

第 72 回日本化学療法学会学術集会

会期：2024 年 6 月 27 日～29 日

会場：神戸国際会議場/神戸国際展示場 1 号館

会長：迎 寛（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野）

会長講演

1. 臨床感染症学～NEXT STAGE～

飯沼 由嗣

金沢医科大学臨床感染症学

新臨床研修医制度が 2004 年から始まり、医師のキャリア形成が多様化した。また 2018 年からは新専門医制度が導入され、基本領域専攻医さらには感染症を含むサブスペシアルティ専門医資格を取得する方向性が定められている。

私は、卒後母校の内科学講座に入局し、呼吸器内科を専攻した。市中病院での研鑽後、大学において学位のための研究を始めることとなった。当時は、癌、アレルギー、感染症が主な研究テーマであり、私は恩師一山先生のご指導のもと、感染症の研究を行うこととなった。感染症の研究といっても当初あまりピンと来なかったが、感染症検査診断の最前線に触れることは大変刺激的であり、興味は深まっていった。当時は PCR 法が開発され、いよいよ臨床検査として導入されつつあった時代でもあり、その流れの中で抗酸菌の研究を行い学位を取得した。その後、一山先生が京都大学教授として赴任されたことに伴い、私も京都大学でさらに感染症学の研鑽を積むことができた。京都大学では、当時非常に多くの肝臓移植が行われ、また造血幹細胞移植なども盛んに行われていた。その中で様々な日和見感染症を経験したが、薬剤耐性菌とくに MDRP のアウトブレイクは、あらためて抗菌薬適正使用の重要性を知る契機となった。その後縁あって、金沢医科大学に赴任し、引き続き感染症学・感染制御学の臨床・研究・教育に携わっている。この間の新興感染症のトピックスは、2003 年の SARS、2009 年の新型インフルエンザ、2019 年末の新型コロナウイルスであろう。特に新型コロナは、感染症としての対応の困難さや社会活動への影響の大きさなど、真のパンデミックであった。このパンデミックを契機に、感染症とは個人にとどまらず集団、さらには社会に影響が及ぶ疾病であること、またそれに対応する感染症専門医あるいは感染症の多職種エキスパートの重要性が再認識されたものと考えている。また、2024 年初に能登半島地震が発災し、避難所において高齢者が多くを占めるなかで、感染症への対応は非常に重要な課題であり、現在もその支援に関わらせていただいている。

感染症学は幅広く奥が深い学問である。学術の発展、臨床面での充実、グローバルな活躍など、臨床感染症学のさらなる発展を心から願っている。

2. 肺炎診療の過去、現在、そして未来へ 迎 寛

長崎大学医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野(第二内科)

今年、日本呼吸器学会から発刊している「成人肺炎診療ガイドライン」の改訂を実に 7 年ぶりに行うことができた。その歴史を紐解くと、2000 年に日本初の市中肺炎診療ガイドラインが発刊され、肺炎診療において非定型肺炎の鑑別や原因微生物の検索を重視する基本的な考え方や哲学が示された。2005 年に ATS から提唱された医療ケア関連肺炎を、本邦の医療事情に即し発展させたかたちで 2011 年に日本独自の医療・介護関連肺炎が提唱され、超高齢社会をむかえた日本において重要な肺炎の一分類として現在までその概念は継続している。さらに 2017 年の改訂では、従来別々に改訂されていた市中肺炎、院内肺炎、医療・介護関連肺炎を統合し、日本医療機能評価機構により作成されたガイドライン作成方法である「Minds 診療ガイドライン作成の手引き」に初めて準拠し、疾患末期や老衰と考えられる肺炎に死生観の問題を考慮した初めてのガイドラインであった。今回のガイドライン改訂にあたっては、日米ガイドラインの歩みを鑑みつつ、一方では本邦の医療事情を踏まえながら、将来の肺炎診療を見据えながら議論が尽くされたように思う。ATS/IDSA ガイドラインとの整合性を考慮して、医療・介護関連肺炎の枠組みを廃止するかは大きなテーマであったが、本邦の医療制度や死生観の問題を考慮してあえて残し、超高齢社会で世界をリードしている本邦の独自性を出していくかたちをとった。今回の肺炎ガイドラインについて本講演では簡単に紹介する予定である。

分子生物学的手法の発展を背景に、さらに COVID-19 の蔓延による遺伝子検査の普及も後押しとなり、肺炎の原因微生物の診断が大きく変わろうとしている。我々は網羅的細菌叢解析法を用いて、従来は常在菌であり病原菌と考えられなかった口腔内レンサ球菌や喀痰培養で分離困難であった偏性嫌気性菌が混合感染として多く存在することを明らかにしてきた。また多項目遺伝子検査の普及により、肺炎の原因微生物としてウイルスの重要性が益々明らかにされてきている。加えて、細菌、ウイルスなども含めた混合感染が実は臨床的にとても意義があることもわかってきた。今後は診断モダリティの発展や普及により、より早期に病原微生物を捉え、標的治療開始が可能となる時代の到来を期待している。

また、高齢者肺炎においては診断・治療以上に重要なことは予防であることに異論はないであろう。その予後改善

のためには、高齢者肺炎の病態の更なる理解や予見に有用なバイオマーカーの発見等が重要になる。我々は様々な呼吸器感染症における嫌気性菌の果たす役割はきわめて大きいと考え、基礎的知見の集積を重ねており、その一端も紹介したい。高齢化社会のトップランナーである日本から、新しいエビデンスを創出していき、感染症・化学療法学会の発展にも貢献したいと考えている。

招請講演

1. ダイヤモンド・プリンセス号対応における体験と教訓～医学素人のおっさんが感染症大規模アウトブレイクに直面したお話～

橋本 岳

衆議院議員

2020年2月3日に横浜港に入港したクルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号における新型コロナウイルス感染症アウトブレイクは、その後の日本における新型コロナウイルス感染症対応期間を通して、最初期かつ最大級のものであった。演者は当時厚生労働副大臣を務めており、当初は厚生労働省の対策本部において、2月10日以降はダイヤモンド・プリンセス号船内に詰めて現場責任者として対応にあたった。

そもそも新型コロナウイルス感染症の法律上の位置づけや変更のタイミング、武漢チャーター便による帰国者の取り扱い、感染症専門家の方々との連携、PCR検査の体制、ダイヤモンド・プリンセス号の検疫における対応の段取りや船内感染対策等、既存の法令や過去の経験も参照しながらも、政府としても手探りで対応の連続であった。その中で、各支援チームの医療関係者や感染症専門家の方々、感染者を受け入れていただいた各地の医療機関をはじめとする多くの方々のご協力とご支援により、3月1日の任務完了の日を迎えることができた。

検疫業務としては、国立感染症研究所に「ダイヤモンド・プリンセス号を基点とするウイルス株は検出されておらず、日本においては終息したものと思われる」と評される結果を残したものの、14名の死者、712名の感染者を発生させ、他にも多くの批判を集めることにもなった。

本講演では、感染症の専門家ではない者でありながら新型コロナウイルス感染症対応に直面することとなった立場から率直に当時の体験を語ることにより、今後の感染症対策の検討に資する教訓を汲み取る機会としていただくことを目指す。

2. 質量分析 MS を中心とした感染症・化学療法への貢献

田中 耕一

鳥津製作所

ほぼ全ての質量分析法 (Mass Spectrometry, MS) で

は、下記の流れに沿って分析が進められる。すなわち、測定対象物の選択 [前処理]、個々の化合物分子に電荷を付与 [イオン化]、その重さ (質量 m 電荷 z の比: m/z) に応じた [分離]、イオンの [検出]、電気信号の [測定]、データの [解析]、である。

極めて基礎的な物理量である「化合物の重さ」を計測する手法であるため、MSの発明・改良の歴史は長く、元素の同位体を電場・磁場で分離する方法が20世紀初頭に開発されたことから始まる。その後、20世紀後半には医薬品などの中低分子化合物の測定が可能となり、現在では巨大分子である抗体などの分析も可能である。さらに分解メカニズムを取り入れることで、核酸・タンパク質・脂質・糖鎖などの化合物構造情報も入手できるようになっている。とりわけ感染症・微生物測定関連では、MSの1手法であるMALDI-TOF (MS) が広く活用されている。

MSを含む分析計測は、その応用範囲の広がりとともに、医学・薬学・物理学・化学・数学・農学・環境学・工学など、さまざまな異分野との交流を必要としてきたが、これらにより異分野の知識やアイデアが融合し、他分野に活かすことでさらに新たな応用範囲が広がる好循環が生まれてきた、ともいえる。イノベーションの元来の定義: 「新結合」「新しい切り口」「新しい捉え方」「新しい活用法」を生み出す格好の場である、と考えられる。

本講演では、MSの基礎と感染症関連の応用例を紹介することで、個々の課題解決や感染症学・化学療法学分野のさらなる発展に貢献できれば、と考えている。

海外招請講演

1. Impact of changes in society and climate on infectious diseases

ZINKERNAGEL Annelies^{1,2}

¹University Hospital Zurich and University of Zurich (Switzerland), Department Infectious Diseases and Hospital Epidemiology

²President of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)

The talk will be discussing the impact of changes in society and climate on infectious diseases, focusing on current epidemics and outbreaks. Impacts of urbanization as well as changes to travel and climate on infectious disease will be discussed.

Annelies Zinkernagel, MD PhD, trained in infectious diseases and internal medicine as well as experimental microbiology. She is the chair and professor of the department of Infectious Diseases and Hospital Hygiene at the University Hospital Zurich, University of Zurich, Switzerland. Her research focuses on exploring bacterial pathogen host interactions aiming to understand viru-

lence mechanisms for identification of novel targets for anti-infective therapy and the pathogenesis of chronic infections associated with biofilms and persisters as well as studying the potential of boosting the host's innate immune system by increasing the microbicidal capacity of phagocytes aiming to prevent bacterial relapse. She is the president of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

2. The Treatment of Antimicrobial-Resistant Infections: A Case-Based Discussion

Pranita D. Tamma

Johns Hopkins University School of Medicine

This presentation will include three clinical cases of antibiotic-resistant infections and will include evidence based discussion of the optimal treatment of these antibiotic-resistant infections.

Dr. Tamma is an Associate Professor of Pediatrics and the Director of the Pediatric Antimicrobial Stewardship Program at The Johns Hopkins University School of Medicine. She is also an Associate Professor in the Department of Epidemiology at The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Her research focuses on: (a) elucidating the mechanisms of resistance in gram-negative organisms, (b) developing and enhancing laboratory methods to identify gram-negative resistant organisms to enable critically-ill patients to be placed on appropriate antibiotic therapy as early as possible, and (c) identifying optimal treatment strategies for patients infected with multidrug-resistant gram-negative infections. She is an Editor at *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, a voting member of the Clinical Laboratory and Standards Institute Antibiotic Susceptibility Testing Subgroup that provides international guidance on establishing antibiotic breakpoints and phenotypic and genotypic methods for identifying antimicrobial resistance, a voting member of the NIH-funded Antibacterial Resistance Leadership Group Gram-Negative Resistance Committee, and the lead author of the Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistance Treatment Guidance.

3. Safe but not too safe - human challenge in tuberculosis

Eric J. Rubin^{1,2,3}

¹Editor-in-Chief, New England Journal of Medicine, NEJM Group

²Adjunct Professor of Immunology and Infectious Disease, Harvard TH Chan School of Public Health

³Associate Physician, BWH

Dr. Rubin addresses the challenges of tuberculosis control and treatment, from the epidemiology of global disease burden, down to the microbiological puzzles at the microscopic level.

Eric Rubin has been Editor-in-Chief at the *New England Journal of Medicine* since 2019 after serving as an Associate Editor for several years. He is an infectious disease physician at the Brigham and Women's Hospital and a tuberculosis researcher at the Harvard TH Chan School of Public Health.

Eric holds an AB degree from Harvard College and MD and PhD degrees from Tufts University. He was a resident and clinical fellow at the Massachusetts General Hospital and a postdoctoral fellow at Harvard Medical School. Eric was the Irene Heinz Given Professor and Chair of the Department of Immunology and Infectious Disease before joining *NEJM* full time but continues to do lab work at the Harvard Chan School. He is Professor of Medicine at the Harvard Medical School and Adjunct Professor at the Harvard TH Chan School of Public Health. He is a Fellow of the American Academy of Microbiology and a member of the National Academy of Medicine.

特別講演

1. ニュースから世界を読む

池上 彰

名城大学

ロシアによるウクライナ侵攻が続く中、中東ではハマスがイスラエルを奇襲攻撃。これによりパレスチナ自治区のガザでは大勢の民間人が犠牲になっている。なぜこのようなことが起きているのか。歴史から現代世界を振り返る。

2. 創薬がもたらした β -lactamase の進化と求められる操薬— β -lactamase 研究の歴史と今後の展望—

石井 良和

広島大学 IDEC 国際連携機構環境遺伝生態学分野

Alexander Fleming は 1928 年に Penicillin を発見したが、精製の困難さと不安定さからすぐに臨床応用にはいたらなかった。その後、Ernst Boris Chain と Howard Walter Florey が Penicillin の大量生産に向けた培養と精製に成功したことはよく知られている。Ernst B. Chain は Edward Abraham と世界で初めて *Escherichia coli* から Penicillin 分解酵素を発見したことでもよく知られている。Cephalosporins は、Giuseppe Brotzu が *Salmonella Typhi* に効果がある物質を標的として、1948 年にイタリアの Sardegna 島の排水溝で採取された *Cephalosporium acremonium* の培

養産物から発見し、1960年代に上市された。Cephalosporinsの基本骨格は、Penicillinsとは異なり、2種類の側鎖を導入できることから、特徴的な抗菌スペクトルやβラクタム分解酵素 (Bla) に対する安定な化合物が創出された。しかし、P. C. Flemingらが1963年に患者血液から分離されたcephalosporin Cに対して10 g/LのMICを示す*Enterobacter cloacae*を発見した。この菌株はPenicillin Gと比較してCephalosporin Cに対する加水分解効率が150倍高かった。その後、同化合物の分解酵素が発見された。その後、Carbapenemsを分解する酵素がEnterobacteralesや*Pseudomonas* spp.などのグラム陰性菌から見つかった。Carbapenemsはメルク社の研究チームによって*Streptomyces cattleya*の培養液から発見し、1976年に開催された第16回Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapyで報告された。発見されたThienamycinは水溶液中の安定性と生体内安定性が悪く、さらに腎毒性、神経毒性などの副作用を有することから、その実用化には時間を要した。ただし、*Bacillus cereus*や*Stenotrophomonas maltophilia*が産生するBla以外に対する安定は高く、臨床的有用性が期待された。現在、生体内安定性を向上させるためにDHP-1の阻害剤であるCilastatinや有機アニオン輸送阻害剤であるBetamipronとの合剤や単独で安定なCarbapenemsが開発され、臨床で使用されてきた。1991年にM. Watanabeらが*Pseudomonas aeruginosa*から伝達性のCarbapenem分解酵素について報告した。この酵素は透析やEDTA処理によりBla活性を失い、亜鉛の添加によりその活性が回復することから、亜鉛要求性のBlaであることが生化学的に証明された。

2000年以降のDNA sequencerの普及に伴って報告数が急増し、現在では7,000種類を優に超えるBlaが報告されている。これまでに多くのBlaの分類が提唱されてきた。当初は抗体を用いて酵素の活性低下やBlaの基質特異性、あるいは基質特異性とOuchterlony methodを組み合わせた方法による分類が行われていた。ただし、先に述べた報告されるBla数の急速な増加に伴い、これらの分類法では対応できなくなった。そのため、1981年にAmblerが提案したアミノ酸配列の保存されたMotifを基にしたr分類、あるいは1995年に提案されたAmbler分類に基質特異性と阻害剤との反応性を加味したBush-Jacoby-Medeors分類(2010年にBush-Jacoby分類としてUpdate)が使われている。

本講演では、抗菌薬の開発と発見されたBlaの歴史を辿り、創薬をもたらした耐性菌に関して顧みるとともに、今後どのようにして耐性菌に立ち向かうのか、操薬という見地から私見を交えて述べ、会場の皆様と考えてみたい。

3. 新型コロナウイルスの進化とこれから 佐藤 佳^{1,2}

¹東京大学医科学研究所

²G2P-Japan

新型コロナウイルスの発生当初からこれまで、演者は、国内外の若手研究者有志と協力し、研究コンソーシアム「The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan)」を組織し、新型コロナウイルス変異株の特性の理解に向けた学際研究をリアルタイムに展開してきた。本講演では、新型コロナウイルスについて、これまでの研究からわかってきたことを概説するとともに、これからの研究と流行の展望、将来の新興再興ウイルス感染症への備えとしての研究のあり方、そして、研究機関や専門領域をまたいだ学際的な共同研究、コンソーシアム研究のあり方などについて広く議論したい。

教育講演

1. 抗菌薬適正使用支援チームことはじめ 笠原 敬

奈良県立医科大学感染症内科学講座

抗微生物薬の適正使用においては、ミクロの観点とマクロの観点が必要であるとされる。ミクロの観点、すなわち個々の症例における適正使用においては、感染臓器と原因微生物を適切に見極め、必要最小限の抗微生物薬を選択し、用法・用量、投与経路、投与期間などを適切に設定する必要がある。一方、マクロの観点、すなわち医療機関や地域における適正使用においては、抗微生物薬の選択割合、使用量、薬剤耐性菌の検出率などの推移を評価していく必要がある。さらにアンチバイオグラムの作成や、抗微生物薬の適正使用マニュアルの作成もマクロの観点に基づく取り組みである。

抗菌薬適正使用支援チームの役割も、このミクロの観点とマクロの観点をうまく切り替えて活動していく必要がある。特に「チーム」という医療機関横断的な役割からは、マクロの観点からの取り組みが重要となる。

アメリカでは2014年にCDCが「病院における抗菌薬適正使用支援プログラムのコア・エレメント」を発行し、2019年に改訂版が公表された。一方で日本では2017年に8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会が「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス」を発表した(執筆時点で改訂中であり、2024年6月には公表されていると思われる)。さらに2018年の診療報酬改定では抗菌薬適正使用支援加算が新設され、医師や看護師などから構成される抗菌薬適正使用支援チームを組織することが要件化された。また2024年の診療報酬改定で、抗菌薬使用状況の評価指標としてAWaRe分類が取り入れられることが発表されている(2024年2月29日現在)。

抗微生物薬の適正使用の原理原則は、感染臓器、原因微生物、患者背景を考えて使用することであるが、「チーム」としての活動を考えた場合、上記のようなガイドラインや施設基準などを理解して進めていく必要がある。

本講演では抗菌薬適正使用支援チームが行わなければならない業務について、これからチーム活動に関わる医療従事者を対象に、講演時点でのガイドラインや施設基準などを踏まえて基本的な事項を解説する。

2. COVID-19 これまでとこれから

忽那 賢志

大阪大学大学院医学系研究科感染制御学

流行から4年が経ち、mRNA ワクチンは感染者・重症者を減らすことに大きく貢献した。また当初は重症患者のみにデキサメタゾンやトシリズマブなどの治療が行われていたが、徐々に軽症患者の重症化予防のための治療薬が開発されるようになり、早期診断・早期治療によって予後を改善できることが明らかとなった。このように、COVID-19 に対する診断・治療・予防は大きく進歩した一方で、SARS-CoV-2 は変異を繰り返しながら性質を変え、感染力の増加や免疫逃避といった能力を獲得してきた。従来の mRNA ワクチンの感染・発症予防効果は大きく低下し、特にオミクロン株の拡大以降は多くの人が感染した。2024年2月現在、日本では2人に1人が過去にCOVID-19に感染したと考えられ、徐々に感染が広がりにくい状況が形成されつつある。今後は、重症化する人をできる限り減らしながら、流行の規模を小さく保ちつつ、ゆっくりと既感染者が増えていくことで流行が起こりにくい状況に近づいていくことを目指すことになるが、全く性質の異なる変異株が出現した場合には感染対策の揺り戻しが起こることも可能性としては想定しつつ、緩和を進めていく必要がある。感染対策の考え方についても、流行当初とは考え方が大きく変わってきている。当初は接触感染の中でも間接触、つまり環境からの感染が大きく懸念されており、高頻度接触面の消毒などが行われていた。しかし、環境からの感染は極めて稀であることがわかってきており、現在は環境の消毒よりも手指衛生の遵守が求められている状況である。飛沫感染とエアロゾル感染については、今も感染経路の主流であるが、流行初期には明らかでなかったこととして、発症前での感染性の強さ、無症候性感染者の感染性、そして唾液中のウイルス量の多さ、などが挙げられる。このため、COVID-19の流行以前は飛沫感染対策としてのマスク着用は有症状者のみが行うものであったが、COVID-19以降は無症状の人も含めてマスクを着用する「ユニバーサルマスキング」が一般的となった。ワクチンについても、導入時期と現在とは考え方が大きく変わってきている。ワクチン導入初期は、重症化予防効果だけでなく、感染・発症予防効果も極めて高いワクチンであったことから、ワクチン接種によって感染者、重症者を大幅に減らすことができた。試算ではワクチン接種開始の最初の1年間で1,400万人の命が救われたと言われている。しかし、スパイクタンパクの変異が大きく生じたオミクロン株以降は、感染や発症を抑える効果は著明に低下しており、主に重症化を防

ぐ目的で接種するように変化してきている。オミクロン株対応ワクチンも開発されているが、免疫刷り込み現象によって期待されたほどの効果が得られていないのが現状である。今後は、ワクチン接種については、特に高齢者や基礎疾患のある方が重症化を防ぐために接種するということにより主眼が置かれることになると考えられる。

3. MRSA 感染症診療 Up To Date

光武 耕太郎

埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)は、国内における継続的な感染対策の成果としてその分離頻度は徐々に低下傾向にあるものの、多剤耐性菌のなかで最も遭遇する頻度の高い菌種であることに変わりはありません。できるだけ環境や医療スタッフに負担をかけず、感染対策や治療を行っていく必要があります。したがって、MRSA 感染症診療においては個々の症例の病態を考慮し、検査や診断、抗MRSA薬投与の必要性と最適な投与方法を含めて適切な診療を行うことが重要です。

今回、約4年ぶりにMRSAのガイドラインが(major)改訂となりました。名称は「MRSA 感染症の治療ガイドライン」から「MRSA 感染症の診療ガイドライン」と若干変更になりました。また最近のガイドラインにもれず、クリニカルクエスチョンを採用しています。

多剤耐性菌の代表であるMRSAですが、病院内で検出される株であっても、疫学的には近年、院内感染型MRSAから、いわゆる市中感染型MRSAによる感染症が優位となってきています。また家畜関連型MRSA; Livestock-associated MRSA (LA-MRSA)に関しては、家畜や、犬や猫などの伴侶動物におけるMRSAの分離率は低いものの、動物病院に勤務する獣医師や動物看護師のMRSA保菌率が、医療従事者以上に高いことが知られており今後の動向に注目していく必要があります。

今回のガイドラインでは13題のクリニカルクエスチョンが採用されました。特に、検査に関する内容、肺炎や血流感染における治療法の選択肢に関する議論、新生児領域、アクティブサーベイランスと術後感染予防、抗MRSA薬の併用療法等が含まれています。例えば、MRSA感染症の核酸検査を含む迅速診断は推奨されるか、MRSA肺炎ではリネゾリドを第1選択とすべきか、血流感染においてリネゾリドは第1選択となりうるか、整形外科手術でのバンコマイシンパウダーの使用や抗菌薬含有骨セメント使用の有効性とか、文字通り臨床での課題に迫る内容となっています。本講演では、改訂されたガイドラインのアウトラインを紹介しながら、MRSA感染症診療に関するUp To Dateな情報をお話します。

4. バンコマイシンの TDM について

尾田 一貴

熊本大学病院薬剤部・感染制御部

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin resistant-*Staphylococcus aureus*: MRSA) 感染症に対して第一選択薬として位置づけられているバンコマイシンは、確かな治療効果や安全性、豊富なエビデンス、そして低い耐性化リスクを担保するために、治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) が不可欠である。TDM の指標は、従来のトラフ値よりも、血中濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve: AUC) とするほうが、治療効果および安全性の面で優れていると評価された。それゆえ 2020 年、米国のバンコマイシン TDM ガイドラインにおいて、AUC-guided dosing が提唱されるにいたった。

本邦では、さらにメタ解析を実践しエビデンスを固めることで、2022 年の抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 において、AUC-guided dosing が推奨された。そのためのソフトウェアとして、PAT (Practical AUC-guided TDM for vancomycin) が開発された。ただし、AUC-guided dosing における用法用量の設定根拠は、長らくトラフ値を指標とした研究成果が外挿にある。ゆえに、AUC を指標とした用法用量の設定にいたるエビデンスを集積することが重要である。

本講演では、バンコマイシンの TDM に関し、トラフ値を指標とした時代から AUC-guided dosing へのパラダイムシフトにいたった経緯やエビデンス、そして最新の研究成果や、PAT を通じたさらなるエビデンス集積プロジェクトについて紹介する。

5. TDM の利活用について

松元 一明

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

MRSA 感染症治療薬のうちバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンは TDM が推奨され、臨床実践ガイドラインが出されている。これら薬物の有効治療濃度域は PK/PD 解析に基づいて決められている。バンコマイシンの有効性、安全性はそれぞれ AUC/MIC、AUC と相関することが示されており、その目標治療域はシステマティックレビュー、メタ解析によって決定され AUC 400~600 mg*h/L となっている。テイコプラニンは *in vivo* PK/PD 解析より、AUC/MIC、ピーク値/MIC と相関することが報告されている。臨床研究では AUC \geq 750 mg*h/L、AUC/MIC \geq 900 が殺菌効果と相関することが示されている。しかし、テイコプラニンの有効性及び安全性を AUC で評価した研究は少なく、今後の検討が待たれる。実臨床ではトラフ値に基づいて TDM が実施されており、トラフ値と有効性及び安全性の関係が検討されている。その目標治療域はシステマティックレビュー、メタ解析によってトラフ値

15~30 mg/L となっている。さらに、心内膜炎や骨関節感染症など複雑性感染症ではトラフ値 20~40 mg/L が推奨されている。アルベカシンは MRSA 感染症患者において、ピーク値/MIC \geq 8 で有効率が 80% 以上になることが示されている。日本における調査でアルベカシンの MRSA に対する MIC₉₀ は 2 mg/L と報告されている。したがって、ピーク値 \geq 15 mg/L が目標治療域となる。一方、腎障害発現率はシステマティックレビュー、メタ解析により、トラフ値 $<$ 2 mg/L で低くなることが示されている。さらに、腎障害発現率はトラフ値 1, 2, 5 mg/L の場合、それぞれ 2.5%, 5.2%, 13.1% であることが示されており、トラフ値 $<$ 1~2 mg/L が推奨される。

一方、リネゾリド、テジゾリド、ダプトマイシンは TDM 対象薬とはなっていない。そこで、これら 3 剤における TDM の必要性を検討した。オキサゾリジノン系抗菌薬のリネゾリドとテジゾリドの違いを比較するために、有効性及び安全性に関するシステマティックレビュー、メタ解析を実施した。リネゾリドとテジゾリドは急性皮膚軟部組織感染症の治療効果に有意な差はなかった (RR=0.98, 95% CI=0.94~1.02, $p=0.28$)。肺炎ではテジゾリドの方がリネゾリドに比べ有意に治療効果が低いことが示された (RR=0.88, 95% CI=0.78~0.99, $p=0.04$)。安全性は胃腸障害 (RR=0.75, 95% CI=0.60~0.94, $p=0.01$) と骨髄抑制 (RR=0.58, 95% CI=0.36~0.94, $p=0.03$) においてテジゾリドの方がリネゾリドに比べ有意に発現率が低かった。リネゾリドは肺炎に対する治療効果は高いけれども、血小板減少症を含めた副作用の発現が問題となっている。臨床研究により血小板減少症の発現は濃度依存的であることが示され、目標トラフ値は 4~6 mg/L、患者状態に応じて 2~7 mg/L と推察された。リネゾリドは TDM を実施することにより、副作用発現を最小化しつつ、有効性を期待できる。テジゾリドは *in vivo* PK/PD 解析により免疫不全患者や重症患者には目標治療域を達成することができないことが示されている。そのため、経口薬への step-down therapy や非重症例に使用されること、安全性が高いことを考慮し TDM は不要と考えられた。ダプトマイシンは有効性の指標である AUC \geq 666 mg*h/L を達成するために、高用量投与が必要である。そして安全性を担保するためにはトラフ値 $<$ 20 mg/L のモニタリングが重要となる。そのため TDM は必要であると考えられた。

6. 渡航外来について

渡邊 浩

久留米大学医学部感染制御学講座

わが国においていわゆる「海外旅行の自由化」が実施され、観光目的で自由に海外に行けるようになったのは 1964 年のことであり、まだ 60 年程しかたっていない。以後、わが国の海外渡航者数は増え続けていたが、近年は海外からの訪日外国人旅行者数も円安やビザの緩和等の影響もあっ

て急増し、2018年には3,000万人以上となっていた。しかし、2019年以降新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行により海外渡航者数、訪日外国人旅行者数はいずれも激減したが、ワクチンの普及、治療薬の開発等によりCOVID-19による死亡者数は減少し海外渡航の状況は回復しつつある。海外渡航で人の移動する機会が増えれば、渡航先で流行する感染症に罹患したり、国内に持ち込まれるリスクが高くなることが予想される。こうした海外渡航者の健康問題を扱う医療機関として、欧米諸国ではトラベルクリニック（渡航外来）が数多く存在し、健康指導、ワクチン接種、マラリアや高山病に対する予防薬の処方などが行われているが、わが国においては都市部では渡航外来は増えているものの地方ではまだ少なく、海外における医療事情や健康管理について相談できる医療機関は十分ではないのが現状である。日本渡航医学会は、2011年よりいまだわが国では数少ない渡航外来を全国に普及させることを目的としたトラベルクリニックサポート事業を開始し、渡航外来は徐々に増えてきている。同学会のホームページに掲載されている国内の渡航外来は事業開始前の2011年3月の時点では45施設であったが、2024年1月には166施設と4倍近くに増加している。本講演ではわが国の渡航外来の現状と課題について解説する。

7. 不明熱診療 Up to date

國松 淳和

南多摩病院

FDG-PET/CTは不明熱に保険適応はないが、炎症が生じていることが臨床的に推測できていれば、その局在や分布を一度の検査で全身的に探索できるメリットがあり、不明熱診療においてはパワフルなモダリティである。その優位性は、多施設共同前向き研究である、先進医療“FDG-PET/CTの不明熱診断への応用—ガリウムSPECTとの比較研究”で示された。結果をまとめた論文は、Annals of Nuclear Medicineに2020年に電子出版された。FDG-PET/CTは、炎症の検出感度が高く、担当医にとって診断確定につながりやすいモダリティであることが示された。直接的・特異的な診断が無理でも、他疾患の除外も結果として可能であるため、不明熱診療上の有益性は揺るがないと考える。FDG-PET/CTが有用な病態や状況について、実臨床の経験を踏まえて簡単に紹介する。

「自己炎症」という概念が一般診療にまで理解が降りて来たことも近年の不明熱診療のトピックスと言える。特に、後天性自己炎症性疾患に分類されるVEXAS症候群の概念の普及は大きい。現在は適切な治療法の模索が進んでいる。VEXAS症候群は2020年に米国NIHのグループが発見した症候群で、骨髓造血幹細胞のUBA1というE1ユビキチン活性化酵素に機能喪失型変異が生じ、さらにクロン造血が起きて発症する。症状は多彩で、大球性貧血、炎症反応の上昇、皮疹、肺病変、軟骨炎など多彩な症候から

なるため、病態を知っていないと個々の症候にとらわれて不明熱化する。UBA1という遺伝子はX染色体に存在しているため、通常は男性に発症する。これらの臨床像的特徴を認める患者に遭遇した際は、積極的に骨髓検査を行って骨髓像を確認する。赤芽球・骨髓球中に多数の空胞像が確認されればVEXAS症候群の可能性が高まる。UBA1のバリエーションを確認すること（遺伝子検査）は重要だが、診断基準やスキーム自体現在構築中で、公表された後も疾患概念や保険病名の確立はまだ先のことになると思われる。

体温制御の不安定から高体温となつて、この生理学的変化が患者にとって病悩となることで不明熱的構図になることがある。SARS-CoV-2による国・社会という規模の感染症禍にあって、近年これがさらに色濃くなった。あえて病名らしく言えば「機能性高体温症」となるが、炎症病態ではなく、これ自体はbiologicalに人体を蝕むものではない。よつて、熱を精査している医師から「病気ではない」とされがちである。熱のことだけを見れば確かに病気ではないが、患者は苦しがつており、感染症医が自身のアイデンティティとして「熱をみる医者」を自称するならば、こうした「患者の熱の悩み」もマネジメントできたほうがいいのか。はないだろうか。

不明熱診療は、時代により変遷する。検査モダリティの進歩、熱や炎症をきたす新しい疾患概念の発見、そして「元気が体温が高くて困っている」「熱があつてはいけない」という国民や社会の価値観の変化。こうした各種変化が、不明熱診療に影響してくるのである。当日は時間に限りがあり個々を深めることは難しいが、これらのことを考える端緒になっていただければと考えている。

8. 人獣共通感染症対策に資する活動

澤 洋文^{1,2,3}、田畑 耕史郎¹、板倉 友香里¹、
梶原 将大²、林田 京子²、松野 啓太²、直 亨則³、
大場 靖子^{2,3}、佐々木 道仁²

¹北海道大学ワクチン研究開発拠点

²北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所

³北海道大学 One Health リサーチセンター

2024年2月11日現在、国際社会におけるSARS-CoV-2によるCOVID-19感染者は約7億7,400万人以上、死亡者は約703万人以上と報告され、COVID-19のパンデミックにより未曾有の大打撃を受けています。2001年にエジンバラ大学のTaylor博士等は、感染性微生物の内の61%、新興感染症の病原体の内75%が人獣共通感染症病原体であると報告しており、その対策においては、動物から人間への感染経路を理解することが重要と考えられます。前述したSARS-CoV-2の他、厚生省の重点感染症のリストに記載されている、SARS・MERSウイルス、インフルエンザウイルス、デングウイルス、重症熱性血小板減少症候群ウイルス、結核等の病原体は人獣共通感染症病原体です。これらの病原体は、元来自然界の野生動物に寄生していま

すが、時に家畜、家禽そしてヒトに侵入、伝播して人獣共通感染症を引き起こします。近年の著しい地球環境の変化は、自然宿主の生態と行動圏を攪乱し、野生生物と人間社会の境界消失をもたらしました。人獣共通感染症は、その病原体が自然界に由来するので、根絶することは不可能です。その発生を予測し、流行を防止する先回り戦略によって初めて克服が可能となります。そのためには、病原体の起源と自然界における存続機構、伝播と侵入の経路および感染、発症と流行に關与する諸要因を明らかにする必要があります。さらに、人獣共通感染症の克服に向け、基礎研究、予防法、治療法の開発と実用化を推進し、実験室と臨床現場の協働を強力に推進することが、喫緊の課題と考えます。そのためには、One Health の概念の下、医学、獣医学、薬学、農学、情報科学、微生物学、免疫学、動物生態学、数理生物学等、多岐の分野が連携して先回り戦略を展開する必要があります。北海道大学では人獣共通感染症病原体の生態と伝播経路解明、宿主域と病原性の分子基盤解明、感染症の発生予測および予防・診断・治療開発等に総括的に取り組む組織として、2005年に「人獣共通感染症リサーチセンター」を設置しました。その後、長年共同研究を継続していた、アフリカのザンビア共和国のザンビア大学獣医学部に2007年に「北大ザンビア拠点」を開設しました。その後、2021年4月に同センターは、附置研究所である「人獣共通感染症国際共同研究所」として設置されました。また、2021年3月には、人と動物の病気の共通性から、「医学と獣医学の連携は双方の健康の向上に繋がる」とするZoobiquity（汎動物科学）の観点から多様な人材が組織・研究室の壁を超えて集い、感染症出現リスクの予測、潜在的な化学物質汚染状況の摘発、医療・獣医療の進展を目指す「One Health リサーチセンター」が設置され、2023年10月に学内共同研究施設として組織化されました。さらに2022年10月にはAMEDの「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」において、東京大学（フラッグシップ拠点）、大阪大学、千葉大学、長崎大学（シナジー拠点）と共にシナジー拠点として北海道大学が採択されたことに伴い、「北海道大学ワクチン研究開発拠点（Institute for Vaccine Research and Development：IVReD/アイブレッド）」が、北大総長直轄の組織として、創成研究機構に設置されました。IVReDでは国産ワクチンの開発に向け、「ワクチンの開発・生産に資する革新的研究開発の推進」、「産学官・臨床現場との連携による実用化、人材育成に向けた体制構築」のミッションの下で、呼吸器疾患を惹起するインフルエンザ、コロナウイルス感染症、結核を中心とした呼吸器感染症および、他の人獣共通感染症に対する予防法の開発研究を後述するオール北大で臨むワクチン研究開発体制を構築しています。本講演では、人獣共通感染症リサーチセンター、北大ザンビア拠点、One Health リサーチセンター、IVReDで実施している人獣共通感染症対策に資する活動について紹介し

ます。

9. 肺非結核性抗酸菌症の治療—新見解と今後の展望—

森本 耕三

複十字病院呼吸器センター・臨床医学研究科

環境常在菌である非結核性抗酸菌（Nontuberculous Mycobacteria：NTM）症は通常、人間への病原性は高くないとされているが、特に呼吸器感染症の増加が国際的に報告されており、注目を集めている。日本では、肺NTM症は約90%が*Mycobacterium avium complex*（MAC）によって引き起こされ、*Mycobacterium abscessus species*（MABS）と*Mycobacterium kansasii*がそれに続く。本邦では近年肺MAC症と肺MABS症の増加が指摘されている。診断後の治療の必要性は、症状、年齢、画像所見、NTMの排菌量、菌種、基礎疾患、免疫状態によって個別に判断する。2023年に日本結核・非結核性抗酸菌症学会・日本呼吸器学会より「成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2023年改訂—」が発出された。2017年BTSおよび2020年ATS/ERS/ESCMID/IDSAによるガイドラインを参考としているが、日本独自の医療状況、問題点、データなどから独自の推奨も組み入れている。治療開始前にそれぞれの菌種に対するkey drugの感受性試験を実施することが推奨されているが、菌種により使用する培地など検査法が異なるので注意を要する。肺MAC症の治療においては、マクロライド抗菌薬、リファンピシン、エタンブトールを基本とする多剤併用療法を行う。これまでに、標準療法からの逸脱や、マクロライド耐性例や持続排菌例の累積などの問題から、週3回療法、エタンブトールの用量調節、2剤治療の可能性など、忍容性を高める手法を示しているのが特徴である。一方で、有空洞例、気管支拡張の強い症例では、アミノグリコシドの併用を、さらに難治例（標準治療6カ月以上後も培養陽性）に対するアミカシンリポソーム吸入用懸濁液（アリケイス）を推奨しており、重症度に応じた対応を考慮したものとなっている。肺*M. kansasii*症にはリファンピシンに感受性があれば良好な治療成績を得られ、一方で肺MABS症はマクロライド耐性が問題となり、特に*erm*（41）遺伝子活性の有無によって治療戦略が異なり、マクロライド耐性の場合には極めて難治となる。質の高いエビデンスは乏しく、今後フルオロキノロン、チゲサイクリン、リネゾリドなど既存薬のrepositioningだけでなく、新規薬剤の開発は急務である。本疾患の治療においては、薬剤の適切な選択、投与量、投与期間の最適化が重要であり、難治性症例に対しては外科的治療の適応も検討する。治療の効果判定には喀痰培養の陰性化（4週間以上間隔をあけて採取された喀痰培養が3回連続陰性、最初の喀痰検体採取日を排菌陰性化時とする）の確認が必須となるが、患者のQOLや精神心理的状況も重要な指標として考慮されており、特に難治、持続排菌例での個別の治

療目標の設定や非薬物療法による介入も必要である。また、本疾患の多くが慢性気道疾患である既存の気管支拡張症に合併することなどから、NTMに加えて、一般細菌、真菌などの同時排菌、および治療経過中、治療後の気管支拡張症増悪の増加が問題となっている。本疾患が非可逆的な慢性難治性気道疾患（気管支拡張症）であることを踏まえて、多職種連携によりマネジメントされることが望まれる。本講演が皆様のご理解の一助になれば幸いである。

10. 増加する梅毒など性感染症診療の最前線

高橋 聡

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

本講演では、梅毒、マイコプラズマ・ジェニタリウム感染症、性器クラミジア感染症、淋菌感染症について、基本的知識、かつ、最近の情報について解説する。梅毒は、典型的な症状・所見を示す症例のみならず、非典型例も少なからず経験する。したがって、流行期には感染機会があれば、梅毒を鑑別から簡単に外すわけにはいかない。診断は現状では梅毒抗体検査によるが、生物学的偽陽性疑いを含む感染初期の抗体陰性例を念頭に置く必要がある。病変部位からの核酸増幅法による梅毒トレポネーマの検出は不可能ではないが、全例で可能ではない。治療法は、アモキシシリン、もしくは、ベンジルペニシリンベンザチンが有効であるが、治療後も抗体価の低下を確認する。ペニシリン・アレルギーに対してはミノサイクリンを投与するが、妊娠期梅毒例では治療困難が予想される。マイコプラズマ・ジェニタリウム感染症は、核酸増幅法検査によってマイコプラズマ・ジェニタリウムの検出が可能であり、感染を疑う場合には積極的に提出されるべき検査である。検出が必要な理由は、マイコプラズマ・ジェニタリウムの多剤耐性化による。クラミジア・トラコマティス感染症との鑑別が必要になるが、クラミジア・トラコマティスに有効なマクロライド系抗菌薬のアジスロマイシンとキノロン系抗菌薬のレボフロキサシンは、マイコプラズマ・ジェニタリウムには、もはや有効ではない。そのため、治療には異なった系統の抗菌薬を続けて投与する必要がある。今後は治療困難例が増加してくる可能性がある。性器クラミジア感染症は、近年増加傾向であり、罹患数が多い性感染症として様々な影響が懸念される。核酸増幅法検査では、新規の検査試薬と機器が開発されてきており、今後は、迅速性のある検査の普及が期待されている。淋菌感染症は、淋菌の多剤耐性化が大きな問題であり、セフトリアキソンの感受性試験結果に留意する必要がある。淋菌に有効な新規抗菌薬の開発が待たれている。

11. エムボックス診断・治療の現状と課題

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

2022年5月頃より世界的なエムボックスの流行が続い

ており、欧米での新規患者数は2022年8月にピークを迎えた。2023年に入ると日本をはじめ西環太平洋地域での流行があり、現在も世界的に新規患者の発生を認めている。本セッションでは、最新の疫学、エムボックスの臨床症状と疑うポイント、合併症、診断と治療、予防、感染対策を概説する。また、エムボックスを疑った際の行政との連携や対応に関しても解説する。治療は支持療法と疼痛コントロールが原則であるが、免疫不全者、ワクチン接種歴、併存疾患などの要因により、重症化する場合がある。重症例や重症化ハイリスク者に該当する患者は、テコビリマットを軸とした治療が推奨されている。具体的には、米国CDCでは重症例や重度免疫不全患者にはテコビリマットと他薬剤の併用療法を推奨している。他薬剤には、シドフォビル、プリンシドフォビル、ワクシニア免疫グロブリン（VIG）が含まれる。治療薬として輸入したテコビリマット、VIG、シドフォビルを、国立国際医療研究センター病院を含む全国7医療機関において投与できる体制が構築し、全国でエムボックス患者が発生しても適切な治療が提供できる体制を整えた。2024年3月時点で、30名以上の患者がテコビリマットを使用するための特定臨床研究に参加した。重症エムボックス患者診療の世界的な知見を紹介するとともに、本邦での重症患者診療の実際と今後の課題を報告する。

12. Diagnostic Stewardship の実践

清祐 麻紀子

九州大学病院検査部

Diagnostic Stewardship (DS) とは、2016年にWHOから提唱されたガイドであり、検査プロセスだけでなく検査前後のプロセスを含む。これまでの臨床現場や検査室で行われてきた内容も含むが、その現状としては、国内においても十分に実践できているとはいえない。DSは4つのコンセプト（Right patient/test/time/report）で表すことができ、適切な患者に検査を実施することから始まり、感染症診療に有用な報告までの一連の工程を含む。

検査前プロセスはすべての職種に関連する重要なポイントであり、適切な検査の実施には検体の品質管理は欠かせない。リジェクションルールの導入は、不要な業務の軽減だけでなく検査データのミスリードによる患者への負の効果を防ぐことができる。検査プロセスにおいては、適切なタイミングで高精度かつ迅速な診断が求められており、質量分析計を用いた菌種同定やマルチプレックスPCRや全自動遺伝子検査装置を用いることで、感染症診療に役立つ情報を迅速にフィードバックすることができる。また、検査結果を臨床に有用な情報として提供することは検査後プロセスとして重要であり、抗菌薬適正使用支援チーム（AST）と情報共有することで臨床効果が得られる。

DS実践の際に提示されるルールには様々な項目があるが、実際の臨床の現場では臨機応変な対応も求められる。当日は、基本ルールと実際の事例を踏まえながら、DSを

知り、実践できるコツをお伝えしたい。

13. 呼吸器感染症診断の進歩

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

2019年末に中国湖北省武漢市に発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、ヒト-ヒト感染により世界にパンデミックをもたらした。この100年に一度と言われる新興感染症の大流行の中で、感染症診断は大きな進歩を遂げた。呼吸器感染症の診断における遺伝子検査は、従来ある一定の知識や手技等の習得が必要なうえ、特殊な機器を要する点やコストの面等から、臨床現場での活用は限られてきた。しかしCOVID-19の出現によって遺伝子診断法が実用化され、さらに変異ウイルスの出現と繰り返すパンデミックを経て、変貌する感染症を迅速且つ正確に診断するために、遺伝子検査法が進化してきた。遺伝子検査は感度が高く、培養が不可能または困難、もしくは時間を要する細菌や抗酸菌、ウイルスの検出のために用いられる。また、感染症診断のみならず、スクリーニングやモニタリング、サーベイランスにも用いられ、感染制御や疫学調査でも活用される。特定の病原微生物を標的とした遺伝子増幅には、PCR法やLAMP法が用いられることが多いが、次々に新しい技術が開発され、応用範囲が広がっている。煩雑な遺伝子抽出の操作を含め、遺伝子増幅、検出まで1台で行える装置も登場し、手技的な課題も解決されつつある。全自動過程のため、時間短縮に加えてコンタミネーションのリスクを回避できる。カートリッジやフィルムの種類で検出微生物を変えるシステムも開発されている。また、病原微生物や薬剤耐性遺伝子等を同時に多項目検出できる試薬も開発され、一度で細菌、真菌、ウイルスならびに寄生虫等の感染症の原因微生物や薬剤耐性遺伝子まで検出することができる。これからの感染症診療には、遺伝子検査がますます貢献する場面が広がるであろう。本講演では呼吸器感染症分野における遺伝子検査の発展・応用により得られた新しい知見を紹介し、新規診断法の有用性と限界について解説する。

14. 新型コロナウイルス感染症罹患後症状の多施設共同研究から得た知見と見えてきた課題

石井 誠

名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は2020年から3年余りのパンデミックを経て、2023年5月にWHOは緊急事態宣言の終了を宣言し、わが国でも2類相当から5類へと移行し新たな段階にきている。今後も散発的な地域性の流行は予想されるものの、COVID-19パンデミックは現時点では終息したといえる。一方で、COVID-19罹患後に倦怠感、嗅覚・味覚障害、呼吸困難・咳嗽、認知障害

など、様々なCOVID-19罹患後症状が報告されており社会問題となっている。本講演では、COVID-19罹患後症状の現状や、演者がたずさわったCOVID-19罹患後症状の多施設共同コホート研究や、COVID-19罹患後症状リスク遺伝子の研究も含め、最近の話題を紹介しつつ、今後の課題も述べたい。

15. HIV診療の最新情報について学ぶ

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感染症の治療は、これまでに数多くの進歩を遂げてきた。AZTの有効性が示された時には大きな希望もたらされたが、単一の薬剤では容易に耐性を獲得することがわかった。このため、異なる作用機序を持つ複数の薬剤を組み合わせることで、ウイルスの変異と耐性獲得を抑制することが可能となった。3剤併用療法によりHIV感染症の治療は大きく前進した。しかし、近年では、2剤併用療法が新たな治療選択肢として出現している。特に、3TCは2剤併用療法におけるジェネティック・バリアのペアとして再評価された。3TCによる単剤治療はM184Vの変異が入り耐性を示すがウイルスの複製力が低下してウイルス量を抑制する。インテグラーゼ阻害薬を中心とした2剤併用療法は3剤併用療法と比較して非劣性を示し、条件付きではあるがガイドラインで第一選択薬として掲載された。さらに、HIV感染症の治療においては、近年、長時間作用型の注射薬が目ざされている。これらの治療法は、日常的な薬物服用の負担を軽減し、治療の遵守を向上させる可能性がある。現時点で、cabotegravir/rilpivirine (LA-CAB/RPV) が唯一の長時間作用型注射可能なARVレジメンとして認可されている。またパイプラインとしても新たな長時間作用型の注射薬が登場してきている。以上のように、HIV感染症の治療は絶えず進化し続けており、新たな治療法や薬剤の開発が進行中である。治療の選択肢が増えることで、患者の生活の質を向上させ、HIV感染症の全体的なマネジメントを改善することが期待される。

16. 新型コロナウイルス感染症パンデミック以降のAMRの最新疫学動向

保阪 由美子

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

本講演では新型コロナウイルス感染症によるパンデミック以降のAMRの疫学動向について、国内のデータを基に、海外の知見も交えて考えてみたい。国内動向については、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）の検査部門を基に分析を行った。JANIS検査部門での検体提出入院患者数は、パンデミックが始まった2020年には前年比7.2%減であったが、2021年からは少しずつ回復し、2022年には2019年と比べて4%減まで回復した。パンデミック以降のAMRの疫学動向としては、分離率や分離割

合へのパンデミックの影響がいくつかの菌種で認められた。年々減少していたMRSAの分離率と分離割合はパンデミック以前に下げ止まっていたが、パンデミック以降は再度減少している。又、2008年以降増加していたフルオロキノロン耐性大腸菌と第三世代セファロスポリン耐性大腸菌の分離率は、パンデミック以降はほぼ横ばいで推移している。一方、肺炎桿菌に関しては、第3世代セファロスポリン系耐性菌の分離率、分離割合共に2017年以降パンデミック中も増加し続けており、それ以外の抗菌薬に対する入院、外来由来株の耐性率も同様の傾向を認めている。バンコマイシン耐性腸球菌に関しては、低い分離率は保っているが、分離患者数の増加はパンデミック以降も継続し、2022年には過去最高となった。但し、これに関してはパンデミックが疑われる病院でのスクリーニング検査が多いほど、分離患者数が増加する事に留意する必要がある。尚、パンデミックの影響を強く受け、分離患者数がパンデミック後に激減した*H. influenzae*や*S. pyogenes*に関しては、一部の抗菌薬(*H. influenzae*に関してはレボフロキサシン、*S. pyogenes*に関してはエリスロマイシンとクリンダマイシン)に対する耐性率が上昇した。一方、国外において米国疾病予防センター(CDC)が2020年のデータを基にAMRにおけるパンデミックの影響について分析を行っているが、2019年と比べて2020年の薬剤耐性検査室ネットワークで検査を行った検体数及び菌株数は23%減となり、カルバペネム耐性アシネトバクターを含めた8つの薬剤耐性菌感染症が同期間に少なくとも15%以上増加したと報告している。AMRの疫学動向については、今は未だパンデミックの短期的影響しか評価できないが、今後長期的に評価していく必要があると考えられる。

17. 総合診療内科で経験する感染症診療のポイント～感染症科との共通点と相違点～

森 博威

順天堂大学医学部総合診療科学講座

感染症診療には広さと深さが必要となる。感染症は全ての科にまたがるため、感染症医は幅広くベースとなる各科の疾患の臨床的な特徴に習熟する必要がある。感染症科医が一般的に身につけるべき知識としては臨床に関連する微生物学や薬理学(抗微生物薬やワクチンを含む)に加え感染対策、免疫不全、渡航医学が挙げられる。加えて近年の耐性菌の増加や多様な免疫不全に対応する必要がある。特に最近の免疫抑制剤、分子標的療法や免疫チェックポイント阻害薬に加え移植関連の日和見感染症は日進月歩で専門性が深い。熱帯医学や渡航医学領域の感染症(寄生虫を含む)に関しても日本で経験する機会が少なく学ぶ機会が少ない。一方で新型コロナウイルス感染症やインフルエンザ、肺炎や尿路感染症はコモンな疾患であり、感染症医のみならず全ての科の医師が診療にあたる必要がある。これらの感染症診療に対するエビデンスや新しい知識のアップデート

ト、教育の提供も感染症医の重要な役割である。HIV診療に関しては以前に比べてAIDS症例は減少しており、また抗HIV薬の飲み合わせや処方も簡潔になった。HIVに関しては免疫不全よりも高齢化や生活習慣病が現在の主な問題となっており、安定した慢性期のHIV患者は総合医が診療すべきと考える。このように感染症専門医と総合医がカバーする領域は経時的に変化しており、また総合医と感染症専門医を繋ぐ役割も重要である。

順天堂大学医学部総合診療科学講座では総合診療と感染症診療を共に行っている。総合診療医としては幅広い疾患の外来、入院診療を行うと共に、感染症部門に在籍する感染症専門医を中心に感染症のコンサルテーションを担当している。総合診療科としては、生活面や症候学を軸に発熱疾患に対しても自己免疫疾患や悪性腫瘍、自己炎症性疾患を含めた幅広いアプローチの中から感染症疾患を見る一方で、感染症科としては免疫不全、耐性菌や日和見感染症のアプローチを含めたAST、感染症のコンサルテーションにも携わっている。専攻医の教育に関しては2階建てで総合医としての研修後に感染症を深く学ぶ場を提供している。教育に関しては土台となる感染症教育が重要と考え、医学生や一般医、患者や一般市民を対象にした感染症の教育を積極的に行っている。

私たちは良い感染症医とは良い総合医と考える。感染症診療の広さと深さとは何か。総合医と感染症医の役割分担と住み分けのポイントとは何か、これから求められる感染症医、総合診療医とは何か、感染症診療の魅力をどう伝えていくか、総合診療と感染症の融合は可能か。総合診療と感染症診療を多角的に分析した上で総合医と感染症医の感染症に対するアプローチに関して当科の診療、教育体制を振り返りながら議論を行う。

18. 2025年大阪・関西万博の感染症危機管理 朝野 和典

大阪健康安全基盤研究所

2025年日本国際博覧会(以下、大阪・関西万博)は、大阪府大阪市の人工島夢洲(ゆめしま)にて、2025年4月13日から10月13日まで184日間開催が予定され、新型コロナウイルスパンデミック中に1年延期され、無観客で行われた2020東京オリンピック・パラリンピックに次いで日本で開催される国際的大規模マスコングである。COVID-19が5類感染症となった現時点では、特別の対策を講ずることなくイベントの開催が可能となったが、国際的マスコングにおいては、食中毒などの大規模イベントの感染症対策のみならず、輸入感染症の国内での発生や、国際的な感染症拡大の起点となる可能性から、開催国、開催自治体、主催者にとって感染症対策は地域や国内のみならず国際的にも重要な責務であり課題である。万博協会は、万博の会場内の衛生管理について、会場衛生協議会を設置し、環境衛生対策、食品衛生対策、感染症対策の3つ

の領域に関して専門家を交えて対策を計画・立案している。また、病原体が会場内で感染しても発症は会場外となるため、会場内外の情報収集、解析を行う大阪・関西万博感染症情報センターが設置され強化サーベイランスを実施する。

2024(令和6)年1月9日に、国立感染症研究所から「2025年日本国際博覧会に向けての感染症リスク評価¹⁾」が公表された。この感染症リスク評価は万博に関して、国、各自治体の感染症担当部局が地域住民、国内外の万博参加者における感染症リスクを事前に評価し、大阪・関西万博の期間中の準備と対策に資することを目的としている。疾患ごとにリスク評価の結果として、(A) 国外からの持ち込み、(B) 大阪府内における感染伝播、(C) 万博(来場者、スタッフ)に関連した集団発生、(D) 大規模事例かつ重症度の高い症例の発生、にわけて評価が行われた。その結果大規模事例の懸念、かつ高い重症度等を考慮すると、まず、麻しん、侵襲性髄膜炎菌感染症、中東呼吸器症候群(MERS)、食品に関連した腸管出血性大腸菌感染症は注意すべき感染症とされた。また、COVID-19、季節性インフルエンザを含めた急性呼吸器感染症の集団発生、会場で提供された食品が原因の集団食中毒について十分注意が必要であることが示された。万博に関連した原因不明の重症の感染症疑いの発生についても念頭に置く必要があると評価された。万博協会と開催自治体、国は、全体の感染対策に加えて、リスク評価を基に、各疾患ごとに感染対策の計画を立案、実施することになる。特に、髄膜炎菌ワクチンなど費用のかかる対策をどのように運用するかなど課題は多い。

一方で、研究的試みとして、国際的マスギャザリングである大阪・関西万博の機会に、大阪府、大阪市の統合された地方衛生研究所である大阪健康安全基盤研究所は、大阪大学および大阪公立大学と連携し、大阪府市の支援を得て、下水を用いた環境サーベイランスの実施を計画している。疾患サーベイランスの補完的な位置づけとして、万博会場周辺および市内の下水から定期的に処理前の検体を採取し、病原体の解析を行い、得られる情報を有効に活用することができるか科学的検証を行い、有用性が証明されれば、社会実装に向けて研究を拡大する方針である。従来の疾患サーベイランスに加えて、補完的、付加的な疫学情報として環境サーベイランスに期待されるのは、1. 新型コロナウイルスやインフルエンザ、ノロウイルスなどの流行の予測、2. デング熱や脳炎ウイルスなどの輸入感染症病原体侵入の迅速な探知、を考えている。また、万博を契機とした感染症の発生や拡大に備えて、振り返りの検証が可能ないように、環境検体のバンキングも感染症危機管理の一環として行う予定である。

1) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/infectious-diseases/2555-mge/12450-expo2025ra.html>

19. Life-course immunization としての成人のワクチン

西 順一郎

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科微生物学分野

Life-course immunization(生涯を通じた予防接種)とは、小児を中心とした公衆衛生的な介入方法であったワクチン接種を、思春期、妊娠期、青年期、老年期などの各ライフステージにおいて健康維持を達成するための手段として捉えなおす考え方である。WHOは2016年からこのような概念に基づいて予防接種の普及を推進してきたが、わが国でも日本医療政策機構が2021年と2022年にライフコースアプローチに基づいた予防接種に関する政策提言を発表し、国の厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会でもLife-course immunizationのビジョンの取り入れが提案されている。

成人への予防接種の意義としては、高齢化社会の中で元気な高齢者として健康を維持してもらうための感染症予防、いわゆる健康寿命の延伸に役立つ点が大い。たとえば肺炎に罹患すると長期臥床が続き、合併症に伴い寝たきりになることが多く、健康悪化の契機となる感染症は未然に防ぐ必要がある。その他にも、周囲の小児や免疫不全者への伝播予防、医療機関や高齢者施設での集団感染防止などが挙げられる。

65歳以上の高齢者を対象とした定期接種B類にはインフルエンザワクチンと23価肺炎球菌ワクチン(PPSV23)が定められているが、2024年度には新型コロナワクチンが新たに追加される。2023年秋から使用されているXBB.1.5対応mRNAワクチンは、その後流行の中心となったオミクロン株BA.2.86系統のJN.1にも発症予防効果49%の有効性が確認されており、新たな免疫回避力の強い変異株の出現がなければ接種が強く推奨される。しかしながら、定期接種B類には努力義務や市町村による積極的勧奨などの公的関与はなく、接種が進まない原因となっている。Life-course immunizationの観点からは、A類・B類の区別は再検討が必要と思われる。

インフルエンザワクチンは、2歳以上19歳未満に経鼻弱毒生インフルエンザワクチンが承認され今秋には利用できる。高齢者には、海外で使用されている高用量HAワクチンの導入も期待されている。PPSV23の定期接種は今年度から65歳に限られるが、PCV13やPCV15の併用も望まれ、基礎疾患のあるハイリスク者には64歳以下でもPCVとPPSV23の連続接種が推奨される。

RSウイルスワクチンがわが国でも発売され、60歳以上への接種が開始されている。海外の臨床試験では、約半年の観察期間でRSウイルス下気道感染症を82.6%減少させた。わが国でも高齢者のRSウイルス感染症が一定の割合でみられ、施設での集団感染もみられることから有効性が期待される。その他にも、50歳以上への帯状疱疹ワクチン、寮生活者・マスギャザリングイベント従事者・免疫不

全者への髄膜炎菌ワクチン、破傷風・ジフテリア・百日咳予防のための3種混合ワクチン、肝がん予防のためのB型肝炎ワクチン、先天性風疹症候群予防のためのMRワクチンなど成人に必要なワクチンは多い。

成人のワクチンの適応は、基礎疾患の種類、その重症度、生活環境、患者の価値観などによって異なるため、医療従事者からの一方的な勧奨にならないよう、臨床的共有意思決定 (shared clinical decision making) の考え方に基づいた被接種者と医療従事者のあいだの双方向的で相互作用的なプロセスが必要である。現在市場に出ているワクチンの安全性はきわめて高いが、もちろんゼロリスクではない。ごくまれにみられる健康被害のリスクと感染症の罹患を回避できるベネフィットを、疫学に基づいて科学的に評価し、その情報を被接種者や保護者に正しく提供することが重要である。「ワクチン忌避 vaccine hesitation」が世界的に問題になっているが、ワクチンに漠然とした不安を持つ人々との正しい情報共有と継続的な対話を基にしたワクチン・リスクコミュニケーションが望まれる。

20. ヒトパレコウイルス (PeV-A) の感染と病原性の分子機構

渡邊 香奈子

新潟大学大学院保健学研究科検査技術科学分野

ヒトパレコウイルス (PeV-A) は、ピコルナウイルス科パレコウイルス属に分類される一本鎖 (+鎖) RNA をゲノムにもつウイルスである。現時点で、19種類の遺伝子型 (PeV-A1~A19) が同定されているが、臨床検体から検出される頻度が高いのはPeV-A1とPeV-A3である。

PeV-A3を含むPeV-Aの多くの遺伝子型は、主に乳幼児に感染し、胃腸炎、上・下気道炎、発疹などの概して軽度の感染症を引き起こす。ところが、PeV-A3は、他の遺伝子型とは異なり、新生児や早期乳児に敗血症や髄膜炎などの重篤な感染症を引き起こすことがあり、神経学的後遺症や死亡例も報告されている。しかしながら、PeV-A3感染症が他のPeV-A感染症よりも重症化する分子機構は不明である。PeV-A3の感染防御には、母体からの移行抗体が重要であることが報告されているが、特異的な治療薬や予防のためのワクチンは開発されていない。PeV-A3の流行は数年おきに報告されているものの、ウイルス感染生活環および病態発症機序の実態は不明な点が多い。

ウイルス受容体は細胞や組織におけるウイルスの感染特異性に関与し、ウイルスの病原性に重要な役割を果たしている。PeV-A3感染症に特異的な重症化機構を解明するため、PeV-A3高感受性のHuTu-80細胞ノックアウトライブラリーから受容体候補遺伝子としてMYADM (myeloid-associated differentiation marker, 骨髄関連分化マーカー) を同定した。PeV-A3感染におけるMYADMの役割を解析し、最終的にMYADMはPeV-A1~A6の感染に必須であることを明らかにした。

PeV-A3はヒトやサル細胞に感染するが、げっ歯類細胞には感染しない。げっ歯類細胞にヒトMYADMを発現させるとPeV-A3が感染するようになった。ヒトMYADMを発現するマウスは、PeV-A3感染症の動物モデルになる可能性が高い。そこで、ヒトMYADM配列に置換した遺伝子改変マウスをゲノム編集により作製し、第一世代 (F1) マウスまで作出した。このF1マウスを使ってPeV-A3感染動物モデルを樹立し、PeV-A3感染による病原性発症および重症化の分子機構を解明する。PeV-A3のカプシドタンパク質はMYADM発現の有無に関わらず細胞表面の分子Xと結合した。多くのウイルスでは、ウイルスの感染受容体への結合を促進する宿主因子が存在する。分子XのPeV-A3感染への影響をノックアウト細胞により評価し、PeV-A3感染初期過程を明らかにする。これらの知見を基に、乳幼児にも安全な新しい治療薬の開発へと発展させていきたい。

21. 熱帯医学・グローバルヘルスから学ぶ感染症の新たな視点

有吉 紅也

長崎大学熱帯医学研究所

新型コロナウイルス感染症パンデミックを経て、日本社会のグローバル化がますます加速することが予想されます。しかし、日本で就労する外国人労働者やその家族が抱える感染症などの保健医療課題に対応できる準備は、わが国の医療現場には整っているでしょうか。本演者は、長崎大学をベースにした以下の熱帯医学・グローバルヘルスの教育環境の強化に努めてきました：

- ・熱帯医学研修課程 <http://www.tm.nagasaki-u.ac.jp/3months/index.html>
- ・熱帯医学修士課程 <https://www.tmgh.nagasaki-u.ac.jp/courses/mtm>
- ・熱帯医学専門医養成コース <https://www.tmgh.nagasaki-u.ac.jp/short-courses/dtmh>
- ・フィリピン熱帯医学短期コース <https://www.tmgh.nagasaki-u.ac.jp/short-courses/philippines-course>

これらのプログラムは、長崎大学だけではなく、日本全国や世界中から熱帯医学・グローバルヘルスの専門家を招き、医師やコメディカルを含むグローバル医療人材を育成することを目指しています。本教育講演においては、昨年までの教育講演に引き続き、これらのコースで取り上げられているいくつかの事例や症例を皆様にご紹介します。臨床熱帯医学の醍醐味は、世界各地でみられる感染症の臨床的多様性を理解することであり、さらには、それらの背景にある共通の本質や原則 (プリンシプル) を探求することにあります。よって、熱帯医学を学ぶことは、海外での保健医療活動や渡航医学に興味がある一部の限られた医療従事者だけでなく、一般の感染症専門医や医療従事者にとっても有意義であると考えられます。現在、日本の医療現場

で遭遇しない多様な世界の疾患や状況を学ぶことを通じて、将来、日本の医療現場で未知の保健医療課題に面した際に、それらに柔軟に対処してゆくためのひとつの知的準備になることを期待します。

22. 感染症の漢方治療

小川 恵子

広島大学病院漢方診療センター

漢方医学は、古代中国医学が起源ではあるが、伝来後に日本の気候や風土に合わせて独自に蓄積された臨床経験をもとに発展してきた、1500年以上の歴史を持つ日本の伝統医学である。江戸時代中期に日本に入ってきた蘭方、すなわちオランダ医学と区別するため、漢方と命名された。漢方医学には、湯液（漢方薬を使った治療）、鍼灸、そして按摩（あんま）などのマッサージ療法が含まれる。現在の漢方医学の特徴は、1. 西洋医学では対処できない症状（全身倦怠感、食欲不振など）に対する効果が高いこと、2. 予防的に用いることができること、3. 年齢や環境（四季、気候、多忙など）などを考慮して有効な処方と決定できること、4. 病名ではなく、患者さんが置かれた環境も含めた、患者の病態や症状を漢方医学的に診断して処方決定すること、5. 医療用漢方製剤（エキス剤）148種類、調剤用生薬 約200種が、医師の診察により、健康保険で薬剤投与を受けられること、である。原因不明、もしくは原因となる病原体（ウイルスや細菌など）に対する治療法が確立していないような感染症治療では特に存在価値があると思う。例えば、他の感染症と区別はつかず、西洋医学では、対症療法するしかない初期の感冒であっても、そのステージや症状に応じて漢方薬を処方することで早期の症状改善を図ることができる。また、「攻撃は最大の防御」という言葉のとおり、初期の感染症を漢方薬で早期に治癒させることによって、免疫を獲得できる可能性も高い。『傷寒論』には、十分な病態の観察と考察により、六病位（病気の進行度合い）を判断し、その病態に合わせた処方をするように記載されている。例えば、感染初期には、葛根湯、麻黄湯、などが用いられ、回復期や後遺症には、十全大補湯、人參養榮湯、補中益気湯などの補剤がよく用いられてきた。また、その間の感染中期にも、症状に応じて様々な処方を効果的に用いることができる。中国では、新型インフルエンザやSARSの感染拡大時期より、感染症に対して中西医結合（中医学と現代医学治療の併用のこと）を行う政策を進めてきた。そのため、感染症が蔓延してすぐに、中医師のチームが現場に派遣され、中医学が臨床現場で用いられた。さらに、後遺症も含めて、医師が漢方医学的考え方を取り入れ、習得することによって、患者の症状緩和における選択肢が広がり、有効性も高くなる。また他の薬物治療と併用して漢方治療を行うことはより早期の治癒や身体機能の回復などに役立つ。このように、漢方医学の潜在的効果を活用するためには、漢方専門知識が必要であり、今

後はそのような知識を持った漢方医が活躍できる土台を築く必要がある。いくつかの研究も紹介する。我々がCOVID-19クラスター発生病院の医療従事者を対象に行った疫学研究では、補中益気湯と葛根湯を服用したグループのほうが服用しなかったグループと比較して、罹患率（COVID-19にかかる率）、重症化率が低かったことが示されている。さらに、医療従事者27名を対象とした後ろ向き観察研究では、これらの漢方薬を服用することによって、服用前後を比較した結果、NK細胞やT細胞が増加し、活性系のみならず抑制系も活性化されることから、速やかに免疫系を活性化するのみならず、過剰な炎症が予防される効果も推測された。漢方医学が臨床で役立つためには、研究や教育も必要であり、今後、感染症診療により役立つ可能性について話したい。

23. 地域での抗菌薬適正使用支援 薬剤師の立場から

北原 隆志

山口大学医学部附属病院薬剤部

各医療施設の抗菌薬適正使用支援チーム（AST）などにおいて、薬剤師は抗菌薬適正使用支援の中心として活動することも多い。抗菌薬使用サーベイランスや広域スペクトラム抗菌薬のモニタリング、薬物血中濃度モニタリング（TDM）、さらに抗菌薬選択時のコンサルテーションも支援している薬剤師が増えている。施設内においては注射用抗菌薬の適正使用から始まったが、使用される抗菌薬の多くは経口抗菌薬であり、現在ではこれらの経口剤の適正使用支援にも取り組むようになってきている。2023年に発出されたAMR対策アクションプランにおいても、2016年のアクションプランを引き継ぎ、経口セファロスポリン系薬、フルオロキノロン系薬、マクロライド系薬の使用量減が目標となっている。使用量サーベイランスにおいてはJ-SIPHEやOASCISといったツールも整ってきており、これらのツールをいかに有効利用するかが重要になってきている。耐性菌対策を考える上では各医療施設内だけではなく、地域での対策を考えていく必要がある。感染対策向上加算1施設においては、加算2・3施設のみならず、外来感染対策向上加算算定施設との連携も取り組んでいかなければならない。また、2023年には抗菌薬適正使用の手引きも第3版が発出され、入院患者に対する適正使用が追加されたことから、施設内における適正使用支援の充実もさらに望まれている。

今回は、加算1施設としての地域連携への取り組みなど、薬剤師の立場から抗菌薬適正使用支援、地域連携への関わりを紹介する。

24. 真菌感染症

掛屋 弘

大阪公立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

WHO (世界保健機関) は「研究、開発、および公衆衛生対策のための WHO 病原真菌優先病原体リスト」に選択した 19 の病原菌種の中で、最重要グループ (Critical group) として *Cryptococcus neoformans*, *Candida auris*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* を挙げている。クリプトコックス症はアフリカサハラ以南の HIV/AIDS に合併する本真菌による脳髄膜炎が注目され、世界で最も多い深在性真菌症である。*C. auris* はわが国で発見された新種のカンジダ属であるが、複数の抗真菌薬に耐性を示し、海外では院内アウトブレイクが報告されている。わが国の在来株 (Clade II) は比較的感受性かつ低病原性であり、多くは外耳または中耳感染にとどまっていたが、2023 年に海外由来株による血流感染の死亡例が報告されている。今後、国際交流の活発化に伴い、海外由来株の持ち込みによりわが国でも本菌のアウトブレイクが生じるリスクを常に考えて、検査体制を整えておく必要がある。また、肺アスペルギルス症やクリプトコックス症は、臨床現場で遭遇する真菌症であり、その診療に精通しておく必要があるが、講演ではそのトピックスについて概説する。さらに、ムコール症やフザリウム症をはじめとした稀な深在性真菌症も存在するが、その診断治療に関して日本医真菌学会より 2024 年に発刊予定である「希少深在性真菌症のガイドライン」を紹介する。講演では、これらの深在性真菌症の診断・治療に関する国内外のトピックスに関して概説する。

25. 重症感染症の病態と管理

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

重症感染症、の定義は難しいが、例えば敗血症という概念は 1 つの捉え方だろう。敗血症とは、「感染症に対する生体反応が調節不能な状態となり、重篤な臓器障害が引き起こされる状態」を指す 1 つの病態定義である。なかでも敗血症性ショックの致死率は 28% に及ぶ。

敗血症性ショックの原因感染症は様々であり、頻度としては肺炎、急性腎盂腎炎、汎発性腹膜炎、化膿性胆管炎の占める割合が多い。さらに、数時間内の診断治療介入が生命予後に直結する病態として重症皮膚軟部組織感染症 (特に壊死性筋膜炎) があげられる。一方、肺炎球菌、レジオネラ、SARS-CoV2 などによる重症肺炎は、敗血症性ショックと同時に、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) を併発し、重篤化する。

本講演ではこれら特徴的な重症感染病態例を取りあげ、その診断治療、病態管理における注意点をまとめることを試みる。特に診断として重要な血液培養と迅速診断手法、治療として重要な抗微生物化学療法とソースコントロール、全身臓器サポートに焦点を置き、2024 年に公表予定の日本版敗血症診療ガイドライン 2024 の内容にも言及しつつ概説する。

ジョイントシンポジウム 1 (日本臨床内科医会インフルエンザ研究班): インフルエンザと COVID-19: 日本のリアルワールドデータ

1. インフルエンザと COVID-19 ワクチンの効果と安全性

河合 直樹

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班

日本臨床内科医会 (以下、日臨内) のインフルエンザ (Flu) 研究班では Flu ワクチンの有効性と安全性に関する前向き試験と、迅速診断キット、抗 Flu 薬等の有効性を 20 年以上調査してきた。また COVID-19 も 2023 年 5 月の 5 類化以降、同様の調査を開始した。

このうち、今回は **[1]** COVID-19 以前の 2001/2002~2018/19 年シーズンの 18 年間に亘る Flu ワクチンの有効性に関するメタアナリシス解析、**[2]** 2023/24 年シーズンの COVID-19 と Flu 両ワクチンの有効性と安全性の比較について報告する。なお本抄録では **[2]** は安全性 (今年 2 月時点の中間結果) のみ記載し、現在進行中の有効性の結果は学会当日に報告する。

[1] 過去 18 年間における Flu ワクチンの有効性

方法は VACCINE 誌 (Vaccine. 2003; 21: 4507-13) に報告したインターネット利用の前向き試験で行い、参加医が WEB で毎年 12 月末までにワクチンの接種者と非接種者を事前登録し、翌年 4 月末までに Flu に罹患 (迅速診断で A 型か B 型) したか否かを 5 月末までに事後報告し解析した。毎年のワクチン接種群、非接種群の登録数、Flu 罹患患者数 (A 型または B 型、A 型、B 型) から、データベースソフト EZR を使用して Fixed Effect Model による Risk Ratio (RR) を算出し、18 年間のメタアナリシスの結果を Forest Plot 表示した。

Flu 罹患に対する 18 年間の RR は 15 歳以下が 0.61 (95%CI: 0.56~0.67, $p < 0.0001$), 16~64 歳は 0.70 (同 0.64~0.78, $p < 0.0001$) と有効であったが、65 歳以上は 1.10 (同 0.91~1.33, $p = 0.315$) にとどまった。また型別の RR (95%CI_p) は A 型 0.69 (0.64~0.74, $p < 0.0001$), B 型 0.82 (0.73~0.93, $p = 0.0015$) と有効だったが年齢層別に有効なのは 15 歳以下と 16~64 歳群のみであった。高齢者では a) Flu の発症率が低く、既感染の非接種者では抗体を有する可能性があること、の他に b) 現行ワクチンの免疫原性が高齢者では不十分な可能性もあり、さらに検討が必要と思われた。

[2] 2023~24 年シーズンの COVID-19 ワクチンと Flu ワクチンの比較

ワクチンの安全性については、2023 年 9~12 月に接種された COVID-19 ワクチン (ファイザー製 449 例) で全年齢の 12.9% に副反応が見られた。年齢層別の副反応の頻度は 65 歳以上 8.2%, 65 歳未満 25.8% で、65 歳未満では副反応が多かった。一方、同年 10~12 月に COVID-19

ワクチンと2週間以上の間隔を空けて行われたFluワクチン(627例)では、副反応の頻度は全体で3.3%、65歳以上が1.1%、65歳未満が6.7%であった。COVID-19ワクチンの副反応の割合は、37.5℃以上の発熱が過半数、日常生活に支障をきたす症状が約3/4、両方ともある症例が約1/3であった。なお37.5℃以上の発熱は、最高が39.6℃、最も多いのは37.5~37.9℃(発熱者の約3分の2)で、38℃台は約1/4であった。一方Fluワクチンは37.5℃以上の発熱は2例で38℃未満であった。

日常生活に支障をきたす症状の内訳は、COVID-19は全身倦怠感62.5%、頭痛31.3%、筋肉痛・上肢の痛み・腫脹・挙上困難等が併せて16.7%あった。Fluワクチンの発熱以外の副反応は全身倦怠感(13%)、頭痛(17.4%)等の全身症状よりも、局所の発赤(30.4%)や痛み(26.1%)が多かった。なお同日や同日以外の2週間以内の間隔で行った接種の副反応はともに6%前後で、2週間以上の間隔を空けた場合と副反応の頻度は大差がなかった。

【結語】

Fluワクチンは安全性が高いものの、高齢者の有効性には限界があった。一方、COVID-19ワクチンはFluワクチンよりも副反応は多いが、有効性は高いとされており、学会当日に両ワクチンの効果の比較結果を報告する。

2. 抗インフルエンザ薬の効果と耐性ウイルス

池松 秀之

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班

インフルエンザは、COVID-19の出現後、2022~23年シーズンから再び流行が確認されている。その流行ではインフルエンザ定点における患者数が1.0を超える状況が2023~24年シーズンの始まる9月まで継続し、2023~24年シーズンの流行のピークは通常より早く、これまでにない流行様式となっている。

日本では、抗インフルエンザ薬として4つのNA阻害薬とキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬が使用可能である。抗インフルエンザ薬への耐性ウイルスの出現として、オセルタミビルについては2008年にA/H1N1(ソ連型)の流行で、そのほぼ100%がオセルタミビル耐性となっていたことが確認されている。ラニナミビルとザナミビルでは耐性ウイルスの流行は確認されていない。その後に承認されたパロキサビルでは、治験において治療後に耐性ウイルスが検出されることが確認されている。日本におけるインフルエンザウイルスの薬剤耐性についてのサーベイランスでは、オセルタミビルではA/H1N1pdm09で、パロキサビルでは主としてA/H3N2で、耐性ウイルスの存在が報告されているが、現時点まで、オセルタミビルとパロキサビルの使用を制限しなければならないような耐性ウイルスが増加している状況にはなっていない。日本臨床内科医会インフルエンザ研究班の研究での2022~23年シーズンと2023~24年シーズンの検討において、それぞれの流

行における抗インフルエンザ薬の臨床効果に大きな変化はみられなかった。治療開始後のウイルス分離では、残存したウイルスにオセルタミビルやパロキサビルの耐性ウイルスが検出される例があったが、臨床効果に対する影響は確認できなかった。発症早期から抗ウイルス薬で治療することによる耐性ウイルス出現の影響は確認されず、迅速診断キットを用いて診断し抗ウイルス薬を使用する現状に問題はないと思われた。

3. インフルエンザ研究をベースにしたCOVID-19の疫学研究

坂東 琢磨

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班

2020年初めに国内で新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行が始まった。その後、2021年にはmRNAワクチンが国内でも接種可能となり、デルタ株による第5波からオミクロン株による第6波の感染拡大までには、少なくとも2カ月程度の小康期間があった。これは、mRNAワクチンのプライマリー接種が相当有効であったことを示唆すると考えられる。さらに国内では発症予防を指標として3回目以降のブースター接種が進められたが、やがてワクチンの有効性の視点は、発症予防から重症化予防や死亡率低下へ移行した。ただし、現在もCOVID-19の実臨床において、高齢者やハイリスク基礎疾患を有する通院患者の感染時に重症化を予防することが極めて重要な課題であることは言うまでもない。

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班は、20年以上にわたりインフルエンザワクチンの効果や抗インフルエンザ薬の耐性などをテーマとする臨床研究を継続している。COVID-19第6波に重なる2021年12月から2022年5月のシーズンにおいて、インフルエンザワクチンの有効性に関する前向き試験に登録された症例の一部を対象として、COVID-19発症率、最高体温、発熱持続期間、およびコロナワクチン接種回数を調査した。解析対象540名のうち20名に発症が確認された。発症頻度は、ブースター接種前が6.3/1,000人・月、ブースター接種後が4.3/1,000人・月であった。また、ブースター接種後では接種前に比較して、最高体温の中央値が有意に低く、発熱持続期間の中央値は短い傾向にあった。これらは、第6波の期間中に実施されたブースター接種による発症の抑制効果と発熱症状の軽減効果を示唆する成績と思われる(日臨床内科医会誌37:400-404,2023.)。

2022年10月から2023年5月の翌シーズンでは、インフルエンザとCOVID-19の同時流行が国内で初めて顕性化した。このシーズンは、COVID-19第8波に重なる。インフルエンザ研究に登録された症例の一部において、インフルエンザとCOVID-19のワクチン接種状況、発症、および症状持続期間について調査を実施した。解析対象488例のうち、インフルエンザワクチンの接種率は92.8%、コ

コロナワクチンの3回以上接種率は93.2%であった。インフルエンザは7例、COVID-19は23例が発症した。1例が両者を発症した。インフルエンザでは全例に、COVID-19では34.8%に抗ウイルス薬が投与された。1カ月を超える遷延症状は、COVID-19の17.4%でみられた。インフルエンザ単独発症者では、遷延症状の発現はなかった。これは、COVID-19の遷延症状が重要な課題であることを示唆する成績と考えられる(日臨内科医会誌 38, 2024. 印刷中)。

他に前記2研究と並行して、2022年1月から2023年3月までのCOVID-19第6~8波において、石川県の3医療機関を受診しCOVID-19と診断された症例を対象とし、最高体温、症状持続期間、ワクチンの接種回数などを調査した。解析対象844例において、年齢が高い、あるいはワクチン接種回数が多いと最高体温が有意に低く、また発熱持続期間が有意に短かった。オミクロン株BA.1/2が主体であった第6波での発症例と比較して、BA.5株が主体であった第7~8波では、有意に最高体温が高かった。これらの成績は、発熱症状に対しコロナワクチン接種が有効である可能性を示唆する所見と思われる。

COVID-19第6波以降、オミクロン株が流行の主体となってから、重症化率や致死率が低下したことに加え、コロナワクチンの副反応により接種忌避の傾向が特に若年層で顕著で、4回目以降の接種率は低い。一方で、3カ月後にも症状が持続する罹患後症状の抑制は臨床上重要な課題である。実臨床のデータ解析により、ワクチン接種の推奨対象を検証することが求められる。

4. COVID-19 ワクチンによる免疫と副反応

鄭 湧¹、谷 直樹²、後藤 健志³、池松 秀之⁴、
下野 信行⁵

¹九州大学病院免疫膠原病感染症内科(第一内科)

²福岡市民病院感染症内科

³九州大学大学院病態修復内科(第一内科)

⁴日本臨床内科医会インフルエンザ研究班

⁵九州大学病院グローバル感染症センター

2020年の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミック以降、日本で最も多く使用されたmRNAワクチンは、十分な液性免疫(抗体反応)を誘導し、COVID-19の発症や重症化予防など、感染制御に大きな影響を与えたと考えられるが、一方でその副反応への懸念が注目された。実際に、mRNAワクチン接種による発熱などの副反応の出現頻度は、インフルエンザウイルスや肺炎球菌などに対する既存のワクチンよりも高いことが分かった。我々は、COVID-19 mRNAワクチン接種に関するコホート研究を継続している。今回、一連のワクチン接種における副反応の特徴のみでなく、ワクチン接種により誘導される抗体反応との関連など、COVID-19 mRNAワクチンに関する副反応と免疫について、これまでに得られた知見を

紹介する。市中病院の病院職員約300名を対象に、COVID-19 mRNAワクチンBNT162b2(Pfizer/BioNTech)初回(1/2回目)接種以降、一連のワクチン接種において、各種副反応や解熱鎮痛剤の使用に関する情報を接種後7日目まで自己申告形式の日誌を用いて収集した。併せて接種前後のスパイクタンパク特異的IgG抗体価を測定した。初回及び3回目の野生株ブースター接種では、頭痛や関節痛の全身性副反応の出現頻度は50%程度であった。発熱については、初回/ブースター接種ともに、37度以上の発熱が全体の60%程度を占めた。38度以上の発熱者は初回(2回後)21.7%、ブースター後24.9%であった。初回/ブースターともに接種を受けた職員の解析から、初回後の発熱はブースター後に認めるリスクが有意に高いことが分かった(相対リスク3.97)。接種後の抗体価に関する解析では、初回/ブースターともに、副反応の中で発熱のみが、接種後の特異的IgG抗体と有意に関連した。この関係は各接種で独立しており、前回の発熱は次回接種後の抗体価に影響していなかった。解熱鎮痛剤はNSAIDsの使用も含めて、約半数の対象者で使用されたが、初回/ブースターともに、接種後の抗体価に影響を与えていなかった。2価(野生株/BA.5)ワクチン接種後については、接種後の全身性の副反応について全般的に頻度、程度ともに減少する傾向にあった。発熱についても同様で、38度以上の発熱者は12.3%で、初回/ブースター後から有意に減少した。前回発熱における2価ワクチン接種後発熱のリスクは、同様に有意に高かった。ただし、一連のワクチン(初回/野生株ブースター/2価ワクチン)接種を全て受けた対象者の解析では、全ての接種で38度以上の発熱を認めた人は、全体の1割弱(8.6%)であった。2価ワクチンについても、副反応の中で、発熱のみが接種後抗体価と有意に関連し、以前の接種後発熱の履歴は抗体価に影響していなかった。新型コロナウイルス感染症のパンデミックにて初めて使用されたmRNAワクチンについて、副反応や誘導される抗体反応について情報を蓄積することは重要と思われる。既存のワクチンでは、接種後の副反応としての発熱とワクチンによる抗体の誘導に関連があることを示した報告は少ない。我々のCOVID-19 mRNAワクチンでの知見は、ワクチンに求められる免疫原性の強化と副反応の削減、2つの両立を考え、今後のワクチン開発への応用を検討する上で、貴重な情報を提供するものと考えられる。

ジョイントシンポジウム2 (JaSA ジョイントシンポジウム)(日本集中治療医学会・日本救急医学会・日本感染症学会)：多様な背景から生じる敗血症

1. 敗血症における疫学

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年に敗血症の定義が「感染に対する調節不全の生体反応を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、国際的に用いられている敗血症患者の抽出手法を用い疫学研究を行ってきている。具体的には、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、敗血症と定義し、抽出し、各種の研究課題に関し解析している。2010~2017年の約5,049万の入院患者のデータセットの解析では、敗血症は20.4万人(4%)、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(PMID34530884)。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し、改善傾向であった(PMID35836301)。またプロベ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)。また開始抗菌薬に関する疫学も報告している(PMID38314396)。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と言える。現在、2020年までのデータを含んだ新しいデータセットを作成し、解析中であり、今後も多くの研究成果を発表していく予定である。

2. 悪性腫瘍を有する患者における感染症

小林 美奈子

日本医科大学武蔵小杉病院感染制御部

担癌患者は、(1)腫瘍そのものによるバリア性の変化・管腔構造の閉塞や手術による解剖学的変化、(2)治療のための各種デバイス挿入や化学療法・放射線療法により表皮や粘膜の障害による本来有するバリア機能の破綻、(3)化学療法や放射線療法による好中球減少、(4)脾臓摘出等による液性免疫不全、(5)生物学的製剤等の薬剤による細胞性免疫不全等により感染症のリスクを有する。大腸癌において *Streptococcus gallolyticus* による菌血症が有名である。*S. gallolyticus* は旧称 *S. bovis* といい、Lancefield分類のGroup Dに属するグラム陽性球菌で、健康人の2.5~15%の腸内細菌叢に存在する。感染性心内膜炎の原因菌としても有名であるが、本菌の菌血症では大腸癌の合併を高頻度

に認めたとする報告が多数ある。*S. gallolyticus* は大腸癌の破綻し潰瘍化した粘膜面より侵入すると考えられているが詳細な機序は解明されていない。また *Fusobacterium nucleatum* も大腸癌の発癌や進行等との関連が報告されている。化学療法や放射線療法中の発熱性好中球減少症(febrile neutropenia: FN)も悪性腫瘍患者の臨床上よく経験する。手術や、治療のためのデバイス挿入等によりバリア機能が破綻し、病原微生物が侵入してきた際に好中球が働くが、好中球数が減少すると侵入病原微生物に対処できず感染リスクが増大するが、FNは感染源が不明なことが多く、緑膿菌が起因菌の場合、死亡率が高いことから広域抗菌薬による治療が正当化されている。胃癌や膵癌のリンパ節郭清のため脾臓合併切除されることがある。脾臓摘出症例では、overwhelming post splenectomy infection syndrome (OPSI症候群)として、肺炎球菌やインフルエンザ桿菌を中心とした莢膜保有菌による重症感染症が知られている。脾臓は本来細菌や異物の貪食、抗原提示とそれに続く抗体産生、tuftsinなどのオプソニン産生などが挙げられる。肺炎球菌は莢膜を有するためマクロファージによる貪食に抵抗を示し、肺炎球菌莢膜多糖体特異抗原が結合しないと貪食されない。そのため脾摘後では肺炎球菌莢膜多糖体特異抗体が産生されないことや循環血液フィルターの欠如のため肺炎球菌感染が重症化し易いとされている。また近年ではリツキシマブ等の生物学的製剤投与によって液性免疫が低下することも報告されている。ステロイド投与やメトトレキサート、シクロフォスファミド、フルダラビン、ベンダムスチン投与で細胞性免疫の低下が起こり、重症感染症につながることもあるが、固形腫瘍の場合、血液腫瘍と異なり細胞性免疫の低下が問題になることは少ない。さらに血管新生阻害剤(抗VEGF阻害剤)投与後の有害事象として消化管穿孔があり、悪性腫瘍を有する患者における感染症は多岐に及ぶ。

3. 血液疾患を有する患者での敗血症

荒岡 秀樹

虎の門病院臨床感染症科

International guidelines for management of sepsis and septic shockにおいても、日本版敗血症診療ガイドラインにおいても、対象に血液疾患患者は含まれており、基本戦略は不変である。ドイツの血液腫瘍学会(DGHO)のガイドラインにおいても基本戦略は不変であることが明記されている(Ann Hematol. 2019; 98: 1051-69.)。

一方、血液疾患患者の特殊性として、例えば好中球減少時の敗血症が含まれることがあげられる。敗血症領域の大規模ランダム化試験で好中球減少患者が除外されていることもあり、エビデンスが明確化しにくい状況がある。

血液疾患患者の予防や治療も多様化し、それに伴う感染症も複雑化している。本シンポジウムでは、血液疾患を有する患者が敗血症、あるいは敗血症疑いの状態を呈してい

るときに、臨床医として確認すべきポイントを整理する。

4. 高齢者における敗血症

山岸 由佳

高知大学医学部臨床感染症学講座

日本の主な敗血症の調査から疫学をみると、FORECASTでは年齢中央値73歳(64~81歳)で、救急外来からの入院が57%、また基礎疾患では糖尿病が圧倒的に多く、ADLが自立している人はわずか24.3%と報告されている。また別の報告(SPICE-ER, SPICE-ICU)では年齢中央値はそれぞれ78(68~85)歳・72(60~81)歳と報告されている。このように日本の疫学調査では敗血症症例の年齢は高齢者が全体の大部分を占めていることが判明している。また臓器別ではいずれの報告でも肺、腹部、尿路が主要となっている。

微生物については、頻度の高い肺炎では肺炎球菌以外にも複数のグラム陰性菌が原因となり特に基礎疾患を有している場合や高齢者施設に関連している場合が多い。肺炎球菌については、COVID-19前後でも年齢中央値72歳で、65歳以上の割合は約70%と変わらなかったとされ、依然として高齢者における肺炎球菌に注意が必要とされている。また尿路では、尿路結石に伴う閉塞腎盂腎炎に関する検討で80歳以上と高齢であることが予後予測因子として挙げられている。また腎膿瘍についても高齢(65歳以上)や特別養護老人施設への入所がリスクの1つであることがあげられている。グラム陰性菌では腹腔内感染や尿路感染でも同様に耐性菌感染症が関与するとより治療に難渋する場合もある。

高齢者は免疫の量的・質的低下が起これさらにバリア機能が低下していることから感染症に罹患しやすく、加えて基礎疾患を有することでさらにその頻度が増加した重症化しやすくなる。症状の顕性化や他疾患との重複により診断が遅延することもある。このような背景において「宿主(高齢者)―微生物(原因微生物・検査)―薬剤(治療・予防)」の関係性を考慮した対応が重要である。すなわち敗血症の適切な診断(疾患の重症度診断)を適切に行うとともに、特に高齢者では抗菌薬投与開始遅延が血流感染へのリスクとなることから速やかな治療開始が重要である。不適切な抗菌薬選択は予後不良因子の1つとなりえることは年齢層にかかわらず同じであり、治療開始前の微生物学的検査、細菌感染における薬剤感受性検査や遺伝子検査の活用、薬剤選択の適切な評価のタイミングなどのdiagnostic stewardshipは欠かせない。さらに敗血症予防としてワクチン接種やフレイル予防(誤嚥予防含む)が必要である。

本講演では高齢者の特徴と「宿主(高齢者)―微生物(原因微生物・検査)―薬剤(治療・予防)」について述べる。

5. 小児における敗血症

中川 聡

国立成育医療研究センター集中治療科

世界中では、年間4,890万人が敗血症に罹患するとされる。そのうち、2,030万人が5歳未満の小児での発症、490万人が5~19歳の小児での発症と推計されている。すなわち、全敗血症発症の約半数が20歳未満の年齢層であることがわかる。

その小児の敗血症に対しての診断基準としては、Goldstein基準が長年使用されてきた。こちらは、2005年に発表されたもので、systemic inflammatory response syndrome(SIRS)の概念を用いたもので、1992年に発表された成人のSepsis-1定義に呼応したものと認識される。一方、成人領域では、敗血症の定義は、時代とともに変遷し、最近のものは2016年に発表されたSepsis-3である。こちらはSIRSの概念から離れ、SOFAスコアを用いた臓器障害の存在を診断の中に取り入れた。小児でも、このSepsis-3に呼応すべく、診断基準の改定が進められ、やっと本年(2024年)に新しい診断基準が米国集中治療医学会で発表された(学会の開催地にちなみ、Phoenix Scoreと命名された)。SOFAが6臓器での障害を評価するのに対して、Phoenix Scoreでは4臓器(呼吸、循環、凝固、神経)に絞ったのが特徴である。感染症が疑われる患者で、Phoenix Scoreが2点以上であれば敗血症、敗血症で循環障害の点数が1点以上であれば敗血症性ショックと診断できる。また、このPhoenix Scoreは、リソースが限られている地域での使用も考慮し、血液ガスを測定せずにパルスオキシメータの数値から得られるSpO₂/FiO₂比や、平均血圧や血管作動薬の使用、Glasgow Coma Scaleといった指標が用いられているのも特徴である。

このPhoenix Scoreを用いた新しい小児の敗血症診断基準の評価はこれからである。すでに、大規模データベースでの評価をしたのちにリリースされたものではあるが、これが世界中の様々な地域で有効に使用されるかは、今後の評価を待ちたい。

