

第 65 回日本化学療法学会東日本支部総会

会期：2018 年 10 月 24 日～26 日

会場：東京ドームホテル

会長：川名 明彦（防衛医科大学校感染症・呼吸器内科教授）

特別講演

1. ハイリスク新興再興感染症の動向と WHO のグローバル戦略

進藤 奈邦子

世界保健機関健康危機管理プログラム

航空網が地球全体をすっぽり包み、人とモノが驚くべき速さで地球上を移動する今日、病原体も未踏の地に飛び出していく機会が増えた。ヒトコブラクダが宿主と考えられている中東呼吸器症候群（MERS）コロナウイルスもヨーロッパや北米の主要都市や韓国に輸入症例が報告され、とくに近隣の韓国ではたった一人の患者さんから 300 人以上が感染し、18 人が死亡、経済被害は 18 億円に上ると報告されている。偉大な先達により発見され、診断が確立し、ワクチンや治療薬が存在する‘クラシック’な感染症が、気候変動、環境破壊、人災、天災、都市化、大量生産、大量流通を背景に再び人類を震撼させる現象も頻繁に見られるようになってきている。黄熱病、コレラ、ジフテリア、麻疹、ペストなどがその例として挙げられる。

一方で、かつては高い致死性から非常に恐れられていたエボラ出血熱をはじめとするウイルス性出血熱は、科学的知識に基づいた感染制御・予防策、支持療法の強化に加え、ワクチンや治療薬開発、臨床応用により生存率が格段に改善し、医療機関が地域社会の信頼を獲得して、接触者を追跡することに主力が注がれていた対応から自主的な予防的医療受給症例へと大きな進歩が見られるようになった。先進国のパラシュート作戦的介入から、当事国のリーダーシップの下での国際協力がより効率的、建設的に行われるようになってきていることも特筆すべきであろう。

診断技術の飛躍的進歩に加えジェノミクス、AI の導入・活用により感染症疫学も新しい局面を迎えており、ビッグデータの共有により流行予測も一層の進歩が期待されている。希少感染症の予防・治療薬の開発を支援する特殊資金（CEPI）や世界銀行のパンデミック基金などユニークなファンドの設立も重要な役割を果たしている。

国際保健、健康危機管理の上で重要な新興再興感染症について問題点と科学技術の進歩、国際協力の視点から論じ、WHO の戦略・活動を紹介する。

2. 東京 2020 オリンピック・パラリンピックと感染症対策

杉下 由行

東京都福祉保健局健康安全部感染症対策課

2020 年 7 月から 9 月にかけて、東京 2020 オリンピック・パラリンピック競技大会（以下、大会）が開催される。オリンピック会場は東京都内の競技会場を中心に 9 都道府県・4 政令指定都市にわたる。この大会には、観戦を目的に約 100 万人の人々が海外から来日する見込みであり、国外からさまざまな感染症が持ち込まれることが懸念されている。また、競技会場等において、一定の場所・期間に多くの人が集まることから、通常と異なる規模で感染が広がるリスクも想定される。感染症対策における基本的な対応は、早期に発生を探知し（サーベイランス）、感染症を特定して（病原体検査）、感染症の特徴に応じた拡大防止策を迅速に行い（疫学調査・保健指導等）、また、感染した患者の重症化防止や早期回復を図ること（医療提供）であり、大会期間中においても、これらを確実に実施することが、対策の鍵となる。東京都では、2017 年 10 月に厚生労働省から示された「2020 年東京オリンピック・パラリンピック競技大会に向けての感染症のリスク評価～自治体向けの手順書～」によりリスクとなる感染症を洗い出した。さらに、2018 年 3 月には、「東京 2020 大会の安全・安心の確保のための対処要領（第一版）」を策定し、この要領の中で大会に向けた感染症対策についての基本的な方針を示した。こうした状況の中、大会に向けては、人材育成をはじめ、感染症発生時に必要とされる行政対応を集約した東京都感染症マニュアルの改訂、疫学調査支援ツールの開発及び、検査体制やサーベイランスシステムなどの整備や強化を実施してきた。また、訪都外国人や日本人海外渡航者に向け、感染症への適切な対応ができるよう啓発冊子による情報提供も開始した。大会期間中の都内における感染症の発生状況については、デイリーレポートとして東京 2020 組織委員会へ定期報告することになるが、これについては、組織委員会と調整の上、内容・頻度、報告方法等を明確化していく必要がある。平昌 2018 冬季オリンピックの視察から得られた課題や今後の訓練の結果も踏まえ、感染症対策の強化を着実に進め、大会に備える予定である。

教育講演

1. 環境汚染と消毒—自験例も踏まえて—

金光 敬二

福島県立医科大学感染制御学

幾つかのアウトブレイク事例の報告をみると環境汚染が深く関わっている。ひとたび、環境が汚染されると環境がリザーバーとなって微生物の伝播が院内に拡がっていく。

特に、耐性菌の場合は大きな問題になる。しかし、環境といっても病室のベッド柵、オーバーテーブル、ナースコールボタン、シンク、床、排気口、トイレ、汚物室など多岐に及び、日常の清掃や汚染された時の消毒法は標準化されていない。最近では、シンクの配水管が耐性菌で汚染されると消毒薬を流しても消えないというデータやトイレを流すときに *Clostridioides difficile* のエアロゾルが発生するという報告など、感染管理者にとって心配は増すばかりである。もちろん、普段より環境を汚染させないための手指衛生、物品管理、医療機器の消毒法、清掃、汚物処理などは重要であるが、これらの一部に破綻がみられると環境汚染が起こってしまう。ある施設では、清掃を改善するという介入により、VRE (Vancomycin-resistant enterococci) や *C. difficile* の環境における汚染を減少させている。多くの施設では、院内の清掃は委託業者や看護助手が担当しているが感染制御部が満足できるレベルに達しているだろうか。また、CDCやAPICのガイドラインでは環境の消毒をどのように捉えているだろうか。さらに、海外では患者の退院時などに病室を蒸気化過酸化水素、紫外線照射装置、蒸気化過酢酸などを用いて消毒することがある。これらの適応とデメリットとは何であろうか。当院でもVREのアウトブレイク時にこれらの使用経験があり、その経験も含めて環境汚染と消毒について考えてみたい。

2. 2020年東京オリンピック・パラリンピックと救急医療

佐々木 淳一

慶應義塾大学医学部救急医学

日本救急医学会をはじめとした21学術団体(2018年07月現在)は連携を強化し、医療の専門家として諸課題に取り組み、積極的に学術的な提言を行っていくという使命を全うすべく、「東京オリンピック2020開催中の救急災害医療体制に係る学術連合体(コンソーシアム)」(<http://2020.ac.com/>)を結成している。現在の構成団体は、日本救急医学会、日本外傷学会、日本集中治療医学会、日本災害医学会、日本中毒学会、日本熱傷学会、日本臨床救急医学会、日本救急看護学会、東京都医師会、日本小児科学会、日本臨床スポーツ医学会、日本AED財団、日本蘇生学会、日本救護救急学会、日本航空医療学会、日本感染症学会、日本外科学会、日本環境感染学会、日本整形外科学会、日本病院前救急診療医学会、日本脳神経外傷学会の21団体(参画順)である。大規模国際イベントの1つであるオリンピックは、期間中の開催地域の一時的な人口増加に伴う救急需要の増加をもたらす、通常の救急医療システムの運用に大きな負荷を与える。2020年東京オリンピック・パラリンピック期間中の観客動員数は約1,000万人とされ、これは現在の東京の人口が約1,300万人である事から、開催期間中の東京の人口が約2倍となる。当然のことながら、世界各国からの旅行者も爆発的に増加するため、小児を含む外

国人対応は必須となる。夏期大会であるため熱中症対応、新興・再興感染症を含む感染症対応なども重要である。また自然災害への対応として、急激な天候悪化による雷撃傷、大規模地震への対応もあげられる。さらに同イベントの過去の事例や近年の国際情勢を鑑み、低頻度ではあるもののテロによる同時多数傷病者発生リスクを有しており、爆傷や化学・生物兵器対応もあげられる。このようなリスクを抱えた大イベントにおいては、計画策定開始時点から救急・災害医療対策チームが関係機関と十分な調整を行い、予測できる傷病者への救急医療だけでなく、テロなどを想定した災害医療対策を準備し、訓練を積んで検証しておくことが極めて重要である。

3. 先進生命科学とバイオセキュリティ

四ノ宮 成祥

防衛医科大学校防衛医学研究センター

生命科学の進歩は、医療技術革新やバイオ産業振興など我々の社会に大きな恩恵をもたらしている。その一方で、悪用や誤用による社会へのリスクの高まり、生命倫理的な諸問題の生起、環境破壊の懸念などの問題点が指摘されている。このような科学技術利用の両義性に掛かる懸念のことをDual Use Research of Concern (DURC)と呼ぶ。病原体利用における人体保護や環境保全の観点から、バイオセーフティ理念の理解やその確実な実施が研究者間の常識となっている一方で、危険な概念や行為から社会を守るバイオセキュリティの考え方や背景となる生命科学技術のDURC事例の理解、研究倫理規範教育などについては、まだまだ一般化しているとは言い難い。オウム真理教のバイオテロ未遂事件(1993年)や米国炭疽菌郵送テロ事件(2001年)などの微生物悪用事例に加え、遺伝子改変による新規病原性の付与(1993年)やワクチン抵抗性の研究(1997年、2001年)が発表され、生命科学研究の正当性が問われるようになってきた。さらに、病原体管理に係る問題で著名な研究者の逮捕という衝撃的な事件(2003年)が起きるに至り、先進生命科学の在り方を再考しようという動きが出てきた(Fink report: 2004年, Lemon-Relman report: 2006年)。特に、Fink reportでは微生物研究において問題となる7つのカテゴリーが示され、科学者に対する警鐘を発することとなった。このようななか、合成生物学という学問領域が急速に発展し、感染性ポリオウイルスの完全人工合成(2002年)を皮切りに、種々の微生物が人工合成されるようになった。また、逆遺伝学的手法をもとに1918年型スペイン風邪ウイルスが人工合成された(2005年)。ウイルスのみならず細菌や酵母などの染色体の人工合成も進められ、完全人工合成ゲノムを有するマイコプラズマが作成された(2010年)。さらに、馬痘ウイルスが人工合成されるに至り(2017年)、図らずも我々はその気になれば比較的少額の資金で痘瘡ウイルスの人工合成が可能となった時代に入ったという現実を突き付けられることに

なった。CRISPR/Cas9 を用いたゲノム編集技術 (2012 年) は、瞬間間に一般の研究室の技術として発展し、Gene Drive によるベクターコントロールを感染症制圧に向けた研究プロジェクトも進行している。他方、Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) では Safe Genes Program が進行するなど、研究の行く末は複雑に交錯している。本講演では、こうした経緯を概説し、先進生命科学技術に関するバイオセキュリティ問題に対して我々はどう立ち向かうべきなのかを考える機会としたい。

4. 結核・非結核性抗酸菌症の最近の話題

長谷川 直樹

慶應義塾大学医学部感染制御センター

抗酸菌は人工培地で培養不能であるライ菌を除くと、結核菌群と非結核性抗酸菌 (non-tuberculous Mycobacterium: NTM) に大別される。これら両菌群の起源は同じであり、元来環境菌であった非結核性抗酸菌の一部が進化を遂げ、環境よりも人をはじめとする動物を宿主とするように進化を遂げたのが結核菌群である。我が国の結核罹患率は着実に減少しているが、未だ世界的には中蔓延国である。その疫学的特徴は、日本人高齢と外国生まれの若年者である。将来的には日本の結核は若年者の輸入感染症の様相を呈するであろう。我が国の結核を減らし、低蔓延国に仲間入りするには、発症者を診断し治療を開始するだけでなく、感染を防止し、発病を防止することが重要である。そのために結核発症のリスク因子を理解し、治療を要する潜在性結核感染症を的確に診断することが重要である。感染の指標としては、Interferon- γ Release Assay (IGRA) が用いられるが、その有用性と限界を認識して活用する必要がある。2018 年には抗原刺激に対する CD8 陽性 T リンパ球の Interferon- γ 産性能を加味した QuantiFERON の改良型が実用化された。結核関連においては診断に関しては自動核酸増幅検出機器の導入、治療ではデラマニド、ベダキリンの登場、感染対策の基本的 PPE である N95 マスク装着法の適否を空気中の粉塵量を定量的に評価することにより判定する新たな機器、など診断、治療、感染制御に新たな展開が期待される。

一方、NTM は水系、土壌に存在する環境菌で現在約 190 種が登録されているがそのうち人に病原性を有するものは約 20 種類である。全身に感染症を惹起するが、最も多いのは呼吸器感染症である。近年の全国疫学調査では肺 NTM 症が排菌を認める結核を凌駕していることが報告された。それは既に存在した症例が発見される機会が増えたのか、真に増加しているのかを明らかにする必要がある。診断と発病との関連性は不明であり、診断された患者に対する治療の開始時期や治療期間についても未だ定まっていない。我が国には *Mycobacterium avium* complex (MAC) 菌の細胞壁構成成分である Glycopeptidolipid に対する IgA 抗体価が保険収載され肺 MAC 症の補助診断法として

使用されているものの、疾患活動性を反映する確かなバイオマーカーがないこともその一因と思われる。治療には多剤併用療法が一般的で、特に MAC 症ではマクロライドがその主軸であるが、最近アミノグリコシド系薬の中でもアミカシンが注目されている。中でも、組織や細胞内への移行性を高めたりポゾム化アミカシンが開発され、肺 NTM 症を対象に治験が進められている。本剤が認可されれば今後新しいレジメの創出が期待される。

5. 敗血症

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

“敗血症”とは簡潔に言えば重症の感染症であり、感染症によって患者が重篤な状態にあること、である。宿主との関連からみれば、“Sepsis is the body's harmful systemic reaction to microbial infection” (PPI より) ということができる。

2016 年に国内外で敗血症の診療ガイドラインが改訂され、特徴のひとつとして、15 年ぶりに定義が変更された。新しい敗血症の定義として Sepsis-3 では、「感染症に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害」となり、感染症における臓器不全の進行にフォーカスした定義となっている。臓器障害を早期に発見し、阻止することが目的であり、さらなる治療成績の向上を目指して、活発な検討が続けられている。改訂のポイントとなった臓器障害の評価に 6 項目からなる SOFA スコアが採用され、集中治療室以外においては qSOFA がスクリーニングの指標として採用されたことも特徴である。qSOFA は 3 項目 (意識レベルの変化、呼吸数 ≥ 22 回/分、収縮期血圧 ≤ 100 mmHg) の簡単な構成となっているが、集中治療室以外の、一般病棟や外来での使用状況は、施設によって差があるのではないかと推測される。当院においても、バイタルサインを表示する経過表の中に呼吸数の項目はあるのだが、(例えば発熱していても) 呼吸数の記載がない状況が見うけられる。敗血症の治療は集中治療室での管理が必要だが、患者は集中治療室以外でも敗血症に至ることがある。外来や一般病棟で早期に発見し介入するにはバイタルサインの変化に対応する個人のスキルと病院の仕組みとしての rapid response system のような対応が求められる。

抗菌薬療法に関して、国内の敗血症診療ガイドラインでは、抗菌薬の併用療法、抗菌薬持続投与、プロカルシトニンを指標とした抗菌薬の中止など、いくつかの clinical question が挙げられている。またその他、ショックに対するステロイド療法や体温管理など敗血症診療を広くカバーする項目が含まれており、担当する診療領域は異なっても敗血症診療に携わる医療者にとって必須の内容と考えられる。本講演では、救急・集中治療以外の領域も含めて敗血症診療の実際を考えてみたい。

6. 感染対策における薬剤師の役割

藤村 茂

東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

病院薬剤師が感染制御活動に本格的に参加し始めてから、30年ほどが経過したが、この間に感染制御および抗菌化学療法に関連した認定資格が整備され、有資格者が増加してきた。1980年代は全国的にMRSAが猛威を振るっており、その感染対策は手探りの状態にあった。当時はバンコマイシンとアルベカシンの不適切な使用も多く見られた。その後1990年代に入り、PRSPやMDRPなど新たな耐性菌が検出されるようになり、耐性菌の伝播抑制および抗菌薬の適正使用が強化されるようになった。こうした動きは世界も同様であり、2015年に世界保健総会で薬剤耐性(AMR)に関するグローバルアクションプランが採択された。これを受けて我が国では、2016年にAMR対策アクションプランが公表され、2020年までに主要な耐性菌の分離頻度を目標値まで下げる具体的な数値目標が掲げられた。さらに2017年には、この実現に向けた対策の第1弾として、急性気道感染症と急性下痢症における「抗微生物薬適正使用の手引き」が示されている。これに加えて、この10年でわが国も世界に倣い後発医薬品の使用促進の動きが加速し、多くの病院で抗感染薬の殆どが後発品への変更を余儀なくされた。感染制御の目的の1つに耐性菌出現抑制が掲げられているが、抗菌薬適正使用に向けた取り組みが広がり、病院薬剤部もしくはICTの薬剤師が中心になってカルバペネム系薬や第4世代セファロスポリン系薬など広域抗菌薬の使用が大幅に制限されるようになった。その代替としてペニシリン系や第1世代セファロスポリン系薬に偏った使用が目立つようになったが、最近になってこうした薬剤の後発品をめぐる供給上の問題および耐性化の問題が指摘されている。今後、薬剤師はこうした新たな問題を踏まえつつ、医療経済を考慮しながら、感染対策を如何に前進させていくかを考えることが重要である。この教育講演では、これまでの活動を踏まえ、2020年以降にどう感染対策に貢献していくべきかを考察する予定である。

7. 輸入マラリアをどのように治すか？

狩野 繁之

国立国際医療研究センター研究所熱帯医学・マラリア研究部

2014年夏、わが国で約70年ぶりとなるデング熱の突発的な流行が報告され、東京を中心に患者数が160人を超えた。いったん対策に成功した熱帯性感染症の「逆襲」に、国民は驚いた。関係諸機関は一斉に感染症危機管理のスイッチを入れ、地球の温暖化とわが国の気候変動、媒介蚊の棲息域拡大情報にも注意を払いはじめた。また、2020年の東京オリンピック・パラリンピック開催まで増え続けるであろうインバウンドの旅行者数は、2017年上半年期で早くも年間1,375万人を超え、彼らが国内に持ち込むかも

しれない「国際的に脅威となる感染症」に対する対策強化の基本計画が、関係閣僚会議のアクションとなって纏められた。

一方、日本人海外渡航者で、帰国した後に発症する輸入マラリアの患者が、また増えてきた。そして近年、わが国の薬機法下で処方できる抗マラリア薬が次々と承認され始めた。メフロキン塩酸塩錠(販売名:メファキン「ヒサミツ」錠275)は2001年から販売が開始され、長くわが国で使われてきたが、世界におけるメフロキン耐性マラリアの出現と拡散が報告され始めて、わが国でも新しい薬剤の使用承認が待たれていたところである。2013年2月にアトバコン/プロゲアニル塩酸塩(商品名:マラロン配合錠)が認可され、治療だけでなく予防にも広く使われるようになった。さらには用法/用量の変更に係る国内製造販売承認が得られ、「マラロン小児用配合錠」の剤形が2016年6月に追加されて販売されるようになった。これで小児のマラリアの治療/予防も、きめ細かく行うことが出来るようになった。

わが国では、三日熱マラリアのアジア太平洋地域からの輸入例が散見されるが、肝内型の休眠原虫(ヒプノゾイト)を殺滅するプリマキンリン酸塩製剤(商品名:プリマキン錠15mg「サノフィ」)の国内製造販売承認が2016年6月に得られて市販されるようになった。ようやく、わが国内での三日熱マラリア、卵形マラリアの根治治療が可能となった。

しかしながら、いまだに重症マラリアによる死亡例も散見される。この克服には、どうしてもアルテミシニン(artemisinin)製剤のわが国への導入が必要である。Artemisinin-based combination therapy (ACT)としてたくさん種類の混合薬剤が既に世界では使われている。そしてついに2017年3月に、アルテメテル/ルメファントリン配合錠(商品名:リアメット配合錠)が国内で発売されたが、これは経口のACT錠であるので、あとはartesunate注射薬が認可されるのを待つのみである。

8. 肺炎球菌感染症：ワクチンの研究

金城 雄樹

東京慈恵会医科大学細菌学講座

肺炎球菌は肺炎、中耳炎、副鼻腔炎などの非侵襲性感染症を起こす細菌で、成人の市中発症肺炎の起炎菌として最も頻度が高い。また、髄膜炎や菌血症などの侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal disease: IPD)を引き起こす。IPD症例の年齢構成は二峰性の分布を示し、5歳未満の小児及び65歳以上の成人に多い。肺炎球菌の菌体表層に存在する莢膜ポリサッカライドは、食細胞による貪食に抵抗する重要な病原因子であり、その構造の違いにより100種類近くの血清型に分類される。肺炎球菌の感染またはワクチンの接種により、莢膜ポリサッカライドに対する抗体が産生されると、血清型依存的な感染防御効果をも

たらず。現在、23 価の肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine : PPSV23) と 13 価の肺炎球菌結合型ワクチン (13-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV13) が定期接種に用いられている。小児において、PCV の導入により IPD 罹患率の減少を認めた。しかし、PCV13 血清型の顕著な減少とともに、非 PCV13 血清型の増加を認めており (血清型置換)、全体の IPD 罹患率は 2013 年頃からほぼ横ばい状態と報告されている。その血清型置換は成人 IPD にも波及していることから、今後、非ワクチン血清型を含めた幅広い菌株に対する対応が必要と考えられる。その方法として、血清型を追加したポリサッカライドワクチンや血清型に依存しないワクチンの開発などがあげられる。また、肺炎球菌感染に対する防御免疫機構の解明に基づく、より有効性の高いワクチン開発も必要と考えられる。

本講演では、肺炎球菌ポリサッカライドワクチン導入後の IPD 由来肺炎球菌株の血清型の推移について説明すると共に、新規肺炎球菌ワクチンの開発を含めた今後の展望について解説する。また、肺炎球菌感染マウスモデルを用いた、肺炎球菌感染に対する防御免疫機構の解析や、新規肺炎球菌蛋白ワクチンによる抗体産生誘導機構及び感染防御効果に関する基礎的研究についても紹介したい。

9. 小児の百日咳をどう予防するか

齋藤 昭彦

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

百日咳は、感染力の強い細菌感染症であり、成人が感染すると慢性的な咳症状を呈するが、新生児、乳児が感染すると、重症化し、死亡することもある重篤な疾患である。現在、国内では、その予防のために 4 種混合ワクチンを生後 2, 3, 4, 12~23 か月の計 4 回接種するが、現在、小学校、中学校を中心に、集団感染の事例が多く報告されている。就学前の抗百日咳毒素 (Pertussis Toxin, PT) 抗体は、約 6 割の児で防御レベルを下回っており、就学前の接種、そして、海外で実施されている 10 歳代での百日咳含有ワクチンの接種の必要性が言われてきた。今回、日本小児科学会は、学会の推奨する予防接種スケジュールを 2018 年 8 月に改定した。そこでは、就学前の 3 種混合ワクチンの接種と、11~12 歳の 2 種混合ワクチンの代わりに、百日咳予防を加えた 3 種混合ワクチンの接種を任意接種として推奨している。いずれも任意接種のため、費用負担があり、その接種の閾値は低くないが、新生児、乳児、及びそれらを持つ両親と接触する可能性のある小中学生などを百日咳の感染源として減らすことは、意義のあることであろう。一方で、特に百日咳が新生児、乳児で重篤化することから、妊婦に百日咳含有ワクチンを接種し、その移行抗体で児を守る取り組みも海外で行われている。これに加えて、妊婦の周りの成人も追加の百日咳含有ワクチンを接種することが、いわゆる Cocoon Strategy を実行する上で重要である。

また、同時に、現在の無細胞性ワクチンの効果が長期間持続しないことを受けて、現行のワクチンとは異なる新しいワクチンの開発にも注目が集まっている。百日咳対策を行う上で、疾患のサーベイランスは必須である。ようやく、2018 年より、百日咳が全数届け出疾患となり、届け出が開始されるようになった。これらの新しい疫学上のデータを基に、今後の国内の百日咳対策を考えなくては行けない。

10. 性感染症の現状と対応

高橋 聡

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

性感染症の定点把握疾患として、淋菌感染症、性器クラミジア感染症、全数把握疾患として梅毒が指定されている。これらについて現状と適切な対応を解説したい。現在、世界的に問題になっているのが淋菌の多剤耐性化である。米国の Centers for Disease Control and Prevention (CDC) では、薬剤耐性微生物のうち、淋菌、*Clostridium difficile*、Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae を “Urgent Threats” として危機レベルを最も高くしている。現状では、淋菌の性器感染症と咽頭感染にはセフトリアキソン、性器感染症にはスペクチノマイシンが有効であるが、それ以外の抗菌薬はもはや有効率が低く、治療には用いることができない。アジスロマイシンは、有効な経口抗菌薬であったが、既に感受性の低下が報告されてきており推奨されない。万が一、治療に用いる場合でも、治療不成功となる可能性を患者に伝え、必ず治療判定を行う必要がある。性器クラミジア感染症は、報告数が多く、世界的にも罹患率が高い疾患である。性器クラミジア感染症は、男女ともに無症候性感染が特徴であり、気づかないまま感染している場合が多い。治療においては、耐性菌は認められていないが、非淋菌性尿道炎として対応する時に難治例があり注意を要する。梅毒の報告数は急増しており、この疾患に対する疫学、診断、治療の知識が必要になっている。梅毒の病変は、典型例から非典型例まで多彩であり、典型例ではない場合には、梅毒血清反応の検査が唯一の診断法となる。また、無症候梅毒も梅毒血清反応の検査によって診断できる。治療は、ベンザチンペニシリン G が世界標準の推奨治療法であるが、我が国では使用できないため、アモキシシリンが投与される。治療判定は、カルジオリピンを抗原とする抗体検査法が、治療経過を反映するので、こちらを追跡することになる。ただし、自動化法では *Treponema pallidum* を抗原とする抗体検査法もある程度目安となると考えられる。梅毒への対応としては、まずは、疑い、検査を提出することとなる。現状の急激な報告数の増加から考えると、他の性感染症の罹患、性感染症の既往、不特定の性的パートナー、HIV 感染、などの梅毒も含めた性感染症感染の危険因子を有する場合には、積極的な検査が必要である。

11. ウイルス肝炎に関する最新の話

四柳 宏

東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

本教育セミナーではウイルス肝炎に関する最近の話題に関して解説する。(1) A型肝炎 A型肝炎は発症前後にウイルス血症を伴う時期があるが基本的には糞口感染を感染経路とする。これまでの国内における感染は二枚貝を中心とする食物によるものが多かったが、現在MSMを中心にアウトブレイクが起きており、性感染症としてのA型肝炎が問題になっている。(2) B型肝炎 B型肝炎は小児においては母子垂直感染、家族内や保育施設などにおける水平感染が問題となるが、青年期以降は医療従事者を除けば性交渉による伝播が最も多い。現在は日本になかった遺伝子型Aの感染が最も多く、10%弱が持続感染に移行する。急性肝炎であっても自覚症状を伴うのは30%程度に過ぎずワクチンによる予防が大切である。(3) C型肝炎 C型肝炎は血液製剤のスクリーニングが行われるようになった現在も年間数百人の報告がある。その感染経路は不明のことが多い。治療薬としてインターフェロンが必要だった時代は治療時期やレジメンが問題になったが、現在は慢性化してからでも抗HCV薬によりウイルス排除が可能になっている。(4) E型肝炎 E型肝炎はA型肝炎同様経口感染するウイルスである。豚やイノシシ、鹿にも感染する人畜共通感染症であり、これら動物の肉・レバーを加熱不十分な状態で食べると感染が起きる。妊婦・高齢者・移植後の患者など免疫力の低下した患者では持続感染に至ることがある。

シンポジウム1：感染症の危機管理・バイオテロ対策

1. バイオテロ対策総論

加來 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

バイオテロは、だれが、何の目的で、何をを用いるかによってその被害の様相が大きく異なる。個人犯罪の場合は、そのターゲットが絞られることがあるが、政治・宗教・民族的対立に基づくテロ組織による場合は、無差別不特定多数を対象にしていることからマスコザリングイベント等で使用される可能性がある。実際に生物剤を使用しなくても、暗示、脅し、偽剤によって、社会パニックを引き起こすこともできる。バイオテロで使用される剤種としては、影響度（発症者数や重症度など）が高く、散布しやすい形に加工しやすく、散布後も生物学的に安定（失活しにくい）で、容易（安価）に手にはいるものの可能性が高いとされている（古典的生物剤）。しかしながら昨今の合成生物学やナノテクノロジーなどの生命科学分野や、ドローンなどの空中飛行技術や人工知能（AI）の著しい発展を考慮するとこれらの悪用・誤用といった問題が生じてくる。一例を

あげると特殊な遺伝子操作による強毒株や薬剤耐性株の出現、ある遺伝子配列を有する人のみへの作用、エアロゾル検査では検知困難となる病原体のナノカプセル化、殺虫剤抵抗性のベクターの出現などである。今後は、生命科学分野などのDual Use Dilemmaを踏まえた現状分析、科学者の行動規範などの対策、国際的な動向に関する情報共有と監視体制の整備などが必要である。バイオテロは、明示的攻撃（Overt attack）と秘匿的攻撃（Covert attack）とに大別されるが、後者の場合は時間的・空間的な散発集団発生（Diffuse outbreak）となることが多く、各医療機関での診断の遅れが院内感染を引き起こし地域の医療崩壊へとつながることが懸念される。秘匿的攻撃の兆候とは、季節外れの呼吸器または消化器症状の発生が多い、接触歴がないのにヒト-ヒト感染の疾患が発生している、一人が複数の感染症に罹患している、非典型的または重篤であるなどであり、疫学的特徴がつかみにくい。したがって、東京2020大会などのマスコザリングイベント開催時には、ある特定の疾患の検査確定例や症候群を報告するといった既存のインディケーター・ベース・サーベイランスに加えて、通常とは異なる感染症のイベントを捉えるような仕組み（イベント・ベース・サーベイランス）の導入が重要である。またバイオテロが想定される事態では、微生物学的な確定診断がつきにくいことから、経験的に患者の症状から病原体を予測して対策を行う経験的症候群別予防策（Empiric and syndromic precaution）を行う必要があるだろう。

2. G7伊勢志摩サミットにおける強化感染症サーベイランス

谷口 清州

三重病院臨床研究部

G7伊勢志摩サミットに際して、まず、標準とされているMass gatheringにおけるリスクアセスメントガイドラインに基づき、Pre-eventのリスクアセスメントを行い、これに基づいて関係機関の協力の下、本イベントに対する強化感染症サーベイランスを実施した。内容はルーチンの感染症法に基づくサーベイランスに加え、1) 定点医療機関を拡大した強化疑似症定点サーベイランス、2) 症候群サーベイランスとして、県内全施設における学校・保育園サーベイランス、薬局サーベイランス、救急車搬送サーベイランス、警察スタッフサーベイランス、伊勢志摩基幹医療機関監視、3) Event-based surveillance (EBS)、4) その他Communityサーベイランスとし、毎日のサーベイランス情報はあらかじめ関係機関で合意されたプロセスにて解析・評価し情報共有を行った。

結果的には感染症アウトブレイクを含めた健康危機事象は発生しなかったが、サミット終了後の評価においては、特に感染症法で規定されているにもかかわらず、疑似症サーベイランスは、症例定義などの曖昧さから、日常的にはほとんど報告されておらず、サミットにおける強化サー

バイランスにおいても、どういった症例を報告すべきかの認識が異なっていた。一方では、重症例を把握するための基幹医療機関におけるサーベイランス、地域の流行疾患を把握する上での学校・保育園サーベイランス、救急搬送、そして地域の医師のネットワークが有用であることが判明した。また、この期間における診療所での診断疾病を調査したところ、感染性胃腸炎疑いが最多であり、市中では88例（5施設）、サミット関係者では21例（6施設）が報告された。また、水痘疑いが市中で3例（2施設）、日本紅斑熱疑いも市中で1例（1施設）が報告された。麻疹、風しん、髄膜炎菌感染症、輸入感染症が疑われる症例の報告はなかった。感染症に限らずサミット関係者は、2016年3月22日～6月6日の期間に、221例が22施設（63%）を受診した。職業別に見ると、警察官が207例（94%）と最多であり、海上保安庁、ホテル従業員、メディア関係者、政府関係者と続いた。45例（20%）が休日夜間応急診療所を受診していた。臨床診断名は急性上気道炎が82例（37%）、急性胃腸炎が37例（17%）と多かった。

国際的なイベントでは、稀な感染症やPublic Health Impactの大きい感染症を早期探知出来る体制を整備しておく必要がある。系統的なプレイベントリスクアセスメントを行って、起こりうる感染症のリスクを共有し、それらを効率的に探知するべく、症候群サーベイランスやEBSを含めたサーベイランス体制を計画することが重要である。

3. 東京オリンピック2020における感染症リスク評価と求められる対応

和田 耕治

国際医療福祉大学医学部公衆衛生学

東京オリンピックのような国際的なマスコガザリングにおいてはイベントをきっかけとして感染症の流行が起こる可能性があり、様々な準備を行うことが必要である。東京オリンピックに関与する自治体が感染症対策としてどの程度まで想定して対策を検討する必要があるかのリスク評価を行い、どのような検査・治療体制を地域で確保することが望ましいかを検討した。

リスク評価軸の検討を行い、1)患者数が増加する可能性、2)感染の広がりやすさ、3)臨床的な診断の難しさ、4)感染拡大防止の対応の難しさ、5)社会的影響の大きさの5つでコンセンサスが得られ、感染症それぞれの評価を行った。

海外からの訪日客が増加することで患者数が増加する可能性で点数が高かった疾患としては、1. 風しん、麻疹（2.5点）、2. 侵襲性髄膜炎菌感染症、インフルエンザ（2.3点）、3. 感染性胃腸炎、結核、中東呼吸器症候群（MERS）、細菌性赤痢、デング熱、水痘（2.2点）であった。病原体が国内に入った場合の感染の広がりやすさでは、1. 麻疹（2.7点）、2. 中東呼吸器症候群（MERS）、風しん、水痘（2.5点）、3. 鳥インフルエンザ（H7N9/H5N1）、侵襲

性髄膜炎菌感染症（2.3点）であった。臨床的な診断の難しさでは、一類感染症や結核以外の二類感染症の点数が高かった。

関与する自治体において、感染症リスク評価と、実際の検査・治療の体制を構築する必要がある。地域の医療機関の役割の明確化や、地方衛生研究所の検査能力の確認などを行い、訓練も行うことが必要である。

ピョンチャンオリンピック2018では大会運営に関わる者の間でノロウイルスの感染が認められた。ロンドンオリンピックにおいては、感染症の事例は報告されたが、特に大きな影響はなかった。オリンピック期間中はホテルや航空券が高騰するなどして、訪問者は経済的にも富裕な人となることから、期間中に感染症が持ち込まれる可能性は必ずしも高くはないという考えもある。しかし、この期間中は、メディアなどが、通常起こりえる感染症の事例についても世界的に大きく報道する可能性がある。近年の麻疹の流行やジカウイルス感染症などの事例がオリンピックの前などにあると過剰な報道により混乱を引き起こす可能性があるためリスクコミュニケーションの能力を高めておくことは重要である。

参考文献

1. 和田耕治ら. 東京2020オリンピック・パラリンピック競技大会に関与する自治体における感染症対策のためのリスク評価. 日本医師会雑誌 2016; 145 (7): 1459-68
2. 和田耕治. 東京オリンピック等の国際的なイベントを想定した健康危機対策. 日本医事新報 4787, p15-19, 2016
3. 和田耕治. 国際的なマスコガザリング（集団形成）における疾病対策に関する研究. <https://plaza.umin.ac.jp/massgathering/event.html>

4. 高病原性病原体による感染症（バイオテロを含む）の検査体制と備え

西條 政幸

国立感染症研究所

N（核）B（バイオ）C（ケミカル）テロの危険性が指摘されて久しい。国内外で、特にいわゆる先進国ではバイオテロ対策のための準備がなされ、日本でも同様である。演者は厚生労働省科学研究補助金によるバイオテロ対策研究（バイオテロ研究班）に分担研究者、研究代表者として関わってきた。また、演者が所属する国立感染症研究所（感染研）においては、高病原性病原体による感染症の診断、治療、予防法の研究に従事している。バイオテロ対象病原体には、痘瘡、ウイルス性出血熱、炭疽菌、ボツリヌス菌をはじめとする毒素産生菌が産生する毒素、等が挙げられる。高病原性病原体の中でも、痘瘡ウイルス（実際には日本には存在しない）、エボラウイルス等の出血熱ウイルスはBSL-4施設で取り扱われなければならない。2014年8月に感染研に設置されているBSL-4施設の稼働許可を受けたものの、感染性のあるこれらの病原体は日本にはない。

感染研では、感染性ウイルスを用いない方法でエボラ出血熱などの検査法を開発し、整備している。国際的には、痘瘡ウイルスがテロ病原体として用いられるバイオテロを想定した対策が強化され、痘瘡ワクチン、抗ウイルス薬、診断法開発研究が進められている。演者が担当しているバイオテロ研究班においても、この領域で研究が進められている。1970年代に橋爪博士により開発された高度弱毒化細胞培養痘瘡ワクチン (LC16m8) は、バイオテロ対策において国際的にも重要な位置を占めている。重篤な副作用が報告されていない LC16m8 をヒトに接種することにより、痘瘡ウイルスに対する中和抗体が誘導されることも明らかになった。LC16m8 の有効性と安全性に関する研究が進められている。本講演では、感染研で準備されている高病原性病原体による感染症の検査体制、バイオテロ研究班の活動内容、痘瘡ウイルスによるバイオテロ対策のための国際的動向について紹介したい。

シンポジウム 2 : AMR 感染症に対する創薬促進の動向

1. 新たな非臨床試験モデル (Hollow-Fiber Infection Model) の構築

石井 良和

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

抗菌薬の開発が停滞する中、PK-PD 理論を基にしてその投与量・投与法を設定して、臨床治験の件数を必要最小限にすることが欧米を中心に試みられている。臨床治験では安全性と臨床の有効性の確認が主目的となり、効率的な抗菌薬の開発が可能となる。この PK-PD 理論に基づいた抗菌薬の投与量・投与法の設定のために使われている *in vitro* model が Hollow-Fiber Infection Model (HFIM) である。これまでも Chemostat Model (CM) と呼ばれる生体内の薬物濃度をシミュレーションして菌の消長を確認する *in vitro* model が使われていた。HFIM と CM の大きな違いは、HFIM で透析カートリッジが model 内に接続されていることである。その結果、閉鎖系の model が構築され、14 日から 30 日間にわたる連続運転が可能になった。HFIM は、透析カートリッジ内の中空糸中が体液、中空糸と外筒間に供試菌株を接種して感染巣を模倣している。この中空糸内を高速で血中あるいは組織中の抗菌薬濃度をシミュレートした抗菌薬を含む培地を循環して、経時的あるいは経日的に中空糸と外筒の間の培養液を採取して、菌数と抗菌薬濃度を定量して菌の増殖・再増殖を認めない最適な投与量・投与法を検討する。HFIM の限界は、宿主の免疫が考慮されていないことである。しかし、抗菌薬長期投与下での耐性菌の出現に関する検討も可能であり、これまでにない PK-PD 理論に基づく model であり、新規抗菌薬の開発・申請時に FDA や EMA では汎用されている。

当教室では、2017 年度に HFIM の導入を開始した。こ

れまでに HFIM の不確定さの検証を含む Verification を実施し、HFIM の標準化に取り組んできた。今回は、HFIM の概要と標準化に向けた取り組みに関して概説し、HFIM を用いた抗菌薬の投与量・投与法の検討について述べる。さらに、HFIM の研究的視点での利用法について私見を交えて述べてみたい。

2. AMR 感染症に対する新規抗菌薬の評価

南 博文

医薬品医療機器総合機構新薬審査第四部

感染症に対する治療薬として多くの抗微生物薬が医療現場に導入され、多くの恩恵を受けているが、抗微生物薬の不適切な使用等により、薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance; AMR) が発現しており、その対応が喫緊の課題となってきた。AMR に対して、世界保健機関 (WHO) は、2015 年 5 月に Global action plan on antimicrobial resistance (薬剤耐性に関する国際行動計画) を採択し、翌月のドイツ先進国 7 カ国首脳会議 (G7) エルマウ・サミットにおいては、薬剤耐性が主要課題の一つとして扱われ、WHO の Global action plan on antimicrobial resistance の策定を歓迎するとともに薬剤耐性に関する国家行動計画を策定することを求めており、本邦においても 2016 年 4 月に「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020」が取り纏められている。AMR 対策アクションプランでは、WHO の「薬剤耐性に関する国際行動計画」を踏まえ、ワンヘルス・アプローチの視野に立ち、協働して集中的に取り組むべき対策が纏められており、薬剤耐性の知識、理解に関する普及啓発・教育、抗微生物薬の適正使用、抗微生物薬の研究開発・創薬等 6 つの分野における目標、戦略等が掲げられている。抗微生物薬の研究開発・創薬について、現状では、一地域・一国での開発は困難であり、国際的な協調を図りつつ、効率的に開発することを考慮する必要がある。また、AMR 感染症患者は限定的で、臨床試験の実施可能性を考慮しつつ、臨床現場、薬効評価に必要なデータを収集し、エビデンスを構築することが重要と考えられ、AMR 感染症患者を対象とした臨床試験の試験計画、薬効評価に必要と考えられるデータ等について議論したい。

3. AMED における AMR 創薬支援

藤江 昭彦

日本医療研究開発機構創薬戦略部創薬企画・評価課東日本統括グループ

AMED は基礎から実用化までの切れ目のない研究開発の支援と一貫した研究マネジメントの実現により世界最高水準の医療・サービスを提供し、健康長寿社会の形成に寄与することを目標に種々の事業を推進している。AMED は 3 つの「LIFE」[「生命」, 「生活」, 「人生」] を具現化できる医療分野の研究開発支援をミッションとしており、創薬支援戦略部も科学的妥当性の高い創薬シーズを総合的に支

