

第71回日本化学療法学会学術集会

会期：2023年4月28日～30日

会場：パシフィコ横浜 ノース

会長：吉田 正樹（東京慈恵会医科大学感染制御科）

招請講演

1. 考えよ、問いかけよ

黒川 清

日本医療政策機構

日本は戦後から経済成長を続けてきたが、この30年間で日本のGDPは実質的に伸びていない。1990年代以降、インターネットが全世界で普及し始めたことで、現在、経済の中心は、製造業からデジタルテクノロジーへ移行している。「ものづくり」で成功した日本はこの潮流に遅れを取っている。

学術分野においても、日本は立ち遅れつつある。例えば、科学技術振興機構（JST：Japan Science and Technology Agency）が発表した被引用回数上位10%（Top10%）論文の国際シェアをみると、日本は2000年時点ではアメリカ、イギリス、ドイツに次いで上位4位であったが、その後順位を下げ続け、2018年には10位となっている。凋落の要因として、研究者の数や学術分野への投資額の少なさがよく挙げられる。しかし、研究者の数については、日本より研究者の少ないドイツが全体4位でほぼ変わらず推移しており、凋落の要因としては考えにくい。学術分野への投資額についても、研究者一人あたりの研究費をみると、日本はドイツ、フランスなどと比較しても遜色ない水準にある。

日本の学術分野の遅れの要因が研究者数や研究費にないとしたら、なぜ日本は順位を落としてきているのか。日本の大学における「タテ社会」の文化が要因のひとつではないか。硬直的な環境では、新しい研究の芽は育ちづらい。日本の学術分野での遅れは政府の問題ではなく、大学、研究者コミュニティの問題なのではないか。同一組織でキャリアを積む日本のカルチャーは、明治時代や高度経済成長期ではうまく機能してきた。しかし、デジタルトランスフォーメーションやグローバル化の進展によって、世界は大きく変わっている。世界の潮流を踏まえて、日本も変わっていかなければならない。

こうした観点も踏まえて、特に若い人には、ぜひ海外に行ってみてほしい。違った文化に触れ、交流することで、日本や自分自身の良い側面や弱さ、特徴が分かってくる。また、日本の若手研究者に伝えたいのは、Usefulness of Useless Knowledge（役に立たない知識の有用性）である。すなわち「役に立つか立たないか」ではなく、「ただ知りたくてしょうがない」という知的好奇心に基づく研究を重視してほしい。

2. Long COVID: What have we learned so far?

Carlos del Rio

Division of Infectious Diseases at Emory University School of Medicine/Global Health and Epidemiology at the Rollins School of Public Health/Emory Center for AIDS Research (CFAR)

SARS-CoV-2 infection can lead to long-term health consequences that impact the quality of life and health of a significant percentage of those who have recovered from infection. Long-COVID, also known as PASC, is characterized by persistent symptoms that have no alternative explanation. Most common symptoms include fatigue, shortness of breath, cough, palpitations, and neurocognitive symptoms. The prevalence of Long-COVID is unknown but females, those with underlying conditions and those infected early in the pandemic are more likely to develop Long-COVID. The pathogenesis of Long-COVID is still to be determined but possible mechanisms include persistence of SARS-CoV-2, ongoing immune activation and inflammation, microvascular dysregulation, microbial translocation and dysbiosis and autoimmune phenomena. The recently funded RECOVER Cohort is an initiative of the NIH to address this syndrome and to conduct clinical trials of possible therapies.

3. 新型コロナウイルス感染症を経験した日本における今後の感染症対策について

自見 英子

参議院議員

2020年1月15日に新型コロナウイルス感染症患者が日本ではじめて確認されて以降、政府はもとより医療従事者、そしてそれ以外の職種の国民にもその時々のウイルスの特性や感染状況に対応した感染症対策が求められてきた。

私は新型コロナウイルス発生当初、厚生労働大臣政務官を拝命しており、当時の加藤勝信厚生労働大臣の命により横浜港に接岸したダイヤモンドプリンセス号に3週間に渡って乗船し、現場の陣頭指揮に当たらせて頂いた。日本で初めての新型コロナウイルス感染症の大規模な集団感染を経験し、このウイルスの感染速度や特性を肌で感じるとともに、適切な感染対策を行うことで感染予防が可能であることも認識することができた。下船後、隔離期間中に私がかつて考えたことは保健所などの業務が従来の電話、FAXでのやりとりではこのウイルスの感染速度に対応しきれな

いだらうということであった。そのため、ワンクラウドで感染者本人から健康状態の入力が可能で国・都道府県・市区町村・医療機関において横断的に患者の健康情報の共有が可能なシステム (HERSYS) の立案・実装に取り掛かった。同時に、当時は医療物資や新型コロナに対応可能な医療スタッフも限られていたことから、それらの一元的な把握が可能な G-MIS の構築にも携わった。ワクチンの分配や働く妊婦さんへの支援、病児保育への支援、度重なる診療報酬改定等についても現場の皆様からのお声を政策に反映すべく奔走させて頂いた。本邦においては現場の皆様のご尽力によりリスクの高い高齢の介護施設入所者の死亡率は世界でもトップクラスに低く、重症者の ECMO 離脱率も世界的にみてもかなり高い水準となっている。

新型コロナウイルスが出現してから3年以上が経過し、その病原性等が一定程度判明してきた現在では感染者の全数把握、積極的疫学調査、入院措置、濃厚接触者の行動制限、在宅療養者への健康観察、水際措置、ワクチン・治療薬の開発状況など様々な面において対応が進み、外出自粛や飲食店・イベントに対する要請・水際対策などもほとんどの状況において緩和されてきている。しかしながら、今後の国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある感染症の発生及びまん延に備えるため、国や都道府県及び関係機関の連携協力による病床、外来医療及び医療人材並びに感染症対策物資の確保の強化、保健所や検査等の体制の強化、情報基盤の整備、機動的なワクチン接種の実施、水際対策の実効性の確保等の措置が必要不可欠である。

先般の第210回国会(令和4年臨時会)で可決された次の感染症危機に備えた感染症法等の改正として提出された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律等の一部を改正する法律案」では感染症発生・まん延時における保健・医療提供体制の整備等、具体的には(1)感染症対応の医療機関による確実な医療の提供、(2)自宅・宿泊療養者等への医療や支援の確保、(3)医療人材派遣等の調整の仕組みの整備、(4)保健所の体制機能や地域の関係者間の連携強化、(5)情報基盤の整備、(6)物資の確保、(7)費用負担について、また、そのほかに機動的なワクチン接種に関する体制の整備等と水際対策の実効性の確保に関する改正が行われた。本講演ではこれまでの政府による新型コロナウイルス対応の概要と今回の法改正の要点や今後の日本に求められると考えられる備えについて述べさせていただき、ご参加の皆様と考えてゆききっかけになれば幸いである。

4. Multidrug-resistant Gram-negative bacilli: mechanisms, treatment options, and EUCAST perspectives

Christian G. Giske

Bacteriology and mycology, Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital Chair of EUCAST

Carbapenemase-producing *Enterobacterales* are on the rise in most parts of the world. Despite the emergence of several novel antimicrobials, the situation is still highly challenging. Many of the novel antimicrobials are combinations of beta-lactams and beta-lactamase inhibitors. In theory, these compounds should reverse resistance by counteracting the most important bacterial resistance mechanism, but unfortunately development of resistance to the new agents is not uncommon. The resistance is normally multifactorial and could be related to expression of beta-lactamases, but also chromosomal mechanisms such as impermeability and changes in penicillin-binding proteins. Based on resistance mechanisms, it is clear that the novel antimicrobials have different therapeutic niches, which will be discussed in the presentation. Another present challenge is the emergence of strains with multiple carbapenemases, which are particularly difficult to manage regarding selection of appropriate antimicrobial. EUCAST has defined antimicrobial susceptibility testing criteria for all the new antimicrobials, including criteria for disk diffusion testing. With time, it is possible that some of the susceptibility testing breakpoints will need revision, with the emergence of novel mechanisms of resistance that might challenge the currently used cut-off values. The presentation also discusses some of the novel antimicrobials in the pipeline.

5. 医療用医薬品、特に抗菌薬の安定供給の現状と課題～国の立場から

安藤 公一

厚生労働省医政局医薬産業振興・医療情報企画課

医薬品は、国民の健康・生命を守る重要な物資であり、供給の途絶は、国民生活に重大な影響を及ぼし得ることから、医薬品の安定供給の確保は重要である。医薬品の安定供給確保については、一義的には製造販売業者の責任によって行われるべきものであるが、2019年に発生したセファゾリンナトリウムの供給途絶や、新型コロナウイルス感染症の拡大に伴う医療物資の国内供給不足の経験を踏まえると、医療上必要不可欠な医薬品については、国としてより踏み込んだ関与が必要である。

また、後発医薬品の使用割合が、全国では80%の政府目標をほぼ達成しようとする中で、2020年末以降、一部製薬企業の医薬品医療機器等法違反を契機に、多くの製品の出荷が長期間停止又は縮小し、その影響により、それらと同一成分規格の品目を中心として、各製薬企業が既存顧客や得意先への供給量を確保するため新規注文や発注量を制限する限定出荷を行っており、医療現場では医薬品の入手が困難な状況にある。このような状況の中で、各医薬品の正確な供給状況が把握できないため、医療現場等が、先々

の医薬品の確保に不安を感じて過大な注文等を行うことによって、さらに需給がひっ迫するという事態も生じている。

医薬品の供給不安時には製薬企業から確実に供給状況を報告いただくとともに、その状況をできる限り速やかに医療現場等にお伝えすることが重要であることから、厚生労働省では、製薬企業に対し、供給不足が生じる医薬品の供給等の状況を、国や医療現場に情報提供するように求めている。令和4年12月に成立した改正感染症法等においては、国が製薬企業等から報告を受けた情報を整理し、公表する仕組みを盛り込んでおり、これにより医療現場等への情報提供を円滑に行い、供給状況の見える化を図ることが可能となる。

一方、経済安全保障強化の観点では、令和4年5月に成立した経済安全保障推進法においては、国民の生存や、国民生活・経済活動に甚大な影響のある物資の安定供給の確保を図るため、特定重要物資の指定、サプライチェーンの強靱化を図ろうとする民間事業者の支援等を措置している。医療上不可欠な医薬品については、サプライチェーンの強靱化が重要であることから、令和4年12月に、経済安全保障推進法第7条の規定に基づく特定重要物資として「抗菌性物質製剤」が指定された。

抗菌性物質製剤は、現代の医療において重要な役割を果たしており、感染症の治療、手術時の感染予防などにより、患者の予後の改善に大きく寄与してきた。その供給が途絶すると、感染症の治療や必要な手術が実施できないといった事態が生じ、国民の生存に直接的かつ重大な影響が出るとともに、適正使用の観点から薬剤耐性（AMR：Antimicrobial resistance）対策上の課題となりうることから、医療現場に切れ目なく製品を供給する体制を整えるため、令和4年度第2次補正予算において、原薬等の製造設備とともに原材料及び原薬の備蓄設備の構築を一体的に行うための体制整備支援を予定している。

厚生労働省としては、足下で発生している後発医薬品を中心とした供給不安に対しては、医療現場への正確かつ迅速な供給状況の情報提供を推進するとともに、今後の供給不安を予防するための取組として、不採算やサプライチェーンの強靱化の対応を進めることにより、医療用医薬品の安定供給確保を図る予定である。さらに、後発医薬品を中心とした供給不安については、産業構造自体の課題という側面もあるため、「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」での議論などを通じて、供給不安の本質的な改善に対する具体的な方策について、着実に検討を進めていく。

6. Lessons from MERS and Countermeasures against COVID-19 in Korea

Sunjo Kim

Department of Laboratory Medicine, Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju, Korea

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which causes the acute respiratory coronavirus disease (COVID-19), is highly transmissible and virulent for elderly people or those with underlying diseases. Globally more than 756 million people were confirmed with 0.90% fatality (6.8 million deaths). The cumulative confirmed cases in South Korea have reached 30 million with 0.11% fatality (33,700 deaths). Great efforts have been made to find out the positive cases, to trace the contacts, to mitigate the outbreaks, to protect and prevent infections, and to treat the patients of SARS-CoV-2.

Since MERS (Middle-East Respiratory Syndrome)-CoV overwhelmed Korea in 2015 causing 186 positive cases with 38 casualties (fatality 20%), Korean CDC and medical professionals have prepared new-coming rapid spreading pathogens from the lesson of MERS outbreak. Korean FDA made an approval system of emergency use authorization (EUA) for the newly developed in vitro diagnostic tests (IVD). IVD industries constructed platforms to develop IVD very quickly on the demand of market. Medical professionals have trained and prepared personal protection equipment. Due to MERS outbreak, Korean government and medical professionals initiated a proper response faster and well against COVID-19.

Laboratory diagnosis including real-time PCR and rapid Ag test (RAT) has played a key role for optimal diagnosis. Most of real-time PCR had been performed with free of charge, which requires a large scale (more than a million tests) of lab tests every day. RAT has been adopted relatively later during the pandemic in late 2021.

COVID-19 vaccines were inoculated since March, 2021 in South Korea. With a great drive and effort, the first and second vaccination rate is over 87% and the third vaccination is over 65%. From November 2022, bivalent vaccination covering Omicron variants has been performed. Strict social distancing and mandatory masking as well as high vaccination rate contributed for nationwide response to COVID-19.

特別講演

1. 医師として成せること～製薬企業で働く医師の視点から

藤本 陽子

ファイザー株式会社

新型コロナウイルス感染症は超高齢化社会における医療ニーズの変化を加速し、サイエンスやテクノロジーの進化と相俟って多様な医療ソリューションの提供を進めました。

また今後の医薬品開発はこれまで以上のスピードで進化する兆しがあり、これは感染症治療の領域で特に顕著です。感染症治療では、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗炎症薬、救命救急に関わる医薬品等に加え、感染症予防のワクチンについても種類が増え、治療の選択においても、社会的視点、医療経済性、個人の価値観などこれまで以上に様々な要因を考慮する必要性が生じてきました。医薬品開発企業においても、医療の多様化と個別化が進む中、アンメットニーズに対する医薬品の開発に取り組み、客観的エビデンスを創出して“Patient Centricity”の観点から情報提供活動を行うことが一層重要となり、医療において製薬企業の果たす役割も変わりつつあります。

このような変化に合わせて、製薬企業で働く医師のニーズが増大し、実際にその数も増えつつあります。企業で働く医師に求められること、すなわち企業における医師の提供価値としては、医学知識全般、疾患・治療の専門知識や経験、医療現場の状況理解、第一線で活躍される先生方との人脈などが挙げられますが、企業の中でどのような立場にあっても、どのような業務に携わっていても、医師として最も重要な提供価値は、その倫理観であると思います。

2020年の新型コロナウイルス感染症の始まりから今日まで、私は企業の立場で新型コロナワクチン供給プロジェクトを統括する役割を担ってきました。その中で様々な意思決定を速やかに求められる場面に遭遇しましたが、もし臨床医や研究者の経験の中で培われたであろう芯がなかったらプロジェクトは別の方向に進んでいたかもしれず、医師や研究者としての経験が社会に最も活かされた3年間であったように思います。このような臨床医から研究者、製薬企業というキャリアチェンジについては、最初からそのようなプランがあったわけではなく、研修医として大学病院の病棟で働き始めた時から現在まで、その時々で「自分自身の持てるものを最大限活用して、社会や自分を取り巻く大切なものに最大限貢献したい」という思いで突き進んできた結果でした。このような考えでキャリアを積み重ねたことは、女性医師であったこととうまく合致したように思います。例えば「何になりたい」や「何を成し遂げたい」というキャリアゴールは、時に結婚や出産、育児といったライフイベントとの間でコンフリクトを生じます。「どのように生きたいか」という信念を貫いて生きていくという柔軟性が、ライフイベントを大切にしたい女性医師のキャリアにとって重要なように思います。女性医師に限らずライフイベントを大切にすることは、人の生命や生活に携わる医師としての糧となるはずであり、「どのように生きたいか」を重視して柔軟にキャリアを考えることの利点は女性医師に限ったことではないかもしれません。

今回、感染症医の先生方に製薬企業で働くというキャリアパスについて知っていただく目的でお話をする機会をいただきましたが、臨床医であっても研究者であっても、そして製薬企業に所属していたとしても、感染症から人々を

守りより健康な世界を目指すという点では変わりはないと思います。感染症は製薬企業においても大変重要な疾患領域です。医療や公衆衛生、社会に貢献したいという志を持った感染症医の先生方にとって、製薬企業に勤務することは目標達成と自己実現のための一つの選択肢であると思います。本講演を通じて感染症医としての役割を企業の中で果たす道があることを知っていただき、これまでと少し違った角度から感染症領域の医薬品や医療を捉えていただく端緒となれば幸甚です。

2. 抗ウイルス薬の研究・開発と展望：次のパンデミックに備えて

満屋 裕明^{1,2}

¹ 国立国際医療研究センター

² 米国国立癌研究所・米国国立衛生研究所

1980年初頭に突如として登場したウイルス感染症 HIV/AIDS は現在も社会・経済・道徳といったあらゆる生活領域で大きなインパクトを与えている。そして今や我々はこれまで顧みられてこなかったコロナウイルス感染症：SARS-CoV-2/COVID-19 による紊乱にも直面している。果たして HIV/AIDS も SARS-CoV-2/COVID-19 も生物学と医学の領域にかつてない大きな衝撃をもたらした。20世紀の後半になって、基礎生物学と臨床医学という2つのいわば明確に分離されていた領域の境界は不分明となり、分子生物学、結晶解析学、構造生物学等が全ゆる生物学の領域に進入し、基礎生物学と臨床医学の距離は一気に短縮された。HIV/AIDS と SARS-CoV-2/COVID-19 の研究領域はそうした基礎生物学と臨床医学が接近しているものの中で最たるものであろう。それは、次々と死亡していく多くの犠牲者を目の前にして、基礎生物学と臨床医学が、如何にこれらのウイルス疾患についての理解を深めるかよりも、何を感染者と患者にもたらし得るかが最も厳しく問われてきたからである。HIV/AIDS に対する治療薬開発のプロセスはそれ迄の臨床試験のあり方さえも大きく変えた。妊娠期にあるから、幼少であるからと女性と幼少児は絶えず臨床試験の場から排除されていた。しかし、女性と幼少児に「差し迫る死：HIV/AIDS」が女性/幼少児の臨床試験への早期参入を実現した。SARS-CoV-2/COVID-19 に対する mRNA ワクチンが驚異のスピードで開発されたのは21世紀の科学がもたらした福音である。しかし、陸続と現れる変異株はワクチンへの期待に大きな影を落としている。他方、COVID-19 ワクチン開発だけが先行して COVID-19 治療薬の開発は大きく遅れた。加えて、基礎的知見が蓄積される前に投薬された「候補薬」が希望的に「効いた」と誤って判断され「re-purposing (別の目的に再利用)」等の根拠のない期待がその傾向を助長した。幸にして SARS-CoV-2 の主要プロテアーゼを標的とした治療薬等が先行したが、治療後の「リバウンド」や薬剤耐性変異株の出現は HIV/AIDS や B 型肝炎等の化学療法における課題と完全に重な

る。より強力・安全で耐性発現を許容しない化学療法剤の開発が言うまでもなく必要だが、我々が蓄積してきたHIV/AIDSやB型肝炎に対する治療薬開発のアプローチは化学療法・感染症学・薬学・構造生物学を基軸として直ちに援用されていく。病魔という「不幸」に次々と、そして不断に曝される我々に、科学と医学の力が、過去と現在の、そしてやがて訪れる新しい「病魔」との戦いで必ずや突破口を開くと信じる所以である。本講演ではHIV/AIDSに対する治療薬開発のアプローチを基礎としたB型肝炎とCOVID-19治療薬開発の新展開と我々を待ち構える次のパンデミック・ウイルス感染症への備えについても展望する。

3. データベース・人工知能を使った研究の今後 井元 清哉

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター

2020年1月に初めてヒト-ヒト感染が観測された新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染症(COVID-19)は、瞬く間に世界中に広がり我々の生活を一変させた。我々、人類の取れる感染対策で最も強力なものは社会封鎖(ロックダウン)であろうが、社会活動の完全な停止は我々にとってコロナ以上の災いにもなるため長期間にわたる制限は不可能である。従って、今回のCOVID-19や今後起こりうる新たなパンデミックにおいては、有効と考えられるさまざまな感染対策を効果的に実施し、社会活動の縮退も合わせて感染拡大を抑制しつつ、ワクチンや薬剤などの開発の進展に伴い社会活動を回復させていく国家戦略が必要となっている。その際、生活のさまざまな場面における感染対策の有用性を調べたり、今後の感染者数の増減の予測から入院を必要とする患者数など医療リソースの確保計画を立案したり、将来予測からの具体的なアクションの決定については、シミュレーションを用いた検討が有用であろう。しかしながら、人類が初めて遭遇する新興感染症であるCOVID-19においては、どのような感染経路があるのか、どのような行動がハイリスクで感染に繋がるのか、どのような体質・既往歴が重症化の要因になっているのかなど、シミュレーションを精緻に行うためのさまざまなパラメータが分かっていなかった。

本講演では、COVID-19感染者から臨床情報・検体(DNA, RNA, 血漿)を収集し、重症化に関連するゲノム変異を同定したコロナ制圧タスクフォース(TF)の活動についてまず紹介する。TFでは、ヒトゲノム由来情報を最先端のゲノムシーケンシングやプロテオーム解析を用いてデータ化し、臨床情報と統合したデータベースを構築した。その情報を遺伝統計学、機械学習や人工知能によって解析することにより重症化に関連する臨床像やゲノムの特徴を見いだす研究が推進された。また、ウイルスゲノムも重症化や感染経路の特定に活用できる情報である。講演者が代表を務める研究グループMARCO(MAss gathering

Risk COntrol and COmmunication)は、日本野球機構(NPB)やJリーグと共にコロナ禍における大規模集会としてのスポーツイベントにおける選手・チームスタッフ・観客の感染対策の立案とシミュレーションによる効果の検証、およびガイドラインの順守状況のモニタリングを実施した。また、MARCOは、下水中の濃度を計測することで感染拡大状況の把握に繋がる研究(下水疫学)を東京オリンピック・パラリンピック選手村に実装し、全居住棟をカバーする52日間のモニタリング調査を実施した。感染者から得られたウイルスゲノムを調べ、世界中で観測され蓄積されたウイルスゲノムデータベースを活用することで感染経路を追跡することが可能となる。講演では、これらの研究におけるデータベースの果たす研究推進力としての役割、蓄積された膨大なデータを人工知能により解析することで可能となる研究の将来像について論じる。

4. 長崎大学のBSL-4施設の意義と果たすべき役割 河野 茂

長崎大学

長崎大学

エボラウイルスのように致死率が高く有効な予防法や治療法がない感染症を起こす病原体は、Biosafety Level(BSL)4に分類され、その取り扱いには高度安全実験施設(BSL-4施設)で行うことが求められている。BSL-4病原体は、天然痘ウイルスを除けばすべて出血熱を起こすウイルスである。そのうち、エボラウイルスは、2014~2016年に西アフリカで過去最大の流行を起こし、3万人近くの感染者を出した。また、2022年にウガンダでスーダン型による流行が発生している。一方、ラッサウイルス、南米出血熱ウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスは、それぞれの流行地でendemicを起こし、毎年相当数の感染者と死者を出している。

BSL-4病原体による感染症は先進国では極めて稀であること、取り扱いにBSL-4施設が必要なことから、基礎研究やワクチン・治療薬の開発は、他の感染症ほど行われてこなかった。2014年の西アフリカのエボラウイルス流行では欧米人を含む多数の患者が出たことで世界的に関心が高まり、研究・開発が欧米諸国のBSL-4施設で進められた。世界保健機関(WHO)は、世界の公衆衛生上の緊急性から優先的に研究・開発を進めるべきpriority diseasesとしてCOVID-19などと並んでBSL-4病原体による感染症を挙げている。また、多くの国でバイオテロ対策としてもBSL-4施設の必要性は認識されている。現在、世界の24か国に約60のBSL-4施設が設置されている。

わが国では、国立感染症研究所に旧式のグローブボックス型施設が1981年に設置されたが、住民の理解を得ることができず使えない状況が続いてきた。2015年によりや感染法に基づく一種病原体を所持できる施設として指定され、主に患者の診断と治療に限って使用できることに

なった。現在の世界スタンダードであるスーツ型BSL-4施設（高気密実験室の中で陽圧防護服を着用して実験操作を行う）の設置がわが国でも待望され、多くの関係者の長年にわたる尽力の結果、2021年7月に長崎大学に国内初のスーツ型施設が竣工した。それに伴い、長崎大学では設置準備に携わってきた感染症共同研究拠点を改組して、附置研究所として高度感染症研究センターを2022年に発足させた。

BSL-4施設は安全性を確保するためにハード、ソフト両面で高いレベルの基準が求められる。現在、長崎大学はハード面では施設・設備の検証作業や習熟運転、ソフト面では規則等の制定と職員の教育訓練を行い、厚生労働大臣による施設の指定に向けた準備を進めている。BSL-4施設設置に当たっては、地域住民の理解が不可欠である。これまで、住民説明会や地域連絡協議会などの取り組みを行ってきたが、BSL-4施設が地域に受け入れられ、発展するには今後も欠かせないと考えている。

一種病原体等所持施設の指定を受けて病原体を所持し、生きたウイルスを用いた本格稼働が実現すると、動物実験を含めた基礎研究からワクチン・治療薬開発までのすべてのBSL-4研究が可能になる。それに備えて、現在、高度感染症研究センターでは、エボラウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスについて、代替実験系やモデル実験系を用いてウイルスの性質、診断法、治療薬に関する研究を進めている。さらに、同センターは、文部科学省に2022年度から共同利用・共同研究拠点「新興感染症制御研究拠点」として認定され、全国の研究機関や企業との連携の準備を行っている。また、日本医療研究開発機構（AMED）から補助を受けて、BSL-4病原体の若手研究者の育成を共同研究の形で進めている。近い将来、長崎大学と全国の感染症研究者が協力してBSL-4施設を活用することにより、人類の健康と安全に貢献できる成果を挙げることを目指している。

5. 感染症基礎研究：ベンチからベッドへ

俣野 哲朗

国立感染症研究所

感染症制圧に向けては、まず感染症の起病病原体を明らかにし、診断検査法の開発・構築を進め、流行動向を把握することが必要である。さらに、病原体伝播・増殖機序および病態発症機序等の解明研究を展開し、これらを基盤として、感染症対策や予防・治療薬開発を推進することとなる。予防・治療薬開発においては、これら感染症の基礎研究と、ワクチンデリバリーや抗体医薬等のプラットフォーム構築研究との連携が求められる。

感染症基礎研究としては、概ね以下の4点に分けて考えることができる。

- (1) 病原体の同定および構造解析。
- (2) 培養細胞等、*in vitro*での病原体増殖機序の解析。

- (3) 動物モデル・ヒト等、*in vivo*での病原体伝播・増殖機序および病態発症機序の解析。

- (4) 集団レベルの病原体流行・変化の解析。

近年の科学技術の発展によって、特に(1)と(2)の解析技術の進展にはめざましいものがある。しかし、(3)と(4)のレベルを中心として、まだまだ解決すべき課題は大きい。特に、多くの感染症において、ヒト感染症を十分に反映する動物モデルの構築は課題となっている。本講演では、主に、これらの課題に着目した議論を進めていきたいと考えている。

たとえばCOVID-19研究において、病原体であるSARS-CoV-2の同定および構造解明は迅速に進展した。*in vitro*解析系については、培養細胞でのウイルス増殖解析系の構築も進み、組織培養系も進展して、治療薬評価も含めた多くの成果が得られているものの、この系がヒトでの各組織での感染動態をどの程度反映するものであるかについては、現時点では不明である。*in vivo*評価系についても、ハムスターを中心として動物モデルの構築も進展し、特に重症化予防・治療薬評価も含めた研究成果も得られているが、未解決の課題は多い。これらの課題解決は、特に、呼吸器系以外の病態解明や、パンデミック抑制に向けた伝播・感染拡大予防薬（ワクチン）等の開発に極めて重要である。

一方、感染症の基礎研究においては、上記のような感染症対策、予防・治療薬開発に結びつく基盤研究が重要視されるが、このような観点のみにとらわれすぎず、科学的真理の追究を主目的とする研究の重要性も強調しておきたい。例えば、30年以上前に「役に立たない」と軽視されていた常在菌・非病原性微生物・ファージ等の研究が、近年では、宿主免疫・病態解明や新規治療法の重要課題となっている。近視的な視点での選択と集中を避け、多種多様な感染症に幅広い視点で対応できる基礎研究体制の構築が推奨される。

6. これからのワクチンデザイン

石井 健^{1,2,3}

¹東京大学医科学研究所感染・免疫部門ワクチン科学分野 (VS)

²東京大学医科学研究所国際ワクチンデザインセンター (VDESC)

³東京大学新世代感染症センター (UTOPIA)

2020年はコロナ禍で起きたワクチン開発研究において、いままでになかった新しいタイプのワクチンが約300日で実用化され、ワクチン開発研究の革命が2つ起きた年として歴史に刻まれるであろう。一つはmRNAという新たなワクチンの登場、2つ目はワクチンの臨床試験方法の革命である。日本では、国産ワクチン開発が遅れ、「ワクチン敗戦」と揶揄されたが、ようやく2023年に向けて国産ワクチンが実用化されようとしている。その間に私の見聞きした事象、そしてこれから近未来に起こるワクチンに関す

る話題を提供したい。特に DNA や RNA で作られたワクチンや次世代のモダリティ、アジュバントの開発、その免疫学的作用機序、副反応との関連、今後の展開について議論したい。

ワクチンのサイエンスはコロナ禍以前はあまり注目度の高い研究領域ではなかったが、過去3年のパンデミックで一変した。その波及効果は予想をはるかに超え分子(学術)から倫理(社会との接点)まで広くいきわたり、以前は感染症やワクチンの研究とは無縁だった基礎生物学、医学研究、臨床研究、社会科学分野にも新しい潮流が生まれている。しかも、これまでになかった速度、スケールで異分野融合が進み、次なる破壊的イノベーションがおこることが期待される。次にパンデミックが来た時には100日で安全で有効なワクチンを世界に届けるといった高い目標がG7やWHOで掲げられている。

一方、広く世界を見渡すと、ワクチン忌避や、ワクチン接種が進んでいない地域、国も多くあり、このようなところで感染がくすぶり、変異株が頻出するリスクも続いている。日本では以前からワクチン禍といわれる課題が長年存在し、HPVワクチン(通称子宮頸がんワクチン)の低い接種率の原因となつて久しい。難題ばかりではあるが、急がば回れの精神で、安全で安心なワクチンを開発するための基礎研究、臨床研究を日本から発信し、世界全体が健康になるべくユニバーサルヘルスカバレッジという言葉を実現化できることを期待したい。

ラボHP: <https://vaccine-science.ims.u-tokyo.ac.jp/en/message/>

東大基金: <https://utf.u-tokyo.ac.jp/project/pjt142>

教育講演 1

日本の伝播性薬剤耐性 HIV サーベイランス 菊地 正

国立感染症研究所エイズ研究センター

抗 HIV 療法 (ART) 未導入の HIV 感染者に薬剤耐性変異が検出される場合があり、これらの伝播性薬剤耐性 (TDR) および治療前薬剤耐性の動向は初回推奨 ART の選択や予防投与の選択に必要な基礎情報である。本邦では全国の医療機関の協力のもと、日本医療研究開発機構 (AMED) エイズ対策実用化研究事業「国内流行 HIV 及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究」班により、本邦での新規報告数の約 40% に相当する新規未治療 HIV 感染者において、薬剤耐性 HIV の動向調査を行っている。

新規未治療 HIV 陽性者のうち、NRTI, NNRTI, PI, INSTI の 4 つの ART クラスのいずれかの伝播性薬剤耐性変異を保有する率は毎年 5~9% 前後で推移している。現在広く使用されている ART レジメンへの影響は限定的であるが、比較的古い世代の ART の耐性関連変異である RT_

T215X (T215Y/F/C/D/E/S/L/V), Pr_M46I/L, RT_K103N などの一部は本邦で伝播クラスタを形成して定着している。一方で、RT_M184V が近年 0.7~0.9% に検出されていること、IN_E138K が約 0.4% に検出されていること、WHO のサーベイランスのための TDR リストに含まれない RT_E138A/G/K 等を含め何らかの RPV 耐性関連変異が約 2% に検出されることなどに注意が必要である。

また、HIV の塩基配列情報に基づき、国内流行 HIV 株の動向調査を行っている。2021 年新規登録例の HIV-1 サブタイプ・CRF は B 77.3%, CRF01_AE 13.8%, CRF07_BC 2.0%, C 1.8%, G or CRF02_AG 1.6% であった。HIV-1 遺伝子配列に基づく伝播クラスタ解析では、新規報告例の約 75% が遺伝的距離 1.5% 未満の国内伝播クラスタに所属し、流行動向の詳細も明らかになりつつある。本教育講演では、本邦の HIV 薬剤耐性サーベイランスから明らかになった知見について概説する。

教育講演 2

これから始める人のための NGS を用いた分子疫学解析方法

山口 哲央

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

かつては、一度に解読できる遺伝子配列データはサンガー法を用いて約 500 bp 程度であったが、次世代シーケンサー (NGS) の登場により、一度に得られる配列データは数十 Gbp まで跳ね上がった。これにより、全遺伝子配列長が約 5 Mbp 程度の細菌の遺伝子解析手法は、この 10 年間で大きく変貌することになる。それまで、細菌の遺伝子配列全長を決定するためには、サンガー法による 500 bp の配列解読を何度も繰り返し、5 Mbp まで辿り着く必要があったわけであるが、NGS を使うことで、一度の解析で細菌全長分の配列データを得られるようになったのである。実際には NGS が一瞬で細菌の完全長を決定してくれるわけではなく、様々な手法を組み合わせることで遺伝子配列を構築する必要があるが、NGS や解析ツールの特徴を知ることによって、膨大な遺伝子情報を扱うことができる。

NGS を用いた遺伝子解析には「NGS による配列解読」と「得られた配列データの処理」の 2 つのステップがある。NGS を用いると一度に数十 Gbp の配列データが得られることは前述したが、短い配列 (read 配列) を膨大な数 (read 数) 解読することにより、トータルとして数十 Gbp の配列データを得ることができる。よって、NGS から得られるデータは短い read 配列の羅列であり、これだけでは遺伝子情報として役に立たない。得られた read 配列の重なっている部分 (オーバーラップ配列) をパズルのように組み合わせたり (de novo assembly)、既知の遺伝子全長配列に貼り付けたり (mapping) することで長い遺伝子配列を構築する。NGS を用いた遺伝子解析を始めるためには、

NGS 機器とともに、配列データの解析ツールも準備する必要があるのである。また、現在主流のショートリードシーケンス機器のみでは、read 配列が短すぎるため、細菌遺伝子の完全長を決定することはできない。近年開発が進み、read 配列の長さを飛躍的に伸ばしたロングリードシーケンス機器が必要である。ロングリードシーケンス機器は read 配列自体が長いので、de novo assembly が容易であり、細菌遺伝子の完全長を決定することができる。現時点では配列解読の正確性がショートリードシーケンス機器よりも劣るため、ロングリードシーケンス機器とショートリードシーケンス機器を組み合わせると完全長を決定することが多いが、今後、正確性が上がれば、ロングリードシーケンス機器が主流になっていく可能性がある。以上のように、細菌遺伝子の完全長を決めたいのか、遺伝子タイピングがしたいのか、特定の遺伝子の配列が分かれば良いのか、目的によって解析ツールも方法も変わってくる。何が出来るかを理解した上で、何を解析対象に何を目的とするか、という点が大変重要である。

私は、黄色ブドウ球菌を対象として研究を続けているが、10年ほど前に NGS の存在を知った。サンガー法しか知らなかった私にとって、細菌全長分の配列データを一度の解析で得られる魔法の機器は理解を超えるものであり、魅力的でもあった。残念ながら当時は自由に使用できる状況ではなかったが、その後、所属することになる東邦大学では、NGS を研究の柱としており、これまでに様々な細菌の解析を経験することができた。私はバイオインフォマティクスではないが、医療現場で問題となった病原体を対象に NGS による解析を積極的に行ってきた。NGS を用いた初歩的な解析方法は理解しているつもりである。本講演では、私がこれまで経験してきた NGS を用いた臨床分離株の遺伝子解析について、私が普段使用している NGS の MiSeq システム (Illumina 社) および市販されている遺伝子解析用ソフトの CLC genomics Workbench (QIAGEN 社) を用いた解析を中心に紹介する。どの対象を、どういう状況で、どのツールを使って、どう解析すれば良いのか、これから NGS を始める方々の参考になることを願っている。

教育講演 3

細菌ゲノム解析の進歩と今後の展開

飯田 哲也

大阪大学微生物病研究所

いわゆる次世代 DNA シーケンサー (NGS) が世に出るからすでに十数年が過ぎた。従来のサンガー法に基づく DNA シーケンサーに比べて格段の性能をもつシーケンサーの出現は、医学・生物学研究に革新的なインパクトをもたらしている。特に微生物学・感染症学領域においては、従来、大きなコストと多大な手間を要した病原体のゲノム

解析がごく短時間に安価で行えるようになり、病原体の同定や病原性解析、薬剤耐性菌の耐性獲得機構の解明など、感染症対策につながる有用な知見のより迅速な入手が可能となっている。

また、次世代 DNA シーケンサーの出現・進化とコンピュータによる情報処理能力の向上は、網羅的な病原体検出を可能としつつある。これまでに多くの研究者が次世代 DNA シーケンサーを用いたメタゲノム解析による臨床検体からの病原体検出を行い、成果をあげてきている。この新しいアプローチの利点は「網羅性」であり、その結果、通常想定しないような病原体やこれまで知られていなかった新規病原体の検出が報告されている。

さらに、次世代 DNA シーケンサーの出現は、それまで技術的に容易ではなかった微生物叢 (microbiota) の解析を現実的なものとした。現在では、腸内細菌叢の生体 (代謝、免疫、疾患、精神、他) への関与をはじめとして、微生物叢に関する研究が活発に行われている。患者の微生物叢を解析することで病態を把握しようという試みも行われている。

一方で、次世代シーケンサーを用いたメタゲノム解析による臨床検体からの病原体検出率は、当初の「なんでも検出できるのではないか」という期待からすると現状ではそのレベルには達していない。研究目的ではなく臨床の現場で、感染症の診断に日常的に次世代シーケンサーによるメタゲノム解析を用いるのは、検出率の問題および保険適用が認められていないこと等から現時点ではあまり現実的ではない。今後、臨床への導入のためには、現在研究レベルで遭遇している技術的な問題 (特に検出率) の解決に加え、コストの点についての改善が必要である。

本講演では、次世代 DNA シーケンサーの感染症・微生物学への応用について我々の経験を中心に紹介するとともに、現時点における課題と今後の展望について考察したい。

教育講演 4: ワクチンについて

1. ワクチンアジュバント

君塚 善文

防衛医科大学校内科学講座 (感染症・呼吸器)

アジュバントとは、ラテン語の “*adjuvare* (助ける)” を語源とする。ワクチンにおいては十分な免疫反応を得るためにワクチン抗原と同時に投与され、免疫記憶及び感染防御作用を増強する技術のことを意味する。

アジュバントの開発は医学の歴史の中で最も遅いプロセスのひとつである。1920年代に開発された水酸化アルミニウム (Alum) は、70年以上唯一のアジュバントとして存続してきた。1990年代後半、乳化剤アジュバント MF59 が開発され、本邦ではその後20年間に3種類のアジュバントが含まれる製品が追加されているのみである。

アジュバント作用の分子メカニズムはこれまで部分的に

しか解明されてこなかったが、パターン認識受容体を介した自然免疫系の活性化に関する理解が深まり、解明が進んでいる。一方、分子生物学的な理解が進む中で開発されるアジュバントの概念は多様化している。更には、近年のCOVID-19に対する大規模接種の成功によって注目されたmRNA ワクチンの分野においてもアジュバント開発が極めて急速に発展している。

本発表では現在のアジュバントに関する知見をまとめ、COVID-19 や将来のパンデミック、ひいては癌治療やタンパク補充療法など広きにわたる応用の可能性を紹介する。

2. リアルワールドデータを用いた承認後ワクチンの安全性と有効性評価について～COVID-19 ワクチンを事例に～

石黒 智恵子

国立国際医療研究センター臨床研究センターデータサイエンス部臨床疫学研究室

COVID-19 ワクチンは、これまでのワクチン開発に比べると非常に短期間で開発・承認され、世界中で接種が開始された。また、その開発スピードに合わせるかのように、承認後の COVID-19 ワクチンの安全性・有効性に関する新しい知見について、既存の大規模データベース等を活用した疫学研究が JAMA や NEJM などの一流誌の誌面を賑わせている。

昨今、こういった疫学研究に利用されるデータは、製薬業界を中心にリアルワールドデータ (real world data: RWD) と称される。この名前は、新薬承認のために実施される治験のように画一的な条件かつ厳格な管理体制下で収集されたデータとは違い、日常的な環境下で生成されるデータであることに由来する。広義の RWD は、介入や侵襲がない観察研究全般を意味する。これには Electronic data capture (EDC) 等を使用して研究目的のために集められたデータ (primary data collection: 一次データ収集) や、疾患レジストリのデータ等も含まれる。一方、狭義の RWD は、トランザクションデータ (transaction data) に限定されることが多い。トランザクションデータとは、日々の業務に伴って発生・蓄積されていく詳細な出来事が記録されているデータのことであり、診療目的のために入力されている電子カルテや、医療費請求のために作成されるレセプトデータ、また、自治体が住民の情報を管理するために作成している各種データなどがこれに該当する。トランザクションデータから構成されるデータベースの活用が、非常に大規模かつ迅速な疫学研究を可能としている。研究によっては、様々な RWD のうち 1 つのデータベースを単体で使用することもあれば、複数の種類のデータベースを個人単位でリンケージして使用されることもある。

こういったトランザクションデータを二次利用した疫学研究は、疫学の中でも特に薬剤疫学の専門家が得意とする領域である。そもそも研究目的に沿って集められたデータ

ではないため、適切に二次利用するためには、そのデータの性質を知り尽くした上で、バイアス・交絡を最大限制御するための研究デザインや統計解析手法を選択し、研究を実施、そして、得られた結果を適切に解釈することが求められる。また、単に既存データを集めたものを利用するのではなく、適切に品質管理されている保証があるデータベースを利用することや、ビッグデータのハンドリング技術も重要な要素となってくる。

本教育講演では、この狭義の RWD を用いた国内外の COVID-19 ワクチンの安全性・有効性に関する疫学研究の事例をもとに、その中で使用されているデータソースやデザイン・解析手法等について薬剤疫学の視点から解説する。

教育講演 5

重症患者の感染症管理 (ECMO/IMPELLA 使用時)

藤谷 茂樹

聖マリアンナ医科大学救急医学

ICU における治療戦略は、大きく変化してきている。

血管内デバイスとして、従来は、CVC、PA カテーテル、IABP、VasCath が主流であったが、低体温療法としての血管内カテーテル、IMPELLA、ECMO など新たなデバイスが登場してきた。IMPELLA 登場前は、心機能低下患者に対して、VA-ECMO+左心後負荷軽減のために IABP を入れるのが主流であった。しかし、IMPELLA の登場で、VA-ECMO に IMPELLA を組み合わせた ECPPELLA による心原性ショック患者の長期管理が行われるようになっていく。

IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテルとして、IMPELLA 2.5[®]、IMPELLA CP[®]、IMPELLA CP[®] SmartAssist[®]、IMPELLA 5.0[®] が薬物療法抵抗性の急性心不全を適応として承認されており、日本では医薬品医療機器総合機構による適応の承認を受けた、日本で唯一の経皮的左心室補助循環デバイスである。

ECMO では、16 Fr (送血管)、21 Fr (脱血管)、そして、IMPELLA では、14 Fr から 21 Fr のカテーテルを経皮もしくはカットダウンにて挿入する。海外のエビデンスとしても、VA-ECMO と ECPPELLA での重症心原性ショックの治療に関して、686 名のコホート研究のうち 510 名のマッチングコホートでは、IMPELLA CP[®] が 67% と多く使用されており、装着の中央値が 6.0 日であった。そして、30 日の死亡率に関して ECPPELLA 使用群では、HR 0.79 (95% CI, 0.63-0.98; P=0.03) と有意に減少している。国内においても、E-CPR において、VA-ECMO 単独群と比較して、ECPPELLA 群では、ECMO のウィーニング、神経学的予後、30 日死亡率が有意に減少した。

VA-ECMO の大規模メタアナリシスでは、感染が 17% と報告されている。一方、対象患者群が異なるが、IM-

PELLA 5.0[®]を用いた心原性ショック患者では、感染が14%と報告されている。VA-ECMOとECPELLAでの重症心原性ショックの治療のマッチングコホート研究では、ECPELLA群 vs. VA-ECMO群で敗血症の発生率が、70/251 (27.9%), 44/200 (22.0%) p=0.19と有意差は認められなかった。

しかしながら、ECPELLAでは、複数のlarge boreのカテーテルを留置し、ヘパリンにて抗凝固管理をせざるを得ない状況であり、カテーテル刺入時の皮膚滅菌、カテーテル刺入前の予防抗菌薬投与、カテーテルの留置角度、そして、ドレッシングの工夫にて日々の刺入部の観察をすることで、ライン感染症を最小限にするための当院での工夫を紹介する。

教育講演 6

蚊媒介ウイルス感染症 Up To Date

貫井 陽子

京都府立医科大学感染制御・検査医学教室

蚊媒介感染症とは病原体を保有する蚊に刺されることにより起こる感染症の総称である。デング熱、ジカウイルス感染症、チクングニア熱、ウエストナイル熱、日本脳炎などが代表的な蚊媒介ウイルス感染症として知られている。これらの感染症は特に熱帯・亜熱帯地域で広く流行し、それらの地域への旅行者が感染するリスクが高いことや地球温暖化に伴う蚊の生息域の拡大により全世界的に重要な疾患と考えられている。2014年の日本国内デング熱の流行や、2015～2016年にかけての中南米を中心としたジカウイルス感染症の拡大は記憶に新しい。今後ポストコロナ時代を迎え、インバウンド・アウトバウンド促進に伴い、再び蚊媒介ウイルス感染症が猛威をふるう可能性も高い。

蚊媒介ウイルス感染症対策の基本は防蚊対策である。皮膚の露出を避けることや、DEET、ピカリジン含有の忌避剤の使用が効果的である。また、国や自治体による感染症媒介蚊のサーベイランスや水中に生息する幼虫の対策（たまり水の除去、清掃など）も現在合わせておこなわれている。ジカウイルス感染症では性行為による感染事例も報告されており、旅行者への教育も重要な対策となる。一方、医療機関においては針刺し事例等の血液曝露により感染が伝播する可能性があるため、適切な防護具着用等の標準予防策の遵守が必要となる。

本講演では蚊媒介ウイルス感染症・感染対策・ワクチン開発についてのアップデートしたトピックスを共有する。感染症診療の一助になれば幸いである。

教育講演 7

大規模イベント開催時の感染対策

佐々木 淳一

慶應義塾大学医学部救急医学

東京2020オリンピック・パラリンピック競技大会（東京2020大会）は、世界中を震撼させた新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックの影響で、開催1年延期、無観客開催となり、その後のパンデミック第7・8波、さらにはインフルエンザとのツインデミックなど、本邦の感染者数が過去最多を記録する日が続いたことは記憶に新しいところである。現状の感染対策の多くが、100年前のスペインインフルエンザ（スペイン風邪）の時代に行われたことと大きく変わらなかったことを振り返ると、東京2020大会のような現代の国際的大規模催事（イベント）であっても、今回のCOVID-19パンデミックのような新興感染症により大きな影響を受けることが証明されたと言える。東京2020大会において、アスリート・チーム役員向けには大会期間中に外界との接触を断つ“バブル”形式をとることで、感染リスクを最小限に抑える努力が示されていたが、このような特定のステークホルダーに対する感染対策を、例えば催事に入場する市民レベルにまで適応することはできない。

オリンピック競技大会は、典型的な国際的大規模催事によるマスメディアリングである。様々な国・地域から人種や文化を超えて多くの人が集まり、近接して時間を共有することから、感染症の伝播が起りやすい状況になる。近年でも、2010年バンクーバーオリンピックでの麻疹のアウトブレイク、2018年平昌冬季オリンピックでのノロウイルスのアウトブレイクなど多くの報告例があるが、大会が感染症を増幅させるという明確なエビデンスはない。COVID-19パンデミック前の状況で、普段から患者数が多い疾患のうち、特に増加する可能性のある疾患としてインフルエンザ、感染性胃腸炎、結核、水痘などが挙げられている。また、普段の患者数が中等度のもので増加のリスクがあるものとして風疹、麻疹、デング熱、細菌性赤痢などが挙げられている。一方、普段患者数が少ないが増加または発生のリスクの高いものとして侵襲性髄膜炎菌感染症、チクングニア熱が、また発生した場合に国際的に注目されやすい疾患として中東呼吸器症候群（MERS）や鳥インフルエンザなどが挙げられている。ウイズコロナ時代における国際的大規模催事医療対応では、新興・再興感染症への危機対応を常に想定しておくことが、催事計画立案時より必須になってくるといえる。

WHOおよびCDCは、大規模催事において発熱者を含む体調不良者は速やかに帰宅させることを明示し、一時的に隔離する場所を会場内に設定すること、地域の医療機関・保健所と連携し診察を行う場所を設定すること、搬送には公共交通機関を使用しないことなども示している。今

回の東京2020大会では、競技会場内の発熱者およびCOVID-19症状を呈する体調不良者、および心肺停止患者は、全てCOVID-19擬似症傷病者として対応する必要がある。この方針に沿ったCOVID-19擬似症傷病者に接触する医療従事者の基本的な個人用防護具(PPE)は、サージカルマスク、手袋、ガウン、ゴーグルまたはフェイスシールド、キャップ、そして手指消毒となっている。COVID-19が否定的な傷病者への対応では、サージカルマスク、手袋、そしてガウンの着用が基本的なPPEである。さらに、WHOによる大規模催事に関するQ&Aにおいて、催事主催者がCOVID-19の検査を行うことは明確に否定されていた。元来、体調不良者は催事に参加させるべきではなく、競技会場からの速やかな退出、および医療機関受診が求められる。それはCOVID-19の検査結果に左右されるものではないという見解といえる。

本講演では、大規模イベント開催時の感染対策について私見を交え概説する。

教育講演8：災害時の感染症対策

1. アカデミアによる自然災害における感染制御チーム Disaster Infection Control Team の発足まで

櫻井 滋^{1,2}

¹ 東八幡平病院危機管理担当顧問

² 日本環境感染学会災害時感染制御検討委員会

【目的】日本環境感染学会(JSIPC)が編成に取り組む自然災害時の避難施設で活動する感染制御支援チーム(Disaster infection control team: DICT)が誕生するまでの経緯を概説し、その意義と到達目標、現在地について概説する。

【方法】いわて感染制御支援チーム(ICAT)の活動記録およびJSIPCの「大規模自然災害の被災地における感染制御マネージメントの手引き」および「大規模自然災害の被災地における感染制御支援マニュアル2021」の記載に基づく。

【結果】大規模自然災害の発生時には避難のための集団生活において感染症発生リスクが高まる。2011年の東日本大震災の被災地(岩手県)の観察研究では、明らかな流行に至らないまでも生存者に共通する感染症が報告されている。JSIPC-DICTは「避難施設等における感染制御活動を支援するためにJSIPCが主体となって感染制御の実務経験者により編成される職能集団」と定義され、厚生労働省防災業務計画(2017)に「地方自治体は大規模自然災害発生時に日本環境感染学会など専門学会への相談の仕組みを整備すべきこと、災害対策本部に感染制御の専門家を配置すべきこと」等が明記されたことを受け、アカデミアが整備する災害時支援の仕組みである。一般に、日本における災害時感染症リスクへの対応は被災自治体の公衆衛生シ

ステムが担うが、多くは事案発生後に顕性化する。そのため、DICTは学会員間で情報をもとに支援の必要性を評価し、被災地医療機関の感染対策チーム(受援ICT)と連携し「集団感染症の抑制や制御」を目的として活動する。DICTは民間組織(ボランティア)であり、保健所が機能する状況ではニーズは少ないが、被害範囲が大きく、保健所では対応困難な事案では、被災地自治体等からの要請を受け被災現地における支援活動を行う。東日本大震災の事後調査では、保健所職員自身が被災当事者となり、市町村職員は感染制御以外の業務(被災世帯の安否や健康状態把握など)の対応の必要度が増大し、感染制御活動を担う要員の不足が課題となった。

【考察】大規模災害の発生に伴う、感染制御上の問題について理解を深めるためには災害の影響を受ける「被災地医療機関」、「避難所」等における感染制御が必要である。被災地での感染症患者増加は最終的に被災地域内外の医療機関にとって医療ニーズのサージ(surge=過渡的な過負荷)となり、医療機関自体に大きな被害が及ぶ状況で集団感染が生じた場合、全ての患者の後方移送は困難で、避難施設内での感染制御を迫られる。しかし、避難施設では可及的手段を用いて感染を抑制する必要に迫られる。このように災害医療の対象とは異なる配慮を要する人々の数を未然に抑制するため、感染制御の専門性をもった予防・感染制御活動を行う存在が必要となる。

【結論】東日本大震災(2011)、熊本地震(2016)、九州北部豪雨(2017)などでは、避難所感染症の流行が確認され、岩手県や熊本県ではDICTの先駆的活動が行われた。DICTは災害時における感染制御の知識を有する集団として支援活動を担うことが期待される。その中心は各医療機関のICTを構成する感染管理認定看護師をはじめ、医師、薬剤師、検査技師等多様な職種との協力にかかる。JSIPCは、すでにDICT創設メンバーの募集を開始し、登録数は600名を超える。さらに、活動指針となる「DICT活動要綱」が2019年8月に承認され、JSIPC評議員は原則的にDICTメンバーとして登録が提案され了承された。2019年11月には、第一回のDICT研修会が開催された。これらの動きは、迫り来る未曾有の自然災害を意識しており、日本の災害対応にかかるソフトパワー強化の一環として重要な試みとなることが期待される。

2. 熊本地震における感染制御チームによる避難所感染制御活動とDICT普及に向けて 川口 辰哉

熊本保健科学大学保健科学部医学検査学科

本邦では大規模自然災害のたびに災害医療の体制整備が強化されており、熊本地震でも東日本大震災を上回るDMAT活動が展開された。一方で、熊本地震では収容数1,000人を超える大規模避難所が多数開設され、しかも、住宅破壊や余震の多さから避難生活が長期にわたったことか

ら、発災直後より避難所での感染防止対策のニーズが高まった。通常は、避難所の衛生管理や感染予防は保健師の役割であるが、災害規模に対して人的不足の感否めず課題を残す結果となり、その後のDHEAT創設に繋がった。このような状況下で、まだDisaster Infection Control Team (DICT) という呼称が無かったにもかかわらず、平時より組織されていた熊本県感染管理ネットワーク（以下、ネットワーク）が災害時の感染対策活動に組織的に取り組んだ。まず県庁内の医療救護調整本部に本ネットワークとして組織登録することで、本部や行政との連携がはじまり、情報収集や感染制御チーム（ICT）のコーディネートが可能となった。発災直後は地元ICTの派遣が困難であり、被害が甚大で緊急性の高い阿蘇地域に関しては自衛隊や県外の専門チームの支援を仰ぐための調整を行った。発災2週間を経過する頃にはネットワーク加入の地元ICTの活動も可能となり、最多の避難所や避難者を抱える熊本市を対象に、市内6施設のICTによる避難所巡回を行った。一方、日本環境感染学会（JSIPC）の災害時感染制御検討委員会からの支援窓口となり、災害時感染対策の情報提供や、衛生物資の供給など物心両面からの多大な支援をいただいた。また保健所と協力して症候群サーベイランスを実施し、アウトブレイクの予兆を早期に把握し、速やかな対策がとれるよう保健行政の支援を行った。このような、我々が図らずも経験した一連の感染制御活動は、まさに受援側のDICT活動そのものであり、ロールモデルとして、JSIPCで策定された「大規模自然災害の被災地における感染制御支援マニュアル2021」にも反映された。本講演では、熊本地震での経験に加えて、JSIPCが取り組んでいるDICTの組織化とメンバー育成活動についても紹介する予定であり、DICTへの理解を深めていただく機会になれば幸いである。

教育講演 9

感染症領域 POCT の活用ポイント

大塚 喜人

亀田総合病院臨床検査部

本来、POCT（point of care testing）とは臨床検査室ではなく患者の傍らで迅速診断キットや持ち運び可能な小型分析装置を用いて検査を行い、診療に有益な情報をもたらす仕組みをいう。したがって、臨床検査技師ではない医療従事者（医師、看護師等）が検査を実施する機会が多く、血糖測定や血液ガス分析などがその代表的な検査項目となっている。しかし、感染症領域におけるPOCTは必ずしもベッドサイドで検査が行われているとは限らず、臨床検査室に試薬を常備し、そこに検体を持ち込んで検査を実施している医療機関が多いのではないだろうか。その背景には、医師や看護師の業務負担増に対する反発や懸念、操作手順や結果判読の教育、試薬や検査機器などの保管や精

度管理の実施、検査結果のシステムへの記録などの問題が障壁となっている可能性がある。一方、検体検査の品質・精度確保に関する医療法等の改正により、わが国においてはじめて、医療機関が自ら実施する検体検査の精度管理の必要性が法令で定められた（2018年12月1日施行）。POCTにおいても例外なく、法令遵守が求められる。本講演では、感染症領域におけるPOCTの測定原理とそのビットフォール、検体種や採取の重要性、鼻咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液の差などを考えつつ活用のポイントを整理する。

教育講演 10

日本化学療法学会誌・感染症学会誌に投稿してみませんか—薬剤師業務と研究の架け橋—

浜田 幸宏

東京女子医科大学病院薬剤部

日常の臨床業務の中で臨床（薬剤師）家として成長するためには、治療の成功または難渋した際など、参考書を読み、文献検索を行い、先輩や上司さらには他職種に報連相（報告・連絡・相談）することを習慣づけることは重要なことである。この成長の中で発生する疑問や悩みがクリニカル・クエストであり、これらを解決するための手段にリサーチクエストを用いて構造化することで研究テーマが明確になる。これを“感染”に置き換えると治療と制御に大別でき、そこには微生物、免疫（宿主）、薬剤（治療薬や消毒薬）等、多角的に俯瞰して捉えることが求められる。本講演では、Pharmacist-Scientistとして日常業務と研究の架け橋になるような臨床的な気づきから論文投稿した事例を交えて教育的な視点から概説する。

教育講演 11

AMR 対策と COVID-19 が抗菌薬使用に与えたインパクト

畠山 修司

自治医科大学附属病院感染症科・総合診療内科

薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン2016-2020の成果を評価し、新たな目標に向け、対応を加速させる必要がある。時を同じくして2020年3月にパンデミックの状態にあると宣言された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、人々の行動様式や医療体制をグローバルに一変させた。AMR対策とCOVID-19の流行を経て、わが国の抗菌薬の適正使用に関わる指標がいかに変化したかについて、大規模レセプトデータベースを用いて解析した。国全体だけでなく、都道府県や、医療機関規模の単位でも特徴が異なること、多面的な指標で評価する必要があることを示しながら、今後の適正な目標や行動規範について考察する。AMR対策が歯科領域の抗菌薬使用に与えた

インパクトは、まだ評価が十分でない領域だが、最新のデータベースを用いた解析結果では特徴的な一定の効果が得られていることを共有し、歯科領域に特化した重点目標について考える。

その他、COVID-19の流行がわが国の医療実態や疾病発生率に与えた影響について、インフルエンザを含むCOVID-19以外の感染性疾患、性感染症、癌などを指標とした解析結果を紹介し、ポストコロナ時代に向けた医療や感染症対策のあり方を考えたい。

教育講演 12

グローバル化時代における熱帯医学教育は国際連携を活用して

有吉 紅也^{1,2}

¹長崎大学熱帯医学研究所臨床感染症学分野

²長崎大学病院感染症内科

世界のグローバル化によって、我が国も例外なく、国内に途上国社会が広がり、国外に日本社会が広がっている。臨床現場に日常的に外国人労働者やその家族が訪れ、アジア・アフリカへ渡航・居住する日本人が健康相談にやってくる。これからは、海外での保健医療活動や渡航医学に興味のある医療者のみならず、一般の感染症専門医や医療従事者が、世界の医療や多様な感染症への理解を深める重要性は高まる。本演者は、長崎大学熱帯医学研究所による熱帯医学研修課程(日本語, 3か月コース <http://www.tm.nagasaki-u.ac.jp/3months/index.html>)の運営、また、熱帯医学・グローバルヘルス研究科(School of Tropical Medicine and Global Health)とロンドン大学衛生熱帯医学大学院(London School of Hygiene and Tropical Medicine: LSHTM)との国際連携を強化して、熱帯医学修士課程(Master of Tropical Medicine, 英語, 医師のみ, 2006年開講, 1年コース <https://www.tmgh.nagasaki-u.ac.jp/courses/mtm>), 熱帯医学専門医ディプロマ(Diploma of Tropical Medicine and Hygiene, 米国熱帯医学衛生学会公認, 英語, 医師のみ, 2020年開講, 3か月コース <https://www.tmgh.nagasaki-u.ac.jp/short-courses/dtmh>)や英国ロンドン大学LSHTMと長崎大学に同時に在籍するジョイントPhDプログラム(国際連携専攻, 英語, 2018年開講, 3年コース <https://www.tmgh.nagasaki-u.ac.jp/courses/jd>)また、フィリピン国立感染症病院(サンラザロ病院)と連携してフィリピン熱帯医学コース(Philippine Tropical Medicine Course, 英語, 2週間コース <https://www.tmgh.nagasaki-u.ac.jp/short-courses/philippines-course>)を創設するなど、国際連携をフル活用して国内の熱帯医学・グローバルヘルスの教育の充実に尽力してきた。いずれも、長崎大学のみならず、全国の講師陣、そして欧米・アジア・アフリカといった全世界から、熱帯医学・グローバルヘルスに造詣の深い講師陣を招き入れ、国境を越えて

人材を国内外で育成することを目指したものである。本教育講演においては、参加者の皆さんに国際的な医療人としてのいくつかのコモンセンスを問うとともに、これからのグローバル化社会における感染症専門家や一般医療人の育成は、組織や国境を越えたグローバル化した講師陣によって、教育・養成することのメリットと課題についても紹介したい。

教育講演 13: 薬業連携による AMR への取り組み

1. 千葉県版 AMR 事業における薬局薬剤師の役割

宇野 弘展

千葉県薬剤師会薬剤師職能委員会

千葉県では平成30年7月、公益財団法人千葉県医師会(薬剤耐性対策検討委員会)と一般社団法人千葉県薬剤師会(薬剤師職能委員会)、及び千葉大学によりAMR対策活動の取り組みを開始した。公益財団法人千葉県医師会会員開業医のAMR対策の取り組みとして、自身の医療機関と近隣薬局の協力により一定期間月別での抗菌薬を含んだ処方せん発行率(抗菌薬を含んだ処方せん枚数/全処方せんの受付け枚数)と調剤した抗菌薬の使用内訳(系統別と年齢別)を薬局が算出して、処方医自身がその内容を確認し自己の抗菌薬の処方内容(処方傾向)を顧みることによって結果的に全体的な抗菌薬を含んだ処方せん発行率を減少できたという体験から、この取り組みを千葉県全体で広げようというコンセプトで事業を開始した。令和元年7月、一般社団法人千葉県薬剤師会学術倫理審査会の承認を得て調査研究事業として事業を開始し終了期間を令和4年3月末までとした。医薬品卸の抗菌薬の出庫数(販売数)やレセプトデータといったビッグデータを基に抗菌薬の使用状況を把握することも可能ではあるが、市町村別や二次医療圏別といった比較的地域を絞った地域別データを収集することは容易ではない点、処方医が自己の処方内容をなるべく身近なエリアで比較した方が効果的であると考えられたことから本事業のデータ集計には薬局の協力が必要不可欠と考えた。千葉県版AMR事業の流れ(1)一般社団法人千葉県薬剤師会(参加を希望する会員薬局)抗菌薬の調剤状況を月1回公益財団法人千葉県医師会へ提出 提出内容は、ひと月の処方せん受付け枚数、抗菌薬を含んだ処方せんの受付け枚数、調剤した抗菌薬の使用内訳(系統別と年齢別)、(2)公益財団法人千葉県医師会 提出されたデータの集計、(3)千葉大学 集計結果の解析、(4)公益財団法人千葉県医師会・一般社団法人千葉県薬剤師会 定期的な集計解析結果を各々の会報誌にて会員へのフィードバック、(5)一般社団法人千葉県薬剤師会 各薬局の集計結果を処方医へのフィードバック。

調査研究事業終了の令和4年3月末の段階で(5)の準備段階まで実施ができた。令和4年4月より研究機関を千

薬大学と一般社団法人千葉県薬剤師会とし、公益財団法人千葉県医師会を研究協力機関として、令和4年3月末までの約3年間の事業を顧みて次のステップとして「薬局の集計作業の負担軽減」と「処方医へのフィードバックの実施」について強化を図り本事業を継続して現在に至っている。薬局薬剤師の立場としてAMR対策に関する職能範囲を考えた場合、「来局者に対しAMRに関する教育や啓蒙」「抗菌薬を含む処方内容の疑義照会の徹底（投与期間、用量等）」は日常業務として実施すべきことである。この2点をフォーカスして更なる充実を図るため、前者に対しては薬剤師の白衣装着用のバッジを作成して来局者に対し、AMRに関する質問を薬剤師が受けやすくする環境作りの強化を図った。現状では来局者に対してAMRに関する啓蒙や教育は薬局内にポスターを掲示したりリーフレットを配布するといった活動が主であったが、今回のバッジが来局者の目にとまりAMR関連の説明を薬剤師が実施するきっかけの一つに繋がればと考えた。後者に関しては、調剤した抗菌薬に対して処方医に疑義照会を実施した際に「疑義照会済」であることがお薬手帳を介して医療従事者間の情報共有に繋がることを目的として、お薬手帳に貼付できるサイズの印刷物を作成した。AMR疑義照会報告という名称で千葉県版AMR事業のイラストも入れフリーコメントの記載ができる形式とした。薬剤師は抗菌薬のエンドユーザーである患者にとり近い職種という特性と医薬品適正使用推進の担い手であることから今後も積極的にAMR対策活動に関与すべきである。

2. 将来の小児医療を守る！ 薬局薬剤師の立ち位置を活かしたAMR対策活動と薬業連携

大黒 幸恵^{1,2}

¹ さくら薬局長岡古正寺店

² 小児薬物療法研究会

本邦では全抗菌薬使用量の約9割が外来経口抗菌薬であり、特に抗菌薬の使用頻度が高いとされる小児領域では、外来診療において患者や家族に接する保険薬局薬剤師の、適正性確認やAMR対策の啓発に対する積極的な関与が重要である。「本邦小児に対する外来での抗菌薬適正使用プログラム実践ガイダンス2020」(小児における感染症対策に係る地域ネットワークの標準モデルを検証し全国に普及するための研究(H29-新興行政一般-002)宮入班)においては、「目の前の患児とその家族、そして未来のこども達を耐性菌から守り、かつ有効な抗菌薬を未来に残すこと」を抗菌薬適正使用の目的と掲げ、薬局薬剤師の理解と協力が求められている。これまでも抗微生物薬適正使用の手引き(厚生労働省)や、ポスター、パンフレット、動画など非常にわかりやすい多くの啓発資料(AMR臨床リファレンスセンター)が用意され、また学会での議論もあり、AMR対策アクションプランの認知度が上がってきているが、診療録が共有できる病院薬剤師と比較して、処方

箋から得られる情報と患者からのヒアリングから抗菌薬使用の適正を判断せねばならない薬局薬剤師は、困難と無力感を覚えることも少なくないだろう。しかし、その第一歩は、まず、AMR対策を認知し、深い関心を持つことである。その上で、できることから始めてみるとよい。今回、1. 筆者が勤務する薬局においてAMR対策を意識した患者との関わりや啓発・教育活動と2. 筆者が医療に係る地域活動として取り組んでいる市民対象のAMR教育活動、さらに、3. 筆者が所属する「小児薬物療法研究会」で実施したAMR啓発活動に関わる研究の3つを紹介したい。1. 2016年、AMR対策アクションプランが策定され、近隣小児科医の抗菌薬処方に変化した。しかし、その適正な処方の変化に患者が不安を感じ戸惑う様子があり、それが、筆者がAMRに深く関わりを持つきっかけとなった。「抗菌薬の適正使用とは抗菌薬を処方しないことだけが目的ではなく適正な使用管理が大切であること」「医師と患者をつなぎ、服薬支援・調剤後のフォローもAMR対策となること」を同僚と実践している。2. 「薬事衛生指導員」や「保健所主催」の薬のセミナーの中で、乳幼児の保護者を対象にAMR啓発を実践。「学校薬剤師」として、くすり教育の中で、児童生徒へ向けても発信している。3. 小児薬物療法研究会は、小児薬物療法に関心を持つ薬剤師(病院および薬局)や医師約1,400名で構成され、AMR対策関連の研修会の企画等にも継続的に取り組んでいる。2020年よりAMR臨床リファレンスセンターが毎年11月に実施する啓発資料配布事業へ協力し、研究会内に啓発資料配布の企画グループを立ち上げて広報・周知し、配布企画の実行性を評価している。2020年の研究では、この活動が与えた薬局薬剤師の意識や行動変容を調査した結果、啓発資料の配布企画が薬局薬剤師のAMR対策への意識を向上させ、参加者自身の行動の変化のみならず、同僚もAMR対策を意識した服薬指導を行うなど、周囲も変化していた。また、これらの変化は、AMR対策活動への興味や小児医療を守る使命感が要因となっており、小児薬物療法研究会でAMR対策に取り組む意義と活動の波及効果が確認できた。2021年には、AMR対策啓発資料の配布を継続していくことの意義を検証した結果、配布企画をきっかけに、AMR対策活動への興味や小児医療を守る使命感が、さらに醸成されていた。小児薬物療法研究会に所属する病院薬剤師・薬局薬剤師がそれぞれの立場、環境から、各々ができる啓発方法を継続してきたが、今後は、一般市民へのさらなる啓発という視点で、薬業連携の可能性を探る研究を計画中である。

教育講演 14

感染症を志す薬剤師の育成と課題 西 圭史

日本大学薬学部薬剤師教育センター

「感染症に関わりたい」後輩からこの言葉を聞くことができれば嬉しい限りである。他領域への選択肢もいくつかある中で、感染症に関わりたいとの志があるならば、その志を最大限に尊重し本人と周囲とのコミュニケーションを良好に保ちつつ、願いが叶うように環境を整えたい。抗菌薬や薬物動態、微生物に苦手意識をもっている薬剤師は少なくないと感じるが、入職時は苦手意識を持っていたとしても、経験を重ねる過程で感染症に興味を持ち、感染症に関わりたいという志を知れば、その志に知識を加えることで患者と自分のために進んで欲しいと願う。また自験例だが、入職時から感染症に関わることを目指して入職してることがあり、この志が叶うように入職後の環境を整えたいと考えてきた。自身がこのような過程を経験した中で、いくつかの解決すべき課題と対峙してきたが、感染症を志す薬剤師を育成するために自身が考える内的課題と外的課題を考えたい。

まず内的課題とは、感染症を志す薬剤師の存在の有無である。先に述べたように入職時に感染症への関わりを望む新人薬剤師は存在するが稀ではないかと考える。参加した学会や勉強会、病棟で担当した患者の感染症、または感染症を併発した際の薬物治療の管理に関わる経験が志すキッカケと考える。であるなら適宜、必要な情報提供と助言が必要となる。また、現在は大学での感染症の講義において、学生の頃から臨床で感染症に関わりたいとする志を持てる教育を行い、「稀」が「ざら」になるよう育成することが解決策の1つと考える。

次に外的課題は、感染症を志す薬剤師がいても施設内で人的資源が障壁となり志せないという課題である。そもそも論になるが、薬剤師の人員が少ないため特定の領域に関わることにすら困難な状況が日本病院会のアンケートやAST専従の職種に看護師が就く施設があることから把握できる。感染症を志すには、感染症に費やす時間の確保は必須であり、時間を確保できることが志を維持することにつながる。この課題の解決策には頭を悩ませるが、嘆くばかりではなく何かできないかと vision をもっての action が解決の糸口ではないか。思考停止となりあきらめるのではなく、できたことを交えて考えることを考えてみたい。

教育講演 15

急性感染症におけるサイトカイン制御

青柳 哲史

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

2000年初頭、東南アジアを中心にH5N1鳥インフルエンザウイルスによる致死性の急性呼吸窮迫症候群(ARDS)が問題となり、重症病態の中心に“サイトカイン・ストーム”が存在すると話題になった。サイトカイン・ストームは感染症、癌、自己免疫疾患、遺伝性疾患あるいは治療により引き起こされる循環サイトカインレベルの上昇と免疫

細胞の活性化に伴う生命を脅かす全身性の炎症性症候群である。COVID-19においてパンデミック初期に、サイトカイン・ストームが重症化に関与するとの報告があったが、TNF- α 、IL-6など炎症性サイトカインの値は、敗血症や重症細菌性肺炎と比較しそれらは低値であり必ずしも重症化の背景にサイトカイン・ストームが存在するわけではない。H5N1鳥インフルエンザ感染においてサイトカイン・ストームの原因がマクロファージ・単球の暴走に起因し、その結果血球貪食症候群や多臓器不全を引き起こすことが報告された。また、敗血症でも、マクロファージ・単球による過剰炎症を病態の中心に持つフェノタイプでは死亡率が高率で、本フェノタイプではIL-1受容体拮抗薬であるIL-1RAの有効性が報告されている。COVID-19においても上記の特徴を持つフェノタイプが存在することが知られている。しかし、COVID-19などウイルス感染症においてマクロファージ・単球が暴走するのか、1. T細胞による上皮細胞などの感染細胞の排除障害、2. 病原体のマクロファージ・単球感染による持続化、3. 感染細胞からdanger-associated molecular patternsの放出によるマクロファージ・単球の活性化、4. 炎症制御にかかわる制御性T細胞や間葉系幹細胞の機能不全などが考えられるが詳細なメカニズムは不明な点が多い。また、実臨床において感染症のマクロファージ・単球の関与による重症化について定まったクライテリアは存在せず、認識も低いのが実状である。そこで本講演では、急性感染症における過剰なサイトカイン産生にかかわるマクロファージ・単球に着目し、病態増悪への関与と治療戦略について講演を行う予定である。

教育講演 16

細菌叢と免疫

山本 和子

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)

我々の体には大きく分けて2つの免疫システムが備わっている。ウイルスや細菌などの病原体を粘膜から侵入させないよう守る「粘膜免疫」と、病原体が体内に侵入したときに異物を排除するように働く「自然免疫・獲得免疫」である。粘膜免疫システムの中心は「内なる外」の器官として外界と接触する広大な面積をもつ腸管で、ここでは身体に必要な栄養素を吸収する一方で、病原体を排除する感染防御の最前線としても機能する。さらに人間の体では腸管以外にも眼や鼻、口、気道、肺といった体外環境と接する器官の粘膜面で、それぞれ粘膜免疫システムによる感染防御が行われている。この粘膜免疫システムに大きな影響を与えるのが、外界と通じる器官の粘膜面に生息する細菌叢の働きである。本教育講演では、粘膜免疫システムによる感染防御を促すために、細菌叢がどのような働きをしてい

るのか、また粘膜免疫システムが自然免疫・獲得免疫にも大きく影響しているメカニズムについても理解していただくために、人間の体の「細菌叢と免疫」の概要をお話する。さらに、我々の研究を交えつつ世界の最新の報告も紹介しながら、感染症における「細菌叢と免疫」の位置付けを共に考えていきたい。

教育講演 17

インフルエンザ 2022-2023 の総括と今後の展望 関 雅文

埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

わが国では 2020 年以降、COVID-19 流行下でインフルエンザ患者が激減していたが、海外に目を転じてみると常に一定の流行が各地で確認されており、必ずしも予断を許さない。わが国は島国で、かつ COVID-19 対策で海外との人流が制限されている恩恵に預かっていたが、鳥インフルエンザに関しては、わが国でも 2021-2022 シーズンは例年がない家さんへの感染が確認され、大規模な殺処分が続いた。2022 年春先には COVID-19 とインフルエンザの同時流行が見られたイギリスなど欧州からは SARS-CoV-2 とインフルエンザの重複感染で重症化する事が疫学的に報告され、コロナ対応の緩和が進み、かつ集団免疫を失いつつあるわが国へインフルエンザが流入した場合の大流行と多くの重症患者の発生が危惧された。実際、2021 年 11 月に見られたオーストラリアでのインフルエンザの再流行、2022 年秋の韓国やマレーシアでの一定のインフルエンザ患者の発生、わが国においても 2022 年春の東京立川での学級閉鎖、秋には長野や宮崎での施設内流行や学級閉鎖が話題となった。2022 年 11 月末のホリデーシーズン明けには米国で週 3 万人を超えるインフルエンザ患者が報告された。インフルエンザはその強い感染力もさることながら、特に肺炎を合併した際の重篤な呼吸不全から急激に死に至ることも稀ではなく、その重症化への対応は臨床の場でも重要である。COVID-19 との比較で、その鑑別診断、重症度判定・予後予測、抗ウイルス薬のみならず抗菌薬併用の是非は大きなポイントとなる。2022-2023 シーズンはいわゆるコロナ渦の中で、わが国でも海外との往来を含めた旅行規制の緩和、COVID-19 へのワクチン接種率の向上やさまざまな治療薬の出現から、一般のコロナ対応が緩和方向に向かい、合わせてインフルエンザなど他の呼吸器ウイルス感染症の再流行が現実のものとなりつつある。今回の講演では COVID-19 とも関連した診断や抗ウイルス薬・抗菌薬の適正使用に関するポイントの他、2022-2023 シーズンにおけるインフルエンザのわが国と世界各国の発生状況をグローバルな視点で振り返る。特に with コロナ時代の臨床現場で推奨されたコンボキットを用いた鑑別診断、オンライン診療などがどう機能したのか、そしてコロナで得られた知見が、新たなインフルエンザワクチンや感染制

御活動にどう反映されたのか、そして逆にインフルエンザで一般に行われてきた多種多様な抗ウイルス薬による治療や予防投与が COVID-19 との兼ね合いの中でどう進歩していったかを検証し、今後のこれらの方向性を探してみたい。

教育講演 18

エムボックス (サル痘)

森川 茂

岡山理科大学獣医学部微生物学

WHO が、サル痘は差別に繋がるとして mpox と名称を変更したことを受け、厚生労働省もエムボックスと名称を変更したが、ここではサル痘の名称を用いる。サル痘は、中央アフリカと西アフリカでしばしば患者が報告されているオルソポックスウイルス属のサル痘ウイルスによる急性発疹性疾患で、限局性から全身性の皮膚病変を主徴とする。痘瘡(天然痘)根絶後、痘瘡ワクチンによる免疫のない人口が増加するにつれてサル痘患者数が増加してきた。サル痘ウイルスはアフリカの齧歯類が宿主と考えられ、多くの動物が感染する人獣共通感染症である。動物間では飛沫感染も確認されているが、アフリカの流行地では人は主にウイルスを保有する齧歯類との接触により感染し、人から人への感染は限定的と考えられてきた。サル痘ウイルスは、中央アフリカに分布する強毒な clade I (CFR は 0~11%)、西アフリカに分布する弱毒な clade IIa (CFR<1%)、ナイジェリアと世界中で流行をおこした clade IIb (CFR は 0~35%) の 3 clades があり遺伝的に鑑別できる。サル痘の潜伏期間は 5~21 日(平均 12 日)で、その後、発熱(38℃以上)、発汗、頭痛、悪寒、背部痛、筋肉痛、無力感、咽頭痛、リンパ節腫脹などが現れる。リンパ節腫脹はサル痘で特徴的で痘瘡では認められない。発熱後 1~3 日以内に発疹が出現する。発疹の好発部位は顔面や四肢であるが、口腔粘膜(70%)、生殖器(30%)、結膜(20%)および角膜などに病変がでることもある。皮疹は、痘瘡と同様に水疱、膿疱、痂皮へと 2~4 週間程度で移行して脱落して瘢痕として残るが通常は回復する。重症例では痘瘡と同様に全身に皮膚病変がでて死亡することもある。また、脳炎や細菌などの二次感染により死亡することもある。2022 年から世界中で流行したサル痘は clade IIb のウイルスによるが、患者の大部分が男性同性愛者や両性愛者(Men who have Sex with Men: MSM)で、男性間の性交を介した皮膚病変部位との直接接触による感染が主な感染経路と考えられ、アフリカの流行国での患者の症状とは皮膚病変好発を含めて異なる症状が報告されている。皮膚病変部位は、口の周辺や口腔内、性器と肛門周辺に多く、顔や手足の病変は少ない。直腸炎を含む直腸痛を呈する患者が 40% 程いる。また、発疹から水疱、膿疱、痂皮への移行が同期しないこともある。これはウイルスが変異したためではなく、

MSM 間での性交渉に伴う皮膚と皮膚の接触部位に病変が好発しているためと考えられている。なお、サル痘は感染症法で四類感染症に指定されているため、全症例届出対象となる。これまでに国内では 20 名の患者が報告されているが、最近では国内での感染事例が多く、報告数以上に感染者がいると考えられる。世界的には 103 カ国で 85,000 人ほどの患者 (81 名死亡) が報告されたが、新規患者発生は激減している。これは、欧米などでは、デンマークの Bavarian Nordic 社が開発した増殖欠損型ワクチニアウイルス MVA 株によるワクチン痘瘡ワクチン (MVA-B, 米国では JYNNEOS) がサル痘ワクチンとしても承認されハイリスク者への積極的な接種が行われたためである。また、サル痘がアフリカの流行国で増加してきたのは痘瘡根絶に伴い種痘 (痘瘡ワクチン接種) が停止され免疫的にナイーブな人口が増加してきたためと考えられる。痘瘡ワクチンや抗ウイルス薬についても概説する。

教育講演 19

大腸菌の多様な病原因子と菌血症

奥川 周

東京大学医学部附属病院感染症内科

大腸菌はヒトの腸管内に常在する細菌である一方、様々な病原因子を有し、市中および病院感染症の一般的な病原菌でもある。近年、第三世代セファロスポリンやキノロン系抗菌薬などに対する薬剤耐性が懸念されるとともに、高齢化に伴い大腸菌による菌血症の増加が問題となっている。

病原性大腸菌は腸管病原性大腸菌と腸管外病原性大腸菌に大別される。腸管病原性大腸菌は主に下痢、嘔吐などの消化管感染症を起こす。腸管外病原性大腸菌は、膀胱炎や腎盂腎炎などの尿路感染症のほかに、新生児髄膜炎、腹腔内感染症、創部感染、呼吸器感染症、菌血症などを起こす。中でも、重篤な感染症である菌血症において、大腸菌は市中および病院感染のいずれにおいても主要な原因菌である。

大腸菌は毒素産生や細胞接着、細胞内侵入、バイオフィーム形成などにかかわる病原因子が存在し、その因子の有無は菌株によって異なり多様性を有している。病原因子と臨床像との関連性は、尿路感染症などの一部の病態で研究が進んでいるが、まだ不明な点が多い。大腸菌が有する病原因子と臨床像の関連を知ることは新たな治療法のみならず、発症予防や診断に寄与する可能性がある。

本講演では、大腸菌による菌血症を大腸菌の病原因子の多様性ととも検討しより良い感染症診療を考える。

教育講演 20

敗血症における感染症早期診断と ASP

志馬 伸朗

広島大学大学院医系科学研究科救急集中治療医学

敗血症は急性臓器不全を伴い致死率の高い感染病態であり、抗菌薬はその治療の根幹をなす重要な介入である。敗血症における抗菌薬治療では、1) 初期経験的治療の迅速性、適切性、2) 標的治療の適正化と早期終了、の 2 点に着目した診療戦略が求められる。

初期経験的治療を適切かつ迅速に開始するためには、a) 感染症であるか否か、b) 臓器と原因微生物は何か、と言う疑問に対して、概ね 1 時間以内に何らかの答えを出す必要がある。前者に関して、現場では各種炎症反応バイオマーカーが利用されている。後者に関しては、古典的な市中感染症迅速診断キット、グラム染色に加えて、様々な遺伝子手法を用いた病原微生物同定法が普及している。

標的治療を適正化するという事は、原因微生物を正確に同定した上で、これに最も有効かつ狭域な抗菌薬を十分量投与することである。例えば血液培養陽性検体からの遺伝子手法を用いた病原微生物同定法は、早期の標的治療移行を可能とする。さらに、バイオマーカーを治療終了の指標に用いることで、可及的短期間で予後を悪化させない抗菌薬治療期間の設定が可能となる。

本講演では、上記の内容を中心に、敗血症を含む各種診療ガイドラインにおける位置づけを再確認し、最新の臨床知見を含めて紹介する。

教育講演 21

渡航外来のこれから

下野 信行, 豊田 一弘

九州大学病院総合診療科/グローバル感染症センター

日本人の海外渡航は年々増加傾向にあって、2019 年には、はじめて年間 2,000 万人を超えていた。しかしながら、2019 年末に中国武漢に端を発した新型コロナウイルス感染症の影響で、日本からの海外渡航者は 2020 年 317 万人、2021 年 51 万人と激減した。出入国にあたって一定期間の隔離期間を設けるという防疫体制がとられ、またワクチン接種証明が求められた。こういった渡航制限も 2022 年の春から徐々に緩和され、ようやく年間 200 万人を超えるところまで回復しつつある状況である。九州大学病院の渡航外来も 2020 年、2021 年と受診者は減少していたが、2022 年になって少しずつ受診者が戻ってきているところである。

九州大学病院の渡航外来は 2011 年に開設され、渡航先の生活環境・感染情報の提供、予防接種・マラリア予防薬の投与、診断書作成、帰国後診療などを行っている。加えてこれまで黄熱ワクチンだけは検疫所で接種しなければならないことになっていたが、認可された渡航外来で接

種も可能となり、当院でも 2021 年から接種を開始した。このような渡航外来の現状の中で今後に向けた課題として挙げるとすれば、(1) 知識に乏しく、予防接種やマラリア予防薬なしでの渡航者が多いこと、(2) 渡航直前での受診が多いこと、(3) 国内未承認の輸入ワクチンが多いこと、(4) 麻疹・風疹ワクチンの未接種者の存在、(5) 渡航外来の地域偏在があること、(6) 予防接種記録の不備の問題などが挙げられる。

(1) (2) に関しては、教育や情報提供といったものが必要であり、事前に渡航先で感染しうる疾患を把握しておくべきである。例えば特に何の備えもなく熱帯熱マラリア流行地域に行くことは自殺行為であることなどを伝えていくべきである。

(3) に関しては、腸チフス、ダニ媒介脳炎などに対する輸入ワクチンが国内未承認である。輸入ワクチンを取り扱っている施設は限られており、九州大学病院では、まだ輸入ワクチンは取り扱っていない。日本で十分な症例数が得られないものは認可がおりにくいと思うが、世界的に有用性が認められるものに対する適切な対応も必要かもしれない。

(4) に関しては、日本ではワクチンの副反応のこともあり、麻疹・風疹の定期接種ができていない世代が存在する。これまでも渡航の際には、麻疹・風疹のワクチン接種は推奨されてきていた。今回の新型コロナウイルス感染症の流行によって、世界の医療情勢もひっ迫し、海外の多くの国で麻疹・風疹などの予防接種が施行できていない国が報告されてきている。海外やひいては輸入される形での麻疹や風疹の発生増加が懸念される。海外および国内での感染動向に注視しつつ、なお一層、渡航の際には接種を推奨していくべきかと思われる。

(5) に関しては、都市部では渡航外来の設置は進んできているが、地方ではまだ不十分といえる。日本渡航医学会トラベルクリニックサポート事業もあり、私たちも開設の際に支援を受けた。今後、多くの地域における設置の増加が望まれる。

(6) に関しては、母子手帳の記録や個人の記憶に任せられてきていた。今後マイナンバーカードを用いるなどの方法が提案されているが、是非デジタルレコードとして記録し、活用できることが望まれる。

今回の新型コロナウイルスに対するワクチン効果は当初素晴らしい成績が発表され、ワクチン接種によって 95% 以上の予防効果が報告されたこともあり、日本でも広く普及した。これまでワクチン後進国であった日本ではワクチンギャップが問題となり、ワクチンを忌避する傾向が強かったが、今回の新型コロナウイルスのワクチンが引き金となり新型コロナウイルスのみならず、ひろく他のワクチンで予防できる疾患に対するワクチン接種が向上していく風潮になればいいと思われる。

教育講演 22

肺炎球菌感染症

藤倉 雄二^{1,2}

¹防衛医科大学校病院医療安全・感染対策部

²防衛医科大学校内科学講座 (感染症・呼吸器)

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) はグラム陽性球菌で、莢膜多糖体やニューモリシンなど複数の病原因子を有し、中耳炎、副鼻腔炎、肺炎といった気道に関連する非侵襲性感染症のほか、菌血症や髄膜炎などを含む重篤な侵襲性感染症 (invasive pneumococcal disease : IPD) など、さまざまな感染症の原因となる。「肺炎」球菌という名前の通り、1800 年代にはすでに肺炎の原因微生物として認識されており、現在でも特に市中肺炎においては主要な病原体として知られ、国によっても異なるが、わが国では市中肺炎症例の約 20% で分離されている。

肺炎球菌には幅広い抗菌薬が有効であるが、基本的にはペニシリン系抗菌薬による治療が一般的であり、現在においても治療の第一選択薬はペニシリンである。一方で、ペニシリンには一定の耐性を示すことがあり、髄膜炎といった一部の感染症では薬剤耐性基準が異なっていることから、抗菌薬の選択に注意を要する場合がある。それ以外でも、マクロライド、ST など、複数のクラスの抗菌薬に対し一定の薬剤耐性 (antimicrobial resistance : AMR) を有することも知られている。ただし、ペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* : PRSP) の分離割合は抗菌薬の使用量と正の相関を有することも示されており、AMR を意識する必要がある。現在、抗菌薬適正使用により薬剤耐性率の減少が期待できる。

予防の観点から考えた場合、肺炎球菌では有効なワクチンが開発されている点特徴的である。莢膜多糖体ワクチン (ポリサッカライドワクチン pneumococcal polysaccharide vaccine : PPSV) に加え、結合型ワクチン (コンジュゲートワクチン pneumococcal conjugate vaccine : PCV) が利用可能であり、わが国ではワクチン制度により対象とする集団に対しそれぞれ定期接種が実施されている。ワクチン接種に基づく感染症の予防効果には多くの報告があり、国内外の関連学会・団体が接種を推奨する状況を示している。特に呼吸器感染症においては、肺炎の予防という観点だけでなく、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の増悪抑制効果なども知られており、活用の場面は幅広い。さらに、成人においては、特にリスクの高い集団については両方のワクチンが推奨される状況もあり、国内外におけるアップデートされた情報を収集したうえで患者と状況共有しながら接種を勧めると良い。なお、肺炎球菌感染において重要な因子である莢膜多糖体には現在約 100 種の血清型が知られるが、PPSV では 23 価、PCV は 13 価または 15 価と、カバーされる血清型は一部であり、また一部では流行して

いる血清型の置き換わりの問題も見られる点に注意が必要である。

本講演では、臨床の視点から、肺炎球菌の各種感染症における疫学、治療における注意点、ワクチン時代における肺炎球菌の血清型分布の変化と最新の推奨状況などをレビューする。

教育講演 23

本学術集会の国際化への取り組み：英語同時通訳団設置の提案

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

国内の学術集会には、外国からゲストスピーカーが招かれます。臨床、あるいは研究面で一流と言われる clinician scientist の講演を聴くことは勉強になりますし、英語が好きな方には専門領域の話を生の英語で聴くことのできる良いトレーニングにもなります。ところで、海外からのゲストは招聘講演をお務めになる以外は何をされるのでしょうか？ホスト役を務めた事のない私は存じませんが、学会理事長や委員会メンバーとの挨拶や招宴への参加、あるいは名所観光案内等もあるでしょうが、ご自身の invited lecture 以外に、学会のシンポジウムに speaker あるいは discussant として加わったり、一般演題を聴いてもらい日本の医療レベル（の高さ）を知ってもらったりする機会は全くといって良いほど無いのではないのでしょうか。私の今回の提案の一つは、専門知識においては英語の同時通訳のプロよりもはるかに長けている学会員が、他の学会員の日本語での発表をゲストに同時通訳で伝える、あるいは日本語のシンポジウムに演者として加わったゲストに英語同時通訳のサポートをすることにより、今以上に学術集会の国際化を図るということです。このためには学会員による英語同時通訳団（案）が必要です：日本脳神経外科学会では早くからこのような取り組みがなされていることを、私が所属する日本医学英語教育学会理事長である伊達勲・岡山大学脳神経外科学教授から伺いました。これなら、日本の医療レベルを正しく知ってもらうことができますし、日本への信用度・信頼度が今以上にアップすることが期待されます。国内で研究している海外からのポストドクにとっても、少しでも国内学会に馴染みやすい環境を提供することができます。国内には、日本人であっても抄録も発表も全て英語で、という学会もあるようです。先々、そのような試みに移って良いと思いますが、まずは、学術集会の国際化を進めるために、学会員による英語同時通訳団の設置を提案いたします。少子高齢化の最先進国である日本は人口減少が避けられず、医療を支える職能人口だけが例外ということはありません。学術集会に限らず、日本の医療福祉制度を支える海外からの労働者人口の将来の定着のためにも、国内の医療界が英語化を少しずつでも図って行くことは検

討に値するのではないのでしょうか。また、このような取り組みは、学会員の専門領域内外におけるキャリア開発にも資するものだと思います。この計画について2023年1月時点で具体案はありませんが、4月の学会では、他学会の英語化の取り組みを紹介し、本学会員から有志を募る企画にしたいと考えます。また、日本医学英語教育学会の活動や検定試験についても紹介いたします。英語が好きな方、英語が得意な方、英語に自信のある方など、この企画にご賛同頂ける方は演者までご連絡下さい。青木洋介 aoki3@cc.saga-u.ac.jp

教育講演 24

腎盂腎炎—内科医の立場から—

北沢 貴利

帝京大学医学部内科学講座

尿路感染症は、呼吸器感染症と並び小児から高齢者まで幅広い世代で罹患がみられる主要な感染症の一つである。COVID-19 パンデミックの中での生活様式や医療体制の変化の中で、肺炎を中心とする気道感染症の発生動向は著しく変化したが、尿路感染症においては、その動向には変化が小さかったという報告もある。

腎盂腎炎では腎実質の感染症という特性から発熱、腰痛が典型的な症状となる。しかしながら、腹痛、嘔吐、食欲不振、倦怠感などの非特異的な症状が主訴となり、初期診断の遅れをもたらす例もある。その中で、腎盂腎炎を鑑別の一つとして尿検査に踏み切れるかが診断の第一歩となる。

診断には、身体症状、所見と細菌尿の存在などの尿所見を総合して判断されるが、高齢者においては無症候性細菌尿を合併する例もあり他臓器感染症との鑑別が困難な例もみられる。小児の尿路感染症でいくつかの新規の腎障害マーカーが上昇し、診断的有用性が報告されているが、成人例で同様の診断的意義が不明である。我々は急性腎不全での尿細管障害マーカーとして利用されている尿好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン (NGAL)、尿管腎傷害分子-1 (KIM-1) の、腎盂腎炎及び非尿路系感染症での関連について解析し、尿中 NGAL は腎盂腎炎群が非尿路感染症群よりも高値となる傾向がみられたが、尿中 KIM-1 は両群で差を認めず、成人でも診断マーカーとして利用できる可能性が示唆されている。

画像検査では腎周囲脂肪濃度上昇という所見を診断根拠としている例も多い。しかしその診断精度は高いとは言えず、他に所見が乏しい場合には注意が必要である。

治療においては、主たる起因菌は大腸菌を始めとする腸内細菌科細菌に対して、ガイドラインでも、経口薬でキノロン系抗菌薬、静注薬で第3世代セフェム系抗菌薬が推奨されている。近年の耐性菌の比率の増加、AMR 対策で de-escalation の積極的推奨の中で empiric な治療、definitive な治療薬の選択は判断が難しくなっている。複雑性腎盂腎

炎では経口薬と静注薬の治療期間を単純性より延長させるケースが多いが、その臨床的妥当性については議論が分かれるところである。また腎膿瘍の合併例ではそのサイズでドレナージの適応を判断するとある。ドレナージの有無によっても治療期間の設定は大きく異なってくる。

本講演では尿路感染症、特に腎盂腎炎というありふれた感染症に対して、内科医としての立場から日常診療に活かせる基本的な内容や今後の展望を含めて取り上げてみたい。

教育講演 25

結核治療の Up to date

永井 英明

東京病院感染症科

日本の2021年の結核罹患率は10万対9.2まで減少し、ようやく結核低蔓延国の仲間入りをしたが、コロナ禍の影響による一過性の低下の可能性もある。欧米先進国の結核罹患率が10万対5以下の現状と比較すると依然として高率である。結核対策としては、(1)活動性結核患者の早期発見、早期治療開始、確実な治療継続、(2)潜在性結核感染症(LTBI)患者の早期発見による発病の予防、(3)多剤耐性結核の治療が重要と言われており、いずれにおいても適切な治療を行う事が求められる。それぞれについて述べる。

(1) 感受性結核菌に対する標準的治療法は、イソニアジド(INH)、リファンピシン(RFP)、ピラジナミド(PZA)の3剤にエタンブトール(EB)(またはストレプトマイシン(SM))を加えた4剤併用で初期強化期として2カ月間治療する。その後、維持期としてINH、RFPを4カ月継続し、全治療期間6カ月(180日)とする。なお、重症例や免疫能低下例などでは維持期を3カ月間延長し、全治療期間9カ月(270日)とすることができる。結核の治療は長期間に及ぶため患者の負担も大きく、治療継続困難例も出てくるので、できるだけ短期間に終わるレジメンの検討がなされてきた。CDCは2022年にリファペンチン(RPT:日本では未承認)、モキシフロキサシン(MOX:日本で結核治療の適応無し)、INH、PZAの4剤による4カ月治療をレジメンに加えた。

(2) LTBIの治療としては、従来、INHで6~9カ月間治療が行われていたが、新たにINH、RFPの3~4カ月療法が加わった。RFPの4カ月治療は従来どおりINHが使えない場合の代替であることを原則とするが、活動性結核がないことを確認し、服薬を確実にできることを前提にINHに替えて使用することが認められている。海外ではINHとRPTの週1回、12週間治療も認められており、さらに簡便な治療法が同等の効果とされている。

(3) 耐性結核菌は抗結核薬のいずれかに耐性の結核菌を指すが、最も強力な治療薬であるINHとRFPの両剤が耐性である耐性菌による結核を多剤耐性結核(Multidrug-

resistant tuberculosis:MDR-TB)という。ところが、多剤耐性結核菌の中に、少なくとも一つの注射剤[カナマイシン(KM)、カプレオマイシン(CPM)、アミカシン(AMK)]と一種類のフルオロキノロン剤に耐性を獲得した超多剤耐性結核(Extensively drug-resistant tuberculosis:XDR-TB)が出現している(2021年、WHOは上記のXDR-TBの定義を変えたので、日本でもそのようになるであろう)。耐性結核だけでなく、感受性結核であっても副作用のため他の薬剤に変更せざるを得ない場合もある。標準的治療が行えない場合は、感受性薬を最低でも3剤、可能であれば4~5剤を菌陰性化後6カ月間投与し、その後はSM等の長期投与が困難な薬剤を除いて治療を継続することが原則である。1剤ずつの変更はさらなる耐性菌を作ってしまうので複数薬剤の変更が原則である。多剤耐性肺結核の治療薬として、ベダキリン(BDQ)、デラマニドが登場し、治療成績は上昇しており、外科的切除例が減少している。MDR-TBの治療は、副作用の多い薬剤を多数内服し、しかも長期になるので、患者の負担は大きい。最善の治療法を求めて、感受性の残った薬剤による治療研究が行われてきた。最近ではBDQ、プレトマニド(日本では未承認)、リネゾリドの3剤併用、6カ月間の治療による良好な治療結果が報告されており、期待されている。以上のように、海外では新たな治療レジメンが導入されているが、日本では未承認の薬剤や結核治療に使用できない薬剤が用いられており、それらの早期導入・適応承認が求められる。

特別企画1:薬剤耐性(AMR)対策アクションプランの改訂内容について

1. 薬剤耐性(AMR)対策アクションプランの全体像について

北原 加奈子

内閣官房新型コロナウイルス等感染症対策推進室

2015年5月の世界保健機関(WHO)総会において「薬剤耐性(AMR)に関するグローバル・アクション・プラン」が採択され、加盟各国に2年以内の自国のアクションプランの策定が求められた。我が国でも、薬剤耐性(AMR)に係る国内対策及び国際協力を促進・強化するため、2016年2月9日に開催された「国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議」において、薬剤耐性(AMR)対策アクションプランの策定等を盛り込んだ「国際的に脅威となる感染症対策の強化に関する基本計画」を策定した。これに引き続いて、2016年4月5日に開催された「国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議」において、薬剤耐性(AMR)に起因する感染症による疾病負荷のない世界の実現を目指し、薬剤耐性(AMR)の発生をできる限り抑えるとともに、薬剤耐性微生物(ARO)による感染症のまん延を防止するための対策をまとめた「薬剤耐性(AMR)対策ア

クションプラン(2016-2020)」を策定し、薬剤耐性(AMR)対策について政府一体となった取組を進めてきた。

2020年より新型コロナウイルス感染症(COVID-19)への対応が生じたため、「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン(2016-2020)」の計画期間を2022年度末まで延長し、年度末を目的に改訂に向けた作業を行うこととされた。2023年1月現在、その改訂作業が進められている状況にある。我が国の薬剤耐性対策推進に向けた薬剤耐性(AMR)対策アクションプランについて概説する。

2. 薬剤耐性の動向とサーベイランスについて

菅井 基行

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン2016-2020(NAP2016-2020)は新型コロナウイルス感染症のパンデミック発生により、2023年まで延長された。その間、立てられた6つの目標の中で私どもは薬剤耐性の動向調査の強化に携わってきた。日本の薬剤耐性の動向調査は2つの全国調査からなっている。一つは薬剤耐性菌感染症の発生動向調査で(NESID)、感染症法に基づく医師からの報告が義務化されている感染症について発生動向を記録集計している。もう一つは厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)である。NESIDではCRE感染症の原因となる病原体について保有する耐性遺伝子のPCRによる検出が実施されるようになってきた。一方、JANISでは参加施設に呼びかけて、同意を得た施設から病原体を収集し、ゲノムサーベイランスを実施する取り組みを行い、体制を整えてきた。今後、薬剤耐性動向調査はワンヘルスの考えの下に様々なセクターの薬剤耐性病原体ゲノム情報を集約する必要がある。日本ではNAP2016-2020において、薬剤耐性ワンヘルス動向調査を実施し、毎年、報告書を公開してきた。現在までの報告書は各セクターの薬剤耐性病原体の抗菌薬感受性データを集約しており、NAP2016-2020の重要な成果と言える。しかし、薬剤耐性の動きそのものやセクター間での比較、耐性遺伝子のセクター間の移動を解析するためには、今後、ゲノムサーベイランスの結果を薬剤耐性ワンヘルス動向調査報告書に付加する必要がある。私どもも関係機関と協働して、ヒトと併せて食品由来、環境由来、畜産動物由来の耐性菌ゲノムデータを集約する仕組みづくりを進めている。また動向調査を通して収集した薬剤耐性菌を保存活用するための薬剤耐性菌バンクを創設し運営を始めている。次のアクションプランでは、さらなる動向調査の強化を通して、医療現場への情報発信、薬剤耐性菌バンクを用いた新規創薬、検査における精度管理、研究開発への貢献、菌の薬剤感受性データ、ゲノム情報、患者臨床情報、疫学情報を総合して薬剤耐性菌の疾病負荷・医療経済に与える影響について解析するためのプラットフォーム作り等が求められている。

3. 普及啓発と適正使用の推進について

大曲 貴夫

国立国際医療研究センター

2016年4月に薬剤耐性(AMR)アクションプランが策定された。本プランに沿ってこの4年弱で様々な対策が行われてきた。普及啓発・教育では国民の知識・意識の調査結果に基づいたキャンペーンが行われた。抗微生物剤の適正使用では厚労省より抗微生物薬の手引きが発行され、診療報酬上の加算が整備された。普及啓発・教育においては、国民一般の知識・意識の調査結果として医療分野での内服抗菌薬使用量は減少傾向にある。これは感冒などの多くの場合抗菌薬が不要である疾患への抗菌薬処方減少しているものと推測される。一方で注射用抗菌薬に限れば微増しており、注射用抗菌薬の適正使用の今後の方向性を十分に検討する必要がある。耐性菌についても大腸菌のキノロン耐性の問題が悪化し続けるなど未解決の問題が残っている。今後課題を明らかにし、次期アクションプランに解決策を盛り込んでいく必要がある。

4. 薬剤耐性(AMR)用抗菌薬の創薬開発について

山野 佳則

塩野義製薬創薬疾患研究所

世界的な規模で耐性菌が増加する一方で、これら耐性菌に対して有効な新規抗菌薬が枯渇していることから、WHOやCDCから薬剤耐性(AMR)は世界的な課題として警鐘が鳴らされ続けている。G7サミットにおいても、AMR対策として、諸々の施策が議論されてはいるものの、依然として十分な効果を発揮するには至っていないのが現状である。日本においても、2017年に出されたAMRアクションプランの改訂とあわせて種々の施策を打つことが議論されている。

新規抗菌薬の創製・開発が進まない要因の一つとして、多くの製薬会社が感染症領域から撤退し、世界規模で企業活動自体が他の疾患領域に比べ相対的に低下していることが挙げられる。新規抗菌薬の創薬を継続的に進める上での産業界側の課題として、新薬の創薬標的等に対する魅力あるシーズ化合物の創出の困難さ、耐性菌感染症の治療薬の臨床開発試験を進める上での困難さに加えて、低中所得のみならず高所得国においてさえ承認取得後に抗菌薬を上市・供給する際にも経済的な視点から大きな課題があることから、ビジネス上の優先度が低くなっていることが挙げられる。その背景には、そもそも細菌感染を対象にした感染症治療薬は投薬期間も短いことに加えて、新たな耐性菌の出現を抑制するための適正使用という視点から特に新規AMR用抗菌薬の使用は厳格な管理がなされていることが要因の一つとしてある。さらに、耐性菌の出現頻度を正確に予測することは困難であり、世界的な規模で必要とされるAMR用抗菌薬の使用量の必要量試算が極めて困難であ

るため、量・時期などの製造計画が立てにくく、原料調達を含めた製造コストも高騰化していることも要因として挙げられる。このような課題は、欧米の多くの先進国にも新規 AMR 用抗菌薬が行き渡らないという課題を生み出している。

このような環境下において、新規 AMR 用抗菌薬の創薬開発を進めるために解決すべき課題として以下の点が挙げられる。AMR 用抗菌薬を創製する上では、医療ニーズに合致するような抗菌薬の創製を可能とする新たな標的の探索をはじめ革新的医療につながる基礎的な研究が必須である。このような取り組みは産業界のみでできるものではなく、産学共同で研究を進めることができる基盤が必要となる。先に記したようなビジネス面の課題もあるため、初期の創薬活動を積極的に推進できるような公的資金の投入を欧米並みのレベルまで上げるとともに、産学官のメンバーが課題解決を議論できるコミュニティの場、さらには海外の機関や研究者も積極的に巻き込むような場を持つことを支援することが創薬活動を活性化するために重要と考えられる。さらに、AMR を対象とした新規抗菌薬候補の臨床研究を進める上では、AMR 感染患者が少ないことから世界規模での臨床試験が必要になる上、高額な臨床試験費用がかかることから多額の資金が必要となる。レギュラトリー的な視点からの世界的なレベルでのハーモナイゼーションが進んだことに対して、臨床試験を効率的に実施するための体制整備は遅れているので、国際的に協力してその手立てを講じることにより、効率的に臨床試験を推進できる環境を整備することも必要である。さらに、AMR 対策を企業として推進する上で必要な pull 型インセンティブの導入などにより、感染症ビジネスを健全なものにすることが、創薬プロセス全体の活性化につながると期待される。

本講演においては、カルバペネム耐性グラム陰性菌に対する新規治療薬をグローバルに提供することを目的として創製されたセフィデロコルの研究開発を進める上での課題も織り交ぜながら、新規 AMR 用抗菌薬の研究開発を進める上での課題、および課題解決のために国際的なレベルでの産学官のさらなる連携が必要であることについて紹介したい。

5. 薬剤耐性 (AMR) 対策のアクションプランの厚生労働省分野について

長江 翔平

厚生労働省健康局結核感染症課

薬剤耐性 (AMR) は、早急に世界的な対策の必要な、国際社会における最も重要な課題のひとつである。英国のエコノミストであるジム・オニールによるレポートでは、このまま何も有効な対策をとらない場合、2050年には薬剤耐性菌による死亡者数は約1,000万人にのぼり、現在のがん死亡者数を上回ると推計されている。2015年、WHOに

よる世界行動計画が採択された後、G7エルマウサミットやG7ベルリン保健大臣会合でもAMR対策は主要議題に取り上げられ、我が国でもAMR対策を包括的かつ戦略的に進めるために、普及啓発・教育、動向調査・監視、感染予防・管理、抗微生物剤の適正使用、研究開発、国際協力6つの柱からなるアクションプランを策定した。このアクションプランでは日本が実施すべき事項を取りまとめ、達成すべき薬剤耐性率と抗微生物剤の使用量に関する成果目標を設定したものである。アクションプランの具体的な施策として、診療現場における不適切な抗微生物剤の使用という課題に対して、現場の医療関係者が参考にすべき「抗微生物薬適正使用のための手引き」を策定。また、日本におけるヒトや動物に対する抗微生物剤の使用量や微生物の薬剤耐性率等の状況等を検討するため、「薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会」を開催し、有識者による議論を行い、毎年、薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書の作成をしている。普及啓発として、AMRに係る様々な情報を集約化し、医療関係者や自治体職員等に向けた情報提供や研修の提供等を行うため、4月に「AMR臨床リファレンスセンター」を設立。国際協力として、アジア諸国を中心とした担当者レベルの国際会合を開催し、AMRに対する国際的な取り組みの最前線を担い続ける所存である。今後もアクションプランに沿った取り組みを進めていくが、重要なことは、薬剤耐性に伴う死亡者数を減らしていくことである。こうした背景をもとに、感染症の制度を担当する立場から薬剤耐性について、直近の話題を踏まえつつ、現時点の情報をもとに概説する。

特別企画2：感染症専門医のこれからとキャリアパスを考える

1. 3G (gender, generation, geography) を超える Well-being 2.0 のキャリア

矢野 晴美

国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター・感染症学

感染症科医師としてのキャリアプランでは、感染症科は男女問わず、働きやすい診療科の一つではないかと考えている。2020年以降、新型コロナウイルス感染の世界的な流行で、感染症診療の状況は大きく変貌したが、今後、学生、若手の人に魅力的な診療環境が整備されるポテンシャルが高いと個人的には感じている。世界的な視点では、3G (gender, generation, geography) を超えて、これらを意識しない多様性を尊重する環境が整備されることが大勢の方向性である。現在、Well-being 2.0 が推進され、ストレスマネジメントから、ストレス予防に大きく変容している。また、“ワークライフ・バランス”という用語から、“ワークライフ・インテグレーション”という概念に進化している。本講演では、国内での、感染症科専門医を取り巻く環境において、Well-being 2.0 の視点から、どの

ような可能性があるのか、共に考えたい。

2. 小児感染症医としてのキャリアの積み上げ方 庄司 健介

国立成育医療研究センター小児内科系専門診療部感染症科

小児科は、小児の健康・疾患のあらゆる問題を取り扱う診療科である。未来ある子ども達の健やかな生活を守ることをサポートできる素晴らしい分野であるが、そのサブスペシャリティは多岐にわたる。その中で感染症は、今まさにその専門性が確立しようとしている分野である。もちろん、小児の感染症は昔から存在し続けているわけであるが、小児科医は誰でも感染症は診れて当たり前と考えられている時代が長く、その専門性は十分には認知されてこなかった。しかしながら、その結果として予防接種制度の遅れ(いわゆるワクチンギャップ)や、世界標準から離れた感染症診療が広まっていた可能性は否めない。そんな状況の中、10年ほど前から本邦でも小児感染症を学ぶフェローシッププログラムが小児病院を中心に確立され始め、2020年度にはついに小児感染症学会による小児感染症指導医(専門医)制度が開始となった。今後はこの制度を中心として小児感染症医を志す若手医師の裾野が広がっていくことが期待されている。小児感染症医の働き方としては、コンサルテーションを中心に活動するスタイルと、自身が主治医としての受け持ち患者をもちつつ、コンサルテーション業務も行うスタイルがあるが、いずれにせよ他科に比べ手技や処置で直接的に収入を得ることが難しい側面もあり、臨床や感染制御に加えて、教育、研究についてもその仕事の重要な柱であると考えられる。臨床・教育・感染制御の考え方については、成人感染症と考え方に大きな違いはなく、重要な基本は同じであると感じている。ただ、小児は成人に比べると重症感染症を診療する施設がより集約化されている印象はあり、キャリアの一時期には重症患者を多く診ることができる施設での研修を行うことが有用であると考えられる。また、性感染症、熱帯感染症、結核、HIVなど通常の小児感染症研修では経験しにくい分野があることも事実であり、そこをどのように学んでいくか、というのは小児感染症医にとって重要な課題であると思われる。また、研究に関しては小児は成人に比較してエビデンスが乏しい領域が多い。私自身は臨床薬理学を主な研究テーマとしているが、薬剤を例にとってみると、未だ多くの薬剤に添付文書上の「小児適応」がないという問題がある。2001年4月から2015年3月に本邦で承認された1,125の薬剤のうち、小児適応の記載は277(24.6%)にしかなかったという報告もある。これは小児の薬物動態に関するデータの乏しさからくるものであるが、逆に言えば、それだけ研究テーマの宝庫であるともいえる。小児感染症医として現場にいる大きなメリットとして、現在必要とされているデータ(研究のニーズ)をつかむことができるということがある。研究の方法論さえ学ぶことができれば、現場のニーズに即し

た研究を実施し発表することができ、それは大げさに言えば医学の発展につながりうるし、自身のキャリア形成にも役に立つ。その意味で自身の研究テーマに何を選ぶかということは重要である。私自身は臨床現場で自分が抱いた疑問を解決できるような研究を実施できるようになりたいと考え、その方法論を学ぶために米国に研究留学をすることができた。これは自身のキャリアを考える上ではとても大きな出来事であり、そこで得た経験の一部を皆様と共有できればと思っている。キャリアの積み上げ方は人それぞれであり、一つの正解があるわけでは全くない。ただ、他人のキャリアについての話を聞くことで、もしかしたら多少でも自身の将来を考える上での参考になることがあるかもしれない。本日は、私自身のこれまでの経験を振り返りつつ、小児科医として感染症を専門とすることの意義や、キャリアを形成するための戦略について若手の先生方に少しでも参考となる情報が提供できればと考えている。

3. 米国の感染症専門医から見た日本の感染症専門医の今後のあり方

土井 洋平

藤田医科大学医学部微生物学講座・感染症科

日本の感染症専門医の今後のあり方を考えるにあたって、この分野で日本に先行する米国の感染症専門医の現状が参考になると思われる。米国では、感染症の専門医制度は内科のサブスペシャルティとして1972年に発足した。専門医取得の要件であるフェローシップでのトレーニングはカリキュラムベースであり、二年間で一般感染症、HIV感染症、病院疫学、微生物検査などを習得する必要がある。ただし、症例サマリーの提出などは求められない。これは、標準化されたカリキュラムに沿ってトレーニングを行えば感染症専門医に求められる知識と経験は得られている、との考えに基づく。また、米国の感染症分野の特徴として、その萌芽期にHIVのエピデミックを経験したことから、HIV診療との結びつきが強い。米国の感染症専門医のキャリアパスには様々なパターンはあるものの、HIV感染症患者については主に主治医として、一般感染症患者については主に併診医として診療することでいずれも診療報酬を得られることから、勤務医としても開業医としても診療業務主体で働いていくことができる。しかし米国ではこの十年ほど、感染症に興味を示す医学生やレジデントは多いものの、感染症専門医を取得するためのフェローシッププログラムの多くが定員割れしている状況である。この低人気の主因は低収入とされている。まず、診療報酬が手技に手厚く、診療本体は冷遇されているため、感染症専門医の収入は手技中心の診療科よりも相対的に低い。これは大学や医学大学院の学費が高騰し、学生が高金利の学生ローンを負っている米国では、感染症分野を敬遠する最大の要因になっている。もう一点としては、かつてHIVが不治の感染症からコントロール可能な感染症にダイナミッ