ジョイントシンポジウム3(日本結核・非結核性抗酸菌症学会・日本感染症学会):非結核性抗酸菌症診療の現状、課題と今後の方向性

1. 疫学研究による非結核性抗酸菌症の理解と展望

森本 耕三

複十字病院呼吸器センター・臨床医学研究科

NTM疫学研究は、臨床資源や新薬の開発などのリソース割り当ての必要性を訴える上で重要な役割を果たす。1)サーベイランスや記述的研究によりNTM疾患頻度と分布を明らかとし、2)分析的研究により影響を与える因子(環境、菌、宿主)を同定することが含まれる。さらに、3)得

られた NTM 疫学情報から疾病に関連する諸問題をコントロールするための有効な手段（行動の変更や個人を超えた構造的介入）を確立し、4) 確立したサーベイランスシステムによってその効果（罹患率低下）を捉えること、が最終的な目標となる。世界的なサーベイランスシステムの欠如と標準的な症例定義がないことは、国や地域間での比較を可能にするための主な障壁である。肺 NTM 症の症例定義は、2007 年に ATS/IDSA に示され、2020 年国際ガイドラインで採用されている。放射線学的および臨床的基準の確認は時間・費用がかかるため、特に疾病負荷が高い国や地域のパターンを研究するのに適していない。そのため、公衆衛生研究所システムの抗酸菌データや ICD コードを用いた行政上の請求データが利用されている。ICD コードは真の疾病が登録されることを前提とするが、真の疾病有病率を過小評価する傾向がある。それでも、これらのコードは疫学目的の有用なツールである。クイーンズランド州では、NTM 分離の検査室ベースの通知が公衆衛生法に基づいて義務付けられており、サーベイランスの実装において注目に値する。NTM の有病率はこれから数十年にわたって上昇すると推測されており、その対策のためにも正確な疫学情報が不可欠である。さらに我々は、報告される個々の情報について“なぜ”を考える必要がある。医療側の関心の高まり、抗酸菌培養、同定検査法の改善、高齢人口の増加、免疫抑制患者の増加、NTM に好ましい環境への変化、NTM 自体の病原性変化、そして結核の減少による抗酸菌免疫の減弱など様々な要素が肺 NTM 症増加の原因として疑われている。環境や菌、宿主因子を合わせた疫学情報分析が今後の発展に欠かせない。NTM exposome は、外部および内部の曝露が NTM 疾患リスクの上昇につながる可能性を理解するための新しいアプローチとして提案されている。これは、環境疫学や癌疫学の分野から示されたもので、さまざまな種類の曝露の累積が感染や疾患のリスクを高めるというものである。肺 NTM 症に関して、特定の環境要因とは、個人の環境中にあるもので、例えば、浴室や土壌のエアロゾルのような曝露が含まれる。一般的な環境曝露には、一個人では制御できない、集団全体に影響を及ぼすものが含まれる。シンポジウムでは、疫学研究と環境要因に関する最新の動向を紹介したい。

2. NTM 症の重症化疾患感受性遺伝子

南宮 湖

慶應義塾大学医学部感染症学教室

肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症は、難治性の慢性進行性呼吸器感染症であり、近年、日本でも急激な増加を示している。肺 NTM 症は他の集団に比較してアジア人の罹患率が高いこと、家族集積性のあること、やせ型の中老年女性に好発することから肺 NTM 症の感染・発症には菌側因子だけでなく、宿主因子の強い関与が示唆されていた。そこで筆者らの研究グループは、日本人・米国人・韓国人集団

のコホートを用いて、肺 MAC 症のゲノムワイド関連解析を世界で初めて実施し、酸・塩基平衡に関わる遺伝子 *CHP2* の関与を明らかにした (Namkoong, ERJ 2021)。現在、世界各国で肺 NTM 症のゲノムワイド関連解析が実施されており、今後、メタ解析により、さらなる肺 NTM 症の疾患感受性遺伝子の解明が待たれる。

また、肺 NTM 症以外に、播種性 NTM 症の宿主因子に関する報告が注目されている。従来、成人で発症する播種性 NTM 症は HIV/AIDS 患者に発症するものが大多数であると理解されていたが、近年、明らかな免疫不全を有さないにも関わらず、播種性 NTM 症を発症した患者の一部から抗 IFN γ 中和自己抗体が検出される。抗 IFN γ 中和自己抗体陽性例はアジアからの報告が多く、日本では熊本大学呼吸器内科で測定可能である。また、播種性 NTM 症の中に、IFN γ だけでなく、IL-23 に対する中和自己抗体を有する例もあることも報告され (Cheng, NEJM 2024)、最新の知見を交えて、NTM 症の重症化疾患感受性遺伝子・宿主因子について概説する。

3. NTM 検査の現状と早期診断の重要性

伊藤 稔

名古屋市立大学大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学

非結核性抗酸菌 (NTM) を含む抗酸菌検査は塗抹、培養、同定、薬剤感受性の細菌検査のスタンダードの過程を踏むが、培養には最大 8 週間までの長時間を要するため外注検査機関に依頼する場合も多く、検査機関との連携が必要である。液体培養が主流となり固形培地での菌定量は行われておらず、塗抹検査での判定を菌量の評価としている。7 日以内に培養発育のみられる迅速発育菌と 7 日以上要する遅発育菌に分類され、多くの菌種が 37°C で発育される。しかし、*Mycobacterium xenopi* では 42°C、*M. chelonae* では 30°C が発育至適温度で、治療後の死菌以外で十分な菌量の塗抹陽性検体で培養検査が陰性だった場合は発育温度の確認が必要である。結核菌の迅速同定として利用される核酸増幅法は国内の NTM で頻度の高い *M. avium*、*M. intracellulare* を含む *M. avium* complex (MAC) にも適用され、4 種の検査キットがある。培養菌に対する同定検査は生化学的手法から質量分析法に移行しており、MALDI Biotyper™ では 182 菌種の *Mycobacterium* 属菌がライブラリーに登録されている。質量分析法で菌種同定ができなかった場合は 16S rDNA、*rpoB*、*hsp65* の塩基配列による系統分類や相同性解析で判定するが、保険診療外のため専門研究機関に依頼することになる。NTM の薬剤感受性検査には微量液体希釈法による遅発育菌キット (プロスミック SGM™) に加え、迅速発育菌のキット (プロスミック RGM™) も開発され保険収載されている。

ヒト-ヒト感染する結核菌では感染防御の観点から迅速診断法を用いた早期診断と治療が必要であり、1 回の核酸

増幅法陽性の結果で培養結果を待たずに結核の診断、治療がなされる。一方、NTMはヒト-ヒト感染がないとされ、環境生息菌のため臨床検体への混入 (contamination) や気道などへの腐生 (colonization) の鑑別を要し、細菌学的診断には培養陽性が必須となる。肺 NTM 症では2回の喀痰培養陽性が診断基準となっており、結核に比し菌種同定、診断に時間を要する。肺 NTM 症では診断が確定してもその後の喀痰培養が陰性 (菌陰性化) となる症例もあり、治療を行わずに注意深く経過観察する (watchful waiting) ことが許容される。一方、肺に空洞病変を有する場合や喀痰塗抹陽性例では病勢が進行する可能性が高く、診断後早期に治療介入することが勧められている。核酸増幅法での菌種同定が可能である *M. avium* 症、*M. intracellulare* 症では2回の喀痰塗抹陽性と核酸増幅法陽性の時点で、培養陽性となることを見越して診断として早期に治療介入を考慮する。一方、喀痰塗抹陰性例では核酸増幅法で陽性とならないことも多く、1回の培養陽性は得られるが2回目の培養陽性が得られずに診断にいたらないことがある。血清 MAC 抗体 (キャピリア™MAC 抗体 ELISA) 検査は感度約 70%、特異度約 90% と診断精度が良好な検査で、肺 MAC 症の補助診断法として利用される。1回の培養陽性かつ MAC 抗体が陽性例の 97.4% で、中央値 51 日の間隔で2回目の培養が陽性であったと報告され、高い精度で診断されると予測できる。経過観察でよい場合はその後に喀痰検査を繰り返して2回目の培養が陽性となって診断が確定するのを待てばよいことになるが、早期に治療介入を要する場合は1回の培養陽性かつ MAC 抗体陽性と判明した時点で治療を検討することになる。NTM 症の臨床経過や病勢進行には患者ごとに幅があり、多くは緩徐な経過である。しかし、臨床的に治療の必要性を鑑みて早期診断を要する場合には、時間のかかる培養法の代替となりうる診断法を利用することが重要である。

4. 肺 NTM 感染症に対する治療の最前線

中川 拓

国立病院機構東名古屋病院

肺 NTM 症の治療に関して、2020年にATS/IDSA/ESCMID/IDSAから国際ガイドラインが発表された。また重要な背景として日本結核・非結核性抗酸菌症学会社会保険委員会からの申請により、社会保険診療報酬支払基金の審査事例として2019年に注射用 AMK、2020年に AZM の肺 NTM 症への使用がみとめられ、2021年には IPM と CFZ (クロファジミン) の肺 *M. abscessus* 症への使用が保険審査上認められることになった。さらに2021年にはアミカシンリボソーム吸入用懸濁液 (ALIS) が難治性肺 MAC 症に適応承認された。これらを踏まえて、日本結核・非結核性抗酸菌症学会および日本呼吸器学会より、成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2023年改訂が発表された。この内容を広めることが重要と思われる。

まず肺 NTM 症全般の治療開始時期について、診断確定は治療開始の必要条件だが十分条件ではなく、空洞例あるいは喀痰抗酸菌塗抹陽性では治療開始を推奨するが、そのほか忍容性、基礎疾患、画像所見の推移、菌種などを加味して個別に判断する。治療開始前に患者に治療する理由、使用薬および投与方法、副作用、治療期間などを十分に説明してから開始する。治療効果の判断、治療期間の決定のためにも治療開始後喀痰培養検査を繰り返し評価することが強調された。

肺 MAC 症の標準治療について、1. 病型により分けてレジメンを提示した。2. CAM の代わりに AZM を使用可能とした。3. 空洞のない結節・気管支拡張型肺 MAC 症に対して間欠的治療と連日治療の両者を選択可能とした。4. アミノグリコシドの選択肢を SM と AMK として、AMK の投与量を解説した。5. 難治性肺 MAC 症に対して ALIS 吸入を併用可能とした。6. RFP について、忍容性の低い症例や薬剤相互作用を懸念する症例では減量あるいは除くことも許容した。7. 外科治療の併用の検討について注意喚起した。

ここでは演者が中心となり多施設共同で間欠的治療と連日治療を比較したランダム化比較試験 iREC 試験について紹介する。

他に付記として、国際的な CLSI 基準に準拠した薬剤感受性試験 (プロスミック SGM) が使用可能、治療期間は菌陰性化後少なくとも12カ月間必要、マクロライド耐性化抑制のために EB 併用の継続が重要、EB の視神経障害対策などについて述べている。

肺 *M. kansasii* 症について、RFP、EB、CAM の3剤併用療法を標準治療とした。CAM の代わりに INH あるいは AZM を用いてもよいが、INH は NTM に対する保険適応がない。キードラッグの RFP に感受性の場合、治療期間は12カ月でよい。

肺 *M. abscessus* species 症の治療には亜種分類およびマクロライド耐性機構の理解が必要である。プロスミック RGM の3日目と14日目の CAM の MIC を評価してマクロライド感受性、誘導耐性、獲得耐性が区別できる。入院点滴主体の強化療法と外来での内服を中心とした維持療法に分ける。強化療法は4週間以上継続が望ましい。2020国際ガイドラインを参考に日本で使える薬剤で推奨される治療を記載したが、有効な薬剤が不足しているのは明らかである。マクロライド耐性は基本的に手術可能な専門施設への紹介が望ましいとしている。近年使用可能となった CFZ について解説した。マクロライド感受性例を耐性化させないように細心の注意を払うことが強調されている。

まだまだ肺 NTM 症の治療成績は十分といえない。今後にもむけた新たな取り組みについてもとりあげたい。

ジョイントシンポジウム4 (日本プライマリ・ケア連 合学会・日本感染症学会)：プライマリ・ケアの COVID-19をふりかえる～感染症専門医とプライマリ ケアの協働

1. 縦割りを乗り越えた COVID-19 対策における 地域連携

中山 久仁子

マイファミリークリニック蒲郡

新型コロナウイルス感染症の流行に際し、プライマリ・ケア従事者は重要な役割を担うことになった。その役割は、1. 地域住民や患者に、感染拡大防止と健康被害を最小限にするための啓発を行うこと、2. 発熱等の症状がある患者に、適切に診断治療を行うこと、3. 私たち医療従事者自身が、新型コロナウイルスに感染しないよう努めること、であった。プライマリ・ケアの役割を担った新型コロナの患者を診察する診療所では、外来診療において実行可能な感染対策をしつつ、ゲートキーパーとしての役割を果たし、地域中核病院の中等症以上の患者の受入れを可能にするよう医療資源を適切に維持することが求められた。そして、そのような診療所では、適切な最新情報を基にした、スタッフ間の密な意見交換や情報共有と協力が必要であった。地域の医師会は最新の情報を日常的に共有し、それに加えて研修会を行い、地域の診療所や病院と連携し、医療体制の強化に努めてきた。地域では、自治体、医師会、保健所、基幹病院などとの連携も重要であった。意見交換をする場を新たに設け、連携を強化した。この地域連携により、自治体を通じて市民へ、医師会を通じて医療機関へと、地域住民や患者に適切な情報提供することが促進できた。さらに、日本プライマリ・ケア連合学会では、このようなプライマリ・ケアの現場を支える医療従事者向けに「診療所・病院のプライマリ・ケア初期診療の手引き」などの手引きや動画を公開し、新型コロナ対策に積極的に取り組む医療者を支援した。新型コロナウイルス流行において、プライマリ・ケアは感染拡大の防止と患者ケアにおいて重要な役割を果たしてきた。特に予防策の普及、発熱外来の実施、チームワークの強化、地域連携の推進など、さまざまな取り組みが行われた。今回の対策から学んだことを継続、さらに発展させることで、次のパンデミックに備えた、より健康で安全な社会を築く準備を進められたらと考えている。

2. 高齢者施設との協働：もっとも感染症に脆弱 な集団生活を支える

高山 義浩

沖縄県立中部病院感染症内科

新型コロナウイルスによるパンデミックでは、とりわけ高齢者施設の現場が最前線となり、介護従事者の方々は筆舌に尽くしがたい苦勞をされた。多大な努力にも関わらず、多くの被害を受けた高齢者施設も少なくない。

免疫機能が低下している高齢者は、感染症に罹患しやすいだけでなく、基礎疾患の増悪も含め重症化しやすい特性がある。日本の高齢者施設では、高齢化の急速な進行による過密状態もあって、集団感染が引き起こされやすいという課題もあった。今後とも高齢者施設を安心して長く暮らせる場所にするため、適切な感染対策を継続するとともに、医療介護連携により支えていくことが重要である。

介護現場では、基本的な感染対策としての標準予防策が求められる。とくに身体ケアを行うときは、アルコール消毒と手洗いを使い分けながら、手指を介する感染経路を断つことが重要である。また、入居者が発熱や咳嗽などの症状を示しているときは、介護者がマスクを着用するだけでなく、入居者自身にもマスク着用を促す必要がある。

新型コロナやインフルエンザが地域で流行している際には、公共エリアにいる全員がマスクを着用して過ごし、職員は個室訪問時を含めて常にマスクを着用することで感染拡大のリスクを減らすことを検討する(ユニバーサルマスク)。加えて、デイルームにおける密集を避け、適切な換気を行うエアロゾル感染対策を実施する。

地域の流行状況によっては、感染対策を守ることが難しい子どもの面会を制限したり、一時的にすべての面会を中止したりすることも考えられる。しかし、今般のパンデミックでは、高齢者施設における面会制限がかなり厳格に施行されていた。施設内に感染症が持ち込まれないよう注意すべきだが、面会を制限することによって、入所者の身体的・心理的・社会的な衰えをもたらす可能性について配慮する必要がある。高齢者施設が暮らしの場であることを考慮したバランスのとれた感染対策については、今後の検討すべき課題として残されている。

施設内で感染者が発生したときは、軽症者については施設内での療養を想定し、適切なゾーニングを実施するとともに、食事介助やトイレ誘導時における注意が求められる。ただし、厳格な隔離は日常生活動作(ADL)の急速な悪化を招くリスクがあるため、注意が必要である。とくに、接触者に対するPCRや抗原検査を実施することで判明する無症候性感染者について、どこまで行動制限を求めるのかは、検査の適用も含めて今後の課題と言える。

軽症者への医療対応には、往診やオンライン診療の活用が求められる局面も多く、必要に応じて抗ウイルス薬を含めた治療薬が処方される。しかし、この体制構築については地域差があったと考えられ、クリニカルパスの策定など医療介護連携の効率化について、さらに検討を進める必要がある。施設内で感染が拡大した際には、感染した職員を休ませながら、施設機能を維持することが必要となる。あらかじめ事業継続計画(BCP)を策定し、柔軟に運用することが求められる。このとき、感染管理の専門家による指導など周囲からの支援が必要になることもある。

パンデミックにおいて高齢者施設を守るノウハウは、すでに多くの高齢者施設で蓄積されてきた。とくに地域連携

については、危機感とともに大きな前進があったと実感している。コロナ特有の経験を活かしつつ、インフルエンザなど他の感染症にも通用する感染対策や医療介護連携として継承していく必要がある。

3. 大阪での COVID-19 対策を振り返る

忽那 賢志

大阪大学大学院医学系研究科感染制御学

大阪府は東京都に次ぐ規模の都道府県であり、その対応については常に注目が集まった。特に第4波と呼ばれる2021年4月から5月にかけての流行では、東京都よりも人口比でみた重症者や死亡者が多く、医療逼迫が最も深刻であったと考えられる。また第5波では中高年が重症化する事例が多かったという反省もあり、2021年10月にはインテックス大阪の6号館を貸し切り、大規模療養施設を設置するという試みも行われた。結果としてはオミクロン株で重症化した患者は多くが高齢者であったことから、医師・看護師を中心とした医療チームでは十分にニーズを満たすことができなかったということが反省すべき点として挙げられる。2021年12月下旬の時点で、大阪府内ではまさにオミクロン株が拡大しようとしていたが、多くの高齢者施設では新型コロナワクチンのブースター接種が行われていなかった。このことから、我々は急遽大阪府に新型コロナワクチンの提供を求め、2021年12月末から2022年1月上旬にかけて高齢者施設を巡回しワクチン接種を行った。このように、大阪府では府知事の判断を元に柔軟な対応が行われたことは良かった点として挙げたい。これ以外にも、KISA2隊と呼ばれる、診療所の医師を中心とした医療チームが新型コロナ患者の往診を行うなど全国に先駆けた活動も行われた。一方で、流行状況が悪化し医療が逼迫した場面でも高齢者に限定して不要不急の外出の制限を要請するなど、理論的とは言い難い対策もみられた。また専門家会議については原則として大阪府で決められた事項についてメールで審議の依頼があり数時間以内に返事を回答しないといけななど、専門家の意見が軽んじられるシステムであったと考えられる。これらの点を含めて、COVID-19に対する大阪府の対応について総括する。

4. データに基づいた情報発信—新型コロナウイルス感染症に対峙した札幌の試み—

岸田 直樹^{1,2,3}

¹Sapporo Medical Academy

²東京薬科大学

³北海道科学大学

新型コロナウイルス感染症。この重症度の比較的高い、変化の激しいパンデミックウイルスに対処するには、医療者・非医療者にかかわらず多様な立場の方の協力が不可欠で、地域データに基づいた情報発信が最も信頼が高いでしょう。札幌市では変化するコロナの臨床データやワクチ

ンの効果など、市民メガデータから算出し、毎週情報発信してきました。15万人のオミクロン株での年代別症状頻度データでは、3回以上のワクチン接種または既感染者は発熱といった全身症状の頻度は低いが、上気道症状（咽頭痛、鼻汁）の頻度は高いデータとなっています。また、高齢者の上気道症状があることは重症化のオッズを有意に低下していました（Lancet Infect Dis. 2023 Jun 30 : S1473-3099 (23) 00271-2.）。ワクチン接種や感染することでより風邪に近づいているデータでもあるとも考えられます。また、ヒトへの新しいワクチン技術である mRNA ワクチンのデータも札幌市はメガデータで算出しました。デルタ株での感染予防効果は2回接種で89%であり、他国データ同様に十分な効果が期待できることも迅速に示せました。

札幌市は、ウイルスの特徴からも特に困難を極める北のメガシティ（200万都市）であり、冬の季節性や人との接触が大きな特徴であるこの感染症においては流行の最先端かつ最難関の場となりやすい傾向があります。そのような中、札幌市は行政の協力によりデータ構築の土台を作り、発信することができました。当初は急性期病院のみに発信していた weekly analysis は、札幌市医師会の協力もあり、医師会員へ同様の情報発信することができプライマリ・ケア医の協力を得ることができました。そして、その情報発信が「上手な医療のかかり方アワード」の厚生労働大臣最優秀賞を受賞することができました。ワクチン接種とオミクロンへの変異により、セルフケアが多くの方で可能となった状況で医療崩壊を防ぐためには、プライマリ・ケア医の協力和市民の協力その両方をバランスよく得ること、何より大きな社会混乱をうまない情報発信が必要不可欠です。新しい技術である mRNA ワクチンを打ちたいと思えるデータ、セルフケアしても良いと思える臨床データと具体的な対処法をリアルタイムで発信することが必要でした。流行初期は最先端、最難関として大変でしたが、その後は、医療者・市民の大きな混乱のない協力体制を変化するコロナウイルスとともにつくれたと感じます。

ジョイントシンポジウム5（日本環境感染学会多剤耐性菌感染制御委員会）：薬剤耐性菌感染対策の新展開

1. 抗菌薬適正使用啓発のための新たな取り組み 金子 幸弘^{1,2,3}

¹大阪公立大学大学院医学研究科細菌学

²大阪公立大学大学院医学研究科感染症科学研究センター

³大阪公立大学大阪国際感染症研究センター

薬剤耐性菌（Antimicrobial Resistance, AMR）による死亡者数が、2050年には年間1,000万人に達すると予想されている（O'Neillの報告）。この数字は、COVID-19パンデミックによる3年間の累計死亡者数約700万人を1年間で上回る勢いであることから、AMR対策は喫緊の課題であることがわかる。AMRは確実に拡大しているにもかか

ならず、サイレントパンデミックとも呼ばれる通り、水面下で広がるために、SARS, MERS, COVID-19などに比べて見えにくく、認識と対応が遅れていた。O'Neill's report以降、世界的にも対応が進みはじめているが、その途上にある。国内では2016~2020年のAMRアクションプランに引き続き、2023~2027年のアクションプランが示されるにいたった。最初のAMRアクションプランの6項目全てが、新しいアクションプランでも継承されている。これまで、緑膿菌などの薬剤耐性菌の基礎研究をする傍ら、アクションプランの要でもある、[1]普及啓発・教育にも取り組んできた。今回のシンポジウムでは、シリアスゲームを中心とした教育のデジタルトランスフォーメーション(Educational DX)の活動を含めて、抗菌薬適正使用啓発のための新たな取り組みをご紹介したい。

2. 新しい微生物学的知見の薬剤耐性菌感染対策への応用

森永 芳智

富山大学学術研究部医学系微生物学講座

2023年に日本版AMRアクションプランが改訂され、2027年に向けて薬剤耐性菌を増やさない取り組みが期待されている。わが国ではまだ少ない薬剤耐性菌を増やさないようにするために、アクションプランで掲げられた、不必要な抗菌薬処方への抑制と薬剤耐性菌検出率の抑制についての具体的な目標値をめざして同じ方向を向いていくことが大切である。

大腸菌・肺炎桿菌のカルバペネム耐性率は0.2%以下で維持することが目標となっている。しかしながら、カルバペネマーゼ産生に関わる遺伝子はプラスミドで媒介されるために、ESBL産生菌と同じような歴史をたどって増加に転じることが懸念される。ところが、ESBL産生菌に対しては歯止めをかけることができなかつたのが現状であり、CPEを含むカルバペネム耐性への対策に活かせるような知見も少ないのが現状である。

CPEを増やさないということは、腸管内に保菌する人を増やさないようにすることと言い換えてもよいと考えられる。つまり保菌しやすい人と保菌しにくい人の特徴がわかれば、対策に活かせる可能性がある。CPE保菌のリスク因子としては、抗菌薬の治療歴だけでなく、過去のESBL産生菌の保菌歴が関係することがわかっている。これは、ESBL産生菌とCPEは同じようなリスクであるともとらえることができ、ESBL産生菌の保菌メカニズムに迫ることができればこれからのCPEの危機へ備えることができるかもしれない。

ESBL産生菌の保菌については、宿主腸管内でのある種の嫌気性菌群と逆相関する。この逆相関の関係性は、臨床検体だけでなく、マウスを用いた模擬モデルでも同じ関係性が観察される。さらに、私たちは、CPEの腸管定着マウスモデルを作製し嫌気性菌群との関係を調査したところ、

共通する嫌気性菌が逆相関することがわかってきた。これらをうまく活用することができれば、保菌しやすい人を早く見つけて、感染対策を強化することもできるかもしれないし、不必要な抗菌薬治療をやめるというアクションにつながられるかもしれない。

VREについても現状維持、あるいはより減少させた状態を維持することが目標となっている。VRE保菌のリスク因子も抗菌薬の投与歴が重要で、バンコマイシンはそのリスクを挙げることがわかっているが、歯止めに活かせるような知見はやはり少ない。今回、CPEと同じようなアプローチにより、やはり嫌気性菌の存在が保菌リスクと逆相関することがわかった。一方、一度保菌したマウスは長期に保菌してしまう傾向もみられ、臨床でのVRE保菌者への対応が極めて難しいという現実に似た状況という印象を受けた。

いずれにせよ、腸内環境に保菌されるCPEとVREについては、腸内細菌自体がもつ働きをより深く理解し、保菌リスクあるいは排除に有効なメカニズムを解明していくことが重要なアプローチの一つであると考えられる。

3. 地域における薬剤耐性菌サーベイランスの活用

川村 英樹^{1,2}

¹鹿児島大学大学院医歯学総合研究科感染症専門医養成講座

²鹿児島大学病院感染制御部

2023年にAMRアクションプランが改訂され、MRSAやカルバペネム系耐性緑膿菌には血液検体での耐性率を指標とする等、新たな微生物薬剤耐性率の成果指標を念頭に対策を進めることが求められている。また近年カルバペネム耐性腸内細菌目細菌やバンコマイシン耐性腸球菌などの地域から医療機関への持ち込みによるアウトブレイクなども報告されている。薬剤耐性菌対策は新興感染症と並び感染制御を地域連携で進める上で鍵となる対策であり、その中で薬剤耐性菌サーベイランスは異常の探知、平時の感染対策の評価を行う上で重要な活動である。

検査部門サーベイランスは感染対策向上加算(以下加算)算定施設では参加が施設要件となっており、加算算定医療機関の多くがJANIS(Japan Nosocomial Infections Surveillance:厚生労働省院内感染サーベイランス事業)へ参加している。自施設に微生物検査室がある施設だけでなく、微生物検査を外注している施設においても、自動検査機器等や検査センターのプログラムで自動作成されるテキストファイルを手入力してアップロードすることで、報告が可能である。地域の感染状況を把握するためには、公開情報の都道府県別データを参照することで把握可能である。J-SIPHE(Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology:感染対策連携共通プラットフォーム)でも、JANIS形式のテキストファイルをアッ

プロードし、かつ加算1算定施設などの基幹医療機関は自施設と連携する施設をグループ化することで、耐性菌サーベイランス結果のフィードバックが可能である。J-SIPHEは任意の期間を、また自動グラフ化した形で資料を作成できることも大きな利点である。

鹿児島県では鹿児島大学病院にサーバーを設置し、同じくJANIS形式のテキストファイルを参加施設がアップロードすることでデータ共有できる、鹿児島感染制御サーベイランスシステムを構築している。自施設に微生物検査室がない施設でもデータベースを構築することが可能である。また鹿児島大学病院では半期毎に参加施設の薬剤耐性菌検出の分析とフィードバックを行っている。

一方これらの活動を、どのような主体が、どのようにフィードバックし、地域連携で活用するかも大きな課題である。また令和6年度の診療報酬改定では感染対策向上加算に介護施設等との連携も含まれることとなった。本講演ではそれぞれのサーベイランスの特徴や、地域でフィードバックが望ましい薬剤耐性菌について情報提供し、地域における薬剤耐性菌サーベイランスの重要性について共有する。

4. 薬剤耐性菌感染対策と地域連携

下川 結花

横須賀共済病院

感染対策は、各施設で完結するのではなく、地域が連携し全体で支え合える仕組みが重要である。わが国では、政策により感染対策に対する地域連携が進められてきた。診療報酬では、平成24年度、感染防止対策加算新設による医療機関における感染対策の強化、地域における中小規模の医療機関の感染防止対策を支援する感染防止対策地域連携加算新設により、医療機関間の感染対策ネットワークが構築された。医療機関同士で客観的に現状の感染対策を評価する事により有効な感染対策を強化すると共に、医療機関間における地域連携の始まりである。平時より情報交換を行い、相談しやすく助言が受けやすい環境となった。令和4年度は、新型コロナウイルス感染症パンデミックをうけ、感染防止対策加算による取組みを踏まえつつ、外来感染対策向上加算、及び、感染防止対策加算の見直しが行われ感染対策向上加算が新設され、医療機関間の連携から、行政や医師会と連携して実施する感染症対策の取組みが推進されてきた。入院機能を持つ医療機関のみならず外来機能が中心となる医療機関に対する感染対策が強化された。更に、サーベイランス事業として、「感染対策連携共通プラットフォーム (J-SIPHE)」では、感染予防・管理に関する比較・評価が実施されてきた。しかし、院内感染対策は主に医療機関を対象としており、感染症者対応を余儀なくされている介護保険施設等に対する更なる取組みの推進、組織に応じた感染対策に対する知識や技術の強化が必要とされてきた。令和6年度は、診療・介護同時改定である。

医療と介護の連携推進に対して、新型コロナウイルス感染症の経験を活かした実効性のある連携が求められている。また、薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (National Action Plan on Antimicrobial Resistance) 2023-2027 も、適切な感染予防・管理の実践により、薬剤耐性微生物の拡大を阻止する事を目標とし、「医療、介護における感染予防・管理と地域連携の推進」「薬剤耐性感染症の集団発生への対応能力の強化」と医療・介護の地域連携を戦略としている。

主な薬剤耐性菌は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、多剤耐性アシネトバクター (MDRA)、基質拡張型 β ラクターマーゼ産生菌 (ESBL)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)、多剤耐性結核菌 (MDR-TB) である。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) 全入院患者部門に報告された2022年新規薬剤耐性菌感染症患者割合は、MRSA 94.84%、CRE 3.47%、PRSP 1.14%、MDRP 0.38%、VRE 0.25%、MDRA 0.01% であり、日常的な標準予防策と共に1例目の発生時の早期対応が重要となる。薬剤耐性菌の特徴として、潜伏期間が予測困難であり、1例目発生時にはすでに拡大している危険性がある。多くの薬剤耐性菌が接触感染にて拡大するため、手指衛生、防護具、環境管理など平時の標準予防策は重要である。一方、医療を取り巻く環境は、地域完結型医療提供体制、高度急性期・急性期・回復期・慢性期と機能分化は進み、患者は様々な医療機関で治療を受ける。更に、身体的、社会的背景に応じ高齢者福祉施設等へと療養環境は様々な経過をたどる。同施設に留まることなく複数の施設に滞在するため、薬剤耐性菌等様々な感染症が施設内から施設外、地域へと拡大し蔓延する危険性は高い。

以上のことから、感染対策に対する地域連携は、今後、診療報酬や介護報酬等の追い風もあり、医療機関、行政、医師会、介護保健施設等や在宅等、それぞれの機能に応じ地域全体で連携するしくみが強化される。この点を踏まえ、薬剤耐性菌対策を中心に、地域連携の仕組みを活かし感染対策を全体で支えあえる取組みについて述べる。

ジョイントシンポジウム6 (日本呼吸器学会) : 超高齢社会・医療先進国で AMR を意識した肺炎診療のあり方

1. 成人肺炎診療ガイドライン概説 CAP

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

市中肺炎の原因微生物は、年齢や重症度によって異なる。全肺炎症例の検出菌に関する系統的レビューでは、肺炎球菌が最も多く、次いでインフルエンザ菌、マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミジア・ニューモニエ、モラクセラ・カタラーリスの順であった。一方、入院を必要とする肺炎

では、非定型病原体（マイコプラズマ、クラミジア）の頻度が低くなり、黄色ブドウ球菌の頻度が高くなる。肺炎診療ガイドラインでは、薬剤耐性（AMR）対策の観点から病原微生物を特定し、狭域抗菌薬の選択を推奨している。中でも尿中抗原検査や鼻咽腔抗原検査、グラム染色などの迅速診断法は、感度は劣るものの抗菌薬の選択に寄与することから有用である。ただし、原因微生物の検査を行っても、原因菌判明率は低い。したがってAMR対策の観点から以下のStep 1~3の手法を用いて原因菌を推定して抗菌薬を選択することが望ましい。Step 1. マイコプラズマ肺炎の推定：非定型肺炎の呼称の由来は、典型的細菌性肺炎（肺炎球菌性肺炎）に有効なペニシリン系抗菌薬が無効な肺炎の一群として認識されている。マイコプラズマは細菌と比較して感染様式や炎症の本体の違いに加え、気道上皮細胞への親和性が異なり、このことが臨床像の違いとして現れる。例えば感染感受性は若年者層に偏っており、若年者の多くは基礎疾患を保有していない。マイコプラズマの感染の主座は、病初期は気管支～細気管支領域であるため、聴診では副雑音を聴取しにくい。また免疫反応が主体であるため、細菌性肺炎とは異なり白血球数が上昇する症例が少ない。これらマイコプラズマ肺炎の特徴を勘案して、市中肺炎ガイドラインは臨床像からマイコプラズマ肺炎を抽出する項目を作成し、その有用性が確認されている。Step 2. レジオネラ肺炎の推定：市中肺炎におけるレジオネラの頻度は高くないものの、呼吸器病原体の中では重症化率が高く、不適切治療によって急速進行し死にいたる症例がある。このため、尿中抗原検査が汎用されているが、感度は高くない。このため、欧米では臨床的診断が試みられている。しかし、多変量解析の結果、日本のレジオネラ肺炎は欧米のレジオネラ肺炎と異なる点があり、欧米の臨床的鑑別法は応用困難である。このため、診断予測スコア・モデルを用いてレジオネラ肺炎を拾い上げ、治療方針を決定することを推奨している。なお、レジオネラを鑑別診断する因子として低リン値など、有用な所見は幾つか存在したが、実地医家で汎用する項目に留めた。Step 3. 補助診断：胸部CTを撮影可能な施設では画像でマイコプラズマを疑うことが可能である。マイコプラズマ肺炎の炎症の主体は免疫反応による間接的な細胞障害である。細胞性免疫の過剰反応は気管支血管周囲間質への炎症細胞浸潤を増強し、細気管支壁での炎症が強くなり、内腔狭窄をきたし閉塞性気管支炎を生じる。マイコプラズマ肺炎と肺炎球菌性肺炎のCT比較検討で有意差を認める所見は、1) 気管支血管周囲間質肥厚、2) 小葉中心性あるいは細葉中心性粒状影、3) すりガラス影の3つで、いずれも軽症から中等症のマイコプラズマ肺炎で高頻度である。成人肺炎診療ガイドラインは、初版からAMR対策、耐性菌蔓延の抑止を大きな柱の1つとして取り組んできた。実地医家ではエンピリック治療が主流であるが、原因微生物を同定しないまでも、病原微生物を想定した抗菌薬選択がAMR対策上きわめて

重要と考える。

2. 成人肺炎診療ガイドライン概説 NHCAP, HAP, 誤嚥性肺炎

小宮 幸作

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2024 が上梓された。医療・介護関連肺炎（nursing and healthcare-associated pneumonia NHCAP）は、長期療養型病床群もしくは介護施設に入所している、90日以内に病院を退院した、介護を必要とする高齢者（PS 3以上）、身体障害者、通院にて継続的に血管内治療（透析、抗菌薬、化学療法、免疫抑制薬等による治療）を受けている者に発症した肺炎と定義される。NHCAPの基礎になった米国胸部学会および米国感染症学会によって2005年に提唱された医療ケア関連肺炎（healthcare-associated pneumonia HCAP）は、この肺炎の範疇が耐性菌保有を予測せず、さらに耐性菌を想定した広域抗菌薬による治療が予後を改善しないことから、その後のガイドラインでは使用しないことが明記された。今回の成人肺炎診療ガイドライン 2024では、旧版（2017年）に引き続き、医療・介護関連肺炎（NHCAP）の概念が保持された。NHCAPとそれに準ずる肺炎において、有意な耐性菌リスク因子は、経腸栄養、低アルブミン血症、90日以内の抗菌薬使用歴、入院後早期の挿管による人工呼吸管理を要する症例、最近の入院歴、免疫抑制状態が挙げられた。これらのうち、重症（A-DROP 3点以上）であれば1項目以上、非重症であれば3項目以上で耐性菌のリスクが高まることが示された。しかし、雑多な患者群が混在するNHCAPにおいてこの指標を個々の患者へ適応する妥当性、検出される耐性菌を原因菌として広域抗菌薬を使用する意義、さらには老衰に近い宿主への治療という医学的かつ倫理的問題について引き続き議論される必要がある。NHCAPの今後の存続意義については、本邦のガイドラインにおいても考慮しなければならない。

院内肺炎（hospital-acquired pneumonia HAP）は、入院後48時間以上経過してから発症した肺炎と定義される。また、気管内挿管・人工呼吸器管理開始後48時間以降に新たに発症した肺炎は人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia VAP）とされる。HAP患者の背景も非常に多岐にわたり、若年者の術後肺炎からNHCAPと類似する老衰に近い肺炎まで含まれる。HAPにおける耐性菌を分離するリスク因子は、ICUでの発症、敗血症または敗血症性ショック、直近の抗菌薬投与歴、活動性の低下・歩行不能（PS 3以上、バーセル指数50未満、歩行不能、経管栄養または中心静脈栄養法）、慢性腎臓病（透析含む）が挙げられ、2項目以上にて耐性菌のリスクが高まることが示された。しかし、ここでも検出される耐性菌を原因菌として広域抗菌薬を使用する意義、さらにはNHCAPのように老衰に近い宿主が含まれることに留意す

る必要がある。

NHCAP および HAP において、発症機序の多くは誤嚥性肺炎で占められている。今回のガイドラインでは誤嚥性肺炎という疾患概念について章立てし、その考え方について記述した。誤嚥性肺炎と診断される患者の全てが、寝たきりの高齢者とは限らない。また、NHCAP には ADL が保たれている免疫不全状態の患者も含まれる。誤嚥性肺炎を老衰ととらえる臨床医も一定数いるが、肺炎のない老衰も存在する。これらの概念的な課題を整理しながら、抗菌薬の適正使用について取り組む必要がある。すなわち、検出された菌が感染か定着か鑑別する重要性に加え、仮に広域抗菌薬による治療を行っても予後が変わらない集団を特定する必要がある。本シンポジウムでは、超高齢社会の本邦における AMR および効果的な医療資源の活用という視点からこれらの課題について議論する。

3. JAID/JSC 感染症治療ガイド—呼吸器感染症の概説

掛屋 弘

大阪公立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

JAID/JSC 感染症治療ガイドは、日本感染症学会 (JAID) と日本化学療法学会 (JSC) より出版されている治療ガイドであるが、前の 2019 年版より数年が経過したために改訂が計画され、約 2 年の準備期間を経て 2023 年 11 月に両学会員に HP で公開、その後年末より印刷が開始され製本化されている。2019 年以降の呼吸器感染症に関する話題としては、2019 年末より新型コロナウイルス感染症が世界中でパンデミックを起したことであり、本ガイドでも新たな項目として取り上げている。また、薬剤耐性 (AMR) アクションプラン 2016-2020 が実施された。新型コロナウイルスのパンデミックの影響で、その評価がやや遅れたが、次なる AMR アクションプラン 2023-2027 が 2023 年 4 月に発出されている。また、この 4 年間に様々なエビデンスも蓄積され、海外のガイドラインも改訂されているが、新型コロナウイルス感染症治療薬をはじめとして、新規の抗菌薬や抗真菌薬、抗抗酸菌治療薬等が発売され、さらなる抗菌薬の適正使用を推進するためにも本治療ガイドを改訂するニーズが高まった。

本ガイドの呼吸器感染症のパートは当領域の専門家に執筆を依頼し、アップデートされた。日本呼吸器学会の成人肺炎診療ガイドラインは 2024 年 4 月に更新される予定であるため、その最新情報は取り入れられていないが、従来のガイドライン 2017 年版では肺炎を従来の「市中肺炎」と「院内肺炎+医療介護関連肺炎」の大きく 2 つに分けて、診療指針を示していたが、新たに改訂される 2024 年版では、わが国の超高齢社会における特有の肺炎である「医療介護関連肺炎」を独立させて、市中肺炎、医療介護関連肺炎、院内肺炎と 3 つに分けて方針が示される予定である。その事前情報をもとに、本治療ガイドでも同様に 3 つに分けて

治療指針を記している。それぞれの肺炎の疫学情報に基づいて経験的治療の選択肢を示した。また原因菌が判明した場合の標的治療に使用する抗菌薬を複数示している。講演では、JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023 より呼吸器感染症の内容を概説する。

4. 肺炎診療における AMR 対策の最新の考え方 進藤 有一郎

名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科

【はじめに】肺炎は、高齢者の増加に伴い罹患者数も増加傾向にあり、死因別死亡でも上位を占める重要な疾患である。肺炎患者に対する効果的・効率的な治療戦略の構築は永遠のテーマになっている。肺炎診療において、エンピリック治療の際にどのような抗菌薬を選択するかは患者予後改善、耐性菌を増やさないための感染対策を考えるうえで重要である。本発表では、今年改訂される肺炎診療ガイドラインの紹介も含め、肺炎診療における AMR 対策で考えるべきことを自験例も踏まえて議論する。

【新しい成人肺炎診療ガイドラインの紹介】日本呼吸器学会では本年成人肺炎診療ガイドラインを改訂する。肺炎は市中肺炎 (CAP)、医療・介護関連肺炎 (NHCAP)、院内肺炎 (HAP) の 3 群に分けてエンピリック治療を考えることが提案されている (欧米では肺炎は病院外 (CAP) と病院内 (HAP) の 2 分類)。AMR 対策で問題となるのは、主に NHCAP と HAP である。海外と本邦のガイドラインの共通事項として、抗菌薬選択に際しては耐性菌リスク評価を重要視する点があげられる。なお、NHCAP、HAP 領域における耐性菌のリスク因子に関するシステムティックレビューを行い、その結果、NHCAP と HAP では耐性菌のリスク因子に共通している因子もあれば異なる因子もあることが判明している。その結果を当日紹介する。

【多施設共同前向き観察研究結果と今後の課題】我々は、COVID-19 (COV) 流行下での市中肺炎全体の疫学、Non-COVID-19 (NonCOV) 肺炎の検出微生物や耐性菌リスク因子を明らかにするために多施設共同前向き観察研究 (J-CAPTAIN) を 2020 年 11 月~2021 年 11 月にかけて実施した。中間解析での対象は全市中肺炎 3,319 例 (NonCOV 群 : 1,803, COV 群 : 1,516)。NonCOV 群では MSSA (7.6%)、肺炎桿菌 (6.4) の検出割合が高く、COV 流行前と比較し肺炎球菌 (4.6%)、インフルエンザ菌 (1.9%) の頻度は低下した。緑膿菌などの耐性菌は 10.3% に検出された。重要な点は、NonCOV 群での耐性菌検出例は 10.3% であるのに対し、広域抗菌薬使用例は 30.2% もあったことであり、過剰な広域抗菌薬使用が行われていることが明らかになり、これをいかに減少させることができるかが今後重要となる。過剰な広域抗菌薬使用を避け適切な抗菌薬使用を目指すためには耐性菌のリスク評価が大切である。本研究での有意な耐性菌リスク因子は、過去 1 年間の耐性菌検出歴 (aOR : 8.1)、経腸栄養 (7.4)、GCS \leq 12 (2.4)、慢性肺

疾患 (1.8), 施設入所 (1.8), 過去3カ月以内の抗菌薬使用歴 (1.6) であった。当日は最終解析結果を紹介する予定である。

【今後の肺炎診療における AMR 対策にむけて】肺炎診療においてどの患者に広域抗菌薬を使用するか? がよく議論になるが, AMR 対策を考える際, 過剰な広域抗菌薬使用を避けるためにも「どの患者には広域ではなく狭域抗菌薬で治療可能か」を考えたほうがよい。そのためにも, エンピリック治療での抗菌薬選択時には, 上記の耐性菌リスク因子を考慮し, リスク因子0個などの耐性菌低リスク群と評価される際は広域抗菌薬の使用を避ける努力が必要と考えられる。

特別企画1: ヴィーブヘルスケア医学教育事業助成

HIV・エイズと性感染症文化フォーラム in GAK-KAI

HIV 患者さんのケアには, 医師, 薬剤師, 看護師, ソーシャルワーカーなど, 多くの職種が関わります。当然ながら, 医療者も sexually active である限り, HIV をはじめとする性感染症に罹患する一定のリスクと無縁ではなく, 患者さんのケアに際し, 自分自身に照らし合わせて考えることがあっても不思議ではありません。ウイルス量の持続的制御に責任を持つ医科学とは別に, HIV/エイズ・性感染症の今日的罹患背景について考えてみることは, SOGI (sexual orientation and gender identity) という用語にも感じ取ることのできる, 様々な生的・性的価値観の垣塙のような現代文化の中で医療に従事する我々の視野を広げる機会になります。

今回は, 20年以上にわたり性文化の最先端を走る, 男優の森林原人氏をお迎えし, その高偏差値頭脳で, 性感染症のリスクと対峙する際の心身の処し方について, 経験談を交えた基調講演を頂きます。その後, HIV 感染症に距離の近い3名の臨床医を交え, 「生と性と死」についての伝道師でもある, 浄土宗本願寺派浄誓寺住職の古川潤哉氏の司会で, パネルディスカッションを行います。

両学会長が, 密かに目玉企画として目論まれたこの文化フォーラムでは, 「今, コミュニティでは HIV 感染症がどう認識されているか」, 「ヒトの性, および性行動はどのように進化・変遷して行くと考えられるか」, 「少子高齢化はわが国の HIV 対策に影響を及ぼすか」等々の課題について, 画面越しではないナマ登壇の森林原人さんを交え, 意見を交わしたいと思います。

学会員の皆様, 会場でお待ち申し上げます。

特別企画2: わが国における感染症・化学療法の課題と展望

1. 感染症対策の意思決定について

秋野 公造

参議院議員 (福岡県選出)

私が, 厚生労働省勤務時に大変お世話になった岩本愛吉先生と恩師である河野茂長崎大学長先生 (当時) にご指導を仰ぐことになった契機は, 2013年に, 岩本愛吉先生と河野茂先生が3学会の要望書を携えて, 公明党の山口那津男代表に高齢者肺炎球菌ワクチンの定期接種化を要望されたことに遡る。

その後, 厚労省において, 高齢者肺炎球菌ワクチンの有効性と安全性が認められたものの, 厚労省と財務省及び総務省との協議は整わず, 事務的協議においては定期接種化が見送られる調整となった。その後, 与党ワクチン議員連盟による総務大臣申し入れ等を経て, 三大臣合意, 高齢者肺炎球菌ワクチンは, 65歳の方に対する定期接種化とともに, 65歳より5歳刻みの年齢に対する経過措置が導入されることになる。

新型コロナウイルス感染症対策にあっても, 両先生から, コロナ発災直後の初動時より, レムデシビルの活用と外国産ワクチンの確保についてご指導を仰いだ。そこで, ご指導のままに, 2020年3月9日に参議院予算委員会にてレムデシビルの活用を提案し, 稲津久厚労副大臣 (当時) より『国際共同治験に参加する』との答弁が得られたことで, レムデシビルは5月7日に世界でいち早く承認され, 死亡率は大きく減少した。

また, 同年7月16日の同委員会にて, 『このままではワクチンの確保が間に合わない』と海外のワクチン確保を提案し, 同じく稲津副大臣 (当時) より『予備費を活用して果敢にワクチン確保を進める』との答弁が得られたことで, ファイザー社とモデルナ社のワクチン確保に道を拓いたところである。

その他, 抗体治療薬の対象は当初, 入院患者のみに限定されていたところ, 重症化しやすい患者を担当する日本透析医学会等の申し入れを厚労省にご案内するなど, その対象を外来, 往診, 無症状, 濃厚接触時まで拡大できた。なお, 国産経口治療薬の緊急承認について, 経緯を報告する。

薬剤耐性菌対策としては, 骨太の方針2022策定にあたり, 与党審査の過程で「薬剤耐性に係る市場インセンティブ」の文言を盛り込んで閣議決定に導くことができ, 同時に2022年6月3日の参議院予算委員会にて, 岸田総理に『先進国首脳会議G7にて薬剤耐性菌対策を主導するよう』求め, 総理より極めて前向きなご答弁も賜った。

その結果, 令和5年度予算より, 『抗菌薬確保支援事業』の新設が実現した。その意義について報告するとともに, その後の薬剤耐性対策アクションプラン等の策定の経緯も報告する。

結核対策については、島尾忠男先生のご指導を仰いで¹⁾、入国前スクリーニング検査の実現へ国会質疑を続けてきたが、武見厚労大臣より、『2025年度中には実現したい』旨の答弁が得られている。

今は、国会質疑を通じて、『胃がん予防のためのピロリ菌除菌の保険適用』を実現した経緯から『薬剤耐性ピロリ菌』を、研修医の時からご指導を仰いだ患者さんの縁から『HTLV-1』を専門家と連携して、5類感染症に指定を目指している。

感染症対策の意思決定について、事例を挙げて報告し、感染症の専門家の先生方による統一された考えを幅広い主体に対して示すことが重要との思いで、今後とも先生方のご指導を希う。

1) 今ここにある危機 まだ終わっていない弱者の病・結核一制圧に向けた歴史と「グローバル感染症」としての今 (島尾忠男/秋野公造 ライフ出版社)

2. 感染症に対する未来の脅威への備え

手代木 功

塩野義製薬株式会社

SHIONOGIは創業来、60年以上にわたり感染症領域の研究開発に注力し、“感染症のSHIONOGI”として革新的な抗菌薬、抗ウイルス薬などを国内外に提供し続けてきました。現在も、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)、抗菌薬耐性 (AMR)、HIV、マラリア、などの感染症に対する治療薬や予防薬などのソリューションへの対応に多くの経営資源を集中させています。COVID-19は、2019年末の世界最初の患者報告以降、瞬く間に世界中に広がり、パンデミックを引き起こしました。世界的な大混乱の中、医療従事者の皆さまを始めとする外部の方々の多大なる協力をいただきながら、当社では先例のない大胆かつ速やかなリソースシフトの実行により全社を挙げてCOVID-19の課題解決に取り組んで参りました。今回のパンデミックで世界が改めて認識したように、感染症対策は、社会経済の安定になくしてはならない国家レベルの取り組みですが、製薬会社にとっては極めて厳しいビジネスと言わざるを得ません。特に季節性インフルエンザに代表されるような急性感染症は、他の疾患と比べて市場の予見性が低いうえ、薬剤耐性の発生を防止するための適正使用の観点もあり、薬の開発に成功しても投資回収が困難な領域です。COVID-19パンデミックで治療薬の開発に乗り出した企業数をみても明らかなように、大手製薬会社でさえ次々と市場から撤退しているのが現状です。感染症領域におけるサステナブルなビジネスモデルの構築は、社会経済の安定に必要な不可欠ですが、一企業だけで解決できる問題ではありません。サブスクリプションモデルや政府備蓄に代表されるPull型インセンティブ、研究開発推進をサポートするPush型インセンティブなど、新薬開発を促進する仕組みを充実させ、感染症市場の安定性を保つことが新たなバ

ンデミックに対する備えの強化にもつながっていくと考えます。また、今回の有事対応における課題を国全体で共有し、次なるパンデミックの脅威に産官学が連携して平時より取り組むことが肝要です。本講演が、医療の最前線を担う皆様との有意義な課題共有の場となり、感染症の脅威に如何にして備えを強化すべきか、共に考えさせていただく機会となれば望外の喜びです。

3. わが国の安全保障の観点から見た医薬品の重要性

小林 大吉郎

Meiji Seika ファルマ株式会社

新興・再興感染症による「不測の事態」に備え、平時からの対策の必要性は、今般のCOVID-19禍によって明らかとなった。また、これらの危機の克服に向けて、わが国の製薬産業の役割は大きいですが、その付託に応えるためには企業努力だけでは限界があり、国による支援が不可欠である。本講演では公衆衛生上の危機に対して取られてきた対策の現状、今後の国への期待について論じたい。

抗菌性物質製剤の注射剤：2019年、必須医薬品である抗菌性物質の代表的製剤であるセファゾリンナトリウムが医療現場から消えた。原薬の出発物質を製造している中国のサプライヤーが突然、操業を停止したことがその理由であり、供給再開に一年近くを要した。周知の通り1990年代初頭まで日本の製薬企業は抗菌薬の開発、生産で世界をリードしてきた。しかし、度重なる薬価改定により採算が合わなくなり、中国に原薬の製法を技術移管し、中国からの輸入に切り替えたのである。その中国が今や世界の抗菌薬原薬の供給を一手に担うようになった。日本の製薬企業にしてみれば、軒下を貸して母屋を取られたのである。

国産コロナワクチン：ファイザーとモデルナの新型コロナウイルスワクチンが米国で緊急使用が認められたのは2020年12月のことで、コロナウイルスが同定されてから1年以内のことである。そのスピードの背景には米国政府がこれまで国を挙げて積極的に感染症と向き合ってきた歴史がある。パンデミックやテロに対処するための医薬品、ワクチンの開発を進める企業に対して継続的にインセンティブを付与するとともに、これらの製品の備蓄を進めてきた。特筆すべきなのは、コロナウイルスの拡散が伝えられてほどなくして、同ウイルスに対するワクチン、治療薬、診断薬等に対して広範かつ膨大な金額の追加支援を行ったことである。この支援策は「ワープ・スピード作戦」と称され、ファイザーやモデルナなどの個別ワクチンの開発に対して2,000~3,000億円以上の支援がなされている。わが国で国産コロナワクチンが承認されたのは2023年後半であり、米国に遅れること2年半以上の月日を要したのとはきわめて対照的である。

AMR対策：未知のウイルスによるパンデミック対策と同様に今すぐにも取り組みを強化しなければならない領

域として薬剤耐性（AMR）を有する細菌に対する新規抗菌薬の開発が挙げられる。日本では2016年からの5年間において取り組むべき施策として「薬剤耐性（AMR）アクションプラン」が制定された。この中では、「AMRの治療薬の開発の推進」も目標に掲げられた。しかしながら、AMR用の抗菌薬は採算性の観点から商業ベースに乗らないため、開発は遅々として進まず、現在、日本企業が研究開発に取り組んでいるAMR用の抗菌薬はわずかに4剤である。

課題への対処：昨年、経済安保推進法が成立し、ペニシリン系抗菌薬2剤、セファロスポリン系の抗菌薬2剤の原薬について国産化を進めることとされた。また、ワクチン開発支援に関しては、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、種々の研究開発支援策を推進していくこととされた。更にAMR対策では、新規抗菌薬の開発に成功した製薬企業に対して当該抗菌薬の使用の多寡にかかわらず一定の収入を別途保証する仕組みを試行的に実施することが決まった。また、政府は昨年秋、内閣府に「感染症危機管理統括庁」を設立した。今後はしっかりと司令塔の役割を演じてもらうとともに、平時からの製薬企業によるワクチンや治療薬の研究開発への取組や有事の際の関連治療薬ならびにワクチンの生産に対する財政的支援の継続・強化を期待するものである。

4. わが国における感染症対策の課題と展望について

荒木 裕人

厚生労働省感染症対策部感染症対策課

現在のわが国における感染症対策の課題と展望について概括する。2019年末の新型コロナ発生と以後の世界的な感染拡大により、わが国における感染症対策は大きな転換点を迎えた。近くは2009年の新型インフルエンザあるいはSARS、MERSなど少なからず、わが国の感染症危機管理対応に影響を与えるパンデミックはあったが、今回の新型コロナは、感染症対策、公衆衛生対策の範囲で完結するものではなく、広範な社会生活・経済的な影響を国民おしなべて受け、社会全体で対応せざるをえないものであった。昨年5月以降、新型コロナの5類化により、1年の段階的措置を経由し、日常の社会生活、通常の医療体制に移行した。この新型コロナの教訓を踏まえ、必要な法的改正や、内閣府に感染症危機対応に特化した、感染症危機管理統括庁の新設、厚生労働省に感染症対策部が発足などの組織整備、国立健康危機管理研究機構の創設などがもたらされた。また、新型インフルエンザ等対策政府行動計画の見直しもすすめている。以上のような、感染症危機管理を中心にその他直近の感染症課題を述べ、今後の展望について、各位の議論に資するよう、提供する。

特別企画3：Current Status and Future Prospects for the Development of Medical Countermeasures for Infectious Diseases (Joint Symposium with CARB-X)

1. Current situations of antimicrobial R&D in Japan

藤江 昭彦

日本医療研究開発機構

国際的な対策が急務となっている薬剤耐性菌の問題については、わが国においても「薬剤耐性（AMR）アクションプラン2016-2020」に続き、第二弾として「薬剤耐性（AMR）アクションプラン2023-2027」が策定された。このアクションプランでは、以下の6分野（1普及啓発・教育、2動向調査・監視、3感染予防・管理、4抗微生物剤の適正使用、5研究開発・創薬、6国際協力）において、それぞれ目標が設定されている（薬剤耐性（AMR）対策について | 厚生労働省 (mhlw.go.jp)）。

特に、目標5の研究開発・創薬においては、戦略5.4「新たな予防・診断・治療法等の開発に資する研究及び産学官連携の推進」、戦略5.5「薬剤耐性の研究及び薬剤耐性感染症に対する新たな予防・診断・治療法等の研究開発に関する国際共同研究の推進」が立てられており、今後、必要とされる薬やワクチンなどの創薬研究開発支援において日本医療研究開発機構（AMED）が、その推進役として一翼を担うことになっている。

このアクションプランを実現するためには、具体的には、下記(1)～(5)のAMED事業にて、AMR関連の創薬研究開発プロジェクトを支援しているところである。

- (1) 新興・再興感染症 基盤創生事業 多分野融合研究領域（疾患基礎研究事業部）
- (2) AMED-CREST 事業 感染症研究基盤の構築（シーズ開発・研究基盤事業部）
- (3) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業（創薬事業部 (iD3) 創薬企画・評価課）
- (4) 創薬総合支援事業（創薬プースター）（同上）
- (5) 医療研究開発革新基盤創成事業（CiCLE）（革新基盤創成事業部）

また、AMEDにおけるAMR関連の創薬研究支援活動においても、AMR創薬研究を活性化するため、2018年度には産学官連携の新たな枠組みとしてAMED感染症創薬産学官連絡会を構築し、活動を行っている。新しい抗菌薬の開発については、社会貢献の観点からの取り組みも必要なことから、製薬企業のみならず、大学などの研究機関、学会や行政などが連携して研究開発を推進していくことも必要である。この枠組みを活用して、AMR創薬研究に必要な病原菌リスト（AMED感染症創薬産学官連絡会 | 病原菌リスト (id3catalyst.jp)）を作成し、公募事業に活用している。更に、産学官の専門家を集めて、NTM症（非

結核性抗酸菌症)の治療薬や新規モダリティとしてバクテリオファージなどの実用化に向けた専門的な議論も行った。

一方、薬剤耐性菌に対する新薬の研究開発においては、ビジネス的観点から優先順位が高くない感染症疾患に対して、インセンティブ制度は必要不可欠である。

グローバルなPush型インセンティブ(研究開発費用支援等)については、欧州におけるIMI、米国におけるCARB-XやBARDA、また20社以上の製薬企業により2020年に設立されたAMRアクションファンドは、破綻寸前の抗菌薬パイプラインを救済しようと大規模な予算ときめ細かい研究支援を実施しており、その成果も出始めてきている。特に、米国のCARB-Xは、良質な創薬シーズを基礎から第1相臨床試験まで支援する体制と予算を有しており、AMEDとしても密な連携を図りたいと考えている。また、こうしたPush型インセンティブに加えて、Pull型インセンティブ(事前買取制度、市場や需要形成支援等)制度が極めて重要な課題になっている。

本講演では、AMEDが実施しているAMR関係テーマの研究支援の現状(2024年3月現在で30前後のテーマを支援中)について紹介するとともに、これらのテーマから見出されたシーズの実用化に向け、実効性のある産学官連携の新たな仕組みや今後取り組むべき課題などについて演者の考えを述べたい。

2. CARB-X: Building and Sustaining a Pipeline of Products to Prevent, Diagnose and Treat Bacterial Infections

Erin M. Duffy, Richard A Alm, Ruth A Appleby, Ed Buurman, Su Chiang, Trudy H Grossman, Colin McGoodwin, Betsy W Trainor

CARB-X, Boston University

The emergence of antibiotic-resistant bacteria is not a new topic; however, the urgency to discover and develop new high-impact products to prevent, diagnose and treat infections caused by them is high. In 2022, the world learned of the global burden of antibiotic-resistant bacteria from a paper published in the *Lancet*: in a single year (2019), 1.27 million deaths were directly attributable to infections caused by antibiotic-resistant bacteria, while an estimated 4.95 million deaths were associated with it. However, the visible clinical and preclinical pipeline of products to keep pace with the emergence of antibiotic-resistant bacteria is thin. CARB-X, a sponsored program at Boston University, is a global biopharmaceutical accelerator charged with building and supporting a pipeline of discovery and early-development projects and products of potential high-impact therapeutics, preventatives and diagnostics in this arena. Funded by four international governments (US, UK, DE and CA) and three foundations

(the Wellcome Trust, the Gates Foundation and the Novo Nordisk Foundation), CARB-X is expected to deliver compelling products, primed for advanced development, for the infections (and bacteria that cause them) where the burden of mortality and morbidity are highest. The CARB-X model features non-dilutive funding and a novel support model that extends the project team to include the expertise necessary to advance a program from early-stage discovery and into clinical trials. From over 1,500 initial applications, CARB-X has selected and accelerated 104 individual programs, covering traditional antibiotic programs, non-traditional treatment and prevention programs, vaccines and rapid diagnostics. After 7 full years of operation, CARB-X has initiated or completed 14 first-in-human studies for treatment and prevention, with 7 FIH studies ongoing. Three programs are in advanced-clinical development studies. Two diagnostics have obtained CE marking, indicating that they are deemed to meet EU health, safety and environmental protection standards; 2 additional diagnostics are conducting clinical trials.

3. Challenges and difficulties in developing antimicrobial agents

土井 洋平^{1,2}

¹藤田医科大学医学部微生物学講座・感染症科

²ピッツバーグ大学医学部感染症内科

The ability of antibiotics to effectively treat infections is in jeopardy as bacteria become increasingly resistant to them through a combination of natural evolution and widespread inappropriate antibiotic use, which threaten to reverse the gains achieved in improving human health over the last eighty years. However, developing new antimicrobial agents, whether antibiotics or other forms of antimicrobials, comes with a host of challenges and difficulties. There are certainly hurdles in identifying and developing new molecules, especially those in new chemical entities or with new mechanisms of action, but they are not necessarily insurmountable. Rather, it has become increasingly obvious that unfavorable business climate constitutes the most significant obstacle in bringing new antimicrobial agents to the market and sustaining them. Antimicrobial agents are only used for short periods in most instances, their effectiveness may be short-lived due to emergence of resistance, and the volume of patients who truly cannot be treated with existing drugs is rather low, at least in developed countries. Increased attention to antimicrobial stewardship, while a sound and necessary step towards appropriate use and prevention of re-

sistance, can further limit use of new antimicrobial agents once they reach the market. The regulatory environment appears to be improving, but clinical programs to seek approval are still often too costly for the limited projected sales. These factors together lead to return on investment that is too low to justify further investments from the industry. Finally, many low- and middle-income countries (LMICs), where antimicrobial-resistant infections are rampant and patients stand the most to benefit from new antimicrobial agents, do not have access to or cannot afford them. Addressing these challenges requires a multi-disciplinary approach involving collaborations between scientists, policymakers, industry and other stakeholders to develop innovative strategies to ensure that antimicrobial drug development remains robust and financially viable.

シンポジウム1：One Healthの視点でAMR対策アクションプラン2023に応じた実践を考える

1. AMR対策アクションプラン2023の概要 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

薬剤耐性菌の蔓延はサイレントパンデミックとして現在も世界中で静かに拡大している。WHOのAMR Global Action planを参考に作成された本邦のアクションプランは野心的であった。欧米諸国も揃って初期アクションプランは野心的であり、初期アクションプランで対策の足元を固め、残った課題への対策を強化しつつ、継続した対応を推進している。日本においては、2016年にAMR対策アクションプランが策定された後、抗菌薬適正使用支援や感染対策の活動を診療報酬改定などの後押しの中に進めてきた。また、それらの実態や評価に必要な指標を把握するためのJ-SIPHEやOASCIS、ワンヘルスプラットフォームといったサーベイランス体制も構築されている。

2023年4月薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2023-2027）が発刊された。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、AMRの発生をできる限り抑えるとともに、薬剤耐性微生物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ものである。前アクションプランに引続き6分野（1. 普及啓発・教育、2. 動向調査・監視、3. 感染予防・管理、4. 抗微生物剤の適正使用、5. 研究開発・創薬、6. 国際協力）からなり、目標に沿って具体的な取組を記載するとともに、計画全体を通しての成果指標（数値目標）を設定している。前アクションプランを踏襲しつつ、ワンヘルスアプローチ、抗菌薬安定供給の強化と抗微生物薬の持続的な開発を支援するための市場インセンティブが追加されているのが特徴的である。

主な強化取組として、ヒト分野では、医療関係者等を対象とした生涯教育研修における感染管理（手指消毒の重要性など）および抗微生物剤の適正使用等に関する研修プログラムの実施の継続・充実、「抗微生物薬適正使用の手引き」の更新、内容の充実、臨床現場での活用の推進が挙げられている。前アクションプランにて、JANIS/NESID等既存のサーベイランスにJ-SIPHE/診療所版J-SIPHEなども加わり、情報基盤体制が整備されてきた現在、薬剤耐性菌対策の骨子である感染対策および適正使用の取り組みを、データを元に地域で協力し展開していく必要がある。現場での取り組みを支持するための抗微生物薬安定供給の維持、将来に備えた市場インセンティブの導入、ヒト分野に加え、動物、環境分野にも目を向けたワンヘルスアプローチの推進も明記されている。

包括的なAMR対策アクションプランを受けて、現場はどう対応していくべきか。One Healthの視点も取り入れ日本が世界を牽引していくことが求められる。新規アクションプランを概説しつつ、取り組むべき方向性について皆様と共有したい。

2. 薬局薬剤師の立ち位置を活かしたAMR対策活動～小児領域での実践をすべての薬局薬剤師の活動へと広げるために～

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。切れ目のないAMR対策の推進のために新たに策定されたAMR対策アクションプラン2023の中でも、国民に対する普及啓発・教育に関する観点においては、特に抗微生物薬の処方される機会が多い小児やその保護者への啓発活動の重要性が引き続き明記されている。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、動画など啓発資材（AMR臨床リファレンスセンターなど）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は上がってきている。そして、薬局薬剤師は、地域の外来診療に根付き、服薬指導など薬局窓口において一般市民へのAMR啓発活動を実践していることが想定されている。しかし、2023年にAMR臨床リファレンスセンターが行った小学生未満の子どもの親を対象とした調査では、「7割近くの人が抗菌薬はウイルスに対しても効果がある」と誤った認識をしているというとても残念な結果であり、一般市民のAMRに関する認識はまだ十分ではなく、薬局薬剤師からのより実践的で効果的な啓発活動が求められる。薬局薬剤師の立場では、感染症治療時に起炎菌がわからず、処方意図が読み取れない

場合も多いが、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。患者や一般市民と接する時に、「意識して」できることから始めてみるとよい。これまで、AMR 対策に関心がない、実践できていないという薬局薬剤師も、アレルギーや副作用の有無、年齢、体重、服用歴、腎機能、肝機能などから抗菌薬処方 of 適正性について、実は、普段から関与していることに気づいてほしい。そして、一歩踏み込めば患者や一般市民の AMR 対策への意識が上がっていくことを実感できる。今回、1. 筆者が勤務する薬局（小児患者割合 95%）において AMR 対策を意識した患者との関わり、令和 5 年後半期に流行拡大した溶連菌感染患者への服薬支援・服薬フォローアップの実績について、2. 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 3 年間の研究について、3. 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、4. 日本薬剤師会「資質向上に関わる研修」における AMR 対策資料の作成や、地域薬剤師会での AMR 対策研修会の取組みの 4 つを紹介したい。筆者はこれまで小児に関わる薬剤師として AMR 対策に取り組んできたが、すべての診療科に関わる薬局薬剤師が AMR 対策を「意識」し「実践」できるようにこの活動を続けたいと思っている。

3. 小児領域における AMR 対策アクションプラン 2023 の展望

伊藤 雄介¹、笠井 正志²、大竹 正悟³

¹ 尼崎総合医療センター小児救急集中科/小児感染症内科

² 兵庫県立こども病院感染症内科

³ 神戸大学大学院医学研究科小児科学分野

小児の抗菌薬適正使用の主なターゲットは外来感染症であり、急性気道感染症に対する経口抗菌薬の適切な使用と啓発が鍵となる。2016 年にアクションプランが制定されてから、小児に関する部分でもいくつかの取り組みがなされてきた。2017 年に急性気道感染症および急性下痢症に対する抗微生物薬使用のガイドラインである「抗微生物薬適正使用の手引き」が出版され、2019 年に上梓された第二版では乳幼児が対象に含まれた。国として日常診療における抗菌薬の使い所を示す形となった。また、2018 年には「小児抗菌薬適正使用支援加算」が算定された。これは急性気道感染症または急性下痢症で受診した患者で抗菌薬の使用が不要なものに対して、抗菌薬を使用せず療養上必要な指導および説明をした場合に、診療報酬上の加算がされるものである。これらの公のものに加えて、各地域でも啓発活動・研究がおこなわれ、例えば兵庫県では休日夜間急病センターを対象としていくつかの取り組みをおこなっている。休日夜間急病センターはひとつの施設に複数の医師が出務している。そのため、教育的なフィードバックをすることができれば、その医師が日常診療に持ち帰り、地域に広がる可能性がある。患者も同様で比較的広い地域か

ら多数の患者が受診するため、啓発につながることであればその効果は大きい。

AMR 対策は抗菌薬の使用を減らすことが真の目的ではない。目の前のこどもも将来のこどもも一緒に守る。一歩ずつしかし確実に我々はこの 5 年間に前向きに歩んできた。この 5 年の歩みを振り返り、2023 年のアクションプランを念頭に次の 5 年を見据えた仕掛けを考えていく。

4. 耳鼻科領域における AMR 対策アクションプラン 2023 に応じた実践を考える

保富 宗城

和歌山県立医科大学

細菌感染症の治療において、抗菌薬は重要な役割を果たしている。しかし、抗菌薬を使用することにより薬剤耐性菌という新たな脅威が出現することも問題である。近年、新規抗菌薬の開発が滞っていることも考慮すると、既存の抗菌薬を有効に活用する抗菌薬の適正使用が重要である。日本では、2016 年 4 月に薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランが作成され、国、地域、医療機関および関連学会などさまざまなレベルでの啓蒙活動および対策が実施されてきた。薬剤耐性菌の問題は、サイレントパンデミックと呼ばれている。耳鼻咽喉科頭頸部外科は、上気道疾患を扱う診療科であり、感染症を取り巻く様々な現状に即した迅速かつ柔軟な感染症対策、抗菌薬の適正使用への取り組みが重要である。本邦の特徴として、上気道感染症に対する経口抗菌薬全体の使用量は、国際的に見るとむしろ少ないにもかかわらず、ペニシリン系以外の抗菌薬、とりわけセフェム系抗菌薬の使用頻度が高いことが挙げられる。抗菌薬の総使用量を減量するとともに、欧米型のペニシリン系抗菌薬優位の抗菌薬使用への量的・質的改革が必要となる。耳鼻咽喉科頭頸部外科領域感染症の原因菌の薬剤耐性化の推移：感染症診療においては、原因微生物の疫学すなわち、原因微生物のサーベイランスが基盤となる。日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会では、その関連学会である日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会を中心に、全国サーベイランス事業を行ってきた。上気道感染症の主な原因菌の一つである肺炎球菌の疫学変化は、急性中耳炎においては、肺炎球菌の分離頻度は低下 (31.2% 2012 年→10.1% 2017 年) している。肺炎球菌ワクチンの普及に伴い、ワクチン血清型株の減少を認めてきた反面、近年非ワクチン血清型株 (15A や 35B 型) の増加が注目される。血清型 15A や 35B 型はペニシリン耐性菌 (PRSP) の比率が高く、今後の問題と考える。マクロライド系薬に対する耐性は長期にわたり高率 (80% 以上) である。一方、インフルエンザ菌の分離頻度は上昇 (32.5% 2012 年→38.0% 2017 年) している。とりわけ、アモキシシリン (AMPC) に耐性を有するインフルエンザ菌 (BLNAR) の増加傾向が注目される。耳鼻咽喉科頭頸部外科領域感染症における抗菌薬適正使用の現状：薬剤耐性菌の増加に伴う感染症難治化への警

鐘から、抗菌薬の適正使用が望まれている。耳鼻咽喉科頭頸部外科領域においても、これまで小児急性中耳炎診療ガイドラインや急性鼻副鼻腔炎診療ガイドラインの作成を始めとして様々なガイドライン、手引きの作成を行い、抗菌薬の適正使用の推進に努めてきた。小児急性中耳炎においては、これまでも抗菌薬の適正使用が推進されておりAMR対策がなされてきた。急性中耳炎に対する抗菌薬使用の変化についてレセプトデータを用いた検討では、小児急性中耳炎診療ガイドラインの発表、肺炎球菌ワクチンの臨床使用、AMRアクションプラン/抗微生物薬適正使用の手引きの発表により、経年的にセフェム系抗菌薬の使用が減少し、ペニシリン系抗菌薬の使用が増加している。本シンポジウムでは、さらに小児急性中耳炎に対する抗菌薬使用に影響を及ぼす因子の解析を踏まえ、耳鼻咽喉科頭頸部外科領域感染症の耳鼻科領域におけるAMR対策アクションプラン2023に応じた実践を考える。

5. 畜産領域におけるAMR対策アクションプラン2023に応じた実践を考える

浅井 鉄夫

岐阜大学大学院連合獣医学研究科

家畜や家禽から肉や卵などの畜産物が生産・消費されるため、飼育期間に使用された抗菌薬に起因する耐性菌による畜産物の汚染が懸念されている。畜産物を介した人への伝播を最小限にするため、畜産領域におけるAMR対策アクションプラン(NAP)2023がNAP2016の成果と課題を踏まえて公表された。NAP2016の成果指標として家畜由来大腸菌の耐性率が設定されていた。人医療上重要な抗菌薬である第3世代セファロスポリンとフルオロキノロンに対する大腸菌の耐性率は、低い水準が保たれ成果指標を達成したが、家畜で最も多く使用されているテトラサイクリンについては成果指標(33%以下)を達成できなかった。テトラサイクリン耐性率は動物間で違いがあることから、NAP2023では畜種別に設定されている。さらに、動物用抗菌薬の使用量についても成果指標が設定された。畜産領域での薬剤耐性対策においてリスク分析と慎重使用が主要な方針となっている。食品安全委員会が食品健康影響評価の一部として薬剤耐性菌を評価(リスク評価)し、農林水産省と厚生労働省がリスク管理を担っている。リスク評価に基づき、畜産で使用されるコリスチンは第2次選択薬として使用されることとなり、さらに、コリスチン、バージニアマイシン、タイロシン、テトラサイクリンが抗菌性飼料添加物として使用できなくなった。また、養殖水産分野の薬剤耐性モニタリングも充実され、養殖水産分野のリスク評価も進められている。このように、リスク評価に基づくリスク管理が進んでいる。一方、NAP2016では慎重使用に関するパンフレット、ガイドライン及び動画などの推進資材が作成されたが、NAP2023では推進資材の作成に加えて、獣医療現場や生産現場に浸透させる取り組みが

必要となる。獣医師に対する卒後臨床教育、家畜生産者や養殖業者などを対象とした講習会・研究会を通じて、獣医療現場や生産現場での普及啓発・指導を徹底されることとなる。さらに、獣医療における感染症の適切な管理を行う資格認定機関による認定資格の創設が検討されることで、畜産現場での抗菌薬使用の低減を期待したい。抗菌薬使用が薬剤耐性菌を増加させる最も重要な要因であるが、特定の成分を制限しても耐性率が低下するとは限らない。NAP2023で抗菌薬の総使用量の15%削減目標が設定され、畜産分野において農場ごとの使用量を把握するための体制を新たに確立することとされ、抗菌薬の流通量が多い養豚農家を対象に電子指示書システムが検討されている。今後、養豚における抗菌薬使用の実態把握が進み、感染症の発生状況や抗菌薬使用に関する地域性も明らかにされると考えられる。また、抗菌薬の使用量の変化に伴い耐性菌の分布に影響するかモニタリングしながら、効果的な薬剤耐性対策を構築する必要がある。NAP2016の7年間で畜産を含む獣医領域における薬剤耐性対策の進展を経験した。NAP2023では抗菌薬の使用量に関する成果指標が示されたことから、抗菌薬を必要とする感染症を制御するため、好発する感染症ワクチン開発などの予防法や治療のガイドラインの整備につながることを期待したい。

シンポジウム2：ヒトの細菌叢と疾患の関わり up to date

1. 細菌叢と呼吸器ウイルス感染症

山本 和子

琉球大学大学院医学研究科

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。腸管の粘膜面に生息する細菌叢(腸内細菌叢)の働きとその乱れ(dysbiosis)は様々な疾病とのつながりについて明らかにされつつあるが、近年のCOVID-19パンデミックにより、呼吸器ウイルス感染症における腸内細菌叢の重要性が注目されている。COVID-19の病態発症、病態の進行、重症化、さらに後遺症においてもそれぞれ腸内細菌叢との関連性が報告されている。本講演では、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概説する。さらに、我々がオミクロンBA.1変異株の流行期に行った、経口プロバイオティクスの介入による特定臨床研究の結果を交えて、

COVID-19 以外の他の呼吸器ウイルス感染症における細菌叢のインパクトについても世界の最新の知見を紹介する。本講演を通じて、呼吸器ウイルス感染症における「細菌叢と免疫」の位置付けと、腸内細菌叢を標的とした呼吸器ウイルス感染症治療と予防の可能性について共に考えたい。

2. HIV 感染症の罹患による腸内細菌叢の変化と慢性炎症との関係

石坂 彩

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

抗レトロウイルス療法により、HIV 感染症は致死的な疾患からコントロール可能な慢性疾患へと変化し、HIV とともに生きる人々 (PLWH) の生活の質は向上した。しかし、持続的なウイルス複製によって引き起こされる持続的な炎症状態に起因する合併症が報告されている。ウイルスを体内から根絶できないことは、HIV に関連した免疫の活性化と炎症の決定的な要因である。最近の研究では、腸内細菌叢とその代謝産物が宿主の恒常性維持機構に影響を及ぼし、様々な病態の進行に関連していることが示されている。我々のこれまでの観察では PLWH における腸内細菌叢の変化は、偏性嫌気性菌の減少と通性嫌気性菌の増加によって特徴付けられ、腸管バリアの低下が示唆された。さらに、PLWH の 4 年間の追跡研究では、短鎖脂肪酸産生菌の継続的な減少と、日和見菌の増加を中心とする宿主の代謝への影響が懸念される複数の細菌叢の変化が観察された。またこれらの細菌叢の変容は、必須栄養素の一つであるビタミン B1 の腸管での枯渇が起因することで、腸管浸潤性の亢進と腸管炎症につながるという結果を得ている。本シンポジウムでは我々のこれまでの研究成果について、概説したい。

Reference

- 1) Ishizaka A, Koga M, Mizutani T *et al.* Association of gut microbiota with the pathogenesis of SARS-CoV-2 Infection in people living with HIV. *BMC Microbiol.* (2024) 24, 6.
- 2) Ishizaka A, Koga M, Mizutani T *et al.* Prolonged Gut Dysbiosis and Fecal Excretion of Hepatitis A Virus in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Viruses.* (2021) 13, 2101.
- 3) Ishizaka A, Koga M, Mizutani T *et al.* Unique Gut Microbiome in HIV Patients on Antiretroviral Therapy (ART) Suggests Association with Chronic Inflammation. *Microbiol Spectr.* (2021) 9, e0070821.
- 4) Ishizaka A, Sato H, Nakamura H *et al.* Short Intracellular HIV-1 Transcripts as Biomarkers of Residual Immune Activation in Patients on Antiretroviral Therapy. *J Virol.* (2016) 90, 5665.

3. 免疫チェックポイント阻害薬と細菌叢 萩原 真生¹, 三嶋 廣繁²

¹愛知医科大学分子疫学・疾病制御学寄附講座

²愛知医科大学病院感染症科

次世代シーケンサーの登場以降、メタゲノム解析によるマイクロバイオーム研究の報告は年々増加しており、現在、種々の疾患とヒト常在細菌叢との関連性に着目した研究が活発になされている。近年では、メタゲノム解析による菌叢解析に加え、網羅的な遺伝子発現 (トランスクリプトーム) 解析や代謝物 (メタボローム) 解析などの登場により、生体に生成される細菌叢の機能解析が提唱されており、それらを組み合わせることで宿主と細菌叢の複雑な関係性の解明が試みられている。特に腸内細菌叢は、宿主の免疫システムと密接な関係が解明されつつあり、炎症性腸疾患のみならず糖尿病など代謝性疾患や精神病など種々の病気に関与していることが明らかになってきた。

がん領域においても、ヒト常在細菌叢が腫瘍の発症メカニズムへ関与することを示唆する報告がなされているだけでなく、ヒト常在細菌叢を構成する特定の細菌種の働きによって、抗がん剤による治療効果が増強されることや副作用に影響を及ぼすことが知られている。その中でも、近年、腸内細菌叢と 2010 年代後半になり登場した免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の臨床効果との関係が注目されている。

ICI を主とするがん免疫療法は、その治療効果はまだ限定的であるものの、がん薬物療法のみならず、がん治療そのものにパラダイムシフトを起こした。ICI は宿主の免疫システムを活性化して抗腫瘍効果をもたらし、たとえステージ IV のがん患者でも、従来の抗がん剤や分子標的薬で得られなかった完治が期待できるようになってきた。これまでに、ICI は悪性黒色腫、肺がん、消化器がん、泌尿器がんなど様々ながん種で奏効が得られ、進行がん患者で長期生存が得られることが報告されている。

現在までに実施された臨床試験によって、がん免疫療法における ICI の奏効性に対し、特定の腸内細菌の存在が関係することが知られている。一方、副作用においても、特定の細菌群が多いグループでは特定の副作用の発症率が低いことが明らかになっているように、腸内細菌叢は ICI の治療効果に深く関係していることが明らかになってきている。このように、腸内細菌叢の特徴が ICI を主とするがん免疫療法の奏効性や副作用を推定するバイオマーカーとなりうることが示唆されているだけでなく、患者の腸内細菌叢の操作により、ICI に対する初期耐性や獲得耐性の克服が試みられており、がん治療を目的とした患者の腸内細菌検査の臨床応用が期待されている。

本発表では、生体に生成される細菌叢とがん免疫との関係およびプロバイオティクス製剤と ICI の効果増強に関する最近の知見についての概説と、ICI と常在細菌叢の関連についてこれまでに我々の研究で得られた知見についてご

紹介したい。

4. 腔内細菌叢と疾患との関わり

山岸 由佳

高知大学医学部臨床感染症学講座

女性は元来妊娠・出産というライフイベントのために解剖学的あるいは内分泌学的にも出生から生殖年齢、高齢への種々の変化が多様である。その中で腔は生殖機能を健康的な環境に維持するための最も重要な防御機能の部位の1つで、微生物学的には成熟年齢における常在細菌叢は *Lactobacillus* 属を中心に形成され、他の細菌は非常に少ないという、いわゆる細菌叢が偏重な状態である。一方 *Lactobacillus* 属には多種あり、乳酸菌産生量や過酸化水素産生量が異なる。また *Lactobacillus* 属は人種差もありそれぞれの Community state type (CSTs) が疾病との関連と深くかかわっている。腔内細菌叢の dysbiosis という状態はすなわち *Lactobacillus* 属以外の細菌の増殖がみられる状態で、細菌性陰症 (BV) やカンジダ陰炎などが代表的である。細菌性陰症の診断基準は確立されているものの、*Lactobacillus* 属が減少し pH は上昇、*G. vaginalis*、*P. bivia* や *Bacteroides* 属などの複数細菌が関与し、短鎖脂肪酸が増加、ムチンが分解され、バリア機能の低下とともに、*G. vaginalis* を中心にバイオフィルムを形成しより強固に定着していることなどが疾患の難治化に影響している。BV は女性の性器感染症のほとんどに関連しているといっても過言ではない。子宮内膜炎、卵管炎、骨盤腹膜炎、不妊・不育、妊婦の絨毛膜羊膜炎、児の感染症など多岐にわたる。本セッションでは、腔内細菌叢と疾患との関わりについて述べる。

5. 薬剤耐性菌の腸管定着志向と細菌叢

森永 芳智

富山大学学術研究部医学系微生物学講座

薬剤耐性の時代は、薬剤耐性感染症をどのように制御するかという命題と対峙する時代と言える。抗菌薬のように原因菌を減らす治療を見つける方法と、もう一つは感染制御の面から拡散させない方法が重要と考えられる。薬剤耐性で問題とされているグラム陰性桿菌の多くは腸内環境に親和性を持っているため、薬剤耐性菌と腸内細菌叢との関係を知ることで、治療と感染制御の両面でも新しいアプローチの可能性が出てくると考えている。

腸内環境は基本的には弱酸性に保たれており、その pH の維持には腸内の代謝産物が関係している。下痢性便の pH はしばしばアルカリ性であり、pH 上昇とグラム陰性菌数は正の相関が観察される。腸管の薬剤耐性菌をコントロールすることを考えた場合、総論として pH を維持することは重要な視点である。

そこで、各論的に pH 維持に係る腸内細菌叢の要素について考えてみると、例えば代謝産物としての短鎖脂肪酸や、短鎖脂肪酸を産生する細菌たちの働きは無視できない。

我々の調査では、一部の嫌気性菌たちが薬剤耐性菌の保有抵抗性に相関しており、これらの中には短鎖脂肪酸産生に強く関係がある細菌たちが含まれていた。この嫌気性菌たちの存在割合を算出すれば、腸管への保菌リスクを評価できるのではないかと考え、PCR 法を活用した MARS 法を開発した。この MARS 法は、健常者と ESBL 産生菌の保菌リスク者を識別するのに有用であるため、対象薬剤耐性を拡大して評価を継続している。

評価法の確立以外に、治療への応用にも取り組みを始めている。動物実験では元の細菌叢への復元を促進することで、ESBL 産生菌の菌数抑制につなげることができる。乱れた細菌叢が前提で、これを再構築して正常に戻そうという考え方である。例えば、プロバイオティクスは体外から生菌を摂取 (接種) するものであるが、宿主が自力で再構築する過程を補助する働きが期待される。薬剤耐性菌を減らすためにはこの再構築をどのようなアプローチから促進するかということは、深く検討されるべきである。

これまでの感染症の治療は病原微生物を排除するというコンセプトが定着しているが、腸内環境に親和できる薬剤耐性菌を果たして選択的に腸管から排除できるのかという疑問がある。サイレントパンデミックとして手ごわいグラム陰性菌の薬剤耐性については、我々は新しい考え方を持ち込んで、薬剤耐性菌マネジメントの既存概念を変えることが必要ではないだろうか。その手段の一つとして私たちとともに暮らす豊富な細菌たちの力を借りるという手段の特性を明らかにして、理解を深めていくことが極めて大切だと思われる。

シンポジウム 3: 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 (AMED)

1. 合成生物学が拓く次世代天然物創薬研究

浅井 禎吾

東北大学大学院薬学研究科

植物や微生物が作り出す天然物は、これまでに数多くの医薬品の開発に貢献してきた歴史上、最も重要な医薬資源である。一方で、従来の生物資源や化学合成に依存した天然物創薬研究では様々なコスト面から開発が難しい現状ではあるが、既知の天然物であっても、供給や構造展開など、天然物特有の課題を克服することができれば、有望な創薬シーズになり得る天然物は数多く存在する。加えて、近年のゲノム解読技術の進展により、生物のゲノム上には、未だに膨大な新規天然物をコードする生合成遺伝子クラスターが数多く存在することも示唆されており、これらを効率よく利用できれば、天然物を創薬に利用することができる。さて、天然物の情報は生合成遺伝子群 (生合成遺伝子クラスター) に格納されている。それらの遺伝子にコードされる生合成酵素の一連の反応によって構築される生合成経路に従って、原料となる一次代謝物から天然

物が生合成される。このように、重複になるが、天然物の化学構造はゲノム上の生合成遺伝子クラスターに書き込まれているため、天然物と生合成遺伝子情報は一対一の関係性にある。また、酵素の反応や基質認識に関しては、酵素のアミノ酸情報にプログラムされていることから、その類似性は生合成反応や生合成される天然物の化学構造の類似性に反映される。従来は、天然物は生物資源によって作り出されるものであり、生物資源と関連づけられていたが、生合成研究やゲノム解析が進化した現在においては、天然物は生合成遺伝子情報と関連づけられるようになってきた。また、現在では、異種発現システムが整備され、かつ、ゲノム編集法が発展するにつれ、様々な生物種で異種発現が可能になってきた。このような背景に基づき、天然物を取り巻く環境が劇的に変化してきており、つまり、生合成情報を基盤としたゲノムマイニング（遺伝子探索）により、目的の天然物の生合成遺伝子クラスターを見出し、それらを異種ホストで発現し、生合成遺伝子クラスターを異種ホスト内で再構築することで、所望の天然物にアクセスすることができるようになってきた。また、生合成の情報は塩基配列情報であるため、この情報さえ手に入れば所望の天然物を自由に得ることができる。このことは、天然物と生産菌を切り離すことさえ可能にすることを意味し、天然物の利便性をさらに高めるものである。このような、ゲノムマイニングと異種発現を基盤とする天然物の合成生物学研究は、従来の生物資源や化学合成に依存する天然物創薬研究において弱点となってきた、新規天然物の発見、類縁天然物の合理的な創製、天然物の供給において、ブレイクスルーとなりえると期待されている。本講演では、これまでに研究室で取り組んできた内容と最新の成果を概説し、天然物の合成生物学研究により天然物が再び創薬研究の一つのモダリティに返り咲くことができるポテンシャルを実感していただきたい。

2. 薬剤抵抗性を生む、天然変性ヒストン様蛋白質による、抗酸菌の休眠現象

松本 壮吉

新潟大学大学院医歯学総合研究科細菌学分野・新潟大学医学部細菌学講座

細胞は増殖を停止すると老化し、次第に死に近づくが、一部の細菌は、増殖を停止した後も長期間、生き続けることが知られる。これを、休眠「dormancy」と呼ぶ。休眠すると薬剤にも擬似的に耐性（Tolerance）となることから、病原性細菌が休眠すると、難治性となるケースが多い。結核やハンセン病、非結核性抗酸菌（NTM）症などの抗酸菌症は、その好例である。抗酸菌症の治療期間は、現代においても半年から年単位に及び、患者やその家族、また社会的に多大な負担を強いている。真核生物のヘテロクロマチンに似て、休眠時の細菌のDNAは凝集傾向にあり、多くの遺伝子発現が抑制される。細菌にはDNAの構造を

保持するために非特異的にDNAに結合するヒストン様蛋白質が発現している。例えば大腸菌にはHU-alpha, HU-beta, IHF, Dps, H-NS, StpA等が知られており、それぞれ発現量が多い。一方で、抗酸菌においては唯一、HU様ドメインをN末領域を持つMycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1)の高発現がみられる。抗酸菌のヒストン様蛋白質MDP1は、長大な天然変性領域（Intrinsically Disordered Region）を持つという、他の細菌種のヒストン様蛋白質にはない特徴がある。従来、蛋白質は特定の構造を持ち機能すると考えられてきたが、実際には無構造の天然変性領域も多く存在し、さらにそれが重要な機能を担うことも分かってきた。長大な天然変性領域を持つ蛋白質は、天然変性蛋白質（Intrinsically Disordered Protein）と呼ばれる。抗酸菌の主要なDNA結合性ヒストン様蛋白質は、細菌では希な天然変性蛋白質であった。MDP1の発現は、いずれの抗酸菌においても、静止期から休眠期に上昇する。また実際に、菌の増殖を抑制して休眠を誘導し、薬剤トレランスを誘導する。動的な天然変性領域が、どのようにDNAを凝集させ休眠を誘導するかを推測するために、高速原子間力顕微鏡（HS-AFM）観察と粗視化分子動力学計算を実施した。その結果、MDP1の天然変性領域は、他のDNA結合性蛋白質ではみられなかったメカニズム、すなわちDNAを両面テープのように貼り付け、非特異的に無限に凝集させていくことが判明した。一方でこの凝集は可逆的でもあり、それは増殖停止後の抗酸菌の生命維持や、また無症候感染後の再燃に繋がる一DNA機能の再活性化の可能性も示した。このように抗酸菌には、特徴的な天然変性蛋白質MDP1が高発現し、両面テープのようにDNAを凝集させて頻繁に休眠を誘導、ひいては薬剤トレランスを発生させる機構があると分かってきた。MDP1の機能を阻害すれば、抗酸菌症の治療期間の短縮につながるかもしれない。また休眠抗酸菌に有効な薬剤開発が課題であるが、このように新しく見いだされた抗酸菌の休眠機構を、薬剤探索の効率化に利用するなどの方策も考えられる。

文献：Dynamic action of an intrinsically disordered protein in DNA compaction that induces mycobacterial dormancy. *Nucleic Acids Res.* 2024 Jan 25; 52 (2): 816-830.