援することで、3つのLIFEの実現につながる新たな医薬品の創出に貢献することを目指している。

近年、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、我が国においても2016年に「薬剤耐性(AMR)アクションプラン2016-2020」が策定され、AMEDにおいても、創薬戦略部 創薬企画・評価課(iD3)、戦略推進部 感染症研究課、革新基盤創成事業部等においてAMRに関連する創薬研究開発を積極的に支援してきている。具体的には、iD3の創薬プースター事業におけるアカデミア発シーズの実用化に向けた創薬研究支援、感染症研究課の感染症研究国際展開戦略プログラム(J-GRID)、感染症研究革新イニシアティブ(J-PRIDE)、感染症実用化研究事業(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)による支援、医療研究開発革新基盤創成事業(CiCLE)事業における課題採択及びその伴走支援などの活動を通じて、AMR創薬研究の活性化を図ってきている。

一方、新しい抗菌薬を国内の製薬企業一社のみでグローバルに開発することは困難になってきている状況の中、AMEDの支援事業から生み出される成果をどのように実用化のゴールに繋げるかは大きな課題であり、この克服のためにも産学官連携は重要な鍵となる。従って、産学官連携による研究開発の推進には、1)産学官の各ステークホルダーを効果的に繋ぐことができる、2)感染症創薬の国内ナレッジの共有化を検討できる、3)前臨床から臨床研究段階のステージ全体を議論できる、4)感染症領域の特殊性(国家レベルでの危機管理等)を考慮したビジネスモデルの検討ができるような連携体制を構築することが求められるであろう。そこで、AMEDのAMR関連の創薬研究支援活動においても、これらのボトルネックを解消するため、現在、実用化のゴールを目指す産学官連携の枠組みの構築を検討しているところである。

本講演では、AMEDにおけるAMR関係テーマの支援の現状を演者の所属するiD3の創薬プースター事業を中心に紹介するとともに、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枠組みや新たな仕組みの構築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。

4. AMR対策のための製薬協提言

山口 栄一

日本製薬工業協会

製薬協は、2016年1月、「世界80億人に革新的な医薬品を届ける」との「製薬協産業ビジョン2025」を発表した。しかし、世界的に製薬産業における薬剤耐性(AMR)対策の研究開発・事業化は、その市場性や予見性が低いことから縮小・撤退する傾向が続いている。この危機的状況を打破する為には、産学官の協力体制と総合的な支援の枠組み構築が欠かせない。そこで2017年4月に、製薬協は、

下記の「薬剤耐性(AMR)対策のための医薬品等研究開発促進策に関する提言」を厚生労働省に提出した。<研究開発の推進>○官民パートナーシップ(PPP)によるAMRに特化した基金および研究開発機構(コンソーシアム)の設立<薬事承認の迅速化>○新規AMR感染症治療薬等の臨床開発促進のための国際共通臨床評価ガイドラインの策定等<採算予見性の確保>○新規AMR感染症治療薬等の備蓄・買取制度○製造販売承認取得報奨制度(Market Entry Reward)○薬剤プロファイルに基づく薬価事前審査制度上記に加えて、米国で2018年に法案として提出された、「他製品に適用可能な市場独占期間の延長制度」も有効な施策と考える。研究開発を助成する“Push型インセンティブ”は、AMEDによるCiCLE事業を始め、欧米のCARB-X、IMIおよびBARDA等の支援が充実してきた。一方、採算予見性の確保に繋がる“Pull型インセンティブ”はまだ議論の途上にある。上記提言した施策の内から単一の施策のみを実施するのではなく、総合的な施策の実施が肝要である。尚、本提言は概要のみであり、より実効性を伴う内容に仕上げていくには、密な官民対話が必要と考える。製薬業界は、インセンティブ制度の創設を要求するだけでなく、2016年にAMR対策に真剣に取り組むAMRダボス宣言(「AMR対策の研究開発」、「抗菌薬へのアクセス改善」、「抗菌薬の適正使用」および「抗菌剤生産時の環境への影響を最小化」)に100社以上の企業・団体が署名し、これらの約束を確実に実行して行く為AMR Industry Allianceを発足させ真剣に取り組んでいる。2019年、日本はG20ホスト国であり、世界から日本がAMR対策へのリーダー的役割を發揮する事を期待されている。薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン(2016年4月5日、国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議)の「6.国際協力」の観点からも日本が果たすべき役割について提言する。

シンポジウム3：性感染症の診断と治療；現状と問題点

1. 梅毒

齋藤 万寿吉

東京医科大学皮膚科学分野

梅毒の流行に歯止めがかからない。梅毒報告数は2000年から2012年までは600から800例程度であったが、2013年に1,228例、2014年に1,671例、2015年には2,638例、2016年は4,559例、2017年の暫定値は5,820例と近年まれに見る大流行となっている。本来、感染症の診断は菌の直接証明をもってされるべきであるが、今日でも*Treponema pallidum*(TP)は試験管内で培養ができないため分離培養はできず一般的な培養検査は意味をなさない。また梅毒は症状を有さない潜伏期があるため菌の直接証明は困難な場合が多い。現在、梅毒に対するPCR法も検討されている

が、2018年現在で商業ベースとしてあるものは存在しない。そのため梅毒診断・治療効果判定には今日でも血清学的検査が主流である。血清学的検査は、大きく分けて、自己抗体をみる脂質抗原法と、TP抗体を測定するTP抗体法がある。これらの検査はそれぞれ短所をもつため、基本的に両者を同時に測定し、短所を補って感染の有無や病勢の判断、治療効果判定を行う。脂質抗原法は、ミトコンドリア固有のリン脂質であるカルジオリピンをプローブとして用いる抗体検査法であり、近年では主にRPR法が使用されている。TP抗体法はその名の通り、TP抗原をプローブとして用いてTPに特異的な抗体を測定する検査法である。TP抗体法はその検査原理から、感度、特異度が共に高く偽陽性は極めて少ないため、梅毒の確定診断において重要である。現在、RPR法およびTP抗体法は、従来の手動による半定量法ではなく自動化法が普及しつつある。なおTP抗体法の自動化法は従来のものにくらべTP-IgM抗体をよりよく検出できるようになったため、RPR法より早期に陽転化することがあり早期の梅毒診断において血清法の解釈が難しくなっている。またTP抗体法の半定量法は、病勢の判断や治療効果の判定には適さないとされてきたが、自動化法では詳細な数値がわかるため治療効果判定の参考になりうる。梅毒の治療は、ペニシリン系抗菌薬が著効し第一選択である。世界的標準であるペニシリンの筋注は本邦で使用できないため、本邦ではペニシリン内服治療が行われている。ペニシリンアレルギーの場合はドキシサイクリンまたはテトラサイクリン系を用いる。一時期、アジスロマイシンによる治療も試みられていたが、現在ではアジスロマイシン耐性株が多く、マクロライド系抗菌薬は用いないほうがよい。なお梅毒は終生免疫が成立せず、一旦治癒後も再感染することがあるので患者には十分な啓発が必要である。

2. 非淋菌性尿道炎の診断・治療上の問題点

伊藤 晋

あいクリニック泌尿器科

【原因微生物診断の重要性】非淋菌性尿道炎(NGU)の原因微生物として *Chlamydia trachomatis* (CT) や *Mycoplasma genitalium* (MG) が確立しているが、各々のNGU関与割合は48%、14%などと報告され、両者陰性の症例がNGUの約40%を占める。その原因(候補)として、*Ureaplasma urealyticum* (UU)、脛トリコモナス、インフルエンザ菌(HI)、髄膜炎菌(NM)、ヒトアデノウイルス、単純ヘルペスウイルスなどが挙げられる。NGUの約半数に関与するCTにはマクロライド系、テトラサイクリン系、キノロン系の多くの薬剤が有効であり、NGUの治療はCT性尿道炎に準じて行うとされる。しかし、MGはDOXY、AZM、LVFX等での無効例が多く報告されており、他にもウイルスや原虫などの多彩な微生物を一律に治療できる薬剤はなく、各々に応じた薬剤を選択する必要がある。

【微生物検査の現状】尿道分泌物等の鏡検でグラム陰性双球菌を否定することで、治療開始時(POC)にNGUと診断できるが、その原因検査として承認されているのはCT検査と細菌培養に限られる。まずCTには核酸増幅検査(NAAT)が普及しており、通常2~3日後に結果が判明する。迅速を謳うNAATもあるが、高価な機器が必要で第一線の診療所での実施は難しい。免疫クロマト法のCT迅速キットもあるが、NAATに比し感度が低い点などから普及していない。次に細菌培養によりHIやNM等の同定が可能だが、保険診療で培養と淋菌核酸検査の同時算定を認めないためか、汎用されていない。さらにMGやUUのNAATを一部の臨床検査会社で受託しているが、保険適応がなく普及していない。また、臨床所見による原因微生物鑑別も困難と言われる。つまり、通常本邦ではNGU原因微生物はPOC診断できていない。

【“Untreatable” *M. genitalium* の出現】MGは近年その薬剤耐性が更に深刻化し、これまで有効とされてきたSTFX無効例も報告され、まさに“Untreatable”MGの出現といえる。しかしながら本邦ではMG検査を行えないため、臨床医は原因菌の確証もないまま、また適切な治療の指標も不明なまま、盲目的な診療を行わざるを得ない。今後もこの状態を放置するならば、過剰あるいは不必要と思われるような抗菌治療を行わざるを得ない事態も増えると思定される。

【対策】比較的安価な淋菌やCTの迅速NAATが海外で上市されているが、速やかな本邦導入がまず望まれ、これによりNGUをPOCからCT性と非CT性に分けて対処できる。次に望まれるのがMG検査の承認で、これにより最も治療困難な原因菌を診断し、また細菌学的効果判定を行う事も可能となる。海外ではMGの存在のみならず、その薬剤耐性遺伝子変異まで同時に検出する試みもあり、これがさらにPOC検査として実現すれば、治療薬の選択にも直結する。ただし、臨床医としてはこれら検査法の進歩だけに期待するのではなく、原因微生物毎の特徴を精査し、臨床所見による鑑別への努力を怠るべきではないと考える。

3. 淋菌性尿道炎

桧山 佳樹¹、高橋 聡²、舩森 直哉¹

¹札幌医科大学医学部泌尿器科学講座

²札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

尿道炎の約3分の1を淋菌性尿道炎が占める。淋菌性尿道炎の20~30%で *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) の重複感染を認める。

その診断であるが、治療法の違いから淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎を鑑別することが重要である。問診においては接触機会の有無と時期、症状の強さを中心に問診、尿道分泌物の診察を行うことである程度は予測可能である。細菌学検査として鏡検法、培養法、核酸増幅法がある。鏡検

法においては尿道分泌物塗抹標本をグラム染色し、グラム陰性双球菌を確認する。培養法においては選択培地である (Modified) Thayer-Martin 寒天培地, New York City 寒天培地を使用する。薬剤感受性検査は CLSI に従って GC 寒天培地を用いた平板希釈法もしくはディスク拡散法によって測定する。核酸増幅法には TaqMan™PCR 法, real-time PCR 法, SDA 法, TMA 法及び QProbe 法がある。QProbe 法以外の核酸増幅法は検体の調整や PCR に数時間かかるため、迅速性は鏡検法に劣る。QProbe 法は検体をそのまま使用でき、1 時間程度で検出できるが設置に伴うコストの問題がある。核酸増幅法の利点は高感度かつ淋菌と *C. trachomatis* の同時検出ができることである。培養法と核酸増幅法は保険診療上、同時に行うことはできない。

治療であるが、淋菌の薬剤耐性化が進行し、世界的に危惧されている。少し前まで使用されていた cefixime, azithromycin においても薬剤耐性化が進行している。淋菌性尿道炎患者の 3 割に咽頭感染を認めるため、淋菌性尿道炎患者を治療する際は薬剤感受性が保たれていて、尿、咽頭ともに移行性が良好な ceftriaxone が第一選択薬として推奨されている。他の抗菌薬については mupirocin や sitafloxacin, meropenem などが良好な抗菌活性を有しているとの報告がある。しかし、これらの抗菌薬の投与方法、臨床的な有効性は明らかではない。現時点では ceftriaxone の感受性は保たれているが、日本においても耐性株が分離されている。そのため、ceftriaxone に次ぐ有効な抗菌薬の検討が必要である。

また、淋菌の薬剤耐性化が進む中、薬剤感受性結果に沿った治療を行うことができない。迅速に薬剤感受性を予測し、抗菌薬を適切に選択できるようになることが望まれる。

シンポジウム 4：耐性菌感染症の治療

1. 治療に難渋した MRSA 血流感染症の一例

鈴木 博也^{1,2}

¹ 東北大学病院薬剤部

² 東北大学病院感染管理室

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は、臨床で遭遇する頻度の最も高い薬剤耐性菌である。MRSA による医療関連感染としては、呼吸器感染症、血流感染症、皮膚・軟部組織感染症、手術創感染症などが挙げられる。近年では治療薬の選択肢も増えてはいるものの、治療に難渋することもしばしば経験される。本シンポジウムでは、治療に難渋した MRSA 血流感染症を例示するとともに、MRSA 感染症治療について考察したい。

【症例】80 歳代女性。

既往歴：胃がん、乳がん、洞不全症候群 (ペースメーカー植え込み術後)。

現病歴：破傷風にて当院高度救命救急センターに入院中であつた。破傷風の治療としては経過良好であつたが、第 24

病日に 39℃ 台の発熱があり、採血上炎症反応の上昇を認めたため、各種培養を提出後、抗菌薬による治療が開始された。

経過：第 26 病日の喀痰培養および第 28 病日の血液培養 2 セットから MRSA が検出され、バンコマイシンが追加となった。腎障害を呈したためテイコプラニンに変更して治療を継続したが、血液培養は陰性化しなかった。テイコプラニンとダプトマイシンの併用に変更後も血液培養が陰性化せず、最終的にアルベカシンとリネゾリドの併用療法で第 54 病日に血液培養が陰性化した。血液培養陰性化後は、アルベカシンを中心とする抗菌薬併用療法を 6 週間継続した。感染源としては肺膿瘍あるいはペースメーカーリード感染などが疑われた。

2. 抗 MRSA 薬の適正使用を極める～人工関節周囲感染に対する AST の介入戦略～

三木 誠

仙台赤十字病院

変形性関節症は疼痛を伴い著しく患者の QOL の低下を来し、高齢化が進む日本において増加傾向にある。その治療方法として人工関節置換術があるが、問題となる合併症に人工関節周囲感染 (Periprosthetic Joint Infection : PJI) があげられる。人工関節置換術後感染の発生率は、日本整形外科学会の骨・関節術後感染予防ガイドラインによると初回人工関節置換術では 0.2~2.9% で、再置換術になると 0.5~17.3% と報告されている。また、日本環境感染学会 JHAIS (Japanese Healthcare Associated Infections Surveillance) によると、人工関節置換術における手術部位感染 (surgical site infection : SSI) の発生率は、股関節で 0.52%、膝関節で 1.17% と報告されている。

当院では、他院から PJI 症例を紹介されることが多く、通常二期的再置換術 (人工関節を抜去後、セメントスパーサーやセメントビーズを留置し、感染が沈静化してから再置換術を行う) を行っている。

Antimicrobial stewardship program は入院患者の抗菌薬使用を最適化させる方法であり、抗菌薬使用を制限・許可するだけでなく、抗菌薬の選択・投与量・投与ルート・投与期間を最適化することによって臨床的な治癒率を向上させ、同時に耐性菌出現抑制や副作用回避も行う。当院では 2013 年 1 月に antimicrobial stewardship team (AST) を立ち上げ、抗菌薬適正使用管理シートを用いて、届出制・許可制薬に関する「抗菌薬適正使用カンファレンス (AST ラウンド)」を行ってきた。PJI に関しては、原因菌の決定または推定、(骨・関節組織への移行性を考慮した) 抗菌薬の選択、抗菌薬の投与设计 (量・回数・期間)、治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring : TDM)、経過のモニタリングと抗菌薬変更の必要性検討、スイッチングの適応検討、オプション治療などについて議論し主治医に対してアドバイスを行っている。

耐性菌感染症の中でも多く見られるのがMRSA 感染症であり、通常無菌の部位（血液・胸水・髄液・血管内留置カテーテル・関節液・骨組織）から検出された場合には定着でなく感染症であるため積極的に治療を行う。これらの中でも難治性なものは、感染性心内膜炎と今回、PJI の中でMRSA が原因菌であった5例に関するAST 介入の実例を参考に難治性MRSA 感染症の治療について概説し、文献的考察を加えて報告するとともに、今後の展望と課題について論じたい。

3. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae) 感染症

嵯峨 知生^{1,2}

¹秋田大学大学院医学系研究科総合診療・検査診断学

²秋田大学医学部附属病院中央検査部

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 感染症の重要性が増している。CRE 感染症の臨床上的問題点は、検出・検知や制御の困難さも重要であるが、治療の難しさはとりわけ重大な課題である。

CRE 感染症の治療には、単に有効な抗菌薬が少ないのみならず、原因菌やその耐性機序が多様である点も大きな支障である。特に耐性機序はCRE 感染症の治療薬を選択する上で重要な要素となる場合がある。CRE の多くは、カルバペネム分解酵素産生によるものと、外膜蛋白変化と他の β ラクタマーゼ産生亢進によるものに大別される。前者のカルバペネム分解酵素はさらにメタロ型とセリン型に分けられる。CRE の耐性機序は地域や時期によって大きく異なり、カルバペネム分解酵素は、国内ではメタロ型であるIMP 型が、海外ではセリン型であるKPC 型が、それぞれ多くを占める点にも留意する必要がある。加えて、CRE の多くは他の耐性因子も保有し多剤耐性である。

現時点までのCRE 感染症の治療は、単剤よりも併用治療のほうが成績がよいとする報告が蓄積されつつある。感受性が比較的良好である場合には、併用薬にカルバペネムを選択したほうが成績が良いとする報告もあるが、併用療法のレジメ確立には至っていない。

そのような中、KPC 型カルバペネム分解酵素産生のインパクトが日本よりも大きい海外では、KPC 型カルバペネム分解酵素に有効性が高い新規 β ラクタマーゼ阻害薬と β ラクタムとの合剤であるCeftazidime-avibactam, Meropenem-vaborbactam が導入され、その有効性が期待されている。一方、国内で比較的多いメタロ型カルバペネム分解酵素産生によるCRE 感染症には、現時点ではコリスチンと他の抗菌薬の併用治療が考慮されよう。国内で開発されたシデロフォアセファロスポリンであるCefiderocol はCRE にも高い活性を有すると報告され期待されている。この他、アミノグリコシド系、フルオロサイクリン系の新規抗菌薬がCRE 感染症に対して開発中である。

本演題ではこれら新旧の手段を活用したCRE 感染症治療の現状と展望を概観して共有したいと考える。

4. バンコマイシン耐性腸球菌感染症の治療

長尾 美紀

京都大学大学院医学系研究科臨床病態検査学

腸球菌の病原性は比較的低く、基礎疾患を有さない患者の感染症原因菌としては頻度も高くないとされてきた。しかしながら、近年の高齢化や免疫抑制療法の拡大、手術や移植医療の増加などにより腸球菌感染症の報告が増加傾向である。なかでもバンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin resistant enterococci : VRE) は、

- 1) 治療薬の選択肢が限られていること、
- 2) 米国でのバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌の報告のように耐性遺伝子がプラスミドを介し他の細菌に伝播する可能性があること
- 3) 無症候性腸管保菌が多くアウトブレイクを起こしやすいこと等より、治療のみならず、感染対策上も注意が必要である。

VRE 感染症の治療薬は、バンコマイシン耐性の有無にかかわらず他の細菌感染症の治療と同様に薬剤感受性試験結果を参考に選択することを原則とする。ペニシリンやアミノグリコシドに感受性があれば、ペニシリンG やアンピシリン、ゲンタマイシンが治療薬の候補となるが、これらが耐性の場合は、リネゾリドやキヌプリスチンダルポプリスチン（保険適応あり）、ダプトマイシン（保険適応なし）が選択肢となる。しかしながら、それぞれの薬剤には対象となる菌種や組織移行性などの違いにより一長一短があることや、これら治療薬への薬剤耐性化の懸念もあることから、患者の病態ごとに慎重に選ばなくてはならない。併用療法についても考慮されるが、定まった見解はないのが現状である。本シンポジウムでは、これらの因子を加味したVRE 感染症の治療薬の考え方について紹介する。

シンポジウム5：医学細菌・真菌の分類と同定 Up-to-Date

1. 細菌の分類・同定の最新トピックス～菌種の調べ方を含めて～

大楠 清文

東京医科大学微生物学分野

細菌の記載方法は、病原細菌を一般の細菌と区別するために、形態と生化学性状を中心としたものであった。その後、多数の性状をコンピュータ化した数値分類、細菌の細胞構成成分を指標とした化学分類、さらに遺伝子増幅法や自動塩基配列決定技術の急速な進歩の影響を受けながらゲノム細菌学とも呼ぶべき時代を迎えた。その後、マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析装置 (MALDI-TOF MS) による微生物の新しい同定法も実用化されて

いる。本発表では、これら細菌の分類体系の変遷と最近の動向を概説しながら、分類で頻繁に用いられる微生物学用語の解説や菌名の正しい表現方法、新種の提唱方法、ウェブサイトや文献を利用した正式な菌名の検索、さらには病原細菌分類の問題点などについて概説したい。

2. グラム陽性菌、陰性菌

三澤 慶樹

東京大学医学部附属病院検査部

【グラム陽性菌】コアグラージェ陽性ブドウ球菌の一種である *Staphylococcus pseudintermedius* は、愛玩動物における重要な日和見感染症の病原体であり、主にイヌ、ネコ、ウマなどから分離報告がなされている。ヒトでの感染例も報告されており、獣医領域だけでなく今後ヒトでも注意すべき菌種の一つである。本菌は遺伝子学的解析の進展により、それまで *S. intermedius* とされていた菌種から再分類された比較的新しい菌種である。そのため、自動同定機器の対象菌に未だ含まれておらず、生化学的性状も *S. intermedius* と類似していることから、*S. intermedius* もしくは未同定とされることが多い。獣医学領域では *mecA* 保有メチシリン耐性 *S. pseudintermedius* (MRSP) が出現してきており、治療上問題となっている。耐性菌を判定する際は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の判定薬であるセフォキシチン (CFX) とオキサシリン (MPIPC) を用いるが、MRSA で必ず耐性となる CFX が本菌では感受性と判定されることが報告され、以前から判定基準の改訂が求められていた。2015年に米国の薬剤感受性試験基準 CLSI M100 S26 で本菌の判定基準が新たに設けられたことから、本菌に対する的確な釣菌技術と正確な菌種同定が求められる。今回、*S. pseudintermedius* や *Staphylococcus schleiferi* といったコアグラージェ陽性ブドウ球菌の特徴と鑑別ポイントについて紹介する。

【グラム陰性菌】*Enterobacter aerogenes* は鞭毛をもち運動性を有する腸内細菌科細菌の一つであり、しばしば病院感染としての呼吸器感染、手術部位感染、尿路感染、血流感染などを引き起こすことで知られている。2017年に全ゲノム解析の結果より、本菌は *Enterobacter aerogenes* から *Klebsiella aerogenes* へと菌名が変更されたが、日常、臨床分離株を同定する微生物検査技師にとってこの変更は少なからず衝撃を受けたと思われる。なぜなら *Klebsiella* 属は運動性を持たず、*Enterobacter* 属は運動性を有すると教育されてきたためである。違いは鑑別ポイントだけにとどまらない。*Klebsiella* 属は染色体上に Ambler の分類でクラス A の β -ラクタマーゼ遺伝子を持つため、アンピシリンに自然耐性を示すが、セファロスポリン系薬、モノバクタム系薬、およびカルバペネム系薬には感受性を示す (ESBLを除く)。一方、*Enterobacter* 属は染色体上に AmpC β -ラクタマーゼ遺伝子を持つため、アンピシリン、第一、第二世代のセファロスポリンに耐性を示し、AmpC β -ラクタ

マーゼの過剰産生と薬剤透過性の低下によって広域セファロスポリンとカルバペネムに耐性を示すこともある。今後は属名だけでなく、種名まで意識して抗菌薬選択を行う必要がある。その他、食中毒菌として近年注目されている *Escherichia albertii* についてもご紹介する。

3. 嫌気性菌

野口 穰¹、矢作 和規¹、古川 友子¹、浅見 諒子¹、吉田 敦^{2,3}、増田 義重^{1,2}、稲松 孝思²

¹東京都健康長寿医療センター臨床検査科

²東京都健康長寿医療センター感染症科

³東京女子医科大学感染症科

偏性嫌気性菌 (以下、嫌気性菌) は細菌検査室の臨床検査技師でさえ敬遠しがちな分野であると考えられる。培養も比較的容易であり、同定法、薬剤感受性検査法がほぼ確立されている好気性菌 (通性嫌気性菌を含む) と比べ、発育に時間がかかる、従来の自動同定機器では同定できない、薬剤感受性検査も一部の機器を除き的手法で煩雑であるなど、嫌気性菌を避けたい理由はいくつかある。しかしながら、嫌気性菌感染症は避けることはできない。特に院内で注意しなければならない抗菌薬関連下痢症や高齢者でよく見られる誤嚥性肺炎、褥瘡感染などの皮膚軟部組織感染。敗血症もしばしば経験する。

一方、嫌気性菌は系統分類の見直しが目覚ましい分野であり、これに伴い菌名は毎年のように変化している。直近では、*Clostridium difficile* が *Clostridioides difficile* に変更されたのは衝撃的であった。

今回は、このような分類学上の変更・変化を踏まえながら、まず検査室で行っている嫌気性菌の分離、同定、薬剤感受性試験の実際と、同定するために我々、検査技師はどのような知恵を絞っているのかを紹介したい。*Clostridioides difficile* 以外にも医師のみなさんが聞いたことのある菌種の菌名が変更されている。菌種の変遷に対する検査室の対応なども含め考察したいと考えている。加えて、近年普及しつつある質量分析法や、現在市場に出回っている各機種についての同定性能に関する特性・特長なども紹介したい。

最後に、当センターでは43年前の開院当初から血液培養陽性例を集計している。このデータから見えてくる嫌気性菌の動向にも触れ、経年的な変化、近年の注目すべき嫌気性菌についても述べていきたい。

4. 真菌

矢口 貴志

千葉大学真菌医学研究センター

近年、新たな知見に基づき真菌の分類体系の見直しが行われ、形態的には識別ができなかった菌種が分子系統的に識別可能となり、関連種もしくは隠蔽種と呼ばれている。例えば、アスペルギルス症の原因菌として最も重要な *As-*

*pergillus fumigatus*においては、アゾール薬に対して耐性を示す関連種 *A. lentulus* が新種として報告されて以来、この菌群の分類研究が進展し、分子系統と薬剤感受性、生育温度など菌学的性状に相関があることが示された。また、深在性皮膚真菌症の原因となる *Sporothrix schenckii* は、現在では *S. schenckii*, *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. luriei* の4種に再分類され、これもまた形態的に非常に類似するが、分子系統の違いによって識別可能である。真菌症原因菌とその関連菌に薬剤感受性の違いがある場合は、臨床上の同定も正確に行うことが求められている。2011年、真菌の命名規約改正が行われ、二重命名法が廃止された。それに伴う主要な医真菌の統一名の方向性について述べる。*Aspergillus* と関連する有性型 *Eurotium*, *Emericella*, *Neosartorya* などは単系統にまとまるため、統一名として *Aspergillus* が使用される。*Penicillium* は分子系統的に、*Eupenicillium* および関連の無性型と *Talaromyces* および関連の無性型に大別される。それぞれ単系統にまとまるため、前者には統一名として *Penicillium* が、後者には *Talaromyces* が使用される。医真菌として重要な *Penicillium marneffei* は、今後正式には *Talaromyces marneffei* と称されることになる。*Fusarium* (有性型 *Gibberella*, 無性型 *Fusarium*), *Scedosporium* (有性型 *Pseudallescheria*, 無性型 *Scedosporium*) においては、先名を優先して *Fusarium*, *Scedosporium* が統一名となる方向である。*Fonsecaea*, *Exophiala* などの黒色真菌においては有性型の報告がなく、また、接合菌類は有性生殖が行われ接合胞子を形成するが、有性-無性の二重命名ではないため、命名規約改正による影響はない。

シンポジウム 6：感染症学の視点から読み解く救急・外科関連領域のガイドライン

1. 敗血症診療ガイドライン

藤島 清太郎

慶應義塾大学医学部総合診療教育センター

敗血症は、感染によってショックなどの全身反応と多臓器機能不全が惹起された重症病態である。その病態形成には、病原微生物による直接傷害に加えて、生体反応の過程で過剰産生される炎症性メディエータが深く関与している。敗血症の診断には、長らく systemic inflammatory response syndrome (SIRS) 基準が用いられてきたが、2016年に sequential organ failure assessment (SOFA) スコアに基づく新たな診断基準に刷新され、併せて ICU 外におけるスクリーニング基準として quick SOFA (qSOFA) が提唱された。敗血症の治療は抗菌療法のみでは不十分であり、輸液蘇生などの集学的な全身管理を迅速に開始する必要がある。2004年には、25%以上の生存率改善を目的に、Surviving sepsis campaign guidelines (SSCG) が初めて策定され、以後4年ごとに改訂が加えられ、現在は SSCG 2016 が最新版である。また、簡略版治療リストである敗

血症バンドルも併せて作成され、適宜修正されている。一方、我が国でも敗血症診療ガイドラインが作成されるようになり、最新版では各々のCQに対し独自のシステムティック・レビューを行い、推奨が決定されている (J-SSCG2016)。SSCG および敗血症バンドルの有用性は様々な臨床研究により検証されており、我が国でも更なる普及が望まれる。

2. 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

小林 美奈子

防衛医科大学校医療安全感染対策部

2016年4月、日本化学療法学会と日本外科感染症学会が合同で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を発表した。本ガイドラインの特徴は、各領域において術式ごとに細分化し、予防抗菌薬の適応、推奨抗菌薬、 β -ラクタム系抗菌薬アレルギー患者での代替薬、投与期間の推奨を行ったこと、予防抗菌薬の適応と投与期間に関し推奨グレードとエビデンスレベルを別々に表記したことが挙げられる。推奨抗菌薬においては、本邦でもメトロニダゾールの静注薬が使用できるようになったことより、下部消化管手術など *Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌をターゲットに含める場合には、セフメタゾールやフロモキシセフの単剤投与に加えセファゾリン+メトロニダゾールの併用投与を選択肢に加えている。その他にも、長時間手術における再投与において、各抗菌薬の半減期と腎機能を考慮し詳細に再投与時間が記載されたこと、1回投与量においても体重が80kgを超える症例では通常投与量の倍量投与を推奨したこと、グリコペプチド系抗菌薬の予防投与についての適応を明確にし、MRSA 保菌のスクリーニングについても記載され、ICTが外科医に介入しやすくなるよう作成されている。また、SSI 高リスク因子を定義し、その因子を有する患者では通常患者と区別した勧告が記載されている。

3. Tokyo Guidelines 2018/急性胆管炎・胆嚢炎の抗菌薬治療について

矢野 晴美

国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター

Tokyo Guidelines 2018 (TG 18) では、2013年に策定されたガイドライン (TG 13) の改訂版である。世界的なグラム陰性桿菌による耐性菌の蔓延により、初期治療薬の選択は、施設、地域、国により多様な状況になっている。新薬が開発されているが、急性胆管炎・胆嚢炎におけるエビデンスはまだ不足している状況である。こうした状況を踏まえ、TG 18は策定された。

急性胆管炎 胆嚢炎の治療は、感染源のコントロールと抗菌薬の治療がともに重要である。タイミングよく適切なドレナージが行われ、血液培養または胆汁などの適切な培

養検体を採取後、抗菌薬による治療の開始が重要である。TG 13の推奨内容を再検討しTG 18では、システマティックレビューを行った。TG 13のクリニカルクエスションに加え、新たに2つのクリニカルクエスションを加え合計4つのクリニカルクエスションについて、システマティックレビューを行い、推奨内容を決定した。

TG18では、重症度別の市中発症および医療関連の急性胆管炎 胆嚢炎に対する推奨初期治療薬を提示したが、TG 13の推奨薬を継続している。今回の変更点は、TG 18では、急性胆管炎および急性胆嚢炎の抗菌薬による治療期間について、新たに推奨内容を策定した。特に急性胆嚢炎の抗菌薬治療薬については、エビデンスレベルの高いランダム化比較試験があり、その知見に基づき推奨を策定した。

4. 手術医療の実践ガイドラインと外科感染領域ガイドライン

丸山 弘¹、吉田 寛²、牧野 浩司¹

¹日本医科大学多摩永山病院外科

²日本医科大学附属病院消化器外科

外科手術領域の感染対策に向けたガイドラインは、2016年にWHOが「手術部位感染予防のためのグローバルガイドライン」を発表、続く2017年にCDCから「手術部位感染の予防のためのガイドライン2017」が公表された。これらの主な違いは、CDCは米国からのもので主に先進国に向けたガイドラインとなっているのに対し、WHOのガイドラインは発展途上国を含めたすべての国や地域を対象としている。日本においても日本手術医学会から2008年に「手術医療の実践ガイドライン」が発表されている。このガイドラインはCDC、WHOのガイドラインは主にSSI予防の観点から、エビデンスを中心に記されているのに対し、手術医療全般にわたる内容で、12章からなり「チーム医療」の項目が追加され、手術室内での医療安全、クロイツフェルト・ヤコブ病の対策まで記されていることが特徴である。以前より欧米では術後感染の考え方はSSIが主であり肺炎や尿路感染など術野外感染すなわち遠隔感染は別として取り扱われる傾向にあった。ところで日本においては遠隔部位感染も術後感染性合併症として扱われることが背景にあると考えられる。一般にSSIは術野の汚染菌がその主な原因であり、創の汚染度や常在菌の影響が強くまた手術手技によっても異なる。遠隔感染は患者背景や手術室の環境や各施設での耐性菌の分離状況、術後管理方法などによって変わってくる。このような背景を理解したうえで、さまざまに公表されているガイドラインを利用することが肝要で、各施設に適した利用がなされるべきと考える。その際最も重要なことは、SSIにしても遠隔感染においても、質の高いサーベイランスが必要と考える。サーベイランスの結果を常にフィードバックし、ガイドラインを基に策定した対策が遵守されているか否か、遵守されていても感染事例が多い場合は自施設の対策を大きく改善するため

に、ICTは、さまざまなガイドラインを読み解く必要があると考える。

5. 熱傷患者に発生する致命的な感染症：日本熱傷学会による熱傷ガイドラインと熱傷入院患者レジストリー

田熊 清継

川崎市立川崎病院救命救急センター

日本熱傷学会(JSBI)が作成した熱傷診療ガイドライン[改訂第2版2015年]では、1)重症度評価(熱傷の予後因子および予後推定、熱傷面積および深度の推定法、熱傷専門治療施設での治療)、2)気道熱傷(気道熱傷の診断法と重症度判定、成人気道熱傷の初期治療)、3)初期輸液(適応と開始時期、輸液の種類と組成、輸液の量と速度)：一般的な初期24時間の初期輸液の方法と米国熱傷学会によるAdvanced Burn Life Support(ABLS)におけるガイドライン2011における初期輸液の方法、4)初期局所療法(外用剤と創傷被覆材)：II度・III度熱傷、5)外科的局所療法(早期手術、水圧式ナイフ、同種皮膚移植、自家培養皮膚移植)、6)感染対策(環境・隔離・操作、水治療、肛門内留置型の排便管理チューブ、カテーテル関連血液感染予防、選択的消化管除菌/選択的口腔咽頭除菌、熱傷の敗血症に対する予防的抗菌薬全身投与の適応、熱傷の敗血症に対する予防的抗菌薬全身投与の抗菌薬の選択と投与期間)、7)栄養(成人栄養投与量、小児栄養投与量、栄養素、栄養投与方法・投与時期、血糖コントロール、栄養評価、免疫栄養)、の7つの項目について、エビデンス(論拠)を元に記載されている。また、JSBIでは熱傷入院患者レジストリーを2011年から開始しており、感染管理が患者の救命にとって重要な因子であることが判明している。発表ではこれらの記述や論拠から熱傷患者に発生する感染症に關与する部分を包括的に解説する。

シンポジウム7：インフルエンザ

1. スペイン風邪から100年—1918年診療録からの臨床像と2009年新型インフルエンザとの対比

工藤 宏一郎

有隣病院

100年前のスペイン風邪は、膨大な人的被害をもたらしたことから、その理由の全容の解明がされていないことに加え、インフルエンザパンデミックの発生が人類にとって不可避である等により、現代でも一大テーマである。そこで当時の診療録から得られた情報を今日の統計的手法で評価し、かつ2009年の新型インフルエンザパンデミック(H1N1pdm09)の臨床的所見と比較検討した。1918~1920年に東京第一衛戍病院に「流行感冒性肺炎」(スペイン風邪)で入院した470名の兵士・士官の診療録(内、死亡8

名)の臨床像について発表している(Kudo K, et al. Emerg Infect Dis, 2017; Kawana A, et al. Emerg Infect Dis, 2007)。当時、現代のような有効な治療方法が存在しない状況下で、疾患の自然経過と言える貴重な資料である。対象者(年齢中央値, 21歳)は、生存者(462名)と死亡者(8名)別に臨床像を評価した。患者の基本属性に加え、臨床症状(呼吸数、脈拍など)、異常肺音、高熱持続期間・入院期間等の疾患経過を収集した。体温38℃以上を高熱とし、高熱後に一旦37.5℃以下に解熱も再度高熱を呈した場合を二相性熱型とした。胸壁に気管支音の聴取例は特異な異常肺音としてその情報を収集した。生存者の重症度は入院日数を反映するとし、日数による3群間で比較(≤10日 vs. 11~20日 vs. ≥21日)。COX 比例ハザードモデルによる生存例の入院日数(重症性)リスク因子は、1)入院時から6日以上の高熱持続、2)二相性発熱、3)最大呼吸数≥26/分、4)不連続ラ音であった。死亡例の特徴は連続・不連続ラ音共に全症例から聴取され、胸壁に気管支音聴取が6名。死亡直前の高度な頻呼吸及び高熱6日以上持続は全症例であった。入院から死亡までは6日(中央値)であった。死亡例は、全例劇症で、聴取された気管支音は、肺コンプライアンスが低下する病理DAD(臨床的にはARDS)が反映される理学的所見であると考えられる(当時は画像診断法なし)。生存例の重症度に寄与する因子は、当時の文献より、ウイルス性肺炎の重症化と院内細菌感染(細菌性肺炎)によるものと考えられ、現在でも有用な指標である。H1N1pdm09との対比—パンデミックインフルエンザの病態がより明確にとらえられて来たH1N1pdm09の重症度寄与因子は1)ウイルス性肺炎、2)続発性細菌肺炎、3)基礎疾患の有無に集約されて来た。これに基づいた両者の比較では、1)、2)では、スペイン風邪と共通するが、重症・重篤化例はH1N1pdm09では著しく減少している。この数量的減少の理由は、早期診断や抗インフルエンザ薬を含む治療法の早期導入が決定的要因と思われる。特筆すべき相違点は、スペイン風邪の当時のわが国での主な基礎疾患は結核であったが、H1N1pdm09時では、肥満・心臓病・腎不全・慢性呼吸器疾患である。将来のパンデミック発生時には、各国におけるその時代に即した疾病構造の理解も重要であろう。

2. 新規抗インフルエンザ薬バロキサビルの基礎 穴戸 貴雄

塩野義製薬株式会社創薬疾患研究所感染症・免疫部門

ゾフルーザ(一般名:バロキサビル マルボキシル)は塩野義製薬株式会社で創製した、新規作用機序の抗インフルエンザウイルス薬であり、厚生労働省による先駆け審査指定制度の元、2018年2月に世界に先駆けて本邦で承認、同年3月に薬価収載、発売された。米国でもFDAにより優先審査品目に指定され、現在審査中である。本薬は、インフルエンザウイルスに特異的な酵素であるキャップ依存

的エンドヌクレアーゼ(cap-dependent endonuclease: CEN)の活性を選択的に阻害し、ウイルスゲノムの転写反応を妨げることでウイルスの増殖を抑制する。CENは、2つの2価金属イオンを補酵素とするRNA分解酵素であり、宿主細胞由来mRNA前駆体からキャップ構造を含むRNA断片を切り出す反応を担う。この反応は“cap-snatching”とも呼ばれ、インフルエンザウイルスに特徴的な宿主成分を利用する機能である。我々は過去に、CENと同様に2つの2価金属イオンを補酵素とするヒト免疫不全ウイルス(HIV)のインテグラーゼに対する創薬に取り組み、その阻害剤であるドルテグラビルを創出した。ゾフルーザの創製においては、この抗HIV薬創製の知見が活かされた。バロキサビル マルボキシルはプロドラッグであり、生体内で活性体に変換されることで薬理活性を発揮する。バロキサビル マルボキシル活性体は、季節性インフルエンザウイルスから抽出したリボヌクレオプロテインが有するCEN活性を1桁nMレベルの薬物濃度で阻害した。ウイルスを培養細胞に感染させた*in vitro*モデルにおいて、バロキサビル マルボキシル活性体は、オセルタミビルなどの既存薬よりも低い薬物濃度でウイルスの増殖を抑制し、オセルタミビルに対する耐性変異(NA/H275Y)を有するウイルス株に対しても、野生株と同等のウイルス増殖抑制効果を示した。また、A型及びB型インフルエンザウイルス株をマウスに感染させて作製した*in vivo*モデルにおいて、バロキサビル マルボキシルは単日経口投与でオセルタミビルなどの既存薬に比べ、短時間で大幅にウイルス量を減少させ、致死率改善効果を示した。これらのことから、バロキサビル マルボキシルは、ヒトにおいても強力なウイルス増殖抑制活性によりウイルス排出期間を短縮し、インフルエンザウイルス感染症状を速やかに改善することが期待された。本シンポジウムでは、バロキサビル マルボキシルの創薬研究の経緯と共に、これまでに得られた各種非臨床成績を紹介する。

