第68回日本化学療法学会東日本支部総会

会期: 2021 年 10 月 27 日~29 日

会場:東京ドームホテル

会長:長谷川 直樹 (慶應義塾大学医学部感染症学教室)

特別講演

1. 腸内細菌による抗生物質耐性菌・ウイルス感染制御

本田 腎也

慶應義塾大学医学部

米国 Human Microbiome Project や欧州 MetaHIT プロ ジェクトなど、次世代シークエンサーを用いた大型プロ ジェクトが行われ、微生物叢研究の実施において必須な基 盤情報の整備が進み、様々な疾患とヒト腸内細菌の状態と の相関関係が見出された。さらに健常人の糞便を患者に移 植する便移植治療の有効性が実証され、腸内細菌叢がマニ ピュレーション可能であることが明らかになり、腸内細菌 叢に着目した治療法開発が加速している。そして現在.微 生物叢と宿主の相関関係の解明から更に一歩踏み込んで, 詳細なメカニズムの理解を進め、微生物叢の制御、或いは 宿主に作用する機能性分子に着目した予防、治療技術の開 発を加速させるべきフェーズにある。我々は、微生物叢-宿主相互作用の理解を加速・深化し、健康・医療技術を創 出するために、免疫システム増強・粘膜バリア維持という 課題に焦点を当て、目的とする表現型を維持しながら出来 るだけ腸内細菌叢を絞り込み、最終的には本質的に重要な 働きをする腸内細菌株セットの単離を試みている。そのた め、「特定の腸内細菌だけを持つ動物を作成する技術(ノ トバイオート技術)」・「嫌気性菌培養技術」・「次世代シー ケンサーによる腸内細菌叢解析 (メタゲノム解析) | を組 み合わせた統合的なアプローチにより、複雑な腸内細菌叢 を細分・要素化し、宿主細胞の機能と明確に関係づける方 法をとっている。ヒト腸内細菌叢の殆どを培養できる技術 を用いることで、複雑な腸内細菌叢を培養菌株だけでマウ スの中で概ね再現することができる。したがって、機能・ 表現型に紐づけられた腸内細菌株を得て、ノトバイオート マウスを作製することで、相関から更に踏み込んだ「Causeand-Effect 関係」を明らかにすることが出来る。この方法 によってこれまでに、制御性 T 細胞、Th17 細胞、Th1 細 胞、CD8 T細胞を特異的に誘導する腸内細菌種の同定に 成功した。同定した細菌株カクテルを用いた臨床治験も始 まっており、炎症性腸疾患・アレルギー・がんに対する新 しい治療モダリティーとして期待されている。本講演では、 抗生物質耐性菌定着やウイルス感染防御にも影響を与える 腸内細菌株について紹介する。

2. 新興感染症の征圧を目指して河岡 義裕

国立国際医療研究センター/東京大学医科学研究所/ウイス コンシン大学

インフルエンザウイルスは、毎年、冬に流行し乳幼児や高齢者において死亡の原因となるとともに、数十年に一度新たなウイルスが出現し世界的な大流行(パンデミック)を起こします。私達は、インフルエンザウイルスを人工合成する遺伝子操作系(リバース・ジェネティクス)を開発しました。この技術は、高病原性 H5N1 ワクチンの作製に使われています。この技術を用いてパンデミックウイルス出現のメカニズムについて研究を行っています。インフルエンザのコントロールにはワクチンと抗インフルエンザ薬が用いられます。しかし、ワクチンの有効性には限界があり、インフルエンザ薬も効果は高いものの、耐性ウイルスの出現が懸念されます。そこで私達は、新規抗インフルエンザ薬ならびにワクチンの開発を目指して研究を行っています。

一方,2013年の暮れに,西アフリカにおいてエボラウイルスの流行が始まりました。これまでに3万人以上の感染が報告されています。私達の研究グループでは,これまでエボラウイルスの基礎研究ならびにワクチンの開発を行ってきました。また,シエラレオネで研究活動も続けています。

また 2019 年の暮れには、中国武漢で新型コロナウイルスが出現し、これまで人類は未曾有の危機に晒されている。本講演では、現在私達の研究グループで行っているインフルエンザ、エボラウイルス、そして新型コロナウイルスの研究について御紹介させていただきます。

教育講演

1. 診断に活かす臨床微生物検査 大城 健哉

那覇市立病院医療技術部検査室

近年,薬剤耐性菌による感染症が問題となっており、その対策には適切な抗菌薬使用が重要と考えられている。各施設においても抗菌薬適正使用支援(antimicrobial stewardship: AS)のチーム活動が推進され、われわれ臨床検査技師もその一端を担っている。さらに、効果的な AS のためには診断支援(Diagnostic stewardship: DS)の実践が重要と考えられており、われわれ臨床微生物検査室の役割がさらに重要となる。DS はおもに検査前、検査、検査

後に大別され、適正な検査のための検体採取方法や、迅速な検査の実施、検査結果の適宜・適時報告が求められている。

今回,診断に活かす臨床微生物検査について,当院におけるDSの取り組み事例を提示するとともに,DSの視点から提案させていただきたい。

当院のDS取り組み事例として、検査前のDSでは適切な検体提出を目的とし、透明尿については同時に実施された尿沈渣の結果で白血球および細菌が陰性の場合にキャンセル提案を行っている。また、入院後3日以上経過後の便培養やブリストルスケール4以下のClostridioides difficileトキシン(以下CDトキシン)検査、1週間以内に繰り返すCDトキシン検査、陰性確認のためのCDトキシン検査などについてもキャンセル提案を行っている。これらはあくまでも"提案"であって、上から目線にとられがちな"リジェクト"ではないことも、医師との良好なコミュニケーション維持に重要と考えられる。また、血液培養ボトルで胸水・腹水・髄液培養が提出された際、次回からは滅菌スピッツで提出いただくよう依頼している。

検査のDSでは迅速検査として、血液培養陽性検出時に、陽性ボトル培養液の生鮮標本観察で得られる運動性の違いによる腸内細菌目細菌とブドウ糖非発酵 Gram 陰性桿菌やビブリオ科細菌との鑑別や、胆汁溶解試験直接スライド法による肺炎球菌と腸球菌の鑑別、MALDI-TOF MSによる直接菌同定などを行っている。また、混濁尿の培養の際にアズトレオナムディスクを血液寒天培地に置くことでGram 陰性桿菌と混在する Gram 陽性菌を効率的に分離でき、ESBL 産生菌などの耐性菌も推定可能となる。

検査後のDSでは迅速報告が重要になるが、ただ単に検査システムに入力するだけでは不十分であり、どんなに迅速に検査を実施しても情報が医師に伝わっていなければ無意味である。必要に応じて担当医へ直接電話連絡したり、カルテに記載したりすることも重要である。われわれ臨床検査技師がカルテに直接記載することは躊躇されがちであるが、チーム医療を担う立場として、責任を持って遠慮無く記載できる環境作りも重要と考える。

診断に活かす臨床微生物検査として、DSの視点から、 適切な検体の提出や、迅速検査の工夫や環境整備と、的確 に報告・発信できる環境作りが重要と考える。

2. 骨・軟部組織感染症 松下 和彦¹、秋山 唯²、仁木 久照²

¹川崎市立多摩病院整形外科(指定管理者:聖マリアンナ 医科大学)

2聖マリアンナ医科大学整形外科学講座

黄色ブドウ球菌は、宿主(ヒト)の細胞外のスペース(間質)のみで増殖できる細胞外寄生菌とされてきた。しかし、細胞内寄生菌である結核菌と同様に、黄色ブドウ球菌はヒトの細胞内にも侵入して寄生できる細胞内寄生菌でもあり、

骨芽細胞内にも寄生するとの in vitro の報告が散見される。 β -ラクタム系薬は、細菌の細胞壁の合成を阻害することで抗菌作用を発揮する。したがって、ヒトの細胞は細胞壁がないので、 β -ラクタム系薬はヒトの細胞には作用せず安全性が高いとされてきた。その反面、 β -ラクタム系薬は細胞壁のないヒト細胞内への移行が不良で、細胞内寄生菌に対する抗菌活性は劣るとされている。黄色ブドウ球菌が骨芽細胞内に寄生できるとすると、骨芽細胞内移行性が悪い抗菌薬は骨芽細胞内の黄色ブドウ球菌に対して抗菌力を発揮できず、骨髄炎を完治させることができないことになる。また、感染が鎮静化したようにみえても、抗菌薬を止めると再燃する原因となり得る。

われわれは、黄色ブドウ球菌による腓骨開放骨折後の骨髄炎症例で、病巣部の骨を透過型電子顕微鏡検査で観察した。その結果、骨芽細胞内に入り込んで細胞分裂している黄色ブドウ球菌を確認した。臨床例でも黄色ブドウ球菌が骨芽細胞や骨細胞内に寄生することが証明された。

ヒト骨芽細胞内の MSSA に対する各種抗菌薬の抗菌活性を調べた報告によると、VCM、DAPでは生菌数は有意に減少せず、TEIC(p=0.002)、FOM、LZD、RFP、CLDM、OFLX (各 p<0.0001) では有意に減少し、RFP、CLDM、OFLXで最も著明に減少している。これらの結果より、骨芽細胞内への移行性は VCM、DAPで不良、TEIC、FOM、LZD は移行性あり、RFP、CLDM、OFLXでは非常に良好と考えられる。RFP は細胞内・外で増殖する通性細胞内寄生菌である結核菌の治療薬であり、骨芽細胞内への移行性も良好と考えられる。LZD は多剤耐性結核菌の治療に使われており、RFP と同様にヒト細胞内へ移行することの裏付けと考えられる。また、ヒト好中球内への抗菌薬の移行性と好中球内での抗菌活性をまとめたレビューでは、ミノマイシン、ST 合剤も良好としている。

骨芽細胞内移行性が悪い抗菌薬は、骨芽細胞内の黄色ブドウ球菌に対して抗菌力を発揮できず、骨髄炎を完治させることができないことになる。また、整形外科領域におけるブドウ球菌によるインプラント感染症治療のRCTで、RFPを併用すると有意に温存率が高まるとの報告がある。RFPを併用すると治療成績が向上する理由として、RFPは骨芽細胞内への移行性が良好であり、その作用による可能性がある。骨感染症では、従来の組織移行性の概念とは別に、骨芽細胞などのヒト細胞内移行性も考慮する必要がある。

3. ニューモシスチス肺炎 up-to-date 田坂 定智

弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学

ニューモシスチス肺炎(Pneumocystis pneumonia; PCP)は真菌(子嚢菌)の一種である Pneumocystis jirovecii による肺炎であり、HIV 感染や造血幹細胞移植のほか、悪性腫瘍に対する化学療法、膠原病や臓器移植後に対する免

疫抑制療法などで細胞性免疫が障害されている患者に起き る日和見感染症である。P. iirovecii は健常者を含む一般人 の気道・肺内に広く定着している。以前は成人の PCP は 幼児期に感染した P. jirovecii による内因性再燃と考えられ ていたが、現在では PCP 患者や無症候性の保菌者が感染 源となって周囲に空気感染し、その中から細胞性免疫が低 下している一部の患者が PCP を発症するという外来性再 感染説が有力になっている。免疫不全患者の集まる病棟な どで PCP のアウトブレイクが報告されていること、PCP 患者の周囲の空気サンプルからニューモシスチス DNA が 検出され、患者由来のものと遺伝子型が一致することから、 院内感染の危険性や対策について検討が必要である。P. iirovecii は培養が困難なため、気管支肺胞洗浄液など呼吸器 由来の検体から鏡検で菌体を証明することが診断の基本で ある。PCPでは通常喀痰が少ないため喀痰からの菌体は 困難だが、HIV 患者では肺内の菌量が多いため高調食塩 水による誘発喀痰で菌体を認めることもある。PCRや LAMP 法によるニューモシスチス DNA の検出は感度、特 異度ともに優れた検査だが、現時点で保険適用がなく、偽 陽性も少なくない。高分解能 CT では、両側肺野に比較的 均一なすりガラス陰影が見られるが気管支血管束に沿った 浸潤影を認めることもある。血液検査では、深在性真菌症 の血清マーカーである β-D-グルカンが PCP の診断や治療 開始の判断に有用である。PCPの治療も他の感染症と同 様、適切な抗菌薬を投与することが基本である。抗菌薬と してはST合剤が第一選択であり、AIDS患者では21日 間. 非 HIV 患者では 14~21 日間の投与を行う。ST 合剤 の有効性は高いが、とくに AIDS 患者では副作用が多く, 21 日間の治療を完遂できる者は半数に満たない。ST 合剤の 用量設定についてはエビデンスが乏しく、より低用量での 有効性が示唆されている。第二選択薬としてはペンタミジ ンがあるが、比較的軽症の患者では副作用の少ないアトバ コンが用いられることも多い。また酸素化障害を伴うよう な症例では副腎皮質ステロイドを併用する。PCP 再発の リスクがある患者には予防投薬を行うことが推奨される。 予防投与のST合剤についても、より低用量での有効性が 示され、また関節リウマチの患者についてはコホート研究 からサラゾスルファピリジンの予防効果が示唆されている。 本講演ではPCPの病態,診断,治療,予防に関して最新 の知見を交えながら概説する。

4. トラベラーズワクチン update 濱田 篤郎

東京医科大学病院渡航者医療センター

新型コロナウイルスの世界的な流行にともない、日本からの海外渡航者数は大幅に減少した。企業でも海外出張の中止や、駐在員退避などの対応がとられているが、流行の長期化にともない、コロナ流行の中での海外派遣が再開されつつある。また、コロナ流行の収束とともに、海外への

観光旅行者数は今まで以上に増加するものと予想される。

今回の新型コロナの流行にあたっては、世界各国の保健 医療関係者がその制圧に忙殺されており、コロナ以外の感 染症の再燃も各地で発生している。たとえば、アフリカで は蚊の対策が疎かになりマラリアの流行が拡大している。 東南アジアでは小児へのワクチン接種が滞り、麻疹などの 再燃も見られる。このため、コロナ流行下ならびに流行後、 海外に渡航する際には、コロナ以外の感染症についても今 まで以上の予防対策が必要になる。ワクチン接種について も同様であり、滞在先でリスクのある感染症へのワクチン 接種を出国前に十分に行っておく必要がある。

こうした海外渡航者のワクチン接種にあたっては、渡航 者の年齢、滞在地域、滞在期間、滞在先でのライフスタイ ルなどを参考に判断する。発展途上国に滞在する場合は. 滞在期間にかかわらず A 型肝炎ワクチンや腸チフスワク チンの接種が推奨されている。アフリカや南米の赤道周辺 地域に滞在する場合は、黄熱ワクチンの接種も推奨される。 さらに、コロナ流行により滞在国の医療環境がひっ迫して いる場合は、破傷風トキソイドや狂犬病ワクチンなどの接 種を出国前に受けておくことも必要である。滞在国で怪我 をしたり、動物咬傷を受けたりしても、現地の医療機関で 処置を受けることが困難になるためである。さらに、仕事 などで長期滞在する場合はB型肝炎、麻疹・風疹、日本 脳炎、髄膜炎菌などのワクチン接種が推奨される。なお、 デング熱についてはベクターワクチンが実用化されている が、流行地域の住民向けに使用されることが多く、旅行者 用のワクチンとし使用されるまでには至っていない。

今回の講演では、新型コロナウイルス流行の影響も加味 して、海外渡航時に接種が推奨されるワクチンについての 最新情報を解説する。

5. 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) と感染症 青柳 哲史

東邦大学医学部微生物·感染症学講座

急性呼吸窮迫症候群(ARDS)は、急性の肺の炎症と血管透過性亢進を特徴とし、その結果、肺におけるガス交換の障害を呈する疾患である。ARDS は肺炎や胃内容物の誤嚥による直接的肺傷害と、敗血症や膵炎や重症外傷などの全身性疾患に伴う間接的肺傷害に分けられるが、直接的ARDS は間接的 ARDS と比べ予後が悪い。ARDS に対する治療法は限られており、死亡率も40%前後と非常に高い。ARDS に対して多くの基礎的・臨床的研究が行われているが、呼吸管理を除いて薬物治療による治療法は確立されていない。理由として、ARDS は症候群であり様々な原因によって引き起こされる低酸素血症であり、現在使用されている ARDS のクライテリアおよび重症度評価は呼吸状態に対する評価であり、背景となる疾患の重症度、その原因および病態生理が考慮されていない点にある。近年、ARDS にいくつかのフェノタイプが存在し、特に炎

症性メディエーター (IL-6, TNF- α , IL-18 など) が上昇 している例で予後が不良であることが報告されるように なった。COVID-19の重症例において ARDS を合併し人 工呼吸器管理を要し、このような例では死亡率が高いこと が知られている。COVID-19による ARDS ではステロイ ドや IL-6 受容体阻害薬, IL-1 受容体阻害薬などの投与に よる有効性が報告されている。しかし、これらの中でも炎 症性メディエーターが上昇しサイトカイン放出症候群を合 併する例で、予後が不良であることも知られている。 COVID-19 剖検例においてマクロファージ・単球の異常活 性化の生じる血球貪食像を肺の中で見られる報告が増えて おり、COVID-19のARDSの重症化にマクロファージ・ 単球が深く関与していることが示唆される。本講演では. ARDS の重症化に係ると考えられるマクロファージ・単 球制御を中心とした病態生理とその治療戦略を中心に解説 を行いたいと考える。

6. 高尿糖・下部尿路機能障害と尿路感染症の関連

市原 浩司

札幌中央病院泌尿器科

糖尿病の主要な合併症は微小血管および神経障害に伴う もので、古典的には神経症、網膜症、腎症が知られている が、自律神経障害の影響は全身に及び、心血管系、胃腸系 および泌尿生殖器系の機能障害を引き起こす。主要な泌尿 生殖器系合併症には尿路感染症が挙げられるが、糖尿病患 者は全身の易感染性要因を有し、その尿路感染症は複雑性 尿路感染症と分類される。すなわち再発を繰り返し、重症 化しやすく、結果として抗菌薬耐性菌による感染症となり うる。臨床経験から糖尿病患者は尿路感染症を引き起こし やすい、との印象を受けるが、糖尿病の存在そのものと尿 路感染症罹患率増加の直接的な関係性を証明した疫学研究 は少ない。ではなぜ、糖尿病患者には尿路感染症が多いと 印象付けられているのか。実際は、糖尿病患者で高率に認 められる下部尿路機能障害の存在および管理不良が尿路感 染症の惹起や持続に関与している可能性が高い。また、糖 尿病で認められる高尿糖の存在は下部尿路機能障害の要因 でもあり、尿路感染症の要因ともなりうる。近年、糖尿病 治療薬は目覚ましい進歩を認め、特に心・腎機能保護効果 の可能性も示唆されている SGLT2 (ナトリウム依存性グ ルコース輸送体担体:sodium glucose cotransporter 2)阻 害薬が積極的に用いられているが、同薬剤は高濃度の糖を 尿中に排出することで血糖を安定化させている。すなわち. 下部尿路機能障害の増悪や尿路感染症の発症に多分な影響 を及ばす可能性を秘めている。本講演では、糖尿病によっ て引き起こされる下部尿路機能障害および尿路感染症の病 態について解説を加え、高尿糖がこれらに及ぼす影響につ いて考察したい。

7. 当院における COVID-19 パンデミック下にお ける ECMO 管理

藤谷 茂樹

聖マリアンナ医科大学救急医学

重症 COVID-19 は、血管内皮細胞障害、micro thrombosis、 サイトカインストームが3つの大きな病態生理となってい る。さらに人工呼吸器管理になると、高 PEEP、高 driving pressure など肺胞にストレスがかかり、さらに低酸素血 症. AT-II など肺血管を収縮させることで右心負荷がかか る。このような状況では、rest lung をさせる目的で、ECMO が導入される。通常は、右大腿静脈 (送血)、右内経静脈 (脱血) に ECMO 用のカテーテルの挿入をする。 COVID-19 自体で凝固能が亢進しているため、ヘパリン Na の持続 静注が行われる。過度の呼吸努力があるため、鎮痛鎮静薬 の大量の使用、48時間の筋弛緩、そして抗凝固療法によ るカテーテル周囲からの血液の woozing など、感染症を きたしやすい環境下で治療が続く。さらには、ステロイド 投与, 免疫調整薬の tocilizmab など, 易感染状態となる。 COVID-19による肺障害は細菌性肺炎との鑑別が困難で、 多くの患者で抗菌薬を投与される。

我々は、2020年2月から2021年6月までに当院でVV-ECMO 管理をされた COVID-19 重症患者を重症例での細 菌感染症の合併と薬剤耐性菌の定着について後方視的に検 討した。17 例の COVID-19 患者が VV-ECMO 管理を受け た。平均年齢は57歳で、男性が7例であった。1例を除 き標準的ステロイド治療がなされた。VV-ECMO 平均導 入期間は 12.2 日. カテーテルは single lumen が 10 例. double lumen が 7 例, 6 例が tocilizmab を, 3 例がステロイ ドパルスを投与された。8例(47%)が入院時から、14例 (82%) が入院後に抗菌薬を投与された。12 例で人工呼吸 器関連肺炎, 6 例でカテーテル関連血流感染症が疑われた。 菌血症は10例(59%)で起こり、起因菌は緑膿菌が最多 であった。7例(41%)で喀痰から薬剤耐性菌を検出し、 内5例では起因菌として抗菌薬を変更された。VV-ECMO 管理された COVID-19 患者の約半数で菌血症を来し、約 半数で薬剤耐性菌が定着した。免疫調整薬の投与方法や抗 菌薬の適正使用を図り、いかに薬剤耐性菌の出現を防ぐ必 要があるかについて概説する。

8. コロナ禍で進むワクチン開発研究の破壊的イノベーション

石井 健

東京大学医科学研究所感染免疫部門ワクチン科学分野

コロナ禍において起きたワクチン開発研究の破壊的イノベーションは、ワクチンは小児科、感染症の実地医療、公衆衛生の一端であり、先端科学ではないという認識だった医学界、科学界、世間の意識を完全に過去に葬り去った。ワクチンは既に医薬品開発において温故知新の革新的モダリティーとして再認識され、mRNAやDNAだけではな

く、ウイルスベクター、組み換えタンパク、VLP、ペプチド、アジュバントなどの創薬が激しい勢いで進化しており、将来はがんやアレルギー、各種免疫「関連」疾患に対する先制医療の一翼を担うと考えられている。

この破壊的イノベーションは過去 20 年にわたる基礎研究の地殻変動,すなわちワクチン抗原の分子生物学,微生物学,構造生物学,そして自然免疫,粘膜免疫,腸内細菌などの基礎研究成果や,脂質ナノ粒子などの DDS 研究,抗体医薬などのタンパク工学,さらにはヒト免疫学の進歩で感染,ワクチン接種後に機械学習から深層学習,AI を用いたバイアスのない網羅的解析があったから起きたといえる。この成果はすでにパンデミック以前に感染症のみならず,生活習慣病やがん,アレルギーなどの発症メカニズムの解明や,ワクチン,免疫療法などの臨床応用研究へ広がりを見せていたのである。

基礎免疫研究分野でも新たな潮流の変化が見られている。 病原体の認識機構の研究で勃興した自然免疫の領域では、 宿主細胞自体のストレス、ダメージ、細胞死によって放出 される核酸や脂質などの宿主成分が、病原体に対する免疫 反応やワクチンのアジュバントの作用機序の一端を担って いることが明らかになりつつある。

本発表では SARS-CoV2 に対する世界で起きたワクチン 開発競争から mRNA ワクチンの開発研究と現状の課題をお伝えし、皆様と今後の展望に関し議論できれば幸いです。

ラボ HP https://vaccine-science.ims.u-tokyo.ac.jp/参考文献

Kobiyama K et al Optimization of an LNP-mRNA vaccine candidate targeting SARS-CoV-2 receptor-binding domain BioRxiv March 4 2021

doi: https://doi.org/10.1101/2021.03.04.433852

9. 感染症診断 Tm mapping 法 仁井見 英樹

富山大学附属病院検査・輸血細胞治療部 【研究開発の目的】

現在、感染症の重症度を反映するバイオマーカーとして、プロカルシトニン、プレセプシン、体温、白血球数、CRPなどがある。これらのバイオマーカーは感染症の重症度とある程度は相関するが、必ずしもその時点での重症度を正確に反映している訳ではない。

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

本研究開発の目的とは、血液中の起炎菌同定と菌数(菌

名&菌数/mL) 測定を迅速 (採血後4時間程度)・正確に 行える独自開発の検査技術を臨床応用することである。

【菌数の有用性の評価】

敗血症疑い 200 症例中,起炎菌が PCR 検出された 34 症例を迅速同定・定量検査した。その結果,重症度の高い症例,そして予後不良の症例は,菌数も多いデータを示した。つまり,菌数と重症度,およびその後の生存率とは明らかな相関を示した。

次に治療前に起炎菌が PCR 検出された 34 症例のうち, 更に抗菌薬投与後 24 時間, および 72 時間で採血を行った 24 症例における菌数の経時的な推移を分析した。その結 果, 治療経過の良好な症例の多くが, 治療後 24 時間で菌 数が治療前の 50% 未満, 72 時間では 25% 未満となった。 逆に経過不良な症例では, 治療後 24 時間に菌数の増加を 認めた。

更に臨床経過で分類した24症例における菌数,白血球数,CRP,プレセプシン,プロカルシトニン,IL-6の経時的な推移を比較・分析した。その結果,菌数は敗血症の治療経過良好を反映するが、WBC,CRP,PCTは治療24時間後において必ずしも治療経過良好とは一致せず、逆に上昇する場合が多かった。また、敗血症以外に他の炎症性疾患を合併した場合、WBC,CRP,PCT,P-SEPは影響を受けるが、血中の菌数はその影響を受けず、敗血症の治療経過を正確に反映した。IL-6は治療経過良好であれば治療後24時間に上昇することはないが、治療経過不良の場合に菌数は治療後24時間で上昇するのに対し、逆にIL-6は減少してしまう。以上の結果、菌数は敗血症の治療経過を最も迅速・正確に反映するバイオマーカーであることが強く示唆された。

【結語】

菌数は重症度やその後の生存率と相関し、菌数の推移は 他のどのバイオマーカーよりも治療効果を正確に反映する。 従って「菌数」は新規バイオマーカーとして感染症治療に 役立つと考える。

10. 若年者の HPV 感染とワクチン普及の必要性 笹川 寿之

金沢医科大学産科婦人科

女性性器感染の中で子宮頸部・膣の高リスク型 HPV 感染が最も多い。HPV は不顕性に感染し、感染の 9 割は数カ月以内に自然治癒するため、多くは感染に気づかない。感染後数年で細胞異常が誘発され、細胞分化と増殖の制限が破綻し、子宮頸部前がん病変(高グレード上皮異常;HSIL)となる。さらに 10 数年で癌化する。無症候性に進行するため、子宮頸がん検診を受けない限り発見できない。最近の我々の研究では、HPV18型は低グレードの異常(LSIL)を経ずに癌化する De novo 発癌のパターンを取り、HPV16型も一部そのようである。また、20歳代の子宮頸癌のほぼすべてと 30歳代の癌の 7~8 割は HPV16、18 型

感染によるため、これらの感染では早期に癌化するようで ある。2013年厚生労働省は重篤な副反応の疑いがあると して HPV ワクチンの接種勧奨を中止した。現在の接種率 は1%以下となっている。HPV ワクチンはウイルス粒子 と全く同等の構造を持つ偽粒子(ウイルス様粒子)を抗原 に用いた世界で初めてのワクチンであり、L1蛋白単独で 構成されており、ウイルスそのものを用いた生ワクチンに 比べ安全のはずである。しかも HPV16, 18型の感染阻止 率はほぼ100%である。スコットランドでは20歳代女性 の CIN3 は 9 割減少し、スウェーデンでは子宮頸癌の発生 も防止されている。日本では、子宮頸癌は罹患率、死亡率 ともに増加しており危機的状況である。HPV ワクチンは HPV16, 18型感染を予防できるため、若年女性の子宮頸 癌発生防止のためには最も有効な手段と思われる。最近の 論文では、このまま HPV ワクチン接種率低迷が続くと 1994~2004 年生まれの女性のうち約 25.000 人が子宮頸癌 となり、そのうち5,000人が亡くなると予想されている。 ワクチン接種率を上げるため、各学会はいろいろな声明を 出してきたが効果は出ていない。政府が勧奨を再開しない 限りは、接種率増加は望めないと嘆く医師は多い。問題は、 国民のみならず医療関係者でさえ、本ワクチン接種後に起 こったとされる多彩な症状が HPV ワクチンの副作用であ ると疑っていることかもしれない。これらの有害事象につ いて、WHOはHPVワクチンとの因果関係を2度も否定 しており、また日本で実施された2つの大規模研究でもワ クチンとの関連性は示されていない。演者は、HPV ワク チンの開発に関わった一人として、この副反応問題には科 学的に納得できないことが多いと感じ、これまでの報告を 再検討してきた。その結果、ワクチン接種と因果関係が否 定できないのは約30名ほどである(10万人当たり1人) ことが判明した。しかも彼女たちに起こった多彩な症状は、 思春期に多い起立性頻脈症候群(POTS)などに酷似して いる。HPV ワクチンが直接これらを誘発する科学的根拠 は見出せない。多くの医師、看護師、教師の多くにこれら の事実を認識して HPV ワクチン再開に向けて行動してい ただきたいと願う。

11. 各種ウイルス性肺炎の病態とマネージメント ~COVID-19 との比較から~

関 雅文

東北医科薬科大学医学部感染症学教室

今シーズンは歴史的なパンデミックとなった新型コロナウイルス感染症(COVID-19)を中心に、ウイルス性肺炎への対応が引き続き重要となる。ウイルス性疾患では、それぞれのウイルスの感染力(伝染性)と病原性(致死率)から病態を把握し、念頭において診療にあたることが求められる。例えば、SARS-CoV-2は、条件によって特徴的で強力な感染力と病原性を示し、一見、感冒程度の感染力ととれる感染力:基本再生産係数(RO)が当初報告された

が、3密と呼ばれる特殊な状況では、「麻疹」に比肩する 高い感染力が示唆された。これには、感染後1週間程度は 無症状で、その間にヒトの免疫機構を逃れながら増殖する 「HIV」にも似た巧妙な機序を有することが影響するかも しれない。一方、SARS-CoV-2の病原性に関しては、全体 の COVID-19 の致死率はわが国で数%とされたが、季節 性インフルエンザの致死率より十分高く、また、高齢者や 糖尿病患者での重症化は顕著であり、油断できない。また、 「インフルエンザ」では特に2次性細菌性肺炎の合併によ る重症化が知られているが、COVID-19では細菌感染の合 併は少ないとされている。但し、MRSA など黄色ブドウ 球菌やグラム陰性桿菌を中心に、2次性細菌感染が合併し た COVID-19 症例では、死亡率の上昇がみられ、治療中 の抗菌薬処方が増える傾向にあるが、耐性菌抑制のために、 より適切な診断と抗菌薬使用支援(Antimicrobial Stewardship) の実践が求められよう。基本的には、COVID-19の 重症化病態は、インフルエンザなど他のウイルス感染症で みられる「原発性ウイルス肺炎」と共通であり、特にサイ トカインストームからの ARDS (急性呼吸器窮迫症候群) =肺水腫(Alveolar flood)、そして強い血管障害からの血 栓症=臓器障害が強く、レムデシビルなどの抗ウイルス薬 やステロイド. 抗凝固薬が積極的に使用されるなど. ウイ ルス性肺炎診療は新たな進展を迎えた。今回は COVID-19 を中心に、各種ウイルス性肺炎の症例を比較、検討しなが ら、それぞれの病態と、それに則った治療戦略やワクチン など予防・感染対策方法に関して考察。ご紹介したいと考 えている。

12. 集中治療領域の PK/PD 中馬 真幸、田崎 嘉一

旭川医科大学病院薬剤部

PK/PD 理論に基づく抗菌薬投与は様々な病態に有用であり、集中治療領域で治療機会の多い重症病態においても例外ではない。一方で、重症病態は急激かつ劇的な生理学的変動を呈するため、著しい薬物動態の変動を来す。したがって、PK/PD 理論に基づく適切な投与設計を行うためには、薬物動態(PK)パラメータの変動とその要因となる病態を適切に把握する必要がある。

1. クリアランス (CL) の低下

臓器不全により、CLは低下し、血中濃度は上昇する。水溶性抗菌薬は、集中治療領域において使用機会が多く、そのCLは、腎障害や低心拍出量によって低下する。特に急性腎障害(AKI)は、重症病態において高頻度に合併する臓器障害の1つであり、急激かつ劇的に腎機能の変動が起こるため、経時的な腎機能のモニタリングと用量調整が必要である。腎機能の標準的な指標として汎用されている血清クレアチニンは、重症病態下では糸球体濾過速度(GFR)と乖離することがしられており、血清クレアチニンを用いた画一的な投与設計は避けなければならない。現

在、AKI 発症時に糸球体濾過速度(GFR)を正確に測定することは困難であり、様々な指標を用いた腎機能評価を行う必要がある。eGFR、クレアチニンクリアランス(CCr)や場合によってはシスタチン C なども有用な指標となる。2. CL の上昇

重症病態に伴う一連の生体反応により、しばしば CL が上昇する。臓器不全を伴わない場合、過大腎クリアランス (ARC: augmented renal clearance) が発症しうる。ARC は、炎症反応や感染症による血管拡張、毛細血管漏出および心拍出量増加や輸液・血管収縮薬の使用などにより、腎血流量が増加し、腎クリアランスが増加する現象である。ARC により主に水溶性抗菌薬の CL が上昇し、血中濃度は低下するため VCM、 β -ラクタム系薬など水溶性抗菌薬の血中濃度低下に注意が必要である。

3. Vd の上昇

毛細血管漏出・血管透過性亢進による体液漏出や輸液負荷による体液・輸液のサードスペースへの移行により主に水溶性抗菌薬のVdが上昇する。低アルブミン血症時には、タンパク結合率の低下による遊離型薬物の増加によりVdは上昇する。低アルブミン血症では、体液・輸液のサードスペースへの移行がより促進されるため、注意する必要がある。

当日は、集中治療の領域で注意すべきこれらのPK変化について概説するとともに、それを踏まえた投与設計についてもお話しする。

13. 日本紅斑熱

山藤 栄一郎

福島県立医科大学総合内科・臨床感染症学講座

日本紅斑熱は感染症法第4類に指定され、ダニ媒介感染症の一つである。同じ第4類のダニ媒介感染症である、つつが虫病よりは届け出数が少ないものの、近年日本紅斑熱の届け出数は増加傾向であり、2020年は初めて400例を超えた。治療可能な疾患であるが、死亡例が減少していないことは大きな課題で問題である。臨床診断がなぜ難しいのか、そして見逃さないために注意すべきことは何か、臨床的特徴である3徴の落とし穴とは何か。また、治療薬の選択と使用についても述べる。

14. 潜在性結核感染症の診断と治療 猪狩 英俊

千葉大学医学部附属病院感染制御部 潜在性結核感染症(LTBI)の診断

2019年の日本の結核登録率は10万対11.5まで低下した。 結核低蔓延国の仲間入りが見えてきた。日本結核非結核性 抗酸菌症学会では、LTBIの診断と治療は、結核低蔓延時 代の結核対策として、重要な戦略的位置づけとして捉えて いる。これは、結核患者が発生するリスクが高いところに 狙いを定めた対策である。そのため、リスク評価が重要に なる。例えば、結核患者の接触者に接触した人は、感染後2年以内の発病は5%程度である。旧日本結核病学会の「潜在性結核感染症治療指針」では、結核に感染しLTBI状態にある人から、活動性結核を発症するリスクを分類した。積極的にインターフェロンγ遊離試験(IGRA)でスクリーニングを行い、陽性者に対してLTBIの治療を勧奨しているのは、発病リスクが4を超える群である。活動性結核を発病するリスクが高く、これを治療することが有益である人が対象になる。強く推奨する対象は、1)HIV/AIDS、2)臓器移植(免疫抑制剤使用)、3)珪肺、4)慢性腎不全による血液透析、5)最近の結核感染(2年以内)、6)胸部X線画像で線維結節影(未治療の陳旧性結核病変)、7)生物学的製剤使用になる。

新型コロナウイルス感染症の流行に伴い、結核関連の健 診が滞っている。接触者健診の低下の影響についても検討 したい。

LTBI の診断方法としての IGRA

2000 年に ATS(American Thoracic Society、米国胸部疾患学会)から、LTBI の診断概念と、積極的に診断治療することを勧奨する声明が公表された。これが日本国内でも受け入れられていった理由として、IGRA の登場が大きい。IGRA は LTBI の診断方法としては極めて有効である。しかしながら、LTBI と活動性結核を鑑別できない、活動性結核を発病リスクを評価できないなど様々な課題があり、解決にむけた取り組みが行われている。

LTBI の治療戦略

LTBI の治療は、INH(イソニアジド)の6~9カ月間の治療である。エビデンスに基づく治療方法ではあるが、肝機能障害や長期治療による治療完遂が困難であるなどの課題がある。最近の知見に基づけば、INHとRFP(リファンピシン)による3~4カ月治療など、あらたな治療方法が導入されようとしている。

日本国内からの排除に向けた潜在性結核感染症の対策

日本は確実に結核低蔓延化へ向かっている。もっと大きな視点に立てば、WHOが掲げる結核根絶のロードマップがある。国際社会の一員として、結核低蔓延化時代にふさわしい結核対策を描きたい。その中で、LTBIの診断と治療はメインの戦略であると考える。

15. 各種 MRSA 感染症治療薬の特徴と選択時の 考え方

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

2019年に日本化学療法学会・日本感染症学会より MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂3版が公表されたが、現在、新たな改訂に向けて準備が進められている。改訂3版の主なポイントは、新規発売のオキサゾリジノン系薬テジゾリドの位置づけを明確にすることであった。この薬剤の適応症は皮膚・軟部組織感染症が主であり、同系薬

のリネゾリドにある肺炎などの呼吸器感染症や菌血症は未承認となっている。教育講演ではわが国で発売後3年となるテジゾリドの特徴を改めて解説する。わが国で認可されている抗 MRSA 薬は、前述の2剤に加え、グリコペプチド系のバンコマイシンとテイコプラニン、アミノグリコシド系のアルベカシン、環状リポペプチド系のダプトマイシンの計6薬剤であり、その薬剤選択には、作用機序、薬物動態、組織移行性、特徴的な副作用などを考慮する必要がある。最近、TDM実施にあたりバンコマイシン投与の有効性と安全性を評価する指標が、従来の血中トラフ値から血中濃度時間曲線化面積(AUC)に変更された。MRSA感染症の治療ガイドラインの新規改訂は、これが軸になるだろう。本教育講演では、現行の抗 MRSA 薬6薬剤の特性を解説し、各種 MRSA 感染症における薬剤選択について概説する予定である。

16. 深在性真菌症に対する薬物治療戦略 浜田 幸宏

東京女子医科大学病院薬剤部

平成30年度診療報酬改定では感染防止対策加算の上乗せ加算として、抗菌薬適正使用支援加算(100点)が新設され、antimicrobial stewardship (AMS)という概念が一般的になりつつある。抗菌薬に対するAMS同様に、抗真菌薬の適正使用支援(Antifungal stewardship;AFS)の概念も注目され、そのアウトカムとして医療費削減や有害事象の回避、TDMの実施率向上など報告されている。

近年、AFSを実施するにあたって様々なプロセス・アウトカム指標が報告され、真菌感染症治療ガイドラインの作成とその活用や、施設ガイドライン遵守を項目立てて抗真菌薬適正使用をプログラム化することを提唱している。本講演では、国内の最新のガイドラインも紹介しながら深在性真菌症に対する薬物治療の考え方を概説する。

17. カルバペネム系薬耐性グラム陰性桿菌の特徴 と新規治療薬の開発

—β-ラクタマーゼと Hollow-Fiber Infection Model を中心に—

石井 良和

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

これまで我が国の抗菌薬の開発に、PK-PDパラメータを基に体内動態をシミュレーションして、細菌の消長を観察する Chemostat Model (CM) と呼ばれる装置が利用されてきた。この CM は、リザーバー内で細菌に抗菌薬を曝露するが、抗菌薬濃度を変化させる際に細菌を含む培地が希釈されること、システムが完全閉鎖系でないことなどの理由から 12 時間から 24 時間以上の検討はできなかった。そこで、CM の供試菌株に抗菌薬を曝露するリザーバーに透析カートリッジを接続して、菌液の希釈と高い閉鎖性を有し、14 日間以上にわたり供試菌株の消長を観察するこ

とができる Hollow-Fiber Infection Model (HFIM) が開発された。このシステムは、既に欧米では、抗菌薬の投与量や投与法を決定することを目的の一つとして実施され、第2相の臨床試験を簡素化して、抗菌薬の開発を加速する目的で応用されている。一方で、欧米で汎用されているHFIM は 1-コンパートメントモデルのみのシミュレーションは可能であることと、半減期の異なる複数薬剤のシミュレーションができないなどの欠点を有していた。さらに、HFIM で用いる透析モジュールの分子量カットオフ値は 20 KDa と小さいことから、モジュール内の供試菌株が接種された限られたスペースで β -ラクタマーゼが濃縮されることは既に指摘されている。HFIM にはそのような欠点があるが、我が国でも導入すべき有用なシステムであると考えられる。

当教室では現行の HFIM の欠点である 2-コンパートメントモデルの再現を可能とすると共に、半減期が異なる複数薬剤の体内動態のシミュレーションが可能なシステムの構築を試みた。また、現在まで HFIM は標準化されたシステムではなく、それぞれの研究者が独自に工夫して構築したシステムである。さらに、 β -ラクタマーゼが HFIM で用いる国産の分子量カットオフ値が 70 KDa~500 KDa までのモジュールの開発に取り組んできた。

本講演では、カルバペネム系薬耐性グラム陰性菌の特徴を踏まえて、その感染症の治療薬の開発を目的とした HFIM の構築とその標準化に関する取り組みの概要について紹介する。

18. 肺 NTM 症治療の現状と課題 森本 耕三 ^{1,2}

¹複十字病院呼吸器センター ²複十字病院臨床医学研究科

肺非結核性抗酸菌症(肺 NTM 症). 特に肺 MAC 症お よび肺 M. abscessus species 症(肺 MABS 症)の有病者数 は増加傾向が続いており、公衆衛生上重要な疾患と認識さ れている。本邦では、欧米諸国と比較して軽症者の割合が 比較的大きいことが分かっているが、難治例の累積から死 亡者数も増加の一途をたどっており 2018 年には 1,980 例 の死亡が報告されている。肺 MAC 症の治療に関しては、 2012年に発表された、日本呼吸器学会と日本結核・非結 核性抗酸菌症学会による「肺非抗酸菌症化学療法に関する 見解」において、クラリスロマイシン、エタンブトール、 リファンピシンによる3剤併用療法が標準治療とされてい る。我々は、レセプト解析によって標準療法を開始された 約60%で12カ月以上治療継続ができていないことを明ら かとした。さらに、治療変更された約63%が、マクロラ イド耐性の原因となる処方内容(EB抜き、クラリスロマ イシン単剤) への変更であった。以上から、連日療法の副 作用による治療逸脱がマクロライド耐性など難治例の累積 につながっていることが予想された。2020年に米国胸部 学会/欧州呼吸器学会/欧州微生物·感染症学会/米国感染 症学会(ATS/ERS/ESCMID/IDSA)の4学会合同のガ イドラインが発表され、塗抹陽性や空洞例は早期に治療を 開始すべき、など2007年ステートメントでは各医師の判 断に委ねられていた診療に関わる疑問について比較的明確 に推奨が記載されている。肺 MAC 症治療では、空洞のな い,軽症NB型には週3回療法が推奨され,有空洞例や進 行気管支拡張難治例にはアミノグリコシドを加えた4剤治 療が推奨されている。さらに難治例(治療開始6カ月以上 培養陽性症例)に対しての推奨治療にリポソーマルアミカ シン吸入液などの記載が追記されている。肺 MABS 症は、 亜種分離, 誘導耐性および獲得耐性の有無の把握が重要で ある。しかし、質量分析法では亜種分類を行うことが現状 困難であるため、感受性検査 (BrothMIC RGM 極東) に より耐性パターンを把握することで治療方針を決定する。 ガイドラインでは、耐性パターンから、アミカシン点滴、 イミペネム(またはセフォキシチン)、チゲサイクリン、ア ジスロマイシン (またはクラリスロマイシン), クロファ ジミン, リネゾリドの点滴3剤, 内服3剤の中から, 初期 は3~4剤以上、維持治療では内服薬3剤にアミカシン吸 入薬を加えた中から2剤以上の治療を推奨している。本講 演では、いくつかの大規模臨床試験や臨床研究報告を交え、 肺 MAC 症および肺 MABS 症治療の現状と課題について 概説する予定である。

19. ウィズコロナ時代の感染対策 竹村 弘 ^{1,2}

¹聖マリアンナ医科大学微生物学 ²聖マリアンナ医科大学病院感染制御部

令和元年11月下旬,中華人民共和国湖北省武漢市で,「原 因不明のウイルス性肺炎」として新型コロナウイルス感染 症(COVID-19)の最初の症例が確認され、翌令和2年1 月には日本を含む世界中の国と地域から患者が報告され. その後我々人類は坂を転げ落ちるように未曾有のパンデ ミックへの道を歩むことになりました。これまで感染症の 専門家であれば幾度かは頭の中で描いていたような最悪の シナリオが次々と現実のものとなり、しばし呆然とするよ うな日常の中、我々は今まで経験したことがないような感 染対策を次々行うことを余儀なくされました。令和2年2 月にダイヤモンドプリンセス号の乗員・乗客を受け入れて 以降、情報共有会議を病院長中心に毎日定時に行うことと し、速やかな情報の伝達と対策の検討を可能にしたことが、 病院における最も重要な感染対策上の変化であったと思い ます。この会議での話合いをもとに、救命センター・夜間 急患センターを改装して専用病棟・外来を設置し、内科医 師を中心として院内 COVID-19 診療チームを組織し専用 病棟を病院内にも設置するなどの大胆な対策を、次々と最 も有効なタイミングで行うことができました。現在は ICU 入院中の COVID-19 の重症患者数によって規定された病

院内のPhaseに従って、2回/週または毎日の開催で、3 分院の院長を含めてリモート会議形式で昼休みの時間に連 絡会議を行っています。大学としては、昨年は多くの学校、 大学と同様に殆どの対面での講義. 基礎実習を中止して. リモート講義・実習に切り替えましたが、基礎実習の中で は微生物学実習、解剖実習など一部の実習及び病棟実習は、 感染対策を十分に行った上で、対面で行うことができまし た。今年度は基礎実習を含むすべての実習は対面で行って おり、講義も一部の学生は対面で行うハイブリッド形式で 行っています。病院長、学長を中心に全職員が一丸となっ て、診療、感染対策にあたった結果として、令和3年7月 現在、大きな集団発生を起こすことなく、地域の中核病院 として、大学として、社会的責任を果たすことができてい ると思います。教職員・学生をはじめ国民へのワクチン接 種が進む中、COVID-19の患者数は依然として減少しきら ず、今後もさらに厳しい状況が続くと考えられます。 COVID-19 が無かった時代に比べ、各病院が複数の検査 ツールを手に入れて, 感染症検査診断のレベルは著しく向 上しました。一方、重症患者などで PCR 陽性が持続する 患者に対する対応、無症状の入院患者や術前患者のスク リーニングにおける偽陽性の問題など難しい判断を迫られ る局面も多くなりました。このようなまさにウィズコロナ 時代の感染対策を、病院として、大学として考えて行くこ とが必要です。本教育講演では自施設の経験や対策につい て反省も含めて紹介しようと考えています。

COVID-19 後遺症アップデート 忽那 賢志

大阪大学大学院医学系研究科感染制御学講座

COVID-19 の急性期を過ぎた後も症状が遷延することも 明らかになってきた。イギリスの国立衛生研究所(NIHR) では遷延する新型コロナによる症状を「LONG COVID | と 呼んでいる。この LONG COVID は、単一の病態ではなく、 実際には1. 肺,心臓への恒久的障害,2. 集中治療後症 候群 (post intensive care syndrome: PICS), 3. ウイル ス後疲労症候群 (post-viral fatigue syndrome), 4. 持続 する COVID-19 の症状,の 4つの病態が複合的に絡み合っ た病態ではないか、と考えられている。日本からも LONG COVIDの実態が報告されている。新型コロナから回復し た63人に電話インタビューを行ったところ、発症から60 日経った後にも嗅覚障害(19.4%),呼吸苦(17.5%),だ るさ (15.9%), 咳 (7.9%), 味覚障害 (4.8%) があり, さ らに発症から120日経った後にも呼吸苦(11.1%). 嗅覚 障害(9.7%), だるさ(9.5%), 咳(6.3%), 味覚異常(1.7%) が続いていた。また、急性期にはなく後から嗅覚障害が出 現した人もおり、発症から92日経ってから嗅覚障害が出 現した人もいた。また全体24%で脱毛がみられ、脱毛の 持続期間は平均76日で、発症後30日くらいから出現し、 発症後120日くらいまでみられた。心臓超音波検査では心

機能に異常が見られない回復者でも、血中の高感度トロポニンTが長期間陽性となる事例が多く、病的意義はまだ明らかではないが、微小な心筋障害が遷延すると考えられる。また海外では、男性の回復者において精子の数、濃度が減少するといった報告もあり、今後の続報が待たれる。

21. HIV 感染者の合併症管理 北沢 貴利

帝京大学医学部内科学講座

HIV 感染症に対する抗レトロウイルス薬併用療法 (ART) は、体内の HIV 増殖抑制の持続、CD4 リンパ球数の回復により、生命予後の改善に大きな貢献をもたらした。その結果、感染者の高齢化が進み、生活習慣病などの合併率も非感染者と同様、あるいはそれ以上にみられている。HIV 感染者において合併疾患の早期スクリーニングと管理は重要性を増している。

腎障害においては、尿細管障害の要因となる TDF から TAFへの切り替えが進み、TDF の腎障害出現リスクを下げる成果も得られている。TAF の潜在的、長期的な影響についてはまだエビデンスが乏しく、海外のガイドラインにて大部分の HIV 感染者に推奨されるレジメンである DTG と 3TC の 2 剤併用は腎機能保護の戦略の一つとなりうる。早期スクリーニングにより発見された CKD の管理では、レニン・アンジオテンシン系抑制薬を基軸にした血圧コントロールがその進行を遅らせる。

