

第 69 回日本化学療法学会東日本支部総会

会期：2022 年 10 月 26 日～28 日

会場：京王プラザホテル札幌

会長：横田 伸一（札幌医科大学医学部微生物学講座）

会長講演

1. 微生物との 40 年

横田 伸一

札幌医科大学医学部微生物学講座

今回の会長講演にあたって自身の研究者としてのキャリアを振り返ってみた。学生時代に漠然と低分子化合物がもつ生体への影響、構造活性相関に興味を持っていた。今、蔵書を整理してみると抗菌薬に関する書籍が多くあって、当時から感染症と抗菌薬に興味があったようである。自由自在に有機化合物を合成する技術を身に着けたくて理学部化学科に進学するも、ものづくりをするには不器用なことに気づいて、生物化学を専攻した。生物化学講座の研究テーマのひとつに「抗生物質の作用機序」があったのが進むきっかけとなったと記憶している。そこで菌体表層多糖の構造と生合成の研究テーマで緑膿菌に出会う。修士取得後に民間企業に就職して、緑膿菌感染症に対するヒトモノクローナル抗体による高力価免疫グロブリン製剤の開発研究に携わる。その後、微生物からしばらく離れるのだが、約 20 年前に現所属である札幌医科大学に職を得た。当時、ウイルス感染によるインターフェロン情報伝達系への影響を主たる研究テーマとして与えられた。いくつかの興味ある現象を見出して解析を行う一方で、肺炎球菌やインフルエンザ菌などの耐性菌の疫学や耐性機構にも並行して取り組んできた。振り返ると、様々な回り道をしながらも一貫して研究を主たる職務としてはいたが、これぞ私の研究であるというものがあったと思う。そのような一研究者が、何を考えながら研究に取り組んできたのかについてお時間をいただいて話してみたい。今、一所懸命研究に取り組んでおられる方々に何かを感じていただければ幸いである。

招請講演

1. MS を中心とした分析・医用機器の医学・薬学への貢献

田中 耕一

株式会社島津製作所

質量分析 Mass Spectrometry (MS) は、化学分析 Analytical Chemistry の一種である。20 世紀初頭に発明された、磁場・電場を用いイオン化した元素の同位体を分離する方法を発端とする 100 年以上の歴史があるが、医学・薬学への本格的な貢献はここ 20 年程度である。その中でも例えば 1980 年代に発明された MALDI イオン化法を用いた微

生物同定手法は、日本でも保険適用され大学病院などの臨床検査の現場で感染症の悪影響低減に貢献している。さらにウイルス感染に対しても、ウイルス自身のタンパク質検出や感染者に特徴的な代謝物検出が試みられている。化学療法関連では、例えば薬物代謝解析や医薬品の開発・品質評価でも役立ち始めている。

本講演では、感染症や化学療法に限らない分析・医用機器の現時点での具体的な貢献例を示しながら、将来性と課題について述べる予定である。

2. 微生物感染における自然免疫 ―二刀流の機能を示すパターン認識受容体―

高岡 晃教

北海道大学遺伝子病制御研究所分子生体防御分野

ヒトの感染防御システムは自然免疫と適応免疫の 2 つに分けて論じられる。なかでも自然免疫は、ヒトのみならず、多くの生物種で存在し、感染局所の最前線において感染初期から迅速な応答を誘導し、侵入した病原体の排除を行うシステムである。自然免疫と適応免疫とで大きく異なるのは、多様性を生み出す病原体認識の仕組みである：適応免疫での抗原受容体は、遺伝子再構成により多様性を生み出すのに対し、自然免疫は、germline にエンコードされるパターン認識受容体 (PRRs) が、多くの病原体に共通する分子 (PAMPs, pathogen-associated molecular patterns) を認識することで多様性を生む。この PRRs は、Toll 様受容体 (Toll-like receptors; TLRs) をはじめ、RLR (RIG-I-like receptors) ファミリーメンバーや、NLR (NOD-like receptors) ファミリーメンバー、C タイプレクチン受容体 (CLRs) など、次々と同定され、自然免疫系における微生物認識の大きなパラダイムが生まれた。とくにウイルス感染時には、ウイルス由来の核酸 (DNA や RNA) が、viral PAMPs として PRRs の中の各種核酸センサーによって認識され、これが細胞内シグナル伝達を誘導し、細胞固有の抗ウイルス防御を始動させる重要なトリガーとなる。そのしくみは、微生物の種類や侵入場所、感染の時相によって制御されていることがわかってきた。また、こういったシグナル誘導性 PRRs としての役割以外に、直接的な防御因子として機能する PRRs の局面も見出されている。昨今、COVID-19 をはじめとする様々なウイルス感染症が世界的な問題となっており、ここではウイルス感染を検知する PRRs およびその下流のシグナル伝達制御に基づく自然免疫防御機構について、我々のデータを交えて紹介する。

1. Bla, Bla, Bla Bla……

石井 良和

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

私が β -ラクタマーゼの研究を始めた1980年代は、第二世代・第三世代セファロsporin系薬、モノバクタム系薬、カルバペネム系薬などの β -ラクタマーゼに安定な抗菌薬が次々と上市される、当に抗菌薬の黄金期だった。開発された新規抗菌薬によりグラム陰性菌による感染症は問題なく治療できると言われていた。それまで β -ラクタマーゼの研究は、我が国の研究者たちによって牽引されていたが、製薬企業がグラム陰性菌用 β -ラクタム系薬の開発から離れると、 β -ラクタマーゼの酵素学的アプローチによる研究は徐々に衰退した。もちろん、新規 β -ラクタマーゼの塩基配列やX-線結晶解析に関する多数の論文が報告されているが、反応機構に関する報告はほとんど見られなくなった。さらに、近年、微生物の全ゲノム配列の決定を容易に行える超並列DNAシーケンサーが登場すると、その傾向はさらに加速した。まさに、我が国における β -ラクタマーゼの研究は、「Bla, Bla, Bla Bla」という状況になってしまった。1990年中頃になると、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼやカルバペネマーゼなど、現在喫緊の課題とされている耐性因子が次々と報告された。そして、2000年以降、グラム陰性菌による感染症は、これらの β -ラクタム系薬耐性に対する対応が求められる、新たな局面を迎えた。1970年代から1990年ごろまで、日本の β -ラクタマーゼの研究者と競っていた欧米の大学や企業の研究者たちは、多くの若手研究者を育成し、研究が継続できる環境を整えていた。欧米では流行に左右されず、大学などで研究を継続するための仕組みがある。その結果、研究を継続してきた研究室の研究者たちが各種 β -ラクタマーゼの新規 β -ラクタム系薬/ β -ラクタマーゼ阻害薬に対する酵素学的パラメータを算出して、新薬の特徴付けとその評価を行った。日本の製薬企業により開発された新薬の酵素学的評価を海外の研究者に委ねなければならなかったことは、この領域の研究者の一人として極めて残念だった。 β -ラクタマーゼの酵素学的な研究には、耐性菌の取得、酵素の大量発現系の構築、酵素の精製、酵素学的パラメータの算出などの時間と労力が必要な作業が多くある。さらに、酵素学的パラメータは、酵素と基質（あるいは阻害剤）との反応パターンにより、適切な方法を選択しなければならない。そのため酵素学的手法は一朝一夕に習得することはできず、経験と知識が求められる。私がなぜ β -ラクタマーゼの研究を継続できたのか、ご指導いただいた多くの先人たちへの感謝も含めてご紹介したい。

2. 小児のウイルス性胃腸炎：ロタワクチン導入とCOVID-19流行後の変化

津川 毅

札幌医科大学医学部小児科学講座

ウイルス性胃腸炎は下痢、嘔吐、発熱を主な症状とし、ロタ・ノロ・アデノ・サボ・アストロウイルスが代表的であるが、糞便を用いたPOCT（point of care test）が可能なウイルスは、ロタ・ノロ・アデノウイルスのみであり、イムノクロマト法が主流となっている。その中でもロタ・ノロウイルスは重症度や検出頻度からも特に重要であり、日本では2011年にロタウイルスワクチンが導入された。接種率の上昇に伴い、2014年よりロタウイルス胃腸炎の入院減少の報告が相次ぎ、北海道では2017年より減少傾向が強まり、2020年10月に定期接種化された。

また、2019年12月に中国で確認されたCOVID-19は、2020年1月に日本でも確認され、2020年3月に世界保健機関（WHO）はパンデミックを宣言し、2020年4月には日本で緊急事態宣言が発出された。社会・個人レベルの感染対策により、胃腸炎ウイルス流行に大きな変化をもたらした。わが国の定点当たりの感染性胃腸炎（ロタウイルス）は、COVID-19流行前の平均9.28(2014～2019年)から、0.52(2020年)に大きく減少した。

今回の講演では、ロタ・ノロ・アデノウイルスのPOCTにおける注意点、ロタウイルスワクチン導入とCOVID-19流行下におけるウイルス性胃腸炎の変化について、世界・日本のデータに加え、札幌医大小児科の関連施設における最新の疫学データを用いて概説するとともに、現在の胃腸炎サーベイランスシステムの課題についても触れたい。

教育講演

1. 薬剤耐性（AMR）対策のこれまでとこれから
具 芳明

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合臨床感染症学分野

日本における薬剤耐性（AMR）対策は、2016年のAMR対策アクションプラン開始を機に病院内の問題から世界的な公衆衛生上の課題の一つとしての取り組みへと大きく変わり、それにとまって医療現場でのAMR対策も変化した。

対策の基礎となるサーベイランスはとくに進歩が著しい。日本全体の抗菌薬使用量といった基本的な情報を確認できるようになり、病院のサーベイランスを支援する仕組みが作られるなど、アクションプラン前とは大きく異なる状況となっている。また、抗菌薬適正使用がより注目されるようになり、入院診療に加え外来診療における抗菌薬適正使用が推進された。その一方で、腸内細菌目細菌の耐性化進行、バンコマイシン耐性腸球菌のアウトブレイク増加など、薬剤耐性菌そのものの減少にはまだ必ずしもつながっていない。

ない。アクションプランの成果を踏まえ、真の目標である薬剤耐性菌感染症やそれによる健康被害を減らしていく取り組みを進展させていく必要がある。

ワンヘルスの概念はAMR対策を通じて広く知られることになった。ワンヘルス・アプローチを展開し、AMRに関する知見を深めて対策につなげていく取り組みは今後ますます重要性が高まるものと考えられる。また、新規感染症治療薬の開発や既存抗菌薬の安定供給など、治療薬に関する課題も大きい。AMR対策は公衆衛生上の重要な課題であり、医療機関における対策のみでは完結しない。

2023年には次期AMR対策アクションプランの開始が見込まれ、さらに日本でG7首脳会議が開催される。G7サミットでは保健大臣会合も開催され、ここ数年はAMRが重要議題となっている。これらの動向を通じてこの先数年の方向性を確認しながらAMR対策を進めていく必要がある。

2. 開発途上国における感染症研究支援とその課題

小林 宣道

札幌医科大学医学部衛生学講座

グローバル化が浸透した現在、開発途上国における感染症は、当該国のみならず世界中の公衆衛生に関わる問題と認識されている。おもに（亜）熱帯地域に位置する途上国では、従来から3大感染症、下痢症、呼吸器感染症などの頻度の高い感染症に加え、顧みられない感染症（NTD）や薬剤耐性菌感染症の潜在的拡がり懸念される。国や医療機関レベルでは、主要な感染症、病原体に関する疫学的調査、臨床検査は行われているが、極めて多数に上る病原微生物各々に関する蔓延状況や血清型・遺伝子型・遺伝子学的特徴が把握される機会は少なく、情報が皆無の場合もある。そうした様々な感染症の調査・研究は、大学や研究機関での研究活動によって担われているが、その一部は国外の研究機関・研究者による支援を受けて進められている。

我々の教室では過去20年以上にわたり、バングラデシュ、ミャンマー、キューバ、インド、中国との共同研究を通じて、共同研究先の研究者・ラボへの研究支援、指導を行ってきた。研究対象としては、当初はロタウイルスが主体であったが、その後共同研究先からの要請に応じ、黄色ブドウ球菌、腸球菌、大腸菌、肺炎桿菌などのほか、リケッチア、クラミジア、レプトスピラ、リーシュマニア、カンジダ、デングウイルス、チクングニアウイルス、SARS-CoV-2など多様な病原微生物の検出や解析を行う機会を得て現在に至っている。これらはいずれも当該国の公衆衛生上、重要なものであり、現地の感染症対策において有用な情報・示唆を与えてきたと考えている。それとともに共同研究を通じて、現地の共同研究者（大学教員、大学院生）の知識、研究意欲の向上に幾分でも寄与したと確信している。

我々は長期にわたる共同研究・途上国支援の経験を通じ

て、途上国の医科大学における研究活動の位置づけや研究の進め方について理解を進めてきたが、同時に途上国側が抱える課題も見えるようになってきた。近年では途上国においても経済発展に伴い大学等の施設設備が徐々に整備され、さらに情報通信技術が急速に普及・発展し、途上国の研究者を取り巻く環境も大きく変わりつつある。このような状況の中で、途上国の研究者が直面する新たな問題も浮かび上がってきているように感じられる。さらにコロナ・パンデミックにより途上国の研究者の活動も大きな影響を受けているが、我々が彼らに遠隔で研究指導を行ったり、情報共有を通じて共同研究を行うなど、新たな研究支援の形態も出来上がりつつあると考えられる。

日本における医療従事者・研究者の中にも、開発途上国の学生・研究者との交流を持たれている方は多いと思われるが、従来からの途上国の状況と現状の変化を踏まえ、どのような協力、支援が開発途上国の感染症研究の発展に寄与するのか、改めて考える機会としたい。

3. 成人の肺炎球菌ワクチンはどう接種すべきか

黒沼 幸治

札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

肺炎球菌はグラム陽性双球菌に分類される上気道の常在菌で、多糖体からなる莢膜をもち、莢膜の性質により90種類以上に分類される。肺炎球菌は成人において市中肺炎、髄膜炎、菌血症の主な原因となる微生物であり、特に菌血症を伴う侵襲性肺炎球菌感染症は致死率20%を超えるため、重症化リスクのある方にはワクチンが推奨されている。現時点においてわが国で成人に使用出来る肺炎球菌ワクチンはPPSV23とPCV13であるが、それぞれ特性が異なる。高齢者の定期接種となっているのはPPSV23であり、23種類の莢膜型をカバーする。一方、PCV13は蛋白結合型ワクチンであり、より免疫効果が強化されているが、13種類の莢膜型をカバーしている。蛋白結合型ワクチンは改良により7価から13価に増えてきたが、米国では既に15価、20価ワクチンが承認されており、今後わが国でも使用が見込まれている。成人の肺炎球菌感染症で多くみられる莢膜型は小児のPCV13定期接種の影響もあり、年々変化している。わが国でもサーベイランスが行われ、推移を観察しているが、ワクチンカバー率もワクチン効果に影響する。様々なワクチン接種勧奨がなされているが、高齢者においてはPPSV23接種後5年程度で免疫原性の低下がみられるため、PPSV23の5年毎の再接種が推奨されている。脾摘後の患者ではワクチンの保険適応が認められているが、実際の国内接種率はあまり高くない。また若年者の免疫抑制状態などのハイリスク者においてもわが国ではワクチン接種率が低く、日本呼吸器学会呼吸器ワクチン検討委員会/日本感染症学会ワクチン委員会/日本ワクチン学会・合同委員会による「6歳から64歳までのハイリスク

者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」が2021年に示され、ワクチンの接種率向上が課題となっている。免疫能の低下した対象者にはPCV13-PPSV23の連続接種も選択肢として考えられる。本講演においては国内外の肺炎球菌感染症やワクチンの有効性に関するデータについて示すと共に、高齢者や若年ハイリスク者、それぞれの対象に対し、ワクチンの適切な接種について検討する。

4. コロナ禍/ポストコロナ時代における輸入感染症診療

中村 (内山) ふくみ

東京都立墨東病院感染症科

2020年3月に新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミックが宣言され、入国制限や渡航規制によりインバウンド、アウトバウンドともに前年比98%以上減となった。これに伴い代表的な輸入感染症であるデング熱とマラリアの届出数は大きく減少した。しかしコロナ禍の制限下でも患者がゼロになった訳ではない。当院でも第2波 (2020年8月)、第4波 (2021年5月) と第5波 (2021年9月) にそれぞれ1例ずつの熱帯熱マラリア症例を経験した。またコンゴ民主共和国から再入国したCOVID-19健康観察中の患者が発熱し、最終診断は熱帯熱マラリアであったが、エボラウイルス病を鑑別に挙げなければならなかった症例が報告されている (矢野ら, 臨床寄生虫学会誌 2020)。現在、日本はコロナ禍からポストコロナ時代への移行期にあり、まずは2022年3月から入国制限が緩和された。おそらくこれが理由と考えられるが、2021年はわずか8例であったデング熱症例が2022年7月までに23例を数えている。これらの事例はコロナ禍/ポストコロナ時代においてもCOVID-19のみに捉われることなく流行疾患の情報を把握し、輸入感染症の鑑別を挙げ、診断する重要性を示している。

輸入感染症といえはいわゆる熱帯病に鑑別が偏りがちであるが、渡航者下痢症、急性B型肝炎、インフルエンザ、市中肺炎、非定型肺炎、結核などのcommon disease/cosmopolitan diseaseを忘れてはならない。さらに高度薬剤耐性菌が輸入されてくるといふ事実にも目を向け対策をとる必要がある。コロナ禍のため母国で足止めされ現地医療機関に入院歴のある在日外国人が、帰国後に当院へ入院して耐性菌が持ち込まれた事例を経験した。コロナ禍の発熱外来でfull PPEを着用していても耐性菌の持ち込みは防げず、耐性菌スクリーニングシステムを整備する必要がある。

輸入感染症診療においても感染対策は標準予防策が基本である。コロナ禍では全例にfull PPEで対応すればよかったかもしれないが、ポストコロナ時代にそれを続けることは効率やコスト面から困難であろう。ポストコロナ時代には渡航歴、症状、sick contactなどの情報を収集し、それらの情報から想定される病原体に対する感染対策をあらか

じめ行うことにより感染リスクを軽減する (empiric precautions: 経験的予防策)。場面、状況に応じたPPEを選択することは簡単ではなく、平時から意識、準備しておかなければ有事に対応することはできない。

5. SFTS 以外のマダニ媒介性ウイルス感染症

児玉 文宏^{1,2}

¹長岡赤十字病院総合診療

²市立札幌病院感染症内科

2011年、The New England Journal of Medicine 誌に中国における重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) が報告されてからすでに10年以上が経過した。日本国内でも2013年にSFTSの患者が初めて確認されて以降、毎年60~100名程度の患者が報告され一般にも広く認知されつつある。一方で世界ではSFTS以外にもクリミア・コンゴ出血熱、ボワッサンウイルス感染症など地域によって様々なマダニ媒介感染症が発生している。

日本国内ではSFTS以外のマダニ媒介感染症として、1993年以降北海道で合計5例のダニ媒介脳炎患者が報告されている。また2019年には北海道でマダニと思われる虫に刺咬後、発熱と下肢筋肉痛を発症した患者から、北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所のグループにより新規オルソナイロウイルスが検出されエゾウイルスと呼称されている。血清疫学研究により2014年以降、合計7例のエゾウイルス感染症が北海道内で発生していたことが判明している。北海道内のマダニや野生動物においてもエゾウイルスの感染が確認されており、北海道内にウイルスが定着している可能性がある。

次世代シーケンサーなどの比較的新しい技術により、新規のマダニ媒介性ウイルス感染症が発見されている。アメリカから2014年にBourbon virus、中国から2020年にTacheng tick virus 1、2021年にSongling virusによる感染症がそれぞれ報告されている。2022年7月24日現在、エゾウイルス以外でのヒトへの感染は報告されていないが、日本国内でもマダニから様々な新規ウイルスが検出されている。これまでHamaphysalis flava iflavirus, Kabuto Mountain virus, Muko virus, Okutama tick virus, Tarumizu tick virus, Yamaguchi virusなどが発見されている。

本講演ではダニ媒介脳炎、エゾウイルス感染症を中心に、国内外におけるSFTS以外のマダニ媒介性感染症について一臨床感染症医の立場から概説する。

6. 感染症診療に関わる病院薬剤師としての戦略

浜田 幸宏

東京女子医科大学病院薬剤部

抗微生物薬の不適切な使用と薬剤耐性 (AMR) との関係が懸念されているなか、薬剤師の支援が重要となり、日本における薬剤の最適な選択、投与量、治療期間、治療薬モニタリング (TDM)、コスト抑制戦略の実践に必要な適

切かつ安全な使用を促進するための Antimicrobial stewardship (AS) への関心が高まっている。薬剤師は、すべての医薬品に対して「賢明な選択」という概念を広めながら、さらなる介入を実践するよう努めるべきである。本講演では、日本の AMR 行動計画と AS のデータを提示し、医師が抗菌薬を賢明に選択できるようにするために薬剤師がどのように関与すべきかに焦点を当て概説する。

7. 予防接種に関する最近の話題

多屋 馨子

神奈川県衛生研究所

2021 年 2 月から新型コロナワクチンの接種が始まり、ワクチンに対する考え方が大きく変わった。これまで予防接種は小児が中心であったが、新型コロナワクチンは成人が中心で、職域接種や集団接種が実施されるようになった。また、有効性や安全性に関する情報も迅速に公表されるようになり、ワクチンに対する国民の関心は高まり、正しく理解して、接種する体制が構築されつつある。一方で、不十分な点も明らかになり、今後の課題として検討する必要がある。

2020 年前半は、新型コロナウイルス感染症が注目される一方で、接種時の感染を心配して、ワクチンの接種控えなどが問題になった。麻疹、風疹含有ワクチンを例に挙げると、2019 年度(2019 年 4 月～2020 年 3 月)は第 1 期接種率の低下が認められたが、2020 年度(2020 年 4 月～2021 年 3 月)には、新型コロナウイルス感染症流行前の 2018 年度(2018 年 4 月～2019 年 3 月)と同等の接種率に復活した。予防接種は不要不急ではないことが周知された結果である。

海外では国の予防接種スケジュールに導入されているが、日本ではまだ任意接種のワクチンも存在する。その一例としておたふくかぜワクチンが挙げられる。接種後の副反応の頻度について 10～20 万人規模の調査が厚生労働省から求められており、日本小児科学会と AMED 研究班を挙げて検討しているが、調査数は 2022 年 7 月現在、34,000 人余りで、目標を達成できていない。これらの結果が出て初めて、定期接種化の議論が始まることになっており、接種医の先生の協力が不可欠である。