クに変化していった過程を体感した若手医師が感染症専門医となることが多かったが、現在は HIV を通した感染症分野への訴求力も低下してきている。このような環境の変化を受け、フェローシッププログラムの側でも、移植感染症、抗菌薬適正使用、病院疫学といった関連分野で感染症診療プラスアルファの専門性を習得できるカリキュラムに刷新するなど工夫を重ねている。日本の感染症専門医の置かれた立場は、医療制度や歴史的背景の違いにより米国とは異なるものの、今日の医療からのニーズに応えつつ専門医としてのやりがいや満足度を上げていかなければならない点は共通していると考えられる。本シンポジウムでは日米の感染症専門医制度が直面する課題や今後の可能性について、その相違点、共通点に注目しながら議論したい。

特別企画 3

ロボットと AI が実現する研究の自動化・遠隔化 夏目 徹

産業技術総合研究所

パンデミック、コロナ禍、ロックダウンが現出し、そしてテレワークが現実の生活として社会に浸透するとともに、自動化・遠隔研究が希求の事項となった。本講演では、自動化・遠隔化が生み出す真の価値を議論し、ライフサイエンスに AI・機械学習を実装するための、デジタル・トランスフォーメーション (DX) の実体であることを論じる。また、煩雑で変更の多いライフサイエンスの作業を自動化するための戦略と、AI との融合事例も紹介する。

特別企画 4: 感染症とロボット・AI: 感染症診断と AI の活用

1. 感染症診断における現状と課題—AI に期待すること—

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・診断学分野 (臨床検査医学)

²長崎大学病院臨床検査科/検査部

感染症の診療では、症状と診察所見に基づく臨床診断と原因微生物の推定や同定が大切である。微生物検査においては、塗抹鏡検などの形態学的検査と分離培養後の生化学同定が主流であった。近年科学技術の進歩に伴い、新規検査機器の開発が進められてきた。質量分析装置は迅速性と経済性を兼ね備えた微生物同定機器である。遺伝子検査も汎用性に優れ、微生物の検出以外に薬剤耐性遺伝子や病原遺伝子の検出が可能である。遺伝子検査は特殊な技術や機器が必要であったため運用が制限されていたが、これからは同時多項目検査と全自動機器の開発で、広く普及することが期待される。感染症検査機器は技術革新に伴い、進化してきており、治療薬選択や患者のマネジメントに大きく

貢献できる。しかしながら、未完成な部分も多い。どのような患者群にどの診断法を用いていくかも課題である。一方、AI (artificial intelligence) は、医療分野でも放射線診断学や病理診断学において疾患の診断に用いられつつあり、今後の発展が期待される。感染症領域においても既存の診断法や検査法とどのように使い分けていくかが大切である。講演では、感染症診断における現状と課題を概説し、AI に期待することを考えてみたい。

2. AI の臨床診断学への応用

佐藤 寿彦

株式会社プレジジョン

医療産業は 40 兆円を超え、GDP の 10% を占める産業である。コロナウイルス感染症により、改めて医療が社会のインフラであることの認識が高まっている。今後、医療は、電子化と、効率化、質の改善が同時に進む必要がある。そのような中で、AI を臨床診断学へ応用する試みは進んでいる。今後、人間と AI などの機械がどのように協調した未来を作り、サービス業となっていくのか、ヘルスケアスタートアップを立ち上げた立場からの情報共有をさせて頂きたい。

3. 感染対策における AI 問診技術の応用と将来展望

阿部 吉倫

Ubic 株式会社

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) をはじめとした感染症は、グローバリゼーションのある中で公衆衛生学上の重要な課題としておかれている。

感染状況やワクチン、治療薬などのソリューション、医療体制としての対策状況が刻一刻と変わる中で、現状を適切かつタイムリー・ピンポイントに把握し、それらをコントロールすることは困難を極めている。

感染患者の早期発見、早期診断、早期治療においては、つきつめると患者自身の自己判断・受診行動に委ねられており、適切な専門医療に一刻も早く辿り着くのが大きな課題である。

また、まずはかかりつけ医に相談するというのも医療提供体制上、非常に重要な選択肢になることも多いが、その疾患や症状がレアであり、専門外では適切な診療が難しく、適切な紹介先につながらない可能性もある。

Ubic 株式会社は「人々を適切な医療に案内する」をミッションに医師が創業した医療 AI ベンチャーである。

医師の問診をアルゴリズム化しており、症状と関連する病名に紐付いた自動問診エンジン技術をもっている。

この AI 問診技術を医療相談サービスとして一般生活者・患者向けにアプリを開発・運用している。また、医療機関向けの業務効率化・診療支援サービスとして展開している。

一般生活者・患者向けサービスとして、体調に不安な症状があり、「どうしたらいいかわからない」という患者の不安なタイミングに寄り添う、症状検索エンジン「ユビー」は現在、月間700万人以上に利用されている。

「ユビー」は、生活者の適切な受診行動の支援を目的としており、ユーザーは気になる症状から関連する参考病名と、近隣の医療機関を調べることができる。

また、医療機関向けの業務効率化・診療支援サービスとして「ユビー AI 問診」は登録が15,000件、導入が1,000件をこえる医療機関で活用されている。登録したかかりつけ医は患者が入力した症状の情報を事前に共有を受けることができる。

また、導入した医療機関は、症状に紐付いた参考病名や最新のガイドライン等の evidence 情報をその場で電子カルテに紐付いた形で閲覧することができる。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) においては、まずはかかりつけ医に事前に電話相談をし、症状を送信するなどの患者への受診行動支援をユビー上で行った。

さらに、医師会や自治体と連携し、発熱外来の情報などを「ユビー」上で患者が検索できるようにし、地域医療との連携をはかり、適切な受診行動を促進した。

また、特定の疾患においては、月間700万人の患者データと1,000件の医療機関で診療する医師にむけて、適切な情報提供を行うことにより、データに基づいた患者発見や行動変容、医師の診療支援を行うことができている。

このプラットフォームを活用することで、国民や医療機関における症状をはじめとした医療データがリアルタイムで把握でき、ピンポイント・タイムリーに必要な情報提供を行うことができる。

まさに公衆衛生学上や医療提供体制上の現状把握の困難さとコントロールを行う困難さを解決する一助となりえる。

既知の治療すべき疾患や、これからまた新たに起きるパンデミックにおいて、このAI問診プラットフォームは、学会や医療提供体制、最新の治療そのものとも密に連携し、感染症を含む医療課題解決に貢献していきたいと考える。

4. 感染症判定 AI『nodoca (ノドカ)』を用いた、口腔内視鏡によるインフルエンザ診断の実際・課題・展望

沖山 翔^{1,2}

¹アイリス株式会社

²日本赤十字社医療センター救命救急センター

アイリスでは、咽頭画像から様々な感染症・疾病の兆候をAI検出する研究を行っている。約5,000例ずつのPCR陽性/陰性患者由来の、咽頭画像数十万枚を元に機械学習を行い、咽頭画像及び問診情報を元にインフルエンザの罹患について判定するAI医療機器を開発した。当該デバイス nodoca (ノドカ) は、AIを搭載した口腔内視鏡である。nodoca は治験による有効性評価を経て2022年に医療機器

承認及び、インフルエンザに対して保険適用となった。感染症診断は、疫学的調査としてマクロ (N=多) に用いられることと、また、目の前の患者に対する介入必要性をミクロ (N=1) に判定することという両方の価値をもつ。医師がAIを用いた感染症診断は、病原体を検出する免疫クロマト法やPCR法等と比較して、疫学的調査には適していないと思われる。他方では、同じウイルス・同じ株の病原体であっても、その宿主である生体側の因子 (年齢、免疫能、合併症の有無) によって介入必要性や抗微生物薬の選択は変わってくる。この点を鑑みると、病原体の検出ではなく生体反応を検出するという点で異なる機序をもつAIは、目の前の患者の生体反応をビッグデータと併せて解析することで、単純な罹患の陽性/陰性を判定するだけでなく、その後の増悪可能性や、予後についても併せて判定されるような未来を想像することができる。医療機器として承認が得られたAI検査の現在地と、そこから投影、想像される未来について考察する。

特別企画5: COVID-19 から次の新興感染症に備える①; その時、四学会はどう動いたか? 新型コロナウイルス感染症から私たちが学んだものと今後の課題

1. その時、日本環境感染学会はどう動いたか? — 新型コロナウイルス感染症から私たちが学んだものと今後の課題 —

吉田 正樹^{1,2}

¹東京慈恵会医科大学感染制御科

²日本環境感染学会理事長

国内での新型コロナウイルス感染症は、2020年2月に横浜港に着岸したダイヤモンド・プリンセス号における大規模集団感染から始まったと言える。日本環境感染学会としての関わりは、この時から始まり、ダイヤモンド・プリンセス号内での感染制御の指導を行った。その後も武漢からの帰国者の隔離施設での感染対策、医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイドの発行、業種別感染対策ガイドラインの監修、感染対策の動画配信、感染症対策についての相談窓口の設置、感染対策に関する専門家派遣事業などが行われてきた。しかし、多くの病院、高齢者施設では、院内感染、施設内感染が起り、クラスターが発生した。その中で、我々は多くのことを学んだ。標準予防策、感染経路別予防策の重要性、病院内だけの感染対策では制御が難しいこと、医療・施設従事者の健康管理の重要性、高齢者・介護施設での感染制御の必要性、専門家の不足・偏在、学会として支援する体制作り、学会からの情報発信の重要性などである。

本講演では、新型コロナウイルス感染症を振り返り、今後の課題について述べたい。

2. 日本感染症学会の COVID-19 への対応—これまでの取り組み・今後の課題—

四柳 宏

東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

2019 年末に武漢で起きた原因不明の肺炎はその 2 週間後の 2020 年 1 月 14 日には日本でも患者が確認された。中国で起きている状況から日本でも大流行が起きることが予想され、世界中で情報収集と開示、対応が急ぎ行われた。

日本感染症学会では 2 月 7 日に日本環境感染学会と合同で緊急セミナー「新型コロナウイルス 2019-nCoV への対応」、2 月 13 日にはメディア・市民向けセミナー「新型コロナウイルス (COVID-19) 感染症への対応」を行い、動画配信を行った。

こうした状況下では臨床の最前線で経験したことの共有が大切である。当時の理事長であった館田一博先生、中心になって診療にあたった国立国際医療研究センター病院の大曲貴夫先生のご協力のもと、3 月には代表的な症例のホームページでの共有を行い、その後多くの会員から症例を共有して頂いた。また、こうした症例を論文文化して頂き、感染症学雑誌 94 巻 4 号で特集として開示した。

病態の把握・治療に関する研究は多くの施設で行われたが、多施設共同研究が円滑に進むようにファビピラビルなどいくつかの臨床試験に協力した。また、2021 年からは地域の中核病院を中心とした臨床研究もスタートした。

感染症関連学会の中でも臨床に携わる医師の割合の高い日本感染症学会にとって、診断、治療、予防に関する情報提供をリアルタイムに行うことは大切であった。2020 年 1 月 28 日に“新型コロナウイルス (2019-nCoV) 感染症への対応について”を発行したのをはじめに、2 月 26 日には“COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方第 1 版”を発行した。厚生労働省の発行する“診療の手引き”をより医療従事者向けにしたものであり、現在までに 15 版を重ねている。当初は何人かの専門家がボランティア的に作業を行っていたが、現在はタスクフォースとして日本化学療法学会と共同で編集にあっている。

予防に関しても 2020 年 12 月 28 日に“COVID-19 ワクチンに関する提言 (第 1 版)”が出された。現在までに 6 版を重ねている。こちらも西順一郎先生がタスクフォースのメンバーをまとめられ、その時点の最新情報に加え、ワクチンに関して情報を網羅したレファレンスとして高い評価を受けている。

日本感染症学会の会員には国や地方自治体の新型コロナ感染症対策にあたる人も多い。こうした中新型コロナ感染症対策に関してどのようなメッセージを出すべきか難しい判断を要する場面もいくつかあった。国民の命を守るために、医療崩壊を防ぐために何をすべきなのか考えながらいくつかの提言を学会として行った。

今回は日本感染症学会の 3 年余を振り返りながら学会のあるべき姿に関して考えてみたい。

3. 日本化学療法学会、および日本臨床微生物学会の対応

松本 哲哉

国際医療福祉大学医学部感染症学講座

COVID-19 の感染拡大は感染症関連の四学会においても、これまでにないような対応を迫られる出来事であった。日本化学療法学会は、感染症の治療を主なテーマとする学会であり、COVID-19 の治療に関して学会としても対応を行った。すでに厚生労働省より「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」、日本感染症学会から「COVID-19 に対する薬物治療の考え方」が公開されていたため、新たに日本化学療法学会独自でガイド等を作成することはせず、日本感染症学会 COVID-19 治療薬タスクフォースにメンバーを本学会から推薦して共同で作業を進めた。日本臨床微生物学会は、感染症の診断を主なテーマとする学会であり、COVID-19 の検査に関して学会として対応を行った。様々な検査法が開発され導入されるようになったため、適切な精度管理が求められている状況を踏まえて SARS-CoV-2 核酸検査に関する精度管理調査の実施に取りかかっている。COVID-19 を取り巻く状況は短期間で大きく変化しており、学会としてもその変化に対応しながら活動していく必要があると思われる。ただし、各学会が個別で活動すると逆に学会全体としての統一性に欠ける可能性もあるため、必要な連携を行いながら各学会の領域に見合った活動を実施していくことが必要と考えられる。

特別企画 6 : COVID-19 から次の新興感染症に備える ② ; ベッドからベンチへ (臨床研究から基礎へ、臨床検体を基礎研究につなぐためには)

1. パンデミック時に遂行するトランスレーショナル研究～コロナ制圧タスクフォースの経験から～

南宮 湖

慶應義塾大学医学部感染症学教室

我々は、日本人 COVID-19 の重症化因子・疾患感受性遺伝子を探索すべく、パンデミック初期に慶應義塾大学、東京医科歯科大学、大阪大学、東京大学医科学研究所、国立国際医療研究センター、東京工業大学、北里大学、京都大学を中心として、呼吸器、感染症、ウイルス学、分子遺伝学、ゲノム医学、計算科学を含む、異分野の専門家からなる共同研究グループ「コロナ制圧タスクフォース」を立ち上げた。研究開始より COVID-19 患者さんの血液検体 (DNA, RNA, 血漿) と臨床データの集積を開始し、2022 年 12 月末時点で、COVID-19 の 6,300 例以上を集積し、生体試料を併せ持つアジアで最大のコホートとなった。コロナ制圧タスクフォースは、GWAS 解析により免疫機能での重要な役割が知られる DOCK2 の遺伝子領域の SNP が、重症化リスクと関連性を示すことを見出した。また、RNA-

seq解析, single cell RNA-seq解析, 一細胞解析, 病理解析, 細胞実験, 動物実験による詳細な解析から, DOCK2がCOVID-19の重症化のマーカーとなるだけでなく, COVID-19の治療標的となることを見出した (Namkoong H and Edahiro R, et al Nature 2022)。コロナ制圧タスクフォースは, 国内での多施設共同研究を実施するのみならず, 国際共同研究グループ COVID-19 Host Genetics Initiativeによる世界最大の COVID-19のGWASにもアジアで最大の研究グループとして参加した。この国際共同研究では, 約5万人の COVID-19患者と約200万人の対照者を対象に解析が行われ, COVID-19の重症化に関わるSNPの13箇所を同定してきた (COVI-19 HGI, Nature 2021) 一方で, パンデミック時に遂行するトランスレーショナル研究の課題・反省に多く直面した。現状, 医療現場のデジタル化が進んでいないため, トランスレーショナル研究遂行のためには, 倫理委員会・研究プロトコルの整備だけでなく, 患者さん(感染者)に記入いただく研究の同意書の取り扱いから始まり, 検体の運送手段(実際にパンデミック当初は, 運送会社の拒否などがあった), 乱立する研究データベースやHERSYSなどの行政データベースに, 医療従事者が日々手打ちで直接入力しなければいけないことなど, 解決しなければいけない問題が山積している。このような背景から, 本来, 研究への高いモチベーションを有している医療従事者のやる気は刻々と削られている。本シンポジウムでは, ネクストパンデミック, そして, 次世代のサイエンスに向けて, 今回のパンデミックの反省を生かして, 臨床現場と真にリンクするトランスレーショナル研究のグランドデザインを考察・議論したい。

2. COVID-19対策に資する多領域連携研究における感染病理学の役割

鈴木 忠樹

国立感染症研究所感染病理部

感染症の病理学研究とは感染症の病因と病態を理解することを目的としている。感染症の病因とは病原体感染そのものであり, 病因を理解する研究とは病原体の感染機構を理解しようとする研究である。一方, 感染症の発症は, 病原体と宿主との力関係により決定される相対的なものであり, その病態形成機構には病原体と宿主との間に営まれる複雑な相互作用が関与している。この病原体宿主相互作用は, 病原体感染を端緒として形成されるが, 病原体感染の結果として生じた病原体宿主相互作用は, 病原体感染そのものに影響を与える。すなわち, 感染症の病理学研究とは, 病原体感染と病原体宿主相互作用という互に関連する独立した2つの事象の関係性を紐解くことである。このような研究を進めていくためには, 組織形態学のような1つの方法論による解析だけではなく, 様々な側面からの実験科学的手法を用いた研究アプローチが必要となる。感染症の病理学研究(感染病理学研究)を生業とする国立感染

症研究所 感染病理部では, 常日頃から感染症の病因と病態の解明を目指した研究を行っているが, COVID-19対策においては「原因不明感染症の病原体検査」と「病態解明研究」を出発点として「検査系開発」, 「血清疫学調査」, 「感染免疫研究」, 「変異株の病原体解析研究」, 「ワクチン開発研究」など実験科学的手法を駆使し多方面の COVID-19研究を展開してきた。このような研究においては, 異なる領域の専門家との協業が必須であり, この3年間, 医療機関, アカデミア, メーカー, 公衆衛生機関など様々な立場の研究者と様々な課題について共同研究を行ってきた。COVID-19パンデミックは新興感染症に対抗するためには多くの科学技術が必要不可欠であることを現代に生きる人類に再認識させ, 世界の医学・生命科学系研究において COVID-19研究に膨大なエフォートが投入されてきた。このような潮流の中で, 様々な領域の専門家が連携した研究から多くの科学的知見が発見され, 新規技術が開発され, 感染症対策に活用されてきている。2023年1月現在, COVID-19の流行は終息したわけではなく, 人類は未だ COVID-19との戦いの最中ではあるが, 本演題では, この3年間のパンデミック期に我々が関わってきた多領域連携研究について紹介することにより, COVID-19から次の新興感染症に備える手がかりについて議論したい。

3. 新興感染症研究の迅速化のための検体利用スキームの立ち上げと運用

岩元 典子, 大曲 貴夫

国立国際医療研究センター

新興感染症が発生した際, 患者(感染者)の臨床検体や臨床情報を収集・保管し, 原因病原体の特定, 病態の解明, 診断・予防・治療に役立つ研究事業や製品開発等を迅速に進めていくことは極めて重要である。これらを迅速に進めていくには, 実際に患者の診療にあたる医療者もスキームに入ることで, 臨床の問題点やニーズがいち早く収集され, 新興感染症発生早期の患者からの検体収集が可能となり, それらの知見と合わせて利活用を行う研究者と連携することで, 基礎研究, 臨床研究, 治療薬・ワクチン開発に繋がるより多くの研究が推進されることに寄与すると考える。演者らが取り組んだ COVID-19患者を対象とした臨床情報及び患者検体を対象とした「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の前向き観察研究」では, 2020年1月30日入院患者(当院2例目)より組み入れを開始し, 全血(PBMC, 血漿), 血清, ぬぐい液 UTM, 糞便, 尿, その他の検体(唾液, 気管支洗浄液, 喀痰, ECMO検体)の収集を開始した。1. 臨床現場で行う同意取得/検体採取スキーム 2. 検査室, 研究室で行う検体保管管理スキーム 3. 各臨床医, 研究者, 基礎研究者, 企業からの依頼に対応する利活用スキームを構築した。これらのスキームが, しっかりと連携することで, 迅速な臨床検体の研究利用が可能となり, 多くの臨床研究, 基礎研究, 企業との共同研究につなげる

ことに寄与した。実績として一部をあげると、変異株ごとの治療薬における中和活性の違い、抗原キット開発への陽性コントロールとしての活用、重症化予後予測の研究、抗体開発の研究、重症化因子の病態解明の研究、重症化マーカーの開発、ウイルス動態の研究、治療薬の血中濃度評価、環境調査研究、抗体化の高い因子の研究、ヒトゲノムとウイルスゲノムの共通抗原因子の解明、マイクロバイオームなど非常に多岐にわたる。治療薬・ワクチン開発研究にも陽性コントロールの提供を含めて、多数寄与した。現在も尚、「COVID-19の後遺症研究」、「免疫不全者のCOVID-19のウイルス動態、宿主因子の評価の研究」、「COVID-19における血栓リスクの診断システムの開発」など進行中の研究が多数存在し、検体利活用を行なっている。またこれらの臨床検体は公的バイオバンクにも一部移譲し、より多くの研究者に利活用可能となる体制を構築した。このスキームを参考に新たに「DiseaseXに備えた新興・再興感染症の前向き観察研究(X-pro)」の体制を構築し、サル痘症例についても組み入れを行い、運用を開始している。新興感染症研究の迅速な検査利用の運用においては、検体採取時の病原体ごとによる適切な感染対策、採取方法、同意書の管理、検体の保管、搬送のバイオハザード対応、患者への配慮、言語対応、適切な管理体制が重要であり、事前の準備が必要となる。本シンポジウムでは、我々が取り組んできた新興感染症研究の迅速化のための検体利用スキームの立ち上げと運用について紹介する。

4. 新興感染症の異分野融合研究：時系列バイオマーカーのデータサイエンス

岩見 真吾

名古屋大学大学院理学研究科理学専攻生命理学領域異分野融合生物研究室

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の発症・感染・重症化予防に有効なワクチン接種により、この1年で日常生活におけるCOVID-19流行による制限は徐々に安全に解除されるようになった。しかし、ウィズコロナ時代の大きな懸念材料であるVOC(variant of concern)の出現には依然として直面しており、地域内での大流行を防ぐために検査、隔離、検疫などの公衆衛生上の基本的対応が要求されている。これらの公衆衛生対策を考える上で重要になるCOVID-19の特徴の1つに、ウイルス排出期間の“ばらつき”がある。実際、ある感染者では非常に長くウイルスを排出する一方で、別の感染者ではすぐにウイルスを排出しなくなる。たとえば、ウイルス排出期間が詳細に分析できていれば、これら個人差を考慮した感染症対策の策定が可能になる。本講演では、数理モデルと人工知能を融合したアプローチを駆使して臨床データを解析することで、これらウイルス排出期間の不均一性を定量的に分析した結果を報告する。具体的には、ウイルス感染動態を記述する数理モデルを開発し、ウイルス量の時系列データを分

析することで各種パラメータを推定する。次に、各症例のウイルス排出動態を再構築し、ウイルス量の増殖率、ピーク量、排出期間、排除率などの特徴量を計算する。そして、これら特徴量に対して機械学習を適用し、患者層別化を行う。最後に、層別化された患者群を特徴づける基本的臨床情報、バイオマーカー、免疫応答を評価していく。異分野の英知を結集してはまだ猛威を振るうCOVID-19の脅威と闘うために構築したプラットフォームは、まだ見ぬパンデミック感染症が発生した場合の即時対応の礎になることに期待できる。

特別企画7：若手研究シンポジウム

1. リポゾーマルドキソルビシンとリツキシマブ併用療法が有効だったHIV関連多中心性キャッスルマン病(MCD)の2例

谷岡 友則, 中島 由紀子, 西尾 和三

川崎市立井田病院

【症例1】49歳男性。X-3年に播種性のカポジ肉腫(KS)にて後天性免疫不全症(AIDS)を発症した。その際、喉頭に及ぶ播種性のKS病変を認めリポゾーマルドキソルビシン(PLD)と抗HIV治療(ART)を行った。その後も軽快と増悪を繰り返したが、X年2月に微熱とCRP 8.74 mg/dLの精査目的で入院となった。CD4数400/ μ L、MRI拡散強調画像上、多発リンパ節に異常信号を認めた。リンパ濾胞暗殻内にLANA-1陽性細胞を認め、MCDの診断に至った。PLD投与後にリツキシマブ(RIT)を4サイクル投与し軽快した。

【症例2】44歳男性。X-7年に梅毒を契機にHIV-1感染が判明した。HIV-PCR検出限界未満、CD4数400/ μ L前後で経過していた。X年3月に発熱と全身のリンパ節腫大を認め入院となったが、自然軽快したためリンパ節生検後に外来経過観察となった。同年8月に40°Cの発熱とCRP 14.46 mg/dLを認め再入院となった。CT上、リンパ節腫大と巨脾を認めた。LANA-1免疫染色ではリンパ節濾胞暗殻内に陽性細胞を認めMCDの確定診断に至った。PLD投与後にRITを4サイクル投与し軽快した。

【考察】HIV感染者で見られるHHV-8関連疾患としてはKSが最も多い。しかし最近MCD症例が増加している。MCDは自然、再燃を繰り返し、一気に悪化すると死に至る予後不良の疾患である。今回当院でHHV-8関連のMCDにPLDとRITを使用し軽快し、その後も経過良好な症例を経験した。MCDにおけるRITの有用性を示唆する貴重な症例と考え報告した。

非学会員共同研究者：中垣 達

2. インフルエンザウイルス A/B 検出試薬を使用した超高速 PCR GeneSoC の臨床的有用性

遠藤 真果¹, 折原 悠太², 小棚 雅寛², 寺澤 友梨²,
川村 利江子², 今井 一男², 前田 卓哉²

¹埼玉医科大学保健医療学部臨床検査学科

²埼玉医科大学病院中央検査部

【目的】 COVID-19 の感染拡大とともに、インフルエンザウイルス (IV) の同時流行が懸念される。超高速 PCR GeneSoC (以下、GSC) は小型で迅速に結果判定できる POC-PCR であり、感染症診断への活用が期待される。過去の基礎的検証では、IVA (H1, H3), IVB に対し、概ね 15 分で 5.0 copies/反応まで検出可能であった。本研究では臨床検体を使用し、対照測定法と比較検証することで、POC-PCR としての GSC の臨床的有効性を実証する。

【方法】 2019 年度冬季に診療した IV 患者の検査後残余 (IVA ; 60 件, IVB ; 60 件) を使用した。陰性検体には COVID-19 ならびに IV 感染が否定された患者の鼻咽頭拭い液 (50 件) を用いた。対照測定法にはインフルエンザ診断マニュアル (第 4 版, 国立感染症研究所) に従った。GSC は以下の条件で測定した [42°C, 180s+96°C, 10s+ (<96°C, 5s+60°C, 9s)>x 45 cycles]。

【結果】 GSC による検出結果は対照測定法と一致しており、POC-PCR としての有用性が確認できた。抄録作成時において、検体から RNA を簡易的に抽出するキットを使用した IV 検出の検証を予定している。

【考察】 GSC は IV 患者の早期診断に有効な POC-PCR であると考えられた。

3. RSV 感染症の流行と人流との相関に関するインフォグラフィック的解析

佐々木 英, 駒野 淳

大阪医科薬科大学薬学部薬学科感染制御学研究室

RSV は秋から冬にかけて主に乳幼児や小児に流行し、急性呼吸器感染症を引き起こす。人から人へ伝播するため、RSV 感染症の流行は人流に左右されると思われる。しかし、RSV 感染症の流行と人流の相関関係を直接的に解析した報告はない。2019 年以降に流行した新型コロナウイルス感染症の影響で、社会レベルで感染対策が施され、人流が抑制された。その中で、RSV 感染症は 2020-21 年に例年とは異なった流行を見せた。そこで、NESID の RSV 感染症の患者報告数と、内閣府 V-RESAS が提供する各都道府県の人流データを照らし合わせ、RSV 感染症の流行動態についてインフォグラフィック的解析を試みた。2020-21 年における RSV 感染症の全国への広がり、20 年 7 月から鹿児島を起点に 12 月に宮崎、21 年 1 月から九州西側で流行し、3 月に大分、4 月に山口に広まった。21 年 1 月には近畿地方でも大阪を起点に広がり、3 月には北陸に波及した。四国では 5 月末に徳島で流行が始まり、西に向かって流行が広がった。6 月に島根と鳥取が西日本では最後に

流行した。流行の広がり、各都道府県の県境を跨いだ人流と極めてよく一致した。本研究により、府県を超えた RSV 感染症の流行が人流と相関することが初めて可視化された。流行拡大が明確に捉えられたのは、2020 年に各地の流行が極めて低レベルだったこと、県境を越える人流が抑制されていたこと、海外渡航の制限で海外からの RSV 流入が限定的だったことなどが要因と思われる。

4. COVID-19 ワクチン 4 回目接種における 2 価ワクチンの BA.2, BA.5 に対する中和活性評価

小林 裕和¹, 川筋 仁史², 竹腰 雄祐²,
兼田 磨熙社², 木本 鴻², 上野 亨敏², 宮嶋 友希²,
長岡 健太郎², 仁井見 英樹³, 谷 英樹⁴,
森永 芳智⁵, 山本 善裕²

¹富山大学附属病院卒後臨床研修センター

²富山大学附属病院感染症科

³富山大学学術研究部医学系臨床分子病態検査学

⁴富山県衛生研究所ウイルス部

⁵富山大学学術研究部医学系微生物学講座

【背景】 オミクロン亜系統 BA.5 の流行や新規変異株の出現など、従来型ワクチンの効果減弱が懸念される。オミクロン株 BA.1, さらには BA.5 に対応した 2 価ワクチンが承認されるも、有効性に関するわが国独自のデータは乏しく、2 価ワクチン (起源株/オミクロン株 BA.1) の BA.2 や BA.5 に対する効果に関しては未だ不明な点が多い。

【対象と方法】 当院で継続中のワクチン接種後抗体追跡調査として、従来型ワクチン 3 回接種後に抗体量・中和活性評価を受けた医療従事者 203 名を対象に、4 回目として従来型ワクチンを接種した群 (従来型群, 168 名) と起源株/オミクロン株 BA.1 の 2 価ワクチンを接種した群 (2 価 BA.1 群, 23 名) に分け、4 回目接種 2 週間後に採取した血清を用いて、スパイクタンパク受容体結合ドメインに対する抗体量測定とシュードタイプウイルスを用いた中和活性評価を行った。

【結果】 ベースラインとして 4 回目接種前の抗体量、中和活性はいずれも両群で差はなく、4 回目接種 2 週間後の抗体量についても差は認められなかった。一方、100 倍および 1,600 倍希釈血清を用いて中和活性を評価したところ、従来型群に比べ、2 価 BA.1 群で有意に BA.2, BA.5 に対する中和活性が高い結果であった。

【考察】 わが国における 4 回目接種の有効性や従来型および 2 価ワクチンの効果の違いを明らかにすることは、科学的根拠に基づいたワクチン接種を推進するうえでも重要と考えられる。

5. 新型コロナウイルスワクチンの抗体価：モデルナ社製ワクチン接種者とファイザー社製ワクチン接種者の比較と接種後抗体価の推移

深堀 未宇, 末廣 真理恵, 室 高広

長崎国際大学薬学部薬学科

【目的】新型コロナウイルスワクチン接種後の抗体価に関する報告の多くは30歳代以上を中心とした集団に対するファイザー社製のものであり、モデルナ社製の報告は少ない。今回、20代女性を中心とする集団での2社間での抗体価の比較と変動要因の検討をおこなったため報告する。

【方法】ワクチン3回接種者に対して、3回目接種前と接種後3点（1, 3, 6か月後）の抗体価を測定し比較した。

【結果】モデルナ社製ワクチン接種者のブースター接種後の抗体価は、経時的に有意に減少していた（ $P=0.0003$, 0.0002 ）。今回の調査したすべての測定時期における抗体価に年代間や性別での有意な差は認められなかったが、ブースター接種1か月後の抗体価はアレルギー歴のある被験者がアレルギー歴のない被験者と比べ有意に高かった（ $P=0.0025$ ）。新規感染者と非感染者の間で抗体価に有意な差が認められた（ $P=0.0011$ ）。初回接種7か月後の抗体価はモデルナ社製ワクチン接種者の方がファイザー社製ワクチン接種者と比べ有意に高かった（ $P=0.0162$ ）。

ブースター接種後の抗体価には交差接種とモデルナ社製ワクチン接種者で有意な差は認められなかった。ブースター接種後の上昇率は有意に高かった（ $P=0.0058$ ）が、減少率に有意な差は認められなかった。

【考察】これまでのファイザー社製ワクチンでの報告では、若年者と女性は抗体価が高い傾向であるとされていたが、本研究では年齢や性別は抗体価に影響がなかった。アレルギー歴のある被験者の抗体価が有意に高かった理由として、アレルギー素因があるために免疫応答が強く働き抗体価を上昇させたと考えた。今後、さらに詳細な調査を加え、抗体価に影響を与える要因を推定する。

特別企画8：COVID-19から次の新興感染症に備える ③；社会の中で

1. ベトナムから見た日本のコロナ対策

正林 督章^{1,2}

¹ベトナム保健省政策アドバイザー

²厚生労働省前健康局長

2020年1月末に環境省から急遽厚生労働省に呼び戻され、クルーズ船ダイヤモンドプリンセス号に乗船し、感染制圧することから始まり、2021年9月まで健康局長として日本のコロナ対策の対応に当たった。退官後ベトナム保健省政策アドバイザーとして2022年3月からハノイに勤務している。ベトナムは2020年の段階では、ロックダウンを繰り返し、感染者の数を極めて低く抑え、WHOから高く評価されていた。しかしながら経済的なダメージが

なり大きかったことからワクチンが普及しだした2021年夏ごろから経済重視に舵をきり、ロックダウンは感染が広がってもやらないこととし、いわゆるWithコロナ対策に切り替えた。私が赴任した2022年3月頃はかなり多くの感染者が発生したが、国民の多くはそれを気にすることなく、平常の生活を送っている。マスクをする人も徐々に減り、全数報告の制度こそ残っているものの、症状があっても検査を受けず、検査しても多くのケースが報告されていない。こうしたベトナムのコロナ対応について入手できた情報に基づき、可能な限り日越比較を試み、日本の対策を振り返りながら得られた教訓などについて述べてみたい。

2. 医療体制の課題

土井 洋平

藤田医科大学医学部微生物学講座・感染症科

パンデミックの当初、指定感染症となったCOVID-19への対応には行政、特に自治体と保健所が大きな役割を担い、相談センター、帰国者・接触者外来、感染症指定医療機関の順に感染者が引き継がれていく体制が作られた。この新興感染症について、感染性、患者予後、医療スタッフへのリスクなど未知な点が多かった時期には合理的な対応だったものの、実際には収容しきれず、非感染症指定医療機関でも多くの感染者を受け入れることとなった。指定医療機関でも必ずしも感染症病床をフルには稼働できない、感染者の発生と受け入れ可能な医療機関が地域的に一致しないなどの原因があったと考えられる。また、ゼロコロナが前提となっていたデルタ期までは、院内感染の懸念などからそもそも感染者を受け入れないとする医療機関も多かった。オミクロン期になると感染者数が急増し、COVID-19そのものあるいは原疾患で入院を必要とする患者も大幅に増加した。この時期には幸いウイルスの病原性の低下、ワクチンの普及などで医療従事者へのリスクは減少し、より多くの医療機関で患者の受け入れが可能となった。ただしオミクロン期の特徴として、市中感染レベルの高止まりによる医療従事者の欠勤や、一般病棟における院内クラスターの多発といった困難は現在も続いている。また、緊急時対応が続くことにより医療従事者が受ける精神的ストレスや疲弊も大きな課題である。現在のところ国外ほど顕著にはなっていないものの、パンデミックの遷延や一般社会とのギャップの拡大に伴い今後医療従事者の離脱が増えるリスクが想定される。引き続き警戒すべき感染症であることに違いはないものの、予防（ワクチン）、診断（検査）、治療（抗ウイルス薬など）がほぼ出揃った今、感染対策などを整理し、より通常の医療に近づけていく段階を迎えている。一方、この三年間で多くの医療機関が、必要に迫られたとはいえ、新興感染症への対応を実践し、経験を積んだことの意義は大きいと考えられる。今後発生する感染症に備える上で、水際あるいは発生源で阻止しつつ感染症指定医療機関で集中的に対応する従来の体制に加え、医療全

体で合理的に分業しながら次の感染症に対応できるモデルを構築する機会となることを期待したい。

3. 感染症危機管理における課題と今後の展望

谷口 清州

三重病院

今般の COVID-19 パンデミック対応では多くの課題があったが、もっとも根本的なものは危機管理体制ではないかと考える。日本語で危機管理と記載すると、リスクマネジメント、クライシスマネジメントいずれにも解釈されてしまうが、日本はいずれもできていなかったため、大差はないのかもしれない。平常時にできていないこと（リスク管理）は、危機発生時（クライシスマネジメント）にもできないのは当然のことである。本項ではクライシスマネジメントから始めて、平常時のリスクマネジメントについて議論を行う。

クライシスマネジメントはコマンド・コントロール体制が基本となるが、その指揮・命令の判断には当然のことながら、現場で発生している事象の把握とそれに基づく科学的な根拠が必要である。これらを担当するのがサーベイランスというものであるが、これは対策に必要な情報を効率的に集めることであり、とにかく届出させることでは無い。そもそも届出とサーベイランスは異なる。届出は本来感染した特定個人への行政的・医療的対応を行うためのものであり、そのために個人情報が必要なのであるが、サーベイランスは全体の感染症のコントロールにつなげるために感染者の集団におけるデータを収集するものであり、個人情報はそもそも必要ない。それよりはパンデミックのどの時期にはどのような情報が必要で、それらをいかにして効率的に収集するかを考えないといけないものである。医療機関の届出だけですべてを収集しようとすると、一箇所に負荷が集中するのは当然であり、そもそも単一のサーベイランスで必要なすべての情報を得ようとするのが原則に反している。本来は水平サーベイランスで広く浅く全体を俯瞰して、詳細な情報は狭く深く調査するのが原則なのである。

サーベイランスとして収集されたデータは、集計され、解析され、解釈され、情報というものに変換される。この過程には科学的な知識と技術というものが適切に介在して政策決定機構につなげられる必要があり、当然のことながら、ここには透明性を持った意志決定プロセスと、明瞭なコミュニケーションによる政策の説明が必要であるが、残念ながら、今般の日本における危機管理体制にはこれらの必要なものはいずれも存在していなかった。

今般のパンデミックにあたっては、どこの国でも明文化されたサーベイランス戦略をもっていたが、残念ながら日本には明治時代以来の届出一本槍で、感染症法にはサーベイランスという概念がない。本来サーベイランスというものは、その疾病の対策のゴールを見据え、それに至る戦略

を考え、その戦術を実行するのに必要な情報を収集し、またその情報から対策の効果を評価することを基本として設計されるものである。つまり、日本にサーベイランス戦略がないということは、そもそも日本にどのようにこのパンデミックと戦っていかうという戦略がなかったということであり、これが今回の日本の場当たりの対応の根本にあると考える。

大正7年11月に内務省衛生局保健衛生調査室が公表した「花柳病調査表」の緒言に、「…先ず国民全般にわたり各階級若男若女を通し、本病（花柳病）の侵襲せる程度につき、その全貌をうかがうことをもって緊喫事となす。然るに、従来発表のものにありては、唯一局部を示すに止まり、「洋上羅針なきの感」なしとせず。」と記載されており、当時の日本の公衆衛生を担っていた方たちの間では、少なくともサーベイランスが「感染症対策の羅針盤である」との考え方が存在していたと思われるのであるが、この考え方はいつ失われたものであろうか。

2003年のSARS、2009年のA/H1N1pdm09の時に総括は行われたものの、なら今回のパンデミックに活かせなかった我々は、必ず巡ってくる次のパンデミックにはよりよき体制で臨むことができるようにきちんと議論しておかねばならないと考える。

4. 新興感染症のパンデミックに対する倫理的助言の提供体制

武藤 香織

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター公共政策研究分野

新興感染症のパンデミックに対する民主主義国家の対応の原則としては、平時であれば重視される価値や守られるべき権利について、到来しうる脅威の大きさを考慮したうえで、一時的に制限することが正当化される。しかし、その制限はできる限り速やかに解除することが必要である。これまでの3年間、倫理的なジレンマに置かれた事柄は様々であったが、経過において解消されたものや未解決のままになっているものなどがある。

例えば、急激な患者数の増加に際して、様々な医療提供体制が逼迫する可能性がある場合の優先順位付けを行わざるを得ない。COVID-19の事例としては、集中治療を提供する患者や入院させる患者の選定の優先順位付けが挙げられる。集中治療提供体制が制限される場合の判断は各医療機関において、病床が不足する場合の判断は感染症法に基づいて保健所や都道府県の入院調整において判断された。しかしながら、限られた時間での意思決定においてどのような倫理原則をもとに判断をするか、どのような観点を検討すべきかについて、国からは示されなかった。医療機関や地域の事情によって方針が異なることはやむを得ないとしても、意思決定に際して最低限、考慮すべき観点を共通のものにすることが必要だったのではないかと考える。

また、医療機関や施設での面会制限は、2020年4月初、国の基本的対処方針に書き込まれていたものであった。2021年1月によりやく変更され、「患者・家族のQOL」を考慮することが追記され、2022年11月に対面での面会の考慮が盛り込まれた。現在は、個々の医療機関や施設の判断に委ねられた状態にある。田中雅之(2022)は、医療機関や施設での面会制限が支持される理由として、①入院患者を含めた院内感染予防の必要性、②面会調整に関する医療者への負担の観点、③感染管理が困難なウイルスの性格、④国民への公平性の観点がある一方、反論として、①面会しないと得られないものがあるという観点、②医療・ケア提供における家族の重要性、③硬直した対応への懸念を挙げており、深刻な倫理的ジレンマであると指摘している。そもそも日本で入院入所者への面会が患者の権利として確立していないために、ジレンマ状態の解消が個々の医療機関や施設に委ねられた状態にある。

この3年間、倫理的なジレンマに直面する事態において、どのような点を比較衡量して、どのように意思決定するのかについては、関心を払われてこなかったと感じる。次の新興感染症は全く違うものであるとしても、タイムリーな倫理的助言ができるよう、備えを進める必要があろう。

特別企画9：COVID-19から次の新興感染症に備える ④；新興感染症は止まらない(具体的な疾患への対策)

1. 新興コロナウイルス感染症

押谷 仁

東北大学医学系研究科微生物学分野

新興感染症が人類の大きな脅威になる可能性は1980年代後半から指摘されてきていたが、実際に過去20年間に深刻な新興感染症の流行が相次いで発生してきている。その中でも、新たなコロナウイルスによる流行としては、2003年に世界的流行を起こしたSARS (Severe acute respiratory syndrome)、2012年以降中東を中心にヒトの感染が繰り返し起きてきているMERS (Middle East respiratory syndrome)、そして2019年に出現しパンデミックを引き起こしたCOVID-19 (Coronavirus disease 2019)がある。この3つの感染症はいずれもベータコロナウイルスが原因ウイルスであるが、その疫学的な特徴は大きく異なり、それが感染者数・死亡者数の違いにつながっている。SARSは病原性が高く、その致死率は10%程度であった。一方で伝播性はそれほど高くなく、発症初期には感染性がほとんどなかったことなどから、すべての感染連鎖を断ち切ることができ、その発生から8カ月で世界的な封じ込め(Global Containment)に成功した。この間にWHOに報告された感染者数は8,096人、死亡者は996人であった。MERSも病原性は高く、これまでに確認された感染者の35%以上が死亡している。これまで中東の国々や韓国で大規模な院内感染も確認されているが、ヒトからヒトへの

伝播性は高くなく、ヒトの間での持続的な伝播は確認されていない。しかし、ヒトコブラクダの間に広く伝播しているために動物→ヒト感染が繰り返し起きてきており、その一部が院内感染などにつながっている。2022年11月時点でWHOに報告された感染者数は2,600人でそのうち935人が死亡している。COVID-19は伝播性が非常に高く、発症前に感染性があること、軽症や無症候の感染者が多いことからその制御は非常に困難であり、それがパンデミックにつながった原因である。COVID-19は、3年以上にわたりヒトからヒトでの伝播が継続しておきており、その伝播を完全に断ち切ることはもはや不可能である。COVID-19はSARSやMERSとは違い、今後ヒトに定着する感染症になっていくと考えられる。また、感染者数・死亡者数ともにSARSやMERSと比べると文字通り桁違いの数に達している。2022年末の時点でWHOに報告された感染者数は6.5億人を超え、死亡者も660万人を超えているが、いずれもその実数は報告数よりはるかに多いと考えられている。SARSやMERSを含め過去20年間に起きた新興感染症の流行の教訓が十分に生かされなかったことが、COVID-19に日本を含め多くの国が十分な対応ができなかったことにつながったのは明らかである。今後も新たなコロナウイルスを含め新興感染症が出現するリスクは存在しており、COVID-19の教訓を将来につなげていく必要がある。

2. 鳥インフルエンザ・新型インフルエンザ対策

竹下 望

厚生労働省健康局結核感染症課パンデミック対策推進室

2019年末からは世界的に認められたCOVID19感染症については、個人への健康被害だけでなく、社会に大きな影響を与えた。コロナウイルス以外に、インフルエンザもパンデミックのリスクがある病原体であり、中でも新型インフルエンザは、毎年流行を繰り返してきたインフルエンザウイルスとウイルスの抗原性が大きく異なる新型のウイルスが出現することにより、およそ10年から40年の周期で発生していることから近年そのリスクについて懸念があるとされている。新型インフルエンザについては、ほとんどの人が新型のウイルスに対する免疫を獲得していないため、世界的な大流行(パンデミック)となり、大きな健康被害とこれに伴う社会的影響をもたらすことが懸念されている。これまで、新型インフルエンザ等の発生・流行に備え、政府一体となった取り組みを進めている。また、鳥インフルエンザは鳥の感染症ではあるものの、稀に、鳥インフルエンザのウイルスが人に感染し、人の感染症を引き起こすことがあり、パンデミックをおこす可能性もあることから、その発生動向を追っているところであり、昨今の発生状況を合わせて紹介する。

3. ウイルス性出血熱

高田 礼人

北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所

ウイルス性出血熱は、高熱と出血傾向を主症状とする致死率の高い感染症である。発熱、頭痛、筋肉痛のほか、下痢や嘔吐などを伴うことも多い。血小板減少、白血球減少、肝機能低下、出血傾向等をきたし、主にサイトカインストームおよび血小板減少によって引き起こされる播種性血管内凝固症候群による多臓器不全が原因で死に至る。フィロウイルス科のエボラウイルス/マールブルグウイルスによるエボラ出血熱/マールブルグ熱、ナイロウイルス科のクリミア・コンゴ出血熱ウイルスによるクリミア・コンゴ出血熱、アレナウイルス科のラッサウイルスによるラッサ熱、同じくアレナウイルス科のガナリトウイルス、サビアウイルス、チャパレウイルス、フニンウイルスおよびマチュポウイルスによる南米出血熱は特に重篤な感染症であり致死率が高く、日本では感染症法における一類感染症に指定されており、病因ウイルスは全て一種病原体として Biosafety Level 4 施設で取り扱わなければならない。その他にも、ハンタウイルス科のハンタウイルス、フェニユイウイルス科のリフトバレー熱ウイルスおよび SFTSV ウイルス、フラビウイルス科のデングウイルス、黄熱ウイルス、オムスク出血熱ウイルスおよびキャサヌル森林病ウイルスなども出血熱をひきおこす事がある。これらの出血熱ウイルスの多くは、野生の齧歯類や翼手目の動物が自然宿主であり、感染動物との接触（糞便、尿など含む）によってヒトに伝播する。また、家畜や野生動物から蚊やダニが媒介してヒトに伝播するものもある。本講演では、出血熱ウイルスについて概説するとともに、病原性が高くアフリカでヒトの集団感染が頻繁に発生しているエボラウイルス/マールブルグウイルスおよび中国西部、南アジア、中央アジア、中東、東ヨーロッパ、アフリカなどの広い地域で流行がみられるクリミア・コンゴ出血熱ウイルスについて、私たちの研究室で得られた最近の知見を含めて紹介したい。

4. サル痘などの人獣共通感染症

大曲 貴夫

国立国際医療研究センター

人獣共通感染症は細菌、ウイルス、寄生虫、プリオンなどの病原体が、人間以外の生物から人間へと感染する病態である。人に感染することが知られている 1,415 の病原体のうち、61% が人獣共通感染症であるとの報告もある。気候変動、地球規模での開発の進行などにより人と宿主との接触機会は増えている。これにより、人獣共通感染症を経験する機会は多い。近年出現した多くの主要な感染症が人獣共通感染症である。HIV は 20 世紀初頭に出現した人獣共通感染症である。鳥インフルエンザや豚インフルエンザなどのインフルエンザも人獣共通感染症である。これらのウイルスは時折、インフルエンザのヒト株と再結合し、1918

年のスペイン風邪や 2009 年の豚インフルエンザなどのようにパンデミックを引き起こす可能性がある。人獣共通感染症にはさまざまな感染経路がある。人獣共通感染症では、空気、咬傷や唾液を介して、非ヒトからヒトに病気が直接伝染する。人獣共通感染症の発生の要因として、動物の家畜化が挙げられている。また人獣共通伝染は、動物との接触、動物製品の接種、具体的にはペットの接触や、農業、貿易、屠殺などの経済活動、野生動物の狩猟、屠殺などの状況で発生している。近年、新たな人獣共通感染症の出現頻度が高まっているといわれている。その原因として気候変動、野生動物の搾取、農業活動や工業化などの土地利用の変化、交通の発達などの人間社会の変化が挙げられている。

特別企画 10：COVID-19 から次の新興感染症に備える⑤；ベンチからベッドへ（基礎研究から病態把握・基本的感染対策・ワクチン・治療薬まで）

1. SARS-CoV-2 のウイルス学

松浦 善治

大阪大学感染症総合教育研究拠点、微生物病研究所

今から約 7 万年前に人類がアフリカから移動し、家畜の病気であった天然痘や麻疹がヒトに感染する様になりました。その後、大航海時代に麻疹や天然痘が新大陸に持ち込まれて多くの先住民の命が奪われ、梅毒が旧大陸へ持ち帰られました。そして、ジェンナー、コッホ、パスツール達の努力によって、多くの感染症が制圧されました。この様に人類の歴史は感染症との戦いであり、致死性の高いウイルス感染症が幾度となく出現しました。日本でも奈良時代に天然痘により 200 万人もの犠牲者をだし、当時の日本の人口の 4 分の 1 が失われました。科学の進展によってワクチンや薬剤が開発されて、20 世紀中には地球上から感染症を根絶できると誰もが信じていました。しかしながら我々は、エイズ、インフルエンザ、SARS、MERS 等の発生を経験し、2019 年の暮れに中国武漢で発生した新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のパンデミックは猖獗を極め、人類がいかにウイルス感染症に対して無力であるかを思い知らされました。ヒトの感染症の 60% は人獣共通感染症であり、新興感染症の 75% は人獣共通感染症です。さらに、将来パンデミックを起こす可能性の高い病原体の殆どは RNA ウイルスであり、RNA ウイルスは変異ウイルスの集団として存在することで、宿主の免疫応答や薬剤等の環境変化に柔軟に対応しており、変異ウイルスの出現予測は困難です。ウイルスは細菌と違って、生きている細胞でしか増殖できず、核酸とそれを包む蛋白質や脂質の単純な粒子で、生き物には必ずウイルスが潜んでいます。本講演では、SARS-CoV-2 の性状、ウイルスの人工合成法、そして、マウスに感染できる SARS-CoV-2 についてお話ししたいと思います。

2. SARS-CoV-2 から教えられた免疫の適応力

高橋 宜聖

国立感染症研究所治療薬・ワクチン開発研究センター

様々な感染症の脅威から身を守る手段として、人類は免疫系を進化させてきた。とくに過去に曝露した病原体を学習して、2回目以降はより速やかに反応する現象として免疫記憶がある。この現象は、免疫の古典概念やワクチンの基礎となる極めて重要な生命現象であるにもかかわらず、解析が煩雑なことや時間がかかることなど様々な要因により、特に臨床での研究データは限られてきた。

SARS-CoV-2の発生以降、感染者やワクチン接種者を対象として臨床免疫研究が驚異的なスピードで進められてきた。一つの感染症に対する免疫応答がこれほどまでに研究された例はなく、多くの新しい知見が得られつつある。とくに、オミクロンを始めとした免疫逃避能を有する変異株の出現により、免疫記憶がウイルス変異に適応する戦略の存在が明らかになりつつある。本講演では、新型コロナウイルスからみえてきた免疫系の適応力を中心に紹介する。

3. COVID-19 に対するワクチン開発から次の新興感染症に対するワクチン開発に向けて

園田 憲悟

KM バイオロジクス株式会社研究開発本部製品開発部

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチン開発は、米国のワープスピード作戦など政治・政策とともに驚異的なスピードで進められ、mRNA ワクチンという新たなモダリティを含む様々なワクチンが短期間で実用化された。それらの普及によりワクチン接種開始から約2年でインターパンデミックという言葉も出現しはじめ、急速に日常の生活を取り戻しつつある。

一方、国産ワクチンは、欧米のワクチン開発に遅れを取りながらも、AMED や厚生労働省をはじめとする行政の支援もあって、複数のメーカーが、最終の臨床試験を経て一部は製造販売承認申請にこぎつけるなど確実に開発を進めている。KM バイオロジクス株式会社も2020年5月のAMEDの創薬支援推進事業「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチン開発」1次公募での採択を機に、細胞培養由来不活化ワクチンの開発を産官学連携により基礎開発を開始し、その後も同2次公募及び厚生労働省の令和2年度ワクチン生産体制等緊急整備事業の支援により、初期並びに後期臨床開発、生産体制整備を進めてきている。

2021年6月に「ワクチン開発・生産体制強化戦略」が閣議決定され、9つの項目に対して各省庁が具体的な展開を図っている。次のパンデミックに向け、これらの施策展開に、「産」の立場から、当社を含む多くの企業が、次の新興感染症に対するワクチン開発・生産に向けて産官学連携、拠点整備、技術蓄積、人材育成などに取り組んでいる。それぞれの施策展開には課題も見え始めているが、継続的

な議論と展開が次なるパンデミックに向けた準備として重要である。

JaSA ジョイントシンポジウム：感染臓器から考える敗血症

1. 呼吸器感染症による敗血症の現状と課題

金城 武士

琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学

我が国の2010年から2017年の8年間、5,000万人以上のビッグデータを用いた敗血症患者の解析によれば、敗血症による死亡率は減少傾向にあるものの、高齢化を反映し、患者数や死亡者数は増加傾向にある。呼吸器感染症は敗血症の感染源として最多であり、上述のビッグデータの解析結果では敗血症患者の41%は呼吸器感染症が感染源であったと報告されている。本発表では、呼吸器感染症による敗血症の現状と課題について、自施設のデータを交えながら議論したい。

2. 腸管・腹腔内感染症

中田 孝明, 高橋 希

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

敗血症の中で腹部を感染部位とする abdominal sepsis と呼ばれ、敗血症の感染巣という観点で腸管・腹腔内感染症の頻度は比較的高いことが報告されている。近年の JaSA が DPC データベースを用いて敗血症を抽出した研究では、感染巣として腹腔内の頻度は11.6%と呼吸器、尿路に次いで高い。Abdominal sepsis は、胃、十二指腸、小腸、大腸から構成される消化管と肝臓、胆嚢・胆管、膵臓、脾臓など特徴の異なる臓器に由来する。そのため詳細な対応はその特徴に大きく左右される。しかしながら多くのケースで外科手術、内視鏡的処置、経皮的ドレナージなど、感染源のコントロールを検討・施行することが重要なポイントになる。日本版敗血症ガイドライン2020 (J-SSCG2020) でも、感染源のコントロールとして腹腔内感染症や感染性膵壊死に対する CQ が設定されている。また感染源のコントロールの可否や方法を検討する上で画像検査の果たす役割は大きく、J-SSCG2020 でも「感染源検索のための画像検査の必要性」「感染源が不明な敗血症患者に対する早期の全身造影 CT 検査」に関する CQ も設定されている。Abdominal sepsis の中で感染性膵壊死では早期手術はデメリットが大きいという例外はあるが、腹腔内感染症に対する感染巣のコントロールは、早期感染巣のコントロールが基本である。また早期治療が基本といえども、外科的手術や内視鏡的処置など広い領域の知見のカバーが必要な分野である。本発表では、abdominal sepsis に関する知見を概説し、今後の診療・研究の発展に寄与することを目指す。

3. 中枢神経感染症今昔物語

伊藤 雄介

尼崎総合医療センター

「2歳男児。敗血症性ショックなので髄膜炎まで考えて抗菌薬選択しています」。

小児科の朝のプレゼンではよく聴かれる言葉である。

敗血症をおこす感染症のなかでも、細菌性髄膜炎と急性脳症（脳炎）は医療者でなくても重症感染症と思ひ浮かべやすい疾患である。嘔吐やけいれんなど重篤感のある症状を呈しやすく、死亡や重度後遺障害もおきやすい。昔からおそれられてきている疾患であるが、小児に関して言えば市中発症の髄膜炎は相当減ってきており、白血病の発生頻度よりも実は低くなってきている。このような疫学変化に対して日常診療をアップデートできているだろうか。

診断技術に関しても、髄液や血液培養陽性検体による網羅的迅速検査が一般診療レベルでも活用されるようになってきている。このあたりも抗菌薬や抗ウイルス薬の選択や終了に大きな影響を与えるようになってきた。一方で検査には限界があり、うまく使用しないと落とし穴にはまることもある。皆さんは上手にこのような検査を使っているだろうか。

時間とのたたかいである敗血症診療のなかで、基本的な疫学情報を認識しながら最新検査を上手に使うことは診療の質をあげ、最終的には目の前の患者と未来の患者を助けることになる。本シンポジウムでは細菌性髄膜炎と急性脳炎にフォーカスし、皆様と一緒に最適な中枢神経感染症診療について考えていきたい。

4. 尿路性器感染症

和田 耕一郎

鳥根大学医学部泌尿器科学講座

尿路性器感染症は膀胱炎と腎盂腎炎に加え、前立腺炎や精巣上体炎といった精路の感染症も含む疾患単位である。泌尿器科領域では、尿路性器感染症から敗血症に至った状態を urosepsis（ウロセプシス、尿路性敗血症）と呼び、他の敗血症と同様に重篤かつ致死的な状態である。

ウロセプシスの原因となる感染臓器として、通常は実質臓器である腎、前立腺、精巣上体が挙げられ、時にコントロール不良な糖尿病に伴う気腫性膀胱炎でも認められる。ウロセプシスに至る場合、通常は尿路に基礎疾患を伴う複雑性尿路感染症に起因し、尿路結石や腫瘍、排尿障害、尿道カテーテルの閉塞や屈曲など、尿の鬱滞を伴うことが多い。ウロセプシス治療の柱は、尿路の鬱滞の解除と全身管理、そして抗菌化学療法の3本である。

尿路の鬱滞解除は泌尿器科的処置として尿管ステント留置、腎瘻造設、尿道カテーテル留置などが行われ、カテーテル類の閉塞による場合には新しいものに交換する。腎瘻造設は観血的な処置の為、ウロセプシスによる血小板の低下や抗凝固療法中の状態で実施せざるを得ない場合には、

特に細心の注意を払う必要がある。全身管理は他の敗血症管理と同様に、呼吸循環器系や凝固線溶系のマネジメントが中心となるが、ウロセプシスの場合には腎機能が低下していることも珍しくなく、泌尿器科的処置のタイミングによっては緊急透析が必要となることがある。泌尿器科的処置で尿路のドレナージに成功した場合には、早期から利尿期として多量の尿を生成排出するため、感染症治療に加えて体液管理も必要となる。抗菌化学療法は早期から広域抗菌薬をエンピリックに使用し、細菌学的検査の結果によって definitive therapy に切り替える。

複雑性尿路感染症に起因するウロセプシスは薬剤耐性菌が原因となることが多く、広域抗菌薬を長期間使用することも珍しくない。したがって抗菌薬投与前の培養検査の実施、その結果と症例に応じた適正な抗菌薬投与方法が、尿路管理や全身管理とともに重要である。

5. 重症軟部組織感染症治療の実例

島崎 淳也

大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター

軟部組織感染症は Common な感染症ではあるが、ガス壊疽や壊死性筋膜炎と称される病態は重症度が高く、死亡率も高い。救命のためには抗菌薬投与や全身管理だけでなく外科的介入が必要なケースが多い。

【分類】 起因菌をもとにした分類としては *Clostridium perfringens* を代表とした *Clostridium* 性ガス壊疽と、それ以外の菌が原因である非 *Clostridium* 性の2種に分けられる。近年は *Clostridium* 性ガス壊疽の頻度は減っており多くは非 *Clostridium* 性である。臨床的には両者を区別せず、壊死性筋膜炎として治療にあたる。臨床的に重要な好発部位としては下肢、会陰部と頸部である。下肢は糖尿病や動脈硬化からの壊疽や外傷から進展することが多い。会陰部の壊死性筋膜炎は Fournier 壊疽と呼ばれ、肛門周囲膿瘍や尿路感染症を原因とする。頸部は歯や扁桃膿瘍を原因とし、進行すると縦隔にまで感染が及ぶ（壊死性下行性縦隔炎）。

【診断】 部位にかかわらず軟部組織感染症・壊死性筋膜炎を疑った場合は、造影CTで感染の局在を確認する。*Clostridium* のようなガス酸性菌の場合は感染巣にはガス像がみられるが、ガスがないからと言って感染を否定してはならない。壊死性筋膜炎の早期診断を目的とした LRINEC スコアもあるが、スコアリングそのものよりも壊死性筋膜炎を疑うことが最も重要である。壊死性筋膜炎を疑うが診断が確定できない場合は創部の試験切開を行う。CTや試験切開で感染の有無が確認できた場合は感染巣のデブリドマン・ドレナージを実施する。

【デブリドマン】 四肢・会陰部の壊死性筋膜炎の場合には感染巣はすべて外科的に開放する、壊死組織を外科的に除去することが必要であり、必要であれば四肢切断も考慮する。敗血症性ショックなど全身状態が悪くともデブリドマ

ン実施を躊躇してはならない。開放した創部は閉鎖せず、連日洗浄を行い必要に応じて追加デブリドマンを行う。局所の感染が制御できたと判断した段階で創閉鎖を検討するが、広範囲に皮膚軟部組織をデブリドマンした場合は植皮などの再建術が必要となるケースが多い。

【カテーテルドレナージ】頸部・縦隔の感染でも以前は感染巣をすべて外科的に開放していたが、その後の嚥下障害や呼吸障害の発生率が高いため、現在はカテーテルドレナージを第一選択としている。頸部の場合は筋肉量が四肢・会陰部よりも少ないため、カテーテルによる膿瘍ドレナージおよび抗菌薬投与で治癒しえるケースがほとんどである。膿瘍腔が明確でない場合でも、感染巣にカテーテルを留置し減圧することで感染の進展を抑えることができる。基本はエコーガイド下穿刺を行うが、部位によってはCTガイド下穿刺を実施することもある。

【抗菌薬】抗菌薬は創部のグラム染色を行い起因菌の用途をつけて選択しているが、ペニシリン+広域抗菌薬+クリンダマイシンの3剤併用を基本としている。

【その他】DICを併発した場合は抗DIC治療も考慮するが、外科的デブリドマンが完了していない段階での抗DIC治療については熟考が必要である。また以前は高圧酸素療法が実施されていたが、実施できる施設が限られていることと、全身管理をしながら高圧酸素療法を実施することが困難であることから近年はほとんど実施されていないと考えられる。

上記のように、迅速なSource Controlと全身管理が治療のキモである。具体的な症例を提示しながら治療の実際を解説する。

ジョイントシンポジウム1：院内における多剤耐性菌の感染制御—サーベイランス確立に向けて—

1. 海外ICUにおけるサーベイランスの実情

藤谷 茂樹

聖マリアンナ医科大学救急医学

国際化に伴い、日本のICUにおける医療関連感染症(HAI)のサーベイランスデータの国際標準化は必須となる。国単位であれば、米国、英国、オーストラリアでのICUにおけるHAI(Healthcare-associated infections)のスクリーニングをどのようにしているかを知ることは重要である。米国では、Centers for Disease Control and Prevention(CDC)にあったNNISが2006年にNHSN(National Healthcare Safety Network)システムとして立ち上がった。NHSNは、米国国内で最も広く使用されている医療関連の感染追跡システムである。2009年以降、感染データはNHSNに報告され、HAIの削減に関する全国的な進捗状況が追跡されている。そして、低所得、高齢者の診療報酬支払機関でもあるCMS(Centers for Medicare & Medicaid Services)と連携しており、このサーベイラン

ス調査への報告が求められている。英国では、UK Health Security AgencyのData Capture Systemは、すべてのICU-BSIを監視するための統合データ報告および分析システムを提供している。サーベイランスプログラムであるICCQIP(Infection in Critical Care Quality Improvement Programme)は、2016年に設立され当初は19ICUからの参加から始まり、現在は、全国で75ICUがアクティブに参加している。

定期レポートはトピック別に編成されており、HAI、抗菌薬の使用および抗菌薬耐性の概要が含まれている。

豪州では、HAIのサーベイランスは、Australian Commission on Safety and Quality in Health Care(the Commission)が管理をしている。2006年、オーストラリア政府評議会は、ヘルスケアの安全性と質の全国的な改善を主導し、調整するための委員会を設立した。委員会は、2011年、オーストラリア政府と州および準州政府が共同で資金提供を受け、活動内容は2011年国民健康改革法によって規定されている。抗菌薬耐性、HAIサーベイランスもCommissionの役割となっている。

2. J-SIPHEを用いた多剤耐性菌対策について 松永 展明

国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター

2015年WHOが薬剤耐性グローバルアクションプランを策定し、各国ヒト分野の感染対策および抗菌薬適正使用を世界的に進めているにも関わらず、薬剤耐性菌による死亡者数は年々増加し、2019年には125万人と推定されている。特に、多剤耐性のグラム陰性桿菌による負荷が大きくなっている。医療関連感染症の実態の正確な把握は、院内における薬剤耐性による疾病負荷の直接測定につながり、感染予防・管理や抗微生物薬の適正使用の成否及び質を判断する成果指標となる。しかし、多忙な臨床現場ではサーベイランスの実施は後回しにされがちである。

当センターでは、各病院が一定の定義に基づいた感染症診療、抗菌薬適正使用支援、抗菌薬使用、微生物・耐性菌発生、医療器具関連感染、手術部位感染、手指衛生状況などの情報を登録し、グラフや表などで可視化を行うWebシステム、感染対策連携共通プラットフォーム(Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology: J-SIPHE)を運用しており、2022年12月現在1,800を超える施設が参加している。

本システムを利用することで院内のAMR対策に係るデータを一元管理することができ、可視化されたデータは院内の感染対策における重要な意思決定を促すことができる。また、蓄積されたデータは、比較可能な数値として集計されるため、各利用施設だけでなく地域のAMR対策にも活用することが可能となっている。

多忙な現場において、サーベイランスに掛かる時間を出

来る限り下げするために、JANIS 還元情報やレセプトデータを二次利用したものと入力データを組み合わせて施設に還元している。一部病棟を層別化した情報を還元しているため、対象となる病棟の経時的評価および他施設との比較も可能である。

本講演では、多剤耐性菌対策に関して J-SIPHE で出来ることを概説する。

3. JHAIS での取り組み 日本の ICU および急性期病棟における医療関連感染の発生状況

藤田 烈

国際医療福祉大学

日本環境感染学会 JHAIS 委員会は、以下の2つの目的を達成するために設置された。第1は、本邦における質の高い医療関連感染サーベイランスの普及と全国集計によるベンチマークデータの提示であり、第2は、医療関連感染サーベイランスデータの国際比較を行い、その発生頻度を相対的に評価、分析することである。

当委員会は、1999年にJNIS(Japanese Nosocomial Infections Surveillance)委員会として設立され、2002年に手術部位感染(Surgical site infection: SSI)サーベイランスデータの全国集計と結果公表を開始した。さらに、2008年にJHAIS(Japanese Healthcare Associated Infections Surveillance)委員会と改称し、2009年に集中治療部門における医療器具関連サーベイランスデータの集計事業を開始、2015年にはその対象を急性期一般病棟およびNICUへ拡大し、現在に至っている。

本サーベイランスシステムは、1999年の委員会発足当時にアメリカ合衆国で標準とされた病院感染サーベイランスシステムであるNNIS(National Nosocomial Infection Surveillance)に沿って構築された。その後も、国際比較可能なデータを蓄積するサーベイランスシステムとして、米国CDCおよび欧州CDCと規格を合わせる改訂作業が適宜実施されている。また、当委員会では質の高い医療関連感染サーベイランスを普及するための取り組みとして、サーベイランスマニュアルの作成と公開、解説書の執筆・編集、教育動画の公開、教育セミナー開催など、さまざまな活動を展開している。

現在、JHAISサーベイランスシステムが対象としている感染症は、手技関連感染に分類されるSSI、医療器具関連感染に分類される中心ライン関連血流感染(Central Line Associated Blood Stream Infection: CLABSI)、尿道留置カテーテル関連尿路感染(Catheter Associated Urinary Tract Infection: CAUTI)、人工呼吸器関連肺炎(Ventilator Associated Pneumonia: VAP)、人工呼吸器関連イベント(Ventilator Associated Event: VAE)の5種類である。SSIデータは1年ごとにデータを収集し、参加施設へのフィードバックと集計データの公表を行っている。医療器具関連感染データは3か月ごとにデータを収集

し、6か月ごとに参加施設へのフィードバックと集計データの公表を行っている。いずれの集計結果も当委員会のWebサイト(http://www.kankyokansen.org/modules/iinkai/index.php?content_id=4)で公表されており、学会員に限らず自由に閲覧、利用することができる。

SSIサーベイランスには140施設が参加しており、これまでに457,558症例のデータが集積されている。医療器具関連感染サーベイランスには220施設、645病棟(ICU/HCU:197を含む)が参加している。いずれのサーベイランスも参加施設は堅調に増加している。

本シンポジウムでは、当委員会の主な活動内容を紹介し、その後にサーベイランスデータの全国集計結果の概要を報告する予定である。さらに、当委員会のこれまでの経験から、本邦の医療機関へサーベイランスを普及するための課題と展望を提示し、議論を行いたいと考えている。

4. JANIS での取り組み

川上 小夜子, 矢原 耕史, 梶原 俊毅, 平林 亜希, 保阪 由美子, 菅井 基行

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)は、参加医療機関における院内感染の発生状況や、薬剤耐性菌の分離状況および薬剤耐性菌による感染症の発生状況を調査し、我が国の院内感染の概況を把握して医療現場への院内感染対策に有用な情報の還元等を行うことを目的としている。2000年7月に開始された当サーベイランスは、2007年7月より参加医療機関にとって実用的かつ効率的なサーベイランスを目指した現行のシステムに更新された。検査部門、全入院患者部門、手術部位感染(SSI)部門、集中治療室(ICU)部門、新生児集中治療室(NICU)部門から成り、部門ごとに還元情報を参加医療機関に返却するとともに、全医療機関の集計解析データを半期報または年報として公開している。

JANIS参加医療機関数は2022年1月には2,473施設で19床以上の病床を有する施設(病院)が対象であったが、2022年4月からは無床診療所についても参加が可能となり、2022年12月の参加医療機関の総数は4,261施設で、そのうち病院が2,990施設、診療所が1,271施設に増加している。急増の要因として診療報酬改定により外来感染対策向上加算の新設と感染防止対策加算の見直しが行われたこと、および地方自治体を通して年1回行われていたJANISへの参加申し込みが、いつでも申し込み可能になったことが挙げられる。なお、2022年11月からは参加申請を用紙からWebに移行し、医療機関から直接申し込みができる。

2015年以降のJANISの新たな取り組みとして、検査部門と全入院部門の公開情報に2015年より都道府県別集計データを追加し、検査部門では2017年から外来検体を集計したアンチバイオグラムも追加し、感染対策における地域連携で活用しやすい情報の提供を開始した。さらに、検

査部門では還元情報 CSV ファイルを元に使用可能な、箱ひげ図作成ツール、アンチバイオグラム作成ツール、還元情報を所定の期間まとめて CSV ファイルとしてダウンロードできる重複処理確認ツールを提供し、複数施設での比較や地域全体での傾向把握に活用されるようになった。本シンポジウムでは JANIS データを自施設での感染制御および感染対策における地域連携に活用されている施設を紹介する。さらに、国立感染症研究所・薬剤耐性研究センターが 2019 年から実施している、JANIS とリンクして菌株を収集し薬剤耐性菌の動向をゲノム・遺伝子レベルで監視するサーベイランス JARBS (Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance) の現況と今後の展開についても紹介する。

ジョイントシンポジウム 2：薬剤耐性菌感染症への挑戦

1. 薬剤耐性菌に対する新しい抗菌薬と微生物検査

山岸 由佳

高知大学医学部臨床感染症学講座

薬剤耐性 (AMR) を有する細菌感染症は死亡率や在院日数、医療費に影響を及ぼす。既報では腸内細菌分離株の世界的サーベイランスでは、第三世代セファロスポリン耐性腸内細菌目細菌や、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) は有意に増加傾向しこの傾向は、世界的に広がりを見せ、感染源別でも増加傾向にあることが示されている。菌種では CRE については *K. pneumoniae* が主要な菌種となっている。CRE 分離株のうち、世界的にはメタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子産生菌、*bla*_{IMP} および VIM 酵素をコードする遺伝子、OXA-48 およびその亜型が示されている。このように現在 AMR のうち ESBL 産生菌、CRE、MDR 菌が問題でさらなる継続的なモニタリングの重要性が浮き彫りになっている。

そこで 2020 年以降に日本で使用可能となった、あるいは可能性のある薬剤についてその特徴と検査について述べる。

セフトロザン/タゾバクタムは、β-ラクタム系薬のセフトロザンと β-ラクタマーゼ阻害薬であるタゾバクタムとの合剤である。AmpCβ-ラクタマーゼに分解されにくく、ESBL 産生菌にも活性を有する。KPC 産生菌やメタロ β-ラクタマーゼ産生菌などの CRE には無効である。抗緑膿菌活性が高く多剤耐性緑膿菌にも適応がある。

イミペネム/シラスタチン/レレバクタム水和物は、カルバペネム系抗菌薬であるイミペネム (IMP)、と腎 dehydropeptidase-I 阻害薬であるシラスタチン (CS)、また β-ラクタマーゼ阻害薬であるレレバクタム (REL) との合剤で、2021 年 6 月に発売承認された。REL は KPC 型カルバペネマーゼを含む多くの Ambler クラス A およ

びクラス C の β-ラクタマーゼを阻害することで、IMP がこれらの酵素により加水分解されるのを防ぐ。抗菌活性については、*in vitro* 試験において、Ambler クラス A 及びクラス C β-ラクタマーゼを保有するカルバペネム耐性緑膿菌及び腸内細菌目細菌に対して抗菌活性を示し、また β-ラクタマーゼ (KPC, ESBL, AmpC) 産生および外膜ポーリン欠損のカルバペネム耐性腸内細菌目細菌や、染色体性 AmpC 産生、外膜ポーリン (OprD) 欠損及び排出ポンプ (MexXY 及び MexAB) 充進のカルバペネム耐性緑膿菌に対して抗菌活性を示す。一方で、REL はクラス B の β-ラクタマーゼの IMP, NDM 及び VIM 並びにクラス D の OXA に対しては阻害活性を示さない。

セフィデロコルは、シデロフォアセファロスポリン系抗菌薬で、三価鉄と複合体を形成し鉄輸送系タンパク質を介してグラム陰性菌外膜から菌体内に能動的に取り込まれる。MBL や OXA 型 β-ラクタマーゼを含む多くの β-ラクタマーゼに分解されにくい特徴がある。日本では現在承認審査中である。

セフトラジウム・アピバクタムは、β-ラクタム系薬のセフトラジウムと β-ラクタマーゼ阻害薬であるアピバクタムとの合剤で、アピバクタムはクラス A, C, 一部のクラス D の β-ラクタマーゼ産生を阻害する。特に KPC 型 β-ラクタマーゼを産生する腸内細菌目細菌への活性は顕著である。

その他、Meropenem-vaborbactam (メロペネム・バボルバクタム)、Eravacycline (エラバサイクリン)、omadacycline (オマダサイクリン)、Plazomicin (プラゾマイシン)、lefamulin (レファムリン) などがあるが日本での導入は未定である。

本講演では薬剤耐性菌に対して近年使用可能となった、あるいはその予定である新しい抗菌薬についてこれまで得られた知見と実臨床で適正使用していく上で重要な diagnostic stewardship について述べる。

2. 宿主における薬剤耐性菌の保菌メカニズム 森永 芳智^{1,2,3}

¹富山大学学術研究部医学系微生物学講座

²富山大学病院総合感染症センター

³富山大学先端抗体医薬開発センター

新型コロナウイルス感染症の中では、社会を上げて感染対策がとられた。しかしながら、コロナ禍を経て徐々に明らかとなってきたのは、腸内細菌目細菌の薬剤耐性はさほど減っていないか増加しているという状況であり、これは世界的な傾向である。

腸内細菌目細菌は、肺炎、腹腔内感染症、尿路感染症、血流感染症など多様な感染症の原因菌となりうるが、ふだんは腸内環境に多く生息している。私たちは、これらの細菌と基本的には共生の関係にあるが、薬剤耐性がこの共生関係に入ってきていることが難しい状況を生み出している。

私たちの腸内細菌叢を構成する細菌は、生後間もなく腸内細菌目細菌が急速に増え、以降は乳酸菌やビフィズス菌の仲間や、嫌気性菌の仲間が主体に変わっていく。ESBL産生菌は健康人でも定着している人がいることが知られているが、出生後まもない時期でも定着している児もいる。調査の時期までに受けた医療行為などからの影響も否定できないが、興味深いのは施設によりその定着率も変わるということである。つまり、環境的な要因が定着の背景の一つにあることがうかがえる。

例えば、大腸菌は腸内環境に多いというイメージがあるが、実は健康な人の腸内細菌叢の0.1%もない。その他のほとんどは嫌気性菌が占めている。しかしながら、宿主が抗菌薬などの曝露を受けると、大腸菌とその近縁種は爆発的に増加する。この現象はブルーミングとよぶが、この中に薬剤耐性を持つ株がいると、当然腸内環境で増えることになる。我々は、実験的にマウスの腸内細菌叢をかえて薬剤耐性菌の残存率を調査したところ、ブルーミングの起きやすさが細菌叢の特徴により変わることが分かった。特に一部の嫌気性菌群の割合に着目すると、逆相関の関係となり、臨床の症例においても治療歴に沿って嫌気性菌群の割合が変化していくことが分かった。これらから推察されることは、保菌しやすい人は、保菌しやすい腸内細菌叢の状態にあるということであり、今後は、逆にこの状態の人たちが実際に薬剤耐性菌を保菌していくのかを調査する必要がある。

宿主側の要因は、少しずつ分かってきた側面があるが、基本的には薬剤耐性菌を受け入れやすい宿主が薬剤耐性菌と接触する機会を減らすことができれば、蔓延はある程度にとどめておくことができるのではないと思われる。しかしながら、それを困難とさせているのは、医療や介護施設あるいは家庭の生活の中で、既に環境中にも薬剤耐性菌がある程度混在しているからではないかと考える余地もある。まだまだ、ワンヘルスから考えていくべきことは多い。コロナ禍での感染対策では抑制できていない事実を受け止め、まだ明らかとなっていない実態など、保菌背景に迫るアプローチを継続していかなければならない。

3. COVID-19 流行下における抗菌薬の適正使用 川村 英樹

鹿児島大学病院感染制御部

COVID-19 流行下では患者の受診行動の変化や、医療機関の疾病対応の変化によって抗菌薬の使用量に変化がみられる。国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンターが公表している全国抗菌薬販売量サーベイランスでは、2020年以降内服薬を中心に抗菌薬の販売量減少が確認される。一方で、COVID-19の入院症例の8割では抗菌薬が使用されており(CDC, COVID-19: U. S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022)、また COVID-19 流行下の meta-analysis において、耐性グラム

陰性桿菌が有意に増加し、これには感染管理や抗菌薬適正使用プログラムの欠如が関連しているとの報告もある(Langford BJ et al. Clin Microbiol Infect. 2022)。COVID-19 流行下において、抗菌薬適正使用管理の充実が求められている。我が国においては特にオミクロン株の流行以降、療養型医療機関や高齢者施設での集団発生において、施設内での療養を余儀なくされることも多い。療養病床および高齢者施設における感染症および抗菌薬使用に関する調査では、医療療養病床ではカルバペネム系薬も主に使用される抗菌薬としてあげられている(薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2022)。しかしながら、これら施設はこれまで診療報酬上の加算や地域ネットワークなどでも十分抗菌薬適正使用支援活動が入っていたとは限らない。今後新型コロナウイルス感染症の感染症法上の位置づけ見直し等により、多くの医療機関・施設で COVID-19 患者の療養にあたるが必要になるとと思われる。この中においてどのような抗菌薬適正使用支援活動が可能なのかという検討も求められている。

4. COVID-19 流行下における薬剤耐性菌対策 菅野 みゆき

東京慈恵会医科大学附属柏病院感染対策室

COVID-19の流行により世界中が感染対策に取り組んできた。医療施設においては、いどこで遭遇するかもしれない COVID-19 に対し、日ごろから標準予防策を確実に実践することの重要性が再認識された。当院においても、手指衛生や个人防护具の正しい着脱方法などの教育の機会が増え、速乾性手指消毒薬や个人防护具の使用量は増加している。また、COVID-19で清潔区域と汚染区域を明確にして厳重に対応するようにしたことから、ゾーニングへの理解も深まった。さらに、患者への手指衛生やマスク着用の働きかけから、患者の感染対策への意識も高まっている。こうしたことは、COVID-19だけでなく薬剤耐性菌対策にも通じるものである。しかしながら、COVID-19 流行下においても当院では耐性菌の検出が減っているわけではない。耐性菌の問題が発生した時には、以下について現場で確認している。このいずれかに必ず不十分なところがある。

- ・適切なタイミングで手指衛生ができていないか
- ・个人防护具が正しく使えているか(着脱方法、着脱の場所)
- ・環境整備ができていないか(ベッドサイド、共用物品、水回り)
- ・排泄ケア時の感染対策ができていないか(オムツ交換、尿道カテーテルの管理)

水回りは清掃も重要であり、清掃業者と連携して手順の作成やラウンドを行って改善をはかっている。

一方、COVID-19 専用病棟における耐性菌のアウトブレイク事例の報告もある。専用病棟として広範囲に汚染区域を設定する場合などでは、个人防护具の交換や手指衛生の

タイミングを逃さないようにすることや共用する器具の消毒などの管理に注意をする必要がある。

本発表では、耐性菌対策の基本をふまえ、COVID-19患者への対策についても考える。

ジョイントシンポジウム3：人獣共通感染症研究の魅力と今後の展望

1. ウイルス性出血熱、COVID-19の経験から次のパンデミックは予測できるか？

古瀬 祐気

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

この講演タイトルは学会側から提示されたものですが、(少なくとも私には)できないと思います。いつ・どこで・どの動物から人獣共通感染が起こり、それが次のパンデミックとなるのか、それに影響する要因は何なのか、本講演では経験からではなくデータにもとづき考えてみたいと思います。

2. Q熱とその起因細菌 *Coxiella burnetii*

安藤 匡子^{1,2}

¹ 鹿児島大学共同獣医学部病態予防獣医学講座

² 鹿児島大学国際島嶼教育研究センター

Q熱は、多彩な症状を呈する人獣共通感染症である。起病病原体 *Coxiella burnetii* は、偏性細胞内寄生性細菌でありレジオネラ目コクシエラ科コクシエラ属に分類される。分布と発生は世界各地で報告されている。日本の法令では、感染症法において四類感染症(全数届出)、三種病原体(所持の届出の義務)に指定されている。動物(家畜)においては、と畜場法において感染家畜の解体禁止、乳等省令において乳の殺菌温度の指標とされている。本菌は、日本では弱毒株も含めてBSL3病原体に指定されている。

本菌の性状は複雑である。多形性で、宿主細胞内での増殖過程において、物理的・化学的ストレスに強い小型細胞(SCV)と栄養型で代謝活性の高い大型細胞(LSV)がある。SCVが宿主外で長期間生存する。宿主免疫のない状態で継代培養を続けると、腸内細菌のS-R変異に似る表面抗原の変異が起こる。I相菌は野生型の完全LPSを保有し強毒であり、II相菌は糖鎖が欠損した順化型の不完全LPSで弱毒である。クローニングされたII相菌は不可逆性のため海外ではBSL2病原体とされている。

人の感染経路は主に吸入感染であり、感染動物から排出されたり環境中に生残した菌がエアロゾルとなり感染源となる。経口感染もあるが原因食品が特定されることは稀である。マダニが*C. burnetii*を保有することが知られているが、マダニ刺咬による感染は現在では否定的に考えられている。急性Q熱はインフルエンザ様症状、肺炎、肝炎である。慢性疲労性症候群となるQ熱後症候群は、急性Q熱の経過後の一部である。慢性Q熱は心内膜炎がほとん

どで肝炎もある。動物は一般的に不顕性感染であるが、妊娠している場合は流産を起こす。海外では感染した小型反芻家畜(ヤギ、ヒツジ)の出産・流産に伴う排泄物が流行の原因となる事例が多い。

Q熱は、I相菌感染により起こる。I相菌は巧みに宿主免疫を回避するため抗原提示されにくく、I相菌抗原に対する抗体産生は遅れる。しかし、I相菌にも含まれるII相菌抗原は一般的な細菌と同様に抗原提示され抗体が産生されるため、Q熱の血清診断ではII相菌抗体を測定する。I相菌抗体の産生は、慢性感染の指標とされる。抗体価は、様々な理由により必ずしも高値を示すとは限らず、ペア血清で判断することが重要である。原因は不明であるが感染の有無に関わらず抗体を有する健康人が一定数存在するため、抗体価による診断には注意が必要である。菌血症を起こしていれば血液や血清から*C. burnetii* 遺伝子検出による診断もできるが、陽性になるとは限らない。

Q熱は診断が難しく*C. burnetii*の取り扱いが難しいことから、世界的にも研究に取り組む機関・研究者が非常に限られていた。しかし、2003年に標準株の全ゲノム解析が実現したことを機に、研究は大きく進展している。弱毒株II相菌を培養する人工培地が開発され、遺伝子組み替え*C. burnetii*の作成技術が確立された。弱毒株II相菌をBSL2で取り扱える国では組み替え*C. burnetii*が次々に作成され、機能解析が進んでいる。しかしながら、I相菌は人工培地で増殖するとは限らず、病原性に関する研究は未だ課題が多い。

シンポジウムでは、筆者がこれまでに行ってきた*C. burnetii*の病原性の*in vivo*解析を交えて、Q熱と*C. burnetii*の研究について紹介したい。

3. 蚊媒介性ウイルス感染症の世界的な流行状況とワクチン開発の現状

Moi Meng Ling

東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻国際生物医学講座

蚊媒介性ウイルス感染症とは、フラビウイルスおよびアルファウイルス科に属するウイルスがヒトに対し病原性を有することが知られており、代表的なデングウイルスは、世界的に年間約4億人が発症しており、熱帯・亜熱帯地域においては公衆衛生上、深刻な問題となっている。近年のデング熱の流行地拡大の背景には、媒介蚊の生息地拡大、人口密度の増加、都市化、温帯地域の亜熱帯化や人々の海外渡航頻度の増加により感染拡大が加速していることが挙げられる。国際的な交流とグローバル化の加速化が先述の70年前の戦争中の特殊な状況と異なり、デング熱以外にも2010年にはチクングニヤ熱、2015年にはジカ熱の世界規模のウイルス感染症の流行が発生した。一方、デング熱は、マレーシア、ベトナム、タイ、フィリピンなどでは年間10万人以上の患者が報告され、近年は亜熱帯地域に

拡大・増加傾向にある。世界的なデング熱流行地拡大とともに、日本へのデング熱輸入症例は年々増加傾向にあり、近年では数百の輸入症例が毎年報告されている。日本におけるデング熱の輸入症例は増加傾向にあり、2019年には過去最高の461症例が報告されているが、COVID-19対策で海外渡航者の制限が実施されている2020年には43症例にとどまった。国内デング熱流行が懸念されていた中、2014年に70年ぶりの国内流行が発生し、以来は限定的・局所的な流行が確認されており、2015年には1症例、2019年(4症例)が報告されている。2014年の流行特徴は、東京代々木公園およびその周囲の公園で蚊に刺され、感染した患者が中心であった。ウイルス侵入ルートは明らかにされていないが、代々木公園周辺においてはウイルスを保有する蚊が確認できたため、公園周辺を中心にウイルス感染が発生・拡大したと考えられる。輸入症例が発端となる国内流行発生事例もあったから、特に媒介蚊が活発な時期においては、十分な対策が必要である。本事例では、国内のヒトスジシマカがウイルスを媒介する能力を十分有することが明らかとなり、海外の感染症が日本へ侵入したのちに迅速な対応体制を構築することが重要である。特にデング熱は、特異的な治療法・ワクチンが実用化されていないことから、有効な対策は迅速な診断体制および水際対策となる。近年、世界初となるデング熱ワクチンのPhase III臨床試験に用いられたデング熱ワクチン候補は、黄熱ウイルス17D株(ワクチン株)をベースとし、黄熱ウイルスのEタンパクをそれぞれの血清型デングウイルスのpreMおよびE遺伝子と置換した4価デングキメラワクチン(CYD)であった。しかし、本ワクチン接種時には、デング熱既感染者における重症化の予防効果が認められたものの、感染経歴のないワクチン接種者においては重症化リスクが高まるとの結果が明らかになった。本結果を受けたWHOは、デング熱のposition paperを発表し、デング熱ワクチンの接種時に、接種前の抗体スクリーニングを行い、デング熱ワクチン接種を既感染者にのみ実施することを推薦した。近年では、遺伝子組み換えワクチンおよびサブユニットワクチンなどが開発されており、その中では全長デングウイルスを採用した組み換えウイルスワクチン(QDenga)が臨床試験においても有望であるが、長期にわたり4つの血清型に対し防御効果を確認することが重要である。さらに、ジカ熱およびチクングニヤ熱ワクチンは動物実験や前臨床試験において有望であることが確認された候補もあったが、流行が収まった近年では、市場化のための、より大規模かつ長期の試験実施が課題として残されている。本シンポジウムでは、デング熱、ジカ熱やチクングニヤ熱の流行状況、ワクチン開発の現状とワクチン実用化のための基礎研究について紹介する。

4. ラオスにおける人獣共通感染性 Neglected Tropical Diseases (NTDs)

サトウ 恵¹, Marcello Sato Otake²,
Tiengkham Pongvongsa³, 門司 和彦⁴, 小林 潤⁵,
Poom Adisakwattana⁶, Tippayarat Yoonuan⁶,
Jitra Waikagul⁶

¹新潟大学大学院保健学研究科

²新潟薬科大学

³Savannakhet Provincial Health Department, Laos

⁴長崎大学大学院多文化社会学研究科

⁵琉球大学大学院保健学研究科

⁶Department of Helminthology, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University

ラオスの農村において Kato-Katz 法を用いてヒトの検便を実施したところ、鉤虫卵が30.0% (61/203 samples) 検出された。鉤虫類の虫卵は形態学的に鑑別ができないため、copro-PCR と塩基配列解析により、種の鑑別を行った。一般的に「医動物学」で学ぶヒト鉤虫 *Necator americanus* と *Ancylostoma duodenale* の2種以外に、動物鉤虫である *A. caninum* と *A. ceylanicum* が村人に感染していることも確認された。これに加えて毛様線虫類も高い感染率(43/203; 21.2%)で、村人への感染が見られた。村人46名中43名(93.5%)の駆虫の結果、人獣共通感染種である毛様線虫 *Trichostrongylus colubriformis* が確認された。同じ村で飼育されていたヤギからも同種の *T. colubriformis* を確認している。毛様線虫の卵は一方がやや尖り、新鮮便の中ではすでに16~32個細胞分裂をしているが、鉤虫卵と形態学的に似ている。このことより、ヒト鉤虫、動物鉤虫、毛様線虫がすべて検便では「鉤虫」として診断されていた。「治療」の観点では、これらの蠕虫類はすべて同じ駆虫薬を使用するが、「予防」の観点では蠕虫種により対策は異なる。また、この農村の家庭の半数(48.8%)が犬を番犬、狩猟、ペットとして飼育しており、犬が村人にとって近い存在であることが分かる。犬の糞便検査、食用犬の腸内解析、遺伝子学的解析を組み合わせた結果、*A. caninum*, *A. ceylanicum*, *Dipylidium caninum*, *Opisthorchis viverrini*, *Haplorchis taichui*, *H. pumilio*, *Dirofilaria immitis*, *Toxocara canis*, *Spirometra* sp., *Echinocystis* sp., *Centrocestus* sp. and *Procerovum* sp. がこの地域の犬に感染していることが分かった。人獣共通蠕虫として *Ancylostoma* spp., *Toxocara* spp. や *S. erinaceieuropaei* は重要性を認識されている。この村において、犬にGPS機器を装着し、行動範囲を解析した結果、犬が1日に数回ヒトと共有されている水源に入っている事が分かった。現地において重要な蠕虫であるタイ肝吸虫 *O. viverrini* (OV) は、その生活史において水で暮らしている時期があり、犬がOVの重要な宿主の一つであることが推測された。ヒトは古より家畜や野生動物と時に密接に、また環境を共にしながら暮らしており、人獣共通蠕虫症は今でも見過ごしてはいけぬ感染症である。

人獣共通感染性 NTDs はヒトに大きな症状をもたらすものも少なくなく、その対策はヒトだけでなく動物に対してもモニターしていく事が重要であり、それによってヒトだけでなく動物も対象に対策をしていくことにつながり、効果があがることが期待される。

5. 熱帯感染症の新規創薬：抗ヒトアフリカトリパノソーマ症薬の早期臨床開発計画を例に 城戸 康年

大阪公立大学大学院医学研究科ウイルス学/寄生虫学

グローバル化の進展につれて、アフリカ大陸に集中するような熱帯感染症は縮小していくかのようにも思われたが、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) やサル痘の感染拡大を典型的な例として、地球が相対的に小さくなったことにより、熱帯感染症というよりもグローバル感染症は全地球規模の課題であることが再認識された。同時に、不確実な将来予測と経済的格差を背景として、様々な感染症に対する創薬の研究開発には大きな偏りがあるため、グローバル感染症に対する新規創薬には 21 世紀に適合したパラダイムシフトが必要と考えられる。

顧みられない熱帯病であるヒトアフリカトリパノソーマ症に対する医薬品開発を紹介する。*Trypanosoma brucei* はアフリカトリパノソーマ症の寄生性原虫で、アフリカ大陸で甚大な被害をもたらしている。宿主血流中の *T. brucei* は ATP 合成のほとんどを解糖系に依存している。解糖系を駆動し続けるには、生成した NADH の再酸化が必要となり、シアン耐性酸化酵素 (Trypanosome alternative oxidase; TAO) が末端酸化酵素として機能している。この TAO が、原虫の生存に必須であり、宿主である哺乳類には存在しないため、格好の薬剤標的と考えられる。我々は、0.1 nM で TAO を阻害する糸状菌由来のアスコフラノン (AF) について、抗トリパノソーマ症薬として医薬品開発を進めている。TAO の三次元構造解析と AF 誘導体を用いた構造活性相関研究を基盤として、より薬効が高く、より良好な薬物動態プロファイルを有する最適化合物を見出し、Target Product Profile を設定し、早期臨床開発を実施している。

本演題では、顧みられない熱帯病に対する医薬品開発を例に、市場規模の極めて小さい感染症に対する開発の現状や問題点を抽出し、ヒトアフリカトリパノソーマ症のような今後減少が見込まれる感染症とは対照的に、今後も増加が見込まれるサル痘に対する医薬品開発についての展望も考察したい。

ジョイントシンポジウム 4 : COVID-19 時代のインフルエンザ戦略

1. 時系列を味方につける診療所でのインフルエンザ戦略

日向 佑樹

北足立生協診療所

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミック下において、世界的にインフルエンザ発症の報告例は激減していた。しかしながら、2022~23 年シーズンは、オーストラリアや米国を中心にインフルエンザの流行がみられ、我が国でも 3 年ぶりに流行シーズン入りした地域が多かった。今後、さらなるインフルエンザ流行の可能性は高いと考えられ、インフルエンザ・COVID-19・風邪症候群の同時流行への対策が不可欠である。今回はインフルエンザを中心に、かぜ症状のある方へのプライマリケアでの対応についてお話しする。

インフルエンザは Self-limited であることが多い疾患であり、診療所を受診する患者の場合、ほとんどが軽症である。しかし、一部の患者においては重症化して、急性脳症や 2 次性肺炎などを発症し生命の危機がみられる場合もある。そのような患者に対して、いかに早期診断、早期治療ができるかを、診療所のプライマリケア医は求められている。一方で、発症早期に受診されることの多い診療所において、大勢の軽症患者の中から、目の前の患者が重症化するかどうかを判断することは、非常に困難である。

そこで、時系列を味方につける診療所でのインフルエンザ戦略が重要となる。例えば、未分化な症状で来院された患者に対し、無理に診断せず、予測される病態や症状の推移を説明した上で、2~3 日後に再診してもらうことも診療所では可能である。または、インフルエンザと診断した患者に対しても、発熱が遷延するといった自然経過に合致しない場合には早期に受診してもらうか、こちらから積極的にフォローする。このような時間経過を上手く利用したきめ細やかなアフターケアがプライマリケア医に必要となってくる。ワクチン接種に関しても同様に、高齢者や慢性疾患を抱える外来患者一人一人に対して、必要なワクチンをキャッチアップするといった地道な働きかけを続けていくことが必要である。

歴史的に早期診断、早期治療を実践してきた日本は、世界の中でも先進的なインフルエンザ診療を行ってきた国であり、医療へのアクセスの良い診療所や病院外来医師の果たしてきた役割は大きい。しかし、COVID-19 流行下では、発熱外来へのアクセスの悪化が問題となっている。かかりつけ医を持っている住民の約 20% が発熱時にかかりつけ医へのアクセス制限を認めたという本邦の研究報告からも、風邪症状に対して、プライマリケア医が従来の医療を提供できていない現状が伺える。新型コロナウイルスと季節性インフルエンザの同時検査キットの OTC 化など、これま

でない大きな変化の中であっても、基本的な感染対策は変わらないはずであり、これからのインフルエンザ診療において、何を变える必要があり、何を変わらず大事にしていく必要があるのか、参加者の方と一緒に議論できる機会になれば幸いである。

2. 病院外来でのインフルエンザ戦略

工藤 仁隆^{1,2}

¹飯塚病院総合診療科

²高知大学院臨床疫学教室

基幹病院の役割として、地域の高リスク患者を受け持つだけでなく、かかりつけ医から一時的な状態悪化時の対応を依頼される場面が多い。リソースが限られた場所から紹介を受け、確実な診断と方針決定を求められる。特に地方の基幹病院の役割は高齢者診療が中心である。そのため新型コロナウイルスやインフルエンザ診療において、これらを区別することが治療方針に影響する。そのことに加え、高齢者は正確な病歴を聴取できないことも比較的多く、検査に頼らざるを得ない状況に陥りやすい。飯塚病院は、福岡の筑豊地域という人口が約42万人、高齢化率が30～45%の市町で構成された場所にある。病床数は1,048床で、同地域で唯一の三次救急施設である。ここ数年、地域での機能分担の推進のため、高リスク患者に限定した診療に移行している。しかしその状況においても、総合診療科外来では紹介状を持たない受診にも対応している。新型コロナウイルス流行後からは、発熱患者に絞った発熱外来も受け持っている。特に第7波以降は、感染症科の作成したマニュアルをもとに、診断・治療までの流れを当科医師で標準化して対応するようになった。この一連の流れには感染症科医含め多職種連携が必須であった。インフルエンザとの同時流行時にも、更なる発熱患者の増加と病院全体での対応が必要となると予想している。地方の基幹病院において、感染症科と総合診療科が中心となった多職種での外来診療の取り組みについて紹介する。また当科では若手医師の教育という役割も大きい。そのため以前はインフルエンザ診療においても、病歴や身体所見からベイズの定理に則った診断や教育を心がけていた。しかし新型コロナウイルス感染症流行後からは、臨床推論が一部崩壊している。新型コロナウイルス感染症の症状・臨床経過が次第に明らかになっているため、インフルエンザ診療と同様に、本来であれば臨床所見のみで診断・治療することや、検査前確率を意識した検査閾値の設定をしてもいいはずである。現状では医療機関や介護施設ではゼロコロナを目指す必要があり、過剰検査にならざるを得ない状況は理解できる。しかし、この状態のままインフルエンザ診療を行うことで、外来診療を逼迫させてしまうことは容易に想像できる。また同時検査キットがそれを解消するとは考えにくいだろう。病院外来において、医療安全とのバランスをとりつつ、診療効率と検査精度を意識した診療をするための課題と対応策に

ついてお話しする。

3. コロナも流行するインフルエンザシーズンの救急外来での診断・治療戦略

岸田 直樹^{1,2,3}

¹Sapporo Medical Academy

²北海道科学大学

³東京薬科大学

救急医学の主要な目標の一つは、生命を脅かすが治療可能な病気の迅速な診断および治療である。救急外来を担当する医療者は常にこのような絶対に見逃してはいけない疾患、いわゆる「Cannot miss diagnosis」に対して警戒態勢を敷いていなければならないが、種々の要因によりこのような警戒態勢が十分に発揮されないことがある。緊急性を要する患者が、必ずしも救急対応がしっかりしている病院を受診するわけではないという点があるとされる。また、医療アクセス世界最高水準の日本では、かなり病初期から病院を受診しやすいという特徴が引き起こす側面もある。つまり、“実は重症”の患者は、walk-inの救急対応もしているところに容易に来うる。この特徴から、そのような患者は“見た目軽症、でも実は重症”なので、症状が典型的ではなく誤診につながりやすいし、患者サイドとしてもあの時受診したのに、となりやすく訴訟の対象になりやすい傾向がある。このような救急外来がもつ特徴を踏まえて、インフルエンザ診療にどのように向かったらよいであろうか？呼吸器感染症として新型コロナウイルス感染症が増えたことで、インフルエンザハイシーズンの戦略のレベルは格段に上がった。それは、有熱性疾患の鑑別という側面とともに、持続可能な救急外来を維持するためにもwalk-in救急外来でどこまで検査・治療対応をするか？という切実な問題もかかえている。それは新型コロナウイルス感染症の検査をどこまで救急外来でやり、治療薬対応するか？も似ている。このセッションでは、withコロナ時代の救急外来で、見逃してはいけないインフルエンザとその鑑別疾患、および初期治療戦略について症例をもとに考えてみたい。

4. COVID-19 流行下の小児のインフルエンザ戦略

齋藤 昭彦

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

COVID-19のパンデミックにより、小児の呼吸器ウイルス感染症の疫学は大きく変化した。特にパンデミック当初の厳格な飛沫・接触感染対策、ソーシャルディスタンスの確保などは、インフルエンザに代表される小児の呼吸器ウイルス感染症を大幅に減少させた。2019～2020年、2020～2021年シーズンでは国内外でのインフルエンザ感染者はほとんど報告されなかったが、2022～2023年シーズンには、例年通りの流行を迎えた。感染者がこの2シーズン少

なかっただけに、社会全体でのインフルエンザに対する免疫が低下しているため、一旦流行が始まるとそれがこれまでのもの以上に拡がり、感染者数や重症者数の増加につながる可能性がある。

小児のインフルエンザに対する戦略の基本は、正しい診断、そして治療と予防である。診断は、イムノクロマト法を用いた迅速診断が主に臨床現場では用いられているが、新型コロナウイルスとの同時流行の際には、両疾患の鑑別が症状や徴候だけでは難しいこともあり、1検体で両ウイルスの検査ができるキットは有用である。治療は、ノイラミニダーゼ阻害薬を中心とした抗インフルエンザ薬を発症早期に投与することで、健常小児では、発熱期間を1~1.5日短縮できること、基礎疾患を持つ小児では、合併症を予防することが報告されている。予防は、COVID-19対策と同様の感染対策の徹底とインフルエンザワクチンの確実な接種が重要である。

今後、新型コロナウイルス感染症の感染対策が緩和されていく中で、インフルエンザの流行はこれまでの流行と同様、あるいは感受性者の増加に伴い、それ以上の規模になる可能性が高い。今後の小児のインフルエンザ診療の課題として、小児の年齢ごとの治療薬の選択、13歳未満のインフルエンザワクチンの接種回数、経鼻ワクチンを含めた新しいワクチンの導入などの検討が必要である。

ジョイントシンポジウム5：非結核性抗酸菌症の診断と治療 update！

1. 非結核性抗酸菌症の検査法

御手洗 聡

結核研究所抗酸菌部

非結核性抗酸菌検査は意図的に提出しない限り実施されないため、疾患認知度は検査精度にも大きな影響を与える。非結核性抗酸菌症は2014年の病院サーベイで14.7/10万人という罹患率が示され、当時の結核の罹患率を上回っていたこと、また臨床的にも患者の増加が実感できたことから近年注目を集めている。抗酸菌検査の観点から考えると、慢性気道感染症を思わせる呼吸器症状があった場合の非結核性抗酸菌症の確率が上がっていることを示し、微生物検査上は精度的に有利になっていると言える。ただし上記データはすでに8年以上前のサーベイによるものであり、その後非結核性抗酸菌が注目を集めたことで、それまで検査されていなかった患者で抗酸菌検査が実施され、さらに罹患率を押し上げている可能性がある。非結核性抗酸菌は環境常在菌であるため、基本的には分離=病原性とはならない。従って、疾患診断上の基準が示されていることは周知である。基本的には臨床所見と検査所見の合わせ技であるが、特に微生物検査は診断上重要である。抗酸菌の分離は臨床検体の質に依拠する部分が大きいため、まず高品質な検体の確保は重要である。しかし抗酸菌検査は結核菌の

検査を基礎としているので、概して言えば非結核性抗酸菌に適正化されているとは言えない。従って、検出効率もあまり高いとは言えないであろう。塗抹検査も培養検査も結核菌で使用するのが同じ方法であるため、場合によって染色性が不十分であったり、培地が不適當であったりする。一方、近年では質量分析装置の高精度化と参照データベースの充実により菌種同定に関する情報は正確かつ豊富となった。問題は稀少菌種が同定されても薬剤感受性や臨床病態などの情報が不十分である場合が多いことである。非結核性抗酸菌症の診断がなされた上で、治療の判断が下された場合、基本的に重要となるのは使用薬剤の選択に関する情報である。現時点で「非結核性抗酸菌」用に準備されているのは感受性試験のみであるとも言えるが、その内容は限定的である。薬剤感受性試験は試験結果が臨床的に十分な精度で利用可能であることを前提とした場合に試験として成立するが、非結核性抗酸菌の場合は試験結果と臨床的効果の相関が必ずしも確実とは言えない。抗酸菌症の検査としての意味を十分に活用するためには、さらなる情報の蓄積が必要と言える。そのような条件下で、ある程度でもエビデンスのあるデータを確保するには、現実的には米国 CLSI M24 3rd ed に沿って最小発育阻止濃度 (MIC) を測定するより方法がない。非結核性抗酸菌の MIC 測定は適切なキットを使用して、基準株を使用した内部精度管理を含めて実施する必要がある。非結核性抗酸菌の検査は結核菌検査の援用に過ぎない。非結核性抗酸菌検査に最適化した方法を開発する必要がある。

2. 難治性肺 MAC 症の治療戦略

中川 拓

東名古屋病院呼吸器内科

Mycobacterium avium complex (MAC) は日本の肺非結核性抗酸菌症患者の起因菌の約9割を占める。肺 MAC 症は緩徐に進行する慢性難治性肺感染症であり、症例により治療しなくても無症状で経過するものや、治療しても進行性に悪化していくものまで多様な経過をたどりうるのが特徴である。

結核治療のような殺菌力をもつ薬剤が MAC にはないため、広範囲にわたって多発空洞を呈するような症例の治療は非常に難しい。またマクロライド耐性の肺 MAC 症の治療成績は不良である。したがって難治性肺 MAC 症の治療戦略でもっとも重要なことは、まず難治性にならないように適切なタイミングで診断治療を行うことであり、マクロライド耐性を誘導するような治療を行わないことも重要である。

標準治療のマクロライドを含む多剤併用療法は副作用が多く、治療の変更・中止を余儀なくされることも多い。エタンプトールはマクロライド耐性化を防ぐのに重要であることが示されている。

また大きな空洞や高度な気管支拡張病変は菌のリザー

バーとなり悪化の原因となるため、適切なタイミングで手術を併用することが肺 MAC 症の難治化を防ぐうえでも、難治性肺 MAC 症の病状をコントロールするうえでも重要な選択肢である。6 ヶ月以上の標準治療を行っても喀痰抗酸菌培養が陰性化しない、いわゆる難治性肺 MAC 症をみた場合、まず手術の適応がないか専門家に相談することが望ましい。

治療抵抗性肺 MAC 症を対象とした第 III 相無作為化オープンラベル比較試験 CONVERT 試験において、ガイドラインに基づく治療にアミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (ALIS) を追加することにより菌陰性化率が改善することが示された。2020ATS/ERS/ESCMID/IDSA ガイドラインでは難治性肺 MAC 症に対する薬物治療として ALIS 追加が推奨され、日本でも使用可能となった。高価な薬剤でありどのような患者に効果が期待できるのか、さらなる検討が必要である。

肺 MAC 症の薬物治療の成績はまだ不十分であり、新たな治療法の開発が強く求められている。

3. 最近増えている肺 *Mycobacterium abscessus* 症をどう治療するか

倉原 優

近畿中央呼吸器センター臨床研究センター

非結核性抗酸菌 (nontuberculosis mycobacteria : NTM) 症のうち、迅速発育菌である *Mycobacterium abscessus* (*M. abscessus*) は、国内では沖縄や九州で罹患率が高い。2014 年の全国調査において、肺 NTM 症の疾患頻度として第 3 位に位置づけられているが、現在はおそらく第 2 位となっており、わが国でも増加しつつある肺 NTM 症である。

M. abscessus は、*M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense*, *M. abscessus* subsp. *bolletii* の 3 亜種に分類され、マクロライド耐性の有無から治療反応性が異なることが知られている。*M. abscessus* のマクロライド耐性は、23S rRNA の *rrl* 遺伝子に点突然変異が生じ耐性となる機序と、erythromycin resistant methylase (*erm*) (41) 遺伝子の転写がすすみマクロライド結合部位のメチル化により耐性となる機序の主に 2 つがある。前者の点突然変異はこの菌種ではまれであり、主に後者の耐性機序が想定される。*M. abscessus* subsp. *massiliense* では、*erm* (41) 遺伝子の一部に欠失があるため、誘導耐性は生じない。また、*M. abscessus* subsp. *abscessus* では、*erm* (41) 遺伝子の 28 番目の T/C 遺伝子多型により、通常 T28 sequevar のため誘導耐性が生じるが、全体の約 10~20% は C28 sequevar とされており、C28 では *erm* (41) 遺伝子の活性化がみられず、メチル化酵素産生不良となり誘導耐性は生じない。ただ、これらの感受性についても、*rrl* 遺伝子に点突然変異があればマクロライド耐性と判断される。

多くの医療機関では、ハウスキーピング遺伝子の塩基配列の相同性を解析してまで亜種を同定するプラクティスは

行われていない。現実的には、プロスミック RGM における培養開始 3~5 日目と 14 日目で判定を行い誘導耐性および獲得耐性の有無を確認することで、亜種同定にいたらずとも臨床的に対応していることが多い。近年、DNA クロマトグラフィーによる亜種同定が可能となり、2021 年に研究用試薬として発売された。保険収載され、臨床現場でこれが活用されることに期待される。

肺 *M. abscessus* 症の治療は、マクロライド感受性の場合、国内では初期強化治療としてアミカシンおよびイミペネム/シラスタチンの点滴、経口剤としてマクロライド、場合によってはクロファジミンの内服を行い、維持期治療では経口マクロライドおよび外来におけるアミカシン点滴、場合によってはクロファジミンの内服を行うことになるが、諸外国と比べて十分な薬剤レジメン数が確保できないという問題がある。また、クロファジミンの副作用の問題は避けて通れない。マクロライド耐性の場合、免疫調整効果を期待してマクロライドを内服することもあるが、有効なレジメンとしてはカウントされず、本邦では保険適応の関係から諸外国のような治療を適用できない現状がある。

4. 肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の現在

山田 勝雄

東名古屋病院呼吸器外科

感染症である肺非結核性抗酸菌症 (肺 NTM 症) に対する治療は化学療法が基本であり、CAM+EB+RFP の 3 剤に必要に応じてアミノグリコシドを加えるという多剤併用療法が標準療法として推奨されている。しかし、化学療法に抵抗性の症例も少なくなく、病状のコントロールを目的とした外科治療が必要となる症例もある。これまでも肺 NTM 症に対する外科治療に関しての様々な報告がなされており、集学的治療の一環としての外科治療の有用性は疑いようもないものになったと考えられる。しかしながら、現在でも、外科治療の介入が遅かったのではないかと思われる症例をしばしば経験する。この原因として、1) 外科治療の適応に関する明確なガイドラインが存在しない、2) 外科治療の有効性が一般に認知されていない、3) 症状を認めない患者に対して、外科治療という侵襲を伴う治療を勧めにくい、4) slow growing な疾患とされており、手術に介入するタイミングが難しい、等の理由が考えられる。我々は、外科治療への介入のタイミングを失わないようにするためには、肺がんにおける TNM 分類のような明解な病期分類の基準が必要と考え、破壊性病変 (Destructive lesion : D 因子) の有無と薬剤に抵抗性 (Resistance to medication : R 因子) であるかどうかという 2 つの因子の組み合わせにより 4 つのグループに分類し、外科治療の適応を明確かつ簡略化している。手術に関しては、積極的に胸腔鏡下手術を行い低侵襲に努めている。2008 年から 2022 年 11 月までに行った 251 件の手術においては、237 件 (94.4%) を胸腔鏡下手術で行った。葉切除・区域切除を

行っても術後第2病日での退院が可能であり、手術に対する身体的負担も以前と比べればかなり軽減していると考えられる。肺 NTM 症に対する手術において重要なことは、気管支拡張や空洞病変のいわゆる破壊性病変を残さないようにすることであると考えているが、肺 NTM 症と診断されてから手術に至るまでの期間が長期にわたる症例では、破壊性病変が複数葉に及んでいることも少なくない。破壊性病変が一葉内に限局していれば、葉切除、区域切除、場合によっては部分切除で対処することもできるが、破壊性病変が複数葉に存在するような症例では、複数葉に対する切除術、いわゆる拡大切除術が必要である。我々の施設では、肺 NTM 症に対する手術のうち拡大切除術の占める割合が4割近くになるが、そのほとんどの症例を開胸することなく胸腔鏡下手術で行っている。外科治療の適応や切除範囲の問題以外にも、術式の選択、手術前後の化学療法レジメンと投薬期間等、肺 NTM 症に対する外科治療に関しては、いまだ議論の定まっていない問題が存在する。これまでに報告されている肺 NTM 症に対する手術の単施設からの世界最多の症例数は265件であるが、我々は、現時点で肺 NTM 症に対し260件の手術を経験し、肺 NTM 症の外科治療に関連した10本の論文を発表してきた(2022年11月現在)。今回、我々が現状行っている肺 NTM 症に対する外科治療のコンセプトおよび課題としている問題について、実際の症例を提示しながら報告する。

シンポジウム1：HIV 感染症における現場の課題と解決へのアプローチ

1. エイズ対策の国際的動向と Fast-Track Cities Initiatives

田沼 順子

国立国際医療研究センター

Fast-Track Cities Initiative は、2014年の世界エイズデーに、27都市の市長(首長)が署名し提唱された「パリ宣言」をもとに、パリ市、国際エイズケア提供者協会(以下 IAPAC)、UNAIDS、国連人間居住計画の4つの団体を中心に、都市レベルでのエイズ対策を推進する国際的パートナーシップである。持続的な開発目標(Sustainable Development Goals, 以下 SDGs) 3.3:2030年までの HIV 感染症、結核、HBV・HCV の流行終結と、それら感染者への差別偏見撤廃に向けて取り組むことを共通の目標として掲げ、2022年11月末までに400以上の都市が加盟し、Stop TB Partnership、Roll Back Malaria と並ぶ、感染症対策の大きな国際的パートナーシップに発展している。

その名の由来である“Fast-Track”という言葉は、2014年が発表した2030年までのエイズ流行終結のための UNAIDS Fast-Track strategy に端を発し、UNAIDS 世界エイズ戦略2016~2021のサブタイトル“On the Fast-Track to end AIDS”に引き継がれ、今日に至るまで世界中のエ

イズ対策に使用されてきた。HIV ケアカスケードや PrEP の推進など、エイズ流行終結に導くための科学的知見は、その土台が確立されて久しく、あとはそれらの施策をいかに社会実装させるかが鍵となっている。地域の保健医療政策について責任を負う都市の首長らに“Fast-Track”=“迅速な対応”を促し、地域の特性に応じた実効性と実行性のあるプログラムを立案・実行させるのが、Fast-Track Cities Initiative のねらいである。