3. 広域スペクトルを有する抗ウイルス薬開発を目指した創薬標的探索と次世代創薬モダリティの基盤構築

渡辺 登喜子

大阪大学微生物病研究所感染機構研究部門分子ウイルス分野

医学の発展により、人類はこれまでに様々な感染症を克服してきたが、ここ数十年で、新興感染症の発生が問題となっている。その例として、エボラ出血熱、エイズ、重症急性呼吸器症候群（SARS）、中東呼吸器症候群（MERS）、

ジカ熱、デング熱、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) といった新興感染症が人間社会に出現しており、健康被害だけでなく、世界経済へも大きな打撃を与え、深刻な社会不安を引き起こしている。これらのウイルス性新興感染症の多くは、RNA をゲノムとして持つ RNA ウイルスが原因である。最近の研究から、野生動物が多種多様な RNA ウイルスを保有していることがわかっており、将来的にヒト社会に入り込み、新興感染症を起こすリスクが危惧されている。したがって、様々な種類の RNA ウイルスに適用可能な対応システムを構築することは喫緊の重要課題である。

ウイルスは、細菌と違って自己増殖できないため、様々な宿主因子および細胞内機構を利用して、ウイルスゲノムやウイルスタンパク質を合成し、子孫ウイルスを増やす。これまでに開発された抗ウイルス薬の多くは、ウイルスタンパク質をターゲットとしているが、RNA ウイルスはゲノム変異を起こしやすいため、抗ウイルス薬に対する耐性株が出現しやすいという問題がある。それに対して、宿主因子を標的とした抗ウイルス薬においては、薬剤耐性ウイルスが出現する可能性は低い。さらに様々なウイルスの増殖過程において重要な役割を果たす共通の宿主因子を標的とすれば、広範なウイルス性感染症に効果的な広域スペクトルを有する治療薬の開発が可能となる。

既存の創薬モダリティとしては低分子医薬と抗体医薬があるが、最近新しい創薬モダリティとして注目を集めているのが中分子医薬であり、核酸医薬、糖鎖医薬、ペプチド医薬などが含まれる。中分子医薬は、低分子医薬と抗体医薬のそれぞれの利点を保ちつつ、それらの欠点を補うことができる、新しい創薬モダリティとして期待されている。

本研究では、広範なウイルス感染症に対応可能な広域スペクトルを有する新規抗ウイルス薬の開発を目指して、(1) RNA ウイルス増殖機構の解明と創薬標的分子の同定、および、(2) 標的分子に効果的に作用する創薬モダリティの開発研究を行う。(1) では、複数の RNA ウイルスについて、宿主因子に着目してウイルス増殖機構の分子機序を調べるとともに、創薬の標的とするべき普遍的宿主因子の探索を行っている。また (2) では、創薬標的分子に対する核酸医薬の開発研究を進めている。本発表では、インフルエンザウイルス、新型コロナウイルスの研究から得られた知見についてご報告したい。本研究で構築される治療薬開発プラットフォームは、将来的に発生しうるウイルス性感染症に対する体制構築や対応策の強化につながる事が期待される。

シンポジウム 4：ポストコロナで求められる呼吸器感染症の病態理解と診断の重要性

1. ブドウ糖非発酵菌の疫学・治療～*Stenotrophomonas maltophilia* を中心に～

井本 和紀^{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

ブドウ糖非発酵菌には *Pseudomonas* 属、*Burkholderia* 属、*Alcaligenes* 属、*Stenotrophomonas* 属、*Flavobacterium* 属、*Chryseobacterium* 属、*Acinetobacter* 属などがある。*Pseudomonas* 属による感染症が圧倒的に多いが、その他のブドウ糖非発酵菌、とくに *Acinetobacter* 属や *Stenotrophomonas* 属による感染症も少なからず経験する。シンポジウムでは発表者が専門としている *Stenotrophomonas maltophilia* を中心に診断や治療について解説をする。*S. maltophilia* は主に免疫抑制状態にある患者で肺炎や菌血症などを発症する。特に、血液悪性腫瘍患者では出血性肺炎と呼ばれる致死率 100% の重篤な感染症を発症することで知られる。*S. maltophilia* 感染症の治療が困難な理由は宿主の免疫状態のほか、ほぼすべての β ラクタム系抗菌薬に耐性をもち現在日本で使用可能な抗菌薬に限られること、*S. maltophilia* 自身が様々な病原因子を持っていることが挙げられる。*S. maltophilia* の肺炎は発症率が低く、広域抗菌薬投与や免疫抑制状態を惹起する医療介入がリスク因子となる。出血性肺炎はさらに発症率が低く、発症するのは血液悪性腫瘍患者に限られ、高度な好中球および血小板減少を伴っている。*S. maltophilia* の抗菌薬治療に関するエビデンスは限られているものの、推奨される治療薬や耐性機序に関する情報について当教室が作成した *S. maltophilia* マウスモデルを用いた基礎実験データ、最新の知見を交えてお示しする。

2. 嫌気性菌下気道感染症の病態理解と診断、治療

長岡 健太郎, 山本 善裕

富山大学附属病院総合感染症センター

肺炎は実地臨床でよく遭遇する common disease の一つであるが、患者背景、原因微生物、治療抵抗性により、きわめて多彩な病態を呈する。このうち、嫌気性菌が関与する下気道感染としては、高齢者における誤嚥性肺炎などが典型例とされてきた。誤嚥性肺炎への抗菌薬選択では、嫌気性菌カバーを行うことが経験的に推奨され、ABPC/SBT などの抗嫌気活性を有する抗菌薬が積極的に使用されてきた。2019 年以降の COVID-19 パンデミックを契機として、下気道感染における病原菌特定がこれまで以上に重要と考えられるようになった。COVID-19 診療では原則的に抗菌薬投与は不要とされるも、実際の COVID-19 例では細菌性感染の合併も多く、抗菌薬加療がしばしば必要となるか

らである。COVID-19に合併する細菌感染の原因菌では、嫌気性菌は稀とされる。また、近年は誤嚥性肺炎などで嫌気性菌の関与が限定的とする報告も増え、肺炎ガイドライン等でも肺炎治療における嫌気性菌カバーは積極的に推奨されない傾向がみられるようになった。下気道感染の際、嫌気性菌の喀痰培養からの分離は難しく、ルーチンに喀痰嫌気培養が行われなため、日常診療における嫌気性菌下気道感染の確定診断は困難を伴う。その実態解明には喀痰培養以外の検査方法で嫌気性菌を検出する必要がある。こうした性質を踏まえた嫌気性菌下気道感染の調査として、遺伝子学的手法を用いた研究手法が用いられるようになった。そのうち最も代表的な研究が、市中肺炎64例の下気道検体を用いて網羅的細菌叢検索を行った研究である(Yamasaki et al. PLoS One. 2013; 8: e63103)。この研究では、47%の症例における喀痰培養で原因菌が不明であったのに対し、そのうち半数近くが肺胞洗浄液遺伝子解析により嫌気性菌が原因菌と解明された。また、演者が長崎大学病院・気管挿管患者から得られた喀痰検体を用いた遺伝子学的解析では、肺炎の約5%で嫌気性菌(*Fusobacterium nucleatum*)が原因菌と考えられた。肺炎診療における嫌気性菌の関与は年次的により少ないように考える傾向がみられるが、上述の遺伝子学的手法を用いた調査結果からは肺炎の5~15%で嫌気性菌が原因菌であった可能性が示唆される。肺炎全体に対し積極的な嫌気性菌カバーは推奨されないまでも、「どのような肺炎において嫌気性菌をカバーすべきか」については、さらなる検証が必要といえる。本セッションでは、これまでの嫌気性菌下気道感染の考え方を踏まえ、演者を中心として行った嫌気性菌菌血症・多機関共同研究の結果を紹介する。演者らは2012~2022年までの期間について、富山県内・基幹病院5施設および長崎大学附属病院で発生した嫌気性菌菌血症への後方視的観察研究を実施した。その結果、嫌気性菌菌血症約500例のうち、29例(6%)が下気道由来と判断された。このうち、肺膿瘍や膿胸といった嫌気性菌の関与が強く疑われる画像所見がみられた症例は4例にとどまり、大半の症例でlobar pneumoniaやaspiration pneumonia像といった一般的な下気道感染像がみられた。嫌気性菌下気道感染の原因菌としては、バクテロイデス属やクロストリジウム属が65%を占め、従来の嫌気性菌下気道感染の報告とは異なる特徴が示された。これらの結果は、日常診療における嫌気性菌下気道感染の鑑別に有用な知見と考えられ、若干の文献的考察も交えて報告する。本セッションでは、こうした研究・調査結果などの紹介も交え、実臨床での下気道感染への嫌気性菌の関与を再考する機会を提供できればと考える。

3. COVID-19の未解決点と呼吸器感染症ウイルスへの展開

太田 賢治^{1,2}, 柳原 克紀^{1,2}

¹長崎大学病院検査部

²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

COVID-19はパンデミックを終え、日常診療において遭遇する疾患の1つとして受け入れられるようになった。しかしながら、他の呼吸器感染症と比較して強い感染性、リスクを有する患者群における未だ高い重症化率、全貌が明らかになっていない罹患後症状(Long COVID)などから、今も医学的・社会的に重要な疾患であり続けている。日常診療上の診断においては、検査の使い分けと結果の解釈、他疾患との鑑別、感染性の評価がポイントであり、その病態理解に関して残された課題としては免疫抑制患者における持続感染、Long COVIDの病態解明が挙げられる。現在、COVID-19の診断においては、抗原定性検査などによる簡便かつ迅速な検査が広く用いられる。これらの検査の検出感度は核酸検査に比較してやや劣るものの、一定量以上のウイルスのみを検出するため、感染性を判断する指標としてはより相関性が高い。そのため、感染者の感染対策におけるtest-based strategyとして有用な検査であると言える。コロナ禍で多くの医療機関に整備された自動遺伝子検査機器は、短時間で核酸検査を可能にした。今後の未知なる感染症の流行においても、流行の初期には核酸検査に頼るところが大きい。今回のパンデミックで整えられた検査体制が次なるパンデミックへの初期対応の鍵になるため、ハード面・ソフト面における検査体制の備蓄といった考えを持ちたい。抗原検査・核酸検査ともに複数の病原体を同一検体から検出できるキットが複数販売されているが、適切な検体採取のタイミングや検体種の選択などは疾患によって異なる。すなわち、目的とする病原体が十分に存在する部位、タイミングで採取された検体から得られた検査結果であるかどうか解釈においてますます重要となる。医療機関においてしばしば悩まされる問題が免疫抑制患者におけるSARS-CoV-2持続感染である。血液悪性腫瘍などの基礎疾患や抗CD20抗体による治療歴など、高度の免疫抑制状態でのCOVID-19ではウイルスが数カ月にわたり検出され続けることがある。このような状態での宿主とウイルスの関係性による病態は極めて複雑かつバリエーションに富んでおり、原疾患に対する治療の適否の判断や、感染対策上のマネジメントを考える上で明確な指針が得られていない課題である。また、Long COVIDに関しては、その症状が主観的訴えに基づくものが多く、症状を客観的に評価することができていないという問題がある。今後もCOVID-19の流行は繰り返し、より多くの人々がSARS-CoV-2に曝露し、Long COVIDへいたるリスクがある。基礎研究、臨床研究をもとにした知見の集積により、病態の解明から症状の定量的評価、治療に結びつける必要がある。COVID-19のパンデミックは、感染症に対峙する上で重要な病態解析から臨床検査・診断へのtranslational approachを推し進めるきっかけとなり、他の呼吸器ウイルス感染症と比較して極めて多くのエビデンスが集積された。今後はこれらの知識と経験を他の呼吸器ウイルスへどのよ

うに展開していくかが問われる。また、COVID-19 自体も決して過去の疾患ではなく、まだ未解決点を抱える疾患であり、これからも研究と理解を深め、呼吸器ウイルス感染症の病態理解へ資する一助となることを願いたい。

4. 非定型病原体感染症

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
マイコプラズマやクラミジアは細菌と異なり、 β ラクタム系抗菌薬が無効であるため「非定型病原体」と呼称されている。レジオネラは微生物学的に細菌に分類され、実臨床においては非定型病原体に分類される。これら非定型病原体の関与する肺炎を「非定型肺炎」と呼称している。非定型病原体は主に市中肺炎に関与するが、医療・介護関連肺炎への関与は低い。非定型肺炎の中ではマイコプラズマの頻度が最も高く、クラミジアは診断基準の改定に伴い肺炎を引き起こす頻度の低いことが明らかとなった。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、研究期間中に176例のレジオネラ肺炎が集積された。レジオネラ肺炎を非定型肺炎の代表であるマイコプラズマ肺炎と細菌性肺炎で最も頻度の高い肺炎球菌性肺炎と比較した成績を報告した。背景因子として、年齢はマイコプラズマ肺炎で有意に若年者に偏っており、肺炎球菌とレジオネラでは高齢者に多い。ただし、レジオネラ肺炎群と肺炎球菌性肺炎群間で有意差がみられた。性差はレジオネラ肺炎で男性に多く、これまでのわが国の報告と一致した。喫煙歴も肺炎群間で有意差があり、レジオネラ肺炎の危険因子の1つと考えられた。臨床症状も多くの点において肺炎群間で差があり、マイコプラズマ肺炎では咳嗽が必発である。これに対し、咳嗽や喀痰の少ないのがレジオネラ肺炎の特徴とされている。精神状態の変化はレジオネラ肺炎の古典的な特徴とされており、確かに他の肺炎群と比較して有意に高率ではあるものの、頻度は35%にとどまった。また、下痢や嘔気など消化器症状もレジオネラ肺炎の古典的な特徴とされてきたが、我々の検討では10%程度の出現で、肺炎群間に差はみられなかった。最高体温はマイコプラズマ肺炎とレジオネラ肺炎で中央値39℃の高熱を呈し、肺炎球菌性肺炎と比較して有意に高かった。非定型肺炎の大きな特徴の1つが白血球数で、マイコプラズマ肺炎もクラミジア肺炎も正常（一万未満）であることが多い。一方、レジオネラ肺炎は肺炎球菌性肺炎と同様、白血球数の上昇が一般的である。C-反応蛋白は、肺炎発症初期で低値であることをしばしば経験する。しかし、レジオネラ肺炎では初診時に高値を示すことが特徴で、マイコプラズマ肺炎とは大きく異なる。さらにレジオネラは、全身症状を呈するsystemic diseaseと認識されていることから、肝機能障害、腎機能障害を併発する頻度がマイコプラズマ肺炎や肺炎球菌性肺炎と比較して有意に高い。

機序は不明であるが、低Na血症もレジオネラ肺炎の大きな特徴とされている。レジオネラは肺炎球菌と並んで集中治療室に入室する重症肺炎の2大原因菌である。一方、マイコプラズマによる肺炎は軽症であることが多く、入院を必要としない場合が多いため“walking pneumonia（外来で治療を受ける肺炎）”と呼称されている。レジオネラ肺炎群と肺炎球菌性肺炎群間では重症度に差はみられないが、これら両群とマイコプラズマ肺炎群間では大きな差がある。マイコプラズマは鼻咽腔の菌量が多いため、迅速抗原検査法が開発され2017年9月の時点で7つの検査法が利用可能である。特殊な機械を必要としない簡便検査法でもマイコプラズマを70%程度の感度で検出可能である。2016年10月には銀増幅法が使用可能となり、特殊な機械を必要とするものの遺伝子診断法とほぼ同程度の感度と特異度になっている。レジオネラの検査法は尿中抗原検査法であるが、感度は中程度で、臨床的鑑別法が活用されている。（参考文献）Miyashita N. Atypical pneumonia: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Respir Invest* 2022; 60 (1), 56-67.

シンポジウム5：総合知でNext pandemicに挑む

1. COVID-19の感染経験の情報共有に関する行動経済学的研究：オプトインとオプトアウト 佐々木 周作

大阪大学感染症総合教育研究拠点

【目的】将来のパンデミックを見越して、本研究では、COVID-19の感染経験や行動履歴などの個人情報共有するかどうかの個人の意思決定に、デフォルト設定（オプトイン、オプトアウト）がどのように影響するかを実験的に検証する。

【背景】COVID-19パンデミックでは、感染拡大の兆候を正確に把握して早急に対策を講じることを目的に、濃厚接触者を効率的に追跡するための科学的技術（接触確認アプリなど）が導入された。しかし、多くの国では、人々がこの技術を受容する割合は低かったと報告された。一般的なケースでは、この技術を受容するために個人がアプリケーションをダウンロードする必要があり、そのような手続きの負担が十分でない割合の原因となった可能性がある。受容率を向上させるためには、デフォルトで接触情報を追跡しておいて、個人が必要な手続きをすることで離脱できる方法を採用することが有効だった可能性も議論されている。本研究では、前者を「pre-opt-in」、後者を「post-opt-out」と呼ぶ。

【方法】本研究では、最近COVID-19に感染した経験をもつ、日本全国に居住する男女8,000人を対象に、オンライン調査を行う。その調査の中で、以下のような方法で「pre-opt-in」「post-opt-out」の条件を設定する。この調査の後半では、感染日付・ワクチン接種の有無・病歴・喫煙

習慣・飲酒歴・身長・体重・COVID-19の症状・社会的接触について質問する項目を設定したが、回答者には「提供しない」というオプションも選択できるようにする。「pre-opt-in」条件では、回答者に、上記の質問が表示される前に、これらの質問に答える意思があるかどうかを尋ねる。「post-opt-out」条件では、回答者に、これらの質問に回答した後に、これらの質問に対する回答データを提供する意思があるかどうかを尋ねる。ランダム化比較試験の形式で「pre-opt-in」「post-opt-out」等の群を設定して、デフォルト設定の違いが情報共有率と共有情報の分布にどのように影響するかを評価する。

【結果】主な結果として、情報共有率は「pre-opt-in」群より「post-opt-out」群で高くなることが分かった。また、共有される情報の分布にも群間で特徴的な違いがあることが分かった。

※本調査の実施前に、大阪大学感染症総合教育研究拠点倫理審査委員会の審査を受け、承認を取得した（承認番号：2024CRER0226-2）。

2. データ駆動で紐解く SARS-CoV-2 の流行動態と進化の法則

伊東 潤平

東京大学医科学研究所システムウイルス学分野

COVID-19 パンデミックに際し、ウイルスのゲノム配列決定に基づく疫学調査（ウイルスゲノム疫学調査）が大規模に実施され、これまでに1,600万以上のSARS-CoV-2ゲノムが解読されてきた。このような超大規模ゲノムデータは、ウイルスの流行と進化の法則を理解し、さらには予測するという新たな研究パラダイムを可能にした。本講演では、この新たなパラダイムについて、私がこれまで行ってきた「SARS-CoV-2 次期流行株の予測」や「SARS-CoV-2 適応度地形の推定」を例に紹介する。

3. パンデミック下で持続可能な臨床検査体制の構築を目指して

上菘 義典

慶應義塾大学医学部臨床検査医学

新型コロナウイルスパンデミックにおいて、感染制御と微生物検査の現場にいた私は、これまで盤石で非常に信頼性が高いと思っていたわが国の臨床検査システムが、新たな病原体に対して機能していないことを感じ愕然とした。特に、地域医療を支える中小病院の検査室では、検査に必要な資材も機器もノウハウも手に入れることができず、人手も足りず、数日間も行政検査の結果を待ち続ける有様であった。検査なくしては感染制御は困難であり、当然のようにそれらの病院は機能不全に陥った。比較的リソースの豊かな大学病院に勤める私は、そのような状況に何も貢献できないことに、非常に不甲斐なさを感じた。

次なるパンデミックこそは、どのような医療機関でも迅

速かつ豊富に検査資源を利用できる必要があると感じた一方、集約化が進んでおらず、規模が小さいわが国の病院検査室の全てにリソースを均等に配分することは無駄が多いため、中小医療機関と大規模医療機関の検査室間連携を立ち上げ、地域全体で検査リソースを共有することを目指しプロジェクトを開始した。

並行して、人的なサージキャパシティの乏しさの問題を解決するための、検査業務全体のデジタルトランスフォーメーションの推進による省力化や、検査室で大量に廃棄される病原体や人由来サンプルを、感染症研究に活かすための、低負荷なサンプル収集・バンキングシステムの構築にも取り組んでいる。

今回は、それらの取り組みをご紹介するとともに、その中で感じたわが国の感染症検査体制の問題点や課題についても、問題意識の共有ができればと考えている。

4. パンデミック下におけるデータ駆動型政策のための疫学・統計・機械学習的方法論

米岡 大輔

国立感染症研究所

COVID-19のパンデミックにおいて、適切な公衆衛生施策を実施するためには、信頼性の高いデータ分析と統計手法が不可欠である。特に、超過死亡の分析が注目されているが、様々なモデルが提案されており、統一的な見解はまだ得られていない。こういった分析を通じて、日本の今後の感染症対策における、最前線の現場との密接な議論から着想を得つつ、ビッグデータや最先端の統計学・機械学習・シミュレーション等の技術を駆使した政策効果の分析や評価を行うことの重要性やパンデミック特有の統計学の理論体系を整備することの重要性を強調したい。本講演では、超過死亡の統計理論、特に米国CDCや日本が採用しているFarringtonモデルとその拡張版について解説する。Farringtonモデルは、過去のベースラインデータをスライディングウィンドウでずらしながら、現在の死亡数を（準）ポワソン回帰で推定するシンプルなアルゴリズムである。また、空間情報と時変係数を取り入れた拡張モデル（Yoneoka et al. StatMed 2021）や、 γ -divergenceに基づくロバストなFarringtonモデルも紹介する。これらのモデルにより、地域間移動などを考慮しつつ、過去のアウトブレイクの影響を最小限に抑えた推定が可能となる。さらに、他国で用いられている超過死亡モデルについても、統計的観点から具体例や限界、モデル間比較を行う。新たな感染症の発生や未知のウイルスへの対応が求められる中で、統計学の理論的な枠組みを確立することは、将来的なパンデミック対策の基盤となるだろう。統計手法の妥当性や信頼性、モデルの適用範囲や制約などを明確にすることで、より合理的な政策判断が可能となる。

1. インフルエンザワクチンの現状と今後

青柳 哲史

東北大学大学院医学系研究科感染症態学分野

COVID-19 流行前は冬季になると毎年のようにインフルエンザウイルス感染症の流行が見られた。インフルエンザウイルス感染症は、高齢者では二次性細菌感染症や基礎疾患の悪化による重症化、小児例では脳炎などの重篤な病態を引き起こす。COVID-19 の流行により、インフルエンザウイルス感染症の流行状況はこれまでとは異なり、COVID-19 とインフルエンザの同時感染の事例も報告されるようになった。SARS-CoV-2 の株によっては、同時感染例での重症化率・死亡率が高くなり、重症例では季節性インフルエンザワクチン未接種者がリスク因子として報告される。With コロナ時代において、季節性インフルエンザワクチンの重要性が以前よりも増したと考えられる。従来、本邦で使用されてきた季節性インフルエンザワクチンは、A 型2株、B 型2株のヘマグルチニン (HA) を含有した不活化コンポーネントワクチンであり、注射による全身投与が行われている。しかし、誘導される抗体はHA に対するIgG であり、鼻腔および気道粘膜免疫に必要な分泌型IgA が誘導されず、発病予防効果は高くなく、重症予防効果が高いとされています。いずれのワクチンでも問題となるが、選定されたワクチン株と流行ウイルス株の型が一致しない場合に、効果が低いことも知られています。フルミストはA 型2株、B 型2株を含む弱毒生ワクチンで鼻腔に噴霧し投与を行う経鼻ワクチンで、2023 年3月に本邦でも承認されました。利点は、発病予防に重要な鼻腔粘膜免疫を誘導することが可能であり、発症予防効果が期待されます。しかし、米国において2013/14 シーズンのワクチン有効率が低下したことから一時期接種推奨リストから取り下げられていた経緯があります。その理由の一つとして、全粒子型の弱毒生ワクチンであり、すでに体内に存在するインフルエンザウイルスに対する抗体が、抗原として使用されたウイルスを体内から排除することによる抗体が誘導されなかった可能性が指摘されています。本邦において、このワクチンはインフルエンザウイルスに対する免疫が未熟な2~19 歳に推奨される。COVID-19 を経験し、様々なタイプのワクチンが開発されていますが、発病予防を視野に入れた際、いかに粘膜免疫を誘導するかが鍵となる。本講演では、インフルエンザワクチンの現状と問題点について中心に講演したいと考える。

2. RS ウイルスワクチンの現状と課題

高山 陽子

北里大学医学部附属新世紀医療開発センター横断的医療領域開発部門感染制御学

RS ウイルス (respiratory syncytial virus : RSV) は世

界中に広く分布している。2歳までにはほぼ100% がRSV に初感染し、感染症と診断された2歳未満の児の約25% が入院する。成人では、市中肺炎や高齢者施設でのアウトブレイクが報告されている。米国の調査では、RSV 感染症は高齢の入院患者において、インフルエンザよりも罹患率および死亡率が高いとの指摘がある。従って、RSV 感染症を予防すべき主な対象は、すべての乳幼児と高齢者である。

2002 年に国内承認された抗RS ウイルスヒト化モノクローナル抗体 (パリビズマブ) が重症化抑制薬として広く使用され、高い有効性を示してきた。しかし、ワクチンではないため毎月の投与が必要になること、投与中止で効果が減弱・消失すること、入院患児の90% は重症化リスクを有していないとの報告があるが、適応疾患は早産・気管支肺異形成症・先天性心疾患・ダウン症・免疫不全を有する児等に限定されること、等の問題があった。

RSV ワクチン開発の問題として、1. 接種対象が新生児、乳幼児、高齢者 2. 免疫の不成熟性、加齢変化 3. 母体移行抗体の存在 4. 再感染 5. ホルマリン不活化ワクチンにみられた過剰反応 (vaccine enhanced disease) が挙げられたが、2023 年9月に「RS ウイルスによる感染症の予防」を適応として60 歳以上を対象に、2024 年1月に「妊婦への能動免疫による新生児及び乳児におけるRS ウイルスを原因とする下気道疾患の予防」を適応として、組換えRS ウイルスワクチンが承認された。前者は、効果の持続期間は1年以上とされるが、追加接種の必要性は検証中である。後者については、妊婦自身の感染予防ではなく、生まれてくる児の感染予防を目的としたワクチンであるという点が他のワクチンと異なる。各種アンケート調査等の結果から、国民や出産に関わる医療従事者へのRSV の正しい知識の普及が重要となる。

3. COVID-19 ワクチンの現状と今後

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

新型コロナワクチンはmRNA ワクチンが2021 年2月14日に特例承認され、予防接種法に基づく特例臨時接種として、同年2月17日より医療従事者への接種が開始されて以降、高齢者等に加えて生後6カ月以上の小児にまで対象が拡大されてきた。2023 年秋冬の接種については、XBB.1 系統の成分を含有する1 価のワクチンが用いられ、ファイザー社及びモデルナ社のmRNA ワクチンに加えて、12 歳以上の追加接種に対して、第一三共社の開発したmRNA ワクチンの使用が開始された (ノババックス社のワクチン (従来株) については2023 年12月25日まで接種が可能であった)。

一方で、新型コロナウイルス感染症の「まん延予防上緊急の必要がある」と認められる状況にはないと考えられることから、2023 年度末までで、生後6カ月以上の全ての

接種対象者に無料で接種の機会を提供してきた特例臨時接種は終了し、2024年度からは、通常のワクチンの流通に基づく定期の予防接種に移行することとなった。

2024年度の新型コロナワクチン接種については、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会において、個人の重症化予防により重症者を減らすことを目的とし、新型コロナウイルス感染症を予防接種法のB類疾病に位置づけた上で、対象者はインフルエンザワクチンにおける接種の対象者と同様（65歳以上の高齢者及び一定の基礎疾患等のある60歳から64歳までの者）とすることとされた。

定期接種のスケジュールについては、新型コロナウイルス感染症の疫学的状況、ワクチンの有効性に関する科学的知見等を踏まえ、年1回の接種を行うこととし、接種のタイミングは秋冬とされている。

定期接種に用いるワクチンに含むウイルス株の検討に当たっては、流行の主流であるウイルスの状況やワクチンの有効性に関する科学的知見を踏まえて選択することとし、当面の間、毎年見直すこととされているが、最新のWHOの推奨株を用いることを基本とし、様々なモダリティのワクチンについても、開発状況に応じて用いること、具体的な検討については、インフルエンザワクチンにおけるワクチン株の検討と同様に研究開発及び生産・流通部会において行う方針とされている。

また、特例臨時接種では、インフルエンザワクチンを除く他のワクチンとの同時接種及び接種間隔について、互いに2週間以上の間隔を空けることとされてきたが、諸外国の状況を踏まえ、その他のワクチン（注射の弱毒生ワクチンを除く）と同様の扱いとなる。

本発表では、現状の知見を踏まえ、新型コロナワクチンの安全性及び有効性の情報を紹介するとともに、今後の新型コロナワクチンの接種体制の方針等について概説する。

4. 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン

宮入 烈

浜松医科大学小児科学講座

免疫不全状態にある患者は感染症が重症化するリスクが高く、ワクチンを用いた予防が積極的に考慮される。一方でワクチンの有効性は健常者に対するそれと比べ低く、ワクチンによって惹起される原疾患の増悪や、弱毒生ワクチン由来の感染症の懸念が想定されることから、予防接種における接種要注意者に相当する。多種多様な疾患に対する個々のエビデンスレベルは必ずしも高くないため、エビデンスの総体を評価し外挿しステークホルダーの意見を反映させたガイドラインが必要である。このたび多学会合同で「免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024」を作成した。ワクチンによる感染症予防を最大限發揮する戦略として、流行性疾患に対するタイムリーな接種、健常者に推奨されている不活化ワクチンの接種に加えて、

結合型肺炎球菌ワクチン、髄膜炎菌ワクチン、不活化帯状疱疹ワクチンなど追加で接種が推奨されるワクチンについて言及した。また弱毒生ワクチンについては、高度な免疫抑制状態では一般的に接種が不適当となる一方で、安全かつ有効な接種が可能な条件を検討した。一定の条件のもとではMRワクチン、ムンプスワクチン、水痘ワクチンの接種が考慮されることを記した。最終的に基礎疾患あるいは個人の状況にあわせて検討されるため、血液腫瘍、造血細胞移植、炎症性腸疾患、リウマチ疾患、腎疾患、固形臓器移植、無脾症、原発性免疫不全症の各論としてクリニカルエクステンション（計56）を設定し、それぞれに対するステートメント（計97）について推奨を立てた。小児期に発症する疾患を軸としているが多くは成人にも外挿可能と考える。現時点で解消することが困難なジレンマについては、今後登場するワクチンやエビデンスをもって改訂を図る必要がある。

シンポジウム7：原虫・寄生虫感染症の最新情報

1. 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 2023によれば、2022年に世界ではCOVID-19パンデミック前の予想より多い約2億4,900万人のマラリア患者が発生した。そのほとんどはサハラ以南のアフリカで発生し、熱帯熱マラリアはいまだに乳幼児の主要な死因の一つである。この一部地域における高い罹患率と海外渡航の再開を背景に、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例の報告に過ぎないが、今後も輸入感染症としての重要性は変わらないと考えられる。

日本国内での診断において、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。教科書に記載が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（脳マラリア）、高度な黄疸がみられやすい。とくに高齢者や妊婦は重症化しやすいことが知られる。末梢血塗抹標本からの光学顕微鏡による原虫の検出は未だにマラリア診断のゴールドスタンダードである。

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、当局の協力により、日本国内で相次いで承認された。アルテメテル・ルメファントリン配合錠はどの種のマラリア原虫にも有効であり、日本国内のみならず、国際的にも第一選択薬である。妊婦への安全性が課題であったが、データの蓄積に伴い、WHO

は2022年に妊娠週数によらず、妊婦にも同薬を推奨するようになった(ただし、添付文書上は妊娠14週未満の妊婦には禁忌)。

重症マラリアに対する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。

2. PCRを用いた寄生虫の遺伝子検査

水野 哲志

金沢大学医薬保健研究域医学系国際感染症制御学

金沢大学医薬保健研究域医学系国際感染症制御学(旧:寄生虫感染症学)では、全国の医療機関から寄生虫疑い症例の検査依頼を受付けている。令和3年1月から令和5年12月の約3年間で計126検体を受け入れ、PCRを用いた寄生虫検査を実施してきた。PCRを用いた検査は、DNAが抽出可能でさえあれば可能であり、さまざまな検体(虫体、糞便、末梢血・臍帯血、髄液、羊水、角膜擦過物、膿瘍内容物、パラフィン包埋切片など)を検査に使用することができる。PCRの検出感度は高いため、ごく微量の検体や形態学的検査では虫体が確認できない低レベル感染の検体でも検査が可能である。また、虫体が崩壊して形態学的な検討が困難な場合などにも効果を発揮する。さらに、PCRの増幅産物にシーケンス解析を行うことで塩基配列を決定し、データベース上のリファレンスと比較することにより、形態学的には鑑別困難な種あるいは種内多型の同定も可能となる。これまでに当研究室に寄せられた主な依頼内容として、渡航者下痢症の原因病原体検索、肝膿瘍患者の糞便・膿瘍穿刺液からの赤痢アメーバの検索、トキソプラズマ母子感染疑いの新生児に対するスクリーニング検査、角膜擦過物を用いたアカントアメーバ角膜炎の診断および治療評価、病理検体中に認めた虫体様構造の同定、原因不明の脳炎の原因検索、便中に認めた昆虫類(幼虫)の解析など多岐に挙げられる。本発表では寄生虫の遺伝子検査についてのこれらの症例を紹介しながら、PCRを用いた寄生虫の遺伝子診断について解説を行う。

3. 日本における顎口虫症の最新情報

中村(内山) ふうみ

東京都立墨東病院感染症科

現在、顎口虫属の線虫は13種が知られている。そのうち6種の人体感染例が報告され、日本には4種(有棘顎口虫、剛棘顎口虫、日本顎口虫、ドロレス顎口虫)が分布する。イヌ、ネコやイタチ、ブタ、イノシシを終宿主とし、それらの動物の体内では成虫に发育するが、ヒトに偶発的に感染すると幼虫のまま体内を移行し、典型的には皮膚爬行症や移動性皮膚病変を起こす。ヒトへはヤマメ、アマゴ、ブルーギル、ドジョウ、ライギョ、シラウオやカエル、マ

ムシなどの第2中間宿主または待機宿主を、生あるいは調理不完全な状態で摂取することで感染する。

1990年から2015年までの25年間に報告された顎口虫症例を文献的に解析したところ、104例が報告され、50例で虫種が判明していた(日本顎口虫症14例、ドロレス顎口虫症13例、剛棘顎口虫症12例、有棘顎口虫症9例、二核顎口虫症1例、マレーシア顎口虫1例)。皮疹は虫種によらず皮膚爬行疹が多かった。日本顎口虫、ドロレス顎口虫感染はすべて国内感染であったが、剛棘顎口虫、有棘顎口虫感染の一部と二核顎口虫、マレーシア顎口虫感染は海外での感染と推定された。皮疹の性状は虫種によらず皮膚爬行疹が多く、ドロレス顎口虫症と剛棘顎口虫症では、他の顎口虫種による患者と比較して、白血球増多、好酸球増多を伴う例が多く、免疫診断の抗体陽性率が高いという結果であった。

さて2022年に青森県で多数の顎口虫症が発生した。2022年9月下旬から2023年5月12日時点までに306名が把握されている。患者の多くはシラウオを非加熱または加熱不十分な方法で摂取しており、感染源はシラウオと考えられている。これまでも青森県ではシラウオを感染源とする日本顎口虫症が報告されていたが、アウトブレイクの発生はなかった。北里大学の調査ではシラウオから顎口虫は検出されておらず、多数の患者が発生した要因は分かっていない。演者は、青森県外に流通したシラウオから感染したと推測される顎口虫症を経験した。皮膚生検で得られた虫体断面の形態とパラフィン切片を用いた遺伝子同定から日本顎口虫と同定した。

シンポジウムでは2016年以降の症例を追加した文献的解析の結果と青森県で発生したアウトブレイクとそれに関連する自験例を紹介する。

シンポジウム8: HPV ワクチン これまでとこれから

1. HPV ワクチンについて

笹川 寿之, 佐伯 吉彦, 高倉 正博

金沢医科大学産科婦人科

HPV感染予防ワクチンについて本来、疣のウイルスとされてきたヒトパピローマウイルス(HPV)のうち高リスク型と呼ばれる一群のHPV型の感染によって子宮頸癌が発生する。1983~1984年にドイツのzur Hausenらが子宮頸癌組織からHPV16、18型DNAを分離して以来研究が始まり、1990年代から世界中でHPVワクチンの開発競争が始まった。1991年オーストラリアのJian Zhouらがワクシニアウイルスの蛋白発現系を用いHPV16型と同様の粒子構造をもつウイルス様粒子(VLP)の生成に成功した。しかし、このVLPは不完全であったため、1993年米国NCIのDouglas Lowyらは蚕細胞を用いて完全なHPV16-VLPの生成に成功、筆者ら英国ICRFのグループ

も1995年酵母で完全型HPV6、16型VLPの生成に成功した。その後、酵母由来の2価VLPワクチンと蚕細胞由来の4価VLPワクチンが製品化され、2007年よりオーストラリアで12~13歳の女子への4価ワクチンの集団接種が開始された。日本では2010年以降一部の地域で2価または4価ワクチンの接種が開始され、2013年までに6~7割の女子に接種されたとされる。しかし、2013年の春に定期接種化されるのと同時に起こった副反応問題により、国はこのワクチン接種の勧奨を中断した。その結果、2014年以降の接種率は1%以下に下落、8年間の空白期間を経て2022年4月より本ワクチンの勧奨は再開されたが、接種率は5%程度に留まっている。推計では、早急に6~7割の女子に接種しないと、そのために約2万5千人が子宮頸癌となり、約5千人が癌で亡くなるとされている。HPVは性交を経験してまもない女性の子宮頸部に感染する。生涯感染率は約8割とされる。感染は無症状であるため、気付かないで男女間でうつし合って蔓延すると考えられている。しかしながら、9割以上の感染者では感染後3年以内に自然治癒し、残った感染者もその後には治るが、一部の人が持続感染化を起し、10年以上かかって癌になる。感染者千人のうち1人ぐらいが癌になるとされている。無症候性感染であるため、成人後に子宮頸癌検診を受けないと感染したことはわからない。このような自然史が判明しているため、WHOは子宮頸癌は撲滅できる癌であることを強調し、HPVワクチンの接種率を9割、子宮頸癌検診受診率を7割達成することを勧めている。残念ながら両方とも日本は達成できていない。本ワクチンの接種率を上げるためには、ワクチンの有効性の評価とこのワクチンの副反応に対する懸念を払拭する必要があると筆者は考えている。本ワクチンの有効性に関しては、接種によって若い女性の子宮頸部前がん病変・高度上皮内病変(HSIL)が多くの国で約9割減少したと報じられ、癌発生も9割近く防止されることがスウェーデン、英国で証明された。日本においても、約10年前に接種された世代20~29歳の女性層においてのみ子宮頸癌発症率が減少しており、ワクチンの効果が示唆される。さらに16~39歳の約1,500人の女性に対する我々の調査では、ワクチン接種者でHSIL発生は0名、HPV16型感染1名、HPV18型感染0名であり、ほぼ100%のHPV感染・HSIL防止効果が示され、さらに10年前に比べ、HPV16、18型はもとよりHPV16型に近いHPV31、58型の感染率も有意に減少するという交差予防効果も示されている。副反応問題に関しては、日本での2つの疫学調査、我々独自の調査および世界中の情報から判断する限り、本ワクチンによって重篤な副反応は起こりえないと確信している。本ワクチンの効果は絶大であり、かつ安全なワクチンといえる。より多くの人に接種すればするほど効果が上がるという集団予防効果の観点から、早急に日本全体で接種率を上げる必要があるということを強調したい。そして、若い女性にとって大事な子宮は自分自身の手で守

られることを知ってほしい。

2. HPV ワクチンの副反応—名古屋スタディより 鈴木 貞夫

名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学分野

ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンは、2010年より公費負担が開始され、3年間は対象年齢の80%程度の接種率があった。しかし、2013年、HPVワクチンを接種後に体の痛みなどを訴える女性が相次いだことを受けて、厚生労働省は積極的な接種勧奨を一時的に中止した。接種率は1%以下まで低下し、WHOのワクチン安全性諮問委員会は2015年末に、日本でHPVワクチン接種の勧奨が中止されていることについて「若い女性をHPVによるがんの危険にさらしている」と批判する声明を出している。積極的勧奨は、2022年4月から約9年ぶりに再開されたものの、接種率はかつての数値に復帰していない。

本研究は、「全国子宮頸がんワクチン被害者の会 愛知県支部 (以下、被害者の会)」と「愛知県 HPV ワクチン副反応対策議員連絡会」が、名古屋市長河村たかし氏に調査の要望書を提出し、市長が実施回答した2015年1月から計画され、名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学分野 (鈴木) に調査依頼があったのは同年4月であった。こちらが出した、関連についての分析疫学が実施可能なデザイン、データ公開、論文執筆の許可の3条件の承諾が取れたため、その場で引き受けた。研究デザインは、1994~2000年度生まれの名古屋市に住民票のある女性全員に、無記名アンケートの記入を依頼する方法で行われた。質問項目は、小学校6年から現在までの「症状」の有無、「症状」による医療機関の受診の有無、現在の「症状」の有無と頻度、「症状」による学校での勉強、勉強以外、就職などへの影響、ワクチンの回数と時期、ワクチンの種類などである。症状は、被害者の会の要望から、月経不順、月経量の異常、関節やからだが痛む、ひどく頭が痛い、身体がだるい、集中できない、物覚えの悪化、計算ができない、漢字が思い出せない、手や足に力が入らないなど24項目とした。分析は、症状発生 (主解析)、症状の受診、現在の症状、生活への影響についての接種のリスク計算を、年齢調整のロジスティック回帰で行った。サブ解析として、接種歴年別の分析、早期発生症状を除外した解析などを行った。研究結果は、「名古屋スタディ」として、2018年に出版されている。

対象者は、発送総数71,177人から不着返送217を除いた有効発送70,960人より、返送総計は30,793人 (回答率43.4%)であった。HPVワクチン接種と年齢の回答があった29,846人を解析対象とした。主解析の結果、ワクチンが有意に症状出現のリスクになっている項目はなかった。症状出現について、初回接種歴年別、早期出現症状削除のサブグループ解析でも、孤立的に有意なオッズ比が出現するものの、主解析結果と大きな齟齬は見られなかったため、

名古屋スタディでは、「関連を示唆する所見なし」という結論を出している。

鈴木・細野論文の出版後、論文内容に対する反論や見解などが数多く出されている。査読付きの英文誌は日本看護科学学会誌 (JJNS) の「八重・椿論文」のみである。この論文は、結論の論拠となっている結果のオッズ比の算出に疫学的な瑕疵があり、鈴木から撤回要請のレターが投稿され、出版されている。JJNS は、鈴木が提起した問題点に対し「今後も継続的な研究が必要であり、妥当な懸念事項であると思われる」としながらも、論文撤回要請は却下されている。JJNS がこの問題について継続的な研究を行っている事実はない。

その他の反論も、すべて反論サイドの論法に問題があり、対応できるものについては、対応済みまたは対応中である。この件については、すでに八重・椿論文の共著者椿氏が、原告側の証人として証言を行っているが、撤回要請の出た論文の問題点は解決されないうまま放置されている。判断の材料はすでに公開されているので、しかるべき評価、判断を期待する。

3. 子宮頸がんその他の HPV 関連がんの予防—科学的側面と社会的側面

片野田 耕太

国立がん研究センターがん対策研究所データサイエンス研究部

わが国における HPV ワクチンは、2013 年 4 月に女性を対象に定期接種となったが、有害事象の報道や報告を受け、同年 6 月に積極的勧奨が休止された。その後厚生労働省の審議会で因果関係と利益、不利益のバランスの検討が続けられ、2021 年 11 月に積極的勧奨の再開が決定され、2022 年度からキャッチアップ接種を含めた接種事業が本格的に再開された。積極的勧奨再開後、接種率はある程度回復しており、高齢者ほど高いことがわかっている。これはキャッチアップ接種が進んでいることを示唆するものであるが、全体として積極的勧奨休止後世代の接種率は最大でも 25% 程度であり、休止前の対象世代の 80% 近くに比して低いままである。

国立がん研究センターがん対策研究所は、2023 年に「子宮頸がんその他のヒトパピローマウイルス (HPV) 関連がんの予防ファクトシート」を公開した。HPV に起因するがんの予防について、ワクチンと検診を中心に、科学的根拠と必要な方策をまとめたものである。自治体や医療機関などでの活用のために一般向けのリーフレットを合わせて公開している。がんの専門機関として HPV ワクチンを含めたがん予防の科学的証拠をまとめた点、男性接種および HPV ワクチンの浸潤がん予防効果などについて触れた点など一定の評価をいただいているが、前述の通り接種率の著明な回復にはつながっていない。モニタリングや情報管理の問題など、制度的な課題も残ったままである。

HPV ワクチンの有害事象については、社会的な側面も重要である。ソーシャルメディアでは、HPV ワクチンの危険性を過度に強調する書き込みと、それを攻撃的に否定する医療者側の書き込みが未だに多くの反応を得ている。このような対立構造は、一般の人々の関心をかえって遠ざけてしまう可能性がある。もう一つの社会的側面として、男女間の公平性の問題がある。HPV は性行為を介して感染し、男女ともに感染の機会がある。一方、HPV ワクチンで予防可能な疾患で最も罹患率が高い子宮頸がんは女性にしか生じない。HPV ワクチン接種は、接種部位の腫れや痛みなどの局所反応、頻度は低いものの発熱や疲労感などの全身反応など、一定の不利益とリスクを伴う。この負担を女性だけが負うべきなのかということについて、社会的合意が得られているわけではない。本セッションでは、科学的側面だけでなく、これらの社会的側面についても議論できればと考えている。

4. HPV ワクチン累積接種割合と地域格差 岡 愛実子^{1,2}

¹大阪大学産婦人科

²大阪医科薬科大学医学研究支援センター医療統計室

子宮頸がんのアウトカム（罹患・生存・死亡率）には地域格差が存在することが知られており、Human papillomavirus (HPV) ワクチン接種は子宮頸がんアウトカムの格差を縮小させる効果が期待されている。しかし本邦では、2010 年 4 月より公費での HPV ワクチン接種が開始され、2013 年 4 月より定期接種が開始されたが、接種後の多様な症状の報道の影響もあり政府は 2013 年 6 月に積極的勧奨を中止した。そのため、本邦の HPV ワクチン接種割合は一時ほぼゼロにまで低下した。2020 年 10 月より各自治体による HPV ワクチンの個別案内が開始され 2022 年 4 月より積極的勧奨が再開されたが、HPV ワクチン接種はいまだ低迷している状況である。また、ワクチン接種割合上昇のためには十分なデータ把握のもとで特に接種割合が低い集団への地域ベースの介入を行うことが重要であると考えられるが、本邦では正確な接種割合が把握されていない上に、接種割合の地域格差に着目した研究は見当たらない。そこで我々は、正確な累積接種割合とその推移を把握し、累積接種割合と関連する地域指標を明らかにすることで接種割合が低い集団を明らかにすることを目的とし、大阪市と共同研究を行った。2010～2022 年度の大阪市 HPV ワクチン接種データを用いて、1997 年度以降の各生まれ年度における 2010～2022 の各年度までの累積接種者数を算出した。また、大阪市オープンデータポータルサイトより取得した 1 歳階級別人口データを用いて、各年度で HPV ワクチンの定期・キャッチアップ接種対象年齢の人口を集計し、対象者総数とした。分子を累積接種者数、分母を対象者総数として HPV ワクチン累積接種割合を算出した。また、目的変数を 2022 年度末時点の町丁字単位

累積接種割合、説明変数を各地域指標（社会経済状況の指標：地理的剥奪指標、都会度の指標：Walkability Index、ワクチン接種へのアクセシビリティの指標：地域の代表点から500 m圏域内のHPVワクチン接種実施医療機関数）として、Poisson回帰分析を用いて単回帰・重回帰解析を行った。なお、地域指標との関連の有無の評価には、町丁字単位での累積接種割合が算出可能であった2013～2022年度データを用いた。大阪市全体での累積1回接種割合は2011年度末時点で69.5%に達したが、以後減少傾向に転じ2020年度末時点では17.4%であったが、その後は上昇傾向に転じ、2022年度末時点では21.6%であった。新規1回接種割合は積極的勧奨停止期間（2013～2019年度）と比べ、個別案内実施期間（2020～2021年度）で11.6倍（95%信頼区間11.3～12.0）、積極的勧奨再開期間（2022年度）で12.6倍（95%信頼区間12.2～13.0）であり、政策の効果があらわれていると考えられる。しかし、2022年度の累積接種者の53.4%（21,438/40,126）は2010～2012年度の接種者であり、接種勧奨の強化が必要であると考えられた。町丁字単位での2022年度末時点の累積1回接種割合（2013年度以降接種）は、裕福な地域では困窮な地域よりも高く（11.6% vs 9.0%, Relative risk (RR) : 1.2, 95%信頼区間1.1～1.2）、クリニックが多い地域では少ない地域よりも高かったが（10.7% vs 9.5%, RR : 1.1, 95%信頼区間1.0～1.1）、都会度による格差は明らかではなかった（10.2% vs 10.4%, RR : 1.1, 95%信頼区間1.0～1.1）。定期・キャッチアップ接種別にみると、特に定期接種で社会経済状況による格差が存在することが明らかとなった（定期接種：RR : 1.3, 95%信頼区間1.2～1.3, キャッチアップ接種：RR : 1.0, 95%信頼区間0.9～1.0）。重回帰分析や2022年度末時点累積3回接種割合においても同様の格差を認めた。定期接種の対象年齢は12～16歳であり、HPVワクチン接種に保護者が同伴する可能性が高いことを考慮すると、親の属性を考慮した介入方法を検討する必要があることが示唆された。本講演によりHPVワクチン接種割合の現状や地域格差の存在について周知につながれば幸いである。

シンポジウム9：新型コロナウイルスのパンデミックから学ぶ社会との連携

1. 家族内感染の観察から得られた感染防御対策—インフルエンザと比較して—

廣津 伸夫

廣津医院

SARS-CoV-2は、著しい変異を遂げながら今も衰えを見せていない。感染が大きくなればなるほど変異の確率は高くなるため、このような意味においても感染拡大の防止は重要である。WHOはCoV-2の感染拡大の防御策として、“Closed spaces” “Crowded places” “Close contact settings” からなるAvoid the “Three Cs”を呼びかけ、感

染防御の原則となっているが、この原則を最も不可能とするのは家庭である。しかし、家庭は、社会における集団の最小単位であり、家庭内感染が感染症の流行における役割は大きい。そこで、CoV-2での家族内感染を、インフルエンザと比較し、両者の感染様式の違いを検討することにより、CoV-2の感染防御対策とウイルス学的な特徴を考察する。まず、インフルエンザでは2009/10年シーズンのFluH1N1pdm（以下pdm）のパンデミック時と、COVID-19（以下COVID）ではアルファ株やベータ株が広がりを見せた第3～5波を含む2020/21～2021/22年シーズンの家族内感染とを比較する。罹患者が家族内で感染し得る人に感染する割合を感染率で表すと、pdmのパンデミックにおける家族内感染率は7.5%（132/1,755人）だったのに対し、COVIDでは36.3%（201/554人）であった。また、ウイルスを家庭に持ち込んだ人が感染の源となり家族内感染を発生させる発生率は、16.2%（99/611人）に対し51.1%（121/237人）と、COVIDの方が著しく高く、さらに、罹患者が家庭内で何人に感染を広げるかを示すウイルス拡散率は109.3%（118/108人）に対して、166.1%（201/121人）と、COVIDの感染力が非常に強いことが確認された。以上は、家族内感染を家族全体で観たものであるが、家族内の個々の立場によって発生率は異なる。pdmでは、父親からの発生率が38.1%であるのに対し、常に子と接触している母親からは21.4%と低値である。この結果からは、父親に感染防御の意識が低いことが窺われ、感染予防対策には、受動的な感染防御より、むしろ能動的な病原体拡散制御の重要性が示唆された。一方、COVIDでの発生率は父親から52.7%、母親からは51.9%と何れも高く、感染防御は非常に困難であることが示された。さらに、家族内の第一感染者から第二感染者までの感染間隔がpdmでは中央値で2.38日であるのに対して、COVIDでは、特にデルタ株での第5波においては3.90日であり、感染期間はインフルエンザより遷延するとみられ、家庭内では長期の隔離が必要と思われた。つぎに、COVIDの時間経過に伴う家族内感染の変化に触れる。2022年初頭より流行はオミクロン株に代わり著しい変異を繰り返し現在にいたっているが、2023年初頭より、抗ウイルス薬、ゾコーバが軽症者への使用も可能となり臨床の現場は一転した。そこで、第6～8波を含む2022年と、治療可能となった2023年以降との家族内感染を比較した。2022年の家族内感染率は20.7%（908/4,376人）、発生率32.5%（590/1,872人）と、パンデミック初期に比べると低くなっているが、拡散率は153.9%（908/590人）と変わらず高値であった。一方、第9波を含む2023年での家族内感染率は、11.4%（186/1,635人）、発生率21.1%（154/730人）と低く、拡散率も120%（186/154人）と低下していた。この家族内感染の減少に関しては、後者ではCOVIDの流行も2年以上となり、免疫獲得者も多いと考えられることや、流行している時期それぞれにウイルスの増殖能、伝播力の違いがあるこ

とも考慮しなければならないが、2023年から使用可能となった薬剤による感染拡大抑制効果に起因する可能性も窺われた。さらにまた、家族内感染を詳細に検討すると、pdmでは飛沫を防ぐことで感染をほぼ防御できるが、COVIDではそれだけでは難しく、空気感染（エアボーン感染）が重要な役割を担うと考えられた。本シンポジウムでは、その根拠を述べるとともに、COVIDへ対する家庭での感染防御を通して、社会との連携を考察する。

2. エアロゾル対策

田辺 新一

早稲田大学創造理工学部建築学科

2020年3月23日に空気調和・衛生工学会は日本建築学会と共同で「新型コロナウイルス感染症制御における「換気」に関して緊急会長談話」を公表した。一般的に、飛沫感染、接触感染、空気感染の3つのルートがある。飛沫感染に関しては、咳や会話で出た大きな飛沫は重力沈降するので2m程度離れば大丈夫であり、ソーシャルディスタンスを保つべきという根拠である。飛沫の沈着や感染者の手指によって汚染された表面を触れたとき、その手で口、鼻、目の粘膜に触ると感染の可能性がある。これが接触感染であり、この経路を断つために手指衛生は非常に重要である。問題なのは、会話や咳によって発生する感染性を有するウイルスを含んだエアロゾルや飛沫が蒸発した飛沫核が、空気により運ばれて空気感染を引き起こすかどうかである。新型コロナウイルス感染症の空気感染に関しては現在でもWHO（世界保健機関）で議論が続いている。一方で、これまで知見で換気や空気清浄が極めて重要であることが認識されてきた。2020年5月27日に世界の関係するグループで学術雑誌へ感染性を保ったウイルスを含むエアロゾル粒子による空気を介した感染への対策が必要であることを示す論文を公表した。粒径が5~20マイクロメートルの飛沫は1.5m落下するのに数分から数時間かかる。また、5マイクロメートル以下の飛沫核は空気中に漂い続ける。厚生労働省が指摘しているように医療機関において空調・換気システムの運用管理が不十分であったことによる問題が指摘されている。本講演ではエアロゾル対策の効率的な方法に関して解説を行う。また、日本医療福祉設備協会が刊行する病院設備設計ガイドライン（空調設備編）HEAS-02-2022についても紹介する。

3. 感染リスク対策に資する最新計測技術と評価技術

保高 徹生¹、篠原 直秀¹、内藤 航¹、大西 正輝¹、
坂東 宜昭¹、藤田 司¹、村上 道夫²、奥田 知明³、
井元 清哉⁴

¹産業技術総合研究所

²大阪大学感染症総合教育研究拠点

³慶應義塾大学

⁴東京大学医科学研究所

新型コロナウイルス感染症（以下「COVID-19」という。）のパンデミック発生により、大規模イベント、飲食店、病院において、感染拡大防止の一環として、多くの対策が取られてきた。例えば、日本プロサッカーリーグ（以下「Jリーグ」という。）などの大規模イベントでは、感染拡大防止の一環として、来場者の人数制限やスタジアムでの声出し応援の禁止がなされていた。また、飲食店等では感染防止の観点から営業制限（自粛）、孤食・黙食やマスク会食の推奨、パーティション設置、換気などの対策、病院においては不織布マスク着用の徹底や換気等の対策が実施されてきた。一方で、これらの各種対策に関しては、費用や営業損失を伴うため、市中の感染状況を踏まえつつ、それぞれの場での感染リスクおよび各種対策の感染リスク削減効果を評価し、感染リスクに応じた対策の選定が重要となってくる。我々の研究チームでは、感染リスクを評価するための飛沫感染経路、エアロゾル感染経路、接触感染経路に応じた曝露評価モデルを構築するとともに、レーザーレーダーを用いた人流解析、AIカメラを用いたマスク着用率の自動計測、マイクロホンアレイとAI解析による声出しの発生頻度や発生種別の評価、高感度カメラやレーザーを用いた飛沫やエアロゾルの可視化、CO₂計を用いた換気状態の評価等の技術を開発し、リスク評価に用いるパラメータを取得したうえで、Jリーグの試合における人数制限や声出し応援、飲食店や病院等における感染リスク評価の実施や、規制退場の効果の検証を実施してきた。本発表では、感染リスク評価において重要となる各種パラメータを計測するための最新技術を紹介するとともに、Jリーグや飲食店、病院等における実際の計測結果、さらに各種対策によるリスクの低減効果の評価結果について報告する。また、実際の規制緩和に繋がった事例として、Jリーグの声出し応援再開に向けた、産総研とJリーグの取り組みについても紹介する。なお、本内容は、Jリーグや関係クラブ、政府に情報提供され、NPB・Jリーグ新型コロナウイルス対策連絡会議にて報告、産総研HPにも公開されている内容が含まれる。また、研究全般を支援いただいたMARCOのメンバー、調査にご協力を頂いたJリーグおよび各クラブ、そして東京都iCDC、飲食店、病院の関係者の皆様に感謝を申し上げます。

4. リスクコミュニケーションとコミュニティ・エンゲージメントが駆動する、感染症災害からの Build Back Better

奈良 由美子

放送大学大学院文化科学研究科生活健康科学プログラム

COVID-19パンデミックはあらためてリスクコミュニケーションの必要性を認識させることとなった。また、感染症対策ではコミュニティ・エンゲージメントが必須であることも痛感させられた。COVID-19パンデミックは社会

全体に大きな打撃を与えたが、浮かび上がった課題に取り組むことで、感染症に対してよりレジリエントな社会を構築していくことができる。本シンポジウムでは、COVID-19 パンデミックという感染症災害からの Build Back Better を目指すため、それに資するリスクコミュニケーションとコミュニティ・エンゲージメントの要点と課題を考えてみたい。

コミュニティ・エンゲージメントとは、コミュニティが抱える課題を解決し状態をよりよくするために、ステークホルダーが協力して課題解決に取り組むプロセス、および課題解決を促進する関係を構築するプロセスのことである。WHO は、コミュニティ・エンゲージメントは健康とウェルビーイングの推進に有効であるとし、2020 年にはガイドブックを出す等して同プロセスの実践を推奨している。また、COVID-19 パンデミックの最中である 2022 年には WHO policy brief: Building trust through risk communication and community engagement を発表し、COVID-19 政策を更新するうえで検討すべき重要なアクションとして、戦略的コミュニケーションを通して信頼を深める、解決策を地域住民とともに作り上げる、緊急事態でない時にも緊急レベルのリスクコミュニケーションとコミュニティ・エンゲージメントの対応能力を維持する、の 3 点を強調している。

感染症対策に必須のコミュニティ・エンゲージメントを支え促進するうえで、リスクコミュニケーションが大きな役割を果たす。ただし、これに際してはリスクコミュニケーションの基本についての正しい理解が必要である。それは以下の 7 点に整理される。(1) リスクコミュニケーションとは、個人、機関、集団間での情報や意見のやりとりを通じて、リスク情報とその見方の共有を目指す活動のことである。(2) リスクコミュニケーションで行うべきは情報発信だけにとどまらない。リスクコミュニケーションは広報、広聴、対話からなり、インテリジェンス機能(調査・分析)が必須となる。(3) リスクコミュニケーションはリスクへの適切な対応のために行われる。リスクコミュニケーションの本質は信頼である。(4) リスクコミュニケーションは学術的にも蓄積ある知識体系。理論/知識と実践/スキルの調和が重要となる。PDCA として導入される。(5) リスクコミュニケーションでは、原則(科学的、迅速性、透明性、一貫性、信頼、共感、相手はリスク対策のパートナー等)を貫く。そのうえでの弾力的対応を行う。(6) リスクコミュニケーション(広義)は有事のクライシス・コミュニケーションを含む、平時からの営み。普段できないことはいざというときもできない。普段が大事。(7) リスクコミュニケーションはトップに直結あるいは近いところに位置しつつ、関連する部局に横断的に関わる。

東京 iCDC では、2020 年 10 月以降、上記のリスクコミュニケーションの 7 つの基本をおさえながら、都民とのあいだでの広報・広聴・対話によるコミュニケーションを行い、

コミュニティ・エンゲージメントを進めてきた。今後も、あらたな感染症流行に備えて平時からこの体制をとる方向性である。国レベルでも、現在改訂が進められている新型インフルエンザ等対策政府行動計画において、国民等を含めたステークホルダーは感染症リスク低減のパートナーとなるとの考え方、また、平時からの情報提供・共有、リスクコミュニケーションの重要性が反映されている。こうした取り組みが着実に行われることで、感染症に対してよりレジリエントな社会の構築につながるものと期待される。

シンポジウム 10：創薬その他、感染症領域のイノベーション創出に向けた最新研究

1. 多分野・多業種連携で進める抗ウイルス薬研究

渡士 幸一

国立感染症研究所治療薬・ワクチン開発研究センター

現在世界で問題となっているウイルス感染症の克服とともに、今後新たな新興再興ウイルス感染症への対応力強化のため、私たちのセンターではウイルス感染実験系の構築や創薬標的探索など基盤研究から、新たな抗ウイルス薬の開発研究までを進めている。特にアカデミアや企業等との連携を重視し、必ずしもすべての施設で取り扱うことが容易でないウイルスに対しては、ウイルス感染実験でのシーズ活性評価や誘導体の解析、作用メカニズム解析を含めた支援研究および技術指導や人材受け入れを広く実施し、多くの分野の研究者や企業に、感染症創薬研究に参入いただけるよう機会を提供している。これまで低分子化合物や天然物、ペプチドや核酸などの中分子、抗体、高分子を含め多くのモダリティの抗ウイルス活性を評価してきた。また抗ウイルスシーズ評価を加速するため、より簡便およびスループットの高い、あるいは生体条件を反映し translatability の高い感染実験系の開発を進めている。今後の新たなウイルスの発生および流行を見据え、さまざまな系統のウイルスに効果を有する広域抗ウイルス薬の探索も重点的課題としている。本発表では、これら当センターが関わる研究開発を一例として、わが国の抗ウイルス薬開発ポテンシャルを高めるための活動をご紹介します。

2. 100 days mission：世界とつながる日本のワクチンサイエンスとデザイン

石井 健

東京大学医科学研究所ワクチン科学分野

新型コロナウイルスによるパンデミックは新興感染症に対する診断、治療、予防にかかわる医療の革命を引き起こした。ワクチンのサイエンスとデザインにおいても mRNA ワクチンが 300 日ほどで実用化され、次のパンデミックでは犠牲者を減らすべく 100 日で診断、治療、ワクチンを安全に届ける大きな目標が世界で掲げられた(100 days mis-

sion)。100日でワクチンを、は現状は技術的に不可能とされているが、感染症でのコロナ禍における診断、治療、ワクチンの破壊的イノベーションがきっかけとなり、感染症を超えたがん、アレルギー、生活習慣病、老化といった病態に対する治療、予防に対する創薬は世界中で地殻変動が進んでいる。ワクチンサイエンスでは抗原、デリバリーシステム、アジュバントの3つの必須要素の研究が他の領域の研究者、技術を巻き込み進化し、デザインへの大きな影響を及ぼしている。特に注目すべきはいわゆる抗原特異的な免疫反応に加え、訓練免疫や自然免疫記憶といった新しい免疫学のコンセプトとアジュバントの重要性があげられ、技術的にもAIを用いた抗原探索技術、ワクチン成分のモジュール化、ヒト免疫解析手法、1ナノ微粒子解析技術などが進み、新しいモダリティーのワクチンプラットフォーム(Insituワクチン、細胞外小胞、細胞ターゲットングLNP、免疫寛容誘導アジュバントなど)の開発競争が世界中で繰り広げられている。時間があれば、日本におけるワクチンや免疫療法の臨床開発や、グローバルに行われているワクチン科学のアウトリーチ活動についてお話ししたい。

<https://vaccine-science.ims.u-tokyo.ac.jp/en/1>. Katsikis PD, Ishii KJ, Schliebe C. Challenges in developing personalized neoantigen cancer vaccines. *Nat Rev Immunol*. 2023 Oct 2. doi: 10.1038/s41577-023-00937-y. 2. Dzau V, Swaminathan S, Baker C, Bright RA, Castillo J, Chuan TC, Draghia-Akli R, Eardley-Patel R, Gao GF, Ishii K, Tebeje YK, Lambe T, Machingaidze S, Rottingen JA, Shaligram U, Simao M, Swarup R, Toussaint JF, Wairagkar NS. The 100 Days Mission: how a new medical-countermeasures network can deliver equity and innovation. *Lancet*. 2023 Oct 28; 402 (10412): 1507-1510. doi: 10.1016/S0140-6736 (23) 01775-0.

3. Development of a live attenuated markerless prophylactic vaccine for leishmaniasis

濱野 真二郎

長崎大学熱帯医学研究所寄生虫学

【Background】 Leishmaniasis is a neglected tropical disease caused by the protozoan parasite *Leishmania* transmitted by infected sandflies. Vaccination through leishmanization with live wild type (WT) *Leishmania major* has been used successfully but is no longer practiced, because it results in occasional skin lesions.

【Methods】 Centrin is a calcium-binding protein and essential in the duplication of centrosomes in eukaryotes, including *Leishmania*. Using CRISPR gene editing, we have developed a second-generation leishmanization, a dermatotropic live attenuated *centrin* gene-deleted *L. major* (*LmCen*^{-/-}) strain.

【Results】 *LmCen*^{-/-} is antibiotic-resistant marker-free,

does not have detectable off-target mutations and cannot duplicate as an amastigote in mammals. In immune-deficient IFN- γ KO, STAT1 KO, and Rag2 KO C57BL/6 mice, *LmCen*^{-/-} does not cause any symptoms. WT C57BL/6 mice immunized with *LmCen*^{-/-} also show no visible lesions, does show long-lasting and robust host protection against sandfly-transmitted WT *L. major* challenge infection. Thus, single intradermal immunization with *LmCen*^{-/-} results in protection by inducing an immune response comparable to leishmanization. In addition, it also conferred robust and durable cross-protection to hamsters against lethal visceral leishmaniasis transmitted via bites of sandflies infected with WT *L. donovani* and prevented mortality.

We have established cryopreservation methods for live attenuated *LmCen*^{-/-} without using animal-derived components. The cryopreserved *LmCen*^{-/-} showed stable viability in the liquid nitrogen and deep freezer. In addition, direct intra-dermal inoculation of the freeze-thawed *LmCen*^{-/-} induced expected immune responses in mice. The cGMP materials have been produced in India. We have already recruited an experienced consultant to compile Chemistry, Manufacturing and Control (CMC) package together with the pharmaceutical company in India for the Investigational New Drug (IND) application submitted to US FDA.

【Conclusion】 *LmCen*^{-/-} can be advanced to human vaccine trials. In the meeting, the progress of the research and development of the *LmCen*^{-/-} product will be shown.

4. 新薬開発に向けた製薬企業の果たす役割と取り組み

山野 佳則

塩野義製薬創薬疾患研究所

近年は、世界的な規模で、種々の感染症の発生、蔓延リスクに対する警鐘が鳴らされている。厚労省から開示されている重点感染症リストにも示されているが、パンデミックや大規模流行の恐れがあると考えられる各種ウイルス感染症、サイレントパンデミックとも称される薬剤耐性を獲得した細菌や真菌（いわゆる AMR）、途上国を中心に蔓延しており十分な治療オプションが提供できていないマラリアやNTD（顧みられない熱帯性感染症, Neglected Tropical Diseases）などを、新たな治療薬やワクチンなどの開発が必要な病原体として挙げるができる。これらの病原体に対する新規治療薬や新規ワクチンの創製は大きな医療アンメットニーズはあるものの、感染発生頻度や感染地域などを考慮すると、企業目線ではいずれもビジネスとして成り立ちにくいものであり、企業単独で開発を進めるのは困難な状況となっている。このような状況を打破す

るためには、産官学がそれぞれの強みを活かして、密接な協力体制を構築していく必要がある。新薬開発を進める上では、永年の基礎研究あるいは臨床経験を基盤とした新たな創薬アイデアを創出するアカデミアの強み、新たなアイデアからシーズを育て上げ開発候補品を見出し、製造面、臨床開発面の経験を活かして「薬」を作り上げる企業の強み、これらに加えて、新たに見いだされてくる新規創薬のための基礎基盤技術なども活用しながら、産学共同で創薬を進めることが重要と考えている。官からは、このようなアプローチを推進するための諸々のサポートを期待したい。AMRの一つであるカルバペネム耐性グラム陰性菌を標的として、日米欧をはじめとしたグローバルでの承認が進んでいるシデロフォアセファロスポリン系抗菌薬セフィデロコルの研究開発事例や、長崎大と塩野義製薬との包括的共同研究の下でマラリアに対する創薬を産学で進めている事例も交えながら、新薬開発に向けた産官学共同体制の重要性とそこで企業が果たすべき役割に対する私見を紹介したい。

シンポジウム 11：難治性真菌感染症へのアプローチ

1. なぜ真菌症は難治性に陥りやすいのか 渡邊 哲

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

真菌はヒトと同じく真核生物であり、細胞の構造がお互いに酷似している。真菌だけが有する細胞成分は極めて限られており、それらが抗真菌薬の数少ない作用ターゲットとなっている。現在わが国で使用可能な抗真菌薬はアゾール系、ポリエン系、エキノキサンチン系、ピリミジン系の4系統であるが、副作用や薬物相互作用を持つ薬剤も多い。臓器移行性に各々特徴を有するため、実臨床では治療選択にしばしば苦慮する。また株間で薬剤感受性に大きな開きがある菌種も多い。近年では真菌感染症の起因菌も多様化してきており、治療薬選択において薬剤感受性試験結果を参考にしている症例も散見される。しかし米国 CLSI は breakpoint をごく限られた薬剤と菌種との組み合わせでしか発表していない。そもそも既存の多くの抗真菌薬の抗真菌活性は強力とは言えず、宿主の免疫との協働で抗真菌作用が発揮されていることが多い。また近年では細菌と同様に真菌においても tolerance や persistence という概念が取り上げられるようになっており、難治性の要因となっている可能性が指摘されている。

本講演では難治性真菌症を取り上げたシンポジウムの導入部として、未知の領域が広く残されている真菌と真菌感染症の現状について聴講者の皆さんと共有したい。そのことにより、本領域の多くの課題の解決の糸口を見出すことができれば幸甚である。

2. 難治性カンジダ症へのアプローチ 長尾 美紀^{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

一般的に難治性または治療抵抗性とは、治療を始めても改善がみられない場合や、治療後に再度症状が出現する場合をさす。カンジダ症の難治性病態においては、侵襲性カンジダ症の場合は生命予後を悪化させ、皮膚・粘膜カンジダ症の場合には、患者の QOL を著しく下げることになる。難治化の要因としては、基礎疾患のほかに抗真菌薬選択以外のマネージメント、薬剤耐性が想定される。本講演では、難治性カンジダ症の治療戦略をどのように組み立てるか、実際の症例をもとに概説する。

3. 肺非結核性抗酸菌症に合併した慢性肺アスペルギルス症—臨床・基礎からのアプローチ— 高園 貴弘^{1,2}

¹長崎大学病院呼吸器内科

²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

肺非結核性抗酸菌症 (Non-tuberculosis mycobacteria (NTM) 症) では、その治療経過中に空洞病変にアスペルギルスが定着し、5~15% が慢性肺アスペルギルス症 (Chronic pulmonary aspergillosis (CPA)) の合併を引き起こす。逆にこれまで本邦では、CPA の基礎疾患として肺結核後遺症が多かったが、近年は結核罹患率低下と NTM 罹患率増加も相まって、CPA の原因疾患としても NTM 症が逆転しつつある。結核後遺症とは異なり、NTM 症の場合、アクティブな感染が併発していることもあり、その予後は非常に不良である。NTM 症の中では、特に線維空洞型、ステロイド併用例、COPD 合併例、*M. intracellulare* 感染では CPA 合併率が高い。CPA 合併は、NTM 症の予後規定因子であることが国内外から報告されており、CPA の発症を早期に的確に診断し、治療を導入することが重要である。当教室では、合併例における臨床的な検討に加え、NTM とアスペルギルスの菌種間相互作用、共感染の動物モデルに関する基礎的な検討を行っており、両菌種が相互的に定着・発育に有利な状況を生み出している可能性が示唆されている。本シンポジウムでは臨床的・基礎的側面から両者の合併についてアプローチしたい。

4. 血液悪性腫瘍における侵襲性糸状菌感染症 冲中 敬二^{1,2}、相野田 祐介¹

¹国立がん研究センター東病院感染症科

²国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

血液悪性腫瘍患者における侵襲性糸状菌感染症 (IMD) は非常に予後が悪い。このため、リスクの高い患者への予防戦略が重要となる。血液腫瘍患者では高度な好中球減少患者 (好中球 100/ μ L 未満が 1 週間以上など) におけるリスクが高く、予防が推奨される。糸状菌の多くは環境真菌

であり防護環境下での管理が推奨されるが、防護環境下での抗糸状菌薬予防投与の是非には議論がある。米国臨床腫瘍学会のガイドラインでは高度な好中球減少患者において侵襲性アスペルギルス症（IA）のリスクが6%を超えるような場合に抗糸状菌薬の予防投与が推奨されている。

また、予後の改善には早期の治療導入が重要となるが、診断の Gold standard である微生物学的検査の感度は悪く、そもそも適切な微生物学的検体の採取が困難な場合も少なくない。このため、アスペルギルスガラクトマンナン抗原検査や β -D グルカン検査などの non-culture based test や CT などの画像検査を参考に早期の治療導入を検討する。しかし、これらの検査精度は決して高くはなく、non-culture based test 結果のみではなく、その他の臨床所見と総合して治療導入の是非を検討する必要がある。

確定診断前の治療戦略は抗糸状菌薬投与の有無によって大きく異なる。非投与下では IA を念頭に抗糸状菌薬の投与を検討する。この際発熱が続くことを契機に抗糸状菌薬投与を開始する経験的治療と、non-culture based test や画像検査を参考に開始を検討する早期治療の戦略がある。これらの戦略のランダム化比較試験では、早期治療は予後を悪化させることなく抗糸状菌薬投与量を減らすことができるとの報告が多い。

抗糸状菌薬投与下でのブレイクスルーの場合は IA とともにムール症などその他の IMD も念頭においた治療戦略が必要となる。このため、ポリエン系抗真菌薬やイサブコナゾール、ボサコナゾールなどの単剤もしくは併用治療が選択肢となる。ムール症は IA よりもさらに予後が悪く、外科的切除や免疫抑制剤の減量などといった積極的な集学的治療がより必要とされる。

また、COVID-19 流行下では深在性真菌症による死亡が増加しており、血液悪性腫瘍は COVID-19 関連肺アスペルギルス症のリスク因子として報告されている。このため、血液悪性腫瘍患者の COVID-19 罹患時の経過に問題がある場合は、アスペルギルスをはじめとした IMD の精査も適宜検討する。

5. AFS の実際と重要性

浜田 幸宏

高知大学医学部附属病院薬剤部

Antimicrobial Stewardship と同様に、抗真菌薬の適正使用支援 (Antifungal stewardship : AFS) の概念も注目され、そのアウトカムとして医療費削減、相互作用や有害事象の回避、TDM の実施率向上などが報告されている。AFS を実施するにあたっては、様々なプロセスやアウトカム指標も報告されており、真菌感染症治療ガイドラインの作成とその活用、施設ガイドライン遵守を項目立てて抗真菌薬適正使用のプログラム化を提唱していることがある。本シンポジウムでは、最終演者の立場として各演者のご発表の内容で経験することが想定される薬物相互作用と

TDM について焦点をあて、その課題と展望について紹介する。

シンポジウム 12 : 日本における感染症危機管理体制

1. 政府行動計画の改定～感染症危機に強くしてしなやかに対応できる社会を目指す～

鷲見 学

内閣官房内閣感染症危機管理統括庁

2020 年 1 月にわが国で最初の新型コロナウイルス感染症の感染者が確認されて以降、新型コロナの感染が拡大する中で、わが国の国民の生命及び健康が脅かされ、国民生活及び社会経済活動は大きく影響を受けることとなった。この未曾有の感染症危機において、次々と変化する事象に対し、国民はもとより、政治、行政、医療関係者、事業者など、国を挙げての取り組みが進められた。今般、これらの新型コロナにおける経験等を踏まえ、感染症危機に強くしてしなやかに対応できる社会を目指し、政府行動計画の改定が行われた。政府行動計画は、感染症有事に際して迅速に対処を行うため、予め有事の際の対応策を整理し、平時の備えの充実を図るものである。有事に際しては、政府行動計画の様々な対策の選択肢を参考に、政府対策本部において基本的対処方針を作成し、対応を行っていくこととなる。従前の政府行動計画は、2013 年に策定されたものだが、今般、初めてとなる抜本改正を行う。具体的には、「新型コロナ対応の経験やその間に行われた感染症法など関係法令等の整備」、「内閣感染症危機管理統括庁（2023 年 9 月）や国立健康危機管理研究機構（2025 年 4 月）の設置等を通じた感染症危機対応への体制整備」、「国及び都道府県の総合調整権限及び指示権限の創設・拡充によるガバナンス強化」などを踏まえ、各種の対策を抜本的に拡充し、具体化している。対象とする疾患についても、新型インフルエンザや新型コロナ以外の幅広い呼吸器感染症を念頭に置くこととしたうえで、記載を 3 期（準備期、初動期、対応期）に分け、特に準備期の取り組みを充実させている。また、対策項目をこれまでの 6 項目から 13 項目に拡充させ、新型コロナ対応で課題となった項目を独立させ、記載の充実を図った。感染が長期化する可能性を踏まえ、複数の感染拡大の波への対応や、ワクチンや治療薬の普及等に応じた対策の機動的な切り替えについても明確にした。さらに、実効性を担保するため、実施状況のフォローアップを毎年度行うとともに、医療計画等と同様に原則 6 年ごとに定期的な改定を行う、国・都道府県等の多様な主体の参画による実践的な訓練を実施することとした。今回のセッションでは、こうした政府行動計画改定の概要を説明するとともに、昨年 9 月に設置された内閣感染症危機管理統括庁の平時・有事における感染症危機管理の司令塔機能の役割等について紹介する。

2. 感染症危機における感染症対策部の役割 佐々木 昌弘

厚生労働省感染症対策部

政府では、次の感染症危機に備え、一昨年から関係法令を整備してきた。

1 次の感染症危機に備えた感染症法等の改正

1) 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

- ・平時からの計画的な保健・医療提供体制の整備
- ・感染症発生・まん延時における確実な医療の提供
- ・自宅・宿泊療養者等への医療や支援の確保
- ・広域での医療人材派遣の仕組みの創設等
- ・地域における関係者間の連携強化と行政権限の見直し
- ・保健所の体制・機能の強化
- ・情報基盤の強化と医薬品等の研究開発促進
- ・感染症対策物資等の確保の強化
- ・国・都道府県等の費用負担

2) 機動的なワクチン接種に関する体制の整備等

3) 水際対策の実効性の確保

2 新型インフルエンザ等対策特別措置法の効果的な実施略

3 次の感染症危機に対応する政府の司令塔機能の強化略

4 感染症対応能力を強化するための厚生労働省の組織の見直し

1) 感染症対策部の設置

2) 感染症等に関する新たな専門家組織の創設

本年4月、厚生労働省は以下の内容の「国立健康危機管理研究機構の創設に向けて」を公表し、対応を加速している。

○ 新機構の将来ビジョンと組織再編の基本哲学

新機構が目指すべき将来ビジョンは、情報収集・分析・リスク評価機能、研究・開発機能及び臨床機能の全てが世界トップレベルであり、世界の感染症対策を牽引する国内の「感染症総合サイエンスセンター」となること。組織再編の基本哲学は、感染症対応を中心に据えた組織として抜本的に再編することであり、感染症に関するあらゆる情報が繋ぐ組織体系とすること。国内外のネットワークのハブになることにより、新機構に情報が集約され、その情報にヒトが引き寄せられ、革新的な研究が新たな価値を生み出し、投資を呼び込む好循環を創出する。併せて、新機構と都道府県とのより緊密な情報共有、国際機関とのグローバルな連携、さらには産業界・アカデミアとの連携が円滑に実施可能な仕組みを構築すべきである。

○ 新機構の機能と組織体系の具体化について

「統括部門」を5部門構成とし、感染症に係る情報収集・リスク評価を行う有事の司令塔である「危機管理総局」を中心に据え、「総合研究開発支援局」、「医療提供支援局」、「人材育成局」及び「システム基盤整備局」の4部門が「危

機管理総局」を支援し、有事のフェーズごとに柔軟にチーム編成を変更できる組織体系とする。

○ 速やかに取り組まなければならない課題

- ・新機構の組織規程をはじめとした各種規程を策定
- ・職員配置案を策定し、統括部門に新たに配置するために必要な人材を確保
- ・国際交流に配慮した就業規則、給与規程等を検討し、労使協議を経た上で決定
- ・財務会計
- ・人事給与等のシステム統合
- ・リスクコミュニケーション、情報管理等の専門人材を確保

また、政府行動計画がとりまとまった際には、新機構の行動計画を策定するとともに、秋に実施予定の訓練も見据え、有事における対応要領や新機構の動員体制(サージキャパシティ名簿)等を整理する。

厚生労働省は、新機構の中期目標の策定作業を進めるとともに、令和7年度予算について必要な財源を確保する。

○ 新機構創設後も視野に入れた継続的な検討が必要な課題

国内外の関係機関とのネットワークを構築する。また、社会科学等との連携による科学的知見の提供が可能となるよう、平時から、共同研究等により他の専門分野との関係性を構築する。

- ・安定的な財源の確保による経営の安定化
- ・感染症研究に関する国内全体の研究マッピング
- ・今後のパンデミックを想定した、国や都道府県で求められる人材像を定め、多様な研修プログラム
- ・新機構の創設を契機として、国立高度専門医療研究センターや独立行政法人国立病院機構などの連携強化

3. 国立健康危機管理研究機構発足に向けての所感：NCGMの立場から

国土 典宏

国立国際医療研究センター

2020年初頭からの新型コロナウイルス感染症(Covid-19)流行に対して、感染症危機に対応するナショナルセンターとしてNCGMは組織の全力を挙げて取り組んできた。2020年1月末の武漢帰国者のPCR検査に始まり、横浜のクルーズ船クラスター対応の支援と感染者へのレムデシビルの人道的使用、米国NIHとの共同研究をはじめとする新薬の基礎研究と回復者血漿療法などの臨床試験や重症者の高度医療、血中サイトカインや尿中物質に注目した重症化予測、発熱外来とそれに続く新宿区PCR検査スポットの開設、ホテル滞在軽症者の支援、東京オリンピック・パラリンピック選手村濃厚接触者外来の運営、院内感染予防法や治療指針の公開・出版などとCovid-19対応のすべての方向に広がっていった。患者レジストリ(COVIREGI-JP)も流行早期から立ち上げ、これまで全国643施設から

93,843例（2024年3月時点）の入院患者の臨床データを集積し、逐次情報を公開してきた。さらに2021年には患者とウイルスのサンプル・ゲノムデータを含めた新興・再興感染症データバンク事業（REBIND）を国立感染症研究所、東京大学医科学研究所、東北メディカル・メガバンク機構などと協力して立ち上げ運用を開始し、2024年4月からCOVIREGI-JPもこれに統合された。病院部門では感染症流行の程度に合わせて柔軟に病棟運営を行い、Covid-19以外の重要疾患事例の医療、特に救急医療も積極的に担い地域の医療崩壊を防いだ。2023年10月末時点で2,539名（のべ35,176人・日）の主に中等症・重症のCovid-19患者を治療してきた。振り返ってみればわが国のCovid-19における人口あたりの死者数は西欧諸国に比べて低く、対策として成功していると海外からは評価されている。しかし、一方で経済社会への負の影響、医療逼迫、ワクチンや治療薬開発での出遅れなど多くの問題も指摘され、今後発生するかもしれない新たなパンデミックへの備えを強化する必要がある。政府内には内閣感染症危機管理統括庁CAICMが2023年9月に創設され、国立感染症研究所と私共 NCGM が合併して国立健康危機管理研究機構（以下、新機構）となることが決定された。新機構には感染症にかかわるエビデンスを集約してCAICMや国民に提供することが求められることになる。NCGMにとっては合併後これまで感染研に集約されていた全国の感染症データに直接アクセスが可能となり迅速な対応が期待できる。ワクチンや治療薬開発も重要なミッションで、そのための治験ネットワークの確立や人材育成などは焦眉の急であり、厚生労働科研費を得てすでに対応が始まっている。新機構には「わが国の感染症総合サイエンスセンター」となることが期待されており、全国の感染症指定病院や地衛研とのネットワークを最大限活用させていただき、病院と直結した研究所をもつ組織の強みを生かしていきたい。

4. 国立健康危機管理研究機構の役割 国立感染症研究所の立場から

協田 隆宇

国立感染症研究所

国立感染症研究所の起源は、北里柴三郎が初代所長の伝染病研究所（伝研）にさかのぼる。伝研はわが国の感染症研究の中心的役割を果たした。その後、終戦直後にまん延した感染症の対策のため、1947年に国立予防衛生研究所（予研）が設立された。予研には伝研所員の約半数が参加し、伝研はその後東京大学医科学研究所に改組された。設立時の予研の役割は感染症に係わる基礎、応用研究と、抗菌薬やワクチン等の開発と品質管理のための国家検定を行うことであった。1997年に予研は、国立感染症研究所（感染研）と改称した。予研・感染研は時代の要請に対応して、機能を強化した。ポリオの大流行時にはワクチン検定のために村山分室を設立した。また、エイズ研究センター、国

立多摩研究所を統合したハンセン病研究センター、感染症情報センター（後の感染症疫学センター）、インフルエンザ研究センター、薬剤耐性研究センターなどを設立した。また、1981年には世界で5番目の施設として高度安全実験室が完成した（BSL4としての指定は2015年）。つまり、感染研はこれまでもわが国の感染症対策に必要とされる機能を備えるための対応を続けてきた。現在の感染研の機能は、感染症に関する調査研究、疫学公衆衛生対応、生物製剤の品質管理、人材育成、国際協力等を行うことである。そして、今回の新型コロナウイルス感染症流行を経験し、感染研と国立国際医療研究センターを統合して創設される国立健康危機管理機構（機構）の設立を迎えることとなった。

現在、新型インフルエンザ等対策推進会議で政府の行動計画の改定が進められている。2023年12月に改定に向けた意見が取りまとめられた。その中で、機構の果たす役割が記載されている。機構は次の感染症危機への備えをより万全にしていくために、感染症に関する調査研究、医療提供、国際協力、人材育成などを担い、科学的知見を統括庁及び厚生労働省に提供することが期待されるとされている。

機構においては、これまでの感染研の担ってきた機能の中で、感染症インテリジェンス活動、診断薬・治療薬・ワクチンの研究開発機能などをより強化することが重要である。機構では、国内および海外とのネットワークの活用を含めたさまざまなソースからの情報収集活動を行い、またその情報を元にした分析によって迅速に科学的知見を政府に提供する。新型コロナウイルス感染症の経験からも、感染症流行状況の変化に合わせて対応もタイムリーに切り替えていく必要があるが、対策の根拠となるリスク評価を機構は迅速に実施する。これまで、感染研は地方衛生研究所と病原体検査等に関する強固なネットワークを形成してきた。それに加えて、医療機関やアカデミア、保健所を含む自治体の感染症対応部門などとの密接な連携も活用して、機構は感染症情報収集とリスク評価機能を強化する。同時に感染症の流行状況等について、国民等に対して分かりやすい情報をタイムリーに届けていく。さらに、感染研がこれまで培ってきた感染症および病原体に関する幅広い研究機能を機構は継承する。しかし、新型コロナに対して、治療薬とワクチンの開発が国内で進まなかったことから、機構とアカデミアおよび産業界等との連携による研究開発活動の強化も期待されている。また、感染症流行下において、医療機関は診療活動により多忙を極めるが、平時から臨床研究を進めるために、機構が医療機関と研究ネットワークの構築に取り組むことも必要である。わが国の感染症対応能力を強化するために、感染症研究と公衆衛生対策に資する人材を継続的に育成していくこと、さらにWHOなどの国際機関との密接な協力関係を構築することも機構の重要な役割である。

1. 診療各科における遺伝子検査の課題と展望— 呼吸器感染症—

柳原 克紀^{1,2}

¹長崎大学大学院病態解析・診断学（臨床検査医学）

²長崎大学病院臨床検査科/検査部

呼吸器感染症の原因微生物は、一般細菌に加えて、マイコプラズマ、クラミドフィラならびにウイルスなど、多岐にわたり、治療薬も異なっている。そのため、原因微生物を明らかにすることは診療上重要である。通常は、塗抹検査、培養・同定検査、抗原検出を組み合わせて、微生物を同定する。今後は遺伝子検査の活用が求められる。遺伝子検査はある一定の知識や手技などの習得が必要な上に、特殊な機器を要する点やコストの面などから、臨床現場での活用場面は限られてきた。次々に新しい機器が開発され、応用範囲が広がってきている。煩雑となりやすい遺伝子抽出の操作を含めて、遺伝子増幅・検出まで1台で行える装置も登場してきた。サンプルを機器に装着後、全自動でこれらの過程を行うため、時間の短縮に加え、ルーチン検査に組み入れることが可能である。上記のような簡便性から、抗原検査のようにPOCT（point of care testing：臨床現場即時検査）としても使用されることが期待される。新型コロナウイルス感染症において、多数の検査機器が導入されたことも追い風になる。一方で、遺伝子検査は抗原検査に比べコストがかかるため、適正使用が求められる。日本感染症学会は、インフルエンザウイルスの遺伝子検査の有効活用に関する提言を公表している。インフルエンザウイルスの抗原検査は遺伝子検査と比較して検出感度が低く、発症後早期では偽陰性が生じる。そのため、本提言では、インフルエンザの感染が疑われる患者のうち、重症化リスクを有する患者や発症後早期で抗ウイルス薬投与が検討される患者等を、遺伝子検査の対象としている。肺炎の原因微生物は種類が多いため、単一微生物検出のメリットは少なかった。しかし、最近では「全自動」で「同時多項目測定」が可能な新しい遺伝子検査が開発されている。細菌性肺炎や非定型肺炎、ウイルス性肺炎の主な原因微生物および薬剤耐性遺伝子を網羅的に1回の測定で検出できるシステムもある。2024年に公表された日本呼吸器学会「成人肺炎診療ガイドライン」では、肺炎診療における多項目遺伝子検出の有用性についても記載されている。講演では、呼吸器感染症における遺伝子検査の課題と展望について最新情報を提供し、多項目遺伝子検査の活用についても考えてみたい。

2. 血流感染症における新規バイオマーカー「菌数」および「NE-WY」の有用性について

仁井見 英樹¹、兼田 磨熙社²、宮嶋 友希²、
長岡 健太郎²、山本 善裕²

¹富山大学学術研究部医学系臨床分子病態検査学講座

²富山大学学術研究部医学系感染症学講座

現在、血流感染症の重症度を反映するバイオマーカーとして、プロカルシトニン、プレセプシン、体温、白血球数、CRPなどがある。これらのバイオマーカーは血流感染症の重症度とある程度は相関するが、宿主であるヒトの免疫反応を介するためにTime-Lagが生じ、その時点での重症度を必ずしも正確に反映している訳ではない。

この問題を解決するため、我々は独自開発した技術（細菌DNA汚染の無いeukaryote-made Taq polymerase、および敗血症起炎菌迅速同定法：Tm mapping法、等）を応用して、患者検体中の未知の起炎菌を迅速（採血後4時間程度）に同定かつ定量する技術を開発した。この検査法を用いると、「血液検体中の起炎菌数（菌数/mL）」を正確に測定することが出来、菌数を感染症の重症度を判断するための新規バイオマーカーとして使用できるようになる。

また、rpob遺伝子を標的としたmixed probesを設計することで、digital PCR法による血液検体中の菌数の正確な定量を可能とした（国内特許出願：特願2023-0656557）。Digital PCR法は核酸を抽出した後の工程はほぼ全自動で簡便であることと、定量コントロールを必要としないため、多施設での標準化を行いやすい点がメリットである。一方、Tm mapping法とは異なり、起炎菌を同定することは出来ない。

敗血症の新規バイオマーカーNE-WY（好中球領域の蛍光分布幅指標）は、多項目自動血液分析装置XNシリーズ（シスメックス社、以下XN）による血球算定の過程で同時に算出でき、敗血症で有意に高くなる。我々（宮嶋、兼田ら）はNE-WYと敗血症の診断基準であるSOFAスコアに高い相関があることを見出した（国内特許出願：特願2023-148647）。フランスではXNの好中球関連パラメーターが他の炎症マーカーよりも高い感度・特異度で敗血症患者のDIC合併を予測できる可能性を報告されている。NE-WYは、他の敗血症診断バイオマーカーと比較し迅速性・簡便性・コストパフォーマンスに優れている点が利点であり、特異度に課題はあるが敗血症や敗血症性ショック時の経時的モニタリングとして有用である。

以上、本シンポジウムでは、Tm mapping法やdigital PCR法により算出された「菌数」および血算測定にて同時に算出される「NE-WY」について、血流感染症の新規バイオマーカーとしての有用性を評価したため、その結果を含めて詳細に報告したい。

3. 消化器感染症（含む CDI）

鈴木 広道

筑波大学附属病院

消化管感染症の検査診断において、従来は便培養、鏡検、一部のウイルスに対する抗原検査が主体であった。便培養検査は、他の培養検査と異なり、一つ一つの病原体検出に対して選択培地を必要とすることから検査での微生物検査室の負担が大きい一方で同定までに時間を要し、また感度に課題があることが指摘されてきた。

消化管感染症における検査診断において遺伝子検査は研究用試薬としてノロウイルス等で用いられてきたが、近年、CDIに対する核酸増幅検査やマイクロアレイ法による網羅的病原体解析等、検査診断環境の向上に大きく寄与している。

本セッションでは消化管感染症分野における遺伝子検査の課題と展望について、感染症診療、臨床検査の両面から解説致します。

4. 性感染症領域における遺伝子検査の課題と展望

安田 満

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

性感染症は性行為によって感染をきたす疾患の総称であり、数多くの疾患が存在する。いずれの疾患もパートナーへの感染の可能性があるため、早期、可能であれば初診時に、正確な診断とともに適切な治療をおこなう必要がある。抗菌化学療法の基本は原因菌を特定し、その原因菌に最も効果のある抗菌薬を選択することである。しかし性感染症の原因微生物は、培養が困難な細菌やウイルスであることも多く、通常の培養法では検出できないことも多い。従って性感染症領域では、以前より核酸増幅検査が開発され普及してきた。とくに性感染症の中でも頻度の高い尿道炎及び子宮頸管炎の診断では繁用されてきた。

尿道炎及び子宮頸管炎の原因菌として頻度が高いのは *Neisseria gonorrhoeae*（淋菌）と *Chlamydia trachomatis*（クラミジア）である。淋菌の検出法としては尿道分泌物鏡検法、培養法そして核酸増幅検査がある。尿道分泌物鏡検法は極めて感度・特異度とも高い迅速診断法であるが、手間がかかるということより敬遠されがちである。培養法は数日を要するため不適である。そのため実臨床では核酸増幅検査が主に実施されている。クラミジアは淋菌と異なり、事実上培養はできず、鏡検法でも検出できない。従ってクラミジアの検出は核酸増幅法検査が必須である。そのため現時点で淋菌およびクラミジア検出としては 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 種類もの核酸増幅検査が保険収載されている。しかしこれら核酸増幅検査のほとんどは大型機器を用いる必要がある。そのため淋菌およびクラミジア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、外注検査となるため事実上迅速診断法となっていない。従ってクリニックに導入可能な小型かつ安価な POCT 化した核酸増幅検査の開発・普及が望まれる。

尿道炎・子宮頸管炎の原因菌としては淋菌、クラミジアと比較して頻度は低いものの *Mycoplasma genitalium*（マイコプラズマ）と *Trichomonas vaginalis*（腔トリコモナス）が存在する。これまでマイコプラズマは保険収載された検出法はなく、腔トリコモナスも鏡検法のみであったが、2022 年によりやくわが国でもマイコプラズマと腔トリコモナスを検出する核酸増幅検査が保険収載された。しかしこの核酸増幅検査も大型機器を使用するため、やはり POCT 化した核酸増幅検査の開発・普及が必要である。

尿道炎・子宮頸管炎の治療において問題となるのは淋菌とマイコプラズマの薬剤耐性である。既に淋菌は 2 薬剤のみしか初期治療薬としては推奨されず、マイコプラズマにいたっては確実に治療可能な薬剤はもはや存在しない。そのため新規抗菌薬の開発が望まれているが、現在の所すぐに上市されそうな薬剤はない。そこで既存薬の有効利用が考えられている。つまり感受性率が低く初期治療薬としては推奨されていないものの、その抗菌薬に感受性があることを担保されれば使用可能となる。あるいは耐性菌であることが判明すれば使用しないという選択が可能となる。これを resistance-guided therapy といい、これを導入するために薬剤耐性に関与する遺伝子変異を検出する核酸増幅検査が必要である。実際に海外では使用可能となっており、わが国での導入が望まれる。