骨密度減少においても、感染者が抱える喫煙などの一般的な危険因子に加え、HIV 感染自体や抗 HIV 薬が複合的に関連し病態を進行させる。骨密度測定(DEXA)によるスクリーニングが重要となるが、加えて骨吸収マーカーと骨形成マーカーが補助的な指標となる。HIV 感染者においても非感染者と同様のマーカーを用いつつ診療を進めるが、骨形成マーカーでは骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)、骨吸収マーカーでは尿 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド(NTX)にて関連性がみられた。またリンの再吸収抑制に関与する線維芽細胞増殖因子 2(FGF23)がHIV RNA 検出症例で高値となる傾向が確認されている。通常の骨粗鬆症と同様にビスホスホネート、vit D3、カルシウム補充による改善効果が認められている。

性腺機能低下は、性衝動の低下、意欲減退、不眠などの精神的異常の出現とともに、高血圧や糖尿病の発症、骨塩量減少との関連も示されている。HIV 感染者の合併症として注目度は低いが、感染者の遊離テストステロンの低下が約50%にみられ、ART 開始後に遊離テストステロンに増加が認められており、管理の中心となると考えられる。

HIV 関連認知障害 (HAND) については、国内での多施設共同研究が実施され、統一神経心理検査バッテリーの使用、交絡因子の除外による解析の結果、25.3%の有病率が示された。軽度神経認知障害 (MND) と 2 領域以上のHIV 関連認知症 (HAD) は HIV 感染の診断以降、経過と

ともに高頻度に確認され、高齢患者ではHIV 感染の初期 段階で神経認知障害のリスクとなっている。管理について は ART が唯一の治療とされ、髄液移行性の高い薬剤が選 択されていたが、インテグラーゼを中心とする治療レジメ ンにより薬剤選択性の議論は少なくなっている。

本講演では、HIV 感染者のかかえる諸合併症の現状について基本的な部分からまとめていきたい。

22. 診療報酬に繋げるための感染症領域の薬剤師 業務

佐村 優

横浜総合病院薬剤部/感染制御室

現在,薬剤師が関わる感染領域の診療報酬には,抗菌薬適正使用支援加算,感染防止対策加算,抗菌薬の TDM などがある。また,広義の意味では病棟薬剤業務も感染領域の薬剤師業務と考えることが出来る。これらのうち,2020年度の診療報酬改定では,医師の働き方改革,タスクシフティングの観点から,病棟薬剤業務実施加算の点数が上乗せされている。また,バンコマイシンの TDM についても適正使用の観点から点数が上乗せされている。

このような診療報酬に繋げるための感染症領域の薬剤師 業務には、どのようにして現行の診療報酬に対応する業務 を構築するかという視点と今後の診療報酬改定を見据えた 業務計画の両面から考えていく必要がある。ただし、その 際に診療報酬を獲得するための業務構築を行うと目先だけ の対応となってしまう場合がある。すなわち、診療報酬の 内容に対応しながら、質の高い薬剤師業務を展開すること を目的とした場合には、改定の基本方針をきちんと理解し たうえで、その目的を達成するための業務構築を行ってい くことが重要となる。また、感染領域の薬剤師業務に関す る診療報酬点数を維持すること、今後の診療報酬改定の獲 得に繋げるには、きちんとデータを提出すること、すなわ ちエビデンスを示すことによって、職能団体や学会が要望 することが可能となり、既存や新たな業務の有用性を示す ことができる。特に抗菌薬適正使用支援や抗菌薬 TDM ガ イドライン改訂後のデータは今後の診療報酬改定にも影響 を与える可能性がある。

本講演では、診療報酬に関連した感染領域の薬剤師業務 をどのように構築し、どのようにエビデンスを発信してい くかについて考えてみたい。

23. AST 活動における業務時間の確保は必要不可欠な要素である: FTE による人的資源の評価と確保に向けて

前田 真之

昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

働きアリは、よく働く個体とあまり働かない個体で構成されている。この内よく働くアリだけを集めても、働かない個体が現れることが報告されている(J Ethol. 2013)。

短期的には非効率的だが、持続可能性を高めるシステムを 労働制御機構として取り入れている点は興味深い。これを 単純に人間社会に当てはめることは困難だが、抗菌薬適正 使用支援チーム(AST)の活動は短期間で結果が出るわ けではないので、持続可能性を考慮した活動とその体制確 保は重要である。

さまざまなプロジェクトのマネジメントにおいて人的資源配分を考える際にフルタイム当量(full-time equivalent; FTE)という指標が用いられる。FTE は常勤職員換算の仕事量(率)で、人的資源の標準化および定量化ができる。

多くの要因が人的資源の必要性に影響を与えるため(例えば、施設の規模、設備、活動の対象や範囲)、必要なFTE合計値を一律に標準化することは困難である。各病院それぞれがFTEの現状値および必要値を明らかにすること、ASTが行うべき主要な活動に必要な時間を分割して評価していく必要がある。そうすることで人的資源の状況が可視化されるので、管理者へ要望を出すことや、データが集積されれば全国的にある程度の指針を作成することが可能となる。持続可能なAST活動に必要な人的資源に関する勧告が、米国をはじめいくつかの国から示されており、急性期の病床100あたりの換算で、医師FTE=0.1、薬剤師FTE=0.3が推奨されている。

日本化学療法学会抗微生物薬適正使用推進検討委員会 (以下, 委員会)は全国調査を実施し, 病床規模ごとの FTE 現状値および理想値を明らかにしている。また、同調査の 解析結果に基づき、病床規模ごとに確保すべき AST の医 師および薬剤師の FTE 推奨値を作成・公表している。一 方で、その FTE 値がどのような活動によって構成・配分 されるかについては不明であり、今後の課題といえる。ま た,2018年度診療報酬改定では,抗菌薬適正使用支援加 算が新設された。施設要件の一つとして AST を設置し、 メンバーの内1名は専従者(FTE>0.8相当)として配置 することが求められている。ただし、この要件にはICT と AST の専従者は異なることが望ましいという但し書き があるため、事実上、両チームの専従者は同一人物が兼務 可能である。大規模病院では ICT と AST の専従の業務を こなすことは困難である。委員会調査では、加算算定施設 において専従者の兼務の有無により、FTE に大きな差が 生じていることが明らかとなっている。抗菌薬適正使用支 援加算は、もともと専従者を配置可能な程度の人的資源を 有している大規模病院における AS 推進に寄与したと推察 されるが、多くの中小規模病院では算定すること自体が困 難であり、要件の見直しが必要である。

本教育講演では本邦の AST 活動における人的資源の状況,解決すべき問題,今後の展望について述べる。

24. 小児における感染症治療薬の投与設計を考える

辻 泰弘

日本大学薬学部薬剤師教育センター

小児を対象にした PK/PD に関する臨床研究は、成人に おける PK/PD 研究と比較して報告が少ない。この理由は 明白であり、小児における不必要な薬剤の曝露や侵襲を可 能な限り控えなければならないからである。従って、小児 患者における薬物治療では PK/PD についての少ない情報 をもとに、成人におけるデータを上手く外挿することで適 切な投与設計を行う必要がある。ヒトは全ての生理機能が 完全に備わった状態で生まれてくるわけではなく. 生後の 発達に伴い必要な生理機能を獲得する。成人を100%とす ると、腎機能の指標である糸球体濾過速度の成熟度は出生 時点において成人の40%程度であるが、出生後1年で 90%程度まで成熟し、出生後2年で成人と同程度となる。 一般的に12歳以上における生理機能の多くは、成人とほ ぼ同程度とみなすことができる。抗 MRSA 治療薬のアル ベカシンでは、小児への投与として 4~6 mg/kg 1日1回 投与が承認されているものの、小児患者を対象とした PK/ PD 研究の報告は少なく、成人における目標 Cmax および Cmin を基に投与設計を行う妥当性については検討が必要 である。バンコマイシンでは、1回15 mg/kgの6時間ご と (60 mg/kg/day) を基本に、年齢により細分化された 投与量が推奨されている。テイコプラニンでは、 負荷投与 として10 mg/kgを12時間ごとに3回投与した後,10 mg/kg を 24 時間ごとに投与することとされている。リネ ゾリドでは、12歳未満の小児患者においては1回10 mg/ kgを8時間ごとに投与することとされている。小児患者 を対象とした PK/PD 研究は少なく、治療上有益と成り得 るエビデンスは不十分である。従って、目標薬物血中濃度 や投与設計は、あくまで一つの目安であり、薬物血中濃度 や各種検査値をモニタリングし、実際の病状や所見、患者 の体格や各生理機能の成長等を総合的に考慮した投与設計 を行う必要がある。本講演では、小児の成熟度と成人との 体格の違いに着目し、"生物のサイズと成熟度"に関する 基本的理論を述べた後、感染症に対する小児投与設計につ いて概説する。

25. ガイドライン作成のためのシステマティック レビュー及びメタアナリシスの実際

花井 雄貴 1,2

1東邦大学医療センター大森病院薬剤部

2東邦大学薬学部臨床薬学研究室

我が国では、公益財団法人日本医療機能評価機構が運営する医療情報サービス Minds が診療ガイドラインの作成支援や評価を行っている。この Minds では、診療ガイドラインを「健康に関する重要な課題について、医療利用者と提供者の意思決定を支援するために、システマティック

レビュー (SR) によりエビデンス総体を評価し、益と害のバランスを勘案して、最適と考えられる推奨を提示する文書」として定義している。すなわち、診療ガイドラインの推奨を作成するためには、存在する全てのエビデンスを科学的に活用することが望ましく、そのために SR は必要不可欠となる。

SR を行うためには、まずクリニカルクエスチョン(CQ) を PICO 形式に整理する。次に、CQ に関連する研究論文 を網羅的かつ系統的に検索する。この際、文献データベー スや検索キーワードの使い方で検索結果が大きく異なるた め、CQ ごとに異なるデータベースの利用やリファレンス サーチの追加、キーワードには medical subject headings (MeSH) や「""」ダブルクォーテーションを活用するなど、 検索が決して漏れることのないよう慎重に作業を進める必 要がある。さらに、検索された一次研究に対して直接性・ 品質・精確性・バイアスリスクを評価し、SR の対象とす る研究と除外する研究に分ける。対象研究については、対 象・介入・対照・結果数値などを要約し、十分な数のデー タが揃えばメタアナリシス (MA) の解析手法(必要に合 わせて感度解析やサブグループ解析等も)を行い、結果を フォレストプロット形式でわかりやすくまとめていく。 MAには様々な手法があるが、基本的には分散の値をもと に重み付け平均値を算出し、効果指標に沿って統合解析し ていくこととなる。最後に、SR 特有のバイアスとして publication bias を検証する。

本講演では、筆者がこれまで SR 及び MA を行ってきた 経験を踏まえ、研究の作成過程に沿って基本的なところか ら具体的に解説させていただきたい。

26. ウイルス感染症に合併する真菌症について 詫間 隆博

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

ウイルス感染症に合併する真菌症は大きく分けて3通りあり、ウイルスが免疫細胞に感染するもの、免疫抑制状態において混合感染するもの、ウイルスは免疫細胞に直接感染はしないが局所あるいは全身性免疫を低下させるもの、に分けられる。最初の免疫細胞が傷害されるタイプのものは、HIVによる後天性免疫不全症候群、HTLV-1による成人T細胞性白血病、EBVによるバーキットリンバ腫などが挙げられ、それらに対する治療薬による免疫低下が関与する場合もある。2番目の免疫抑制状態としては、悪性腫瘍に対する抗癌剤治療、自己免疫疾患に対する免疫抑制剤治療などが挙げられる。本講演ではそれ以外の3番目のタイプである、一見免疫低下はきたさないように見えるのに、なぜか真菌感染を起こしてしまう場合について取り上げる。

特に基礎疾患がないのに, ウイルス感染症後に真菌感染症をきたすものとして知られているのは, ほとんどは呼吸器感染症である。特に有名なのは, インフルエンザ後の侵

襲性アスペルギルス症であり、インフルエンザ A 感染後にリンパ球減少を伴い、既存の肺疾患を持っていない幅広い年齢層にも発症することが報告されている。同様に、重症熱性呼吸器症候群(SFTS)や RS ウイルス感染後にもアスペルギルス感染症が起こったとの報告もあり、気道感染を起こすウイルス感染は、糸状菌の感染を起こしやすくする可能性があるのかもしれない。近年では、重症のCOVID-19 に関連したアスペルギルス症の報告があり、COVID-19 関連肺アスペルギルス症(COVID-19-associated pulmonary aspergillosis;CAPA)という病態が提唱されている。

CAPA のメタ解析 (Mycoses 2021: myc. 13292) によ ると、ICU 入室 COVID-19 患者の 10.2% に CAPA を発症 し、死亡率54.9%であったと報告されており、頻度や重 症度はインフルエンザ関連肺アスペルギルス症と類似して いるといわれている。しかし、実際には気道に付着し、た またま培養されただけの状態から、全身性に播種する病態 まで様々な病勢のアスペルギルス症が存在するため、どう いう基準でどこまでアスペルギルス症と診断するかが問題 になっている。また、死亡率が高いとはいえ、どこまでア スペルギルスが死因に関与したかも考慮する必要がある。 CAPA 186 例中 97 例 (52.2%) 死亡したという報告 (Emerg Infect Dis 2021, 27:1077-86) によると、アスペルギルス が死亡に関与したものに限ると死亡は32例(17.2%)に なり、COVID-19が関与しないアスペルギルス単独の死亡 に限ると7例(3.8%)となり、アスペルギルス以外の問 題も死因に大きく関与していることがうかがえる。このよ うに、深在性真菌症の治療においては、真菌に対する治療 のみならず、全身性のさまざまな問題に同時に対処してい くことが重要である。

シンポジウム1 整形外科領域における感染症治療の 基本

1. 整形外科領域感染症治療の基礎知識 (抗菌薬) 國島 広之

聖マリアンナ医科大学感染症学講座

近年,従来からの methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) や methicillin resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE) などの薬剤耐性菌感染症のほか,市中感染型 MRSA や基質拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌 (ESBLs),カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) など様々な薬剤耐性菌の増加ならびに,超高齢者や免疫不全を含めた易感染患者の増加に伴い,感染症のより適切な診断の治療が必要である。特に整形外科領域では,本来無菌的部位である骨・関節は感染防御機能が低いことが知られているとともに,人工物感染は術後長期にわたり感染リスクがみられる。手術部位感染が発生した場合は,患者 QOLの低下ならびに侵襲性の高い再手術に至ることから,より

確実な抗菌薬適正使用(Antimicrobial Stewardship)が求められている。世界保健機関(WHO)は、2011年4月のWorld Health Dayにおいて、世界的な薬剤耐性菌対策を求め、2016年に開催された伊勢志摩サミットでは薬剤耐性菌に対する世界的な取り組みが討議され、我が国では薬剤耐性(AMR)アクションプランがスタートしており、One Healthを含めた抗菌薬適正使用に関わる Antimicrobial Stewardshipが展開されつつある。医療施設では感染症医、薬剤師などによる抗菌薬適正使用支援チームの活動が行われ、2018年からは診療報酬においても抗菌薬適正使用支援加算が算定されている。整形外科医の丁寧な診断と治療は勿論のこと、多職種からなる活動により、患者予後のより一層の改善が期待される。

2. バイオフィルム感染症の基礎 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

整形外科領域では人工膝関節や人工股関節など各種イン プラント治療が行われている。その一方で、頻度は極めて 低いものの Staphylococcus 属による人工関節置換術後の感 染事例も報告されており、その多くに原因菌におけるバイ オフィルム形成の関与が指摘されている。S. aureus が形 成するバイオフィルムの構成成分は extracellular DNA, surface protein, polysaccharide intercellular adhesion (PIA) などであるが、その構成比率がメチシリン耐性の 有無で異なる。さらに最新の研究から S. aureus 野生株の 中にバイオフィルム産生量が高い ST 合剤耐性 small colony variants (SCVs) を含む SCV ヘテロ耐性株が存在す ることが明らかになった。バイオフィルムは消毒薬や抗菌 薬などの透過を抑制し殺菌効果を減弱するため、その殺菌 および治療として、抗菌薬投与期間の長期化など課題が残 されている。本講演では、staphylococcal biofilm の特徴 など基礎的部分を解説する予定である。

3. 化膿性脊椎炎に対する治療の基本 山田 浩司

中野島整形外科

骨関節感染症の治療で最も重要なのが、原因菌の同定である。原因菌不明の治療は、抗菌薬の選択が難しく治療に難渋する場合がある。特に脊椎の感染は、四肢と異なり切断という選択肢がなく、原因菌同定の重要性は高い。抗菌薬を投与する前に少しでも原因菌の同定確率を上げるため、あらゆる努力を惜しまず行う必要がある。血液培養は、必ず2セット以上採取することが重要である。画像評価で穿刺可能な膿瘍や組織があれば、イメージガイド下で組織生検を行う。CTガイド下、透視下、エコー下などの方法があり、状況に応じて最も有用な方法を選択する。得られた検体は速やかに培養や病理に提出する。培養結果の信頼性を上げるため、検体を採取する際はしっかりと消毒し、乾

燥させてから、マスクや手袋をして行うべきである。全身 状態が落ちついていれば、原因菌が同定されるまで可能な 限り抗菌薬を中止するべきである。治療の基本は、適切な 抗菌薬投与と局所安静である。初期は、荷重するだけで炎 症所見が増悪するため、ベッド上安静を徹底し抗菌薬の治 療判定を行うべきである。骨破壊が少なく、炎症が限局的 な症例は、抗菌薬投与だけで十分に改善が見込める。原因 菌として、国内では MRSA 感染の可能性もある。抗菌薬 の選択は、感受性だけでなく骨移行性も含め総合的に判断 していくことが重要であり、 臨床的にしっかりと改善する 抗菌薬を選択していく必要がある。一方、四肢の麻痺や膀 胱直腸障害(尿閉など)が出現した場合は緊急手術になる こともあるので、速やかに整形外科、あるいは脊椎外科医 に相談されると良いだろう。短すぎる投与期間は感染再燃 リスクを伴う。再燃すれば最初から治療をやり直さなけれ ばならなくなり、手術加療が必要となる場合もあり患者負 担は増大する。そのため、抗菌薬の投与期間は慎重に判断 していく必要がある。

4. Infection control by Continuous Local Antibiotics Perfusion (CLAP) for orthopedic trauma

圓尾 明弘

製鉄記念広畑病院整形外科

【CLAP の概要】整形外科外傷の治療は、骨折部をイン プラントで固定すること、損傷した軟部組織の再建を行う 必要がある。しかし経過中に感染を合併すると治療に難渋 する。その原因として病巣は血腫や死腔ができるので抗菌 薬が届きにくく、インプラントの周囲にはバイオフィルム が形成されて抗菌薬に耐性を示すことが挙げられる。その ため病巣に効率よく抗菌薬を届けるために局所に持続的に 抗菌薬を移行させる Continuous Local Antibiotics Perfusion (CLAP) という概念を提唱した。骨髄内には intra medullary antibiotics perfusion (iMAP) として骨髄に留 置する針から髄内に抗菌薬を注入し、軟部組織内には intra soft tissue antibiotics perfusion (iSAP) として皮下や筋 肉内にダブルルーメンのチューブを配置して一方から抗菌 薬を注入し一方から陰圧をかけて吸引し、これらを組合せ て抗菌薬を局所に移行させる手法である。局所には、 濃度 依存性抗菌薬のゲンタマイシンを 1,200 μg/mL で 2 mL/h で注入している。これは耐性菌も死滅する mutant prevention concentration (MPC) を遥かに超えているため、耐 性菌を誘導することなく、耐性菌も制圧できる濃度である。 またバイオフィルムを根絶する Minimal biofilm eradication concentration を目標としているためインプラントを 温存しての感染制圧ができている。経過中は、ゲンタマイ シンの血中濃度をトラフ値の2.0以下になるように投与濃 度を調整する。

【手術の基本的な手技】CLAP を構築する上で骨髄内に

感染が波及した領域の辺縁にiMAP pin を設置する。そこから生理食塩水を注入し髄内を通って感染巣に誘導されることを確認する。さらに骨折部周囲の死腔にチューブを配置してNPWTに連結して陰圧をかけると、骨と軟部の感染巣全体に薬液が灌流される。インプラントの種類が髄内釘、プレートなどによってCLAPの構築方法が変わるのでその方法を紹介する。術後は前述のレジメで抗菌薬局所投与を行い、感染が落ち着いたと判断するまでの約2週間継続する。抗菌薬全身投与は原疾患に準じて併用する。

【臨床成績】感染のリスクの高い汚染が強い開放骨折には、予防的にCLAPを介入させている。一般的には感染のリスクが高いとされるGustilo IIIでは感染率が15.6%から0%に下げることができたと報告している。また骨接合後の感染においては、インプラントを温存しながらの治療は困難とされるが、CLAPを併用することで87%でインプラントを温存して感染の制圧が可能であったと報告している。これまでは、整形外科外傷の感染制御においてインプラントが感染巣に存在することを回避してきたが、CLAPを介入する前提では骨折部の安定性が感染の制御にも有利に働くため、積極的にインプラントの内固定を優先する戦略が取ることができる。CLAP構築の方法を習熟する必要はあるが、外傷治療において整形外科医が知っておくべき手技になりうると考える。

5. 整形外傷患者における感染対策と陰圧閉鎖療 法(NPWT)

鈴木 卓

帝京大学医学部附属病院外傷センター

【背景】整形外傷領域における感染対策では、通常の整形外科の待機手術とは異なった戦略が必要である。高エネルギー外傷では局所にとどまらない広範な骨軟部組織損傷があり、局所の血流障害を伴っている場合も少なくない。また、開放骨折では細菌が進入した前提での治療が必要である。骨折治療という性格上から手術施行可能時期の範囲が狭いため、受傷前より患者がもつ肥満、喫煙、糖尿病、MRSA保菌などの精査・加療や皮膚の清浄化ができないなどの特殊事情がある。また、多発外傷患者ではさらに大量輸血、免疫力低下、ICU入室による院内感染、呼吸器や尿路感染の併発などさまざまな問題がある。こうした手術部位感染(SSI)の高リスク創をいかに感染させないか、感染した場合はどのように治療すべきか、様々な手段が必要となっている。

【NPWT 1】感染予防策としては、例えば開放骨折であれば抗菌薬の早期使用開始、早期適切なデブリドマンと洗浄、軟部組織再建などがあり、それらを補佐する手段として NPWT が一般的となっている。我々の施設では、1年間に平均で 100~150 部位の開放骨折を治療し、また、開放骨折だけでなく、感染が危惧される症例あるいは感染後の軟部組織再建の一助として、年間で約 100 症例の NPWT

の経験がある。その適応は、外傷性裂開創、手術後離開創・開放創、四肢切断端開放創、デブリドマン後皮膚欠損創、が挙げられており、整形外傷における感染予防と親和性が高い手段である。周囲環境からの隔離を図ることができ、新たな細菌の進入予防に役立っている。

【NPWT 2】海外では初期の動物実験の結果から局所血流増加作用や、細菌・漿液成分・血腫等の減少作用が注目され、さまざまな機能を備えた NPWT 機器が開発されてきた。近年、わが国でも NPWT 機能に加え、生食などの洗浄液を定期的に注入・貯留・排出し陰圧を付加する局所陰圧洗浄療法機能を有する治療システムが保険収載され使用可能となった。滲出液と感染性老廃物の除去を図って創傷治癒を促進する方法であり、感染徴候のある創や汚染創がよい適応となる。これまで当施設では感染の成立した外傷創に 4 例使用し、いずれも最終的に感染制御が得られた。

【NPWT 3】最近、SSI 予防のための専用機器である切開創管理システムが保険収載された。もともと、WHO (2016)の手術部位感染予防ガイドラインに、感染リスクの高い患者のSSI 予防のため一次縫合創上に NPWT を使用することが考慮されてもよい、と推奨されてきたものである。保険算定要件を満たすのは容易ではないが、感染創あるいは感染既往創の創傷に対する術後感染予防のためのNPWT として 2 例に使用し、SSI を生じることなく創治癒が得られた。

【結論】通常の開放創に用いる NPWT, 洗浄機能が付いた NPWT, 一次縫合創上へ用いる NPWT を適宜使用することは,整形外傷領域の感染予防と治療の手段として有用と考えられた。

6. 人工股関節周囲感染に対する治療の基本内山 勝文¹,福島 健介²,池田 信介²,小山 智久²,大橋 慶久²,森谷 光俊²³,高山 陽子⁴,星山 隆行⁴⁵,和田 達彦⁴⁵,中村 正樹⁴,高平 尚伸⁶,高相 晶士²,仁井見 英樹⁻,花木 秀明˚¹北里大学医学部医学教育研究開発センター医療安全・管理学研究部門

- 2北里大学医学部整形外科学
- 3里河内病院整形外科
- 4北里大学病院感染管理室
- 5北里大学医学部膠原病感染症内科
- 6北里大学医療衛生学部リハビリテーション学
- 7富山大学医学部臨床分子病態検査学
- *北里生命科学研究所感染制御研究センター

【はじめに】人工股関節置換術および人工骨頭置換術後の感染は、術後合併症のなかで最も厄介なものであり、その制御・治療は困難である。その治療は、いかにして感染を診断・制御し、その後にどのように関節機能を再建するかである。本発表では、整形外科領域の人工股関節周囲感染(PJI)に対する診断・治療の基本と治療の実際につき

シンポジウム2 薬剤耐性真菌

説明する。

【診断】症状,血液検査,細菌培養検査,画像から診断する。術後1カ月以内に発症する急性感染,3カ月以上たってから発症する遅発性感染では経過が異なる。まずは原因菌を同定することが重要であるが、原因菌が不明なことも少なくない。感染の有無を判断するには様々なバイオマーカーが有用であるが、当院ではPCRを用いたTm mapping 法より、原因菌の検索を行っている。

【治療:人工物の抜去】感染の鎮静化には人工物の抜去が必要になる。術後早期に生じた感染で、インプラントがまだ固着していない場合、抜去は容易であるが、術後3カ月も経過するとインプラントと骨は固着し始める。遅発性感染の場合、感染によりインプラントが弛んでいれば抜去は容易であるが、骨と固着している場合は抜去が困難であり、抜去時に骨折を生じさせないような工夫が必要である。

【抗菌薬含有骨セメントスペーサー】抗菌薬の局所への高濃度の徐放を目的に人工物抜去後の死腔にセメントスペーサーを留置する。可能な限り高濃度で持続性のある抗菌薬の徐放が望ましい。当院ではスペーサーからの抗菌薬の徐放を促すためにリン酸カルシウムペーストを用いて独自のセメントスペーサーを作成している。最近は固着したステムを温存し、骨頭のみのセメントスペーサーを作成、留置し感染の鎮静化をはかることもある。

【再置換術】インプラントの抜去とデブリドマンにより、骨欠損が生じることがある。小さい骨欠損には、抗菌薬を含有させた骨セメントを補填し、そこにインプラントを設置する。骨欠損が大きい場合は、当院の骨バンクから提供された同種骨を併用した再置換術を施行し、股関節機能の再建を目指す。

【抗菌薬】原因菌が検出されれば、骨、関節への移行のよい感受性のある抗菌薬を静脈内投与するが、インプラント表面に形成されたバイオフィルムにより、通常抗菌薬のみでは感染の鎮静化は困難である。瘻孔がない急性感染の場合には、一部のパーツを交換しインプラントを温存したデブリドマンを考慮する。この場合、最低6週間の抗菌薬治療が推奨される。インプラントを抜去した場合は、5~7日の静脈内投与の後、次の手術まで経口抗菌薬を継続する。当院では次の再置換術まで(6~8週後)抗菌薬を継続し、再置換術の後1~2週の静脈内投与の後、経口抗菌薬投与に変更する。感受性のある経口抗菌薬を最低術後3カ月は継続する。

【今後】圓尾らは iMAP, iSAP により骨髄炎, 軟部感染症に対する良好な治療成績を報告しており, 本法の PJI への応用に期待する。

1. 薬剤耐性カンジダ

槇村 浩一

帝京大学医真菌研究センター

特定の真菌が特定の抗真菌剤に対して低感受性を示すカ ンジダの例は、C. krusei (Pichia kudriavzevii) のフルコナ ゾール耐性等の例が知られており、菌種が同定できれば、 感受性試験の結果を待たずして感受性の推定がある程度可 能となる。それとは別に、本来当該抗真菌薬に対して感受 性が期待される菌種内に出現する耐性菌株が臨床的に問題 となっている。アゾール系抗真菌薬に対する耐性機序とし てはエルゴステロール生合成経路の標的酵素に関連した遺 伝子 (ERG11, ERG3) 変異が主因であり、また、キャン ディン系抗真菌薬に対する耐性機序としては、細胞壁骨格 を形成する 1.3-β-D-グルカン生合成酵素に関連する遺伝子 (FKS1, FKS2) 変異が主因であるが、これに加えて当該 薬剤に対する排出ポンプ系に関する変異が示されている。 薬剤排出に関与する遺伝子としては、MSF (major faciliator superfamily) トランスポーターに属する MDR1 (BENr) と、ABC(ATP-binding cassette) トランスポーターの PDR familyに属する CDR1 および CDR2 の発現上昇が耐性に 関与していることが示されている。次世代シークエンシン グによる解析では、従来報告されていない遺伝子変異も認 められている。さらに、新興病原カンジダは抗真菌薬耐性 となる傾向が高い。そのような新興真菌の最右翼は、我が 国で見出され世界初のパンデミック真菌として報告されて いる C. auris である。本菌は、2005年に国内外耳道炎症 例から見出され、2009年に新種記載された病原酵母であ る。本菌は高い環境生残性と抗真菌薬耐性傾向を示し、概 ね2016年までに南極を除く地上全ての大陸において本菌 によるアウトブレークを生じた。現在までに国内から分離 された株は、一部に耐性傾向は示すものの外耳道炎または 中耳炎原因菌に限られており、全身感染例は知られていな い。今後インバウンドならびにメディカルツーリズム機会 に海外からの汎世界流行株の流入に注意が必要である。ま た、今般の COVID-19 蔓延下に本菌のアウトブレークが 各国から報告されていることも併せて警戒したい。自然界 における本菌のニッチは不明であるが、流行地においては 広範囲の医療環境、並びに患者皮膚および粘膜上に広く生 育しており、院内環境下に療養している患者に定着した後、 不詳の経路により高率に真菌血症の原因菌となる。本菌の 国内在来株(東アジア株 clade II)以外の型(パンデミッ ク株:南アジア型 clade I,南アフリカ型 clade III,およ び南アメリカ型 clade IV) が得られた場合は、次亜塩素酸 等を使用して医療環境の消毒を徹底する必要があろう。ま た、その他の新興カンジダとして近年インドから報告され た C. blankii もアゾール系抗真菌薬に耐性であり、アウト ブレーク例が知られていることから注目したい。

2. 薬剤耐性アスペルギルス 梅山隆, 宮澤拳, 高塚翔吾, 舘野円花, 星野泰隆, 村長保憲, 山越智, 村山琮明, 宮﨑 義継

国立感染症研究所真菌部

アスペルギルス症は、環境中に浮遊している Aspergillus 属糸状菌の胞子・分生子を吸入することで生じる深在性真菌症のひとつである。侵襲性肺アスペルギルス症は、好中球減少症や造血幹細胞移植患者などに発症し、現在最も有効とされている治療薬を用いてもなお致死率が高い。ただでさえ治療に難渋する肺アスペルギルス症であるが、この10年以上、薬剤耐性アスペルギルスの出現が問題視され続けている。

アスペルギルス症に有効な抗真菌薬は主にアゾール系、ポリエン系、エキノキャンディン系の3クラスである。現状では経口抗真菌薬として承認されているのはイトラコナゾール・ボリコナゾールの2種類のアゾール系のみであり、長期投与が必要な外来治療において重要な役割を担っている。アゾール系薬はアスペルギルス症治療薬の中心であるため、アゾール耐性化により、さらに治療を困難にさせる可能性がある。アゾール系薬の標的であるCyp51Aの変異やプロモーターの多重化による発現上昇が、Aspergillus fumigatus の主要な耐性化要因とされているが、近年、Hmg1 などの他の遺伝子変異の関与も示されてきている。耐性機序として、同一患者におけるアゾール薬の長期投与が1つの原因とされている。また、アゾール系薬と似た化学構造を持つ農薬の大量散布が、環境中のアスペルギルス属の薬剤耐性獲得に寄与している可能性が議論されている。

アスペルギルス症の主要病原体は A. fumigatus であるが, 近縁種として A. lentulus, A. viridinutans, A. felis などが 近年報告されている。これらの近縁種は A. fumigatus と比 較してアゾール系薬やアンフォテリシン B に低感受性を 示すことが知られており,治療薬の選択のためには正確な 同定が必要とされている。

薬剤耐性の分子メカニズムの解明が薬剤耐性問題克服のために重要である。本シンポジウムでは、以上のような薬剤耐性の現状について解説するとともに、我々が取り組んでいる薬剤耐性アスペルギルスのゲノム解析・ゲノム編集技術による研究を紹介する。

3. 薬剤耐性真菌検出法の開発 渡邉 哲 ^{1,2}, Hazim Khalifa¹, 新居 鉄平 ¹, 亀井 克彦 ^{1,2}

¹千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野 ²千葉大学医学部附属病院感染症内科

全般的に真菌は菌種同定に時間を要する。近年酵母では MALDI TOF-MS の発達によりその問題は解消されつつ あるが、稀少な酵母では遺伝子解析による同定が求められ る。糸状菌においても、隠蔽種を含めた近縁菌との正確な 鑑別のためには遺伝子同定が必要となるケースが多い。また真菌は感受性試験を行う際の判定時間が菌種によって異なる場合もあり、最終的な MIC 報告までにかなりの日数が経過してしまうこともしばしばである。このような状況から、実際の医療現場ではまず形態学的観察や MALDI TOF-MS の援用等により菌種を推定し、その菌種における一般的な薬剤感受性パターンデータをもとに初期投与薬剤が決定されていることが多い。通常はその手順で「不適切な薬剤選択」等の問題が起きることはそれほど多くない。一方で、近年増加している真菌の獲得耐性はこの一般的な手順の妥当性を覆してしまいかねない問題である。とくに Aspergillus fumigatus のアゾール耐性、Candida glabrata のエキノキャンディン耐性、C. auris の多剤耐性等は世界的に医療上の大きな懸念材料となっていることはすでに多く述べられている通りである。

獲得耐性の機序には薬剤標的タンパクや薬剤排出ポンプ の過剰発現、標的タンパクの変異など様々なものが知られ ている。我々はこれまで主に遺伝子変異に由来する耐性機 構について研究し報告をしてきた。その中で、A. fumigatus のアゾール耐性の原因となる Cyp51A タンパクの変異、C. glabrata のエキノキャンディン耐性をもたらす FKS タン パクの変異等について、ミスマッチ二重鎖切断酵素である Surveyor Nuclease (SN) を用いた簡易検出法を開発した。 検出された菌株に対し本法を施行することによって遺伝子 変異の有無を迅速に確認でき、耐性株である可能性を情報 として主治医に提供できる。ただしSN はリファレンス配 列に対する変異の有無を判定するものに過ぎない。 Cyp51AやFKSといった耐性に関わるタンパクでは耐性 を誘導する変異 (いわゆる Hot Spot) と耐性に関与しな い変異とがあるため、SNで変異陽性となったものが実際 に耐性であるかどうかについては、さらに遺伝子配列解析 とともに、実際に薬剤感受性試験が必要であることについ ても十分説明をしておく必要がある。

本講演では先に述べた SN の他, 現在ブラジルサンパウロ州立カンピーナス大学と共同で開発を進めている LAMP 法による耐性遺伝子検出についても述べてみたい。

4. 耐性真菌感染症の診療の実際―慢性進行性肺 アスペルギルス症での経験―

金澤 潤 ',岡田 悠太 ',小澤 優 ',佐藤 裕基 ',山岸 哲也 ',野中 水 ',平野 瞳 ',荒井 直樹 ',兵頭 健太郎 ',三浦 由記子 ',林原 賢治 ',薄井 真悟 ',大石 修司 ',齋藤 武文 '

1 茨城東病院呼吸器内科

2 茨城東病院臨床研究部

慢性進行性肺アスペルギルス症(chronic progressive pulmonary aspergillosis: CPPA)は陳旧性肺結核、肺気腫など既存の肺病変を有する患者に発症する慢性進行性疾患である。治療は抗真菌薬投与であり、深在性真菌症の診

断・治療ガイドライン 2014 ではミカファンギン(MCFG)とボリコナゾール(VRCZ)が CPPA 初期治療の第一選 択薬として推奨されている。抗真菌薬は通常 6 カ月以上の 長期投与が必要となり、維持療法として VRCZ、イトラコナゾール(ITCZ)を使用する。治療の進歩にも関わらず 5 年生存率は 50% 程度で、未だ予後不良な疾患である。近年、治療抵抗因子として薬剤耐性アスペルギルスや関連種(cryptic species)が注目されている。

1997年に初めてITCZ耐性 A. fumigatus が報告され、近年はオランダを中心としてアゾール耐性 A. fumigatus の増加が報告されている。その原因としてアゾール系農薬散布による環境中での耐性獲得とアゾール系抗真菌薬の長期投与に関連する耐性獲得が考えられている。ITCZ の累積投与期間とITCZ の MIC に正の相関があることが報告され、抗真菌薬の長期使用が耐性化を誘導することが示されている。当院でも VRCZ 投与中に VRCZ 高度耐性株が検出された CPPA 症例を 2 例経験した。

【症例 1】84 歳男性。X-5年肺結核の治療歴あり。X年 2 月湿性咳嗽,体重減少,両肺上葉陰影が悪化し,アスペルギルス抗体陽性,喀痰,気管支洗浄液から A. fumigatus が検出され CPPA と診断した。MCFG,VRCZ を投与し、一時的に改善するも再増悪し,VRCZ 開始 6 カ月の喀痰で VRCZ の MIC 8 μ g/mL と高値の A. fumigatus が検出された。治療開始 1 年で死亡した。

【症例 2】64 歳男性。上葉優位型肺線維症で経過観察中に咳嗽,両肺上葉陰影が悪化した。アスペルギルス抗体陽性,気管支洗浄液から A. fumigatus が検出され CPPA と診断した。X 年 5 月より MCFG,VRCZ で治療するも CRP 5~10 mg/dL 程度で遷延し,両肺上葉の破壊が進行した。VRCZ 開始 7 カ月の喀痰で VRCZ の MIC 4 μ g/mLの A. fumigatus が検出された。MCFG,アムホテリシン B リポソーム製剤で改善なく治療開始 1 年 3 カ月で死亡した。2 例ともアゾール系抗真菌薬の標的部位である 14α -デメチラーゼをコードする CYP51A 遺伝子に変異が確認された。

現在使用可能な経口薬は VRCZ, ITCZ のみであり,注 射薬である他抗真菌薬への変更は基本的に長期の入院を要 する。症状が乏しい場合などは抗真菌薬変更の判断が難し いことを経験しており,薬剤感受性検査により適切な時期 に抗真菌薬を変更することを可能にする。検査体制の整備 が望まれる。

シンポジウム3 忘れてはならない寄生虫症

1. がんセンターにおける寄生虫症の経験 倉井 華子

静岡県立静岡がんセンター感染症内科

衛生環境が整い国内で寄生虫感染症を経験することは少なくなった。寄生虫疾患を鑑別に挙げることや診断技術が衰えてきている一面もある。ただ、がんに特化した専門施

設であっても年間数例ではあるが寄生虫疾患を経験する。

がん専門病院で経験しやすい寄生虫症はいくつかのパターンに分かれる。最も多いのは偶発的に見つかるパターンである。がんセンターでは他院に比べ、内視鏡や造影 CT, 組織診断の閾値が低い。そのため画像の読影や病理部門で疑われ診断されるケースが多い。アメーバ症、鞭虫症などは内視鏡で診断されることが多く、住血吸虫症やアメーバ症などは病理部門で診断されることが多い。2つ目は免疫不全に伴う寄生虫感染症として、トキソプラズマや糞線虫症などがあるが自施設では経験が少ない。3つ目は感染症専門医がいるため他施設からセカンドオピニオンとして紹介されてくるケースである。

がん専門施設であっても寄生虫感染症は経験しうる。疾 患を疑う目,自身で診断が難しい場合も,どの施設や人に 相談すればよいのかネットワークを築いておくことがすべ ての感染症医師および臨床検査技師に求められる。

2. HIV 診療における寄生虫症 渡辺 恒二

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 国内における HIV 感染症は、主に性感染症として流行 し、特に男性同性間性的接触が高リスクとなる。すなわち、 HIV 診療における寄生虫症とは、男性同性間性的接触者 を中心に、性感染症として流行する寄生虫症と言い換える ことが出来る。女性の HIV 感染者が少ない日本では、性 感染症として頻度の高い寄生虫症である膣トリコモナス症 について、HIV 診療で遭遇することは、極めて稀である。 一方、腸管寄生虫赤痢アメーバによる感染症(アメーバ赤 痢)は、非常に多くみられる。感染経路は糞口感染である が, 男性間性的接触者では, 複数人での性交渉を通じた肛 門性交後の oral-penile sex や肛門を直接舐める oral-anal sex により、糞口感染症が伝播する。アメーバ赤痢のほか、 ジアルジアやクリプトスポリジウム症の原虫症. A型肝 炎や細菌性赤痢なども、性感染症として伝播する。講演で は、HIV 感染者だけでなく、非 HIV 感染者や女性にも感 染拡大が起こりつつある、アメーバ赤痢の疫学について述 べたのち、臨床像について解説する。アメーバ赤痢は、無 症候性持続感染から致死的感染症まで幅広い臨床像を呈し, 症状は多彩である。最も注意する重症病態としては、大腸 穿孔を来たして死に至る劇症型アメーバ赤痢が挙げられる。 劇症型アメーバ赤痢の病初期は、回盲部に病変が限局する ことが多く、下痢や血便などの消化器症状を伴わない。そ のため、赤痢アメーバの感染が疑われることは少なく、虫 垂炎と診断されて虫垂切除が行われることが多い。手術に より、一旦は軽快を得るものの、赤痢アメーバへの抗菌療 法が行われない場合、腸管穿孔を繰り返し、重症化してし まう。劇症型アメーバ赤痢では、生前未診断で、剖検によ り赤痢アメーバの同定が為される例も多く、国内の各施設 から、毎年のように報告されている。すなわち、アメーバ

赤痢では、早期診断の有無が予後を左右する。一方で、アメーバ赤痢に対する国内診断体制は、2017年末に間接蛍光抗体法試薬の製造中止、抗体測定が不可能となって以降、極めて脆弱である。演者らは、国内未承認かつ欧米では標準的とされる、糞便抗原検査(2020年薬事承認)、ELISAによる血清抗体検査、糞便 PCR 検査などの有用性を検証しているため、その進捗状況も交えて、国内診断体制についての展望を紹介する。また、臨床現場でのアメーバ赤痢をどのように診断するか、無症候性持続感染者に対する血清抗体スクリーニングと糞便 PCR 検査、腸炎患者での抗原検査と抗体検査、肝膿瘍患者への血清抗体検査、PAS染色による生検組織検体の赤痢アメーバ同定、など、実際の臨床現場で実践すべき診断方法について、解説したい。

3. 市民病院で出会う寄生虫症 吉村 幸浩

横浜市立市民病院感染症内科

【症例1】30歳代ラオス人女性。2年前にHIV感染が確認されたが、CD4数500以上で全身状態良好なため、当時の基準で抗HIV導入はされていなかった。某日便から白い紐のようなものが出たとのことで便寄生虫検査を施行したところ、条虫卵および肝吸虫卵、糞線虫ラブジチス型幼虫を認めた。ガストログラフィン投与によって虫体が排泄され、無鉤条虫が確認された。その後イベルメクチン、プラジカンテル投与によって駆虫に成功した。

【症例2】20歳代日本人女性。コンゴ民主共和国において4カ月間看護活動に従事した。現地滞在中より皮下腫脹を繰り返していたが自然に軽快した。帰国後眼瞼に動くものを自覚したため来院。Loa loaによる皮膚爬行症と診断し、アルベンダゾールによって治療を行い、軽快した。

【症例3】50歳代、種子島出身の日本人男性。原因不明の胸膜炎、冠動脈ステント留置術後、SLE疑いにて通院加療中、6月よりメチルプレドニゾロンが開始されていた。7月上旬に左側腹部痛が出現し、腹痛・嘔吐を繰り返すため、同月下旬に麻痺性イレウスの診断で入院。入院後 SLE 腸炎が疑われためステロイドが増量されたが、症状は軽快しなかった。8月上旬に上部消化管内視鏡を施行したころ、胃粘膜下生検にて糞線虫を認めた。そのため感染症内科に相談されたが、Klebsiella pneumoniae 菌血症を合併し、翌日に死亡した。

【症例 4】40歳代日本人男性。10月にガーナとセネガルに2週間出張した。帰国7日後発熱が出現し、近医受診したが感冒疑いとされて自宅療養していた。発症6日目、意識障害が出現したため当院へ救急搬送された。マラリア迅速キット陽性、鏡検でも熱帯熱マラリア原虫を多数認め(寄生率23%)、重症マラリアの診断で入院となった。気管挿管後、キニーネ注射薬、アーテスネート/ルメファントリン合剤経鼻胃管投与、ミノサイクリン点滴にて治療を開始して集中治療を行ったが、発症7日目に脳浮腫が出現し、

脳波はほぼ消失した。同日にショックとなり、発症8日目 に死亡した。マラリアの予防内服は行っていなかった。

4. 日本国内のトキソプラズマ感染症 保科 斉生

東京慈恵会医科大学感染制御科

トキソプラズマ症は、Toxoplasma gondii の感染により引 き起こされる原虫症である。トキソプラズマ症の病態は, 宿主の状態により大きく変わることが知られており、主に 免疫不全者と胎児の感染が問題になる。健常成人の感染は ときに無症候であり、発症した場合の発熱やリンパ節炎も 自然に軽快する。ただし、AIDS 患者や臓器移植患者など の免疫不全者が罹患するトキソプラズマ症は、脳症や肺炎 を来たし、致死的な病態に進展することもある。このよう な症例の多くは、過去に感染した原虫が中枢神経などにブ ラディゾイトを形成し、宿主の免疫機能低下に伴いタキゾ イトが再増殖するために起こる病態である。一方、先天性 トキソプラズマ症は、妊婦の初期感染が問題であり、流産 や水頭症、網膜炎などの症状を引き起こす。トキソプラズ マに感染すると、長期間にわたり抗トキソプラズマ IgG 抗体の上昇が認められるが、抗体保有率は食事内容や年齢 の上昇と相関することが知られている。国内の妊婦や HIV 感染者を調査した報告によると、抗体の保有率は10%前 後であり、他国と比較して低率である。つまり国内で発生 するトキソプラズマ症は、比較的稀な疾患であると言える。 しかしながら、先天性トキソプラズマ症は不可逆な病態で あり、 患児の生涯に関わる大きな問題である。 また免疫不 全者のトキソプラズマ症も、予後や神経学的後遺症が問題 である。そして比較的稀な疾患であるがために、診断や治 療が遅延する可能性を有している。ただし、トキソプラズ マ症は感染症法に基づく報告義務がなく、その全体数は把 握できていない。トキソプラズマの感染は、オーシストに 汚染された水や野菜の摂取、食肉に含まれるブラディゾイ トの摂取により成立する。オーシストはネコ科の動物の糞 便に排出されるため、国内ではネコの感染率が問題になる。 東京の保護猫の抗体保有率は5~6%程度であり、室内で 飼育される飼い猫の抗体保有率はより低いものと推測され る。一方、都市部以外の地域や諸島部の猫の抗体保有率は 約10~47%とばらつきが大きく、感染のリスクについて は地域差を考慮する必要がある。一方、家畜の調査では、 牛や豚で抗体の保有が確認されており(家畜の抗体保有率 にも地域差がある),調理不十分な食肉の摂取は感染の原 因となりうる。またジビエとして食肉になる猪や鹿でも抗 体保有が確認されており、適切な加熱調理が必要である。 国外では, 二枚貝がトキソプラズマを媒介する可能性も報 告されており、国内の調査が必要である。本シンポジウム では、近年の国内におけるトキソプラズマ症の状況と、感 染の原因やリスクについて紹介するとともに、国内で感染 しうるトキソプラズマ株と病原性について考察したい。

シンポジウム 4 市中病院における ASP 活動からエビデンスを創出しよう!一市中病院の薬学研究に関する tips—

1. 集中治療領域における薬学研究 今浦 将治

済生会横浜市東部病院

臨床では、エビデンスに基づいた医療が実践されている一方で、未だ多くの問題が解決されておらず、経験に基づいた医療が実践されているのも事実である。そこで、医療人に求められるのがエビデンスの創出である。ここ数十年で薬剤師の業務は大きく変わった。薬剤師の病棟常駐化が進み、薬物治療に関わる機会が多くなった。そんな今こそ、患者の薬物治療に還元できるエビデンスの創出が、薬剤師にも求められる。

「なぜ研究をするのか?」と質問されることがある。そ の答えは簡単で、ワクワク、ドキドキするからである。 ひょっとすると、自分が抱いた疑問は世界初かもしれない し、誰かの役に立つかもしれない。そんなことを思いなが ら、研究の方法を考える。その考える仮定がまた楽しいの である。そして、世界初かもしれない疑問が、自分の手で、 自分の目の前で明らかになる瞬間、最もワクワク、ドキド キする。そして、その研究成果が学術雑誌にアクセプトさ れた時、言葉では表現できないほどの喜びと達成感がある。 この経験は、論文を書いた者にしかわかり得ないが、是非 経験してほしいと思う。研究は、やらなければできるよう にならない。しかし、続けていれば必ずできるようになる。 研究デザインとか、統計解析とか、不安はあるだろうが始 めてみよう。始めれば、頭の中の不安は具現化され、やる べきことが明らかになる。はじめのうちは様々な問題に直 面し、なかなか前に進まないだろう。私は未だにそうであ る。しかし、その一つ一つの積み重ねが、次の研究では活 かされている。

さて、本題の集中治療領域の研究に話を移す。私はこれ までに、集中治療室 (ICU) における抗菌薬治療に関する 論文を数報執筆した。なぜ、論文を書けたのか。それは、 集中治療が薬剤師にとって未開拓の地であり、薬剤師が解 決すべき問題が山積しているからである。その中でも、薬 の投与量は最たるものかもしれない。例えば、敗血症診療 において、適切な抗菌薬治療が重要であることは周知の事 実である。そして、適切な薬物治療には、薬の選択と投与 量が重要であることも明らかである。ところが、敗血症の 病態では、血管透過性の亢進や臓器機能障害などによって 薬物動態が大きく変動する。特に、敗血症の初期治療では 輸液負荷などにより、水溶性抗菌薬の分布容積が増大する ため、その投与量は過少になりやすい。その結果、抗菌薬 を始めたにも関わらず有効な血漿中濃度が得られず、投与 量の問題で治療が遅れていることがある。これこそ、薬剤 師が解決すべき問題である。