Fast-Track Cities Initiative の理念を示した「パリ宣言」は、以下の7つの約束(commitment)から構成される。

1. 95-95-95 含む Fast-Track Targets を達成し、2030年までに都市および自治体における HIV 流行を終結させる。
2. 人中心の取り組みを行い、社会の団結と持続可能な開発への世界的な支援を喚起する。
3. 各リスク要因・脆弱性・伝播要因に対処する。
4. HIV 対策の取り組みを社会変革に活かす。
5. 地域のニーズを反映した適切な取り組みを行う。
6. 公衆衛生と持続可能な開発の取り組みを統合し、資源を動員する。
7. リーダーとして、他の都市と団結し、行動計画の作成や透明性のあるデータに基づく説明責任を果たす。

Fast-Track Cities Initiative に加盟することで得られるメリットとして、他都市の HIV 対策について自治体が直接情報を得られること、行動計画を立案する際に Fast-Track Cities 協会から技術的な支援が得られること、の2点が挙げられる。COVID-19 流行により、保健所での HIV 検査件数は激減した。自治体や保健所にかかる負担を軽減しながらも、HIV 検査件数を回復させる新たな施策が必要である。2022年12月現在 Fast-Track Cities Initiative に加盟している日本の都市はないが、2022年11月16日に日本エイズ学会は、Fast-Track Cities 協会と覚書を締結した。Fast-Track Cities Initiative を推進することで、地方自治体の HIV 対策を支援・活性化するねらいである。技術的な支援のほか、他都市の HIV 対策のベストプラクティスを紹介し、自治体が HIV 対策に活用できる資源について情報発信と共有を行うしくみを整える予定である。

その他、Fast-Track Cities 加盟都市の取り組みや昨今のエイズ対策の国際的な動向について紹介する。

2. HIV 感染予防における PrEP とセクシャルヘルス

水島 大輔

国立国際医療研究センター病院

世界の HIV 予防の潮流として、HIV 曝露前予防(pre-exposure prophylaxis: PrEP)の取り組みが各国で進んでいる。PrEP は、抗 HIV 治療薬のテノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタピン(TDF/FTC)の合剤を高リスク者が毎日一錠内服する予防法(daily PrEP)

で、アドヒアランスが良好であればほぼ HIV 感染を予防できる。近年では、PrEP の普及とともに新規感染者の明らかな減少が報告され、WHO でも PrEP を HIV 予防の重要戦略に位置付けている。男性間性交渉者 (men who have sex with men : MSM) においては、性行為の 2~24 時間前に 2 錠の TDF/FTC を内服し、その 24、48 時間後に 1 錠ずつ内服し、これを性行為のたびに繰り返す on demand PrEP も国・地域によって推奨されている。また、TDF/FTC の副作用を軽減したプロドラッグであるテノホビル・アラフェナミドフマル酸塩 (TAF) /FTC を用いた daily PrEP の TDF/FTC に対する HIV 予防効果で非劣勢が報告されている。近年では long-acting の注射薬剤であるカボテグラビルの 2 か月に一回投与による PrEP が、TDF/FTC の daily PrEP と比較してもさらに高い予防効果を示し、2021 年に米国で同薬剤の PrEP 用の使用が承認されている。一方、日本では、日本エイズ学会が 2018 年に TDF/FTC の PrEP 用の使用に関して公知申請を行ったが、現時点では承認に至っていない。とはいえ、東京近郊の MSM の HIV 罹患率は 3%/人年以上と高いことが報告されており、PrEP は日本においても喫緊の課題である。世界での進展を受け、PrEP の認知度は国内でも急速に高まり、TDF/FTC 等の安価なジェネリック薬をネット購入し自己判断で PrEP を行う MSM が急増している。HIV 感染者が PrEP を行うと薬剤耐性ウイルスが生じる可能性があるため、PrEP は開始前および 3 か月毎に HIV の陰性確認が必要であるが、検査を行わない不適切な“自己” PrEP user による薬剤耐性ウイルスの報告も散見されている。国内で未承認であるが、このような背景を受け、正しい情報提供が PrEP user の安全に必要なため、日本エイズ学会は PrEP 利用の手引きを策定し、同学会 HP で公開している。東京近郊では、2020 年 5 月に民間クリニックが PrEP のジェネリック薬を HIV/性感染症検査および副作用モニタリングの腎機能検査とセットで処方を開始し、以後、同様のクリニックが複数出現し、安全な PrEP 普及に貢献している。これらのクリニックでは、オンライン診療による PrEP も提供しており、地域による PrEP 提供の偏在も解消する可能性がある。HIV 感染予防の土台は safer sex だが、常に主体的に実施できる方法ではなく、主体的な予防法として PrEP へのアクセスは権利の問題になっている。性に関する問題を権利的側面も含めて重視する sexual health の概念が注目されており、PrEP および HIV/性感染症の知識・検査・薬剤へのアクセスを保証することは世界的な課題といえる。また、近年では細菌性感染症に対する主体的な予防法としてドキシサイクリンの曝露後予防の高い有効性が報告され、注目されている。同予防法が、“自己” PrEP user の拡大と同様に、自然発生的に国内で広まる可能性がある。抗菌薬の“濫用”による薬剤耐性菌などの懸念に対して、感染症医が Sexual health の最新の動向に関する正しい知識を持ち、議論を始める必

要がある。本発表では、日本における PrEP を中心とした sexual health を取り巻く課題を概観し、解決に向けた取り組みを紹介する。

3. HIV 検査体制における“困った”と“やってみる”の話

今橋 真弓

名古屋医療センター臨床研究センター感染・免疫研究部

HIV 感染症の診断は患者本人が定期的に受検したり、HIV 感染症に罹患していることを疑ったり、医療者が疑ったりして検査をすることで始まる。過去の報告によれば、日本ではおよそ 15% の HIV 陽性者が自らの HIV status (感染状況) を知らずに生活していると言われている。診断さえつけば、その PWH (HIV と共に生きる人=People With HIV) の 90% 以上は治療につながり、治療につながった PWH のうち 99% はウイルスコントロールができています。HIV 感染症と診断され、治療につながれば、ほぼほぼ HIV 陰性者と同様の寿命を全うすることができるようになった。

国立感染症研究所の報告によると、コロナ禍で自治体が行う保健所等で行われる HIV 検査数が 2020 年 (68,998 件) に 2019 年 (142,260 件) の半数以下に大きく減少し、2021 年 (58,172 件) は前年からさらに減少した。従来 HIV 検査の中心的役割を果たしてきた各自治体の保健所 (または保健センター) は COVID-19 感染者数の増減と共に今でも HIV 検査の再開・中止を余儀なくされている。また HIV 感染症という疾患の特性上、社会・個人のスティグマやプライバシー保護が問題となり、有病率の低さから身近な疾患ととらえられていない現状もあり、なかなか検査数増加にはつながりにくい。その上、最近では HIV だけではなく単独でコンテンツにならないのか、報道も少なくなっている。

HIV 検査を推進する取り組みは、医療機関・行政機関・当事者団体・コミュニティーセンターなど様々な提供者によって地道に行われている。それぞれの検査提供者の得意とする手法を組み合わせながら、保健所のみには頼りすぎない検査体制が構築されつつある。HIV 検査を本当は必要としている人へのアウトリーチ、HIV 陽性だった場合にどのように確実に匿名で検査した受検者を医療機関受診につなげるかが今後の問題となるだろう。

現在多くの検査は研究事業および自治体の事業として無料で行われている。しかし理想を言えば、健康チェックの一環としてコストを負担の上検査することが当たり前になればいいと思う。無料だから受検するのではなく、自分のために受検する、そんな検査に HIV 検査がなってほしい。無料でなくても受けたくなるような検査にするには、受検者ニーズを把握し、様々な技術や仕組みを取り入れ、より受検者フレンドリーな検査が提供できるように検査事業を評価し、改善につなげていく必要がある。

4. HIV の早期治療の導入と課題

谷口 俊文

千葉大学医学部附属病院感染制御部・感染症内科

HIV 感染症の治療開始には現行の制度で診断からエイズ拠点病院を受診して、更生医療を適用させるため身体障害者手帳を取得する条件を満たすために4週間間隔を空けた2つの検査値が必要となるので、最短で4週間以上必要となるのが原則である。UNAIDSは2030年までにエイズ流行終結を目標としており、90-90-90をなるべく多くの国で達成しようとしている。日本で診断から治療開始までに4週間以上かかる現状は、その間の性行為で感染者を増やしている可能性とドロップアウトが一定の割合で発生することから望ましくない。なるべく早くエイズ治療を開始して定期受診につなげるべきである。

抗HIV薬による治療開始までの時間を短縮することによる新規感染者数への影響を数理モデルにて解析を行っている。逆算法およびコンパートメントモデルのモデルでは、HIV感染者の捕捉率などを条件づけると新規感染者数は減少することを見出している。また早期治療はエイズ発症患者の抑制も期待される。ナショナルデータベースを利用した解析では、エイズ発症者とエイズ未発症者ではHIV診断までは大きくは医療費は変わらないが、診断後12ヶ月程度まではエイズ発症者のほうが医療経済的に大きな負担となっていることが明らかとなった。

研究の結果にもとづき早期治療の導入をどのように進められるかが今後の課題である。

5. Patient Reported Outcome (PRO) と HIV 診療

吉野 友祐

帝京大学医学部微生物学講座

Patient Reported Outcome (PRO) は、慢性疾患や長期治療を要する悪性腫瘍等において治療の効果や薬剤副反応について、患者からの報告をもとに評価を行い、適切な診療を行うためのツールとして用いられてきている。PROはPatient Centeredという治療の考え方から、診療における重要度は増している。一方、HIVは近年治療薬の進歩から、寿命が飛躍的に伸び、結果として慢性疾患としてとらえることも可能となるに至っている。以上よりPROの使用はHIV診療にも適合するものと考えられる。実際、近年の大規模な臨床試験において、その効果判定や副反応評価のツールとしてPROは用いられ、その価値は認められつつある。まずは、このPROに関連するところから、近年行われた臨床研究をまとめて紹介する。

PROは、薬物の有害事象の評価を行うPRO-CTCAE等その特性として患者の病態などの把握を容易にするという特徴を有するもの、QOLを定量化するSF-36のような捉えることが困難な患者状況を定量的に評価することを可能にするものに大別される。またHIV-SIなどの疾患特異的

なもの、先に示したSF-36やEQ-5D-3Lなど疾患に関わらず普遍的に用いることができるものと更に分類することができる。どのようなPROを用いるべきかは評価を行う基準に依存するが、特に近年HIV診療においては、健康関連QOLを良好に保つことが治療の目的の一つと考えられており、治療薬選択においても健康関連QOL評価は重要な位置を占めると考えられている。本セッションでは、この健康関連QOLを中心としたPROに基づいたHIV治療の特性などについて、当院で行ったデータも交えながら紹介していきたい。

シンポジウム2: Empiric therapy 最適化の取り組み

1. 複雑性尿路感染症の empiric therapy を考える：救命救急室 (ER) の視点から

鈴木 圭^{1,2}

¹三重大学医学部附属病院救命救急・総合集中治療センター

²三重大学医学部附属病院感染症内科

尿路感染症は尿路に生じた非特異的な炎症であり、単純性と複雑性に大きく分類される。今回のテーマである複雑性尿路感染症は、一般的に尿路ないし全身性に基礎疾患を有する症例における尿路感染症と定義され、尿路の解剖学的/機能的問題や、代謝上の問題を考慮する必要がある。尿路感染症の起炎菌も、単純性と複雑性と異なることが多く、単純性尿路感染症の起炎菌の多くが大腸菌であるのに比して、複雑性尿路感染症では、緑膿菌や腸球菌、その他のグラム陰性桿菌などの分離率が高くなるとされる。

今回、複雑性尿路感染症の empiric therapy を考えるにあたり、当センターで経験した複雑性尿路感染症の症例を後方視的に検討した。2022年12月から後ろ向きに連続する50例の複雑性尿路感染症を診療録レビューしたところ、患者の平均年齢(標準偏差)は76.0(±12.3)歳、男女比は18:32であった。50例中45例で起炎菌が判明し、大腸菌:35例、*Proteus mirabilis*:2例、その他のグラム陰性桿菌:2例、*Enterococcus faecium*:2例、*Enterococcus faecalis*:1例、その他のグラム陽性球菌:3例であった。起炎菌が判明しなかった5例はいずれも抗菌薬の先行投与があった。腸内細菌科細菌が分離された38例のうち、基質特異性拡張型βラクタマーゼ(ESBL)産生菌は4例、AmpC型βラクタマーゼ(AmpC)過剰産生菌は2例に認められた。5例ではペニシリン系あるいはセフェム系に軽度耐性傾向を示したが、27例では抗菌薬汎感受性株であった。初期治療として全例で何らかのβラクタム薬が用いられ、セフトリアキソン:21例、メロペネム:19例、ピペラシリン・タゾバクタム:4例、アンピシリン・スルバクタム:2例、セフメタゾール:2例、セフトロザン・タゾバクタム:1例、セフォチアム1例であった。併用薬として、バンコマイシンおよびダプトマイシンが1例ずつ

用いられていた。薬剤感受性結果と照合して、empiric therapy が失敗していた症例は4例で、起炎菌から検討すると *Enterococcus faecium* が2例、ペニシリン耐性の大腸菌、ESBL産生大腸菌がそれぞれ1例ずつであった。

次に、当院のJapan Nosocomial Infection Surveillance (JANIS)への還元情報を参照すると、尿検体分離菌では大腸菌が10.7%と最も多く、これに *Enterococcus faecalis* が8.9%、Coagulase-negative staphylococci (CNS) が7.4%であった。大腸菌が最も多いことには違いはないが、真の尿路感染症の起炎菌の割合に比してかなり少ない結果であり、実臨床のempiric therapyに応用するには注意が必要と考えられた。また、当院のグラム陰性桿菌のアンチバイオグラムを参照すると、セフトリアキソンおよびメロペネムの大腸菌に対する活性はそれぞれ66%と100%であり、アンチバイオグラムからはセフトリアキソンは尿路感染症のempiric therapyとして不十分といえる結果となり、これも実臨床との解離が疑われる結果となった。

院外発症、院内発症によりその起炎菌が変化することは想像に難くないが、複雑性尿路感染症のempiric therapyを考える場合、特に救命救急領域など重症度の高い病態では、施設間の差異こそあるにせよ、やはり大腸菌を中心としたグラム陰性桿菌を意識した抗菌薬選択が重要であることに違いはない。JANISデータや、各施設のアンチバイオグラムはempiric therapyに有用であることに異論はないが、このデータのみでempiric therapyを組み立てると、特に複雑性尿路感染症でのempiric therapyは広域抗菌薬一択となってしまう。尿路感染症の場合、起炎菌が判明する可能性が高いためde-escalation戦略をとりやすく、重症度によっては広域抗菌薬の使用はためらうべきではない。しかしこの一方で、その多くは過剰な抗菌薬投与になってしまうという側面もあり、各施設・部署の真の疫学データを重視した治療が必要と考えられる。

2. Empiric therapyにカルバペネムを含まない工夫初期治療=最適治療となる抗菌薬選択を目指して

濱田 洋平

佐賀大学医学部附属病院感染制御部

カルバペネム系薬は超広域な抗菌スペクトルを有するが、その繁用は多剤耐性緑膿菌やカルバペネム耐性腸内細菌目細菌の誘導や、カンジダ血症、*C. difficile*感染症など様々な不利益に繋がる。抗菌薬適正使用の点からも最も温存したい抗菌薬であり、empiric therapyにおいても頻用するのではなく、ESBL産生菌などカルバペネム系薬でなければ治療できない耐性グラム陰性菌による感染症にのみ使用する薬剤と位置づけることが重要である。

当院はカルバペネム系薬の処方量は平均6.0人/月、AUD 0.163/100 patient-days (2021年)と非常に低いレベルで維持されている。ここではempiric therapyを可能な限り

definitive therapyに近づけ、カルバペネム系薬を含まない初期抗菌薬選択を行うために、

1. 狭域抗菌薬による治療開始
2. “カバーすべき菌”と同時に、“カバーしなくてよい菌”を考える
3. アンチバイオグラムを考慮した代替薬選択という3点を中心に考えてみたい。

耐性菌は感染症診療における大きな問題のひとつであり、国内では黄色ブドウ球菌の約半数がMRSA、大腸菌の20~30%程度がESBL産生菌とされる。しかし、翻せばその残りは感受性菌が占めることを意味する。耐性菌の分離頻度は患者背景にも左右されるが、市中発症の皮膚軟部組織感染症であれば一般にMRSAよりもMSSAの占める割合が高く、院内発症の尿路感染症でも全例がESBL産生菌というわけではない。

empiric therapyの際にすべての想定原因菌をカバーしようとする、可能性の低い微生物まで治療対象に含むこととなる。つまり耐性菌リスクが低い患者背景であっても耐性菌治療のための抗菌薬選択を行うこととなり、結果としてempiric therapyにカルバペネム系薬やバンコマイシンが欠かせないという事態に陥ってしまう。想定原因菌をスペクトルに含むempiric therapyと、培養結果に基づく最適化がde-escalationの考え方であるが、治療開始から培養結果判明までの短期間とはいえ、積もり積もれば広域抗菌薬の使用量を押し上げる要因ともなる。

そのため、耐性菌リスクが低い、あるいは患者状態が安定していれば、例えば尿路感染症の場合は感受性のよい大腸菌や肺炎桿菌など、治療対象を頻度の高い原因微生物に絞って狭域抗菌薬を開始することは、適正使用と感染症治療の両面からも十分妥当な臨床判断と考えられる。このとき、治療対象に含むべき菌、含む必要性が低い菌を同時に想起し、後者をスペクトルに含まない抗菌薬選択を行うことは、少しでも初期抗菌薬を狭域化するために重要な考え方である。

empiric therapyの際、施設ごとのアンチバイオグラムを勘案し、ほかの抗菌薬で治療可能な場合はカルバペネム系薬の処方対象のひとつであるESBL産生菌は、カルバペネム系薬以外にタゾバクタム・セフトロザンや、病態や重症度に応じてタゾバクタム・ピペラシリン、セフメタゾール、ホスホマイシン、アミノグリコシド系薬なども代替薬となる。院内感染症の原因菌として代表的な緑膿菌も、当院では95%前後がセフトラジウム感受性であり、ほとんどが他剤で治療可能である。

重症例に対するルーチンのカルバペネム系薬処方も再考が必要である。重症感染症において抗菌スペクトルを外すことは患者の予後に関わるが、一方で常にカルバペネム系薬が最善の選択肢とは限らない。例えばβ溶血性連鎖球菌の重症感染症ではベンジルペニシリンの大量投与が望ま

しいことが多く、市中発症の髄膜炎に対しては第3世代セフェム系薬とバンコマイシンの併用が推奨されている。

カルバペネム系薬は、慣習的な処方を選び、耐性グラム陰性菌をスペクトルに含む必要が本当にあるか、他の抗菌薬で治療できないかということを常に念頭に置いて、慎重にその使用適応を判断することが重要である。

3. 臓器移植患者の感染症における最適な empiric therapy

松村 康史

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

固形臓器移植においては、免疫抑制治療により移植された臓器を維持することが重要であるが、同時に感染症に対して脆弱な部位となっている。また、日和見病原体を含む多数の病原体に対してその他の臓器の感染症リスクも高まっているうえ、移植からの時期、術式、治療内容、あるいは併存疾患等も様々で、定型的な対応が難しい。感染症に関連する症状は、主として宿主の免疫反応によって起こされるが、臓器移植患者を含む免疫抑制患者では、その徴候が乏しい、あるいは非特異的である場合もある。Empiric therapy において薬剤投与によるリスクと潜在的な原因菌への治療のバランスを取ることが難しい。

臓器移植患者の患者背景因子として、移植からの時間や術式等に加えて、移植前スクリーニング結果、予防投薬の有無、また総合的な免疫抑制状態を確認する。固形臓器移植患者においては、移植時から免疫抑制が始まるが、移植後1か月以内は院内感染やドナー由来感染症、1~12か月は日和見病原体、12か月以降は市中感染が多いなど一定の傾向があるとされている。感染症の原因菌としては、免疫正常者における原因菌に加えて、一般細菌では薬剤耐性菌（特に入院期間や抗菌薬曝露歴が多い場合）を考える。リステリア、ノカルジア、結核、非結核性抗酸菌症も鑑別となる。真菌としては、カンジダのほかアスペルギルス、ニューモシスチス、クリプトコッカス、ウイルスとしては、サイトメガロウイルス、水痘帯状疱疹ウイルスなどをまず考慮する。Empiric therapy としては、まずは抗緑膿菌作用を有するβラクタムの投与を行い、加えて対象とする原因菌に応じて抗MRSA薬、耐性GNRを標的とした2剤目の抗緑膿菌薬、抗真菌薬、ST合剤、抗ウイルス薬の投与を検討する。これら抗微生物薬を投与する際は、免疫抑制剤の調整や相互作用にも注意が必要である。拒絶やGVHDなど感染症以外の疾患の可能性を考慮することは empiric therapy の中止や標的治療への変更において重要である。

4. 院内肺炎における empiric therapy の最適化について

茂呂 寛

新潟大学医歯学総合病院

院内肺炎においては、入院を必要とする病態が既に存在しており、患者の高齢化や複雑な臨床背景、免疫抑制状態、種々の投薬やデバイスの使用などの要因を考慮に入れる必要がある。また微生物側の要因としては、院内環境における微生物への曝露を念頭に対応を検討する必要があるが、国内の疫学情報としては、肺炎診療ガイドライン2017で国内研究を統合解析の結果、院内肺炎における下気道検体からMRSAおよび緑膿菌の検出頻度が比較的高かったことが示されている。こうした点を踏まえ、院内肺炎に対するエンピリック治療として、特に全身状態が不良の場合、薬剤耐性菌や難治のグラム陰性菌が関与している可能性を考慮し、広域抗菌薬を選択する場面も想定される。

一方で、より広域の抗菌スペクトラムと、より長い治療期間は、種々の有害事象、*Clostridioides difficile* 感染症、および薬剤耐性菌出現などのリスク増大が懸念される。特に薬剤耐性菌の抑制に向け、抗菌薬の適正使用が重要な課題となる中、院内肺炎のエンピリック治療においても、症例ごとに重症度や耐性菌リスク、誤嚥リスクの評価、施設における薬剤感受性パターンなどを検討のうえ、緑膿菌や嫌気性菌、MRSAをどこまでカバーすべきか、丁寧な対応が求められる。また、広域抗菌薬を使用した際にも、その使用期間をいかに短縮し、狭域抗菌薬に早期に切り替えられるか、積極的な取り組みが必要と考えられる。

こうした背景のもと、国内外の最新の知見に自験例を交えながら、本講演を院内肺炎に対するエンピリック治療の在り方を再考する機会としたい。

シンポジウム3: *Clostridioides difficile* 感染症ガイドライン2022改訂を受けて

1. 抗CDI適正使用における検査のあり方

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・診断学分野（臨床検査医学）

²長崎大学病院臨床検査科/検査部

CDIは、腸管内において毒素産生 *C. difficile* が腸炎や下痢症を引き起こす感染症である。一般的には、「下痢などの症状を呈し、糞便検査で *C. difficile* 毒素ないし毒素産生性の *C. difficile* が陽性、または内視鏡的あるいは病理学的に偽膜性腸炎の所見を認めるもの」と定義される。偽膜性腸炎の診断として、下部消化管内視鏡検査による偽膜形成の確認ができれば、*C. difficile* が原因菌であると推定できる。実際は、内視鏡検査そのものを行わない患者の方が多く、偽膜を形成しない腸炎もあるため、GDH (glutamate dehydrogenase) ・トキシン検査やNAAT (Nucleic Acid Amplification Test) 等の非侵襲的な手法を中心に診断を進めていくことが多い。保菌患者が一定の割合で認められるため、下痢症状がない人の検査で菌が検出されても診断的意義は乏しい。そのため、便検体は Bristol Stool Scale

5-7の性状の検体を用いる。GDH/トキシン検査では、*C. difficile*が特異的に産生する酵素であるグルタミン酸脱水素酵素とトキシンを検出対象としている。GDHは、毒素産生にかかわらず*C. difficile*を検出することができる。現在はGDHとトキシンを同時に検出するキットが利用されている。また、GDHのみ陽性で臨床経過と乖離がある場合、糞便検体でのトキシン検出の感度が低いことも考慮すべきである。抗CDI適正使用における検査のポイントは、以下の3点である。1. GDH (glutamate dehydrogenase)・トキシン検査とNAAT (Nucleic Acid Amplification Test)が行われる。2. 保菌患者が一定の割合で認められるため、下痢症状がない人の検査で菌が検出されても診断的意義は乏しい。便検体はBristol Stool Scale 5-7の性状の検体を用いる。3. NAATの方が抗原検査よりも検出感度が高く、診断貢献ばかりではなく、感染制御的な側面からも利点がある。今回の改訂では、我が国でも、新型コロナウイルス感染症のパンデミックに伴い核酸検査機器が広く普及したことや検査結果の解釈に関する理解が進んだことを踏まえ、海外の状況も考慮して抗原検査を実施せずにNAATを行えるように検査のフローチャートを変更した。NAATの方が抗原検査よりも検出感度が高く、これまでの方法では見逃していた*C. difficile*が検出され適正使用が進むことが期待される。講演では、NAATの医療経済的な効果についてもお話ししたい。

2. フィダキソマイシン

森 伸晃

愛知医科大学医学部臨床感染症学講座

フィダキソマイシンは、18員環マクロライド骨格を持ち*Clostridioides difficile*を含む一部のグラム陽性菌のみに抗菌活性を示す狭域スペクトラムな経口抗菌薬である。微生物のRNAポリメラーゼによる転写に対する阻害活性を有し、タンパク合成を阻害することにより抗菌効果を発揮する。また*C. difficile*の芽胞形成阻害や芽胞発芽後生育阻害活性を有することが報告されている。フィダキソマイシンの有効性や安全性を評価した2つの第III相試験を含めた6つのランダム化比較試験を解析したシステムティックレビューとメタアナリシスでは、バンコマイシンと比較して*C. difficile*感染症(CDI)のglobal cure rateはフィダキソマイシンで有意に高く(リスク比1.18, $p < 0.00001$)、再発率は有意に低い(リスク比0.59, $p < 0.0001$)ことが示された。また安全性に関しても有害事象の頻度はバンコマイシンと変わらず臨床的に問題となるようなものはみられていない。今回日本のCDIガイドライン2022改訂版では、治療のフローチャートについて前回のガイドラインから見直しを行った。改訂版の治療のフローチャートでは、CDIの既往歴、重症度、難治の評価に加えて、再発リスクについて評価を行うことを追加し、再発例や再発リスクに対してフィダキソマイシンを第一選択薬とした。この

背景には、CDIの特性および再発に伴う問題点がある。CDIの発症には腸内細菌叢の乱れ(多様性の低下)が関連しているが、*C. difficile*は芽胞形成することから腸管内で長期間生存することができるため、初感染後に10~20%は再発し、再発症例では再々発する頻度が45~60%に及ぶ。また日本のデータベースを用いた調査にて、CDIの再発によって入院期間は2倍長くなり(40日→79日)、医療費が約120万円増加(約130万円→約249万円)することが報告され、再発することによって患者の健康問題だけでなく、医療経済的にも不利益を被ることとなる。そのため、再発例や再発リスクが高い症例においては再発率が低いフィダキソマイシンを第一選択薬とした。また2021年に改訂された米国感染症学会/米国病院疫学学会(IDSA/SHEA)のCDIガイドラインや2021年に治療の項目がアップデートされた欧州臨床微生物感染症学会(ESCMID)のCDIガイドラインにおいてフィダキソマイシンは、再発CDIに対してだけでなく初回CDIに対しても第一選択薬となっている。

3. メトロニダゾール(経口・静注)

吉澤 定子^{1,2}

¹東邦大学医学部臨床検査医学講座

²東邦大学医学部微生物・感染症学講座

メトロニダゾール(MNZ)は、1950年代に抗トリコモナス薬として開発されたニトロイミダゾール系の抗菌薬で、作用機序はDNAの合成阻害による。経口投与により上部消化管からほぼ100%が速やかに吸収され、大腸に移行し抗菌活性を示す。2010年に発行された米国感染症学会(IDSA)のCDI診療ガイドラインでは、MNZは軽症~中等症のCDIの第一選択薬として推奨されたが、2017年のガイドラインでは、バンコマイシン(VCM)、フィダキソマイシン(FDX)の代替薬としての使用が推奨された。これは、いくつかのランダム化比較試験(RCT)でMNZの有効性がVCMに劣ったことによる。一方、2018年に発行されたJAID/JSCガイドラインでは、MNZは非重症のCDI症例における第一選択薬として推奨された。その理由として、VCMとMNZの有用性に関するRCTのメタアナリシスをガイドライン作成委員会で行った結果、MNZに対するVCMの治療成功率は全症例ならびに非重症群において両治療群間に有意な差は認められなかったことが挙げられる。近年、国内において、後方視的に非重症例におけるVCMとMNZの治療成功率、再発率が比較されたが、治療成功率、再発率に有意な差はなく、ガイドラインの妥当性が示唆された。しかしながら、2021年に更新されたIDSAのCDI診療ガイドライン及び欧州臨床微生物感染症学会のガイドラインでは、初回CDIの推奨治療薬は、FDXとなり、VCMはその代替薬、MNZはFDX、VCMが使用できない場合の代替薬とされた。このような世界的な状況下で、わが国における「初発CDIの治療はMNZ

で良いか?」という CQ が生じた。2000 年以降の軽症～中等症の CDI の治療に関するシステマティックレビュー (SR) としては、2017 年の Chochrane Library における 22 の臨床試験 (総症例数 3,215 例) を解析した報告がある。MNZ は安価であり、有効性の差はそこまで大きくないものの、VCM の MNZ に勝る有効性が示されている。その他の network meta-analysis においても、治癒率・再発率ともに FDX に対して MNZ が劣った報告がみられる。海外における報告で MNZ の有効性が示されにくい背景として、流行するリボタイプ (RT) による影響が考慮される。MNZ は RT027 には有効性が低下することが知られており、RT027, RT106, RT001 に対しては MIC が高いとされる。また、RT027/078/244 は再発のリスクファクターとなることも知られている。このような背景から、MNZ の有効性が示されなかった臨床試験は主に RT027/078/244 が比較的によくみられる地域において実施されていることに留意する。日本においては、加藤らによる報告では RT018/018' が 29% と最も多く、次いで RT014 (23%), RT002 (12%) の頻度が多く、RT027, RT078 は検出されなかった。また、FDX 国内第Ⅲ相試験で得られた 188 株の全ゲノム解析では、ST17 (推定 RT018, 32.4%) が最も多く、ST8 (推定 RT002, 13.8%), ST2 (推定 RT014/020/076/220, 11.2%) が続いた。RT027 と推定される ST1, RT078 と推定される ST11 は共に 1 株分離されたのみであった。これらの報告を踏まえると、わが国においては、RT027 や RT078 などの分離頻度は極めて少ないと考えられ、軽症～中等症の CDI に対する MNZ の治療効果は海外と同様に評価することは適切ではない可能性を考慮し、本ガイドラインでは、「再発リスクや重症化リスクのない非重症の初回 CDI に対する治療に対しては、メトロニダゾールを使用することを弱く推奨する」と結論づけた。

4. *Clostridioides difficile* 感染症の再発抑制と発症予防薬について

山岸 由佳

高知大学医学部臨床感染症学講座

本ガイドラインでは *Clostridioides difficile* の再発の定義を「適切な診療を受けたにもかかわらず、*Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) 発症後 8 週間以内に CDI を再度発症したもの」と定義し、遺伝子学的に同一菌株による再発を再燃、異なる菌株による再発を再感染と定義している。再発のリスクは、高齢、抗菌薬の使用歴、重篤な基礎疾患の存在、CDI の既往、プロトンポンプ阻害薬の使用、医療関連 CDI であり、これらの因子を除去することが一つの方法である。また CDI 治療薬として MNZ, VCM, FDX があるがこの中で特に FDX は CDI 再発予防効果があることが示されている。また CDI 再発予防としてトキシシン B ヒトモノクローナル抗体が有効である。本ガイドラインはクリニカルクエスチョンを設けているが、その中で再発に

関するものとして「プロバイオティクス製剤は CDI 治療の再発を予防するか?」「糞便移植: Fecal Microbiota Transplantation (FMT) は再発予防策として推奨できるか?」を作成した。プロバイオティクス製剤に再発予防効果があるかについては、諸外国のガイドラインでは、補助的治療として考慮することが記載されているが本ガイドラインでは「プロバイオティクス製剤は CDI の再発予防に推奨される十分なエビデンスはみられない。(推奨の強さ: 実施しないことを弱く推奨する)」としている。プロバイオティクスに含まれる菌種は製剤によって異なるが、CDI に対して VCM 治療を行っている患者にプラセボもしくは *Saccharomyces boulardii* を投与し CDI の再燃を評価した検討ではプラセボ群 50%, *S. boulardii* 群 17% ($p=0.05$) であったと報告されている。また *Lactobacillus plantarum* 299v を用いた CDI の再燃率に関する検討ではプラセボ群 67%, *L. plantarum* 299v 群 36.3% ($p=0.37$) と報告されている。さらにメタ解析では再発に関する 6 報において、*S. boulardii* 群の 2 報では再発率の低下が認められたものの、その他の 4 報では再発率の低下は認められなかったと報告されている。また糞便移植は多くの報告で高い再発予防効果を有することが示されているが本ガイドラインでは現時点で本治療法を弱く推奨しないとしている。その理由として、これまでのいずれの RCT も症例数が少ないこと、重篤な有害事象の報告が複数ありその発生頻度は明らかではなく長期的な安全性評価も必要であることがあげられる。CDI 発症予防薬についてはプロバイオティクス製剤があげられるが、本ガイドラインでは抗菌薬投与などの CDI の発症リスクを有する患者へのプロバイオティクス製剤のルーチンな投与は推奨し得るまでではないものの、症例により総合的に投与を検討することとしている。*Clostridium butyricum* については基礎的研究の多くが CDI に対するプロバイオティクス併用を支持している。本セッションでは、本ガイドラインの内容を中心にこれまで報告された文献を示しながら述べる。

5. 抗菌薬適正使用

松元 一明

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

CDI 発症のリスク因子として抗菌薬の使用、プロトンポンプ阻害薬の使用などが挙げられている。抗菌薬の使用は腸内細菌叢を乱すために CDI 発症と深く関与している。フルオロキノロン系薬、セファロスポリン系薬などは CDI 発症との関与が示されており、カルバペネム系薬はフルオロキノロン系薬やセファロスポリン系薬よりも有意に CDI 発症率が高いことが報告されている。また、抗菌薬の使用量増大、長期投与、併用抗菌薬数の増加は CDI の発症リスクとなる。したがって、不必要な抗菌薬の中止、適切な抗菌薬選択ならびに投与量や投与期間の最適化など AS 活動の実施により、CDI の発症を低減させることは論

理的に可能である。2017年にCochraneにより、入院患者を対象にAS活動がCDIの発症に影響を及ぼすかどうかシステマティックレビューが実施された。その結果、AS活動によりCDIの発症は低減することが示された。他のシステマティックレビュー、メタ解析においても、AS活動を実施することにより発症率やリスク比が有意に低減した報告がある。以上、システマティックレビューやメタ解析により、AS活動はCDI発症を低減させるための手法として最も有用な取組みの1つであることが示されており、実施が強く推奨された。

プロトンポンプ阻害薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬はシステマティックレビューやメタ解析によりCDI発症のリスク因子として挙げられており、プロトンポンプ阻害薬の方がヒスタミンH₂受容体拮抗薬より38.6%リスクが増加することも報告されている。近年、プロトンポンプ阻害薬の適正使用を推進するために、プロトンポンプ阻害薬適正使用プログラムが作成され、実施され始めている。プロトンポンプ阻害薬やカリウムイオン競合型アシッドブロッカーの不適切な使用は中止するべきであるが、その中止や他剤への変更によるCDI発症低減に関するエビデンスは未だなく、今後の研究が待たれる。

2017年にCochraneにより、抗菌薬が投与された成人および小児のCDI発症をプロバイオティクス製剤が予防するかどうかメタ解析が実施された。その結果、抗菌薬とプロバイオティクス製剤を併用すると、発症率を有意に低減させた。さらに、プロバイオティクス製剤による副作用の発現率が増加することはなく、免疫抑制状態または重度の衰弱状態の患者を除いて、抗菌薬とプロバイオティクス製剤を短期間併用投与することは、安全かつ有効であることが示された。ただし、プロバイオティクス製剤の菌種、菌株、菌量は様々であり、いずれかのプロバイオティクス製剤を推奨する臨床的に十分なエビデンスはない。また、免疫抑制患者で菌血症の発現、急性膵炎患者で死亡率増加の報告がある。

国内で販売されているCDI治療薬にはメトロニダゾール、バンコマイシン、フィダキソマイシンがある。システマティックレビュー、メタ解析において、フィダキソマイシンはバンコマイシンやメトロニダゾールより有意に再発率が低いことが報告されている。したがって、CDIの再発を低減するためにはフィダキソマイシンの選択を考慮する。ベズロトクスマブのCDI再発抑制効果はプラセボと比べ有意に高いことが示されている。特に、65歳以上の高齢者、CDIの既往歴、免疫不全患者、重症CDI患者、リボタイプ027/078/244への感染をリスク因子として挙げ、リスク因子が1つまたは3つ以上ある場合、それぞれ14.2%、24.8%再発率を低減させることが報告されている。

以上、抗菌薬適正使用、プロトンポンプ阻害薬の不適切使用の中止、必要に応じた抗菌薬使用時のプロバイオティクス製剤の併用、フィダキソマイシンによるCDI治療、再

発リスクの高い患者へのベズロトクスマブの投与がCDIの発症を低減させるAS活動として考えられる。

シンポジウム4：呼吸器感染症の最新情報 at a glance

1. インフルエンザ Up to Date

石田 直

倉敷中央病院呼吸器内科

COVID-19の流行開始と同時に、わが国ではインフルエンザの報告数は激減した。しかし、海外では小流行が続いており、オーストラリアでは、2022年4月以降COVID-19との同時流行がみられ、流行の主体は若年者であった。

わが国でも、2022年8月より定点報告数が増加し、2023年1月にピークを迎え、複数の県で警報が発令された。薬局サーベイランスによる抗インフルエンザウイルス薬の処方数も増加がみられた。

インフルエンザは自然軽快する疾患であるが、一部の集団においては重症化しやすく、特に、小児の脳症と高齢者の細菌性肺炎は重要な合併症である。しかしながら、呼吸器学会のサーベイランスによると、インフルエンザによる成人入院患者の9%は、非高齢で重症化リスクのない人であった。

抗インフルエンザウイルス薬は、症状の緩和、罹病期間の短縮、合併症の防止、周囲への伝播抑制に有用である。WHOやCDCのガイドラインでは、患者をリスクの有無に分け、リスクあり群では早期の抗ウイルス薬投与を薦めているが、リスクなし群では、重症のときのみ治療の対象となる。これは、抗ウイルス薬が、症状緩和の目的で軽症の外来患者から投与され、それが結果として、重症化や入院の必要性の抑制につながってきた経緯があるわが国の方針とは異なる。国内では、現在5種類の抗ウイルス薬が使用可能である。当初、耐性化が問題となったバロキサビルについても、使用基準の見直しが行われた。

インフルエンザ予防の基本はワクチン接種であるが、シーズンによりワクチン効果に差異がみられ、特にA(H3N2)に対する効果は減弱している。経鼻ワクチンや高抗原量ワクチンの導入や、抗ウイルス薬の注射により予防を行う試みが始まっている。

高病原性鳥インフルエンザの蔓延は大きな問題であり、新型インフルエンザの出現に留意しなければいけない。

2. 市中肺炎

宮下 修行

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

肺炎は発症場所によって市中発症型肺炎と院内発症型肺炎に大別され、市中肺炎は病院外で日常生活していた人に発症した肺炎と定義される。ただし、在宅で介護を受けている寝たきりの高齢者や介護福祉施設への入居者、誤嚥を

繰り返す患者に発症した肺炎などは医療・介護関連肺炎に分類され、純粋な市中発症型肺炎からは除外している。市中肺炎が院内肺炎や医療・介護関連肺炎と大きく異なる点は、宿主の状態と原因微生物の違いで、市中肺炎では誤嚥性肺炎が少なく非定型病原体（マイコプラズマやレジオネラなど）が関与する。非定型病原体の中ではマイコプラズマの頻度をもっとも高く、外来治療可能な軽症肺炎として診療することが多い。肺炎患者において、どの様な手順で診断を進め、どの抗菌薬を選択するか。市中肺炎は院内肺炎や医療・介護関連肺炎とは異なり、5つのステップで抗菌薬選択に至る。もっとも重要な点は、市中発症型の肺炎から医療・介護関連肺炎を除外することである。わが国の医療・介護関連肺炎は、米国の提唱している医療ケア関連肺炎とは異なり、市中肺炎と多くの点で異なる。原因として誤嚥の関与が強く、performance statusの低下している症例が多いため適切な抗菌薬投与でも改善しない症例が多い。このため、医療・介護関連肺炎ではQOLを考慮したケアが優先される場合がある。逆に市中肺炎では積極的な治療をする必要があり、適切な治療（抗菌薬+補助療法）で生命予後を改善させることができる。市中肺炎は医療・介護関連肺炎と宿主状態が異なることから、重症例を除けば治療によく反応し、肺炎治癒後も日常生活動作が入院前に戻る症例が多い。すなわち、早期の積極的な治療の介入が必要となる。わが国では、これまで治療場所の決定にA-DROPシステム（年齢、脱水、呼吸状態、意識状態、血圧）を使用してきた。「成人肺炎診療ガイドライン」では、本システムの有用性を系統的レビューし、短期死亡に対するA-DROPのROC (receiver operating characteristic curve) は、0.88-0.67であった。この値は、米国感染症学会の提唱したPSI (Pneumonia Severity Index) (0.89-0.63)、英国胸部学会のCURB-65 (0.88-0.80)のROCと比べて同等と推測され、A-DROPの短期死亡の予測に用いることは適切と考えられた。また、新型コロナウイルス肺炎の重症度評価でも、その有用性が報告されている。現在改訂中の「成人肺炎診療ガイドライン」でも市中肺炎の重症度評価に関する系統的レビューを実施している。市中肺炎に関しての重要臨床課題として、重症度評価以外にも次のような項目について系統的レビューならびにメタ解析を実施している。1. 市中肺炎治療において、症状・検査所見の改善に伴い、注射用抗菌薬から経口抗菌薬への変更(スイッチ療法)を行うことは推奨されるか？ 2. 市中肺炎治療において、1週間以内(5日以内)の短期抗菌薬治療は推奨されるか？ 3. 市中肺炎治療において、補助療法としてマクロライド薬を併用することは推奨されるか？ 4. 市中肺炎治療において、抗菌薬投与に全身投与ステロイド薬を併用することは、抗菌薬のみでの治療よりも推奨されるか？

「成人肺炎診療ガイドライン」は、初版から臨床効果とともに薬剤耐性対策を基本理念としてきた。ガイドライン

はGeneral physicianが対象であり、簡便性が求められる。一方で、薬剤耐性対策が求められている現状において、教育的な内容も盛り込む必要がある。日本人のさらなるエビデンスの集積が必要であることは言うまでもない。

3. 結核と非結核性抗酸菌症

佐々木 結花

東京病院呼吸器センター呼吸器内科

1 はじめに

呼吸器感染症はCOVID-19パンデミック中であっても、新しい知見が集積されてきた。COVID-19パンデミック当初、世界の結核への影響が懸念されたが、2021年にはやや復興し技術革新が進んでいる。肺非結核性抗酸菌症(Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infectious disease: NTM-PD)においては、増え続ける患者に対し多くの報告がなされている。今回、この2菌種による呼吸器感染症について臨床における新しい知見を報告する。

2 結核症

1) 診断

WHOでは結核菌*Mycobacterium tuberculosis*の迅速診断として、核酸増幅法を用い、結核菌の同定、RFP耐性遺伝子検出を同時に行うことを勧奨してきた。2022年、WHOはRFPのみならずINH耐性遺伝子も同時に検出することを推奨し、本邦でも2023年に手技が簡易なCobasMTB-RIF/INHの保険収載がなされた。

2) 感受性結核の治療

初回治療で全薬剤感受性である肺結核においては、2HRZE(S)+4HRという6か月治療が標準治療として行われてきたが、米国を中心として、rifapentinとmoxifloxacinを含む4か月治療の非劣性が証明され用いられている。

3) 薬剤耐性結核の治療

a. INH耐性RFP感受性PTB 海外ではINH耐性RFP感受性肺結核に対し6REZLレジメンを採用し、日本結核非結核性抗酸菌症学会治療委員会は2022年本治療の施行を勧奨した。

b. INHおよびRFP耐性結核 海外では、従来の菌陰性化18か月という長期の治療から、9か月治療およびBPaL(6か月治療)が行われているが、本邦では導入が進んでいない。

4) 潜在性結核感染症(latent tuberculous infection: LTBI)の治療 本邦では、2021年医療の基準が改訂され、INH+RFP3ないし4か月治療が新たに導入され、従来のINH6ないし9か月治療とともに用いられるようになった。

3 非結核性抗酸菌症 [Non-tuberculosis mycobacteria (NTM)] NTM-PD

1) 細菌学的検査 菌同定検査は従来法に加え質量分析法によっておこなわれている。しかし、本邦で患者数が増加している*M. abscessus*の亜種分類において、健康保険上

承認されている診断キットはない。現在研究用として KANA-KA DNA Chromatography MABC/erm (41) が開発されており、3重種および erm (41) に関する2種類の遺伝子型が同定可能となった。

2) 治療 2020年に Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline が報告され、本ガイドラインに準じNTM診療が行われているが、本邦では、本ガイドラインに掲載された薬剤において保険診療上を用いることのできない薬剤がある。*M. avium/intracellulare* 症において表の欄外の記載ではあるが clofazimine, moxifloxacin, linezolid, *M. kansasii* 症における INH, *M. abscessus* 症における Cefoxitin, Tigecycline, Linezolid, 静注用アミカシンの吸入投与、である。Clofazimine については *M. abscessus* については保険審査事例として査定はされない。同様な薬剤は、Azithromycin, Amikacin, Imipenem/cilastatin がある。難治性 *M. avium/intracellulare* 症例については2021年に Amikacin Liposomal Inhalation Suspension (ALIS) が上市され、本邦でも多くの患者に用いられている。

4 おわりに

Mycobacterium という同じ属に分類されても、*M. tuberculosis* と NTM の2つの種は全く様相が異なり、知見の集積から両者を一つのくくりの中で報告することは、困難となっている。本邦では大きな動きがないように感じられる結核も、迅速で臨床のニーズに応えた検査の開発、さらに短期で有効な治療の導入が進んでおり、本邦も遅れてはならない。NTM-PD では患者数の増加に歯止めをかける決定打にはいまだ届いておらず、本邦から多くの知見が生まれ一人でも多くの患者が救えるよう、その進歩が望まれる。

4. COVID-19 流行下の小児の呼吸器ウイルス感染症の変化

齋藤 昭彦

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

COVID-19 のパンデミックは、社会全体に大きな影響を与えたが、小児においてもその影響は極めて大きかった。COVID-19 以外の小児の呼吸器ウイルス感染症は、パンデミック当初は、厳格な飛沫・接触感染対策、ソーシャルディスタンスの確保などによって、著減したが、2021年にはRSウイルスの例年にない早期の全国的な流行が見られ、COVID-19 対応に加え、小児医療はひっ迫した。一方で、2022年に入ると、オミクロン株に代表される変異ウイルスの流行により、小児のCOVID-19患者は急増し、クループ、肺炎、熱性けいれん、脳症などの合併症をきたす中等症・重症例の報告が増加した。加えて、2022~2023年シーズンでは、インフルエンザの流行も例年通りに本格化し、小児の呼吸器ウイルス感染症の疫学はこの3年間、目まぐるしく変化している。この変化には、ウイルス同士の干渉、

ウイルス感染後の自然免疫が他のウイルス感染症に与える影響などが関与していると考えられる。これらの変化する小児の呼吸器ウイルス感染症に対応するためには、基本的な感染対策を徹底することとワクチンで予防できる疾患であるCOVID-19とインフルエンザに対しては、ワクチン接種を確実にすることが重要である。今後、COVID-19の感染対策が徐々に緩和されていく中で、小児の呼吸器ウイルス感染症がどのように変化していくのか、継続的なサーベイランスにより各疾患の流行状況を把握する一方で、それに合わせた感染対策を行っていく必要がある。

5. 呼吸器真菌症の最新情報

前崎 繁文

埼玉医科大学感染症科・感染制御科

呼吸器真菌症にはアスペルギルス症、クリプトコックス症、ムーコル症、輸入真菌症などの病態があります。なかでも肺アスペルギルス症が最も頻度が高い呼吸器真菌症です。肺アスペルギルス症は空気中に存在する糸状菌であるアスペルギルス属を吸入することによって感染します。宿主の状態によって、慢性肺アスペルギルス症と、侵襲性肺アスペルギルスに分かれます。この肺アスペルギルス症も新型コロナウイルス感染症の合併症として注目され、とくにデルタ株までの感染では治療薬としてデキサメサゾンをはじめとするさまざまな免疫抑制をきたす薬剤を使用したことにより、合併症として肺アスペルギルス症が多く経験されました。しかし、オミクロン株以降はこのような免疫抑制薬を使用する頻度も少なくなり、肺アスペルギルス症の合併も少なくなってきました。また、肺ムーコル症も肺アスペルギルス症と同じく、デルタ株までの新型コロナウイルス感染症の合併症として特にインドで多くの患者が発生したと報告されています。また、侵襲性肺アスペルギルスの治療薬として昨年末にイサブコナゾールがわが国でも使用可能となり、血液悪性腫瘍や骨髄移植の患者の治療や予防に際して新たな治療薬を手に入れることができました。コクシジオイデス症などの肺病変を有する輸入真菌症は新型コロナウイルス感染症の影響による海外への渡航が制限された中で、患者数が減少しましたが、今後はコロナ前のような海外との往來の再開に伴って増加することが懸念され今後も注意が必要です。今回はこのような呼吸器真菌症に関して、最新の診断や治療の話題を提供いたします。

特別発言. 移植患者の病理組織からの真菌診断

宮崎 義継^{1,2}, 阿部 雅広², 星野 泰隆²,

篠原 孝幸^{2,3}, 定本 聡太^{2,4}, 梅山 隆²

¹国立感染症研究所ハンセン病研究センター

²国立感染症研究所真菌部

³東京大学医学部附属病院感染症内科

⁴東邦大学大森病院病理学講座

重篤な免疫不全患者さんにおいては予防を含めてあらゆる

る感染症を想定して診療が行われる。ときに致命的な肺真菌症が疑われる際に、治療薬選択の目的で生検や手術など侵襲的検査が実施された症例において、病理組織標本から真菌の菌種同定を診療支援の一環として試みた。病理組織学的に糸状菌が確認できる場合には70%程度の確率で真菌種の推定が可能であった。*Aspergillus* 属が主なものであるが種々の真菌が同定されたので、追加発言としてデータを共有したい。

シンポジウム5：ワンヘルスシンポジウム～多角的に考える耐性菌対策～

1. 食用動物由来薬剤耐性菌に対する対策

臼井 優

酪農学園大学獣医学群獣医学類

動物における抗菌薬の使用量は、ヒトで使用される量の約2倍である。これまでの研究により、抗菌薬の使用と薬剤耐性菌の出現・拡散は明確な関連があることが明らかとなっており、食用動物由来耐性菌の中には、医療で重要視される耐性菌（ESBL産生菌やコリスチン耐性菌など）がしばしば検出されることから、食用動物における薬剤耐性菌の出現、存在が問題視されている。そのため、公衆衛生上および食用動物に対する抗菌薬の有効性を確保するため、獣医師が抗菌薬を慎重使用し、薬剤耐性菌を制御することは重要である。

食用動物由来薬剤耐性菌に対する対策として、近年、動物分野においても、抗菌薬に頼らない細菌感染症の制御に対する取り組みや普及啓発活動が行われている。これまでに、我々は獣医師が抗菌薬を慎重使用することを目的とした使用ガイドブックの作成を行った。さらに、獣医師が原因細菌や薬剤感受性を容易に判定し適切な抗菌薬を選択することを可能とするため、迅速な病原細菌判定法の開発（迅速判定用培地やnanopore sequencerの応用）を行ってきた。

加えて、食用動物からヒトへの薬剤耐性菌の伝播を想定する際、薬剤耐性菌が環境を介して伝播・循環する可能性がある。環境を介した伝播・循環について理解し対策をするために、One Healthアプローチによる耐性菌対策を推進することが重要である。我々は、動物—環境—ヒトにおける薬剤耐性菌伝播を遮断するため、一つの伝播経路として想定される家畜糞便由来堆肥の重要性を示した上で、薬剤耐性菌対策となる処理方法についての研究を進めている。

今回、食用動物由来薬剤耐性菌の現状と、耐性菌出現（食用動物への抗菌薬の慎重使用を促す）及び耐性菌伝播（食用動物から環境及びヒトへの伝播）を防ぐための対策について、我々の研究成果を含めて紹介したい。

2. 市販野菜由来の薬剤耐性菌の解析と対策 島本 整

広島大学大学院統合生命科学研究科

抗菌薬の発見と発展によって様々な感染症が治療可能となり、大きな効果を挙げてきた。一方で、抗菌薬は動物や養殖魚などの治療のみならず家畜の成長促進や農薬などに広く利用されてきた。その結果、ヒトや動物の体内の他に環境中でも抗菌薬に耐性を示す薬剤耐性菌が出現するようになってきた。特に、複数の抗菌薬に耐性を示す多剤耐性菌は深刻な感染症の原因となるおそれがあるため、問題である。動物や環境中に存在する耐性菌は食品などを介してヒトに伝播する可能性があり、ワンヘルスの観点から多面的なアプローチで耐性菌の解析を進める必要がある。近年、家畜の糞便に由来する堆肥を肥料として栽培された野菜において、薬剤耐性菌の汚染が懸念されている。野菜は生で喫食する機会が多いため、体内に取り込まれた耐性菌の体内での増殖や耐性菌から感受性菌への耐性遺伝子の伝達などが問題となる可能性が指摘されている。そこで、市販野菜より薬剤耐性菌を分離し、解析を行った。

2020年から2021年に市販野菜200サンプルを材料として細菌を分離し、薬剤耐性菌の解析を行った。まず、標準寒天培地に生育した生菌数に対するアンピシリン（100 μg/mL）耐性菌数の割合を調べたところ、200サンプルの平均値は約31%であった。次いで、腸内細菌を中心に分離した1,142株の分離株について、β-lactamase 遺伝子（*bla*）を中心にmultiplex PCR法による薬剤耐性遺伝子の検出を行った。その結果、384株（33.6%）が何らかの耐性遺伝子を保有していることが明らかになった。*bla*_{CTX-M} 遺伝子グループが76株（6.7%）、*bla*_{TEM} 遺伝子が19株（1.7%）、*bla*_{SHV} 遺伝子グループが5株（0.44%）、AmpC 遺伝子グループが280株（24.5%）において検出された。*bla*_{CTX-M} 遺伝子グループの多くがRAHN、OXY、FONAなどの細菌が染色体上に本来保有している *bla* 遺伝子であり、*bla*_{CTX-M} 遺伝子と同定されたものはわずかであった。検出された *bla*_{TEM} 遺伝子はすべてTEM-1であった。今回の結果より野菜から分離された菌株の約4分の1がAmpC 遺伝子を保有していることがわかった。また、AmpCの中でもMIR/ACTが最も多く、222株より検出された。*bla*_{TEM} 遺伝子または *bla*_{CTX-M} 遺伝子を保有する7株について、short readによるドラフトゲノム解析を行った。いくつかの分離株については複数の耐性遺伝子が検出され、多剤耐性菌であることが明らかになった。特に、2株の *Kluyvera sichuanensis* は、*bla*_{CTX-M} 遺伝子の新たなvariantを保有していることが明らかになった。また、野菜5サンプル（25%）から11株の大腸菌が分離されたが、いずれの耐性遺伝子も保有していない感受性菌であった。この結果は、日本の野菜の大腸菌汚染率が低いことを示している。

また、上記研究の先行研究として2015年に購入した市販野菜（イタリアンパセリ、ベビーリーフ）からカルバペ

ネム耐性の *Klebsiella pneumoniae* 2株と *Acinetobacter baumannii* 1株を分離した。ゲノム解析の結果、2株の *K. pneumoniae* は、いずれも carbapenemase 遺伝子 (bla_{NDM-1}) をプラスミドに保有していた。また、*A. baumannii* は、染色体上に bla_{OXA-66} をプラスミド上に bla_{OXA-72} をそれぞれ保有していた (Soliman et al. 2021)。この結果は、市販野菜の安全性に警鐘を鳴らしている。

野菜は、畜産農場より流出した水や土壌あるいは肥料として用いる堆肥に由来する耐性菌によって汚染される可能性がある。そのため、適切な畜産廃棄物の処理法と野菜の有効な洗浄法の確立が必要である。

3. 水産業関連の環境における薬剤耐性菌・耐性遺伝子の実態と対策

鈴木 聡

愛媛大学大学院理工学研究科

【養殖から人環境へ】日本の沿岸養殖業では抗生物質 (例、テトラサイクリン系) を使用するため、薬剤耐性菌 (antibiotic resistant bacteria, ARB) が毎年出現する。魚病原菌が ARB になると、抗生物質の効果が減弱し、魚病被害が拡大する。水産業で直接的に ARB 問題が目に見えるのは、養殖現場の魚病被害であろう。また、薬剤を使用しない時期でも環境水中から耐性遺伝子 (antibiotic resistance genes, ARGs) は検出される。沿岸の養殖環境では薬剤使用が選択圧となって環境細菌に ARB を発生させ、通年で潜伏している実態が明らかになってきた。さらに、近年では水圏環境に特異的に検出される ARGs があることが知られており、海を含めて、水圏環境は ARGs の起源となっていることが示唆される。

一部の ARGs では、海洋細菌から大腸菌へ接合伝達することがわかってきた。通常海は有機物濃度の低い貧栄養環境であり、この条件下では ARGs の接合伝達率は低い。これは、人獣由来細菌が水環境では viable but non-culturable (VNC) 化するためであり、接合伝達に関連するタンパク質合成が低下することによる。しかし、有機物の負荷や、ある種の金属が存在すると接合が復活・促進されることがわかった。養殖場での給餌、人獣由来排水の流入、高頻度の船舶往来などは、環境での遺伝子伝達を促進させるかも知れない。

養殖環境では人・餌・魚・海水等が介在して多様な細菌種が混在する。作業員や機材が ARGs 保有菌に曝露し、海洋の ARGs が人環境へ侵入する入り口にもなりかねない。水産物の流通や漁業作業員などからの ARB や ARGs 保有菌の広がりにも注意が必要だろう。

【陸から沿岸環境へ】河川水の終着点は海である。陸起源 ARB は海に流入すると多くは消滅するが、ARGs は水平伝達によって海洋細菌に受け継がれ、残存するものもある。海洋細菌の 99.9% 以上は培養できないことを考慮すると、海洋細菌における ARGs の研究では、非培養法に

よる研究の必要性が理解できるであろう。近年研究例が増えている ARGs の網羅解析 (レジストーム) は一つの方法であり、海水からも多様な ARGs が見つかったが、まだ ARGs と細菌種の対応ができない。また、網羅的とは言っても、対象になる遺伝子の範囲はデータベース (DB) に依存する。DB にある ARGs のほとんどは培養された菌から得られたものであるため、結局は培養依存ということである。今後、レジストームの先に行くアプローチが必要である。

ワンヘルスでは共通モニタリングシステム (手法とデータ共有) が最重要課題である。人獣では日本の JANIS と JVARM があるが、環境のモニタリングでは、世界中を見ても統一されたものはない。環境 ARGs 研究者と人獣研究者の共同チーム確立と研究成果を期待する。

【対策】臨床と環境の ARB (ARGs) リスクを低減させるには、“ARGs を入れない、出さない” が基本コンセプトだろう。コロナ対策で手指衛生はかなり一般化した。他にも抗薬剤の適切使用、排水処理設備の改良、一般への ARB の啓蒙などはさらに徹底し、少しずつの効果を積み上げる努力が必要だろう。

4. 市中で広がる薬剤耐性とその対策 具 芳明

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

薬剤耐性 (AMR) が世界的に注目され公衆衛生上の重要な課題と捉えられるようになった理由のひとつは、開発途上国を含め市中への薬剤耐性菌の拡散が進んだことである。日本では、薬剤耐性菌は医療機関の中で発生する問題として院内感染対策の一環として長く取り組まれてきた。しかし、薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランが策定されたこともあって日本においても市中の薬剤耐性菌の広がりやその対策が一層注目されるようになった。市中での AMR の広がり背景として、ヒトへの抗菌薬投与はもちろんのこと、畜産、漁業、農業などで抗菌薬が広く用いられていることや、ヒトとの距離が近いペットへの抗菌薬使用の影響など、様々な要因が影響していると考えられる。

医療曝露歴のない市中感染症の起因菌として薬剤耐性菌が検出される機会が増えている。たとえば、尿路感染症における ESBL 産生大腸菌、皮膚軟部組織感染症における MRSA、尿道炎における多剤耐性淋菌などである。肺炎球菌はマクロライド系抗菌薬に対してすでにほとんどが耐性となっている。これらは外来における感染症治療をより難しいものにしていく。さらに、COVID-19 パンデミックへの社会対応がしだいに変化中、海外からの多剤耐性菌の流入も懸念される。

市中における AMR 対策として医療現場では外来での抗菌薬適正使用を推進することが重要である。処方する医師はもちろんのこと、処方される側となる一般市民にも感染症と AMR 対策への理解を広げていくことが望まれる。ま

た、感染症の予防は本来必要のない場面での抗菌薬処方機会を減らすことで AMR 対策に寄与する。したがって、ワクチン接種など感染症を予防するための取り組みをさらに進める必要がある。

2023 年 4 月には次期アクションプランが開始される予定である。AMR をより広い視点から理解し対策を進めるため、ヒト、動物、環境それぞれの領域がより一層連携を深めていく必要がある。

シンポジウム 6：感染症治療における薬物相互作用への介入を考える

1. 薬物相互作用の考え方

山口 諒, 大野 能之

東京大学医学部附属病院薬剤部

感染症はさまざまな基礎疾患を有する患者に発症することが多く、実臨床において抗微生物薬を他薬剤と併用する場面は非常に多い。抗微生物薬を処方する際には常に薬物相互作用 (DDI) のリスクが潜んでいることを理解しておかなければならない。

DDI はその発現機序により薬物動態学的相互作用と薬力学的相互作用に大別される。薬物動態学的相互作用は薬物の体内における吸収・分布・代謝・排泄 (ADME) の過程において起こる相互作用で、薬物の血中濃度が変動することによって、副作用の増強や効果の減弱などが引き起こされる。薬物動態学的相互作用の多くが薬物代謝の阻害あるいは誘導を介するもので DDI 全体の約 40% を占めることが報告されており、その多くが CYP を介した機序である。代表的な例として、マクロライド系抗菌薬やアゾール系抗真菌薬による CYP3A4 の阻害があり、実臨床においても繰り返し注意喚起がなされている。また、感染症領域において、内服のニューキノロン系抗菌薬と金属カチオン製剤の併用による抗菌薬の吸収低下も重要な薬物動態学的相互作用の一つである。一方、薬力学的相互作用は類似の薬効標的に対して作用する薬物同士の間で起こる相互作用で、相乗的・相加的な薬理作用の増強や受容体の拮抗作用による作用の減弱などが引き起こされる。

CYP が関与する DDI は抗微生物薬に絞っても多くの組み合わせが存在するため、それら全ての薬物動態への影響を記憶することは困難である。また、添付文書上に可能性のある全ての組み合わせを注意喚起することは困難であり、添付文書の記載だけに依存した DDI のマネジメントには限界がある。一般に CYP による DDI は、基質薬の代謝に対する CYP の寄与が大きければ大きいほど、また阻害薬の作用が強ければ強いほど、薬物動態への影響は大きくなる。したがって、各薬剤を CYP 分子種ごとに基質薬、阻害薬に分け、クリアランスへの寄与率 (Contribution ratio ; CR) と阻害率 (Inhibition ratio ; IR) から、その組み合わせを投与した場合の AUC の変化率を以下の式で予測す

ることが可能である。

$$\text{基質薬の AUC 上昇率} = 1 / (1 - \text{CR} \times \text{IR}) \quad (\text{CR-IR 法})$$

実際、大野らは CYP が関与する DDI に関して、*in vitro* データではなく典型的な DDI の *in vivo* の臨床試験の報告から、CR-IR 法を用いてほかの多くの併用による基質薬の血中濃度の変化の程度を定量的かつ網羅的に予測する方法を報告している。この方法を用いることにより、臨床試験が行われていない組み合わせについても、その AUC の変化を理論的に予測することが可能となる。しかし、DDI による血中濃度の変化を予測できたとしても、その臨床的な重要性を考察しマネジメントすることが必要である。血中濃度が多少変化しても安全な薬剤の場合は、DDI による変化が予想されたとしても臨床的に重要ではない。一方で、安全域の狭い薬剤は多少の変化であっても、副作用が出現する可能性があり注意を要する。このように DDI の臨床的重要性を判断するためには、薬剤毎の性質を理解する必要があるが、全ての組み合わせに関して個別に考慮することは困難である。そこで、樋坂らは薬剤を層別化することで、網羅的に臨床的重要性を考慮して相互作用を注意喚起する方法 (PISCS ; Pharmacokinetic Interaction Significance Classification System) を提案している。この方法論を用いることで、薬物動態の変化に加えて薬物の薬効と安全域さらには臨床上のニーズを考慮し、DDI を適切にマネジメントすることが可能となる。CR-IR 法や、PISCS は日本医療薬学会の「医療現場における薬物相互作用へのかかり方ガイド」でも紹介されており、実臨床での活用が期待されている。

本講演では、CYP が関与する DDI を中心に CR-IR 法や PISCS を用いた DDI の考え方について紹介すると共に、DDI を適切にマネジメントするための注意点について概説する。

2. 抗 HIV 薬における薬物相互作用のマネジメント 薬剤師の役割

小林 瑞季

国立国際医療研究センター病院薬剤部

HIV 感染症は多剤併用療法 (ART) によってコントロール出来るようになり、エイズでの死亡が減少し長期生存が可能となった。一方で近年は生活習慣病、悪性疾患などの合併症が多くみられるようになってきている。HIV 感染者のこれらの合併疾患の有病率は、同年代の非 HIV 感染者と比較して高いことが報告されており、合併症により今後さらに多くの薬剤を併用する患者が増加することが推測されるため、薬物相互作用 (DDI) のマネジメントは重要となる。

抗 HIV 薬は、核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)、非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤 (PI)、インテグラーゼ阻害剤 (INSTI)、侵入阻害剤に分類される。

NRTIは腎排泄型の薬剤が多く、臨床でDDIが問題となることは少ないが、腎機能に合わせた用量調節や腎障害が起きやすい薬剤との併用には注意が必要である。

NNRTIで多く使用されているリルピビリン、ドラビリンは、いずれも肝代謝においてCYP3A4が基質となるため、CYP3A4誘導剤や阻害剤との併用で血中濃度が変化する。またリルピビリンは吸収に胃酸が必要となるため、PPIが禁忌、H2ブロッカーが併用注意となる。

PIのダルナビルもCYP3A4の基質であるが、強力なCYP阻害薬であるブースターと呼ばれるリトナビルまたはコピシタットの併用が必須となる。ブースターと併用することで高く安定したダルナビルの血中濃度を保つことができるが、同時にCYP3A4などで代謝される併用薬もブーストされることになり、併用薬の用量調節、代替薬の提案などDDIマネジメントは重要である。特に処方頻度の高いCa拮抗剤やHMG-CoA還元酵素阻害剤、ベンゾジアゼピン系薬剤とのDDIは注意を要する。

キードラッグで現在最も多く使用されるINSTIは、PIやNNRTIに比べてDDIは少ないが、Ca、Mg、Alなどの多価カチオンとキレートを形成し吸収が低下する。多価カチオンは制酸剤やサプリメントに含まれることが多いため、患者に対して医薬品以外の使用も聴取する必要がある。また、ドルテグラビル、ビクテグラビルはメトホルミンとDDIがあるため、糖尿病を併存する場合には他科との連携も重要となる。

DDIの確認のために基本となるデータは添付文書だが、海外のガイドラインやデータベースが有用である。ただし承認されている用法用量が国によって異なることを考慮する必要がある。

HIV感染症患者は、プライバシーの観点から抗HIV薬が処方されている医療機関以外の施設へ抗HIV薬の内服を伝えていないことがある。また、患者が購入して使用する一般用医薬品や健康食品、サプリメントにも抗HIV薬とDDIがある成分が含まれていることがある。そのため、かかりつけ薬局など保険薬局薬剤師と連携してお薬手帳を活用するなど、患者の使用する薬剤などを把握し、DDIやアドヒアランスのマネジメントを実施することが求められる。

本年、本邦においてNRTIであるリルピビリンと、INSTIであるカボテグラビルの持続性筋注製剤が発売された。これらの製剤を1~2ヵ月毎に投与することで治療が可能になり、患者は日々の服薬ストレスから解放されることが期待されている。しかし、内服における吸収の過程でのDDIは回避できるが、代謝や排泄でのDDIは経口製剤と同様に起こる。そのため筋注製剤の使用に関しても十分に確認する必要がある。

チーム医療においてDDIのマネジメントは薬剤師の専門性を活かせる分野である。本シンポジウムでは、症例提示などを元に、薬物療法の有効性・安全性を担保するため

の介入について紹介する。

3. COVID-19 治療薬における薬物相互作用

木村 丈司

神戸大学医学部附属病院薬剤部

COVID-19治療薬は、デキサメタゾンやトシリズマブ等の免疫抑制薬、ソトロビマブ等の中和抗体薬、そして抗ウイルス薬に分かれる。中でも、抗ウイルス薬であるニルマトレルビル/リトナビルは、臨床試験で高い有効性を示し、軽症から中等症1の患者の治療において鍵となる重要な薬剤だが、実臨床での使用にあたっては多くの薬物相互作用が問題となる。

ニルマトレルビルはSARS-CoV-2のメインプロテアーゼを選択的に阻害し、ポリタンパク質の切断を阻害することで抗ウイルス活性を示す。一方、抗HIV薬でもあるリトナビルは、SARS-CoV-2のメインプロテアーゼに対して活性を有してはいないが、強力なCYP3A阻害薬であり、血漿中のニルマトレルビル濃度を上昇させるブースターとして配合されている。薬物動態学的な特徴として、ニルマトレルビルは主にCYP3Aで代謝されるが、リトナビルがCYP3Aを阻害した状態では、主な消失経路は腎排泄になる。リトナビルは種々の代謝酵素(CYP3A, CYP2D6)やトランスポーター(P-糖タンパク質(P-gp), BCRP)の阻害薬で、相互作用の受けやすさが中程度のCYP3A基質薬のAUCを2倍以上に、相互作用を受けやすい基質薬のAUCを5倍以上に増大させる可能性がある。加えて、リトナビルは代謝酵素(CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, UDPグルクロン酸転移酵素(UGT)等の誘導作用も有するため、個別の相互作用の程度を正確に予測することが難しい。

ニルマトレルビル/リトナビルと薬物相互作用が問題となる薬剤は非常に多岐にわたるが、それらは大きく分けて、(1)リトナビルのCYP3A/P-gp等の阻害による血中濃度上昇が問題となる薬剤、(2)リトナビルのCYP等の誘導による血中濃度低下が問題となる薬剤、(3)CYP3Aを誘導しニルマトレルビルの血中濃度を低下させる薬剤、(4)CYP3Aを阻害しニルマトレルビルの血中濃度を上昇させる薬剤に分けられる。この中で、5日間というニルマトレルビル/リトナビルの治療期間等も踏まえて考えると、特に注意が必要なものは(1)と(3)のタイプの薬剤である。

多岐にわたるニルマトレルビル/リトナビルと薬物相互作用が問題となる薬剤の情報を確認するうえで有用な情報源としては、添付文書、インタビューフォームの他に、米国立衛生研究所(NIH)によるCOVID-19 Treatment Guidelines、リバプール大学によるCOVID-19 Interactions Checkers、そして日本医療薬学会による「バキロビッドの薬物相互作用マネジメントの手引き」がある。薬物相互作用を適切にマネジメントするためには、単に併用禁忌/併用注意で対応を分けるのではなく、どの程度薬物動態が変動するか、COVID-19治療薬または併用薬についてどのよ

うな対応が必要かといった点から整理する必要がある。

また、2022年11月にはエンシトレルビルが本邦において特例承認されたが、本薬剤についてもニルマトレルビル/リトナビルと同様に多くの薬物相互作用が問題となる可能性がある。

本シンポジウムでは、COVID-19治療薬の薬物相互作用の概要と、適切にマネジメントするための考え方について概説する。

4. 抗真菌薬における相互作用

浜田 幸宏

東京女子医科大学病院薬剤部

平成30年7月23日付け薬生薬新発0723第4号の「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」では以下のように記載されている。薬物相互作用は、発現機序により薬物動態学的相互作用 (pharmacokinetic drug interaction) と薬力学的相互作用 (pharmacodynamic drug interaction) に大別される。前者は薬物の吸収、分布、代謝又は排泄における相互作用の結果、薬物又は代謝物の血中濃度又は組織分布が変化することにより引き起こされるものである。後者は薬理作用が重なり合ったり打ち消しあったりすることにより、あるいは併用薬物が薬物感受性を変化させることにより生じる現象である。抗真菌薬の相互作用で留意すべきアゾール系抗真菌薬は、主要な薬物代謝酵素であるCYP3Aを強く阻害する。これは分子内にイミダゾール環やトリアゾール環を有しており、含窒素複素環がCYP3Aのヘム鉄に配位結合することでCYP3Aの活性を可逆的に阻害する。本シンポジウムではアゾール系薬の相互作用を中心に概説する。

シンポジウム7：ダニ媒介感染症の最近の話題

1. エゾウイルス発見の経緯

松野 啓太^{1,2}, 児玉 文宏³, 山口 宏樹⁴, 有泉 拓馬¹, 前田 健⁵, 西條 政幸⁵, 川端 寛樹⁵

¹北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所

²北海道大学ワンヘルスリサーチセンター

³長岡赤十字病院

⁴北海道立衛生研究所

⁵国立感染症研究所

エゾウイルスは、2019年に急性熱性疾患を呈した患者より検出された新規ウイルスであり、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスと同じブニヤウイルス目ナイロウイルス科オルソナイロウイルス属に分類される。経過の判明している2症例いずれも、マダニ刺咬後に発熱を伴う血小板減少・白血球減少を呈しており、その症状はSFTSに類似していた。また、ダニ媒介性感染症を対象とした行政検査の残余検体を用いて後方視的調査を実施したところ、2014年以降、5例のエゾウイルス感染症例が発見され、前述の2

例と併せて過去7年間で7例の感染者が発生していたことが分かった。いずれの症例も北海道内で5~7月にマダニ刺咬後数日から2週間以内に熱性疾患を呈していた。また、北海道内で採集されたマダニからエゾウイルス遺伝子が検出され、成ダニの陽性率は2.1%であった。北海道内で捕獲されたエゾシカやアライグマの血清からエゾウイルス特異抗体が検出され、エゾウイルスが少なくとも北海道に定着したダニ媒介性ウイルスであることが明らかとなった。次に、エゾウイルスが感染症の病原ウイルスであることを示すため、患者血清から分離培養したウイルスを実験動物に感染させたところ、エゾウイルス感染はインターフェロンレセプターノックアウトマウスで致死性であった。また、感染個体の血清および臓器からエゾウイルスが再分離された。以上の結果から、エゾウイルスが新たな感染症の病原ウイルスであることが示された。エゾウイルスの発見とほぼ同時期に中国でも新規オルソナイロウイルスが原因の新たなダニ媒介性ウイルス感染症が複数発見されており、新興ダニ媒介性感染症には引き続き注意が必要である。

2. DPC データを用いた日本紅斑熱の治療の有効性の検討

忽那 賢志

大阪大学大学院医学系研究科感染制御学

日本紅斑熱 (JSF) は東アジアで流行しているダニ媒介性発熱疾患である。今回、我々はDPCデータを用いて日本紅斑熱に対する抗菌薬治療の有効性について解析した。JSFの治療はテトラサイクリン系薬剤が第一選択薬であるが、重症例ではフルオロキノロン系薬剤との併用が推奨されることが専門家の見解として示されている。2010年7月から2021年3月までの日本のDPCデータベースにおいて、JSFと診断された入院患者を対象とした。入院当日にフルオロキノロン+テトラサイクリンの投与を受けた患者と、入院当日にテトラサイクリンのみの投与を受けた患者を、治療の逆確率重み付けを用いて比較した。主要アウトカムは院内死亡率、副次アウトカムは院内合併症、総入院費用、在院日数とした。1,060名の対象患者を特定した。このうち434例(41%)は入院当日にフルオロキノロンとテトラサイクリンの併用投与を受け、626例(59%)は入院当日にテトラサイクリン単独投与を受けた。治療法の逆確率重み付けにより、院内死亡率は2群間で統計的に有意な差は認められなかった(2.0% vs. 1.0%, オッズ比, 1.94, 95%信頼区間, 0.69~5.43)。院内合併症(8.4% vs. 6.3%, オッズ比1.36, 95%信頼区間0.85~2.18)、総入院費用、在院日数についても両群間に有意差はなかった。本研究では、JSF患者に対するテトラサイクリン系抗真菌薬に加え、フルオロキノロン系抗真菌薬による統計学的に有意な追加効果は示さなかった。臨床医は日常診療でフルオロキノロン系抗真菌薬を併用することに慎重である必要があるかもしれない。

3. SFTS 最近の疫学と治療の展望

末盛 浩一郎

愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学

近年、COVID-19 などにより重要性が再認識されている新興感染症の多くは、ウイルス感染症であり、重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) もその1つである。原因ウイルスは、ブニヤウイルス目フェヌイウイルス科バンダウイルス属に属するダビエバンダウイルスであるが、SFTS ウイルス (SFTSV) として呼ばれることが多く、本講演でも SFTSV を用いる。SFTS は 2011 年に中国で初めて報告され、主に中国・韓国・日本での報告が多いが、近年はベトナム、ミャンマー、台湾などの東南アジアでの発生も確認されている。感染経路はマダニ (タカサゴキララマダニ、フタトゲチマダニなど) を介したものが中心だが、人から人への感染に加え、猫や犬などの愛玩動物との濃厚接触による感染例も報告され、獣医療従事者の感染事例も注目されている。日本では 2013 年 1 月に初めて SFTS 患者が報告され、主に西日本での患者発生報告が多かったが、近年は近畿・中部地方での感染推定地域とする SFTS 患者も確認されている。SFTS は 4 類感染症 (ただちに届け出) のため、国立感染症研究所がまとめている「死亡数の年次推移」による致死率は低く見積もられている可能性がある。実際に本邦の SFTS の致命率は 27~31% と極めて高く、また経年的にも変化していないという報告があり、原因として有効な治療法が確立されていないことが挙げられる。SFTS の治療は、抗ウイルス療法と支持療法に大別されるが、現時点で使用できる抗ウイルス薬は存在しない。演者は SFTS に対して抗ウイルス薬：ファビピラビルの有用性を検討するために、2016 年 4 月から 2018 年 7 月まで西日本を中心に行われた多施設共同、オープンラベル、非対照の医師主導臨床試験の事務局代表を務めさせて頂いた。この臨床試験ではファビピラビル投与群の致死率は 17.4% (23 名中 4 名死亡) であり、日本の疫学調査 (致死率 27~31%) と比較すると、約 10% の致死率低下が示唆された。また、海外でもファビピラビルの臨床試験が行われ、ファビピラビル投与群で致死率が約半分に低下したとの報告があり、ファビピラビルの SFTS 患者における有効性を強く示唆する知見が蓄積されている。支持療法においては、SFTS の病態のキーポイントとして COVID-19 と同様にサイトカインストームが挙げられ、ステロイドの使用が重要な役割を果たす。症例報告でステロイドの有用性が示唆される一方で、真菌感染症 (特にアスペルギルス症) のリスクも危惧されている。患者の重症度や発症日からのステロイド開始時期から有効性を検討した報告もあるが、ステロイドの詳細な使用法は今後の検討課題であろう。他、免疫グロブリン療法、血漿交換、回復期血漿治療なども実臨床で使用されているが、これらの知見はまだ十分ではない。WHO は SFTS を「研究開発の優先度の高い疾患」として、

‘Disease X’ にリストアップしている。しかしながら、SFTS は稀少疾患であり、また本邦においては地域における発生頻度も偏在していることから感染症医の中には十分な臨床経験が得られない現状がある。本講演ではこれまでの知見の紹介や自験例を提示させて頂き、今後の治療の展望について議論の場となれば幸いである。

4. 日本国内のマダニから検出されるウイルス

前田 健

国立感染症研究所獣医科学部

1993 年にダニ媒介脳炎、2012 年の重症熱性血小板減少症候群の患者発生以降、国内で様々なマダニが関与するウイルスが発見されている。国内のマダニから検出される主なマダニ媒介ウイルスに関して我々の研究を中心に紹介する。

ヒトで問題となるマダニ媒介ウイルス

- ・ダニ媒介脳炎ウイルス (フラビウイルス科フラビウイルス属)

1993 年に北海道で患者発生、2018 年 6 月現在計 5 名の患者。ヨーロッパではワクチン。

- ・重症熱性血小板減少症候群ウイルス (ブニヤウイルス目フェヌイウイルス科バンダウイルス属)

2012 年に山口県で患者発生、2021 年には西日本を中心に 110 名の患者。千葉県・富山県でも発生。

- ・Yezo ウイルス (ブニヤウイルス目ナイロウイルス科オルソナイロウイルス属)

2019 年に北海道で患者発生、2014 年~2020 年に 7 名の患者。

ヒトに感染するマダニ媒介ウイルス

- ・Oz ウイルス (オルソミクソウイルス科トゴトウイルス属)

2013 年愛媛県のタカサゴキララマダニの若ダニより分離。山口の狩猟者が中和抗体保有。

- ・Kabuto Mountain ウイルス (ブニヤウイルス目フェヌイウイルス科ウウウイルス属)

2009 年兵庫県のキチマダニから分離。山口の狩猟者及びそれ以外の人も中和抗体保有。

ヒトに感染する可能性の高いマダニ媒介ウイルス

- ・Jingmen ダニウイルス (フラビウイルス科未分類)

中国で病気との関連が強く示唆されている。国内 (長崎、愛媛、石川) のタカサゴキララマダニからも検出。

- ・Thogoto ウイルス (オルソミクソウイルス科トゴトウイルス属)

ケニアとインドで患者の報告。京都のフタトゲチマダニより分離。

- ・Takachi ウイルス (フラビウイルス科未分類)

愛媛のタカサゴチマダニから検出。ヒトの病気と関連する Jingmen ウイルス、Alongshan ウイルスと近縁。

- ・Soft tick ブニヤウイルス (ブニヤウイルス目ナイロウ

イルス科オルソナイロウイルス属)
コウモリマルヒメダニより分離。ヒトに病気を引き起こす Issy-Kul ウイルスに近縁。

ヒトへの感染性が不明なマダニ媒介ウイルス

- ・ Muko ウイルス (レオウイルス科オルビウイルス属)
2010年に兵庫県のアカコッコマダニより分離。
- ・ Mukawa ウイルス (ブンヤウイルス目フェヌイウイルス科フレボウイルス属)
北海道のシェルツェマダニより分離。
- ・ Tofla ウイルス (ブンヤウイルス目ナイロウイルス科オルソナイロウイルス属)
2013年徳島県のキチマダニ, 2014年長崎県のタカサゴチマダニから分離。
- ・ Tarumizu ダニウイルス (レオウイルス科スピナレオウイルス亜科コルチウイルス属)
鹿児島県のキチマダニから分離。死亡したタヌキの脳からも分離。
- ・ Yamaguchi ウイルス (フラビウイルス科フラビウイルス属)
山口県のイノシシから遺伝子検出。マダニとイノシシの間で感染環。

シンポジウム 8: 薬剤耐性グラム陰性桿菌感染症の臨床 up to date

1. CLSI update: 薬剤感受性検査の解釈と留意点 大楠 清文

東京医科大学微生物学分野

CLSIの抗菌薬感受性試験小委員会 (AST SC) は、米国および国際的な抗菌薬感受性試験法および結果の解釈に関する規格とガイドラインを開発・出版するボランティア主導の機関である。年に2回、直接顔を合わせて会議を行っている (ただし、この3年間はCOVID-19の世界的な流行によって、オンライン会議であった)。すべての会議は一般に公開されており、参加者は医療機関、政府、産業界を代表する臨床微生物学者、感染症薬剤師、感染症内科医などである。

CLSI規格は国際的に使用されており、グローバルな視点を確保するために分科会メンバーには国際的な専門家が含まれている。欧州連合抗菌薬感受性試験委員会 (EUCAST) の委員長は、AST SCのアドバイザーを務めている。さらに、AST SCにはオーストラリア、日本、中国、カナダ、ラテンアメリカなど世界の他の国や地域からの専門家も参加している。私もアドバイザー2期目 (1期4年間) としてAST SCに参加しており、決議事項を中心に最新情報を提供している。

AST SCは、薬剤感受性ブレイクポイントの開発と更新に加え、新しい検査法の開発と検証、結果の解釈と適用方法に関するガイドライン、品質管理範囲の設定、セミナー、

シンポジウム、ウェビナーによるユーザー教育を行っている。その業務に基づき、年次更新の「抗菌薬感受性試験の実施基準 (M100)」を含む、印刷および電子版の基準およびガイドラインを発刊している。また、M02, M07, M39, M45などのAST関連文書についても定期的な (通常2~5年毎) 改訂が行われる。

本発表では、グラム陰性桿菌を中心としてM100の2022年第32版と2023年第33版における主な変更点を概説する。さらに、2022年に発刊されたM39第5版「累積抗菌薬感受性試験データの解析と提示」の更新内容を紹介しながら、アンチバイオグラムの解析と提示に関する基本的な推奨事項を再確認したい。

2. 診療に役立つ薬剤感受性検査・耐性菌検査の進歩

上地 幸平

琉球大学病院検査・輸血部

診療に有用な微生物検査とはどのようなものか。その根幹にはDiagnostic stewardshipの実践があることは言うまでもない。即ち、必要な症例に対して、迅速かつ正確な検査を実施し、リアルタイムに検査結果を報告することが重要である。そして得られた結果を診療に「活かす」ためには検査室から臨床へどのようにアプローチしていくかがポイントとなる。従来の微生物検査は菌の増殖速度に依存して行われるため、最終結果の報告までには時間を要することが言われてきた。しかし、現在では質量分析装置や核酸増幅装置が導入されることで検査フローが変化してきているため、ICTやASTなどの医療スタッフに微生物検査の時間軸 (検査所要時間) そのものを知ってもらう必要がある。本発表では薬剤感受性検査と耐性菌検査を中心に、診療に役立つ微生物検査についてご紹介したい。

1. 薬剤感受性検査

薬剤感受性検査には分離培養にて得られた菌集落が必要であり、そこからさらに菌の純培養が必要となるため、数日単位で時間を要する。適切な抗菌薬選択 (特にde-escalation) には迅速な薬剤感受性検査結果が必要であり、海外では、血液培養等の迅速同定・薬剤感受性装置として、平均7時間以内で薬剤感受性結果の報告が可能なAccelerate Pheno system (Accelerate Diagnostics) をはじめ複数の機器が上市されている。しかし、これらの機器は本邦では導入されていないため、現状では既存の検査装置を用いた工夫が必要であろう。当院では血液培養における薬剤感受性検査の迅速化を目的として、陽性検体から直接、VITEK2 (bioMerieux) を用いた直接薬剤感受性検査 (Direct-Antimicrobial susceptibility testing: D-AST) を検討し、血液培養陽性後、10時間程度で薬剤感受性結果が報告可能であることを報告している。また、核酸増幅検査、例えば、ブドウ球菌による血流感染症時におけるGeneXpert システム (Cepheid) や複数の細菌が同定可能であ

り、同時に薬剤耐性遺伝子も検出可能な FilmArray (bioMérieux) および Verigene システム (日立ハイテック) は適切な抗菌薬を選択する上で、臨床的有用性が高いことが報告されている。他にも、2018年に EUCAST から提唱された血液培養の迅速薬剤感受性検査法(ディスク拡散法)である rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) は高価な検査機器を有することなく、安価で簡便、迅速な検査法であるため、本邦においても今後の導入が期待される。

2. 薬剤耐性菌検査

国内外で薬剤耐性 (AMR) 菌の脅威が問題となっている。AMR と言っても菌や抗菌薬の組み合わせによって、星の数ほど存在し、臨床検査ではその一部を検出しているのに過ぎない。AMR は菌の「表現型」や「遺伝子型」を用いて検査され、「表現型」検査としては、MRSA や VRE などのように従来の薬剤感受性結果から判定する方法や ESBL などのように β -ラクタマーゼ阻害薬を用いて検出する方法、カルバペネマーゼ産生のように細菌の有する酵素が抗菌薬を分解するのを用いる方法などがある。一方、「遺伝子型」検査、即ち、核酸増幅検査は迅速かつ正確な検査であるが、現状では生菌・死菌の鑑別はできず、薬剤耐性がある程度狙い撃つ必要がある。また、研究レベルではあるが、次世代シーケンサーを用いた菌の全ゲノム解析によって網羅的に AMR を検出することも実施されているものの、日常検査に導入するには課題も多い。「表現型」や「遺伝子型」、いずれの検査法を用いるにしても精度が 100% の検査法は存在しないため、AMR を迅速かつ正確に検出するためにはいくつかの検査法を併用することが重要である。

3. 薬剤耐性腸内細菌目細菌感染症の治療

松村 康史

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

腸内細菌目細菌における薬剤耐性として、特に第3世代セファロスポリン耐性とカルバペネム耐性が臨床上の問題となっている。前者は ESBL および AmpC、後者はカルバペネマーゼなど、 β ラクタマーゼが主要な耐性機序である。

耐性菌治療においては、まずこれらの耐性および耐性機序を正確に検出する微生物検査が重要である。近年、セファロスポリン、カルバペネム、ピペラシリン・タゾバクタムなどのブレイクポイント改訂やカルバペネマーゼのスクリーニング基準の設定などがあった。 β ラクタマーゼ産生菌に対する β ラクタム薬の臨床効果については、現在研究が進められている段階であり質の高いエビデンスは多くはないが、2020年に米国感染症学会 IDSA が ESBL 産生菌・AmpC 産生菌・カルバペネム耐性菌に対する治療ガイドランスを発表した。ガイドランスは必ずしも科学的根拠に基づいていないが、現段階での専門家の考え方が示されて

おり、一定の参考となる。ESBL 産生菌に対しては、カルバペネム、フルオロキノロン、ST が、AmpC 産生菌には CFPM やカルバペネムが推奨されている。抗菌薬投与時は、時に高用量あるいは延長投与が勧められている場合がある。

薬剤耐性グラム陰性桿菌感染症の臨床マネジメントでは、検査室との連携により微生物診断を確実にできる体制の確保と最新の知見に基づいた治療戦略が重要である。

4. 難治性緑膿菌・アシネトバクター感染症の治療

吉澤 定子^{1,2}

¹東邦大学医学部臨床検査医学講座

²東邦大学医学部微生物・感染症学講座

抗菌薬の開発と薬剤耐性菌の出現は表裏一体の関係にある。わが国においては 1980 年代から 90 年代にかけて抗菌薬の開発が急速に進展し、数々の広域抗菌薬が製造販売された。それに伴いどの医師でもある程度の感染症治療が可能となり、診療に大きく貢献した半面、不適切な抗菌薬治療に伴い多剤耐性緑膿菌 (MDRP) やアシネトバクター (MDRA) といった既存の抗菌薬では治療が困難な難治性感染症がみられるようになった。さらに厄介なことに、これらの菌は医療環境を汚染し、水系環境などに常在することでしばしば施設内アウトブレイクを引き起こし、長期的な蔓延により医療的にも経済的にも著しい影響を与えることがある。このような状況を踏まえて、感染症法では薬剤耐性緑膿菌感染症は五類感染症定点把握疾患に、薬剤耐性アシネトバクター感染症は、五類感染症全数把握疾患となっている。いずれも広域 β -ラクタム剤、アミノ配糖体、フルオロキノロンの 3 系統の薬剤に対して耐性を示すものと定義される。JANIS による 2021 年の年報では、カルバペネム耐性緑膿菌の分離率は 0.76% とされており、MDRA に関しては 97 例の報告が認められている。同報告における緑膿菌の IPM 感性率は 79.9%、LVFX 感性率は 85.2% であるが、AMK 感性率は 97.8% と保たれていることから MDRP の分離頻度は少ないが、AMK 以外の抗菌薬はほぼ耐性であることが多いため、治療は難渋する。MDRP の耐性化機序としては、カルバペネム系薬耐性には、クラス B に属すカルバペネマーゼであるメタロ β ラクタマーゼ (MBL) の産生あるいは塩基性アミノ酸の透過孔である OprD の欠損/AmpC の産生量増加が関与している。わが国では IMP 型の MBL 産生株が多く、これらの株はカルバペネム系薬に高度耐性を示すが、MBL 非産生株の MIC 値は比較的到低く、32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であることが多い。キノロン系薬への耐性は、DNA ジャイレース/トポイソメラーゼ IV のキノロン耐性決定領域における複数のアミノ酸置換変異や薬剤能動排出ポンプの機能亢進に伴う。アミノ配糖体系薬耐性には、アミノ配糖体系薬修飾酵素産生あるいはリボゾームのアミノ配糖体系薬の作用部位のメ

チル化が関与している。一方、MDRAもMDRPと同様の機序で抗菌薬耐性化をきたすが、カルバペネム系薬への耐性にはクラスDに属すOXA型のカルバペネマーゼが主に関与する。IDSAは6種類の薬剤耐性グラム陰性菌感染症の治療ガイドランスを2022年に報告した。MDRPへの治療としては、感受性が保たれている従来の抗菌薬の高用量長時間点滴投与や、セフトロザン・タゾバクタム、セフトジジム・アピバクタム、イミペネム・シラスタチン・レレバクタムによる治療が推奨されている。MDRAの治療に関しては、SBTが*A. baumannii*に対して有効であることから、SBT/ABPCが推奨されている。難治性の場合には、ミノサイクリン、チゲサイクリン、ポリミキシンB、セフィデロコールの併用が推奨されている。また、近年では難治性MDRA感染症に対するファージによる治療成果の報告も見られている。 β ラクタマーゼ阻害薬単剤の開発も進んでおり、多様な耐性菌の広がりに対して耐性菌治療も多様化しており、様々な選択肢の中で耐性機序を踏まえた適切な抗菌薬療法が求められる。

シンポジウム9：見て覚える感染症

1. 基調講演 感染症における肉眼所見の重要性 忽那 賢志

大阪大学大学院医学系研究科感染制御学

稀な疾患の診断は非常に難しい。これまでに診たことがない疾患は医師の中に疾患のイメージがないため、鑑別診断として疾患を想起することができず、診断に繋げることができない。その解決策の一つとして、疾患のイメージを共有することが挙げられる。稀な疾患の症例が、どういった病歴で受診し、どのような身体所見があり、どのような血液検査所見を呈するのかというイメージを科内、あるいは研修医の同期と共有することで、次から共有された医師は初めて診る疾患であっても鑑別診断に挙げることができ、診断に繋げることができるかもしれない。各地域で開催されている症例カンファレンスの醍醐味の一つもこの稀な疾患の情報共有にある。肉眼所見は非常に多くの情報を含んでいる。実際に診察をしていない人が、病歴、身体所見、検査結果を丁寧に吟味してもどうしても診断ができないような場合も、写真を見れば一目瞭然ということもときに経験する。こうした臨床所見を写真や動画として記録し、共有することで医師1人の経験を多くの医師に共有することができるのである。現代に生きる医療従事者は写真や動画の撮影がより身近になっており、容易に臨床写真を撮ることが可能である。一方で臨床写真も患者情報であり、取り扱いには細心の注意を払わなければならない。臨床写真は経過観察にも利用できる。例えば、肺炎球菌性肺炎の患者の喀痰グラム染色を数時間ごとに観察すれば、治療が有効であることを一目瞭然に確認することができ、それを診療チームや家族に共有することもできる。このように、臨床

写真は経過のフォローアップを行ったり、同僚にプレゼンテーションをしたりする際にも役立つ。

2. 臨床推論における視診の重要性：その特徴と限界、及び注意点について考える

佐田 竜一^{1,2,3}

¹大阪大学医学系研究科変革的感染制御システム開発学寄附講座

²大阪大学医学部附属病院感染制御部

³天理よろづ相談所病院総合診療教育部

2002年にノーベル経済学賞を受賞したダニエル・カーネマンが、エイモス・トヴェルスキーと共同で発表したプロスペクト理論の基盤となる認知心理学的概念として、二重過程理論(Dual process theory)がある。これは我々が臨床推論を進めていく上でも重要な概念であり、診断学において基盤となる考え方である。Dual process theoryにはSystem 1=直観的思考(Intuitive process)とSystem 2=分析的思考(Analytical process)が含まれる。直観的思考は一般的に経験則に基づくパターン認識から無意識的に診断が導かれ、迅速診断を可能とする。一方、分析的思考は仮説演繹的アプローチに基づくアルゴリズム的で意識的に構築する思考であり、網羅的な疾患鑑別を可能とする。日常臨床ではこれら2つの思考を意識的・無意識的に切り替えながら、または組み合わせながら臨床推論を構築していく。視診は臨床推論において極めて有用な情報を提供してくれる診断ツールの1つであり、視診は主にsystem 1に関わるツールである。視診が臨床情報に加わることで、一発診断を可能にし、自らの診断性能と診断効率を著しく向上させ得る。さらに、視診は写真におさめることで他者と共有可能なツールとなり、診断戦略を速やかに他者と共有できるという利点もある。

一方で、視診には主に3つの限界点がある。まず、視診は「視なければ利用できない」という、根源的かつ決定的な事実である。我々は忙しい日常診療の中で視診を等閑にすることが多い。また、視診により得られた情報が特異的な診断を導き出すためには、ある疾患がその視診(例えば皮疹)を生じさせるメカニズムや、その定義を正確に把握しておく必要がある。さらに、視診はしばしば認知バイアスを引き起こすことがあり、認知の歪み、臨床現場の環境要因や医師の体調・感情などに大きく影響を受け、判断を誤ることもしばしばある。これら3種類の限界点の克服方法はいうまでもなく

- 1) できるだけ視ること/診ること
- 2) 視診所見の定義や、その所見が出現するメカニズムを正確に知ること
- 3) バイアスに影響されない分析的思考も臨床推論のなかに意識的に組み込むこと

である。これらの限界点およびその克服方法について実例を示しながら解説する。

最後に、視診の際の注意点について2つ述べる。1つは、視診による患者の心的ストレスの増長に対応する必要がある点である。視診は患者の外観や皮膚のみならず、必要時には陰部や肛門などの private parts を確認する手技であることから、衣服や下着を脱がせる必要がある。患者への同意取得は当然のことながら、心的ストレスを減じるために視診の前に重要性について丁寧に説明すること、(医療者にとって)異性に対する診察を行う際には(患者にとって)同性の職員を同室させるなどの配慮が必要な場合がある。もう1つは特に今回のように写真撮影をして他者と共有する際に、個人情報保護管理を正しく行うことである。ファイル管理に安全性が担保されないと、個人情報流出により係争に発展する可能性もある。顔写真などはどうしても個人情報と扱われてしまう背景から、個人が同定できないように編集する、ないしは漏洩しないようにインターネット接続されないハードディスクなどに管理することなどで漏洩を阻止する必要がある。

臨床推論における診断特異的な性能を発揮してくれる視診について、その特徴と限界、使用時の注意点について述べた。これらをもとに日常診療で上手に視診を使い、エラーのない迅速診断を進めていただきたい。

3. 臨床写真を学術誌に投稿しよう

石塚 晃介

横浜市立大学総合診療医学

症例報告は医学史においてヒポクラテス以前の古代エジプト時代から存在する臨床医学の基礎である。症例報告は学術分野の発展に貢献するだけでなく、新たな臨床研究の契機となり、臨床研究で検出できなかった科学的知見を提示できる可能性がある。そして、症例報告の中でも、画像を中心とした画像論文(Clinical Picture)は制限字数が短く、考察のポイントを絞れば良いため初学者でも比較的取り掛かりやすい。しかしながら、症例報告や画像論文を執筆するプロセスにさまざまな障壁があるためとされている。実際に international journal に掲載されるには、学会発表を終えて症例報告の執筆にとりかかるまでの段階と、執筆を開始し accept されるように取り組む段階があり、この2つの段階それぞれに重要なポイントがある。これまで、学会発表から論文執筆へとつながるための Tips や論文執筆から Publish に至るまでの Tips などが紹介されてきた。それらの Tips では、一人で書き始めず事前に Mentor をみつけ、執筆プロセスの青写真を明確にすることが重要とされているが、Mentor を見つけられない場合は、執筆は困難になりうる。本講演の目的は、初学者でも比較的取り掛かりやすい画像論文に焦点を当て、その執筆プロセスの見える化を行うことであり、画像論文の執筆を行うための重要な事項を 5 Steps として提案することである。

4. 臨床動画を通じて伝えたいこと

平島 修

奄美ブロック総合診療研修センター

自分ではよくわからないと思って相談し、ベッドサイドで上級医や専門医に相談した瞬間に「これは〇〇という疾患ですね」、と一瞬で診断された経験も、逆に相談された症例を一瞬で診断できた経験も一度はあるのではないかと思う。その一発診断が正しいかどうかはさておき、こういった経験から見いだされる診断法は直感的診断(システム1)と言われる。私は電子カルテだけではなく実際の患者さんを直接診察して検討するベッドサイドを重視した教育を日々行い、自らも学んでいる。回診をしていると、事前のプレゼンテーションでは指摘が全くなかった診察所見が見つかり、事前に想定していた疾患とは全く違うことがよくある。その度に電子カルテによる文字情報だけの相談に対するアドバイスは診断エラーの原因になり、時には命にも関わると痛感させられる。

このような経験から他の医師からみたら当たり前の診察所見を、自分は見落としていることが実はたくさんあるのではないかと考えるようになった。そこで2018年よりSNSで同僚の医師に向けて呼びかけ、疑問を感じた、あるいは教育的動画を持ち寄り自由に議論し合う「無修正・動画倶楽部」という勉強会を開催した。すると予想していたのとは違い、ある動画で得られる身体診察所見も診る医師によって解釈が変わり、議論が白熱しハッとさせられるような意見が得られたのである。

カメラが普及する10数年前までは文字媒体のみで臨床医学を学ぶのが当たり前だったが、今では皆が持ち歩くスマートフォンで高画質の写真・動画を撮影できる。そして独学の学びも読書からYouTubeを用いた動画コンテンツまで多様化してきた(2019年から身体診察の教育コンテンツ YouTube Physical Club の配信を開始した)。時代の流れが急速に進む現代において写真・動画を用いて臨床を経験し、学んでいくことはもはや当たり前の技術と言っても過言ではない。

そこで感染症領域においても写真・動画をどのように活用すると有用であるかについて私見を述べさせていただきたい。

シンポジウム10: ソーシャルメディアを用いた感染症の啓発—stigma に立ち向かう—

1. COVID-19の事例から振り返るSNSコミュニケーションの課題

田中 幹人

早稲田大学政治経済学術院

ソーシャルメディア(以下、Social Media Sites: SNSと記述)は、ゼロ年代後半から急速に普及した。ゼロ年代の登場当初、SNSは双方向性の高いコミュニケーション

技術によって真に民主的な社会が実現すると期待された。しかし、2010年代以降の普及につれ、SNSは不作法な言論の投げつけ合いを助長し、世論を分断させるという負の側面が危惧されるようになった。医療コミュニケーションの観点からも、医師と患者の対話や患者同士の語りを通じ双方向に学びを育むという利点がある一方、同時にちょっとした不信感や断絶が悪罵を招き、時に極端な陰謀論を育むことも問題視されるようになった。ことにCOVID-19以降の世界では、SNSによって誤情報が拡散し、相互のスティグマによって分断していく社会はより現実的な脅威として捉えられ、こうした混乱は「インフォデミック」と呼ばれ、警戒されてきた。

これらの社会議論に対し、実際のSNSビッグデータ分析から観測される景色はどのようなものだろうか。まず、やはりSNSは世論に対する異議申し立ての回路としての機能は確実に有している。たとえばCOVID-19変異株が登場し始めた当初、これを「変異種」と呼ぶ傾向があった。この誤記に関しては、Twitterにおける医学や理学専門家の訂正活動が、学会による是正やマスメディアの修正を主導したと思われる。こうした背景には、個々の専門家の活動のみならず、組織化された医学専門家集団の努力も大きく貢献した。しかし、こうした正統医学からみて「好ましい」社会変化は、決して単一の要因だけでは起こらない。もう一つの「成功例」として、HPVワクチンに関する議論のバランスは2017年以降に懐疑から推進へと劇的に変化した。この変化は権威的かつ強力な議題提起が発端となったもの、変化を確実にしたものは、有志による地道な啓発活動や政策変化、さらにはマスメディア報道の潮流変化といった多方面にわたるコミュニケーション活動が好転をもたらしたと推察される。

一方で、インフォデミック等の言葉により特に警戒されているのは、極端な陰謀論の蔓延する状況だろう。しかし日本語のFacebookで流通した日本語の陰謀論をつぶさに見ると、それらトピックの表面的な荒唐無稽さの背後には、ワクチンへの不安といった根源的な感情があり、それを合理的に正統化しようという試みのなかで異形な議論が形作られていくことが伺えた。また、陰謀論を信じる人々を「あなたたちは騙されている」「正しい情報はこれだ」といった形で「啓蒙」するのも難しい。本質は異なる合理性のあり方を巡る分断で有り、対立する集団は構造同値の関係にあるからだ。これら対立の情報源となっているYouTubeとの向き合い方を含め、SNSの分析は今後も重要である。

今後、SNSと上手に付き合っていくにはどうしたら良いのだろうか。まずSNSでのコミュニケーションにおいても、対面でのコミュニケーションと同様の技術そして作法が求められることが確認されるべきである。不調法な物言い、対話相手の意思を尊重した会話は、より良い結果をもたらそうとするならば必須である。また、SNSを単独のメディアではなくマスメディアともつながった「ハイブ

リッド・メディア」の一つであると意識することも重要である。SNSのヘビーユーザーの中にはマスメディアを敵対視する傾向が強いが、そうした態度はかえって分断を招く。依然として強力なマスメディアを是々非々で論評し、参画によって情報の肉付けを行っていくことが求められる。

最後に、パンデミックのなかで起こった情動的混乱を「インフォデミック」と名付けてしまったことは、誤情報の「感染者」を「治療」するべく対策を講じるべし、といった機運を生み出してしまった。これは明らかにリスクコミュニケーションの取り組みを後退させる傾向であり、私たちはこの失地の回復にも挑まなければならない。

2. 血液凝固因子製剤による感染者の抱える諸問題

古賀 道子

東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

血液凝固因子製剤などによるHIV感染者は約700名で高齢化に向かっている。現在我々は、合併する腫瘍への包括的対策に関する研究班にて、がん検診の普及を中心にがん対策に携わっている。遺伝的な基礎疾患に加え、幼少時にHIV感染症と診断され、90%以上は肝炎ウイルス(HCV、HBV)にも感染既往があり、感染症に対する偏見・差別が検診受検にも影響している。

感染症とstigmaは、古くから存在している。未知の感染症に対しての不安・恐怖から生じ、感染者自身にも内在化し、自尊心の低下を起こす。差別・偏見を恐れ、検査診断を避ける傾向が生じる為、感染対策上もstigmaを払拭する必要がある。新興感染症流行時、差別・偏見をしないよう周知し、早期に広く情報を共有することが必要である。

また、上記血友病等HIV感染者を対象に、2021年に施行したアンケート調査から、インターネット利用不可能11%、オンラインビデオ・通話利用不可能28%との報告がなされ、ソーシャルメディア以外の啓発ツールも依然として必要であることが示唆された。

一方、「慢性疾患に対するソーシャルメディアの使用は、社会的・心理的なサポートとなり、健康促進への行動変容を生じる。」と海外では肯定的な研究結果が報告されている。米国からの血友病患者のソーシャルメディア利用に関する研究(2019-21年調査)では、「遺伝子治療」「汚染された血液製剤」「COVID-19」などが議論され、「World Hemophilia Day」などのイベントには大きな注目が集まっていた。誤った情報は少ないが、誤った認識も伝えられ、医療従事者が、患者・一般者と同じ目線で情報を共有することが大切と思われた。

今後、我が国でも、同感染者の感染症への偏見・差別に対し、ソーシャルメディアを含む様々なツールにより、啓発が進むことを期待する。

3. LGBTQ+・性感染症罹患者の抱える問題点

谷口 俊文

千葉大学医学部附属病院感染制御部・感染症内科

今まで抱えてきたLGBTQ+当事者の声は、ソーシャルメディアの幕開けとともに多くの人に届くようになった。多くの共感者を得られることができ、LGBTQ+の社会的認知度が高まっている。またLGBTQ+として孤立する不安な気持ちがある人もいるが、ソーシャルメディアで当事者の仲間や支援者を見つけやすくなっている。一方、ソーシャルメディアの匿名性などもあり分断を生むような差別的あるいは侮辱的な発言も多くみられる。このような中で、HIV感染症の予防のために曝露前予防であるPrEPというものが急速な広がりを見せており、日本でも多くの利用者がいるが、PrEPがMSM (Men who have Sex with Men) を中心とするゲイ・ドラッグではないかというスティグマが存在しており、有効な予防手段にも関わらずPrEPを利用していることに対する後ろめたさが生じている声もあがっている。

PrEPの利用の手引ではこうしたソーシャルメディアでの声やLGBTQ+当事者、PrEPを既に利用している人からの意見を汲み取り、PrEPの対象者をジェンダーに関わらず全てのHIV感染リスクのある人とした。ソーシャルメディアは匿名性の高さもあり、対面では言うことのできない声を聴くことができる場所に特徴がある。梅毒は大きな流行となったが、感染者数を追い注意喚起をするだけでなく、当事者の声を聞くことにより、実情にあった施策を出すことが求められる。ソーシャルメディアはその貴重な声を拾い上げるためのツールの一つとなりうる。

4. 医療者の災害時クライシスコミュニケーションの重要性：COVID-19パンデミックなどを例に

越智 小枝

東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座

災害公衆衛生の分野において、パンデミックはCBRNE (Chemical, Biological, Radiological, Nuclear, and Explosive) 災害の1つに分類される。CBRNE災害の特徴は、目に見えないハザードへの恐怖が時に直接被害以上の社会混乱を来す、という点だ。災害という視点から見れば、今般のパンデミックは、同じCBRNE災害である2011年の福島における原子力災害と類似した点が多くある。たとえば福島の原子力災害の後、放射能に対する恐怖から、急性期には大量避難による社会崩壊が生じた。また中長期的には福島県全体に対する激しい差別や経済自殺、外遊びを過度に控えることによる子どもへの健康影響や、高齢者の廃用症候群、福島県内にとどまった医療従事者への精神的な影響など、様々な間接被害が報告されている。また甲状腺検査や原子力発電所の再稼働の可否などにおいては、専門家たちの二極化した争いに住民が巻き込まれ、互いが「正義」

をかざし合う不毛な議論が年次に渡り繰り返される結果ともなった。その10年後に生じたCOVID-19パンデミックにおいても、正にこれに類似した諸問題が生じた。飲食店を始めとするサービス業への差別、経済自殺の増加、面会制限や訪問診療の停止による高齢者の認知症の進行、医療者への差別と医療崩壊。更にはPCR検査やワクチン接種につき、二極化した争いが続く様は、数年前の福島の状況を彷彿とさせる。これらの間接的健康被害や社会混乱は、単に放射能やウイルスというハザードの科学的知識や理論を伝えるだけでは防ぎ得ない。がんや感染症が100%は防ぎ得ない、不確定要素を含んだ健康リスクであること、それを認識した上でのリスクの選び方などにつき、科学だけではなく臨床医の立場から丁寧なコミュニケーションが必要であった。しかし実際には、「正解」が存在するかどうかのような断言、「正義」が存在するかどうかのような差別的な発言、放射能やウイルスさえ避ければ全てが「ゼロリスク」になるかのような偏向した意見が後を絶たず、専門家の発信がむしろ社会の分断を招いているように見える。昨今のアドバンスド・ケア・プランニングに象徴されるように、我々医療者の役割は、単に科学的エビデンスに基づいて病気を治すことから、人々が自身を全うできるための生き方やリスク選択を補助することへと変遷しつつある。しかし災害時には、未だほとんどの医療者が「高い所から科学的事実を語る」以上のことを成し得ていないのではないだろうか。これはリスクとの共生における医療者の敗北と言っても過言ではないだろう。この原因を「どんなに科学的事実を述べてもソーシャルネットワークサービス (SNS) やマスメディアの情報がコントロール不可だった」とする専門家も多い。しかしSNSに流れる誤情報やStigmaの源には、多くの場合自称・他称の「専門家」の発信があることは、看過してはならない事実である。それらの多くは悪意や無知による流言ではなく、「正義・正解・ゼロリスク」を過度に追及した結果生じた善意の発信であるように見える。本発表ではCOVID-19パンデミックと福島の原子力災害における演者自身の経験を基に、将来起こり得る未知の災害時に、医療者が真に人と社会の健康を守れるようになる為のコミュニケーションの在り方につき考察する。

5. 小児領域における感染症の啓発を考える

田中 敏博

静岡厚生病院小児科

小児領域における感染症、ということで最初に自分の頭に浮かぶのは、「抗菌薬」です。医師となった30年以上も前、市中病院での研修医にとって、どんな患者さん、どんな場合に、どの抗菌薬を使用するのか、抗菌薬ごとの違いは何なのか、学ぶ手掛かりもありませんでした。ただ、「熱があったら/上気道炎だったら/肺炎だったら/下痢をしていたら、コレを使う」というルーティーンがあるのみでした。どんな患者さん、どんな場合に、抗菌薬を使うのか/

使わないのか、そういうディスカッションは記憶にありません。

次に浮かぶのは、“カゼ薬”です。研修をした病院では、鼻水&咳と咳強め、散剤とシロップ剤、これら2×2のセットメニューがあり、体重によって数字を付してオーダーする仕組みでした。カゼをひいたと訴えて来院した児（というよりも保護者）に、症状によって組み合わせがセット化されていて、どんな症状か、どんな全身状態か、原因は何か、考える余地は排除されていました。

時が進み、インフルエンザを中心に迅速診断キットが発展すると、検査のプラスかマイナスかの世界観が小児科の診察室を覆うようになりました。「念のため検査しておきましょう」が、保護者にとっても医師自身にとっても魔法の響きを持つ金言となりました。保護者は、「検査してください！」と当たり前のように求めるようにもなりました。さらには、「検査はマイナスだったけど、念のため抗インフルエンザ薬を処方しておきましょう」と、臨床医としての魂を売るかのような行為に何の疑念も抱かなくなっていました。

そしてとどめに、COVID-19 劇場です。「こども達を守る」という言葉で、長期の全国一斉休校が始まりました。その間、国民はテレビのワイドショーに釘付けとなり、SNSで様々な情報や多くの人々の意見を仕入れて、COVID-19をよく知っている/深く理解した気になりました。そしていつしか、一番に守るはずだったこども達にとってのCOVID-19の議論は置き去りのまま、「大切な家族を守るために」、こども達は我慢すること、頑張ることを求められるようになりました。

インターネット、ソーシャルメディアの発達に牽引されて、情報の伝達のスピードのみならず伝達の仕方の複雑さは、30年前とは比較になりません。だからこそ、正しい医療情報を伝えること、適正に啓発することも、口で言うほど容易なことではなくなっています。

医療における啓発の対象は患者さん、小児科の場合は主には保護者であると思われがちです。が、抗菌薬、カゼ薬、迅速診断キット、COVID-19…ふと気づくのは、啓発がまず必要だったのは、我々医療側の人間ではなかったのか、ということです。大人が小さくなっただけの存在ではない、脆く弱いこどもが目の前にいるからこそ、相対する我々が医療に関わる情報を適正に血肉にしていかなければいけない、していくように努力しなければならないと考える次第です。

シンポジウム 11：外来でみられる感染症と抗感染薬の適正使用

1. マイコプラズマ肺炎

大石 智洋

川崎医科大学臨床感染症学教室

肺炎マイコプラズマは主に呼吸器感染症を起こし、肺炎の発生率はかなり高く、市中肺炎の20~30%を占めるといわれ、特に学童や若年成人に多い。1981年から、国立感染症研究所にて、感染症発生動向調査として、その流行状況が調査されてきた（1999年までは異型肺炎として調査されていたが、異型肺炎の大半を肺炎マイコプラズマによる肺炎が占めるため、実質的に本疾患の疫学と同等とされている）。

この調査によると、1984年および1988年に大流行を認めており、それ以前にも4年ごとの流行を認めたとの報告が散見され、オリンピック肺炎とも呼ばれてきた。

1991年にマクロライド系薬のクラリスロマイシンを市場に導入後、しばらく流行はみられなかった。2000年に同じくマクロライド系薬のアジスロマイシンも導入された。2000年頃にマクロライド耐性肺炎マイコプラズマ（Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* : MRMP）が出現し、その後患者数に増加傾向がみられた。このMRMPの出現こそ、その後の肺炎マイコプラズマの流行状況やその診療に大きな影響を与えることになった。