もう一つ、接種率の上昇が期待されている予防接種に第 5 期風疹定期接種がある。昭和 37 年 4 月 2 日～昭和 54 年 4 月 1 日生まれの男性が対象であるが、クーポン券を持参して、まずは風疹抗体検査を受けて欲しい。低抗体価であった場合は、全額公費負担で定期接種として麻疹風疹混合ワクチンの接種が今なら可能である。この制度は 2025 年 3 月までの期間限定のため、この期間内に必ず受診して欲しい。2022 年 3 月現在、風疹抗体検査実施率は約 25% と極めて低く、このままでは再び風疹の全国流行が発生してしまうことが危惧される。

流行中はワクチンが注目され、時にワクチン不足に至る

ことも多いが、流行が落ち着くと忘れ去られてしまう。平常時の予防こそが重要であり、感受性者のままでいることのリスクを理解して、有効性と安全性の両輪で考えるワクチンであってほしい。

当日は、その時のトピックスを交えながら、会員の皆様に知っておいて欲しい予防接種・ワクチンに関する情報を届けたい。

8. 日本における市中 MRSA 感染症の現状

上原 由紀

藤田医科大学医学部感染症科

厚生労働省院内感染サーベイランス事業 (JANIS) の統計によると、2020 年の検査部門参加 2,167 施設の中でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) の検出を経験したと回答したのは 2,162 施設 (99.8%) であった。今でも MRSA は最も頻繁に遭遇しうる薬剤耐性菌であると言える。MRSA の分類には、遺伝学的情報に基づく分類 (タイピング) と、検出された場や状況による分類がある。MRSA のタイピングには multilocus sequence type (MLST) や *spa* type により *S. aureus* そのものを分類する方法に加え、メチシリン耐性の主たる責任遺伝子 *mecA* を含む遺伝子領域である *SCCmec* の構造による分類や、各種病原遺伝子の有無による分類がある。一方検出された場や状況による分類は、医療ケア関連 MRSA (healthcare-associated MRSA: HA-MRSA) と市中関連 MRSA (community-associated MRSA: CA-MRSA) に分けられる。長年、HA-MRSA/CA-MRSA という分類と遺伝学的情報に基づく分類の間には相関が認められていた。すなわち日本の HA-MRSA であれば ST5-*SCCmec* II-toxic shock syndrome toxin-1 (+), CA-MRSA であれば ST8-*SCCmec* IVI-toxic shock syndrome toxin-1 (+), あるいは ST30-*SCCmec* IVc- Pantone-Valentine leukocidin (+) といった具合である。しかし 2010 年以後はこの相関が大きく崩れてきており、MRSA の遺伝学的分類の意義は、水平伝播の確認として感染対策に役立てる従来の使い方のほか、臨床像や重症度との関連を見出すことに移りつつある。

さて日本の臨床現場での問題は、外来で *S. aureus* の感染症を診た場合、MRSA を常に想定しなくてはならないのかということである。日本の JANIS サーベイランスの外來部門では、2020 年の *S. aureus* における MRSA の割合は入院検体で 47.5%, 外来検体では 30.9% であった。この外来検体の MRSA の割合は決して低くない数字である。米国の皮膚軟部組織感染症ガイドラインでは市中感染であっても MRSA を想定した経験的治療が推奨されている。しかし米国の CA-MRSA は日本と異なり、2000 年代に急速に拡散した USA300 と呼ばれるクローンが主体であるため、このガイドラインを日本ですぐ適用すべきかどうかは意見が分かれる。日本の市中での MRSA 感染症の報告

にも USA300 クローンが増えてはいるが、珍しいとして学術報告がなされやすい影響も考慮すべきである。とはいえ CA-MRSA による感染症として皮膚軟部組織感染症が多いのは米国と同様で、特に二次的に血流感染から他臓器へと広がり時に致死的になるパターンを回避する必要があるだろう。日本の外来で分離される MRSA の遺伝型別は様々であるが、総じてクリンダマイシン、レボフロキサシンおよび ST 合剤の感性率が高い特徴があるため、皮膚軟部組織感染症の初期治療をどのように行うべきかについて、経口抗菌薬の使用法のほか切開排膿や外用薬の使用等を広く含めた検討が必要と考えられる。

9. 動物由来薬剤耐性菌の現状と今後の展望

臼井 優

酪農学園大学獣医学群獣医学類

動物における抗菌薬の使用量は、ヒトで使用される量の約 2 倍と多い。これまでの研究により、抗菌薬の使用と薬剤耐性菌の出現・拡散は明確な関連があることが示されており、動物由来耐性菌の中には、医療で重要視される耐性菌（ESBL 産生菌やコリスチン耐性菌など）がしばしば検出されることから、動物における薬剤耐性菌の存在が問題視されている。また、ヒトとの接触が密である伴侶動物に対しても細菌感染症の治療のために抗菌薬は使用されており、伴侶動物が保有する薬剤耐性菌についても、そのリスクが問題視されている。そのため、公衆衛生上および動物に対する抗菌薬の有効性を確保するため、獣医師が抗菌薬を慎重使用し、動物由来薬剤耐性菌を制御することは重要である。近年、動物分野においても、抗菌薬に頼らない細菌感染症の制御に対する取り組みや普及啓発活動が行われている。加えて、動物からヒトへの薬剤耐性菌の伝播を想定する際、薬剤耐性菌が環境を介して伝播・循環する可能性がある。環境を介した伝播・循環について理解し対策をするために、2016 年に公表された薬剤耐性（AMR）対策アクションプランに基づいた One Health アプローチによる耐性菌対策を推進することが重要である。これまでに、我々は One Health アプローチにより動物-環境-ヒトにおける薬剤耐性菌伝播の可能性について研究を進めてきた。今回、動物由来薬剤耐性菌の現状と今後の展望について、環境やヒトとの関わりを交えて紹介したい。

10. がん患者の感染症

藤田 崇宏

北海道がんセンター感染症内科

がんの治療は近年飛躍的に進歩しているが、治療中のがん患者にとって多くの感染症が命を脅かすリスクである事実には変わりがない。がん患者における免疫不全はバリア破綻、好中球減少、細胞性免疫不全、液性免疫不全に大別されるが、その免疫不全の程度は個人差が非常に大きい。がんに対する治療が個別化を志向しているのと同様に、

がん患者の感染症も「担がん患者」という大雑把なくくりで捉えることはできず、一例一例の個別のリスク因子を見積もることから始めなければならない。

がん患者の感染症診療も背景、臓器、微生物という感染症診療の原則から逸脱することはない。患者背景を規定しているのは主として基礎疾患の診断と進行度、そして治療である。固形腫瘍においては感染の主座となる臓器は、原疾患による機能低下や障害が生じている臓器に集中する。また治療のため留置されたカテーテルなどの人工物も皮膚のバリア破綻として易感染性の下地を形成する。背景と臓器により初期治療でターゲットすべき微生物を推定することから抗微生物薬の選択は始めなければならない。薬物治療の進歩により副作用も複雑化しつつあり、感染症と似た病像を示す病態も念頭におき、早い段階から同時に鑑別として考慮しておく必要性も高い。

治療の進歩によりがん薬物治療の場は外来へとシフトしつつあり、がん患者の感染症を外来でマネージする機会は増えてきている。薬剤耐性菌の問題も新型コロナウイルスパンデミックもがん患者の感染症診療に大きな影響を与えている。抗菌薬適正使用やパンデミック下での感染対策に留意したきめ細かい感染症診療の構築ががん患者においても強く求められている。

シンポジウム 1 この抗菌薬の適正使用を考える

1. 経口マクロライド系薬の適正使用とは

中村 茂樹

東京医科大学医学部微生物学分野

マクロライド系薬はグラム陽性菌や一部のグラム陰性菌、非定型病原体に対する良好な抗菌活性を有し、主に呼吸器感染症の治療薬として使用頻度が高い。しかし病原体によっては耐性化が深刻であり、例えば *Streptococcus pneumoniae* のマクロライド耐性率は約 90% にもおよぶ。わが国は国際的に経口マクロライド系薬の使用率が高く、AMR アクションプランでは耐性化抑止のため、経口セファロスポリン系薬、経口キノロン系薬とならび 50% の削減目標が課せられた結果、2021 年度全国抗菌薬販売量サーベイランスでは 2013 年と比べ処方量が 43.7% 減少した。しかし、厚生労働省院内感染サーベイランス（JANIS）によれば、*S. pneumoniae* のマクロライド耐性率は 2015 年の 84.9%（髄液検体）、85.5%（非髄液検体）から 2020 年の 76.7%（髄液検体）と 80.4%（非髄液検体）と低下傾向ではあるものの依然として高い水準を維持している。マクロライド系薬は組織・細胞内移行が極めて良好な抗菌薬である。非定型病原体だけでなく、*Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* などの細菌も上皮細胞内へ侵入し自然免疫や β -ラクタム系薬による殺菌を回避することが知られている。我々はマクロライド系薬がその優れた細胞内移行性によって細胞内寄生菌を効率よく除去することを基礎研究によっ

て確認している。また抗炎症・病原因子抑制といった非抗菌作用は本薬剤最大の特徴である。この非抗菌作用に着目したマクロライド系薬の使用は、慢性副鼻腔炎や慢性気道感染症など一部の感染症において一定の効果が示されているものの投与期間のエビデンスが十分でなく長期投与例も少なくない。さらに、耳鼻科・呼吸器感染症領域において、マクロライド耐性菌に対し高い抗菌活性を有する新規マクロライド系薬ソリスロマイシンの開発が進んでいる。マクロライド系薬の臨床効果を高め、かつ薬剤耐性化を抑止するためには、感染症の病態や原因菌を的確に把握した上で適応患者を見極め、各薬剤の特性に応じた使い分けを行い、漫然とした投与を避けることが必要である。本講演ではマクロライド系薬の薬剤特性と病態に応じた適正使用について文献的考察を交えて概説する。

2. 経口第3世代セファロスポリン系薬

石和田 稔彦

千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

わが国では経口第3世代セファロスポリン系薬が外来診療で多く処方されており、抗菌薬適正使用の観点から、薬剤耐性（AMR）アクションプランにおいても、使用量の削減が求められている。

第3世代セファロスポリン系薬の適正使用を考える場合、その特徴と問題点を理解しておく必要がある。第3世代セファロスポリンは、ペニシリンや第1, 2世代セファロスポリンと異なり、グラム陰性桿菌へのスペクトラムが広がっていることを特徴とする。呼吸器感染症においては、主要な原因菌であるインフルエンザ菌の β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌（BLNAR）に対して、良好な感受性を示す薬剤もある。

一方、問題点としては、バイオアベイラビリティ（生物学的利用能）の低さ、腸管からの吸収を良くするためにビボキシル基を有する薬剤では、小児に対する長期、反復投与によるカルニチン欠乏による低血糖症状（意識レベルの低下、けいれんなど）があげられる。

本講演では、各経口第3世代セファロスポリン系薬の特徴と問題点について、改めて整理し、実際にどのような臨床の場面でこの薬剤を使用するのかについて、これまで行われた臨床研究の結果を参考に皆様と考えたい。

3. MRSA 肺炎における抗 MRSA 薬の考え方

細川 直登

亀田総合病院感染症科

MRSA 肺炎における抗 MRSA 薬の選択は MRSA に対する抗菌効果だけでなく、肺における抗菌活性を考慮する必要がある。

抗 MRSA 薬は現在バンコマイシン（VCM）、テイコプラニン（TEIC）、ダプトマイシン（DAP）、リネゾリド（LNZD）、テジゾリド（TZD）、アルベカシン（ABK）の

6 剤が日本国内で使用可能である。しかし、DAP は肺においてサーファクタント不活性化されるため、肺炎に使用することはできない。また、ABK はアミノグリコシドであり、一般的にアミノグリコシドの性質として肺への移行が良くないとされ肺炎に対して優先的に使用されることはない。これらを除くとグリコペプチド系薬の VCM と TIEC、オキサロリジノン系薬の LNZD と TZD の中から選択することになる。これらの中からどれを選択するかを考えると、それぞれの薬剤の特性、特徴を理解することが重要となる。

まずはグリコペプチド系薬とオキサゾリジノン系薬に分けてその特徴と違いを理解し、さらにそれぞれの中で、VCM と TEIC の類似点と相違点、特性と特徴を理解すること、LNZD と TZD の類似点と相違点、特性と特徴を理解することで、使い分けについての考え方を理解することができる。その上で肺炎において優先すべき事項の考え方、個別の症例に対してどのように選択してゆけば良いかを述べる。

本セッションではこれらの抗 MRSA 薬の特徴を理解した上で、肺炎という臨床状況でどのような選択をすると最も患者に利益があるかを考え、使用薬剤を選択する考え方について議論し、参加者が個別の臨床状況において最も適切な抗菌薬選択ができるようになる一助となることを目的とする。

4. カルバペネム系薬を躊躇なく使うべき場面とは

鈴木 博也

東北大学病院薬剤部・感染管理室

近年、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（ESBL）産生菌、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）など、薬剤耐性グラム陰性桿菌が世界中で問題となっている。中でもカルバペネム耐性菌は、世界保健機構（WHO）の抗菌薬開発の緊急性が高い薬剤耐性菌リストの最も優先度の高い「critical」に位置付けられている。新規抗菌薬の開発が望まれると同時に、カルバペネム系抗菌薬の適正使用・スペアリングの推進によって、カルバペネム耐性菌の拡大を防ぐ戦略の重要性は日に日に高まっている。一方で、適正使用の名のもとに、カルバペネム系抗菌薬を使用してはならないという誤解が生じているようにも感じられる。適正使用の本来の目的は、使用しないこと・使用量を減らすことではなく、目の前の患者を適切に治療した上で、未来に有効な抗菌薬を残すことである。切り札としての温存も大切だが、切り札を切るタイミングを逸してはならない。

カルバペネム系抗菌薬が第一選択となる代表的な状況としては、ESBL 産生菌による重症感染症が挙げられる。ESBL 産生菌は本邦においても近年増加の一途をたどっており、本菌の関与が疑われる敗血症性ショックなどの重症病態においては、積極的に使用すべきである。また、CRE

感染症の治療においても、長時間投与(Extended infusion)や他剤との併用療法が治療の選択肢となる。あるいは、膿瘍病態や腹腔内感染など、嫌気性菌とグラム陰性桿菌の混合感染が疑われる状況においても、タゾバクタム/ピペラシリンが使用し難い場合などには、有力な選択肢の1つとなる。

東北大学病院(当院)はカルバペネム系薬の使用量が比較的多い施設である。まだまだ課題の多い状況ではあるものの、当院での使用例を紹介しながら、カルバペネム系薬を躊躇なく使用すべき場面について考えたい。

シンポジウム2 血流感染症に伴う遠隔転移巣 臨床と基礎からのアプローチ

1. レンサ球菌属

詫間 隆博

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

レンサ球菌属は直径1 μm 程度と小さい球状の形態をしており、体の様々な部位に到達し、遠隔転移巣を形成することも多い。 α 、 β 、 γ の溶血のパターンにより分類されるが、 γ 溶血の連鎖球菌は病気を起こすことはほとんど無いため、今回は扱わない。 β 溶血性レンサ球菌と肺炎球菌は急速に増悪する劇症型の病態をとることもあるが、その他の α 溶血性レンサ球菌は緑色レンサ球菌ともいわれ、亜急性の感染性心内膜炎などバイオフィルムを形成する疾患を来しやすい特徴がある。本講演ではこの3系統に分類して考察してみる。

病原性の β 溶血性レンサ球菌は、主に *Streptococcus pyogenes*、*S. agalactiae*、*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* の3菌種によって引き起こされる。妊婦におけるGBS感染予防対策が進んだため、*S. agalactiae*では新生児の髄膜炎や菌血症が減少した一方、高齢者の感染が増加し、菌血症では *S. pyogenes* よりも多く認められるようになってきた。近年では高齢者ではさらに *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*の方が多く分離される。いまだ化膿性扁桃炎や丹毒では *S. pyogenes* の分離頻度が多いが、劇症型溶血性レンサ球菌感染症や壊死性筋膜炎などの菌血症を来しやすい病態では、類似した疾患を来すようになってきた。 β 溶連菌菌血症の原因感染巣としては皮膚軟部組織感染症が最も多く、原因感染巣が見つからない(全身感染症?)あるいは見つけにくい場合も多いことが知られており、まれに関節炎その他種々の部位の感染を起こすことが知られている。

肺炎球菌はその名の通り、肺炎を来することが多いが、遠隔転移巣としては、髄膜炎が有名である。その他の感染巣としてはまれになるが、骨関節感染など種々の部位の感染を来すことは経験する。脾摘患者における劇症型肺炎球菌感染症においては、特定の部位の感染症というよりは、全身性の炎症等の反応を示し、全身感染症を思わせるような病態をとるため、肺以外の感染部位の特定は困難かもしれ

ない。

肺炎球菌以外の α 溶血性レンサ球菌は緑色レンサ球菌(*viridans streptococcus*)といわれる、主に口腔内に常在する菌であり、歯肉炎や歯菌の原因になるほか、誤嚥性肺炎やそれに随伴する胸膜炎・膿胸の原因として知られる。これらを原発感染巣とするならば、遠隔転移巣としては感染性心内膜炎が重要である。胆道感染や、腸管由来と思われる感染も見ることがあるが、これは口腔内から嚥下され腸管に到達して常在細菌叢の一部を形成した菌が直達性に感染を起こしていると考えられ、今回のテーマの遠隔転移巣には該当しないと考えられる。この菌群でも感染巣が見つけれない場合や、コンタミネーションと考えたくなる場合も認められる。これらの菌群は口腔内に多量に存在するため、歯磨き等の刺激によって、一過性菌血症を来していることも指摘されており、感染巣不明となる原因の一つと推測されるかもしれない。

2. 黄色ブドウ球菌による血流感染症—黄色ブドウ球菌の血管内における動向と病態への関わり—

山口 哲央

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

ブドウ球菌は主に皮膚や鼻腔など身体の表在に存在するヒトの共生細菌であり、特に表皮ブドウ球菌 *Staphylococcus epidermidis* はほぼ全てのヒトが皮膚や鼻腔に保菌している。これらブドウ球菌は皮膚に局在している状態では問題ないが、皮膚のバリア機構が破綻する状況では生体内に侵入し感染症を引き起こす。特に問題になるのがカテーテル関連感染症 catheter related blood stream infection (CRBSI) などの医療デバイス関連感染症であり、皮膚に保菌されているブドウ球菌が医療デバイスを介して血流に侵入することで、血流感染症を引き起こす。ブドウ球菌の中でも特に病原性が高いのは黄色ブドウ球菌 *S. aureus* であり、感染性心内膜炎などに進展すると、全身に菌は散布され様々な臓器に化膿性病巣を形成することがある。これがメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) となるとさらに厄介になる。

黄色ブドウ球菌による血流感染症の成立には、様々な毒素産生とともに、菌にとっては過酷な環境である血液中で身を守るバイオフィルム(BF)の役割が大きいと考えられている。特に黄色ブドウ球菌はフィブリノゲンを凝集させるコアグララーゼなどの血漿凝集素を産生するが、血漿中では凝固系蛋白を利用することで強固なBFを形成することが分かっている。我々は、これまでに血漿の存在によりBFは厚みを増し、起伏に富んだ剥がれやすい構造(plasma-BF)を呈することを明らかにしている。このplasma-BFは抗菌薬の浸透を阻害することも分かっており、生体内において菌自身の防御機構として働くと考えられる。この現象は抗菌薬抵抗性を示し、転移性病変を伴いやすい

黄色ブドウ球菌菌血症の特徴と合致するものであり、生体内における黄色ブドウ球菌感染症難治化の病態を表していると考えられる。

また、興味深いことに、plasma-BF 形成能は菌株間で大きく異なる。近年問題となっている市中で健康人に感染する市中感染型 MRSA (CA-MRSA) は従来の院内感染型 MRSA (HA-MRSA) と比較し、plasma-BF の形成速度が早く、形成量が多い。CA-MRSA は医療関連施設内への浸透が進んでおり、菌血症を引き起こす主要なクローンとなっているが、plasma-BF 形成能の高さが病原性の高さに寄与している可能性がある。

本発表では黄色ブドウ球菌の血管内における動向と病態への関わりについて概説し、黄色ブドウ球菌血流感染症に伴う転移性病巣とその対策について考えたい。

3. *Klebsiella* spp.