本講演では、ICUを担当する薬剤師として、抗菌薬の初期投与設計にどのように関わってきたのか、私の研究を交えながら紹介する。私の話を聞いて、こんなやり方もありだなとか、自分ならこうするとか、何かを感じて考えて、明日に繋げて頂ければ幸いである。そして、皆様が研究するきっかけになれば幸甚である。

2. 病棟薬剤師の ASP 活動を通じたエビデンスの 発信

髙田 啓介, 佐村 優, 廣瀬 直樹, 倉田 武徳, 南雲 史雄, 石井 淳一, 腰岡 桜, 内田 仁樹, 井上 純樹

横浜総合病院薬剤部

抗菌化学療法において治療成績の向上と副作用や耐性菌 などの有害事象を抑制することを目的として米国より Antimicrobial stewardship (AS) が公表され、本邦でも抗菌 薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンスが発表 された。そこでは、薬剤師が主要構成メンバーに含まれた Antimicrobial stewardship team の発足が推奨されている。 一般的に、感染症専門医不在の施設では、AST の専従ま たは専任薬剤師が中心となり AS 活動を展開することが多 いが、プロセス指標やアウトカム指標を改善するには病棟 薬剤師の役割も重要となる。横浜総合病院(以下, 当院) は、300床の中規模病院であるが、常勤の感染症専門医は 不在である。当院では、2012年度から感染症担当薬剤師 を配置し, 医師と病棟薬剤師が協働して, 血液培養陽性例 を対象に薬剤師の早期支援を開始した。また、病棟薬剤師 を中心とした感染症治療の支援として、最適投与量、適正 な抗微生物薬の投与期間, 各種検査の提案なども行ってき た。一方で、自施設における薬剤師主導の AS 活動のプロ セス指標、アウトカム指標の成果は検証できておらず、市 中病院における薬剤師主導の AS 活動の報告も限られてい た。そのため、このようなクリニカルクエスチョンを解決 すべく、AS活動前後における黄色ブドウ球菌菌血症なら びにカンジダ血症におけるバンドル遵守率などの検証を行 い、薬剤師を中心とした AS 活動はプロセス指標や一部の アウトカム指標の改善を図ることが示唆された。病棟薬剤 師は、その活動を通じて稀な症例に遭遇することがある。 このような場合, 既報を精査し, 症例報告なども含めて対 象患者への外挿を検討する。このように非常に報告の限ら れている症例では、症例報告として投稿することで、エビ デンスを創出することが可能であり、病棟薬剤師の AS 活 動を通じた発信となり得る。当院では、超高齢者で認めた Edwardsiella tarda による菌血症などの症例報告を通じて AS活動の有用性を発信している。本シンポジウムでは. 当院の取り組みを例に、中規模病院における病棟薬剤師主 導の AS 活動について、その内容を整理しながら、発信方 法およびエビデンスの創出について考えていきたい。

3. しくじり社会人大学院生が伝えておきたい,大学との共同研究における tips~私のようにならないために~

門村 将太

札幌北辰病院薬剤部

毎年、学会要旨集には読み切れないほど沢山の演題が発表されている。演題発表は、感染制御認定薬剤師(日本病院薬剤師会)の認定要件の1つでもあることから、多くの学会参加者が経験されているだろう。しかしながら、そのうち論文化されるものはごく一部である。演者自身、過去に発表しただけでそのまま PC 内に眠ったままのネタがいくつもある。

なぜ論文化されないのか? その理由は、論文を書いたことがない、業務が忙しくて時間がない、レベルが低い(と思っている)、など様々だろう。そして、おそらく原稿にすらなっていないものが大半ではないかと思われる(少なくとも演者はそうだった)。

それでは、どうしたら論文にできるのか? それは最初から論文化をゴールに設定して研究計画を立てて研究を行う以外にない。しかしながら、それを最初から自分だけでできれば苦労はないわけで、選択肢は、(1)独学でがむしゃらに頑張る、(2) 施設内または施設外の共同研究者を頼る、あるいは、(3) 大学で研究者から教わる、かのいずれかだろう。

演者は(3)の大学で学び直す道を選び、36歳で大学院の門を再び叩いた。入学時の業績は、薬剤師として10年以上勤めていながら、英文0、邦文2報(うち筆頭1報)のみであった。演者は、感染管理チームでASP活動に関わっていく上で過去にいくつかの演題発表の経験があったことから、piperacillin/tazobactamの副作用および相互作用をテーマとして臨床研究を開始した。当初は、あれもやりたい、これもやってみたい…と夢ばかり描いた計画を立てたものの、思うように時間捻出ができずにいくつかはできないままに終わってしまった。最終的には、自施設データを基に論文2報を掲載できたが、この結果は大学教員による指導があったからこそであり、原稿執筆、英文校正、カバーレター作成、投稿、査読、そして論文受理に至るまで継続的にサポートいただいたおかげである。

研究において、医療者の役割は臨床現場で起こっている事象から clinical question を見出すことであり、一方で研究者の役割はそれを research question に変換して論文という形にすることではないだろうか。そして、前者は市中病院でも可能である一方、後者は市中病院だけでは難しい場合が少なくないため、論文化が難しいのだろうと筆者は考える。したがって、論文化ができずに苦しんでいる市中病院の薬剤師は、論文を掲載する一つの方法として、アカデミアの大学教員とともに論文を作り上げていく、という選択肢を考えてみてはいかがだろうか(もちろん、学費がかかり経済的負担があるため、家族を養っている場合は家

族の理解が必要だろう)。

演者は、他の人よりも倍の年月を費やして、大学教員の力を借りて、ようやく学位論文発表にまで至った(執筆時点で論文提出中)、いわゆるしくじり事例である。この発表を聞いていただける方々には演者のようにしくじらないためのtipsをお伝えしたい。

4. 連携からいざなう多施設共同研究成功のため の tips

三星 知

下越病院薬剤課

2021年7月時点で、私(達)はレターなども含めて45報(英21、和24)の実績があり、そのうち40%(20報)が多施設共同研究であった。このことから、私の研究実績は多くの他施設の先生方のご支援およびご協力に基づいていることがわかる。また、これらの多施設共同研究のうち15報は私以外が筆頭著者となっており、筆頭著者となった先生方と多くのディスカッションを重ねることで、得ることができた成果である。このことから、私の強みは「他施設の薬剤師と学び合いながら、論文を書いた経験が多いこと」だと思っている。本セッションでは、これから研究活動を活発化される若手の先生方に向けて、私の経験ベースのtipsを紹介する。当日は、これらのtipsの具体例を交えながら、中小病院の薬剤師が紡ぐ多施設共同研究の可能性を考えていきたい。

Tips 1 まずは連携活動から

いきなり多施設共同研究と言われるとハードルが高くなりがちである。まずはメーリングリストなどを活用し、日々の連携を継続するなど、情報交換から始めるのがお勧めである。

Tips 2 活発なディスカッションから研究へ

情報交換が多くされるようになると、エビデンスに基づいた議論が展開され、エビデンスのない領域に関しても共通認識が作られる。それを解決するための共同研究であれば、参加する側も当事者意識が出てくるため、参加意欲が向上すると思われる。

Tips 3 育成の視点

研究に伴う学会発表や論文作成は、各種認定・専門薬剤師の認定要件になっていることが多い。せっかく研究するのなら、地域全体で薬剤師を育成していく姿勢も大切にしたい。また、多施設共同研究に参加することで、調査シートが入手でき、解析のプロセスなども共有することができるため、初学者にとっては研究を学べる絶好の機会となるだろう。

Tips 4 既存のフレームワークを利用する

新しい研究グループを立ち上げるのは多大な労力を要する。感染系の地域連携のグループなども利用して, 積極的に連携をすすめることは, 多施設共同研究の実施の近道となる可能性がある。また, 大学の研究室と連携して, 遺伝

子解析などの基礎研究も加えることで、研究の幅はさらに 広がると考えられる。

Tips 5 ディスカッションがイノベーションを生みだす

ディスカッションの中から素晴らしいアイデアが生み出されることを,しばしば経験する。研究計画や論文執筆時点でも,このようなプロセスは非常に重要である。

Tips 6 経験者がサポートする

多施設共同研究の倫理審査や研究計画などは、初学者に とっては高いハードルとなるが、経験者が積極的に関わる ことで、ハードルを下げることが可能である。自主性・自 立性という観点も重要だが、仕事をしながら研究をするだ けでも大変な労力である。それも多施設共同研究となると 相当なプレッシャーとなる可能性もあるため、研究を完遂 させるためには、周囲のサポートも非常に重要である。

シンポジウム 5 広域抗菌薬における antimicrobial stewardship を推進するための戦略

1. 広域抗菌薬使用と薬剤耐性の状況を適切に評価/モニタリングする

日馬 由貴

兵庫県立尼崎総合医療センター小児科

薬剤耐性は国内外で医療、経済における重大な脅威であ り、医療者はすべからく意識すべき問題である。薬剤耐性 は抗菌薬による選択圧で増加するため、抗菌薬の無分別な 使用を抑制することが薬剤耐性対策にとって重要である。 特に、大きな選択圧を生じさせるカルバペネムやピペラシ リン・タゾバクタムなどの広域抗菌薬は、患者にとって本 当に必要な時に限って使用することが望ましい。このよう な背景から、病院には広域抗菌薬の使用状況や、その結果 として生じる薬剤耐性菌をモニタリングすることが求めら れている。しかし、モニタリングは正しい手段で行わない と、その解釈が難しくなったり、他院と比較できなくなっ たりする。また、得られたデータは現場に意図をもって フィードバックされないと、「解析する」だけでは意味の ないものとなってしまう。これらのサーベイランスを実行 するための既存のリソースとしては、WHO の提唱する ATC/DDD システム(抗菌薬の分類・標準化に関わる)や、 JANIS,米国 CDC の提唱するサーベイランス基準が挙げ られるが、これらの内容を完全に理解することは、その領 域の専門家でないとなかなか難しい。近年、厚生労働省委 託事業である「AMR 臨床リファレンスセンター」が作成 した院内感染対策プラットフォーム「J-SIPHE」により、 既存のデータを利用して半自動的に抗菌薬使用状況や薬剤 耐性菌の発生状況が把握できるようになった。登録してい る病院は、共通の指標でお互いの抗菌薬使用状況や薬剤耐 性菌発生状況を比較できるようになるため、病院間による 薬剤耐性対策の推進にも大いに役立てることができる。今 回は, 抗菌薬のモニタリング指標, 薬剤耐性菌の指標, ほ

かにもサーベイランス候補となるプロセス指標, アウトカム指標に触れ, よりよい院内感染対策の指標とはなにかを探っていきたい。

2. 昭和大学病院 AST における広域抗菌薬使用者 ラウンドの現状とその評価

内藤 結花

昭和大学薬学部病院薬剤学講座

日本でのASTの歴史はまだ浅く、2016年伊勢志摩サ ミットでの AMR 対策の提唱, 2017 年の ASPs 実践のた めのガイダンスの公表。2018年4月より抗菌薬適正使用 支援加算の新設などが実施されてきた。抗菌薬適正使用支 援加算には、感染管理関連の加算要件では初めて、薬剤師 の専従が認められた。ASTの活動は病院規模や施設特性 により、重きを置く内容が異なると推察される。今回、500 床以上の大学病院での AST の活動を報告する。当院では 2013年に AST を発足させ活動を行っている。当初は、週 1回血液培養陽性者に対する病棟ラウンドと指定抗菌薬の 長期使用者ラウンドを実施していた。しかし、血液培養陽 性者ラウンドは血液培養を採取された患者しか対象になら ず、広域抗菌薬の長期使用患者を分析すると、そもそも培 養提出率が悪いことが分かった。そこで、広域抗菌薬開始 前の各種培養提出を強化すると共に、2017年より広域抗 菌薬使用患者全員を対象に新しいラウンドを開始すること とした。現在ではASTの活動は、平日11時より4職種 で血液培養陽性者, 広域抗菌薬使用問題症例, 耐性菌検出 患者のミーティングを行い、午後から広域抗菌薬 (カルバ ペネム系薬及びタゾバクタム/ピペラシリン)使用患者ラ ウンドを行っている。広域抗菌薬使用患者ラウンドでは, 使用開始時,治療効果及び培養結果が出始める3日目,治 療成功時は中止検討・治療効果不十分では全体の見直しが 必要な7日目にラウンドを行っている。また10日を超え る長期使用については必要性を検討している。広域抗菌薬 ラウンドでの薬剤師の役割としては、届出書の管理、主治 医に対する使用目的の確認、培養提出の依頼、de-escalation の依頼、患者の治療効果や状態の確認、培養結果の確認、 培養結果判明後の変更抗菌薬の推奨などを実施している。 各職種がそれぞれの情報を持ち寄り、主治医に対面または 電話で直接介入をしている。このラウンドを開始した結果、 培養提出率の上昇, de-escalation 率の上昇や投与期間の短 縮が認められた。また、変更後の抗菌薬について AST が 介入したことにより、より狭域な抗菌薬が選択されるよう になった。また、大規模病院では抗菌薬使用患者が多いた め、AST と病棟薬剤師との連携が非常に重要である。当 院では、耐性菌検出患者や AST ラウンド介入症例につい て病棟薬剤師との情報共有を行っている。そのことにより、 病棟薬剤師の感染症患者への介入ポイントの教育にも繋が ると思われる。学生実習・臨床研修薬剤師(薬剤師レジデ ント)への教育も開始し、早い時期からの感染症教育を実

施している。このように AST は多職種で様々な視点から 感染症治療を支援することで、さまざまなアウトカムに貢 献できる。効果的な AST 活動を行うためには、日々問題 点の抽出及び活動の評価を行い、改善していくことが重要 と考えられる。

3. カルバペネムスペアリング 山口 諒

東京大学医学部附属病院薬剤部

近年,薬剤耐性菌の増加が世界的な問題となっている。その中でもカルバペネム系抗菌薬に耐性を示すグラム陰性桿菌は公衆衛生上の脅威とされており,世界保健機関(WHO)が発表した新規抗菌薬が緊急に必要な薬剤耐性菌リストにおいて最高レベルの「CRITICAL」として位置づけられている。カルバペネム系抗菌薬の有効性は基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ(extended-spectrum β -lactamase:ESBL)産生菌を代表とする多くの場面で確立されてきている。その一方でカルバペネム系抗菌薬の過剰な使用と耐性グラム陰性菌の出現との関連性が報告されており,各国はカルバペネム系抗菌薬の使用量の増加に歯止めをかける戦略を検討している。

このような背景を踏まえて、耐性菌発現抑制の観点から、 カルバペネム系抗菌薬の使用を世界的に減らす方法の一つ としてカルバペネムスペアリングと呼ばれる戦略が注目を 集めている。カルバペネムスペアリングは有効性の確立さ れたカルバペネム系抗菌薬をあえて温存し、他の有効性が 期待される代替薬を活用することでカルバペネム系抗菌薬 の使用を回避する戦略である。特に ESBL 産生菌に対し 治療上のゴールドスタンダードとされるカルバペネム系抗 菌薬を使用せずに、セフメタゾールやフロモキセフ、β-ラクタマーゼ阻害剤配合剤として繁用されているタゾバク タム・ピペラシリンなどの使用を試みた研究が複数報告さ れている。また、耐性グラム陰性桿菌を主なターゲットと した薬剤として、国内ではタゾバクタム・セフトロザンや レレバクタム・イミペネム・シラスタチンなどが承認され ており、カルバペネムスペアリングを遂行する上で重要な 薬剤となりうる。一方で国外に目を向けると、セフタジジ ム・アビバクタムなど日本では未発売の治療薬も使用可能 でありこれらの抗菌薬を活用した治療戦略も注目されてい る。

カルバペネムスペアリングを念頭に置いた耐性菌治療には、世界各国の研究結果やガイドラインを参考にすることが多いが、各研究における患者背景や国ごとの疫学、使用できる治療薬の選択肢などを総合的に考慮し判断していく必要がある。また、カルバペネムスペアリングを適切に実行するためには、教育、フォーミュラリーの作成、抗菌薬ラウンドの実施など、抗菌薬適正使用支援チームの活動も重要である。本講演ではカルバペネムスペアリング戦略の考え方、注意点、および代替薬の候補について概説する。

4. 広域抗菌薬からの de-escalation 戦略を支持するエビデンス

加藤 英明 1,2

1横浜市立大学附属病院感染制御部

2横浜市立大学医学部血液·免疫·感染症内科

抗菌化学療法の領域にあって、抗菌薬適正使用の理念は 広く受け入れられつつあると考えられる。しかしながら、 実際の臨床現場においては狭域抗菌薬への不安、使用経験 の欠如、コスト意識の低下などの要素により、抗菌療法は 結果論的に「治ってよかった」という結論に帰着してしま うことは多くの臨床医が経験していることである。deescalation は抗菌薬適正使用を推進するための方法の一つ であり、それ自体に対する安全性、有効性の解析は少ない。 しかしながら培養情報に基づいた de-escalation は抗菌薬 適正使用を進めるための理論的かつ強力な方法の一つであ る。de-escalationの定義は一律に決まったものではないが、 一般的には各種培養検体の採取ののち経験的治療を開始し, 培養検査結果が判明する2~5日後に抗菌薬を再検討する。 起因菌が判明することで抗菌薬は狭域化されることが多い ため、抗菌薬を狭域化して安全かどうか、という臨床的疑 問がある。しかし数少ない報告において de-escalation は 安全に行うことが可能であり、長期的にも低い死亡率と関 連する可能性が報告されている。人工呼吸器関連肺炎のよ うな重症例においても de-escalation は推奨され、抗真菌 薬においても耐性化を抑制する可能性がある。反面. deescalation を進めるにあたっての障壁は、培養結果が得ら れにくい症例があること、また治療効果判定が困難な症例 があることである。培養陽性を前提とした菌血症, 培養の 判明した疾患では行いやすいものの、複数菌感染の起因菌 不明の場合には実施困難である。そのためか集中治療領域 では de-escalation の実施とアウトカムに相関はないとい う報告も複数みられ、重症例や免疫不全宿主などでの deescalation に関して今後のデータ蓄積が必要である。医療 施設内で de-escalation を進めるにあたってはアンチバイ オグラムの作成、抗菌薬の院内マニュアルもその一助であ る。抗菌薬適正使用支援チームの活動実績は、臨床医の受 け入れ率上昇、広域抗菌薬の使用量減少と相関する。医師 だけでなく薬剤師や看護師からの抗菌薬適正使用介入も海 外では議論されている。質量分析等のより迅速に結果が得 られる微生物検査が広く行われるようになり、微生物検査 提出から抗菌薬の変更までの時間短縮が可能になっている。 いずれにしても介入とする場合には臨床医との対話のなか で行うことが必要であり、より臨床医、看護師、微生物検 査,薬剤師を含む多職種連携が重要になっている。

シンポジウム 6 新型コロナ感染症管理:感染症医と救急集中治療医とのコラボ

 国際多施設アダプティブRCT「REMAP-CAP」を通じた横断的な臨床研究体制について

斎藤 浩輝

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の世界的な流行により, 医療分野においても様々な変化が起きたが, その一つが臨床研究のかたちといえる。新興・再興感染症の流行のたびに, 効果的な治療手段をいかに効率的に見つけ出していくかが議論されてきた。新型コロナウイルスの発見から1年あまり, この間の治療法確立のためのエビデンス構築に大きく貢献した2つの要素を以下に取り上げる。

1つ目は、国際的なコラボレーションである。これまでも大規模な国際臨床研究は一般的に行われてきたが、COVID-19パンデミックにより、これだけ迅速に臨床研究に関わる医療者・研究者が一致団結し、短期間に成果を生み出すだけのネットワークを構築するきっかけとなったのは、過去に類をみない事例であろう。

2つ目は、アダプティブ・プラットフォーム試験(adaptive platform trial, APT)の存在である。APT は、単一の疾患に対し個別の治療介入の効果を検証し、その検証が終われば役目を終えるような一般的な臨床研究と異なり、より広範な疾病領域に対し複数の治療介入を同時に、継続的に検証する性格を持つ。

REMAP-CAP(Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia)は上記2つの特徴を兼ね備え、COVID-19の各種治療法のエビデンス構築にも大きく貢献した。REMAP-CAPは2016年に重症市中肺炎を対象に開始された国際的なAPTだが、パンデミックを引き起こすような感染症に即応するためのプロトコルを事前に用意していた。結果的に、3カ月でステロイドに関する患者登録を終了し、2020年9月には有名査読雑誌にその成果を発表するなど、短期間で複数の成果を一つの国際的な臨床研究の枠組みの中で達成することができた。

単一の患者を複数の治療領域に渡る介入に割付することで実質的に複数のランダム化(randomized)比較試験を同時に実施可能とする(multifactorial)デザイン、蓄積されたデータに基づいて最も有望な介入に割り付けられるような重み付けのある(response-adaptive)ランダム化、通常診療に可能な限り落とし込む研究実施形態(embedding)、それら効果的・効率的な特徴を持った研究を一つの基盤で実施するというプラットフォーム(platform)研究がREMAP-CAPである。

日本は REMAP-CAP への 20 カ国目の参加国となった。 国際的には、REMAP-CAP 内に 14 の治療領域に関するプ ロトコルが存在するなか、抄録登録現在、国内では、抗凝 固薬、免疫調整薬、人工呼吸器管理、抗菌薬、マクロライ ドの5つの治療領域に関して検証可能であり、今後研究進 捗状況に応じて、新たな治療領域や介入への参画も検討を 進めていく。

本発表では、感染症医、救急集中治療医を含む世界中の専門家集団がコラボするなかで大きな発展を遂げた REMAP-CAPを紹介するとともに、日本として新興・再 興感染症に対応していくための臨床研究の発展性に関して 議論する。

2. COVID-19 院内感染対策・ゾーニングについ て

貫井 陽子 1、具 芳明 1.2、小池 竜司 1.3

- 1東京医科歯科大学医学部附属病院感染制御部
- 2東京医科歯科大学統合臨床感染症学分野
- 3東京医科歯科大学医療イノベーション推進センター

COVID-19 の院内感染事例は国内外から多数報告されている。患者から医療従事者への感染例のみならず、医療従事者から患者、医療従事者間の感染が疑われる事例も起きており、院内感染対策の実践は重要である。

院内感染対策で特に重要なのは、ゾーニングの遵守と個人防護具の適切な着脱である。ゾーニングとは、感染症患者の入院病棟において、病原体によって汚染されている区域と汚染されていない区域(清潔区域)を明確に区分けすることである。これは安全な医療を提供するとともに、感染拡大を防止するための基本的な考え方となる。スタッフの動線を確認し、個人防護具を着用していない医療従事者が曝露を受けたり、清潔区域に汚染が生じたりしないよう設定する必要性がある。また個人防護具の脱衣の際に医療従事者が汚染されることのないように教育を行い、遵守状況を確認することも重要である。

本講演では非感染症指定医療機関である本学でゾーニングや個人防護具着脱をどのように工夫し、多くの COVID-19 患者の受け入れを行ってきたか実例を交えて紹介する。また適切なゾーニングが困難な場合に生じる問題点も含めて皆様方とディスカッションする機会としたい。

3. 重症 COVID-19 患者の感染管理:ECMO 管理 清水 敬樹

東京都立多摩総合医療センター ECMO センター

現在、COVID-19が世界を震撼させている。重症化して 重症肺炎に陥った場合に、人工呼吸器管理を経て呼吸 ECMOを用いる橋渡し的な対症療法が効果を示しており、 特に我が国の成績は世界最高峰の結果を叩き出している。 その理由として欧米の ECMO 導入は各地域の医療崩壊等 が叫ばれている不十分な医療資源、人的資源、医療体制下 での導入であり、それに比べると我が国は重症患者対応と しては医療崩壊という危機的レベルではない状況下で ECMO 導入が可能であったことも好成績の一因と推察できる。

また、Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) は、COVID 患者への ECMO 導入に関して、「地域の ECMO 需要などを鑑みた医療資源、人的資源も重要視すべきであること」を強調している。

感染の観点からは ECMO 管理は、25 Fr から 21 Fr と いう太いカニューレを血管内に長期間(平均2週間程度) 留置することから CRBSI のハイリスクである。さらには 基本的には大腿部と頸部の2サイトカニュレーション. つ まり2カ所から血管内に留置するため尚更リスクが高くな る。従来は、ECMO稼働が、つまり2カ所からのカニュ レーションが長期間に及んだ場合には真菌感染症で死亡す るケースが散見される。基本的にはカニューレの抜去が理 論上では正しい対応であるが、ECMO の場合には、そも そも呼吸の安定化には ECMO が必要である場合が多く. 簡単にはカニューレを抜去できない場合が多い。そのため、 刺入部の消毒等の対症療法や抗菌薬治療で凌ぐしか方法が ない。本来はECMOからの離脱は困難でも、途中で、24 時間または48時間だけカニューレを抜去して、その後に 再挿入して ECMO 稼動を行なうケースもある。この部分 の治療戦略に関しては感染症内科医と集中治療医でいつも 議論となる。

また、ステロイド治療も急性期のデキサメサゾンは推奨度が高く、更には一部の内科医によってステロイドパルスも施行される場合が多い。重症化して ECMO 治療となった場合にはこのステロイドの使用による二次感染のリスクも懸念される。また ECMO 治療から離脱のフェーズまたは離脱後の器質化肺炎治療へのステロイド投与の頻度も増加している。ステロイド使用の是非、投与量に関する議論は内科医と集中治療医という立場では立ち位置が異なり得る。

COVIDへの管理として多くの施設で腹臥位療法への取り組みをおこなっている。

ECMO 導入前だけでなく ECMO 導入となった後でも腹 臥位の有効性が示唆される報告は多い。この腹臥位療法で は前胸部の皮膚の圧迫に伴う褥瘡形成で腹臥位の継続が困 難になる場合も散見される。

今回,これらを踏まえた上で,感染症内科医と集中治療 医との関りに関して議論していきたい。

4. 重症 COVID-19 患者の感染治療: 感染症医の立場から

忽那 賢志

大阪大学大学院医学系研究科感染制御学講座

COVID-19 の経過は、発症から 1 週間程度は風邪様症状や嗅覚・味覚異常などの症状が続く。この時期はウイルス増殖期と考えられるため、抗ウイルス薬・中和抗体薬によって増殖を抑えることが理にかなっていると考えられる。

また、感染者の2割は肺炎が増悪し、炎症反応が過剰に起 こることによって重症化する。この時期は過剰に起こった 炎症を抑えるためにステロイドなどの抗炎症作用を持つ薬 剤を使用するのが合理的と考えられる。つまり、現時点で は新型コロナウイルス感染症の病期に合わせて「抗ウイル ス薬・中和抗体薬」と「抗炎症薬」を組み合わせて行うと いう考え方になってきている。発症早期では抗ウイルス薬 の効果が期待されるが、重症化してからは効果は期待され ない。一方、抗炎症薬も発症早期では効果は期待できず、 重症化してからの使用が推奨される。重症患者では、デキ サメタゾンなどのステロイドが中心となるが、これに加え てトシリズマブやバリシチニブを投与することで予後を改 善するという報告が出てきている。一方でこれらの薬剤に は副作用があり、特に二次性細菌感染症などのリスクが高 くなることには留意が必要である。本稿では、現時点にお ける COVID-19 の治療薬のエビデンスについて整理し、各 薬剤の臨床的な役割について考察する。

5. 中等症 COVID-19 患者の感染治療: 感染症 医の立場から

織田 錬太郎

東京ベイ・浦安市川医療センター感染症内科

COVID-19 の流行が始まってから、1 年半が経過した。

当院は感染症指定医療機関として当初より COVID-19 の診療に携わってきて、これまで診療体制や治療の変遷を 経験してきた。

診療体制については、当初は感染症医が主治医で重症は 集中治療科にサポートをお願いする形であった。しかし、 患者数の増加に伴い、病床も構造を変えてさらに多くの患 者を受けざるをえない状況になった。この体制では感染対 策業務を同時に抱える我々感染症医の継続性に無理がある ということと、COVID-19の流行は今後も持続し内科医が common disease として診療できるようにした方が良いだ ろうと考えた。結果として軽症・中等症は総合内科、重症 は集中治療科が主治医となり、感染症医が受け入れ調整や 薬物治療の選択などに集中できるような体制を構築するこ とができた。

治療は当初は手探りであったが、臨床試験のデータが多く出てきて、重症度に応じた治療が確立されてきた。軽症は経過観察が主で、重症は集中治療の比率が大きくなるため、中等症は非集中治療医が診る患者集団として最も重要な集団である。中等症に対する薬物治療は、当初と比較し選択肢が増えてきたものの、当然ながら治療に反応して軽症・治癒へ向かう人もいれば、治療にも関わらず重症へ移行してしまう人もいる。重症化リスクは知られてはいるが、これらのリスクがない人も重症となることがある。重要なのは中等症になった時点で全ての患者が重症化しうると考え、臨床現場で注意深く観察して、適切な気管内挿管のタイミングを遅らせないために集中治療医と密に連携するこ

とである。そこで今回は中等症に対する治療の実際と集中 治療医との連携について、自院の経験も交えながらお伝え しようと思う。

シンポジウム7 最新のワクチン開発事情

1. 新規インフルエンザワクチン開発に向けた最新研究

佐野 芳¹, 鈴木 忠樹²

1マウントサイナイ医科大学微生物学部門

2国立感染症研究所感染病理部

インフルエンザはインフルエンザウイルスの呼吸器への 感染によって引き起こされる急性呼吸器感染症である。現 在日本で主に使用されている季節性インフルエンザワクチンは発育鶏卵内で増殖させたウイルスを精製・不活化して 得られたウイルス抗原を筋肉または皮下に接種することに より免疫を誘導する注射型の不活化インフルエンザワクチンである。

現行のワクチンに含まれるウイルス株は、A型インフ ルエンザウイルスから A/H1N1 亜型 1 株、A/H3N2 亜型 1株、B型インフルエンザウイルスから2株の合計4株で あり、4価ワクチンとして製造されている。ワクチンを構 成するウイルス株は固定されておらず、含まれるウイルス 株は毎年異なっている。ワクチンに含まれるウイルス株は、 WHO が流行状況調査の結果決定したワクチン推奨株に基 づき, 日本国内で最終的に決定される。注射型ワクチンに より血清中に誘導されるウイルスに対する IgG 抗体は、ワ クチン株と流行株の抗原性が一致又は非常に近い時は死亡 率と罹患率を低下させる。一方、ワクチン株と流行株の抗 原性が乖離した場合には、効果が著しく減少することが知 られている。そのため、複数の抗原性の異なるウイルスに 対応可能. すなわち交叉防御能を有する抗体を誘導できる ワクチンの開発に向けて現在様々なアプローチで研究が進 められている。

また、現行の注射型インフルエンザワクチンが抱えるもう一つの問題として、注射型ワクチンはウイルスに対する粘膜免疫の主体を担う IgA 抗体を誘導できないことが挙げられる。注射型ワクチンはインフルエンザの発症および重症化を抑制する効果はあるものの、上気道粘膜上皮細胞へのウイルス感染そのものを防ぐことはできず、予防効果は限定的と考えられている。一方、鼻腔からウイルス抗原の接種を行う経鼻接種型ワクチンは血液中の IgG 抗体のみならず、上気道粘膜上にウイルスが上気道の粘膜バリアを突破する前にウイルスを中和できるウイルス特異的なIgA 抗体を誘導することが可能である。また、経鼻ワクチンを接種されたヒトの鼻腔洗浄液から精製した IgA 抗体は、抗原性の異なる複数のウイルス株を中和できる、すなわち交叉中和性を示すことが明らかになっている。このIgA 抗体が有する交叉中和性は、IgA 抗体に特徴的な多量

体構造に起因するものであることが、組換えモノクローナル IgA 抗体を用いた研究で明らかにされている。そのため、経鼻ワクチンはワクチン接種者において粘膜免疫を誘導するのみならず、ワクチン株とは抗原性の異なるウイルス株に対して防御反応(交叉防御性)をもたらす可能性があることが示唆されている。

本発表では、インフルエンザウイルスの抗原性変異に対抗する "ユニバーサルワクチン" の開発に向けて行われている研究、および上気道粘膜における免疫応答を誘導する経鼻インフルエンザワクチンの開発に向けて行われている研究について概説する。

2. 肺炎球菌ワクチンの現状と今後の展望 佐藤 光 ¹²、川上 和義 ¹²

1東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学分野 2東北大学大学院医学系研究科感染制御インテリジェンスネットワーク寄附講座

肺炎球菌は多糖から構成される厚い莢膜を有し、成人の 市中肺炎において最も検出頻度の高い起炎菌である。高齢 者や基礎疾患を有する患者では重症化することも多く、ワ クチン接種による予防が推奨される。

肺炎球菌の排除には好中球による貪食殺菌が中心的な役 割を担い、その際に補体や抗体によるオプソニン化が重要 となる。一方で、本菌は補体の活性化や活性化補体の菌体 への結合を抑制し中球の貪食に抵抗性を示す。そのため. 現行のワクチンは莢膜多糖体を抗原とし, 莢膜に対する抗 体を誘導することで好中球による貪食殺菌を促進する。現 在わが国では、23 価莢膜多糖体ワクチン (PPSV23) と 13 価コンジュゲートワクチン (PCV13) の2種類のワクチ ンが使用されている。PPSV23 は胸腺非依存性抗原であり、 B細胞からの抗体産生にヘルパー T細胞を必要とせず, 抗 体の親和性成熟やメモリーB細胞の成立が期待できない。 一方、胸腺依存性抗原である PCV13 は、13 価の莢膜多糖 体に無毒性変異ジフテリア毒素を結合しており、ヘルパー T細胞の活性化を誘導することで抗体の親和性成熟やメモ リーB細胞の成立が期待できる。現在、これら2つのワ クチンが高齢者を対象に接種可能であるが、両ワクチンの 使い分けに関する明確な基準はなく、ワクチンの免疫原性、 臨床効果、安全性、費用対効果のデータ集積が進められて いる。

肺炎球菌の莢膜には90を超える血清型があり、現時点でカバーできる血清型は限定的である。そのため、ワクチン血清型の肺炎球菌が減少する一方で非ワクチン血清型が増加する serotype replacement が臨床的に問題となりつつある。現在、PCV15やPCV20などのより多価の肺炎球菌ワクチンの開発が進み、優れたワクチン効果が期待される一方で、カバーする血清型が限られることに起因する課題も浮かび上がっている。現在、血清型に左右されないユニバーサルワクチンの開発が進められている。

次世代肺炎球菌ワクチンの標的抗原は、血清型に影響されず、良好な免疫原性を有し、すべての肺炎球菌で保存されているタンパク抗原が望ましい。肺炎球菌の主な病原因子として、補体の活性化を阻害する、菌体表層に発現するコリン結合タンパク pneumococcal surface protein A (PspA) 及び PspC,表層タンパクである enolase、産生毒素である pneumolysin (ply) や、気道上皮細胞への菌体の付着に関与する pneumococcal surface adhesin A (PsaA), pneumococcal choline-binding protein A (PcpA), RrgA, polyhistidine triad protein D (PhtD) などが存在する。現在、これらのタンパク質を標的とした新規ワクチン開発が進められている。これらは PCV と同様に胸腺依存性抗原ではあるが、T細胞抗原が肺炎球菌由来である点が異なっている。

本講演では、免疫学的視点から現行の肺炎球菌ワクチン について概説するとともに、開発が進められている新規肺 炎球菌ワクチンについても紹介したい。

3. クリプトコックス症ワクチンの基盤研究から 見えてきた肺常在性記憶型 T 細胞の重要性 上野 圭吾, 宮﨑 義継

国立感染症研究所真菌部

クリプトコックス症は、健常人が罹患する真菌症のひとつであり、主な原因菌は Cryptococcus neoformans と Cryptococcus gattii である。クリプトコックス症ワクチンは市販されていないものの、基礎研究において試験的ワクチンが開発されている。従来のワクチン研究は、莢膜多糖に対する抗体の誘導を目的としていたが、近年の研究では、菌体由来のタンパク質あるいは弱毒株そのものを抗原として用い、記憶型 T 細胞あるいは自然免疫記憶 "Trained Immunity" を誘導するワクチンも開発されている。細胞性免疫を誘導するワクチンは、高病原性 C. gattii に対しても有効な場合が多く、ワクチン研究を通して、C. gattii の感染制御に必要な免疫機構の一端が明らかになりつつある (Ueno et al., Biol Pharm Bull, 2020 PMID 32009111, Review)。

C. gattii R265 株などの北米流行型高病原性株は、動物 実験でも高病原性を示し、感染後の肺では炎症を惹起しない。従って、通常の感染実験で得られる免疫学的所見が乏 しく、本菌に対する生体防御機構は不明な点が多い。我々 は基礎研究の立場から、本菌の免疫回避機構(Ueno et al, Eur J Immunol, 2021 PMID 33728652)や本菌に対する生 体防御機構の包括的理解を目指しており、ワクチンの基盤 研究を通して感染制御に有効な記憶型 T 細胞の特定を試 みている。

我々が最初に報告したワクチンは、樹状細胞(dendritic cells: DC)ワクチンである(Ueno et al., Infect Immun, 2015 PMID 25644007)。このモデルでは、マウスの骨髄由来 DC に C. gattii 莢膜欠損株の死菌を貪食させ、その DC を静注する。DC ワクチン投与群では、感染後の肺内菌数

や生存率は有意に改善し、この病態改善作用はワクチン投与6カ月後も維持されていた。この持続的な感染防御効果に寄与する記憶免疫を探索した結果、ワクチン投与後の肺に長期間常在する特殊な記憶型 Th17 細胞を見出した(Lung-resident memory Th17 cells: Lung TRM17)。その後の検証で、この Lung TRM17は、再感染に速やかに応答して IL-17A を産生し、好中球の誘導や活性化、肉芽腫形成に寄与していると推定された(Ueno et al., Mucosal Immunol, 2018 PMID 30279512: Med Mycol, 2019 PMID 30668754)。

新規ワクチン抗原の開発(Ueno et al., PLOS ONE, 2019 PMID 31398236)を契機に、第二世代のワクチンとして、細胞移入に頼らない新規経鼻ワクチンを開発した。この経鼻ワクチンは、DC ワクチンと同様に、肺常在性記憶型 T細胞を誘導し感染後の生存率及び臓器内菌数を有意に改善した。ワクチン投与群の T細胞を回収し Rag-1 欠損マウスに移入したところ、T細胞対照移入群と比較して、感染後の肺内菌数は有意に減少した。この結果は、肺常在性記憶型 T細胞が高病原性 C. gattii の感染制御に有効であることを示唆している。

本講演では、高病原性クリプトコックス症に対する生体 防御機構やワクチン開発の可能性について考察したい。

シンポジウム8 薬剤耐性研究の最前線

1. グラム陽性菌における薬剤耐性の現状輪島 丈明

名城大学薬学部微生物学研究室

薬剤耐性菌による感染症は、わが国のみならず世界中で 脅威となっている。CDC の 2019 年のレポートによると、 グラム陽性菌における薬剤耐性菌には 'Urgent threat' に 位置するものは認められないが、 'Serious threat' には、 バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE),メチシリン耐性黄色 ブドウ球菌 (MRSA), 薬剤耐性肺炎球菌が, 'Concerning threat'には、マクロライドやクリンダマイシン耐性 group A Streptococci や group B Streptococci がリストされてい る。一方で、日本では、先進諸国と比較し MRSA やペニ シリン耐性肺炎球菌(PRSP)の割合が多い。そのため、AMR 対策アクションプランでは、これらを減少させることが課 題の一つとなっている。この中で肺炎球菌を例にとると, 1980 年代までは他のレンサ球菌属菌と同様 β -ラクタム系 薬が奏効した。しかしながら、ペニシリン結合タンパク (PBP) の β-ラクタム結合モチーフにアミノ酸置換を持つ ことで耐性化した株が出現した。耐性化には、肺炎球菌の 自然形質転換能により、口腔内レンサ球菌 (α レンサ球 菌)に由来する PBP 遺伝子が取り込まれ、組み換えが起 こったことが関与したといわれている。これはペニシリン に対抗した肺炎球菌側の進化の一つであるといえる。最近 では、小児への肺炎球菌莢膜結合型ワクチンの導入ととも

にワクチン型株が減少し、 非ワクチン型株の顕在化が報告 されている。一方. 成人においては. ムコイド形態を示し ワクチンの効果が弱いといわれている3型が依然として多 く存在している。従来ペニシリン非感受性株はワクチン型 の中で6B, 19F, 23F型に多く、3型や非ワクチン型には 非常に少なかった。ところが、最近3型において非感受性 株の出現が報告され、この株を、ゲノムレベルで解析する と、菌株のバックグラウンドが23F型であり、莢膜型を 規定する領域のみが3型に置換されていることが明らかと なった。さらに、莢膜領域を持たない無莢膜株も認められ るようになった。すなわち、耐性菌が莢膜領域を置換させ たと考えられ、現在においても菌側はワクチンに抵抗する かの如く変化(進化)を遂げているといえる。これらの事 実は、薬剤耐性菌の理解には、病原体の変化(進化)の可 能性も考慮に入れる必要があることを示している。本シン ポジウムでは、病原体の変化(進化)という観点から、わ が国におけるグラム陽性菌の耐性化の現状、特徴について 論じる。加えて、最近演者らが解析した新規多剤耐性 α レンサ球菌についても最新の情報をもとに紹介する。

2. グラム陰性菌 大神田 敬

聖マリアンナ医科大学微生物学教室

2015年の世界保健機構 (WHO) 総会で採択された薬剤 耐性(AMR)に関するグローバルアクションプランによ り、AMR は国際的な公衆衛生上の重要課題として広く認 識されるようになった。以前は AMR といえばグラム陽性 球菌が中心であったが、近年では腸内細菌目細菌を中心に 多種多様なグラム陰性菌が問題となっている。WHO は 2017年に治療の困難度を指標とした3段階の AMR 対策 優先度リストを発表し、そこに 12 菌種 15 種類の耐性菌を リストアップした。これら12菌種のうち8種類がグラム 陰性菌であり、最も緊急性が高いとされる3菌種はすべて グラム陰性桿菌である。元来, グラム陰性菌の外膜は水溶 性低分子を通過させない性質を有するため、これを通過で きる抗菌薬の開発はグラム陽性菌よりも困難である。AMR に対して最も有効な対処法に新規抗菌薬の開発が挙げられ るが、莫大なコストをかけて開発しても利益が上がらない ことなど様々な理由から多くの製薬会社が開発事業から撤 退した。そのため、21世紀に入ってからは新規抗菌薬開 発が停滞する一方で新たな AMR が続々と誕生し、ついに は使用可能な抗菌薬全てに耐性を示す耐性菌まで出現した。 近年は 10×20 initiative プロジェクトや AMR アクション ファンドなどの影響もあり、最も緊急性が高いとされるカ ルバペネム耐性グラム陰性菌に抗菌活性を示す複数の新規 抗菌薬が開発され諸外国ではすでに臨床で使用されている。 しかし、それらのうち本邦で臨床使用できるのはごく一部 に限られている。このような背景から、既存の抗菌薬の適 正使用の推進、感染予防対策の改善、新規抗菌薬開発の活

性化などを政策的に進める働きが世界中で広がっている。 本講演ではグラム陰性菌の AMR に対する治療戦略を, 新 規抗菌薬, 既存の抗菌薬, その他の方法の3つについて最 新の知見を交えて講演したい。

3. カンジダ属における薬剤耐性の現状と新規薬 剤耐性機構に関する研究

名木 稔 1,2

¹国立感染症研究所薬剤耐性研究センター ²国立感染症研究所真菌部

現在国内で承認され、深在性真菌症治療に使用されている薬剤は、アゾール系、キャンディン系、ポリエン系、ピリミジン系の4クラスに限られている。カンジダ属菌の中には、もともと特定の抗真菌薬が効きにくい一次耐性(自然耐性)をもつ菌種が存在しており、それに加え、二次耐性(獲得耐性)が生じた場合、治療結果に深刻な影響を及ばす。

抗真菌薬耐性サーベイランスは、カンジダ属菌において最も多く行われてきた。全世界的に行われている SENTRY 抗菌薬耐性サーベイランスのデータによれば、カンジダ属の各抗真菌薬に対する感受性の傾向に顕著な変動はなく、高度耐性株の出現頻度も低く保たれている。しかし、キャンディン系薬の使用量が多いと推測される欧米では、キャンディン耐性 C. glabrata の報告が他のカンジダ属と比較して顕著に多い傾向が認められる。日本国内の院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) のデータにおいても、キャンディン耐性 C. glabrata と C. krusei の登録例は多く、アゾール系薬に低感受性を示す両菌種のキャンディン耐性化は、カンジダ症治療の大きな問題となり得る。また、2009年に本邦で分離された C. auris は、世界各地で院内アウトブレークを引き起こし、他菌種と比較して多剤耐性の発生頻度が高いことが問題となっている。

発表の後半では、発表者のグループが行った、C. glabrata の新規薬剤耐性機構に関する研究成果を紹介する。病原真 菌 C. glabrata はアゾール系抗真菌薬 (ステロール合成阻 害) に対する耐性発生頻度が高く、原因の一つとして、細 胞外からステロールを取り込む機構が報告されている。通 常、ステロール取り込みは好気条件では抑制されており、 嫌気条件で活性化する。ところがカンジダ症の患者から分 離された C. glabrata の一部菌株では、好気条件でもステ ロール取り込みが活性化していた。薬剤耐性におけるステ ロール取り込みの役割を明らかにするために、同一患者か ら経時的に分離された、好気条件ではステロールを取り込 まない株(L999株)と好気条件でもステロール取り込み が活性化している株(73246株)を用い、ステロール取り 込みが薬剤感受性に及ぼす影響を調べた。コレステロール (Chol) または真菌特有ステロールであるエルゴステロー ル(Erg)添加条件のフルコナゾールの MIC を調べたと ころ, L999 株はステロール添加の有無に関わらず 16 μg/

mL であったが、73246 株では、Chol、Erg のどちらを添加した場合でも 1,016 μ g/mL 以上を示した。また、真菌細胞膜 Erg を標的としたアムホテリシンB に関しては、73246 株において、Erg 添加条件では $0.125~\mu$ g/mL と感性であったが、Chol 添加条件では $7.81~\mu$ g/mL であり、取り込むステロール種によって感受性が大きく変化することがわかった。

4. 抗インフルエンザ薬耐性ウイルスの出現と性 状

今井 正樹 1,2

1東京大学医科学研究所

²国立国際医療研究センター研究所国際ウイルス感染症研 究センター

インフルエンザに対する治療薬として、国内では、A 型インフルエンザウイルスの M2 蛋白質のイオンチャンネ ル活性を阻害する薬剤(アマンタジン)、ならびに A 型と B型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ (NA) 活 性を阻害する薬剤(オセルタミビル、ザナミビル、ラニナ ミビル、ペラミビル)が認可されている。さらに、2018 年からはA型とB型インフルエンザウイルスのPA蛋白 質のキャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性を阻害する薬 剤 (バロキサビル・マルボキシル) の使用が始まった。一 方、インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼ活性を 阻害する薬剤(ファビピラビル)が2014年に認可された が、副作用の問題から、その使用はパンデミック発生時の みに限られている。これらの薬剤はいずれもウイルス蛋白 質を標的としていることから、遺伝子が変わりやすいイン フルエンザウイルスでは耐性株の出現は避けられない。事 実、アマンタジンは海外での乱用により、現在ではA型 季節性インフルエンザウイルスの流行株全てが耐性を獲得 している。一方、NA 阻害剤では、オセルタミビルに耐性 を示すソ連型インフルエンザウイルス(A/H1N1)が過去 に世界中に広がり大きな問題となった。さらに、バロキサ ビル・マルボキシルが国内で本格的に使用された2018/ 2019 のインフルエンザ流行シーズンでは、同薬剤に対し て感受性低下を示す変異ウイルスが高い割合で検出された。 本シンポジウムでは、バロキサビル低感受性インフルエ ンザウイルスの性状解析から得られた成果を紹介するとと もに、現行の抗インフルエンザ薬が抱える課題について議 論する。

シンポジウム 9(日本環境感染学会とのジョイントシンポジウム) 薬剤耐性菌感染制御の Up to date

1. 薬剤耐性菌の疫学動向

菅井 基行

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

わが国は 2015 年に WHO 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」が採択されたことを受け、2016年「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン(2016-2020)」(NAP)を関係閣僚会議で決定し、AMR対策を積極的に支援して来た。薬剤耐性研究センター(AMR-RC)はNAPに基づき、2017年に感染研に設立されたが、その役割の一つはAMRの動向調査・監視である。AMR-RC は医療施設での検査情報を元にした院内感染対策サーベイランス(JANIS)事業の実施母体であり、感染症発生動向調査事業(NESID)に基づいた薬剤耐性菌の動向調査も実施している。

JANIS によれば医療施設で検出された細菌の中で今まで分離率1位であった黄色ブドウ球菌が2018年、トップの座を大腸菌に明け渡した。JANIS が監視している耐性菌の中ではMRSA が依然として分離率1位(6.41%)であるが、分離率は2008年以降、漸減傾向にある。一方、フルオロキノロン耐性大腸菌(2位,5.22%)、第三世代セファロスポリン耐性大腸菌(3位,3.72%)は2008年以降漸増傾向が続いている。第三世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌(0.71%)も分離率は同大腸菌に比べて低いが漸増傾向が続いている。また多剤耐性緑膿菌(0.03%)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)(0.31%)、多剤耐性アシネトバクター属、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)(0.04%)は低値で推移している(上記%は2020年JANIS年報値)。