演者の施設において、2008年から継続して、日本全国の医療施設における先生方のご協力のもと、肺炎マイコプラズマの菌株や症例を収集し、協力施設から送付された鼻咽頭拭い液検体に対してReal-time PCR法にて肺炎マイコプラズマを検出し、検出例に対してはダイレクトシーケンス法で23 rRNAの主要なドメインV領域のマクロライド耐性遺伝子変異部位（2063, 2064, 2017番目の遺伝子）を検索し、疫学情報につき検討しているが、肺炎マイコプラズマ全体に占めるMRMPの割合がピークに達したのが、2011年および2012年の、約20年ぶりに起こった肺炎マイコプラズマ大流行の時期に一致する。この検討において、大流行最中の2012年に、各年に検出された全肺炎マイコプラズマにおけるマクロライド耐性率が81.8%まで上昇した。また我々は、この折に検出された肺炎マイコプラズマの遺伝子変異部位も検索しているが、大部分がA2063G変異であった。

その後、肺炎マイコプラズマ感染症の症例数の減少と共に、MRMPの割合も41.5%まで低下した。しかしながら、2015~2016年に再度、肺炎マイコプラズマ感染症症例の流行が見られ、我々の検討においても症例数が増加した。そして、MRMPの割合も65.3%まで再度上昇した。そして、この流行の収束と共に、MRMPの割合も再び低下し、2018年には14.3%にまで低下した。

このようにマイコプラズマ感染症において、著明にマクロライド耐性率が減少しており、本シンポジウムのテーマである抗菌薬の適正使用が目指す目標が達成できているモデルケースといえる。

本シンポジウムでは、肺炎マイコプラズマにおけるマクロライド耐性率変動の要因等を中心に、概説する。

2. 非定型菌による呼吸器感染症

高橋 洋

坂総合病院呼吸器科

市中呼吸器感染症の外来治療においては、頻度が高く重症化しやすい肺炎球菌、続いてインフルエンザ菌をカバーする薬剤が選択されることが多く、多くの場合はβラクタム薬が第一選択となる。一方「非定型菌」は一般的にはβラクタム薬が奏功しないタイプの気道病原菌を示すことが多く、通常はマイコプラズマ、レジオネラ、肺炎およびオウム病クラミジア、広義にはさらにコクシエラ、野兔病、エルシニア、百日咳などを含める場合もある。また「非定型肺炎」という表現をする場合には抗菌薬が全般に有効ではないウイルス関連肺炎も含まれることがある。

非定型菌のなかで頻度が高く、迅速診断も普及しているマイコプラズマを別枠とし、また重症化しやすく尿中抗原での診断が確立しているレジオネラも一旦除外して考えてみると、「非定型菌」による呼吸器感染症群の特性としては、1) いくつもの感染症が含まれるが各々はそれほど高頻度ではない、2) 臨床像や背景から鑑別診断にはあがるが集団発症などの特殊状況を除けば本命視されることは少ない、3) 確定診断、とくに迅速診断は容易ではない、4) テトラサイクリン系、マクロライド系、キノロン系などの薬剤の有用性が期待される、5) オウム病の重症例などを除けば病勢は比較的穏やか、といった点を挙げるができる。すなわち非定型菌による呼吸器感染症の多くは当初から強く疑われることは比較的稀であり、初期投与βラクタム薬への反応が乏しい場合などに周辺の追加情報を収集しながら見当をつけて抗菌薬が変更され、ペア血清などで診断が確定するのは感染症としては治癒した後、といった段階を踏むことが少なくない。

非定型菌による呼吸器感染症における抗感染薬の適正使用を考える際には、上述したような非定型菌群の特性と肺炎球菌感染症の可能性を考慮した判断や選択が求められることになる。非定型菌への抗菌力を有する薬剤のなかでテトラサイクリン系薬は肺炎球菌に対する抗菌力が不安定でありマクロライド系薬は肺炎球菌に加えてインフルエンザ菌に対する抗菌力が不十分である。キノロン薬は多くの非定型菌に対する第一選択薬という位置づけにはならないが、一般細菌と非定型菌の両者をカバーする抗菌スペクトラムを有しているため、実臨床の現場では、とくに高齢者や基礎疾患保有者の下気道感染症においては選択されやすい薬剤となってくる。

キノロン薬を適切に使用して必要以上に多用しない、という視点にたつと、一部の重症例や基礎疾患保有例での絞り切れないケースを除いては、1) 統計的頻度だけでなく病歴や曝露背景、地域や職場、家庭内での流行状況などの個別化情報も収集しながら対象病原体を絞り込む、2) 必要に応じて迅速診断法を適宜追加する、3) グラム染色、尿中抗原、膿性痰の有無、先行投薬への反応性、

といった情報から肺炎球菌関与の可能性が低いと判断した症例にはキノロンよりもテトラサイクリン、マクロライドなどの薬剤をできるだけ選択する、といった考え方も重要になってくる。

また非定型肺炎としての成人のウイルス関連肺炎は、潜在的には高頻度だが実態に関しては不明の点も多く、一方ではmultiplex PCRの普及などで遭遇する機会は以前よりも増加している。これらの病原体に関する問題点としては、典型的な純ウイルス肺炎のような画像を呈する症例はかなり少数であること、一般細菌との合併感染が高率に認められること、あるいは一部の病原体では単独陽性例でもほかの非定型肺炎や細菌性肺炎と鑑別困難な病像をとる場合があること、などが重要と考えられる。

3. 細菌性腸炎

小泉 祐介

和歌山県立医科大学附属病院臨床感染症学

AMRアクションプランにおける適正使用の重点項目のひとつに急性下痢症が挙げられるが、その原因の多くはウイルス性である。細菌性腸炎においても抗菌薬の適応疾患は限られており、十分な問診、評価と正しい処方行動が求められる。

細菌性腸炎/食中毒では原因微生物と宿主因子によって病態は異なり、様々な症状を呈するが、水様下痢を主体とした小腸炎型（分泌型）と強い腹痛、発熱、粘血下痢便、粘血便、血便を伴う大腸型（粘膜障害型）に大別できる。前者には、トキシン産生型（黄色ブドウ球菌、セレウス食中毒、ウェルシュ菌食中毒、コレラなど）が多く、抗微生物薬治療を要さないことが殆どである。いっぽう後者には細菌性赤痢、カンピロバクター、エルシニア、サルモネラ、ビブリオ、病原性大腸菌の一部、腸チフスなどが挙げられる。大腸炎型の中でも菌種によって抗菌化学療法を1) 原則すべきもの、2) 患者背景によっては治療すべきもの、3) 病状によっては治療すべきもの、4) 原則治療しないもの、と大まかには4種類に分類される。1) 原則治療すべきものとして、細菌性赤痢が挙げられる。主に *Shigella sonnei*, *flexneri* を病原体とし、少ない菌量で感染、潜伏期間1~2日ののち下痢→発熱・腹痛など強い炎症を起こすため、通常全例で治療を行う。キノロン系、ST合剤、マクロライド系が使用される。また、腸チフスは腸炎症状より全身疾患としての側面が強く経験的治療が成されることも多いが、概ね CTRX, CTX, マクロライド, キノロン系にて治療される。2) 患者背景によっては治療すべきものとして、サルモネラ腸炎が挙げられる。半日~2日の潜伏期間ののち発熱・腹痛・下痢症状を呈し、通常は1週間以内に症状が消失する。抗菌治療は通常行わないが、免疫不全患者、人工物、血管に問題がある患者に限ってはキノロン系や CTRX が選択される。3) 病状によっては治療すべきものとして、エルシニア (*Yersinia enterocolitica*: 菌血症に対し

ては CTRX+CPFX, CTRX+GM), カンピロバクター (*Campylobacter jejuni, coli*: 症状の強い患者に対してはマクロライド, テトラサイクリン) などが挙げられる。これらはいずれも下痢症状であることも多いが, 時に局所炎症が強く腹膜刺激症状に似ることもあり, 診断を待たずに抗菌薬投与が成されることも少なくない。4) 原則治療しないものとして腸炎ビブリオ (*Vibrio parahaemolyticus*) が挙げられる。また小腸炎型感染症も多くはこのカテゴリーに該当する。

総じて問診が重要であり, 病歴, 喫食歴, 家族の感染状況, とりわけ渡航歴は診断 (チフス, コレラ, 病原性大腸菌など輸入感染症の除外が必要), 治療 (途上国ではキノロン系や ST 合剤の耐性株が多い) の両面から詳細に聴取する必要がある。更には本講演の主題からは外れるがアメーバ赤痢, ランブル鞭毛虫症なども治療薬があるため, 問診から適切な検査を選択し, 正確な診断を行うことが望まれる。近年は多項目同時遺伝子診断検査も普及しつつあるが, AMR の観点から重要なのは, 専門的検査も抗微生物薬も不要な大多数の患者群を正しく判別することであり, 消化器症状を一律に「感染性胃腸炎」と診断しない, きめ細やかな診療が求められる。

4. 抗菌薬の供給問題と適正使用

木村 匡男

鈴鹿回生病院診療関連部/兼薬剤管理課

2019年に市場シェアの約60%を占める日医工株式会社のセファゾリン (CEZ) が約9カ月間の供給停止となり, 深刻な問題を引き起こしたことは記憶に新しい。当院においても代替薬の選定や周術期抗菌薬のパスの変更, 医局会での情報共有とその他抗菌薬への変更の周知, その後の薬剤の確保など, 今思えばかなりの時間を費やした。CEZの代替薬としてセフトリアキソン (CTRX) やスルバクタム/アンピシリンなどを使用した, その後の当院の大腸菌やブドウ球菌の CEZ や CTRX の感受性に大きな変化は認められていない。この CEZ 供給問題を契機に, 感染症関連の学会が国に対して提言を行い, 一部の製薬企業では国の支援を受けながら国内の工場を新設し, 出発物質や原薬製造ルートの複数化に取り組んでいる。しかしながら, 安定供給を図るためにはコストがかかり, さらには薬剤耐性対策で適正使用が進められている中で, 製薬企業にとっては厳しい状況は変わっていないように感じる。一方で, 2020年の薬価改定では, 感染症関連の学会が提案していた10のキードラッグのうち CEZ やセフメタゾール, メロペネム (MEPM) の3薬剤の薬価が引き上げられている。

CEZの供給停止により, 国内生産・供給体制の脆弱性が浮き彫りとなり, 大きな課題を残すことになった。その後, 2021年に小林化工株式会社による抗真菌薬に臨床用量を超える睡眠薬の混入事件が発覚し, 承認とは異なる方法で不正に製造したとして, 116日間の業務停止となった。

この品質不正問題はさらに表面化し, 他の製薬企業にも飛び火となり, 現在も続いている。2018年から2019年度にかけて, 出荷調整や欠品は112件, そのうち後発医薬品は62件を占めている。2022年12月現在, 医薬品の約30%, 4,200品目で供給不足が継続し, なかでも後発医薬品は約3,800品目と未だに深刻な問題である。日本製薬団体連合会は各製薬企業の医薬品の供給状況についてホームページで公表している。薬剤師として, 現状は卸業者との緊密な連携, ネットやSNS, 他院の薬剤師との横の繋がりなどを活用した情報収集を行い, 状況を早期に察知して対応しているが, 正確かつ容易に情報を速やかに得られる検索サイトなどを作成してほしいのが実情である。また, 薬局の責任者としてリーダーシップを発揮しながら, 医師や発注担当の薬剤師・事務員としっかり連携し, 後手後手にならないよう対応していくことが極めて重要と考えている。

2022年3月に三重県保険医協会が三重県薬剤師会会員に行った後発医薬品の供給不足影響調査において, 処方医 (特に病院) が供給不足になっていることを知らない, すべての医師が処方変更に対して理解してくれている訳ではない, 疑義照会を拒否されるなどの意見がある。病院・調剤薬局の薬剤師や製薬企業, 卸業者もこの現状について, 医師へ適切な情報提供を迅速に行うことが必要であると考えられる。

2022年12月現在も未だにカルバペネムを含めた多くの抗菌薬で供給停止や制限がかかっている状況であり, 前回の教訓が生かされておらずさらに深刻な問題となっている。このような状況下において, 抗菌薬適正使用支援チームの役割は重要であり, 薬剤師としては代替薬の選定や医師への提案を積極的に行っていくことが求められる。本シンポジウムが開催される4月にはどのような状況になっているか不透明であるが, 後発医薬品供給問題はあと数年改善されないだろう。本シンポジウムではこの抗菌薬を含めた後発医薬品の供給問題と適正使用について皆さんと考えてみたい。

シンポジウム12: 特殊病態下での抗微生物薬の適正使用

1. 悪性腫瘍を有する患者での新規βラクタマーゼ阻害薬を含めた抗菌薬の適正使用とは

西村 翔

兵庫県立はりま姫路総合医療センター

新たな多剤耐性菌の出現に伴う新規抗菌薬開発の需要と供給のバランスが崩れて久しいが, 2014年以降, 米国では複数の新規βラクタム系抗菌薬が承認され利用できるようになっている。2022年12月時点で, そのなかの2剤, 具体的にはセフトロザン・タゾバクタムと, イミペネム・シラスタチン・レレバクタムが, 日本でも利用できるようになっている。多剤耐性菌感染症に悩まされることの多い,

悪性腫瘍患者の感染症においても、これらの抗菌薬には大いに期待したいところであるが、実際にはこれらの抗菌薬が有用な場面は極めて限られている。

単刀直入に述べると、国内では、グラム陰性桿菌のなかでも腸内細菌目細菌感染症におけるこれらの抗菌薬による新たなアドバンテージというのは殆どない。以下に理由を述べる。

確かに、ESBL 産生菌感染症や AmpC 過剰産生菌感染症において、セフトロザン・タゾバクタムはメロペネムの代替薬 (meropenem-sparing agent) となりうるが、その一方で、難治耐性緑膿菌感染症において、セフトロザン・タゾバクタムはコリスチンの代替薬 (colistin-sparing agent) となる。ESBL 産生菌感染症における meropenem-sparing agent と難治耐性緑膿菌感染症における colistin-sparing agent、プライオリティが高いのはどちらだろうか？ ESBL 産生菌においてはそのほかにも ST 合剤やフルオロキノロン系、さらには日本では大腸菌（で特に尿路感染症）に限定すればセファマイシン系も選択肢となるだろう。一方で難治耐性緑膿菌感染症では、 β ラクタム系やフルオロキノロン系の全ての抗菌薬に耐性化しているために、有害事象の頻度が高いコリスチンをやむを得ず選択しており、可能であればコリスチンよりも安全な抗菌薬を使用したい、という背景がある。腸内細菌目細菌感染症において、セフトロザン・タゾバクタムが乱用されることによってコラテラルダメージで緑膿菌の感受性が失われることは極力控えたい。これが、私が腸内細菌目細菌感染症においてセフトロザン・タゾバクタムの使用を控えるべきであると考えられる理由である。

イミペネム・シラスタチン・レレバクタムは、米国では KPC 型カルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌感染症における治療選択肢と捉えられているが、国内で分離される CPE において KPC 型は極めてまれであり、頻度の高い IMP 型を含むメタロ β ラクタマーゼ産生菌に対する活性は無く、やはり同剤にも腸内細菌目細菌感染症における新たなアドバンテージはないことになる。一方で、イミペネム・シラスタチン耐性緑膿菌の 70~80% において、レレバクタムによってイミペネム・シラスタチンの感受性が回復する。したがってイミペネム・シラスタチン・レレバクタムも難治耐性緑膿菌感染症における colistin-sparing agent となる。

まとめると、セフトロザン・タゾバクタムとイミペネム・シラスタチン・レレバクタムはいずれも国内では難治耐性緑膿菌感染症に対する新規抗菌薬という位置づけとなる。但し、現時点で、難治耐性緑膿菌感染症において、これらの新薬のいずれを優先して使用すべきなのかに関しては結論が出ていない。

フルオロキノロン系の予防投与を実施したり、好中球減少時の経験的治療で抗緑膿菌活性を有する β ラクタム系抗菌薬を頻用する悪性腫瘍患者では、緑膿菌が多剤に耐性

化するリスクは高く、実際に初めて分離された緑膿菌が既に従来の抗菌薬に耐性化している頻度は少なくない。悪性腫瘍患者において、前述の新規 β ラクタム系抗菌薬も含めて、今後どのように抗菌薬を利用していくのか、議論を深めたい。

2. 肺非結核性抗酸菌症

西村 知泰

慶應義塾大学保健管理センター

非結核性抗酸菌 (NTM) は主に土壌や水等の環境中に生息しており、NTM を含んだエアロゾルを吸入することで感染が成立し、肺 NTM 症を発症すると考えられている。健康人では正常な免疫能、気道クリアランス等の局所感染防御機構により、NTM 感染が成立しにくい、免疫能低下や既存肺病変がある患者では NTM 感染が容易に成立し、肺 NTM 症を発症しやすいと考えられている。近年、宿主側の感染・発症要因が大きい病態として、関節リウマチ (RA) に合併する肺 NTM 症が話題になっている。わが国の RA 患者の肺 NTM 症罹患率は、一般人口における罹患率の 10 倍以上と言われ、RA 患者は肺 NTM 症を発症しやすい。RA は気道病変や慢性間質性肺炎を合併しやすく、これらの既存肺病変が NTM の定着、感染を促進し、肺 NTM 症を発症しやすくと考えられている。RA に合併する肺 NTM 症の内、その 80% が肺 MAC 症と言われている。日米の治療ガイドラインに記載されている肺 MAC 症の標準治療は、マクロライド系抗菌薬のアジスロマイシン (AZM) またはクラリスロマイシン (CAM)、エタンブトール (EB)、リファンピシン (RFP) の併用療法であり、RA に合併する肺 MAC 症に関してもこれは変わらない。しかし、RFP は RA の治療薬との薬物相互作用が多いため、投与の際には注意が必要である。一方、RFP は CAM の血中濃度を下げることが知られている。更に、肺 MAC 症患者を CAM, EB, RFP の 3 剤治療と CAM, EB の 2 剤治療に無作為に割り付け検討したところ、治療成績に差がなく、CAM 耐性菌の発現率も 3 剤治療に比べ、2 剤治療で低値であったという報告もあることから、RA に合併する肺 MAC 症における RFP 投与の必要性は今後の検討課題である。

3. COVID-19 患者における抗菌薬の適正使用について

奥田 菜緒, 笠原 敬

奈良県立医科大学附属病院感染症センター

2019 年 12 月以降新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019; COVID-19) が世界的な流行を起こしており、現在も感染が持続している。COVID-19 は発熱や上気道症状などが主な症状であり、細菌性肺炎など他の呼吸器疾患との鑑別が難しい。pandemic 当初は、COVID-19 と診断された患者または疑われた患者に対して抗菌薬が投

与される割合が高かった。ガイドラインでもデータが限られた中でインフルエンザウイルスでの細菌感染合併の知見を参考に、人工呼吸管理を要するような COVID-19 症例では empirical な抗菌薬投与を推奨していた。症例の積み重ねで、COVID-19 と細菌や真菌の合併がそれほど高くないという実態が判明してきている。入院時点での細菌感染合併は 2.7~7%、二次性細菌感染は 13~14% と報告されている。ICU 入室患者でより細菌感染の合併の頻度が高い傾向にあった。その一方で抗菌薬を投与された症例は、外来通院患者で約 30%、入院患者では 72~85% との報告がある。COVID-19 診療において、感染症診療の基本である感染臓器、原因微生物、抗菌薬の原則のうち原因微生物の同定においての問題が挙げられる。どうしても COVID-19 かどうか、というところに重点が置かれ、COVID-19 でなければ何の微生物が原因か、という点が疎かになりがちである。原因微生物を同定するためには、感染臓器の培養検体が重要となる。しかし COVID-19 診療において医療従事者を感染から守るためにエアロゾルを発生させるような吸引処置が敬遠されると培養検体の提出頻度が低下し、empirical な抗菌薬投与の頻度が増加したり、原因微生物の同定ができず抗菌薬の de-escalation が困難になる、などが起こってくる。実際に血液培養は 77% の症例で提出されていたが喀痰検体は 13% しか提出されていなかったという報告がある。また PPE の着用をしながら培養検体を採取することで、皮膚や環境に常在する菌のコンタミネーションの可能性が起こりうる。また同様に PPE 装着下での点滴の接続や薬物投与などカテーテル由来血流感染 (catheter related blood stream infection ; CRBSI) のリスクとなる可能性もある。また昨今では尿路感染や誤嚥性肺炎で入院した患者が、検査をしてみたら COVID-19 も合併していた、という症例もみられている。上気道症状が軽微な場合もあり、症状のよりはっきりしている他臓器に注目していると見逃す恐れがある。きちんと症状を聴取し、感染臓器の評価を行うことが大切と考える。これまでの知見から COVID-19 では感染初期の細菌の同時感染の頻度は少ないと考えられる。重症例での二次性細菌感染や、院内感染に注意が必要であると考えられる。大切なのはこれまで積み上げてきた感染症診療の基本である感染臓器、原因微生物、抗菌薬について考えること、抗菌薬適正使用支援 (antimicrobial stewardship) を COVID-19 流行下でも継続することであると考える。

4. 血液悪性腫瘍患者と抗真菌薬の適正使用

中中 敬二, 相野田 祐介

国立がん研究センター東病院感染症科

2000 年以降、新たに第一選択薬となるような新規抗真菌薬が複数臨床現場に登場したものの、依然血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症 (Invasive fungal disease : IFD) の予後は不良である。このため、IFD のリスクが高

い患者への抗真菌薬の予防投与が推奨されている。また、IFD に罹患した場合には早期の治療導入が予後を改善することも示されている。しかし、IFD 診断の Gold standard となる微生物学的検査や病理組織学的検査は感度が低く、質の良い検体採取が困難な場合も多い。このため確定診断をつけること自体が難しく、身体所見や画像検査、Non-culture based 検査 (β -D グルカン検査やアスペルギルスガラクトマンナン [GM] 抗原検査など) によって IFD が疑われた時点で抗真菌薬を開始することがガイドライン等で許容されている。

ここでは血液悪性腫瘍患者の臨床現場において、主たる抗真菌薬処方場面である予防と確定診断前治療における抗真菌薬適正使用について検討する。

1) 予防: 多くのガイドラインでは急性白血病や造血幹細胞移植患者などの高度な好中球減少時 (好中球数 100 未満が 1 週間以上持続する場合など) に抗真菌薬の予防投与が推奨されている。このような場合、フルコナゾールによるカンジダ予防に留めるのか、糸状菌まで予防の対象に含めるのかについて慎重に検討する必要がある。ガイドラインや抗糸状菌作用を有するアゾール系抗真菌薬の最近のデータ等を参考に予防投与における抗真菌薬の使い分けも含め、適正使用について考えてみたい。

2) 確定診断前治療: 抗カンジダ感染症予防投与下での遷延する発熱性好中球減少時の抗真菌薬治療戦略として、広域抗菌薬不応の発熱が 4 日程度持続した時点で抗糸状菌薬へ変更する経験的治療が以前より推奨されてきた。しかし、IFD を示唆する所見 (画像所見や non-culture based 検査所見など) が明らかになった時点や D-INDEX (好中球減少の程度・期間を示す指標) が高値になった時点など、従来の“発熱の持続”よりも抗糸状菌薬の開始を遅らせても治療成績に悪影響を与えないという結果が近年国内外より報告されている。このようなデータは臨床現場における抗真菌薬投与量の抑制にもつながることが期待される。このようなデータを参考に確定診断前治療における抗真菌薬適正使用についても考えてみたい。

シンポジウム 13: 感染症創薬に向けた研究基盤の構築と新規モダリティ等の技術基盤の創出

1. ウイルス感染時の膜とイオンダイナミクスのイメージング

大場 雄介^{1,2}

¹北海道大学医学研究院細胞生理学教室

²AMED-CREST

我々は、ライブセルイメージングや光遺伝学技術を用いて生きた細胞の動態を可視化・解析・操作し、生命の動作原理を包括的に理解することを目指している。主な観察対象として、シグナル伝達や細胞膜、エンドサイトーシスをはじめとするオルガネラ動態、ウイルスと宿主の相互作用

用などがあり、そこから得られた知見の臨床応用にも取り組んでいる (Kashiwagi et al, Cell Struct Funct 44 : 183, 2019 ; Horiguchi et al, Cell Struct Funct 42 : 15, 2017 ; Mizutani et al, Clin Cancer Res 16 : 3964, 2010)。A 型 インフルエンザウイルス (influenza A virus, IAV) の宿主細胞への感染は、細胞膜表面上のシアル酸へのウイルス糖タンパク質ヘマグルチニン (hemagglutinin, HA) の結合によって始まる。我々は HA が電位依存性 Ca^{2+} チャンネル $\text{Ca}_v1.2$ に結合して、細胞内 Ca^{2+} 濃度の振動およびそれに引き続く IAV 粒子の細胞内取り込みと複製を制御することを報告した (Fujioka et al, Cell Host Microbe 23 : 809, 2018)。この両者の結合には $\text{Ca}_v1.2$ のシアル酸化が必要であり、また三つのクラスの Ca^{2+} + チャンネルブロッカー (calcium channel blocker, CCB) 全てに IAV による細胞内 Ca^{2+} 濃度の振動と IAV の細胞内への取り込みおよび感染抑制効果が認められた。以上の結果から、シアル酸化された $\text{Ca}_v1.2$ が IAV の取り込みに重要な宿主細胞表面の機能的受容体と結論づけた。さらに、我々はこのカルシウム動員の結果、細胞内に発動するインフルエンザ取り込みを制御するシグナル伝達経路、およびその下流でエンドサイトーシスを制御する分子機構についても発見・報告している (Fujioka et al, Cell Struct Funct 44 : 61-74, 2019 ; Fujioka et al, Nat Commun 4 : 2763, 2013 ; Fujioka et al, PLoS One 6 : e16324, 2011)。加えて最近、高速原子間力顕微鏡 (atomic force microscopy, AFM) と蛍光バイオイメージングの相関ハイブリッドイメージングシステム (correlative light and atomic force microscopy, CLAM) を用いたウイルス宿主相互作用の可視化にも取り組んでいる。CALM は宿主細胞膜、ウイルス粒子、宿主因子や分子間相互作用など多次元の動態を同時観察可能で、ウイルスの宿主細胞膜への吸着から膜融合やエンドサイトーシスへと至る全イベントを一元的に解析しうる、強力なツールである。本講演では、これらの形態と機能の同時イメージングの実施例を紹介するとともに、今後の可能性について議論したい。

2. オルガノイドや臓器チップを用いた高次 *in vitro* 評価系の構築と感染症創薬への応用

高山 和雄

京都大学 iPS 細胞研究所増殖分化機構研究部門

我々は新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミックを経験したことで、感染症に即時対応できる創薬プラットフォームを構築する必要性を再認識した。新たに出現する感染症に対する治療薬を迅速に開発するためには、病原体の単離・解析およびその感染症の病態解明・創薬研究を行うための臨床予測性の高い *in vitro* 評価系が不可欠だと考える。しかしながら、病原体が生体バリア (例えば、上皮-内皮バリア) を突破したのち体内に侵入し、多様な臓器障害を引き起こす過程を再現できる *in vitro* 評価系は

ほぼなく、そのプロセスは未解明の部分が多い。そこで我々は、病原体が生体バリアを突破し、体内に侵入する過程を可視化し、それを防ぐ知見を得るために役立つ高次 *in vitro* 評価系を開発し、創薬応用することを目指している。この数年は COVID-19 の治療薬開発が急務であるため、COVID-19 創薬に活用できる高次 *in vitro* 評価系の開発を行ってきた。ヒト iPS 細胞やオルガノイド技術を用いて呼吸器上皮細胞と血管内皮細胞等を作製したのち、生体内のメカニカルストレスを再現できるマイクロ流体デバイスにそれらの細胞を搭載し、呼吸器上皮-内皮バリアを再現できる「呼吸器チップ」を開発した。呼吸器チップを用いることで、呼吸器上皮細胞における新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の感染とそれに続く血管内皮バリアの破壊を観察できることを確認した。また、SARS-CoV-2 変異株ごとに呼吸器上皮-内皮バリア破壊能が異なることを確かめた。血管内皮バリア破壊時に Claudin-5 が発現低下することを見出すとともに、その発現を増強することで、SARS-CoV-2 による血管内皮バリア破壊を修復できることを明らかにした。以上のように、iPS 細胞やオルガノイド、臓器チップなどの技術を駆使することで、従来の細胞株を用いた評価系よりも高い解像度で感染症を理解し、創薬研究を展開できることが分かった。現在は、より複雑な感染症病態を再現することを目指し、免疫機能を搭載した呼吸器チップの開発にも着手している。本講演では、感染症創薬に資する高次 *in vitro* 評価系の開発の現状と課題について紹介したい。

3. 新規抗菌薬開発の基盤となる細菌パーシスター制御化合物創出に向けた取り組み

高屋 明子^{1,2}, 常世田 好司³, 松岡 悠美⁴,

高橋 弘喜², 根本 哲宏⁵

¹千葉大学大学院薬学研究院活性構造化学研究室

²千葉大学真菌医学研究センター

³鳥取大学医学部生命科学科分子細胞生物学講座免疫学分野

⁴大阪大学世界最先端研究機構免疫学フロンティア研究センター

⁵千葉大学大学院薬学研究院薬化学研究室

細菌感染症制御において抗菌薬治療は臨床での必須戦略となっている。一方で、抗菌薬の治療では薬剤耐性菌を出現させることがある。現在、全ての既存抗菌薬に対する耐性菌が臨床から分離されている。更に、治療に汎用される複数の抗菌薬が功を奏さない多剤耐性菌による難治性細菌感染症の増加は世界的な医療問題のひとつとなっている。難治性細菌感染症克服のため新たな抗菌薬が求められているものの、新規抗菌薬開発のためには既存抗菌薬とは異なる標的分子の同定、化合物シードの探索など解決すべき問題が多く存在する。演者らは難治性細菌感染症克服の問題解決に向けた科学的知見を得るため、AMED-CREST 課

題のひとつとして「難治性感染症制御に資する細菌持続感染機構解明と次世代型抗感染化合物の創出」に取り組んでいる。

細菌耐性因子の獲得には、抗菌薬寛容性細胞“パーシスター”が寄与することが示唆されている。パーシスターとは、抗菌薬感受性細菌群に細胞活動を阻止するような濃度以上の抗菌薬を曝露しても一部が殲滅されず生存する細菌群のことである。パーシスターは休眠状態の細胞ともいえ、抗菌薬曝露のみならず免疫応答など過酷なストレス環境下の細菌生存戦略と共通の分子機構を有すると考えられる。従って、パーシスター誘導の分子機構を解明しその戦略を標的とする化合物を得ることができれば、薬剤耐性菌出現を抑制するだけでなく、免疫応答を回避し宿主に長期に持続感染する細菌を排除することが可能な抗菌薬を創出することができる。

パーシスターは細菌集団の一部の現象であることから、分子機構解明では細菌シングルセル解析技術が必要である。演者らは、天然物ライブラリーからパーシスター制御候補化合物を探索し、細菌シングルセル解析技術等を用いて新規感染症制御薬としての活性評価を行っている。そこで、本演題では現在取り組んでいる研究成果について紹介し、新規抗菌薬創出の可能性について議論させていただきたい。

シンポジウム 14：急性感染症の治験

1. 医師主導治験：コロナ治療薬治験の課題

宮崎 泰可

宮崎大学医学部内科学講座呼吸器・膠原病・感染症・脳神経内科学分野

COVID-19 治療薬は、SARS-CoV-2 を標的とした抗ウイルス薬と中和抗体薬、宿主の過剰な免疫応答を抑制するための免疫調整薬に大別される。振り返ってみると、2020年、世界的なパンデミックとなったこの感染症は重症化率および致死率の高さが特に問題視された。まずは、中等症以上に対してステロイド（デキサメタゾン）と抗ウイルス薬の点滴製剤（レムデシビル）が臨床使用されるようになったが、当初からワクチンや経口薬の開発も開始された。新薬開発には膨大な時間と費用を要するため、drug repositioning/drug repurposing を目的とした既承認薬の *in vitro* スクリーニングが盛んに行われた。そのなかで、日本の研究グループは抗 HIV 薬ネルフィナビルが SARS-CoV-2 に抗ウイルス活性を有することを見出した。ネルフィナビルは、HIV アスパラギン酸プロテアーゼを阻害する経口薬であり、日本では 1998 年に薬事承認され 2020 年 3 月に薬価基準から削除されている。当時注目されていた他の COVID-19 治療薬候補よりも *in vitro* での抗ウイルス活性が強く、日本人に対する使用経験があり、副作用プロファイルがある程度予測可能であったため、医師主導治験（無症状及び軽症 COVID-19 患者に対するネルフィナビルの

有効性及び安全性を探索するランダム化非盲検並行群間比較試験）の立案に至った。

プロトコルの作成や治験実施施設の選定、薬剤の入手、研究費の獲得、研究事務局と協力施設の各種調整、現場での患者登録、円滑な治験の遂行と結果の解析に至るまで治験調整医師（代表）として携わった。多くの方の献身的なご協力により、事前に設定した必要被験者数の登録を達成し、研究期間内に治験を完遂することができた。企業治験にはない医師主導治験の困難さや、他疾患にはない COVID-19 治験特有の課題がいくつも浮き彫りになったため、本シンポジウムでは実例をいくつか紹介したい。これらの経験を踏まえ、臨床医および治験調整医師の視点から、急性感染症の治験を日本で実施していく上で解決すべき課題について述べてみたい。

2. 企業治験：日本と世界の相違

横地 美優

ファイザー R&D 合同会社

日本では抗感染症薬の承認数および全医薬品の承認に占める抗感染症薬の割合が年々減少傾向にあり、欧米で承認または開発中の新規の抗感染症薬について日本での開発が着手されていないものも多く、欧米とのドラッグ・ラグが指摘されている [1]。

新規の抗感染症薬の開発が困難な理由についてはこれまでも議論がなされており、抗感染症薬の収益性の低さ、成功確率の向上のため新規作用機序に挑む創薬の難しさなどが課題として挙げられている。日本における感染症領域の開発品目や治験数が減少することで継続的に治験の実践経験を積むことができず、十分な治験実施体制を維持していくことが困難になることも懸念される。日本での治験環境の現状や課題を認識した上で治験を迅速かつ確実に進められる実施体制を構築する取り組みが望まれる。

本講演では、弊社における新型コロナウイルス感染症を含む急性感染症治療薬の国内開発を通して経験した課題について、海外との相違点にも触れながら振り返る。例として、セントラル IRB の活用、同一医療機関内の他科からの患者の組み入れ、迅速診断キットの承認状況、急性感染症の治験に対応できる治験スタッフのリソース、在宅診療の活用などが挙げられる。これらに起因して一医療機関あたりの組み入れ症例数が多く見込めない場合には、日本から国際共同試験への参加が難しくなるケースもある。一方、日本人データの集積は依然として重要と考えられているが、短期間での開発が求められる中で、全世界のデータを最大限に活用することで国内承認を目指す取り組みも紹介する。本講演が今後の日本における抗感染症薬の治験の実施について考える一助となれば幸いである。

[1] 湯浅 晃, 吉田昌生, 俵木保典: 日本と欧米の抗菌薬開発の状況と課題. 政策研ニュース 65. 2022: <https://www.jpma.or.jp/opir/news/065/01.html>

3. 実際現場では—臨床研究コーディネーター (CRC) の立場から—

河野 美那子

東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター

当院では2020年2月よりCOVID-19患者の受入れを開始し、最大21病床を新型コロナウイルス専用病床として対応を行ってきた。COVID-19患者を対象とした臨床試験は、軽症、中等症に対する臨床試験を計4件実施し、延べ17名の患者に参加いただいた(2023年1月時点)。臨床研究コーディネーター(CRC)は、病院の治験支援部門に所属しており、日頃より多様な臨床試験の支援を行っている。COVID-19においても、臨床試験開始の準備から被験者リクルート、臨床試験の実施など他の試験と同様に支援を行った。しかし、COVID-19臨床試験の支援では、院内の厳格な感染対策、刻一刻と変化する感染状況や流行株の変化、緊急事態宣言や感染者の隔離といった規制などから、通常と異なる対応を強いられることが多く、当初は手探りで対応を進めざるを得なかった。当院では感染対策上、CRCは新型コロナウイルス専用病室に入室しない運用としたため、医師や看護師に依頼する事項も通常より多く、病棟と密な連携や確認に時間と工夫を要した。このため、COVID-19臨床試験の支援においては、医師、看護師らも含め、チームとして試験を実施する意識がより重要であった。また、当院に入院したCOVID-19患者は保健所を介しての紹介が主であったが、感染者数の増減や流行株により入院患者の背景や病態が大きく変化し、被験者のリクルートに多大な影響を及ぼした。

本発表では、当院でのCOVID-19臨床試験の実施状況を紹介するとともに、今後、新たなパンデミック発生時に臨床試験を円滑に実施するため、どのような備えや対応が必要かCRCの立場から検討を行いたい。

4. 急性感染症の治験臨床の現場での経験

池松 秀之

株式会社リチルカクリニカ

日本では、急性感染症の診療は、日常、一般の診療所や市中病院で行われており、急性感染症の治療薬の治験も、大学病院や基幹病院よりも一般の診療所や市中病院で行われることが普通になっている。抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬のザナミビル、オセルタミビル、バラミビル、ラニナミビルの治験も行われた。さらに、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬であるパロキサビルの治験も多く、多くの診療所で行われた。これらの試験への参加は大切な経験となった。また、市中肺炎を対象としたモキシフロキサシンやガレノキサシンの治験も多く、多くの診療所が参加して実施され、これらの試験にも参加する経験を得られた。一方、日本では、治験に関して新GCPが法律として施行され、治験の実施環境にも変化がもたらされたように

思う。これらの試験に参加したおよそ30年間の経験を中心に、その他に、これまでの治験の促進活動の経験や大学で経験したことを含め、感じたことなどを紹介したい。

5. 急性感染症治療薬の開発促進に向けて—国際協力の観点から—

佐藤 淳子

医薬品医療機器総合機構

COVID-19は、中国で最初の症例が報告されて以降、瞬く間に世界中へと広がっていった。流行当初、COVID-19に対するワクチンや治療薬は、世界のいずれの国・地域においても承認されておらず、速やかな開発が切望された。新興感染症であるため、その病態についても十分な情報が集積されていない中、暗中模索ながらも、製薬企業やアカデミア等によるワクチンや治療薬の開発が開始された。薬事規制当局においても、社会のニーズに応えるべく、2020年4月には、世界の39薬事規制当局の長官級職員がメンバーとなっているInternational Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA)として、世界の薬事規制当局が協力して、この問題に取り組んでいく旨をステイトメントとして公表している¹。その後、このステイトメントに則し、COVID-19をターゲットとするワクチン・医薬品の承認に際して、どのようなデータを取得すべきかといった点について、医薬品医療機器総合機構(PMDA)、米国FDA、欧州EMA等、ICMRAにおける議論が進められた。議論の結果については、会合終了後にICMRAのホームページに掲載し、当該製品の開発に関心を持つ企業等と共有した。また、企業のみならず、医療従事者向けにも文書を公表、各規制当局が自国の公用言語に翻訳したのも公開する等、Stakeholderとの情報共有にも努めている。

COVID-19については、種々のワクチンや治療薬が各国規制当局の承認を得て、流通するに至っているが、このような事態は、またいつ発生するか知れない。2021年に開催されたG7サミットでは、将来のパンデミックに対応するために、パンデミック発生から100日以内に検査・治療の確立、ワクチン開発を行うという目標、100 days missionが設定されるなど、国家レベルでも多国間の連携強化が計画されている。

COVID-19対応の経験を基に、急性感染症治療薬の開発促進にむけた国際協力の重要性と課題について共有したい。¹ ICMRA「世界的なCOVID-19パンデミックへの対応のサポート」

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/icmra/0008.html>

シンポジウム 15：国際感染症に対する海外派遣実績とこれからの課題

1. IDES 派遣, GOARN 派遣について

杉原 淳

厚生労働省健康局結核感染症課

厚生労働省では、2015年より感染症の危機管理対応で国内外の感染症の知識、行政マネジメント能力及び国際的な調整能力を有する将来のリーダーを育成することを目的に、検疫所、国立感染症研究所、国立国際医療研究センター（NCGM）等と連携し、感染症危機管理専門家（IDES：Infectious Disease Emergency Specialist）養成プログラムを開始している。国内外の感染症危機管理に対応できる人材に必要な能力を習得するため、研修生は、厚生労働省本省、検疫所、国立感染症研究所、NCGMにおける国内での実務研修ののち世界保健機関（WHO）等の国際機関、米国保健福祉省、英国健康安全保障庁などの海外の行政機関における海外研修を経験する。プログラム修了後は、感染症危機管理専門家として登録され、感染症危機事案が発生した場合には、派遣等の協力を求められ、新型コロナウイルス感染症のパンデミックにおいても、様々な場面で本プログラム修了生が活躍した。また、GOARN（Global Outbreak Alert and Response Network）は、WHOやパートナー機関により設立されたエボラ出血熱等の国際感染症の危機発生時に感染症対策チームを迅速に派遣・運営する国際的な枠組である。厚生労働省は、2019年度より、WHOの協力を得て、GOARN研修を日本国内で開催している。2022年度には、感染症に関する国際調査や派遣、人材育成を推進することを目的として、NCGMに国際感染症危機管理対応推進センターを設置し、国際感染症危機管理対応人材育成・派遣事業を開始している。

2. FETP の国際的な活動について（海外派遣を含む）

砂川 富正

国立感染症研究所実地疫学研究センター

国立感染症研究所にて運営されている実地疫学専門家養成コース（Field Epidemiology Training Program：FETP）は、1999年の発足当初より、WHOや米国CDC等との国際的な連携を持ったプログラムとして開始されている。その背景としては、世界のFETPと同様に、日本のFETPも、米国CDCにおいて長い歴史をもつEpidemic Intelligence Service（EIS）にて行われてきた実地疫学研修（OJT）をモデルとし、多くの海外からの指導者を招き、国際交流を深めてきたことにある。状況を的確に把握する能力（サーベイランス）、また現場の問題解決（レスポンス）にあたる能力を養ってきた点は世界で共通しており、Time, place, personといった基本的な疫学の言語を用いて、国際的な現場でも直ぐに同じ目線で情報交換が可能であった点は大

きかった。演者も2003年に重症急性呼吸器症候群（SARS）が香港で発生した際には、国際チームの一員として日本から派遣された経験を有する。米国、豪州等から派遣された海外の実地疫学者に混じって実施した共同の活動（日々の疫学調査等）については、日本国内の活動との共通点を見出すことの方がむしろ多かったことには驚いた。

日本のFETPは2021年4月より、実地疫学研究センター（CFEIR）第一室（研修室）が主たる運営母体となった。CFEIRには第二室（分析室）に加えて第三室（国際派遣室）が設置されており、海外での実地疫学調査を含めた国際的な活動も念頭に置いている。この海外での実地疫学調査にはサーベイランス評価も含まれてくることになり、特にアウトブレイクの発生によらず、海外における感染症の発生動向の評価、疫学能力強化に資する活動としても今後の計画的な活動の一つとなることが期待されるものである。

新型コロナウイルス感染症パンデミックを経て、新興感染症（変異株を含む）に対する実地疫学専門家による対応として期待される重要な活動としては、現場のみでしか得られない疫学的特徴のいち早い収集と分析であったり、その重要性が増しつつあるリスク評価への貢献が挙げられると考える。後者については、オープンソース等からの情報を幅広く分析・評価する能力に加えて、（海外を含む）現場の情報を深掘する能力の向上が必要である。ヒトからの情報収集能力に加えて遺伝子情報を扱う専門家との連携を円滑に行う能力も必要かもしれない。国内・海外を問わずに、状況の評価・問題の解決に向かうことが可能な専門家を養成していくことが我々の役割である。

3. GOARN 海外派遣の経験

古宮 伸洋

日本赤十字社和歌山医療センター

GOARN（Global Outbreak Alert and Response Network）は、世界保健機関（WHO）やパートナー機関により設立されたエボラウイルス病等の国際感染症の危機発生時に世界屈指の感染症対策チームを迅速に派遣・運営する国際的な枠組みです。演者は2014年に西アフリカで発生したエボラウイルス病のアウトブレイク対応のために、臨床マネジメントおよび感染管理の担当としてGOARNを通じてリベリアに派遣されました。現地ではWHOリベリアエボラ対策チームの一員として、リベリア保健省と共に対策にあたりましたが、主な活動内容はエボラ治療センター内の感染管理、スタッフ教育でした。当時は対応に当たった多くの医療者が感染しており、早急に感染対策を強化する必要性がありました。また約一か月と短い派遣期間でもあったため、短期間でチームの一員として機能する必要もありました。エボラウイルス病の場合には自身が感染するリスクや、帰国後も健康監視の対象となるといった他の医療支援活動とは異なった困難もあります。海外での感

染症対応についての課題等についてこのGOARNでの派遣経験を基に発表させていただきます。

4. IDES 海外派遣から現在に至るまで

小玉 千織

World Health Organization, Eastern Mediterranean Regional Office, Health Emergencies Programme (WHO 中東・北アフリカ地域事務局健康危機対応部門)

演者が勤務するWHO中東・北アフリカ地域事務局(WHO EMRO)は中東・北アフリカの22か国を擁する。そのうち半数以上がFragile, Conflict and Vulnerable (FCV) countries: 脆弱な紛争貧困国(アフガニスタン, イラク, パキスタン, イエメン, シリア, ガザ・パレスチナ, スーダン, ソマリア, リビア, ジブチ等)といった、活動にあたり極めて危険を伴う地域であり、通常の海外の支援・援助が入りづらい。このため、WHO健康危機対応部門に属する我々の任務と責務、求められる活動は非常に多岐に渡る。一方、WHO EMROは世界有数の富と資源を有する湾岸諸国も抱え、政治的に大変複雑な地域でもある。このような状況下で、2020年初頭よりCOVID-19の地域全体の臨床管理・臨床オペレーションの地域責任者として活動、またVector-borne and zoonotic diseases (ベクター媒介性・人畜共通感染症)の地域責任者でもあり、さらにイエメンの紛争、ガザの空爆、パキスタンやスーダンの洪水、アフガニスタンの政権交代、直近ではシリアの地震等に伴う、人々の健康危機対応にも現場で活動を行ってきた。現在までの演者の経験から、国際感染症に対する海外派遣の意義、またこれからの課題について概要を発表する。

シンポジウム16: ASTを担当する薬剤師の具体的な活動を共有し、発展させよう!

1. 昭和大学病院ASTにおける活動内容とその評価

内藤 結花

昭和大学薬学部病院薬剤学講座

2018年4月の抗菌薬適正使用支援加算新設により、感染管理関連の加算要件では初めて薬剤師の専従が認められ、ASTの中での薬剤師の役割がより重要視されるようになった。ASTの活動は病院規模や施設特性により、介入を行う対象や方法とその優先度が異なると推察される。今回、500床以上の大学病院でのASTの活動を報告する。

当院では2013年にASTを発足させ活動を行っている。当初は、週1回血液培養陽性者に対する病棟ラウンドと指定抗菌薬の長期使用者ラウンドを実施していたが、血液培養陽性者ラウンドは血液培養を採取された患者しか対象にならず、広域抗菌薬の長期使用患者を分析すると、そもそも培養提出率が低いことが明らかとなった。そこで、広域

抗菌薬開始前の各種培養提出を強化すると共に、2017年より広域抗菌薬使用患者全員を対象に新しいラウンドを開始した。その結果、培養提出率の上昇、de-escalation率の上昇や投与期間の短縮が認められた。また、変更後の抗菌薬についてASTが介入したことにより、より狭域な抗菌薬が選択されるようになった。さらにこれらのデータをもとにde-escalation実施や長期使用に関連する因子を検討し、より効率的な適正使用への介入を目指して日々活動を行っている。2022年度からはde-escalationの定量的な評価を行うために、血液培養陽性者に投与された抗菌薬のスペクトルをスコア化し、新たな指標を用いた評価方法を試みている。このように常に新たな問題を抽出して解決に向かう取り組みが非常に重要と考える。

2019年新型コロナウイルス感染症の感染拡大により、感染管理の仕事が増えたため、ASTラウンドもより効率良く短時間で行うことが求められた。当初平日は毎日多職種でラウンドをしていたが、連日の緊急会議により週2回に変更した。しかし、AST専従薬剤師は常にラウンド対象患者を確認し、多職種ラウンド以外にも空いた時間で感染症医と診療科への介入を行った。コロナ禍はASTの活動を制限する一方で、その対応により感染管理部門・感染症内科・ASTの活動が院内でさらに知名度・信頼を増すことにつながり、介入への受け入れやde-escalation率も徐々に上昇する結果をもたらした。

大規模病院では抗菌薬使用患者が多いため、ASTと病棟薬剤師との連携が非常に重要である。当院では、耐性菌検出患者やASTラウンド介入症例について病棟薬剤師との情報共有を行っている。そのことにより、病棟薬剤師の感染症患者への介入ポイントの教育にも繋がると思われる。学生実習・臨床研修薬剤師(薬剤師レジデント)への教育も開始し、早い時期からの感染症教育を実施している。その結果、病棟薬剤師からAST専従薬剤師への問合せ件数も増加し、病棟薬剤師による医師への介入についてもTDM関連だけでなく、抗菌薬の必要性やde-escalationに関連するものが増加した。

昨年度より周術期薬剤管理加算が新設され、当院でも手術室専従薬剤師が設置された。従来行っていた周術期の抗菌薬適正使用についてもAST専従薬剤師だけではマンパワーが足りず、事後の確認からの介入となってしまっていた。しかし、周術期薬剤師や病棟薬剤師への教育・連携により、術前の確認が可能となり、術式だけでなく腎機能や体重による投与期間・投与量の提案が可能になったため、適正使用推進へとつながった。

このようにASTは多職種で様々な視点から感染症治療を支援することで、抗菌薬適正使用の推進と個々の患者のアウトカムに貢献できる。効果的なAST活動を行うためには、仲間を増やし、日々問題点の抽出及び活動の評価を行い、改善していくことが重要と考えられる。

2. 大学病院における AST 活動の軌跡を振りカエル (KAERU)

瀬山 翔史¹, 池谷 修², 上糞 義典^{1,3}, 宇野 俊介^{1,4},
内田 翔^{1,4}, 南宮 湖^{1,4}, 木村 元範^{1,5}, 福田 正悟^{1,5},
荒 美幸¹, 尾原 秀明^{1,6}, 新庄 正宜^{1,7},
高野 八百子¹, 長谷川 直樹^{1,4}

¹慶應義塾大学病院感染制御部

²慶應義塾大学病院臨床研究推進センター

³慶應義塾大学医学部臨床検査医学

⁴慶應義塾大学医学部感染症学教室

⁵慶應義塾大学病院薬剤部

⁶慶應義塾大学医学部外科学

⁷慶應義塾大学医学部小児科学

抗菌薬に対する耐性菌の増加は国際的な問題であり、既存の抗菌薬を適正に使用し、耐性菌の出現を抑制することが重要である。慶應義塾大学病院（以下当院）では、2018年に抗菌薬適正使用支援チーム（AST）が発足した。それに伴い、感染制御部にAST専従薬剤師が配置され、薬剤師主体の抗菌薬適正使用支援（AS）活動が開始された。質の高いAS活動の推進には、PDCA（Plan-Do-Check-Act）サイクルを意識して日常的に問題点やその解決策を検討し、定期的にその評価を行うことが重要である。当院では、PDCAサイクルを効果的に機能させるために、実施した取り組みの成果を可視化して新たな問題点の抽出と改善策を検討し、そのフィードバックを常に行っている。当院におけるASTや専従薬剤師の業務には、主に感染症診療/ASTラウンド、抗微生物薬の使用調査及び評価、院内検討会の開催、施設環境ラウンドの4つがある。

1つめ：当院では全診療日に感染症診療/ASTラウンドを行い、適切な感染症治療の支援とAS活動を実施している。感染症診療ラウンドでは、主に診療科からのコンサルテーション時、特定の微生物検出時、血液培養などの無菌検体からの菌検出時などに介入を行っている。ASTでは、特定の抗菌薬の長期使用例への介入（長期投与症例介入）に加えて、2019年より抗菌薬タイムアウト「KAERUプロジェクト（以下KAERU）」を開始した。長期投与症例介入は、届出制対象の注射薬のカルバペネム系薬、抗MRSA薬、TAZ/PIPCやキノロン系薬に介入している。さらに、当院では全ての経口キノロン系薬にも届出制を導入し、長期投与症例介入を行っている。その結果、キノロン系薬の年間使用数量は、導入後に19.1%（22,138錠）減少した。次に、KAERUでは、TAZ/PIPC及びカルバペネム系薬の投与開始4日目の患者を対象とし、5日目に投与抗菌薬の継続、de-escalationまたは中止の提案を行い、投与開始後早期に使用抗菌薬の妥当性評価を行っている。2021年度のASTの介入件数は855件で、そのうち27.8%（238件）にde-escalationや中止を提案した。63.0%（150件）について、2日後までに提案が採択された。採択症例の91.3%（137件）は症状の悪化や抗菌薬の再投与を認め

なかったことから、早期介入によりde-escalationが可能であり、抗菌薬使用の適正化に有効であることが示唆された。

感染症診療/ASTラウンドで介入された症例では、AST専従薬剤師や感染担当薬剤師より各病棟の担当者へ直接連絡をして情報を共有している。さらに、オーバーシュートカンファレンスを開催し、薬剤部と感染制御部でASに関する連携を行っている。

2つめ：TDM実施率、許可制抗菌薬のモニタリング、術期抗菌薬への介入、経口抗菌薬の処方状況、抗菌薬使用量の調査及び評価などを行っている。薬剤部と協力しTDMプロトコールに基づく薬物治療管理（PBPM）業務の開始により、アミノグリコシド系薬のTDM実施率が上昇した。

3つめ：院内のASを推進させるために、AS活動内容の解析や評価を検討する場として薬剤耐性（AMR）対策のための院内検討会（AMR検討会）を年に2回開催している。感染症専門医、感染制御認定/専門薬剤師・看護師・検査技師等、多職種で構成されており、職種間で意見交換し検討した内容は、検討会の参加者だけでなく、感染対策運営委員会や感染専門委員会で報告され、院内全体に周知を図っている。

4つめ：当院のAST専従薬剤師は、院内の環境ラウンドにも参加し、問題点の把握と改善策を現場へフィードバックしている。AS活動は、感染症や抗菌薬に関する診療のみならず、感染症の発症や薬剤耐性菌の伝播抑制に重要な院内の環境整備も同時に行うことが重要であると考えている。

その他、地域連携の一環として新宿区薬剤師連携協議会におけるAMR対策部会での活動も行っている。

本シンポジウムでは、当院のAMR対策における感染制御部専従薬剤師の役割とこれまでの取り組みを紹介する。

3. 中小病院における抗菌薬適正使用支援チームの活動の実際

足立 参希, 田中 鉄也, 白敷 明彦, 梅永 真弓

市立ひらかた病院

【はじめに】中小病院は感染症専門医の不在やマンパワー不足があるにも関わらず、大病院と変わらない感染対策と抗菌薬適正使用の推進が求められている。当院は一般病床327床、感染症病床8床を有する第二種感染症指定医療機関であり、感染対策向上加算1を算定している地域密着型市立病院である。当院の薬剤師の活動を報告する。

【当院の抗菌薬適正使用支援チーム（AST）の活動の実際】当院は感染制御チームの専従として看護師を配置している。AST担当薬剤師は5名であり、日々の業務の傍ら抗菌薬の適正使用を推進している。感染症専門医は不在だがInfection Control Doctor（ICD）を中心として、抗菌薬の適正使用に関するモニタリングを行なっている。薬剤師

は週1回のカンファレンスの結果を主治医へとフィードバックしている。さらに、プロセス評価として抗菌薬使用密度 (AUD) と抗菌薬使用日数 (DOT) のサーベイランスや、抗菌薬の採用の見直し、クリニカルパスの変更や職員への抗菌薬適正使用研修、臨床検査技師と連携したアンチバイオグラムの作成等を行なっている。

【当院の抗菌薬適正使用支援チームの活動における結果と課題】抗菌薬適正使用の推進により、小児科を除く血液培養複数セットの提出率はAST発足前から昨年までの期間に92%から97%まで上昇した。また、薬剤の規格変更や後発医薬品への変更および、同系統の薬剤の採用中止など院内採用薬の見直しにより、抗菌薬(注射)購入額はAST発足前と比べて約36%減少した。しかしながら、ここ数年間は広域抗菌薬のAUDに変化はなく、減少には至っていない。また、抗菌薬適正使用の推進が死亡率や入院期間といった重要なアウトカムに与える影響は不明であり、抗菌薬適正の意義や必要性が院内の中でも認識されていない。そのため、今後の活動への足掛かりとして、昨年に2名の薬剤師がそれぞれ感染制御認定薬剤師、抗菌化学療法認定薬剤師を取得した。薬剤部内における抗菌薬適正使用支援に対する教育を強化することで、今後の活動の幅を広げていく方針である。

【今後の展望】中小病院における抗菌薬適正使用支援チームの活動では、薬剤師がその中核であり当院も例外ではない。そのため、抗菌薬適正使用の支援に関わる薬剤師の質と業務時間の拡充を担保することが重要となる。また、AST活動の意義や認知度をあげるためには、広域抗菌薬のAUDの削減、抗菌薬適正使用の推進が死亡率や入院期間へと及ぼす影響を検討することが必要である。本シンポジウムでは、感染症専門医が不在の中小病院の立場から、薬剤師の具体的な活動や課題を聴衆と共有し、今後の展望を議論したい。

4. ニーズを探し、タイミングよく介入する。東京ベイ式AST

栢 秀樹¹、並木 孝哉¹、鈴木 俊一郎¹、立石 哲則²、織田 錬太郎²

¹東京ベイ・浦安市川医療センター薬剤室

²東京ベイ・浦安市川医療センター感染症科

ASTを担当する薬剤師は、施設機能によりその役割が変わる。そのため、大学病院や中小病院など施設機能ごとにASTの方法を変えなければならない。東京ベイ・浦安市川医療センターは344床の2次救急の中小病院で、入院の多くは緊急入院という特徴がある。そのため呼吸不全や循環不全などの原因として、感染症を除外できず抗菌薬が投与される症例が多い。言い換えると、鑑別の1つとして感染症が入るもしくは感染症を除外できない症例が多い。このような状況で適切な感染症診療を行うためには以下が必要である。

1. 患者の主訴から感染巣を絞る
2. 感染巣を確定するための検査を行う
3. 感染巣から検体を採取し、培養検査を実施する
4. 疫学的に感染症を起こしやすい菌や過去の検出菌に応じて抗菌薬を選択する
5. 選択した抗菌薬をPK/PDに基づき投与し、培養結果に基づいて抗菌薬を変更する

薬剤師によるAST活動は5が一般的だが、適切な感染症診療を支えるためには、感染症の確からしさを考慮し、抗菌薬のスペクトラムの広さや使用の可否を検討し、フィードバックする診療支援が重要である。診療支援には強度があり、医師の感染症診療の修練度や状況により変える必要がある。当院では以下のような状況がある。

感染症が得意な医師や専門医に対する診療支援であれば、臓器能評価と投与量調整、またレア症例に対する抗菌薬治療のエビデンスの評価を行う。

感染症の非専門医に対する診療支援であれば、培養採取の斡旋から鑑別診断まで共に検討する。例えば、ASTを担当する薬剤師がUTIと診断されたが、尿培養から検出された菌は黄色ブドウ球菌であり、菌血症の結果、尿に落ち込んだというような症例を見つける機会もある。このようにその後のマネジメントを要すべき症例の場合は、感染症科にコンサルトの斡旋を行う。

外科系の診療科のうち診療録を確認する機会の少ない医師に対する診療支援では、グラム染色の実施や培養結果のリマインドとDe-escalationの推奨を行う。一般的な感染症である肺炎や尿路感染症、ソースコントロールされた胆嚢/胆道感染症では7日以内に抗菌薬が終了するため、意外と介入までの猶予がない。培養結果の連絡と、抗菌薬の変更はタイミングを逃さず介入することが重要である。

1~5を全ての症例で実施できれば良いが、ASTは労働負荷が大きく難しい。そのため、状況にあわせて介入ポイントを絞ることが望ましい。しかし、いずれの状況においても薬剤師のASTは抗菌薬処方後の介入になることが多い。治療方針の決定後にこれらを覆すことは難しく、多くの労力が必要である。そのため、抗菌薬の選択や方針を再検討する機会を逃さないことが重要である。当院では、抗菌薬の使用頻度が高い診療科であるICUや総合内科に薬剤師を配置し、カンファレンスや回診に参加している。この際に抗菌薬の選択と決定が行われるので、各薬剤師はタイミングを逃さずに抗菌薬を検討し、必要時にAST担当薬剤師に相談が来る。このようにASTの薬剤師と病棟薬剤師の連携においてASTを実施できるとよい。

施設ごとの感染症診療支援のニーズを見つけることと、そこに注力し、タイミングよく介入することを続けていけば、ASTは醸成されていく。本シンポジウムでは、当院のAST活動を症例ベースで紹介したい。ASTの本質は診療支援であり、どこにニーズがあるのかを探しつつ、施設ごとのAST活動を発展させていく必要がある。

シンポジウム 17: 感染症診療の視点で考えるセプシス診療ガイドラインの課題

1. 敗血症の定義の変遷

松田 直之

名古屋大学医学系研究科救急・集中治療医学分野

【はじめに】敗血症 (sepsis: セプシス) は現在、感染症あるいは感染症が疑われる状態における臓器機能障害の進展として定義されている。2016年までの定義では、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) の概念が用いられていたが、現在は感染症に合併する臓器機能不全に照準が当てられている。このような敗血症の定義の変更の中で、Surviving Sepsis Campaign guidelines は、2004年から4回の改訂があり、International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 (SSCG 2021) として2021年10月2日に公表された。また、本邦における日本版敗血症診療ガイドラインは2012年11月6日に公表されて以来、2016年12月26日、2020年9月28日と2回の改訂を終えた。このような中で、定義の変化が診療やガイドラインに与える影響も興味深い。本シンポジウムでは、セプシスの定義の変遷を振り返り、今後の敗血症診療の目指す方向性を探る。

【内容】講演は、以下の内容として構成する。1. Sepsis-1の定義、2. SIRSの定義の与えた貢献について、3. Sepsis-2の定義の与えた貢献について、4. Sepsis-3の定義、5. 敗血症の定義と診療のクロストークについて。

【結語】敗血症診療は、本邦において年々、充実したものとなってきている。この背景として、感染防護策の徹底、感染症の診断と治療、診療技術の向上、そして集中治療領域の全身管理の発展が寄与していると考えられる。感染症学の発展により、感染防御策が徹底されるとともに、抗微生物薬の適切な使用が浸透してきた。また、集中治療医学の発展により、多臓器管理や炎症管理が進展した。本シンポジウムでは、敗血症の定義の変遷を整理し、敗血症診療の解釈を深めるものとする。

2. 敗血症診療におけるバイオマーカーの有用性 垣内 大樹, 佐々木 淳一

慶應義塾大学医学部救急医学

本邦において敗血症の診断に使用できるバイオマーカーとしては C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), presepsin (P-SEP, sCD14-ST), interleukin-6 (IL-6) が挙げられ、いずれも保険適用されている。

日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020) では、敗血症診断のバイオマーカーに関する Clinical Question が設けられ、救急外来/一般病棟と集中治療室の場面に分け、各バイオマーカーの感度・特異度をメタアナリシスで算出し、いずれもバイオマーカー単独による敗血症診断は困難であり、全身状態観察などに加えた補助的な位置

付けと結論づけられた。(敗血症診断の感度・特異度は救急外来/一般病棟で CRP 59%・79%, PCT 74%・81%, P-SEP 75%・74%, IL-6 78%・78%, 集中治療室で CRP 71%・61%, PCT 74%・70%, P-SEP 82%・73%, IL-6 72%・76% であった。)

一方、Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021 (SSCG 2021) では PCT のみ言及され、J-SSCG2020 と同様に重症患者での敗血症診断に関する PCT の感度は 77% 特異度は 79% というメタアナリシスはあるが、PCT ガイドの抗菌薬開始プロトコルと通常診療を比較した RCT では短期死亡率・ICU 滞在期間・入院期間に有意な改善は認めず、PCT を抗菌薬開始のバイオマーカーとして使用しないことが提案された。

J-SSCG2020 と SSCG2021 で表現の違いはあるものの、敗血症診断におけるバイオマーカーの精度はある程度認められるが、バイオマーカー単独での判断は困難であるという点は一貫している。敗血症の診療では抗菌薬の早期開始が望ましく、バイオマーカーの上昇がない時点で抗菌薬投与を要するケース (偽陰性) や、バイオマーカーの上昇はあるが細菌感染はなく抗菌薬投与を要さないケース (偽陽性) もあり、どのようにバイオマーカーを臨床で活用するかに関しては未だ議論が残る。更に、近年は CD64 や PTX-3, MR-proADM などの有望なバイオマーカーに関する報告も散見され、その臨床的有用性についても今後検討が必要である。

この他、PCT は抗菌薬終了の指標として、IL-6 は予後予測として有用であり、各バイオマーカーの診断以外の用途に関しても研究が進んでいる。

今回、敗血症の実臨床におけるバイオマーカーの有用性に関して、最新のエビデンスを元に議論を行いたい。

3. Hour-1 bundle

松嶋 麻子

名古屋市立大学大学院医学研究科救命救急医療学

敗血症は「感染症によって多臓器障害が生じた状態」、敗血症性ショックは「感染症によって組織の循環不全が生じた状態」と定義されている。このため、敗血症および敗血症性ショックは「感染症診療における緊急事態」と考えられており、Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021 (SSCG 2021) では「Hour-1 bundle」として、敗血症を認識してからできるだけ早く、1時間以内に以下の5項目を開始するよう定めている。1) 乳酸値を測定する。(最初の乳酸値が >2 mmol/L の場合は繰り返し乳酸値を測定する。) 2) 抗菌剤を投与する前に血液培養を採取する。3) 広域抗菌剤を投与する。4) 低血圧または乳酸値 ≥ 4 mmol/L の場合は 30 mL/kg の晶質液を急速投与する。5) 低血圧が続く場合は、平均動脈圧 ≥ 65 mmHg を保つように初期輸液の最中または終了後に血管収縮薬の投与を開始する。日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG 2020) でも

同様に、敗血症を疑った場合の初期対応として、以下の「初期治療バンドル」が提示されている。1) 直ちに血液培養(2セット)および感染巣からの培養検体を採取する。2) 直ちに適切な抗菌薬を投与する。3) 直ちに初期輸液を開始する。4) 初期輸液開始後に低血圧が持続する場合は直ちにノルアドレナリンを開始する。5) 直ちに乳酸値を測定し、繰り返し測定する。6) 直ちに心エコーで循環の評価を行い、繰り返し評価する。7) 可及的速やかに感染巣の探索とコントロールを行う。8) ショックが改善しない場合はバソプレシンまたはヒドロコルチゾン投与する。9) 心不全を伴う敗血症性ショックではドブタミンかアドレナリンの投与を考慮する。10) 敗血症に伴うショックが初期輸液で改善しない場合は、患者を集中治療室など集中治療が安全に遂行できる場所に移すことを考慮する。このように、SSCG 2021は「敗血症を認識してから1時間以内」と時間の目安を示しているのに対し、J-SSCG 2020では「直ちに」「可及的速やかに」と初期治療の優先順位を示している。いずれにしても、敗血症および敗血症性ショックが感染症における緊急性の高い病態であることから、抗菌薬治療とともに循環障害への対応を可及的速やかに開始することを強調している。一方、抗菌薬の投与に関しては、SSCG 2021が「広域抗菌薬」の投与を勧めているのに対し、J-SSCG 2020では「適切な抗菌薬」を投与するよう勧めている。「広域抗菌薬」の投与では、多剤耐性菌の出現への懸念に加え、どの微生物までを最初にカバーするのか、という問題があるが、「適切な抗菌薬」の投与も初期治療の限られた時間において、どのように「適切な抗菌薬」を選択するのか、どの施設においても実施可能な方法があるか、という問題がある。敗血症の初期治療において、抗菌薬の選択は最も重要な項目だが、その方法にはまだ議論が多い。

4. 抗菌薬の適正使用を意識した敗血症診療ガイドラインの活用

中馬 真幸, 田崎 嘉一

旭川医科大学病院薬剤部

敗血症診療の標準治療の整備が国内外で進んでいる。日本では、「日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG 2020)」, 海外では、「Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021 (SSCG2021)」とそれぞれガイドラインが更新されている。本邦のガイドラインは、「診療支援を目的に作成されており、作成時点でのエビデンスブックとしての側面を持つ。刻々と積みあがるエビデンスや社会情勢の変化に応じて改訂を重ねていくべきものである。」と本文中では紹介されている。適切な活用には、蓄積されるエビデンスのアップデートとともに、利用者の理解やリテラシーもまた必要であり、発刊段階から関連するエビデンスやガイドラインも更新されている。まず、抗菌薬の適正使用の観点から、更新されている重要な情報や利用者が知っておくべき

情報について紹介する。

J-SSCG2020では、「抗菌薬」のパートにおいて、11のClinical question (CQ)が設定され、それぞれの推奨が記載されている。最近、抗菌薬治療に関連深い「抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 (TDM ガイドライン)」の大きな改訂があった。特にMRSA感染症の標準治療薬であるバンコマイシン (VCM) は、有効性と安全性の評価指標がトラフ値からAUCへと変更となり、重症病態患者においては、正確なAUC評価のために、トラフ値とピーク値の2点採血が推奨されている。また、初期投与のノモグラムも更新されており、投与設計に関する重要な変更点となった。J-SSCG2020では、「腎排泄型の抗微生物薬の用量調整に際して、何が参考になるか?」のCQが設定されており、PK/PD理論に基づく投与の重要性についても言及されている。TDMは、対象抗菌薬のPK/PD理論を踏まえた用量調整に重要な役割を果たすため、敗血症診療ガイドラインを有効に活用するには、TDMガイドラインの変更点も把握しておく必要がある。

また近年、 β -ラクタム系薬の持続投与が注目され、関連するエビデンスが蓄積されている。J-SSCGにおいても、「敗血症に対して β -ラクタム系薬の持続投与または投与時間の延長を行うか?」のCQが取り上げられている。詳細はガイドラインでは言及されていないものの、溶解後に安定性が低下する薬剤もある。持続投与の効果を最大化するために、対象抗菌薬の溶解後の安定性について、現場の医療従事者は認識しておく必要がある。

当日は、上記を中心に、更新されている重要なトピックを紹介しようと考えている。ガイドラインの課題のみならず、周辺領域を補足する情報についても共有し、敗血症診療ガイドラインを有効活用するための方策や情報について議論を行いたいと考えている。

5. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020におけるステロイドの立ち位置と実際

石井 潤貴, 志馬 伸朗

広島大学大学院救急集中治療医学

日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020)では、ステロイドに関する推奨が3つ成されている。

まず、十分な輸液と循環作動薬を用いても改善しない敗血症性ショックに対し、ショックからの離脱を目的としてヒドロコルチゾンの投与を行うことが弱く推奨されている。背景として、循環作動薬に反応しない敗血症性ショック患者では、critical illness related corticosteroid insufficiency (CIRCI)と呼ばれる相対的な副腎不全が関与している可能性がある。ヒドロコルチゾンは、CIRCIの改善、抗炎症作用、血管収縮作用、昇圧薬への反応性改善などの作用により、ショックからの離脱の補助を期待して投与される。これを検証したランダム化比較試験 (RCT) は多数存在する。J-SSCG2020ではこれらを統合したメタ解析が施行

され、望ましい結果としてショック離脱までの時間が平均31.53時間短かった。一方、28日死亡、90日死亡への効果は限定的で、消化管出血や感染症など重篤な副作用が増える可能性はわずかであった。注意点として、これらのRCTはすべて低用量ステロイドを用いており、本臨床状況においては低用量でのステロイド使用が前提である。過去のメタ解析ではステロイドについて用量依存的な益は得られていない。最新のコクランレビューでは、使用するステロイドの量と期間によりサブ解析を行っている。低用量（ヒドロコルチゾン400 mg/日未満）、長期間（3日以上）の使用での28日死亡のリスク比が0.91（95%CI：0.86-0.97）である一方、高用量、短期間の使用でのリスク比は0.96（95%CI：0.80-1.16）であった。米国集中治療医学会と欧州集中治療医学会合同のCIRCIガイドライン2017では、CIRCIに対しては高用量、短期間使用よりも低用量、長期間の使用が推奨されている。Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021（SSCG2021）では、ノルアドレナリンまたはアドレナリンが0.25 μg/kg/分で少なくとも4時間投与されている敗血症性ショックの患者では静注コルチコステロイドの使用が弱く推奨され、典型的な投与方法として200 mg/日のヒドロコルチゾンが紹介されている。

次に、強い鉍質コルチコイド作用を有するフルドロコルチゾンをヒドロコルチゾンに併用することがJ-SSCG2020では弱く推奨されている。この背景には動物研究において鉍質コルチコイド投与によるインターロイキン6値の低下、ショック離脱促進、生存率の改善が確認されたことがある。本推奨はガイドライン作成にあたり施行された3つのRCTのメタ解析の結果、死亡とショックからの離脱において益があったことを反映している。一方でSSCG2021ではフルドロコルチゾン併用についての記載は存在しない。日本ではフルドロコルチゾンの保険適用外使用となる事も含め実臨床で使用される場面は少ない。

最後に、非ショックの敗血症患者に対しヒドロコルチゾンを投与しないことが弱く推奨されている。これは3つのRCTのメタ解析結果で明らかな益がなかったことを反映している。最新のコクランレビューにおけるサブ解析では非ショックの患者における28日死亡のリスク比は1.1（95%CI：0.89-1.37）である一方、敗血症性ショック患者では0.91（95%CI：0.83-1.00）であった。SSCG2021では非ショック患者に関する推奨記載はなく、実臨床でもこの患者群に積極的に使用する理由はない。

本発表では、上記を含む、敗血症診療におけるステロイドの立ち位置と臨床の実際を紹介する。

6. 臨床研究・データ活用

齋藤 浩輝^{1,2}

¹聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院

²JaSA

診療ガイドラインは、エビデンスのシステマティックレ

ビューと、複数の治療選択肢の利益と害の評価に基づいて患者ケアを最適化するための推奨を含む文書、と定義されている。後者の、推奨を決めるという要素には、価値観、コスト・医療資源などを考慮する必要があり、ガイドラインがインパクトをもたらしうる現場の社会的要因は無視できない。その意味で、前者のシステマティックレビューという要素には、その元となる文献資料（論文）が必要であるが、上述の社会的要因がマッチした論文がどの程度レビュー対象に該当し、データ抽出に至り、システマティックレビューとしてのエビデンス評価に寄与しているかを考慮する必要がある。また、COVID-19診療を例として、改めて診療ガイドラインのあり方・体制に注目が集まるなか、日本版敗血症診療ガイドラインのような日本国内で先行する取り組みは重要と考える。上述の、元のエビデンスの作り手、ガイドラインの作り手といった、将来の日本の感染症診療のさらなる向上につながる議論をテーマとしたい。

シンポジウム 18：long COVID について（基礎から臨床まで）

1. 本邦における COVID-19 罹患後症状について—多施設共同調査研究結果を踏まえて— 福永 興彦

慶應義塾大学医学部呼吸器内科

新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）パンデミックからすでに3年以上の月日が過ぎようとしている。ワクチンや治療薬の開発によって、COVID-19に対する有効な対応策も増え次第に日常を取り戻せつつある。一方で感染者も増加する中その後遺症、すなわちCOVID-19罹患後症状についての認識が広まってきた。我々は日本における罹患後症状の実態を明らかにするためにパンデミック早期に全国参加27施設とともに1,000例規模の大規模追跡調査を行った。対象は2020年1月から2021年2月末日までにCOVID-19の確定診断（SARS-CoV-2に対するPCR検査もしくは抗原検査陽性）で入院した、18歳以上の軽症・中等症・重症の患者で、各施設の全入院患者に対して可能な限り研究案内を郵送し、同意を得た患者に対して、診断3ヵ月後、診断6ヵ月後、診断12ヵ月後に、紙あるいはスマートフォンアプリを用いてアンケートを行った。結果、COVID-19に罹患、入院した約1,000症例からアンケートを回収すると共に、各入院施設から診療情報を収集し突合して解析を行った。本会ではこれらの分析結果をもとに我が国におけるCOVID-19罹患後症状、特にパンデミック初期の患者の経過について報告したい。

2. Long COVID の発生機序

森岡 慎一郎

国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

新型コロナウイルス感染症に罹患後症状（long COVID）

があることが明らかになって以降、世界中でその原因や病態に関する研究が行われてきた。しかし、2021年11月時点には米国で約1,300億円、英国で約30億円の研究費が投資されたが、2022年12月時点で病態や原因は明確になっていない。病態に関しては、2020年に英国の国立衛生研究所(National Institute for Health Research)がLong COVIDを「急性期症状の遷延」,「ウイルス後疲労症候群(post-viral fatigue syndrome)」,「集中治療後症候群(post-intensive care syndrome: PICS)」,「心臓や脳への影響」の4つの病態が複雑に絡み合ったものと定義付けた。また、Long COVIDの原因に関してはいくつかの仮説が提唱された。新型コロナウイルスはスパイクと呼ばれる突起がACE2受容体に結合することで細胞内に直接侵入・増殖し、組織を障害する。ACE2は肺、脳、鼻や口腔粘膜、心臓、血管内皮、小腸に存在するため、Long COVIDは多様な症状を呈する可能性があると言及された。その他の仮説として、サイトカインストームの影響、活動性ウイルスそのものの影響、抗体が少ないことによる不十分な免疫応答などが挙げられた。ウイルス感染症罹患後に遷延する症状を認めるのは、新型コロナウイルス感染症だけではない。これまでデング熱、エボラウイルス病、ポリオなど多くのウイルス感染症にも罹患後症状を認めた。Long COVIDの原因や病態が明確にならない中で、これらの罹患後症状の病態を参考に、long COVIDのそれを解明しようとする動きがある。现阶段では4つの病態に関する仮説がある。1つ目はウイルスの断片による慢性炎症である。RNA、もしくはウイルスのかけらが血中に残り、それが慢性的炎症を起こすことによってlong COVIDが生じるという説である。2つ目は自己免疫説で、新型コロナウイルス感染症により自己抗体ができるためにlong COVIDが生じるという説である。3つ目は消化管内でのウイルスの残存、再活性化説である。最後は、新型コロナウイルスによる組織障害説である。ACE-2受容体を介して新型コロナウイルスが細胞内に侵入し、増殖して組織障害を起こすことが指摘されている。また、サイトカインストームの影響も指摘されている。オミクロン株のlong COVIDの頻度は、デルタ株までのそれと比較すると低いとされている。しかし、多くのコロナ回復者がlong COVIDで苦しんでいることを考えた時、原因や病態解明からlong COVIDの治療薬開発に繋がることを期待する。

3. 実臨床における Long COVID—診断と治療— 大塚 文男

岡山大学学術研究院医歯薬学域総合内科学

COVID-19の診療では、コロナ後遺症への対応にも苦慮する。Long COVIDやPost COVID-19 condition (PCC)と呼ばれ、感染後2~3ヶ月を過ぎても、全身倦怠感を中心に嗅覚・味覚障害、脱毛、頭痛、呼吸困難感、睡眠障害などの多様な症状が持続する。我々は2021年2月にLong

COVIDを専門的に診療するコロナ・アフターケア(CAC)外来を設置し約500例の診療に取り組んできた。Long COVID症状は個人差が大きく、感染要因以外に環境要因や患者背景も関連する可能性がある。女性に若干多く、30~50代が60%を占め、80%が感染時軽症であった。またウイルス変異株による症状の推移が顕著で、デルタ株の後遺症で多かった嗅覚・味覚障害や脱毛はオミクロン株になり減少し、倦怠感や睡眠障害・頭痛が増加した。多数を占める倦怠感の鑑別には、様々な炎症、副腎不全や甲状腺疾患などの内分泌疾患、糖尿病や電解質異常などの代謝性疾患、悪性腫瘍、貧血、うつ病などの精神疾患、神経疾患、リウマチ膠原病疾患など幅広い分野の疾患が含まれるが、Long COVIDの場合は感染後疲労症候群や筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)のように器質的異常を認めないことが多い。倦怠感は主観的症状のため検査での可視化が難しく、COVID-19罹患後の患者が倦怠感を訴えた際には、その発症とCOVID-19罹患との前後関係や経過・随伴症状などについて十分な問診のうえ、臨床検査を通じて潜在的病態を否定する。Long COVIDの病態機序の詳細は不明であるが、各組織に発現するACE2受容体を介した過剰な免疫応答や酸化ストレスの関与が示唆されている。また、一部の症状と副腎・甲状腺・下垂体ホルモンの間に関連した変動がみられ、ブレインフォグ症状の一部には視床下部障害も想起される。男性例では、血中テストステロンが低下する男性更年期症状(LOH症候群)を呈する若年例も認められる。治療においては特効薬がなく、特定の症状・病態や検査値異常が明らかな場合は西洋薬による対症療法を行うが、不定な倦怠感については補剤を中心とした漢方薬で加療することが多い。外来設置から約2年の我々の経験に基づいて、コロナ後遺症診療における現状と課題について概説する。

シンポジウム 19: HIV/AIDS の注射用治療薬の展望と課題

1. HIV 治療の変遷 3剤治療から2剤治療へ 吉村 幸浩

横浜市立市民病院感染症内科

1980年代から1990年代前半においては、HIV感染症の治療は1剤または2剤の核酸系逆転写酵素阻害薬によるものが主流だった。この治療は一定の抗ウイルス効果を示し、AIDSへの進行を遅らせることができたが、薬剤耐性獲得や多大な副作用が大きな問題であった。1990年代後半に1つのキードラッグと2つのバックボーン薬を組み合わせた3剤によるHighly active antiretroviral therapyが導入され、HIV感染者のウイルス抑制が達成されるようになった。これに伴ってHIV感染者の死亡率は低下したが、副作用や薬剤耐性、内服のしにくさなどが問題として残った。2000年代後半に入ってインテグラーゼ阻害剤がキード

ラッグに加わり、さらには既存クラスの薬剤改良が進み、2010年代にはそれらの問題も改善されていった。結果、HIV感染者は非感染者に匹敵する長期生存が可能となり、2014年には国連合同エイズ計画は、(1)感染者の90%以上が診断を受け感染を確認すること、(2)診断を受けた感染者の90%以上が治療を受けること、(3)治療中の感染者の90%以上で血中ウイルス量を抑制することの「90-90-90」という目標を掲げ、先進国を中心に達成されつつある。近年のHIV感染者の治療ゴールは単なる「生存」ではなく、差別などの社会的な問題も含めた「生活の質」、長期療養に伴う「コスト」も注目されるようになってきている。このような状況下、以前よりも強力な抗ウイルス薬が開発され、2剤による抗HIV療法がそれまでの3剤による標準治療と同等なのかが試されるようになった。2019年に報告されたGEMINI-1、GEMINI-2試験では、ドルテグラビル+ラミブジン群は初回治療においてドルテグラビル+テノホビルジソプロキシマール+エムトリシタビン群と比較して抗ウイルス効果が非劣性であった。さらには、副作用は前者が後者と比較して有意に少なかった。この衝撃的な結果をうけて、2剤療法は世界標準治療の一つとして地位を確立し、各国のガイドラインにおいても第一推奨に押し上げられた。しかし、2剤療法には問題も残っている。高ウイルス量における治療やB型肝炎に対する効果、薬剤耐性変異獲得などに関しては現在でも一定の注意を要する。今後は有効性と安全性だけでなく、多様な患者の生活様式に合わせてどこまで生活の質向上に貢献できるかが2剤療法のカギとなる。

2. 時効性抗 HIV 薬による治療—医師の立場から 安達 英輔

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

時効性抗 HIV 療法はこれまで毎日の服用を必須としてきた抗 HIV 療法を大きく変えるものとして期待され開発が進んでいる。現在、Cabotegravir (CAB) と Rilpivirine (RPV) の注射剤が使用可能となっており、最小の投与回数是一年に6回の通院と12回の筋肉内注射である。2022年6月に日本でも薬事承認され、治験の段階では治療満足度は極めて高い結果であった。一方、欧州では2020年より承認されているが、現在でも、世界的にもリアルワールドデータは乏しいという現状がある。海外の知見で問題とされた、治療感染薬剤耐性変異については、欧米の実臨床の場でも同様の報告があるが、現在のところ、必ずしもリスク因子として報告されていた患者背景とは一致していない。また、治療満足度は、各国の医療環境や医療費の負担などの違いがあり、治験のデータを本邦での実臨床の現場にそのまま当てはめることはできないと考えた方が良くだろう。

ここでは、現在使用可能となっている CAB+RPV LA の国内での治験や、承認後の実臨床での状況からこの治療

法の利点と問題点を整理し、日本の PLWH が時効性注射薬をどのように考えているか、どのような患者が CAB+RPV LA を使っているかを概説する。また、その他の時効性抗 HIV 薬の開発状況も含め時効性抗 HIV 薬の現在と未来について概説する。

3. HIV 感染症に対する時効性注射薬の展望と課題—薬剤師の立場から—

矢倉 裕輝

大阪医療センター臨床研究センターエイズ先端医療研究部

HIV 感染症治療は1990年代後半にプロテアーゼ阻害剤が使用可能となって以来、3剤以上を併用する多剤併用療法 (ART; Antiretroviral Therapy) を行うことで、持続的な HIV の抑制、免疫の再構築が可能となり、患者予後は劇的に変化した。近年では慢性のウイルス疾患と呼ばれつつあり、近年の有効性、忍容性共に優れた新薬を継続して投与を行い、血中の HIV を持続して抑制することで非感染者と同程度の生命予後が見込まれている。しかしながら、HIV 感染者は非感染者と比較して若年より併存疾患の罹患率が高いことが示されており、中でも脂質、糖質代謝異常や高血圧といった、いわゆる生活習慣病が多く、疾患および薬剤投与による影響が示唆されており、長期療養を見据えた薬剤選択の重要性が高まりつつある。また、これまでの抗 HIV 薬はいずれも経口内服剤であるため、高い服薬率を長期にわたり遵守する必要があることから、患者個々のライフスタイルに合わせた薬剤選択ならびに用法の設定が必須であった。このように多様化する患者ニーズに対し、患者個々に対する薬物治療の最適化が叫ばれる背景のもと、2022年5月に世界初の HIV 感染症に対する時効性の注射剤であるリルピビリン (RPV) とカボテグラビル (CAB) が本邦で承認された。本製剤は患者を毎日の服薬から解放する製剤として期待されているが、対象となり得る患者の選定、施設内における運用方法の構築が必要となる。水懸筋注製剤であるため医療者による投与が必須であり、施注の遅延は耐性獲得のリスクとなることから、予め設定された期間内に継続して受診、薬剤の投与を行う必要がある。また、HIV 感染者では B 型肝炎 (HBV) 共感染者も比較的多く、現在の経口抗 HIV 薬を投与している患者の多くは、テノホビル製剤やエムトリシタビン等、抗 HBV 作用を有する薬剤を選択しているケースが多いため、HBV に対する抗体を有さない、HBV の罹患リスクが高いと想定されるケースでは特に指導等の注意喚起やワクチンの接種を勧奨する必要がある。また、同成分の経口内服剤で導入後、筋注製剤の投与となるが、RPV 製剤は冷蔵保存が必要等、保管条件も異なるため、処方から保管、投与に至るまでの運用方法の構築が必要となる。治療成績についても、国際臨床試験では少数ながら投与間隔を遵守した施注を実施したにも関わらず、耐性変異を獲得したケースが報告されており、耐性変異の有無、HIV のサブ

タイプ、BMI>30 kg/m²およびRPVの血中濃度低値が示唆されている。薬剤師は患者さんのQOLを改善する可能性がある、新しい治療法が安全に実施されるよう、薬物治療学的観点から治療開始前より関わるのが重要であり、治療開始後は薬物動態学的観点からも評価を行うことが重要と考える。本シンポジウムでは、所属施設における実施までの多職種による情報共有、現状および課題に加え、薬剤師の役割について述べる。

4. HIV/AIDSの注射用治療薬の展望と課題 看護師の立場から

大金 美和

国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター

日本のHIV医療体制は多職種からなるチーム医療が実践されており、エイズ治療・研究開発センター（ACC）には、看護職のHIVコーディネーターナース（HIV-CN）が配置されている。HIV-CNは情報収集として、患者におけるHIV感染症に関する病態や治療への理解と受け止め、定期通院を妨げるリスク要因、日常生活や医療費負担による経済的困窮の有無、病気を支える支援者の存在、生活パターンと服薬行動のすり合わせ等を確認する。情報は包括的にアセスメントされ患者の課題を抽出し治療開始と継続に備え対応することで療養環境の基盤を構築している。患者のライフイベントは様々な形で治療継続に影響を及ぼすため、病気を抱えながらも生活の質を維持するために患者一人ひとりの潜在的な個別の課題を把握する必要がある。患者にとって注射用治療薬への切り替えは、抗HIV薬の服用継続からの解放となり、QoL向上を目指すことに大きく期待が寄せられている。実際に患者は「初めは注射への怖さもあったが、注射部位はイスに座っても直接当たらないので気にならず、長時間のパソコン作業や、自転車通勤も問題なく、服薬忘れも気にせずに、本当に楽になった。」とQoL向上を実感されていた。患者自身が新たな治療により、治療と生活を両立しQoL維持・向上するためには、治療導入前の評価が重要である。医学的には「ウイルス学的失敗歴なし、耐性関連変異なし、HBs-Ag(-)、HBs-Ab(-)、BMI、併用禁忌薬なし、内服薬による導入、筋注製剤の用量と投与間隔の説明と理解」を確認している。生活社会面では、注射用治療薬の導入に至らなかった理由の一つである受診頻度の増加（1回/3か月→1回/2か月）と自立支援医療の限度額支払いの増加について確認し適応を判断した。今後、更なる患者個々の背景を考慮した患者参加型医療の実践が望まれる。

シンポジウム20：泌尿器科感染症：代表的な感染症～あなたはどのようにしていますか～

1. 腎移植後感染症

定平 卓也

岡山大学病院泌尿器科

近年、薬剤の開発が進み、より選択性が高く、効果的な免疫制御法が使用できるようになった。さらに、感染症の診断と治療の進歩により腎移植の成績は格段に向上してきている。しかしながら、強力な免疫抑制によりサイトメガロウイルス、BKウイルス、EBウイルスなどの既存のウイルス感染が増加している。一方で、腎移植成績が安定したことで高齢患者、糖尿病・心疾患合併例など、易感染性のリスクをより多く抱えた患者への腎移植も積極的に行われるようになった。そのような症例では、腎移植後感染症には特に注意が必要である。さらに腎移植の成績が安定し、10年以上の長期生着例は珍しくなく、移植患者の高齢化が散見される。こういった患者は易感染性であり、ときに思わぬ感染症を発症し重症化しやすく、しばしば致命的になる。実際腎移植後レシピエントの死因で、感染症は心疾患、悪性新生物に並んで上位を占めている。腎移植の診療で出会うことが多い感染症に関して、実際の臨床に即して概説する。

2. ロボット手術の周術期感染症と予防（ロボット支援下膀胱全摘術後）

北野 弘之、日向 信之

広島大学大学院医系科学研究科腎泌尿器科学

手術部位感染症（surgical site infections：SSI）は、カテーテル関連尿路感染や人工呼吸器関連肺炎とならび高頻度に見られる医療関連感染のひとつである。米国CDC（Centers for Disease Control and Prevention）が1999年に発表したSSIガイドラインでは、SSI予防を目的とした予防抗菌薬を術直前から術中にかけて投与する概念が記載され、手術創を手術操作や臓器によって清潔創（清潔手術）、準清潔創（準清潔手術）、不潔創（不潔手術）、汚染—感染創（汚染手術）と分類した。このような背景から、本邦では2006年に日本泌尿器科学会が「泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン」を発行し、以降は適時改訂されている。ただしその発行は2015年が最終であり、近年主流となっているロボット支援手術についてのSSI予防抗菌薬については明記されていない。

本邦では2012年に初めてロボット支援前立腺全摘術が保険収載され、2022年までに32術式が追加、そのうち泌尿器疾患は8術式が対象となっている。術式別にみると前立腺癌に対する前立腺全摘除術、腎細胞癌に対する腎摘除術や腎部分切除術、膀胱癌に対する膀胱全摘除術、腎盂尿管癌に対する腎尿管全摘除術など、泌尿器悪性疾患の多くでロボット支援手術は標準術式として認知されている。ロ

ロボット支援手術の進歩は極めて速く、現在の本邦のガイドラインではそれらを対象とした指針は明記されておらず、また日本化学療法学会/日本外科感染症学会から発行された「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」についても同様である。特にロボット支援膀胱全摘除術においては体腔内尿路変更術 (intracorporeal urinary diversion : ICUD) といった革新的な術式の変更があったにも関わらず、その周術期感染症を予防するためのエビデンスは少ない。

我々は清潔手術や準清潔手術に該当するロボット手術において、SSI 予防抗菌薬は Cefazolin を使用しており、その投与期間は術後 24 時間以内としている。ただし筋層浸潤性膀胱癌や膀胱上皮内癌に対するロボット支援膀胱全摘除術では腸管を使用した尿路変更術を併用するため、その他術式と異なる特殊性や、そのエビデンスの少なさから SSI 予防抗菌薬の選定や投与期間について施設間の違いは大きい。当院では 2022 年 1 月からロボット支援膀胱全摘除術において回腸を用いた体腔内尿路変更を施行しており、その周術期感染予防のためにいくつか取り組みを開始している。まず手術が予定されている患者を術前 1 から 2 ヶ月前に診察する術前外来を設け、Subjective global assessment (SGA) や ESPEN guideline に該当する栄養状態が不良な患者は術前から経口経腸栄養剤を補給している。また入院後は Enhanced recovery after surgery (ERAS) プロトコルを導入し、以下を周術期に実践している。一つ目は、術前の腸管機械処置はマグコロールやセンノシドの使用にとどめ、下剤による腸管損傷や SSI の発症を低減する目的に Kanamycin と Metronidazole の内服を併用している。周術期予防抗菌薬は Cefmetazole を投与し、耐性菌による 2 次感染や CDI 予防のため術後 48 時間以内には終了している。術後 2 日目から飲水を、3 日目から食事を開始し、糖尿病患者では血糖値はなるべく 200 mg/dl 以下となるように調整している。術後 7 日目には再建した回腸導管の尿培養検査を提出している。それから検出された定着菌を標的として、再建された尿路に留置しているステント除去の予防抗菌薬を選定している。

本講演では、ロボット手術における周術期感染症について、また当院で行っている感染予防のための取り組みや、特に ICUD の術後管理で行っている試みなどいくつかの文献とともに説明する。

3. 逆行性尿路造影後感染症

前田 光毅, 重村 克巳, 梁 英敏, 中野 雄造,

藤澤 正人

神戸大学医学部附属病院腎泌尿器科

尿路造影検査は尿路という管腔臓器を造影し、陰影欠損や尿路閉塞などの所見から病変を推測する検査である。造影剤の投与方法により、逆行性尿路造影と順行性尿路造影に分けられる。逆行性尿路造影は、尿流に逆行して造影検

査を行う方法であり、逆行性腎盂尿管造影 (retrograde pyelography : RP)・膀胱造影 (cystography : CG)・逆行性尿道膀胱造影 (retrograde urethrocytography : UCG) などが挙げられる。一方で尿流に順行性に造影する方法は、順行性腎盂造影 (antegrade pyelography : AP)・静脈性尿路造影 (intravenous urography : IVU)・点滴静注性尿路造影 (drip infusion pyelography : DIP) がある。

順行性造影のうち、AP では経皮的に腎杯・腎盂への穿刺が必要になり、出血や腫瘍細胞の尿路外への播種リスクがある。IVU・DIP は、経静脈投与による造影剤アレルギーがあること、尿路外病変の評価が困難であること、さらに CT・MRI 検査の進歩が顕著であることから、施行頻度自体が減少している。

逆行性尿路造影のうち、CG は膀胱内にカテーテルを挿入して膀胱の形態を評価する検査で、神経因性膀胱・膀胱損傷・泌尿器科術後の吻合不全などの診断に用いる。VCG は男性の外尿道口から造影剤を注入する検査で、尿道狭窄などの評価に用いる。CG・VCG は検査後の感染症を引き起こすことは稀であり、抗菌薬加療は通常行われない。

RP は膀胱鏡下にカテーテルを腎盂・尿管内へ挿入し、造影剤を直接注入する方法であり、カテーテル尿を外來検査で採取することができ細胞診検査を行える点がメリットである。しかし、検査による感染症の発症がデメリットになる。感染症の発症機序として、体外から細菌を上部尿路に持ち込む可能性、さらに灌流液による腎盂内圧の上昇やガイドワイヤーなどによる尿路上皮の微細な損傷から、細菌が腎実質内や血管内に侵入する可能性がある。そのため、「検査前から尿路感染症が存在する場合には、あらかじめ抗菌薬による治療を行うこと」が泌尿器科周術期感染予防ガイドラインで推奨されている。特に水腎症、術前細菌尿、腎瘻・尿管ステント、尿道カテーテル、術後尿管ステント留置症例が処置後の感染リスクファクターとして知られている。分離細菌は大腸菌が最も多いが、腸球菌や緑膿菌が分離されることが多いと報告されており、 β ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系や、第 1・2 世代セファロsporin 系、アミノグリコシド系、またはキノロン系の経口抗菌薬の投与が単回もしくは 24 時間以内で推奨されている。しかしながら、上部尿路に対する経尿道的検査・手術時の術後感染予防を検討した報告のほとんどが経尿道的の尿路結石破碎術 (TUL : transurethral lithotripsy) に関連したものであり、RP やその他の造影検査に関しての報告は稀である。

腎盂腎炎を発症した場合には、適切な尿路ドレナージや複雑性尿路感染症としての適切な抗菌薬加療が行われないと、urosepsis といった重篤な感染症につながるため、検査後の患者には発熱や腰背部痛などを認めた場合にはできるだけ早期に受診を指示するなどの注意が必要である。

本シンポジウムでは泌尿器科日常診療で行われる逆行性尿路造影、特に RP の検査後感染症について、当院のデー

タや諸家の報告、各種ガイドラインなどを共有していき、逆行性尿路造影検査後の感染症について概説する。

4. 結石性腎盂腎炎の診断と治療アップデート

惠谷 俊紀, 田口 和己, 内木 拓, 浜本 周造,
岡田 淳志, 河合 憲康, 安井 孝周

名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野

上部尿路結石の嵌頓に伴う腎盂腎炎は日常臨床でよく遭遇する病態であり、結石性腎盂腎炎と表現される場合もある。結石性腎盂腎炎は、結石の嵌頓により尿の停滞が生じ、腎盂内圧が上昇するため、敗血症に移行しやすいとされる。このため、治療には速やかな尿管ステント留置や経皮的腎瘻造設によるドレナージ、および抗菌薬投与が必要とされる。閉塞を伴う有熱性感染症であるため、ドレナージは原則的に考慮されるべきであるが、全例にドレナージを行うことは過剰治療となる可能性もはらんでいる。また、各施設の体制は様々であり、時間外においてはドレナージの選択肢が制限される場合もある。ドレナージの手法の選択や、ドレナージを緊急で行うべき症例と待機的に行うことも許容される症例の鑑別に苦慮する場合もあると思われる。また、腎盂腎炎治療後に結石の治療をどのように行うかということも考慮に入れる必要があることも特徴である。排石療法や溶解療法などの内科的手法も検討されるが、特にドレナージ施行症例においては手術療法が中心に検討されると考えられる。尿路結石症の手術は、体外衝撃波碎石術(extracorporeal shockwave lithotripsy: ESWL)、経皮的腎砕石術(percutaneous nephrolithotripsy: PNL)、経尿道的尿管砕石術(transurethral ureterolithotripsy: TUL)、腎・腎盂・尿管切石術などが挙げられ、それぞれ手術のアプローチが異なる。また、経皮的操作と経尿道的操作を併用するendoscopic combined intrarenal surgery: ECIRSも近年本邦で増加している。結石性腎盂腎炎に対する治療内容の検討を行う際には、腎盂腎炎の治療後にどのような結石治療を行うかということも考慮に入れることが望ましい。本講演では、上記の点を踏まえ、結石性腎盂腎炎の診断や治療におけるポイントを整理したい。

5. 腎・前立腺膿瘍

松本 正広

北九州総合病院泌尿器科

腎膿瘍は、腎実質に感染性の膿瘍を形成した状態である。感染経路としては、血行性感染よりも、尿路の上行性感染の頻度が高い。よって、原因菌としては、大腸菌、*Klebsiella* 属、*Proteus* 属、*Pseudomonas* 属などのグラム陰性菌が多数を占める。腎膿瘍は、尿管結石などの尿路閉塞や腎損傷、神経因性膀胱などの泌尿器科疾患の他、糖尿病やステロイド使用なども危険因子となる可能性がある。症状としては、発熱、悪寒、側腹部痛を生じることが多いが、時に発熱を伴わず、体重減少や倦怠感など、症状が曖昧なことがある。

そのため、診断が遅れることがあり注意が必要である。尿・血液検査所見としては、急性腎盂腎炎と同様であるが、しばしば血液培養が陽性となり、約30%に菌血症を認める。血液培養からグラム陽性菌を認めた場合、血行性感染による腎膿瘍が疑われ、尿培養では細菌を検出しないことがある。仮に尿中に細菌を検出したとしても、膿瘍から分離された細菌と異なる場合があり、注意を要する。画像検査としては、超音波検査にて低エコー領域として確認できることが多いが、膿瘍の範囲や程度を診断するには造影CT検査がより有用である。膿瘍形成の初期段階では、腎全体の腫大、局所での円形の低吸収域が観察でき、その数日後、膿瘍周囲に厚い線維化壁が形成され、膿瘍壁の血管の増加によって引き起こされる「リング状増強効果」が観察される。治療は、抗菌薬治療とドレナージを組み合わせで行う。3 cm未満の腎膿瘍で臨床的に安定している患者では、抗菌薬治療のみで保存的に改善する症例が多い。3~5 cmの腎膿瘍では、まずは抗菌薬治療を行い臨床経過とサイズを追跡し、病状が進行する場合には経皮的ドレナージ術を検討する。5 cmを超える腎膿瘍の場合には、抗菌薬治療に加えて速やかに経皮的ドレナージ術を行い、症例によっては複数のドレナージチューブ留置や、開放手術によるドレナージ、腎摘除術が必要となる場合もある。

前立腺膿瘍の発生はまれであるが、急性細菌性前立腺炎の重篤な合併症であり、迅速な治療が必要である。適切な抗菌薬治療に対して改善がない場合には、前立腺膿瘍の発生を疑い、TRUSを行う。TRUSで診断が困難な場合や、肛門痛が強い場合、痔核や痔瘻がある場合には、CTやMRI検査を検討する。前立腺膿瘍発症の危険因子には、尿道カテーテル使用歴、泌尿生殖器手術の既往、年齢と併存疾患の増加、下部尿路の処置、膀胱出口部閉塞、急性および慢性の細菌性前立腺炎、慢性腎不全、血液透析、前立腺生検、糖尿病、肝硬変、HIV感染症などがある。前立腺膿瘍の治療は、広域スペクトラムの抗菌薬を投与するか、膿瘍のドレナージを行う。直径2 cm未満の膿瘍腔であれば、抗菌薬治療による保存的治療のみで改善する可能性があり、2 cm以上の膿瘍腔であれば、膿瘍のドレナージを検討する。ドレナージの方法としては、経直腸的、経会陰的、経尿道的の3通りある。経直腸的ドレナージは、ワンステップドレナージであればあまり合併症が生じることなく施行できると考えられるが、膿瘍腔が大きくドレナージチューブを留置する必要がある場合には好ましくない。経会陰的ドレナージは、経直腸的ドレナージと比較して清潔に行うことが可能であるため、ドレナージチューブを留置する必要がある場合には選択肢となり得る。経尿道的ドレナージは、大きな膿瘍腔の場合には有用であるが、術後敗血症などの合併症が生じる可能性があるため注意が必要である。

シンポジウム 21：性感染症：今、知っておきたい診断と治療

1. 非淋菌性尿道炎の診断と治療

伊藤 晋

あいクリニック

【非淋菌性尿道炎とその原因微生物】尿道炎は本邦において男性最多の有症状性感染症であり、淋菌の関与の有無により淋菌性尿道炎 (GU) と非淋菌性尿道炎 (NGU) に分類される。GU/NGU の鑑別は単に淋菌の有無による分類との意味合いにとどまらず、後述のように治療法選択の鍵となる臨床診断として重要な意義を持つ。NGU の原因微生物として確立しているのは *Chlamydia trachomatis* (CT) や *Mycoplasma genitalium* (MG) であるが、この両者の NGU 関与割合は各々 48%、14% と報告され、いずれも陰性の症例が NGU の約 40% を占める。残る原因微生物には *Ureaplasma urealyticum* (UU)、インフルエンザ菌 (HI)、髄膜炎菌 (NM)、ヒトアデノウイルス (AdV)、単純ヘルペスウイルス (HSV)、脛トリコモナス (TV) などが挙げられる。

【病態診断】尿道炎の自覚症状である排尿痛、尿道掻痒感や尿道分泌物を訴える男性患者が受診したら、外陰部の視診で他覚的に尿道分泌物の有無を確認し、尿道分泌物または初尿に多核白血球を認める事で尿道炎と診断される。また、尿道分泌物または初尿沈渣の鏡検によりグラム陰性双球菌 (= 淋菌) の有無を確認することにより、GU/NGU を高い正確性で臨床的に鑑別することが可能である。GU と NGU の標準治療は異なるため、この臨床的鑑別は尿道炎の適正治療に必須の診断である。

【微生物診断】CT には核酸増幅検査 (NAAT) が普及しているが、多くの NAAT は大型の機器を要し操作も複雑なため、通常は臨床検査会社に委託して実施され、結果の判明は 2~3 日後となる。治療開始時検査 (POCT) を謳う NAAT もあるが、高価な機器が必要などのためか尿道炎診療の現場である診療所に普及しているとはいえない。免疫クロマト法の CT 迅速キットもあるが、NAAT に比し感度が低い点などから普及していない。CT に次ぐ頻度の MG には保険適用検査がなかったが、昨年 6 月に TV/MG の同時 NAAT が承認され、結果判明は CT 同様 2~3 日後であるが、ようやく本邦でも検出が可能となった。日本性感染症学会では NGU の治療開始時に本検査の実施を提言している。また、細菌培養により HI や NM 等の同定が可能だが、保険診療で培養と淋菌 NAAT の同時算定を認めていないためか汎用されていない。

【治療】CT にはマクロライド系、テトラサイクリン系、キノロン系の多くの薬剤が有効であり、性感染症診断治療ガイドライン 2020 (GL) では CT 尿道炎の治療として AZM、CAM、MINO、DOXY、LVFX、TFLX、STFX の 7 薬剤を推奨している。しかし MG は DOXY、AZM、

LVFX 等での無効例が以前から多く報告されていたが、近年その薬剤耐性が更に深刻化しこれまで有効であった STFX 無効例も報告され、単剤での確実な治療は困難となった。海外で DOXY と STFX の連続ないし併用療法の有効性が報告されている。CT や MG 以外の原因菌にもおむね CT の推奨治療が有効と考えられるが、AZM (徐放製剤 2 g) 単回投与の HI 尿道炎に対する有効率が 85.3% と低いことや、TV、AdV、HSV など CT 推奨薬の薬効が期待できない原因微生物の存在を忘れてはならない。

【問題点とその対策】第一の問題点は NGU の初診時 (= 治療開始時) には多くの場合原因微生物が不明な点である。このため GL 等では NGU の初期治療は CT 性尿道炎に準じて行うとされるが、特にその治療抵抗性のため MG 性 NGU を他と鑑別することが望まれる。臨床所見による MG 性 NGU の鑑別には前治療無効などいくつかの手がかりはあり、また CT の POCT により非 CT 性 NGU と診断できれば MG の頻度は 18% 程度に上昇するが、確実な鑑別とは言えず、MG の POCT 導入が望まれる。第二の問題点は MG 性 NGU に対する切り札となる治療法がない点である。このままではようやく MG 診断が可能になったにもかかわらず、臨床医の眼前に難治例の大きな壁がたちだかる事も予想される。本邦でも今後 DOXY/STFX 併用療法の検証を含む臨床成績の蓄積や、新たな治療法の開発が期待される。

2. 淋菌性尿道炎の診断と治療

安田 満

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

淋菌性尿道炎の診断は問診、身体所見および淋菌の検出によって行う。問診は非常に重要であり、特に感染機会の有無およびその時期に関しては確実に聴取する。これらの問診や身体所見により診断はある程度可能であるが、確定診断は淋菌の検出によって行う。淋菌検出法には尿道分泌物鏡検法、培養検査および核酸増幅法検査がある。尿道分泌物鏡検法では尿道分泌物塗抹標本をグラム染色し鏡検を行う。グラム陰性双球菌が観察され、多核白血球への貪食像が観察されれば淋菌性尿道炎と診断する。単染色も可能であるが菌の形態のみしかわからない。鏡検法は極めて迅速でかつ正確な診断法であり、ルーチンで行い、手技が安定すれば核酸増幅法に匹敵する感度・特異度とされる。培養法は Thayer-Martin 培地を用いて分離培養を行う。Thayer-Martin 培地では淋菌、髄膜炎と *Neisseria lactamica* が発育する。コロニーの性状により判別は可能であり、MALDI-TOF MS を用いて同定も可能である。咽頭検体の検出には Modified Thayer-Martin 培地を用いていたが、現在は発売されていない。検出までに数日かかるものの薬剤感受性を測定できる唯一の方法であり、サーベイランスの意味合いも含め積極的に行うべきである。淋菌検出の核酸増幅法検査としてわが国で保険収載されているのは

TaqMan PCR 法, real-time PCR 法, SDA 法, TMA 法, QProbe 法, および TRC 法を原理とした 8 種類である。いずれの核酸増幅法検査も淋菌性尿道炎に 2~3 割重複感染している *C. trachomatis* の同時検出ができる。ただし一部のキットでは咽頭検体が使用できず淋菌咽頭感染の診断には適さないのに注意を要する。ほとんどの測定法において測定機器は大型であり、淋菌感染症患者の多くが受診するクリニックでは設置できず外注検査となる。従って事実上迅速診断法とは言えず、さらに薬剤感受性の情報は得られない。

淋菌の薬剤耐性化は深刻であり、これまで淋菌感染症の初期治療薬として推奨されてきた各種抗菌薬に対し悉く耐性を獲得している。そのため薬剤感受性サーベイランスが重要であるが、淋菌感染症を含め性感染症患者は病院よりもクリニックを受診される場合が多くサーベイランスが難しいことよりわが国では公的な機関による薬剤感受性サーベイランスは実施されておらず、そのため各研究者が研究として行っているのが実状である。われわれも淋菌薬剤感受性サーベイランスを行っており、その 2020 年のデータによると PCG, TC, AZM, CFX, CFIX に対してそれぞれ 99.8%, 82.8%, 51.7%, 71.0%, 10.1% が非感受性であった。一方 CTRX および SPCM にはほとんどが感受性であり、JAID/JSC および日本性感染症学会のガイドラインにおいてもこの 2 薬剤のみが淋菌性尿道炎の初期治療薬として推奨されているにすぎない。しかし SPCM は咽頭感染には移行性が悪く使用できない。そのため淋菌咽頭感染の推奨初期治療薬は CTRX のみとなっている。ただし CTRX 耐性菌も出現、さらに感受性が低下した株も散見されている。このように現在では淋菌に対し適応を取得しているほとんどの抗菌薬が初期治療薬として選択できない事態となっている。

3. 梅毒の診断・治療の新たな局面

井戸田 一郎

しらかば診療所

梅毒は、わが国のみならずグローバルに公衆衛生上の問題となっている。2022 年のわが国における梅毒の報告数は、1967 年以来初めて 1 万人を超えた。新型コロナウイルス感染症の流行による人流の抑制にもかかわらず、梅毒の流行は抑制されていない。若年女性における増加が顕著であり、その結果先天梅毒の報告数が増加している。Human immunodeficiency virus (HIV) と梅毒は、臨床的にも公衆衛生学的にも強く結びついている。

梅毒の診断方法として、従来から梅毒血清反応という強力なツールが存在する他、polymerase chain reaction (PCR) 法の診断への活用が始まっている。治療の上では、世界の標準治療であり、早期梅毒において単回治療が可能なベンジルペニシリンベンザチン (BPG) 筋注製剤が 2022 年 1 月にわが国で約 40 年ぶりに発売された。梅毒の PCR

法による診断や BPG 筋注製剤の登場により、わが国における梅毒との闘いは新たな局面を迎えている。

本シンポジウムでは、PCR 法による性器・性器外梅毒の診断の実際を、症例を呈示しながら解説し、BPG 筋注製剤の使用の実際を紹介したい。梅毒の早期発見と確実な治療は、先天梅毒の根絶を究極的な目的としているが、HIV 感染症の拡大阻止にも寄与する。数世紀前から地球上に存在する梅毒は、ポストコロナにおいても、公衆衛生上の重要な感染症として存在し続けるであろう。

シンポジウム 22：新薬育薬シンポジウム（近年上市された抗微生物薬の方向性）

1. 近年に上市された抗微生物薬について

松本 哲哉

国際医療福祉大学医学部感染症学講座

近年上市された抗微生物薬として、まず COVID-19 の治療薬が注目される。国内では抗ウイルス薬（レムデシビル、モルヌピラビル、ニルマトレビル・リトナビル、エンシトレルビル）、中和抗体薬（カシリビマブ・イムデビマブ、ソトロビマブ、チキサゲビマブ・シルガビマブ）、抗炎症薬（デキサメタゾン、バリシチニブ、トシリズマブ）がすでに承認され、国内でも広く使用されている。最近 5 年以内に国内で承認された抗菌薬としては、*Clostridioides difficile* 感染症に対してベズロトクスマブやフィダキソマイシン、抗 MRSA 薬としてテジゾリド、CRE 感染症の治療薬としてイミペネム・シラスタチン・レレバクタム、ESBL 産生菌や緑膿菌などの治療薬としてセフトロザン・タゾバクタム、レスピラトリーキノロンとしてラスクフロキサシンが開発された。抗真菌薬としてはホスラブコナゾール、ボサコナゾール、イサブコナゾールがすでに承認されており、抗酸菌に対しては多剤耐性肺結核の治療にデラマニドやベダキリン、肺非結核性抗酸菌症の治療にリボソーム化したアミカシンの吸入液剤が承認されている。これら新しく上市された抗微生物薬によって、多くの恩恵がもたらされていると考えられる。ただし、その一方で感染症全体に目を向けると、さらに開発が望まれる領域も多く、今後の新薬の開発についても注視していく必要がある。

2. 新規抗菌薬開発における困難と将来に向けての現実的な対応について：企業の立場から

白沢 博満

MSD 株式会社

新規抗菌薬開発に関して、いわゆる「市場の失敗」の主要論点や解決策に関しては既に議論は尽くされていると思う。私自身も、本学会で複数回演者としてお話しさせていただく機会をいただいたが、その後 5 年以上経過しても社会全体の大きな進展はなかったと思う。これらの点に関してまずは整理して述べる。その上で、社会全体としてこの

ような状況は許容されているということを事実として認めたい。また、医療現場等のための現実的な今後に関して言及したい。

3. 薬剤師の立場から、これまでとこれからの育薬

松元 一明

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

近年上市されたテジゾリド (2018年8月)、フィダキソマイシン (2018年9月)、セフトロザン/タゾバクタム (2019年6月)、イミペネム/レレバクタム (2021年11月) について、最近得られた知見に基づきその位置付けについて考える。

まずテジゾリドの位置付けを考える上で、リネゾリドとの比較は重要である。そこで我々はテジゾリドとリネゾリドの有効性と安全性に関するメタ解析を実施した。テジゾリドはリネゾリドと比較して皮膚軟部組織感染症に対する治療成功率 (リスク比 (RR) 0.98, 95% 信頼区間 (CI) 0.94-1.02) に有意な差はなかったが、肺炎に対する治療成功率 (RR 0.88, 95% CI 0.78-0.99) はテジゾリドの方が有意に低かった。一方、安全性に関しては、胃腸障害 (RR 0.75, 95% CI 0.60-0.94)、骨髄抑制 (RR 0.58, 95% CI 0.36-0.94) とともにテジゾリドの方が有意に発現率が低かった。テジゾリドの適応である皮膚軟部組織感染症に対しては、リネゾリドと比べて治療効果に有意な差はなく、副作用発現率は低く有用と考えられた。さらに MRSA または VRE による大腿部感染モデルマウスを作製して *in vivo* PK/PD 解析を実施した。好中球減少大腿部 MRSA または VRE 感染モデルマウスに対して、テジゾリドの静菌効果が得られる *fAUC/MIC* 値はそれぞれ 93.1, 11.5、殺菌効果は 18.5, 14.2 であった。免疫正常大腿部 MRSA 感染モデルマウスでは静菌効果が得られる *fAUC/MIC* 値は 1.0、殺菌効果は 5.7 であった。テジゾリドの臨床用量から算出される AUC を考慮すると、VRE による感染症であれば免疫不全患者においても効果が期待できるが、MRSA の場合は免疫不全患者では効果が期待できず、免疫正常な患者に使用されるべきと考えられた。またテジゾリドには経口薬があるため患者状態が改善した際の経口ステップダウン療法に最適な可能性がある。そこで免疫正常 MRSA 骨髄炎モデルマウスを作製し PK/PD 試験を実施した。静菌効果が得られる *fAUC/MIC* 値は 2.4、殺菌効果は 49.2 であり、臨床用量において静菌効果と少ないながらも殺菌効果が期待できた。今後、骨髄炎のような長期投与が必要な患者において、経口ステップダウン療法により外来で使用できる可能性が考えられた。