樽本 憲人

埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科

市中症および院内感染症の原因菌としてよくみられる *Klebsiella pneumoniae* は、時に重症化する菌として知られている。莢膜多糖産生の増加により string test 陽性を示す高粘稠性の株は、hypervirulent *K. pneumoniae* (hvKp) と呼ばれ、以前はアジアで一般的であったが、現在では世界中で報告されている。あらゆる年齢の健康な個人に感染しうるうえ、感染した患者が複数の感染部位を示し、その後転移性に拡散し発症する傾向を示す。感染臓器として、肝膿瘍が多く、そのほか肝以外の膿瘍、肺炎、壊死性筋膜炎、骨関節炎、眼内炎、および髄膜炎などを発症しうる。このため、血液培養などから検出された場合には播種性感染巣がないか、注意して検索する必要がある。播種の際、好中球内に潜み、好中球のアポトーシスを抑えつつ全身に輸送される可能性について指摘されており興味深い。hvKp は、結腸癌や肝細胞癌との関連も指摘されているが、さらなる知見の集積が必要である。また、耐性菌として、ESBL 産生菌や NDM-1- および KPC を産生することもあり、治療や感染対策においては、薬剤感受性試験結果についても注意する必要がある。

そのほか、*K. pneumoniae* から派生した菌種として *K. variicola*、*K. quasipneumoniae* が知られているが、ライブラリに登録されていれば MALDI-TOF MS にて同定できる。特に *K. variicola* の病原性は、*K. pneumoniae* および *K. quasipneumoniae* と比較して高いのではないかと報告があるが、われわれの検討では死亡率など臨床の特徴には差がみられなかった。本邦における今後の報告が待たれる。

当日は、クレブシエラ属に関する疫学と診断、治療について、皆様と情報を共有させて頂きたい。

4. 血流感染症に伴う遠隔転移巣 臨床と基礎からのアプローチ

渡邊 哲

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

真菌血症として最も頻度が高いのはカンジダ血症であり、なかでも *C. albicans* によるものが最も多い。本菌は腸管内を含めヒトに常在しているが、種々の要因により真菌血症に進展し、他臓器への播種を起こす。これまでに腸管内から他臓器へ遠隔転移を起こすメカニズムについて様々な研究があるが、ほとんどが *C. albicans* によるものである。通常、カンジダ血症に伴う遠隔転移巣として最も多いのが網膜脈絡膜およびそこから進展としての硝子体であるが、なぜ眼への播種が多いのかについては十分理解されていない。その他、肝、腎、脾、心内膜、中枢神経系等への播種も多く報告されている。マウスを用いた感染モデルにおいては、*C. albicans* が様々な分子を分泌して宿主の組織（腸管上皮）に付着したのちに産生されるペプチドトキシン等の作用により細胞へと侵入し、播種へと進展することが報告されている。播種への進展において、antifungal IgG の存在が重要であることがマウスモデルを用いた検討で確かめられている。本シンポジウムでは腸管内に定着している *Candida*、とくに *C. albicans* が遠隔転移を起こすメカニズムについて、これまでの研究報告を紹介する。

シンポジウム 3 呼吸器感染症

1. 知って得する！！呼吸器レア疾患に focus して

金城 武士

琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学

本講演ではレアな呼吸器感染症として寄生虫による呼吸器感染症を、そして、実は多いが正しく診断されていない疾患として、ウイルス性肺炎やレジオネラ肺炎について解説したい。普通感冒の原因となるウイルスを community-acquired respiratory viruses (CARV) と呼ぶが、我々は 10 年ほど前から複数の CARV を一度に検査できる multiplex PCR を用いて多くの原因不明呼吸器感染症の診断を行ってきた。本発表では、multiplex PCR 検査によって得られた知見を紹介したい。また、レジオネラ肺炎の診断については、最近我々が行った全国調査で尿中抗原検査一辺倒な現状が明らかとなった。ほとんどの尿中抗原検査は serogroup (SG) 1 の *Legionella pneumophila* しか検出できず、近年発売されたりボテストレジオネラは SG1 から 15 まで検出できるが、*L. pneumophila* 以外のレジオネラ属菌は検出できない。よって、臨床的にレジオネラ肺炎が疑われるも尿中抗原検査が陰性の場合には、培養や遺伝子検査などを行うことが重要である。本発表では全国アンケート調査の結果を紹介し、レジオネラ肺炎診断の現状と課題についてもお伝えしたい。

2. コモンな呼吸器感染症のピットフォール/un-common presentation も含めて

朝倉 崇徳^{1,2}

¹北里大学薬学部生体制御学

²北里研究所病院呼吸器内科

呼吸器感染症は高齢化社会が進む日本において重要な死因であり、呼吸器内科医・感染症科医のみならず内科の日常診療として診る機会が多い。皆様は「コモンな呼吸器感染症」ではどのような疾患を思い浮かべられるだろうか？何がコモンであるかの定義は簡単ではなく、診療科、診療場所（診療所・クリニック、病院）、国、地域などで異なる。しかし、呼吸器感染症としてはかぜ症候群や肺炎を診る頻度が一番多いのではないだろうか。この講演では、抗菌薬が必要となる肺炎をかぜ症候群からどのように鑑別するか、陥りやすいピットフォールも含め診療のコツを解説する。さらに、高齢者、基礎疾患を有する患者など、特定の状況で気をつけるべき点にも触れる。その後、入院診療で最も遭遇する機会が高い肺炎に焦点をあて、胸部単純X線写真および胸部CT画像を提示しながら、気をつけるべきポイントにも触れる。特に呼吸器感染症診療で最も注意すべき疾患である肺結核症をはじめとし、その他鑑別となる肺腫瘍・器質性肺炎・真菌症・間質性肺炎の増悪などについても触れる。また、高齢者における誤嚥性肺炎で注意すべき点、抗菌薬不応性の肺炎でどのように診療を進めるべきかについても、演者の経験・失敗を交えつつ、現在報告されているエビデンスや専門家の考えに触れながら説明する。本講演が少しでも皆様の診療の一助になれば幸いである。

3. 呼吸器感染症の mimickers に騙されない！実際の症例から

中本 啓太郎

杏林大学医学部呼吸器内科学

呼吸器感染症は呼吸器内科医が良く遭遇する疾患群の一つである。その主な症状としては発熱や咳嗽、喀痰、胸痛、呼吸困難などがあり、これらの症状がいくつかあれば呼吸器感染症の存在を疑うことができる。また、胸部X線や胸部CTでconsolidationやすりガラス陰影を認め、さらに血液検査所見で白血球数やCRP値の上昇があれば、より呼吸器感染症の可能性は高くなる。実際に多くの症例では、上記の症状や所見があれば肺炎を代表とする呼吸器感染症であり、抗菌薬治療などによって病状は軽快する。

しかし、呼吸器感染症と思って治療を開始したものの、抗菌薬が効かない症例に実臨床ではしばしば遭遇する。いわゆる mimickers 症例である。最近はコロナ禍という事もあり、発熱や呼吸器症状のある症例をすぐにCOVID-19とsnap diagnosisしようとするもSARS-CoV-2のPCR検査が陰性となり診断に難渋した事を経験された医師も少なくないのではないだろうか。

そのような症例を診療するにあたっては、VINDICATE-

Pを利用すると鑑別診断の役に立つ。VINDICATE-PとはV: Vascular, I: Infection, N: Neoplasm, D: Degenerative, I: Idiopathic/Intoxication/Iatrogenic, C: Congenital, A: Allergy/Autoimmune, T: Trauma, E: Endocrinopathy, P: Psychogenic/Pregnancyの頭文字を並べた語呂合わせであるが、利用することで鑑別診断を漏らす可能性を減らすことが出来る。また検査所見や画像所見だけでなく、臨床経過（急性経過か慢性経過か）など詳細な病歴を聴取する事も大事で、広い視野をもって多角的評価をしながら疾患を絞っていく必要がある。

本シンポジウムでは、呼吸器感染症の mimickers について実際に経験した症例をとおして解説していく。

4. 微生物検査の勘どころ！答えのヒントは検体にあり

米谷 正太

杏林大学保健学部臨床検査技術学科

呼吸器感染症の原因微生物は、一般細菌、抗酸菌、真菌、ウイルスまで幅広い。感染症は微生物により引き起こされる疾患であり、その原因微生物を検出・特定を目的とし微生物検査が行われる。近年、感染症の治療方針決定のためより良い微生物診断を行うための協調的な指導と介入と定義された Daignostic stewardship という言葉を耳にする機会が増えた。これは、実際に検査を行う検査プロセスだけではなく、検査前、検査後を加えた3つのプロセスを経て効果的な感染症診療を促進することを目的としている。特に検査前プロセスにおいて、微生物検査結果の有用性ならびに信頼性は「検体の質」に依存している。呼吸器感染症に関しては、喀痰の「質」を確認するため肉眼的喀痰性状の評価である Miller & Jones 分類や、顕微鏡的喀痰性状の評価である Geckler 分類を用いる施設は多い。良質な検体から得られた情報であれば、病原体が観察できない場合でもそれ自体が有用な情報となる。また質の悪い検体は、感染症診療に役立たないだけでなく、誤った解釈につながる可能性がある。また検体受付時に、検査室側で得られる情報は、年齢、性別、診療科など限られており、そこから患者像を推測することは難しい。一般的には検体別検査という考え方により、喀痰が培養検体で提出された場合には、肺炎などの呼吸器疾患を疑う患者であると想定し、限られた情報と疫学的に肺炎を起こしやすい微生物を想起しその検出に向けて検査を行う。培養検査では、すべての微生物の検出を目的に検査を行うのではなく、疫学的情報から起因性、検出頻度が高いものを考慮し、検出頻度が低いもの稀なもの、抗酸菌や *Mycoplasma pneumoniae* など専用培地の使用が必要なものは通常検査では検出対象とならないことが多い。このような場合には、検査を依頼した医師側と検査の依頼を受けた微生物検査室側で、意図する検査目的、検出対象に乖離が生じる。乖離があった場合には、検査プロセスとして想起した微生物を検出するために適切

な分離培地、培養環境の選択、発育した微生物の解釈、釣菌、そして検査の進め方など、その1つ1つの工程を正しく行なう必要があるのは当然だが、検査プロセスがどんなに正確に、迅速に行われても感染症診療に繋がらない。限られた情報と検体性状、塗抹検査結果等から依頼時の乖離をどれだけ埋めることができるかが勘どころとなる。微生物検査の勘どころを適切に押さえるためには、依頼医師側と検査室側の良好なコミュニケーション、相互理解は必須である。臨床検査技師の使命は、正確な検査結果を迅速に報告することであるが、真の意味で「正確な」検査を行うため検査前プロセス、検査後プロセスの重要性を含めて、微生物検査技師がどのように考えながら検査を行い、結果報告を行なっているかをご紹介します。

シンポジウム4 寄生虫感染症診療へのアプローチ

1. 発熱を主症状とする寄生虫感染症へのアプローチ

中村（内山）ふくみ

東京都立墨東病院感染症科

発熱が見られる疾患は感染性/非感染性を含め数が多い。感染性疾患の中で寄生虫感染症が占める割合はわずかで、日常診療で遭遇する頻度は低い。しかしマラリアのように致命的な疾患があり、どのような時に寄生虫感染症を考えアプローチするのかを知っておくことが必要であろう。

発熱を主訴とする寄生虫感染症で最も重要な見逃してはならないものはマラリアである。重症化し致死的となる熱帯熱マラリアではアフリカ渡航歴のあることがほとんどである。マラリアの症状は発熱に伴う倦怠感、頭痛、筋肉痛、関節痛などが見られるが、下痢、腹痛や呼吸器症状が見られることもあり、渡航歴を聴取せずマラリアを疑わなければインフルエンザや感染性腸炎、COVID-19と誤診する可能性がある。発熱＋アフリカ渡航歴でマラリアの検査が陰性の場合には、日本ではまだ報告がないものの、アフリカトリパノソーマ症に注意したい。

発熱以外の症状や身体所見、検査で感染臓器が明らかとなれば鑑別に挙がる寄生虫の数が限られてくる。例えば発熱＋上腹部痛や検査で肝臓に病変があればアメーバ性肝膿瘍や肝蛭症が考えられる。前者では性別、性的指向、STIの既往や後者では食歴の聴取を追加する。また肝蛭症では著明な好酸球増多を伴うことが多い。

症状、問診、身体所見、検査で感染臓器/原因寄生虫が挙げられたら、次は検査の選択である。寄生虫感染症においても原因寄生虫の検出が確定診断である。マラリア、トリパノソーマ症では血液塗抹標本の原虫検出や迅速診断試薬を用いた抗原検出である。最近、自動血液分析装置を用いたマラリアの検査が保険収載され届出基準に追加された。アメーバ性肝膿瘍や肝蛭症では免疫診断が有用である。

シンポジウムでは抄録で例示した以外の寄生虫症につい

ても可能な限り紹介したい。

2. 寄生虫による消化器感染症

相野田 祐介

国立がん研究センター東病院感染症科

寄生虫症は他の感染症と比べて日常診療で遭遇する頻度も低く、そもそも鑑別疾患に挙がらないことも少なくない。今回はその中で比較的遭遇しやすい消化管寄生虫症について述べる。

寄生虫は、1個の細胞からなる原虫と、多細胞動物である蠕虫に分けられる。消化管における蠕虫症であれば、代表的なパターンの1つとしては便の中にある何かしらの構造物の存在が主訴で受診となり、その後条虫などが同定されて診断される場合などがある。消化管における原虫症であるならば、代表的なパターンとしては下痢・腹痛などの消化器症状や病歴などから疑われて便検査が行われ、アメーバ腸炎と診断がつく場合などである。

いずれの寄生虫症であっても問診は重要であり、経過に加えて食歴や渡航歴を聴取することが寄生虫症の想起や検査につながることもある。

今回は寄生虫症が専門ではない演者がどのように考えて分類してアプローチしてきたかについて述べる。

3. 寄生虫による呼吸器感染症

阪本 直也

東京都立墨東病院

寄生虫症は、日本国内では患者数が少ないことから、医療従事者になじみのある疾患とは言いがたい。また、寄生虫ごとに生活史が異なるため、理解するのが難しいという印象を持つ医療従事者も多いと思われる。

一般に感染症診療の原則は、病原体、標的臓器、宿主(患者背景)の把握である。これらの関係性を把握することは、感染症の診療では常に意識して行っている普遍の原則である。これは寄生虫症においても同様である。つまり、病原体(寄生虫)ごとに好む臓器がある程度決まっているということである。そのため、まず寄生虫ごとの好む臓器を整理し、感染症診療の原則に基づいて知識を整理しておくことが、普段の感染症診療と同様のアプローチであるから、比較的簡便で馴染みやすいと考える。

診断学の視点からは、主訴、現病歴に加えて渡航歴や食事歴といった病歴を聴取し、寄生虫症を鑑別診断に挙げるのが理想ではある。しかし、寄生虫による呼吸器感染症の入り口は、やはり胸部X線写真や胸部CTといった画像の異常所見であろう。そのため、寄生虫の中で肺を好む寄生虫を整理し、そしてその典型的な画像所見を確認するのがよい。

寄生虫症は、医療従事者に知識があるかどうかで、診断、治療が左右される感染症であるため、折に触れ、知識の整理や診療のアプローチを再確認しておく必要がある。

4. 新規マラリア診断法と診断フロー

駒木-安田 加奈子, 狩野 繁之

国立国際医療研究センター研究所熱帯医学・マラリア研究部

マラリアの適切な治療のためには、患者の渡航歴および症状などからマラリアが疑われた場合に、患者赤血球中に感染している原虫を迅速に検出、同定することが重要である。マラリアは「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」の全数届出の4類感染症に分類されている。その届出基準として、従来、1)「顕微鏡下でのマラリア原虫の証明、かつ、原虫種の確認による病原体の検出」、または2)「PCR法による病原体の遺伝子の検出」の2つの検査方法を定め、マラリアが疑われる有症状の患者または無症状の病原体保有者を診断した場合と記載されていた。

顕微鏡検査法は、マラリア診断の gold standard となる方法であり、患者血液の薄層塗抹標本の顕微鏡観察で、マラリア原虫種の検出、同定を行う。また、PCR法では、マラリア原虫種毎の遺伝子に特異的なプライマー配列を用いたPCR反応で、患者血中のマラリア原虫遺伝子を増幅して検出することができる。これら二つの標準となる方法に加え、イムノクロマトグラフィーの原理による迅速診断法(RDT)の各種キットが、国内未承認ではあるが、世界では広く用いられている。

このような状況下で、PCRに代わる新しい遺伝子増幅の検出法として、栄研化学株式会社が開発したLoop-Mediated Isothermal Amplification法(LAMP法)が近年注目されている。LAMP法はPCR法より簡便な操作で、患者血液中のマラリア原虫遺伝子を増幅して、高感度で検出できる。また、シスメックス株式会社は、新しいマラリア診断用装置としてXN-31を開発した。XN-31はフローサイトメトリー法の原理により、患者血液をセットしてから約1分でマラリア原虫等感染赤血球の定量値、寄生率に関する情報を提供する。我々はこれらの方法が、実際の患者血中のマラリア原虫の迅速な同定及び定量に極めて有用であることを見出した。

これらの成果を受けて、日本寄生虫学会、日本臨床寄生虫学会、日本熱帯医学会の3学会は感染症法におけるマラリアの届出基準について、「XN-31を届出基準に入れること」「従来の届出基準にあるPCR法という表現を核酸増幅法に変え、LAMP法やその他の遺伝子検出法も使用可能にすること」の2点を厚生労働省に提案した。この件は2021年6月4日の厚生労働省の会議で承認され、マラリアの感染症法上の届出基準となる検査方法に、従来の顕微鏡検査法およびPCR法に加えて、フローサイトメトリー法、LAMP法やその他の核酸増幅法が新たに追加されることとなった。

本発表では、マラリア診断の各方法の特徴を解説し、新規検査法の診断フロー上の位置付けについて示す。

シンポジウム 5 教育科学に基づいた感染症教育—学修連続性を目指した Best practice の共有—

1. 世界の成人教育科学の潮流

矢野 晴美

国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター・感染症学

本講演では、世界の教育科学の潮流を共有し、感染症教育で積極的に活用をすることをご提案したい。

現在、教育科学の進化は著しく、それを受け、医療者教育は目覚ましい発展を遂げている。コンピテンシー基盤型医学教育 Competency-based medical education (CBME) または、アウトカム基盤型医学教育 Outcome-based medical education (OBE) は、成人教育の世界的な潮流となっている。CBME (または OBE) では、卒業時点 (または研修終了時点) でできるようになっていることを到達目標コンピテンシーと呼ぶ。コンピテンシーを最初に策定し、その上で、それを達成するためのカリキュラムをデザインし、実施することが必要とされる。またそのカリキュラムがうまくいっているかどうか、医学部教育の質保証として、国内では、日本医学教育評価機構 JACEME により教育の質の点検と認証が行われている。

医学部学生の臨床前・臨床教育での感染症教育、卒後臨床研修 (初期研修) での感染症教育、さらに感染症科専門医の教育においては、これら各段階で一貫性のある教育プログラムの構築が望まれる。CBME では、まず、コンピテンシーを規定することがスタートラインであり、卒前教育、卒後教育、後期研修での専門医教育のそれぞれのコンピテンシーを明確化し、時代に即応したコンピテンシーとなっているかの見直しなどが必要である。CBME では、コンピテンシーを基にカリキュラムをデザインし、実施し、学生がコンピテンシーを達成できているかどうかを妥当な方法でアセスメント (評価) することが必要である。アセスメントも、体系的で学修者に意義のある形成的評価を主体としたアセスメント・プログラムが提唱されている。

感染症教育においても、最新の成人教育科学をタイムリーに取り入れ、学修者が主体となる教育プログラムの提供が望まれる。同時に教育者の育成や faculty development も必要である。

2. 臨床前教育のベストプラクティス

笹原 鉄平

自治医科大学医学部感染免疫学講座

新型コロナウイルス感染症の流行に伴い、「感染症教育」のあり方が社会的に注目を集めている。医学部に感染症専門家を育てるための医学部優先枠の話題が報道されるなど、一般的には「感染症教育」というと「感染症専門家を育てる教育」をイメージすることが多いのではないだろうか。しかしながら、参加者各位が十分理解されているように、「感染症専門家」「感染症関係の仕事」という言葉が表現す

るスペクトラムは、「音楽家」「音楽関係の仕事」というのと同じくらい広範囲をカバーし、かつ抽象的なものである。基本となるプラットフォームは共有しながらも、それぞれの領域や専門分野で感染症に関わって活躍する（できる）ことが、「感染症専門家」「感染症関係の仕事」の魅力でもあり強みでもあると演者は考えている。ただし、感染症には人類社会そのものを脅かす緊急災害の側面もあるため、多様性に富んだ人材や様々な分野にまたがるインフラ等を柔軟かつ効率的に統合できる「監督」もしくは「プロデューサー」的な人材の育成も重要であろう。

一方、実際の医療現場で実際に感染症と対峙する医師は誰かと考えた時に、「感染症教育」が「専門家だけのもの」ではとても困ることに気づく。日常的・普遍的に起こる感染症に日々携わるのは「専門家ではない」一般の医師が大部分である。したがって、一般の医師にこそ「感染症に関する共通のプラットフォーム」が必要なのである。

臨床現場で感染症と「正しく」向き合える医師を育てるとはどういうことなのか？臨床前教育における感染症教育の意義とは何なのか？演者が所属する自治医科大学医学部は卒業後、全員が全国各地域の臨床医（特に地域の医療リーダー）になる特殊な環境にある。自治医科大学医学部における感染症教育の実際を紹介しながら、臨床前教育のベストプラクティスについて考える。

3. 医学部での臨床教育のベストプラクティス

岡本 耕

東京大学医学部附属病院感染症内科

現在日本の多くの医学部では、臨床医学に関する系統的な講義を終えた後、臨床教育が行われていると思われる。臨床教育は座学で得た知識を目の前にいる患者さんにどのように適用していくかを学んでいくプロセスであり、臨床医になるためのトレーニングの中でも最も重要な部分である。本講演では、東京大学医学部附属病院感染症内科で行っている医学生の臨床教育を紹介しながら、医学部での臨床教育のベストプラクティスについて議論する機会としたい。

4. 札幌医科大学での感染症教育の取り組み

藤谷 好弘

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

今般の新型コロナウイルス感染症への対応を通じて、感染症診療や感染制御に関する高度な知識を身に付けた医療人材の育成が注目されている。全国の医育大学においても医学生等への感染症教育プログラムが展開され始め、大学病院等において感染症内科が創設されるなど、社会的にも変革が見られる。

札幌医科大学では医学部のカリキュラムにおいて「感染症学」を開講し、臓器横断的な教育を目指してきた。しかし、微生物学、免疫学、薬理学、公衆衛生等と感染症学を体系的に学修する環境としては十分ではなく、「感染症学」

の講義も臓器別の各論が主であった。近年、医学教育の国際標準化に向け、本学でもカリキュラムの改訂を行った。その中で「感染症学」は「微生物学」と同時期に開講し、微生物学の知識を感染症学を学ぶ際にリンクできるような環境となった。「感染症学」の講義においてもその全体像や考え方を横断的に学修する時間を大幅に増やした。感染制御についても講義とともに、その学修知識を臨床実習で実践できることを目的に、スタートアップ実習を開始した。しかし、これらの学修成果を臨床実習で活用でき、そして、その学びが卒後研修、感染症診療の実践に繋がるような環境整備も肝要と思われる。2022年7月に本学附属病院に感染症内科が創設された。講義から実践への橋渡しの臨床講義も開始し、今後は臨床実習を担えるような整備も進めていきたい。また、卒後臨床研修教育や診療医師へのキャッチアップ教育、感染症専門医の養成を目的に感染症医療人育成センター（仮）が設立される予定である。基礎医学、臨床医学、公衆衛生の各専門家と協同し、医学部教育から臨床教育までシームレスな感染症教育を実践し、専門医の養成を目標としている。また、医学生や医師のみならず、歯学、薬学、看護、検査医学などの各分野の医療従事者や公衆衛生分野に従事する方々の生涯教育の場として位置づけ、その場が感染症医療を担う方々のネットワーク構築の一助となるものと考えている。多くの医育大学においても様々な取り組みが始まっている中、本学においても感染症教育の基盤整備を進め、北海道における地域医療への貢献を目指していきたい。本シンポジウムでは本学での取り組みについて紹介する。