フルオロキノロン耐性大腸菌、第三世代セファロスポリ ン耐性大腸菌の増加は CTX-M 型 ESBL を産生し、フルオ ロキノロンに同時耐性を示すパンデミッククローンST 131 の増加を示唆している。一方、NESID に基づく CRE 感染症患者数は近年,年間約2,000名が報告されている。 遺伝子検査を実施した CRE 株のうち約 18% がカルバペ ネマーゼ産生株で、IMP型が85.5%、次いで多いのが海 外型のカルバペネマーゼ NDM 型(11.1%)であった。海 外型カルバペネマーゼを産生する CRE が全国各地で渡航 歴のない患者から分離されており、懸念される。VRE は 前述したように分離率は極めて低いが JANIS による経年 変化を見ると2019年以降分離患者数が約1.7倍(697→ 1.176) に跳ね上がり、それを追うように NESID では 2020 年に VRE 感染症の届出が約 1.7 倍(80→135) に増えた。 直近3年間では100名以上のVRE分離患者を出したアウ トブレイク事例や国内最大規模の院内感染・地域内拡散事 例が認められ、VRE 感染症の様相が異なってきていると 感じている。

このように時代とともに薬剤耐性菌の動向はどんどん変化しており、継続して監視を続け、先手の対策を講じる必要があると思われる。

2. 薬剤耐性菌の検出法 山田 暑+

東邦大学医療センター大森病院臨床検査部

2016年,世界保健機構(WHO)が薬剤耐性(AMR)に 関するグローバルアクションプランを発表して以降、世界 的に「AMR」への関心が高まっている。2019年から世界 中でパンデミックが続いている新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の影響もあり、国境を超えたヒトの往来が 制限されているが、COVID-19が収束したのちには、ヒト の往来が再開される。ヒトの移動が活発化すればするほど. 薬剤耐性菌もそれに呼応するかのように拡散する可能性は 否定できない。われわれのように現場で働く医療人は、現 在の COVID-19 との戦いが終了しても、薬剤耐性菌問題 と対峙しなければならない。現在、世界的に問題となって いる薬剤耐性菌は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産 生菌、カルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (CPE)/カル バペネム耐性腸内細菌目細菌(CRE)など、その種類は 多い。当初は検出数が少なかった ESBL 産生菌も、この 数年でほぼ毎日のように目にするのが現状である。病原細 菌は生き物であり、日々刻々と進化している。単為生殖で あるが故に一度に進化するバリエーションこそ少ないが、 極端に短い世代時間と外部からのプラスミドを介した耐性 因子の獲得など、その変化速度には驚かされる。まさに、 この領域では人間社会ではありえない事が日常的に起こっ ているのである。「こんな耐性菌が日本で流行する事はな い」と決めつけるのではなく、実際に流行する可能性があ ると考えて耐性菌を理解する事が重要である。新型コロナ ウイルスも誰がこれほど流行すると予想しただろうか? 病原体の種類や拡散速度こそ異なるが、薬剤耐性菌も我々 の想像をはるかに超えた速度で拡散するのかもしれない。 まさに「有り得ない事はアリエナイ」のである。本稿では、 臨床現場ではたらく立場として、薬剤耐性菌の検査につい て、検査前のプロセス、検査プロセス、検査後のプロセス を中心に概説したい。

3. 高齢者施設における薬剤耐性菌の感染制御 菅原 えりさ

東京医療保健大学大学院医療保健学研究科感染制御学

高齢者施設に入所する利用者の多くは基礎疾患を持っており、多かれ少なかれ病院で治療を受けてのち施設に入所することが多いと思われる。現在、JANISによると薬剤耐性菌の中でMRSAの新規発症患者数は全報告数の93.35%(2019年)で、そのほとんどはMRSAであり、MRSAを保菌し施設に入所する可能性は容易に考えられる。一方、高齢者施設で感染制御の課題となるのは、インフルエンザやノロウイルス感染症そしてCOVID-19のような感染性のウイルス感染症である。しかし、今回のパンデミック下において、感染対策の基本である標準予防策と感染経路別対策が適切に実行されていない施設が多くあることが明らかとなった。Before コロナ時代から高齢者施設の感染対策には課題があることは言われていたが、優先されるのは

医療施設であり、COVID-19の経験から、高齢者施設での 感染対策の充実は喫緊の課題であることは間違いなく、それは、密かに存在している薬剤耐性菌対策にもつながることは言うまでもない。今回、2020年に発刊された多剤耐性グラム陽性菌感染制御のためのポジションペーパー第1版を紹介しつつ、ポストコロナ時代の高齢者施設の感染制御の課題を共有したい。

4. 薬剤耐性菌アウトブレイク対応の実際 下川 結花

横須賀共済病院

課題である。

アウトブレイク対応は、平成26年12月19日付け医政 地発1219第1号「医療機関等における院内感染対策につ いて」通知において、「1例目の発見から4週間以内に、同 一病棟において新規に同一菌種による感染症の発病症例が 計3例以上特定された場合又は同一医療機関内で同一菌株 と思われる感染症の発病症例(抗菌薬感受性パターンが類 似した症例など)が計3例以上特定された場合を基本とす ること。ただし、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)、 バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VRSA), 多剤耐性 緑膿菌 (MDRP), バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 及 び多剤耐性アシネトバクター属の5種類の多剤耐性菌につ いては、保菌も含めて1例目発見をもって、アウトブレイ クに準じて厳重な感染対策を実施すること」とされている。 横須賀共済病院(以下当院)は、病床数740床、職員約 1400人を擁し、横須賀・三浦半島の高度急性期病院とし て機能している。当院は、2015年10月、初めてバンコマ イシン耐性腸球菌(以下 VRE)検出,2病棟より同時期 検出を契機にアウトブレイクを経験した。2015年12月,20 病棟中5病棟から累計13名検出、同月、全病棟を対象に 監視培養検査を行った結果、新たに8名検出された。20 病棟中 13 病棟、累計 21 名となりマスコミ公表した。VRE 保菌者対策、標準予防策や環境清掃強化、全病棟・入院時 監視培養検査による保菌者早期発見、職員や市民への周 知・情報共有を行った。結果、2016年6月21日収東宣言、 2015年10月~2016年6月まで34名検出された。以降、 VRE は散発で検出されているが拡大することなく経過し ている。引き続き、アウトブレイクから学んだ感染対策を 継続していくこと、監視培養検査体制維持に関する検討が

アウトブレイク防止は、手指衛生を中心に日頃の標準予防策の実施が重要である。しかし、発生した場合は、薬剤耐性菌検出者に対する厳重な経路別予防策、患者コホーティング、職員の専従化、監視培養検査、使用物品専用化、環境管理などの対策を迅速に行うこと、組織一丸となって拡大防止にむけて取組むことが必要である。

シンポジウム 10 新生児から高齢者まで〜腸内細菌 叢からみた院内感染対策

1. 新生児の腸内細菌叢からみた NICU における 院内感染対策

菱木 はるか

千葉大学医学部附属病院小児科

新生児は無菌状態で生まれてくるが、母体や周囲の環境 の細菌が容易に常在菌となる。新生児の腸内細菌叢は、母 乳栄養や母体皮膚などを介して確立していく。最初に Enterococcus などの通性嫌気性菌が定着し、腸内の嫌気度が 高まるにつれ、ビフィズス菌や Bacteroides、Clostridium な どの偏性嫌気性菌が定着し、正常新生児では生後2週間程 度でビフィズス菌が最優勢となる。しかしながら、新生児 集中治療室(Neonatal Intensive Care Unit: NICU)に入 院する早産・低出生体重児では正常細菌叢が確立しにくい。 これらのハイリスク児における腸内細菌叢の構成は、分娩 方法(帝王切開または経腟分娩)や栄養法(母乳か人工乳) の違い、抗菌薬使用の有無などにより変化する。異常な腸 内細菌叢は、壊死性腸炎や遅発型敗血症のリスクにもなる ことから、母子皮膚接触、母乳育児、プロバイオティクス (ビフィズス菌等) やプレバイオティクス (オリゴ糖等) 投 与による正常細菌叢を確立する試みが行われている。

NICUにおける院内感染は他の年齢層と同様、MRSA、ESBL産生腸内細菌、CRE、緑膿菌などの薬剤耐性菌が問題となる。さらに新生児においては産道由来のB群溶連菌、カンジダ属も重症感染症の起因菌となるため重要である。このうち最も問題となるのがMRSA保菌で、鼻腔から検出される児では糞便からも検出され、長期間定着する。新規の薬剤耐性菌保菌者を増やさないための抗菌薬の適正使用が重要なのはいうまでもないが、新生児の重症細菌感染症は初期症状に乏しい場合もあり、治療開始の遅れは予後に直結する。感染巣の検索、施設のアンチバイオグラムの活用、適切な投与量の設定、細菌検査室との連携などが重要である。

NICUにおいては、それぞれの児が持つ常在細菌叢を混在させないような管理が重要となる。院内感染の多くは医療者の手指を介した水平感染であることから、医療者が児のケアを行う際の適切な接触感染予防策が重要となる。演者の施設では MRSA のアウトブレイクを経験したことから、新規の薬剤耐性菌保菌者を増やさないために以下のような院内感染対策を行っており、一定の予防効果をあげている。

1) ゾーニング(ベッド配置、看護師):感染源を隔離すると同時に、極低出生体重児などハイリスク児の予防的隔離(逆隔離)を行う。各ベッドにゴミ箱を配置する。2) 個人防護具:患者ごとに手袋を装着しケアを行う。耐性菌保菌者、およびハイリスク児にはガウンを装着する。3)手指衛生:各スタッフ・各ベッドに速乾性アルコールを常備

する。4) スタッフの感染対策行動の定期的なチェック(直接監視法およびビデオによるチェック)。5) 週1回の児の監視培養(鼻腔、便)。

一旦薬剤耐性菌を保菌すると長期間定着するが、NICU 退院後は栄養や環境により腸内細菌叢が正常化していく。 感染対策のゴールは、院内感染を起こすことなく NICU を無事に退院させることといえる。

2. 小児

古市 宗弘

慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室

小児の腸内細菌叢は、新生児期から乳児期、幼児期と成 長するにつれて大きく変化することが知られている。分娩 形式, 出生週数, 母乳・人工乳, 家族構成, 離乳食など, 様々な因子が腸内細菌叢に影響を与えており、離乳食が完 了し成人と同じようなものを摂取するようになるにつれて 成人の腸内細菌叢に近い組成に変わってくる。腸内細菌叢 は免疫系, 代謝系などに重要な役割を果たしているため, この間の腸内細菌叢の異常は、さまざまな小児疾患の発症 リスクにつながる。腸内細菌の多様性の減少・単純化や. 少数菌種の異常増加などは、dysbiosis と呼ばれ、アレル ギー疾患,炎症性腸疾患,糖尿病,肥満,自閉症などとの 関連が示唆されている。一方で、正常の腸内細菌叢にはこ うした疾患の予防・治療効果があることが想定されるため、 糞便移植 (FMT) を用いた臨床研究が主に成人領域で行 われており、再発性 Clostiridioides difficile infection (CDI) や炎症性腸疾患. 腸管 GVHD などの患者に対して行われ ている。中でも再発性 CDI に対する FMT の劇的な効果 は広く知られており、正常細菌叢による病原細菌の定着を 阻害する仕組みは Colonization resistance と呼ばれている。 この Colonization resistance は C. difficile に対してのみに みられるものではなく、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 やバンコマイシン耐性腸球菌などの腸管内に定着する耐性 菌に対してもみられる現象であり、耐性菌感染症に対する 正常腸内細菌叢を用いた抗菌薬に頼らない新たな予防・治 療戦略が期待されている。

3. 成人/高齢者における腸内細菌叢からみた院内 感染対策

日馬 由貴

兵庫県立尼崎総合医療センター小児科

院内感染対策における薬剤耐性への対応は、これまでは 抗菌薬の適正使用と水平伝搬の防止が二大柱であった。し かし、ここにはヒトの腸内における薬剤耐性遺伝子の伝搬 や、保菌から感染への移行プロセスを防止するという観点 が抜け落ちている。これらの観点で院内感染対策を考察す るためには、腸内細菌を理解することが必要となる。ヒト の腸内細菌は小児期に確立されて以降、個体内における組 成は比較的安定する。しかし、食生活の変化や抗菌薬、プ

ロトンポンプ阻害薬の投与によりその多様性は減少するこ とがわかっており、多様性の減少は、結果としてコロニー 形成への抵抗性 (colonization resistance) を低下させる。 ニッチを巡って争うべき相手がいなくなると、Clostridioides difficile や多剤耐性菌が腸管内へ保菌しやすくなり、こ れらの保菌は個体の感染リスクを上昇させるだけでなく. 腸管内に生息する細菌同士のプラスミド伝搬などを通じて 薬剤耐性菌増加にも寄与する。これは、ひいては社会にお ける薬剤耐性拡大の要因となる。また、感染症の発症にも 腸内細菌叢における多様性の維持が重要と言われている。 多様性は前述の外的要因だけでなく、加齢によっても減少 し、腸内細菌叢の瓦解(dysbiosis)を引き起こす。dysbiosis は二次胆汁酸の減少や、粘液免疫の減少による物理的 バリアや抗菌ペプチドの弱体化を引き起こし、これらの現 象は結果として, C. difficile 感染症, 腸管からの菌の移行 による菌血症を発生させるリスクを増加させる。さらに, 腸内細菌はワクチンにおける自然のアジュバンドとしても 機能していることが知られており、dysbiosis はワクチン 効果にも影響を及ぼす可能性がある。腸内細菌叢の維持の ために、プレバイオティクス、プロバイオティクス、糞便 移植などの方法が試みられているが、これらのいくつかは (C. difficile に対する糞便移植を筆頭に) ヒトにおける臨床 試験でも効果をあげている。今後、いかに患者の腸内細菌 叢を維持するかが、院内感染対策のひとつとして注目され る時代が来るかもしれない。

シンポジウム 11 COVID-19 臨床検査の視点から~検査法の評価と活用法

SARS-CoV-2 抗原定性検査 (イムノクロマト法)

村田 正太

千葉大学医学部附属病院検査部

COVID-19 の診断に必要な検査は、2020 年はじめの感 染拡大期に衛生研究所や保健所が国立感染症研究所の病原 体検出マニュアル 2019-nCoV を参考に遺伝子検査を立上 げ行政検査として開始された。遺伝子検査は簡単に実施で きる検査ではなく、多くの病院はイムノクロマト(IC)法 を利用した SARS-CoV-2 抗原検査の発売によって院内で COVID-19 の迅速診断が可能となった。この SARS-CoV-2 抗原検査は測定機器を用いた化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA) と迅速診断キットである IC 法に大別され、前 者は抗原定量検査、後者は抗原定性検査である。IC 法は point of care testing として、インフルエンザウイルス抗 原検査など従来から多くの病院で利用されている。各種検 査法の感度はターゲットを増幅して検出する遺伝子検査が 最も高く、ターゲットを増幅しない CLEIA 法、IC 法の順 となる。IC法の特長は簡便で迅速性に優れる点である。現 在では有症状者のウイルス量の多い発症初日から9日目ま

での期間において PCR 法との一致率が高く確定診断が可 能となっている。PCR法の検査時間は一般的に数時間か かるが IC 法は 15 分から 30 分と短く、結果が短時間で報 告されるので外来患者に活用でき、有症状かつ COVID-19 疑い患者には積極的な検査が有用である。従来からある IC 検査にはラインの判定が目視だけでなく、読取り機に対応 したキットが増えており、SARS-CoV-2 抗原定性検査にも 早期対応が望まれる。検査工程における感染対策ではウイ ルスのエアロゾル発生の危険性から個人防護具(PPE)に 加え、安全キャビネット内での操作が求められている。安 全キャビネットが無い施設では検体採取時の PPE 装着状 態での検査を実施していると考えられるが、検査における 感染対策がどの程度必要か、具体的な基準に乏しく、求め られるところである。IC 法は感度が低く、スクリーニン グ検査には適さない。しかし、ウイルス量の多い有症状者 を数十分で迅速診断し、迅速な隔離処置からウイルス拡散 を早期に防ぐことを可能とする IC 法は感染対策に有用で ある。わが国は IC 法を飲食店利用者, 大学や高校, 企業 などで積極的に活用する考えを示した。検体採取、感染対 策を考えた検査体制や検査頻度、陽性時の対応など多くの 課題を乗り越え的確な適応の選択が必要ではあるが、感染 者を早期診断し感染拡大を減少化する一つの手段となり得 ると考える。最近ではインフルエンザウイルスと SARS-CoV-2を同時検出する IC 法がある。検体は鼻咽頭ぬぐい 液なので一般の医療機関における検体採取が必要である。 今後は未知のウイルスも考え、検体採取環境の改善や安全 キャビネットの設置など感染対策を重視した体制を構築す れば医療従事者の安全と IC 法の活用が進み、早期診断と ウイルス拡散の早期防止が可能になると考える。

非会員共同研究者: 宮部 安規子, 齊藤 知子, 瀬川 俊介, 堀田 恵海, 山下 晃司, 松原 未来, 鈴木 眞, 川崎 健治, 西村 基, 松下 一之

2. SARS-CoV-2 抗原定量検査の有用性について 石井 利明

東邦大学医療センター大森病院臨床検査部

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) による新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は 2020 年 3 月 WHO からのパンデミック宣言をはじめ,我が国においては 2021 年に至るまで緊急事態宣言,まん延防止等重点処置が発出されるなど健康を脅かすだけでなく社会を揺るがす事態を招いている。2020 年,流行に伴い COVID-19 の早期診断が強く求められていたが,当時,診断のための手段は病原体核酸検査 (PCR 検査)のみであった。そのため従来から PCR 検査が整備されていた検査室は対応可能であったが,未整備である多くの検査室は行政による検査や外部委託検査に頼らざるを得ない状況が続き,検査結果を得るまでに時間を要した事実がある。これが自宅やホテルでの待機,入院などの遅延を招いた可能性は否定で

きない。2021年6月現在,流行から1年以上経過した時 点では PCR 検査だけでなく、新たに抗原定性検査、抗原 定量検査が開発され認可に至っている。各施設では必要に 応じた検査法を選択し、検査体制の整備は完了しているの ではないだろうか。東邦大学医療センター大森病院におけ る PCR 検査のスタートは 2020 年 3 月で当時臨床検査部で は PCR 検査を行っていなかったため、実際の検査は本学 医学部微生物・感染症学講座が担当した(8月に臨床検査 部にて運用開始した)。また7月には臨床検査部において 抗原定量検査を運用開始した。運用開始にあたり臨床検査 部は感染管理部と連携して抗原定量検査が PCR 検査と陽 性一致率が高いこと、夜間・休日問わず24時間迅速に対 応できることを診療サイドへ積極的にアナウンスした。そ の結果、当院では7月以降 SARS-CoV-2 検出検査は第一 選択として抗原定量検査, 第二選択として PCR 検査となっ た。当院で導入した抗原定量測定試薬はウイルスヌクレオ カプシド抗原を化学発光酵素免疫測定法(CLEIA法)に より検出する定量的抗原検出試薬ルミパルス SARS-CoV-2 (ルミパルス;富士レビオ株式会社)で、分析装置はG1200 システムを使用した。本システムは CLEIA 法を主とする 全自動化学発光酵素免疫測定システムとしてそのほかの免 疫検査項目を測定することが可能である。そのため従来か ら本システムを運用している施設であれば、ルミパルス SARS-CoV-2 抗原定量検査導入には容易に対応可能である。 また、PCR 検査を導入する際に課題となったマンパワー やスキルに関する問題が生じないメリットがある。本シン ポジウムでは、流行第2波に相当する2020年8月から9 月に当院で実施した抗原定量検査と PCR 検査を比較した 知見を報告したい。現在、後発となる他社の CLEIA 法、 ECLIA 法による抗原定量検査が診療現場に導入されてき ている。これらの性能評価などの情報があれば当院の知見 と併せて、抗原定量検査の有用性について論じたい。

3. SARS-CoV-2 全自動機器における核酸検出検 査の評価と活用方法

黒川 正美

国立国際医療研究センター病院中央検査部門

2019年12月,世界最初の新型コロナウイルス感染症の症例が報告されてから1年以上が経過した。日本国内においては、2020年1月16日に最初の新型コロナウイルス患者が報告されてから、現在まで約80万例,死亡者数約15,000名,東京都では4回目の緊急事態宣言の発令と今現在もなお猛威を振るっている(2021年7月8日現在、厚生労働省報告)。

SARS-CoV-2 における核酸検出検査は、国立感染症研究所がリアルタイム RT-PCR 用の検査試薬を医療機関等に配布をして始まった。当初は設備の整った限られた施設でのみしか検査対応ができなかったため、結果の判明まで時間を要し、医療現場では感染症診断や感染対策に苦慮して

いた。また、検査サイドでも核酸抽出・精製、試薬調整な どの煩雑な操作や検査者の安全性の担保など、様々な検査 プロセスでの苦労があった。その後、多くの試薬・機器メー カーより核酸検出検査用の体外診断医薬品が開発・販売さ れ. 現在大小様々な規模の医療機関, 衛生検査所, 地方衛 生研究所等で実施されている。その中でも全自動機器では、 核酸抽出から増幅産物の検出まで検査材料をセットするだ けで結果報告ができるようになり、検査現場の負担軽減、 検査件数の増加、診断の迅速性、適正な感染対策に効果を 発揮している。しかし、各測定試薬、測定機器によって検 出性能に差があり、各施設での性能評価を実施せずに導入 している施設も少なくない。また、検査精度の確保に関す る精度管理方法については、陽性コントロール、陰性コン トロール測定の重要性に関しては触れられていなく現場任 せの場合が多く見られる。本講演では、当院で導入してい る自動機器を中心に検出限界, 精度管理, 結果解釈などの 運用について述べていき、各現場で活用できれば幸いであ る。

4. SARS-CoV-2 検査 診断への利用法 関谷 紀貴

がん・感染症センター都立駒込病院感染制御科・臨床検査 科

新型コロナウイルス感染症の診断において、事前確率に 応じた適切な診断検査の選択と実施は極めて重要である。 2021年7月7日時点で厚生労働省の承認を受けている体 外診断用医薬品は、核酸増幅法34品目、抗原検査法26品 目にのぼる。新型コロナウイルス感染症対策分科会は、カ テゴリー分けされたリスクベースの検査戦略を提唱してお り、優先度の高い検査対象(有症状者、感染リスクおよび 検査前確率が高い無症状者)に対する検査提供体制は、流 行初期と比較して大幅に改善されている。必要な診断検査 に対するアクセスが容易になった一方で、検査実施のセッ ティング (医療関連施設の規模, 外来・入院), 検査対象 (確定患者, 疑い患者, 一般患者), 検査目的(診断・スク リーニング、患者診療・感染対策) に対する整理が不十分 な場合、適切な検査選択および結果の解釈と対応が期待さ れるものにならないリスクを自覚しておく必要がある。例 えば、入院時ユニバーサルスクリーニングを導入した一方, 入院後の症状観察と臨床的評価が不十分となり新規患者の 発見が遅れる、といった事例は非常に教訓的である。新型 コロナウイルス感染症の対応において, 患者診療と感染対 策の両面から、検査選択と結果の解釈を含む一連のフロー 構築は必須である。しかし, 対応フローの遂行が目的化す ることで、基本的な検査前確率が十分考慮されない、認知 バイアスの影響を受けた結果の解釈と対応が取られる場合 も散見される。また、新型コロナウイルス感染症か否かの 評価が中心となり、基本的な呼吸器症状や発熱の鑑別が不 十分となっている場合にも留意が必要である。新型コロナ

ウイルス感染症の診断を考えることは、診断過程の適正化を目指す diagnostic stewardship に繋がる。各検査を一連のマネジメントのなかでどう位置付けることが患者対応の改善につながるのか、現場で標準化出来る内容は何か、個別支援が必要な内容は何か、状況によって最適解は異なるはずである。本セッションでは、医療関連施設における診断検査の適正利用という観点から、SARS-CoV-2 検査の利用法について考えてみたい。

シンポジウム 12 芽胞菌による感染症の最前線

1. 病院内感染症における Bacillus cereus の特徴 青柳 哲史

東邦大学医学部微生物·感染症学講座

Bacillus cereus はグラム陽性桿菌で水系や土壌など環境 中に広く存在し、食中毒の原因微生物として重要である。 一方、B. cereus は医療環境中にも広く存在し、過去 10年 間本邦を中心に院内感染アウトブレイク事例の報告が多く されるようになってきた。B. cereus による病院内感染の多 くは末梢カテーテルを中心としたカテーテル血流感染症で あり、血液悪性腫瘍を基礎疾患に有する例で髄膜炎や脳出 血等の中枢神経合併症を引き起こし、重症化することが知 られている。しかし、これまで病院内感染症を引き起こす B. cereus の病原性に関して不明な点が多い。B. cereus の中 に B. anthracis の持つ病原因子を有し、致死的な感染症を 引き起こす菌株が存在することが知られている。B. cereus と B. anthracis は遺伝学的に近縁であることが知られてお り, B. anthracis の染色体遺伝子である Ba813 (277bp) の 有無でこの二つを判別してきた。しかし、近年 Ba813 遺 伝子を有する B. cereus の報告が増え、これらが院内感染 アウトブレイクに関与していたとの報告もある。そこで, 我々はBa813 保有B. cereus に着目し、病院環境における 特徴と、感染病態に与える影響を検討した。病院環境中か ら分離される B. cereus の多くは食中毒毒素 (emetic toxin, enterotoxin) を有さない B. cereus であり、その多くが Ba813 保有 B. cereus であった。特徴として、MLST 解析 で遺伝学的に B. anthracis と非常に近縁であること、バイ オフィルム産生能や swimming 能がその他の B. cereus よ り高いことから、環境に適応しやすい特徴があると考えら れ、時に病院内感染症の原因になることが分かった。一方、 Ba813 保有 B. cereus による菌血症自体は予後には影響を与 えない可能性を明らかにしてきた。このように、病院内感 染症を引き起こす B. cereus は食中毒のそれとは病原性は 異なり、Ba813 保有 B. cereus は病院環境中に適応しやすい 能力を有していると考えられ、院内感染対策を実施してい くうえで注視すべき菌株であると考えられた。

2. 炭疽の克服を目指して一途上国における炭疽の実状―

東 秀明, 古田 芳一

北海道大学人獸共通感染症国際共同研究所

炭疽はグラム陽性芽胞形成桿菌である炭疽菌の感染によ り発症する。ヒトでは皮膚、呼吸器および消化器に組織傷 害を引き起こし、呼吸器および消化器における炭疽を放置 した場合, 致死率は90%を超える。日本国内では公衆衛 生の向上により、近年感染例が報告されていないが、アフ リカ諸国、東南アジアでは野生動物、家畜およびヒトへの 感染が未だ頻発している。また先進国においても、2001 年にアメリカで発生したバイオテロリズムのような人為的 な炭疽の発生事例が危惧されている。北海道大学人獣共通 感染症国際共同研究所は、ザンビア共和国に BSL3 施設を 伴った研究拠点を有し、ザンビア政府機関およびザンビア 大学と協力し炭疽疫学調査を実施している。ザンビアおよ びその周辺国では、毎年乾季になるとカバや象などの野生 動物の不審死が数多く確認され、また、不審死をした動物 に接触したヒトが皮膚炭疽と疑われる症状を起こすことが 知られていた。私達は、炭疽分子診断法を同国へ導入する とともに,不審死した野生動物およびその周辺土壌より, 炭疽菌遺伝子の検出ならびに菌体を単離することで、ザン ビアの炭疽菌感染の状況を明らかにし、同国の炭疽対策に 協力してきた。これまでの疫学調査において、場所、宿主 ならびに分離年それぞれが異なる条件下で、複数の炭疽菌 が分離されている。そこで、分離株を用いて炭疽菌ザンビ ア株間の遺伝子多様性を解析し、 ザンビア国内の炭疽菌の 伝播経路を検討した。炭疽菌における遺伝的多様性は他の 細菌に比べ低いことが知られているが、解析の結果、ザン ビア国内の炭疽菌は地域ごとに大きく3つのグループに分 けられ、そのうちの1グループは特異的な遺伝子領域が欠 失しており、その遺伝子欠失が抗菌剤感受性に影響を及ぼ していることが明らかとなった。ザンビア国内の同一地域 で散発的に発生する炭疽菌集団感染に関して、物流などを 介した発生地域への炭疽菌の持ち込みが一つの原因と考え られていた。今回、分離株間の遺伝子に地域性が確認され たことから、環境中に停留する芽胞がその原因であること が強く示唆され、今後の炭疽対策を考えていく上で有用な 情報と考えられる。

3. ウエルシュ菌による下痢症と pCW3-like および pCP13-like 接合伝達性プラスミドの下痢症への関与

余野木 伸哉

大阪健康安全基盤研究所微生物部細菌課

ウエルシュ菌(Clostridium perfringens)はヒトや動物の 腸管内の常在細菌の一種である他に、下水、河川水、土壌 などの環境中や食肉や魚介類等の食品にも広く存在してい る。ウエルシュ菌はこれまでに 20 種類以上の毒素を産生 することが報告されており、これらのうち6種類の毒素、 α , β , ε , ι , C. perfringens Enterotoxin (CPE), necrotic enteritis toxin B (NetB) を産生する能力に応じて. Aか らGの毒素型に分類される。産生する毒素の組み合わせ は菌株によって異なり、この違いによって様々な病態を起 こすことが知られている。CPE を産生する菌は食中毒や 高齢者施設などで発生する感染型下痢症、抗生物質関連性 下痢症の原因となる。CPE 遺伝子は染色体(染色体型)あ るいはプラスミド(プラスミド型)にコードされている。 プラスミド型はさらに CPE 遺伝子の近傍に挿入配列 IS1151 (IS1151型) あるいは IS1470-like (IS1470-like型) を有する菌に細分され、CPE 産生菌の多くはこれら3つ に分類される。染色体型の菌は芽胞の耐熱性が高く、ウエ ルシュ菌による集団食中毒のほとんどはこの菌が原因と考 えられていた。プラスミド型の菌は芽胞の耐熱性が高低 様々であり、主に感染型下痢症に関与すると考えられてい た。ところが、2012~2019年の間に当所で検査した集団 食中毒事例のうち3割はIS1151型の菌が原因であり、こ の菌による事例が一定の割合を占めていた。CPE はこれ までウエルシュ菌による食中毒の発生に必須と考えられて いたが、演者らは2009、2010年にウエルシュ菌が原因菌 であると強く疑われるが、CPE が検出されない事例を経 験した。演者らは当該事例の分離菌から新たな下痢症の病 因物質として C. perfringens binary enterotoxin (BEC) を 同定した。接合伝達性プラスミドは多くの菌種において病 原性や薬剤耐性に関与することが報告されている。ウエル シュ菌の主要なプラスミドとして、これまでに3種のファ ミリー (pCW3-like, pCP13-like, pIP404-like プラスミド) が報告されている。pCW3-like プラスミドは Tcp conjugation locus をコードする接合伝達性プラスミドであること が以前から知られていた。一方で、pCP13-like と pIP404like プラスミドは Tcp を保有しておらず、接合伝達しな いと考えられていた。ところが、2019年にTD Wattsら は接合伝達実験によって pCP13-like プラスミドが高頻度 に伝達することを確認・報告している。これまでの報告か らプラスミド型の CPE 遺伝子は pCW3-like プラスミドに. 演者らの研究から BEC 遺伝子は pCP13-like プラスミドに コードされていることが明らかとなっている。本演題では 食中毒を中心とするウエルシュ菌による下痢症と新規毒素 である BEC. 下痢症と接合伝達性プラスミドとの関わり について解説する。

4. Clostridium botulinum が引き起こすボツリ ヌス症の発症機序解明および治療法開発に向 けた解析

松村 拓大

金沢大学医薬保健研究域医学系細菌学

グラム陽性偏性嫌気性細菌 Clostridium botulinum 等が産 生するボツリヌス毒素は神経麻痺を特徴としたボツリヌス

症を引き起こす。ヒトにおいては、毒素を経口的に接種す ることにより起こる食餌性ボツリヌス症(ボツリヌス食中 毒)と本菌芽胞が腸管内で発芽・増殖し、毒素が産生され ることで起こる腸管ボツリヌス症が大半を占めている。腸 管ボツリヌス症は主に一歳未満の乳児で起こり、これは乳 児ボツリヌス症と呼ばれる。いずれの場合も、発症には毒 素が腸管から吸収されることが必須であるが、強固な腸管 上皮細胞バリアを通過する機構については未知な点が多く 残されていた。我々は、この腸管吸収過程を解析し、毒素 が腸管内に存在する特殊な細胞の機能を利用することによ り腸管上皮細胞バリアを突破する非常に巧妙な侵入機構を 持つことを明らかにした。また、腸管(乳児)ボツリヌス 症は、腸内細菌叢が破綻もしくは未熟であることが腸管感 染の原因であると考えられているが、その詳細は不明であ る。我々は、抗生剤を用いて腸内細菌叢を撹乱させた腸管 ボツリヌス症のマウス感染実験系を構築し、生体内での菌 の増殖および毒素産生の解析を可能にした。本感染モデル を用いて発症の抑制・増強に関わる宿主側および菌側の因 子を同定すべく解析を進めている。本発表では、ボツリヌ ス症の発症機序に関する我々の研究成果および現在実施し ている研究内容について紹介する。

また一方で、我々はボツリヌス症の治療に関する研究も 進めている。現在、ボツリヌス症の治療にはウマ抗血清が 使用されるが、これはヒトにとって異種タンパク質である ためアナフィラキシー等の重篤な副作用を引き起こす可能 性がある。乳児ボツリヌス症においてはこのリスクを回避 するためにウマ抗血清による治療はなされていないのが現 状である。また作製にはウマへの免疫が必要であることか ら、長期間を有し、生産性の面でも問題が指摘されている。 我々は、安全で生産効率の良いヒト型モノクローナル抗体 の開発・実用化を目指し、その基盤研究を行っている。そ の研究についても紹介したい。

シンポジウム 13 性感染症診療~尿道炎の診断と治療~

1. 性感染症診療―診断法の現状 髙橋 聡

札幌医科大学医学部感染制御·臨床検査医学講座

性感染症である尿道炎において、特に代表的な性感染症の原因微生物であるクラミジア・トラコマティスでは、高感度の核酸増幅法を用いた検査法が普及してはいるが、結果の報告までに数日を要する。これは、現状では、大型の検査機器により多くの検体を各医療機関から集めて検査をすることが効率的であり、結果の正確性など精度保証も担保されているからである。結果として、迅速性に欠けることになるが、我々も核酸増幅法を用いた検査法の普及時から、検査をそういうものとして受け入れてきた。しかし、本来は、検査結果に応じた適切な治療や効果的な感染対策

を検討すべきであることから、迅速な検査法の登場が待たれていた。この迅速診断法として使用が可能となったのが、小型の迅速核酸増幅法検査機器である。この小型の迅速核酸増幅法検査機器の現状と今後の展望について解説する。尿道炎におけるマイコプラズマ・ジェニタリウムの意義は、既に十分に議論されてきており、原因微生物としても確立されている。しかし、保険適用の検査法が存在しない現状では、臨床現場からの臨床研究が進展することはなく、あくまで一部の研究結果が示されるのみであった。そのため、臨床所見や治療不成功に関わる情報の集積が不十分であり、このことが尿道炎治療を難しくしている一面もある。国内外の要望を受けて、マイコプラズマ・ジェニタリウムを核酸増幅法によって検出する検査試薬が開発され、一部は海外において既に使用可能となっている。この検査法についても、最新の情報をお伝えしたい。

2. 尿道炎治療の現状 伊藤 晋

あいクリニック

【はじめに】尿道炎の原因菌として確立しているのは淋菌、Chlamydia trachomatis (CT)、Mycoplasma genitalium (MG) であるが、他にも H. influenzae やアデノウイルスなどの関与が指摘されている。原因微生物毎にその最適治療は異なると考えられ、治療開始時にそれを正しく診断することが最適な治療の第一歩となる。しかし、現状で可能なのは鏡検によるグラム陰性双球菌(=淋菌)の診断および、淋菌・CT の迅速検査だけであり、後者は実臨床の場に普及しているとは言い難いため、多くの尿道炎症例は鏡検による淋菌性 (GU) と非 GU (NGU) の鑑別だけで診療を受けることとなる。

【GU】淋菌はこれまでその治療に用いられてきた多くの抗菌薬に耐性を獲得し、最も薬剤耐性が深刻な細菌の一つに挙げられている。このため性感染症診断・治療ガイドライン 2020 (GL) では第一選択として CTRX 1 g単回静注、第二選択として SPCM 2 g単回筋注を推奨している。AZM徐放製剤は保険適応があるため実臨床において用いられていたが、治療失敗例が報告されており、2021年3月で発売終了となった。GU 症例の 30% 程度に CT ないし MGの重複感染が報告されているが、治療開始時の鑑別は迅速核酸増幅検査以外に困難であり、通常は再診時に CT 等の治療を追加することとなる。

【NGU】NGUの約半数にCTの、20% 弱にMGの関与が認められる。前述のように治療開始時には迅速核酸増幅検査以外にCTの診断は行えず、通常治療開始時にNGUと診断された症例はCTを念頭においた抗菌治療を行うこととなる。CT性NGUに対しGLではAZM、CAM、MINO、DOXY、LVFX、TFLX、STFXが推奨されており、CTのこれら薬剤に対する感受性は良好であり、治療失敗はまれと考えられる。しかしMGは以前から難治性尿道炎と

の関連を指摘され、LVFX等による治療失敗例が報告され、STFXが有効とされていたが、近年STFXによる治療失敗例も報告されている。GLでは第一選択としてAZM1g単回、DOXY(7日)を、治療失敗例に対しSTFX(7日)、DOXY(14日以上)、MINO(14日以上)を推奨しているが、MGの検査に保険適応がなく診断が困難な状況もあり、本邦の近年のMG治療成績を示すデータは乏しい。既存の抗菌薬単独では十分な効果が期待できないことも予想され、複数の抗菌薬の併用も含めた検討が望まれる。

【結語】尿道炎症例に最適な治療を行うためには正しい診断が不可欠であり、治療開始時に GU/NGU の鑑別にとどまらず、迅速核酸増幅検査による CT 診断、さらには(迅速) MG 診断が可能となることが望まれる。さらに難治例が増加している MG 尿道炎に対して、治療法のさらなる検討が必要である。

3. 診療における問題点 市原 浩司

札幌中央病院泌尿器科

中規模民間市中病院の泌尿器科で勤務する一臨床医とし て、尿道炎診療の問題点を考えてみる。第一は診断手法で ある。尿道炎が疑われた場合、現行ガイドラインではグラ ム染色による迅速診断を行うこと、とされている。感染症 診療におけるグラム染色の意義および有用性は誰もが認め るところだが、 当院の実状はグラム染色の施行は不可であ る。このため、臨床経過や診察所見から淋菌感染の可能性 を推察するしかない。淋菌感染の確定にはクラミジア同時 感染を考慮して、淋菌・クラミジア同時検出可能な核酸増 幅法を行うか、クラミジアは核酸増幅法にて同定し、淋菌 は培養検査による同定となる。この際、地域差はあるもの の保険診療上の原則から同一微生物を2方法で検出するこ とは認められず、同一検査を2部位で行うことは出来ない ため、核酸増幅法で淋菌を診断すると肝心な薬剤感受性を 知ることは出来ず、咽頭培養を提出しなければ最大3割に 認める咽頭同時感染を知ることは出来ない。また、非淋菌 性尿道炎と考えた場合、マイコプラズマ・ジェニタリウム 感染を確定させる保険収載された検査法が存在しない。マ イコプラズマは近年薬剤耐性化が進んでおり、存在診断の 有無は治療成否に関わる。第二は効率の良い治療法である。 淋菌性尿道炎にクラミジアを主とする非淋菌性尿道炎を併 発している場合, 初診時に淋菌とクラミジアを対象に同時 治療を行うことは効率的だが、必ずしも推奨された治療法 ではなく過剰治療にもなりうる。とはいえ、段階的な治療 を選択した場合、尿道炎患者の再診率が必ずしも高くない という問題に直面する。また、ガイドラインでは尿道炎治 療後に原因微生物の消失を確認することが求められるが、 やはり多くの患者が症状改善により再診しない現実がある。 第三は HIV 検査実施の要否である。厚労省通知では性感 染症の罹患が疑われるものに対する HIV 検査実施を推奨

しているが、実臨床でこうした検査を行うタイミングが難 しいと感じている。以上、尿道炎の実臨床で感じる3つの 問題点を皆さんに提示し、解決策を議論することで日常診 療の一助にしたいと考えている。

4. 耐性化のメカニズムと今後の防止策・治療法 安田 満

札幌医科大学医学部感染制御·臨床検査医学講座

現在男子尿道炎原因菌として認知されているのは Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium および Trichomonas vaginalis である。このうち臨床上薬剤耐性が問題となっているのは N. gonorrhoeae と M. genitalium である。N. gonorrhoeae に対する治療薬は penicillin 系抗菌薬に始まり、tetracycline 系、macrolide 系、aminoglycoside 系、fluoroquinolone 系抗菌薬まで幅広い抗菌薬が推奨されてきたが、これら多くの抗菌薬に対し耐性を獲得している。一方 M. genitalium に対しては macrolide 系、fluoroquinolone 系抗菌薬が推奨されてきたが、これもまた薬剤耐性を獲得している。

Macrolide 系抗菌薬に対する主な耐性機構としては Macrolide 系抗菌薬の結合部位である 23S rRNA の点突然 変異がある。N. gonorrhoeae, M. genitalium 共にこの 23S rRNA の点突然変異により耐性を獲得しているが,M. genitalium は 23S rRNA をコードする遺伝子は 1 コピーしかなく,容易に耐性を獲得する。Fluoroquinolone 系抗菌薬に対しては gyrA および parC 遺伝子の点突然変異が主な耐性機構である。N. gonorrhoeae であれば gyrA, M. genitalium であれば parC から変異しこれらが蓄積されることにより高度耐性化する。N. gonorrhoeaeの cephalosporin耐性は penA 遺伝子のモザイク様変化による。いくつかの変異が知られており,2009 年に京都で分離された ceftriaxone 耐性株は penA-37.001 の変異を持つ。

これら薬剤耐性の防止策としては原則として最新のガイドラインに従い治療を行う事である。N. gonorrhoeae に関しては現在のところ ceftriaxone が尿道および咽頭の感染に有効である。一方 M. genitalium に関してはまずはガイドラインに沿って治療を行うべきであるが治療に失敗した場合の治療法にはエビデンスが無いため専門家に治療を委ねる事も考慮すべきである。N. gonorrhoeae および M. genitalium の治療薬は限定されており、今後これらの抗菌薬にも広く耐性を獲得する可能性がある。これに対抗するためには新規抗菌薬の開発や薬剤感受性(表現型あるいは遺伝子型)を確認できる POCT を用いた既存抗菌薬による治療法の確立が必要である。また同時に感染を予防するための教育・啓発活動も重要である。

シンポジウム 14 新生児から高齢者まで~皮膚軟部組織感染症の臨床(細菌,真菌,ウイルス)

1. 新生児, 小児

新庄 正宜

慶應義塾大学医学部小児科

成人が皮膚軟部組織感染症を発症すると、内科ではなく 主に皮膚科を受診します。ショックを伴うほど重篤であれ ば、救急診療科に対応してもらうことになります。

小児が皮膚軟部組織感染症を発症した場合,皮膚科を受診することがあります。しかし,発熱など全身症状を伴っていると,小児科を受診することが多いと推察されます。 日常診療では,重篤な皮膚軟部組織感染症は多くありません。

本シンポジウムでは、新生児から小児期にみられる皮膚 軟部組織感染症について、教科書的な分類に沿って、自験 例(写真)を中心に総合的にトピックを加えてお伝えしま す。また、発疹を伴う感染症についても少し触れさせてい ただきます。

皮膚所見の他,流行状況や予防接種歴,環境などから, 皮膚軟部組織感染症なのか,全身感染症の皮膚所見である のか,あるいは実は感染症ではないのか,など,悩む場面 も多く経験します。そのような面でも,聴衆の皆さんと経 験を共有したいと思います。

2. 成人

細川 直登

亀田総合病院感染症科

皮膚軟部組織は人体の中で最も大きな臓器とも言われ、病原微生物に対する防御機構として重要な役割を果たす。 免疫機構としての働きを持つ組織であり、その連続性に破綻がなければ本来感染症に抵抗する性質を持つ。しかし実際は目視できないような微細な傷などから細菌の侵入を許し感染症を発症することがしばしばある。特に血流障害や、リンパ流障害による浮腫などが存在する部位ではこの傾向が強い。また、外傷、人や動物咬傷、手術などの医学的な侵襲を誘引として感染症を発症することもある。

成人における皮膚軟部組織感染症で、もっとも臨床的に重要な疾患となるのは壊死性筋膜炎(necrotizing fasciitis)であろう。細菌が関与する皮膚軟部組織感染症のうち、最も予後不良の転帰を取りうる重篤な感染症である。予後を左右する重要な因子として治療介入のタイミングがあげられる。発症早期では予後の良い蜂窩織炎との鑑別が重要であるが、鑑別が難しい場合がしばしばある。しかし、ポイントを押さえることで鑑別することは可能と考えられる。ポイントは3つ、バイタルサインと痛みの強度・範囲と進行の速度である。これらの3つのポイントを注意して、疑った場合は積極的な皮膚切開を伴う軟部組織・筋膜生検検体の Gram 染色、培養検査で危険な状態を鑑別することが可

能と考えられる。本シンポジウムでは実際の症例写真を提示し、これらのポイントについて検討する。

真菌は通常の免疫状態のホストに深部感染を起こすことは極めて稀であり、何らかの免疫機構の破綻が存在する場合に発症することがほとんどである。免疫状態に問題がないホストの場合はほとんどが皮膚の表在性感染症であり、皮膚科的な視診と KOH 法などを用いた直接鏡検による診断と、外用薬による治療が主なものとなる。深在性の皮膚真菌症については皮膚黒色真菌症(Chromomycosis)などがあげられるが、多くは皮膚科領域の疾患として扱われる。

ウイルス性皮膚軟部組織感染症は、ヘルペス属ウイルスの感染症について全身性の播種性感染症などとの関わりにおいて重要である。水痘帯状疱疹ウイルスは全身感染を起こした場合、空気感染予防策が必要となる。しばしば血液内科病棟などの免疫不全者が療養する病棟で発症するため、これを正しく早期に診断することは院内感染対策上も非常に重要である。注意すべき皮疹、皮膚所見のポイントを理解しておくことが感染症医、感染制御担当医として期待されることと考えられる。

そのほかのウイルスについては多くは、全身のウイルス 感染に伴う皮膚症状としてみられるものであり感染部位が 皮膚軟部組織に限局しないことがウイルス感染症の特徴で もある。

本シンポジウムを通して,成人における皮膚軟部組織感染症の臨床について,共有し,議論することで明日からの 臨床に生かせる知見を共有することができれば幸いである。

3. 高齢者における皮膚軟部感染症の臨床細菌感 染症を中心に

沢田 泰之

東京都立墨東病院

高齢者の皮膚軟部感染症について、その臨床、検査、治 療について解説する。高齢者の皮膚軟部感染症の特徴は生 体からの反応が弱いことにある。また、糖尿病や動脈硬化 による影響が臨床をより判りにくいものにしている。最も 浅い皮膚軟部感染症は丹毒である。真皮から皮下脂肪織浅 層にかけての炎症で、臨床的に境界明瞭な堤防状に隆起す る鮮紅色局面である。これは炎症に伴う血管拡張, 浮腫, 細胞浸潤を 0.2 mm 程度の表皮を透かして直接見ているた めである。鑑別診断には虫刺症(乳児),植物などの接触 皮膚炎などがある。高周波超音波検査は診断に有用である。 次に、真皮深層から皮下脂肪織におよぶ皮膚軟部感染症を 蜂窩織炎と呼ぶ。丹毒に比して境界はやや不明瞭で、なだ らかな腫脹を認める。色は淡紅色だが、これは1~3 mm 程度の真皮を透かして、炎症に伴う血管拡張、浮腫を見て いるためである。このため、真皮上層に炎症がおよぶと鮮 紅色の局面を形成する。鑑別診断には結節性紅斑、深部静 脈血栓症、硬化性脂肪織炎などがあり、多くは治りにくい

蜂窩織炎として紹介されてくる。超音波検査が重要で真皮 の肥厚. 皮下脂肪織の敷石状変化. 血流増加から診断する。 浅層筋膜を中心に感染の主座を置くのは壊死性筋膜炎であ る。表皮・真皮・皮下脂肪組織を透かして炎症を捉えるた め、初期には淡紅色の淡い潮紅と病変部全体の腫脹を認め るのみである。時に、非常に強い痛みを訴える。血液検査、 訴えに比して、臨床所見が軽いことが特徴である。鑑別疾 患としてはネフローゼ症候群などの浮腫、筋膜下出血など がある。CTで筋膜上に広範囲に広がる、いわゆる溜まり を見つけて、試験切開で筋膜の変性を確認して診断する。 超音波検査でも筋膜の変性や皮下脂肪織の血栓による虚血 を捉えることで診断を助けることができる。フルンケル、 カルブンケルは毛包・脂腺組織を中心とした化膿性疾患で ある。糖尿病などの合併症がある患者では成人頭大の膿瘍 を形成する。炎症性粉瘤との鑑別は進行すると難しいが. 超音波検査で粉瘤の起源となる瘻孔を捉えることで可能で ある。ガス壊疽は壊死性筋膜炎とならぶ、重症な皮膚軟部 感染症である。CT 肺条件または超音波検査でガス像を捉 えて診断する以上の症例について、実例の臨床写真を含め 供覧する。

シンポジウム 15 ムンプスワクチンの定期接種化へ の現状と課題

1. 予防接種行政の現状とおたふくかぜワクチン 定期接種化の検討状況について

井本 成昭

厚生労働省健康局健康課予防接種室

<はじめに>

昭和23年に予防接種法が制定されて以降,予防接種法 は感染症の流行状況や社会情勢等に応じて多くの改正がな されてきた。予防接種行政の現状を俯瞰した上で,おたふ くかぜワクチンの定期接種化に向けた検討の現状および課 題について説明を行う。

<予防接種行政の現状について>

平成 21 年の新型インフルエンザ感染症の発生を受け、新興感染症に対する緊急的な対応が求められると共に、他の先進諸国とのワクチン・ギャップの解消も課題となってきたことから、平成 25 年に予防接種法の改正が行われ、HPV感染症、小児の肺炎球菌感染症、Hib 感染症が定期接種の対象疾患となった。その後、水痘、高齢者の肺炎球菌感染症、B型肝炎、ロタウイルス感染症が定期接種の対象疾患と位置づけられ、さらに令和 2 年 10 月には接種間隔のルールの変更も行われた。また、新型コロナウイルス感染症への対応として、令和 2 年 12 月には、予防接種法の臨時接種に関する特例を設けるための一部改正が行われた。