3. インフルエンザ病原検査開発の方向性

小林 治

杏林大学保健学部臨床検査技術学科

インフルエンザの診断は、インフルエンザ流行期における患者接触歴等に加え、臨床症状やインフルエンザウイルス抗原定性の検査結果を踏まえ、担当医の総合的な判断によって行われる。ここにおいて、インフルエンザウイルス抗原定性試験は、医科点数表では発症後48時間以内に実施した場合に限り算定される事が要件として記載されていることから、保険診療上はノイラミニダーゼ阻害薬の使用等治療上必要な場合に行う事を評価された検査といえる。他にも、インフルエンザ病原検査として医科点数表にはインフルエンザウイルス抗体価、ノイラミニダーゼ定性(平成30年3月31日まで算定可能)、インフルエンザ核酸検出が収載されているが、臨床現場では鼻腔ぬぐい液を用い

て迅速に判断可能なインフルエンザウイルス抗原定性検査の有用性が高い。一般に、インフルエンザウイルス抗原定性検査は、インフルエンザウイルス分離及びPCR検査との比較で90%以上の高い陽性一致率が報告されており、経験的には発症6時間以内であっても陽性になる事を経験するなど有用性は高いと考える臨床医は多いだろう。臨床検査技術分野では、ウイルス感染症の病原検査のgold standardはウイルス分離であり、インフルエンザ診断においても例外ではない。ところが、2014/15年および2016/17年シーズンでは抗原定性検査陽性、PCR陽性、ウイルス分離陰性の例がA(H3N2)に多く観察され、培養に用いられるMDCK細胞に低感受性株が検出されており、検討課題となっている。ところが、臨床におけるインフルエンザ病原診断は抗インフルエンザ療法の適応判断のみならず、職場や学校への出勤停止といった公衆衛生面で重要な意味をもつ。即ち、発症間もない、未だウイルス増殖が不十分な例での高い検出率があるインフルエンザ病原検査の開発が求められていることから、今後の病原検査機器の方向性について言及したい。

4. 成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン 2017

関 雅文

東北医科薬科大学医学部感染症内科・感染制御部

インフルエンザは近年、高齢者を中心にその重症化が報告されるようになり、H5N1やH7N9などの海外からの新型インフルエンザの流入も強く懸念されている。また、小児においても脳炎・脳症への危惧は大きい。これらの流れを受けて、わが国でも、いわゆる新型、特に重篤な状態に陥ったインフルエンザ患者への対応が急務とされ、2017年にガイドラインが作成され、2017年に改訂第2版が発行された。この「成人の新型インフルエンザ診療ガイドライン2017改訂版」は、鳥インフルエンザ、新型インフルエンザの出現を念頭に置きつつ、季節性インフルエンザにおいても、特に重症症例への対応に関して、以前から中心的に提言を行ってきた日本感染症学会のみならず、日本呼吸器学会と日本集中治療学会も加わってまとめたものである。的確な重症度把握と抗インフルエンザ薬・抗菌薬の投与、ワクチンを中心とした予防がより一層重要となることが明記され、具体的な死亡症例の病理学的、画像的データも紹介されている。今回は、この改訂ガイドライン2017を概説しながら、新型、そして重症インフルエンザの病態と治療、予防を改めて考えてみたい。

シンポジウム8：在宅医療における感染症診療・感染症対策

1. 在宅医療における感染対策

堀野 哲也

東京慈恵会医科大学附属柏病院感染制御部

約800万人の団塊の世代が75歳以上となる2025年以降、医療や介護の需要がさらに増加することが推測され、地域包括ケアシステムの構築、病院・診療所以外の個人宅や介護老人施設などにおいて医療を提供する在宅医療の整備が推進されている。在宅医療は高齢者だけでなく、小児や若年の障害者、悪性疾患に罹患した患者も対象となり、これらの方々の感染症の発症、さらに感染症による入院を予防するためには、適切な感染対策の実施が必要不可欠である。高齢者福祉施設でのライノウイルスの集団感染事例の報告でみられるように、健常成人であれば上気道炎症状のような軽症で改善することの多い感染症であっても、在宅医療の対象者では重症化することもある。そのため、インフルエンザやノロウイルス感染症も含め、家族や施設職員がこれらの流行性疾患を持ち込まないよう自身の健康状態に注意し、発熱や下痢などの症状のある施設職員では勤務制限が必要となることもある。また、介護施設やサービス付き高齢者向け住宅などの施設では、発症者の食堂の利用やレクリエーションなどへの参加によって他の利用者へ感染が拡大することを防止するために、参加の制限や食事時間の変更などの対応策を立案し、感染の拡大が疑われる場合には速やかに保健所などへ相談する体制を整えておく必要がある。個人宅で診療を受ける方であっても、デイサービスなどへの参加やショートステイなどで施設を利用することもあり、参加する施設の状況や、発熱や下痢などの症状を有する際の受け入れの可否、受け入れた際の対応策を確認しておくことが重要である。一方、急性期疾患を対象とした多くの医療施設では、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌や多剤耐性緑膿菌などの薬剤耐性菌が分離された患者は個室での管理とし、接触予防策などの感染経路別予防策の対象となるが、在宅医療の対象となる個人宅でこれらの対応をすることは困難であり、介護施設であっても偏見につながる恐れもあるため、これらの耐性菌に対して特別な対応を実施することは推奨されていない。しかし、標準予防策は必要であり、他の施設利用者から急性期病院へ薬剤耐性菌を持ち込まないためにも遵守されるべきである。在宅医療は対象者の居住スペースで医療が行われ、病院での診療と比較して、医師や看護師ではなく、家族や施設職員が対象者と接する頻度が高い。そのため、適切な感染対策を実施するためには、家族や施設職員がその必要性や具体的な対応策を理解し、確実に徹底できるよう、周知していく必要がある。この発表では、在宅医療における感染対策について、施設での感染対策を中心に現状と課題について提示させていただく。

2. 在宅ケアにおける発熱診療の実際

高山 義浩

沖縄県立中部病院感染症内科

在宅医療では、常に総合的な視点が求められる。入院医療との最大の違いは、そこに「暮らし」があるということだ。

治療にあたっては、訪問看護師、訪問薬剤師、介護従事者、ときには家族を巻き込んで、医療チームを形成する。こうした連携のためにも、他の職域についての理解が不可欠となる。チームの力量を正しく把握し、状態の変化にあたって混乱が生じないように調整しなければならない。

療養している高齢者において、発熱とは頻度の高い症候である。その多くが感染症であるが、薬剤熱や腫瘍熱など非感染性による可能性も否定できず、診断に難渋することも多い。とくに介護サービスを受けている高齢者では、自覚症状の乏しい発熱をたまたま介護従事者に指摘されることが少なくない。すなわち、自覚症状により受診することの多い救急医療と比して、在宅ケアでは非感染性の発熱と遭遇する頻度が高いと言える。

発熱と呼ばれるたびに抗菌薬を投与していると、患者に負担となるばかりか、耐性菌を誘導/選択してしまいかねない。たまたま発熱を拾ってしまいがちな在宅ケアの現場ほど、その原因を明らかにする姿勢が求められる。発熱の原因が分からないときは、フォーカスが明らかになるまで、抗菌薬の投与を控えて見守ることも大切な診療戦略である。

とはいえ、患者を医療側で観察できる入院医療との違いがあり、在宅ケアでは抗菌薬投与の閾値は低くならざるをえないのが現実だ。ただし、漠然と発熱に抗菌薬を投与するのではなく、明確な仮説をもって感染症の治療を開始することが必要である。

また、私たちは在宅医療の活性化が、生活を病院化する「トロイの木馬」になりかねないという問題にも気づいておく必要がある。在宅医療を入院医療の延長線上で活性化させようと、せっかく高齢者が退院できたというのに、自宅にいなが入院させられるという矛盾した状態へと落ち込むことすら危惧される。

患者が自己管理できないレベルの急性期医療とは、本来は病院でするものだと演者は考えている。それは治療効率のためだけでなく、生活の場と医療の場との線引きを明確にするためでもある。

それでも、これから医療が生活に入り込んでいくことは避けられず、尊厳ある生き方についての社会的議論が重要になってくるだろう。誰が、どこまで生活に踏み込んで治療するのか判断を保留したまま在宅医療を活性化させてしまつては、高齢者の尊厳は遠のくばかりだからだ。

とくに臨床感染症では切実な問題となりつつある。人間とは、衰弱すると感染症を繰り返すようになるものだ。やがて免疫が反応しなくなり、土に還ることになる。いつまで在宅で戦い（戦わせ）続けるのか、あるいは抗菌薬の投

与を差し控えて、緩和的な医療へとギアを入れ替えるのか……。いま、真剣に考えておくべき課題だと感じている。

3. 在宅医療における感染症診療、身体所見と臨床検査を中心に

細川 直登

亀田総合病院臨床検査科・感染症科

感染症診療の基本的なプロセスは、症状・主訴から病歴を聴取し、病歴情報から鑑別疾患を想定したうえで身体所見を取り、必要な検査を選択して提出し、治療プランを立てて治療を開始、その後の経過を評価し診断へのフィードバックを行い、治癒を確認することから成り立つ。

基本的な内科診療のプロセスそのものであると言える。

ただし、感染症には他の内科疾患と大きく異なる特性がある。それは、原因が患者自身の中にあるのではなく、外部から病原微生物が侵入してきて起こることである。虚血性心疾患や糖尿病、悪性腫瘍などはいずれも患者自身の身体の変化により発生する内因性の疾患であるが、感染症は病原微生物により発生する外因性の疾患である。従って確定診断は病原因子である微生物を特定することである。確定診断に必要な検査は微生物検査であり、他の検査は患者の体のコンディションを評価するために用いられるという特徴がある。これを理解していれば、いかに微生物検査が重要であるか、診断と治療においては微生物を意識する必要があるかが理解できる。

微生物検査は結果が出るまでに時間がかかる。質量分析器や遺伝子同定などの新しいテクノロジーが実用化されているが、通常は検体採取から同定・感受性検査結果を得るまで最短でも3日程度必要である。多くの感染症は急性疾患であり日の単位で病状が進行するため、最終的な菌名同定・感受性検査結果を待たずに治療を開始する必要がある。これらのことを勘案すると、在宅診療においても感染症診療はそれほど大きな不利なく行うことができる。

感染症診療においては病歴聴取、身体診察、検査提出の各プロセスにおいて常に原因微生物を想定することが重要である。病歴聴取では患者背景を知ることによって頻度の高い微生物を想定し、症状から感染臓器と微生物を予想する。身体所見は感染臓器を特定することを意識して行う。感染臓器が特定できれば自ずと原因微生物が絞られる。その上で、確定診断となる微生物検査の検体を採取し、それまでの診察で得られた情報から想定される微生物をカバーする“最小限のスペクトラム”の抗菌薬を中心に“経験的治療”を選択する。“経験的治療”とは過去の“経験から想定される微生物を対象”として抗菌薬を選択する事であり“微生物がわからない”からブロードスペクトラムな抗菌薬を選択する、ということでは本来の経験治療とはいえない。

在宅でもPOCT (Point of Care Testing) の検査が利用可能である。しかし、現在利用可能なキットで治療方針を大きく変える力のあるものは少ない。Gram染色は非常に

有用なツールであるが、習熟が必要なところに難しさがある。

本シンポジウムでは感染症診療のプロセス、身体診察と在宅診療において利用可能な検査について述べることで、明日からの診療に役立つような議論が出来ることを目標とする。

4. 在宅医療における尿路感染症について

矢澤 聡^{1,2,3,4}， 大家 基嗣³， 長谷川 直樹⁴

¹矢澤クリニック渋谷

²矢澤クリニック北本

³慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室

⁴慶應義塾大学医学部感染制御センター

超高齢社会を迎えた日本において、在宅医療の整備は喫緊の重要課題の一つである。在宅医療とは、通院困難な患者さんが諦めることなく自分らしい生活を送ることを、真摯に寄り添い、過不足のない医療ときめ細やかなケアを通して、継続的に支えることである。在宅医療の専門性は、地域住民の療養生活上の課題を見つけ、それを解決するための知識・経験・能力である（矢澤ほか、癌と化学療法2017）。

在宅患者に対する感染症診療の特徴として（1）患者背景が多様（2）鑑別診断として非感染性疾患の頻度が高い（3）施行可能な検査が限られる（4）治療手段が限られるという点があげられる。尿路感染症についても同様である。尿路感染症は、在宅医療の現場においても肺炎と並び頻度の高い感染症であるが、高齢者は経過や所見が非典型的で、鑑別が困難な場合もまれではない。発熱患者をみた際には、薬剤熱や偽痛風等の非感染性疾患も含めた鑑別診断を想定して、熱源精査、除外診断をすることが重要である。また、尿路感染症という診断にとどまらず、感染臓器の特定に努めるべきである。熱源が不明な際に抗菌薬投与を控えて見守ることは、密なフォローがしやすい在宅診療において、有用な診療戦略である。在宅の現場においては、施行可能な検査が限られるからこそ、詳細な病歴聴取、身体所見が重要であり、尿検査、尿培養検査、そしてポータブルエコーは貴重な診断ツールである。患者背景と臨床所見から重症度評価、重症化のリスク評価を行い、治療の場所、抗菌薬投与経路、用法・用量を選択する。理論的根拠に基づく初期治療時の抗菌薬選択に加えて、在宅医、訪問看護師、家族等の人的資源と、抗菌薬、点滴ルート等の物的資源を含めた療養環境に適した治療戦略が望まれる。また経口抗菌薬を選択する場合に臓器移行性にも十分配慮する必要があるのは在宅診療においても例外ではない。

永続的尿路カテーテル留置患者については100%細菌尿が成立しているため、発熱の際の鑑別診断としてカテーテル関連尿路感染症（Catheter-associated Urinary Tract Infection：CAUTI）と同時に、カテーテル関連無症候性細菌尿（Catheter-associated Asymptomatic Bacteriuria：

CA-ASB）とその他の発熱性疾患が合併している状態も検討する必要がある。CAUTIに対する予防的抗菌薬投与、即ちCA-ASBに対する抗菌薬治療や、膀胱洗浄は推奨されておらず、適切な尿路カテーテルの管理または、不要な尿路カテーテルの抜去が重要である。在宅医療の現場においても、療養環境を整えた上、不要な尿路カテーテルの抜去を積極的に試みるべきである。

本講演では、当院のデータと文献も交えながら、在宅医療における尿路感染症診療ならびに感染対策について皆さんと考えてみたい。

シンポジウム9：男女共同参画

1. 日本内科学会の取り組み

名越 澄子

埼玉医科大学総合医療センター消化器・肝臓内科

日本内科学会では、2013年度から評議員候補者の推薦を大学と教育施設に加え各支部からも受けることになった。これを機に理事長は各支部長に1名以上の女性候補者の推薦を依頼した。その結果、女性評議員数は前年度評議員440名中3名（0.7%）から628名中22名（3.5%）に増加した。さらに同時期に、学会在り方検討委員会の下部組織の将来計画検討ワーキンググループに男女共同参画グループが設立され、「学会運営を含む全ての学会活動への女性会員の参画を推進することにより、豊かで活力ある医療・医学の発展に寄与する」ことを使命に掲げ、女性会員の学会運営への参画推進、学会運営における男女共同参画に対する意識改革、女性指導者の育成、女性会員の学会活動支援、内科系13学会による男女共同参画連絡会の設立を目標とした。2017年度からは学会在り方検討委員会男女共同参画ワーキンググループとして活動している。まず、女性評議員を増やすために、内科系女性教授を理事長推薦で評議員候補者とする事により、2016年度の女性評議員数は666名中34名（5.1%）となったが、女性会員の割合の21.4%には遠く及ばなかった。2017年度は理事長推薦の条件を「常勤の内科系女性教授」に広げ、2018年度は総合内科専門医であれば、内科以外の教授（寄附講座は除く）も含めることにした。その結果、2017年度の女性評議員数は671名中45名（6.7%）、2018年度は663名中50名（7.5%）に増加したが、各大学で女性教授が増えない限りは頭打ちである。さらに、2018年4月に女性理事候補者を理事会独自で推薦できることになり、次年度には女性初の理事誕生が期待される。現内科認定医制度では2年の初期臨床研修中は最大90日、後期臨床研修中は1年に最大45日の妊娠・出産・育児・傷病・介護などによる休職期間が研修期間として許容されている。また、新内科専門医制度では様々なライフイベントのため、研修を中断しても再開やプログラムの変更は可能であり、疾病や妊娠・出産による休職も6カ月以内であれば研修期間を延長する必要はない。さら

に、短時間の非常勤勤務期間などがある場合、按分計算(1日8時間、週5日を基本単位とする)を行うことによって、研修実績に加算される。2017年4月に設立された日本内科学会と本学会を基本領域学会とする13のサブスペシャリティ学会による「内科系学会の男女共同参画に関する連絡協議会」は、男女共同参画に関するアンケート調査を行い、2013年2月の調査結果との比較を基に、各学会での取り組みや共通の課題について意見交換を行った。詳細は日本内科学会雑誌107巻5号1-6、2018をご参照いただきたい。今後も専門医制度において女性医師が内科専門医およびサブスペシャリティ専門医を取得しキャリア形成を継続するに際して障壁となる問題がないか注視していくことにしている。

2. 日本感染症学会における男女共同参画に関するアンケート調査結果

駒瀬 裕子^{1,2}、岡 慎一²、笠原 敬²、吉川 理子²、高山 陽子²、吉田 正樹²

¹聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科

²日本感染症学会男女共同参画推進委員会

【目的】日本感染症学会における男女共同参画の現状を把握する。

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

【結果】1) 回答者：医師会員9,066名のうち、回答は325名であった(回答率4%)。回答者の内訳は男性79.7%、女性20.3%。既婚者88.3%の内78.5%に子供がいた。育児中は40.9%、介護中は4.9%であった。2) 育児に当たって困った事：急なトラブルに対応が難しい46.2%、子育て中の費用が高い19.7%、病児保育がない14.5%等 3) 介護に当たって困った事：親が遠方21.5%、介護の費用がかさむ9.5%等 4) 感染症専門医取得状況：既に取得42.8%、今後取得を希望41.9% 5) 資格：ICD 72.3%、他学会専門医85.8%、医学博士号取得65.2% 6) 勤務形態：正職員89.8%、主治医制60.0%、チーム制29.8% 7) 今後希望する勤務形態：常勤感染症科医(ベッドあり)22.2%、常勤感染症科(ベッドなし)19.4%、他科に所属42.5% 8) 過去5年間の感染症学会への参加は80%で、参加しない理由として時間的に参加が困難73.8%と最多であった。学会での託児について知っていたのは46.2%であった。9) 男女共同参画のサポーターとして参加は4.6%が積極的に参加、29.2%が参加してもよいという回答であった。

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

3. 身近なロールモデル

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

将来は専門的知識を身に付けて自活できるようにと考えた末、医師になった。医学生になってからは様々な分野に興味を湧き、どの診療科に進むのか決めかねていたが、全身性かつ多彩な症状に対応する必要がある、国内のみならず世界情勢も視野に入れることができそうだと考え、感染症を志すことにした。専門分野の決定に際して、大学の感染症関連の講義や実習でお世話になった女性医師の存在は少なからず影響していたと思う。以降はロールモデルということ自体をあまり考えずに働いてきたが、感染症を専門としたことで外来でも病棟でもコンサルテーションを中心にニーズがある上、周囲の多くの方々のサポートを受けたおかげで現在もこうして仕事を続けられていることにあらためて気付かされている。

私が考える感染症診療・感染制御領域の特徴は、病院業務においてあらゆる診療科で発生するため幅広い知識が必要となること、業務の中心は手技ではないため、体力や視力の衰えに比較的影響を受けずに長く第一線で活動しやすいこと、などである。様々な職種と交流する機会があることは、知的好奇心が大きく刺激される。多忙ではあるが、それを凌駕する魅力があると思っている。超高齢化社会を迎え、様々な感染症の併発が予見され、厚生労働省による「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン」においても抗菌薬適正使用や感染対策の推進は取り組むべき項目として掲げられている。感染症専門医はいずれの業務も牽引する立場にある。

我が国では、かつて10%未満であった女性医師の割合が、若い世代で30%を超えている。女性医師、特に若い女性医師においては、妊娠出産と研修や専門医取得等の時期が重なることも多く、ワークライフバランスのための支援が求められている。それぞれのキャリア形成を尊重し合うために、これからの医療を支える医学生への教育は極めて重要だろう。低学年の段階から将来について考えたり、多様性を持った良いロールモデルの経験談を聞いたりする機会を学生時代から持つことは、医学生の意識の醸成に繋がる。

今後、男性・女性を問わず多くの若い医師が感染症に興味を持ち、相互理解と協力関係を築きながら楽しく仕事に取り組んでくれることを切に願っている。私も「継続は力なり」で、微力ながら感染症領域の魅力を伝えていきたいと思う。

4. 海外でのライフ・ワークバランス

進藤 奈邦子

世界保健機関健康危機管理プログラム

私の勤務する世界保健機関は国連の一機関ですので、男女共同参画は基本態度になっています。人事の採用は女性優先です。ただ、ポジションの位が上がるにつれて女性比率が下がるのが問題で、現在機関全体で是正に取り組んでいます。新しく昨年の5月に着任した事務局長のテドロス氏は一度に10名の女性ディレクターを任命しました。セクハラ、パワハラ対策も整っていますが、残念なことにまだまだ報告例が後を絶たないのが現状です。私の所属する部では100人以上のスタッフのうち6割が女性です。産休、育休は男女両方に認められています。給料カットを覚悟すれば育休を延長することもできます。仕事柄出張、それも急な出張が多いのですが、同僚同士サポートしあったり、パートナーが融通したり、女性でもどんどん活躍できるような環境です。勤務時間と休暇はしっかり守ります。勤務時間に仕事が終わらないのは、上司が仕事を与えすぎているか、本人の要領が悪いかのどちらかなので、パフォーマンスエバリュエーションの際に話し合いが持たれます。劣悪な環境で、プレッシャーのかかる仕事をしますから、安全地帯である家庭を大事にしています。私が日本をはなれて16年になりますが、いろいろな状況が改善されていることでしょう。

シンポジウム10：耐性菌の基礎

1. 耐性菌のオーバービュー

花木 秀明

北里大学感染制御研究センター

耐性菌の基礎を理解する事は、耐性菌を増やさなければいか、むしろ減らす事が可能となる。これらの基礎知識は、WHOが提示した耐性菌問題に対するAMR対策にとって極めて有用である。

WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics では、

Priority 1 : CRITICAL

- ・ *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- ・ *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- ・ Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant, ESBL-producing

Priority 2 : HIGH

- ・ *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- ・ *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate (VISA) and resistant (VRSA)
- ・ *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
- ・ *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistant
- ・ Salmonellae, fluoroquinolone-resistant
- ・ *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroqui-

nolone-resistant

Priority 3 : MEDIUM

- ・ *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
- ・ *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
- ・ *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant となっており、我が国の「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」で問題視されている耐性菌と共通しているのはカルバペネム耐性緑膿菌 (Priority 1), MRSA (Priority 2), PRSP (Priority 3) の3菌種のみであり、WHOが Priority 1 として記載しているカルバペネム耐性大腸菌・肺炎桿菌や *A. baumannii* は、ほとんど検出されない。一方で、上記には記載されていないが、我が国特有にフルオロキノロン耐性大腸菌の検出率が著しく増加している。

我々は我が国の疫学情報を正しく認識するとともに、耐性菌の耐性遺伝子に依存する耐性機構や、それに伴って現れる表現型を基礎的に理解する事で、より強力で効果的なAMR対策が行えると考える。

2. 表現型からみた耐性菌

山本 剛

神戸市立医療センター中央市民病院臨床検査技術部

はじめに

耐性菌は感染症を難治化させる要因の一つで、耐性菌の検出は治療の適正化に向けて必要な監視項目である。耐性菌の検出は従来からの同定・感受性試験から得られる表現型と検体やコロニーから耐性遺伝子を検出する遺伝子型を調べるものがある。遺伝子検査による耐性菌検査は多くの施設で実施がされておらず、殆どの施設では、感受性検査と同時に結果値のパターンから耐性菌スクリーニング検査を行っている、いわば合理的な方法である。今回は表現型から見た耐性菌の検出と問題点について考えていく。

耐性菌の確認手順と問題点

耐性菌は、MRSAやPRSP、VREなど指標薬の検査結果に基づく判定から、ESBLやMDRPと言った複数の指標薬による判定、CREのようなスクリーニング検査主体による確認まで幅広くある。MRSAにおいてはスクリーニング培地といった培養と感受性を同時に確認できるものや、感受性結果から確認する方法など多様化している。表現型は阻止円径やMIC値を測定することと同時に複数の抗菌薬を同時に確認することでスクリーニングをする、いわば網羅的な検査である。しかし、 β -ラクタマーゼのように種類の分別ができないことや、感受性と判定される場合は見落としを起してしまうことが問題である。また、結果の判断は客観的でなく、高い技術レベルが求められることもある。CREの場合、CLSIやEUCASTといった諸外国の感受性判定基準やスクリーニング方法についても、毎年更新されることもあり最新の手順書を維持することは簡単ではない。

また、日本では感受性検査も本来のMICの測定用の試

薬ではなく、安易にブレイクポイント付近のMIC値を判断できる検査が多く、PKPDを考慮した感受性結果が得られていないのも問題である。そのため、表現型だけでは検出感度が十分得られない菌株もあることを認識しなければならない。

遺伝子検査は表現型を超えられるのか？

遺伝子検査を全ての検体やコロニーに対して実施することもできるが、検査効率は著しく低いものになる。そのため、表現型でスクリーニングをして遺伝子型のターゲットを絞り検査を行うことが良い。遺伝子検査はターゲットに対して1対1の関係で結果が表現されるが、表現型では網羅的に把握することができる。また、遺伝子を保有するが、その発現量によって感受性が変わることもある一方、遺伝子型から感受性結果を導くものまであり、その場合は表現型だけで十分検査できる。

当日は、耐性菌検査において菌株ごとの表現型をどこまで信じて検査を進めていくかについて考えていきたい。

3. グラム陰性細菌における薬剤耐性遺伝子の獲得と進化

切替 照雄

順天堂大学大学院医学研究科微生物学

種々の多剤耐性グラム陰性細菌が医療施設を中心に新興し、地球規模で拡大している (Antimicrobial resistance : global report on surveillance 2014 : WHO)。抗菌薬の切り札と考えられているカルバペネムに耐性の細菌が院内感染の原因菌として分離されるようになり、多剤耐性グラム陰性細菌感染症の治療成績を著しく低下させ、多くの国々で死亡率を押し上げる要因となっている。1941年βラクタム系抗生剤ペニシリンが実用化され、その3年後には最初のβラクタマーゼであるペニシリンナーゼを産生する細菌が出現した。以来、次々に開発されるβラクタム系抗生剤に対して細菌も新たなβラクタマーゼを産生してきた。βラクタム剤の切り札であるカルバペネムに対しても、細菌はカルバペネマーゼを産生するようになってきた。しかも、産生されるカルバペネマーゼは非常に速度で多様化が進んでいる。本シンポジウムでは、多剤耐性グラム陰性細菌、特に多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクターさらにCRE (カルバペネム耐性腸内細菌科細菌)、に関して分子疫学及びこれらの菌が産生する多様なカルバペネマーゼとそれらの遺伝子獲得及びその進化に関して報告する。開発途上国の医療施設では多剤耐性菌の蔓延が危惧されているが、その実態はほとんど明らかになっていない。開発途上国が日本などと共同で多剤耐性グラム陰性細菌の監視および解析のための拠点を構築することは、多剤耐性グラム陰性細菌の地球規模での蔓延を阻止するために極めて重要である。シンポジウムではアジア諸国の医療施設から分離した多剤耐性緑膿菌の分子疫学解析の結果もあわせて紹介する。

シンポジウム 11 : マネージメントが難しい侵襲性真菌症

1. 固形臓器移植に合併する真菌症

樽本 憲人

埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科

固形臓器移植 (Solid organ transplant, SOT) は細菌感染症やウイルス感染症と同時に深在性真菌症のリスクとなるが、そのうち特に多いのが *Candida* spp. と *Aspergillus* spp. である。その次に多いのが *Cryptococcus* spp. であり、そのほかムール症、ニューモシスチス症などが知られる。発症機序としては、ドナー臓器からの感染伝播や潜在する病原体の再活性化、移植後の新規感染などがあげられる。移植臓器によって真菌症の疫学的は異なり、臨床像も多彩なため、SOTにおける深在性真菌症の予防や診断に対する画一的な推奨はない。

まず、侵襲性カンジダ症は移植後によくみられるものの一つである。肝臓や脾臓などの腹部臓器におけるSOTで高いが、心移植などではまずみられない。特に肝移植においては移植後1か月以内に見られやすく、再移植や劇症型肝炎不全、腎不全などは特にハイリスクである。主な侵入門戸は腸管であり、ついで血管内留置カテーテルや尿路である。頻度の高いのは *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* であるが、移植臓器により菌種が異なる。

また、侵襲性アスペルギルス症においても臓器移植別で発症率が異なり、特に肺移植後における頻度が高く、発症者は4割以上に達し、侵襲性肺アスペルギルス症を発症した場合の死亡率は、67~82%にも達する。気管吻合部の虚血傷害やリンパ液滲出路障害、ステント留置、アスペルギルス属の常在などがリスクとなる。胸部CT画像上、移植直後では多くは多発結節ないし腫瘤像を呈するが、好中球減少はないため、いわゆる“halo sign”はみられないことが多い。また、気管気管支炎も稀ではなく、画像上の異常が見られないことも多い。治療においては、非免疫不全患者と同等であるが、時に移植患者は腎不全や血液透析が必要なこともしばしばあるため、調節の不要なエキソキャンディン系抗真菌薬が使用しやすい。アスペルギルス症においては voriconazole の使用が望ましいが、免疫抑制剤との薬物相互作用の確認が必要であるのと、肝移植患者においては潜在的な肝障害も考慮に入れるべきであり、liposomal amphotericin B の使用も検討される。重症であれば併用療法についても最初から検討するべきであるとの指摘もある。

以上の通り、他の免疫不全疾患と比べ、SOTに合併する真菌症診療の様相はやや異なる。しかし、臨床トリアルが少ないことや、臓器別の移植プログラムの違いにより侵襲性真菌症に対する診断・予防法は確立していないのが現状である。本シンポジウムでは、SOTにおける真菌症診療における重要なポイントを情報提供したい。

2. 薬剤耐性アスペルギルス症

渡辺 哲, 亀井 克彦

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

今世紀に入ってから特に欧州を中心にアゾール系抗真菌薬に対し耐性を獲得した *Aspergillus fumigatus* の検出率の増加が報告されている。想定される耐性獲得のプロセスは二つに大別され、一つは農地に散布される抗菌薬による曝露による耐性化、もう一つはアスペルギルス症患者に対する長期アゾール系薬投与に伴う耐性化である。主たる耐性のメカニズムはアゾール薬標的部位である CYP51A タンパクをコードする遺伝子変異、およびそのプロモーター領域の変異である。一方で *cyp51A* 遺伝子変異に因らないアゾール耐性 *A. fumigatus* I 臨床分離株も多く存在しており、その耐性のメカニズムは長く不明であったが、最近我々は非 *cyp51A* 変異の新たな耐性メカニズムを報告した。

一方、非 *fumigatus Aspergillus* spp. による感染例も少なからず報告されているが、これらはそれぞれ特徴的な自然耐性を有することが知られている。中でも *A. niger* を代表種とする *Aspergillus* section *Nigri* では、菌種・菌株によってアゾール系薬に対して自然耐性を有することが明らかになっており、治療上注意が必要である。

本シンポジウムではこれらの病原性アスペルギルス属の薬剤耐性について我々の知見を含め概説を試みる。

3. 侵襲性カンジダ症・薬剤耐性カンジダ (*Candida auris* を含む) 症

高倉 俊二

厚生労働省東京検疫所東京空港検疫所支所

院内血流感染の 5~10% を占めるカンジダ血症を含む侵襲性カンジダ症は、死亡率の高い院内感染症である。発症には上皮バリア機構の破綻が大きく関わり、血管内カテーテル留置や手術等の物理的なバリア破綻のみならず、好中球減少、長期絶食、抗菌薬投与などによる間接的なバリア機能の低下も発症リスクを上昇させる。カンジダ血症の約 20% に眼内炎を合併することは全身のあらゆる臓器に血行性に播種しうることを示している。病態を整理すると、(1) 粘膜からのトランスロケーションまたは傷害された粘膜部位からの侵入、(2) 血行性の全身播種 (血管内カテーテル刺入部を二次的に侵す) の 2 点に集約され、診療における重要なポイントとなる。もう一つのポイントは起因微生物であるカンジダ属の真菌種および薬剤感受性である。真菌種によって薬剤感受性のパターンが異なるだけでなく、多系統に耐性を示す多剤耐性カンジダの検出の顕著な増加傾向が報告され始めており、2009 年に日本で発見された新しいカンジダ属真菌種である *Candida auris* の多剤耐性株 (分子疫学解析によると日本で発見された株とは別の分子系統) がアジア、北米で高い致死率を伴う院内アウトブレイクを起こしている。治療の適切性は感染巣の同定のみでなく、種と薬剤感受性の正確な同定が不可欠になってい

る。疫学データの更新、予防、早期診断の重要性が今後一層重要になるものと考えられる。

4. 抗真菌薬投与下の真菌症~breakthrough 真菌症~

木村 宗芳

虎の門病院臨床感染症科

抗真菌薬の予防投与は同種造血幹細胞移植患者や急性白血病患者といった高リスク患者を対象に広く用いられている真菌症予防戦略であり、侵襲性真菌症発症率の低下をもたらした。しかし、抗真菌薬が投与されている中でも真菌症が発症することが知られており、breakthrough 真菌症と呼ばれている。Breakthrough 真菌症は、投与されていた抗真菌薬の種類でその原因となる真菌が異なる。例えば、FLCZ 投与下では、*C. krusei*、*C. glabrata*、*Aspergillus* といった本剤に低感受性を示すまたは本剤が無効な真菌の breakthrough 真菌症が起りやすい。同様に MCFG や CPFPG といったエキノキャンディン系抗真菌薬投与下では、*C. parapsilosis*、*Trichosporon* による侵襲性真菌感染症が、VRCZ 投与下ではムコール症が breakthrough 真菌症として発症しやすい。その他、施設によっては AMB 低感受性の *Aspergillus terreus* の増加が懸念されており、どの抗真菌薬を予防に用いたとしても breakthrough 真菌症の発症を完全に抑制することは難しいと考えられる。実際、当院で 2008 年 12 月から 2014 年 12 月までに同種造血幹細胞移植を受けた 768 例において、26 例で breakthrough candida 血症 (以下 BC) が発症しており、当院で予防投与に用いている 4 つの抗真菌薬 (ITCZ, VRCZ, MCFG, L-AMB) のいずれを投与していても発症していた。さらに、原因の *Candida* 菌株が予防投与されていた薬剤に耐性を示していないにも関わらず breakthrough を来している例も多くみられ、BC の発症は長期の好中球減少症やステロイド投与といった宿主因子と密接に関連していることが示唆されている (Antimicrobial Agent Chemother 2017; 61: e01791-16.)。これら breakthrough 真菌症の治療には、速やかな診断と治療導入 (抗真菌薬のクラス変更など) の重要性がいくつかの研究から指摘されている。この観点から、breakthrough を疑う所見が出現した際に、投与中の抗真菌薬の種類や患者の臨床像から原因となる真菌を予測し、最適な治療レジメンを迅速に開始することが理想的である。例えば、VRCZ 投与下に胸部 CT で逆ハロサインを認めた際には *Mucor* 症を強く疑い、速やかに十分量の L-AMB を開始することはこの一例である。しかし、依然として、特定の抗真菌薬投与下に生じた breakthrough 真菌症において原因真菌名が判明するまでの間、どの抗真菌薬を経験的に投与することが最適であるかについての知見は不足している。そのため、当院でもこの clinical question に関する研究を行っており (Antimicrobial Agent Chemother 2018; 62: e02183-17.)、breakthrough 真菌症の治

療戦略構築を目指している。今回は、breakthrough 真菌症の疫学、診断、治療、そして今後の展望についての臨床研究を review することに加え自施設からの論文報告も交えながら解説していく。

シンポジウム 12：AMR アクションプランに感染症の専門家はどのように取り組むべきか？

1. 市民・医療者を対象とした教育啓発活動の推進

具 芳明

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 (AMR) 対策を推進するには、感染症や感染対策の専門家のみならず広く問題を理解し、それぞれの立場で取り組みを進めていくことが重要である。AMR 臨床リファレンスセンター (AMRCRC) では、関係する職能団体や専門学会等に呼びかけて感染症教育コンソーシアムを設立し、医療者や一般市民に対して広く情報を提供するとともに、現場での活動を促進するための取り組みを行っている。医療者支援のひとつはマニュアル・ガイドラインの作成である。2018 年 7 月現在、3 つのマニュアル・ガイドラインの作成を進めている。感染症・感染対策に関する専門的なガイドラインは専門学会や研究班等で種々作成されているが、中小病院や診療所など専門家不在の医療機関が取り組むきっかけとなるものは少なく、そのような医療機関を支援するための資料を作成することを目標としている。感染症を専門としない医療者は AMR 対策について必ずしも十分な知識を持っているとはいえない。そこで AMRCRC では全国各地でセミナーを行って基本的な知識や考え方を広めるとともに、eラーニングサイトを運営して地域や時間帯に関わらず学ぶことができる態勢を整えている。セミナーは地域の専門家にも講演を依頼し、それによって地域連携を促進することを狙っている。eラーニングは 2018 年 6 月に公開し、7 月末までに 840 名におよぶ登録があり期待の高さが感じられる。市民レベルでは抗菌薬や AMR についての理解はまだ不十分である。知識が不十分なために残った抗菌薬をとっておいたり、場合によっては家族とシェアするなど不適切な扱いが生じうる。そこで、個人ができる基本的なことを明示しながら抗菌薬や AMR 対策について広く知ってもらうことを目的に資料を作成し、ウェブサイトや SNS の運営、川柳コンテスト、市民向けイベント、学校へのアウトリーチなどさまざまな角度からのアプローチを行っている。ウェブサイトへのアクセスはしだいに増えており、2018 年 7 月のアクセス数は約 12 万であった。啓発活動の効果を高めるため、メディアにも積極的にアプローチを行っている。AMR 対策アクションプランが折り返しとなる今、医療者や市民の広い取り組みが欠かせない。そのためには専門家が積極的に

働きかけ、活動を広げていく必要がある。

2. AMR 対策サーベイランスプラットフォームの今後

早川 佳代子, 松永 展明, 田島 太一, 大曲 貴夫

国立国際医療研究センター

薬剤耐性 (AMR) に対する世界的な関心の高まりと各国での対策の必要性を受けて、日本でも 2016 年に AMR 対策アクションプランがまとめられた。AMR 対策アクションプランには薬剤耐性や抗微生物剤の使用量に関する動向調査・監視、感染予防・管理、抗微生物剤の適正使用に加え、地域レベルでの AMR 対策の取り組みが求められている。このような目的に沿った、医療機関での AMR 対策に活用できるシステムとして、AMR 臨床リファレンスセンターが主体となり 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) (以下「本システム」という) を稼働することとなった。全国の医療施設における感染症診療や抗菌薬適正使用状況、感染対策への取り組みや構造、医療関連感染症の発生状況、主要な細菌や薬剤耐性菌の分離状況及びそれらによる血流感染症の発生状況、抗菌薬使用量等に関する情報を収集し、また、参加施設や地域での AMR 対策に生かせる還元を目的とするものである。さらに、データの集約による日本の National data base の構築としての役割も担っている。J-SIPHE は 2018 年 4 月から試行を開始しており、2019 年 1 月からの公募を目指し改修を行っている。AMR 臨床リファレンスセンターではさらに、ヒト医療の分野のみならず獣医療、畜産、農業、食品衛生、環境などの分野も含めたワンヘルスアプローチの観点から AMR 対策を推進するための AMR ワンヘルスプラットフォームの開発も行っている。本講演では、J-SIPHE プラットフォームを中心に当センターで取り組んでいる AMR 対策サーベイランスプラットフォームの現状と今後について概説したい。

3. 地域における抗菌薬適正使用に感染症専門家はどのように取り組むべきか

堀越 裕歩¹, 諏訪 淳一², 樋口 浩³, 宇田 和宏¹, 木下 典子⁴

¹ 東京都立小児総合医療センター感染症科

² 東京都立小児総合医療センター薬剤科

³ 東京都立小児総合医療センター細菌検査室

⁴ 国立国際医療研究センター総合感染症科

地域における介入対象は、(1) 病床を有する二次医療機関、(2) 外来クリニックなどの一次医療機関、(3) 一般市民が挙げられる。感染症専門家がいない施設でも、抗菌薬適正使用は取り組みないといけない。感染症専門家は地域のニーズに寄り添って、アドバイスや手助けをするべきである。

主に急性期の三次医療施設での Antimicrobial Stewardship Program (ASP) は導入されつつあるが、リソースの限られる二次医療機関や慢性医療施設では普及していない。当院は、産科・内科・小児科を標榜する二次医療病院、重症心身しょうがい児・者にケアを提供する療育施設と感染対策で連携を組んでいる。相互訪問の会議で耐性菌や薬剤使用量を把握する取り組みを始めて、問題のある処方を出し、改善のアドバイスをを行った。産科では、産後に処方されていた第3世代セフェム内服の使用が減少した。また隣接する療育施設は、広域抗菌薬を使用する症例は、感染症科が往診をして診断や治療のアドバイスも行っている。点滴確保がいない内服キノロンの使用が多かったが、不要なときは使用しない、適応症例を吟味するなどをを行い、使用量の減少がみられている。