5. 初期研修・後期研修のベストプラクティス

中村 造

東京医科大学病院感染制御部・感染症科

2007年頃から初期臨床研修医への臨床感染症教育がスタートしている。2021年度までに471名が研修した。大部分は1か月のローテーションであるが、少数の医師で2回の1か月ローテーション研修をした。2013年に初めて感染制御部に後期研修医が入局し感染症専門医を育てる教育がスタートし、当科で後期研修後に感染症専門医を取得した医師は7名である。感染制御活動の全てが影響しているため研修医教育だけに起因するものではないが、血液培養の提出は一般的に実施される検査となっている印象がある。血液培養の提出本数は2009年度が25.2本/1000 patient-dayであったが、経年的に増加し2021年度は62.5本/1000 patient-dayとなった。また抗菌薬適正使用の教育の成果として2021年度のカルバペネム系抗菌薬の使用量は1.203 (DDDs/100 bed days) と特定機能病院の中でも少ない。初期臨床研修では各医師の進路が感染症科ではないことが多いため、将来にどの科でも役立つ全般的な視点が大切である。詳細な診断や治療に関する教育ではなく、むしろ感染症診療の基本事項で、抗菌薬投与前の微生物検体採取、

発熱やバイタルサインから感染症が想起される場合の血液培養の重要性などを on the job でトレーニングする。初期研修医は各チームの中に配置され、主科患者の担当に加え、感染症コンサルテーションや血液培養陽性例の合計 10-15 名を担当する。毎日の患者の状態確認、ケースシートにバイタルサインや検査所見の記入、上級医へのプレゼンテーションを実施する。また、1 か月という短期間での効率的な研修のために、感染症診療の基本、血液培養、抗菌薬、薬剤耐性菌、医療関連感染症、臨床微生物検査などについて約 30 分のクルズスを 6-8 回に分けて実施し、座学での知識の習得を行う。また感染対策の知識や実技の習得のため、1 時間の感染対策のシナリオシミュレーション研修の手指衛生編と個人防護具編の受講を基本としている。後期臨床研修では感染症専門医への進路を希望するものが多く、臨床感染症の主體的なマネジメントと屋根瓦式で初期研修医や医学部学生への教育を担当する。他の診療科からのコンサルテーションに積極的に対応し、エビデンスに基づく判断を行う。抄読会を担当し、また感染症研究や医学論文の執筆にも挑戦する。外来診療は主に外勤での研修となるが、時間外の内科当直で救急疾患への対応を研修する。2018 年以降の後期研修医は内科専門医プログラムに参加しているため、感染症科以外にも他の内科や、集中治療部、関連施設での研修を併用している。その他、総合内科や集中治療など他の専門医の進路を希望する後期研修医も 1-2 か月の短期感染症研修を実施している。課題は、卒前教育からのシームレスな教育であり、医学部学生への臨床感染症教育と感染対策教育の充実が挙げられる。また全国で統一した研修医の感染症教育コアカリキュラムの設定と考える。

シンポジウム 6 実際、バンコマイシンの TDM はどうしてる？

1. バンコマイシンの重症患者 2 点採血（ピーク・トラフ）と非重症患者 1 点採血（トラフ）における AUC 評価

鈴木 絢子^{1,2}

¹昭和大学藤が丘病院薬剤部

²昭和大学藤が丘病院感染管理室

抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022（新ガイドライン）が出された。バンコマイシンはこれまでトラフ濃度による投与設計（trough-based dosing）で評価を行ってきたが、area under the concentration time curve（AUC）-based dosing による評価が導入された。我々は過去にバンコマイシンを使用した患者の腎障害の発生率について用量反応曲線を用いて検討した。腎障害はトラフ濃度 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で 6.1%、12.0%、AUC 400 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、AUC 600 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ で 6.2%、12.9% 発症し、おおよそトラフ濃度 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と AUC 400 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、トラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と AUC 600 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ が類似していると考えた。

しかし、これらは現行の投与設計でトラフ濃度を評価した患者に AUC の評価を外挿した結果であり、今後は AUC 評価を目的として投与設計を行った際の腎障害の発生率や効果を評価していく必要がある。当院で新ガイドラインを導入したので報告する。新ガイドラインでは重症/複雑性 MRSA 感染症や腎機能低下例、利尿薬、タゾバクタム/ピペラシリン併用などの腎機能低下リスクがある場合では AUC の評価にピーク濃度とトラフ濃度による 2 点採血が推奨され、軽症/非重症ではトラフ濃度のみの 1 点採血でも評価可能であると記載されている。当院では主に病棟薬剤師がバンコマイシンの投与設計を実施し、その結果を主治医と協議しながら用量が決定される。不要な採血を避けるため、状況に応じて 1 点採血と 2 点採血を選択する方針としたため、病棟間や主治医間の差が減らせるように判断の目安が必要と考えた。そこで救命病棟や集中治療室では重症患者が中心になるので、基本 2 点採血を推奨し、一般病棟は疾患の具体例を挙げながら必要な患者に 2 点採血を実施できる体制とした。AUC は血中濃度から PAT（Practical AUC-guided TDM for vancomycin）を用いて推定されるが、診療録の検査結果の表示項目は血中濃度のみであり、評価した AUC 値が検査結果に反映されないことも問題になった。システムの変更は難しいことから、記録を定式化して記載することで統一した。開始後は AST における抗 MRSA 薬のラウンドで TDM 実施状況を確認している。また、病棟薬剤師も VCM 投与に関する評価を複数名で実施するなど適正使用に取り組んでいる。本シンポジウムでは 2 点採血導入後の課題点や実際の事例について紹介する。

2. 救急・ICU における AUC 評価 石郷 友之

札幌医科大学附属病院薬剤部

救急・ICU 領域では、敗血症や敗血症性ショックに対する集学的介入が求められ、抗菌薬適正使用の意義は大きい。また、エンピリック治療で用いられる抗 MRSA 薬の中心的役割を担うバンコマイシン（VCM）は、抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 において、腎障害リスクの高い症例での 2 ポイント採血による AUC 評価が推奨されている。AUC ガイドではトラフガイドより AKI の頻度が低いことが報告されており、VCM TDM ソフトウェア PAT のベイズ推定を用いれば定常状態前の投与開始 2 日目でも AUC 評価が可能である。

集中治療を必要とする症例は、血行動態や腎機能が不安定であり血中濃度の予測に難渋することが多く、ベイズ推定による早期の用量調整の恩恵は大きい。例えば、敗血症性ショックの状態では、血管透過性の亢進や急性期の大量補液によって間質への水分シフトが起こり薬剤の分布に影響する。また、腎代替療法では、残腎機能に加えて血液浄化量の違いなどもクリアランスに影響する。それらの病態

を総合して理論的に評価することは重要であるが、刻一刻と変化する病態を全て予測することは困難であり、そのような場合は実測値を頻回にモニタリングし用量調整する必要がある。血中濃度の予測を困難にさせる因子の一つとして、カテコラミン使用や補液による腎血流量の増加により腎排泄量が増加する過大腎クリアランス (ARC: augmented renal clearance) が挙げられる。ARC では、VCM の排泄が促進され血中濃度が低値になることが報告されているが、治療下限以下の血中濃度は治療失敗や薬剤耐性化のリスクとなるため、より高用量の投与設計が必要になる場合がある。一方、過剰投与による腎障害のリスクも考慮する必要があり、AUC 600 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 以上で腎障害のリスクが高いことは周知の事実である。ARC が想定される場合は、蓄尿による正確な腎機能評価が理想であるが、VCM の初回投与設計の際には使用できず、感染リスクの観点からもすべての症例を対象に蓄尿を行うことは勧められない。そのため、初回投与設計時には血清クレアチニンから算出した eGFR や CCr を用いて投与設計を行うが、注意しなければならない要因の一つとして、サルコペニアにおける腎機能の過大評価が挙げられる。すなわち、血清クレアチニン濃度は筋肉量に大きく影響されるため、筋量の低下した症例では血清クレアチニンが低値となり、見かけ上腎機能が良く見えてしまう。そのため、VCM の用量設定の際にはサルコペニアと ARC との区別が重要となる。また、早期の TDM ができない状況では、腎機能の変動や腎障害のリスクなどを総合的に評価し、場合によっては他の抗 MRSA 薬を使用するという選択肢もある。

本講演では、最近の知見や当院のデータを踏まえて救急・ICU 領域で VCM を有効かつ安全に使用方法を考えていきたい。

3. 高齢者の多い施設におけるピーク・トラフによる AUC 評価

佐村 優^{1,2}

¹横浜総合病院薬剤部

²横浜総合病院感染制御室

一般的にバンコマイシンにおける AUC-guided dosing では、バンコマイシンのクリアランス (CL_{vcm}) の共変量であるクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) を用いて評価する。一方で、高齢者において cockcroft-gault 式を用いて CL_{cr} を推算した場合には、筋肉量の低下に伴って腎機能を過大評価する可能性または加齢による腎機能低下を考慮しすぎることによって過小評価する可能性がある。そのため、より正確に AUC-guided dosing を行うためには、ピーク値とトラフ値を用いた方が良いと考えられる。

当院のある横浜市青葉区は 2015 年の全国市町村別平均寿命ランキングにおいて、男性が 1 位、女性が 9 位と高齢者の多い地域である。高齢者にバンコマイシンを用いた場合には、腎障害の発生率が上昇する危険性も指摘されてい

ることから、当院ではダブトマイシンなどの抗 MRSA 薬を使用する機会も多い。一方で、バンコマイシンについては、前述のような高齢者における注意点を加味する必要があることから、2020 年 10 月に血中濃度測定のプロトコルを改訂して、ピーク値とトラフ値の測定ならびに AUC に基づく投与設計を行っている。そこで、プロトコル改訂後から 2022 年 3 月までに 65 歳以上の高齢者でバンコマイシンを 3 日以上投与されて、ピーク値およびトラフ値を測定した患者を対象に、AUC および CL_{vcm} について、母集団からの算出値、トラフ値のみからの算出値、ピーク値およびトラフ値からの算出値を平均絶対誤差 (MAE) にて比較検討した。なお、それぞれの値は、Practical AUC-guided TDM for vancomycin (PAT) を用いて算出した。その結果、期間中の対象患者は 16 例 (平均年齢は 79.6 歳) であり、トラフ値のみからの算出値と母集団からの算出値ならびに、ピーク値およびトラフ値からの算出値と母集団からの算出値に関する AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) の MAE はそれぞれ 87.0, 99.5 ($p=0.41$)、CL_{vcm} (mL/min) の MAE はそれぞれ 8.9, 10.3 ($p=0.51$) であり、いずれもピーク値およびトラフ値からの算出値の方が母集団からの算出値との誤差は大きかった。また、AUC=500 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ に必要な投与量はトラフ値のみからの算出値とピーク値とトラフ値からの算出値は 16 例中 6 例 (37.5%) で異なっていた。今回の検討では症例数が限られているが、高齢者においてトラフ値のみで評価を行った場合には、一部の患者で投与量が過小または過量となる可能性があることから、ピーク値およびトラフ値に基づき AUC および必要投与量を算出する方が望ましいと考えられた。本シンポジウムでは、このような高齢者における薬物動態的な問題点を考慮したバンコマイシンの AUC-guided dosing について考えていきたい。

4. トラフ採血による AUC 評価と初期投与設計の考え方

花井 雄貴

東邦大学薬学部臨床薬学研究室

近年、バンコマイシンの治療薬物モニタリング (TDM) はトラフ値ではなく血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) に基づく投与設計を行うことが推奨されている。これに関して、従来よりバンコマイシンの AUC/MIC は細菌学的効果判定を予測する指標として推奨されていたのだが、実臨床では複数の採血ポイントが必要となる AUC 測定は実施困難なため、この指標を基にして投与設計を行うことは現実的ではないとされていた。そのため、長年にわたってトラフ値を代替指標とした TDM が実践されてきた。しかし、model-informed precision dosing (MIPD) の概念の普及とともに、ソフトウェアを用いた血中濃度予測によって個別化した投与設計を行うことの重要性が、最新版の抗菌薬 TDM ガイドラインで見直された。その根拠として、バン

コマイシンはトラフ値のみの測定では AUC を正しく評価できないことが多数の報告から明らかとなり、さらに AUC ガイドでの TDM はトラフ値ガイドより腎機能障害の発現を低下させることも近年報告されている。また、ガイドライン作成委員会では、日本人の母集団薬物動態パラメータを用いたベイズ推定法によるバンコマイシン用のソフトウェア（通称 PAT）を開発し、無料公開したことで、誰でもどこでも簡便に AUC を予測し活用できる環境が整えられた。これにより、繰り返しとなるが、現在ではバンコマイシンはトラフ値ではなく AUC に基づく投与設計を行うことが主流になりつつある。

しかしながら、これで全ての問題が解決したわけではない。例えば、ソフトウェア PAT は 2 ポイント採血による AUC 評価を基本としているが、これを実臨床で達成するのは容易なことではない。東邦大学医療センターでも 2 ポイント採血を試みたが、医師たちはこれまでトラフ値 1 ポイント採血で大きな問題が生じていない印象を持つためか、実際に 2 ポイント採血を行えたケースは未だない。また、患者への侵襲性の懸念や、医療費負担の問題もある。さらに、ソフトウェア PAT ではバンコマイシンの母集団薬物動態パラメータとして Yasuhara らのモデルを採用しているが、東邦大学医療センターでは書籍 Winter 1994 に掲載されているパラメータを用いてこれまでトラフ値を予測し、投与設計を行ってきた。あくまでも個人的な見解であるが、Winter 1994 のパラメータの血中濃度の予測精度は比較的高い印象を持っている。さらに、有効性の面から AUC ガイド TDM を評価したエビデンスは未だに乏しい。これらの観点は決して AUC 評価を否定するものではないが、今後、臨床データの蓄積によって検証していくべき課題であることは間違いない。

そこで本講演では、筆者がこれまでバンコマイシンの TDM を行ってきた経験と、単施設でのデータを用いながら、上述の課題に対して可能な限り見解を述べていきたい。当日は発表内容をたたき台として、聴講者の方々と議論を深めていければ幸いである。

5. 腎機能の変動要因と経過に合わせた投与設計 栢 秀樹, 並木 孝哉, 鈴木 俊一郎

東京ベイ・浦安市川医療センター

抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 が発刊され、バンコマイシンの投与設計時のモニタリング指標の推奨はトラフベースから ACU (area under the concentration-time curve) ベースとなった。これに伴い、多くの医療機関ではソフトウェアの導入と ACU ベースの評価が進んでいるだろう。

AUC ベースの評価の主な目的は VCM による AKI (acute kidney injury) リスクを低減させることであり、目標 AUC は $400\text{--}600\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ とされている。

一方、VCM 投与初期は感染症の急性期であり、臓器機

能・特に腎機能が変動している患者は多い。また、しばしば患者の腎機能のベースラインは不明であるため、VCM の投与量は慎重に検討すべきである。

腎機能の変動要因は大きくわけて腎前性・腎性・腎後性の 3 つに分類される。しかし多くの場合、腎機能悪化の要因は重複している、もしくは不明ことが多い。また、病態の治療介入の有無や改善スピードにより、腎機能は変動し、VCM の血中濃度は影響を受ける。そのため、薬剤師は医師とディスカッションを重ね、患者の腎機能の原因と経過に合わせた投与設計をすることが重要である。具体的に考慮すべき事項は以下である。

- ・患者の腎機能のベースライン
- ・腎機能変動要因とその確からしさ
- ・腎機能変動要因の除去の有無と改善スピード

これらを検討することで、VCM の濃度の大幅な上昇・低下を避けつつ、VCM のクリアランスから腎機能を推定し、AUC の評価につなげることができる。

VCM の投与設計で重要なことは、AUC の評価を行う前に、全ての腎機能の変動要因を掌握し、その経過を予測することである。

そのためには、腎機能評価を繰り返し、投与設計しなければならない。当院ではこのような理由から全ての患者の初期投与量は Winter 2nd edition のパラメータを用いて関数電卓を用いて手計算で設計している。

本シンポジウムでは腎機能の変動因子として検討した症例をもとに、腎機能評価を中心に VCM の TDM を再考したい。

シンポジウム 7 COVID-19 への対応経験を共有する

1. 福島県内における COVID-19 対応について 仲村 究, 原 靖果, 金光 敬二

福島県立医科大学感染制御学講座

COVID-19 のクラスター対応では、施設内において感染対策や病原体アウトブレイクに一定の経験を有するスタッフが不在のことも多く、その規模によっては外部支援が求められる。福島県では地域で発生したクラスターについて外部支援が必要と判断された場合、保健所から県の新型コロナウイルス感染症対策部門に情報共有を行い、調整を経て感染制御支援チームが派遣され対応協力を行ってきた。感染制御支援チームは ICD や ICN に加えて、災害医療、ロジスティクス、メンタルケアなど各領域を専門とする者で構成される。感染制御支援チームの活動においては、クラスター発生施設における陽性者発生状況の把握、陽性者と濃厚接触者などのゾーニング、必要物資の管理、転院調整、スタッフのメンタル状況の把握と専門的介入の必要性、収束時期の判断など、様々な事項についての協議が行われる。これを円滑に実施するためにはそれぞれの領域を専門とする支援者が互いの立場を尊重しつつ、共同で活動に

あたることが不可欠である。福島県内は会津地方、福島市や郡山市が含まれる中通り、いわき市や相双地域が含まれる浜通り、という3つの地方に大きく分かれる。これらのいずれにも多数の医療機関や高齢者施設等が含まれており、第3波以降でクラスターが多発することとなった。本学は県内唯一の大学病院であり、当初は本学のICTメンバーのみで感染対策支援にあたるが多かったが、次第に我々のみでの対応は困難と思われた。このため、ICNのネットワークを活用し、地域のICNが中心になって保健所と連携し、クラスター支援にあたることとなった。なお、大規模なクラスターや長期化が予測される事例の際には、地域のICNによる支援に加えて、本学ICTも協力する体制が取られた。これらの支援協力がいずれの地域でも比較的回転が行われてきた印象があるが、その要因の一つとして例年、県内では本学を事務局として福島県感染制御ネットワークを開催し、全県的にICT同士が交流する機会が存在していた。また、これまでも他の耐性菌アウトブレイクの際に相互に連携して対応しており、平素から良好な関係性を持っていたことも考えられる。本発表では、これまでの我々のCOVID-19クラスター対応事例を示しながら、実際に感染制御支援チームの一因としてクラスター対応時にどのような点に注意し支援を行ってきたかについて示したい。

2. 北里大学病院における取り組み ～神奈川モデル 高度医療機関・重点医療機関として～ 高山 陽子

北里大学医学部附属新世紀医療開発センター横断的医療領域開発部門感染制御学

北里大学病院は神奈川県相模原市（人口約72万人）に立地し、相模原医療圏における高度医療機関として、当初からCOVID-19重症者の受け入れを行ってきた。また、ダイヤモンドプリンセス号の軽症から中等症の乗員・乗客の受け入れ、本邦初のSARS-CoV-2陽性妊婦出産例にも従事した。2020年5月には、大学病院から800mの距離にある北里大学旧東病院が神奈川県内の医療提供体制「神奈川モデル」における重点医療機関に認定され、中等症を対象にSARS-CoV-2専用病棟として再稼働した。旧東病院の専用病棟は北里大学病院・相模原市病院協会・相模原市と連携をして運営し、現在までに相模原市をはじめ主に神奈川県から1000名以上の入院患者を受け入れてきた。

院内では、2020年1月以降、感染対策や診療体制に関連した話し合いが数多く行われ、決定した内容は教職員に向けて様々な会議体を通じて周知してきた。SARS-CoV-2の流行が長期化し、検討すべき事案も多様化したため、2020年3月より病院危機管理委員会を発足させた。再編を経て、現在COVID-19対策本部、BCP本部、旧東病院再稼働実行本部、ワクチン本部の4部門が下部組織として運営されている。病院危機管理委員会はSARS-CoV-2対策につい

での最高決定機関に位置付けられ、承認後は病院経営会議での審議を経ずに速やかにメール配信やイントラネットへの掲載を行い、教職員に広く周知できる体制を取っている。

SARS-CoV-2の流行は、2022年7月初旬から第7波に入り、各地で過去最多の感染者数が確認されている。当院では感染状況を踏まえながら院内体制をその都度調整しており、実際の活動内容を含めて報告する。

3. 新型コロナウイルス感染症対応千葉県での取り組み

猪狩 英俊

千葉大学医学部附属病院感染制御部

2020年の新年は武漢での原因不明肺炎のニュースとともに始まった。本シンポジウムではCOVID-19への対応経験を共有するという事で、時系列を追いつつ今後の対策に寄与する課題について取り上げていく。

1. 2020年1月 政府やマスコミ報道から、パンデミック宣言前の状態について振り返る。感染対策は、感染経路は、院内感染対策は、といった基本的情報も不確実で限られていた。

2. 2020年1月29日 日本にとっても千葉大学病院にとっても特別な日でした。武漢からのチャーター機第一便が到着し、千葉県内のホテルに隔離された。千葉大学病院では国内13例目となる症例が受診した。中国渡航歴のない患者としては3例目であった。当時の症例定義に合致せず、検査体制も整備されていなかった。運にも助けられるようにPCR検査陽性となり、感染症法の指定感染症となった2月1日に入院となる。感染症法、指定感染症の課題について触れる。

3. 2020年2月14日 文部科学省から附属病院を置く国公立大学に対して、新型コロナウイルスのPCR体制を整備することを求める通知が届き、千葉大学では附属病院以外の他部局の支援を得て、1日300検体を処理する体制を確立した。PCRについては懐疑的な意見もあり、検査数が伸びない時期があった。新型コロナウイルス感染症の診療体制には確実な検査診断体制が必要である。