<おたふくかぜワクチンの経緯と検討状況>

我が国では、任意の予防接種として昭和56年より国産 おたふくかぜワクチンが使用されている。平成元年より麻

しんワクチンの定期接種時に MMR ワクチンを選択する ことが可能となったが、接種による無菌性髄膜炎が問題と なり、平成5年に国産 MMR ワクチンの定期接種は中止 された。以降は単味のおたふくかぜワクチンが任意接種と して使用されてきたが、平成24年5月に厚生科学審議会 感染症分科会予防接種部会の提言において、「広く接種を 促進していくことが望ましい」ワクチンの1つとされたこ とを受け、定期接種化について、安全性・有効性・費用対 効果等の観点から技術的な議論がなされ「新たな MMR ワクチンの開発が望まれる」と結論づけられた。その開発 を待つ間の対応として、既存の単味ワクチンを定期接種に 用いる場合の安全性についての議論もされたが、単味ワク チンの接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度に関して、現在あ るデータは不十分であるとされたことから、現在、おたふ くかぜワクチン接種後の副反応に関する全国調査が行われ ているところである。

<おたふくかぜワクチン定期接種化に向けた課題>

上述のように、おたふくかぜワクチンの定期接種化については、新たな MMR ワクチンの開発状況を確認しつつ、単味おたふくかぜワクチンの安全性についての評価を進めている状況となっている。本シンポジウムでは、おたふくかぜワクチンの定期接種化に向けて検討すべき課題について詳述する。

2. ムンプスの臨床と疫学

中野 貴司

川崎医科大学小児科学

国内のサーベイランスでは0歳のムンプス患者は少なく、年齢とともに増加し $4\sim5$ 歳がピークで以降は減少する。半数以上が $3\sim6$ 歳である。これまで数年 ~5 年程度の周期で全国的な流行が認められた。

唾液腺腫脹の前後1週間程度は唾液からウイルスが検出されるが、感染源となりやすいのは、腫脹数日前から腫脹後5日目頃までである。不顕性感染者は20~30%で乳児では比率が高い。不顕性感染者もウイルスを排出する。

気道粘膜,所属リンパ節で増殖したムンプスウイルスは, ウイルス血症を起こして全身に散布される。唾液腺,中枢 神経,内耳,精巣,卵巣,膵臓,腎臓,心筋,乳腺などに 親和性がある。

潜伏期間は2~3週間で、唾液腺の腫脹と疼痛、発熱が主症状である。耳下腺の腫脹が代表的で、発症3日目頃をピークとし7~10日で軽快する。両側の耳下腺腫脹、あるいは耳下腺と顎下腺の腫脹を認めればムンプスの可能性は高い。ただし、片側の耳下腺腫脹のみの場合もある。頬粘膜の耳下腺管(Stensen's duct)開口部に発赤や拡張を認めればムンプスを強く示唆する。唾液腺腫脹を認めずに合併症のみが出現する場合もある。

中枢神経合併症はよく知られている。患者の約50%で 髄液細胞数は増多し、頭痛や項部強直を呈する無菌性髄膜 炎の頻度は $1\sim10\%$ とされ、予後は良好である。脳炎を合併する頻度は1%未満だが後遺症や生命に関わる。小脳失調の報告もある。

内耳感覚神経が障害され、難聴をきたす。片側性が多いが、後遺症につながる高度の難聴である。欧米では患者約2万人に1例の頻度との記載が多いが、わが国では患者約1,000人に1例の頻度という調査がある。2015~16年の流行では日本耳鼻咽喉科学会により300例以上の難聴患者が報告された。年少児の難聴はすぐに気付かれない場合も多い。

精巣炎や卵巣炎は、思春期以降の罹患で合併しやすい。 精巣炎の頻度が高いが、多くの場合は片側性で不妊をきた すことはまれである。その他の合併症として、膵炎、腎障 害、心臓障害、関節炎、乳腺炎、甲状腺障害などがある。

唾液、尿、髄液などの検体からムンプスウイルスの分離、またはウイルス遺伝子の検出(RT-PCR 法、LAMP 法)により確定診断できるが、健康保険適用外である。血清学的診断は、酵素免疫(EIA)法により IgM/IgG 抗体を測定する。急性期の IgM 抗体陽性、2 週間程度の間隔で採取したペア血清による IgG 抗体の有意な変動を認めれば確定診断となるが、ワクチン歴を有する者が罹患した場合 IgM 抗体陰性のことがある。

抗ウイルス薬は無く、対症療法を行う。学校保健安全法では第2種感染症に分類され、「唾液腺の腫脹後5日を経過し、かつ、全身状態が良好となるまで」は出席停止期間と定められている。弱毒生ワクチンは1歳から接種可能で、定期接種化の議論が継続されている。

3. ムンプスの合併症 守本 倫子

国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科

ムンプス感染による合併症状としては耳下腺や顎下腺腫 脹が6割程度に認められる他に、睾丸炎、膵炎、無菌性髄 膜炎と難聴が知られている。以前からムンプス流行時期に あわせてムンプス難聴が増加していたものの、難聴は一側 のみのことが多いため問題として取り上げられていなかっ た。そこで、日本耳鼻咽喉科学会では2015~2016年のム ンプス流行時にムンプス難聴と確定診断された症例の全国 調査を行った。その結果その2年間に少なくとも335人以 上がムンプス難聴と診断されており、うち15人は両側高 度難聴であったことが判明した。また、発症年齢は5~10 歳および子育て世代の二峰性になっており、免疫のない幼 小児が就園, 就学後に集団感染し, さらに家庭にもちかえっ て養育者や兄弟にも二次感染させたことにより、子どもだ けでなく 20~40 歳台の子育て世代にムンプス難聴が多く 発症したことも明らかになった。治療前後の経過を追うこ とのできた220例について聴力の推移を比較したが、少し でも聴力が改善したのはたった11例のみであり、むしろ 徐々に増悪していた。このため、ムンプス難聴に罹患する

と聴力は予後不良であることも明らかになった。

一側のみの難聴であっても、教室などの騒音下での言葉の聞き取り能力が格段に低下するため、学習やコミュニケーションに大きな支障をきたす。また音がどこから聞こえてくるのか方向感がなくなるため、車の運転中の追い越しなどで危険なこともある。難聴の程度も多くは高度~重度であるため、補聴器で十分に補うことは困難であり、人工内耳植込み術が必要となる。しかし、現在はまだ一側難聴に対する人工内耳植え込み術は保険適応もないため、通常は健聴耳のみで過ごすことを余儀なくされている。

2010~2020年までに当院を受診したムンプス難聴例は 16 例であった。うち 10 例は先行して強いめまいを主訴にして入院していた。耳下腺腫脹が見られたのは 10 例であり,多くは腫脹後約 6~10 日でめまいや難聴を発症していた。16 例のうちワクチン接種の既往があったのは 2 例であり,1 例は米国で MMR を接種した症例であったが,もう1 例は接種直後の発症であった。接種しなかった患者の多くは「おたふくかぜは任意なので接種しなくてよい,ということだと思っていた」と情報がなかったことに怒りをぶつけている。特に母親は子どもが難聴になったことについて,自責の念にかられていることも少なくない。小児科医会の調査によるとムンプス難聴の発症頻度は 1,000 人に1 人と報告されており,決して少ない頻度ではない。次のムンプス流行でまた難聴患者が増加するだろう,と手をこまねいているべきではないと考える。

4. ムンプスワクチン

中山 哲夫

北里大学大村智記念研究所ウイルス感染制御

ムンプスウイルスはパラミクソウイルス科、ルブラウイ ルス属の(-) センスー本鎖 RNA ウイルスで現在12の 遺伝子型に分かれている。第二次大戦中ムンプス精巣炎の 合併症が戦闘活動に支障を来たすことからワクチン開発が 望まれていた。1945年にウイルスが分離されると孵化鶏 卵で培養し紫外線不活化ワクチンやカニクイザルに感染さ せ耳下腺乳剤をホルマリン不活化ワクチンが開発されたが 効果は十分ではなかった。1963年に Jeryl Lynn (JL) 株 はしょう尿膜腔7代、ニワトリ胎児胚細胞で10代継代し 開発されたが当初ワクチンへの関心は高くなかった。1971 年には JL 株は MMR として世界中で広く使用され、RIT 4385 株をはじめ JL 由来株も広く使用されている。JL 株, RIT4385株の遺伝子型は genotype Aに属する。一方、わ が国で独自に開発され現在使用されている株は鳥居株と星 野株で genotype Bに属する。野生流行株はその地域、時 代により遺伝子型が異なっており現在世界的に流行してい るウイルスは genotype Gが主流である。ワクチン株は弱 毒化されているとはいえ親株の性状をひきついでいること から鳥居株、星野株ともに無菌性髄膜炎の頻度は IL 株に 比較して10倍程度の差が認められることが定期接種に向 けての課題となっている。星野株は当時の流行株からニワ トリ胎児胚細胞で22代継代し弱毒株を樹立したものであ る。麻疹ワクチンと比較すると1/4程度短い継代歴で弱毒 株が樹立されており継代が進むと免疫原性が低下し副反応 の頻度は軽減する。こうした従来の方法で安全性と有効性 のバランスのとれた弱毒株を樹立することは困難と思われ る。弱毒のマーカーについて幼若 Lewis ラットやマーモ セットの脳内接種による脳室の拡大の程度により評価され ており IL 株においてその程度が小さいことが報告されて いる。IL 株、RIT4385 株は10万接種機会に1例前後の無 菌性髄膜炎の頻度であると報告されている。免疫原性に関 しては JL 株を用いた MMR を 2 回接種している欧米にお いて genotype G の流行が報告されている。我が国におい て流行してきた genotype B, J, G, Lの野生株に対して genotype Aの Enders 株で作成した免疫血清は星野株で 作成した免疫血清より中和活性が低いことを報告した。 RIT4385 株は IL 株からクローニングされた株であるが生 物学的性状は異なっており世界でも MMR として使用さ れており日本のMRワクチンとRIT4385株を用いた MMR を製造し Phase I/II 臨床試験を行い genotype G に 対しても星野株よりも良好な免疫原性を示したことを報告 しており、現在 Phase III の臨床試験が終了したところで

シンポジウム 16 ニューノーマル時代の敗血症診療

1. 敗血症に関する最近のトピック 高橋 希, 中田 孝明

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

敗血症は感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態と定義されるが、これは細菌のLPS などに由来した外 因性のPathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) や細胞内のHMGB1 などに由来した内因性のDamage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) に惹起されたTLRs などの自然免疫が高 humoral mediators 血症を引き起こすことで臓器障害に至るという病態を反映したものである。したがって敗血症では感染の診断や適切な抗菌薬の使用のみならず臓器障害に対するアプローチも重要であり、これらを時間軸に沿って体系的に行う必要がある。

2021 年発表された日本版敗血症ガイドライン 2020 では、診療フローに従って敗血症に関する各 CQ(Clinical Question)を確認できるように構成されており、時間軸を意識しながら診断と治療を進めることができる。また、循環や呼吸管理だけでなく各種支持療法や栄養療法などについてもエビデンスに基づいた情報を提供しているほか、より臨床での実際的な活用を想定してスマートフォンアプリも開発され公開されている。

また、敗血症における臓器障害の評価ではSOFA (se-

quential organ failure assessment) score が使用されるが、一方で臓器障害に至る前に早期にそれを察知して治療介入することも重要である。臓器障害を起こす高 humoral mediators 血症の代表的なサイトカインとして Interleukin-6 (IL-6) がある。IL-6 の経時的変化のパターンは急性期疾患の初期診療のバイオマーカーとして適しており、また最近の研究から ICU 入室時の IL-6 はその後の SOFA score最大値と関連しており臓器不全の出現を的確に予測し得ることや、多臓器障害との有意な関連が分かっている。本邦では 2021 年 1 月から全身性炎症反応症候群の重症度判定に対して保険適用とされており、今後広く測定、活用され臓器障害の早期発見および介入につながることが期待される。

これらの敗血症に関する最近のトピックについて,最新 の研究や知見を交えつつ紹介する。

鈴木 広道

筑波大学医学医療系感染症内科学

敗血症は、「感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態」であり、迅速な治療を要し、適切な抗微生物薬治療の遅れは予後の悪化と相関する。敗血症診療における検査は、血液検査(バイオマーカーを含む生化学的・免疫学的検査)、画像検査、血液培養検査などの微生物検査がある。敗血症診療領域における微生物検査の迅速診断としての役割は、グラム染色検査などの直接塗抹検査が一般的であり、ガイドラインにおいてもエキスパートコンセンサスとして弱く推奨されているが、不適切な検査手技、不十分な検鏡経験などによる偽陽性・偽陰性により、不適切な抗菌薬選択のリスクがある。

また、原因菌として MRSA や ESBL 産生腸内細菌科細菌などの薬剤耐性菌が増加しており、感染症治療に際しては菌の推定・同定に加えて薬剤耐性の情報が必要となる。しかしながら、従来法では血流感染症の場合で、血液採取より薬剤耐性の判明まで早くとも約2日を要し、急性期に結果を得ることが困難である。髄液検査において、ヘルペス属などのウイルスが原因の場合、外注検査により結果報告までに約1週間を要する場合がある。

敗血症診療に対する迅速微生物検査に対して、全自動遺伝子検査装置を用いた迅速検査が海外では幅広く普及しており、急速な進歩を遂げている。わが国でも、血液培養陽性検体から核酸増幅検査を用い、菌名及び薬剤遺伝子を迅速に検出する手法が、体外診断用医薬品として認可を受け、保険診療で実施することが可能となっており、最近になり、髄液・糞便から直接、ウイルス・細菌・真菌・寄生虫を約1時間で網羅的に検出する技術が体外診断用医薬品の認可を取得した。COVID-19診療への対応のため、各医療機関に全自動遺伝子検査が設置されており、今後、これらの技

術を活用した敗血症診療の進歩が期待される。

本シンポジウムでは、2021 年秋の時点における、敗血 症診療における迅速微生物検査技術の進歩及び臨床的有用 性について解説する。

3. ニューノーマル時代の敗血症診療: ECMO 小倉 崇以, 萩原 祥弘, 藤田 健亮, 鯉沼 俊貴, 三角 香世, 木村 拓哉, 角谷 隆史, 笠原 道, 藤井 遼 済生会宇都宮病院栃木県救命救急センター救急・集中治療科

我が国の ECMO 診療供給体制は、極めて脆弱である。 ECMO に習熟した医師や看護師等の医療スタッフも少ないことに加え、症例数として少ない ECMO 患者を集約化し、多数の症例から ECMO の診療スキルを学び、その技術を広く一般化してゆく診療体制には程遠いところにある。その結果、本邦では ECMO を用いた重症患者管理の治療成績は向上できず、ECMO は一般的な治療として普及してこなかった。2009 年の新型インフルエンザパンデミックの際にも、欧米が ECMO 患者の救命率 70~90% を達成している一方で、我が国の ECMO 患者の救命率は 36%にどどまった。

日本呼吸療法医学会および日本集中治療医学会は、2009年のインフルエンザパンデミックにおけるECMOの治療成績を受け、ECMOプロジェクトを立ち上げ、我が国のECMO治療の成績の向上を目指して活動した。そして2020年のCOVID-19パンデミックに際し、同学会に加えて日本救急医学会が参画し、三学会の協力を得て、有志団体である日本COVID-19対策ECMOnetが結成された。2020年から2021年にかけ、日本COVID-19対策ECMOnetは1.電話相談窓口の開設、2.緊急時医師派遣システムの確立、3.重症患者搬送サービスの提供、4.質の高いECMO治療の普及を目的とした講習会事業の全国展開、等の活動を行い、日本全国のCOVID-19 ECMO症例の救命に尽力した。2021年7月の時点で、COVID-19ECMO症例の救命率はおおよそ70%であり、他国と比較しても遜色ないものとなっている。

2009年の新型インフルエンザパンデミックから 2020年の COVID-19パンデミックに至るまでの 10年間で、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)に対する ECMO 治療の位置付けが大きく変わってきた。過去に ECMO は「生命予後を改善する治療法ではない」との位置付けであったが、EOLIA Trial 等の RCT 結果を受け、徐々に「ARDS 患者の予後を改善しうるもの」という位置付けへと昇格してきた。それは敗血症診療における ECMO でも、同様である。従来、敗血症性ショック患者における VA-ECMO は禁忌とされてきたが、症例を適切に抽出することにより、VA-ECMO により救える敗血症性ショック患者が一定数存在することも解明されてきた。本セッションでは我が国のニューノーマル時代の敗血症診療の代名詞として、ECMO

治療の実際とそのエビデンスを紹介する。

4. 血清療法による感染症治療例の紹介 ーニ三 亨¹, 岡崎 智哉², 黒田 泰弘², 大谷 典生¹

1聖路加国際病院救急部・救命救急センター

2香川大学附属病院救命救急センター

血清療法とは、人工的に作られたポリクローナル抗体(ヒ ト, 他の動物)を含む血清(抗毒素・抗血清とも呼ばれる) を投与して治療することと定義されている。その歴史は. 1890年に北里柴三郎とエミール・ヘーリングが連名で執 筆した論文「動物におけるジフテリアと破傷風の血清療法 について」において、血清療法の発見を発表したことによ り始まる。その功績によって1901年に第1回ノーベル医 学・生理学賞を血清療法は受賞している。近年、Clostridium 属による四肢にガスを伴った筋肉の壊死を伴う古典的ない わゆるガス壊疽の頻度は低下した。その一方で、非 Clostridium 属によるガス壊疽の頻度は高齢化や糖尿病などの併存 症との関連で増加している。そのため、主に Clostridium perfringens (C. perfringens Type A, Clostridium septicum, and Clostridium oedematiens) に対して製造されたガス壊疽 抗毒素のガス壊疽に対する使用の頻度は低下している。古 典的ガス壊疽とは異なり、内因性の C. perfringens による 肝膿瘍などの敗血症が増加している。これは Clostridium perfringens による α 毒素によって血管内溶血と重症貧血, DIC, 多臓器不全を急激に呈して死に至る。Van Bunderen らはこの C. perfringens 敗血症による血管内溶血を来して 数時間で死に至る症例を集積して報告し、その死亡率は 80% を超えると報告している。抗菌薬投与と感染巣のド レナージは治療の大原則ではあるが、それに加えて Clostridium perfringens に対するガス壊疽抗毒素の投与がその 病態から検討され始めている。我々は動物モデルを確立し た上でその効果を証明した。さらに、世界で初めて C. perfringens 敗血症患者に対してガス壊疽抗毒素を使用し、良 好な経過を経た経験を得たのでその詳細を報告するととも に、様々な感染症に対する血清療法について紹介する。

5. 敗血症患者の凝固フェノタイプとリコンビナ ントトロンボモジュリンの治療効果

工藤 大介,久志本 成樹

東北大学大学院医学系研究科救急医学分野

【背景と目的】敗血症は、感染に対する制御不能な生体 反応により生命を脅かす臓器障害を伴う病態である。敗血 症患者では凝固線溶反応も生体防御反応を逸脱し、臓器障 害に繋がる。これまで、検査値のカットオフ値を用いたス コアリングにより敗血症に併発する凝固障害、治療対象と しての DIC を診断し、抗凝固療法の効果が検討されてき た。しかし、有効性は証明できず、効果の期待できる治療 対象となる敗血症サブグループも同定できていない。本研 究では、(1) 凝固マーカーによる敗血症フェノタイプを同 定すること, (2) 抗凝固薬であるリコンビナントトロンボモジュリン (rhTM) の効果をフェノタイプ別に調べることを目的とした。

【方法】Sepsis-2による重症敗血症患者を対象とした3つの既存研究データセットを用いた。モデル作成として2つの研究データセットを用いて、ICU入室時の凝固系6つのマーカー(血小板数、INR、フィブリノゲン、FDP、D-dimer、アンチトロンビン活性)を変数としたk-means clustering によりフェノタイプ分類モデルを作成した。さらに、1つの研究データセットを用いてモデル分類の妥当性を検証した。各フェノタイプにおいて、一般化推定方程式により院内死亡に対するrhTMの効果推定を行った。

【結果】モデル作成群(3,811 例)より4つのフェノタイプを得た。フェノタイプ dA、dB は血小板数(6万、8万/ μ L)が低く、院内死亡率(47、48%)は高かった。dA では FDP,D-dimer が 120、52 μ g/dL と高いという特徴があったが、dB の FDP,D-dimer は 16、7.7 μ g/dL と高くなかった。フェノタイプ dC は軽度の凝固異常があり、dD は凝固異常なしで、ともに低死亡率(31、24%)であった。フェノタイプ dA でのみ rhTM 投与と低い院内死亡率が関連した(調整リスク差-18%、95%CI [-28、-8])。モデル検証群(1,184 例)から得たフェノタイプも作成群と同様の特徴があることを確認できた。フェノタイプ vAでのみ rhTM 投与と低い院内死亡率が関連した(調整リスク差-31%、95%CI [-55、-7])。

【結論】敗血症患者において凝固マーカーによる4つのフェノタイプが同定された。敗血症患者に対するrhTM投与は、特定のフェノタイプのみで有効となる可能性がある。

6. 敗血症診療における免疫調節療法と新規バイ オマーカーに対する期待

垣内 大樹, 本間 康一郎, 佐々木 淳一

慶應義塾大学医学部救急医学

これまで、敗血症診療は様々な変遷を遂げてきたが、最新の報告では敗血症の死亡率は 18.4%(Tulloch LG, J Intensive Care Med 2017)、敗血症性ショックの死亡率は 38%(Vincent JL, Crit Care 2019)であり、未だ死亡率は 高い。治療の基本は"感染のコントロール"及び"循環動態の安定化"であり、それに加え"補助療法(adjunctive therapies)"として免疫調節療法(Immunomodulation)があり、敗血症性ショックに対する低用量ステロイドや劇症型溶血性連鎖球菌感染症に対する免疫グロブリン療法(IVIG)が推奨されている。

一方,新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の診療は基本的に non-COVID-19の敗血症診療を踏襲しているものの, COVID-19 に特徴的な治療として,抗ウイルス薬(Remdesivir)とともに,ステロイド(Dexamethasone)や IL-6 阻害薬(Tocilizumab, Sarilumab), JAK 阻害薬

(Baricitinib) などの免疫調節療法の有効性が報告され、現在では世界的に広く用いられており、当院でも中等症や重症例に施行し良好な転帰を得ている。

この COVID-19 で有効性が示された免疫調節療法は今後敗血症領域でも検討が進む可能性がある。ただし、敗血症に対する抗 TNF α 療法や IL-1 阻害薬などの免疫調節療法は臨床試験で有効性を示せておらず、IL-6 阻害薬に関しても動物の敗血症モデルにおける結果は矛盾している。しかし、IL-6 シグナル選択的遮断 (sgp130Fc) や、IL-6 mRNA安定化蛋白(Arid5a)の拮抗などの研究は行われており、この他の免疫調節療法として、COVID-19 で治験中のアドレノメデュリンや IgM IgA-enriched IVIG、壊死性軟部組織感染症に対する Reltecimod(CD 28 Tリンパ球受容体模倣ペプチド)なども新規治療候補として考えられる。

また、COVID-19への免疫調節療法は重症例において IL-6等のサイトカイン異常を認めたことが端緒となって研究が開始されており、近年はこのようなサイトカインを初めとするバイオマーカーが敗血症診断や重症化予測、治療指標として臨床で活かされる報告が散見される。本邦でも2021年1月に IL-6の測定が保険適用され、また COVID-19においては IFN-λ3や TARC といったバイオマーカーの測定も可能となり、今後の発展が期待される。

さらに、COVID-19 に対する IL-6 阻害薬の臨床研究の変遷を見ると、奏功するタイミングや患者層の選択が有効性を証明するために重要である。この観点からすると、有効性が示されなかった治療法(抗 TNF α 療法や PMX 等)でも有効性を見出せる可能性はあり、そのためにもバイオマーカーを臨床現場で即時的に利用することが重要となってくると思われる。

以上を踏まえて本シンポジウムでは、ニューノーマル時代における敗血症診療としての免疫調節療法と新規バイオマーカーの可能性について言及したい。

シンポジウム 17 エビデンス構築に基づいた抗菌薬 TDM ガイドライン 2021

1. バンコマイシン

松元 一明

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

バンコマイシンは黄色ブドウ球菌による好中球減少マウス大腿部感染モデルを用いた PK/PD 解析により AUC/MIC に相関することが示されている。一方,ラットを用いた研究により,バンコマイシンの腎障害マーカーである尿中 KIM-1 濃度の上昇と AUC またはトラフ値との相関関係を検討した結果,AUC の方が高い相関関係を示すことが明らかとなっている。我々は AUC/MIC \pm 00 (±15%)を閾値としてメタ解析を行い,AUC/MIC \pm 400 で治療失敗率が有意に低くなることを明らかにした(オッズ比 0.28,95% CI 0.18~0.45)。腎障害発現については AUC 600 (±

15%) μg*h/mL を閾値としてメタ解析を行い、AUC>600 で有意に高くなることを示した(オッズ比 2.10. 95%CI 1.13~3.89)。次に、トラフガイド TDM と AUC ガイド TDM の有効性および安全性に関するメタ解析を実施した。 有効性については論文数が少なく解析できなかったが、腎 障害については AUC ガイドの方が低い傾向にあった (オッズ比 0.54, 95%CI 0.28~1.01)。また, 近年トラフ値 が AUC の代替指標にならないことが報告されている。以 上の結果より、バンコマイシンの MRSA に対する MIC は ほとんど1 μg/mL 以下であることを考慮し、有効性と安 全性を考慮した目標 AUC は 400~600 μg*h/mL と設定さ れた。このことに伴い、日本化学療法学会抗菌薬 TDM ソ フトウエア開発ワーキンググループによって Practical AUC-guided TDM for vancomycin (PAT) が開発された。 本ソフトウエアには Yasuhara らの母集団薬物動態パラ メータが組み込まれ、ベイズ推定により初日、2日目、定 常状態の AUC が算出される。AUC の推定に関しては、ト ラフ値1点で正確に推定できれば簡便で経済的である。し かし、トラフ値1点ではソフトウエアに組み込まれている 母集団と類似の薬物動態を示す患者であれば正確に AUC を算出できるが、母集団から外れる症例では正確な値は算 出されず指標とはならない。ピーク値は分布容積さらにト ラフ値との差により半減期を規定しており、AUC を算出 する上ではトラフ値とピーク値の2点採血した方が正確に 推定できる。例えば、腎機能障害患者で1日1回投与され る患者ではトラフ値1点ではベイズ推定によって算出され た AUC は不正確となることが示されている。このような 患者では2点採血が必須である。

以上,バンコマイシンのTDMガイドラインについて, エビデンスを示しながら再改訂のポイントを説明する。

AUC-guided TDM におけるソフトウェアの活用

木村 利美

東京女子医科大学病院薬剤部

VCM は AUC を指標とした投与設計が推奨されている。 AUC を算出するには、台形法および実測値と母集団薬物動態(PopPK)パラメータから確率論的に AUC を算出するベイズ推定法がある。ベイズ推定法は、1ポイントの血中濃度においても、PK パラメータを算出できる手法であり、簡便なソフトウェアを用いた場合、極めて利便性が高いが、得られる結果は、使用する PopPK パラメータと採血ポイントに大きく影響されていることを理解しておかなければならない。

特定の患者群(母集団)においては、PKを規定するクリアランスや分布容積が、ある平均値から一定のバラツキ(変動・誤差)をもった分布を示している。年齢・体重・腎機能・重症度など同様の背景をもつ母集団にVCMを投与した場合、血中濃度はあるバラツキをもった同様の推移

を示すことが容易に推察できる。このバラツキを個体間変 動と呼ぶ。また患者から実測血中濃度を得た場合、この実 測値にもバラツキ (誤差) があり、真値から「ずれ」を生 じている。同じ個人に複数回投与した場合でも、毎回、全 く同じ血中濃度推移が得られる訳ではなく、真値を求める ことは困難である。同様の患者背景の場合、患者血中濃度 は PopPK パラメータから得られる推移の分布の中にある 可能性は高く、その確率から、患者の実測血中濃度の「ず れ」を確率論的に推定し、真値を推定する手法がベイジア ン法である。このことは、ベイズ推定は、実測血中濃度が PopPK パラメータとの確率論によって補正されることを 意味する。仮に使用する PopPK パラメータが本来の患者 背景と異なる病態であった場合には、逆に真値から離れて しまうこともある。使用にあたっては患者背景と PopPK パラメータが提示された背景をよく比べて使用する必要が あり、理論値と実測値がずれている場合には、何故ずれて いるのかを、よく考えることが重要となる。

また1ポイント採血で算出された患者のPKパラメータ の意味を理解しておく必要がある。求めなければならない 患者のPKパラメータはクリアランスと分布容積の2つの 未知パラメータである。本来、2ポイントの採血がなけれ ば2つの未知パラメータを求めることは出来ない。しかし ながら, ベイズ推定では1ポイントの採血で PK パラメー タを算出することが出来る。例えばトラフ値のみの採血に おいて、患者の血中ピーク値をどのように算出するのであ ろうか。50 kgの患者において 0.7 gの VCM が投与され ていた場合、VCM の平均分布容積を 0.7 L/kg×体重とす れば35 L程度の分布容積があり、トラフ値よりも20 mg/ L高いピーク値である可能性が高い。仮に血管透過性が高 まっている患者であっても、その要因が PopPK パラメー タに反映されていなければ、 真値と異なる患者パラメータ として算出することとなる。病態変動の激しい患者におい ては、1ポイント採血での精度はかなり低下することとな

3. テイコプラニン

花井 雄貴 1,2

1東邦大学医療センター大森病院薬剤部

2東邦大学薬学部臨床薬学研究室

テイコプラニン(TEIC)は、治療効果と相関性の高いパラメータとして AUC が知られており、その目標値は \geq 700~900 μ g・hr/mL となる。しかし、バンコマイシン(VCM)とは異なり AUC-guided TDM に関するエビデンスは不十分であるため、代替指標として「トラフ濃度」がガイドライン改訂後も推奨される。一方で、その目標濃度に関しては、一般的な非複雑性 MRSA 感染症では \geq 10 μ g・hr/mL,心内膜炎や骨髄炎などの複雑性 MRSA 感染症では \geq 20 μ g・hr/mL とする報告もみられるが、これまでガイドラインでは 15~30 μ g・hr/mL が推奨されてき

た。TEIC は VCM より安全性の高い薬剤であるため、国 内ではガイドライン推奨のトラフ濃度を指標とした臨床投 与がなされ、その目標濃度へ早期に到達させるための負荷 投与レジメンなどの検討も行われてきた。しかし、これま では目標トラフ濃度に関する検証が不十分であったことか ら, 臨床的な有用性及び安全性の根拠を示すために, 新た にシステマティックレビュー及びメタアナリシス研究を実 施した。その結果、有効性に関しては、目標トラフ濃度15~ 30 μg·hr/mL の群では15 μg·hr/mL 未満の群と比べ て治療成功率が有意に上昇することが明らかとなった(OR =2.68, 95%CI: 1.14~6.32, P=0.02)。また, 対象患者の 背景は全て MRSA 陽性、かつ呼吸器・腹腔内・皮膚軟部 組織・血流などの感染症が大半を占めた。有害事象に関し ては、腎機能障害発現率 (OR=0.91、95%CI: 0.49~1.69、 P=0.76) 及び肝機能障害発現率 (OR=0.67, 95%CI: 0.18~ 2.44, P=0.54) の双方の面から 15~30 μg·hr/mL の安全 性が確認された。以上より、ガイドライン改訂後では非複 雑性 MRSA 感染症の目標トラフ濃度は 15~30 μg・hr/ mL とすることが強く推奨された。

一方、心内膜炎や骨髄炎などの複雑性感染症では、さらに高濃度のトラフ濃度 $\geq 20~\mu g \cdot hr/mL$ を目標とすることが必要であり、前回ガイドラインでは TDM 実施後に 2 step で到達させることを勧告した。しかし重症な複雑性感染症に対しては、より早期からトラフ濃度 $\geq 20~\mu g \cdot hr/mL$ を達成する必要があることから、新たな臨床研究結果に基づき、通常の負荷投与レジメンより高用量となる「強化負荷投与レジメン(enhanced loading dose)」を記載した。ガイドライン改訂後では 3 日間で 12 mg/kg を 5 回投与する(計 60 mg/kg)ことが推奨される。

TEIC は蛋白結合率が高く,低アルブミン血症患者においては遊離型分率が増加して血中濃度が低下してしまう。しかし,低アルブミン血症時には総濃度(全血中濃度)が低下しても効果や副作用と関係する遊離型濃度は変わらないため,臨床効果は必ずしも劣るわけではない。すなわち,低アルブミン血症の患者では,正常患者と比べてより低い目標トラフ濃度の設定が必要となるため,ガイドライン改訂後では新たにアルブミン値別の全血中濃度からみた予測遊離型濃度を表としてまとめ,目標とすべきトラフ濃度の勧告を行った。

4. アミノグリコシド系薬

藤居 賢

札幌医科大学附属病院薬剤部

現在、世界的に薬剤耐性菌が増加しているなかで、アミノグリコシド系薬は耐性グラム陰性桿菌に良好な抗菌活性を示すことが多いことから、アミノグリコシド系薬を使用する機会が増えてきている。アミノグリコシド系薬を安全かつ効果的に使用するために、PK/PDに基づいた投与計画および TDM の実施が重要となる。アミノグリコシド系

薬は1日1回投与法と複数回投与法を比較したメタアナリ シスが既に複数報告されている。最近では、2019年に Bhatt らが嚢胞性線維症患者における1日1回投与法と複数回投 与法を比較したメタアナリシスを報告している。さらに. Oda らが行ったアルベカシン (ABK) のメタアナリシス では、1日1回投与法の1日2回投与法に対する治療失敗 率のオッズ比は0.47 (95% 信頼区間0.23~0.94. 2報の解 析), 腎障害発生率のオッズ比は 0.52 (0.16~1.66, 2報の 解析)であった10。これらのメタアナリシスを総合的に判 断すると、1日1回投与レジメンが理論的だけでなく、臨 床的にも優れていると言える。また、アミカシン (AMK)、 ゲンタマイシン (GM)、トブラマイシン (TOB) の血中 濃度と有効性・安全性を比較した文献の検索を行ったが. 既報のほとんどが1日複数回投与法の報告であり、2016 年改訂版 TDM ガイドラインで推奨する目標血中濃度に対 するメタアナリシスは困難であった。Yamada らは1日複 数回投与法における既報についてメタアナリシスを行った 結果, AMK トラフ濃度低値群 (<10 μg/mL) の高値群 に対する腎障害発現率のオッズ比は0.05 (0.01~0.21, 2 報の解析), GM/TOB トラフ濃度低値群 (<2 μg/mL) の 高値群に対する腎障害発現率のオッズ比は 0.19 (0.1~0.37, 5報の解析)であった²⁾。1日1回投与法にすることによ り、トラフ濃度を下げることができることからも、1日1 回投与における目標トラフ濃度は2016年改訂版ガイドラ インから変更せず、AMK<4 μ g/mL、GM/TOB<1 μ g/ mL とした。また、ABK のトラフ濃度低値群($<2 \mu g/mL$) の高値群に対する腎障害発現率のオッズ比は 0.46 (0.16~ 1.35, 6報の解析)であり、統計学的には有意ではないも ののトラフ濃度高値群 (≥2 μg/mL) は低い腎障害発生 率を示した1)ことからも、ABK についても目標トラフ濃 度 $<2 \mu g/mL$ からの変更は行わなかった。しかしながら、 1 μg/mL を指標とするべきとの報告もあることからも, 今 後更なる検証が必要と考える。

本邦においてアミノグリコシド系薬の使用頻度は低く, 新規エビデンスが非常に限られている現状からも本ガイド ラインの再検証が必要である。

- 1) Oda K, Fujii S, Yamamoto T, Mayumi T, Takesue Y. J Infect Chemother. 2021 Jan; 27 (1) : 26-31.
- 2) Yamada T, Fujii S, Shigemi A, Takesue Y. J Infect Chemother. 2021 Feb; 27 (2) : 256-261.
- 5. エビデンス構築に基づいたボリコナゾール TDM ガイドラインの改訂

浜田 幸宏¹, 花井 雄貴², 竹末 芳生³,4

- 1東京女子医科大学病院薬剤部
- 2東邦大学医療センター大森病院薬剤部
- 3常滑市民病院感染症科
- 4兵庫医科大学感染制御学

ボリコナゾールの改訂版を作成するにあたり、以下の点

(抜粋) を明確にすることが課題となり、クリニカルクエスチョン (CQ) を設定し検証した。

旧ガイドライン 2016

- 1. 目標濃度(成人):有効性の面から目標トラフ値を $\ge 1\sim 2~\mu g/mL$ とし、安全性の面から目標トラフ値を $\le 4\sim 5~\mu g/mL$
 - 2. 目標濃度(小児):明記なし
- 3. TDM を用いた antifungal stewardship の重要性:明記か!

新ガイドライン 2021

- 1. CQ:成人で推奨される TDM の目標濃度は?
- ・VRCZ トラフ濃度は、有効性の面から 1 μ g/mL 以上、安全性の面から 4 μ g/mL 未満をカットオフ値とすることを推奨する。一方、安全性を最優先する場合や、Child-Pugh C の重症肝機能低下患者では 3 μ g/mL 未満を目標濃度とすることも考慮する(J Fungi 2021;7(4)306)。
- 2. CQ: 小児における TDM のタイミング, 目標トラフ値, 投与設計は?
- ・小児では、有効性の面から目標トラフ濃度を $1 \mu g/mL$ 以上とし、安全性の面から、小児では明確なカットオフ値は示されないが、アジア人では $3\sim4$ $\mu g/mL$ 未満を推奨する(J Infect Chemother 2021:27(2):151-160)。
- 3. CQ: VRCZ 治療患者に対する TDM を用いた antifungal stewardship (AFS) は有用か? (抜粋)
- ・初回 TDM による投与量の調節を行うことで、目標濃度範囲への達成確率は向上する。
- ・TDM を用いた AFS による肝障害予防効果が認められている。
- ・肝障害発現時において TDM を用いた用量調節により VRCZ 継続投与が可能となる (Mycoses 2020: 63(8): 779-786)

本シンポジウムでは改訂ガイドラインで新たにエビデンス構築したものを中心に解説する。

シンポジウム 18 臨床薬学研究最前線―今日から使えるエビデンスを公開―

1. 造血器腫瘍患者における Candida 血症の現状 調査およびアゾール系抗真菌薬予防投与の個 別最適化

坂本 靖宜

横浜市立大学附属病院薬剤部

侵襲性カンジダ症のリスク因子として造血器腫瘍があり、罹患後の死亡率は高い。そのため、移植や化学療法を行う造血器腫瘍患者では、抗真菌薬の予防投与が推奨されている。ミカファンギン(MCFG)は有効性および安全性が高いため、治療投与のみならず予防投与においても使用されている。しかし、MCFGの使用過多は C. parapsilosis のブレークスルーや Candida spp.の低感受性化を引き起こす可

能性が考えられる。そこで、血液培養から検出されたカン ジダ菌種とその MIC 分布を調査し、抗真菌薬使用との関 係を検討した。2010~2018年に横浜市立大学附属病院(以 下、当院)において血液培養から Candida spp.が検出され た患者を対象とした。10,000 patient-days あたりの診療科 別 Candida 検出数は、造血器腫瘍 3.0 件、外科 1.4 件、内 科 0.8 件であった。検出菌種は C. albicans が最も多く, C. parapsilosis, C. glabrata と続いたが, 造血器腫瘍では C. parapsilosis が最も多く, C. glabrata, C. famata と続いた。C. parapsilosis 発現のリスク因子として、MCFG の事前投与 が示された。Non-parapsilosis Candida spp.の MIC>0.06 μg/mLのリスク因子としても MCFG の事前投与が示さ れた。MCFG は侵襲性カンジダ症治療の第一選択薬であ り、重要な位置付けである。そのため、MCFGの使用過 多は侵襲性カンジダ症の予後不良因子の1つとなると考え. MCFG 以外の予防投与薬としてアゾール系抗真菌薬に注 目し、次にその適正使用に関する研究を行った。

国内におけるフルコナゾール (FLCZ) の予防投与は、 経験的に 200 mg/日で行われることが多い。しかし PK/ PD に基づく投与法の検討は行われておらず、200 mg/日 の予防投与が適切かどうかは検討されていない。そこで, 造血器腫瘍患者における FLCZ の母集団薬物動態 (PPK) 解析を実施し、MIC=2 μg/mL に対して fAUC/MIC≥50 が得られる投与量を検討した。当院において、FLCZ が投 与された造血器腫瘍患者 54 名から 119 サンプルを取得し PPK 解析を実施した。クリアランス (CL) の共変量に CCR. 分布容積 (Vd) に体重を加えた1次吸収過程を伴う1コ ンパートメントモデルが最適であり、CL (L/hr)=1.03・ $(CCR/5.2)^{1.05} \cdot e^{0.16}$, $Vd(L) = 62.3 \cdot (体重/58)^{1.06}$, Ka(/hr)=0.34 となった。作成したモデルを用いた Monte Carlo Simulation では、200 mg/日は予防投与量として不十分で あり、初日は400~600 mg/日、2 日目以降は200~400 mg/ 日が必要であることが明らかとなった。

本研究より、MCFGの事前投与はC. parapsilosisのブ レークスルーや MCFG に対する低感受性化のリスク因子 となるため、MCFGが使用過多とならないようにFLCZ 等のアゾール系抗真菌薬による予防投与は重要であると考 えられた。また、FLCZ の個別最適化投与法を明らかにす ることができた。今後、推奨投与量の有効性を前向きに検 討し、イトラコナゾールやポサコナゾールに関する研究も 進めていきたいと考えている。

2. ダプトマイシンの最適投与法の検討と副作用 発現に関する要因解析

佐村 優

横浜総合病院薬剤部/感染制御室

ダプトマイシン(DAP)は主に MRSA 菌血症、感染性 心内膜炎、骨髄炎などに使用され、近年では8~10 mg/kg の高用量投与も推奨されている。DAPは蛋白結合率が 90%と高く、主に腎臓から排泄される。一方で、高齢者 では、血清アルブミンの低下による総濃度の低下の可能性. 筋肉量の低下によるクレアチニンクリアランスの過大評価 の影響から、過量投与となる危険性がある。

DAPの代表的副作用に、クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 上昇がある。DAP による CPK 上昇は濃度依存的 であり、スタチン系薬、抗ヒスタミン薬の併用なども CPK 上昇のリスク因子となり得る。一方で、トラフ値 (Cmin) と他のリスク因子との影響度合いやそのリスクを回避する ための方法を検証した報告はない。

今回, これらのクリニカルクエッションに対応するため, 以下の研究を実施した。

1. 高齢者を対象とした蛋白非結合型濃度による DAP の 母集団薬物動態解析と最適投与法の検討

横浜総合病院で2017年9月以降にDAPが投与され、血 中濃度測定に同意の得られた65歳以上の患者を対象とし、 蛋白非結合型血中濃度を用いて母集団薬物動態(PPK)解 析を実施した。最適投与法にはモンテカルロシミュレー ション (MCS) を用い、有効指標を定常状態における蛋 白非結合型血中濃度-時間曲線下面積/最小発育阻止濃度 ≥66.6 として、目標達成確率≥90%を満たす投与量を最 適投与法とした。対象患者は25名であり、137サンプル を用いた PPK 解析の結果、クリアランスの共変量にシス タチン C による推算糸球体ろ過量 (eGFRcys) と年齢を 加えた2コンパートメントメントモデルが最適であった。 また、MCSの結果、eGFRcys 20~60 mL/min における 最適投与量は、200~500 mg q24h であった。本結果から、 一部の患者は添付文書用量で不足することが示唆された。 2. DAP によるクレアチンホスホキナーゼ上昇のリスク因

子に関する検討と予測ノモグラムの構築

当院で5日以上DAPを投与された患者を,DAP投与 中の CPK 値に基づき、 CPK 正常群と CPK 上昇群に分類 した。単変量および多変量解析にて CPK 上昇の要因を特 定するとともに、発生率は、Kaplan-Meier 法を用いて評 価し、併用薬によって層別化した。さらに、CPK 上昇の 確率を予測するノモグラムを作成した。CPK正常群と CPK 上昇群は、それぞれ 175 名と 23 名であり、多変量解 析の結果, スタチンの併用, 抗ヒスタミン薬の併用, Cmin \geq 19.5 μ g/mL が CPK 上昇の有意なリスク因子であった。 また、DAPとスタチン単独または抗ヒスタミン薬との併 用により、CPK 上昇のリスクが有意に高まることが示さ れた。本結果から、DAPとスタチン単独または抗ヒスタ ミン薬との併用は、DAPによる CPK 上昇のリスクに強 く影響することが示唆された。

本講演では、これらの研究結果をもとに DAP の最適投 与法の検討と副作用発現に関する要因解析について、考え ていきたい。

3. 抗微生物薬の適正使用に向けたデータマイニング手法の活用と未来への展開 今井 俊吾

北海道大学大学院薬学研究院

抗微生物薬などによる副作用の要因分析に用いられてきたロジスティック回帰分析は、副作用発現に関連する独立因子を同定できる利点を有するが、複数の因子間の相互関係を吟味することは難しい。決定木(decision tree; DT)分析はデータマイニングの代表的な手法の一つであり、マーケティング等の分野で汎用されている。本手法の最大の特徴は、予測する従属変数(例:副作用あり/なし)と関連の強い順に独立変数(例:昇圧薬の併用あり/なし)が抽出され、ツリー状のモデルが形成される点である。つまり、利用者は構築されたフローチャートの質問に回答していくだけで、「複数の要因の組み合わせによる相互関係」を考慮した副作用発現割合を簡便かつ定量的に推定できる。このことから、DT分析は抗微生物薬の副作用リスク推定にも応用できる可能性がある。

演者らの研究グループでは、これまでバンコマイシン (vancomycin; VCM) による腎機能障害発現割合推定モ デルやガンシクロビルによる好中球減少症・血小板減少症 のリスク推定モデルを構築し、DT 分析の有用性を検証し てきた。例えば、演者らが構築した VCM による腎機能障 害リスク推定モデルでは「トラフ値 15 mg/L 以上かつ昇 圧薬併用あり」の患者群では、その発現割合が70%と極 めて高値である一方、モデルで抽出されたリスク因子をい ずれも持たない患者群では5.2%と、比較的低値であるこ とが明らかとなっている(J Eval Clin Pract. 2019; 25: 163-170)。さらに、最近では DT モデルの予測する変数を 「副作用あり/なし(名義変数)」から「薬剤投与量(連続 変数)」に置き換えることで、薬物動態に関連する様々な 因子の影響を考慮した薬剤投与設計アルゴリズムが構築で きる可能性を見出している。実際、演者らが構築した VCM の初期投与設計アルゴリズムの活用により、従来の手法よ りも高精度な初期投与設計が可能であることが示唆されて いる (Biol Pharm Bull. 2020; 43:188-193) (注:AUC ベースの投与設計には対応していない)。

このように、DT モデルの活用は抗微生物薬の適正使用に向けたエビデンス創出のための新たなアプローチとなる可能性を秘めている。一方、その臨床応用にはいくつかの乗り越えなくてはならない課題がある。本講演では演者らのこれまでの研究成果とともに、過去の研究の問題点を打破するために取り組んでいる「新たな展開」についても紹介する予定である。

本講演を通じて, 抗微生物薬の適正使用に寄与するエビデンス創出のための「解析アプローチの未来」について, 参加者と議論していきたい。

4. 抗菌薬適正使用支援プログラムの評価におけるベンチマークの確立に関する研究

前田 真之

昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

抗菌薬適正使用支援プログラム(antimicrobial steward-ship program:ASP)を医療機関で実践していく上で、その活動評価は重要である。多くの医療機関において ASPs の評価として抗菌薬使用のモニタリングが実施されており、defined daily doses(DDDs)や days of therapy を入院患者のべ日数(patient-days:PD)で補正したものが指標として用いられている。特に、カルバペネム系薬は広域スペクトルを有し、その有効性および安全性の高さから各種重症感染症のみならず経験的治療においても頻用されることから、過剰使用による耐性菌の増加が懸念されるため継続的な使用モニタリングによる評価が必要な薬剤である。

DDDs/PD は簡便に集計可能であり、その経時的な変化をモニタリングすることで、対策の効果を測定することができる。簡便な一方で、本指標の最大の問題は、施設内で使われた薬剤量の総和を患者数で除したものに過ぎないため、入院患者背景、病院の特性にも大きく影響を受けてしまうことからベンチマークとして機能させることが困難な点にある。この問題は、施設間比較はもとより、単施設の経時変化の解釈をも困難なものとしてしまう場合がある。例えば、カルバペネム系薬をはじめとする広域抗菌薬は使用される病態や疾患(適応症)が限定されるため、入院する患者の背景や疾患に変化があると使用量も変化する。また、DDD 設定値の変更、病床稼働率や平均在院日数の変化といった抗菌薬適正使用とはほぼ無関係の要因によってDDDs/PDが増減するということが起こりうる。

米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention) は standardized antimicrobial administration ratio (SAAR) という指標を新たに開発・運用している。SAAR は、集計された抗菌薬のナショナルデータに基づいて算出され、抗菌薬の系統ごとに病院および病床の特性を加味した標準化/予測使用量と、実際に使用された量の比をとることで、抗菌薬使用の多寡が評価できるという指標である。当然ながら、米国の使用量データを元に算出された SAAR を本邦でそのまま適用することは困難である。そこで本研究では、本邦における病院の特性や入院患者の背景を加味した抗菌薬使用評価指標の確立を目的とし、診療群分類包括評価(DPC) データを用いて、医療機関の特徴を反映させた標準化カルバベネム使用メトリクスの構築を行った。内容については発表時に詳述したい。

シンポジウム 19 ウィズコロナ時代の呼吸器感染症マネージメント

1. 肺炎全般

藤倉 雄二 1,2

「防衛医科大学校病院医療安全・感染対策部

²防衛医科大学校内科学講座(感染症·呼吸器)

2020年になり急速な勢いで世界中に拡散した COVID-19は、日常における肺炎診療に大きな影響を与えている。2020年(令和2年)の人口動態統計(概数)をみると、肺炎による死亡は大きく減少している。2020~21シーズンはインフルエンザの流行もなく、徹底した感染予防策がウイルス性肺炎や一部の細菌性肺炎の発症自体を大きく減らしたことにより、肺炎による死亡が大きく減少した可能性が考えられる。また、肺炎による入院も減少したことが報告されている。特に軽症例での入院減少が著しい。受診控えによる入院機会の減少や、病床利用制限のため軽症の肺炎を外来で管理する症例が増えたことなどが考えられる。