次にフィダキソマイシンの位置付けを考えるために、我々は CDI に対するバンコマイシンとフィダキソマイシンの有用性についてメタ解析を実施した。その結果、バンコマイシンに対するフィダキソマイシンの治療維持率は

RR 1.18, 95% CI 1.09-1.26 であった。次に、初発群と再発群、非重症群と重症群に分けサブグループ解析を行った。初発群は RR 1.19, 95% CI 1.09-1.29, 再発群は RR 1.21, 95% CI 0.98-1.49 であった。非重症群は RR 1.18, 95% CI 1.07-1.29, 重症群は RR 1.23, 95% CI 0.93-1.64 であった。つまり、全症例ならびに初発群、非重症においてフィダキソマイシンの方がバンコマイシンに比べて治療維持率が有意に高いことが示された。この理由として、治療成功率は両群間で有意な差はないものの、再発率は全症例 (RR 0.59, 95% CI 0.47-0.75)、初発群 (RR 0.54, 95% CI 0.40-0.73)、非重症群 (RR 0.61, 95% CI 0.45-0.84)、重症群 (RR 0.41, 95% CI 0.23-0.72) においてフィダキソマイシンの方がバンコマイシンに比べて有意に低い結果であったことが挙げられる。フィダキソマイシンは再発例もしくは初発であっても再発リスクがある場合にその使用が推奨されると考えられた。さらに CDI モデルマウスを作製して *in vivo* PK/PD 解析を実施した。フィダキソマイシンの殺菌効果が得られる *fAUC/MIC* 値は 13.173 であり、臨床用量から計算されたブレイクポイント MIC は 1.0 $\mu\text{g/mL}$ であった。

β -ラクタマーゼ阻害剤が配合されたセフトロザン/タゾバクタム、イミペネム/レレバクタムについてもその位置付けを考える。

4. これまでとこれからの育薬—医師の立場から

大毛 宏喜

広島大学病院感染症科

【薬剤耐性菌の変化】1990 年前後に MRSA が問題になって以降、薬剤耐性菌は院内伝播する菌種が中心であった。多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクターなど、伝播経路が異なる菌種が登場する度に院内感染対策が進歩した。

現在では ESBL 産生菌や CA-MRSA のように市中で拡がって院内に持ち込まれる菌種が加わるようになった。また CRE のように高齢者施設等での水面下の拡大も起きている。いずれも常在菌の薬剤耐性化であり、入院時のスクリーニングは容易でない。

結果として MRSA のように依然分離件数が多い菌種に、院外からの薬剤耐性菌の侵入が加わり、感染症が発生した際の診断・治療は複雑性を増している。しかも国内で分離される CRE は IMP 型が中心で、諸外国の治療レジメや知見が通用しにくい。

【我が国の育薬の課題】グラム陽性薬剤耐性菌に対して、グラム陰性菌では抗菌薬の選択肢が乏しい。特に IMP 型カルバペネマーゼを産生する CRE 感染症の治療は困難である。ただ CRE の分離件数は決して多くないことから、企業にとって魅力的な市場とは言い難く、且つ治験は時間とコストを要する。そこで学会として、感染臓器別でなく特定の菌種による感染症全体に対する治験や、PMDA・FDA・EMA の 3 極で共通の治験プロトコルを提唱するなど、症例数の少ない薬剤耐性菌に対する push 型インセ

ンティブの提案を行ってきた。

しかし新薬開発のための補助金や税制上の優遇措置といった push 型インセンティブや、新薬の買い上げ制度や利益補償制度といった海外で行われている pull 型インセンティブは国レベルの方策である。学会が育薬に積極的に関与するには、これまで限界を感じる場面が多かった。

【学会や医療現場で実施可能な対策】まず治験については、抗癌剤でのがん治療財団や JCOG のように、窓口となる組織を構築できれば、企業にとって有益と考える。従来のような施設毎の治験契約は企業にとって負担が大きい。

次に抗菌薬適正使用における許可制は、使用制限とならないよう注意しなければならない。使うべき時に使えるよう、医師として新薬を使いこなす能力が必要である。ただし出来高でない高額な抗菌薬は、病院経営の観点から使用にブレーキがかかる局面もある。抗癌剤のように出来高で利用できる期間の延長を期待したい。

最後に世論への働きかけが重要である。新薬開発やキードラッグの供給が危機的な状況にあることを知る国民は少ない。我が国は歴史的に、何らかの犠牲を伴わないと変化しない傾向がある。薬剤耐性菌感染症の治療に支障が出れば、多くの命が危険にさらされる。育薬の問題については大きな犠牲を払うことなく、未然に対策を取らなければならない。それには多くの財源が必要であり、財政支出のためには世論の理解が不可欠である。医療現場や学会からの発信だけでなく、産官学が連携した活動を行わなければ国民の意識は変化しない。目の前の感染症患者に対して、何も打つ手が無いという状況は起きて欲しくない。

シンポジウム 23 : COVID-19 ワクチンの有効性を科学的に評価する

1. COVID-19 ワクチンの有効性を免疫学的に評価する

高橋 宜聖

国立感染症研究所治療薬・ワクチン開発研究センター

新型コロナウイルスによってもたらされた COVID-19 パンデミックは、感染症の脅威とワクチンの重要性を再認識させる大きなきっかけとなった。前例のないスピードで新規グリートのワクチン開発が進んだ結果、ワクチン接種者を対象とした臨床免疫研究が活発に実施されている。結果として、1つの感染症・ワクチンとしては最も膨大な臨床研究が実施され、COVID-19 ワクチンの有効性を免疫学的に評価するために必要な Immune correlates of protection に関する情報も収集されつつある。

COVID-19 ワクチンの場合でも、血液中の中和抗体価がワクチン予防効果と一定の相関性を示すことが確認されている。実際、ワクチン感染予防効果が時間により低下するのと歩調を合わせるように、血液中の中和抗体価も時間と共に減衰する。一方、重症化予防効果は感染予防効果より

も持続性に優れていることが明らかとなり、中和抗体以外の免疫の関与が推察される。ワクチン予防効果の基盤となる免疫記憶には、抗体以外にも複数種類の記憶リンパ球が存在する。抗体に比べ、記憶リンパ球の測定には専門的な免疫学的技術が必要となるものの、今日では最先端の技術を導入した様々な測定技術が開発されている。興味深いことに、記憶 B リンパ球・記憶 T リンパ球ともに抗体より持続性に優れていることが我々を含む複数のグループによって確認された。また、抗体に加え、これら記憶リンパ球の数や性質を長期的に評価することで、ワクチン有効性に関連する新しい免疫現象の存在が明らかになりつつある。ここでは、COVID-19 がもたらした臨床免疫研究の新しい潮流を紹介し、今後のワクチン有効性評価に求められる免疫研究の役割についても考察していきたい。

2. 疫学の立場から—COVID-19 ワクチンの有効性の疫学的評価について—

福島 若葉

大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学

2020 年 12 月、mRNA の技術を用いた COVID-19 ワクチンが世界で初めて上市された。承認前の第 3 相臨床試験の成績は、発症予防に対する有効率 95% であり、呼吸器感染症ワクチンで一般的に予想される効果をはるかに凌駕する結果であった。数年前までは、「ワクチン有効率 95%」といえば「100 人にワクチンを打てば 95 人に効く」と誤解されることが多かったが、COVID-19 ワクチン上市後は、「非接種者が病気になる割合を 1 とすると、接種者ではその割合が 0.05 になる、すなわち病気になるリスクが相対的に 95% 減ることである」など、正しい解釈が至るところで説明されるようになったことに隔世の感があった。

COVID-19 はインフルエンザと類似症状を呈することから、COVID-19 ワクチンの市販後の有効性を疫学的に評価する研究デザインは、インフルエンザワクチンの有効性研究で積み上げられてきた経験が生かされるであろうことは早くから予想されていた。実際、世界各国から、古典的手法であるコホート研究に加え、症例対照研究の一種である test-negative design を用いた多くの研究が報告された。医療機関で実施した研究、保健医療データベースを用いた研究など、多様な設定にもかかわらず、これまでの研究結果は比較的一貫している。COVID-19 による社会的インパクトが受療行動をかなり促進したこと、検査診断が積極的に行われたことにより、コホート研究では「接種者と非接種者をもれなく等しく追跡する」、test-negative design では「COVID-19 様症状を呈する患者を偏りなく登録し、偏りなく検査する」といった、研究の妥当性を担保するための条件が自然に満たされる環境が、世界中で生み出されたことが功を奏したと考えている。

一方、このような研究環境がいつまで持続するかについては不透明である。本抄録を作成している 2022 年 12 月現

在、COVID-19の第8波を迎えた日本では、重症化リスクの低い者は、有症状の場合も医療機関を受診せずに市販の抗原検査で自己診断することが推奨されている。厚生労働省からは、2022/23シーズンのCOVID-19とインフルエンザの同時流行に備えた対策として、重症化リスク・疾患等に応じた受療行動フローが示されているが、かなり複雑である。

受療行動の複雑化は、特に、保健医療データベース、すなわち既存情報を用いたワクチン有効性の評価に大きな影響を及ぼすだろう。COVID-19の流行後、これまでの常識を覆す勢いで、既存情報を用いた有効性評価の論文が大量に公表されたが、最近ようやく、このような手法に警鐘を鳴らす論文も散見されるようになった。過去を振り返れば、インフルエンザワクチンの有効性評価で、保健医療データベースを利用したコホート研究を行う場合は、統計学的に処理しきれないバイアスが潜在することがすでに指摘されていた。

ワクチンの有効性評価に関連する疫学的な考え方を理解することは、COVID-19ワクチンに限らず、各種ワクチンの有効性研究の結果を適切に解釈することにもつながる。特に市販後調査が抱える課題については、実績が豊富であるインフルエンザワクチンの有効性研究で整理されてきた事項が多いため、自身の経験も交えながら紹介したい。

3. 臨床の立場から—COVID-19 ワクチンの実社会での有効性について

氏家 無限

国立国際医療研究センター国際感染症センター

2020年から続く新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックにおいて、新たに開発されたワクチンが与えた影響は非常に大きい。特にCOVID-19に関連する死亡や重篤化予防の効果の影響は著しく、ワクチンが導入された2020年12月8日からの1年間に185の国/地域で、ワクチン接種によりCOVID-19による1億4,400万人（95%CI 1.37-1.59億人）の死亡が回避されたとの推計されている（PMID：35753318）。一方で、オミクロン変異出現後には免疫逃避能が高く、拡散されやすいウイルスが台頭し、全体の重症化率は低下したものの、過去にワクチン接種や自然感染によって獲得された既存免疫では感染や発症を十分に予防することが難しくなっている。これらの変化に対して、ワクチンの有効性を改善するための様々な取り組みが行われているが、2022年秋から起源となるSARS-CoV-2を抗原に用いた従来ウイルスに、オミクロン抗原（BA.1又はBA.4/5）を追加したCOVID-19の2価ブースターワクチンが使用されるようになった。これにより、日本国内における暫定的な評価では、オミクロン対応2価ワクチン（BA.1）接種後14日以降で73%（95%CI 49-85）、オミクロン対応2価ワクチン（BA.4-5）接種後14日以降で69%（95%CI 32-86）と未接種者と比較して高い有効性が報告

されている。また、従来の1価ワクチン接種から6ヶ月以降の者と比較した有効率は、オミクロン対応ワクチン接種後14日以降で44%（95%CI 11-65）であった（新型コロナウイルスの有効性を検討した症例対照研究の暫定報告（第五報）：オミクロン対応2価ワクチンの有効性）。

今後、これらの2価ワクチンによる有効性や持続期間等の科学的知見を蓄積した上で、2価ワクチンの変更及びブースター接種の必要性等について議論が行われていくと考えられる。加えて、承認されたワクチン接種の対象者に無料で行っている臨時接種についても、財務省によれば、2021年度のCOVID-19予防接種は2億5,700万回で、事業規模は2兆3千億円余りに上ったことや接種率が停滞してきていること等から、その継続の必要性（定期接種化）と対象者が議論されていくことになると考えられる。一方で、米国ニューヨーク市では、2020年12月14日から2022年1月31日までに、ワクチン接種キャンペーンにより、推定279億6,000万ドルの医療費と315,724年の潜在生命喪失年が回避され、結果として、2,627億ドルの統計的生命価値（VSL）の損失を回避することができたと推計している。ワクチン接種に起因する推定純貯蓄額は51.77億ドルであり、ワクチン接種に1ドル投資するごとに、ワクチン接種がなければ発生したであろう健康転帰に関する直接・間接費用が10.19ドル節約できたと推定されるなど、ワクチン接種施策は10倍以上のリターンをもたらしたとされ、その費用以上にワクチンのもたらす生産性について科学的に評価することが重要であり、有効な施策の実施率を高め、いく努力も重要となる。

これらのワクチンの有効性と限界について最新の知見を基に、感染症診療にかかわる臨床医として、患者の診療及び院内の感染対策に予防接種による対策を活かしていくことが求められる。

シンポジウム 24

コロナの治療：私はこう治療している

黒木 春郎¹、倉井 華子²、佐藤 文哉³

¹こどもとおとなのクリニックパウルーム

²静岡県立静岡がんセンター

³野村病院内科・総合診療部門

新型コロナウイルス感染症が5類に分類され、急遽4名の先生方にご講演を頂いた。

ワクチンや治療薬が、改善の余地はあるものの使用できるようになり、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の診療の手引きも複数回の改訂が進み、提示されている。

実際、診察室で遭遇する新型コロナ感染症をどのように治療しているのか、黒木春郎先生に「小児・地域プライマリケアでの治療」を、水野泰孝先生に「重症化リスクの低い成人における治療」を、倉井華子先生に「重症化リスク因子の高い成人（免疫不全者など）における治療」を、佐

藤文哉先生に「重症化リスク因子の高い成人（高齢者）における治療」をご講演頂いた。

重症化リスクの低い成人における治療

水野 泰孝

グローバルヘルスケアクリニック

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の重症化の割合は高齢者や基礎疾患をもつ集団で高い傾向にはあるものの、オミクロン株が主体となった2022年以降は全体的に低下傾向にある。プライマリケアの現場におけるCOVID-19診療の中心は重症化リスクの低い成人および軽症者の対応であり、自験例も含めた該当群に対する治療の現状について概説した。

重症化する可能性が低いと考えられた場合、主たる治療は対症療法であるが、一般的な上気道炎に使用する薬剤以外にも漢方薬による発熱緩和および重症化抑制効果がみられたという報告もあり、特に葛根湯と小柴胡湯加桔梗石膏の組み合わせは治療選択肢となり得ると考えられた。一方、抗ウイルス薬による化学療法に関しては現段階での高額な薬価や即効性に欠けることなどの理由から選択の是非も問われるところである。しかしながら、対症療法のみで経過観察をしていた場合に軽快まで時間を要することも少なくはなく、投薬によりウイルス減少効果がみられることを鑑みれば、遷延する症状の抑制が期待できる可能性もあるだろう。また抗ウイルス薬として既に一般流通されている現状からすれば、内服を希望する患者に対しては、詳細な説明と同意に基づいた適正な処方を行うべきであるとも考える。さらにPost COVID-19 conditionへの効果や社会活動維持のための予防投薬など、急性期治療以外に期待される役割も見いだせるかもしれないことを踏まえれば、今後さらなる治験によるデータの集積が求められる。

シンポジウム25：教訓的事例に学ぶ；Lessons learned

1. 治療方針について主科との意見が割れた教訓的事例

東 桃代, 阿部 あかね, 泉 侑希, 高橋 真理,

矢野 由美子, 佐藤 雅美

徳島大学病院感染制御部

このセッションにおいて、私が感染症専門医・指導医としてコンサルテーションを受けたなかで、「治療方針について主科との意見が割れた教訓的事例」をいくつか紹介する。事例1 失敗経験：CD腸炎疑いで開始したバンコマイシン・フラジール等の抗菌薬がCD腸炎否定後も担当医は連絡しても処方中止せずに継続する。失敗の理由：思考様式が変えられないのには2段階法での検査精度の問題があった。問題解決方法：CD腸炎の診断支援を各診療科に訪問して詳しく説明した。またCDトキシンのNATT検

査を導入した。組織として思考様式をあらためられるように継続支援した。その結果、不適切使用は50%から2%に減少した。事例2 重症肺炎で抗MRSA薬の不必要であるとの提案が受け入れられなかった症例等。様々な事例での「失敗の理由」は、コンサルテーション時の、重要な要素である「信頼」と「謙虚さ」などが様々な事情で欠けていることが理由として上げられる。本セッションで、これまでに当院で経験した教訓的事例を如何に改善して取り組んだかを含めて共有する。「教訓的事例に学ぶ」というテーマを再考することは、一般的に考えられているコンサルテーションとは、問題の解決策を知っている専門家として、診断や治療の解決策を提案するものと考えられがちであるが、正に、それでは不十分な課題がいかに多いかということの表れだと思う。患者の治療方針について、既存ガイドラインや担当医の思考様式では解決することが出来ない、または難しい内容が、担当医からコンサルテーションとして相談される。つまり、コンサルテーションの対応は、条件反射的な直線的な思考対応では難しいということが、ほとんどである。また、コンサルテーションを受けた際には、全ての回答を準備するのではなく、担当医師の思考の特徴を十分に理解した上で、コミュニケーションをとりつつ、さまざまな問題解決に巻き込み、問題解決までの過程を、コンサルテーションのなかで相互に調整し、確認しあっていく過程が重要である。これを繰り返すことで、割れていた意見が一致する方向に、たとえ時間がかかったとしても流れていくと感じる。また、初めて声をかわす瞬間から信頼関係の構築は始まっている。日頃、多忙であればあるほど、「謙虚さ」を忘れないのが一番大事な教訓であった。「治療方針について主科との意見が割れた教訓的事例」でのディスカッションが皆様の診療の一助になれば幸いである。

2. ESBL産生性大腸菌の院内アウトブレイク事例から学ぶ

仲村 究^{1,2}, 原 靖果^{1,2}, 油井 優², 金光 敬二^{1,2}

¹福島県立医科大学感染制御学講座

²福島県立医科大学附属病院感染制御部

一般に母乳は栄養バランスに優れ、新生児の消化管の正常な成熟を促し、超低出生体重児においては壊死性腸炎などの重篤な疾患の発生頻度を低下させると考えられている。しかし、早産のために十分な母乳分泌が得られない場合や、母体疾患のために母乳を使用できないという状況が存在する。これに対処するため、海外ではドナーミルク・バンク体制が確立されている地域も多い。ドナーミルク・バンクにおいては一般的に、低温殺菌（62.5℃、30分処理等）を行い、品質を一定に管理したドナーミルクを製品として有償あるいは無償で提供している。そのようなドナーミルク・バンクの供給体制が確立する以前は、ドナーミルクの細菌汚染事例が散見される。1977年の *Salmonella Kottbus*

の報告事例では、22床のNICU (neonatal intensive care unit)において、7例の新生児に同菌が伝搬され、母乳採取後の非衛生的な操作が水平伝搬の要因となったと推察されている。

早産児や低出生体重児に対し母親が母乳を供給することが困難である場合、我々の施設のNICUではこれまで、他の母親の協力による貰い母乳 (シェアミルク) が実施されていた。当然、HBV、HCV、HIVやHTLV-1といったウイルス性疾患が存在しない母親の協力を得ることとなるが、そのようなシェアミルクを実施するための施設基準や品質管理方法について、国内での指針やガイドライン等は存在せず、実際の運用は個々の医療機関の判断で行われていた。今回、ある母親由来の母乳が基質拡張型ベータ・ラクタマーゼ (ESBL) 産生性大腸菌により汚染し、これを契機としてNICU内で同菌が伝搬した事例を経験した。本事例の調査内容についてお示ししながら、その後、施設としてどのように対応がなされたかを報告する。

3. ICUにおける重症感染症の教訓的事例～本邦初の *Candida auris* 血症～

野多加志

飯塚病院感染症科

ICUセッティングにおける診断エラー (診断の見逃し、間違い、遅れ) は致死的な転帰を招きうるが、情報の不足や時間的な制約などそのリスクも高い。さらに、国際医療搬送事例では、言語の壁などで重要な情報が欠けていることもあり、海外で流行している疾患 (熱帯病や薬剤耐性菌など) まで鑑別を広げる必要もある。今回、フィリピンから国際医療搬送された *Candida auris* ならびに *Trichosporon asahii* による真菌血症事例から得た微生物診断、治療、感染対策に関する教訓を共有する。

C. auris 血症の致死率は30~72%と高く、迅速かつ適切な診断が肝心だ。しかし、*C. auris* は選択培地で様々な色のコロニーを形成し、従来の生化学的試験では誤同定されることもあり、しばしば診断に難渋する。今回はMALDI-TOF MS (ブルカー・ジャパン) を用いた血液培養ボトルからの直接同定法によって入院2日目に同定できており、当院で近年推し進めてきた diagnostic stewardship の成果であるとも考える。日本土着 *C. auris* 株はクレードIIに属し、主に外耳道から検出され、抗真菌薬の感受性も保たれている。一方、クレードI、III、IVに分類される株は、薬剤耐性を示す傾向があり、院内アウトブレイクを起こしうる。本株はサンガー法で南アジア由来のクレードIと判明したが、キャンディン系抗真菌薬感受性であり、治療上、功を奏した。さらに、前医でCOVID-19罹患歴ならびに多剤耐性 *Acinetobacter* 属菌の治療歴があったため、入院時からICU個室管理+飛沫予防策+接触予防策を行っていた。*C. auris* 同定前から、これら薬剤耐性を含むリスクを考慮した初期対応を行っていたことが、院内水平

伝播を防ぎえた一因であると考えている。別途、入院4日目に血液培養から *T. asahii* が検出され、キャンディン系抗真菌薬ブレイクスルー感染と考えられた。酵母様真菌の重複感染を受け、本症例のような高齢者、海外からの帰国患者、重症患者では、「どの患者も偶然に複数の疾患に罹患しうる」というヒッカムの格言を再認識すべきだと改めて実感した。グローバル化のすすむ時代において、当院のような地方でも経験しうる *C. auris* による侵襲性感染症に関して、さらに詳細な臨床情報を加えて報告する。

4. 教訓的事例をどのようにシェアするか 加藤 英明^{1,2}

¹横浜市立大学附属病院感染制御部

²横浜市立大学医学部血液・免疫・感染症内科

感染症診療とは、情報戦である。

病原微生物に対峙するためには、培養など相手方の情報が必要だ。自陣の状況も把握する必要がある。院内の薬剤や診療科の診療方針や当直医表など院内の診療体制も把握する必要があるし、最近では抗菌薬の供給が不安定になって病院の抗菌薬の供給量も気にしなければならない。やっかいなことである。

情報戦である以上、情報格差が生じる。

院内の抗菌薬使用量を把握しているICTと現場の医師では抗菌薬に対する姿勢は異なる。ICTがカルバペネム系の使用量がこんなに多い!と嘆くかわらで、集中治療室では目の前の患者にカルバペネムを使用させて欲しい、という。担当医は院内抗菌薬使用量のDOT (days of therapy) を知らない。アンチバイオグラムの存在も知らないかも知れない。

情報が手に入るかどうかだけではなく、解釈することが大切だ。

CDトキシン陽性なのに本当に隔離解除していいですか? COVID-19患者の病室に次亜塩素酸消毒しなくてもいいですか? 過剰な感染対策は無効どころか有害である。しかし論文を読めない、解釈できない人には伝わらない。うまく伝えること、解釈できる人を増やすこと、そのどちらも必要だ。

COVID-19が流行して、リテラシーという言葉がよく聞かれるようになった。

COVID-19の調整業務に追われている諸氏が多いと思う。私たちの仕事は調整業務ではなく私たちは施設や地域のリテラシーを維持する感染症診療の専門家である。「〇〇をしてください」のひと言で何人もの患者や職員の安否が変わる恐ろしい仕事だと思っている。

私は情報管理の専門家ではないが、ちょうど大学病院の再整備・移転事業、電子カルテの更新事業にも関わることになった。感染症診療/感染対策の情報戦どう取り組むか、議題提供をしたい。

1. 呼吸器感染症における抗菌薬の適正使用と賢い使い分け

中村 茂樹

東京医科大学微生物学分野

不適切な抗菌薬の使用は耐性菌の増加を促すのみでなく、薬剤による副作用発現のリスクを高め、医療経済的負担を増大させるなど様々なデメリットがある。英国からの報告では、外来の約半数が呼吸器症状を有する患者であり、その30～50%で抗菌薬の不適切投与が行われていた。またCOVID-19流行下における抗菌薬使用量の増加と薬剤耐性菌の分離率の増加、ならびに感染症による死亡率の上昇が米国CDCより報告されている。さらにコロナ禍ではRSウイルスをはじめ、SARS-CoV-2以外のウイルス感染症による患者数が増加し、発熱患者が多様化する中で、より一層、ウイルス感染症と細菌感染症の見極めが重要となった。細菌性肺炎に対する初期治療抗菌薬の選択では、患者背景や重症度の把握、そして原因菌の迅速診断が重要となる。菌種の同定と耐性遺伝子検出が同時かつ網羅的に実施可能な遺伝子検査機器の登場によって、標的治療導入までの期間短縮が可能となりつつある。また、わが国の肺炎診療ガイドラインで推奨される細菌性・非定型肺炎の鑑別は、比較的高い精度（感度78%、特異度93%）で簡便に両者の推定が可能である。院内肺炎では、薬剤耐性菌保有のリスクや重症度に応じて、特に抗緑膿菌活性を有する抗菌薬の単剤・併用治療が推奨されるわけであるが、カルバペネム系薬の使用量増加による将来的な耐性菌の増加を抑制すべく、カルバペネムスペアリングを意識した戦略的な抗菌薬の選択も必要であろう。また近年、抗菌薬の選択はその抗菌薬スペクトラムだけでなく、同効薬の中でもそれぞれの特性（例えば殺菌的か静菌的か、組織移行性、薬剤耐性の誘導性、抗バイオフィーム効果など）を考慮した使い分けが必要である。わが国は海外と比べ使用可能な新規抗菌薬が限定されており、既存薬の耐性化を抑制しつつ、その有効性を最大限に生かす治療法が求められる。本講演では、呼吸器感染症における抗菌薬の適正使用と薬剤特性を考慮した賢い抗菌薬の使い分けについて、文献の考察や私見を交えて解説する。

2. 消化器外科医が考える腹腔内感染症の治療戦略

渡邊 学, 浅井 浩司, 萩原 令彦, 森山 穂高,

鯨岡 学, 渡邊 隆太郎, 桐林 孝治, 二渡 信江,

長田 拓哉, 齊田 芳久

東邦大学医療センター大橋病院外科

腹腔内感染症は、早期に適切な治療を行わなければ重篤となる病態であり、迅速な診断と治療が必要となる。腹腔

内感染症は、その病態により一次性腹膜炎から三次性腹膜炎に分類される。なかでも、二次性腹膜炎は消化管や生殖器に存在する微生物が消化管壁の穿孔または穿通などを契機に腹腔内に漏れ出ることによって発症する病態と定義され、日常診療でも頻繁に遭遇する。二次性腹膜炎は市中発症と院内発症に大別され、市中発症には胆道感染症（胆嚢炎、胆管炎）、消化管穿孔性腹膜炎（胃・十二指腸潰瘍、大腸穿孔）、消化管の炎症性疾患（虫垂炎、憩室炎）などが含まれる。一方、院内発症の多くは術後縫合不全に伴う腹腔内感染症であり、術後感染性合併症の手術部位感染（SSI）のうち、臓器/体腔 SSI に含まれる。

腹腔内感染症治療の原則は、感染源の局所コントロールと抗菌薬治療である。感染源の局所コントロールは、腹腔内感染症において、まず考慮しなければならない治療法であり、その手技としては、外科的処置とIVRがある。外科的処置としては、アプローチ方法として開腹手術と内視鏡外科手術があり、処置としては感染源の切除、膿瘍のドレナージ、腸管損傷部の修復などがある。IVRとしては、超音波ガイド下やCTガイド下の経皮的ドレナージが多く行われるが、経皮的ドレナージが困難な部位への超音波内視鏡下ドレナージも行われている。

また、感染源のコントロールと同時に施行される抗菌薬治療も必須の治療法である。腹腔内感染症の主要原因菌は、大腸菌、肺炎桿菌などの腸内細菌目細菌とバクテロイデス属などの嫌気性菌であり、これらに活性を示す抗菌薬を選択することが原則である。

腹腔内感染症に対する抗菌薬初回投与時には原因菌を同定できていないことがほとんどであり、経験的治療としてこれらすべての原因菌をカバーする広域スペクトルをもつ抗菌薬が、可及的早期に投与されることが多い。そして、原因菌判明後には、より狭域なスペクトルの抗菌薬に変更するde-escalationが行われる。一方、抗菌薬の不適切な使用を背景とする薬剤耐性菌が世界的に増加し、国際社会でも大きな課題となっている。薬剤耐性菌が世界的に増加し、日本においてもESBL産生菌が急速に増加しており、これからの耐性菌時代を見据えて適切な抗菌薬使用を行わなければならない。広域スペクトラムの抗菌薬を選択することが多い腹腔内感染症治療においても、重症度やリスクに応じて、AMR (Antimicrobial Resistance) 対策を考慮し、偏りを緩和するような抗菌薬を選択することが重要である。特に、カルバペネム系薬を多用するような偏った抗菌薬使用が、薬剤耐性化をもたらし一因になると考えられ、耐性菌発現抑制の観点からカルバペネムスペアリングという考え方が広がっている。そこで、腹腔内感染症における抗菌薬治療では、カルバペネム系薬は必要な最重症症例に対してのみ使用し、他の重症例に対してはTAZ/PIPCとTAZ/CTLZ+MNZを使い分けるような選択を考慮すべきである。また、軽症・中等症と考えられる症例では、狭域スペクトラムの抗菌薬を用いることで耐性化を予防し、

その薬剤選択には原因臓器も考慮する。

本シンポジウムでは、実際に経験した腹腔内感染症の症例を呈示し、外科的処置やIVRによる感染源のコントロール手技と、消化器外科医が考える抗菌薬療法について報告する。

3. 尿路感染症領域での使い分け

高橋 聡

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

有熱性の複雑性尿路感染症では、肺炎とは異なり、重症度を客観的に測る指標がないことから、いくつかの臨床研究で挙げられた患者の状態や検査値によって推し量ることとなる。重症であると推測できるのは、高齢者（80歳以上）、意識障害あり、（臥床状態が長くなるような何らかの）麻痺、（重症感染症に伴う）血小板減少、低アルブミン血症、（管理されていない）糖尿病、高度の炎症反応などである。原因菌として、まず、想定すべきなのは大腸菌である。もちろん、抗菌薬感受性試験結果が良好な大腸菌の可能性もある。しかし、抗菌薬感受性試験結果が明らかになるまでは初期治療で原因菌に対して適切に対処するため、耐性菌を想定すべきであり、ESBL産生大腸菌・キノロン耐性大腸菌を想定する。原因菌として大腸菌が想定されるようであれば、抗菌薬感受性試験結果が明らかになるまでの重症尿路感染症に対する初期治療としては、ESBL産生大腸菌に有効とされる抗菌薬が選択される。つまり、カルバペネム系のメロペネム、ペニシリン系のタゾバクタム/ピペラシリン、セファマイシン系のセフメタゾール、オキサセフェム系のフロモキシセフ、セファロスポリン系のタゾバクタム/セフトロザンが選択肢になる。初期治療の選択肢の判断は簡単ではないが、可能な限りカルバペネム系を温存するという考え方に沿うとすれば、前述した重症に関係する因子を認めない場合には、カルバペネム系以外を選択するとしても良いと考える。ただし、偏性嫌気性菌や緑膿菌が想定されない病態ではタゾバクタム/ピペラシリン以外の選択肢でも良いと考える。また、*Enterococcus faecalis*が分離された場合には、タゾバクタム/セフトロザンはペニシリン系へと変更する必要がある。セフメタゾールは、AmpC型 β ラクタマーゼ過剰産生が疑われる原因菌が明らかになった場合には変更する必要がある。前述した重症に関係する因子を認める、前述した因子以外にも臨床的に重症と判断されるならば、初期治療の選択肢としてはカルバペネムを躊躇いなく投与したい。脱水により治療開始時には腎機能障害が認められる場合がある。可能であれば、輸液をしながら脱水の補正を行い、通常の投与量での治療が好ましい。輸液による脱水の補正によっても腎機能障害が改善しない場合には、その後に投与量を調整し、腎機能障害が改善した場合には初期の通常投与量を継続したい。ESBL産生大腸菌の場合、注射用抗菌薬から経口抗菌薬への変更は選択肢が限定されることから容易ではないが、変

更する場合には、ファロペネム、もしくは、ホスホマイシンが選択される。いずれも、多数例での検討ではないものの、ESBL産生菌に対する有効性が報告されている。

4. 中枢神経感染領域

中嶋 秀人

日本大学医学部内科学系神経内科学分野

細菌性髄膜炎は緊急性が高く神経救急疾患であり、未治療では極めて予後不良で致死率は15~30%と高い。本症の緊急性と病態を理解した上で、早期診断、適切な抗菌薬の選択、副腎皮質ステロイド薬併用の判断を適切に行うことが重要であり、国内の診療ガイドラインでは、細菌性髄膜炎では医療機関の受診から治療開始までの時間は「1時間以内」が望ましいとされている。そのため、臨床症状より細菌性髄膜炎が疑われたときは患者背景（年齢や基礎疾患）を考慮して推定診断のもと直ちに経験的治療empiric therapyを開始し、確定診断ができ次第、特定された原因病原体に対する確定的治療definitive therapyに移行する。また、細菌性髄膜炎の治療には、脳脊髄液移行性の良い抗菌薬を選択する必要がある。投与量は可能な限り高用量が望まれる。脳脊髄液移行性が比較的良好なのは、ペニシリン系抗菌薬、第3世代・第4世代セフェム系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬、グリコペプチド系抗菌薬、オキサゾリジノン系抗菌薬である。一方、アミノグリコシド系抗菌薬や第1世代・第2世代セフェム系抗菌薬は脳脊髄液移行性が悪く、細菌性髄膜炎の治療には適切でない。細菌性髄膜炎の起炎菌として市中感染で最も多いのは肺炎球菌であり、院内感染ではブドウ球菌が多い。50歳以上の高齢者、免疫不全状態や慢性消耗性疾患を有する患者では薬剤耐性肺炎球菌、MRSAを含む黄色ブドウ球菌、リステリア菌を考慮する必要がある。脳室ドレナージやシャント術などの外科的侵襲後ではブドウ球菌が最も多くグラム陰性桿菌が続くが肺炎球菌は少ない。日本における肺炎球菌の薬剤耐性化率は高い。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業が公開している肺炎球菌の薬剤感受性の判定基準では、髄膜炎以外で検出された肺炎球菌では97.8%がペニシリン感受性であるのに対し、髄膜炎ではその感受性は61.7%まで低下する。第3世代セフェムやカルバペネム系抗菌薬のメロペネムの感受性はそれぞれ87.5%と92.6%である。さらに、7価肺炎球菌結合型ワクチンの導入後にメロペネム非感受性菌に分離割合が増加していることが報告されている。また、50歳以上や外科的侵襲後ではブドウ球菌の頻度が増加し耐性化率も上昇する。したがって、起炎菌未確定時の初期治療の標準的選択として、1) 免疫能が正常と考えられる16~50歳未満の例では、メロペネムで開始し、効果が得られない場合は適宜バンコマイシンを追加する。2) 免疫能が正常と考えられる50歳以上の例では、第3世代セフェム、アンピシリン、バンコマイシンの3剤を併用するが、大腸菌やクレブシエラなどでESBL産生株

の可能性が想定される場合は、セフェム系は有効でないためメロペネムとバンコマイシンを併用する。3) 慢性消耗疾患や免疫不全状態を有する例では、免疫能が正常と考えられる50歳以上の例と同様に、第3世代セフェム、アンピシリン、バンコマイシンの3剤を併用する。4) 頭部外傷や外科的侵襲(脳室ドレナージやシャント術)後の例では、メロペネムとバンコマイシンを併用し、バンコマイシンの血中濃度が十分に上昇しない場合や副作用で使用できない場合はリネゾリドを用いる。Empiric therapyの早期導入で、細菌性髄膜炎の救命率は向上したが、さらなる向上には早期の確定診断が重要である。マルチプレックスPCR検査の1つであるFilmArray髄膜炎・脳炎パネルは、6種の細菌(肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌、リステリア菌、大腸菌、B群レンサ球菌)、7種のウイルス(HSV1型、HSV2型、VZV、サイトメガロウイルス、エンテロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6、ヒトパレコウイルス)、クリプトコッカスの計14種の病原体を約1時間で網羅的に検査することができ、迅速診断が早期のdefinitive therapyを可能とし患者の予後改善に繋がること期待されている。当施設での検証内容を交えて解説したい。

シンポジウム 27: 新たな臨床微生物検査が臨床に与えるインパクト

1. 検査室のオートメーション化が臨床に及ぼすインパクト

上蓑 義典^{1,2}

¹慶應義塾大学医学部臨床検査医学

²慶應義塾大学医学部感染症学

微生物検査は、検体検査の中で最もオートメーション化が遅れている領域の1つである。近年、新型コロナウイルスの流行により、病原体核酸増幅検査に関するオートメーション機器は急速に普及が進んだが、微生物検査の本丸とも言える細菌培養検査はまだまだ手作業に頼っている部分が多い。

慶應義塾大学病院では、2019年11月より順次、細菌培養検査のオートメーション化を進め、検体の培地への塗布、孵卵器での培地の管理、培地上のコロニーの確認(Plate Reading)から、釣菌しMALDI TOF-MS用のターゲットプレートの準備までの工程を、臨床検査技師の手を介さずに検査することが可能となった。すなわち、「培地に一切触らない」細菌培養検査が可能になった。これは、検査室の管理という観点からは、省力化・効率化による労働時間の短縮や、培地紛失や塗布ミス等のヒューマンエラーの削減、検査技師の病原体曝露リスクの低減という効果があったが、臨床に及ぼすインパクトはどの程度であっただろうか？

端的に言うと、臨床医が微生物検査のオートメーション化に気がつくほどの目に見える臨床上の変化は少ないと言

わざるを得ない。しかしながら少なからず変化は生じている。

1点目はまず検査報告時間の短縮である。2019年11月に第1段階として検体の培地への塗布、孵卵器での培地の管理、Plate Readingまでをオートメーション化したことにより、検体受付から最終結果報告までの平均日数を0.5日短縮することができた。しかし、臨床医もリアルタイムで培養結果を確認し、抗菌薬選択に反映しているわけではないため、この0.5日の短縮が臨床成績の改善につながったとは言いつらいかもしれない。

2点目は休日の検査体制の充実である。オートメーション化による省力化により、平日の必要検査技師数を減少させることができた。その分の労務を休日の検査に割り当てることにより休日の検査処理能力が大幅に拡大した。そのため、それまで休日には検体種を絞って受け入れていたが、全ての検体種の受け入れが可能になった。これにより休日に採取した検体もその日のうちに検査が開始されることとなり、週末に提出された検体の結果報告が大幅に短縮した。

3点目は、細菌培養検査以外の検査項目の拡大である。特に病原体核酸増幅検査については、多くの新たな試薬が上梓され、さまざまな病原体が院内で迅速診断可能となった。こういった新規検査の院内導入は、細菌培養検査の省力化により検査技師のエフォートを割くことが可能になった点が多い。

このように、オートメーション化を実施したことが、直接的に患者のケアの改善に与える影響は大きいとは言えないが、オートメーション化により実現できる人的資源を、微生物検査室全体のサービスの向上に振り向けることで、間接的に臨床へのインパクトを与えることができると考えられる。

しかしながら、オートメーション化の達成には高額の初期投資が必要であるのも事実である。オートメーション化により我が国の微生物検査サービスの向上、ひいては感染症診療の質の向上を図るために、経済的な障壁をクリアしていく方策についても、エビデンスの構築も含め検討していく必要がある。

2. 薬剤感受性検査における新たな技術と臨床応用

中村 竜也

京都橘大学健康科学部臨床検査学科

近年、微生物検査における診断・検査技術は著しく発展してきており、質量分析や次世代シーケンサーなどを利用した菌種同定や薬剤耐性遺伝子の検出が研究だけでなく臨床の現場で使用されつつある。一方、薬剤感受性検査に関しては、それらと比較して若干の遅れがあると考えられる。薬剤感受性検査の役割は、薬剤耐性の検出および有効薬剤の提示である。薬剤耐性の検出は比較的容易ではあるが、有効薬剤の見極めは正確な最小発育阻止濃度(MIC)の測定

が必要であり、従来から（ゴールドスタンダード）の方法が最も信頼性が高く、今なお多くの施設で採用されている。しかし、進化していないわけではなく、新たな技術が開発されつつある。米国では、FDA 承認試薬である Accelerate Diagnostics 社の Pheno Test BC がある。原理は、暗視野顕微鏡下での細菌細胞のタイムラプス イメージングを取得し、形態学および動力学的変化の分析より MIC を算出する方法である。約 7 時間で全ての結果を報告することが可能である。現在は、主に血液培養からの検出菌に対して実施されている。他にも承認されていないものの、10 社以上が機器や試薬を販売しており、それらの技術は今までの濁度法ではない方法を採用している。日本においても、(株)フコクが開発中であるマイクロ流路を使用した薬剤感受性検査がある。本法は菌の形態変化を質的および量的に捉え、約 3 時間で薬剤感受性の結果が報告可能となる試薬である。近い将来上市されることを期待したい。新しい原理による薬剤感受性検査の迅速化が進む一方で、従来から存在するディスク拡散法を使用した迅速法が EUCAST に記載された。本方法はディスクの阻止円を迅速に判定するという技術を利用した新しい方法である。血液培養で陽性になったボトルから直接薬剤感受性試験を実施する。現在は、使用可能な薬剤は限定的ではあるが、4~6 時間で判定することが可能であり、大幅な迅速化が可能である。しかし、EUCAST に記載されているディスクは日本で購入可能なディスクと薬剤の添加濃度が異なっているため、日本で実施する場合には注意が必要である。微生物検査の迅速化が著しい中、薬剤感受性検査の迅速化も抗菌薬適正使用のためには必要不可欠である。精度を保ちつつ、様々な技術により薬剤感受性検査も進化してきており、その進化は治療の進歩にも繋がると考えられる。本セッションでは、新しい技術の紹介と臨床における薬剤感受性結果の使用方法についてディスカッションできればと思う。

3. 微生物の同定における新たな技術と臨床応用 大城 健哉

那覇市立病院医療技術部検査室

感染症診療において、原因微生物を早期に同定し、適宜・適時報告することで抗菌薬適正使用につながり、患者の予後のみならず病院経営に影響を及ぼすと考えられる。まさに、われわれ臨床微生物検査室の腕の見せどころである。

微生物の同定における新たな技術として、近年導入された MALDI-TOF MS (Matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry ;マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計)があげられる。MALDI-TOF MS は、日本国内では 2011 年 7 月に MALDI バイオタイパー(ブルカー・ジャパン)が、2011 年 8 月に VITEK MS (ピオメリュー・ジャパン)が発売され、2023 年 1 月時点で全国約 390 の医療関連施設に導入されている。当院には 2014 年 8 月に MALDI バイオ

タイパーが導入された。

MALDI-TOF MS では、コロニーから約 5 分、血液培養陽性ボトルから約 30 分で菌同定が可能であり、従来の生化学的性状などによる全自動同定装置や簡易同定キットの同定所要時間を大幅に短縮できる。一方、ただ単に MALDI-TOF MS を導入しただけでは臨床へのインパクトは不十分であり、ワーフクローの見直しも必須となる。血液培養陽性ボトルからの迅速同定結果を AST (Antimicrobial Stewardship Team ; 抗菌薬適正使用支援チーム)へ逐次報告し、積極的な AS (Antimicrobial Stewardship ; 抗菌薬適正使用支援)を行うことで抗菌薬適正使用につながり、患者の予後を改善し、在院日数を短縮するとされている。

積極的な AS には血液培養陽性ボトルからの迅速同定がキーとなる。しかし、すべての陽性検体について迅速同定を実施すると他の業務が滞り、全体的な報告遅延につながる可能性もある。迅速同定を実施するか否かの判断が必要であり、患者の状態を把握したうえで、迅速同定を実施する条件の設定も望まれる。

ほかにも微生物の同定における新たな技術として、Verigene システム (日立ハイテック) や FilmArray システム (ピオメリュー・ジャパン) などの多項目遺伝子関連検査や、GeneXpert システム (ベックマン・コールター) などの遺伝子解析装置があげられる。新型コロナウイルス感染症診断のため多くの施設に導入された遺伝子検査機器を活用することで、効果的な AS につながると考えられる。

一方、それら新技術は未だ一部の施設に限られており、従来法である的手法検査は依然として重要と考えられる。血液培養から分離されるグラム陰性桿菌の腸内細菌目細菌とブドウ糖非発酵菌、ビブリオ科細菌の鑑別方法として、生鮮標本による運動性の観察は特別な機器を必要とせず、安価で簡便で有用である。MALDI-TOF MS にて *Klebsiella pneumoniae* と同定されたものの、事前に生鮮標本にて運動性ありを確認していたため、運動性なしの *K. pneumoniae* と矛盾することから、誤同定に気づいたケースもあった。

また、MALDI-TOF MS では *Streptococcus pneumoniae* の同定は不可であり、16S rRNA 遺伝子配列の相同性が高い *Streptococcus mitis* や *Streptococcus oralis* との鑑別が必要になる。その鑑別に胆汁酸溶解試験は有用であり、胆汁酸溶解試験陽性で *S. pneumoniae* と同定される。

微生物の同定における新たな技術を活かすために、ワーフクローの見直しは必須となる。また、AST との連携も重要で、積極的な AS で患者の予後や病院経営に貢献できると考えられる。一方、従来法である各種手法による同定も、新技術を支えるため永遠に不滅と考えられる。シンポジウム当日は、会場の皆さまからも新たな臨床微生物検査の実践例をご提示いただき、より強い、臨床へのインパクトにつながればと思う。

シンポジウム 28：コロナ禍における感染症の変動—増加した疾患，減少した疾患—

1. 梅毒の診断と治療の Up-to-date

高橋 聡

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

梅毒はコロナ禍においてもその報告数は増加傾向であり2022年は(執筆時点において)近年では最も報告数が多くなると予想されている。梅毒は、原因微生物である *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* (*T. pallidum*) の局所への感染による。診断としては、病変部からの *T. pallidum* 直接検出が理論的には適切であると考えられる。梅毒発症届にも「病変からの病原体の検出(染色体、PCR検査)」と記載されているが、現状では、臨床現場での日常的な使用はできていない。このように病変からの病原体(*T. pallidum*)の検出は容易ではないため、診断は、感染の機会の有無、症状、そして、梅毒抗体検査により判断する。梅毒抗体検査は、*T. pallidum* を抗原とする抗体検査法と、*T. pallidum* の感染により放出されるカルジオリピンを抗原とする抗体検査法の2種類がある。前者は、FTA-ABS(fluorescent treponemal antibody absorption test)法、TPHA(*Treponema pallidum* hemagglutination test)法、TPLA(*Treponema pallidum* latex agglutination)法等があり、我が国では自動化法としてTPLA法が普及している。梅毒の診断を時に難しくしているのは、抗体検査の判定である。臨床所見との乖離が見られることは稀ではなく、臨床現場では診断に苦慮する場合もある。治療については、従来からのアモキシシリンに加えて、ベンザチン ペニシリンGが使用可能となったが、注射法、注射部位、副作用などを十分に理解した上での投与が好ましい。本講演では、これらの点を踏まえて解説したい。

2. マラリア

春木 宏介

獨協医科大学埼玉医療センター

わが国においても世界各国と同様にコロナ禍における疾病構造が明らかになりつつあり、今後疾病構造の国際比較に関する研究がなされることが予想される。マラリアは赤血球に寄生する原虫で住血胞子虫類に分類され、主として5種類がヒトに感染することが知られている。中でも熱帯熱マラリア(*Plasmodium falciparum*)は致死的であり最も注目されるNTD(Neglected Tropical Disease)の一つである。WHOによる2021年のWorld malaria reportによると2億4千7百万の患者が報告され、61万人の死者が記録されている。パンデミック前の56万に比べ死者がやや増加していることがわかる。わが国や欧米などマラリアが常在しない国々ではインパウンドの減少によりマラリアの症例は減少した。一方流行国ではマラリアなどのNTDはWHO主導によるコントロールが試みられており、

コロナ流行による人的、経済的サポートの低下が想像された。しかしながら2022年12月現在、流行各国での増加は予想していたより増えてはいない。マラリアに関しては以下の対応が重要となる。1 的確な診断 2 治療 3 予防内服 4 ベクターコントロール 5 ワクチン これらの対応にコロナパンデミックがどのような影響を与えたかを検証する必要がある。影響を与える要因としては1 人的問題 2 経済的問題 3 その国の医療制度があり短期的には一見増加していないように見えるが長期的に見た場合どのようになるかも含め今後経過を注視する必要がある。

3. 麻疹・風疹

多屋 馨子

神奈川県衛生研究所

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行で、感染症の発生動向は大きく変化した。飛沫感染・接触感染で伝播する感染症が激減した一方、その他の感染経路で感染するものは不変あるいは増加したものもある。

この中で、麻疹および風疹はいずれも激減した感染症である。これら2疾患は、国内外の人の往来が制限されたことが発生動向を大きく変化させたと考えられる。麻疹は2015年に排除が認定されている疾患であり、国内外の人の移動が激減したことで、2021年の発生数は2008年の全数届出開始以降で最低となった(6人/年)。2022年も第48週現在6人で、うち2人はインドネシアからの輸入例であった。一方、風疹も2018~2019年に大規模な全国流行が認められたが、2020年以降は激減し、2021年は12人、2022年第48週現在も14人と極めて少ない数で推移している。

しかし、これらは海外からの持ち込みが減少しただけであって、感受性者は未だ国内に多数残っている。人の移動が復活すると、再び感染者が増加することが危惧される。厚生労働省と国立感染症研究所が公表している麻疹・風疹含有ワクチンの接種率は、第1期も第2期も激減しており、特に2021年度の第1期麻疹・風疹定期接種率は93.5%で、95%未満となったのは2009年度の93.6%以来12年ぶりである。第2期の接種率も決して高いとは言えず、93.8%であった。

また、昭和37年4月2日~昭和54年4月1日生まれの男性で、風疹の抗体価がHI法で1:8以下相当の低い抗体価の者を対象に2019年から実施されている風疹第5期定期接種も2022年8月現在、接種率は6.0%にとどまっており、風疹抗体検査受検率も28.0%と低い。2025年3月までの期間限定措置であり、対象の男性で未検査の場合は、ただちに自治体から送付されたクーポン券を持って、風疹抗体検査を受けて欲しい。

麻疹排除を維持して、風疹排除を達成するためには、1歳になったらすぐのMRワクチンの接種と、小学校入学前1年間の2回目接種、小学生以上で麻疹、風疹未罹患あ

るいは罹患歴不明の場合は、1歳以上で2回の予防接種の記録を確認しておく必要がある。もう二度と国内で麻疹や風疹の流行が起こらないような環境づくりがまさに今、必要である。医療機関の職員はもちろんのこと、医療機関を受診したすべての人に対して、定期接種対象年齢か否かを確認して、定期接種対象の場合は、受けたかどうかの確認をして欲しい。このままでは再び国内流行が起こってしまう。予防に勝るものはない。麻疹排除の維持と風疹排除に向けて今一度、自分自身の予防接種歴・罹患歴を確認して欲しい。

4. インフルエンザ、流行性角結膜炎、咽頭結膜熱、ヘルパンギーナなど

菱木 はるか

帝京大学ちば総合医療センター小児科

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が3年前に出現して以降、日本国内におけるCOVID-19以外の感染症流行状況は大きく変化した。本講演では、小児科外来でありふれた流行性疾患であるインフルエンザ、流行性角結膜炎、咽頭結膜熱、ヘルパンギーナ等について、コロナ禍以降の疫学的特徴（季節性変動、報告数の変化）をまとめる。感染症の動向は、「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）」に基づいた診断、報告で把握される。インフルエンザはインフルエンザ定点医療機関から、また、流行性角結膜炎、咽頭結膜熱、ヘルパンギーナなどは、小児科定点医療機関から報告される。5類感染症の一部である定点報告対象疾患として、他にA群溶血性レンサ球菌咽頭炎、手足口病などが挙げられる。これらの感染症の多くは幼稚園・保育所・学校で流行する発熱性疾患であり、小児科診療上非常に重要であるが、COVID-19の流行以降、例年と異なる動向を示している。まず、インフルエンザの報告数は2020年初頭からこの10年間で2010年に次ぐ少ない水準で推移し、収束も早く、年末の立ち上がりが見られず、そのまま2020/2021シーズン、2021/2022シーズンと連続して流行を認めなかった。流行性角結膜炎は、2020年初頭は例年と同様の報告数であったが、春先から減少し、通常夏から秋に見られる増加を認めず、そのまま2021年、2022年まで低い水準で推移した。咽頭結膜熱も同様に、2020年初頭は例年と同様の報告数であったが、春先より減少し、夏季のピークを認めなかった一方で、2021年、2022年は例年より低い水準であるものの夏季のピークを認めた。ヘルパンギーナは、2020年は立ち上がりが遅く、夏季に通常より低いピークを示し、秋季まで緩やかに報告が続いた。2021年、2022年は同様の状況であった。その他、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎は、通常の冬から春にかけて増加するといった明確な季節性を示さず、報告数も例年より大きく減っていた。手足口病は、ヘルパンギーナと同様、通常ではみられる夏季の流行を認めなかった。多くの感染症の減少は、コロナ禍のは

じめに行われた休園・休校、三密回避、不要不急の外出抑制、また現在も継続して行われているユニバーサルマスクング、咳エチケット、換気励行、手洗い・手指衛生励行などの感染症対策によるものと考えられる。感染症の流行は、ワクチンなどの有効な予防策、感染経路、好発年齢、集団における感受性者の増加などにも影響を受ける。今後、感染対策の緩和により種々の感染症が再び増加することが予想される。シンポジウム当日は、直近の流行状況を踏まえて発表する予定である。

シンポジウム 29：免疫不全者に対するワクチン効果

1. がん患者に推奨される感染症予防ワクチンとその接種の意義

冲中 敬二、相野田 祐介

国立がん研究センター東病院感染症科

がん治療の進歩による5年生存率の改善に伴い、がん患者（がんサバイバー）の数は年々増加してきている。がんサバイバーへの精神・身体・社会的苦痛などへの様々な支援の重要性が叫ばれる中、ワクチン接種による感染症予防もがんサバイバーシップガイドライン等で取り上げられるようになってきている。がん患者におけるワクチンの臨床データは乏しかったが、新型コロナウイルス感染症のパンデミックによるmRNAワクチンの普及に伴い徐々に得られるようになってきた。ワクチン効果が高いとされるmRNAワクチンであっても、がん患者のワクチン効果は非がん患者より低く、特に直近の殺細胞性抗がん剤治療や血液腫瘍患者などでは免疫原性が劣ることが示されている。しかし、ワクチンによる重症化予防効果が示されており、その接種は広く推奨されている。

また、新型コロナウイルス感染症のパンデミック初期にがん治療が延期されたことによるがん患者の予後悪化を示唆するデータも報告された。このことは、新型コロナウイルス感染症に限らず、ワクチン予防可能疾患（Vaccine Preventable Diseases：VPD）に罹患することに伴うがん治療の延期ががん患者の予後悪化につながる可能性も示唆する。2019年に日本臨床腫瘍学会が実施したインフルエンザワクチンに関するアンケート調査では、がん患者のインフルエンザ罹患による抗がん剤治療の遅れや中止を経験したと答えた医師が約4割にのぼることが報告されており、予後への影響が懸念される。

以上から、がん患者におけるワクチン接種の目的は、様々なVPD罹患による予後悪化の防止だけでなく、たとえ致命的なVPDではなくても計画的ながん治療を遂行するためにVPDを予防することの重要性も理解し、ワクチン接種を推進する必要がある。本発表ではがん患者におけるワクチンのデータとして、新型コロナウイルスのほかインフルエンザウイルス、肺炎球菌、帯状疱疹ワクチンについて紹介する。

2. パンデミック時のワクチン開発における課題 有安 まり

塩野義製薬株式会社医薬開発本部プロジェクトマネジメント部

2019年12月、中華人民共和国湖北省武漢市において原因不明の肺炎が数カ所で集団発生していることが報告された。疫学調査の結果、この肺炎が新型コロナウイルスによって発症していることが確認され、その原因ウイルスがSARS-CoV-2と命名された。SARS-CoV-2による感染症はcoronavirus disease 2019 (COVID-19)と命名され、世界保健機関 (WHO) は、2020年1月30日、COVID-19について、「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 (PHEIC)」を宣言した。その後、世界的な感染拡大の状況、重症度等から2020年3月11日、COVID-19をパンデミック (世界的な大流行) とみなせると表明した。このCOVID-19に対して、全世界的に予防ワクチンの開発が急がれた。WHOの2022年12月13日時点のまとめによると、現在、臨床試験に入っているSARS-CoV-2ワクチン候補は175種類確認できる。このほかに199種類が前臨床の段階にある。SARS-CoV-2ワクチンの開発に用いられている技術モダリティは多岐にわたっており、主なものとして、不活化ウイルス、ウイルスベクター、組換えタンパク、mRNA、DNAをベースにしたものがあげられる。SARS-CoV-2ワクチンについては、WHOが有効性に関する考え方や推奨するSARS-CoV-2ワクチンの要件であるTarget Product Profilesを示しているが、各国規制当局からもガイダンスが出されている。日本においても、2020年9月2日に医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部から「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチンの評価に関する考え方」が示され、その考えも新たな知見や変異株の流行を踏まえて随時改訂されている。これらの中には、スペシャルレビューとして免疫不全者においても検討すべきと記載しているものもあるが、どの様な検討をすることが必要であるかの記載は乏しい。塩野義製薬株式会社でも、SARS-CoV-2ワクチンの早期実用化に向けた厚生労働省の取組みである「加速並行プラン」に基づき、ワクチン開発の基礎研究から薬事承認、生産に至る全課程の加速化により実用化を早期に実現することを目的に、遺伝子組換えタンパクワクチンの開発を進めてきた。その過程を通して、免疫不全者における臨床試験データをパンデミック下で収集することの難しさについて、考えてみたい。

3. 我が国におけるワクチン開発の振り返りと今後の展望・アカデミアに期待する役割

荒木 康弘

医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部

2021年、我が国では「ワクチン開発・生産体制強化戦略」が閣議決定され、平時からのワクチン開発を迅速に推進する体制の整備が始まった。本講演では、当該戦略に基

づき実施される我が国のワクチン開発における新たな取組みを紹介するほか、我が国における近年のワクチン開発の実績についてその軌跡をたどり、臨床開発の観点から、我が国のワクチン開発において今後何が必要とされているのか、アカデミアの役割とは何か、その一例を取り上げる。また2021年のG7サミットで合意された100日ミッションについて、規制当局側の視点から有事の際のワクチン開発にどのような取り組みが求められるか概観する。

シンポジウム 30：実践的深在性真菌症診療

1. 固形腫瘍・自己免疫疾患患者における実践的 深在性真菌症診療

土戸 康弘^{1,2}

¹京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学

²京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

固形腫瘍患者・自己免疫疾患患者における深在性真菌症診療のマネジメントは、多種多様な疾患・病態と次々に登場する新規治療薬により複雑化する様相を呈している。固形腫瘍患者においては、固形腫瘍そのものによる細胞性免疫不全はあまり問題とならない一方で、固形腫瘍に関わる臓器における解剖学的異常、化学療法など薬物治療に伴う免疫不全、手術・デバイスなどによる皮膚・粘膜バリア障害が様々な感染症の発症に関与する。深在性真菌症の原因真菌としてはカンジダが最多であるが、近年、低分子チロシナーゼ阻害剤などの新規分子標的薬の使用が増えており、新たな深在性真菌症リスクが問題となっている。膠原病をはじめとする自己免疫疾患患者では、治療として用いられるステロイドや免疫抑制薬による細胞性免疫不全に関連した感染症が問題となる。また、基礎疾患に伴う炎症により感染症の病勢判断が困難となることも多い。代表的な深在性真菌症の原因真菌としてはカンジダ、クリプトコックス、アスペルギルス、ニューモシスチスなどが挙げられるが、これ以外にも様々な真菌が関与する。また、細胞性免疫不全患者の特徴としてリスクとなる原因微生物が細菌を含めて多いこと、複数の病原微生物による共感染がしばしば問題となることが挙げられる。治療期間を長期に要する微生物ばかりであり、治療薬の副作用に難渋することも多いため、気管支鏡検査や組織生検などの侵襲的な処置を活用して原因微生物を積極的に同定するための努力が非常に重要である。本シンポジウムでは、症例を用いて固形腫瘍患者・自己免疫疾患患者における深在性真菌症診療の実践についてご紹介する。

2. 臓器移植領域の深在性真菌症～診断・治療の ポイント～

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

国内の造血幹細胞移植あるいは、肺移植などの固形臓器移植の実施件数は年々増加傾向にある。高度の免疫抑制を要する移植医療において、日和見感染症として発症する深在性真菌症に極めて重要な感染症である。アスペルギルス症を中心として、国内の深在性真菌症による死亡者も年々増加傾向にあり、移植医療の普及による可能性も考えられる。移植領域における深在性真菌症の診断法の多くは侵襲的な検査ではなく、画像所見に加え、ガラクトマンナン抗原や β -D-グルカンなどの補助診断法が重要である。しかしながら補助診断法に関しては海外では遺伝子診断キットが臨床応用されてきているものの、国内においては、この10年でもあまり劇的な進歩はない。さらにムーコルを始めとした希少真菌においては有用な補助診断法は未だに存在しない。2021年のEORTC/MSGのガイドラインでは各種の検査についてアップデートがなされているが、やはり大きな進歩はない。そのため、エンピリック治療のみならず、局所への検体採取アプローチが早期診断と治療法選択のためには重要となる。治療法に関しては、ようやく、ポサコナゾールが国内で上市され、イサブコナゾールも国内治験が終了し承認が見込まれている状況にある。当教室では比較的積極的に気管支鏡検査による検体採取も心がけているが、自験例の紹介も踏まえ、臓器移植領域の深在性真菌症の診断・治療のポイントについて、解説したい。

3. COVID-19と真菌感染症

荒岡 秀樹

虎の門病院臨床感染症科

本シンポジウムでは、COVID-19に関連する侵襲性真菌感染症 (invasive fungal disease ; IFD) について知見をまとめる。有名な病態として、COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA), COVID-19 associated candidiasis, COVID-19 associated mucormycosis があげられ、それぞれ各国から疫学データが報告されている。死亡率は高く、注意すべき病態であることは間違いないが、幸い演者は実臨床で経験することはほとんどない。ただし、確定診断に至っていない症例はあるのかもしれない。

演者は、日本人のCOVID-19患者における重症化因子を探索的に検討するため実施した、日本感染症学会多施設共同後ろ向き観察研究~JAID-COVID~の委員を務めた。その中で担当した「抗真菌薬・抗真菌薬の使用状況と、感染症合併の解析」についてのデータから真菌感染症の部分を紹介したい。

4. Antifungal Stewardship 実践における薬剤師の役割

植田 貴史^{1,2}, 花井 雄貴³, 中嶋 一彦^{1,2}, 竹末 芳生^{2,4}

¹兵庫医科大学病院感染制御部

²兵庫医科大学感染制御学

³東邦大学薬学部臨床薬学研究室

⁴常滑市民病院感染症科

Antifungal Stewardship (AFS) を実践するために、薬剤師はポリコナゾール (VRCZ) 使用時のTDM, アムホテリシンBリボソーム製剤 (L-AMB) 副作用対策, 抗真菌薬の選択と投与設計, 相互作用, 経口薬へのstep-downなどへの関与が求められている。VRCZに関しては、抗真菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022では、目標血中濃度は1~4 μ g/mL (侵襲性アスペルギルス症では ≥ 2 μ g/mL) が推奨されている。しかし、兵庫医科大学病院 (以下: 当院) でのガイドラインの投与量を遵守した151例の検討では、初回トラフ値は < 1 μ g/mLは6.0%, 1~4 μ g/mLは54.3%, ≥ 4 μ g/mLは39.7%で約40%が副作用域であった。そのため、初期投与設計だけでなく、初回TDM後の用量調整は薬剤師が関与すべきであり、多施設研究でもTDMに基づく用量調節などのAFSにより肝障害発生は6.0%と従来の報告と比較し低率であった (Hamada Y. Mycoses. 2020: 779-786)。また、初回TDMの時期に関しては、これまでは5~7日目推奨されてきた。しかし、抗真菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022 VRCZ executive summary 更新版では、「負荷投与を行った場合、2~5日目定常状態の濃度に近いトラフ値が得られる。ただし、初日の負荷投与と2日目以降の維持投与の薬物動態を合わせて評価するために3~5日目のTDMを考慮する。」とされている。当院と東邦大学病院のガイドラインの投与量を遵守した295例の共同研究では、初回TDM結果は3日目群 (n=27) で 3.18 ± 1.64 μ g/mL, 4日目群 (n=83) で 3.74 ± 1.92 μ g/mL, 5日目以降群 (n=185) で 4.38 ± 3.10 μ g/mLであり、1~4 μ g/mLの達成は3~4日目群で55.4%, 5日目以降群では47.0% (p=0.100) であることから、投与早期の3~4日目での初回TDMの有用性が示された。L-AMBは腎機能障害, 低K血症, 投与時反応 (背部痛, 皮疹等) の副作用が認められるため、薬剤師の関与が求められる。近年、処方データベース解析で、L-AMB開始時K値 < 3.5 mEq/LがAKI stages 2/3に関連する因子として報告されている (Takazono T. Sci Rep. 2020)。今回、当院で感染制御部がL-AMB治療開始時から関与した症例を対象として、投与期間中のK値と腎機能障害の関連について調査した。除外基準は18歳未満, 投与期間3日未満, HD/CHDF施行例とした。対象は78例, 男性43例 (55.1%), 年齢 62.3 ± 16.5 歳, 投与日数は 18.3 ± 11.9 日, 投与量は 2.66 ± 0.53 mg/kg/dayだった。開始時のK値は 3.9 ± 0.6 mEq/L, 最低値は 3.3 ± 0.6 mEq/L (p<0.001), Kの補充は62例 (79.5%), 各症例のKの最大1日補充量は 36.3 ± 18.5 mEq (20~98 mEq)であった。腎機能障害は23例 (29.5%)であった。腎機能障害の発現は、開始時K値 (< 3.5 mEq/L vs ≥ 3.5 mEq/L) では4/13例 (30.8%), 19/65例 (29.2%)で有意な差は認めなかったが (p=1.000), 最低K値 (< 3.5 mEq/L vs ≥ 3.5 mEq/L) では18/48例 (35.4%), 5/30例 (16.7%)で有意差が認められた (p=0.049)。更に、腎機

能障害群では <3.5 mEq/Lの維持期間が有意に長期間であった (5.9 ± 3.3 日 vs 4.3 ± 2.5 日) ($p=0.046$)。最低K値 <3.5 mEq/Lが腎機能障害のリスク因子であること、更に <3.5 mEq/Lの維持期間が腎機能障害と関連することから、低K血症になったとしても、Kを補充し正常値に戻すことで、L-AMBの腎機能障害を回避できる可能性が示唆された。また、L-AMBの投与時反応に対して、当院では初回はL-AMBを3時間で投与し、投与時反応が認められた際には次回から抗ヒスタミン薬の前投与を依頼している。L-AMB使用の108例中、8例(7.4%)で投与時反応が認められたが、そのうち7例は抗ヒスタミン薬の前投与によって治療継続は可能であった。このように、投与時反応が出現したとしてもL-AMBの投与は継続可能であるため、薬剤師の関与が求められる。本シンポジウムでは、上記の内容の他にカンジダ血症時の抗真菌薬の選択への関与など Antifungal Stewardship 実践における薬剤師の役割を紹介する。

シンポジウム 31：アスペルギルス研究会メモリアルシンポジウム

1. はじめに：アスペルギルス研究会の歴史 亀井 克彦^{1,2}

¹石巻赤十字病院感染症内科

²千葉大学真菌医学研究センター

アスペルギルス研究会は2007年に千葉大学真菌医学研究センターの共同利用研究会として設立されました。アスペルギルスを中心とする糸状菌感染症に特化した研究会で、これらの疾患に関して「自由に」「気楽に」学際的な discussion を行える場を提供することを目的としています。最初の4年あまりは大学の共同利用研究会の規定に従い、20名ほどの限られた専門家による closed な会として年1回開催していましたが、参加を希望される先生方が多くなったことから、第5回(2011年)からは千葉大を離れてオープンな研究会となり、主に東京で毎年開催を重ねてきました。この間、北海道から九州まで日本全国の多くの大学、病院、研究機関などから専門家、研究者にご参加いただき、2021年の第14回(2020年は新型コロナ流行のため中止)までの間、発表された演題数は142題、参加した先生方は延べ654名に及びました。この間、一貫して代表幹事を務めていただいた倉島先生を始め幹事の先生方、参加・発表いただいた多くの先生方、そして協力いただいた関係各企業の皆様へ深く感謝申し上げます。皆様のお力添えで、アスペルギルスなど糸状菌感染症に関して、基礎から臨床まで幅広いテーマを対象として「形式張らず、とにかく思ったことを気楽に発表し、自由に意見を述べあう」という目的は最後まで一貫して実現出来たものと考えています。

この会の自由な雰囲気と活発な議論は大変好評をいただき、今後も継続していきたいと考えておりました。この会

の運営は第1回目から真菌センター臨床感染症分野が担当してきましたが、2022年3月の私の退職の後を引き継いでいただけの方が見つからず、残念ながら2021年の第14回を最後として閉会するに至りました。本会が先生方のご尽力により研究・診療の向上の場として大いに役立つことは疑いがなく考えており、会を閉じることになったのはまことに残念ですが、このたび日本感染症学会、日本化学療法学会の両会長のご好意により、メモリアルシンポジウムを開催させていただけることになりましたのは望外の喜びです。今後何かの機会にこの会を引き継いでいただける新しい力が生まれることを期待し、このシンポジウムを次の世代に向けた応援の場としたいと思っております。

2. アスペルギローマ動物モデルの歴史と展望 ～先人の業績と我々の新しい挑戦～

濱島 良介^{1,2}、田代 将人¹、中野 裕一郎¹、
高園 貴弘¹、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分野

²京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学

アスペルギローマは、肺の空洞や副鼻腔などにアスペルギルスが増殖し菌球を形成する慢性の疾患である。既存の抗真菌薬による治療効果は限定的であり、根治には外科手術を要するが、肺機能低下などにより手術不能な症例も多く難治化しやすい。そのため新たな治療戦略が望まれるが、病態を再現した動物モデルが存在しないため、病態解明や治療法の開発が進んでいない。侵襲性アスペルギルス症の動物モデルは多く開発・改良されてきているのにも関わらず、なぜアスペルギローマのモデルは存在しないのか。一つには、アスペルギローマ形成の前提となる空洞の作成が、小動物では困難なためであると考えられる。また、ヒトでは月単位・年単位で病態が形成されるため、動物モデルによる病態の再現には長期間を要すると予想され、実験のハードルそのものが高いくとも大きな要因であろう。我々は、それらの課題の克服を目指し、皮下空洞菌球留置によるアスペルギローママウスモデルの確立に向けて研究を進めてきた。

本モデルの創出過程において、我々は、アスペルギローマの病態形成にアスペルギルスの死んだ菌体が重要な役割を果たしており、その排除にマクロファージが深く関与している可能性を見出すことができた。さらに死菌からなるアスペルギローマを処理するマクロファージの多くが泡沫化しており、その食食機能が低下している可能性が示唆された。また本モデルを用いて、アスペルギローマへの抗真菌薬移行性や、*Aspergillus fumigatus*の産生する二次代謝産物などの病原因子がアスペルギローマの病態に与える影響の解析も行っている。抗真菌薬動態解析では、リボソームアルムホテリシンB(L-AMB)のアスペルギローマへの移行性は良好であり、最終投与後7日にわたり高濃度を維持するという結果が得られている。近年、アゾール系抗

真菌薬に耐性を示すアスペルギルスによるアスペルギルス症が世界的に問題となっているが、上記の結果はアズール耐性株によるアスペルギローマ患者に対する外来でのL-AMBの間欠的投与といった治療法を検討する足掛かりとなるかもしれない。病原因子の解析では、二次代謝産物を産生しない株によるアスペルギローマを留置したマウスでは、野生株に比して組織侵襲が乏しく、二次代謝産物がアスペルギローマの病原性に影響を及ぼしている可能性が示唆されている。またアスペルギローマのその他の病原因子として、菌体と細胞外マトリクスから構成されるバイオフィームが注目されている。我々は現在、本モデルを用いて、アスペルギローマにおけるバイオフィームの存在が病原性や抗真菌薬移行性に与える影響の解析に取り組んでいる。

以上のように、本研究を進めることで、我々は実験的な基礎データを根拠にアスペルギローマに対する治療方針を考察し、新たな治療戦略の開発の礎としていくことを目指している。他方、本モデルマウス創出の過程で、過去のアスペルギローマ動物モデルの歴史について振り返る機会を得た。注目すべきことに、過去にアスペルギローマ動物モデルの開発に挑戦した報告の多くは日本人によるものであった。1960年に澤崎博次先生が作製した世界初のウサギモデルに端を発し、その後も本邦を中心に動物モデルの作製が試みられてきた。本講演では、アスペルギローマモデルマウス作製の過程と、研究で得られた知見について、過去の動物モデルの歴史にも触れながら紹介したい。

3. 耐性アスペルギルスについて

渡邊 哲¹、新居 鉄平¹、馬嶋 秀考¹、亀井 克彦^{1,2}

¹千葉大学真菌医学研究センター

²石巻赤十字病院感染症科

アスペルギルス症の原因菌として代表的なものに *Aspergillus fumigatus*, *A.niger* complex などがある。21世紀の初頭から、世界的に *Aspergillus* 属の薬剤耐性、とくに本菌感染症に対する治療の主役であるアズール系抗真菌薬に対する耐性株の出現が報告されはじめ、近年その数が世界的に増加している。当センターではアスペルギルス研究会を通して構築された研究ネットワークで、多くの臨床分離 *Aspergillus* 株の寄託を得ることができた。アスペルギルス症の原因菌として最も頻度が高い種が *A.fumigatus* であるが、とくに我々が注目したのが同一患者から経時的に採取分離された菌株のセットである。これらの菌株群は遺伝的背景が同一であることが多いため、表現型が異なる菌株間での比較が容易であるためである。それらの菌株セットに対して次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析を施行し、また CRISPR/Cas9 システムによる形質転換株の作出を行うことにより、我々はいくつかの新規耐性メカニズムを見出すことができた。本シンポジウムでは、アスペルギルス研究会によって生み出すことができた耐性アスペルギ

ルスについての我々の成果の概説を試みたい。

4. 肺アスペルギルス症の臨床研究

鈴木 純子

東京病院呼吸器内科

今回アスペルギルス研究会のメモリアルシンポジウムでの発表の機会をいただくにあたり、私がいつから研究会に参加させていただいたか振り返ってみると、第2回から参加させていただいていた。当時東京病院にいらした倉島篤行先生から、お誘いいただいたのがきっかけであった。アスペルギルス研究会は千葉大学の真菌医学研究センターの亀井克彦先生が中心となって、肺アスペルギルス症をはじめとした真菌症の基礎、臨床にかかわる先生方が全国から集まり、その時に取り組んでいる研究や経験した症例を発表する場であった。発表する研究は未完成でもかまわないという会の方針で、その領域の一線で活躍されている先生方のコメントや、その場での議論を参考に、発表者はまた研究をさらに発展させることができること、発表者以外の参加者もその議論を聞いて知識を得て、また自分たちの次期研究テーマを考えることができる、というのも本研究会の魅力的な点であった。また発表演題は最先端の基礎研究から症例報告も含めた臨床研究まで多岐にわたり、普段基礎研究の論文までなかなか目を通す時間がない臨床家や、臨床からしばらく離れている基礎研究の先生方が、それぞれ別領域の今の話題を知り、情報交換をするのにもよい機会であった。

当院は結核病棟を有し、結核後遺症としてのアスペルギルス症を扱うことも多く、当時から院内でアスペルギルス沈降抗体の測定が可能であった。そのため肺アスペルギルス症患者の診断のハードルが低く、臨床上よく遭遇する疾患として、毎年何らかの臨床研究を行い、アスペルギルス研究会でもたびたび発表させていただいた。*Aspergillus* は環境常在菌であり、肺アスペルギルス症、特に慢性肺アスペルギルス症は結核後遺症に限らず、肺に構造破壊を伴う基礎疾患がある患者においては、常にその発症を念頭に置かなければならない感染症であり、その実際の患者数は現在診断されている患者数よりも多いと思われる。本発表では、当科がこれまでアスペルギルス研究会で発表してきた臨床研究に触れつつ、肺アスペルギルス症の臨床上の問題点、取り組むべき課題について報告する。加えてこれまで研究会の運営を行ってくださった千葉大学真菌医学研究センターのスタッフの方々に感謝するとともに、本シンポジウムで発表をされる先生方をはじめ、シンポジウムに参加してくださる先生方と一緒に、引き続きアスペルギルス研究を盛り上げていきたいと考えている。

5. アスペルギルスの基礎研究

宮崎 義継^{1,2}、宮澤 拳²、高塚 翔吾²、村長 保憲²、

星野 泰隆², 梅山 隆²

¹国立感染症研究所ハンセン病研究センター

²国立感染症研究所真菌部

アスペルギルス症はもっとも死亡との関連性が高い侵襲性真菌症と認識されており、日本病理学会の剖検報データでも剖検における真菌症として最多であると報告されている。重要な真菌症であるアスペルギルス症は急性と慢性の感染症、あるいはアレルギーなど種々の病態があり診断や治療も単純ではない。従って多方面からの研究が行われているが、本講演では国内外で研究されているアゾール耐性アスペルギルス属や自動診断のほか、われわれが行っているインフルエンザ関連肺アスペルギルス症 (IAPA) や効率的薬剤感受性試験のテーマを紹介したい。

アゾール耐性アスペルギルス属は自然環境と体内の両方で耐性化が生じることが報告されている。侵襲性アスペルギルス症に対してポリコナゾール耐性真菌が原因である場合は極めて予後不良であると報告されており、WHO や米 CDC でも重要度の高い真菌に挙げられている。自然環境で耐性化した *Aspergillus fumigatus* の耐性機構は従来知られていた標的分子の変異とは異なる。ゲノム編集技術を応用すると責任変異を特定する事が可能となった背景もあり、両方の耐性を検出し区別できる遺伝子検査法が開発され研究的に運用されている。

IAPA は重篤な病態の一つと考えられ、関連した臨床研究や基礎研究では動物モデルの報告がなされている。われわれは免疫抑制剤を使用しない、インフルエンザウイルスに *A. fumigatus* を重複感染させ致命的な IAPA マウスモデルを構築できたので発症機序の解析を行っている。

アスペルギルス属のような糸状菌の薬剤感受性試験に関しては、液体培地中では菌塊を生じるために簡便な正確な菌量定量ができない現状がある。酵母や一般細菌は濁度を菌量で代替できるが、糸状菌では菌量を pellet 形成の肉眼判定で行っている。われわれは一般細菌や酵母と同様に簡便に糸状菌の菌量測定が可能な原理を構築し、ドラッグスクリーニングにも応用しているので紹介したい。

シンポジウム 32：成人を診ている先生方にも知っていただきたい小児感染症

1. 手足口病

相澤 悠太

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

手足口病は5歳以下の小児に多く、夏に流行のピークを迎え、小児を端緒として家族内に広がることもある。典型例では口腔内、手、足に小水疱が出現し、38℃ から39℃ の発熱が1日から2日あり、喉や口の中の痛みを訴え、年少児では経口摂取困難になることがある。原因ウイルスはエンテロウイルス (EV) の中でも A 種 (代表例：コクサッキーウイルス A16, EV-71) が主であり、B 種 (代表例：

コクサッキーウイルス A9, コクサッキーウイルス B2-B5, エコーウイルス 18) が原因になることもある。

手足口病の非典型例としては、コクサッキーウイルス A6 (CV-A6) による手足口病が有名である。CV-A6 はもともとヘルパンギーナの主な原因ウイルスであったが、2008年にフィンランドを始め海外で、2009年以降は日本でも検出されるようになり、2011年に日本全国で流行を起こした。典型例の手足口病と異なり、大腿や臀部に小水疱が出現したり、全身に分布し水痘様にみえたりすることもある。さらに、手足口病発症1~2か月後に爪甲脱落症を呈する。当初は手足口病を見慣れているはずの小児科医の中でもこのような手足口病があるのだろうか、と大変話題になった。しかし、近年ではCV-A16よりもCV-A6が手足口病の原因ウイルスとして優位に検出される年が多く、もはや「非典型的」手足口病が「典型的」となってきた。2022年5月にインド南部のケララ州で新種ウイルスのトマトインフルエンザが発生し、5歳未満の子どもたちの中で広がっていることがメディアで報道され、8月にLancet Respir Med誌に掲載もされたが、すぐにBMJ誌やPediatr Infect Dis J誌で新種ウイルスによる疾患ではなく、EV-71やCV-A16による手足口病であったと報告された。この出来事も、経験ある小児科医であっても臨床症状からの手足口病の診断が必ずしも容易ではないことを示している。成人においてもCV-A6による非典型的な手足口病の報告は複数あり、手足口病について習熟することは成人の発疹をきたす疾患の鑑別を深めることへの貢献が期待される。

また、EV-71による手足口病の大規模な流行時に、1990年代後半以降、東アジア地域で稀ではあるが脳幹脳炎を含む重篤な中枢神経合併症が報告された。日本では2000年に死亡例を含む脳炎を合併した手足口病の流行が発生している。その後も手足口病の原因ウイルスとしては国内でもEV-71は検出されており、引き続き注意が必要である。そのため、EV-71感染症は、2022年3月に開催された第59回厚生科学審議会感染症部会において、重点感染症 (公衆衛生危機管理において、救命、流行の抑制、社会活動の維持等、危機への医療的な対抗手段となる重要性の高い医薬品や医療機器等の利用可能性を確保することが必要な感染症) の暫定リスト (案) の Group B (定期的または突発的に国内外で一定レベル以上の流行を起こす既知の感染症) に記載されている。

さらに、手足口病の重要な視点のひとつに、妊婦と新生児の間の伝播が挙げられる。分娩前後に妊婦が手足口病に罹患した場合に、その原因ウイルスがエンテロウイルス B 種では特に、新生児が髄膜炎や心筋炎を発症することがある。エンテロウイルスと近縁で同じく手足口病の原因となりうるパレコウイルス A3 も、新生児では敗血症や髄膜炎を起こすことがある。

新型コロナウイルス感染症流行に伴い2020年から様々

な市中感染症が減少し、手足口病もその例外ではなかったが、2021年以降は流行年と比較すると少数だがCV-A6を中心に手足口病の発生が認められている。

2. 小児 COVID-19 の特徴

勝田 友博

聖マリアンナ医科大学小児科学教室

流行初期におけるコロナウイルス感染症 2019 (COVID-19) は主に成人を中心に感染が拡大し、国内では流行開始から約1年が経過した2021年3月の時点においても小児が占める割合は1割未満であった。さらに、小児 COVID-19 患者の臨床症状は高齢者と比較し軽症であり、経過観察のみで軽快することも多い。一方で、COVID-19 新規患者に20歳未満が占める割合は、デルタ株流行末期の2022年1月には15%、オミクロン株流行後の抄録執筆時点(2022年12月末)では28%まで増加している。さらに2020年の流行開始から2021年末までの2年弱の間における国内小児 COVID-19 累積死者数は3例であったのに対し、小児患者絶対数の急増に伴い2022年1月～9月の間には62例の新規小児死亡例が報告された。このように近年、小児 COVID-19 は軽視できない状況となっている。小児 COVID-19 を早期診断するためには、その臨床的特徴を理解する必要がある。呼吸器症状が主症状である成人と異なり、小児においては発熱や呼吸器症状以外に乳幼児期においてはクループ症候群様の犬吠様咳嗽や痙攣、学童期においてはケトン血性低血糖症による嘔吐が主症状となることがある。また、稀ではあるが脳炎・脳症、心筋炎、不整脈などを合併する。実際、国内小児 COVID-19 症例における内因性死亡原因は中枢神経系の異常が38%、循環器系の異常が18%と報告されており、呼吸器系の異常は8%に留まっている。さらに小児においては、多系統炎症性症候群 (multisystem inflammatory syndrome in children : MIS-C) と呼ばれる、川崎病類似症を伴う多臓器系にわたる強い炎症を起こす病態が主に欧米から報告されている。米国においては2022年11月時点で9,139例の MIS-C 症例が報告され、74例が死亡している。国内においては MIS-C による小児死亡症例は抄録執筆時点では報告されていないが、自治医科大学の報告によると国内においても少なくとも64例の MIS-C 患者が確認されている。さらに日本集中治療医学会の報告によると小児集中治療室 (PICU) 入室理由の3%を MIS-C 患者が占めており、今後の疫学変動には注意が必要である。このような状況においては、ワクチンによる予防が重要となるが、新規開発ワクチンを小児に接種することに対する漠然とした忌避に加え、「小児 COVID-19 は軽症である」という認識により、小児へ COVID-19 ワクチンが導入された後も国内における接種率は低迷している。実際、抄録執筆時点における5～11歳、12～19歳における3回接種完了者の割合はそれぞれ7.0%、45.0%に留まっており、医療従事者による正確な情報に基

づく接種啓発が必要な状況となっている。(生後6か月～4歳に対しても COVID-19 ワクチンは容認されているが、その接種率は抄録執筆時点では未公表である) さらに、日本小児科学会の調査によると成人で問題となっている Long COVID (罹患後症状) は、思春期以降を中心に小児 COVID-19 患者の4.2%に認めているが、その症状の一部には小児特有のメンタルヘルスが影響している可能性も指摘されている。今後、COVID-19 治療・予防対策を検討する上で、小児をその対象に積極的に含めていく必要がある。

本シンポジウムにおいては、小児 COVID-19 の早期診断・治療、予防対策等に関して、成人感染症をご専門とされている先生方と議論させていただきます。

3. 感染症関連小児急性肝炎

天羽 清子

大阪市立総合医療センター

小児の急性肝炎の原因は、肝炎ウイルス・肝炎ウイルス以外のウイルス感染・薬剤・自己免疫・循環不全・原因不明に分類されます。成人で多くの割合を占めている肝炎ウイルスは、小児においてはB型とC型の母児感染が主となっています。B型肝炎については、我が国も2016年10月からようやく0歳時に対する定期の予防接種が開始され患者数は減少してきていますが、水平感染が問題となっています。C型肝炎は、成人でその効果が確認されている直接作用型抗ウイルス剤 (DAA) のグレカプレビル水和物/ピブレンタスビルの細粒製剤が開発され、2022年から3歳以上のC型肝炎感染小児にも保険適応となりました。小児期から使用可能となったことで、C型肝炎の撲滅への期待がさらに高まっています。肝炎ウイルス以外のウイルス肝炎については、2022年4月WHOは、欧州及び米国を中心に小児の原因不明重症急性肝炎が増加していると報告しました。5歳以下が多く、肝移植が必要な重症例も報告されています。原因となる病原体として、アデノウイルス検出例や、SARS-CoV-2がPCRで検出もしくはCOVID-19の罹患歴がある症例の報告も相次ぎました。一方で、2022年11月イタリアから、過去3年と比較して2022年1月以降小児の重症肝炎は、イタリア国内では増加していない、と報告しています。我が国においては、現時点(2022年12月)で全国調査が実施されており、病原体を含めたデータの解析が今後報告される予定です。その他、肝炎ウイルス以外のウイルス肝炎の病原体として、思春期から成人期でも散見されるEBウイルスやサイトメガロウイルスなども小児急性肝炎の原因となっています。3歳未満のほぼ100%が感染する突発性発疹の原因ウイルスであるHHV-6が劇症肝炎を引き起こすこともあり、子どもにとってごくありふれた感染症に重症例が潜んでいます。薬剤としては、小児科医が最も多く処方するアセトアミノフェンや、繰り返す熱性けいれんの予防として使用されているバルプロ酸も重要です。その他の原因として、小児期に特有の疾患であ

る川崎病罹患時の肝障害にもよく遭遇します。川崎病自体は、いまだ病因ははっきりしていませんが、全身の中～小型動脈に血管炎がおこっており、肝機能異常も肝内動脈の血管炎に起因しています。興味深いことに、2019年以降世界中に急拡大したCOVID-19に罹患中もしくは罹患歴のある子どものなかに、川崎病に類似した臨床症状を呈する例があると欧米から多数報告されました。このような症例は、小児COVID-19関連多系統炎症症候群(multisystem inflammatory syndrome in children : MIS-C)と命名され、大部分は軽症と考えられていた小児COVID-19の中で死亡例も認めることが明らかになりました。発熱・発疹・眼球充血など川崎病と類似している点も多い一方で、川崎病がアジアの乳幼児に多いのに対しMIS-Cは欧米の学童に多いなど、異なる点も多く認めています。わが国でもオミクロン株流行以降MIS-C報告は増加しています。サイトカイン分析などから、現在その病態の解明が進められています。このように、免疫が未熟な時期に種々の感染症に次々に罹患する小児期は、感染症に伴う急性肝炎も多彩です。ここでは、実際に当院で経験した症例の臨床経過も提示しながら、成人を見ている先生方にも知っていただきたい感染症関連小児急性肝炎について報告します。

4. RSウイルス感染症

倉井 大輔

杏林大学医学部付属病院感染症科

RSウイルス感染症は2歳までにほとんどの小児が感染する疾患であり、乳幼児に呼吸不全を呈する呼吸器感染症として、治療薬の存在するインフルエンザと比べ、小児科医には同等以上の重要性が認識されている。RSウイルスは、初感染以降も再感染が起こるため、成人にも感染する。しかし、血液悪性腫瘍の患者など高度免疫不全者を除けば、成人では重症化せず、風邪症状を引き起こす疾患と考えられてきた。近年、高齢者や慢性心疾患・呼吸器疾患などを有する患者では、入院や死亡の原因となることが報告されるようになった。わが国でもCOVID-19のパンデミックを契機に、多項目PCRの導入される施設が増加し、成人の陽性者が存在することもわかってきている。本演題では、RSウイルス感染症の重症化しやすい基礎疾患や、診断や感染対策上の問題点を説明する。また、予防薬の開発も進んでおり、今後の臨床行動の変化をもたらす可能性についても触れる。

シンポジウム 33 : MRSA 感染症の診療ガイドライン 2023 を考える

1. MRSA による菌血症においてVCMのMICが $>1 \mu\text{g/mL}$ の場合はDAPに変更すべきか 植田 貴史^{1,2}, 松元 一明³, 佐村 優^{3,4}, 中嶋 一彦^{1,2},

竹末 芳生^{2,5}

¹兵庫医科大学病院感染制御部

²兵庫医科大学感染制御学

³慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

⁴横浜総合病院薬剤部

⁵常滑市民病院感染症科

近年、日米から発行されたVCM TDMガイドラインでVCMの有効性及び安全性の指標がトラフ値よりAUCに変更となった。その目標値はメタ解析により有効性の面から $\text{AUC/MIC} \geq 400$ 、安全性の面から $\text{AUC} \leq 600 \mu\text{g}^*\text{h/mL}$ が推奨され、MRSAに対するVCMのMICは多くが $1 \mu\text{g/mL}$ を示すため、目標値は $400 \sim 600 \mu\text{g}^*\text{h/mL}$ と示された(Matsumoto K, et al. *Pharmaceutics*, 2022; 14: 489)。MICとAUCの関係において、VCMの有効性の指標は $\text{AUC/MIC} \geq 400$ であるため、 $\text{MIC} = 2 \mu\text{g/mL}$ の場合、 $\text{AUC} \geq 800 \mu\text{g}^*\text{h/mL}$ が必要となり、通常の投与量では安全性の面から達成できない。実臨床においても、VCMは感受性上限のMIC値を有するMRSA感染症に対して治療成功率が低いことが報告され、 $\text{MIC} > 1 \mu\text{g/mL}$ のMRSAによる菌血症ではVCM以外の他剤への変更を考慮する必要がある。 $\text{MIC} > 1 \mu\text{g/mL}$ によるMRSA菌血症に対して、DAPはVCMと比較して30日死亡率、持続菌血症ともに有意に低かったことを報告されている(Murray KP, et al. *Clin Infect Dis*, 2013; 56: 1562-1569)。そこでMRSA感染症の診療ガイドライン2023作成委員会では、VCM $\text{MIC} > 1 \mu\text{g/mL}$ によるMRSA菌血症に対して、DAPの有用性を評価するために、論文検索し最終的に7報の論文を用いてメタ解析を実施した(Samura M et al. *Pharmaceutics* 2022; 14: 714)。その結果、VCMのMICが $> 1 \mu\text{g/mL}$ のMRSAによる菌血症患者に対して、DAPはVCMと比べてオッズ比: 0.53, 95%信頼区間(CI): 0.29-0.98と有意に死亡率を低下させた。さらに、DAPはVCMと比べてオッズ比: 2.20, 95%CI: 1.63-2.96と有意に治療成功率を上昇させた。なお、VCMとDAP以外の比較試験の論文は見つからなかった。以上よりMRSA菌血症において、VCMのMICが $> 1 \mu\text{g/mL}$ の場合、DAPに変更することを強く推奨している。一方、安全性に関しては、DAPはVCMと比べてオッズ比: 5.13, 95%CI: 1.08-24.37でCPK上昇の発現率が有意に高かった。DAPのCPK上昇は用量依存性であり、腎障害患者における高用量投与で有意にCPK上昇の発現率が高くなることが報告されている。CPK上昇の閾値として、トラフ値 $24.3 \mu\text{g/mL}$, $19.5 \mu\text{g/mL}$ などが報告されている。さらに、CPK上昇のリスク因子として、スタチン系薬や抗ヒスタミン系薬の併用投与、肥満、横紋筋融解症の既往歴、アフリカ系アメリカ人が挙げられている。SamuraらはDAPのトラフ値とその他のCPK上昇リスク因子の影響を後方視的に検討しCPK $> 1,000 \text{ U/L}$ に上昇する確率を推定した。その結果、スタチン系薬または抗ヒスタミン系薬が併用時のトラフ値 $10 \sim$

20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の場合と、スタチン系薬または抗ヒスタミン系薬の併用がないトラフ値 $\geq 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ の場合の CPK 上昇の発現率は約 15% で同等であり、スタチン系薬または抗ヒスタミン系薬が併用時のトラフ値 $\geq 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ の場合、CPK 上昇の発現率は約 45% に上昇することを報告した (Samura M, et al. Open Forum Infect Dis, 2021 ; 8 : ofab 568)。添付文書には DAP 投与期間中は CPK 値を週 1 回以上モニタリングすることと記載されているが、スタチン系薬、抗ヒスタミン系薬との併用、腎機能障害患者に高用量で投与するなど CPK 上昇のリスク因子がある場合は CPK 値を少なくとも週 2 回モニタリングすることを推奨している。本シンポジウムでは兵庫医科大学病院における VCM の MIC が $>1 \mu\text{g}/\text{mL}$ の MRSA 菌血症の臨床成績や、複雑性菌血症や感染性心内膜炎に対する DAP の高用量投与 ($>6 \text{ mg}/\text{kg}$) の有用性についても発表を行う。

2. 血流感染において LZD は第 1 選択となりうるか

川筋 仁史, 山本 善裕

富山大学附属病院感染症科

成人における MRSA 菌血症の第一選択薬は、DAP もしくは VCM であり、これまで LZD は、静菌的な作用や限られた臨床データから代替薬に位置付けられていた。一方で、VCM に比べ深部組織や肺などへの高い組織移行性や、注射薬から経口薬への step down が可能である等の利点もあり、菌血症においても有望な第一選択薬の候補の一つと考えられる。

これまで LZD は、VCM 不応の持続的 MRSA 菌血症のサルベージ治療として有用性が報告されているとともに、MRSA 菌血症における LZD 投与群の臨床的治癒や微生物学的効果は、VCM や DAP 投与群と比較して同等であったとする報告もあり、英国の 2021 年 MRSA 感染症治療ガイドラインでは、MRSA 菌血症に対し、LZD を VCM が使用できない場合の代替第一選択薬として位置付けている。

しかしながら、MRSA 菌血症を対象に、標準治療群 (VCM もしくは DAP) と LZD 投与群とを比較したメタアナリシスの報告はこれまでない。今回、LZD が MRSA 菌血症の第一選択薬となりうるかについて検証するため、MRSA 菌血症を対象に、VCM もしくは DAP 投与群と LZD 投与群とに分け、臨床的有効性および安全性に関してランダム化比較試験及びコホート研究、症例対照解析研究データのメタアナリシスを実施した。その結果も踏まえ、LZD が第一選択薬となりうるかについて考えてみたい。

なお、実臨床においては、糖尿病や透析患者などの宿主因子、重篤度、感染臓器に対する組織移行性、人工物に対する抗バイオフィルム効果、副作用、コストなど様々な側面から抗 MRSA 薬を選択しなければならない。LZD においては、投与期間中の血小板減少発現によって投与中止や変更を余儀なくされる症例も少なくなく、特に維持透析患

者を含む腎機能障害者では、血中濃度上昇に伴う血小板減少が高率となる。複数のメタアナリシスで、腎機能正常者と比較した血小板減少発現率のオッズ比は 2.45~2.51 と報告されており、欧米人と比べ、低体重患者が多い日本を含むアジア人では、さらに血中濃度が上昇し、血小板減少発現率がより高率となることが示されている。副作用軽減のため、腎機能障害者における LZD 血中濃度モニタリング (TDM) の有用性や減量の必要性が、わが国の複数の報告でも示されているものの、現時点ではガイドライン等で検討され始めたばかりである。わが国特有の患者属性や医療保険制度、医療設備を反映したガイドラインが望まれる一方、未だエビデンスが不足しており、今後更なる蓄積が望まれる。

3. 術前の MRSA 除菌は推奨されるか

畑 啓昭

京都医療センター外科・感染制御部

“術前の MRSA 除菌は推奨されるか” の CQ に対して、ガイドライン作成に当たり、システマティックレビューを行った経緯をまとめて発表する。

【設定】 P : 年齢 : 成人 (日本人以外を含む)、病態 : 何らかの手術が予定されている患者、対象 : 細菌学的に MRSA の保菌が確認されている。

I : 術前のムピロシンによる除菌

C : プラセボ or 無治療

O : MRSA が原因の SSI 発生割合

【探索】 2022 年 3 月までの PubMed, Cochrane database 各データベースについて “methicillin resistant Staphylococcus aureus”, “decolonization”, “pseudomonic acid”, “plasmimine”, “eismycin”, “centany”, “Bactroban”, “mupirocin”, “Surgical Wound Infection”, “Surgical Site Infection”, “Postoperative Complications”, “Postoperative Wound Infections” で検索した。Review や症例報告は除外し、PICO に該当する文献のスクリーニングを実施した。スクリーニング後の論文から、上記では検索できなかったが PICO に該当する文献を追加した。

【結果】 RCT は 2 篇、観察研究が 14 篇検索され、これらを解析対象とした。RCT の 1 篇は、MRSA 保菌の有無を確認せずにユニバーサルに除菌を行った報告であり、他の一篇は経皮的胃瘻造設術の刺入部感染を評価した報告であり、本 CQ の PICO に完全に合致するものではないが、他の RCT が認められないことから採用した。

観察研究は、術前患者の MRSA 保菌検査の結果に従って保菌者に除菌を行うとするプロトコルの導入前後を比較した報告が 9 篇、MRSA の SSI 発生割合を評価項目としているが、MRSA の保菌状態を確認せずにユニバーサル除菌を行うプロトコルの導入前後を比較した報告が 3 篇であった。

【Literature Review】

1. MRSA 保菌者に対する除菌の効果 MRSA SSI の発生割合—RCT

除菌群・コントロール群の全員が MRSA の保菌者であり、この対象において経皮的胃瘻造設術の MRSA による刺入部感染発生割合を比較している 1 篇が対象となった。除菌群での SSI 発生割合は 8.3% (2 例/24 例)、非除菌群は 75% (18 例/24 例) であり、SSI 発生のリスク比 0.11 [0.03-0.43, $p=0.001$] であった。しかし、対象術式の特殊性や、SSSI の診断基準や盲検バイアスが認められ、この結果から推奨は導くことができなかった。

2. 保菌者に除菌を行った場合の MRSA SSI の発生割合—観察研究

術前患者の MRSA 保菌検査の結果に従って保菌者に除菌を行うとするプロトコルの導入前後を比較した報告 9 篇を解析対象とした。除菌群の MRSA による SSI 発生割合は 0.15% (43 例/28,057 例)、非除菌群では 0.53% (176 例/32,710 例)、SSI 発生のオッズ比 0.30 [0.21-0.43, $p<0.00001$] であり、MRSA 保菌者に対する除菌は有意に MRSA による SSI を減少させると考えられた。

【Limitation】術前の鼻腔除菌については、近年は MSSA を含めたブドウ球菌の除菌を検討している研究が多く、MRSA を対象とした研究が少なくなっている。また、鼻腔の除菌にヨードなどの消毒薬を使用すると有効であるとする報告があるが、術前の除菌に関してこれらの消毒薬を使用した研究はまだ報告されておらず、今後の研究が待たれる。

4. 抗 MRSA 薬含有骨セメントの使用は術後の深部手術部位感染予防に有用か

内山 勝文¹、浜田 幸宏²、加藤 秀雄³、
高野 昇太郎⁴、池田 信介⁴、瀬戸 良教⁵、
松下 和彦⁶、山田 浩司⁷

¹北里大学医学部医学教育研究開発センター医療安全・管理学研究部門

²東京女子医科大学病院薬剤部

³三重大学医学部附属病院薬剤部

⁴北里大学医学部整形外科

⁵北里大学病院薬剤部

⁶川崎市立多摩病院整形外科

⁷中野島整形外科

【はじめに】抗菌薬含有骨セメントは、人工関節周囲感染 (PJI) に対して、人工関節抜去後に病巣搔爬・洗浄を行い、その後の死腔にスパーサーやビーズを作製して充填させ、抗菌薬を局所へ徐放させ使用する。そのため当初、「抗 MRSA 薬含有骨セメントの使用は推奨されるか」というクリニカルクエスチョン (CQ) を掲げ文献を検索した。しかし、質の高い比較研究は見つからなかったため、「抗 MRSA 薬含有骨セメントの使用は、術後の深部手術部位感染予防に有用か」に変更した。近年、整形外科領域では

周術期の手術部位感染 (SSI) 予防を目的とし、人工関節を設置する際に使用する骨セメントに予め抗菌薬を混ぜておくことで抗菌薬局所濃度を高め、SSI 予防効果を期待する。2018 年に行われた国際コンセンサスミーティングにおいて、「抗菌薬含有骨セメントの使用により、初回人工関節置換術において、SSI/PJI のリスクが減少することを支持する十分なエビデンスはあるか?」との質問に対しては、抗菌薬含有骨セメントの常用により、SSI/PJI のリスクが減少することを示す十分なエビデンスはないと報告されている。また、コストの増加・耐性菌発生の可能性・宿主における抗菌薬の有害事象発生の可能性が、初回人工関節置換術において抗菌薬含有骨セメントのルーチンな使用を控える十分な理由とされた。しかし一方で、コストや潜在的有害事象といった欠点を補う抗菌薬含有骨セメントの利点が、感染症の高リスク患者において、正当に評価されてよいとも報告されていることから、本 CQ ではこれらに関する良質な研究のメタ解析を行い、現時点で抗 MRSA 薬含有骨セメントの使用は術後感染予防に有用かどうかを検証することとした。

【方法】既報の報告では、ランダム化比較試験 (RCT) を用いたメタ解析が 2020 年に報告されていたが、その後新たに 1 件の RCT が報告された。その他に、抗菌薬含有骨セメントを使用した術後感染の予防効果については、レジストリーデータを使用した観察研究や、RCT と観察研究を含めたメタ解析が多数報告されている。本レビューおよびメタ解析では、現在検索可能な RCT のみを対象にすることとし、探索式から 837 件の文献が検出され、選択基準を満たした 6 件の RCT がメタ解析された。

【結果】症例数は、5,748 例の患者データが抽出された。そのうち抗菌薬含有骨セメント使用群 (ALBCG 群) 2,887 例、抗菌薬含有骨セメント非使用群 (CG 群) 2,585 例であった。術式別では人工膝関節置換術 (TKA) が 5 文献 (合計 3,677 例、ALBCG 群 1,844 例、CG 群 1,833 例) 人工股関節置換術 (THA) が 2 文献 (合計 2,068 例、ALBCG 群 1,043 例、CG 群 1,025 例) であった。深部手術部位感染を生じたのは ALBCG 群 31 例、CG 群 52 例であった。抗 MRSA 薬であるバンコマイシンがセメントに含有されたのは 1 文献のみであった。また ALBCG 群では MRSA の検出は認めなかったものの、CG 群では 2 文献 3 例の MRSA が検出された。周術期の予防抗菌薬の全身投与を行っていない症例も含めた全ての解析では、術後深部 SSI に対する予防効果の解析で有意差を認めた。しかし術式別の解析では、THA および TKA で予防抗菌薬の全身投与の有無に関わらず、術後深部 SSI 予防効果に有意差を認めなかった。

【考察】本解析では、周術期の予防抗菌薬の全身投与がなされていない研究が含まれていること、周術期に使用した予防抗菌薬の種類や投与期間が大きく異なること、骨セメントに含有させた抗菌薬の種類と量が異なること、手術

方法（部位、クリーンルームの使用の有無、スペーススーツの使用の有無など）が異なることなど様々な問題がある。さらに、抗 MRSA 薬含有骨セメントに限定した術後深部 SSI の予防効果についても明確な根拠はなく、現時点では初回人工関節置換術を行う場合の術後深部 SSI 予防として抗菌薬含有骨セメントをルーチンに使用することは、まだ十分なエビデンスは得られていないと考える。

シンポジウム 34：バンコマイシンの TDM-トラフ値から AUC による評価の検証

1. PAT の開発からこれまで、そして今後の展望 尾田 一貴

熊本大学病院薬剤部

バンコマイシンは、抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 により血中濃度曲線-時間面積 (area under the concentration-time-curve) を指標とした TDM (AUC-guided TDM) が推奨された。その実践を普及・啓発することを目的として、ソフトウェア「PAT (practical AUC-guided TDM)」は開発され、化学療法学会より無料公開された。PAT が Web アプリケーションとして開発されていることで得られるアドバンテージは、動作に特別な処理を必要とせずインターネットブラウザにて直接扱える点、そしてソフトウェアのアップデートをユーザーに直接タイムラグなく伝えることが出来る点にあると考えた。さらなるサーバーの拡張や化学療法学会による web セミナーなどを含め、様々な形で普及・啓発を進めた結果、3,000 件/週ほどの利用が得られるに至った。これらの経緯を踏まえ、本邦におけるバンコマイシンの AUC-guided TDM が成熟するために必要なことを検討する必要がある。

バンコマイシンの AUC-guided TDM において PAT が果たしている役割は、ベイズの定理 (母集団薬物動態モデル：事前確率、測定された血中濃度：観測結果) に基づいて AUC を推定 (事後確率) することである。そのためにまず重要なことは、サンプリングの数や時期を明らかにすることが挙げられる。抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 では、3 回目投与時のトラフ値とピーク値による 2 ポイントサンプリングを標準として提案しており、トラフ値のみの 1 ポイントサンプリングも許容している。さらに我々は、サンプリングの時期についてシミュレーション研究を実施し、初日の 2 ポイントサンプリングも許容される可能性を示した。しかし腎機能低下者においては、初日、2 日目いずれのサンプリングにおいても定常状態の AUC 推定程度は十分ではないことを見出した。以上のように、ベイズ推定は確率的に AUC を推定するために推定誤差を伴う。ここで、PAT に実装されているような、ベイズ推定により AUC の点推定を行う手法を maximum a posteriori (MAP：最大事後確率) と呼ぶ。さらには、ベイズ推定誤差を 95% 信頼区間のような形で示す手法を full Baye-

sian approach と呼び、投与設計の場面で参考になると期待されるものの、PAT には実装されていない。ベイズ推定が PAT による AUC 推定の根幹を支える手法の一つであることは間違いないが、ベイズ推定の様々な能力を考慮すると、PAT はもっと世の中に還元できる能力を秘めているはずである。では、PAT のこれからの役割及び最終型はどこにあるのだろうか。

PAT のこれからの役割の一つとして、Web アプリケーションである事実を最大限に活かし、データ収集に基づくバンコマイシン AUC 推定の実態を明らかにすることを考えている。その結果、PAT による薬物濃度推定に許容できない偏りやばらつきが明らかになった場合、より適切な母集団薬物動態モデルを提供する必要性が示唆される。収集されたデータは、母集団薬物動態モデルの構築や検証にも用いることができるかもしれない。もう一つは、full Bayesian approach によるベイズ推定値の 95% 信頼区間を示すことの検討も必要かもしれない。ただし現時点では、高精度の calculator やコンピュータの性能が求められるために、コストとベネフィットのバランスから、すぐに実装というわけにはいかないだろう。どのような計画を実行していくにせよ、本邦におけるバンコマイシンの AUC-guided TDM が成熟するためには、Web アプリケーションとしての PAT の普及啓発は欠かせない。

本講演では、PAT の開発からこれまで、そして今後の展望について、現状と構想を聴講者と共有したい。

2. バンコマイシンの TDM における AUC とトラフ値の有効性および安全性に関する検討

下山 航平¹、花井 雄貴²、横尾 卓也¹

¹東邦大学医療センター大森病院薬剤部

²東邦大学薬学部臨床薬学研究室

バンコマイシン (VCM) は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) をはじめとする多剤耐性グラム陽性菌に対して優れた抗菌活性を示すグリコペプチド系抗菌薬である。その主な消失経路は腎臓であるため、患者の腎機能に応じた用量調節が必要とされるが、他の抗菌薬と比べて腎機能障害発現率が高いことでも知られる。そのため、有効性及び安全性の両面から治療薬物モニタリング (TDM) に基づく投与設計が推奨されている。この TDM に際しては、長年にわたり「トラフ値」が指標として用いられてきた。本剤の *in vivo* PK/PD 解析では「AUC/MIC」が殺菌作用と最も関連していたが、実臨床では複数の採血ポイントが必要となる AUC 測定は実施困難なため、この指標を基にして投与設計を行うことは現実的ではないとされていた。しかし、model-informed precision dosing (MIPD) の概念の普及とともに、ソフトウェアを用いた血中濃度予測によって個別化した投与設計を行うことの重要性が、新たな抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 で見直された。その根

拠として、VCMはトラフ値のみの測定ではAUCを正しく評価できないことが多数の報告から明らかとなり、さらにAUCガイドでのTDMはトラフ値ガイドより腎機能障害の発現を低下させることも近年報告されている。また、ガイドライン作成委員会では、日本人の母集団薬物動態パラメータを用いたベイズ推定法によるVCMのソフトウェア（通称PAT）を開発し、無料公開したことで、誰でもどこでも簡便にAUCを予測し活用できる環境が整えられた。これにより、繰り返しとなるが、現在ではVCMはトラフ値ではなくAUCに基づく投与設計を行うことが主流になりつつある。しかしながら、あえて問題提起をさせてもらえるのであれば、上述のガイドラインでは基本的にトラフ値・ピーク値の2点から予測AUCを算出することが推奨されている点に注目したい。なぜなら、実臨床においては必ずしも2点採血を実施できるケースばかりではないためである。もしトラフ値1点のみの採血で許容されるのならば、患者や医療スタッフの負担、試薬コストの軽減、測定結果反映の迅速性などの観点からより実用的であるかもしれない。しかし残念ながら、これまでの報告の多くはトラフ値を使用したTDM管理に関するものであり、AUCに基づくTDM管理の臨床成績については未だエビデンスが乏しい。特に、2点ではなくトラフ値1点のみから算出した予測AUCの有用性については議論の余地が残されていると思われる。そこで本研究では、トラフ値1点による予測AUCの有用性を検討することを目的とし、当院でメチシリン耐性グラム陽性菌感染症を対象にVCMを投与した患者において、従来型のトラフ値と新たに推奨された予測AUCの有効性・安全性指標への影響度を比較検討した。本講演では自身の研究結果や臨床経験を踏まえつつ、VCMのAUCガイドTDMにおける今後の可能性について言及していきたい。

3. AUC評価による変革、明らかとなった課題— 救急・集中治療領域

檜山 洋子

広島大学病院薬剤部

2020年3月、米国で発表されたバンコマイシンのTDMガイドライン改訂版ではtrough濃度に基づく投与設計からAUC: area under the concentration-time curveを基準とする投与設計(AUC-guided dosing)への変更を推奨していた。当ガイドラインの対象は「重症感染症例」であり、なによりAUC-guided dosingの最大の長所は腎機能障害の回避が期待できる点にある。ゆえに、生命の危機にあり腎障害を惹起しやすい救急・集中治療領域の患者にとって、これまで当然のように行われてきた治療計画の変更を余儀なくされる未来が見えた。そこで、当院では救急・集中治療領域におけるバンコマイシンのAUC-guided dosingを徐々に進めていった。その後、本邦での抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022が発行され、ソフトウェアでのベ

イズ推定によるAUC評価を基盤とした本格的なAUC-guided dosingへの移行の流れが示された。

救急・集中治療領域においてバンコマイシンが投与される症例は、殆どの例がTDMを必須とする因子を保有し、同時に、AUC推定に際して2点採血(trough濃度およびpeak濃度)による評価の推奨例にも該当する。当領域の重症例においては、充実した看護体制に加えて元々血液ガス分析などで採血頻度が多く2点採血を行うことの障壁は低い。当院でもAUC-guided dosing導入後、維持透析例を除いた殆どの例(2020年10月~2022年12月, 30例)でpeak採血を実施してきたが、AUC推定値に基づくtrough濃度1点での評価と比較して投与設計の変更が必要な例は一部であった。とはいえ、分布容積が母集団平均と明らかに異なり、治療経過で変化していると考えられる例も見られた。従って、peak濃度測定意義の大きい当領域における患者背景の詳細な特定は、今後も検討課題と考える。

そして、重症例に対して早期に治療効果を得るために、早期からAUCを治療域に到達させることが不可欠である。初期24時間のAUCを後ろ向きに検証したところ、当院では全体で約半数、負荷投与を行っていた例でも約3割の例が目標に到達できていなかった。特に重症例の多い当領域では、ベイズ推定による評価の利点といえる早期のTDMを行い、初期投与設計の強化を行う必要も考えられた。

一方、維持投与に関してはtrough濃度からAUCに評価指標を変更すると約4割で治療域の逸脱が推測された。重症例の背景もあることから、trough濃度を指標としていた時期は全体的にAUC過量の傾向にあり、AUC-guided dosingでは従来の投与設計よりも低用量で治療可能な例の存在が示された。このようなtrough濃度が低値でもAUCが治療域に達している例、過大腎クリアランス、持続透析例などはpeak値も含めたより精度の高いAUC評価を試みる必要があると考える。また、MRSA以外の菌種、膿瘍、心内膜炎や髄膜炎などに関しては治療強度の観点からも目標AUC/MICなどの効果指標も合わせて評価する必要があり、標的感染症に応じた検証が望まれる。

血中濃度の推測に難渋する小児・動態変動の大きい症例におけるバンコマイシンのAUC管理は、持続投与が解決策の一つになり得る。定常状態でのAUCを1点の濃度からソフトウェアを使用せずに算出でき、点滴速度で投与量を調節できるためである。当領域における持続投与の有用性の報告は、欧米においては上記ガイドラインなども含めて散見され、本邦でも臨床からの報告が期待される投与方法であり、当院でもその実践について引き続き検討していく。

本講演ではAUC-guided dosingによる評価や課題・複雑な背景を有する症例の治療の考え方について既存報告や当院での経験を基に具体的な例を提示しながら検証し、感

染症治療の更なる向上を考察する。

4. トラフ値のみから算出した AUC に基づいた投与設計

丹羽 隆^{1,2}

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感染制御室

【はじめに】抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 では、バンコマイシン (VCM) の TDM ではトラフ値ではなく、AUC に基づいた投与設計が推奨された。しかしながら、AUC に基づいた投与設計ではトラフ値とピーク値の 2 点採血が推奨されており、採血ポイントの増加に伴う負担が生じる。一方、1 点採血から算出した AUC 値に基づいた投与設計の効果は十分に検証されていない。

