウイルス感染（サイトメガロウイルスなど）に対する注意が必要となる。これらのことから、術後の時期に応じた予防投薬の選択が大変重要であるといえる。さらに、ドナー、レシピエントの保菌状態、リスクファクターや薬剤相互作用などを勘案し、より適切な予防投薬を選択することになる。予防投薬に対する知見が徐々に集積してきてはいるが、無作為化比較対照試験のような介入研究が難しい分野であり、エビデンスレベルが低い場合がある。また、抗真菌薬予防投与における、保険適用上の問題や、予防投薬終了の時期に関する一定の見解がないなど、まだまだ解決すべき問題点も多い。本セッションでは、固形臓器移植術における予防投薬について、当院で経験症例が多い肝移植術、肺移植術を中心に、自験例を交えつつ、現在の知見を紹介したい。

パネルディスカッション4 腎機能低下、腎代替療法における抗MRSA薬の投与設計

1. 腎機能評価法の考え方

竹末 芳生

兵庫医科大学感染制御学

1. 血清クレアチニン（Cre）は、筋肉のエネルギー供給源であるクレアチンの代謝産物であり、低値リスクとして、筋量低下（筋疾患、長期臥床高齢者、下肢切断）、Cre尿排泄量の増加（妊娠、尿崩症）がある。そのため高リスク因子患者では、一律に0.6 mg/dLを上乗せするRound upが行われてきた。また血清シスタチンC測定や、実測クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）を求め投与設計を行う。
2. Cre測定は、欧米ではJaffe法が行われ、血清非Cre成分に反応するため実際の値より高値となる。日本では酵素法で精度は高い。そのためCL_{cr}（Cockcroft-Gault）の正常値は、欧米は日本より2~3割低値となる。すなわち、同じCL_{cr}の患者において、日本の測定法で腎機能は不良であり、米国ノモグラムを使用すると過量投与のリスクがある。ここで尿中Creは糸球体濾過量（GFR）に加え尿細管分泌量も評価されていることから、GFRは、CL_{cr}より2~3割低値となる。以上より欧米ノモグラムのCL_{cr}は日本ではGFRに置き換えて使用することが勧められている。
3. 推定GFR（eGFR）は実際の患者体表面積を使用して求める場合の単位は（mL/分）であり、標準体表面積補正をする場合は（mL/分/1.73 m²）である。薬物を固定用量で使用する場合はeGFR（mL/分）を用い、体

重換算する場合はeGFR (mL/分/1.73 m²)を用いる。ガリヴァー旅行記に出てくる「こびと」(25歳, Cre 0.6 mg/dL)のeGFRを実際の体表面積で計算すると0.1 mL/分になってしまう。ここでこのeGFRは体内バランスを整える腎機能でなく、単にクレアチニンの排泄能をみていることに注意が必要で、「こびと」のCreの体内産生量は微量のため、eGFR 0.1 mL/分でも尿毒症にはならない。しかしこれでは腎機能評価にならないので、標準体表面積を補正すると135 (mL/分/1.73 m²)となる。この「こびと」の腎機能は正常と判断し、15 mg/kg×2回/日で、1回投与量は0.6 mgとなる。欧米で推奨されている腎機能別のレジメンで、体重換算で投与量を決める場合、CL_{cr}であっても単位が(mL/分/1.73 m²)であれば信頼性における換算表である。

2. 腎機能低下におけるグリコペプチド系薬の投与

茂見 茜里¹

¹鹿児島大学病院薬剤部

²鹿児島大学病院感染制御部

グリコペプチド系薬であるバンコマイシン (VCM)、テイコプラニン (TEIC)は腎機能に応じた投与設計が必要となる。VCMの臨床・細菌学的効果の予測指標としてAUC/MIC \geq 400が必要とされ、TDMガイドライン2016改訂版では代替指標として目標トラフ濃度を10~15 μ g/mLに、菌血症や肺炎など複雑性感染症では15~20 μ g/mLに設定することが推奨されている。また、新たに腎機能の指標として血清クレアチニン値による推算糸球体濾過率 (eGFR)に応じたノモグラムが作成され、その妥当性や腎機能低下患者での負荷投与の有用性を含め今後の検証が必要とされた。この妥当性を検証した報告では、eGFRが30~80 mL/min/1.73 m²の腎機能低下患者では推奨量が低めに設定されていることから、初回血中濃度が有効濃度域 (>10 μ g/mL)を下回る症例が多い可能性が示唆されており(増田ら; TDM研究, 34 (4), 132-136)。当院の検討においてもVCM平均投与量はガイドライン推奨量よりも高用量を示す一方、約半数で初回トラフ濃度10 μ g/mLを下回った。初回トラフ濃度が20 μ g/mLを超えた症例の65歳以上の高齢者が占める割合が多く、そのeGFRは104.5 \pm 66.3 mL/min/1.73 m²であり、高齢者では血清クレアチニン値では腎機能が過大評価されている可能性があり、確実なTDMの実施と筋肉量などの影響を受けない血清シスタチンCによる評価も考慮する必要がある。一方でeGFRが30 mL/min/1.73 m²未満の腎機能低下患者ではVCMを使用しないことが推奨されており、腎障害発現リスクが少ないTEICは腎機能低下患者での良い適応となる。その半減期はVCMに比べ非常に長く、早期に有効濃度域(15~30 μ g/mL)に到達させるためには、腎機能低下患者においても腎機能正常者と同様に投与3日間の初期

高用量投与が必要とされる。ガイドラインではTEICにおいてもeGFRの層別に複数のレジメンが提唱されており、その有用性については更なる検証が必要である。

3. 腎機能低下例におけるダプトマイシン、リネゾリドの投与

高橋 佳子¹, 竹末 芳生²

¹兵庫医科大学病院薬剤部

²兵庫医科大学感染制御学

感染症治療において、過量投与、過少投与はともに患者の予後に影響を与えるため、適正な使用が重要である。近年、ダプトマイシン (DAP)は重症の菌血症、感染性心内膜炎、適応はないが骨・関節感染症の患者に対し、8~10 mg/kg 1日1回の高用量投与が推奨されている。通常量の4~6 mg/kgで使用する場合、重度の腎機能低下例(クレアチニンクリアランスCL_{cr}<30 mL/min)に対しては、隔日投与が推奨されているが、このような高用量で投与した場合や軽度~中等度の腎機能低下例でfull dose使用した場合、副作用であるクレアチンホスホキナーゼ (CPK)上昇のリスクとなる可能性がある。DAPは腎機能低下例ではクリアランスが低下し半減期が延長するため、血中濃度の上昇が予想される。そのため、水溶性薬物であるDAPは、初回は腎機能に関わらず8~10 mg/kgの負荷投与を行い、その後は薬物動態(PK)解析から、軽度低下(60~80 mL/min)、中等度低下(30~60 mL/min)でも用量調節を行う必要性が指摘されている。

リネゾリド (LZD)は腎機能低下時においても用量調節不要とされている。しかし、副作用である血小板減少症の発現率が透析例や腎機能低下例で上昇することが報告されている。Sepsis患者を対象とした報告(Ide et al, 2018)では、腎機能低下例(CL_{cr}<50 mL/min)ではクリアランスが低下し、トラフ濃度が腎機能正常例1.95 μ g/mL \rightarrow 腎機能低下例13.6 μ g/mLに上昇するとしている。この論文では、効果としてAUC₂₄/MIC \geq 80、目標累積反応率>90%、安全域としてトラフ濃度<7 μ g/mLとなる用法用量として、CL_{cr}<50 mL/minでは1回600 mg 1日1回投与、持続的血液濾過透析例では1回800 mg 1日1回投与が提案されている。しかしLZDのPKは患者間の差が大きいため、有効濃度の確保を優先し、腎機能に関わらず1回600 mg 1日2回で開始し、血小板減少の傾向が認められれば早期に前述の投与量に減量、または他剤に変更が勧められる。

4. 血液透析例における考え方

古久保 拓

白鷺病院薬剤科

■HDと薬物除去

通常の血液透析(HD)は、腎機能が(ほぼ)廃絶した患者に、1回4時間、週3回繰り返し実施される。この血

液浄化能は、ヒトが生命を維持するための最低限付近のクレアチニンクリアランス換算で 10 mL/min 程度の寄与しかなく、それを週あたり約 12 時間に集中して行っている。HD 患者への薬物投与設計は、HD によって血中薬物濃度がどの程度影響を受けるのかと同時に、HD を実施していない時の薬物の全身クリアランスを推定する必要がある。つまり HD による薬物除去性を正確に推定（ある程度はそれが可能）したとしても不十分といえる。

■バンコマイシン

血中濃度を実測できるのはメリットで、近年では目標血中濃度の設定変更と、血液透析の技術（透析膜）進化が変化と思われる。透析患者では VCM の消失が遅延するが、目標血中濃度以上を保つ必要があるタイプの薬剤なので投与設計にはそれほど困らない。負荷量をしっかり行い、HD 後に適正量 (0.5 g) を補充すればよい（適切な時期に TDM を行う）。むしろ、HD 患者で TDM を実施する必要があるのかについて（腎障害も出現しないし、少しでも高いトラフは本当に避けるべきなのか）疑問に思うことがある。VCM の血中濃度コントロールを厳密に行うことのメリットは、HD 患者においてまだ証明されていないというのが正しい評価なのだろう。

■その他の抗 MRSA 薬

それぞれの薬物動態の特性はすでに認識されているので、あとはそれをどのように適用（PK/PD 理論）すべきかを検証するだけである。と言っても HD 患者の非 HD 時の薬物動態の個人差について評価しきれておらず、「HD 患者への標準的な使い方と問題があるケース」が同定しにくいのが課題だろう。

5. 持続血液ろ過透析療法における考え方

尾田 一貴

熊本大学病院薬剤部

持続血液ろ過透析療法（continuous hemodialysis：CHDF）は、体内に過剰蓄積した種々の物質（尿毒症物質、アンモニア、電解質など）を除去する目的で実施される血液浄化療法の一種であり、薬物動態にも影響を及ぼすことから投与設計に留意が必要である。間欠の血液透析療法と比較した場合、血液流速など緩徐な条件で実施されるために、バイタルサインが不安定な敗血症患者において実施されることが多い。すなわち、敗血症治療の核となる抗菌薬の CHDF 実施時の投与設計が、アウトカムに大きな影響を及ぼすことから、CHDF により変動する薬物動態の適切な評価が不可欠である。

CHDF 実施時の薬物動態を評価する際に注目すべき点として、CHDF による薬物クリアランス (CL_{CHDF})、薬物の透析膜への吸着、生体クリアランス (CL_{BODY})、そして分布容積の増大が挙げられる。 CL_{CHDF} はダイアライザーからの排液流速が直接的な指標となり、適宜 CHDF の設定条件を確認することで評価可能である。透析膜への吸着は、

抗 MRSA 薬ではテイコプラニンが一部の透析膜へ吸着し、その吸着は飽和することを把握することで評価可能である。 CL_{BODY} は、腎機能障害等による低下の程度を評価する必要があるが、 CL_{BODY} の指標となるバイオマーカーに乏しい現状がある。この点、我々はバンコマイシンの CL_{BODY} を母集団薬物動態解析によって明らかにし、乏尿を指標とした投与設計手段を構築した。そして、CHDF では分布容積の増大が得られ、その機序は体外へ循環させるための血液量を補う輸液量によるものであるが、成人においては CHDF による影響は小さく、特段考慮する必要はない。一方で、新生児は極めて体重が小さいことから、CHDF による分布容積の増大を加味する必要がある。

本講演では、CHDF 実施中の抗 MRSA 薬の投与設計の自験例を紹介し、薬物動態変動の本質を考慮した投与設計手段を、臨床的エビデンスとともに論じたい。

ワークショップ 1 感染症領域における検査

1. 薬剤感受性検査の正しい解釈と抗菌薬適正使用

松村 康史

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

【薬剤感受性検査とは】一般細菌の薬剤感受性検査（表現型試験）には、寒天平板希釈法、微量液体希釈法、ディスク法、Etest 等があるが、MIC 値が得られる微量液体希釈法とそれを応用した自動化機器が現在広く用いられている。方法論自体は標準化されており品質管理基準もあるものの、「1 管差」が許容されていること、また一定の機器間差も存在する。

【薬剤感受性検査の解釈】妥当性が担保されているブレイクポイントが設定されている場合、これに従うことが原則となるが、その適応にはいくつかの前提条件がある。検査室において感受性判定を付与する機器の設定がガイドラインに準拠しているか、根拠に乏しいブレイクポイントが設定されていないか注意する必要がある。ブレイクポイントがない薬剤で使用する場合、ECOFF、PK/PD、臨床データ等参考に検討する。ブレイクポイントの適応には条件があること。ESBL やカルバペネマーゼ産生菌の場合に耐性とみなす必要はないが、使用に際し注意が必要となる。

【抗菌薬適正使用】京都大学医学部附属病院検査部において、抗菌薬適正使用の観点から行っている対応は、適切な薬剤感受性パネルの選定（設計）、迅速薬剤感受性検査の導入、感受性結果に応じた AST の介入等がある。

2. 迅速検査の有用性と限界 グラム染色、抗原検査などの迅速検査について

永田 邦昭

公立玉名中央病院診療技術部臨床検査科

グラム染色は安価で簡便な迅速検査法であり、感染症領域において欠くことのできない検査法であるが、実際にはグラム染色に染まり難い菌や形態が類似する菌、抗菌薬の影響で染色性が変化する菌などが存在し、判断に苦慮する事例も少なくない。このグラム染色の限界を補うものとしてその他の染色法や迅速検査法の併用が必要とされるが、本ワークショップ (WS) では双方の有用性と限界を相補い診断精度を向上させるための抗原検査の活用法を中心に紹介する。

尿中抗原キットの活用

1) 肺炎球菌は死滅しやすく培養では検出困難な事例も存在するが、菌は死滅しても抗原は検体中に残存するため抗原検査による診断が有効である。一方感染初期には検出可能な量の抗原が尿中に到達していないため尿中抗原は陰性となりやすいが、この場合は痰の塗抹検査が有用である。

2) レジオネラ菌は痰などの検体中ではグラム染色に極めて染まり難くヒメネス染色を追加しても染色による推定には限界がある。本菌の検出には尿中抗原検査が有効であるが、多くのキットは *Legionella pneumophila* serogroup 1 の検出を目的とするもので、本年発売された1~15すべての血清型に対応したキットを使用しても *L. pneumophila* 以外の菌種は検出できないため塗抹培養の併用、可能なら遺伝子検査の実施も望まれる。

Lancefield 群特異抗原キットの活用

Lancefield 抗原 (A, B, C, D, F, G) 群別試薬はいずれも集落を用いて検査するキットであり、検体から直接検査する試薬ではないが、血液培養液、穿刺液、膿汁等から直接抗原を検出することにより、染色推定菌を「陽性球菌」や「連鎖球菌」に止めることなく「A 群溶連菌」、「B 群溶連菌」、「G 群溶連菌」あるいは D 群なら「腸球菌」疑いとしてより詳細な推定菌種を根拠をもって報告でき、適切な抗菌薬選択に役立てることができる。膿汁中で連鎖が認められない溶連菌の鑑別にも効果的である。WS では実症例を提示して解説する。

3. 広島大学病院での感染症バイオマーカの活用状況

細川 康二, 志馬 伸朗

広島大学大学院救急集中治療医学

感染症診療において、C 反応タンパク (CRP) 等の血液中バイオマーカは頻用されている。集中治療室の重症敗血症患者においては、プロカルシトニン (procalcitonin, PCT) やプレセプシン (presepsin, PSEP) を加え、バイオマーカが連日のように測定されている。しかし、バイオマーカに頼りすぎる診療態度への警鐘が鳴らされてきた。

2016 年に発表された敗血症ガイドラインの臨床疑問 (clinical question, CQ) 1-3 は、PCT, PSEP 及びインターロイキン-6 が敗血症診断に有用かである。これに対する推奨は、集中治療室などの重症患者で PCT または PSEP を

評価することを弱く推奨し、救急外来や一般病棟などでの非重症患者ではこれらを日常的に評価しないことを弱く推奨している。

当院の電子カルテには、2018 年 1 月から 12 月の 1 年で血液検体での CRP, PCT, PSEP の測定結果がそれぞれ 139,260, 8,825, 101 件が表示された。外来、一般病棟等の入院、ICU・救命センター等の入院の 3 群での CRP 測定値の異常 (0.2 mg/dL 以上) 率は、36% (70,314 件中)、72% (62,082 件中)、94% (6,864 件中) であった。一方、PCT 測定値の異常 (0.25 ng/mL 以上) 率は、29% (1,243 件中)、45% (6,201 件中)、72% (1,381 件中) と、CRP に比べて低かった。ICU・救命センター等の入院では、救急科から依頼された PCT 測定が多かった (52%)。PSEP 測定は限られた診療科から依頼されていた。

単独で感染症の診断あるいは重症度を判断できる血液中バイオマーカは存在しない。当院の状況を見ると、CRP は測定されすぎかもしれない。一方、PCT が治療過程の評価や抗菌薬の終了時期判定に利用可能とされており、上手で無駄のないバイオマーカの利用を心がけたい。

4. 次世代の微生物検査

賀来 敬仁^{1,2}, 柳原 克紀^{1,2}

¹長崎大学病院検査部

²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

感染症診療において、微生物検査は原因微生物の同定や薬剤感受性などの重要な情報を提供することで重要な役割を果たしている。従来の微生物検査としては塗抹染色や培養法による菌種同定検査・薬剤感受性検査がある。塗抹検査は迅速かつ簡便に病原微生物を推定することができ、初期治療薬の決定に活用することができる。一方で、同定検査・薬剤感受性検査は結果が判明するまでに数日を要することから、初期治療薬が適正であったかの判断に用いられている。

しかし、基質拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌やカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE)、市中感染型 MRSA (CA-MRSA) など院内だけでなく市中でも拡散する薬剤耐性菌の出現が世界的な問題となっており、迅速に菌種や薬剤耐性の有無の結果を知りたいというニーズが高まっている。菌種については MALDI TOF/MS の普及によって以前よりも迅速に同定できるが、薬剤耐性を検出する試薬およびソフトウェアも開発されている。迅速に菌種の同定および薬剤耐性の有無を判定できる検査としては遺伝子検査があり、Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法や全自動遺伝子検査システムなどが開発され、人員を増やさずにルーチン検査として実施することが可能となっている。また、海外では菌種の同定や薬剤感受性を迅速化する新たな技術も登場している。

本講演では、次世代の微生物検査の当教室での検討などをもとに、感染症診療における次世代の微生物検査の活用

について考えたい。

ワークショップ2 特殊病態・母集団における体内動態からみた抗菌薬投与設計の最適化

1. 敗血症における抗菌薬投与設計の最適化に向けて

中馬 真幸¹, 武智 研志¹, 座間味 義人^{2,3},
合田 光寛³, 岡田 直人³, 近藤 正輝³, 石澤 啓介^{2,3},
楊河 宏章¹

¹ 徳島大学病院臨床試験管理センター

² 徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野

³ 徳島大学病院薬剤部

敗血症は致死率の高い重篤な病態であり、適切な抗菌薬選択と投与設計が必要である。そのため、劇的に変動する薬物動態変化を踏まえた投与設計が必要であるが、確立には至っていない。敗血症に対するバンコマイシン (VCM) の投与設計の最適化を目的とした我々の一連の研究について報告する。

(1) 重症患者における VCM の初回トラフ濃度と早期腎機能障害との関係

敗血症患者における 15 mg/L 以上の初回トラフ濃度は治療率を改善する一方で、腎機能障害との関係は未検証である。我々は、重症病態患者における初回トラフ濃度と腎機能障害との関係を検討した結果、「20 mg/L 以上の初回トラフ濃度が腎障害に関連する」ことを見出した (Ther Drug Monit. 2018)。

(2) 敗血症の持続期間が VCM の血中濃度変動に与える影響

敗血症における抗菌薬の薬物動態の変動要因である血管透過性亢進、過大腎クリアランス、臓器不全などの病態は、しばしば複数同時に発症し、かつ経時的に変動する。そこで、敗血症の持続期間に着目して解析した結果、「VCM クリアランス (CL_{vcm}) は、敗血症の持続期間が長くなるほど低下する」ことを見出した (Clin Ther. 2016)。

(3) 敗血症における CL_{vcm} とヘモグロビン (Hb) との関係

敗血症における CL_{vcm} に影響する病態特異的な因子は依然未同定である。そこで、我々は重症病態の持続に伴い低下し、かつ臓器障害の進展に関連する Hb に着目した。敗血症における CL_{vcm} と Hb との関係を検討した結果、既知のクレアチンクリアランスとともに Hb が敗血症時の CL_{vcm} に影響することが示された (Eur J Clin Pharmacol. 2019)。

これらの変動要因を踏まえて、今後は目標血中濃度を達成するための投与設計を確立していく必要がある。

2. 腹膜透析患者における抗菌薬投与設計 潮平 英郎, 當銘 (古謝) さなえ, 中村 克徳

琉球大学医学部附属病院薬剤部

腹膜透析 (peritoneal dialysis: PD) は生体膜である腹膜を利用して透析を行う方法であり、透析液を腹腔内に 4~5 時間停滞させた後に排液、これを 1 日 3~4 回繰り返す透析法である。全透析患者に占める PD の割合は 2017 年末で 2.7% とされ、決して多数ではないが血液透析 (hemodialysis: HD) に比べて通院による時間的拘束が少ない在宅医療である等の利点があり、高齢化社会を迎える我が国の社会環境においては有用性のある透析方法と考えられている。PD 導入患者は腹膜透析用カテーテルが腹腔内に留置され、腹部表面にカテーテル出口が生じる。透析操作は患者が実施するため、タッチコンタミネーション等による感染リスクが生じる。カテーテル関連感染症や PD 腹膜炎は PD に伴う合併症として知られ、この場合には抗菌薬による治療が必要となり治療ガイドラインが整備されている。残存腎機能を持つ PD 患者の場合、腎排泄型薬物のクリアランスは患者毎に異なるものとなる。このため、ガイドライン上の投与法を用いた場合においても薬物動態が患者毎に変動する可能性を考慮しつつ最適な投与設計を行う必要がある。また、治療に用いる薬物が副作用として腎機能障害を持つ場合には残存腎機能を低下させないよう慎重な投与が必要となる。本講演では、PD 腹膜炎患者に対して therapeutic drug monitoring (TDM) を実施しながら治療を実施した事例を挙げながら、AS 活動における専門薬剤師と病棟担当薬剤師の連携等も踏まえた therapeutic drug management としての TDM につながる活動についても考えたい。

3. コンプロマイズドホスト

浦上 宗治

佐賀大学医学部附属病院感染制御部

癌化学療法を受ける患者は好中球減少をはじめとする免疫抑制状態となるため、感染症治療においては抗菌薬選択のみならず適切な抗菌薬投与計画を実践することが重要である。癌化学療法を受けている患者では悪性腫瘍と抗がん化学療法に特徴づけられる独特の体内動態の変化を考慮して投与計画を策定しなければならない。癌患者は腫瘍細胞から過剰に分泌される炎症性サイトカインによって、全身性の炎症を呈する病態を有している。この全身性炎症発症により血管の透過性が亢進し、血管内から血管外 (3rd space) へ水分漏出するいわゆる fluid shift によって分布容積が増大する傾向となる。また、抗がん化学療法では副作用軽減を目的とした支持療法として輸液負荷が行われるような場合は、腎血流量の増加から腎クリアランスが増加する傾向にある。これらの分布容積と腎クリアランスの増加は結果として敗血症の体内動態の変化と類似しており、血中濃度を低下させる。その結果、十分な PK-PD ターゲッ

トが確保できていない可能性がある。この傾向は特に水溶性薬剤で顕著であり、発熱性好中球減少症においてβラクタム系を中心に十分な%T>MICが得られていないことが多く報告されている。抗がん化学療法中や発熱性好中球減少症の患者では、病態に合わせてPK-PD理論を適応した投与計画が求められる。当日は血液悪性腫瘍患者におけるβラクタム系抗菌薬のTDM事例を示し、抗菌薬投与設計の最適化について提起したい。

4. 抗菌薬動態に及ぼす体重の影響と特殊患者における最適化投与

猪川 和朗

広島大学大学院臨床薬物治療学

体重は抗菌薬の体内動態に影響を及ぼす大きな患者因子である。その影響の内容・程度は抗菌薬によって違うものの、一般に体重増加は、体液・血漿容量の増加や体脂肪の増加に伴い、薬物の分布容積を増加させる。また体重増加は、肝臓、腎臓などの機能および血流量の増加に伴い、クリアランスも増加させる。このように体重が大きい場合は肥満、反対に小さい場合には低出生体重児、また変動する場合として妊婦が、特殊病態の例として挙げられる。

正常体重患者と異なる特殊患者に対しては、最適な抗菌薬療法のため用法・用量の調整など投与法の個別化が必要となる。一般には体重換算(mg/kg)が汎用されるが、「抗菌薬TDMガイドライン」においては、抗菌薬により体重評価換算の方法が異なることも示されている。例えば、アミノグリコシド系抗菌薬では補正体重を用いるが、グリコペプチド系抗菌薬では実測体重を用いる。よって、肥満患者に対してバンコマイシンを使用する場合、実測体重を用いることになるが、過量投与とならず腎障害のリスクとはならない。この原因は、正常体重患者と比べて肥満患者においては分布容積・クリアランスともに増加し、いずれも実測体重と相関するためである。

本ワークショップでは、抗菌薬の体内動態に及ぼす体重の影響と特殊患者における個別最適化投与に関して、薬物動態の基礎理論をふまえたうえで、これまでに得られている知見や国内外での現状さらには課題について、情報共有・意見交換できればと考えている。

感染症入門講座

1. 微生物検査でここまでわかる～絶対押さえておきたい検査のママ知識と臨床推論～

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

微生物検査の目的は病原微生物を検出し、その結果を診断や治療に直接活かすことである。病原微生物は外因性もしくは内因性に影響を受けて感染を起し発症に至るが、多くの微生物は外因性に体内に持ち込まれ、それがトリ

ガーとなり発症する。そのため、分離された微生物を深く考察することで、その感染症の原因が脳裏に浮かんでくることがある。

微生物を検出するにはグラム染色などの塗抹検査や培地を用いた培養検査、PCR法などの遺伝子検査がある。近年ではMALDI-TOF MSを原理とする質量分析法が検査室では導入され、結果の迅速性はより高いものになってきた。

培養検査は微生物の存在を確認する最終的な検査であり、診断には欠かせない検査である。また、培養検査を実施しなければ殆どの感受性結果は分からないため、培養検査は治療に対しても欠かせない検査である。しかし、微生物の発育性に左右されるため迅速性に欠ける検査である。

一方、塗抹検査は瞬時に微生物の存在が確認できる迅速性の高い検査である。特にグラム染色は微生物の推定が行えるほか、染色された血球成分や生体物質を把握することで病態の現状確認ができる。しかし、検査の感度は培養検査に比べて低く、微生物の推定を行うには経験が必要となる。

培養検査も塗抹検査もそれぞれの長所短所をカバーしており、検出された微生物を総合的に解釈することで、その感染症の原因を類推する以外にも、合併症の可能性をも指摘することが可能である。

感染症診断検査において微生物検査には未知なるパワーを秘めており、そのパワーをどこまで引き出すことができるのか、微生物検査技師の腕の見せ所である。当日は、押さえておきたい微生物検査のママ知識を症例を交えながら話を進めていく。

2. 今さら聞けない薬剤感受性試験の実際とそのピットフォール

井口 光孝

名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

薬剤感受性試験は、培養検査で発育した細菌や真菌に対してdefinitive therapy(標的治療)を選択するための重要な検査であるが、自施設における過去の検出菌の感性率を集計したアンチバイオグラムを重要なlocal factorとして考慮することでempirical therapy(経験的治療)の選択にも大きな影響を及ぼす。

従って、適切な抗微生物薬を選択するためには、

- ・薬剤感受性試験は適切に実施されているか?
- ・測定された検査結果は正しく報告されているか?
- ・検査結果を正確に解釈できているか?

を常に確認する習慣を身につけておきたい。

1. 自施設の薬剤感受性試験がどのようになされているか知らない。
2. 微量液体希釈法はディスク法より信頼できると思っ
3. 薬剤感受性の判定基準は全ての細菌・真菌に対して普

遍的に定まっていると思っている。

4. 並んでいる MIC 値のうち、一番数字の小さい薬剤を選んでみる。
5. MIC 値における 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の差は大きいと思っている。
6. 自分の使いたい薬剤が感受性を測定する薬剤リストに入っていないと不満。
7. Ciprofloxacin に感性の *Pseudomonas aeruginosa* を levofloxacin で治療している。
8. *Enterobacter cloacae* complex の cefazolin-MIC 値が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下なら、cefazolin で治療する。
9. Sulbactam/ampicillin を、methicillin 感性 *Staphylococcus aureus* や *Klebsiella pneumoniae* による重症感染症の definitive therapy として使っている。
10. “Cascade reporting” や “selective reporting” という言葉を耳にしたことがない。

10 項目のうち 2 項目以上当てはまる方は、是非とも当日の発表をお聞きいただきたい。

3. 急性の発熱，全身性発疹を来す成人患者へのアプローチ～押さえておきたい病歴と身体所見～

山藤 栄一郎

長崎大学熱帯医学研究所臨床感染症学分野

成人において、「急性の発熱と発疹」を来す疾患数は多い。かといって、臨床現場で膨大な鑑別診断リストを作成して、一つずつ可能性を検討することは容易ではない。そのため、問診や身体所見によって、鑑別診断を整理して行く必要がある。中でも、命にかかわる疾患や、人から人へ感染する疾患は、特に優先して検討する必要がある。本講座では、急性の発熱と全身性発疹を来した患者に対する、現場で役立つアプローチの仕方を中心に述べる。

4. 急性咽頭炎のアプローチ～ウイルス性と細菌性の鑑別の実際とレッドフラッグ～

鈴木 純

岐阜県総合医療センター感染症内科

のどの痛みは「かぜ」（急性気道感染症）の症状のひとつである。厚生労働省が発行する「抗微生物薬適正使用の手引き」では、急性気道感染症を、感冒、急性鼻副鼻腔炎、急性咽頭炎、急性気管支炎に病型分類しており、急性咽頭炎はのどの痛みを主症状とする病態を指す（のどの痛みがない発熱患者を苦し紛れに咽頭発赤を理由にして咽頭炎と診断しないこと）。

正しくビビろう Killer sore throat

かぜの 3 症状（鼻汁・鼻閉、咽頭痛、咳・痰）のうちでも、とくに咽頭痛には怖い病気（Killer sore throat）が隠れていることがある。急性喉頭蓋炎、扁桃周囲膿瘍、咽後膿瘍、Ludwig angina、Lemierre 症候群といった感染症（顆

粒球減少症も忘れずに）だけでなく、心筋梗塞、大動脈解離、アナフィラキシーといった非感染症もある。これらの疾患は、想起できるかが大事であり、心配だから咽頭痛には抗菌薬という考え方をすればよいわけではない。

ウイルス性 vs 細菌性を掘り下げる

Killer sore throat でなければ、大半のウイルス性咽頭炎から、A 群レンサ球菌による咽頭炎を拾い上げることが咽頭炎診療のメインとなる。A 群レンサ球菌咽頭炎は抗菌薬の適応となるが、診断方法や治療目的はガイドラインによって若干異なっている。比較的頻度は少ないが、アモキシシリンで皮疹の出やすい伝染性単核球症も一度は考えるようにしたい。咽頭炎には性感染症の側面があることも大事である。HIV、梅毒、淋菌・クラミジアである。アドバンスな内容だが、A 群だけでなく C 群・G 群レンサ球菌も咽頭炎の原因となることや咽頭炎や扁桃周囲膿瘍との関連が注目されている *Fusobacterium* や *Arcanobacterium* についても触れたい。

他の病型分類を含めたかぜ診療全般については、AMR 臨床リファレンスセンターが主催し、全国各地で行われている「かぜ診療ブラッシュアップコース」に参加することをお勧めする。

5. 感染性と非感染性の膿尿鑑別の実際～膿尿で思考停止しないベストプラクティス～

椎木 創一

沖縄県立中部病院感染症内科

Pyuria（膿尿）が研修医の「心の拠り所」になっていないだろうか？ 発熱精査で日々苦勞する彼らが尿中に白血球を一欠片でも見つけると、ホッとする。そこで彼らの悩みを終わらせられるからである「嗚呼 UTI です！」。しかし、感染症診療は「そこから始まる」と言っても過言ではない。

尿道は外界と交通している上に近傍には細菌を供給する臓器・環境が整っており、いわば細菌とヒト（生体）との「front line」と言える。そこに見える風景は多様な微生物と生体反応が繰り返される絵巻図であり、つぶさに見ていくことで多くの感染症診療に関する示唆を与えてくれる。

「また UTI です」という研修医は多い。「コモンな感染症」「抗菌薬を放り込めば治る」という紋切り型のイメージを与えやすい疾患である。しかし、その病態生理から微生物学、診断方法、そして抗菌薬の使い方、患者ケアや療養環境の設定までを一連のものとして学ぶ過程で、一例一例が全て異なって見えるようになれば、その研修医は感染症診療の最も大切な基礎をマスターしたと言える。そして無駄な抗菌薬を pyuria に対して投与することがなくなれば、昨今の AMR 問題の解決の糸口にもなりうる。

今回のセッションでは pyuria を中心に感染症診療のスタイルをどのように整えていくのか、ご参加の皆さんと意見の共有を試みたい。

「pyuria を制するものは、感染症診療を制する」

6. 感染性と非感染性下痢症の鑑別の実際

大路 剛^{1,2,3}

¹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

²神戸大学都市安全研究センター

³神戸大学医学部付属病院臨床検査部

感染性下痢症と非感染性下痢症の鑑別には大雑把な消化管の解剖と生理学を理解しておくことがまず基本となる。痛みは消化管では漿膜への炎症の到達または蠕動の亢進が大半である。漿膜への炎症の到達は胃が最も起こりにくく、空腸回腸では比較的容易に到達する。結腸は空腸回腸よりは粘膜が分厚いが胃よりは比較的炎症によって疼痛が惹起される。生体の防御反応としての蠕動亢進では空腸回腸と結腸での疼痛がそれぞれの部位を反映して起こる。また、各臓器の食物の通過時間も嘔吐物や便の内容から病変部位を予測するためにも有用である。すなわち胃では1~3時間、空腸回腸では4時間、結腸では13時間程度である。感染性下痢症と非感染性下痢症の鑑別は特に後者の鑑別診断が小児と成人によって異なる。新生児においては腸重積、吸収不良症候群や乳糖不耐症や食事アレルギーなどがあげられる。新生児・小児の急性下痢症の原因微生物の大半はノロウイルス、ロタウイルスなどに代表されるウイルス性下痢症であるが、成人と同様にカンピロバクター属、病原性大腸菌やサルモネラ属による細菌性腸炎も原因となる。小児期では成人と同様、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、甲状腺機能亢進症や特殊な内分泌系腫瘍なども鑑別にあがるが比較的稀である。成人においては非感染性代表として炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、甲状腺機能亢進症に加え、顕微鏡の大腸炎などがあげられる。成人における感染性腸炎は新生児、小児と同様にウイルス性腸炎や各種細菌性腸炎が原因となる。渡航歴がある場合やHIV感染やプレドニゾロン使用例では原虫性下痢症を想定すべきである。原虫性下痢症を疑う場合は検査室に対して連絡することが必須である。また顕微鏡の大腸炎は大腸粘膜に異常を認めないことが多く生検によって病理組織学的に診断する必要があるので内視鏡施行医に伝えてほしい。

7. 見た目に騙されない皮膚軟部組織感染症の極意

上山 伸也

倉敷中央病院感染症科/感染制御室

視診で特徴的な発赤を確認できれば、蜂窩織炎を疑うのは容易だ。誤解を恐れずに言わせてもらえば、血液培養をとって、セファゾリンを投与しておけば、ほとんどの症例は治癒に至るだろう。しかし重要なのは蜂窩織炎よりも蜂窩織炎に見えて蜂窩織炎でない“ミミック”だ。壊死性筋膜炎を筆頭に、骨髓炎、関節炎、トキシックショック症

候群、Stevens-Johnson症候群など以外にその鑑別疾患は感染症、非感染症の枠にとどまらず、またしばしば致死的であり、しばしば臨床医を悩ませることになる。これらの致命的な疾患を見逃さないコツは語りつくされてきたが、今もってその鑑別は難しい。本セミナーでは、蜂窩織炎についてのみならず、これらの“ミミック”の見分け方、対応の方法などについても紹介したい。

8. 関節炎へのアプローチ—感染性と非感染性の鑑別の実際—

長谷川 均

愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学

関節炎をきたす疾患として、関節リウマチをはじめとして、全身性エリテマトーデスなどの全身性結合組織病、変形性関節症、結晶誘発性関節炎、腱鞘炎など関節周囲の疾患、感染に伴う関節炎、強直性脊椎炎などの血清反応陰性脊椎関節炎、乾癬性関節炎、リウマチ性多発筋痛症、腫瘍随伴症候群などが挙げられる。これらの疾患の鑑別には、関節症状の1)発症様式と経過、2)疼痛の種類、3)病変部位、4)罹患関節数、5)増悪・改善因子、6)随伴症状、7)関節外症状などを中心に病歴を聴取することが重要である。病歴、身体所見をもとに関節液検査、血液検査、画像検査を加味して、鑑別診断を進める。感染に伴う関節炎として、1)ウイルス性関節炎、2)化膿性関節炎、3)抗酸菌による関節炎、4)反応性関節炎がある。ウイルス性関節炎の多くは、関節腫脹は乏しく1~2週間で軽快する。高頻度に関節炎の原因となるのは、ヒトパルボウイルスB19(HPV/B19)、風疹、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスなどである。HPV/B19は小児では伝染性紅班を起こすが、成人では約80%で多発性関節炎を伴う。通常は2週間以内で軽快するが、年単位で持続することもある。化膿性関節炎は通常単関節炎である。診断には、関節穿刺が必須である。結核をはじめとした抗酸菌関節炎は、股関節や膝関節に好発する関節炎で、熱感や腫脹に乏しい。診断には関節液や関節滑膜生検で、抗酸菌の証明である。反応性関節炎とは、関節以外の部位の微生物感染症後に起こる無菌性・非化膿性関節炎である。微生物として、溶連菌、クラミジア、赤痢菌、サルモネラなどがある。関節炎は通常一過性で70~80%は自然治癒するため、治療はNSAIDsが投与されるが、遷延や再燃する場合はステロイドや抗リウマチ剤の投与が検討される。このセッションでは、感染性と非感染性関節炎の鑑別へのアプローチについて述べる。

9. 敗血症診療の実際～敗血症を疑うポイントと初期対応の実際～

宇野 健司

南奈良総合医療センター

敗血症は「感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態」と定義される。また、敗血症性ショックは、敗

血症の一分症であり、「急性循環不全により細胞障害および代謝異常が重度となり、死亡率を増加させる可能性のある状態」と定義される。敗血症は、「感染症もしくは感染症の疑いがあり、かつSOFAスコア合計2点以上の急上昇」により診断する。一般病棟などでは、感染症あるいは感染症が疑われる患者に対して、qSOFA（意識変容、呼吸数 $\geq 22/\text{min}$ 、収縮期血圧 $\leq 10\text{ mmHg}$ ）を評価し、2項目以上が存在する場合は敗血症を疑い、臓器障害に関する検査および早期治療開始のきっかけとして用いる。最終的にはICUなどの重症管理と同様に、SOFAスコア合計2点以上の急上昇を確認し、敗血症の確定診断とする。敗血症の原因究明は非常に重要である。一般に、菌血症を疑う症状（発熱、悪寒・戦慄、低血圧、頻呼吸など）の出現、原因不明の低体温や低血圧、意識障害（特に高齢者）、説明のつかない白血球減少や増多、説明のつかない代謝性アシドーシス、免疫不全患者の原因不明の呼吸不全・急性腎障害・急性肝機能障害などがみられたら、敗血症を疑い、抗菌薬投与前に血液培養と感染巣を疑う血液培養以外の各種培養検体を採取し、画像診断を行う。感染源が判明したら早期にコントロールし、グラム染色などで想定される起炎菌に対して有効な抗菌薬を開始する。原因菌が判明した際には、デエスカレーションを実施する。敗血症性ショックの患者の初期輸液は、1時間で細胞外液を30 mL/kg以上投与し、初期輸液に反応しなければノルアドレナリンを投与する。ショックの離脱を目的として低用量ステロイドを投与する。本講座では、2016年の日本版敗血症性診療ガイドラインに準拠し、解説を行う。

10. 感染症診療の実際～鹿児島県の離島、徳之島及びパキスタンでの臨床経験から～

小林 晃

南浜会宮上病院内科

私は1995年から鹿児島県の離島、徳之島で地域医療に携わっています。この間、1997年から2001年まで福岡に本部のあるベシワール会（中村哲代表）の派遣で、パキスタンのベシワールでハンセン病患者およびアフガニスタン難民の診療を行う機会に恵まれました。離島及びパキスタンでの感染症を中心とした臨床経験に関する講演をさせていただきます。(1) “Doughnut” Lesions：NEJMに採用された溶連菌性咽頭炎における軟口蓋の所見。(2) 破傷風：患者さまから学会発表することに対して許可をいただいた写真および動画を用いた破傷風患者4例の臨床所見。(3) クリイロコイタマダニ刺咬症：一般的に犬に寄生するとされるクリイロコイタマダニが幼虫、若虫、成虫の3つの発育段階で多数足に咬着していた世界初と考えられる人における症例。(4) 腸チフスなどのパキスタンのベシワールで経験した熱帯疾患。多くの症例を紹介したいのですが、30分という限られた時間のため、これらの症例に絞って講演させていただきます。本格的に執筆に取り組み始めた

7年前までの私と同様、多忙な臨床医は日々の診療に追われ、論文を書かないことが多いと思いますが、私のような離島の臨床医でも、多くの先生方のご指導により、論文を執筆することができました。また、日々の臨床で興味ある症例を写真や動画で記録に残すことにより、幸運にもNEJMに採用されるような重要な所見が見つかりました。各症例の報告に加えて、私が論文を書くようになったきっかけについてもご紹介したいと思います。

11. 感染症診療と迅速診断—迅速検査を使いこなす—

賀来 敬仁^{1,2}

¹長崎大学病院検査部

²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

迅速検査は、感染症の診断および原因微生物の推定において重要である。また、抗菌薬の選択にも活用することができるため、薬剤耐性（AMR）対策および抗菌薬適正使用の観点からも、近年ではその重要性は増している。迅速検査としてはグラム染色をはじめとする塗抹検査や抗原検査が従来から用いられている。近年では、遺伝子検査も迅速検査として活用することが可能である。しかし、その特性を理解せずに使用すると誤診や抗菌薬の不適切な使用につながる可能性がある。迅速検査を適切に利用する＝使いこなすためには、それぞれの検査の感度、特異度ならびに検査に影響を及ぼしうる因子を理解しておくことが必要である。

本講演では、感染症専門医だけでなく臨床検査専門医の立場から迅速検査として臨床現場で活用されている塗抹検査、抗原検査、遺伝子検査の有用性および限界について解説する。本講演が迅速検査の適切な使用について考えるきっかけになれば幸いである。

12. 経口抗菌薬使用のピットフォール

山本 舜悟

京都市立病院感染症科

国内での抗菌薬使用量の約9割が外来での経口抗菌薬だと言われます。経口抗菌薬をいかに上手く使うかは、日常診療を円滑に行う上でも、薬剤耐性対策の観点からも非常に重要です。

物理学者のニールス・ボーアは「専門家とは非常に狭い範囲で起こりえる、ありとあらゆる失敗を自身の手痛い経験から知っている人間」と称したそうです。

本講座は「入門講座」ではありますが、初学者の方にも、先達の失敗を繰り返して欲しくないため、経口抗菌薬を使いこなすためのピットフォールに焦点を当ててお話ししたいと思います。

13. 結核の罹患率が減少を迎っている現在だからこそ面白い結核診療

小林 岳彦

NHO 近畿中央呼吸器センター

呼吸器感染症のマネジメントにおいて菌種の同定は重要です。しかし、一般病院の臨床現場では、活動性肺結核であると判明した場合は、急いで結核病棟のある病院に搬送することになるため、結核のマネジメントを行う機会が限られています。

結核は、一般細菌と異なる点が多いです。例えば、結核菌は、ほかの細菌のように迅速に分裂を繰り返すわけでもなく、外毒素を産生して生体機能を直接障害するわけでもありませんが、肺構造をも破壊につながる病態を持つことも多いです。この度の講義では、呼吸器専門病院に勤務している筆者にとって、結核の「面白い」と感じている点について、皆様と共有できる機会を作っていきたいと考えております。

現在、結核は、罹患数が減少しており、高齢者の病気になるにつつあります。しかし、高齢者社会の医療においては、むしろ結核はいつでも遭遇する病気として、意識をしていく必要があると考えます。

14. 発熱性好中球減少症～好中球減少時の考え方とその対応～

伊藤 和広¹、重見 博子³、山内 高弘¹、岩崎 博道²

¹福井大学医学部内科学 (1)

²福井大学医学部附属病院感染制御部

³福井大学医学部附属病院呼吸器内科

日常診療の中で好中球減少をみた際に、どのように考え、対応していくか。また発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) を発症している場合、命にかかわる状態であり速やかに適切な対応を行う必要がある。今回、FNに関して当院での臨床試験データも提示しつつ、実際の対応について述べる。