診断の面でも COVID-19 流行により変化が見られた。一般社会に PCR という言葉が定着し、広く PCR が実施できる環境が整ったことから、自施設の診療現場でも PCR を実施する機会がこれまで以上に増えている。既に複数病原体の遺伝子を対象として、全自動で同時検出できる検査機器が活用されているが、今後このような全自動型の検査機器が臨床現場でより広く活用されることが予想される。遺伝子を検出することにより、これまで容易には同定できなかった微生物も検出されうることから、肺炎の病原微生物疫学の常識が今後大きく変化する可能性がある。

実臨床において、COVID-19 肺炎治療の際には細菌性肺炎の合併を危惧し抗菌薬を empirical に併用することがある。ところが、複数の研究において COVID-19 における細菌感染の合併は(病初期には)多くないことが報告されており、抗菌薬適正使用の観点から、漫然とした抗菌薬投与を制限する動きがある。実際に臨床所見や検出微生物に基づいた抗菌薬適正使用プログラムを導入したことで、臨床転帰に影響を与えることなく抗菌薬の使用を減らすことができたという報告もある。COVID-19 流行は、その副産物として、通常の肺炎診療における診断、治療を再考する機会を与えている。本講演では COVID-19 流行が肺炎診療に与えた影響や今後のマネジメントの展望を概説する。

ウイルス性肺炎(RSV, HMPV など) 生方 智

坂総合病院呼吸器科

2020年以降,新型コロナウイルスが全世界的に流行・まん延している中,2020/2021年シーズンはインフルエンザウイルス,RSウイルス(RSV),ヒトメタニューモウイルス(HMPV),旧型コロナウイルスなどの感染者数は激減しました。考えられる理由として,世界的な人流の抑制

に加えて、これらのウイルスはエンベロープを有する気道病原性ウイルスであり、アルコールに弱い特徴を有していることから、新型コロナウイルス感染対策が副次的効果を及ぼしたことが挙げられます。しかし、2021 年春以降の動向としては RSV 感染が乳幼児を中心に流行しており、その現象は日本のみならず欧米においても認められています。元来ウイルスは細菌と比較して感染効率がよいという特性がありますが、新型コロナウイルスワクチンの普及により昨シーズンと比べるとソーシャルディスタンスが変化してきたことなども誘因と考えられます。この事象は社会集団の中で免疫を有さない個体が多くなった場合どのウイルスも流行しうる可能性を示唆しており、今シーズンのインフルエンザウイルスの動向にも注目する必要があります。

新型コロナウイルス感染症に対するマスコミの報道や医療者側からの啓発活動などをきっかけにして、世間におけるウイルス感染症全体に対する関心や知識が深まっています。さらに診断の面からも高感度の迅速抗原検査や簡便なPCR 法機器が開発され日常臨床で利用されるようになった結果、風邪≒ウイルス感染症といったあいまいな時代から、各ウイルスを個別の感染症として考える社会の趨勢が出てきているのではないでしょうか。一般市民に対する感染対策や啓発、さらに各ウイルス感染の治療の個別化の観点からも、引き続き各ウイルスを鑑別していく傾向は続いていくことが予想されます。

気道病原性ウイルスに対する治療としては、新型コロナウイルスに対する特定の抗ウイルス薬は確定しておらず、重症例においてはステロイドを中心とした抗炎症・免疫抑制治療が有効です。他方、その他のウイルス性肺炎に対するステロイド治療の有効性は証明されていません。抗ウイルス薬は、インフルエンザウイルスにはすでに存在しますが、RSVに関しては発展途上であり、HMPV などの多くの気道病原性ウイルスに対しては対症療法が中心です。一方、新型コロナウイルス肺炎以外の成人ウイルス肺炎症例において、インフルエンザ、RSV、HMPVでは細菌感染合併例も多いことから、特に高齢者に対しては抗菌薬が使用される状況は多いと考えられます。

ウイルス性呼吸器感染症からみたウィズコロナ時代は,各種検査技術の発展により,多様なウイルスが目に見えるような形で混在した時代とも考えられます。今回のシンポジウムでは当院データや国内外のデータに文献的な考察も加えて述べさせて頂きます。

3. ウィズコロナ時代の結核への対応 阿部 修一¹², 森谷 和則², 鈴木 博貴³

山形県立中央病院感染症内科

2山形県立中央病院感染対策部

3山形県立中央病院呼吸器内科

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が流行してから、特に発熱や呼吸器症状を有する患者を診療する場合、

これまで以上に感染予防策を意識したマネージメントが求められるようになっている。COVID-19では無症状や軽症の患者が多く、さらに発症前から感染する事例もあることから、適切な感染予防策がなされなければ、容易に感染拡大を引き起こしかねないからである。

これまでのCOVID-19以前の呼吸器感染症の診療では、肺結核の対応が問題となることが多かった。結核菌は飛沫核感染(いわゆる空気感染)により感染伝播するため、活動性肺結核が疑われる状況では標準予防策に加えて空気予防策による対応が必要である。しかし、仮に活動性肺結核にもかかわらず空気予防策が適切に実施されなかった場合、知らないうちに結核の感染が拡大してしまうということが十分起こり得る。事実、これまでも結核の集団感染事例はいくつも報告されている。

このような結核の感染の拡がりを防ぐには、何よりも「診 断の遅れ」をなくすこと、すなわち早く確実に結核を診断 することが重要である。肺結核の典型的な自覚症状として は, 咳や痰, 微熱, 体重減少, 倦怠感などが挙げられる。 その時の自覚症状だけでは COVID-19 を含む呼吸器感染 症との鑑別は困難かもしれない。しかし、他の多くの呼吸 器感染症と異なり、一般に肺結核は急性ではなく慢性の経 過をたどることが多い。したがって、まず病状の経過を正 確に聞き取ることが結核を想起するための手がかりとなる だろう。また、肺結核の診断には胸部X線写真や胸部X 線CT などの画像検査や ELISPOT や QFT などのイン ターフェロンγ遊離試験(IGRA)などが有用である。一 方. 肺結核の感染性の有無を判断するためには. 画像検査 や IGRA だけではなく、喀痰抗酸菌検査、特に塗抹検査 の情報が必須である。ただし、感染対策を考えた場合、ど うしても喀痰を採取する行為そのものが飛沫感染やエアロ ゾル感染のリスクをはらんでしまう。現在のように COVID-19 が蔓延している状況下では、常に無症候性の COVID-19 の可能性を排除できない。したがって、実際に はまず COVID-19 の除外診断をしてから、肺結核を含む 呼吸器感染症の診断を進めていく方が現実的であると思わ

山形県の2018年の人口10万人あたりの結核罹患率は6.0であり、山形県は「低まん延」地域となっている。その一方で、例えば若年者や外国籍の人が結核に罹患するようなケースも最近目立っている。全体としては確かに結核は少なくなってきているが、決して消えたわけではない。引き続きCOVID-19の感染拡大が続いている中で、呼吸器感染症を見たときに「COVID-19ではなかった」で終わりにせず、その中から数少ない結核をいかに確実に見つけ出すかという姿勢が大切であろう。

4. 肺非結核性抗酸菌症のマネージメント up to date

山田 充啓

東北大学病院呼吸器内科

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は SARS-CoV-2 による新興感染症である。本抄録を作成時点において、ワクチン接種は進行しているが、致死率を大幅に改善する治療薬は確立しておらず、変異株の問題もあり、依然全世界的な公衆衛生上の問題となっている。演者が調べた限り、非結核性抗酸菌症(NTM)患者は、重症化など COVID-19 に関連するリスク因子としては指摘されてはいない。しかしながら、病状が進行し、肺機能が低下している NTM 患者は他の呼吸器疾患と同様に、COVID-19 罹患時の予後リスクは高いことが想像される。ウィズコロナ時代においては、これまで以上に NTM による慢性進行性の肺構造の破壊、機能低下を防止することに留意したマネージメントが必要と考える。

COVID-19の蔓延と時期を同じくして、肺 M. avium complex (MAC) 症を中心とした肺 NTM 症の管理につ いて、2つの注目すべき動きがあった。一つ目は、米国胸 部疾患学会 (ATS) および米国感染症学会 (IDSA) によ る肺 NTM 症のガイドラインが、2020年、13年ぶりに改 訂され、ATS/欧州呼吸器学会(ERS)/欧州臨床微生物感 染症学会(ESCMID)/IDSAの合同ガイドラインが発表さ れたことである。本ガイドラインでは、肺 MAC 症以外に も, 肺 M. kansasii 症や肺 M. abscessus 症を含めた 22 のク リニカルクエスチョン (CQ) に対する推奨がその推奨度 とともに示されている。例えば、肺 MAC 症に関する治療 に関して、マクロライド感受性肺 MAC 症患者では、クラ リスロマイシン (CAM) を含んだレジメンよりもアジス ロマイシン(AZM)を含んだレジメンで治療することを、 条件付きとして推奨している。この推奨は、治療効果に差 異がないものの、AZMが1日1回投与であること、CAM に比し、薬物相互作用の問題が少なく、特にリファンピシ ンによる肝薬物代謝酵素の誘導作用により CAM は血中濃 度が低下する一方、AZM はその影響がより軽微であるこ とが理由とされている。ただし、本 CQ も含め、推奨の大 部分は条件付き推奨であり、今後、欧米と日本の違いも含 め、継続的に吟味する必要があると思われる。

二つ目は、上記、新ガイドラインにも記載されている、アミカシンリポソーム吸入懸濁液(ALIS)が本邦でも製造販売が承認されたことである。菌陰性化率を有意に改善させる効果を認めた、CONVERT 試験の結果を基に、標準的多剤併用療法による治療が効果不十分であった肺MAC 症患者が適用対象となっており、標準的多剤併用療法に ALIS を追加して使用する。これまでのアミカシン注射薬との比較試験は行われていないことや薬価が高額であるなど、今後の検討課題はあるものの、肺 MAC 症治療の新しい選択肢として今後の動向が注目される。一方で、結

核におけるリファンピシンのように、肺 MAC 症に対する 画期的な効果を示す薬剤は未だ登場しておらず、ウィズコ ロナ時代を踏まえ、NTM 症に対する粘り強い新規薬物の 探索、開発が必要と考える。

5. 真菌症 武田 啓太

東京病院呼吸器センター

肺真菌症は様々な背景肺疾患や免疫抑制下に生じる難治性真菌感染症である。コロナ下ではCOVID-19 associated pulmonary aspergillosis(CAPA)やムーコル症合併が重症 COVID-19 感染症による死亡率を更に高める疾患として注目されている。そのほかHIV、移植後患者などの免疫抑制患者、COPD などを基礎疾患に持つ COVID-19 患者では、Invasive pulmonary aspergillosis(IPA)、クリプトコッカス症、ムーコル症などの肺真菌症を合併する可能性があり、その診断の遅れは致命的となりうる。

ECMM/IHSAM による CAPA の診断基準が公表された。 肺アスペルギルス症としては IPA に分類される。病変部 におけるアスペルギルス属の組織侵襲, 培養, PCR が重 要であり、その他 Lateral Flow Assay, 気管支肺胞洗浄 (BAL) の galactomannan 抗原, 血清の galactomannan 抗原・β-D グルカン, 画像所見, 臨床所見が補助診断とし て使われ、Proven/Probable/Possible の診断に分けられる。 アスペルギルス属の検出率は比較的高いが、菌検査だけで は真の感染か colonization かの判別が出来ない。BAL の galactomannan 抗原の感度は高いとされる。一方で血清学 的診断の陽性率は10~20%であり、一般的なIPAと比較 し低い。この理由として colonization 例の overdiagnosis の可能性に加え、airway invasion はあるものの血管侵襲 までは至っていない状態 (non-angio-invasive) が影響し ていると推測する。ICU下の重症 COVID-19 患者におい て CAPA の発生率は約 10% とされるが、CAPA を合併 することで死亡率は50%を超えることを考慮すると早期 の診断治療が望まれる。治療は、本邦のアゾール耐性率は 高くないため、アゾール系抗真菌薬が第一選択となりうる。 適正な治療期間は現時点では検討が十分でない。

他疾患に合併する肺真菌症と比較し、コロナ下では、気管支鏡検査が院内感染制御の観点から頻回の検査を行うことが難しい点が診断に関する limitation として挙げられるが、診断治療の流れは我々がこれまで肺真菌症診断を行ってきた過程と大きくは変わらない。

背景疾患においては、免疫不全宿主でない患者においても侵襲性肺アスペルギルス症が発症することはインフルエンザに伴う二次性感染でもともと知られていた。またCOVID-19の重症肺炎から回復後、肺の構造破壊を伴う呼吸器疾患に合併する慢性肺アスペルギルス症にも注意が必要な点はCOPDや間質性肺炎患者と同様である。

一方、肺アスペルギルス症患者においては、喀血や増悪

時の器質化肺炎の際にスリガラス影を呈し、画像上は COVID-19 肺炎の合併を鑑別する必要があることが多い。 臨床経過が異なる場合が多いが、感染対策上、COVID 検 香結果に治療経過を加えての総合判断が必要になる。

本シンポジウムではウイズコロナ時代の肺真菌症として 主に CAPA の知見に加え、これまでの肺真菌症診療の経 験から学んだ肺真菌症を見逃さないためのポイントを提示 する。

6. ウィズコロナ時代の呼吸器感染症マネージメントにおけるワクチンの重要性と総括 金城 雄樹 ¹²³, 大石 和徳 ⁴

東京慈恵会医科大学細菌学講座

²東京慈恵会医科大学バイオフィルム研究センター ³東北大学感染制御インテリジェンスネットワーク ⁴富山県衛生研究所

呼吸器感染症は本邦および世界中で主な死因の一つであることから、呼吸器感染症マネージメントは重要であり、ウィズコロナ時代においてさらに重要性が高まっている。呼吸器感染症をおこす病原体の中でワクチンの適応があるものは限定的であるが、適応となる感染症においてはワクチンの接種により発症または重症化を防ぐ効果をもたらす。成人においては、幅広い年代にて新型コロナウイルスワクチンおよびインフルエンザワクチンの接種、65歳以上では肺炎球菌ワクチンの接種も重要である。

肺炎球菌はグラム陽性の双球菌で、成人の市中発症肺炎の起炎菌として最も頻度が高く、インフルエンザウイルス感染に続発する細菌性肺炎の原因菌としても重要である。肺炎球菌は菌体表層に存在する莢膜ポリサッカライドの構造の違いにより100種類の血清型に分類される。現行の肺炎球菌ワクチンはポリサッカライドベースワクチンであり、65歳以上成人では23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(PCV13)が定期接種に用いられている。近年、肺炎球菌の血清型置換により非PCV13および非PPSV23血清型による侵襲性肺炎球菌感染症の増加が懸念されているものの、引き続き、現行ワクチンの接種は重要である。

本発表では、成人におけるウィズコロナ時代の呼吸器感染症マネージメントに重要なワクチンについて、特に肺炎球菌ワクチンを中心に紹介したい。また、最後に本シンポジウムの総括を試みたいと考えている。

シンポジウム 20 免疫不全患者の呼吸器感染症

1. 免疫不全患者の呼吸器感染症:細菌感染症 荒岡 秀樹

虎の門病院臨床感染症科

「免疫不全患者」というカテゴリーを紐解き、理解する ことは容易ではない。臨床感染症学の成書である Mandell 第9版では、総論の部分で免疫不全を以下に大別し、それぞれ感染を起こしやすい原因微生物を列挙している。それらは、好中球減少、障害された粘膜、細胞性免疫障害、液性免疫障害、臓器機能低下、新規薬剤(BTK 阻害剤、JAK-STAT 阻害剤、PI3K 阻害剤)である。本シンポジウムの前半では、各免疫不全の要因において、呼吸器感染症の原因となりうる細菌を整理する。

シンポジウムの後半では、いくつかの細菌をとりあげ、特徴的な病態と最新の治療法について考察する。Pseudomonas aeruginosa、Stenotrophomonas maltophilia、Viridansgroup streptococciを予定しているが、時間が許せばCOVID-19後やインフルエンザ感染後の2次性細菌感染についても触れてみたい。

2. 免疫不全患者における肺真菌症の診断と治療 中島 啓

亀田総合病院呼吸器内科

肺真菌症は免疫不全患者に発症する日和見感染症として、早期診断と治療が重要な疾患である。免疫不全状態としては、HIV 陽性患者、悪性腫瘍患者(特に血液悪性腫瘍)、ステロイドや生物学的製剤を投与中の患者などが挙げられる。代表的な微生物としては、アスペルギルス、クリプトコックス、接合菌、ニューモシスチスがあり、そのほか、多彩な真菌によって生じる。

免疫不全患者に発症する肺アスペルギルス症として、特 に血液悪性腫瘍患者で問題となる侵襲性肺アスペルギルス 症が重要である。白血病や抗がん治療による骨髄抑制、ス テロイド大量長期療法、免疫抑制薬や生物学的製剤投与な どの状態を有する患者で、広域抗菌薬が無効な胸部異常陰 影を認めた場合に侵襲性肺アスペルギルス症を考慮する。 症状としては、急激な発熱、全身倦怠感などの全身症状を 認め、呼吸器症状を伴う場合もある。胸部画像では、単発 性あるいは多発性の結節影、浸潤影、あるいは空洞性陰影 を呈する。血清診断では、 β -D-glucan やアスペルギルス GM 抗原を用いるが、近年は BALF 中のアスペルギルス GM 抗原の有用性が報告されている。確定診断は、病理組 織学的診断または無菌検体や肺生検組織からの培養陽性で 行う。近年アゾール耐性の Aspergillus fumigatus の増加も 報告されており、侵襲性肺アスペルギルス症は、肺接合菌 症や免疫学的異常で起こる器質化肺炎との鑑別も必要であ る。よって、状態が許せば気管支鏡検査で確定診断を試み ることが重要である。当院では、積極的に気管支鏡検査を 行っており、自験例を示して診断と治療について解説する。 ニューモシスチス肺炎は、細胞性免疫が障害された免疫 不全患者に発症する日和見感染症である。免疫不全患者が 呼吸器症状を呈し、両肺にびまん性のスリガラス影や浸潤 影を認めた場合は、ニューモシスチス肺炎を疑う。非侵襲 的補助診断として β -D-glucan が有用である。確定診断に は、誘発喀痰や BALF を用いて、Diff-Quik 染色や Grocott

染色など鏡検でニューモシスチスを検出する必要がある。しかし、非 HIV-PCP の場合は病変部の菌量が少なく、鏡検による確定診断が難しく、実臨床では PCR 法や LAMP 法を用いて検出を行うことが多い。治療の第一選択薬は ST 合剤である。非 HIV-PCP に対するステロイドの使用については議論のあるところだが、近年は肯定的な報告も増えており、非 HIV-PCP の炎症反応の強さを考慮すると、個人的には適切なステロイドの使用が重要と考えている。 ST 合剤は有害事象が多く治療継続が困難な場合も少なくないが、近年は、本邦を主体に有害事象を減らすために ST 合剤の低用量治療の報告も出ている。

免疫不全患者の肺真菌症は,進行すると重篤になることが多く,早期診断と治療が重要である。自験例を交えながら、肺真菌症のマネージメントについて考察する。

3. 免疫不全者の抗酸菌感染症 南宮 湖

慶應義塾大学医学部感染症学教室

抗酸菌は結核菌・らい菌・非結核性性抗酸菌(NTM)か ら構成される。日常臨床の中で、免疫不全者に合併する抗 酸菌感染症として結核・NTM が重要となる。免疫不全者 の抗酸菌感染症を考えるポイントとして1免疫不全の病態 に抗酸菌感染症が合併する場合と2抗酸菌感染症を契機に 宿主の免疫不全が判明する場合が挙げられる。1 免疫不全 の病態に抗酸菌感染症が合併する場合免疫不全を来たす病 態として、疾患により免疫不全を来たす場合と医療行為に 伴い免疫不全を来たす場合に大別される。目の前の患者が 「免疫不全」を有していると考えた場合に「物理的なバリ ア障害」「好中球減少 (好中球機能低下)」「細胞性免疫不 全」「液性免疫不全」に分類して病態を整理して考えるこ とが重要である。細胞内寄生菌である抗酸菌は細胞性免疫 不全が最もリスクとなり、次に好中球減少・液性免疫不全 がリスクとして挙げられる。細胞性免疫はT細胞が中心 的な役割を果たし、細胞性免疫不全の代表的疾患として HIV/AIDS が挙げられる。細胞性免疫不全を来たす医療 行為として骨髄移植や免疫抑制薬が挙げられる。特に、近 年の治療法の発展に伴い、免疫に影響を及ぼす多様な治療 法が開発されている。従来から抗酸菌感染症のリスクとし て報告されていたステロイドや殺細胞性抗がん剤や生物学 的製剤に加えて, 近年では, 免疫チェックポイント阻害薬 による抗酸菌感染症の発症・増悪も報告されている。PD-1 阻害薬等の免疫チェックポイント阻害薬の投与により T 細胞応答が活性化し、感染防御免疫能が増強され、抗酸菌 感染症に対して保護的に作用されることも期待されていた。 しかし、結核が PD-1 阻害薬の新たな副作用として認識さ れるようになり、今後、さらなる病態の解析が待たれる。2 抗酸菌感染症を契機に宿主の免疫不全が判明する場合 1 に比較して、頻度は稀であるものの、抗酸菌感染症を契機 に宿主の免疫不全が判明する場合がある。特に Th1 を中

心とする細胞性免疫の一連のシグナル伝達に先天的に異常が生じるメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD)が背景疾患として隠れている場合がある。MSMD を起こす責任遺伝子として、IFN- γ -IL-12 に関連する遺伝子が報告されている。これらは先天性疾患であるため、多くは小児科領域で発見されるが、GATA2 異常症などは稀に、成人発見例もあるため、非典型的な臨床病型に遭遇した場合には専門家へのコンサルトが望ましい。従来、成人で発症する播種性 NTM 症は HIV/AIDS 患者に発症するものが大多数であると理解されていたが、近年、明らかな免疫不全を有さないにも関わらず、播種性 NTM 症を発症した患者の一部から抗 IFN γ 中和自己抗体が検出されることも多く報告されている。本シンポジウムでは、上記を中心に免疫不全者の抗酸菌感染症に関する最新知見をレビューする。

4. 臓器移植/免疫抑制状態におけるウイルス感染 症

平間 崇

東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野

癌化学療法の普及,生物学的製剤の適応拡大,基礎疾患を有する者の増加により,免疫抑制状態にある患者を診察する機会は増加傾向にある。本シンポジウムでは,臓器移植におけるウイルス感染症の治療と予防について事例を踏まえて説明する。

臓器移植後に最も多いウイルス感染症はサイトメガロウイルス(CMV)感染症である。いったん発症すると治療に難渋するケースもあるが、移植後においてはリスク層別化がなされ予防投与や先行治療が標準化しつつある。一方、EBウイルスは臓器移植後にリンパ増殖性疾患に関与するため、潜伏感染するB細胞を標的とした治療を行う。

免疫抑制には原発性免疫不全症といった疾患と臓器移植のように免疫抑制療法によって免疫抑制状態を意図的に維持されているものがある。抗ウイルス薬は新規薬剤が次々に開発されているものの、全てのウイルスに対応できるわけではない。そのため、免疫抑制療法中のウイルス感染症では、免疫抑制剤の減量を検討する。また、薬剤相互作用に注意した治療法、ウイルス感染症に合併する細菌感染症や真菌感染症の対応も行う。

臓器移植におけるウイルス感染症の予防は、治療法が確立されていないことから、重要な位置付けとなっている。しかし、世界的流行に至った新型コロナウイルス COVID-19 ワクチンは、mRNA ワクチンという従来の常識を覆しての開発であるため未知数な部分が多く、免疫抑制剤を要する臓器移植患者ではその安全性や有効性はわかっていない。そのため、臓器移植のなかでも最も免疫抑制剤を多く服用する肺移植患者において、COVID-19 ワクチンの有用性と安全性を調べる臨床試験を実施についても報告する(jRCT1021210009)。

シンポジウム 21 非結核性抗酸菌症―長期管理の時 代へ

1. 慢性下気道感染症と非結核性抗酸菌症 古内 浩司

複十字病院

本邦を含む多くの国において、特に中葉舌区の気管支拡 張を特徴とする結節気管支拡張型の肺非結核性抗酸菌 (Nontuberculous mycobacteria; NTM) 症が中高年女性 を中心に増加していることが報告されている。気管支拡張 症が肺 NTM 症の原因となるとともに、画像所見の長期観 察より、肺 NTM 症自体も気管支拡張の発症・進展に寄与 する可能性が示唆されており、両者は密接に関係している と言える。また、本邦の死亡統計解析により、女性の気管 支拡張症の死亡増加の時期に一致して、気管支拡張症によ る死亡数も増加していることが明らかとなっており、肺 NTM 症後の気管支拡張症が問題となっている可能性が示 唆される。本邦において、この「肺 NTM 症による気管支 拡張症」は今後注目していくべき病態であるが、今回のテー マである慢性下気道感染と肺 NTM 症との関連を考える上 でも重要な概念と思われる。慢性下気道感染は、気管支拡 張症の病態を説明する vicious cycle 仮説において、中心 的な位置づけにある。様々な一般細菌感染による定着、慢 性感染が起こりうるが、特に重要と考えられているのが緑 膿菌であり、緑膿菌による慢性感染は気管支拡張症におい て肺機能や健康関連 QOL の低下、頻回の増悪や予後不良 などと関連することが報告されている。また、近年は16 srRNA の検索などによって従来の培養法では検出されな い細菌種を含めた網羅的な解析が可能となっており、この 細菌叢のバランスが宿主の免疫細胞との相互作用を介して 疾患の経過に影響している可能性が示されている。日常診 療において、肺 NTM 症の経過中においても多彩な慢性下 気道感染を併発することが経験される。肺 NTM 症の診療 において、定期的な一般細菌検査は必ずしもされていない ため、その全体像は明らかではないが、本邦からの報告で は、肺 MAC 症患者 275 例のうち 45.1% (124 例) で慢性 感染を認め、原因菌としては MSSA、緑膿菌、アスペル ギルス属の順で多いことが示されている。また、慢性緑膿 菌感染を有する肺 MAC 症患者では、気管支拡張の重症度 スコアが高いこと、そして健康関連 QOL が低下している ことが報告されている。以上より、肺 NTM 症においても 高頻度に慢性下気道感染を認めること、そして、肺 NTM 症による気管支拡張と関係していることが推測されるが. その臨床的な意義ははっきりしていない。本シンポジウム では、これらの点について、他の文献や当院のデータも踏 まえて考察したい。

2. 肺非結核性抗酸菌症患者に合併する肺アスペルギルス症

鈴木 純子

東京病院呼吸器科

肺非結核性抗酸菌(NTM)症の推定罹患率は今や結核 の罹患率を超え, 呼吸器感染症の中では外来診療で遭遇す る機会も多い疾患となった。しかし、診断後標準治療を行 うことで多くが治癒する結核とは異なり、肺 NTM 症は菌 の検出と同時に治療開始とならない例も多く、また、ガイ ドラインで示される治療法を行っても完全治癒は困難であ り,治療に反応して治療を終えても再発や再感染も多く, 治療開始以降も長期にわたる管理が必要な感染症である。 肺 NTM 症の経過で発症してくる肺アスペルギルス症の多 くは慢性肺アスペルギルス症(CPA)に分類され、その 合併頻度は3.9~11%と報告されている。合併のリスク因 子は患者側要因として, 男性, 高齢, 肺気腫, 線維空洞型, 有空洞例, 低アルブミン, low body mass index, 菌側の 要因として, M. kansasii 例, M. abscessus 例, 経過として 持続排菌例に多いとの報告がある。診断は他の肺疾患を基 礎疾患に持つ症例と同様であるが、CPA の画像所見とし て多く見られる空洞や浸潤影は肺 NTM 症にも認められる 所見であり、肺 NTM 症患者の喀痰培養で Aspergillus が 検出されても、colonization もあるため確定診断とはなら ない。NTM 合併 CPA は、喀痰抗酸菌所見に合致しない 症状や画像の変化、アスペルギルス抗体なども参考に、総 合的に判断することが必要となる。CPA 合併の肺 NTM 症は肺 NTM 単独例に比較し予後が悪いとする報告が多く. 合併を診断した後は CPA の治療を導入する必要がある。 NTM 治療で用いられるリファンピシン (RFP) は CYP2C19/CYP3A4 を誘導することから、CPA の治療の 中心となる Voriconazole (VRCZ) や Itraconazole (ITCZ) などの Azole 系抗真菌薬の濃度を著しく低下させるため. RFP と VRCZ は併用禁忌、ITCZ は併用注意となってお り、CPA 治療を開始する例では、事前に RFP は中止する 必要がある。NTM 症に合併の肺アスペルギルス症として. CPA の報告はこれまでも日本からをはじめとして多くあ るが、当院では近年、NTM 症に合併のアレルギー性気管 支肺アスペルギルス症(ABPA)例を複数例経験している。 NTM 症の増加に伴い、アレルギー素因を持つ患者などで は、NTM 症に合併する肺アスペルギルス症例の病型とし て ABPA も考慮すべきと考えられる。本シンポジウムで は自験例を示しながら、文献的考察を交えて、NTM 症に 合併する肺アスペルギルス症の管理のポイントを考えてみ たい。

3. 非結核性抗酸菌症と間質性肺炎 萩原 恵里

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

肺非結核性抗酸菌症 (NTM 症) は近年では基礎疾患の

ない中高年女性の割合が多くなっているが、COPD や気 管支拡張症等の先行呼吸器疾患が NTM 症リスクとなるこ とも知られている。間質性肺炎(IP)においても、NTM 症の発症リスクを高めるという報告もあるが、IP に合併 した NTM 症の報告は少なく、発生頻度や患者背景、臨床 経過に関しては依然明確にされていない。IPは、以前か ら病態に基づく分類が複雑で、近寄りにくいという印象を もたれることも多かったと思うが、近年治療薬の登場によ り、進行性線維化を伴う間質性肺疾患(PF-ILD)という 概念が確立してきて、病因・病態に関わらず疾患挙動に基 づいて進行性線維化 IP をまとめて PF-ILD と呼び治療対 象としようという動きになってきている。我々の施設の5 年間での PF-ILD に合併した NTM 症 20 例の特徴をみる と、頻度は約1%で平均68.8歳、男性:女性2:3、BMI は 20.3 kg/m²であり、年齢や BMI は NTM 症全体と同等 であったが、男性割合や喫煙割合がやや高かった。特発性 肺線維症 (IPF) が6例、特発性非特異性 IP (NSIP) 1例、 分類不能型 IP 6例, 上葉優位型 (PPFE) 2例, 膠原病関 連 IP が 5 例と病態に関わらず合併を認めた。これら 20 例 の最大の特徴は、NTM 症のいわゆる NB型・FC 型の分 類に属さない、分類不能な画像所見を示すことであり、嚢 胞周囲や牽引性気管支拡張周囲の軽度な consolidation や すりガラス陰影など、病変の部位や拡がりを明確に特定す ることが困難な例が半数を占めた。これらの陰影は、見逃 されやすい上に IP の悪化や肺癌、また肺アスペルギルス 症など他感染症との鑑別を要し、注意が必要と考えられる。 既報告でも、IPFでのNTM 症合併頻度は約2%との報告 があり、明らかに一般人口の頻度よりも多いと思われる。 陰影も非典型的なことが多いとの報告がみられ、症例報告 では多発腫瘤影を呈したりする陰影なども報告されている。 実際, IP に合併する肺結核でも陰影は consolidation が中 心の非典型的なものが多いと言われており、今後は肺結核 よりも NTM 症の合併の問題がより重要になってくると思 われる。60歳未満のPF-ILDでは脳死肺移植の適応とな る場合もあり、NTM 症合併は移植の周術期リスクに大き く影響するだけでなく移植肺にも感染がおよびグラフト機 能が損なわれる恐れがあるため、完全に管理されているこ とが必要であり、適切な診断と治療が大変重要になる。今 までこの分野の報告は少なかったものの、ここ数年で症例 報告を中心に増えてきており、今回は自験例の提示も含め、 PF-ILD を主とする IP を基礎疾患とした NTM 症の特徴 についての報告をまとめて共有したい。

4. 慢性閉塞性肺疾患と抗酸菌症 茂呂 寛

新潟大学医歯学総合病院感染管理部

慢性閉塞性肺疾患 (COPD: chronic obstructive pulmonary disease) の病態においては、慢性炎症に伴う気道壁の肥厚や気道内腔の狭小化により、気流の閉塞に結びつく

ほか、粘膜上皮や気管支腺の杯細胞増殖による気道分泌物 の増加が認められる。こうした肺の構造的損傷や機能障害 により、環境中の微生物を含む気道分泌物の除去が困難と なることから、COPD は肺非結核性抗酸菌 (NTM: nontuberculous mycobacteria) 症の重要な危険因子になり得る ものと予想される。Al-Houqaniらの2012年の報告による と、肺 NTM 症を対象とした既報告 18 編中、COPD 合併 例の比率は11%から69%と報告により大きな幅が見られ た。このうち、対象症例数が最大を占めた Prevots らによ る米国からの報告では、肺 NTM 症 1,812 例のうち背景疾 患として COPD の併存を 28% で認めていた。国内におけ る疫学調査では、COPD の有病率は高齢者になるほど高 くなる傾向が示され、また未診断の症例が多く含まれるこ とが示唆されている。一方、肺 NTM 症の発症頻度は増加 傾向にあり、やはり本人が気づかないまま健康診断などの 機会で偶然発見される場面もしばしば経験されることから. 潜在的にこれらの病態を併せ持つ症例が多数存在している 可能性も否定できない。COPDと肺 NTM 症はいずれも 慢性の経過を辿るが,長期におよぶ消耗性の病態として, 咳嗽、喀痰、全身倦怠感や体重減少など、両者に共通の症 状も多く認められる。さらに、肺 NTM 症において、一部 の菌を除き確実な治療効果を期待できるような抗菌治療法 が確立されていないことから、これら2つの病態の併存は、 長期管理において大きな負担となることが予想される。両 者を同時に治療の対象とした場合、COPD に対して用い られる吸入ステロイド薬やマクロライド系薬の単剤投与な どの治療法は、肺 NTM 症の経過に好ましくない影響を及 ぼす可能性も考えられ、また肺 NTM 症に対する複数薬に よる抗菌治療が副作用や他剤との相互作用で問題となる場 面も予想される。このように、高齢化社会を迎え、肺 NTM 症の発症頻度が増加傾向にあるわが国においても、これら 2つの病態の関係を改めて捉え直すことは、重要な課題と 考えられる。本講演では、既報告の紹介や自験例の提示を 交え、肺 NTM 症における長期管理の課題を再考する機会 としたい。

5. ウィルス感染症と抗酸菌症 君塚 善文

防衛医科大学校内科学講座 (感染症・呼吸器)

ウィルス感染症と抗酸菌症との関係は、一方向的ではなく「ウィルス感染症により抗酸菌症の発症・増悪への影響があるか」という視点と「抗酸菌症によりウィルス感染症の発症・増悪への影響があるか」という2つの視点が存在する。

前者として代表的なものは、ヒト免疫不全ウィルス (HIV) やヒトT細胞リンパ腫ウィルス (HTLV-1) 感染症であろう。これらのウィルス感染症による細胞性免疫不全を介して日和見感染症が高率に出現し、有意に抗酸菌感染症を起こしやすくなることが知られている。教科書的に

はこの病態における非結核性抗酸菌症は全身播種性や複数 菌種の同時感染症などを呈することが知られているが,現 在の治療の進化や免疫不全の程度によって頻度や臨床像は 多様であり,今後病態の傾向も変遷していくことが予想さ れる。抗酸菌症の長期管理の時代においてはこれらのウィ ルス感染症のスクリーニングは必ず検討されるべきであろ う。

一方,後者において、特に新型コロナウィルス感染症(COVID-19)の世界的な流行を背景に、抗酸菌症あるいは気管支拡張症がCOVID-19などのウィルス感染症への罹患や重症化のリスクになるかは懸念すべき点であるが、現時点で抗酸菌症の罹患が既存のウィルス感染症の発症や増悪へ影響を与えるという明確な報告はされていない。ただし、抗酸菌症に続発する呼吸機能低下や低栄養、るい痩といった病態は罹患や増悪に悪影響を及ぼすおそれがあり、引き続き慎重な観察を要するであろう。また、2020年にはウシ型結核菌(M. bovis)から作られるBCG(カルメット・ゲラン桿菌)の小児への定期接種の有無、使用する株の状況によって、COVID-19による感染者数および死者数に国ごとに違いがみられるという報告がされ、にわかに抗酸菌抗原を用いた免疫能の賦活化技術について注目が集まっている。

以上のように,ウィルス感染症と抗酸菌症との関係は複雑,かつ大変興味深いものであり,本講演ではこれまでの知見をまとめる。

シンポジウム 22 コロナ禍における HIV 感染症

1. コロナ禍における HIV 検査の受診状況につい て

城所 敏英

東京都新宿東口検査・相談室

◆HIV 検査の意義

2014 年国連合同エイズ計画 (UNAIDS) は, 2030 年までにエイズの流行を終結させるために, 90-90-90 ターゲットを掲げた。

90-90-90 とは、HIV 感染者の 90% が自らの感染を知り、HIV 感染を知った人の 90% が抗レトロウイルス治療を受け、治療を受けている人の 90% が体内のウイルス量が低く抑えられているということである。この最初の 90 を担っているのが HIV 検査である。

HIV 感染症の特性として、感染から AIDS 発症までの 期間が長期にわたる。感染をより早く知り治療につなげる ことは、感染者の予後を大きく向上させる。また、感染拡 大防止にとっても大きなメリットである。

◆HIV 検査と COVID-19 の流行

検査の機会は、保健所及び特設会場、医療機関、郵送検 査などの自己検査がある。

COVID-19 流行前の 2019 年の HIV 感染者 (AIDS 未発

症)報告数は903件だったが、保健所等でのHIV検査陽性数は、431件と47.7%を占めている(ただし、これは報告数(届出数)に占める割合ではない)。

ここでは、保健所及び特設会場でのHIV 検査の受診状況について、COVID-19 流行による影響をみていく。

保健所等での HIV 検査は, エイズ動向委員会の報告によるとここ 10 年間では年間 10 数万件で推移してきた。 2019 年は 142,260 件であった。これに対し COVID-19 の流行が始まった 2020 年は 68.998 件と半減した。

その要因として、COVID-19 流行による受診控えもあるが、実施機関の保健所が HIV 検査を中止したことが大きいと思われる。委託業務として保健所職員が直接関与することが少ない特設会場と保健所のみの件数を比較すると、保健所のみの件数は 2019 年 105,859 件→2020 年 46,901 件、特設の件数は 36,401 件→22,097 件で、減少率は保健所の44.3% に対し、特設は 60.7% と減少幅が少なかった。このことは、COVID-19 対応のため保健所職員が HIV 検査に関与できなかったことを示している。

また、検査を実施した施設でも、密を避けるため検査定 数を縮小するなどしていた。

◆これからの HIV 検査の課題

これからの HIV 検査を進めていくうえで、医療機関での検査の充実、増加している郵送検査のプレテストとしての意義を高め確認検査に結び付ける仕組みの整備が求められている。こうした取り組みの拡充とともに確認検査の場として、匿名・無料で実施されている保健所等での HIV 検査の役割も重要となる。

COVID-19 の流行で地域の感染症対策の拠点として保健所の存在が改めて認識され、充実・強化が求められている。 HIV 検査においてもそのことが強く求められる。

参考: 平成2年度 HIV 検査受診勧奨に関する研究班(土 屋班)報告

2. HIV 陽性者の生活習慣について 四本 美保子

東京医科大学病院臨床検査医学科

HIV 陽性者の生活習慣について、EACS (European AIDS Clinical Society) ガイドラインには Lifestyle Interventions という独立した章が設けられており、食事カウンセリング、運動の奨励、禁煙の3点について詳細に記載されている。いうまでもなくこれらは全て、生活習慣病の予防が目的である。HIV 陽性者は、実際の高齢化に加えて治療の毒性、喫煙などのライフスタイル、持続的な免疫機能失調などの影響を受けて、老化が早まり様々な合併症を若年から合併することが指摘されている。HIV 陽性者と HIV 陰性者の余命予測の差は抗 HIV 療法の進歩によって縮まったものの、合併症のない期間の差は 16 年間と 2003 年から変わらないことが報告されている。最近の抗 HIV 薬は効いて当たり前、長生きできる予測も当たり前、という中で、いか

に健康に歳をとるかということが QOL や生命予後に関わる重要な課題となっている。抗 HIV 療法の副作用として体重増加が注目を集め、糖尿病や CVD の増加が懸念されている中で、生活習慣の改善は重要なポイントである。コロナ禍において HIV 陽性者の生活習慣がどのように変化したかについては一概に傾向をいうことはできないが、重要な生活習慣である服薬に関しては概ね保たれているようである。様々な制限を受けた生活がどのくらい続くかにかかわらず、日々の生活習慣に気を配り「自分の健康を自分でコントロールすること」をサポートすることが、定期的に HIV 陽性者とかかわる医療従事者の重要な役割の一つとなってきている。

3. HIV 感染予防のトピック: PrEP について 水島 大輔

国立国際医療研究センター病院

世界のHIV予防では、HIV曝露前予防投薬 (preexposure prophylaxis: PrEP) が注目され、その取り組み が進んでいる。PrEPは、抗HIV治療薬のテノホビル・ ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン(TDF/ FTC) の合剤を HIV 感染の高リスク者が一日一回一錠内 服を継続する予防法で、アドヒアランスが良好であれば HIV 感染をほぼ100% 予防できる。近年では、公衆衛生 学的なレベルでの新規感染者の明らかな減少が PrEP の普 及とともに報告されており、WHOでも PrEP を HIV 新 規予防法の重要な戦略に位置付けている。PrEPの内服 法・薬剤についても研究が進み、男性間性交渉者(men who have sex with men: MSM) においては、性行為の2~ 24 時間前に 2 錠の TDF/FTC を内服し、その 24 時間、48 時間後に1錠ずつ内服し、これを性行為のたびに繰り返す on demand PrEP が国・地域によって推奨されている。薬 剤に関しても TDF/FTC の副作用を軽減したテノホビ ル・アラフェナミドフマル酸塩 (TAF)/FTC を用いた一 日一回一錠の daily PrEPの TDF/FTC も 2020 年に米国 で PrEP 用の使用が承認されている。世界の PrEP の進展 と比較して、日本における PrEP の取り組みは周回遅れの 状態にある。日本エイズ学会が2018年にTDF/FTCの PrEP 用の使用に関して公知申請を行ったが、現時点では 承認に至っていない。一方で、PrEPの認知度は近年国内 でも MSM を中心に急速に高まっており、TDF/FTC や TAF/FTC の安価なジェネリック薬をインターネットで 購入し自己判断で PrEPを行う MSM が急増している。 HIV 感染者が PrEP を行うと薬剤耐性ウィルスが生じる 可能性があるため、PrEPの開始前および3カ月毎にHIV 感染を否定する必要があるが、検査を受けない"自己"PrEP 実施者の増加により、薬剤耐性ウィルスの報告も散見され ており、正しい PrEP の情報提供が必要である。2020年5 月より PrEP のジェネリック薬を HIV/性感染症検査およ び副作用モニタリングの腎機能検査とセットで処方する民 間クリニックが出現し、以後、同様のサービスを提供するクリニックが複数出現しており、PrEPの実施者はさらに急増している。このようなクリニックによるPrEPの普及は、適正なPrEPの利用を促すものとして期待され、特に、前述のクリニックで提供されるオンライン診療によるPrEP(tele-PrEP)は、地域によるPrEP提供の偏在も解消する可能性を秘めている。本発表では、PrEPのエビデンスと臨床のトピックを紹介するとともに、日本におけるPrEPの現状を概観する。

4. ポストコロナにおける HIV 研究の今後 杉浦 亙

国立国際医療研究センター臨床研究センター

3大感染症と言われる HIV だが、我が国では諸外国と比して罹病率が低いこともあり国民の関心はさほど高くない現実がある。COVID-19 禍では、さらに関心が薄れるとともに平時には見えてこなかった諸課題が顕在化しており、そのことを踏まえて、いずれは迎えるポストコロナ時代に求められる HIV 対策や研究について考察したい。

SARS-CoV-2と HIV-1 はどちらも一本鎖プラス鎖 RNA ウイルスであり、mRNA 構造を持つことが知られている。この2つのウイルスは、標的とする細胞、宿主免疫応答をして病態、その全てにおいて異なっている。しかし両者の生活環を見ると、いずれも membrane fusion による標的細胞への侵入から始まり、構造タンパクの合成には protease が、核酸の複製には RNA polymerase (HIV は DNA/RNA dependent)を必須とする点は類似している。このこともあり COVID-19 禍初期においてはいくつかの抗HIV-1 薬が COVID-19 の治療薬候補として期待されたが、有効性は実証できていない。しかし、35年に及ぶ抗 HIV薬開発で培われた知見は間違いなく COVID-19 の治療薬開発に有用であるとともに、SAS-CoV-2 の生活環や病態の解析研究からの学びは更なる HIV の病態の理解や根治・根絶の研究に繋がることが期待される。

COVID-19 禍では従来 HIV の診断を担っていた保健所が COVID-19 対応業務で荷重な負担がかかっていることと、感染リスクを恐れて検査希望者が訪問を避けたことなどから、保健所における HIV 検査数が大きく落ち込み、診断の遅れに繋がる事態を招いている。これは保健所を核とした現行の検査体制の脆弱さを露呈しており、この学びからポストコロナに向けて HIV 検査体制の見直しをする必要がある。例えば様々な制約から日本は自己診断キットが承認されていない。また郵送検査についても相当に時間をかけて「検討」はされているが、いまに至るまで結論もなく、承認されてもいない。一方実社会では郵送検査の需要は高まっており、そこには理想と現実の大きな乖離が生じている。COVID-19 禍はこのような形骸化した現状を見直す良い機会であるが、それはしっかりとした evidence に基づくことが重要である。これは治療においても同様であ

り、人流や対面での交流が制限されるなか、従来の規制や概念に囚われずに遠隔医療や IoT の活用を加速することが必要であろう。

シンポジウム 23 節足動物が媒介する感染症

つつが虫病 仲村 究¹,藤田 博己²,成田 雅³,原 靖果¹, 丹野 大樹¹.金光 敬二¹

- 1福島県立医科大学医学部感染制御学講座
- 2北福島医療センター
- 3沖縄県立中部病院感染症内科

つつが虫病は Orientia tsutsugamushi を起因菌とするリ ケッチア症であり、ダニの一種であるツツガムシによって 媒介される。農作業中などに草むらでツツガムシの幼虫に 吸着され感染することが多く、ダニの発生時期と人間の活 動が重なる時期に患者が多く発生する。アカツツガムシ. タテツツガムシ, およびフトゲツツガムシの3種がO. tsutsugamushi を媒介し、それぞれのダニの 0.1~3% が病 原体を保有するとされている。フトゲツツガムシは寒冷な 気候に抵抗性を有し、東北・北陸地方の患者発生は、幼虫 孵化期の秋に加えて、越冬後の春~初夏にもおよぶ。また、 タテツツガムシも秋~初冬に孵化し、この時期に関東~九 州地方を中心とした患者発生に関係している。ツツガムシ は一世代に一度だけ、卵から孵化した後の幼虫期にのみ宿 主動物に吸着する。その後の発育期は土壌中で昆虫の卵な どを摂食して生活する。つつが虫病の血清型には、Kato. Karp, Gilliam, Irie/Kawasaki, Hirano/Kuroki, Shimokoshi の 6 標準型が存在する。商業的検査機関による検査で は旧標準3型の Kato, Karp, Gilliam に対する抗体価の測 定を実施しているが、これらの以外の血清型についても測 定が必要な症例が存在する。つつが虫抗体陽性 69 例の検 討では、半数程度の症例で旧標準3型よりもIrie/ Kawasaki 型, Hirano/Kuroki 型, Shimokoshi 型のいずれ かの抗体価のほうがより高値となっていた。また、一部の 症例は旧標準3型が陰性であり、つつが虫病の診断に至ら ない可能性が示唆された。これと合わせて、 痂疲の PCR 検査による病原体遺伝子の直接検出も可能である。特に. 複数の血清型に対する抗体価が同程度高値となっているよ うな症例では最終的な感染病原体の型別判断のため、痂疲 PCR 検査は重要である。課題としては痂疲 PCR 検査を実 施出来る施設が一部の地域の衛生研究所などに限られ、診 療医の随時の判断による検査提出が難しいことがある。上 述の6血清型の抗体価測定および痂疲 PCR 検査が可能な 施設が増えることは、今後のつつが虫病の正確な診断およ び治療に繋がると考えられ、本発表では実際の症例を示し ながらこれらについて述べたい。

2. デング熱の最近の話題 岩渕 千太郎

東京都立墨東病院感染症科

蚊媒介感染症は、媒介蚊の生息環境により世界中で診られる感染症である。日本国内もインバウンドの増加や、媒介蚊の生息域の北限が拡大することにより大きな注目を集めている。

その中でも、デング熱は2014年に、東京都の代々木公園を中心に国内流行が拡大したことは記憶に新しい。

その後のチクングニア熱,ジカ熱の流行と共に,蚊媒介感染症は,2020年に開催予定であったオリンピック,パラリンピック 2020東京大会では多数の来日者に伴って流行が懸念される疾患として注意がされていた。

しかし、2019年末からのコロナウイルス流行により、国内国外の移動が極端に制限される状態となった。人流が制限されることでデング熱の国内届出数も減少した。2020年の感染症法に基づく届け出数は43件と例年に比べて非常に少なかった。

国外の流行状況は変わらず,注意すべき疾患であることには変わりない。今後, コロナウイルスの制圧と共に, 国内外の交流が復活することで, また国内のデング熱患者が増加すると考えられる。