【1 点採血による AUC 値の精度】ベイズ推定では、1 点採血でも AUC 値を求めることは可能であるが、2 点採血に比較するとその精度は劣る。Practical AUC-guided TDM (PAT) を用いた場合、VCM 24 時間ごとの投与では 1 点採血での精度は 49.4% とかなり低下する。一方で 1 点採血から算出した AUC 値の精度は、使用する VCM 解析ソフトウェアによっても異なるとも報告されている。定常状態到達前に比較すると、定常状態のトラフ濃度を用いた AUC 算出の方が精度は上昇する。

【1 点採血による AUC に基づいた投与設計の効果】我々の施設における VCM 投与症例の 1 点採血から算出した AUC の可能性を検証した後方視的検討では、多変量解析の結果、トラフ濃度 $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ は腎障害発現の要因ではなく、 $\text{AUC} > 600 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ のみが腎障害発現の有意な要因として検出された。また腎障害発現の予測性を検証した結果、 $\text{AUC} > 600 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ はトラフ濃度 $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ と同等の感度、より高い特異度を示したことから、1 点採血による AUC 値はトラフ濃度よりも腎障害発現のよりよい指標であることが示唆された。また、Lines らは 1 点採血による AUC 値に基づいた投与設計とトラフ値に基づいた投与設計を治療失敗および腎障害の面から比較検討し、1 点採血による AUC 値に基づいた投与設計は治療失敗率を低下させることなく、腎障害を低下させたと報告した (Lines J, et al. Int J Clin Pharm 43, 263–269, 2021)。

【おわりに】トラフ値とピーク値の 2 点採血では採血ポイントの増加に伴う負担が生じるため、1 点採血から算出した AUC 値に基づいた投与設計の検討が進みつつある。今後のさらなる検証は必要であるが、現時点でも 1 点採血から算出した AUC 値に基づいた投与設計は腎障害の低減に寄与すると考える。

Meet the Expert

1. 口腔外科領域の感染症

岸本 裕充

兵庫医科大学医学部歯科口腔外科学講座

口腔外科領域では、口腔内常在菌による内因性感染が多い。そのうち、菌性感染症は以下の 1 群から 4 群に分類される。

1 群の歯周組織炎は、さらに「根尖性」歯周 (組織) 炎と「辺縁性」歯周 (組織) 炎に分かれる。前者は歯肉の進展による歯髓さらには根管部の感染から発生する。後者は、いわゆる歯周病で、歯と歯肉との間の歯周ポケット中の細菌による炎症である。根尖性および辺縁性歯周組織炎が原因となり、歯肉膿瘍、歯槽膿瘍、口蓋膿瘍などを形成する場合もある。歯周炎を治療するための抜歯後に生じる感染もここに含まれる。

2 群の歯冠周囲炎は、主に (半) 埋伏智歯が原因となる。智歯の萌出不全による化膿性炎症で、発赤、腫脹、排膿が認められ、膿瘍を形成することは少ない。

3 群の顎炎は、1 群や 2 群から波及する骨炎、骨髄炎が含まれる。骨髄炎には、急性、慢性、硬化性があり、下顎に多く発症する。

4 群の顎骨周囲の蜂巣炎 (蜂窩織炎) は 1 群~3 群から炎症が波及した重篤な感染症で、舌下隙、顎下隙、オトガイ下部、翼突下顎隙、側咽頭隙などの隙感染症を含む。舌下部に炎症が拡大した場合の症状は、舌下部腫脹による二重舌、著しい開口障害と嚥下痛が、頬部に拡大した場合は広範囲の発赤と腫脹、膿の貯留などの症状が特徴的である。

菌性感染症の多くは、口腔レンサ球菌と嫌気性菌 (*Prevotella* 属や *Peptostreptococcus* 属の頻度が高い) の混合感染であり、炎症の重篤化に伴い偏性嫌気性菌の関与する割合が高くなる。抗菌薬の選択は、ペニシリン系薬が第一選択となるが、菌性感染症の閉塞膿瘍から分離される *Prevotella* 属では半数近くが β -ラクタマーゼを産生するため、 β -ラクタマーゼ阻害薬 (スルバクタム、クラブラン酸) 配合薬の使用を考慮する。感染病巣である顎骨、膿瘍腔など口腔組織への抗菌薬移行濃度が低いため、嫌気的環境を改善するための感染根管治療、膿瘍切開などの局所処置の併用はきわめて重要である。

近年、ビスホスホネートやデノスマブのような骨吸収抑制薬の使用に関連した顎骨壊死 (薬剤関連顎骨壊死; medication-related osteonecrosis of the jaw [MRONJ]) の患者が増加している。3 群の顎骨骨髄炎が進展して壊死を生じ、壊死骨の露出や口腔内外に瘻孔を生じるのが一般的である。当初、抜歯後に MRONJ を生じた症例が多かったことから、「できる限り抜歯を避ける」という対応が推奨され、やむを得ず抜歯する場合には「骨吸収抑制薬の休薬」が有用と考えられていた。しかしながら、抜歯後感染によって生じる MRONJ は少なく、抜歯によって既に成

立していたMRONJが顕在化すると考えられるようになった。また、休薬によってMRONJ発症率を低下できるエビデンスはなく、抜歯の延期によって感染が悪化するリスクもあることから、休薬は推奨されないというのが最新の考え方である。

2. マラリアの臨床

加藤 康幸

国際医療福祉大学成田病院感染症科

世界保健機関(WHO)のWorld Malaria Report 2022によれば、2021年に世界で約2億5,000万人のマラリア患者が発生し、約62万人が死亡したと推定されている。そのほとんどはサハラ以南のアフリカで発生し、いまだに乳幼児の主要な死因の一つである。この高い罹患率を背景に、流行地に滞在する海外渡航者がマラリアを発症することもまれではない。日本におけるマラリア患者は2000年以降漸減し、最近10年間は年間約50例の報告がある。アフリカで感染した熱帯熱マラリア症例が約80%を占め、死亡例も報告されている。また、東南アジアで感染した三日熱マラリア症例は減少したが、サルマラリア原虫(*Plasmodium knowlesi*)の感染症例も報告されている。症例数は少ないが、輸入感染症としての重要性は変わっていないと考えられる。

日本国内での診断においては、渡航歴の聴取に加えて、血小板減少やCRP高値などの血液検査所見も有用である。周期的な発熱や貧血、脾腫を海外渡航者の患者に認めることはまれである。合併症を来した重症マラリアは全身管理を要し、成人では急性腎障害、意識障害、高度黄疸がみられやすい。高齢者や妊婦は重症化しやすいことが知られる。病原体診断には、末梢血塗抹標本の鏡検がゴールドスタンダードである。マラリア原虫の検出に加えて、原虫寄生率など予後や治療効果判定に有用な情報も得られる優れた検査法である。一方、技量に左右される面があり、抗原検査法が普及するようになった。自動血球分析装置にマラリア診断機能がついた新しい医療機器も登場している。

マラリアは早期に診断すれば、治療は比較的容易である。最近10年間に、海外で標準とされる抗マラリア薬が関係学会、熱帯病治療薬研究班、開発企業の協力などにより、日本国内で相次いで承認された。三日熱・卵形マラリアの休眠体に効果があるプリマキン錠、熱帯熱マラリアの第一選択薬であるアルテメテル・ルメファントリン配合錠、予防薬として優れるアトバコン・プロゲアニル配合錠である。重症マラリアに対する塩酸キニーネ注射薬は特定臨床研究として患者に投与する体制が熱帯病治療薬研究班によって整備されている。第一選択薬のアーテスネート注射薬は先進国で承認された製剤がなかったが、2020年に米国FDAが承認した製剤が登場したことは明るい話題である。一方、東南アジアやアフリカにおいて、アルテミシニン耐性原虫の出現など新たな課題も生じている。

2021年、WHOは大規模な臨床試験の結果に基づき、アフリカの流行地に住む小児に対して、スポロゾイト表面蛋白を抗原とするワクチン(RTS, S/AS01)の接種を初めて推奨した。海外渡航者など感染リスクが限定される場合には、防蚊対策に加えて、抗マラリア薬の内服が有効な予防手段である。

3. 市中病院の抗菌薬適正使用に関連した臨床研究を進めるには？

佐村 優

横浜総合病院薬剤部/感染制御室

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

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

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

本シンポジウムでは、このような自施設の取り組みから、市中病院の抗菌薬適正使用に関連した臨床研究を進め方について考えていきたい。

4. 深在性真菌症の診断と治療

渡邊 哲

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

ヒトに病原性を有する真菌はこれまでに400種以上報告されている。頻度の高い真菌種としては100種程度が知られており、なかでも *Candida* 属, *Aspergillus* 属, *Cryptococcus* 属, *Mucorales* など代表的な病原真菌である。ところが近年では高度医療の発達と診断法の発展とが相まって、これまで注目されていなかった真菌による新興・再興感染症の報告が増加している。いまだ報告数が少ない真菌症ではその診断に苦慮することが多い。当センターは我が国の真菌症リファレンスセンターとして医療機関からのコンサルテーションをいただいております、比較的稀なものも含めて年間数百例の真菌症の診断支援を行っている。一方でそれら真菌症に対する治療薬についてはその種類、数は十分とは言えない。現在、深在性真菌症に関してはアゾール系、エキノカンディン系、ポリエン系、ピリミジン系の4系統が実臨床で使用可能であるのみである。すなわち、多くの病原真菌に対して極めて少数の武器を以て戦いを挑まなければならないのが実情である。孫子 謀攻編に「彼を知らずして己を知れば一勝一負す、彼を知らず己を知らざれば戦う毎に必ず殆し」と書かれたのは遙か古代の春秋時代であるが、これは今でも十分通用する。すなわち、今の真菌症の診断・治療において何がどのように不足しているのかを把握することが重要であると思われる。本講演では深在性真菌症の診断・治療の現状を概括するとともに、本領域の Unmet Medical Needs についても摘録を試みたい。

5. トキソプラズマ

保科 斉生

東京慈恵会医科大学

多くの寄生虫には宿主特異性があり、特定の虫は特定の宿主に寄生するという関係が成り立っている。例えば熱帯熱マラリアの原因となる *Plasmodium falciparum* は、ヒトが中間宿主であり、その終宿主はハマダラカである。ところが同じ原虫である *Toxoplasma gondii* は、あらゆる温血動物に寄生することが可能である（温血動物は中間宿主、待機宿主となる）。そのため、ヒトがトキソプラズマに感染した家畜等の食肉を、調理不十分な状態で摂取すると感染が成立する。また *T. gondii* はネコ科動物を終宿主とするため、ヒトに近接した生活環を有しており、ヒトがトキソプラズマに感染するリスクは日常に潜んでいる。さらに健常者では感染時の症状が無症状または軽微であることが多く、感染したことに気が付かず、長期間にわたり原虫が体内に残存する点も特徴である。その結果、全人類の約1/3がトキソプラズマに感染しているとの試算もある。また野生動物や家畜のトキソプラズマ感染は個体の死亡や食肉の廃棄につながるため、獣医学や食品衛生学の領域でも重要な原虫感染症である。

ヒトのトキソプラズマ感染症で特に問題になるのは、妊婦の初感染が原因である先天性トキソプラズマ症と、免疫不全者における感染の再燃である。国内の先天性トキソプラズマ症の症例数は決して多くはないと考えられているが、報告義務がないため正確な症例数は不明である。ただし先天性トキソプラズマ症は流産・死産、児に不可逆的な後遺症を来すため、早期診断と治療が重要である。また免疫不全者（AIDS患者、臓器移植患者など）におけるトキソプラズマ症は、ときに致死的な病態になることがあり、やはり早期診断と治療が重要である。一般的にトキソプラズマ症の診断にはELISA法などの血清学的検査が用いられるが、先天性トキソプラズマ症における感染時期の推定や、免疫不全者における感染再燃の有無については判断に悩むことも多い。さらに抗トキソプラズマIgM抗体が持続的に陽性になる症例や、抗トキソプラズマIgG抗体陰性のトキソプラズマ脳炎症例なども存在するため、検査結果の解釈には注意が必要である。

2018年には、先天性トキソプラズマ症の発症を抑制するスピラマイシンが国内で承認された。妊娠中のトキソプラズマ感染（または疑い）が判明した場合は、スピラマイシンの内服により胎児の発症を抑制することができる。一方で、胎児の感染が判明した場合や、免疫不全者におけるトキソプラズマ症では、ピリメサミン・スルファジアジンが第一選択薬となるが、いずれの薬剤も国内では未承認である。両薬剤は、熱帯病治療薬研究班またはエイズ治療開発研究班から入手可能であるが、治療薬へのアクセスという意味では課題を残している。本講演ではトキソプラズマの生活環と疫学、診断と治療を中心に概説したいと思う。

6. バイオマーカーの使い方

本田 なつ絵

獨協医科大学埼玉医療センター感染制御部

国内ではバイオマーカーとしてCRPの他、プロカルシトニン（PCT）とプレセプシンが保険収載されており、米国においても下気道感染症と敗血症が疑われる患者に対する抗菌薬の投与開始や中止の判断を補うものとしてPCTがFDAの承認を受けている。バイオマーカーの利用には、抗菌薬を過剰に投与することを抑制し薬剤耐性菌の出現を防ぐ効果等が期待されており、新生児の敗血症、下気道感染症、敗血症やCOVID-19などにおいて、国内外でその有用性について検討されてきた。これらの既報から、バイオマーカーの使い方について再考してみたい。

7. HIV 感染症の診断・治療・予防

塚田 訓久

東埼玉病院臨床研究部

抗HIV療法の進歩により、HIV感染症は長生き可能な慢性疾患となった。治療により良好にコントロールされたHIV陽性者からは新規の感染が事実上生じないこと

(undetectable=untransmittable, “U=U”)が実証されており、早期診断と早期治療の重要性は、個人の生命予後のみならず、世界的な流行終焉の観点からもますます高まっている。

感染症予防の原則は、適用可能なリスク軽減策を組み合わせ、許容可能なレベルまでリスクを低減させることである。ウイルス感染症の予防においてはワクチンが重要な軸になるが、リアルワールドで有効性が実証されたHIV感染予防ワクチンは2022年時点では存在しない。しかし、曝露前予防内服 (Pre-exposure Prophylaxis, PrEP) の感染リスク低減効果が実証されており、諸外国では広く普及している。PrEPは2022年時点の日本では未承認であるが、ハイリスク当事者が個人で薬剤を入手しPrEPを行っている事例が増加している。

本講演では、感染症を専門とする医師が認識しておくことが望ましいHIV感染症の最新状況について簡単に紹介する。

8. 予防接種 Up to Date (コロナ時代のコロナ以外のワクチン)

森内 浩幸

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学

天然痘は20世紀だけでも3億人の命を奪ったが、最初のワクチン～種痘によって撲滅した。1960年に日本で大流行したポリオは、ソビエト連邦から緊急輸入した生ワクチンによって終息し、国内最後の流行となった。

今から60～70年前、破傷風、ジフテリア、百日咳、麻疹等の感染症は、国内で其々年間数千人から数万人もの子どもの命を奪った。しかし今これらの病気による子どもの死亡はゼロになり、ベテラン小児科医でも破傷風やジフテリアを診たことがなく、中堅の小児科医の殆どは麻疹を診たことがない。小児科修練医の誰もがHib髄膜炎を診ていない。かつてのありふれた病気を希少疾患に変えたのも、ワクチンの力である。

日本はワクチン後進国だった。Hibワクチンの導入も米国に遅れること21年～その間多くの子ども達がHib髄膜炎のために命を失い後遺症を残した。日本人がワクチンに対して後ろ向きなのは、ワクチン接種後の有害事象を過度に問題視するからだ。とりわけMMRワクチン接種後の無菌性髄膜炎が社会的現象となり、ワクチンギャップの契機となった。その他にも百日咳ワクチン脳症、Hib・肺炎球菌ワクチン同時接種後の突然死、ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン接種後の様々な不定愁訴等、ワクチンとは因果関係のない有害事象が副反応と見做され、ワクチン忌避に繋がった。

その後ワクチンギャップは大幅に改善し、子ども達は生まれて最初の2年間で20数本のワクチンを接種するようになった。積極的勧奨が中止されていたHPVワクチンも9年の長い月日を経て勧奨が再開された。しかしまだまだ

課題は多く残されているし、今後開発が期待されているワクチンも枚挙に遑がない。その一つ、RSウイルスワクチンには近年大きな進展が見られた。

今から四半世紀前、米国のInstitute of Medicineは「21世紀のワクチン」と題し、今後期待されるワクチンを列挙した。中にはHPVワクチンやロタウイルスワクチンのように既に実用化されたものもあるが、開発途上のものも数多く残されている。注目すべきは、予防のためのワクチンだけではなく治療用ワクチンも挙げられている事、そして感染症に対するワクチンだけではなく糖尿病や多発性硬化症や関節リウマチのような慢性疾患に対するワクチンも挙げられている事である。それ以外に種々の癌、高血圧症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、脂質異常症等もワクチンの標的となっている。

古典的な弱毒生ワクチンや不活化ワクチンに加えて、遺伝子組換え蛋白ワクチン (ナノ粒子やウイルス粒子を形成するものも含む)、mRNAワクチン、DNAワクチン、ウイルス・細菌・酵母等を用いたベクターワクチンという新しいモダリティも登場した。新型コロナウイルスで一世を風靡したmRNAワクチンも、元々はインフルエンザを含む多くの感染症や各種癌に対するワクチンとして開発されていたものである。さらには樹状細胞ワクチンや遺伝的に改変した細胞を用いたCAR-T療法も広義での細胞ワクチンと言える。

ワクチンのデリバリーシステムにも大きな動きがある。経口または経鼻投与によって粘膜免疫を誘導する試みは古いが、国内では遺伝子組換えイネを用いてコレラ毒素に対する免疫を誘導する「食べるワクチン」も開発されている。また痛みを感じない短針が多数仕込まれた「貼るワクチン」は、ランゲルハンス細胞が多い皮内に投与することで皮下注射のワクチンよりも有効性は高く、注射針が不要で、痛くないというメリットがある。

最後に、どんなに素晴らしいワクチンが開発されても、広く適切に用いられなかったら意味がない (Vaccines don't save lives. Vaccinations save lives)。ワクチン忌避への対応を啓発する教材が国内外で作成されており、医療者は正しく説得力のある対応を学んで欲しい。

9. 抗菌薬 TDM の最前線—測定から MIPD まで—

丹羽 隆^{1,2}

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感染制御室

【はじめに】抗菌薬治療の成否は、患者、細菌、抗菌薬という3つの因子によって決定される。これらの因子によって、治療に必要な有害事象を発生しない抗菌薬の用量が決定される。Therapeutic drug monitoring (TDM) は抗菌薬の濃度が最適であるかの確認に重要である。さらに antimicrobial stewardship を実践する上で、TDMは用

量を適正化する手法の一つである。

【従来型 TDM】従来の TDM では、抗菌薬の有効性と安全性が期待される治療域が設定され、血中濃度が治療域にあるかが論じられていた。そして、治療域に血中濃度が維持されるように維持用量や投与間隔を変更することにより用量調節を行ってきた。投与量のノモグラムもその延長であり、維持量や投与間隔の調整に利用できる。

【初期投与設計】従来型 TDM では血中濃度の測定は定常状態で行うが、感染症治療ではより早期の用量適正化が望ましい。抗菌薬開始時に行う初期投与設計の重要性も広く認識されてきた。グリコペプチド系抗菌薬では初期の負荷投与の有用性が確立されている。

【MIPD】Model-informed precision dosing (MIPD) は数理モデルを使用した統合的アプローチにより、患者個々の血中濃度の予測に基づく投与設計を行う手法である。MIPD における血中濃度の予測には、血中濃度解析ソフトウェアの使用が有用である。近年では血中濃度解析ソフトウェアを用いた TDM により、より柔軟かつ精度高い用量調整が可能となる一方、最適なモデルの検証や再評価も重要となっている。

【VCM の TDM】VCM の投与設計は、従来はトラフ濃度 10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が指標とされていたが、抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 にて AUC 400~600 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ が新たな指標として提示された。メタアナリシスによって AUC ガイドの TDM の方が、トラフ値ガイドの TDM よりも有効性および安全性が高いことが示されている。さらに近年では day2 の AUC が早期の臨床効果と関連しているとの報告がなされ、初期の負荷投与の重要性が高まっている。一方、AUC ガイド TDM ではトラフ値とピーク値の 2 点採血が推奨されており、採血ポイントの増加に伴う負担が生じることから AUC ガイド TDM の導入に躊躇する施設も存在する。

【おわりに】1970 年代に開始された TDM であるが、MIPD の発展により、初期投与設計、定常状態に到達前の時点で測定された血中濃度を利用した用量の適正化も可能となった。さらに TDM を通した用量の適正化のみならず、antimicrobial stewardship team の一員として抗菌薬選択への関与など、感染症治療期間全体を通じた深い関与が期待される。

10. アウトブレイク調査のススメ

加来 浩器

防衛医科大学校防衛医学研究センター広域感染症疫学・制御研究部門

未知の新興感染症であった COVID-19 は、出現して 4 年半を経過しようとしているが、今やウイルスの流行株は遺伝子レベルで解析されワクチンや医薬品の開発に利用されている。検査も行政検査では 2~3 日を要していたが、現在は POCT (Point of care testing) としてまたは自己検

査 (Self testing) が行い得るようになった。また感染者 (無症状者を含む) の呼気や唾液が感染源であることから、口腔衛生が重要視される一方で、換気ができない閉鎖空間の感染リスクをいかに軽減させるかについての新規技術が開発されている。疫学調査の結果からは、流行株毎に異なる臨床像、実効再生産数、潜伏期間、感染可能期間、有病率ごとの検査の陽性的中率などが明らかにされ、リスクコミュニケーションや社会経済活動と感染制御との両立を図るために活用されている。かつてのジョン・スノー (ロンドンのコレラ) やウォルター・リード (パナマの黄熱) の例を出すまでもないが、今回の COVID-19 においても、アウトブレイクの実態を把握するために保健所が中心となって情報が収集されて、記述疫学が行われた。そして感染源や感染経路に関するリスク因子として 3 つの密 (密集、密閉、緊密) が浮き彫りとなり、それを避けるための感染対策が重要であることも判明し、日本からの情報として世界に発信された。またコホート研究や症例対照研究を用いることで、それぞれのクラスターにおける細部のリスク因子と感染の関連性の強さを検討 (解析疫学) することができた。また保健所では、感染拡大防止のために、感染者との感染可能期間中の接触者を特定して健康観察を行い、新規の患者の早期発見につとめた。さらに日本の独特の疫学調査・対応として、初発患者の曝露の機会を特定し、その機会を同じくしたリンクのある者を掘り起こし、次のクラスター化を阻止するといった対応も行われた。厚生労働省の新型コロナウイルス対策本部のクラスター対策班は、これを支援すべく活動を行った。本セッションでは、COVID-19 に関連した疫学調査がどのような意味を有するもので、役割を果たしたかについて、事例を通じて解説を行い、次の感染症アウトブレイクへ応用可能にするための準備について話をしたいと思う。

11. 伝染性単核球症について再考しよう

内藤 俊夫

順天堂大学医学部総合診療科学講座

伝染性単核球症は非致死的な疾患と誤解されており、症状が改善すれば原因不明のまま診療終了となっていることも少なくない。本講演では、診断において注意すべき点と正確な診断の必要性について述べる。伝染性単核球症は発熱、リンパ節腫脹、咽頭炎/扁桃炎を三徴とする。また、眼瞼浮腫が特徴的だとされている。溶連菌感染症のセンタースコアには前頸部リンパ節腫脹の項目が含まれるが、伝染性単核球症では後頸部のリンパ節腫脹が多い。血液検査では異型リンパ球出現・肝機能障害を認める。年齢が高いほど症状が強く、入院を要する頻度が増える。

いわゆる「風邪」患者の中から伝染性単核球症の患者を選別することは重要である。0.2~0.3% で脾破裂を起こすため、伝染性単核球症と診断されたら運動制限の指示が必要になる。脾破裂は 30 歳以下の男性に多い。また、ギラ

ン・バレー症候群、無菌性髄膜炎などが初発症状から2～4週間後に起こりうる。伝染性単核球症の病原微生物の90%はEpstein-Barrウイルス(EBV)とされているが、EBV感染によらない伝染性単核球症は特に注意が必要である。妊娠中にEBVに感染することのリスクは稀であるが、原因がサイトメガロウイルスやトキソプラズマであれば胎児への影響も検討される。

最も注意すべき病原微生物はHIVである。急性HIV感染症(Acute Retroviral Syndrome, Primary HIV Infection)の症状は非特異的であり、症状からHIV感染症と診断することはできない。急性HIV感染症の患者が、EBVによる伝染性単核球症と診断され経過観察されていることも少なくない。マサチューセッツ総合病院で伝染性単核球症疑いとしてEBウイルスの抗体の検査を受けた患者563名の保存血清を後から検査したところ、7名(1.2%)が急性HIV感染症と診断されたとの報告がある。当科で日本人成人の伝染性単核球症の病原微生物を検索したところ、3%はHIVによるものであった。HIV感染症では非特異的な症状を呈することが多く、初診医が確実にその診断をすることは難しい。ハイリスクグループに属していると認識されている患者でさえ、プライマリケア受診時には4人に1人しか急性HIV感染症と診断されなかったとの報告もある。しかしながらHIV感染者を早期に発見することは、適切な治療の導入に繋がり、患者の予後に大きく影響する。発見時にステージの進んでいるHIV感染者は明らかに予後が悪く、抗ウイルス薬に対する反応も悪い。早期発見できれば抗ウイルス薬によりAIDS発症が予防できるため、医療費の抑制に寄与することになる。さらには、患者教育による行動変化と治療によるHIVウイルス量低下の両方により2次感染が予防できる利点もある。初診医がHIV感染症を鑑別疾患として想起することが、患者の予後を改善し今後の感染拡大を防ぐために大切である。

12. 固形臓器移植後の感染症へのアプローチ

岡本 耕

東京大学医学部附属病院感染症内科

固形臓器移植後患者は代表的な免疫不全患者であり、免疫正常患者と比べて、リスクとなる感染症の種類や頻度が異なる。日本国内では年間約5,000～6,000件行われている造血幹細胞移植に比して数は少なく、腎移植が年間約2,000件、その他肝臓、肺、心臓などを中心に年間約600～700件の移植が実施されている。腎移植を除いて固形臓器移植実施施設は数も限られているが、固形臓器移植後患者の総数は年々増加している。固形臓器移植後患者のフォローアップは移植実施施設に限らず行われることもあり、固形臓器移植後患者が移植実施施設でない医療機関を受診する機会も増加すると考えられる。

免疫不全という観点で固形臓器移植を考えると、(1)移植術に伴う物理的バリアの破綻・変容と(2)拒絶反応を

防ぐための免疫抑制剤の使用の二つが重要である。(1)はさらには術後早期の皮膚粘膜バリア破綻と、移植術に伴う恒久的な解剖の変更(元々ある組織と移植臓器の接続など)に分かれる。(2)については、生涯にわたって免疫抑制剤の使用が必要となる。通常は移植後時間が経てばたつほど免疫抑制を弱めることになるが、拒絶反応を認めた場合は免疫抑制の強化を要する。

免疫不全の程度や内容、そして頻度が高い原因微生物・感染症は移植からの時期によってダイナミックに変化する。大きく初期(移植後1カ月以内)、中期(移植後6～12カ月)、後期(移植後6～12カ月以降)に分けて考えることが多い。移植後初期では、手術部位感染症、カテーテル関連血流感染症、クロストリディオイデス・ディフィシル感染症、人工呼吸器関連肺炎といった医療関連感染症の頻度が高い。薬剤耐性菌を含めた細菌や真菌(カンジダ属)が主な原因微生物となる。一方、ドナー由来の感染症やレシビエントに定着、潜伏感染していた微生物の感染がみられることもある。移植後中期は、免疫抑制薬の使用に伴う細胞性免疫の抑制による日和見感染症が問題となる時期になる。ニューモシスチス肺炎やリステリア、ノカルジア等の細胞内寄生菌、トキソプラズマ、サイトメガロウイルスや水痘帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス等のヘルペスウイルス属、アデノウイルス、BKウイルス、結核を含めた抗酸菌、クリプトコックスなど幅広い微生物が原因になりうる。予防的な抗微生物薬投与(ST合剤、抗サイトメガロウイルス薬など)が用いられている場合、これらの感染症が移植後中期を超えて(特に予防投与が終了後に)見られることも稀ではない。移植後後期になると、移植後患者の多くは退院しており、市中肺炎や尿路感染症といった市中細菌感染症の発症が多くなる。JCウイルス感染症(進行性多巣性白質脳症)や移植後リンパ増殖性疾患が問題となることもある。なお、移植臓器によっても原因となる微生物や感染臓器などに特徴が異なる点に注意が必要である。

固形臓器移植患者で感染症を疑った場合、他の免疫不全患者同様、(1)炎症反応が抑制され臨床症状や各種所見が明確でない場合がまれでないこと、(2)原因となる微生物が多岐に渡ること、(3)非感染症(薬剤副作用、拒絶反応、移植後リンパ増殖性疾患)も重要な鑑別診断となるなどの点で免疫正常者とは異なるため、注意深いアプローチが必要である。治療においては、一般的な感染症診療と同様に感染臓器や原因微生物を特定し、原因微生物に対応した抗微生物薬による治療を行うことが原則だが、治療は抗微生物薬の投与だけとは限らず、免疫抑制剤の減量や、病変部位の外科的切除・ドレナージが治療の重要な一部となる場合もある。本講演では、治療を含む固形臓器移植後患者の感染症へのアプローチについて自験例を交えながら概説する。

1. “スタンダード”を疑って、目の前の感染症を 深堀りする —エンテロウイルス D68 の流行の 経験から新規 PCR アッセイの開発へ—

幾瀬 樹

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

私は小児感染症医を志す、小児科医です。私が小児感染症医を目指したのは初期研修医の時、日本人として初めて米国小児感染症専門医を取得した齋藤昭彦先生のいる新潟大学小児科の門を叩きました。私にとって縁もゆかりもない土地でした。2015年から新潟大学小児科の関連施設で勤務を開始し、診療を続ける中、2015年と2018年にエンテロウイルス D68 (EV-D68) の流行に直面し、その臨床現場での実態をまとめました (Pediatr Infect Dis J 2021 Jan ; 40 (1) : 6-10, PMID : 32947598)。その臨床研究の流れやその後の発展について以下記載します。

EV-D68 は小児の気管支喘息様呼吸器疾患や急性弛緩性麻痺を起こしうる再興感染症で、2014年以降国内外で周期的に流行を起こしている重要な再興感染症です。2015年秋、私が勤務していた病院では外来も病棟も喘息発作患者で溢れ返り、集中治療室を多数の小児患者が埋めつくされる状態でした。保健所での検査で EV-D68 が検出され、EV-D68 の流行が喘息発作患者の急増の原因であることが分かりました (IASR ; 36 : 248-249 : 2015年12月号)。

その3年後の2018年9月、新潟県内で小児の喘息発作患者が急増し、その増え方や臨床像から EV-D68 の流行を疑い、前方視的臨床研究を行いました。新潟県内主要病院8施設の倫理審査を通し、2018年10~11月に喘息発作で入院した小児患者を対象に入院時の鼻咽頭拭い液と臨床情報を収集、鼻咽頭拭い液は大学の研究室で PCR を行いました。47検体収集し、そのうちの22検体 (47%) から EV-D68 が検出されました。系統樹解析の結果、2014年以降優位に流行している Clade B3 という系統であることがと分かりました (Pediatr Infect Dis J 2021 Jan ; 40 (1) : 6-10)。

ただ、この研究の裏で EV-D68 の検出に非常に苦勞した背景がありました。臨床的に EV-D68 の流行が疑われていても、その当時、世界的な標準的検査法 (ゴールドスタンダード) では EV-D68 は3例しか検出されなかったのです。他の方法を模索しながら、最終的に22例から EV-D68 を検出しました。この経験から“ゴールドスタンダード”に疑問を持ち、ウイルスの変異により従来の方法では偽陰性を生じているのでは? と考え、従来法のプライマーやプローブが接合する領域の塩基配列を入念に調べたところ、プライマーやプローブの接合部位に変異が多いことが分かり、その変異に適合したプライマーやプローブを開発しま

した。また、今後も変異をモニターできるよう、リアルタイム PCR で増幅する領域を含むシークエンス用の PCR アッセイを開発し、この2つの新規アッセイを提案しました (J Clin Microbiol 2021 Oct 19 ; 59 (11) : e0115121, PMID : 34432489)。現在は国内だけではなく、海外の検体を用い、新規アッセイの有用性について調査しており、その有用性を確認し、報告予定です。

臨床研究は1人でできることは限られていますが、経験豊富な指導医と協力的な先生方のご支援により走り出すことができます。1回経験してみることで日々の臨床現場での Clinical Question が設定しやすくなり、臨床力の向上にも繋がります。また、感染症分野の研究では、実施した臨床研究を更に深堀りするために基礎研究につなげることも可能で、臨床と基礎に連続性をもたせることができます。今この文章を読んで臨床研究をやってみようかと迷われている若手の先生方、まずは一歩を踏み出してみませんか?

2. 当院における *L. monocytogenes* 菌血症の危険因子の検討

渡邊 裕介, 中村 造, 渡邊 秀裕

東京医科大学病院感染制御部

【背景】*Listeria monocytogenes* は環境や動物の腸管内のグラム陽性桿菌であり、食物由来の感染症が主である。妊婦、高齢者、免疫不全者では侵襲性感染症 (listeriosis) を生じ、死亡率は高い。欧米からの listeriosis の報告は多いが、本邦からの報告は乏しい。

【臨床研究の着想】自身の当直勤務時、60日以上入院歴のある成人症例が痙攣を生じ、対応を要した。当時の血液培養から *L. monocytogenes* が検出されたが、原因菌としては全く想定外であった。*L. monocytogenes* は頻用されるセフェム系抗菌薬に自然耐性であり、経験的抗菌薬選択の誤りが予後の悪化に通ずる可能性を危惧した。この経験から院内発症の *Listeria* 菌血症は予測可能か、という clinical question が生じ、研究の発端となった。

【臨床研究の実施】当院で10年間に12例の *L. monocytogenes* 菌血症があり、成人11例では高齢、基礎疾患、ステロイド、春から夏にかけての発症が多くみられた。重篤な合併症や死亡例も散見された為、インパクトがあるテーマであると考えた。院内発症は3例で、危険因子の解析には症例数が不足していた為、市中発症を含めた *L. monocytogenes* 菌血症の11例を case 群、非 *L. monocytogenes* 菌血症の26例を control 群とし、case control study を実施した。

【論文作成】ステロイド使用、好中球・リンパ球比、季節性が危険因子として抽出された。ステロイドは新規性に欠けている為、既存の論文を見直し、季節性の報告は乏しい事に注目した。これまでの少数の研究では温暖な時期の listeriosis の増加が報告されていたが、アジアからの報告はなく、これをアピールポイントとした。

【投稿と掲載】計5回の reject を経験した。しかし、実体験の clinical question から得られた知見であり、将来の症例や臨床医の手助けになる可能性を信じ、投稿を続けた。6回目の投稿で査読に回ったが、厳しい指摘を受けた。それまでの投稿は全て editor kick であり、研究の不備が不明であった為、厳しい指摘は貴重な意見かつ Accept の可能性が強い事を示唆すると考え、指摘事項に真摯に取り組み掲載に至った。

【論文の執筆・アクセプトのコツ】単施設で行える研究では収集できる症例数が限定され、大規模な研究は実施し難い。しかし実体験から生まれた clinical question には症例数をカバーする価値が隠されている。また、世の中に発信したいという気持ちから、複数回の Reject に挫けずに投稿を続ける事ができた。初めての臨床研究であったが、アクセプトに至った理由は、1例から生まれた clinical question への探求心であった考える。

3. 研究費や実験機器のない研究環境で取り組む論文投稿

服部 拓哉

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院検査部

【はじめに】市中病院に所属する臨床検査技師にとって、感染症専門誌への論文掲載には多くのハードルが存在する。基礎研究用の実験機器がないだけでなく、研究費・論文掲載費用などの金銭的問題や論文執筆を指導できる者が身近にいない問題もある。このような問題は臨床検査技師に限らず、論文掲載を目指す多くの医療者が一度は通る道ではないだろうか。そこで本発表では、2022年に掲載された論文 (*Infection* 2022, 50:753-9) の投稿経験を中心に、過去の経験も交えて上述のハードルをどのように乗り越えていくか考えたい。

【テーマ設定】研究環境に制限があるため、テーマ設定が重要となる。査読過程で基礎実験を要求されそうな研究テーマは避けたい。本研究では、日常業務で大きな割合を占める薬剤耐性菌検出目的の監視培養に着目した。当院では血液内科で積極的に実施されており、豊富なデータが蓄積されていた。病棟内の感染管理目的で行う監視培養は、感染症治療に対しても役立つのだろうか、という疑問が沸いた。研究結果がネガティブなものであっても、日常の監視培養運用を簡略化できて業務量を軽減できそうであったことも、研究開始を後押しした。

【研究の実施】細菌検査システムで抽出することができるのは培養結果と患者属性のみであり、検査データや疾患情報は電子カルテを参照して一件ずつ手入力する必要がある。独力で進める臨床研究においては、このステップが最も地道で時間を要する。研究の遂行にあたっては、ICT所属の血液内科医に指導を仰いだ。疾患に関する情報収集やデータ解析・結果解釈は臨床検査技師には限界があるため、血液内科医の協力は大きな助けとなった。

【論文投稿】オープンアクセス誌に支払える資金はないため、掲載料のかからない学術誌から選ばなければならない。投稿とリジェクトを繰り返す中で、今回は Journal transfer を利用して *Infection* 誌への投稿となった。査読コメントに丁寧に対応したことが功を奏したのか、一度目の改訂原稿提出後数日でアクセプト通知を受け取った。アクセプトに至るまでいくつもの学術誌でリジェクトとなったが、その度に立ち止まることなくすぐに次の投稿に着手するよう心掛けた。

【最後に】実験機器や研究費がなく、また大学等の研究機関と連携のない環境での、研究発表・論文投稿はハードルが多い。しかし限られた条件下でも地道に研究活動を進めることで、感染症専門誌掲載まで辿り着くことができた。同じような境遇のワークショップ参加者が「これなら自分にもできそう」と思っていただけの発表となれば幸いである。

4. 一般外科医が目指すクリニカルクエストの解決と論文での情報発信、感染症診療の質の向上

山本 健人, 大下 恵樹, 岩井 祐人, 西川 裕太,
久野 晃路, 仲野 健三, 河合 隆之, 奥知 慶久,
井口 公太, 田中 英治, 福田 明輝, 田浦 康二郎,
寺嶋 宏明

医学研究所北野病院

外科領域においては、抗菌薬の適正使用をはじめ、感染症診療での課題が多い。私は消化器外科を専門としつつ感染症診療に関心を持ち、2019年に感染症専門医の資格を取得した。また、これまで外科感染症に関わる様々なクリニカルクエストを臨床研究のテーマとして論文発表してきたため、それについて報告する。

消化器外科領域において、生命に最も critical な影響を与える感染症は、下部消化管穿孔である。下部消化管穿孔では、腸管内のグラム陰性桿菌や嫌気性菌による汎発性腹膜炎から菌血症に至りやすく、手術を行っても救命の難しいケースが少なくない。一方で、術後経過が非常に良く、比較的短期間に自宅退院に至る症例もある。

こうした背景から、まず私は「救命が不可能となりやすい下部消化管穿孔患者の特徴は何か」について疑問を持ち、自施設の下部消化管穿孔症例を自ら集積して解析した。結果として、来院時の血圧低値と高齢が独立予後不良因子である一方、原疾患の良性、悪性の別は予後に影響を与えないことが分かり、これを論文として報告した (Yamamoto et al. *World J Emerg Surg* 25:10:24, 2015)。

一方で、救命できた症例において問題になりやすい術後合併症の一つが、手術部位感染 (SSI) である。特に表層 SSI (創部感染) の頻度は極めて高く、術中に皮膚が汚染腹水に触れることが最大の原因と考えられている。しかしながら、中には表層 SSI を全く生じない患者もいるため、

「SSIを生じやすい患者の条件はあるのか」について疑問を持った。そこで、下部消化管穿孔症例の表層SSIのリスク因子について解析し、これを論文化した (Yamamoto et al. Int Surg 104 (7-8): 338-343, 2019)。

この解析では、「人工肛門造設」が独立した因子として抽出された。下部消化管穿孔症例では、腸管切除と人工肛門造設が必要となるケースが多い。「人工肛門造設」自体が表層SSIの独立したリスク因子であるなら、「術前」ではなく「術後」に人工肛門による創部の便汚染が生じているのではないかと考えた。そこで、汚染に強いゲル状の密封性ドレッシング材の使用を含む、周術期の創部管理に関するプロトコルを作って「手術部位感染予防バンドル」と名付け、これを科内で統一してもらうこととした。これにより、プロトコル導入後に表層SSIの発生件数と術後在院日数は有意に減少したため、これを論文として報告した (Yamamoto et al. BMC Surg 15: 128, 2015)。

続いて、緊急手術ではなく、予定された定例手術においても表層SSIのリスクとその予防法を知りたいと考えた。そこで、SSIサーベイランスに参画し、消化器外科患者のSSIについてリスク因子を検討した結果、血糖コントロール不良が定例手術の表層SSI発生に影響を与える独立した因子であることが判明した。この結果も論文化し、現在 revise 中である。

以上のように、日常診療において抱いたクリニカルクエストは、その多くが臨床研究のシーズになる。また、得られた知見を迅速に論文化して発信することで、これが数珠つなぎのように次のクリニカルクエストを生む契機となる。クリニカルクエストの解決と論文化を一つのサイクルとし、自らの日常診療に習慣として取り入れていくことが大切であると私は考えている。

5. 「とりあえず週末は継続しとこうか」って言ってませんか? ~抗菌薬治療期間の適正化を目指して~

萩谷 英大

岡山大学病院感染症内科

薬剤耐性菌 (Antimicrobial Resistance, AMR) が世界中で出現・拡散する現状において、多面的な解決アプローチの必要性が重視されている。中でも“抗菌薬の適正使用” (Antimicrobial Stewardship) は臨床現場において直接的に介入可能なアプローチであり、国内外を問わず様々な活動が展開されている。一般に抗菌薬のスケジュールシップという、いわゆる広域抗菌薬から狭域抗菌薬へのデ・エスカレーションを想起することが多いが、「治療期間の適正化」も重要な達成目標である。私は感染症コンサルテーション業務を通して、“抗菌薬の中止判断は週末 (休日) 前にはされにくく、週末 (休日) を越えて投与継続されるケースが多い” ことに着目した。我々臨床医は、個々の患者背景を加味しながら最終的な治療期間を設定するが、原則的

には推奨期間に基づいた抗菌薬治療が提供されるべきであり、その前提において曜日間差は生じないはずである。本研究では、抗菌薬治療の開始と終了についてデータ収集を行い、曜日間差の有無を検討した。はじめに、大阪大学医学部附属病院において2016年4月から2017年3月に処方された特定抗菌薬 (抗MRSA薬・緑膿菌活性を有する広域抗菌薬) を対象に、各曜日における毎月の処方開始件数と中止件数のデータを収集した。得られたデータはKruskal-Wallis test およびボンフェローニ調整したMann-Whitney U test もしくはPearson's Chi-squared test にて統計処理をした。その結果、平日 (月~金曜日) における抗菌薬開始に曜日間差は認められなかった一方で、抗菌薬終了件数は月曜日もしくは休日の翌日で少なく、火曜日もしくは休日から2日目で有意に多いことが明らかとなった (J Hosp Infect 2019; 101: 471-474)。次に、一般化可能性を証明するために、岡山県を中心とした8つの医療機関による多施設共同研究を立ち上げ、2019年4月~9月における特定抗菌薬データを収集した。先行研究と同様の手法で解析した結果、やはり抗菌薬開始に曜日間差は認められなかった一方で、抗菌薬終了件数は月曜日もしくは連休翌日で有意に少ないことが判明した (Sci Rep 2021; 11: 20784)。この傾向は抗菌薬適正チームが活動している病院や感染症専門医が在籍する病院でも同様であった。研究開始当初の想定では、月曜日もしくは連休翌日に終了件数が偏ることが予想されたが、実際には特定抗菌薬はその次の日 (火曜日もしくは連休明けの翌々日) の終了件数が最も多かった。これは、月曜日もしくは連休の翌日に患者診察や採血データの確認を行い、翌日分の処方オーダーから中止されるためと推測された。特定抗菌薬に限定せず全ての点滴抗菌薬を対象に単施設 (岡山大学病院) のデータ収集・解析をしたところ、抗菌薬終了日は月曜日もしくは休日の翌日で有意に多いという結果になった (Intern Med 2022. in press)。本研究の結果、抗菌薬終了は平日5日間において曜日間差が存在することが判明した。抗菌薬適正使用を推進する立場としては、週末もしくは連休を越えて不必要に抗菌薬治療が継続されないように注意を払うことが重要と考えられた。

6. 日本におけるMRSA血流感染症の分子疫学的解析

賀来 敬仁^{1,2}

¹ミシガン大学呼吸器内科

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】メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は日本において最も分離される薬剤耐性菌であるが、抗菌薬適正使用の推進並びに個々の病院における院内感染対策によって、黄色ブドウ球菌におけるMRSAの割合は低下してきている。しかし、最近では市中感染型MRSA (CA-

MRSA) という新たな問題が出現している。CA-MRSA は、Staphylococcus cassette chromosome mec (SCCmec) のタイプが従来の院内感染型 MRSA (HA-MRSA) とは異なり、SCCmec type IV もしくは V の株が多い。米国では、SCCmec type IV で Panton-Valentine leukocidin (PVL) を産生して健康人でも菌血症や壊死性肺炎などの重篤な感染症を起こす USA-300 というクローンの市中での拡散が問題となった。我々が過去に行った MRSA 菌血症の研究では、SCCmec type IV が 2003 年～2007 年の 18.2% から 2008 年～2011 年に 30.8% まで増加していたが、全て PVL 陰性であった。CA-MRSA については、HA-MRSA では耐性を示すクリンダマイシン (CLDM)、ミノサイクリン (MINO)、キノロン系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬に感性を示す株が存在する。そのため、CA-MRSA が増加してきた場合には、MRSA 菌血症に対する治療戦略が変わってくると考えられる。そこで、(1) 日本の MRSA 菌血症における CA-MRSA の割合、(2) CA-MRSA の薬剤感受性および (3) 薬剤耐性遺伝子の保有状況を明らかにするために、第 1 回日本感染症学会臨床研究促進助成を受けて、全国サーベイランスを行った。

【方法】CA-MRSA の菌株については、日本感染症学会のメーリングリストで参加施設を募集し、51 の医療機関が参加した。2019 年 1 月から 9 月に各医療機関で血液培養 2 セット以上から検出された MRSA の菌株を収集した。菌株については、微量液体希釈法を用いた薬剤感受性試験、そして Whole-genome sequencing (WGS) を用いた SCCmec typing, MLST タイピング、薬剤等性遺伝子並びに病原遺伝子の検出を行った。

【結果】45 医療機関で検出された 207 株を解析した。MLST と SCCmec type の主な組み合わせは、ST8 with SCCmec type IV (ST8-IV) (30.7%), ST1-IV (29.6%), ST2725-IV (9.5%), ST764-II (8.1%), ST5-II (7.8%) であった。地域別にみると最も検出された組み合わせが異なり、北海道では ST5-II と ST764-II、東日本では ST1-IV、西日本では ST8-IV であった。薬剤感受性では、ST8-IV, ST1-IV, ST2725-IV でのクリンダマイシンとミノサイクリンの感性率が ST5-II および ST764-II よりも高かった。しかし、WGS で ST1-IV の 93.8%, ST2725-IV 全株で *erm* (A) が検出された。薬剤耐性遺伝子および病原遺伝子の結果から、ST1-IV と ST2725-IV はほぼ同じような特徴を有し、ST8-IV はそれらとは異なる違いがあることがわかった。また、ST8-IV については異なる特徴をもつ 3 つのグループに分けられ、USA300, CA-MRSA/J, そして今回新たに西日本を中心に感染拡大していることが明らかとなった ST8-IV with *spa* type t5071 があることがわかった。

【結論】今回の全国的なサーベイランスによって、MRSA 菌血症において CA-MRSA が主流となっていることが明らかとなった。さらに、WGS の解析によって、CA-MRSA もそれぞれ特徴があるいくつかのグループに分かれていた。

本講演では、結果だけでなく、本研究の着想から論文がアクセプトされるまでの流れを皆さんと共有したい。

男女共同参画推進委員会企画：医師としての自分を高める～論文の書き方、リーダーシップの取り方を先輩医師から学ぶ

1. 感染症の世界の進み方：避けられないリーダー業と研究の話

上原 由紀

藤田医科大学医学部感染症科

日本の臨床感染症領域の歴史は短く、人材層もまだ薄い状態にある。自分は現在医学部で教職についており、感染症領域の臨床、教育および研究の全てにおいて人材不足を実感しているところであるが、もし他の分野を専門にしていた場合には教職にはつかなかった可能性も高い。市中病院においても同様で、臨床感染症の専門家がいらない、あるいは 1 人しかいない、という医療機関も多いであろう。このように、感染症の世界で仕事をする人は誰でも少し経験と年数を重ねただけで責任あるリーダーの立場につく可能性があり、それに備えておく必要がある。

今まで多くのリーダーのもとで仕事をしてきた。チームの先頭に立ってグイグイと引っ張るタイプ、明るい太陽のようなタイプ、チーム全体の理解と納得を大切にすするタイプ、友人のようにチームに溶け込んでみえるタイプ、フレンドリーではないがチームの尊敬を得ているタイプなど、様々である。しかしどのリーダーにも共通していることは、チームの方向性を最終的に決断するという自由と共に、結果に対する責任を必ず負っていた、ということである。チームのメンバーがリーダーの考えに完全に同意してくれるとは限らず、時にはメンバーに厳しいことも言わなくてはならない。リーダーには自由があるが、一方で責任を負う覚悟と孤独に耐える力が必要である。

自分自身が初めて本格的なリーダー業についたのは、前職地の臨床検査科で部長職を務めた時である。所属する臨床検査技師は 120 名ほどで、ベテランで高い技術と豊富な経験を持った群と経験年数 10 年程度までの群が存在していた。自分は臨床検査専門医としての訓練を受けてはいるが科内で唯一の医師であり、年齢はちょうどベテラン群の一番下くらいであった。このようなチームでリーダーを務めるにはどうすればよいか考えた結果、自分も中に飛び込んで一緒に色々な問題について悩み、考え、解決していくスタイルをとることとした。自室のドアを常に開けておくことと決めた瞬間は、今振り返っても大事なポイントであったと思う。着任翌年からは新型コロナウイルス感染症の流行が始まり、多数の頼れる臨床検査技師と共に院内に各種遺伝子検査を導入し、検査室外の要望も取り入れて最善の体制を築くことに力を入れた。職員の新型コロナウイルス抗体測定結果や、各種試薬の検討を研究成果として発表し、

学術的な貢献もいくつか行うことができた。他にも ISO 15189 認証の継続、共用基準範囲の導入、感染対策を行いながらの安全な生理機能検査の実施など、多くの仕事を臨床検査技師と共に行った。また年一回全メンバーとの個別面談を行ったほか、いつでも自室を訪れて話ができるようにした。結果として、着任当初にみられた、検査室外からの要望や意見に受身で臨床検査の専門家としての考えを表すことを躊躇う印象は改善され、より自信を持って検査室内外の業務にあたる姿がみられるようになった。リーダーシップの取り方はこれが最適、というものはないはずだが、一つの例として示すものである。

研究については威張れるほどの実績はないが、今までのキャリアに沿った一連の繋がりがあがる。腎臓病、血液透析、臨床検査、血液培養、MRSA の分子疫学、HIV、不明熱、そして新型コロナウイルスなどがキーワードである。臨床検査専門医+感染症専門医+透析専門医というキャリアは稀な自分特有のもので、その視点を活かした研究が持ち味であると自己分析している。大きな研究グループに属して続々と論文を発表するベクトルは重要だが、まずはキャリアを重ねながら他の人になくユニークな視点や手法を持つことが必要で、そこから多くの展開があると考え。

2. 女性が学会理事になるということ

村島 温子

国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター

日本リウマチ学会 (JCR) は膠原病を専門とする内科医と関節リウマチを専門とする整形外科医で構成され、男女共同参画には程遠い団体であった。その JCR に男女共同参画の動きが出たのは 2014 年 4 月、女性会員支援推進小委員会が発足したときである。委員長である理事以外はすべて女性の評議員で構成された。第一回会議は急な招集で、私は出席できなかったため定かではないが、この委員会が設置されたのは内科学会からのアンケートないしは委員会出席へのオファーがあったから、すなわち外圧によることだったと聞いている。女性会員支援推進小委員会で JCR に女性理事が必要だという議論となった。クォーター制による誕生をという意見も出たが、選挙で堂々と戦ったほうが良いとの結論に達し、当時「母性内科」としてリウマチ・膠原病合併妊娠について講演する機会を多く持っていた私に白羽の矢が立ったのであった。その後、本委員会は 2015 年に男女共同参画委員会と改名し、2019 年には当初の目標を大方達成したと判断されたこと、若手の参画によって本学会をさらに活気のあるものにしよという意向で、男女若手共同参画委員会と再び改名した。では、どのような取り組みをしたのであろうか。まず、女性が活躍できる環境を醸成するために JCR は何をすべきか、を明らかにするべく 2014 年度に学会員を対象にアンケート調査を行い、女性医師のロールモデルの提示が最優先課題であるとした。女性医師のキャリア継続のロールモデルの呈示

をホームページや学術集会での男女共同参画シンポジウムや展示ブースでの特設コーナーでの企画を通して行ってきた。また、「見える化」として最も効果的と考えた学術集会における座長やシンポジストに女性を積極的に登用することを上申し、それぞれの女性比率は当初の目標である専門医の女性比率に達している。また、意思決定組織である委員会へ女性医師が参加することはその意向を反映させられるばかりでなく人脈作りや政策力獲得の機会となると考え、各委員会の委員長にお願いし、今では他学会に比べても多いくらいである。これらの要望は 2017 年 6 月には「男女共同参画委員会からの提案」としてまとめて理事会に提出した。女性や若手の活躍を望むならば、当事者だけでなく、他の会員に関心を持って取り組んでもらわなければならない。そのためには男女若手共同参画の取り組みに対する何らかのインセンティブが必要と考え、褒章制度が提案された。時間をかけて準備し、2022 年第一回男女若手共同参画奨励賞が一個人と一団体に贈られた。理事になってこのような取り組みを先導してきて、学会の男女若手共同参画推進にある程度は貢献できたと考えている。組織の活性化にとって風通しを良くすることが重要なのは学会も同じである。マイノリティである女性が組織のトップ集団にいることで見えてくる社会をマイノリティである女性や若手に伝えることだけでも、組織の風通しを良くできるはずである。当日は日本リウマチ学会の理事、男女共同参画委員会の委員長を 3 期 6 年間務めた立場からお話したい。

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス委員会報告

1. 第 12 回三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスの結果報告—単純性膀胱炎 2020 年—

和田 耕一郎^{1,3}、山本 新吾^{2,4}、高橋 聡^{1,5}

¹三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会泌尿器科領域

²三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス運営委員会

³島根大学医学部泌尿器科学講座

⁴兵庫医科大学泌尿器科

⁵札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

【目的】急性単純性膀胱炎患者 (女性) より分離された原因菌の各種抗菌薬に対する感受性を測定し、患者背景別の感受性を検討した。

【対象と方法】2020 年 4 月から 2021 年 9 月に全国 55 施設において、UTI 調査票 (急性単純性膀胱炎) にて選択基準に合致することが確認できた患者の尿に尿中細菌数測定用簡易培地 (スライドカルチャー U) を浸漬し、常温にて東邦大学看護学部感染制御学研究室に送付した。年齢、採尿方法、閉経の有無についての情報も収集し、対象菌種を大腸菌、肺炎桿菌、腐性ブドウ球菌として、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の基準に準じ、微

量液体希釈法にて薬剤感受性を測定した。

【結果】解析対象検体 823 検体のうち、対象菌種が $\geq 10^4$ CFU/mL の菌量で分離された検体は 569 検体であった。分離菌の内訳は大腸菌 529 株(93.0%)、肺炎桿菌 28 株(4.9%)、腐性ブドウ球菌 12 株(2.1%)であった。ESBL 産生株は、大腸菌 56 株(10.6%)、肺炎桿菌 1 株(3.6%)で、carbapenemase 産生株は認められなかった。

大腸菌の各種抗菌薬に対する MIC₉₀ ($\mu\text{g/mL}$) は、ABPC : >128, CVA/AMPC : 8, CCL : 64, CPDX : 32, CFDN : 32, FRPM : 0.5, GM : 0.5, AMK : 2, CPFX : 16, LVFX : 8, STFX : 1, FOM : 2 で、キノロン耐性株は 20.0% であった。肺炎桿菌 28 株の各抗菌薬に対する MIC₉₀ ($\mu\text{g/mL}$) は、CVA/AMPC : 4, CCL : 1, CPDX : 0.25, CFDN : 0.25, FRPM : 0.5, GM : 0.25, AMK : 1, CPFX : ≤ 0.06 , LVFX : 0.12, STFX : ≤ 0.06 , FOM : 32 で、キノロン耐性株は 1 株(3.6%) であった。腐性ブドウ球菌 12 株の各抗菌薬に対する MIC₉₀ は、ABPC : 0.5, CVA/AMPC : 0.5, CCL : 4, CPDX : 8, CFDN : 0.5, FRPM : 0.5, GM : ≤ 0.06 , AMK : 0.5, CPFX : 0.5, LVFX : 0.5, STFX : ≤ 0.06 , FOM : 1 で、キノロン耐性株は認めなかった。

閉経前 315 検体では大腸菌が 93.7%、肺炎桿菌 2.9%、腐性ブドウ球菌が 3.5% で、キノロン耐性大腸菌は 10.5%、ESBL 産生大腸菌は 6.8% であった。閉経後 254 検体では大腸菌が 92.1%、肺炎桿菌が 7.5%、腐性ブドウ球菌 0.4% で、キノロン耐性大腸菌は 32.1%、ESBL 産生大腸菌は 15.4% であった。

【考察・結語】これまでの報告に比べ、閉経前・閉経後の検体ともに大腸菌に占めるキノロン耐性株、ESBL 産生株の割合が増加傾向にあり、特に閉経後の検体で顕著であった。肺炎桿菌と腐性ブドウ球菌の薬剤感受性に大きな変化は認めなかった。閉経の有無に着目し、適正な抗菌薬投与を行うべきであると考えられた。

2. 第 12 回三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス—複雑性尿路感染症 2020 年—

高橋 聡^{1,2}, 小林 加直^{1,3}

¹三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会泌尿器科領域

²札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

³中国労災病院泌尿器科

20 歳以上の複雑性尿路感染症患者より分離された原因菌の各種抗菌薬に対する感受性を測定し、患者背景別の感受性を検討した。

対象菌種は、*Enterococcus faecalis*, MRSA, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* とした。対象患者は、DJ カテーテルや尿道ステントなど体内留置カテーテル症例を採用し、体外に露出するカテーテル(尿道カテ

テル、腎瘻、膀胱瘻等)や腸管利用尿路変向症例等は除外した。明らかな基礎疾患のない男性も複雑性尿路感染症として対象に含めた。膿尿は、非遠心尿を用いたフローサイトメトリー法又は計算盤法で ≥ 10 WBCs/mm³、尿試験紙法で陽性、又は尿沈渣鏡検で ≥ 5 WBCs/hpf のいずれかを満たすものとし、尿中菌数が $\geq 10^4$ CFU/mL とした。さらに、本疾患に由来する自覚症状を有する患者とした。薬剤感受性は、Clinical and Laboratory Standards Institute に準じ、微量液体希釈法にて測定した。調査薬剤は 39 剤で、今回新たに Tazobactam/Ceftolozane (TAZ/CTLZ) を追加した。

2020 年 7 月から 2021 年 12 月の期間に、全国 43 参加施設のうち 32 施設より 793 株が提出された。提出株 793 株のうち、選択基準に合致しない 185 株を除外し、合計 608 株(*E. faecalis* 100 株, MRSA 13 株, *E. coli* 330 株, *K. oxytoca* 25 株, *K. pneumoniae* 68 株, *P. mirabilis* 26 株, *S. marcescens* 7 株, *P. aeruginosa* 39 株)について、各種抗菌薬に対する感受性、耐性菌の分離頻度、患者背景別解析を行った。耐性菌の動向を含め、その結果について報告する。

3. 第 13 回三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス委員会報告 2021 年尿道炎(淋菌)

安田 満^{1,2}

¹三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会泌尿器科領域

²札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

男性尿道炎患者より分離された淋菌に対する各種抗菌薬の感受性を測定し、患者背景別の感受性推移を経年的に検討する事を目的として 2021 年に第 4 回目のサーベイランスを実施した。

対象は 2021 年 1 月 1 日から 2021 年 12 月 31 日の間に研究協力施設を受診した 16 歳以上の男性尿道炎患者とした。抗菌薬感受性測定は測定実施者の異動に伴い岐阜大学および札幌医科大学にて一括測定とした。抗菌薬感受性測定は CLSI (M07Ed11) の寒天平板希釈法に準じ、代表的な 10 薬剤に対する感受性を測定したブレイクポイントは CLSI の基準 (M100Ed30) を用いた。精度管理株には *N. gonorrhoeae* ATCC 49226 を用いた。

研究期間中に収集された 1,069 株について薬剤感受性を測定した。本委員会報告では今回の薬剤感受性の結果を報告すると共に、過去 3 回のサーベイランス結果と比較した結果についても報告を行う。

1. 2022年に全国で分離された淋菌のハイスルー プットジェノタイピング手法によるジェノ タイピングと耐性メカニズムの解析

青木 弘太郎, 小森 光二, 石井 良和

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

【背景と目的】利用可能な淋菌感染症治療薬は極めて限られており、セフトリアキソンあるいはアジスロマイシンに耐性を示す菌株の動向が世界的に注視されている。本調査では、本邦で発生した淋菌感染症から分離される淋菌のゲノムタイピングと薬剤耐性メカニズム解析を行うことを目的とした。

【材料と方法】2022年1月1日から12月31日の間に、全国の医療施設 (n=51) を受診した淋菌感染症患者から分離された淋菌を対象として収集した。抄録執筆時点(2023年1月)までに、暫定的に894株収集された。Multilocus sequence typing (MLST) および *Neisseria gonorrhoeae* sequence typing for antimicrobial resistance (NG-STAR) のスキームをハイスループットに実施するジェノタイピング手法によって淋菌ジェノタイピングならびに薬剤耐性メカニズム解析を行った。ハイスループットジェノタイピング手法とは、対象の全14アレルを multiplex PCR によって増幅後、プールして超並列シークエンサーの MiSeq システム (イルミナ) によって塩基配列を解読して情報解析に供するものである。

【結果】抄録執筆時点では、252株を対象にハイスループットジェノタイピング法を実施し、適正な結果を得たのは245株だった。MLSTによって245株は27の sequence type (ST) に分けられた。属した菌株が多いST順に、ST 9362 (15%), ST13142 (13%), ST1588 (13%), ST1901 (11%), ST1579 (7%), ST7365 (6%), ST13841 (6%), ST13840 (6%), および ST7363 (4%) だった。広域セファロsporin系薬耐性に寄与するモザイク様ペニシリン結合蛋白2 (PBP2) をコードする *penA* アレルを保有する株は49%だった。モザイク PBP2 をコードする *penA* を保有する菌株 (n=121) が属するSTは多い順に、ST1588 (26%), ST13142 (26%), ST1579 (13%), ST13841 (12%), および ST7363 (9%) だった。ST1588からは *penA* アレル 10.001 (30/31株) が、ST13142からは *penA* 34.006 (31/31株) が、ST1579からは *penA* 10.001 (15/16株) が、ST13841からは *penA* 101.001 (15/15株) が、ST7363からは *penA* 10.001 (6/11株) が高率に検出された。GyrA および ParC のキノロン耐性決定領域 (QRDR) に検出されたアミノ酸置換数は、49%の株で2つ以上、30%の株で1つであり、残りの株では野生型であった。モザイク PBP2 *penA* を保有した上位5つのSTsに属する107株のうち、67%の菌株でQRDRに2つ以上の変異が検出された。

【考察】2010年代は広域セファロsporin系薬低感受性

の菌株に占める ST1901 および ST7363 の割合が高かったが、本調査ではこれまでとは異なるSTに属する菌株の分離頻度が上昇していることが明らかとなった。分離頻度が上昇したSTが保有した *penA* は以前から優勢に検出されるタイプあるいはそのバリエーションであることから、異なるSTの間で *penA* の水平伝播が起こっていたことが示唆された。

2. 2022年に全国で分離された淋菌の薬剤感受性 安田 満

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

【目的】淋菌は各種抗菌薬に対し耐性を獲得し世界的に問題となっている。そこで本研究ではわが国における淋菌の薬剤耐性状況を把握することを目的とした。

【方法】2022年1月1日から12月31日の間に、全国51の協力医療施設を受診した淋菌感染症患者から分離・保存された淋菌を対象とした。抗菌薬感受性測定は CLSI (M07 Ed11) の寒天平板希釈法に準じ、ブレイクポイントは CLSI の基準 (M100Ed30) を用いた。精度管理株には *N. gonorrhoeae* ATCC 49226 を用いた。検討薬剤は Break point の設定がある PCG, TC, CFIX, CPFIX, CTRX, SPCM および AZM とした。

【結果】研究期間中に894株 (暫定) を収集し・保存した。本抄録執筆時点 (2023年1月) までに、441株について薬剤感受性試験を実施した。PCG および TC に対する非感受性率はそれぞれ100%, 91.6%であった。CFIX に対し非感受性を示す株は14.1%であった。しかしわが国の用法・用量を加味すると非感受性率は58%であった。CPFIX 非感受性株は83%であった。CTRX および SPCM に対する耐性株を認めなかった。AZM は95%以上の有効率を示す0.25 mg/L以下を感受性とする、非感受性株は61.5%であった。

【考察】わが国で淋菌感染症に対する初期治療薬として推奨されている CTRX と SPCM に対しては耐性菌が存在せず、現時点としては淋菌感染症に対する最適治療薬と考えられた。世界的に淋菌の薬剤耐性化が進行しており、これらの薬剤以外にも有効な薬剤が求められている。AZM は比較的高用量であった徐放製剤が発売中止となっている。わが国における CFIX の用法用量は最大で1回200 mg 1日2回である。一方 CDC では既に CFIX は400 mg 単回から800 mg 単回へと増量されており、わが国の用量はかなり少ないと言える。従って約20%のフルオロキノロン系抗菌薬感受性菌に対し、フルオロキノロン系抗菌薬を有効活用できる方策を考える必要がある。

DPCを用いた臨床研究に関するアドホック委員会報告

DPCを用いた臨床研究に関するアドホック委員会報告

中田 孝明¹, 今枝 太郎¹, 大網 毅彦¹, 高橋 希¹,
志馬 伸朗²

¹千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

²広島大学大学院救急集中治療医学

2016年に敗血症の定義(Sepsis-3)が「感染に対する調節不全の生体反応に原因とする臓器障害」と更新された。それに伴い、このSepsis-3の定義の敗血症の疫学研究が欧米で報告されてきている。本邦でも我々はDiagnosis Procedure Combination (DPC) データベースを用い、敗血症の疫学などを明らかとしてきている。国際的に報告されている敗血症患者の選定手法を用い、血液培養検査とその前後2日間の抗菌薬投与開始と4日以上投与を重症感染症とし、さらに臓器障害を心血管作動薬、人工呼吸器、腎代替療法の使用とICD-10コードを用いた肝障害、血小板減少、凝固障害、アシドーシスなどを用いて抽出し、敗血症患者データとしている。

解析結果としては、2010~2017年の約5,049万の入院患者の内、敗血症は20.4万人(4%)であり、抗菌薬投与期間は中央値12日、院内死亡率は20.1%であった(PMID 34530884)。また敗血症の死亡率は年々低下傾向であるが、敗血症患者数および入院患者における敗血症患者の占める割合は年々増加傾向であり、結果的に敗血症の死亡数・死亡割合は増加傾向であった。またコストの解析では1救命あたりにかかるコストは年々低下と改善傾向であった(PMID35836301)。またプロペンシティマッチにより背景因子調整後に抗菌薬投与短期群(7日以内)と長期群(8日以降)を比較した結果、短期群の28日生存率は低かった(PMID36309710)。また同様の背景因子調整後の比較では、ICU入室患者群は非ICU入室患者群より低い院内死亡率であった(PMID36611188)。

DPCデータは診療報酬に関するデータという特徴から解析の限界・課題はあるものの、国内のほとんどの急性期病院が含まれており、nation-wideと言え、本邦の敗血症・感染症に関する疑問や仮説の検証に有用と考えられる。現在、2019年までのデータを追加して、新しい解析を準備中であり、今後も多くの研究成果を発表していく予定である。

外来抗菌薬適正使用調査委員会報告

全国の診療所医師を対象とした抗菌薬適正使用に関するアンケート調査(第3回)

藤友 結実子^{1,2}, 具 芳明^{1,3}, 森岡 慎一郎^{1,4},

都築 慎也^{1,4}, 添田 博^{1,5}, 中浜 力^{1,6}, 長谷川 直樹⁷,
前崎 繁文^{1,8}, 前田 真之^{1,9}, 松本 哲哉^{1,10},
宮入 烈^{1,11}, 山岸 由佳^{1,12}, 大曲 貴夫^{1,2,4}

¹日本化学療法学会・日本感染症学会合同外来抗菌薬適正使用調査委員会

²国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター

³東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合臨床感染症学分野

⁴国立国際医療研究センター国際感染症センター

⁵東京医科大学病院薬剤部

⁶中浜医院

⁷慶應義塾大学医学部感染症学教室

⁸埼玉医科大学感染症科・感染制御科

⁹昭和大学薬学部感染制御薬学教室

¹⁰国際医療福祉大学医学部感染症学講座

¹¹浜松医科大学小児科学講座

¹²高知大学医学部臨床感染症学講座

【背景】2016年に策定された薬剤耐性(AMR)対策アクションプランに基づき、抗菌薬の適正使用が進められてきた。日本化学療法学会・日本感染症学会合同の外来抗菌薬適正使用調査委員会(大曲貴夫委員長)では、2018年と2020年に診療所医師を対象とし、抗菌薬処方に関する意識や行動に関するアンケート調査を実施した。2019年以降COVID-19が流行し、一般国民の感染症に対する関心や意識が高まったとともに、急性気道感染症の外来診療の様相が変化している。このような状況のもとで、今後の抗菌薬適正使用推進活動に活かすため、診療所医師の抗菌薬適正使用に関する意識や処方行動の現状や変化を調査した。

【方法】全国保険医療機関(病院・診療所)一覧から無作為抽出した無床診療所3,000カ所に調査票を送付し、感染症診療や抗菌薬適正使用に関するアンケート調査を行った(2022年12月~2023年2月)。

【結果】有効回答を396名から得た(回答率13.2%)。回答者の年齢は60代35.7%、70代27.6%、50代25.1%の順であり、主たる診療科は内科47.7%、小児科12.4%、耳鼻科8.4%であった。

AMR対策アクションプランを「人に説明できる」「理解している」は合わせて25.2%、抗微生物薬適正使用の手引きを「活用している」は16.2%であり、いずれも前回調査より減少した。

感冒と診断した患者に抗菌薬を処方する機会は0~20%との回答が82.4%と最も多く、前回よりも増加した。処方の理由は「ウイルス性・細菌性の鑑別に苦慮」が40.9%と最も多く、最も多く処方した抗菌薬は前回と異なりペニシリン系となった。感冒と診断した患者やその家族が抗菌薬を希望した際には「説明して処方しない」39.2%と前々回以降増加傾向の一方で、「説明しても納得しなければ処

方」51.3%、「希望通り処方する」6.8%であり、前回調査と同様であった。

急性気管支炎と診断した患者に抗菌薬を処方する機会は0~20%とした回答は46.1%で前回調査より10.7ポイント増加した。マクロライド系が最も多く処方されたが(34.5%)、前回よりも10.7ポイント減少した。

院内でできる急性気道感染症の迅速検査は、インフルエンザ73.7%、COVID-19 65.8%、A群β溶血性レンサ球菌は36.0%であった。

過去1年間に抗菌薬の適正使用を「常に」「かなり」「多少は」意識していたとの回答は合わせて96.9%に上り、前回と同様、抗菌薬適正使用の意識は全体に高かった。

感冒と診断した患者に今後、抗菌薬は「原則処方しない」が76.1%で増加傾向であった。急性気道感染症症状で受診する患者は、COVID-19流行以前よりも「増加した」のは21.4%、「変化なし」36.3%、「減少した」42.3%であった。発熱もしくは急性気道感染症症状を呈する患者(COVID-19を含む)を特に制限なく全て診察しているのは26.9%、それ以外は診察していない、もしくは電話予約やかかりつけのみなどの制限があった。またそれらを一般患者と同じ枠組みで診察しているのは30.6%、それ以外は診察していない、もしくは診療時間を分けたり、オンライン診療等になっていた。

【考察】今回の調査の結果、感冒や急性気管支炎にほとんど抗菌薬を処方しない医師の割合がさらに高くなり、処方される抗菌薬も広域から狭域のものへと移行が見られ、抗菌薬適正使用に関する意識向上と処方行動の変化が明らかとなった。一方で、AMR対策アクションプランや手引きの認知度はやや下がっていた。またCOVID-19流行の影響で、発熱もしくは急性気道感染症症状を呈する患者の受診が減り、時間を区切るなどの工夫をしながら診療を行っている様子が浮かび上がってきた。アンケート回答者の抗菌薬適正使用の意識は高まっているものの、今回の調査の回収率は13.2%と前回(20.1%)を下回り、回答者が少なくなったことも併せて考えると、薬剤耐性や抗菌薬の適正使用への関心は全体として下がったことを示唆するかもしれない。急性気道感染症の診断の問題、患者とのコミュニケーションの問題も変わらず存在している。今後、外来における抗菌薬の適正使用をさらに一歩踏み込んで進めるために、具体的な検討が必要と考えられる。

抗菌化学療法認定医制度審議委員会報告

指導医試験の現況を踏まえて

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

本委員会は、我が国の医療従事者(主として医師)を対象として抗菌薬適正使用(PAUSE: Prudent Antimicrobial USE)の実践能力の向上を支援することを目的として2006

年に当時の三笠桂一理事の発案(委員長)により設置された。その後、下記に示すように主として三つの活動を行って来た。1) 抗菌薬適正使用生涯教育セミナー年4回のbasicおよびadvanced courseとして開催し、毎年、本セミナーの年次テーマを決め、そのテーマに沿う各会のサブテーマに基づいて各論的講演(各30分)を行い、その後、事例検討(80分)を行っている。2017年からは1日コースとして開催するbasic courseをe-learning用に収録し、多くの会員に聴講して頂いている。2022年までに65回のPAUSEセミナーを実施している。本セミナーの受講は、認定医および指導医資格の更新条件として必須である。なお、本セミナーは認定医制度の一環として開催しているが、過去数年、毎回の受講者の約半数は薬剤師で占められている。2) 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト本委員会により同テキスト初版が2008年に刊行された。感染症診療の基本的考え方、および代表的病原微生物、PK-PD、TDMの各項を総論として記載し、これに続く各論で抗微生物薬(抗細菌・真菌・ウイルス薬)について詳述している。各種抗菌薬の抗菌スペクトルを広く、深く学習するには、微生物と抗菌薬にフォーカスした本テキストは適していると考えられる。刊行後、新しい薬剤の承認に伴い2013年に改定版、2020年に改訂第3版を刊行している。3) 抗菌化学療法指導医試験2013年以降、認定医資格は会員歴や活動記録の提出等で承認し、指導医資格は認定資格取得後3年を経過し、ICD資格を有する医師に賦与していた(いずれも5年後の資格更新にはPAUSEセミナー受講歴が必要)。また、「ICD資格と感染症専門医資格を有すれば、セミナー受講歴を条件に抗菌化学療法指導医資格が獲得可能」としていた。しかし、2018年からは「認定医とICDの両資格を有していることを受験条件とし、50問の筆記試験に合格した者を抗菌化学療法指導医として認定する」という規則に変更した。認定制度発足後、2021年度末までに抗菌化学療法認定医1,144名、同・歯科医222名、同・指導医487名を認定している。指導医に限ってみると、2011年から2022年までの11年間で受験者は年平均30名、平均年齢は40代半ば、合格率は70%である。

今後に向けて: 抗菌化学療法に関する専門資格を賦与する学会は日本化学療法学会のみである。抗菌薬適正使用を全国的に啓発・展開するために、本資格の知名度および実効性を高め、社会にとって必要な資格認定制度としての学会内外での更なる定着を図ることが必要である。

現委員である荒岡秀樹、石和田修彦、浦上宗治、大毛宏喜、大石智洋、小泉祐介、笠原敬、加藤英明、岸本裕充、志馬伸朗、高田徹、高橋聡、千酌浩樹、長尾美紀、丹羽隆、畑啓昭、堀野哲也、宮崎泰可、吉澤定子、吉田耕一郎(五十音順、専門分野および敬称略)、およびこれまで委員をお務め頂いた先生方に感謝いたします。

第5回臨床研究促進助成中間報告

抗1型インターフェロン抗体に着目したCOVID-19診療ストラテジーの構築

青木 亜美^{1,2}, 酒井 菜摘², 島 賢治郎², 木村 陽介²,
青木 信将², 小屋 俊之², 長谷川 隆志³, 菊地 利明²

¹新潟大学医学部医学科医学教育センター

²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

³新潟大学医歯学総合病院医科総合診療科

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症のパンデミックは現代人の生活様式, 医療を取り巻く環境を一変させた。COVID-19の重症化因子を明らかにすることは, COVID-19を克服することにおいて重要な課題の一つである。重症化因子についてはこれまでに様々な報告があるが, 本研究では抗1型 Interferon 中和自己抗体 (抗1型 IFN 抗体) に着目した。抗1型 IFN 抗体陽性患者は, COVID-19 流行前には重症水痘感染およびその他の重症ウイルス感染の患者や自己抗原に対する免疫寛容が成立せず自己免疫反応が惹起される自己免疫性多内分泌腺症候群患者, 全身性エリテマトーデスの患者に限定されて報告されていた。1型 IFN (IFN- α , - β , - ω 等) は感染初期のウイルス排除において中心的な役割を担うサイトカインであり, 従来のウイルス感染症と比較して SARS-CoV-2 感染症では特に重要な役割を担っていることが明らかになっている。主に欧米からの報告において, COVID-19 重症例で抗1型 IFN 抗体が散見され, 同抗体が重症化の宿主要因であることが分かっており, 抗1型 IFN 抗体陽性症例は早期に医療介入が必要な患者群であると考えられている。

一方で, 抗1型抗体陽性患者の臨床病型については不明な点が多く, 抗体陽性症例の詳細な病歴や合併症の有無, 後遺症の有無, COVID-19 後の長期予後, 日本における COVID-19 患者における抗体陽性率は不明である。そのため本研究では, COVID-19 診療における医療資源の適正分配や重症患者への適切な医療介入, より詳細な COVID-19 の診断・治療フローを確立するために, COVID-19 重症化リスク因子である抗1型 IFN 抗体の臨床表現型を明らかにすることを目的とし, 研究を計画した。現在, 症例の集積, 抗1型 IFN 抗体の測定, 臨床情報の解析, 後遺症調査を行なっている。

COVID-19 重症化因子探索事業 ad hoc 委員会報告

1. 日本人における新型コロナウイルス感染症に関する重症化因子の探索

中村 造

東京医科大学病院感染制御部・感染症科

【背景】新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者の予後は国によって差があることがこれまでの報告から示

唆されているが日本人における大規模なデータは少ない。

【目的】日本人の COVID-19 患者における重症化因子を探索的に検討する。

【対象】2020年1月から2021年3月までに COVID-19 と診断され医療機関で入院治療が完了し, 退院, 転院または死亡した日本人患者を対象とした。

【方法】多施設共同, 後ろ向き, 観察研究で, 上記の対象患者の治療情報を電子症例報告書 (eCRF) で収集した。報告書の登録期間は2021年4月1日から2021年12月31日とした。主要評価項目を COVID-19 の重症化の有無とした。人工呼吸器及び体外式膜型人工肺療法 (ECMO), 新たに導入された血液浄化療法の実施, 又は死亡とし, いずれか, 一番早く認められたイベントによって重症化有りと判定した。

【統計解析】単変量ロジスティック回帰モデルにより重症化に対する各変数の回帰係数 (オッズ比) と 95% 信頼区間を検討した。主要評価項目では, 年齢, 性別, BMI, 妊娠の有無, 入院時身体所見 (体温, 循環状態呼吸状態, 意識レベル (JCS・GCS)), 血液型, 喫煙の有無, ワクチン接種, 生活習慣病・心血管疾患・呼吸器系疾患・腎疾患・アレルギー性疾患・免疫不全症候群・膠原病の有無, 悪性腫瘍と化学療法, 放射線療法の有無, 基礎疾患治療のための薬剤, 入院時臨床検査項目, 入院時期, 感染経路, 初期症状, 抗凝固薬投与の有無が起因する COVID-19 重症化リスクを検討した。加えて多変量ロジスティック回帰モデルによって重症化に対する各変数の回帰係数 (オッズ比) を, 入院時に問診が取れなくとも検査値により重症化リスクを推定するモデル I と, 問診および紹介元に紹介した情報を元に重症化リスクを推定するモデル II の2方法で検討した。モデル I と II に加える説明変数は, 単変量解析で P 値が 0.1 未満かつ欠損率が 30% 未満であった変数を使用した。

【結果】登録症例は合計 36 施設の 2,884 例で, 登録後不適格症例 25 例, プロトコル違反症例 45 例を除外した 2,814 例を解析対象とした。2020年1月1日から2020年5月27日 (パンデミック第1波の新規患者数トラフ観測日) の I 期が 514 例, 2020年5月28日から2020年9月25日 (パンデミック第2波の新規患者数トラフ観測日) の II 期が 750 例, 2020年9月26日から2021年3月31日 (パンデミック第3波の新規患者数トラフ観測日以降, かつ高齢者に対するワクチン接種開始前) の III 期 1,550 例であった。重症化症例は全体で 386 例 (13.7%), I 期 75 例 (14.6%), II 期 59 例 (7.8%), III 期 252 例 (16.3%) だった。重症化因子の単変量解析では年齢, 男性, BMI, 喫煙歴, 入院時の体温・SpO₂・意識レベル, 基礎疾患として糖尿病, 高血圧, 高脂血症, 心血管疾患, COPD, 肺繊維症, 腎不全, 透析, 治療中の悪性疾患が有意 1.0 以上のオッズ比を示した。一方でアレルギー疾患は有意に 1.0 未満のオッズ比を示した。AIDS を含む免疫不全症候群, 膠原病の有無は有

意差を示さなかった。入院時血液検査では、WBC値、好中球割合、AST、LDH、BUN、Cr、T-Bil、CRP、Dダイマーが有意に1.0以上のオッズ比を示し、リンパ球・好酸球・単球割合、Hb、TP、ALBは有意に1.0未満のオッズ比を示した。多変量ロジスティック回帰モデルIでは、LDH、BUN、CRPの高値、好酸球割合、ALBの低値が有意に1.0以上のオッズ比であった。モデルIIでは65歳以上、BMI 25以上、JCS 1~2桁、COPD、腎不全、コルチコステロイド・抗凝固薬の使用、発熱、呼吸困難があることが1.0以上のオッズであったが、降圧薬の使用、意識障害は有意に1.0未満のオッズ比を示した。

【結論】LDH、BUN、CRPの高値、好酸球割合、ALBの低値や65歳以上、BMI 25以上、JCS 1~2桁、COPD、腎不全、コルチコステロイド・抗凝固薬の使用、発熱、呼吸困難があることが重症化因子と考えられた。

【COI開示】本研究はアステラス製薬から研究費の支援を受け共同研究として実施した。

2. 抗菌薬・抗真菌薬の使用状況と、感染症合併の解析

荒岡 秀樹

虎の門病院臨床感染症科

【目的】日本人のCOVID-19患者における重症化因子を探索的に検討するため、多施設共同後ろ向き観察研究～JAID-COVID～を実施した。その中でリサーチクエッションに従ったサブグループ解析を行い、ここでは「抗菌薬・抗真菌薬の使用状況と、感染症合併の解析」について発表する。

【方法】2020年1月1日から2021年3月31日までに入院治療が完了し、退院、転院または死亡したCOVID-19患者を解析対象とした。ただし、2021年12月31日までに観察されたデータを解析対象とした。重症化は、1.人工呼吸器及び体外式膜型人工肺療法（ECMO）の実施、2.新たに導入された血液浄化療法〔持続緩徐式血液濾過透析（CHDF）などCOVID-19関連病態の治療を目的としたもの〕の実施、3.死亡（COVID-19に起因する）の複合エンドポイントとして定義した。すなわち、一番早く認められたイベントによって「重症化有り」と判定した。抗菌薬・抗真菌薬の使用は、5日以上（アジスロマイシンのみ3日以上）投与されたものを、「使用あり」と定義した。抗菌薬・抗真菌薬の使用状況を調査し、さらに「COVID-19に伴う感染性合併症の起因菌および重症化リスク」として、起因菌と重症化の関連の有無をFisher正確法によって解析した。

【結果】入院日より前に重症化した患者を除く集団2,809例が解析対象となった。13.6%にあたる381例において重症化を認めた。抗菌薬の使用ありは632例（22.5%）、抗真菌薬の使用ありは34例（1.2%）であった。抗菌薬、抗真菌薬、共に重症化を認めた群で使用率が高かった（ $P <$

0.001）。βラクタム系薬とバンコマイシンは重症化を認めた群で有意に使用率が高かったが、キノロン系薬とアジスロマイシンは重症化を認めた群と認めなかった群での使用率に有意差を認めなかった。感染症の起因菌別の重症化を検討したところ、黄色ブドウ球菌（ $P=0.020$ ）、インフルエンザ菌（ $P=0.034$ ）、肺炎桿菌（ $P=0.003$ ）、緑膿菌（ $P < 0.001$ ）、カンジダ（ $P=0.048$ ）感染が重症化と有意に関連していた。

【結論】13.6%が重症化を認めた今回の患者群において、抗菌薬の使用ありは22.5%であった。βラクタム薬とバンコマイシン、抗真菌薬の使用率が重症化を認めた群で有意に高かった。特定の微生物が重症化に関与している可能性があり、より詳細な解析を進める予定である。

【COI】本研究はアステラス製薬から研究費の支援を受け共同研究として実施した。

3. RQ（リサーチクエスチョン）からわかったこと 畑 啓昭

京都医療センター外科・感染制御部

【はじめに】本研究は、本学会員のネットワークを活用し、現在進行中のレジストリー研究とは異なる視点で、Question-Oriented Surveyとして特色のある臨床疫学研究である。「日本人における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関する重症化因子の探索—多施設共同後ろ向き観察研究—」として、全国36施設から2,884症例の登録を頂いた。また、本研究はアステラス製薬から研究費の支援を受け共同研究として実施した。

【RQ（リサーチクエスチョン）の作成】2020年秋の時点において提起された臨床上の疑問（CQ：クリニカルクエスチョン）から、収集可能なデータに基づいて解析・探索が可能と考えられる以下の15のRQを作成した。

- (1) 血液型とCOVID-19重症化との関連の有無
- (2) 基礎疾患治療のための薬剤とCOVID-19重症化との関連の有無
- (3) リンパ球や血算分画とCOVID-19重症化との関連の有無
- (4) ワクチン接種歴とCOVID-19重症化との関連の有無
- (5) アレルギー性疾患とCOVID-19重症化との関連の有無
- (6) COVID-19重症化における新たな定義の探索
- (7) COVID-19に伴う血栓症等（深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞及びその他血栓塞栓症）、COVID-19に関連すると考えられる合併症の予測因子
- (8) COVID-19経過中の抗凝固薬投与と予後との関連の有無
- (9) COVID-19経過中の感染性（細菌、真菌、ウイルス）合併症の頻度及び臨床的特徴

- (10) COVID-19 の高齢者の臨床的特徴（罹患期間及び発熱期間等）
- (11) COVID-19 に伴う細菌性合併症の起原菌及び臨床的特徴
- (12) COVID-19 に関連する後遺症の種類、割合及び予後
- (13) COVID-19 における分娩の有無および胎児への感染の有無の割合および予後
- (14) COVID-19 における外科治療が必要な症例に関する臨床的特徴
- (15) COVID-19 の初期症状の探索

【RQ からわかったこと】 今回の解析では、重症化因子に着目しているため、入院日より前に重症化した患者を除く集団 2,809 例を対象とし、本抄録では、そのうちいくつかを取り上げて記載する。

- (1) データの欠損が多かったが、データが得られた 1,092 例においては、血液型により COVID-19 重症化の割合に有意な差が認められた。重症化した割合は、A 型 26.1%、B 型 22.1%、AB 型 15.4%、O 型 27.6% であった。
- (2) COVID-19 の治療薬として使用されるコルチコステロイドについては、基礎疾患治療薬として使用していた場合は重症化の割合が高かった。また、降圧薬や高脂血症薬を服用している場合も同様に重症化の割合が高かった。
- (5) 花粉や食物、薬剤などに対するアレルギーがある患者は、本研究では 171 症例が登録されているが、有意に重症化の割合が低かった。
- (12) 後遺症（COVID-19 罹患後の症状）については、何らかの症状が残った割合は 4.5% と本研究では低い割合であった。頻度順では、呼吸機能障害 2%、廃用症候群 0.7%、嗅覚異常 0.7%、味覚異常 0.6%、倦怠感 0.6% などとなっていた。
- (15) 初期症状に呼吸困難がある場合は重症化リスクが高く、初期症状が嗅覚異常や味覚異常である場合は、重症化リスクが低かった。

【考察】 本研究のデータは、2021 年 3 月までの患者を対象としており、結果の解釈には流行株の違いを考慮に入れる必要がある。また、本学会会員有志の施設によりデータ収集が行われており、治療対象としている患者に偏りがあることから、COVID-19 患者の全体像をとらえることは難しい。一方、重症患者を受け入れる高次医療施設が多いという点で、重症患者に関する検討に強みを発揮するものと思われる。

4. 学会主導の臨床研究を経験して—今後の提言を含めて—

小泉 祐介

和歌山県立医科大学附属病院臨床感染症学

2020 年 7 月、未曾有の新興感染症に対して日本感染症学会として、学会らしく学術的に社会に貢献できるように、という趣旨で館田一博前理事長のご発案により、新型コロナウイルス感染症に関する臨床研究を行うべく Ad-hoc 委員会が発足した。川上和義委員長の下、臨床研究促進委員会メンバーの中から委員が指名され、「日本人における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関する重症化因子の探索—多施設共同後ろ向き観察研究—（JAID-COVID）」が、学会とアステラス製薬との共同研究として開始された。まずは、研究計画を Ad-hoc 委員会の議論により立案したが、その中で、最初に悩んだ点として、規模・質ともに充実した COVI-REGI が既に多くの施設で行われている状況で、本研究を負担なく受け入れてもらえるか、また負担に見合った新規性のある研究が出来るかという問題であった。内容については、クリニカルクエスチョンをもとに調査項目を作成し、比較的細かい内容の検査データを設問に加えることで独自性を模索した。各々の知己を頼り、かつ前理事長や委員長からの依頼もいただき、最終的に 36 施設からご参加いただくことができた。重症患者を受け入れる施設からの症例集積ではあるが、各施設の規模や登録人数、コロナ診療における役割などに大きなバラつきがある点が少し気になった。例えば、重症化した後で他院より転入を請け負った病院も多く、解析には工夫を要した。外部委託により、膨大なデータに基づいた詳細な統計解析がなされたが、単施設研究とは勝手が異なり我々臨床医の考えと統計解析担当者の結論に隔たりがあることを経験し、議論が必要となることもあった。しかし、これらの経験は、種々の論文で目にする、もしくはこれまで日常的に行ってきた手法や解析の妥当性について見直す良い機会となったと考えている。研究の過程で最も大きな問題だったのは、委員が関東・関西・東北に分散しており、かつコロナ禍で移動が難しく十分な会合を持てなかったことである。会議は基本的に web のみであり、かつ各々がコロナ診療に忙殺され、会議の日数が多く取れず（月 1 回程度）、また会議の時間も十分に取れない状況であったことから、アンケート設問に不備があったり、設問内容・形式が当初の意図と異なった内容になっていたりしたこともあった。検査データの単位の施設間相違や、記載ミスに関しても早い段階で拾い上げできればよかったと思われ、途中で、膨大なデータを突き合わせたうえで全員で議論したい点もいくつかあり、対面形式で会議が実施できればよかったと考えている。総じて、比較的規模が大きい研究に対して共同研究機関のマンパワーが十分でない場合もあり、更にはコロナ禍に度々中断されるなど日常臨床の合間を縫っての作業であったこと、特に多くが感染対策に関わる実務者であったことから、かなりの苦戦を強いられた。医師側に専属のコーディネーターを置いて十分な体制のもと取り組めるとよかったとの思いはある。研究の立ち上げから 2 年以上が経過し、ようやくまとまった第 1~3 波時点のデータ

ではあるが、COVID-19 自体が目まぐるしく変貌し、あっという間に鮮度が落ちてしまう領域であることから、「タイムリー」を求めず、じっくりと練り上げた研究を目指した結果と考えている。我々以上に、大変ご多忙のなか研究に協力いただいた共同研究機関の皆様方に深謝申し上げつつこの2年余りを振り返り、今後への提言を含めて報告する。

一般演題（口演）

007. COVID-19 治療薬の使用実態調査

後藤 俊元, 安東 大智

大分赤十字病院 AST

【目的】 COVID-19 は未だ感染状況が持続しており収束と感染拡大を繰り返している状況である。また治療薬についても明確な治療法の確立もなく医療現場に一任されているのが現状である。そこで当院における COVID-19 治療薬の使用状況についての調査を行った。

【方法】 当院で使用されたレムデシビル（以下 RDV）、ニルマトレルビル/リトナビル（以下 NMV/RTV）、モルヌピラビル（以下 MPV）を調査の対象とし、2020年11月から2022年9月までを調査の対象期間とした。

【結果】 抗ウイルス薬が投与された症例は262例であった。内訳として RDV が投与された症例は124例であり入院中での投与のみであった。NMV/RTV が投与された症例は16例であり、外来での処方3例（18.8%）であった。また RDV との併用された症例が7例（41.2%）であった。MPV が投与された症例は122例であり、外来での処方が65例（53.3%）あり、RDV との併用された症例が43例（35.2%）あった。NMV/RTV と MPV との併用や3剤が併用された症例はなかった。死亡例は8例であった。

【考察】 再投与された症例や中和抗体薬が併用されている症例も存在した。明確な治療法が確立されていない状態で、COVID-19 治療薬の投与対象の選別や使用は現場での判断に委ねられている。この現状をきちんと把握し、有効性と安全性を十分に検証しながら処方状況を注視し、患者に有益な治療や情報を提供していくことが重要だと考えられる。

045. 薬剤師主導の AST 活動が化膿性脊椎炎のアウトカムに与える効果

西村 さやか¹, 佐野 俊広², 山中 伸吾³, 川村 昌史³

¹高知県立幡多けんみん病院薬剤科

²須崎くろしお病院整形外科

³高知県立幡多けんみん病院内科

【背景】 当院の抗菌薬適正使用支援チーム（AST）は感染制御認定薬剤師をリーダーとし、2016年から薬剤師による広域抗菌薬使用例、血液培養陽性例、耐性菌検出例を対象とした抗菌薬カルテラウンドを開始、2020年から整

形外科と合同で AST カンファレンスを実施している。今回、当院における AST 活動が化膿性脊椎炎のアウトカムに与える効果について評価した。

【方法】 対象は2012年1月から2022年12月に当院整形外科が診療した化膿性脊椎炎61例（男37例、女24例）、年齢中央値77歳（66~92）。評価項目は培養検体数・起原因菌同定率・死亡率・入院日数・治療日数・抗菌薬使用状況とし、2012年1月~2015年12月を介入前、2016年1月~2019年12月をカルテラウンド期、2020年1月~2022年12月を AST カンファ期の3群で比較検討した。

【結果】 患者1人あたりの培養検体提出数は介入前と比較して AST カンファ期で2倍以上に増加した（ $p<0.01$ ）。抗菌薬の先行投与率は AST カンファ期で50%と上昇したが、起原因菌同定率は80%と最も高かった。死亡率・入院日数に有意差はなかった。治療日数は注射治療日数では有意差は無く、内服治療日数は介入前59日（51~107日）、カルテラウンド期39日（34~69日）、AST カンファ期28日（35~44日）と有意に短縮し（ $p<0.01$ ）、全治療日数も121日（74~126）、85日（66~102日）、57日（46~88日）と有意に短縮した（ $p<0.01$ ）。

【考察】 薬剤師主導の AST 活動は対象の限られたカルテラウンドでは個別疾患へのアウトカムでは有意差をもって変化させることができなかったが、整形外科と AST カンファを行うことで化膿性脊椎炎診療において培養検体数の増加により起原因菌同定率を上昇させ、抗菌薬使用適正化により治療日数を有意に短縮させた。

046. 整形外科領域における抗菌薬適正使用支援チーム介入の有用性

佐野 俊広¹, 西村 さやか², 山中 伸吾³

¹須崎くろしお病院整形外科

²高知県立幡多けんみん病院薬剤科

³高知県立幡多けんみん病院内科

【目的】 整形外科領域における感染症は治療に難渋することが多く、不適切な抗菌薬の使用による薬剤耐性菌の増加は国際的な問題となっている。当院整形外科では、2019年12月より院内の抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team：以下 AST）と合同カンファレンスを開催しているが、整形外科に特化した AST カンファレンスを評価した報告はない。本研究の目的は、整形外科 AST カンファレンス開始後の微生物検査の実施状況、抗菌薬の使用状況を調査することである。

【方法】 対象は2020年1月~2021年12月までの整形外科 AST カンファレンス症例のうち、入院で抗菌薬治療を施行した整形外科疾患151症例（男性89例、女性62例）、平均年齢70.9±15.3歳である。検討項目は、組織培養提出数、培養陽性数、抗菌薬使用量とした。2018年1月~2019年12月を介入前、2020年1月~2021年12月を介入後として比較検討を行った。

【結果】組織培養提出数、培養陽性数は介入後で約2倍と有意に増加した ($p < 0.05$)。介入後の検出菌は、黄色ブドウ球菌が約40%と最も多く、そのうち約20%がMRSAであった。介入後の培養陽性部位は、膿、創部、血液、組織の順に多かった。抗菌薬使用量は、セフェム系第4世代が介入後で有意に上昇を認めた ($p < 0.05$)。

【考察】直接的なAST介入により、組織培養提出数・培養陽性数が有意に上昇し、起炎菌の同定が向上した。セフェム系第4世代は、緑膿菌・エンテロバクターに適正使用できたと考えられた。整形ドクターのアンケートでは、初期の抗菌薬選択やDe-escalation、内服切り替え時期、治療終了時期などが明瞭化され治療の一助になったとの回答が多かった。

【結論】整形外科に特化したAST介入は、微生物検査実施率の上昇・起炎菌の同定率の上昇・抗菌薬の適正使用に有用である。

052. AST介入で *Roseomonas mucosa* による肝膿瘍を治癒し得た一例

四藤 大介

小樽掖済会病院感染対策室

【緒言】*Roseomonas* 属は主に日和見感染を起こしうる病原体ではあるが、本邦での報告は稀である。今回 *Roseomonas mucosa* による肝膿瘍と思われる症例を経験したため報告する。

【症例】85歳女性。X年3月結石性胆管炎の診断で内視鏡的乳頭括約筋切開術にて排石、X年4月腹腔鏡下胆嚢摘出術施行。その後も乳頭切開が原因と思われる逆行性胆管炎を繰り返し、都度内視鏡的に処置されていた。X+1年2月胆管炎の診断 (day1) CTにて右葉前区域に肝膿瘍を認めた。肝内胆管狭窄による肝膿瘍と思われたためプラスチックステント挿入し、SBT/ABPCによる保存的治療開始。血液培養は陰性であったが、胆汁培養より *Enterococcus faecalis* が分離された。SBT/ABPCを11日間投与し退院となるも画像評価は未実施であった。day22に発熱により再入院、CTでは同部位の肝膿瘍は消失しておらず、再燃の診断でMEPMが開始となり、AST介入となる。同日採取した血液培養より *Roseomonas mucosa* が分離された。MEPMは2週間継続しその後内服にてLVFXに変更、day46にCTにて肝膿瘍が消失していることを確認した後LVFXは中止となった。以後4か月ごとの定期ステント交換により再発は認めていない。

【結語】*Roseomonas mucosa* による肝膿瘍再燃という難しい症例であったが、ASTによる介入で治癒し得た貴重な症例であった。

053. ロボット支援腹腔鏡下膀胱全摘除術での周術期感染症についての検討

前田 光毅, 重村 克巳, 梁 英敏, 中野 雄造

神戸大学医学部附属病院腎泌尿器科

【目的】泌尿器科では多くの疾患に対してロボット支援手術が保険適応となり、ロボット支援手術の割合が増加している。そこで、当院のロボット支援腹腔鏡下膀胱全摘除術での周術期感染症の割合について報告する。

【方法】2014年1月～2022年7月に当院でロボット支援腹腔鏡下膀胱全摘除術を施行した65例を対象に後方視的にカルテデータを収集し、術後3か月までの感染症を周術期感染症として検討した。

【結果】65例の患者背景は、男性54例 (83.0%)、女性11例 (17.0%)、年齢72歳 (50～86)、BMI 22.4 (17.0～28.0)、糖尿病11例 (17.0%)、術前診断はステージ0a/0is/2/3はそれぞれ2例 (3.0%) /6例 (9.0%) /29例 (44.6%) /27例 (41.5%) であった。手術時間は580分 (254～826)、コンソール時間370分 (107～755)、尿路変向法は、尿管皮膚瘻18例 (27.7%)、回腸導管34例 (52.3%)、新膀胱8例 (12.3%)、その他5例 (7.7%) であった。周術期感染症を認めたのは28例 (43.0%)、尿路感染症21例 (32.3%)、創部感染12例 (18.5%) であった。今回検討した因子の中では、術前診断でステージ3以上を認める場合に有意に周術期感染症の増加を認めた ($p = 0.008$)。尿路感染症21例のうち、8例は尿管ステントの抜去時に認めていた。感染臓器の内訳は腎盂腎炎を16例 (24.6%)、精巣上体炎を2例 (3.0%)、尿管吻合部膿瘍2例 (3.0%)、その他1例 (1.5%) であった。

【結論】当院の周術期感染症の発症率は43.0%であった。会員外共同研究協力者：佐野 貴紀、藤澤 正人

054. 頭蓋骨形成手術におけるSSIを検討する前向き多施設レジストリーについて

中山 晴雄^{1,2}, 井川 房夫³

¹東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科

²東邦大学医療センター大橋病院院内感染対策室

³島根県立中央病院脳神経外科

【背景】脳神経外科医にとって、手術部位感染 (Surgical site infection : SSI) は完全には避けることが困難な手術合併症のひとつである。しかしながら、本邦における本手術におけるSSIの実情に関してまとまった報告は極めて限定的であり、その対策についてはこれまで十分に行われておらず未だ検討の余地が残されている。

【目的】脳神経外科手術におけるSSIの本邦における発生頻度を明らかにする端緒として、外減圧術後症例に対する頭蓋骨形成手術におけるSSIの発生頻度と危険因子を明らかにする。

【対象と方法】研究実施地域：日本全国、目標症例数：200、対象疾患：外減圧術後症例における頭蓋骨形成手術、試験

のタイプ：前方視的観察研究、主要評価項目：SSIの有無、予想される結果と期待される臨床的効果：重症脳損傷に対する外減圧術の有効性を検討したDECRA trialでは、頭蓋骨形成手術のSSI発生頻度については14.3%と、外減圧のSSI発生頻度7.1%と比較すると優位に多く認められることが報告されている。これらの本邦における症例について、患者背景やSSIの詳細、人工硬膜使用の有無、縫合不全、治療介入を伴うその他の有害事象、再手術、GOSなどを評価検討し、SSI危険因子を検討し予防対策に繋げ骨形成術のSSI発生頻度を減少することが期待される。

059. 当院における大動脈食道瘻5例の検討 蝦名 彩也佳¹、唐牛 春香²、渡辺 典之³、酒井 純²、 関 雅文²、光武 耕太郎²

¹埼玉医科大学国際医療センター薬剤部

²埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

³埼玉医科大学国際医療センター中央検査部

【目的】大動脈食道瘻は、比較的まれな疾患であるが予後はきわめて不良である。近年、ステントグラフト内挿術などの血管内治療の増加に伴い、二次性大動脈食道瘻が増加している。発生機序はいまだ不明であり食道抜去や人工血管置換術等の根治的手術を施行しても、院内死亡率は15~65%と極めて高いとの報告がある。また長期間の抗菌薬加療を要し、治療は難渋する。今回当院で人工血管感染や感染性大動脈瘤破裂に伴う大動脈食道瘻と診断された5例について後方視的に検討を行った。

【対象と結果】年齢中央値73歳（範囲56~75歳）、男性3例、女性2例、うち大血管治療後に発生した二次性大動脈食道瘻は3例、原発性は2例であった。全例が食道抜去と人工血管置換術を施行しており、術中の瘤や人工血管の培養結果は、*Enterococcus faecalis* 1例、*Klebsiella oxytoca* 1例、*Bacteroides pyogenes* 1例、*Staphylococcus haemolyticus* (MRCNS) 1例、複数菌種1例であった。初期からASTが介入し、抗菌薬は分離菌の感受性に依りて選択したが、全例3か月以上の長期間投与となっていた。合併症として縦隔膿瘍や置換した人工血管の感染、カンジダ血症などがみられた。院内死亡率は、5例中1例で20%であった。2例は再発なく経過、他2例は現在も入院加療中である。今後さらに検討を加え報告する。

会員外共同研究協力者：吉武 明弘

065. 外来AUD (DDD/1,000 outpatients) による 外来経口抗菌薬適正使用推進活動の評価 多賀 允俊^{1,2}、西田 祥啓^{1,2}、飯沼 由嗣^{2,3}

¹金沢医科大学病院薬剤部

²金沢医科大学病院AST

³金沢医科大学臨床感染症学

【目的】当院では外来経口抗菌薬適正使用推進活動の一環として、2019年10月に第3世代セファロスポリン（以

下Ceph）の採用薬品数を4→2、経口キノロンを7→6に削減した。また、2021年度からは院内感染対策講習会等で外来経口抗菌薬の適正使用について講演した。今回、これらの活動が当院の外来経口抗菌薬使用量推移に与えた影響を評価したので報告する。

【方法】2017年度~2022年度（2022年度は9月まで）を対象に、全経口抗菌薬の年度あたりの使用量（g/年）を調査した。DDD（Defined Daily Dose）および対象期間の各年度あたりの外来患者数のデータと併せ、年度別の外来患者千人あたりの抗菌薬使用量（DDDs/1,000 outpatients）（以下、外来AUD）を算出した。各経口抗菌薬の外来AUDを系統別に集計し、年度ごとの推移を比較した。

【結果】第1世代および第3世代Cephの外来AUDは2017年度→2022年度でそれぞれ3→4→7→10→11→11および18→11→13→10→8→9であり、2021年度以降は第1世代と第3世代Cephの外来AUDが逆転した。また、第3世代Cephの外来AUDは2017年度と比し2022年度では半分にまで減少した。キノロン系抗菌薬の外来AUDは2017年度→2022年度で56→53→50→47→45→38であり、2017年度に比し2022年度では3分の2程度にまで減少した。

【結論】今回の継続的な取り組みにより、外来経口抗菌薬の適正使用が推進された。今後も取り組みを継続し更なる適正使用を推進していきたい。

066. 当院における経口第3世代セフェム系抗菌薬の 使用量削減のための抗菌薬適正使用 チームの活動

古賀 友里恵¹、野口 真吾²、山下 美保³、中山 絵里¹

¹戸畑総合病院薬剤科

²戸畑総合病院内科

³戸畑総合病院歯科口腔外科

【背景】当院では2022年度より抗菌薬適正使用チーム（以下AST）の活動を開始し、昨今の他施設の経口第3世代セフェム系抗菌薬（以下経口3世代セフェム）の使用量の減少に習い、経口3世代セフェム使用量減少への取り組みを行ってきた。

【目的】AST活動開始前後の経口3世代セフェムの使用量を把握し、当院における今後のAST活動の取り組みに繋げることを目的とした。

【方法】2021年9月1日から2022年8月31日の間に当院採用の経口3世代セフェムであるセフカペンピボキシル（以下CFPN-PI）、セフジニル（以下CFDN）が処方された成人量を対象としAST介入前後の抗菌薬使用密度（以下AUD）を比較した。なおAST活動として1）眼科領域の術後予防経口3世代セフェムのセット処方の改訂2）アモキシシリン錠250mgの新規採用3）院内研修会での啓発4）経口3世代セフェム開始時の薬剤師介入を行った。

【結果】総入院延べ人数（退院日含む）119,202人、総外

来延べ人数 70,941 人, 男女比 0.42 : 0.58, 平均年齢 49 歳であった。AST 活動開始月である 2022 年 4 月を起点とし入院における CFPN-PI 使用の AUD の平均値は 405.24 から 231.58, CFNDN では 7.39 から 2.26 へ減少した。一方外来では CFNDN では 78.54 から 72.43 に若干減少し, CFPN-PI では 207.31 から 256.88 へ増加した。

【考察】AST 介入により入院患者の経口 3 世代セフェムの使用量は減少したが外来患者では使用量の減少は見られず院外処方に対する病院薬剤師の介入が課題として考えられた。

069. 抗菌薬が被疑薬となった Kounis 症候群に関する調査～国内外医薬品副作用データベース データを用いた解析～

中蔵 伊知郎, 坂倉 広大, 今西 嘉生里
国立循環器病研究センター薬剤部

【緒言】Kounis 症候群は「アレルギー反応に伴う急性冠症候群」であり, 国内でも注目されている副作用である。今回, PMDA, FDA が公表している医薬品副作用データベースのデータを用い, 抗菌薬に関連する Kounis 症候群の実情について調査した。

【方法】本研究は JADER および FAERS のデータを用いた。有害事象として, MedDRA Ver.24.1 に記載されている Kounis 症候群 (PT : 10069167) のみを対象とした。Kounis 症候群の被疑薬のうち, 抗菌薬について, 安全性シグナル指標として reporting odds ratio の算出, 転帰の集計を行った。

【結果】Kounis 症候群の報告, 被疑薬登録数は, JADER・FAERS でそれぞれ 100 例・1,298 例, 159 件・2,254 件であった。このうち, 抗菌薬が被疑薬となっているケースは 25 件・630 件であった。シグナル検出を認めた抗菌薬は JADER の報告と比較し FAERS にて多系統で認めた。転帰が死亡を認めたものは, JADER では SBT/CPZ のみ, FAERS では VCM, AMPC/CVA, AMPC, CAZ, AZM で認めた。

【考察】JADER データでは, 抗菌薬による Kounis 症候群の報告数は限られていたが FAERS では多数報告されており, また, 多系統の薬剤でシグナル検出を認めた。多くの薬剤で添付文書上「ショック」が明記されている薬剤であったが, MNZ のように明記されていない薬剤でも Kounis 症候群の発生が報告されており, 注意が必要であると考えられた。

072. AST 薬剤師による SOFA スコア評価が診療報酬に与える影響

石津 智司¹, 吉岡 睦展¹, 小澤 拓¹, 饒平名 長武¹, 杉生 雅和¹, 若松 雄太¹, 小林 敦子²

¹宝塚市立病院薬剤部

²宝塚市立病院感染対策室

【目的】当院は重症度の高い患者に対して, AST 薬剤師が SOFA スコア評価を実施し, 敗血症の診断名追加の提案を実践しているが, 病院経営に及ぼす影響の報告はない。今回, AST 薬剤師による SOFA スコア評価が, 敗血症の診断追加の提案に繋がり, 診療報酬へ与える影響について検証したので報告する。

【方法】対象は 2022 年 8~10 月の 3 ヶ月間に入院した患者で AST が対応した尿路感染症 (UTI) 又は胆管炎の全症例で, AST 薬剤師が検体採取・抗菌薬選択等積極的に介入し, 併せて SOFA スコアによる重症度評価を実施した。SOFA ≥ 2 点で敗血症の診断名追加を主治医に提案した。調査項目は, 提案受諾率, 介入後の入院期間における DPC 点数を検証した。

【結果】対象患者は 27 例 (UTI : 17, 胆管炎 : 10) で, うち AST 薬剤師による SOFA スコア評価実施によって敗血症診断名が追加された症例 (提案受諾率) は 24 例 (100%) であった。UTI および胆管炎の SOFA スコア, 入院期間は各々 3.6 ± 2.7 点, 20.8 ± 14.0 日 および 3.9 ± 1.6 点, 13.0 ± 8.9 日で, 薬剤師提案は 14 例および 10 例であった。介入前の UTI および胆管炎の各々の入院期間における DPC 点数は 587,859 点および 363,315 点で, 介入後に敗血症診断名が追加された DPC 点数は, 666,834 点および 381,694 点と各々増加した。AST 薬剤師による経済効果は, 病院係数を乗じて月約 50 万円の増収が見込まれた。

【結論】AST 薬剤師による SOFA スコア評価は診療報酬を増加させる。

073. 事前許可制を含めた Antimicrobial stewardship program が抗菌薬処方と敗血症治療成績に与える影響

山崎 伸吾¹, 高塚 博一¹, 横山 威一郎¹, 石井 伊都子¹, 猪狩 英俊²

¹千葉大学医学部附属病院薬剤部

²千葉大学医学部附属病院感染制御部

【背景】薬剤耐性菌の増加を防止するために Antimicrobial stewardship program (ASP) が推奨されているが, 過度な使用制限は敗血症患者の予後を悪化させる可能性がある。我々は, 事前許可制を含めた ASP を実施したため, 抗菌薬使用動向に与えた影響と敗血症治療成績を明らかにする。

【方法】2013 年から 2021 年の間に千葉大学医学部附属病院に入院し, 敗血症または敗血症性ショックと診断された患者 (20 歳以上) を対象とした。ASP 実施前の 2013~2015 年を第 1 期, ASP 実施時期の 2016~2017 年を第 2 期, 事前許可制を含めた ASP 実施時期の 2018~2021 年を第 3 期と設定し, 30 日死亡率および抗菌薬の初期処方の変化について後方視的に比較し解析した。許可制対象薬はカルバペネム系, ニューキノロン系, ピペラシリン/タゾバクタムとした。

【結果】各期（第1期，第2期，第3期）においての対象患者は312名，222名，291名であった。処方率はカルバペネム系で39.7%，26.1%，10.3%，ニューキノロン系で6.4%，3.6%，1.4%，ピペラシリン/タゾバクタムで12.5%，15.3%，4.8%といずれも有意に減少した。一方で抗緑膿菌活性を有するセフェム系抗菌薬は14.4%，20.3%，34.4%と有意に増加した。30日後の死亡率は12.2%，12.2%，15.8%であり有意差は無かった。

【結論】ASPの導入および抗菌薬の事前許可制はカルバペネムなどの広域抗菌薬の処方を減少させたが，敗血症の治療成績には影響を与えなかった。

会員外共同研究協力者：矢幅 美鈴，村田 正太，谷口 俊文

074. 各種抗菌薬の抗菌スペクトル（広さ）の数値化の試み：AST スタッフ間での比較

青木 洋介¹，岡 祐介¹，金苗 幹典²，於保 恵³，
浦上 宗治¹，濱田 洋平¹

¹佐賀大学医学部附属病院感染制御部

²久留米大学医学部救急医学講座

³佐賀大学医学部附属病院検査部

ASTとAST以外の医療者では，各種抗菌薬の抗菌スペクトルの理解が十分に異なることが推測される。それではASTの内部で，この点に関する認識の一致度はどの程度だろうか。De-escalation，狭域化，などの語句を用いて日常的にディスカッションがなされるが，互いに同じ抗菌スペクトルの尺度で話をしているとは限らない。今回，試験的にPCGの抗菌スペクトルの広さを1とした時に，他のβラクタム系薬にどの程度の数値を付けるかについて，12名のASTスタッフ間で比較した。この結果，ABPC 2.1±0.49，SBT/ABPC 5.7±1.03，PIPC 5.6±1.54，TAZ/PIPC 9.4±0.86であった。セフェム系薬ではCEZ 2.8±0.55，CTM 3.8±0.55，CMZ 5.3±0.83，CTRX 5.7±0.94，CAZ 6.0±1.05，CFPM 8.2±0.80であり，カルバペネム系ではMEPM 9.4±0.86であった。同じ部門で働く4名のASTにおいてSD=0で数値化が完全に一致した抗菌薬もあった。AST内部においてスタッフ間の考え方にどの程度のバラつきがあるかを知ること（noise audit）は，専門家チームの統一性，一貫性の向上のために必要である。今後，βラクタム系薬以外の薬剤についても検討を行い，その結果を提示する。

076. 当院における抗菌薬適正使用への取り組み 井上 立崇

浜松労災病院消化器外科

【はじめに】当院は2019年からASTメンバーを刷新し積極的に活動してきたが，その成果について評価した。

【方法】当院における注射抗菌薬AUD，培養検査数，培養検査での黄色ブドウ菌におけるMRSAの比率を，メンバー刷新前後の2018年と2021年とで比較した。また2021