4. 2020年3月以降の第1波 コロナ病棟を担当する医療スタッフのメンタルケアについての課題がでてきた。特に、バーンアウト気味のスタッフもあった。

5. 行政との取り組み 千葉県では新型コロナ対策専門部会を開催してきた。2週から4週に1度の割合で開催し、時々の課題に対応してきた。

6. 院内クラスター 2020年12月末からの第3波では、千葉大学病院でも院内クラスターを経験した。この課題について取り上げる。

7. 医療従事者の感染 2022年1月からの第6波では、医療従事者からの感染が多く出現した。そして、病院の診療にも大きく影響した。

詳細に取り上げることは難しいが、私どもの見解や対応

を述べる。そして、今後出現する可能性のある新興再興感染症への備えとして会員の皆様へ問題提起し、よりよい体制づくりに寄与することを目指したい。

4. クラスター対策班として経験した各地の積極的疫学調査から

神谷 元^{1,2}

¹国立感染症研究所感染症疫学センター

²国立感染症研究所実地疫学研究センター

2019年12月に中国武漢市から報告された新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、パンデミックとなり世界に大きな影響を与えている。2022年9月1日現在、日本国内ではCOVID-19患者報告数の集積を7回認めている。初期は行動制限やマスク着用などのnon-pharmaceutical interventionのみでの対応を迫られたが、ワクチンが導入され、経口薬の治験が進むなど、対策、対応の選択肢が増えてきている。一方でSARS-CoV-2も中国武漢市で検出された従来株から変異を繰り返し、日本国内ではアルファ株、デルタ株が流行し、11月24日に南アフリカからWHOへ最初に報告されたオミクロン株は、多くの国で感染例が報告されており、国内においても患者数は過去最高となり、これまでのような患者の病院や宿泊施設への隔離、濃厚接触者のリストアップといった対応が追い付かない状況となっている。2020年2月25日、国内の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)対策を目的として厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策本部にクラスター対策班が設置された。同班のうち接触者追跡チームは国立感染症研究所感染症疫学センターの職員、実地疫学専門家養成コース(FETP)研修生、FETP修了生を主体として構成され、各都道府県の派遣要請に応じて現地において対策支援を行い、その後も必要に応じて遠隔支援を行っている。今回はこれらの経験を通じて得たCOVID-19対応についてご紹介する。

シンポジウム8 薬剤耐性の早期検出と治療への応用

1. 薬剤耐性の早期検出と治療への応用

渡邊 哲

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

近年抗真菌薬への感受性が低下した真菌株の出現が世界的に問題となっている。現在世界各地でアウトブレイクを起こしている *C. auris* は多剤耐性真菌として最も懸念すべきである。一方で本菌は我が国内ではそれほど検出頻度は多くはなく、むしろその他の *Candida* 属 (*C. glabrata* や *C. tropicalis*)、および *Aspergillus fumigatus* の薬剤耐性がより身近な懸念材料となってきた。真菌、とくに糸状菌の薬剤感受性試験は一般医療機関ではルーチンで行われていないことが多い。感受性試験結果が判明するまでに日数を要するため、適切な治療選択に困難をきたす症例も

多い。そのため、薬剤耐性株の迅速検出法の開発は喫緊の課題といえる。真菌医学研究センターではこれまで真菌の薬剤耐性メカニズムの解明と薬剤耐性株の迅速診断法の確立に取り組んできた。本シンポジウムではその中から *A. fumigatus* および *C. glabrata* におけるミスマッチ二重鎖切断酵素による確認方法、LAMP法を用いた判定方法、MALDI-TOF MSを用いた薬剤耐性 *A. fumigatus* の判別手法等について紹介したい。

2. 肺炎マイコプラズマ感染症

鈴木 広道

筑波大学医学医療系感染症内科学

近年、高速核酸増幅技術の実用化及び全自動遺伝子検査装置の普及により、感染症領域の迅速診断は、従来の抗原・抗体検査から核酸増幅検査へ移行している。わが国でも単項目遺伝子検査、多項目同時遺伝子検査の両面において、体外診断用医薬品の認可、保険収載が進み、更には2018年度の診療報酬改訂により、*Mycoplasma pneumonia* を含む数種の病原体において、迅速微生物核酸同定・定量検査加算が制定され、Point-of-Care Molecular Diagnosticsの普及が促進された。この流れは、COVID-19の流行により、急速に進み2022年度には各医療施設において複数の全自動遺伝子検査装置が設置され、日常診療で用いられている。

全自動遺伝子検査装置による核酸増幅検査の特徴は、病原体の検出のみならず、薬剤耐性遺伝子や他の病原体を迅速かつ同時に検出し、治療に応用できることにある。わが国では、近年マクロライド耐性を有する *Mycoplasma pneumonia* が増加している。マクロライド耐性化には23S rRNAの構造変化に関与する遺伝子変異が関わる。マクロライド耐性を確認する方法として、ダイレクトシーケンスや融解曲線解析による23S rRNA遺伝子変異の検出が用いられ、後者については複数の試薬で体外診断用医薬品の使用目的として承認され、日常診療で用いることができる。

本セッションでは、*Mycoplasma pneumonia* を中心に、呼吸器病原体に対する迅速核酸増幅検査及び薬剤耐性の早期検出と治療の現状について解説する。

3. 当センターにおける血液培養陽性症例の薬剤耐性早期検出の試み

野口 穂

東京都健康長寿医療センター臨床検査科

新型コロナウイルス感染症の急速な拡大により、PCRや遺伝子検査といった言葉が一般的に認知されてきた。従来、感染症の領域において遺伝子検査は主に結核やMACといった抗酸菌感染症やクラミジアや淋菌といった性感染症に対して行われており、担当部署も多くは細菌検査室が担ってきた。一方、細菌検査室がない施設も多くあるが、新型コロナウイルス感染症によって、細菌検査室がない施設

設でも遺伝子検査機器が導入され、容易に検査ができる環境となったといえる。

遺伝子検査機器も各社から販売されていて、SARS-CoV-2 以外も検査できる装置が多く、特に血液培養液から *mecA* やブドウ球菌を検出できるものが多い。

当検査室では、新型コロナ感染症拡大以前の2019年秋から FilmArray (バイオメリュージャパン社)を導入し、血液培養陽性例に対して遺伝子検査を実施し報告してきた。使用している血液培養パネル(以下、BCID パネル)は、24菌種と耐性遺伝子3種が同時測定でき、約1時間で結果報告できるものである。このパネルを用いれば、従来法と比べ早期に菌名報告が可能となり、さらに耐性遺伝子の検索は、ブドウ球菌や腸球菌においては *mecA* や *vanA/B* の有無、腸内細菌科細菌においては、KPC 型カルバペネマーゼの有無も判定可能となることから、臨床へ今まで以上に貢献できると考えた。

KPC 型カルバペネマーゼは、アウトブレイク事例の報告はあるが、国内の検出例は少なく、当センターでも未検出であり、有用性は不透明である。そこで、我々は、ブドウ球菌属と治療が抗真菌薬となるカンジダ属について、BCID パネル採用前後を比較し、臨床的効果があるのかを検討した。今回の発表では、検討の中でも特に臨床への影響が大きいと考えられ、薬剤耐性を検出可能なブドウ球菌について報告する。MRSA 等の報告時間の変化や使用抗菌薬の切り替えの変化を紹介したい。また、BCID パネル結果をより有効に使うべく、当センター抗菌薬適正使用チーム(以下、AST)で行っている取り組みについても紹介したい。

海外の報告では、AST 活動に FilmArray を導入する事によって MSSA 菌血症に対する Vancomycin の投与期間が66時間から14時間へ有意に短縮することを報告している。また、菌種同定までの時間が FilmArray 使用前では22時間であったのに対し、使用後は1.3時間と有意に短縮し、適正抗菌薬使用までの de-escalation の時間も24時間から6時間へ有意に短縮したと報告されている。

現在、改良版の BCID2 パネルが発売している。当検査室も2022年7月から順次切り替えており、少ないデータではあるが、使用実績、BCID パネルとの違いなどについて臨床検査技師目線で報告したい。

4. インフルエンザウイルス感染症

齋藤 玲子

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野

インフルエンザウイルスの薬剤耐性は、薬剤が作用するウイルス蛋白に1アミノ酸変異が起こることにより生じる。日本では、5剤の抗インフルエンザ薬の処方が可能である。ノイラミニダーゼ阻害剤としてオセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビルが使われてきた。オセルタミビルはノイラミニダーゼに作用しウイルスの放出を抑制

するが、ノイラミニダーゼ蛋白に1塩基置換が起きることによって薬剤耐性となる。特に A/H1N1pdm09 においては275位のアミノ酸変異による薬剤耐性が投与後に数パーセント出現すると報告されている。さらに補助的な変異が入ることにより人から人へ伝播しやすくなり、オセルタミビルで治療していない患者にも薬剤耐性株が検出されることがある。オセルタミビル耐性株はペラミビルにも相互耐性である。

2018年から新しい作用機序のキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤であるパロキサビルが承認された。パロキサビルが本格的に使用可能となった2018-2019年シーズンは、1回の内服で治療が終わるという簡便さから、推定500万人以上に同薬剤が処方された。パロキサビルは優れた抗ウイルス作用を持ちオセルタミビルに比してウイルス消失が早い。臨床効果はA型インフルエンザに対してオセルタミビルとほぼ同等であるが、B型インフルエンザに関しては、オセルタミビルより解熱や症状消失が早い可能性がある。多くの患者が治療を受けることで問題になってきたのが感受性低下株の出現である。治験段階ではPA蛋白に1塩基置換が起こった変異株が成人ではA型の10%未満に、小児においてはA/H3N2の約20%に出現し、さらに症状改善までの時間が約1日程度長いことが報告された。我々は2018-19年シーズンに小児に対して観察研究を行ったところ、パロキサビル投与後に、A/H1N1pdmで12.5%、A/H3N2では14.1%に感受性低下株が出現していた。しかしながら、PA変異群における解熱と症状消失までの臨床効果は、PA変異無群と差がなかった。PA変異株が人から人へ伝播していることを示唆する、初診時でのPA変異頻度は、2018-2019年はA/H3N2の1~2%程度にとどまり、A/H1N1pdm09やB型では見られなかった。

COVID-19のパンデミックにより、2020年以降にインフルエンザが激減したが、2022年にオーストラリアではインフルエンザが大流行したため、日本においても今後2022-2023年シーズンにインフルエンザが流行する可能性は十分ある。

SARS-CoV-2においても抗体治療薬ソトロビマブへの耐性ウイルスの出現が海外で報告されており、適切な治療薬の選択をするためにも薬剤耐性サーベイランスは重要である。

シンポジウム9 研究を通じて私が考える適切な抗菌化学療法

1. 迅速発育性抗酸菌感染症における薬剤感受性試験と抗菌薬選択

鎌田 啓佑^{1,2}

¹結核研究所臨床疫学部・抗酸菌部

²東京女子医大感染症科

非結核性抗酸菌は固形培地におけるコロニー形成までの

発育速度によって、迅速発育性抗酸菌と遅発育性抗酸菌に分類される。非結核性抗酸菌の薬剤感受性試験は国際的には Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 臨床検査標準協会) が推奨する M24 に準拠した検査 (現在は M24 3rd edition および M62) が行われてきたが我が国では 2018 年のプロスミック RGM (極東製薬工業株式会社) の登場まで長らく、大部分の症例において迅速発育性抗酸菌の薬剤感受性試験は適切に行われてこなかった。2018 年以降、商業ベースでの適切な薬剤感受性試験施行が可能になったが、約 4 年が経過した現在でも薬剤感受性試験結果を判定する際の注意点が十分に周知されているとは言いがたい。また、特にマクロライド耐性を示す *Mycobacterium abscessus* species 株による肺感染症に関しては 2020 年の米国胸部疾患学会/欧州呼吸器学会/欧州臨床微生物感染症学会/米国感染症学会 (ATS/ ERS/ ESCMID/ IDSA) ガイドラインでは薬剤感受性試験結果に基づき、活性のある少なくとも 4 剤以上で治療を開始することが条件付きながら推奨されている。しかし現実的には薬剤感受性試験において MIC ブレークポイントが設定されている抗菌薬のほとんどが耐性で実際にどの抗菌薬を選択するか難渋することがしばしばある。さらにはそもそも薬剤感受性試験結果と臨床的な治療効果の相関が十分に示されている薬剤は限られていることなど問題は山積している。過去のシステムティックレビューおよびメタアナリシスでは *M. abscessus* subsp. *abscessus* は初回治療でさえ喀痰培養陰性化率が 35% と報告されており、現状の治療薬の組み合わせのみでは限界があり新規治療候補薬の探索を含めた治療レジメンの最適化を図っていく必要がある。今回の発表では、まず最初に迅速発育性抗酸菌の薬剤感受性試験結果を解釈する上での注意点を説明した上で、日本で臨床検体より分離される代表的な迅速発育性抗酸菌種の薬剤感受性パターンおよび一般的な治療薬選択を概説する。特に難渋することの多い *M. abscessus* species の治療薬に関してマクロライド、アミカシン、イミペネム以外の抗菌薬に焦点を当て、現状のエビデンスと今後の可能性についてまとめる。

2. 発熱性好中球減少症と私

小倉 翔

虎の門病院臨床感染症科

悪性腫瘍に対する化学療法中の患者に生じる発熱性好中球減少症 (FN) は、化学療法を行う際に重篤な感染症に発展する可能性がある病態である。近年、世界中で耐性菌の脅威が懸念される中で、化学療法患者や移植患者の FN 領域でも、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、ペニシリン耐性肺炎球菌やレボフロキサシン (LVFX) 耐性緑色連鎖球菌などの耐性グラム陽性菌菌血症に加えて、基質拡張型 β ラクターゼ産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌などによる耐性グラム陰性菌菌血症も大きな問題となってきた。これらは、敗血症性ショックや急性呼吸促進症候

群 (ARDS) といった致死的なイベントを引き起こすことがあり、死亡率との直接的な関連が示唆されているだけでなく、LVFX を含むフルオロキノロン系抗菌薬の予防投与により更なる耐性菌の増加の可能性が懸念されている。しかし、耐性菌の分布や割合は世界的にも地域差が大きくあり、各地域や各施設における疫学の把握と治療戦略の構築が重要となる。

今回、当院における同種造血幹細胞移植患者に生じた FN について、グラム陰性桿菌を中心とする菌血症による死亡率や耐性菌の割合の調査を行った結果を示しながら、発熱性好中球減少症に対する適切な抗菌薬治療について考えた。

3. 肺炎桿菌と私

原田 壮平

東京大学医学部附属病院感染制御部

「血液培養から黄色ブドウ球菌が検出されたということは、起きている感染症は血管内カテーテル関連血流感染症か、皮膚軟部組織感染症か、もしかしたら感染性心内膜炎かも…。治療は静注で 2 週間以上行って、中心静脈カテーテルが入っていたら必ず抜去して、血培の陰性化を確認して…。」

微生物名は臨床医に感染症の病態を分析したり、最適な治療を行ったりするための数多くのヒントを与えてくれます。「肺炎桿菌」という菌名は私たちにどのような状況を想起させるのでしょうか? 「医療関連・院内感染症」「多剤耐性」というのが一般的なイメージだと思います。一方で、「肺炎桿菌」の名称は急速に進行して早期の膿瘍形成を呈する重篤な市中肺炎 (Friedlander's pneumonia) の起因微生物となりうることに由来しています。

多剤耐性菌による医療関連・院内感染症と重篤な市中感染症。肺炎桿菌の持つこの二つの側面は、肺炎桿菌の中に異なる性質を持つ菌株集団が存在していることに由来していることが近年の研究で明らかになってきています。重篤な市中感染症をきたす菌株は「高病原性肺炎桿菌」と呼ばれ、コロニーの高粘稠性と関連する遺伝子や、細菌細胞内への鉄取り込みに用いられる小分子であるシデロフォアの遺伝子を複数有するという特徴があります。かつては、高病原性肺炎桿菌は「重篤な市中感染症を起こすが薬剤感受性は良好」というのが特徴と考えられていましたが、近年では多剤耐性を有する高病原性肺炎桿菌の拡散や、医療関連・院内感染症に高病原性肺炎桿菌がしばしば関与していることも報告されています。また、近年の細菌ゲノム解析の普及により、臨床で分離される肺炎桿菌の一部は、*Klebsiella variicola*, *Klebsiella quasipneumoniae* などの近縁種であることも明らかになっています。

近年の研究で明らかとなった肺炎桿菌の多様性を、肺炎桿菌感染症の診療にどのように反映していくかについてはまだ不明な点も多いですが、本シンポジウムでは、これま

でに得られた知見を整理しながら、今後の見通しについて議論できればと思います。

4. 研究を通じて私が考える抗真菌治療 国内の現状に合わせた最適な治療戦略の確立を目指して

木村 俊一

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

どのような患者さんの、どの臓器に、どの病原微生物が感染症を起こしているかを診断あるいは推定し、抗微生物薬の選択を含めた治療方針を決める感染症診療の基本は免疫抑制患者においても変わらないと個人的には考えている。しかし、感染症の発症や急速な増悪のリスクが高い血液疾患患者では、抗微生物薬の予防投与や発熱のみに基づく経験的治療を必要とする特殊性があるのも事実である。特異的な症状が出にくく、早期診断が難しいことも特徴として挙げられる。また、血液疾患治療中の感染症は化学療法の遅延や減弱等の血液疾患治療にも影響し、それが予後につながりうる。

好中球減少期間の長い白血病化学療法や造血細胞移植などの高リスク治療では、広域抗菌薬不応性の発熱がみられた時点で、抗菌薬の効かない病原体として真菌感染症の可能性を考慮して抗真菌薬を開始する経験的抗真菌治療が古くから標準治療に位置づけられる。しかし、経験的治療の適応となる症例の多くは、実際には真菌感染症を発症していない。近年、真菌バイオマーカー（アスペルギルスガラクトマンナン（GM）抗原、 β -D グルカン、PCR など）やCTなどの画像検査により、真菌感染症の診断能は格段に向上し、これらの検査で異常がみられた場合にのみ抗真菌薬を投与する早期治療（preemptive/diagnostic-driven antifungal therapy）が広まっている。しかし、早期治療におけるモニタリングの内容や頻度などは確立しておらず、真菌感染症の診断・治療の遅れは懸念される。

国内の保険診療では、GM 抗原、 β -D グルカンの測定は週1回に限定され、PCRは適用外であるため、現状に合わせた適切な抗真菌治療戦略を考えていく必要がある。好中球減少の指標であるD-indexに基づく早期抗真菌治療は、真菌感染症の発症を高い確率で否定できる累積のD-indexが5500に到達するまでは早期治療の戦略、5500を超えた場合には経験的治療を組み合わせる治療戦略である（Biol Blood Marrow Transplant 2010, 16: 1355）。D-indexに基づく早期抗真菌治療は、経験的治療との無作為割付比較試験において、真菌感染症の発症を増加させることなく、抗真菌薬の使用を大幅に減少させた（J Clin Oncol 2020, 10: 815）。すなわち、治療成績を損なうことなく、必要性の高い患者さんに抗真菌薬の投与が行われた結果と考えられる。さらに、抗真菌薬の選択（Int J Infect Dis 2020, 100: 292）、ブレイクスルー感染症の発症予測におけるD-indexの有用性（Transpl Infect Dis 2020, 22: e13409）、バイオマーカー

や画像検査のモニタリングの最適化（J Infect 2022, 84: 80）など取り組むべき問題は多い。

本発表では、自身の関わった研究を通じて、国内の現状に即した最適な抗真菌治療戦略を考えてみたい。

男女共同参画推進委員会企画シンポジウム 私の週間スケジュール～できることから始めよう～

1. 私の週間スケジュール ～できることから始めよう～

原 靖果

福島県立医科大学感染制御学講座

今回、皆様にとって参考となるお話ができるか不安ですが私の今までの経験、現在の業務内容についてお話させていただきますと思います。私は大学卒業後、三次救急医療機関での初期研修を行い、その後同病院で呼吸器内科を選択、卒後4年目で内科認定医、卒後7年目で呼吸器専門医、卒後10年目総合内科専門医を取得し、外来や入院診療に従事しておりました。結核モデル病床を有する病院でもあったため結核などの感染症に携わる機会が多く、卒後10年目にICTメンバーに任命いただき、病院内の感染対策に携わるようになりました。その中で感染症の治療のみならず、感染対策の重要性を再認識しました。病院職員への感染対策指導やアウトブレイク時の対応、呼吸器内科ではあまり経験することがない感染症の対策など不慣れなことが多く大変でしたが、ICNをはじめICTメンバーと連携し対応することでとても勉強になり、興味を持つようになりました。さらに、週1回、ICT/AST業務を直接ご指導いただく機会をいただくようになり、感染症治療のみならず感染制御学分野にも興味をもち、3年前から現在の大学病院で勉強させていただいております。主な業務内容としては、感染症コンサルテーション、感染管理、学生及び研修医教育、自己研鑽のために学会参加・発表、論文の執筆などです。

最近では新型コロナウイルス感染症の世界的流行で突発的な業務が多く、1週間のスケジュールも予定通りとはいかないことも多々ありますが、一方で多くの方々に感染管理をさらに周知できる機会でもあったと思います。私自身ももう一度手指消毒や環境清拭、個人防護具の着脱など基本となる感染対策について振り返るタイミングとなりました。その中でも環境清拭について、消毒剤やワイプ製剤による消毒効果の差、また、清拭方法による消毒効果の違いについて研究しています。当然のように毎日行われている環境清拭一つでも十分な裏付けをもって指導を行うことは重要なことだと感じています。当たり前に日々行われている感染対策がただの慣習ではなく、効果的な対策かを検証する研究を今後も行えていければと考えています。感染症診療において医師の責務は大きいですが、感染管理は多職種連携業務であり、ICT/ASTメンバーと業務を分担し協力し

行っていきます。ますます女性医師の割合が増加すると思われる中では働きやすい環境とも思います。当日は感染症領域に興味のある先生方にとって少しでも日常が想像できるようなお話ができればと思っています。

2. 私の週間スケジュール ～できることから始めよう～

長森 恒久^{1,2}

¹旭川医科大学医学部小児科学講座

²旭川医科大学病院感染制御部

私は地方国立大学病院の小児科医で、感染制御部の仕事を兼任しています。私の勤務する旭川医科大学病院は道北道東の地域医療中核としての色合いが強く、幅広い疾患の診療が求められます。また、数年前にお手伝いすべく参加した感染制御部において、件のCOVID19新興に見舞われ、完全に取り込まれました。一方で、大学法人としての学術的な貢献を目指す事は、それでもしっかりと要求されます。担当の学生講義も世代交代のさなか急増し、年齢的にも仕方無いことですが、良い様に使われています。環境の人的資源も潤沢ではなく、多様な事項に薄く関わらざるを得ない事に限界も感じますが、却って専門性の一本道では出せない独自性を持てる可能性もあると考えるようになりました。特に研究に関しては、基礎的研究を大学院生と行い、並行して臨床で経験する患者でサイトカインプロファイリング等の追加解析を加えて、形にしていく事には持続可能性も感じます。家庭では元同僚看護師の妻と3児を儲けています。ワークライフバランスには少なからず反省もあり、できることから改善を試みているところですが、何より家庭の安定が大切に、息抜きする時は必ず妻と一緒に、を実践しております。私の週間スケジュールを供覧いたします。おおむね笑っていただきつつ、もし参考になる部分があればと思います。