地域の一次や二次医療機関には、医療連携を通じて講演会開催、啓発ポスターの配布をしている。特に府中市医師会および府中市薬剤師会とは、レセプトデータから各クリニックの患者毎の使用量を調査して、定期的に自施設以外の使用量を匿名化してフィードバックする取り組みを行っている。周囲のクリニックがどのような抗菌薬処方をしているかを見える化することで、抗菌薬の使用が多い、広域抗菌薬の使用割合が高いなどを自発的に把握してもらい、適正化をすすめる取り組みである。府中モデルとして、他の地域でも同様の取り組みの展開が検討されている。

一般市民への啓発は、多摩府中保健所などの後援を得て市民公開講座などを開催している。講演の際には保育所を設置して、まさに子育て世代の保護者に、薬剤耐性の問題、抗菌薬の適正使用をわかりやすく伝えている。ホームページによる啓発、リーフレットを2万部配布、ポスターの掲示など多様なチャンネルを通じて行う必要がある。

4. ソシャルネットワークで取り組む AMR 対策

賀来 満夫

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野

公衆衛生の普及や優れた抗菌薬の登場により一見制圧できたかに見えた感染症は、再び私達の前に大きな脅威としてよみがえってきた。感染症は、感染し発症する個人の問題であると共に、院内感染、市中感染、輸入感染など、人の移動や物の移動に伴う「感染症のグローバル化、ボーダレス化」により、個人、施設、地域を超えた社会全体の問題としてとらえ、多面的な視野での対応が必要となってくる。特に薬剤耐性菌はサイレントパンデミックとも呼ばれ、発症することなく保菌状態として広く蔓延していく可能性があるなど、社会的な側面を含めた大きな問題であるため、薬剤耐性菌の制御に取り組むためには医療関係者や行政担当者が連携協力していただくだけでなく、一般市民が広く薬剤耐性菌についての知識や理解を深め、社会全体で取り組んでいく必要がある。我々は様々な側面を有する薬剤耐性

菌を含む感染症の問題に対しボーダレス、シームレスな活動として、1999年から継続して大学・医療関連施設・行政・地域社会がともに協力し、人と人、組織と組織、地域と地域を結びつけるネットワークを構築し、「ソーシャルネットワークで取り組む感染症危機管理活動」を行ってきた。ネットワークの活動として、情報の共有化、連携協力、支援、人材育成をアクションプランとして掲げ、講習会の共同開催やホームページからの情報提供、感染予防に関する各種マニュアル・ガイドラインや啓発用ポスターの作成、多剤耐性緑膿菌についての地域共同サーベイランスの実施、感染症診療・感染症対策に関する相談窓口の設置、地域の医療施設で発生した薬剤耐性菌によるアウトブレイクへの対応支援、東北6県の拠点病院での研修会の開催、キッズセミナーの開催など、地域における総合的な感染症対策連携協力、支援活動、人材育成・教育啓発活動となっている。ここでは、我々がこれまで取り組んできたソーシャルネットワーク活動による AMR 対策について、その具体的な活動、成果などについて紹介し、「感染症を社会全体の問題として考えていく新たなプラットフォーム構築」の重要性について述べることにしたい。

シンポジウム 13：HIV 感染症 Emerging Problems

1. 変わりつつある肝疾患像

四柳 宏

東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

HIV 感染症に伴う肝疾患は血液凝固因子製剤による感染者とそれ以外の原因による感染者では大きく異なる。前者においては95%以上の患者でHCV感染症が合併する。進展する線維化・肝細胞癌の合併が問題である。経口抗HCV薬の登場により多くの患者でHCVを排除可能になったため、今後はウイルス排除後のマネジメントが問題である。後者においては性感染症としてのウイルス肝炎が問題である。感染力が強く、性交渉で容易に伝播の起きるB型肝炎、性交渉での感染がHIV感染者では問題になるC型肝炎、糞口感染として現在アウトブレイクしているA型肝炎など多くの疾患が問題である。加えてこの集団ではアルコール多飲・メタボリック症候群合併者が多く、脂肪性肝疾患のマネジメントも今後問題となる。こうした点に関して今後私たちがどう取り組むべきか会員の先生とともに考えてみたい。

2. HIV と悪性腫瘍

田中 勝¹、福島 一彰¹、小林 泰一郎¹、

矢嶋 敬史郎¹、関谷 紀貴²、味澤 篤³、今村 顕史¹

¹がん・感染症センター都立駒込病院感染症科

²がん・感染症センター都立駒込病院感染制御科

³東京都立北療育医療センター

【背景】抗 HIV 療法 (combination antiretroviral therapy

cART)の進歩に伴い、HIV感染者の長期生存が可能となった。それに伴い死因は、日和見感染症に代表されるAIDS指標疾患から非AIDS指標疾患に変化してきている。当院におけるHIV感染者の死因の変化および今後の対策について検討した。

【方法】当院において2007年4月1日から2018年5月31日の間に死亡したHIV感染者を対象とし、診療録を用いて後方視的に検討した。年齢、性別、悪性診断時CD4、喫煙歴、ART中断歴、糖尿病の有無、脂質代謝異常症の有無を、診療録を用いて後方視的に検討した。死亡例は院内で死亡した患者のみとし、自宅での死亡や生死不明の例は除外した。

【結果】死亡例の内訳は、AIDS 27例、非AIDS指標悪性腫瘍(non-AIDS-defining malignancies : NADM) 18例、非AIDS指標感染症7例、心血管障害(Cardiovascular Disease : CVD) 5例、脳血管疾患3例、窒息2例、腎不全2例、肝不全1例だった。NADMの内訳は肺癌4例、胃癌3例、肛門管癌2例、中咽頭癌2例、膵癌1例、食道癌1例、上咽頭癌1例、舌癌1例、直腸癌1例、腎癌1例、下肢軟部組織腫瘍1例だった。NADM 18例中15例が2012年4月以降の死亡だった。NADM診断時のCD4陽性リンパ球数は<200が14例、201~499が3例、500<が1例だった。CVD 5例は全例、cART中断歴、喫煙歴、糖尿病、高脂血症を認めた。

【考察】CD4数と悪性腫瘍、とくにADMとの関連は先行研究でも指摘済みであり、本研究においても矛盾しない結果であった。早期にcARTを開始し、CD4陽性リンパ球数を高値に保つことが重要である。早期治療によりCD4陽性リンパ球数を高く保つことががんの予防に重要かもしれない。AIDS関連の死亡は減少する一方、NADMおよびCVDの増加が、感染者の高齢化とともに、さらに大きな問題となることが予想される。

3. 顕在化した抗HIV療法開始時期の世界とのギャップ

四本 美保子¹、品田 雄市²

¹東京医科大学病院臨床検査医学科

²東京医科大学病院医療福祉相談室

世界的には「いつ治療を始めるか」はもはや問題ではなくなっており、数年が経過している。日本にPrEP(曝露前予防)がないことについて議論する前の段階として、必要な治療が手に入らないという問題について考えてみたい。DHHSガイドライン改訂(2017年10月)では新たに、HIV診断当日に抗HIV療法を開始することの効果や実行可能性についての議論が加わった。本邦の「抗HIV療法ガイドライン」においても2018年4月版において「CD4数にかかわらずすべてのHIV感染者に抗HIV療法の開始を推奨する(AI)」と改訂された。しかし、実臨床においてはこのようになっていない。1か月20万円を越える抗HIV療法

の医療費は本邦では身体障害者手帳と自立支援医療という医療費援助の制度によって医療費が軽減されている。エイズ指標疾患を合併していれば1回の検査結果の記載で制度への申請ができ、合併していなければ28日以上間隔のあった2回の検査結果を書類に記載して申請しなければならないというもので、申請から許可までの期間は自治体による差も大きい。1990年代に導入された制度でありHIV感染者が受けてきた恩恵は大きい制約もあり時代に合わなくなってきたのもまた事実である。まず、どれほどCD4数が低値であってもエイズ指標疾患の合併がなければ28日後の検査結果を待ち申請が承認されるまではこの制度を利用しての治療を開始できない。治療を遅らせることにより待っている期間に日和見疾患を合併するリスクが生じる。CD4数が低値で活動性の日和見疾患が明らかでない状況において、あえて待つという医療は世界の標準からはかけ離れている。非エイズ指標悪性腫瘍(ホジキンリンパ腫、肺癌、咽頭がんなど)の合併の場合にも28日間待つ必要があるが、化学療法でCD4数が低下することを考えると速やかに抗HIV療法を開始することが望ましい。そもそもCD4数が500/ μ L以上かつHIV-RNA量が5,000コピー/mL以下の場合には制度自体を申請することができない。急性B型肝炎を合併してHBVの治療を急ぐ必要がある場合にHBVに対する単剤治療はHIVの耐性化を招く恐れがあり多剤併用療法が必要である。このほか、HIV関連血小板減少症で血小板2万/ μ L以下でも、妊婦のHIV感染が判明し一日も早い母子感染予防が必要な場合にもこの制度を利用しての治療開始はできない。さらに、日本人が海外で抗HIV療法を開始し、CD4数が500/ μ L以上かつHIV-RNA量が5,000コピー/mL以下の場合には、日本に帰国しても制度を取得することが不可能ということとなる。このように、臨床的に重要な場面においてさえ制度が利用できないのは大きな問題であり、抗HIV療法の進歩に合わせた制度の迅速な見直しによる治療開始時期の改善が必要である。

4. HIVの新たな予防戦略—PrEP導入に向けての課題—

青木 孝弘

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

HIV曝露前予防内服(pre-exposure prophylaxis : PrEP)は、種々の国々でHIV予防の有効な方法として導入されつつある。

HIV曝露後予防内服(post-exposure prophylaxis : PEP)の有効性・安全性は既に確立しているなかで、2008年にヒト化マウスでHIV感染予防にツルバダ(tenofovir/emtricitabine : TVD)によるPrEPが有効であると示された。

これらを受けて、iPrEP試験(TVD内服によるPrEP)が開始された。iPrEP試験では主に男性間性行為者(Men Who Have Sex with Men : MSM)を治験対象としTVD

群とプラセボ群の2群での比較を行った。その結果、PrEPでHIV感染が44%減少したと報告された。更に、内服アドヒアランスが高いほどHIV感染が防御されていた。

この結果を受け、2011年1月にCDCはMSMを対象にPrEPを推奨するguidanceを公表し、2012年7月にはFDAはTVDをPrEP薬として承認した。更に、異性間性交渉者等を対象とした複数の治験でも、PrEPの有効性・安全性が示されたため、2012年8月にCDCは異性間性交渉者に対するguidanceを公表した。2014年7月にCDCは上記guidanceを統合する形でPrEPガイドラインを公表し、米国ではPrEPの普及が進んでいった。

また、WHOは、2012年に高リスク群でのPrEPを推奨し、2015年2月にはフランス、2016年2月にはカナダでTVDがPrEP薬として承認され、世界的にも予防方法としてのPrEPは広まりつつある。

Sullivanらの報告によると米国でPrEPの拡大に伴い新規HIV感染者数は減少しており、PrEPはHIV感染の終結に向けた有効な予防手段であると考えられる。また、Cambianoらの報告では、PrEPが長期的には費用効果が高いことが示された。

一方で、PrEPの普及により性行動の変容が認められている。オーストラリアではMSMでのPrEP普及に伴いコンドーム使用率が低下した事が示された。また、PrEP施行者で他のSTI感染の急増も報告されており、性行動に関する介入・教育が必要であると考えられる。

また、PrEP施行者で、細胞内の薬物濃度は十分であるのにHIV感染を生じた症例が報告されており、PrEPは完璧な予防方法ではないと考えられる。

本邦では、本年1月に改訂された「後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針」にPrEPに関する研究を進める必要があると初めて明記され、PrEPに関する具体的な議論はこれからであるのが現状である。

本邦における2016年の新規HIV感染者数は1,448名で、明らかな増加傾向ではないがこの10年程度横ばいで推移しており、現在の予防戦略のみではHIV新規感染者数を明確に減少させることは困難と推定される。

そこで、我々は、2017年1月国立国際医療研究センターに非HIV感染MSMコホートであるセクシャル・ヘルス(SH)外来を設立しHIV感染症・STIの罹患率及びリスク行為の評価を施行中である。

本発表では、SH外来における中間結果を報告し、本邦におけるPrEPの可能性に関しても考察する。

シンポジウム14：薬剤耐性菌の院内伝播事例から学ぶ

1. 医療関連アウトブレイクの最近のトピックス

金森 肇

東北大学病院総合感染症科

医療施設では感染対策に努めているが、医療関連感染やアウトブレイク事例が今もなお世界中で報告されている。医療器具、病室環境表面といった医療環境を介したアウトブレイクが注目されており、新たなリザーバーや感染源が指摘されている。医療環境の汚染が多剤耐性菌の伝播、医療関連感染やアウトブレイクに寄与するため、医療施設において環境感染対策の向上がより一層求められている。また、薬剤耐性菌による医療関連アウトブレイク事例を詳細に解析する際に次世代シーケンサーが活用されるようになり、分子疫学手法は著しく進歩している。新たな感染伝播メカニズムが解明されるとともに、医療施設における耐性遺伝子の拡がり方は複雑な様相を呈していることが明らかになってきた。本講演では、医療関連アウトブレイクのトピックスを紹介し、注目されているアウトブレイクの特徴と感染対策について考えてみたい。アウトブレイクに関連した医療器具の種類は時代とともに変化している。医療器具を介したアウトブレイクの原因微生物として、多くの種類が報告されており、特に多剤耐性菌による報告が散見される。十二指腸内視鏡を介したカルバペネム耐性腸内細菌科細菌のアウトブレイクも記憶に新しい。多くの医療器具関連アウトブレイクが不適切な消毒プラクティスに関係していたことが指摘されている。また、医療施設における汚染された水や水を使用する器具を介した医療関連アウトブレイクも多数報告されており、特にシンクや排水管に関連したカルバペネム耐性菌のアウトブレイクの報告が増加している。水に関連した新たなリザーバーとして、自動水栓(緑膿菌、レジオネラ)、装飾噴水(レジオネラ)、冷温水槽(*Mycobacterium chimaera*)などが挙げられる。このように、汚染された医療環境を介したアウトブレイクが起りうるため、環境整備の向上に努め、医療器具や環境における適切な清掃と消毒を実施することが重要である。医療環境からの微生物の伝播を予防するために、環境衛生のプラクティスを改善していく必要がある。

2. 薬剤師が担う院内感染への対策～アウトブレイクと抗菌薬使用の動向について～

佐村 優

横浜総合病院薬剤科

薬剤耐性菌の院内伝播において、適切な感染対策を行うことはアウトブレイクを回避する上で最も重要な手法であるが、併せて院内の抗菌薬使用の動向を収集・評価すること、抗菌薬の適正使用を推進することも重要となる。一般的にESBL産生菌、AmpC産生菌、*Pseudomonas aeruginosa*の耐性化などは抗菌薬使用状況と関連性があると考えられており、一部の抗菌薬に偏った使用、不適切な使用、抗菌薬の過小投与、長期投与を回避することは、薬剤耐性菌を防止する上で重要となる。

代表的な抗菌薬使用の動向をモニタリングする指標として、Antimicrobial use density (AUD)、Days of therapy

(DOT)があるが、薬剤耐性菌のアウトブレイクが認められた場合、当該病棟での抗菌薬の使用状況の推移を確認し、対策を講じることも院内感染対策で薬剤師が担うべき役割である。また、併せて、日頃より広域抗菌薬の使用状況、耐性菌の危険因子などをモニタリングしながら、薬剤耐性菌の発現、アウトブレイクを回避することも薬剤師の担うべき役割である。

横浜総合病院（以下、当院）では薬剤師主導型の抗菌薬適正使用支援の一環として、細菌検査の最終報告を毎日確認し、積極的な de-escalation 提案、薬剤耐性菌のピックアップと使用抗菌薬の妥当性に関する確認、ICN と連携した感染対策などを行っている。また、病棟で薬剤耐性菌、*Clostridioides difficile* がアウトブレイクした場合には、当該病棟の抗菌薬の使用状況を分析するとともに、抗菌薬選択に対する積極的な支援を行っている。

本シンポジウムでは、自施設の取り組み事例を紹介しながら、薬剤師が担う院内感染対策について考えていきたい。

3. 当院におけるバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) のアウトブレイク事例

斎藤 恭一, 仲村 究, 金光 敬二

福島県立医科大学感染制御医学講座

【アウトブレイクの概要】平成 27 年 5 月 12 日、当院 ICU 入院患者（初発患者）の吸引痰より VRE が検出された。当該患者は同年 4 月 21 日に血液内科病棟に入院し、抗癌化学療法後に肺水腫となり 4 月 28 日に ICU に入室した。VRE 検出を受けて、Infection Control Team（以下 ICT）は水平伝搬の恐れがあり徹底した調査が必要だと判断し、同時期に血液内科病棟および ICU に入院していた全患者を対象にスクリーニング便培養を直ちに実施した。この時点の便培養はいずれも陰性であった。その後、血液内科病棟入院患者を対象に週 1 回のスクリーニング培養を行ったところ、平成 27 年 5 月から平成 28 年 1 月までの 9 か月間に合計 17 名の便から VRE が検出された。

【ICT による調査】検出された VRE はすべて *van A* 型 *Enterococcus faecium* であり、パルスフィールド電気泳動解析で同一菌株由来であることが示唆された。このため、水平伝搬の要因となりうる検出患者間の共通因子を検索した。まず、VRE 検出患者が最も多く利用していた個室の洋式トイレを分解し 32 か所の培養を行ったが、VRE が検出されたのは吸気口の 1 箇所のみであった。同部位は患者に直接接触しないため、この部位が伝搬の要因とは考えにくかった。その他、病棟内の手すりや廊下等の共用箇所から培養を行ったがいずれも陰性であった。エピカーブを作成し、検出患者のリストを整理したところ、VRE 検出者は全て男性であることが判明した。男性患者に共通する因子を再検討したところ、男性患者のみ使用するプラスチック製の尿器が挙げられ、この尿器は洗浄後に再利用されていた。このため、尿器および尿器が掛けてあったベッド柵周

囲などを調査し培養したところ、複数の患者の周囲環境より VRE を検出した。

【ICT による介入とアウトブレイクの収束】上記の調査結果から、VRE アウトブレイクは再利用型の尿器使用に関連した環境汚染と、患者あるいは医療スタッフの手指を介した伝播が強く示唆された。VRE 検出患者をトイレ付個室病床へコホーティングし、VRE による環境汚染とその対策について医療スタッフへの教育、尿器使用の可及的な中止、やむを得ず尿器を使用する患者では毎使用後の洗浄消毒（それまでは同一患者では 1 日 1 回のみ洗浄）への変更、等を行った。ICT 介入後は当該病棟の入院患者を対象に週 1 回のスクリーニング便培養を 3 か月間実施したが、新たな VRE 検出者を認めずアウトブレイクは収束したと判断した。

【結語】*Enterococcus* 属は腸管内常在菌の一つであり、VRE も腸管内への保菌例が多いが、VRE 保菌者では同時に尿への保菌や尿器への VRE 定着と汚染も認められ、本事例ではこれが水平伝搬の要因となっていた。本発表ではリスク因子の解析等を行いながらアウトブレイクの概要と終息に向けた ICT の取組みについて示す。

4. CRE の院内伝播事例と対策

猪狩 英俊^{1,2}

¹千葉大学医学部附属病院感染制御部

²千葉大学医学部附属病院感染症内科

【事例紹介】2013 年 1 月より千葉大学医学部附属病院ではカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) の検出症例が続いた。ICT では CRE の伝播経路を明らかにするために疫学調査と介入を行い、CRE の感染拡大の収束を目指した。

疫学調査（2013 年 1 月から 2015 年 4 月を対象期間）を行った。検出された CRE のうち、66% が *Enterobacter cloacae* であった。CRE を検出した検体で最も頻度が多かったのは胆汁で、カテーテルから採取した尿、消化器関連検体が続いた。特定の診療科 (A) からの検出が多かった。症例対照研究の結果、CRE を検出するリスクは透視室使用 aOR 3.4、ICU 入室歴 5.9 であった。透視室、ICU への介入の結果、いったんは CRE 検出に歯止めがかかった。

2015 年末、これまで CRE を検出しなかった B 科と C 科（いずれも A 科とは別病棟）から CRE（各 1 例）が検出された。PFGE を実施した結果、A 科で分離される CRE と一致した。このため、自施設だけでの対策には限界があると判断し、国公立大学付属病院感染対策協議会へ改善支援を要請した。

【改善策】改善支援の指摘事項は、以下の 7 項目であった。1) 潜在的保菌調査、2) 因果関係と公表、3) 手指衛生の見直し、4) 標準予防策と接触予防策の徹底、5) 検査体制の確立、6) 抗菌薬の適正使用、7) ICT の組織強化。具体的には行程表を作成し、項目ごとに責任者をおいた。

【改善策の実効性】2016年8月ごろには病院全体でのCREの分離件数は毎月1件程度に減少することができ、一定の効果をみるることができた。散発するCREについては、潜在的保菌調査と環境調査を確実に実施して、ひとつひとつの事例を潰していった。病院環境調査では、ウォシュレットのノズルや手洗いシンクから分離があり、環境整備の重要性があがった。また、内視鏡検査だけに短期入院した患者の糞便からCREが検出したことから、内視鏡検査室で使用する水、水回りも改善をはかった。

【現況】ひとつひとつを潰していくことで2018年6月時点ではCREの検出は0になっている。

個々の対策は多岐にわたっており、シンポジウムの中で提示していく。

シンポジウム15：呼吸器感染症診療の最前線～診断と治療の最新のトピックス

1. ウイルス・細菌感染

藤倉 雄二

防衛医科大学校内科学講座（感染症・呼吸器）

呼吸器感染症には、かぜ症候群を代表とする上気道炎から気管支炎や肺炎といった下気道感染症などが含まれ、それに関与するウイルスや細菌は多岐にわたる。呼吸器感染症診療を考えるうえで、感染部位を特定し、病原微生物を同定することは抗菌薬の適正使用の側面からも有用である。

市中肺炎の病原微生物を例とした場合、従来から指摘されてきた肺炎球菌やインフルエンザ菌といった細菌以外にも、ライノウイルス、ヒトメタニューモウイルスやRSウイルスといった様々なウイルスの関与が多く認められることが国内外で報告されており、肺炎におけるウイルスの重要性が認識されるようになった。さらに、わが国における細菌性肺炎だけをみても、時代変遷に伴い病原微生物の頻度に変化し、一部のグラム陰性桿菌が増加傾向を示すなど、肺炎の病原微生物疫学について今一度整理する必要がある。

また近年、薬剤耐性（antimicrobial resistance：AMR）が注目されている。抗菌薬適正使用を推進するためにも、病原体の迅速診断法の確立に関するニーズは高い。インフルエンザ、肺炎球菌やレジオネラなどの抗原をイムノクロマト法で検出する従来の迅速診断キットはpoint-of-care testing（POCT）として既に十分に確立されたものであるが、最近では迅速な遺伝子増幅系を併用することによる新たな診断系も確立されつつある。新たな診断系では、細菌・ウイルスなど複数の病原微生物を同時に検出することが可能であり、また一部の検査では耐性遺伝子の検出も可能となる。従来の培養同定検査や薬剤感受性試験が重要であることはおそらく今後も変わらないと思われるが、迅速診断法の進歩はPOCTの観点から臨床現場を劇的に変える可能性を有している。

一方、次世代シーケンサーの普及により、16S rRNAを

用いた細菌叢解析が様々な領域で行われ、感染症だけでなく、種々の疾患と細菌叢の関係が報告されるようになった。誤嚥性肺炎と口腔内細菌叢の構成変化、COPDの増悪と細菌叢の多様性消失など、微生物-宿主の関係と疾患発症のメカニズムをより大きな視点で捉える機会にもなっている。近い将来、細菌叢の観点から新たな診断・治療アプローチが提唱される可能性もある。

2. 肺真菌症の診断と治療

渡辺 哲，亀井 克彦

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

深在性真菌症の原因真菌の感染経路は主として経皮的感染、経腸管的感染、経気道的感染の3つがあるが、その中でも経気道的感染は頻度が高く、また臨床的に重要である。呼吸等に伴って侵入した真菌はまず肺に病巣を形成し、画像的には非特異的な結節影や空洞影などとして認識される。高度医療の発達により様々な診療科で肺真菌症に遭遇する機会が増えている一方で、肺真菌症の特異的診断法は限られているうえに感度、特異度に乏しいものが多いため、臨床現場では肺真菌症の診断は困難を伴うことが多い。さらに近年は深在性真菌症の原因菌が多様化してきていることが指摘されている。これは検査法の発達に伴って検出される真菌が増えてきたこともあるが、免疫抑制患者の多様化、自然環境や社会の変化もその要因と考えられる。本シンポジウムではこれらの背景を踏まえ、実際の肺真菌症の症例も交えながら肺真菌症の診断と治療について紹介する予定である。

3. 肺NTM症—世界のガイドライン update—

南宮 湖^{1,2}

¹慶應義塾大学医学部呼吸器内科

²米国国立衛生研究所

肺非結核性抗酸菌（NTM）症は、主に中高年以降の女性に好発する難治性の慢性進行性呼吸器感染症であり、近年、本邦でも急激な増加が指摘されている（Namkoong et al. EID. 2016）。そして、その根本的な治療が存在しないことから、臨床科を日々、悩ませている。現在、臨床の現場で最も参照されている診療ガイドラインは2007年のATS/IDSA（米国胸部疾患学会/米国感染症学会）によるステートメント（Griffith et al. AJRCCM. 2007）及び2008年の日本結核病学会/日本呼吸器学会による「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針」（Kekkaku. 2008）であろう。近年、リボゾーマルアミカシン吸入製剤の新規治療薬（Oliver et al. AJRCCM. 2017）等の登場や従来 *M. abscessus* と分類されていた菌の中には治療反応性が良好な *M. massiliense* が存在する（Choi et al. AJRCCM. 2013）等の新たな知見が集積され、この分野におけるガイドラインの更新に向けた動きが活発化している。昨年、BTS（英国胸部疾患学会）により新たなNTMに関するガイドラインが発表

された(Haworth et al. Thorax. 2017)。現在、ATSとERS(欧州呼吸器学会)が合同で肺NTM症の診断・治療に関するガイドラインを作成中である。今後の世界におけるガイドラインの動向を俯瞰すると共に、その基となる近年の肺NTM症の新規知見について概説する。また、日本国内については保険適応の問題から欧米のガイドラインをそのまま適応することができないという「ドラック・ラグ」の問題についても触れたい。

4. 歴史から振り返るマイコプラズマ感染症

皿谷 健

杏林大学呼吸器内科

マイコプラズマ感染症は第2次世界大戦の頃、原因不明のウイルス性疾患と考えられていた経緯がある。1944年のEaton agentの発見以来、1961年にNIH conferenceで*Mycoplasma pneumoniae*として認められるまで、実に17年の時間を要した。反目しあう研究者同士の競争が一因と言われている。*Mycoplasma pneumoniae*感染症の臨床症状は、人体実験に基づく観察から明らかにされているものもある。近年、*Mycoplasma pneumoniae* clinical manifestations, microbiology and immunology と題して、<https://www.frontiersin.org/research-topics/3925/mycoplasma-pneumoniae-clinical-manifestations-microbiology-and-immunology>に18 article(46人の著者)によるリサーチトピックを世界中の研究者と共に作成した。本セッションではこれらの報告も加味し、歴史、疫学、病態、画像診断のコツ、診断、治療などを再考したい。

5. 呼吸器感染症の画像所見

楊川 哲代

がん・感染症センター都立駒込病院

肺炎のCT画像は1)気管支肺炎型、2)大葉性肺炎型、3)びまん性すりガラス影型、4)血行性結節型とわずく4パターンしかない。従って様々な起因菌が同じ画像パターンを示すことが多く画像のみで起因菌の同定をすることはできない。しかし、起因菌は独自の肺炎画像特徴をもつことも事実で背景病体とそれぞれの画像特徴を考慮すると起因菌を絞り込む一助となりうるため丁寧な画像読影は重要となる。今回肺炎の基本パターンを紹介、細菌性肺炎全ての画像所見を解説することはできないため肺炎球菌肺炎やノカルジア肺炎といった画像特徴をもついくつかの細菌性肺炎の画像所見を紹介する。次に免疫低下症例でしばしば問題となるアスペルギルス肺炎の画像所見について解説する。アスペルギルス肺炎は免疫背景によって画像所見が変わる興味深い特徴を持つ感染症である。このため免疫背景に分けて画像所見を解説する。最後に時間の許す限り肺炎の基本画像とバリエーションについても紹介したい。

6. 追加発言

関 雅文

東北医科薬科大学医学部感染症内科・感染制御部

呼吸器感染症は、感染症の中でも最も頻度が高く、日常でも診療機会の多い疾患群である。また、比較的軽症の「かぜ」からICUでの治療適応を考えざるを得ない重症肺炎まで、個体の状況も大きく異なるうえに、ウイルスから細菌、抗酸菌や真菌などまで、原因微生物も多岐にわたる。そのため、その抗菌薬・抗微生物薬の適応も多種多様となり、われわれ医療者の知識や普段からの抗菌薬使用の考え方によって、患者の生命予後にも大きな影響を及ぼしかねない。今回のシンポジウムでは、原因微生物別に最新の診断・治療のトピックスを演者の方々にご紹介いただき、今後の診療に役立てていただきたいと願う一方、私からは個体側の因子として重症度、そして従来からの発症場所による肺炎分類法、すなわち、市中肺炎、院内肺炎、医療・介護関連肺炎の考え方の意義や、感染制御・予防に関するいくつかのトピックスを、改めて追加発言させていただきたい。

シンポジウム16：使い慣れない・使い難いこの抗菌薬、どう使う？

1. アミノグリコシド系薬

西 圭史

杏林大学医学部付属病院医療安全管理部感染対策室

2050年という未来に、予言されているAMR(薬剤耐性)に起因する死亡者数が到達しないことを願う現在である。何らかの対策をとることにより前述の未来が実現しないのであれば、考える対策をとることが賢明ではないだろうか。2017年WHOが公表した「人類の健康に最も大きな影響を与える」とされる新たな抗菌薬開発の緊急性が高い12菌種の薬剤耐性菌の中で、緊急性が「重大」とされる3菌種は*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*である。「重大」とされる理由は、いずれの菌種もカルバペネム系薬に代表されるβ-ラクタム系薬やその他の抗菌薬にも耐性を示し、治療に抵抗性を示すことが危惧されるからである。これらの菌種に対してアミノグリコシド系薬(AGs)の感受性は保たれている場合が多く、保たれている感受性を維持しながら新たに開発される抗菌薬を待ちたいと願う。

治療に抵抗性を示す菌種に対してAGsを使用する機会は多くないかもしれないが、患者の状況が臨床的に厳しい中でAGsの使用を迫られることを経験する。小児、フレイル、病的肥満、腎代替療法中、熱傷といった背景にある患者へのAGsの使用である。できれば避けたい状況はあるが、確実な効果を期待して、または他に選択できる抗菌薬がないことも重なり使用に至る。その状況においては、より効果的に安全に使用できるようにPK(Pharma-

cokinetics) に相当する患者の状態や感染臓器を探すことにより可能な限りの詳細な情報を把握し、PD (Pharmacodynamics) に相当する原因菌を想定、または同定して MIC を確認した上で使用することが望ましい。

近年の国内外の診療ガイドラインや報告において、AGs 単剤での使用だけでなく併用薬としての使用においても推奨されていない傾向にある。しかし、我々が持つ数少ない武器として、適正使用することで十分に選択肢となる抗菌薬が AGs である。どのような用法用量で使用するのか、また投与経路も吸入という手段が可能となっている。さらに、新規アミノグリコシド系薬のプラズマイシンは不活化酵素の影響を受けにくい構造を持つとされることから、カルバペネマーゼ産生 Enterobacteriaceae に対しても抗菌力が期待されている。過度の期待は避けるべきかもしれないが、期待したい抗菌薬である。

本シンポジウムでは当院で経験した症例を振り返り、AGs を適正使用することで次世代へ繋げられるディスカッションを行いたい。

2. テトラサイクリン系薬

山田 和範

中村記念南病院薬剤部

テトラサイクリン系薬を使い慣れない、または使い難いと感じるのは、その適応が広いことに加え、適応が広い割に院内感染で使用するシチュエーションがほとんどないこと、副作用などによりその忍容性に問題があることがその理由と考えられる。

テトラサイクリン系薬のうち現在わが国でヒトに内服薬、注射薬として汎用されるものには、第2世代のドキシサイクリン (DOXY)、ミノサイクリン (MINO) であり、第1世代のテトラサイクリン (TC) は現在、局所療法に主に使用されている。臨床使用は限られているが、耐性菌をターゲットとしたグリシルサイクリン系のチゲサイクリン (TGC) は注射剤として上市されている。

テトラサイクリン系薬の抗菌スペクトルは極めて広域で、好気性および嫌気性のグラム陽性菌・陰性菌、クラミジア、リケッチア、はては原虫にまで抗菌活性を示す。ただし、緑膿菌、*Proteus* 属、*Providencia* 属に対する抗菌活性は不良である。また、グラム陽性菌には有効性が高いが獲得耐性も起きやすい点に注意が必要である。

金属カチオン含有製剤 (Ca, Mg, Al, Fe など) や牛乳との同時服用によるキレート (錯体) 形成により消化管からの吸収が低下するため、両剤の服用間隔を3時間程度あける必要がある。

忍容性の問題となる副作用については、経口投与により消化器症状をきたすことがあるため、多めの水で服用する。腸内細菌叢の乱れから下痢をきたすことがあるが DOXY は他剤に比較して頻度は少ないとされる。また、代表的な副作用として小児に投与するとエナメル質の形成不全によ

り歯牙の変色が知られ、胎児の骨成長も抑制するため、妊婦への投与と8歳までの小児には一般的には投与しない。神経系の副作用としては MINO によるめまいがあげられ、これは女性の頻度が高い。

耐性菌に目を向けると、近年、マクロライド耐性マイコプラズマ肺炎が報告され、サンフォードガイド2017からは肺炎の病原体別の項目に *Mycoplasma pneumoniae* が追記され、第一選択に DOXY があげられている。一方、淋菌は現在、テトラサイクリン系薬に対する耐性率が高くなり、淋菌感染症治療薬としては推奨されていない。また、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) の2016年公開情報では、MRSA の MINO に対する感受性率は、東京をはじめとする多くの地区が約65%前後なのに対し、北海道は39.5%と地域差が大きく、興味深い。

このように、幅広い抗菌活性を持つテトラサイクリン系薬であるが、人獣共通感染症などでは第一選択薬として位置づけられる一方、一般細菌による院内感染などで使用するシチュエーションは限られる。また、各種病原体の耐性情報に注意しながら適切な使用が望まれ、将来に温存していく抗菌薬の1つである。

3. オキサセフェム系薬、セファマイシン系薬

松元 一明

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

セファマイシン系薬にはセフメタゾール、オキサセフェム系薬にはフロモキシセフ、ラタモキシセフがある。

セフメタゾールは嫌気性菌への抗菌活性を除けば、第2世代セフェム系薬 (セフォチアム) と同等の抗菌スペクトルを有する。つまり、グラム陰性桿菌は *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus mirabilis* (PEK group) に加えて、*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* のような β -ラクタマーゼを産生する細菌にも抗菌活性を有している。セフメタゾールは C7 methoxy 基により、セフォチアムと比較して β -ラクタマーゼに対して安定であるため、 β -ラクタマーゼを多量に産生する *Bacteroides* sp. にも抗菌活性を有するが、この構造は、グラム陽性球菌のペニシリン結合蛋白質への親和性を低下させるため、グラム陽性球菌への抗菌活性は低下する。

オキサセフェム系薬は、セフメタゾールとほぼ同等の抗菌スペクトルを有し、さらに、*Morganella* 属、*Providencia* 属などにも抗菌活性を有する。

両者の特徴は *Bacteroides fragilis* を含む嫌気性菌に抗菌活性を有することである。しかし、近年、嫌気性菌に対して耐性化が進んでいることが報告されている。現在、実臨床では軽症の腹腔内感染症、下部消化管ならびに骨盤腔内臓器の術前投与の使用に限られている。

両者のもう一つの特徴は基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌に抗菌活性を有することである。例数は少ないものの、ESBL 産生 *Klebsiella pneumoniae* に

よる菌血症に対し、フロモキシセフとカルバペネム系薬において、死亡率に有意な差はなかったことが報告されている。しかしながら、メタアナリシスではESBL産生菌による菌血症において、カルバペネム系薬と比べ有意に死亡率が高くなることが示されており、また、ESBL産生菌による菌血症において、フロモキシセフの使用は再発のリスクファクターとなるといった報告もある。さらに、ESBL産生菌による菌血症において、敗血症関連死亡率はカルバペネム系薬と比べて、フロモキシセフの最小発育阻止濃度(MIC) $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ では同等だが、MIC = 2~8 $\mu\text{g/mL}$ では有意に高かったことも報告されている。現在、両者は軽症から中等症のESBL産生菌感染症には使用可能であると考えられるが、どのような患者が投与対象となり、どの程度の用量で投与すればよいか分かっておらず、今後の検討が待たれる。

4. リファンピシン

池谷 修

慶應義塾大学病院感染制御部

リファンピシン(RFP)は、放線菌 *Streptomyces mediterranei* に由来する抗結核作用を示す抗菌薬であり、非結核性抗酸菌(NTM)症を含む抗酸菌感染症に対して適応を有する。DNA依存性RNAポリメラーゼに対する蛋白合成阻害により抗菌活性を示し、抗酸菌だけでなくブドウ球菌感染症に用いられ、人工関節感染、人工弁の心内膜炎などの人工物感染に対しても使用される。RFPを治療に用いる場合に最も重要なポイントとして、単独で使用した場合、耐性を誘導することが知られており、必ず他の抗菌薬と併用することが必須となる。また、リファンピシンは薬物代謝酵素チトクロムP450(cytochrome P450:CYP)分子種のうちCYP3A、CYP2C19、およびCYP2C9の強力な誘導作用を有する。これらのCYP分子種を介して代謝を受ける薬物は、RFPとの併用により血中濃度は顕著に低下し治療効果は大幅に減弱する。薬物代謝酵素の誘導には核内受容体PXR(pregnane X receptor)およびCAR(constitutive androstane receptor)を介して誘導されるが、加えてCYP以外のグルコロン酸抱合酵素(UGT)や有機アニオントランスポーター(organic anion transporting polypeptide:OATP)などのトランスポーターの誘導作用も同時に認められる。MRSA感染症に用いられるリネゾリド(LZD)とも極めて強い相互作用が報告されており、MRSAによる難治性感染症時にLZDにRFPが併用された場合に、かえってLZDの効果を現弱することも考えられる。本シンポジウムでは具体的なRFPの治療と共に、実際の臨床で日常的に遭遇する相互作用について、われわれが経験した体内動態の変動データを含めて紹介する。

5. スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST)合剤

浜田 幸宏

東京女子医科大学病院薬剤部

ST合剤はスルファメトキサゾールとトリメトプリムをそれぞれ、5:1の比率で配合した合成抗菌薬である。サルファ薬の一種で、その作用機序は葉酸合成経路を阻害することで抗菌作用を示す。合剤にしている理由として、葉酸合成系を2箇所阻害することで相乗効果と耐性菌の発現抑制が期待できる。ST合剤の抗菌スペクトルは広く、主にニューモシスチス・イロベチー(ニューモシスチス肺炎)の第1選択薬として使用され、グラム陽性菌、グラム陰性菌、原虫にも効果を示す一方で通常、緑膿菌、*Bacteroides fragilis* および腸球菌には耐性を示す。ST合剤は感染症により用法・用量が異なり、腎排泄型薬剤のため腎機能低下時には半減期の延長を認めることから、クレアチニンクリアランスが30 mL/min以下では減量し15 mL/min未満では投与しないことが望ましい。主な副作用として悪心・嘔吐、下痢、胃部不快感などの消化器症状があり、高カリウム血症や血球減少は比較的高頻度で認める。注射剤を使用する際は溶解液に注意する必要があるが、1アンプルあたり5%ブドウ糖液を125 mLの割合で溶解する。これは他の溶解液や溶解液量により結晶化しやすく、5%ブドウ糖液で溶解後も速やかに投与することが重要となる。一方で通常用量を投与することで多量の輸液投与になることから添付文書上にも液量の減量記載があり、1アンプルあたり75 mLで溶解の場合には2時間以内に投与が終了するように記載されている。

シンポジウム17: ワクチン 小児と成人領域での連携した対応

1. 肺炎球菌ワクチン

星野 直

千葉県こども病院感染症科

2010年に小児用ワクチンとして導入された7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)は、2011年の公費助成の開始、2013年の定期接種化を経て普及が進んだ。また、同年秋には13価ワクチン(PCV13)に変更となり、カバーする血清型が広がった。その結果、小児における侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の大幅な減少が見られており、効果は小児細菌性市中肺炎にも及んでいる。一方、成人領域に目を向けると、1988年に導入され、主に免疫不全患者への接種が行われてきた23価莢膜多糖体ワクチン(PPSV23)が、2014年秋に65歳以上の成人を対象とした定期接種ワクチンとなった。また、同年6月からはPCV13の適応が65歳以上に拡大され、任意接種ワクチンとして接種が可能となっている。