尿道炎・子宮頸管炎以外の性感染症で問題となっているのは梅毒の増加である。梅毒の診断には血清学的検査が主流となっている。しかしこの検査は解釈が難しい場合があり、診断に難渋することも少なくない。他の診断方法として *Treponema pallidum* を検出する核酸増幅検査があるが、保険収載されておらず、また検体は血液ではなく湿潤した皮膚病変からの採取となり、使用できる症例がかなり限られている。今後血液のように容易に得られる検体を用いた核酸増幅検査が開発されれば梅毒の診断が容易となり、梅毒の増加を食い止めることに繋がると考えられる。

シンポジウム 14：抗真菌薬適正使用（Anti-fungal stewardship programme）における多職種アプローチ

1. 抗真菌薬適正使用における医師からのアプローチ～Handshake Stewardship の実践～

田代 将人^{1,2}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

²長崎大学病院感染制御教育センター

Antifungal stewardship (AFS) 活動を俯瞰するにあたり、欧米の Mycoses Study Group Education and Research Consortium が AFS の核として推奨した項目が役に立つ

(Johnson MD. et al. J Infect Dis. 2020)。1つ目の核は、病院幹部の理解と協力を得ることであり、Antimicrobial stewardship や AFS の目標を病院の方針にするように推奨されている。抗真菌薬を使用している医療施設では、Antimicrobial stewardship に AFS 活動も含めることも推奨されている。2つ目の核は、AFS 活動を確実に実行するための責任であり、真菌症に造詣の深い専門家が AFS 活動のコアメンバーに入ることが推奨されている。感染症専門医は、特にこの役割を担う。3つ目の核は、専門家の関わりであり、抗真菌薬に造詣の深い薬剤師や、真菌の微生物学的検査に造詣の深い臨床検査技師の AFS 活動への参加が推奨されている。4つ目の核は、教育の必要性である。専門家と臨床現場の間に存在する知識のギャップを埋めるために、微生物検査結果の解釈や定着と感染の区別、抗真菌薬の予防投与や経験的治療の適応、抗真菌薬の用法用量や TDM に関する教育プログラムの開発が推奨されている。5つ目の核は、診療への介入である。真菌血症、侵襲性アスペルギルス症、ムコール症、クリプトコックス脳髄膜炎といった侵襲性真菌症の患者には、可能な限り、感染症専門家のコンサルテーション介入が推奨されている。さらに、侵襲性真菌症の診断や治療の質を改善するために、ガイドラインだけでなく、施設の特性に応じた侵襲性真菌症への対応方法やケアバンドルの作成が推奨されている。ここで1つ重要な点として、AFS 活動では、“Handshake stewardship rounds”，すなわち対面による介入や抗真菌薬処方後の状況確認とフィードバックが必要不可欠とされている。Handshake Stewardship は「処方制限なし」「処方された全ての抗微生物薬をチェック」「現場ラウンドでの対面によるアプローチとフィードバック」の3つの要素で構成されている (Hurst AL. et al. Pediatr Infect Dis J. 2016)。長崎大学病院では、毎週木曜日夕方に血液内科、呼吸器内科、および感染制御教育センターで合同カンファレンスを実施しており、抗真菌薬の処方量の最も多い血液内科と我々の対面による信頼関係の維持に努めている。6つ目の核は、モニタリングとサーベイランスである。真菌症のサーベイランスシステムの構築や、抗真菌薬薬剤感受性試験を実施できる体制作りが推奨されている。我々は毎日血液培養陽性患者のカルテチェックを実施している。2年間の血液培養陽性例 1,259 症例の内、酵母様真菌陽性症例は 61 症例 (5%) を占め、月平均 2.3 件発生していた。61 症例の内、感染症科 (呼吸器内科、感染症内科、総合診療科、感染制御教育センター) へのコンサルテーションを推奨した症例は 18% で、他は既に介入中の症例や介入不要と判断した症例であった。また、61 症例の内、抗真菌薬の種類や用量変更を推奨した症例は 23% であった。抗真菌薬感受性試験を実施している施設では、その施設における薬剤感受性の動向をまとめたレポートを作成すると良い。長崎大学病院でも *Candida* 属のアンチマイクログラムを毎年作成している。アゾール系抗真菌薬の TDM がリアルタイム

に実施できる環境も推奨されている。7つ目の核は、レポートの作成とフィードバックである。我々は、全ての抗真菌薬処方症例に対し、医師、薬剤師、検査技師、および看護師が集まって毎日 AFS カンファレンスを実施し、各自が収集した患者情報を取りまとめ、カルテに評価内容や推奨事項を記録しフィードバックしている。本シンポジウムでは、我々の経験をもとに、医師に求められる AFS 活動へのアプローチ方法を考えてみたい。

2. 薬剤師からのアプローチ～抗真菌薬の特性を生かした選択～

浜田 幸宏

高知大学医学部附属病院薬剤部

抗真菌薬の適正使用支援 (Antifungal stewardship : AFS) を実践する、すなわち標準的な診断・治療をいかに漏れなく効率良く迅速に実施したうえ、その評価をすることが抗真菌薬の特性を生かした選択にとっては重要である。しかしながら、感染症専門医や専門薬剤師が常駐していない施設も少なくなく、多くの施設で初期段階での標準的な医療の提供ができていないか疑問が残る。薬剤師業務からのアプローチとして、病棟薬剤実施加算や薬剤管理指導加算のような診療報酬上加算が認められていることから、非専門薬剤でも漏れなくチェックができるような、治療の標準化を目的とした Bundle テンプレートを活用しながら業務構築を図られている施設もある。本シンポジウムでは多職種間のシームレスな連携を図るために構築した運用実例を提示しながら抗真菌薬の特性を生かした選択について言及してみたい。

3. 微生物検査室からのアプローチ—真菌同定と薬剤感受性検査の実際—

仁木 誠

大阪公立大学医学部附属病院感染制御部

感染症診療において早期に感染症原因微生物や薬剤耐性に関する情報を得ることは、患者予後の改善や、抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial stewardship : AS) ならびに抗真菌薬適正使用支援 (Antifungal stewardship : AFS) を実践していく上で必要不可欠である。AFS の最大の目的は患者予後の改善であり、AFS 活動を有効に進めるためには医師、薬剤師、看護師、そして臨床検査技師、それぞれの専門知識と協力によるチーム医療が必要となる。そのなかで臨床検査技師 (微生物検査室) が果たすべき重要な役割としては、深在性真菌症原因菌の迅速かつ正確な同定および薬剤感受性検査の実施、抗真菌薬選択のためのデータ提供などがあげられる。

真菌は形態により酵母様真菌と糸状菌とに分類され、その同定法にも大きな違いが見られる。酵母様真菌では発色基質を用いた培地上の集落の観察や種々の基質に対する代謝活性を用いた同定キットなどを用いることが可能である

が、糸状菌は顕微鏡的観察および集落の肉眼的観察による形態学的検査が今なお主要な検査法となる。そのため、糸状菌検査の同定精度は検査者の技量に大きく左右され、その知識および経験が重要となる。一方、昨今の質量分析や遺伝子解析の導入により、真菌同定を取り巻く環境も少しずつ変わりつつある。遺伝子解析は菌種固有の塩基配列を検出することで、診断および治療に直接結びつく検査情報の提供が可能となる。菌種の同定にはサンプルよりDNAを抽出し、ITSやD1/D2領域などをPCR法により増幅する。得られた増幅産物からダイレクトシーケンスを行って塩基配列を決定し、BLAST検索により菌名同定を行う。形態学的観察にて典型的な所見を示さなかった臨床分離株や組織検体からの真菌の検出・同定に有用となる。また、血液などの無菌検体より真菌を検出した場合や本来感受性のある抗真菌薬を投与しているにも関わらず治療に難渋する場合などでは薬剤感受性検査の実施も重要となるが、酵母様真菌では各種自動測定機器やキットを用いて薬剤感受性の測定が可能となっているものの、糸状菌については現在のところ保険収載されておらず、また、手技も煩雑であることより実施している施設は限られる。

本セッションでは、AFSにおいて臨床検査技師が果たすべき役割や各種真菌同定、薬剤感受性検査の手技に加え、各々の過程におけるピットフォールや各種検査の実施による好事例についても合わせて概説する。

4. 基礎領域からのアプローチ～迅速診断における遺伝子検査への期待

梅山 隆, 戸室 弘子, 中山 靖子, 藤本 嗣人, 石川 淳, 阿部 雅広, 小泉 亜未, 定本 聡太, 篠原 孝幸, 堀口 崇典, 宮澤 拳, 高塚 翔吾, 上野 圭吾, 村長 保憲, 星野 泰隆, 名木 稔, 宮崎 義継

国立感染症研究所真菌部

内臓や全身性の感染を引き起こす深在性真菌症が増加しており、その対応の重要性も同様に高まっている。広範囲の抗菌薬使用、免疫抑制状態の患者数の増加、医療技術進歩による高齢者や重症患者の寿命延長などが、その増加の背景にある。これらの患者群は真菌症に特に弱く、迅速な診断がなければ重大な合併症や死亡に繋がる危険性が高い。早期診断は感染の拡大防止と、適切な治療開始により患者の生存率と治療効果の向上に直結する。真菌症検査においては培養法がゴールドスタンダードであるが、時間がかかる上、感度に限界があるため、より迅速かつ高感度な診断法の開発が急務である。本シンポジウムでは、国立感染症研究所真菌部が進める真菌遺伝子検査や新たな検査技術の研究進展を紹介する。真菌症の早期診断と適切な治療の実現を目指し、これにより真菌感染症に伴う合併症や重症化を減少させ、患者の健康と生活の質の向上を目指す。

一つ目の取り組みは、多剤耐性で院内感染のリスクが高

い *Candida auris* の迅速同定を可能にする特異的 PCR プライマーの開発である。2023年に国内で初の *C. auris* 血症死亡例が報告され、その後厚生労働省は国内発生状況の把握のために自治体への事務連絡を發出した。これを受け、全ゲノム情報を基にしたバイオインフォマティクスにより、特異的な PCR プライマーを設計し、*C. auris* の迅速検出を可能にするリアルタイム PCR 法を開発し、その成果を共有する。

二つ目の取り組みは NGS (Next-Generation Sequencing) を活用したメタゲノム解析である。国立感染症研究所真菌部では真菌症の診断に遺伝子検査を導入している。臨床検体から抽出した DNA に PCR を適用し、塩基配列解析を通じて菌種を特定しているが、感度と特異性の問題、複数病原体の同時検出の困難さ、新規病原体の同定の難しさなどの限界がある。これらの課題を解決するために、低コストで導入できるナノポアシーケンサー MinION を用いた実験を進めている。具体的には、臨床検体由来の DNA を MinION でシーケンスし、真菌由来の配列を検出する試みを行っている。検出能力を高める目的で、MinION を用いたさまざまな真菌の全ゲノム解析を通じて真菌配列データベースを拡充している。メタゲノム解析は、単一検体からの複数病原体を同時に高感度で検出し、新規あるいは変異した病原体にも強力に対応できる。データ解析の自動化と高度化により、真菌症診断の限界を大幅に広げる可能性がある。これらの技術進歩は、真菌症の迅速かつ正確な診断に向けた大きな進展となるだろう。

シンポジウム 15：髄膜炎菌感染症の現状と対策

1. 国内の侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学

神谷 元^{1,2}

¹三重大学大学院医学系研究科公衆衛生・産業医学分野

²国立感染症研究所感染症疫学センター

髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) はグラム陰性双球菌で、主に 6 血清群 (A, B, C, X, Y, W) が侵襲性髄膜炎菌感染症 (Invasive Meningococcal Disease : IMD) を引き起こす。本邦において報告数は少ないが、平均潜伏期間は 4 日 (最大 10 日まで) とされており、発症すると 24~48 時間以内に急速に進行し、死にいたる可能性のある重篤な疾患である (致命率 15% 前後)。髄膜炎菌は低頻度 (本邦の成人で 0.4~0.8%) ではあるが健康人の鼻咽頭から分離され (保菌者) され、保菌者や患者から主に飛沫感染で伝播する。発症すると、上気道炎などの軽い症状から肺炎、関節炎、心膜炎、菌血症、敗血症、髄膜炎等を呈するものや急性劇症型として発症から短時間でショック状態・副腎出血を呈する Waterhouse-Friderichsen 症候群があり、病像は幅広く程度にも差がある。国内の髄膜炎菌感染症に関するサーベイランスは、1918 年より伝染病統計において流行性脳脊髄膜炎患者数として報告されていたが、感染症

法が施行された1999年4月からは髄膜炎菌性髄膜炎が報告対象疾患とされていた。さらに2013年4月1日からは髄膜炎菌による髄膜炎に加えて敗血症なども報告の対象となり、IMDとして五類全数把握疾患に位置づけられた。2016年11月21日からは血液、髄液のほか「その他無菌部位」から髄膜炎菌が検出された症例も報告対象となった。髄膜炎菌は菌としては非常に弱く、抗菌薬への感受性も良好なため、早期の治療・対応が感染拡大防止のポイントとなるが、初発症状は上気道感染など特徴的な病像がなく、かつ重症な転帰を来す場合、その進行は非常に速いため、特にIMDのリスクが高いとされる人にはワクチンが有効である。現在国内ではA、C、Y、W群を含む4価ワクチンが国内で承認されているが、ワクチンに含まれない他の血清群に対する予防効果は認めない。従って、国内で報告されるIMDの疫学やリスク因子、血清群の情報は治療、予防において重要である。今般、国内におけるIMDの発生動向についてご報告する。

2. 髄膜炎菌感染症の検査・診断

大楠 清文

東京医科大学微生物学分野

髄膜炎菌はヒトが唯一の宿主であり、鼻咽頭に存在して咳やくしゃみなどによる飛沫感染あるいは直接的な接触によってヒトからヒトへ伝播する。敗血症や髄膜炎の原因となる一方で、肺炎、結膜炎、関節炎、膣炎、蜂窩織炎など様々な状態を呈する。近年、髄膜炎菌感染症の特記すべき病態としてoral sexで感染する男性の尿道炎がある。補体欠損症の患者や発作性夜間血色素尿症(PNH)、非典型溶血性尿毒症候群の治療薬であるエクリズマブ使用患者はハイリスクである。国際的なマシギザリングに関連した感染症としても注目されている。2013年4月から本菌による髄膜炎/敗血症は「侵襲性髄膜炎菌感染症」として全数把握の5類感染症に分類され、2016年11月21日以降、血液、髄液以外に関節液や心嚢液等「その他無菌部位」の検出症例も届出対象となっている。

細菌学的な特徴

グラム陰性の双球菌で莢膜多糖体種類によって少なくとも13種類(A、B、C、D、X、Y、Z、E、W-135、H、I、K、L)の血清群に分類されている。日本の臨床分離株は大半がB群かY群であったが、近年はY群が圧倒的に多い。

培養検査

羊血液寒天培地、チョコレート寒天培地、サイヤーマーチン寒天培地(GC寒天培地)で培養翌日に発育する。光沢のあるムコイド状集落である。淋菌は血液寒天培地に発育しないか、発育しても微小集落なので、血液寒天培地にも良好に発育する場合には髄膜炎菌を念頭において同定することが大切である。尿道分泌物や膣分泌物での淋菌検出において、サイヤーマーチン寒天培地のみを使用しての集

落形成あるいはグラム染色所見で淋菌と判定している場合には、髄膜炎菌を見逃している可能性がある。

同定検査

簡易同定キットのIDテストHN-20ラピッドとRap ID NH systemなどを用いて同定できる。 γ -glutamyl-aminopeptidase(γ -GT)陽性であることが同定のキーポイントである。髄膜炎菌はグルコースとマルトースの両方を発酵するが、淋菌はグルコースのみの発酵である。近年、導入が進んでいる質量分析法(マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析計;MALDI-TOF MS)でも同定可能である。ただし、口腔内に常在する*Neisseria*属菌(特に、*N. polysaccharea*や*N. cinerea*)が髄膜炎菌と誤同定されるので、咽頭や鼻腔粘液からの分離菌株は上記の生化学性状の確認が必須である。

髄液から直接の検査・診断

FilmArrayシステムの髄膜炎・脳炎パネル(バイオメリュー・ジャパン社)で検出できる14種類の病原体のなかに髄膜炎菌も含まれている。本システムは、検体と試薬溶解用のシリンジを挿入するだけのわずか1、2分の操作のみで、かつ1時間で測定が完了することから、夜間や休日の微生物検査室が稼働していない時間帯でも実施できる。血清群別

Pastorex Meningitisを用いてA、B、C、Y/W-135の4種類が判定可能である。なお、本邦で分離頻度が最も高いY群は本キットではW-135群との鑑別ができない。髄膜炎菌Y群の判定にはPCRが有用である。集落の菌種同定や血清型別だけでなく、本菌による感染症が疑われる臨床検体から直接の検出・同定にも活用できる。特に抗菌薬先行投与後の病因診断に威力を発揮する。

分子疫学的な解析

分子疫学的なタイピングにはMLST法が利用されている。7つのハウスキーピング遺伝子の領域をそれぞれ400~600bp解読して、これらの配列を比較することで遺伝子型(ST; sequence type)の判定を行う。7つのハウスキーピング遺伝子の塩基配列が同じであれば同一遺伝子型、1つでも異なれば別のSTとする。このような型別を行い、類似したSTをST-complexとしてグループ分けする。MLST法の最大の特長は、解析プロトコールがWebサイトで公開されており、世界中の研究室や検査室のどこからでも配列データを比較できることである。菌株の多様性を世界的に比較することが容易となり、世界各国とその地域における固有のタイプや流行株を判定できる。

3. 髄膜炎菌感染症の治療と予防~ワクチンを含めて

中野 貴司

川崎医科大学小児科学

グラム陰性の双球菌である髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)は、莢膜多糖体の特性により13以上の血清群に分類

され、A, B, C, W, X, Y 群菌がヒトで問題となる。飛沫および接触感染し、潜伏期間は1~10日である。

侵襲性髄膜炎菌感染症 (invasive meningococcal disease, IMD) は、無菌的な身体部位に菌が侵入し増殖する病態で、菌血症や髄膜炎がある。意識障害や頸部硬直は典型的な中枢神経症状だが、初期症状の頭痛や発熱は感冒との鑑別が容易でなく、早期診断は難しい。また、病状が急激に進行増悪する「劇症型」が存在し、出血傾向、血圧低下、多臓器不全をきたす。劇症型は抗菌薬による治療が間に合わないことしばしばで、致死率は50%に及ぶ。

IMDを疑ったら、培養や遺伝子増幅検査など起因菌検出の検体採取後、抗菌薬の治療を開始する。推奨される抗菌薬はセフトリアキソンやアンピシリンである。キノロン系薬に対しては耐性菌の報告がある。補体阻害薬使用などIMD重症化リスクの高い者では、一層早期の治療開始が推奨される。

感染伝播力が強い菌であり、IMD患者が発生した場合、濃厚接触者に対して抗菌薬の予防投薬が世界的に推奨されている。わが国には、IMDに対する予防投薬が承認された薬剤や保険適用はない。海外ではリファンピシン経口やセフトリアキソン筋注が第一選択薬、シプロフロキサシンやアジスロマイシンが代替薬である。

海外では、途上国・先進国ともに、IMDの発生頻度は日本より高い。特に集団生活やマス・ギャザリングでは感染予防策の大切さが強調される。乳幼児や10代の者に対して、髄膜炎菌ワクチンを定期接種している国は数多くある。

日本では2015年5月から4価髄膜炎菌ワクチン(メナクトラ筋注)の接種が可能となった。A, C, W, Yの4種類の血清群の菌から精製した多糖体を、ジフテリアトキソイドタンパクと共有結合させた製剤であった。その後、後継品として同じく4種類の血清群多糖体を破傷風トキソイドに結合させた製剤(メンクアッドフィ筋注)が承認され、2024年3月に完全移行した。4 μ gであった各群菌の抗原量を10 μ gに増量、結合タンパクを破傷風トキソイドに変更することで、免疫原性を高める改良を目指した。また、本製剤では56歳以上の者への安全性・有効性が確認されている。日本のIMD患者から分離された菌の血清群は、Y群が最も多く半数近くを占め、次いでB群、C群、W群の順である。海外諸国で使用されているB群菌に対するワクチンは、国内では未承認である。

日本では任意接種のワクチンであり、医療者・一般国民ともに認知度は十分でない。症状が急速に進行し治療が間に合わない場合もあるIMDがワクチン予防可能疾患であることを、是非とも認識すべきである。特に接種が推奨される対象者は、寮などで集団生活を送る者、流行地への渡航者、定期接種実施国への留学生に加えて、医療関係者でリスクの高い者である。国際的な大会などマス・ギャザリングの参加者は罹患のリスクが増す。細菌の殺菌活性に関

与する抗体や補体系に機能異常を認める免疫不全宿主、脾臓摘出患者や解剖学的・機能的無脾症はハイリスク者である。HIV感染者でも罹患頻度の上昇が報告されている。エクリズマブやラブリズマブなど補体阻害薬治療の対象となる患者では、髄膜炎菌ワクチンの保険給付が認められている。

2021~22年と比較して、2023年以降国内のIMD報告数は増加傾向にある。「2025年大阪・関西万博に向けての感染症リスク評価(国立感染症研;2024年1月)」でも、救護所等で患者対応をする者に対する髄膜炎菌ワクチンの接種が対策として挙げられている。本疾患に対する予防の啓発が不可欠と考える。

4. 集団生活、マスギャザリングにおける感染予防(FUSEGU2020プロジェクトを含めて)

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

髄膜炎菌感染症は、集団生活やマスギャザリングイベントでリスクが高くなる。集団生活では、高校・大学などの寮生活や警察・自衛隊などにおける若年隊員の集団生活ではしばしばアウトブレイクが発生する。また多くの人が集うマスギャザリングの状態は、まさに3密(密閉、密集、緊密)であり、濃厚な接触の機会が高いと言える。海外ではコロナ流行下にあつてMSM間での集団発生事例も報告されている。これが国際的なイベントとなると、1) 海外由来菌株が国内に持ち込まれ、2) イベントに関連して曝露がおこり、3) 国内で又は帰国後の旅行者で発症が確認されるといった事態が想起される。世界の髄膜炎菌の流行株は、アフリカにおけるA群単価ワクチンによってA群が減少する一方でC群、W群、X群などが台頭したり、各地で新型コロナ流行中にはその飛沫対策により副次的に減少したものの、ポストコロナになると一転して4価ワクチンでカバーできないB群の割合が増えたりするなどの変化がみられている。国内では2015年から4価ワクチンが認可されたが、旅行ワクチンとしての位置づけが強く、国民に広く接種が進んでいるわけではない。しかしながら国内届出症例における髄膜炎菌の血清群は、2013年4月から2018年12月まではY群が63.9%、B群が14.8%であったところ、2019年1月から2023年3月にはY群が46.6%、B群が41.4%へと変化してきている。髄膜炎菌感染症が疑わしい患者が発生すると、早期に検査を行い集学的な個室管理治療が行われるが、さまざまな感染拡大予防策も同時に講じる必要が出てくる。まずは、初発者との濃厚接触者を特定し、化学予防内服と予防接種を開始する。初発者を中心に濃厚接触者の鼻咽頭ぬぐい液を採取すると、しばしば多くの菌陽性者を検出することができるが、この中には、一過性に定着している者、潜伏期間中の者、保菌になった者の区別ができない。保菌者の中には、初発者の感染源

となった者が含まれている可能性がある。まずは感染拡大防止のために抗菌薬を投与してそのリスクを軽減させ、ワクチンによって保菌からの発症を予防させる。このためにも患者の血清群の確認は必須である。濃厚接触者は、少なくとも10日間は健康観察を行う。本シンポジウムでは、2015年の日本での世界スカウトジャンボリー事例、2023年のギリシアで開催されたスポーツイベントでの事例、2023年のイタリア旅行中のポーランド人の髄膜炎感染症事例などを取り上げて、昨今の髄膜炎菌感染症のリスクについて検証するとともに、2021年に開催された東京オリンピック・パラリンピックの前から一般市民向けに行っているFUSEGU2020プロジェクトの活動について紹介する。

シンポジウム 16：難治性薬剤耐性菌感染症へのアプローチ

1. 薬剤耐性菌の疫学

菅井 基行

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

薬剤耐性研究センターは院内感染対策サーベイランス(JANIS)事業の実施母体であり、臨床検査部門では参加医療施設で分離された細菌の薬剤感受性データを集計し、年報を報告している。JANISが監視している耐性菌の中ではMRSAが依然として分離率1位であるが、その分離率は2008年以降、漸減傾向にある。2016年頃から減少カーブは緩くなり2019年に上昇に転じたかに見えたがその後再び減少傾向となった。フルオロキノロン耐性大腸菌、第三世代セファロスポリン耐性大腸菌は2008年以降2020年まで漸増傾向が続いていたが、その後は頭打ちの様相を呈している。これら3菌種の耐性菌の分離率の動向はいずれも2020年を境に大きく変化しており、新型コロナ感染症の拡がりに伴う様々な影響を受けたと思われる。今後の分離率の動向を注視する必要がある。一方、第三世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌の分離率は同大腸菌に比べて低いが漸増傾向が続いている。こちらは新型コロナ感染症の影響を受けていないように見える。多剤耐性緑膿菌、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)、多剤耐性アシネトバクター属、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の分離率は値としては低値で推移している。JANISでは参加医療施設から送られて来た細菌の感受性データを集計・解析するが、病原体そのものを収集するわけではない。そのため、日本における耐性菌がゲノムレベル、遺伝子レベルでどのような性状を持つのかは明らかにできない。そこで2019年からJANIS参加機関に呼びかけて種々の耐性菌を収集して解析する取り組み(Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance, JARBS)を実施している。JARBSでは第三世代セファロスポリン耐性産生腸内細菌目細菌、カルバペネム低感受性腸内細菌目細菌、カルバペネム低感

受性アシネトバクター属菌、カルバペネム耐性緑膿菌、過粘性肺炎桿菌、血液由来黄色ブドウ球菌、バンコマイシン耐性腸球菌を収集して来た。本シンポジウムでは主にJARBSで得られた第三世代セファロスポリン耐性腸内細菌目細菌、カルバペネム低感受性腸内細菌目細菌、カルバペネム耐性緑膿菌の状況を中心に紹介する。

2. 薬剤耐性菌対策における地域連携の実際

大毛 宏喜, 池田 光泰, 桑原 隆一, 川柳 智暉,
菅井 克仁, 松尾 美樹, 増田 加奈子, 于 連升,
久恒 順三, 鹿山 鎮男, 小松澤 均, 菅井 基行
広島大学病院院内感染症プロジェクト研究センター

【地域連携の枠組み】広島県では、県内主要23施設から薬剤耐性菌を収集し、広島大学病院内のプロジェクト研究センターで解析を行っている。2022年はESBL産生菌951株、耐性緑膿菌(CAZ MIC \geq 16またはIPM MIC \geq 8)78株、CRE(*Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter*属を除く)15株、VRE4株を収集した。

【ESBL産生菌サーベイランス】ESBL産生菌の調査は2008年から実施しており、2022年が第14期調査となる。対象菌種は*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*で、遺伝子型、MLST解析(ST131の鑑別)、表現型の確認などを行っている。検出件数は年々増加しており、2019年に1,502件に達したことを契機に、2020年以降は半期での集計に切り替えた。

菌種毎のESBL産生菌検出率は、*E. coli*で最も高い。ただし2020年の25.1%をピークに、以後徐々に低下傾向にある。一方*K. pneumoniae*は一貫して上昇傾向にあり、2022年には7.4%まで上昇した。次に遺伝子型は*E. coli*では検討期間中終始CTX-M-9 groupが8割近くを占めていた。ただしCTX-M-1 groupが年々徐々に頻度を増している。これに対して*K. pneumoniae*では、2016年頃より急速にCTX-M-1 groupの割合が上昇し、2022年には80%超となった。この菌種においては遺伝子型の入れ替わりが起きていることがわかる。

問題は*K. pneumoniae*におけるCTX-M-1 groupへの置き換えりが、治療薬選択に影響を及ぼしうる点にある。ESBL産生菌のOXA-1保有を調査したところ、*K. pneumoniae*では比較的高頻度に保有していること、またその変化がCTX-M-1 groupと関連を有することが示唆された。

【地域連携の意義と課題】当プロジェクト研究センターの薬剤耐性菌サーベイランスは、分子疫学解析を行うことで経年的な変化を明らかにすることができる。薬剤耐性菌の傾向は地域差があることから、JANISなどの全国的なサーベイランスに加えて、それぞれの地域単位で検討することが望ましい。一方で菌株の収集は医療機関の協力無しには行えず、解析には多大な労力を要する。また継続的な予算も不可欠である。これらの課題を解決しながら取り組むことが求められる。

【謝辞】菌株収集にあたり、ご協力頂いている施設の皆様に心より感謝申し上げます。協力医療機関：県立広島病院、広島市民病院、広島赤十字・原爆病院、舟入市民病院、安佐市民病院、JR広島病院、中電病院、庄原赤十字病院、三次中央病院、済生会広島病院、呉共済病院、中国労災病院、呉医師会病院、呉医療センター、尾道市民病院、福山市民病院、中国中央病院、JA尾道総合病院、公立みつぎ総合病院、福山鋼管病院、西広島医療センター、JA広島総合病院、広島大学病院。

3. 難治性薬剤耐性菌感染症の治療 (CPE)

岡 圭輔

名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

カルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (CPE) は WHO が公表した「新規抗菌薬が緊急に必要な耐性菌リスト」では Priority 1 : CRITICAL に位置付けられている。2023 年の IDSA の抗菌薬耐性グラム陰性感染症の治療に関するガイドランスおよび 2022 年の ESCMID の多剤耐性グラム陰性桿菌感染症の治療に関するガイドラインにおいて、適切な確認試験や、遺伝子検査、感受性検査を行い、その結果に応じて治療選択することが重要であると記載されている。CPE の治療についても同じことが言える。近年、CPE に対する新薬が上市されてきているが、 β -ラクタマーゼの Ambler 分類に基づき、治療薬選択をすると理解しやすい。クラス A の主なカルバペネマーゼ遺伝子は KPC 型であり、アピバクタム、レレバクタム、バボルバクタムが有効な阻害薬となる。クラス B には、IMP 型、NDM 型、VIM 型が属し、臨床で使用できる有効な阻害薬はない。クラス D には OXA-48 like 型などが含まれ、アピバクタムで阻害される。日本では、クラス B に属する IMP 型が多いが、諸外国で報告の多い他の型のカルバペネマーゼ産生菌と比較して、フルオロキノロン系抗菌薬やアミノグリコシド系抗菌薬など感受性が保たれている例もあり、感受性検査結果に応じて、単剤もしくは併用治療をすることが適切と考える。日本では 2024 年 2 月時点で、レレバクタム/イミペネム/シラスタチンとセフィデロコルが新規抗菌薬として使用可能である。レレバクタム/イミペネム/シラスタチンはクラス A またはクラス C のカルバペネマーゼ産生菌に対し有効である。既存の抗菌薬とは取り込みの経路が異なる、シデロフォアセファロスポリン系抗菌薬であるセフィデロコルは、クラス A から D までの CPE に対し活性を有する。チゲサイクリンやコリスチンなどの抗菌薬は、CPE に対し一定の効果が報告されているが、副作用に注意して併用治療がなされる。既存抗菌薬と新規抗菌薬を駆使して、治療を組み立てることが重要と考える。また CPE では ESBL や AmpC などの他の β -ラクタマーゼを産生していることもある。また外膜変化による外膜透過性低下や薬剤排出ポンプによる能動的な薬剤排出など、複数の抗菌薬耐性機構を保有していることがあり、治療の選択に注意が必

要な場合もある。CPE に対する抗菌薬治療の最新の知見について、紹介したい。

4. 難治耐性薬剤耐性菌感染症の治療 (MDRP, MDRA)

西村 翔

兵庫県立はりま姫路総合医療センター

P. aeruginosa や *A. baumannii* に代表されるブドウ糖非発酵菌が Enterobacterales と大きく異なるのは、内因性耐性のために元々治療選択肢が限られていることに加えて、感染と定着を見極めずに安易に抗菌薬を投与すると容易に耐性株を選択してしまうという点である。特に分離株が MDRP (あるいは DTRP) や MDRA など既に多剤耐性化している場合、治療選択肢は新規 β ラクタム系抗菌薬を含めてごく一部の抗菌薬に限定され、これらに耐性化すれば治療は困難になる。従って、特に非無菌材料から分離されている場合、その分離株を治療対象とすべきなのかどうか慎重な判断が求められる。

一方で、CRE/CPE 感染症と異なり、これらの菌種による感染症に対する新規 β ラクタム系抗菌薬のエビデンスは限られており、まだ評価が定まっていない抗菌薬もある。さらに、残念ながら多くの新規抗菌薬は感受性検査が実施できる体制が整備されないまま市場に導入され、その点も臨床医がこれらの抗菌薬をどのように利用すべきなのか判断に悩む一因となっている。

このシンポジウムでは、現在日本で利用できる tazobactam/ceftolozane, relebactam/imipenem/cilastatin, ceftiderocol の 3 種類の新規 β ラクタム系抗菌薬の各薬剤のポジションの違い、あるいはどのような場面で利用すべきなのかも含めて、国内での MDRP や MDRA 感染症の治療戦略に関して議論したい。

シンポジウム 17: ダニ媒介感染症の最新情報

1. ダニの生態と感染症診療

倉井 華子

静岡県立静岡がんセンター

吸血する節足動物は数多くあり、ダニは蚊と並んで多くの微生物を媒介する。ダニが媒介する微生物は細菌、ウイルス、原虫など多岐にわたる。代表的なものにライム病や回帰熱を起こすボレリア属細菌、ツツガムシ病や日本紅斑熱を起こすリケッチア属、バベシア症の原因となるバベシア原虫、重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) やダニ脳炎を起こす数々のウイルスがある。ベクターであるダニを理解することで疾患の理解も深まる。

ヒトの血を吸う動物は蚊、ダニ、サシガメ、ノミ、ヤマビル、ノミ、トコジラミなど多岐にわたる。アブやブユ、ヤマビルなどは口器などで皮膚を切り裂き、流れる血液を吸う方法であるのに比べ、蚊やダニは口器を皮下に刺し吸

血を行う。その際に唾液腺物質が注入される。多くの病原体は蚊やダニの唾液腺に存在し、吸血とともに宿主に移行する。吸血方法により感染症リスクは変わってくる。

マダニは吸血時間が長く、宿主の皮膚についた後、皮膚にセメント物質で体を固定し、徐々に口器を進め数日以上かけて大量の宿主血液を搾取する。蚊は口器を直接皮下の血管に挿入するのに対して、マダニは皮下の血管を破綻させ真皮にできた血液のたまりを吸血する。マダニの唾液腺には鎮痛作用、止血阻害作用、宿主の免疫抑制物質、口器を固定する物質など多くの生理活性物質が含まれており、病原体の分化増殖に影響している可能性がある。マダニは卵から孵化したあと、幼虫、若虫、成虫へと移行する。各段階で血液を摂取し脱皮と発育を繰り返す。吸血時間も長いことから早期に除去すれば感染を予防できるが、幼虫の場合1 mm以下であり吸血により体が膨張するまでは気づきにくい。

ダニのなかでも大型のマダニ類と小型のツツガムシ類の一部が病原体を保有し、ヒトに病原体を運ぶベクターとなる。感染症の流行は地域性がある。ライム病の主なベクターであるシュルツェマダニは北部および高度1,200 m以上を好み、SFTSは西日本の報告が主である。地域性がある理由として、病原体とベクターとなるダニの種類が異なること、ダニの生息域が気候などの影響を受けること、ダニ自身の移動距離が短いことなどがある。一方近年エゾウイルスや新規病原体の分離報告、*Borrelia miyamotoi*による新興回帰熱などの再興感染症の報告が続いている。日本紅斑熱やSFTS、ツツガムシ病の流行地域も変動してきている。ゲノム解析などの診断技術の進歩とともに、ダニの生息域の変化や吸血源動物の生息域の変化が影響していると考えられる。気候や森林開発、野生動物の管理、犬猫などのコンパニオンアニマルの行動、ヒトの行動変容といった様々な因子が今後の感染リスクに影響すると考えられる。今後のダニ媒介感染症を考えるうえで、医学や獣医学や昆虫学、検査機関、臨床検査、気候や環境の専門家など他分野の研究の重ね合わせが重要となってくる。

2. ダニ媒介感染症の臨床～オズウイルスを中心に～

寺田 教彦^{1,2}

¹筑波大学医学医療系臨床医学域感染症内科学

²筑波メディカルセンター病院感染症内科

ダニ媒介感染症は、本邦ではツツガムシ病や日本紅斑熱などのリケッチアが代表的疾患だが、重症熱性血小板減少症候群(SFTS)等のダニ媒介ウイルス感染症も増加傾向であり、これらも注意すべき疾患と考えられる。リケッチア感染症は有効な治療方法はあるものの、未だに死亡例が報告され、速やかな診断と治療が必要な疾患である。SFTSは、SFTS患者に対して有効性が確立している治療方法はないものの、重症化や医療従事者への感染リスクも

あるため、経過によっては集中治療が提供可能で院内感染防止体制の整った医療期間で治療が行われることが望ましく、適切に疑いをもち、診断をすることが望ましい。今回は、これらのダニ媒介感染症の臨床として、これらの疾患を想定すべき臨床状況や、同時に想定される鑑別疾患といった診断にフォーカスをあてた考察を行う。また、2023年6月に茨城県よりダニ咬傷の関与が疑われているオズウイルス感染症の症例報告がされた。オズウイルス感染症はこれまでヒトにおける感染の可能性は示唆されていたものの、ヒトにおける発症や死亡事例は確認されていなかった。今回のシンポジウムでは、当院で経験したオズウイルス感染症の診療経過について報告し、類縁ウイルスなども含めた感染症の特徴についても考察したい。症例の概略は以下の通りである。高血圧症・脂質異常症の基礎疾患がある、海外渡航歴のない茨城県在住の70代女性。3日前から出現した発熱、食欲不振、倦怠感を主訴に前医を受診した。血液検査では血小板減少、腎障害、肝障害、炎症反応上昇を認め、身体診察では右鼠径部にマダニの咬着が確認されたため、SFTSの疑いで当院に転院となった。入院後に実施されたPCR検査でリケッチア感染症やSFTSは否定され、細菌感染症を疑って採取された血液培養も陰性であったが、アンピシリン・スルバクタムの投与下で解熱し、炎症反応も低下した。経過中に失神した際の心電図で房室ブロックが認められたためペースメーカーを留置し、各種検査により房室ブロックの原因として心筋炎が疑われたが、心筋炎の原因は指摘できなかった。一時全身状態は改善したものの、再度悪化傾向を示し、心室細動を生じて死亡した。

3. ダニ媒介感染症としてのエゾウイルスの発見 児玉 文宏^{1,2,3}

¹新潟市民病院総合診療内科

²市立札幌病院感染症内科

³長岡赤十字病院総合診療科

北海道におけるダニ媒介感染症としてこれまでライム病、新興回帰熱、ダニ媒介脳炎の存在が知られていた。一方でマダニ刺咬後の急性発熱性病態においてダニ媒介感染症を強く疑うものの、病原体の診断にいたらない例が少なくなかった。2019年、マダニと思われる虫刺咬後、発熱と下肢痛を発症した患者より新規オルソナイロウイルスであるエゾウイルス(YEZV)が検出され、既知の病原体による感染症は否定されたことなどからエゾウイルスによる感染症との診断にいたった。

1例目のエゾウイルス感染症患者は高尿酸血症、高脂血症の既往歴がある40代男性であった。2019年5月中旬、山林での山菜採取の翌日、右側腹部の虫刺咬に気づき自己抜去している。刺咬から5日目に39℃台の発熱にて発症し、両下肢痛から歩行困難となったため刺咬後9日目に精査加療目的にて入院となった。入院時、右下腹部に虫刺咬

痕と思われる皮膚所見を認め、白血球 1,600/ μ L、ヘモグロビン 15.2 g/dL、血小板 87,000/ μ L、D ダイマー 5.5 μ g/mL、AST 3,703 U/L、ALT 1,783 U/L、LDH 4,069 U/L、ALP 188 U/L、CK 5,847 U/L、CRP 0.63 mg/dL、フェリチン 55,200 ng/mL などの検査値異常を認めた。また尿検査にて潜血 3+、赤血球 1~4 個/HPF、ミオグロビン尿を認めた。胸腹部骨盤造影 CT では明らかな感染源を認めなかった。入院 5 日目、著明な異型リンパ球増多（白血球 8,200/ μ L、A-Ly 76.0%）が出現した。入院 5 日目より症状は改善し後遺症を残さず入院 15 日目に自宅退院となった。各種精査を行ったが既存の感染症の診断にいたりず、また実施した抗菌薬治療が有効であったかは不明であった。

1 例目の患者の入院日の血清を Vero 細胞に接種し、培養上清を次世代シーケンサーで解析したところ、オルソナイロウイルスの遺伝子断片が検出された。3 分節 RNA の塩基配列を解読し本ウイルスを YEZV と呼称した。系統解析により YEZV が Tamdy 血清群に近縁な新規ウイルスであることが明らかとなった。2020 年、2 例目となる患者が診断され、患者の検体から YEZV の分離に成功した。その後の血清疫学研究により 2014 年以降、合計 7 例のエゾウイルス感染症患者が北海道内で発生していたことが判明している。また北海道内のマダニや野生動物においてもエゾウイルスの感染が確認されており、すでに北海道内にウイルスが定着していると考えられる。中国東北部内モンゴル自治区からもエゾウイルス感染症患者が報告されており、ロシアや中国でもエゾウイルスが存在している可能性がある。

YEZV は北海道に常在し、マダニ刺咬後の急性発熱性疾患の病原体であると考えられる。今後、疫学、臨床経過などについての更なる研究が必要である。一臨床感染症医の視点から、エゾウイルスとその感染症の発見の経緯などについて概説する。

4. ダニ媒介感染症の病態と治療～リケッチア感染症を中心に～

岩崎 博道

福井大学医学部附属病院感染制御部・感染症膠原病内科

わが国のダニ媒介感染症において最も高頻度に発生しているのはリケッチア感染症であり、マダニ媒介性の日本紅斑熱 (*Rickettsia japonica* 感染症) とツツガムシ媒介性のつつが虫病 (*Orientia tsutsugamushi* 感染症) が知られる。日本紅斑熱は 2022 年に 460 例が報告され、毎年 400~500 例の報告があるつつが虫病に迫る勢いで増加している。この 2 種のリケッチア感染症の臨床像は極めて類似し、鑑別は確定診断のための血清抗体価測定または、血液や刺し口の痂皮からの遺伝子診断 (PCR) による必要がある。近年、わが国では日本紅斑熱は西日本から東日本への拡がりをみせ、両リケッチア感染症が混在する地域も増えている。日本紅斑熱とつつが虫病を厳密に比較すると、皮疹の出現部

位や刺し口の性状など相違点もあるが、鑑別は慣れていないと難しい。さらに最近注目されているのが、テトラサイクリン系薬 (ミノサイクリンまたはドキシサイクリン) 治療に対する臨床経過の相違である。つつが虫病ではテトラサイクリン系薬投与が標準とされ、多くは 48 時間以内に解熱するのに対して、日本紅斑熱ではテトラサイクリン系薬投与が標準とされるものの、症状軽快までにつつが虫病より長時間を要することが多く、ときに重症化傾向を示し、ニューキノロン系薬 (シプロフロキサシン等) を併用することで軽快する事例の報告もある。日本紅斑熱におけるテトラサイクリン系薬とニューキノロン系薬の併用について最近 2 つの論文が公開された。一つ目は国内の DPC (Diagnostic Procedure Combination: 診療群分類包括評価) データを解析し、テトラサイクリン系薬単独治療とニューキノロン系薬の併用の比較において、入院中の死亡率や合併症の発症率には差が無かったことを示した。二つ目はこれまで報告された症例報告のメタアナリシスを行い、併用治療群の方が 37.5°C 未満に解熱するのに約 2 日早かったことを示した。当日はこれらの研究にも触れ、日本紅斑熱の治療について考察したい。

パネルディスカッション 1: 抗菌化学療法のイノベーション～エビデンスを創出し提案する薬剤師になろう!～

1. 抗菌化学療法の最適化に向けた PK/PD 解析手法のイノベーション

松元 一明

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

感染症治療薬は PK/PD 評価に基づいて使用することが推奨されている。有効性の指標となる PK/PD パラメータには、 $fTAM$ 、 $fAUC/MIC$ 、 fC_{max}/MIC がある。その実験手法としては、まず *in vitro* において細菌に対する抗菌薬の MIC を測定する。次に *in vivo* PK/PD 解析用に好中球減少大腿部感染マウスモデルを作製する。マウスに抗菌薬を投与し PK パラメータを算出する。その PK パラメータを用いて約 20 パターンの用法・用量を設定する。細菌を接種する 4 日と 1 日前にシクロホスファミドを投与し好中球減少マウスを作製する。大腿部に細菌を接種し、接種 2 時間後から 24 時間かけて約 20 パターンの用法・用量で抗菌薬を投与する。各 PK/PD パラメータ値を横軸に、24 時間治療後の生菌数を縦軸にプロットし相関係数を算出する。最も相関係数の高い PK/PD パラメータを選択し殺菌効果が得られる目標値を決定する。感染症の場合、動物モデルで明らかにした目標 PK/PD パラメータ値が人においても目標値となる。動物実験で得られた目標 PK/PD パラメータ値を達成できるように人における (母集団) PK パラメータを用いて用法・用量が決定される。我々はこれまでに *A. baumannii* に対してスルバクタムは $fTAM \geq 60\%$ 、

ESBL 産生大腸菌に対してフロモキシセフ、セフメタゾールはそれぞれ $fTAM \geq 40\%$, $\geq 70\%$ 必要であることを明らかにし、臨床用量を設定してきた。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。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効果が期待できるが、MRSA の場合は効果が期待できないことが示された、そこで新たなモデルとして免疫正常大腿部 MRSA 感染モデルマウスを作製した。テジゾリドの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。MRSA の場合、テジゾリドは免疫正常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新たに作製し 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。さらに我々は *C. difficile* 腸管感染マウスモデルを新たに作製して *in vivo* PK/PD 解析を実施した。バンコマイシン、フィダキソマイシンの殺菌効果が得られる $fAUC/MIC$ 値はそれぞれ 8,308, 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 2.0 mg/L, 1.0 mg/L であった。

2. スペシャルポピュレーション (高齢者) に対する抗菌化学療法の提案

佐村 優^{1,2}

¹ 帝京平成大学薬学部薬学臨床教育研究センター

² 横浜総合病院薬剤部

2025 年以降に超高齢社会を迎える本邦では、高齢者に対する適切な抗菌薬療法が重要となる。一般的に高齢者では、加齢による臓器クリアランスの低下に伴う全身クリアランスの低下、水分量の低下や脂肪の増加による分布容積の変化、血清アルブミン濃度の低下に伴う蛋白非結合型分率の変化などが抗菌薬の薬物動態に影響すると考えられている。また、高齢者では、筋肉量の低下により血清クレアチニン値が低下するため、Cockcroft-Gault 式による推算クレアチンクリアランス (Ccr) は過大評価する可能性がある。しかし、高齢者に特化した抗菌薬の母集団薬物動態 (PPK) 解析は限られているのが現状である。そこで、本シンポジウムでは、抗 MRSA 薬であるダプトマイシン (DAP)、バンコマイシン (VCM) に関する研究を例に高齢者に対する抗菌化学療法の提案について考えてみたい。

DAP は腎排泄型で蛋白結合率の高い薬剤であるが、高齢者に特化した研究はなかった。そこで、我々は当院で DAP が投与された 65 歳以上の低アルブミン症を有する高齢者を対象に DAP の蛋白非結合型濃度を用いて PPK 解析を実施した。その結果、高齢者における蛋白非結合濃度

のクリアランス (CL) に年齢、シスタチン C による推算糸球体濾過量 (eGFRcys) を共変量としたモデルが最適であり、一部の患者では添付文書用量では DAP の有効指標である蛋白非結合型血中濃度時間曲線下面積 ($fAUC$)/最小発育阻止濃度 (MIC) < 66.6 となることが確認された。このことから、高齢者に DAP を用いる場合には年齢と eGFRcys に基づきながら投与量を提案していくことが望ましいと考えられた。

VCM は国内で汎用されている Yasuhara らの PPK モデルでも一定数の高齢者を含んでいる。しかし、血清クレアチニン値 < 0.6 mg/dL の患者では Ccr を過大評価することから、VCM の CL との相関性が認められなかったことが考察されている。そこで、我々は当院で VCM が投与され血中濃度が測定された患者 (透析患者および投与 3 日未満を除く) から高齢者 (75 歳以上) で低アルブミン血漿を有する高齢者を対象に PPK 解析を実施した。その結果、CL の共変量として中心コンパートメントの CL に Ccr とアルブミンを含むモデルが最適であった。このことから、75 歳以上の高齢者では CL の指標として Ccr に加えてアルブミンも用いることで、予測精度が向上する可能性が考えられた。

本シンポジウムでは、このようなスペシャルポピュレーションのうち、高齢者を対象とした抗菌化学療法の提案について研究をベースにした最適使用法の立案について考えたい。

3. カルバペネム系薬の適正使用におけるイノベーション

前田 真之

昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

カルバペネム系薬の歴史はメルク社の研究グループによる、放線菌から単離されたチエナマイシンの発見からスタートする (Kahan JS et al. J Antibiot. 1979)。チエナマイシンは、後にイミペネムやパニペネムとして開発されるが、当時はその抗菌活性の強さと抗菌スペクトラムの広さに皆が驚愕したと耳にしたことがある。その後、安定性などの諸問題をクリアし、イミペネムがシラスタチンとの合剤で世界初のカルバペネムとして開発され、この最初のカルバペネム系薬の承認から 30 年以上が経過した。現在は複数のカルバペネム系薬の承認に加え、 β -ラクタマーゼ阻害剤配合のカルバペネムも承認されている。

臨床的な視点では、カルバペネムは重症感染症における経験的治療あるいは第一選択薬と、耐性菌感染症治療における切り札としての 2 つの役割を有している。その有効性と安全性の高さから、原因微生物および薬剤感受性が判明する前に広域抗菌薬を投与する経験的治療と、その後の de-escalation という戦略を確立させることに大きく寄与したと考えられる。この戦略はペニシリンとアミノグリコシドなどの限られた抗菌薬しか存在しなかった時代には考え

られないことである。一方それと共に、経験的治療は広域抗菌薬の安易な使用を招く一因となった可能性も否めず、過剰使用によるカルバペネム耐性菌の増加は世界的な懸念事項である。カルバペネムに期待される2つの役割は明確に区別することが難しい上に、両者は部分的に相反関係にあり、適正使用を推進する上でのさまざまなジレンマの要因となっている。

本邦におけるカルバペネム使用状況を調査したところ、大規模病院のみならず中小規模病院においても一定程度の使用量があり、呼吸器疾患や血液疾患を多く診療する病院で使用されている傾向がある(PMID:32146108, 36830213, 37952842)。明確なデータは無いが、本邦におけるカルバペネム使用理由は経験的治療によるものが多くを占めることが推察される。

カルバペネムの位置づけと実際の使用状況を踏まえ、カルバペネムの適正使用を推進する上で重要な戦略として、carbapenem sparing や de-escalation があげられる。これは端的に言えば、カルバペネムを温存する・使わない、あるいは、使ったら早めに変更・中止する代替戦略ということである。さまざまな検討が行われてきたが、MERINO trial で示された通り、カルバペネムの有効性が非常に高いことから、代替戦略の提示は大きな課題といえる。そこで、カルバペネムの代替薬に関するシステムティックレビューを行った(Maeda M, et al. BMJ Open. 2023. PMID:37085310)。カルバペネム系薬の適正使用におけるイノベーションとして、どのような薬剤が代替戦略の候補となりうるかを提示しつつ、着眼点や方法なども含めてディスカッションにつなげていきたい。

4. 医療リアルワールドデータを用いた抗菌化学療法の研究教育におけるイノベーション

村木 優一

京都薬科大学臨床薬剤疫学分野

医療リアルワールドデータ(RWD)は、日常の臨床診療から得られるデータであり、その活用は医療の質向上や新たな治療法の開発、医療政策の策定に寄与することが期待されている。医療RWDは、電子カルテ、保険請求情報、市場データ、疾病登録情報など、日常の医療現場で生成され、患者の病態や治療結果を反映しているが、用いるデータベースの特性に応じた使い分けが求められる。特に、医薬品に関わる電子情報は取扱いに注意すべき点が多く、薬学的な視点を有する薬剤師の関与が重要である。

これまでに我々は、医療RWDを用いて抗菌薬の使用状況を分析し、抗菌薬の適正使用や抗菌薬耐性菌の発生傾向を把握してきた。また、医療RWDのなかでも、大規模保険請求情報を使用し、診療報酬を新たな交絡因子として取り入れた疫学研究を行うことにより、抗微生物薬の有効性や安全性に薬剤師の介入が影響するかを評価した。

このように医療RWDの利活用が急速に進むこれからの

時代において医療RWDの特性や分析方法等を理解した医療従事者の育成は急務である。そこで我々は、教育においても医療RWDを活用し、医療現場のない薬学部における新たな教育を展開している。本講演では、我々が行ってきた医療RWDを用いた抗菌化学療法の研究教育を紹介し、医療現場で日々蓄積される膨大な医療RWDを十分に活用し、明日の医療に繋げるための今後の方向性について議論したい。

パネルディスカッション2：日本の感染症危機管理に従事する人材養成、資質の向上

1. 公衆衛生対応・実地疫学分野における人材育成

島田 智恵

国立感染症研究所実地疫学研究センター

感染症健康危機管理を、「厚生労働省健康危機管理基本指針」に基づき定義すると、感染症により生じる国民の生命及び健康の安全を脅かす事態に対して行われる健康被害の発生予防、拡大防止、治療等に関する業務となる。これらの業務は、新型コロナウイルス感染症や災害発生時における対策や対応の実例からわかるように、医療や医療資源の確保、提供、公衆衛生対応の立案、実施、それらに関する情報の収集、集約、還元と多岐にわたる。一方で、巷間で言われているように、平時にできないことは有事にできない。感染症危機管理に関連する業務の場合も同様と考えられる。したがって、これらの業務に従事する人材を育成する際には、日常業務に必要な知識、技術の習得のうえ実践する機会があり、さらにそれらが連続性をもって有事にも用いられることを意図したプログラムが必要であろう。また、過去の国内外の災害対応・危機管理の経験からは、危機管理に従事する者には、専門的な知識や技術といったハードスキルだけではなく、コミュニケーション力、決断力、リーダーシップ、といった対人・対組織の調整力にも繋がる、いわゆるソフトスキルの重要性も強調されている。今後、医療機関、保健行政を担う自治体や国は、それぞれの組織で、どのようなハードスキルおよびソフトスキルを備えた人材が必要なのかを、過去に実際に対応した経験をもとに明確にし、そのためにはどのような育成方法が最適なのかを考えていく必要がある。今回は、演者が所属する国立感染症研究所が行っている人材育成プログラムを一例として示し、人材育成のあり方の課題や展望について述べたい。

2. 臨床現場における感染症専門人材の養成

山元 佳

国立国際医療研究センター国際感染症センター

臨床現場における感染症専門人材として、「全身の系統的診療」を行う内科的な能力の他に、微生物学検査や感染

管理にも精通し、臨床研究、抗菌薬適正使用などについて多岐にわたる経験が求められる。COVID-19 禍を通して、感染症危機への対応能力も求められることが専門家以外にも明らかになった。医療リソースや各病院の状況には違いがあり、全病院への最適解ではないが、一つのモデルケースとして、演者も研修を行った総合感染症コースならびに国際感染症センターのフェロー研修プログラムを中心として人材養成の取り組みを紹介する。国立国際医療研究センター国際感染症センターでは、「国内外の感染症危機に対応し得る独立した感染症専門家」、「感染症指定医療機関で感染症科を立ち上げて感染症診療・院内感染対策の中心となって運営できる人材」を育成することを目的として、「臓器横断的な感染症診療」、「指導的立場での院内感染対策活動」、「海外渡航者の包括的健康管理」、「新興感染症等に対応する訓練」をおこなう3年間のフェロープログラムを実施してきた。日本感染症学会感染症専門医資格の取得を一つの目的としつつ、米国感染症学会のカリキュラム作成を参考にして、症例報告や原著論文作成などの研究成果や臨床的な経験を含めた達成目標を置いた。現在は、病棟業務、院内の感染症コンサルト業務、保険外来、渡航前相談外来、感染制御業務については期間を決めてローテーションする方式をとっている。その他にフリー期間を設けて、院内で修練が不足する分野の補足のために外部のナショナルセンターや他診療科、国際協力局での外部研修や論文作成、研究遂行の時間にあてている。2023年度までに21名のフェローが研修を修了し、2024年度には13期目となるフェローが入職した。市中病院、アカデミア、行政、研究者などその後のキャリアは様々であるが、様々な形で感染症に関わる業務を行っている。その他、フェロー以外の短期研修についても触れ、当センターでの研修を終えた医師へのアンケートなどを基に今後の感染症専門人材養成についての展望も述べる。

3. 海外で活動する感染症専門家の人材育成

松澤 幸正

国立国際医療研究センター国際感染症センター国際感染症危機管理対応推進センター

今後新たな国際感染症発生時に備え、迅速かつ能動的な情報（インテリジェンス）集約体制を構築するため、2022年度に厚生労働省が「国際感染症危機管理対応人材育成・派遣事業」を立ち上げた。その事業推進のため、国立国際医療研究センター（NCGM；National Center for Global Health and Medicine）国際感染症センター（DCC；Disease Control and Prevention Center）の中に、国際感染症危機管理対応推進センター（GIC；Global Outbreak Intelligence, Capacity Building and Deployment Coordination Center）を設立した。

GICにおいては、国内の感染症専門家が感染症に係る業務を海外で円滑にできるよう必要な能力や技術の向上を目

的として、国際感染症リスク評価研修、感染症危機管理対策研修（セキュリティ対策研修）、WHOの協力を得てGOARN（Global Outbreak Alert and Response Network）研修などの専門人材育成・強化に取り組んでいる。

感染症専門家が海外で円滑に活動するためには、専門的な知識及び語学能力に加え、派遣地における風土や文化、自分の身を守るための技術、国際機関や海外の政府機関との連絡・調整、チームとして相乗効果を生み出す上でのコミュニケーション方法などの基礎能力を身に付けることも不可欠である。また研修には多様な経験・経歴の感染症専門家に参加いただくことで、普段関わりのないような専門家同士のネットワーキングや知識・知見共有があり更なる能力強化にも繋がっている。

研修の企画・運営を通して得られた「海外で活動する感染症専門人材に必要なコンピテンシー」ならびに「人材育成における今後の課題」について報告する。

4. 次の感染症危機に備えるための新たな感染症人材の育成

谷口 大樹

厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課

感染症の危機対応に当たる専門人材として、臨床で感染症の診療を行う専門家のほかにも、感染予防・管理の専門家、疫学情報を分析する専門家、行政で感染症対策を担う人材など、幅広い人材が必要であり、このような人材が研究分野を含め、各分野で専門性を発揮し、互いに連携しながら感染症対策を進めていくことが重要である。このため、現在、厚生労働省や国立感染症研究所においても、複数の養成プログラムを設け、感染症危機に対応する人材を育成している。

たとえば、厚生労働省では平成27年より、感染症の危機管理に対応できる人材の養成を行うことで、国際的な人的貢献を含め、日本の感染症危機管理対応力の強化を図ることを目的に、国立感染症研究所、国立国際医療研究センター、検疫所と連携し、「感染症危機管理専門家（IDES）養成プログラム」を実施している。本プログラムでは、座学や国内の関係機関での業務を通じ、国内の感染症危機管理を学ぶとともに、海外での機関での勤務経験を通じ、国際的な調整・連携能力を獲得することを目指している。令和6年5月現在、27名の修了生を輩出し、厚生労働省や国立感染症研究所、検疫所、国立国際医療研究センター、感染症指定医療機関などの国内の感染症対策の現場のほか、世界保健機関、海外の学術機関など国際的に様々な現場で活躍している。

また、令和6年より、都道府県等において平時から感染症危機管理に関する人材の育成・資質の向上を図るため、公衆衛生行政、医療、感染症疫学や臨床等に関する専門的な知見や経験を有する既存の多様な職種の人材に対し、さらに分野横断的な教育や研修等を行う「感染症

危機管理リーダーシップ人材育成モデル事業」を実施することとしている。

このような感染症危機管理に関する人材育成を中心に、次の感染症危機に備えるための新たな感染症人材の育成について概説する。

パネルディスカッション3：With コロナ時代の感染制御～NEXT STAGEに向けた多種職の取組み～

1. 大規模病院のICN「感染症専門医がいる施設における特定行為看護師の役割」

岡田 恵代

大阪公立大学医学部附属病院感染制御部

当院は、日本で一番大きな二次医療圏である大阪市に所在し、大阪市で唯一の大学病院である。当院の感染管理体制は、2013年の感染制御部発足以降、少しずつ人員が拡大し、感染症専門医4名、感染管理特定認定看護師3名、感染管理認定看護師1名、薬剤師1名、感染制御認定臨床微生物検査技師1名、臨床検査技師1名の体制となっている。

「感染に係る薬剤投与関連」の特定行為については3名の修了者が在籍し、特定認定看護師として活動している。これまで我々の活動は「感染対策」を柱として、院内感染を防ぐことを目標に標準予防策の定着に取り組み、MRSA分離率は24%まで減少してきた。しかし、手指消毒回数が本当に必要な回数まで到達したかという点、まだまだ十分ではない。MRSA分離率がここまで低下してきた背景には、薬剤耐性菌を作らないための取り組み「AS活動」が大きく影響していると考えている。私は、2014年からASTに参加し感染症専門医のもとで感染症診療を学ぶことができた。その学びや経験を通して「感染対策」と「感染症診療」の両輪をともに回すことの重要性を理解し、活動の中心を感染対策からASにシフトしてきた。今後、医師や薬剤師中心のASから検査技師・看護師も積極的に参画したASへと変わっていくことで、どう発展できるのか、看護師だからこその役割を發揮していきたいと考えている。

特定認定看護師に求められる役割は、所属施設の背景や地域における役割などによって異なる。当院のように感染症専門医が複数いる施設では、特定行為の実践が強く求められるかという点でそこまで逼迫してない。また、中央部門に所属する感染管理特定認定看護師がリアルタイムに感染徴候を把握し実践につなげることは困難である。こうした施設背景の中で求められる役割とは、感染症診療をすぐ近くで学ぶという最大の強みを活用し、その知識を現場に還元することにあると考えている。感染症診療における診断支援(DS)とASにおいて、看護師だからできること、やるべきことを見だし、看護師教育や円滑な治療につなげられる体制作り等に役立てることが重要と考える。

当院では、2023年度末より医師の働き方改革の一環で

「血液培養採取」が看護師にタスクシフトされた。私たちは、このチャンスに血液培養セミナーやコンタミを防ぐ採取技術の演習などを行い、看護師のAS参画を後押しした。さらには、血液培養の最新情報でMSSA、MRSA、カンジダが検出された場合、病棟に訪問し、担当看護師とともに緊急性・重症度の判断と侵入門戸を検索するための全身観察を行うことを開始し、ASにおける看護師の役割をOJTで教育することにした。今後、こうした活動が標的治療までの日数短縮や血液培養汚染率の低減などにつながっているかアウトカムを評価していきたいと考える。

ASは自施設だけでなく、地域においても様々な課題を抱えている。当院が所在する地域で加算取得施設を対象にASに関するアンケート調査を行った結果、ASTがあるのは43%で、特定抗菌薬の使用状況を適切に管理されている施設はさらに少なく、ASTの具体的な活動内容がわからないという施設が多かった。そこで、当院のAST活動がヒントになればと考えAST見学を広く募集することにした。すると多くの施設から参加希望があり、参加者からは施設に持ち帰ってできることから始めたいという前向きなご意見をいただいた。

感染症専門医がいる施設の感染管理特定認定看護師に求められる役割は、専門医がすぐ近くにいることを最大限活用し、学んだ知識を現場のリソースとして有効活用できる仕組みを作ることと考える。今後は、院内外を問わずあらゆる場所で特定認定看護師の力を發揮していきたいと考える。

2. 中規模病院における特定行為実践の成果と課題

勝平 真司

赤穂中央病院

当院は兵庫県西部に位置し、一般病棟、特殊疾患(筋萎縮性側索硬化症等)病棟、療養病棟を有するケアミックス299床の中規模病院である。2012年から感染対策向上加算1(2022年から名称変更)を取得しており感染症専門医が不在の中でも専従看護師が中心となりインфекションコントロールドクター(ICD)、薬剤師(2名)、検査技師をメンバーとして、感染対策チーム(以下ICT)や抗菌薬適正使用支援チーム(以下AST)を構成し活動を行っている。ASTについては加算取得後から抗菌薬適正使用に関する介入を行っている。当院の許可制抗菌薬である(抗MRSA薬、カルバペネム系抗菌薬、抗真菌薬)投与患者の他、第4世代セフェム、広域ペニシリン、アミノグリコシド、ニューキノロン系抗菌薬患者、血液培養陽性患者、2週間以上の抗菌薬投与患者を対象として、チームカンファレンスを行った後に広域抗菌薬ラウンドを週に1回実施している。特定行為研修受講前は文献を参考にASTシートを作成し、電子カルテから対象となる患者の症状や状態を把握してからカンファレンスに参加していた。しかし、カ

ンファレンス中の抗菌薬使用に関する話し合いは医師と薬剤師が中心であり、抗菌薬での治療が必要な病態か否かの判断や臓器、微生物が同定されていないエンピリックセラピーの介入は積極的に意見することが出来なかった。そこで2018年に特定行為研修(感染に係る薬剤投与関連等)を受講した。研修終了後、新型コロナウイルス(以下COVID-19)がパンデミックを起こしたため、感染管理活動がメインとなり特定行為を実践出来る時間が極端に少なくなった。しかしその中でも特定行為研修で学んだスキルを実践出来る場はないかと考え、臨床現場に可能な範囲で関わるようにした。主な活動内容は1. 発熱外来患者の間診内容検討及び実施2. COVID-19検査オーダー(代行)3. COVID-19外来、入院患者との関わり4. クラスタ施設等へ出向いた場合の抗ウイルス薬投与推奨等である。1~3は日常業務に組み込み実践した。COVID-19が5類感染症に移行してからは結果報告後、迅速に血液培養陽性患者、許可制、広域抗菌薬患者に介入し特定行為を実践している。具体的には電子カルテや病棟看護師等から不足している情報を患者から聴取し、フィジカルアセスメントスキルを活用して問診、身体診察を行う。その後、感染症診療の原則に則りグラム染色、ラポデータ、培養検査結果等からアセスメントを行い感染臓器、微生物を特定し、抗菌薬の選択、投与量、投与日数の提案、カルテ記載、経過を追い日々ラウンドも行っている。実際に特定行為を実践した成果事例を紹介する。1. COVID-19の重症化を予測し入院させ無事に退院させた症例2. 手術部位感染を起こしている患者のソースコントロールを提案し完治させた症例3. 播種性カンジダ血症患者の真菌性眼内炎を予測し眼科受診を勧め真菌性眼内炎治療が開始になった症例等である。これらの活動の結果、主治医からコンサルテーションを受けて介入する機会が増えてきた。今後も継続して特定行為が実践出来るよう症例を経験して経験値を高めると同時に、特定行為の内容を認識していない医師への働きかけも必要であると感じている。また教育的役割も担っており、例えば血液培養2 Set 提出の意義を指導して血液培養2 Set 提出率を増加させることや、培養検査の汚染率低減に向けて検査技師と協働しながら検体採取マニュアル作成等を検討し、患者ラウンド時には薬剤師と共に身体診察を行っている。現在、ICTおよびAST専従の役割を私1人で担っているため、特定行為を行う時間が限られている。そのため人材育成が急務であり、現在は時間の確保が図れるよう積極的に院内研修に関わることや、院外研修の企画等も行っている。今後はタスクシェアリングを担う者として、特定行為が実践出来る看護師、感染対策に強いスタッフを1人でも多く生み出せるよう日々活動していきたい。

3. With コロナ時代の感染制御における医師の役割 中規模がんセンターの1人感染症科医の取り組み

藤田 崇宏

国立病院機構北海道がんセンター感染症内科/感染対策室

診療と感染対策の業務の大部分をCOVID-19対応に奪われた4年間が経過し、感染対策チームに期待される役割は急速に増大することになった。このような中で感染管理認定看護師(ICN)の業務量はすでに多くの施設で限界に達しているのではないと思われる。感染対策上で医師に期待され、担わなければならない役割は今後も拡大していくと考えられるが、感染症専門医の数は限られ、多くの施設では専門医不在のまま感染対策と抗菌薬適正使用活動を行っていかねばならないのが現状ではないだろうか。

当院は中規模のがんセンターであり感染症科医は1名のみの在籍である。感染症専門医が在籍しさえすれば感染対策と抗菌薬適正使用がすべてうまくいくわけではなく、それぞれの施設の特有の制約の中で関連する各職種に協力を仰ぎ、時に教育や叱咤激励しながら、院内の事情に適応した体制を構築していかなければならない。院内外の協力を得ながら進めている当院での感染制御のあり方の紹介等を通じて、感染制御、特に抗菌薬適正使用と耐性菌制御における医師の役割を再考したい。

4. 『With コロナ時代の感染制御～NEXT STAGEに向けた多職種との取組み～』医師の立場から

東 桃代

徳島大学病院感染制御部

With コロナ時代を経験し、感染対策はNEXT STAGEを迎えようとしています。ポストコロナにおける診療報酬改定では、迅速に新興感染症に対応できる医療提供体制の構築に向けた取組が評価されてきました。大きな改定は2022年から開始された感染対策向上加算での加算1-2-3と診療所(外来)、医師会、保健所連携です。これまで徳島県においてはCOVID-19流行前には、介護施設や感染症の専門家が不在であった医療機関において耐性菌アウトブレイクや季節的な流行感染症における有事の際には事業所と保健所が連携、ケースによっては地域の専門家に相談するという仕組みで運用してきました。しかし診療報酬改定による新たな枠組みでは平時から保健所、県医師会、地域医療機関が共に訓練を実施、またカンファレンスで意見交換を行うことで、有事の際には各機能がいかんなく発揮されるべく感染対応能力を向上させています。ポストコロナで目まぐるしく変化してきた感染対策に関わる診療報酬改定で思い描かれた未来予想図は、日本の感染対策において、まさに新たな時代へのスタート地点だと思います。歴史的には本邦では、2012年度の診療報酬改定で、「感染防止対策加算」が新設され、加算1-2連携で感染対策基盤強化を

図ってきました。個人的には世界に誇れる加算連携の仕組みであったと思います。徳島県のコロナ禍では、約10年かけて感染対策の技術を磨いてきた「感染防止対策加算2」の医療機関が非常にリーダーシップを発揮し、自信を持ってホテル療養や後方支援を担っていただきました。一方で、多くのクラスターが感染制御の専門家不在の施設・医療機関で発生、発熱外来でも多くの混乱が見受けられました。医療計画は、第8次（2024～2029年度）から「5疾病・6事業」となり、厚生労働省は「新興感染症等の感染拡大時における医療」を医療計画の記載事項に位置付けました。これまでの新型コロナウイルス感染症への対応における取組も踏まえ、新興感染症発生・まん延時の対応として診療所には、外来感染対策向上加算の施設基準の見直しとして発熱外来の協定締結を要件に追加し、また感染対策向上加算1・2について病床確保の協定締結を要件に追加しています。また新たに、在宅医療を担う地域の医療機関と介護保険施設等において、実効性のある連携構築も促進されています。感染対策向上加算について、介護保険施設等から求めがあった場合に感染対策に関する実地指導、研修を共同で実施することが望ましいとする規定が追加され、また感染対策向上加算1における感染制御チームの職員について、介護保険施設等に対する助言に係る業務を含め専従とみなす旨が明確化されました。次なる感染症危機に備え、加算枠組みを活用し専門家が、地域のニーズに対応することが非常に望まれる時代になっています。またAMRアクションプランについても、抗菌薬適正使用体制加算が新設され、感染対策向上加算もしくは外来感染対策向上加算を算定している施設のうち、J-SIPHEに登録し、Access抗菌薬の使用割合が一定以上（60%以上もしくはサーベイランス参加施設全体の上位3割）であれば算定可能という評価となります。第3世代セファロsporin、キノロン、マクロライドの使用量を減らすことが目的ですが、Access抗菌薬の使用割合増加には、病院と地域との薬剤師間連携も非常に重要な時代になってくると思います。こういった加算要件の効果が科学的に検証され耐性菌対策が進む枠組みが円滑に機能するための方策を皆さまと一緒に本セッションで考えたいと思います。

パネルディスカッション4：迅速診断はどこまで治療に活かせるのか

1. 昨今の感染症迅速診断・検査

大楠 清文

東京医科大学微生物学分野

感染症の適切な治療を行うための第一歩は、原因微生物を迅速に特定することである。自動同定・感受性機器は既に大半の施設で導入され、迅速な細菌の同定に寄与しているが、今後は質量分析法や遺伝子解析技術の活用が重要なカギを握ると考えている。これまでの感染症領域の遺伝子

検査は、核酸の抽出と増幅・検出が別々の実施であったため、時間と労力の面で日常検査への導入のボトルネックになっていた。しかし、COVID-19の世界的な流行によって核酸増幅検査機器が急速に普及しており、今後はプラットフォームが整備されたこれらの遺伝子検査機器を日常検査において有効に活用することが重要である。

全自動感染症遺伝子検査システム

核酸抽出から増幅反応、検出までを全自動で2～3時間以内に完了する「sample-to-result system」の次世代型遺伝子検査装置が数社から販売されている。これらのシステムのいくつかは病態別（症候群別）に想定される病原体を網羅的に検出・同定する「syndrome-based molecular testing」が特長である。網羅的な病原体の検出システム導入は、実施した検査の結果で投与が不要となる抗菌薬や抗ウイルス薬の費用削減、入院期間の短縮、医療関連感染の防止など、費用対効果の向上が期待できる。

POCT型の全自動遺伝子検査

POCT (Point of Care Testing) として導入可能な機器・試薬も普及している。Hands-on-Timeが短く、検体を投入後は全自動で測定結果が得られること、そのTurn Around Time (TAT) が8～15分と極めて短いことなどが特長である。今後、POCT型遺伝子検査の機器・試薬の低価格化と検査項目のラインナップの充実が共に実現すれば、病院検査室はもちろんのこと診療所、開業医などでも感染症の診断に遺伝子検査が活用されることが期待される。

遺伝子解析技術の感染症迅速診断への適用と実践

遺伝子検査は、抗菌薬投与後あるいは投与中の細菌感染症、特に髄膜炎や心内膜炎では、培養法で原因菌を検出できない場合において病因診断を可能にする。さらに、培養が困難な病原体、培養に長い時間を要する細菌の検出にも威力を発揮する。日常検査では鏡検で細菌が観察されたにもかかわらず、培養で生えてこない場合がある。このようなケースでは検体から直接、ブロードレンジPCR法で細菌のDNAを増幅後、産物をシーケンス解析することで菌種名を決定できるだけでなく、その細菌を分離するための培地の追加、温度やガス環境などの培養条件の変更、培養期間を延長することが可能となり、生菌を得ることに寄与する。遺伝子検査を適応するケースあるいは遺伝子解析技術に頼らざるを得ない検体について、具体的な症例を提示しながら紹介したい。

迅速な薬剤感受性検査の最新技術

感染症の治療において最も重要なことは、迅速な薬剤感受性試験結果に基づいた抗菌薬適正使用への支援 (Antimicrobial Stewardship) である。入院期間の短縮や医療費低減の効果、院内感染防止などにも大きな影響を与える。近年、菌種の同定だけでなく、薬剤感受性試験においても様々な技術革新の恩恵を受けながら、数時間で感性菌か耐性菌を判定する画期的な技術が登場している。例えば、欧米で普及しているAccelerate Diagnostics社の機器では、

薬剤作用による菌体の形態変化をデジタル顕微鏡で経時的にモニタリングして、薬剤感受性試験を7時間で実施できる。その他、細菌が産生する揮発性有機酸(VOCs; volatile organic compounds)から菌の増殖を検知して薬剤感受性試験に適用するシステムも開発されている。

2. 塗抹検査はどこまで抗菌薬適正使用に貢献できるのか

大瀧 博文

関西医療大学保健医療学部臨床検査学科

グラム染色に代表される塗抹検査は検体から直接的に細菌を検出できる安価かつ簡便な迅速検査であり、染色像および患者背景を適切に解釈すれば、このパネルディスカッションのテーマである「迅速診断」に大きく繋げることができる。グラム染色を迅速診断に繋げるには、各々の菌種(属)の形態的な特徴の把握も重要な因子であるが、患者背景および感染フォーカス別の疫学情報と照らし合わせることで検査後確率を上昇させるうえでのカギとなる。起炎菌を推定する際の最終判断は、鏡検時の菌の形態に左右されがちだが、形態は菌自身がそれまでに置かれていた環境の影響を強く受けるため、いわゆる教科書的な典型例ばかりを認めるわけではない。例えば、グラム染色像が典型例ではなく、推定所見とその後の同定結果が不一致になることもしばしばある。これらのしくじりを振り返ると、患者背景および感染フォーカスは同定結果と合致していたケースがほとんどであるため、私の恩師が頻繁に口にする「菌はウソをつかない」を嘯みしめる場面は驚くほど多い。さて、グラム染色の魅力は迅速診断のみならず、このお題の「抗菌薬適正使用」へ貢献できることである。日常で多く検出されるブドウ球菌、レンサ球菌、腸内細菌目細菌、ブドウ糖非発酵菌の感性率や自然耐性などの情報はJANISやCLSI、各種文献、自施設の集計データなどから容易に得ることができる。すなわち、これらの菌を推定できれば、不要な広域抗菌薬もしくは誤った狭域抗菌薬の使用抑制に資することが可能となる。また、塗抹所見によりMRSAやESBL産生菌を考慮すべき菌の形態を認めた場合は、培養検査に薬剤耐性菌の選択培地を加える行動に繋がり、薬剤感受性試験を待たずとも、薬剤耐性菌を考慮した抗菌薬投与を実施することができる。今回は自験例や文献、アンケート調査などを提示し、「迅速診断」および「抗菌薬適正使用」への貢献のあり方について考えていきたい。

3. 質量分析は革命を起こしたのか

村田 正太

千葉大学医学部附属病院検査部

質量分析法の一つであるMALDI-TOF MSによる細菌や真菌の同定法が国内へ導入され10数年が経過した。菌体内にあるリボソーム蛋白の分析によって菌種を決定する。分離培地上のコロニー1個から検査でき、従来法の生化学

性状である代謝反応を利用した検査法と比べ、同定困難であった菌種も正確に同定できる。さらには同定時間の大幅な短縮と同定作業量の削減が特長である。同定時間は約18時間から約10分程度に短縮となった。MALDI-TOF MSの登場は微生物学的検査のパラダイムシフトから革命を起こし、その革命は感染症診療にどのような効果をもたらしたのであろうか。本講演では当院検査部での状況を基に述べる。1. 迅速な起因菌同定から、より適切な治療への時間短縮と感染症起因菌の疫学：微生物学的検査の使命は、診断に必要な起因菌を迅速に同定することにある。現在、当院検査部では培養開始から2日後であった同定結果が培養翌日に短縮している。血液培養陽性検体もボトル内容液から1時間程度の前処理が必要であるが、迅速に検査し同定している。これらのMALDI-TOF MSによる迅速な菌種決定は、初期治療の経験的治療から、より適切な治療への時間短縮に大きく寄与していると考えられる。更に同定菌種も増え、従来法では同定が難しかった酵母、糸状菌、ノカルジア、抗酸菌も同定でき同様な効果となっている。また、正確な菌種同定は、各感染症の起因菌の疫学情報の精度向上にも寄与すると考えられる。2. MALDI-TOF MS導入への課題：MALDI-TOF MSは微生物学的検査と感染症診療に多くのメリットを有するが、導入、ワークフロー、検出菌の意義付けに課題を有する。MALDI-TOF MSの装置と維持費はかなり高額であり、設備投資をどうクリアするかは最初のハードルである。日本の臨床検査部門は外国に比べ臨床検査技師の数が少なく、微生物検査以外に感染管理、採血業務などマルチタスクが求められていることから機器導入による業務軽減があっても良い。微生物学的検査のワークフローは、従来は同定検査と薬剤感受性検査の結果を同時に報告していたが、MALDI-TOF MS導入以降は同定検査結果を先行して報告する。この中間報告を業務負担なく行えるワークフローや検査システムの変更が必要である。MALDI-TOF MSは検出菌の正確な同定を実現したが、病原菌としての意義付けの少ない菌種と同定された場合の起因性の判断は難しい。3. 最後に質量分析計の導入は、従来に比べ1日早い同定から、より適切な抗菌薬へのスイッチが可能となった。また、検査室としても同定作業量が減り、その時間をICT活動などに利用することが可能となるので感染症診療への貢献度は高いと考える。

4. 薬剤耐性遺伝子の検出を治療に活かすには 小佐井 康介, 柳原 克紀

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

薬剤耐性菌は様々な感染症の原因となる。薬剤耐性菌の検出は、抗菌薬の適正使用や感染対策、疫学の把握において欠かせない。近年、技術の進歩に伴い薬剤耐性機序に深く関与する遺伝子や変異を迅速かつ簡便に検出することが可能となってきている。遺伝子検査の代表的な手法として

標的遺伝子を増幅する PCR がある。マルチプレックス PCR は複数の遺伝子を同時に検出可能である。LAMP 法も標的遺伝子を増幅する方法であり等温・短時間で実施できることを特徴とする。目的の遺伝子あるいは全ゲノムをシーケンスする方法もある。

薬剤耐性遺伝子検査を有効に活用するためには、検査の実施フローや結果を報告するシステムを構築してタイムリーに正確な結果を報告する必要がある。また、臨床的に適切な検査であるか、検査結果が治療方針にどのように影響するかなどを考慮する。一方で、薬剤耐性遺伝子を正しく検出できたとしても、薬剤感受性検査の結果と一致しない場合がありうるため、検査結果の解釈にも十分注意が必要である。更に、薬剤耐性遺伝子検査は薬剤感受性検査にとって代わるものではないため、従来の検査に追加して実施する必要がある。

臨床でよく用いられる抗菌薬として β -ラクタム系抗菌薬がある。 β -ラクタム系抗菌薬に対する主な耐性機序として加水分解酵素 (β -ラクタマーゼ) の産生が挙げられる。近年、新しい β -ラクタム系抗菌薬や β -ラクタマーゼ阻害剤が開発され、薬剤耐性菌治療の選択肢として期待されている。それぞれの β -ラクタマーゼ阻害剤には有効な β -ラクタマーゼとそうでないものがあるため、薬剤感受性に加えて β -ラクタマーゼの種類を考慮することによりこれらの抗菌薬の有効な活用が期待される。

薬剤耐性菌の遺伝子検査は、正確性や迅速性、簡便性において進歩しており今後も更なる発展が期待される。本講演では薬剤耐性菌の遺伝子検査の感染症診療、感染制御における活用について考えてみたい。

パネルディスカッション 5 : Next pandemic への備え : FF100 と今後の課題

1. オミクロン株の積極的疫学調査として実施した The first few hundred 調査 : 総括

鈴木 忠樹

国立感染症研究所感染病理部

未知の病原体による新たな感染症が出現した際、当該感染症・病原体の適切なリスク評価は感染症公衆衛生対策の基盤となる。このリスク評価においては、感染症と病原体に関する様々な観点からの科学的知見が必須となる。特に、感染者の臨床及び疫学情報から得られる科学的知見によるリスク評価は、公衆衛生対策の策定に欠かすことができない。The first few hundred 調査 (FF100) とは、感染症による公衆衛生危機発生初期に発生した数百症程度の知見を迅速に収集するための臨床・疫学調査のスキームである。新型コロナウイルス感染症パンデミックにおいては、FF100 において臨床・疫学情報に加えて、感染者のウイルス学的・血清学的解析の情報も収集され、公衆衛生対策に広く活用された。公衆衛生対策への実装を目的とする

FF100 の実践においては、未知感染症の流行の初期段階において明確な目的をもって調査を行い得られた知見を迅速に政策に応用するところまで一連のパッケージとしてデザインすることが重要である。これらの調査には複数の医療機関から患者情報と検体を効率的に収集する必要があり、政策・臨床・疫学・検査部門で統一された枠組みを整備し運用することが必要不可欠である。本セッションでは、新型コロナウイルスのオミクロンが発生した際に、感染症法第 15 条第 2 項に基づく国による積極的疫学調査として、厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部(厚労省)の企画/依頼により実施された FF100 の実例を紹介し、Next pandemic への備えとしての FF100 における今後の課題について議論したい。

2. オミクロン株の積極的疫学調査として実施した The first few hundred 調査 : 検査部門の視点

高橋 健一郎

国立感染症研究所感染症危機管理研究センター

The first few hundred 調査 (FF100) とは、感染症による公衆衛生危機発生時に症例定義に合致した最初の数百症程度から通常のサーベイランスでは得られない臨床や疫学的知見を迅速に収集する調査である。オミクロン出現時には、感染者のウイルス学的・血清学的特徴を組み合わせた解析を実施した。FF100 で実施したオミクロン対応の実務や課題点を検査部門の視点から述べる。検査部門と疫学・臨床部門では必要とする情報が異なること、症例報告書作成のタイミングと検体輸送のタイミングが必ずしも一致しないため、検体の数、種類、採取日の他に解析に必要な最低限度の情報を加えた検体付随情報を作成し、検体輸送の際に添付することとした。検体輸送の際には各協力医療機関の責任者とは別に、検体輸送の責任者(梱包責任者)を決定し、検体の種類(呼吸器検体・血液検体)、保存方法、輸送方法についての説明などを行い、輸送日程の調整など密に連携を図った。最終的に全国 16 の医療機関から、呼吸器検体 662 検体、血液検体 190 検体を収集し、ウイルス RNA 定量、ウイルスゲノム変異検出 PCR、ウイルスゲノム解析、ウイルス分離試験、抗ウイルス抗体検査、中和試験といった検査・解析を実施した。複数の医療機関から五月雨式に検体が到着し各医療機関での採取容器も様々であったため、その日程調整と検査を行う準備段階としての分注作業には特に労力がかかった。オミクロン発生初期の段階では隔離期間を従来株と同等で良いかの知見がなく、ウイルス排出期間の確認が重要であったため、その解析を優先して実施した。その結果日本でオミクロンの 1 例目が発見されてから約 1 カ月強の期間でウイルス排泄期間に関する第 1 報を報告するにいたり、その知見に基づいて感染隔離期間が決定された。今後も迅速な公衆衛生対応が必要となる感染症の発生が想定される。FF100 で実施

したオミクロン対応の実務では、検査部門だけでなくすべての部門で多大なマンパワーを必要とした。関連する医療施設とのネットワーク構築や採取容器の統一、検体採取に関わる倫理面、検体輸送のロジスティック作成、検査に関わる予備人員の配置といったサージキャパシティーの確保など、次の Pandemic に備えて体制を構築しておくことが望まれる。

3. オミクロン株の積極的疫学調査として実施した The first few hundred 調査：疫学部門の視点

土橋 酉紀¹、高橋 琢理²、鈴木 基²、砂川 富正¹

¹国立感染症研究所実地疫学研究センター

²国立感染症研究所感染症疫学センター

新興感染症発生早期の患者を対象として行われる The first few hundred (FF100) サーベイランスは、能動的に、必要な症例にターゲットをあて、それぞれの症例の潜伏期など疫学情報、臨床症状や重症度、基礎疾患との関係性を評価することを目的としたものである。新興感染症の発生時には、感染症対策としてサーベイランス戦略を立て、適時かつ適切にサーベイランスを実施していかなければならない。しかし、これまで、日本では FF100 を効果的・効率的に実施するための方法論については議論されてきていない。日本で FF100 の方法論を議論し、政策に必要な具体的な指標や情報集約体制のための戦略的考え方を示し、準備をすすめておくことは、今後の新興感染症発生時に効果的・効率的な FF100 を実施する上で非常に重要と考える。この目的のため、今回、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) における日本での FF100 の振り返りを疫学部門の視点から行った。

日本では従来株、新規変異株への感染症対策を行う上で、必要とされる感染症の疫学情報、臨床情報 (症状、経過、重症度、転帰等)、病原体情報等を把握するため、情報が必要とされる時期に、急遽 FF100 が企画、実行されてきた。その企画は、その時々目的に応じて、その状況下で迅速に情報収集可能な方法が選択された。どの方法も人海戦術であり、特に従来株の FF100 は多くの人数が動員された。World Health Organization (WHO) の FF100 のプロトコルもインタビューを基本とした疫学調査と検体収集からなり、日本、海外共に、FF100 の遂行にあたっては、非常に多くの人材がかかわっていたと考えられる。FF100 では迅速な調査が求められるため、有事の際には、速やかに関係機関 (国、検疫所、自治体、医療機関、学会等) が連携して、調査を遂行できる枠組みを構築しておくことが必要と考える。一方、一部の海外先進国では、デジタルデータベースも利用していることもうかがわれた。今後、日本においても、国レベルで医療分野でのデジタルトランスフォーメーションを進めていく重要性が高まっていると考える。また、精度の高い実地疫学調査を速やかに実

施できる人材育成に努める必要があると考える。

謝辞：FF100 の実施にあたり、ご尽力くださいました厚生労働省の皆様にご心より御礼申し上げます。

4. オミクロン株の積極的疫学調査として実施した The first few hundred 調査：臨床部門の視点

石金 正裕

国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

未知の病原体が出現した際には、感染症のリスク評価や隔離期間の決定など公衆衛生対応を迅速に行う必要がある。The first few hundred 調査 (FF100) とは、感染症による公衆衛生危機発生時に症例定義に合致した数百症例程度から通常のサーベイランスでは得られない知見を迅速に収集するための臨床・疫学調査である。FF100 は公衆衛生機関と医療機関が連携する感染症危機対応研究であり、公衆衛生対応と医療対応という本来の目的の異なる各機関が、「同じ目的」に対して「迅速」かつ「密接」に連携するということが求められており、次のパンデミック対応においても遂行が求められている。FF100 には、「臨床」、「疫学」、「検査」の3部門の協力が必要不可欠である。筆者は、オミクロン株の積極的疫学調査として実施した FF100 において、「臨床」部門の窓口を担当し、医療機関への連絡、調査票の作成、検体の確保・輸送などを行った。日本における公衆衛生機関と医療機関の多機関が連動した迅速な FF100 により、オミクロンのウイルス排出期間の分析としては世界でも最も早いタイミングでその知見を公表することができた (PMID: 35290176)。最終的に、全国 16 の医療機関から調査票 139 例、呼吸器検体 662 検体、血液検体 190 検体を収集・解析し、第 5 報で疫学的・臨床的特徴 (重症度など) のまとめ、第 6 報でウイルス学的・血清学的特徴のまとめを報告した。一方で、FF100 では速やかな情報収集と結果の還元が求められるため、現場には大きな負担もかかった。臨床部門では、現場での診療と並行して調査票の収集が必要になるため負担が大きく、その軽減が大きな課題であった。今後も迅速な公衆衛生対応が必要となる感染症の発生が想定され、その際には FF100 を実施する可能性がある。FF100 を迅速に実施し、得られた情報を迅速に還元するためには、平時から情報収集基盤と臨床・疫学・検査の部門間連携を一層強化していくことが重要である。本シンポジウムを通じて、臨床部門の視点から、FF100 で実施したオミクロン対応の実際、課題点の抽出・共有を行い、次なる pandemic への対応について、人材育成も含めて議論する。

パネルディスカッション6: COVID-19 パンデミック後の呼吸器ウイルス感染症の現状と対策

1. COVID-19 パンデミックによる小児ウイルス感染症の疫学の変化

古市 美穂子

埼玉県立小児医療センター感染免疫・アレルギー科

COVID-19 が流行し、小児の呼吸器ウイルス感染症の疫学には大きな変化があった。2020年3月に全国の小中高に一斉休校が正式に要請され、幼稚園・保育園の休校も相次いだことが要因であろう。感染対策が厳密に行われたことにより、インフルエンザウイルスやRSウイルスによる呼吸器感染症は激減し、呼吸器症状で入院する患者も減少した。特にインフルエンザウイルス感染症の発生は2020年1月から右肩下がりとなり、脳症の診療をしないシーズンがあったことは小児科医としては非常に珍しい経験だった。2022年夏の新型コロナ第7波に重なるように再び増加し、その後一旦減少したものの年末から増え、減り切らないまま春、夏を超えていた。その結果、2023/24シーズンは今までと同じように、重症肺炎、鑄型肺炎、急性脳症の患者が相次いだ。

近年は多項目を同時に検査できるマルチプレックスPCR法の普及により、迅速抗原検査で同定されていたウイルス以外にも病原体の検出が可能になった。それに伴い、少しずつわが国のウイルス感染症の疫学も明らかになりつつある。COVID-19の流行の前後ではインフルエンザウイルス、RSウイルス、パラインフルエンザウイルス、ヒトメタニューウイルスなどは減少した一方で、ボカウイルス、ライノウイルス、アデノウイルスなどの非エンベロープウイルスは、COVID-19パンデミック後も検出され続けたとする報告もある。小児に行われた感染対策、当院での状況を振り返りながら報告する。

2. 小児のRSウイルス感染症の疫学の変化と対策

森岡 一朗

日本大学医学部小児科学分野

RSウイルスは代表的な小児の呼吸器感染症である。一般に、発熱、咳、鼻汁などの上気道炎を引き起こし、自然に軽快する。その一方、下気道疾患や脳症を発症し重症化することがある。小児領域において、患者数、重症度ともに疾病負荷の大きい感染症の1つである。そのため、2002年よりパリビズマブがわが国に導入され、重症化リスクの高い早産、慢性肺疾患、先天性心疾患、免疫不全、ダウン症候群の新生児・乳児・幼児に対して重症化抑制の臨床効果をあげてきた。

一方、近年はいくつかの臨床的課題が生じている。1つ目は、パリビズマブは、その年のRSウイルス流行初期に投与する薬剤であるが、その流行予測が困難になってきて

いる。わが国の多くの地域ではRSウイルス感染症は冬の感染症から夏の感染症となり、RSウイルスの流行の開始時期が年度によって変化している（流行が明確でなく、通年で感染児が発生している地域もある）。2023~24年シーズンは、わが国の全国集計では4月ごろより流行の立ち上がりが始まり、6月から7月にピークを迎えた。2019年に日本小児科学会より発出されたコンセンサスガイドラインに記載されている「各地域における直近数年間のRSウイルス感染症の流行状況からの流行予測」は、近年は困難な状況になってきている。

2つ目は、パリビズマブ導入後の重症化（入院）する患者の特徴は重症化リスクのない健康な新生児や乳児であることである。新たなRSウイルス予防策、特にRSウイルス流行時期に左右されず、重症化リスクのない健康な乳幼児もカバーした予防策が必要となってきている。

3つ目は、基礎疾患を有する児においては、パリビズマブで重症化抑制した期間が過ぎたあとに、入院し長期化する症例が存在する（Morioka, et al., *Medicine*. 102: 42, 2023）。また、パリビズマブの投与適応疾患は、早産児、慢性肺疾患、先天性心疾患、免疫不全、ダウン症候群に限られていたが、そのほかの重症化リスクの高い基礎疾患の児の重症化抑制もクローズアップされている。

このような現状において、新生児・乳児・幼児のRSウイルス感染対策は新たな展開を迎えている。2024年1月18日に「妊婦への能動免疫による新生児及び乳児におけるRSウイルスを原因とする下気道疾患の予防」を適応症として、組換えRSウイルスワクチンが製造販売承認を取得し、販売に向けた準備が行われている。2024年3月4日に厚生労働省は薬食審・医薬品第二部会を開き、パリビズマブのRSウイルス感染症の重症化リスクの高い肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症、神経筋疾患を有する新生児・乳児・幼児の効能又は効果の追加やRSウイルス感染期の幅広い新生児・乳児・幼児に予防効果を示す長時間作用型モノクローナル抗体製剤であるニルセピマブの承認の可否の審議が行われる予定になっている。今後これらが臨床導入されることにより、その適正使用の普及および診療体制整備が急務な状況になっている。今、小児のRSウイルス感染対策は大きな転換期を迎えている。