3. 私と研究

瀬尾 幸子

獨協医科大学血液・腫瘍内科

私は血液内科医である。学生の時血液学を苦手としていたのに、何故か“怖いもの見たさ”のような感覚で、気付けば血液内科に入局していた。血液内科の患者の多くは免疫不全であり、感染症のコントロールは必須である。“時代”ということもあったのかもしれないが、感染症内科学をきちんと学ぶこともなく臨床医となった私は、感染症に対して少し苦手意識を持っていた。これがまた苦手な事があると気になってしまうのか、感染症学会に入会し、感染症専門医を取得するに至った。私の研究対象はいつも日常診療における疑問や問題点に端を発している。感染症をコントロールしなければ、化学療法や造血幹細胞移植後の患者の治療成績を上げられないと考え、感染症内科学を勉強した。造血幹細胞移植後の非感染性肺炎は常に私たちを悩

ませる病態であるが、「ウイルス感染も否定できない」という曖昧な言葉でいつも締めくくられることに納得ができず、米国に留学して呼吸器ウイルス感染症の研究を行った。日常診療における悔しい思いや、ふとした疑問がいつも私の研究の発端となっている。あまり器用ではない私は、これまで研究と日常業務との両立に苦慮してきた。上手く両立できないことが分かっていたので、大学院時代には臨床から離れて基礎研究に没頭できた事は良かったと思う。臨床に戻って、臨床研究を進めなければという気持ちはあるもののなかなか進まない時期があった。今思えば、問題は大きく3つに帰着する。(1) 研究を進められる十分な能力、経験が無かった。(2) 日常業務が多忙で、研究を行う時間が無かった。(3) 研究を進めていこうという強い意志が無かった。(3)は、他者の介入困難な要素があるが、少なくとも(1)(2)に関しては、周囲の支援により解決しうる事象である。(1)に関しては、先輩方の指導のもと経験を積むことで、研究を遂行するための精神的負担や労力は間違いなく軽減される。(2)に関して、私は現在、時間的にも環境的にも非常に恵まれている。臨床研究に関しては、本学公衆衛生学教室の先生方による統計解析のご協力により、また基礎研究に関しては、共同研究室に配置されている実験補助員の方々のご協力の元、私は研究計画と結果解釈を行えばよい状況にある。不器用で臨床と研究の両立は困難と思っていた私でも、周りの支援があれば両立できるということ、今実感している。(3)に関しても、もしかしたら(1)(2)を解決することで、克服しうるものなのかもしれない。私は単純な人間なので、これまで目の前の患者さんの診療とそれに関わる研究をただひたすら行ってきた。これまでの知見で解答が得られない疑問に対して、できる範囲での解析を行い、自分なりの解答を導いてきた。知識を増やす事、経験を積む事に加えて、未知の領域に自分なりの解答を導き出していく事も、重要な“専門家”としての条件なのではないかと考えている。

日本環境感染症学会共催シンポジウム 教訓を糧に実践した多剤耐性菌感染への関わり

1. 新型コロナウイルスと薬剤耐性菌の関わり 嵯峨 知生

秋田大学医学部付属病院感染制御部

新型コロナウイルス感染症は、感染症領域はおろか医学の枠をも超えて地球全体を巻き込んだ未曾有の新興感染症クライシスを引き起こしており、今なお全世界に甚大な影響を与え続けている。一方、文字通り世界を一変させたコロナ禍がもたらした正のインパクトの一つとして、感染症の遺伝子検査の普及がある。日本の感染症の遺伝子検査は立ち遅れていたが、PCR (polymerase chain reaction) 法をはじめとする核酸増幅法による新型コロナウイルス検査は急速に普及し、今や新型コロナウイルス感染症の診療に

不可欠なものとなった。

これに加えて新型コロナウイルス感染症の流行の中で変異株の存在が注目されている。変異株であることを確定させるには、次世代シーケンサ(next-generation sequencer, NGS)と呼ばれる、従来法による塩基配列解析装置と比較して格段にスループットの高い遺伝子解析装置でゲノム解析を行う必要がある。NGSによるゲノム解析では、ゲノム全体による精度の高い系統の評価と、病原性や薬剤の効果の推定に有益な多くの情報を網羅的に得ることができるため、NGSによるゲノム解析は遺伝子解析の最上位技術に位置づけられる。

ところで、コロナ禍がなければ抗微生物薬耐性問題は感染症領域の最重要課題となるはずであった。遺伝子解析は微生物の種類による制約が小さいことが長所であり、NGSは新型コロナウイルスのみならず薬剤耐性菌のゲノム解析にも活用することができる。

薬剤耐性菌の耐性機序は微生物および抗菌薬の種類によって様々で極めて多様である。複雑な耐性機序を単純化して整理すると、(1) 標的変異・保護、(2) 菌体内薬剤濃度の低下、(3) 薬剤分解・修飾に大別することができる。表現型による薬剤感受性試験が耐性を評価し臨床判断を行うのに重要であることは現在も変わらないが、遺伝子解析では機序も踏まえた薬剤耐性のより深い理解につながる知見を得ることができる。これに加えて耐性菌のゲノム解析では菌株同士の関連性や遺伝的系統を高い精度で推定することができる。耐性菌がどのように生まれ、どのように伝播してきたのかを推定・解明することは、薬剤耐性菌の根本的な制御につながることを期待される。

ゲノム解析についても先進国の中で日本はまだ立ち遅れている。我々は今はまだ新型コロナウイルスとの戦いの真っ只中であるが、コロナ禍によってもたらされた微生物ゲノム解析の普及・進展を活かして、薬剤耐性菌のゲノム解析に基づく根本的な耐性制御の実現を目指していかなければならないと考える。

2. COVID-19 対応の教訓と薬剤耐性菌に対する感染制御

下川 結花

横須賀共済病院感染制御部

2020年より新型コロナウイルス感染症(以下COVID-19)は流行を繰り返して現在に至っている。横須賀共済病院(以下当院)は、病床数740床、職員約1600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。COVID-19対策は、2020年2月～帰国者接触者外来設置、疑似症患者の病床確保、2020年4月～神奈川モデル高度医療機関として、重症・中等症病床を確保し陽性患者の受入れをフェーズに応じて行っている。陽性者の抽出に対応するべく検査体制の充実を図りPCR検査を中心に院内検査体制が整備された。COVID-19第1～6波を振り返り、未

知の感染症への対応に向け重要な事は、対象となる感染症を知り必要な感染対策を実施する事である。まさに、知識・技術の習得が未知への不安や恐れに対して有効な手段となる。同時に、安全な職場環境整備が重要である。物品不足は不安要素のひとつであり再利用方法の周知も重要である。当院は、COVID-19現状を毎日情報発信し更新している。「今」を知る事、全ての職員が当院の機能を理解し感染対策を実施する事が重要である。これまで複数の院内発生も経験した。通常診療維持・感染拡大防止に向け、陽性者隔離・ゾーニング・環境調整・接触者調査・濃厚接触者管理・病床制限等実施した。その際、2015年バンコマイシン耐性腸球菌(以下VRE)アウトブレイクの経験が活かされている。

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。潜伏期間の設定は難しく感染拡大状況把握が困難になるため、早期に感染の広がりを把握する事が拡大防止に繋がる。感染制御の目的は、感染の早期発見と拡大防止である。COVID-19対応からの教訓を含め、薬剤耐性菌検出者に対する経路別予防策、患者コホーティング、職員の専任化、監視培養検査、使用物品専用化、環境管理、職員教育などの対策を迅速に行う事、組織一丸となり取組む事が必要である。2022年4月診療報酬改定では、更なる医療機関・行政・医師会・地域の連携強化が求められている。地域一体となり持続可能な感染対策を取り組んでいきたい。

3. 教訓から実践した多剤耐性菌への消毒薬適正介入

浜田 幸宏

東京女子医科大学病院薬剤部

2016年4月に公表された、我が国の「AMR(薬剤耐性)対策アクションプラン2016-2020」の中で、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の割合は、2016年の50%から2020年には20%以下と設定されていた。しかしながら、薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書2021において、2020年のMRSAの割合は2011年より減少傾向にあるものの、未だに高い水準にある。その原因として食品およびヒト由来のサルモネラ属菌の各血清型において、各種薬剤

に対する耐性率のパターンに明瞭な類似性が認められたことから、食品およびヒト由来耐性株間の関連性を強く示唆している。

他方で、2002年に米国疾病管理センター（CDC）が公表した「医療現場における手指衛生のためのガイドライン」では、手指が目に見えて汚れていない場合、速乾性手指消毒薬が手指衛生の基本として、医療関連感染対策の重要な方策の1つに挙げられる。2009年には、世界保健機構（WHO）が公表した手指衛生ガイドラインの中では、消毒薬の使用量の目安として1,000患者あたり20 L（20 L/1,000 patient-days）としている。本講演では、多剤耐性菌の1つであるMRSAについて薬剤師として消毒薬介入した実践例を挙げ概説する。

4. 青森県におけるVRE多施設連鎖アウトブレイクの経験

萱場 広之

秋田赤十字病院検査部感染対策室

はじめに：バンコマイシン腸球菌（VRE）は、日本ではいまだに分離率は低いものの、今後の蔓延が懸念されている。VREは、多くの場合は無症状で腸管内に保菌されており、アウトブレイクが発覚した場合には、すでに感染拡大が起きている場合が多い。青森県では2018年に端を発し、複数の基幹医療施設を巻き込んだVREアウトブレイクを経験した。地域医療施設間で比較的短期間に拡散が起これ、各医療施設では入院時スクリーニングを含め、厳しい対応を余儀なくされた。多くの教訓を得た事例として報告する。

アウトブレイクの概要：青森県の医療圏は八甲田山をはさんで東側（太平洋側）の八戸市を中心とした医療圏、西側津軽地方弘前市を中心とした医療圏、その中間の青森市を中心とする地域医療圏、そして下北半島むつ市周辺の4つの医療圏に大別される。2018年2月に八戸市の市中病院AでVREの小規模なアウトブレイクが発生すると、4月には八戸市の総合病院B、8月には同市内の基幹総合病院C、9月には青森市の基幹総合病院Dにもアウトブレイクが波及した。B病院でのアウトブレイク時点ですでにVREアウトブレイク発生への警戒が医療圏では行われており、複数の病院への患者の流れとともに、青森県の各医療圏における関連医療施設からVRE陽性患者が検出された。入院時スクリーニングで院内伝播を防げたものの、小規模な伝播にとどまった施設も含めて、14施設からVREが検出された。一連の事例では、感染症研究所、国際医療センターなど青森県内外から多くの御専門家からご支援とご指導をいただきながら対応を継続した。青森県全体のVRE分離率が最初の施設のアウトブレイク前のレベルに落ち着くまで約3年を要した。

個々の施設による違い：C病院やD病院のように医療圏の中で、救急医療や3次医療を含めた砦的な役割を果た

す病院では、一時的な診療の制限、VRE専用病棟への患者収容と定期的な病院全体のVREスクリーニングなど、徹底した対応が行なわれた。VRE陽性患者数はスクリーニングによって増加した後は順調に減少し、1年程度でアウトブレイク前の状況に復帰した。一方、様々な事情で対応が小出しとなった施設では、一病棟でのアウトブレイク終息後、他病棟でアウトブレイクが起こるなど、終息まで2年半を要した。

我が国のVREの現状：青森県の事例はわが国における最大規模のVREアウトブレイクとなった。しかし、各県でも事例は毎年のように散見され、JANIS参加施設におけるVRE分離施設の割合も漸増傾向にある。地域医療圏におけるVRE検出の状況の把握、自施設でVREが出た際の地域医療圏での情報共有の仕組みを整備しておく必要があると思われる。

一般演題

002. アミカシン硫酸塩吸入用製剤（amikacin liposome inhalation suspension：ALIS）の導入における当院の運用と1例

井上 文仁¹、佐藤 千賀²

¹愛媛医療センター薬剤部

²愛媛医療センター呼吸器内科

【背景】2020年に欧米4学会から合同で肺NTM症について診療ガイドラインが改定され、6カ月での培養陰性化が得られない場合にALISの追加が推奨されている。日本においても2021年3月にALISの製造販売が承認されたが、費用面や手技が煩雑であるなどの問題点がある。今回、当院におけるALIS導入体制の構築と経験した症例について報告する。

【症例】70代女性。2019年に当院へ紹介され、一旦は陰性化するも再度陽性化し、SM併用を試みるも6カ月後も陰性化はせず、ALIS導入となった。

【導入経過】入院前にスタッフへ手技・メンテナンスなどについて勉強会を実施した。導入初日、口呼吸がしばらくのこととでノーズクリップの使用で対応した。5日目には一時的なSpO₂の低下、呼吸のしんどさの訴えがあったが、β₂刺激薬の前投与や吸入を分割するなどの対応で継続することが出来た。8日目には週1回の超音波洗浄に立ち合い、すべての手技が問題なく行えていることを確認した。高額医療制度の説明についてはMSWへ、外来での医療材料の受け渡しについては外来看護部へ協力を依頼した。また、メーカーのアプリ機能を利用するため、かかりつけ薬局の登録を患者と共にに行った。かかりつけ薬局へも情報提供を行い、導入27日目に無事退院となった。

【結果・考察】約6か月後の画像所見では全体的に悪化しているものの、大きな副作用なくALISの吸入は継続できている。治療開始5か月頃に吸入を午前10時から起床

時へ変更し発声障害が出現した。午前10時へ戻したことで発声障害は改善しており、起床時の口腔乾燥状態が関係していると考え。

【結語】ALIS導入にあたっての問題点や治療が長期間に及ぶため精神面のフォローも含め多職種に渡る対応が重要であると考え。

003. 後期高齢者における結核標準療法におけるピラジナミドの安全性についての検討

吉村 彰恵¹, 後藤 聖史¹, 根井 貴仁²

¹ 健和会大手町病院薬剤部

² 健和会大手町病院内科診療部

現在、結核標準療法は1990年代までの大規模観察研究などからピラジナミド(PZA)を含めた多剤併用療法が世界標準療法として行われている。しかしこれらの薬剤は肝機能障害を起こすものが含まれており、ことにPZAは劇症肝炎の発症の危険性が登場したところから指摘されており、標準療法といえども、後期高齢者への投与について躊躇することが多かった。

今回、我々は当院で2016年11月から2022年3月までに結核菌感染症に対してPZAを含む多剤併用療法を行った入院患者を抽出し、75歳以上の患者に投与した症例を詳細に検討した。

当該患者は22名抽出され、その中で75歳以上の患者は15名であった。このうち、トランスアミナーゼの高度上昇(CTCAEグレード3)を認め、投与中止となったのが2名であった。残りの13名のうち、3名が元の結核病が重症のため他界したが、10名は初期治療から維持療法へ移行、または他院へ転院となった。

これらの患者の治療経過を俯瞰したところ、75歳以上の患者における結核菌感染症におけるPZAを含めた多剤併用療法は概ね、重篤な肝障害を惹起することなく治療できたが、一部の患者はトランスアミナーゼの著しい上昇などの肝障害を惹起しており注意を要することがわかった。当日、我々のデータより肝機能障害発症のリスクなど、考察を述べてみたい。

会員外共同研究協力者：林 健一、水野 なずな、白井 薫、小林 留美

004. 髄液漏が原因とみられる *Streptococcus salivarius* による再発性細菌性髄膜炎の1例

山口 遥¹, 原 弘士^{1,2}, 永井 徹³, 小泉 晶子²,

加藤 英明^{2,4}

¹ 横浜市立脳卒中・神経脊椎センター薬剤部

² 横浜市立脳卒中・神経脊椎センターインфекション・コントロール・チーム

³ 横浜市立市民病院薬剤部

⁴ 横浜市立大学附属病院感染制御部

【症例】54歳男性。頭痛、後頭部痛を主訴に救急搬送された。来院時JCS:0、嘔気なし。診察中に意識低下(JCS:30)と全身性痙攣発作出現したため入院。腰椎穿刺を実施。髄液細胞数8970/ μ L、多核球98%、髄液蛋白949.3 mg/mL、髄液糖1 mg/mL、髄液糖/血糖比0.0068と細菌性髄膜炎を疑う所見がみられた。血液、髄液培養の提出及びデキサメタゾン0.15 mg/kg 6時間毎+MEPM 2 g 8時間毎+VCM 1 g 12時間毎で治療を開始した。血液培養及び髄液培養よりグラム陽性球菌が検出。CTR 2 g 12時間毎+VCM 1.25 g 12時間毎へ変更した。当院では菌同定が困難であり、連携医療機関へ質量分析を依頼し *Streptococcus salivarius* と同定された。CTR 単剤へde-escalation し計21日間で抗菌薬治療を終了した。

病歴上、患者は44歳の時に副鼻腔炎手術後に骨欠損のエピソードがあり、10年ほど前に肺炎球菌髄膜炎を起こしていたことが分かった。今回 *S. salivarius* が検出されたことから脳槽シンチグラフィーを実施、髄液漏を疑う所見が認められた。外傷性の髄液漏が再発性細菌性髄膜炎の原因と考え、脳神経外科に紹介し髄液漏に対して整復術を行った。

【考察】外傷による髄液漏により再発性髄膜炎を発症した症例を経験した。病歴と、髄液から口腔内常在菌を検出したことが診断につながった。再発性の細菌性髄膜炎に対して原因精査とその整復な一例を経験した。

会員外共同研究協力者：松永 祐己

006. 当院における細菌性髄膜炎症例の髄液乳酸値の検討

唐牛 春香¹, 酒井 純¹, 渡辺 典之², 関 雅文¹,

光武 耕太郎¹

¹ 埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

² 埼玉医科大学国際医療センター中央検査部

【目的】細菌性髄膜炎の診断において、髄液乳酸値は高い感度・特異度を示すことが知られており、特に無菌性髄膜炎と細菌性髄膜炎の鑑別には、カットオフ値を35 mg/dLとした場合に100%近い特異度が得られるとの報告がある。当院で細菌性髄膜炎と診断された症例について、血液ガス分析装置を用いて髄液乳酸値を測定し、その有用性について検討を行った。

【症例】1. 細菌性髄膜炎で入院し入院時の髄液培養から *Listeria monocytogenes* が検出された症例。髄液乳酸値は92.1 mg/dLと高値を示した。

2. 脳底動脈瘤破裂によるくも膜下出血に対してコイル塞栓術を施行後、細菌性髄膜炎を発症し、髄液培養でGPC 2+ (抗菌薬投与中のためか発育不良で同定不可) が検出された症例。髄液乳酸値は30.9 mg/dLとカットオフ値よりやや低値であった。

3. もやもや病による脳室内出血に対して開頭血腫除去術を施行後、細菌性髄膜炎を発症し、髄液培養から *Coryne-*

bacterium striatum が検出された症例。髄液乳酸値は 39.5 mg/dL と高値を示した。

【考察】3 症例ともに髄液乳酸値の上昇がみられた。髄液乳酸値は血液ガス分析装置で簡便かつ迅速に測定可能であり、細菌性髄膜炎の補助診断に有用なだけでなく、治療経過をみる上でも測定する意義はあると考えられた。症例数を増やしさらに検討を加え報告する。

010. 我孫子東邦病院における急性単純性膀胱炎診療の動向

大槻 英男¹, 山崎 智也¹, 磯野 誠¹, 児島 宏典¹, 上原 慎也^{1,2}, 藤尾 圭¹

¹我孫子東邦病院泌尿器科

²川崎医科大学総合医療センター

【目的】尿路感染症の empiric therapy として頻用される抗菌薬に対する耐性菌の増加が指摘されている。我孫子東邦病院における 2015 年～2020 年の急性単純性膀胱炎の診療動向を調査した。

【対象と方法】上記期間に有症状の急性単純性膀胱炎と診断され治療を受けた 1205 症例（平均年齢 60.4 歳）およびその分離菌 1387 株を対象とし、3 群（2015～16 年, 2017～18 年, 2019～20 年）に分割し検討した。

【結果】分離菌の頻度は、*E. coli* 61%, *Enterococcus* 属 13%, *Klebsiella* 属 7%, *Citrobacter* 属 5%, *Streptococcus* 属 4%, *Proteus* 属と *Staphylococcus* 属が 3% と続き、3 期間ともほぼ同様に推移した。*E. coli* における ESBL 保有率は 5～7% で推移したが、キノロン非感受性率は 21% → 25% → 26% と増加していた。1 剤目処方での治癒率は 62% → 68% → 70%, 2 剤以上の投薬を必要としたのは 8.6% → 7.0% → 6.9%, 1 剤処方後非再診率は 29% → 24% → 23% であった。また、1 剤目で治癒した症例におけるキノロン/セフェムの処方率はそれぞれ、2015～16 年：67%/29%, 2017～18 年：61%/32%, 2019～20 年：33%/53% であった。

【考察】キノロン非感受性率は年々上昇する中、キノロン系薬の処方率は減少しており、高齢女性に対するキノロンが第 2 選択となった影響と考えられる。1 剤目治癒率が向上したのは、尿沈渣における菌形態や年齢による処方薬の選択がより適切になっていることも一因と考えられた。

011. サイトメガロウイルス腸炎、BK ウイルス感染症後に副腎不全、移植腎盂腎炎による敗血症性ショックを合併した腎移植患者の一例

島 久登, 坂東 弘康

川島病院

【症例】61 歳女性。X-4 年に夫をドナーとする血液型適合生体腎移植を施行した。X 年 4 月に慢性活動性 T 細胞拒絶、慢性活動性抗体関連拒絶のためステロイドパルス療法施行後、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸モ

フェチル (MMF)、タクロリムスを減量中であった。X 年 6 月に下痢のため入院し、MMF をエベロリムス (EVR) に変更した。第 2 病日のサイトメガロウイルス (CMV) アンチゲネミア陽性（陽性細胞数 7.5）、下部内視鏡で CMV 腸炎の診断となりガンシクロビルを開始し CMV アンチゲネミアは陰性化した。Cr, 尿蛋白が上昇し、EVR からミゾリビンに変更後も改善なく血中、尿中 BKV DNA が陽性となった。低 Na 血症も持続し血中コルチゾール 1.9 μg/dL より副腎不全を疑い、グルココルチコイドを補充した。第 45 病日に意識レベルと血圧の低下あり。WBC 25700/μL, Hb 7.7 mg/dL, Plt 4.3 万/μL, Cr 5.02 mg/dL, CRP 23.16 mg/dL, 血液培養から *K. pneumoniae* を検出し、画像所見から移植腎盂腎炎による敗血症性ショックを考え、MEPM 投与を開始し免疫抑制剤を中止し透析導入した。状態は徐々に改善し、第 97 病日に透析離脱し第 142 病日に退院した。