65歳以上の成人に対するPPSV23、PCV13の接種の原

則については、2014年に日本感染症学会、日本呼吸器学会の合同委員会より提唱された「65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」によって示されている(2017年に改定)。「考え方」では、PPSV23の定期接種を確実にを行うことをワクチン戦略の中心に据えている。米国ACIPで推奨されているPCV13-PPSV23の連続接種については、PCV13が任意接種ワクチンであることや、連続接種の安全性の確認や臨床効果に関するエビデンスが十分ではないことから、海外でのデータに基づいた接種方法について記載するに留められている。現在、その安全性や免疫原性、費用対効果について本邦における分析が進められている段階である。

このように、乳幼児と高齢者に対する肺炎球菌感染症予防の充実が図られたが、PCV13の接種対象年齢は2か月以上6歳未満と65歳以上に限られており、6~64歳への接種は適応外となっている。米国ACIPでは、無脾症患者や免疫抑制剤投与中の患者など、IPD発症のリスクが高い6~18歳の患者へのPCV13接種を推奨しているが、本邦ではPCV13の適応年齢から外れてしまうという問題がある。当院の無脾症患者18例(中央値10歳)や千葉大学の血液腫瘍疾患患者41例(中央値12歳)における肺炎球菌莢膜多糖体抗体保有状況に関する検討を行ったところ、これらの患者ではPCV13含有血清型に対する抗体価が健常者に比べ低値であった。すなわち、IPD発症のリスクが高いものと考えられる。このようなPCV13接種適応外のハイリスク患者に対しても目を向けて行く必要がある。

現在、IPDについては、現在感染症法に基づく発生動向調査(五類全数報告)、AMED研究班(小児)、厚労省研究班(成人)によるサーベイランスが実施されているが、成人IPD症例において小児へのPCV7導入による間接効果が示されている。適応外年齢へのワクチン接種を含め、今後は年齢の垣根を超えた視点で肺炎球菌感染症を捉える必要があり、小児、成人領域が連携した対策が重要となる。

2. 水痘

堀越 裕歩

東京都立小児総合医療センター感染症科

水痘は、水痘・帯状疱疹ウイルス(Varicella-Zoster virus, VZV)によって生じる小児の代表的な発疹性感染症である。多くの場合、軽症だが免疫不全の児では、アシクロビルで治療しても重症化や致死的にもなるウイルスである。VZVのワクチンは、日本人の高橋理明先生によって開発され、1987年に販売になった。しかし、長らく定期接種には含まれず、年間100万人とも言われる感染者がいた。東京都立小児総合医療センターでは、毎月のようにVZVによる院内曝露事例があり、病棟では免疫不全などの児を多く抱えるため、曝露後予防と病棟閉鎖による二次発生対策を余儀なくされた。年間100万人も発症する感染症のため、入院時の水痘接触歴の聴取によるスクリーニングは意

味をなさず、水痘接触歴のない予定手術で入院になった児が病棟で水痘を発症するということが頻繁に発生した。ワクチン接種可能年齢の予定入院の児は、VZVワクチンを2回接種してから入院して頂く方針を打ち出したが、緊急入院した児の院内水痘発症は防げなかった。医療施設内での対策は、病院外で大流行している疾患に対しては無力であった。高橋先生が亡くなられたのは2013年12月で、米国のニューヨークタイムズ誌に功績をたたえる特集記事が組まれたほどであった。翌年の2014年10月ようやく日本もVZVワクチンが導入されて、開始されてすぐに劇的に小児の罹患者は減少した。それにともなって、院内で生じる水痘発生もほとんどみられなくなった。最近の小児科研修医は、水痘をほとんど診たことがないということも聞かれるくらいである。今後、自然罹患する機会が減ったことで、定期接種導入前のVZVワクチン未接種者でVZV未罹患者、ワクチン忌避者が将来的にVZVの感受性者として問題になる。また最近、50才以上で帯状疱疹予防での適応も追加され、特に高齢者で疼痛をとまなう不快な帯状疱疹が予防できるようにもなった。高齢化社会を迎える日本では、帯状疱疹は3人に1人が発症する疾患で疾病負担は高い。定期接種化が遅れたので、向こう50~60年は、多くの水痘罹患者が60才を迎え、帯状疱疹発症のハイリスクである。2018年には、新たに不活化の帯状疱疹ワクチンも承認を取得した。水痘に罹患しない時代によりやく日本も入り、今後は未接種で未罹患者への対応、帯状疱疹予防としてのワクチンの普及が望まれる。

3. 麻疹・風疹

宮入 烈

国立成育医療研究センター感染症科

麻疹・風疹はかつて小児期の代表的な急性伝染性疾患であったが、2006年より1歳児と就学前児童を対象としたMRワクチンの2回接種が定期接種化され、小児における大規模な流行はなくなった。現在、罹患者の主体はワクチンギャップの狭間にある成人であり、親から未接種児童へと伝播経路も変わっている。

麻疹については、2015年に日本は世界保健機構から麻疹排除国と認定された。しかし、以降も海外で感染した患者を発端とする局地的な発生が各地で報告され、ワクチン接種歴のない、あるいは接種歴が不明の30歳代前後の成人が中心になっている。国立感染症研究所による調査では、各年代において感染防御抗体価に達していない人が1割程度存在することが判明している。外国人渡航者が多くなり、東京オリンピックを見据えた現在は予防が益々重要である。

風疹についても流行が懸念される状態が続いている。風疹は妊娠中の女性が罹患した場合に、胎児に感染し先天性風疹症候群を発症する事が問題となる。先天性風疹症候群は、白内障、難聴、心疾患を三徴とするほかに、低出生体重、肝炎、肺高血圧などを合併し晩発性の障害もきたし得

る予後不良の疾患である。予防接種制度の歴史上、中学生女子を対象に接種が行われていた年代の中高年男性は風疹に対する免疫が欠如する可能性のあるハイリスク集団である。2013年に風しんが大流行し1万4千人を超える患者が発生した際も中高年男性が流行の主体であり、妊婦が曝露をうけ先天性風疹症候群の患者が45人発生している。産科領域においては、従来風疹の抗体価を妊娠中に測定し陰性であった場合は出産後のワクチン接種が推奨されている。その徹底と他の麻疹や他のVPDについても検討が必要である。

MRワクチンは内科医には馴染みの薄いワクチンであるが、近年は医療関係者や医療系の学生に2回接種を実施する機会も増えつつある。この流れをうけ、一般成人の健康管理に予防接種を組み込みこのギャップを埋める取り組みが今後必要である。

4. 百日咳

神谷 元

国立感染症研究所感染症疫学センター

百日咳はWHOが提唱する拡大予防接種計画に含まれる予防対象疾患1つであるが、海外を含めワクチンによって十分コントロールできていない現状である。様々な要因が専門家から指摘されているが、現在使用されているワクチンが効果はあるものの、時間経過とともにその効果が漸減してしまうことが大きいと考えられている。このため、海外ではこの制限下でいかに重症化しやすい乳児を守るか、という点を主眼に対策が実施されている。これは百日咳を全数報告サーベイランスによりモニタリングし、全年齢における百日咳患者の分布や特徴が把握されていること、またワクチン効果を正しく評価した研究が行われた結果、それらに基づいた政策提言が行われているからできることである。日本ではこれまで百日咳は感染症発生動向調査における定点把握の5類感染症であり、全国約3,000の小児科定点から臨床診断による患者数が年齢、性別ごとに毎週報告されてきた。小児における百日咳流行のトレンドの把握について多くの貴重な情報が提供されてきたが、小児科定点を受診しない患者の発生状況の把握は困難であった。また、届出基準が臨床診断のみであり、1週間程度の咳で医療機関を受診し、検査診断で百日咳と診断されても届出義務がなかったため百日咳の真の疫学の把握は不可能であった。昨今百日咳の新しい検査診断法(LAMP法)が確立され、2018年1月1日より感染症法における国のサーベイランスにおいて百日咳は全数報告になった。これにより、正確な百日咳の疫学の把握ができ、また集団発生事例も探知されるようになった。さらに、青年、成人層に接種できる百日咳含有ワクチンの認可も行われるなど百日咳対策、予防を強化する環境は整いつつある。国内の百日咳対策の新しい章の幕開けを迎えるにあたり、現在の国内の百日咳の疫学の特徴や問題点、対策の課題などについてご紹介す

る。

シンポジウム 18：増加する輸入感染症—2020年に備えて—

1. 近年のマラリア症例の傾向と課題

高谷 紗帆

国立国際医療研究センター国際感染症センター

マラリアは最も重要な寄生虫感染症の一つである。世界保健機関の推定では、2016年の1年間に世界で2億人以上がマラリアを発症し、40万人以上が死亡したとされる。流行地域への旅行者のマラリア輸入症例もまた、多くの非流行国で問題となっている。日本では、輸血を介した感染例を除いて、1961年以降は輸入症例のみであり、最近5年間は年間40~60例程度で推移している。近年の傾向として、症例数の減少、熱帯熱マラリアの相対的増加(三日熱マラリア症例の減少)、外国人患者の増加などが挙げられる。また、依然として診断が遅れ、重症化・死亡する症例も認める。

マラリアの予防、診断、治療は確立されている。医療資源に富む環境では、いずれも適切に為されなければならない。マラリア症例数を減らし、重症マラリアに至ったり、死亡したりする症例を無くすうえで、日本には3つの課題がある。医療者の経験が不足していること、主要な抗マラリア薬の使用に制限があること、渡航者の認識が不足していることである。

日本のマラリア症例数は欧米諸国に比べて極めて少ない。そのため、マラリア患者を診療したことのない医療者がほとんどであり、これが診断の遅れにつながる。また、VFR(visiting friends and relatives)によりマラリアに感染することの多いsemi-immuneの外国人患者は、都市部在住であることが多い。つまり、より重症化リスクの高いnon-immuneの日本人患者の方が、マラリア診療経験に乏しい地方の医療機関を受診する可能性が高いのである。

主要な抗マラリア薬が未承認であったことも、日本のマラリア診療の難しさとなってきた。2016年にartemether/lumefantrineが承認されるなど大きな前進があったものの、2018年7月現在、静注キニーネは熱帯病治療薬研究班の研究参加機関での使用に限定されており、静注アーテスネートは使用できない。

プレトラベルケアの普及も大きな課題である。トラベルワクチン接種や予防内服だけでなく、渡航後の発熱に際して受診すべき医療機関を指示し、医療者に渡航歴を伝えるよう説明することも重要である。国際協力活動のための渡航者や学生などが特にマラリアのリスクが高いと想定されるため、彼らの所属する機関、会社、学校を通じてアプローチするのは効率的と言えるだろう。黄熱流行地域とマラリア流行地域はかなり重なることから、黄熱ワクチン接種の機会を利用することも考えるべきかもしれない。

マラリアは適切に予防、診断、治療しなくてはならない。残念ながらそれが十分にはできていないことを、わたしたちは認識すべきである。そして、マラリア流行地域に渡航できる、元気な人たちを亡くしていることを忘れてはならない。マラリア症例が極めて少ない状況においてその対策は容易ではないが、さらなる努力が必要である。

2. 輸入デング熱の疫学と治療

石金 正裕

国立国際医療研究センター国際感染症センター

デング熱は、フラビウイルス科フラビウイルス属のデングウイルスによって起こる発熱性疾患で、ウイルスには4つの血清型がある。感染源となる蚊（ネッタイシマカ及びヒトスジシマカ）はデングウイルスを保有している者の血液を吸血することでウイルスを保有し、この蚊が非感染者を吸血する際に感染が生じる。デング熱はアジア、中東、アフリカ、中南米、オセアニア地域で流行しており、年間1億人近くの患者の発生が推定されている。とくに近年では東南アジアや中南米で患者数の増加が顕著である。こうした流行地域で、日本からの渡航者がデングウイルスに感染し報告されている。本邦では1942~1945年にかけて、約20万人規模のデング熱流行が発生した。1999年4月の感染症法の施行により、デング熱（デング出血熱を含む）は4類感染症に規定され、診断したすべての医師に届出が義務づけられている。1942~1945年の流行以降、国内感染例の報告は認めていなかったが、2013年に、ドイツから日本にきた旅行者がデング熱を発症したと報告され日本での感染が疑われていた。2014年には、さいたま市の医療機関から渡航歴がないデング熱の患者が報告されたことを発端に、国内感染例が確認され、この年に感染症法に基づく発生動向調査へ報告された国内感染例は計162例（一方、国外感染例は179例）であり、国内感染例の大部分は都立代々木公園周辺への訪問歴があった。デングウイルスに感染した者のうち、20~50%が3~7日（最大2~14日）の潜伏期間を経て発熱・皮疹などの症状を呈するとされる。通常は1週間前後の経過で回復する。このような一過性熱性疾患を呈する場合を「デング熱」と呼ぶ。一部の症例において重度な出血傾向、血漿漏出傾向、臓器不全傾向を示す場合があり、このような症例を「重症型デング」と呼ぶ。このうち、顕著な血小板減少症及び血管透過性亢進（血漿漏出）を伴うものを「デング出血熱」、特にショック症状を伴うものを「デングショック症候群」と呼ぶ。重症型デングを放置すれば致死率は10~20%に達するが、適切な治療を行うことで致死率を1%未満に減少させることができる。デングウイルスに対する有効な抗ウイルス薬はなく、治療の基本はデング出血熱の血管透過性亢進による重症化の予防を目的とした輸液療法になる。高熱に対する対象療法としては、解熱鎮痛薬（アセトアミノフェンなど）を投与する。国内での死亡例は文献的には数例報告

されている。今後グローバル化がすすみ流行国への渡航者や移住者が増加することで、国内感染の再発生や、重症型デングに遭遇する機会の増加も懸念され、さらなる備えが必要と考えられる。

3. 新感染症・一類感染症等の輸入に備える

馳 亮太

日本赤十字社成田赤十字病院感染症科

東京オリンピックが開催される2020年に向けて、近年増加し続けている訪日外国人の数は更に増加すると予想されている。訪日外国人の数だけではなく、日本からの海外渡航者も増加の一途を辿っており、国境を越えた人の移動は激しさを増している。このような背景の中、以前であれば局所的に流行するだけであった感染症が、世界各地に広がるリスクが高まってきていると言える。西アフリカでのエボラウイルス感染症（EVD）、中東および韓国での中東呼吸器症候群（MERS）、マダガスカルでのペストの流行などは記憶に新しい。

これらの感染症が日本国内に輸入されるリスクは確かに存在するが、稀で特殊な感染症に備えることの意義を改めて考えてみたい。2014~2015年の西アフリカにおけるEVD流行に伴い、日本国内でEVD疑似症例が9例発生したが、そのうちの4症例がマラリアであった。また、特殊な感染症が疑われる患者が、必ずしも感染症指定医療機関の感染症棟の入り口に搬送されてくるとは限らないことにも注意が必要である。新感染症や一類感染症等に備えるためには、まずそれぞれの医療機関が、日常診療において輸入感染症疑いの症例を的確に拾い上げ、適切な初期対応を行う体制を整備することが大切である。特定感染症指定病院かつ地域の救急診療の基幹病院である当院での経験を紹介しながら、どのように新感染症・一類感染症等の輸入に備えるべきかというテーマについて論じたい。

ジョイントシンポジウム：薬剤耐性グラム陰性菌対策を進めるために職種間の理解を深める

1. 医療環境・生活環境における薬剤耐性グラム陰性菌の状況

石井 良和

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

耐性菌は、医療施設から分離されることはあっても、市中に拡散することはないと考えられていた。事実、2000年以前のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）や多剤耐性緑膿菌は病院内で発生する感染症の原因菌であるが、市中の健康人から分離されることはなかった。耐性菌のフィットネスクストは高く、耐性菌が感性菌に対して優位になることができるのは、抗菌薬の選択圧下という特殊な環境、すなわち病院内に限られると考えられてきた。

2000年以降、小児の“とびひ”や同一の運動部に所

属する学生の皮膚感染症の原因菌としてMRSAが分離されるようになった。このMRSAは、2000年以前に病院内で検出頻度が高かったものとは遺伝的に異なっており、市中感染型と呼ばれている。さらに、基質特異性拡張型βラクタマーゼ(ESBL)産生菌は、入院中の患者のみならず抗菌薬投与を受けていない健康者からも分離されていた。これらの耐性菌は、市中から院内に耐性菌が流入しており、これまでの院内感染対策では対応が十分とは言えなくなってきた。

2004年9月29日、ロックフェラー大学でマンハッタン原則と命名された行動計画が提案された。この行動計画には、ヒトの健康に関係する耐性菌問題に対しては、家畜や野生動物さらに地球環境について分野を超えた学際的・国際的な連携、すなわちワンヘルスアプローチが必要なことが含まれている。その後、世界保健機関や日本を含む各国がこの原則に沿った行動計画を立案した。

本報告では、CTX-M型ESBL産生菌を例に、その出現過程に対する環境の影響、環境からヒトへの伝播経路、さらにヒトからヒトへの伝播経路について文献の考察を交えて概説する。さらに、市販食材およびヒトに由来する耐性菌の耐性因子をコードする遺伝子および宿主菌の遺伝的背景はお互い異なり、相互に関連付けることは困難である。その理由について考察し、異職種間の連携の重要性について私見を交えて議論する。

2. 薬剤耐性グラム陰性菌を拡げないために

菅原 えりさ

東京医療保健大学

薬剤耐性菌対策の第一歩は抗菌薬を適正に使用し、薬剤耐性菌を作り出さないことであるが、それは車の片輪でしかない。アクションプランの目標には「適切な感染制御の実践による耐性菌拡大の阻止」も示されており、耐性菌対策はもうひとつの車輪が揃うことで感染制御は成立する。薬剤耐性菌の感染制御策は標準予防策に加えた接触感染対策を着実に実践することに他ならず、それは今深刻な問題となっているカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)をはじめとする薬剤耐性グラム陰性菌対策であっても同じである。しかし、保菌者をどこまで隔離するのか、対策解除基準について、水回り対策など、方法論が明らかになっていないことも多く、臨床現場の試行錯誤は続いている。日本環境感染学会では、2017年7月に「多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー第2版」を発表し、その内容に則した実態調査を実施した。今回は、その調査結果により明らかになったわが国の多剤耐性菌対策を報告し、「拡げないための」ICTの活動について共有したい。

3. 薬剤耐性グラム陰性菌対策のための薬物治療の情報共有と支援のありかた

藤居 賢¹、高橋 聡²

¹札幌医科大学附属病院薬剤部

²札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

グラム陰性菌は常在菌として消化管や環境中に広く存在するが、しばしば、院内感染症の原因菌として問題となることがある。近年、グラム陰性菌感染症治療に用いられているカルバペネム系抗菌薬、抗緑膿菌ペニシリン系抗菌薬、アミノ配糖体系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬などの耐性株が散見されるようになってきており、これら耐性菌発現の原因のひとつに抗菌薬の濫用が挙げられ、耐性菌の発生を意識した適正な抗菌薬使用が強く求められている。2016年、本邦において薬剤耐性(AMR)対策に関する行動計画を策定する方針が決められた。その行動計画のひとつは抗微生物薬の適正使用が掲げられており、医療機関においてAMR対策への一層の取組みが求められている。2018年の診療報酬改定では感染防止対策加算の要件が見直され、抗菌薬適正使用支援チーム(AST)の取組に係る抗菌薬適正使用支援加算が新設された。すでに、当院では2016年より抗菌薬の適正使用に向けて、ICT(現在はAST)が抗菌薬適正使用支援(AS)カンファレンスを行っており、現在のASTメンバーは医師11名、薬剤師3名、臨床検査技師5名、看護師1名で構成されている。当院ではカルバペネム系抗菌薬、抗緑膿菌ペニシリン系抗菌薬、抗MRSA薬について届出管理を行っており、電子カルテシステムと連動させ、届出抗菌薬処方入力時の必須条件とすることで届出率100%を維持している。AST薬剤師は届出された抗菌薬のデータをとりまとめ、ASカンファレンスで届出対象抗菌薬の使用状況を報告している。ASカンファレンスでは抗菌薬投与の必要性、感染症フォーカス、抗菌薬の種類、投与量、投与期間、副作用、合併症の有無、血液培養陰性化の確認などを介入ポイントとして、カルテまたは直接介入、AST医師や病棟専従薬剤師を介して抗菌薬適正使用の支援を行っている。当院では感染制御部およびAST薬剤師による病棟専従薬剤師への連携を強化することにより、感染症治療支援ならびに感染症治療開始から終了までの抗菌薬適正使用への介入が可能となった。これらの地道な活動によりカルバペネム系抗菌薬などの広域スペクトル抗菌薬の不適切な使用が抑制され、さらに緑膿菌に対するカルバペネム系抗菌薬の感受性は回復傾向を示している。本シンポジウムでは、薬剤耐性グラム陰性菌の現状と薬剤耐性グラム陰性菌対策のための薬物治療の情報共有と支援をASTがどのように行うべきか、そのありかたと課題について考えたい。

4. 薬剤耐性グラム陰性菌を増やさないための適正使用推進

三嶋 廣繁, 山岸 由佳

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

感染症診療の原則は、原因菌を推定・同定し、適切な抗菌薬選択を行うことである。従って、いかなるときでも原因菌同定の努力は惜しんではならない。しかしながら、近年、国策として Antimicrobial Stewardship の実行が叫ばれているが、Antimicrobial Stewardship Program (ASP) の前に、Diagnostic Stewardship Program (DSP) の確立が重要であることを認識しなければならない。例えば、外部委託や受付時間制限のために時間外に検体提出ができない場合には、血液培養用のインキュベーターや、検体保存用の専用冷蔵庫を設置するなどして、直近の診療日に検査が開始できるように院内の検査体制を整えておくことも重要である。感染対策を確実に実行する上でも DSP の確立はきわめて有用である。例えば、カルバペネム耐性腸内細菌 (CRE) の中でもカルバペネマーゼ産生腸内細菌 (CPE) の場合には特別な対応を考えるということは既に実行されている対策であるが、CPE をいかに迅速かつ正確に検出できるかは、CPE の拡散防止において大きな意義を持つ。感染症の経験的治療 (empiric therapy) における抗菌薬の選択にあたっては、各施設で分離される原因菌の抗菌薬感受性 (antibiogram) を反映させたものが望ましい。自施設の抗菌薬使用ガイドラインを作成する場合は、広く用いられているガイドラインを参考にして自施設の anti-biogram を加味することが望ましい。特に、ESBL 産生菌の頻度は地域差・施設差も大きいとされており、使用できる抗菌薬に差が生じる可能性が高い。原因菌が判明したときには、原因菌別治療 (definitive therapy) として、抗菌スペクトラムがより狭い抗菌薬へ変更 (de-escalation) することを奨励することは、カルバペネム系やキノロン系などの広域抗菌薬の濫用を防止し、薬剤耐性菌出現を遅らせる重要な方策である。抗菌薬の特性 (臓器移行性など)、宿主の状態 (腎機能など) を考慮して抗菌薬の適切な用量と回数を投与することが重要であることは言うまでもない。また、血中モニタリングが必要な薬剤は、薬剤師の指導のもと適切な血中濃度を維持するよう使用量を調整することも耐性菌抑制に有用である。感染症治療では、外科的適応の必要性があるか否かを適切な時期に判断することも重要であり、AST に外科系医師が参加し外科系医師と連携することも耐性菌抑制に有用である。外来治療においては、風邪症候群などに安易な抗菌薬使用をしない、あるいは求めないように、医師あるいは患者を啓発することも重要である。

新薬シンポジウム

バロキサビル マルボキシル

河野 茂¹, 齋藤 玲子², 渡辺 彰³, 菅谷 憲夫⁴, 喜田 宏⁵, 三嶋 廣繁⁶

¹長崎大学

²新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野

³東北文化学園大学医療福祉学部抗感染症薬開発研究部門

⁴けいゆう病院感染制御センター

⁵北海道大学

⁶愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

バロキサビル マルボキシル (製品名:ゾフルーザ®) は塩野義製薬株式会社により創製された、新規作用機序を有した抗インフルエンザウイルス薬であり、厚生労働省による先駆け審査指定制度の元、2018年2月に世界に先駆けて本邦で承認、同年3月に薬価収載、発売された。米国でもFDAにより優先審査品目に指定され、現在審査中である。

本薬はインフルエンザウイルスに特異的な酵素であるキャップ依存的エンドヌクレアーゼの活性を選択的に阻害し、ウイルスの転写反応を妨げることで、インフルエンザウイルスの増殖を抑制する。各種非臨床薬効試験において、既承認薬よりも強い抗ウイルス作用が示され、また、ノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルスや鳥インフルエンザウイルス (H7N9, H5N1 等) への効果も確認された。

成人のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施した国内第2相試験では、プラセボを対照にバロキサビル マルボキシルの10, 20又は40 mgを単回経口投与した。その結果、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間(中央値)が、10 mg群54.2時間、20 mg群51.0時間、40 mg群49.5時間に対し、プラセボ群77.7時間であった。成人及び青少年のリスク因子を持たないインフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施した国際共同第3相試験では、体重80 kg未満の被験者に40 mg、体重80 kg以上の被験者に80 mgを単回経口投与した結果、40/80 mg群53.7時間に対し、プラセボ群80.2時間であった。両試験ともに、インフルエンザ罹病期間はプラセボ群と比較してバロキサビル マルボキシルの各群で有意に短かった(10 mg群 $p=0.0085$, 20 mg群 $p=0.0182$, 40 mg群 $p=0.0046$, 40/80 mg群 $p<0.0001$, 層別一般化 Wilcoxon 検定)。また、ウイルス排出停止までの時間(中央値)は、バロキサビル マルボキシル群で24.0時間、プラセボ群96.0時間、オセルタミビル群72.0時間であり、プラセボ群、オセルタミビル群と比較してバロキサビル マルボキシル群で有意に短く(層別一般化 Wilcoxon 検定: $p<0.0001$)。ただし、オセルタミビルとの比較は20歳以上の部分集団解析、バロキサビル マルボキシルはオセルタミビルよりもウイルス排出期間を短縮することが示された。このように、これまで得られた臨床試験において、バロキサビル マルボキシルは

単回経口投与によってインフルエンザウイルス感染症に対する速やかな症状改善及びウイルス増殖抑制作用が確認されている。安全性については、国内第2相試験における副作用発現率がバロキサビル マルボキシル 10 mg/20 mg/40 mg 併合群で7.3%、プラセボ群で10%であり、プラセボ群と同程度であった。国際共同第3相試験における副作用発現率は、バロキサビル マルボキシル 40/80 mg 群で4.4%、オセルタミビル群で8.4%、プラセボ群では3.9%であり、バロキサビル マルボキシル群の副作用発現率はオセルタミビル群と比較して有意に低かった。(Fisher's exact test : P=0.0088)。このように副作用発現率はオセルタミビル群より低く、プラセボ群と同程度であり、高い安全性及び忍容性が示された。また、これらの試験と同様の結果が、12歳未満の小児患者を対象としたオープンラベル試験でも得られており、小児においても有効性、安全性が確認されている。

本シンポジウムでは、これまでに得られた各種臨床/非臨床成績を紹介し、また抗インフルエンザウイルス薬における課題の一つである低感受性ウイルスに関する最新の知見も踏まえ、本薬の臨床的位置づけについて議論したい。

ベーシックレクチャー

1. 薬剤感受性検査の基礎知識

西山 宏幸

日本大学医学部附属板橋病院臨床検査部

【はじめに】2016年、世界規模で進行する薬剤耐性菌問題に関して、我が国が進むべき方向性を明確に示した行動目標、“薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン”が発表されたことは記憶に新しい。抗菌薬治療における抗菌薬適正使用は必須であり、そのための情報を提供する薬剤感受性検査は、臨床微生物検査の中でも重要な位置を占めている。本ベーシックレクチャーでは、我が国における薬剤感受性検査法の変遷、現在日常的に用いられている薬剤感受性検査法として、ディスク拡散法、微量液体希釈法、Eテストの3法の解説、ならびに主な薬剤耐性菌の検出法について解説する。

【薬剤感受性検査法】(1) ディスク拡散法：各抗菌薬を含む直径6 mmの円形濾紙ディスクを、被検菌液を塗布した寒天培地上に置き、培地内に拡散する抗菌薬が菌の増殖を抑制して形成される阻止円のサイズを計測して感受性を見る方法である。S・I・Rの判定基準は希釈法をもとに設定されている。培地の種類、菌液濃度、菌液塗布方法、ディスクの設置法、培養法、判定法など詳細な規定に従って実施する。(2) 微量液体希釈法：96wellマイクロプレートを用い、各抗菌薬の2培連続希釈された液体培地を配置し、適切な濃度の被検菌液を添加し、最小発育阻止濃度(MIC)を測定する。抗菌薬含有マイクロプレート(ドライプレート、フローズンプレート)が市販され、本法を利

用した自動機器が普及し、薬剤感受性検査の主流となっている。(3) Eテスト：薄いプラスチック製ストリップの裏面に各抗菌薬が15段階の濃度勾配をもたせてコーティングされ、表面には抗菌薬濃度の目盛(MIC値)が印字されている。被検菌液を塗布した寒天培地にストリップを設置すると抗菌薬が培地中に拡散され、一定時間の培養後に涙滴状の発育阻止帯が形成され、そのエンドポイントがストリップと交差する目盛を読み取る。寒天平板希釈法を基準として、MIC測定法とディスク拡散法の両者の測定原理を併せ持ち、従来からMIC測定が困難であった細菌、嫌気性菌、真菌、抗酸菌にも利用可能な利点を持つ。

【薬剤耐性菌の検出法】(1) MRSA：*mecA*、*mecC*を保有し、MPLPCまたはCFXに耐性を示す。(2) VRE：VCM耐性の *Enterococcus* sp.の中で、耐性遺伝子 *vanA*、*vanB*をプラスミド上に保有する *E. faecalis*、*E. faecium* が問題となる。(3) ESBL：薬剤感受性試験によりスクリーニングし、β-ラクタマーゼ阻害剤(クラバン酸など)により阻害されることを確認する。(4) AmpCβ-ラクタマーゼ：薬剤感受性試験によりスクリーニングし、ボロン酸やMCIPC(クロキサシリン)による阻害試験を実施する。(5) カルバペネマーゼ：薬剤感受性試験によりスクリーニングし、メルカプト酢酸Na法、mCIMにより確認する。カルバペネマーゼ鑑別用試薬も新たに市販されている。

2. サーベイランスの基礎知識

森兼 啓太

山形大学医学部附属病院検査部・感染制御部

「サーベイランス」は「調査」「監視」などの意味である。感染症対策の領域で実施するサーベイランスでは、特定の感染症の発生状況が調査・監視され、データが収集される。さらに、その評価を行い、発生を低減させることができると考えられる場合は介入を立案し実施して、最終的には監視している感染症の発生を低減させることが目的である。

感染症を市中感染症と医療関連感染症の2つに分けた場合、前者は一般生活の場で発生し、行政や公的研究期間などの公衆衛生関係者が主体的に実施する。その解析結果は、ワクチン接種や一般国民への様々な教育・啓蒙などの公衆衛生対策に反映されるだけでなく、学校保健や医療現場でも活用される。後者は、医療施設や医療を提供する場において発生する感染症であり、その監視・評価は医療従事者が主体的に実施し、対策の主眼は医療従事者の行う医療行為におかれる。

医療関連感染症(HAI)のサーベイランスは、アメリカ連邦政府が主導し300以上の医療機関が参加した1980年代の研究により、効果的にHAIを減少させることが可能であることが明らかになった。つまり、手指衛生や経路別予防策などの患者に対する直接的な感染対策だけでなく、間接的な感染対策の一つであるサーベイランスもHAIを減少させることが明らかになった。

HAI サーベイランスの効果は他にもあり、HAI が通常よりも著しく高い頻度が増加していることをいち早く判断し、HAI のアウトブレイクを早期に察知して大きな集団発生へと発展することを阻止することにも役立つ。更に、HAI 発生状況を指標化することにより、医療機関の医療の質評価としても活用できる。これは医療機関の自主的活動として行うこともあり、アメリカのように義務的報告による質評価の制度のもとで行われることもある。

サーベイランスの対象となる HAI の種類は、肺炎・手術部位感染・消化管感染・尿路感染・血流感染といった高頻度に発生する感染症、および特定の病原体（インフルエンザやノロウイルス感染症、薬剤耐性菌など）によって発生するもの、などである。自施設で実施するにあたっては、医療体制や患者集団を評価した上で対象となる HAI を選定する。サーベイランスはマンパワーを要するので、何となく開始するのは一般に良くない。その一方で、地道で継続的な活動でもあり、PDCA サイクルを廻しながらその成果が段階的に現れてくるものである。一旦開始したらある程度の期間（概ね数年）継続しなければ有意義な活動とされない。

サーベイランスは通常、既存のシステムを利用して行う。結果の評価を行うためには、比較の対象としてベンチマークデータが必要であり、それはサーベイランスシステムが有している。最も歴史が古いのはアメリカの NNIS・NHSN システムであるが、日本にも 1998 年に日本環境感染学会が構築した JHAIS、厚生労働省が 2000 年に構築した JANIS システムがあり、通常これに沿って実施する。

3. 口腔衛生管理の基礎知識

唐木田 一成

東海大学医学部付属八王子病院歯科・口腔外科

歯磨きは、誰もが日常的に行う生活習慣である。それは健康な人にとっては何ら疑問もなく、苦にもならない行動であろう。しかしひとたび何らかの疾患で手足が不自由になったり、意識障害を起こしたりすると思うように歯磨きができなくなる。するとプラークが増加し、口腔内環境が悪化することで摂食・嚥下障害が出現し、誤嚥性肺炎の発症率が高くなる。特に入院治療を要する様な状態になると口腔衛生管理が重要となる。2012 年、診療報酬改定においてがん患者等の周術期における歯科医師の包括的な口腔機能の管理等を評価するものとして周術期口腔機能管理料が新設された。また、併せて周術期に行う歯科衛生士の専門的口腔衛生処置を評価するものとして、周術期専門的口腔衛生処置が新設された。これは術後の誤嚥性肺炎等の外科的手術後の合併症等の軽減が目的で、口腔衛生管理の重要性が認められた結果である。周術期口腔機能管理は術後の肺炎予防に効果があると期待されており、肺炎発症率を下げることであれば入院日数の短縮だけでなく医療経済にとっても負担が軽減されることが期待されている。2018

年度の診療報酬改定ではさらに人工呼吸器管理時の気管内挿管を行っている患者、人工股関節置換術等の整形外科手術や脳卒中に対する手術患者にも適応が拡大された。口腔の役割は摂食・嚥下だけでなく呼吸、会話などの機能をつかさどり、人が生まれてから死ぬまでの全生涯に渡り、身体的・社会的生活を維持している。口腔の健康は、人間の身体面のみならず、心理面・社会面に大きな影響を及ぼす。口腔環境を良好に保つことは、疾病を予防したり、免疫力を維持することができる。そして口腔機能の維持・回復は QOL の向上にもつながる。つまり口腔の健康は、人が生きていくための基盤の一つといえる。歯科医師・歯科衛生士・看護師などの専門職が行う口腔ケアは専門的口腔ケアと呼ばれる。しかし実際には病院だけでなく介護施設や老人ホームなどでも口腔ケアを必要とするが、専門職だけで行うのは到底不可能である。そのため 2018 年度より入所者の口腔衛生管理の体制強化を図り、発熱や肺炎などの病気の予防や口腔内の病気を予防する目的として口腔衛生管理加算が算定されるようになった。これは入所者の口腔ケア・マネジメントに係る技術的助言や指導を介護職員が受けて、入所者の口腔ケアの質を向上させる体制を整えることによる加算であり、多くの人員を確保できるようになった。今後の日本は超高齢化社会に向かっており、介護が必要とされる人口は益々増加する。一方、少子化により介護する側の人口は減少することが予想されている。その中で口腔衛生管理は摂食機能の改善と誤嚥性肺炎を予防することにより医療費を削減させ国の財政を守るための重要な政策の一環である。

4. 感染対策の基礎知識

菅野 みゆき

東京慈恵会医科大学附属柏病院感染対策室

医療施設における感染対策の目的は、患者を感染から守ること、そして医療施設内で働くすべての人を感染から守ることである。感染対策上の問題は多岐にわたる。例えば、インフルエンザやノロウイルス胃腸炎などの集団発生、治療のために留置する血管内カテーテルが原因となる血流感染や手術後の創部感染などの医療処置に関連した感染、患者に使用した針で受傷したり、患者の血液が飛散して眼に入ったりすることで血液媒介感染症（B 型肝炎、HIV など）に職員が感染する職業感染などがある。

感染対策の基本である標準予防策は、すべての患者の血液、体液、粘膜、傷のある皮膚を感染性のあるものとして取り扱うことであり、手指衛生と個人防護具の使用は特に重要である。検査結果から感染症と診断されたり、薬剤耐性菌の保菌者であると把握できる患者は氷山の一角であると言われている。つまり、すべての患者が感染症関連の検査を受けているわけではなく、またウインドウピリオドや未知の感染症の存在を考えると、把握できていない感染症のほうが圧倒的に多い。そこで、すべての職員が標準予防

策を理解し日常的に実践することが必要である。

感染症と診断されている、あるいはその疑いがある場合は、標準予防策に感染経路別予防策を追加して実施する。感染経路には、空気感染、飛沫感染、接触感染があり、それぞれ必要な対策が決まっている。感染症に対応する際には、まず病原体と感染経路を確認し、必要な対策を組み合わせることで安全で無駄のない対策となる。

近年、世界的な問題となっている薬剤耐性菌対策においては、標準予防策、接触予防策に加えて環境管理も重要である。特に多剤耐性グラム陰性桿菌は湿潤環境を好むため、水回りやトイレ、汚物処理室などがリザーバーになることを防がなければならない。清掃担当者との連携も必要である。

感染対策は一部の職員や一部の部署だけが行えばよいということではなく、患者の協力も得ながら医療施設全体で取り組むことが望まれる。

5. 抗菌薬の体内動態の基礎知識と投与設計

木村 利美

東京女子医科大学病院薬剤部

抗菌薬には薬物動態 (PK) パラメータと有効性ならびに耐性化に関連づけられる指標が PK/PD (Pharmacokinetics-Pharmacodynamics) パラメータとして探索されている。耐性菌の出現を防止し、最大効果を得る用法・用量の設定が臨床応用され、抗菌薬の投与設計には PK/PD 理論が不可欠である。各抗菌薬の PK 特性を理解し、PK パラメータの変化がどのように PK/PD パラメータに影響を及ぼし、投与設計に応用してゆくのかを解説する。

1. PK パラメータ：抗菌薬の投与設計にあたって理解しておく必要がある主な PK 影響因子はクリアランス (CL)、分布容積 (Vd)、タンパク結合率 (PB) である。これらの PK 影響因子によって得られる血中濃度指標として、最高血中濃度 (Cmax)、血中ピーク濃度 (Cpeak)、血中トラフ濃度 (Ctrough)、血中濃度曲線下面積 (AUC)、半減期 (t_{1/2}) が投与設計に重要である。CL は薬物の 1 日投与量を決定する重要な PK パラメータであり、維持投与量 = 平均血中濃度 × CL × 投与時間で表される。Vd は薬物の体内での拡がりの指標となる。細胞膜はリン脂質で構成されていることから、一般的に脂溶性の大きな薬物は細胞内に移行し組織に滞留しやすく分布容積が大きい。水溶性の薬物は細胞内に移行し難く、βラクタム系抗菌薬やアミノ配糖体系抗菌薬は、ほぼ細胞外液にのみ存在し、細胞外液は体重の約 20% 程度であることから、これらの抗菌薬の Vd は約 0.2 L/kg である。

静脈内投与終了直後の血中濃度は最も高い値 (Cmax) を示すが、抗菌薬領域においてはしばしば Cmax ではなく、Cpeak が使用される。血中濃度を感染巣濃度の代替指標として用いる場合には、組織濃度が血中濃度と平衡状態に達していることが重要であり、抗菌薬においては臨床

的に組織濃度全般が最も高い濃度を示すと考えられる分布相終了時点で得られた Cpeak が用いられている。AUC は AUC を算出した時間と平均血中濃度によって与えられる面積に等しく、AUC を算出した時間で除することによって、その間の平均血中濃度が算出できるため、平均血中濃度に変換すると理解しやすい。

2. PK/PD パラメータ：抗菌薬は作用機序特性などからアミノ配糖体系薬に代表される濃度依存型、βラクタム系に代表される時間依存型などの作用特性があり、作用特性に合わせた投与方法は極めて重要となる。種々の抗菌薬の作用特性は PK/PD パラメータとして特徴づけられるようになった。現在、臨床で汎用されている指標には 1) t > MIC または TAM (time above MIC)、2) Cpeak/MIC、3) AUC/MIC などがあり、それぞれの PK/PD パラメータについて解説する。

6. 抗菌薬の副作用・薬物相互作用の基礎知識

堀 誠治

東京慈恵会医科大学感染制御部

近年、社会の高齢化などを含めた状況の変化、コンプロマイズド・ホストの増加などにより、感染症の頻度は増加している。それに伴い、抗菌薬を使用する確率も増加している。また、高齢者などでは、併用薬を使用している可能性が高くなっている。

抗菌薬の使用に当たっては、その選択ならびに用法・用量の設定が重要であることは言をまたない。また、適切な用法・用量を設定すると、従来よりも高投与量を用いることになる。このような状況において、抗菌薬の選択・投与方法設定には、抗菌薬の安全性に関する知識が重要となる。抗菌薬は、多彩な副作用を有している。最近では、従来認められなかった (報告されなかった) 副作用も認められることがあり、注意を要する。また、抗菌薬の安全性を見る場合には、抗菌薬の系統別に把握することが多いが、同じ系統に属する薬物でも安全性のプロファイルが異なる場合がある。この点には、十分留意する必要がある。

抗菌薬の副作用は、その発現様式から、薬物濃度に依存して発現するものと、薬物濃度とは関連なく発現するものとに大別できる。前者は、薬物の濃度依存的に発現する副作用で、その防止には薬物の体内蓄積を避けるようにすることが重要である。一方、後者 (薬物濃度に依存しない副作用 = 濃度非依存的副作用) の発現には、免疫学的機序の関与が考えられており、このような副作用の発現を防ぐには、薬歴を十分に聴取し、危険性のある薬物の体内への投与をしないようにすることが重要である。