FN では原因微生物や感染巣が不明な場合が少なくないが、その経過や治療への反応性から大半は感染症と考えてよい。FN の中で最も重篤な状態は血流感染症であり、原因微生物特定のため、血液培養を含む各種培養を行う。血液培養は検出率の上昇とコンタミネーションとの鑑別を目的として、2セット以上の採取が推奨されるが、実際の陽性率は1~2割程度である。しかし、広域抗菌薬を使用しているといっても、多剤耐性菌などが問題となることもあり、血液培養を繰り返すなど原因検索に努めていく姿勢が大事である。中心静脈カテーテルが留置されている場合、血液培養をカテーテルから1セット、末梢静脈から1セット採取することが推奨されるが、カテーテル関連血流感染が明らかな場合、原則としてカテーテルは抜去する。必要に応じて血液以外の培養検査や胸部X線、CT検査を行う。

好中球減少時に感染を起こす原因微生物は多岐にわたる

が、緑膿菌などのグラム陰性桿菌による感染症の死亡率は高く、適切な治療を行わない場合は死亡率が40%に達すると言われる。また、治療が遅れるほど、死亡率が上昇してしまう。そのため、抗緑膿菌作用が強く、かつ広域抗菌スペクトラムを有する抗菌薬の経静脈投与を経験的に行うことが推奨される。FNの重症度判定として、Multinational Association for Supportive Care in Cancer scoring system (MASCCスコア)を用いる。初期抗菌薬投与に不応の発熱が持続する場合、真菌感染症の可能性も考慮し、真菌症診断のための検査を追加しつつ、経験的に抗真菌薬の追加も検討する。

15. 深在性真菌症へのアプローチ 深在性真菌症を疑う時とは

高園 貴弘^{1,2}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

²長崎大学病院呼吸器内科

深在性真菌症の罹患率は、細菌感染症に比較すると高くはない。しかし、近年は、臓器移植症例数の増加、免疫抑制剤使用、生物学的製剤の使用頻度の増加などに伴い、アスペルギルス症を中心に深在性真菌症による死亡者数は徐々に増加傾向を示している。一般細菌と比較すると、培養感度が低く概して診断は容易ではなく、治療の点においても、薬剤感受性試験が出来ない施設が多いなど、制約が多い。さらに *Candida auris* のような薬剤耐性真菌のアウトブレイクや、アゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* の世界的な増加など新たな課題も出てきているが、他の病原体と比較するとその認知度は低いのが現状である。また、使用できる抗真菌薬の系統や種類もきわめて限られている。このような課題のある中では、深在性真菌症を、まずは疑い、そして、早期診断・治療開始することは肝要である。本講演では、カンジダ症、アスペルギルス症、クリプトコックス症、ニューモシスチス肺炎、ムーコル症などの主要な深在性真菌症をより効率よく診断するために、様々なリスク因子について解説し、それぞれの疾患の診断法の長所、短所などの特徴についても最新のエビデンスに触れつつ解説する。本講演が感染症診療に携わる若手の先生方の診療の一助になることを願う。

16. 血液培養陽性症例への対応～検査結果の解釈と診療アプローチの実際～

北浦 剛^{1,2}

¹鳥取大学医学部附属病院感染症内科

²鳥取大学医学部附属病院感染制御部

血液培養は菌血症診断のゴールドスタンダードとして広く用いられており、積極的な検体採取・複数セットの提出が推奨されている。血液培養が陽性と判明した場合にまず行うべきことは、それが真の菌血症であるか、汚染であるかの解釈であり、菌血症と判断した場合には、患者背景、

重症度、感染臓器を踏まえ適切な抗菌薬治療を行う必要がある。また、特に黄色ブドウ球菌血症やカンジダ血症においては血管内カテーテル等の人工物の抜去や血液培養陰性化の確認、合併症の検索が重要となる等、対応に注意を要する病態も存在する。さらに、近年では体内デバイスの増加等に伴いグラム陽性菌血症の頻度が増加しつつあることが指摘されており、ESBL (Extended-Spectrum β -lactamase) 産生菌や CRE (Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae) 等の薬剤耐性菌による感染が問題となる等、菌血症診療を取り巻く環境の変化にも対応を要する。

一方で、血液培養陽性症例への対応は、感染症診療を専門としない医療者にとっては必ずしも容易ではないと思われる。特に培養結果の解釈については、菌種や陽性セット数、陽性化までの時間、感染源となる臓器の有無等複数の要素を考慮する必要がある、一定の知識・経験が求められる。また、菌血症症例には重症・あるいは複雑な病態の患者が多く含まれ、広域抗菌薬の使用機会も多いことから、菌血症を適切にマネジメントすることは抗菌薬適正使用の点からも重要である。近年、AST (Antimicrobial Stewardship Team) の活動においても血液培養陽性症例に対する診療支援が普及しつつあるが、その手法やマンパワーは各施設により様々であり、試行錯誤を重ねながら対応する場面も少なくないものと推察される。

本講演では、血液培養陽性症例へのアプローチについて、培養結果の解釈を中心に述べるとともに、当院における活動の現状についてもご紹介する。

17. 不整脈治療デバイス (CIED) 関連感染症マネジメントの実際

成田 裕司

名古屋大学医学部附属病院心臓外科

ペースメーカー、ICD、CRT 等不整脈治療デバイスのことを、近年では「植込み型心臓電気デバイス」(Cardiac Implantable Electronic Device : CIED) と総称する。CIED 感染は新規植込み後あるいは交換後 1~3% 程度発症し、年々増加傾向にあると言われている。その理由として対象症例の重症化が考えられるが、植込み手術が外科医の手から循環器科医の手に移ったことも一因ではないかと言われている。ほとんどの症例は術中術野からの感染であろうと推測されているが、稀に菌血症など血流感染からリード関連感染性心内膜炎やポケット感染を発症することもある。起因菌の 7 割前後はグラム陽性球菌の *Staphylococcus epidermidis* や *S. aureus* であるが、グラム陰性菌や真菌など約 1 割程度は培養陰性の場合もある。人工物の感染は、基本的にはその人工物を取り除かない限りは治癒しない。その原因として、人工物周囲に形成されるカプセル化と呼ばれる肉芽組織や人工物そのものが抗菌薬などの組織浸透性を阻害することや、起因菌のバイオフィーム形成などが考えられている。CIED 感染と診断された場合の対処方法は

極めて単純で、リード抜去も含めた CIED システムの全抜去が基本となる。本講演では CIED に関連した感染症の最近の動向や予防、治療 (特にリード抜去手術について)、マネジメントに関して各ガイドラインを示しながら解説する。

18. 医科も知っておきたい歯科感染症入門 百合草 健圭志

静岡県立静岡がんセンター歯科口腔外科

がん患者の治療中には、さまざまな口腔関連有害事象が起こるため、治療中に口腔管理することの重要性は多くの医療者が認識するようになってきた。がんセンターのようながん専門病院で口腔支持療法を担う歯科医師の仕事の多くは、細菌等の微生物のコントロール、つまり感染症への対処や予防になる。例を挙げると、手術時の気管挿管と肺炎、抗がん剤治療で誘発される口腔粘膜炎と発熱性好中球減少症、放射線や骨吸収抑制薬による顎骨壊死、終末期患者の口腔カンジダ症など、がん治療のすべてのステージや治療法においてさまざまな有害事象が口腔内に起こり、その多くに口腔細菌/微生物が関わっている。口腔ケアは、これらの感染症との戦いとも言える。なかでも歯周病や歯肉炎などの歯科感染症は独特である。口の中は、軟組織と硬組織が混在し、代謝が起こらない表面を持つ歯牙が、上皮粘膜から露出している環境がある。上皮の内と外、身体の境界領域となる歯周ポケットは、歯牙や骨、上皮や間質組織が入り乱れ、好気性から嫌気性までの環境を創り出し、多様な細菌の住処となっている。今回は、歯と歯周組織に起こる菌性感染症を中心に、歯科関連の感染症について概説したい。

19. 現在でも遭遇する寄生虫感染症～寄生虫感染症を疑う時とアプローチ～

倉井 華子

静岡県立静岡がんセンター感染症内科

国内で寄生虫疾患を見ることは少なくなったとは言われるが、海外や野生動物との距離が近くなり増えてきている寄生虫疾患もある。本セッションでは国内で相談されることの多い疾患と見逃してはならない寄生虫疾患についてまとめるとめる。

寄生虫疾患では、おしりから虫が出たやってくる患者が多い。肛門から排泄される寄生虫疾患では条虫が多い。国内で最も多いのは日本海裂頭条虫であり無鉤条虫、アジア条虫も報告がある。レセプトデータを分析すると年間 300~500 例ほど裂頭条虫症が国内で発生していると推計される。条虫の鑑別は虫卵や虫体 (体節と頭節) で判断するが、遺伝子診断が必要となる場合もある。治療はブラジカンテルが基本である。

好酸球増多症の鑑別で寄生虫疾患の相談を受けることもある。好酸球増多症は寄生虫や真菌などの感染症以外に、

アレルギー疾患、血液疾患や悪性腫瘍、リウマチ性疾患、副腎皮質機能低下症など多岐にわたる。実際に好酸球増多症が寄生虫に関連していることはまれであり、数%以下とされる。寄生虫疾患を疑うポイントは渡航歴と摂食歴にある。渡航者の好酸球増多を調べると14~64%が寄生虫感染症が原因であるとされる。十分に加熱していない獣肉(鶏肉やイノシシ肉など)、川魚やサワガニやホタルイカなどの摂食歴があれば寄生虫疾患の可能性が高くなる。診断の過程は症状や抗体検査から疑い、便や呼吸器検体や生検組織から虫体の証明を行うことが望ましい。

もう一つ見逃してはならないのは渡航後のマラリア感染症である。特に熱帯熱マラリアでは致死率も高く、早期に診断し治療に結び付けることが重要となってくる。

近年寄生虫疾患を診断できる臨床医、検査室が減ってきている。ただし疾患が今後なくなることはなく、継続的な教育が必要と考えられる。

男女共同参画推進委員会企画

1. 医師の男女共同参画

須崎 康恵

奈良県立医科大学女性研究者・医師支援センター

男女共同参画社会の実現を進める日本において、医療分野では未だ女性医師の参画および育成に課題を抱える。本邦の女性医師は近年増加傾向にあるが、平成28年時点で21.1%にすぎず、OECD加盟国の中では女性医師比率が最も低い。

男女共同参画社会基本法(平成11年制定)に基づく第4次男女共同参画基本計画(平成27年策定)では、積極的な女性採用・登用や、指導的地位につく人材の育成が強調され、医療分野では、女性医師が働き続け能力を発揮しやすい環境の整備に向けた包括的な支援や、ハラスメントのない職場環境整備等の促進、医学部生に対するキャリア教育の充実を進めるといった基本的方向が示されている。また、女性活躍加速のための重点方針2019では、出産・育児・介護等における女性医師のキャリア支援や医師の働き方改革が挙げられている。

現在日本で指導的立場に在る女性医師の割合は、大学附属病院(本院80院)では主任教授3.9%、准教授10.1%、公立病院53病院では主任部長2.8%、部長13.6%(平成30年度女性医師等キャリア支援モデル全国展開事業報告)と低く、その他医師会や各種学会においても意思決定に関わる女性医師が少ない状況にある。医師の男女共同参画実現のためには、医学教育を含めた多方面での取り組みが必要である。

奈良県立医科大学は、全国平均に近い女性医師、女性教員が在籍する県内唯一の医育機関(47都道府県中35県と同様)である。本学は、平成23年度に文部科学省科学技術人材育成費補助事業女性研究者研究活動支援事業に採択

されて以降、今日まで一貫して、医学科女性教員の増加、女性医師の研究力向上、ワークライフバランス推進、ハラスメント防止、キャリア教育の充実に取り組んできた。全国の医学部と共通点が多い本学での女性研究者・医師支援の取り組みと成果を紹介し、学会ご参加の先生方と情報共有を行いたい。

2. 知っておきたい男女共同参画のミニ知識~日本感染症学会の取り組み

駒瀬 裕子^{1,2}

¹聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科

²日本感染症学会男女共同参画推進委員会委員長

男女共同参画社会とは、「男女が、社会の対等な構成員として、自らの意思によって社会のあらゆる分野における活動に参画する機会が確保され、もって男女が均等に政治的、経済的、社会的及び文化的利益を享受することができ、かつ、共に責任を担うべき社会」を示している(男女共同参画社会基本法第2条)。

毎年発表される世界経済フォーラムのジェンダー・ギャップ指数のランキングで、2018年には我が国は世界149カ国中110位(前年は114位/144カ国)で、極めて低い位置にある。特に医学会においては、男女共同参画の動きが非常におそく、大きな問題となってきた。日本内科学会では、2017年より内科系関連サブスペシャルティ15学会の男女共同参画関連委員会代表との協議会(内科系学会の男女共同参画に関する連絡協議会)を発足した。日本感染症学会の取り組みは他の学会に比較して開始が遅れたが、なかなか進まない意志決定機関における女性の比率、すなわち各地方会における女性理事が急速に増加した。一方、会員医師を対象としたアンケート調査の結果を今回提示するが、この中においては、男女ともに働きやすい環境を希望するとの声が多く見られると同時に、専門医制度に絡めた問題点もいろいろ浮かび上がってきた。今後感染症医を志す医師が増加するように様々な取り組みを行っていく予定である。

日本感染症学会 インフルエンザ委員会報告

日本感染症学会 インフルエンザ委員会報告

石田 直^{1,2}

¹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

²日本感染症学会インフルエンザ委員会委員長

日本感染症学会インフルエンザ委員会では、2009年のA(H1N1)pdm09の発生後から、抗インフルエンザ薬の使用に関して、複数の提言を行ってきた。その後、内外から多くのエビデンスが報告されるようになったこと、および2018年度にキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害という新しい機序を有するバロキサビル マルボキシル(以

下バロキサビル)が発売された状況を鑑みて、新たな提言を行うこととなり、議論を重ねてきた。

インフルエンザは、自然軽快傾向のみられる上気道炎様症状から、生命の危機に及ぶ呼吸不全や脳症まで幅広い臨床像を呈する疾患である。ノイラミニダーゼ阻害薬は、早期に投与することにより症状緩和、罹病期間の短縮、入院防止や下気道感染合併防止に有用であることが種々のRCTにより示されてきた。リスクの有無にかかわらず、発症早期において重症化するかどうかの判断は困難であり、委員会では、原則として、早期診断、早期治療を推奨する。たとえ、医師の判断により抗ウイルス薬の投与を行わない場合でも、慎重な経過観察を行うことが必要と思われる。

バロキサビルは、単回経口投与というアドヒアランスの良さから、2018~2019年シーズンは全国で約550万人に使用されたと推測されている。その一方で、治療後に低感受性ウイルスが高頻度で検出(特に小児において)されることが問題となり、ヒト-ヒト間での伝播が疑われる症例も報告されるようになった。しかしながら、低感受性ウイルスの臨床効果に与える影響は未だ不明なところが大きい。委員会でも、小児に対してバロキサビルの投与を非推奨とすべきとする意見とすべきでないとする意見に分かれた。一方、成人については、現時点ではバロキサビルを非推奨とするエビデンスは十分ではなく、委員会としては推奨も非推奨も行わない。

他のノイラミニダーゼ阻害薬も含め、今後の基礎および臨床のデータの蓄積により、使用方針の変更の可能性がある。

日本化学療法学会 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(ASP)に関する全国アンケート調査のサブ解析:ASP実施に影響を及ぼす因子および必要な人的資源に関する検討

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

公益社団法人日本化学療法学会抗微生物薬適正使用推進検討委員会

【目的】当委員会は2018年度の診療報酬改定前に抗菌薬適正使用支援プログラム(ASP)に関するアンケート調査を実施し、その状況を明らかにした。本邦において機能的かつ維持可能なASPを展開していくために、各医療機関のASPの実施に影響する因子および必要な人的資源に関する解析を実施した。

【方法】医師および薬剤師のfull-time equivalent(FTE)と各施設のASPの実施数との相関性をみるためにPear-

sonの相関係数を用いた。ASPの実施に関連する因子を明らかにするために重回帰分析を実施した。共変量に、病床規模、感染防止対策加算の算定、細菌検査部門の体制、ASTの有無、医師および薬剤師のFTEを用いた。前回調査のFTE現状値および理想値と、今回の解析結果に基づき、病床規模ごとの推奨FTEを設定した。

【結果】医師と薬剤師のFTEとASPの実施数には強い相関関係が認められた($r=0.599$)。重回帰分析の結果、病床規模、感染防止対策加算の算定、院内の細菌検査部門、ASTの設置、医師FTE、薬剤師FTEがASPの実施に関連する有意な因子であった。全国調査のFTE現状値および理想値ならびに多変量解析の結果に基づき、病床規模ごとにASTのコアメンバーの人的資源として、医師FTE:0.5~0.8、薬剤師FTE:0.5~1.6を本邦独自の推奨値として設定した。

【考察】医師および薬剤師FTEの確保がASPの実施に重要であることを明らかにした。また、感染防止対策加算、ASTの設置、細菌検査が院内で実施できる体制もASPの実施に関連しており、ASPの実施には組織体制の確保も重要であることが明らかとなった。本調査は診療報酬改定前の結果であるため、改定後の抗菌薬適正使用支援加算がASPに及ぼす影響を調査する予定である。

日本化学療法学会 レジオネラ治療薬評価委員会報告

レジオネラ治療薬評価委員会報告

宮下 修行¹, 青木 洋介², 菊地 利明³, 関 雅文⁴,
館田 一博⁵, 比嘉 太⁶, 内納 和浩⁷, 小笠原 和彦⁸,
牧 展子⁹, 清田 浩¹⁰, 渡辺 彰¹¹

¹関西医科大学内科学第一講座呼吸器感染症・アレルギー科

²佐賀大学医学部国際医療学講座臨床感染症学分野

³新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科学分野

⁴東北医科薬科大学医学部感染症学教室

⁵東邦大学医学部微生物・感染症学講座

⁶国立病院機構沖縄病院呼吸器内科

⁷第一三共株式会社安全管理調査部調査企画第一グループ

⁸元 第一三共株式会社

⁹大正製薬株式会社医薬開発部

¹⁰東京慈恵会医科大学葛飾医療センター泌尿器科

¹¹東北文化学園大学医療福祉学部抗感染症薬開発研究部門

公益社団法人日本化学療法学会では、厚生労働省医薬食品局審査管理課から、レジオネラ属の適応を取得した抗菌薬を製造・販売する製薬企業が実施する製造販売後調査へ協力依頼を受け、2006年からレジオネラ治療薬評価事業を行っている。本委員会では、これまで各製薬企業が製造販売後調査で収集した症例を中心に調査を行ってきた。また、アジア地域におけるレジオネラ症の疫学・診断および

抗菌薬療法に関する共同プロジェクトのワーキンググループを立ち上げ、中国と日本においてレジオネラワークショップを開催してきた。

委員会として2017年以降、本邦におけるレジオネラ肺炎の臨床像や治療成績、抗菌薬感受性について報告した¹⁻³⁾。さらに集積症例からレジオネラ・スコアモデルを作成した。その有用性を検討する目的で、development cohort¹⁾とは異なった症例を集積し、スコアモデルの有用性を検証した⁴⁾。その結果、レジオネラ・スコアの中央値はレジオネラ肺炎で4点、非レジオネラ肺炎で2点と有意にレジオネラ肺炎で高値であった。スコア3点をカット・オフ値とした場合、レジオネラ肺炎を診断する感度93%、特異度75%であった。これまで報告されている他の臨床診断法も検証したが、本法の感度、特異度がもともと優れていた。

日本化学療法学会のスコアは他のスコアモデルよりも優れているが、さらに特異度を上昇させる他の因子が必要と考えられた。現在、前向き研究を行っている。

(発表論文)

- 1) Miyashita N, Higa F, Aoki Y, Kikuchi T, Seki M, Tateda K, Maki N, Uchino K, Ogasawara K, Kiyota H, Watanabe A. Clinical presentation of *Legionella* pneumonia: evaluation of clinical scoring systems and therapeutic efficacy. *J Infect Chemother.* 23 (11), 727-732, 2017.
- 2) Miyashita N, Horita N, Higa F, Aoki Y, Kikuchi T, Seki M, Tateda K, Maki N, Uchino K, Ogasawara K, Kiyota H, Watanabe A. Diagnostic predictors of *Legionella* pneumonia in Japan. *J Infect Chemother.* 24 (3), 159-163, 2018.
- 3) Miyashita N, Kobayashi I, Higa F, Aoki Y, Kikuchi T, Seki M, Tateda K, Maki N, Uchino K, Ogasawara K, Kurachi S, Ishikawa T, Ishimura Y, Kanetsaka I, Kiyota H, Watanabe A. In vitro activity of various antibiotics against clinical strains of *Legionella* species isolated in Japan. *J Infect Chemother.* 24 (5), 325-329, 2018.
- 4) Miyashita N, Horita N, Higa F, Aoki Y, Kikuchi T, Seki M, Tateda K, Maki N, Uchino K, Ogasawara K, Kiyota H, Watanabe A. Validation of a diagnostic score model for the prediction of *Legionella pneumophila* pneumonia. *J Infect Chemother.* 25 (6), 407-412, 2019.

表1. 各種薬剤によるTNF- α 産生に及ぼす影響 (ELISA)

Antimicrobial agent	Drug concentration ($\mu\text{g/mL}$)	TNF- α level (pg/mL) mean \pm SD	P value
None	None	7.3 \pm 1.6	
Zym alone	None	869.7 \pm 26.3	
Zym + FLCZ	1	914.9 \pm 69.6	0.80
	10	802.9 \pm 28.8	0.041
	30	698.7 \pm 30.7	0.006
Zym + MCFG	1	826.6 \pm 8.6	0.043
	10	604.8 \pm 16.6	<0.001
	30	276.6 \pm 106.3	<0.001
Zym + CPFPG	1	854.8 \pm 8.9	0.35
	10	677.5 \pm 36.9	0.001
	30	373.3 \pm 8.4	<0.001
Zym + MINO	1	800.5 \pm 36.7	0.19
	10	790.7 \pm 72.3	0.12
	30	822.1 \pm 109.9	0.38

FLCZ, fluconazole; MCFG, micafungin; CPFPG, caspofungin; MINO, minocycline; Zym, zymosan.

The concentrations of TNF- α in supernatants were determined by ELISA. Unpaired two-tailed Student's t-test was used.

第13回日本化学療法学会西日本支部 支部長賞 (基礎部門)

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^{1,4}, 重見 博子², 定 清直³, 山内 高弘¹, 岩崎 博道⁴

¹福井大学医学部内科学 (1)

²福井大学医学部呼吸器内科

³福井大学医学部ゲノム科学・微生物学

⁴福井大学医学部感染制御部

【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- α , 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 $\mu\text{g/mL}$ 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 (CPFPG) を添加したところ、濃度依存的に TNF- α 産生抑制を認めた (表1)。各抗真菌薬 30

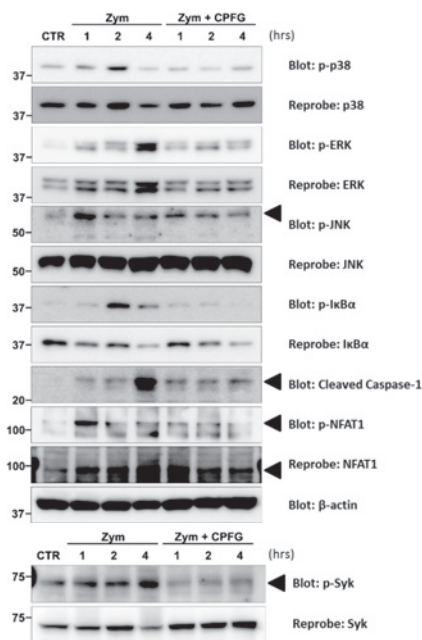


図1. 細胞内シグナル伝達経路の解析 (Western blot)

$\mu\text{g/mL}$ 添加時の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- α 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。次に細胞内シグナル伝達経路の解析をウェスタンブロットにて行った(図1)。Zymosan による刺激は、細胞膜の Toll-like receptors や C-type lectin receptors を介し、Syk が活性化され細胞内シグナルを下流に伝達する。CPFG は Syk およびその下流の蛋白である p-38, ERK, JNK, I κ B- α , NFAT のリン酸化および caspase-1 の活性化を抑制した(図1)。さらに zymosan 刺激による THP-1 細胞における TNF- α 産生は Syk 阻害薬によっても抑制されることを確認した。

【考察】キャンディン系抗真菌薬はアゾール系抗真菌薬よりも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制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 (福井大学医学部ゲノム科学・微生物学)

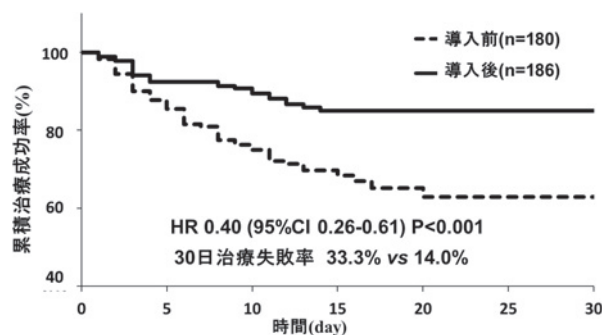


図 MALDI-TOF/MS 導入前後の治療失敗率の比較

第13回日本化学療法学会西日本支部 支部長賞 (臨床部門)

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^{1,2}, 丹羽 隆^{1,2}, 羽山 希³, 鈴木 景子^{1,2}, 林 秀樹^{1,3,4}, 小原 道子³, 馬場 尚志¹, 鈴木 昭夫¹, 村上 啓雄²

¹岐阜大学医学部附属病院薬剤部

²岐阜大学医学部附属病院生体支援センター

³岐阜薬科大学地域医療薬学講座

⁴岐阜薬科大学実践社会薬学研究室

【背景】Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF/MS) は従来の生化学的な微生物同定方法と比較して、より迅速で正確な同定が可能であるが、薬剤感受性結果を得ることはできない。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。岐阜大学医学部附属病院では2009年よりASTが注射用抗菌薬投与全症例について毎日治療内容を確認し、想定される起病菌に有効な抗菌薬を提案してきた。さらに2017年にMALDI-TOF/MSを導入し、その同定結果を利用してAS介入を強化した。本研究では血液培養陽性症例におけるMALDI-TOF/MS導入がAS介入に及ぼす効果を評価した。

【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)に血流感染症を発症した症例を対象とし、導入前後で臨床効果を比較した。ASTによる支援はMALDI-TOF/MSの導入前後で変化は認めなかった。プロセスアウトカムとして起病菌同定までの時間, 起病菌に有効な抗菌薬投与までの時間, 起病菌に最適な抗菌薬投与までの時間を評価した。臨床アウトカムは治療失敗率, 有害事象発現率を評価した。なお, 治療失敗は無効による抗菌薬変更, 副作用による抗菌薬変更, 血流感染の持続, 30日以内の感染

関連死と定義した。さらに、Cox 比例ハザード解析を用いて治療失敗の要因を解析した。

【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。患者背景は、年齢、血清クレアチニン、CRP、Charlson comorbidity indexを除いて導入前後で有意差を認めなかった。また、感染部位、起因菌、初期治療に使用された抗菌薬は導入前後で有意差を認めなかった。血液培養採取から血液培養陽性までに要する時間は導入前後で差を認めなかったが、起因菌同定までの時間は導入前 78.1 ± 38.9 時間から導入後 48.6 ± 46.0 時間へと有意に短縮した ($P < 0.001$)。さらに起因菌に有効な抗菌薬投与までの時間 (導入前 26.2 ± 44.8 時間 vs 導入後 12.9 ± 19.0 時間)、起因菌に最適な抗菌薬投与までの時間 (導入前 91.7 ± 88.7 時間 vs 導入後 53.3 ± 55.0 時間) は有意に短縮した ($P < 0.001$)。30日以内の治療失敗率は、導入前33.3%から導入後14.0%と有意に低下した (hazard ratio [HR]: 0.40, 95% confidence interval [CI]: 0.26~0.61, $P < 0.001$, 図)。特に、効果不十分による薬剤変更 (導入前13.7% vs 導入後4.3%, $P < 0.001$)、血流感染の持続 (導入前9.4% vs 導入後3.2%, $P = 0.025$) が有意に低下した。また、有害事象発現率は導入前23.9%から導入後7.5%へと有意に低下した ($P < 0.001$)。特に、肝障害 (導入前12.2% vs 導入後3.8%, $P = 0.005$)、腎障害 (導入前5.0% vs 導入後1.1%, $P = 0.033$)、血小板減少 (導入前4.4% vs 導入後0.0%, $P = 0.003$) が有意に低下した。さらに Cox 比例ハザード解析により、MALDI-TOF/MS の導入 (HR: 0.61, 95% CI: 0.38~0.99, $P = 0.047$) は、有効な抗菌薬投与までの時間 ≤ 12 時間 (HR: 0.37, 95% CI: 0.24~0.64, $P < 0.001$)、最適な抗菌薬投与までの時間 ≤ 120 時間 (HR: 0.44, 95% CI: 0.27~0.70, $P < 0.001$) と共に治療失敗を減少させる有意な要因であることが判明した。

【考察】MALDI-TOF/MS の導入により起因菌に有効、最適な抗菌薬投与までの時間が有意に短縮するとともに治療失敗率、有害事象発現率の低下を認めた。さらに Cox 比例ハザード解析により、起因菌に有効な抗菌薬投与までの時間、最適な抗菌薬投与までの時間が MALDI-TOF/MS の導入とともに治療失敗を減少させる有意な要因と検出された一方で、起因菌判明までの時間は治療失敗の有意な要因として検出されなかった。この結果は MALDI-TOF/MS による起因菌の迅速同定のみでは臨床アウトカムの改善には至らず、AST が MALDI-TOF/MS による同定結果を活用して抗菌薬治療を最適化することの重要性を強く示唆していると考えられた。

【結論】血液培養陽性症例において MALDI-TOF/MS を活用した AS 介入により抗菌薬治療が早期に最適化されるとともに臨床アウトカムの改善が検証された。

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

水野 友貴¹、中野 竜一¹、山田 友紀²、中野 章代¹、
諏訪部 章^{2,3}、矢野 寿一¹

¹奈良県立医科大学微生物感染症学講座

²岩手医科大学附属病院中央臨床検査部

³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 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生腸内細菌科細菌の蔓延が問題となっている。国内では CTX-M-9 グループ産生株が多く分離されるが、海外では CTX-M-1 グループ産生株が流行している。ESBL 産生株は通常カルバペネムに耐性を示さないが、ポーリン変異などを原因とする外膜透過性低下を伴うことによってカルバペネムにも耐性を示すことがある。我々は本邦医療機関よりカルバペネムを含む広域の β -ラクタム系薬に非感性を示す 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】異なる時期に同一患者の尿より分離された大腸菌 NR2495、NR2740 を対象とした。薬剤感受性 (MIC) は CLSI に従い寒天平板希釈法により決定した。カルバペネマーゼ産生性の評価は CIM 法にて行った。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。接合伝達実験は受容菌に大腸菌 J53 を用いた液体培養法により行い、不和合性の型別は PCR により行った。ポーリンの発現については定量的 RT-PCR ならびに SDS-PAGE にて確認した。ゲノム型別は MLST および PFGE により行った。

【結果】薬剤感受性試験の結果、NR2495 はカルバペネムを含め β -ラクタム系薬の MIC が高かったが、NR2740 はカルバペネムの MIC が低かった (表1)。遺伝子解析の結果、新規 CTX-M 型 β -ラクタマーゼである CTX-M-207 を保有していることが判明した。CTX-M-207 は CTX-M-55 の 242 番目のグリシンがセリンに変化する一アミノ酸置換を起こしており、その周辺構造は CTX-M-15 や CTX-M-55 と共通していることが判った。いずれの株も CIM 法は陰性であり、カルバペネマーゼ非産生であることが判った。接合伝達実験を行ったところ NR2495 および NR2740 は CTX-M-207 を伝達した。不和合性の型別では、供与株はいずれも IncIII- γ 、FIA、FIB プラスミドを保有し、伝達株は IncIII- γ のみを保有していた。伝達株はいずれもカルバペネムの MIC が低かったことから、NR2495、NR2740 についてポーリンの変異の有無を確認したところ、NR2495 は OmpC が 1bp 欠失したナンセンス変異を起こし、mRNA ならびにタンパク質の発現が低下していることが判った。更にゲノム型別を行ったところ、いずれの株も ST

表 1. 大腸菌 NR2495, NR2740 とその接合伝達株の遺伝的特徴ならびに薬剤感受性

菌株	耐性遺伝子	不和合性 (Inc)	ポーリン		MICs ($\mu\text{g/mL}$)				
			OmpF	OmpC	CTX	CTX/CVA	CMZ	AZI	MEPM
NR2495	CTX-M-207	III- γ , FIA, FIB	WT	306delC	>256	>256	128	>256	1
pNR2495/J53	CTX-M-207	III- γ	WT	WT	>256	0.125	1	32	≤ 0.063
NR2740	CTX-M-207	III- γ , FIA, FIB	WT	WT	>256	2	32	>256	0.25
pNR2740/J53	CTX-M-207	III- γ	WT	WT	>256	0.125	2	64	≤ 0.063
J53	-	-	WT	WT	≤ 0.063	≤ 0.063	2	0.125	≤ 0.063

1193 に属しており PFGE ではいずれも同一パターンを示した。

【考察】我々は、新規 CTX-M 型 β -ラクタマーゼである CTX-M-207 を保有する大腸菌を初めて分離した。NR2495 は CTX-M-207 産生かつポーリン欠損によりカルバペネムを含む β -ラクタム系薬に耐性を示したことが推測された。同一患者からはポーリン変異のない CTX-M-207 産生株 NR2740 も分離されており、治療の過程においてポーリンの変異が発生したことが示唆された。これらのゲノム型別 ST1193 は中国や韓国などで CTX-M-1 グループを産生する尿路感染症の原因菌として報告されており、今後その動向に注意が必要と考えられた。

第 13 回日本化学療法学会西日本支部 支部奨励賞 (臨床部門)

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¹, 榎島 誠², 今井 徹³, 柝倉 尚広³, 鈴木 慎一郎³, 桑名 司⁴, 澤田 奈実⁴, 岩淵 聡³, 関本 真雄³, 中山 貴裕³, 阪上 貴子³, 菊池 憲和⁵, 吉田 善一³, 木下 浩作⁴

¹徳島大学病院臨床試験管理センター

²日本大学医学部生体機能医学系生化学分野

³日本大学医学部附属板橋病院薬剤部

⁴日本大学医学部救急医学系救急集中治療医学分野

⁵日本大学病院薬剤部

【目的】敗血症は致死率の高い重篤な病態であり、適切な抗菌薬選択と投与設計が必要である。バンコマイシン (VCM) の投与設計には、VCM クリアランス (CL_{Vcm}) の正確な推定が重要であるが、敗血症時に劇的に変動する薬物動態のため、至適投与法は確立されていない。これまでに我々は、敗血症の持続期間が長くなると CL_{Vcm} が低下することを見出したが (Chuma M et. al. *Clin Ther.* 2016), その変動に関連する特異的な因子は同定されていない。そこで我々は、敗血症時における経時的な CL_{Vcm} 低下に関連する因子として、臓器障害の進展と関連し、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_{Vcm} と Hb との関係を検討した。

【方法】2005~2015 年の間に、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 の薬物治療モニタリング (TDM) を行った 281 症例のうち、敗血症である 72 症例を対象とした。敗血症症例は、非敗血症 13 例、敗血症 59 例に分類し、それぞれ CL_{Vcm} と Hb との関係を解析した。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 Hb 9 未満群 ($r=0.79$, $P<0.05$), Hb 9 以上群 ($r=0.89$, $P<0.05$) において、CL_{Vcm} とクレアチニンクリアランス (CL_{Cr}) の間に、いずれも有意な相関関係を認めた。また、敗血症の Hb 9 以上群 ($r=0.71$, $P<0.001$) においても両因子の間に相関関係を認めた一方で、敗血症の Hb 9 未満群においては相関関係を認めなかった ($r=0.37$, $P=0.22$)。以上より Hb 9 未満の敗血症症例においては、現行の CL_{Cr} を指標とした投与設計は困難であることが示唆された。そこで、CL_{Vcm} と Hb との相関関係を確認した結果、敗血症において有意な相関を認めたが、非敗血症においては認めなかった (敗血症: $r=0.63$, $P<0.001$; 非敗血症: $r=0.49$, $P=0.15$)。また、敗血症の Hb 9 以上群の CL_{Vcm} (5.17 ± 2.13 L/h) は、Hb 9 未満群 (3.53 ± 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_{Vcm} に影響する因子として、既知の CL_{Cr} ($r=0.461$, $P<0.001$) とともに Hb ($r=0.486$, $P<0.001$) が同定された。

【考察】敗血症における CL_{Vcm} の変動に関与する因子として、CL_{Cr} とともに Hb が独立因子であることが明らかとなった。Hb は、現行の TDM に加えて Hb 値を考慮した投与設計が有用である可能性が示唆された。Hb は組織への酸素運搬の役割を担っており、敗血症時に生じる Hb 低下は低酸素状態や酸化ストレスを誘導し、多臓器不全を引き起こす。腎以外の臓器障害時においてもまた、CL_{Vcm} が低下することが報告されており、敗血症時における多臓器の酸素化に伴う CL_{Vcm} 変化を Hb は反映しているのだと考えられた。

【結論】敗血症患者の CL_{Vcm} は Hb により影響を受ける。今後、より大規模な検討により、Hb を考慮した VCM の投与設計の有用性について検討する必要がある。

【謝辞】本研究は、第 13 回日本化学療法学会西日本支部奨励賞 臨床部門を受賞した。また、Relationship between

hemoglobin levels and vancomycin clearance in patients with sepsis. Eur J Clin Pharmacol. 75: 929-937, 2019に掲載された。本研究について多くのご指導、ご協力を頂いた先生方、また本賞に選考頂いた先生方に深謝申し上げたい。

第10回日本化学療法学会西日本支部 活性化委員会 特別賞 受賞講演

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¹, 森永 芳智^{1,2}, 武 優希², 佐々木 大介¹,
賀来 敬仁^{1,2}, 小佐井 康介^{1,2}, 宇野 直輝^{1,2},
長谷川 寛雄^{1,2}, 柳原 克紀^{1,2}

¹長崎大学病院検査部

²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】

近年、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し、腸管病原菌（サルモネラや *Clostridium difficile*）に対する定着抵抗性に、特にクロストリジウム目菌群が重要な役割を担っていることが報告されている。一方で、腸管内に常在する腸内細菌科細菌の耐性菌（ESBL産生菌やCRE）は腸管内の定着菌として観察されることがしばしばあるが、病原菌と異なり、これら耐性菌の定着しやすさと腸内細菌叢の関係については報告が少なく、まだ十分に解明されていない。

この関係性を明らかにするため、腸内細菌叢の質的・量的変化（Dysbiosis）が耐性菌の定着しやすさに与える影響および、耐性菌定着に関連する細菌群の推定を目的に研究を行った。

【方法】

C57BL/6J マウス（週4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 μg/mL）を経口接種し、腸管への定着状況を評価した。糞便中の好気性腸内細菌数は、MacConkey 培地とESBL産生大腸菌の選択薬剤CTX含有MacConkey 培地の発育コロニー数で評価した。

また、腸管への定着状況より、各マウスを定着抑制群と定着促進群の2群に分け、ESBL-Eco接種前の腸内細菌叢の遺伝子解析（16S rRNA メタゲノム解析）を行った。さらに、細菌叢解析の結果をもとに、それぞれの群において有意であった細菌群を線形判別分析法によって抽出し、耐性菌定着に関連する細菌群を推定した。

【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は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）では優位に増加しており、4薬剤投与群（ $6.30 \pm 2.91 \times 10^6$ CFU/g）と同等であった。本結果より、コントロール、メトロニダゾール、ネオマイシン投与群を定着抑制群、アンピシリン、バンコマイシン、4薬剤投与群を定着促進群として2群に分類した。また、菌投与前の細菌叢解析の結果を用いてこれら2群間の比較を行ったところ、定着抑制群ではバクテロイデス目・クロストリジウム目・ミクロコッカス科が、定着増加群ではラクトバシラス目・エンテロバクター科の細菌群が有意であり、これらがESBL-Ecoの腸管定着に関連する細菌群として推定された。

【考察】

今回、耐性菌定着との関連が推定された細菌群は、耐性菌と協力あるいは競争的關係にある、または抗菌薬投与によって変容した宿主の腸内環境の影響を反映しているという2つの可能性が考えられた。今後、耐性菌定着に関連する可能性がある細菌（群）の候補については、どのような機序で定着に関連しているのか、耐性菌との間にある微生物学的な相互作用を確認していくことが必要であると考えられた。

【結語】

耐性菌の腸管への定着しやすさには、細菌叢のdysbiosisだけではなく、その細菌群の構成とも関連がある可能性が示唆された。

第61回日本感染症学会中日本地方会 学術奨励賞 受賞講演（基礎部門）

フィリピン環境水から分離されたカルバペネマーゼ産生腸内細菌科の分子遺伝学的解析

鈴木 由希¹, 中野 竜一¹, 中野 章代¹, 田内 絢子¹,
堀内 沙央里¹, 角田 尚紀¹, 梶井 貴史¹,
中島 一敏², 矢野 寿一¹

¹奈良県立医科大学微生物感染症学講座

²大東文化大学スポーツ・健康科学部

【背景】薬剤耐性菌の問題についても、ヒト・動物・環境を包括的に捉えた取り組みである「ワンヘルス・アプローチ」が必要とされている。近年、これら耐性菌は河川水や下水などといった環境からも分離されており、ヒトへの関連が疑われている。私たちは、フィリピンの環境調査により分離されたカルバペネマーゼ産生腸内細菌科（CPE）について、その分子遺伝学的特徴を明らかにし、ヒト由来CPEとの関連性を推察することを目的とした。

【方法】2016年8月～2018年8月の期間に、フィリピンの病院排水（7病院より40検体）、河川水（10カ所より43検体）より計83検体を採取した。採取した検体をmSuper CARBA™にて培養し、発育したコロニーの形態と薬剤感

表 1. フィリピン環境から分離された CPE の菌種とカルバペネマーゼ遺伝子の保有状況

菌種	株数	カルバペネマーゼ (株数)				
		NDM	KPC	OXA-48-like	GES	IMI
<i>Enterobacter</i> spp.	15	13			1	1
<i>Klebsiella</i> spp.	14	9	4		1	
<i>Escherichia coli</i>	11	7	2	2		
<i>Citrobacter</i> spp.	8	7	1			
<i>Serratia marcescens</i>	1	1				
<i>Kluyvera ascorbata</i>	1	1				
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1	1				
合計	51	39	7	2	2	1

受性パターンの異なる株を選択した。菌種の同定は、質量分析 (MALDI-TOF MS) もしくは 16S rRNA 解析により決定した。薬剤感受性は CLSI に準拠した寒天平板希釈法により決定した。カルバペネマーゼ遺伝子の型別を PCR と DNA シークエンシングで確認した。プラスミド型別は不和合性型別により決定した。大腸菌と肺炎桿菌については、MLST によりゲノム型別した。接合伝達能の有無について、大腸菌 J53 を受容株とした液体培養法により評価した。

【結果】採取した検体より腸内細菌科 124 株を分離培養した。このうち 51 株が CPE であり、病院排水と河川水の両方から検出された。菌種の内訳は、*Enterobacter* 属 15 株、*Klebsiella* 属 14 株、大腸菌 11 株、*Citrobacter* 属 8 株、他 3 菌種 3 株であった。薬剤感受性は CMZ 2~>256 µg/mL、IPM 0.5~64 µg/mL であった。遺伝子解析の結果、NDM 型が 39 株、KPC 型 7 株、OXA-48 型 2 株、GES 型など 3 株が検出された (表 1)。大腸菌と肺炎桿菌について MLST を実施したところ、多様なゲノム型に分類された。中でも大腸菌 11 株のうち 6 株は、ヒトや動物などから広く検出されている clonal complex 10 (ST44, 448, 167 など) に属した。肺炎桿菌は、ST11 や 147 などヒトで流行しているゲノム型も検出された。プラスミドについては IncA/C が 19 株と最も多く検出され、CPE 51 株中 24 株が大腸菌 J53 に接合伝達可能であった。

【結論】フィリピン環境における CPE の存在が明らかとなった。ヒトから検出報告のある耐性菌の耐性遺伝子、ゲノム型と同様のものが検出され、ヒト由来耐性菌の環境への流出や、環境中での広がり、環境からヒトへの伝播の可能性が推察された。

第 61 回日本感染症学会中日本地方会 学術奨励賞受賞講演 (臨床部門)

1. 大阪市立大学医学部附属病院における *Stenotrophomonas maltophilia* 菌血症の後方視的検討～出血性肺炎との関連～

井本 和紀^{1,2,4}, 山田 康一^{1,4}, 山入 和志^{1,4}, 柴多 渉^{1,4}, 並川 浩己³, 吉井 直子^{1,2,4}, 金子 幸弘⁵, 掛屋 弘^{1,4}