本シンポジウムでは、デング熱の診断、治療と、国外で のデング熱自体のコントロールについて報告したい。

3. 日本紅斑熱の知っておくべき臨床像 谷口 俊文

千葉大学医学部附属病院感染症内科

日本紅斑熱は Rickettsia japonica が原因となるリケッチ ア感染症の1つであり病原体を保有するマダニに刺咬され ることで感染する。近年は4~10月の間に発生が見られる が発生時期に地域差やその年の天候などにも影響を受ける ため、春から秋にかけての長い期間注意が必要となる。感 染症発生動向調査では 2007~2019 年には 2,726 例の届出 があり、三重県が最多で、次いで広島、和歌山、鹿児島、 島根, 熊本である。近年では, 福島, 新潟, 栃木, 茨城, 石川, 滋賀, 奈良等でも報告されており, 感染地域も拡がっ ていると考えられる。媒介ダニとして、これまでに3属8 種がリストアップされており R. japonica の分離は、タイ ワンカクマダニ, ツノチマダニ, キチマダニ, ヤマアラシ チマダニおよびフタトゲチマダニの5種から、遺伝子検出 のみはタカサゴチマダニ, オオトゲチマダニおよびヤマト マダニの3種からとされている。野山に入ったときにこれ らのマダニに刺咬され、感染する。

潜伏期間は2~8日間で,発熱,発疹を主訴として,多くの患者にマダニの刺し口,黒色痂皮(eschar)がみられる。発疹は四肢から体幹に広がり,手掌や足底にもみられる。他には肝機能障害,頭痛,そして播種性血管内凝固症候群(DIC)も2割程度報告されている。

検査は遺伝子検出と、血清診断(ペア血清)がある。遺伝子検出では、刺し口の痂皮がもっとも検出がよく、次いで紅斑部生検、そして劣るが急性期血液となる。刺し口の痂疲は刺咬部位の痂皮をピンセット等ではがす。県衛生研究所などに保健所を通して検査の依頼をする。

日本紅斑熱の治療にはテトラサイクリン系の抗菌薬が著効を示す。注射薬ではミノサイクリン,経口薬ではミノサイクリンやドキシサイクリンを用いる。テトラサイクリン系の抗菌薬が服用できない場合には、キノロン系抗菌薬の有効性が報告されている。日本紅斑熱を疑った場合には検査結果を待たず、直ちに抗菌薬の投与が推奨される。

4. SFTS について

今井 悠

東北医科薬科大学医学部感染症学教室

・はじめに 重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS) は、SFTSウ イルス (SFTSV) によるマダニ媒介感染症である。2013 年1月に日本における SFTS 患者が報告されて以降,25 の都府県で580程度の症例が報告されている(2020年12 月30日時点)が、その多くは西日本からの報告である。東 日本での報告例は東京都の1例のみで長崎県での感染が疑 われる患者である。しかし報告がない地域でもリスクがあ り、SFTS について知っておく必要がある。・特徴 国内 での発生は毎年5~10月に多い。潜伏期間は主に5~14日 間で、主な症状は発熱や消化器症状、頭痛、筋肉痛である。 さらに意識障害等の神経症状や出血症状(歯肉出血や下血 等)を合併することがある。身体所見では表在リンパ節腫 脹や上腹部の圧痛がみられることがある。血液検査では白 血球減少や血小板減少, 生化学検査では AST, ALT, LDH 等の上昇がみられる。主な鑑別疾患はリケッチア症や成人 スティル病. 血管内リンパ腫などである。病態は未だに不 明なところも多いが、高炎症性サイトカイン血症による血 球貪食症候群や多臓器障害が本態である。生存例では発症 から1週間程度で改善傾向となり2週間程度で治癒する。 死亡例では呼吸循環不全、播種性血管内凝固症候群などの 多臓器不全をきたす。予後不良因子は高齢と中枢神経障害, SFTSV 量高値、診断と治療の遅れが挙げられる。治療法 で確立されたものはないが、ファビピラビルの効果が期待 されている。リバビリンは効果が期待された薬剤であった が、治療効果はないとされる。ステロイドの有効性に関し ては議論があり、使用による侵襲性肺アスペルギルス症な どの二次感染の合併症が増えうる。有効なワクチンは存在 しないが、開発が進められている。・動物における SFTSV 感染とヒトへの感染事例 SFTSV は経卵性伝播と水平性 伝播により、自然界で維持されている。現時点でヒト、イ ヌ, ネコ以外の発症動物はみつかっていないが, 野生動物 ではイノシシ・シカ・アライグマや家畜ではウシ・ブタ・ ヒツジ・ヤギ・ウマ等の感染が明らかとなっている。ネコ

やイヌが感染して発症すると SFTS に特異的な症状を呈する。これらのネコやイヌとの接触で SFTSV に感染し発症したヒトの事例が確認されている。無症状の動物が SFTSV の感染源になるかは不明だが、感染予防のためには体調不良のネコやイヌには直接触れないことが重要である。私も飼い猫がおり、留意する次第である。・最後に SFTSV が自然界に存在する地域で生活する人々は感染のリスクにさらされている。マダニ媒介性感染症ではあるが、動物による SFTSV の感染拡大は公衆衛生上の問題である。 SFTSV は様々な生物を巻き込んだ感染症であり、各分野の研究者が協力して総合的な対策を検討する必要がある。

5. ダニ媒介脳炎とダニ媒介脳炎ワクチン 児玉 文宏 ¹²

¹長岡赤十字病院総合診療科 ²市立札幌病院感染症内科

ダニ媒介脳炎(TBE)は、主にマダニ刺咬により感染するダニ媒介脳炎ウイルス(TBEV)感染症である。非特異的な症状後に治癒する軽症から、髄膜脳炎から致死的な経過をたどる重症まで様々な経過をとる。TBEVの遺伝子型はヨーロッパ型、シベリア型、極東型の主に3種類に分類され、極東型によるTBEでは致死率20%以上とされている。日本国内では1993年以降、北海道において5人のTBE患者の発生が報告されており、うち少なくとも2人が死亡している。また過去には北海道において確定診断に至っていなかったTBE患者の存在が示唆されている。

ヨーロッパでは年間 2,000~3,000 人前後の発生が報告され、TBE 感染予防のワクチンとして FSME-IMMUN と Encepur が一部の国々において使用されている。オーストリアなどでは集団予防接種の開始とともに TBE 患者の減少を認め、免疫原性に加え実際の感染予防効果が確認されている。日本国内では海外での感染予防を目的として一部のトラベルクリニックにて未承認薬として接種が行われている。

ヨーロッパ製のワクチンにより、極東型に属する北海道の TBEV への感染予防効果が期待されている。市立札幌病院では 2016 年に国内 2 例目となるダニ媒介脳炎患者を診療したことを受け、2017 年 4 月より主に北海道内での感染の予防を目的として FSME-IMMUN の接種を開始し、16 歳以上に対する FSME-IMMUN の有効性と安全性の評価を目的とした研究を実施した。ワクチン 2 回接種後の抗TBEV 中和抗体価が得られた 106 人のうち、89 人(84.0%)にワクチン接種後の抗体陽転化を認めた。ワクチン接種後の局所反応は 47.6%、全身反応は 17.4% に認めた。重篤な副反応は認めなかった。

国内では北海道においてTBEVが常在し、マダニ媒介感染症の病原ウイルスとなりうる。FSME-IMMUNは日本人においても有効で安全なワクチンであり、北海道で発見されたTBEV株に対する感染予防に有効と考えられる。

シンポジウム 24 One Health の視点からみた食品媒 介寄生虫症

1. 国内のアニサキスおよびクドアによる食中毒 鈴木 淳

東京都健康安全研究センター微生物部

2013年にアニサキスやクドアなど一部の寄生虫に関する項目が食中毒事件票の病因物質・種別欄に独立し、食中毒統計において個別に集計されるようになった。その結果、アニサキスを原因とした食中毒(アニサキス食中毒)は、2013年に88件であった国内報告数が2020年には387件に増加した。さらに2018年以降では、カンピロバクター、ノロウイルスによる食中毒件数を超え最多件数となり、これまで以上にその対策が求められるようになってきた。一方、2011年に食中毒原因物質に指定された主にヒラメに寄生するKudoa septempunctataに関しては、事業者によるヒラメの出荷前検査などの管理が行われるようになり、本クドアを原因とする食中毒は減少傾向である。

都内のアニサキス食中毒事例では、約78%の事例で魚 介類の喫食後12時間以内に発症しており、検査に供した 94.0% の虫体が Anisakis simplex sensu stricto と同定され ている。さらに、ほとんどの事例が患者1名の孤発事例で、 他の細菌やウイルスによる食中毒と異なり家庭内での食中 毒事例も多い。原因食品は、都内ではサバの喫食による事 例がほぼ毎月発生し、特に「しめさば」の喫食による事例 が2011年から2017年では32.8%を占めていた。また、例 年、秋に生サンマの喫食によるアニサキス食中毒の増加に より、報告数は9月または10月に最多となる傾向が認め られているが、2018年は初カツオを原因食品としたアニ サキス食中毒により5月が最多報告数となった。一方, K. septempunctata による食中毒の特徴は、ヒラメの喫食後4、 5時間後に一過性の下痢と嘔吐で、症状が一過性であるこ とからクドアがヒトの腸管に寄生しないと考えられている。 本症の原因究明には患者が喫食したヒラメの検査を行うの が最も確実で、喫食後5日を経過した糞便検査による K. septempunctata 遺伝子の検出は困難な場合が多い。また. 近年, メジマグロに寄生する Kudoa hexapunctata, カンパ チに寄生する Unicapsula seriolae などによる下痢症が散発 的に発生し、その対策が課題となっている。

海産魚に寄生するアニサキスとクドアは海中で生活環が 回っていることから、陸上養殖魚でない限り、これら寄生 虫の魚への感染を防ぐことは極めて困難である。そのため 食中毒防止には冷凍・加熱により死滅させることが最も有 効である。しかしながら、冷凍処理や加熱調理に向かない 魚介類も存在することから、食中毒のリスクを把握するた めに継続した寄生調査も必要と考えられる。

2. 食肉・ジビエから感染する寄生虫 松尾 加代子 ^{1,2}

1熊本県阿蘇保健所

2岐阜大学応用生物科学部

食肉を介して人に感染する寄生虫は数多く知られている が、我が国における現状は報告も少なく、実態が広く知ら れているとは言い難い。そもそも家畜がどのように飼育さ れ、と畜の際にどのような検査を受け、食肉として流通し ていくのか、獣医師であっても説明出来る者は限られてく る。医療者であればその情報量は市井の消費者と変わらな いと考えられる。一口に家畜と言っても、牛と豚では飼い 方も出荷までの肥育期間も異なるし、 牛であっても最初か ら肥育牛として育てられるか、乳牛や肉牛繁殖用として使 役の後、廃用され食肉となるのかで外界での寄生虫との接 触期間は大きく変わってくる。鶏肉にしてもブロイラーと 地鶏では飼養環境が違う。最近まで知られていなかった生 の馬肉の摂食によって起こる住肉胞子虫(サルコシスティ ス) による食中毒にしても、海外で住肉胞子虫に感染した 馬が輸入され, 国内で肥育の後, と畜, 流通することで生 じたと考えられる。食肉流通、食生活の変化に伴って寄生 虫症も遷ろう。家畜・家禽由来食肉ですらそのような状況 の中、昨今では増え過ぎた野生鳥獣をいわゆるジビエとし て食肉利用しようとする動きが推進されている。野生鳥獣 であれば、種、食性、環境によって寄生虫相も多種多様で あると考えられるが、詳細が不明であるため人への影響に ついても未知の領域であると言わざるを得ない。

食肉の生食リスクについては、平成23年に焼肉店で発生した出血性大腸菌 O-157による子供を含む5名の死者を伴う食中毒事件を受け、厚生労働省が生食用牛肉の規格基準として、肉塊の表面から深さ1 cm以上の部分までを60℃で2分間以上加熱と定めたが、この方法では筋肉深部に潜む寄生虫は無傷で残る。家畜であれば、と畜時に1個体ずつと畜検査員(獣医師)による検査が行われるが、基本的に肉眼検査であるため外観に異常が無ければ筋肉内部の寄生虫はここでも見逃されることになる。野生鳥獣の解体においては、検査すら義務ではなく、現場でどのような病変、寄生虫が検出されているのかもわからないことが多い。古くから狩猟獣肉として食されてきたイノシシ肉やシカ肉などが近年になって肺吸虫症の原因食品となることが明らかになるなど寄生虫学的にもジビエについては看過できない状況である。

演者がこれまで経験してきた家畜,ジビエの人獣共通寄生虫症(住肉胞子虫,トキソプラズマ,肝蛭,肺吸虫など)の現状について報告するとともに食肉の生産,流通についても紹介したい。

3. わが国における食品媒介条虫症 森嶋 康之

国立感染症研究所寄生動物部

日本国内における寄生虫症の発生状況は、感染症発生動向調査(四類:エキノコックス症・マラリア,五類:アメーバ赤痢・クリプトスポリジウム症・ジアルジア症)および食中毒統計調査(病因物質としてクドア・サルコシスティス・アニサキスのほか、「その他の寄生虫」にクリプトスポリジウム・サイクロスポラ・肺吸虫・旋尾線虫・条虫を例示)によって把握されることになっている。しかし、前者は届出制度が周知されたが、後者に関しては食品媒介寄生虫を病因物質として食中毒事例を届け出ることへの認識が十分普及しているとはいえず、個々の食品媒介寄生虫症の発生状況を統計から知ることは難しい。

そこで各研究グループは、自他の検査データや収集しえ た症例報告数に基づく発生推定を試みてきた。たとえば 2010~2014年. 感染研が医療機関から依頼を受けて分子 同定したテニア症(無鉤条虫・有鉤条虫・アジア条虫のテ ニア属3種のいずれかによる腸管感染症)は平均12例/年、 裂頭条虫症(日本海裂頭条虫などによる腸管感染症)は平 均18例/年であった。同じ期間, 医中誌 Web で検索され た症例を数えると(ここでは診断から発表までの時間差を 無視している)、テニア症は平均4.2例/年、裂頭条虫症は 平均17例/年であった。いうまでもなく、検査数は一施設 での実績であり、発表症例数もバイアスの存在を否定でき ない。したがって、我々がこれらを用いて標準的な発生状 況を推定した際は、上述バイアス(さらにテニア症に関し ては、 当該期間内に予期しない原因種の一時的流行が発生 している)を考慮し、テニア症は20例以下/年、裂頭条虫 症は 100~200 例/年という数値を採用した(IASR 2017: 38:69-70)

最近はレセプトデータベースを用いた推計もおこなわれている。医療機関を受診した寄生虫症例にはユニークな傷病名コードが付与されるので、これを抽出することでその疾患の発生動向を把握しようとするものである。比較的利用しやすい商用データベースである株式会社 JMDC のレセプトデータベースから上記と同じ期間の発生数を推計すると、テニア症は平均 571 例/年、裂頭条虫症は平均 190 例/年となり、テニア症の推定結果に大きな乖離が認められた。レセプトデータベースは疾病の発生動向を推定するためのパワフルなツールではあるが、記載された診断名は絶対的なものでなく、感染源などの背景情報も付随しない。そのため従来の見解とのあいだに差異が生じた場合、推定値には複数の解釈が成立してしまう。

本発表ではこれまで感染研で取り扱ってきた症例を中心 に、文献検索により得られたデータも踏まえながら、わが 国における食品媒介条虫症の発生状況を紹介する。

4. 寄生虫症血清診断の現場からみた食品媒介寄 生虫症

丸山 治彦 1,2

1宮崎大学医学部感染症学講座寄生虫学分野

2宮崎大学産業動物防疫リサーチセンター

宮崎の寄生虫研究室が抗寄生虫抗体検査を手広くやって いるそもそものきっかけは、今をさかのぼる35年前、肺 吸虫症やアニサキス症などの免疫診断の方法を寒天ゲル内 二重拡散法(オクタロニー法)から multiple-dot ELISA 法に変更したところ、早く結果が出ると依頼した担当医に 喜ばれ, 院内から院外, さらに宮崎県外九州外へと. 検査 を依頼する医療機関が広がったからである。現在は、プラ イマリスクリーニングは株式会社エスアールエル、精査が 宮崎大学という分業体制ができている。そういう経緯で、 宮崎大学医学部寄生虫学分野で実施している検査のほとん どが血清抗体検査で、一部に形態学的同定、パラフィン切 片 DNA からの遺伝子診断が含まれる。対象の虫種は蠕虫、 いわゆる「にょろにょろ系」で、その中でも虫体や虫卵が 容易に検出できないものが中心である。具体的には、肺吸 虫症、トキソカラ症、顎口虫症、マンソン孤虫症、肝蛭症 などである。そしてこれらはすべて、食品由来の人獣共通 感染症である。近年のこれらの疾患の傾向をまとめると、 顎口虫症, マンソン孤虫症, 肝蛭症は症例数に増減のトレ ンドはないが、肺吸虫症とトキソカラ症は低下傾向にある。 肺吸虫症では日本人症例が減ったために外国人症例が目立 つ結果になっており、しかも出身国が多様化する傾向にあ る。2020年には同一事業所で研修しているカンボジア人 技能実習生にウエステルマン肺吸虫症の集団感染が報告さ れた。今後も同様の症例が発生するおそれは高いと考えら れる。トキソカラ症でも外国人症例が散見され、輸入感染 症が疑われる症例も存在する。肝蛭症は、症例数に有意の 増加傾向はないが、かつて主要なリスクファクターとされ ていた「小規模ウシ肥育農家」の比重が低下し、「感染野 生シカ」による環境汚染の重要度が増していることを示唆 する症例が出てきている。わが国のシカはニホンシカもエ ゾシカも高率に肝蛭に感染しているので、これからも肝蛭 症は発生し続けることは間違いない。講演では、肝蛭症治 療薬であるトリクラベンダゾール錠(国内未承認)の使用 経験についても発表する。

共催シンポジウム 1 SARS-CoV-2 とインフルエンザ〜私達はどう挑む〜

1. われわれは新型コロナウイルス感染から何を 学んだのか?

宮坂 昌之

大阪大学免疫学フロンティア研究センター

2. インフルエンザと新型コロナはどこが違うのか? — 臨床医の立場から—

廣津 伸夫

廣津医院

共催シンポジウム2

多職種連携で解決する NTM 症 ~antimycobacterial stewardshin の実践へ

~antimycobacterial stewardship の実践へ向けて

森本 耕三¹, 吉田 志緒美², 木村 元範³

1複十字病院呼吸器センター/臨床医学研究科

²近畿中央呼吸器センター臨床研究センター感染症研究部 ³慶應義塾大学病院薬剤部

<セッション概要>

肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症は環境常在菌である NTM による慢性感染症で、無症状者から肺機能障害を伴い時に は死に至る重症者まで様々な臨床像を呈します。近年の疫 学調査にて、本邦における肺 NTM 症の罹患率や死亡者数 は結核を上回っていることが報告され注目を集めています。 2020年には ATS/ERS/ESCMID/IDSA により肺 NTM 症 に関する診療ガイドラインが発表され診断や治療の指針が 示されているものの、質の高いエビデンスが乏しい分野で あり、解決すべき課題も指摘されています。一般的に肺 NTM 症の薬物治療には、①診断が確定しても明確な治療 開始基準がない、②年単位の長期間にわたる複数薬剤の使 用を要する。③同じ薬剤でも病状により使用法が異なる。 ④薬剤による副作用が多い, ⑤必ずしも治療効果が高いと は言えない、⑥治療期間が明確に定められていない、など の特徴があり、一旦開始されれば患者への負担は大きいも のになります。また、治療開始後も治療効果の判定や副作 用の評価. 薬剤耐性の確認のために定期的な喀痰検査や受 診は必須です。近年、一般細菌による感染症診療では Antimicrobial Stewardship が注目され、その実践に医師、薬 剤師, 臨床検査技師, 看護師などが多職種からなる Antimicrobial Stewardship Team を結成し、それぞれの専門的 な知識や技能を活かして取り組むことの有用性が明らかに されてきました。本シンポジウムではチーム医療としての 取り組みが必ずしも進んでいるとは言えない、慢性難治性 感染症である肺 NTM 症の診療において、多職種連携によ る Antimycobacterial Stewardship の可能性を探るため、 医師, 臨床検査技師, 薬剤師, それぞれの立場から肺 NTM 症へかかわるポイントについて発表いただき、連携の意義 やそのあり方について討論いただきます。

第 367 回 ICD 講習会

1. COVID-19 の病態

藤倉 雄二 1,2

- 『防衛医科大学校病院医療安全・感染対策部
- 2防衛医科大学校内科学講座(感染症·呼吸器)

COVID-19では、ウイルスによる直接障害と、それに引き続き起こるサイトカインストームや血栓症が病態を形成する重要な因子となる。一部の症例では発症後肺炎を呈し、

さらにその一部で重篤な呼吸不全や多臓器不全のため集中 治療を要する。高齢者、慢性呼吸器疾患、肥満や糖尿病な どいくつかの基礎疾患では重症化リスクが上昇することが 知られており、病態を理解する一助となる。

COVID-19 がどのような機序でサイトカインストームを 惹起するのか、また致死的経過をたどる時にはどのような 分子機構が働いているのか、完全には明らかになっていない。しかし、抗 IL-6 受容体抗体が重症化抑制に一定の効果がみられること、また COVID-19 では、肺障害に対し 保護的に作用する ACE2 を標的として感染することから、これらの分子はサイトカインストームの形成に大きく関与している可能性がある。また、これらの強い炎症反応により産生させる液性因子は T細胞の疲弊を誘発する可能性があり、より SARS-CoV-2 の排除が困難となり、さらなる炎症増強の原因となりうる。これらの過剰な免疫反応は臨床的には ARDS として表現され、さらに微小血管障害を伴う血栓を併発しやすい点で、より重症な呼吸不全を生じると考えられる。

COVID-19 に伴う肺炎・肺障害の臨床経過において特徴的なのは、画像上の異常所見や肺コンプライアンスの変化に比例しない極度の低酸素血症であり、かなり進行するまで呼吸困難を訴えにくい症例があることである。いわゆるhappy hypoxia (silent hypoxia のほうがより適切な用語だろうか)として知られる現象であり、これが COVID-19の (特に在宅・宿泊療養施設での)管理を非常に難しくしている。Happy hypoxia について現在まで明確な説明がなされてはいないが、微小血栓による広範囲の換気血流不均等とそれに伴う低酸素血症にも関わらず、初期には肺コンプライアンスが保たれることによって換気量はむしろ増大し、CO2貯留が起こりにくいことが一因と考えられている。本講演では、その時点でわかっている内容をふまえ、COVID-19の病態についての概説を試みる。

COVID-19 診断のための検査 石井 良和

東邦大学医学部微生物·感染症学講座

COVID-19の診断には主として遺伝子検査が用いられている。我が国では、遺伝子検査を微生物検査に積極的に活用してこなかった。しかし、COVID-19の診断に対する RT-PCR などの遺伝子検査の有用性が広く認識され、医療機関や衛生検査所などで広く利用されるようになった。ただ、これまで遺伝子検査のことを良く理解していなかった検査技師が、急に遺伝子検査の担当になることも少なくなかったのは事実である。COVID-19は RNA ウイルスということもあり、一度 DNA に逆転写した後に遺伝子を増幅する工程に入らなければならない。RNA は DNA と比較すると物理的および科学的に不安定で、その取り扱いには熟練が必要であるとされている。また、当初は陽性コントロールの入手が困難で、検査結果の評価ができなかった。現在

では、フルプロセスコントロールを含め、様々な陽性コントロールの入手が可能となっている。これら陽性コントロールを適切に使い分けることによって、検査工程を段階ごとに評価・検証することができるようになっている。

我が国では、COVID-19の診断にSARS-CoV-2のnucleocapside proteinなどのタンパク質に対する抗体を用いた抗原検査も利用されている。抗原検査は定性的および定量的検査に分類できる。定性検査はPOCTとして使うことができるが、その感度は遺伝子検査と比較すると劣ることが知られている。一方、定量検査は専用の機器を必要とするが、遺伝子検査にほぼ匹敵する感度を有している。ただ、遺伝子検査と異なり、2021年6月22日時点で抗原検査用のフルプロセスコントロールが市販されていない。このことはISO 15189が求めている、1年間に複数回の外部精度管理の受審ができず、認定施設に不利益が生じかねないことが危惧される。

また、体外診断用医薬品として認められていないが、抗 SARS-CoV-2 抗体による検査法も利用可能である。抗 SARS-CoV-2 抗体検査も定性的および定量的検査法が開発 されている。定性的検査は POCT として、定量的検査は 抗 SARS-CoV-2 抗体の変動を調べることができる方法で ある。

私たちはSARS-CoV-2の検出に関する様々な検査法に関する検討を進めてきた。本講演では、私たちのこれまでの検討結果をもとに、COVID-19の診断に関する各検査法の特徴と応用に関して注意が必要な点に関して解説する。

3. COVID-19 の治療 忽那 賢志

大阪大学大学院医学系研究科感染制御学講座

COVID-19 の経過は、発症から 1 週間程度は風邪様症状 や嗅覚・味覚異常などの症状が続く。この時期はウイルス 増殖期と考えられるため、 抗ウイルス薬・中和抗体薬に よって増殖を抑えることが理にかなっていると考えられる。 また、感染者の2割は肺炎が増悪し、炎症反応が過剰に起 こることによって重症化する。この時期は過剰に起こった 炎症を抑えるためにステロイドなどの抗炎症作用を持つ薬 剤を使用するのが合理的と考えられる。つまり、現時点で は新型コロナウイルス感染症の病期に合わせて「抗ウイル ス薬・中和抗体薬」と「抗炎症薬」を組み合わせて行うと いう考え方になってきている。発症早期では抗ウイルス薬 の効果が期待されるが、重症化してからは効果は期待され ない。一方、抗炎症薬も発症早期では効果は期待できず、 重症化してからの使用が推奨される。本講演では、2021 年 10 月時点における COVID-19 の治療薬のエビデンスに ついて整理し、各薬剤の臨床的な役割について考察する。

4. ワクチンの現状と問題点 國島 広之

聖マリアンナ医科大学感染症学講座

2019 年末、COVID-19 が中国湖北省武漢市で確認され、以降国内外を含めてパンデミックとなり、2021 年8 月までに 2 億人を超える罹患者数と 400 万人以上の死亡者数が報告されている。わが国では 2020 年には、医療施設での感染対策にも関わらず、多くのクラスターが発生し、多くの人命が失われた。そのようななか、多くの研究者らの懸命の努力により、通常では考えられないスピードでCOVID-19 に対するワクチンが開発・上市された。先行する欧米の効果を鑑みながら、わが国でも医療従事者や高齢者から優先接種が行われ、罹患者ならびにクラスターの減少に大きな効果がみられている。

現在、主に接種されているCOVID-19ワクチンは、mRNAワクチンのほか、ウイルスベクター、組み換えたんぱく質などを用いたワクチンがあり、それぞれの有効性と副反応については、慎重に評価する必要がある。一方で、個々のワクチン接種の判断において、誤った情報に基づくワクチン忌避にならないように社会全体で丁寧に情報共有を行う必要がある。また、ワクチンの有効性は明らかなものの何れのワクチンと同様にブレークスルー感染がみられることから、医療施設においてはワクチン接種の有無に関わらず、日ごろからの感染対策を継続することが重要である。

今後、中長期的な COVID-19 ワクチンの有効性や副反応の確認、新たな新興・再興感染症に対するワクチン開発も重要となる。 COVID-19 は人間開発指数からも人類にとって大きな影響がみられ格差拡大に繋がっていることから、社会全体で感染症対策を考える必要がある。

5. ポストコロナ時代にむけて感染対策の課題 ~高齢者介護施設の現状と今後~ 菅原 えりさ

東京医療保健大学大学院医療保健学研究科感染制御学

COVID-19 のパンデミック下で、医療施設内のクラスターを多く経験した。とりわけ、高齢者介護施設のクラスターは多く発生し、2021年6月で約3倍の発生数(厚労省)が報告されている。高齢者介護施設の感染対策については、介護保険法に基づいた基準で委員会の設置や担当者の専任、そして年2回の研修会の実施、さらには「施設外の感染管理等の専門家を委員として積極的に活用することが望ましい」とされていた。元より高齢者介護施設に有資格の感染制御担当者が常勤していることはまれで、医療施設に従事するICNやICDが関連する施設や地域連携の枠組みの中で連携している場合もあるが、少数派であったと考えられた。感染対策の基本は言うまでもなく標準予防策と感染経路別対策の実行であるが、高齢者介護施設では今回のパンデミック下でこれらの基本が正しく実行されてい

ないことが露呈したとともに、基本が脆弱なところに COVID-19 対策を求められ、混乱と不安の中での日々を 送ったのである。一方、高齢者介護施設は家庭的であることが重要視され、医療施設で実施される感染対策がなじまない場合もある。しかし、ポストコロナ時代は、高齢者介護施設の特殊性も踏まえた上で、基本的な感染対策を身に付け定着させることが課題であることに間違いない。この 春の介護報酬改定でも、3年をめどに感染防止への取り組みについて強化が求められ、具体的な動きとなることが予想される。高齢者介護施設の感染対策の質向上のためにやるべきことは多く、ICD や ICN はその役割を期待されるが、熱意や使命感だけに頼ることのない仕組みが求められる。

一般演題

001. トヨタ記念病院入院患者における入院時鼻腔 MRSA 保菌率の推移と院内感染対策(第2報)~アクティブサーベイは有用か?~東 禎二¹, 加藤 拓樹¹, 南 仁哲², 川端 厚³

- 1トヨタ記念病院感染症内科
- 2トヨタ記念病院集中治療科
- 3豊田厚生病院感染症内科

【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きた。検査陰性者のうち、過去に MRSA 検出歴がなく、かつ入院後48時間以降の MRSA 検出を新規保菌、新規感染症と定義し、毎月ICT・感染対策委員会で報告している。2018年に第1報を本学会で報告。2019年に検査対象の絞り込み、2020年3月から本検査を中断したので報告する。

【対象および方法】前回調査(2005年1月~)に加え,2018年1月~2020年12月の新規入院患者-延べ計214,435名。 細菌検査室からの日々のMRSA 検出情報をもとに感染症内科医師が保菌、感染症の判定を行った。

【結果】新規保菌率・新規感染症発生率は、2005年当初 0.73%・0.42%、2017年には 0.22%・0.05% と低下した(第 1 報)。2019年(実施率 45.0%)、2020年(同 9.3%) は各々 0.13%・0.03%、0.20%・0.03% だった。鼻腔 MRSA 保菌率は約 3.0%、高齢者ほど増加傾向にあった(90 歳以上 6.4%)。年齢帯別新入院患者数のピークは年々高齢化して いる。

【考察】結果から検査実施率低下後も MRSA 感染の悪化は見られず、検査の実施自体は新規保菌、感染発症と直接的には相関がないと判断し、入院時の積極的監視培養を終了した。手指衛生アルコール使用量、MRSA/MSSA 比が当初より大きく改善しており、監視培養-隔離対応よりも標準予防策の徹底や抗菌薬適正使用の推進が奏功すると考えられた。しかし患者層の高齢化による鼻腔保菌率の上昇は懸念される。

共同発表者:田中 孝正

002. 皮膚科領域における PVL 陽性 MRSA の急増—USA300 から ΨUSA300 へのシフト—金子 寛, 中南 秀将

東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

【目的】当研究室では、本邦の皮膚科の外来患者から分離された黄色ブドウ球菌を対象として、2013年より大規模な分子疫学的解析を行ってきた。2017年時点で、Panton-Valentine leukocidin (PVL) 陽性 MRSA は増加傾向にあり、その約50%を強毒株である USA300が占めていたことを既に報告している。しかし、それ以降の全国的な PVL 陽性 MRSA の流行状況は明らかになっていない。本研究では、2018年から2020年までに分離された黄色ブドウ球菌を対象とし、PVL 陽性 MRSA の最新の動向を調査した。

【材料・方法】北海道・東北・関東・東海・四国・近畿・ 九州にある 20 医療機関の皮膚科を受診した外来患者から 分離された黄色ブドウ球菌 780 株を使用した。各種遺伝子 は PCR 法により検出し、抗菌薬感受性は寒天平板希釈法 により 測定した。また、multilocus sequence typing (MLST) および pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) により分子疫学的解析を行った。

【結果・考察】MRSA の分離率は、調査期間中に大きな変動は認められなかった。2013年から 2017年にかけて 4.7~22.6% であった PVL 陽性 MRSA の分離率は、2018年から 2020年にかけて 28.6~41.7% と急増していた。また、分離された PVL 陽性 MRSA のうち約 10% は従来の USA 300 であったが、約 80% が SCCmec に 12bp の欠損を有する Ψ USA 300 であった。本研究から、PVL 陽性 MRSA の流行が全国的に拡大しており、その過半数を Ψ USA 300 が占めていることが明らかとなった。

003. 臨床分離 Cutibacterium avidum の薬剤耐性と分子疫学的解析

小泉 珠理 ', 中瀬 恵亮 ', 林 伸和 ², 平井 由児 ³, 中南 秀将 ¹

- 1東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室
- 2虎の門病院皮膚科
- 3東京医科大学八王子医療センター感染症科

【背景】Cutibacterium 属菌は皮膚の常在菌であり、アクネ菌 C. acnes はざ瘡の増悪因子となることが知られている。一方、C. avidum は整形外科領域での術後感染症の起因菌として報告されるが、不明な点が多い。そこで、本研究では、臨床分離された C. avidum の分子疫学的調査を行った。

【材料・方法】C. avidum は 2013~2018 年に分離された, ざ瘡患者由来 29 株と血流感染症を含む感染症起因菌 12 株を用いた。薬剤感受性は、最小発育阻止濃度(MIC)を測定して評価した。各種薬剤耐性因子は PCR 法および DNA sequence を用いて解析した。biofilm(BF)形成能はクリ

スタルバイオレットで染色し、定量した。菌株間の近縁性は、Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) で解析した。

【結果・考察】ざ瘡および感染症由来株いずれにおいても macrolides-clindamycin 耐性株が認められ、ざ瘡由来株は高い耐性率を示した。その耐性因子として、erm(X)が高頻度に認められた。さらに、quinolone 系薬にも耐性を示す多剤耐性株が存在した。BF形成能は、ざ瘡および感染症由来株で大きな差は認められなかった。PFGE 解析の結果、両群に特異的な菌株は認められなかった。本研究は、皮膚常在菌である C. avidum が macrolide、quinolone 系薬の多用により、薬剤耐性を獲得し、重篤な感染症の起因菌となる可能性を示している。今後も薬剤耐性 C. avidum の動向を注視する必要がある。

006. 小児患者を対象とした抗菌薬使用量と地域 別使用動向に関する研究

榎木 裕紀 ', 北野 道春 ', 田口 和明 ', 松元 一明 '

『慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

²株式会社 JMDC

【目的】抗菌薬の有効性を将来に渡って温存するためには抗菌薬適正使用が求められる。特に小児における抗菌薬使用の適正化は重要な課題となっている。本研究では、小児における抗菌薬使用量年次推移と地域におけるその使用動向を、健康保険組合のレセプトデータを用いて明らかにすることを目的とした。

【方法】リアルワールドデータとして、株式会社 JMDC が保有する健康保険組合レセプトデータを使用し、2010~2019 年度に小児の風邪に対する抗菌薬(WHO-ATC 分類 J01(全身性抗菌薬)である医薬品)の処方率を分析した。さらに多変量解析を用いて都道府県別の抗菌薬の処方率の推移について比較した。

【結果・考察】小児の風邪に対する抗菌薬の処方率は2014年度を境に減少傾向に転じた。抗菌薬分類別では、セファロスポリン系薬、マクロライド系薬が顕著に減少する一方で、ペニシリン系薬、フルオロキノロン系は横ばいであった。豊富に存在する診療所の外来レセプトデータに絞った多変量解析の結果、2010~2018年度にかけて抗菌薬の処方率は、多くの都道府県で低下傾向にあった。各都道府県により処方率に差があり、地域間差が見られた。本研究結果は、抗菌薬適正使用動向を探るための有用な基礎的情報になると考えられた。

007. AMR 対策アクションプランの成果指標達成 に向けて

村田 諭,大木 孝夫

社会医療法人財団石心会埼玉石心会病院薬剤部

【目的】AMR 対策アクションプランでは、静注抗菌薬使用量 20% 減や薬剤耐性率の数値目標を定めている。当院では 2007 年 11 月より AST ラウンドで患者個人への介

入を開始した。今回、AMR対策アクションプラン成果指標達成に向けた評価を行ったので報告する。

【方法】AST ラウンド介入前の 2007 年度と本邦の指標とする 2013 年度, 2018~2020 年度の静注抗菌薬の使用量について AUD (DDDs/100 bed-days) を用いて比較した。また, 薬剤耐性率を調査し成果指標の数値目標と比較した。薬剤耐性ワンヘルス動向調査報告(以下:調査報告)とも比較した。

【結果】静注抗菌薬の AUD は 2007 年度 134.0, 2013 年度 168.71, 2018 年度 184.38, 2019 年度 146.39, 2020 年度 181.28 であった。当院の 2020 年下半期耐性率は、MRSA 検出率 32%、大腸菌のフルオロキノロン耐性率 32%、緑膿菌・大腸菌のカルバペネム耐性率 8% と 0% であった。調査報告との比較では、当院の静注抗菌薬 7% 増(2020 年度と 2013 年度比)に対し、調査報告 27% 増(最新データの 2019 年度と 2013 年度比)、耐性率はいずれも当院の方が低値であった。

【考察】当院の静注抗菌薬使用量増加割合,耐性率は調査報告より低値であり、AST ラウンドによる適正使用が推進されていると考えられる。一方で、静注抗菌薬使用量は7%増であり AMR 対策アクションプラン達成には患者個人への介入だけでは限界があり、施設全体への適正使用プログラム等が必要不可欠であると考えられた。

009. 感染管理システム施設連携研究会 19 施設に よる注射用抗菌薬の使用動向に関する国内 共同サーベイランス

西村 拓哉

赤心堂病院

【目的】現在、厚労省は薬剤耐性(AMR)対策を進めているが、本対策の成果を検証するためには臨床で実使用された抗菌薬の使用量や使用動向についてサーベイランスを実施する必要がある。今回、感染管理システム施設連携研究会に参加している全国19施設の協力下、注射用抗菌薬に関する国内共同サーベイランスを実施した。

【方法】調査期間は2019年7月~2020年6月の連続12カ月間,調査対象の抗菌薬は全9種類・24薬剤とした。参加施設の感染管理システムから対象薬剤の使用数量や日数,薬剤耐性菌データを抽出し,AUD,DOT,AHI,耐性菌分離率などを算定した。

【結果・考察】19施設のデータに基づき%タイル別のAUDとDOT値の表を作成した。本表は国内ベンチマークの1つであり、施設の使用量と比較することで量の多少を客観的に評価できると考える。AUD/DOTを検討したところ、ニューキノロンGrなどを除き多くの抗菌薬Grが1に近似せず、要因として投与量が少なくかつ長期使用されている、AUD算定時のDDDが実際の用量と相違している、などが挙げられた。MRSA率は平均で48.5%、CRPA率は同12.8%であり、後者は第2世代Grと正相関、

ニューキノロン Gr と負相関であった。AHI の平均は 0.7098 で MRSA 率と負相関であったが、現時点で AHI を 抗菌薬適正使用の評価指標として利用することは判断できなかった。

011. 広域抗菌薬使用の早期モニタリングに対す る AST の取組み

殿村 直也 1 , 奥村 俊一 1 , 石本 園子 3 , 川瀬 公一 1 , 石原 溶子 1 . 関谷 紀貴 2

1がん・感染症センター東京都立駒込病院薬剤科 2がん・感染症センター東京都立駒込病院感染制御科 3東京都立大塚病院薬剤科

【目的】抗菌薬適正使用支援において、治療開始早期のモニタリングとフィードバックが有効とされている。2018年5月から AST の薬剤師が開始した、広域抗菌薬 (TAZ/PIPC・MEPM) の早期モニタリングに関する現状と課題を検討する。

【方法】モニタリング項目として、患者の基礎疾患、感染巣の見積りを含む投与理由、投与前培養採取の有無と結果、投与期間の見通し記載の有無を調査した。その結果をもとに、処方検討可能な症例を中心に支援を実施した。また、2017~2020年度までのTAZ/PIPC・MEPMの抗菌薬使用日数(DOT:1,000 bed-days)を調査した。

【結果】2018年5月~2021年4月, モニタリング例数は 1,334例 (TAZ/PIPC 905例・MEPM 429例) であった。そのうち、AST が支援を行った症例は 342例 (TAZ/PIPC 178例・MEPM 164例)であった。2017~2020年度の DOTは、TAZ/PIPC はそれぞれ 67.58、60.99、51.75、46.23であったが、MEPM は 19.5、18.68、18.48、24.96であった。

【考察】TAZ/PIPC は取り組み開始後より DOT が減少し、早期モニタリングの効果が得られていると考えた。 MEPM は経時的な減少後に 2020 年度は増加したが、ガイドライン遵守状況や投与理由から、使用すべき症例に限定されていた。今後は早期モニタリングを継続しつつ、診療科毎に遭遇頻度が高い感染症を踏まえた個別マニュアルを作成し、より効果的な支援体制を検討したい。

012. 日立総合病院における AST 活動報告~医薬 品情報管理業務との連携~

齋藤 祥子¹, 遠藤 沙希子¹, 赤津 義文²

- 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感染管理推進室
- 3株式会社日立製作所日立総合病院感染症内科

【目的】令和3年2月より、日立総合病院でも病院スタッフへの接種が開始された。当院ではファイザー社のコミナティ®を投与する際 AST より、問診時の薬物アレルギー記載薬剤について、添加物(PEG等)含有について調査を行うよう依頼された。このことから、AST と情報管理業務を連携した業務構築を行ったので報告する。

【方法】COVID-19 事務局と医薬品情報管理薬剤師と連携した業務構築を行う。ワクチン接種時のアレルギー欄に記載された薬剤の添加物調査を行う。アレルギーリスクのあるスタッフ接種時の経過観察時間の検討を行う。

【結果・考察】院内スタッフ接種時の薬物アレルギー記載薬剤について OTC も含めて、総件数 211 件情報提供を行った。211 件の中で、PEG 含有 4 件、マクロゴール 120 件、ポリソルベート 25 件であった。AST と連携して、対象薬が、PEG、マクロゴール、ポリソルベートを含有する場合は、接種後の観察時間を 15 分から 30 分で対応するよう対策を行った。従業員、派遣等含めて 2 回接種者は 1,670 人で接種率は、94.2% であった。ワクチン接種の際、重篤なアナフィラキシーショック、MET 要請等は生じなかった。また、調査薬剤リストは AST、ICC の承認を受けて、感染対策連携施設へ情報提供も行った。当院で新型コロナワクチンの接種を行わなかったスタッフは、従業員、派遣等含めて 103 人、5.8% であった。

【今後の課題】mRNA ワクチンの添加物アレルギーを懸念して接種希望をしなかったスタッフに対して、今後新型コロナウイルスワクチンの製剤選択という点で検討していく必要があると感じた。

会員外共同研究者:橋本 英樹³, 野原 美代子²

013. メロペネムの使用量と緑膿菌感性率に基づ く抗菌薬適正使用支援チームの活動実績評 価

窪寺 俊治, 柿崎 和也

青森市民病院薬剤部

【背景】2018年に抗菌薬適正使用支援加算が新設され、各医療施設において、抗菌薬適正使用支援チーム(AST)が発足した。ASTの活動実績を客観的に評価することは、今後の介入ポイントを明確にするうえで重要となる。本研究では、青森市民病院(当院)のAST介入前後におけるメロペネム(MEPM)の使用量と緑膿菌感性率を比較し、活動実績を評価したので報告する。

【方法】2018年4月から2020年3月の期間に当院に入院し、広域スペクトラムを有する抗菌薬の中で当院において最も使用頻度の高いMEPMを投与された患者を対象に当院で実施したAST症例カンファランスにおけるMEPM投与症例検討数、薬剤師による介入件数、処方変更件数、AST設立前と設立後各2年間のメロペネムのAUD、DOTを集計し、加えて、薬剤師による処方提案の受諾率を算出し、AST設立前後におけるMEPMのAUD/DOTと緑膿菌感性率を比較した。

【結果】AST 症例カンファレンスで検討された症例数は 105 例でそのうち 49 例 (47%) について介入を行った。そ のうち 38 例 (78%) で提案が受け入れられ何らかの変更 があった。その中で薬剤師による提案で行った介入は 41 例 (39%) で、そのうち 31 例 (76%) で提案が受け入れ

られ何らかの変更があった。AST 発足前後の各 2 年間を 比較すると、使用量の指標である AUD が上昇(8.99 から 9.53)し、使用期間の指標である DOT が減少(22.44 から 16.74)した。そのことから 1 日あたりの適正使用の指標 である AUD/DOT が上昇(0.40 から 0.57)した。当院で 検出された緑膿菌の MEPM 感性率は 75.1% から 91.1% へ 上昇していた。

【結語】適正使用を検討した提案により MEPM の使用 期間が短縮され、かつ1回使用量が増加したことが緑膿菌 に対する感性率上昇に繋がったものと考えられる。本調査 における処方変更提案受諾率の高さにより、薬剤師主導に よる AST による介入は有用であったと考えられる。

014. AST におけるアミカシン適正使用への介入 岡野 翔. 北田 衛. 重成 大介

社会医療法人禎心会札幌禎心会病院薬剤部

【目的】アミカシン(以下、AMK)の腎機能障害はトラフ値と相関し、TDM実施が腎障害の頻度を減少させる。また、抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版 2016 では、添付文書と比較し高用量が設定されている。そこで、当院のAS活動の一環として AMK 使用時にトラフ値測定と投与量への介入を行った。

【方法】2016年4月から2021年3月までのAMK使用 患者38例における介入前後(介入前19例,介入後19例) のトラフ値測定の有無,腎障害の発生,体重あたりの投与 量,医師の判断に基づく有効性を後方視的に調査した。

【結果】トラフ値測定実施率は介入前 26.3% から介入後 84.2% と有意に増加した(p<0.05)。腎機能障害は介入前 3 例,介入後 1 例と有意な差は認めなかった。体重あたりの投与量は,介入前平均値 5.2 ± 2.2 mg/kg から介入後平均値 10.5 ± 3.0 mg/kg と有意に増加した(p<0.05)。有効と判断された症例は介入前 7 例,介入後 13 例と有意な差は認めなかった。

【考察】ASTが介入を行うことで、トラフ値測定実施率が増加し、トラフ値に準じた安全な投与が可能となった。体重あたりの投与量については増加させることができたが、ガイドラインの投与量より少ない状況にあった。今後は、高用量投与も視野に入れ、投与後のトラフ値と腎機能障害への即時の介入を実施し、ガイドラインに基づいたより安全で効果的な投与を提案していく必要がある。

非学会員共同研究者 高橋 詩織, 前田 孝則, 本野 純子, 宮木 未果, 伊東 敏弘, 中田 浩雅

015. 細菌性髄膜炎患者におけるバンコマイシン の髄液移行性に関する研究

篠田 こずえ¹, 一ノ瀬 直樹², 小田 智三²,

榎木 裕紀 ',田口 和明 ',松元 一明 '

1慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

2公立昭和病院感染管理部

【目的】バンコマイシン(VCM)は細菌性髄膜炎における標準的治療薬であるが、髄液移行性の詳細は明らかになっていない。そこで細菌性髄膜炎患者を対象に血液と髄液中濃度を測定し移行性について評価した。

【方法】公立昭和病院で細菌性髄膜炎と診断され、VCMが投与された患者を対象とした。血液及び髄液中 VCM濃度は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定し、Phoenix® WinNonlin®を用いて予測した血中濃度推移に基づき、髄液中 VCM濃度の実測値と同時点の血液中 VCM濃度との濃度比による髄液移行率を算出した。また相関関係はピアソンの積率相関係数を用いて評価した。本研究は公立昭和病院(REC-116)及び慶應義塾大学薬学部研究倫理委員会(161111-1)の承認を得ている。

【結果・考察】同意を得た患者は男性 8 名、女性 9 名、そのうちドレナージ施術を受けた患者は 10 名であり髄液検体の採取方法は腰椎穿刺と脳槽ドレーンのいずれかであった。平均年齢 62.6 ± 18.0 歳、体重 56.1 ± 9.4 kg であった。髄液中 VCM 濃度は $0.1\sim13.4$ μ g/mL,髄液移行率は $0.7\sim87\%$ であった。脳槽ドレーンより腰椎穿刺から得られた濃度の方が有意に高かった。髄液中蛋白量は髄液中 VCM 濃度及び髄液移行率と有意な相関関係を示した。以上,髄液中 VCM 濃度に影響を与える因子が明らかとなった。

016. バンコマイシン TDM における AUC 評価と 腎障害発現リスクの検討

坂井 良美, 大原 沙織, 末森 千加子

兵庫県立がんセンター薬剤部

【目的】 2020 年米国ガイドラインでは、MRSA 感染症に対するバンコマイシン(VCM)の使用において、 $400\sim600$ の AUC 達成が推奨され、本邦ガイドラインも PK パラメータを従来のトラフ値から AUC に変更し再改訂されることとなった。今回、AUC と腎障害発現について検討した

【方法】2020 年 4 月~2021 年 3 月を調査期間とし、解析ソフトを用いて VCM の TDM を実施した症例を抽出した。 AUC は 1 ポイント採血からベイズ推定にて算出し、腎障害を KDIGO ガイドラインによる AKI 診断基準に則り、 \geq 0.3 mg/dL の Cr 値上昇とした。

【結果】76件が対象となり、AUC 別では<400 が 14 件、 $400\sim500$ が 30 件、 $500\sim600$ が 18 件、>600 が 14 件 だった。各 AUC 幅におけるトラフ値の平均(μ g/mL)は、8.3、9.5、13.7、16.7 だった。また、各 AUC 幅における腎障害発 現 は、1 件(7.1%)、2 件(6.7%)、1 件(5.6%)、2 件(14.3%)であり、発現率に有意差は認めなかった(p=0.875)。

【考察】今回の検討結果からは、腎障害発現リスクとなる AUC 閾値を推定することはできなかった。しかし、AUC >600 では、有意差はないものの他 AUC 幅と比較して腎障害発現率が高かったことから、VCM をより安全に使用するために AUC≦600 に調整することは有用であると考

える。

017. バンコマイシンのトラフ1 点から求めた AUC/MIC とトラフの関連性と効果・副作 用の検討

秋本 未央

河北総合病院薬剤部

【目的】米国感染症学会他複数の学会から発表されたバンコマイシン(VCM)の TDM ガイドラインにおいて、重篤な MRSA 感染症に対する VCM のモニタリングは AUC/MIC $400\sim600$ が推奨されており、トラフ値は推奨しないとされた。当院ではトラフ1点測定で行ってきたため、定常状態におけるトラフ1点から求めた AUC/MIC(以下 AUC/MIC [トラフ] とする)が推奨域に入っているか、患者の治療効果や副作用を照らし合わせ、現状の運用を検証した。