3. 成人のRSウイルス感染症の疫学とその予防 皿谷 健

杏林大学呼吸器内科学教室

本邦での成人のRSV感染症の疫学データは乏しいが、主に気管支喘息発作、市中肺炎、COPDの急性増悪などで原因ウイルスとなりうる。RSVは成人特に75歳以上のCOPDや心疾患のある高齢者では予後不良因子になると報告されている。コロナ禍を経て、地域の基幹施設ではmultiplex PCR検査が日常診療で導入され、改めてRSV感染症の臨床像が浮き彫りになっていることが想像される。

今後60歳以上の成人を対象にRSVワクチンの保険収載が始まり、RSV感染症の成人における病態認識及びその予防への重要性が高まることが想定される。本シンポジウムでは成人RSVの臨床像、病態、予防などにfocusし、コロナ禍前後での当院での疫学も合わせて紹介したい。

4. これからの予防接種戦略～RSウイルス、インフルエンザ、COVID-19を中心に

中野 貴司

川崎医科大学小児科学

COVID-19パンデミックにより、mRNAワクチンは世界に普及し、病原体特異的な予防手段の必要性は再認識された。同時に、呼吸器ウイルスの予防接種戦略では、粘膜免疫の誘導やウイルス変異への対応など解決すべき課題が多いことも改めて印象付けた。

COVID-19ワクチンは、国内では2021年2月以降、疾病のまん延予防上緊急の必要があるという状況に鑑み、「特例臨時接種」として生後6カ月以上の国民を対象に実施されてきた。しかし2023年5月、COVID-19が感染症法の5類感染症に位置付けられ、特例臨時接種は2023年度末で終了、2024年度からは定期B類の予防接種となる。接種対象者は65歳以上の高齢者と、60歳以上65歳未満の一定の基礎疾患を有する者で、努力義務や接種勧奨などの公的関与は適用されない。任意接種は可能だが、費用は自己負担となる。特例臨時接種ではmRNAワクチン、組換えタンパクワクチン、ウイルスベクターワクチン(2022年9月で使用終了)が使用されてきたが、今後は年1回の接種時期の前に、ワクチン株と使用ワクチンが選定される見込みである。

1950年に製造が開始されたわが国の不活化全粒子インフルエンザワクチンは、1972年に不活化HAワクチンに変更され、現在も使用されている。2001年から高齢者を対象に定期B類、任意接種として小児や医療従事者にも比較的普及し、長年の使用で一定の安心感がある一方で、より有効率の高いワクチンの登場も期待される。海外では高齢者などで有効性のエビデンスが集積しつつある高用量不活化ワクチンやアジュバント添加ワクチンも使用され、前者は国内でも承認申請がなされ臨床応用が待たれる。また、2023年にわが国でも経鼻弱毒生ワクチンが薬事承認され、2024年度に販売開始の見込みである。本ワクチンは欧米諸国ですでに使用され、成人や高齢者と比べて過去の感染機会が少なかった小児にとって、免疫付与という観点からは理にかなっている。注射を嫌がる低年齢児や、局所副反応の既往などで接種を見合わせていた者にとっては、代替ワクチンができるという恩恵もあり、実地臨床での評価が待たれる。

RSウイルスワクチンについては、国内で接種対象の異なる2製剤がすでに使用可能である。高齢者用の組換えRSウイルスワクチン(商品名アレックスビー筋注用)は、チャ

イニーズハムスター卵巣(CHO)細胞により産生されたRSウイルスの膜融合前型立体構造を保持した融合タンパク質(PreF3)抗原を精製して有効成分とし、AS01_Eアジュバントが添加され、60歳以上の者が接種対象である。母子免疫用の組換えRSウイルスワクチン(商品名アブリスボ筋注用)は、CHO細胞より産生されたRSウイルスサブグループA(RSV-A)融合前Fタンパク質抗原およびRSウイルスサブグループB(RSV-B)融合前Fタンパク質抗原を精製して有効成分とし、アジュバントは含有しない。妊娠24～36週の妊婦が接種対象で、妊婦への能動免疫により新生児・乳児の疾患発症を予防する。

乳児や基礎疾患児ではRSウイルス感染症の疾病負荷は特に大きく、抗体製剤としてパリビズマブが早産児や一定の重症化ハイリスク児に対して、保険給付により発症抑制目的で使用されてきた。近年、長時間作用型抗体製剤のニルセビマブが、海外諸国で健常乳児も含めてRSウイルス下気道疾患の予防薬として使われるようになり、わが国でも薬事承認された。ニルセビマブは、既に一部の海外諸国ではNational Immunization Practiceに組み入れられ、地域における疾病負荷軽減へのインパクトも報告されつつある。RSウイルス予防策の推移にともない、わが国の予防接種制度全体の概念を再考することが必要な時期かもしれない。今後は新しい展開が想定される。

パネルディスカッション7：薬局におけるこれからの抗菌薬適正使用支援

1. 外来抗感染症薬認定薬剤師制度について(概要説明)

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

これまで、わが国の抗菌薬適正使用は病院内のインフェクションコントロールチーム(ICT)を中心に活動してきたが、その後Antimicrobial Stewardshipの考え方が導入され、現在では、地域の中核病院を中心に感染症専門医と感染症関連の認定薬剤師等によるチーム(AST)として感染症治療において専門的な活動が実践されている。このASTを担う薬剤師のために、日本化学療法学会の抗菌化学療法認定薬剤師や日本病院薬剤師会の感染制御認定薬剤師などの認定制度が実施されてきた。抗菌薬適正使用の本質は、感染症の患者に最適な薬剤が選択され、副作用を少なく短期間に治療を済ませることであるが、病院内で不適切な抗菌薬使用を減らすための監視も重要である。そのため指標の一つとしてAMR対策アクションプラン2016-2020が掲げられ、ASTは、その適正使用に取り組んでいる。このアクションプランで示された4年間はコロナ禍の影響があったものの、成果指標に向けた取り組みの中でいくつかの課題が浮き彫りとなった。その一つは、抗菌薬適正使用の啓発を病院内だけでやっても限界があると

いうことである。経口抗菌薬は、日本全体の抗菌薬使用量の主を占めることから保険薬局が扱う外来処方も視野に対象範囲を広げることを積極的に行う必要があるだろう。昨今の一次医療では、かかりつけ薬剤師制度が広がりつつあり、複数のクリニックからの処方内容を管理できることから、外来処方における抗菌薬適正使用を指導・監視できる専門性の高い薬剤師の育成が急務である。そこで日本化学療法学会では2019年4月より外来抗感染症薬認定薬剤師制度を立ち上げ2024年よりその人材を輩出し始めた。本講演では、この制度の概要を説明する。

2. AMR 対策における日本薬剤師会の取り組み 橋場 元

日本薬剤師会

薬剤耐性（AMR）は、世界的な公衆衛生上の脅威であり、日本も例外ではなく、（公社）日本薬剤師会（以下「当会」）は、薬の専門家である薬剤師の職能団体として AMR 対策の重要性を認識し、その解決に向けて多岐にわたる活動を行っています。その活動は、薬剤師の抗菌薬適正使用のための知識・技能の向上から、医療従事者・一般市民への啓発活動、研究活動、さらには政策への関与まで多岐にわたり、日本の公衆衛生や医療の質の向上に貢献しています。

【抗菌薬適正使用の推進】当会は、抗菌薬の適正使用を推進するために、様々な取り組みを行っています。令和4年度には厚生労働省の「令和4年度薬剤師の資質向上等に資する研修事業」の実施法人として採択を受け、事業を実施しています。本事業では重要分野として位置づけられている5疾病（がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病、精神疾患）とともに AMR 対策について、全国の薬剤師が継続的な生涯教育で活用できる研修プログラム・研修資料（動画コンテンツ）・研修マニュアル等について作成しました。こちらは都道府県薬剤師会が主導して行う生涯研修に取り入れられ、活用されています。また、薬剤師の AMR 対策の向上を図るため、2017年より日本薬剤師会学術大会において、AMR 対策に関連する分科会を開催し、薬剤師の知識・技能向上を図っています。

【啓発活動】当会は、厚生労働省や内閣官房等による AMR 対策に関する啓発活動に協力し、ポスター、パンフレットを薬局を通じて国民に配布し、また、当会のウェブサイトなどを通じて、抗菌薬適正使用の重要性を啓発しています。また、各種団体が企画する研修会やセミナーに当会役員が講師として参加し、薬剤師をはじめとした医療職種や国民に向けた啓発活動を行っています。

【研究】当会は、京都薬科大学の村木らと共同で、薬局のレセプトコンピュータに蓄積された調剤情報から外来診療時の抗菌薬使用量を抽出し、地域および全国の抗菌薬使用量の状況把握を可能とするデータ収集手法の構築を目的に、全国規模での調査研究を行い、薬局で容易に抗菌薬使

用状況を調査できることを発表しました。この手法をさらにアップグレードし、現在抗菌薬のサーベイランス調査として、医療機関で実施されている JANIS、J-SIPHE から得られた抗菌薬の使用状況等に関する情報などと組み合わせることで、より精度の高いデータとして AMR 対策に活用できるものと思われます。

【各制度政策への関与】当会は、国が推し進めている AMR 対策に対する取り組みを検討する会議等に当会役員が参加し、様々な課題に対して意見を述べています。薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2023-2027）の作成にあたっては、薬剤師・薬局が AMR 対策にこれまで果たしてきた前述の実績や活動について、内閣官房や厚生労働省と協議を重ね、アクションプランに薬剤師・薬局の役割を明記されるにいたりしました。

3. 薬局薬剤師が取り組む抗菌薬適正使用 瀧藤 重道

グラムスキー薬局

2009年から2022年まで務めた老人ホームでの在宅における活動と、2022年2月に開局した門前のない面薬局での外来における抗菌薬適正使用についての活動について伝えたい。

【老人ホームでの活動】AMR 対策アクションプランで削減目標が掲げられている経口フルオロキノロン、マクロライド、第3世代セファロsporin系抗菌薬が多く処方されていた。第一世代セファロsporinの提案や本当に必要かどうか医師と協議することもあったが、医師の使い慣れた抗菌薬を変更することは困難であった。そこで、薬剤師が医師の訪問診療に同行し、在宅現場でグラム染色を実施し、原因菌の推定を迅速に行い、原因菌に合わせた抗菌薬の提案を行う共同薬物治療体制の取り組みとして、薬剤師が在宅訪問時に、医師の同意のもと、患者の検体採取可能時にグラム染色を行い、グラム染色の結果をもとに医師へ抗菌薬の処方提案を行った。結果として処方提案を受け入れてもらいやすくなり、抗菌薬処方の広域抗菌薬の削減が実現できた。

【面薬局での外来の活動】

○患者指導

薬局でまず実施が容易なことは AMR 対策アクションプランの「普及啓発・教育」の分野で患者教育である。2023年11月に AMR 臨床リファレンスセンターが行ったインターネット調査において、まだ「抗菌薬・抗生物質はウイルスをやっつける」と誤った回答をした人が地方73.0%、都市部74.5%であることや、「あなたはかぜの時に家にとっておいてあった抗菌薬を使ったことがありますか。」の質問に対して家に取ってある抗菌薬がある方は91.9%が「使ったことがある」との回答であったなど、一般の方はまだ正しい情報を持っていない。風邪に対する処方や抗菌薬の含まれた処方を受け付けた際やセルフメディケー

ションでの風邪薬を買いに来た際に患者教育は以前から行われているがまだまだ継続が必要である。

○疑義照会

抗微生物薬適正使用の手引きが2017年に作成されてから時が経つがまだ、外来の抗菌薬処方とは乖離しているケースが多々ある。また、外科的な処置後や蜂窩織炎、歯科での第3世代セファロスポリンは変わらず残っている。これらに対して疑義照会を行うことは可能だが、変更にいたることは容易ではない。しかしながら、幸か不幸か医薬品の相次ぐ出荷調整で第3世代セファロスポリンの入荷が悪くなったこともあり、第3世代セファロスポリンがないので代替薬としての第1世代セファロスポリンへの変更やアモキシシリンへの変更がしやすくなっている。これを機に狭域抗菌薬でも問題ないことを理解してもらえると有難い。

○医師への情報提供

疑義照会で抗菌薬変更ができると良いことが出来たという達成感はあるが、所詮は1例である。やはり、重要なことは疑義照会よりも前に処方医の下を訪れて情報提供をすることである。抗微生物薬適正使用の手引きの再確認や外科的処置後は第1世代セファロスポリン、歯科ではアモキシシリンで十分なことを説明して、理解してもらえるとその後は疑義照会をしなくて済む。

活動を列記したが、抗菌薬適正使用における活動をするにあたり、医師との信頼関係の構築が重要であると感じている。全く知らない薬剤師からの提案はなかなか受け入れ辛いこともあるかも知れない。実際に私もそんなに簡単に全てのことが運んでいる訳ではない。やはり、門前の信頼関係が構築されている薬剤師からの提案の方が間違いなく医師も話を聞いてくれるのではないかと感じている。外来抗感染症認定薬剤師を多くの薬剤師が取得して、学んだ知識をもとに薬局薬剤師がAMR対策に貢献できるようになることが理想であり、そうなることを切に望んでいる。

4. AMR対策での薬局薬剤師への期待

藤友 結実子

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

当センターで実施したアンケート調査の結果によると、風邪症状で受診した際に、49.3%の人が抗菌薬を処方されたと思っており、そのうちの65.0%は、実際には抗菌薬は処方されていなかった。言い換えると、風邪症状で受診し、抗菌薬を処方してもらったと思っていた人の6割以上は自分の処方された薬について誤った認識をしていた、ということになる。そもそも、風邪症状で受診する人の4割程度が抗菌薬処方を希望しているというデータもある。抗菌薬処方を希望する人は、「抗菌薬は熱を下げる」とか「抗菌薬を飲むと風邪が早く治る」と思っている人の割合が、希望しない人よりも高い。また、子どもを持つ親の方が抗

菌薬処方を希望する割合が高くなっている（乳幼児がいる場合45.6%、子どもはいない場合35.3%）。7年前からはほぼ毎年実施している一般国民を対象とした調査では、「抗菌薬はウイルスをやっつける」「風邪やインフルエンザに抗菌薬は効果的だ」を「間違い」と正しく回答した人は2割前後でずっと変化が見られていない。風邪診療における抗菌薬の適正使用に関する患者の知識は、医療従事者が考えているよりもおそらくずっと低いと思われる。

同じく2017年からほぼ毎年実施している一般国民を対象とした調査では、抗菌薬に関するきちんとした情報を得るときの情報源として、医師（74.5%）、薬剤師（47.3%）を挙げる人が多い。また、この1年間で「不必要に抗菌薬を飲んではいけない」といった情報を得る機会は、2022年は61.0%が「なかった」と回答していた。情報を得る機会があった人の情報源は、医師（23.4%）、新聞やテレビのニュース番組（16.6%）、インターネット（12.0%）、家族または友達（10.4%）、薬剤師（8.4%）であり、経年でみると医師や薬剤師から教えてもらった人は増加傾向である。さらにこれらの情報を得たことで抗菌薬への考え方が変わったと回答した人は62.0%であった。

これらの調査結果から、一般国民は抗菌薬に関する情報を得るのに、医療従事者に大きな信頼をおいていることがわかる。薬局は、診察室の外で、患者が正しい知識を得る絶好の場である。患者は診察室で話さなかった（話せなかった）、もしくは聞けなかったことを薬局で話したり聞いたりする。ここで薬局薬剤師が果たす役割は、患者が正しい知識を得て、適切な受療行動をとることにつながるという意味で非常に大きい。また薬局薬剤師は、患者の知識や意識、行動を直に感じ取ることができる、大変貴重な存在である。

パネルディスカッション8：感染症における遺伝子検査の展望

1. 感染症診療におけるゲノム解析の臨床応用

南宮 湖

慶應義塾大学医学部感染症学教室

ゲノム解析技術の進展に伴い、微生物側のゲノム解析だけでなく、宿主側のゲノム解析を実施することで、治療戦略の個別化及び感染症病態の理解が進むことが期待される。

微生物側のゲノム解析の臨床応用の一例として、病原細菌やウイルス、真菌やその薬剤耐性を網羅的に検査する多項目パネル検査の登場が挙げられる。特に2017年に細菌核酸・薬剤耐性遺伝子検査が保険収載されたことを契機に、フィルムアレイ等の診断モダリティが急速に臨床現場に普及してきている。

また、宿主側のゲノム解析の臨床応用として、感染症領域においてはマラリアのG6PD検査、HLA-B*57:01と抗HIV薬アバカビルなどが挙げられる。G6PD欠損者は普段

は無症状であるが、プリマキン等の抗マラリア薬を服用後、ヘモグロビン尿を主症状とする溶血発作・黄疸・貧血を呈する。また、HLA-B*57:01を保有する患者はHIV治療薬であるアバカビル(ABC)に対する過敏症反応が有意に上昇する。海外においては薬剤投与前にスクリーニングが推奨されているが、G6PD欠損者やHLA-B*57:01の保因者が日本国内には少なく、臨床現場で実施する機会は多くない。だが、これらの薬剤のみならず、アミノグリコシドによる腎障害・第8脳神経障害やエタンプトールによる視神経障害など、抗菌薬が引き起こす様々な有害事象を事前に予測・予防することができれば、患者の安全性が向上し、治療成績の改善が期待され、今後の課題と言えよう。

本シンポジウムにおいて、微生物ゲノム解析・宿主ゲノム解析の臨床応用の事例を概説すると共に、今後の展望・課題について参加者・登壇者の皆様と議論できれば幸甚である。

2. 微生物検査における次世代シーケンサーの活用—ブドウ球菌を中心に—

加勢田 富士子^{1,2}, 柳原 克紀^{1,2}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野

²長崎大学病院臨床検査科/検査部

次世代シーケンサー(Next-generation sequencer, NGS)は、がん領域ではコンパニオン診断や遺伝子パネル検査で既に活用されている。今のところ感染症診療領域ではNGSを用いた検査で保険適用となっているものはなく、NGSは主に微生物研究に用いられている。しかし感染症診療とNGSとの距離は以前よりも徐々に近づいており、今後は感染症診療にNGSがより活用されると考えられる。

NGSの最大の特徴は一度に大量のDNA配列を解析できる点である。感染症領域においてNGSが活用できる場面として1. 原因微生物の検出・同定, 2. 病原微生物のタイピング, 病原性遺伝子や薬剤耐性遺伝子の解析, 3. 感染制御(系統解析, 伝播経路推定), 4. 細菌叢解析などがあげられる。当院の微生物検査室では病院内外より臨床菌株の解析を依頼されることがある。その中でNGSを用いることが多く、有効性を実感するのは薬剤耐性菌のアウトブレイク(院内伝播)疑い症例の系統解析である。例えばMRSAの場合、アウトブレイク(院内伝播)が疑われた場合、菌株の同一性を判断するためにPOT法がよく用いられる。しかしMRSAはSCCmec II型/ST5株がかつて流行していたが、現在はSCCmec IV型/clonal complex(CC)1もしくはST8株が主流となっており、SCCmec II型MRSAの菌株識別能が高くなるように設計されているPOT法ではSCCmec IV型MRSAの院内伝播判定が難しくなっている。そこでNGSを用いてコアゲノムMLST解析やSNP解析を行うとより正確に菌株の同一性を評価することが可能となる。

また、重症患者より検出された細菌のタイピングや病原性評価にもNGSを用いている。例えば基礎疾患がないにも関わらず急激な経過をたどったMRSA感染症例を経験した場合、MRSAの病原性が非常に強いことが疑われる。そのような場合NGSを用いて解析を行い、例えば米国で流行し病原性が強いことが知られているUSA300クローンに合致する特徴があるのか、それともその他のタイプで病原性が強いのかを解析し、臨床側へ報告している。

NGSは一度に多くの情報を得ることができるため有用ではあるが、臨床側が何を目的として解析を依頼しているのかを検査する側も把握し、そのニーズに合わせて結果を解析し返却することが重要である。

3. 微生物ゲノム解析の新展開

中村 昇太

大阪大学微生物病研究所感染症メタゲノム研究分野

2010年に登場した1分子リアルタイムシーケンシング技術であるPacific Biosciences社のPacBio RSによるロングリードで、微生物ゲノムの完全長解析が容易となった。また2014年に登場したナノポアシーケンシング技術であるOxford Nanopore Technologies社のMinIONによって、小型のゲノム解析デバイスを携帯することが可能となり、場所を選ばずロングリードによるゲノム解析が可能となった。それから早10年経つが、場所を選ばないはずのMinIONが、日常的に病院等で活用されている状況には未だいたっていない。その主な要因としてはデータ解析の困難さにある。MinIONは小型とはいえ、秒速数百本の遺伝情報を産生し、1ランのデータサイズは10Gbを超えるビッグデータを出力する。このビッグデータを効率的に取り扱うためには高価なGPUや大型の計算機が必要である。我々はこの問題を解決するためにクラウドコンピューティングを活用したりリモート解析によって、場所を選ばず微生物ゲノム解析が実施可能な体制の構築を試みた。非結核性抗酸菌(NTM: Non-Tuberculosis Mycobacteria)に属する菌種は200種を超えており、これらを網羅し正確に種同定が可能な手法論が求められている。我々はNTMのゲノムデータベースとクラウドコンピューティングによるリモート解析システムを構築し、国内9拠点において実地試験を行っている。この取り組みの中で従来法では同定できない抗酸菌疑い例を解析し、その中から3種の新種NTM, *Mycolicibacterium toneyamachuris*, *Mycobacterium senriense*, *Tsukamurella toyonakaense*を発見した。これらの例は国内のNTMの多様性を我々は未だ把握できていない可能性があり、最新の微生物ゲノム解析の現場への導入の重要性を示している。本講演では、こうした微生物ゲノム解析の新展開について紹介する。

4. 小児感染症における Multiplex PCR の今後の展開

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

Multiplex PCR は欧米で先行して、研究だけでなく診療現場でも広く使用されてきた。一方で、国内では細菌は培養検査、ウイルスは抗原検査による診断が主流であったが、SARS-CoV-2 のパンデミックを契機に国内でも multiplex PCR の機器が急速に普及し、診療現場でも活用されるようになった。

小児の市中感染症におけるウイルスの占める割合はもとも多く、2013年に肺炎球菌結合型ワクチンやヒブワクチンの定期接種化によって市中の侵襲性細菌感染症は大きく減少し、さらにウイルスの占める割合は増加した。日々感冒を中心とした多くのウイルス感染症を診療する小児科医にとって、呼吸器の病原微生物に関する multiplex PCR は、抗原検査では診断できず「何らかのウイルス感染症」としか言えなかった現状を打破し、心を躍らせる画期的な検査手段となった。

診療面での multiplex PCR の利点としては、検査結果が従来の単項目の外注 PCR よりも早く得られ、抗菌薬使用量の減少や入院期間の短縮など患者管理にその結果を直結して活用できること、微生物の検出率が高まることが挙げられる。また、血液培養陽性検体を対象とした multiplex PCR では、微生物の同定だけでなく耐性遺伝子の検出も可能なため、その病原体に最適な抗菌薬の選択をより早期に行うことが可能となった。その利便性の一方で、問題点も挙がってきている。たとえば、呼吸器検体を用いた multiplex PCR では複数の病原微生物が陽性になることも稀ではなく、検査結果の解釈に頭を悩ませることが少なくない。さらに、全員に multiplex PCR を行うことにどれだけの妥当性があるのか、どの患者群に使用するのかが multiplex PCR の利点を最大限に発揮できるのか、diagnostic stewardship の重要性が高まり、multiplex PCR を導入した施設でその検討が必要になってきている。また、細菌の薬剤感受性結果を得る標準的方法は従来の培養検査であること、検査項目に含まれていない微生物についてはそもそも multiplex PCR では評価できないことなど、multiplex PCR は決して万能ではなく、従来の検査と組み合わせることでその意義を増す補完的検査であることの再確認も必要である。

研究面では、呼吸器感染症の論文において抗原検査の結果だけでは欧米の multiplex PCR を使用した論文の質に迫ることが難しく苦難の時代があったが、multiplex PCR が国内でも使用可能になったことでその課題は解消された。multiplex PCR の結果を研究としてどう活用するかは先行文献にヒントがあると同時に課題も残されている。いわゆる感冒の自然経過を調査した前方視の大規模出生コホート研究など、その利点を活用した論文は今も欧米を中心に

続いている。一方で、あくまで定性検査であり、複数項目が陽性になった際に、その解釈が困難なことは診療現場に限ったことではなく、研究結果の解釈としても困難を伴う。我々は、あくまでその後のさらなる詳細な解析の前段階として multiplex PCR を使用して研究に活用している。すなわち、研究においても multiplex PCR 単独ではなく他の検査と組み合わせることで有効活用を目指している。

診療においても研究においても、multiplex PCR の利点と欠点を理解した上でいかに有効活用していくかが今後の課題と考えられる。

パネルディスカッション9: Antimicrobial Stewardship Team の多職種連携から生まれる相乗効果

1. 医師から生まれる AST の相乗効果

山田 康一^{1,2,3,4}, 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講座

²大阪公立大学医学部附属病院感染制御部

³大阪公立大学医学部附属病院感染症内科

⁴市立大村市民病院救急総合診療科

医師は薬剤師とともに Antimicrobial Stewardship Team (AST) の中心的役割が求められることが多く、「Antimicrobial stewardship program 実践のためのガイド」でも同様の記載がなされている。しかし、ここ数年の状況をみる限り、臨床検査技師・看護師、施設によっては事務職も AST の一員として積極的に参画し、多職種連携が必要不可欠なものとなっている。大阪公立大学医学部附属病院（以下公大病院）では2014年より AST が発足し、今年度で丸10年となる。当初から core strategy として血液培養陽性例を中心とした「モニタリングとフィードバック」、広域抗菌薬や抗 MRSA 薬を中心とした「抗微生物薬の条件付き届け出制」を毎日行っている。また、週1回「血培/抗菌薬ラウンド」と称して該当症例をピックアップして主治医との直接対面を基本としたラウンドを行っている。第1回のラウンドの議事録を確認すると出席者は医師2名と薬剤師1名の計3名であった。おそらく AST 発足当初はこの業務が医師と薬剤師で行うものであり、多職種連携という概念が浸透していなかったと考えられる。AST を発足後1年程度経過した時点で検査技師、看護師が参加するようになったものの、特に看護師は参加しているだけで自分達の役割を十分見いだせていなかったと認識している。Diagnostic stewardship (DS) の概念が公大病院で浸透し始めた2018年から血液培養陽性の報告とその支援を早期に行う取り組みを開始した。検査技師が AS ならびに DS に積極的に関与してもらうことで密な連携をとることができるようになった。2018年4月から開始した「血液培養陽性報告体制の変更」や2019年末から開始した「遺伝子検査を用いたブドウ球菌菌血症の迅速診断と診療支援」がその最たる例である。また、看護師も AST への継続的参

加により、病棟看護師に対する適切な検体採取の指導、中心静脈ラインの適正使用とケアの指導、病棟における菌血症バンドル遵守といった取り組みを行っている。また、2023年度に入ってから地元の病院に公大病院のASTカンファレンス参加の案内とオリエンテーションを積極的に行ってくれている。当日は公大病院における10年間のASTの活動の中で上記を含めた多職種が連携した取り組みや個別の事例を紹介し、ASTのあり方を議論したい。また、4月から勤務する病院での事例も可能であれば紹介したいと考えている。

2. 薬剤師が感じるASTの相乗効果

塚本 仁^{1,2}

¹福井大学医学部附属病院薬剤部

²福井大学医学部附属病院感染制御部

薬剤耐性菌（AMR）の増加が世界的な問題となる中で、日本においては2016年にAMR対策アクションプランが公表され、AMR対策への取り組みが具体化された。その中で、抗菌薬適正使用は、重要な柱の一つに位置づけられている。その後、2018年度の診療報酬改定において、AMR対策の推進、特に抗菌薬適正使用推進の観点から、感染防止対策加算に「抗菌薬適正使用支援加算」が新設されたことで、各施設で抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team：AST）の設置が急速に進んだ。その結果、感染制御チーム（ICT）は感染対策を、ASTは感染症治療のサポートを担うという役割分担が行われるようになり、感染制御における薬剤師の存在意義が大きく変化したと言える。抗菌薬の歴史を振り返ると、耐性菌には新しい抗菌薬で対抗するという時代が続いてきた。しかし、薬剤耐性菌の出現や蔓延、さらに抗菌薬開発の停滞により、今ある抗菌薬の延命が重要な課題となっている。延命のためには、「不要な抗菌薬の使用を減らすこと」が重要であり、それはASTに課された使命であるとも言える。抗菌薬適正使用支援を意味する“Antimicrobial Stewardship”という言葉は、2007年に公表されたIDSA/SHEAによる支援プログラム作成のためのガイドラインまで遡る。ガイドラインでは、抗菌薬使用の適正化とは、抗菌薬の選択だけでなく、投与経路、投与量、投与スケジュール、投与期間を適正化することと記載されている。この記載だけを見ると、抗菌薬適正使用の推進は医師、薬剤師のみで完結できるようにも見える。しかし、「不要な抗菌薬の使用を減らすこと」に目を向けるとどうだろうか。薬剤師は、投与もしくは処方された後の抗菌薬に介入することが多い。しかし、日々のAST活動を通じて、薬剤師にはない視点や発想から、不要な抗菌薬の使用を減らすためには、投与前、処方前への介入が重要であると感じることが多々ある。抗菌薬適正使用を推進していく中で、ASTが多職種の集学的チームである価値について自験例を紹介しながら論じていく。

3. 臨床検査技師から生まれるASTの相乗効果 山本 剛

大阪大学大学院医学系研究科変革的感染制御システム開発学寄附講座

【はじめに】Antimicrobial Stewardship（AS）は、医師の正しい感染症診断のもとに、個々の症例に対して適切な抗菌薬で最大限の治療効果が発揮できること、そして有害事象は最小限にしながら治療が終了するために必要である。一方、Diagnostic Stewardship（DS）は、的確な感染症の診断と原因微生物の正しい確認を行う上で必要である。ASTはASおよびDSがうまく融合することで、相加・相乗効果を生み出すことがあり、我々の期待を超えた治療効果も生み出すことができる。しかし、ASにDSを組み合わせることは、ここの治療を適切にすることはできるが、感染症の治療全般に対して効果を生み出すかは、分かっていないところも多い。今回は、微生物検査をもとにした臨床検査技師から生まれるASTの相乗効果について考えていく。

1. 医師との相乗効果：医師との相乗効果を図るには、医師が正しく感染症の診断を行うために、診断を行う現場に適切な検査結果が、適切なタイミングで提供することである。適切な初期抗菌薬を選択する上で、症状や臨床所見をもとに原因微生物を想定した感染症の診断を行うことは非常に重要である。感染症の多くは急性疾患であるのにも関わらず、多くの微生物検査の結果は素早く返してはいない。今ここでこの抗菌薬に決定したい場合、どの検査を選択し、医師が検査結果を正しく理解できるようにマネジメントを行うことも、臨床検査技師に任せられている。例えば、Gram染色や迅速検査、遺伝子関連検査をベースにした微生物検査はASに必須である。

2. 薬剤師との相乗効果：薬剤師との相乗効果を図るには、標的治療をより効果的に行う時に、同定・感受性結果を相互に理解を深めていくことが重要である。例えば、薬剤耐性菌の治療を適切に行う上では、耐性メカニズムを考えながら抗菌薬選択を行うことが必要である。感受性と判定された抗菌薬が本当に個々の感染症に対して効果的なのか、有効性と安全性を考慮して選択されているのかを考えることは重要である。また、治療成績を上げる方法は、施設の性質によっても異なるが、例えば感染症医が不在の医療機関では、担当医とコミュニケーションを深め、前述した医師との相乗効果を図ることもオーバーラップすることもある。

3. 看護師との相乗効果：看護師との相乗効果を図るには、検査前プロセス（検体を採取してから検査開始までのプロセス）がどれくらい適切にできているかで、微生物検査に大きく影響を及ぼす。例えば、菌血症の診断において、適切な採血量が感度に影響を及ぼし、皮膚消毒をより確実にすることでコンタミネーションのリスクを減らすことができる。また、肺炎の診断では、良質な喀痰を採取するこ

とで、下気道由来の原因菌特定をより考えやすくする。広域抗菌薬の使用する機会をできるだけ減らすことができる。

4. 看護師から生まれる AST の相乗効果

一木 薫, 植田 貴史, 石川 かおり, 山田 久美子,
中嶋 一彦

兵庫医科大学病院

【目的】AST 活動の中心となるのは、医師、薬剤師であるが、患者に最も近いベッドサイドケアに携わる看護師は、呼吸状態やその他のバイタルサイン、創状態、便性状、抗菌薬有害事象の観察など重要な役割を担っている。また、AST における ICN は、これら現場の看護師が収集している情報を意図的、効率的に聴取して、AST へ提供するとともに、AST の活動内容を現場へ伝える連絡調整の役割を担っていると考える。以下に当院における ICN の活動と AST との連携を述べる。

【活動内容】適正な TDM の支援

VCM, TEIC, アミノグリコシド系薬等の抗菌薬の TDM の採血における、タイミングや採血時の注意点について現場看護師へ説明、指導することで、適正な TDM の実施を支援している。特に AUC を求める場合、採血時間と薬剤投与時間が重要な情報となる。予測値と実測値に乖離がみられた時には、タイミングや時間の確認などの情報収集を薬剤師とともに行うこともある。

正確な症状の把握

感染症の診断や治療経過の判断に正確な臨床症状の把握は重要なポイントである。これらの情報をベッドサイドの看護師が意図的に収集し、適正に記録が行えるような教育やシステムの構築が重要である。たとえば *C. difficile* の診断や治療効果の判定において、便性状の観察とそれに基づく検査の実施は重要なポイントである。便の性状観察は一般に Bristol 分類が用いられる。スケールに基づく記載を啓蒙し、患者の早期発見や、治療効果の判定に役立つ情報収集に努めている。

多剤耐性菌検出者の情報共有と予防抗菌薬の適正使用

当院では、ICN が週に 1 回病棟ラウンドを行い、過去の検出を含めた全ての多剤耐性菌保有患者を対象に、接触予防策の適応を評価している。ラウンドの際には、現在の培養検出状況や感染症治療の状況ならびに手術予定を把握し、AS チームと連携し、抗菌薬適正使用の介入のタイミングを図っている。

AST ラウンド時の現場看護師の通訳

AST ラウンドの際に、病棟に主治医が不在の場合には、カルテに記載とともに、病棟看護師に指示を伝言することがある。しかし内容によっては、看護師には難しい言葉の表現や上手くニュアンスが伝わらないこともある。AST ラウンドの際には、看護師が理解しやすい言語や表現におきかえる AST の“通訳”として、相互の連絡調整を担っている。

【結語】ICN は患者中心のアプローチを取る現場看護師の継続的な教育や連携など、チーム内外のコミュニケーションを強化し、抗菌薬適正使用のための情報共有を促進する効果が期待できる。

パネルディスカッション 10：肺炎球菌ワクチンの普及を目指して

1. 肺炎球菌ワクチンの基礎と今後の展望

中村 茂樹

東京医科大学微生物学分野

肺炎球菌は市中肺炎の原因菌として最も分離頻度が高く、しばしば侵襲性肺炎球菌感染症 (Invasive pneumococcal diseases ; IPD) へと進展し、その致死率は 20~30% と極めて高い。高齢者や基礎疾患を有する患者では重症化することも多く、ワクチン接種による予防が推奨される。現在わが国では、23 価莢膜多糖体ワクチン (PPSV23) と 13 価 (PCV13) および 15 価 (PCV15) の蛋白結合型ワクチンが使用できる。胸腺非依存性抗原である PPSV23 と比較し胸腺依存性抗原である PCV は、莢膜多糖体に無毒性変異ジフテリア毒素が結合していることから、濾胞ヘルパー T 細胞を介した濾胞 B 細胞の活性化が起こり、形成された胚中心内部で抗体のクラススイッチや親和性成熟が誘導される。さらに長寿命形質細胞やメモリー B 細胞へ分化し免疫記憶の成立が期待できる。いずれのワクチンも肺炎と IPD の予防効果が報告されているが、莢膜の血清型が 100 種類も存在する本菌では、非ワクチン株による IPD が増加し世界的に問題となっている (血清型置換現象)。肺炎球菌は遺伝的に高い可塑性を持ち、環境から取り込んだ DNA を自身のゲノムに組み込む自然形質転換を容易に起こす。ワクチンや抗菌薬の選択圧下では遺伝子の突然変異以外に、他のレンサ球菌から異なる莢膜型をコードする *cps* 領域を形質転換で獲得する Capsular switching が誘導され、莢膜生合成遺伝子群の近傍に位置する *pbp2x* および *pbp1a* 遺伝子ごと組み変わるため、血清型だけでなく薬剤感受性も変化する。このように莢膜多糖体をワクチン抗原とした現行ワクチンでは、非ワクチン株による置き換わりを抑止できないため、新規蛋白結合型多価ワクチンや、肺炎球菌に広く保存されている蛋白成分をワクチン抗原とした血清型非依存的なユニバーサルワクチンの開発が行われている。本稿では肺炎球菌感染症の病態と現行ワクチンの特徴、ならびに新規ワクチン開発の現状と課題について概説する。

2. 成人の市中肺炎・IPD の現状と肺炎球菌ワクチン

森本 浩之輔

長崎大学熱帯医学研究所呼吸器ワクチン疫学分野

肺炎球菌は、肺炎など急性呼吸器感染症における最も重

要な原因微生物の一つである。小児や高齢者、免疫不全などのリスクを有する人においては、髄膜炎や菌血症などの侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の原因としても知られている。特に高齢者において発生頻度が高い肺炎、重症度が高いIPDという二つの側面から、肺炎球菌感染症の予防は公衆衛生上の重要な課題である。

肺炎球菌ワクチンは、莢膜ポリサッカライドワクチン（PPV）と蛋白結合型ワクチン（PCV）が利用可能であり、本邦でも小児や高齢者を対象に定期接種となっている。小児におけるPCV13のワクチンカバー率は95%以上を維持しているが、PPV23が定期接種となっている高齢者における接種率は十分とは言えず、医師をはじめとした医療従事者や社会に対して重要性を発信することが必要である。肺炎球菌ワクチンの重要性を評価するには、肺炎球菌感染症の疾病負荷と原因となる血清型の頻度、ワクチンの有効性（effectiveness）を明確にすることが肝要である。その一方で、小児定期接種の間接効果やPPV23の直接効果、COVID-19のパンデミックなどによりその疫学は常に変化している。また、すでに成人に使用可能となっているPCV15をはじめとして、PCV20、PCV21など次世代肺炎球菌ワクチンと言われる多価PCVの発売が見込まれている。今後、高齢者に必要な肺炎球菌ワクチンの考え方はさらに複雑になると考えられ、サーベイランス機能の強化が急務である。

パネルディスカッションでは、入手可能な最新の肺炎球菌性肺炎やIPDのデータを基に、成人に対する肺炎球菌ワクチン接種の方針やサーベイランスの重要性について論じる。

3. 慢性疾患や免疫不全のある患者への普及と課題

関 雅文

埼玉医科大学医学部国際医療センター感染症科・感染制御科

COVID-19パンデミックが落ち着き、インフルエンザ患者が再びみられるようになったため、関連する2次性細菌性肺炎の最も重要な原因菌としても、肺炎球菌への対応はいよいよ重要となっている。わが国では成人に対して23価多莢膜型ワクチン（PPSV23）と13価結合型ワクチン（PSV13）が主に使用され、それぞれの特性を生かした接種が進められてきた。すなわちPPSV23は広く多くの血清型をカバーし、定期接種として5年おきの再接種が認められてきた。一方でPCV13は強力な免疫原性を有し、PPSV23との連続接種による、より強力な感染予防や重症化抑制が期待されてきた。いずれも65歳以上の高齢者、および64歳未満での基礎疾患を有するハイリスク患者への意思を尊重したshared decision makingや副反応に関する対応など、まだまだ接種率向上へ向けた問題は山積している。現在PCV15がわが国でも使用可能となり、PPSV23-

PCV15/PCV13の連続接種へ現実的に取り組むべき時期を迎えた。またPCV20がわが国でも導入されて、その単独接種の有用性も米国同様に検証され始めることが予想される。肺炎球菌は小児、成人において、菌血症を伴わない肺炎、中耳炎等の非侵襲性感染症の他、髄膜炎や菌血症などの侵襲性感染症（IPD）を起こす。わが国の2018～2021年の感染症発生動向調査におけるIPDの報告数は5歳未満の小児と60歳以上の成人に多く、2峰性を示している。6～64歳の年齢層では定期接種の対象年齢（5歳未満と65歳以上）と比較すると、IPDの報告数は少ない傾向だが、いずれの年齢層でも一定の報告数がみられている。特に55～64歳ではそれ以下の年齢層に比べて報告数の著明な増加が認められる。15歳以上の全年齢の基礎疾患としては糖尿病が最も多く、次に固形癌（治療中）、ステロイド投与、慢性心疾患、自己免疫性疾患等の順である。65歳以上では基礎疾患を認める症例は72.2%だったが、15～64歳では57.7%と少ない一方、15～64歳において頻度が高い基礎疾患は自己免疫性疾患、慢性肝疾患、脾摘後、造血幹細胞移植後と65歳以上とは様相が異なる。今後、比較的commonな慢性疾患を有する65歳以上の高齢者と特殊な免疫不全を有する15～64歳患者へのワクチン接種が特に課題となろう。今回はわが国での肺炎球菌ワクチン導入後の軌跡、エビデンスを俯瞰するとともに、まだまだ接種率の低い肺炎球菌ワクチン接種の今後期待される進展を、インフルエンザやCOVID-19との関連にも触れながら、特に慢性疾患や免疫不全のある患者への適応について考察したい。

4. 高齢者施設での普及と課題

丸山 貴也

三重県立一志病院

肺炎球菌はグラム陽性双球菌に分類される上気道の常在菌で、莢膜の性質により90種類以上に分類される。特に65歳以上の高齢者や基礎疾患を有する人は重症化するリスクが高いため、肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている。高齢者施設には高齢で基礎疾患を高率に有する人が多く、全身状態が不良な人も生活している。特に集団生活を行う環境においては肺炎を発症し、重症化するリスクが高い。高齢者施設で発症する肺炎の原因微生物は多様であるが、最も頻度が高いのは肺炎球菌である。過去に我々が三重県南端の医療圏で実施した疫学調査によると、高齢者施設で発症する肺炎球菌性肺炎の発症率は41/1,000/年であり、市中で発症する肺炎球菌性肺炎の発症率2/1,000/年よりも約40倍高いことが判明している。高齢者施設には比較的全身状態の安定している方が入所されるケアハウスから、医療的なケアを必要とする介護療養型医療施設など、多様であるが、高齢者の集団生活の場で家族や職員との接触も多いため、集団感染を起こすリスクが高く、近年は特にCOVID-19、インフルエンザの集団感染が大きな問題と

なっている。このような感染症を予防するために最も有効な手段の一つがワクチン接種である。我々は過去に高齢者施設の入所者に対する23価肺炎球菌ワクチンのRCTを実施し、全ての肺炎、肺炎球菌性肺炎による死亡の抑制効果を報告している。また、米国の高齢者施設では肺炎球菌性肺炎の集団感染が度々発生しており、いずれの施設においても肺炎球菌ワクチンの接種率が低かったことが報告されている。高齢者施設での肺炎球菌ワクチンの接種状況は正確に把握されていないのが現状であり、市中の接種率と比較しても低いことが推察される。例えばインフルエンザワクチンであれば、施設が主導し、毎年施設単位でまとめて接種することが習慣づいているため、接種率は高く、接種した人は把握されている。COVID-19 ワクチンについても施設からの積極的な推奨により、同様に接種率が高いものと考えられる。一方、肺炎球菌ワクチンについてはインフルエンザワクチンやCOVID-19 ワクチンほど強く推奨している施設は少なく、入所者個人の判断に委ねられていることが多い。定期接種の対象年齢も65歳以上、5歳刻みであったため、タイミングを逃し、接種できていない人は多い。今後、定期接種の対象が65歳のみとなることで、接種するタイミングを逸する人はさらに増加することが危惧される。今回のディスカッションでは、高齢者施設で発症する肺炎球菌性肺炎の実態と肺炎球菌ワクチンの重要性について自験例を含めて報告し、普及させるための課題について検討したい。

委員会企画

日本感染症学会男女共同参画推進委員会：働くということの意味を考える

1. 自分流人生の楽しみ方

前崎 繁文

埼玉医科大学感染症科・感染制御科

これまでも感染症学会では多くの抄録を書いてきましたが、「自分流人生の楽しみ方」というお題で抄録を書くとは思ってありませんでした。おそらく座長の駒瀬先生が男女共同参画推進委員会企画の講演としては最も適切とは思われない演者を選んで一体何をしゃべるのか、少し意地悪としてみようと思われたのかもしれませんが、駒瀬先生とはドラマーとピアニストとして、同じジャズバンドで演奏しているご縁もあり、そればかりではないと思っておりますが、さて何の話をしている物やら悩んでおります。そこで、今はやりの生成AIに尋ねて見たところ、新しい経験の追求、ポジティブな思考と感謝の心、自己ケアとバランス、失敗からの学び、自分のペースで進むなどさすがに優等生の回答でした。もちろん、生成AIのご指摘はもっともですが、それでは面白みがないので、当日の講演では私の考える自分流人生の楽しみ方についてお話をするつもりです。男女共同参画推進という企画にはなんとなく

貢献できないかもしれませんが、もう人生も60年以上生きてきましたので、私なりの人生の楽しみ方についてお話ししたいと思っております。どうぞ年寄りのおじさん（いやもうおじいさん）の戯言としてお聞き流してください。

2. 民間企業における人材不足対策について

武田 雅子

株式会社メンバーズ

【背景】少子高齢化が進む日本において、今後見込まれる労働人口不足は2040年には1,100万人。労働人口は今後加速度的に減少し、デスクワーカーだけでも同じタイミングで156万人の不足が予想されている（リクルートワークス研究所作成「未来予測2040」）。企業においても人材確保は、切実な問題。特に日本のデジタル人材の不足は、他の職種に比べても顕著であり、経済産業省の調査では2030年の段階で60万人のIT人材が不足することが予想されている。

【目的】人材の確保とその定着について、中堅ITベンダーである株式会社メンバーズは、ユニークな徹底した共感型採用を行うことで、中途及び特に新卒人材の確保を安定的に行っている。ゼロサムゲームになりがちな中途採用のみならず、むしろ新卒を採用しーから育成をすることで、そもそもの母数を増やしていくことを採用のメインに据え、IT人材不足という社会課題の解決を同時にしていくことを目指している。また入社後の定着に向けて、人事部門が中心にエンゲージメント向上施策を複数展開しており、結果、採用と定着の施策が好循環を作り出していると言える。

【具体策】採用フローは、全社で掲げているミッション、ビジョン、バリューに共感している学生の母集団を様々なイベントや会社説明会を通じて形成することからスタートする。選考のプロセスではデジタルやITスキルへの興味関心と併せて、社会課題の解決について、学生がどれくらい当事者意識を持っているか確認を重ねた上で内定出しを行う。定着に向けての施策では、経営陣によるタウンホールミーティングや、人事主導でのパーパスカーピングのWSなど、自身と会社のミッションとの関係性や連携を考えさせるイベントを年間スケジュールの中で複数実施しており、各イベントの社員満足度も非常に高い。

【結果】年に1回計測するエンゲージメントサーベイのスコアは全社平均で5点満点中3.52と、世の一般企業よりも高いスコアとなっている。採用実績では業界平均よりも採用単価で、毎年400~600名近い新卒の学生を確保できており、離職率も9%前後と若手社員が多いにもかかわらず低位安定している。

【結論】企業の採用活動におけるミッション、ビジョン、バリューへの共感型採用は他社との差別化という点でも有効である。同時に社員のエンゲージメント向上施策は、複数施策の同時進行を多面的に行っていくことで、結果、採用活動への良い連携が可能にもなり、人材の確保に効果的

である。

日本感染症学会専門医審議委員会：新感染症専門医制度を考える

1. 当院における感染症専門医育成の現状と課題

千酌 浩樹

鳥取大学医学部臨床感染症学

今回のコロナ対応において、感染症専門医が診療や感染対策の中心となったことで、社会や地域における感染症専門医の必要性が明らかになった。本邦では、これまで臓器専門家が、専門とする臓器の一病態として感染症を診療するスタイルが長くつづいてきた。これに対して、臓器にかかわらず、感染症という病態を専門として診療する横断的診療科としての感染症科（感染症内科）はごく最近に登場した。このような臓器横断的診療を行う専門医の歴史はまだ浅く、今後、どのような専門医をいかに充足していくのかは大きな課題である。まず、研修施設・医育機関が、どのような感染症専門医を養成するのかのビジョンが非常に重要である。2010年に日本感染症学会は、感染症専門医像を定め、HP公開をしている。その骨子は(1)それぞれの領域の基本診療ができる、(2)1類、2類などの特殊感染症では担当医として直接診療を行える、(3)一般感染症についてはコンサルテーションを受けることができる、(4)施設内と地域の感染対策に貢献するというもので、「基本領域診療」+「専門的感染症診療」+「コンサルテーション」+「感染対策」能力をバランスよくもつ医師像ということになるかと思われる。このようなゴールを見据えて、どのような教育システム・研修環境を構築するのかに関しては、多くの選択肢が存在する。具体的には、基本領域診療に関しては、内科であれば、内科専門医養成を自前でやるのかどうか、サブスペシャリティとしての感染症専門医研修では、どのような外来を行い、どのような入院患者を担当するのか、コンサルトは、どのような患者を対象として、どのような形でうけるのか、院内感染制御への関わりをどうするのかなどである。我々は2014年に、ナンバー内科より独立し、感染症内科を設立した。以後、病院の感染制御部運営に加えて、内科系診療科の一つとして、自科で「内科専門医」+「感染症専門医」を一貫して養成することを目指してきた。さらに医育機関という性質上、医学部卒前の感染症学系統講義、臨床実習、卒後は、初期研修医教育、大学院生教育などを行い、卒前から卒後につづく切れ目のない感染症専門医の育成環境の構築につとめている。我々がしている工夫として、内科専門医育成に関しては、関連病院では一般内科診療を、大学病院では感染症診療を、と機能をわけて、研修期間全体で幅広い内科症例をバランスよく経験させること、大学病院における自科入院診療患者をできるだけ増やすこと、他科の血液培養陽性症例に自動的に副主治医（共同診療科）として診療に参加す

ることなどを行っている。一方で、医師働き方改革の中で、自科診療、コンサルト業務、感染制御活動にどう時間配分していくのか、コロナ後にどのような感染症疾患をターゲットとして自科診療を行っていくのか、教育と研究にかけるエフォートや人材をどう確保していくのかなど、日々悩むことも多い。本講演では、我々が現在の体制を構築する上での工夫とともに、問題点や課題などについて議論できればと考えている。

2. 市中病院からみた新感染症専門医制度

荒岡 秀樹

虎の門病院臨床感染症科

演者は、東京都心部のベッド数819の総合病院に勤務している。これまで、日本感染症学会専門医を7名育成し、他院からの短期フェローシップも受け入れてきた。第二種感染症指定医療機関（結核）に指定されている総合病院でありながら、一方血液疾患患者が多く、造血細胞移植件数が年間150例程度と日本有数であることが特徴である。

スタッフが6名+フェローで構成される感染症科は、感染症診療（ベッド7床）、感染症コンサルテーション、教育、感染対策といった多岐にわたる内容を担当している。

COVID-19の大きな波を越えた今、東京都心部の市中病院から見た若手の感染症教育の現状と課題、新感染症専門医制度について考えてみたい。

3. 京都大学医学部附属病院における感染症専門医の育成の課題と展望

長尾 美紀^{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

本邦における感染症専門医は、感染症診療のみならず、感染制御・臨床微生物学分野といった関連する複数の領域での役割を担うことが多い。実臨床においては感染症や微生物への対応は、それぞれの領域を切り分けることが困難であるため、感染症専門医が幅広く感染症や微生物に対して対応できることが合理的である。しかしながら、現状の専門医数の配置が十分であるとはいえず、さらなる専門医の育成が急務である。一方で、現在の新専門医制度では、基本領域で認められている領域が内科専門医のみであるため、以前のように外科や小児科、産婦人科など内科系以外の専門医が感染症専門医を取得することができない。感染症診療はどの診療科でも経験する診療であり、サブスペシャリティ専門医としての道筋がつけられた今、内科以外の診療科から感染症診療への道へ進むことを希望する医師への道筋を検討することがこれからの課題ではないかと考える。本講演では、京大病院での感染症専門医育成に関する取り組みについて概説するとともに、今後の専門医育成について皆さんと意見交換をする機会としたい。

4. 感染症専門医制度を考える

山岸 由佳^{1,2,3,4}, 荒川 悠^{1,2,3}

¹高知大学医学部臨床感染症学講座

²高知大学医学部附属病院感染症科

³高知大学医学部附属病院感染管理部

⁴高知大学医学部附属病院医療人育成支援センター

日常の感染症診療や感染対策は全診療科に関係するが、専門家（専門医）の存在価値がより高まる1つは有事である。新型コロナウイルス感染症拡大に伴い、日本国内では感染症や感染制御（管理）の専門家が全国に万遍なく少なくとも標準以上の水準が維持できる体制が求められたと思われる。各都道府県の行政あるいは大学や関連病院は、感染症に関する講座（教室）を新設・拡充した。さらに例えば文部科学省は、感染症を含むポストコロナ時代の医療人材養成拠点形成事業（以下、ポストコロナ事業）として国公私立大学を対象に令和4年度から最大7年間の補助金事業を開始している。当教室は新設ではあるが県内の感染症専門医が不足している中で複数ある分野の中から感染症に興味を持ってもらい感染症を志向する専攻医輩出を目指すべく卒前教育、大学院も併せて実施している。本シンポジウムでは現状と課題を述べる。

日本感染症学会感染症検査 AI 委員会：感染症検査におけるこれからの AI のあり方と関わり方～感染症検査 AI 委員会発足の経緯とステートメント作成～

基調講演：人工知能の基礎と医療での公平な運用 植田 大樹

大阪公立大学大学院医学研究科人工知能学

本講演では、人工知能の基礎とその具体的な医学研究に触れた後、医療 AI における公平性に関する重要性を強調する。人工知能を多変量解析の視点から捉え、医療現場における AI の適用可能性と、その際に生じ得る課題について論じる。医療分野における AI の公平性に関しては、AI の利用が患者の健康に与える影響、特にバイアスと差別についての懸念に触れる。バイアスの原因としては、データバイアス、アルゴリズムバイアス、臨床医との相互作用に関連するバイアス、患者との相互作用に関連するバイアスが挙げられる。これらのバイアスを緩和するためには、多様で代表的なデータの使用、アルゴリズムの監査と検証、臨床医と患者への教育が必要である。放射線学会を通じて提唱した FAIR 声明を参考に、公平な AI の医療応用に向けた提言を提示し、医師、AI 研究者、開発者間の協力、政策立案者と規制当局の関与、専門家協会のサポートなど、AI を公平かつ責任を持って医療分野に導入するためのステップを説明する。

ワークショップ

日本感染症学会臨床研究推進委員会：あなたの日常診療を科学にしよう Accepted Paper Session—臨床研究の着想から論文アクセプトまで成功体験を共有する—

1. 研究チームで論文を発表し続ける推進力～大学院生の立場からの経験を伝える～

田中 拓

慶應義塾大学医学部呼吸器内科

【概要】本ワークショップでは、コロナ制圧タスクフォース（The Japan COVID-19 Task Force）のプラットフォーム整備から参画し、収集した膨大な臨床情報データをもとに臨床研究チームの一員として継続的に論文を発表し続けた経験を、大学院生の視点で共有したい。

【臨床研究の着想】コロナ制圧タスクフォースは、日本人における COVID-19 重症化に関連した疾患感受性遺伝子の探索を目標に掲げた多施設コンソーシアムである。演者は呼吸器内科の大学院生としてその科学的目標に共感し、患者臨床情報の収集におけるプラットフォームの整備から参画する機会を得た。臨床医として本疾患の特徴を深く知り、臨床現場に還元することの大切さを実感し、臨床データを整備するとともに臨床現場に基づく clinical question をチームで繰り返し議論した。特に日本人集団であることや我々のデータベースの強みを活かした臨床研究テーマを生み出し、いち早く論文化することを目的とした。

【論文作成の実際】設定したテーマに関して、探索的に検討するとともに clinical relevance を明確にすることを大切にしたい。テーマに合わせた適切な解析方法や切り口を包括的に検討し、異なるテーマで解析するチームメンバー同士で毎日議論した。チーム内ではこのような議論のみならず、詳細な統計学的手法から Figure や Table の効率的な作り方、ソフトウェアやオープンデータベースの使い方まで多岐に共有した。この共有は、異なる基礎研究グループを超えたメンバー同士でも、新たな知識・技能を習得し、結果を臨床に還元できる喜びを熱意にかえ、研究を楽しみながら遂行することができた。

【アクセプトにいたるまで】迅速な論文投稿が求められたため、可能な限り新鮮な研究結果での状態での投稿を試みた。Reject された際にも Editor や Reviewer に指摘されうるポイントをチームで共有し、改善点をすぐに反映させたうえで、再投稿した。この作業を継続することで、2023年9月時点で COVID-19 に関する 17 編の論文（筆頭 5 本、共著 12 本）がアクセプトされ、さらに数多くの論文投稿を継続している。

【最後に】臨床研究においては、データの扱い方や統計学的手法、Figure 作成によるデータの見せ方にいたるまでテクニカルな部分が必要となり、経験がないとチャレンジしづらいこともある。数多くの論文を発表できた要因と

して、こうした臨床研究の着想から論文作成までのノウハウを体験しチーム内で共有することは重要であり、継続した論文作成につながる。演者は大学院生として貴重な経験ができたと考えており、本ワークショップで若手医師への共有をしたい。

2. 多職種連携による論文作成

田中 信悟^{1,2,3}，米澤 仁²，高橋 聡^{1,2}

¹札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

²札幌医科大学附属病院検査部

³札幌医科大学医学部腫瘍内科学講座

論文作成の各 step において、多職種連携がどのように活用され、質の向上および効率的な論文投稿に結びつかかを、我々（医師、臨床検査技師）の感染症検査に関する論文作成の経験（J Infect Chemother. 2021；27：1454-8, J Infect Chemother. 2024；30：29-33）をもとに報告する。

1. 臨床研究の着想

我々が論文作成を協働し始めたのは「高感度 HBsAg 測定試薬の改良による偽陽性抑制効果の検討（感染症誌 94：97-101, 2020）」という報告からであるが、その中で「HBs 抗原抑制試験」という検査があった。臨床検査技師としては当院で日常的に行われている検査であり、特別な関心はなかったが、医師はその検査について知らず、また他院ではあまり行われていない検査であることを知り、次のテーマとした。

2. データ収集

多少語弊があるかもしれないが、医師はデータを電子カルテで縦（1 患者）に診て、臨床検査技師は検査システムで横（1 検査項目）に診る傾向がある。この違いはデータ収集を効率的に行う上で非常に重要である。

3. 執筆の分担

検査に詳しい臨床検査技師が「方法」「結果」を主に執筆し、医師がその他を同時並行で執筆することで負担は軽減される。

4. 査読コメントへの対応

上記 3. 同様にお互いの得意分野を分担することは、負担軽減に寄与すると考えている。

5. 振り返りと次のテーマの準備

上記作業の過程で多くのコミュニケーションが取られ、次のテーマについての準備も始められる。特に研究開始前から情報を共有化し、その後の流れ（マネージメント）を相談することが、効率的な論文投稿に重要と考えている。

3. COVID-19 の論文を書いていたら Academic book への寄稿を依頼されました～Accepted Paper Session 発表の後日談～

高橋 秀徳

東京品川病院呼吸器内科・感染症内科・感染対策室

演者は COVID-19 パンデミックの最初期から感染症診

療の最前線に立ち（高橋秀徳. COVID-19 第一波の期間に診断に難渋した、肺腎症候群を呈した顕微鏡的多発血管炎の 1 例. 集中治療医誌 2023；30：427-8.），臨床の現場で得られた Clinical Question を論文化することで自身の経験を世界に還元してきた（高橋秀徳. 「実臨床に即した報告を世界にフィードバックすることの重要性—COVID-19 診療を通して学んだこと—」第 95 回日本感染症学会学術講演会 Accepted Paper Session.）。この時点で under review であった論文も（Hidenori T. False-negative rate of SARS-CoV-2 RT-PCR tests and its relationship to test timing and illness severity：A case series. IDCases 2022；28：e01496.）その後無事 publish された。

ある日、Elsevier から一通のメールが届いた。Thematic Approaches to COVID-19 という Academic book を作成しているので、「False-negatives in screening for SARS-CoV-2」というタイトルで narrative review を寄稿して欲しい、という内容だった。このような招待も narrative review を書くのも初めてであったが、またとない機会と考え承諾した。編集部とやり取りを行い、論文を 100 編以上読破しまとめることで書き上げた。自身の知識や経験が論文となり形として残るのは嬉しい、さらに、Academic book として出版されるのはこの上ない名誉のことに思えた。

前回 Accepted Paper Session で発表した際に座長から「なぜそこまで頑張るのか？」と質問され、「同僚や病院、地域を守りたいからだ」と答えた。発表後、COVID-19 だけでなく他の感染症や抗菌薬適正使用など広く地域の感染対策に従事し（高橋秀徳. 「取り組みやってみました」コロナ禍での地域連携. 国立国際医療研究センター 第 11 回医療疫学講習会.），COVID-19 以外の感染症を対象とした臨床研究も開始した（Hidenori T. Surveillance of seasonal influenza viruses during the COVID-19 pandemic in Tokyo, Japan, 2018-2023, a single-center study. Influenza Other Respi Viruses 2024；18：e13248.）。

COVID-19 による激動の時期を越えて現在まで活動を継続することで、世界からフィードバックを得られるようになったと考えられる。この経験を本会で narrative に報告する。

4. COVID-19 診療経験から生み出された一連の臨床研究～Clinical question を昇華、結晶化させよう～

中久保 祥

北海道大学病院感染制御部/北海道大学医学研究院呼吸器内科学教室

2020 年、本邦における COVID-19 パンデミックの始まり以来、演者は北海道大学病院の COVID-19 診療責任者として従事してきた。流行当初はすべてが手探りの中で、診療チームが多なる重圧を背負いながら積み重ねてきたかけがえのない診療経験を、臨床研究という形で後世に残

したいという思いから、演者の臨床研究活動がスタートした。それまでは学位取得と同時に基礎論文を一編発表したのみであり、研究活動もまさに手探りの状況であったが、一連の活動が実を結び、多くの研究論文発表と、2023年にはbig journal掲載を勝ち取ることができた。初めに報告したのは、COVID-19 疑い症例と確定症例の臨床的特徴の違いと、両者を区別するスコアを検証する研究 (BMC Infect Dis. 2020) であり、演者にとって初の臨床研究原著論文であった。COVID-19 流行当初、PCR など診断検査の資源が十分でない中、臨床的に COVID-19 とそれ以外の急性疾患を区別する助けとなるツールを発信したいという思いから生まれた。重症者の受け入れが増え、ステロイドや生物学的製剤の使用が確立された時期には、トシリズマブとパリチニブ使用患者のアウトカムの差異を解析した研究 (Medicina. 2022)、同薬を使用した患者におけるレムデシビルの併用効果を検証した研究 (J Med Virol. 2022) を発表した。新規薬剤が次々と大規模臨床研究で効果が実証され承認されていく中で、積み重なるエビデンスの隙間に生じる real world での clinical question を昇華させたものである。小規模の後ろ向き研究ながらも、スピード感を大事にし、世に先んじて発表したことで、後の多くの研究に引用されることとなった。大規模レジストリ研究の COVIREGI-JP の二次解析で、入院 COVID-19 症例の血清 LDH 値の経時的な推移と予後を解析した研究 (Viruses. 2023) を発表した。原点は自身が常々抱いていた「重症患者の診療において、何よりも LDH 値の推移が予後に影響している？」という clinical question であった。そして2023年、演者の COVID-19 診療と研究の集大成として、札幌市の15万人規模の COVID-19 感染者データを解析し、オミクロン BA.2 株と BA.5 株の症状の特徴の違い、ワクチン接種や自然感染歴がもたらす症状への影響、特定の症状と重症化との関連等をまとめた論文が Lancet Infect Dis に掲載された。同じく第一著者の岸田直樹氏の札幌市民向けコロナ通信を通して生まれた clinical question から着想され、様々な縁がつながり研究プロジェクトが立ち上がり、達成された。身の回りに大規模コホートやランダム化比較試験が進行中でなくても、clinical question を昇華させて臨床研究と論文執筆はできる。必要なのは、チャンスを逃さないこと、スピード感、必ずモノにする気概、そして何よりも人との縁を大事にすることである。発表を通じて、若手医師の臨床研究へのモチベーションが高まれば幸いである。

5. クリニカル・クエスチョンが拓くエビデンス—ワクチンの効果を可視化する—

池崎 裕昭^{1,2}

¹九州大学病院総合診療科

²原土井病院感染症内科

【緒言】「研究」と聞くと細胞や動物などを使った基礎実

験や RCT のような厳格な規定がある臨床研究を思い浮かべるかもしれませんが。しかし、ジョン・スノウがコレラ患者の発生分布の偏りに疑問を持ったことがコレラの原因・感染経路の発見に繋がったように、クリニカル・クエスチョンを一つずつ明らかにしていくことで医学は発展してきました。今回、新型コロナウイルスに対する mRNA ワクチンの高齢者における効果を評価する研究を行い、その過程で実臨床セッティングでの臨床研究には Timing・Planning・Organizing の TPO が重要なことを感じました。失敗した点も含めて、自身の経験が若手の皆さんの参考になれば幸いです。

【実際の経緯】2019年末に COVID-19 のパンデミックが始まり、高齢者において重症化・致死率が高いことが報告されました。臨床的感覚として高齢者の重症化リスクが高いことは理解できますが、ワクチンの効果はどうでしょうか。mRNA ワクチン接種が開始されることになり、医療従事者、次いで高齢者が接種対象となりました。当時は大多数が未感染者。そして1本目と2本目の接種間隔も3週間と決められ、ある程度まとまった時期に接種するため、臨床研究のセッティングとしてはまたとない Timing でした。mRNA ワクチン接種後の抗スパイク蛋白 IgG 抗体価を測定し、当初のクリニカル・クエスチョン通り、高齢者ではワクチン接種後の IgG 抗体価が低く、IgG 抗体価の経時的な低下も早いことが分かりました (J Hosp Gen Med 2022; 4 (1) : 25-8, J Infect Chemother 2022; 28 : 802-5)。ブースター接種開始に伴い研究を継続し、ブースター接種により低下していた IgG 抗体価がおよそ30倍に上昇すること、その後の低下率が2本目接種後より緩やかであることを報告しました (Heliyon 2022; 8 : e12125)。ここで新たなクリニカル・クエスチョンとして、ワクチンへの免疫応答にミトコンドリアが関連しているのではと考え、末梢血白血球中のミトコンドリア DNA 量が新型コロナウイルス特異的な細胞性免疫と正の相関を示すことを明らかにしました (iScience 2023; 26 : 107094)。しかし、本報告においてはワクチン接種前のミトコンドリア DNA 量の評価が出来ておらず、Planning が悔やまれる点です。一方で、疫学研究を行ってきた経験が、研究デザインや採血スケジュールなどの Organizing に活かしました。

【結言】日常診療で当たり前になっていることに実はエビデンスがはっきりないことが多々あります。小さなクリニカル・クエスチョンでも自ら明らかにすることで、自身のクリニカル・パールとなります。皆さんも臨床研究をやってみませんか？

1. 第12回三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス—耳鼻咽喉科領域感染症—

矢野 寿一^{1,2}, 鈴木 賢二^{1,3}, 上出 洋介^{1,4},
保富 宗城^{1,5}, 林 達哉^{1,6}, 板橋 孝壽¹, 松本 哲哉^{1,7}

¹四学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会

²奈良県立医科大学微生物感染症学講座

³ヨナハ丘の上病院

⁴かみで耳鼻咽喉科クリニック

⁵和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

⁶旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

⁷国際医療福祉大学医学部感染症学講座

第12回三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス事業として、耳鼻咽喉科領域感染症の全国規模サーベイランスを実施したので、その検討結果を報告する。

2021年1月から2023年4月までに全国40施設(21病院, 19クリニック)を受診した急性中耳炎(6歳以下), 慢性中耳炎急性増悪, 急性扁桃炎, 扁桃周囲膿瘍(20歳以上)の患者を対象に検体を採取した。検体は株式会社マイクロサイラボに送付し, 培養, 同定と感受性測定を実施した。肺炎球菌については, 抗血清による莢膜膨化試験を実施し, 莢膜血清型を決定した。

急性中耳炎140症例, 慢性中耳炎急性増悪157症例, 急性扁桃炎147症例, 扁桃周囲膿瘍93症例から, それぞれ87株, 104株, 53株, 134株が分離された。菌種別には, 肺炎球菌23株, インフルエンザ菌59株, モラクセラ・カタラーリス11株, A群溶連菌41株, 黄色ブドウ球菌111株, 緑膿菌9株, 嫌気性菌124株が分離された。肺炎球菌の血清型は10Aが6株, 35Bが4株と続いた。これらの詳細について報告する。

2. 第13回三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス—呼吸器感染症—

藤倉 雄二^{1,2}, 時松 一成^{1,3}, 森永 芳智^{1,4},
三木 誠^{1,5}, 塚田 弘樹^{1,6}, 松本 哲哉^{1,7}

¹四学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会

²防衛医科大学校感染症・呼吸器内科

³昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

⁴富山大学学術研究部医学系微生物学講座

⁵仙台赤十字病院呼吸器内科

⁶東京慈恵会医科大学附属柏病院感染制御部

⁷国際医療福祉大学医学部感染症学講座

抗菌薬感受性サーベイランス「成人呼吸器領域」は2009年より, 2年ごとに行っている。今回, 2022年に開始されたサーベイランスの結果を報告する。

2022年1月~2023年6月に全国28施設を受診した市中肺炎, 医療介護・関連肺炎, 院内肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染患者などの呼吸器感染症から分離された原因菌,

S. aureus 232株, *S. pneumoniae* 133株, *S. pyogenes* 6株, *H. influenzae* 158株, *M. catarrhalis* 111株, *K. pneumoniae* 181株, *P. aeruginosa* 256株, 全1,057株について, CLSIに準じた微量液体希釈法により43薬剤に対する抗菌薬の感受性を株式会社マイクロサイラボにおいて一括測定し解析を行った。

*S. aureus*に占めるMRSAは34.9%, *S. pneumoniae*は全株PSSP, *M. catarrhalis*は全株 β -lactamase産生株であった。*H. influenzae*ではBLNAS 41.1%, BLNAIが21.5%, BLNARが27.8%, BLPARが9.5%であった。*K. pneumoniae*では14.9%がESBL産生株であった。1株はCREであったが, カルバペネマーゼ産生株はなかった。*P. aeruginosa*については, MDRPが1株あったが, MBL産生株はなかった。2019~2020年の前回の調査と比較し, MRSAの比率や*P. aeruginosa*のカルバペネム耐性率に大きな変化はないが, ESBL産生*K. pneumoniae*が増加している。

さらに詳しい患者背景, 分離菌の感受性分布, 過去の本サーベイランスの経年的変化を検討し報告する。

第6回臨床研究促進助成中間報告

我が国の腸内環境における薬剤耐性と定着リスクの解明~新たな保菌前感染対策への展開~ 川筋 仁史

富山大学学術研究部医学系感染症学講座

COVID-19パンデミックにおいても細菌における薬剤耐性(AMR)は拡散・蔓延し, 温床である腸内環境でいかに薬剤耐性菌を減らせるかが薬剤耐性菌感染症自体の発症リスクを減らすことに直結する。しかし, これまでAMRを腸内環境に保菌しやすい人を特定する手段すらなかった。我々は, マウス薬剤耐性菌腸管定着モデルを用いて細菌叢メタゲノム解析を行い, 線形判別分析(LDA法)でAMR定着性と相関のある複数の細菌群を特定し, PCRをベースに薬剤耐性菌定着に「抵抗的な指標」と「許容的な指標」となる細菌群を捉える, 初めての保菌リスクスクリーニング法であるMicrobiota-based AMR Risk Screening法(以下MARS法)を開発した(特願2022-197217)。MARS法は, *in vivo*と臨床検体の解析を元に確立されているが, 単純に単一の菌種を検出するものではなく, 代表的な細菌群をユニバーサルに検出するようにデザインされており, 計算上1,300通りのプライマーの組み合わせの中から厳選したものである。このユニバーサリティーによって本来細菌叢が異なるマウスとヒトであっても極めて高い相関性を示すことにもつながっており, ヒト臨床検体を用いた有用性の検証では, 1) 健常者, 2) リスク者, 3) 薬剤耐性菌保菌者, の識別能を有することを明らかとした。一方, カルバペネマーゼ産生菌(CPE)に対する臨床評価は1例のみに限られた。CPEやバンコマイシン耐性腸球菌などの, 稀だが極めて治療選択肢が少ない薬剤耐性菌に対しても臨床

評価を増やし、MARS法の有用性を検証するためには、単一施設では限界があり、複数施設での評価が重要であった。また、薬剤耐性菌の分離状況は、地域や施設により異なることが知られているが、わが国における医療機関や介護施設の薬剤耐性菌の動向の状況などは未だに十分に把握されていない。

そこで、本研究では、総合病院（大学病院等）だけではなく、療養型病院や介護施設の御協力を得ることで、国内の腸内環境における顕在的・潜在的な薬剤耐性菌保有状況を施設間差、地域差も合わせて実態を明らかにすることを目的とした。現在、療養型病院や介護施設にも御協力をお願いしている側面から研究遂行に時間がかかっているが、耐性菌定着リスクを評価できる方法はこれまでになく、リスク状態を含めて現状を明らかにし、稀な薬剤耐性菌も含めた定着リスクとの相関性、MARS法の有用性を検証することで、臨床現場での幅広い活用を進めるための基盤情報となる。さらに、MARS法によってAMRリスク者を見つけて積極的に介入し、拡散経路を遮断するという新たな戦略の立案や、リスクを明らかにすることで不要な抗菌薬使用量の低減につなげることが可能となる。また、定着に抵抗的な細菌群の特徴を組み入れたプレ・プロ・シンバイオティクスへの展開など、抗菌薬非依存的手法により、保菌・発症以前の段階で抵抗的な細菌叢に最適化する予防・治療戦略の基盤となり得る。

8 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会報告

抗微生物薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス 2023 年度改訂版のポイント

前田 真之

昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

2017年に発行された「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス」は、COVID-19パンデミックを挟んで6年ぶりに初めての改訂の運びとなった。初版は、単に海外のガイドラインを転用するのではなく、わが国特有の医療事情や感染症の実態に即した形で指針を作成する必要があったことから、関連する8学会（日本化学療法学会、日本感染症学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会、日本薬学会、日本医療薬学会、日本TDM学会、日本医真菌学会）が協力して合同で完成させた。今回は、わが国でも抗微生物薬適正使用支援プログラム（antimicrobial stewardship program：ASP）が普及・定着してきたことから、まず日本化学療法学会の抗微生物適正使用推進検討委員会改訂作業を進めた。

初版公表からの6年間で、わが国のASを取り巻く環境が大きく変わった。まず2016年に国家プロジェクトであるAMR対策アクションプランがスタートし、2018年には待望の「抗菌薬適正使用支援加算」が新設され、AS活動は一気に全国の医療機関に広がった。しかし、AST活

動を担う肝心の医師や薬剤師のフルタイム当量（full-time equivalent：FTE）換算での人的資源は諸外国と比べ大幅に不足していることが学会の調査で明らかとなり、加算基準を満たすのは比較的大規模な医療機関のみであるといった課題も浮き彫りとなった。2022年の診療報酬改定では、新興感染症等に対応できる医療提供体制の構築に向けた取組みとして、それまでの感染防止対策加算と抗菌薬適正使用支援加算が「感染対策向上加算」にまとめられ、さらに「外来感染対策向上加算」が新設されたことで、大規模施設だけではなく中小規模病院やクリニックでもインセンティブが得られるようになった。これら診療報酬の施設基準には、当然ながら抗菌薬適正使用への取組みも含まれており、今後ますますASの裾野が広がることが期待される。

このような背景から今回の改訂では、初版で手付かずであった“中小規模施設におけるAS”と“外来におけるAS”に関するガイドランスを加筆し、各論の「ASPの実践プログラム」に追加した。また、抗真菌薬も対象としていることからタイトルを「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス」から「抗微生物薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス」に改め、さらに6年間のアップデートを各項目で反映させ、AS推進のための組織体制構築、介入方法、新たなAS評価指標などは大幅に加筆・修正された。

本委員会報告では、改訂されたガイドランスを医療機関の規模を問わず幅広く活用していただくために、改訂のポイントや解説を行う。

一般演題（若手優秀演題）

002. 新規抗真菌薬 manogepix に対する *Candida auris* の耐性機構の解析

田中 里奈¹、平山 達朗^{1,2}、宮崎 泰可³、中田 奈々²、
武田 和明²、吉田 将孝²、井手 昇太郎²、
岩永 直樹²、高園 貴弘^{2,4}、泉川 公一⁴、柳原 克紀⁵、
槇村 浩一⁶、迎 寛²

¹長崎大学医歯薬学総合研究科薬物治療学

²長崎大学病院呼吸器内科

³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

⁴長崎大学病院感染制御教育センター

⁵長崎大学病院検査部

⁶帝京大学医真菌研究センター

【背景】Manogepix (MGX) は真菌のグルコシルホスファチジルイノシトールの成熟に影響を与え、細胞膜や細胞壁の組成変化を誘導することで抗真菌作用を発揮する新規の抗真菌薬である。*Candida auris* を含む耐性カンジダにも有効性が示されており、臨床への応用が期待されている。その薬剤耐性機構に関する研究は限られており、*C. auris* に関しては皆無である。

【方法】*In vitro*で*C. auris* (clade1)をMGXに曝露させ分離された株の薬剤感受性を調べた。耐性傾向となった株についてMGXのターゲットであるGWT1のアミノ酸変異やefflux pumpの発現及びその転写因子の遺伝子変異について調べた。

【結果】MGX曝露後にMICが0.03 µg/mLから0.5 µg/mLへ上昇した株が分離された。これらの株はefflux pumpの発現が上昇しており、転写因子と考えられるTAC1bのアミノ酸変異が同定された。CRISPR-Cas9システムにて当該のアミノ酸変異を置換すると、MGXに対する薬剤感受性が変化することを確認した。RT-qPCRではABCトランスポーターであるCDR1の発現が変化しており、MGX耐性との関連が示唆された。

【結論】*C. auris*をMGXに曝露すると、TAC1bのアミノ酸変異が起りefflux pumpを高発現させ、薬剤感受性が低下した。本研究は*C. auris*の薬剤耐性機構に新たな知見を提供するものである。

003. オキサゾリジノン系抗菌薬高度耐性菌の耐性機構の解析

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昭和大学大学院薬学研究科感染制御分野

²昭和大学医学研究科臨床感染症学分野

³昭和大学病院細菌検査室

⁴広島赤十字・原爆病院

【目的】先行研究でオキサゾリジノン系薬の耐性因子を同定したが、高MIC株の耐性機構が不明であった。オキサゾリジノン系薬の標的である23Srrnは、染色体上に複数コピーが存在するため、本研究では23Srrn変異部位とコピー数の薬剤感受性との関連を検討した。

【方法】2015年から2021年に昭和大学、広島赤十字・原爆病院でLZD耐性を示した*E. faecalis* 6株、*E. faecium* 19株、*S. capitatus* 21株を用いた。LZD、TZDの薬剤感受性試験は、CLSIに基づく寒天平板希釈法で測定した。23Srrn変異は、ゲノムデータをもとに設計した各コピーの23Srrn全長を増幅できるような特異的primerを用いてPCR法で増幅し、塩基配列を決定した。

【結果・考察】高MIC株では複数コピーの23SrrnのG2576U変異が検出された。また、低MIC株では、G2576U変異のコピー数が少ない、あるいは検出されなかった。一方、*E. faecium*でG2576U変異を有さない高度耐性株(LZD 64 µg/mL, TZD 32 µg/mL)で2コピーのU2504A変異が検出された。U2504はLZD、TZDの結合部位に相当するため、これらの高度耐性化に寄与する可能性が示唆された。以上、オキサゾリジノン系薬の高度耐性化には、23Srrn loopV領域のG2576Uに加え、新たにU2504A変異の関与が示唆された。

006. 重症COVID-19患者におけるカンジダ感染症の発症率及びリスク因子・予後に関する検討～DPCデータを用いた研究～

井本 和紀^{1,2,3,4}, 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患者のカンジダ血症リスクは非COVID-19患者より高率とされる。しかし、医療資源や設備、COVID-19の患者数は国ごとに差があるため、カンジダ血症の影響や罹患率は各国で異なる可能性がある。DPCデータを用いて重症COVID-19入院患者でのカンジダ血症の罹患率、リスク因子と予後を検討した。

【方法】2021年末までのCOVID-19患者データを用いて後ろ向きコホート研究を行った。「カンジダ血症確定病名がついた症例」もしくは「疑い病名が付き、かつ他の真菌に関する病名が付いていない症例」(定義1)、定義1かつ抗真菌薬が使用された症例(定義2)を抽出し、リスク因子の多変量解析、カンジダ血症の死亡割合(60日)への寄与に関する解析を行った。

【結果】33,012名の患者がSevere/Critical(群1)、14,658名がCritical(群2)へ進展し、カンジダ血症の罹患率は群1では0.3~0.7%、群2では0.6~1.1%で、男性(ハザード比[HR]=1.6)、慢性肺疾患(HR=1.6)、透析(HR=2.0)、ステロイド使用(HR=2.5)、ICU入室(HR=2.2)、輸血(HR=11)がリスクであった。死亡割合/調整後死亡HRは群1で46%/3.2、群2では47%/3.3であった。

【考察】大規模なCOVID-19患者でのカンジダ血症についての研究はなく、小規模研究のみが報告されており、罹患率は1%以下から30%以上とばらつきがある。本研究ではカンジダ血症の罹患率は0.3~1.1%で一部報告と合致した。本研究では45%を超える高い死亡割合であった。

008. 九州における肺NTM症の多施設共同後ろ向き研究：肺MAC症に対する治療実態と予後の検討

田中 康大¹, 井手 昇太郎^{2,3}, 伊藤 裕也³, 吉田 将孝³, 武田 和明³, 岩永 直樹³, 細萱 直希³, 小宮 幸作⁴, 高園 貴弘³, 飛野 和則⁵, 宮崎 泰可⁶, 矢寺 和博⁷, 泉川 公一⁸, 古本 朗嗣², 柳原 克紀⁹, 迎 寛³

¹佐世保市総合医療センター呼吸器内科

²長崎大学病院感染症医療人育成センター

³長崎大学病院呼吸器内科

⁴大分大学グローバル感染症研究センター/大分大学医学部呼吸器・感染症内科学

⁵飯塚病院呼吸器内科

⁶宮崎大学医学部附属病院呼吸器内科

⁷産業医科大学病院呼吸器内科

⁸長崎大学病院感染制御教育センター

⁹長崎大学病院検査部

【目的】肺 MAC 症の治療実態と予後について解析する。

【方法】2010～2017年に九州18病院（長崎県・佐賀県・福岡県・宮崎県）で肺NTM症と新規診断された1,215症例を後向きに解析した。

【結果】1,122例が肺MAC症と診断された(*M. avium* 496例, *M. intracellulare* 624例, *M. avium-intracellulare* complex 22例)。平均70±11歳, 男性360例(32.1%), 女性762例(67.9%), 病型はnon-cavitary NB 66.2%, cavitary NB 20.2%, FC 4.4%だった。診断から5年以内に治療開始された症例は634例(56%)で, 458例は2カ月以内に治療が開始された。EBは初回治療で554例に投与され, うち149例が何らかの有害事象で中断された。初回治療期間25±24カ月(中央値18カ月), 培養陰性化した184例は陰性確認から平均21±21カ月(中央値15カ月)治療されていた。観察期間中に153例が再燃による2回目の治療を受けており, 5年間の全死亡は134例(うち50例が呼吸器感染症)だった。

【考察】1年以上治療を継続できた肺MAC症が多いものの, 24%では再治療が必要となる実情が明らかとなった。再治療に関連する因子についても検討し報告する。

<研究協力>長崎非結核性抗酸菌症研究会

会員外共同研究協力者:伊井 敏彦

010. 真菌標的型ドラッグデリバリーシステムの開発

犬飼 達也, 中村 茂樹

東京医科大学微生物学分野

【背景・目的】肺アスペルギルス症の主な原因菌である *Aspergillus fumigatus* は, 抗真菌薬に対して耐性を示す株が環境・患者の両方から分離されているが, 新薬開発は滞っている現状がある。本研究では, 真菌に対して有効なドラッグデリバリーシステム(DDS)の開発に取り組み, 既存薬の毒性軽減へと繋げることにした。

【方法】従来開発されていたDDSナノデバイスのポリメリックミセルに, 真菌細胞壁成分を認識するデクテン-1のリコンビナントFc融合タンパク質を結合させ, 真菌指向性ナノデバイスを創出した。創出したデバイスをFITCで標識化し, 真菌に集積性が認められるかどうか, 哺乳類細胞と真菌との共培養系に接種した。真菌指向性デバイスに既存薬アムホテリシンBを結合させ, 最小発育阻止濃度(MIC)を測定し, 抗真菌活性が認められるかどうか測定した。

【結果・考察】共培養系において, FITC標識した真菌指向性デバイスの蛍光が真菌周囲で観察された。真菌指向性デバイスに結合したアムホテリシンBのMICは, 単独

薬投与時よりも1管低濃度である0.5 μg/mLを示し, 抗真菌活性がより保たれていることが明らかとなった。以上の結果より, 今回創出したナノデバイスは, 真菌指向性を示すこと, 抗真菌活性を維持した状態での既存薬の結合が可能なが明らかとなった。今後, 感染マウスでの治療効果や毒性軽減効果を検討し, 真菌標的型DDSのさらなる有効性を探る。

011. Tazobactam/piperacillinの併用がvancomycin誘発腎毒性に及ぼす影響～近位尿管上皮細胞を用いた検討～

高田 慎吾¹, 山田 武宏²

¹北海道科学大学大学院薬学研究科臨床薬学専攻薬物治療学分野

²北海道科学大学薬学部薬物治療学分野

【背景・目的】Vancomycin(VCM)誘発急性腎障害(AKI)発現においては, ペニシリン系抗真菌薬である tazobactam/piperacillin(TAZ/PIPC)の併用がリスク因子の1つとされているが, その詳細な機序については不明である。

本研究では, 腎近位尿管上皮細胞(HK-2)を用いてTAZ/PIPCによる腎への直接毒性の評価を行い, VCM誘発AKI発現を増強する機序の解明を目指した。

【方法】MTT assayで細胞生存率, LDH assayで細胞膜障害性, RT-PCRでAKIバイオマーカーneutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL)のmRNA発現量を評価した。

【結果・考察】細胞膜障害はTAZ/PIPC処理で惹起されたが, その作用はPIPCによるものであることが判った。また, VCMでは細胞膜障害作用は観察されなかった。PIPC単独では, NGALは上昇を認めなかったが, VCM処理によるNGAL発現は, PIPC同時添加により, VCM単独処理時に比してさらに増加していた。一方, VCMはcaspase-3/7活性を上昇させたが, PIPCにはその作用は認めなかった。

以上より, VCMとPIPCはそれぞれ異なる機序でAKIを惹起すると推定され, PIPC併用によるVCM誘発NGAL発現増強はその状態を反映していることが示唆された。

014. 胃瘻カテーテルおよび経鼻胃管の微生物汚染に影響する因子の解析

金森 捷太^{1,2}, 古屋 宏章², 倉田 なおみ^{3,4},

石野 敬子¹

¹昭和大学薬学研究科感染制御薬学分野

²昭和大学薬学部病院薬剤学講座

³昭和大学薬学部社会健康薬学講座社会薬学部門

⁴昭和大学薬学部臨床薬学講座臨床栄養代謝部門

【目的】我々は先行研究で胃瘻カテーテルおよび経鼻胃管の微生物汚染状況を報告している。本研究では, これら

のデバイスの微生物汚染に影響する因子を検討した。

【方法】2019年5月～2020年3月に昭和大学付属病院で交換された胃瘻カテーテル49本、経鼻胃管59本について調査した。検出された微生物の分類（グラム陽性菌、腸内細菌目細菌、ブドウ糖非発酵菌、酵母様真菌）と、デバイスの留置期間、使用薬剤（胃酸分泌抑制薬、下剤、整腸剤、消化管運動促進薬）を調査した。データ解析はIBM SPSS Statistics 25を用いた。有意水準は5%とした。

【結果】経鼻胃管では腸内細菌目細菌の検出とデバイスの留置期間（検出あり19日、なし15日）（ $p=0.045$ ）、ブドウ糖非発酵菌の検出と胃酸分泌抑制薬の使用（ $p=0.049$ ）、胃瘻カテーテルではグラム陽性菌の検出と下剤の使用（ $p=0.035$ ）、腸内細菌目細菌の検出と下剤の使用（ $p=0.042$ ）および整腸剤の使用（ $p=0.030$ ）、ブドウ糖非発酵菌と整腸剤の使用（ $p=0.043$ ）で統計学的に有意であった。

【考察】経鼻胃管の留置期間と腸内細菌目細菌の検出の結果より、経鼻胃管は2週間にて交換することが推奨される。経鼻胃管では胃酸分泌抑制薬により胃内pHが上昇し、ブドウ糖非発酵菌が検出されたと考えられる。胃瘻カテーテルでは脳梗塞や神経系疾患の患者が多いため、下剤や整腸剤の使用ではなく、疾患による胃内容排泄速度遅延によって、胃内にて細菌が増殖しデバイスより検出されたと考えられる。

017. 健常成人単回投与試験におけるリネゾリド・テジゾリドの唾液中移行動態評価

川筋 仁史¹、辻 泰弘²、江崎 真佳¹、腰山 裕貴¹、竹腰 雄祐¹、兼田 磨熙杜¹、村井 佑至¹、木本 鴻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、頻回な採血による患者負担増加が懸念されている。我々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）の創出に向けて健常成人におけるオキサゾリジノン系薬単回投与試験を実施した。

【対象と方法】健康成人6名（20～50歳）を対象に、リネゾリド（LZD）600mgまたはテジゾリド（TZD）200mgを単回点滴静注し、投与開始0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10時間後に採血と唾液採取を行い、LZD, TZDの血清中総濃度（ $C_{血清}$ ）および唾液中濃度（ $C_{唾液}$ ）を測定し、血中・唾液中薬物動態を評価した。

【結果】LZDは、 $C_{血清}$ 、 $C_{唾液}$ とも同様の時間推移パターンを示し、 $C_{血清}$ と $C_{唾液}$ との間には高い相関（ $r=0.76$, $p<0.001$ ）が認められた。一方、LZDと異なりTZDの $C_{唾液}$ は $C_{血清}$ の時間推移パターンに近似せず、ほぼ一定の濃度推移を示した。被験者全体における $C_{唾液}/C_{血清}$ 比（平均値

±SD）は、LZDで 0.94 ± 0.20 、TZDで 0.06 ± 0.02 であった。

【考察】LZDとTZDはいずれもオキサゾリジノン系抗菌薬であるが、唾液中移行動態は全く異なっていた。LZDにおける $C_{唾液}$ と $C_{血清}$ の強固な相関と高い一致性は、飲食の影響を受けず、STDMの臨床応用に向けて基盤となる結果が得られた。

一般演題（口演）

005. ESBL産生菌菌血症における経口抗菌薬へのスイッチと非カルバペネム系抗菌薬へのde-escalationに関する検討

竹内 萌¹、高野 知憲^{1,2}、國島 広之^{1,2}

¹聖マリアンナ医科大学病院感染症センター

²聖マリアンナ医科大学病院感染症学講座

【背景】ESBL産生菌菌血症の治療に関して非カルバペネム系薬や経口抗菌薬切り替えの有効性を示す報告が増加している。本研究では、非カルバペネム系薬や経口抗菌薬でESBL産生菌菌血症を治療した患者の臨床的アウトカムを後ろ向きに検討した。

【方法】2022年1月～2023年10月の期間にESBL産生菌菌血症となった患者を対象とした。全期間カルバペネム系投与群（CT群）、非カルバペネム系切り替え群（NCT群）、経口抗菌薬切り替え群（OT群）、経口抗菌薬非切り替え群（NOT群）について、治療失敗率・死亡率を調査した。

【結果】治療失敗率（CT群 vs NCT群、OT群 vs NOT群）は、[CT群 vs NCT群：18% vs 8.3%（ $p=0.339$ ）、OT群 vs NOT群：0% vs 17.1%（ $P=0.194$ ）]であった。死亡率（CT群 vs NCT群、OT群 vs NOT群）は、[CT群 vs NCT群：14% vs 4.1%（ $p=0.245$ ）、OT群 vs NOT群：0% vs 12.5%（ $P=0.267$ ）]であった。

【考察】非カルバペネム系への変更、経口抗菌薬へのスイッチいずれも臨床的アウトカムに差を認めなかった。非カルバペネム系での加療、de-escalation、経口抗菌薬へのスイッチは全身状態を評価しつつ、検討しうる可能性がある。

007. Hollow-Fiber Infection Modelを用いたメタロβラクタマーゼ産生菌に対するレバクタム/イミペネム/アズトレオナムの併用効果

鈴木 健太^{1,2}、林 侑孝^{1,2}、山口 哲央²、柏木 克仁³、加村（中川） 晴香²、齋藤 翔⁴、榎木 裕紀¹、田口 和明¹、館田 一博²、石井 良和²、松元 一明¹

¹慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

²東邦大学医学部微生物・感染症学講座

³東邦大学医療センター大森病院総合診療・急病センター

(感染症)

⁴国立国際医療研究センター・国際感染症センター

【目的】メタロβラクタマーゼ産生菌に対するレレバクタム/イミペネム (REL/IPM) とアズトレオナム (AZT) 併用療法の有用性を検討する目的で、Hollow-Fiber Infection Model (HFIM) を用いて評価した。

【方法】IMP-1産生 *Enterobacter hormaechei*, NDM-5産生 *Escherichia coli* のMICを微量液体希釈法で測定した。HFIMを用いてREL/IPMを0.25 g/0.5 g, AZTを1 gで6時間毎に7日間投与した際の人薬物動態再現下で薬効評価を行った。試験開始時の *E. hormaechei* と *E. coli* の菌量は夫々10⁷, 10⁶ CFU/mLとし、経時的に生菌数を測定した。

【結果・考察】*E. hormaechei* に対するREL/IPM, AZT, REL/AZTのMICは各々8, 128, 1 μg/mLであった。薬剤未投与群, REL/IPM群の菌数はHFIM試験開始24時間後に10¹⁰ CFU/mLに増加した。AZT投与群は24時間後に10⁸ CFU/mLとなり96時間後に10¹⁰ CFU/mLに増加した。REL/IPM/AZT投与群は24時間後に検出限界以下となり、その効果は72時間後まで持続したが、96時間後に10³ CFU/mL, 168時間後に10⁶ CFU/mLに増加した。*E. coli* に対するREL/IPM, AZT, REL/AZTのMICは各々16, >256, 32 μg/mLであった。薬剤未投与群, AZT投与群, REL/IPM群は10¹⁰ CFU/mL, REL/IPM/AZT投与群は10⁹ CFU/mLに増加した。以上より、ヒト臨床用量でREL/IPMとAZTの併用はIMP-1産生菌に有効である可能性が示唆された。

会員外共同研究協力者：土井 洋平, 鈴木 匡弘

015. *Lactococcus lactis* strain plasma 投与が軽症 COVID-19 患者における免疫に及ぼす影響

新垣 若子¹, 山本 和子¹, 岩永 直樹², 泉川 公一³, 柳原 克紀⁴, 森永 芳智⁵, 迎 寛²

¹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)

²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野 (第二内科)

³長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野

⁴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 (検査部)

⁵富山大学学術研究部医学系微生物学講座

【目的】*Lactococcus lactis* strain plasma (LC-Plasma) は、基礎研究にてSARS-CoV-2ウイルスの増殖抑制作用が示された。本研究は軽症のCOVID-19患者へLC-Plasma投与が免疫学的に及ぼす影響を解析した。