¹大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

²大阪市立大学大学院医学研究科呼吸器内科学

³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

⁴大阪市立大学医学部附属病院感染制御部

⁵大阪市立大学大学院医学研究科細菌学

【背景】*Stenotrophomonas maltophilia* (SM) は環境中に常在するブドウ糖非発酵菌グラム陰性桿菌で病原性は低いとされる。しかし、時として院内感染の原因となり、免疫不全患者において重篤な感染症を起こす。血液悪性腫瘍患者における SM 感染では出血性肺炎を合併することがあり、その致死率は 100% と報告されており、化学療法後や造血幹細胞移植後に発症するとされるが、発症の報告自体が少なく、リスク因子の評価は十分ではない。

【方法】2008 年 1 月から 2017 年 12 月までの 10 年間に大阪市立大学医学部附属病院に入院した患者で、血液培養から SM が検出された 35 例を対象とした。過去に SM 菌血症のリスク因子と報告されている項目やそれに関連した項目について、フィッシャーの正確確率検定で単変量解析を行い、抽出された因子をロジスティック回帰分析で多変量解析を行って出血性肺炎のリスクを検討した。

【結果】出血性肺炎は 4 例で全例が血液悪性腫瘍を基礎とし、死亡していた。また、菌血症全体でも致死率は 40% (14/35 例) と高値であった。リスク因子の単変量解析では血液悪性腫瘍・カテーテル血の血液培養からの培養・下痢や下血などの合併・過去 30 日以内のキノロン系抗菌薬の前投与の 4 項目が出血性肺炎群で有意に多く、これらを

Table. Result of multivariable analysis for risk factor of SM hemorrhagic pneumonia

Predictive factor	OR (95%CI)	p-value
Quinolones	12.5 (1.10-142)	0.04
Blood culture from central venous catheter was positive	ND	ND
Hematologic malignancy	ND	ND
Diarrhea	ND	ND

OR: Odds ratio, CI: Confidence, ND: Not detected

共変数として多変量解析を行ったところキノロン系抗菌薬の前投与歴がSM 出血性肺炎のリスク因子として抽出された (Table)。

【考察】症例数は少ないが、これまでの報告と同様に大阪市立大学医学部での検討でも、出血性肺炎はすべて血液悪性腫瘍患者であり、致死率は100%であった。また、SM 菌血症のリスク因子として広域抗菌薬が報告されているが、当院の研究では出血性肺炎のリスクとしてキノロン系抗菌薬の投与歴がリスク因子として抽出された。これは血液内科患者での免疫状態が関連していることが考慮された。

【結語】SM 菌血症による出血性肺炎の発症リスク因子としてキノロン系抗菌薬の投与歴が示唆された。

2. 気管支肺胞洗浄液中の定量的ニューモシスチス PCR を用いたニューモシスチス肺炎の診断法の評価

笠松 悠^{1,3}, 白野 倫徳¹, 小西 啓司¹, 麻岡 大裕¹, 後藤 哲志¹, 藤川 康則²

¹大阪市立総合医療センター感染症内科

²大阪市立総合医療センター臨床検査科

³京都府立医科大学附属病院感染症科

【背景・目的】

ニューモシスチス肺炎 (PCP) の病理学的診断法にはグロコット染色や免疫染色があり、補助診断としては真菌の細胞壁の成分である血清 β -D グルカンが広く用いられている。近年、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の定量的ニューモシスチス PCR が診断や colonization との鑑別に有用と報告されているが、定量的 PCR と 2 つの染色方法やバイオマーカーの関連についての報告は少ない。今回、我々は 2 つの染色方法と血清 β -D グルカンについて BALF 中の定量的 PCR による菌量の定量的評価を行った。

【方法と対象】

大阪市立総合医療センターで 2015 年 1 月～2016 年 12 月の期間に、経気管支肺生検の検体をグロコット染色あるいは免疫染色で確定診断した PCP 患者を対象に、BALF 中のニューモシスチスの Real-time PCR を行って菌量を定量的に評価した。また補助診断として用いられる血清 β -D グルカン (Wako 法) と定量的 PCR の相関性についても検討した。BALF が十分に回収できなかった患者 (<40%) と担当医が PCP の治療を行わず最終的に colonization と判定された患者は検討から除外した。

【結果】

期間中に確定診断され条件に該当した PCP は 18 例で、HIV/non-HIV : 15/3, 男/女 : 17/1, 定量的ニューモシスチス PCR の中央値 195,000 (範囲 : 40~2,700,000 copies/mL, 血清 β -D グルカンの中央値 129.1 (範囲 : <6.0~528.3) pg/mL) であった。免疫染色のみで確定診断された症例は 4 例、グロコット染色で確定診断された症例は 14 例であった。グロコット染色で確定診断された症例は全例が免疫染色でも診断できた。免疫染色とグロコット染色の感度はそれぞれ 100% と 77.8% であった。免疫染色のみで診断できた 4 例の BALF 中の定量的 PCR 値は 40, 87, 200, 6,900 copies/mL であり、グロコット染色でも免疫染色でも診断できた 14 例 (42~2,700,000 copies/mL) と比較したところ有意に低値であった ($p=0.003$, Mann-Whitney u 検定)。血清 β -D グルカン値と定量的 PCR 値の間には相関性は認められなかった ($\gamma = -0.25$)。

【結論】

免疫染色はグロコット染色で診断不可能な菌量の少ない PCP を診断できる可能性が示された。また、血清 β -D グルカン値は PCP の菌量を反映していない可能性も示された。

第 319 回 ICD 講習会 苦慮する感染対策の実際

1. 2 つのアウトブレイク体験を通して得たもの 木下 輝美

藤田医科大学病院看護部

感染症のアウトブレイクとは、対象となる医療機関や地域において、通常発生しているレベル以上に感染症が増加することである。アウトブレイクは、①関連性のある院内感染事例の複数発生、②同一感染症が通常頻度より統計学的に有意に高い頻度で発生、③同一臨床検体から同一微生物の分離率が通常より統計学的に有意に高く発生、④通常では発生しない特殊な感染が院内で確認、という 4 種類に分類することができる。その判定は科学的に実施され、対応は実践的で再発防止に役立つものでなければならない。本日は当院で経験した多剤耐性アシネトバクター (MDRA) と NICU における MRSA の多発事例を通し、感染対策のポイントを概説したい。

MDRA は乾燥した環境下でも長期間生存するグラム陰性桿菌であることより、①感染対策の教育および実施状況

の監査, ②標準予防策, ③抗菌薬適正使用, ④環境整備, ⑤感染防止対策の徹底(人工呼吸器管理, 吸引, 汚物処理), ⑥保菌歴のある患者・施設からの転院患者・海外からの転院患者のスクリーニング, が平時において実施されるべき感染対策として重要である。本邦においてMDRAは, いまだ日常的に検出されるような耐性菌ではないことから, ハイリスク患者に対するスクリーニングによる持ち込みの監視と, 標準予防策の遵守, 環境整備が特に有用な対策である。

MRSAはどの施設でも日常的に検出されている多剤耐性菌の代表的存在である。保菌者であっても, 感染者であっても, 患者環境のMRSA汚染には著しい差がないことが報告されており, いずれの場合でも, 特に急性期の医療施設では, 接触感染予防策の実施が推奨される。しかしながら個室数の限界など, 全てのケースで接触感染予防策に理想的な環境が提供できるわけではない。さらにNICUは特殊な環境下での医療提供に加え, 新生児の敗血症は短期的な罹患・死亡率の上昇や, 発達にも影響を及ぼすとされており, 環境管理に加え手指衛生が重要となる。

MRSAやMDRAが検出された場合には, 感染のみならず保菌も重要な意義を持ち, 感染経路の特定と感染拡大防止に努める必要がある。アウトブレイクが疑われる場合, 該当する患者や医療従事者のスクリーニング, 病室環境や医療機器の細菌学的調査による感染経路の特定が重要であり, 初動体制として, 病院全般の標準予防策, 特に手指衛生の強化が求められる。また再発防止策として, スクリーニングや標準予防策の継続に努めていくことも必要である。

2. 医師が苦手な洗浄・消毒・滅菌の実際

島崎 豊

NPO 法人日本・アジア口腔保健支援機構

近年は, 医療の高度化や患者のQOL向上を目的として, 手術医療において鏡視下手術やインプラント手術が増加し, 使用する手術器械なども多様化している。このような使用済み器材の洗浄・消毒・滅菌については, 医療法や各種のガイドライン, 日本医療評価機構の病院機能評価(以下, 病院機能評価) などからその質を保証することが要求されている。

医療施設における感染管理は, 各種の専門家が育成されるようになり診療報酬では「感染対策加算」が設けられ, 手指衛生の遵守やサーベイランスの強化, 耐性菌とアウトブレイク対策, 抗菌剤の適正使用, ICTによるチーム医療や地域のネットワーク構築とコンサルテーションなど様々な対策が実践されるようになった。一方, 感染管理の要でもある洗浄・滅菌部門では, コスト削減や人材不足, 人材の有効活用などの理由から業務の委託化が進み, 更にはその業務を委託業者へ丸投げする施設も増えていることから洗浄・消毒・滅菌に精通した医療従事者が減少している。

今回は, 器材処理の考え方で重要なスポルディングの分類について, 医療法や病院機能評価などから要求されている一次処理廃止の具体策として, 病棟・外来などの現場における対策と中央材料室へ返却する器材の処理方法について解説する。

また, 中央材料室で行われている洗浄・滅菌として, 浸漬洗浄やブラッシング洗浄, 超音波洗浄装置やウォッシャーディスインフェクター(WD)などの洗浄装置の特徴と注意すべき項目について, 近年要求されている直接判定法や洗浄インジケータを用いた各種洗浄評価法について, 蒸気滅菌器やプラズマ滅菌器をはじめとする各種滅菌器の特徴や注意すべき項目について, 各種インジケータなどを用いた滅菌確認の方法とリコール対策などについて解説する。

医師として苦手な分野である洗浄・消毒・滅菌について, ICTラウンドなどを通じて施設内で適切に実践されているのか, また, 人員配置は適切なのか, 滅菌の質保証が講じられているのかチェックするとともに必要時は医師として改善策を講じるように介入することが必要である。

3. 迫りくる輸入感染症にどのように対峙する?

田島 靖久

浜松医療センター感染症内科

外界からの移住者は, 古来より感染症拡大の主要な原因であった。例えばメキシコへの天然痘, 1918年のインフルエンザ流行, AIDSの流行, ハッジに伴う髄膜炎流行, SARS流行等である。

さて, 法務省からの報告によると平成30年末の在留外国人数は, 273万1,093人と過去最高であった。また出国日本人数も18,954,031人と, 1990年代と比較し増加している。そのことに伴い我々医療従事者の中には, 輸入感染症に遭遇する機会が増えるのではないかと思考を駆け, 漠然とした不安を感じている方もいるかと思う。

ヒトの歴史を振り返ってみれば, 『人は得体のしれないものには怯える』ということがよくわかる。そしてそのような時には神頼みということになる。奈良時代に, 天然痘の流行後に東大寺の建立がされたこともいい一例かもしれない。医学が発展した近年では, どうであったであろうか? 2009年のパンデミックインフルエンザを振り返ってみても, 『ものを怖がらなすぎたり, 怖がりすぎるのはやさしいが, 正當に怖がることはなかなか難しい』ことが実感される。そこで輸入感染症という幻影に妄想を膨らませることなく, 輸入感染症の実態を直視し, その実態に対してどのように対峙していけばいいのかを, 1) 現在, 日本国内で問題となっている輸入感染症とは? 2) 今後, 問題となるかもしれない輸入感染症とは? 3) それらの感染症で院内感染対策に変更, 追加対策は必要か? 4) 今準備すべきことは? という観点から市中病院で感染対策に関与している者として述べさせて頂きたい。

4. 徹底しにくい高齢者施設での感染対策 中村 敦

名古屋市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

高齢者施設は急性期の「治療」から「療養」に目的が移行した患者を受け入れる施設であるが、入所者は「急性期」の後の「安定期」で必ずしも完全に改善した状態、回復が期待できる状態であるとは限らない。気管切開や経管栄養、中心静脈栄養、人工肛門、尿道カテーテル留置など療養のための医療処置が施されている場合も少なくない。また耐性菌を保菌していたり、ADLが自立していない、肺炎などの再燃を繰り返すケースも多い。患者自身の意思確認の可否や、家族の協力体制、経済事情なども多様である。

一方、施設側をみると、職員の配置は一般病棟より基準が低く、実施可能な医療行為や検査、処置にも制約がある。このように入所者自身と入所者を取り巻く環境のさまざまな要因が重なりあって、感染管理を適切に行なうことが難しい環境であるといえる。

私自身は基幹病院から高齢者施設へ患者の療養をお願いする立場の側の人間であるが、感染管理の地域連携会議や感染対策講習会での質疑応答、あるいは行政の感染対策相談窓口などを通して、長期滞在する耐性菌保菌者により施設内伝播リスクや、感染症の早期診断・治療の困難さ、感染対策にかかる費用や人材の不足など高齢者施設で感染管理に奔走している医療者の苦悩を知らされることが少なくない。

本講習ではなかなか解決しづらいこれらの課題について情報を共有し、ICDとしてどのような取り組みが可能であるか、一緒に模索してみたい。

ランチョンセミナー

1. 高齢者肺炎に対する抗菌化学療法

矢寺 和博

産業医科大学医学部呼吸器内科学

肺炎は高齢になるほど死亡率が増加し、肺炎死者数のうち95%以上が65歳以上である。本邦では人口の高齢化に伴って肺炎や誤嚥性肺炎による死亡は増加し、今後さらに増加すると予想される。肺炎診療の標準化は重要な課題であり、これまで市中肺炎（CAP）、院内肺炎（HAP）、医療・介護関連肺炎（NHCAP）の3つの肺炎ガイドラインを統合して2017年に日本呼吸器学会から成人肺炎診療ガイドライン2017が発表され、これまでの3つのガイドラインを単純・明確化し、非専門医にも使い易いような配慮がなされている。また、高齢化が進む本邦で直面する倫理的側面についても、繰り返す誤嚥性肺炎や終末期の肺炎では個人の意思やQOLを尊重した治療を行う内容が治療アルゴリズムに盛り込まれた。治療方針を検討する際に重要なポイントとして、(1) 疾患終末期や老衰状態ではないか、誤嚥性肺炎を繰り返していないか、(2) 耐性菌リスク

を有していないか、(3) 重症度が高いか、敗血症ではないか、予後不良ではないか、の3点を提示し、CAPとHAP+NHCAPの2つのグループに大別して診療の流れを提示している。肺炎診療では原因菌の把握や推測が最も重要であり、喀痰などのグラム染色や細菌培養、尿中抗原検索などが推奨されるが、半数程度が原因菌不明というデータもある。我々は、気管支肺胞洗浄液を用いた16S rRNA遺伝子による網羅的細菌叢解析により、嫌気性菌や口腔レンサ球菌の原因菌としての重要性や、MRSAが培養されても約2/3以上で原因菌ではない可能性、誤嚥性肺炎では口腔レンサ球菌が多いこと、などの知見を得ている。CAPやNHCAPではキノロン系薬が多く使われている現状があるが、本講演では、肺炎の最新の知見を紹介しつつ、特に高齢者肺炎の診断や治療における問題点や、キノロン系薬の有用性についてお話をさせて頂く予定である。

2. 2019/20 インフルエンザ診療：Actions and Reactions to Avoid

青木 洋介

佐賀大学医学部国際医療学講座臨床感染症学分野

"Statistics is silent, anecdote is salient"

「大多数は沈黙し、逸話—あるいは例外—は熱く語る」と意識することができます。

薬剤の副作用は報道・報告されますが、副作用なく治療した大多数の患者さんには光はあたりません。臨床医は個人の経験を基に全体についてgeneralizeしてしまうと、silent statistics (majority) に気付かないまま、誤った医療判断を下す可能性が高まります。予想外の結果を見た時ほど、例外的事象ではないか、と考えることが求められます。

もう一つ、*"In theory, there's no difference between theory and practice ; In practice, there is"* との名言があります。

常にtheoryに従う「物理学」のようなハードサイエンスもあれば、theoryから逸れた顛末をみる「医療」のようなサイエンスもある、と私は解釈しています。

2018年に発売された新しいインフルエンザ治療薬であるバロキサビルは、極めて強力な抗ウイルス活性のためか、治療後に薬効標的であるアミノに変異を有するウイルスが一定の頻度で検出されています。これは利便性の高い薬剤であるからこそ懸念されることですが、この知見に直結する臨床的アウトカムが認められている訳ではありません(theoryとpracticeの解離)。また、逸話的に報告される「治療後の発熱」についても、それが変異ウイルスによる症状の再燃であるかは、全く未知のことです。

優れた薬剤を適正に使用するには、臨床家はanecdoteに先導されたreactionや、患者さんの意向や期待を視野に入れられないactionを起こさず、一方では、油断せず疫学情報を注意深くフォローする、バランスのとれた慎重さが必要であると考えます。

3. Antimicrobial stewardship に活かす迅速診断法とは～呼吸器感染症を含めて～

山本 善裕

富山大学附属病院感染症科

Antimicrobial stewardship の概念の元に新しく生まれたわが国の抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team : AST) は、広域抗菌薬の届出および許可例、血液培養陽性例、耐性菌検出例、抗菌薬長期処方例などに対して、抗菌薬の選択が正しいか、変更・中止が必要ないかなどを継続して支援している場合が多い。その判断材料の一つとなるのが臨床検査である。抗菌薬開始時、変更時、終了時のいずれにおいても検査結果およびその解釈はきわめて重要である。

感染症領域における臨床検査は、塗抹・培養による微生物学的検査を絶対的な基本としながら、補助的診断法としてのバイオマーカー (CRP、プロカルシトニン、プレセプシンなど) や POCT (point of care testing) と呼ばれている迅速検査法が重要視されている。POCT の一つであるレジオネラ尿中抗原検査は、これまで血清型 1 のみしか検出できない欠点があった。しかし最近、血清型 1 以外でも検出可能なキットが開発された。レジオネラ肺炎は迅速な診断と適切な治療がなされなければ、予後不良となる重篤な疾患であるため、有用な検査法であり、今後臨床の現場においても広く使用されていくと考えられる。

また、新しい診断法としての質量分析装置 (MALDI-TOF MS) の普及は従来法と比較して菌同定までの時間を大幅に短縮させることが可能となった。遺伝子検査は、培養に時間がかかる、あるいは培養自体困難である病原体の検出や耐性遺伝子の検出など多くの場面で頻用されている。さらに全自動核酸増幅システムや網羅的細菌叢解析法など様々な遺伝子検査が研究・開発されている。

本講演では新しいレジオネラ尿中抗原検査を含めて、antimicrobial stewardship に貢献できる迅速検査法について概説していく予定である。

4. 臨床経験から考える HIV 診療のこれから～2 剤併用療法 (DTG+3TC) がもたらす患者さんのメリット～

安達 英輔

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

1987 年に最初の抗 HIV 薬が米国 FDA で承認されて以降、種々の核酸逆転写酵素阻害薬 (NRTI) が開発された。その後、2 種の NRTI をバックボンドラッグとし、非核酸逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) もしくはプロテアーゼ阻害薬 (PI) のキードラッグを含めた 3 種以上の薬剤の組み合わせが確立され、1990 年代後半から現在に至るまで 3 剤併用療法が HIV 感染症治療の中心的役割を担ってきた。

その後、抗 HIV 薬の進化とともに、より長く HIV とと

もに生きるために、より患者さんの負担が少ない HIV 治療レジメンの開発が必要になってきた。1990 年代後半以降は、より安全で有効なキードラッグが開発されてきたが、インテグラーゼ阻害薬 (INSTI) は簡便に投与ができることから以前の NNRTI や PI より安全であるというデータが蓄積され、現在では日、米、欧の HIV 治療ガイドラインのいずれもが INSTI を含む 3 剤併用療法を推奨しており、この中でドルテグラビルは中心的な役割を担ってきた。

ドルテグラビルの登場は、併用薬として 2 つの NRTI にこだわらないレジメンを開発する試みを可能とした。このセミナーではこれらのドルテグラビルを用いた抗 HIV 療法の最新の知見を紹介する。ドルテグラビルは抗 HIV 療法の歴史の中では成功を見いだせなかった 2 剤併用療法についてもその可能性を改めて検証してきた。昨年 11 月、ドルテグラビルとラミブジンによる 2 剤併用療法と従来の 3 剤併用療法を比較した GEMINI 試験の 48 週時のデータが Lancet 誌に発表され、抗 HIV 療法の中心的役割を担っている 3 剤併用療法と同等の効果が示された。以降、本邦においてもドルテグラビルとラミブジンによる 2 剤併用療法の経験が蓄積しており、本セミナーでは自身の臨床経験とともに抗 HIV 療法における 2 剤併用療法の可能性と現在の位置づけについて論じたい。本セミナーが本学会に参加している皆様の日々の診療の一助となれば幸甚である。

5. グラム陰性菌感染症の現状と新しい治療選択肢

宮崎 泰可

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

現在、様々な耐性グラム陰性菌感染症が問題となっているが、なかでも基質拡張型 β -ラクタマーゼ (Extended Spectrum β -Lactamase : ESBL) 産生菌は市中/院内を問わず広く蔓延し、増加傾向を示している。特に、腹腔内感染症や尿路感染症で分離頻度の多い大腸菌や肺炎桿菌などでは臨床上も問題となりやすい。また、緑膿菌も、以前に比べれば各種薬剤の感受性は回復しつつあるものの、10～20% のカルバペネム耐性が報告されている。現行のセフェム系薬やキノロン系薬ではこれらの細菌を全てカバーすることは困難であり、特に中等症から重症の感染症に対しては、 β -ラクタマーゼ配合のペニシリン系薬やカルバペネム系薬が汎用されている。タゾバクタム/セフトロザンは、抗緑膿菌活性を向上させたセフェム系薬「セフトロザン」に、ESBL にも有効な β -ラクタマーゼ阻害剤「タゾバクタム」を配合した新規セフェム系抗菌薬である。セフェピム、セフォゾプラン以来、本邦においては 24 年ぶりの注射用セファロsporin 系薬である。本剤は各種 ESBL 産生菌ならびに緑膿菌に対しても優れた抗菌活性が確認されており、これらの菌種による腹腔内感染症や尿路感染症に対して高い有効性が期待される。本セミナーでは、グラム陰性菌感染症の現状とタゾバクタム/セフトロザンの特徴

を紹介し、その位置付けを含め新たな治療選択肢としての可能性を考察したい。

6. 感染制御における環境消毒の重要性

岩井 一也¹、佐藤 景二²

¹静岡市立静岡病院感染管理室

²静岡市立静岡病院医療支援部

静岡市立静岡病院は昨年多剤耐性アシネトバクター (MDRA) のアウトブレイクをみた。

台湾から転院してきた重症患者を発端として、集中治療室で短期間に複数名から MDRA が検出される事態になった。感染の拡大を防止するべく、ただちに患者を個室隔離し、新規の入室を中止し、手指衛生の徹底、環境清掃、消毒を行ったが数ヶ月にわたり断続的に新たな MDRA を検出した。患者に使用した医療器具、環境の培養など原因の究明に努め、環境培養を実施したが、原因を特定する決定的な証拠は得られなかった。

近年環境浄化に関する新しい知見が集積されつつある。接触予防策の徹底や手指衛生の厳格化をもってしても MDRA 等の伝播を完全に抑制することは困難であり、環境消毒の方法として“touchless disinfection”と呼ばれる蒸気化過酸化水素、および紫外線照射が注目されている。この二つの消毒方法にはそれぞれ特徴があり、導入にあたってはそれらの長所、短所を勘案する必要がある。蒸気化過酸化水素による消毒は、蒸気によるものであるから空間をくまなく消毒することが可能である反面、室内を完全に密閉する必要がある、一連の消毒に2、3日を要する。一方紫外線照射は、5～15分程度で工程が終了するが、紫外線の当たらない影となる部分は消毒できない。

当院では集中治療室を閉鎖していたので、まず蒸気化過酸化水素による消毒を実施した。消毒を行った後、集中治療室は入室制限を解除し、通常の運用を行っており、8ヶ月を経過して新たな MDRA の発生はない。しかし、MDRA を保菌した患者が継続して入院していること、今後も薬剤耐性菌のアウトブレイクを防止する観点から紫外線照射装置を新規に導入することとした。紫外線照射装置 LIGHT STRIKE を導入後の、当院での運用法、実際の使用法、使用状況等を紹介したい。

7. 感染症バイオマーカー プロカルシトニン (PCT) —敗血症・肺炎・そして肺結核—

渡辺 雅人¹、大澤 武司²

¹杏林大学医学部呼吸器内科

²複十字病院呼吸器内科

プロカルシトニン (PCT) は信頼性の高い感染症のバイオマーカーである。本邦では、PCT は敗血症の診断マーカーとして保険適応を得ている。米国では、2017年に敗血症および肺炎のバイオマーカーとして FDA の認可を得た。近年は、質の高いメタアナリシスにより、PCT ガイ

ド下抗菌薬治療の有効性・安全性を示すエビデンスレベルの高い研究が多く報告されている。こうした背景のもと、本邦においても、敗血症以外の感染症におけるバイオマーカー PCT の重要性が高まると考えられる。PCT はカルシトニンの前駆物質である。定常状態では甲状腺と肺が分泌し、感染症の患者では全身臓器が分泌して、血液中で高値になる。海外では、敗血症および下気道感染症を中心に PCT ガイド下抗菌薬治療が試みられている。我々は、市中肺炎患者で経時的 (治療開始前、治療開始3、7、14日後) に PCT を測定した経験がある。PCT は肺炎患者の重症度と相関し、敗血症合併例の診断に役立ち、PCT の経時測定は死亡リスクが高い患者の早期発見に有用であった。次に、我々は252例の肺結核の患者で、PCT を経時測定 (治療前、治療開始7、14、28日後) した。全てのタイムポイントで、死亡例の PCT は生存例よりも高かった。PCT は画像所見 (病巣の広がり・空洞の有無) とは独立しており、喀痰の抗酸菌塗抹と弱く関連した。また、最適なカットオフ値を定めることで、死亡のハイリスク患者を診断できた。さらに、PCT と他の臨床マーカーを組み合わせることで、肺結核患者の予後を予測するモデルを構築した。これにより、シンプルな計算で、正確に肺結核患者の死亡リスクを評価することができた。本セミナーでは、本邦および諸外国での感染症バイオマーカー PCT の報告を整理し、我々の経験を踏まえて、本邦の感染症診療における PCT の活用法を考察する。

8. 世界的脅威としての抗菌薬耐性 (AMR) 問題 館田 一博

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

近年の耐性菌問題の特徴として、(1) 市中感染型耐性菌の出現、(2) 動物・食品などを介した耐性菌の広がり、(3) 新しい感染症治療薬の枯渇、が重要です。30年前には考えられなかった、元気な子供が市中感染型 MRSA による感染症を発症するという事例が散見されるようになりました。また、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生の大腸菌が健康な女性の膀胱炎の原因菌として分離される時代になっています。このような現象の背景として、耐性菌が市中で生まれ、家畜・ペット・食品を介して伝播するという事実が報告されています。耐性菌問題は病院内だけの問題ではなく、市中・環境・社会、そして地球規模で考えなければいけないグローバルな問題であることが明らかになっています。本発表では、抗菌薬耐性をめぐる世界的な問題に関して概説させていただき、ご参加の先生方とディスカッションできればと考えています。

9. IoT (Internet of Things) 活用による手指衛生向上への試み

重見 博子

福井大学医学部病態制御医学講座内科学 (3)

IoT (Internet of Things) とは、身の回りのものがネットに繋がるという考えである。様々なモノにインターネット通信機能を持たせ、自動制御、遠隔操作を行なう。また、AI (Artificial Intelligence) は、言語理解や推論問題解決などをコンピューターに行なわせる技術であり、医療現場でも応用化されている。

薬剤耐性菌の抑制には、抗菌薬の適正使用と、手指衛生遵守が不可欠である。インフルエンザを含む新興感染症の急速な拡大阻止も手指衛生遵守が基本である。一方、医療機関での電波利用の規制が緩和され、IoT 技術の低価格化も進み、新たな AI 技術も開発された。

私たちは IoT を活用し、手指衛生遵守の可視化に取り組んできた。本院 ICU の麻酔科・心臓外科・循環器内科医師、看護師を対象に、ICU への入退室時と患者エリアへの進入退出時の手指衛生について IoT を使用して観察した。物の位置の測位のため、看護師個人手指消毒剤、配置手指消毒剤、手指消毒剤ポンプ、流水石鹸ポンプに IoT タグを装着した。職員と物の位置の測位データと消毒ポンプの操作データを重ね、医療行動の識別と手指衛生の実施状況を可視化した。操作データは、情報の特徴点から AI により業務を推測した。

ICU 入室時・患者エリア進入時の手指衛生遵守率の3か月間平均値は、看護師でそれぞれ 94.5% と 21.3%、麻酔科医師は 64.3% と 12.5%、心臓外科医師は 28.0% と 13.5%、循環器内科医師は 48.7% と 15.7% であった。

IoT による継時的観察は、24 時間連続的に測位できた。動線データ、位置情報の解析により、WHO の提唱する 5 段階手指衛生を判断できる可能性も示唆された。間接・直接観察法では困難であった感染リスクが定量化できた。これらの手指衛生評価を定期的にフィードバックすることで、遵守率を高く保持できる可能性がある。

10. 分子疫学解析からみた肺炎球菌ワクチン導入効果と今後の課題

生方 公子

慶應義塾大学医学部感染症学

小児への肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7, PCV13) の導入から既に 9 年が経過した。導入に伴い、小児では IPD (侵襲性肺炎球菌感染症) は確実に減少し、それらの疾患から分離される肺炎球菌の莢膜型も著しく変貌している。また、成人の IPD への明らかな間接効果も認められている。一方、2014 年には 65 歳以上の成人に対して多糖体ワクチン (PPSV23) が定期接種化され今日に至っている。PCVs では T 細胞依存性の抗体が獲得されるが、後者は T 細胞非依存性の獲得抗体となる。肺炎球菌の本質は、自己融解酵素産生菌で、漏出した DNA は他の肺炎球菌へ取り込まれ遺伝子組み換えを生じやすい特徴を有する。この事実は現在のワクチンが対象とする莢膜型が 97 種と多いこととも関連している。しかし、菌の表層全体を覆う病原

因子としての莢膜を対象としたワクチン以外には、具体的には実用化されていない。臨床検体由来肺炎球菌の莢膜型は常時 30~35 種類であり、いずれのワクチンでもすべての莢膜型株をカバーするものではない。このため、ワクチンの導入によってそれ以前に優位であった莢膜型株がワクチンでカバーされない莢膜型株へと変化する現象が生じているのも事実である。ワクチン導入前の 2010 年度からワクチン導入後の 2016 年度までの 7 年間にわたって IPD 由来株の全国サーベイランスを行ってきたが、それらを小児と成人とに分け、それぞれの i) 莢膜型の変遷、ii) 遺伝子解析による耐性菌の推移、iii) bioassay による薬剤感受性、iv) MLST 解析、v) IPD の変遷について、その経年的特徴を述べる。これらの成績に基づき、さらになぜ多くの莢膜型株をカバーする PCV が必要であるのか、さらには正確なワクチン効果をみるためには精度の高い全国規模の継続的肺炎球菌サーベイランスが必須であることを示したい。

11. 肺炎の重症化と実際の診療～インフルエンザと関連した対応～

関 雅文

東北医科薬科大学医学部感染症学

高齢者肺炎への対応は、超高齢社会を迎えたわが国において重要であり、特にインフルエンザによる 2 次性肺炎の重症化が広く知られてきたため、肺炎の代表的な原因菌：肺炎球菌との相乗的重症化機序が解析されるようになっていく。肺炎がインフルエンザとの組み合わせで重症化する場合、インフルエンザ感染初期の炎症性サイトカインや自然免疫の誘導がウイルスを排除する一方、プロテアーゼなどの活性化から、個体側の血管透過性を過剰に亢進させて肺水腫を惹起する他、好中球の過剰な活性亢進が細胞障害性に働き、全体として多臓器不全が急激に進行し、その後の肺炎球菌感染などを増長させる可能性が示唆されている。治療に関しては、新規抗インフルエンザ薬も登場し、エビデンスの蓄積から治療戦略のさらなる変化が予想されている。一方、抗菌薬の他、2009 年のいわゆる新型インフルエンザと呼ばれたパンデミック以降、肺炎球菌の 2 次感染による致死的な重症肺炎・肺障害患者に対する対応を含めた、具体的な治療のコンセンサスが世界的に求められるようになり、基礎的研究とともに、ステロイドや ECMO (extra-corporeal membrane oxygenation) を利用した補助療法の成績も含め、さまざまな臨床データの蓄積も進んでいる。今回は、インフルエンザ・肺炎球菌性肺炎の重症化に関する病態・機序、治療を最近のエビデンスも含めて改めて検証するとともに、近年のわが国での重症肺炎の診療状況、そして特に、まだまだ進展の余地の大きい肺炎球菌ワクチンやインフルエンザワクチンを中心とした予防戦略の現状や期待などを、実際に重症インフルエンザや肺炎球菌感染症の治療・制御に携わっている立場から総括して

みたい。

12. 泌尿器科領域での感染症診療の最前線 —JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019 の改訂 部分の解説も加えて—

清田 浩

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター泌尿器科

JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019 が刊行される。本年 9 月頃になるため、この抄録を書いている後になり、本セミナーのときには既に刊行されているはずである。本セミナーでは泌尿器科領域感染症である尿路・性器感染症と性感染症について主な変更点とその背景となったエビデンスについて概説する。

このガイドの改訂となるエビデンスは三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスをはじめとする各種小規模サーベイランスの結果が改訂点の根拠となっている。尿路感染症では、その原因菌として ESBL 産生菌（とくに大腸菌）の蔓延が問題となっており、この対策としては治療前の尿培養・薬剤感受性検査の重要性が強調されている。Empiric therapy としての薬剤選択には大きな変更点はないが、Empiric therapy 無効時には治療前の尿培養・薬剤感受性検査結果に基づく Definitive therapy が重要であり、薬剤耐性菌が原因菌となっていることが判明したのちの薬剤選択について解説する。性感染症では淋菌の薬剤耐性が既に欧米で問題になっており、わが国での蔓延が危惧されているが、第一選択薬については、推奨用法・用量に関する欧米と、わが国との違い、およびわが国での臨床成績などから、ここでの変更はおこなわれていない。一方、男性の尿道炎の原因菌として注目されているのがマイコプラズマ・ジェニタリウムであるが、従来有効であった薬剤の耐性が顕著となり、同定法の保険適用がないことも相まって、対策が遅れている。この点についても詳しくご紹介する予定である。

13. HIV 感染症治療における現状の課題と最新情報アップデート

南 留美

九州医療センター免疫感染症内科

HIV 感染症の治療は抗 HIV 薬の多剤併用療法 (Antiretroviral therapy : ART) により、HIV 感染症患者の予後は改善し、早期診断・早期治療を行うことで、非感染者と同等の生命予後が期待できるようになっている。そのため、HIV 感染症治療の長期化と HIV 感染者の高齢化が進んでおり、HIV 感染症以外の生活習慣病や精神疾患、骨疾患、腎疾患など、様々な合併症の管理が課題となっている。

一方で、近年の ART は高い抗ウイルス効果を示し、国内では、99% 以上の HIV 感染者でウイルス抑制が達成できているとの報告がある。さらに長期服用を可能とする抗

ウイルス効果、安全性、服薬簡便性を兼ね備えた新薬の開発が進み、年々新薬が承認されている現状にある。

2019 年 4 月には、HIV インテグラーゼ阻害剤のビクテグラビルおよびエムトリシタピン、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩の 3 成分を配合したシングルタブレットレジメンであるビクトルビ配合錠が発売された。

本セミナーでは、HIV 感染症治療における現状の課題について最新情報とともに検討し、それらの課題に対して新薬の果たす役割や新薬に対する期待について検討する。

14. 周術期口腔機能管理の意義

太田 耕司¹、大毛 宏喜²

¹広島大学大学院医系科学研究科口腔健康科学講座公衆口腔保健学研究室

²広島大学病院感染症科

食道手術など侵襲の高い術式においては周術期口腔機能管理の有効性を証明することが可能な一方で、術後 1 週間以内に退院可能な術式で、その有効性を統計学的に証明するのは容易でない。しかし当院では有効性が期待できるのであれば、積極的に多くの術式に行っていくという考えで口腔機能管理を実施している。当院における口腔機能管理の実際と課題について述べる。口腔内のコンディションは症例によって異なるため、術前の限られた期間内に何を行うかは定まっていない。どの手技が最も効果的に菌数を減少させるのか、どの菌種を対象とするのかを明らかにする必要がある。現在当院では独自のアセスメントシートを作成し、口腔内の感染源のリスク評価や口腔内細菌数の変化を測定することで、根拠ある口腔機能管理を行っている。また周術期口腔機能管理で得られる術後の有効性は短期的な効果であるのに対し、当院では長期的な視点での有効性に期待している。すなわち周術期をチェックポイントとする考えである。手術をきっかけに全ての患者に口腔機能管理を行う。そして退院後の最寄りの歯科医院にケアを引き継ぐことで、長期的な視点で患者の疾病予防や生活の質向上につなげる。そのためには口腔内環境の重要性に関する患者教育が重要であるし、口腔ケアによって何が期待できるかを提示することが求められている。今回のランチョンセミナーでは当院で行っている周術期口腔機能管理の実際、それらの活動を通して得られた新知見、今後の課題や方向性について述べたい。

イブニングセミナー

1. 呼吸器感染症治療における PK/PD 理論と病巣への抗菌薬移行の重要性

古家 英寿

大阪治験病院

抗菌薬には様々な系統のものがあるが、近年の PK/PD 解析の進展によりその臨床効果は血漿中薬物濃度に基づく

Time above MIC, AUC/MIC, Cmax/MIC のいずれかで精度よく予測できることが明らかになってきており、肺炎などを対象にした PK/PD 解析による臨床効果予測でも一定の成果が得られてきた。

たしかに血漿中薬物濃度に基づく解析では、敗血症などの全身性の血液感染症などの予測はよくあてはまると考えられるが、血液以外の感染症である場合には、標的部位に抗菌薬がどのくらい到達するかも考慮する必要があり、血中 PK 曲線による予測だけでは十分と言えないと考える。特に呼吸器感染症の場合、抗菌薬の肺組織移行性が抗菌薬効果の重要な予測因子であることには議論の余地はない。

本セミナーでは、抗菌薬の肺移行性試験方法、代表的な抗菌薬の肺移行性を概説し、呼吸器感染症の主要病原菌に対する抗菌力がよく知られている抗菌薬を例にあげて、肺組織移行性と抗菌力からの効果の推定を例示する。そして以上から、組織移行性と抗菌力による臨床効果予測による AMR 対策の可能性を提起したい。

2. 発熱性好中球減少症時の深在性真菌症診療における Pitfall

中中 敬二^{1,2}

¹国立がん研究センター東病院

²国立がん研究センター中央病院

“発熱性好中球減少症 (FN) が遷延する場合に抗真菌薬の追加を検討する (経験的治療)” というマネジメントはよく知られる。しかし、正しい理解には多少注意が必要である。まず“FN が遷延する”という点に関し、発熱が持続していても、速やかに好中球数が回復した症例は原則として含まれない。好中球が減少してから数日して発熱し、さらに 4, 5 日好中球が減少したまま発熱が続くことを想定すると、好中球減少が少なくとも 1 週間以上持続するような患者を念頭に置いたマネジメントと理解できる。このような状況は急性白血病や骨髄異形成症候群の寛解導入療法や造血幹細胞移植治療の際に想定されるが、このような症例ではフルコナゾール等の予防投与が推奨されており、懸念されるのは侵襲性アスペルギルス症など糸状菌が中心となる。つまり、R-CHOP 療法のような好中球減少が短期間しか見込まれず抗真菌薬予防もされていない症例はたとえ血液腫瘍患者であっても通常は経験的治療の対象として想定されない。2010 年の米国感染症学会の FN ガイドラインや最近の欧米の侵襲性アスペルギルス症ガイドラインにも、経験的治療は上記のような高度の好中球減少患者に対する治療戦略であることが明記されている。すでにポリコナゾールなど抗アスペルギルス作用を有する抗真菌薬の予防薬が投与されている場合は特に接合菌への注意が必要となるが、接合菌ではアスペルギルスガラクトマンナン抗原はあてにならず、胸部・副鼻腔 CT 検査だけでは早期検出できないような皮膚病変で発症する場合もあり、より慎重な経過観察が要求される。また、予防投与でカンジダ

がカバーされていた場合でも高度の消化管粘膜炎がある場合など Breakthrough することが知られている。遷延する FN でも機械的に抗真菌薬を選択するのではなく、感染症診療の原則に基づき、疑われる原因真菌を念頭にいった選択が重要となる。当日はこれらの流れにつき解説する。

3. 肺真菌症診療における抗真菌薬の適正使用について考える

高園 貴弘^{1,2}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野

²長崎大学病院呼吸器内科

2016 年に薬剤耐性対策アクションプランが発表されて以降、一般細菌感染症においては、薬剤耐性菌サーベイランスや、抗菌薬適正使用支援など様々な対策が施され、日常診療に浸透しつつある。その一方で、呼吸器の真菌感染症に関しては課題が多い。その理由としては、第一に、全身状態不良な症例が多いため局所検体が得られにくく、そして培養感度も低いため確定診断が容易ではないこと、第二に、薬剤感受性試験を実施可能な施設に限られる点にある。特に肺アスペルギルス症においては、主な原因菌種である *Aspergillus fumigatus* に関しては、アゾール耐性率がヨーロッパを中心に上昇傾向を示しており、我が国でも今後増加のおそれがある。また、従来、*A. fumigatus* をはじめとした代表的なアスペルギルス属菌種と同定されてきた菌の中に、実は薬剤感受性の傾向が異なる別の類似した菌種 (関連種) が含まれていたことが、遺伝子的検査の進歩により明らかになってきた。また、ムーコル属菌種では、アゾールに自然耐性を示すことから、アゾール系抗真菌薬投与中にブレイクスルー感染として発症することがある。これらのアゾール耐性菌においては、可能な限りの原因真菌の同定を行い、薬剤感受性試験の結果に基づいて、リボソーマルアムホテリシン B を中心とした抗真菌薬を選択し標的治療を行っていくことが望ましい。本セミナーでは、現状で何ができるか、今後、何をを行っていくべきかについて考えたい。

4. インフルエンザ診療の現状と今後の展開ー日本臨床内科医会インフルエンザ研究 20 年目を迎えてー

河合 直樹

河合内科医院/日本臨床内科医会インフルエンザ研究班班長

日本臨床内科医会では 2000~01 年以降、迅速診断キットや抗インフルエンザ薬 (抗イ薬) の進歩と期を一にして、毎年インターネットを用いたインフルエンザ調査研究を実施し、2019~20 年シーズンで 20 年目を迎える。この間、毎年の流行状況、ワクチンおよび抗イ薬の有効性などを検証した。

流行に関しては 2009 年の H1N1pdm09 型ウイルスの登

場を挟んでN1N1ソ連型のオセルタミビル耐性化と消滅があり、近年もめまぐるしく流行型・亜型が変化している。

ワクチン研究は前向き試験で当初から迅速診断キットを使用した。2001～02年～18～19年シーズンの18シーズン、全年齢(Mantel-Haenszel検定)では9/18シーズン(50%)、年代別では15/18シーズン(83.3%)で有効性を把握した。特に多くの国民が抗体を有しない2009年の新型H1N1 pdm出現時にはワクチンが極めて有効であった。

抗イ薬は、2001年に使用が始まったオセルタミビルで2003～04、2004～05年の流行時にA型よりB型の有効性がやや低く(CID)、2005～06年シーズンはA香港型の大部分がアマンタジンに耐性化し同薬の有効性が著しく低下したことを報告した(JIC)。

2008～09年、AH1N1ソ連型のオセルタミビル耐性化(H275Y変異)では、感受性低下により特に小児で同薬の有効性が低下した(CID, JI, 厚労省研究班報告書等)。

2010年市販のパラミビル、ラニナミビルを加えたノイラミニダーゼ(NA)阻害薬4剤の有効性、耐性などの毎年の比較調査では、NA阻害薬間での有効性の差は比較的少ないものの、各薬剤投与後の解熱時間は亜型、年齢等によって若干差がみられた(第14版インフルエンザ診療マニュアル等)。新規機序のパロキサビルは解熱時間やウイルス残存率等の有効性は高いが、一方でPAのI38位のウイルス変異が報告されている(パロキサビル添付文書)。

今回ラニナミビルのネブライザ剤の登場により、従来ほぼオセルタミビルDS一色であった小児の診療に変革も予想される。今回これらの新しい状況も踏まえ、今後のインフルエンザ診療の展開も考えたい。

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. アムホテリシンBリボソーム製剤の早期投与が患者の予後に与える影響の検討～医療情報データベース研究～

田代 将人^{1,2}, 高園 貴弘^{1,3}, 宮崎 泰可^{1,3}, 馬場 健次⁴, 若村 友太郎⁴, 泉川 公一^{1,2}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

²長崎大学病院感染制御教育センター

³長崎大学病院呼吸器内科

⁴大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部

【目的】深在性真菌症の関与が否定できない超重症例に対して、病原真菌を広域にカバーするアムホテリシンBリボソーム製剤(L-AMB)をエンピリックに投与することがある。しかし、その投与開始タイミングに関する知見は乏しい。そこで、我々はL-AMBの開始タイミングが患者の予後に与える影響を検討した。