一方で、抗菌薬をめぐる薬物相互作用には、薬物の血中濃度に変化を生じさせる pharmacokinetic な相互作用と、薬物血中濃度には変化をきたさないが感受性などを変化させると考えられる pharmacodynamic な相互作用とがある。抗菌薬の選択に際しては、併用薬との薬物相互作用の可能

性にも十分注意を払う必要がある。

本ベーシックレクチャーでは、最近の抗菌薬安全性の情報をまとめるとともに、抗菌薬副作用の種類と発現様式・発現機序・発現防止（抑制）法などについて、基礎的な知識の整理から、臨床現場で役立つような情報の整理までを試みたい。薬物相互作用に関しても、薬物相互作用の発現機序をまとめるとともに、実際に抗菌薬を使用する際の注意点などについてまとめてみたい。“基礎的な知識の整理から、現場で使える情報の整理へ”を念頭においてお話をしたいと考えている。抗菌薬を、より安全に使用するために。

7. 薬剤耐性菌の治療の基礎知識

國島 広之

聖マリヤンナ医科大学感染症学講座

従来からのMRSAなどの薬剤耐性菌のほか、近年では市中感染型MRSA、AmpC産生菌、ESBLs産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）のほか、*Clostridioides difficile*、薬剤耐性真菌など様々な課題がみられ、現在、国を挙げて薬剤耐性（AMR）アクションプランの推進が行われている。これらの薬剤耐性菌は本来、必ずしも病原性は高くないものの、免疫不全に伴う易感染宿主の増加に伴い、患者予後に関わる病原微生物として知られている。したがって、薬剤耐性菌は、しばしば保菌および感染症の原因菌、何れの判断も丁寧に行う必要がある。

薬剤耐性菌の治療に際しては、主治医の丁寧な病態評価は勿論のこと、感染症医、抗菌化学療法認定薬剤師、微生物検査技師を含めたDiagnostics Stewardship（DS）に基づくAntimicrobial Stewardship（AS）の推進が求められる。診断に際しては、血液培養の2セット採取、感染臓器や原因菌としての評価、培養検査や薬剤感受性結果の解釈、ソースコントロール、アンチバイオグラムの活用、de-escalation, escalation, 十分な用法用量に基づく適切な期間の投与、経口薬へのスイッチなどを踏まえた抗菌化学療法などが行われる。従来からの抗菌薬に加えて創薬に関わる理解も求められ、そのためにも診療ガイドラインだけでなく、様々な基礎的・臨床的検討を重ね、最新の情報を共有することが不可欠である。

8. 侵襲性真菌症の基礎知識

宮崎 義継

国立感染症研究所真菌部

侵襲性真菌症は国や地域によって流行する疾病、患者背景により発症する疾病がある。地域流行を起こす真菌症は一般の生活をしているヒトが居住環境から感染し発症する点で、原因真菌の病原性が高いと考えて良い。一方、患者が何らかの病気の治療中、あるいは免疫不全のときに発症する真菌症では原因真菌の病原性は相対的に低いと考えられる。このように、真菌症ではおおまかに二とおりの疾病

に分けて考えることができ、診断の基本的知識となる。

真菌の微生物学的な特徴は真核生物であることと、細胞壁を有していること等である。細胞壁がある点は細菌類と類似し、細胞壁合成に関与する酵素が感染症治療薬の標的となる。真菌が真核生物であることはヒトとの共通項であり、真菌の増殖を抑制する薬はヒトにとっても有害であることが多い。

市井感染としてみられる疾病で有名なものにコクシジオイデス症やヒストプラズマ症がある。ただし、わが国ではこれらの疾病は渡航者真菌感染症、あるいは輸入真菌症としてみられるのが一般的で、原因真菌が日本国内に土着していないためである。国内で市井感染症として診断される侵襲性真菌症はクリプトコックス症である。クリプトコックス症は経気道的、あるいは、経皮的に感染し全身に播種し致命的となる場合がある。以上の病原真菌は環境から感染し、感染症を発症した患者は感染源とならないため、ヒト→ヒト感染はないと考えられている。

免疫不全の際に発症する真菌症で代表的な疾病は侵襲性アスペルギルス症である。アスペルギルス属は糸状菌として病理組織で確認できるが、同じ糸状菌であるムーコルとは鑑別が難しいことがある。いずれも、治療のタイミングを逃すと極めて致死率が高い。ニューモシスチス肺炎も診断治療が難しい真菌症の一つであり、生物学的製剤や臓器移植例の増加に伴い経験する機会が増えている。明確な免疫不全がない場合でも、カテーテル留置などの医療が行われている場合はカンジダ症が発症しやすい。わが国で治療が必要な侵襲性真菌症は院内感染としてのカンジダ症が最多であると推定されている。

どの真菌症においても抗真菌薬による治療が実施されるが、抗真菌薬の種類は限られており治療の選択肢は少なく、早期に治療を開始することが予後に直結する。真菌においても薬剤耐性菌は例外でなく、頻度の高いカンジダ属やアスペルギルス属の薬剤耐性が報告されている。以上のような侵襲性真菌症の概略について具体的な事例をまじえて説明する予定である。

9. 抗菌薬の適正使用の基礎知識—感染症診療の方法論—

大曲 貴夫

国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

これから感染症診療を学ぶ者にとって、抗菌薬の使い方への関心は高いものとおもわれる。近年は薬剤耐性（AMR）対策の観点から抗菌薬の適正使用を行う事が社会的にも求められている。しかし「抗菌薬の使い方」だけを切り離して学ぶことは出来ない。なぜなら「抗菌薬の使い方」はそれだけが独立して存在するのではなく、あくまで感染症診療の過程の一部でしかないからである。よって抗菌薬を適切に使うには、即ち抗菌薬の適正使用を実践するためには、そもそも感染症診療そのものを適切に行う事が必要である。

当日はこの感染症診療の方法を具体的に示すことで、抗菌薬の適切な使用方法をお示ししたい。

10. 産婦人科と感染症の接点～性感染症・母子感染症・癌

川名 敬

日本大学医学部産婦人科

産婦人科に関連の深い感染症疾患としては、性感染症、母子感染症、ウイルス感染による癌、の3つに大別される。性行為感染する病原菌は、同時に、その女性が妊娠した際に、胎児や出生児にまで及ぶ母子感染症を来すことがある。ヒトパピローマウイルス感染は発癌性を有し、子宮頸癌を発症させる。それは妊娠・出産を不可能にすることもある。つまり、女性のヘルスケア、特にリプロダクティブヘルス、において脅威と言える。性感染症は、世代を越えて影響を及ぼす重大な感染症である。梅毒においては、感染研から公表される全数報告で患者数が5,000人を超えたことが報道されている。それに伴い、先天梅毒も増加している。梅毒合併妊婦は、決して稀ではなくなっている。日本産科婦人科学会の女性ヘルスケア委員会の産婦人科感染症実態調査小委員会（委員長：深澤一雄先生）による実態調査の結果を紹介したい。ジカウイルス感染症は、母体の感染（不顕性感染を含む）によって母子感染症（小頭症など）も報告され、その実態が分かってきた。2015年の南米のパンデミック以来、世界的な話題となった。幸い、日本国内での感染例はないものの海外からの輸入感染症は起こっている。性行為感染することから、パートナーの海外渡航も含めた実態を理解しておく必要がある。子宮頸癌や尖圭コンジローマの予防ワクチンであるHPVワクチンに関して、ご承知のように大きな問題が生じている。HPVワクチンの接種勧奨中止が公示されてから5年が過ぎている。身動きが取れないと言われる現状の問題点について迫ってみたい。本講演では、このような女性のリプロダクティブヘルスに影を落としている感染症について詳説したい。

11. 今だから知っておきたい、HIV/AIDS診療のポイント

今村 顕史

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科

1981年に、ニューモシスチス肺炎を発症した5人のエイズ患者の症例がはじめて報告された。そして、その2年後の1983年には、病原体であるヒト免疫不全ウイルス（HIV）が発見されることとなった。HIVの感染によって免疫機能が低下すると、やがて重篤な日和見感染症や悪性腫瘍を発症（エイズ発症）することになる。HIV感染症は、このような日和見疾患で死亡する致死的な疾患と考えられていた。

しかし、このような状況も1996年から開始された抗HIV薬の多剤併用療法（ART：Antiretroviral therapy）に

よって、大きく変わることになった。ARTによってHIV感染症の予後は劇的に改善し、早期に診断すればコントロール可能な慢性疾患となってきたのである。

その後も、抗HIV薬による治療は急速な進歩を続け、今では1日1回1錠での治療（STR：Single Tablet Regimen）も選択できるようになっている。さらに近年は、抗HIV薬による感染予防の効果も証明されたことによって、世界的な流行に対する予防戦略も大きく変わろうとしている。

その一方で、心血管疾患、慢性腎臓病、肝臓疾患、骨関節疾患、神経認知障害、悪性腫瘍などの様々な長期合併症の増加が、HIV感染症における新たな問題となってきている。そして、このような長期合併症を予防するためにも、より早期のART開始が必要であると考えられるようになった。

このように、免疫不全によるエイズ発症を防ぐだけでなく、感染拡大の予防、そして長期合併症を避けるためにも、より早期の治療開始が推奨されるようになってきている。しかし、我が国における診断の遅れは深刻な状況が続いており、新規HIV感染者の約3割が、エイズ発症をきっかけに診断されているのが現状である。また、予後改善による長期療養化とともに、HIV感染者の高齢化への対応も、我が国における喫緊の課題となっている。今後は、さらなる早期診断への努力や、長期療養へ向けた医療体制の整備も求められている。

本講義では、HIV感染症における近年の治療の進歩だけでなく、HIV診療のポイント、世界で行われようとしている予防戦略、現在の日本におけるHIV診療の課題などについても、わかりやすく解説したい。

12. 外科感染症の基礎知識

渡邊 学

東邦大学医療センター大橋病院外科

外科感染症には、外科的処置（切開排膿、ドレナージなど）を必要とする皮膚軟部組織感染症、胆道系感染症、腹腔内・胸腔内感染症、周術期感染症などが含まれる。ただし、現在では抗菌薬の進歩によって、これらの外科感染症が必ずしも外科的処置を必要としない場合も出てきた。例えば、急性虫垂炎は現在では保存的抗菌化学療法により急性期治療を行い、炎症の消退を待って、必要に応じて根治手術を行うinterval appendectomyが行われるようになった。一方で、外科的処置は必要としないが手術およびその管理中に発症する周術期感染症は「術後感染症」と呼ばれている。術後感染症は、手術部位感染症（Surgical Site Infection：SSI）と遠隔感染症（Remote Infection：RI）に分類される。SSIとは手術操作が直接及ぶ部位の感染症で「術野感染」とも呼ばれ、切開創感染と臓器/体腔感染が含まれる。また、RIは「術野外感染」とも呼ばれ、手術操作が直接及ばない部位の感染症で呼吸器感染症や血管内カ

テータル感染、尿路感染症、抗菌薬関連性腸炎が含まれる。術後感染症は一旦発症すると患者の予後に影響を及ぼすだけでなく、入院期間の延長や経済的負担が増加するため、その対策が重要である。SSI に対しては欧米のガイドラインが導入され、我が国でも様々な感染対策が行われ減少傾向にある。また、術式においては内視鏡下手術が増加しており、SSI のなかでも切開創感染は急速に減少している。しかし、RI に関しては *Clostridium difficile* 感染症 (CDI) が抗菌薬関連性腸炎として増加傾向にあり、術後感染症の新たな問題となっている。本ベシックレクチャーでは、我が国における外科感染症のなかでも術後感染症の現状と、その対策について述べる。

第 289 回 ICD 講習会

1. 救急領域の敗血症

栗原 智宏, 佐々木 淳一

慶應義塾大学医学部救急医学

2016 年に Sepsis-3 により敗血症の定義が変更され、この定義を取り入れた Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016 や日本版敗血症診療ガイドライン 2016 も公表された。作成にあたり参考にされたエビデンスは旧定義に基づいた研究ではあるものの、これらは厳密な手法に則って作成された客観性に優れたガイドラインである。しかし、感染症の診療内容に関して幅広く詳細に記載されているがゆえに膨大な内容となっている。一方で敗血症は専門領域に関わりなく多くの医師が経験する症候群であるが、初期対応が予後を大きく左右する。救急専門医や集中治療専門医、感染症専門医以外が敗血症患者を目の前にした時、膨大な内容のガイドラインを細かく読み解き参考とするには時間がかかり実際の診療には不都合である。2018 年に公表された The Surviving Sepsis Campaign Bundle : 2018 update (SSC bundle 2018) では、3-hour bundle, 6-hour bundle をまとめ、SSC Hour-1 bundle としてただちに開始すべき検査・治療の方針を示している。敗血症はあらゆる感染症が原因となり、いずれも source control が治療の重要なポイントとなるが、初期には全身状態の改善を図ることが第一であり、SSC bundle 2018 でもここに重点が置かれている。特に救急領域では未治療の全身状態不良な症例に遭遇することも多く、必要な検査および治療を迅速に開始する必要がある。ここでは Sepsis-3 と、その定義に基づいた国際版と日本版ガイドラインの比較、および SSC bundle 2018 について概説したい。文献 Sepsis-3 (JAMA. 2016 Feb ; 315 (8) : 801-10.) Surviving Sepsis Campaign : 2016 (Crit Care Med. 2017 Mar ; 45 (3) : 486-552.) 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 (日救急医学会誌. 2017 ; 28 : S1-S232.) SSC bundle 2018 (Intensive Care Med. 2018 Jun ; 44 (6) : 925-928.)

2. 慢性腎臓病・透析患者の敗血症

渡辺 裕輔

埼玉医科大学国際医療センター血液浄化部・腎臓内科

慢性腎臓病患者では、腎機能の低下と共に感染症による入院のリスクが増加する。更に高齢、糖尿病の合併、低栄養、貧血、免疫抑制薬の投与などがリスクを高めると考えられている。特に糖尿病性腎臓病患者では、著明な浮腫による皮膚バリアの破綻や動脈硬化による末梢循環障害などが原因で、皮膚軟部組織感染からの敗血症が生じやすい。また多発性嚢胞腎での嚢胞感染など、慢性腎臓病の原因疾患に特有の敗血症も存在する。慢性腎臓病が進行し末期腎不全に至ると腎代替療法が必要となるが、本邦の透析患者の死因第二位が感染症であり、一般人口と比較すると透析患者の敗血症による年間死亡率は極めて高いことが報告されている。透析患者の感染症死の主因は肺炎である。血液透析では通院にて継続的に血管内治療を受けるという特殊性から、透析患者の肺炎は医療介護関連肺炎に分類され、耐性菌が起炎菌であることも多い。血液透析患者特有の敗血症の原因として、バスキュラーアクセス感染がある。標準的なバスキュラーアクセスは自己血管動静脈ろう (内シヤント) だが、頻回の穿刺に伴う菌血症のリスクは常に存在する。最近では血管が荒廃し内シヤントが作成出来ない症例が増加し、人工血管グラフト移植術や長期留置型カテーテルが使用されることも多く、これらの感染では抗菌薬投与に加え、時期を逸せずにグラフトやカテーテルの抜去など外科的処置を行う必要がある。一方、腹膜透析患者特有の感染症としては、カテーテル関連感染症と腹膜炎が重要である。慢性腎臓病・透析患者の敗血症治療では、輸液量や抗菌薬の投与量が重要である。通常は初期対応として、血行動態維持のために大量の晶質液投与が行われるが、透析患者の場合は過剰輸液により容易に肺水腫に陥る。早めに血管作動薬 (ノルアドレナリン) を使用する必要がある。更に血行動態が不安定な場合は、通常の血液透析施行が困難となり、持続透析 (CRRT) が必要となる場合がある。透析患者は頻回の医療機関受診に加え、一般人口と比較し頻回の抗菌薬曝露があるため、抗菌薬の選択に関しては、多剤耐性菌の可能性を考慮する必要がある。また腎排泄性抗菌薬では投与量・投与間隔の調整が必要だが、薬剤の透析性にも注意する。本講習会では、慢性腎臓病・透析患者における敗血症の特徴および診断・治療のポイントについて概説する。

3. 敗血症感染源の探し方

岡 秀昭

埼玉医科大学総合医療センター総合診療内科・感染症科

敗血症性ショックのような死亡率の高い疾患を認識したならば、血液培養を含む各種培養を採取し、可及的速やかに広域な抗菌薬を開始することは誰もが理解する当然のプラクティスである。対して、理想的な感染症診療としては、

発熱や炎症反応の上昇が感染症によるものか、非感染症によるものかを鑑別し、次いで、感染症による発熱や炎症反応の上昇であれば、感染臓器を探して、微生物を推定して、できればグラム染色も行い、感染源と微生物を絞って狙って適切な治療薬を選択したい。そこに理想と現実の乖離を感じる方も多いことであろう。緊急性を要する敗血症診療の現場では、しばしば、以上の理想的な感染症診療の実践の必要性はわかってはいるものの、実際には感染源がわからず、やむをえず各種培養を採取して広域な治療薬を開始しなければならないことは日常的にもよくあることである。ところが感染源不明なので、重症ならば広域抗菌薬を投与するのは仕方ないという思考停止により、治療を失敗してしまうことも経験したり、目にしてきた。外したくないから、広域にカルバペネム系抗菌薬を開始するということこそ、外していないか、自問する注意も必要だ。後に判明したMRSAによる感染性心内膜炎、レジオネラ肺炎、播種性カンジダ症などがそうであるが、重症感染症の経験的治療において、想定微生物を外してしまうことは、医師として痛恨の極みである。このようなことを減らすためにも、本講演では、感染源が一見わからない場合の、感染症専門医の考え方、感染源の探し方のコツと方法論、思考過程を解説する。その基本は微生物や抗菌薬の知識よりも、疫学データの活用や病歴聴取、丁寧な身体所見の確認と臨床推論といった極めて基本に忠実なことが大切であり、演者は日常実践していることを理解確認していただきたい。続いて、それでも感染源が不明な敗血症に対する抗菌薬の選択の方法や、抗菌薬のやめ時についても、解説する予定である。

一般演題

011. 国内医療機関の入院患者より分離された、非常に稀なVanD型バンコマイシン耐性*E. faecium*に関する分子生物学的解析

橋本 佑輔¹, 平川 秀忠¹, 谷本 弘一², 富田 治芳^{1,2}

¹群馬大学大学院医学系研究科細菌学

²群馬大学大学院医学系研究科薬剤耐性菌実験施設

【緒言】バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）の耐性型のうち、VanD型VREは非常に稀な型である。腸管内嫌気性菌がVanD型耐性遺伝子群のリザーバーと推測されているものの、これまでに報告例は全世界で30例程度である。

【対象・方法】国内医療機関の入院患者の尿検体より1株（AA620）、同一患者の便検体より2株（AA622、624）のVanD型バンコマイシン耐性*E. faecium*を得た。本患者には、バンコマイシン（VAN）を含めた複数種類の抗菌薬投与歴が存在した。VAN MIC値はそれぞれ64 mg/L（AA620）、8 mg/L（AA622/624）と異なっていた。MLST解析では3株とも院内アウトブレイク時に頻度の高いST

17に属し、更にPFGE解析の結果、これらの3株は同一の遺伝的背景を持つと考えられた。VanD型耐性遺伝子群の塩基配列を確認したところ、AA620の*vanS_D*遺伝子には1bpのdeletionを認め、フレームシフトを起こしていた。宿主の*ddl*遺伝子を確認すると、AA620においてはDdlの酵素活性に重要な部位近傍に12bpのdeletionが認められた。このことからAA620では、Ddlが産生する細胞壁前駆体_DAla_DAlaが減少し、VanDが産生する_DAla_DLacの割合が相対的に増加することでVAN耐性度が増加している可能性が示唆された。全ゲノム解析からは、VanD型耐性遺伝子群周辺の塩基配列は*Blautia*属、*Ruminococcus*属のゲノム配列と類似性が高いことが確認された。

【考察】VANや広域抗菌薬使用時には、VanD型VREの出現に注意が必要と考えられた。

014. セフォタキシム非感性インフルエンザ菌のPBP3変異

溝口 綾子^{1,2}

¹守谷慶友病院薬局

²筑波大学大学院人間総合科学研究科

【目的】近年日本で分離されるインフルエンザ菌では、アンピシリンのみならずセフェム系抗菌薬の最小発育阻止濃度（MIC）の上昇も報告されている。しかし、セフォタキシム（CTX）など第三世代セフェム系抗菌薬のMICの上昇は小さく、非感性和判定される株の分離例は稀である。今回、茨城県南の市中病院で、CTXのMICが16 μg/mLまで上昇した株（16-11株）を分離した。CTXのMIC上昇には*ftsI*遺伝子がコードするペニシリン結合蛋白3（PBP3）のアミノ酸変異が関与しているとの報告があるため、16-11株の*ftsI*遺伝子を解析し、PBP3の推定アミノ酸変異を調べた。

【方法および結果】16-11株の*ftsI*遺伝子をPCRで増幅し、インフルエンザ菌Rd株に導入して、CTXのMICが8 μg/mLおよび0.25 μg/mLの株（M1およびM2株）を得た。これら2株の*ftsI*遺伝子の塩基配列を調べたところ、PBP3の推定アミノ酸配列は527番以降の領域が異なっていた。M2株の*ftsI*遺伝子に対し、PBP3の555番および557番の推定アミノ酸がM1株と同じアミノ酸に変異するよう点変異体を導入したところ、CTXのMICが8 μg/mLに上昇した。以上より、インフルエンザ菌に対するCTXのMIC上昇には、PBP3の555番および557番のアミノ酸変異が関与していると考えた。

015. Biofilm形成*Staphylococcus aureus*に対する各種抗菌薬のBiofilm除去効果およびRFP耐性化の検討

宇野 堯^{1,2}, 佐藤 匠¹, 河村 真人¹, 藤村 茂¹

¹東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

²東北医科薬科大学病院薬剤部

【目的】 Biofilm (BF) 形成 *Staphylococcus aureus* は抗菌薬に抵抗性を示すため、デバイス関連感染症などで治療に難渋し、抗菌薬の長期使用と耐性化が問題となる。今回我々は、BF 形成 *S. aureus* 標準株に対する各種抗菌薬の BF 除去効果および臨床分離株に対するリファンピシン (RFP) の耐性化の検討を行ったので報告する。

【方法】 使用菌株は *S. aureus* ATCC29213 とし、BF 形成後に RFP、セファゾリン、バンコマイシン、クラリスロマイシン、ミノサイクリン、ホスホマイシンをそれぞれ sub-MIC で暴露させ、BF の除去効果をクリスタルバイオレット染色法にて判定した。また、*S. aureus* の臨床分離株 20 株を用い、BF を形成させ RFP による耐性獲得状況を確認した。

【結果】 各種抗菌薬の sub-MIC での BF 除去効果はすべてにおいて認められず、RFP を含むほとんどの抗菌薬が BF 形成を助長させた。BF 形成菌に対し、RFP 暴露後 24 時間で 40% (8/20 株)、72 時間で 80% (16/20 株) が耐性を示した。

【考察】 抗菌薬の sub-MIC では *S. aureus* の BF を除去する効果は無く、むしろ BF 形成を助長する傾向が認められた。また、sub-MIC の RFP 暴露で臨床分離株の 80% が 3 日までに耐性化したことから、抗菌薬の低濃度での使用は不適切であると示唆された。

016. Sulfamethoxazole-trimethoprim 耐性 *Staphylococcus aureus* small colony variants の biofilm 形成能に関する検討

佐藤 匠¹, 宇野 堯^{1,2}, 河村 真人¹, 藤村 茂¹

¹東北医科薬科大学大学院薬学研究所臨床感染症学教室

²東北医科薬科大学病院薬剤部

【背景】 *Staphylococcus aureus* によるデバイス関連感染症は、biofilm 形成を伴い、治療に難渋する。こういった感染症に対して sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤が経験的に投与されることがある。第 64 回日本化学療法学会東日本支部総会において、我々は ST 合剤の mutant selection window (MSW) から、*S. aureus* の ST 合剤耐性 small colony variants (SCVs) が選択されることを報告した。今回我々は、この ST 合剤耐性 SCVs における biofilm 形成能を検討した。

【方法】 被験菌株は、臨床分離株された *S. aureus* のうち、ST 合剤の MSW から SCVs が選択された 32 株 (MRSA 17 株, MSSA 15 株) とした。SCVs の biofilm 形成量を、Cristal Violet 吸着法によって定量し、親株の biofilm 量と比較した。Cristal Violet 吸着量は、595 nm の吸光度によって示した。

【結果】 MRSA の臨床分離株における吸光度は 0.60 ± 0.06 だったが、SCVs では 1.06 ± 0.19 に増加した。一方、MSSA でも同様の傾向を示し、臨床分離株が 0.42 ± 0.08 に対して、SCVs では 1.06 ± 0.18 を示した。

【考察】 デバイス関連 *S. aureus* 感染症に対する ST 合剤の投与は、SCVs を選択し、biofilm 形成を助長させる可能性のあることが示唆された。

028. 脳動脈瘤コイル塞栓術後の腰椎ドレナージを契機に発症した *Bacillus cereus* 髄膜炎の 1 例

田中 陽平^{1,2}

¹立川総合病院神経内科

²立川総合病院 AST

【症例】 41 歳女性、生来健康。某日深夜に嘔吐、意識混濁が出現し近医でクモ膜下出血と診断され当院に転院した。CTA で右 IC-PC 動脈瘤、左 BA-SCA 動脈瘤を認めたが前者が破裂動脈瘤と判断し同日コイル塞栓術、腰椎ドレナージ術を施行した。術後経過良好であったが会話の辻褄が合わない状態が続いた。第 6 病日左 BA-SCA 動脈瘤に対してもコイル塞栓術を施行した。第 12 病日腰椎ドレナージを抜去したが、同日夜から普段より興奮が強くなり鎮静を要した。翌朝まで意識障害が遷延、その後ショックとなり気管挿管され昇圧剤が開始された。脳動脈瘤の再破裂は否定的であったが頭部 MRI で水頭症を認めていたので腰椎ドレナージを再挿入したところ混濁した髄液を認めた。髄膜炎と判断し MEPM 6 g/日 + VCM 2 g/日を開始し髄液培養および血液培養から *Bacillus cereus* が検出された。その後全身状態が悪化し第 19 病日死亡した。

【考察】 *Bacillus cereus* による髄膜炎は稀であるが特に脳神経外科術後に関連して発症するという報告がある。*Bacillus cereus* は皮膚常在菌で培養にて検出された場合、contamination かどうかの鑑別が問題となるが、*Bacillus cereus* 髄膜炎は致死率が高いため、その感染が疑われた場合は速やかに VCM など適切な抗菌薬を十分量投与しなければならない。

036. 漢方薬「当帰飲子」は黄色ブドウ球菌の PVL 産生を抑制する

中南 秀将¹, 輪島 文明¹, 中瀬 恵亮¹, 山田 哲也², 野口 雅久¹

¹東京薬科大学薬学部病原微生物学教室

²東京薬科大学薬学部中国医学研究室

【目的】 近年、新規抗菌薬の開発数が著しく減少している。当研究室では、新しい作用機序を有する感染症治療薬を発掘するため、漢方薬をはじめとする種々の生薬含有製剤のスクリーニングを行っている。今回、皮膚疾患に適用されている漢方薬である当帰飲子に、黄色ブドウ球菌に対する抗感染症効果を見出したので、その詳細について報告する。

【材料・方法】 当帰飲子は、一般用医薬品として市販されている製剤を使用した。菌株は、健常者の皮膚から分離された黄色ブドウ球菌 8 株、表皮ブドウ球菌 13 株、皮膚

感染症患者から分離された Panton-Valentine leucocidin (PVL) 産生株を含む MRSA 13 株を使用した。増殖抑制効果は、20 mg/ml 当帰飲子存在下において、継時的に菌数を測定することで検討した。さらに、当帰飲子による黄色ブドウ球菌の PVL 産生量および遺伝子発現量の変化を測定した。

【結果・考察】当帰飲子は、表皮ブドウ球菌に対して静菌的に、黄色ブドウ球菌に対して殺菌的に作用した。したがって、当帰飲子は、皮膚感染巣の黄色ブドウ球菌を選択的に殺菌できる可能性が示された。さらに、当帰飲子は、USA300 clone を含む MRSA の PVL 産生量および遺伝子発現量を大きく減少させた。以上の結果は、当帰飲子が、黄色ブドウ球菌による皮膚感染症の補助薬となる可能性を示している。

【非学会員共同研究者】前澤 優圭（病原微生物学教室）、猪越 英明（中国医学研究室）

037. 嫌気環境における緑膿菌のホスホマイシンに対する感受性増大機構の解析

平川 秀忠¹，谷本 弘一²，富田 治芳^{1,2}

¹群馬大学大学院医学系研究科細菌学

²群馬大学大学院研究科附属薬剤耐性菌実験施設

【目的】ホスホマイシン (FOM) は、ベータラクタムやキノロン剤などといった他の抗菌薬と交叉耐性を示さないことから、多剤耐性菌に対する切り札的な抗菌薬として再注目を浴びている。本抗菌薬は、嫌気環境においてより強い抗菌活性を示す。緑膿菌によるバイオフィーム感染症は除菌が困難であるが、バイオフィーム内は嫌気環境に近い状態であるため、本治療薬として FOM の有用性が検討されている。今回私たちは、緑膿菌における嫌気環境下での FOM 抗菌活性増大の機構を分子レベルで明らかにすることを目的とした。

【方法】緑膿菌 PAO 1 株を好気もしくは、嫌気条件下で培養を行った。FOM 感受性度を寒天平板希釈法により、FOM 取り込み輸送体 GlpT および、FOM 修飾酵素 FosA の発現レベルをプロモーター活性測定法により調べた。ANR の結合活性評価は、フットプリンティング解析により行った。

【結果】好気培養時と比較して、嫌気培養時では FOM に対する MIC が 8 倍低く、FOM の取り込み量は約 28 倍高い値を示した。GlpT の発現レベルは 4 倍増大していた。一方で、FosA の発現レベルに有意差は認められなかった。緑膿菌は、嫌気培養時において、転写制御因子 ANR が活性化することが知られている。ANR 過剰発現株と ANR 蛋白質を用いた *glpT* プロモーターへの結合解析により、ANR は GlpT の発現を誘導するアクチベーターであることがわかった。

【考察】緑膿菌は嫌気環境において、ANR の活性化により GlpT の発現増大と FOM の菌体内取り込み量増加に伴

い、FOM に対する感受性が増大していることが示された。

041. 尿路感染症に対する経口抗菌薬の使用内訳の変化と *Escherichia coli* の薬剤感受性の推移

高谷 智広

宝塚第一病院薬剤部

【背景】尿路感染症に対して経口キノロン系抗菌薬は第一選択薬として推奨されるが、*Escherichia coli* のキノロン耐性や ESBL 産生菌の増加といった問題点がある。当院では 2014 年度のアンチバイオグラムにて、*E. coli* のレボフロキサシン (LVFX) 感受性が 53% と極めて低く、また ESBL 産生菌の割合も 29% であった。そこで、2015 年度から ICT 薬剤師により、軽症の尿路感染症治療に使用する経口抗菌薬として *E. coli* に対して感受性が 100% と保たれていたホスホマイシン (FOM) の使用の推奨を行った。

【結果】尿路感染症に対する LVFX, FOM の使用量を DOT (1,000 bed days) にて算出した。LVFX は 2014 年度から 4.9→3.6→3.0→2.8, FOM は 0.0→1.1→2.4→2.3 と推移した。*E. coli* の LVFX の感受性は 2015 年度より 54%→67%→77% と改善が見られた。しかし、ESBL 産生 *E. coli* の割合は大きく変化しなかった。また、2015 年 4 月から 2018 年 3 月に尿路感染症に対して Empiric therapy として LVFX 投与患者と FOM 投与患者の治療成功率を比較すると、LVFX 投与群 73.3%, FOM 投与群 90.5% と有意に FOM 投与群が高かった。

【考察】キノロン耐性 *E. coli* の割合が高い施設において、軽症尿路感染症に対して FOM の使用は、*E. coli* のキノロン耐性率の改善とともに、治療に有用であると考えられる。

042. 小児尿路感染症に対する gentamicin 1 日 1 回投与の経験

桧山 佳樹¹，高橋 聡²，上原 央久³，舛森 直哉¹

¹札幌医科大学医学部泌尿器科学講座

²札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

³北海道立子ども総合医療・療育センター小児泌尿器科

【はじめに】小児尿路感染症において ESBL 産生大腸菌が原因菌である割合は増加傾向である。gentamicin (GM) は耐性機序の違いから感受性が比較的保たれている。保険収載上は分割投与であるが、PK/PD の観点から 1 日 1 回投与が推奨されている。GM を 1 日 1 回投与した症例における有効性と安全性について検討する。

【対象と方法】2011 年から 2017 年までに当院にて尿路感染症に対して GM を 1 日 1 回投与した症例を対象とした。GM は 5 mg/kg を 1 日 1 回投与とした。腎機能障害については投与前に比べて血清 Cr 値の 0.3 mg/dL 以上の上昇と定義した。

【結果】10 例、13 事象認めた。年齢は 0 から 13 歳 (中

中央値：2歳)であった。原因菌はグラム陰性桿菌：6株(大腸菌4株，肺炎桿菌2株)，グラム陽性球菌：7株(腸球菌3株など)認めた。2事象においてESBL産生大腸菌が原因菌であった。GMの投与期間は3から5日間(中央値：3日間)であり，12事象においてABPC 50 mg/mL 1日4回投与を併用した。解熱までの期間は2から7日(中央値：3日)であった。すべての症例で軽快を認めた。トラフ値は8事象で測定し，すべての事象で0.3 μg/mL未満であった。腎機能障害や聴覚障害は認めなかった。

【考察】本検討においてはGMの1日1回投与を有効的かつ安全に使用できていた。特にESBL産生大腸菌が原因菌だった事象においてはGMに感受性があったため，重症化を防げた一因であったと考えられる。今後も症例を増やして検討していく。

052. 高齢者，超高齢者肺炎の age-adjusted prognosis index score による層別化解析

田岡 和城^{1,2}，小林 隆³

¹東京大学医学部血液腫瘍内科

²野田病院

³所沢中央病院

【背景】本邦では，高齢者数は増加の一途であり，世界的に見ても，本邦は超高齢者社会の最も進んでいる国である。肺炎は，高齢者での死因の第1位であり，この高齢者，超高齢者患者層に対する肺炎治療をいかに行うかが課題であり，本邦での解析はよい治療モデルとなり得る。

【研究方法】2010年4月～2017年3月に於いて，多施設共同研究3病院で入院した肺炎患者311名，高齢者(65～90歳)193名，超高齢者(90歳以上)118名を対象とし治療効果，予後，予後リスク因子の後方視的解析を行い，高齢者肺炎の層別化解析を行った。

【結果】初回抗生剤治療効果は，高齢者70%，超高齢者75%と有意差はなかった。50日後の生存率は高齢者76%に比べて超高齢者65%と有意に低下していた(p=0.03)。また，初回抗生剤治療効果は，高齢者及び超高齢者ともに予後に強く影響する因子であった(p<0.001)。予後因子解析では，高齢者は，悪性腫瘍，COPD，超高齢者では，敗血症，COPDが因子として抽出された。さらに，年齢別でそれぞれのAge adjusted prognosis index scoreとして，高齢者は，悪性腫瘍・COPD・PSで，超高齢者では敗血症，COPD，PSの3指標の合計点で2群に分けると治療予後が2群に層別化された[高齢者(p=0.000361)，超高齢者(p=0.00198)]。

【結論】高齢者，超高齢者の感染症の予後は，我々の提唱する年齢別の予後因子のスコアリングによって層別化でき，臨床的に有効な指標となると考えられた。

【非学会員共同研究者】尾崎尚人，二宮浩樹(小張病院)，松井健一，金本秀之(野田病院)，三上繁(キッコマン病院)

056. スペインインフルエンザ死亡例における肺病変の考察

藤倉 雄二¹，川名 明彦¹，間辺 利江²，工藤 宏一郎³

¹防衛医科大学校内科学講座(感染症・呼吸器)

²帝京大学衛生学公衆衛生学講座

³有隣病院

甚大な被害をもたらしたスペインインフルエンザ流行から100年が経過した現在，あらためて当時の診療録から病態を考察することは医学的見地から示唆に富むと思われる。そこで，国立国際医療研究センターに保管されていた流行当時の第五陸軍病院の診療録(132例)を精査し，インフルエンザにより死亡した症例を調査した。死亡8例は全例男性で，大正8～9年の症例であった。年齢中央値22歳であり，咳嗽に加え5例(63%)で痰を認めた。全例でラ音を聴取し，水泡音，捻髪音といった記載に加え，気管支音化も5例(62.5%)で認めた。入院から死亡まで中央値7日であった。スペインインフルエンザでは肺炎球菌肺炎など細菌性肺炎の合併が多発したことが報告されているが，今回のように出血症状を伴いながら急速に死亡に至る劇症型も多くみられ，細菌性肺炎だけでは説明しにくい点もある。ある剖検報告では，細菌のほか終末細気管支から肺胞道の硝子膜の形成，肺胞上皮の剥離，毛細血管の血栓を認め，びまん性肺胞傷害に相当する像が示されており，臨床的に急性呼吸促迫症候群(ARDS)の滲出期(急性期)に相当すると考えられる。今回精査した診療録からも，ウイルス感染に伴うARDSが急速な経過をたどった一因となった可能性が考えられた。

063. 大腸・肝臓にウェルシュ菌の感染巣を認めた突然死の1例

児玉 裕章，濱元 陽一郎

西埼玉中央病院

症例は76歳女性。主訴は，体動困難，食欲不振，呼吸苦であり在宅医より紹介となった。約2年前，労作性呼吸困難が出現し，他院にて特発性肺線維症と診断後，HOT導入され在宅管理となっていた。2週間程前からの上記主訴の精査加療目的に当院へ入院となった。入院時の胸部レントゲンでは，両側上肺野を中心に，すりガラス陰影を認めたものの，以前と比較にて大きな変化がみられなかった。前医より，認知症を確認されており，積極的な治療は行わない方針での在宅医での経過観察中であった。療養型施設へ転院する前日，夜間帯よりお腹の調子が悪いことを頻繁に訴え，トイレに行く回数が増えていた。朝4:30の時点で看護師と会話した時は，症状の増悪などは訴えていなかったものの，朝6時訪室時に，心肺停止の状態で見え，蘇生処置にもかかわらず死亡の確認となった。死後2時間後に解剖を行うことができ大腸より多数のグラム陽性桿菌が確認された。また，肝臓からはrRNA遺伝子解析にて，*Clostridium perfringens*が検出された。多くは食中毒とし

ての *C.perfringens* 感染が言われているが、非外傷性の *C.perfringens* では、短時間で死亡する報告があるとされる。*C.perfringens* による敗血症についての文献的考察を踏まえ症例を報告する。

088. トヨタ記念病院入院患者における入院時鼻腔 MRSA 保菌率 13 年間の推移と院内感染対策

東 禎二¹, 川端 厚¹, 加藤 拓樹¹, 南 仁哲²

¹トヨタ記念病院感染症科

²トヨタ記念病院集中治療科

【はじめに】当院では、2004 年 9 月から入院時鼻腔 MRSA 保菌検査を全例実施している。検査陰性者のうち、過去に MRSA 検出歴がなく、かつ入院後 48 時間以降に何らかの検体から MRSA が検出された場合を「新規保菌」、もしくは「新規感染症」と定義し、毎月 ICT・感染対策委員会にて報告している。これらの年間集計の推移について報告する。

【対象および方法】2005 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日、入院した延べ 170,639 名のうち入院時鼻腔 MRSA 検査を実施した 162,288 名（実施率 95.1%）。細菌検査室からの日々の MRSA 検出情報をもとに感染症科医師が保菌、感染症の判定を行った。

【結果】鼻腔 MRSA 保菌率は年平均 $3.0 \pm 0.3\%$ で、近年やや増加傾向にあるが大きな変動はなかった。新規保菌率・新規感染症発生率は、2005 年はそれぞれ 0.73%・0.42%（年間新規感染症発生者数 53 名）だったが、開始当初に急減、その後漸減し、2017 年にはそれぞれ 0.22%・0.05%（同 7 名）になった。擦式アルコール使用量は、ほぼ同時期に使用推進活動を開始し、1,000 入院患者あたり 6.6 L から 12.4 L へとほぼ倍増した。

【考察】入院時鼻腔 MRSA 保菌率はほぼ一定であったが、新規保菌率・新規感染症発生率は大幅に減少した。入院時積極的監視培養の実施により、院内感染の現状が可視化され、職員の意識や手指衛生が向上したためと考えている。

089. 福岡大学病院における外来抗菌薬使用量調査と使用疾患の検討

釜田 充浩¹, 萩原 大樹¹, 森脇 典弘¹, 佐藤 啓介¹, 戸川 温², 高田 徹², 神村 英利¹

¹福岡大学病院薬剤部

²福岡大学病院血液・腫瘍・感染症内科

【目的】薬剤耐性（AMR）の拡大の背景として、抗微生物剤の不適切な使用等が指摘されている。この不適切な抗菌薬の使用は、主に外来診療にて行われている事実がある。しかし、抗菌薬使用量、特に外来での抗菌薬使用量を把握する研究は本邦ではまだ少ないのが現状である。そこで、福岡大学病院（以下当院）における抗菌薬使用状況を調査し、使用された疾患と処方理由についての関連性を検討し

た。

【方法】2016 年 11 月から 2017 年 10 月までの 1 年間に於いて、外来で処方された抗菌薬を抽出し、各薬剤が処方された疾患および処方理由を調査した。また抗菌薬総使用量は WHO 標準使用量を用いて換算した。