【方法】2021年12月~2022年10月にPLATEAU研究に登録された軽症COVID-19患者で、本研究へ同意を得た67名を対象とした。LC-Plasma 14日間摂取群とプラセ

ボ群に分け、day 1, 4, 8, 30, 60にPBMCと血清を採取、Flow Cytometerで免疫細胞 (B, NK, Th1, 2, 17, Tfh, Treg, γδT)の解析、シュードウイルスを用いてSARS-CoV-2中和活性 (Wuhan株, OmicronBA.1.1株)を測定した。

【結果】LC-Plasma群34名, プラセボ群29名, 平均年齢43歳, 性別 (男) 56%, ワクチン接種率91%と両群で差はなかった。末梢血免疫細胞解析はLC-Plasma群でγδT細胞がd60で高い値 (1.54 vs 0.88%, p=0.02)を維持し、Treg細胞はLC-Plasma群の後期で減少 (d30: 5.53 vs 6.12% (p=0.02), d60: 6.09 vs 7.23% (p=0.04))した。Omicron株の中和抗体はd8で両群で上昇し、早期 (d4)に中和抗体活性が40%以上に達した群でTfh細胞が増加傾向 (9.9 vs 8.5%)だった。

【結語】軽症COVID-19患者へのLC-Plasmaの投与は、末梢血γδT細胞を維持し、Treg細胞の制御に働く。LC-Plasma投与を通じてTfh細胞の早期の増加に寄与し、SARS-CoV-2中和活性の上昇が促される可能性が示唆された。井上剛先生 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内臓機能生理学) へもご協力頂いた。

017. タバコ煙曝露による侵襲性肺炎球菌感染症重症化に鼻腔ムチンが与える影響

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耳鼻咽喉科頭頸部外科

【はじめに】ムチンは気道、消化管などの粘膜表面において、病原微生物を捕捉し、体外へと排出することで深部組織への侵入を防ぐ宿主防御機構である。タバコ煙曝露は粘膜上皮障害を引き起こすことで気道感染症を増悪させることが報告されている。喫煙は侵襲性肺炎球菌感染症の危険因子であるが、鼻腔に侵入した肺炎球菌が侵襲性感染症を発症する分子機序は未解明である。今回われわれは侵襲性肺炎球菌感染症の機序を膜貫通型ムチンの1つであるMUC16に注目し検討した。

【方法】6週齢のC57BL/6野生型マウスと、MUC16遺伝子欠損マウスを使用した。それぞれのマウスに対し、前処置としてタバコ煙曝露群にはタバコ煙抽出液を、対照群にはPBSを点鼻し、前処置翌日に肺炎球菌臨分株6A型を経鼻接種した。接種2日後に、鼻腔、肺、脳、血液中の肺炎球菌量を測定した。また、肺炎球菌接種後の生存率を解析した。

【結果】タバコ煙曝露群、対照群ともに、野生型と比べてMUC16遺伝子欠損マウスで有意な肺、脳組織菌量の増加を認めた。また、MUC16遺伝子欠損マウスのタバコ煙曝露群では他群と比べて有意な生存率の低下を認めた。

【考察】MUC16欠損による鼻腔ムチンの低下が侵襲性肺炎球菌感染症の発症に影響し、タバコ煙曝露がその経過を悪化させることが示された。タバコ煙曝露による侵襲性肺炎球菌感染症の発症機序に鼻腔ムチンが重要な役割を持

つことがわかった。

021. 高速ナノ液滴技術を用いて明らかになった *Staphylococcus aureus* の細菌学的特徴

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】第70回本学会東日本総会において *Staphylococcus aureus* に対して高速ナノ液滴を照射すると菌体表面に多数の突起が形成されることを報告した。今回は高速ナノ液滴照射による *S. aureus* の突起成分および物理的的刺激に対する細胞壁強度を検討した。

【方法】*S. aureus* ATCC29213 株を用い Biofilm 形成モデルを作製した。同モデルに高速ナノ液滴を 17 cm の距離で 20 分照射後、抗ペプチドグリカン抗体を用いた免疫蛍光染色を実施し、共焦点レーザー顕微鏡により観察した。また、17 cm の距離でナノ液滴照射時に菌体にかかる衝撃圧を算出した。

【結果】免疫蛍光染色により、ナノ液滴照射なしのコントロールにおいて菌体表面は蛍光強度 30,000 程度で均一に染色されたのに対し、照射距離 17 cm、20 分後では凹凸が確認され、その蛍光強度は 2,000~30,000 程度で強弱がみられた。このとき菌体にかかるナノ液滴の衝撃圧は 18 MPa であった。

【結語】衝撃圧 18 MPa のナノ液滴照射により形成された突起は細胞壁構成成分のペプチドグリカンであると示唆された。また *S. aureus* は 18 MPa の衝撃圧に 20 分間耐え、ペプチドグリカンが突出した状態でも生残することが明らかになった。

会員外共同研究協力者：佐藤 岳彦, 中嶋 智樹, Liu Siwei

023. 病院排水由来 *bla*_{NDM-5}, *mcr-9* 遺伝子の *Aeromonas* 属への接合伝達能の解析

小山 真子¹, 伊澤 紘輝^{1,3}, 江田 諒太郎⁴,

鈴木 仁人⁴, 久保 誠^{1,2}, 前花 祥太郎^{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

³北里大学病院臨床検査部

⁴国立感染症研究所

【背景】薬剤耐性菌 (ARB) の蔓延は、プラスミドによる耐性遺伝子の水平伝播が要因とされる。本研究では、排水環境中のプラスミドを介した耐性遺伝子の伝達能を明らかにすることを目的とした。

【方法】病院排水より分離された耐性遺伝子保有株をドナー株として、接合伝達試験を実施した。接合伝達株は、CTX (2 µg/mL) および RFP (256 µg/mL) 添加 LB 培地で選択し、分離した。伝達能の確認されたドナー株の全ゲノム解析を行った。

【結果】*Enterobacter* 属の保有する *bla*_{NDM-5} および *mcr-9* 遺伝子が、プラスミドを介して *Aeromonas* 属 (JCM1060)

への伝達を認めた。接合伝達頻度は、平板法で 1.2×10^{-5} 、液体法で 2.0×10^{-5} であった。ドナー株の全ゲノム解析により、複数のプラスミドを有していることが示唆された。

【結論】接合伝達を認めた株において *bla*_{NDM-5} と *mcr-9* はプラスミド上に存在し、他菌種への接合伝達が可能であった。本邦において、臨床からの報告が少ない耐性遺伝子がプラスミド性に排水環境中で拡散していることが懸念され、薬剤耐性プラスミドに焦点を当てたさらなる解析が求められる。

025. ざ瘡患者から分離されたアクネ菌の薬剤感受性及び遺伝子型の経年変化

瀬山 翔史¹, 小泉 珠理¹, 林 伸和², 中南 秀将¹

¹東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

²虎の門病院・皮膚科

【目的】ざ瘡の増悪因子である *Cutibacterium acnes* (アクネ菌) に対する抗菌薬の耐性化が問題となっている。本研究では、病院及びクリニックを受診したざ瘡患者から分離されたアクネ菌の各種薬剤感受性を調査し、耐性因子との関連性及び遺伝子型の解析を行った。

【方法】2013 年から 2022 年に病院及び皮膚科クリニックを受診したざ瘡患者由来アクネ菌約 700 株を使用した。薬剤感受性は、寒天平板希釈法で測定した。遺伝子型は Single Locus Sequence Typing で決定した。耐性因子は PCR 及び DNA シーケンス法で解析した。

【結果】病院及びクリニック由来株におけるマクロライド系薬の耐性率は、病院由来株の方が高かった。また、クリニック由来株のキノロン耐性率は、2016 年に 8%、2022 年に 16% であり、増加傾向を示した。マクロライド耐性因子として、*erm* (X) と *erm* (50) 遺伝子の保有や、23S rRNA 遺伝子変異が認められた。キノロン耐性株は、全ての株で GyrA に変異が認められた。遺伝子型を決定した結果、病院由来株では 2016 年から Clade C 株が分離され、増加傾向を示した。本株は多剤耐性を示し、過酸化ベンゾイルに低感受性を示した。

【結論】病院及びクリニックでは、アクネ菌の薬剤感受性や遺伝子型にそれぞれ特徴が認められ、経年的に変化していた。従って、今後も治療薬に対する耐性株や Clade C 株の動向に注視する必要がある。

会員外共同研究協力者：坂口 夏美

031. 持続的局所灌流 (CLAP) 療法で用いられる各種アミノグリコシド系薬による *S. aureus* 殺菌の特徴

佐藤 匠¹, 伊藤 亮太², 河村 真人¹, 藤村 茂¹

¹東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室

²東北労災病院薬剤部

【目的】最近、抗菌薬全身投与が奏功しにくい整形外科領域感染症に対して、高濃度アミノグリコシド系薬 (AGs)

を用いる持続的局所灌流 (CLAP) 療法が日本で実施されるようになった。しかしながら、CLAP 療法に用いられている高濃度 AGs (1,200 mg/L of GEM) の殺菌効果や耐性獲得といった基礎的データは不足している。今回、*in vitro* biofilm モデルを用いて、高濃度アミノグリコシド系薬 (GEM, DBK, ABK) の殺菌効果を検証した。

【方法】*Staphylococcus aureus* の臨床分離株 47 株に対して GEM, DBK, ABK の MIC を決定し、*aac* (6')/*aph* (2''), *aph* (3)-IIIa, *ant* (4')-Ia は PCR によってスクリーニングされた。次に、これらの株を用いた biofilm 形成モデルを作製し、CLAP 療法を想定した GEM 1,200 mg/L, DBK 2,000 mg/L, ABK 2,000 mg/L をそれぞれ 72 時間曝露させ、24 時間ごとに生菌数を測定した。

【結果】47 株中 29 株は感受性株であり、3 つの AGs はこれらの株を 72 時間までに完全に殺菌させた。*aac* (2')/*aph* (2'') が確認された 17 株では、GEM および DBK で生菌数がほとんど減少しなかったが、ABK のみ有意に減少させた。さらに、*aac* (2')/*aph* (2'') + *aph* (3)-IIIa を持つ 1 株は全ての AGs により殺菌されなかった。

【結語】CLAP 療法で用いる GEM は、biofilm 形成の有無にかかわらず、*aac* (2')/*aph* (2'') 保有株では十分な殺菌効果が得られなかった。しかしながら、ABK はこうした株にも有効かもしれない。

032. 多剤耐性緑膿菌による人工呼吸器関連肺炎のマウスモデルにおける recombinant IL-22 : Fc の治療効果の検討

芦澤 博貴^{1,2}, 岩永 直樹¹, 伊藤 裕也², 吉田 将孝², 武田 和明², 井手 昇太郎³, 高園 貴弘², 小佐井 康介⁴, 泉川 公一⁵, 柳原 克紀⁴, 迎 寛^{1,2}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野

²長崎大学病院呼吸器内科

³長崎大学病院感染症医療人育成センター

⁴長崎大学病院検査部

⁵長崎大学病院感染制御教育センター

【背景】IL-22 は細菌感染に対して抗菌ペプチドや補体の産生促進、組織の再生やタイトジャンクションの強化を通して抗微生物効果を発揮する。ヒト IL-22 とヒト IgG2-Fc の fusion protein である recombinant IL-22 : Fc は、長い血中半減期と高い肺への浸透性を特徴とするが、薬剤耐性緑膿菌による人工呼吸器関連肺炎への効果について未だ報告はない。

【方法】BALB/c マウス (8 週齢, オス) に、3 mm の栄養チューブを気管内に留置し、多剤耐性緑膿菌の臨床分離株 (1.126) 5×10^6 CFU を気管内投与した。感染 4 時間前に、polyclonal IgG2 或いは IL-22 : Fc 5 μ g をそれぞれ腹腔内投与し、生存観察と感染 24 時間後の肺内生菌数、肺組織の real time RT-PCR でサイトカインを比較検討した。更に感染 3 時間後に治療し、肺内生菌数を比較した。

【結果】感染 4 時間前の IL22 : Fc 投与群はコントロール群と比較し生存率の改善を認めた (log rank test, $p=0.039$)。感染 24 時間後の肺内生菌数は IL22 : Fc 群で有意に低下し (Mann-Whitney U test, $p=0.0093$)、Tnf α や Ifn γ 発現の低下傾向がみられた。感染 3 時間後の IL22 : Fc 投与群でも肺内生菌数の抑制効果を認めた (Mann-Whitney U test, $p=0.0043$)。

【結語】多剤耐性緑膿菌による人工呼吸器関連肺炎に対して IL22 : Fc による予防及び治療の可能性が示唆された。

033. JADER および FAERS を用いたメトロニダゾールによる中枢神経障害の発症報告に関する検討

高田 啓介¹, 佐村 優¹, 廣瀬 直樹¹, 倉田 武徳¹, 南雲 史雄¹, 石井 淳一¹, 腰岡 桜¹, 内田 仁樹¹, 井上 純樹¹, 楊 裕介¹, 松浦 将司¹, 五十嵐 裕貴¹, 榎木 裕紀², 田口 和明², 松元 一明²

¹横浜総合病院薬剤部

²慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

【緒言】メトロニダゾール (MNZ) による副作用として中枢神経障害が問題となっている。本研究では JADER 及び FAERS を用いて MNZ と中枢神経障害の関連と影響因子を検討した。

【方法】JADER は 2023 年 5 月版, FAERS は 2023 年 4 月版を用いた。MedDRA に基づいて中枢神経障害を定義した。MNZ と中枢神経障害の関連は reporting odds ratio (ROR) と 95% 信頼区間 (CI) で評価した。ROR への影響因子 (併用薬等) についても評価した。ワイブル分布 (β) により発症日の時間的評価を行った。

【結果・考察】中枢神経障害は JADER で 25,758 件, FAERS で 915,632 件の報告があった。MNZ の中枢神経障害は JADER で ROR 3.16 (95%CI 2.69~3.72), FAERS で 1.69 (95%CI 1.64~1.73) であった。FAERS ではクロナゼパムの併用により ROR が 0.70 (95%CI 0.53~0.92) に低下した。投与期間の中央値は JADER で 15 日間, FAERS で 7 日間であった。発症日は JADER では投与開始 10 日前後と 40 日前後が多く、 β 0.98 (95%CI 0.84~1.13) と偶発故障型を示した。FAERS では投与開始 15 日以内の報告が多く、 β 0.70 (95%CI 0.84~1.13) と初期故障型を示した。以上より、MNZ と中枢神経障害は有意に関連し、クロナゼパムが抑制する可能性が示された。

034. 医薬品副作用報告データベース (JADER) を用いたアメナメビルによる脳症の評価

山田 智之^{1,2}, 小川 拓², 中野 隆史³, 浮村 聡^{2,4}

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大阪医科薬科大学微生物学教室

⁴市立ひらかた病院医療安全管理室 (感染防止対策部門)

【背景】アメナメビル (AMNV) は2017年に日本で承認された新規抗ヘルペスウイルス薬である。既存薬であるアシクロビルは、腎機能低下例などにおける血中濃度上昇による脳症が問題となる一方で、AMNVと脳症の関連は明らかではない。本研究では、AMNV使用例における脳症を評価するために、医薬品副作用報告データベース (JADER) を用いて調査を行った。

【方法】調査期間は2004年4月～2023年10月、脳症の定義はMedical Dictionary for Regulatory Activities Queries indexの非感染性脳症/謔妄 (code: 20000133)とした。除外基準は20歳未満、年齢および性別データがない症例とし、AMNV使用者のreporting odds ratio (ROR)を算出した。またAMNV使用者を対象に性別、70歳以上、慢性腎機能障害、CYP3A4阻害薬併用を説明変数とした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713,316例のうち41,382例で脳症の報告があり、AMNV使用者では246例中43例で脳症が報告されシグナルを検出した (ROR, 3.44; 95%信頼区間 (CI), 2.48～4.78)。脳症発症日の中央値は服用開始3日であった (n=29)。多変量ロジスティック解析では70歳以上 (adjusted ROR, 7.63; 95%CI, 2.25～25.90) でシグナルを検出した。

【結語】AMNV使用者において、70歳以上で脳症の報告が多く高齢者では注意深いモニタリングが必要と考えられた。

036. 抗菌薬刺激でバイオフィルムを過剰産生する大腸菌変異株の分離とその機序

竹村 弘¹, 越川 拓郎¹, 大神田 敬¹, 高野 知憲², 國島 広之²

¹聖マリアンナ医科大学微生物学

²聖マリアンナ医科大学感染症学

【目的】抗菌薬が細菌バイオフィルム (BF) に及ぼす影響に関する報告は多く、結果は菌種や抗菌薬によって様々である。今回MIC測定の対象菌として汎用される大腸菌ATCC25922の変異株SMUM-6829で、抗菌薬刺激によってBF産生が著増する現象をみとめた。この菌における抗菌薬存在下でのBF産生性とBF過剰産生の機序を検討した。

【方法】96穴マイクロプレートに菌を接種し24時間培養後、各種抗菌薬をMIC測定の要領で添加し、さらに24時間培養、BF形成量をクリスタルバイオレット (CV) 法で計測。カバーガラス上のBFをCV、トルイジンブルー (TB) で染色して観察し、さらに走査型、透過型顕微鏡でも観察した。またSMUM-6829の全ゲノム解析を行った。

【結果】抗菌薬非添加条件ではBF過剰産生変異株のOD値は 0.518 ± 0.151 (n=5) で親株は 0.376 ± 0.07 (n=5) であった。親株では抗菌薬によりBF産生は抑えられたが、

変異株ではいくつかの抗菌薬でMIC前後の濃度でBF産生の促進が観察された。この現象は β -ラクタム薬特にCAZで顕著で、顕微鏡観察では細胞外マトリクスの増加と菌体の伸長化が観察された。SMUM-6829の全ゲノム解析では転写調節因子LrhAの上流にISが入っていた。

【考察】MIC付近濃度の抗菌薬刺激でBF産生促進がみられ、抗菌薬治療で感染症が難治化する可能性が示唆された。BF過剰産生の機序として、べん毛合成の転写活性化因子のリプレッサーである転写調節因子LrhAの発現低下が示唆された。

041. 一症例より継続的に分離された *P. aeruginosa* の耐性化とその性状に関する検討

金坂 伊須萌¹, 伊藤 隆光², 森田 将弘¹, 榎本 美郷¹, 勝瀬 (金山) 明子¹, 大野 章¹, 小林 寅詰¹

¹東邦大学看護学部感染制御学

²市立東大阪医療センター臨床検査技術科

入院後約7カ月間に *Pseudomonas aeruginosa* が継続的に複数回分離され、抗菌薬耐性化とMDRPへの変化が認められた症例における分離株の性状の推移とその要因を解析した。2022年11～12月のMEPM投与中に創部よりMEPM耐性株が分離され、12月下旬～翌年1月のLVFX投与中にMEPMおよびLVFX耐性株 (2剤耐性株) が分離された。さらに2月のTOB投与中にカテーテル尿よりMEPM, LVFXおよびAMKに対する3剤耐性株 (MDRP) が分離された。その後、喀痰、カテーテル尿等より2剤耐性株が継続的に、MDRPが散発的に分離された。本症例の前半に分離された *P. aeruginosa* 6株 (MEPM耐性: 1株, 2剤耐性: 4株, MDRP: 1株) に対して各種解析を行った結果、同一POT型, ST, およびPFGEパターンを示し、メタロ β -lactamase の産生は認めず、IMP, VIM, NDM等のカルバペネマーゼ遺伝子の検出も認めなかった。全ゲノム解析およびPCRにより、MDRPおよび2剤耐性株のうち1株にMexR変異が認められた。エフラックス阻害剤の添加によるMEPMのMICは、各5管および7管の低下が認められ、エフラックスポンプの過剰発現がカルバペネム耐性に関与した可能性が考えられた。他の抗菌薬に対する耐性機構の解析と併せ報告する。

043. 電気抵抗値による細胞障害に焦点をあてた *Aspergillus fumigatus* の新しい抗真菌薬活性の評価法

覺野 重毅^{1,2}, 河本 健吾^{1,2}, 井本 和紀^{1,2}, 柴多 渉^{1,2}, 山田 康一^{1,2}, 梅山 隆³, 宮崎 義継³, 掛屋 弘^{1,2}

¹大阪公立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

²大阪公立大学大阪国際感染症研究センター

³国立感染症研究所真菌部

【背景・目的】我々はこれまでに糸状菌と細胞の相互関係の評価に電気抵抗値を用いる画期的な *in vitro* の実験系を確立し、学会報告した。今回は、この実験系を抗真菌活性の評価に応用した。糸状菌の薬剤感受性試験は菌糸の成長阻害を目視で評価している。また宿主免疫など複合的な要因も関与するため、最小発育阻止濃度 (MIC) は必ずしも臨床的効果に反映されない。そこで、*A. fumigatus* と宿主免疫に関わる細胞と共培養し、抗真菌薬活性を細胞障害の側面から定量的に評価できる新たな手法として確立した。

【方法】細胞は THP-1 誘導マクロファージおよび A549 肺胞上皮細胞を用いた。培地にポリコナゾール (VRCZ) を 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から 2 倍希釈系列で添加した。そこに赤色蛍光蛋白発現 *A. fumigatus* (VRCZ の MIC : 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の分生子を $4.0 \times 10^4/\text{well}$ 接種の上、共培養し、電気抵抗値測定および蛍光イメージングを経時的に行った。

【結果・考察】MIC 以上で電気抵抗値の低下を認めず、MIC 未満であれば陽性コントロールと同様の電気抵抗値の低下を認めた。MIC は *A. fumigatus* による細胞障害を抑制する濃度としても有用で、臨床的効果にも関与する可能性がある。電気抵抗値を用いた抗真菌薬活性の評価方法の報告はなく、結果は定量化されるため客観性も担保される。さらに免疫因子も加味した検討や新規の抗真菌薬などの評価も容易にできる画期的な実験系である。イサブコナゾールなどの結果も併せて報告する。

048. *Rhodotorula* 属と誤同定された *Exophiala dermatitidis* による呼吸器感染症の臨床的検討

瀬戸口 大地^{1,2}, 岩永 直樹¹, 伊藤 裕也¹,
吉田 将孝¹, 武田 和明¹, 井手 昇太郎³,
高園 貴弘¹, 小佐井 康介⁴, 泉川 公一⁵,
柳原 克紀⁴, 迎 寛¹

¹長崎大学病院呼吸器内科

²長崎医療センター呼吸器内科

³長崎大学病院感染症医療人育成センター

⁴長崎大学病院検査部

⁵長崎大学病院感染制御教育センター

【背景】*Exophiala dermatitidis* は皮膚軟部組織感染症の報告が多く、呼吸器感染症は稀である。また培養当初は酵母であり、市販の同定キットで *Rhodotorula* 属に誤同定されることが判明し、当科で保存している *Rhodotorula* 属 46 株に対し遺伝子学的同定を行い、臨床背景を調査した。

【方法】当科保存中の 46 株から環境分離株 2 株と培養困難 1 株を除き、気道検体から分離された 43 株の ITS 領域及び D1/D2 領域の塩基配列を確定し、遺伝子学的同定を行った。その結果、22 株の *E. dermatitidis* が同定され、診療情報の確認不能 3 例、他院の検体 1 例、他肺葉や異なる時期の検体採取による重複 3 例を除いた、計 15 症例の臨床情報を後方視的に検討した。

【結果】男女比は 1 : 2, 平均年齢は 67 ± 11 歳であった。*E. dermatitidis* による気道感染増悪が確実なのは 6 例、感染が否定できない症例が 5 例、気道定着のみが 4 例であった。併存疾患は肺非結核性抗酸菌症 (NTM) 5 例、慢性進行性肺アスペルギルス症 (CPPA) 3 例、肺ノカルジア症 1 例を認め、慢性肺感染症に同時検出される傾向が示唆された。約 67% にステロイド・免疫抑制剤使用を認め、*E. dermatitidis* による気道感染増悪 6 例中 4 例で βD グルカンの上昇を認めた。

【結語】*E. dermatitidis* は二形性真菌で培養に時間を要し、*Rhodotorula* 属と誤同定されるなど、これまで過小評価されていた可能性がある。慢性肺感染症において NTM や CPPA に加えて、*E. dermatitidis* の鑑別も必要である。

057. 介護施設入所者における肺炎発症に対する OHAT の有用性の検討

山下 美保¹, 野口 真吾², 中山 絵里³,
古賀 友里恵³, 濱田 和美⁴, 飯倉 美紀⁴

¹戸畑総合病院歯科・口腔外科

²戸畑総合病院内科

³戸畑総合病院薬剤科

⁴戸畑総合病院検査科

【背景】高齢者における肺炎発症の重要な要因として口腔衛生状態不良であることが知られているが、介護施設入所者において口腔衛生状態を評価することはしばしば難しい。Oral Health Assessment Tool (OHAT) は簡便な口腔内スクリーニング法であるが、肺炎発症との関連についての知見は十分ではない。本検討では、介護施設入所者を対象とし、OHAT による口腔衛生評価と肺炎発症の関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】2022 年 4 月~2023 年 8 月までの間に当院関連の介護施設に入所し、かつ、OHAT による口腔衛生状態が評価された 95 名の入所者を後方視的に抽出した。その後、同観察期間内の肺炎発症の有無により 2 群に分類し、OHAT と肺炎発症の関連について検討した。

【結果】95 例の平均年齢は 88.4 ± 7.43 歳、女性が 80 例 (84.2%) を占めた。観察期間中に、42 例 (44.2%) が肺炎を発症した。OHAT は、肺炎発症群で 5.1 ± 2.3 点、非肺炎発症群で 3.7 ± 1.4 点であり、肺炎発症群で有意に高かった ($p=0.002$)。また、肺炎発症群では、寝たきり者が有意に多かった ($p<0.001$)。また、ロジスティック回帰分析の結果、OHAT は肺炎発症の独立した因子 (オッズ比 1.37, $p=0.034$) であり、ROC 曲線を用いた AUC は 0.69 であった。

【結語】OHAT は介護施設入所者における肺炎発症を予測するツールである可能性が示唆された。

071. 成人肺炎診療ガイドライン 2024 の検証—レジオネラ診断予測スコア

宮下 修行^{1,2}, 福田 直樹², 矢村 明久², 西山 徳人², 坂本 凌², 尾形 誠²

¹日本化学療法学会レジオネラ治療薬評価委員会

²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

レジオネラは市中肺炎の重要な原因微生物であるが、確定診断が困難なため、本邦での多数の症例を解析した報告がなかった。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予測診断モデルを作成し、「成人肺炎診療ガイドライン」で推奨している。全国から集積された症例を基に、レジオネラを診断する独立した因子を解析した結果、1. 男性、2. 咳嗽なし、3. 呼吸困難感、4. CRP 値 18 mg/dL 以上、5. LDH 値 260 U/L 以上、6. Na 値 133 mmol/L 以下の6項目を抽出した。いずれの項目も1ポイントに設定し、合計6点のスコアで検討を行った結果、レジオネラ予測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。オウム病症例の検討では、中央値が2点とレジオネラ診断予測スコアの有用性が示唆された。(日本化学療法学会 レジオネラ治療薬評価委員会: 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, 小笠原 和彦, 渡辺 彰)

072. 当院における尿路感染症由来 ESBL 産生 *E. coli* の遺伝子型および表現型と Flomoxef 感受性の関連性

渡部 智文, 定平 卓也, 丸山 雄樹, 岩田 健宏, 荒木 元朗

岡山大学病院泌尿器科

本研究では当院にて分離された ESBL 産生 *E. coli* の分子生物学的解析と Flomoxef (FMOX) に対する感受性を検討した。2008~2018年に岡山大学病院で治療を受けた患者から採取した尿検体から分離した ESBL 産生 *E. coli* 株について、multilocus sequence typing (MLST) による配列型 (ST) 解析および multiplex PCR による ESBL 遺伝子型の分類を行い、微量液体希釈法を用いて決定した抗菌薬感受性の結果と比較した。また、FMOX の臨床的有効性を検討するため、当院で FMOX を投与した症例についても後方視的に解析を行った。その結果、同定された 911 株の *E. coli* のうち 158 株が ESBL 産生菌であり、その 67.7% が ST 解析で ST-131 株であった。遺伝子型はほぼすべてが CTX-M 型であった。これらの分離株は FMOX に感受性を示した。また、観察期間中 33 例の患者が FMOX の投与を受けており、このうち 5 例が ESBL 産生 *E. coli* を標的としていた。この 5 例のうち、3 例は尿中 ESBL 産

生 *E. coli* 陽性患者に対する周術期予防抗菌薬として FMOX を使用しており、3 例すべてで術後感染が予防された。残りの 2 例は尿路感染症に対して FMOX を使用しており、1 例は FMOX 治療が奏功、もう 1 例は carbapenem に変更されていた。この結果から、FMOX は ESBL 産生 *E. coli* 保菌者の泌尿器科手術における周術期予防投与および尿路感染症の治療投与に有効であり、FMOX の使用によって carbapenem 系などの広域抗菌薬への過度の依存を回避しようと考えられた。

075. 急性中耳炎の治療方針策定における原因菌の早期同定の重要性に関する前向き研究

河野 正充¹, 國本 優², 松原 茂規³, 鈴木 賢二⁴, 宇野 芳史⁵, 村上 大地¹, 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耳鼻咽喉科くにもと医院

³松原耳鼻いんこう科医院

⁴ヨナハ丘の上病院

⁵宇野耳鼻咽喉科クリニック

【背景】原因菌の迅速な同定は、感染症の治療方針策定のみならず重症度評価や臨床経過の予測において非常に重要である。近年、肺炎球菌ワクチンの普及と抗菌薬適正使用の推進により、急性中耳炎の原因菌に変化が生じており、急性中耳炎の臨床像との関連性の評価が求められる。

【方法】2018年12月から2020年3月までに、全国の15の病院と耳鼻咽喉科診療所を受診した中等症以上の急性中耳炎患者を対象とした。肺炎球菌とインフルエンザ菌の両抗原を検出できる迅速抗原検査 (AOS-116) および培養検査を用いて原因菌を同定し、初診時の重症度、臨床経過との関連性を調査した。

【結果】培養検査結果に対する AOS-116 の結果は、高い感度と陰性的中率、低い特異度と陽性的中率という特徴がみられた。インフルエンザ菌抗原陽性症例では、発赤、鼓膜膨隆、重症例の割合および重症度スコアと有意に関連していた。一方で、肺炎球菌抗原陽性症例では、耳痛、発熱、耳漏と有意に関連していた。急性中耳炎の臨床経過は、事前の抗菌薬治療とインフルエンザ菌抗原の両方を伴う症例では、改善が遅い傾向にあった。

【結論】本研究では、肺炎球菌・インフルエンザ菌ともに急性中耳炎の重症度に関与するとともに、事前の抗菌薬投与とインフルエンザ菌の検出は中耳炎の臨床経過に影響していた。急性中耳炎の原因菌の早期同定は治療方針の策定において重要である。

082. 結腸直腸術後 surgical site infection と remote infection の関連性の検討

岡 智之¹, 岡田 直人², 山崎 博史¹, 北原 隆志²

¹宇部興産中央病院薬剤部

²山口大学医学部附属病院薬剤部

【目的】術後感染症を管理することは重要である。術後感染症は surgical site infection (SSI) と remote infection (RI) に分けられるが、相互の関係性についての報告は少ない。今回、結腸・直腸手術後の SSI と RI の関連を検討した。

【方法】2015年4月から2019年3月の期間に山口大学医学部附属病院または宇部興産中央病院において結腸・直腸手術を受けた患者を対象に後方視的にカルテ調査を行い、感染性事象発生状況（術後30日以内）や検出菌等から2つの感染症の関連を検討した。なお、RIは血流感染症、尿路感染症、呼吸器感染症、*Clostridioides difficile* 感染症と定義した。

【結果】SSIは78例（13%）、RIは38例（6.3%）に発生し、併発例は14例であった。RIはSSI発生群で有意に発生率が高く（非SSI群：4.5%、SSI群：18%、 $p<0.0001$ ）、SSIとRIを併発している症例では術後在院日数が長い傾向が認められた。併発症例において、SSIとRIの検出菌の一致が確認できたのは1例のみであった。RI発生を目的変数とした多変量解析では、SSIがオッズ比増加に関連していた（OR：2.67、 $p=0.0142$ ）。

【考察】SSI発生症例ではRIを発生しやすい可能性があるが、検出菌が一致していないことから、それぞれ別のイベントとして発症していることが考えられた。SSI発生に伴う医療曝露や入院期間の延長または患者背景がRI発生に関連している可能性が推察される。

【結論】SSI発生症例はRIを発生しやすい可能性が示唆される。

086. 九州における肺 NTM 症の多施設共同後向き研究—*M. abscessus* 症および *M. kansasii* 症に対する治療実態と予後の評価—

武田 和明¹、井手 昇太郎^{1,2}、伊藤 裕也¹、
吉田 将孝¹、岩永 直樹¹、細萱 直希^{1,3}、小宮 幸作⁴、
高園 貴弘¹、飛野 和則⁵、宮崎 泰可⁶、矢寺 和博⁷、
泉川 公一⁸、古本 朗嗣²、柳原 克紀⁹、迎 寛¹

¹長崎大学病院呼吸器内科

²長崎大学病院感染症医療人育成センター

³長崎大学病院臨床研究センター

⁴大分大学グローバル感染症研究センター・大分大学医学部呼吸器・感染症内科学

⁵飯塚病院呼吸器内科

⁶宮崎大学医学部附属病院呼吸器内科

⁷産業医科大学病院呼吸器内科

⁸長崎大学病院感染制御教育センター

⁹長崎大学病院検査部

【目的】*Mycobacterium avium* complex (MAC) 以外の非結核性抗酸菌 (NTM) による治療実態や予後に関する報告は限られており、治療内容と予後について解析する。

【方法】2010~2017年に九州18病院（長崎県・佐賀県・

福岡県・宮崎県）で肺 NTM 症と新規診断された1,215症例を後向きに解析した。

【結果】1,215例のうち83例がMAC以外の菌による肺 NTM と診断された (*M. abscessus* 31例、*M. kansasii* 29例、*M. goodii* 10例、*M. chelonae* 5例、*M. fortuitum* 3例)。平均68.4歳で男性は *M. abscessus* 6例 (19.4%)、*M. kansasii* 20例 (69.0%) であった。治療導入例は23例 (74.2%)、26例 (89.7%) で、初回治療期間は25.4カ月、17.3カ月と *M. kansasii* で短いものの、観察期間中に再治療を要した割合は30.4%、15.4% であった。*M. abscessus* 症の維持治療を行った15例ではCAMを15例、RFPを5例、LVFXとFRPMを3例、STFXとEBを2例で使用していた。

【考察】*M. kansasii* 症は治療経過が良好であったものの、*M. abscessus* 症では維持治療の薬剤選択が困難で再燃例が多かった。

<研究協力>長崎非結核性抗酸菌症研究会
会員外共同研究協力者：伊井 敏彦

089. 免疫抑制状態により SARS-CoV-2 排出が遷延する COVID-19 罹患後患者に対するソトロビマブ投与の影響

小川 拓^{1,2}、山田 智之²、松本 裕喜²、中野 隆史^{1,2}、
浮村 聡²

¹大阪医科大学微生物学・感染制御学

²大阪医科大学病院感染対策室

【背景】免疫抑制患者ではCOVID-19罹患後、長期間SARS-CoV-2排出が遷延することがあり、入院患者で隔離期間の延長など感染対策上の問題が生じうる。このような症例にソトロビマブを投与した場合の経過について報告は少ない。

【方法】研究対象者の組み入れ条件は、(1)2022年10月以降に14日間以上SARS-CoV-2の持続排出のため隔離解除にいたらない症例で、(2)血液悪性腫瘍、担癌患者、透析患者、免疫抑制剤投与患者であり、(3)RT-PCR検査（又は抗原定量検査）でウイルス減少が中断あるいは再増加がみられた症例のうち、(4)ウイルス排出が遷延と判断された後ソトロビマブを投与された症例とした。発症からソトロビマブ投与までの日数、投与から隔離解除に成功までの日数、経過中のPCR検査のCt値（又は抗原定量値）、転帰、有害事象について後方視的に調査した。

【結果】10名の患者がリストアップされた。男性8名女性2名であり、年齢中央値は78歳（48~92歳）、基礎疾患は血液悪性腫瘍3名、血液以外の担癌患者3名、免疫抑制剤投与患者3名、肝硬変1名、膠原病1名（重複あり）であった。ソトロビマブ投与までに日数の中央値は16日間（14~26日間）、投与から隔離解除成功までの中央値は3日間（1~8日間）であった。2名が隔離解除されずに死亡した。

【考察】14日間以上ウイルス排出が持続し、ウイルスが再増加している場合であってもソトロピマブ投与によりウイルス排出期間が短くなる可能性が示唆された。

115. 感染管理システム施設連携研究会による注射用抗菌薬の使用動向および耐性菌分離率に関する国内共同サーベイランス

岡本 昌紀^{1,2}, 森兼 啓太², 天野 哲史², 稲塚 信郎², 仲松 正司², 潮平 英郎², 長内 克嘉², 佐々木 悟², 菅原 義紀², 小山 和明², 白野 倫徳², 三谷 晶子², 中木原 由佳², 小林 薫², 梅津 篤², 鈴木 謙², 本石 寛行², 大石 貴幸²

¹日本鋼管福山病院薬剤科

²感染管理システム施設連携研究会

【目的】当院はセーフマスター社の感染管理システムを実務に使用している全国の23施設が加盟する「感染管理システム施設連携研究会」に参加しており、注射用抗菌薬の使用動向および耐性菌分離率に関する国内共同サーベイランスを実施している。今回、本年度のサーベイランスの結果と、当院の抗菌薬適正使用に対する活動について報告する。

【方法】調査期間は2022年7月～2023年6月の12カ月間、対象は全24種類の注射用抗菌薬とした。感染管理システムの蓄積データを基に抗菌薬使用密度（AUD）、使用日数（DOT）、AUD/DOT、耐性菌分離率などを抽出・算定し、各耐性菌分離率との関係性を検討した。また、当院の抗菌薬適正使用の推進を図るためAUD/DOTの経年推移についても併せて検討した。

【結果】MRSA分離率ではABPCのAUD/DOTと正の相関がみられた。*E. coli* ESBL産生菌分離率ではニューキノロンGrのAUD/DOTと負の相関が観られた。一方、今回のサーベイランス結果より、当院のAUD/DOTの値は23施設全体の50%タイル値と比べ、下回っていた。しかしながら、経年推移を検討すると抗菌薬全体のAUD/DOTは2019年は0.55であったが、薬剤師による抗菌薬用量監視活動の実施により、2023年には0.71まで改善していた。

【考察】国内共同サーベイランスにより、自施設の抗菌薬使用状況を把握でき、抗菌薬適正使用につながると考えられる。さらなるデータの蓄積で感染制御に有用な結果が発信できることが望まれる。

119. 当院外来部門での過去10年の経口抗菌薬使用状況検討

仲松 正司^{1,2}, 潮平 英郎^{1,3}, 座間味 丈人^{1,3}, 上原 渉^{1,3}, 池村 憲明^{1,3}, 西山 直哉^{1,2}, 山本 和子^{1,2}

¹琉球大学病院感染対策室

²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）

³琉球大学病院薬剤部

【目的】抗菌薬適正使用取り組みは引き続き重要な課題である。日本では諸外国と比較し経口抗菌薬使用の割合が多いとされている。入院部門の抗菌薬使用量はJ-SIPHE（感染対策連携共通プラットフォーム）で集計解析が可能だが、外来部門には対応していない（2023年時点）。今回当院での外来での抗菌薬処方状況の検討を行った。

【方法】2013年1月から2023年9月までの当院外来部門の抗菌薬処方状況を当院の外来EF統合ファイルを用いて検討した。外来EFファイルはJ-SIPHEで提供されているEF対応AMUアプリ（J-SIPHE用）で変換したファイルを用い解析を実施した。

【結果】当院外来部門で処方のある患者のうち約7%に抗菌薬が処方されていた。ST合剤の処方数が最も多く（31.0%）、ついでマクロライド系（15.8%）、キノロン系（11.4%）だった。第三世代セフェム内服は2017年以降処方数が激減し、2022年は2013年比で81%減少していた。マクロライド系、キノロン系は第三世代セフェム内服よりは減少率が小さかった（それぞれ48%、35%）。一処方あたりの平均処方日数はキノロン系や第三世代セフェム系ではそれぞれ9.6日、7日だったが、マクロライド系が26.7日と処方日数が長かった。

【考察】当院外来部門では2017年以降内服抗菌薬使用量が減少していた。マクロライド系は長期間処方されており、今後は長期使用例の適正化も考慮すべきと考えられた。

125. 歯科口腔外科手術関連クリニカルパス変更による術後抗菌薬の適正使用の推進とその効果

堀内 南瑠¹, 西山 晃¹, 沢田 佳祐^{1,2}, 中谷 丈之¹, 河野 修治¹

¹国家公務員共済組合連合会枚方公済病院薬剤科

²京都薬科大学臨床薬剤疫学分野

【目的】薬剤耐性対策アクションプランでは経口第3世代セファロsporin系薬使用量の削減が成果目標に設定されている。枚方公済病院の抜歯手術クリニカルパス（以下、CP）では術後感染予防を目的としたセフカベンピボキシル（以下、CFPN-PI）が使用されていた。そこで、CPの見直しを行い2023年7月にCFPN-PIの内服からアモキシシリン（以下、AMPC）の内服に変更した。本研究ではCP変更による抗菌薬の使用量や術後感染の発生数に及ぼす影響を調査することとした。

【方法】調査期間をCP変更前の2022年7月から同年10月・変更後の2023年7月から同年10月の各4カ月間とし、CPに基づき抜歯手術を受けた患者を対象とした。評価項目は抗菌薬使用密度（以下、AUD）・薬剤費・術後感染の発生数とし調査を行った。

【結果】対象患者はCP変更前後それぞれ56名・75名であった。AUDの中央値はCFPN-PIでは1.37から0.70と有意に減少し（ $p=0.03$ ）、AMPCでは1.02から0.78と

有意な差は認めなかった ($p=0.49$)。一件あたりの内服抗菌薬の薬剤費は220.5円から121.2円へ減少した。また、術後感染の発生数はCP変更前後それぞれ4件(7.1%)・8件(10.7%)であり、有意な差は認めなかった ($p=0.56$)。

【考察】薬剤師と診療科による協議の上でのCP変更は、抗菌薬適正使用に繋がること示唆された。また、その影響を評価することで安全性も示すことができた。今回は4カ月間の評価であったため、今後も長期的な調査を行っていく。

126. ASTが感染症診療サポートを行うことで菌血症患者の予後が改善する

遠藤 愛樹, 石部 大紀

山梨県立中央病院薬剤部

【背景】山梨県立中央病院での血液培養陽性例へのAST活動は、2021年度まで初期治療介入のみであった。2022年度から状態が安定するまでの介入へ変更した。介入方法の変更に伴う予後の影響について検討した。

【方法】血液培養陽性者データベースを用いて、2021年度と2022年度に山梨県立中央病院で血液培養陽性と判定された患者について、基本情報や基礎疾患の有無、検出菌等を抽出し、28日予後を年度別、AST介入の有無で比較した。

【結果】患者数は2021年358例、2022年は525例だった。両年度で年齢・チャールソン併存疾患指数(CCIS)・ピットスコア(PBS)に差はなく、28日死亡率は20.1 vs 21.5%で差はなかった。AST介入の有無で比較すると、2021年AST群162例、非AST群196例、28日死亡率は21.6 vs 18.9%と差はなかった。一方介入方法を変更した2022年のAST群221例、非AST群304例では28日死亡率17.2 vs 24.7%とAST群で有意に低かった ($P=0.042$)。2022年のAST群と非AST群を比較した単変量解析では、CCIS・PBS・カルバペネムのEmpiric使用に差は見られなかった一方で、AST群で有意に年齢が低い・男性が多い・抗菌薬適正使用が多い・MRSA・カンジダ属の関与数が多かった。

【考察】初期治療だけのAST介入は予後改善に不十分である可能性がある。治療が難渋する菌種や感染症の内容等が影響していると考えられる。ASTが適切な治療期間や検査等の介入を行うことで菌血症による予後を改善させる可能性が示唆された。

130. DASC指標を用いたICU患者限定のカルバペネム系薬許可制導入が院内の抗菌薬使用に与えた影響と薬剤感受性との関連に関する検討

茂見 茜里^{1,2}, 川村 英樹^{2,3}, 天達 菜緒¹,
有村 昂太郎¹, 金澤 直子¹, 下野 奨平¹,
西 順一郎², 寺菌 英之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

³鹿児島大学大学院医歯学総合研究科感染症専門医養成講座

【目的】ICUでの多剤耐性アシネトバクター(MDRA)多発事例の終息判断指標の1つにカルバペネム系薬使用(AUD・DOT)を設定し、2018年10月からICUを対象にカルバペネム系薬一部許可制を導入した。今回本対策がICUでの抗菌薬使用動向や緑膿菌の薬剤感受性に与えた影響を検討する。

【方法】許可制導入前(2017年)・後(2019年)の2期に分け、ICUでの抗菌薬使用状況をAUD, DOTおよびDe-escalation定量化の指標として新たに提唱されたDays of Antibiotic Spectrum Coverage(DASC)で評価し、全病院で分離された薬剤感受性との関連性を検討し、統計解析には χ^2 検定($P<0.05$ を有意差あり)を用いた。

【結果】カルバペネム系薬DOTは許可制導入後有意に減少し(前15.1 vs 後6.1; $P<0.01$)、緑膿菌のメロペネム感受性率は89%から93%に改善した。DASC/patient(前711.0 vs 後623.7; $P=0.11$)およびDOT/patient(前98.7 vs 後92.7, $P=0.32$)は導入前後で減少はしたものの有意差をみられなかった一方、対象期間の使用抗菌スペクトラムを反映するDASC/DOTは有意に減少した(前7.18 vs 後6.72, $P=0.02$)。

【結論】ICU限定のカルバペネム系薬許可制導入はICUでの抗菌薬の狭域化と緑膿菌の薬剤感受性回復やMDRA対策に寄与し、院内の抗菌薬適正使用対策評価のためにDASCは有用と考えられた。

会員外共同研究協力者: 大川 大輔, 高橋 宜宏, 久保田 真吾

135. 重症/複雑性感染症の死亡率低減に向けたバンコマイシンのAUC₂₄/MIC

花井 雄貴¹, 遠藤 愛樹², 花輪 和己³, 柙 秀樹⁴,
横尾 卓也⁵, 浅川 大樹², 横山 泰昭³, 丸山 陸³,
辻村 舜³, 並木 孝哉⁴, 宮崎 泰斗⁶, 榎木 裕紀⁷,
田口 和明⁷, 松元 一明⁷, 松尾 和廣¹

¹東邦大学薬学部臨床薬学研究室

²山梨県立病院機構山梨県立中央病院薬剤部

³亀田総合病院薬剤部

⁴東京ベイ・浦安市川医療センター薬剤室

⁵東邦大学医療センター大森病院薬剤部

⁶東邦大学医療センター大森病院感染管理部

⁷慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

【目的】菌血症を伴う重症/複雑性感染症に対するバンコマイシン (VCM) のPK/PD解析を行い、死亡率を低減するための最適なAUC₂₄/MICの閾値を明らかにする。

【方法】4施設共同 retrospective cohort 研究とし、VCMが5日間以上投与されトラフ値測定が行われた成人患者を対象とした。重症/複雑性感染症は骨関節感染症、皮膚軟部感染症、感染性心内膜炎、肺炎、腹腔内感染症、髄膜炎とし、MRSA・MRCNS・*E. faecium*のいずれかの血液培養陽性例を組み入れた。主要評価項目は30日死亡、副次評価項目は早期臨床反応、臨床的治療成功、細菌学的消失とし、VCMのAUC₂₄/MICはPATより算出した。

【結果】解析対象120例のうち、30日死亡は22例(18%)に認められた。30日死亡群と生存群のAUC₂₄/MICはそれぞれ450.1±188.5 vs 538.9±254.9(p=0.019)であり、ROC解析により死亡予測のための最適なAUC₂₄/MICの閾値は529(感度86%、特異度47%、AUC=0.712)であった。また、生存時間解析ではAUC₂₄/MIC<529はAUC₂₄/MIC≥529と比べて生存率が有意に低下し(log-rank p=0.005)、臨床的治療成功(63% vs 84%)及び細菌学的消失率(68% vs 86%)も有意に低かったが、早期臨床反応に有意差はなかった。感染症別のサブ解析においても同様の傾向がみられた。

【結論】従来、VCMの目標AUCは400以上とされてきたが、重症/複雑性感染症では死亡率低減のためにAUC₂₄/MIC=529を指標として投与設計することを推奨したい。

136. MRSA 菌血症に対するバンコマイシン治療における早期の目標 AUC 達成の有効性と安全に関する検討

池村 憲明^{1,2}, 西山 直哉^{2,3}, 上原 渉^{1,2}, 座間味 丈人^{1,2}, 潮平 英郎^{1,2}, 仲松 正司^{2,3}, 山本 和子^{2,3}, 中村 克徳¹

¹琉球大学病院薬剤部

²琉球大学病院感染制御部

³琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座

【目的】2022年のガイドライン改訂により、バンコマイシン (VCM) TDMではAUC評価が推奨されたが、治療早期に目標AUC(400~600 μg・h/mL)を達成する臨床的意義の検討は限られている。本研究では、MRSA菌血症に対するVCM治療において、治療早期に目標AUCに到達した場合の有効性と安全性を調査した。

【方法】2017年1月から2022年11月までの期間に琉球大学病院に入院しMRSA菌血症に対してVCM治療を受けた成人患者を対象とした。初回TDM時の目標AUC達成群、非達成群におけるMRSA菌血症の治療成績および副作用の発現を比較検討した。

【結果】解析対象37例のうち、初回TDM時(平均2.6日)の目標AUC達成群は20例、非達成群は17例であった。目標AUC達成群、非達成群(AUC<400 μg・h/mL)、非達成群(AUC>600 μg・h/mL)の3群間で比較した結果、MRSA菌血症の治療成績に差は見られなかったが、非達成群(AUC>600 μg・h/mL)群において治療終了後の腎障害が多い傾向を認めた(P=0.0691)。目標AUC達成群、非達成群の2群間で比較した結果、非達成群では治療開始時のクレアチニンクリアランスが高い傾向にあった(平均値94.8 mL/min, 134.6 mL/min, P=0.025)。

【結論】本検証では、初回TDM時のAUC値はMRSA治療成績と関連は無かったが、治療終了後の腎毒性の発現に関連が見られた。治療早期の目標AUC達成は、より安全性の高いMRSA菌血症に対するVCM治療に繋がること示唆された。

137. ポリコナゾールの血中トラフ濃度の個体間変動に影響する諸因子の探索と評価

安井 友佳子^{1,2}, 山本 圭城¹, 石坂 敏彦¹, 井本 和紀², 柴多 渉², 山田 康一², 掛屋 弘²

¹堺市立総合医療センター薬剤・技術局

²大阪公立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

【目的】ポリコナゾール (VRCZ) は血中濃度の個体間変動が大きく、今回、体内動態の個体間変動に影響する諸因子を再検討し、それらを説明変数としてトラフ濃度を正確に推定できるかについて評価した。

【方法】2021年7月から2023年11月までに堺市立総合医療センターにてVRCZが投与された患者30名を対象とし、血中トラフ濃度に加えて、遊離体分率、体重あたりの投与量、性別、年齢、アルブミン値、α1-AGP、CRP、ALBI score、Ccr、CYP2C19の遺伝子多型の10因子について調査した。単変量解析および多変量解析を用いて、血中トラフ濃度と各因子との関係を調べた。また、今回の重回帰式から推定されたトラフ濃度と実測値との差分を算出し、既存解析ソフトを用いた結果と比較した。

【結果】単変量解析の結果、体重あたりの投与量、CRPおよびα1-AGPに有意な相関性が見られた。重回帰分析の結果、体重あたりの投与量、年齢、CRPおよびα1-AGPの4因子が有意な説明因子として見出され、重回帰式から推定されたトラフ濃度は、既存解析ソフトを用いた推定濃度と比べてバイアス (ME) およびばらつき (RMSE) の両面から実測値との乖離は小さく、本法の妥当性が示された。

【考察】今回の調査では、α1-AGPが高値であればトラフ濃度は低値となった。α1-AGPは年齢やCRPとの間に相関性はなく独立した因子であった。α1-AGP受容体介在性の組織移行により分布容積が増加した可能性があるを推測する。

138. PAT を用いたバンコマイシン初回投与設計時における体格の違いによる予測精度の評価

新井 かわり, 大橋 健吾, 篠田 康孝, 堀田 奈央, 松岡 知子

大垣市民病院薬剤部

【目的】抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 では AUC を指標とした投与設計が推奨され, AUC 評価のためのソフトウェア「PAT」の活用が勧められている。しかし, 体格の違いによる PAT の予測精度に関する報告はない。そこで, PAT を用いたバンコマイシン初回投与設計時における BMI の違いによる予測精度を評価した。

【方法】対象は 2020 年 4 月 1 日から 2023 年 3 月 31 日までに大垣市民病院でバンコマイシンが開始された患者とした。痩せ (BMI < 18.5), 標準 (18.5 ≤ BMI < 25), 肥満 (BMI ≥ 25) の 3 群に分けた。PAT により初期解析を行い, 予測トラフ血中濃度と初回実測を比較した。予測の偏りを平均誤差 (ME), 予測精度を平均絶対誤差 (MAE) および二乗平均平方根誤差 (RMSE) にて評価した。予測トラフ血中濃度 (x 軸) と初回実測 (y 軸) をプロットし関連性を調べた。3 群間の比較には一元配置分散分析を用いた。

【結果】解析対象は 328 例であった。3 群 (痩せ/標準/肥満) の患者数は, 80 例/186 例/62 例であった。ME は -1.63/-1.11/-1.21 (p=0.329), MAE は 2.29/1.79/1.53 (p=0.097), RMSE は 3.35/2.78/2.39 であった。回帰直線は, $y=1.35x-2.87$ ($R^2=0.82$), $y=1.24x-1.85$ ($R^2=0.84$), $y=1.16x-0.55$ ($R^2=0.87$) となった。

【考察】3 群全てにおいて予測精度は高く, 体格の違いにおいても有意差を認めなかった。しかし, 痩せ群は標準および肥満群と比べ予測値を低く見積もる傾向があるため, 詳細な検討が必要である。

一般演題 (英語優秀演題)

003. TRPV1-mediated defense system against central nervous system infection via olfactory receptor neurons

Hideki Sakatani, Masayoshi Hijiya, Daichi Murakami, Masamitsu Kono, Muneki Hotomi

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama Medical University

Introduction: The nasal cavity is a sensory organ for olfaction as well as a doorway for various pathogens to invade a host. There should be a close relationship between the sensory nerves and the immune response of the nasal mucosa. Olfactory receptor neurons (ORNs), composed of the nasal mucosa, are anatomically connected to brain. Non-hematogenous intracranial invasion of *Streptococcus*

pneumoniae via ORNs has recently been reported. We previously found that the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channel, which is involved in nociception, promotes the regeneration of ORNs. We hypothesize a mechanism by which ORNs perceive pathogen invasion as a nociceptive stimulus and defends against it. The effect of TRPV1 on non-hematogenous central nervous system (CNS) infection via ORNs was investigated.

Method: We used the following mouse models; methimazole-induced ORN damage model, TRPV1 whole-body knockout (KO) model. We intranasally infected mice with *Streptococcus pneumoniae* with various virulence and compared hematogenous or intracranial invasion of bacteria among these conditions.

Result: ORN damage increased intracranial infections without bacteremia in virulence-dependent manner. TRPV1 whole-body knockout increased the bacterial amount as much as ORN damage.

Discussion: ORNs act as a barrier to control non-hematogenous CNS infections. TRPV1 perceives pathogen-induced nociception to ORNs, maintain the defense system via promoting ORN regeneration. Capsaicin, a stimulant of TRPV1, is already in clinical use to prevent aspiration pneumonia. This research offers new strategies against CNS infections and olfactory disorder.

009. Keratin 8 expressed in alveolar epithelial cells suppresses excessive inflammation during bacterial pneumonia

Norihito Kaku^{1,2}, Katsunori Yanagihara¹

¹Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Hospital

²Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Michigan

Keratin 8 (KRT8) belongs to the intermediate filament family of proteins, providing structural support to single-layer epithelial cells. Recently, several additional functions, including immunosuppression, have been reported. This study aimed to investigate the role of KRT8 expressed in alveolar epithelial type 2 cells (AEC2s) during bacterial pneumonia. First, a mouse model of bacterial pneumonia was generated by intratracheally administering *Klebsiella pneumoniae* (Kpn). Immunofluorescent staining of lung tissues was then conducted to confirm the expression of KRT8 in AEC2s, revealing a significant upregulation of KRT8 in AEC2s at sites of pneumonia. Next, we compared lung inflammation during Kpn pneumonia between AEC2s-specific KRT8 knock-out (K8KO) and wild-type (WT) mice. Although there was no differ-

ence in bacterial load in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) between K8KO and WT, the number of cells in BALF was significantly higher in K8KO than in WT at 24 and 48 hours after infection. The chemokine levels in BALF were also significantly higher in K8KO than in WT. To confirm that KRT8 expressed in AEC2s contributed to the chemokine production, we generated lung organoids using AEC2s isolated from K8KO and WT mice and stimulated them with lipopolysaccharide. In the mouse organoids, the chemokine levels were also significantly higher in K8KO than in WT. The same phenomenon was observed in experiments with KRT8 knockdown MLE-12 cells. These results suggested that KRT8 expressed in AEC2s suppresses excessive inflammation through the control of chemokine production.

会員外共同研究協力者 : Dr. Rachel Zemans, University of Michigan

一般演題 (英語セッション)

023. PK/PD Analysis and Dose Optimization of Tebipenem and Faropenem against ESBL-Producing Enterobacterales in Patients with iUTI Considering Renal Function

Takumi Maruyama¹, Yuki Fukuhara¹,
Natsuki Fukuda¹, Fumiya Ebihara¹,
Nobuaki Matsunaga², Yukihiro Hamada³

¹Department of Pharmacy, Tokyo Womens Medical University Hospital

²AMR Clinical Reference Center, National Center for Global Health and Medicine Hospital

³Department of Pharmacy, Kochi Medical School Hospital

Background: Tebipenem (TBPM) and faropenem (FRPM) have been proposed as effective treatments for urinary tract infections caused by ESBL-producing Enterobacterales. However, appropriate dosage according to renal function needs to be considered. This study utilized PK/PD analysis to investigate the optimal dosage.

Methods: Monte Carlo simulation using the model of Nakashima et al. (2009) for TBPM and Hirooka et al. (2005) for FRPM generated blood concentration profiles for 1,000 cases stratified by renal function. The optimal dose metric was defined as the Probability of Target Attainment (PTA) of 90 percent or more for PK/PD parameters at the MIC₉₀. The PK/PD parameters for TBPM and FRPM were defined as 24 h free AUC/MIC/dosing interval 34.58 or more, and free time above MIC 20 and 40 percent or more. The MIC₉₀ values were set at 0.03 and 2 mg/L, respectively.

Results: For TBPM, the dose achieving PTA of 90 percent or more was 150 mg (q12h) for creatinine clearance (Ccr) less than 30 and 300 mg (q8h) for Ccr 30 or more and less than 80 mL/min. For Ccr 80 mL/min or more was not achieved. None of the doses for FRPM achieved PTA of 90 percent or more.

Discussion: The dose for TBPM suggested the need for an even higher dose for Ccr 80 mL/min or more. Cases of post-treatment relapse have been reported for FRPM. Therefore, the optimal dosage considering PK/PD analysis with urinary concentrations needs further validation.

会員外共同研究協力者 : Hidefumi Kasai, Yutaka Fukaya

031. Investigations of Cefiderocol in Chinese Healthy Subjects

Chuhan Zhang^{1,2}, Shuyan Yu^{1,2}, Xiaojie Wu^{1,2},
Qiong Wei^{1,2}, Jinjie He^{1,2}, Guoying Cao^{1,2},
Haijing Yang^{1,2}, Jingjing Wang^{1,2}, Jing Zhang^{1,2},
Honghong Dou³

¹Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, China

²Key Laboratory of Clinical Pharmacology of Antibiotics, NHC of China

³PingAn-Shionogi Co., Ltd.

We aim to assess the safety and pharmacokinetic (PK) properties of cefiderocol in Chinese subjects, following single and multiple administrations of 2 g q8h with 3-h infusion, and to predict its efficacy based on PK/pharmacodynamic (PD) analysis. An open-label, single-center study was conducted with 12 eligible healthy Chinese adults. The PK profiles were described by noncompartmental analysis and a two-compartmental model using WinNonlin (v.8.1). Monte Carlo simulations were performed by R (v.4.3.1) to obtain probability of target attainment (PTA) and cumulative fraction of response (CFR). Both single and multiple doses were well-tolerated in healthy Chinese subjects with no severe adverse events, and the PK profiles, including CL, V₁, C_{max}, AUC_{0-t}, were consistent with that of other populations like Caucasian. Results suggested the dosing regimen would achieve satisfactory PTA (more than 80%) and CFR (more than 95%) for G- pathogens with MICs less than/equal to 4 ug/mL, at the proposed fT more than MIC target of 75%; As expected, for Enterobacterales and *P. aeruginosa*, the PK/PD breakpoints were both 4 ug/mL for their respective 73.3% and 72.2% fT more than MIC targets; The PTA even exceeded 95% for *S. maltophilia* with a MIC of 4 ug/mL, and the CFR was nearly 100%. But for *Acinetobacter* spp., 85% of PTA was reached merely for

MICs less than/equal to 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ using 88.1% fT more than MIC target. This dosage regimen of cefiderocol is expected to achieve satisfying microbiological efficacy in treating G-bacterial infections, while more data for model optimization might still be required.

035. Cefiderocol showed *in vitro* activity against carbapenem-resistant Enterobacteriales and *Pseudomonas aeruginosa*, and less activity against clinical anaerobes isolated in Japan

Hiroshige Mikamo¹, Hidenori Yamashiro²,
Daisuke Sakanashi¹

¹Department of Clinical Infectious Diseases, Aichi Medical University

²Laboratory for Drug Discovery and Disease Research, Shionogi & Co., Ltd.

Background: Cefiderocol (CFDC) is a novel siderophore cephalosporin with broad-spectrum activity against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. In this study, we determined *in vitro* activities of CFDC against carbapenem-resistant Enterobacteriales (CRE) and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) isolates.

Although CFDC is reported to be not active against anaerobes, there is no data using multiple clinical isolates. We also evaluated the susceptibility against anaerobe isolates.

Method: 60 isolates of CRE, 50 isolates of CRPA and 201 isolates of anaerobes (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., and Gram-positive cocci including *Clostridioides difficile*) collected from 2011 to 2023 in Aichi Medical University Hospital were tested. Carbapenem-resistant strains were selected with definition of meropenem or imipenem resistant using CLSI breakpoint. For MIC determination to aerobic bacteria, iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth (ID-CAMHB) was used for CFDC and CAMHB was used for other drugs. For *Prevotella* spp. and other anaerobes, modified GAM medium with and without 5% horse serum were used, respectively.

Results: Against CRE, the only drug with a susceptibility rate of $\geq 90\%$ was CFDC (96.7%). Regarding MIC₉₀ values, colistin had the lowest value at 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, followed by CFDC at 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, tigecycline and relebactam/imipenem both at 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Against CRPA, CFDC showed 100% susceptibility, and CFDC at 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ inhibited the growth of all tested CRPA strains. Tazobactam/ceftolozane, ceftazidime/avibactam, and amikacin showed $\geq 90\%$ susceptibility. Against anaerobes, both CFDC and

cefepime were not active with MIC₅₀ and MIC₉₀ of ≥ 16 and >64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively.

Conclusions: CFDC showed excellent activity against Japanese clinical isolates of CRE and CRPA. On the other hand, the activity against anaerobic bacteria was weak as reported.

会員外共同研究協力者: Akiko Nakamura, Hiroto Oota

一般演題 (ミニオーラル)

005. USA-300 株による敗血症性ショックを伴った重症出血性肺炎の一例

森本 紳一¹, 釜田 充浩², 本村 由佳³,
鹿志毛 信広³, 宮崎 元康⁴, 高田 徹⁵

¹福岡大学病院救命救急センター

²福岡大学病院薬剤部

³福岡大学薬学部微生物薬品化学

⁴福岡大学筑紫病院薬剤部

⁵福岡大学病院感染制御部

60歳代男性。高血圧で通院加療中であったがADLは自立していた。労務上の野外活動後に腰痛を覚え持続するため鎮痛薬の処方を受けたが改善せず、3日目には起立困難となった。5日目に呼吸状態が悪化し、救急入院後、人工呼吸器管理となった。肺炎像を認めSBT/ABPCが開始されたが、血液、喀痰、尿の培養検査からMRSAが検出されVCMへ変更された。経食道心エコー検査施行も感染性心内膜炎の所見は認められなかった。呼吸状態改善無く、ECMO導入目的で10日目に当院救命救急センターへ転院し、V-V ECMO管理となった。転院時、重症ARDSに多臓器障害を伴う敗血症性ショックの状態で肺胞出血を伴っていたが、CTや心エコー検査でも肺以外の感染巣は認めなかった。転院時VCMトラフ値20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える高値であったが、MRSA菌血症は持続していた。一方、胸腔ドレーンからの胸水は漿液性であり膿胸は否定された。VCMをLZDへ変更後は改善し、その後MRSAは陰転化した。1カ月間以上にわたりECMO管理を行ったが肺の器質化と二次感染症の合併もあり、転院51日目に死亡退院となった。MRSA分離株は、POTキットによる分子疫学解析でコントロール株のUSA-300株と同一のPOT値(106-77-113)を示し、PVL遺伝子、ACME遺伝子陽性、Sequence type 8, SCC_{mec}型(ccr遺伝子陰性、mec遺伝子class B)、agrI型でUSA-300株と判定された。国内での成人例におけるUSA-300株による肺出血を伴う重症肺炎の報告は比較的稀であり報告する。

007. *Staphylococcus aureus* の CLDM 耐性機序と誘導型 CLDM 耐性の検出に関する検討

上田 舞衣子¹, 村谷 哲郎^{1,2}, 朔 晴久^{1,2}

¹ひびき AMR 研究会

²小倉到津病院

【背景および目的】CLDMは *Staphylococcus aureus* に対して強い抗菌力を有しており、感受性率も高いが、誘導耐性があることが知られている。CLDMの耐性機序と誘導耐性確認試験について検討した。

【材料と方法】2018年以降に分離された *S. aureus* 125株を用いた。薬剤感受性測定はライサス S4の RSMP3パネルを用いて測定した。ディスク拡散法にて、誘導型 CLDM耐性検査を実施した。全株 PCRにて、*mecA*, *blaZ*, *msr*, *ermA*, *ermB*, *ermC* の検出を実施した。

【結果】MRSA 54株, MSSA 71株であり, EMおよび MICによる CLDMの感受性率はMRSA 18.5%および53.7%, MSSA 64.8%および97.2%であった。CLDM誘導耐性確認試験 (CLDM 0.5/EM 4 μg/mL) の結果EM耐性, CLDM感受性の42株すべて誘導耐性と判定され, EMとCLDMの感受性率は同じとなった。MICでCLDM非感受性であった27株は, *ermA* 単独1株, *ermA+ermB* 26株であり, CLDM誘導耐性を示した42株は *ermA* 単独2株, *ermA+ermB* 32株, *ermC* 7株であり, *msr* を保有している株はなかった。CLDMとEMディスクを用いた誘導耐性確認試験の結果は, CLDM感受性EM耐性42株すべて誘導耐性と判定された。

【考察】今回用いた株のうち, EM耐性株は全株CLDM誘導耐性を認め, 最終的な感受性率はEMと同じであった。CLDM誘導耐性はライサスでもCLSIのディスク拡散法でも全株検出可能であり, 感受性報告の際には必ず実施する必要があると考えられた。

008. 成人肺炎におけるカルバペネム耐性肺炎球菌の薬剤感受性ならびに臨床的特徴の検討

赤田 憲太郎^{1,2}, 山崎 啓², 鈴木 克典³, 矢寺 和博²

¹産業医科大学病院感染制御部

²産業医科大学医学部呼吸器内科学

³産業医科大学医学部感染症科学

【背景】AMR対策アクションプランでは, カルバペネム系静注薬使用量20%減が目標に挙げられているが, 本邦において, 成人肺炎におけるカルバペネム耐性肺炎球菌の薬剤感受性ならびに臨床的特徴についての検討は十分ではない。

【方法】当院で2011年から2020年に下気道検体から培養された成人肺炎球菌性肺炎のカルバペネム耐性株 (メロペネムのMIC \geq 0.5 μg/mL) 25例の臨床的特徴ならびに薬剤感受性結果を後方視的に検討した。肺炎球菌血清型の測定は, Quellung法を用い, 薬剤感受性判定はCLSI M100-S33の判定基準を参照した。

【結果】年齢中央値59.0歳 (IQR 38.3~66.8歳), 男性16例 (64%) でCAP 6例・HCAP 10例・HAP 9例であった。基礎疾患は, 悪性腫瘍6例 (24%), 心血管疾患6例 (24%), 脳血管障害5例 (25%), 慢性呼吸器疾患4例 (16%), 膠原病3例 (12%), 肝疾患2例 (8%), 腎疾患1例 (4%) であった。Vaccine serotype 6例 (6B 2例, 11A/E 1例, 15B 1例, 19A 1例, 19F 1例), Non-vaccine serotype 19例 (35B 6例, 6A 6例, 15A 3例, 6C 1例, 15C 1例, 29 1例, その他1例) であった。薬剤感受性結果では, ペニシリン耐性 (PCG \geq 4) 1例のみで, キノロン耐性は認めなかった。

【考察】カルバペネム耐性肺炎球菌において, カルバペネム以外の抗菌薬への耐性化はほとんど認めなかったが, Non-vaccine serotypeが多くを占めており, 今後ワクチンの普及とともに増加する可能性が示唆された。

会員外共同研究協力者: 根本 一樹, 茂見 紗喜, 船田 碧

009. 当院で検出された AmpC + ESBL 複合産生 *E. coli* の薬剤感受性と治療薬選択について

佐原 祥子^{1,2}, 木下 照常^{2,3}, 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熊本大学大学院生命科学研究部臨床薬理学分野

⁴名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

【目的】刈谷豊田総合病院 (以下, 当院) において近年 AmpC型 β -Lactamase (以下, AmpC) 過剰産生を伴う Extended beta-Lactamase (以下, ESBL) 産生 *E. coli* (以下, 複合産生株) が散見されたため, 今回その感受性パターンを調査し治療薬の選択肢について検討を行った。

【方法】2021年4月から2023年8月までに当院で検出されたESBL産生 *E. coli* のうち, AmpC/ESBL鑑別ディスクを用いて複合産生と評価された株を抽出した。その薬剤感受性結果と治療薬について電子カルテを用いて後方視的に調査を行った。

【結果】複合産生株は14例で検出された。検出検体は血液2件, 腹腔内6件, 尿6件, 胸水1件であった (重複症例含む)。14例中GM, MEPMは全て感性であり, TAZ/PIPC, TAZ/CTLZ, CMZのMinimum Inhibitory Concentration (以下, MIC) は類似した傾向を認めた。尿路感染症に対しては主にGM, その他の症例には主にMEPMが使用され, 1カ月後の死亡症例は1例であった。

【考察】今回検出された株のTAZ/PIPC, TAZ/CTLZ, CMZのMIC値からは, AmpC産生量により感受性に変動がありCTLZはAmpCに安定ではない可能性が考えられる。今回の調査ではMEPMのほかGMも安定した感受性を示しており, 尿路感染症など単一菌感染の頻度が高い疾患には, 治療選択肢が少ない複合産生株の治療薬として積極的に考慮すべきと考えられる。また, ST合剤, LVFXはその耐性機序から内服スイッチの数少ない選択肢となり

えると考えられる。

011. 薬剤感受性検査を用いた基質特異性拡張型 β -lactamase (ESBL) の表現型解析法

小森 光二, 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】本研究の目的は、ESBLのバリエーション(遺伝子上の1塩基置換に起因する1アミノ酸置換)が表現型に与える影響を、薬剤感受性検査を介して評価することである。

【方法】pMiniF-1発現ベクター(抗菌薬非曝露下でも1 copy/cloneで大腸菌に維持されるMini-Fを基に、cloning siteの上流にtacプロモータを持つように当教室で改変したベクター)へESBL遺伝子をIn-Fusion HD cloning kit (TaKaRa bio)を用いてクローニングし、大腸菌DH5 α - Δ ampCを形質転換した。対象遺伝子は $bla_{CTX-M14}$ とそのバリエーションである $bla_{CTX-M24}$ (C819G等によるSer273Arg)および $bla_{CTX-M27}$ (A719GによるAsp240Gly)とした。微量液体希釈法により形質転換体(TF)に対する β -lactam系薬の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

【結果】空のpMiniF-1保有TF(TF-pMiniF-1)と比較して、TF-pMiniF-1/ bla_{CTX-M} は、いずれもpiperacillin, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, aztreonamのMICが16倍以上上昇した。TF-pMiniF-1/ $bla_{CTX-M14}$ に比べて、TF-pMiniF-1/ $bla_{CTX-M24}$ はaztreonamのMICが4→32 mg/Lに上昇しており、TF-pMiniF-1/ $bla_{CTX-M27}$ のMICはceftazidimeが1→8 mg/Lに、aztreonamが4→16 mg/Lに上昇した。

【考察】CTX-M-14とCTX-M-27発現TFの表現型は既報のkinetic parameterに矛盾しなかった。CTX-M-24のkinetic parameterは既報で報告されていなかったが、本検討によりaztreonamの分解効率が上昇した可能性が示された。

013. ESBL産生腸内細菌目細菌による複雑性腎盂腎炎に対する経口ミノサイクリンへのstep downの検討

伊藤 亮太¹, 星野 祐太¹, 菊地 未由¹, 高柳 玲子², 高橋 賢一³

¹東北労災病院薬剤部

²東北労災病院小児科

³東北労災病院大腸肛門外科

【目的】ESBL産生腸内細菌目細菌(ESBL-E)による感染症へ有効な経口抗菌薬は僅かである。感受性結果よりテトラサイクリン系薬が用いられる場面があるが、これを支持するデータはほとんどない。そのため、今回ESBL-Eによる複雑性腎盂腎炎における経口ミノサイクリン(MINO)へのstep downについて単施設後視的に検討を行った。

【方法】2018年1月～2023年3月の期間、ESBL-Eによる複雑性腎盂腎炎で入院した患者のうち、経静脈的抗菌薬

投与後、経口薬へ変更された患者を対象とした。既存治療薬投与群(ST, FRPM, FOM, CVA/AMPC)とMINO投与群の2群に分け、傾向スコアを用いて交絡因子のバランスを調整後(IPTW)、再発や入院期間、*Clostridioides difficile*感染症の発症等について比較した。

【結果】既存治療薬投与群は42名、MINO投与群は30名であった。IPTWによる調整後の解析では、30日及び90日以内の再発は群間において有意差を認めなかった($p=1.000$, $p=0.271$)。さらに、検出菌株に対するMINOのMIC別に解析した結果、判定上感受性であるがMIC 4 μ g/mLを示す菌株が検出された症例では、5/7(71.4%)例で再発を認めた。

【結論】経口薬へのstep downにおいて、MINOが選択肢となる可能性が示唆された。しかしながら、その選択にあたっては再発の懸念があるため、MIC値を十分に確認した上で考慮すべきと考えられた。

014. MBT STAR[®]-Cepha IVD kitを用いた血液培養ボトル内のESBL(extended-spectrum β -lactamase)の直接検出法

原 稔典^{1,2}, 北川 浩樹³, 木場 由美子^{1,2}, 田寺 加代子^{1,2}, 長岡 里枝^{1,2}, 野村 俊仁³, 大森 慶太郎³, 繁本 憲文^{3,4}, 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広島大学トランスレーショナルリサーチセンター

【はじめに】MBT STAR[®]-Cepha IVD kit(STAR-Cepha; Bruker)は、MALDI-TOF MSを用いてセファロスポリナーゼ産生菌を迅速に検出が可能な試薬である。

【目的】同試薬を用いて血液培養ボトルの培養液からExtended-Spectrum β -Lactamase(ESBL)産生菌の検出能力を評価した。

【対象および方法】当院で血液培養から検出されたESBL産生 *Escherichia coli* 21株, *Klebsiella pneumoniae* 5株を対象とした。STAR-Cephaを用いて血液培養ボトルの培養液から直接ESBL産生菌の検出を行った。ESBLの確認試験としてDouble Disk Synergy Test(DDST)法を行い、PCRにてESBL遺伝子型を確定した。

【結果】ESBL産生菌の検出結果は、陽性25/26(96.2%)で、判定保留が1/26(3.8%)であった。CTXのMIC値は、それぞれMIC=2(2株), 8(1株), 16(4株), 32(7株), >32(11株)であった。ESBL遺伝子型は、CTX-M-9:10株, CTX-M-1:5株, CTX-M-8:2株, TEM型:2株, その他が7株であった。ESBLの判定までの所要時間は、DDSTが約6時間であったのに対し、STAR-Cephaは約1.5時間であった。

【結論】STAR-CephaはCTXのMIC値が低値を示す株

においても ESBL 産生菌を検出可能であった。遺伝子型にも影響されず、従来法よりも迅速に検出が可能であった。

017. 宮城県で臨床分離された ESBL 産生 *E. coli* の ST 合剤耐性について

貝森 慧, 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】三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスによると *E. coli* は尿路感染症の原因菌として高頻度に分離される。特に複雑性尿路感染症では ESBL 産生菌の分離率が増加しているため、有効な治療薬の選択に苦慮する。アメリカでは ESBL 産生 *E. coli* に対して ST 合剤が選択される傾向にあり、本邦でもその処方が見られる。しかしながら、欧米では ST 合剤耐性 *E. coli* の分離率が上昇しており問題となっている。本研究では、*E. coli* におけるその耐性状況について調査した。

【方法】2020年に臨床分離された ESBL 産生 *E. coli*: 14株と非産生の *E. coli*: 48株を使用した。初めに ST 合剤の MIC を微量液体希釈法にて確認した。次に ESBL 産生株に対して POT 解析を行った。また、ST 合剤耐性株は、その薬剤耐性遺伝子である 5種類の *dfr* 遺伝子の有無を PCR 法で確認した。

【結果】被験菌株 62株の ST 合剤の MIC range は $\leq 0.03125 \sim > 32 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。MIC₅₀: $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀: $> 32 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、ST 合剤耐性率は 22.6% (14/62株) だった。このうち ESBL 産生株の ST 合剤耐性率は 57.1% (8/14株) だった。また、ESBL 産生の ST 合剤耐性株のうち *dfrA7* 遺伝子陽性率は 75% (6/8株) を占めた。

【結語】今回の検討で *E. coli* における ST 合剤耐性率は、ESBL 産生株で 57.1%, 非産生株で 12.5% であり、ESBL 産生株の方が有意に高かった ($P < 0.01$)。

018. 多剤耐性緑膿菌 ST357 の全ゲノム解析

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】緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* は日和見感染症の病原体であり、多剤耐性 *P. aeruginosa* (MDRP) による感染症は有効な治療薬の少ないことから临床上重要な問題となっている。海外入院歴のある患者から分離された MDRP 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 MDRP からゲノム DNA を抽出した。WGS は MGI DNBSEQ-G400 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、6.9 Mb の染色体

の塩基配列を決定できた。Multilocus sequence typing (MLST) では ST357 に属していた。カルバペネマーゼ遺伝子として *bla_{IMP-7}* を、他の β ラクタマーゼ遺伝子として *bla_{OXA-2}*, *bla_{OXA-846}*, *bla_{PDC-11}* を有していた。キノロン耐性遺伝子として *gyrA* T83I 変異を有していた。また、複数のアミノグリコシド耐性遺伝子を有し、ホスホマイシン耐性遺伝子 *fosA* とクロラムフェニコール耐性遺伝子 *catB7* を保有していた。

【考察】本分離株は薬剤耐性遺伝子及び MLST からアジアとヨーロッパで分離された MDRP と類似していた。この MDRP については IMP-1 型遺伝子検査では検出できないため、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。

026. 感音性難聴を合併した *Streptococcus suis* による細菌性髄膜炎の 1 例

佐々木 澄子¹, 宇根 一暢²

¹尾道総合病院初期研修医

²尾道総合病院救急科

【症例】64歳男性

【主訴】発熱、異常行動

【職業歴】養豚業

【現病歴】来院前日より 38 度台の発熱あり、仕事を早退し自宅で休んでいた。翌朝、ズボンを上手にはけないなどの症状があり前医を救急受診。発熱と項部硬直を認め髄膜炎の疑いで当院へ紹介となった。

【現症】意識レベル GCS 13 (E4V3M6)、体温 37.7 度、血圧 110/60 mmHg, HR 68 bpm (洞調律)、SpO₂ 97% (室内気)、呼吸数 20 回/分

【検査結果】WBC 16,900/ μL (Ne 96.6%), Hb 13.1 g/dL, Plt 7.7 万/ μL , CRP 23.39 mg/dL, PCT 19.23 ng/mL。髄液所見: 細胞数 944 (多核球 99%), 蛋白 297 mg/dL, 糖 2 mg/dL 以下

【経過】既往疾患からは免疫不全等は考えにくく、細菌性髄膜炎に対し CTRX + ABPC + VCM での加療を開始した。血液及び髄液から *Streptococcus suis* が検出され培養結果を見て CTRX 単剤へ変更した。採血データも速やかに改善、臨床的にも全身状態は改善したが、難聴を疑う症状が持続するため第 5 病日に耳鼻科に紹介し感音性難聴と診断され退院時まで症状は残存した。

【考察】本例では、感染経路として職場での豚への接触が可能性として考えられた。また、難聴は *Streptococcus suis* による髄膜炎において 53% の症例で認めるとも報告されている。聴覚障害に対してステロイドが有効である可能性もあり早期に診断し治療を行うことで予後の改善が見込める可能性がある。

【結語】養豚業を営む成人男性に発症した *Streptococcus suis* による細菌性髄膜炎の 1 例を経験した。

031. 血液培養からMEPM耐性の *Roseomonas mucosa* が検出された1症例

村田 諭¹, 若月 秀明¹, 川村 隆之², 三村 一行³,
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感染症科・感染制御科

³埼玉医科大学総合医療センター総合診療内科・感染症科

【はじめに】*Roseomonas mucosa* は主に水域環境に生息するブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌であり、菌血症の報告は稀である。一般的にはカルバペネム系抗菌薬に感受性を示すことが報告されているが、今回MEPM耐性の*R. mucosa*を検出した症例を経験したので報告する。

【症例】80代、男性。肺癌（stage IV）で緩和治療中にMSSAによる感染性心内膜炎で入院となり、CEZが投与されていた。第12病日に新規の発熱があり、血液培養からブドウ糖非発酵菌疑いのグラム陰性桿菌が検出された。主科判断にてCEZで経過をみていたがその後MEPMが追加された。菌種は外注先のMALDI-TOF-MSで*R. mucosa*と同定され、その後東邦大学医学部微生物・感染症学講座にて全ゲノム解析を行い同じく*R. mucosa*と同定された。感受性報告では、MINO, LVFX, GM, AMKに感受性がある一方で、βラクタム系抗菌薬はカルバペネム系抗菌薬を含めて全て耐性であった。カルバペネマーゼPCR検査も施行したが陰性であった。第26病日よりLVFXを開始し、計14日間投与した。その後肺癌による呼吸状態悪化のため第47病日に死亡した。

【考察】*R. mucosa*による菌血症の報告は稀であり、既報ではカルバペネム系抗菌薬の感受性は良好で耐性報告は1例のみである。本症例は2例目のMEPM耐性菌の報告例であり、今後さらなる疫学的知見の集積が望まれる。

034. 多発性嚢胞腎における嚢胞感染を伴った *Raoultella planticola* 菌血症の治療の一例

尾田 健志^{1,2}

¹済生会兵庫県病院薬剤科

²済生会兵庫県病院抗菌薬適正使用チーム

Raoultella planticola (以下、*R. planticola*) は、莢膜をもつ非運動系のグラム陰性桿菌であり、土壌などの環境中から分離される。しかしながら、その毒性は非常に弱く、主に免疫不全患者における場合での報告が多い。また、その治療については、様々な抗菌薬治療での報告があるものの、明確な抗菌薬の推奨がなく、感受性がある抗菌薬での治療について報告されている。今回、腎嚢胞感染疑いにて入院、血液培養において*R. planticola*が2/2セットにて検出された事例において、全身抗菌薬による治療が成功した一例について報告する。

039. 緑膿菌による肺炎患者の臨床背景と薬剤感受性

中尾 匠¹, 小佐井 康介^{1,2}, 赤松 紀彦²,
太田 賢治^{1,2}, 加勢田 富士子^{1,2}, 迎 寛³, 柳原 克紀^{1,2}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

²長崎大学病院臨床検査科/検査部

³長崎大学病院第二内科

【緒言】緑膿菌は院内肺炎や医療・介護関連肺炎、人工呼吸器関連肺炎の主要な原因菌の一つである。今回、緑膿菌による肺炎患者の臨床背景と薬剤感受性を調査した。

【方法】2022年1月から2023年2月までに長崎大学病院で緑膿菌が分離された111症例の内、肺炎患者37例のカルテ情報を参照し、臨床背景の情報を収集した。また、薬剤感受性データを収集した。

【結果】年齢の中央値は70歳、男女比は30:7であった。肺炎の内訳は、院内肺炎14例(37.8%)、医療・介護関連肺炎7例(18.9%)、人工呼吸器関連肺炎6例(16.2%)であった。基礎疾患で多数を占めたのは呼吸器系疾患(19例;51.4%)であり、循環器系疾患(15例;40.5%)、消化器系疾患(9例;24.3%)と続いていた。また、14例(37.8%)に免疫不全を、24例(64.9%)に90日以内の抗菌薬投与をそれぞれ認めた。薬剤感受性ではpiperacillin耐性が6例(16.2%)、tazobactam/piperacillin耐性が5例(13.5%)、imipenem耐性が2例(5.6%)、meropenem耐性が1例(2.7%)、ciprofloxacinとlevofloxacin耐性が3例(8.1%)ずつであった。tazobactam/ceftolozaneやcolistin耐性は認められなかった。

【考察】緑膿菌による肺炎はHAP・NHCA・VAP症例が多かった。また、肺炎の原因となった緑膿菌の薬剤感受性が明らかとなった。薬剤感受性に基づいた適切な抗菌薬の選択が求められる。

040. 当院における *Acinetobacter* 属菌による肺炎症例の検討

河本 健吾^{1,2,3}, 井本 和紀^{1,2,3}, 覺野 重毅^{1,2},

柴多 渉^{1,2,3}, 山田 康一^{1,2,3}, 掛屋 弘^{1,2,3}

¹大阪公立大学医学部感染症内科

²大阪公立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

³大阪公立大学医学部附属病院感染制御部

*Acinetobacter*属菌(以下A属菌)は、院内の日和見感染症の原因として知られる。当院で過去5年間に喀痰より分離されたA属菌による肺炎症例の検討を行った。

【方法】2019年7月~2023年6月までに大阪公立大学医学部附属病院で、喀痰より検出された240症例を解析した。*Acinetobacter*肺炎は明確な定義がなく、次の(1)~(3)を満たすものを*Acinetobacter*肺炎とした。(1)発熱、咳、痰など肺炎の症状を有する(2)胸部レントゲンまたはCTで肺炎像を認める(3)血液培養でA属菌が陽性、かつ/または喀痰がGeckler分類4または5で、検出菌のうちA

属菌が優位なもの。または菌量が半定量で3+であるもの(気管内採痰ではGeckler 6も採用した。また、複数菌種が検出した場合、他菌種で菌量が最多のものと同程度の菌量であれば優位とした)。

【結果と考察】基準を満たす症例は13例で、5.42%であった。死亡率は30.7%であった。A属菌が肺炎の起炎菌となることは少ないが、起炎菌となった場合は予後が悪いことが示唆された。当日は背景因子などの解析を行い、報告する。

会員外共同研究協力者：明堂 由佳

041. 在宅診療患者における口腔由来多剤耐性菌の検出ならびに口腔疾患及び全身基礎疾患との関連性の検証

西濱 早紀¹, 松尾 美樹^{2,3}, Mi Nguyen-Tra Le^{2,3}, 梶原 俊毅^{3,4}, 大毛 宏喜^{3,5}, 菅井 基行^{3,4}, 柴 秀樹¹, 小松澤 均^{2,3}

¹広島大学大学院医系科学研究科歯髄生物学教室

²広島大学大学院医系科学研究科細菌学教室

³広島大学院内感染症研究プロジェクト研究センター

⁴国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

⁵広島大学病院感染症科

多剤耐性菌の出現は世界的な懸念であり、近年口腔内での保菌が確認されている。高齢者の保菌状況の調査では、介護施設入居者に焦点が当てられているが自宅を拠点とした医療サービスの利用者は見逃されている現状がある。本研究では在宅医療を受ける高齢者101名を対象に、口腔内から多剤耐性菌を分離し耐性遺伝子の保有状況を確認した。また医療情報を取得し、多剤耐性菌の保有状況との関連性を検証した。方法として口腔粘膜および歯列からスワブ法により検体を採取し、No.110培地ならびにクロモアガーESBL培地、クロモアガー mSuperCARBA培地を用いて、*Staphylococcus aureus* とグラム陰性薬剤耐性菌を分離した。分離菌からDNAを抽出し、PCR法、ゲノム解析を実施した。S.aを32名、このうちメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)を8名、グラム陰性薬剤耐性菌を18名より分離した。統計学的にS.aおよびMRSAは義歯破損と関連して、グラム陰性薬剤耐性菌は食事形態に関連して有意差が見られた。グラム陰性薬剤耐性菌は菌種同定を行い、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)、カルバペネマーゼ関連遺伝子の保有を解析した。これらより在宅医療を受ける高齢者は口腔に様々な薬剤耐性菌を保有し、歯科治療や食事との関連性が示唆された。また健康者や介護施設利用者とは異なる保菌状態であると推察された。

042. 広島県におけるESBL産生菌の分子疫学解析(2008~2022年)

池田 光泰^{1,2}, 桑原 隆一^{1,3}, 松尾 美樹^{1,4},

荒井 千夏^{1,5}, 久恒 順三^{1,5}, 鹿山 鎮男^{1,5}, 小松澤 均^{1,4}, 菅井 基行^{1,5}, 大毛 宏喜^{1,6}

¹広島大学院内感染症プロジェクト研究センター

²JA 広島総合病院臨床研究検査科

³JR 広島病院臨床検査科

⁴広島大学大学院医系科学研究科細菌学

⁵国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

⁶広島大学病院感染症科

【目的】広島県では、2008年より県内の主要施設においてESBL産生菌のサーベイランスを継続して行っている。今回、2022年までの調査結果をまとめ、県内のESBL産生菌の近年の動向について報告する。

【対象・方法】広島県内の医療機関12施設において臨床材料から分離され、薬剤感受性検査を実施した*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*の4菌種を対象とした。遺伝子型の検出はCTX-M-1, 2, 8, 9型, TEM型, SHV型の特異的プライマーを用いてPCRを行った。*E. coli*および*K. pneumoniae*はPOT法の原理を用いてMLST解析を行った。

【結果・考察】ESBL産生株は2022年の半年間(7~12月)で697株検出された。ESBL産生*E. coli*の検出率は2020年まで年々増加していたが、それ以降減少し2022年は22.9%であった。また、*K. pneumoniae*の検出率は7.4%で増加傾向であった。遺伝子型は、*E. coli*の76%がCTX-M-9型、*K. pneumoniae*の88%がCTX-M-1型であった。MLST解析の結果、*E. coli* ST131の割合は7割前後を推移し、経年変化はなかったが、*K. pneumoniae*はST307が53%を占め、POT値も同一のため、同一クローンの拡散が示唆された。

会員外共同研究協力者：于 連升

045. 肺炎患者における鼻腔ぬぐい液を用いたMultiplex PCR法による上気道ウイルス検出の有用性の検討

森本 俊規¹, 赤田 憲太郎², 山崎 啓¹, 矢寺 和博¹

¹産業医科大学医学部呼吸器内科学

²産業医科大学病院感染制御部

【背景】新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行下、Film Array等のMultiplex PCR法が多く用いられるようになり、新型コロナウイルス以外のウイルスにも関心が高まるようになった。しかし、肺炎患者におけるMultiplex PCR法による上気道ウイルス検出の有用性については、まだわかっていない点が多い。

【対象】2023年1月から2024年1月までに、当院で肺炎と診断して、鼻咽頭ぬぐい液を採取し、Film Array呼吸器パネル2.1(RP2.1)によるMultiplex PCR法を行った外来ならびに入院患者51例を対象とし、後方視的に検討した。

【結果】PCR陽性31例(60.8%)で、ライノウイルス/

エンテロウイルス 13 例 (31.0%), インフルエンザウイルス A 型 9 例 (21.4%), アデノウイルス 6 例 (14.3%), RS ウイルス 3 例 (7.1%), SARS-CoV-2 陽性 2 例 (4.8%) であった。

【考察】肺炎において、飛沫感染をきたすウイルス感染の合併が多いことが明らかになったが、本検査は、検査時間が短いため、迅速に患者の隔離を行うことができ院内感染を防ぐことができたため有用と思われた。

会員外共同研究協力者：根本 一樹，廣澤 利帆，前田 幸則，森 雄亮

047. 阪神医療圏域における耐性グラム陰性桿菌の現状と推移

中嶋 一彦¹，山田 久美子¹，遠藤 和夫²，
網野 かよ子³，南 正人⁴，生田 真一⁵，竹末 芳生^{1,6}

¹兵庫医科大学感染制御部

²尼崎総合医療センター呼吸器内科

³西宮市立中央病院歯科口腔外科

⁴市立芦屋病院外科

⁵明和病院消化器外科

⁶常滑市民病院感染症科

【背景】耐性菌の地域動向を把握することは感染対策，治療上重要である。

【目的】阪神医療圏域におけるグラム陰性菌の耐性化の動向を明らかにすることを目的とする。

【方法】阪神地区の中規模以上の病院 10 施設の外来，入院患者で検出したグラム陰性桿菌（腸内細菌目細菌，*P. aeruginosa*）の耐性菌を調査した。検出菌は市中，市中医療関連，病院発生に分類した。対象菌は ESBL 産生菌，カルバペネマーゼ産生菌腸内細菌目細菌（CPE），2 系統以上耐性 *P. aeruginosa* 等について，2010～11 年（第 1 回），2014～15 年（第 2 回），2021～22 年（第 3 回）で比較した。

【結果】24,066 株が収集された。第 3 回の調査では ESBL 産生菌は腸内細菌目細菌のうち 9.4% に検出された。第 1 回は 3.5%，第 2 回は 7.1% で有意な増加を認めた。CPE は第 2 回で 0.35%，第 3 回は 0.10% で有意な減少を認めた。CPE を除く CRE は第 2 回で 1.04%，第 3 回は 0.30% で有意な減少を認めた。2 系統以上耐性の緑膿菌は第 1 回で 1.1%，第 2 回は 0.88%，第 3 回は 0.85% で第 2 回と変化はなかった。発生場所別では入院患者での ESBL 産生菌の検出が第 3 回は第 2 回と比較し 61.4% から 48.7% へ有意な減少が見られたが，市中医療関連では 16.0% から 27.7% へ有意な増加がみられた。

【結論】阪神医療圏域では ESBL 産生菌の医療関連での検出が増加し，医療施設間での患者の受け入れの際に留意が必要である。この研究は阪神 ICT 活動研究会に所属する本学会非会員の協力も得て実施した。

048. 薬剤師によるニルマトレルビル/リトナビル処方前相互作用チェックの有用性の検討

山本 圭城¹，安井 友佳子²，山本 弘平¹，
溝端 友希¹，石坂 敏彦²，小川 吉彦³

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

³堺市立総合医療センター感染症内科

【背景・目的】堺市立総合医療センター（以下当院）では，ニルマトレルビル/リトナビル（以下 NMV/rtv）処方前に薬剤師が常用薬との相互作用チェック（以下処方前チェック）を実施している。今回，処方前チェックの有用性について報告する。

【方法】2022 年 3 月～2023 年 9 月に，当院で NMV/rtv の処方を受けた患者および処方前チェックを受けた患者を対象とし，診療録より後方視的に調査した。調査項目は年齢，性別，併用禁忌薬・併用注意薬の有無，処方 2 週間以内の入院の有無などとした。