【方法】メディカルデータビジョン株式会社から提供された全国多施設の診療データベース(DPCデータ、医科

レセプトデータ、臨床検査値データ)を用いた。抗真菌薬/抗真菌薬の投与にカテコラミンが併用されている症例を敗血症性ショックすなわち超重症例と定義し、カテコラミン投与期間中にL-AMBが投与された症例を解析対象とした。カテコラミンの投与開始日を起点とし、L-AMBを同日に開始した群(同日開始群)、7日以内にL-AMBを開始した群(7日以内開始群)および8日以降にL-AMBを開始した(8日以上開始群)3群に分け、退院時死亡およびカテコラミン離脱率をアウトカムとして解析した。

【結果】解析対象は60症例であった。アスペルギルス症が15例(25%)を占めたが、ほとんどは深在性真菌症の特定に至っておらず、エンピリック投与が多数を占めた。同日開始群(25例)、7日以内開始群(21例)および8日以上開始群(14例)の退院時死亡は各11例(44%)、16例(78%)、12例(86%)と投与が早くなるほど死亡率が低下しており、カテコラミン離脱率は18例(72%)、9例(43%)、3例(21%)と早期に投与するほど高くなっていた。

【結語】ショックを呈する超重症例に対するエンピリックなL-AMBの投与は、より早期であるほど患者予後を改善する可能性が示唆された。さらに症例の背景を含め統計学的手法を加えて詳細な解析を進めていく予定である。

会員外研究協力者：小畑 陽子、西野 友哉(長崎大学病院腎臓内科)

2. AST専従薬剤師による抗緑膿菌薬開始前の血液培養実施推進を通じた抗真菌薬適正使用支援への介入効果

宇田 篤史^{1,2}, 楠木 まり², 北川 孝一³, 大澤 佳代⁴, 重村 克巳⁵, 宮良 高維²

¹神戸大学医学部附属病院薬剤部

²神戸大学医学部附属病院感染制御部

³神戸大学大学院イノベーション研究科

⁴神戸常盤大学保健科学部医療検査学科

⁵神戸大学大学院医学研究科腎泌尿器科学分野

【目的】感染症治療では、その起因菌を同定し適切な抗真菌薬を選択することが重要であり、敗血症を想定して使用される抗緑膿菌薬の開始前には、血液培養検査を実施することが望ましい。当院では、AST専従薬剤師により抗緑膿菌薬開始前の血液培養実施を推進した抗真菌薬適正使用支援活動を開始しており、本検討ではその効果を評価した。

【方法】調査期間は、AST専従薬剤師による介入開始前後(介入前：2017年5～12月、介入後：2018年5～12月)とした。介入対象は、抗緑膿菌薬使用患者とし、予防目的や感染症内科併診症例は除外した。ASPを評価するプロセス指標は、血液培養提出率、血液培養陽性例のde-escalation実施率、抗緑膿菌薬の投与日数(中央値)、抗緑膿菌薬使用日数(DOTs)とした。アウトカム指標は、緑膿菌血症による30日死亡、全抗真菌薬費用、抗緑膿

菌薬投与患者の *C. difficile* 感染症発生率とした。連続変数の比較は Mann-Whitney U 検定, カテゴリー変数の比較は χ^2 検定を用いた。統計的有意水準は 5% 未満とした。

【結果】調査期間の対象症例数は, 1,494 例 (介入前: 814 例, 介入後: 680 例) であった。介入前後の調査結果は以下の通りであった (数字は介入前, 介入後の順)。プロセス指標: 血液培養提出率 (72.5%, 81.4%, $p < 0.001$), de-escalation 実施率 (30.9%, 53.3%, $p = 0.008$), 投与日数 (7.0 日, 6.0 日, $p = 0.007$), DOTs (54.8, 45.4, $p = 0.008$), アウトカム指標: 30 日死亡 (25%, 13.3%, $p = 0.411$), 全抗菌薬剤費用 (9,275 万円, 8,637 万円), *C. difficile* 感染症発生率 (HR: 0.31, 95%CI: 0.10~0.93, $p = 0.028$)。

【考察】抗緑膿菌薬開始前の血液培養実施推進により, 培養結果に基づいた適切な抗菌薬変更が行われた。AST 専従薬剤師による介入は, 臨床アウトカムを悪化させることなく, 抗緑膿菌薬使用量の減少や全抗菌薬剤費用の削減, *C. difficile* 感染症発生率の低下につながる可能性が示唆された。

3. 初回トラフ値 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上を達成するためのバンコマイシンの新たな投与設計の検討

植田 貴史¹, 竹末 芳生¹, 中嶋 一彦¹, 一木 薫¹, 石川 かおり¹, 高井 喜子¹, 山田 久美子¹, 和田 恭直¹, 土田 敏恵¹, 高橋 佳子², 石原 美佳²

¹兵庫医科大学病院感染制御部

²兵庫医科大学病院薬剤部

【目的】抗菌薬 TDM ガイドラインではバンコマイシン (VCM) の初回目標トラフ値は 10~15 $\mu\text{g/mL}$, 重症感染では 15~20 $\mu\text{g/mL}$ が推奨されている。しかし, 腎機能良好例 (GFR > 90 mL/min/1.73 m²) に対して, 初回 25~30 mg/kg, 以後 15 mg/kg × 2 回の投与設計では初回トラフ値 10 $\mu\text{g/mL}$ の達成が不十分であることが報告されている。今回, 新たな投与設計について検討した。

【方法】2017 年 6 月~2019 年 5 月に感染制御部が VCM の初期投与設計から介入した症例を対象とした。2017 年 6 月~2018 年 5 月は腎機能良好例を対象として, 初回 25~30 mg/kg, 以後は 15 mg/kg × 2 回 (ガイドライン群), 2018 年 6 月~2019 年 5 月は腎機能良好例には初回 30 mg/kg, 以後 20 mg/kg × 2 回 (負荷投与 A 群), 腎機能正常例 (eGFR: 70~90 mL/min/1.73 m²) には初回 25 mg/kg, 以後 15 mg/kg × 2 回 (負荷投与 B 群) の投与を実施した。初回のトラフ値は 5 回投与直前 (3 日目), 目標値は 10~20 $\mu\text{g/mL}$ とし, 初回トラフ値と有害事象について比較した。

【結果】ガイドライン群 46 例, 負荷投与 A 群 33 例, 負荷投与 B 群 25 例で, 初回負荷投与量は各々 25.8 ± 1.0 mg/kg, 29.1 ± 1.3 mg/kg, 24.3 ± 1.1 mg/kg, 維持投与量は 15.3 ± 0.5 mg/kg, 19.9 ± 0.6 mg/kg, 14.8 ± 1.3 mg/kg であった。初回トラフ値は各々 10.6 ± 3.0 $\mu\text{g/mL}$, 13.5 ± 5.1 $\mu\text{g/mL}$, 13.4 ± 3.3 $\mu\text{g/mL}$ であり, 腎機能良好例でのガイド

ライン群と負荷投与 A 群では有意な差が認められた ($p = 0.004$)。10~20 $\mu\text{g/mL}$ の達成率は各々 58.7%, 51.5%, 91.3%, ≥ 20 $\mu\text{g/mL}$ は各々 0.0%, 12.1%, 4.2% であった。初回 TDM 時での腎機能障害は各々 0.0%, 0.0%, 4.0%, 肝機能障害は各々 0.0%, 0.0%, 0.0% で有意な差はなかった。

【結論】腎機能良好例に対して維持投与量を増量することで, ≥ 20 $\mu\text{g/mL}$ の症例も認められたため, これ以上の高用量投与は難しいと考えられた。また, 腎機能正常例に対しては, 目標血中濃度の達成は高率であり, 新たな投与設計の有用性が示された。

4. Infection Control Team により推進された智歯抜歯時における経口抗菌薬適正使用の効果 吉田 寿人¹, 新谷 智則^{2,3}, 塚本 仁^{2,3}, 岩崎 博道³

¹福井大学学術研究院医学系部門医学領域感覚運動医学講座歯科口腔外科学分野

²福井大学医学部附属病院薬剤部

³福井大学医学部附属病院感染制御部

【目的】智歯抜歯術は歯科口腔外科領域で頻度の高い手術の一つである。一般的に智歯抜歯の際, 術後感染症を防ぐために経口抗菌薬が処方される。2016 年に厚生労働省から薬剤耐性対策アクションプランが公表され, 智歯抜歯時の抗菌薬適正使用に関する取り組みが求められている。そこで, Infection Control Team (ICT) が 2018 年 7 月に抗菌薬適正使用等を提案し, 2018 年 8 月より智歯抜歯時の経口抗菌薬適正使用を推進した。今回われわれは, ICT による提案前後の抗菌薬使用状況やその臨床的効果について検討を行った。

【方法】ICT による提案前 (2018 年 2 月~2018 年 7 月: 6 カ月間), ICT による提案後 (2018 年 8 月~2019 年 1 月: 6 カ月間) に当院歯科口腔外科で智歯抜歯術が施行され, 経口抗菌薬が処方された 269 例を対象とした。ICT による提案前後における処方した抗菌薬の種類・投与日数・薬剤費, 手術部位感染 (surgical site infection: SSI) 等について後方的に検討を行った。

【結果】ICT による提案後, 智歯抜歯時の経口第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬使用は劇的に減少した一方, 経口ペニシリン系抗菌薬や経口第 1 世代セファロスポリン系抗菌薬使用は増加した。智歯抜歯後の SSI 発生率は ICT による提案後の智歯抜歯において有意に減少した。また, 経口第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬使用時と比較し, SSI 発生率は経口ペニシリン系抗菌薬使用時に有意に低かった。さらに, ICT による提案前と比較し, ICT による提案後では経口抗菌薬の薬剤費は有意に減少した。

【結論】ICT による提案は智歯抜歯時における抗菌薬適正使用を推進し, SSI 発生率の改善や薬剤費減少による経済効果を促進することが示唆された。今後も ICT と協力し, 抗菌薬適正使用に関する啓発活動を行っていく必要が

あると考えられた。

非学会員共同研究者：吉村 仁志

5. ヒト-ヒト感染が疑われる肺 *Mycobacterium abscessus* complex 症の小児症例

稲垣 孝行¹，高橋 弘泰²，山田 清文¹，八木 哲也³

¹名古屋大学医学部附属病院薬剤部

²海南病院薬剤部

³名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

【目的】非結核性抗酸菌は、環境常在菌であり、ヒトからヒトへの感染は無視しようと考えられている。しかし、2016年 Science に嚢胞性線維症患者間で *Mycobacterium abscessus* complex におけるヒトからヒトへの感染事例が報告され、英国胸部学会ガイドライン 2017 にも既に掲載されている。今回、名古屋大学医学部附属病院において約 1 カ月間で同一小児科病棟に入院した免疫不全患者 2 名（以下、患者 A、患者 B）が肺 *Mycobacterium abscessus* complex 症を発症した。そこで、次世代シーケンサーを用いて分子疫学的解析を実施した。

【方法】患者 A、患者 B および入院中に使用していた風呂場から採取（以下、環境株）された菌株を用いた。各菌株より抽出された DNA を断片化し、DNA ライブラリーを作製した後、MiSeq にてシーケンス解析を実施した。得られた配列から *in silico* で *de novo* アセンブルし、コンティグを作成した。*Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* のゲノム基準株である FLAC047 を参照配列として MUMmer3.23 を用いてマッピングした後、ArcWithColor を用いて描写した。

【結果】患者 A 株、患者 B 株、環境株において、それぞれ 243 本、238 本、217 本のコンティグが相同性を示し、マッピングされた。また、患者 A 株と患者 B 株は、遺伝子相同性がほぼ一致しており、環境株とは明らかに異なるマッピング結果であった。

【考察】肺 *Mycobacterium abscessus* complex 症は、嚢胞性線維症患者間以外に、免疫不全の小児患者間でもヒトからヒトへの感染の可能性が示唆される。また、患者菌株間で遺伝子相同性が完全には一致せず、若干異なる原因として、経時的な自然突然変異が出現した可能性が挙げられる。

【非学会共同研究者】名古屋大学医学部附属病院小児科（高橋 義行，村松 秀城），中央感染制御部（手塚 直行），看護部（安立 なぎさ，豊留 有香），医療技術部臨床検査部門微生物検査室（長田 ゆかり）

6. 日常診療下におけるダブトマイシンの PK-PD パラメータへの達成率

山科 卓也，入江 健司，西尾 公志，山下 克也，

平木 洋一

別府医療センター薬剤部

【目的】2017 年 1 月から 2018 年 12 月までの間、MRSA

感染症治療のために富山大学附属病院に入院し、DAP による治療を受けた 39 症例を対象に、日常診療下におけるダブトマイシン（DAP）の PK-PD パラメータである $AUC_{0-24}/MIC \geq 666$ への達成率について検討を行った。

【方法】DAP の血中濃度は HPCL 法で測定した。DAP のクリアランス (CL_{DAP}) は Dvorchik らが報告した母集団平均パラメータを用い Bayesian 法により推定した (AAC 2004 48 (8) : 2799-2807)。投与量と CL_{DAP} より AUC_{0-24} の推定を行った。また、三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスで報告された MRSA の MIC90 である $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ を MIC として採用し、 AUC_{0-24}/MIC の値を得た。

【結果】標準投与量 (4~6 mg/kg/day) および高用量 (>6 mg/kg/day) を受けた患者で、 $AUC_{0-24}/MIC \geq 666$ の達成率を検討した結果、 AUC_{0-24}/MIC より低い患者数は、標準用量群で 11 人 (64.7%)、高用量群で 18 人 (81.8%) で、達成した患者数は、標準用量群で 6 人 (35.3%)、高用量群で 4 人 (18.2%) であり、標準群と高用量群の間に有意差は認められなかった。また、ROC 分析の結果、 $CL_{DAP} = 0.450 \text{ L/hr}$ が $AUC_{0-24}/MIC \geq 666$ への達成の分岐点であると推定した。

【考察】 CL_{DAP} の変化は個々の疾患の状態によって急速に変化するので、目標 AUC_{0-24}/MIC に達するのを妨げる要因は完全に除去することはできない。標準投与量もしくは高投与量であっても、目標 AUC_{0-24}/MIC が達成できない可能性があるとし唆した。

【結論】DAP の TDM は推奨されていないため、用量にかかわらず、DAP で治療される患者の感染症治療の失敗を未然に防止するためにも、臨床効果をより綿密にモニタリングする必要がある。

7. バンコマイシンとタゾバクタム/ピペラシリン併用による急性腎障害のリスク因子における予測モデル式の作成

真砂 聖，藏本 裕信，前田 翠

社会医療法人神鋼記念会神鋼記念病院診療技術部薬剤室

【目的】バンコマイシン (VCM) とタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) の併用は重症感染症でのエンピリックセラピーとしてしばしば使用される。これは、VCM と他の広域抗菌薬との併用に比べ、有意に急性腎障害 (AKI) の発現頻度が上昇することが分かっている。今回、我々は AKI 発現の要因を明らかにする目的で後方視的に調査し、さらに予測モデル式の作成を行った。

【方法】2015 年 3 月から 2018 年 8 月までの期間に、神鋼記念病院 (当院) で VCM と TAZ/PIPC を 24 時間以内に併用を開始し、48 時間以上使用した当院入院患者を対象とした。なお、腎代替療法を行った患者は除外した。AKI の判定には KDIGO 基準を用いた。AKI 発症に関連する要因の検討は、患者背景、投与量、AKI のリスクがある薬剤の使用の有無を選択した。それらを単変量解析し、有意

差があった要因を用いてROC解析を実施し予測モデル式を作成した。

【結果】対象患者は64名(男性42名,女性22名),平均年齢は75.3歳であった。AKI発症率は21.9%であった。単変量解析の結果, BMI, TAZ/PIPC Daily dosage/Ccr, NSAIDsの使用の有無の計3項目で有意差が認められた。これらの要因を用いてROC解析を実施すると, 感度50%, 特異度94%, AUC 0.76, カットオフ値0.514となった。算出されたパラメータ推定値を用いて予測モデル式 $P=1/(1+EXP(2.717-0.098\times BMI+0.004\times TAZ/PIPC\ Daily\ dosage/Ccr-1.849\times NSAIDs))$ を作成した。

【結語】VCMとTAZ/PIPCの併用によるAKIは, 既報と同程度の21.9%で起こることが判明した。今回, 得られた予測モデル式では, 感度は低いが, 特異度が高いためトータルスコアがカットオフ値0.514以上であればAKIを起こす可能性が高いと予測できる。得られた予測モデル式を, 臨床で利用できるように早見表として作成したので当日報告したい。

日本化学療法学会西日本支部 活性化委員会 推薦演題: 臨床

1. 本邦で分離されたカルバペネマーゼ産生肺炎桿菌が保有する病原遺伝子の解析

水野 友貴¹, 中野 竜一¹, 小川 美保², 中野 章代¹, 鈴木 由希¹, 斎藤 恭一¹, 矢野 寿一¹

¹奈良県立医科大学微生物感染症学講座

²株式会社ビー・エム・エル総合研究所細菌検査部

【目的】肺炎桿菌は, 呼吸器や尿路に感染症を引き起こすが, 一部のクローンは高病原性を示すことが知られている。中国などにおいて, カルバペネム耐性高病原性肺炎桿菌の存在が明らかとなり, 問題となっている。本研究では, 本邦で分離されたカルバペネマーゼ産生肺炎桿菌について病原性を含めた細菌学的, 遺伝学的特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法】全国の医療機関37施設より分離されたカルバペネマーゼ産生肺炎桿菌104株を対象とした。カルバペネマーゼとCTX-M型β-ラクタマーゼについてPCRとDNAシーケンシングにより型別した。薬剤感受性(MIC)はCLSI法に基づき測定した。プラスミドの特性について, 接合伝達実験と不和合性の型別を行った。ST型, 血清型, 病原遺伝子(*rmpA*, *rmpA2*, *iroN*, *iutA*)については特異的プライマーを用いたPCRにより決定した。

【結果】耐性遺伝子は, IMP-1が21株, IMP-6が83株であった。IMP-1産生株はいずれもCTX-M型遺伝子を保有していなかったが, IMP-6産生株はその多くがCTX-M-2も保有していた(69株)。IMPとMEPMの耐性率はそれぞれ3.8%と25%であった。接合伝達実験ではIMP-1は9株が平均 8.3×10^{-5} の頻度で伝達され, IMP-6は76株

が平均 3.4×10^{-4} の頻度で伝達された。不和合性の型別では, IMP-1産生株の12株が, IMP-6産生株の80株がIncNを保有していた。ST型については28株がCG258, ST23, 65, 86に型別され, 血清型についてはK1が4株, K2が21株であった。病原遺伝子については, 1つ以上の病原遺伝子が35株で検出された。

【結論】今回我々が解析したカルバペネマーゼ産生肺炎桿菌は全てIMP型を保有していた。特にIMP-6はほとんどが高頻度で伝達可能であり, 多様なST型が検出されたことからプラスミドによる拡散が示唆された。また, 病原遺伝子を保有する株も検出され, カルバペネム耐性高病原性肺炎桿菌の出現も示唆された。

非学会員共同研究者: 安藤 冨佳

2. カルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* 肺炎マウスモデルの確立と, 抗菌薬併用療法の有効性評価

太田 賢治^{1,2}, 賀来 敬仁^{1,2}, 森永 芳智^{1,2}, 柳原 克紀^{1,2}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

²長崎大学病院検査部

【背景】カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌感染症に対してカルバペネムとアミノグリコシドの抗菌薬併用療法の有効性が示唆されているが, *in vivo*での評価は十分でない。

【目的】カルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* (CP-Kp)肺炎マウスモデルを作成し, 同モデルでメロペネム(MEPM)とアミカシン(AMK)の併用療法の有効性を評価する。

【方法】長崎大学病院で検出されたCP-Kpを用い, 肺炎マウスモデルを作成する。治療実験では, control(無治療)群, MEPM群(100 mg/kg, 6時間毎), AMK群(100 mg/kg, 12時間毎), MEPM・AMK併用群を設定し, 感染6時間後から治療を開始し感染42時間後の肺内生菌数, 気管支肺胞洗浄液(BALF)中好中球数, 肺病理像を評価する。

【結果】Liquid-agar法を用いてCP-KpをBALB/cマウス(6週齢, ♂)に経気管投与し, 肺炎マウスモデルを確立した。治療実験では, 評価時点での菌量 [\log_{10} (CFU/mL), mean \pm SEM, n=3]はcontrol群 10.19 ± 0.11 , MEPM群 6.38 ± 0.17 , AMK群 6.17 ± 0.16 , 併用群 2.00 ± 0.00 であり, 併用群は単剤群と比較し有意に菌量が減少した(vs. MEPM $p<0.0001$, vs. AMK $p<0.0001$)。また, BALF中好中球数 [\log_{10} (cell/mL), mean \pm SEM, n=4]はcontrol群 5.94 ± 0.01 , MEPM群 5.36 ± 0.08 , AMK群 5.33 ± 0.04 , 併用群 4.99 ± 0.09 であり, 併用群は単剤群と比較し有意に好中球数が低下した(vs. MEPM $p<0.01$, vs. AMK $p<0.05$)。肺病理像は併用群で炎症細胞の浸潤, 肺胞構造の破壊, 肺胞内出血の所見が軽微であった。

【結論】CP-Kp肺炎マウスモデルにおいてMEPMとAMKの併用療法の有効性が示された。

3. インドネシアにおける尿路感染症由来 Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) 産生 *Klebsiella pneumoniae* の遺伝子解析

山崎 さや¹, 重村 克巳^{1,2,3}, 石井 彩¹, 北川 孝一¹, 大澤 佳代^{1,3}, 宮良 高維³, 藤澤 正人²

¹神戸大学大学院保健学研究科

²神戸大学泌尿器科

³神戸大学医学部附属病院感染制御部

【背景】*Klebsiella pneumoniae* はインドネシアにおいて主要な尿路感染症の原因菌であり、ESBL産生株の検出率が日本よりも高いことが報告されているが、ESBL遺伝子の解析についてはいまだ十分な検討がなされているとは言い難い。また薬剤耐性遺伝子は染色体や plasmid により伝播するが、plasmid についての調査はあまり行われていないのが現状である。本研究ではインドネシアにおける尿路感染症由来 ESBL 産生 *K. pneumoniae* について薬剤耐性試験と plasmid replicon typing を含む遺伝子解析を行った。

【対象と方法】インドネシアのストモ病院で分離された尿路感染症由来 ESBL 産生 *K. pneumoniae* 97 株を使用し、ESBL 確認試験と薬剤耐性試験を行った。ESBL 遺伝子型の解析は *bla*_{CTX-M-1}, *bla*_{CTX-M-2}, *bla*_{CTX-M-9}, *bla*_{CTX-M-14}, *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV} について PCR と DNA シーケンスにて行った。また plasmid replicon typing を行い、IncF (FIA, FIB, FIC, F, FII), H, I, L/M, N, P, W, T, A/C, K, B/O, X, Y の 18 種類の plasmid の有無を PCR により確認した。

【結果】薬剤感受性試験では S/A (96.8%), CPMX (85.3%), TC (80.0%) に対して高い耐性率を示した。特に CPMX の耐性率は 2005 年 (54.2%) の結果よりも大きく上昇した。ESBL 遺伝子型は 88.4% の株で *bla*_{CTX-M-15} であり、その率は 2005 年 (55.5%) の結果よりも高率であった。また plasmid replicon typing により IncF (47.6%) が最も多く確認された。

【考察】2005 年から 2015 年の 10 年間でキノロン耐性率と *bla*_{CTX-M-15} の保有率が上昇傾向であることが確認された。インドネシアで分離された ESBL 産生菌について plasmid replicon typing を行ったのは本研究が初めてであり、中国やフランスでの報告と同様に IncF が最も多く確認された。今後は ESBL 産生株について、plasmid 媒介性の薬剤耐性遺伝子についても調査が必要であると思われる。

非学会員共同研究者：西本 健人, 山田 尚輝

学生セッション

02. インドネシアで分離されたセファロスポリン耐性尿路感染症 (UTI) 原因菌の交差耐性およびメカニズム

石井 彩¹, 重村 克巳^{1,2,3}, 山崎 さや¹, 北川 孝一¹, 大澤 佳代^{1,3}, 宮良 高維³, 藤澤 正人²

¹神戸大学大学院保健学研究科

²神戸大学泌尿器科

³神戸大学医学部附属病院感染制御部

【目的】尿路感染症 (UTI) は薬剤耐性菌のため問題とされている。以前我々はインドネシアでは UTI 由来の基質拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生株の出現率が日本よりも高いことを報告した。本研究では、インドネシアで分離されたセファロスポリン耐性の UTI 原因菌の交差耐性とそのメカニズムを調べた。

【方法】2015 年から 2016 年の間にインドネシアのストモ病院の UTI 患者から分離され、第 3 世代セファロスポリンに対して耐性を示した *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. などの菌株を使用した。CLSI 法に基づいて薬剤感受性試験を行った。カルバペネマーゼ関連遺伝子の検出、ホスホマイシン耐性関連遺伝子、および変異型キノロン耐性関連遺伝子について検討した。

【結果】第 3 世代セファロスポリン耐性 UTI 原因菌の詳細は、*E. coli* (64.0%), *P. aeruginosa* (16.0%), *K. pneumoniae* (10.0%) などであった。これらの菌株は、レボフロキサシンに 72.0%, ホスホマイシンに 76.0% の耐性率を示した。また、1.67% の菌株で *fosA3* 遺伝子の検出を示した。レボフロキサシン耐性関連遺伝子については、*gyrA* 遺伝子を 72.0%, *parC* 遺伝子を 74.0% に認めた。レボフロキサシンならびにホスホマイシン耐性と *gyrA* および *parC* の変異および *fosA3* 遺伝子検出との間には、それぞれ有意な相関関係があった ($p < 0.05$)。

【考察】インドネシアで分離されたセファロスポリン耐性の UTI 原因菌においては、レボフロキサシンとホスホマイシンへの交差耐性は有意にそれらの耐性機構 (*gyrA* および *parC* の変異および *fosA3* 遺伝子検出) と関連していた。

非学会員共同研究者：原田 瑞紀, 西本 健人, 山田 尚輝

04. 本邦で健常人および畜産農家から初めて検出された *mcr* 保有大腸菌について

中野 章代, 中野 竜一, 鈴木 由希, 水野 友貴, 矢野 寿一

奈良県立医科大学微生物感染症学講座

【目的】コリスチンはカルバペネム系薬剤耐性菌による感染症の治療用抗菌薬として重要である。しかし、2015 年に初めて中国でプラスミド性コリスチン耐性遺伝子 *mcr* が報告され、現在では家畜を中心に世界中で分離・報告さ

れている。本邦においては家畜や食用肉、患者からの検出例がある。そこで健常人および畜産農家（牛・豚）における *mcr* 遺伝子の保有状況ならびにその特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法】2013～2015年に畜産農家の便から分離された大腸菌61株と2017年に健常人ボランティアから分離した大腸菌77株を対象とした。PCRとDNAシーケンズ解析により *mcr* 遺伝子、その他の耐性遺伝子、ゲノム型別について明らかにした。また大腸菌J53を用いた接合伝達能の評価とCLSIに準拠した薬剤感受性試験を行った。

【結果】健常人由来の大腸菌1株と畜産農家由来の大腸菌2株から *mcr* 遺伝子が検出された。健常人由来株は他の耐性遺伝子は確認されなかったが、畜産農家由来株はどちらもCTX-M型β-ラクタマーゼ遺伝子を保有していた。接合伝達の結果、畜産農家由来株1株については *mcr* 遺伝子とCTX-M型β-ラクタマーゼ遺伝子が伝達された。ゲノム型別は、健常人由来株はST1193、畜産農家由来株はST10とST2929であった。

【結論】本邦で初めて健常人および畜産農家から *mcr* 遺伝子保有大腸菌を分離した。畜産農家由来株はCTX-M型β-ラクタマーゼ遺伝子も同時に保有しており、1株については接合伝達可能であった。

05. マクロライド系薬投与下における腸内と下気道のマイクロバイオーームプロファイル

武 優希, 森永 芳智, 賀来 敬仁, 小佐井 康介, 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

【目的】マクロライド系抗生薬は慢性下気道感染症の予後改善などに寄与し、免疫調節作用として、宿主側の炎症抑制作用や微生物側の病原性低下などが報告されてきた。近年、腸内細菌叢が免疫状態に関係するなど、細菌叢が様々な病態を修飾することが知られているが、本薬剤が細菌叢に与える影響は十分に分かっていない。そこで、定常状態（非感染状態）におけるマクロライド系薬による細菌叢への影響を、マウスを利用して評価した。

【方法】4週齢雌C57BL/Jマウスを3週間近似環境で飼育させた後、薬物非投与群（CTR）、免疫調節作用があるとされるクラリスロマイシン（CLA）、免疫調節作用がないとされるジョサマイシン（JM）を10 mg/kg/dayとなるよう3日間経口投与し、結腸内容物と気管支肺胞洗浄液（BAL）とを回収した。16s rRNAのV1-V2領域を標的として次世代シーケンサー（Ion torrent PGM）で網羅的に細菌遺伝子配列を解読し、腸内、下気道それぞれの細菌叢を解析した。

【結果】結腸内容物における多様性（ α -diversity）は、CTRに対しJMで有意に減少した（Shannon entropy； $p<0.01$ ）。細菌叢の特徴を群間比較（ β -diversity）したところ、CTRと比較して、有意にCLA投与群、JM投与群で細菌叢が

変化していた（Weighted UniFrac； $p<0.01$ ）。細菌叢における内訳では、JM投与群でのGammaproteobacteria綱が占める割合が増加していた。一方、BALの細菌叢解析においては、 α -diversity、 β -diversityのいずれにおいても有意な変化はなく、内訳も変わらなかった。

【結論】マクロライド系抗生薬は、腸内細菌叢の変容（dysbiosis）は起こすが、下気道細菌叢のdysbiosisは起こさなかった。本薬剤の免疫調節作用の機序として、腸内環境を介した免疫修飾の可能性について今後探索していく必要があると考えられた。

非学会員共同研究者：佐々木 大介, 宇野 直輝, 坂本 啓, 長谷川 寛雄

研修医セッション

08. 当院における腸球菌菌血症の後方視的検討 島本 樹樹¹, 伊藤 和広^{2,3}, 重見 博子⁴, 山内 高弘², 岩崎 博道³

¹福井大学医学部附属病院臨床教育研修センター

²福井大学医学部内科学（1）

³福井大学医学部附属病院感染制御部

⁴福井大学医学部附属病院呼吸器内科

【背景】腸球菌感染症は抗腫瘍薬、免疫抑制薬などの使用に伴い罹患率、死亡率が増加してきており、重要な院内感染症の一つとなっている。既報によると基礎疾患としては担癌状態や血液疾患が多く、血流感染を起こすとその死亡率は22.8%と予後不良である。

【目的】当院における近年の腸球菌菌血症の実態を解析し、死亡率や危険因子との関連を検討することを目的とする。

【方法】当院において2018年6月～2019年6月に血液培養から腸球菌が検出された患者について、基礎疾患、血液検査所見、治療薬、手術歴、医療関連デバイスの使用、入院期間、予後について後方視的に検討した。

【結果】患者は10名（男性7名、女性3名）であり、年齢中央値は79.5歳（0～90歳）で男性に多い傾向が見られた。患者背景として基礎疾患は悪性腫瘍（5例）、医療関連デバイスの使用（6例）、腹部手術歴（2例）などが多かった。血液検査所見では好中球数 $<500/\mu\text{L}$ が2例であった。感染症による死亡率は20%（*Enterococcus faecalis* 20%、*E. faecium* 20%）であり、28日死亡率も20%（*E. faecalis* 20%、*E. faecium* 20%）であった。バンコマイシン耐性菌（VRE）は見られなかった。死亡例を解析したところ、*E. faecalis* 症例で発症から治療開始まで12日経過していた例があった。

【考察】腸球菌菌血症による死亡率は22.8%であり、*E. faecium* による死亡率が高いと報告されている（*E. faecium* 30% vs *E. faecalis* 17%）。今回調査した当院における腸球菌菌血症の死亡率は20%であり、既報と同等であった。腹

部手術歴や腹腔内デバイス留置，男性が危険因子である可能性が推察された。また，治療開始が遅れた場合は致命的となる可能性が示唆された。

09. *Campylobacter fetus* による感染性腹部大動脈瘤の一例

吉武 智亮，山口 浩樹，沖中 友秀，佐伯 裕子

鹿児島生協病院総合内科

【背景】感染性大動脈瘤は稀な疾患であるが，死亡率が高く根治には外科的加療が望まれる。原因菌として *Salmonella* 属や *Staphylococcus* 属が多く，*Campylobacter fetus* (*C. fetus*) は稀である。今回 *C. fetus* による感染性腹部大動脈瘤に対して外科的切除を行わず抗菌薬加療で長期生存できた症例を経験したため報告する。

【臨床経過】89歳女性。X-4日に発熱・側腹部痛のため近医を受診した。迅速キットでインフルエンザB型陽性，尿潜血(3+)であり，尿管結石症が疑われラニナミビル吸入とカロナールを処方された。X日に腰痛が増強し体動困難となったため当院に救急搬送された。左下腹部に拍動性の腫瘍を触れ，腹部CT検査上5.39×5.65mmの腹部大動脈瘤を認めた。外科的治療適応であったが，侵襲的治療を望まない希望に添い外科的加療は行わない方針となった。敗血症としてCTRで加療を開始したところX+2日に血液培養かららせん状GNRが分離された。*C. fetus* と同定され腹部CT所見とあわせ感染性腹部大動脈瘤と診断した。入院後解熱し炎症反応も改善した。経過は安定し点滴拒否もありX+14日にLVFX内服に変更した。抗菌薬変更後炎症反応の上昇と腹部CT上大動脈瘤径が64.1×59.1mmと拡大あり，ABPCを追加投与した。ABPC追加後全身状態と炎症所見ともに改善したがX+36日に皮疹が出現したためABPCによる薬疹と判断しABPCをCTRに変更した。X+71日に腹部CTを再検したところ80.4×69.1mmと拡大していたが外科的加療は望まれず看取りを含めた在宅加療を希望されたためCTRを中止しLVFX内服にAMPCとAMPC/CVA内服を追加した。AMPCとAMPC/CVA追加後も皮疹の増強含め状態悪化がないことを確認しX+77日に退院となった。以後感染性大動脈瘤の拡大なく3年間長期生存している。

【結論】感受性のある抗菌薬を使用しながらも増悪した*C. fetus*による感染性大動脈瘤の一例を経験した。外科的切除を行えない症例に対する最適な抗菌薬治療について今後検討を要する。

一般演題

006. 仔マウスの肺炎球菌宿主間伝播における recipient 鼻腔での好中球遊走の重要性

金子 富美恵^{1,2}，河野 正充¹，杉田 玄¹，須納瀬 弘²，保富 宗城¹

¹和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

²東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科

【目的】我々は，兄弟仔マウスを用いた肺炎球菌上気道感染症における宿主間伝播モデルを確立し，保菌者の鼻腔における強い炎症誘導と鼻汁への排菌量増加が伝播を促進する重要な因子であることを報告している。本モデルを用いて，recipient側の局所免疫応答を，好中球の鼻腔への遊走に注目して検討した。

【方法】日齢4の同胞仔マウス(C57BL/6J)を半数ずつ無作為に選別，肺炎球菌(血清型4)を経鼻接種した群(感染群)と接種しない群(接触群)を共に同一ケージで8日間哺育，仔マウスの前鼻孔に付着した肺炎球菌数を連日計測した。その後，日齢12に鼻腔粘膜洗浄液を採取し，鼻腔内まで伝播した肺炎球菌を計測した。加えて，鼻腔粘膜におけるCXCケモカイン・炎症性サイトカインの発現を評価した。感染群を置かない同日齢の無処置群を対照とした。

【結果】接触群の前鼻孔での肺炎球菌の検出は一時的で，日齢12の時点では検出されず，鼻腔粘膜への肺炎球菌の伝播も確認されなかった。一方，鼻腔好中球数は，日齢12の接触群において無処置群に対して有意に高値であったが，同日のCXCL1，CXCL2，IL-6は無処置群との有意差を認めなかった。

【考察】感染群から伝播し接触群の鼻腔に到達した肺炎球菌は，日齢12の時点で十分な鼻腔粘膜への好中球遊走にて排除され，定着に至らず炎症も終息していたと考えられた。

【結語】肺炎球菌の宿主間伝播予防には，recipient側(接触群)において，早期に局所免疫応答を生じ，鼻腔へ好中球が遊走し侵入した肺炎球菌の排除に至ることが重要であると示唆された。

007. 肺炎球菌の鼻腔保菌及び宿主間伝播における受動喫煙の影響

河野 正充¹，村上 大地¹，金子 富美恵^{1,2}，杉田 玄¹，保富 宗城¹

¹和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

²東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科

【はじめに】タバコ煙暴露は生体に様々な影響を及ぼし，関連が指摘される疾患は多岐にわたる。とりわけ家庭内における小児の受動喫煙は把握が困難であり，小児感染症の危険因子として懸念されている。小児気道感染症の主要な起因菌である肺炎球菌は生後早期にヒト鼻腔に定着し，

保菌者との濃厚接触により周囲へ伝播する。我々は動物モデルを用いて肺炎球菌の鼻腔保菌および兄弟間伝播の機序について報告を行ってきたが、これらに受動喫煙が及ぼす影響は解明されていない。

【方法】1) 受動喫煙が鼻腔保菌に及ぼす影響に関する検討：C57BL/6Jの仔マウスに、日齢4~7までタバコ煙抽出液 (Cigarette smoke extract : CSE) を連日経鼻接種した後、日齢8に肺炎球菌を経鼻接種し、日齢12まで哺育した。評価項目は、鼻汁中排菌量 (日齢9~12)、鼻腔保菌量 (日齢12)、鼻腔好中球数 (日齢10) とした。2) 受動喫煙が宿主間伝播に及ぼす影響に関する検討：1) と同様に全ての仔マウスにCSEを経鼻接種した後、日齢8に半数を無作為に抽出し肺炎球菌を経鼻接種した (感染群)。感染群と肺炎球菌を経鼻接種していない仔マウス (接触群) を同一母マウスにて日齢12まで哺育させ、接触群の鼻腔洗浄液中の肺炎球菌の有無を検討した。

【結果】1) CSEの経鼻接種によって、鼻汁中排菌量、鼻腔保菌量、好中球数いずれも有意な増加を認めた。2) CSEの経鼻接種を行った同胞兄弟では、接触群への伝播が有意に促進された。

【考察】本モデルにおいて、タバコ煙暴露は鼻腔保菌量、鼻汁中排菌量とともに増加させ、病原細菌である肺炎球菌の宿主間伝播を有意に促進させた。家庭内の受動喫煙は、生体内における感染症発症の危険因子となるだけでなく、病原微生物の伝播を促進する危険因子ともなる可能性が示された。

008. 乳酸菌タブレットの直腸および膣内細菌叢に及ぼす影響に関する検討

和田 耕一郎^{1,4}, 定平 卓也^{1,4}, 石井 亜矢乃^{1,4}, 山本 満寿美¹, 三井 將雄^{2,4}, 狩山 玲子^{1,3}, 渡邊 豊彦^{1,4}, 那須 保友^{1,4}

¹岡山大学病院泌尿器科

²倉敷成人病センター泌尿器科

³岡山学院大学人間生活学部

⁴岡山泌尿器科研究支援機構 (OURG)

【背景・目的】健康意識の高まりとともに、簡便に摂取できるプロバイオティクスがより注目されている。今回、乳酸菌タブレットの服用が、女性の直腸及び膣内細菌叢に及ぼす影響について、次世代シーケンサーを用いた解析結果をもとに検討した。

【対象・方法】対象は外来通院中で尿路感染症のない閉経後の女性50例とした。*Lactobacillus brevis* 製剤であるラブレ (カゴメ) を1日1カプセル、1カ月間服用し、服用前後の直腸及び膣内スワブ検体を次世代シーケンサーで解析した。各検体の関係を相関係数で算出し、年齢、子宮摘出歴の有無、糖尿病の併存、過去1年の膀胱炎治療歴、タブレット以外の乳酸菌の摂取状況との関連について、Wilcoxon検定で検討した。

【結果】50例のうち47例で解析が可能であった。相関係数のカットオフ値を0.4とすると、服用前の直腸と膣は15例、服用後の直腸と膣は10例で相関していた。直腸における服用前後の相関は30例、膣における服用前後の相関は33例に認められた。検定では、子宮摘出群において服用前の直腸と膣の細菌叢に有意な相関を認めた。服用前後の直腸、および服用前後の膣に関しては、非摘出群で有意に相関していた。その他の患者背景に有意な因子は認めなかった。また、服用前後の直腸及び膣における特定の細菌の増減に一定の傾向は認めなかった。

【結論】今回の検討では、子宮摘出歴のある集団において、服用前の直腸と膣の細菌叢の相同性が有意に高く、タブレットの服用前後で直腸、膣ともに細菌叢が変化しやすいという可能性が示唆された。

(非会員研究協力者：光畑 律子, 岩田 健宏, 佐久間 貴文, 和田里 章悟)

009. 耐性菌定着に関与する腸内細菌叢代謝産物の評価

村田 美香¹, 森永 芳智^{1,2}, 賀来 敬仁^{1,2}, 小佐井 康介^{1,2}, 柳原 克紀^{1,2}

¹長崎大学病院検査部

²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】腸内細菌叢は、外界から侵入する病原微生物に対して抵抗性を示すが、耐性菌定着に関する機序は十分に解明されていない。我々の研究で、抗菌薬によって腸内細菌叢の質的・量的な変化を起こしたマウスでは、ESBL産生大腸菌 (ESBL-Eco) の腸管への定着しやすさに変化が見られることが分かった。そこで、耐性菌の定着促進または抑制に関する機序の予測を行うため、腸内細菌叢の遺伝子発現を解析した。

【方法】C57BL/6Jマウスを、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、腸内細菌叢の異なるマウスを作成した。これらのマウスにセフトキシム (CTX) 耐性ESBL-Ecoを経口接種した後、腸管への定着状況をCTX含有マッコンキー培地により評価し、定着抑制群・促進群の2群に分類した。さらに、耐性菌接種前のマウスの腸管内容物を用いてメタトランスクリプトーム解析を行い、2群間での発現遺伝子の比較を行った。

【結果】菌接種翌日の残存耐性菌数より、定着抑制群 (コントロール、メトロニダゾール、ネオマイシン投与群)、定着促進群 (アンピシリン、バンコマイシン、4薬剤投与群) の2群に分類された。さらに遺伝子解析の結果、抑制群で97 (代謝関連: 33, タンパク合成: 32, DNA複製・修復: 5, 輸送蛋白: 5, その他: 22)、と促進群で35 (代謝関連: 15, タンパク合成: 10, 輸送蛋白: 3, その他: 7)

の遺伝子が発現有意な遺伝子として抽出された ($p \leq 0.01$)。

【考察】抽出遺伝子のうち、糖代謝に関する遺伝子が多く含まれており、特にフルクトースの取り込みに必要な糖輸送システム遺伝子は、定着促進群でのみ有意に増加していた。本遺伝子は、肺炎桿菌において、増殖や病原性に関与していることが報告されている。今後、各代謝産物の機能の確認および菌の増殖や耐性遺伝子伝播に与える影響の評価が必要と考える。

非学会員共同研究者：佐々木 大介，宇野 直輝，長谷川 寛雄，武 優希

010. 当院における SGLT2 阻害薬使用後 48 週の尿路感染，性器感染，無症候性細菌尿についての考察と大規模臨床試験に対する言及 後藤 礼司，竹内 一，山本 沙央里

総合大雄会病院感染症科循環器内科

2 型糖尿病治療においても心不全治療においても SGLT2 阻害薬の重要性は高まってきている。欧米のガイドラインにおいても心血管病を合併している 2 型糖尿病患者にはメトホルミン使用後のセカンドライン使用ではかなり高い位置づけがなされた。SGLT2 阻害薬は使用後の尿路感染，性器感染についての記載があるが，未だに誤解されている点が多い。大規模臨床試験である DECLARE 試験，EMPAREG-OUTCOME 試験，STELLA-ELDER 試験の感染事象における解析結果の考察を含め，当院における使用 144 症例の 48 週のフォローアップ検討，無症候性細菌尿への使用継続例を報告する。

011. ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術 (RALP) 術後に感染性リンパ嚢腫を生じた 11 例

石田 健一郎，高橋 義人

岐阜県総合医療センター

【目的】RALP 術後に感染性リンパ嚢腫をきたした 11 例について報告する。

【対象】2013 年 3 月から，2019 年 5 月までの期間に，岐阜県総合医療センター泌尿器科において RALP および骨盤リンパ節郭清を施行した 551 例のうち，感染性リンパ嚢腫を発症した 11 例を対象とした。当科でのリンパ節郭清範囲は両側の閉鎖領域と外腸骨領域であり，断端の処理はクリップ (Hem-o-lok) あるいは LigaSure™ Maryland を使用した。