【結果・考察】当院における外来診療における抗菌薬処方人数は 9,464 人であり、抗菌薬総使用量は 0.69 DDD/1,000 外来受診患者・日であった。系統別ではキノロン系、第 3 世代セフェム、マクロライド系抗菌薬が他の抗菌薬に比べて使用量が多く、それぞれ全処方の 17.7%、5.5%、39.5% を占めていた。また、使用疾患と処方理由については呼吸器感染症が一番多い疾患であり、抗菌薬乱用の原因の一つと考えられている上気道炎への処方や感冒に使用されている割合は全体の 16.3% となっていた。特に使用量の多かったキノロン系では 19.3%、第 3 世代セフェムでは 20.6%、マクロライド系では 30.0% となっており、それらの不必要な処方量を減らすことが、AMR 対策の有効な方法になると考えられた。

091. 中心静脈カテーテル回診における薬剤師の関与

片岡 優¹, 中村 翔吾²

¹淀川キリスト教病院

²株式会社ジャパンファーマシー

【背景】淀川キリスト教病院では 2016 年 4 月より中心静脈カテーテルの安全な挿入と適切な管理、末梢を含む静脈内カテーテルの適切な管理を目的として「CVC・PVC 回診チーム」を立ち上げ、中心静脈カテーテル挿入中の患者に対し週 1 回の回診を開始した。2017 年 2 月より薬剤師が回診対象患者のカルテを事前確認し、薬学的見地から末梢ルートより投与可能な薬剤が CVC より投与されている場合投与理由等を確認し、回診時に担当看護師や担当医師と協議を行いカテーテル抜去の提案を実施した。

【目的】「CVC・PVC 回診チーム」による回診の有益性の検証。

【方法】2016 年 4 月～2017 年 12 月に中心静脈カテーテルを挿入した患者のうち、カテーテル関連血流感染率およびカテーテルの平均使用日数を回診導入前後で比較した。

【成績】カテーテル関連血流感染率は回診導入前 3.53 に対し、導入後は 2.04（1,000 カテーテル日）と低下を認めた。1 デバイスあたりのカテーテル平均使用日数は回診導入前後で 7.1 日から 6.5 日へ低下を認め、カテーテル抜去の検討を要する事例も低下傾向を認めた。一方、末梢挿入型中心静脈カテーテルの使用割合は大幅に増加した。また、マキシマルバリアプリコーション順守率や皮膚消毒におけるクロルヘキシジナルアルコールの使用の増加が確認できた。

【結論】多職種によるカテーテル回診の活動により早期のカテーテル抜去や適正使用、カテーテル関連の感染率低下につながり有用であると考えられる。

098. JADERを用いた *Clostridium difficile* 腸炎と偽膜性大腸炎の発現に関する要因解析

榎木 裕紀, 高家 理紗子, 田口 和明, 松元 一明

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

【目的】*Clostridium difficile* (CD) 腸炎ならびに偽膜性大腸炎は抗菌薬投与に関連した腸炎として知られている。また他の薬剤もリスク因子となる可能性が報告されているが、その詳細は明らかではない。本研究では、CD 腸炎ならびに偽膜性大腸炎の医薬品有害事象との関連について検討を行った。

【方法】医薬品副作用データベースの2004年4月から2017年9月までのデータを用いて、有害事象がCD 腸炎ならびに偽膜性大腸炎の報告を調査した。CD 腸炎ならびに偽膜性大腸炎の患者の性別・年齢・転帰・被疑薬を抽出し、reporting odds ratio (ROR) を算出した。

【結果・考察】有害事象として、CD 腸炎患者報告患者数は369人、偽膜性大腸炎患者報告数は899人であった。性別において偽膜性大腸炎の女性でシグナルが検出された (ROR=1.30, 95% 信頼区間 1.14~1.49)。CD 腸炎または偽膜性大腸炎の被疑薬は抗菌薬が最も多く、それぞれ56%または61%、次いで免疫抑制薬、抗がん剤、代謝拮抗薬、抗結核薬、副腎皮質ステロイドであった。CD 腸炎ならびに偽膜性大腸炎いずれも主な転帰は、軽快あるいは回復であった。CD 腸炎ならびに偽膜性大腸炎の有害事象リスクとして、抗菌薬以外にも免疫抑制薬や抗がん薬についても留意する必要があることが示唆された。

101. 偽膜性腸炎に対する重症度判定基準から治療の適正化の取り組み

武藤 健史, 田中 敏

みやぎ県南中核病院薬剤部

【目的】抗菌薬を使用する医療機関では *Clostridium difficile* 腸炎 (以下 CDI) の発生を考慮し、感染対策を講ずる必要がある。当院でも CDI に関して治療の適正化に向け取り組んでいる。CDI 治療には経口メトロニダゾール (以下 MNZ)、バンコマイシン散 (以下 VCM) を使用すると JAID/JSC 感染症治療ガイド 2015 に記載がある。当院では軽症~中等症例で高用量 VCM を使用する例があり、重症度判定基準を基に VCM, MNZ の使用状況を調査した。

【方法】2015年1月1日から2017年12月31日に CDI (疑いを含む) 患者で VCM を投与された43名、MNZ を投与された57名を後方視的に調査した。重症度判定基準は2013年米国消化器学会提唱の重症度判定基準 (以下 ACG 基準) と 2017年日本で提唱された重症度判定基準 (以下 MN 基準) を用いた。

【結果】ACG 基準では VCM 投与患者43名中21名が重症と分類され、MNZ 投与患者57名中21名が重症と分類された。MN 基準では VCM 投与者43名中軽症3名、中等症31名、重症9名と分類され、MNZ 投与者57名中軽

症8名、中等症46名、重症3名と分類された。ACG 基準、MN 基準でどちらも軽症、中等症と分類された18名中9名で VCM 2,000 mg/日が投与されていた。

【考察】今回使用した重症度判定基準にて軽症~中等症例で VCM 2,000 mg/日投与する事例があり、適正使用の観点からその理由を検証し、明確にする必要があると考える。今後、CDI には重症度判定も使い、適正な薬剤や用量を推奨していきたい。

102. 当院における *Clostridium difficile* infection (CDI) の現状と発症予測因子の調査

奥田 直之¹, 西田 清一郎²

¹ 阪奈中央病院薬剤部

² 阪奈中央病院漢方内科

【目的】CDI は再発率が高く抗菌薬を始めとする様々な因子によって惹起されると考えられている。しかし当院で CDI について詳細な調査をした経験はない。そこで当院での CDI の現状と発症因子について調査した。

【方法】2014年7月から2018年5月までに当院で初めて迅速診断法で CD トキシン検査を行った238名を対象とした。陽性群と陰性群に分類し、両群の背景因子等について後方視的に調査した。

【結果】陽性群は39名、陰性群は199名であり、提出された検体の陽性率は16.3%であった。年齢は陽性群: 84.2 ± 10.8 歳、陰性群: 79.6 ± 13.5 歳、入院後検査までの日数は陽性群: 平均 50.2 日、陰性群: 平均 35.9 日であった。抗菌薬 2 剤以上使用は陽性群: 19/39 名 (49%)、陰性群: 95/179 名 (53%)、広域抗菌薬使用は陽性群: 19/39 名 (46%)、陰性群: 73/179 名 (41%)、血中アルブミン 2.5 g/dL 未満は陽性群: 13/39 名 (33%)、陰性群: 62/199 名 (31%) であった。

【考察】日本化学療法学会公益目的事業プロジェクトは多施設において主治医が何らかの腸管感染症を疑い提出された検体の23.3%が迅速診断法 GDH 陽性であったと報告している。当院は院内感染対策で比較的コントロールされていることが判明した。また高齢、長期入院で CDI 発症のリスクが増加することが示唆された。しかし今回は発症後のアウトカムや再発例については調査していない。今後さらなる症例を集積し、院内の感染制御に寄与していきたい。

103. 当院における *Clostridioides difficile* 感染症治療の現状と治療評価

相馬 将一¹, 金子 知由², 泉澤 友宏², 堀野 哲也², 吉田 正樹³

¹ 東京慈恵会医科大学附属柏病院薬剤部

² 東京慈恵会医科大学附属柏病院感染対策室

³ 東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部

【背景】*Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) の治療は、可

能な場合には投与中の抗菌薬を中止し、加えてメトロニタゾール (MNZ) またはバンコマイシン (VCM) が投与されることが多い。しかし、治療後の再発も報告されており、感染対策だけでなく、抗菌薬の適正使用という点でも注目すべき重要な疾患である。今回我々は、当院で CDI と診断された患者の背景とその治療について調査したので報告する。

【対象・方法】2016年1月から2018年3月に当院で CDI と診断され、MNZ あるいは VCM で治療された症例を対象に電子カルテを用いて後向き調査を行った。

【結果】調査期間中に CDI と診断された 110 例の年齢中央値は 74 歳 (5~91 歳)、男性 61 例 (55%) で、いずれも院内発症であった。治療には 47 例で MNZ、63 例で VCM が投与され、平均投与期間は MNZ 投与群では 16 日、VCM 投与群では 13 日であった。8 週間以内に再発を認めた症例は、MNZ では 7 例、VCM では 4 例であった。そのうち 1 例は難治性であったが、VCM 漸減投与により改善に至った。

【考察】当院の CDI の治療成績は概ね良好であったが、MNZ や VCM の投与期間がガイドラインと比較し長期間投与されている症例や再発例もみられた。今後、この評価をもとに、初発時、再発時の治療薬選択も含め、Antimicrobial Stewardship Team の積極的な介入が必要であると考えられた。

104. 低濃度 RFP 0.125 $\mu\text{g/ml}$ の *in vitro* one-step selection により生じた黄色ブドウ球菌の多剤低感受性化について

笹野 央¹、松井 秀仁²、朝倉 弘太¹、花木 秀明²、片山 由紀³

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院薬剤部

²北里大学北里生命科学研究所感染制御研究センター

³順天堂大学医学部微生物学講座

【背景】我々は IPM の one-step selection で hVISA が出現することを報告し、さらに 1) VCM、DAP および IPM 選択株の *rpoB* 遺伝子に変異が認められたこと、2) RFP の耐性を伴わない *rpoB* 遺伝子の変異が、VCM、DAP および β -ラクタム剤高度耐性化に関与していた事を報告した。今回、上述以外の抗菌剤の one-step selection による hetero-VISA (hVISA) の出現頻度を検討し、得られた各薬剤選択株の薬剤耐性度と *rpoB* 遺伝子の変異の関連性を調査した。

【材料と方法】親株として MRSA N315 Δ IP、コントロールとして hVISA 株 Mu3、VISA 株 Mu50 (各 MIC_{VCM}=1, 3, 8 $\mu\text{g/ml}$) を使用した。親株の population 解析から各薬剤の選択濃度を決めた。親株を BHI 培地にて 50 本ずつ一夜培養し、各々の菌液を MEPM 8 $\mu\text{g/ml}$ 、TEIC 1 $\mu\text{g/ml}$ 、DAP 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 、RFP 1 $\mu\text{g/ml}$ および RFP 0.125 $\mu\text{g/ml}$ へ接種した。各薬剤から得られた 50 株について、MIC

測定、hVISA-screening、*rpoB* 遺伝子の塩基配列の決定を行った。

【結果と考察】RFP 0.125、MEPM および TEIC から Mu 3-like hVISA 表現型が検出されたが、DAP および RFP 1 からは検出されなかった。得られた RFP 0.125 選択 3 株の全ゲノム比較解析の結果、*rpoB* 遺伝子上にのみ変異が認められ、RFP 耐性度は変わらなかったが (MIC_{RFP}=0.0012 $\mu\text{g/ml}$)、種々の薬剤耐性度において増加傾向が認められた。今後、それらの耐性機序について検討していく。

105. MRSA および腸球菌に対する Fidaxomicin の抗菌活性について

伊藤 志昂¹、中山 晴雄²、草地 信也³、松瀬 厚人²

¹東邦大学医療センター大橋病院臨床検査部

²東邦大学医療センター大橋病院感染対策室

³東邦大学医療センター大橋病院外科

【はじめに】Fidaxomicin (FDX) は抗菌薬関連下痢症の原因として知られている *Clostridioides difficile* (CD) の治療薬としてすでに米国・欧州で使用されている。CD 腸炎の治療薬である Vancomycin (VCM) は MRSA を始めとした *Staphylococcus* 属および *Enterococcus* 属による感染症にも頻用されており、これら菌株に対する抗菌活性を比較するため FDX について検討を行なった。

【方法】2016年6月から2017年6月に臨床材料から分離された *Staphylococcus* 属 (MRSA 26 株、MSSA 8 株、MRCNS 10 株、CNS 6 株)、*Enterococcus* 属 16 株の合計 66 株に対し、CLSI の寒天平板希釈法に準じ最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。対象薬剤は Vancomycin (VCM)、Linezolid (LZD)、Teicoplanin (TEIC)、FDX の 4 薬剤を使用した。

【結果】FDX の各菌種に対する MIC₉₀ は MRSA (8)、MSSA (8)、MRCNS (2)、CNS (2)、*Enterococcus* 属 (4) であった。抗 MRSA 薬 (VCM、LZD、TEIC) の各々の MIC₉₀ は MRSA (2, 1, 2)、MSSA (2, 1, 1)、MRCNS (1, 1, 4)、CNS (1, 0.5, 2)、*Enterococcus* 属 (1, 1, 1) であった。

【考察】今回の検討結果から FDX の抗菌活性は *Staphylococcus* 属および *Enterococcus* 属ともに抗 MRSA 薬と比較し低い値であった。今後、CD 腸炎の治療に FDX を用いた場合の MRSA を含む *Staphylococcus* 属および *Enterococcus* 属への作用に関してはさらなる検討が必要であると考えられた。

106. 黄色ブドウ球菌における *qacA/B* や *smr* 遺伝子の保有頻度および抗菌薬耐性の検討

河村 真人¹、遠藤 史郎^{2,3}、徳田 浩一²、青柳 哲史²、賀来 満夫²、渡辺 彰⁴、藤村 茂¹

¹東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学

²東北大学大学院総合感染症学分野/感染制御・検査診断学

分野

³国際医療福祉大学塩谷病院

⁴東北文化学園大学抗感染症薬開発研究部門

【背景と目的】*qacA/B* や *smr* などの消毒薬排出ポンプをコードする遺伝子はプラスミドを介して伝達されており、これを獲得した黄色ブドウ球菌はクロルヘキシジンに抵抗性を示す。本検討は、黄色ブドウ球菌における *qacA/B* および *smr* 遺伝子の保有頻度を調査し、これらの排出ポンプが抗菌薬に耐性を示すか否かを検討した。

【方法】被験菌株は、東北地方の16病院から収集された黄色ブドウ球菌291株(MRSA 110株, MSSA 181株)を使用した。菌株の *qacA/B* および *smr* 遺伝子はPCR法にて確認した。また、抗MRSA薬ならびにMEPM, CPF, GM, MINO, FOMの感受性は、微量液体希釈法にて測定した。

【結果】MRSAにおける *qacA/B*, *smr* 遺伝子の各保有率は、18.2%, 0.9%であった。また、MSSAでは、それぞれ0.6%, 2.8%であった。これらの遺伝子を同時に保有する菌株は確認されなかった。MRSAにおける *qacA/B* 保有菌株群のMEPM, GM, MINO および FOMの耐性率は、各々75.0%, 70.0%, 80.0% および45.0%であり、この遺伝子を保有しないMRSA群より有意に高かった ($P < 0.05$)。

【考察・結語】消毒薬排出ポンプをコードする *qacA/B* は、MEPM, GM, MINO および FOM 耐性に関与することが示唆された。今回、有意な差はなかったものの CPF 耐性を示す株も確認されたことから、黄色ブドウ球菌の多剤耐性に *qacA/B* が関与する可能性がある。

108. 尿検体由来レボフロキサシン耐性大腸菌およびレボフロキサシン耐性ESBL産生大腸菌の分離頻度について

大岡 均至

神戸医療センター

【目的】当院における尿検体由来キノロン耐性ならびにESBL産生大腸菌は増加傾向にある。これら臨床分離株の分離頻度につき検討を加えた。

【対象と方法】2016年12月から2018年4月まで外来・入院症例の尿培養検査2,022検体中から分離された、大腸菌272株並びにESBL産生大腸菌113株につき、外来・入院別の分離頻度につき検討した。

【結果】大腸菌分離株中におけるESBL産生大腸菌の割合は、外来52/216株・入院61/169株で、外来・入院間で分離頻度に有意差を認めなかった。大腸菌株中のESBL産生大腸菌の占める割合は29.4%であった。LVFX耐性大腸菌は、外来51株・入院26株で、外来・入院間で分離頻度に有意差を認めなかった。大腸菌株中のLVFX耐性大腸菌は20.0%であった。さらに、LVFX耐性ESBL産生大腸菌は、外来52株・入院47株が分離され、外来・入

院間の分離頻度に有意差を認めず、ESBL産生大腸菌におけるLVFX耐性ESBL産生大腸菌の割合は87.6%を占めた。

【考察】当院ではESBL産生大腸菌、LVFX耐性大腸菌、LVFX耐性ESBL産生大腸菌の分離頻度が高い傾向にあり、ESBL産生大腸菌の大部分がLVFX耐性菌であることも判明した。LVFXを含めたニューキノロン薬のより一層の適正使用が喫緊の課題と判断された。共同研究者：感染対策室

109. 尿検体由来LVFX耐性大腸菌およびLVFX耐性ESBL産生大腸菌に対する抗菌薬の感受性について

大岡 均至

神戸医療センター泌尿器科

【目的】当院における尿検体由来キノロン耐性ならびにESBL産生大腸菌は増加傾向にある。LVFX耐性臨床分離株に対する各種抗菌薬の感受性につき検討を加えた。

【対象と方法】2016年12月から2018年4月まで入院・外来症例の尿培養検査で分離されたLVFX耐性大腸菌77株およびLVFX耐性ESBL産生大腸菌99株の計176株につきSTFX・タゾバクタム/ピペラシリン(T/P)・スルバクタム/アンピシリン(S/A)・FOM・CMZ・FMOX・AMK・MINO・ST・FRPM等の感受性につき検討した。

【結果】LVFX耐性大腸菌の感受性は、STFX:41.6%・T/P:98.7%・S/A:44.2%・FOM:83.1%・CMZ:97.4%・FMOX:100%・AMK:100%・MINO:97.4%・ST:74.0%・FRPM:100%で、他のセファロスポリン系抗菌薬やカルバペネム系抗菌薬(CPs)に対して100%感受性であった。LVFX耐性ESBL産生大腸菌の感受性は、STFX:47.5%・T/P:89.9%・S/A:20.2%・FOM:81.8%・CMZ:99.0%・FMOX:100%・AMK:100%・MINO:91.9%・ST:63.6%・FRPM:83.3%で、他のセファロスポリン系抗菌薬は無効、CPsは全菌株感受性であった。上述した10薬剤における両者の感受性に統計学的有意差を認めなかった(Fisher's exact test)。

【考察】LVFX耐性大腸菌、LVFX耐性ESBL産生大腸菌ともにSTFX・S/A・FOM・STの感受性低下が認められた。T/P・CMZ・AMK・MINO・FMOX・CPsの感受性は保たれていた。LVFX耐性大腸菌に対するセファロスポリン系、CPs系薬剤以外を用いた治療戦略は、LVFX耐性ESBL産生大腸菌に準じて行われるべき、と判断された。

118. カルバペネマーゼ産生腸内細菌科の薬剤感受性によるスクリーニング基準

齋藤 恭一¹, 仲村 究¹, 中野 竜一², 矢野 寿一², 金光 敬二¹

¹福島県立医科大学感染制御医学講座

²奈良県立医科大学微生物感染症学講座

【背景と目的】病院検査室で実施できるカルバペネマーゼ産生菌検出法は種々あるが、培養検査で検出された全てのグラム陰性桿菌を対象とするのは現実的でなく、薬剤感受性からスクリーニング対象菌株を抽出する必要があるが、明確な基準がないため各施設に判断が委ねられている。本研究ではカルバペネマーゼ産生腸内細菌科（CPE）を効率的に抽出するための抗菌薬の最小発育阻止濃度（MIC）の基準を求めた。

【対象と方法】PCR法およびDNAシーケンス解析により既知の459株のCPEを含む998株の腸内細菌科について、寒天平板希釈法により測定された抗菌薬MICとカルバペネマーゼ産生性を比較することによりCPEを効率よく抽出可能な抗菌薬とそのMIC値を決定した。

【結果】検証の結果、CPEと非CPEを区別できる抗菌薬としてメロペネム（MEPM）、セフメタゾール（CMZ）、セフェピム（CFPM）、およびセフトジジム（CAZ）が挙げられ、それぞれ一定以上のMIC値を示す菌株は感度98～99%、特異度70%前後でCPEと一致し、CPEを効率よく抽出する基準MIC値が得られた。

【結論】病院検査室でのCPE検出においては、まず抗菌薬MICに基づいてスクリーニング対象菌株を抽出し、続いて表現型検出法および遺伝子検査を行うことで、一般病院等においても効率よくCPEを検出可能であり、CPE検出精度の向上と、アウトブレイクの防止に寄与する。

119. 腸管出血性大腸菌検出における *eae* 遺伝子検査の重要性

河村 真人¹、佐藤 寿夫²、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日本微生物研究所

【目的】従来、食品衛生法における「大量調理施設衛生管理マニュアル」では、飲食店および食品工場や集団給食等の従事者を対象に、腸管出血性大腸菌（EHEC）保菌の有無が検査されている。検査項目はVero Toxin産生の確認または遺伝子の検出であるが、近年、*E.coli*の腸管内接着に関与するインチミンをコードする *eae* geneの重要性も認められている。今回は、臨床分離された *E.coli*を対象にVero Toxinおよび *eae* geneの検出成績を比較したので報告する。

【方法】EHECの疫学調査のために全国の検便検体より分離されたEHEC 610株および発症者より分離されたEHEC 34株を用いた。EHECの血清型別は病原大腸菌免疫血清（生研）を用いて決定し、Vero Toxinの確認は、検便検体が遺伝子検出であり臨床検体はイムノクロマト法にて判定した。*eae* geneの有無はPCRにて検討した。

【結果】2016年における健康保菌者由来 *E.coli*のうちVT1, 2判定によるEHECの分離頻度は0.029%であり、これらの株における *eae* 陽性率は28.3%だった。しかしなが

ら発症者由来株では100%を示した。

【考察】EHEC感染発症者における *eae* geneの陽性率が極めて高いことから、*eae* geneはその発症の危険因子として重要である。今後 *eae* 遺伝子検査を充実させる必要がある。

【非学会員共同研究者】宇野浩一

120. 段階的VCM耐性を獲得した Isogenic mutant library による hetero 型 Vancomycin 中間耐性黄色ブドウ球菌の判定法の検討

朝倉 弘太¹、松井 秀仁²、宮崎 元康³、山口 哲央⁴、
笹野 央¹、高田 徹⁵、花木 秀明²、片山 由紀⁶

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院

²北里大学北里生命科学研究所感染制御研究センター

³福岡大学筑紫病院薬剤部

⁴東邦大学医学部微生物・感染症学講座

⁵福岡大学大学病院感染制御部

⁶順天堂大学医学部微生物学講座

【背景】Heterogeneous VISA (hVISA)はVCM治療の奏功しない原因の一つとされるが、CLSI準拠のMIC判定法では区別できないため、国内外でhVISA株Mu3を基準に検出法が検討されている。我々も昨年の当学会総会にてMALDI-TOF MSによるhVISA自動判別法を報告し(Asakura 2018 PlosOne)今回はその継続研究として改めて agar-screening 法を調査した。

【材料と方法】使用菌株：臨床分離MRSA株N315の isogenic mutant library から3株；VSSA株 N315ΔIP, hVISA株 ΔIP1 (=ΔIP_{vraS}*), ΔIP2 (=ΔIP_{vraS}*msrR*) (各MIC_{VCM}=1, 2, 3 μg/mL[微量液体希釈法]) (Katayama 2016 AAC), コントロールとしてhVISA株 Mu3, VISA株 Mu50 (各MIC_{VCM}=3, 8 μg/mL)。

方法：Population解析でMHとBHI培地上でΔIP1株とN315ΔIP株を区別できるVCM濃度を決定した。各菌株を各培地8本ずつ前培養し、決定したVCM濃度含有の寒天培地に塗布し37℃で培養後、生育菌数からVCM耐性菌の出現率を計算した。

【結果と考察】ΔIP1株とN315ΔIP株が区別できるVCM濃度はMHおよびBHIで各2および4 μg/mLであった。出現頻度から、全ての培養液においてVSSAとhVISAを区別できる検出系は、BHI前培養→BHI_VCM 4寒天培地72時間培養であった。

培養条件によりVCM耐性菌の出現率が異なったため変異の詳細を検討している。

【非学会員共同研究者】矢原耕史（国立感染症研究所薬剤耐性研究センター）

122. 肺結核症の加療中に発症した ANCA 関連血管炎の 1 例

松崎 敦, 宮崎 淳, 増山 英則

国際医療福祉大学市川病院

【緒言】中小型血管をおもな罹患血管とする血管炎の中で、血液中の抗好中球細胞質抗体 (ANCA) が陽性となる疾患群を ANCA 関連血管炎 (AAV) と総称する。主に顕微鏡的多発血管炎 (MPA), 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA), 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) に分類される。また ANCA 関連腎炎とは血清中に 2 つのサブユニットである PR-3-ANCA または MPO-ANCA を認め、急速進行性糸球体腎炎 (RPGN), 慢性腎臓病, 肺病変などを来す。今回肺結核症の治療中に発症した AAV による腎炎 (腎炎) を経験したので報告する。

【症例】59 歳, 男性。体重減少を主訴に肺結核症, 結核性胸膜炎の診断となる。糖尿病の既往があり定期診察の際に胸部レントゲンを撮影した。両肺野に薄壁空洞を伴う浸潤影がみられ, 喀痰抗酸菌塗抹検査で 3+, PCR-TB 陽性が判明し入院加療となった。肺結核症の標準治療 A にて治療を開始とした。入院時腎機能は正常。治療開始 30 日を経過した時点で eGFR が徐々に低下。さら下肢浮腫に対し利尿剤の効果は乏しかった。70 日目に血清クレアチニンは 2.33 mg/dl, 尿蛋白 4+, 尿中 RBC 30-49/HPF, MPO-ANCA 4.1 U/ml と陽性であり腎生検にて顕微鏡的多発血管炎と診断した。その後維持透析導入となった。

【考察】本症例は ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) の経過をたどった。我が国では MPO-ANCA 陽性 RPGN が主体である。発生機序としては肺結核により細胞質内に局在する ANCA 対応抗原が好中球や単球の表面に発現し, ANCA と反応し毛細血管の内皮細胞を障害し, 基底膜の断裂から毛細血管炎を来すと考えられる。また薬剤誘発性 AAV の可能性があり, その原因として INH と RFP があげられており, 抗結核薬の投与中に進行した腎機能障害には ANCA 関連腎炎も必ず念頭におく必要がある。

128. メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患との鑑別が問題となった関節リウマチ患者に発生した結核性リンパ節炎の一例

片岡 浩

市立札幌病院リウマチ・免疫内科

【症例】63 歳女性。

【現病歴】関節リウマチ患者で, 近医にてメトトレキサート (MTX) + JAK 阻害薬の併用による抗リウマチ薬療法を受けていた。右腋窩腫瘍を自覚し, 同医にて右腋窩リンパ節腫大を疑われ, 当科を紹介受診した。シェーグレン症候群の背景があり, 夫に肺結核の既往があり, 患者の T-SPOT が陽性であったことから, 悪性リンパ腫, メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD), 結核性リ

ンパ節炎の鑑別が必要と考えられた。CT では肺病変は認められないものの, 右腋窩に内部不均一な腫瘍性病変を複数認め, PET-CT では右腋窩リンパ節, 閉鎖リンパ節, 子宮内膜に FDG の強い集積が認められた。末梢血血漿 EB ウイルス陽性であり, MTX-LPD の鑑別のため, MTX を中止したところ, やや右腋窩腫瘍は縮小傾向を認めた。確定診断のためには病理学的な検討を要すると考え, 外科的リンパ節生検を施行したところ, 膿汁様流出物が認められ, ガーゼ培養にて結核菌が証明された。同部位の残存リンパ節針生検および子宮内膜の生検では, いずれも結核菌は検出されないものの, 肉芽腫性病変が認められた。一方でリンパ節組織に EBER 陽性細胞は認められなかったことから, 抗リウマチ薬による免疫抑制に起因する子宮結核および結核性リンパ節炎と診断した。INH + RFP + EB + PZA で治療を開始したが, INH による肝障害が生じ, INH の減感作を行って, 現在 INH + RFP + EB で治療中である。

【結論】日本リウマチ学会では, 生物学的製剤のみならず, JAK 阻害薬の使用ガイドラインにおいても潜在性結核について注意喚起を行っている。これに基づき, T-SPOT 陽性の関節リウマチ患者に対して JAK 阻害薬の仕様を検討する際には, 肺外結核の発症においても注意が必要であり, イソニアジドの予防投与を検討することが重要であると考えられた。

145. 2016~2017 年における菌性感染症分離菌の検出率および各種抗菌薬感受性の経年変化

金子 明寛¹, 傳田 裕也¹, 鈴木 崇嗣², 中西 康大³, 渡辺 大介⁴, 小山 英明⁵, 長谷川 美幸⁵, 松本 哲⁵, 金坂 伊須萌⁶, 勝瀬 (金山) 明子⁶, 小林 寅結⁶

¹東海大学医学部外科学系口腔外科

²山王台病院口腔外科

³SUBARU 健康保険組合太田総合病院口腔外科

⁴池上総合病院口腔外科

⁵株式会社 LSI メディエンス

⁶東邦大学看護学部感染制御学

【目的】我々は菌性感染症起炎菌の検出率および各種抗菌薬感受性について経年的に調査し報告している。今回, 2016~2017 年に分離された起炎菌の感受性を過去の成績と比較検討したので報告する。

【方法】2016~2017 年に歯科口腔外科 6 施設を受診した急性菌性感染症患者より採取した閉鎖膿瘍を対象に起炎菌の分離同定を実施した。各種抗菌薬の MIC は CLSI に準拠した微量液体希釈法で測定し, 2005~2015 年の分離菌の感受性と比較した。

【結果および考察】閉鎖膿瘍 (435 検体) からの主要分離菌の検出率は, *Streptococcus anginosus* group 32% (141 株), *Streptococcus mitis* group 35% (150 株), *Prevotella* 属 46% (201 株), *Peptostreptococcus* 属 37% (159 株) であった。過去 11 年間の各菌の分離率と比較して大きな差

は認められず、これらの菌種が主要な起炎菌と考えられた。2016~2017年分離株の感受性では、*Prevotella*属(114株)に対するampicillin, clindamycinおよびazithromycin(AZM)のMIC90は各々64, >64, >16 μg/mLで、その他β-ラクタム系薬とともに高値であった。また、*Peptostreptococcus*属, *S. anginosus* group, *S. mitis* groupに対するAZMのMIC90は各々>16, 16, >16 μg/mLであった。一方、sitafloxacinはすべての菌種に対して、測定した薬剤の中で最も低いMICを示した。今回の結果を過去11年間と比較すると感受性に大きな差は認められなかった。

150. 敗血症ショックとの鑑別が困難であった、肝切除後副腎不全を発症した一例

唐牛 春香¹, 石橋 令臣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

【目的】ステロイド長期使用患者が使用を中断し、急性副腎不全を発症することがある。今回肝切除後に副腎不全を発症し、敗血症性ショックとの鑑別が困難であった症例を経験したため報告する。

【患者背景】70代男性 膵臓癌肝転移 天疱瘡の既往あり、セレスタミン2錠/日 5年服用中 手術当日よりセレスタミン中止。

【症例経過】膵臓癌の手術目的に入院し、膵尾部切除+肝左葉切除術を施行した。術後第1病日に発熱、誤嚥による呼吸状態の悪化で挿管管理となり、痰培養、血液培養提出後DRPMが投与開始された。全身状態の改善なく経過し、第11病日にショックとなり腹腔内感染を疑いVCM+AZT+MNZに変更した。その後も培養で有意な菌の検出は無く、循環動態の改善もみられなかった。第12病日に、天疱瘡に対して長期内服していたセレスタミンと外用ステロイドが術直前より中止されていたことから副腎不全を疑い、ヒドロコルチゾン300 mg/dayの投与を開始した。ヒドロコルチゾン投与前のコルチゾールは2.56 μg/dL, ACTHは2.0 pg/mLと低値であり、続発性副腎不全症と診断された。ヒドロコルチゾン投与後に循環動態は改善し、カテコラミンは中止、第22病日にはコートリル内服へ変更された。

【まとめ】本症例は、常用薬の確認と手術に際しての中止の影響、再開の必要性について薬剤師による介入や、医師との連携が重要であることが再認識できた症例であった。

【非学会員共同研究者】岡本光順

153. サルモネラにおける薬剤排出ポンプMacABの阻害剤に関する研究

山岸 亜美¹, 山崎 聖司^{1,2,3}, 西野 邦彦^{1,2,3}

¹大阪大学大学院・薬学研究科

²大阪大学・薬学部

³大阪大学産業科学研究所

【背景・目的】耐性菌による感染症は、院内感染を中心に世界各国で大きな問題となっている。特に、多剤耐性菌に対しては未だ有効な治療法が存在しない。そのような状況において、複数の抗菌薬を菌体外に排出する薬剤排出ポンプが注目されている。また、薬剤排出ポンプは病原細菌の Maus 致死性にも関与している。私達はサルモネラにおいて同定された薬剤排出ポンプのうち、病原性と関連のあるMacABに着目した。本計画では、細菌の薬剤感受性を高めることを目的とし、MacABの阻害剤候補化合物を取得する。

【方法】サルモネラ ATCC14028s 株に、MacABの発現プラスミドを形質転換したポンプ発現株を使用した。発現株と非発現株の間で最も薬剤感受性の差の出る抗菌薬と化合物ライブラリを用いて、相乗的にポンプ発現株の薬剤抵抗性を軽減できる化合物をスクリーニングした。

【結果・結論】スクリーニングの結果、阻害候補化合物を一種類見出した。さらに、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、ロイコマイシン、ジョサマイシンとの併用でも本候補化合物は相乗効果を示す。本候補化合物を用いてMacABの排出機能を阻害することで、抗菌薬との併用により多剤耐性能と病原性の両方を軽減することができると考えられる。このことは既存抗菌薬を有効利用する細菌感染症治療に繋がると期待される。また、MacABが酸化ストレス耐性に関与していることを確認し、本候補化合物との併用で酸化ストレスへの感受性を高めることが明らかとなった。このことから、サルモネラはファゴソームに取り込まれるとMacABの発現が誘導され、酸化ストレスを軽減する物質を排出し、酸化ストレス耐性を獲得するのではないかと予想している。今後、この物質を明らかにし、生理機能の解明にも取り組みたい。

156. 肺炎球菌の分離状況と各種抗菌薬に対する感受性の経年的推移

安藤 隆^{1,2}, 政木 隆博², 河野 緑², 中田 浩二^{1,2}, 松浦 知和²

¹東京慈恵会医科大学附属第三病院中央検査部

²東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座

【はじめに】わが国では2010年11月、ワクチン接種緊急促進事業(以下、ワクチン事業)により5歳未満の肺炎球菌ワクチン接種が公費助成の対象となった。2013年4月から全出生児への定期接種が始まり、2014年4月からは65歳以上も公費助成の対象となった。今回、ワクチン事業前年からの肺炎球菌分離状況と薬剤感受性推移を報告する。

【対象と方法】2009~2017年に東京近郊にある慈恵大学附属4病院(本院:港区/1,075床, 葛飾医療センター:葛飾区/365床, 第三病院:狛江市/581床, 柏病院:柏市/664床)にて提出された臨床検体を対象とし、肺炎球菌の世代

別 (5歳未満, 5~14歳, 15~64歳, 65歳以上)・材料別 (喀痰, 鼻咽頭, 気管支洗浄液, 血液, 髄液, 胸水, 耳漏, その他)の分離状況, および薬剤感受性 (PCG, ABPC, CTM, CTRX, CTX, CFP, EM, MEP, LVFX, VCM) の経年的推移を調査した。

【結果】2009~2017年の重複例を除く分離株数は734, 884, 695, 604, 569, 527, 625, 568, 557であった。世代別の分離率 (分離株数/検体数) は5歳未満で2011年と2014年に段階的な減少がみられた。材料別では5歳未満で血液および耳漏からの分離頻度が2011年以降顕著に減少した。薬剤感受性はLVFX以外の薬剤で最小発育阻止濃度の低値化がみられた。

【結論】ワクチン事業以降, その対象となる5歳未満の肺炎球菌分離率が減少し, 薬剤感受性にも改善傾向がみられることから, ワクチン接種の有効性が示唆される。

162. 腎機能障害をきっかけに Cefmetazole による凝固異常を認めた肝移植後小児の経験

大友 慎也^{1,2}, 今関 稔^{1,2}, 笹原 鉄平^{2,3}, 森澤 雄司^{2,3}

¹自治医科大学附属病院薬剤部

²自治医科大学附属病院臨床感染症センター

³自治医科大学医学部感染免疫学講座

【背景】抗菌薬投与により腸内細菌叢異常に伴うビタミンK (VK) 欠乏症を来することが知られているが, Cefmetazole (CMZ) はN-methyl-tetrazoethiol基がVK還元酵素を阻害し凝固因子合成を直接阻害することから, 特に凝固異常の副作用に注意が必要である。腎機能障害をきっかけにCMZ投与による凝固異常を来した小児例を報告する。

【症例】4歳, 女児。肝移植後4年。Niemann-Pick病C型に合併するクローン病に伴う大腸多発潰瘍, 難治性痔瘻に対して抗TNF α 抗体療法を継続中。ESBL産生大腸菌による再発性感染性腸炎および肛門周囲蜂窩織炎に対してCMZ投与を繰り返していた (1回あたり1~4週間)。7回目のCMZ投与時に感染症状の改善を乖離するプロトロンビン時間 (PT) 延長を認め, VK投与量不足を疑った (経腸栄養変更により改善)。13回目の投与後にも同様にPT延長を認めたが, この際にVK投与量は変更していなかった。一方この開始時には脱水に伴う腎前性腎障害を来しており, 補液により経時的に改善した。VK静注と腎障害の改善後にはPT延長は改善傾向となった。消化管および肛門周囲出血の増悪は認めなかった。

【考察】13回目の投与時には腎障害に伴うCMZ曝露量の増加でVK依存性凝固因子合成阻害作用が増強され, 凝固異常を来したものと考えた。

【会員外共同演者】須藤俊明, 大柿景子 (自治医大病院薬剤部), 水田耕一, 井原欣幸, 眞田幸弘, 岡田憲樹, 平田雄大, 片野匠 (自治医大移植外科), 牛島健太郎, 今井利美 (自治医大臨床薬理学講座)

168. 当院における ESBL 産生菌血流感染症に対する非カルバペネム系抗菌薬の臨床的有効性

藏本 裕信, 真砂 聖, 前田 翠

神鋼記念病院診療技術部薬剤室

【背景】基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の治療には抗菌活性の高いとされるカルバペネム系薬が用いられるが, セフメタゾール (CMZ) やタゾバクタム・ピペラシリン (T/P) 等も抗菌力を示し臨床的有効性の報告が見られる。当院におけるESBL産生菌血流感染症に対する非カルバペネム系薬の有効性について評価した。

【方法】2016年1月~2017年12月に血液培養検査 (血培) でESBL産生菌が検出された当院入院患者を対象とし, 使用抗菌薬とその有効性について後方視的に調査した。有効性評価は経過良好かつ菌の陰性化が確認された症例, またはカルテに抗菌薬投与が有効であった旨の記載があり, 抗菌薬の変更・追加を行うことなく治療終了した症例を有効と評価した。

【結果】細菌同定後標的治療として非カルバペネム系薬使用例は25例 [T/P 16例, CMZ 7例, スルバクタム/アンピシリン (A/S) 2例] であった。その標的細菌は大腸菌24例, *K. oxytoca* 1例であった。抗菌薬の有効率は88% (T/P 87.5%, CMZ 85.7%, A/S 100%) であった。無効例は死亡例1例, 感受性のある多剤に変更し軽快した2例であった。

【考察】ESBL産生菌血流感染症に対する非カルバペネム系薬の臨床的有効性は概ね良好であった。しかし, 投与量不足によると思われる無効例が見られた。菌量が多い時はESBL酵素が多くT/Pが通常の投与量では無効と言われているが, 今回の例では超高齢のオペ後であり, 投与量増量の推奨がしにくい背景があった。感受性を確認し, 十分な投与量で治療する事がよいと考えるが, 至適量については臨床的データが不足しており, 今後の症例集積が望まれる。

169. 血液培養から ESBL 産生大腸菌が検出された当院入院患者に対する抗菌薬有効性の評価

井上 博章¹, 横江 秀隆³, 藤倉 雄二², 川名 明彦², 南 真進¹

¹防衛医科大学校病院薬剤部

²防衛医科大学校病院感染症・呼吸器内科

³防衛医科大学校病院歯科口腔外科

【目的】血液培養検査よりESBL産生大腸菌が検出された患者に対して投与された抗菌薬の有効性を評価する。

【方法】2014~2017年までの間, 血液培養検査よりESBL産生大腸菌が検出された当院入院患者に対し抗菌薬が投与された25症例を対象とし, 投与された抗菌薬の有効性, ESBL産生大腸菌に対する各抗菌薬に対するMIC値につ

いて調査した。有効性の評価は治療後、血液培養検査より菌の陰性化が確認された症例を有効と評価した。全身状態、臨床検査値悪化により、薬剤変更が行われた症例については無効とした。投与期間が3日未満の場合は抗菌薬の有効性評価を不可とした。