【考察】多様な合併症が出現したが救命し得た、腎移植患者の一例を経験した。腎移植後感染症は免疫抑制剤使用に伴い避けられないが、重症化前の診断と治療がより重要である。腎臓は免れないが、本症例では免疫抑制剤再開はリスクが高く再開しない方針とした。

012. 我孫子東邦病院における急性単純性膀胱炎の分離菌と薬剤感受性の検討

磯野 誠¹, 児島 宏典¹, 山崎 智也¹, 藤尾 圭¹, 上原 慎也^{1,2}, 大槻 英男¹

¹我孫子東邦病院泌尿器科

²川崎医科大学総合医療センター泌尿器科

【背景】急性単純性膀胱炎の治療においても耐性菌の増加が懸念されている。今回、我孫子東邦病院における 2017 年から 2020 年の急性単純性膀胱炎患者の尿中分離菌および感受性の検討を行った。

【対象と方法】上記期間に急性膀胱炎症状を有し、10⁴ cfu/ml 以上の菌数を示した尿中分離菌を対象とした。各菌種の分離頻度と薬剤感受性の推移、および年齢による抗菌薬感受性の差異を検討した。

【結果】観察期間中に 965 菌株が分離された。内訳は、*Escherichia coli* (*E. coli*) 60.1%, *Enterococcus* 属 12.0%, *Klebsiella* 属 6.7% と続いた。分離菌全体での抗菌薬感受性率は、cefazolin 80.8%, cefcapene pivoxil 91.4%, cefepime 95.1%, meropenem 97.4%, tazobactam/piperacillin 98.2%, levofloxacin (LVFX) 80.8% であった。年齢で *E. coli* の分離頻度を区分すると、40 歳以下 (n = 167) では 59.3% で、60 歳以上 (n = 563) では 61.1% であった。分離菌全体での LVFX 非感受性率は 40 歳以下では 10.4% に対し、60 歳以上では 24.1% と有意に高かった (p < 0.05)。E. coli のみの LVFX 非感受性率も、40 歳以下で 13.1% に対し、60 歳以上で 32.3% (p < 0.05) と有意に 60 歳以上での非感受性率が高かった。

【考察】60歳以上でのキノロン非感受性率が上昇しており、キノロン系薬投与量の蓄積の影響が考えられた。従って、年齢と尿沈査における菌形態を踏まえた抗菌薬の選択がますます重要である。

014. BCG 膀胱内注入療法後に発症した結核性脊椎炎の1例

後藤 聖史¹, 吉村 彰恵¹, 根井 貴仁²

¹ 健和会大手町病院薬剤部

² 健和会大手町病院内科診療部

【背景】BCG 膀胱内注入療法は、*Mycobacterium tuberculosis* var. *bovis* (以下 *M. bovis*) の生菌製剤を用いた膀胱癌に対する治療法として使われているが副作用として BCG 感染症を引き起こす事が報告されている。今回、BCG 膀胱内注入療法後の化膿性脊椎炎を経験したので報告する。

【症例】89歳男性で既往に2型糖尿病があり、15年前に膀胱癌部分切除を行ったのちに BCG 膀胱注を行った。元々 ADL 自立しており非特異的な腰痛があり、NSAIDs の内服治療を行っていた。しかし腰痛は改善せず当院受診し、腰椎 MRI にて L1/2 椎体に信号変化があり化膿性脊椎炎の疑いで入院となった。血液培養からの微生物検出を認めなかったが L1/2 椎体の異常所見が悪化したため外科的に椎間板生検を実施した。グラム染色では白血球のみ認め明らかな菌体を認めず、チールネンゼン染色でも菌体を認めなかった。しかし組織検体の抗酸菌液体培養 (MIGT) より抗酸菌を分離し遺伝子を同定したところ、*M. bovis* と判明した。

【経過】抗結核薬3剤 (INH, RFP, EB) で1年3か月の治療を行った。MRI 評価にて縮小を認め治療終了となった。

【考察】BCG 膀胱内注入療法は、逆にそれによる感染症を惹起することがあり注意を要する。そのため、治療後の患者に際して *M. bovis* 感染症を鑑別に入れるべきである。また、BCG の使用で起こる感染症は、結核医療費負担制度や、薬剤に対する副作用救済制度の対象とならない点は十分に認識しておく必要がある。

017. *Mycobacterium kansasii* による緊張性気胸を呈した結節性多発動脈炎の一剖検例

片岡 浩

市立札幌病院リウマチ・免疫内科

【症例】44歳男性。

【経過】5年前呼吸器、腎、神経の障害を呈さず、皮膚型の結節性多発動脈炎 (PN) と診断された患者が、下肢しびれ感と筋力低下を訴えたため、当科紹介となった。体重減少、両下腿浮腫、右下垂足が認められ、右足背動脈が触知不良であった。画像所見より PN による下肢虚血症状と診断した。プレドニゾロン (PSL) 30 mg/日およびシクロフォスファミド間欠静注療法 (IVCY) を開始し、2

週後に PSL 20 mg/日に減量した。しかしその2週後に発熱、呼吸困難、強い倦怠感を訴え、来院した。胸部 X 線および CT にて胸水貯留、左気胸とびまん性肺病変が認められ、直ちに胸腔ドレナージが施行された。意識障害については頭部 CT で原因となりうる病変を認めなかった。また CT 上左大腿静脈閉塞を認めるも、肺動脈血栓塞栓症は認められなかった。喀痰、胃液、胸水培養にて抗酸菌が検出された。発熱が持続し、意識障害が進行して、入院6日目に死亡した。剖検所見では、両肺に空洞を伴う壊死像がみられ、乾酪壊死を伴う肉芽腫形成が認められた。同部位のオーラミン染色で染色される菌体を多数認め、培養結果と合わせ、*M. kansasii* による肺非結核性抗酸菌症 (NTM) による呼吸不全が死亡原因との診断となった。なお、呼吸不全発症前の胸部画像所見がなく、NTM の発症時期は不明であった。

【考察】免疫不全宿主における NTM の菌種別頻度としては、*M. kansasii* は10% 強を占める。NTM による気胸は、治療困難なケースが多数であるとされている。ベーチェット病や全身性エリテマトーデスなど他の膠原病発症時期に一致あるいは先行して、NTM が出現した症例報告があり、本症例でも PN の活動性悪化による下肢血管病変の出現との関連が示唆された。ただし、発生時期不明のため、PSL 増量および IVCY が進行を促進した可能性が否定し得ず、施行前の血管評価時に胸部画像所見を確認しておくべき症例であった。

【結語】免疫疾患の病状が変化した場合の誘因として、NTM の合併を検討すべきであると考えられた。

020. 医療機関や行政機関等における感染症集団発生時の緊急対応方法：IRS (Infectious diseases Response Service) から得られた知見

石金 正裕^{1,2}, 齋藤 翔^{1,2}, 早川 佳代子^{1,2,3},

森岡 慎一郎^{1,2}, 忽那 賢志^{1,2,3}, 大曲 貴夫^{1,2}

¹ 国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

² 国立国際医療研究センター病院国際感染症センター WHO 協力センター

³ 大阪大学感染制御医学講座

【背景】感染症緊急展開チームを組織し感染症危機に迅速対応することで国内外の感染症危機対策に貢献できる。しかし、現在日本ではこのような組織は限られている。我々は医療機関や行政機関等を対象に、研究班活動として IRS を2014年から実施している。

【方法】国立国際医療研究センターに感染症危機相談窓口を設置した。医療機関や行政機関等から問い合わせを受け、リスクアセスメントのうえ対応を実施している。必要に応じて、国立感染症研究所等の外部専門機関の協力を仰ぎ対応している。2014年4月1日から2022年5月31日までの事例を検討した。

【結果】観察期間中104例(2014年3例, 2015年5例, 2016

年13例、2017年8例、2018年16例、2019年13例、2020年12例、2021年22例、2022年12例)の対応を行った。新興再興感染症37例、院内感染症21例、市中感染症20例、感染管理4例、輸入感染症3例であった。依頼機関は医療機関70例(うち海外1例)、行政機関21例(うち海外4例)、個人7例(うち海外2例)、その他5例、不明1例。問い合わせ地は、東京以外の国内66例、東京27例、海外9例、不明2例。対応は相談71例、専門家派遣22例、啓発11例。外部機関と協力した事例13例(厚生労働省3例、国立感染症研究所3例、FETP3例、東京都2例、WPRO2例)。

【結語】国内外の医療機関や行政機関等において感染症危機対策のニーズがあった。緊急感染症対応体制強化のために、継続的な活動が必要である。

会員外共同研究協力者：守山 祐樹，秋山 裕太郎，岩元典子，山元 佳，氏家 無限

021. 口腔扁平上皮癌の進行や転移と嫌気性菌の関係性

中西 康大，濱田 裕嗣，高橋 美穂，唐木田 一成

東海大学医学部付属八王子病院口腔外科

【背景】口腔内には多くの菌種が存在しており、生体に様々な影響を与えている。胃がんのピロリ菌に代表されるように、細菌が全身の「がん」に関与することが研究されるようになってきた。口腔癌においても、*Fusobacterium* 属や *Porphyromonas* 属などの嫌気性菌は、口腔癌の進行や転移に関係している可能性が示唆されている。そこで、当科における口腔扁平上皮癌手術患者において、口腔癌に付着している細菌と口腔癌の関係について後ろ向き研究を行った。

【対象・方法】当科で2015年4月から2022年3月までに口腔扁平上皮癌と診断し、手術前に癌表層の細菌培養検査を行っていた70症例を対象とした。年齢は26-95歳(平均67.7歳、中央値70歳)で男女比は男：女=43：27であった。癌表層から *Fusobacterium* 属や *Porphyromonas* 属などの嫌気性菌が検出された群と検出されなかった群に別け、病理学的TNM分類と照らし合わせて比較検討を行った。

【結果】Tis、T1、T2、T3症例では、嫌気性菌の検出割合が30%前後であったのに対し、T4a、T4bでは嫌気性菌の検出割合が50%以上と増加していた。N分類においても、Nありの方が、Nなしの場合より、癌表層からの嫌気性菌検出率が高かった。

【結論】当科における口腔扁平上皮癌に対する手術症例において後ろ向き研究を行ったところ、口腔癌の進行や転移が進んだ症例で嫌気性菌の検出率が高かった。これは、口腔癌の進行や転移に関係している可能性が示唆された。

024. 当院におけるDICを合併した結石性腎盂腎炎の治療成績

橋本 良博

豊田厚生病院泌尿器科

【背景】閉塞性尿路感染症の中には重症化し、DICを合併することがあり、感染源ドレナージとDIC治療が必要となる。今回、DICを合併した結石性腎盂腎炎に対して尿管ステント留置によるドレナージとDIC治療薬として遺伝子組み換えトロンボモジュリン(rTM)を用いた症例について治療効果を検討した。

【対象と方法】2017年1月～2021年12月に尿路結石による閉塞性腎盂腎炎の診断で入院し、尿管ステント留置によるドレナージと急性期DICスコア4点以上でrTMを投与した33例について、治療前後でのDICスコア、SOFAスコア、APACHEスコア、凝固系検査について評価した。rTMの投与量は380 U/kg/day(腎機能低下例では130 U/kg/day)で6日間投与した。

【結果】全例ドレナージ可能であり、敗血症性ショックの患者が約80%を占めたが、死亡例はなかった。細菌培養では、25例に血液培養と尿培養で同一の細菌が検出された。ドレナージとrTMの投与により、DICスコア、SOFAスコア、APACHEスコアは有意に改善し、血小板数は有意に増加した($p < 0.01$)。PT比は統計学的に有意ではなかったが、rTM投与により改善される傾向が認められた。重篤な副作用は認められなかった。

【考察】尿路結石による閉塞性腎盂腎炎を原因とするDIC患者に対しての早期ドレナージとrTM投与は有効である可能性が示唆された。

025. 薬剤師主導AST活動における大腸菌UTI菌血症に対する診療支援の有用性の検討

倉田 武徳¹，佐村 優¹，廣瀬 直樹¹，南雲 史雄¹，高田 啓介¹，石井 淳一¹，内田 仁樹¹，腰岡 桜¹，井上 純樹¹，國島 広之²

¹横浜総合病院薬剤部

²聖マリアンナ医科大学感染症学講座

【背景・目的】2017年、本邦で抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドンスが発表された。ガイドンスでは薬剤師を主要メンバーとしたAntimicrobial stewardship team(以下：AST)の発足が推奨されている。横浜総合病院(以下：当院)では、2018年ASTを発足し、薬剤師主導で活動してきた。そこで、当院でAST活動における大腸菌尿路感染菌血症に対する診療支援を評価し、有用性を明らかにすることとした。

【方法】対象：2016年4月～2022年3月の期間、尿路感染症を発症し、血液培養より大腸菌検出患者。

比較対象：1期：AST発足前2016年4月～2018年3月、2期：AST発足前期、2018年4月～2020年3月、3期：AST発足後期、2020年4月～2022年3月とし、主要評価

項目を30日死亡率、副次評価項目を、1. de-escalation 介入率、2. 抗菌薬、薬剤費とした。

【結果】30日死亡率は、1期4.0% (4/99)、2期9.6% (7/73)、3期5.3% (6/114)であった。de-escalation 介入率は、1期19.2% (19/99)、2期48.0% (35/73)、3期43.9% (50/114)であった。抗菌薬の薬剤費は1期22510円、2期22258円、3期25457円であった。

【考察】AST発足前後で死亡率に大きな差は認められなかったが、de-escalation 介入率は、AST発足後上昇した。また、患者あたりの抗菌薬薬剤費に大きな変化はないが、適正な抗菌薬治療期間等介入がみられた。以上より、薬剤師主導でAST活動を行うことは、感染症治療に有益であると考えられる。

036. *Corynebacterium straitum* による感染性心内膜炎の一例

池田 桂子, 行本 拓史

山本第三病院薬剤部

【症例】88歳女性。脱水と尿路感染の診断で入院、末梢ルート確保困難で入院5日後にCV挿入された。尿路感染はCMZで治療され一旦軽快したが、その後再発を繰り返し37℃台の微熱が持続していた。入院から約6週間後38.5℃以上の発熱があり、CVルート感染が疑われCV抜去された。カテ先の培養で菌は検出されなかった。CV抜去後もスパイク熱が持続、2日後血培養採取し抗菌薬はMEPMに変更された。血培養から菌は検出されなかった。MEPMに変更後も高熱が持続したため、尿から検出の*E. faecium*をターゲットに抗菌薬はVCMに変更され、初期投与設計の依頼を受けた。1g 24時間毎投与、3日後血中濃度測定を提案した。また尿中の腸球菌は血流感染の反映である可能性を考慮し血培養採取も提案した。このときの血培養2setから*Corynebacterium*が検出された。VCMに対する感受性は(S)であった。経胸壁心エコーでA弁にvegetationが認められ、*Corynebacterium*による感染性心内膜炎と診断された。VCM血中濃度は投与5日目に約15 µg/mLであった。徐々に解熱し検査データも改善傾向だったが、VCM開始後11日目に急な心肺機能低下あり死亡した。血培養再検を提案していたが実施できなかった。後日菌種は*Corynebacterium straitum*と同定された。

【考察】*Corynebacterium*は皮膚の常在菌であることから、感染源は褥瘡またはCVルートの可能性が高いと考えるが検証はできなかった。

会員外共同研究協力者：山本 典雄 中山 穂乃花

042. 当院ICUで治療した重症COVID-19患者における血液培養陽性例の検討

宮脇 康至, 芦澤 葵, 垣内 涼平

千里病院薬剤部

【背景】重症COVID-19患者の入院する病棟において血

液培養陽性例の増加が認められた。そこで、重症COVID-19患者の血液培養陽性例を検討し、そのリスクを評価することを目的とした。

【方法】当院ICUにおける血流感染の状況を把握するため、2018年1月から2022年5月のCVC使用比、発生率を算出した。また2021年度については、COVID-19患者と非COVID-19患者に分け、血流感染の発症頻度や検出菌種について比較した。

【結果】CVC使用比の年次推移は、0.47, 0.50, 0.83, 0.76, 0.74, CLABSI発生件数と発生率(1000 device days)は、5件/4.9, 1件/0.8, 7件/3.4, 15件/9.1, 2件/3.1であった。発生率が急激に増加した2021年は、第4波・第5波にあたり、その時のCOVID-19患者と非COVID-19患者におけるCLABSI発生件数と発生率は、それぞれ12件/18.2, 3件/2.5とCOVID-19患者で高くなった。しかしながら第6波になると、2020年以前の発生頻度と同程度となった。COVID-19患者の血液培養検体からの検出菌はMRSA 3件、*E. faecalis* 2件、*S. lugdunensis* 2件、MR-CNS, *S. aureus*, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*が各1件であった。

【考察】第5波までは重症COVID-19患者で、血流感染の発生頻度が高かったが、第6波では、COVID-19患者と非COVID-19患者に差は認められなかった。この要因は不明であるが、流行している株の違いや、ワクチン接種の有無が考えられた。

048. 当院におけるAWaRe分類に基づいたAST介入による抗菌薬選択の最適化

小泉 盛^{1,2}, 畠中 完¹, 吉原 みき子¹, 戸叶 美枝子³, 今井 一男³, 酒井 純³, 樽本 憲人^{1,3}, 前崎 繁文³

¹埼玉医科大学病院感染対策室

²埼玉医科大学病院薬剤部

³埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科

【背景】抗菌薬の不適切な使用による薬剤耐性菌の増加が国際的に問題になっている中、2019年、WHOからAWaRe分類が発出された。本指標では、抗菌薬全体に占める耐性化の懸念が少ない抗菌薬(Access)の割合が60%以上になることを目標に定めている。そこで、当院における注射抗菌薬使用動向を調査し、AWaRe分類を念頭に置いたAST介入により、注射抗菌薬使用の適正化に至ったので報告する。

【方法】2019年から2020年に当院で使用された注射抗菌薬のAUDをJ-SIPHEを用いて算出し、AWaRe分類に従い、分類ごとの使用率を調査した。調査結果をもとに、2021年よりAST介入時に、使用頻度の低いAccess分類について積極的な使用や、Watch分類からAccess分類への変更、また、Reserve分類の制限をそれぞれ推奨した。

【結果】2019年から2020年の注射抗菌薬の使用割合は、Accessが22%、Watchが51%、Reserveが10%、未分類が17%であった。2021年から行った介入の結果、使用割

合は Access が 25%, Watch が 47%, Reserve が 8%, 未分類が 20% となった。

【考察】2021 年からの AWARe 分類を意識した介入により、Access の使用割合を増加させ、Watch、Reserve の使用割合を低下させることができた。個々の抗菌薬にとられない AWARe 分類を意識した介入は、抗菌薬適正使用に有用であると思われる。

049. 胆道感染症治療における重症度判定テンプレートを利用したプロトコルに基づく薬物治療管理 (PBPM) の運用と評価

奎保 貴幸

屋島総合病院薬剤部

【目的】急性胆管炎、胆嚢炎などの急性胆道感染症は急性期に適切な対処を行わないと重篤な転機を辿ることが知られている。また、当院では重症度に応じない抗菌薬の選択や各種細菌培養検査の提出率が低いという問題点に対し、内科医師と協議し、プロトコルに基づく薬物治療管理 (PBPM) の一環として、急性胆道感染症の重症度に応じた抗菌薬の選択に関する PBPM を導入した。

【方法】急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン (ガイドライン) に即した重症度に伴う院内推奨抗菌薬の設定、重症度判定テンプレートの作成、それらを用いて処方された抗菌薬に対する薬剤師の適正使用の確認と介入で構成される PBPM を導入した。2016 年 11 月から 2019 年 10 月に電子カルテ上にテンプレートの記載がある急性胆管炎、胆のう炎患者を PBPM 群、テンプレートの記載がない患者を非 PBPM 群とした。プロセス指標 (ガイドライン遵守率、各種細菌培養提出率、抗菌薬投与期間) およびアウトカム指標 (入院期間、30 日死亡率)、初期治療における推奨抗菌薬の妥当性を後方視的に検討した。

【結果・考察】PBPM 群と非 PBPM 群を比較した結果、30 日死亡率を除き有意な差が認められた。テンプレート機能を活用した重症度に応じた推奨抗菌薬の利用と包括的指示に基づく薬剤師による宿主情報の確認と処方提案、各種細菌培養の提案は、プロセス指標とアウトカム指標の改善に有用と示唆された。

会員外共同研究協力者：松岡 裕士、加藤 清仁

050. ベンジルペニシリンカリウムの投与条件と血管障害の関係

藏本 裕信

明石市立市民病院医療技術部薬剤課

【目的】ベンジルペニシリンカリウム (PCG) はしばしば血管痛等の血管障害を起こすことがあるが、未だ発現頻度は不明である。今回 PCG による血管障害発現率やその時の投与条件等を後方視的に調査した。

【方法】2012 年 1 月～2021 年 12 月に PCG を 1 日以上投与された当院入院患者を対象とした。PCG 投与条件 (濃

度、流速、投与経路) と血管障害の有無をカルテより調査した。重回帰分析を用い、血管障害に関連する項目とその寄与度を検討した。

【結果】対象は 17 例 (男性 10 例) であり、年齢の中央値は 78 歳であった。投与条件の中央値は各々濃度 4 万単位/mL、流速 300 万単位/h であった。16 例は末梢静脈路から投与され、うち 6 例は単独投与であった。血管障害は 7 例 (発赤・腫脹のみ 3 例) あり、発現率は 41% であった。重回帰分析の結果、血管障害の発現には『性別』『濃度』『投与経路』がこの順番で関与しており、濃度のカットオフ値は 8 万単位/mL (AUC 0.58) であった。一方、『流速』は有意な因子ではなかった。

【考察】PCG による血管障害発現率は既報と同等の高頻度であり、投与中は注射部位の丁寧な観察を要する。血管障害に寄与する投与条件として『濃度』『末梢単独』が抽出された事より、PCG の投与時は、8 万単位/mL 以下の濃度に調整し、さらに末梢単独投与を避ける事が望ましいと考える。一方、『流速』に関しては、持続投与法の検証も含め、今後さらに多くの症例での検討が必要である。