【結果】RALP 時年齢 (中央値) : 70 歳 (59~79)，i-PSA (中央値) : 6.4 ng/mL (5.1~124.5)，術前病期 : T1c 1 例，T2a 3 例，T2b 2 例，T2c 3 例，T3a 2 例，手術時間 (中央値) : 283 分 (240~332)，コンソール時間 (中央値) : 226 分 (187~276)，リンパ節郭清時間 (中央値) : 36 分 (10~53)，ドレーン留置期間 (中央値) : 3 日 (2~6)，尿道カテーテル留置期間 (中央値) : 4 日 (3~5)，術後

入院期間 (中央値) : 8 日 (5~27)。リンパ嚢腫の初期症状 : 発熱 11 例，疼痛 6 例，発生時期 (中央値) : 術後 54 日 (20~175)，10 例に経皮的ドレナージを施行，ドレーン留置期間 (中央値) : 13 日 (2~17)，入院期間 (中央値) : 16 日 (3~41)，抗菌剤投与期間 (中央値) : 20 日 (15~37) であった。

【結語】感染性リンパ嚢腫は経皮的ドレナージと抗菌剤投与により治癒可能であった。リンパ節郭清による合併症ではあるが，リンパ節郭清は診断的意義が高く治療的意義の可能性もあるため，現時点では今後も継続する必要性があると考えられる。よって，リンパ嚢腫の発生を抑える手術方法の検討がより重要である。

014. AMR に配慮したニューキノロン薬を用いない高齢女性膀胱炎治療について

大岡 均至

神戸医療センター泌尿器科

【目的】当科で取り組んでいる AMR に配慮した高齢女性 (閉経後) 膀胱炎症例に対するニューキノロン薬を用いない治療法につきその有用性を検討する。

【方法】2018 年 1 月以降に治療介入した，45 例。年齢は 62~79 歳 (中央値 : 71 歳)，基礎疾患として糖尿病 10 例，担癌症例 8 例，ステロイド内服を 6 例に認めた。過去 6 カ月以内のニューキノロン薬を含む抗菌薬治療歴はない。全身状態・経口摂取状況などを確認し，急性膀胱炎であることを診断後，CCL 250 mg*3*3~4 days 処方し，飲水指導・保温・外陰部の清潔保持等の指導も行った。初診時の培養結果判明後再診を指示し，必要であれば起因菌に応じた処方の変更等を行い，6 カ月間の再発率に関しても検討した。

【成績】培養分離株は非耐性 *E. coli* 22 株，ESBL 産生 *E. coli* 12 株，LVFX 耐性 *E. coli* 7 株，非耐性 *K. pneumoniae* 3 株，*P. mirabilis* 1 株であった (いずれも単独菌感染)。再診時 (初診後 3~4 日) の自覚症状・他覚所見 (検尿等) により CCL 感受性菌で治療効果良好と考えられた症例には CCL を継続投与した (ESBL 産生 *E. coli* 分離症例以外の 33 症例，計 1 週間投薬)。ESBL 産生 *E. coli* 分離症例に対しては再診時に AMK 200 mg div/im ならびに FRPM 200 mg*3*7 days を投与した。治療終了時には全症例が治癒と判定された。その後，上述した生活指導等を可及的順守するよう指導し，初診時より 6 カ月後に連絡にて再発の有無を確認したところ，1 例のみ治療後 3 カ月で再度膀胱炎に罹患していたが，他の 44 例は再発を認めなかった。

【結論】CCL 投与は，ニューキノロン薬を用いず高齢女性 (閉経後) 膀胱炎症例を治癒せしめる有用な empiric therapy の 1 つであると考えられた。

015. Fosfomycin による術前除菌が無効であった尿道損傷患者の尿から検出された ESBL 産生大腸菌の細菌学的検討

松山 佳樹^{1,2,3}, 佐藤 豊孝², 高橋 聡³, 舛森 直哉¹, 横田 伸一²

¹札幌医科大学医学部泌尿器科学講座

²札幌医科大学医学部微生物学講座

³札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

【症例と目的】60歳、男性、右股関節人工股関節置換術時の尿道カテーテル留置の際、尿道を損傷し、膀胱瘻を造設した。8カ月後に尿道損傷に対して尿道形成術を施行した。術前の尿から基質特異性拡張型βラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌 (SMESC1) が検出された。その後、尿道狭窄を認めたため、尿道形成術から7カ月後に内尿道切開術を施行した。術前の尿から ESBL 産生大腸菌 (SMESC2) が検出され、fosfomycin (FOM) 1日3gを手術前3日間投与した。しかし、手術日の尿から ESBL 産生大腸菌 (SMESC3) が検出され、さらに術後3カ月の尿からも ESBL 産生大腸菌 (SMESC4) が検出された。いずれの手術においても周術期感染症は認めなかった。JAID/JSC 感染治療ガイドラインは泌尿器手技前の無症候性細菌尿に対する治療を推奨している。我々は上記の除菌不成功症例を経験したので、これら分離株に対して細菌学的特徴の検索を行った。

【方法】FOM に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に従って測定した。CR-based ORF Typing (POT) 法での分子疫学的解析を行った。MiseqTM を使用して全ゲノム解析を行い、Center for Genomic Epidemiology の ResFinder により耐性遺伝子の検索を行った。

【結果と考察】すべての分離株は同じ POT 型を示し、同一クローン由来であることが示唆されたが、SMESC1, 2, 3, 4 の FOM に対する MIC は、それぞれ 0.25, 0.25, 8, 0.5 μg/mL であった。いずれも CLSI の基準では FOM に対しては感受性ありであった。SMESC3 に *uhpT* および *glpT* のような FOM 耐性に関連する遺伝子の変異は認められなかった。細菌増殖速度は SMESC1, 2, 3, 4 において同様であった。ESBL 産生大腸菌に対して FOM による泌尿器手技前の、尿の除菌を行う際は、注意が必要であると考えられた。

016. 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¹, 重村 克巳^{1,2}, 楠木 まり², 藤澤 正人¹

¹神戸大学腎泌尿器科

²神戸大学医学部附属病院感染制御部

【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 2018 年度を中心に解析した。

【方法】神戸大学医学部附属病院において 2014 年から 2018 年までの 5 年間に尿路感染症 (UTI) にて尿中より 10⁴ 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】2018 年度の尿中分離菌株のうち泌尿器科外来で 291 株、泌尿器科入院で 222 株および他科入院では 815 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、全体的に感受性率の低下を認め、特に PIPC および LVFX の感受性率の低下を認め、順に 34%、41% であった。また ESBL 産生大腸菌の占める割合は、前年度の 22% に比し 26% と増加していた。

【考察】*E. coli* が高頻度に分離されていたが、ESBL 産生菌の増加に伴い、全体的に感受性の低下を認め、大腸菌の分離頻度の高い泌尿器科外来においては、耐性菌を考慮した抗菌化学療法が必要であると思われる。

022. 九州・山口地区の医療機関における *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症の診療に関する実態調査

今村 政信¹, 藤井 裕史², 福重 友理¹, 山崎 博史³, 入江 利行⁴, 野中 敏治⁵, 伊東 弘樹⁶, 室 高広¹, 喜多岡 洋樹⁷, 茂見 茜里⁸, 北原 隆志⁹

¹長崎大学病院薬剤部

²久留米総合病院薬剤部

³宇部興産中央病院薬剤部

⁴小倉記念病院薬剤部

⁵浜の町病院薬剤部

⁶大分大学医学部附属病院薬剤部

⁷熊本市市民病院薬剤課

⁸鹿児島大学病院薬剤部

⁹山口大学医学部附属病院薬剤部

【目的】*Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症 (CDI) は高頻度に再発し、致命的な転帰をたどることもあり、あらゆる医療機関で対応が必要である。本邦では 2018 年 10 月に「*Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症治療ガイドライン」が発出されたが、診断に必要なトキシン検査、グルタミン酸脱水素酵素 (GDH) 検出検査、培養検査が自施設で実施可能な医療機関は限られており、すべての医療機関で利用可能なガイドラインかは不明である。そこで今回、九州山口地区の医療機関における CDI 診療に関する実態調査を行った。

【方法】九州山口地区の感染制御専門・認定薬剤師または抗菌化学療法認定薬剤師から構成される九州山口感染制

御専門・認定薬剤師連絡会議に参加している薬剤師、またはその所属医療機関の医師を対象に、CDI診療に関するアンケート調査を行った。アンケートはメールリストを用いて配布し、返信をもって調査参加の同意とした。

【結果】アンケートの回収率は42.4% (56/132施設)であった。200床未満が14.3% (8施設)、400床未満が39.3% (22施設)、400床以上が46.4% (26施設)であった。トキシシン検査、GDH検出検査、培養検査をすべて院内で実施できる施設は、200床未満で37.5%、400床未満で63.6%、400床以上で84.6%であった。治療開始タイミングで最も多かったのは、200床未満はトキシシン検査陽性75%、400床未満と400床以上はGDH陽性かつトキシシン陽性で、それぞれ68.2%、84.6%であった。GDH陽性+トキシシン陰性でトキシシンB遺伝子検出検査 (NAAT) まで実施して治療開始している施設は2施設のみであった。ガイドライン発出前後でCDI診療が変化した施設は全体の12.5%であった。

【考察】施設規模により自施設内で実施可能な検査に差があることが明らかとなった。GDH陽性+トキシシン陰性の場合、適切なCDI治療が行えていない可能性があり、NAATがガイドライン導入を困難にしている一因と考えられた。

025. 市中発症肺炎後のクロストリジオイデス・ディフィシル感染症の疫学検討

浅井 信博^{1,2}, 塩田 有史², 萩原 真生², 加藤 秀雄², 小泉 祐介^{1,2}, 山岸 由佳^{1,2}, 三嶋 廣繁^{1,2}

¹愛知医科大学病院感染症科

²愛知医科大学病院感染制御部

【背景】入院診療を要する肺炎患者は *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) のリスク因子を多数保持している。一方で、肺炎診療ガイドラインやCDI診療ガイドラインでも肺炎後のCDIに関しては明記されていない。

【対象と方法】当院で2014~2017年に入院治療を受けた市中発症肺炎患者を後方視的に検討した。患者背景 (年齢、性別、基礎疾患)、肺炎の重症度、抗菌薬レジメンとその投与期間、肺炎診療後もしくは経過中のCDIの発症の有無、CDIの予後を評価項目とした。肺炎の重症度はA-DROP, CURB-65, PSI, I-ROADおよびqSOFAとSOFAスコアで、患者の併存疾患はCharlson併存疾患指数 (CCI) にて評価した。

【結果】対象患者は406例で市中肺炎 (CAP) 177例、医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 229例であった。患者の年齢は中央値79歳 (18~103歳)、性別は男性257例 (63%)、女性149例 (37%)であった。肺炎の重症度はA-DROP 0~2: 256例 (63%)、3: 100例 (25%)、4~5: 50例 (12%)、肺炎の予後は30日及び入院死亡率ともに5%であった。CDIの発症リスク因子は、プロトンポンプ阻害薬の使用が最多の123例 (30%) で、次いでカルバペネム系薬の使

用78例 (19%)、悪性腫瘍74例 (18%)、糖尿病58例 (14%)、慢性腎臓病51例 (13%)を認めた。CCI \geq 3は120例 (30%)に認めた。追跡調査の結果、肺炎診療後ではCAP 5例 (3%)、NHCAP 14例 (6%) が入院中および退院後にCDIを発症していた。肺炎診療中のプロバイオティクスは34/406例 (8%) に併用されていた。

【結語】市中発症肺炎の診療においても、将来的なCDIのリスクを念頭に不要な抗菌薬の併用療法は避ける、CDIの予防にプロバイオティクスを処方するなど新たな治療戦略を立てる必要がある。

027. 広島県におけるESBL産生菌とCRE検出の年次推移 (2008-2018)

池田 光泰^{1,2,4}, 桑原 隆一^{1,5}, 荒井 千夏^{1,2,3}, 于 連升^{1,2,6}, 久恒 順三^{1,2,6}, 鹿山 鎮男^{1,2,6}, 小松澤 均^{1,3}, 菅井 基行^{1,2,6}, 大毛 宏喜^{1,7}

¹広島大学院内感染症プロジェクト研究センター

²広島大学大学院医系科学研究科薬剤耐性学講座

³広島大学大学院医系科学研究科細菌学

⁴JA 広島総合病院臨床研究検査科

⁵JR 広島病院臨床検査科

⁶国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

⁷広島大学病院感染症科

【背景】ESBL産生菌の増加は世界的な問題となっているため、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、2008年より県内の主要施設においてESBL産生菌ならびにESBL産生菌に含まれるCREのサーベイランスを継続して行っており、今期で10年目を迎えた。2008~2018年の10年間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】広島県内の医療機関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菌種の全検体を対象とした。ESBL産生の判定はCLSIに準拠し、遺伝子型の検出はシカジーニウス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2009年では400株の検出を認め、その後、増加の一途を辿り2017年では1,373株の検出を認めた。ESBL産生 *E. coli* の検出率も年々増加し、約25%に達した。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 *E. coli* においてCTX-M-9型が約80%を占め、その傾向に変化は認められなかったが、近年はCTX-M-1型が増加傾向であった。また、*E. coli* ST131の割合は10年前と比較して約6割から約8割へと増加していた。ESBL産生株中に含まれるCREは毎年検出され続けており、サーベイランス開始当初は *K. pneumoniae* のみで認めていたが、近年は *E. coli* で有意に

認め、それらの株は全て *bla*_{IMP-6} と *bla*_{CTX-M-2} を保有していた。過去9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、ドラフトゲノムを用いた解析では同一クローンの拡散が示唆された。発表では、2018年までの10年間に分離されたESBL産生菌およびCREの解析結果を報告する。

030. 福歯大病院 ICT による抗菌薬適正使用推奨前後の歯科における抗菌薬使用および細菌培養同定検査結果についてのサーベイランス

森田 浩光, 外尾 典子, 山口 真広, 岡田 賢司

福岡歯科大学医科歯科総合病院内感染対策チーム

【背景と目的】 歯科における抗菌薬使用の問題点として、経験的治療として第3世代セフェム系抗菌薬の使用量が多いということが明らかとなっている。本院歯科でも同様の問題があったため、本院 ICT では、2016年4月より日本感染症学会/日本化学療法学会による感染症治療ガイドライン 2016年版（菌性感染症）の周知による抗菌薬適正使用および細菌培養検査による標的治療を推奨してきた。このような背景のもと、ガイドライン周知の前後における本院歯科での抗菌薬使用状況と細菌培養同定検査結果についてサーベイランスを行ったので報告する。

【方法および結果】 2014年1月から2017年12月までに、当院歯科・口腔外科にて使用した外来および入院処方による内服薬および注射薬の抗菌薬の使用量、細菌培養同定検査の件数および検出菌を調査した。

2014年および2015年の内服抗菌薬の全投与量に対する第3世代セフェムの割合は約75%、ペニシリンは約17%であったが、2016年の抗菌薬適正使用の推奨後はセフェムおよびペニシリンの使用量が逆転し、2017年にはそれぞれ4%および89%と変化した。一方、細菌培養同定検査の検出菌は口腔内常在菌が多いという傾向に変化はなかったものの、件数は年毎に上昇し、2014年の65件から2017年には217件と顕著な上昇を示した。

【まとめと考察】 現在、AMR対策としての抗菌薬適正使用が急務となっているが、本院ではICTによる抗菌薬適正使用の推奨活動を行うことで効果が得られた。今後も継続的なガイドラインおよび細菌同定検査に基づいた抗菌薬適正使用の周知徹底の必要性が考えられた。

039. 当院における急性胆嚢炎起炎菌の検討

原 祐

市立福知山市民病院消化器内科

【目的】 急性胆嚢炎の治療は早期に胆嚢摘出を行うことを推奨されているが、患者の多くは基礎疾患を伴う高齢者であることより保存的に経過を見ることが多い。当院における急性胆嚢炎の抗菌薬の選択と各種培養結果を検討した。

【方法】 2014年1月から2019年1月までに当院で初発の急性胆嚢炎と診断され総胆管結石合併例、肝胆膵領域の悪性腫瘍合併例を除外した128例（男/女：62/66例、年齢中央値79歳）を対象とした。

【結果】 101例で血液培養が施行されており、菌血症は9例（8.9%）、軽症/中等症/重症：6/2/1例であった。検出菌は *E. coli* が3例、ESBL産生 *E. coli* が1例、*Klebsiella* spp. が2例、*Enterobacter* spp. が1例、*Proteus* spp. が1例、*Pseudomonas* spp. が1例とすべてグラム陰性桿菌であった。83例で胆汁採取されており、菌検出例は55例（66.2%）、軽症/中等症/重症：32/17/6例であった。13例が複合感染であり、検出菌の内訳はグラム陰性桿菌：*E. coli* が18例、ESBL産生 *E. coli* が1例、*Klebsiella* spp. が13例、*Aeromonas* spp. が3例、*Citrobacter* spp. が1例、*Enterobacter* spp. が6例、*Kluyvera* spp. が1例、グラム陽性球菌 *Enterococcus* spp. が4例、*Streptococcus* spp. が6例、*Staphylococcus* spp. が1例、*Gemella* spp. が1例、グラム陽性桿菌：*Listeria* spp. が1例、嫌気性菌：*Bacteroides* spp. が2例、*Prevotella* spp. が2例、*Porphyromonas* spp. が1例、*Lactobacillus* spp. が1例、真菌1例であった。全症例での初期抗菌薬としてCMZ 95例（74.2%）、SBT/ABPC 11例（8.6%）、カルバペネム系抗菌薬7例（5.5%）が選択されていた。

【考察】 高齢者患者の増加に伴い、ガイドライン上では保存的加療が第一選択となることが多い。当院での胆汁分離菌は既報とほぼ同等であり、またESBL産生菌の割合は低かった。今回の結果を元に今後の当院の感染症対策を策定していく予定である。

052. *Neisseria mucosa* によるICDリード感染の一例

西垣 哲太^{1,2}, 鈴木 智代^{1,2}, 加藤 英明^{2,3}

¹横浜市立大学附属病院薬剤部

²横浜市立大学附属病院感染制御部

³横浜市立大学医学部血液免疫感染症内科

【症例】 81歳男性。78歳時に前医循環器内科で持続性心室頻拍に対して植込み型除細動器（ICD）植込み術を施行し、以後外来通院していた。歯科受診した13日後に発熱を自覚し、その4日後に発熱を主訴に近医を受診しアジスロマイシンが処方された。しかし、発熱が持続するため前医循環器内科を受診し、ICD感染が疑われたため血液培養検査施行後に緊急入院となった。経食道心エコーで右心房内ショックリードに4~5 mmの浮動性付着物を認めた。また、血液培養2セットからグラム陰性球菌を検出したため、セフトリアキソン（CTRX）2 g 12時間毎が開始され、ICDリード除去目的で当院循環器内科へ転院となった。

【経過】 前院の血液培養で *Neisseria mucosa* を検出した。経食道心エコーで右心房自由壁側にショックリードが癒着し、リードの癒着部位から浮動物（2×16 mm）を認めた。また、大動脈弁、僧帽弁には疣贅を疑う所見は認めなかつ

た。当院で施行した血液培養は陰性であった。前医での *N. mucosa* の薬剤感受性試験結果では、CTX, CVA/AMPC, CMZ, TC, LVFX に対して感性があり、CTRX による治療を継続した。入院 15 日目に 38 度台の発熱および好中球数 $<100/\mu\text{L}$ へ低下した。薬剤性の好中球減少症が疑われたため主治医より抗菌薬治療について相談があり、TAZ/PIPC 4.5 g 8 時間毎への変更を提案した。抗菌薬変更および G-CSF 投与により、解熱、好中球数 $4,400/\mu\text{L}$ へ上昇し、SBT/ABPC 3 g 8 時間毎へ変更した。入院 22 日目に ICD 本体およびリード抜去術を施行した。入院 30 日目に SBT/ABPC を終了し、入院 34 日目に退院となった。

【考察】 *N. mucosa* による ICD リード感染の一例を経験した。*N. mucosa* による血管内感染症に対して CTRX, CPFIX, AMPC 等を使用した症例が報告されている。本症例では CTRX, TAZ/PIPC, SBT/ABPC を使用し抗菌薬治療を行った。文献的考察を含め報告する。

謝辞：当院循環器内科 松本 克己医師、田口 有香医師に感謝いたします。

054. ニット構造型ステントグラフト周囲感染の 3 症例の検討

土野 有稀, 山本 沙央里, 竹内 一, 後藤 礼司

総合大雄会病院感染症科循環器内科

当院では 6 年間で 3 症例のニット構造型ステントグラフト周囲感染を経験した。感染経路、起因菌もそれぞれ異なり、また治療方法も異なった。全ての症例に共通していたのはオーバーラッピング法を用いた外科的腹部大動脈瘤人工血管置換術を施行されていた事であった。治療については抗菌薬使用後再手術、CT ガイド下ドレナージ、Pigtail カテーテルによる洗浄と治療方法は分かれた。3 症例を比較検討し人工血管周囲感染につき考察する。

056. 血液培養検査の外部委託が菌血症患者の予後に及ぼす影響について

池ヶ谷 諭史^{1,2}

¹藤枝平成記念病院内科

²藤枝平成記念病院感染対策室

【背景】当院では検査技師の人員、院内のスペース、コストの問題などから開院以来培養検査を外部委託している。培養検査の外部委託により、結果判明までの時間延長、陽性率の低下、検出菌の内訳の相違などの問題が指摘されているが、実際の患者予後にどの程度影響を及ぼしているか検索した限り不明であったため調査を行うことにした。

【方法】2017 年 6 月から 2019 年 6 月までの間に当院で採取された血液培養が陽性であった患者についてカルテレレビューを行い、時系列的に培養結果と抗菌薬選択と臨床経過について解析し、結果の遅れが最終転帰の悪化に結びついた症例がなかったか検討した。

【成績】この間の血液培養は合計 200 件（同一患者・エ

ピソードは 1 件とカウント）、陽性 52 件（うち汚染菌 8 件）、2 セット率 97%、陽性率 22%、汚染率 4% であった。汚染菌を除いた陽性患者 44 例の平均年齢 76 歳、qSOFA スコア 2 点以上 13 人（30%）であった。結果判明までに要した日数は、速報 2.8 日、最終報告 4.6 日であった。Empiric therapy が施行された 42 人のうち 10 人（24%）で抗菌 spectrum から外れていた（緑膿菌 2 例、カンジダ 1 例、セラチア 1 例、MRSA 3 例、MRCNS 2 例、アシネトバクター 1 例）。その内死亡例は緑膿菌 1 例とカンジダ 1 例であったが、緑膿菌は血培採取翌日、カンジダは 3 日目に敗血症性ショックで亡くなっており細菌検査室が自施設内であっても救命困難な症例であったと考えられた。

【考察】今回調査した期間では、外部委託のために最終転帰が悪化した患者は認めなかった。臨床経過から慎重な empiric therapy を行うことで短期的な実害がなかったものと考えられたが、標準よりも defensive な薬剤選択、de-escalation の遅れ、血培採取の motivation 向上阻害など AMR の観点からの問題がないか今後さらに検証を要すると考えられた。また単施設の解析では偽陰性率や検出菌の割合が適正かなど分からないため、今後多施設共同研究も検討したい。

062. 予防的抗菌薬投与下に生じた *Clostridium difficile* による壊死性腸炎の 1 例

上原 史久¹, 高橋 聡²

¹北海道立子ども総合医療療育センター小児泌尿器科

²札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

【症例】1 歳 3 カ月女児。総排泄腔遺残に対して生後人工肛門造設術を施行していた。重複膈および尿の膈への流入に伴う水腫を認めており、2 カ月時より水腫に対して導尿を開始した。導尿開始に伴い AMPC による予防的抗菌薬投与を開始した。4 カ月時に有熱性尿路感染症を発症し、予防的抗菌薬投与を CCL に変更した。7 カ月時に、水腫の増大および膈への導尿が困難になったため経皮的膈瘻を造設し、定期的に交換する方針とした。11 カ月時に近医にイレウスの疑いで入院し、保存的に加療していたところ、全身状態が悪化したため当院に搬送となった。搬送時の CT 所見から腸管の絞扼が疑われ緊急開腹手術となった。盲腸から上行結腸にかけて著明な拡張を認めたが明らかな閉塞起点は認めなかった。集学的治療にも関わらず全身状態が悪化し、入院 6 日目に再度開腹手術を施行した。結腸全体に浮腫を認め、結腸及び回腸に壊死を認め、結腸全摘術、回腸部分切除術を施行し、回腸瘻を造設した。病理結果から、偽膜性腸炎の診断となった。入院時の便検体を確認したところ、*Clostridium difficile* (CD) の発育を認め、トキシシン陽性となり、CD による壊死性腸炎と診断した。その後 MNZ を投与し、全身状態は改善しえた。

【考察】予防的抗菌薬投与は小児の膀胱尿管逆流で広く行われており、尿管ステントや腎瘻留置中の患児、および

導尿施行例においても選択的に施行されている。抗菌薬投与はCD腸炎の重要なリスク因子であるが、乳幼児におけるCD腸炎は稀である。今回我々は、予防的抗菌薬投与下の総排泄腔遺残患児においてCDによる壊死性腸炎を経験したので文献的考察を加えて報告する。

063. 大阪急性期・総合医療センターの小児・新生児科における血液培養採取数と抗菌薬の使用について

岩崎 瑛子¹，村井 千恵¹，総谷 哲也¹，高野 智子²

¹大阪急性期・総合医療センター薬局

²大阪急性期・総合医療センター小児科

【はじめに】現在当センター小児科では発熱のある症例についてはルート確保・採血時に小児血培ボトル1本を採取することが主流となっている。

【目的】当センターにおいて小児・新生児の血液培養陽性となった症例について調査し、血液培養採取のタイミングと採取数について検討する。

【方法】調査期間：2017年4月～2019年3月。調査対象：調査期間に血液培養を提出された小児・新生児科、救急診療科・救急初期診療センターでの15歳未満の児。調査内容：年齢・体重・疾患・血液培養採取数・検出菌・使用抗菌薬・抗菌薬使用日数・入院日数・転機。

【結果】のべ3,977例で血液培養が提出されており、血液培養の提出数が1回2本以上であったのは42例(1.0%)であった。

89症例で培養陽性となり、2本採取例で2本陽性1例(1.12%)、1本陽性4例(4.49%)、1本採取例で陽性84例(94.38%)であった。

検出菌は*S. epidermidis* (27例)、*CNS* (15例)、*Bacillus species* (12例)、*Streptococcus agalactiae* (7例)、*E. coli* (6例)、他30例であった(1症例で複数菌種検出あり)。

血液培養陽性例で、2本採取例で抗菌薬使用3例のうち菌血症1例、抗菌薬不使用は2例、1本採取例で抗菌薬使用43例のうち菌血症24例(コンタミネーション疑い含む)、抗菌薬不使用は41例であった。

【考察】血液培養採取が2本の場合、菌血症と判断し適正な抗菌薬治療を行えるが、1本の場合、培養陽性となるとコンタミネーションの可能性も考慮し、臨床的な症状や培養陽性までの時間を評価する必要があり、菌血症の診断が難しくなっている。

【結語】適正評価のためにも抗菌薬投与前に培養を2本採取することを推奨する。

064. 小児科において内服抗生剤の処方減っている

高野 智子¹，岩崎 瑛子²

¹大阪急性期・総合医療センター小児科

²大阪急性期・総合医療センター薬剤部

【はじめに】抗菌薬の不適切な使用を背景として薬剤耐性菌が増加する中で、AMR対策が国家行動計画として行われている。AMR対策の効果を考察するために、小児科における内服抗生剤の使用に関して当センターの現状を検討した。

【方法】2010年から2018年の内服抗生剤の処方について電子カルテ検索システムを用いて検索し、検討を行った。

【結果】全期間に9,010件の抗生剤処方数があり、2010年には1,576件であったが、年々減少し、2018年には733件(2010年の47%)に減少した。この間の感染症入院症例は2010年1,103例(全入院における割合64%)、2012年1,467例(67%)、2017例948例(51%)、2018年1,060例(48%)と変動はあったが、感染症入院数を分母とした抗生剤処方件数では2010年を1とすると2018年は0.48であった。この間、細菌性髄膜炎や菌血症による入院は減少していた。処方された抗生剤の内容は2010年にはペニシリン系9%、第3世代セフェム33%、マクロライド系48%であったが、2018年にはペニシリン系55%、第3世代セフェム17%、マクロライド系10%に推移した。ペニシリン系と第3世代セフェムの処方医を比較すると、新臨床研修制度の教育を受けた医師ではペニシリン系の処方の方が多かったが、それ以前の医師では第3世代セフェムの処方が年々減ってはいるが多かった。

【結果】当センター小児科において内服抗生剤処方数は減少し、内容もペニシリン系抗生剤の割合が増加した。内服抗生剤の処方の減少は、国のAMR対策による啓発効果のみならず、ヒブ・肺炎球菌ワクチンの定期接種化や迅速診断の利用なども考えられる。ペニシリン系抗生剤の処方が新臨床研修を受けた若い医師で増えていることから、感染症内科での教育を受ける機会のある新臨床研修制度による教育効果もあると考えた。

非学会員共同研究者：根来 彩子，辻 真之介，丸山 朋子，小川 加奈，西浦 博史，小垣 滋豊

075. インプラント留置後骨感染に対しゲンタマイシン(GM)骨髄内単回および持続投与を施行した1症例

熊谷 康平

京都医療センター薬剤部

【目的】GMはPK/PDの観点から、単回または分割投与で使用される。他方で近年、整形外科分野のインプラント留置後骨感染に対して骨髄針を留置し、GMを骨髄内持続投与(iMAP)で使用し、感染制御に貢献した症例が報告されている。しかし、局所持続投与による血中濃度への影響や副作用についての報告は少なく、推奨投与量は存在しない。今回GMの骨髄内単回投与後にiMAPを施行したインプラント留置後骨感染患者に対しTDMを行ったので報告する。

【症例・結果】68歳、男性、右下腿開放性粉碎骨折に対

し創外固定施行後、創部から *Pseudomonas aeruginosa* が検出された患者。第19病日にGM骨髄内単回投与を開始したが奏功せず、第51病日に骨髄針を留置し投与方法をiMAPへ変更した。骨髄針初回留置後の血清クレアチニン、投与量、血中濃度は、第53病日に0.71 mg/dL, 240 mg, 2.0 μg/mL, 第63病日に0.77 mg/dL, 180 mg, 2.1 μg/mLとなり、血中濃度は投与量に相関しなかった。第71病日に投与終了後、感染再燃が疑われ第78病日に骨髄針を再留置しiMAPを再開した。骨髄針再留置後の血清クレアチニン、投与量、血中濃度は、第80病日に1.08 mg/dL, 180 mg, 3.3 μg/mL, 第88病日に0.88 mg/dL, 120 mg, 1.4 μg/mL, 第93病日に1.13 mg/dL, 120 mg, 2.7 μg/mL, 第98病日に1.33 mg/dL, 120 mg, 3.1 μg/mLとなり血中濃度は投与量および腎機能に相関した。iMAP施行中、血中のCRP, PCTは低下傾向を認めたが、血中濃度高値が持続することでGMによる腎機能低下を認めた。

【考察】本症例ではGMのiMAPは骨髄内単回投与と比較して感染制御に有用だった。iMAP時のGM血中濃度は骨髄針留置状態、投与量および腎機能に相関して変動すると考えられ、投与量・骨髄針留置変更時にTDMを施行することは薬剤性腎障害の回避に有用であることが示唆された。またiMAPは治療効果が血中濃度と相関せず、初回投与量については安全性を考慮した検討の余地があると考えられた。

077. 広域β-lactamase産生腸内細菌科の菌種を用いたライサパネルRMEN-2の評価

上田 舞衣子^{1,2,3}, 村谷 哲郎^{1,2,3}

¹ひびき AMR 研究会

²ひびき臨床微生物研究会

³(株) キューリン検査部微生物課

【背景および目的】ESBL産生 *E. coli* は既に20%を超え、外来性AmpCやカルバペネマーゼ産生株も分離されている。感染症法のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の対象菌はMICだけで判定される耐性菌であるが、これらのβ-lactamaseの検出には確認試験が必要である。今回グラム陰性菌用の新しい感受性パネルであるライサパネルRMEN2を評価したので報告する。

【材料と方法】広域β-lactamase非産生 *E. coli* 79株、ESBL産生88株、カルバペネマーゼ産生29株、外来性AmpC産生10株を用いた。複数保有株もあるので、使用した菌株は、204株である。薬剤感受性測定は、グラム陰性桿菌用RMEN2を用い、ライサS4で実施した。

【結果】広域β-lactamase非産生 *E. coli* 79株は、すべて耐性菌コメントは何も表示されなかった。ESBL単独産生86株中78株はESBL確定、6株はESBL疑い、2株はCRE/ESBL疑いと判定された。ESBLと外来性AmpCの両方を産生している2株は、ESBL確定とESBL疑いと

なった。CMY-2産生6株およびDHA-1産生1株は、ESBL疑いと判定された。カルバペネマーゼ産生29株は、15株がCRE/ESBL疑い、13株がCRE疑い、1株がCPE/ESBL疑いとなった。また、RMEN2にはMEPMの濃度として、0.125から8 μg/mLが搭載されている。カルバペネマーゼ29株は全株1 μg/mL以上を示した。カルバペネマーゼが証明されていない175株中172株は、≤0.125 μg/mLであった。

【考察】ESBL産生株の90.7% (78/86) は、本パネルにてESBL産生株と確定できた。また、残りの株もESBL疑い株と判定され、偽陰性となる株はなかった。CMY-2およびDHA-1タイプの外来性AmpC β-lactamase産生株もESBL疑いとコメントが入るが、CMZのMICが高ければ、ESBL/AmpC疑いのようなコメントとするべきと考える。今回使用したnonCPEのMEPMのMICは98.3% (172/175) が、0.125 μg/mL以下であり、偽陽性が1.7%であることより、スクリーニング基準として有用であると考えられた。

078. ESBL産生腸内細菌科の確認試験に関する検討

上田 舞衣子^{1,2}, 村谷 哲郎^{1,2}

¹ひびき AMR 研究会

²(株) キューリン検査部微生物課

【背景および目的】CLSIはESBL産生の有無をルチンで報告する必要はないという改訂を行ったが、国内では、ESBL確認試験は引き続き行っており、院内感染対策および治療に役立っている施設が大半であると思われる。このESBL産生株の効率的な確定試験を検討する目的で本検討を行った。

【材料と方法】2013年以降に、栄研ドライパネルで、CTXおよびCAZ 1~16 μg/mLとそれぞれのCVA 4 μg/mL含有ウエル0.5~4 μg/mLが測定された腸内細菌科の株を対象とした。CVAの添加によりMICが8倍以上低下した株をESBLとした。また、ESBLと確定されなかった株のうち、CAZまたはCTXのMICが高い株については、CPRおよびCPR/CVAのディスク拡散法などを実施し、また、MICが低い株についても、CDTR、CFDNのMICが高い株については、CPDXおよびCPDX/CVAのディスク拡散法を実施し、ESBLと確定した。

【結果】対象の基準を満たした株は、85,303株であり、*E. coli*が最も多く50.1%、ついで*K. pneumoniae* 15.4%、*P. mirabilis* 7.0%、の順であり、66菌種、7 groupが検出された。このうちESBL産生株と判定された株は、20,239株(23.7%)であった。希釈法のみで、ESBLと判定できた株は、全体の97.1%であり、CTXのみで96.3%、CAZのみで57.3%であった。CVA含有CTXおよびCAZ濃度を0.5 μg/mLのみとすると、検出率93.3%であった。

【考察】*E. coli*のESBL保有率が20%を超えている現状

を考えると、MIC測定後にすべてをディスク拡散法でチェックすることは報告が遅れるだけでなく、作業効率としても非常に悪い。今回CTX/CVAとCAZ/CVAを用いて、どの濃度を使えば、ESBL確認試験を減らすことができるかを検討し、現在我々が使用している方法では、97.1%のESBLを検出可能であることが示された。確認試験のウェルを減らし、多くの薬剤の感受性測定を行うという考え方も必要であり、どちらを重視するかは、マンパワーや採用薬剤など施設により検討すべき事項である。

084. ファンギテックGテストESを用いた(1→3)-β-Dグルカン測定法の基礎的検討

倉橋舞¹、村田美香¹、赤松紀彦¹、松田淳一¹、森永芳智^{1,2}、柳原克紀^{1,2}

¹長崎大学病院検査部

²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

【はじめに】(1→3)-β-Dグルカンの測定は深在性真菌症のスクリーニングおよび治療効果判定などに有用な検査である。当院ではバッチ処理による測定を1日1回行っており、結果報告に時間を要している。そこで今回、モノテストタイプであり、リアルタイムに測定可能なファンギテックGテストESの新規導入を目的とした基礎的検討を行ったので報告する。

【対象および方法】対象試薬としてファンギテックGテストES(以下検討試薬)およびファンギテックGテストMKII(以下現行試薬)を用い、以下の(1)～(5)に示す項目について検討した。(1)正確性:濃度既知の試料(10 pg/mL・20 pg/mL・450 pg/mL)を各5回測定し、回収率を算出した。(2)室内精度:陽性コントロール・患者検体1件を5日間二重測定し、CV(%)を算出した。(3)併行精度:濃度既知の試料(10 pg/mL・20 pg/mL・450 pg/mL)を各10回測定し、CV(%)を算出した。(4)直線性:高濃度域(450 pg/mL)を11段階希釈し確認した。(5)相関性:当院に検査依頼のあった患者検体50件を検討試薬と現行試薬で測定し、相関係数と回帰式を算出した。

【結果】(1)正確性:各濃度の回収率は107.2～120.4%であった。(2)室内精度:陽性コントロール・患者検体のCV(%)は4.67%, 4.76%であった。(3)併行精度:CV(%)は4.21～5.56%であった(4)直線性:450 pg/mLまで確認できた。(5)相関性: $y = 1.04x + 1.50$ ($r = 0.9721$)であった。

【考察および結語】検討試薬においては、正確性で若干の高値傾向を示したが、室内精度や併行精度、直線性は良好であった。また、現行試薬との相関性も良好であった。

以上のことから、新規導入試薬であるファンギテックGテストESは現行試薬と比べてほぼ同等の性能を有していることが明らかとなった。今後、本試薬を使用することで、検査結果報告時間の短縮化が可能になり、その有用性が示

唆された。

非学会員共同研究者:海端 悟, 岡田 侑也, 碓 比呂子, 吉田 麻衣子

085. 医療情報データベースを用いたアムホテリシンBリポソーム製剤の使用実態調査

高園 貴弘^{1,2}、田代 将人¹、馬場 健次³、若村 友太郎³、宮崎 泰可^{1,2}、泉川 公一¹

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

²長崎大学病院呼吸器内科

³大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部

【目的】アムホテリシンBリポソーム製剤(L-AMB)は深在性真菌症のキードラッグであるが、我が国における実臨床における使用実態は十分に調査されていない。そこで我々は、L-AMBの投与実態として、使用診療科、対象疾患、L-AMB投与量、方法、抗真菌薬間の切り替えや併用療法に関して調査した。

【方法】メディカルデータビジョン株式会社から提供された全国多施設の診療データベース(DPCデータ、医科レセプトデータ、臨床検査値データ)を用い、18歳以上のL-AMB投与症例で、選択規準を満たす640例について集計を行った。

【結果】血液内科が66.4%、その他の内科26.8%、外科系診療科が12%と、内科系診療科が大半を占めていた。想定される対象感染症は、肺アスペルギルス症29%、カンジダ症8%、クリプトコックス症2%、接合菌症1%、発熱性好中球減少症が9%であった。投与開始時の腎機能がeGFR:60 mL/min未満の症例が32.6%含まれていた。平均投与量は2.5 mg/kg、平均投与期間は10日間であった。83%の症例において、他の抗真菌薬との併用(28%)もしくはスイッチ(L-AMBへのスイッチ:28%、L-AMBからのスイッチ:31%)が行われていた。入院中の死亡率(全病死)は、41%であった。

【結語】L-AMBは腎機能低下例でも使用されていた。L-AMB使用例は予後不良の血液疾患で多く使用されていると推察され、治療経過中に、他抗真菌薬との切り替えや併用で使用されている症例が大半である実態が分かった。

会員外研究協力者:小畑 陽子, 西野 友哉(長崎大学病院腎臓内科)

110. 結核および潜在性結核診断におけるクォンティフェロン検査の有用性

栗田 泉

市立島田市民病院臨床検査室

【はじめに】結核の確定診断は結核菌の検出同定によってなされるが、結核および潜在性結核の補助的診断法としてインターフェロンγ遊離試験(IGRA)は欠くことのできない検査となっている。当院では、2011年よりクォンティフェロン(QFT)検査を院内実施している。今回、結

核診断における QFT 検査の有用性について検討したので報告する。

【対象および方法】2011年1月から2019年4月の期間に抗酸菌培養検査依頼があり、同時期に QFT 検査依頼があった1,030例を対象とした。QFT 検査は QFT-3G を用い、2018年11月からは QFT-Plus を用いて測定した。細菌学的検査は、塗抹検査（チールネルゼン法・蛍光法）と培養検査（小川培地・液体培地）および同定検査（DDH法・質量分析法）を用いた。

【結果】QFT 検査1,030例の判定結果は、陰性730例（70.9%）、判定保留68例（6.6%）、判定不可35例（3.4%）、陽性197例（19.1%）であった。1,030例の診断は、結核106例（10.3%）、潜在性結核感染症45例（4.4%）、結核既往49例（4.8%）、結核症否定830例（80.6%）であった。結核と診断された106例における QFT 検査結果は、陽性87例（82.1%）、判定保留8例（7.5%）、判定不可2例（1.9%）、陰性9例（8.5%）であった。陰性9例のうち3例は肺結核、6例は肺外結核であった。QFT 検査陰性730例における結核症否定は721例（98.8%）であった。

【考察】結核と診断された106例において、QFT 検査陽性は87例（82.1%）、判定保留を加えると95例（89.6%）が陽性一致と判断可能であり、感度に優れていると確認された。QFT 検査陰性730例において結核症否定診断は721例（98.8%）が陰性一致と判であり、特異度に優れていることが確認された。

【結語】QFT 検査は、高い陽性一致率および高い陰性一致率を兼ね備えており、結核感染症における補助的診断検査の一つとして非常に有用である。

115. 福岡大学病院における外来経口抗菌薬使用の評価法の探索と使用疾患の調査

釜田 充浩¹、村木 優一²、萩原 大樹³、森脇 典弘⁴、佐藤 啓介⁴、中野 貴文⁵、塩塚 昭一⁴、宮崎 元康¹、戸川 温⁶、高田 徹⁶、神村 英利⁴

¹福岡大学筑紫病院薬剤部

²京都薬科大学臨床薬剤疫学分野

³福岡大学西新病院薬剤部

⁴福岡大学病院薬剤部

⁵福岡大学薬学部臨床薬学分野

⁶福岡大学病院血液・腫瘍・感染症内科

【背景・目的】日本の入院患者における抗菌薬の使用動向は、defined daily dose (DDD) や days of therapy (DOT) を在院患者延数で補正する指標が用いられてきた。しかしながら、外来患者に対する抗菌薬使用を評価する指標は定まっていない。今回、外来患者における抗菌薬の使用動向を把握する際の指標を探索し、治療対象となった疾患を調査した。

【方法】2016年11月～2017年10月に福岡大学病院（以下、当院）の外来患者に処方された抗菌薬の成分名、使用

量、件数、治療対象疾患を調査した。抗菌薬の使用頻度は使用量を DDD で除し、外来患者数で補正した値（DOD : DDDs/1,000 outpatients/day）と処方件数を用いて比較した。また、各抗菌薬の1日投与量の中央値と DDD を比較した。

【結果】外来患者数で補正した全体の DOD は 0.54 であった。抗菌薬の使用頻度は DOD ではマクロライド系薬、キノロン系薬、ST 合剤、セファロスポリン系薬の順に多かったが、処方件数では、キノロン系薬、マクロライド系薬、ST 合剤、セファロスポリン系薬の順であった。キノロン系薬の1日投与量は DDD とほぼ同等であったのに対して、他の抗菌薬では DDD より低かった。抗菌薬が使用された症例は呼吸器感染症が 22% と最も多く、次いで手術や化学療法に伴う感染予防が 18%、感冒や上気道炎に対する抗菌薬の使用は 16% に認められた。

【考察】外来患者における抗菌薬使用の指標として使用量を用いた場合、DDD と1日投与量の乖離がある抗菌薬は過少評価されることが明らかとなった。そのため、抗菌薬使用の指標には処方件数で十分である可能性が推察された。また、感染予防や感冒などの不適切と思われる使用が計 34% 占めていたことから、当院においては抗菌薬適正使用に向けた介入が必要と考えられた。

116. 結腸手術における SSI 発生と周術期抗菌薬使用の関連性について

岡本 和久¹、福井 淳宏²、荒川 創一³

¹三田市民病院薬剤科

²三田市民病院看護部

³三田市民病院診療部

【目的】2018年1月～12月に当院で行われた結腸手術における SSI 発生と、周術期抗菌薬の使用状況を調査し、その関連性を検討する。

【方法】患者背景、手術時間、手術緊急度、抗菌薬種、投与期間を調査し、SSI 発生と周術期抗菌薬使用の関連性について、クリニカルパス適用の有無別の解析を含め検証した。