【結果】同定前から投与された抗菌薬の有効率は47.1%、同定後変更した抗菌薬の有効率は94.1%であった。また、投与された抗菌薬の内、カルバペネム系抗菌薬 (MEPM) の有効率、CMZの有効率はそれぞれ91.7%、100%であったが有意差はみられなかった。25例から検出され、MIC値を測定した菌株は全てMEPM、CMZのbreak pointの1 µg/mL、16 µg/mL以下であった。

【考察】今回の結果から empiric therapy の有効率は有意に低く薬剤感受性の検査結果をもとにした薬剤選択を早期に行う必要性があると考えられる。またESBL産生大腸菌に対する感受性を有するとされるカルバペネム系のMEPM、セファマイシン系のCMZの有効性の比較では、CMZの高い有効性がみられたが有意差はみられず今後さらに症例を調査する必要があると考えられた。

【非学会員共同研究者】小杉隆祥、清水幸宏、濱本隆明、結城 篤

186. 第3世代セファロスポリン系経口抗菌薬の品目数削減による効果

西 圭史¹、吉田 博昭²、田中 宏明²、佐野 彰彦³、
倉井 大輔³、篠原 高雄²、河合 伸³

¹杏林大学医学部付属病院医療安全管理部感染対策室

²杏林大学医学部付属病院薬剤部

³杏林大学医学部総合医療学教室感染症科

【はじめに】第3世代セファロスポリン系経口抗菌薬(以下3世代セフェム)は、幅広い適応菌種と適応症を有する。しかし、バイオアベイラビリティの低さや腸内細菌への影響による出血、ピボキシル基による低カルニチン血症など、利便性の反面、有効性や副作用への懸念がある中、臨床では汎用され適正使用が必要とされてきた。また現在進行中のアクションプランでの成果指標は、経口セファロスポリン系薬の人口千人あたりの一日使用量を2013年水準から50%削減するとされている。この現状を踏まえ入院処方における3世代セフェムの品目数削減による使用量の減少を試みた。

【方法】当院にて採用登録のセフジトレン、セフポドキシム、セフカペン、セフジニル、セフィキシム、セフテラム、セフチブテンの7製剤を、汎用性、有効性、ピボキシル基の有無から、2017年4月以降、セフジトレン、セフポドキシム(先発品、後発品含む)の2成分とした。この変更に伴う使用量に処方人数、安全性の指標に血液培養陽性の割合を2017年5月と2018年5月で比較した。

【結果】2成分の2018年5月の使用人数比は、2017年5月と比較しセフジトレン、セフポドキシムで増加したが、3

世代セフェム抗菌薬全体は36%減となった。また経口抗菌薬全体として42%減となった。血液培養陽性の割合に変化はなかった。

【考察】本取り組みは、安全な3世代セフェムの削減につながり、結果的に経口抗菌薬全体の使用量減少に寄与できた。

187. 泌尿器科 SSI 予防における抗菌薬の適正使用に向けた取り組み

遠藤 愛樹、花輪 和己

山梨県立中央病院薬剤部

【背景】近年、国際的な薬剤耐性対策に向けた抗菌薬の適正使用に関わる活動が活発となっている。そのために各病院で抗菌薬適正使用支援チーム (AST) の体制作りを行い、様々な抗菌薬使用に介入するようになってきた。当院でも今年度よりASTを編成し、適切な抗菌薬選択だけでなく院内採用の抗菌薬の整理、適切な培養採取などに介入している。今回、SSI予防における抗菌薬の内容や投与期間の見直しとそれに伴うバスの改訂で経口抗菌薬の中止に関わった事例を報告する。

【事例】当院泌尿器科のSSI予防における抗菌薬は、手術や検査に限らず術日からCEZを最大術後2日後まで投与され、その後経口CFPN-PIに切り替え5日間服用するバスとなっていた。ガイドラインやアンチバイオグラムを基に、泌尿器科医師や担当病棟看護師、感染症科医師、薬剤師の4者の協議の中で、術日のCEZ単回投与を標準化とし、一部の不潔創手術に限りCMZに変更した。更に術後の経口抗菌薬は全て中止とした。

【考察】アンチバイオグラムを用いて適切な抗菌薬選択と投与期間に関与できたことは今後のSSI予防に大きく繋がると考える。また、ガイドラインは様々な報告から専門家が作成しており、今回エビデンスを基に経口抗菌薬の不適正使用を防止できたことは、二次性に起こる耐性菌誘導やCDI予防に繋がる可能性があり、経済的にも有用であることが考えられた。今後は各科のSSI予防の使用抗菌薬を見直し、適正化に繋げていきたい。

188. 緑膿菌活性のある抗菌薬の使い分けをめざした活動と評価

中澤 りさ

高知県立あき総合病院薬剤科

【背景と目的】抗菌薬適正使用が推進される中、当院ではMEPMとTAZ/PIPCの使用が目立った。そこで抗緑膿菌活性のあるTAZ/PIPC、第3第4世代セフェム(CAZ+CFPM)、カルバペネム系(CPs)、キノロン系の4系統を使い分け、耐性化の防止に取り組んだ。

【方法】(1)血液培養陽性患者への抗菌薬ラウンドを実施し、症例毎に主治医に対して適正使用の提案を行った。(2)4系統のAUD比率が12.5%以下を推奨、21%以上か

つ院内アンチバイオグラムで耐性率 15% 以上を制限した。キノロン系は AUD 比率に関わらず制限した。評価には antibiotic heterogeneity index (AHI) を用い、目標 0.8 に設定した。(3) 活動内容を医局会で全医師に周知した。

【結果】取り組み前後で、AUD 比率は TAZ/PIPC 42.7% → 32.7%, CAZ+CFPM 13.7% → 19.8%, CPs 30.4% → 49.8%, キノロン系 52.8% → 33%, 緑膿菌の耐性率は TAZ/PIPC 17.2% → 13.5%, CPs 5.1% → 29.5%, CAZ 17.2% → 13.5%, CFPM 8.5% → 0%, キノロン系 18.9% → 20.3% と推移した。AHI は活動開始前で 0.73, 0.73, 開始後で 0.76, 0.73, 0.69 であった。

【考察】症例毎に支援を行ったことで TAZ/PIPC の使用量、耐性率が改善した。他の系統では AUD 比率の増加に伴い耐性率も上昇し、AHI は目標達成に至らなかった。抗菌薬選択制限は十分ではないが支援を継続することで成果が得られると考える。

189. 順天堂医院における経口抗菌薬の適正使用の取り組み

青嶋 瑞樹, 松本 博志, 吉澤 寿宏, 笹野 央

順天堂大学医学部附属順天堂医院薬剤部

【目的】「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」では、「経口セファロスポリン系薬 (以下, CEPs), マクロライド系薬 (以下, MLs), フルオロキノロン系薬 (以下, QLs)」の使用量削減が明記され、2020 年までに 2013 年比で 50% 削減を目標としている。順天堂医院 (以下, 当院) では、2008 年に抗菌薬委員会を設置、翌年より感染症治療マニュアルを発刊し抗菌薬適正使用の推進を図ってきた。本研究では経口抗菌薬使用量の現状を調査、教育効果の評価を目的とする。

【方法】感染症治療マニュアル作成当初記載していた第三世代 CEPs を 2016 年 4 月より削除し、第一・二世代 CEPs 等の消化管吸収率のよい薬剤を記載した。また、抗菌薬委員会にて処方量の実態をフィードバックし、適正使用の教育を行った。2013 年 1 月～2017 年 12 月までの 5 年間に於ける当院採用 CEPs, その他 MLs, QLs の処方量 (g) の変化を調査し、効果を検証した。

【成績】2013 年を基準とした 2017 年の総処方量の減少率は、第三世代 CEPs, MLs, QLs では、各平均 44.0%, 12.5%, 7.9% となった。第一・二世代 CEPs では 329.1% 増加を認めた。

【結論】消化管吸収率の低い第三世代 CEPs の院内採用中止等の強制的な措置を行わずとも、情報提供や教育を行うことで大幅に削減できた。また MLs, QLs に変化が少ないことから、単に第三世代 CEPs からの移行は少ないと言える。よって、当院の対策では第一・二世代 CEPs へ移行したと言え、適正使用につながった。

190. 集中治療室における抗菌薬適正使用支援の実践

馬渡 桃子¹, 小川 淳司^{1,2}, 徳江 豊¹

¹群馬大学医学部附属病院感染制御部

²群馬大学医学部附属病院薬剤部

2018 年 4 月より当院感染制御部では、抗菌薬適正使用支援チーム (AST) が集中治療室 (ICU) と週 2 回のカンファレンスを行い、感染症早期からの介入につとめ、不適切な抗菌薬使用については修正を働きかけている。2018 年 3 月までは、ICU において週 1 回の感染症診療カンファレンスを行っていたが、ICU 側が感染制御部に相談したい症例のみピックアップして治療方針について感染制御部より助言していた。AS 開始後は、週 2 回のカンファレンスのうち 1 回は ICU スタッフと AST のみで抗菌薬使用者全員についてレビューし、もう 1 回は ICU スタッフと主診療科のカンファレンスに出席し、ICU 入室者全員の情報収集および意見交換を行っている。AS カンファレンスで得られたこととしては、周術期抗菌薬の使用状況を現場で把握できるようになったこと、普段コンサルテーションの頻度が低い診療科とも ICU 入室を条件にルーチンに接点を持てるようになったこと、周術期以外の予防的抗菌薬使用の実態を把握できたことなどがあげられる。AST の介入件数は 2018 年 4 月と 5 月で延べ 126 件で、抗菌薬中止や de-escalation を推奨したのは 39 件、そのうち 30 日死亡は 3 人いたがいずれも死因は細菌感染症以外だった。本発表では 8 月までの状況を追加し報告する。

192. 日立総合病院における AST 活動報告

齋藤 祥子¹, 橋本 英樹², 渋田 成二¹, 櫻村 拓也¹, 松崎 宣弘², 鈴木 貴弘³, 赤津 義文³, 青山 芳文¹

¹株式会社日立製作所日立総合病院薬務局

²株式会社日立製作所日立総合病院医務局

³株式会社日立製作所日立総合病院検査技術科

⁴株式会社日立製作所日立総合病院医品セ

【目的】2018 年度診療報酬改訂で抗菌薬適正使用支援加算が新設された。当院は、2017 年度より AST を立ち上げ活動を行ってきた。今回、診療報酬改訂を踏まえた当院の AST 活動について報告する。

【方法】広域抗菌薬長期使用・血液培養陽性患者へ介入。抗菌薬使用届や血培 2 セット提出率確認。カンファ時ショートレクチャー実施。外部医療機関からの問い合わせ体制の整備。

【結果】2017 年 4 月～2018 年 9 月の AST 患者数は 1,404 名、フィードバック件数は検査関連 197 件、採択 142 件、採択率 72.1%、薬剤関連は 609 件、採択 478 件、採択率 78.5% であった。抗菌薬ロックは、外来化学療法チームと連携して主治医、病棟スタッフへ投与についてフィードバックを行った。抗菌薬使用届は系統的にバックアップし提出率は上がった。血液培養 2 セットも、院内講習会を実施し

提出率 90% 台となった。ショートレクチャーは、薬学実習生も参加し好評を得ている。AUD・DOT も減少傾向で、CDI の検出率も減少した。地域連携への取り組みもドクターサロン等で行った。また腎機能低下時の抗菌薬使用マニュアル、第3世代セフェム経口薬のセット登録変更について継続検討している。

【考察】AST 活動は医師をはじめ現場のスタッフに広く受け入れられており、診療のレベルアップにつながっていると考えられる。さらに、職種横断的チーム (ICT, NST, RST, PCT) 間の連携のみならず、地域医療機関との連携も重視し活動を展開していると考えられる。今後も様々な取り組みを行い、感染症診療の現場への定着を行っていきたい。

【会員外共同研究者】黒田章博²、島川裕菜¹、遠藤沙希子¹、塩谷龍斗¹、山元麻衣¹、四十物由香¹、野原美代子⁴、小宅泰郎²、名和健²、渡辺泰徳²

193. すべての抗菌薬を対象とした使用届テンプレート導入による適正使用への取り組み

関口 梨絵

埼玉協同病院

【目的】2018年3月より抗菌薬適正使用支援チーム (AST) を結成し、抗菌薬の適正使用への早期介入を実践するために、血液培養カンファレンスを週1回から2回に増やした。また、特定抗菌薬使用届の書式を変更し、さらにすべての抗菌薬を開始・変更する際に、使用目的、ターゲット菌種、治療方針を抗菌薬使用届テンプレート (以下、使用届) へ記載する運用を開始したので報告する。

【方法】2018年4~9月の使用届記載状況、特定抗菌薬 (メロペネム) の使用状況 (前年同期比較)、使用届に関する医師へのアンケートについて調査した。

【結果】使用届の記載は特定抗菌薬 82 件 (95.3%)、それ以外の抗菌薬 708 件 (33.5%) (周術期投与を除く)、2017年4~9月と2018年4~9月でメロペネムの使用者は69人と64人、使用日数の中央値は8日から6日と有意に短縮され、5日以内の使用者は24.3%から40.6%と増えた。アンケートより使用届記載に要する時間は3分以内が50%、記載できない理由は「忘れる」が77%だった。適正使用に繋がると回答した医師は74%で、理由は「処方医の選択理由がわかる」「目的やターゲットを考慮して処方できる」であった。なお、「フィードバックがないと適正使用に繋がらない」との意見もあった。

【考察】使用届を含めた抗菌薬適正使用への働きかけにより、メロペネムの使用日数が短縮され、適切な選択、早期に評価・見直しが行われたと考える。使用届の記載率はまだ十分でないが、当該抗菌薬選択に至った背景や治療方針の記載は、処方医以外の担当医やメディカルスタッフへの情報共有となり、ASTの早期介入にも役立っている。今後は、AST活動の有効なフィードバック方法を検討したい。また、対象薬を絞った個々の症例への介入のみならず、

すべての抗菌薬の適正使用を促すために薬剤選択マニュアルの作成を進めたい。

194. 当院における経口抗菌薬の使用状況の検証

土田 昌子¹、阿部 修一²

¹山形県立中央病院薬剤部

²山形県立中央病院感染症内科・感染対策部

【背景】2016年4月にAMR対策アクションプランが策定され、経口抗菌薬の使用量削減に関して数値目標が設定された。この目標を達成するための取り組みを検討するにあたって、当院における経口抗菌薬の使用状況を調査し、現状の把握と検証を行った。

【方法】2013年4月~2018年3月までの経口セフェム系 (CS)、ペニシリン系 (PC)、フルオロキノロン系 (FQ) 抗菌薬の使用量について、抗菌薬使用密度 (AUD) を用いてそれぞれ年度別、入院処方・外来処方別に算出した。

【結果】外来処方のPCのAUDは、各抗菌薬とも年度ごとに増加していたが、FQのAUDは年度ごとに減少しており、特にレボフロキサシンとガレノキサシンは顕著な減少が見られた。入院処方のPCのAUDは外来同様、年々増加していた。CSのAUDも年度ごとに増加しており、特にセフトレンは2017年度に大きく増加していた。

【考察】AUDに影響を与える要因を検討すると、入院処方のCSのAUDの増加については、新規のクリニカルパスにおいてCSの使用が組み込まれた影響が大きいと思われる。また、外来処方のFQの減少については、これまで外来医師に対してASTからFQの適正使用を促してきた影響が出たものと思われた。

【結語】この検証を行うことにより、クリニカルパスに組み込まれている抗菌薬の見直しやCSの採用薬の見直しなど検討が必要と思われる課題がいくつか挙げられた。経口抗菌薬についても静注薬と同様に適正な使用が求められるが、まず現在の使用状況を十分把握することが、今後取り組むべき課題を検討する上で有用である。

195. 埼玉医大国際医療センターにおける抗菌薬の使用状況と耐性に関するグローバル時点有病率調査 (GLOBAL-PPS) 2018年の調査結果

石橋 令臣¹、唐牛 春香²、光武 耕太郎¹

¹埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染対策室

²埼玉医科大学国際医療センター薬剤部

【目的】GLOBAL-PPSに参加し当院における抗菌薬使用状況を把握する。

【方法】この調査は、参加医療機関において、調査対象日に抗菌薬が処方された患者の抗菌薬の種類、投与期間、目的などの情報を収集し、国、大陸、適応症、病棟分類、病院特性による比較を行う横断研究である。この結果から当院における抗菌薬使用の問題点を抽出し2015年、2017

年の日本における調査結果と比較した。

【結果】調査日の病床稼働率は86.3%、平均年齢は64.0才、抗菌薬処方率は全入院患者の31.0%であった。病棟種別で処方率が高い病棟は小児ICU 60.0%、成人血液病棟77.1%であった。調査対象となる228処方のうち全身投与用抗菌薬が181処方であり、第1世代セファロsporin、 β ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリンが各々25.3%、16.5%であった。感染症の診断名は肺炎25.7%、発熱性好中球減少症と尿路感染症は15.8%であった。診療の質の評価に関してはガイドラインの遵守率は89.5%と高値であったが、診療録における投与理由の記載、停止日の記載はそれぞれ50.9%、44.3%と低値であった。

【考察】過去2回の日本における調査結果と比較し、病院や病床の特性により抗菌薬の処方率が高い部署が確認された。個々の処方を確認することで抗菌薬選択、投与期間、診療録記載における問題点を把握し確認できた。今後この調査結果を踏まえて院内における抗菌薬適正使用支援活動に繋げていき、来年以降も調査を継続することによって経時的変化を確認していきたい。

196. Antimicrobial Stewardship Team による介入効果の検討と今後の課題

梶野 哲, 稲見 悠, 岡本 祥史, 住谷 達也, 高橋 希, 古川 早矢香

横浜市立みなと赤十字病院薬剤部

【目的】横浜市立みなと赤十字病院では2017年7月よりAntimicrobial Stewardship Team (以下、ASTとする)の活動を開始した。その介入効果を抗菌薬処方、アンチバイオグラムの推移から評価した。

【方法】届出制抗菌薬を7日以上使用中の患者、無菌材料の培養陽性で介入が必要と考えられた患者、ASTに介入依頼のあった患者を対象としてスクリーニングを行い、主治医の許可を得て介入した。2016年4月から2018年3月までの抗菌薬処方データ、アンチバイオグラムを集計し分析した。

【結果】2017年度のAST介入は228件であった。2016年度と2017年度でDOT (/1,000 patient-days)を比較するとMEPM, TAZ/PIPCはそれぞれ27.74から24.90, 27.92から24.60と減少した。SBT/ABPC, CFPM, LVFXはそれぞれ49.32から62.47, 31.09から41.37, 3.948から5.974へ増加した。アンチバイオグラムでは緑膿菌の耐性率は15%から9%と有意に改善したが大腸菌のキノロン系感受性、黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率に変化はなかった。

【考察】ASTの活動により広域抗菌薬の使用量は減少し感受性率は改善した。今後は使用量が増加したSBT/ABPC, CFPMの耐性化の監視、キノロン系抗菌薬適正使用への取り組みが必要であると考えられた。

197. 「成人肺炎診療ガイドライン2017」から院内肺炎パスの抗菌薬適正使用を考える

及川 貴美子

戸塚共立第2病院

【背景】当院は97床の一般急性期病院。この2年間での最多入院病名は「肺炎」であった。治療には軽症用と重症用の2種類のパスを運用。世界保健機関は2014年4月、耐性菌蔓延状況を「Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance」とし、Antimicrobial Resistanceグローバルアクションプラン策定を各国に求めた。日本では感染制御や抗菌薬適正使用支援チーム(以下AST)の院内整備を医療機関へ求めた。

【方法】期間:2016年3月~2017年7月。対象:入院病名「肺炎」患者300症例(膿胸、腫瘍併発等除外)。肺炎パス使用率、入院期間、治療成績、バリエーション発生率を調査。

【結果】肺炎パス使用率:市中肺炎32.8% 医療・介護関連肺炎28.9%。軽症用29% 重症用4.7% パス不使用69%。平均入院期間:軽症用17.5日、重症用27.6日、パス不使用18.0日。治療成績:軽症用軽快93.6%、転院3.8%、死亡2.6%。重症用軽快71.4%、転院7.1%、死亡21.4%。パス不使用軽快86.5%、転院4.3%、死亡9.2%。バリエーション発生率軽症用16.7%、重症用50%。

【考察】クリニカルパスは指示やオーダーが一度にできるため効率的であるものの、肺炎パス使用率は低い結果となった。その理由はパスで採用した抗菌薬が必ずしも適切ではないためと判明した。

【結語】適正な抗菌薬使用をパスで運用するには「医師・薬剤師・検査技師・看護師の知識向上・協力」が不可欠であり新規作成時はASTの介入が重要である。

198. 内科系心血管集中治療室における病棟薬剤師による血液培養陽性例への介入効果

高圓 宰¹, 鈴木 葉子¹, 佐々木 拓弥¹, 小野寺 直人², 森 薫¹, 富田 隆^{1,3}, 佐藤 文彦¹, 工藤 賢三^{1,3}

¹岩手医科大学附属病院薬剤部

²岩手医科大学医学部臨床検査医学講座

³岩手医科大学薬学部臨床薬学講座臨床薬学分野

【目的】当院循環器医療センター内科系心血管治療室(以下、CCU)では、侵襲的治療に伴うカテーテル関連血流感染症などの合併や、感染性心内膜炎などの入室患者も多く、原疾患と並行した感染症治療が重要となる。そこでCCUでの血液培養陽性例(以下、血培陽性例)に対する、病棟薬剤師配置ならびに介入提案が、抗菌薬適正使用や細菌学的効果に影響をもたらすか検討した。

【方法】血培陽性例を病棟薬剤師の配置前後で、配置前群(2014年6月~2016年5月)、配置後群(2016年6月~2018年5月)の2群に分けた。また病棟薬剤師による介

入提案受諾状況から、受諾なし群、受諾あり群の2群に分けた。調査項目は、血培陰性化率、血培陰性化確認率、血培2セット実施率、抗菌薬適正使用率、TDM実施率の5項目とした。調査は後方視的に電子カルテにて行った。

【結果】配置前群と配置後群の比較では、血培陰性化率が35.3% (6/17件) から93.3% (28/30件)、抗菌薬適正使用率が42.9% (15/35件) から88.3% (39/44件)、TDM実施率が11.1% (1/13件) から100% (16/16件)と有意に上昇していた ($p < 0.05$)。また受諾なし群と受諾あり群の比較では、血培陰性化率が50% (2/4件) から100% (24/24件)、血培2セット実施率が71% (5/7件) から100% (27/27件)と有意に上昇していた ($p < 0.05$)。

【考察】CCUへの病棟薬剤師配置および抗菌薬選択や投与量設計、TDMなど感染症治療支援が、血液培養からの菌の消失という細菌学的効果の向上に寄与する可能性が示された。

199. 当院における黄色ブドウ球菌菌血症の治療バンドルの順守率の調査

原 弘士¹、永井 徹¹、臼田 誠¹、加藤 英明²

¹横浜市立脳卒中・神経脊椎センター薬剤部

²横浜市立大学附属病院感染制御部

【諸言】黄色ブドウ球菌菌血症 (SAB) は重篤な疾患であり治療内容が予後へ大きな影響を持つ。バンドルに基づいた介入治療を行うことが死亡率への独立因子であることが報告されている*。

当院は感染症専門医が常勤ではないため、血液培養陽性時には細菌検査技師および感染担当薬剤師、病棟薬剤師がバンドル項目の推奨をしている。より有効な治療を行うため現状の治療についてバンドルの順守率の調査を行った。

【対象】2015年1月から2018年6月までに当院で血液培養にて診断された黄色ブドウ球菌による菌血症症例28例。

【調査項目】報告で推奨されているバンドル項目である、血液培養の陰性化の確認、心臓エコーの有無。塩酸バンコマイシン使用時のTDM施行率、MSSAと判明してからのセファゾリン使用時期、ソースコントロールの有無、治療期間。

【結果】黄色ブドウ球菌菌血症の起因菌のうちMRSAの比率は32.1%であった。血液培養陰性化確認は85.7%、心臓エコー施行率82.1%であった。MRSA治療における塩酸バンコマイシンTDM施行率は100%、MSSAの敗血症では68.4%でセファゾリンが最適治療として選択されていた。

【考察】TDMや抗菌薬の選択といった項目は順守率が高めであった。病棟薬剤師を中心とした活動が有効であると考えられる。

また、ICT担当薬剤師や細菌検査技師が患者を把握していることにより、非常勤感染症医へのコンサルテーショ

ンがスムーズに行われていると考える。

*Clin Infect Dis 2013; 57 (9) : 1225-33

200. MSSA 菌血症における AST 活動の検討

土谷 真幹^{1,4}、畠中 完^{2,4}、吉原 みき子^{2,4}、
今井 一男³、酒井 純^{3,4}、樽本 憲人^{3,4}、前崎 繁文^{3,4}、
岸野 亨¹

¹埼玉医科大学病院薬剤部

²埼玉医科大学病院看護部

³埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科

⁴埼玉医科大学病院院内感染対策室

【目的】血液培養陽性患者への介入は当院においても以前からICTで行っていた。2017年9月よりASTが院内の承認を得て活動を開始した。今回、当院のMSSA菌血症症例の現状の把握とその評価およびAST活動開始後の介入の受入率の調査を行った。

【対象と方法】2017年1月から12月まで血液培養よりMSSAが検出された症例 (小児を除く) を対象とし、患者背景、合併症の有無、使用抗菌薬などを調査した。また、AST介入内容と受入率の調査を行った。

【結果】対象症例は45例であり、診療科別では腎臓内科が11例と最多であった。原因疾患はカテーテル関連血流感染が12例と多く、持続菌血症は6例であった。30日死亡は4例であり基礎疾患に肝硬変や慢性腎臓病などを有していた。初期治療薬はセファゾリンやセフトリアキソンのセフェム系、その他カルバペネム系などが選択されていた。9月からAST活動における対象となった患者は17例であり、そのうち介入症例は11例であった。11症例に対し複数回の介入を行い、その内容は血液培養再検が13件と最多であった。介入の受入は83.3%で、受入率が高かったものは、合併症検索(100%)、血液培養再検(92%)であった。抗菌薬の狭域化や中止の治療関連4件、血液培養再検や感染巣精査等の診断関係3件が受け入れられなかった。

【考察】AST活動の院内の受け入れは概ね良好であり、MSSA菌血症における診療の標準化へ寄与することが示唆された。

201. AS (抗菌薬適正使用支援) のIT化による血培ラウンド

小口 正義^{1,2,3}、宮崎 雄紀^{1,3}、柴田 龍一^{1,3}、
石井 有紀^{1,2,3}、古畑 文^{1,3}、蜂谷 勤^{1,2,3}

¹諏訪赤十字病院

²感染管理室

³ICT

【はじめに】抗菌薬適正使用支援 (以下: AS) はAMR対策アクションプランへの具体的な取組みとして求められている。マンパワーと時間の制約の中で、IT化により血液培養陽性ラウンドの効率化を図ったので報告する。

【対象・方法】諏訪赤十字病院 (DPC特定病院群、455

床)は感染管理の一環として、血培よりMRSA、カンジダが検出された場合に血培ラウンドを実施している。当院システムは富士通電子カルテであり、このシステムを応用して、「MRSA・カンジダ感染症チェックリスト」を作成し血培ラウンド結果を報告している。感染対策や抗菌薬選択等の必要事項を電子カルテ内に入力し、医療関係者で情報共有できる仕様とした。また、患者基本情報の収集や検査・投薬歴・バイタル等の変化を自動集約させた「院内ラウンド帳票」を作成した。

【結果】IT化の応用により、AS業務に必要な時間は、システム導入前の1/3(15分)に軽減され、効率化が図られた。

【考察】感染管理に必要な情報を蓄積された医療情報から抽出する仕組みが必要である。ASの実施要員が十分な活動時間を確保するための組織体制づくりのためにIT化は必要不可欠である。抗菌薬では、その許可制導入が困難であり同等効果の代替策として処方時にASTがこれを把握し、適正使用に介入すべきとされている。我々は血培ラウンドを通じ実践している。IT化で業務軽減、情報共有し医療スタッフが治療や感染リスクを把握し医療の質向上に寄与可能と考えた。

202. ダプトマイシン使用症例における治療の現状

吉田 博昭¹、西 圭史²、篠原 高雄¹、佐野 彰彦³、
倉井 大輔³、河合 伸³

¹杏林大学医学部付属病院薬剤部

²杏林大学医学部付属病院医療安全管理部感染対策室

³杏林大学医学部総合医療学教室感染症科

【目的】ダプトマイシン(DAP)は環状リポペプチド系抗MRSA薬として本邦では2011年から臨床使用されている。近年使用頻度が増加している一方で、非感性株の存在が報告されており、DAP選択にも注意を要するため、自施設でのアンチバイオグラムを把握することは重要と考える。そこで、当院におけるDAP使用症例における現状および非感性株分離状況を調査・検討したので報告する。

【方法】2012年1月から2017年12月までの6年間、当院のDAP使用全症例を対象とした。電子診療録から診療科、用法・用量、MRSA分離、感受性結果を調査した。

【結果】延べ症例数は216例であった。診療科別では心臓血管外科が54例(25.0%)で最多、次いで形成外科が38例(17.6%)であった。平均投与量は 5.85 ± 1.1 mg/kgで、経年的に見ると増加している傾向にあった。平均投与期間は 12.1 ± 10.4 日間であった。培養からMRSAが検出された症例は68例(31.5%:血液25例、創部膿31例、その他12例)あり、DAPの非感性株(MIC > 1 μ g/mL)は6例で分離された。

【考察】IEや人工物感染ではDAPの高用量投与が推奨されており、当院でもその傾向にあった。非感性株は当院

でも分離されており、抗MRSA薬の曝露による非感性化が考えられた。今後もMRSAのDAP非感性株の動向を監視しつつ、DAP使用の是非、用量設定を含めた適正使用の推進が望まれる。

203. バンコマイシン投与時における腎機能障害発現と検査値推移の検討

小泉 龍士、赤沢 翼、大橋 裕丈、鴫田 春一郎

国立国際医療研究センター病院薬剤部

【目的】バンコマイシン注(以下、VCM)は投与時の腎機能障害時には一般的にsCreが指標の1つとして用いられるが、トラフ値とVCM投与量から求められる腎機能(以下計算CL)や参考として用いられるBUNの経時的な挙動については一定の見解が得られていない。

今回VCM投与時における腎機能障害発現状況と検査値推移を検討したので報告する。

【方法・対象】調査期間は2014年4月~2018年2月とし、対象はVCM投与中に腎機能障害が発現した18歳以上の当院の症例とした(透析患者を除く)。

腎機能障害の定義はKDIGO基準を用い、腎機能障害発現時のトラフ値と期間、sCre、BUN、計算CLの変化率の推移について電子診療録を用いて、後方視的に調査を行った。

【結果】対象症例は112例であり、腎機能障害が発現した期間は投与開始から1~5日目が67例、6~10日目が32例、11~15日目が6例、15日以降が7例であった。トラフ値20 μ g/ml超の症例は各期内で順に29例、24例、4例、4例であった。検査値の変化率の推移はsCre・計算CLと比べBUNでは1~2日程度遅れて変化した。また計算CLとsCreの変化率推移は最大で1.3倍程度の解離があった。

【考察】腎機能障害はVCM投与早期に生じることが多く、BUNは遅れて変化する事が示唆された。

そのためsCreの変化率の推移を把握することが重要と考える。またsCreは腎機能障害時の腎機能を誤って評価する可能性があり、投与量を計算する場合、計算CLを用いて調整する必要があると考える。

204. バンコマイシンとタゾバクタム/ピペラシリン又はメロペネム併用による急性腎不全についての検討

遠山 泰崇

大分岡病院薬剤部

【目的】近年、バンコマイシン(以下、VCM)及びタゾバクタム/ピペラシリン(以下、TAZ/PIPC)併用による急性腎不全が多く報告されている。当院でも、経験的治療としてVCMとTAZ/PIPC又はメロペネム(以下、MEPM)を併用することはあるが、急性腎不全(AKI)の発現状況を評価していない。そのため、当院におけるTAZ/

PIPC 併用群又はMEPM 併用群のAKIの発生状況をレトロスペクティブに調査した。

【方法】2015年4月から2018年5月の期間のVCM+TAZ/PIPC, VCM+MEPMによる治療を受けた149例のうち、18歳以下、腎代替療法施行及び併用期間2日以下の患者を除外した。患者背景(性別、年齢、疾患、投与量、投与期間、VCMトラフ値、Scr、AKIの発生)の検討を行った。

【結果】検討した症例はTAZ/PIPC併用群39例、MEPM併用群60例であった。VCMトラフ値はそれぞれ18.0 µg/ml, 19.1 µg/mlと高値であったが、有意差はなかった。また、TAZ/PIPC, MEPMそれぞれで推奨よりも投与量が多かった症例数はそれぞれ1例、15例、投与前のScrは0.9 mg/dl, 1.3 mg/dl, AKIの発生率は33.3%, 13.3%であり、有意差が認められた(P<0.05)。

【考察】TAZ/PIPC併用群はMEPM併用群と比較し、投与量を厳守し、投与前のScrは低値であったが、AKIの発生率は高かった。そのため、VCMの目標トラフ値を高く設定するような重症感染症において、TAZ/PIPCよりもMEPMの併用がAKIの発症を抑制する可能性がある。

205. 当院におけるテイコプラニンの負荷投与と初回トラフ値について

泉澤 友宏¹, 金子 知由¹, 相馬 将一², 堀野 哲也¹, 吉田 正樹³

¹東京慈恵会医科大学附属柏病院感染対策室

²東京慈恵会医科大学附属柏病院薬剤部

³東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部

【目的】テイコプラニン(以下、TEIC)の添付文書では初日400 mg又は800 mgを2回に分け、以後1日1回200 mg又は400 mgを投与すると記載されているが、抗菌薬TDMガイドラインではこの投与設計では不十分であり、初回トラフ値を15 µg/mL以上とするための投与設計として1回400 mgを1日2回の2日間連続投与が提案されている。今回我々は、これらの投与設計による初回トラフ値と副作用について評価したので報告する。

【方法】2017年4月から2018年3月までの東京慈恵会医科大学附属柏病院でのTEIC投与例のうち、投与開始後3日目以降にトラフ値を測定している46症例を対象に、初日のみ1回400 mgを2回投与された群(A群)と1回400 mgを1日2回2日間連続投与された群(B群)に分類し、後方視的に調査した。

【結果】対象症例はA群16例、B群30例であり、投与開始時の血液検査値は両群に有意差は無かった。初回トラフ値はA群15.3±4.83 µg/mL, B群は18.5±4.77 µg/mLと有意にB群で高く、また、全例において腎機能障害、肝機能障害、血小板減少の副作用の発現は無かった。

【結論】全例で副作用の発現は無く、1回400 mgを1日2回の2日間連続投与は安全であることが示された。しか

し、B群においても9例で初回トラフ値が15 µg/mLに達していない症例が見られた。そのため、有効トラフ値に到達しない要因の解析とともに、さらなる高用量負荷投与についても、今後、積極的に検討する必要があると考えられた。

206. ボリコナゾールによる肝障害に関する検討 金子 知由¹, 泉澤 友宏¹, 相馬 将一², 堀野 哲也¹, 吉田 正樹³

¹東京慈恵会医科大学附属柏病院感染対策室

²東京慈恵会医科大学附属柏病院薬剤部

³東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部

【目的】ボリコナゾール(VRCZ)は非線形の薬物動態を示す抗真菌薬であり、主要な代謝酵素のCYP2C19は遺伝子多型が広く知られている。また、TDMを行う際、ガイドラインではトラフ値が4~5 µg/mL以上の場合には肝障害に注意が必要と記載されている。現在、当院ではVRCZのTDMは医師から依頼のあった場合のみとしているが、肝障害を認める症例が散見されるため、副作用の早期発見や重篤化回避を目的に調査を行った。

【方法】2016年1月1日から2017年12月31日までにVRCZ投与中に血中濃度を測定した症例を対象に患者背景、投与量、血中濃度、肝障害の有無について調査した。

【結果】対象は男性38例、女性10例の計48例であり、平均年齢は66.7歳であった。診療科は腫瘍血液内科が36例と最も多く、次いで呼吸器内科の8例であった。平均投与量は331 mg/日であり、投与期間中に4 µg/mL以上の血中濃度を示した症例は23例であった。VRCZ投与開始後に肝障害を認めた症例は14例であり、Grade1が5例、Grade2が5例、Grade3が3例、Grade4が1例であったが、そのうちの6例は血中濃度が4 µg/mL以下であった。

【結論】Grade3, 4の肝障害はVRCZの血中濃度が4 µg/mL以上の症例のみであったが、Grade1, 2については4 µg/mL以下の症例においても認められた。今回の調査では、年齢や体重と肝障害との間に有意な関連はみられなかったが、今後症例を積み重ね、肝障害出現の危険因子についてさらなる検討が必要と考えられた。

208. ダプトマイシン投与下でクレアチニンキナーゼが上昇した血栓性静脈炎への薬剤師のAntimicrobial Stewardshipが有用だった一例

井上 純樹¹, 佐村 優^{1,2}, 山本 理紗子², 高田 啓介¹, 倉田 武徳¹, 廣瀬 直樹¹, 松元 一明², 國島 広之³

¹横浜総合病院薬剤科

²慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

³聖マリアンナ医科大学感染症学講座

【緒言】DAPの有害事象にCKの上昇があり、継続が困難となる場合がある。血栓性静脈炎でDAPを使用しCK

の上昇を認めた症例に対し薬剤師が支援しえた事例を報告する。

【症例】87歳、男性、BW 42 kg。肺炎で入院し治癒した後、右脛に末梢静脈カテーテルを留置していた。第19病日、BT 39.9℃、カテーテル刺入部発赤、下肢疼痛を認め、血液培養の上DAP 250 mg×1とCFPM 1 g×2を開始した(同日CCr 28.7 ml/min, CK 39 IU/L)。第21病日、血液培養(中間報告)でブドウ球菌様とレンサ様を認めた。CRPが低下せず主治医の意向でCFPMをTAZ/PIPC 2.25 g×4へ変更した。またCK 571 IU/Lに上昇したが、筋肉症状は変わらずDAPを継続した。第23病日、CK 103 IU/Lに低下し、エコーで右大伏在静脈に血栓を認めた。第24病日、血液培養(最終報告)でMRSAと*Streptococcus oralis*が同定され、TAZ/PIPCを終了した。第27病日、CKが低下し、血管内病変を考慮してDAP 350 mg×1に増量したが、第33病日CK 133 IU/Lであった。第28病日の血液培養は陰性で、第42病日にST2T×2内服へ変更し、第55病日に終了した。

【考察】DAP投与下で一時的なCK上昇を認めた症例を経験した。先行研究ではCK上昇の危険因子をDAPトラフ24.3 μg/mL以上としているが、本症例は12.4 μg/mLであった。本症例から、血中濃度がトラフ24.3 μg/mL未満の場合でもCKが上昇する可能性、継続下でも自然軽快する可能性が示唆された。

【非学会員共同研究者】佐田幸由

211. Famciclovirの再発型単純疱疹患者に対する早期短期治療の有用性の検討【第III相臨床試験】

本田 まりこ

まりこの皮フ科

再発型単純疱疹治療の第一選択は経口抗ウイルス薬であり、海外では再発の前駆症状発現後、直ちに経口抗ウイルス薬を服用する早期短期治療が標準となっているが、本邦では早期短期治療は確立していない。

今回、直近1年間で3回以上の再発歴を有する単純疱疹(口唇・性器ヘルペス)患者を対象に、Famciclovirを1回1,000 mg(250 mg錠×4)、1日2回1日間投与する早期短期治療の有用性を検討した。

結果、病変部位が治癒するまでの時間の中央値は、Famciclovir群4.7日、プラセボ群5.7日であり、プラセボ群に対する本剤のハザード比(95%信頼区間)およびp値は、1.33(1.08~1.64)、p=0.008であった。副作用発現率は、Famciclovir群5.3%、プラセボ群1.5%であり、重篤な副作用は認められなかった。

Famciclovirの早期短期治療は、プラセボと比較し治癒までの日数を有意に短縮したことから、本邦においても再発型単純疱疹の新たな治療選択肢となり得ると考えられた。

本試験はマルホ株式会社実施し、発表に関して実施者

の承認を得ている。

212. 抗生剤アレルギーを有する*H.pylori*感染胃炎患者に対する除菌治療で薬剤リンパ球刺激試験が有用であった1例

友田 博行

北斗病院

【症例】70歳 男性

【現病歴】25年前、感冒に対し、ミノサイクリンの処方を受け、内服約2時間後に蕁麻疹が出現した。血圧低下、意識消失を来し、アナフィラキシーショックと診断され、約1週間の入院加療を要した。以降、抗生剤は使用せず、健康診断の上部消化管内視鏡検査(EGD)の組織検鏡にて、*H.pylori*(Hp)感染を指摘されていたが除菌治療は行わず経過をみていた。2017年8月に施行したEGDで、幽門前庭部後壁に0-IIcを認め、生検でGroup 4, adenocarcinoma susp.と診断があり、9月当科紹介となった。

【治療歴】組織診の再検を行い、Group 5, adenocarcinoma(tub1)の診断に至ったため、2018年2月、内視鏡的粘膜下層剥離術を施行した。病理結果により内視鏡的根治度Aと判断した。早期胃癌の内視鏡的切除後、Hpを除菌することで、二次発癌が抑制されるため、除菌治療を検討した。1次除菌、2次除菌で使用する抗生剤アモキシシリン、クラリスロマイシン、メトロニダゾールに対する薬剤リンパ球刺激試験(DLST)を行い、SI値の結果は各々、160%、150%、200%であった。1次除菌は安全に行えると判断し、4月、末梢血管確保のもと、除菌薬の内服を開始した。内服後、アレルギー反応は来さず、7月、尿素呼吸試験にて除菌成功を確認した。

【結語】DLSTは感度・特異度とも優れた検査とは言えないが、薬物アレルギーを有する患者への治療を考慮する際の選択肢として、有用な検査であると言える。