年における主治医へのコメントを分析した。

【結果】2021年のカルバペネム，TAZ/PIPC，第4世代セフェム，キノロン注射薬，抗MRSA薬の使用量は，2018年と比較してそれぞれ63%，28%，69%，72%，30%減少した。一方2021年のCEZ，CTM，ABPC，SBT/ABPC，CAZの使用量は2018年と比較してそれぞれ77%，72%，300%，104%，467%増加した。また緑膿菌カバーの抗菌薬と，緑膿菌非カバーのペニシリン系+第1，2世代セフェムとの割合は，2018年では約1:1であったが2021年では約1:4となった。血液培養検査数は303件から662件に倍増した。黄色ブドウ球菌にしめるMRSAの比率は48.4%から31.7%に低下した。回診での主治医へのコメントは，抗菌薬終了の提案がもっとも多く，続いて代替薬提案，de-escalation提案，細菌検査依頼，非感染性疾患の可能性についての問題提起であった。

【まとめ】ASTメンバー刷新後，緑膿菌カバーの抗菌薬や抗MRSA薬の使用は大幅に減少し，より狭域な抗菌薬の使用が増加した。それに伴いMRSA率は3分の2に低下した。抗菌薬終了の提案は投与量を減らし，代替薬やde-escalationの提案はより狭域ヘシフトさせた。

078. 抗菌薬適正使用支援プログラム（ASP）による病院全体の広域抗菌薬使い分けと耐性菌検出の相関性

竹末 芳生^{1,2}，植田 貴史^{1,3}，中嶋 一彦^{1,3}，一木 薫³，
石川 かおり³，山田 久美子³，土田 敏恵³，
高橋 佳子⁴，石原 美佳⁴

¹兵庫医科大学感染制御学

²常滑市民病院感染症科

³兵庫医科大学病院感染制御部

⁴兵庫医科大学病院薬剤部

【目標】全体の抗菌薬使用量と単一の広域抗菌薬の偏った使用は耐性菌選択圧となる。日常行われるASPによって達成される抗菌薬使い分けの程度を評価し，使い分けとグラム陰性菌における抗菌薬耐性（AMR）の関連性を検討した。

【方法】1年を4期とし7年間を28期間に分け，4クラス広域抗菌薬のdays of therapy/100 patient days（DOT）並びに，antibiotic heterogeneity index（AHI，各25%使用で1）とmodified AHI（キノロンは10%とし，他の3クラスは各30%使用で1）を調査した。各抗菌薬使用メーカーとアミノグリコシドを含む5つの抗緑膿菌薬において，≥2または≥3薬剤で非感受性株検出率の相関性を検討した。

【結果】総DOTは9.9で，DOT比率はカルバペネム34.8%，TAZ/PIPC 32.1%，4世代セフェム等24.3%，キノロン注8.9%であった。総DOTと低感受性率の相関性はなかったが，使い分けindexと肺炎桿菌での低感受性率は有意の負の相関を示した（緑膿菌でも同様の傾向あり）。

カットオフ値はAHIで0.76, mAHIで0.89であり, mAHIが日常のASPにより即した指標であった。しかしAMR率とのreceiver operating characteristic曲線下面積はAHIでmAHIより高い傾向が認められた(p=0.098)。

【結語】広域抗菌薬において使い分けは総用量よりAMR予防に重要な影響を与えていた。使い分けの理想的な比率は今後の課題である。

084. *Pantoea eucriana* による末梢静脈カテーテル関連血流感染症

末木 瑠偉, 遠藤 愛樹

山梨県立中央病院薬剤部

【緒言】*Pantoea*属は*Enterobacter*属に分類されていた腸内細菌科に属するグラム陰性桿菌(GNR)でヒトの消化管に存在し, 菌血症や創部感染等の報告がある。しかし, *Pantoea eucriana* (*P. eucriana*)による感染症の報告はほとんどない。今回我々は*P. eucriana*による末梢静脈カテーテル(PVC)がエントリーのカテーテル関連血流感染症(CRBSI)を経験した。

【症例】68歳男性が吐血により胸部食道癌疑いで入院し, PVCが留置された。原疾患確定により第14病日に術前化学療法の開始に伴う前投薬を投与したところ, 約10分後にシバリングを伴う39度の発熱を認めた。PVC刺入部の疼痛の訴えがあったため, PVC抜去及び血液培養採取が行われた。翌日に血液培養好気ボトル2セットからGNRが検出された。PVC刺入部に硬結, 腫脹, 圧痛, 発赤があり, PVCからのCRBSIとしてセフェピムが投与された。第16病日にMALDI TOF-MSで*P. eucriana*と判定され, 感受性を確認した後にセファゾリンに変更し, 14日間の抗菌薬治療を終了した。硬結は残存したが腫脹, 圧痛及び発赤は軽快した。

【考察】これまで*P. eucriana*による菌血症は末梢挿入式中心静脈カテーテルからのCRBSIが1例のみ報告されている。報告例では免疫抑制状態の患者の消化管からbacterial translocationによりCRBSIに至ったとされている。本症例では基礎疾患のない担癌患者で, 経路は不明だが, 数日間使用されずに留置されていたPVC内に*P. eucriana*が定着し, 前投薬の投与に伴い菌血症に至ったと考えられる。腹部の異常所見は無く, PVC刺入部の所見に軽快が見られたことからCRBSIと診断された。本症例は世界で2例目の*P. eucriana*による菌血症で, 免疫正常患者でのCRBSIの起原菌となり得る。

会員外共同研究協力者: 三河 貴裕

097. *Wickerhamiella pararugosa* による中心静脈カテーテル関連血流感染の1例

村田 諭¹, 三村 一行², 川村 隆之³, 大野 秀明³, 篠原 孝幸⁴, 宮崎 義継⁴, 大木 孝夫¹

¹埼玉石心会病院薬剤部

²埼玉医科大学総合医療センター総合診療内科・感染症科

³埼玉医科大学総合医療センター感染症科・感染制御科

⁴国立感染症研究所真菌部

【はじめに】*Wickerhamiella pararugosa*はヒトの様々な臓器に存在する真菌であるが, 菌血症例は極めて稀である。今回本邦で初となる*W. pararugosa*による中心静脈カテーテル関連血流感染症(以下:CLABSI)を経験したので報告する。

【症例】80代, 女性。大腸イレウス, 大腸癌の疑いで中心静脈カテーテル(以下:CVC)留置の上で当院へ転院となった。第3病日に発熱があり, 提出された血液培養から酵母様真菌が検出されたため, 第6病日からF-FLCZが開始された。F-FLCZ開始後も解熱せず, 第8病日にCVCを抜去し, 血液培養を再検したが再度陽性であった。血液培養とCVC先端から検出された微生物に対して生化学的性状による同定装置を用い, *Candida pararugosa*と同定されCLABSIの診断となった。第10病日よりF-FLCZにMCFGを併用し, 第21病日よりMCFG単剤とした。感染性心内膜炎, 眼内炎, 化膿性血栓性静脈炎の合併はなかった。菌株は遺伝学的同定と薬剤感受性検査(ITS領域, D1/D2領域)を実施し*W. pararugosa* (*C. pararugosa*)と同定され, FLCZのMICは4-8 µg/mL, MCFGのMICは0.06 µg/mL(参考値)であった。抗真菌薬は血培陰性化確認後から13日間投与し(計21日間), 発熱の再燃なく第31病日に転院となった。

【考察】今回本邦で初となる*W. pararugosa*によるCLABSIを経験した。CVCを抜去の上, F-FLCZとMCFG併用後にMCFG単剤で軽快した。今後症例が蓄積され, ブレイクポイントの設定などで本真菌に対するより適切な治療構築が望まれる。

099. 当院の外科系・救急・集中治療領域における抗真菌薬使用状況についての後方視的観察研究

坂本 健次¹, 河口 義隆^{1,2}, 末竹 諒¹, 崎山 達矢^{1,2}, 枝國 信貴¹

¹山口大学医学部附属病院感染制御部

²山口大学医学部附属病院薬剤部

【背景】外科系・救急・集中治療領域での侵襲性カンジダ症に対し, 血液培養検査の感度は十分でなく, 深在性真菌感染症の診断・治療ガイドライン2014ではβ-Dグルカン値や複数箇所のカンジダコロナイゼーションにより疑い例として経験的治療が考慮される。当院では疑い例に対し抗真菌薬使用が長期化する例が散見され, 現状を評価する目的で後方視的観察研究を行った。

【方法】2022年8月1日から10月31日に当院入院歴があり, 外科系・救急・集中治療領域において侵襲性カンジダ症として治療された患者を対象とし, 患者背景, 抗真菌薬の導入理由・治療期間・効果, ガイドラインに準拠した

投与となっていたかを、後方視的に検討した。

【結果】計15名の解析を行い、年齢中央値75歳、確定診断例は2例、疑い例が13例であった。疑い例での治療開始はガイドラインに準拠した群が10例、その他3例で、ガイドラインに準拠した群で治療期間中央値が16.5日、改善4例、不変4例、増悪2例(2例とも死亡)、その他3例の治療期間中央値が4日で、3例とも病状が改善していた。

【考察】ガイドラインに準拠した例に対し、その他の症例では治療期間が短く、病状も改善し、抗真菌薬が不要であった可能性がある。またガイドラインに準拠し治療が開始された症例で治療期間が長期化する例があるが、疑い例で病状が改善しない場合の効果判定をどのように行うかの基準を院内で共有する必要があると考えられた。

101. アジア人、非アジア人における安全性のためのポリコナゾール目標トラフ濃度設定に向けたメタ解析

花井 雄貴¹, 松尾 和廣¹, 竹末 芳生^{2,3}

¹東邦大学薬学部臨床薬学研究室

²常滑市民病院感染症科

³兵庫医科大学特別招聘教授・名誉教授

【目的】CYP2C19のpoor metabolizerが非アジア人と比べ比較的高率なアジア人では、ポリコナゾール(VRCZ)血中濃度が高値となり、肝障害リスクも高い。そこでTDM目標濃度を各々設定することを目的とし、メタ解析を実施した。

【方法】5つの電子データベースを用い2022年6月までVRCZトラフ濃度cut-offと安全性(肝障害、神経障害)を評価した研究を選択した。各研究は実施地域でアジア/非アジアを分けた。

【結果】検索された2,242報のうち、最終的に22報(アジア11報/非アジア11報)を解析した。アジア地域のメタ解析では、トラフ濃度3.0, 4.0, 5.0, 5.5, 6.0 μg/mLのいずれのcut-offにおいても十分な研究数が得られ、全てのcut-offで肝障害及び神経障害リスクが有意に上昇した。特にcut-off: 4.0 μg/mLで肝障害、神経障害ともに最高オッズ比を示した(OR=7.39, OR=5.41)。一方、非アジア地域の検討では、cut-off: 5.5 μg/mLで肝障害、神経障害ともに最高オッズ比(OR=4.56, OR=6.51)を示し、他のcut-offでは各1報ずつしか解析対象が得られなかった。なお、小児対象の研究は3報(アジア2報/非アジア1報)にとどまり、アジア地域におけるcut-off: 3.0及び4.0 μg/mLで肝障害リスクが有意に上昇した。

【結論】安全性の面から、VRCZの目標トラフ濃度はアジア人では4.0 μg/mL未満、非アジア人では5.5 μg/mL未満に設定することを推奨する。ただし同濃度でアジア人において肝障害感受性が高いかは不明である。

102. ポリコナゾールのトラフ血中濃度に影響を及ぼす因子の検討

安井 友佳子¹, 山本 圭城², 石坂 敏彦¹

¹堺市立総合医療センター薬剤・技術局

²堺市立総合医療センター薬剤科

ポリコナゾール(VRCZ)は血中濃度の個体間変動が大きく、非線形性の薬物動態を示す。治療薬物モニタリング(TDM)の実施が推奨されているが、今回、VRCZの血中濃度に影響する因子について検討した。

【方法】2020年7月から2022年11月までに当院にてVRCZが投与された患者24名(経口15名、注射9名)について、VRCZのトラフ濃度、体重あたりの投与量、年齢、アルブミン、α1-AGP、eGFR、CLcr、CYP2C19の遺伝子多型3群(EM, HEM, PM)を調査した。重回帰分析により血中濃度に影響を与える因子を解析した。また、薬物動態モデルソフト(Pfizer社)を用いて予測したトラフ濃度および重回帰分析により予測したトラフ濃度を、実測のトラフ濃度と比較し、両法の予測精度を求めた。

【結果】重回帰分析の結果、経口のトラフ濃度に最も影響したのは体重あたりの投与量、次にα1-AGPであった。注射のトラフ濃度に最も影響したのは体重あたりの投与量、次にCLcrであった。CYP2C19の遺伝子多型3群間で血中濃度に有意差はなかった。また、重回帰分析による予測濃度は、ソフトによる予測濃度と比べて実測値との乖離は小さかった。

【考察】今回の調査では、α1-AGPが低値であればトラフ濃度は高値となり、それは経口および注射のどちらでも同様の結果であった。α1-AGPが低値であることは肝機能障害との関連が報告されており、α1-AGPが低値の患者ではVRCZの肝代謝が低下している可能性を示唆している。

103. 体外式膜型人工肺施行中にポリコナゾールを投与した2症例

伊部 裕太, 石郷 友之, 藤居 賢

札幌医科大学附属病院薬剤部

【背景】体外式膜型人工肺(ECMO)症例では、ポリコナゾール(VRCZ)の血中濃度が治療域に到達しないことが多く、高用量投与が考慮される。今回、ECMO施行中にVRCZを投与し血中濃度測定を実施した2症例を経験した。

【症例】症例1: 64歳男性。重症COVID-19感染症に対してECMO導入後、持続する真菌菌血症のため、VRCZが開始された。投与量は初日6.1 mg/kg/q12h、その後、3.7 mg/kg/q12hで継続し、投与開始4日目に血中濃度測定を実施した。VRCZのトラフ値は2.38 μg/mLと目標濃度でコントロールすることができた。症例2: 73歳男性。急性呼吸性窮迫症候群に対してECMO導入後、肺アスペルギルス感染症にVRCZが開始された。投与量は初日6.7 mg/kg/q12h、その後、4.0 mg/kg/q12hで継続し、投与開始4

日目に血中濃度測定を実施した。VRCZのトラフ値は4.51 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と目標濃度を超えていたため減量し継続となった。

【結論】抗菌薬TDM臨床実践ガイドラインで推奨される用法用量で、目標血中濃度に達成することが可能であった。ECMO施行中の症例において、通常用量でのVRCZ投与でも目標血中濃度を維持できる可能性が示唆された。

会員外共同研究協力者：福土 将秀

104. 院内HPLCによるVRCZの血中濃度測定 —外来患者のTDMと診療支援—

山本 圭城¹, 安井 友佳子², 山本 弘平¹, 石坂 敏彦²

¹堺市立総合医療センター薬剤科

²堺市立総合医療センター薬剤・技術局

【背景・目的】ポリコナゾール（以下VRCZ）は血中濃度測定によるTDMが推奨される薬剤であるが、特定薬剤管理指導加算1は入院患者にしか算定出来ず、外来患者では血中濃度測定が行いにくい。堺市立総合医療センター薬剤科では、院内HPLCを使用し、ポリコナゾールの血中濃度を測定出来る体制を整えた。今回、外来患者に対するTDMと診療支援についての現状を報告する。

【方法】2020年10月～2022年10月までの間に、血中濃度測定によるTDMと診療支援を行った患者を対象に、血中濃度、使用目的、提案内容、提案受入の有無などを調査した。

【結果】期間中に血中濃度測定を行ったのは5名で、測定件数は10件であった。血中濃度は1.5 [0.5～5.0] $\mu\text{g}/\text{mL}$ （中央値 [範囲]）であった。増量提案は5件（50.0%）、減量提案は1件（10.0%）であった。外来当日に提案を行ったのは6件（60.0%）であった。提案受入率は90.0%であった。

【考察】至適濃度（1.5～4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の範囲外であったのが7件（70.0%）で、そのほとんどで量変更の提案があったことから、外来患者においても血中濃度を測定しモニタリングしていく事は重要と考える。また、半分以上で外来当日に提案を行っており、院内HPLCを使用することにより、迅速に血中濃度測定結果を診療に反映する事が出来た。今後は、より多くの患者で、より頻度高く測定を行えるような体制の構築を検討していく。

105. 肺移植後のアムホテリシンB吸入における デオキシコール酸製剤とリポソーム製剤の 安全性の比較

梅村 圭祐¹, 片田 佳希^{1,2}, 長尾 美紀^{2,3}

¹京都大学医学部附属病院薬剤部

²京都大学医学部附属病院感染制御部

³京都大学医学部附属病院検査部

【目的】肺移植後は真菌感染予防目的にアムホテリシンBの吸入が行われる。当院ではこれまでデオキシコール酸製剤（AMB-d）を使用してきたが、薬剤による人工呼吸

器回路の閉塞がしばしば発生することからプロトコールを見直しリポソーム製剤（L-AMB）へ切り替えた。本研究ではAMB-dとL-AMBの安全性を比較検討した。

【方法】対象は2021年4月から2022年9月に当院で肺移植を受けた患者36名とした。AMB-d吸入は術後1日目より5 mg/回1日3回/日で、L-AMB吸入は術後1～3日目より25 mg/回3回/週、術後2週間以降は1回/週で実施され、継続困難な副作用がない限り入院中のみ継続された。吸入継続率、総吸入回数、副作用及びアスペルギルス症の発症を調査した。調査期間は術後入院期間中とした。

【結果】AMB-d及びL-AMBを使用した患者はそれぞれ26例及び10例で、それぞれ術後入院日数の中央値は67日と51.5日、吸入継続期間の中央値はいずれも43日、総吸入回数の中央値は127回と11回だった。回路閉塞に伴う一回換気量低下を認めた症例はAMB-dで9例（34.6%）、L-AMBで3例（30%）と同程度だったが、気管攣縮等の副作用が原因で吸入が中断された症例はそれぞれ5例（19.2%）、0例（0%）だった。アスペルギルス症の発症はなかった。

【結論】L-AMBはAMB-dよりも総吸入回数を減らすことができ、安全性は同程度である可能性が示唆された。

会員外共同研究協力者：中川 俊作, 田中 里奈, 豊 洋次郎, 伊達 洋至, 寺田 智祐

106. アムホテリシンBリポソーム製剤（L-AMB） による低カリウム血症と腎機能障害の関連

植田 貴史^{1,2}, 中嶋 一彦^{1,2}, 一木 薫²,
石川 かおり², 山田 久美子², 土田 敏恵²,
竹末 芳生^{1,3}

¹兵庫医科大学感染制御学

²兵庫医科大学病院感染制御部

³常滑市民病院感染症科

【目的】処方データベース解析で、L-AMB開始時K値<3.5 mEq/LがAKI stages 2/3に関連する因子として報告されている（Takazono T. Sci Rep 2020）。一方、投与期間中のK値と腎機能障害の関連について明らかになっていないため検討した。

【方法】2011年4月から2022年8月の間に、感染制御部がL-AMB治療開始時から関与した症例を対象とした。除外基準は18歳未満、投与期間3日未満、HD/CHDF施行例とした。腎機能障害有無でのK値の比較検討を実施した。

【結論】対象は78例、男性43例（55.1%）、年齢62.3±16.5歳、投与日数は18.3±11.9日、投与量は2.66±0.53 mg/kg/dayだった。開始時のK値は3.9±0.6 mEq/L、最低値は3.3±0.6 mEq/L（p<0.001）、Kの補充は62例（79.5%）、各症例のKの最大1日補充量は36.3±18.5 mEq（20-98 mEq）であった。腎機能障害は23例（29.5%）であった。腎機能障害の発現は、開始時K値（<3.5 mEq/L vs ≥3.5

mEq/L)では4/13例(30.8%),19/65(29.2%)であったが(p=1.000),最低K値では18/48例(35.4%),5/30例(16.7%)で有意差が認められた(p=0.049)。更に、腎機能障害群では<3.5 mEq/Lの維持期間が有意に長期間であった(5.9±3.3日 vs 4.3±2.5日)(p=0.046)。

【結論】最低K値<3.5 mEq/Lが腎機能障害のリスク因子であること、更に<3.5 mEq/Lの維持期間が腎機能障害と関連することから、低K血症を回避することがL-AMBの腎機能障害を回避できる可能性が示唆された。

111. 大学病院におけるASTによるカンジダ血症への介入効果について

戸叶 美枝子¹, 樽本 憲人^{1,2}, 小泉 盛², 畠中 完², 今井 一男¹, 酒井 純¹, 前崎 繁文¹

¹埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科

²埼玉医科大学病院感染対策室

【背景, 目的】当院では、カンジダ血症の原因菌およびその臨床的背景について、検討を継続している。抗菌薬適正使用支援加算の新設以降、AST(Antimicrobial Stewardship Team)として積極的にカンジダ血症の症例に介入するようになった。今回、当院におけるカンジダ血症の動向を確認するべく、血液検体からカンジダ属が検出された18歳以上の症例を後方視的に調査した。

【方法】AST活動を開始した時期を目安として、2008年から2017年の10年間を前期、2018年から2021年の4年間を後期として、電子カルテから患者背景や抗真菌薬の使用状況、30日以内の死亡、バンドル遵守率などを抽出した。

【結果, 考察】原因真菌の割合は過去の報告と同様、*non-albicans Candida*が増加していた。抗真菌薬の感受性については大きな変化はみられなかった。AST介入後はバンドル遵守率の上昇と死亡率の低下がみられた。デバイス抜去、血培再検、眼科受診は死亡率低下と関連がみられた。バンドル項目のうち、眼科受診率は有意に増加していたものの、1回だけの受診で終了している症例が多く、再診率が低い状況であった。再診時に眼内炎が診断される可能性もあり、眼科再診率の上昇は今後の当院AST活動における課題である。

会員外共同研究協力者：岸 悦子

113. 血液培養ラウンド実施下での血液培養の部分院内化による効果

條野 敦史, 坂東 拓哉, 増田 未来

斗南病院薬剤部

【背景・目的】当院では2018年8月より血液培養陽性症例に対して薬剤師・検査技師による血液培養ラウンドを開始している。同時期より血液培養検体において、同定・感受性検査を除く培養部分の院内化を開始した。培養部分の院内化が当院の血液培養陽性患者に対する抗菌薬適正使用

に与えた効果を検証した。

【方法】血液培養の部分院内化開始前後(2017年7月~2018年6月と2018年9月~2019年8月)での菌種判明までの日数と陰性判定までの日数、また、血液培養ラウンドへの効果、導入による費用について後方視的に調査した。

【結果】血液培養の部分院内化開始前後で菌種判明までの日数は9.20日から6.45日に短縮された。陰性判定の日数は8.97日から5.48日に短縮された。開始前後(2018年4~6月と2020年4~6月)でDe-escalationを含む適正な抗菌薬への変更までの日数は6.53日から4.53日に短縮された。血液培養ラウンド開始によりDe-escalationを含む適正な抗菌薬への変更率は47.4%から83.3%に増加した。導入による費用としては、血液培養の陰性判定が院内で可能になったため、年間で200万円程が削減された。

【結論】血液培養の培養部分の院内化は菌種判明までの日数短縮に繋がった。菌種判明が早くなることで、血液培養ラウンド実施下において適正な抗菌薬治療開始も早くなり、抗菌薬適正使用が推進された。

114. 血液培養陽性患者における薬剤師の支援効果の検討

齊田 峻

湘南東部総合病院

【目的】血流感染症において、不適切な抗菌薬の選択は感染性心内膜炎などの重篤な合併症を引き起こし、死亡率を上昇させることが報告されているが、当院では今まで血流感染症に対し、薬剤師の支援が十分であったとは言えない状況であった。そのため、血液培養陽性患者に対して薬剤師が支援を開始することとした。今回、その支援効果について検討する。

【方法】2021年10月から2022年9月までに院内で血液培養陽性となった患者を対象とし、支援前(2021年10月から2022年3月)と支援後(2022年4月から9月)の2群に分け、患者背景(年齢・性別)、感染症名、検出菌、使用抗菌薬、de-escalationの実施率、抗菌薬(全体および特定)の使用日数(DOT)、30日死亡率を比較した。血液培養当日に死亡退院となった症例やコンタミネーションと判断された症例は除外した。

【結果】対象となったのは249例(支援前129例、支援後120例)抗菌薬(特定)の使用日数は支援前50.4日、支援後は39.8日(p=0.035)であった。de-escalationの実施率は支援前14%、支援後は25%(p=0.027)であった。30日死亡率は支援前20.2%、支援後13.1%(p=0.10)であった。

【考察】薬剤師の支援後、抗菌薬の使用日数およびde-escalationの実施率に差がみられたが、30日死亡率には差がみられなかった。院内で十分に浸透していなかったde-escalationを提案することで、適切な抗菌薬での治療が推進され、抗菌薬の使用日数短縮につながったと考えられる。

115. Days of antibiotic spectrum coverage を用いた血流感染症患者の抗菌薬適正使用評価の検討

中田 麻里¹, 前田 真之², 内藤 結花¹, 山口 梢², 詫間 隆博³, 温 麟太郎³, 時松 一成³

¹昭和大学薬学部病院薬剤学講座

²昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

³昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

【目的】抗菌スペクトルは既存の抗菌薬使用メトリクスには反映されない。Days of antibiotic spectrum coverage (DASC) は抗菌スペクトルを考慮して新たに開発された評価指標である。しかし、疾患ごとの DASC のデータは不足していることから、本研究は血流感染症 (BSI) 患者における DASC の傾向を明らかにすることを目的とした。

【方法】2020-2021 年度に血液培養陽性となった入院患者の DASC および days of therapy (DOT) を評価した。DASC は抗菌薬ごとに設定された ASC score と投与日数の積の総和で算出した。Spearman の相関分析を行い月ごとの各指標における相関関係を検討した。

【結果】265 件のコンタミネーション疑い例を含む 1,443 件の血液培養陽性例のデータを集計した。DASC, DASC/患者 DOT, DOT/患者 DASC/DOT は、それぞれ 226.626, 157.1, 28,778, 19.9, 7.9 であった。相関分析では DASC/DOT はその他の指標との有意な相関はみられなかった。

【考察】DOT に DASC を組み合わせることで、BSI における抗菌薬治療の不適切使用や過剰使用を評価可能であることが示唆された。特に DASC/DOT は選択された抗菌薬のスペクトル値を示すことから、施設で BSI 患者に選択された抗菌薬使用を評価するための堅牢な指標となりうる。

116. 菌血症患者に対する薬剤師主導の prospective audit and feedback がもたらす臨床効果

岡田 直人^{1,2,3}, 東 桃代², 石澤 啓介^{3,4,5}, 北原 隆志¹

¹山口大学医学部附属病院薬剤部

²徳島大学病院感染制御部

³徳島大学病院薬剤部

⁴徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学

⁵徳島大学病院総合臨床研究センター

【目的】Antimicrobial stewardship programs (ASPs) を推進するうえで薬剤師は重要な役割を担う。ASPs のコアとなる介入として、prospective audit and feedback (PAF) が挙げられている。本解析は、菌血症患者に対して薬剤師が主導で行う PAF の有用性を評価した。

【方法】2019 年 8 月より徳島大学病院では薬剤師主導の PAF を実施した。薬剤師主導の PAF として、薬剤師は医師と共同して菌血症の患者全てに対し、抗菌薬や検査の適正化および抗菌薬の提案を行い、治療終了までモニタリ

ングを継続した。2017 年 8 月から 2019 年 7 月までの菌血症患者を実施前群、2019 年 8 月から 2021 年 7 月までの菌血症患者を実施後群とし、薬剤師主導の PAF の効果を interrupted time series 解析で推定した。

【結果】実施後群 (n=282) は実施前群 (n=321) と比較して De-escalation の実施割合が 44% 上昇した (p<0.01)。さらに、実施後群は実施前群と比較してカルバペネムの Days of Therapy (DOT) は 16/100 patient-days 減少し (p<0.05) タゾバクタム・ピペラシリンの DOT は 15/100 patient-days 減少した (p<0.01)。30 日死亡率は両群間で差はなかったが、黄色ブドウ球菌菌血症におけるバンドル遵守率は実施後群で有意に高かった (p<0.01)。

【結論】本解析から、菌血症患者への薬剤師主導の PAF は、抗菌薬使用の適正化に繋がることが示された。

120. 新型コロナウイルスワクチン S-268019 のブースター投与試験の経時的な免疫原性の評価

新海 正晴¹, 園山 拓洋², 有安 まり³

¹東京品川病院呼吸器内科/治験開発・研究センター

²塩野義製薬株式会社医薬開発本部メディカルサイエンス部

³塩野義製薬株式会社医薬開発本部プロジェクトマネジメント部

【目的】S-268019 は塩野義製薬が開発中の COVID-19 予防ワクチン候補である。昆虫細胞バキュロウイルス発現系を用いて発現、精製した SARS-CoV-2 のスパイクタンパクを改変した組換えタンパクを抗原として用い、アジュバントを添加している。コミュニティ 2 回接種後後の成人に対するブースター投与試験として第 2/3 相試験を実施しており、現在進行中である。既に追加接種完了後 4 週後まで成績は公表済みであり、本発表では、後観察期間の成績について報告する。

【方法】コミュニティ筋注 2 回接種後 6 ヶ月以上経過した 20 歳以上の成人を対象に、単一施設にて、無作為化、オプザーブブライント下で、追加免疫接種として S-268019 又はコミュニティ筋注を 1 回筋肉内に接種した。免疫原性の評価は、SARS-CoV-2 中和抗体価、抗体応答率、抗 S タンパク IgG 抗体価等を評価した。また、安全性の評価として、接種後 7 日間は特定有害事象を被験者日記にて収集し、その後も有害事象等を収集評価した。

【結果】治験薬接種 28 日後の SARS-CoV-2 中和抗体価 GMT 及び抗体応答率において、S-268019 のコミュニティに対する非劣性を示した。その後、接種 69 日後、183 日後においても、中和抗体価の持続が認められた。

126. COVID-19 既感染者と未感染者におけるワクチン 4 回目接種の効果と持続性

川筋 仁史¹, 森永 芳智², 竹腰 雄祐¹,

兼田 磨熙¹, 木本 鴻¹, 上野 亨敏¹, 宮嶋 友希¹,
長岡 健太郎¹, 仁井見 英樹³, 山本 善裕¹

¹富山大学附属病院感染症科

²富山大学学術研究部医学系微生物学講座

³富山大学学術研究部医学系臨床分子病態検査学

【背景】オミクロン株出現後の第6波以降、わが国の感染者数は急増し、既感染率は概算で約19%（2022年11月現在）と、感染歴を有する者の割合が増加しつつある。一方で、感染歴とワクチン接種歴の双方を有する者における抗体評価の報告は限られ、既感染者における4回目接種の効果や持続性についても未だ不明な点が多い。

【対象と方法】当院で継続中のワクチン接種後抗体追跡調査において、4回接種前にCOVID-19感染歴のある、もしくは抗スクレオカプシド（N）抗体陽性の既感染者で、4回目に従来型ワクチンを接種した群（既感染者—従来型群19名）と、感染歴がなく抗N抗体陰性の未感染者で、4回目に2価ワクチン（起源株/BA.1）を接種した群（未感染-2価BA.1群23名）を対象に、4回目接種2週間後に獲得されたスパイクタンパク受容体結合ドメインに対する抗体量とシュードタイプウイルスを用いたBA.2、BA.5に対する中和活性を評価した。

【結果】既感染者—従来型群では、未感染者-2価BA.1群に比べて有意に抗体量が多く、1,600倍希釈血清にて評価したBA.2、BA.5に対する中和活性がいずれも有意に高い結果であった（BA.2：63.4% vs 86.5%，BA.5：22.7% vs 62.9%， $p < 0.01$ ）。

【考察】既感染者が従来型ワクチン4回目を接種した場合、2価ワクチンを接種した未感染者に比べ、BA.5に対しても高い中和活性を有していることが明らかとなった。4回目接種3ヵ月以降も評価を行い、その結果も併せて報告する。

会員外共同研究協力者：谷 英樹

140. DPCデータを用いた重症COVID-19患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症率およびリスク因子の検討

井本 和紀^{1,2,3}, 山田 康一^{1,2,3}, 金子 幸弘⁴, 掛屋 弘^{1,2,3}

¹大阪公立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

²大阪公立大学医学部附属病院感染症内科

³大阪公立大学医学部附属病院感染制御部

⁴大阪公立大学大学院医学研究科細菌学

【目的】COVID-19重症者ではサイトメガロウイルス（CMV）感染症の発症率が高いと報告されているが、リスク因子や死亡率の検討は十分ではない。日本の多くの大規模病院ではDPCと呼ばれる医療費計算方式が導入され、入院患者の診断名や検査、治療などのデータを確認できるため、これを用いて中等症2以上のCOVID-19患者におけるCMV感染症の発症率・リスク因子と死亡率への寄与を検討した。

【方法】2021年12月31日までのCOVID-19患者のDPCデータを用い、CMV感染症の診断病名とCMV感染症治療薬の使用からCMV感染症患者を抽出、発症率とリスク因子、死亡ハザード比（HR）について解析した。

【結果】154,731名のCOVID-19患者のうち、33,509名が中等症2以上であった。CMV感染症患者は97名で、0.3%でCMV感染症を発症していた。CMV感染症のリスク因子は高血圧症（HR=2.1）、慢性肺疾患（HR=1.6）、腎障害（HR=1.6）、担癌（HR=2.0）、臓器移植（HR=1.8）、ステロイドの使用（HR=2.6）、免疫抑制剤の使用（HR=3.5）、ICU入室（HR=2.9）、輸血（HR=12）が抽出された。調整後のCMVの死亡HRは2.8であった。

【考察】CMV感染症の発症率は既報よりも低く、日本ではCMV感染症への留意が不十分のため適切な検査が行われていない可能性を示唆する。リスク因子はCOVID-19患者以外でのリスク因子と概ね一致する結果であった。CMV感染症はCOVID-19患者の死亡に大きく寄与するためリスクのある患者では適切なスクリーニングが必要である。

145. Covid-19治療後に発症した*Penicillium*属による脳膿瘍に対して抗真菌薬併用療法を行った一例

山田 知世, 長水 正也, 久田 宣範, 朝倉 宏紀,
菊地 基雄

名古屋市立大学医学部附属病院西部医療センター薬剤部

【背景】*Penicillium*属は、環境中に多く存在しており、ほとんど病原性がないが、*P. marneffei*は例外的に病原性が高い菌種であり、重篤な細胞性免疫低下宿主やステロイド投与などのリスクファクターを持つ宿主に感染を起こした例が報告されている。今回、Covid-19感染症に罹患後、治療した患者が*Penicillium*属が起炎菌と考えられる多発性脳膿瘍を発症し、抗真菌薬併用により一定の効果が得られた症例を経験したので報告する。

【病歴】56歳、男性。Covid-19陽性で療養中に悪化し救急搬送、挿管管理、抗ウイルス薬、ステロイドで治療後軽快し、当院に搬送された。Covid-19は陰転化したが、発熱継続し、熱源探索のためCT撮影したところ、脳膿瘍が認められた。さらに、腰椎、仙椎に椎間板炎～膿瘍および椎体炎の所見が認められた。

【治療経過】脳膿瘍穿刺し組織培養したところ、少数の*Penicillium* sp.が検出された。抗真菌薬としてL-AMB、VRCZの単剤療法、次いで2剤の併用療法で所見が増悪した。そこで*in vivo*で感受性のある5-FCを追加したところ病変増大が鈍化し安定化した。

【考察】*Penicillium*属による脳膿瘍の治療例の報告は希であり、治療方法も確立していない。L-AMBとVRCZは単独では効果不十分であり、5-FCと3剤を併用したことにより治療効果が得られた。今回の症例を通して*Penicil-*

lium 属による脳膿瘍への治療法として移行性の良い抗真菌薬の併用療法が有効である可能性が示唆された。

146. 組換えレンチウイルスを用いた病原体核酸検査の精度管理試料試作に関する研究

板野 瑞希^{1,2}, 青木 弘太郎¹, 加村 (中川) 晴香¹, 石井 良和¹, 舘田 一博¹

¹東邦大学医学部微生物・感染症学講座

²東京医療センター

【背景】病原体核酸検査のフルプロセス (検査前, 検査, および検査後) の精度管理には RNA を内包したパーティクルで構成される, フルプロセスコントロール試料の入手が重要である。しかし, 標準化の遅れや市販品が高価であるなど, 様々な要因から精度管理が難しい現状にある。本研究では, 新型コロナウイルス病原体核酸検査をモデルとして, 組換えレンチウイルスを用いた精度管理試料試作を目的とした。

【方法】Lentiviral High Titer Packaging Mix with pLVSIN シリーズ (タカラバイオ) を用いて, 複数の検査系の標的配列を含むように人工合成した DNA をテンプレートに RNA ゲノム組換えレンチウイルス試料を試作した。試料には N2 を標的とした RT-qPCR によって国際単位 (IU/mL) を付与した。また, 凍結融解の有無, 複数の濃度および温度で 7 日間保管し, RT-qPCR の結果をもって安定性の評価を行った。

【結果】試作試料に含まれた標的濃度は約 107 log IU/mL であった。約 0.1 log IU/mL および約 0.0001 log IU/mL の試料を 25°C で 7 日まで保管したとき濃度の低下が観察されたが, 4°C では低下しなかった。凍結融解の影響は観察されなかった。

【考察】組換えレンチウイルスを用いると迅速に任意配列を挿入した精度管理試料を作出可能, かつ冷蔵輸送であれば外部精度管理調査に活用できる可能性が示唆された。

154. 当院における *Clostridioides difficile* 検査に対する Diagnostic stewardship の取り組みの経過報告

阿部 あかね^{1,2}, 東 桃代^{1,2}, 泉 侑希¹, 西岡 安彦²

¹徳島大学病院感染制御部

²徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野

【目的】当院では, *Clostridioides difficile* (以下 CD) 検査において非下痢便の提出や毒素陰性例に CD 感染症として長期間の抗菌薬が投与される事例がみられていた。下痢症例に対するバンコマイシン又はメトロニダゾール使用の 50% は不適正使用であった。CD 検査に Diagnostic stewardship (以下 DS) を導入し, 適切な検体提出や, 抗菌薬の適正使用を図れるかを検討する。

【方法】(1) Infection Control Team で, CD 検査におけ

るチェックリストを作成し, 担当医が各項目をチェックすることで適切な検査対象者と, 検査方法が確認できるように図った。(2) プリストールスケール 4 以下の検体は受付不可とした (rejection rule)。(3) 各病棟と診療科でミニレクチャーを行った。(4) 抗原陽性かつ毒素酵素免疫測定法陰性例には毒素遺伝子検出法を導入した。

【結果】DS 導入後の 2022 年 6 月~9 月に reject 例 9 例を除く 162 検体が提出された。毒素遺伝子検出法は 10 例で実施され, 陽性 6 例は全例速やかに治療開始された。バンコマイシン又はメトロニダゾールの不適正使用率は 50% から 14% に低下した。

【結語】CD 検査に対し DS を導入し, 抗菌薬の不適正使用は減少した。今後は, Antimicrobial Stewardship の介入により, さらなる不適正使用率の低下にむけて取り組む。

156. マウス *C.difficile* 感染症モデルにおけるバンコマイシン, メトロニダゾール, フィダキソマイシンの効果

有馬 直明^{1,2}, 松井 秀仁¹, 花木 秀明¹

¹北里大学大村智記念研究所感染制御研究センター

²興和株式会社

Clostridioides difficile (*C.difficile*) は抗菌薬関連大腸炎の最も一般的な原因菌である。米国では毎年推定 50 万人の罹患者と数万人もの死者を出すことが問題視されており, 米国疾病対策予防センターが緊急かつ即時の対応が必要な公衆衛生上の脅威であると宣言している。*C.difficile* 感染症の治療には主に, バンコマイシン (VCM), メトロニダゾール (MNZ) とフィダキソマイシン (FDX) といった抗菌薬が使用されているが, 適切な治療を行っても約 2 割の患者で再発が見られ, 医療システムに大きな負担をかけている。我々は, マウス *C.difficile* 感染症モデルを用いて各種治療薬の効果と再燃リスクの比較を試みた。C57BL/6 マウスに抗菌薬 (セフォペラゾン, VCM, コリスチン) 含有水を 4 日間与えて腸内細菌叢を乱した後, *C.difficile* (ATCC43255) を経口投与で感染させた。感染日より 4 日間にわたり各種治療薬を 1 日 1 回経口投与し, 生存率および体重変化を観察することで治療効果ならびに再燃リスクの比較を行った。30 mg/kg の VCM 投与群, 100 mg/kg の MNZ 投与群, 10 mg/kg の FDX 投与群で 90% 以上の感染致死防御効果を示した。90% 防御用量 (ED90) で比較すると, MNZ, VCM, FDX の順に 82.7, 23.0, 1.14 mg/kg であった。また, ED90 領域での再燃の起きやすさは VCM>MNZ>FDX であり, 再燃時の糞中 *C.difficile* の芽胞数と一致していた。今後は, 糞中芽胞形成の阻害方法について検討する予定である。

157. Clostridioides difficile Binary toxin 定量系を用いた毒素産生に対する治療薬の評価

荒木 陸¹, 松井 秀仁^{1,2}, 鈴木 由美子^{1,2},
遠藤 晴美², 菅又 美穂^{1,2}, 花木 秀明^{1,2}

¹北里大学大学院感染制御科学府感染創薬学

²北里大学大村智記念研究所感染制御研究センター

【背景と目的】 Clostridioides difficile は、偏性嫌気性グラム陽性桿菌であり、抗菌薬関連下痢症の主要な原因菌である。本菌は病原因子である Toxin A と Toxin B に加えて、一部の強毒株では、Binary toxin と呼ばれる 2 種のタンパク質 (CDTa と CDTb) から構成される毒素を産生する。本研究では、ELISA 法による CDTa 定量系の構築を行うとともに、CDI 治療薬の C. difficile 毒素産生に対する影響を評価した。

【方法】大腸菌を用いて CDTa 発現系を構築し、精製した CDTa を SD ラットに免疫することで、ポリクローナル抗体を作製した。精製した抗 CDTa 抗体とそれらを Biotin 標識した抗体を用いて、定量系を構築した。Binary toxin 産生株をフィダキソマイシン、バンコマイシン、メトロニダゾール存在下で 72 時間培養し、上清中 CDTa および Toxin B 産生量を測定した。

【結果】得られた抗 CDTa 抗体を用いて、測定範囲が 0.3~300 ng/mL の定量系を構築した。薬剤非存在下で C. difficile を培養し、経時的に上清中毒素量を測定した結果、CDTa は Toxin B とは異なり、対数増殖期より産生が確認された。治療薬の毒素産生に対する影響を評価した結果、MIC の 1/4 濃度において、フィダキソマイシンのみ毒素産生を抑制する事が確認された。

171. 女性閉経後急性膀胱炎に対する猪苓湯の CVA/AMPC 投与期間短縮効果について

大岡 均至

神戸医療センター泌尿器科

【目的】女性閉経後急性膀胱炎 (AUC) に対する、抗菌化学療法は再発なく治癒させることが時に困難である。CVA/AMPC250RS*3/日 (CVA/AMPC) に猪苓湯 (TJ40) を併用し、抗菌薬投与期間を短縮可能か検討した。

【方法】起炎菌が非耐性大腸菌の AUC と診断された 54 症例 (年齢中央値 68.4 [59-82] 歳)。CVA/AMPC に TJ40 7.5 g 併用群 (I 群: 27 例) と非併用群 (II 群: 27 例) に割り付け、5 日後に検尿正常化・培養陰性と頻尿 VAS (0-100) ・排尿終末時痛 VAS を確認。希望により薬剤を 2 日間追加し、7 日後に同様の検討を行った。また、3 か月後に尿路感染症再発につき問診した。

【結果】5 日目の時点で、I 群では、頻尿 VAS: 10.9 (0-16.8), 疼痛 VAS: 11.3 (0-16.4)。II 群では 22.2 (0-61.1), 24.8 (0-52.3), 投薬継続を希望した症例は I 群で 2/27 例 (7.4%), II 群では 14/27 例 (51.9%) (いずれも p<0.0001)。7 日目の時点では I 群頻尿: 0, 疼痛 0, II 群頻尿 16.2 (0-

20.1), 疼痛 10.1 (0-18.9)。治療開始後 3 か月間での再発症例は両群とも認めなかった。

【考察】TJ40 は、猪苓・沢瀉・茯苓などの利水作用ユニット、清熱作用を有する滑石、止血作用を有する阿膠よりなる方剤であり、少陽病期で循環水分量の減少を有し湿熱を伴う水熱互結症例が良い適応となる。薬効としては利湿清熱・滋陰止血作用が期待される尿路症状に用いられる。

【結論】今回の検討では、AUC に対する CVA/AMPC 投与期間短縮効果と AUC 随伴症状改善効果が認められた。

172. 陰細菌叢解析による反復性膀胱炎への乳酸菌陰坐剤の効果の検証

丸山 雄樹¹, 定平 卓也¹, 岩田 健宏¹,
石井 亜矢乃¹, 和田 耕一郎², 荒木 元朗¹

¹岡山大学病院泌尿器科

²島根大学病院泌尿器科

【緒言】我々は、これまでに phase II 臨床研究において反復性膀胱炎に対する乳酸菌陰坐剤の効果を証明してきた。今回、サブ解析として陰細菌叢解析を行ったので一部の結果を報告する。

【方法】反復性膀胱炎患者 4 名の乳酸菌陰坐剤治療前と治療中の陰細菌叢の検体を採取した。それぞれの検体を次世代シーケンサーによる細菌叢解析を行った。

【結果】陰細菌叢解析において、治療介入前は、いずれの 4 検体においても乳酸菌は存在しなかった (0%)。陰細菌叢は腸内細菌叢の割合が多く、反復性膀胱炎患者 4 名の平均膀胱炎回数は 7.8 回/年であった。一方で、治療介入中では、乳酸菌が定着 (18%, 12~25%) しており、膀胱炎回数は 2.5 回/年と介入前と比較し有意に膀胱炎の回数が減少していた (p=0.0061)。

【結語】反復性膀胱炎に乳酸菌陰坐剤を投与することで陰内細菌叢が安定化し、膀胱炎回数が減少することを確認した。抗菌薬治療に頼らない予防法を、陰の細菌叢に注目した細菌学的効果をもって証明した新しい研究である。

会員外共同研究協力者: 光畑 律子

184. iPSC 由来心筋細胞を用いたウイルス感染モデルの構築と薬剤スクリーニングの検討

福住 悠太郎¹, 前花 祥太郎^{1,2}, 久保 誠^{1,2}

¹北里大学大学院医療系研究科

²北里大学医療衛生学部再生医療細胞デザイン研究施設

【背景】心筋炎はウイルス感染に起因するものが多く、原因ウイルスにはエンテロウイルスや、インフルエンザウイルス、近年では新型コロナウイルスも関連が報告されている。治療の一つとして、抗ウイルス療法が注目されているが、最も頻度の高いエンテロウイルスに対する承認治療薬はない。また、心筋炎研究にヒトの心筋細胞を用いた研究は十分に行われていなかった。

【目的】本発表では、ヒト多能性幹細胞 (hiPSC) から

分化・誘導した心筋細胞が、ヒト生体内のウイルス感染における初期反応の解析に有用なツールとなるかどうか、また、hiPSC由来心筋細胞が新しい薬効評価系の細胞として有用か明らかにすることを目的とした。

【方法】エンテロウイルスと新型コロナウイルスをhiPSC由来心筋細胞に感染させ、経時的なウイルス力価の変化を測定した。

hiPSC由来心筋細胞に2つのウイルスを感染させ、薬剤含有培地、非含有培地でそれぞれ培養し、ウイルス力価の比較を行った。薬剤は、RNA依存RNAポリメラーゼ阻害剤である、RemdesivirとFavipiravirを用いた。

【結果と考察】両ウイルスにおいて、hiPSCから分化・誘導された心筋細胞で効率的なウイルス増殖が見られた。エンテロウイルスは攻撃量を下げても、攻撃量に依存して力価のピークが変動し、安定してウイルス増殖を示した。このことから、ウイルス原発性の心筋炎にhiPSC由来心筋細胞は有用であると考えられた。

また、Remdesivirにより両ウイルスの増殖を特異的に抑制したことから、新しい薬効評価系の細胞としても有用であると考えられた。

会員外共同研究協力者：吉田 善紀，西川 美里，茂木 祐李香，酒井 宏治

185. Hollow Fiber Infection Model を用いた PK/PD 理論に基づく抗ウイルス薬薬効評価モデル構築に関する検討

林 侑孝^{1,2}，青木 弘太郎¹，濱田 将風¹，松元 一明²，石井 良和¹，舘田 一博¹

¹東邦大学医学部微生物・感染症学講座

²慶應義塾大学薬効解析学講座

【背景】Hollow Fiber Infection Model (HFIM) は流路内で薬物動態を再現し、中空糸カートリッジの中空糸外空間 (Extra capillary space ; ECS) を感染部位とした *in vitro* の PK/PD 理論に基づく薬効評価モデルである。本研究では、HFIM におけるペラミビルによるインフルエンザウイルス感染症 *in vitro* 治療モデル構築を目的とした。

【方法】VGM 培地を用い、インフルエンザウイルス A/PK8/34 (IVA) を感染させた MDCK 細胞を ECS に接種して5日間 37°C 5% CO₂ の条件で培養する系を未治療群とした。初期細胞数は 1.0×10⁷ cells/ECS、MOI は 1.0×10⁶ とした。治療群では、感染30分後からペラミビル 300 mg を15分間点滴投与としてその濃度推移を再現した。ウイルスの増減はECSからサンプリングした上清に対するRT-qPCRによってCt値を測定し、評価した。

【結果】未治療群のCt値は、試験開始時28.6であり、開始1日後に16.9、開始4日後に13.3となった。対して治療群では、試験開始時32.7であり、開始1日後に23.2、開始4日後に13.8となった。

【考察】試験開始1日後までにCt値が、未治療群では11.7

低下したのに対し、治療群では9.51低下したことから、IVA増殖抑制効果が観察されたものの、4日後には同程度のCt値となった。今後、IVA感染価およびペラミビル投与量を増減させることによって評価系の妥当性を検証する必要がある。

199. 小児急性中耳炎に対する抗菌薬治療において二次抗菌薬選択に関与する因子の検討

河野 正充¹，酒谷 英樹¹，志賀 達也¹，村上 大地^{1,2}，保富 宗城¹

¹和歌山県立医科大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科

²紀南病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

急性中耳炎は、小児期の common diseases の一つである。抗菌薬の適正使用に基づき治療として、中等症以上の症例に対しては、細菌感染の可能性を考慮し、抗菌薬治療が推奨される。本邦では、2006年に小児急性中耳炎診療ガイドラインが発表され、中耳炎の疫学的変化とともに改訂が重ねられるとともに、2016年にAMRアクションプランが提言され、抗菌薬の適正使用が推進されている。我々は医療情報データベースを使用した研究で、全国的に抗菌薬適正使用が推進され、抗菌薬の総使用量の減少と、第一選択の経口抗菌薬としてペニシリン処方率の増加を報告した。一方で、ペニシリンによる治療効果が不良な場合において、二次抗菌薬選択の決定に影響を与える要因は十分に検討されていない。本研究では、医療情報データベースを使用し、急性中耳炎における第一選択の抗菌薬の変更につながる要因を調査した。初回処方から14日以内の抗菌薬変更率は、AMPCで20.6%、CVA/AMPCで38.4%、CDTR-PIで38.0%であった。CART分析による結果では、診断の正確性は、医療機関の規模と患者登録年と関連しており、抗菌薬の変更に大きな影響を与えることが明らかとなった。すなわち、規模が大きい医療機関では抗菌薬の変更頻度が低い傾向にあるとともに、比較的早い時期に抗菌薬の変更率が減少した。

本研究の成果は、抗菌薬の適正使用の推進を行う上で、より広い、適正使用の推進を行う必要性を示唆するものである。

219. 唾液中薬物濃度モニタリング (STDM) 創出に向けた血清中および唾液中リネゾリド濃度の相関性検証

兼田 磨熙杜¹，辻 泰弘²，川筋 仁史¹，竹腰 雄祐¹，木本 鴻¹，上野 亨敏¹，宮嶋 友希¹，長岡 健太郎¹，山本 善裕¹

¹富山大学附属病院感染症科

²日本大学薬学部臨床薬物動態学研究室

【背景】治療薬物モニタリング (TDM) は血液中薬物濃度測定値から患者の個別化投与設計を考慮する。近年、綿密な治療計画のため、頻回な濃度測定による患者侵襲の負

担増が懸念されており、非侵襲的かつ新しい TDM の取り組みが課題である。そこで本研究は唾液中薬物濃度に着目し、簡便・安全かつ非侵襲的な Salivary TDM (STDM) の創出を試みた。

【対象と方法】2022年8月から11月までに、当院にてリネゾリド (LZD) が投与された患者を対象に、臨床上新必要と判断された朝食前採血と同じタイミングで唾液を自己採取してもらい、残余血清と唾液検体を用いて血清中および唾液中 LZD 濃度を測定し、相関性を評価した。

【結果】小児1名を含む LZD 投与患者5名24ポイントでの評価では、通常用量投与時および減量時いずれにおいても唾液中濃度と血清中濃度に強い相関が認められた (相関係数 $R=0.80$, 唾液中濃度 ($\mu\text{g/mL}$) = $1.03 \times$ 血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$) + 1.16)。

【考察】他の抗微生物薬への応用可能性の検証を行いつつ、症例を蓄積し、STDM を確立できれば、頻回採血が難しい新生児や小児、外来患者などに対しても簡便な試料採取が可能となり、臨床研究の推進、用法用量の適正化、個別化投与法の発展と普及に繋がると考えられる。なお、本研究は、富山大学倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号: R2012133)。

220. 機械学習を用いた LZD による血小板減少症の予測モデル作成と検証

長山 優介¹, 藤垣 俊介^{1,2}, 東 加奈子^{3,4}, 井幡 圭佑^{1,2}, 村田 久枝^{1,3}

¹大阪警察病院薬剤部

²大阪警察病院感染管理センター

³第二大阪警察病院薬剤部

⁴第二大阪警察病院感染管理センター

【目的】LZD による血小板減少症により減量もしくは中止となる症例をしばしば経験する。LZD の副作用に関する研究には決定木を利用した予測モデルが報告されているが、実測血中濃度を要し、自施設内で薬物濃度を測定できない環境では利用する事が難しい。そこで推定血中濃度を用いて機械学習で予測モデルを作成し、先行研究の正答率等と比較する。

【方法】2007年から2021年に LZD が投与された患者を対象とした。調査項目は年齢、性別、投与量、投与経路、体表面積、腎機能、PLT 数、推定血中濃度、血小板製剤投与の有無、透析施行の有無とした。また、血小板減少症の判定は投与8日目の PLT 数が投与前の70%以下とした。交絡因子を最小限にする為、除外基準を多数設けて解析対象の症例を決定した。Python3.8.8にて機械学習アルゴリズムである XGBoost を使用し、作成した予測モデルを解釈可能にする為決定木を抽出し、正答率を算出した。

【結果】LZD が投与された764症例中76症例が解析対象であった。予測モデルの正答率は86.3%であった。

【考察・結論】本研究の予測モデルは、先行研究の正答

率87.8%のモデルと同様に高精度であると考えられる。しかし、交絡因子を最小限にする為症例を厳選した結果、LZD が投与された患者の10%で予測モデルを作成しているためその汎用性が不明である。今後、他患者群に対しこの予測モデルが適応できるかを試みたい。

221. 医薬品副作用データベース (JADER) を用いたリネゾリドによる遅発性有害事象に関する網羅的解析

八木 祐助^{1,2}, 荒川 悠^{1,3}, 山岸 由佳^{1,3}

¹高知大学医学部附属病院感染管理部

²高知大学医学部附属病院薬剤部

³高知大学医学部臨床感染症学講座

【目的】リネゾリド (LZD) の長期投与中に問題となる遅発性有害事象の発現時期や臨床転帰は、不明な場合がある。今回、日本の医薬品副作用データベース (JADER) を用いて、LZD の遅発性有害事象について網羅的に解析した。

【方法】LZD 投与開始28日後の有害事象発現を遅発と定義した。2004年4月~2022年6月で LZD による遅発性有害事象の報告オッズ比 (ROR) と95%信頼区間 (95% CI) を算出した。95%CI の下限値が1を超えた場合、当該有害事象のシグナル検出とした。また、Weibull 分布により遅発性有害事象の発現時期を解析し、臨床転帰を調査した。

【結果・考察】JADER データベース全症例数は662,263例、LZD を被疑薬とする有害事象報告数は1,793例であり、特に視神経炎 (39例, clude ROR: 26.4 [18.5-36.7]), 末梢神経障害 (34例, clude ROR: 3.15 [2.17-4.43]) でシグナルが検出された。また、視神経炎および末梢神経障害の発現時期の中央値は187日および96日であった。さらに、臨床転帰として視神経炎では未回復9例 (23.1%), 後遺症有り0例 (0%), 末梢神経障害では未回復22例 (59.5%), 後遺症有り3例 (8.1%)であった。以上から、LZD の長期投与時には視神経炎に加えて、遅発性かつ不可逆性の末梢神経障害に注意が必要である。今後、LZD との併用薬による影響等を検証し、有害事象の重篤化予防に繋げていきたい。

会員外共同研究者: 石田 智滉, 西田 基紀, 川田 敬, 常風 興平, 宮村 充彦

222. 初回テイコプラニン血中トラフ濃度 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ を目標とした24時間負荷投与方法による投与量および安全性、有効性に関する検討

近藤 昭志, 尾田 一貴, 片野田 朋美

熊本大学病院薬剤部

【緒言】テイコプラニン (以下、TEIC) は、36~48時間かけて負荷投与する方法が提案されているが、より早期

の目標血中濃度達成が望ましい。本研究では、24時間負荷投与方法（24時間以内にTEICを計3回負荷投与方法による目標血中濃度 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ の到達に必要な投与量および安全性、有効性を後方視的に検討した。

【方法】2017年1月～2021年12月までにTEICの投与を受け、24時間負荷投与方法に合致した患者を対象とした（倫理承認No. 2413）。安全性はCTCAE.v5に基づき評価し、有効性は30日死亡率を評価した。

【結果】解析対象患者は112名（男性64名、女性48名）となった。ROC解析により示された血中濃度 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ となる1回投与量12.3 mg/kg（感度64%、特異度73%、AUC 0.696）を基準に、低用量（中央値10.9 mg/kg）と高用量（中央値13.9 mg/kg）の2群間で各項目を評価した（カイ2乗検定、 $P < 0.05$ を統計学的有意と判定）。血中濃度 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ 到達率は、低用量27/57名（47%）、高用量44/55名（80%）であった（ $P < 0.001$ ）。安全性および有効性（低用量/高用量）はいずれも有意差を認めなかった（肝障害23%/16%、腎障害4%/5%、白血球減少4%/4%、血小板減少5%/4%、30日死亡率9%/7%）。

【考察・結論】本研究にて、24時間負荷投与方法は13.9 mg/kgの3回投与=41.6 mg/kg/日の妥当性が検証されたとともに、安全性に懸念はなかった。

会員外共同研究協力者：齋藤 秀之、城野 博史

223. タゾバクタム/ピペラシリンと併用したバンコマイシン、テイコプラニンにおける急性腎障害発生率の重症度を加味した多施設検討

先崎 貴洋^{1,2}、内田 裕之³、野口 周作^{1,2}、関口 愛³、
中島 美治³、酒匂川 徹^{1,2}、成宮 貴宏⁵、丹羽 一貴⁴、
小林 美奈子²

¹日本医科大学武蔵小杉病院薬剤部

²日本医科大学武蔵小杉病院感染制御部

³関東労災病院薬剤部

⁴関東労災病院総合内科・感染管理室

⁵川崎市立川崎病院

【背景】タゾバクタム/ピペラシリン（TAZ/PIPC）とバンコマイシン（VCM）の併用は、急性腎障害（AKI）の危険因子であると考えられており、対策を検討する必要がある。一方でTAZ/PIPCとTEICの併用は、VCMを併用するよりもAKIの発生頻度が低いことが示唆されているが、重症度を加味した多施設調査の報告はない。

【方法】3次救急病院2施設および2次救急病院1施設における後ろ向き多施設調査を実施した。2015年1月から2020年12月にTAZ/PIPCとVCM（TPV併用群）もしくはTEIC（TPT併用群）を48時間以上併用した症例を対象とした。評価項目として両群におけるAKI発生率、治療完遂率を比較した。AKIの診断基準は血清クレアチニンが基準値から0.3 mg/dL以上の上昇、または1.5倍以上

の上昇を認めた場合とした。

【結果】対象症例はTPV併用群109例、TPT併用群59例であり、傾向スコアマッチングで患者背景とSequential Organ Failure Assessment（SOFA）scoreを用いて重症度を補正した各群53例を解析した。AKI発生率はTPV併用群で41.5%（22例）、TPT併用群で18.9%（10例）であった。（ $p=0.019$ ）治療完遂率は両群とも69.8%と同等であった。

【結論】重症度を加味した多施設調査においてTPT併用群はTPV併用群と比較して有意にAKI発生率が低かった。TAZ/PIPCと併用する場合は、VCMよりもTEICを選択することでAKIのリスクが減少する可能性が示唆された。

会員外共同研究協力者：笠原 英城、河井 良智、小林 加寿夫、森 敬子

224. MRSA 菌血症患者に対してテイコプラニン皮下投与を施行した一例

杉山 恭平^{1,2}、須山 由佳子¹

¹静岡県立総合病院薬剤部

²静岡県立総合病院感染対策室

【症例】49歳女性。

【主訴】発熱。

【既往歴】クローン病による大腸全摘、小腸切除。

【経過】難治性小腸皮膚瘻、小腸腔瘻、腹腔内膿瘍に対して、マイルズ手術及び小腸部分切除（残存小腸110 cm）、膿瘍ドレナージを施行し、腹腔内膿瘍の治療として4週間抗菌薬を投与した。治療終了後5日目に39.9℃の発熱とCVカテーテル刺入部の発赤及び排膿を認めた。血液培養からMRSAが検出された為、カテーテル関連血流感染症と診断した。CVカテーテルを抜去し、バンコマイシン（VCM）点滴静注による治療を開始。VCM開始6日後に血液培養の陰性化を確認した。複雑性MRSA菌血症として、血液培養陰性化確認日から4週間の治療期間を予定していたが、VCMを3週間投与した時点で末梢ルートの確保が困難となった為、テイコプラニン（TEIC）皮下投与に変更することで合計4週間の治療を完遂した。

【考察】本症例では過去にミノサイクリンで嘔気、ST合剤でぶどう膜炎の副作用出現歴があり、VCM点滴静注の代替案としてリネゾリド（LZD）錠内服とTEIC皮下投与が候補となった。LZD錠の主な吸収部位は小腸であり、短腸であることによるLZDの吸収率低下の可能性を考慮してTEIC皮下投与を選択した。TEIC開始後4日目のトラフ値は37.7 $\mu\text{g/mL}$ であり、有効血中濃度に達していた。又、皮下点滴刺入部の疼痛及び腫脹は軽度であったことから、末梢ルート確保困難なMRSA感染症に対するTEIC皮下投与は治療選択肢の一つとなり得ると考える。

225. バンコマイシンの薬物動態解析におけるソフトウェアと Sawchuk-Zaske 法の比較

水谷 翔¹, 小林 綾子¹, 竹内 萌², 高野 知憲², 國島 広之²

¹ 聖マリアンナ医科大学病院薬剤部

² 聖マリアンナ医科大学病院感染症センター

【目的】 Practical AUC-guided TDM for vancomycin (PAT) により、ベイズ推定を用いた薬物動態解析を実施しやすくなったが、一部患者でその精度が低下する可能性が指摘されている。当院では以前から Sawchuk-Zaske 法 (S-Z 法) により患者固有の薬物動態パラメータを算出しており、S-Z 法と PAT について比較検討した。

【方法】 2021 年 1 月から 2022 年 2 月に当院でバンコマイシンが投与された患者の内、定常状態におけるピーク値およびトラフ値を測定した患者を対象とした。同一患者の測定値から S-Z 法および PAT のそれぞれで消失速度定数 (k_{el} [1/hr]), 分布容積 (Vd [L]), クリアランス (CL [L/hr]), 血中濃度時間曲線下面積 (AUC [$\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$]) を算出し、各パラメータを比較した。

【結果】 107 例を解析対象とした。S-Z 法の AUC と PAT の AUC には正の相関を認めたが、データのばらつきも認められた (回帰直線: $y=0.877x+71.5$, $R^2=0.749$)。他のパラメータも同様の傾向を示し、特に Vd のばらつきは顕著であった。AUC および CL の平均値はいずれも統計的な有意差を認めなかった。S-Z 法に対する PAT の AUC の誤差が 20% 以内に収まる割合は 87.9% であり、PAT の推定精度には年齢、体重、腎機能が影響する可能性が示唆された。

【結論】 PAT で推定した AUC と CL の精度は一定の範囲内に収まることが期待できるが、Vd, k_{el} は有意に異なる可能性がある。

226. バンコマイシン負荷投与時における腎機能への影響についての新たな視点—AUC600でのカットオフにおける影響—

遠藤 愛樹¹, 花輪 和己²

¹ 山梨県立中央病院薬剤部

² 亀田総合病院薬剤部

【目的】 バンコマイシン (VCM) は、治療曲線化面積 (AUC) $\geq 600 \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$ (以下、単位省略) で腎障害の頻度が上がる。負荷投与時の AUC (LD-AUC) は計算上 600 を超えることがあるが、それによる腎障害の発生等について検討した報告はない。また、定常状態下で AUC ≥ 600 起因の AKI の推移頻度や発生時期について検討した。

【方法】 2021 年 8 月~2022 年 9 月の間に VCM を投与し、トラフ値と血清クレアチニン (SCr) 値の測定した成人症例を調査した。トラフ値から PAT を用いて AUC を算出した。HD や CRRT, VCM 開始時に既に AKI で投与中に改善した症例は除外とした。LD-AUC の比較では、トラ

フ値は Day2, SCr は Day2 と Day4 の値を用いた。定常状態下の比較では、トラフ値は Day4, SCr は Day4, Day 7 \pm 1 の値を用いた。それぞれ AUC ≥ 600 と < 600 の 2 群に分けて、AKI 発生の差を比べた。

【結果】 症例数は 108 例で、中央値で年齢 71 歳、体重 54.2 kg, SCr 値 0.73 mg/dL であった。起因菌は、MRSA が 35 例、MRCNS が 27 例、それ以外の β ラクタム薬耐性グラム陽性菌が 20 例、不明が 24 例、その他が 3 例であった。LD-AUC < 600 と ≥ 600 の AKI は、それぞれ 4/56 例と 7/52 例で差はなかった。定常状態下での症例は 100 例で、中央値で年齢 71 歳、体重 53.5 kg, SCr 値 0.73 mg/dL であった。AUC < 600 と ≥ 600 の AKI は、それぞれ 7/90 例と 6/10 例で有意に ≥ 600 で多かった ($P < 0.01$)。そのため、AKI ガイドラインのリスク因子を基に、AKI 発生について多変量解析を行ったところ、PIPC/TAZ と AUC ≥ 600 が AKI の独立したリスク因子であると判明した (それぞれ $P=0.002$)。

【考察】 LD-AUC が 600 を超えた場合でも SCr 値の上昇はなく、腎機能に影響しなかったことから、LD-AUC が高値を示しても安全に使用できることが示唆された。この結果は、負荷投与の安全性を示す他の報告と一致している。一方、定常状態下と考えられる Day4 での AUC ≥ 600 で有意に AKI の発生が多かったことから、一度でも AUC ≥ 600 に推移すると AKI に進行する可能性が示唆された。この結果から、ガイドラインに沿って Day2 で早期に AUC の推移を予測し、Day4 以降での AKI 発生を予防することが重要であると考えられる。

227. 医師の働き方改革にむけて~AST 薬剤師主体のバンコマイシン注 (VCM) 投与設計とオーダー入力のタスクシフティング効果の検証~

高橋 希, 古川 早矢香, 河野 綾香

横浜市立みなと赤十字病院

【背景】 昨今は医師の働き方改革が注目されており、当院では AST 薬剤師の専門性を生かした抗菌薬 TDM がタスクシフティングに貢献できると考え、VCM の TDM に加えてその処方・検査オーダー入力を AST 薬剤師が担う「AST-TDM」という取り組みを始めた。これは医師の負担軽減と共に、抗菌薬適正使用、医療過誤の回避も同時に目指すものである。

【方法】 当院では全ての VCM の TDM に薬剤師が介入し、これまでは病棟薬剤師が TDM 担当薬剤師と相談した投与設計を医師に推奨、医師がオーダー入力する流れをとっており、推奨の 99% が受諾されていた。今回導入した AST-TDM は治療開始時から終了時まで、感染症専門医との PBPM により AST 薬剤師が TDM, 処方・検査オーダー入力を夜間休日以外全て担い、患者回診、適正使用の推奨も併せて行う手法である。これを 2022 年 8 月よ

り開始しその前後12週間を比較した。

【結果・考察】導入後の全処方オーダー入力107回のうち89回をAST薬剤師が担い、医師による入力回数が83%減少した。これはオーダー入力の際に生じる医師と他職種との連絡回数が同程度減少したことにもなり、医師の業務負担軽減効果は大きかったと思われる。また導入後、抗菌薬適正使用への介入件数は2.8倍に増加、疑義照会による処方修正回数も73%減少し、医療安全の面でも効果があった。専門性を持つAST薬剤師がタスクシフティングすることで医師の負担軽減と医療の質向上に大いに貢献できると考えられる。

228. バンコマイシン (VCM) TDM 精度向上に関する課題 (採血時間の観点から)

遠山 泰崇, 赤星 一恵

大分岡病院薬剤部

【目的】2022年に抗菌薬TDM臨床実践ガイドラインが作成され、VCMのTDMにおいてAUCを指標とした投与設計が推奨された。同時に、正確なAUCを求めるためにトラフとピークの2ポイントの採血が推奨されている。今回、VCMの正確な採血の実施状況を調査し、投与設計に与える影響を検討したため報告する。

【方法】2021年7月から2022年3月までの期間にVCMを投与し、2ポイント採血で投与設計を行った患者を対象とした。年齢、性別、血清クレアチニン値、SOFA、治療対象疾患、VCM濃度、初回濃度測定におけるトラフ及びピークの予定採血時間、実採血時間及びAUCを調査した。なお、VCMのAUCの算出にはPAT (ver.1.3)を使用した。

【結果】対象は38例であり、トラフ採血時間のずれは1.6(0~23)分、ピーク採血時間のずれは38.0(-60~118)分であった。特にピークの予定採血時間と実採血時間に30分以上のずれがあったのは21例(55.3%)であった。また、AUCのずれは26.6(-94.0~65.2)mg・hr/mLであり、7例が予定投与設計により求められた推奨投与量を実データによる投与設計に組み入れた場合のAUCのずれが10%を超えていた。

【考察】当院では採血時間にずれが生じていることが明らかとなり、VCMの投与設計に影響する症例が存在していた。今後は、看護部・検査部と協議を行い、正確な採血時間をTDMに用いることにより、臨床効果の向上と副作用発現の回避に取り組んでいきたい。

229. バンコマイシン TDM ソフトウェアと従来法との比較検討

秋本 未央

河北総合病院安全感染管理室

【目的】日本化学療法学会より抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022が公表され、バンコマイシン(以下VCM)

のTDMが、日本人を対象にした母集団解析を用いたソフトウェア、practical AUC-guided TDM (PAT)へ推奨された。そこで当院ではもともと定常状態でのトラフ1点、重症では2点から求めたAUC(MIC=1とする)で評価しており、今回PATとの整合性を検討したので報告する。

【方法】調査期間2022年1月~2022年9月に当院に入院しVCMが投与された、小児、透析患者、トラフ未測定、短期投与患者を除く40名を対象にし、電子カルテより後方視的に定常状態におけるトラフ濃度からSawchuk-Zaske法よりAUCを求める従来の方法と、PATから推定されたVCMの投与量を比較した。

【結果】PATと従来法を比較した結果、両方ともほぼ同量の投与量となり、従来法でも投与設計は変わらない結果となった。

【考察】PATは電子カルテに導入できないので、インターネット環境のパソコンへ別に入力作業が発生し、時間がかかる。一方EXCELに計算式を入力したシートへ年齢、体重、腎機能を入力するだけで投与設計ができるようにしてある既存の方法は電子カルテ上で入力でき、時間もかからず利便性が高い。上記の結果から既存の方法でも問題ないと思われる。

236. コンサート会場および宴会場における環境中 SARS-CoV-2 汚染の評価

松井 秀仁, 鈴木 由美子, 遠藤 晴美, 菅又 美穂, 花木 秀明

北里大学大村智記念研究所感染制御研究センター

【目的】新型コロナウイルス感染症の流行に伴い、多人数が参加するイベントなどにおいては、感染リスクの増加が懸念されている。そこで本研究では、コンサート及び宴会のイベント前後でSARS-CoV-2の環境中汚染の変動を評価した。

【材料と方法】イベントの開催前および開催後に、会場内の座席やテーブルなどの接触が予想される箇所より滅菌綿棒を用いてサンプリングを行い、ウイルス用輸送培地に保存した。SARS-CoV-2の検出はRT-qPCRを実施し、増幅の認められたサンプルについては、VeroE6/TMPRSS2細胞を用いたプラーク法により感染性ウイルスの検出を試みた。

【結果と考察】コンサートが行われた2会場で調査し、それぞれ開催前後に100検体ずつ採取することで合計400検体について解析を行った。RT-qPCRで増幅の認められた検体は、2会場の開催前検体ではそれぞれ2検体、開催後検体では3及び5検体であった。宴会場の調査では、合計232検体について解析を行った結果、開催前の検体では1検体、開催後の検体では2検体よりウイルスRNAが検出された。しかし、プラーク法による検出では、いずれの検体も陰性であった。これらの結果から、イベント前後での環境中汚染の有意な増加は認められず、感染性を維持した

ウイルスは検出されなかった。

会員外共同研究協力者：上田 千潤，中島 絵里，射本 康夫，財部 裕季子，山口 幸恵，本庄 雅子，穂苺 玲，石山 亜紀

255. 一過性受容体電位型チャネル (TRP) が肺炎球菌宿主間伝播に与える影響

村上 大地，河野 正充，酒谷 英樹，保富 宗城

和歌山県立医科大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科

【はじめに】肺炎球菌はヒトの生後早期に鼻咽腔で保菌状態を形成し、様々な臓器において感染症を引き起こす。一過性受容体電位型チャネル (Transient Receptor Potential: TRP) は温痛覚感知機構の主要分子であるが、我々はスーパーファミリーの一つである TRPV (Vanilloid) が肺炎球菌感染症の重症化制御に関与することを報告した。一方で、肺炎球菌の鼻咽腔保菌成立の前段階である宿主間伝播に及ぼす影響は未解明である。

【方法】TRPV1 ノックアウトマウス及び野生型マウスを使用した。4日齢でケージ内の半数の仔マウスに肺炎球菌 (血清型 6A 臨床分離株) を経鼻感染し、残り半数の非感染マウスとともに集団哺育した。8日齢で全仔マウスに対し、重感染群にはインフルエンザウイルス (HKx31, H3N2) を、単独感染群には PBS を点鼻投与した。12日齢で鼻腔洗浄液中の肺炎球菌数を測定し、非感染マウスにおける肺炎球菌の存在を伝播の成立と設定した。

【結果】野生型マウスでは肺炎球菌単独感染群と比較してインフルエンザウイルス重感染群で有意に伝播率が上昇した。一方、TRPV1 ノックアウトマウスではこのような伝播率上昇を認めず、インフルエンザウイルス重感染群の伝播率は野生型マウスと比較して有意に低かった。

【考察とまとめ】TRPV1 は肺炎球菌伝播の調節に関わる因子であり、TRPV1 の制御が肺炎球菌伝播対策に寄与する可能性が示唆された。

258. 補中益気湯による侵襲性肺炎球菌感染症の予防効果の検討

志賀 達也，保富 宗城，河野 正充

和歌山県立医科大学附属病院耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座

【背景】補中益気湯は虚弱体質などに対して用いられ、免疫賦活の効果が期待される薬剤である。補中益気湯が細菌感染症に及ぼす影響、とりわけ侵襲性感染症に対する抑制効果の評価と機序解明はなされていない。

【目的】マウス肺炎球菌経鼻感染モデルを用いて侵襲性感染症の発症に対する補中益気湯の予防効果を評価した。

【方法】実験は5週齢のBALB/c雌マウスを用いた。補中益気湯 (HET) は1日1回連日経口投与とし、対照群には同量の精製水を投与した。Day-7よりHET投与を開始、Day0に肺炎球菌血清4型株 (TIGR4) を経鼻接種し、Day3に鼻腔の組織学的評価、Day6に鼻腔・血液・脾臓

中の肺炎球菌数の計測を行うとともに、Day14までの生存率を観察した。Day-13よりHET投与を開始、Day0にマウス大腿骨髄を採取し好中球の分離精製を行い、肺炎球菌に対する好中球の貪食能を *ex vivo* で評価した。

【結果】HET投与群において血液中の細菌量は有意に低値であり、生存率についても有意に改善を認めた。また、HET投与群で鼻腔の組織障害が軽度であった。HET投与群マウスの好中球及び血清の両者を用いた場合、肺炎球菌に対する好中球の貪食殺菌能が有意に亢進した。

【結論】マウス肺炎球菌感染モデルにおいて、補中益気湯は肺炎球菌の血液中への移行を抑制し侵襲性感染症である敗血症への進展を抑制した。本結果は、抗菌薬に代わる感染症予防薬としての補中益気湯の有効性を示唆するものである。

270. Enterococcal linear plasmids adapt to *Enterococcus faecium* and spread within multidrug-resistant clades

橋本 佑輔¹，鈴木 仁人²，平川 秀忠¹，谷本 弘一³，
富田 治芳^{1,3}

¹群馬大学大学院医学研究科細菌学教室

²国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

³群馬大学大学院医学系研究科附属薬剤耐性菌実験施設

【緒言】ESKAPE pathogens の1つである腸球菌の多剤耐性化は臨床上の脅威であり、これにはプラスミドが大きな役割を果たしている。我々は2019年に日本国内で分離されたバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) から、線状構造をした多剤耐性伝達性プラスミド pELF1 を発見・報告した。この pELF1 型線状プラスミドは、国内医療機関の VRE アウトブレイクの原因となるなど臨床的重要性が高いものの、網羅的な分子疫学解析や宿主腸球菌への影響に関する報告はない。

【方法・結果】臨床分離腸球菌 1,769 株を対象に PCR 法により pELF1 型線状プラスミドの保有状況を確認したところ、16 株を検出した。これらは全て *Enterococcus faecium* で多剤耐性臨床分離株の系統であった。WGS に基づく系統解析を実施したところ、pELF1 型線状プラスミドの構造は極めて保たれており、一部は薬剤耐性遺伝子を含んだ mobile genetic element が挿入され多様性が生み出されていた。Fitness cost や Transcriptome 解析等により、pELF1 型線状プラスミドは、*E. faecium* において極めて安定的に保持されることが判明した。

【考察】腸球菌の pELF1 型線状プラスミドは全世界に普遍的に存在し、特に近年検出されたものの一部には薬剤耐性遺伝子が獲得されていた。この線状プラスミドは VRE において最多の菌種である *E. faecium* で最も安定的に保持され、広宿主域・高頻度伝達性を示すことから腸球菌の多剤耐性化、VRE の拡散・増加に寄与しうると考えられた。

271. Biofilm 形成 *Staphylococcus aureus* に対する高濃度 gentamicin の殺菌効果について

佐藤 匠, 河村 真人, 藤村 茂

東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室

【目的】 *Staphylococcus aureus* によるデバイス関連感染は、biofilm を形成することから抗菌薬による治療が奏功しにくい。最近、骨髄炎や人工関節感染において、gentamicin (GM) を用いた局所灌流療法が試みられている。しかしながら、こうした灌流療法の細菌学的効果に関する検討は少ない。今回、我々は *in vitro* 灌流モデルを作成し、*S. aureus* の biofilm に対する高濃度 GM の殺菌効果を検討した。

【方法】 菌株は *S. aureus* 臨床分離株 10 株 (GM 耐性株 5 株含む) を使用した。これらの株における GM の MIC を微量液体希釈法にて測定し、アミノグリコシド変換酵素遺伝子の有無を PCR にて確認した。次に、各株を用いてステンレスワッシャーに biofilm を形成させ、1,200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の GM (高濃度 GM) を曝露させ、0, 24, 48, 72 時間後の生菌数を測定した。

【結果】 GM 耐性株群に対する GM の MIC range は 32–256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、さらに *aac* (6') /*aph* (2'') および *ant* (4) -*Ia* が確認された。Biofilm を形成した GM 感受性株群および耐性株群の生菌数は、それぞれ 6.2 ± 0.6 , 5.5 ± 1.7 log CFU/mL だった。GM 感受性株群に対する高濃度 GM 曝露により、24 時間に検出限界以下を示した。一方、GM 耐性株群では生菌数の減少がみられず、72 時間後に 6.5 ± 1.0 log CFU/mL の生残が確認された。

【結語】 高濃度 GM は、GM 感受性株を完全に殺菌したものの、GM 耐性株に対して十分な殺菌効果が得られない可能性が示唆された。

273. Biofilm 形成 *S. aureus* に対する 222 nmUVC と高速ナノ液滴技術による殺菌効果の比較

高橋 実央, 佐藤 匠, 河村 真人, 藤村 茂

東北医科薬科大学大学院薬学部薬学研究科臨床感染症学教室

【目的】 水を用いた高速ナノ液滴技術は、ナノレベルまで微小化した液滴群を高速で噴射することができるが、水のみを利用したこのナノ液滴群は照射しても濡れず今までのミストと異なる特徴を持つ。高速ナノ液滴が殺菌や除菌に有用であれば、安全な薬剤フリー殺菌が可能となる革新的な殺菌法を提案することができる。そこで本研究では *S. aureus* に対する高速ナノ液滴の殺菌効果を検討し、既存の殺菌技術である 222 nmUVC と殺菌力を比較した。

【方法】 菌株は *S. aureus* ATCC 29213 株を使用し、ステンレス表面上に Biofilm 形成モデルを作成した。その後、高速ナノ液滴を 5–120 秒間噴霧させ、生菌数を測定し、さらに走査型電顕 (SEM) を用いて菌の形態変化を観察した。一方、222 nmUVC 照射による生菌数および形態変

化も確認した。

【結果】 コントロールとなる Biofilm 形成 *S. aureus* の生菌数は 2.3×10^6 CFU/mL であり、ナノ液滴噴霧 60 秒後の生菌数は 1.4×10^3 CFU/mL まで減少し、120 秒で検出限界以下を示した。また、SEM によりナノ液滴噴霧 60 秒後の *S. aureus* は菌体の陥没が確認された。一方、222 nmUVC 照射では時間によらず生菌数の減少が認められなかった。

【結語】 ナノ液滴噴霧は 222 nmUVC 照射よりも、生残菌数を減少させた。この噴霧により *S. aureus* の形態が変化し、殺菌に繋がっている可能性が示唆された。

会員外共同研究者：佐藤 岳彦, 中嶋 智樹, Liu Siwei

274. 黄色ブドウ球菌の細胞壁のアセチル化は壁タイコ酸を減少させる

千葉 明生^{1,2}, 金城 雄樹^{1,2}

¹東京慈恵会医科大学医学部細菌学講座

²東京慈恵会医科大学先端医学推進拠点バイオフィーム研究センター

【背景】 黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌の細胞壁には壁タイコ酸 (Wall teichoic acid : WTA) が結合し、固体表面への接着から始まる Biofilm (BF) 形成だけでなく、細胞分裂などの恒常性維持にも関与する。このため、WTA の欠損は BF 形成不全や分裂障害に伴う溶菌を引き起こす。黄色ブドウ球菌の WTA の結合部位は、細胞膜タンパク質の O-acetyltransferase A (OatA) によりアセチル化されリグナムへの耐性を獲得する。本研究では OatA に着目し、細胞壁のアセチル化が細菌の生態に与える影響について解析した。

【方法・結果】 黄色ブドウ球菌 RN4220 株の OatA の高発現株を作製した。この株の BF は形成量の低下だけでなく、OatA の発現量に依存して脆弱化した。共焦点レーザー顕微鏡による BF の観察では溶菌が促進していた。以上から、OatA のアセチル化による WTA の細胞壁への表出の減少が想定されたため、WTA 量の発現量を調べたところ、著明に減少していた。また、MRSA の臨床分離株 USA300 株で OatA を高発現させると、 β ラクタム系抗菌薬の最小発育阻止濃度が低下した。さらに、カイコを用いた感染実験では OatA 発現株投与群は非発現株と比較し生存期間が有意に延長した。

【結論】 生存戦略の一つである OatA を高発現させると、WTA の減少を介し、BF 形成の低下や溶菌促進などの逆説的な現象を見出した。WTA の発現量の間接的な制御による様々なグラム陽性菌を標的とした感染症対策の開発への寄与が期待される。

279. 難治性の MRSA 持続菌血症にホスホマイシン併用療法が奏功した 3 例

大森 慶太郎¹, 北川 浩樹^{1,2}, 高田 正弘³,

前田 龍人³, 野村 俊仁¹, 久保 有子⁴, 繁本 憲文^{1,5},
大毛 宏喜¹

¹広島大学病院感染症科

²広島大学大学院医系科学研究科外科学

³呉医療センター中国がんセンター薬剤部

⁴広島大学病院感染制御部

⁵広島大学トランスレーショナルリサーチセンター

【背景】MRSA 菌血症で、感染源除去が困難な場合は治療に難渋しやすく、その治療も確立していない。FOM は *in vitro* で DAP や VCM などの抗 MRSA 薬とシナジー効果が報告されているが、臨床での使用経験は限られている。今回、FOM 併用療法(2g 6時間毎)で改善した MRSA 持続菌血症の 3 例を報告する。

【症例】症例 1: 48 歳男性。MRSA による大動脈人工血管感染に対し、VCM, DAP 投与されたが菌血症が持続し紹介となった。血液培養陽性 46 日目より DAP+FOM に変更し 47 日目は陽性だったが、53 日目に陰性化した。症例 2: 85 歳女性。MRSA によるペースメーカー (PM) 感染が疑われ、VCM, DAP, DAP+RFP 投与されたが 32 日間菌血症が持続し PM 抜去のリスクも高く紹介となった。血液培養陽性 33 日目より DAP+FOM に変更し 38 日目に陰性化した。症例 3: 57 歳女性。食道癌に対し食道全摘術が行われたが、中心静脈カテーテル感染を契機に MRSA による肺動脈弁 IE, 肺動脈血栓症を併発した。カテーテルは抜去されたが、合併症のリスクが高く手術は困難で、DAP, VCM, VCM+MINO, DAP+LZD, VCM+LZD を投与されたが 50 日間菌血症が持続した。血液培養陽性 51 日目より VCM+FOM に変更し 58 日目に陰性化した。

【考察】FOM 併用療法は難治性の MRSA 持続菌血症で有用な選択肢となり得る。

280. 最近 5 年間の MRSA 菌血症例の分子疫学解析

本村 由佳¹, 宮崎 元康², 釜田 充浩³, 萩原 大樹⁵,
鹿毛志 信広¹, 高田 徹⁴

¹福岡大学薬学部微生物薬品化学

²福岡大学筑紫病院薬剤部

³福岡大学病院薬剤部

⁴福岡大学病院感染制御部

⁵福岡大学西新病院薬剤部

【目的】我々は昨年総会において 2013 から 2016 年の自施設での MRSA 血液分離株につき解析を行い、*agrI* 型/SCC*mecIV* 型が経年的に増加していたことを報告した。今回、2017 から 2021 年の MRSA 血液分離株について分子疫学的解析を行い、近年の疫学的動向を検討することを目的とした。

【方法】2017 年から 2021 年までに当院で患者の血液から分離された MRSA を対象とした。SCC*mec* 型, *agr* 型,

および各種病原毒素遺伝子 (PVL・ACME) の検出について PCR 法を用いて行った。

【結果】SCC*mec* 型については、2017 年から 2021 年までのすべての年において SCC*mecIV* 型が 50% 以上占めた。また、SCC*mecII* 型はすべての年で 10% 以下であった。*agr* 型については、*agrI* 型が 41% (2017 年) から 36% (2021 年) と減少傾向を示し、*agrIII* 型が 45% (2017 年) から 50% (2021 年) と増加傾向を示していた。PVL・ACME 遺伝子陽性株は 2020 年に 1 株検出された。

【結論】本検討より、2020 年代前後の当院の MRSA 血液分離株では、2000 年代前半まで検出頻度が高かった院内感染型 MRSA (*agrII* 型/SCC*mecII* 型) の比率がさらに減少し、市中感染型 MRSA (*agrIII* 型/SCC*mecIV* 型) の比率が増加傾向であることが明らかとなった。このことより、医療施設内に市中感染型 MRSA が流入し、医療施設内の MRSA の分布が変化している可能性が示唆された。

283. カルバペネマーゼ産生性 *Klebsiella pneumoniae* と非産生性 *Klebsiella pneumoniae* における抗菌薬耐性ならびに耐性機構の比較検討

林 花奈¹, 重村 克巳^{1,2,3}, 大澤 佳代⁴, 門 実槻¹,
平田 悠人¹, 前田 光毅², 中野 雄造²

¹神戸大学大学院保健学研究科

²神戸大学医学部附属病院泌尿器科

³神戸大学医学部附属病院感染制御部

⁴神戸常磐大学保健科学部医療検査学科

【目的】カルバペネム耐性 *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) は、生命を脅かす病原体でありながら、分子生物学的な解明が十分でない。本研究では、兵庫県内の医療機関から収集した CRKP を対象に、カルバペネム耐性の分子機構を検討した。

【方法】臨床分離された 22 株の CRKP を収集し、抗菌薬感受性とカルバペネマーゼの有無について、Multi locus Sequence Typing (MLST) を用いて疫学的解析を行った。また、*ompK35* および *ompK36* の変異と排出ポンプ遺伝子の相対的発現について検討した。

【結果】収集した 22 株の CRKP の多くがイミペネム (IPM) (68.2%), メロペネム (90.9%), エルタペネムに非感受性であったが、コリスチンにはすべて感受性であった。IPM に対するカルバペネマーゼ産生株の感受性のみ、非産生株よりも有意に高かった ($p=0.005$)。12 株 (54.5%) で *bla*_{IMP-6} が検出された。ST37 を検出した 10 株 (45.5%) は、ST37 を検出しなかった 12 株 (54.5%) に比べて IMP-6 を保有していた ($p<0.001$)。非カルバペネマーゼ産生株 (10 株) は 3 種のカルバペネム系薬に対して高い耐性率を示し、5 株 (50%) が *ompK35* 変異による耐性であった。

【結論】カルバペネマーゼ産生株では IMP-6 産生が、非産生株では *ompK35* 変異がカルバペネム耐性の主要因で

あった。カルバペネマーゼ非産生株は産生株と比較して、イミペネムを除いたカルバペネムに対する感受性は同程度であった。

会員外共同研究協力者：藤澤 正人

284. インドネシアの尿路感染症患者から分離された多剤耐性およびカルバペネム耐性グラム陰性桿菌の薬剤耐性と保有遺伝子の特性

門 実規¹, 重村 克巳^{1,2,3}, 大澤 佳代⁴, 前田 光毅², 林 花奈¹, 平田 悠人¹, 中野 雄造²

¹ 神戸大学大学院保健学研究科

² 神戸大学医学部附属病院泌尿器科

³ 神戸大学医学部附属病院感染制御部

⁴ 神戸常盤大学保健科学部医療検査学科

【目的】近年、カルバペネム耐性（CR）を含む多剤耐性（MDR）グラム陰性桿菌（GNB）が増加し、脅威となっている。本研究ではインドネシアの尿路感染症患者から分離されたMDR-GNB・CR-GNBの疫学調査を目的とする。

【方法】*Acinetobacter baumannii* (60.5%), *Pseudomonas* spp. (26.3%) および *Enterobacteriales* (13.2%) を収集した。Imipenem (IPM), Meropenem (MEPM), Doripenem (DRPM), Amikacin (AMK), Ciprofloxacin (CPFX) や Colistin (CL) に対する感受性を微量液体希釈法で測定した。薬剤耐性・病原性遺伝子をPCRおよびDNAシーケンスで解析した。

【結果】菌株は、IPM (94.7%), MEPM (96.1%), DRPM (94.7%), CPFX (96.1%), AMK (75.0%) および CL (35.5%) に耐性を示した。AMK 耐性率は、*Pseudomonas* spp. より *A. baumannii* の方が有意に高かった ($p=0.025$)。カルバペネマーゼ遺伝子について、*A. baumannii* は *bla*_{OXA-23} と *bla*_{OXA-51}, *Pseudomonas* spp. は *bla*_{IMP-1} ($p<0.001$), *Enterobacteriales* は *bla*_{NDM} ($p<0.001$) が有意に多かった。*A. baumannii* 病原性遺伝子 *bfmS* の保有率は、CL 非耐性群では耐性群に比べ有意に高かった ($p=0.017$)。

【結論】AMK 耐性株は *A. baumannii* で有意に多かった。カルバペネマーゼ遺伝子およびアミノグリコシド耐性遺伝子は、菌種により異なることが分かった。また、*A. baumannii* ではCL耐性と *bfmS* の関連性が認められたため、検討が必要である。

会員外共同研究協力者：藤澤 正人

289. 大腸菌ST131が保有する *bla*_{CTX-M-9G} 搭載 IncFII プラスミドの進化に関する研究

小森 光二, 青木 弘太郎, 石井 良和, 館田 一博

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

【目的】*bla*_{CTX-M-9G} 搭載 IncFII プラスミド保有大腸菌 ST131 はアジアを中心に高率に検出され、近年 *bla*_{CTX-M-14} のバリエーションである *bla*_{CTX-M-27} (1塩基置換による Asp240Gly) あるいは *bla*_{CTX-M-24} (1塩基置換による Ser273Arg) の検出

頻度が上昇している。本研究では、それらの遺伝子搭載 IncFII プラスミドの完全長ゲノム解析により、相互の関連性を明らかにすることを目的とした。

【方法】2002年～2021年に分離された教室保存株のうち、保有するプラスミドのレプリコン (Inc) 型が異なる15株の *bla*_{CTX-M-9G} 陽性大腸菌 ST131 を選抜して完全長ゲノム解析を行った。さらに、公共データベースに登録された209株の大腸菌 ST131 の完全長ゲノム配列から配列が類似するプラスミドを抽出し、比較解析を行った。

【結果】IncFII プラスミドに搭載された *bla*_{CTX-M-9G} は、*bla*_{CTX-M-14} が10種類、*bla*_{CTX-M-24} が1種類、*bla*_{CTX-M-27} が1種類だった。3種類の *bla*_{CTX-M-14} 搭載 IncFII プラスミドを除き、残りの9種類で塩基配列の類似性が82～99% (平均97.3%) であり、構造が酷似していた。なお、*bla*_{CTX-M-14} のバリエーションをもたらす1塩基変異は *bla*_{CTX-M-24} では A719G, *bla*_{CTX-M-27} では C819G だった。

【考察】*bla*_{CTX-M-14} 搭載 IncFII プラスミド保有大腸菌 ST131 が拡散する過程で、プラスミド構造は保存されたまま構造遺伝子上に1塩基置換が生じたことにより、*bla*_{CTX-M-24} や *bla*_{CTX-M-27} 搭載 IncFII プラスミドへ進化した可能性が示された。

292. ESBLs 産生 *Escherichia coli* における *bla*_{OXA-1-like} の保有と TAZ/PIPC の感受性について

原 稔典^{1,2}, 北川 浩樹³, 田寺 加代子^{1,2}, 池田 光泰⁴, 木場 由美子^{1,2}, 長岡 里枝^{1,2}, 野村 俊仁³, 大森 慶太郎³, 繁本 憲文^{3,5}, 櫻山 誠也^{1,2}, 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

⁴ 広島総合病院臨床研究検査科

⁵ 広島大学トランスレーショナルリサーチセンター

【目的】Extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) 産生腸内細菌目細菌に対するTAZ/PIPCのMIC高値と *bla*_{OXA-1} の関連が報告されているが、本邦における保有率などの検討報告は少ない。今回我々は、血液培養由来 *Escherichia coli* (*E. coli*) における *bla*_{OXA-1-like} の検出状況とTAZ/PIPCに対する薬剤感受性について検討を行った。

【方法】2016年から2021年に当院で血液培養検体から分離されたESBLs産生 *E. coli* 132株を対象とした。PCRおよびシーケンス解析を用いてESBL遺伝子型別および *bla*_{OXA-1-like} の検出を行った。

【結果】*bla*_{OXA-1-like} を8株 (全体の6.1%, *bla*_{CTX-M-1 group} 陽性株の25.8%) に認め、すべての株が *bla*_{CTX-M-15} も陽性であった。*bla*_{OXA-1-like} 保有 *E. coli* のTAZ/PIPC感受性は、MIC \leq 8:6株, MIC=16:1株, MIC=32:1株であり、すべての株がIPMおよびMEPMに対してMIC \leq 0.25であった。

一方、*bla*_{OXA-1-like} 陰性かつ *bla*_{CTX-M-15} 陽性株は、すべての株が TAZ/PIPC MIC ≤ 8 を示した。

【結論】 *bla*_{OXA-1-like}/*bla*_{CTX-M-15} 株の 25% が TAZ/PIPC MIC ≥ 16 を示した。広島県内において ESBLs 産生 *E. coli* における *bla*_{CTX-M-1 group} の割合が増加傾向にあるため、今後の疫学情報と TAZ/PIPC の MIC 値の変化に注意が必要である。

293. *Escherichia coli* における cefmetazole 耐性化抑制の検討

伊藤 亮太¹, 河村 真人², 佐藤 匠², 藤村 茂²

¹東北労災病院薬剤部

²東北医科薬科大学大学院薬学研究所臨床感染症学教室

【目的】 ESBL 産生 *E. coli* 感染症に対し、国内では主に cefmetazole (CMZ) が用いられており、その耐性獲得機序にポーリンが関与していることを我々は前回報告した。今回、この CMZ 耐性獲得を抑制させる物質について検討したので報告する。

【方法】 被検菌株は ESBL 産生株を含む *E. coli* に対して *in vitro* CMZ 耐性獲得実験を行い、耐性獲得群 5 株および非耐性群 5 株の計 10 株を用いた。ポーリンへ作用する物質として安息香酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム及び Relebactam (REL) を選択し、CMZ の希釈系列にこれらを添加し、微量液体希釈法で MIC を測定した。Sub-MIC に生残した菌株を新たな希釈系列に接種し、16~20 時間好気培養した。この操作を計 10 回繰り返し、MIC の変化を確認した。また、CMZ 曝露後におけるポーリン遺伝子の mRNA 発現量を real-time RT-PCR で測定し解析した。

【結果】 CMZ 単剤曝露に比して、安息香酸ナトリウム添加時では曝露 7 日目までは耐性化が抑制されたが、10 日目にはすべての株が耐性化した。また、サリチル酸ナトリウムでは曝露 3 日目より 60% が耐性化し、5 日目には全ての株で耐性を獲得した。一方、REL 添加時ではすべての株で耐性化が抑制され、特に *ompF* の発現が 2.1~4.37 倍に上昇した。

【結語】 今回、我々は *E. coli* に対する CMZ 耐性化抑制を考慮した配合剤として、REL が有効であることを見出した。今後は、臨床応用に向けたさらなる検討が必要である。

294. 伴侶動物由来フルオロキノロン耐性大腸菌の特徴とヒトとの伝播の可能性の評価

佐藤 豊孝^{1,2,3,4}, 上村 幸二郎⁵, 高橋 聡^{6,7},

横田 伸一⁴

¹北海道大学大学院獣医学研究院・獣医学部獣衛生学教室

²北海道大学大学院国際感染症学院

³北海道大学 One Health リサーチセンター

⁴札幌医科大学医学部微生物学講座

⁵札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

⁶札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

⁷札幌医科大学附属病院検査部

【目的】 フルオロキノロン (FQ) 系抗菌薬は獣医療においても使用され、獣医領域から分離される FQ 耐性大腸菌はヒト医療同様に問題視される。本研究では、伴侶動物由来 FQ 耐性大腸菌の特性把握およびヒトへの伝播の有無について評価することを目的とした。

【方法】 2021~22 年に札幌市内の動物病院に来院した伴侶動物(犬・猫)の直腸スワブから FQ 耐性大腸菌を分離・同定し FQ 耐性率および分離率を算出した。また、FQ 耐性株に占める国際的ハイリスク FQ 耐性クローンである ST131 の割合および Clade 分類を行なった。同時期・同地域の各サンプル群(ヒト臨床検体, 健康者, 家畜, 下水・河川)からも FQ 耐性株を分離・収集し、全ゲノム解析から Accessory genome 解析を行なった。

【成績】 伴侶動物由来大腸菌の FQ 耐性率は 19.8% であった。FQ 耐性大腸菌の分離率は、無添加培地からは 22.8%, シプロフロキサシン添加培地からは 36.7% であった。FQ 耐性株に占める ST131 の割合は 65.2% であり、C1 が主要な Clade (50%) であった。ヒト・下水からも ST131 を認めしたが、家畜と河川からは分離されなかった。Accessory genome 解析の結果、ヒト—伴侶動物間で近縁な ST131 を認めた。

【結論】 本研究において、伴侶動物の腸管内においてヒトの臨床現場で問題となる FQ 耐性大腸菌 ST131 を高頻度に認めた。また、一部はヒトと高い遺伝的類似性を認めた。以上から、市中(家庭内)においてヒトと伴侶動物間での FQ 耐性大腸菌の伝播が示唆された。

295. *Acinetobacter baumannii* のコリスチン耐性メカニズムは抗菌薬の併用により変化する

鴨志田 剛, 山口 大貴

京都薬科大学微生物・感染制御学分野

コリスチン (CL) はリポ多糖 (LPS) を標的とする薬剤で、薬剤耐性グラム陰性菌の重篤感染症の最後の砦として使用される。*Acinetobacter baumannii* は LPS の修飾または欠損という 2 つのメカニズムで CL に対し耐性を示す。本研究では *A. baumannii* の CL への耐性獲得機構を解明することを目的に研究を行った。*A. baumannii* を CL 含有寒天培地上でセレクションを行ったところ、大半の株で LPS の生合成の初期に関与する *lpxACD* に変異が認められた。一方で、LPS の修飾に関与する *pmrAB* への変異は 1 株も確認されなかった。*A. baumannii* 感染症の治療初期から CL が使用されることはほとんどなく、広域抗菌薬が使用される。そこで、抗菌薬を併用した条件下で CL セレクションを行い耐性責任遺伝子の同定を行った。その結果、樹立された全ての株で *pmrAB* 遺伝子の変異が確認された。さらに、LPS 欠損/修飾株の病原性を評価した結果、LPS 欠損

株は修飾株に比べ増殖能、薬剤耐性能、マウスへの病原性が低いことが明らかとなった。本研究により、*A. baumannii* はCL単独処理では生物学的コストが高いLPS欠損によりCLに耐性を示す株が多数生じるが、薬剤の併用により生物学的コストの低いLPS修飾耐性株へと耐性機序が変化し、臨床問題となることが示唆された。

会員外共同研究協力者：山田 倫暉，竹本 訓彦，八尋 錦之助

296. 多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* の全ゲノムシーケンスによる分子疫学解析

西田 智¹，斧 康雄^{1,2}，吉野 友祐¹

¹帝京大学医学部微生物学講座

²帝京平成大学健康メディカル学部

【目的】*Acinetobacter baumannii* は日和見感染症の病原体であり、多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* (MDRA) による感染症は有効な治療薬の少ないことから臨床重要な問題となっている。海外治療歴のある患者から分離されたMDRAの薬剤耐性機構と分子疫学解析を目的として、全ゲノム配列 (WGS) を解析した。

【方法】帝京大学医学部附属病院においてインドネシアで治療歴のある日本人患者から分離されたMDRAからゲノムDNAを抽出した。WGSはIllumina MiSeqおよびOxford Nanopore Technologies GridIONを用いたハイブリッドゲノムシーケンシングにより決定した。

【結果】*de novo* アセンブリーの結果、3.9 Mbの染色体と70 kbおよび8.7 kbのプラスミドの塩基配列を決定できた。解析の結果、MLSTはOxford ST1050及びPasteur ST2であり、グローバルクローン2 (GC2) に属していた。カルバペネマーゼ遺伝子として bla_{OXA-23} と bla_{OXA-66} を有していた。キノロン耐性遺伝子として $gyrA$ S81Lと $parC$ S84Lの変異を有していた。また、高度アミノグリコシド耐性遺伝子 $armA$ を保有していた。更に、アミノグリコシド耐性トランスポゾンTnaphA6を持つ接合伝達プラスミドを保有していた。

【考察】本分離株は薬剤耐性遺伝子及びMLSTからオーストラリアと北米で近年確認されたMDRAと類似していた。このMDRAについては引き続き病院や地域医療での広がりを注視していく必要がある。

297. 近赤外発光が可能にした細菌性肺炎に対する病態および治療効果の *in vivo* ライブイメージング

山口 大貴^{1,2}，鴨志田 剛¹

¹京都薬科大学大学院微生物・感染制御学分野

²京都薬科大学薬物治療学分野

Acinetobacter baumannii は院内感染の原因となるグラム陰性桿菌であり、易感染性宿主において肺炎や敗血症を誘発し、致死率も高い。宿主体内における感染病態の経時的

観察は、感染症発症/増悪化機序の解明に繋がると考えられる。しかし、動物を用いた感染症モデルでは、複数の個体を1時点で解析することが主流であり、同一個体の経時的な病態評価は技術的に困難であった。本研究では、近赤外発光が可能なルシフェリン誘導体を基質としたルシフェリン-ルシフェラーゼ反応による生物発光を用いた細菌性肺炎の生体ライブイメージング法の確立および本法による抗菌薬の治療効果の評価に挑戦した。

我々はホタルルシフェラーゼ遺伝子をプラスミド性に導入し、基質との反応で発光する *A. baumannii* 株を樹立した。免疫抑制マウスに樹立した発光細菌を気管支内投与し肺炎を惹起させた。肺炎惹起マウスに基質を腹腔内投与した後、肺における細菌の発光を *in vivo* イメージング装置を用いて検出した。その結果、近赤外発光基質を用いることで、肺感染病態の経時的な可視化およびイミベネムによる治療効果の可視化に成功した。本研究成果は、同一個体における経時的な体内深部での感染病態/治療評価を可能にするものであり、細菌感染症に対する新たな病態評価・治療薬開発ツールなどに応用できると考えられる。

会員外共同研究協力者：八尋 錦之助，加藤 伸一

299. 病院排水より検出された新規可動性 RND 型排出ポンプ遺伝子クラスター *tmexC3D2-toprJ1b* の機能解析

伊澤 紘輝^{1,2}，江田 諒太郎³，久保 誠^{1,3,4}，

鈴木 仁人⁵，前花 祥太郎^{1,3,4}

¹北里大学大学院医療系研究科環境微生物学

²北里大学病院臨床検査部微生物検査室

³北里大学医療衛生学部再生医療・細胞デザイン研究施設

⁴北里大学医療衛生学部微生物学

⁵国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

【背景】近年、多剤耐性グラム陰性桿菌の感染症治療の最後の砦であるチゲサイクリン (TGC) に耐性となりうる RND 型排出ポンプ TmexCD-ToprJ をコードする可動性遺伝子クラスターが海外を中心に報告されている。今回、本邦にて我々が初めて同定した可動性遺伝子クラスター *tmexC3D2-toprJ1b* の機能解析を行った。

【方法】*tmexC3D2-toprJ1b* をコードするアラビノース誘導発現ベクターを Electroporation 法にて *E. coli* DH5 α 株に導入し、得られた形質転換体を用いて薬剤感受性の測定を行なった。薬剤は TGC, TC, MINO, DOXY, CTX, CAZ, CZOP, IPM, MEPM, GM, CPFY, SM, CL の 13 種類を使用し、微量液体希釈法にて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

【結果と考察】アラビノース非存在下と存在下で各薬剤の感受性結果を比較したところ、テトラサイクリン系薬である TGC, TC, MINO, DOXY の MIC 値がアラビノース存在下にて 2~4 管上昇した。その他の系統の薬剤に MIC 値の変化は認められなかったため、*tmexC3D2-toprJ1b*

は TGC を含むテトラサイクリン系薬の排出に寄与していることが示唆された。tmexCD-toprj 様 TGC 耐性遺伝子クラスターは tmexC3D2-toprj1b のような多様なバリエーションとして世界に拡散していることが示唆される。今後、臨床現場や環境下での更なるゲノム疫学研究が必要である。

300. 耐性腸内細菌目細菌に対するタゾバクタム/セフトロザンの PK-PD 解析

浦上 宗治¹, 濱田 洋平¹, 岡 祐介¹, 於保 恵², 青木 洋介^{1,3}

¹佐賀大学医学部附属病院感染制御部

²佐賀大学医学部附属病院検査部

³佐賀大学医学部国際医療学講座臨床感染症学分野

【背景】ESBL 産生菌をはじめとする耐性腸内細菌目細菌に対してはカルバペネム系抗菌薬が標準治療薬であるが、今日頻用に伴う高度耐性菌の出現が懸念されている。2019 年に本邦で承認されたタゾバクタム/セフトロザンは耐性のグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を有しているためカルバペネム温存レジメンとして期待されているが、PK-PD 解析の評価は不足している。

【方法】PK-PD 解析による有効性の指標としてモンテカルロシミュレーションによるセフトロザンの %fT>MIC が 32.2 以上となる達成確率を算出した。PK プロファイルは国内第 III 相臨床試験を引用し、セフトロザン 1.0 g を単回投与した場合の遊離型セフトロザン濃度の推移を算出した。PD プロファイルは ESBL 産生、AmpC 産生、ESBL + AmpC 産生、カルバペネム耐性の腸内細菌目細菌を対象に、当院の臨床分離株を原因菌の MIC 分布と仮定した。最終的に各 MIC の分離確率に PK-PD 達成確率を乗じて合計した probability of target attainment (PTA) を算出した。

【結果】PTA は ESBL 産生菌に対しては 99.2%、AmpC 産生菌に対しては 98.6%、ESBL + AmpC 産生菌に対しては 95.7%、カルバペネム耐性菌に対しては 95.7% であった。

【考察】PK-PD 解析においてタゾバクタム/セフトロザンは多様な耐性腸内細菌目細菌に対して有効性が期待でき、カルバペネム温存レジメンとして貴重な選択肢となり得る。

308. 各種院内感染起因菌の環境汚染モデルに対する高速ナノ液滴技術の殺菌効果

田村 友梨奈, 河村 真人, 佐藤 匠, 藤村 茂

東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

【目的】医療施設において、シンクや浴室等の水回り環境を汚染する細菌は院内感染の感染源として問題視されている。これらに対する消毒薬の使用は耐性菌選択や環境汚染等の問題に発展する可能性がある。そこで、環境および人体への影響がない純水を用いた高速ナノ液滴技術が院内環境汚染菌に対し殺菌効果を示すか検討した。

【方法】使用菌株は *P. aeruginosa* PAO1 株, *E. coli* ATCC 25922 株, 臨床分離された *S. marcescens* を各 1 株とした。これら 3 株を用いて Biofilm 形成モデルを作製した。このモデルに高速ナノ液滴を 5~180 秒噴射後 LIVE/DEAD 染色を行い、蛍光顕微鏡を用いて生残率を測定した。また、走査型電子顕微鏡を用いて経時的にナノ液滴噴射後の形態変化も観察した。

【結果】ナノ液滴噴射前の生残率は使用した 3 株とも 98% 程度であった。*P. aeruginosa* ではナノ液滴 30 秒噴射後、*E. coli* では 90 秒後に生残率 5% を下回った。一方 *S. marcescens* は 45 秒後に 80% 以上を維持したが、60 秒後から減少し 180 秒後には 1% 以下を示した。また、180 秒後には 3 株とも走査型電子顕微鏡で菌体破壊が確認された。

【結語】高速ナノ液滴技術は物理的な菌体破壊による殺菌が可能であり、耐性菌および環境汚染の問題を解決した新たな院内感染対策手段になると示唆された。

会員外共同研究協力者：佐藤 岳彦, 中嶋 智樹, Liu Siwei

309. 複数の病原体に対する高純度次亜塩素酸水の消毒方法別の有効性に関する研究

加村 (中川) 晴香, 青木 弘太郎, 石井 良和, 舘田 一博

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

【目的】本研究では、従来の次亜塩素酸水に比較して刺激性が少なく共存イオン濃度を低く抑えた「高純度次亜塩素酸水」の、複数の病原体に対する消毒方法別の殺菌効果の評価・検討を行った。

【方法】供試菌種は大腸菌、黄色ブドウ球菌、レジオネラ属菌、および各種口腔内常在菌とした。これらの病原体に対し、液中接触試験、燻蒸試験、空間噴霧試験、および安定性試験を行った。

【結果】液中接触試験ではいずれの菌株に対しても 10^6 CFU/mL 以上の減少価を確認した。また有効塩素濃度を 10 mg/L (ppm) まで低下させても効果が維持された。なお、このときの病原体核酸濃度は PCR で検出限界未満だった。閉鎖的空間における燻蒸試験では、消毒用エタノールに比較して高純度次亜塩素酸水および次亜塩素酸ナトリウム水溶液では明らかに高い殺菌効果を示した。次亜塩素酸水空間噴霧試験では、空間除菌効果は認められなかったが、噴霧器からの距離が近いほど無栄養寒天培地上の細菌に対する殺菌効果が高かった。高純度次亜塩素酸水の有効塩素濃度と殺菌効果は遮光・低温中では少なくとも 6 ヶ月間、ほとんど低下しなかった。

【考察】高純度次亜塩素酸水は、殺菌だけでなく病原体核酸を分解することから、病原体核酸検査を実施する実験台等の清拭に有用だと考えられた。ただし、噴霧による殺菌効果は期待しにくいいため、消毒方法に注意が必要である。

310. 非結核性抗酸菌に対するオゾンガスの殺菌効果

三澤 可奈^{1,2}, 西村 知泰^{1,3}, 長谷川 直樹¹

¹慶應義塾大学医学部感染症学

²慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

³慶應義塾大学保健管理センター

【背景・目的】非結核性抗酸菌 (NTM) は水や土壌などの環境中に常在し、給湯設備の取水口、浴室内、シャワーヘッドなどの生活環境からも検出される。肺 NTM 症は環境中の NTM を含むエアロゾルの吸引による感染と考えられており、生活環境中の NTM を減少させることは重要である。オゾンガスは細菌の細胞壁や細胞膜への酸化作用により殺菌効果を示す。既に、一般細菌に対するオゾンガスの殺菌効果が報告されており、本研究では NTM に対するオゾンガスの殺菌効果を評価した。

【方法】*M. avium* ATCC700898, *M. intracellulare* ATCC 13950, *M. kansasii* JCM6379, *M. abscessus* JCM13569, *M. massiliense* JCM15300 をそれぞれ懸濁し、ステンレス銅板に滴下後乾燥させて試験片を作成した。この試験片に対し密閉チャンバー内で 1.0 ppm のオゾンガスを 0, 60, 120, 180 分間曝露させ、試験片上の菌を回収し、生菌数を定量した。オゾンガスの曝露のない対照群にも同様の操作を行った。

【結果・考察】全ての菌種において、オゾンガス曝露群は対照群に対して有意に生菌数が減少し、オゾンガスの NTM に対する殺菌効果を確認出来た。日本産業衛生学会によるオゾンガスの許容濃度は 0.1 ppm であり、本研究での使用濃度では無人環境下での使用が想定される。しかしオゾンガスの効果は濃度と時間の積であり、有人環境で使用可能な低濃度でも長時間曝露により NTM への有用性が考えられる。

312. 肺炎診療ガイドラインにおけるレジオネラ診療 1

宮下 修行, 青木 洋介, 菊地 利明, 関 雅文,
館田 一博, 比嘉 太, 清田 浩, 牧 展子, 内納 和浩,
渡辺 彰

日本化学療法学会レジオネラ治療薬評価委員会

【目的】レジオネラは、市中肺炎に占める頻度は低いものの、重症化する肺炎として重要であり、不適切抗菌薬の使用により不幸な転機を辿る場合がある。日本化学療法学会はレジオネラ肺炎の実態、とくに抗菌薬の有効性を明確とする目的で 2006 年に「レジオネラ治療薬評価委員会」を発足した。委員会ではレジオネラ肺炎臨床診断モデルを作成し、その診断法の有用性を様々な肺炎に対して検証している。今回、COVID-19 肺炎におけるレジオネラ・スコアを検討した。

【方法】2020 年 1 月～2021 年 12 月まで、関西医科大学附属病院関連 5 施設で集積された COVID-19 肺炎 956 例

を解析した。コントロール群として、レジオネラ肺炎 102 例を比較検討した。レジオネラ・スコアモデルは男性、咳嗽なし、呼吸困難感、CRP 値 18 mg/dL 以上、LDH 値 260 U/L 以上、Na 値 134 mmol/L 未満の 6 項目である。

【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、COVID-19 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 96%、特異度 70% であった。これまで報告されている他国の臨床診断法も検証したが、本法の感度、特異度がもっとも優れていた。