【結果】患者を A 群：クリニカルパス適用（全例待機手術；N=48）と B 群：非適用（待機手術 21 例、緊急手術 12 例、N=33）に分類した。SSI 発生は A 群で 3 例（6.3%）、B 群で 7 例（21.2%）あり、A 群で使用された抗菌薬は CMZ または FMOX のみであったが、B 群では CMZ や FMOX 以外に TAZ/PIPC、MEPM 等も使用されていた。抗菌薬投与期間を a) 「術直前（+追加）投与のみ」b) 術後 24 時間未満 c) 術後 48 時間未満 d) 術後 48 時間以上に分類すると、A 群の分布は a) 4% b) 46% c) 19% d) 31%、B 群の分布は a) 9% b) 9% c) 15% d) 67% であった。SSI 発生との有意な相関を認めたのは以下の項目であった。全例では緊急度、A 群ではいずれにも相関をみとめず、B 群では緊急度であった（ $P < 0.05$ ）。

【考察】「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」では結腸手術後24時間以内の予防抗菌薬が推奨されているが、当院のクリニカルパスでは術翌日までの投与となっている。当院ではA群で50%、B群で18%が上記ガイドラインを満たしており、A群ではクリニカルパスより1日短い投与（術当日のみ）が半数を占めた。B群では治療目的要素から投与が長くなった例が多かった。

【結論】緊急手術でSSI発生率が高かった。全例、A群、B群のいずれを対象としても、抗菌薬投与期間とSSI発生に相関がみられなかったことから、周術期予防抗菌薬期間の延長はSSI発生低減に寄与しないことが示唆された。

120. 当院で経験した *Trueperella bernardiae* 菌血症2例についての検討

田中 陽平^{1,2}, 樋山 美裕子¹

¹立川総合病院抗菌薬適正使用支援チーム (AST)

²立川総合病院神経内科

【背景】*Trueperella bernardiae* は coryneform を呈する通性嫌気性グラム陰性桿菌である。同菌の菌血症の既報告は少なく、その存在がまだ十分認識されていないと思われる。今回我々はASTとして同菌の菌血症を経験したことを契機に、当院で経験した同菌の菌血症例について検討したので報告する。

【方法】2014年9月1日から2019年5月31日までの当院での血液培養症例の中から *T. bernardiae* が検出された症例を抽出し、その臨床的特徴について検討した。

【結果】血液培養952例のうち *T. bernardiae* 菌血症は2例認めた。症例① (AST介入) は95歳女性、右腎盂腎炎で入院。血液培養2セットから同菌と *Actinomyces* が検出された。VCM+CTRX→SBT/ABPCで加療し軽快した。症例② (非AST介入) は89歳男性、右結石性腎盂腎炎を繰り返し尿管ステントが留置された。経尿道的膀胱結石摘出術、尿管ステント交換術を施行後に発熱を認め、血液培養1セットから同菌と *E. faecalis* が検出された。MEPMが投与され軽快した。

【考察】今回の検討での *T. bernardiae* 菌血症2例はいずれも尿路が感染源と考えられ、複数菌感染であった。同菌の血流感染の既報告例は複数あるが、渉猟した範囲の既報告例の約6割で複数菌感染を生じており、その多くに嫌気性菌が関与していた。同菌はβラクタム薬に感受性良好であるが、AST活動において同菌の菌血症例に de-escalation を促す際は、複数菌感染の可能性を考慮することが必要であると考えた。

非学会員共同研究者：島村 真奈美、小池 明美

130. AST 活動開始前後の主要注射抗菌薬の使用状況およびLVFX使用症例に対する評価

河田 武志

岩国医療センター薬剤部

【目的】2016年にAMR対策アクションプランが厚生労働省から公表され、適切な抗菌薬への関わりが求められている。当院でも2017年よりAST活動を行ってきたが、注射抗菌薬使用の現状を再評価する必要性が出てきた。そのため、AST活動開始前後での主要注射抗菌薬使用状況の確認及び乱用されがちなLVFXについても全処方解析を行ったので結果を報告する。

【方法】AST活動開始1年前とAST活動開始後の2017.2~2019.1の2年間で調査を行うこととし、使用量の多い主要注射抗菌薬のAUD及びDOT、AUD/DOT比、MRSA・緑膿菌の感受性率について確認を行った。また、過去5年における内服・注射LVFXの使用量および、投与における *E. coli* 感受性率の変化について確認した。

【結果】AST活動開始前後でAUD、DOTについてMEPM、VCM、TAZ/PIPCで増加していたが、その他の薬剤は大きな違いが見られなかった。また、特に介入しているMEPM・VCMのAUD/DOTについては、それぞれ1.13→1.26、1.12→1.25と増加しており、緑膿菌やMRSAに対する感受性率は変わらず良好であった。その他の抗MRSA薬も感受性はMRSAに対しては100%であり、緑膿菌の感受性率についてはMEPM・CFPMについてはそれぞれ99%、97%と大きく変わりなかった。しかしAUD/DOTの変化が少なく介入の薄いTAZ/PIPCは91%→86%と感受性の低下が見られた。LVFXの *E. coli* 感受性率については過去5年間で平均87%であったが、感受性率は使用量に大きく依存している結果となった。

【考察】MRSAの耐性率や大腸菌のLVFX耐性率、緑膿菌のカルバペネム耐性率においてはAMRアクションプランの目標値から見ると達成はできていたが、今回の結果から不適切に使用されている抗菌薬は、全て耐性のリスクが出現するという事は明らかである。今後は介入が余り出ていない主要広域抗菌薬においても適正使用を推進していく必要がある。

131. antimicrobial stewardshipの取り組みによるカルバペネム系抗菌薬の適正使用が緑膿菌感受性率に及ぼす影響

小林 翼¹, 笠松 悠^{2,3}, 馬場 凜子¹, 白野 倫徳²

¹大阪市立総合医療センター薬剤部

²大阪市立総合医療センター感染症内科

³京都府立医科大学附属病院感染症科

【背景・目的】2016年から抗菌薬適正使用支援チームの人員を整備しカルバペネム系抗菌薬と抗MRSA薬は使用日数に関わらず全ての患者を対象としたラウンドを実施するというantimicrobial stewardship (AS)活動を開始した。2018年から抗菌薬適正使用支援加算開始と共に薬剤師を専従とし、2018年8月からは第4世代セフェム系抗菌薬を対象薬剤に追加した。その期間における緑膿菌感受性率の推移について検討した。

【方法】2018年度のde-escalationの実施率を報告すると共に、2016年4月から2019年3月の期間を年度ごとに集計し、抗緑膿菌活性をもつ薬剤のAntimicrobial Used Density (AUD)、それぞれの抗菌薬に対する緑膿菌感受性率について比較検討を行った。

【結果】継続したAS活動の結果、2018年度のASラウンドの検討数は1,023件で、そのうちカルバペネム系抗菌薬に関する検討数は308件で、うち介入率は55.8% (172/308件)、一週間以内のde-escalationの受入れ割合は85.7% (54/63件)であった。2016年度と2018年度で比較した結果、各薬剤のAUDは、TAZ/PIPC: 29.4→39.6, CAZ: 1.87→4.40, CFPM: 15.7→9.8 (供給不足のため2018年度は参考値, 2017年度: 18.3), MEPM: 11.2→6.3, IPM: 0.16→0.32であった。緑膿菌の感受性はTAZ/PIPC: 81.0%→85.6%, CAZ: 82.0%→88.7%, CFPM: 81.5%→88.2%, MEPM: 84.3%→88.2%, IPM: 81.5%→85.7%と使用量が減少したカルバペネム系抗菌薬だけでなく使用量が増加した他のβラクタム系抗菌薬の感受性も改善していた。

【結語】AS活動の継続によるカルバペネム系抗菌薬の使用量の減少に伴い、緑膿菌に対してはカルバペネム系抗菌薬の感受性だけでなく、使用量の増加した他βラクタム系抗菌薬の感受性も改善した。引き続き感受性の推移をモニタリングしつつ抗菌薬適正使用の推進を継続していく必要があると考えられた。

132. 当院における経口第3世代セファロsporin系抗菌薬の使用量削減に向けた検討

平川 尚宏^{1,2}, 能勢 裕久²

¹川内市医師会立市民病院薬剤部

²川内市医師会立市民病院医療安全管理部感染制御部門

【目的】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、成果指標の一つとして「経口セファロsporin、フルオロキノロン、マクロライド系薬における2020年の使用量を2013年に比べ50%削減する」という目標が掲げられている。今回、当院における経口第3世代セファロsporin系抗菌薬の処方動向を調査することで、目標達成に向けた課題・対策を検討した。

【方法】2013年1月～2018年12月にセフカペンピボキシル (以下、CFPN-PI) またはセフジトレンピボキシル (以下、CDTR-PI) が処方された患者3,543例を対象に、1日投与量、投与日数、処方診療科、処方目的について電子カルテを使用して後ろ向きに調査を行った。

【結果】CFPN-PIとCDTR-PIの年間使用量は2013年の629,160 mg (752例) から2018年の357,060 mg (391例) と43.2%削減されていた。処方目的別に検討した結果、術後・処置後予防目的は2013年の317,160 mg (355例) から2018年の91,290 mg (110例) と71.2%削減しており、急性気道感染症に対する使用は2013年の136,200 mg (189例) から2018年の69,820 mg (83例) と48.7%削減して

いた。

【考察】CFPN-PIおよびCDTR-PIの使用量は2013年比で43.2%削減されていた。処方目的別には術後・処置後予防目的での使用が71.2%減少していた。これは周術期抗菌薬としてクリニカルパスに組み込まれていたCFPN-PIが削除され使用されなくなったことが大きな要因と考えられた。また、急性気道感染症においては2013年比で48.7%削減されていたが、使用症例は外来での処方が主であり、今後も「抗微生物薬適正使用の手引き」の活用など抗菌薬適正使用に向けた取り組みが重要となる。

133. 兵庫中央病院のAST活動における抗菌薬使用状況調査と評価について

土井 さおり¹, 三田 敬二², 鴻山 訓一³

¹兵庫中央病院薬剤部

²兵庫中央病院消化器内科

³兵庫中央病院糖尿病内科

【目的】兵庫中央病院は病床数500床、うち300床が神経・筋疾患を中心とした慢性期病棟、50床が結核病棟である。今回、抗菌薬使用密度 (AUD)、抗菌薬使用日数 (DOT)、抗菌薬均質度 (AHI) または2018年度分のAUD/DOTを用い抗菌薬使用状況について検証した。

【方法】2014年1月から2018年12月までのAUDとDOTを算出した。カルバペネム系抗菌薬、第4世代セフェム系抗菌薬、キノロン系抗菌薬、ピペラシリン/タゾバクタム (PIPC/TAZ) はAUDとDOTに加えAHIを算出した。また2018年度においてはAUD/DOTの算出を行った。

【結果】2014年から広域抗菌薬を届け出制としたことで全体のAUDは55.25→43.24へ減少し、2017年から新たに届け出薬剤としたPIPC/TAZが18.47→6.19と大幅な減少がみられた。しかしカルバペネム系薬では7.62→8.43と増加した。またAHIは0.35→0.71まで上昇し均質化がみられた。2018年度のAUDはDOTと相関しており、AUD/DOTは平均0.76とほぼ横ばいであった。

【考察】AUD, DOT, AHI, AUD/DOTなど抗菌薬評価指標をグラフ化することで可視化でき、抗菌薬使用量の傾向を客観的に把握出来た。PIPC/TAZではAUDが減少したが、カルバペネム系薬では増加したことから、入院期間が長期に及ぶ慢性期病棟では保菌圧や選択圧が高く、広域抗菌薬に頼らざるを得ないと考える。今後はAST活動においてキノロン系薬と第4セフェム系薬を含めた広域抗菌薬の適正使用を推進し、感染症診療の質を評価するための更なる検討が必要である。

非学会員共同研究者：藤原 佐美

135. 腸内細菌科細菌血液培養陽性患者に対する Antimicrobial Stewardship Team 専従薬剤師の介入効果の検証

宿利 美香¹, 笹野 央¹, 吉澤 寿宏¹, 松本 博志¹,
青嶋 瑞樹¹, 畦地 拓哉², 内藤 俊夫³

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院薬剤部

²星薬科大学実務教育研究部門

³順天堂大学医学部総合診療科学講座

【目的】順天堂大学医学部附属順天堂医院では、2018年11月よりASTの専従者として薬剤師を配置している。ASTの業務の一つとして血液培養陽性患者に対して感染症専門医と共に適切な抗菌薬の提案や腎機能に応じた投与量の助言・介入を行っている。今回、ESBLやCREなどの耐性菌が近年問題視されている腸内細菌科細菌血液培養陽性患者を対象に、ASTにおける薬剤師専従化の効果を検証した。

【方法】専従化開始前後3カ月ずつを調査期間とし、腸内細菌科細菌が血液培養から陽性となった患者を対象に診療録を用いて後方視的調査を行った。調査項目は、感染症病名、腎機能、使用抗菌薬、検出された菌種、介入内容とした。介入内容は1:抗菌薬の継続を推奨、2:腎機能に応じた投与量の変更を提案、3:抗菌薬の変更を提案、に分類した。

【結果】検出菌は、*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.などが認められた。初期治療薬として、カルバペネム系、VCM、ペニシリン系が多く投与されていた。感染症病名は尿路感染症や呼吸器感染症が多く見られた。専従化開始前のAST介入率は100%であり、提案受諾率は82% (1:96%, 2:62%, 3:80%)であった。一方、開始後の介入率は100%であり、提案受諾率は88% (1:88%, 2:78%, 3:88%)に上昇した。腎機能に応じた投与量変更の提案では、増量6件、減量3件であった。また、抗菌薬の変更は、de-escalation 9件、escalation 8件であった。

【考察】薬剤師専従化以前は、血液培養陽性患者への介入は感染症専門医のみで行っていたが、薬剤師の介入によって提案受諾率が向上し、特に「腎機能に応じた投与量の変更」に対する受諾率が大幅に上昇した。中でも、投与量増量の提案が多く見られ、また、de-escalationの提案が多かったことは、最大限に治療効果を発揮し、耐性菌発生や副作用のリスク減少、コスト削減に貢献できると考える。薬剤師のAST専従化は抗菌薬適正使用を実践するために有効であった。

非学会員共同研究者：川上 剛明，長南 正佳，佐藤 邦義，荒川 隆太郎

136. ASTによる *Nocardia farcinica* 菌血症治療支援の一例

中川 英則¹, 小島 慎二¹, 牧石 徹也¹, 藤田 直久²

¹済生会滋賀県病院 AST

²京都府立医科大学附属病院感染症科

【はじめに】*Nocardia* 属は、グラム陽性好気性放線菌の一つであり、水など自然界に広く存在する。本菌属の感染症は主に免疫不全宿主に見られ、呼吸器・皮膚・神経系感染症の原因菌として重要である。今回、我々ASTによる *Nocardia farcinica* 菌血症治療支援の一例を報告する。

【症例】70代男性。主訴：発熱・倦怠感・食欲不振・体重減少。既往歴：高血圧症・糖尿病・前立腺肥大症・洞不全症候群（ペースメーカー留置）・大腸癌術後・右下腿膿瘍。現病歴：1カ月前程から倦怠感を自覚、発熱が持続するため当院ERを受診。ここ最近3カ月間で体重が7 kg減少した。各種検査及び尿・血液培養提出後に両側腎盂腎炎、肺尖癌が疑われた。ERではEmpiricにLVFXの腎機能評価に応じた投薬が開始となった。

【経過】尿グラム染色より分枝したGPRが検出、Kinyoun染色にて *Nocardia* 感染症を疑い主治医よりASTにコンサルト依頼。主治医より入院加療が強く勧められるも拒否、ST合剤耐性の可能性を想定しMFLX併用服用を提案。7日後再診指示があるも呼吸苦を訴え、集中治療室入室。入院後も抗菌化学療法継続、原因菌が *Nocardia farcinica* と判明、感受性結果はST合剤耐性でありAST協議の上、MFLXに静注用LZDの併用を主治医に提案。薬剤変更後の臨床症状は改善傾向にあり14日間のLZD使用後はMFLXを6カ月間単独投薬、現在も経過良好である。

【考察】*Nocardia farcinica* 菌血症治療において、グラム染色が早期診断に非常に有用であり、初期治療でST合剤耐性であった場合を想定してMFLXを併用したことが結果的に良かったと思われる。また、ASTでの早期情報共有ができたため、早い段階で抗菌薬治療方針を提案することができた。他院との連携によって菌種の同定、感受性結果を早期に把握することができた。

【謝辞】菌株精査に御協力いただいた彦根市立病院検査部および滋賀医科大学医学部附属病院検査部に深謝致します。

137. 当院における抗菌薬の使用状況と耐性に関するグローバル時点有病率調査結果の解析

友利 勇大, 石橋 令臣, 山岡 稔, 山口 剛史,
滝澤 功一

丸木記念福祉メディカルセンター内科

【背景】薬剤耐性菌の制御は日本だけでなく世界において重要な課題となっている。院内における抗菌薬使用量だけでなく抗菌薬処方における質の評価が急務と考えられた。

【目的】Global-PPSを通して抗菌薬の処方状況や抗菌薬処方における質を行う。

【方法】本研究は2015年より国内外の複数の医療期間が参加した調査であり、入院患者の抗菌薬の種類、投与期間、目的などの情報を収集し、国、大陸、適応症、病棟分類、病院特性による比較を行う point prevalence survey である。調査時期は2018年より1~4月、5~8月、9~12月の計3回評価が可能となった。今回は2018年11月調査と2019年1月の調査結果を比較し日本における過去の日本の平均値と比較し評価項目において比較、検討を行った。

【結果】2回の調査結果を比較すると何れも処方率の多い診療科としては精神科が多く55.2%、48.2%。入院患者における抗菌薬の処方率は6.1%、8.8%。処方の多い抗菌薬はSTで24.3%、16.1%。診断名においては肺炎が71.4%、62.2%。抗菌薬処方における質の評価に関してはガイドラインの遵守率は54.1%、66.1%と過去の日本の平均値以上であったが、抗菌薬を停止する際の記載は45.9%、48.2%と何れも平均以下であった。

【考察】当院は長期療養型病床群であり、外科手技を行うことが少なく医療関連感染に対する抗菌薬の処方が多く中でも肺炎が多い結果となった。肺炎患者の約3割で喀痰培養などの呼吸器検体の培養未採取が見られ、今後も培養採取などの啓発活動を行う必要があると考えられた。また診療録から確認した抗菌薬処方における質の評価に関しては日本の平均データに比べて低い結果となった。この調査結果を踏まえて、今後も調査を継続することで経時的変化を確認していきたい。

【会員外協力者】丸木記念福祉メディカルセンター薬局 大山 昭、坂下 貴洋、佐藤 良太、診療情報管理室 星 禎晴

138. 注射用メトロニダゾール製剤の採用がメロベネムおよびタゾバクタム/ピペラシリンの使用量に与える影響についての検討

陳内 博之

荏原病院薬剤科

【目的】メロベネム (MEPM) やタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) はグラム陰性桿菌やグラム陽性球菌、嫌気性菌に対して広く抗菌活性を有する薬剤である。そのため、東京都保健医療公社 東部地域病院では重症の腹腔内感染症に対して確実な嫌気性菌カバーを目的とし、MEPMやTAZ/PIPCが汎用されていた。これを危惧したICT・ASTが主導で嫌気性菌に対して有用な注射用メトロニダゾール (MNZ) 製剤を採用し、 β -ラクタム系抗菌薬と併用するレジメンを医師へ提示することで、これら単独で広域なスペクトルを有する抗菌薬を温存する取り組みを行った。注射用MNZ製剤の採用がMEPM、TAZ/PIPCの使用量に与える影響について評価したためここに報告する。

【方法】調査期間を2017年4月から2018年7月(介入前)、2018年8月から2019年3月(介入後)とし、MEPM、

TAZ/PIPC、MNZ、セフェピム (CFPM)、セフトジジム (CAZ)、セフトリアキソン (CTRX) および全注射用抗菌薬 (All) の1,000患者あたりの投与日数 (DOT) で比較を行った。

【結果】MNZ、CFPM、CAZのDOTが増加 (MNZ: 2.1→11.1 p=0.00027, CFPM: 3.3→5.4 p=0.0028, CAZ: 5.9→11.3 p=0.0036) し、MEPM、TAZ/PIPCが減少 (MEPM: 17.2→11.1 p=0.0027, TAZ/PIPC: 19.9→9.8 p=0.0021) した。また、CTRX、Allの変化に有意差は無かった (CTRX: 40.9→36.2 p=0.19, All: 276.4→258.4 p=0.09)。

【考察】MEPM、TAZ/PIPC単剤からMNZ+ β -ラクタム系抗菌薬の併用レジメンへの変更を提示したためAllのDOTは増加することが予想されたが、統計学的有意差はないもののやや減少していた。これは、本研究の取り組み以外にASTが発足し、病院全体に抗菌薬適正使用に対する意識が根付いたことも原因として考えられる。また抗緑膿菌作用を有するセフェム系抗菌薬とMNZのDOTが増加し、MEPM、TAZ/PIPCのDOTが減少したことはこれら広域抗菌薬の適正使用にMNZの採用および使用推奨が役立つことが示唆された。

140. 抗菌薬適正使用支援活動による広域抗菌薬使用状況への影響

高橋 武士¹、中木原 由佳¹、福元 裕介¹、中島 誠¹、川村 英樹²

¹鹿児島市医師会病院薬剤部

²鹿児島大学病院感染制御部

【目的】カルバペネム系薬やタゾバクタム/ピペラシリンはスペクトラムが広いことから適正使用が求められる。当院では抗菌薬適正使用支援 (AS) チームを平成30年度に正式に発足させ、AS活動の強化を図った。本研究の目的は強化前後のAUDの増加・減少の影響を明らかにすることである。

【方法】平成28年、30年の各4月から9月の2期間で、メロベネム、タゾバクタム/ピペラシリンのAUD、届出数、治療対象とした感染症の詳細について後ろ向きに比較検討した。

【結果】強化前の平成28年と比べるとメロベネムのAUDは12.2→8.1へ減少したが、タゾバクタム/ピペラシリンのAUDは7.23→12.4へ増加し、両剤合わせての使用量には変化がみられなかった。平成28年度/30年度の入院患者に占める対象薬使用患者率は、メロベネムは減少したものの (120/1,747, 6.9% vs. 78/1,838, 4.2%; p<0.01)、タゾバクタム/ピペラシリンは増加しており (21/1,747, 1.2% vs. 67/1,838, 3.6%; p<0.01)、特にタゾバクタム/ピペラシリンを肺炎に対して使用した患者数が16件から38件に増加していた。入院患者のうちDPC決定傷病名が肺炎である患者が増加しており (94/1,747, 5.4% vs. 151/1,838, 8.2%; p<0.01)、肺炎患者でタゾバクタム/ピペラ

シリンを使用している比率には有意な差がみられなかった(16/94, 17.0% vs. 38/151, 25.2%; p=0.16)。

【考察】AS活動はカルバペネム系薬使用患者の減少につながったものの、肺炎患者の入院の大幅な増加によりタゾバクタム/ピペラシリンの使用患者が増加した。AS活動においては入院患者の疾病構造の変化も考慮しながら、ガイドライン等に基づく初期抗菌薬選択の適切性について評価を加える必要がある。

141. 日本人患者におけるテジゾリドとリネゾリドの有害事象に関する比較検討

塩田 有史^{1,2}, 浅井 信博^{1,3}, 小泉 祐介^{1,3}, 山岸 由佳^{1,3}, 三鴨 廣繁^{1,3}

¹愛知医科大学病院感染制御部

²愛知医科大学病院薬剤部

³愛知医科大学病院感染症科

【目的】テジゾリド(TZD)は、リネゾリド(LZD)と比較して、血小板減少症などの有害事象の発現頻度が低いとされるが、海外では差はないとする報告も存在する。また、これまで日本人患者での報告はほとんど存在しない。そこで、日本人患者においてTZDとLZDにより生じる有害事象の発現頻度を比較検討した。

【方法】2018年10月～2019年6月において小児を除いたTZD使用患者16例およびLZD使用患者17例を対象とした。TZD, LZDの使用患者を各々TZD群, LZD群とし、血小板減少症, 肝機能障害, 腎機能障害, 視神経障害の発現頻度を後方視的に調査した。投与開始時と終了時のPLT, ALT, AST, sCreを抽出し, CTCAE ver.4.0のGrade上昇があった場合に有害事象ありと判定した。

【結果】TZD群, LZD群の各々で、平均年齢(55.4, 65.5), 体重(62.0, 59.1), Alb(2.6, 2.5), および腎機能低下例(Ccr<50 mL/min)の割合(62.5%, 35.3%)に有意な差はなかった。投与期間(17.0, 7.8)は、TZD群の方が有意に長かった(p<0.05)。血小板減少症の発現頻度は、TZD群, LZD群が各々6.3%(1/16), 35.3%(6/17)とTZD群が有意に低かった(p<0.05)。また、血小板減少症のGrade分類は、TZD群の1例はGrade 1で、LZD群はGrade 1が4例, Grade 2, 3が各々1例ずつだった。肝機能障害は、TZD群, LZD群が各々6.3%(1/16), 11.8%(2/17)と有意な差はなかった。腎機能障害および視神経障害は両群とも生じた例はなかった。

【考察】本検討においてTZDはLZDと比較して投与期間が長かったにもかかわらず血小板減少症の発現頻度は低かった。これは、TZDの投与量が少ないことやミトコンドリア毒性が低いことが要因である可能性が考えられた。日本人患者においてもTZDはLZDよりも血小板減少症の発現頻度が低い可能性が示唆された。今後、例数を増やしリスク因子の比較を行って発現頻度が異なる要因も検討していく。

144. 横紋筋融解症の原因がレジオネラ肺炎によるものか、抗菌薬の有害事象によるものかの判断に難渋した1例

萬 淳史^{1,2}, 藤村 一軌¹, 佐藤 守彦²

¹湘南鎌倉総合病院薬剤部

²湘南鎌倉総合病院AST

【背景】レジオネラ肺炎は、有効な抗菌薬投与がない場合7日以内に死亡することが多い。他の肺炎と区別は困難だが、横紋筋融解症などの臨床症状はレジオネラ肺炎との鑑別に重要である。一方、第一選択薬の静注用ニューキノロン系抗菌薬は横紋筋融解症の原因として有名である。

【目的】レジオネラ肺炎に対する抗菌薬適正使用支援活動(以下, AS)で、横紋筋融解症の原因が原疾患か、抗菌薬による有害事象か判断に難渋する症例を経験したので報告する。

【症例】46歳男性、主訴は発熱と構音障害、2日前より39°Cの発熱で同日夜に近医受診、感冒薬が処方された。翌日も発熱が続き、再度別の医療機関を受診したが、インフルエンザは否定され帰宅した。翌日、発熱に加えて構音障害が発現、異常を感じた家族が救急要請、当院に搬送され入院となった。胸部X線上で左上葉透過性低下を認め、尿中レジオネラ抗原陽性、レジオネラ肺炎の診断となった。当院搬送までの経緯を加味して、高用量レボフロキサシン(以下, LVFX)点滴静注が開始された。LVFX投与5日目にAST薬剤師が治療効果評価時にCPK 3,341(IU/L)であったが、主治医と協議し原疾患によるものとして経過観察となった。翌日CPK 20,354(IU/L)に上昇した為再度協議し、薬剤性を疑いアジスロマイシン(以下, AZM)点滴静注へ変更、同日にCPK 9,997(IU/L)へ低下、経過と共に症状改善した為、7日間継続後、AZM内服へ切り替えて無事退院となった。

【考察】本症例では横紋筋融解症の原因によって、LVFXを継続するか否かの判断に難渋した。薬剤師の観点では、他の治療選択肢があれば有害事象回避の推奨が必要と考える。

【結語】レジオネラ肺炎の横紋筋融解症がどのような経過を辿るかの判断が重要である。むやみに抗菌薬の有害事象を恐れず、リスクとベネフィットを加味して総合的に判断する。

145. スルファメトキサゾール・トリメトプリムの黄色ブドウ球菌感染症に対する至適投与方法の探索を目的とした基礎的検討

萩原 真生^{1,2}, 加藤 秀雄⁴, 坂梨 大輔³,
塩田 有史^{3,4}, 浅井 信博^{2,3}, 小泉 祐介^{2,3},
末松 寛之³, 山岸 由佳^{2,3}, 三嶋 廣繁^{2,3}

¹愛知医科大学

²愛知医科大学感染症科

³愛知医科大学病院感染制御部

⁴愛知医科大学病院薬剤部

【背景】スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST 合剤) は、臨床でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) や β -ラクタマーゼ産生黄色ブドウ球菌感染症に対して使用されている。しかし、近年、黄色ブドウ球菌に対する ST 合剤の薬剤耐性化が注目されていることや、本抗菌薬は既存薬であるが、黄色ブドウ球菌に対する適正な投与量・方法は明らかにされていない。そこで、大腿部感染モデルマウスを用いて薬物動態/薬力学 (PK/PD) 試験を行った。

【方法】MRSA や β -ラクタマーゼ産生黄色ブドウ球菌を含む計 5 株 (ST 合剤に対する最小発育阻止濃度: MIC は 0.032~32 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を使用した。また、市販注射薬のスルファメトキサゾール・トリメトプリム (成分比 5:1) を用い、投与後の薬物血中濃度と抗菌薬投与開始から 24 時間後のマウス大腿部の菌量の変化を調査した。

【結果】ST 合剤を 130 mg/kg (スルファメトキサゾール換算) 投与したところ、得られた血中濃度時間-曲線下面積 (AUC) と半減期は 718.2 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$, 1.5 時間であった。また、ST 合剤の単回投与では、その抗菌活性は投与量依存性を示した。また ST 合剤の抗菌活性は、遊離型 AUC/MIC と %Time above MIC と高い相関を示し (free AUC/MIC, $r=0.83$; free %T>MIC, $r=0.84$; free Cmax/MIC, $r=0.73$)、分割投与は単回投与よりも有意に高い抗菌活性を示した。また、そのブレイクポイント (PD80) は 97.8% であった。

【考察】本試験結果は、初めて黄色ブドウ球菌に対する ST 合剤の至適投与方法を基礎的に探索した結果、その抗菌活性は PK/PD パラメーターである free %T>MIC と高い相関を示し、単回投与よりも頻回投与が望ましいことが明らかになった。

学外共同研究者: 内田 信也³, 田中 紫茉莉³, 並木 徳之³

146. 当院におけるテイコプラニンの投与設計の評価と低トラフ値のリスク因子の検討

吉本 和代, 後藤 志典

済生会山口総合病院薬剤部

〔はじめに〕当院では抗 MRSA 薬の適正使用の推進ならびに治療薬物モニタリングを 100% 実施することで PK/PD 理論に基づいた薬学的介入を行っている。

〔目的〕日本化学療法学会/日本 TDM 学会により作成さ

れた抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 年改訂版を参考に投与設計を行っているが、より適正な投与方法の推進を行うため、その評価と低トラフ値のリスク因子について検討を行った。

〔方法〕ガイドライン改訂後の 2016 年 6 月~2019 年 5 月の期間にテイコプラニンを投与された入院患者 47 例を対象とし、腎機能別に初回トラフ値の目標血中濃度 (15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$) への到達率をレトロスペクティブに調査した。低トラフ値のリスク因子として性別、年齢、体重、発熱性好中球減少症、低アルブミン血症について χ^2 検定を用い解析した。

〔結果〕初回トラフ値の目標血中濃度到達率は腎機能別に eGFR \geq 60, 40~60, <40 $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ で順に 81.3% (26/32), 100% (5/5), 40% (4/10) であった。また低アルブミン血症の患者において低トラフ値となる傾向にあった。

〔考察〕高度腎機能低下例 (eGFR<40 $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) では、目標血中濃度到達率が比較的 low 今後初期投与設計をより厳密に行っていく必要がある。低アルブミン血症の患者では、遊離型比率の増加と分布容積の増大、排泄の増加のため低トラフ値の臨床的意義は不明であるが、ハイリスク症例ではさらに高用量初期投与設計の必要がある可能性が示唆された。

会員外共同研究協力者: 林 幹也

147. 愛知県地域感染制御ネットワーク研究会 (ARICON) 参加施設における VCM 投与量の適正性の評価

朝岡 みなみ^{1,2}, 中村 敦^{1,2}, 塩田 有史^{1,3},
中根 茂喜^{1,4}, 山本 雅人^{1,5}, 山岸 由佳^{1,3},
川端 厚^{1,6}, 石川 清仁^{1,7}, 三嶋 廣繁^{1,3}, 八木 哲也^{1,5}

¹愛知県地域感染制御ネットワーク研究会 (Aichi Regional Infection Control Outreach Network: ARICON)

²名古屋市立大学病院

³愛知医科大学病院

⁴中京病院

⁵名古屋大学医学部附属病院

⁶トヨタ記念病院

⁷藤田医科大学病院

【背景】愛知県地域感染制御ネットワーク研究会 (ARICON) の 2018 年 TDM 実態調査では、TDM に基づく VCM の処方変更率は 62% であり、TDM 解析の意義を示した。しかし初期投与量と TDM 推奨量の適正性については検証されていない。

【目的】VCM の初期投与量および TDM 推奨量の適正性を明らかにする。

【方法】ARICON 参加施設において 2019 年 3 月 1 日~31 日に VCM が投与された患者 (使用期間 3 日以下は除外) を投与 14 日目まで追跡し、血中濃度測定結果、TDM 解

析に基づく提案内容および施設体制についてアンケート調査した。

【結果・考察】対象症例は186例で、適正性についてはトラフ値10~20 $\mu\text{g/mL}$ の達成率で評価した。

初期投与量の目標濃度域達成率は、初期投与設計ありで62% (39/63)、無しで57% (65/115)だった。初回測定までの期間は、前者が平均3.9日、後者が平均3.7日で、ガイドラインの推奨時期とほぼ一致していた。初期投与設計ありの施設間において、目標濃度域達成率の差が大きく、設計方法に起因しているか検討した。しかし、初期投与設計をガイドラインに準じている施設とシミュレーションをしている施設で、有意な差はみられなかった。また、目標濃度の範囲外だった症例は低値が多い傾向がみられた。その要因として急性期腎障害の改善や、TDMガイドライン推奨量の不足などの可能性が考えられた。

TDM推奨量の目標濃度域達成率は、TDM解析受諾症例では81% (86/106)だった。目標濃度の範囲外だった症例は高値が多い傾向があった。その要因として分布容積やクリアランスが正確に評価できていない可能性が考えられた。

【結論】初期投与量は約40%の症例が不適正であった。患者背景やガイドライン推奨量など要因解析が現行の課題である。TDM推奨量は約20%の症例が不適正であり、病態を含めた正確なシミュレーションが必要である。今後の展望として、更なる適正化を進める上で治療効果や副作用など臨床の評価を含めた検討が望まれる。

148. 結腸直腸手術患者におけるメトロニダゾール静注の血漿・腹水・腹部組織中濃度推移

埜越 宏幸¹, 猪川 和朗², 繁本 憲文³, 嶋田 徳光⁴, 北川 浩樹¹, 北野 弘之⁵, 大森 慶太郎⁵, 森川 則文², 大毛 宏喜⁵

¹広島大学大学院医系科学研究科外科学

²広島大学大学院医系科学研究科臨床薬物治療学

³広島大学病院トランスレーショナルリサーチセンター

⁴広島大学病院消化器外科

⁵広島大学病院感染症科

【背景】結腸直腸手術前に用いる予防的抗菌薬はセフメタゾールが一般的であったが、セファゾリン (CEZ) とメトロニダゾール (MNZ) 併用の効果が高いことがわかってきた。これは、嫌気性菌感染を抑制するMNZの寄与するところが大きいと考えられる。

【目的】結腸直腸予定手術時に予防的抗菌薬としてCEZとMNZを投与した際の血漿、腹水、腹部組織 (腹膜・皮下脂肪織) 中のMNZ濃度を測定し、MNZの体内分布と腸管嫌気性菌感染症原因菌として代表的な *Bacteroides fragilis* のMICとの関係を検討した。

【対象】同意取得時の年齢が20歳以上の、待機的結腸直腸開腹手術症例10例。

【方法】CEZ 1g 静注投与の後、手術開始30分前にMNZ 500 mg 静注投与を開始。開腹後とその1時間毎および手術終了時にそれぞれ血液、腹水、腹膜、皮下脂肪織を採取し、MNZ濃度を測定した。

【結果】MNZ濃度値は投与終了直後から血漿と腹水で同等であり、続いて、腹膜、皮下脂肪織、の順で高かった。その後は腹水中濃度がわずかに血漿中濃度を上回った。薬物濃度の消失半減期は、血漿 4.7 ± 1.9 時間、腹水 5.1 ± 2.7 時間、腹膜 5.7 ± 4.6 時間、皮下脂肪織 2.8 ± 1.1 時間となり、8時間後の推定薬物濃度は血漿 $4.8 \pm 1.6 \mu\text{g/mL}$ 、腹水 $5.4 \pm 1.2 \mu\text{g/mL}$ 、腹膜 $3.2 \pm 2.1 \mu\text{g/g}$ 、皮下脂肪織 $0.78 \pm 0.58 \mu\text{g/g}$ であった。

【考察】*B. fragilis* に対するMNZのbreakpointはCLSIで8 $\mu\text{g/mL}$ 、EUCASTで4 $\mu\text{g/mL}$ とされる。薬剤感受性試験でSusceptibleと判定された場合、投与開始8時間後でも血漿・腹水濃度は4 $\mu\text{g/mL}$ を上回り、手術開始前MNZ 500 mg 単回投与により、血漿・腹水では*B. fragilis*に対する十分な抗菌効果が期待できると考えられた。

非学会員共同研究者：渡谷 祐介, 上神 慎之介, 黒尾 優太, 吉村 幸祐

153. LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) 法による迅速診断を試みたツツガムシ病の8例

新原 寛之¹, 中村 嗣²

¹島根大学医学部皮膚科

²島根県立中央病院感染症科

ツツガムシ病は全身性の発疹、発熱、リンパ節腫脹を特徴とする急性期疾患で、同様な臨床症状を呈する日本紅斑熱との鑑別は極めて困難であり、毎年死亡症例が報告されている。近年、PCR法を用いた病原遺伝子検出による診断が行われつつあるが、保険適応でない、手技の専門性、煩雑さなどもあり臨床現場への普及は進んでいない。近年LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) 法が一部の感染症において保険適応となっており、今回、ツツガムシ病特異遺伝子の検出を試みた。方法：採血検体、ダニ虫刺部痂皮または発疹部皮膚組織からの抽出DNAを用いたPCR法にて診断を行ったツツガムシ病8例に対してLAMP法を用いてツツガムシ病特異遺伝子の検出を行った。結果：ツツガムシ病5例はツツガムシ病特異遺伝子検出用に作成された既報告のプライマーによるLAMP法にて8例中7例で陽性であった。併せて施行したシーケンス解析にて陰性例はShiokoshi型であった。考察：今回の検討で陽性反応の得られなかったShimokoshi型の検出系を検討することと、他のツツガムシ病の病型にも検出が可能か検討していく予定である。

非学会員共同研究者：河野 邦江, 田原 研二, 高垣 謙二, 辻野 佳雄

155. 多剤耐性緑膿菌感染症に対してコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムを投与し治療した一例

豊島 千絵¹, 段林 正明¹, 塩田 智子¹,
谷長 美菜子¹, 松村 康史^{1,2}

¹大阪府済生会野江病院救急集中治療科

²京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

【緒言】コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム（以下CL）は多剤耐性緑膿菌（以下MDRP）に対する抗菌薬として使用されており、その適正使用に関するガイドラインが策定されている。今回MDRP感染症に対して上記薬剤を投与し、加療した経験を報告する。

【症例】87歳、男性。

【現病歴】白内障の手術加療に当たり、局所麻酔後に状態が急変し、呼吸不全を呈したため当科に紹介となった。

【現症】意識レベル：清明，呼吸音：右下肺野で水泡音を聴取する。発熱39.1℃。リザーバー付き酸素マスク10L/分投与下で酸素飽和度94%。

【検査】血液検査で白血球数上昇，炎症反応上昇を認めた。胸部単純CTで右肺背側に浸潤影を認めた。

【経過】誤嚥性肺炎と考え、抗菌薬加療を行った。しかし、発熱は持続し、初回の加療開始から57日目の喀痰・尿からMDRPを検出した。そのため、CLの投与を開始した。しかし、継続的な薬剤の入手が困難であったため、高次医療機関での加療目的に転院した。帰院後の喀痰からはMDRPは検出されなかった。

【考察】治療の過程で検出されたMDRPはCLに対し感受性があったと考えられる。CLは当院のような一般市中病院での継続的な入手は困難であった。多剤耐性菌に対する治療手段として、適切な菌種に対して適切な用法・容量を使用することが必要であると考えられる。

【結語】CLを使用するにあたり、適切な投与を行う必要がある。本症例では上記薬剤で加療を行い、喀痰培養から菌を検出しなくなった。

非学会員共同研究者：渡辺 昇永，鈴木 聡史

160. 西日本豪雨が市中肺炎起炎菌に与えた影響の検討

三ツ井 美穂，伊藤 明広，中西 陽祐，時岡 史明，
石田 直

倉敷中央病院呼吸器内科

【背景】2018年7月上旬、当院が立地している岡山県倉敷市を含む中四国地方で記録的大雨が降り、通称「西日本豪雨」と呼ばれており、倉敷市真備地区では河川の氾濫による水害が発生した。東日本大震災ではインフルエンザの散発的な発生以外に、多様な原因（非特異的，細菌性）での呼吸器症候群が発生していた。震災関連としてレジオネラ症が報告されており、全例が震災当日に津波で被災していた。今回我々は、西日本豪雨の前後で市中肺炎の起炎菌

に変化があったか検討した。

【方法】西日本豪雨後、被災地では復旧作業が行われ、2018年末までその影響が続いたこと、例年冬季にインフルエンザ流行をはじめ呼吸器感染症が増加することから、今回の水害の影響を評価する期間として7月から11月までを設定し、同期間に当科に入院となった市中肺炎患者の起炎菌を検討した。比較対象として、2013年から2017年までの過去5年間の同一月である7月から11月までに当科に入院した市中肺炎患者の前向きコホートデータを用いた。そして起炎菌の割合に関して、過去5年間と2018年の2期間を、Fisher's testを用いて解析した。

【結果】2013年から2017年の対象期間の平均と、2018年の対象期間では、市中肺炎の起炎菌はいずれも*S. pneumoniae*が21%、22.8%と最も多かった。次いで*H. influenzae*が4.5%と3.8%、*M. catarrhalis*が1.5%と2.5%と続いた。いずれも過去5年間と2018年で有意差は認めなかった。一方、今回の検討でレジオネラ肺炎発症は過去5年間の平均2.4人（2.9%）に比して2018年は7人（8.9%）と増加しており有意差を認めた（ $p=0.02$ ）。

【結語】今回の検討結果より、西日本豪雨後の市中肺炎の起炎菌としてレジオネラが優位に増加していた。大雨による水害後はレジオネラ肺炎が増加する可能性があることを念頭において、肺炎診療を行うことが望ましいと考えられる。

165. *Pneumocystis pneumonia* に対する抗菌薬適正使用支援に向けた院内遺伝子検査導入の効果

木場 由美子^{1,2}, 梶原 俊毅³, 田寺 加代子^{1,2},
長岡 里枝^{1,2}, 原 稔典^{1,2}, 櫻山 誠也^{1,2},
大森 慶太郎³, 北野 弘之³, 繁本 憲文³,
横崎 典哉², 大毛 宏喜³

¹広島大学病院診療支援部臨床検査部門

²広島大学病院検査部

³広島大学病院感染症科

【目的】ニューモシスチス肺炎（*Pneumocystis pneumonia*：PCP）の遺伝子検査を外部委託から院内での実施にする意義を明らかにする。

【対象と方法】広島大学病院にて2016年10月から2019年3月までにPCP遺伝子検査が依頼された外部委託検査40例と院内検査48例の88例を対象とした。外部および院内検査において、経費、結果報告までの所要日数、結果報告後の抗菌薬変更症例について後方視的に比較検討した。遺伝子検査は外部検査ではPCR法、院内検査ではLAMP法で実施した。また院内での実施の場合は検査の適応決定や結果の報告を感染症専門医を介して行った。

【結果】経費は、外部に比べて院内検査では1検体あたり約13,500円の削減であった。結果報告の所要日数は、外部は平均9日（最小：7日，最大：15日），院内は平均0.8

日(最小:0日,最大:4日)を要していた。結果報告後の抗菌薬変更症例は,外部ではPCP陽性2例とPCP陰性3例の計5例(13%)であった。PCP陽性2例は抗菌薬が治療量に増量され,PCP陰性3例は予防量へ減量された。一方,院内ではPCP陽性5例とPCP陰性5例の計10例(21%)で抗菌薬が変更されていた。PCP陽性5例のうち,増量された症例が2例,治療量で開始された症例が3例であった。PCP陰性5例では,予防量へ減量された症例が2例,予防量で開始された症例が2例,予防量を中止した症例が1例であった。

【考察】院内でPCP遺伝子検査を行うことにより,外部検査と比較し,1週間以上早期に治療の適正化が可能となり,さらに経費の削減につながった。特にnon-HIV PCPは致命率が高く,治療薬であるST合剤の副作用頻度も高いため,検査を院内化することはPCPに対する診療において非常に有用である。