【結果】期間中，469 名が処方前チェックを受け，うち 383 名が NMV/rtv の処方を受けた。処方前チェック無しで薬が処方された患者は 19 名であった。処方前チェックを受けた結果，NMV/rtv が処方されなかった患者は 86 名（18.3%）であった。処方されなかった主な理由は，併用薬禁忌が 10 名，腎機能禁忌が 8 名，併用薬注意が 28 名，併用薬不明が 2 名，検査陰性が 16 名であった。外来患者のうち，NMV/rtv 処方後 14 日以内に COVID-19 治療目的に入院した患者は 6 名（1.6%）であった。

【考察】重症度リスクの高い COVID-19 患者には NMV/rtv の投与が第一推奨となっているが，相互作用や腎機能確認が処方の障害となっている。薬剤師が処方前チェックを行うことで，医師の診療時間を短縮し，NMV/rtv のスムーズな処方が可能となった。また，処方を避けるべき患者が 1 割程度いたことから，安全な薬物治療にも貢献出来たと考える。

049. バンコマイシンの初期投与設計における目標 AUC と急性腎障害リスク因子

飯田 萌子^{1,2}，堀田 康弘^{1,2,3}，朝岡 みなみ^{1,2}，
大橋 一輝^{2,3}，中村 敦³，日比 陽子^{1,2}

¹名古屋市立大学医学研究科臨床薬剤学

²名古屋市立大学病院薬剤部

³名古屋市立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で，バンコマイシン（VCM）の用量調節時の目標 AUC は腎障害回避のために 500 mg・hr/L と設定された。一方，初期投与設計時の目標 AUC は海外の報告に基づいており国内でも検証の必要がある。本研究では，急性腎障害（AKI）のリスクが低率となる AUC の閾値を推定すると共に，併用薬などの AKI リスク因子の同定を目的とした。

【方法】当院で 2019 年 4 月 1 日から 2023 年 3 月 31 日ま

で、手術時の感染予防目的以外でVCMが2日以上投与された患者を対象とし、18歳未満および透析（持続を含む）患者は除外した。初日および二日目AUCは初回採血時の血中濃度を基にTDM支援ソフトSAKURA-TDMにて算出した。AKIの有無を目的変数としたROC解析を用いてAUCの閾値を推定した。さらにAKIリスク因子を考慮した多変量解析を行った。

【結果・考察】339症例（AKI発症群20例、非発症群319例）が解析対象となった。二日目AUCの閾値は542.6 mg・hr/L（感度80.0%、特異度89.2%）と推定された。海外の報告では二日目AUCの閾値が515 mg・hr/Lと推定されたが、本研究で推定された閾値はそれよりも高い値であった。多変量解析の結果、二日目AUC ≥ 542.6 mg・hr/L、タゾバクタム/ピペラシリンの併用、昇圧剤の併用が独立したAKIリスク因子として同定された。

【結論】VCMの二日目AUCを542.6 mg・hr/L未満と設定し、上記のAKIリスク因子を回避することで、腎障害発現リスクが下がると考えられる。

050. 医薬品副作用データベース（JADER）を用いたピボキシル基含有抗菌薬による低カルニチン血症発現シグナルの解析

友近 愛彩¹、高田 慎吾²、山田 武宏¹

¹北海道科学大学薬学部薬物治療学分野

²北海道科学大学大学院薬学研究科臨床薬学専攻薬物治療学分野

【目的】ピボキシル基含有抗菌薬（PCAs）による副作用の1つとして低カルニチン血症が知られており、医薬品医療機器総合機構（PMDA）等により注意喚起がなされてきた。しかしながら、本症発症に関する大規模な調査報告はなかった。また、PCAsと、化学構造上ピボキシル基を有さない抗菌薬との間で、副作用シグナルを比較する必要があると考えられた。以上を明らかにすべく、医薬品副作用データベース（JADER）を用いて、PCAsと低カルニチン血症の関連性および発現シグナルについて解析を行った。

【方法】JADERを用いて、PCAsと低カルニチン血症の関連性について不均衡解析を行い、報告オッズ比（ROR）等のパラメータを求めた。また、説明変数としてPCAs使用の有無、年齢等を用いてロジスティック回帰分析を行った。 β -ラクタム系抗菌薬のうち、ピボキシル基を有するものとそうでないものに分類し、低カルニチン血症のシグナル有無を比較検討した。

【結果・考察】低カルニチン血症のシグナルは、抗菌薬のうちPCAsにのみ検出され、抗菌薬の化学構造に基づく本症発症との関連が示唆された。その他、投与期間（8日以上）等の説明変数においてシグナルが検出された。以上より、低カルニチン血症発現に関しては、同じ β -ラクタムであっても、ピボキシル基を有する抗菌薬で発現する

という構造特異的な要因が大きいと推定される。

051. 腎機能障害患者におけるポリコナゾール注長期投与の腎機能に対する影響について

永山 浩司、藤田 拓俊

神戸市立医療センター中央市民病院薬剤部

【目的】ポリコナゾール（VRCZ）注は添加物のスルホブチルエーテル β -シクロデキストリンナトリウム（SBECD）の蓄積により腎機能障害が悪化する可能性があり、添付文書ではCcr 50 mL/min未満の患者へは慎重投与とされている。一方で、腎機能障害患者においても使用されるケースがある。今回、腎機能障害患者におけるVRCZ注の累積投与量と急性腎不全（AKI）との関連について調査したので報告する。

【方法】2013年4月～2023年3月にVRCZ注が7日間以上投与されたCcr 50 mL/min未満の患者を対象に、年齢、体重、Scr、VRCZ注の累積投与量等を調査した。AKIの定義はRIFLE分類を用いた。ICU入室または腎代替療法施行、SBECDを含有するレテルモビル注およびレムデシビル注投与患者は除外した。

【結果】VRCZ注が7日間以上投与されたCcr 50 mL/min未満の患者は13名で、VRCZ注投与日数の中央値は12（7～35）日、累積投与量の中央値は92.6（32.9～634.2）mg/kgであった。AKIを発症した患者は0名であった。

【考察】本調査では腎機能障害患者におけるVRCZ注長期投与においてAKIの発症は認めなかった。また、VRCZ注累積投与量 ≥ 400 mg/kgがAKI発症のリスク因子との報告があるが、今回の対象患者13名中1名は累積投与量634.2 mg/kgであった。本調査ではSBECDの血中濃度を測定出来ておらず、SBECD血中濃度と腎機能障害の関連は不明である。今後、SBECD血中濃度を測定し、腎機能障害との関連を明らかにしていく。

053. 兵庫県立尼崎総合医療センターにおけるTAZ/PIPCとVCM併用時の腎機能への影響の実態調査

岡松 雅樹

兵庫県立尼崎総合医療センター薬剤部

【目的】TAZ/PIPCとVCMの併用は急性腎障害（以下、AKI）のリスクを上昇させるとする報告があり、腎障害発症の時期は3日頃からが多いとされている。今回、実際に腎機能への影響があるのかどうかを、当院でのTAZ/PIPCとVCMの使用状況と腎機能値変動の状況について調査し、検討した。

【方法】2022年11月～2023年10月までの期間で、併用期間2日以上で、小児、透析患者を除くTAZ/PIPC+VCM併用（以下、併用群）の患者、及びVCM単剤（以下、単剤群）の患者の投薬前後のScr、eGFRについて、後方視的に調査した。また、併用群と単剤群の投与前後でAKI

発症の有無について、合わせて調査した。

【結果】併用群 (n=14) の併用日数の平均は 3.79 日であった。併用群において併用する前後のデータを比較した結果、Scr 上昇 (p=0.057) および eGFR (p=0.003) を有意に示した。単剤群 (n=14) の投与前と開始後約 4 日目までの Scr, eGFR には有意差はなかった。また、併用群と単剤群の AKI を発症した件数はいずれも 1 件ずつであった。

【考察】TAZ/PIPC と VCM を併用することで腎機能の数値の悪化は見られたが、AKI を発症する割合については単剤群と変わらなかった。軽微な腎障害にとどまったのは、併用期間が短かったためと考えられ、培養結果が出るまでの短期間の初期治療などに、TAZ/PIPC と VCM を腎機能に注意して併用することでカルバペネムの温存が可能と考える。

054. 人工血管感染治療中に TAZ/PIPC による薬剤性急性尿細管間質性腎炎を合併した一例

宮武 歩夢¹, 蝦名 彩也佳¹, 清水 敦子¹,

唐牛 春香^{1,2}, 渡辺 典之³, 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

【はじめに】急性尿細管間質性腎炎 (ATIN) は薬剤のアレルギー反応によるものが多く、抗菌薬が一因となる。今回、人工血管感染疑いに対して TAZ/PIPC 投与中に ATIN を発症した一例を経験したので報告する。

【症例】70 代男性。腹部大動脈瘤と両側総腸骨動脈瘤に対して Y グラフト置換術後、1 カ月目に食思不振を主訴に受診し、CT でグラフト内に air を認めたため、人工血管感染疑いで緊急入院となった。経験的治療として TAZ/PIPC 2.25 g/回 1 日 3 回の投与が開始となった。入院時の血液培養は陰性で、入院 2 日目に人工血管周囲のドレナージを施行したが、閉鎖性膿の培養も陰性であった。TAZ/PIPC を継続したが、入院 12 日目より 38 度の発熱を認めた。高熱が続き、腎機能の悪化や血小板低下、好酸球上昇を認めたため、14 日目に TAZ/PIPC を中止し LVFX に変更した。比較的徐脈であることから非感染性疾患を考慮し精査を行ったところ、尿中の好酸球を認めた。人工血管感染の再燃も疑い、人工血管周囲のドレナージを施行したが培養は陰性であった。18 日目より解熱し腎機能も改善傾向となり、臨床経過から TAZ/PIPC による ATIN を考えた。

【まとめ】本症例は、人工血管感染の治療中に ATIN を発症し、不明熱の鑑別を要した一例であった。経過の詳細や検査結果等を踏まえて報告する。

055. バンコマイシンとタゾバクタム/ピペラシリンの併用期間が急性腎障害の発現に与える影響

崎山 達矢, 岡田 直人, 北原 隆志

山口大学医学部附属病院薬剤部

【目的】バンコマイシン (VCM) とタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) の 3 日以上併用は、急性腎障害 (AKI) 発症のリスク因子であることが報告されているが、より短期間の併用が VCM による AKI に与える影響については解析されていない。そこで本研究は、両剤の併用期間が AKI 発症に与える影響について検討を行った。

【方法】2014 年 4 月~2020 年 1 月の期間に、VCM と TAZ/PIPC が 1 日以上併用された症例を対象とし、18 歳未満、ICU 入室、腎代替療法の実施、併用開始前の AKI 発症、併用前後の血清クレアチニン値が未測定、VCM 血中濃度が未測定の症例は除外した。対象患者を両剤の併用期間が 3 日未満 (3 日未満併用群) と 3 日以上 (3 日以上併用群) に分類し、併用開始 7 日以内の AKI 発症を比較した。AKI の発症は KDIGO 診療ガイドラインの基準に準じて判定した。VCM の AUC 推定には、日本化学療法学会の TDM ソフトウェア PAT ver 2.1 を用いた。

【結果】対象症例 72 例のうち、AKI 発症は 19 例 (26.4%) であった。3 日未満併用群 (19 例) および 3 日以上併用群 (53 例) の AKI 発症率は、それぞれ 31.5%, 24.5% であり、両群間で AKI 発症率に有意な差はなかった。推定 AUC は両群において、AKI 非発症例と比較して AKI 発症例で有意に高かった (p<0.05)。

【結論】VCM と TAZ/PIPC の 3 日未満の併用は、3 日以上併用と比較して AKI の発症率に差はなかった。VCM と TAZ/PIPC を併用する場合は、短期間の併用でも AKI 発症に注意する必要がある。

057. 新規抗真菌薬 SRI-KH001 の爪白癬治療薬としての可能性

松本 佳巳¹, 石見 盛太²

¹大阪大学産業科学研究所

²株式会社シード探索研究所

2023 年第 70 回日本化学療法学会東日本支部総会において、新規構造の抗真菌化合物 SRI-KH001 の化学構造や *in vitro* 抗真菌活性を公表したが、さらに本化合物の爪白癬薬としての可能性を検討した結果を報告する。水虫に比べて爪白癬は難治性で 2014 年にエフィナコナゾールが発売されるまで、爪白癬用治療薬は開発されておらず、内服薬のみに適応が認められていた。先に発売されていた水虫薬は、爪への浸透性が悪く、いずれも爪白癬に使用することはできなかった。爪への浸透性が悪い原因として、ケラチンへの強い結合力による爪の奥への薬の拡散阻害が挙げられ、エフィコナゾールはケラチンへの結合力が弱まったことで、爪白癬に有効性を示すようになったとされている。

そこで、SRI-KH001 の、ケラチン結合力を評価した。SRI-KH001 のケラチンへの吸着率を、イトラコナゾール (99.96%) 及びエフィナコナゾール (91.7%) と比較したところ、85.1% と低い値を示した。一方、ケラチンからの遊離率は、5 回洗浄でイトラコナゾールが 0% に対し、エフィコナゾールは 36%、さらに SRI-KH001 では 57% と高かった。すなわち、SRI-KH001 は爪の主成分であるケラチンへの吸着性を保持したままケラチンからの遊離性にも優れ、白癬菌に対する優れた活性と共に爪白癬治療薬に必要な特性を持っていると考えられた。

059. グルコースの誘導体によるバイオフィルム形成阻害効果

千葉 明生^{1,2}, 猿田 健¹, 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ルム研究センター

【背景】黄色ブドウ球菌は、高いバイオフィルム形成能により、カテーテル血流感染症などの人工物感染の主要な原因菌となっている。これまでに、グルコースが黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成を促進することが知られている。しかし、グルコース誘導体が黄色ブドウ球菌を含む微生物へのバイオフィルム形成に与える影響については、明らかになっていない。本研究では、グルコース誘導体が黄色ブドウ球菌を含むバイオフィルム形成菌に対し、どのような影響をもたらすかを検討した。

【方法】黄色ブドウ球菌、緑膿菌、*Candida albicans* に対し、培養液にグルコース誘導体を添加した状態でバイオフィルムを形成させ、その量を測定した。さらに、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する抗菌薬感受性試験と、カイク感染モデルにおけるセファゾリンの効果も評価した。

【結果】グルコース誘導体は黄色ブドウ球菌、*C. albicans* に対し、用量依存的にバイオフィルムの形成量を低下させた。一方、緑膿菌に対しては効果がなかった。MRSA に対しては、グルコース誘導体の添加により、 β ラクタム系抗菌薬の感受性が改善した。さらに、カイク感染モデルにおいて、セファゾリンの投与で生存期間が有意に延長した。

【結論】本研究により、グルコース誘導体が、MRSA などの抗菌薬耐性菌に対する新たな治療戦略とバイオフィルムの形成阻害法の開発に寄与する可能性が示唆された。

060. 抗 MRSA エンドライシンの機能改良に関する検討

宗友 荘介

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

【背景と目的】メチシリン耐性黄色ブドウ球菌は難治性感染症を引き起こすため、新規治療薬の開発が急務である。エンドライシン (ライシン) は、触媒ドメインとペプチド

グリカン結合ドメインがリンカーで結合したペプチドグリカン分解酵素で、薬剤耐性を解決する新規治療薬として期待されている。ライシンのリンカーの長さは、酵素活性や生産量などの機能性に影響している可能性がある。本研究では、高機能ライシンの開発を目的に、新規ライシンのリンカーの長さや機能性に関して検討を行った。

【方法】大腸菌を使用しタンパク質を発現させ、精製した。精製タンパク質量、酵素活性、経時的なタンパク質の変化を比較検討し、立体構造を予測した。

【結果と考察】ブドウ球菌巨大ファージ S6 の新規ライシン S6_ORF93 および 4 つの変異体 (リンカーを 5 アミノ酸ずつ削除: DEL5・10・15・20) を比較した。1) 生産量は DEL15 が最も高かった ($p < 0.05$)。2) 酵素活性は DEL15 が最も高かった ($p < 0.005$)。3) 安定性は現在検討中である。4) リンカーの長さが、ライシンの立体構造自体に影響を与える可能性が示唆された。以上から、適切なリンカーの長さを選択することで、ライシンの機能を改善できることが示唆された。

会員外共同研究協力者: 津久井 利広, 内山 伊代, 萩谷 英大, 内山 淳平, 神田 秀幸, 松下 治

061. 半合成マクロライド OMT の潜在的抗緑膿菌活性物質としての応用

君嶋 葵, 松井 秀仁, 砂塚 敏明, 花木 秀明,

浅見 行弘

北里大学大村智記念研究所

【背景・目的】緑膿菌は世界的に深刻な問題となっても関わらず、有効な治療選択肢の数は限られており、新規薬剤の開発も非常に困難とされている。その主な要因として、緑膿菌外膜への薬剤不透過性と、薬剤排出ポンプの活性による薬剤の排出によるものがある。一方で、上記の問題からマクロライド系抗菌薬も臨床的に妥当なレベルでは緑膿菌に対して有意な殺菌活性を示さないが、抗炎症薬として、組織の炎症を抑える効果がある。さらに、マクロライド系抗菌薬は緑膿菌の病原性に関連する因子を阻害することも知られている。そこで、上記の課題を克服する革新的マクロライド化合物の創製を目的とした。

【対象と方法】独自のライブラリーから薬剤排出ポンプ破壊緑膿菌株に対して抗菌活性が強い化合物を選抜した。その後、増強剤との併用により、多剤耐性緑膿菌臨床分離株に対する効果を検証した。

【結果】マクロライドライブラリーから半合成マクロライド OMT を潜在的抗緑膿菌活性物質として見出した。更に、外膜障害剤やポンプ阻害剤との併用により、OMT は多剤耐性緑膿菌臨床分離株に対しても、強い抗菌活性を示した。

【結論・考察】我々は数あるマクロライド化合物から潜在的抗緑膿菌活性の高い化合物を探索し、半合成マクロライド OMT を見出した。そして、OMT は増強剤との併用

時には、多剤耐性緑膿菌臨床分離株に対しても、有効であることから、新規リード化合物として期待できる。

062. ライソシン E の強力な殺菌の作用機序解析 浜本 洋

山形大学医学部感染症学講座

新規治療薬の開発は、AMR 対策において重要である。カイコモデルを用いた治療効果を指標とした探索により、MRSA に有効な新規抗菌薬ライソシン E を同定している。ライソシン E は、細胞膜に存在する電子伝達系の補酵素メナキノンを経路とする。また、ライソシン E の抗菌活性は血清の添加によって亢進し、マウス感染モデルにおいて他の抗 MRSA 薬と比較しても高い治療効果を示す。これは血清中の ApoA-I が、ライソシン E と lipid II の複合体と相互作用し、膜破壊を促進するためである。また、ライソシン E のもう一つの特長として、既存のどの抗菌薬と比較しても短時間で強力な殺菌作用を示すことが挙げられる。この殺菌活性は膜破壊を伴うことがわかっているが、その詳細な殺菌の仕組みは不明であり、本研究ではその機構の解明を試みた。Sub-MIC のライソシン E の処理により、黄色ブドウ球菌の生菌数は定常期および対数増殖期の菌に対して、それぞれ 90% および 99.8% の生菌数の低下をもたらした。また、ライソシン E はメナキノンが主に存在する定常期においてもある程度の殺菌作用を示すが、lipid II が存在する対数増殖期ではその殺菌活性がさらに高まることがわかった。また、対数増殖期の黄色ブドウ球菌においてライソシン E を曝露させると、ライソシン E の標的であるメナキノンが増加することがわかった。従って、ライソシン E が次々と細胞膜に取り込まれ確実に殺菌していく仕組みが考えられる。

063. 全自動迅速同定・感受性測定装置ライサス S4 を用いたラスクフロキサシン (LSFX) 薬剤感受性検査の基礎検討

佐々木 智子, 富永 桂

島津ダイアグノスティクス株式会社

【目的】ラスクフロキサシン (LSFX) は、呼吸器感染症の主要な原因菌に抗菌活性を持つことに加え、昨今市中肺炎の原因菌として重要視されている嫌気性菌に対しても抗菌活性を示す。したがって、多菌種に対して LSFX の MIC を正確に得ることは抗菌薬適正使用上重要と考えられる。今回我々はライサス S4 (島津ダイアグノスティクス) を用いた LSFX の薬剤感受性検査について基礎検討を実施したので報告する。

【方法】ライサス S4 は、Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) ドキュメント M07 に準じた 18 時間法 (ライサス法) での測定が可能な全自動迅速同定・感受性測定装置である。本検討では、性能評価試験として臨床分離 *Staphylococcus* spp. 78 株, *Enterococcus* spp. 67 株, *Es-*

cherichia coli 16 株, *Klebsiella* spp. 21 株, *Enterobacter* spp. 22 株の計 204 株を用い、CLSI M07 で規定される微量液体希釈法を対照法として、ライサス法の性能を ISO 20776-2 に従って評価した。

【結果】ライサス法の対照法に対する Essential agreement (規格: 90% 以上) は 94%, bias (規格: $\pm 30\%$) は 2% であった。

【考察】ライサス法による LSFX の薬剤感受性検査成績は対照法に対して良好な相関性を示した。このことから、ライサス S4 を用いた薬剤感受性検査により抗菌薬適正使用へ貢献できると考える。当日は菌種・菌株を追加した検討について報告予定である。

会員外共同研究協力者: 布施 郁美

064. 黄色ブドウ球菌の黄色色素 Staphyloxanthin の生存性への影響

山田 ほのり¹, 千葉 明生^{1,2}, 猿田 健¹, 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ルム研究センター

【背景】黄色ブドウ球菌は黄色の色素 staphyloxanthin (STX) を産生する。STX は 5 つのタンパク質 (CrtO, P, Q, M, N) によって合成が制御され、活性酸素除去や抗菌薬感受性変化など細菌の生存性に関与する。STX は細胞膜に蓄積するが、除去機構は存在しないため経時的に細胞膜に蓄積する。このため、STX の蓄積は細菌の老化の指標と考えられる。そこで、本研究は STX が蓄積した状態の細菌の性質を解析することで、細菌の老化について検討した。

【方法】STX の産生ができないように *crtM* を欠損させ、その株にプラスミドで *crtOPQMN* を相補した STX 産生株 (STX+) を作製した。プラスミドの骨格のみを相補した株を対照とし、活性酸素除去能、biofilm 形成能、化合物の増殖阻害効果などを比較した。

【結果】STX+ は対照株と比較して活性酸素除去能が高く、STX が機能的に発現していることが確認された。STX+ の biofilm の形成量は対照株と同程度であったが、洗浄により容易に剥離した。病原性評価では、対照株に比べ、STX+ は低下した。また、本来抗菌薬として用いられない一部の化合物でも STX+ の増殖を阻害した。

【考察】細菌の生存に重要な色素は、蓄積することで化合物に対する抵抗性などの生存性に負の影響を与えた。本研究は、biofilm 内の長寿命の状態にある細菌に対する新たな手法を模索する基礎となる可能性がある。

073. 当院における AFS に対する取り組みとその評価

鶴島 章浩

水戸済生会総合病院薬剤部

【目的・背景】カンジダ血症はその高い死亡率や合併症などから適切な介入が必要であり AFS の実践により予後の改善や耐性化の抑制などが期待されている。AST 活動を行う中で当院のカンジダ感染症診療において適切な介入が行われていない症例が散見されていた事から、その原因を明らかにするための調査を行った。

【方法】2013年4月1日～2022年3月31日までの期間にカンジダ血症に対して治療が行われた26症例（治療開始7日以内の早期死亡例を除く）を後方視的に調査し Actions Bundle 2014 における7つのkey項目の達成率を調査した。

【結果】全項目を達成した症例は26例中4例で、抗真菌薬の適切な投与量と血培陰性化から2週間の投与の実施率がともに54%と最も低い結果となった。薬剤別の投与量遵守率はMCFGが90%（18/20）、FLCZが31.6%（6/19）とFLCZで顕著に低い結果となった。またFLCZの不適切な投与例の92.3%が過少投与であった。

【考察】治療開始から陰性化の確認までに期間を要したため、その後の2週間投与が実施されずに治療終了となった症例が多く見受けられた事から早期の血培陰性化確認を奨励していく必要があると考えられた。また、FLCZについては医師・薬剤師等へガイドライン推奨用量について情報提供を継続して行っていく必要があると考えられた。

079. 大規模レセプトデータベースを用いた慢性肺アスペルギルス症の抗真菌薬治療実態調査

高園 貴弘^{1,2}, 泉川 公一², 齋藤 良行³, 伊藤 裕也¹, 吉田 将孝¹, 武田 和明¹, 岩永 直樹¹, 井手 昇太郎^{1,4}, 田代 将人², 細萱 直希⁵, 柳原 克紀⁶, 迎 寛¹

¹長崎大学病院呼吸器内科

²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

³株式会社データック

⁴長崎大学病院感染症医療人育成センター

⁵長崎大学病院臨床研究センター

⁶長崎大学病院検査部

【目的】慢性肺アスペルギルス症（CPA）は国内外ガイドラインにおいて、6カ月以上の抗真菌薬治療が推奨されている。しかし、国内における抗真菌薬の治療実態は知られておらず、本研究はその実態を明らかにする事を目的とした。

【方法】メディカル・データ・ビジョン株式会社のデータベースを用い、2015年10月～2017年9月までにCPAと診断され、抗真菌薬治療を開始された患者を対象とした。患者背景、治療実態、予後等について調査し、抗真菌薬の治療推移をサンキーダイアグラムによって可視化し評価した。

【結果】対象は1,287名で導入薬は、ITCZ 349名（27.1%）、

VRCZ 452名（35.1%）、MCFG 395名（30.7%）、CPFG 63名（4.9%）、L-AMB 28名（2.2%）であった。キャンディン、L-AMBを導入された75.1%の症例は1カ月以内でアゾール系にスイッチされていた。治療開始6カ月後までの継続率は抗真菌薬全体で38.9%と低く、死亡（全死亡）率は23.3%であった。アゾール系薬の投与日数中央値は78日、平均（±SD）は266（±366）日と症例間の差が非常に大きかった。また、アゾール間のスイッチが23.3%の症例にみられた。なお、治療終了後の再燃と考えられる治療再開例が23.5%にみられた。

【考察】本検討によりCPAへの抗真菌薬の長期継続が難しい現状が明らかになった。今後CPAに対する忍容性の高い抗真菌薬の導入・開発が望まれる。

088. *Candida parapsilosis* による真菌性心内膜炎に対し選択した抗真菌薬の治療期間完遂の可否調査：2症例報告

坂倉 広大, 中蔵 伊知郎, 若林 智仁, 今西 嘉生里

国立循環器病研究センター薬剤部

【目的】真菌性心内膜炎は、感染性心内膜炎の約1～2%である。*C. parapsilosis* においてはさらに症例数は限られ、その治療薬には、キャンディン系の他にポリエン系やアゾール系も検討される。また、弁置換術後症例に対しては、ワルファリン（WF）を使用することからも特にアゾール系は、その相互作用が懸念される。この度、当院において、*C. parapsilosis* による真菌性心内膜炎症例に対し選択した抗真菌薬治療における治療期間完遂の可否を調査した。

【方法】当院で2014年11月から2023年10月までに*C. parapsilosis* による真菌性心内膜炎と診断された症例を対象とした。主な調査項目は、抗真菌薬治療期間完遂の有無とした（治療期間中、抗真菌薬に変更がなかった場合を完遂とした）。主な基本情報として、使用された抗真菌薬、弁置換術の有無、治療期間、相互作用（PT-INRの変動）を確認した。

【結果】該当症例は、2症例であり完遂であった。症例1は、F-FLCZ、弁置換術有、治療期間8週、PT-INR過延長なしであった。症例2は、F-FLCZ+ミカファンギン、弁置換術有、治療期間6週、PT-INR過延長なしであった。

【考察】本調査からは、WF使用症例に対して、F-FLCZを選択した場合でも治療期間を完遂することは可能であると考えられた。しかしながら、当院10年間の該当症例は2症例と限られ、疫学的研究の成果を支持する稀な疾患であり、他施設のデータと総合した検討が必要であると考えられた。

089. ランダムフォレスト法を用いたカンジダ血症の発症予測モデルの構築

永岡 大輝^{1,3}, 守田 侑真², 大矢 智則¹

¹国際医療福祉大学病院薬剤部

²長野赤十字病院薬剤部

³国際医療福祉大学大学院医学研究科

【背景】カンジダ血症は院内血流感染症の原因の1つであり、高い死亡率と眼内炎などの合併症が問題となる。現在、患者背景から機械学習ランダムフォレスト法を用いたカンジダ血症の発症を予測するモデルは構築されていない。

【目的】ランダムフォレストを用いてカンジダ血症発症予測モデルを構築し、その臨床的有用性を評価する。

【方法】2015年1月から2021年12月までの間に当院で血液培養陽性かつ血液培養提出前の30日間に抗菌薬を使用していた251症例を対象にした。血液培養からカンジダ属が検出された群と、それ以外の微生物が検出された群に対し、ランダムフォレストモデリングを適用し、カンジダ血症の発症リスク評価モデルを構築し、その性能の評価を実施した。モデルに組み込んだリスク因子は以下の通りである：「過去30日間のDASC値」「白血球数」「中心静脈カテーテルの有無」「悪性腫瘍の有無」。

【結果】学習セットに対する正解率は91.5%、テストセットの正解率は91.7%、ROC曲線下面積は0.75、感度は14%、特異度は100%であった。本モデルに最も影響を与えたりリスク因子は過去30日間のDASC値であった。

【考察】本モデルは特異度が高い一方で、感度が非常に低い結果となった。これはカンジダ属が検出された群のサンプル数がそれ以外の微生物が検出された群と比較して非常に少なかったことが主要な要因と考えられる。今後の課題として、サンプルサイズの増加や特徴量の選択、モデル条件の最適化により、より性能の高いモデルの構築が必要である。

098. 成人肺炎診療ガイドライン2024の検証：非定型肺炎の鑑別

宮下 修行^{1,2}, 福田 直樹^{1,2}, 矢村 明久^{1,2},

西山 徳人^{1,2}, 坂本 凌^{1,2}, 尾形 誠^{1,2}

¹非定型肺炎研究グループ

²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

【目的】成人肺炎診療ガイドラインでは、2000年の初版から薬剤耐性（AMR）対策のため、肺炎原因微生物の検出が困難であった場合、肺炎を細菌性肺炎と非定型肺炎に分けて抗菌薬を選択する手法を推奨してきた。しかし、本鑑別表はマイコプラズマ肺炎から抽出された因子を基に作成され、その他の非定型病原体の鑑別に有用かの検討はされていなかった。

【方法と結果】我々は全国で非定型肺炎研究グループを組織し、全国からオウム病症例を72例集積し、鑑別表有用性について検討した。対象として肺炎球菌性肺炎576例、マイコプラズマ肺炎412例を比較検討した。非定型肺炎と診断される感度は、オウム病で65.3%、マイコプラズマ肺炎で87.4%と、マイコプラズマ肺炎で有意に高率であっ

た。肺炎球菌性肺炎を対象とした特異度は90.5%であった。

【考察】非定型肺炎研究グループは、これまでクラミジア肺炎ならびにレジオネラ肺炎でも同様の検討を実施し、両非定型肺炎において鑑別表の有用性が低いことを報告した。今回のオウム病症例でも鑑別表の有用性の低いことが明らかとなった。

【結論】肺炎診療ガイドラインでの細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別は、「マイコプラズマ抽出法」に変更すべきと考えられた。

102. 当院の肺炎入院患者喀痰から検出された一般細菌の傾向と肺炎桿菌のstring test報告の有用性について

喜多岡 洋樹¹, 岩越 一², 楠本 将裕¹

¹熊本市立熊本市市民病院薬剤部

²熊本市立熊本市市民病院感染症内科

【目的】近年、患者高齢化により肺炎患者の入院は増加している。高齢患者では複数の細菌が喀痰より検出され標的菌の選定に難渋する。肺炎患者の検出菌の傾向を明らかにし、また肺炎桿菌におけるstring testが予後に影響しているか検討する。

【方法】2019年10月から2023年10月の当院の肺炎入院患者の全喀痰検体で最大5菌種まで検出菌を同定し感受性を確認した。2022年3月より肺炎桿菌においては培養コロニーでstring test陽性の場合、「高病原性肺炎桿菌の可能性あり」のコメントを報告することとした。

【結果】全1,251検体で肺炎桿菌169菌株、緑膿菌142菌株、MRSA125菌株、大腸菌75菌株、肺炎球菌53菌株、エンテロバクター・クロアカ44菌株、などが同定された。2022年3月以降の肺炎桿菌のうち15菌株はstring test陽性であったが、string test陰性患者と比較し、死亡率、急性期の炎症反応、入院期間に明らかな差はみられなかった。

【考察】肺炎患者は高齢化しており、慢性呼吸器疾患、誤嚥、高齢者施設利用、水平伝搬などの影響から、多種多様な一般細菌が検出され、抗菌薬治療の標的の選定は困難であり、病原性が高い菌から優先的に標的とすることが多い。肺炎桿菌が検出された場合、元来肺炎桿菌の病原性が高いこと、string testの特異性、治療内容のばらつき、同時検出菌の存在のため、などが理由か予後などに一定の傾向はなかった。今回は死亡例の傾向についても検討を加える。

105. 当院における5類感染症移行後のCOVID-19およびインフルエンザ感染者数の評価および臨床症状の比較

濱田 和美¹, 野口 真吾², 飯倉 美紀¹,

古賀 友里恵³, 中山 絵里³, 山下 美保⁴

¹戸畑総合病院検査科

²戸畑総合病院内科

³戸畑総合病院薬剤科

⁴戸畑総合病院歯科・口腔外科

【目的】わが国では、5類移行後から9月にかけてCOVID-19およびインフルエンザ感染者数の増加がみられたが、一般的に、ウイルス干渉により同時流行は起こりにくいと考えられている。本検討では、当院でのCOVID-19およびインフルエンザ感染者数を把握するとともに、両感染者の臨床症状の相違を明らかにすることを目的とした。

【方法】2023年5月から10月の間に当院外来を受診し、COVID-19またはインフルエンザと診断した558名を対象とし、年齢別の感染者数を評価した。また、16歳以上の481名を対象とし、両感染者の当院受診時の症状の違いを比較した。

【結果】全558名の平均年齢は41.9±23.4歳であった。感染者数は、COVID-19 444名(79.6%)、インフルエンザ106名(19.0%)、同時感染8名(1.4%)であり、15歳以下でインフルエンザまたは同時感染の割合が多かった。16歳以上の検討では、年齢・性別・ワクチン接種の有無により背景を調整後、インフルエンザ感染者はCOVID-19感染者と比較し、咳嗽(OR 2.5, 95%CI 1.47~4.25)・鼻汁(OR 2.33, 95%CI 1.33~4.09)が有意に多く、咽頭痛(OR 0.58, 95%CI 0.35~0.97)は有意に少なかった。

【考察】自覚症状は、COVID-19とインフルエンザを鑑別する上での一助となる可能性が示唆された。

107. 当院における新型コロナウイルス感染症患者とインフルエンザウイルス感染症患者の血液培養検査のコンタミネーション症例の検討

田中 康大¹、松尾 由美²、迎 寛³

¹佐世保市総合医療センター呼吸器内科

²佐世保市総合医療センター検査部医療技術部微生物検査室

³長崎大学病院呼吸器内科学(第二内科)

【目的】新型コロナウイルス感染症(COVID-19)患者の血液培養検査のコンタミネーション率が高いとの報告があり実臨床の場でもコンタミネーションを疑う症例が多い印象がある。今回、当院の血液培養検査でコンタミネーションと判断した症例をインフルエンザウイルス感染症患者と比較して検討した。

【方法】2022年に当院で診断を行ったCOVID-19患者899人と2017年から2019年の3年間に当院で診断したインフルエンザ感染症患者400人でウイルス感染症発症から21日以内に採取した血液培養検査陽性症例を抽出し分離菌や臨床診断、転帰を比較検討した。

【結果】血液培養陽性はCOVID-19患者12人(1.3%)、インフルエンザ患者14人(3.5%)であった。コンタミネーションと判断した症例はCOVID-19患者で33%、コンタ

ミネーションを除外した血液培養陽性例は尿路感染症、肺炎、血管穿刺部感染症がそれぞれ16%だった。一方、インフルエンザ感染患者ではコンタミネーションと判断した症例は7%、コンタミネーションを除外した血液培養陽性例は肺炎が71%だった。ウイルス感染症発症30日以内の死亡率はCOVID-19患者0%(0/12人)、インフルエンザ患者28.5%(4/14人)であった。

【結論】COVID-19症例はインフルエンザ症例と比較すると血液培養陽性率は低く血液培養のコンタミネーション率は高かった。COVID-19患者において適切な血液培養検体の採取の重要性と細菌感染合併を強く疑わない場合の抗菌薬投与の必要性は低いことが示唆された。

108. 新型コロナウイルス感染症流行前後におけるRespiratory Syncytial Virus感染症流行の特徴：沖縄県の気象との関連性

新里 彰、西山 直哉、新垣 若子、金城 武士、山本 和子

琉球大学医学部附属病院第一内科

【序論】Respiratory Syncytial Virus(RSV)のワクチンが承認され注目されるが本邦のRSV感染症の流行が新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行前後でどのように変化したか報告は少ない。今回COVID-19流行前後におけるRSV感染症の流行の特徴について気象及び行動因子との関係を明らかにした。

【方法】COVID-19流行前(2016~19年)と後(2020~22年)で沖縄のRSV発生率を全国と比較し気温、絶対湿度、沖縄のCOVID-19流行警戒レベルと、人の移動との関係を、感染症発生動向週報、気象庁データ、内閣府のV-RESASを用いて調査した。また、COVID-19流行前後でのRSV感染症発生に関し同緯度帯の台湾と米国フロリダ州において調査した。

【結果】RSVの流行開始期はCOVID-19流行前後で大きく変化し沖縄で5月から9月へ全国では9月から5月と逆転した。全国で2020年にRSV流行が消失し沖縄でRSV流行が持続した。RSVの流行と沖縄県COVID-19警戒レベルや人の移動量との明確な相関は認められなかった。RSVの流行と気温・絶対湿度との密接な関係が見られCOVID-19流行前後で流行開始時点において有意な気温・湿度帯の変化が観察された。台湾とフロリダ州でも同様の変化が見られた。

【考察】RSV感染症の流行には人の行動よりも気象因子が強く関係した。COVID-19流行前後でRSV流行開始・ピーク時の気象帯が顕著に変化した要因としてRSVの流行株のスイッチが疑われRSV分離株の遺伝子解析の結果も報告する。

会員外共同研究協力者：池宮城 七重

115. COVID-19 肺炎とガイドライン 2：高齢者の 1 年後身体的機能評価

福田 直樹, 宮下 修行, 矢村 明久, 西山 徳人, 坂本 凌, 尾形 誠

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

【目的】新型コロナウイルスは、デルタ株からオミクロン株に置き換わり病原性が低下した。加えて、ワクチン接種が進んだことや、感染による免疫を獲得したことで、重症化率や死亡率は低下した。一方で、高齢者の誤嚥性肺炎が増加した。我々はオミクロン株による高齢者肺炎（純ウイルス性肺炎と細菌との混合性肺炎）の長期の身体機能評価を行った。

【方法】2021 年 12 月～2022 年 8 月まで、関西医科大学附属病院関連 5 施設で集積された 80 歳以上の COVID-19 肺炎を対象に解析した。

【結果】期間中 303 例の純ウイルス性肺炎と 326 例の混合性肺炎症例（主に誤嚥性肺炎）を追跡調査した。1 年後もなお身体機能低下を示した割合は純ウイルス性肺炎で 20.5%、混合性肺炎症例で 42.6% であった。

【結果】オミクロン株に置き換わり、純ウイルス性肺炎による 1 年後の身体機能低下率はデルタ株よりも減少したが、混合性肺炎による身体機能低下が顕著になった。

会員外共同研究協力者：中森 靖

116. FIM スコアに基づく COVID-19 の予後予測

高橋 秀徳^{1,2,3}, 高野 俊輔¹, 新海 正晴²

¹東京品川病院感染対策室

²東京品川病院呼吸器内科

³聖マリアンナ医科大学内科学呼吸器内科

【背景・目的】COVID-19 は急激かつ予測困難な重症化により診療を困難とした。特に医療資源の不足する地域・国への影響が大きく、モニターや採血など機材に依らない簡易予測モデルが切望された。FIM(機能的自立度評価法)は運動 13 項目と認知 5 項目の ADL を各 7~1 点で評価し、ベッドサイドで簡易に算出でき、介護負担度の評価、救急疾患や誤嚥性肺炎の予後予測に有用である。COVID-19 の予後予測因子になると仮説立て調査した。

【方法】2021 年 4~9 月の期間に東京品川病院に入院した COVID-19 患者の性別、年齢、初回評価時の運動・認知 FIM 値、予後（非重症化：一般床で治療 vs 重症化：HCU 入室・死亡）、入院日数を後方視的に解析した。

【結果】FIM を評価した 166 例を対象とした。患者背景は男性 116 例、重症化 20 例(死亡 14 例)、入院期間は 25.0 ± 47.1 日(平均 ± SD)だった。非重症化 vs 重症化では年齢 61.3 ± 16.6 vs 73.0 ± 17.5 歳 (p=0.002)、運動 FIM 値 61.3 ± 21.0 vs 33.2 ± 21.1 (p<0.001)、認知 FIM 値 29.7 ± 8.9 vs 22.6 ± 12.3 (p=0.001) で有意差を認め、多変量解析は運動・認知 FIM 値が有意を示した。

【結論】FIM は COVID-19 の有望な予後予測因子となり

える。重症化の原因となる炎症性サイトカインの全身的影響を反映している可能性がある。

会員外共同研究協力者：太田 真一郎, 矢野 貴彦, 深澤 鈴子, 朴 桂栄, 安西 拓也, 峯下 昌道

125. IL-6 血中レベルは、Covid-19 患者の予後と、IL-6 受容体抗体治療の有効性の分子マーカーである

伊藤 和幸

野崎徳洲会病院内科

2019 年 12 月に始まった SARS-CoV2-virus 感染症 (Covid-19) は世界中にパンデミックを引き起こしたが、cytokine storm と呼ばれる宿主側の免疫過剰反応が病態に深く影響することが多数報告されており、その中心分子の一つが IL-6 である。今回 IL-6 の Covid-19 における役割を明らかにすべく、当院に入院された Covid-19 患者の血中 IL-6 濃度を入院全期間で隔日測定、さらに IL-6 受容体抗体を含む臨床治療との関連を検討した。その結果、入院全期間中の IL-6 のピーク値が予後と相関（どの時期においても 1,000 pg/mL 以上で生命予後が不良）すること、また IL-6 受容体抗体治療前のピーク値 1,000 pg/mL 以下の症例が、それ以上の症例より生命予後が良いことを新規に見出した。今回の結果より、IL-6 の経時的な測定が Covid-19 入院症例の免疫反応のモニターに非常に重要であり、また免疫過剰反応が生じる以前の早期の治療介入が生命予後に重要であることを見出した。

128. 外来抗ウイルス薬加療後に入院を要した生体腎移植後 COVID-19 患者 4 症例の解析

茂見 茜里^{1,2}, 川村 英樹^{2,3}, 天達 菜緒¹, 有村 昂太郎¹, 金澤 直子¹, 下野 奨平¹, 西 順一郎², 寺菌 英之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

³鹿児島大学大学院医歯学総合研究科感染症専門医養成講座

【緒言】入院を要しない高齢者または重症化リスク因子となる基礎疾患を有する COVID-19 患者に対して重症化予防を目的にレムデシビル、モルヌラビル、ニルマトレルビル/リトナビルの抗ウイルス薬投与が推奨される。重症化抑制効果からニルマトレルビル/リトナビルが第一選択薬と推奨されており、モルヌピラビルの位置づけは低くなっている。今回、外来でモルヌピラビル投与後に症状増悪し入院加療を必要とした生体腎移植患者 4 例について報告する。

【症例】4 症例の年齢の中央値は 62.5 (48~71) 歳、男性 3 名/女性 1 名であった。発症日は 2022 年 8 月以降のオミクロン株流行期に該当し、4 例中 2 例が糖尿病を合併、全例がタクロリムスを含む免疫抑制剤服用中のため症状発

現から4日以内にモルヌピラビルが開始されていた。モルヌピラビル開始から入院までの期間は中央値8(6~11)日で、症状軽快後の再燃例が1例で、3例は症状遷延後新たな肺炎合併を認めたが、入院後レムデシビルで加療され4例ともに症状軽快した。

【考察】カルシニューリン阻害薬服用中の生体腎移植後患者では薬剤間相互作用からニルマトレルビル/リトナビルの併用が難しい一方で、モルヌピラビル使用時には投与開始7日前後での症状増悪に注意を要する。また、免疫不全患者でのCOVID-19発症時の抗ウイルス薬の選択や重症化リスク要因については更なる検討が必要である。

会員外共同研究協力者：大川 大輔，高橋 宜宏，久保田 真吾

131. COVID-19に罹患した医療従事者に対するエンシトレルビル投与による効果(早期症状改善・早期復職への寄与)の検討

勝田 誠^{1,2}，北菌 雅敏^{1,3}，山口 朋禎^{1,4}

¹東京臨海病院 AST/ICT

²東京臨海病院薬剤科

³東京臨海病院救急科

⁴東京臨海病院呼吸器内科

【目的】COVID-19診療は早期診断・早期治療(適切な抗ウイルス薬投与)が重要である。早期抗ウイルス薬投与の効果として、医療従事者の早期症状改善・早期復職への寄与について検討した。

【方法】2023年6~9月に当院でCOVID-19と診断された職員102名を対象に、エンシトレルビル投与の有無による復職までに要した期間、復職時の症状改善・消失について後方視的に調査した。

【結果】102名中60名にエンシトレルビルが投与され、発症から投与までの平均日数は0.8日であった。投与60名に重篤な副作用は認められなかった。当院の復職基準(症状の改善かつ発症後6日目以降の抗原定量検査で100 pg/mL未満)を満たし復職までに要した期間は、非投与群平均7.6日に比べ、エンシトレルビル投与群では平均6.8日であった(P<0.05)。また、復職日の上気道4症状(咳嗽・咽頭痛・鼻汁・喀痰)の改善率は、非投与群58%に比べ、エンシトレルビル投与群では76%であり、復職日に症状が消失していた割合は、非投与群20%に比べ、エンシトレルビル投与群では52%であった(P<0.05)。

【考察】COVID-19診断後速やかにエンシトレルビルを投与することにより、早期に症状が改善・消失し、復職までの日数を短縮させることが示された。医療従事者への早期抗ウイルス薬投与は、人員不足の回避など通常診療の維持継続に寄与すると考えられる。

会員外共同研究協力者：長井 直人，荻部 寛人，戸澤 亜古，矢作 美佐子

135. eGFR<30 mL/min/1.73 m²でのレムデシビル投与における通常量投与と減量投与での有効性ならび安全性の比較検討

是枝 哲平，羽鹿 成人

大手前病院薬剤部

【背景】レムデシビルは添付文書において、eGFRが30 mL/min/1.73 m²未満の患者には投与を推奨しないと記載されている。これは添加剤が尿細管に蓄積することで腎機能障害が悪化する可能性がある事に起因しており、Sukeishiらの報告より腎機能別の投与レジメンが報告されている。しかし、米国の添付文書は2023年に改訂され、透析を含めた腎機能障害の患者でも投与量の減量は必要ないとされている。そこで、当院のeGFR<30 mL/min/1.73 m²のレムデシビル投与症例において通常量投与した群と減量投与した群で後ろ向きに比較し、有効性ならびに安全性について検討することとした。

【方法】2022年1月から2023年11月までの期間でeGFR<30 mL/min/1.73 m²のレムデシビル投与症例を抽出し、通常投与群(9例)と減量投与群(14例)を比較した。有効性の指標として28日死亡を調査した。安全性の指標としてAST、ALT、Scr、低K血症について調査し、CTCAE v5.0に基づき投与開始時から投与終了時に1段階以上グレードが悪化した場合を副作用ありとした。

【結果】28日死亡は通常投与群で1例(11.1%)、減量投与群で3例(21.4%)であった。AST上昇は通常投与群で2例、ALT上昇は通常投与群で2例、減量投与群で1例であり、他はすべて0例であった。

【考察】重度腎障害患者へのレムデシビル投与は、通常投与群の方が有効性が高く、副作用発現率は通常投与群が高くなる可能性が示唆された。

139. 高齢者のCOVID-19罹患例におけるレムデシビルの有効性と安全性の検討

佐藤 智功

長岡西病院薬局

今回、当院入院患者でCOVID-19に罹患した高齢者に対して、レムデシビル(RDV)を投与した65歳以上の症例、17例から有効性と安全性を解析したため、報告する。有効性については、解熱までの日数をアウトカムとし、重症度、投与開始までの日数との関係性を相関分析、解熱剤使用の有無、デキサメタゾン(DEX)使用の有無との関係性をMann-Whitney検定にて解析した。安全性については、投与前後における推定糸球体濾過量(eGFR)、アラニアミノトランスフェラーゼ(ALT)の値をMann-Whitney検定にて、解析した。有効性については、解熱までの日数と重症度(P=0.39、相関係数=-0.21)、投与開始までの日数(P=0.73、相関係数=-0.09)、解熱剤使用の有無(P=0.76)、DEX使用の有無(P=0.11)いずれも有意な関係性は確認されなかった。安全性については、投与前

後における eGFR (P=0.43), ALT (P=0.18) いずれも有意差はみられなかった。今回の検討で、有効性については重症度、投与開始までの日数、解熱剤や DEX の投与の有無に関わらず、速やかな解熱が得られた。そのため、これらに依存せずに、RDV 投与で速やかな解熱が得られることが示唆される。一方、安全性においては、eGFR, ALT 値の有意な変化はなく、安全に投与可能であることが示唆される。

150. 免疫不全者における遷延性 COVID-19

尾形 誠, 福田 直樹, 矢村 明久, 宮下 修行

関西医科大学附属病院呼吸器感染症アレルギー内科

SARS-CoV-2 陽性の軽症から中等症の患者において、多くの例で、ウイルスが分離されるのは、発症 10 日目までであり、PCR 検査の結果によらずこれらの症例からの二次感染のリスクは低いと考えられている。しかし、症状が消失してからも長期的 SARS-CoV-2 RNA が陽性になる症例が一定数あることは知られている。RNA が陽性であっても必ずしも感染性のあるウイルス粒子が存在しているとは限らず、軽症・中等症においては、発症 10 日目以降の症例からの感染のリスクは低いことが示唆されている。免疫不全患者ウイルス分離を行った研究では、重症免疫不全患者では発症 20 日目以降も感染性を有するウイルスが分離される可能性が示されている。当院でも悪性リンパ腫を中心に、移植患者などの免疫不全者において、遷延性感染が複数認められた。免疫不全者における遷延性 COVID-19 感染に関して、症例報告はあるものの、定まった指針は提言されていない。この度、2020 年から 2023 年の免疫不全者における遷延性 COVID-19 の入院症例 38 例について検討した。同内容は論文発表しており、論文を元に遷延性 COVID-19 についての病態、対応、治療指針を提言したい。

164. 胆管炎において抗菌薬投与期間が長期化する要因分析

星野 祐太^{1,4}, 伊藤 亮太¹, 菊地 未由¹, 高橋 賢一², 高柳 玲子³, 藤村 茂⁴

¹東北労災病院薬剤部

²東北労災病院大腸肛門外科

³東北労災病院小児科

⁴東北医科薬科大学大学院薬学研究所臨床感染症学教室

【緒言】抗菌薬の過剰な使用は、薬剤耐性菌の拡大や医療費の増加に繋がることから、抗菌薬の不適切な使用を抑制する必要がある。そこで、我々は、胆管炎における抗菌薬長期投与となる要因について調査した。

【方法】2018 年 5 月 1 日から 2023 年 3 月 31 日までの期間に当院に入院し、国際疾病分類第 10 版における胆管炎のコードを有する患者 142 名を対象とした。急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2018 を基に抗菌薬投与の適正日数を 7 日とし、その適正率を調査した。さらに、長期投与

となった要因を 2 群間比較にて分析した。

【結果】抗菌薬投与期間の適正率は 85.2% であった。一方、8 日間以上となった長期投与群は 14.8% (21 名) であり、2 群間で調査項目を比較した結果、BMI, アルブミン値が有意に低かった (p=0.008, p=0.038)。また、長期投与群で 90 日再発率が有意に高く (p=0.048), 90 日再発率を目的変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ、胆管減圧術の有無が独立したリスク因子として同定された (p=0.012)。

【考察】長期投与群では低 BMI, 低アルブミン血症の患者が多く、低栄養状態が胆管炎における抗菌薬投与期間の長期化につながる要因の一つと考えられた。しかしながら、90 日再発率の独立したリスク因子として胆管減圧術の有無が同定されたことから、胆管減圧術を施行された患者では投与期間を短縮できる可能性がある。

167. 前立腺生検パスにおけるキノロン系薬含有レジメンと AMK 単独レジメンの生検後感染予防効果比較

西村 さやか^{1,3}, 中澤 りさ^{1,3}, 山中 伸悟^{2,3}, 川村 昌史^{2,3}

¹高知県立幡多けんみん病院薬剤科

²高知県立幡多けんみん病院内科

³高知県立幡多けんみん病院 ICT

【背景】当院の前立腺生検クリニカルパスでは、生検前 FOM 単回静注、生検後夕～経口 LVFX 3 日間が使用されていた。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で代替薬はアミノグリコシド系薬とされており、2018 年 10 月より生検前 AMK 400 mg 単回静注に変更した。今回、変更前後での感染症発生率について調査した。

【方法】2014 年 10 月～2022 年 9 月に前立腺生検を施行した患者 666 例における前立腺生検後の感染症発生率について、2014 年 10 月～2018 年 9 月を变更前、2018 年 10 月～2022 年 9 月を变更后として比較した。

【結果】变更前 344 例、变更后 322 例、年齢中央値はそれぞれ 70 歳と 72 歳で变更后が有意に高かった (p<0.01)。変更前は経会陰的生検 6 例・経直腸的生検 338 例、変更後は全て経直腸的生検であった。生検に伴う感染症の発生率はオッズ比 4.91 (95% 信頼区間 1.00～47.01), p<0.05 と变更后が有意に高かった。体重あたりの AMK 投与量は感染なし群で中央値 6.27 mg/kg, 感染あり群で 6.18 mg/kg と有意差はなかった。AMK<7.5 mg/kg 群と变更前ではオッズ比 5.17 (95% 信頼区間 1.01～50.36), p<0.05, AMK ≥7.5 mg/kg 群と变更前ではオッズ比 3.47 (95% 信頼区間 0.06～67.98), p=0.34 であった。

【考察】AMK 400 mg 単回投与はキノロン系薬含有レジメンと比較して前立腺生検後の感染症予防効果が低かった。原因としては AMK の投与量不足が考えられ、投与量は 7.5 mg/kg 以上必要であると示唆された。

169. ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘術 (RARP) における術後感染症に関する後方視的研究: Cefazolin と Sulbactam/Ampicillin の比較

三井 将雄¹, 定平 卓也², 岩田 健宏², 荒木 元朗²

¹岡山赤十字病院泌尿器科

²岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学

【目的】岡山大学病院でのロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘術 (RARP; Robotic-Assisted Radical Prostatectomy) 症例における周術期予防的抗菌薬の種類および投与期間による術後感染症の発生率を後方視的に評価した。

【対象と方法】2010年10月から2021年8月までに当院でRARPを施行した1,038例を対象とした。患者を周術期予防抗菌薬として使用したCefazolin (CEZ) と Sulbactam/Ampicillin (SBT/ABPC) で分類し、2群間でt検定を行った。多変量ロジスティック回帰分析を行い、抗菌薬の種類と投与期間 (術後24時間以内, 24時間を超えて) の影響を評価した。主要評価項目は、術後30日以内の尿路感染症 (UTI; urinary tract infection), 手術部位感染症 (SSI; surgical site infection), 遠隔感染症 (RI; remote infection) の発生率とした。多統計解析にはSPSS ver.29.0を用いた。

【結果】RARP 1,038件のうち、UTI発生率はCEZ群で2.5%, SBT/ABPC群で3.1%であり、両群間で有意差は無かった ($p=0.663$)。SSI発生率, RI発生率も同様であった ($p=0.756, 0.697$)。多変量ロジスティック回帰分析では、抗菌薬の種類や投与期間はUTI/SSI/RIの発生率に影響しなかった。

【結論】本研究では、抗菌薬の種類と投与期間によって、RARP後のUTI/SSI/RIのリスクは変化しなかった。周術期の予防抗菌薬は、耐性菌を検出しなければ、CEZの術後24時間以内に限定した投与方法で十分な術後感染阻止効果が得られると考えられた。

会員外共同研究協力者: 長崎 直也, 片山 聡, 西村 慎吾, 枝村 康平, 小林 知子, 小林 泰之

176. 当科に紹介された高齢女性 (閉経後) LVFX 治療失敗急性単純性膀胱炎症例について

大岡 均至

国立病院機構神戸医療センター泌尿器科

【目的】当科に紹介された高齢女性 (閉経後) LVFX 治療失敗急性単純性膀胱炎症例につき検討する。

【方法】LVFX 500 mg*3日間の治療失敗にて紹介された女性92例。年齢中央値76歳, 当科での培養検査で、起 因菌はLVFX耐性大腸菌 (L菌) 32例, ESBL産生大腸菌 (E菌) 30例, 起 因菌不明30例。これらの症例経過につき検討した。

【結果】L菌群には、a) CVA/AMPC 750 mg・7日を27例 (15例は初診時AMK 200 mg併用), b) FOM 1,500 mg・7日を5例に投与。1週後a) で2例, b) で1例非

治療, CCL 750 mg・7日間で根治。E菌群には、a) CVA/AMPC 750 mg・7日を18例 (12例AMK併用), b) FOM 1,500 mg・7日を3例 (2例AMK併用), c) CCL 750 mg・7日間で8例 (6例AMK併用), d) CFDN 300 mg・7日間で1例 (AMK併用)。1週後a) で4例, b) で1例, c) で8例, d) で1例非治療, FRPM 600 mg・7日間でa), b) を, FOM 3,000 mg・2日間でc), d) を根治。起 因菌不明群には、a) CVA/AMPC 750 mg・7日を16例 (10例AMK併用), b) FOM 1,500 mg・7日を2例 (2例AMK併用), c) CCL 750 mg・7日間で10症例 (8例AMK併用), d) CFDN 300 mg・7日間で2例 (2例AMK併用)。1週後a) 2例, c) 2例で非治療, CPDX-PR 200 mg・7日で根治。全症例6カ月以上再発なし。

【考察】高齢女性 (閉経後) 急性単純性膀胱炎症例の起 因菌はキノロン耐性大腸菌やESBL産生菌が多く, LVFXを第1選択薬とするべきではない。

【結論】1次治療開始時の尿培養検査・抗菌薬感受性検査の重要性が再確認された。

179. 血清型35BによるMEPM耐性PRSP髄膜炎の2例

田中 陽平^{1,2}, 樋山 美裕子¹

¹立川総合病院 Antimicrobial Stewardship Team (AST)

²立川総合病院神経内科

【症例1】77歳男性。進行前立腺癌, 狭心症, 糖尿病などの既往あり。自宅で動けなくなっているところを発見され救急搬送された。虚血性心疾患が疑われ循環器内科に入院するも精査により否定された。同時に敗血症も疑われておりMEPMが投与された。血液培養から肺炎球菌検出の速報を受け, ASTの提案で腰椎穿刺施行。細菌性髄膜炎と診断し神経内科に転科した。抗菌薬はVCM+CTRXに変更し, その後MEPM耐性PRSP (CTRX中等度耐性) であることが判明し同薬剤を継続, 軽快した。血清型は35Bであった。

【症例2】29歳女性。特記すべき既往なし。頭痛, 嘔吐, その後意識障害も出現し当院に救急搬送された。頭部MRIで上顎洞炎を認め, 髄液検査にて細菌性髄膜炎と診断し神経内科に入院した。MEPMが開始, また同日耳鼻咽喉科に相談し内視鏡下副鼻腔手術が行われた。翌日血液・髄液培養陽性, 髄液肺炎球菌抗原陽性の速報を受けASTからVCMの追加を提案した。その後MEPM耐性PRSP (CTRX中等度耐性) が判明しVCM+CTRXに変更, 継続し軽快した。血清型は35Bであった。

【考察】血清型35Bはワクチン非含有血清型であり, 近年小児が保菌する血清型として注目されている。抗菌薬感受性について強い耐性傾向を示す報告もある。肺炎球菌性髄膜炎の治療に関してはVCMを加えたempiric therapyを検討する必要があると考える。

184. ダウン症成人の乾癬治療中に発症したブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群の1例

田中 大輔, 高橋 直子

鶴岡市立荘内病院薬局

【緒言】乾癬治療における生物学的製剤は非常に有効であるが、免疫抑制作用による感染症合併に注意が必要である。今回、ダウン症成人で、生物学的製剤による乾癬治療中に発症したブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) の症例を経験したので報告する。

【症例】43歳、男性、既往歴は痛風、ダウン症、尋常性乾癬 (3年前よりグセルクマブにて治療中)。入院前日、発熱と咳嗽が出現、近医内科を受診。発熱、血圧、SpO₂低下が見られ、当院に救急搬送、敗血症性ショックとして入院、CZOP、補液、NADで加療開始となった。全身紅潮、口唇の出血痕・痂皮、陰部の発赤・びらん所見が見られ、翌日には、顔面の紅潮に加え鱗屑が出現した。重症薬疹の可能性を考慮し、被疑薬としてCZOPを中止しDRPMに変更、PSL注を開始した。第6病日、胸部の紅潮は消退傾向。皮膚の剥離と上皮形成、血液データの改善が見られた。第7病日、皮膚生検を実施し、SSSSの可能性を考慮し、PSL注の減量を行なった。第16病日、DRPMは終了となった。痰培養で*S. aureus*が検出、病理結果で、表皮の剥離がみられ、上皮化も短期間であったことから、SSSSの診断となった。

【考察】生物学的製剤の治療に合併する感染症としても、成人でのSSSS発症は稀である。またダウン症に関連した乾癬に対する生物学的製剤治療の施行の安全性については明確にされていない。本症例同様に、感染性合併症のリスクは高いことが示唆される。

186. 糖尿病性足壊疽に対し抗菌薬治療の再検討で下肢救済が可能であった一例

佐野 俊広

須崎くろしお病院整形外科

【症例】症例は76歳男性、既往歴は糖尿病、下肢閉塞性動脈硬化症、右下腿切断後。糖尿病性左母趾壊疽で来院、左母趾は黒色化し左下腿まで腫脹・発赤が拡大し異臭を認めた。起炎菌は創部培養からB群連鎖球菌が検出、初期抗菌薬はSBT/ABPCが選択されたが前任医の判断でCEZに変更され治療継続、足部の腫脹・発赤の改善は乏しく下腿切断の方針であった。異動に伴う担当医の交代で抗菌薬の再検討が行われた。壊死部から若干の異臭を認め、嫌気性菌カバー目的にCEZを再びSBT/ABPCに変更、深部組織培養を再提出し*Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacteroides fragilis*が検出されMINOを追加し、足部の腫脹・発赤は改善傾向で異臭も消失、母趾壊死組織のみの切断が可能となった。切断後、局所陰圧閉鎖療法 (NTWT) 中に異臭の増悪を認め、SBT/ABPCをMNZに変更し異臭は消失、NTWT終了後プロスタグランジン製剤を使用し術

後約7カ月で創部治癒を認めた。抗菌薬治療期間は、骨髄炎を考慮しSBT/ABPCへ再変更後約6週間で終了したが、現在も感染の再燃は認めていない。

【考察】下肢切断レベルは、より遠位での切断で残存機能を多く残すこと、より近位での切断で合併症を軽減することを、四肢の状態、患者の社会生活など考慮して決定する必要がある。糖尿病性足壊疽は混合感染が多く、嫌気性菌を考慮した抗菌薬の選択が望ましい。

【結語】糖尿病性足壊疽に対して、抗菌薬治療の再検討により足部を温存できた。

190. バンコマイシン+ゲンタマイシン併用関節内局所投与による腎障害を認めた一症例

西山 徳人^{1,2}, 坂本 凌^{1,2}, 田中 雅幸³, 打谷 和記¹, 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

³摂南大学薬学部

【背景・目的】整形外科手術後合併症である人工関節周囲感染症に対し抗菌薬の関節内局所投与が選択される場合がある。今回、バンコマイシン (VCM) とゲンタマイシン (GM) の関節内局所投与中に腎障害を発症した症例を経験したので報告する。

【症例】52歳、女性。リウマチ治療中に発症したステロイド性大腿骨頭壊死に対して人工股関節置換術を施行されたが、関節液よりMRSAが検出され人工股関節感染に対して再置換術施行後、テジゾリド (TZD) で治療されていた。しかし創部に瘻孔が生じ、郭清及び骨頭交換が2度実施された。その後TZD静脈内投与に加えGMの関節内局所投与を行ったが、関節液よりMRSAが継続して検出されたため、VCMの関節内局所投与が追加となった。開始25日目、血清クレアチニン値が0.66から1.25 mg/dLへ上昇したため、VCMの血中濃度を測定したところ、16.0 μg/mLであった。CRPは陰性化しており、翌日投与終了となった。

【考察】VCM及びGMは腎障害を惹起する可能性のある薬剤として知られているが、関節腔内への局所投与では血中濃度は上昇せず、全身性の副作用発症率は低いと考えられている。今回、腎障害が疑われた時点でVCMの血中濃度が高値だったこと並びにGMの併用が腎障害の発症リスクを上昇させたと考えられた。

【結論】VCMとGMの関節内局所投与中は、腎機能の推移を注意深くモニターし、腎障害の発症が疑われた場合は、VCM及びGMの血中濃度を確認することが重要である。

会員外共同研究協力者：村岡 理沙子

192. 抗菌薬適正使用支援チームがサポートした左示指裂創から波及した骨髄炎の1例

天野 哲史

碧南市民病院薬剤部

【緒言】CEZが無効な蜂窩織炎症例での相談を契機に、抗菌薬適正使用支援チーム（以下、AST）が抗菌薬選択において全面支援した症例を報告する。

【症例】70代女性。X-4日、トイレで転倒受傷。X-1日、左示指の腫脹疼痛悪化にて近医受診。左示指PIP背側脱臼の所見を認め当院救急外来に紹介。徒手整復、CEZを投与し帰宅。X日に整形外科受診、左手全体に腫脹発赤、掌側に裂傷、創部排膿を認め、蜂窩織炎の診断で入院。創部洗浄処置とCEZ点滴で加療するも効果乏しく、ASTに相談あり。膿を培養に提出し、VCM+MEPMに変更。X+7日、膿グラム染色で口腔内細菌の関与が疑われVCM中止。X+14日、膿培養で *Eikenella corrodens*, *Streptococcus constellatus*, *Paenibacillus alvei* の3菌種が検出、SBT/ABPCへDe-escalation。MRIで示指基節骨頭の骨髄炎が疑われるも末梢点滴確保困難でX+24日にAMPCへスイッチ。X+39日、X線撮影で骨融解進行の所見にてLVFX+CLDMにescalation。X+52日に同抗菌薬を継続したまま外来通院へ移行、X+120日に完治となった。知的能力障害があり、咬傷歴等十分に聴取できず、細菌の侵入経路は不明であった。

【考察】消化管の有害事象を回避する目的でAMPCを選択したものの、治療が完遂できなかった理由として、組織移行性や感受性がIntermediateであった *S. constellatus* に対する抗菌力が不十分であった可能性が考えられた。最終転帰は治癒であり、ASTは抗菌薬選択で貢献できたと考える。

210. 大腸菌菌血症における抗菌薬選択の予後への影響

久保 有子¹, 北川 浩樹², 大森 慶太郎², 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

【目的】大腸菌菌血症における抗菌薬選択の予後への影響を明らかにする。

【方法】2021年8月から2023年7月までの期間の、大腸菌菌血症132例を対象とした。菌血症発症前の入院期間、菌血症発症後の初回抗菌薬、ICU入室の有無などを後方視的に検討し、30日以内全死亡のリスク因子を解析した。18歳未満、大腸菌以外を含む複数菌菌血症および菌血症発症24時間以内の死亡は除外した。

【結果】132例中、ESBL産生大腸菌は38例（28.8%）、非産生大腸菌は94例（71.2%）であった。30日以内全死亡は12例（9.1%）に認めた。死亡例のうち、ESBL産生菌は7例（58.3%）であった。死亡のリスク因子を多変量

解析したところ、男性（オッズ比（OR）24.69；95%信頼区間（CI）2.18~279.54）、菌血症発症前の入院期間（OR 1.03；95%CI 1.01~1.06）、ICU入室（OR 9.90；95%CI 2.02~48.58）であった。初回投与抗菌薬がカルバペネム系薬か、その他の抗菌薬かは有意な因子とならなかった（ $p=0.39$ ）。またカルバペネム系薬以外でも、予後に影響を及ぼす有意な抗菌薬は認めなかった。

【結語】大腸菌菌血症において、薬剤選択は予後に影響は認めなかった。後方視的検討で薬剤選択バイアスを排除できない点等が、使用抗菌薬の妥当性評価における課題であった。

213. セファロスポリン系薬が無効であったMSSA菌血症例における治療効果不良因子の検討

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³, 飯島 紅祐³, 田久保 慎吾⁴, 土田 敏恵², 竹末 芳生^{1,5}

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兵庫医科大学病院臨床検査部

⁴兵庫医科大学病院薬剤部

⁵常滑市民病院感染症科

【目的】接種菌量を増やすとMICが高くなる inoculum effect は菌血症や骨髄炎で起こりうる現象で、菌量が多いような複雑性感染症ではCEZが無効となる。カルバペネム系薬やダプトマイシン（DAP）では inoculum effect の報告は少なく、CEZが無効なMSSA感染症の選択肢となる。今回、セファロスポリン系薬が無効だったMSSA菌血症の効果不良因子を検討した。

【方法】2018年1月から2023年6月のMSSA菌血症例を対象とした。セファロスポリン系などで治療完遂できた群と治療効果不十分でカルバペネム系薬やDAPに変更した群での患者背景等を比較検討した。

【結論】MSSA菌血症は215例、グラム陰性菌の混合感染の10例、初期治療からカルバペネム系薬/DAP投与症例の6例は除外し、199例を対象とした。199例中、カルバペネム系薬/DAPへの変更は25.1%（50/199例）、感染症別での内訳は、他に合併症がないカテーテル血流感染で10.9%（10/92例）、骨関節感染/異物感染で48.5%（17/35例）、皮膚軟部組織感染/尿路感染/腹腔内感染では13.9%（5/36例）であった。感染源除去/ドレナージあり群と比較してなし群でカルバペネム系薬/DAPの変更が有意に高率であった（カテーテル血流感染：6.9% vs 80.0%, $p<0.001$ 、骨関節感染/異物感染：8.3% vs 69.6%, $p<0.001$ ）。

【結論】感染源除去やドレナージが出来ない症例で、CEZなどが効果不良な場合は inoculum effect を想定して、カルバペネム系薬等への変更の必要性が示された。

会員外共同研究協力者：木村 健

214. 発熱性好中球減少症を伴う MDRP 菌血症の抗菌薬治療に選択的消化管除菌の有効性が示唆された一例

萬 淳史^{1,2}, 大塚 秀人¹, 藤村 一軌¹, 佐藤 守彦²

¹湘南鎌倉総合病院薬剤部

²湘南鎌倉総合病院 AST

【緒言】選択的消化管除菌（以下、SDD）が患者の利益になるか否かは、議論が分かれ未だ決着していない。今回、発熱性好中球減少症（以下、FN）を伴う MDRP 菌血症の難渋した抗菌薬治療に SDD を追加し、救命できた経験を報告する。

【症例】急性リンパ球性白血病の既往がある 70 代男性。発熱を認め救急外来を受診、FN の診断で入院（第 1 病日）となる。血液培養採取後、TAZ/PIPC を開始した。第 4 病日 MDRP 陽性が判明し BC プレートを実施、便培養を追加する。経験的に MEPM+CL+AMK 開始となる。翌日の BC プレートは CL 耐性を示したため再検、完全耐性は否定された。前述の抗菌薬併用は効果を期待できたため継続し、第 9 病日 MBL 産生確認の追加情報を受け、AMK を ABK に変更した CL+MEPM+ABK を提案、第 10 病日から変更となる。同日、便培養も MDRP 陽性と報告あり。最大量の抗菌薬で治療中であったが発熱は継続し、全身状態の改善はなかった。そこで菌の供給源を除菌する目的に、ポリミキシン B 硫酸塩内服による SDD を提案、第 12 病日から開始した。その後、抗菌薬治療に SDD 併用を継続、経過で血液培養陰性を確認する。第 20 病日、抗菌薬治療は全 17 日間で終了、SDD は 10 日間で終了した。便の MDRP は消失し、自宅へ軽快退院となった。

【まとめ】MDRP 菌血症の治療は感染源を除去できないと、最大量の抗菌薬治療でも難渋する。供給源の腸管を除菌する SDD は血中の菌量を減らし、治療成功の一助となった可能性がある。

216. 心血管デバイスの有無が Candidemia に対する予後および治療転帰への影響

中蔵 伊知郎, 坂倉 広大, 若林 智仁, 今西 嘉生里

国立循環器病研究センター薬剤部

【目的】Candidemia は、院内血流感染症における原因菌の上位を占め、高い死亡率であることが知られている。現在まで、心血管デバイス（以下、デバイス）留置の有無が Candidemia の発症リスクであることは多く報告されている。一方、デバイス留置の有無が Candidemia 症例の予後および治療転帰にどのように影響するかについての報告は限られている。本報告では、デバイス留置の有無が Candidemia 症例の予後および治療転帰への影響を確認することを目的とした。

【方法】当院で 2020 年 1 月から 2023 年 8 月までに血液培養より *Candida* 属を検出した症例を対象とした。診療録調査により、患者情報、治療内容、検査値、治療転帰（再

発、死亡）などについて確認した。デバイス留置の有無に群分けし、予後・治療転帰の違いについて確認した。なお、治療中の転院・退院、未治療患者については除外した。

【結果】対象は 50 例であり、このうちデバイス留置ありの症例は 32 例（64%）であった。菌血症の再発は、両群で 1 例ずつ認め、デバイス留置ありの症例では抗真菌薬投与中であった。30 日以内死亡の症例は、デバイス留置ありの症例で 12 例、なしの症例で 3 例認めた。

【考察】今回の検討では、デバイス留置症例における Candidemia において、適切な抗真菌薬治療を継続した場合でも菌血症再発を認めた。本検討は症例数が限られているため、今後さらに症例を蓄積し、より詳細な検討が必要である。

223. 当院における肺結核診療の現況

原田 英鷹¹, 瀬戸口 大地¹, 伊藤 裕也²,
吉田 将孝², 武田 和明², 岩永 直樹²,
井手 昇太郎³, 近藤 晃¹, 高園 貴弘²,
小佐井 康介⁴, 泉川 公一⁵, 柳原 克紀⁴, 迎 寛²

¹長崎医療センター呼吸器内科

²長崎大学病院第二内科

³長崎大学病院感染症医療人育成センター

⁴長崎大学病院検査部

⁵長崎大学病院感染制御教育センター

【背景と目的】当院は長崎県の中央に位置し、離島を含む長崎医療圏の患者受け入れを行う高度総合医療施設である。総病床数は 643 床で、結核病床は有さない。今回当院で診断した肺結核症例と抗酸菌検査に提出した検体を解析したので報告する。

【対象】2013 年 5 月から 2022 年 10 月までの過去 10 年間に当院で結核と診断した 77 症例。肺結核の診断に用いた喀痰、胃液、気管支洗浄液の 184 検体。

【結果】男性 52 例、女性 25 例、平均年齢 74 歳であった。入院時に適切な空気感染対策が行われなかった症例は 30 例（他科入院例 22 例、当科入院症例 8 例）であり、入院から肺結核の診断までに要した日数は平均 233 日であった。空洞を有さない肺結核では 8 割以上の喀痰が P2 以下であった。抗酸菌塗沫の陽性率は M1 で 0.0%、P3 で 50.0% と濃厚な喀痰で良好な成績を認めた。抗酸菌培養に関しても陽性率は M1 で 26.3%、P3 で 90.0% と同様の傾向を認めた。

【考察】適切な空気感染対策が遅れた要因として、高齢者では非典型的な画像所見を呈することや、他疾患を契機として入院したため、肺結核の想起が遅れたことなどが挙げられた。また、隔離の上、3 連痰を提出した症例でも、抗酸菌塗沫陰性確認後に抗酸菌培養が陽性であった症例も 5 例認めた。診断に苦慮する症例も散見されるが、院内感染対策上の取り組みとして、肺結核を念頭に、喀痰抗酸菌検査の実施と良質な検体の確保に努め、個室隔離を検討す

ることが重要と考えられた。

227. 特発性肺線維症急性増悪を伴う *Mycobacterium abscessus* 肺感染症を起こした一例

船臺 三央, 仲村 亮太, 野下 綾子, 菅近 晴美,
佐伯 星依奈

中部徳洲会病院薬剤部

【緒言】*M. abscessus* は迅速発育型の非結核性抗酸菌で土壌や水道水等に常在し、皮膚軟部組織や骨の感染症の原因菌として知られている。肺感染症は稀であり予後不良とされているが、今回当院では多剤併用療法にて良好な経過を得たため報告する。

【症例】74歳男性

【主訴】発熱、SpO₂低下

【既往歴】特発性肺線維症 (IPF)、大腸癌手術、前立腺癌、喘息、高血圧、肺気腫

【経過】IPF 急性増悪としてステロイドパルス療法、SBT/ABPC 施行。結核が疑わしく喀痰抗酸菌検査を施行したが、経過良好であり在宅酸素導入の上退院された。再度受診し新規の肺浸潤影、敗血症ショックを認めMEPM開始。また前回入院時の培養から *M. abscessus* 検出。感受性確定までの間呼吸器内科の医師により多剤併用が必要と判断。用量調節については日本結核・非結核性抗酸菌症学会の症例等に基づき AST が介入し IPM/CS 1,000 mg×2・AMK 400 mg×1 静注、CAM 800 mg×2・LVFX 500 mg×1 内服の4剤併用を開始。呼吸状態安定したため抗菌薬中断も考慮されたが、感受性結果と臨床経過を基に主治医と AST が相談し継続と判断。第28病日目に肺感染症治療は終了。かかりつけ医へ転院となる。

【結果/考察】*M. abscessus* はマクロライド誘導耐性株が知られており感受性的確な解釈は必須。また IPF 合併がありステロイドにて呼吸状態が安定したように思われたが、多職種で連携し抗菌薬継続は必要と考えたため良好な経過を得たと考えられる。

230. ステロイド投与を契機に肺 *M. abscessus* 症が判明した1例

須藤 優輝, 高木 龍一郎, 小宮 幸作, 平松 和史

大分大学医学部附属病院呼吸器感染症内科

81歳男性。X年11月、前医の定期受診にて左中肺野に結節影を認めたため当院へ紹介となった。胸部CTで認めた左肺S4の結節影に対し気管支鏡検査を行ったが、培養や細胞診で有意な結果は認めず経過観察された。X+1年1月に右上葉S2と下葉S6に粒状影を伴う浸潤影を認め、細菌性肺炎としてLSFXによる加療を行った。治療1カ月後の胸部CTで浸潤影は改善を認めたが、新しく右上葉に収縮性変化を伴った浸潤影を認めた。器質性肺炎として2月よりPSL 20 mg/日で加療を開始し、陰影は速やかに消退した。PSLが10 mg/日で維持されていたところ、11

月に発熱と酸素飽和度低下を主訴に緊急入院となった。胸部CTでは両肺上葉優位に小葉中心性の粒状影を認め、喀痰抗酸菌検査では塗抹2+の結果であった。結核およびMACのPCRは陰性であり、質量分析法にて *M. abscessus* が同定された。初期の気管支鏡検査では抗酸菌は検出されなかったものの、器質性肺炎の原因として非結核性抗酸菌症が原因となった可能性が考えられる。一度の検査で陰性であっても、喀痰抗酸菌検査の反復を含めた慎重な経過観察が必要である。

239. ジーンキューブMAIの偽陽性が *M. genavense* の菌種同定につながった一症例

飯島 紅祐¹, 山田 久美子¹, 中嶋 一彦²,
植田 貴史², 一木 薫², 石川 かおり², 澤田 暁宏³,
徳川 多津子³, 狩野 春艶¹, 小柴 賢洋⁴

¹兵庫医科大学病院臨床検査技術部

²兵庫医科大学病院感染制御部

³兵庫医科大学病院血液内科

⁴兵庫医科大学医学部臨床検査医学講座

【はじめに】*Mycobacterium avium* (MAV) および *Mycobacterium intracellulare* (MIN) のDNA検出にジーンキューブMAI (極東製薬) を使用している。今回われわれは同試薬にてMINの偽陽性が菌種同定につながった症例を経験した。

【症例】患者は50歳代の男性、基礎疾患に後天性免疫不全症候群 (AIDS) を発症しており、クリプトコッカス髄膜炎の治療目的で当院へ転院となった。転院後の血液検査でサイトメガロウイルス抗原陽性、さらに非結核性抗酸菌症 (NTM 症) も疑っていたため、糞便が提出され、Ziehl-Neelsen 染色を実施したところ陽性となり、その後、喀痰および血液検体 (EDTA 血) も陽性となった。ジーンキューブMAIを用いたPCRにてMINが陽性であったが、波形の確認にてMAVの低温領域にもピークがみられた。文献報告より *Mycobacterium genavense* を疑い、喀痰と血液検体から hsp65 遺伝子を増幅し、シーケンズ解析を行った結果、2検体ともに *M. genavense* と同定された。

【まとめ】*M. genavense* はAIDS患者からの分離報告例が多く、固形培地には発育せず液体培地でも発育に約8週間を有するが、波形の確認と遺伝子解析により早期に菌種を同定することができた。

242. 手術と抗菌薬治療で改善した *Aerococcus urinae* による感染性心内膜炎の1例

宮川 貴誌, 溝手 雅子

三菱京都病院薬剤部

【背景】*Aerococcus urinae* は、尿路感染症の原因菌となることがあり、病原性は高くないが、稀に敗血症や腹膜炎などの重篤な感染症を引き起こす。今回、尿路感染症が契機と考えられる *A. urinae* による感染性心内膜炎 (IE) を

経験したので報告する。

【症例】80代女性。入院2日前に倦怠感を主訴に前医に入院し、尿路感染症に対してCTRで加療開始された。入院時の尿培養と血液培養にて*A. urinae*が検出され、さらに掌にJaneway結節を認めた。心エコー検査が施行され、大動脈弁に疣贅(3.3×5.7 mm)が確認されたため、感染性心内膜炎疑いとして前医より紹介となった。入院後、僧帽弁にも5×7 mm程度の疣贅を認めた。抗菌薬は転院時よりABPC 12 g/日に変更した。第4病日に抗菌薬感受性結果が到着し、CTR、PCGいずれも感受性であることを確認した。第6病日に大動脈弁置換術と僧帽弁置換術を施行し、周術期はABPCに加えCEZを2日間併用した。入院時の血液培養及び、術中に採取された疣贅の細菌培養、術後4日目の血液培養はいずれも陰性であることを確認した。第43病日にABPCは中止し、第46病日に前医へリハビリ転院となった。

【考察】適切な抗菌薬治療と早期の外科的治療により、治療が成功した*A. urinae*によるIEの1例であった。本菌によるIEの特徴について文献的な考察を踏まえて報告する。

259. 常勤の感染症専門医が不在の三次医療病院における薬剤師主導の*Candida*菌血症への介入効果

木下 照常^{1,2}, 佐原 祥子¹, 岡 圭輔³

¹刈谷豊田総合病院薬剤部

²熊本大学大学院生命科学研究部臨床薬理学分野

³名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

【背景】刈谷豊田総合病院(以下:当院)は病床数704床の三次医療機関である。2018年4月から抗菌薬適正使用チームAntimicrobial stewardship teamが発足し、薬剤師を主導としたAntifungal stewardship (AFS)活動が開始された。しかし、薬剤師主導のAFS活動の有用性について報告は限られている。

【目的】*Candida*菌血症患者に対する薬剤師主導のAFS活動の有用性を明らかにすること

【方法】2014年1月~2023年7月に当院入院中の患者において、血液培養から*Candida*属が検出された患者97例を対象とした。AFS活動の有用性の評価のため、介入前と介入後で30日死亡率、バンドル実施率(7日以内の血液培養再検、血液培養陰性確認、陰性確認から14日間の治療、経胸壁心エコー検査、眼底検査)を比較した。抗真菌薬が一度も投与されなかった患者、転院し他院で治療された患者は除外した。

【結果】解析対象となった患者は介入前39例、介入後が42例であった。介入前と介入後の比較では、30日死亡率は10/39例(25.6%)、14/42例(33.3%)で有意な差は認められなかった($p=0.476$)が、バンドル実施率では介入後で有意に実施率が高かった。

【結論】薬剤師主導のAFS活動は*Candida*菌血症患者の

30日死亡率は改善しないものの、抗真菌薬適正使用推進に寄与することが示唆された。

260. 広域抗菌薬長期使用ラウンドの評価にDASC (Days of Antibiotic Spectrum Coverage)は有用か?