【方法】2021年1月から6月に当院に入院し、VCMの血中濃度を測定した患者のうち透析患者と小児を除く16名を対象とし、後方視的に定常状態におけるトラフ値からAUC/MIC[トラフ]を求め、治療効果(CRP、体温、白血球数)と腎障害を検討した。

【成績】採血ポイント 37 例中,トラフ値が $10\sim15$ となった 15 例 (40.5%) 全て AUC/MIC [トラフ] は $400\sim600$ の範囲内であった。トラフ値が $15\sim20$ となった 11 例 (29.7%) 中 6 例 (54.5%) は,AUC/MIC [トラフ] が $400\sim600$ であったが,5 例 (45.4%) は 600 を超えた。

AUC/MIC [トラフ] が<400, 400 \sim 600, >600 で CRP, 体温, 白血球数の変化に規則性が認められず, 腎障害は 400 \sim 600 で 1 人であった。

【結論】AUC/MIC [トラフ] 値は治療効果,副作用の指標の変動と合致していなかった。本調査では、患者の基礎疾患や背景が統一されていないことが要因の一つと考えられる。今後2点から算出したAUC/MICによるモニタリングを検討する必要性があると考える。

018. バンコマイシンの AUC 評価に関する検証 小林 綾¹², 成宮 貴宏¹, 古川 歩 ¹

1川崎市立川崎病院薬剤部

2川崎市立川崎病院感染対策室

【目的】米国のバンコマイシン(VCM)TDM ガイドライン改訂版 2020では、トラフ値のみのモニタリングでは有効性が担保されず、腎機能障害のような副作用の懸念があることから AUC/MIC を指標とすることが推奨されている。当院は現在、VCM はトラフ値の1ポイント採血の結果により投与設計を行っているが、日本化学療法学会が開発した VCM の TDM ソフトウェア PAT ver. 1.1 (PAT)を用いてレトロスペクティブに AUC の評価を行い、今後の VCM 投与設計に関する課題を検証したので報告する。

【方法】2020年4月から2021年3月までに当院においてVCMを4日以上投与された患者を対象とし、PATを用いて定常状態時のVCMトラフ値とAUCを算出した。小児、透析患者は除外とした。

【結果・考察】対象は 80 例,AUC $400\sim600~\mu g\cdot hr/mL$ を達成した症例は 32 例,トラフ値の中央値は $12.19~\mu g/mL$ であった。国内の抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 では VCM のトラフ値を AUC の代替指標としているが,当 院では AUC の指標を達成した症例のうち,70% にあたる 22 例がトラフ値 $10\sim15~\mu g/mL$ であった。PAT はトラフ値の 1 ポイント採血でも簡便に AUC 算出が可能であるが,今後はより正確な AUC 評価を行うために 2 ポイント採血が必要な患者について検討する必要がある。

会員外協力者:小林 加寿夫

019. 高齢者を対象とした AUC に基づくバンコマイシンの TDM に関する報告 深水 勇伍¹, 坂本 理恵¹, 大畠 孝則²

¹医療法人社団善仁会小山記念病院薬剤部 ²医療法人社団善仁会小山記念病院呼吸器内科

【背景】バンコマイシン(以下、VCM)の TDM 指標は、トラフ値から AUC に変更となり、本学会から Practical AUC-guided TDM(以下、PAT)が開発された。このソフトウェアを用い、高齢者を対象とした TDM の実施結果について報告する。

【方法】 2020 年 9 月から 2021 年 3 月までの期間に、PAT を用いて VCM の TDM を実施した高齢者 17 件を対象に、電子診療録から後向きに情報を収集した。高齢者は、世界保健機関の定義に則り 65 歳以上とし、透析患者は除外した。目標 AUC を $400\sim600~\mu\,g^*h/mL$ かつトラフ値 $<15~\mu\,g/mL$ になる投与量を PAT にて算出し、投与を行った。トラフ値の推移及び KDIGO 分類に則った急性腎障害(以下、AKI)発症の有無を確認した。

【結果】初回 TDM の時点で AKI を発症した症例はいなかった。初回 TDM 後に継続して VCM を投与した症例は 17 件中 14 件であり、2 回目の TDM 実施時にトラフ値 \geq 15 μ g/mL の症例は 8 件、うち 5 件はトラフ値 \geq 20 μ g/mL であった。 AKI 発症の有無にかかわらず、減量、休薬後もトラフ値 < 15 μ g/mL に低下させることが困難であった。 AKI の発症は 17 件中 4 件で認めた。

【考察】高齢者においては、腎機能や筋肉量の低下、さらに現病歴や併用薬も多く、患者背景が VCM の排泄遅延や AKI 発症に大きく寄与すると考えられ、一元的に AUC を $400\sim600~\mu g^*h/mL$ とする管理は困難な可能性がある。今後更なる高齢者の母集団解析ならびに目標 AUC と実測トラフ値を鑑み、早期の他剤への変更も検討すべきと考える。

020. 簡便かつ低濃度域まで測定可能なテジゾリド薬物濃度定量法の開発

辻 泰弘¹,尾上 知佳²,川筋 仁史³,長岡 健太郎³, 山本 善裕³

- 1日本大学薬学部薬剤師教育センター
- 2富山大学薬学部医療薬学研究室
- 3富山大学附属病院感染症科

【目的】テジゾリド(TZD)は近年のPKPD研究の成果として、薬物血中濃度が有効性と安全性に関係することが明らかとなってきている。従って、医療機関で本剤の薬物血中濃度が測定可能となれば、個別化投与設計へ資する情報を提供可能となる。本研究では、TZD濃度を簡便かつ低濃度域まで測定可能な高速液体クロマトグラフィー(HPLC)の測定系を確立した。

【方法】既報のTZD薬物動態パラメーターと一次消失の1-コンパートメントモデルをR言語の微分方程式解法パッケージ "library (deSolve)" に組み込み,薬物血中濃度シミュレーションを1,000回実施した。次に投与後24時間のTZD濃度域を予測し、その結果をもとに検量線範囲を作成した。TZDおよび内標準物質(IS)は蛍光強度を測定することで定量した。複数回の測定実験を繰り返し正確度および精度を評価した。

【成績】TZD, 血清夾雑物およびISのピーク同士の干渉は認められなかった。TZD 投与 24 時間後の血中濃度域 (95% 予測区間) は $0.09\sim0.42~\mu g/mL$ であった。一方, TZD の検出限界は $0.01~\mu g/mL$,定量下限は $0.025~\mu g/mL$ であった。すなわち,TZD $0.025\sim10~\mu g/mL$ の範囲において,正確度は理論濃度の $\pm15\%$ 以内および精度 15% 以下(定量下限の正確度は理論濃度の $\pm20\%$ 以内および精度 20% 以下)の基準を満たし,検量線は $R^2>0.999$ の線形相関を示した。

【結論】本測定系はヒトで想定される低濃度域まで精度 よく定量でき、早期の臨床応用が可能である。

021. リネゾリドによる血液毒性に与える腎障害 またはトラフ値の影響

劉 小茜,長 邑花,榎木 裕紀,田口 和明,松元 一明 慶應義塾大学薬学部薬効解析講座

【目的】リネゾリド(LZD)の主な副作用である血液毒性の発現要因を明らかにするために、その発現率と腎機能低下の関係性についてメタ解析を実施し、さらにLZDのトラフ値と血小板減少症の発現の関係性についてシステマティックレビューを行った。

【方法】データベースとして MEDLINE, Web of Sciences, Cochrane Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov を使用し、2020年5月までの期間を対象として検索した。解析には Mantel-Haenszel 法および変量効果モデルを用いてオッズ比(OR)と95% 信頼区間(95% CI)を算出した。

【結果・考察】メタ解析により腎機能低下(DRF)患者と腎機能正常(Non-DRF)患者におけるLZD 投与後の血液毒性の発現率を比較したところ,DRF 患者は Non-DRF 患者より血液毒性の発現率が有意に高かった(OR=2.76,95% CI 2.22~3.42)。サブグループ解析より,血小板減少症の発現率は DRF 患者が Non-DRF 患者より 有意に高かった(OR=2.96,95% CI 2.39~3.67)。システマティックレビューにより,LZD のトラフ値が 7~8 μ g/mL を超えると血小板減少症の発現率が高値になると推察された。以上,DRF 患者では血液毒性,特に血小板減少症の発現率が高く,TDM による投与量調節の必要性が考えられた。

023. 黄色ブドウ球菌菌血症に対する治療管理の 実態調査と薬剤師がすべき検討課題 大岸 陸¹, 青嶋 瑞樹¹, 宿利 美香¹, 小石 典子¹, 吉澤 寿宏¹, 松本 博志¹, 笹野 央¹, 内藤 俊夫² ¹順天堂大学医学部附属順天堂医院薬剤部 ²順天堂大学医学部総合診療科学講座

【背景】 黄色ブドウ球菌菌血症 (Staphylococcus aureus bacteremia: SAB) の治療では、抗菌薬適正使用のため適切な検査を行い、診断と評価をすることが必要となる。当院の抗菌薬委員会では、SAB 症例において特に血液培養再検査や心臓超音波検査、眼科診察を適切に行えるよう教育活動に取り組んでいる。今回、これらの検査の実施状況を後方視的に調査し、さらなる介入の必要性を検討した。

【方法】2019年11月から2021年2月の期間に血液培養より黄色ブドウ球菌が検出された症例の患者背景,血液培養再検査,心臓超音波検査,眼科診察の実施状況について電子化医療情報で調査した。

【結果】対象 64 例のうち検出菌は、MRSA・MSSA それぞれ 14 例 (21.9%)・50 例 (78.1%) であった。血液培養の再検査は 14 例 (100%)・44 例 (88.0%) で行われ、未実施例の入院治療期間の平均値は 18.8 日であった。抗菌薬投与開始から血液培養再検査までの日数の中央値は 3 日 (2~4)、心臓超音波検査は 14 例 (100%)・47 例 (94.0%)、眼科診察は 11 例 (78.6%)・38 例 (76.0%) であった。

【考察】感染性心内膜炎のリスクを考慮し、SABでの血液培養再検査は、治療期間を設定する上で積極的に行うべきである。血液培養再検査実施率は良好だったが、未実施例では再検査が実施可能な入院治療期間であったため、今後、医師や看護師のみではなく、病棟薬剤師に対してもSABの適切な治療管理について教育を行い、薬剤師からの積極的な介入が必要と考える。

会員外共同研究協力者:川上 剛,長南 正佳,佐藤 邦義, 荒川 隆太郎 024. キノロン系抗菌薬ラスクフロキサシンの口 腔レンサ球菌に対する耐性菌出現阻止濃度 の検討

金子 明寬, 水澤 伸仁, 逢坂 竜太, 渡辺 大介 医療法人社団松和会池上総合病院歯科口腔外科

【目的】細菌性肺炎の原因菌の一つとして口腔レンサ球菌の関与があげられる。肺炎治療薬として用いられるラスクフロキサシン(LSFX)の口腔レンサ球菌に対する耐性菌出現阻止濃度の検討を行ったので報告する。

【方法】2018~19 年に歯科口腔外科領域より分離同定された Streptococcus anginosus group (SAG) 及び S. mitis group(S. mitis, S. oralis, S. sanguis: SMG)を対象に, LSFX, tazobactam/piperacillin, ceftriaxone, meropenem, azithromycin, levofloxacin (LVFX), moxifloxacin (MFLX) 及び garenoxacin (GFLX) について MIC を測定した。耐性菌出現阻止濃度(mutant prevention concentration: MPC)及び耐性菌選択濃度域(mutant selection windows: MSW)は Joseph, M.B 及び大西らの方法に準じて LSFX, LVFX 及び GRNX にて検討した。

【結果】SAG に対する LSFX の MIC $_{90}$ は 0.03 μ g/mL, SMG に対しては 0.03~0.06 μ g/mL であった。SAG に対する MPC $_{90}$ は、LSFX 0.06~0.12、LVFX 2~4、GRNX 0.25 μ g/mL であり、SMG に対しては、LSFX 0.12~0.25、LVFX で 4 及び GRNX 0.25 μ g/mL であった。

【考察】LSFXの臨床用量 (75 mg) 投与後の肺組織 (肺 胞上皮被覆液及び肺胞マクロファージ) 内濃度は,投与 24 時間後でも今回得られた MPC%を超えており,LSFX は口腔内レンサ球菌に対して優れた抗菌力を示し,かつ肺組織では耐性化を起こしにくい可能性が示唆された。

会員外共同研究協力者:嵯峨野 マキ

025. ピオクタニン洗浄が有効であった薬剤関連性顎骨壊死を伴う MRSA 側頭部膿瘍の一例中西康大 ^{1,2},松木綱大 ^{1,2},田村優志 ²,瀬田 祥平 ^{2,3},濱田 裕嗣 ^{1,2},伊澤 和三 ^{2,3},渡辺 大介 ^{2,4},唐木田 一成 ^{1,2},金子 明寛 ⁴ ¹東海大学医学部付属八王子病院歯科口腔外科 ²東海大学医学部専門診療学系口腔外科 ³SUBARU 健康保険組合太田記念病院歯科口腔外科 ⁴池上総合病院歯科口腔外科

0.1% ピオクタニン水溶液は、グラム陽性球菌に抗菌効果を示すとされている。MRSA 膿瘍に対し、ピオクタニン洗浄が有効であったとの報告は存在するが、頭頸部領域における報告および骨髄炎を併発している症例の報告はない。今回我々は、0.1% ピオクタニン水溶液洗浄が有効であった薬剤関連性顎骨壊死を伴う MRSA 側頭部膿瘍の一例を経験したので報告する。症例は82歳女性。関節リウマチに対し、メトトレキサート、プレドニンおよび抗RANKL 抗体を使用していた。かかりつけ歯科医院で右下

顎第二大臼歯を抜歯後治癒不全で長期経過を見られていたが、突如の顔面腫脹を認め、当科紹介受診となった。受診時、対側の左側頭部から頬部にかけて腫脹および開口障害を認めた。口腔内は、右下顎抜歯窩を中心に頬側歯肉が全顎的に腫脹していた。同日緊急入院とし、全身麻酔下に切開・排膿術を施行した。手術時創部培養および血液培養から、Fusobacterium および Prevotella が検出された。創部洗浄と抗 MRSA 薬を約3カ月長期使用も、排膿は継続し、膿瘍の改善には至らなかった。そのため、当院倫理委員会の承認を受けた上で0.1% ピオクタニン水溶液による創部洗浄を術後134日目に開始した。13日間の洗浄で排膿は消失し創部から MRSA は検出されなくなった。148日目に抗生剤を終了。155日目にペンローズドレーンを抜去。その後も排膿は認めず、創部閉鎖により転院となった。

035. 当院における腸球菌による感染性心内膜炎 の臨床的検討

蝦名 彩也佳¹, 唐牛 春香¹², 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

【はじめに】腸球菌は感染性心内膜炎(IE)の原因菌の約10%を占め、高齢者に多く発症する。有効な抗菌薬が限られるため治療に難渋することがある。今回、当院における腸球菌によるIEについて検討を行った。

【期間と対象】2016年4月から2021年5月までの間に、 当院入院患者で修正 Duke 診断基準に基づいて腸球菌による IE と確定診断が得られた症例を対象とした。

【方法】診療録から患者背景や菌種,抗菌薬選択,手術の有無,予後等を後方視的に調査した。

【結果と考察】腸球菌による IE 確定例は 11 例, 平均年齢は 74.6歳,全例が男性であった。市中発症は 4 例 (36%),院内発症 (医療関連感染) は 7 例 (64%) であった。菌種は Enterococcus faecalis が 9 例, Enterococcus faecium が 2 例で、11 例中 5 例 (45%) が人工弁 IE であった。合併症として心不全を 8 例 (73%)に、脳梗塞や脳出血を 6 例 (55%)に認め、診断までに時間を要している可能性が考えられた。抗菌薬治療では、E. faecalis による IE の 9 例のうち 7 例が腎障害のため初期から ABPC+CTRX で治療されており、ゲンタマイシンを投与した症例は限られていた。また、手術を施行した症例は 6 例で、死亡例は 11 例中 2 例 (18%, E. faecalis, E. faecium 各 1 例)であった。今後さらに検討を加え報告する。

043. 当院における胸腔ドレナージ施行した急性 膿胸症例の臨床的検討

吉富 宗重

社会保険田川病院

【背景・目的】当院は高齢患者が多い二次救急医療機関

であり、十分に胸腔ドレナージや外科治療が出来ないこと もある。当院の急性膿胸症例を臨床的に検討した。

【方法】2013年4月から2020年1月に胸腔ドレナージ施行29例の起因菌,症例背景,治療内容について検討した。

【結果】年齢は48~91歳(中央値78歳),入院期間は6~118日(中央値35日),ドレーン挿入期間は7~52日(中央値14日)であった。死亡例は4例で年齢中央値79歳でRAPIDスコア中央値4点であった。外科治療目的の転院は5例(年齢中央値78歳)で3例でCT所見で多房化を認めた。起因菌同定例は19例(66%)で連鎖球菌13例、口腔内嫌気性菌6例であった。抗菌剤先行投与例はなく、ドレーン挿入期間中央値13日、入院期間中央値28日であった。起因菌を同定しなかった例は10例(34%)でドレーン挿入期間中央値14.5日、入院期間中央値36.5日であった。抗菌剤先行投与は4例で、ドレーン挿入期間短縮(中央値11.5日)を認めた。ウロキナーゼ施行は13例で全例軽快した。

【結論・考察】起因菌は高頻度の菌が多く,抗菌剤先行投与例でドレーン挿入期間短縮を認め,前医での抗菌剤投与も有用なこともある。CTで多房化を認めた場合は,早期の外科コンサルが肝要である。全身状態良好でない場合は,耐術能が厳しいことが多く,ウロキナーゼ使用は有用であると考えられた。

058. プロバイオティクス製剤に関連した Clostridium butyricum 菌血症の一例 伊藤 亮太 ¹², 河村 真人 ¹, 高橋 賢一 ³, 高柳 玲子 ⁴,

足膝 元本 ',河村 具八 , 高橋 貝一 , 高柳 玲丁 , 星野 祐太 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東北労災病院薬剤部

3東北労災病院大腸肛門外科

4東北労災病院小児科

【緒言】Clostridium butyricum(以下, C. butyricum)は 偏性嫌気性の芽胞形成菌であり, プロバイオティクス製剤 として臨床で広く用いられている。今回, このプロバイオ ティクス製剤投与中に発症した C. butyricum 菌血症の症例 を経験したので報告する。

【症例】80歳代男性。偶発性低体温症,多臓器不全の診断で入院し,集中治療室で管理された。第3病日,経腸栄養開始時に同プロバイオティクス製剤が投与開始された。経過中,肺炎を認め,CTRX次いでTAZ/PIPCが投与され改善を認めた。第29病日,39℃台の発熱及びCRP値の上昇を認め,TAZ/PIPC1回4.5g1日2回投与が開始となった。同日のCT検査では回盲部に浮腫状の壁肥厚を認め,腸炎を疑う所見が確認された。第30病日,血液培養よりグラム陽性桿菌が発育し,その後 C. butyricum が同定され同製剤との関連を疑いプロバイオティクス製剤の投与を中止し、抗菌薬治療継続にて軽快した。プロバイオティ

クス製剤中の *C. butyricum* MIYAIRI 588 株と血液培養から分離された *C. butyricum* に対して RAPD assay を行った結果、これらは同一の泳動パターンを示した。

【考察】プロバイオティクス製剤関連の菌血症のリスク因子は、免疫不全や未熟児、腸管のバリア機能の破綻、耐性をもつプロバイオティクス製剤投与下における広域抗菌薬投与等とされる。本症例では、多臓器不全や低体温による宿主免疫能の低下に加えて、低栄養が遷延しており、腸管粘膜のバリア機能の破綻によってBacterial translocationが起こったと考えられる。

【結語】本症例では、プロバイオティクス製剤由来の菌株による菌血症の発症が確認された。これらに用いられる菌の病原性は低く安全性が高いとされるが、漫然とした投与は慎むべきである。

【会員外共同研究者】真崎 純子,髙島 且統

067. 2 剤耐性 Pseudomona aeruginosa による菌血症に対して、Aztreonam (AZT)/Tobramycin (TOB) 併用療法が有効であった一例

平尾 和明 12, 大塚 鈴音 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

当院で経験した COVID-19 感染症治療中に 2 剤(カルバペネム系、キノロン系)耐性 P. aeruginosa による菌血症と診断された 1 例について報告する。

【症例】慢性腎不全のため透析中の50歳代男性。COVID-19陽性のため当院入院。Day 2酸素化悪化に伴い挿管,人工呼吸器管理となった。Day 7 ECMO 導入。Day 17呼吸状態改善が見られたため ECMO 離脱。Day 37敗血症性ショック。Day 40 (Day 37採取した)血液培養からカルバペネム系,キノロン系耐性 P. aeruginosa が検出された。検出された菌株は,薬剤感受性試験で AZT に耐性を示していたが,AZT 耐性 P. aeruginosa 感染症に対する AZT/アミノグリコシド系抗菌薬併用療法の有用性についての報告事例があることから,当院でも AZT/TOB 併用療法による治療を選択,同日投与開始となった。Day 49血液培養陰性化を確認。Day 59 AZT/TOB 併用療法終了。Day 64 COVID-19 感染症治療終了及び P. aeruginosa 感染症の再燃が見られず状態安定したため転院となった。

【考察】複数薬剤に耐性を獲得した P. aeruginosa に対しての抗菌薬単剤治療はさらなる耐性の選択や Multidrugresistant Pseudomonas aeruginosa (MDRP) の発生のリスクとなる。本症例では2剤併用による菌血症治療を選択した結果、治療開始後の早期に血液培養の陰転化を得られその後の再燃も見られず良好な経過に至った。耐性を獲得した P. aeruginosa 感染症の治療として2剤併用療法が薬剤選択の有効な一助となることが示唆された。

070. ESBL 産生大腸菌が分離された尿路感染症 患者および尿由来の菌血症患者における CMZ 投与群と MEPM 投与群の比較

佐道 紳一¹, 吉野 走¹, 岩村 直矢¹, 澤井 豊光², 樋口 則英¹, 門田 淳一²

¹地方独立行政法人長崎市立病院機構長崎みなとメディカルセンター薬剤部

²地方独立行政法人長崎市立病院機構長崎みなとメディカルセンター呼吸器内科

【緒言】基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌による菌血症の第一選択薬は、カルバペネム系薬である。セフメタゾール (CMZ) に関しては、大腸菌による腎盂腎炎患者を対象とした研究において、その臨床効果が報告されている。しかし、尿路感染症全般や菌血症に関して検討した報告論文は乏しい。我々は、尿路感染症患者および尿由来の菌血症患者を対象に、CMZ 投与群とメロペネム (MEPM) 投与群を比較した。

【方法】2013年1月から2017年12月までの期間に、尿培養検査でESBL産生大腸菌が分離された尿路感染症患者、および、尿、血液ともに培養検査でESBL産生大腸菌が分離された尿由来の菌血症患者のうち除外基準を満たした24例を調査対象とした。また、診療録より、臨床的背景、投与量、投与期間、臨床検査値、臨床症状について抽出した。

【結果】CMZ 投与群 (14 例) と MEPM 投与群 (10 例) において、安全性評価は、個別 eGFR、AST、ALT、WBC、CRP すべてにおいて有意な差はなかった。また、有効率は、尿路感染症(81.8% vs. 83.3%)、菌血症(66.7% vs. 75.0%)ともに有意な差はなかった。投与期間は、尿路感染症(8日[5~19] vs. 6.5日[5~14])、菌血症(10日[10~14] vs. 9日[8~16])ともに有意な差はなかった。

【結語】今回, ESBL 産生大腸菌が分離された尿路感染症患者および尿由来の菌血症患者に対して, CMZ は治療の選択肢になり得る可能性が示唆された。

081. Mycobacterium abscessus complex に対する Nacubactam と β ラクタム薬の併用効果 三澤 可奈¹, 西村 知泰², 榎木 裕紀¹, 田口 和明¹, 宇野 俊介³, 上蓑 義典⁴, 松元 一明¹, 長谷川 直樹³¹慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

2慶應義塾大学保健管理センター

3慶應義塾大学医学部感染症学

4慶應義塾大学医学部臨床検査医学

【目的】Mycobacterium abscessus complex (MABC) は非結核性抗酸菌の一種であり、高度な薬剤耐性を有している。日本における肺 MABC 症の罹患率は増加しているが、治療法は確立されていない。MABC は β ラクタマーゼを産生し β ラクタム薬耐性であるため、本研究では MABC に対する新規 β ラクタマーゼ阻害剤 Nacubactam と β ラ

クタム薬の併用効果を評価した。

【方法】MABC の 3 種類の亜種 (M. abscessus, M. massiliense, M. bolletii) の標準株を使用し、β ラクタマーゼ産 生遺伝子 BlaMab の発現をリアルタイム PCR 法で評価した。また、Nacubactam とβ ラクタム薬 7種(Imipenem, Meropenem, Faropenem, Tebipenem, Cefmetazole, Ceftriaxone, Amoxicillin)併用の最小発育阻止濃度(MIC)を微量液体希釈法(陽イオン調整ミューラーヒントン培地)により測定した。

【結果・考察】MABC の全ての亜種で BlaMab が発現した。M. abscessus では β ラクタム薬単剤,Nacubactam 8 μ g/mL 併用 に お け る MIC が Imipenem は 8, 4, Meropenem は 32, 8, Faropenem は 256, 32, Tebipenem は 256, 8, Cefmetazole は 32, 32, Ceftriaxone は \geq 256, 64, Amoxicillin は \geq 256, 64 であった。M. massiliense と M. bolletii も同等の MIC を示した。なかでも Imipenem,Meropenem,Tebipenem は 他 の β ラ ク タ ム 薬 に 比 べ て Nacubactam 8 μ g/mL 併用による MIC が 4 \sim 8 μ g/mL と 低く,MABC に対する有効性が示唆された。

083. 潜在性結核感染症の治療を受けた生物学的 製剤使用患者における結核発症のリスク因 子の検討

板垣 万里奈¹, 池谷 修², 榎木 裕紀¹, 田口 和明¹, 上蓑 義典³, 宇野 俊介⁴, 内田 翔⁴, 南宮 湖⁴, 松元 一明¹, 長谷川 直樹⁴

」慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

2慶應義塾大学病院臨床研究推進センター

3慶應義塾大学医学部臨床検査医学

4慶應義塾大学医学部感染症学

【目的】生物学的製剤は関節リウマチや炎症性腸疾患の治療成績を飛躍的に向上させたが、その免疫抑制作用により結核等の感染症の発症リスクへの影響が問題になる。生物学的製剤使用中の結核発症抑止にはイソニアジド(INH)が使用されるが、その効果に関する報告は乏しい。そこで、INHの治療効果と結核発症のリスク因子を検討した。

【方法】慶應義塾大学病院において、2012 年 1 月から 2020 年 8 月までに、生物学的製剤と抗結核薬とを同時に使用した患者を対象に調査した。除外基準を、活動性結核、生物学的製剤投与開始後 1 カ月未満とした。既往歴や合併症、各薬剤の治療期間、併用した免疫抑制剤等を調査し、結核発症群と非発症群とで比較した。それぞれの曝露因子について Mann-Whitney の U 検定および Fisher の正確確率検定を行った。

【結果・考察】対象患者 146 例のうち, 結核発症が 5 例 (3.4%), 非発症が 141 例 (96.6%) であった。年齢や体重, 結核の既往歴, 生物学的製剤の投与期間, カルシニューリン阻害薬の使用頻度は両群間で有意差はなかった。プレドニゾロン≥15 mg を 1 カ月以上投与された例は結核発症群

において頻度が高い傾向が認められた [40% (2/5 例) vs. 7.1% (10/141 例), p=0.054]。以上より,生物学的製剤投与例では高用量ステロイドの長期併用が結核発症のリスクとなることが示唆された。

093. アシクロビル点滴静注患者の急性腎障害発症率および危険因子に関する後方視的研究野津 祐貴, 笹野 央, 梛野 健, 青嶋 瑞樹, 池田 朱里, 小石 典子, 岡村 美里, 宿利 美香, 松本 博志, 吉澤 寿宏

順天堂大学医学部附属順天堂医院薬剤部

【背景・目的】ヘルペスウイルス感染症に使用されるアシクロビル(ACV)の投与は、急性腎障害(AKI)の原因となる。本研究では、順天堂大学医学部附属順天堂医院にて ACV を点滴静注された患者集団の AKI 発症率および危険因子を後方視的に調査、検討を行った。

【方法】2020年4月1日~2021年3月31日に入院中にACVが点滴静注された成人患者を対象とし腎代替療法を受けていた患者は除外した。AKI発症の判定は血清クレアチニン値による Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 基準を用いた。

【結果】対象患者は71名で、AKI 発症は13名(18.3%)に見られた。発症時期の中央値は初回投与後10.5日であった。ACV 使用目的は水痘・帯状疱疹(AKI 発症1名)、髄膜炎(3名)、脳炎(1名)、化学療法または造血幹細胞移植後の感染症発症予防(6名)およびその他(2名)であった。免疫抑制薬または利尿薬併用のAKI 発症に対するオッズ比(95% 信頼区間)は3.66(1.03~13.1)および4.11(1.14~14.9)であった。年齢、身長、体重、投与量および投与期間に差は認められなかった。

【考察】ACV 投与患者の AKI 発症率は既報¹¹と近似していた。本研究では ACV 投与量で有意差は認められず, 予防投与においても AKI 発症が見られ, AKI 発症は免疫抑制薬等の併用薬に起因する可能性が示唆された。併存疾患等の影響については、今後の検討課題である。

1) Int J Infect Dis. 2018, 74, 97-99 会員外共同研究協力者: 佐藤 邦義, 荒川 隆太郎

113. コロナ禍が抗菌薬処方にどのように影響を 与えたかについての後方視的研究 奥山 直門¹, 渡部 衛², 加藤 文恵³, 渡邊 左優理³,

奧山 直門 ¹,渡部 衛 ²,加藤 文恵 ³,渡邊 左優理 ³, 永山 和宜 ²

¹国家公務員共済組合連合会東京共済病院薬剤科 ²国家公務員共済組合連合会東京共済病院消化器科

3国家公務員共済組合連合会東京共済病院感染管理室

【目的】抗菌薬適正使用は薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランの一つであり、外来での抗菌薬治療適正化が強く求められている。今回、コロナ禍以前と比較して当院での経口抗菌薬処方内容の変化を検討した。

【方法】2019年4月から2021年3月までに当院にて経口抗菌薬を院外処方された患者を対象とし、2020年4月以前と以後で抗菌薬使用密度(AUD),抗菌薬投与日数(DOT)は薬剤,系統ごとに,処方日数は系統ごとに比較を行った。

【結果】2019年度と比べて2020年度はマクロライド,キノロン,セフェム,ペニシリンのすべての系統で、AUD,DOTの減少が見られた。処方日数はセフェムで有意な減少が見られた。その他の薬剤については、ペニシリンでは処方日数の有意な増加が見られ、マクロライド、キノロンについても、有意差はないものの増加傾向が見られた。

【考察】COVID-19以外の感染症受診の減少がAUC,DOT減少の原因と推測される。経口ペニシリンの処方日数増加は、外来治療にあたって来院回数を減らすため、1回の処方日数を延長したと考えられる。当院では、発熱患者の大半はAST担当医師が外来診療をしており、細菌感染症と診断してから各専門医に委ねることで、不要な経口抗菌薬処方の抑制に寄与したと考えられる。初診窓口を集約することが、経口抗菌薬使用減少につながることが判明したことで、当院の今般における外来抗菌薬治療介入の方向性が示唆された。

115. 新型コロナウイルス感染症流行下における 抗菌薬使用の現状

山本 理紗子 ^{1,2},相曽 啓史 ^{1,2},杉井 麻耶 ^{1,2}, 貫井 陽子 ²,具 芳明 ²

1東京医科歯科大学医学部附属病院薬剤部

2東京医科歯科大学医学部附属病院感染制御部

【はじめに】新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行は診療体制に大きな影響を及ぼしている。当院においても抗菌薬適正使用支援(AS)に対する十分な時間や人員の確保が困難な状況となった。そこで今回 COVID-19流行下による影響を確認するため、抗菌薬使用状況を調査した。

【方法】対象者は東京医科歯科大学医学部附属病院の入院患者、調査期間は2013年度から2020年度とした。対象薬はTAZ/PIPC、MEPM、VCMとし、AUD、DOTを重症度にわけて算出した。

【結果】2020 年度は 2019 年度と比較して、一般床入院 患者における AUD は TAZ/PIPC 17.6%、MEPM 13.3% 増加し、DOT はそれぞれ 14.6%、14.7% 増加、VCM は AUD、DOT ともにほぼ不変であった。ICU 入院患者にお ける AUD は TAZ/PIPC 20.8%、MEPM 105.3%、VCM 69.3% 増加し、DOT はそれぞれ 16.3%、114.3%、87.3% 増加した。

【結論】COVID-19流行に伴い抗菌薬使用状況は変化した。結果に影響を与えた可能性として、COVID-19罹患患者の入院を受け入れたことが考えられる。発表では施設内の診療体制の変遷を踏まえた詳細な報告を行う予定である。

COVID-19流行下において AS を行っていくためには、環境変化に合わせたより柔軟な体制構築が重要である。

116. COVID-19 中等症患者における抗菌薬使用 の実態

山本 圭城 ^{1,4}, 安井 友佳子 ^{1,4}, 飯田 大貴 ^{1,4}, 溝端 友希 ^{1,4}, 石坂 敏彦 ², 小川 吉彦 ^{3,4}

1堺市立総合医療センター薬剤科

2堺市立総合医療センター薬剤・技術局

3堺市立総合医療センター感染症内科

4堺市立総合医療センター AST

【背景・目的】SARS-CoV-2 による COVID-19 の世界的 な流行に伴い、医療機関は大幅な診療体制の変更を余儀な くされている。当院は、COVID-19 の中等症および重症患者の治療に早期より携わってきた。今回、COVID-19 の中等症患者における抗菌薬使用の実態について調査したので報告する。

【方法】2020年2月1日から2021年5月31日までに当院に入院したCOVID-19中等症患者を対象とし、同期間内の抗菌薬使用の有無、使用抗菌薬の種類、治療日数(以下DOT)、抗菌薬使用理由などを調査した。なお治療中に重症となった患者および死亡した患者は除外した。

【結果】上記期間中に 469 名の COVID-19 患者が入院し, うち 341 名が本調査の対象となった。抗菌薬は 48 名 (14.1%) の患者で使用され、使用された抗菌薬 (重複含む)は SBT/ABPC が 25 名(52.1%)、CMZ が 12 名(25.0%)、CTRX が 9 名 (18.8%)、CEZ が 8 名 (16.7%) であった。DOT/100 bed days は全体で 8.6, 60 歳未満で 2.8, 60 歳以上で 11.3 であった。主な抗菌薬使用理由は、細菌性肺炎 (誤嚥性肺炎含む)が 30 名 (62.5%)、尿路感染症が 11 名 (22.9%)であった。

【考察】当院全体のDOT/100 bed days は例年 30 程度であり、COIVD-19 中等症患者への抗菌薬使用密度は低かった。ただし、高齢患者は細菌性感染症を合併するリスクが高く、抗菌薬使用が必要な症例が多かったと考えられる。ASTとして、今後も抗菌薬使用動向の変化に注意を払っていく。

130. ファビピラビルおよびデキサメタゾン投与 開始時期と COVID-19 臨床転帰の関連性 伊部 裕太¹, 石郷 友之¹, 藤居 賢¹, 藤谷 好弘², 黒沼 幸治³. 髙橋 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

3札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

【目的】COVID-19に対するファビピラビル(FPV)およびデキサメタゾン(DEX)投与開始時期と臨床転帰の関連性を検討した。

【方法】2020年3月から2021年4月までにSARS-CoV-

2陽性が確認され、札幌医科大学附属病院に入院し、FPV または DEX が投与された患者を対象とした。臨床転帰は、 治療開始後の死亡または人工呼吸器が装着された患者を増 悪例とした。増悪を目的変数として、発症日から FPV ま たは DEX 投与開始までの日数の至適カットオフ値を ROC 解析から算出した。

【結果】対象患者は84例(女性26例),年齢の中央値は63(52,70)歳,増悪例は16例(19%)であった。治療薬と増悪の頻度には関連性は認められなかった(FPV単剤群:6/46例,DEX単剤群:4/16例,FPV+DEX群:5/22例,p=0.272)。発症日から治療開始までの至適カットオフ値は、FPV投与は3日(感度:90%,特異度:40%)、DEX投与は9日であった(感度:60%,特異度:94%)。

【結論】抗ウイルス薬である FPV は、発症早期から投与開始を考慮する必要がある。サイトカインストームによる呼吸不全は、発症7日から10日以降に起きることが多く、症状の改善が認められない場合は、DEX の投与を9日以内に開始することで臨床転帰の改善につながる可能性が示唆された。

140. コロナ時代の実務実習における大学の対応と評価

吉山 友二

北里大学薬学部地域医療薬学

【目的】2020年度の薬局実務実習は、Covid-19に対応していく中で実施された。そのため、実務実習においても、今まで以上の学びがあったと思われる。新型コロナウイルス感染症蔓延時期の実務実習が実習生の成長にどのような影響を与えたか、今後の実習に活用するため調査を実施した。

【方法】北里大学薬学部 2020 年度に薬局実務実習を実施 した施設に、記名記述式アンケートを行った。

【結果】回収率32%(23件)。災害時と同等とも言える 社会状況下、日々更新される情報を正しく理解し、様々な 感染対策を実践することで、薬剤師としての心構えが醸成 できたという回答が得られた。

【考察】新型コロナウイルス感染症への対策が必要となる実習環境下だからこそ、指導薬剤師の指導のもと実習生が実践することができた実習内容、また、その体験が実習生の成長に影響を与えた。緊急事態宣言により、緊張感のある中で薬剤師の在り方を繰り返し考え、実践する学習環境が、薬剤師としての成長につながったと考える。

会員外共同研究者: 園部 尭仁, 上田 祥貴, 川上 美好, 飯塚 敏美

141. カイコを用いた無莢膜型インフルエンザ菌の新規病原因子の探索

瀬山 翔史 1,23, 田中 愛海 24, 長谷川 直樹 1, 中村 茂樹 3. 中南 秀将 2. 輪島 丈明 24

1慶應義塾大学病院感染制御部

2東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

3東京医科大学微生物学分野

4名城大学薬学部微生物学研究室

【目的】近年、無莢膜型インフルエンザ菌(nontypeable Haemophilus influenzae: NTHi)による感染症が増加しているが、明白な病原因子は特定されていない。本研究ではカイコ感染モデルによる評価系を応用し、NTHi の病原性並びに病原因子を解明することを目的とした。

【材料・方法】NTHi は、血液等の無菌的部位由来11株と鼻腔由来株1株を用いた。病原性評価は、カイコ感染モデルによる生存率の評価及びA549細胞への侵入能や組織傷害性を評価した。分子疫学的解析は、MLST法及びPFGE法で行った。また、高病原性株の全ゲノム解析を行った。

【結果・考察】カイコ感染モデルを用いて NTHi の病原性を評価したところ、4 株でカイコの生存率が有意に低下した(p<0.05)。一方で、高病原性株の細胞侵入性及び組織傷害性に明らかな差は認められなかった。そこで使用菌株の遺伝学的背景を MLST 法で解析したところ、カイコへの殺傷性が高かった 3 株は全て ST11 であり、PFGE 法で高い類似性を示した。このうち1 株の全ゲノム情報を決定し、他の NTHi と比較解析を行った結果、本菌株は特徴的な 3 つのファージ領域を有し、その近辺や他領域に外来性遺伝子との相同性が高い領域や機能未知の遺伝子が認められた。

本研究より、ST11 株は病原性に関わる因子を保有し、それが機能未知の遺伝子と関連している可能性が示唆された。今後、ST11 株の病原因子を同定しその機能と細菌ゲノム情報との相関を解明する必要がある。

144. マクロ孔吸着炭を利用した腸管出血性大腸 菌の志賀毒素と3型分泌蛋白質の吸着およ び、病原性抑制

平川 秀忠 1, 富田 治芳 1.2

1群馬大学大学院医学系研究科細菌学講座

2群馬大学大学院医学系研究科附属薬剤耐性菌実験施設

【目的】腸管出血性大腸菌 O157 は、食中毒の起因菌であり出血性の下痢に加えて HUS や急性脳症などの発症により重症化することが知られている。本菌の主要な病原性因子として、志賀毒素と 3 型分泌蛋白質が知られている。本研究では、上記の病原性蛋白質を吸着すると期待される150 nm の細孔を持つ吸着炭を用いて本菌の病原性の抑制を試みた。

【方法】ラテックス凝集反応および、Vero 細胞を用いた

細胞傷害性試験により、志賀毒素の評価を行った。3型分泌蛋白質の定量は抗EspB抗血清を用いたウエスタンブロッティングにより行った。シトロバクター菌を用いてマウスの腸管内における病原性評価を行った。

【結果】O157を培養した後、培養上清に本吸着炭を添加したところ、志賀毒素と EspB の吸着が認められた。さらに、遠心分離によって吸着炭を除去した後、上清中の志賀毒素と EspB の残存量を測定したところ、両蛋白質とも検出限界以下であった。本吸着炭を餌とともに摂食させたマウスは、シトロバクター感染後において、本吸着炭非投与群と比較して 3 日程度の生存の延長が観察された。非感染マウスにおいては、本吸着炭摂食により体重減少などの異常は認められなかった。さらに、本吸着炭は、乳酸菌や腸球菌などの腸内細菌の生育を阻害しなかった。

【考察】以上の結果から、本吸着炭は、志賀毒素と3型 分泌蛋白質を吸着することで、腸管出血性大腸菌の病原性 を減弱できうることが示された。

145. 抗菌薬併用曝露による Staphylococcus aureus の rifampicin 耐性化抑制について 佐藤 匠¹, 宇野 尭², 河村 真人¹, 藤村 茂¹

1東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室

*東北医科薬科大学病院薬剤部

【目的】Staphylococcus aureus によるデバイス関連感染症や骨髄炎に対し、rifampicin(RFP)が併用されることがある。我々は第69回日本化学療法学会総会において、S. aureus は8時間のRFP 曝露で耐性を獲得することを報告した。今回、他の抗菌薬併用による耐性化抑制効果について検討した。

【方法】菌株は S. aureus ATCC 29213 株を使用した。抗菌薬は RFP, levofloxacin (LVFX), linezolid (LZD), azithromycin (AZM), minocycline (MINO), fosfomycin (FOS) および ST 合剤を使用した。骨組織移行濃度に設定した RFP および併用薬を含有する TSB 培地に、106~108 CFU/mL の菌液を接種した。その後 12, 24, 48, 72 時間ごとの生菌数および RFP 感受性を測定した。

【結果】RFP+LVFX, +LZD または+MINOの場合,接種菌量によらずRFP耐性株の出現が抑制された。特にLVFXと併用したとき72時間で完全に殺菌された。AZMおよびFOSの併用では、10°CFU/mL接種時に耐性株が確認された。RFP+ST合剤では生菌数がほとんど減少せず、24時間後にRFP耐性を獲得した。

【結語】RFPとLVFXの併用により耐性化せず短時間 殺菌効果が確認された。 146. 非ワクチン型 (NVT) 肺炎球菌の薬剤耐性 に関わる pbp 遺伝子の多様性と細胞壁合成 酵素 (PBP) のホモロジーモデリング

高田 美佐子¹, 生方 公子¹, 宮崎 治子¹,

中村 茂樹 1, 岩田 敏 2

東京医科大学微生物学分野

2国立がんセンター中央病院

【目的】肺炎球菌の β -ラクタム系薬耐性化には、菌の分裂・増殖にかかわる 3種の PBPs の機能的変化が関係している。特に、PBPs のトランスペプチダーゼ活性領域の保存性アミノ酸(AA)配列(STMK など)部分および近位 AA に置換が生じることで、薬剤の親和性が低下する。今回、NVT の耐性菌のpbp 遺伝子を解析し、PBPs の立体構造の揺らぎを明らかにすることを目的とした。

【方法】IPD 由来の肺炎球菌を対象に耐性遺伝子型解析 および pbp1a, pbp2x, pbp2b 遺伝子の塩基解析を行った。 得られた遺伝子情報をもとに SWISS-MODEL でホモロ ジーモデリングを行い、予測立体構造の比較も行った。

【結果】各 pbp 遺伝子にコードされた PBPs では、保存性 AA 配列内での置換、あるいは近位に位置する AA 置換が重要である。PBP1A と PBP2X では、保存性 AA 配列の STMK から下流域にかけた AA 番号 $300\sim400$ に $10\sim20\%$ の AA 置換が集中していた。PBP2B では AA 置換の割合は非常に少数であったが、保存性 AA 配列よりも下流域に 10% 前後の AA 置換が認められた。SWISSMODEL を用いて得られた各 PBP の予測立体構造および膜貫通領域予測(TMPred)結果から、AA 置換は立体構造にゆがみをもたらし、 β -ラクタム薬に対する親和性を低下させると推測された。

本研究は 2021 年度科学研究費助成事業(奨励研究, No. 21H04253) の交付を受けた。

148. セフィデロコル自然抵抗性における細菌薬 剤排出ポンプの寄与

井川 創太 ^{1,2}, 山崎 聖司 ^{1,2,3}, 森田 雄二 ⁴, 西野 邦彦 ^{1,2}

1大阪大学産業科学研究所生体分子制御科学研究分野

2大阪大学大学院薬学研究科細胞生物学分野

3大阪大学高等共創研究院細菌共存学研究分野

4明治薬科大学感染制御学研究室

【背景】シデロフォアセファロスポリン抗菌薬であるセフィデロコルは、カルバペネム耐性菌に有効性を示すとされているが、耐性化機構の1つである抗菌薬の排出による影響は限定的にしか調べられていない。本研究では、大腸菌、サルモネラ、緑膿菌のセフィデロコル感受性における薬剤排出ポンプの影響を解析した。

【方法】大腸菌、サルモネラ、緑膿菌の野生株と薬剤排出ポンプの欠損株、過剰発現株を用いてセフィデロコルのMICを微量液体希釈法にて測定した。培地はCAMHBな

らびに、CAMHB から鉄イオンを取り除いた ID-CAMHB を用いた。

【結果】3 菌種のうち、緑膿菌のみポンプ多重欠損により、感受性が野生株に比べ大きく上昇した。続いて、緑膿菌の各ポンプ欠損株を用いて MIC を測定したところ、 mexAB-oprM 欠損株のみ感受性が上昇したため、 mexAB-oprM 欠損株に MexAB-OprM、もしくは MexXY-OprM を発現させた株で解析した。 MexAB-OprM を発現させた株は野生株と同等の感受性に低下し、 MexXY-OprM を発現させた株は野生株と同等の感受性に低下し、 MexXY-OprM を発現させた株においても感受性の低下が見られた。

【考察】緑膿菌薬剤排出ポンプ MexAB-OprM は新規抗菌薬セフィデロコル自然抵抗性に関与している。また、MexXY-OprM にもセフィデロコル排出能を有していることが示唆された。今後、薬剤排出ポンプ阻害剤とセフィデロコルとの組み合わせによって効果的な治療が可能になるのかについて検討を行う予定である。

149. In vitro クロルヘキシジン負荷によるイミペネム耐性 P. aeruginosa の出現河村 真人, 佐藤 匠, 藤村 茂

東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室

【目的】本研究は、クロルヘキシジンを曝露された P. aeruginosa に対する抗菌薬交差耐性の可能性とメカニズムの解明を検討した。

【方法】使用菌株は、抗緑膿菌作用のあるピペラシリン、イミペネム、シプロフロキサシンおよびアミカシン全てに感受性を示す臨床分離 P. aeruginosa 17 株とした。これらの被験菌株を $>10^8$ CFU/mL に調整した planktonic bacteria に対して、クロルヘキシジン 500 μ g/mL または 5,000 μ g/mL を 5 分間曝露した。これらの株に対して各抗菌薬の感受性を確認した。また、耐性株に対し MexAB-oprM、MexCD-oprJ、MexXY-oprM および D2 porin の発現量をreal time RT-PCR にて測定した。

【結果】P. aeruginosa 17 株中 1 株(5.9%)が,クロルへキシジン $500~\mu$ g/mL 曝露によりイミペネム耐性(MIC:64 $~\mu$ g/mL)を示した。このイミペネム耐性を示したP. aeruginosa 1 株における Efflux pumpsの発現量は,MexAB-oprM;1.96 倍,MexCD-oprJ;4.89 倍,MexXY-oprM;1.54 倍上昇した。また,D2 porin は,0.86 倍に発現量の低下を示した。

【結論】クロルヘキシジン曝露によりイミペネム交差耐性を獲得する P. aeruginosa が出現することを確認した。この交差耐性メカニズムとして、MexCD-oprJ の高発現および D2 porin の低発現が関与すると示唆された。

150. 抗菌薬開発促進のための Hollow-Fiber Infection Model に資する新規膜モジュールの 開発

濱田 将風,石井 良和,舘田 一博

東邦大学医学部微生物·感染症学講座

【目的】抗菌薬開発促進のためのPK/PD試験モデルHollow-Fiber Infection Model (HFIM) に汎用されている米国産膜モジュールは、分画分子量が小さく、内部に抗菌薬分解酵素が蓄積し、抗菌薬の薬効の過小評価に繋がることが懸念されている。本研究では、抗菌薬分解酵素に比較して高分画分子量のHFIM用膜モジュールを新たに開発することを目的とした。

【方法】分画分子量(70 kDa もしくは 500 kDa)の HFIM 用膜モジュール試作機と分画分子量 20 kDa の米国 Fiber-Cell Systems 社製膜モジュール C2011 を使用した。膜モジュールを HFIM の循環流路系に組み込み,抗菌薬分解酵素の模擬タンパク質(Ovalbumin,44 kDa)を注入し,膜モジュール内外の循環溶液のタンパク質濃度を経時的に測定した。

【結果】20 kDaのC2011では、膜モジュール内のみタンパク質が検出された。70 kDaの試作機では、膜モジュール内のタンパク質濃度が外濃度よりも高い傾向にあった。500 kDaの試作機では、膜モジュール内外のタンパク質濃度が同程度であった。

【結論】タンパク質透過性の改善された HFIM 用膜モジュール試作機を開発した。

会員外共同研究者:小野寺 丈・寺田 拓人(東邦大微生物・感染症),中塚 修志(ダイセン・メンブレン・システムズ株式会社)