169. 医療・介護関連肺炎においてガイドライン遵守治療で予後は改善するか? : 前向きコホート研究の傾向スコア解析

中西 陽祐, 伊藤 明広, 三ツ井 美穂, 時岡 史明, 石田 直

倉敷中央病院呼吸器内科

【目的】成人肺炎診療ガイドライン(GL)において医療・介護関連肺炎(NHCAP)では敗血症の有無,重症度,耐性菌リスクに応じたempiric therapyが推奨されている。しかし,GLで推奨された抗菌薬が予後の改善に寄与するかどうかの検討はこれまでにない。そこで,入院患者の多くを占める非敗血症患者群においてGL遵守により予後の改善を認めるか検討した。

【対象と方法】GL発表後の2017年5月から2018年12月までに,当院にNHCAPの診断で入院した15歳以上の前向きコホート登録患者を対象とした。GLで推奨された抗菌薬投与を行った患者群をGL遵守群(GC群)とし,それ以外の患者群を非遵守群(GD群)として2群に分類した。プライマリーアウトカムは30日死亡,セカンダリーアウトカムは初期治療失敗および平均入院期間とし,2群において比較検討した。患者背景として年齢,Performance status,耐性菌リスクの有無,誤嚥の有無,Pneumonia Severity Index,血清アルブミンについてPropensity scoreの一手法であるInverse probability of treatment weighting (IPTW)法で調整を行った。

【結果】全患者は122名で93名(76.2%)が男性,平均年齢は77歳であった。GC群は69名,GD群は53名であった。30日死亡はGC群5名(7.2%),GD群7名(13%)と両群で有意差を認めなかった($P=0.28$)。初期治療失敗はGC群3名(4.3%),GD群5名(9.4%)と両群で有意差を認めなかった($P=0.27$)。また,平均入院期間においてもGC群 18.1 ± 13.1 日,GD群 18.6 ± 11.7 日と両群で有意

差を認めなかった($P=0.78$)。IPTW法による背景因子の調整後においても30日死亡($p=0.13$),初期治療失敗($P=0.23$),入院期間($P=0.40$)と有意差を認めなかった。

【結論】非敗血症患者群において,GLで推奨された抗菌薬投与により予後の改善を認めておらず,広域抗菌薬投与が推奨されるNHCAP患者であっても,必ずしも初期治療として広域抗菌薬投与は必要ないと考えられる。

172. 抗真菌薬の投与実態調査に基づくAFS (Antifungal Stewardship)への取り組み

福重 友理¹, 田代 将人², 今村 政信¹, 馬場 安里¹, 赤松 隼人¹, 中川 博雄¹, 田中 健之², 泉川 公一², 佐々木 均¹, 室 高広¹

¹長崎大学病院薬剤部

²長崎大学病院感染制御教育センター

【目的】近年,抗真菌薬適正使用支援:Antifungal Stewardship(以下,AFS)が注目されているが,深在性真菌症は細菌感染症とは性質が異なるため,AFS独自のアプローチを模索していく必要がある。そこで我々は注射用抗真菌薬が処方された入院患者を対象に,その使用実態の解析を行い,AFSの介入すべき点について検討を行った。

【方法】当院において2018年1月1日~12月31日に注射用抗真菌薬が投与された症例に対し,使用目的,対象疾患,標的治療 or 経験的治療,30日後および90日後死亡率,投与期間,薬剤変更率について後ろ向きに調査を行った。標的治療の判断は,EORTC/MSGが臨床研究のために定めた侵襲性真菌感染症診断基準を参考とした。

【結果】注射用抗真菌薬は296件(187例)に投与されており,成人が263件,小児が33件であった。成人では221件(84.0%)が深在性真菌症治療,40件(15.2%)が予防,2件(0.8%)が非侵襲性の病態に使用されていた。薬剤変更を含む一連の治療エピソード数は計156件であり,102件(65%)は経験的治療が行われ,標的治療が実施できたのは54件(35%)のみであった。診療科別では,消化器外科が45件(28.8%)と最も多く,ついで血液内科31件(19.9%)であった。経験的および標的治療における対象疾患はカンジダ症が118件(75.6%)を占め,アスペルギルス症は29件(18.6%)であった。標的治療群と経験的治療群の特徴を比較すると,後者は投与期間が長期化し(平均24.8日 vs 36.0日),薬剤変更率も低い傾向を認めた(46.2% vs 27.9%)。

【考察】当院では抗真菌薬の多くが経験的治療として投与されており,投与期間の長期化およびde-escalationを困難とする一因となっていた。使用診療科は消化器外科が最も多く,重症例に対する抗真菌薬の経験的治療が多数を占めていると思われた。抗真菌薬全体を管理するためのAFS活動には,経験的投与例に対するアプローチについても検討を進めていく必要があることが明らかとなった。

173. Clostridioides difficile 感染症を対象とした抗菌薬適正使用支援 (AS) 活動プロセスの検討

河口 義隆^{1,2}, 松永 和人², 北原 隆志¹

¹山口大学医学部附属病院薬剤部

²山口大学医学部附属病院感染制御部

【目的】 Clostridioides difficile (CDI) 感染症診療ガイドラインにおいて、CDIの低減を目的とした抗菌薬適正使用支援 (AS) 活動が推奨されている。一方で、CDIの発症率は、抗菌薬使用以外のさまざまな因子が影響し、抗菌薬使用量との定量的な関連についても明らかにされていない。今回、当院においてCDIを対象としたAS活動を開始するにあたり、発症率低下と治療の適正化を目的としたプロセスの検討を行ったので報告する。

【方法】 2018年1~12月にGDH・トキシン検査を実施した患者を対象に、CDI発症状況を後方視調査した。抗原陽性 (トキシンは陽性・陰性問わない) かつ抗菌薬治療に至った例を発症群とし、治療抗菌薬について調査した。検査実施前30日間に使用された経口および注射抗菌薬、プロトンポンプ阻害薬 (PPI)、プロバイオティクス製剤について調査し、発症群と非発症群について有意差のあるリスク因子を抽出した。

【結果】 検査実施数498件、CDI発症61例 (発症率: 2.6/10,000 patient days)、再発5例、難治例2例であった。初回発症での選択薬剤はバンコマイシン散 (VCM) 23例、メトロニダゾール38例であった。VCMの1回投与量は47.8%が「0.5 g 1日4回」であった。投与日数は平均10±5.5日であった。非発症群の3.8%で治療抗菌薬が処方されていた。有意にCDI発症を上昇させた因子は、65歳以上、3日以上経口セフェムの使用、14日以上PPI投与であった。

【考察】 CDI感染症診療ガイドラインとは異なる選択薬剤、用法用量が多かったことから、これに準じた治療プロセスを実践することで、使用量の削減、再発例での治療候補薬の温存、医療費の削減が期待できる。CDI発症の低減には、広域抗菌薬を対象としたAS活動だけでは直接的なプロセスとして不十分と考えられた。経口セフェム系薬剤使用患者や、広義のAS活動としてPPI長期使用患者に介入するプロセスの構築も必要であると考えられた。

非会員共同研究者: 枝國 信貴

174. 抗真菌薬サーベイランスによる抗真菌薬使用状況の評価と適正使用支援活動の有用性の検討

天達 菜緒^{1,2}, 茂見 茜里^{1,2,3}, 川村 英樹^{2,3},

児玉 祐一^{2,3}, 中村 隼人^{3,4}, 西 順一郎^{2,3}, 武田 泰生¹

¹鹿児島大学病院薬剤部

²鹿児島大学病院 ICT/AST

³鹿児島大学病院感染制御部

⁴鹿児島大学病院救急部

【目的】 当院では2015年から抗真菌薬サーベイランス、2017年から造血細胞移植カンファレンスへの参加など抗真菌薬適正使用支援 (AFS) の介入強化を開始した。今回の目的は抗真菌薬使用状況を評価し、AFS活動の有用性を検討することである。

【方法】 サーベイランス開始前 (2014年4月~2015年3月; 1期) と開始後 (2015年4月~2017年3月; 2期)、AFS介入強化後 (2017年4月~2019年3月; 3期) の抗真菌薬使用密度 (AUD) と薬剤費を比較した。また、2期と3期における抗真菌薬使用理由と使用薬の変化について検討した。

【結果】 総AUDは1期 (3.63) と比較し、2期 (3.01; $p < 0.05$) 及び3期 (2.39; $p < 0.05$) で有意に低下し、薬剤費も74,163,516円 (2015年度) から54,661,996円 (2018年度) へ減少した。ホスフルコナゾール (F-FLCZ) のAUDは2期から3期にかけて有意に低下した (2期 0.30 vs. 3期 0.18, $p < 0.05$) が、ミカファンギン (MCFG) のAUDは1期 (2.46) と比較し、2期 (1.44, $p < 0.05$) 及び3期 (1.30, $p < 0.05$) で有意に低下し、2期から3期にかけてAUDは維持されていた。MCFGの使用は疑い例を含む侵襲性肺炎アスペルギルス症で有意に増加し [3.6% (8/222) vs. 8.1% (18/220), $p < 0.05$]、FN症例における血清真菌マーカー未測定例では2期 [47.8% (22/46)] と3期 [48.9% (22/45)] に変化はなかった。F-FLCZの使用は2期、3期ともにカンジダ血症・侵襲性カンジダ症が多く、使用日数の短縮を認めており、経口スイッチ症例は有意に増加した (2期 28/365 vs. 3期 48/321, $p < 0.05$)。

【考察】 抗真菌薬サーベイランス及びASTによるAFS活動介入強化は抗真菌薬使用量減少や経口スイッチに有用であった。今後は真菌マーカー検査が推奨される真菌感染リスクの高い血液悪性腫瘍患者への介入策の検討や、疑い例を含む侵襲性アスペルギルス症例の増加について精査が必要である。

非会員共同研究者 寺菌 英之¹

178. 阪神 ICT 活動研究会加盟 11 病院における AS 活動に関するアンケート調査報告

遠藤 和夫^{1,2}, 吉岡 睦展^{2,3}, 小林 敦子^{2,3},
大井 利彦^{2,4}, 網野 かよ子^{2,5}, 植田 貴史^{2,6},
中嶋 一彦^{2,6}, 一木 薫^{2,6}, 石川 かつり^{2,6},
和田 恭直^{2,6}, 竹末 芳生^{2,6}

¹兵庫県立尼崎総合医療センター

²阪神 ICT 活動研究会

³宝塚市立病院

⁴笹生病院

⁵西宮市立中央病院

⁶兵庫医科大学病院

【背景】 薬剤耐性 (AMR) 対策の一環として、平成 30

年度に抗菌薬適正使用支援 (AS) 加算が新設されたが、その内容については曖昧な点がある。

【目的】 AS 加算の算定状況ならびに、AS 活動の実態と今後の課題について明らかにする。

【方法】 研究会加盟施設へのアンケート方式で実施。

【結果 1：AST 体制】 11 病院中 1 病院を除く 10 病院で AS 加算を算定。AST と ICT のメンバーが独立しているのが 80%。AST の専従者は 70% が看護師で、ICT の専従者と別に設けているのは 40% のみであり、専従の薬剤師を確保できたのは 20% にとどまった。専従でない医師・薬剤師が AS 活動に割く十分な時間が確保されているのは 1 施設のみであった。

【結果 2：AS 活動内容】 抗菌薬の許可制を 55%、届け出制を 55% で採用 (一部重複あり)。対象薬剤は、カルバペネム系・抗 MRSA 薬が主である。届け出薬使用後の評価時期は翌日 33%、週 2 回 17%、週 1 回 50%。フィードバック方法は電子カルテ記載が 83%、電話のみ 17%。治療に関する院内コンサルテーション対応は、病棟 (64%)、電話 (64%)、その他 (感染症内科受診：9%)。AST による病棟ラウンドの頻度は一般病棟と ICU でそれぞれ毎日 (9%、22%)、週 2 回 (9%、0%)、週 1 回 (55%、22%)、必要時のみ (9%、33%) で実施なしが 2 病院 (18%)。VCM の TDM 実施率は 100% (7 病院) から 70% (1 病院) の範囲にある。3 病院では TDM 実施を AST ではなく病棟薬剤師が担っていた。抗菌薬使用量に用いている指標は DOTs (55%)、DDDs (45%) であり、病院の規模、機能による違いが認められた。

【考察】 AS 活動の主役を担うのは薬剤師であるが、その人材確保は十分とはいえない現状が明らかとなった。複数名で業務を分担する Full Time Equivalent の考え方も今後重要になってくると思われる。抗菌薬の許可制、届け出制にかかわらず、その後の治療設計の見直しをタイムリーにおこなう (prospective audit and feedback) 体制づくりが求められる。

179. 経口マクロライド薬適正化プログラムによる抗菌薬処方量の変化

角谷 龍哉^{1,2}、幸福 知己^{1,3}、林 三千雄¹

¹住友病院感染制御部

²住友病院薬剤部

³住友病院臨床検査技術科

【背景】 当院では注射薬の抗菌薬適正使用が進んできたことを背景に、経口抗菌薬に対する適正使用を積極的に取り組む必要があると判断し、「3 系統の経口抗菌薬を 3 年かけて適正化するためのプログラム」を立案した。まず、2016 年 12 月に第三世代セフェム薬、2017 年 6 月よりニューキノロン薬に対し適正使用への取り組みを開始し、一定の効果を得ることが出来たため、2018 年 9 月より、マクロライド薬への取り組みとして、マクロライド薬適正化

プログラムを開始した。

【目的】 マクロライド薬適正化プログラムの進捗状況と成果を報告する。

【方法】 マクロライド薬適正化プログラムでは以下の項目を実施した。(1)2018 年 9 月より、CAM, RXM, AZM 処方事例に評価・介入を開始し、電子カルテ上にコメントを残した。(2) 同年 11 月より、EM も対象に加え、評価・介入を開始した。(3) 同年 12 月より、マクロライド薬処方時に、電子カルテ上に適正使用を促すアラートの表示を開始した。(4) 同年 12 月、適正使用を促す院内感染対策講習会を実施した。評価方法は、プログラム開始前後のマクロライド薬の外来 DOT と疾患別処方件数を比較した。また、14 日以内の処方を短期投与とし、短期投与の外来 DOT も比較した。

【結果】 プログラム開始前の 2018 年 4 月と開始後の 2019 年 4 月を比較すると、外来 DOT は 392.9 から 286.1 に減少した。また、短期投与の外来 DOT も、20.0 から 5.4 に減少した。一方、疾患別処方件数は、感冒などの急性気道感染症の処方件数は 46 件/月から 9 件/月へと減少した。

【考察】 評価・介入を行い電子カルテ上にコメントを残すことに加え、適正使用を促すアラートを表示することにより、医師の処方行動に変化をもたらした可能性が示唆される。

【結語】 本プログラムにより、外来 DOT は減少傾向となり、短期投与において適正使用が推進された。

180. 過去 4 年間に実施した Protocol Based Pharmacotherapy Management に基づく処方鑑査による抗菌薬適正使用推進の評価

奥田 敏勝^{1,2}、鳥越 史宙^{1,2}、山田 菜月^{1,2}、佐藤 可奈^{1,2}、長永 淳史^{1,2}、高柳 和伸¹、石田 直^{2,3}

¹倉敷中央病院薬剤部

²倉敷中央病院感染制御室

³倉敷中央病院呼吸器内科

【目的】 倉敷中央病院 (以下、当院) 薬剤部では 2015 年 3 月より注射抗菌薬の処方鑑査に Protocol based Pharmacotherapy Management (PBPM) を導入して、薬剤師による処方鑑査と疑義照会により Antimicrobial stewardship (AMS) を推進している。今回は過去 4 年間の実施状況から PBPM による適正使用推進効果について後方視的に評価した。

【方法】 2015 年 3 月から 2019 年 3 月の期間に実施した PBPM に基づく処方鑑査 (疑義照会) と変更率を調査した。

【結果】 過去 4 年間の PBPM に基づく疑義照会は 363 件で、中止による対象外を除く変更率は 88.6% (302/341) であった。その内容は、定期検査依頼 189 件、投与速度変更 39 件、過小投与 24 件、負荷投与推奨 19 件、腎機能悪化に伴う検査依頼 1 件であった。このうち 26 件は、薬剤師

が薬学的管理を実践し、患者の不利益（副作用、相互作用、治療効果不十分など）を回避あるいは軽減した事例として日本病院薬剤師会に報告した。

【考察】PBPMに基づく処方鑑査により、治療効果が不十分になること、血中濃度測定や検査の依頼により副作用を未然に回避できたと考える。また薬剤部で質の高い処方鑑査を行うことで効率的に院内全体の抗菌薬療法を監視できて不適切な処方を抽出できる。抗菌薬の処方鑑査にPBPMを導入することは適正使用を推進するのに効果的である。

181. 中津市における AMR 対策に向けた取り組み

上ノ段 友里

中津市立中津市民病院薬剤科

【背景】近年、抗菌薬の不適切な使用により、薬剤耐性菌の増加・拡大が世界的な問題となっている。本邦でも2016年にAMR対策アクションプランが策定され、様々な取り組みが開始されている。AMR対策は医療施設だけではなく、地域全体で考えていくことが重要である。中津市では、病院薬剤師と保険薬局薬剤師が中心となり、AMR対策として啓発活動を行ったので、その取り組みを報告する。

【方法】2017年3月より中津市民病院のASTと地域医療機関の薬剤師、中津薬剤師会の薬剤師を加えた16名からなるNAC24 (Nakatsu Anti microbial resistance Community) を立ち上げた。

- 1) 抗菌薬適正使用の研修会の実施
- 2) 市民啓発の2点を主な活動と位置づけた。

市民啓発では2018年11月のAMR対策推進月間に合わせ、中津市民を対象に、ポスター等の啓発資材の作成と商業施設でのクイズ形式の啓発活動を実施した。

【結果】2018年11月11日に市内商業施設で「考えよう！抗生物質の正しい使い方」と題して、クイズ大会（11時、14時）、抗菌薬の相談窓口を開設し活動を行った。当日は、市内の医療機関・行政からのスタッフも加わり、28名で啓発活動を実施。子どもを含め75名が参加し、実施したアンケート回収率は55%であった。クイズを通じてのAMRに対する理解は、分かったと回答した参加者は95%であった。自宅で残薬の抗菌薬を自己判断で内服した市民は、約60%であった。

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

非学会員共同研究者：池田 元彦，辛島 正信，後藤 佳代子，富田 珠美，皆川 哲也，古田 旦子，川口 純市，縄田 好一

185. 経口第3世代セフェム系薬剤の使用量削減と耐性菌出現率の変化

馬場 凜子¹，小林 翼¹，白野 倫徳²

¹大阪市立総合医療センター薬剤部

²大阪市立総合医療センター感染症内科

【緒言】2016年にAMR対策アクションプランが設定され、抗菌薬の適正使用は重要な課題となっている。当院では院内採用薬のうち経口第3世代セフェム系薬剤の一部を削除し、新しく経口第1世代セフェム系薬剤を採用したので、採用薬変更の前後での抗菌薬使用量の変化、ESBL産生菌検出率の変化を後方視的に調査し解析を行った。

【方法】第3世代および第1世代経口セフェム系薬剤については2016年4月～2019年3月での入院患者への抗菌薬使用密度 (antimicrobial use density, 以下AUD) を算出した。耐性菌検出率は2016年4月～2019年3月での *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* を検出した血液培養286件と尿培養1,185件のうちESBL産生菌の検出率の変動とした。

【結果】2016年度と2018年度を比較した結果、第3世代セフェム系薬剤のAUDは43.4から18.8に減少し、第1世代セフェム系薬剤のAUDは0.07から8.56に増加し、経口セフェム系薬剤全体としてのAUDは減少傾向にあった。ESBL産生菌検出率は *E. Coli* 18.7% から28.8%, *K. Pneumoniae* 2.08% から11.7%, *K. Oxytoca* 32.4% から13.8%, *P. Mirabilis* 0% から9.09%と変動し、2016年から概ね経時的に増加傾向にあった。これは厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) における大阪府内のデータと比較し、各菌種における第3世代セフェム系薬剤に対する耐性率の推移と同様の傾向にあった。

【考察】経口第3世代セフェム系薬剤の使用量は減少し、ESBL産生菌検出率についてJANISのデータと大きな差がなかったことから、経口セフェム系薬剤の切り替えは耐性菌出現に影響を及ぼさないことが示唆された。切り替えに伴い経口第1世代セフェム系薬剤の使用率が増加したことから、今後は経口第1世代セフェム系薬剤の使用量および期間が適切であるか検討を行い、経口抗菌薬が不必要な症例についてより介入する必要があると考える。

188. カルバペネム耐性尿路感染症原因菌の国際比較の検討

重村 克巳¹，大澤 佳代²，北川 孝一²，
大沼 健一郎³，宇田 篤史³，中野 雄造¹，
宮良 高維⁴，藤澤 正人¹

¹神戸大学泌尿器科

²神戸大学保健学科

³関西労災病院

⁴神戸大学医学部附属病院感染制御部

【目的】近年薬剤耐性菌の増加が問題になっており、特にカルバペネム耐性菌の場合は治療に難渋し、場合により

死に至る場合もあり、注意が必要である。今回我々はカルバペネム耐性尿路感染症原因菌の国際比較の検討を行った。

【方法】2015年から2016年に、共同研究先のインドネシアのストモ病院で尿路感染症からカルバペネム耐性が疑われる細菌ならびに同時期に神戸大学医学部附属病院ならびにその関連施設で尿路感染症から分離されたカルバペネム耐性菌を対象とした。薬剤感受性、multi-locus sequence typing (MLST) ならびにカルバペネマーゼ産生ならびに遺伝子型別検査を行った。

【結果】日本では18株、インドネシアでは22株がその対象となり、その内訳は日本では *Klebsiella pneumoniae* が多く、インドネシアはこれに加え *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* が多かった。薬剤感受性においては日本株では、イミペネムに55.6%耐性、メロペネムに88.9%耐性であったが、コリスチン、チゲサイクリンには全例感性であった。インドネシア株は、イミペネム、メロペネムに100%耐性であったが、コリスチンには全例感性、チゲサイクリンには81.8%感性であった。カルバペネマーゼ遺伝子の内訳は日本株ではIMP-6、IMP-1が多く、インドネシア株ではNDM-1、IMP-7が多かった。さらにMLSTでは日本株ではST235、ST37が多く、インドネシア株ではST622、ST1000が多かった。

【結論】現状では明らかな類似性は見られなかったが、今後のさらなる国際化が進む中での国際間伝播の動向について注視していく必要がある。

非学会員共同研究者：角井 健太

ポスター演題

01. 当院における AST 活動の報告

脇浦 勇樹

益田赤十字病院薬剤部

当院では2018年度よりASTを組織し、抗菌薬の適正使用に向けた活動を行っている。当院のASTはICD1名を含む医師3名、薬剤師1名、検査技師2名、感染管理認定看護師1名で構成されている。昨年度の主な活動内容は、カルバペネム系、抗MRSA薬、ニューキノロン、第4世代セフェム系、TAZ/PIPCを届出抗菌薬とし、使用時に届け出をもらい、その使用理由、使用期間等の管理していた。抗MRSA薬に関しては全例介入しTDMを行っていた。また、抗菌薬使用に関しての医師からの相談があれば、抗菌薬の選択などの提案をしていた。カンファレンスは週に1回、届出抗菌薬に関して適正使用かどうか、医師からの相談に関しての返答はどうだったか、これからどのような提案をしていくのかなどに行っていた。しかし、抗菌薬の使用に関してはなかなかタイムリーに把握できていなかったり、チーム内での情報の共有ができていなかったりしていた。また、カンファレンスにはなかなか医師が参加できない状況が続いていた。今年度も昨年度と

同様に活動をし、情報を共有するためのツールを新たにアクセスで作成し、いつでも患者の情報が分かるようにした。また、医師も積極的に参加できるようになった。カンファレンスも対象患者を届出抗菌薬使用患者だけではなく、血液培養陽性者もピックアップするようにした。カンファレンスは週1回だが、タイムリーに患者情報が分かるようになり、カンファレンス以外でもチーム内での相談が多くなった。また、医師の関与が多くなったことで、処方提案もスムーズに行えることが増えた。血液培養陽性者もピックアップするようにしたため、初期の段階からの関与が行えるようになった。今後の課題として、カンファレンスと共にラウンドも積極的に行えるようにしていければ、更なる抗菌薬の適正使用に繋がるのではないかと思う。

02. 当院における AST 活動開始後の抗菌薬使用状況の変化

山本 裕理

岡谷会おかたに病院

【目的】当院では2018年10月よりASTを立ち上げ週1回カルテカンファレンスを開始した。AST活動開始による抗菌薬使用状況の変化を調査検討した。

【方法】AST発足前の12カ月間(2017年10月から2018年9月まで)を前期、AST発足後の12カ月間(2018年10月から2019年9月まで)を後期として、それぞれにおける広域抗菌薬のTAZ/PIPCとMEPMについてAUD、DOT、AUD/DOTの変化、及び当院アンチバイオグラム(2016年から2018年まで)における緑膿菌に対する抗菌薬感受性変化を検討した。

【結果】TAZ/PIPCのAUDは前期16.56から後期10.28へ減少($p=0.005$)、DOTは同じく21.17から14.81へ減少($p=0.035$)、AUD/DOTは0.81から0.71($*p=0.002$)と軽度減少した。MEPMのAUDは3.11から3.25($p=0.851$)、DOTは8.35から9.01($p=0.698$)、AUD/DOTは0.35から0.36($p=0.685$)とすべて軽度上昇した。緑膿菌におけるTAZ/PIPCとMEPMの感受性率はTAZ/PIPCでは喀痰について2016年97%、2017年98%、2018年97%、尿も同様に、97%、100%、100%と変化なかった。MEPMでは喀痰は76%、88%、91%と上昇し、尿は90%、81%、83%と低下した。

【考察】AST活動後はMEPMの使用量を大きく増やすことなくTAZ/PIPCの使用量が減少した。TAZ/PIPCのAUD/DOTが減少している事に関しては、当院は高齢患者や維持透析患者の入院が多いためTAZ/PIPCの採用を4.5g/瓶に加え2019年1月から2.25g/瓶を採用した。それにより、1回2.25gを6時間毎で投与することが増えたためではないかと考える。MEPMに関してはAUDとDOTが軽度上昇となり、AUD/DOT:0.36と低値であった。さらに、尿培養における緑膿菌の感受性率は約80%と他の抗菌薬に比べて低い結果となった。当院では添付文

書の用量である1日0.5~1 gで使用されるケースが多く、WHOが規定するDDDの3 gよりも低用量の使用となっているため投与量の適正化に介入していく必要があると考える。

04. 抗菌薬適正使用支援チーム（AST）活動と評価

久田 瑛吉

稲沢厚生病院

【目的・背景】稲沢厚生病院（以下、当院）では、2018年4月にASTを設置し活動を開始した。特定抗菌薬使用患者に対して、de-escalationを推進し、特定抗菌薬のAUDを改善することで、緑膿菌等の耐性菌発生抑制に取り組んだ。また要TDM抗菌薬について、TDMを実施し、副作用発現抑制に取り組んだ。

血培陽性患者に対し、血流感染マネジメントバンドルおよびカンジダ感染症チェックリストを用いたマネジメントを行い、患者予後改善に取り組んだ。また、起炎菌精査のため、特に特定抗菌薬使用患者に対して、血液培養の実施を推進した。当院の2018年度AST活動を評価したので報告する。

【方法】De-escalation実施率、特定抗菌薬AUD、TDM実施率をプロセス指標に設定し、緑膿菌感受性率、要TDM薬剤の副作用発現率をアウトカム指標に設定し、特定抗菌薬使用患者への活動を評価した。

血培陽性患者への活動を評価指標として、プロセス指標に黄色ブドウ球菌およびカンジダ血症患者におけるバンドル/チェックリスト遵守率を、アウトカム指標にそれら菌血症の死亡率、その他の菌による菌血症の死亡率を設定した。また、当院の血液培養状況を集計した。

【結果】De-escalation実施率は60%であった。カルバペネム系薬のAUDは減少し、TAZ/PIPCのAUDは増加し、緑膿菌感受性率に変化はなかった。TDM実施率は100%であり、副作用発現率は6%であった。黄色ブドウ球菌菌血症例/カンジダ血症例の遵守率は95%であり、死亡率は20%であった。また、その他の菌による菌血症の死亡率は13%であった。血液培養推進により、血液培養陽性率、提出セット数が2017年度と比較して増加した。

【考察】AST活動によって、血液培養による起炎菌の精査、要TDM薬剤の副作用回避に貢献できたと考えられた。広域抗菌薬の使用については、十分に改善することが出来なかった。TAZ/PIPCの届出制導入の必要性が考えられた。

05. 感染症専門医のいない当院におけるAST活動報告

尼谷 こゆは、末森 千加子、西窪 奈津子、
山本 美雪、南 亮太、芳川 篤志、山中 和明
兵庫県立西宮病院

【目的】当院では、2018.4に抗菌薬適正使用支援チーム（以下、AST）を設置した。週1回AST会議を4職種で実施し、診療支援を行ってきたが、当院のAST専従はICNだけでその他の職種は兼務のため、AST活動にかかる時間は限られている。感染症専門医のいない当院における活動内容について検討する。

【方法】2018.4~2019.3の期間で、抗MRSA薬・カルバペネム系抗菌薬・ニューキノロン系（注射薬のみ）を7日間以上の使用、及びCDIや多剤耐性菌の検出、抗菌薬治療に難渋などASTの介入が望ましいと考えられる症例を抽出した。また、検討症例の主治医には、AST会議前にメールにて対象となっている旨を連絡し、検討内容は随時会議中にカルテ記載や電話連絡にてフィードバックを行った。ASTの介入件数、介入の有効性、死亡件数、AST設置前後のカルバペネム系抗菌薬のAntimicrobial use density（以下、AUD）の変化を後方視的に調査した。

【結果】調査期間において、会議は48回開催、対象症例数は249件。事前連絡により会議当日までに指定抗菌薬の中止や変更をした件数は24件。ASTで適正使用と判断し介入不要であったのは119件。また、ASTによる介入件数は104件で、そのうち提案を受容した件数は81件であった。受容なしの内容は、推奨抗菌薬への変更なし、抗菌薬変更違い、推奨検査の実施なし等であった。感染治療開始後28日間の死亡件数は8件。また、カルバペネム系抗菌薬のAUDはAST設置前後では有意に減少していた（前：23.03、後：18.37； $p<0.05$ ）。

【結論】当院のAST活動において、事前に主治医にAST会議対象症例であることを連絡するだけで約2割が自主的に不要な抗菌薬治療を抑制することが可能であった。カルバペネム系抗菌薬AUDの有意な低下も認め、感染症専門医不在で専従職種が少ない病院においても、AST活動は抗菌薬の適正使用につながる可能性が示唆された。

06. 当院における抗菌薬適正使用支援活動の取り組みとその成果

森下 由加里¹、山田 尚広^{1,2}、古橋 一樹²

¹浜松医科大学医学部附属病院薬剤部

²浜松医科大学医学部附属病院感染対策室

【目的】2018年度の診療報酬改定において抗菌薬適正使用支援（AST）加算が新設され、浜松医科大学医学部附属病院でも2018年6月より算定を開始した。今回、当院におけるAST活動の取り組みとその成果について検討を行った。

【方法】AST活動の取り組みとして行っているものうち、成果を数値指標として提示可能な以下について、取り組みの前後で比較し評価を行った。1. 当院の定める指定抗菌薬（広域スペクトラム抗菌薬と抗MRSA薬）の使用届出率、2. 抗菌薬使用量（AUD・DOT）、3. 経口第3セフェム系抗菌薬の採用整理による使用量、4. コンサル

テーションに対する提案の受け入れ率。

【結果】1. 指定抗菌薬の使用届出率は、カルテ記載による届出から処方オーダーリングと連動する文書システムの導入により、導入前の80%台から導入後に100%となった。2. 指定抗菌薬使用量は2017年度と比較して2018年度で、広域スペクトラム抗菌薬、抗MRSA薬いずれもAUD・DOTともに減少した。3. 2017年12月に第3セフェム系抗菌薬の院内採用を1種類に整理し、AUDは2017年の4.06から2018年には1.72となり57.6%減少した。4. 2018年6月から1年間のコンサルテーション件数は120件で、その内、コンサルテーションに対する提案の受け入れ率は91.7% (110/120件)であった。【考察】第3セフェム系抗菌薬の使用量減少には、単なる処方量減少の他に処方量の多い特定の診療科に直接説明を行ったことも影響したと考える。指定抗菌薬の使用量は減少したが、カルバペネム系抗菌薬の使用量は国公立大学感染対策協議会の使用量平均を大きく上回っており、第3セフェム系抗菌薬と同様の対策が必要と考えている。今回の成果を現場へ還元し、入院日数や耐性菌の発生率等をアウトカム指標として評価することも今後の課題である。

07. 福岡大学西新病院における抗菌薬適正使用支援への取り組み

萩原 大樹¹、釜田 充浩²、神村 英利³

¹福岡大学西新病院薬剤科

²福岡大学筑紫病院薬剤部

³福岡大学病院薬剤部

【背景・目的】福岡大学西新病院（以下当院）では、2016年7月から指定抗菌薬（タゾバクタム/ピペラシリン、カルバペネム系薬、抗MRSA薬）を含めたすべての注射用抗菌薬を対象に感染制御チーム（ICT）による週1回の抗菌薬ラウンドを行っている。ラウンド開始後3年間経過し、今後のICTでの活動の参考にすべく、今回、当院での取り組みの評価を行った。

【方法】2016年4月から2019年3月を対象期間とし、対象期間内に注射用抗菌薬を使用したすべての症例を対象とした。抗菌薬使用量、14日を超える長期使用率、薬剤費、指定抗菌薬届出率等のデータの評価を行った。

【結果】対象期間でのラウンド件数は1,525件であった。14日を超える長期使用率は1.3%であり、ラウンド開始前と比較し有意な低下がみられた ($p < 0.001$)。抗菌薬使用量は採用品目の増加等があったため、全抗菌薬使用量にはばらつきがあったが、指定抗菌薬使用量は有意に減少した ($p < 0.05$)。しかし、指定抗菌薬届出率は90.0%、89.4%、86.2%（平成28年度、29年度、30年度）となり、低下傾向となった。

【結論】ICT活動により、14日を超える長期使用率において有意な減少がみられた。これは、抗菌薬の漫然とした投与を防いでいると考えられる。また、広域スペクトルで

ある指定抗菌薬の使用量が減少しており、ICT活動の成果だと考える。継続して抗菌薬適正使用を推進していきたい。しかし、指定抗菌薬届出率が100%を達成しておらず、課題もみえてきた。今後は、介入後の患者の臨床転帰や薬剤耐性率などへの影響も評価していく必要がある。

08. 抗菌薬適正使用への取り組み～経口第3世代セフェム系抗菌薬の採用見直しが処方へ与える影響～

横田 学

半田市立半田病院薬剤科

【はじめに】経口第3セフェム系抗菌薬はバイオアベイラビリティが低く、その有効性に疑問が持たれている。また、耐性菌を生み出すリスクが高いため、その使用量の削減が本邦の薬剤耐性対策（AMR）アクションプランの1つの目標となっている。当院ではAMRアクションプラン策定以前からAST薬剤師（当時はICT）主導で各種採用薬の見直しに取り組み、2015年10月から、院内採用していたセフカペン、セフジニル、セフテラム、セフボドキシム、院外専用薬のセフジトレンのうち、使用の多かったセフカペン、セフジニルを院外専用薬に切り替えた。さらに、経口第3セフェム系抗菌薬の問題点について、院内感染講演会やICT情報誌にて医師への啓蒙を行った。今回、その後の使用量などの動向を調査した。

【方法】1) 2013年から2018年の経口第3セフェム薬（5剤）の処方量、処方患者数を調査した。2) 2013年から2018年の経口ペニシリン、セフェム、キノロン、マクロライドの処方数、処方患者数を年度別に調査した。

【結果】1) 2013年度と比較して、2018年度では総処方量は6,058 g→1,447 gに、処方患者数は2,939人→677人と大幅に減少していた。特に、院外専用薬としたセフカペン、セフジニルの処方量はそれぞれ3,694.6 g→372 g (-89.9%)、317.8 g→94.7 g (-70.2%)と大幅に減少していた。

2) 経口ペニシリン、セファクロルの処方が増加していたが、キノロン、マクロライドの使用量に大きな変化なかった。

【考察】経口第3セフェムの処方量は約1/4に減少していた。その代替薬としてペニシリン（AMPC、AMPC/CVA）、セフェム（CCL）の処方が増えていた。とりわけ使用量の多かったセフカペン、セフジニルを採用中止にはしなかったものの、それでも処方量は大幅に減少していた。地道な啓蒙活動を行うことにより、これらの薬剤を使用しなくても、診療上問題がないことを医師が実感することにより、処方しなくなったと考えられる。

09. 抗菌薬適正使用活動強化による抗菌薬使用動向への影響

座間味 丈人^{1,2}, 潮平 英郎^{1,2}, 仲松 正司^{2,3},
西山 直哉^{2,3}, 健山 正男^{2,3}, 藤田 次郎^{2,3}, 中村 克徳¹

¹琉球大学医学部附属病院薬剤部

²琉球大学医学部附属病院感染対策室

³琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座（第一内科）

【背景】平成30年の診療報酬改定において抗菌薬適正支援加算が新設されたことから琉球大学医学部附属病院においても、2018年4月からの加算取得を開始した。その際に、以前より行っていた週2日の抗菌薬適正（AS）ラウンドを、週5日へ変更した。今回、このAS活動強化による抗菌薬使用動向への影響を検討し報告する。

【方法】2017年1月から2018年12月までの期間における注射用抗MRSA薬、カルバペネム系薬、ニューキノロン系薬、第4世代セファロsporin系薬、TAZ/PIPCの使用量および使用日数、延べ入院患者数のサーベイランスを実施した。得られた抗菌薬使用量からAUDを、使用日数からDOTを算出し、比較検討を行った。

【結果】2018年の総AUDは2017年と比較して、抗MRSA薬13%、カルバペネム系薬16%、ニューキノロン系薬10%、第4世代セファロsporin系薬3%それぞれ減少していたのに対して、TAZ/PIPCは9%増加した。2018年の総DOTは2017年と比較して抗MRSA薬13%、カルバペネム系薬18%それぞれ減少、ニューキノロン系薬は4%増加、第4世代セファロsporin系薬は4%減少、TAZ/PIPCは5%増加した。

【考察】ASラウンドの頻度を上げたことにより、対象薬剤である抗MRSA薬、カルバペネム系薬、ニューキノロン系薬のAUDおよびDOTの減少がみられた一方、対象となっていない第4世代セファロsporin系薬、およびTAZ/PIPCの変動は僅かであった。このことからASラウンドの頻度を増やすことにより、早期に感染症治療に介入することが可能となり、抗菌薬使用動向へ影響を与えることが示唆された。

10. 抗菌薬適正使用支援取り組みによる緑膿菌の抗菌薬感受性率の向上

沖中 友秀¹, 山口 浩樹¹, 佐伯 裕子¹, 田上 昭代²,
中村 伸也²

¹鹿児島協病院総合内科

²鹿児島協病院薬剤部

【目的】緑膿菌は抗菌薬に暴露されることで耐性化する。一方で抗菌薬使用を適正化することで感受性が改善する可能性が示唆されている。2016年から感染症専門医を中心に抗菌薬適正使用支援（AS）が始まり緑膿菌の抗菌薬感受性率の推移を検討した。

【方法】2015年から2018年における抗緑膿菌活性静注

用抗菌薬の使用量と緑膿菌の抗菌薬感受性率の推移について後方視的に調査した。抗菌薬使用量の指標として antimicrobial use density (AUD) と AUD/DOT (days of therapy) を用いた。抗緑膿菌活性静注用抗菌薬として MEPM, TAZ/PIPC, CFPM, CAZ で検討を行った。緑膿菌の感受性はマイクロスキアン Neg シリーズを用いた。

【結果】ASの結果2015年から2018年のMEPMのAUDはそれぞれ9.65, 8.68, 5.18, 1.09, AUD/DOTは0.42, 0.42, 0.39, 0.35と減少がみられた。緑膿菌に対するMEPMの感受性率は85%, 84%, 85%, 89%と改善がみられた。同様にTAZ/PIPCではAUDが1.95, 2.29, 2.47, 4.71, AUD/DOTが0.68, 0.56, 0.64, 0.60, 感受性率が89%, 89%, 88%, 93%で、CFPMではAUDが3.47, 5.14, 8.09, 8.03, AUD/DOTが0.59, 0.59, 0.56, 0.55, 感受性率が88%, 83%, 86%, 94%で、CAZではAUDが6.35, 5.62, 5.84, 6.41, AUD/DOTが0.66, 0.63, 0.58, 0.58, 感受性率が90%, 86%, 86%, 94%であった。

【考察】感染症専門医を中心としたASの結果、抗菌薬使用量を減少させることができた。特に、MEPMのAUDは大幅に減少し緑膿菌のMEPM感受性率も改善がみられた。一方、TAZ/PIPCやCFPMに関してはAUDが増加していたが感受性率は改善した。AUD/DOTは低下していることから、MEPMに代わって使用症例数が増えたことが示唆されるが、ASによって抗菌薬の投与量や治療期間を適正化できたことも緑膿菌の感受性率改善につながったと考えられる。今後は培養結果に基づいてより早期に最適な抗菌薬へのde-escalationを支援することが課題である。

11. 当院におけるAMR対策アクションプランの現在の進捗状況について

中井 優作, 小牟田 豊

西日本旅客鉄道株式会社大阪鉄道病院薬剤部

【目的】2016年4月に厚労省においてAMR対策アクションプランが決定された。その成果目標として、2013年との比較で2020年までに抗菌薬全体で33%、経口セファロsporin、フルオロキノロン、マクロライド系薬については50%の削減、および大腸菌のフルオロキノロン耐性率については25%以下が求められている。今回、現在の当院における上記アクションプランの進捗状況の把握のため調査を行ったので報告する。

【方法】当院ではAMR対策アクションプランに対し、採用抗菌薬の見直しやICT/ASTからの周知、コンサルテーション活動を行ってきた。その効果について調査するため2013年と2018年に当院で処方された経口抗菌薬について薬剤管理業務支援システムを用いて集計した。また、大腸菌の耐性率については臨床検査室と協力し調査した。

【結果】2013年と2018年の経口抗菌薬の使用量では約259,000錠（カプセル）から約233,000錠（カプセル）と

約1割の減少がみられた。抗菌薬の内訳の推移はマクロライド系薬が42.9%から40.2%、経口セファロスポリン系薬（第3世代）が22.4%から18.3%、フルオロキノロン系が5.6%から5.8%となった。また、大腸菌の耐性率についてはレボフロキサシンに対する耐性率は32.1%から38.8%となっており、ESBL産生菌の割合は16%から31%へ増加がみられた。

【考察】経口抗菌薬の使用量の内訳について、投与量やバイオアベイラビリティの低さが問題視されている経口セファロスポリン系薬（第3世代）からペニシリン系、経口セファロスポリン系薬（第1世代）の選択をするケースが増えていることが示されており、採用抗菌薬の見直しやICT/ASTからの周知、コンサルテーション活動の効果が伺えた。一方でフルオロキノロン系の使用量が横ばいであることと、大腸菌の耐性率が増加していることから、今後フルオロキノロン系薬について感受性結果等を基に適正使用を促していく必要があると思われる。

非学会員共同研究者：坂本 麗花，吹曾 彩，内田 卓弥，松本 裕貴，玉垣 学也，荻野 史朗，東海 秀吉

12. 抗菌薬適正使用を目標としたICT/AST薬剤師の試みによる、抗菌薬の漫然とした投与の減少は得られたかの検討

吉田 太映子，澤田 隆吾，小田 学

和泉市立総合医療センター

【背景・目的】近年、耐性菌の出現防止や治療効果の向上を目標とする抗菌薬適正使用推進プログラムが注目されている。当院でも、毎月行われる感染防止対策委員会において、薬剤部からは抗菌薬の使用状況などの報告を行い、抗菌薬の適正使用のための情報提供に努めている。また、注射抗菌薬の長期使用に対しても委員会で報告を行い、注意喚起を行っているが、経年的な件数の増加がみられていた。そこで、漫然とした抗菌薬の投与の減少を目的とした取り組みを開始した。

【方法】2017年度より、長期投与を認めると、ICT/AST担当薬剤師が処方医に対して電子カルテの掲示板を用いて、注意喚起を行う積極的な介入を開始した。介入前後の比較として、2016年度、2017年度、2018年度の長期投与件数と、AUD、DOTを用いて、抗菌薬の使用状況を比較した。

【結果】介入前後での、長期使用の件数の減少が認められた。また、介入前後の抗菌薬使用量を検討すると、広域抗菌薬や当院での使用頻度の高い抗菌薬の総使用量の減少を認め、特にかん患者への投与頻度の高いCFPMでの減少が認められた。

【結論】長期投与への介入開始により、腫瘍熱等と、適正な判断が積極的に行われるようになり、抗菌薬の漫然とした投与が減少し、薬剤師による介入効果が示されたと判断できた。