柴田 祐一^{1,2}, 平井 潤^{2,3}, 森 伸晃^{2,3}, 浅井 信博^{2,3}, 萩原 真生⁴

¹愛知医科大学病院薬剤部

²愛知医科大学病院感染制御部

³愛知医科大学病院感染症科

⁴愛知医科大学分子疫学・疾病制御学寄附講座

【緒言】従来の抗菌薬使用評価指標で用いられているAUDやDOTに代わり使用量と抗菌スペクトラムの両方が反映されるDASC (Days of Antibiotic Spectrum Coverage)が提唱されてきている。しかし、AST活動の評価におけるDASCの有用性や意義はまだ十分に調査されていない。今回、AST活動の一環である広域抗菌薬長期使用ラウンド前後のDOTおよびDASCを比較した。

【対象と方法】対象はカルバペネム系、TAZ/PIPC、TAZ/CTLZ、抗MRSA薬、キノロン系を11日間以上使用された入院患者とした。対象期間は、ラウンド前:2022年4~9月、ラウンド後:2023年4~9月とし、DOTおよびDASCを比較した。

【結果】ラウンド前後で全対象薬のDOTは24.2%、DASCは30.9%の減少が認められた。介入内容の採択率は88.0%で、de-escalationが63.0%、抗菌薬中止が37.0%であった。最も減少率が高い抗菌薬はMEPMで、DOTおよびDASCは34.8%の減少を認めた。

【結論】対象薬のDOTおよびDASCは介入前後で低下を認めており、11日目における介入は抗菌薬の使用量削減および抗菌スペクトラムの狭小化に有益であると考えられた。DOTのみでなくDASCを用いて評価することは抗菌薬適正使用をより客観的に評価することができると考えられた。

262. 血液培養陽性検体の検査場所変更による抗菌薬適正使用への影響

詫間 章俊^{1,2,3}, 染谷 梨沙^{1,2,3}, 橋口 深雪^{3,4}

¹昭和大学薬学部病院薬剤学講座

²昭和大学横浜市北部病院薬剤部

³昭和大学横浜市北部病院感染管理室

⁴昭和大学横浜市北部病院看護部

当院では、血液検体も含め細菌検査を委託しており、他県の本部ラボへ検体搬送し検査を実施している。このため結果報告に日数を要し、抗菌薬適正使用支援チーム(Antimicrobial Stewardship Team: AST)が迅速に血液培養陽性症例に介入することが困難であった。2022年より血液検体に関しては門前ラボで検査を行うことで、検査結果

が即時に報告可能となり、ASTによる介入が迅速に行えるようになった。今回、本部ラボ測定と2021年と門前ラボ測定との2022年において、結果報告日数短縮による効果を比較検討した。

血液培養陽性の報告までに3日以上要した2021年の27症例、および2022年の血液培養陽性症例63症例の合計90症例を対象とした。2021年、2022年で比較し、在院日数と抗菌薬投与日数の有意差は認められず、広域抗菌薬使用日数は2日短縮していたが有意差を認めなかった。de-escalationまでの日数は有意に2日短縮していた($p < 0.001$)。

2021年と2022年を比較し、報告日数の短縮化によりde-escalationまでの日数が有意に短縮し、主治医やASTによるde-escalationが即時に行われていることが示唆された。他検体についても可能な限り門前ラボで測定することにより、抗菌薬適正使用をさらに推進できる可能性があると考えられる。

会員外共同研究協力者：阿南 晃子，大岡 久美，鈴木 浩介，福岡 絵美

263. 薬剤師による尿路感染症に対する経口レボフロキサシン適正使用への取り組みの評価

奥山 友香里，陳内 博之，津吹 澄，安田 陽子
都立荏原病院薬剤科

【背景・目的】経口レボフロキサシン(LVFX)は広域な抗菌スペクトルを有し、バイオアベイラビリティの良さから尿路感染症の治療薬として選択されることが多い。しかし、尿路感染症の起因菌として多数を占める大腸菌は、LVFXの耐性化が問題となっている。そこで当院の抗菌薬適正使用支援チームでは、薬剤師向けに尿路感染症に対し経口LVFX処方時に使用する調剤前確認チャートを作成した。尿培養検査の有無を確認し、緑膿菌カバーの必要性が低い症例は、抗菌スペクトルの狭いセファレキシン(CEX)への変更を処方医に提案する。そこで本研究では、チャート活用開始前後の経口LVFXの処方量の変化を評価することを目的とした。

【方法】介入開始前1年(2020年12月から2021年11月)と介入開始後1年(2021年12月から2022年11月)の月毎の抗菌薬使用日数(Days of therapy; DOT)を集計し、比較・分析を行った。統計解析はMann-Whitney U testを行い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

【結果】介入開始後、経口LVFXのDOTは減少傾向が見られ(月平均0.89→0.67, $p = 0.09$)、CEXのDOTは有意に増加した(月平均0.36→1.21, $p < 0.01$)。

【結論】今回薬剤師が経口LVFXの調剤前に、尿路感染症での適応可否を確認することで経口LVFXの処方量を減らすことが出来た。今後はLVFXの大腸菌耐性化率の変化の確認や、他の経口抗菌薬の適正使用へ向けた取り組みについて検討を行っていききたい。

264. *Corynebacterium provencense*による皮下埋込型中心静脈ポート感染の1例

西垣 哲太¹，長谷川 拓也¹，鈴木 智代^{1,2}，川崎 理加³，加藤 英明²

¹横浜市立大学附属病院薬剤部

²横浜市立大学附属病院感染制御部

³横浜市立大学附属病院臨床検査部

【背景】*Corynebacterium*属は医療関連感染症としてデバイス関連感染の原因となることがある。今回、稀な*Corynebacterium*属による皮下埋込型中心静脈ポート(CVポート)感染を経験した。

【症例】44歳男性。中枢神経原発低悪性度B細胞リンパ腫で当院脳神経内科に外来通院していた。間代性痙攣が出現したため緊急入院となった。原病に伴う症候性てんかんとして抗てんかん薬を開始し、経過観察を行った。第4病日、39.7℃の発熱が出現したため、CVポート感染を疑いバンコマイシン(VCM)を開始した。第11病日、CVポート抜去術を施行した。第13病日、*Corynebacterium provencense*および感受性の異なる別種の*Corynebacterium*属を血液培養複数セットから認めた。抗菌薬適正使用支援チームからVCMでの治療継続およびCVポート抜去から14日間の治療期間を提案した。第24病日にVCMを終了し、第47病日に自宅退院となった。

【結語】*Corynebacterium*属でカテーテル関連血流感染症を起こしやすい菌種は*Corynebacterium striatum*等が知られている。*Corynebacterium*属は菌種によって感受性が異なるため、感受性試験を参考にした抗菌薬選択が必要とされるが、VCMが治療に必要となることが多い。*C. provencense*はヒトへの感染が報告されていなかったが、*Corynebacterium*属に関する既報を参考に、CVポート抜去およびVCM投与にて治療可能であった。

会員外共同研究協力者：橋口 俊太

265. 国内で限定的に使用されている抗菌薬の用法用量に関するアンケート調査

日馬 由貴，忽那 賢志

大阪大学大学院医学系研究科感染制御学

【序文】国内で限定的に使用されている抗菌薬は、PK/PDに基づく理想的な用法用量について明確なリファレンスがない。そこで、病院毎にどのような用法用量を採用しているかをアンケート調査した。

【方法】日本感染症教育研究会のメーリングリスト登録者に対し調査を行った。対象薬剤はセフメタゾール(CMZ)、セフォチアム(CTM)、フロモキシセフ(FMOX)、セフォペラゾン・スルバクタム(CPZ/SBT)、セフォゾプララン(CZOP)とし、病院で採用しているか、投与マニュアルが存在するか、腎機能障害や血液透析患者、小児に対するマニュアルがあるか、投与マニュアルの内容を調査した。

【結果】52施設が解析対象となった。CMZは49施設、

CTMは40施設、FMOXは25施設、CPZ/SBTは34施設、CZOPは19施設で採用されていた。最も院内に投与マニュアルが整備されていたのがCMZ（51.0%）であり、最も整備されていなかったのがFMOX（16.0%）であった。投与マニュアルが存在する施設の多くで腎機能障害時のマニュアルが整備されていたが、間欠的血液透析、持続血液透析の順にその割合は低くなった。小児用のマニュアルはほとんど整備されていなかった。投与マニュアルに記載された用法用量には大きなばらつきがみられた。

【結論】国内で限定的に使用されている抗菌薬に関する院内マニュアルは多くの病院で未整備であり、特に透析用量や小児用量の整備がされていなかった。また、その用法用量は病院間で統一性がなかった。

会員外共同研究協力者：松尾 裕央

268. 当院における DASC を用いた MSSA 菌血症 に対する AST 介入効果の検討

小泉 盛^{1,2}, 榎本 憲人^{1,3}, 畠中 完¹, 吉原 みき子¹, 戸叶 美枝子³, 今井 一男^{3,4}, 酒井 純³, 前崎 繁文³

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埼玉医科大学感染症科・感染制御科

⁴埼玉医科大学臨床検査医学科

【背景】DASC (Days of Antibiotic Spectrum Coverage) は抗菌薬のスペクトルを数値化したもので、AS (Antimicrobial Stewardship) における新しい定量的指標として期待されている。DASCは、(使用日数×ASC (Antibiotic Spectrum Coverage) スコア) で求められ、ASCスコアは、抗菌薬ごとに定められたスペクトルの広さを示す定数である。本研究ではMSSA菌血症患者ごとのDASCを用いAST介入効果を検討したので報告する。

【方法】データベースより2013～2022年に埼玉医科大学病院で血液培養よりMSSAが検出された成人患者を抽出した。電子カルテを用いて臨床情報(年齢、性別、基礎疾患名、感染巣、治療30日後の生存、血液培養再検査までの日数、心エコー実施率など)と患者ごとの抗菌薬使用歴(DASC換算)を収集し、AST介入効果を検討した。

【結果・考察】当院で治療を完遂したMSSA菌血症患者331名について収集したデータよりAST介入効果を検証した結果、平均DASCが23.2点低下した。DASCは感染巣により数値に偏りがあり、菌種や感染部位を考慮した標準的なDASCが必要と考えられる。当日は感染巣ごとの解析結果も含め報告する予定である。

269. カルバペネム耐性 *Pseudomonas aeruginosa* に起因した胆管炎、肝膿瘍に対してタゾバクタム/セフトロザンを使用した1例

渡邊 直優¹, 百々 恵里佳¹, 西垣 哲太¹,

井出 和男^{1,2}, 鈴木 智代^{1,2}, 加藤 英明²

¹横浜市立大学附属病院薬剤部

²横浜市立大学附属病院感染制御部

【はじめに】重症胆管炎、肝膿瘍に対してメロペネム(MEPM)投与中にカルバペネム耐性緑膿菌を検出し、タゾバクタム/セフトロザン(TAZ/CTLZ)で治療した1例を報告する。

【症例】60代女性。原因不明の腹水で当院消化器内科にて外来通院を行っていた。X年2月9日、嘔気、体動困難を主訴に受診し麻痺性イレウスの診断で入院となった。入院3日目、血圧低下があり、単純CTで右肝葉後区域に肝内胆管拡張・低濃度域の多発を認めた。SOFAスコア2点以上の上昇を認め胆管炎、肝膿瘍による敗血症性ショックの診断となり、タゾバクタム/ピペラシリンで治療を行っていた。入院35日目に再度血圧低下を認め、血液培養から *Pseudomonas aeruginosa* が検出された。MEPMを投与したが、入院58日目、カテーテル関連血流感染症を疑い採取した血液培養からカルバペネム耐性 *P. aeruginosa* を同定し、TAZ/CTLZ、メトロニダゾールに変更した。その後症状軽快し、入院162日目に退院となった。

【考察】胆管炎からの上行性に発症する肝膿瘍では、長期抗菌薬治療が必要である。本症例では膿瘍穿刺が困難であり、MEPM長期投与によるカルバペネム耐性が誘導された可能性がある。本症例では、カルバペネム耐性緑膿菌を起因とする重症胆管炎、肝膿瘍に対してTAZ/CTLZの長期投与を行ったが治療経過中にTAZ/CTLZ耐性 *P. aeruginosa* を検出することなく治療を完遂することができた。TAZ/CTLZはカルバペネム耐性緑膿菌に対する治療選択の一つとして考慮される。

270. メロペネム供給停止の影響—多施設共同後ろ向き観察研究—

高武 嘉道¹, 平田 亮介¹, 副島 啓司², 西 裕美³, 濱崎 翔平⁴, 長崎 洋司⁵, 橋本 雅司¹

¹九州医療センター薬剤部

²長崎医療センター薬剤部

³福岡東医療センター薬剤部

⁴鹿児島医療センター薬剤部

⁵九州医療センター感染症内科

【背景】メロペネム(MEPM)が、2022年8月に原薬由来と考えられる異物混入が認められたため出荷停止となった。今回MEPM供給停止の影響について後方視的に調査した。

【方法】NHO九州グループ5施設にて、MEPM供給停止前の2021年9月～2022年2月と供給停止後の2022年9月～2023年2月の期間における抗菌薬使用量、菌血症死亡率、耐性菌発現率を比較した。

【結果】対象施設の総病床数中央値(範囲)は549床(405～702)であり、全施設で院内感染対策チームと抗菌薬適正

使用支援チームが組織されていた。カルバペネム系抗菌薬の days of therapy 中央値（範囲）は、供給停止前 3.46 (2.11~4.16) から供給停止後 1.02 (0.75~2.54) へ減少した。菌血症患者は、供給停止前は 637 例、供給停止後は 638 例を解析対象とした。30 日死亡率は、供給停止前 81/546 (14.8%)、供給停止後 103/525 (19.6%) であった (P=0.043)。30 日死亡の独立したリスク因子として、MEPM の供給停止、80 歳以上、Pitt bacteremia score 4 以上、血小板数 10 万未満、アルブミン値 2.5 g/dL 未満が抽出された。カルバペネム耐性緑膿菌の発現率は、供給停止前 40/391 (10.2%)、供給停止後 33/476 (7.4%) であった。

【考察】MEPM の供給停止により、カルバペネム系抗菌薬の使用量は大きく減少した。菌血症による死亡は、MEPM 供給停止後に増加していることが明らかとなり、MEPM 供給停止の影響を受けていることが示唆された。

271. 薬剤師全員で行う抗菌薬適正使用支援 (AS) の取り組みとその評価

藤脇 孝哉

鹿児島共済会南風病院薬剤科

【目的】これまで当院の AS 活動は AST 担当薬剤師のみが行っていたため業務負担の偏りやマンパワー不足により、AST 担当薬剤師の不在時の介入と抗菌薬処方前からの介入は不十分だった。そこですべての薬剤師が AS 介入できるよう 2022 年度から AST 担当薬剤師によるサポートの下で血液培養陽性患者へ介入する取り組みを開始した。加えて広域抗菌薬を調剤する薬剤師は細菌培養の提出状況と投与量について確認し、調剤前に主治医と協議する取り組みを開始した。今回取り組みの効果を評価するため調査を行った。

【方法】2018 年 4 月 1 日~2023 年 9 月 30 日に入院し、MEPM、TAZ/PIPC 使用患者を対象に 2022 年 4 月 1 日前後で各薬剤の AUD、DOT、AUD/DOT、投与前の血液培養提出率、全検体細菌培養提出率を後方視的に調査した。

【結果】AUD は MEPM で前 17.42/後 12.50、TAZ/PIPC で前 14.22/後 23.48。DOT は MEPM で前 34.60/後 21.77、TAZ/PIPC で前 19.33/後 27.56。AUD/DOT は MEPM で前 0.50/後 0.57、TAZ/PIPC で前 0.74/後 0.85。血液培養提出率は MEPM で前 55.76%/後 68.68%、TAZ/PIPC で前 41.19%/後 63.14%、全検体細菌培養提出率は MEPM で前 70.01%/後 80.43%、TAZ/PIPC で前 56.56%/後 75.07%。

【考察】両薬剤の AUD/DOT は上昇が示唆され、MEPM 供給制限の中、過少投与を防止できていると考えた。細菌培養提出率も上昇傾向を示し、抗菌薬処方前介入の効果と考えた。薬剤師全員で行う AS 介入は抗菌薬処方前からの経時的な介入が可能となる。

272. 当院 AST による黄色ブドウ球菌菌血症治療への介入実績の評価

正影 一記¹、堀田 剛²、新谷 泰久²

¹新京都南病院薬剤部

²新京都南病院内科

【目的】黄色ブドウ球菌菌血症 (*Staphylococcus aureus* bacteremia : SAB) は適切な治療がなされない場合、予後不良の感染症である。バンドルを用いたマネジメントにより、治療成績を向上させる報告は多数あるが、中規模病院での報告は少ない。当院 AST による SAB 治療への介入実績を報告する。

【方法】2020 年 9 月から 2023 年 10 月までに血液培養から黄色ブドウ球菌が検出された患者を対象に後方視的に調査した。

【結果】対象期間に血液培養から黄色ブドウ球菌が検出されたのは 47 例であった。転院・自己退院例：3 例、緩和ケア症例：4 例、複数菌血症例：5 例は除外した。介入できていなかった症例が 3 例あり、介入症例は 32 例であった。遵守率の高かった項目は血液培養陰性化確認：27/31 例 (87%)、感染性心内膜炎の除外を目的とした心臓超音波検査：23/25 例 (92%)、転移性病巣の評価：11/11 例 (100%)、適切な抗菌薬の選択：26/28 例 (93%)、適切な治療期間：24/27 例 (89%) であった。遵守率の低かった項目はソースコントロール：10/16 例 (63%) であった。また、感染巣不明の症例は介入できていなかった 2 例を含む 17 例あった。その内侵入門戸の検索が不十分であった症例は 5 例であった。血液培養陰性化確認なし：3 例、感染性心内膜炎の除外を目的とした心臓超音波検査の未実施：3 例があった。

【考察】介入が十分でなかった症例及び検査が不十分であった症例への介入が今後の課題である。

会員外共同研究協力者：久保 行央、仲川 真希

273. 当院における血液培養汚染に関する AST の介入とその評価

進藤 沙英¹、堀川 陽平¹、崎田 宏²、井上 哲¹、藤村 宗司³、藤井 勇佑⁴

¹福岡和白病院薬局

²福岡和白病院看護部

³福岡和白病院検査科

⁴福岡和白病院内科

【背景・目的】薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン実現の取り組みとして当院では抗菌薬適正使用支援チーム (AST) の業務の一環で、血液培養陽性症例・指定抗菌薬使用患者に対して介入を行っている。

当院では血液培養汚染 (以下、汚染) 件数が多いと判断した。汚染件数の減少を目的とした取り組みとして、血液培養採取の手技に関する研修を実施し、その前後での汚染件数や使用抗菌薬について検討を行った。

【方法】対象・期間：2023年1月から8月の当院で血液培養を採取した全症例。2023年5月に行った、研修前の4カ月間をA群、研修後の4カ月間をB群とした。

検討項目：汚染件数、抗菌薬の使用量・投与期間、AUD、DOTs、AUD/DOTs

汚染の判断基準：菌種、採取部位、血液培養2セット陽性率に基づいたASTによる臨床的判断

【結果】血液培養総数はA群1,520件：B群1,723件、汚染総数はA群62件：B群77件、汚染率はA群4.04%からB群4.49%となった。(p=0.6)

抗MRSA薬、メロペネム、ペニシリン系の推移は以下の通りであった(A群→B群)。

AUD：10.5→6.6, 30.7→26.1, 237.7→247.6

DOTs：18.5→12.4, 53.1→45.7, 84.1→87.0

AUD/DOTs：0.55→0.53, 0.58→0.57, 2.83→2.84

【考察】研修の実施は汚染の割合に影響を与えなかったが、血液培養の施行数が増え、適切な抗菌薬の使用を行う機会が増えたと考えられる。今後は汚染防止策の検討、不適切な抗菌薬使用による耐性菌発生の予防に取り組む必要があると考えられる。

274. 松江赤十字病院における経口用セフェム系抗菌薬採用変更の影響

石原 奈央香, 原 成美, 望月 美里

松江赤十字病院薬剤部

【背景】経口第3世代セフェム系抗菌薬(以下、第3世代)は広いスペクトラムを有するが、生体利用率が低いこと十分な治療効果が期待できないことや耐性菌の発現が問題となっている。松江赤十字病院(以下、当院)では2019年10月に第3世代の採用を5→1剤とした。

【目的】経口セフェム系抗菌薬の採用変更が抗菌薬使用量等に及ぼす影響を調査・検討する。

【方法】採用変更前後の処方量の推移及び大腸菌の耐性率を調査し比較した。また、採用変更前後に当院医師へ経口抗菌薬に関する意識調査を行った。

【結果・考察】第3世代使用量(AUD)は1.275(2018年)→0.004(2021年)と大きく減少した。一方、セファクローロ使用量(AUD)は0(2018年)→1.355(2021年)と増加した。当院の大腸菌に占めるESBL産生菌の検出割合は45.3%(2018年7~12月)→29.4%(2023年1~6月)へ漸減した。ESBL産生には第3世代の使用が関与していると言われており、採用変更による使用量減が耐性率低下に影響を及ぼしたと考えられる。採用変更前、当院医師からは第3世代の使用制限により治療困難な症例が出ることが懸念されていたが、変更後ASTへそのような相談事例はなかった。

【結語】感受性の変化には当院だけではなく、地域の処方動向が影響を与える。当院の採用薬適正化および地域における抗菌薬適正使用が感受性率の向上につながると考え

るため、今後も活動に取り組んでいきたい。

会員外共同研究協力者：山田 椋平, 樋野 智, 三河 由佳, 河角 康

275. 急性下痢症に対する経口抗菌薬処方状況の調査

坂本 健太郎, 菊池 琢登

岩手県立中部病院薬剤科

【目的】感染対策向上加算1の算定要件に、外来における急性気道感染症及び急性下痢症の患者数と経口抗菌薬の処方状況を把握することとされている。岩手県立中部病院(以下、当院)においても、処方状況の把握・報告は行っているが、詳細な実態については把握していなかった。そこで現在の急性下痢症に対する外来経口抗菌薬処方状況の評価を行った。

【方法】2022年1月から12月に当院を受診し急性下痢症と診断された外来患者を対象とした。国際疾病分類(ICD-10)のA00~09を急性下痢症と定義し医事データから抽出し、患者数、経口抗菌薬の処方状況、処方目的を電子カルテにて後方視的に調査した。

【結果】対象症例833例、うち経口抗菌薬処方数78例、処方割合9.4%であった。経口抗菌薬が処方されていた患者のうち、処方目的が実際に急性下痢症であったものは17例、プロバイオティクスが併用されていたのは73例であった。処方された抗菌薬の系統別内訳はペニシリン系が53%、ニューキノロン系が25%、ホスホマイシンが10%であった。

【考察】処方された抗菌薬はペニシリン系が最多であったがそのほとんどは肺炎治療を目的としていた。病名から患者を抽出し経口抗菌薬処方の有無を調べる方法は、急性下痢症に対する経口抗菌薬の処方割合を過大評価している可能性が示唆された。経口抗菌薬の処方状況を正確に評価するためには病名だけではなく診察記事などから処方目的を把握する必要がある。

276. バンコマイシンのTDMに関する薬剤師の業務量調査

井出 和男¹, 小山 実央¹, 金子 美玲¹, 鈴木 智代^{1,2}, 西垣 哲太¹, 坂本 靖宜¹, 川邊 一寛¹, 加藤 英明²

¹横浜市立大学附属病院薬剤部

²横浜市立大学附属病院感染制御部

【背景】抗菌薬TDMガイドラインが改訂され、バンコマイシン(VCM)のTDMではAUCガイドが推奨されることとなった。横浜市立大学附属病院(当院)ではクリティカルケアが必要なICUの患者に2点採血を行うこととし、採血オーダの入力が煩雑となるため、VCMの最適な薬物療法の提供を目的として、薬剤師による採血オーダ入力のプロトコルを締結した。今回、プロトコルの業務量を報告する。

【方法】2022年11月から2023年4月までに当院のICUでVCMの2点採血を実施した成人非透析患者を対象とし、投与群別に初回、継続の2群に分けTDM所要時間（VCM投与の妥当性評価を含む）、オーダ入力時間を調査した。また、採血間違えの有無を調査した。さらに、感染症の認定薬剤師（認定）と一般の薬剤師（一般）でTDM所要時間を比較した。

【結果】患者数12名、TDM実施回数24回（初回9、継続15）、TDM所要時間は初回10.6分/継続13.3分、オーダ入力時間は初回7.3分/継続4.7分であった。採血間違えは無かった。また、認定/一般のTDM所要時間は10.8分/14.0分であった。

【考察】今回、TDMに関する業務従事時間を明らかにすることができた。敗血症の場合、可及的速やかな抗菌薬投与が必要だが10分程度であれば薬剤師による投与の妥当性評価を含めたTDMは抗菌薬適正使用の面からも有用と考えられる。採血間違えの有無については、採血時間を含めた細やかな指示を入力したため無かったと考えられる。

277. TDMの実施によりガンシクロビル治療抵抗性の肺移植レシピエントの治療方針を決定することができた一例

島千晶¹、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

【背景】肺移植後はサイトメガロウイルス（CMV）感染予防にガンシクロビル（GCV）やバルガンシクロビル（VGCV）が使用されるが、GCV耐性変異株の出現により治療に難渋する症例の報告も散見される。今回TDMを実施することで、速やかにGCV治療抵抗性と判断し、治療方針を決定することができた症例を経験したので報告する。

【症例】若年性肺気腫に対し脳死肺移植が施行された20歳代の女性。CMVミスマッチであった。移植29日目よりVGCV 900 mg/日を服用していたが、移植94日目にCMVアンチゲネミア法およびPCR法で陽性となった。移植108日目にGCVのTDMを実施した結果、血中濃度曲線下面積は67 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であり、CMV予防投与の至適範囲と報告（*The Drug Monit* 2022）のある40~60 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ を上回っていた。GCV治療抵抗性のCMV感染を疑い、移植122日目にGCVをホスカルネット7,200 mg/日へ変更した。移植128日目には、CMVアンチゲネミア法およびPCR法にて陰性化を確認した。移植137日目にはレテルモビル480 mg/日に変更し、その後も再活性化を認めていない。

【結語】本症例ではGCV耐性に関する遺伝子型検査は実施できていないが、臨床経過よりGCVの耐性が疑われた。VGCV投与中にも関わらず治療反応性が不良な症例では、GCVのTDMが有用である可能性が示唆された。

会員外共同研究協力者：勝部 友理恵、平 大樹、中川 俊作、松本 瞭、大角 明宏、伊達 洋至、寺田 智祐

278. ポリコナゾールおよびポリコナゾール代謝物の同時血中濃度測定により投与量最適化に貢献した症例

近藤 昭志、尾田 一貴

熊本大学病院薬剤部

【緒言】ポリコナゾール（VRCZ）は、慢性肺アスペルギルス症（CPA）の第1選択薬であり、安全性・有効性の観点から治療薬物モニタリングが重要である。VRCZおよびVRCZ代謝物であるN-oxide体（VNO）の同時血中濃度測定が、投与設計に有用であった症例を報告する。

【症例】肺癌術後の85歳男性で、CPAに対してVRCZ 200 mg/dayによる内服治療を受けていた。急性心筋梗塞にて冠動脈バイパス術が施行されたが、第13病日に嘔吐を契機に呼吸状態が悪化したため、人工呼吸器管理を目的に集中治療室へ入室となり、VRCZは内服薬と同量の注射薬200 mg/dayへ変更となった。第15病日に急性循環不全に伴う肝機能障害を発現し、AST 4,290 U/L、ALT 1,042 U/Lと高値を認めたため、VRCZ血中濃度測定を提案した。VRCZ濃度4.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高くないものの（当時、目標濃度2~5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、VNO濃度0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と極めて低いことから、肝代謝能の低下が想定されたため休薬を提案した。第18病日にVRCZ濃度2.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と治療域であったが、VNO濃度0.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と依然低値を示しており、VRCZは半量の100 mg/dayにて再開を提案した。再開後はVRCZ濃度2~3.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、VNO濃度0.3~0.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と肝代謝能は低いもののVRCZ濃度は治療域にて推移した。肝酵素値は徐々に改善を認めたが、第31病日に永眠された。

【結論】VRCZおよびVNOの同時血中濃度測定は、VRCZ投与量最適化に有用な情報となる可能性が示された。

会員外共同研究協力者：齋藤 秀之、城野 博史

279. バンコマイシンTDM解析ソフトPATとMEEKとの予測性に関する比較検討

田杭 直哉¹、中田 千尋¹、近藤 匡慶¹、菅谷 量俊¹、丸山 弘²

¹日本医科大学多摩永山病院薬剤部

²日本医科大学多摩永山病院感染制御部

【目的】バンコマイシン（VCM）の臨床投与設計支援のために、TDM解析ソフトが利用されている。従来からの「MEEK」に加え、日本化学療法学会より提供された「PAT」がある。本研究では、患者データを用いた後方視的手法で、MEEKとPATの母集団パラメータを使用した初期投与設計におけるVCM濃度予測性を比較した。

【方法】対象は2021年1月から2022年12月までに日本医科大学多摩永山病院でVCMのTDMを実施された57

症例。調査項目は性別、年齢、体重、Ccr、投与開始から初回 TDM までの日数、VCM 初回血中トラフ濃度、予測トラフ値および AUC、ME、MAE、RMSE。統計解析は Wilcoxon 符号順位検定を用いた。

【結果】年齢 74.6 ± 11.6 歳、体重 58.6 ± 13.2 kg、Ccr 60.9 ± 29.3 mL/min、初回 TDM 時の VCM 血中トラフ濃度は 12.8 ($8.6 \sim 16.6$) $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。初期投与設計時の予測トラフ値および AUC は、MEEK で 17.5 ($14.9 \sim 24.0$) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 539.6 ($518.1 \sim 737.9$) $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 、PAT で 13.1 ($10.4 \sim 17.9$) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 478.7 ($391.0 \sim 601.2$) $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 。ME、MAE、RMSE のいずれも PAT で有意に低値を示した ($p < 0.05$)。

【考察】これまで VCM の TDM 解析ソフトの予測性比較報告はあるが、PAT と MEEK の比較は十分ではなかった。PAT を用いた場合、MEEK に比べて血中濃度が低く予測されたが、予測の正確性は PAT のほうが良好である可能性が示唆された。

280. PAT を用いたバンコマイシンの初期投与設計の評価

松井 美恵子

協和会病院薬剤科

【背景・目的】2022 年に抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドラインが改訂され、バンコマイシン (VCM) は血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) $400 \sim 600$ $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ を指標とした投与が推奨されている。当院では、2021 年よりバンコマイシン TDM ソフトウェア PAT を用いて AUC を指標とした投与設計を行っており、今回 PAT の初期投与設計での予測 AUC と実測 AUC を後方視的に比較し、乖離状況を調査した。

【方法】2022 年 2 月から 2023 年 12 月に VCM が投与された患者のうち PAT を用いて初期投与設計をした患者を対象に、予測 AUC と実測 AUC を比較した。統計処理は Mann-Whitney U test を用い、有意水準は p 値 < 0.05 とした。

【結果】対象は 26 例 (男性 9 : 女性 17)、平均年齢 83 ± 11 歳、平均体重 43.2 ± 8.4 kg、平均血清クレアチニン値 0.8 ± 0.3 mg/dL であった。予測 AUC が中央値 514 ($348 \sim 706$) $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、実測 AUC が中央値 531.5 ($403 \sim 800$) $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であり、両群間に有意差を認めなかった (p 値 $= 0.141$)。投与量を修正した症例は 13 例で、減量 10 例、増量 2 例、薬剤変更 1 例であった。減量や薬剤変更の要因で多く見られる腎障害 (Scr が前値の 150% 以上に上昇と定義) が発症したのは 1 例であった。

【考察・結論】投与量を修正した症例が半数あったが、予測 AUC と実測 AUC に有意差は無かったことから、本調査では乖離は大きくないことが示唆された。今後さらに症例を集積し、調査を継続する必要がある。

281. 看護師を対象にした TDM 勉強会がインシデント減少に寄与するか

並木 真貴子^{1,2}、朝倉 美加^{1,2}

¹船橋市立医療センター薬剤局

²船橋市立医療センター感染制御室

【目的】2022 年の TDM ガイドライン改訂に伴い、TDM 件数増加の一方で、採血忘れなど TDM に関連したインシデントの発生がある。当院の TDM の運用を周知するために、看護師対象に TDM 勉強会を初めて実施し、それがインシデント減少に寄与したかを検証した。

【方法】2023 年 7~8 月病棟で看護師対象に、約 15 分の TDM 勉強会を薬剤師より実施。欠席や対象外部署の看護師には 9 月末まで e-learning を実施。勉強会前後でのインシデント発生状況を比較した。e-learning 受講者にはアンケートで TDM に関する意識調査を行った。

【結果】11 病棟で全 15 回の対面勉強会を実施し、受講者は 116 人。e-learning 受講者は 375 人。全看護師 (491 人) の 87% が TDM 勉強会を受講した。2023 年 4~9 月は TDM 56 件、うちインシデント 7 件 (発生率 12.5%)。10~11 月は TDM 34 件、うちインシデント 1 件 (2.9%) だった。アンケートより TDM に携わったことのある看護師は 57%、TDM を全く知らなかったとの回答は 43% だった。

【考察】勉強会后 2 カ月間の発生率より、TDM 関連のインシデントは減少した。1999 年から当院の TDM 業務は始まっているが、TDM のための採血が未経験の看護師や TDM について全く知らない看護師が多くいた。適切な採血の実施は薬物治療への貢献や患者の負担軽減になるので、今後も看護師への継続的・定期的な教育が必要と考える。

282. アミカシンの投与量と血中濃度に関する検討

伊賀崎 和江¹、村谷 哲郎²、朔 晴久²

¹小倉到津病院薬剤部

²小倉到津病院感染制御部

【背景】AMK は ESBL 産生株、キノロン耐性株に対しても高い感受性を維持しており有用であると考えられるが、腎機能障害を引き起こす可能性がある。当院ではカルバペネム耐性菌出現抑制のためにも AMK の使用頻度が高い。治療効果、副作用発現抑制のために AMK の血中濃度測定を行っており、その結果について報告する。

【材料と方法】2023 年に AMK による治療が行われた患者のうち、血中濃度測定が行われ、投与前後の血清クレアチニンが測定されている 18 症例を対象とした。

【結果】AMK の投与量は 400 mg ($8.6 \sim 11.7$ mg/kg) 5~11 日間連日単回投与 15 例と 400 mg ($7.8 \sim 10.7$ mg/kg) 3~6 回隔日投与 3 例であった。Peak は $11.9 \sim 72.6$ 、trough は $< 0.7 \sim 34.3$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。Trough < 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は 10

例、4~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 5例であったが、2例では trough が 22.4 および 30.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり s-Cr は 4.8 および 1.9 倍上昇した。Peak 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上は 3例のみであり、30, 20, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上は 5, 4, 6例であった。

【考察】抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 では、AMK の通常量は 15 mg/kg 単回投与とされている。今回の検討では 8.6~11.7 mg/kg と通常量よりは少ない投与量を用いたが、少なくとも 3/18 例は腎機能低下を認めた。Peak 41 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を得るためには増量が必要であるが、ESBL 産生株を含む腸内細菌目の菌種に対する AMK の MIC は 85% 以上が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であり、目標 peak は少し低く設定してもよいかもしれない。

284. バンコマイシン使用例における AUC を指標とした TDM 解析が適正濃度と乖離した要因の検討

古賀 友里恵¹, 中山 絵里¹, 野口 真吾²,
飯倉 美紀³, 濱田 和美³, 山下 美保⁴

¹戸畑総合病院薬剤科

²戸畑総合病院内科

³戸畑総合病院検査科

⁴戸畑総合病院歯科口腔外科

【背景・目的】TDM 臨床実践ガイドライン 2022 では、バンコマイシン (VCM) 投与時、AUC を指標とした投与設計を行うことが推奨され、当院でも AUC/MIC での評価を行うこと、2点採血 (トラフ&ピーク) を行うことを推奨している。本検討では、VCM 使用時の AUC を指標とした TDM・2点採血実施率を検証し、かつ、初回設計投与量が目標適正濃度の乖離に与えた因子を明らかにする。

【方法】2022年1月から2023年10月の間に VCM が投与された 26 例を対象とし、TDM および 2点採血実施率を調査した。また、AUC/MIC 400~600 を目標適正濃度と設定し、初回設計投与量が適正濃度と乖離した要因を、年齢、BMI、腎機能、Alb、利尿剤、TAZ/PIPC、腎機能悪化に影響する薬剤・プレガバリン併用、体液貯留・心不全の有無とし、単変量解析を用いて比較した。

【結果】TDM 実施は 22 例 (84.6%)、そのうち、2点採血実施は 15 例 (68.2%) であった。また、22 例のうち、AUC/MIC の解析が可能であった 18 例では、AUC/MIC が適正使用範囲内であった症例は 11 例 (61.1%) であった。この 11 例と適正使用範囲外であった 7 例の上記要因の比較では、有意差を示した因子は認めなかった。

【考察】初期設計投与量での適正使用範囲外であった症例は約 40% を占め、今後の課題であった。また、本検討ではその要因を明らかにできなかったが、症例数が少なく、また、2点採血実施率も約 70% にとどまっており、さらなる症例の集積が必要であると考えられた。

285. VCM 血中濃度測定を外部委託から院内で実施するための取り組み

小池 幸全, 宍倉 宏太郎

みつわ台総合病院薬剤科

【目的】VCM の TDM において採血結果の評価に日数を要することは、腎機能悪化リスクとなり、腎機能の悪化は使用薬剤の制限、入院期間の延長など患者に不利益を与える。一方 VCM の採血測定は件数が少ない場合検査キットの廃棄が多くなるため外部に委託する施設も多い。当院は 2016 年 ICT の設立とともに VCM は全例 TDM を実施している。2022 年には VCM の TDM の算定が見直されたことにより検査キットの廃棄量の減少が予想された。それらを踏まえ院内・外部委託どちらで行うことが良いかを検討した。

【方法】1) 院内での TDM 実施件数より外部委託、院内実施でのコストを比較した。必要となる院内コストは VCM 免疫反応カートリッジ、VCM キャリブレーション、コントロールであった。2) 同一検体で委託先と院内でどの程度の検査値に差が生じるかを検証した。3) 直近で VCM 採血結果の遅れによる患者不利益事例を収集した。

【結果】【考察】1) TDM 対象患者数は 2019 年 64 件、2020 年 47 件、2021 年 47 件、2022 年 35 件であった。コロナ禍前の 62~76 件であれば委託よりコストを抑えられると考えられた。2) 院内外での同一検体の採血結果には有意差を認めたが、数値の相関性を確認できた。3) 患者の不利益事例として一時的に透析導入となった患者を事例として取り上げ報告した。

【結論】上記内容を総合的に評価し 2023.8 より院内で VCM 採血を実施することとなった。

287. 救急・集中治療領域におけるバンコマイシンの初期投与量の検討

檜山 洋子, 富田 隆志, 松尾 裕彰

広島大学病院薬剤部

【背景・目的】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 AUC 評価を推奨している。腎機能正常例 ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) では初回負荷投与 25~30 mg/kg、維持量 1 回 20 mg/kg とすることで (24 時間後までに 45~50 mg/kg 投与)、初日または 2 日目に $\text{AUC} \geq 400 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 達成の可能性が高まるとしている。今回、早期の治療目標到達が必要とされる救急・集中治療領域での VCM 必要投与量について後方視的に検証した。

【方法】当院救急・集中治療病棟で 2019 年 10 月~2023 年 10 月に VCM 経静脈投与後に血中濃度を測定した腎機能正常例 ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) を対象とし、ベイズ推定により投与初期の AUC を推算した。また、 $\text{AUC}_{0-24 \text{ hr}} \geq 400 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ (以下、治療域) 達成に必要な投与量を算出し、ROC 解析にて投与量の不足要因を探索

した (BMs-Pod ver. 8.06, JMP Pro ver. 17.0)。

【結果】対象は 29 例。うち治療域達成は 13 例だった。開始 24 時間の合計投与量の中央値は 40.8 [36.4~48.7] mg/kg, 治療域達成に必要な 24 時間投与量は 46.9 [39.2~56.9] mg/kg であった。必要量が 50 mg/kg 以上と推測された 11 例の背景因子として、腎機能 (>117 mL/min/1.73 m²) と BMI (>19.6) が認められた。BMI 19.6 以上での必要量は 59 [46.9~64.3] mg/kg だった。

【考察】初期 24 hr での治療域達成には、eGFR 120 mL/min/1.73 m² や BMI 20 以上の例では 50 mg/kg を超える 24 時間投与量が必要と考えられた。

288. ボリコナゾール (VRCZ) 迅速血中濃度測定を実現するための院内体制の構築

柳澤 成佳^{1,2}, 八木 祐助^{1,2}, 岡崎 萌水^{1,2}, 荒川 悠^{2,3}, 山岸 由佳^{2,3}, 浜田 幸宏¹

¹高知大学医学部附属病院薬剤部

²高知大学医学部附属病院感染管理部

³高知大学医学部臨床感染症学講座

【背景・目的】高齢化および免疫不全者増加に伴い深在性真菌症の増加が懸念されており、本疾患のキードラッグであるボリコナゾール (VRCZ) は有効性および安全性確保の観点から Therapeutic Drug Monitoring (TDM) による個別治療最適化が必要である。一方で、未解決である臨床現場の問題点として外来患者における診療報酬算定上の課題や外注検査による評価迅速性の欠如がある。これら諸問題を解決するために高知大学医学部附属病院 (以下、当院) 薬剤部では、自施設での VRCZ 血中濃度測定の体制構築について検討を行った。

【体制構築】当院では、2023 年 11 月より簡便かつ迅速に VRCZ の血中濃度測定が可能な HPLC-UV 法 (株式会社日立ハイテク LMI010) を導入した。外来当日に VRCZ の TDM を実施し、最適な投与計画の提案と有害事象の確認を行うための臨床評価スキームを確立した。

【まとめ】今後、超高齢化が加速している高知県での外来患者における VRCZ の TDM の必要性は高まるものと考ええる。さらに県下の医療提供体制や患者背景を踏まえ、外来医療における薬薬連携を通じた迅速な情報共有と活用は、今後の VRCZ の適正使用推進と TDM のエビデンス構築に寄与できると考える。本活動は現在も継続中であり、構築までのスキームとその運用フローについて報告する。

会員外共同研究協力者：石田 智晃, 常風 興平

289. 当院における抗菌薬適正使用支援チーム (AST) の活動評価と課題

中山 絵里¹, 野口 真吾², 古賀 友里恵¹, 山下 美保³, 飯倉 美紀⁴, 濱田 和美⁴

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

⁴戸畑総合病院検査科

【背景・目的】当院では、2022 年 4 月より AST 活動を開始し、広域抗菌薬 (カルバペネム・キノロン系) ・抗 MRSA 薬使用例および血液培養陽性例に対し介入を行っている。本検討では、現時点での達成状況を確認し、今後の課題を明らかにすることを目的とした。

【方法】介入を行った全症例を対象とし、活動開始前 (2020 年 10 月~2022 年 3 月) と開始後 (2022 年 4 月~2023 年 9 月) の広域抗菌薬・抗 MRSA 薬の AUD および使用例の培養提出状況を後方視的に調査・比較した。

【結果】介入件数 179 件 (重複例含む、広域抗菌薬 136 件、抗 MRSA 薬 26 件、血液培養陽性 17 件)、提案数 115 件 (複数提案含む)。提案内容の内訳は投与量関連 28 件 (24%)、追加検査関連 46 件 (40%)、薬剤変更関連 26 件 (23%)、その他 15 件 (13%) であり、提案受諾は 49 件 (43%) であった。AST 活動開始前・後の AUD はカルバペネム系 0.85・0.72 (p=0.359)、キノロン系 0.19・0.1 (p=0.006)、抗 MRSA 薬 0.2・0.17 (p=0.164) と低下傾向であった。培養提出率は 90.1% (191/212 件) ・86.6% (155/179 件) と有意な減少が見られた (p=0.047)。

【考察】AUD・培養提出率において、キノロン系薬の AUD を除き、AST 活動開始による明らかな影響は認めなかった。DOT・AUD/DOT などを用いた評価・フィードバック、培養提出率向上に向けた取り組みが今後の課題であり、各科の使用傾向をふまえた介入を継続し、受諾率の向上および適正使用推進へつなげていきたい。

290. 九州大学病院外来患者における経口フルオロキノロン系薬の処方状況解析と課題

佐々木 恵一^{1,2}, 中島 貴史¹, 石田 茂¹, 廣田 豪¹, 下野 信行^{2,3}

¹九州大学病院薬剤部

²九州大学病院グローバル感染症センター

³九州大学病院総合診療科

【背景・目的】AMR 対策アクションプラン (2023-2027) の成果指標として、経口フルオロキノロン系薬 (以下、FQ) の一日使用量削減が求められている。九州大学病院 (以下、当院) では、抗菌薬の使用量や急性気道感染症・急性下痢症に対する処方状況を把握している。しかし、外来経口抗菌薬の処方件数は非常に多く、詳細な処方状況は十分に把握できていない。今回、外来 FQ の処方状況、特に LVFX について解析したので報告する。

【方法】電子カルテを用い、2022 年度の当院外来 FQ の処方診療科、処方量、処方日数、処方理由を調査した。

【結果】外来 FQ は 21 診療科で処方され、延べ処方件数は 3,545 件であった。診療科の内訳は、血液腫瘍内科 17%、一般外科 16%、呼吸器科 12%、泌尿器科 8% の順に多かった。系統別の内訳は、LVFX が 63.7%、STFX が 13.5%、

GRNX が12%の順に多かった。LVFXの処方日数は、1～7日が77%、8～14日が14%、15～21日が3%、22日以上が6%であった。LVFXの診療科別処方理由は、外科系では尿路感染症、発熱時（がん化学療法）、皮膚軟部組織感染症の順、内科系では発熱時（がん化学療法）、尿路感染症（膀胱炎等）の順、歯科系では菌性感染症、抜歯後SSI予防の順に多かった。

【考察】外科系では尿路感染症の処置時（ステント交換等）や皮膚軟部組織感染症に対する処方が多かった。これらの症例では薬剤感受性試験結果に基づき、他剤への変更が必要と考えられる。内科系では発熱時（がん化学療法）に対する処方が最も多かった。当院が都道府県がん診療連携拠点病院であり、処方理由としては妥当な状況と考えられる。今後は、本調査結果を各診療科にフィードバックし、FQの適正使用に貢献していく予定である。

291. 当院における誤嚥性肺炎診療フローチャートの評価

新垣 達司

白杵市医師会立コスモス病院薬剤部

【目的】当院は2020年6月に抗菌薬適正使用支援チーム（以下AST）が発足した。AS活動の一環として、誤嚥性肺炎患者において重症度を考慮した抗菌薬選択、抗菌薬投与前の培養提出、de-escalationの推進を目的に誤嚥性肺炎診療フローチャート（以下フローチャート）を作成し、2022年8月に常勤医師へ対し周知・配布を行った。今回、フローチャートの効果を検証するためプロセス評価を行った。

【方法】2021年8月～2023年7月の間、当院で誤嚥性肺炎と診断され、広域抗菌薬を投与された患者を対象にフローチャート周知前（A群）と周知後（B群）の2群に分類し、抗菌薬妥当率、抗菌薬投与前の培養提出率、de-escalation率について比較を行った。

【結果】対象患者は計49例（A群22例、B群27例）であった。抗菌薬妥当率（50% VS 67%）、抗菌薬投与前の培養提出率（91% VS 100%）は上昇傾向を示したが、有意差は認められなかった。de-escalation率（14% VS 15%）にほとんど変化は無く、有意差は認められなかった。

【考察】今回、フローチャートの効果は認められなかった。原因として、フローチャートの医師へ対する周知が不十分であること、ASTの介入が不十分であることが挙げられる。今後の取り組みとして、フローチャートのポケット版を常勤医師へ配布、フローチャートを病棟へ設置、AST所属医師による助言のカルテ記載を行い、再び評価を行う予定である。

292. 感染対策向上加算3届出病院におけるAST活動の取り組みと成果

篠原 慶次, 續 政哉

朝日野総合病院技術部薬剤科

【目的】当院は2021年11月に医師、看護師、薬剤師、検査技師からなるAntimicrobial Stewardship Team (AST)を立ち上げた。ASTでは週に一度、特定抗菌薬使用患者を対象に薬剤師が収集した情報をもとに治療支援をし、病棟薬剤師及び主治医とその内容を共有している。2年間の活動の成果を明らかにすることを目的に調査した。

【方法】AST活動開始前の1年間と開始後の2年間についてAUD、DOT、AUD/DOTの推移を調査した。また、対象患者の情報収集に要する時間を計測した。

【結果】カルバペネム系のAUD、DOTはともに増加し、AUD/DOTは0.31→0.41と上昇していた。抗MRSA薬の中止・変更を提案した23例のうち、8例が受け入れられ、使用割合は6.2%→2.0%と減少していた。ペニシリン系の使用割合は19.3%→30.1%と増加していた。患者情報収集に要した時間は一症例当たり、平均5.4分であった。

【考察】カルバペネム系の過少投与は是正され、抗MRSA薬の適正使用が推進された。抗MRSA薬の使用割合の減少はCOVID-19の感染対策を契機とした感染制御の向上も一因と考えられた。週に一度のAST活動であっても日々の抗菌薬選択に影響を与え、ペニシリン系の使用割合を増加させたと考えられた。また、AST活動の対象患者や収集する情報の項目を限定したことが、薬剤科業務に大きな影響を与えることなく活動の継続を可能にしたと考える。ASTで支援した内容のカテゴリー毎の受け入れ率の変化についても報告する。

293. 歯科口腔外科外来手術における術前抗菌薬投与の取り組み

高久 勇一朗, 高橋 光

東京都立病院機構東京都豊島病院歯科口腔外科

【背景】抗菌薬の適正使用が言われ、抜歯を主体とした歯科口腔外科領域における外来手術においても、適正使用が求められている。しかし、診察や処置の間に手術が行われる歯科独特の診療体制や保険診療の縛り、そしてこれまでの慣習など、抗菌薬の適正使用が求められているとは理解しつつも、ガイドラインを遵守するまでにはいたっていないのが現状である。特に、抜歯後に抗菌薬を処方せざるを得ないことが多いため、適正な抗菌薬の予防投与を目的として、東京都立豊島病院歯科口腔外科（以下当科）では、外来手術における術前抗菌薬投与を行っているのでその取り組みを報告する。

【方法】2023年4月から2023年9月までの6カ月間に、当科において静脈内鎮静法を用いて外来手術を行った症例を対象とした。検討項目は症例数、性別、年齢、適応症の分類、手術内容、使用薬剤とした。

【結果】症例数はのべ124例で、男性34名、女性90名であった。年齢は19～91歳であった。主な適応症の分類は高血圧症や心疾患の患者15例、侵襲度の高い手術の患者51例であった。手術内容は智歯の抜歯が過半数以上を

占めた。使用薬剤はCMZ, CEZ, ABPCが主に使用されていた。

【考察】静脈内鎮静法の適応はIEの発症リスクの高い抜歯や侵襲度の高い智歯抜歯が多く、術前抗菌薬投与は必要であると考えられた。

294. 当院におけるカルバペネム系抗菌薬適正使用に向けた取り組み

土生 陵太^{1,2}, 平原 康寿^{1,2}, 森山 徳文², 住吉 誠³, 宮崎 泰可³, 高城 一郎^{1,3}

¹宮崎大学医学部附属病院感染制御部

²宮崎大学医学部附属病院薬剤部

³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

【目的】薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン2023-2027において新たに「カルバペネム系の静注抗菌薬の人口千人あたりの一日使用量」が設けられた。当院では、カルバペネム系抗菌薬の使用量がここ数年増加傾向であり、令和4年度の使用量は令和元年と比較し、およそ1.4倍増加した。そこで、令和5年4月より抗菌薬適正使用を目的に、Antimicrobial Stewardship team (AST) 専従薬剤師を中心とした抗菌薬適正使用支援強化を行った。

【方法】令和4年度10月から3月までの強化前半と、令和5年度4月から9月までの強化後半における、カルバペネム系抗菌薬のAUD, DOT, 一人当たりの平均使用日数, カルバ耐性緑膿菌検出率, 30日死亡率, 再投与・再変更率について調査した。

【結果】支援強化前後の比較では、AUDは37.62 vs. 27.22, DOTは29.75 vs. 27.22と減少し、平均使用日数も9.02日 vs. 7.82日と減少した。カルバ耐性緑膿菌検出率は17.39% vs. 12.5%と減少した。また、de-escalation後の30日死亡率や、再投与・再変更率に大きな変化は見られなかった。

【考察】カルバペネム系抗菌薬の適正使用支援強化により、調査期間において、カルバペネム系抗菌薬の使用量、カルバ耐性緑膿菌検出率いずれも減少した。AST専従薬剤師を中心とした使用現状の把握、de-escalationへの支援強化が一因であると考えられた。今後も継続した取り組みに加え、他の抗菌薬の使用量削減を推進していきたい。

295. メロペネム (MEPM) 供給停止による血液培養陽性患者への影響について

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

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】MEPMの供給制限の影響で、当院は2022年11月からMEPMの納品が無くなり、在庫消費を避けるため、ASTで代替薬の提案を行った。今回、MEPMの代替薬治

療による、血液培養陽性患者の死亡率などへの影響について調査した。

【方法】血液培養で起因菌が同定された患者を対象とし、2021年11月~2022年10月までをMEPM供給期(以下、供給期)、2022年11月~2023年10月までをMEPM供給停止期(以下、停止期)に分け、後方視的に調査を行い、比較検討した。調査項目は、(1)同定された全患者の死亡率(14日, 30日)、(2)ESBL産生菌検出の血液培養提出後死亡率(14日, 30日)、(3)タゾバクタム・ピペラシリン(TAZ/PIPC)の使用量(AUD, DOT)である。

【結果】供給期を前者、停止期を後者として以下に示す。

(1)14日全死亡率は、8.9%(38/428症例)→11.9%(49/412症例)(P=0.15)、30日全死亡率は、14.0%(60/428症例)→17.7%(73/412症例)(P=0.14)で、有意差は無かった。

(2)ESBL産生菌の14日死亡率は、9.1%(2/22症例)→7.7%(2/26症例)(P=0.86)、ESBL産生菌の30日死亡率は、9.1%(2/22症例)→19.2%(5/26症例)(P=0.32)で、有意差は無かった。

(3)TAZ/PIPCのAUDは2.57→3.64(P<0.01)、DOTは3.51→5.33(P<0.01)で、AUD, DOTが有意に増加した。

【考察・結論】今回の調査で、MEPM供給停止期の全患者死亡率は、供給期と比較して有意差は無かった。したがって、経験的治療がMEPM以外の抗菌薬でも、適切な抗菌薬を選択し開始することで、ESBL産生菌においても、死亡率を高めることがなく治療ができると考えられた。しかし、TAZ/PIPCの使用量は停止期において有意に増加していたため、広域抗菌薬の使用量が下がるよう、AST介入を継続していく必要がある。

296. 抗菌薬の供給不安定な状況下における抗緑膿菌抗菌薬の使用量変動とアウトカム評価

田村 直輝^{1,2}, 宇田 篤史², 楠木 まり¹, 宮良 高維¹

¹神戸大学医学部附属病院感染制御部

²神戸大学医学部附属病院薬剤部

【背景・目的】当院のAST活動の一環として、カルバペネム系抗菌薬(CBPMs)の供給が不安定な期間における抗緑膿菌薬使用量と患者アウトカムの評価を行なった。

【方法】メロペネムの供給不安定が生じた前後(2021年9月~2022年8月と2022年9月~2023年8月)における抗菌薬使用密度(AUD)を比較し、Student's *t*-testで検定を行なった。また、緑膿菌血症患者の30日死亡率と緑膿菌の感受性率を調査し、 χ^2 検定を行なった。

【結果】AUDはCBPMsで0.95 vs 0.73 (p = 0.048)、タゾバクタム/ピペラシリン(TAZ/PIPC)2.59 vs 3.04 (p = 0.01)であり、抗緑膿菌薬全体では4.91 vs 4.98 (p = 0.80)であった。また、30日死亡率は21.4% vs 9.1% (p = 0.27)であり、緑膿菌のPIPC感受性率は88.5% vs 89.1% (p =

0.78)であった。

【考察】供給不安定によりCBPMsの使用量は有意に減少する一方、代替薬の使用量は増加した。しかし、抗緑膿菌薬全体の用量に有意な変化はなく、患者アウトカムや感受性率に悪影響は認められなかった。AST活動が広域抗菌薬の過剰使用やアウトカム悪化の防止において一定の役割を果たしたと考える。

298. 当院のAS活動における提案内容の評価

佐藤 和人, 猪瀬 裕亮, 竹下 美里

株式会社日立製作所ひたちなか総合病院

【目的】当院では血液培養陽性患者を主な対象にしてAS活動を行っている。当院のAS活動成果について評価する。

【方法】2022年5月から2023年9月の間にAS活動で行った提案内容とその受け入れ状況について、診療録を後ろ向きに調査した。また、検出される微生物の種類によって提案内容の違いがあるかを、グラム陽性菌群(P群)とグラム陰性菌群(N群)に分けて解析を行った。

【結果】当院のAS活動で最も多い提案内容は治療期間について(29.6%)であった。次いでde-escalation(16.3%)、経口スイッチ(15.6%)、画像評価(9.9%)であった。受け入れ率はそれぞれ66.2%, 74.4%, 75.7%, 69.6%であった。検出された微生物による提案内容の違いとしては、P群ではフォローの血液培養追加の提案が多く($p<0.05$)、N群では経口スイッチの提案が多かった($p<0.001$)。P群では侵入門戸の検索、心エコーの実施など追加検査の提案が多い傾向があった。

【考察】当院のAS活動における提案内容の受け入れ状況は概ね良好であった。グラム陽性菌に対する提案内容は主にブドウ球菌、連鎖球菌といった播種病変を作りやすい微生物に対するアプローチの適切性を示しており、グラム陰性菌については早期の経口スイッチを推奨した結果と思われた。

会員外共同研究協力者：柴崎 俊一, 小國 英智, 松尾 弥奈, 大圖 奈月

299. メロペネム、タゾバクタム/ピペラシリンによる薬剤耐性菌出現リスクの比較検討

江崎 真佳¹, 長岡 健太郎¹, 加藤 典子²,

腰山 裕貴¹, 竹腰 雄祐¹, 村井 佑至¹,

兼田 磨熙杜¹, 木本 鴻¹, 川筋 仁史¹, 森永 芳智¹,

山本 善裕¹

¹富山大学附属病院総合感染症センター

²富山大学附属病院薬剤部

【背景・目的】メロペネム(MEPM)やタゾバクタム/ピペラシリン(TAZ/PIPC)は院内感染全般に用いられる主要な広域抗菌薬である。これらの院内感染全般に対する広域抗菌薬投与後の薬剤耐性菌誘導リスクに関しては、国内における確立した疫学的データは乏しい。今回、我々

は当院におけるMEPM, TAZ/PIPC使用例の全例調査を実施し、各薬剤使用後の薬剤耐性菌出現リスクを検証した。

【対象と方法】2021年1月から2023年3月までに当院内でMEPM, TAZ/PIPCを使用した症例の診療録から情報を得て、各抗菌薬投与後に各薬剤への耐性株が分離される頻度について検証した。

【結果】MEPM群は405例, TAZ/PIPC群は1,443例だった。MEPM群29例(7.2%), TAZ/PIPC群26例(1.8%)より各薬剤への耐性菌株(緑膿菌, 腸内細菌科細菌)が分離され、有意にMEPM群で耐性菌分離頻度が高い結果となった($p<0.001$)。またreceiver operating characteristic curve解析では、両群とも9日以上投与で各薬剤への耐性菌出現頻度が高くなることが判明した。投与日数9日以内の群と10日以上群の比較では、TAZ/PIPCで耐性菌誘導リスクが増加する傾向がみられた(9日以内1.4% vs 10日以上2.8%, $p=0.06$)。

【考察】当院でのMEPM使用例では、TAZ/PIPC使用例と比較し、耐性菌誘導頻度が高い可能性が示唆された。また、TAZ/PIPC使用例では、長期使用に伴う薬剤耐性誘導リスク増加の可能性が指摘され、注意が必要と考えられた。

301. 抗菌薬適正使用支援チームの介入による適正抗菌薬投与までの日数に対する影響

駒澤 宏紀^{1,3}, 菊池 航紀^{2,3}

¹手稲溪仁会病院薬剤部

²手稲溪仁会病院感染症科

³手稲溪仁会病院感染制御管理室

感染症治療において適正抗菌薬を早期に投与することは重要である。手稲溪仁会病院では、2018年より抗菌薬適正使用支援チーム(AST)の活動を開始し、各診療科の抗菌薬使用に介入している。発足当初は感染症専門医の不在の中での活動であったが、2020年に専門医が着任し、さらに2022年からは全自動遺伝子解析装置(Filmarray[®])を導入した。AST活動の効果指標として様々な検討がされているが、治療開始から適正抗菌薬投与までに要する時間に関する検討はまだない。本検討では、アウトカムとして血液培養(血培)提出から適正抗菌薬投与までの日数に着目し、ASTの介入効果を評価した。

2018年4月から2023年7月の間に、血液培養からMSSA, *Enterococcus* sp., *E. coli*が検出された患者を対象にした。介入期間をAST開始から専門医着任前、専門医着任後、そしてFilmarray[®]導入及び専門医による介入期間に分け、それぞれの期間での適正抗菌薬投与までの日数を比較した。2017年4月からの1年間を対照群とした。血培からMSSAが検出された患者では、AST開始前は平均4.18日、専門医着任前は4.22日、専門医着任後は3.77日、Filmarray[®]と専門医の介入後は2.38日であった。*Enterococcus* sp.の場合、それぞれ3.74日、4.73日、4.00日、2.38日

であり、*E. coli*では4.12日、4.38日、4.41日、3.73日であった。*E. coli*を含むグラム陰性菌では、菌名判明後も感受性試験結果を待たなければならず、日数短縮にはいたらないことが多いと考えられる。一方、MSSAや*Enterococcus* sp.などのグラム陽性菌では、菌名判明後すぐに適正抗菌薬を選択できることが多く、Filmarray®と専門医の介入により最適抗菌薬投与までの日数が短縮できることが示唆された。

会員外共同研究協力者：山崎 晃憲，猫宮 由美子，天間 雅美

302. 感染症専門医が不在の中規模病院における認定資格を持たない薬剤師主導による抗菌薬適正使用支援の評価

沢田 佳祐^{1,2}，西山 晃¹，中谷 丈之¹，河野 修治¹，後藤 良太²，冢瀬 諒²，村木 優一²

¹枚方公済病院薬剤科

²京都薬科大学臨床薬剤疫学分野

【目的】耐性菌感染症の抑制に抗菌薬適正使用の推進が不可欠であり、感染症専門の医師や薬剤師を中心とする抗菌薬適正使用支援チーム（AST）の活動が重要視されている。しかし、専門家が不在の中小の医療機関では、最適なASTの運用法が定まっていない。本研究では、感染症専門医の資格をもたない医師や薬剤師で構成された中規模病院において、認定資格を持たない薬剤師が専任者として主導するASTの活動を評価した。

【方法】2016年4月から2022年3月までに注射用抗菌薬が投与された18歳以上の入院患者を対象とした。AST活動開始前後2年間の30日死亡率・再入院率、抗菌薬治療日数、入院期間、抗菌薬費を比較し、AST活動後の介入者数と内容を調査した。

【結果】AST活動開始前（5,419名）・後（5,634名）の30日死亡率（5.1% vs 5.1%, $p=0.86$ ）・再入院率（5.0% vs 5.1%, $p=0.93$ ）は差を認めず、抗菌薬治療日数、入院期間はそれぞれ短縮した（中央値 [四分位範囲]：6 [2~10]日 vs 6 [2~9]日，14.8 [14.1~15.0]日 vs 13.8 [13.5~14.0]日，各 $p<0.01$ ）。抗菌薬費は17,303円/人から12,066円/人に削減された。AST活動後の介入者数は月平均71.1名で、内容は投与日数の適正化が49.5%と最も多く占めた。

【考察】感染症の専門家が不在の中規模病院において専門資格を持たない薬剤師であっても、特に、投与日数の適正化を中心としたAST活動を主導で実施した場合、アウトカムに貢献できることが示唆された。

304. 感染症コンサルテーションと培養結果報告変更による抗真菌薬使用の変化と抗真菌薬適正使用の役割の検討

山本 理紗子^{1,2}，相曾 啓史^{1,2}，田頭 保彰^{1,3,4}，

関谷 紀貴^{1,3,5,6}，具 芳明^{1,3,4,6}

¹東京医科歯科大学病院感染制御部

²東京医科歯科大学病院薬剤部

³東京医科歯科大学病院感染症内科

⁴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

⁵東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科感染症健康危機管理学分野

⁶東京医科歯科大学 TMDU 感染症センター（TCIDEA）

【背景】抗真菌薬に対する適正使用支援プログラム（ASP）の必要性が高いことは知られているが、国内の抗真菌薬に対するASPのデータは少ない。

【目的】東京医科歯科大学病院で2021年7月に開始した感染症コンサルテーション及び培養報告方法の変更が、抗真菌薬使用日数にどのような影響を与えたかを後方視的に解析した。

【方法】2015年4月～2023年10月に東京医科歯科大学病院で使用された静注抗真菌薬（フルコナゾール，イトラコナゾール，ボリコナゾール，ボサコナゾール，ミカファンギン，カスポファンギン，アムホテリシンB）を月毎に1,000患者日数当たりの治療日数で算出し、2015年4月から2021年7月（介入前）と2021年8月から2023年10月（介入後）で分割時系列解析を行った。

【結果】全静注抗真菌薬の治療日数/1,000患者日数は、介入直後の有意な変化はなかったが（-1.67；95%CI：-8.82 to 5.48； $P=0.64$ ），経時的には有意な低下がみられた（-0.31；95%CI：-0.61 to -0.02； $P=0.04$ ）。薬剤別ではミカファンギンとボリコナゾールが経時的に有意な低下をしていた。なお、治療日数/1,000患者日数の変化率は介入前後で29.6%減少していた。

【結論】感染症コンサルテーション及び培養報告方法の変更により抗真菌薬の使用日数の経時的な低下が認められた。

305. 造血器腫瘍患者の発熱性好中球減少症に対する抗菌薬の適正使用

伊藤 拓

天使病院薬剤部

【目的】CFPMは発熱性好中球減少症（FN）に対する第一選択薬としてガイドラインで推奨されている。しかし、造血器腫瘍患者においてCFPM投与後も発熱が遷延し、カルバペネム系抗菌薬に変更せざるを得ない症例が散見される。そこで、本研究では、造血器腫瘍患者のFNにおける抗菌薬の適正使用について検討した。

【方法】2015年1月1日から2022年12月31日までの期間で、患者67例を対象とした。対象症例をCFPM単独で治療された群（C単独群）、抗菌薬変更群（変更群）の2群に分け、患者背景と抗菌薬歴について比較した。

【結果】C単独群30例、変更群37例であった。変更群

は、全症例 MEPM への変更であった。患者背景の比較では、「過去3カ月の抗菌薬投与歴」,「抗菌薬開始前の好中球数 500/ μ L 以下」の項目に有意差が認められた ($p < 0.05$)。また、特記事項として変更群の 81% (30/37) に CFPM の前投与歴があり、変更群の抗菌薬開始前の好中球数は、14 日前、7 日前ともに 500/ μ L 以下だった。がん種の分類では、変更群において骨髓系腫瘍がリンパ系腫瘍より有意に多かった ($p < 0.05$)。

【考察】「過去3カ月の抗菌薬投与歴」,「抗菌薬開始前の好中球数 500/ μ L 以下」,「骨髓系腫瘍」の患者背景を持つ患者の FN 治療ではカルバペネム系抗菌薬への早期変更の判断が必要である可能性が示唆された。

308. 血液培養陽性者ラウンドにおける助言内容推移 (第2報)

詫間 隆博¹, 温 麟太郎¹, 前田 真之², 山口 梢², 中田 麻里³, 吉川 雅之⁴, 宇賀神 和久⁵, 石野 敬子², 時松 一成¹

¹昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

²昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

³関東労災病院薬剤部

⁴昭和大学薬学部病院薬剤学講座

⁵昭和大学病院臨床病理検査室

【目的】昭和大学病院および昭和大学病院附属東病院では、Antimicrobial Stewardship の一環として、血液培養陽性者ラウンドを行い、助言を行っている。その経年推移を調べ、よりの確な診療補助の方法を探る。

【方法】2015 年度から 2023 年度までに血液培養が陽性となった患者を対象に診療録を中心に状況を調査した。同一エピソード複数陽性例では、初回の陽性例を対象とした。診断・治療に関する助言は診療録に記載または担当医に直接連絡しており、その助言内容を調査して集計した。

【結果】ラウンド件数は年度毎に 620, 618, 647, 720, 714, 711, 745, 680, 748 件とやや変動があったものの増加傾向であった。助言件数は微生物学的評価や抗菌薬選択についてはあまり変化無く、需要が継続していることが考えられた。一方で診断, source control, 基礎病態等の対応, 用法用量については助言数は減少傾向を示し、教育効果を反映していると考えられた。助言受け入れ率は 2015~2019 年度と 2020~2023 年度を比較して、微生物学的評価および抗菌薬選択では 93.6 (91.1~96.0) % \rightarrow 93.5 (88.1~98.1) % と維持, それ以外では 87.0 (81.7~89.1) % \rightarrow 93.6 (89.7~100) % と若干の改善傾向を示した。

【考察】抗菌薬適正使用は、薬剤耐性 (AMR) 対策としての抗菌薬使用抑制という意味にすり替えられやすいが、本来は患者救命が「適正」に相応しい目的と考えられる。さらに主治医に寄り添い、必要なときにタイムリーに助言を行うことで助言受け入れ率維持と、助言を行わなくても実行できる教育効果が生み出されたと考える。

309. ASP プロセス指標としての広域抗菌薬使用前血液培養採取率の有用性

篠崎 陽一^{1,2}, 長澤 仁志², 相馬 将一², 明石 岩雄², 中拂 一彦³, 中澤 靖^{1,3}

¹東京慈恵会医科大学附属病院感染対策部

²東京慈恵会医科大学附属病院薬剤部

³東京慈恵会医科大学附属病院感染症科

【目的】広域抗菌薬投与症例では、デエスカレーションを促進する観点から、投与前の検査の実施が重要である。東京慈恵会医科大学附属病院 (以下、当院) では、2022 年度から診療科毎に広域抗菌薬使用前の血液培養採取率をフィードバックすることで、培養検査の実施を促す取り組みを開始した。当院における本指標の経年の推移を報告する。

【方法】当院で届出制を実施している広域抗菌薬投与症例においての使用前血液培養採取率および、血液培養における陽性割合を 2020 年度から後方視的に集計した。

【結果】広域抗菌薬使用前の血液培養採取率は 2020 年度 82.6%, 2021 年度 81.8%, 2022 年度 87.4%, 2023 年度上半期 91.4% と、介入開始後に増加傾向であった。また、2020 年度から血液培養における陽性割合も増加していた (2020 年度 10.5% \rightarrow 2023 年度上半期 12.2%)。

【考察】広域抗菌薬使用前の血液培養採取率を各診療科にフィードバックすることで、採取率は上昇し、それに伴い血液培養陽性症例も増加した。一方で、血液培養陽性率はフィードバック開始前後で上昇していた。このことから、広域抗菌薬を使用するような患者群において事前に血液培養を適切に採取することで、正しく菌血症を診断できたケースが増加したことが示唆された。他の評価指標と組み合わせることで、本指標も ASP (antimicrobial stewardship program) のプロセス指標として有用である可能性がある。

310. メロペネム出荷制限に伴う短期間での MEPM・IPM/CS 許可制導入と効果

泉 侑希^{1,2}, 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臨床薬理学

⁴徳島大学病院総合臨床研究センター

【背景・目的】当院の抗菌薬適正使用支援チームでは、抗菌薬適正使用を目指しカルバペネム系抗菌薬に関して届出制や処方後の評価とフィードバック (PAF) の取り組みを行っている。メロペネム (MEPM) の一部供給停止に伴い入手が困難となったため、その対策として新たにカルバペネム系抗菌薬許可制 (許可制) を導入した。本研究では届出制+PAF の取り組みに加え 1 年未満という短期間での許可制導入が薬剤使用量や治療効果などに影響を与えたか検討した。

【方法】許可制として MEPM 及びイミペネム・シラス

タチン (IPM/CS) の使用を希望する際に感染制御部へ連絡を行い、感染制御部の承認後に処方オーダーが可能となる運用を構築した。許可制導入前 (2022 年 4~12 月) を届出制+PAF 群、導入後 (2023 年 1~9 月) を許可制群に分け、カルバペネム系使用患者を対象とした。両群間の 30 日死亡率、抗菌薬使用期間、カルバペネム系抗菌薬の抗菌薬使用密度 (AUD) 及び使用日数 (DOT) などを評価した。

【結果】MEPM 及び IPM/CS の AUD・DOT (中央値) は届出制+PAF 群では 16.83・13.79 だったが許可制群では 6.67・4.67 と、ともに有意に減少した ($p<0.01$)。また、両群間で 30 日死亡率に有意な差はなかった。

【考察】本解析から、届出制+PAF の取り組みに加え許可制を導入することで、短期間でも MEPM 及び IMP/CS の AUD・DOT を低下させた。一方で 30 日死亡率に影響はなかった。このことから、許可制導入は使用量削減に有用である可能性が示された。

311. 感染症治療領域のフォーミュラリー作成による抗菌薬適正使用支援活動の取り組み

古橋 一樹¹, 森下 由加里^{1,2}, 山田 尚広^{1,2}, 八木 達也²

¹浜松医科大学医学部附属病院感染制御センター

²浜松医科大学医学部附属病院薬剤部

【目的】フォーミュラリー (以下、処方集) とは患者に対して最も有効、安全かつ経済的な医薬品の使用方針を示すものである。当院では抗菌薬適正使用支援 (AS) 活動の一環として感染症治療領域の処方集を作成し、質と安全性の高い薬物治療の支援をしている。当院の処方集作成への取り組みと成果を報告する。

【方法】当院での処方集作成手順は以下の通り。医薬品の処方集の根拠となるガイドライン・参考文献や経済効果を提示して関連診療科・委員会と協議し原案を作成する。原案を薬剤管理委員会・感染対策委員会で審議・承認した後、委員会や会議、院内講習会やポケットマニュアルを活用し全診療科へ周知する。現在までに抗インフルエンザ薬、経口抗菌薬、広域スペクトラム抗菌薬、COVID-19 経口治療薬の処方集を整備した。

【結果】抗インフルエンザ薬の処方件数は処方集導入後 397 件あり、経済面から原則第一推奨としたオセルタミビルが 352 件 (89%) を占めた。経口第 3 世代セファロsporin 系抗菌薬の使用量は処方集導入前後で AUD 1.87→0.23 まで減少した。広域スペクトラム抗菌薬の処方集は第 2 版まで改訂し、導入前後で AUD 8.52→7.38 まで減少した。COVID-19 経口治療薬は各薬剤の処方適応で混乱したが、処方集導入後の 161 件において処方時の使用規定を逸脱する不適正使用はみられなかった。

【結論】感染症治療領域の処方集作成による AS 活動は院内処方の最適化、効率化、安全性の向上に寄与できる。

312. Days of antibiotic spectrum coverage (DASC) と AUD, DOT を比較した当院の AST 活動の評価

坂本 凌^{1,2}, 西山 徳人^{1,2}, 宮下 修行¹

¹関西医科大学附属病院感染制御部

²関西医科大学附属病院薬剤部

【背景と目的】従来、抗菌薬適正使用支援チーム (AST) による抗菌薬使用サーベイランスには抗菌薬使用密度 (AUD)、抗菌薬使用日数 (DOT) などを評価指標に用いている。これらは広域・狭域抗菌スペクトラム抗菌薬の使用について客観的な評価をすることが困難である。近年抗菌薬スペクトラムを考慮した新規の評価法として Days of Antibiotic Spectrum Coverage (DASC) が提唱されている。

当院ではカルバペネム系抗菌薬の供給制限に伴いカルバペネム系を許可制に移行し、その DOT を 83% 低下させた。今回カルバペネム系の許可制前後での AUD, DOT, DASC, DASC/DOT を評価した。

【方法】カルバペネム系の供給制限前 (2021 年 9 月~2022 年 8 月) と許可制移行後 (2022 年 11 月~2023 年 10 月) に当院入院患者に投与された点滴抗菌薬について月毎に 1,000 患者・日の AUD, DOT, DASC, DASC/DOT を算出し評価した。

【結果】供給制限前・許可制移行後での AUD は 16.6% 増加, DOT は 7.7% 増加, DASC は 4.7% 増加し, AUD・DOT・DASC はそれぞれ有意に増加した。一方で DASC/DOT は 6.2% 減少した。

【考察】従来の評価指標である AUD や DOT はカルバペネムスペアリング等で多剤併用を行った際に値が上昇するといった弱点がある。一方で DASC/DOT による評価は抗菌スペクトラムに基づき評価を行うことからカルバペネムスペアリングを推奨した際に用いることのできる AST 活動における有用な指標となる可能性がある。

315. 地域中小規模病院での感染対策・抗菌薬適正使用支援を担う多職種診療チーム構築の実情と課題

井手 昇太郎^{1,2}, 中西 陽祐¹, 本田 宏幸¹, 伊藤 裕也², 柿内 聡志³, 武田 和明², 吉田 将孝², 岩永 直樹², 細萱 直希⁴, 高園 貴弘², 田中 健之³, 泉川 公一³, 迎 寛², 古本 朗嗣¹

¹長崎大学病院感染症医療人育成センター

²長崎大学病院呼吸器内科 (第二内科)

³長崎大学病院感染制御教育センター

⁴長崎大学病院臨床研究センター

【背景】長崎大学病院感染症医療人育成センターでは、2022 年度から長崎県委託事業として「新型コロナウイルス感染症等に対応する多職種診療チームの育成支援事業」を開始した。感染症専門医/ICD が中小規模医療機関を訪

問し、感染症診療・感染対策のスキルアップ、AST/ICTのチーム構築支援などを目的として多職種に向けた研修を行っている。

【活動の概要】2022年7月から2023年12月に20医療機関群（併設施設を含め計33施設）に、3回ずつの現地訪問研修と1回の長崎大学病院での研修を行った。100床未満が15病院を占め、一般病床を有するのは10病院、高齢者施設を併設しているのは9病院だった。いずれの病院にも感染対策を担うチームはあるが、感染対策向上加算は加算2が4病院、加算3が10病院、算定なしは6病院だった。多職種での積極的なAST活動は3病院、薬剤師からの抗菌薬選択助言は2病院で実施されていた一方で、11病院では投与量設計を含めた抗菌薬投与への支援が実現できていなかった。また広域抗菌薬の許可・申告制は11病院、抗菌薬サーベイランス実施は7病院にとどまった。

【結語】COVID-19を契機にいずれの病院でも多職種での感染対策チームが活躍している。しかし感染症診療に詳しい医療職が不在、薬剤師の人的資源など、多職種でのAST活動実現には課題も見られた。

320. カルバペネム系抗菌薬の供給制限に伴う抗菌薬化学療法介入の影響

丸山 達也¹、平尾 和明¹、八島 秀明¹、荒木 拓也¹、柳澤 邦雄²、徳江 豊²

¹群馬大学医学部附属病院薬剤部

²群馬大学医学部附属病院感染制御部

2022年8月以降カルバペネム系抗菌薬の供給が制限されたことに伴い、当院の感染制御部と薬剤部が協力のもと、カルバペネム系抗菌薬の処方患者全例に対して、4日目以降の処方継続の適否について評価・介入する体制を構築した。メロペネムの供給制限がなかった2021年9月の1カ月間と、供給制限があった2022年9月の1カ月間にメロペネムおよびメロペネムの代替となりうる広域スペクトラムの抗菌薬を使用した患者の30日死亡率と各抗菌薬の使用量について解析した。メロペネムの投与量は2021年9月では47名に979g使用され、2022年9月では34名に601.5g使用されており、一カ月の使用量は2022年で38.5%減少した。一方、タゾバクタム・ピペラシリンの一カ月の使用量は25.2%増加し、セフェピムの使用量は48.4%増加した。また、2021年9月および2022年9月の30日死亡率は、メロペネムで21.7%および17.6%、タゾバクタム・ピペラシリンで8.9%および7.5%、セフェピムで5%および0%でありいずれも有意差はみられなかった(p=0.69, p=0.79, p=0.46)。早期にメロペネムの処方継続の適否の評価・介入をすることによって、従来と同等の治療成績のままメロペネム使用量を節約することができた。これにより抗菌薬選択の偏りを無くし、カルバペネムスペアリングなどの抗菌薬使用のより一層の適正化が可能であることも示唆された。

321. スルバクタム/セフォペラゾン供給停止が胆管炎・胆嚢炎治療に与えた影響

吉原 涼子、山田 政典、宮田 拓周、松下 馨介、小園 亜希

熊本医療センター薬剤部

【目的】2019年以降抗菌薬供給不安が続き、2023年6月に熊本医療センターにおいてもスルバクタム/セフォペラゾン（以下、SBT/CPZ）の供給停止に伴い、新規処方停止することとなった。SBT/CPZは急性胆管炎・胆嚢炎の重症度Grade I・IIで推奨されているため、代替薬としてセフメタゾール（以下、CMZ）を提案した。Grade IIにおけるCMZの使用が、胆管炎・胆嚢炎治療に与えた影響を調査した。

【方法】SBT/CPZ停止後の2023年7~10月（以下、停止後）と前年同月2022年7~10月（以下、停止前）に、胆管炎・胆嚢炎で消化器内科に入院となった患者を対象に電子カルテより後方視的に調査した。調査項目は、重症度、選択抗菌薬と投与期間、入院期間等とした。

【結果】停止前CMZとSBT/CPZ使用は13名、停止後CMZ使用は13名だった。停止前のCMZとSBT/CPZ投与期間の平均は6.2日、入院期間の平均は13.0日、停止後のCMZ投与期間の平均は8.1日、入院期間の平均は19.4日だった。

【考察】SBT/CPZ供給停止となり、CMZを代替薬として提案したが、投与期間、入院期間ともに延長する傾向にあり、Grade IIにおけるCMZの使用については慎重になる必要がある。

322. ICUにおける抗緑膿菌薬のDASC/DOTと緑膿菌感受性との関連性の評価

八木 祐助¹、岡崎 萌水^{1,2}、柳澤 成佳^{1,2}、荒川 悠^{1,3}、浜田 幸宏²、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】DASC (days of antibiotic spectrum coverage) は、DOT (days of therapy) に加えて抗菌薬スペクトルを考慮した新たな抗菌薬使用量の指標である。今回、ICUにおける抗緑膿菌薬のDASC/DOTと緑膿菌感受性との関連性を評価した。

【方法】2019年7月から2023年6月に当院ICUへ入室した患者を対象に、抗緑膿菌薬の四半期毎のDOTとDASCを調査した。DOTは抗菌薬延べ投与日数×100/入院患者延べ数、DASCはASC score×投与日数とし、各薬剤でDASC/DOTを算出した。また、患者重複処理後に全検体から分離された緑膿菌に対するIPM/CS、AMK、CPFXの感受性株数の割合(%)を算出した。さらにDASC、DOT、DASC/DOT、各薬剤感受性率の回帰分析を行い、DASC/DOTと各薬剤の感受性率についてSpearman順位

相関係数で解析を行い、 $p < 0.05$ を有意差有りとして判定した。

【結果】対象は83例、DOTは 83.6 ± 19.0 、DASCは 520 ± 316 、DASC/DOTは 32.4 ± 23.0 で、緑膿菌感受性率はIPM/CS 79.7 ± 20.0 (%)、AMK 97.7 ± 5.1 (%)、CPFX 90.6 ± 10.1 (%)であった。DASC/DOTの回帰係数(b)は3.0、相関係数(r)は0.62($p=0.01$)と経時的に増加、各薬剤の緑膿菌感受性率に変化はなかった。また、DASC/DOTとIPM/CS感受性率に $b=-0.46$ 、 $r=0.53$ ($p=0.04$)と負の相関を認めたが、AMK、CPFXとの相関は認めなかった。

【考察】緑膿菌耐性化防止の観点から、DASC/DOTによる抗緑膿菌薬使用評価が有用である可能性が示唆された。

323. AWaRe 抗菌薬ブックと日本の添付文書との比較検討 (プライマリケア編) —日本の抗菌薬適正使用へ向けての取り組み—

米川 愛, 鈴木 早苗, 小泉 龍士, 松永 展明, 大曲 貴夫

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

世界保健機構 (WHO) は AWaRe 分類を抗菌薬適正使用の指標として打ち出し、抗菌薬を “Access”, “Watch”, “Reserve”, 及び “not recommended” の4つのカテゴリーに分類している。耐性化の懸念の少ない “Access 抗菌薬” へのシフトが薬剤耐性 (AMR) 対策につながる可能性がある。WHO は、Access 抗菌薬の割合を目標 60% と掲げているが、日本は 30% に満たない。

2022年にWHOは「The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book」を発表した。本ブックは、途上国も含めた全ての医療従事者を対象としている。プライマリケアの章では小児および成人の気管支炎、急性中耳炎など20系統の一般的な感染症が網羅されており、経験的治療についてのエビデンスに基づく簡潔なガイダンスを提供している。

当センターでは、本ブックの邦訳に加え、添付文書および社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例等との相違点・疑問点を抜粋した。その結果、例えば下部尿路感染症に使われるニトロフラントイン (経口) は本邦未承認であることなど、違いがあった。プライマリケアの章の抗菌薬において、抜粋内容は合計181件となり、その内訳には1) 未承認49件、2) 適応症54件、3) 用法用量59件、及び4) 禁忌3件が含まれた。今後本調査を元に、ドラッグラグの解消、添付文書の修正に繋げていきたい。

会員外共同研究協力者：大野 茜子

324. デノスマブ投与下で発症の DRONJ に起因した顎周囲膿瘍に対する AST 介入の一例

平野 龍一^{1,2}, 長内 克嘉¹

¹青森県立中央病院薬剤部

²札幌麻生脳神経外科病院 ICT

【緒言】デノスマブは破骨細胞の機能分化を抑制するモノクローナル抗体であり、重篤な副作用としてデノスマブ関連顎骨壊死 (DRONJ) がある。今回我々は、DRONJ に起因した顎周囲膿瘍を経験した。

【症例】症例は60代女性。既往歴に糖尿病と関節リウマチ、肺がん骨転移あり。201X-1年3月からデノスマブを120 mg 4週に一度の投与下であった。201X年8月発熱と頸部の腫脹を認め、耳鼻咽喉科に入院。内視鏡検査にて下顎の排膿と骨露出を認め、DRONJ と診断。頸部 CT にて顎周囲膿瘍が指摘された。

【経過】第1病日に排膿切開後、抗菌薬治療として P/T + CLDM を開始も発熱が遷延し、第5病日に主科にて LVFX + CLDM へ変更後も解熱せず。血液培養から MSSA が検出され、AST にて介入した。1. 膿培養にて CLDM 耐性の *Prevotella oralis* が分離され、現行治療では嫌気性菌に効果が不十分と考え、LVFX から A/S への変更、2. 臨床経過から複雑性 MSSA 菌血症と認識し、計4週間の抗菌薬治療に加えて心臓エコー検査の実施を提案した。第8病日に A/S へ変更後に解熱を認め、後日再検した頸部 CT にて膿瘍の消失を確認した。IE などの遠隔転移感染巣は無く、計32日間の抗菌薬治療にて退院した。

【結論】DRONJ に由来した顎周囲膿瘍において、早期の排膿切開と AST 介入が治療マネジメントに有益であった。糖尿病や関節リウマチなど基礎疾患を有したことが、全身性の感染症にいたった要因と考えられた。

会員外共同研究協力者：三橋 達郎

325. 当院におけるバロキサビル マルボキシルに関する検討

藤井 哲英^{1,3}, 大石 智洋^{2,3}, 萱 智史^{1,3},

森原 順子^{1,3}, 池田 由佳¹, 隅田 英幸¹, 南 裕貴¹,

二宮 洋子⁴, 吉岡 大介^{2,3}, 石松 昌己^{3,5}, 長山 香織^{3,5}

¹川崎医科大学附属病院薬剤部

²川崎医科大学附属病院臨床感染症科

³川崎医科大学附属病院感染管理部

⁴川崎医科大学附属病院医療安全管理室

⁵川崎医科大学附属病院中央検査部

【目的】当院では、バロキサビル マルボキシル (BXM) を院内におけるインフルエンザ (Flu) 発生時の予防投与に使用することにしたが、その有効性や、問題となっている BXM 耐性の有無の監視が必要と考えた。

【方法】当院において今シーズン (2023年8月~)、Flu の院内発生にて BXM の予防投与を施行した症例につき調査し、また、同じく今シーズン、当院においてインフルエンザの抗原定量検査陽性となった症例由来の Flu につき、real-time PCR により、ウイルスのタイプおよび BXM 耐性関連遺伝子変異 (I38T 変異) の有無を検索した。

【結果】今シーズン計5名の院内発生 (入院患者) に際

し、その同室者計8名(男性3名,女性5名,年齢64.4±24.3歳)に対し,BXMの予防内服を施行し,8名とも発症しなかった。今シーズンの当院受診者全体のFlu陽性者のうち,H1N1:7名(24.1%),H3N2:12名(75.9%),計19名で,うちBXM耐性関連遺伝子変異は1名(3.5%)認められた。

【考察】BXM予防投与を行った者にFlu発症はみられず,効果はあったと考える。BXM耐性関連遺伝子変異の1名は28歳女性で子どもからの感染が疑われたが,外来患者のため,その後の経過は追えなかった。

【結論】BXMの予防投与は病院内でのFlu発症予防に効果が期待できるが,耐性ウイルスには引き続き注意が必要であると考えた。

344. 海外からの帰国者に端を発した多剤耐性アシネトバクターのアウトブレイク事例

近藤 晃^{1,2,4}, 瀬戸口 大地^{1,2}, 永井 友基^{2,3,4}, 三原 智⁵, 迎 寛⁶

¹長崎医療センター呼吸器内科

²長崎医療センター感染症内科

³長崎医療センター総合診療科

⁴長崎医療センター感染制御室

⁵諫早総合病院呼吸器内科

⁶長崎大学病院第2内科

多剤耐性アシネトバクター(Multidrug-resistant *Acinetobacter*; MDRA)は,カルバペネム系,アミノグリコシド系,フルオロキノロン系の3系統の薬剤に対して耐性を示す耐性菌で,院内感染対策において非常に重要に位置づけられる。われわれは,海外からの帰国者を発端とした多剤耐性アシネトバクターのアウトブレイク事例を経験したので報告する。

発端者は海外で受傷し手術を施行された後に当院への帰国転院となった。東南アジアの途上国からの帰国症例であったため,入院当初より個室隔離による接触感染予防策を講じた対応を開始した。しかし,その後,約2年8カ月の間に累計18名の患者に断続的にMDRAの検出を認め,アウトブレイク事例となった。当初,MDRA陽性者は個室隔離による接触感染対策を行っていたが,事例の拡大にともない,院内の1病棟の一部を改修し,MDRA専用病棟とし感染対策を行った。また,発端者が入室した高度救命救急センターは約4カ月にわたる閉鎖を余儀なくされた。

抄録作成時点で18症例のうち死亡症例を6例に認めたが,MDRA感染が直接的な死亡原因と考えられる事例は認めなかった。存命の12症例のうちMDRAの排菌が継続している症例を3症例認め,引き続き院内での入院観察を継続している。アウトブレイクにいたった要因としては,環境面を含む医療従事者を介した感染拡大が主な要因と考えられた。

会員外共同研究協力者:森 英毅,中村 みさ,吉田 真一郎

345. 当院での多剤耐性アシネトバクターアウトブレイク事例における感染対策

近藤 晃^{1,2}, 瀬戸口 大地^{1,2}, 永井 友基^{2,3,4}, 三原 智⁵, 迎 寛⁶

¹長崎医療センター呼吸器内科

²長崎医療センター感染症内科

³長崎医療センター総合診療科

⁴長崎医療センター感染制御室

⁵諫早総合病院呼吸器内科

⁶長崎大学病院第2内科

当院での多剤耐性アシネトバクター(Multidrug-resistant *Acinetobacter*; MDRA)のアウトブレイク対応に関して報告する。

発端となった高度救命救急センターにおいては,専門業者による清掃を行なうとともに,大規模な改修工事を施行し,病床数を削減・調整を行なった。また,院内にMDRA専用病床を開設してMDRA保菌者・感染者を個室隔離し,対応にあたるスタッフも専任化した。ポータブルレントゲン機や人工呼吸器などの物品も,MDRA病棟専用のものとした。環境整備にあたっては紫外線または蒸気化過酸化水素による非接触消毒を実施した。感染対策の教育としては,標準予防策,防護具着脱チェック研修,手指衛生遵守のチェックを定期的に繰り返した。これらの感染対策には長崎大学病院感染制御教育センターを始めとした,院外の専門家チームからの助言をもとに行い,また,国立感染症研究所や第三者委員会からの外部評価を受けた。高度救命救急センターを再開するにあたっては,条件として手指衛生遵守率を2週間毎報告することが示された。MDRA感染対策会議は段階的に頻度が少なくなったものの,現在も月に1回の会議は継続し,手指衛生遵守率の報告や入院継続患者の報告,排菌を認めなくなった患者の隔離解除,元MDRA患者の対応,物品の取り扱いなどに関する協議を継続し,感染管理にあたっては状況である。

会員外共同研究協力者:森 英毅,中村 みさ,吉田 真一郎

346. 人工皮膚における各種消毒薬の持続的抗菌力に関する検討

河村 真人, 佐藤 匠, 田村 友梨奈, 藤村 茂
東北医科薬科大学薬学研究科臨床感染症学

【目的】クロールヘキシジングルコン酸塩(CHG)は持続的に抗菌力を示すと報告されていることから,血管アクセスデバイスの穿刺部位消毒などにCHG含有の消毒用エタノール(EtOH)として使用されている。本研究は,人工皮膚の表面における各種消毒薬の持続的抗菌力について検討した。

【方法】被験菌株はMRSA 4株とし、80% EtOH, 0.5% CHG, 0.2% 塩化ベンザルコニウム (BZC) および10% ポビドンヨード (PVI) を消毒薬として使用した。これらの消毒薬に人工皮膚を5分間浸漬し、その被験素材を取り出してから0 h, 24 h および72 h 経過後にMcFarland No. 0.5に調整した菌液を10 μ L (約 1.5×10^6 CFU/mL) 滴下した。これらの人工皮膚表面における生残菌数を測定した。

【結果】PVIは、全ての時間において生残菌が確認されなかった。EtOHにおける0 h, 24 h および72 h 後の菌数は、各々 1.8×10^5 CFU/mL, 1.2×10^5 CFU/mL および 2.0×10^5 CFU/mLであった。CHGとBZCにおいても、EtOH付着の人工皮膚と同程度のMRSA生残数を確認した。

【結語】PVIは、人工皮膚上において72 h 殺菌力が持続した。また、CHGは皮膚への吸着性があることから抗菌力が持続すると考えられたが、MRSA株が残存した。今後、CHG含有EtOHの殺菌持続力やMICなど殺菌力を解析し報告予定である。

会員外共同研究協力者：岩崎 裕衣

366. *In vitro* シミュレーションモデルを用いたラスクフロキサシンの肺炎球菌に対する殺菌効果の検討

加村 (中川) 晴香, 濱田 将風, 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】ラスクフロキサシン (LSFX) は、他のキノロン系薬と比較して肺移行性が高いことが特徴である。本研究では、*in vitro* PK/PD 試験モデルを用いて肺炎球菌に対する殺菌効果を評価・検討した。

【方法】供試菌株は、レボフロキサシンに感性を示す肺炎球菌SP41株、耐性を示すSP05株とした。これらの菌株に対し、Chemostat Model (CM) とHollow-Fiber Infection Model (HFIM) を用いてLSFXの薬効評価を行った。なお、今回のHFIMによる検討に向け、肺炎球菌用培地と気泡除去装置を新たに開発した。

【結果】微量液体希釈法によるSP41とSP05に対するLSFXのMIC値は、それぞれ0.03 mg/L および0.25 mg/Lであった。

CMを用いた薬効評価試験では、ELF中の薬物動態条件下において、LSFXは両株に対して殺菌的效果を示した。血中の薬物動態条件下では、SP41に対しては殺菌的、SP05には静菌的な作用を示した。

HFIMを用いた薬効評価試験では、24時間毎に連続7日間LSFX投与を行った時のELF中の薬物動態を再現した。その結果、SP41は投与後4時間、SP05は投与後6時間で検出限界まで菌数が減少し、試験期間内に耐性菌は出現しなかった。

【考察】LSFXをELF中濃度で肺炎球菌に作用させると高い殺菌効果を示した。HFIMの改良により、自己融解や

気泡が発生しやすい菌種に対する長期間の試験が可能となった。感染組織内濃度をシミュレートしたPK/PD解析は、重要な知見をもたらすことが期待された。

368. 腸内細菌目細菌疑いの血液培養陽性例におけるdirect disk diffusion (dDD) の評価

坂梨 大輔¹, 大野 智子¹, 山田 敦子¹, 平井 潤^{1,2}, 浅井 信博^{1,2}, 森 伸晃^{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】腸内細菌目細菌を疑う血液培養陽性液についてdirect disk diffusion (dDD) の評価を実施した。

【方法】2023年6月から11月の期間に陽転しGram染色で腸内細菌目細菌が疑われた85の血液培養液を対象とした。CLSI M-100 ed33, 2023に記載された手順と判定基準に基づき、dDDと微量液体希釈法(BMD) (ライサスS4)を実施した。また、両者の結果を比較しcategory agreement (CA), very major errors (VME), major errors (ME) およびminor errors (MiE) の割合 (%) を算出した。

【結果】各抗菌薬の (CA, VME, ME, MiE) はABPC (89.4, 0, 1.2, 9.4), CTRX (92.9, 1.2, 0, 5.9), CAZ (87.1, 0, 1.2, 11.8), AZT (96.5, 0, 0, 3.5), MEPM (91.8, 0, 0, 8.2), CPF (91.7, 1.2, 0, 6.0)であった。MiEのうち、dDD : S : BMD : IのパターンはCPFの1例のみであった。

【考察】CLSIはVMEおよびME発生率1%以下、MiE発生率5%以下となるようディスク拡散法を制定している。今回の検討では、AZTを除く5つの抗菌薬でMiE発生率5%超となったが、dDD : S : BMD : IのMiEは1例のみであり、dDD : Sの信頼性は高いと考えられた。

【結語】dDDは腸内細菌目細菌疑いの血液培養陽性例において有効な抗菌薬を通常のBMDより1~3日早く決定することができ、有用性が高いことが示唆された。

会員外共同研究協力者：太田 浩敏, 中村 明子, 宮崎 成美, 川本 袖香, 高山 美奈, 小坂 功, 末松 寛之, 千田 澄江

ICD 講習会：最新技術の導入による院内感染対策の推進

1. VR (Virtual reality) 技術を用いた感染対策教育

田内 久道

愛媛大学医学部感染制御学

愛媛大学医学部では令和3年度の文部科学省「感染症医療人材拠点事業」を獲得したことから、その資金の一部を用いてVRコンテンツを作成し、学生等の教育を行っている。

作成したコンテンツは2つで、COVID-19の重症肺炎患

者がICUに搬送され、挿管呼吸管理開始までの経過をVR画像にしたものと、病棟内でのMRSA感染拡大を可視化したものである。COVID-19が法律上新型コロナウイルス感染症等感染症（いわゆる2類相当）とされていた期間は、学生をCOVID-19の治療現場に立ち合わせることができなかったが、VRを用いることにより臨場感を持ってICUでの処置を経験させることができた。またVRを用いることにより本来目に見えないものを可視化することができるため、病棟でのMRSAの広がりや個人防護具の重要性を体感させることが可能となった。

既存のVRコンテンツには我々の意図を十分に反映しているものが存在しないため、制作会社とともに新たなコンテンツを作成した。作成に当たっては絵コンテを作成し、こちらの作成目標を制作会社と共有するためにかなりの時間が必要であった。VR内の登場人物は学生が日頃接触している愛媛大学医学部の教員と職員であり、出来上がったコンテンツは学生にとってはより臨場感と親密感をもってもらえるようであった。

令和3年度より毎年3月に、医学部5年生全員と看護学科3、4年生の希望者を対象に感染症人材養成実習を1週間かけて行っている。実習内容はVR実習をはじめ、ICTカンファレンス、HIVカンファレンス、ASTカンファレンス映像の視聴、シミュレータ実習として個人防護具装着、鼻咽腔ぬぐい液の採取、グリッターバッグを用いた手洗い評価、膀胱留置カテーテル挿入、点滴ルート確保と気管挿管の実習を行い、最終日にはシミュリンピック大会と称し、グループごとにシナリオを設定した競技形式で評価を行っている。このシミュレーション教育には若手医師から各診療科教授まで約50人の教員が参加している。

学生にこのシミュレーション実習の有効性について5段階評価でアンケートを行ったところ、5と評価したものが49%、4の評価が41%と好評であった。VR実習に関する代表的な意見としては「VRは臨場感がとてもあり、印象に残りました。」や「新鮮で楽しかった。」という肯定的な意見が多く教育的な意義を感じたが、「少し酔ってしまった。」「レンズが曇って見にくかった。」という意見もあった。「VRじゃなくても、普通の画面でいいなと思った。」との意見も、ある程度真実だろうと感じた。

VRに使用するゴーグルは充電式の電子機器であり、保管や取り扱いに関してはそれだけでかなりの手間と負担が生じる。またVRコンテンツを独自に作成するには多額の費用が発生する。今後VRヘッドセットが汎用化されスマートフォンのように各自がデバイスを所有するようになれば、VRは感染症の教育に大きく貢献するようになると思われる。

VR独特の臨場感はお伝えできないが講演内では作成したVR動画を2D映像にしたものを供覧したい。

2. 蛍光塗料塗布面積解析ツールを用いた手指衛生手技の教育効果

掛屋 弘¹、岡田 恵代²

¹大阪公立大学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制御部

医療関連感染において、手指衛生は最も重要な対策であり、必要なタイミングに適切な手技で行うことが求められる。医療機関では手指衛生の向上のために、WHOが提示する「手指衛生多角的戦略」5つの要素に則って、手指衛生へのアクセスのしやすさ、手指衛生の実践につながる教育、遵守状況のモニタリングやフィードバック、多職種連携で取り組む組織の醸成などに取り組んできた。このような継続的な取り組みに加え、新型コロナウイルス感染症の感染対策強化によって、各施設の手指消毒剤使用量や手指衛生遵守率は上昇している。一方、実際の手指衛生手技を確認すると、手指消毒剤の1回使用量や塗り拡げる時間・手順などが不十分で手指衛生の質に課題が挙げられる。

今回、我々は新たなツール「蛍光塗料塗布面積解析ツール（以下解析ツール）」を用いて手指衛生手技を評価した。その手技の評価方法としては、初めに蛍光塗料を用いて手指消毒剤の塗り漏れ・手洗いの洗い残し面積を解析ツールで測定・点数化した。その後に教育動画を視聴後に再度測定し、職種別に比較した。結果：参加者は935名（医師128名、看護師484名、看護補助者56名、その他のメディカルスタッフ93名、事務職員174名）であった。手指消毒は全職種で点数が上昇（看護師・医師・事務職員 $P<0.01$ ）、手洗いは看護補助者以外で低下（看護師・事務職員 $P<0.01$ ）し、手指消毒で教育効果が高かった。手洗いはどの職種も手指消毒に比べ点数が高く、元々手技を習得しており、さらに向上させるには手洗い手技のポイントを強調した教育が必要と考えられた。職種間比較では、手指消毒・手洗い共に点数の高い職種と低い職種の差が大きく、全職種共通の教育では効果を得にくいと考えられた。部位別評価では、手指消毒は手背の点数が高く左右差を認めなかったが、手洗いは手掌、左手の点数が高く、手技の課題が異なっていた。部位別評価のうち手指消毒は先行研究と異なる結果で、今後、解析ツール評価基準の妥当性について検討する必要があるが、本ツールの新たな可能性について検討を続けている。講演では、感染対策における手指衛生の重要性を再確認し、院内感染対策に取り組む文化をさらに醸成させる方法について考えてみたい。

3. 環境消毒技術を用いた医療環境制御

金森 肇

東北大学大学院医学系研究科総合感染症学分野

病原微生物に汚染された病室環境や医療器具は媒介物となり、医療従事者や患者を介して病原微生物が伝播しうる。薬剤耐性菌に感染あるいは保菌していた患者の病室に新たな患者が入院する場合、耐性菌獲得のリスクが増加する。

また、病室内環境が十分に清掃されていないことや、清掃を改善する介入を行った研究においても、一定の割合で環境表面の汚染が認められる。さらに、病原微生物で汚染された医療環境に関連したアウトブレイクが多数報告されており、不適切な消毒プラクティスに関係していた。近年、病室内環境におけるバイオバーデンを減少させるため、新しい環境消毒技術の開発や環境制御のエビデンスが増加しており、紫外線照射装置（UV-C 紫外線照射システム、パルス方式キセノン紫外線照射装置）や過酸化水素発生装置（蒸気化過酸化水素発生装置、エアロゾル化過酸化水素発生装置）などの非接触型環境消毒技術が臨床応用されている。紫外線照射装置では、実験室やモデル病室で院内感染対策上問題となる微生物を環境表面に接種し、紫外線照射により薬剤耐性菌、*Clostridioides difficile*、新型コロナウイルス等を不活化した。また、紫外線照射装置が薬剤耐性菌や医療関連感染を減少させるのに有効であるかを検討した複数の臨床研究が実施されており、紫外線照射装置が薬剤耐性菌による医療関連感染の減少に寄与することが示唆された。日本の医療施設においても薬剤耐性菌を対象に紫外線照射装置を活用した事例や研究結果が報告されている。過酸化水素発生装置では、試験表面に接種されたウイルスや細菌の不活性化、病室環境表面上の多剤耐性菌の減少が示されている。急性期病院のハイリスク病棟を対象にしたコホート研究では、過酸化水素発生装置を用いて環境消毒された病室の患者は、多剤耐性菌の獲得率の減少を認めた。また、退院時清掃でエアロゾル化過酸化水素発生装置を用いて環境消毒を強化し、*C. difficile* 感染症が減少したことが報告されている。非接触型環境消毒技術を導入する際には、紫外線照射装置、過酸化水素発生装置ともに長所・短所を理解した上で、施設毎に最適な装置を選択することが重要である。例えば、紫外線照射装置は直接/間接（影の部分）照射、照射距離・時間の影響を受けること、過酸化水素発生装置は、事前に病室を密閉したり、空調・換気システムを停止することなどが挙げられる。病室の環境清掃・消毒は日常的に行われているが、清掃・消毒の効果は一時的であり、清掃・消毒後に時間経過とともに微生物が再増殖したり、患者や医療従事者が病室内の環境表面や医療器具に触れることによって病原性微生物で再び汚染される。このような背景から持続的に環境消毒効果を示す消毒薬や環境浄化技術、環境表面自体に消毒効果のある素材の研究開発も行われている。本講演では、環境消毒技術について概説し、医療環境制御への応用を検討する。