【結論】レジオネラ肺炎は、COVID-19 肺炎とは多くの点で異なり、日本化学療法学会のスコアモデルはコロナ禍におけるレジオネラ診断に有用と考えられた。

313. 肺炎診療ガイドラインにおけるレジオネラ診療 2

宮下 修行, 青木 洋介, 菊地 利明, 関 雅文,
館田 一博, 比嘉 太, 清田 浩, 牧 展子, 内納 和浩,
渡辺 彰

日本化学療法学会レジオネラ治療薬評価委員会

【背景】公益社団法人日本化学療法学会では、厚生労働相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、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。

【目的と方法】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。さらに集積症例からレジオネラ・スコアモデルを作成し、その有用性を検討した。今回、これまで実施した 3 つのコホート研究の結果を報告する。

【結果】コホート研究 1 では、細菌性肺炎の中で最も頻度の高い肺炎球菌と非定型肺炎の中で最も頻度の高いマイコプラズマ肺炎を対象に検討した。レジオネラ・スコアの中央値はレジオネラ肺炎で 4 点、肺炎球菌性肺炎で 2 点、マイコプラズマ肺炎で 1 点と、有意にレジオネラ肺炎で高値であった。コホート研究 2 では、原因菌不明の肺炎を対象、コホート研究 3 では COVID-19 肺炎を対象に検討し、コホート研究 1 と同様の結果が得られた。

【結論】薬剤耐性対策を目的とする「肺炎診療ガイドライン」においてレジオネラ・スコアは有用な鑑別指標になると考えられる。

315. 複数遺伝子の同時水平伝播による *Haemophilus influenzae* のキノロン低感受性化

田中 愛海^{1,2}, 輪島 文明¹, 中南 秀将², 打矢 恵一¹

¹名城大学薬学部

²東京薬科大学薬学部

【背景】最近、私たちは *Haemophilus influenzae* のキノロン低感受性が、変異したキノロン標的遺伝子の水平伝播によって他の菌へ伝播することを報告した。そこで、本研究では複数遺伝子の同時水平伝播による *H. influenzae* のキノロン低感受性化について解析を行った。

【方法】*gyrA* と *parC* の両方に変異をもつキノロン低感受性 2018-Y40 株から抽出したゲノム DNA とキノロン感受性株を混合し、キノロン含有培地に塗抹した。水平伝播は、発育したコロニー数とサンガー法による組換えの確認で評価した。ゲノム解析は、DNB Seq-G400 を用いて行った。

【結果・考察】キノロン感受性株に 2018-Y40 株のゲノム DNA を混合培養することにより、キノロン含有培地にコロニー（耐性株）が発育した。耐性株の出現頻度は、ゲノムの濃度依存的に増加していた。特に、ピペミド酸含有培地で得られた株の *gyrA* と *parC* は、2018-Y40 株のものと組換わっており、複数遺伝子が同時に水平伝播したことが示された。さらに、ランダムに選択した耐性株の全ゲノム解析を行ったところ、ゲノム全体に多数の組換えが認められ、うち 3 か所は 10 kbp 以上の大きな組換えであった。本研究により、*H. influenzae* では、複数の遺伝子を水平伝播により同時に獲得し、非段階的にキノロン系薬に低感受性化するという新たな経路が存在することが示唆された。

316. 医療・介護関連肺炎におけるラスクフロキサシン錠の有効性・安全性の検討

高園 貴弘¹、細萱 直希²、伊藤 裕也¹、芦澤 信之^{1,3}、平山 達朗⁴、武田 和明¹、岩永 直樹¹、泉川 公一³、矢寺 和博⁵、柳原 克紀⁶、迎 寛¹

¹長崎大学病院呼吸器内科

²長崎大学病院臨床研究センター

³長崎大学病院感染制御教育センター

⁴長崎大学大学院医歯薬学総合研究科薬物治療学

⁵産業医科大学医学部呼吸器内科学

⁶長崎大学病院検査部

【背景】ラスクフロキサシン (LSFX) は DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV を阻害することにより嫌気性菌を含む広域な菌種に抗菌活性を有するニューキノロン系抗菌薬であり、市中肺炎に対する有効性が示されているものの、医療・介護関連肺炎 (NHCAP) に対する有効性および安全性は明らかにされていない。

【方法】今回我々は、軽症および中等症の経口摂取が可能な NHCAP 患者を対象とし、LSFX (75 mg 1 日 1 回、7 日間経口投与) の有効性および安全性を評価することを目的とした、九州 24 施設における非盲験非対照多施設共同試験を実施する。本試験は長崎大学臨床研究審査委員会の審査を受け、jRCT に公開されている (jRCTs071200066)。目標症例数は 77 例とし、主要評価項目は治療判定時の臨

床効果、副次評価項目として治療終了時の有効性、治療早期臨床効果、治療判定時および治療終了時における微生物学的効果、有害事象と設定した。

【結果・考察】2020 年 12 月 16 日から本試験を開始し、COVID-19 パンデミックの影響を大きく受け登録の遅延があったものの、2022 年 10 月 20 日現在 64 例の登録を行っており、研究中止をする様な重大な有害事象等は発現していない。2022 年 12 月末で研究対象者登録を終了予定であり、当日は考察とともに本試験成績を公表する。

319. 当院の市中肺炎患者における抗菌薬総投与日数は短縮しているか？

伊藤 明広、石田 直、中西 陽祐、時岡 史明
倉敷中央病院呼吸器内科

【背景】2016 年日本で薬剤耐性アクションプランとして静注抗菌薬を 2013 年から 2020 年にかけて 20% 削減の目標が掲げられ、2019 年最新の ATS/IDSA の市中肺炎 (CAP) ガイドラインでは CAP の治療期間として 7 日以内が推奨されている。しかし、日本の CAP において実際に静注抗菌薬や総投与期間が短縮しているか、また 7 日以内の投与期間遵守率を検討した報告はない。

【方法】2011 年 1 月より 2021 年 12 月までに当科に入院し前向き観察研究に登録された 15 歳以上の CAP 患者を対象とした。それぞれの年における静注、内服、静注+内服の合計投与日数を算出した。2013 年と比較し 2020 年の総投与日数、各年における総投与期間 7 日以内の割合を検討した。

【結果】全患者数 1,929 名、男性 1,342 名 (69.6%) であった。2020 年 1 年間の静注抗菌薬、内服抗菌薬、静注+内服総投与平均日数は 9.0 日、9.5 日、18.5 日であり、2013 年と比較し静注抗菌薬投与期間は 0.9 日延長し、抗菌薬総投与期間も 7.0 日延長していた。2011 年から 2021 年までの抗菌薬総投与期間が 7 日以内の割合はそれぞれ 24.3%、21.6%、25.0%、26.6%、21.3%、22.2%、22.8%、18.7%、27.8%、30.5%、18.9% であった。

【結論】当科での CAP に対する抗菌薬総投与日数は以前と比較し短縮していなかった。また、CAP ガイドラインで推奨されている 7 日以内の治療を達成できた患者の割合はかなり少なく、今後抗菌薬適正使用のさらなる啓発と教育が必要である。

327. 肺移植レシピエントにおけるバルガンシクロピルによる重篤な白血球減少の予測因子に関する薬物動態学的探索

片田 佳希^{1,2}、梅村 圭祐¹、西川 有沙美^{1,2}、糸原 光太郎¹、長尾 美紀^{2,3}

¹京都大学医学部附属病院薬剤部

²京都大学医学部附属病院感染制御部

³京都大学医学部附属病院検査部

【背景と目的】肺移植後はサイトメガロウイルス (CMV) 感染のリスクが高いため、バルガンシクロビル (VGCV) の投与が必要とされるが、重篤な白血球減少が問題となる。本研究では、VGCV の活性代謝物であるガンシクロビル (GCV) の血中濃度と副作用との関連について後方視的観察研究を実施した。

【方法】2021年4月から2022年6月の間に京都大学医学部附属病院にて肺移植が施行された成人患者24名を対象とし、GCV血中トラフ濃度とgrade3 (CTCAE v.5.0) 以上の白血球減少の関連を解析した。また、非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態解析によりGCVの薬物動態に影響を与える因子の探索を行なった。

【結果】Grade3以上の白血球減少を発現した患者(3名)では、その他の患者(21名)と比較して、GCV血中濃度は有意に高値であった。ROC解析の結果、grade3以上の白血球減少を予測するGCV血中濃度の閾値は872.0 ng/mLと推定された。母集団薬物動態解析の結果、GCVクリアランスの共変量として再移植とクレアチニンクリアランス (Ccr) が抽出された。

【結論】重篤な白血球減少を予測するGCV血中トラフ濃度は872.0 ng/mL以上であることが示唆された。再移植やCcrの低い患者ではTDMが望ましいと考えられる。

会員外共同研究協力者：中川 俊作，端 幸代，勝部 友理恵，平 大樹，中島 大輔，大角 明宏，伊達 洋至，寺田 智祐

一般演題 (ポスター)

001. 唾液を検体とする抗原検査キット「アンスペクトコーワ SARS-CoV-2」の検討

坂梨 大輔¹，大野 智子¹，山田 敦子¹，塩田 有史¹，平井 潤^{1,2}，三嶋 廣繁^{1,2}

¹愛知医科大学病院感染制御部

²愛知医科大学病院感染症科

【目的】口腔内から直接唾液を採取する方法が認められている抗原検査キット「アンスペクトコーワ SARS-CoV-2」(興和) (以下、本キット) について、性能評価および有症状者・無症状者に対する有効性の推測を行った。

【方法】RT-PCR検査後に-80℃で凍結保存された唾液検体(陽性59，陰性100)を本キットおよびリファレンス法：cobas 8800システムで再測定し、感度・特異度およびCt値との関連について検討した。

【結果】リファレンス法に対する本キットの感度は31/59 (52.5%)，特異度は100/100 (100%)であった。リファレンス法・E-geneのCt値が<20，<25，<30および<35の陽性検体に対する本キットの感度はそれぞれ6/6 (100%)，22/24 (91.7%)，30/44 (68.2%)および31/56 (55.4%)で、Youden indexに基づくCut-Off Ct値は27.88であった。

【考察】過去に当検査室でリファレンス法にて陽性となった唾液検体に対し上述のCut-Off Ct値を適応した場合、本キットの検出感度は、発熱外来を訪れた有症状患者に対しては69.6%，無症状のUniversal Screening対象者に対しては34.7%と推測された。本キットの簡便性・迅速性はCOVID-19の早期診断・治療および感染拡大の防止の観点から有用性が高いものと考えられるが、利用に際しては検出限界を理解する必要がある。

会員外共同研究協力者：太田 浩敏，中村 明子，宮崎 成美，川本 柚香，高山 美奈，小板 功，末松 寛之，千田 澄江

010. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者に対するモルヌピラビルの使用経験について

小松 輝也^{1,2}，安江 亜由美¹，加藤 達雄^{1,3}

¹長良医療センター Infection Control Team (ICT)

²長良医療センター呼吸器外科

³長良医療センター呼吸器内科

【背景および目的】新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 症例に対するモルヌピラビルについて当院での使用経験を報告する。

【対象，方法】対象は2020年2月18日から2022年11月18日現在に至るまでに長良医療センターにて入院治療を行ったCOVID-19症例。そのうち、モルヌピラビルを投与した患者群について報告する。

【結果】入院対応を行った症例数は1,344例，モルヌピラビル投与を行ったのは132例，このうち6例に対してはレムデシビル，2例に対してデキサメサゾン投与した。男性62例，女性70例，年齢中央値は79歳 (21~101)，Body Mass Index中央値は21.2 kg/m² (14.0~54.7)，喫煙者は4例。125例が併存疾患を有し，主な併存疾患では，高血圧68例，糖尿病29例，癌治療もしくはがん治療の既往を有する症例23例，COPD9例，脳血管障害22例，認知症34例。治療中に侵襲的人工呼吸管理の導入に至った症例は認めなかった。発熱 (37.5度以上) を有する症例 (104例) において有熱期間中央値は2日 (1~12)，入院中に酸素投与が必要となった症例は2例，在院日数中央値は8日 (1~23)，在院死亡は認めなかった。投与中止に至るような有害事象は，蕁麻疹1例，食欲不振1例を認めた。

【まとめ】モルヌピラビルを投与した症例において重症化をきたした症例は認めなかった。当院でのモルヌピラビルの使用経験について，若干の文献的考察をまじえて報告する。

012. 腎機能障害患者に対するレムデシビル投与に伴う副作用の検討

辻 貴之，草刈 康平

川西市立総合医療センター薬剤科

【はじめに】RDVの添加剤は蓄積による腎機能障害悪化のリスクがあるため、eGFR<30 mL/min/1.73 m²の患者への投与は推奨されていないが、助石らはeGFRによる投与量調節を報告している。この投与方法を適用する前に、当院でのRDVの副作用を調査した。

【対象】2022.4-2023.1にRDVを投与した患者（300人）で投与前後のScr、ALTの採血、BSAデータのある患者：139人（うち血液透析患者：10人）。

【方法】eGFR≥30 mL/min群及びeGFR<30 mL/min群（透析・非透析）に分けて、RDV投与前後のKDIGO基準stage1以上のScr、およびCTCAEv5.0基準でGrade 1以上のALT上昇の有無を後ろ向きに調査した。

【結果】eGFR≥30 mL/min群（105人、平均年齢：81歳）のScr上昇1人（1%）、ALT上昇14人（13%）、eGFR<30 mL/min（非透析）群（24人、平均年齢：85歳）でのScr上昇4人（17%）、ALT上昇7人（29%）、透析（10人、平均年齢：78歳）でALT上昇は見られなかった。eGFR<30 mL/min（非透析）群ではRDV投与後8割の患者で腎機能が改善し、またALT上昇の割合は高かったが、可逆的であった。

【考察】eGFR<30 mL/min（非透析）群の平均年齢が高かったのは、加齢に伴う腎機能低下が考えられる。また治療開始後、腎機能の改善する症例が多かったことより、入院初期での減量は効果不良を招く恐れがある。

【結語】既知の慢性腎不全や心不全のない症例では、輸液不可+RDV常用量投与が望ましい。しかし感染に伴う急性心不全症例には注意すべきである。今後、減量投与の有効性を検証する必要がある。

013. 当院外来におけるLVFXの使用目的調査 佐々木 裕太

山口赤十字病院

【背景】AMR対策アクションプランでは、フルオロキノロン系抗菌薬の使用量を2013年の水準から2020年に50%減少させることを目標としている。しかし当院外来全体でのLVFXのAUDは21.7%の減少となり目標を達成することができなかった。今回、当院外来でLVFXの使用量が最も多い泌尿器科での使用目的を後ろ向きに調査したため報告する。

【方法】2022年4月～9月までに泌尿器科でLVFXが処方された患者を対象とした。使用量（AUD）、使用目的、細菌検査の実施状況を調査した。

【結果】対象者は112名で、LVFXの処方件数は180件であった。AUDは79.1であった。使用目的は尿路感染（疑いを含む）72件、有症状時用の事前処方20件、膀胱鏡検査予防投与39件、BCG膀胱内注入時予防投与38件、その他11件であった。尿路感染（疑い）のうち尿培養が提出された割合は58.3%（42件）であった。LVFX耐性菌への投与は9件あった。

【考察】泌尿器科外来のAUDは、2013年96.8、2020年84.0と2022年79.1と減少傾向を示した。感染症（疑いを含む）に対して尿培養が58.3%実施されていた。特に基礎疾患があり尿路感染を繰り返す患者の場合には、尿培養など原因菌の究明が重要と考える。また、耐性菌へのLVFXの投与があることも分かった。今回の調査結果を踏まえて、必要時の尿培養の提案および耐性菌へのLVFX投与の情報提供をする必要があることが判明した。

015. 外来における経口抗菌薬の使用状況と適正使用に向けた取り組み

山崎 貴之^{1,2}、原田 卓弥^{1,2}

¹神戸市立西神戸医療センター薬剤部

²神戸市立西神戸医療センター感染防止対策室

【目的】当院では急性気道感染症、急性下痢症についての講習会を2020年度に2回実施し経口抗菌薬の適正使用について支援した。そこで講習会前後における抗菌薬の適正使用率の変化を調査し課題について検討したので報告する。

【方法】2019年4月～2022年3月において感冒・上気道炎、急性鼻副鼻腔炎、急性咽頭・扁桃炎、急性気管支炎、及び急性下痢症で処方された抗菌薬を適正使用群、抗菌薬不要群に分類した。前医で処方がある症例は除外とした。処方率、適正使用率、推奨薬剤使用率について考察した。

【結果】気道感染症、下痢症共に2021年度の抗菌薬処方率は講習会以前の2019年度より低値を示した。適正使用率は概ね改善傾向を示していたが、サルモネラ腸炎（疑い）、カンピロバクター腸炎（疑い）は低下した。咽頭炎の適正使用率は改善傾向が認められるが47%と低値であった。

【考察】講習会で啓発したことで処方率低下、適正使用率向上に繋がったと考える。気道感染症に対する薬剤は全てガイドライン推奨であったが、下痢症の成人に対するホスホマイシンは推奨薬剤に指定されておらず約半数程度に処方されていた。非推奨薬の処方割合が高い現状から講習会では特に適応基準、推奨薬について強調して啓発する必要があると思われる。また患者の処方希望も一定数存在し、患者説明用資材等を用い適切な指導を行うことが重要である。

016. 急性気道感染症に対する経口抗菌薬処方の適正化活動が医師の処方に及ぼす影響

岡田 紗代子¹、橋本 昌宜^{1,2}、小澤 豊一¹、

小林 倫子²、宮澤 美紀²、梅澤 和夫^{2,3}、

浅井 さとみ^{2,4}

¹東海大学医学部附属病院薬剤部

²東海大学医学部附属病院院内感染対策室

³東海大学医学部総合診療学系救命救急医学

⁴東海大学医学部基礎診療学系臨床検査学

【目的】急性気道感染症における抗菌薬の必要性や選択

について、ASTが診療科毎の説明会開催、医師への確認、カルテ記載による介入・フィードバック等の適正化活動を複合的かつ継続的に実施している。本活動が医師の処方行動に及ぼす影響について調査・検証した。

【方法】2019年4月～2022年3月に急性気道感染症として病名登録された外来患者を対象とし、長期予防投与されるST合剤を除外して、経口抗菌薬処方の有無、処方医師数、抗菌薬の系統を年度毎に集計した。

【結果】2019年度と2021年度を比較すると、経口抗菌薬が処方された患者の割合は44.0% (3,564/8,104人) から31.4% (1,662/5,292人)へ低下した ($P<0.001$)。系統別の割合は第1・2世代セフェムで4.4%、ペニシリンで5.8%上昇し、第3世代セフェムで4.1%、キノロンで3.3%、マクロライドで2.8%低下した。抗菌薬を処方した医師数は全抗菌薬で97人 (401→304人)減少した。系統別では、第1・2世代セフェムは14人増加し、ペニシリンで30人、第3世代セフェムで73人、キノロンで64人、マクロライドで48人減少した。

【考察】処方患者数、医師数の減少から「抗菌薬の必要性判断」、第1・2世代セフェム、ペニシリンの処方割合増加から「抗菌薬の選択」について適正化が認められた。ASTによる複合的かつ継続的な活動は、医師の処方行動に変容(良い影響)を及ぼすことが示された。

017. 当院における外来経口抗菌薬の使用量調査と今後の課題についての検討

高波 哲也

穂高病院薬剤科

【目的】薬剤耐性 (AMR) アクションプランでは、成果目標として抗菌薬使用量削減について具体的な数値目標が示されている。日本で使用されている約90%が外来での経口抗菌薬と報告されており、2020年の診療報酬改定でも、外来経口抗菌薬の適正使用推進が求められている。今回、当院における外来経口抗菌薬の使用量を調査し、今後の課題について検討を行った。

【方法】2015年1月～2021年12月までの外来で処方された経口抗菌薬について、外来受診患者1,000人あたりの抗菌薬使用量 (外来AUD) を算出し、年次推移の集計を行った。

【結果】2015年と2021年を比較すると、抗菌薬全体で55.8% (388.7→171.7)、セファロsporin系薬45.4% (51.7→28.2)、マクロライド系薬59.6% (213.1→86.0)、フルオロキノロン系薬57.4% (84.9→36.2)減少していた。また、第3世代セファロsporin系薬は54.2% (50.7→23.2)減少していた。

【考察】外来抗菌薬使用量は顕著な減少が見られた。要因としては不必要と思われる抗菌薬使用が減少した事が考えられ、抗菌薬の適正使用が行われていると推測される。一方、使用量は減少したものの、第3世代セファロsporin

系薬の使用割合は依然として高く、採用薬の見直しや適切な狭域抗菌薬への処方提案が今後の課題として考えられる。

018. 薬局における抗菌化学療法認定薬剤師の活動

伊野 弘基

株式会社ティエスプラン

【背景】2016年AMR対策アクションプランが公表され、薬剤師主導で抗菌薬の適正使用は前進している一方で目標値は達成できていない。日本における抗菌薬使用の約9割は経口抗菌薬であり、適正使用を推進するためには薬局薬剤師による積極的な介入が不可欠である。そこで、当薬局における抗菌薬の使用推移を調査し今後の課題及び対策を検討したため報告する。

【方法】DPM (DDD/1,000 prescription/month) を用いて2017年度から2021年度までの抗菌薬の使用量を算出し抗菌薬使用量変化推移を調査した。また、2022年10月より患者への抗菌薬使用問診表を作成し受診理由について確認を行った。

【結果】全抗菌薬のうち、広域抗菌薬 (第3世代セファロsporin系抗菌薬及びマクロライド系抗菌薬、キノロン系抗菌薬) の処方量がどの年度でも合計75%以上を占めている。第3世代セファロsporin系抗菌薬及びマクロライド系抗菌薬は45%、55%と減少している一方で、キノロン系抗菌薬は3倍に増加していた。問診表では「上気道感染症」や「外傷・皮膚感染症」に対する第3世代セファロsporin系抗菌薬の処方が多かった。

【結論】第1世代セファロsporin系・ペニシリン系抗菌薬への代替が可能と思われる患者が把握でき、抗菌薬適正使用に向けて取り組むべき課題が見えた。医療機関と連携し、適正使用に向けた対策を講じる必要性があり、薬局における抗菌化学療法認定薬剤師として積極的に取り組みたいと考える。

会員外共同研究協力者：古川 芳典、山本 一哉

020. 経口抗菌薬適正使用の活動成果における持続性の検討

畑中 由香子^{1,2}

¹姫路赤十字病院薬剤部

²姫路赤十字病院感染管理室

【目的】感染症専門医が不在の当院において、AST活動の一環として第3経口セフェムの使用削減に取り組み、改善したことを報告した (本学会2020年)。今回、その活動成果の持続性について検討した。

【方法】当院にて、2018年第3経口セフェム削減活動を行う前の2017年と、活動から3年経過した2021年について、抗菌薬使用量および薬剤感受性の変化を調査した。

【結果】第3経口セフェムのAUD (DDD/100bed-days)

は、入院で活動前 29.3→活動3年後 2.4 と 92.4% 減、外来で 53.1→5.6 と 90.4% 減少。第1・2経口セフェムは入院で 1.3→38.8、外来で 3.1→15.6 と増加。経口キノロンは外来で 57.1→42.9 と減少。*E. coli* について LVFX 耐性率 37.5→35.5%、ESBL 産生菌 17.6→16.6% に減。*P. aeruginosa* の LVFX 耐性率 12→7%、MEPM 耐性率 10→7% と減少した。

【考察】第3経口セフェム削減活動から3年経過した時点においても継続して使用量の減少がみられ、活動成果の持続性を確認した。これは、第3経口セフェムの必要性が少ないことを処方医自らが認識したことが一要因と考えられる。経口キノロンも使用量減少がみられ、医師に適正使用が浸透したことが推察された。薬剤耐性率を注視しつつ、AST 活動による適正な抗菌薬使用が持続可能と考えられた。

会員外共同研究協力者：明神 翔太、八瀬 和佳恵、大石 博一、邑上 達也、福山 正人、松本 英丸、黒川 大輔、水谷 尚雄、最所 裕司

021. AST による介入・フィードバックの強化が 広域抗菌薬処方に及ぼす影響

橋本 昌宜^{1,2}、梅澤 和夫^{2,3}、宮澤 美紀²、

小林 倫子²、小澤 豊一¹、小原 健人¹、増岡 義人⁴、

小柳 和夫⁴、浅井 さとみ^{2,5}

¹東海大学医学部付属病院薬剤部

²東海大学医学部付属病院院内感染対策室

³東海大学医学部総合診療学系救命救急医学

⁴東海大学医学部外科学系消化器外科学

⁵東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学

【目的】2018 年度より TAZ/PIPC の使用に偏在が認められる診療科に焦点を当て、長期投与例の確認、TAZ/PIPC 確認タイミングの繰上げ(14 日目→10 日目→5 日目)、第4世代セフェム・キノロン早期確認の順にモニタリングを開始した。さらに、その頻度を高めることで AST による介入・フィードバック(以下、PAF)を段階的に強化した。本活動が広域抗菌薬の適正使用と医師の処方行動に及ぼす影響について調査・検証した。

【方法】2017 年 4 月～2022 年 9 月に注射用広域抗菌薬が処方された外科系診療科の症例を対象とし、AST の確認件数・PAF 件数、抗菌薬使用状況(使用日数等)を調査した。

【結果】抗菌薬使用患者 1,000 人・日あたりの確認件数・PAF 件数は、2017 年度上期 8.5 件・1.8 件から 2022 年度上期 98.3 件・36.8 件へ段階的に増加した。一人あたりの TAZ/PIPC 平均使用日数は、2017 年度上期 10.8 日から 2022 年度上期 7.6 日に段階的に短縮された。

【考察】PAF 増加に伴い平均使用日数の短縮傾向が認められた。これにより、本活動は TAZ/PIPC の適正使用に有効と考えられた。PAF 実施割合は高くなく、多くの医

師が早期の中止や標的治療を自発的に実施するようになったと推察される。AST による多くの確認と PAF は、医師の処方行動(抗菌薬適正化)に対し、良い影響を及ぼすことが示唆された。

022. 市中病院における感染症科設置による抗菌薬適正使用支援(AS)プログラム実施と、その前後におけるプロセス評価

朝枝 翼¹、竹末 芳生²、井上 朋子³

¹常滑市民病院

²常滑市民病院感染症科

³常滑市民病院薬剤部

【目的】市中病院で感染症科設置後の AS 活動の効果を検討した。

【方法】週2回ミーティングを行い、新たな基準で介入を行った。2018～2020 年度と設置後の 2021 年度、2022 年度前半の比較を行った。TAZ/PIPC、4 世代セフェム等、カルバペネム、注射用キノロンを対象とし、設置前と 2021 年度の比較は defined daily dose/100 patient days (DDD) を、2021 年度と 2022 前半の比較は day of therapy/100 patient days (DOT) を用いた。抗菌薬使い分けとして antibiotic heterogeneity index (AHI, 4 薬剤を各 25% 使用の指標)と、modified AHI (キノロンを 10% とし、他の抗菌薬は各 30% 使用の指標)を比較した(目標 1.0)。

【結果】設置前3年間の DDD 5.2～5.4 と比較し、2021 年度は 3.9 に減少した。AHI は 0.52～0.54 から 0.70、mAHI は 0.59～0.67 から 0.80 に増加した。しかし TAZ/PIPC は 46.0% と高率であり、18.8% と低率な 4 世代セフェムを勧めることを 2022 年度の方針とした。介入内容と遵守率は長期使用抗菌薬中止 93/107 (86.9%)、de-escalation 28/31 (90.3%)、経口 step down 27/30 (90.0%)、その他の抗菌薬変更 69/77 (89.6%) などであった。2022 年度前半、TAZ/PIPC 32.9% となり、AHI 0.79、mAHI 0.88 とさらに使い分けが可能となった。

【結論】新たな AS 活動により広域抗菌薬の使用量は減少し、比率の高い抗菌薬を減らす対策によりバランスの取れた使い分けが可能となった。

【謝辞】野崎裕広先生。

会員外共同研究協力者：松山 泰寛

023. 当院におけるメロペネム長期使用症例の調査

加藤 典子¹、長岡 健太郎²、山本 善裕²

¹富山大学附属病院薬剤部

²富山大学附属病院感染症科

【背景・目的】抗菌薬適正使用支援チーム(AS)にとつて、カルバペネム長期使用例への介入は最も重要な課題である。そこで、当院でのカルバペネム長期使用例の要因について調査を行った。

【対象と方法】2021年1月～2021年12月の期間にメロペネム（MEPM）を15日以上使用した症例について診療録とAST記録から情報を得て解析を行った。

【結果】MEPM使用例は221例あり、15日以上長期使用は33例であった。疾患内訳として、発熱性好中球減少症（12例）、肺炎（7例）、腹腔内感染（2例）が含まれた。治療初期からMEPMを使用した症例は9例、MEPMへ変更した症例は24例となった。このうち、MEPMへ変更した症例の内訳は以下の通りであった；初期治療失敗18例、有害事象3例、薬剤耐性菌分離3例。感染症科またはASTの介入は、小児・成人血液内科例や緩和医療対象者を除くほぼ全例に行われていた。投与期間中または投与終了後にカルバペネム耐性菌が分離された症例は5例であった（5/33；15.1%）。

【考察】当院でのカルバペネム長期使用例では、他抗菌薬による治療失敗例、原因菌の薬剤耐性など、カルバペネムを使用せざるを得ない症例が大半を占めるも、27%の症例では代替薬への変更も検討すべきであったと考えられた。

024. カルバペネム系抗菌薬供給制限に伴うASTによる代替治療推進結果の検討

坂本 凌^{1,2}、西山 徳人^{1,2}、小坪 浩之²、宮下 修行²

¹関西医科大学附属病院薬剤部

²関西医科大学附属病院感染制御部

【背景と目的】2022年8月よりメロペネムをはじめとしたカルバペネム系抗菌薬の供給が制限されている。当院においてもカルバペネム系抗菌薬の調達が困難となり代替治療を推進する必要に迫られた。そこで抗菌薬適正支援チーム（AST）を中心に代替治療の推進に努めるとともに、これまで届出制であったカルバペネム系抗菌薬について重症部門を除き許可制へ移行し、カルバペネム系抗菌薬の使用を制限した。今回はカルバペネム系抗菌薬の許可制への移行に伴い、カルバペネム系抗菌薬の抗菌薬使用日数（DOT）の変化、並びに代替治療薬のDOTの変化について検討した。

【方法】2021年1月から2023年2月の期間に注射抗菌薬を使用した患者を対象にDOT（DOTs/1,000 bed-days）、使用患者数を検討した。また、同期間におけるカルバペネム系抗菌薬使用患者の細菌培養提出率、培養陽性率を検討した。

【結果と考察】当院の2021年カルバペネム系抗菌薬のDOTは31.9、TAZ/PIPCは43.2、TAZ/CLTZは0.0、第4世代セフェムは10.1であった。許可制へ移行に伴い、投与許可フローを作成し細菌培養検査の結果で薬剤感受性や組織移行性の観点からやむを得ない症例を除き、全例代替治療に移行した。それに伴い、カルバペネム系抗菌薬のDOT・使用患者数は大幅な減少を示しており、ASTを介した投与許可の流れを含め報告する予定である。

会員外共同研究協力者：池山 美沙、阿部 瑛紀子、杠 祐樹

025. AUD, DOT, AUD/DOTを用いて評価した当院におけるAST活動開始後のMEPM, TAZ/PIPC使用状況の変化

秦 哲磨、橋本 光子、城田 幹生

東京都立墨東病院

【目的】当院では2018年度からMEPMまたはTAZ/PIPCを4日以上使用している患者を対象に、週1回使用状況を評価するAST活動を開始した。MEPMとTAZ/PIPCの使用状況推移から、ASTの影響を評価した。

【方法】2017年度から2021年度までの5年間における実績と、MEPMとTAZ/PIPCの使用量（AUD）、使用日数（DOT）を集計し、その比（AUD/DOT）も用いて、年度単位で使用状況の変化を評価した。

【結果】活動開始した2018年度から2021年度までにASTカンファレンスは計161回実施され、確認件数はMEPM 926件、TAZ/PIPC 1,046件であった。適正は71.5%、狭域化推奨は16.8%、中止提案は5.7%であった。MEPMは介入前よりAUD、DOT、AUD/DOTともに増加し、TAZ/PIPCはAUD、DOT、AUD/DOTいずれも減少がみられた。

【考察】MEPMはASTで適正確認している中でもAUD、DOTともに増加したことから重症または耐性菌患者の増加が示唆された。一方、TAZ/PIPCは使用量削減、使用日数短縮に貢献できたと考えられた。また、別途行ったアンケートで「ASTによる介入は日々の診療に役立っている」との回答割合が高かった。以上より、AST活動により抗菌薬の使用状況について検討する機会を設けることで、適正使用を考えることにつながっていると考えられた。今後はカンファレンス結果のフィードバック方法の改善に取り組み、さらなる抗菌薬適正使用の推進に繋げていきたい。また、重症患者や耐性菌検出状況もふまえて評価していきたい。

026. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行期における血液培養陽性ラウンドを中心とした抗菌薬適正使用支援チーム（AST）活動への影響について

石川 敬士^{1,2}、池田 政輝³、石田 和也⁴

¹静岡済生会総合病院 TQRMセンター（感染対策室）

²静岡済生会総合病院薬剤部

³静岡済生会総合病院呼吸器内科

⁴静岡済生会総合病院臨床検査科

【目的】当院では2018年6月よりASTを組織して活動を行っている。2020年春からのCOVID-19の流行により、流行前と同様のAST活動を行えなかった。今回AST活動の一つである血液培養陽性ラウンドを中心に、COVID-

19 流行による AST 活動への影響について調査した。

【方法】血液培養陽性患者を対象として、2018 年 6 月～2020 年 3 月までを COVID-19 流行前期（以下、流行前期）、2020 年 4 月～2022 年 3 月までを COVID-19 流行期（以下、流行期）に分け、後方視的に調査を行った。調査項目は、(1) AST が介入を行った症例の割合、(2) 問題なく De-escalation を行えた症例の割合、(3) カルバペネム系抗菌薬の使用量（AUD、DOT、AUD/DOT）を比較検討した。

【結果】流行前期を前者、流行期を後者として以下に示す。(1) AST の介入割合は、81.2% (731/900 症例)→45.1% (424/941 症例) と有意に減少した。(2) 問題なく De-escalation を行えた症例の割合は、72.7% (128/176 症例)→69.2% (171/247 症例) で、流行期においても変化はなかった。(3) カルバペネム系抗菌薬の AUD は 2.96→3.10、DOT は 3.49→3.86、AUD/DOT は 0.86→0.81 で、AUD、DOT は流行期の方が高くなる傾向があり、特に DOT でその傾向が強かった。

【考察と今後の活動目標】COVID-19 流行期に外来での不必要な抗菌薬の処方されていた報告や、2020 年に薬剤耐性菌が増加した報告があることから、pandemic においても抗菌薬の適正使用を維持していく必要がある。今回の調査で、pandemic 期の AST 介入低下がカルバペネム系抗菌薬使用量を増やす可能性が示唆された。2022 年度より薬剤師が AST の専従となったため、次なる AST 活動への影響なども調査していきたい。

027. 医薬品副作用報告データベース (JADER) を用いたセフトリアキソンによる脳症の評価

山田 智之^{1,2}、三星 知³、鈴木 薫¹、西本 香王理¹、小川 拓^{2,4}、浮村 聡²

¹大阪医科薬科大学病院薬剤部

²大阪医科薬科大学病院医療総合管理部・感染対策室

³下越病院薬剤部

⁴大阪医科薬科大学微生物学教室

【背景】セフトリアキソン (CTRX) は、市中肺炎や尿路感染症の第一選択薬として幅広く用いられている。近年、CTRX 脳症が報告されているが、その特徴は不明である。本研究では CTRX 脳症症例の特徴を明らかにするために、医薬品副作用報告データベース (JADER) を用いて評価した。

【方法】調査期間は 2004 年 4 月～2020 年 7 月、脳症の定義は Medical Dictionary for Regulatory Activities Queries index の非感染性脳症/譫妄 (code: 20000133) とした。除外基準は 20 歳未満、性別、体重のデータがない症例とし、CTRX 使用者の reporting odds ratio (ROR) を算出した。セフトキサシム (CTX) 使用者も同様に ROR を算出した。また CTRX 使用者を対象に多変量ロジスティック解析にて脳症報告例の特徴を評価した。

【結果】全 256,788 例中 12,160 例で脳症の報告があり、CTRX 使用者では 2,939 人中 193 例で脳症が報告されシグナルを検出した (ROR, 1.42; 95% 信頼区間 (CI), 1.23-1.65)。一方、CTX ではシグナルは検出されなかった。多変量ロジスティック解析では女性 (ROR, 1.52; 95% CI, 1.05-2.19)、慢性腎臓病 (CKD) (ROR, 2.32; 95% CI, 1.47-3.67)、投与量 > 2 g (ROR, 2.66; 95% CI, 1.66-4.26)、治療期間 > 14 日 (ROR, 1.94; 95% CI, 1.21-3.11) にシグナルを検出した。

【結語】CTRX 使用者において、CKD、投与量 > 2 g、治療期間 > 14 日、女性で脳症の報告が多く、注意深いモニタリングが必要と考えられた。

030. 熱傷患者の感染症治療戦略における de-escalation 実施の有用性

小濱 弥真斗¹、小杉 三弥子¹、荒川 基記²、日高 慎二²

¹横浜市立大学附属市民総合医療センター薬剤部

²日本大学薬学部医薬品評価科学研究室

【目的】熱傷患者は感染症が死因の 3 割を占めており、感染症治療が熱傷患者の予後改善に重要である。しかしながら、熱傷患者を対象にした de-escalation 療法の有用性に関する報告はない。今回、熱傷患者における感染症治療に関する微生物情報や抗菌薬使用について評価するとともに、de-escalation 実施の有用性について検討を行った。

【方法】2013 年 10 月 1 日から 2020 年 9 月 30 日までに横浜市立大学附属市民総合医療センター救命 ICU に入室した熱傷患者を対象とした。後方視的観察研究として de-escalation 実施群と de-escalation 未実施群に分け、臨床的影響や微生物検出状況、抗菌薬使用状況の変化について比較した。

【結果】検出菌は、入院 7 日以内ではメチシリン感性黄色ブドウ球菌が 26% と最多であったが、入院日数 28 日以降では緑膿菌 31%、コリネバクテリウム属 34%、カンジダ属 31% が高い割合を占めた。28 日死亡率、ICU 滞在日数は両群間で有意差は無かった。耐性菌検出率は de-escalation 実施群において有意に低かった (13% vs 26% p=0.003)。多変量解析の結果、「初期抗菌薬治療時に 2 剤以上の使用」が de-escalation 実施に関連する因子であった。

【考察】入院日数増加に伴う微生物検出割合の変化は市中感染から院内感染への変化と抗菌薬曝露による影響が考えられる。de-escalation は患者予後に影響を与えることなく実施可能であり、耐性菌検出に影響を与える可能性があることが示唆された。

032. 高齢者介護施設における誤嚥性肺炎の抗菌薬治療に関する調査研究

中川 裕司¹, 加藤 秀雄^{1,2}

¹三重大学大学院医学系研究科臨床薬理学

²三重大学医学部附属病院薬剤部

【背景】在宅医療での高齢者への感染症治療は、入院医療と比較して治療に難渋する傾向がある。しかしながら、これまで在宅医療で感染症治療が不十分になる要因は検討されておらず、成人肺炎診療ガイドラインでも、高齢者介護施設を対象にした在宅医療に関する報告は見当たらない。そこで、高齢者介護施設における誤嚥性肺炎に対する抗菌薬の使用実態および抗菌薬治療の臨床的有効性と安全性を調査した。

【方法】2020年5月から2022年6月に高齢者介護施設にて誤嚥性肺炎で抗菌薬治療を受けた患者を対象に、成人肺炎診療ガイドラインで推奨される抗菌薬治療の遵守状況を調査した。また、ガイドラインの推奨群と非推奨群の死亡率、治療成功率および安全性を比較した。

【結果】対象患者は50例であり、うちガイドラインに準拠した抗菌薬の選択、投与量、投与期間が実施された患者の割合はそれぞれ46%、66%、66%であった。抗菌薬が適切に選択された推奨群の死亡率は非推奨群よりも有意に低かった(8.3% vs 25.0%, $p=0.03$)。適切な投与量または投与期間で治療が行われた推奨群で治療成功率の改善傾向が認められた(投与量, 91.7% vs 33.3%, $p=0.24$; 投与期間, 91.7% vs 0%, $p=0.15$)。治療中止となった有害事象は認められなかった。

【考察】高齢者介護施設における誤嚥性肺炎患者に対するガイドラインを遵守した抗菌薬治療は、臨床的有効性の改善に寄与する可能性が示唆された。

037. ESBL産生菌による菌血症に対してCMZへのde-escalationの有用性

泉 侑希^{1,2}, 岡田 直人^{1,5}, 辻中 海斗¹, 東 桃代², 阿部 あかね², 石澤 啓介^{1,3,4}

¹徳島大学病院薬剤部

²徳島大学病院感染制御部

³徳島大学大学院医歯薬学研究部医学域臨床薬理学分野

⁴徳島大学病院総合臨床研究センター

⁵山口大学医学部附属病院薬剤部

【背景・目的】基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ(以下ESBL)産生菌による菌血症に対してカルバペネム系抗菌薬が主に、第一選択で使用される。一方で耐性化の懸念から、代替薬の確立が求められている。セフメタゾール(CMZ)の有効性が報告されているが、その科学的根拠はまだ不十分である。本研究は、ESBL産生菌による菌血症において薬剤感受性結果に基づいたCMZへのde-escalationの有用性について解析した。

【方法】2017年8月から2021年7月にESBL産生菌に

よる菌血症と診断された患者を対象とした。治療開始後の薬剤感受性結果に基づき、CMZにde-escalationした群としなかった群に分け、両群間の治療成功率、30日死亡率、入院期間、カルバペネム系抗菌薬の使用日数(DOT)、及び使用抗菌薬の合計金額を評価した。治療成功は抗菌薬治療中に再燃を認めなかった場合と定義し、DOTは抗菌薬の使用日数/菌血症治療日数 $\times 100$ とした。

【結果】対象患者35名のうち、de-escalation群は13名、非de-escalation群は22名であった。両群間で治療成功率、30日死亡率、入院期間に有意な差はなかった。de-escalation群は非de-escalation群と比べてカルバペネム系抗菌薬のDOTが有意に減少し($p<0.01$)、使用抗菌薬の合計金額は有意に低下した($p=0.02$)。

【考察】本解析から、ESBL産生菌による菌血症に対してCMZへのde-escalationは、治療効果を保ちつつ、広域抗菌薬使用量や治療コスト削減の可能性が示された。

038. ESBL産生大腸菌の血液培養検出状況と血流感染症における抗菌薬の使用状況調査

長澤 彩華, 木下 奈津子, 海野 明子, 松本 勝城, 深沢 貴志

横浜市南部病院薬剤部

【目的】近年グラム陰性桿菌の耐性化が進み、感染対策や抗菌薬治療において問題となっている。そこで、済生会横浜市南部病院において耐性グラム陰性桿菌の中でも検出頻度の高いESBL産生大腸菌の血液培養における検出状況と血流感染症治療に対する抗菌薬の使用状況を調査したので報告する。

【方法】2020年10月から2022年9月までに血液培養からESBL産生大腸菌が検出された患者について、感染源、抗菌薬の使用状況を後ろ向きに調査した。対象症例は抗菌薬投与が開始された成人の入院患者とした。

【結果】期間中、血液培養陽性の全菌種2,052株のうちESBL産生大腸菌は95株(4.6%)であった。対象症例は50例、感染源は尿路32例、胆道4例、呼吸器2例、皮膚1例であり、その他11例は臓器培養が採取されていなかった。初期治療ではMEPM 9例、MEPM以外41例が投与されていた。うち22例(MEPM 5例、MEPM以外17例)が初期治療のまま投与を継続、28例(MEPMへの変更が15例、MEPM以外への変更が13例)が標的治療へ変更されていた。経口抗菌薬への切り替えは12例でみられた。

【考察】初期治療ではMEPM 9例(18%)で耐性菌を想定した選択であった。一方で感受性のない抗菌薬が、標的治療への変更のないまま継続されていた症例も明らかとなり、適正使用に向けた介入が必要であると考えられる。また近年、入院期間が短縮する中で血流感染症治療に対する経口抗菌薬の有効性についても調査していく必要があると考える。

040. 当院における接種者を対象とした肺炎球菌ワクチン：PPSV23・PCV13の安全性・有用性の後方視的調査

中山 絵里¹，野口 真吾²，古賀 友里恵¹，山下 美保³

¹戸畑総合病院薬剤科

²戸畑総合病院内科

³戸畑総合病院歯科口腔外科

【背景】2014年10月にPPSV23の定期接種が開始され、その後、2019年10月の「65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関する考え方」の公表によりPCV13の位置づけも明確化となった。また、COVID-19の流行に伴い、肺炎球菌ワクチンの重要性が再認識されている。

【目的】当院における接種者を調査し、実地での安全性・有用性を把握することで今後の啓発・接種後のフォローへ活かす。

【方法】2016年7月～2022年9月の間に当院にてPPSV23を接種した490例、PCV13を接種した15例（6歳未満は除外）を対象とし、電子カルテを用いて、ワクチン接種の安全性・接種後の感染症罹患状況および罹患時の検出菌について後方視的調査を行った。

【結果】PPSV23接種者490例（男性183名：37.3%，女性：307名：62.7%，平均71.2±9.0歳）のうち、ワクチンとの因果関係が否定できないと判断した副反応発現者は7例、感染症罹患患者は160例（32.7%）、肺炎球菌検出は0例であった。PCV13接種者15例（男性7名：46.7%，女性8名：53.3%，平均76.0±5.6歳）のうち、副反応発現者は0例、感染症罹患患者は5例、肺炎球菌検出は0例であった。

【考察】約30%の症例で感染症罹患が確認されたが、肺炎球菌検出例はなしであった。副反応発現も数例見られたが、一過性の症状であった。副反応発現者はいずれも基礎疾患がある患者であり、特に注意が必要と考えられた。

会員外共同研究協力者：飯倉 美紀，濱田 和美，村上 りか

045. Tazobactam/piperacillin 低感受性 *Veillonella parvula* による褥瘡感染および菌血症を呈した1例

佐原 祥子^{1,2}，木下 照常²，山北 高志³，岡 圭輔⁴

¹刈谷豊田総合病院安全環境管理室

²刈谷豊田総合病院薬剤部

³藤田医科大学岡崎医療センター皮膚科

⁴名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

【はじめに】*Veillonella parvula* は偏性嫌気性のグラム陰性球菌で、口腔内・腸管内常在細菌叢を形成している。*V. parvula* による感染性心内膜炎や化膿性椎体炎、細菌性髄膜炎の報告は散見されるが、褥瘡感染から菌血症を呈した報告はない。tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) 低感受性 *V. parvula* による褥瘡感染および菌血症に至った症例

を報告する。

【症例】70歳台の糖尿病既往のある患者。療養型病院で仙骨部褥瘡感染としてmeropenem, vancomycinが投与されていたが、全身状態の悪化で当院へ転院搬送された。褥瘡感染による敗血症の診断でTAZ/PIPCが開始された。血液培養と褥瘡部培養からTAZ/PIPCの最小発育阻止濃度(MIC)が高い*V. parvula*が検出されたためclindamycinとcefmetazoleに変更し24日間継続し、創部の感染兆候が落ち着いたため治療終了とした。

【考察】糖尿病などの基礎疾患をもつ免疫不全患者では、通常重篤な感染を起こさないとされる*V. parvula*が感染症の原因菌となることがあり、各種培養検査の正確な評価が臨床診断と再発予防に重要である。また、褥瘡感染のような複数菌感染症の治療ではTAZ/PIPCが使用されることがあるが、MICが高い*V. parvula*が存在することがあり注意が必要である。

051. 当院における細菌性髄膜炎の臨床的特徴と抗菌薬適正使用支援チーム [AST] の関わり

田中 陽平^{1,2}，樋山 芙裕子¹

¹立川総合病院 AST

²立川総合病院神経内科

【緒言】細菌性髄膜炎 (BM) は致死率が高く、早期診断や適切な抗菌薬治療が重要である。今回我々は当院で経験したBM症例について臨床的検討を行ったので報告する。

【方法】当院でAST活動を開始した2018年4月1日から2022年10月31日の間に検出された血液または髄液培養陽性症例からBMと診断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】対象の期間内にBMと診断された症例は計13例あった（市中発症例7例、脳神経外科術後発症例6例）。市中発症例の年齢中央値は83歳、起病菌は*L. monocytogenes*が2例、その他各1例ずつであった（*S. pneumoniae*, *S. intermedius*, *E. faecalis*, MSSA, *S. agalactiae*）。7例中4例は最初脳神経系以外の診療科に入院しており、うち2例は血液培養を契機としたASTの介入により診断に至った。30日死亡は5例（71.4%）であった。脳神経外科術後発症例の年齢中央値は75歳、起病菌は*S. epidermidis*が2例、他各1例ずつであった（*P. mirabilis*, *B. cereus*, MSSA, *C. albicans*）。30日死亡は2例（33.3%）であった。ASTには5件でコンサルトがあり、抗菌薬選択やTDMにて介入した。

【結論】本研究では肺炎球菌の割合は少なく、一方で基礎疾患を有する高齢者が多いという患者背景のためか起病菌が多様であった。ASTが積極的に関与することでBMの診断に寄与できる可能性がある。脳神経外科術後BMに関しては抗菌薬に積極的に関与することができるものと

考える。

053. Ellagic acid induced the apoptosis of *Candida* species *in vitro*

酒井 純, 前崎 繁文

埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科

【目的】 *Candida* species are detected from various body locations and organs, and occasionally causes various infections in persons. Antifungal agents are sometimes ineffective against *Candida* species. Ellagic acid, a kind of protein in vegetables and fruits, is effective to oxidation. In this study, the role of ellagic acid in the regulation of *Candida* growth was investigated.

【方法】 Five *Candida* species (*C. albicans*, *C. auris*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, and *C. tropicalis*) were incubated on Muller-Hinton agar overnight. Suspensions of colonies of each species were prepared and adjusted at absorbance. Next, Ellagic acid (EA) was diluted and mixed with the suspensions. The mixed samples were incubated on plates at 37°C.

056. イトラコナゾールの未変化体および活性化代謝物の *in vivo* における遊離型分率および遊離型濃度の比較検討

岩男 元志¹, 田中 遼大¹, 鈴木 陽介², 平松 和史³, 伊東 弘樹¹

¹大分大学医学部附属病院薬剤部

²明治薬科大学薬剤情報解析学研究室

³大分大学医学部医療安全管理医学講座

【目的】 イトラコナゾール (ITCZ) は生体内で主代謝物 (ヒドロキシイトラコナゾール: OH-ITCZ) と併せて抗真菌活性を示す。両化合物の *in vitro* における抗真菌活性は等しいが、前向き臨床研究では唯一 OH-ITCZ のトラフ濃度に有効性との関連性が認められている。本研究ではこの原因として、実際に生体内で効果を示している遊離型濃度に差がある可能性を疑い、両化合物の *in vivo* における遊離型分率および遊離型濃度を比較した。

【方法】 大分大学医学部附属病院において、ITCZ が投与された18歳以上の患者を対象とした。定常状態到達後の両化合物の総・遊離型濃度を質量分析法にて測定し、測定結果より遊離型分率を算出した。

【結果】 対象は9症例 (17検体) であり、ITCZ の1日投与量は 268.8 ± 91.6 mg であった。また、ITCZ および OH-ITCZ の総濃度はそれぞれ 613.1 ± 444.4 および 490.7 ± 332.3 ng/mL であった。一方、遊離型濃度および遊離型分率は ITCZ が 0.175 ± 0.116 ng/mL および $0.024 \pm 0.051\%$ 、OH-ITCZ が 1.52 ± 1.10 ng/mL および $0.251 \pm 0.123\%$ であり、OH-ITCZ が遊離型濃度で8.8倍、遊離型分率で11.7倍、有意に高いことが明らかとなった。

【結論】 本検討より、実際に生体内で効果を示す遊離型濃度は OH-ITCZ の方が顕著に高いことから、*in vitro* における両化合物の抗真菌活性が等しいことを考慮すると、ITCZ より OH-ITCZ の方が *in vivo* における抗真菌作用への寄与が大きい可能性が示唆された。

064. Remdesivir 治療後に rebound を呈した COVID-19 の一例

戸田 晋

宇治武田病院腎臓内科

【症例】 80歳代男性。

【現病歴】 前立腺癌などで入院中、X年8月に入院病棟で COVID-19 集団発生あり。病棟内隔離を開始するとともに連日 SARS-CoV-2 遺伝子検査を実施し、集団発生2日目に SARS-CoV-2 遺伝子検査陽性となり COVID-19 と診断。隔離継続しながら Remdesivir にて投薬加療を受けた。診断10日目の夜から咽頭に違和感が出現し、診断11日目から発熱及び咽頭痛が出現。同日 SARS-CoV-2 PCR を実施し Ct 値 = 23 であり SARS-CoV-2 感染が rebound したと診断。隔離継続の上、改めて Nirmatrelvir/Ritonavir 投与を行った。呼吸循環動態や全身状態の悪化なく経過した。

【考察】 SARS-CoV-2 感染の診断精度に限界があり、治療手段も限られている。SARS-CoV-2 感染に対して抗ウイルス薬加療後の rebound の報告がある (N Engl J Med 2022; 387: 1045-1047) がその報告数は少ない。本症例は抗ウイルス薬にて追加加療を行い、その後の rebound なく経過したと考えているが文献的考察を踏まえて報告する。

066. 長期にわたり COVID-19 抗体検査陽性が持続した濾胞性リンパ腫患者の一例

川井田 善太郎

青雲会病院脳神経外科

【緒言】 免疫抑制状態にある患者が COVID-19 に罹患した場合、長期にわたり感染性のある COVID-19 を体内に有することが報告されている。今回、濾胞性リンパ腫治療後に COVID-19 に罹患し、長期にわたり COVID-19 抗体検査で陽性が持続した症例を経験したので報告する。

【症例】 80歳代、男性。濾胞性リンパ腫 (grade3a) に対して2022年6月から8月中旬にかけてリツキシマブ/レナリドミド療法を施行した。4回目の COVID-19 ワクチン接種は治療中の7月に施行した。8月下旬に COVID-19 陽性。自宅療養するも症状が改善せず、陽性から Day4 に入院しレムデシビルを5日間投与した。症状改善に伴い PCR 陽性ではあるも Ct 値 33.3 で Day11 に退院となった。しかし、退院後も発熱・咳症状が継続し、Day28 に近医より当院を紹介された。抗原定量検査、Ct 値で COVID-19 再燃と診断した。肺炎増悪を認め Day36 より2回目のレムデシビル、デキサメタゾン治療を開始。症状は速やかに

改善し、Day43には抗原定量値は低下しCt値も上昇した。しかし、Day49に発熱。抗原定量値は上昇し、Ct値は低下していた。抗体化測定ではN抗体、S抗体共に陰性。Day50に3回目のレムデシビル、デキサメタゾンを投与し、さらに追加でソトロビマブを投与した。

【考察】免疫力が低下している患者に関しては、抗体ができず再燃や遅延する可能性があるため、ワクチン接種時期や、隔離解除時期・治療について更なる知見の集積や周知が必要である。

070. 当院における新型コロナウイルス感染症患者に対する内服抗ウイルス治療の現状

盛田 篤広¹，澤田 真嗣²

¹京都第二赤十字病院感染制御部

²京都第二赤十字病院薬剤部

【目的】当院における新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) 患者に対する内服抗ウイルス治療の現状について検討する。

【対象】対象は、2020年3月から2022年10月迄に当院にて外来・入院加療を行ったCOVID-19患者499例(入院：外来=479：20。年齢0~101歳 [中央値71]。)である。

【方法】これらの症例について投与された内服抗ウイルス薬について1)治療内容、2)時期毎の各治療内容・治療薬の推移についての検討を行った。

【結果】内服抗ウイルス薬が投与されたのは：132例、投与された薬剤は多い順に、ファビピラビル：67例、モルヌピラビル：54例、ニルマトレルビル/リトナビル：11例であった。また2)時期毎の変化について、ファビピラビルは2020年4月から2021年7月、ニルマトレルビル/リトナビルは2021年4月から2022年10月まで、モルヌピラビルは2021年12月から2022年10月まで継続して投与が行われていた。

【結語】COVID-19に対する治療薬はその時々々の知見に応じて、各種の薬剤が投与されていた。外来での治療拡大に向けて、簡便に投与が可能となる薬剤の普及が待たれる。

073. 膿胸を伴ったA群溶血性レンサ球菌感染症の幼児例

井深 奏司

福山医療センター小児外科

症例は2歳男児。38℃を超える発熱が3日間持続し経口摂取不良も加わったため、前医で画像検査を施行された。胸部レントゲン検査で右下肺野を中心に透過性低下を認め、胸部CT検査で右胸水を伴う膿胸と診断され、当院に転院搬送となった。児は機嫌不良で多呼吸を認め、血圧は100/70 mmHg、心拍数は130回/分、SpO₂ 97% (room air)であった。呼吸音は、右側が著明に減弱していた。血液検査では、WBC 24,100/ μ L、CRP 18.1 mg/dLと炎症反応を認

めた。血小板減少、凝固異常や肝腎機能異常は認めなかった。転院当日に右胸腔ドレナージを行い、穿刺時に混濁した胸水を認めた。免疫グロブリン製剤とTAZ/PIPCの投与を開始したが、ドレナージ効果が乏しく、翌日に胸腔鏡下膿胸腔搔爬術を施行した。術後、胸腔ドレーンから線維素溶解療法を追加し、良好なドレナージが得られた。術後6日目に胸腔ドレーンを抜去、13日目に血液検査で炎症所見の消失を確認し、14日目に退院となった。胸水培養からは、A群溶血性レンサ球菌 (GAS) が同定され、T血清12型、emm遺伝子12型、発熱毒素遺伝子spe B+Fを保有し、薬剤感受性は良好であった。胸水培養結果から、術後2日目にPIPC、9日目にABPCにde-escalationし、10日目よりAMPC/CVAを約1か月間継続した。GAS感染症は小児では一般的だが、膿胸をきたすことはまれである。今回、GASによる膿胸に対し、搔爬術が奏功した1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

077. 小児におけるバンコマイシン (VCM) のTDMを用いた安全性評価と急性腎障害発現のリスク因子に関する検討

金澤 直子¹，寺菌 英之¹，茂見 茜里^{1,2}，天達 菜緒¹，有村 昂太郎¹，下野 奨平¹，川村 英樹^{1,2}，武田 泰生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

【目的】抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022で小児でのAUCを指標とする投与設計評価は未だ十分でなく指標としてトラフ値が推奨されている。VCMの主な有害事象に急性腎障害 (AKI) があるが、小児に関するAKI発現因子に関する報告は少ない。そこで本研究では、小児におけるVCM血中濃度とAKI発生率およびリスク因子について検討を行った。

【方法】2016年4月~2022年3月に当院でVCMが投与されTDMを実施した1歳~15歳の小児114例を対象に診療録と検査データを用いて後方視的に検討した。AKIはKDIGO診断基準を用いて評価した。

【結果】VCM投与患者の10.5% (12例) でAKIがみられ、トラフ別の発現率は、10 μ g/mL未満、10~15 μ g/mL未満、15 μ g/mL以上でそれぞれ2.5%、5.3%、37.5%と濃度依存的に上昇した ($p < 0.01$)。リスク因子について多変量解析を行った結果、有意な因子としてトラフ値、H₂遮断薬、カルシニューリン阻害薬の使用があげられた ($p < 0.05$)。

【考察】トラフ値15 μ g/mL以上ではAKIの有意な上昇が認められガイドラインの見解と同様の結果が得られた。VCM投与量とAKI発症には相関が認められず、H₂遮断薬、カルシニューリン阻害薬はリスク因子の可能性があるが、その機序についてはさらなる検討が必要である。

079. 化膿性脊椎炎を合併した MRSA 膿胸に対しリネゾリドからテジゾリドへ切り替えて血小板が回復し長期投与した1例

中菌 健一^{1,2}, 若竹 春明^{2,3}, 松崎 貴志¹

¹聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院薬剤部

²聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院感染制御室

³聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院救命救急センター

【背景】テジゾリド (TZD) はリネゾリド (LZD) と比べ血小板減少症の発生頻度が低い。今回、化膿性脊椎炎を合併した MRSA 膿胸患者において、LZD 投与後に血小板数 (PLT) が減少し、TZD へ切り替えたことで PLT が回復し、長期投与が可能となった1例を報告する。

【症例】既往に2型糖尿病のある ADL 自立の58歳女性。右側有意の両側胸水貯留と Th12 の化膿性脊椎炎疑いのため当院へ搬送された。前医で尿から検出された MRSA に対して VCM と ABK が投与され、来院時に血清クレアチニン値 (SCr) 1.33 mg/dL と急性腎障害を認めていた。当院搬送後、膿胸および化膿性脊椎炎を疑い VCM を継続した。Day5 に持続菌血症と急性腎障害の悪化 (SCr 4.60 mg/dL) を認めため、AST へ相談があり介入を開始した。当初 VCM による薬剤性腎障害を背景に LZD 300 mg/日へ変更した。438,000/mm³だった PLT が LZD 開始13日目 (Day17) に 243,000/mm³へ低下したため、TZD 200 mg/日へ変更した。PLT は、TZD 変更後7日目 (Day24) の 108,000/mm³を最低値に回復傾向を認めた。本治療経過は、Day9 に血液培養、Day11 に胸腔ドレーン排液培養の陰性化を経て、全身状態の改善を認めた。TZD は血液培養陰性化から6週間まで投与し、Scr 1.35 mg/dL、PLT 285,000/mm³であった。

【考察】LZD による血小板減少症は、TZD 変更後7日目まで認めた。PLT 低下の推移から nadir を予測した TZD への切り替えは、PLT の回復と長期投与を可能にすると考えられた。

会員外共同研究協力者：大久保 綾香、勝田 雄太

082. intra-Soft tissue Antibiotics Perfusion (iSAP) においてゲンタマイシンの連日排液濃度測定を行い TDM 解析した1例

是枝 哲平, 羽鹿 成人

大手前病院薬剤部

【症例】80代女性。

【現病歴】難治化の右人工膝関節感染により入退院を繰り返す。iSAP 開始23日前に膝関節の感染が再燃した。関節液培養より MRSA が検出され、抗 MRSA 薬の経静脈投与を開始したが、改善が乏しいため iSAP を開始した。

【経過】ゲンタマイシン (GM) の初期量は 60 mg を 2 mL/h で2ヵ所から持続注入し、1日投与量を 120 mg とした。濃度測定は排液と血中を行い、排液濃度は連日測定した。iSAP 開始10日目の濃度は排液 1,008 μg/mL、血

中 0.3 μg/mL であり、80 mg/day へ減量した。17日目に持続注入を1ヵ所減らし、投与量は 40 mg/day となった。24日目に iSAP 終了とした。iSAP 導入中、腎機能障害、聴力障害は認められなかった。

【考察】iSAP における GM の濃度は MIC の 100~1,000 倍である Minimum Biofilm Eradication Concentration (MBEC) 以上が必要であり、黄色ブドウ球菌における GM の MBEC は 256 μg/mL であることから、500 μg/mL 程度は必要であると考えられる。また、GM は 1,000 μg/mL 以上では細胞傷害が起こると報告されている。よって、GM の排液濃度は 500~1,000 μg/mL の範囲で調整する必要があると考えられた。本症例において投与量に関係なく血中へ僅かに移行していることが確認できた。腎障害や聴力障害等の有害事象は認められなかったが、血中濃度が 1 μg/mL 以上とならないよう定期的に血中濃度のモニタリングを行う必要があると示唆された。

083. メチシリン感受性ブドウ球菌菌血症における迅速遺伝子診断機器導入の有効性評価

久保 有子¹, 北川 浩樹², 大森 慶太郎², 田寺 加代子^{3,4}, 野村 俊仁², 繁本 憲文², 大毛 宏喜²

¹広島大学病院感染制御部

²広島大学病院感染症科

³広島大学病院診療支援部臨床検査部門

⁴広島大学病院検査部

【目的】迅速遺伝子診断機器導入による抗 MRSA 薬削減効果を明らかにする。

【方法】迅速遺伝子診断機器 (GeneXpert システム) 導入前後 (導入前: 2019年8月~2020年8月, 導入後: 2021年11月~2022年9月) に認められたメチシリン感受性ブドウ球菌菌血症 (導入前37例: MSSA 22例, MSCNS 15例, 導入後31例: MSSA 19例, MSCNS 12例) において、抗 MRSA 薬の初回投与から最終投与までの時間 (投与期間) および血中濃度測定症例数を後方視的に比較した。

【結果】迅速遺伝子診断結果と培養結果は全症例で一致していた。抗 MRSA 薬投与は導入後に有意に減少した (導入前23例, 62.2% vs 導入後4例, 12.9%; p<0.01)。血液培養採取時点で抗 MRSA 薬を開始された症例 (導入前7例, 導入後4例) における投与期間は、導入後に有意に短縮した (中央値 [四分位範囲]: 49 [24.5~61] vs 16.5 [11~26.5], p<0.05)。また、血液培養陽性時に抗 MRSA 薬を開始した症例は、導入前は16例で投与期間 28 [19~46.5] 時間だったのに対し、導入後は投与例は無かった。血中濃度測定は、導入前13例 (35.1%) に対し、導入後1例 (3.2%) と有意に少なかった (p<0.01)。

【結論】迅速遺伝子診断機器導入は不要な抗 MRSA 薬投与および血中濃度測定を削減し、抗菌薬適正使用に有効である可能性が示唆された。

084. 新規高速遺伝子検出機器「GeneSoC」による MRSA 検出の基礎的性能評価

赤松 紀彦¹, 川元 康嗣¹, 小佐井 康介¹, 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

【目的】メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は、病院内で分離される薬剤耐性菌の中で最も分離頻度が高く、感染症や院内感染の重要な原因菌である。今回、我々は新規に開発された高速遺伝子検出機器 GeneSoC (杏林製薬株式会社) における MRSA 検出の基礎的性能評価を行なった。

【対象・方法】2021年4月16日から8月5日までに当院で分離された MSSA 20株, MR-CNS 18株および MRSA 20株の全58株を対象とした。菌種同定は MALDI TOF/MS を、薬剤感受性試験には Phoenix M50 を用いた。DNA抽出は Chelex を用いた熱処理法で行い、その後、GeneSoC MRSA 検出キットを用いて、メチシリン耐性遺伝子 (mecA) および黄色ブドウ球菌特異的な遺伝子 (femA) の同定を行なった。

【結果】mecA では、MRSA 20株および MR-CNS 18株はすべて陽性となったが、MSSA において20株中1株が陽性であった。また、不一致となった1株はオキサシリンおよびセフォキシチンに感性を示していた。一方、femA の検出は、菌種同定の結果と全て一致していた。

【結語】GeneSoC は mecA および femA を高感度に検出することができ、日常検査で用いられる培養法との一致率も高いことから、本機器の有用性が示された。

085. 機械学習を用いたバンコマイシン投与患者の死亡率に対する病棟薬剤師や抗菌薬適正使用支援チームの関与についての解析

沢田 佳祐^{1,2}, 村木 優一², 冢瀬 諒², 中谷 丈之¹,

河野 修治¹

¹枚方公済病院

²京都薬科大学臨床薬剤疫学分野

【目的】感染症専門医が不在の当院では、バンコマイシン (VCM) の投与患者に対して抗菌薬適正使用支援チーム (AST) と病棟薬剤師が連携した抗菌薬適正使用支援 (AS) を行っている。今回、VCM 投与患者の死亡率に対する病棟薬剤師や AST の関与を明らかにするため、機械学習を用いた解析を行った。

【方法】対象は、2018年4月から2022年3月に細菌培養検査により MRSA, MRCNS, E. faecium のいずれかが検出され、VCM が投与された入院患者とした。VCM 投与患者の死亡率に対して年齢、性別、病棟薬剤師の介入件数、投与設計の実施、AST の介入、血液培養の陽性、ICU 入室、急性腎障害 (AKI) の発生の8項目を因子とし、決定木分析を Alkano (NTT データ数理システム) を用いて

行った。

【結果】対象患者126例 (死亡率25.4%) のうち、第一分岐は81歳以上 (33.9%) であり、さらに AKI の有無で分岐された。81歳以上で AKI が有った群では、病棟薬剤師の介入が週2.8回で分岐され (<2.8回:42.9%, ≥2.8回:57.1%), 無かった群では、週1.4回で分岐された (<1.4回:50.0%, ≥1.4回:23.7%)。さらに、週≥1.4回の群は AST の介入の有無で分岐された。

【考察】VCM が投与された患者の死亡率には、高齢、AKI の有無、病棟薬剤師の介入頻度が関与した。感染症専門医が不在の中規模病院では、VCM の投与患者に対して AST だけでなく、病棟薬剤師も連携した AS を行うことが重要である。

086. バンコマイシン TDM におけるトラフ評価と AUC 評価の比較

菅近 晴美, 船臺 三央, 佐伯 星依奈, 肥後 美月, 野下 綾子, 仲村 亮太, 喜多 洋嗣

中部徳洲会病院薬剤部

【目的】TDM ガイドラインの改定により、バンコマイシン (VCM) は血中濃度—時間曲線下面積 (AUC) に基づく投与設計が推奨され、当院においてもトラフ評価から PAT (Practical AUC guided TDM for vancomycin) を用いた AUC 評価へ運用を変更し、導入前後の比較を行った。

【方法】トラフ評価で TDM を行った2022年7月から9月、AUC 評価を行った10月から11月の期間、透析患者以外の成人を対象にし、トラフ値、AUC (トラフ評価群は PAT へ入力し AUC を算出)、腎障害発現率、投与日数、入院期間を比較した。

【結果】トラフ評価群は25例、AUC 評価群は18例であった。平均トラフはそれぞれ14.8 μg/ml, 13.2 μg/ml であり、トラフ評価群で高い傾向にあった。平均 AUC は506.4, 459.9 であり、AUC 評価群で低い傾向にあった。腎障害発現率は28.0% (7/25例), 11.1% (2/18例) であり、AUC 評価群で低い傾向にあった。平均投与日数は9.6日, 10.2日であったが、平均入院日数は46.0日, 31.7日となり、AUC 評価群で入院日数を短縮させる傾向にあった。

【考察】VCM の TDM において、AUC 評価を導入することは、腎障害の発現低下に寄与し、入院期間を短縮させる可能性が示唆された。今後も母集団を増やして検証していく必要がある。

087. 当院におけるバンコマイシンの抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 に基づく投与の導入検討

吉田 太映子, 澤田 隆吾, 小田 学

和泉市立総合医療センター

2020年頃より、バンコマイシンの AUC を指標とする

TDMについての有効性・安全性が発表されていたが、当院では、2点採血への周知などの準備の為に、ガイドラインの正式発表までは、従来通りのトラフガイドでの血中濃度測定による投与を行っていた。しかし、2022年1月から3月にかけて、バンコマイシンの投与中の腎機能障害症例が数例発生した。これらの症例をPAT (Practical AUC-guided TDM for vancomycin) で確認すると、AUC/MICは600以上への上昇を認めていた。トラフだけでTDMを行っていた反省点と、AUCを指標とする重要性和院内運用変更に向けての取り組みへの課題等について、考察した。

【目的】バンコマイシンのAUCを指標とするTDMの重要性和バンコマイシンの適正使用についての考察。

【方法】バンコマイシン投与中の腎障害例の検討と、AUCを指標とする為の、チェック用紙の導入。

【成績/結果】チェック用紙を導入した事により判明した、適正使用に対する問題点と安全性の確認。

【結論】AUCを指標とする事の必要性を認識し、周知・運用開始の取り組みへの更なる課題を考える。

会員外共同研究協力者：向井 淳治，岸本 典子

088. 血液透析患者における体格差がバンコマイシン濃度に与える影響

松屋 翔太，川端 俊介

関西労災病院薬剤部

【背景・目的】バンコマイシン (VCM) は肥満や痩せ患者において血中濃度の予測が困難であることが報告されている。特に血液透析 (HD) 患者では投与設計に関して一定の見解を得られていない。今回、HD中の患者へVCMが投与された症例を抽出し、体格差が濃度に与える影響について調査したので報告する。

【方法】調査期間内 (2019年5月～2021年12月) にVCMが投与されたHD患者を抽出し、患者背景やVCMの投与量、濃度等について後方視的に調査した。得られた症例をボディマス指数 (BMI) を基準として18.5 kg/m²以下は痩せ群、25 kg/m²以上を肥満群、それ以外を標準群の3群に分けて解析した。

【結果】対象患者は191件抽出された。その内、痩せ群は50件、標準群は85件、肥満群は56件であった。VCMの初回投与量の中央値はそれぞれ24.0, 22.1, 21.2 mg/kgであった。また、初回TDM時のHD前濃度の中央値はそれぞれ15.0, 14.8, 18.3 μg/mLで痩せ群・標準群と比較して肥満群が有意に高い濃度であった (p<0.01)。

【結論】今回の調査では投与量はBMIの増加に伴って減少したが、HD前濃度は肥満群では高い濃度が得られた。HD患者のVCMの初回投与量は痩せ患者では体重当たりの投与量を多めにし、肥満患者では以前のTDMガイドラインの投与量 (20～25 mg/kg) で良いと考えられる。

089. テイコプラニン2日間の負荷投与方法における初回血中濃度と安全性の検討

櫻場 秀一，吉村 歩，永井 徹

横浜市立市民病院薬剤部

【背景】抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022 (以下ガイドライン) ではテイコプラニン (以下TEIC) 開始3日間 (投与回数5回) を初期投与とし、4日目に初回血中濃度を測定することが推奨されている。当院では、TEICの血中濃度結果が即日参照できるため、早期に目標濃度に到達するために、2日間 (投与回数3回) の負荷投与を行い、3日目に初回血中濃度採血を行っている。

【目的】2日間負荷投与方法が、早期目標血中濃度到達に貢献するか、安全性に問題がないか検討を行う。

【方法】電子カルテ記録を基にした後方視的カルテ調査

対象：2022年4月1日から10月31日までにTEIC血中濃度測定患者

主要評価項目：TEIC初回血中濃度、目標血中濃度 (15 μg/mL以上) 到達率

副次評価項目：腎障害・肝障害・血小板減少発生率

【結果】対象は41例であり、2日間の体重当たりの平均総負荷投与が38.6 mg/kgであった。平均初回血中濃度が20.3 μg/mLであり、目標血中濃度到達率が85.3%であった。腎障害・肝障害・血小板減少発生率はそれぞれ0%、7.3%、7.3%であった。

【考察】上記の結果は、ガイドラインで示された文献と比較して血中濃度到達率は高く、副作用発現率は同程度であった。2日間負荷投与方法は、副作用発現率を高めずに、早期に目標血中濃度到達するための有効な投与方法の可能性がある。

会員外共同研究協力者：五十嵐 俊，高橋 賢成

090. 血液培養陽性 *Enterococcus faecium* に対するバンコマイシンのAUCと有効性及び安全性の検討

杉田 裕貴，長谷 香織，北井 佳奈子，小田 怜

瀬戸 崇光

淀川キリスト教病院薬剤部

【目的】バンコマイシン (VCM) はMRSA感染症以外に *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) に対しても使用される。しかし「抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022」では *E. faecium* におけるVCMの目標AUCは明確に定められていない。そこで今回、*E. faecium* を対象にVCMのAUCと有効性、及び安全性に関する検討を行った。

【方法】2018年8月～2022年3月に淀川キリスト教病院において「血液培養より *E. faecium* を検出」「VCMを投与」「TDMを実施」の条件を満たした患者 (N=15) を対象とした。調査項目はVCM投与量・投与回数、AUC、トラフ値、トラフ値測定後のVCM投与量の変更の有無、血液培養の再検結果、肝・腎機能障害の有無、転帰とした。AUC

はバンコマイシン TDM ソフトウェア (PAT) より算出した。

【結果】VCM の 1 回投与量 (mg/kg) は初日: 18.9±4.9, 2 日目: 16.9±4.4 であり, 6 例は 1 日 1 回投与であった。AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$) は初日: 358.3±97.0, 2 日目: 406.3±105.8, トラフ値は 13.5±4.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり測定後に増量, 減量された症例が 4 例ずつあった。血液培養は 11 例で再検され, 10 例は陰性が確認できた。肝機能障害を 4 例, 腎機能障害を 1 例で認めた。3 例が死亡したが, うち 2 例の AUC は 2 日目で 500 を超えていた。

【考察】*E. faecium* における AUC は MRSA における目標 AUC より低い値で一定の有効性が確認できたものの, 適正値の評価には至らなかった。また, AUC が高値となることで有害事象に繋がる可能性もあるため今後症例を重ね検討を深めることが必要である。

091. VCM 血中濃度測定採血時におけるヒューマンエラー改善に向けた取り組み

木谷 光志, 佐々木 裕太

山口赤十字病院

当院では VCM のトラフ値以外で血中濃度採血を行なうインシデントを経験した。これを受けて院内研修会の開催, 電子カルテ内の情報共有, 採血ボトルへの注意喚起の記載等の対策をした。また 2021 年 9 月より 2 ポイント採血による TDM を開始し, 患者の病態により 1 ポイント・2 ポイント採血を選択している。このためヒューマンエラーが増える可能性が考えられた。今回の対策実施後, VCM 採血時のヒューマンエラーについて実態調査したため報告する。

【方法】2021 年 9 月~2022 年 9 月の期間に, VCM の血中濃度測定を実施した患者 33 名を対象とし, 指示通り採血できているかなどヒューマンエラーについて電子カルテを用いて後ろ向きに調査した。

【結果】初回採血時に 1 ポイント採血は 10 名, 2 ポイント採血は 23 名であった。すべての患者で指示通り採血が実施されていた。VCM の採血時に血液・生化学検査が実施されていない患者は 8 名 (24.2%) であった。TDM 実施率は 100% だった。その他ヒューマンエラーはなかった。

【考察】対策実施後 VCM の採血タイミングのミスはなかった。これは採血指示に合わせて薬剤師と看護師を中心に情報共有できたことも一因と考える。一方で VCM の血中濃度測定時に血液・生化学検査のオーダー未実施が 8 件発生した。これは治療効果の評価, 腎機能障害などの副作用の確認, 投与量設計に影響があったと考えた。医師, 薬剤師, 看護師に VCM の TDM に必要な検査項目を周知する必要がある。

111. *Lysinibacillus sphaericus* によって引き起こされた腹膜透析関連腹膜炎の最初の症例報告

木下 照常¹, 佐原 祥子¹, 岡 圭輔²

¹刈谷豊田総合病院薬剤部

²名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

Lysinibacillus sphaericus は芽胞を形成する好気性グラム陽性桿菌である。*L. sphaericus* は Binary toxin などの毒素を産生し, マラリア制御に使用されている。*L. sphaericus* はヒトに病原性を持つことは稀で, 菌血症の報告は免疫不全者に関連した数例しか報告されていない。今回, 40 歳代女性の腹膜透析患者において *L. sphaericus* によって引き起こされた腹膜透析関連腹膜炎の症例を経験したので報告する。

初発の腹膜透析関連腹膜炎に対して cefazolin と ceftazidime による腹腔内間歇投与で治療が開始された。後日, 腹膜透析液培養と血液培養から *L. sphaericus* が検出され, 抗菌薬は ampicillin (ABPC) へ狭域化された。ABPC での治療は腹腔内間歇投与と静脈内投与の併用で 7 日間行われ, amoxicillin での治療へ切り替えられた。抗菌化学療法は腹腔内投与で 3 日間, 腹腔内投与と静脈内投与併用で 7 日間, 経口投与で 14 日間の計 24 日間行われ, 30 日間再発なく経過した。今回の症例では初発であったこと, 治療開始後速やかに改善が得られたことから腹膜透析カテーテルの抜去は実施されなかった。

患者はペットとして犬を飼育しており, ペットによる環境汚染と不十分なカテーテル交換手技が *L. sphaericus* による感染症を引き起こした可能性がある。

125. 口腔外科外来手術における新型コロナウイルス感染対策

藤 武智¹, 秋田 貴子¹, 竹末 芳生²

¹常滑市民病院歯科口腔外科

²常滑市民病院感染症科

【目的】口腔外科外来手術症例における新型コロナウイルス感染対策に関して報告する。

【対象および方法】2021 年 1 月から 2022 年 6 月までの外来手術症例を対象とした。2022 年 1 月までは (期間 1), 手術当日から 3 日前の間に, オミクロン変異株の流行に伴い 2022 年 2 月から (期間 2), 手術当日あるいは前日に新型コロナウイルス抗原定量検査を実施した。個人防護具 (PPE) は入院手術では陰性例でもワクチン接種状況によって N-95 マスクを使用した, 外来手術ではサージカルマスクとした。検査未実施例では N-95 マスク, フェイスシールド, エプロンを装着した。陽性例は基本延期とし, 緊急手術を要する場合はフル PPE で, 陰圧手術室使用するルールとした。

【結果】2021 年 1 月から 2022 年 6 月の間に実施した口腔外科外来手術 589 例中, 術前抗原検査は 455 例に施行し

た。期間1では手術当日14例、前日122例、2日前89例、3日前119例に施行し、期間2では、手術当日に21例、前日に90例施行し、いずれも決められた期日内で実施した。抗原検査を受けた患者全例陰性だった。外来手術に従事したスタッフで外来手術を発生源とする感染発症は認めなかった。

【結語】術前に抗原検査実施（オミクロン流行期は当日、前日）で、新型コロナウイルス感染拡大させることなく口腔外科外来手術を施行することができた。

【謝辞】常滑市民病院副院長・感染対策委員会委員長・呼吸器内科部長の野崎裕広先生に深謝いたします。

129. COVID-19に関するTwitter情報と感染者数との関連についての検討

神林 弾^{1,2}、間辺 利江²

¹昭和薬科大学臨床薬学教育研究センター

²名古屋市立大学大学院医学研究科

【背景】COVID-19の情報は世の中に溢れ、人々に必要かつ信頼出来る情報の選択は困難な状況にある。一方で、人々の持つ正しい情報や知識は、感染防御の継続には必須である。本研究は、Twitterで発信されたCOVID-19関連情報が感染者数の増減にどのように影響していたのかを検証した。

【方法】総務省の「新型コロナウイルス感染症に関する情報流通調査」による調査(2020.6)による『間違った情報・誤解を招く情報』17項目を対象とした。Twitter APIを使用し、当該情報のSNSツイート(TW)及びリツイート(RT)の1. 初めてTWされた日別の数、2. RTの日別の数を経時的に収集した。COVID-19感染者数は厚労省オープンデータ(2020/2/10-2021/10/10)から収集、経時的TW・RTの状況と感染者数の変化を可視化し、その関連を評価した。

【結果】ニンニク、納豆等の食品のCOVID-19予防効果のTWは、流行波のピーク時にTW・RTを繰り返した。「COVID-19は中国の生物兵器」についても、各流行波でRTが頻発し、第4波感染者ピーク時には7,000近くまで上昇した。漂白剤による予防効果等、明らかなデマ情報のTW・RTのほとんどはパンデミック初期に一時的に上昇するも、すぐに減少した。人々はTWやRTを鵜呑みにしないことが示唆された。

【結論】「誤解を招くCOVID-19情報」のいずれの項目も、感染者数の増減に影響を与える傾向は認められなかった。一方で、人々の感情への影響があることが示唆された。

132. 当院で実施したインフルエンザウイルスサーベイランスの結果

高橋 秀徳¹、高野 俊輔²、新海 正晴¹

¹東京品川病院呼吸器内科

²東京品川病院感染管理部

【背景・目的】当院は東京都23区内、城南地域の中核病院の一つである。地域のインフルエンザウイルスの流行状況を調査するため、インフルエンザが疑われる患者だけでなく、入院時に37.5℃以上の発熱を認める患者について全例でインフルエンザウイルスキットによる検査を行っている。本邦においてその感染者数はCOVID-19流行後より激減が報告されており、当院のサーベイランス結果を検討した。

【方法】2019年1月～2022年9月の期間に行ったインフルエンザキット検査の件数及び陽性数を後方視的に調査した。

【結果】2019年1月～12月の各月毎の検査数は762/331/175/200/230/87/187/118/135/160/206/665件、2020年は664/388/499/796/245/117/140/131/107/195/252/254件、2021年は187/154/148/132/75/86/109/76/44/63/110/151件、2022年1月～9月の検査数は415/111/110/117/82/86/128/52/130件であった。

A型陽性は2019年各月に282/61/8/8/3/1/5/0/8/4/7/158件、2020年1/2/3月に138/15/1件、以後は発生なし。

B型陽性は2019年各月に2/1/1/10/8/3/2/1/0/0/1/1件、2020年1/2/3月に1/2/8件、以後は発生なし。

【結論】陽性数者は2020年4月以後激減を認めた。完全に消滅したわけではなく今後の動向に注意が必要と考えられる。

会員外共同研究協力者：矢野 貴彦、深澤 鈴子、朴 桂栄

142. *Staphylococcus saprophyticus* 感染結石による閉塞性腎盂腎炎の一例

渡部 智文、定平 卓也、丸山 雄樹、岩田 健宏、荒木 元朗

岡山大学泌尿器科

Staphylococcus saprophyticus (*S. saprophyticus*)は会陰、直腸、尿道の正常な細菌叢の一部であり、若年女性の単純性膀胱炎の起炎菌として一般的であるが、その感染による尿路結石の報告は我々の知る限りこれまでに全世界で一例のみである。今回我々は*S. saprophyticus*感染結石による閉塞性腎盂腎炎の一例を経験したため報告する。症例は43歳男性。20XX-18年、交通外傷を契機に膀胱直腸障害を来し排尿に間欠的自己導尿を要しており、20XX-1年から月1回程度の発熱を繰り返していた。20XX年2月に発熱および右腰背部痛を自覚し当院受診した。採血では炎症反応高値、尿検査では膿尿を認め、腹部CT検査では長径20mm大の右尿管結石を認めた。結石性腎盂腎炎と判断し同日尿管ステント留置し、7日間の経口レボフロキサシン(500mg/日)投与を行った。その4週間後、経尿道的尿管結石破碎術を施行した。初診時および手術当日の尿培養、さらに結石培養はいずれもβ-ラクタム系抗生物質耐性のメチシリン耐性*S. saprophyticus*が陽性であった。結

石分析ではストルバイトが検出され、結石の走査型電子顕微鏡像から、結石内に埋没した *S. saprophyticus* のバイオフィルムが確認された。術後経過は問題なく、以後発熱・感染の再発は現在まで認めていない。

143. 薬剤関連排尿障害及びウレアーゼ産生菌閉塞性尿路感染症から高アンモニア血症を来した1例

赤星 一恵, 遠山 泰崇

大分岡病院薬剤部

【背景】パーキンソン病関連うつ病にてパロキセチン 10 mg を内服中の患者。夜間頻尿を認めミラベクロン 50 mg が追加されたが、その後排尿障害を併発し、ウレアーゼ産生菌閉塞性尿路感染症から高アンモニア血症を来した症例を経験したので報告する。

【症例】78歳、女性。

【主訴】意識障害。

【現病歴】施設にて食事の際に箸が握れず、発語不明瞭となった。翌日、意識レベルが低下し当院入院となった。

【経過】入院時採血で血中アンモニア値 146 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を認め、高アンモニア血症による意識障害と診断された。入院後、肝臓の器質的疾患、門脈一大循環シャント、脳血管疾患は認めず、血中アンモニア値も改善しなかった。尿培養より GPR (*Corynebacterium* 様) が判明したため、ウレアーゼ産生菌閉塞性尿路感染症を疑い VCM の投与を開始した。また、パロキセチンとミラベクロンは尿閉のリスクとなるため中止し、その後は血中アンモニア値の改善に伴い意識レベルも改善した。パロキセチン中止後にうつ症状は認めなかった。菌株は *Corynebacterium urealyticum* であった。

【考察】本症例ではミラベクロンによる尿閉に加え、CYP2D6 阻害作用からパロキセチンの代謝遅延が引き起こされ排尿障害が助長されたと考える。排尿障害の基礎疾患や、薬剤関連排尿障害を有する場合はウレアーゼ産生菌閉塞性尿路感染症による高アンモニア血症に留意する必要がある、それには尿閉の解除と適切な抗菌薬の投与が有用であると考えられる。

145. 尿路感染による菌血症の重症度に及ぼす SGLT-2 阻害薬の影響に関する調査

山田 芽生, 天野 哲史

碧南市民病院薬剤部

【目的】SGLT-2 阻害薬は、2 型糖尿病および慢性心不全患者に広く処方されている薬剤であり、作用機序からは尿路感染のリスク因子となる。しかしながら、尿路感染由来の菌血症の重症度との関連性は定かではない。そこで今回、SGLT-2 阻害薬の投与の有無と菌血症の重症度について調査することとした。

【方法】調査期間は 2019 年 1 月から 2022 年 10 月、対象は腎・尿路感染症による菌血症と判断され、かつ 2 型糖尿

病の既往歴がある入院患者とした。調査項目は、入院時のバイタルおよび血液・尿検査結果、糖尿病薬の使用数、尿管カテーテルの有無、結石の有無、入院日数、解熱までの期間、起因菌、qSOFA スコア、Pitt 菌血症スコアとし、SGLT-2 阻害薬の服用有無で比較検討した。

【結果】起因菌がブドウ糖発酵菌の割合は SGLT-2 阻害薬服用群で 91.6%、非服用群で 100% だった。有意差があった項目はなかったが、入院日数 ($p=0.209$)、qSOFA ($p=0.286$)、解熱までの期間 ($p=0.329$) は服用群の方が多い傾向にあった。

【考察】今回の調査では、SGLT-2 阻害薬非服用群において年齢と併存疾患による患者背景調整が不十分であったため、両群での有意な差はみられなかった。SGLT-2 阻害薬が菌血症重症化の要因の一つとなる可能性は示唆されるため、起因菌に及ぼす影響と合わせて今後も解析していきたい。

149. 深頸部膿瘍重症化に関連する因子の検討

奥田 勝也, 玉川 俊次, 保富 宗城

和歌山県立医科大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科

【はじめに】深頸部膿瘍は重症化すると致命的な経過をたどる例もある。また、複数回の排膿術、さらには治療後の嚥下障害に難渋する場合もある。

【対象と方法】2012 年 9 月から 2022 年 9 月までに和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科頭頸部外科に入院し深頸部膿瘍切開排膿術を受けた 56 症例を対象とした。病悩期間、既往歴、抗菌薬投与歴、初診時の血液検査などの臨床経過について検討を行った。

【結果】男性 29 例、女性 27 例、平均年齢は 60 歳であった。併存疾患では糖尿病を 12 例 (21%) で、ステロイド内服や HIV 感染による免疫抑制例が 7 例あった。細菌が検出されたのは 42 例 (73%) であった。複数菌が検出されたのは 20 例 (48%) で、嫌気性菌が検出されたのは 11 例 (26%) であり、*Fusobacterium* 属が最も多かった。入院中に発症した頸部膿瘍では MRSA を 3 例に検出した。抗菌薬は SBT/ABPC が 40 例、TAZ+PIPC が 2 例で使用されており、降下性壊死性縦郭膿瘍例や抗菌薬使用歴のある 3 症例では MEPM が初回治療薬に選択されていた。糖尿病の有病率は 21% と一般的な糖尿病の有病率と比較して高く、縦郭へと進展した症例や複数回の排膿術を施行された症例では、経口摂取開始までの期間や長期入院を要する可能性が高いと考えられた。過去の報告では重症化に関連する因子として、糖尿病、複数回への進展が挙げられているが、細菌学因子については報告が乏しいため細菌学的要因についてさらに検討し報告する。

157. ゴリムマブ投与下で発症した肺 *Mycobacterium abscessus* 症に対して AST による治療支援を行った一例

平野 龍一^{1,2}, 長内 克嘉¹, 吉田 敦^{3,4}

¹青森県立中央病院感染管理室

²札幌麻生脳神経外科病院薬局

³東京女子医科大学感染症科

⁴東京都健康安全研究センター企画調整部

【はじめに】ゴリムマブ (GLM) は炎症性サイトカインの活性化を抑制し、関節リウマチの病勢コントロールにおいて重要な薬剤である。GLM 投与下で発症した肺 *Mycobacterium abscessus* 症に対し AST による治療支援を行った。

【症例】77 歳女性、関節リウマチのため X-7 年 11 月から GLM 投与。X 年 12 月に咳嗽出現し、両側肺の異常陰影を認め、当院受診。胃液の抗酸菌塗抹が陽性、培養にて *M. abscessus* を分離し、肺 *M. abscessus* 症と診断。GLM 投与は中止された。X+1 年 3 月には入院し、IPM/CS+CAM+AMK が開始となる。抗菌化学療法開始に伴い、AST 担当薬剤師はアミカシン TDM と分離菌の外部専門機関への送付に関与。遺伝子検査による菌種同定と薬剤感受性検査を依頼した。抗菌薬治療は奏功し X+1 年 5 月に再検の胃液培養で陰性化を確認。遺伝子検査により CAM 耐性誘導遺伝子である *erm* (41) 欠損 *M. abscessus* subsp. *massiliense* と同定された。X+1 年 6 月より CAM+STFX へ経口スイッチし、退院。経口抗菌薬は X+3 年 6 月まで継続した。以後、感染の再燃はなく、外来にてフォロー中である。

【結論】AST による治療支援が、肺 *M. abscessus* 症の治療マネジメントに有益であった。迅速発育型抗酸菌感染症は、生物学的製剤の投与下で注意すべき日和見感染症であり、発表当日は文献的考察を含めて報告する。

会員外共同研究協力者：三橋 達郎，若佐谷 佳苗，北澤 淳一，山本 章二

158. 十分な抗菌薬治療なく放射線療法後に改善した *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* の創部感染

佐久間 啓¹, 大路 剛², 御手洗 聡³

¹亀田総合病院卒後研修センター

²神戸大学医学部附属病院感染症内科

³結核研究所

【症例】70 歳女性。

【主訴】創部の排膿。

【現病歴】Stage IIIB の右乳癌に対して乳房切除及び局所皮弁再建を行った。断端陽性で、術後化学放射線療法を実施中。全身状態は良好であったが、創部解離及び排膿が持続していた。グラム染色・一般細菌培養を繰り返すも原因微生物の同定には至らず。5 か月後、抗酸菌染色及び培養を追加したところ、*Mycobacterium abscessus* が検出され

た。感受性が判明するまで ST+CAM+LVFX で治療を開始したが、培養結果からは抗菌薬感受性はなかった。結核研究所によって *M. abscessus* subsp. *abscessus* と同定された。追加のデブリドメントを考慮したが、自然排膿により局所が軽快したため、患者希望もあり、経過観察したところ、排膿は消失し、創部も生着した。

【考察】非結核性抗酸菌、特に迅速発育菌は培養陰性の創部感染の原因菌の一つとして重要である。中でも、*M. abscessus* subsp. *abscessus* は内服抗菌薬による治療が困難であり、予後増悪とも関連する事が知られている。同菌の感染症に対して有効な抗菌薬治療が行えなかった本症例においては、乳癌術後の放射線療法がその臨床的改善に寄与した可能性がある。

会員外共同研究協力者：鎌田 啓佑，近松 絹代

159. 当院におけるメロベネムおよびフルオロキノロン耐性緑膿菌の薬剤耐性機序の検討

矢持 忠徳¹, 宇賀神 和久², 内藤 結花³, 中田 麻里³, 安原 努¹, 温 麟太郎⁴, 詫間 隆博⁴, 時松 一成⁴

¹昭和大学医学部臨床病理診断学講座

²昭和大学病院臨床病理検査室

³昭和大学薬学部病院薬剤学講座

⁴昭和大学医学部内科学講座臨床感染症部門

世界的には DTR (difficult-to-treat) 緑膿菌が問題になっている。2019 年の JANIS の報告では、わが国では、緑膿菌の中でイミペネム、メロベネム、レボフロキサシン耐性緑膿菌が 10~16% で Metallo beta lactamase (MBL) 産生緑膿菌も稀に検出される。抗菌薬適正使用が行われているが、わが国では緑膿菌の DTR 化がみられ、MBL 以外の耐性機序については必ずしも明確ではない。今回、当院において検出された MBL 陰性かつメロベネムおよびフルオロキノロン耐性緑膿菌の薬剤耐性機序について解析したので報告する。11 株の核型解析に加えて 2 株のイミペネム耐性緑膿菌 (IRPA) 分離株を対照群として PFGE 法を施行し、同一型 2 株と類似型を 4 株の多様性が確認された。うち 1 株は IRPA との核型と類似しており、メロベネムに対する耐性化が示唆された。解析株のうち 10 株の定量 PCR を行い、Efflux Pump の MexAB-OPRM あるいは MexXY-OPRM が 10 株中 8 株、また AmpC beta lactamase において 5 株の高発現が認められた。以上より、MBL 産生以外のメロベネムの耐性化には、複数の薬剤耐性機序が関与していることが推測された。フルオロキノロン耐性機序には Gyrase あるいは Topoisomerase の変異の関与が、Efflux Pump の発現亢進には予想される。これらの機序についても検討している。薬剤耐性緑膿菌の検出率は医療施設間ごとに差があるため、その耐性機序を知ることは、抗菌薬適正使用や感染予防策の向上に寄与するものと考えられる。

160. 抗菌薬の使用量が緑膿菌耐性率に影響を及ぼすまでの期間調査

小泉 盛^{1,2}, 畠中 完¹, 吉原 みき子¹, 戸叶 美枝子⁴,
今井 一男^{3,4}, 酒井 純⁴, 樽本 憲人^{1,4}, 前崎 繁文⁴

¹埼玉医科大学病院感染対策室

²埼玉医科大学病院薬剤部

³埼玉医科大学臨床検査医学科

⁴埼玉医科大学感染症科・感染制御科

【背景】緑膿菌は、抗菌薬により薬剤耐性が誘導されやすく、薬剤耐性率の低下は適正使用の指標の一つとなりうる。私たちは、緑膿菌活性のある抗菌薬の anti-microbial use density (AUD) および days of therapy (DOT) と、緑膿菌が耐性を獲得する期間との相関関係を検討した。

【方法】2014年から2021年に当院入院患者から検出された緑膿菌 2,007 株を対象とし、緑膿菌活性を有する抗菌薬の AUD, DOT と薬剤耐性率の相関係数を6ヶ月単位で12ヶ月差まで算出した。

【結果】tazobactam/piperacillin の AUD, DOT と薬剤耐性率は期間差なしで正の相関が認められた。また、cefepime は投与量の指標である AUD, ceftazidime は投与期間の指標である DOT において、12ヶ月差で正の相関が認められた。一方で、meropenem, levofloxacin は全期間で相関関係は認められなかった。

【考察】今回の検討では、緑膿菌は tazobactam/piperacillin への耐性化が誘導されやすく、使用量・使用期間ともに期間差なく耐性化に影響することが示唆された。また、cefepime は投与量が、ceftazidime は投与期間が12ヶ月後の耐性化に影響することが示唆された。薬剤ごとの耐性率が AUD と DOT のいずれと相関があるかを認識することが、今後の耐性化率減低につながると考えられる。

161. 臨床分離リネゾリド耐性菌のテジゾリド感受性の検討

庄司 稜涼¹, 前田 真之¹, 山口 梢¹, 詫間 隆博²,
温 麟太郎², 宇賀神 和久³, 岡富 大輔⁴,
時松 一成², 石野 敬子¹

¹昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

²昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

³昭和大学病院細菌検査室

⁴広島赤十字・原爆病院薬剤部

【目的】テジゾリド (TZD) は2018年に上市されたが、薬剤感受性試験が実施されていない。本研究では、臨床分離リネゾリド (LZD) 耐性菌の TZD 感受性を検討した。

【方法】2015年から2020年に昭和大学病院および広島赤十字・原爆病院で分離され、LZD 耐性を示した *E. faecalis* 6株, *E. faecium* 19株, *S. capitis* 21株を用いた。LZD および TZD の薬剤感受性試験は、寒天平板希釈法で測定し、CLSI M100 に基づき判定した。LZD 耐性遺伝子は PCR 法で検出した。23S *rrn*, *rplC*, *rplD* 変異は、ダイレクトシー

ケンス法で塩基配列を解析した。

【結果】薬剤感受性試験の結果、*E. faecalis* の LZD MIC₅₀=16, MIC₉₀=64, TZD MIC₅₀=4, MIC₉₀=8 であり、全株 TZD 耐性だった。*E. faecium* の LZD MIC₅₀=32, MIC₉₀=64, TZD MIC₅₀=4, MIC₉₀=16 であり、5株が TZD 感受性、14株が耐性だった。*S. capitis* の LZD MIC₅₀=32, MIC₉₀=128, TZD MIC₅₀=8, MIC₉₀=16 であり、全株 TZD 耐性だった。薬剤耐性機構の解析結果、23S *rrn* loopV G 2576U 変異, *cfr* (B), *optrA* を保持する株が検出された。

【考察】解析した菌株は複数の薬剤耐性機構を有していたが、耐性機構の保持数と TZD の MIC に関係を見いだせなかった。今後、薬剤耐性遺伝子の発現量や 23S *rrn* loopV G2576U 変異のコピー数などを詳細に検討する必要がある。

会員外共同研究協力者：福地 邦彦

162. 2013年から2020年における都内2次医療機関から分離された Linezolid 非感受性腸球菌の分子遺伝学的解析

伊藤 志昂¹, 谷本 弘一³, 富田 治芳^{2,3}

¹東邦大学医療センター大橋病院臨床検査部

²群馬大学大学院医学系研究科細菌学

³群馬大学大学院医学研究科附属薬剤耐性菌実験施設

【目的】本研究では都内2次医療機関にて分離された LZD 非感受性腸球菌 (LNSE) の耐性メカニズムと分子遺伝学的関連性について検討を行った。

【方法】2013年1月1日から2020年12月31日までに、微生物検査室に提出された検体から腸球菌が分離され、薬剤感受性検査が施行された患者を対象とした。分離された LNSE (MIC₅₀≥4 mg/L) に対し、MLST, PFGE, oxazolidinone 耐性機構解析, 接合伝達実験等を行った。

【結果】各種臨床検体から分離され、薬剤感受性を実施した腸球菌 2,191 株のうち4株 (0.002%) が LNSE で、*E. faecium* 1株, *E. faecalis* 3株であった。LNSE 4株は、*E. faecium* 1株で 23S rRNA 遺伝子 domainV 領域に A2504T 変異, *E. faecalis* 1株で 23S rRNA 遺伝子 domainV 領域に G 2576T 変異がそれぞれ存在した。他の *E. faecalis* 2株は *optrA* 保有株であったが、*cfr* 保有株, *poxtA* 保有株は認めなかった。LZD 耐性の伝達実験を行なったところ *optrA* 保有の1株で液体培地中での伝達性が確認され、この株においては *optrA* がフェロモン反応性高頻度接合伝達性プラスミド上に存在する可能性が示された。

【考察】本研究結果から、国内で初めて高頻度接合伝達性を示す *optrA* 保有 *E. faecalis* が検出されたことは、LZD 使用による選択圧下においては耐性遺伝子が腸球菌に急速に拡散されるリスクがあることを示唆している。

会員外共同研究協力者：野村 隆浩

164. 肺炎球菌性肺炎における疾患感受性遺伝子を起点とした病態増悪機構の研究

進藤 綾大¹, 館田 一博², 木村 聡一郎¹

¹湘南医療大学薬学部感染制御学研究室

²東邦大学医学部微生物・感染症学講座

【目的】肺炎球菌は市中肺炎の原因菌として高頻度に分離されるが、肺炎重症化に関わる宿主側の要因については不明な点が多い。我々は肺炎球菌に対する致死感受性の高いマウスを用いて、致死感受性に対する責任遺伝子領域の特定を終えている。本研究では、肺炎球菌に対する疾患感受性遺伝子（群）を中心に感染応答への関与・分子機構の解析を行った。

【方法】本研究ではCBA/J, CBA/JN, C57BL/6 マウスを使用し、肺炎球菌は莢膜型 19F を用いた。連鎖解析はCBA/JN, C57BL/6 マウスを交配させF1, F2 マウスを取得し解析した。遺伝子発現量はqPCR法にて測定し、好中球やMΦ数はフローサイトメーターを用いて解析した。

【結果】連鎖解析法および比較ゲノム解析から、重症化の要因が遺伝性であることが判明し、Cxcr2を責任遺伝子として推定した。そこで肺炎球菌感染後のCxcr2ならびにそのリガンドであるCxcl1/2の発現量を検討したところ、非重症化型マウスでは感染初期に各遺伝子量の発現が増加したのに対し、重症化型マウスでは感染後期まで発現増加が認められなかった。このことに相関して肺内の好中球・MΦ数も同様の経時変化を辿り、重症化型マウスでは自然免疫細胞の動員が遅延し、その結果として肺炎球菌の排除が十分に行われていないことが判明した。以上から、感染後の初期免疫応答の遅延が肺炎の重症化において重要であることが示唆された。

会員外共同研究協力者：梶原 千晶

168. 乳酸菌由来抗菌ペプチドの探索

岩田 健宏¹, 定平 卓也¹, 渡部 智文¹, 丸山 雄樹¹, 和田 耕一郎², 山本 満寿美¹, 石井 亜矢乃¹, 渡邊 豊彦¹, 荒木 元朗¹

¹岡山大学病院泌尿器科

²島根大学医学部泌尿器科学講座

【緒言】我々はこれまでの研究で、乳酸菌クリスパタス (*L. crispatus*) 膣用坐剤の再発性膀胱炎に対する有効性を報告していますが、そのメカニズムは十分に明らかにされていません。今回の研究では、*L. crispatus* の抗菌機構が、抗菌ペプチドのような未知の機構によるものか探索を行うことである。

【方法】*L. crispatus* GAI 98322 株を使用し、*L. crispatus* のpHを調整した無細胞上清の寒天ディスク拡散試験を行い、大腸菌 (*E. coli*) および緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) に対する抗菌効果を測定した。また、抗菌ペプチドの候補を検出するために無細胞上清を電気泳動し、37 キロダルトンのバンドをMass Spectrometryで検出した。

【結果】*L. crispatus* の無細胞上清は、*E. coli* および *P. aeruginosa* の増殖を抑制した。さらに、*L. crispatus* の上清を40%の濃度で使用すると、希釈pHを5.5に調節して細菌を除去しても、様々な細菌のバイオフィーム形成が著しく阻害された。さらに、酸およびHOの影響を排除するために希釈pHを5.5に調整した場合でも、*L. crispatus* の上清は様々な細菌のバイオフィーム形成を著しく阻害した (*E. coli*; p=0.0302, ESBL (+) *E. coli*; p=0.044, *P. aeruginosa*; p=0.0011)。また、上清のインシリコ解析では100個のうち42個の抗菌ペプチド候補が示された。

【結論】*L. crispatus* の無細胞上清は抗菌ペプチドを含み、pH調節下でも抗生物質活性を発揮することが示された。

会員外共同研究協力者：関戸 崇之, 吉永 香澄, 片山 聡, 西村 慎吾, 枝村 康平, 小林 知子, 小林 泰之, 光畑 律子

171. *P. aeruginosa* 株におけるLPS遊離の条件探索

河村 真人¹, 青柳 哲史², 田村 友梨奈¹, 高橋 実央¹, 佐藤 匠¹, 館田 一博², 藤村 茂¹

¹東北医科薬科大学薬学研究科臨床感染症学教室

²東邦大学医学部微生物学・感染症学講座

【目的】LPSはマクロファージやB細胞などの免疫細胞を活性化することが知られている。グラム陰性菌に含まれるLPSが遊離する条件は解明されていないことから、本研究は *P. aeruginosa* におけるLPS遊離の各種条件を検討した。

【方法】*P. aeruginosa* PAO1 株を約10⁸ CFU/mLに調整した培養液を作成し2℃ 3hもしくは65℃ 30s処理、さらにMEPMを用いてMIC値である1 μg/mLを3h曝露した。これらの被験菌におけるLPS遊離量測定とLive/Dead染色による生菌死菌数と形態の観察をした。

【結果】2℃, 65℃ およびMEPMで処理をした *P. aeruginosa* のLPS遊離量は、各々9.7 ng/mL, 4.3 ng/mL および368.7 ng/mLであり、被験菌の生残率は76%, 39.5% および31.3%であった。Live/Dead染色像において、65℃処理の被験菌はSYTO9染色(生菌)とPI染色(死菌)が同一の菌体に観察された。

【結語】PI染色液は、膜透過性を示さないことから細胞壁に損傷がある場合に死菌像として確認できる。65℃処理の被験菌は、細胞壁構造の大部分を保持したまま死菌として存在したことからLPS遊離量が少なかったと考えられた。したがって、*P. aeruginosa* が細胞壁構造を維持してLPSを遊離しないと示唆された。一方、MEPMは細胞壁の破壊による殺菌作用を示すことから、*P. aeruginosa* のLPSが遊離した。

1. パンデミックにおける ICD・ICT の感染症情報収集

中島 一敏

大東文化大学スポーツ・健康科学部健康科学科

2019年12月末に中国武漢市で新型コロナウイルス感染症の発生が確認されてから、ICTの役割は、病院内の感染管理のみならず、高齢者施設支援などへも広がり、その期待が高まっている。一方、新興感染症によるパンデミックの初期には、感染源、感染経路、感染様式、感染リスク、有効な対策等、感染管理に必要な情報は不確かなことも多い。最新の情報、信頼される情報を収集し対策に活用し、同時に、院内での情報発信も求められる。COVID-19においては、学術論文はもちろん、以下のような公的機関、感染症専門機関や会議記録からも有益な情報が収集可能となっている。

海外の公的機関：WHO, USCDC, ECDC, UK HAS 等

国内の公的機関：厚生労働省、地方自治体、国立感染症研究所、国際医療研究センター等

疫学状況：OurWorldinData, NYtimes, NHK 等

学術誌特集サイト：NEJM, Lancet, JAMA, Eurosurveillance 等

学会：日本感染症学会、日本環境感染学会等

会議資料：厚生労働省関連委員会、政府・内閣府関連委員会、自治体会議資料等

また、講演会や研修会等からの情報収集も重要である。今後はオンラインでの機会も増えると思われる。自施設での感染症発生状況やワクチン接種情報とともに、どのような情報が求められているのかのモニタリングを行いつつ、必要な情報発信も重要となろう。

2. 感染対策マニュアルにおける SDGs (Sustainable Development Goals)

遠藤 史郎

東北医科薬科大学医学部感染症学教室

マニュアルとは、その職場の職員が全員同じレベルで業務を行うことができるようにするため、そして、その業務を行うことによって一定の成果を出せる（感染関連で言えば感染リスクを下げるができる）ことを目的にした手順書などをまとめたものになります。医療関連施設においては業務上使用している感染対策マニュアルがあります。感染対策マニュアルに含まれる内容には、院内における感染症に対する考え方、施設として感染症に関連して目指すべきゴール、施設内で行われるそれぞれの手技を行う上での感染リスクを低減させる手順あるいは注意事項、感染対策に必要な知識などの内容がまとめられていると思います。そして、マニュアルに書いてある手順を遵守することで職員自身、そして患者さんに対する感染リスクを下げるこ

で、マニュアルが目指す目的を達成することが可能となります。マニュアルを作成する目的は「マニュアルを作成することにより、施設内のすべての職員がマニュアルに従い、感染リスクを低減する手順で業務を行えるようになる」ことです。一方、マニュアルを作成しても施設職員がマニュアルを確認しなければ、マニュアル作成の目的を達成することはできないことから、すべての施設職員が確認しやすい工夫（電子化やポケット版の作成など）も必要になります。医療関連施設において、マニュアルに記載すべき内容の大枠は変わりありませんが、手技などにかかわる記載事項に関しては、その施設がもつ特性によって異なってくる場合があります。高度な医療を行う大学病院のような医療機関と療養的医療を行う医療機関（介護施設など）ではマニュアルに記載すべき事項も異なってきます。それぞれの施設の特徴に応じたマニュアル作りが求められます。一方、2019年12月に報告された新型コロナウイルス感染症のような新興感染症や再興感染症の出現に伴い、マニュアルに追加すべき新しい項目や、エビデンスの蓄積に伴い明らかになってきた感染対策も随時マニュアルに追記していく必要があります。感染対策マニュアルの作成あるいは改定には多大な労力を要します。感染対策マニュアルにおけるSDGs(Sustainable Development Goals)を考えた場合、個々の施設のみでマニュアルの改訂を行っていくには限界があると思われます。令和4年度には、診療報酬改定において、感染対策向上加算が設定されました。その中で、地域連携の枠組みが示されており、医療機関のみならず保健所や地域の医師会との連携も示されています。したがって、その連携の枠組みを通じて、それぞれの施設のマニュアルを、保健所や医師会とも連携しながら、よりよいマニュアルとしてup dateしていく必要があるかと思われます。

3. 対象者のデータベース作り

森 伸晃^{1,2}

¹愛知医科大学医学部臨床感染症学講座

²愛知医科大学病院感染症科

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行により疫学調査の機会が増えている。対象は、（入院前の市中感染もしくは施設内での感染による）施設内発症のCOVID-19罹患患者や職員のCOVID-19罹患者もしくは発熱などの有症状者などであるが、疫学調査に関しては例え感染管理の経験が乏しくとも実施せざるを得ない状況となっている。

感染管理部門では、常日頃からサーベイランスを行っており、その内容は、感染症法に基づく疾病の発生状況、院内でアウトブレイクしやすい流行性疾患（インフルエンザ、ノロウイルス、クロストリジオイデリス・ディフィシルなど）や感染経路（人工呼吸器関連感染や血管内留置カテーテル関連感染など）、さらに発熱や下痢症状などの情報などである。サーベイランスはややもするとデータ集め

に焦点が行きがちであるが、サーベイランスの過程はデータ収集→データ解析→データ解釈→データ共有→行動であり、ただ単にデータを集めることが目的ではない。米国CDCは公衆衛生におけるサーベイランスを、“疾病対策の計画・実施・評価に不可欠なデータを継続的かつ体系的に収集・分析・解釈するもの”としており、収集したデータを元に疾病（ここでは感染症）の制御を行うアクションに繋げることが求められる。

COVID-19の院内クラスター発生時のデータ収集の第一歩は、まずアウトブレイク（特定の疾病が一定の地域で想定よりも増加している状況）が起きているかどうかの判断であり、日頃サーベイランスを行っていれば時間や空間の集積性から察知することができるが、COVID-19などの流行性疾患では一例でもてた時点で調査が必要となる。その際には、どのような患者を対象とするか症例定義することが重要であり、“時”、“場所”、“ヒト”の要素ごとに定義する。最初に認識された患者をindex caseとして、疾患の潜伏期間の2~3倍の期間を遡り、真の初発者（initial case）を見つけるように努力する。“場所”は広めに設定するのが良い。また“ヒト”に関しては、検査結果だけなのか症状をベースにするのかなどを状況に応じて決定する。これらをもとに聞き取り調査を行ったのちに症例情報を整理したリストを作成する（ラインリストイング）。この際にはどのような項目について調査するかをあらかじめ決めておくのが良い。そして得た情報を、“時”、“場所”、“ヒト”の要素で症例の特徴を探っていく。例えば“時”では横軸を発症日、縦軸を新規患者数としてヒストグラムを作成する。このヒストグラムのパターンにより感染源や曝露の機会について推測することができる。“場所”の要素は症例の広がりを確認するのに有用であり、病床マップや院内の移動場所を整理し感染源を探ることができる。“ヒト”はラインリストをもとに患者背景や曝露状況などの検討に参考となる。このように収集した情報を分析・解釈することによってはじめて感染の発生場所や伝播経路などの仮説をたてることができ効果的な感染対策につなげることができる。

4. これからのICD活動の問題点

國島 広之

聖マリアンナ医科大学

現在、私たちヒトの医療ならびに社会では、新型コロナウイルス感染症による未曾有のパンデミックがみられており、危機的な状況がまだ継続している。加えて、近年では、市中感染型MRSA、ESBLs(基質拡張型 β -ラクタマーゼ産成菌)やCRE(カルバペネム耐性腸内細菌目細菌)、多剤耐性緑膿菌、主要な抗菌薬関連下痢症である*Clostridioides difficile*感染症などの、様々な病原微生物による市中や日和見感染症がみられているとともに、これらの病原微生物は伴侶動物を含めた人獣共通感染症として、また

環境を介した伝播経路の重要性が指摘されていることから、わが国ではワンヘルスを含めた薬剤耐性アクションプランが実施されている。このような感染症に対しては、感染経路別予防策や抗菌薬など様々なアプローチが必要である。これらの複合的・専門的な診療を適切に行うために、現在、医療施設ではICTならびにASTが活動を行っており、2022年度の診療報酬改訂では、新型コロナウイルス感染症によるパンデミックを契機として、感染対策向上加算に診療所、医師会、保健所などの行政機関との連携強化が明示され、より一層の地域連携が行われつつある。感染症対策が医療機関だけでなく、社会を含めて行うことの重要性が指摘されるなか、医療と社会が相互に新たな知見を共有するとともに、更に発展することが期待されている。

また、感染症ではハンセン病の無癩県運動、HIVの診療忌避、所謂コロナ差別などがみられた。新型コロナウイルス感染症でも明らかのように、感染対策と費用対効果とのバランス、社会との連携も考慮する必要がある。WHOの前文にある“well-being”の観点からも、社会との適切な情報共有が不可欠である。