13. 国立病院機構九州グループおよび九州地区国立ハンセン病療養所における抗菌薬適正使用支援チームの実態調査

山田 政典，濱崎 翔平，井上 大奨

熊本医療センター

【背景】現在、抗菌薬の不適切な使用を背景に薬剤耐性菌が蔓延している事が世界規模で問題となっている。これを受け本邦でも2018年度の診療報酬改定より、抗菌薬適正使用支援（AS）活動を主とした、抗菌薬適正使用支援チームによる抗菌薬適正使用支援加算が新設された。2017年に「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公表されたが、実際のAS活動は各施設のASTにゆだねられており、施設規模や人員などの影響もあり、AS活動の取り組みについては施設間で差がある可能性がある。そこで我々は、国立病院機構九州グループおよび九州地区国立ハンセン病療養所（以下、九州地区国立病院グループ）各施設のAS活動の充実を図る上で活動に関する現状と課題を収集し、その情報を全施設が共有し、活動することが重要であると考えた。

【方法】九州地区国立病院グループ33施設の薬剤師を対象に2018年度のAS活動業務内容に関するアンケートを実施した。調査項目は、各施設の施設規模、感染制御とAS活動の独立性、抗菌薬適正使用支援業務に対する満足度等とした。

【結果】九州地区国立病院グループ各施設の規模は様々であるが、半数以上が抗菌薬適正使用支援加算の有無の違いはあるがAS活動を実施していた。感染制御チームと抗菌薬適正使用支援チームの各業務の独立性に関しては、大部分の施設は活動内容が一部重複している結果となった。抗菌薬適正使用支援業務に対する満足度では、薬物血中モニタリングなどにおいては比較的高い傾向であったが、抗菌薬のデエスカレーションによる抗菌薬変更提案などでは低い傾向であった。

【考察】調査結果を通して、時間的な拘束やAS活動に対する施設の理解不足など様々な課題が浮き彫りとなった。今回の報告は関連施設の現状報告に留まるが、この結果を各施設と情報共有し、全施設のAS活動の質の向上に活用していきたいと考えている。

非学会員共同研究者：迫田 和樹，花田 聖典，鶴崎 泰史，中川 義浩

14. 病棟薬剤師とASTによる抗菌薬適正使用への取り組み～抗菌薬相談窓口の設置とその評価～

丸山 真一¹，大幸 淳¹，小林 裕平¹，大石 貴幸²，菅野 浩¹

¹ 済生会横浜市東部病院薬剤部

² 済生会横浜市東部病院感染管理対策室

【背景・目的】当院では、2018年4月に抗菌薬適正使用

支援チーム（AST）を設置し、抗菌薬の使用状況の把握および治療支援を行うことで、抗菌薬の適正使用推進に努めている。その一方で、全ての抗菌薬使用症例を把握し、治療支援を行うことは難しく、臨床現場で介入が求められている症例を把握できていない可能性がある。そこで、更なる抗菌薬の適正使用を推進するために、病棟薬剤師からの相談応需に対応する抗菌薬相談窓口を設置し、病棟薬剤師とASTが共同で抗菌薬治療の支援を開始した。今回、抗菌薬の適正使用に対する病棟薬剤師とASTによる介入効果を評価することを目的に、病棟薬剤師とASTによる介入件数およびその内容、介入に対する医師の受諾率を調査した。

【方法】2018年7月から2019年4月の期間に、抗菌薬相談窓口を介して、病棟薬剤師とASTによる介入を行った患者を対象に、介入件数およびその内容を調査した。また、介入に対する医師の受諾率を算出し、AST単独の介入に対する医師の受諾率と比較した。

【結果】ASTで介入を行った症例740例のうち、病棟薬剤師とASTによる介入を行った症例は108例であった。介入内容は抗菌薬の中止が44件、治療期間の設定が16件、副作用による抗菌薬の変更が13件であった。病棟薬剤師とASTの介入に対する医師の受諾率は86.1%、AST単独の介入に対する医師の受諾率は69.6%であった。

【考察】病棟薬剤師とASTの介入に対する医師の受諾率は、AST単独の介入に対する受諾率よりも高かった。この要因の一つとして、介入内容をもとに、病棟薬剤師が医師と十分な協議を実施し、抗菌薬の適正使用を推進したことが考えられた。また、リアルタイムに症例を把握できる病棟薬剤師と共に介入を行うことで、副作用の早期発見にも貢献できることが考えられた。今後、ASTで介入を行った症例は、病棟薬剤師および医師と情報を共有し、共同で抗菌薬治療を行うことが重要であると考えられた。

15. 当院におけるASTの介入状況と今後の課題 笠井 翼, 佐々 弥栄子

名古屋第二赤十字病院

【目的】当院では2017年4月よりASTを発足し活動を開始している。血液培養からの黄色ブドウ球菌、カンジダ、耐性菌検出患者や広域抗菌薬の長期使用患者の中からAST担当薬剤師がカンファレンス対象リストを作成し、多職種にて侵入門戸の同定、合併症検索の必要性や治療の妥当性を毎週検討し適宜介入を行っている。感染症常勤医が不在施設での薬剤師を中心とした本活動の現状把握と評価を目的に検討を行った。

【方法】2017年4月から2019年3月までの2年間に血液培養より黄色ブドウ球菌、カンジダ検出例に対して、AST介入内容と受入率について調査を行った。また介入前後2年間でのアウトカム指標の比較を行った。

【結果】黄色ブドウ球菌菌血症の47%がカンファ対象と

なり、そのうち60%でフィードバックを行った。のべ112件のフィードバックのうち受入率は71%であった。カンジダ菌血症の88%がカンファ対象となり、そのうち50%でフィードバックを行った。のべ44件のフィードバックのうち受入率は86%であった。AST介入前後で黄色ブドウ球菌の血培陰性化率、院内死亡率に変化はみられなかった。カンジダは適切な初期治療割合や眼科コンサル割合が有意に増加し、院内死亡率の低下傾向が見られた。

【考察】フィードバックへの受け入れは概ね良好であったと考えられるが、黄色ブドウ球菌菌血症へのアウトカム指標は変化が見られなかった。原因として感染症が改善している段階や治療方針が確定した段階での介入であった可能性や、主治医がコンタミネーションと判断し治療対象としなかったこと、介入症例が限定的であったことなどが考えられる。カンジダ菌血症に対する介入ではバンドル遵守率が有意に上昇し、AST介入が患者予後を改善する可能性が示唆された。自施設における早期モニタリングやフィードバック方法の見直しが今後の課題である。

16. 当院における経口セフェム系抗菌薬の変更の 経験

高野 右嗣, 山本 裕理

おかたに病院抗菌薬適正使用支援チーム

【背景】Globalな薬剤耐性菌の拡がりを背景に2016年AMRアクションプランが発表された。経口抗菌薬使用状況調査（2017年7月）の結果、当院での経口セフェム系抗菌薬（CEPs）ではCFPN-PI処方量が多く偏りがみられた。

【方法】当院のCEPsは第3世代（CFPN-PI, CDTR-PI, CFDN, CFTM-PI）のみであった。薬事委員会、医局会議で検討し、2017年7月に第1世代CCLの新規採用と2017年10月にCFPN-PIとCFTM-PIを採用中止した。同時に医局に対して抗菌薬適正使用に関する学習会（症例提示等、7回/10カ月間）を実施した。変更前を前期（2016年3～12月）、変更後を後期（2018年3～12月）とし、CEPs（CFPN-PI, CDTR-PI, CFDN, CCL）、ペニシリン系（PCs：AMPC, SBTPC, CVA/AMPC）、キノロン系（QLs：LVFX, STFX）、マクロライド系（MLs：CAM, EM）の外來処方箋枚数（患者1,000人あたり）と外來・入院（患者1,000人あたり）の抗菌薬使用指数としてAUD, DOT, AUD/DOT及びantibiogram等で主な細菌の感受性変化を調べた。さらに結果を供覧し常勤嘱託医師に意識調査面談を行った。

【結果】外來総処方箋枚数は前期43.8枚から後期30.6枚と30%減少。同様に外來総AUDは前期205から25%減少、外來総DOTは前期300から21%減少した。入院総AUDは前期53から41%減少、入院総DOTは前期103から50%減少した。これらの指標ではCFPN-PI, LVFX, CAMはMann-Whitney's U testにて統計学的に有意に減

少した。外来では AUD, DOT 共に CFDN, CCL, AMPC が有意に増加し、入院では CFDN, CCL, CVA/AMPC が有意に増加した。同期間の antibiogram にて CDTR-PI, CFDN, CCL の各感受性に変化はみられなかった。医師面談の結果、意識的に LVFX, CAM の処方人数を減らしている医師は 6 人、又急性上気道感染症では AMPC に処方を変更した医師が 3 人みられた。

【考察】今回の取り組みにより、薬剤感受性を損なうことなく全体的な処方量も減らすことができた。

17. セファゾリンナトリウム供給不足に対する当院 AST の対応について

高橋 佐和¹, 石田 正之²

¹近森病院薬剤部

²近森病院感染症内科

【背景】近森病院（以下、当院）では、周術期抗菌薬としてセファゾリンナトリウム注射用製剤（以下、CEZ）を多くのクリニカルパスや手術症例で使用している。今回、CEZ 供給不足によって抗菌薬治療に多くの影響を与える懸念が生じたため、AST 専従薬剤師、感染症内科医を中心にパスや周術期ならびに治療における不適切な抗菌薬使用について AST で検討した。

【方法】CEZ 使用を MSSA 治療患者のみに限定し、許可制とした。パスや周術期の代替薬について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（日本化学療法学会/日本外科感染症学会）や Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection（アメリカ疾病予防局）などを参考に検討した。各診療科（心臓外科、整形外科、形成外科、脳外科、消化器外科、泌尿器科、内科）へは AST 専従薬剤師より説明を行い、2019 年 4 月からクリニカルパス、周術期使用薬剤の変更を行った。

【結果】当院で使用しているクリニカルパス 79 件のうち CEZ が含まれるパスは 29 件（心臓外科 1 件、整形外科 10 件、脳外科 6 件、消化器外科 4 件、泌尿器科 6 件、内科 2 件）あり、代替薬については 1 薬剤に集中しないよう振り分けを行った。周術期は術式や手術部位、感染リスクに応じて使用薬剤の提案を行った。また術後 24~120 時間投与されていた周術期抗菌薬の投与期間においても 24~48 時間に短縮することができた。CEZ 供給不足が判明した 2019 年 2 月下旬から AST で対応を協議し、早期に全てのクリニカルパス、周術期抗菌薬の変更を行うことができた。

【考察】現在、第 2 世代セフェムやクリンダマイシンにおいても出荷調整が行われており使用を制限せざるを得ない状況となっている。今後も各抗菌薬の供給状態に応じてクリニカルパスや周術期抗菌薬の定期的な見直しが必要と考えられるため AST の継続的な介入が必然と思われる。

（会員外共同研究協力者：岡林 真由、筒井 由佳、北村 龍彦、北村 美紀）

18. セフェピム塩酸塩の使用制限に伴う、血液内科での抗菌薬使用への影響

濱崎 翔平, 山田 政典, 井上 大奨

熊本医療センター薬剤部

【背景】第四世代セフェム系抗菌薬 CFPM はグラム陽性菌からグラム陰性菌及び緑膿菌までカバーする広域抗菌薬であり、臓器移植の患者や免疫不全疾患などの特殊患者集団には欠かせない薬剤である。しかし、昨今の CFPM の供給が不安定になり当院ではその使用を制限している。そこで今回、CFPM の使用制限が当院血液内科の抗菌薬使用にもたらす影響について調査したので報告する。

【方法】当院血液内科の 2017 年度 10~3 月を CFPM 使用制限のない群（延べ入院患者数 10,069 beds）、2018 年度 10~3 月を CFPM 制限のある群（延べ入院患者数 10,711 beds）として両者を比較した。抗菌薬使用のプロセス指標として antimicrobial use density (AUD), day of therapy (DOT) を採用抗菌薬について評価した。

【結果】AUD による比較では CFPM の使用量は 0.25 倍へ減少した。一方、MEPM や DRPM などのカルバペネム系や TAZ/PIPC などの他抗菌薬の使用量が増えた。その中でも CAZ の増加量が 13.2 倍と大きかった。DOT による比較においても AUD と同様に CFPM は 0.25 倍に減少し、CAZ は 10 倍となり使用日数が延長した。

【考察】現在、広域抗菌薬の使用量の増加に伴い緑膿菌をはじめとするグラム陰性菌の耐性菌の増加が世界的に問題となっている。従って、今ある抗菌薬の耐性菌を増やさないために、使用する場合は薬学的知見から適正に使用する事が重要となっている。CFPM の使用制限により各診療の日常診療に弊害が生じた可能性はあるが、CFPM から CAZ 等へシフトしたことによって CD 陽性率や ESBL 産生菌検出率の増加などの報告はされていない。またアウトカム指標として平均入院日数、死亡退院率、緑膿菌・MRSA 検出率などの評価をし、その結果を基に今後の抗菌薬適正使用支援活動の充実を図っていきたい。

非学会員共同研究者：迫田 和樹、花田 聖典、鶴崎 泰史、中川 義浩

19. カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) 検出症例に対する AST 活動に関する報告

末森 千加子¹, 尼谷 こゆは¹, 西窪 奈津子², 山本 美雪¹, 南 亮太¹, 芳川 篤志¹, 山中 和明¹

¹兵庫県立西宮病院 AST

²兵庫県立西宮病院薬剤部

【目的】今回、AST 担当薬剤師として CPE に対する抗菌薬選択に介入したので報告する。

【対象】2018 年 3~7 月に同一病棟で CPE が検出された 5 例。

【結果】5 例とも消化管術後の男性患者で、年齢の中央値は 71 歳 (54~83)。CPE は全て MBL 産生 *K. pneumoniae*

(IMP-1型)で、便(5件)、喀痰(2件)、腹腔ドレーン排液(1件)から検出された。4例は保菌と判断し治療せず、1例のみ抗菌薬治療を行った。3例は軽快退院し、2例は原疾患悪化により死亡した。治療した1例は、60歳男性、上部消化管穿孔に対し大網充填術を施行し、呼吸状態不安定のため術後も人工呼吸管理が施行された。Day29 右気胸を発症し、胸腔ドレーンを留置した。Day64 喀痰からCPEが検出されたためASTが治療支援に参加し、呼吸状態不変のため保菌状態と判断し経過観察となった。先に同病棟で同菌の検出を認めていたため院内伝播を疑い、本症例にスクリーニングを施行し便からも同菌が同定された。Day70 嘔吐から誤嚥性肺炎を発症したため、該当科医師とともにAST会議で検討を行い、既出のCPEと*P. aeruginosa*に加え、嫌気性菌が起原因菌になりうると想定し、CPEに対しGM・AZT、*P. aeruginosa*に対しLVFX、嫌気性菌に対しCLDMの4剤併用で治療を開始した。以降、喀痰と便からCPEは検出されず、Day85 感染の改善を認め抗菌薬を終了したが、消化管の再穿孔を生じたことによる多臓器不全のためDay91死亡した。

【考察】該当科医師とASTの連携により、適正な抗菌薬選択について適切な支援が行えたと考えられた。

20. 剤形変更が抗菌薬の適正使用に与える影響 羽鹿 成人, 是枝 哲平

大手前病院薬剤部

【目的】全国でスルバクタム/アンピシリン(SBT/ABPC)の供給制限が長期化しており、代替薬の選択は重要な問題となっている。当院では、SBT/ABPCの使用を制限し、代替薬への変更を推進している。その過程でペニシリン系抗菌薬の使用量が増加しており、その中でピペラシリン(PIPC)は腎機能正常患者でも1回2gと不十分な投与量で使用されることが多かったが、当院の採用薬はバッグ製剤であり、水分量増加の問題もあったので、主治医への提案も行にくい状態であった。そこで注射薬の剤形をバイアル製剤に変更することで、使用量などに変化があるか検討した。

【方法】院内感染対策委員会、薬事委員会の承認を得て、2019年4月より採用薬をペントシリン静注用2gバッグからピペラシリンナトリウム注射用2gバイアルに変更した。当院でSBT/ABPCの使用制限が開始された2018年8月～2019年5月の期間で入院中にPIPCを投与された患者の1回投与量、Antimicrobial Use Density(AUD), Days of therapy (DOT)を比較した。

【結果】対象患者は変更前40例、変更後12例の計52例であった。変更前の投与量が1回4gで使用していた割合は10%(4例)だったが、変更後では100%(12例)であった。変更後のAUDは増加傾向であったが、DOTには変化がなかった。

【考察】今回の結果より、バイアル製剤に変更すること

で、DOTには影響がなかったが、AUDは増加していたことからPIPCの適正使用に繋がったと思われる。しかし変更してからの期間が短く、今後は再発率についても解析が必要と考えられる。またバイアル製剤は溶解時の手技が煩雑化するため、看護師への負担は増加していた。今後も適切な剤形・投与量の選択を行うことで、抗菌薬の適正使用に努めていきたい。

21. 抗菌薬適正使用チーム介入によりMRSA菌血症症例マネジメントは変わったか? : 単施設研究

石橋 美希¹, 八板 謙一郎², 山中 麻衣³, 灘吉 幸子⁴

¹千鳥橋病院薬剤部

²千鳥橋病院感染症科

³千鳥橋病院感染対策室

⁴福岡医療団法人看護部

【背景】MRSA菌血症は現在でも予後不良な感染症の一つである。千鳥橋病院は2018年度より抗菌薬適正使用チーム(AST)の活動として、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)菌血症症例全例に感染症コンサルテーションを行っている。今回MRSA菌血症症例について、ASTの介入がどのような効果をもたらしたのかを検討した。

【方法】当院で2017年4月から2019年3月までにMRSA菌血症と診断された症例を抽出し、年齢、性別、フォーカス、基礎疾患、重症度(Pitt bacteremia score)などの症例特性を比較。その後、2017年度(AST活動前)、2018年度(AST活動開始)の両群で、初回投与抗MRSA薬、抗菌薬変更有無、2～4日内の血液培養のフォローアップ有無、死亡率を比較検討した。2例の再発・再治療例(2017年、2018年1例ずつ)は除外した。

【結果】全体症例数は18例、年齢は82.2±8.1歳(平均±標準偏差)、男性10例であった。カテーテル関連菌血症と考えられた症例が4例、基礎疾患として維持透析症例は4例、糖尿病は3例、肝硬変2例であった。Pitt bacteremia score 4点以上の重症例は4例であった。2017年度群(n=9)、2018年度群(n=9)を比較した。年齢、性別、基礎疾患(糖尿病、肝硬変、維持透析)に有意差はなく、Pitt bacteremia score 4点以上の症例も2例ずつであった。次に菌血症確定後の症例特性やマネジメントの違いを検討した。経胸壁心エコーは8例(2017年度)vs 9例(2018年度)で概ね施行されていたものの、血液培養陽性から2～4日後でのフォローアップ血液培養採取は1例(2017年度)vs 7例(2018年度)と2018年度で改善した(p=0.01)。30日及び90日死亡率は有意差を認めなかった。

【考察】AST介入により、早期のフォローアップ血液培養を行う症例が増えたことが分かった。今後症例を集積し、MRSA菌血症の生命予後に対するAST活動の有効性を検証したい。

(非学会員共同研究者: 竹内 宏樹, 寺山 陽史, 三池 寿

明, 日高 有美, 岐部 このみ)

22. 抗 MRSA 薬の初期投与設計における TDM 解析ソフトの予測性に関する検討

山田 聖浩^{1,2}, 森岡 淳子¹, 内田 和孝¹,
東野 奈津己², 藤原 志保², 松尾 敦子², 鈴島 仁²

¹くまもと森都総合病院薬剤部

²くまもと森都総合病院感染対策チーム

【目的】バンコマイシン (VCM) 及びテイコプラニン (TEIC) の適正使用において therapeutic drug monitoring (TDM) は重要であり, TDM 解析ソフトを使用した初期投与設計が臨床で広く実施されている。当院においても VCM 及び TEIC の投与時には全症例で初期投与設計を実施している。今回, TDM 解析ソフトの予測性について検討を行った。

【方法】2016年4月から2019年3月までに, 当院において VCM 又は TEIC が投与された患者の初期投与設計で目標としたトラフ値と実測値の差(絶対値)を後方視的に調査した。TDM 解析ソフトは, バンコマイシン「MEEK」Ver 3.0, テイコプラニン TDM 解析支援ソフトウェア Ver 2.1 を用いた。

【結果】初期投与設計を実施した患者は 89 例, トラフ値の実測患者は 76% であった。予測性に関する検討は 68 例で行い, 平均年齢は 70 歳, 造血器腫瘍患者は 51 名であった。予測トラフ値と実測値の差(絶対値)の中央値は, VCM 3.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.1~45), TEIC 2.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.1~9.8) であり, VCM において, 実測値が低くなる患者が 71.4% であった。採血時間の間違いは 2 名であった。

【考察】今回の結果より, TDM 解析ソフトの結果と実測値との差について再認識できた。とくに「MEEK」で求めたトラフ値は, 実測値より高く推定されることから, 患者の状態を考慮し主治医と情報を共有することが重要であると考へた。また, 異常値の原因として採血時間が不適切な例があったことから, 採血時間の重要性を看護師へ情報提供することの必要性を感じた。抗 MRSA 薬の TDM 実施において解析ソフトの特徴を十分に理解し, 治療に反映できるよう薬剤師の知識向上に努めたいと考へる。

23. 持続的血液濾過透析 (CHDF) 施行患者におけるリネゾリドの投与量検討

入江 健司, 山科 卓也, 西尾 公志, 山下 克也,
平木 洋一

別府医療センター

【緒言】持続的腎代替療法 (CRRT) は, 重篤な感染による急性腎不全の重症患者を治療するために使用されており, 日本では特に CHDF が頻繁に使用されている。現在までに, リネゾリド (LZD) の CRRT 施行中の PK パラメータ, 特に CHDF での報告は少ない。今回 CHDF の施行下に LZD が投与された患者の薬物動態解析をし, 投与

量の検討を行ったので報告する。

【方法】化膿性脊椎炎と DIC により敗血症性ショックを伴う 64 歳の男性。血液培養から MRSA が検出され敗血症の診断となり, LZD 600 mg を 12 時間毎に 60 分で点滴静注投与された。CHDF 装置は TR-525 を使用, 血液濾過透析器は sepXiris, 血液回路は TR-525 専用回路を用いた。透析液及び補液としてサブラッド BSG を注入し, 施行条件は血液流量 80 mL/min, 透析液流量 500 mL/hr, 補液流量 300 mL/hr, 濾過流量 1,000 mL/hr であった。LZD の血中濃度は高性能液体クロマトグラフィーにより測定した。

【結果】CHDF 施行時の LZD の PK パラメータは, Vd (分布容積) 19.35 L, T_{1/2} (半減期) 8.66 h, Ke (消失速度定数) 0.09/h, AUC_{0-∞} 332.3 mg×h/L, CL_{tot} (トータルクリアランス) 30.2 mL/min および CDHF による CL (クリアランス) 23.0 mL/min であった。また LZD の蛋白結合率は 17.9% ± 7.7% であった。

【考察】CHDF により, LZD のクリアランスは増大し, LZD の血中濃度が起因菌の MIC より低い値に低下する可能性が危惧される。しかし, 今回対象とした患者では, LZD の血中濃度は起因菌の MIC より高いままで維持され, 正常な腎機能患者の LZD の血中濃度と同程度であった。さらに目標 AUC/MIC 比 (80~120) が達成されていた。従って, CHDF 施行患者に LZD を投与する場合, LZD の投与量調節は不要と思われる。

24. リネゾリドによる血小板減少症および低 Na 血症の関連性とリスク因子に関する検討

田中 遼大¹, 岩男 元志¹, 橋永 一彦², 平松 和史²,
門田 淳一², 伊東 弘樹¹

¹大分大学医学部附属病院薬剤部

²大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

【目的】リネゾリド (LZD) の有害事象として, 血小板減少症は代表的であるが, 国内第 III 相試験においては 7% の患者で低 Na 血症が確認されている。また近年では, LZD により重度の低 Na 血症を発症した症例報告も複数存在する。我々は過去に LZD 投与時の低 Na 血症発現頻度とそのリスク因子の探索をレトロスペクティブに調査した。今回, 更なるエビデンスの構築を企図し, 代表的な有害事象である血小板減少症との関連性を評価し, それぞれのリスク因子を検討したので報告する。

【方法】対象は, 大分大学医学部附属病院において, 2015 年 4 月から 2018 年 3 月までに注射用 LZD の投与が 7 日間以上継続された 18 歳以上の症例とした。投与前に血小板数が 100,000/ μL 以下および血清 Na 値が 130 mEq/L 以下の症例は除外した。既報に従い, 血小板減少症発症群は投与後に投与前の血小板数が 30% 以上減少した症例と定義し, 低 Na 血症発症群は血清 Na 値が投与後に 134 mEq/L 以下かつ投与前の 5% 以上減少した症例と定義した。

【結果】対象は63例であり、そのうち25例に血小板減少症が、11例に低Na血症が認められた。また、低Na血症が認められた11例のうち7例が血小板減少症を併発していたが、有意な関連性は認められなかった($p=0.075$)。血小板減少症はLZD投与開始後 11.6 ± 4.7 日に、低Na血症は 11.9 ± 6.0 日に発症していた。単変量解析の結果、両有害事象発症群のクレアチニンクリアランス(CCr)は非発症群と比較し有意に低値を示した。ロジスティック回帰分析の結果、血小板減少症のリスク因子として使用期間および投与前のCCrが抽出された一方で、低Na血症は投与前の血清アルブミン値が抽出された。

【考察】本検討より、LZDによるそれぞれの有害事象の発症には一定の関連性はあるものの、リスク因子は異なる可能性が示唆された。腎機能低下例では血小板減少症を、低アルブミン血症例では低Na血症の発症を考慮する必要があることが示唆された。

25. テジゾリドの長期投与による有害事象の解析 是枝 哲平, 羽鹿 成人

大手前病院薬剤部

【背景】テジゾリド(TZD)は、国内において新規抗MRSA薬として2018年8月に販売開始となった。既存のオキサゾリジノン系抗菌薬であるリネゾリド(LZD)は、主な副作用として血小板減少があり、特に14日間以上の投与で血小板減少のリスクが高くなることが知られているが、TZDはその血小板減少のリスクが比較的低下した薬剤であると言われている。しかし、長期投与における有害事象の国内でのデータは乏しく、国内第III相臨床試験のデータも21日間までであり、21日間を超える長期投与の有害事象のデータは知る限り存在しない。そこで、当院においてTZDが21日間を超えて投与された症例を4例経験したので報告する。

【方法】TZDを21日間以上投与された症例の投与開始日と投与終了日で血小板、肝機能、腎機能の変化を観察した。

【結果・考察】4例の投与日数は、それぞれ37日間、55日間、58日間、113日間であった。4例の腎機能は、投与前の段階で1例が透析、3例の平均eGFRが $32.4\text{ mL/min/1.73 m}^2$ であった。4例とも投与期間中および投与終了日まで血小板減少、肝機能悪化、腎機能悪化は認められなかった。結果より、30日間以上の長期投与でもTZDによる有害事象は起こりにくいことが示唆され、100日間を超える長期投与でも有害事象なく投与することができた。また、中等度以上の腎障害におけるTZDの長期投与でも有害事象は起こりにくいことが示唆された。ただし、退院後のTZDの投与は外来であったため、自宅でのコンプライアンスが不明であり、投与が不確実であることも考えられる。

26. オキサゾリジノン系抗菌薬における血小板減少発症の比較検討

小門 諒平^{1,2}, 朝野 和典¹

¹大阪大学医学部附属病院感染制御部

²大阪大学医学部附属病院薬剤部

【目的】2018年8月に発売された新規抗MRSA薬であるテジゾリド(TZD)は、同じくオキサゾリジノン系抗MRSA薬であるリネゾリド(LZD)と比べて血小板減少の副作用が少ないと国内第III相臨床試験で報告されている。当院で経験したTZD使用症例において血小板減少の副作用を複数例認めため、LZDによる血小板減少症例との比較検討を行った。

【方法】2018年9月から2019年6月までの期間において、TZDとLZDを3日以上投与された症例を抽出し、血小板減少やその他副作用の発症頻度を比較した。血小板減少の定義は、投与開始前の血小板数から50%以上の減少、または経過から当該薬剤による血小板減少が強く疑われる症例とした。また、血小板減少症例の患者背景や検査値、投与期間を調査し、血小板減少のリスク因子についても検討した。

【結果】症例数はTZD、LZDともに15例であり、そのうち血小板減少発症はTZDで4例(26.7%)、LZDで5例(33.3%)と有意差を認めなかった($P=1$)。両薬剤とも添付文書記載の頻度より高率に発症した理由として、血小板減少症例の投与開始前の血清クレアチニン値(中央値)がTZDで 1.4 mg/dL 、LZDで 1.3 mg/dL と腎機能低下症例が多かったことが関係している可能性がある。また、TZDによる血小板減少症例はすべて経静脈投与であった。血小板減少発症までの投与期間(中央値)はTZDが9.0日、LZDが8.0日であった。その他の副作用として、汎血球減少、血管炎が両薬剤ともに1例(6.7%)みられた。

【考察】TZDとLZDの有効性と副作用を比較した海外での無作為比較試験では、LZDと比べると頻度は少ないがTZDによる血小板減少が報告されている。患者背景が異なり、かつ症例数も少ないが、本研究においてTZDはLZDと同頻度で血小板減少がみられた。TZDによる血小板減少はLZDと同様に比較的短期間で発症する可能性があり、腎機能低下患者や経静脈投与は特にリスクが高いことが示唆された。

(会員外研究協力者：奥田 真弘, 濱口 重人, 奥野 英雄, 中神 太志, 森井 大一, 吉田 寿雄)

28. 当院におけるESBL産生菌による血流感染の実態調査

宇賀治 美花¹, 伊福 秀貴²

¹尼崎中央病院薬剤部

²尼崎中央病院内科

【目的】基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ(以下ESBL)産生菌は医療施設における急激な増加や地域での蔓延が危

惧されており、感染対策上の問題となっている。当院においても、ESBL産生菌検出患者数は年々上昇傾向にある印象を受ける。本研究は、当院でのESBL産生菌による血流感染の現状を明らかにするため、ESBL産生菌が血液から検出された症例について、患者の臨床的背景・薬剤感受性・過去5年間の推移等について検討した。

【方法】過去5年間（2014年4月～2018年3月）で血液培養2セットよりESBL産生菌陽性であった入院患者を抽出し、検出菌の種類、年齢、性別、血液疾患・糖尿病の有無、合併していた感染症、薬剤感受性、デバイスの有無、検出時の採血結果（WBC、Alb、CRP等）、1週間以内のOPE歴、使用抗生剤と投与日数、市中感染か院内感染か、施設入居歴、過去5年間の推移等を後方視的に調査した。

【結果】対象患者は48名であり、そのうち44名が*E. coli*、4名が*K. pneumoniae*であった。*K. pneumoniae*検出患者の4名中3名が本菌検出後60日以内に死亡していた。ESBL産生菌の2014年度の患者分離率（ESBL産生菌分離患者数/年間培養検査患者数×100）は0.64%に対して2018年度は2.68%であり、上昇傾向にあった。薬剤感受性率は、CMZ、FMOX、IPM、MEPMが100%であったのに対し、ST、GM、TOB、SBT/CPZは約50%であった。LVFX、CPFXの薬剤感受性はそれぞれ6%、4%であり、ほとんどが耐性であった。

【考察】909例のESBL産生菌による菌血症症例を後方視的に解析したScheurmanらの研究では、*K. pneumoniae*症例は*E. coli*症例と比較して30日死亡率が有意に高いことが示されているが、本研究においても*K. pneumoniae*症例は死亡リスクが高い傾向にあった。また市中発生は15名と少なくなく、ESBL産生菌が地域で蔓延している可能性も示唆された。

非学会員共同研究者：庄司 浩気，岩井 清香，神原 雅巳，前田 弘美，佐々木 昇，兵頭 英出夫

29. 高度腎機能低下患者への繰り返す静脈穿刺が原因と疑われた *Corynebacterium striatum* 血流感染の1例

綾部 ゆか¹，田中 和行¹，松原 啓太²

¹広島市立舟入市民病院薬剤科

²広島市立舟入市民病院感染症科

【目的】繰り返す静脈穿刺による感染が疑われた、高度腎機能低下患者の *Corynebacterium striatum* 血流感染に対して、多角的に介入したため報告する。

【症例】80代、男性。既往歴は、慢性腎不全、慢性心不全、心房細動。急性胆嚢炎のため当院入院となり、TAZ/PIPCを開始した。Day 6にCFPMへ変更し、Day 8で投与終了した。しかし、Day 18に発熱したため、血液培養提出後CFPMを再開した。Day 20に *Corynebacterium* 属が血液培養から検出されたため、ASTが介入した。ABK、GM、MINO、VCM、TEIC、LZDに感受性があったが、

腎機能（eGFR：10.6 mL/min/1.73 m²）を考慮してTEICを開始した。その後、Day 21より解熱し、TEICトラフ濃度は良好に推移していた。しかし、Day 29に多臓器障害のため永眠された。菌種は、後に *C. striatum* と同定された。また、感染源となる医療デバイスの留置等はなく、心エコーも所見はなかった。

【考察】*Corynebacterium* 属はグラム陽性桿菌で、主に皮膚や上気道に常在している。血液培養から検出された場合、検体採取時のコンタミネーションと解釈されることが多いが、免疫低下患者では医療関連感染症や、稀に感染性心内膜炎を発症する。本症例では感染源とされる外科手術や医療デバイス留置はなく、連日繰り返した静脈穿刺が原因と考えられた。また、*C. striatum* は多剤耐性で、高度腎機能低下のため抗菌薬の選択肢が限られた。入院時から特定抗菌薬を使用しており、ASTで患者の存在は把握していた。そのため、血液培養陽性が判明した時点で積極的に介入し、円滑に治療を開始する事ができたが、残念ながら救命には至らなかった。免疫低下時や腎機能低下時には、繰り返す静脈穿刺により表皮常在菌の血流感染が引き起こされる可能性が示唆された。皮膚常在菌はしばしば多剤耐性であり、患者の基礎疾患や全身状態によって治療に難渋することを認識し、日々の周辺環境整備や医療行為における感染予防対策を行う必要があると考える。

42. 当院における使用抗菌薬とMRSAの推移と関連性についての調査

奥田 直之¹，西田 清一郎²

¹医療法人和幸会阪奈中央病院薬剤部

²医療法人和幸会阪奈中央病院内科

【目的】院内の臨床分離菌と抗菌薬の動向を把握することは、抗菌薬の選択や耐性菌の把握、院内感染防止の面から極めて重要である。そこで院内感染防止と抗菌薬適正使用を目的として各種注射抗菌薬の使用状況と分離菌の推移を経年的に調査し、当院の現状とMRSAと抗菌薬の関連性について検討を行なった。

【方法】2016年1月から2019年1月までの各年、各月における（1）抗菌薬AUDと分離菌の推移について、（2）分離された *S. aureus* 中のMRSAの割合（以下MRSA割合）、各種抗菌薬AUDの相関性について後方視的に調査を行なった。抗菌薬暴露の影響が遅れて現れる可能性を考慮し（A）同月内のAUDとMRSA割合、（B）AUDと翌月のMRSA割合の関係を調査した。

【結果】（1）抗菌薬の全体AUDは各年1,100前後でほぼ横ばいであったが1stセフェムと4thセフェムの比率が増加傾向にあった。分離菌全体は2,300件前後と各年横ばいであったがMRSA菌数が増加傾向であった。またMRSA割合は平均64%であった。

（2）（A）はMINOとCLDMについてそれぞれ正と負の相関がみられた。（B）はCLDM・SBT/ABPC・SBT/

CPZで正、TAZ/PIPCで負の相関がみられた。両者いずれも抗MRSA薬、カルバペネム等の広域抗菌薬との相関は見られなかった。重回帰分析にてMRSA割合を求める回帰式で抗菌薬AUDを含めた式は得られなかった。

【考察】MRSA割合が全国より高値かつ増加傾向であり、院内感染対策が急務であることが考察できた。MRSA割合を増加させるいくつかの抗菌薬が判明し、院内感染対策に応用できる可能性が示唆された。しかし当初予想していたカルバペネムや抗MRSA薬はMRSA割合との間に関連性が認められず、MRSA割合を高めるリスクの指標にはならなかった。今後MRSA以外にESBL産生菌、VRE等他の耐性菌と抗菌薬の関連性について調査していきたい。

44. バンコマイシンとタゾバクタム/ピペラシリン併用による急性腎障害発生リスク因子の検討

矢野 翼¹、川口 博資^{1,2}、櫻井 紀宏^{1,2}、井本 和紀²、桑原 学²、山入 和志²、柴多 涉²、湯川 理己²、吉井 直子²、中村 安孝¹、山田 康一²、掛屋 弘²

¹大阪市立大学医学部附属病院薬剤部

²大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

【目的】近年、バンコマイシン (VCM) とタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) を併用した場合、急性腎障害 (AKI) の発生が増加することが報告されている。しかし、そのリスク因子については明らかとなっていない。そこで、VCMとTAZ/PIPC併用症例についてAKI発生リスク因子を明らかとすることを目的に検討を行った。

【方法】2016年1月から2019年3月までにVCMとTAZ/PIPCを24時間以上併用した122例を対象とし、非AKI群とAKI群に分類した。除外対象は18歳未満、併用開始時に腎代替療法を行っている症例とした。AKIの判定については、KDIGO診断基準を用いた。両群間で、年齢、性別、身長、体重、ICU入室の有無、併用開始時のCr値、基礎疾患、感染症名、併用薬、抗菌薬の投与期間、併用期間、投与量、血中濃度、薬剤師による投与设计の有無、先行薬、死亡率について調査し、比較した。

【結果】非AKI群93例、AKI群29例であり、AKI発生率は23.8%であった。基礎疾患について、高血圧症例がAKI群で有意に多かった(22.6% vs 44.8%, $p=0.02$)。また、VCMとTAZ/PIPC同時投与症例がAKI群で有意に多かった(21.5% vs 44.8%, $p=0.004$)。一方、非AKI群では投与设计有りが有意に多かった(91.4% vs 65.5%, $p=0.002$)。その他の項目については、有意差は認められなかった。

【考察】VCMとTAZ/PIPC併用症例では、基礎疾患に高血圧を有する場合、または、同時に併用を開始する場合に、AKI発生リスクが高くなる可能性が示唆された。一方、併用初期から投与设计を行うことが、AKI発生リスクを低下させる可能性が示唆された。

非会員共同研究者：永山 勝也、桑原 学

45. 倉敷中央病院における0.1%リファンピシン液の使用成績

山田 菜月¹、奥田 敏勝¹、佐藤 可奈¹、鳥越 史宙¹、長永 淳史¹、高柳 和伸¹、石田 直²

¹公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院薬剤部

²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・感染制御室

【緒言】人工血管感染は非常に重篤な合併症であり、死亡率も非常に高い。そのため人工血管置換に際して大網充填やホモグラフトの使用など、治療成績向上のため様々な取り組みがされており、人工血管のリファンピシン液への浸漬もその一つである。リファンピシンは広い抗菌スペクトルを持ち、人工物への親和性も高いとされている。当院薬剤部でも0.1%リファンピシン液の調製を行っており、過去5年間の症例について報告する。

【方法】2014年1月から2018年12月の間にリファンピシン液を使用した患者10例の検出菌、人工血管感染の有無、使用した抗菌薬等について後方視的に調査した。

【結果】平均年齢66.7歳、全例男性、緊急手術は10件中3件、胸部手術6例、腹部手術4例、手術死亡は無かった。人工血管感染は、末梢から二次的に感染したと考えられる1例のみであった。2例死亡例があったが、いずれも肺炎によるものであった。検出菌はListeria属、Salmonella enteritidis、Staphylococcus epidermidis、S. aureusなど様々であった。

【考察】リファンピシン液は本邦では市販品がなく、院内製剤で対応しているが安定性に乏しく、その都度調整しているのが現状である。無菌的な調製が望まれるため当院では予め滅菌した0.05Mリン酸緩衝液を備蓄しておき、リファンピシンの溶解以降の過程はその都度無菌室にて行っている。しかし緊急手術での使用例もあり、その際には担当薬剤師が夜間でも駆けつけて調製に当たっている。人工血管にリファンピシン液を浸漬して使用すると死亡率、再感染率が低下することが報告されており、今回の調査でもそれを裏付ける結果となった。リファンピシン液の早期の市販化が望まれる。

46. Effects of culture conditions on *in vitro* antifungal activity of caspofungin against *Candida* species

東辻 雄平、上野 理恵

MSD 製薬

Effects of the type of microplates and solvent for preparation of caspofungin (CPFPG) on antifungal susceptibility testing of CPFPG against clinical isolates of *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Candida krusei* (20 strains

each) by broth microdilution method according to the Clinical and Laboratory Standards Institute were evaluated. When CPFPG was dissolved in water, CPFPG MICs against three *Candida* species were decreased 3.1-6.0-fold in surface-untreated microplates as compared to those in surface-treated microplates. When the CPFPG was dissolved in dimethyl sulfoxide, CPFPG MICs against three *Candida* species were decreased 1.3-2.5-fold in untreated microplates as compared to those in treated microplates. Differences in MICs according to the type of solvent did not exceed one dilution interval (0.5-2-fold MIC ratio) regardless of whether the microplate surface were treated or not. These findings suggest that CPFPG MICs differences may depend mainly on the type of surface treatment of assay microplates.

非学会員共同研究者：小川 真実, Daniel Ruzicka

51. 皮膚潰瘍が起因となった腸腰筋膿瘍に対する抗菌薬治療の一例

尾田 健志

神戸マリナーズ厚生会ポートアイランド病院薬剤科

【目的】腸腰筋とは大腰筋と腸骨筋からなる腰椎と大腿骨を結ぶ筋肉群であり、大腿を持ち上げる働きをする。腸腰筋膿瘍とはこの部位に起こる膿瘍であり、主に中高年に起こりやすいとされている。現在、様々な文献での報告例は散見されるが、治療期間等については経験則で行われることが多い。今回、腎不全、低栄養、左踵皮膚潰瘍を罹患した入院患者において、腸腰筋膿瘍を併発していたことが発見され、抗菌薬治療のみで保存的加療を行った1例をここに報告する。

【症例】71歳 男性

【既往歴】アルツハイマー型認知症、肥大型心筋症、閉塞性動脈硬化症、糖尿病性腎症、末期腎不全（血液透析施行中）

【現病歴】入院数日前より左踵褥瘡部の組織不良、及び悪臭を認めていた。2日前より38℃台の発熱も認めるようになったため、当院外来受診、入院となった。

【経過】入院当初、血液培養2セット、褥瘡排膿部培養を行った上、難治性皮膚潰瘍に対する抗菌薬としてMEPM 0.5 g q24hrにて開始。第3病日、担当薬剤師へ相談があり、TAZ/PIPC 2.25 g q12hrとVCM 20~25 mg/kg初回負荷量へ薬剤変更となった。第4病日、腹部単純CTを施行したところ、右腸腰筋に膿瘍を疑う所見が示唆される。第8病日、褥瘡排膿部より*Proteus vulgaris*検出、血液培養2セットともに陰性であった。第15病日、主治医より抗菌薬の変更について再度相談があり、感受性と移行性の結果、CTR 2 g q24hrに変更となる。以降投与を6週間行い、症状軽快した。

【考察】腸腰筋膿瘍の起因菌としては、*Staphylococcus*

*aureus*が圧倒的に多い。今回、CTRが奏功したことから原因菌は*Proteus vulgaris*であった可能性が示唆された。今後も報告例がないか追跡していく必要がある。

52. 東南アジアから来日後早期に流行性耳下腺炎を発症した症例

八板 謙一郎^{1,2}, 石橋 美希^{2,3}, 山中 麻衣^{2,4}, 瀧吉 幸子^{2,5}

¹千鳥橋病院感染症科

²千鳥橋病院 Infection Control Team

³千鳥橋病院薬剤部

⁴千鳥橋病院感染対策室

⁵福岡医療団法人看護部

【症例】10代女性。東南アジア某国から長期滞在目的で来日した。基礎疾患なく、明確なムンプス罹患歴はなかった。来日19日目から38度台の発熱と右顔面の腫脹、疼痛を自覚し来院した。他覚的には腫脹が判然としなかったが、アミラーゼの軽度上昇(145 U/L)、軽度の頭痛、またその後両側の耳下腺・顎下腺腫脹が明確となった。初診より1週間で唾液腺の腫脹は自然に改善。後日、ムンプスIgM(EIA)陽性(4.2)と判明し、流行性耳下腺炎と診断した。本症例周囲での流行は確認できなかった。

【考察】本症例の流行性耳下腺炎は母国で罹患もしくは来日後早期の罹患と考えられた。また母国の定期接種にムンプスワクチンは含まれていないことも確認できた。流行性耳下腺炎は感染症領域ではcommon diseasesの1つであり、また比較的良性疾患であるとされる。しかし無菌性髄膜炎(1~10%)や卵巣炎(5%)、難聴(0.005%)まで幅広く引き起こすウイルス性疾患でもあること、そしてワクチンで予防できる疾患であることを改めて強調したい。日本においてもまだ定期接種化はなされていない。既報の日本国内でのムンプスウイルス株の解析でも他国由来と思われる系統が検出されている。輸入感染症としてのムンプスについても、その他の流行性ウイルス性疾患や結核と同様に認識すべきと考えられた。

(非学会員共同研究者：竹内 宏樹, 寺山 陽史, 三池 寿明, 岐部 このみ, 日高 有美)