052. 黄色ブドウ球菌菌血症治療への抗菌薬適正使用支援チームの介入効果の検討

関口 梨絵、藤井 聡一郎

埼玉協同病院薬剤科

【はじめに】菌血症は、迅速かつ適切な抗菌薬治療が必要で、特に黄色ブドウ球菌菌血症 (SAB) は、治療抵抗性で重症化しやすく予後不良となることがある。埼玉協同病院では、抗菌薬適正使用支援チーム (AST) による血液培養陽性者カンファレンスを週 2 回実施しているが、SAB 治療において不適切症例が見受けられ、AST の提案も不十分であったり、統一されていなかったりと課題があった。そのため、SAB 治療における 4 つの指標 (抗菌薬選択、投与期間、血液培養の再検、心臓超音波検査等の画像検査) を設定し、カンファレンス記録をテンプレート化して、AST より統一した提案ができるようにした。今回、記録の変更前後で SAB 治療の適正化率に変化があったかを調査した。

【方法】2019 年～2020 年 (変更前) と 2021 年 (変更後) に血液培養より黄色ブドウ球菌が検出された患者を対象とし、評価項目は、4 つの指標と 30 日死亡率とした。

【結果】黄色ブドウ球菌検出患者数 (うち MRSA 検出) は、変更前 60 人 (6 人, 10%), 変更後 23 人 (7 人, 30.4%) だった。4 つの指標に対する適正化率は、変更前→変更後で抗菌薬選択は 82%→94%, 投与期間は 58%→81%, 血液培養再検は 67%→89%, 画像検査は 80%→78% だった。30 日死亡率は 23%→22% と変化はなかった。

【考察】今回の調査では、SAB 治療の適正化に向けた 4 つの指標に基づくカンファレンス記録のテンプレート化により、抗菌薬選択、投与期間、血液培養再検の適正化率は

改善したものの、有意差は示せなかった。業務上の実感としては、投与期間や血液培養再検の提案漏れが減り、感染性心内膜炎除外のための心臓超音波検査依頼など、統一した評価指標で介入できるようになり、提案が受け入れられやすくなったと感じる。今後は、ASTの介入効果として、感染が再燃するような治療失敗例を減らせるかを検証していきたい。

053. ASTによる抗菌薬処方評価とフィードバックはAMR対策に有用である

木幡 雄至¹、五十嵐 崇¹、大幸 淳¹、畠山 英司¹、丸山 真一¹、大石 貴幸²、菅野 浩¹

¹横浜市東部病院薬剤部

²横浜市東部病院感染管理対策室

【目的】当院で2018年度より開始したAST活動のAMR対策における有用性を評価した。

【方法】当院ASTは医師、臨床検査技師、薬剤師、看護師がチームを組み、広域抗菌薬使用患者に対し、抗菌薬処方の評価とフィードバックを中心に介入している。2016年4月から2018年3月の24ヶ月間をAST稼働前、2018年4月から2022年3月の48ヶ月間を稼働後とし、AST活動の効果について、プロセス指標として抗菌薬のDDDs・DOT、アウトカム指標としてTAZ/PIPCとMEPMの緑膿菌への感受性率を、AST稼働前後で比較した。

【結果】稼働前後で、TAZ/PIPCのDDDsは3.8から(1.9 $p < 0.05$)、DOTは25.0から10.8 ($p < 0.05$)、MEPMのDDDsは4.3から3.2 ($p < 0.05$)、DOTは6.7から4.9 ($p < 0.05$)へと各々有意に減少した。緑膿菌の感受性率は、稼働前後でTAZ/PIPCが84.3%から93.4% ($p < 0.05$)、MEPMが91.6%から96.1% ($p < 0.05$)と有意に改善した。AST介入の受諾率は、平均67.7%であった。

【考察と結論】ASTが抗菌薬適正使用に関する介入を行うことで、抗緑膿菌活性を持つ抗菌薬使用量が減少し、緑膿菌の抗菌薬感受性率が回復した。ASTによる抗菌薬処方の評価とフィードバックは、AMR対策に有用であることが示唆された。

会員外共同研究協力者：井本 一也

054. *Lactococcus garvieae*による胆管炎・菌血症患者に対して経口抗菌薬へのスイッチ療法を行った1例

足立 匠^{1,2}、松永 直久²、竹澤 智湖²、柴田 裕介^{1,2}、渡部 多真紀¹

¹帝京大学医学部附属病院薬剤部

²帝京大学医学部附属病院感染制御部

【背景】注射用抗菌薬から適切な経口抗菌薬へのスイッチ療法は入院期間の短縮や医療費の削減につながるとされ、抗菌薬適正使用の重要課題である。*Lactococcus garvieae* (L.

garvieae)は魚介類に感染症を引き起こすことで知られている。ヒトでは魚介類との接触、循環器系・消化器系基礎疾患をリスク要因として、胆管炎などの稀な原因菌として報告されているが、スイッチ療法の意義は不明である。今回、*L. garvieae*による胆管炎・菌血症患者に対してスイッチ療法を行った。

【症例】78歳女性。胆管狭窄に対する総胆管空腸吻合術後、肝細胞癌術後、繰り返す胆管炎の既往があり、週6回の魚介類の喫食があった。発熱を主訴に来院し、胆管炎の診断で、血液培養提出後SBT/ABPCによる保存的治療の方針となった。入院3日目、血液培養から*L. garvieae* (ABPC 1 $\mu\text{g/mL}$: CLSI基準でS)が検出され、SBT/ABPCは継続されたが、入院4日目に静脈路確保困難となった。安定した臨床症状、消化器症状を認めないこと、静注抗菌薬の長期投与が必要な感染症ではないことから、経口抗菌薬投与による十分な効果が期待され、患者の理解も良好であり、CVA/AMPC+AMPCへ変更となった。入院8日目に退院し、注射薬とあわせて計14日間抗菌薬を投与した。その後1年間、胆管炎は再発せず経過した。

【考察】報告の少ない*L. garvieae*による胆管炎および菌血症症例に対して、適切に評価したうえでのスイッチ療法が奏功した。加えて、入院期間が6日間短縮されたことにより、DPC算定で187,670円の入院費削減にもつながった。

会員外共同研究協力者：渡邊 蘭、佐々木 潤平、高橋 秀樹、池田 豊、三澤 健之、佐野 圭二、河村 剛至、光永 義治、安野 伸浩

055. がん専門病院におけるAntimicrobial Stewardship Teamの役割と抗菌薬使用量について

大原 沙織、高橋 知孝、末森 千加子、菰刈 利香

兵庫県立がんセンター薬剤部

【背景・目的】当院では2018年に抗菌薬適正使用支援チーム(AST)を発足し、易感染状態や感染症が重篤化しやすいがん患者の抗菌薬の適正使用に向けた活動をしている。

【方法】当院にて2018年度から2021年度までの血液培養陽性患者、同一抗菌薬長期使用患者、主治医より相談があった患者を対象に介入・提案した症例の件数を算出し評価した。またAST活動開始前(A群:2014年度~2017年度)と活動開始後(B群:2018年度~2021年度)のそれぞれの広域抗菌薬のAUD値(DDDs/1000 bed-days)を比較し、上記提案による有用性を検討した。

【結果】AST開始後、4年間で薬剤選択531件、用法用量変更393件、中止提案125件、その他299件に対して適正使用の提案を行い、2020年度は95.3%、2021年度は85.8%受け入れられた。またAUD値(A群:B群)において、VCM(4.2:3.9)、TEIC(4.6:1.4)、MEPM(13.3:9.4)、CFPM(20.6:12.6)のAUD値を低下することができた。

PZFX (2.51 : 2.45) は横ばい, TAZ/PIPC (17.9 : 30.8) は増加した。

【考察】AST の介入により, がん患者における広域抗菌薬の使用量を減少することができている。PZFX の使用量は横ばいであるが, ガイドラインに沿って β ラクタム系薬のアレルギー患者に対する術後感染予防を提案した結果であり, 広域抗菌薬としての使用率は低下した。TAZ/PIPC の使用量の増加については原因を追究し今後抗緑膿菌活性のある抗菌薬の適正使用について AST で改善を図りたい。

056. 侵入門戸不明のメチシリン感受性黄色ブドウ球菌菌血症に対して AST と連携しながら治療支援を行った一例

成田 由紀¹, 井出 和男¹, 鈴木 智代¹, 川邊 一寛¹, 坂本 靖宜¹, 西垣 哲太¹, 渡邊 直優¹,

長谷川 拓也¹, 加藤 英明²

¹横浜市立大学附属病院薬剤部

²横浜市立大学附属病院感染制御部

【背景】頭蓋内播種のない MSSA 菌血症に対する第 1 選択薬は, 本邦では CEZ である。今回は侵入門戸不明の MSSA 菌血症に対して感染源を探索し, AST と連携して治療支援を行った一例を報告する。

【現病歴】X 月 Y 日に酸素化不良のため救急搬送となり入院。3 日目に誤嚥性肺炎の疑いで SBT/ABPC を開始したが, 6 日目に血圧低下を認め, VCM+MEPM へ変更となった。8 日目に血液培養 2 セットからグラム陽性球菌が検出され, 感染源不明の敗血症に対する抗菌薬選択について病棟薬剤師が相談を受けた。

【経過】「右前腕部に発赤・硬結軽度あり」との看護記録から, 患部を直接確認したところ, 該当箇所は熱感・疼痛があり, 点滴刺入部と思われる跡があったため, カテーテル関連血流感染 (CRBSI) が疑われることを共有した。SBT/ABPC 投与下での血液培養陽性のため耐性菌を考慮し, 現行治療の継続を提案した。9 日目に MSSA と同定され, 誤嚥性肺炎も考慮し SBT/ABPC への変更を検討したが, AST との情報共有ではレントゲン画像上積極的に誤嚥性肺炎を疑わないとのことであった。CRBSI による敗血症であったと考え, CEZ への de-escalation を提案した。その後解熱し, 患部の改善を認めた。血液培養の陰性化を確認し, 16 日目に CEZ 投与終了とした。

【考察】感染源が特定できず, 広域抗菌薬が漫然と投与される例は少なくない。本症例では病棟薬剤師と AST が積極的に情報共有を行うことで, 適切な de-escalation を実践できたと考える。

057. 薬剤師が治療初期より介入した 2 種の嫌気性菌による化膿性脊椎炎の一例

小林 正拓¹, 鶴野 竜馬¹, 大下 直宏¹, 高橋 俊司²

¹市立札幌病院薬剤部

²市立札幌病院検査部

【緒言】嫌気性細菌は整形外科領域では遭遇する頻度が低い病原体である。今回, 2 種の嫌気性細菌が起炎菌であった化膿性脊椎炎に対し, Antimicrobial stewardship の観点から治療初期より薬剤師が介入し, 良好に経過し得た症例を経験したため報告する。

【症例】発熱, 右腰背部痛等を主訴として前医を受診した 70 代男性。市立札幌病院へ紹介となり, 各種検査にて L4・3・5 周囲の化膿性脊椎炎疑いで入院加療となった。初期治療は主治医と協議し, メチシリン感受性黄色ブドウ球菌を想定し, 細菌検査提出後より CEZ 2 g×3 回/日が開始となった。入院時採取の血液培養 2 セットは陰性であったが, 腰椎穿刺液 2 セットからは薬剤感受性良好な *Parvimonas micra*, *Fusobacterium necrophorum* が検出された。狭域抗菌薬として PCG や ABPC への変更も可能であったが, 現行治療が有効と評価できた点やその他薬学的観点から CEZ 継続を推奨した。その後も良好に経過したため内服薬への変更について主治医と協議し, CEZ 4 週投与後より CEX への変更を推奨し, CEX 500 mg×3 回/日へ変更指示となった。外来診療へ切り替え後も CEX 長期投与による有害事象なく経過し, 12 週間の内服にて治療終了となった。

【考察】治療指針の乏しい稀な複数起炎菌による化膿性脊椎炎の治療であったが, 検査情報・臨床経過を総合的に評価し, 治療最適化を目指したことが重要であったと考える。

【結語】臨床上稀な嫌気性細菌による化膿性脊椎炎の症例であったが, 薬剤師が医師と協働して治療初期から介入することで安全かつ良好に治療し得た。

061. 被包化膿壊死とカンジダ血症を併発した 1 症例

井上 恵里花¹, 詫間 章俊^{1,2}

¹昭和大学横浜市北部病院薬剤部

²昭和大学薬学部病院薬剤学講座

【背景】近年, *Candida* 血症の原因として *non-albicans Candida* の割合が増加しているが, *Candida Lusitaniae* による菌血症の報告は少ない。今回, 被包化膿壊死に伴う *C. Lusitaniae* 菌血症を経験したので報告する。

【症例】24 歳女性。腹痛・嘔吐を主訴に救急搬送された患者。急性の腹痛及び圧痛, アミラーゼの上昇を認め, 予後因子 2 点, 造影 CT grade 3 のため重症急性膵炎の診断となりメロペネムで治療開始となった。抗菌薬治療を継続したが改善乏しく, 造影 CT を行った際, 被包化膿壊死が見つかった。そのためドレナージを行い, 治療を継続した

が第55病日に β -D グルカン (7,050 pg/mL) が高値となり、さらに血液培養より酵母様真菌の陽性を認めたためミカファンギン 150 mg/日の開始となった。血液培養の結果が *C. Lusitaniae* 陽性と判明したためミカファンギン 300 mg/日へ増量したが、炎症反応の改善が乏しいため、他の真菌感染も考慮しリボソーマルアムホテリシン B 150 mg/日へ変更した。しかし、その後低K血症も認めたため、ポリコナゾール 360 mg/回 (2回目以降 240 mg/回) へ変更したが、4日目に死亡となった。

【考察】最少発育濃度を確認し薬剤選択を行ったものの、十分な効果が得られなかった症例を経験した。この原因として、感染部位が壊死組織であったことが原因の一つと考えられた。複数のリスクを伴う肺炎の場合、重症感染症に発展する前の早期発見とソースコントロールが重要と考えられた。

会員外共同研究協力者：黒木 貴典、佐々木 忠徳、渡邊 徹、内倉 健、百 賢二

066. 薬剤耐性緑膿菌に感染した重度熱傷患者に対しタゾバクタム/セフトロザンとトブラマイシンの併用療法で治療に成功した1例

伊部 裕太¹、石郷 友之¹、藤谷 好弘²、藤居 賢¹、高橋 聡²

¹札幌医科大学附属病院薬剤部

²札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

【背景】熱傷治療において、急性期を脱した患者では感染症が問題となる。熱傷患者では薬剤耐性菌の保有率が高く、感染症治療を複雑化させる。中でも緑膿菌は、熱傷患者の死亡率上昇と関連している。今回、薬剤耐性緑膿菌に感染した重度熱傷患者に対し、タゾバクタム/セフトロザン (TAZ/CTLZ) とトブラマイシン (TOB) の併用療法が有効であった1例を経験した。

【症例】31歳男性。TBSA (total body surface area) 52% を占める重度の熱傷で、PBI (prognostic burn index) は 79.5 だった。第29病日にカルバペネム耐性緑膿菌による熱傷創部感染と肺炎に対してメロペネム (MEPM) とアミカシン (AMK) の併用療法を開始したが、その後血液培養から β -ラクタム系およびAMK耐性の緑膿菌が検出された。チェッカーボード法の結果、MEPMとAMKの低用量での併用はシナジー効果が期待できず、急性腎不全合併により増量困難との判断から第42病日にTAZ/CTLZ 1.5 g/q 8hに変更した。その後も菌血症が持続して感染症のコントロールに難渋したため、第57病日にTOB 180 mg/q 24hを追加した。腎機能の改善に合わせTAZ/CTLZ 3.0 g/q 8h、TOB 270 mg/q 24hに増量して10日間の併用療法を継続し、血液培養の陰性化が得られた。

【結論】TAZ/CTLZとTOBの併用療法は、重症熱傷患者の薬剤耐性緑膿菌感染症治療に対する選択肢の1つとな

り得ることが示唆された。

068. *Clostridioides difficile* に対する fidaxomicin の *in vitro* 抗菌活性評価及び *in vivo* 感染マウスモデルを用いた糞中 PK/PD 評価

田代 渉、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学講座

【背景・目的】*Clostridioides difficile* (*C. difficile*) に対する fidaxomicin (FDX) の pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 特性を解明することは、*C. difficile* 感染症 (CDI) における至適投与法に繋がる。したがって本研究では FDX の *in vitro* 抗菌活性評価及び *in vivo* 感染マウスモデルを用いた糞中 PK/PD 評価を行った。

【方法】FDX の *C. difficile* ATCC 43255 に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、time-kill 試験を行った。さらに post-antibiotic effect (PAE) を測定した。次に芽胞を 3×10^3 colony-forming unit (CFU) で経口投与し CDI マウスモデルを作製した。作製1日後、24h かけて FDX を様々な用法用量で経口投与し、その糞中 PK/PD パラメータと治療終了時または終了1日後の治療効果との関係を評価した。

【結果】FDX の MIC は 0.5 μ g/mL であった。Time-kill 試験では 0-20 h、0.5-32 μ g/mL で時間依存的に生菌数を約 2 log₁₀ CFU/mL 減少させた。PAE は > 19.2 h であった。CDI マウスモデル実験では、糞中生菌数と芽胞数の合計 (*C. difficile* load) は糞中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-∞}) / MIC と最も相関した (R² = 0.74)。生存率とも AUC_{0-∞} / MIC は相関し (R² = 0.76)、*C. difficile* load を ≥ 3 log₁₀ CFU/g 減少させる目標値は AUC_{0-∞} / MIC ≥ 13173 となった。

【結論】FDX の *C. difficile* に対する *in vitro* 抗菌活性及び CDI を治療する最適な糞中 PK/PD パラメータ値を明らかにした。

069. 集中治療を要する症例における1点または2点採血によるバンコマイシンの AUC 達成率の比較

伊部 裕太¹、石郷 友之¹、藤谷 好弘²、黒沼 幸治^{2,3}、藤居 賢¹、高橋 聡²

¹札幌医科大学附属病院薬剤部

²札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

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】抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 では、バンコマイシン (VCM) は AUC を指標とした投与設計が推奨される。しかし、集中治療を要する症例において1点または2点採血より算出した AUC を指標とした投与設計による目標 AUC の達成率については十分に検討されていない。そこで、2回目 TDM の目標 AUC 達成率及び AUC 達成に関連する因子について検討した。

【方法】2017年1月から2022年4月までの期間に、当院救急・ICU病棟でVCM治療時の初回TDMを1点（トラフ値）または2点（トラフ値とピーク値）採血から算出したAUCによる投与設計を実施し、2回目のTDMが施行された患者を対象とした。1点採血群と2点採血群で目標AUC（400-600 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）の達成率を比較した。さらに、多変量ロジスティック解析を用いて目標AUC達成に関連する因子を検討した。TDM解析には、バンコマイシンTDMソフトウェアPATを使用した。

【結果】対象は74例で1点採血群57例、2点採血群17例であった。2回目TDM時の目標AUC達成率は、2点採血群で有意に高かった（82% vs. 54%, $p=0.038$ ）。年齢、性別、持続透析の有無、APACHEスコア ≥ 20 点で調整後、2点採血は目標AUC達成の独立した因子であった（調整オッズ比：6.49, 95%信頼区間：1.32-31.87, $p=0.021$ ）。

【結論】集中治療を要する症例にVCMを使用する際は、血行動態や腎機能が不安定であることが多く、トラフ値とピーク値の2点採血により算出したAUCによる投与設計を行う必要がある。

070. 髄膜炎患者におけるバンコマイシンの薬物動態変動

岡本 剛, 古谷 絵菜里

東京女子医科大学付属八千代医療センター薬剤部

【目的】髄膜炎治療にバンコマイシン（VCM）を使用する場合、治療初期には高用量を要することが多いが、治療が進むと腎機能の変動がないにも関わらず血清VCM濃度が予測より上昇し、減量する症例を多く経験した。今回、髄膜炎治療におけるVCMの薬物動態（PK）変動とその要因を検討した。

【方法】2013年4月から2020年3月において東京女子医科大学付属八千代医療センターで院内発症髄膜炎に対してVCMを投与した患者17名を対象とした。投与7日目までを治療初期、8日目以降を治療後期とした。

【結果】母集団PKパラメータから算出した予測値と実測値との相対誤差を比較したところ、治療初期より治療後期で高い相対誤差を認めた。次に投与間隔の短縮がなかった患者13名における1日投与量/トラフ値を推算糸球体濾過量で標準化した値（D/C/eGFR）を比較したところ、治療初期より治療後期でD/C/eGFRの低下を認めた。また治療初期と治療後期におけるD/C/eGFRの変化率と髄液蛋白およびC反応性蛋白の変化率に相関関係を認めた。

【考察】治療初期に比べ治療後期では腎機能に依存しないクリアランスの低下があり、これまでの研究報告を加味すると髄膜炎の改善に伴うAugmented renal clearanceの解除や髄液移行性の変化が要因として考えられた。そのため髄膜炎治療中はこの現象を考慮したVCMの薬物治療モニタリングが必要である。

会員外共同研究協力者：伊藤 大典, 寺田 圭奈恵, 澤井

美希, 小林 恵美子

071. 集中治療を要する症例における過大腎クリアランスはバンコマイシンの早期AUC乖離と関連する

石郷 友之¹, 伊部 裕太¹, 相神 智宏¹, 藤谷 好弘², 数馬 聡³, 黒沼 幸治⁴, 藤居 賢¹, 高橋 聡²

¹札幌医科大学附属病院薬剤部

²札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

³札幌医科大学医学部集中医療医学

⁴札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

【目的】抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022において、バンコマイシン（VCM）はAUCを指標とした投与設計が推奨されている。一方、集中治療を要する症例は、血行動態や腎機能が不安定であり、VCMの投与設計に難渋するが、過大腎クリアランス（ARC）が早期AUC乖離に影響するかは不明である。今回、ARCとAUC乖離との関連を検討した。

【方法】2017年1月から2022年4月までに救急・ICU病棟でVCMが開始された18歳以上の患者を対象とし、VCMTDMソフトウェアPATver2.1を用いてDay2のAUCを算出した。初回投与設計時の推算AUCと比較しベイズ推定によるAUCが30%以上高値であった症例を上方乖離とし、多変量ロジスティック解析を用いて上方乖離とARCの関連を検討した。ARCはCCr130 mL/min以上と定義した。

【結果】解析対象は172例（平均年齢 64 ± 14 歳、女性28%）で、31例にARC（18%）があり、33例（19%）に上方乖離があった。年齢、性別、BMI、1日の投与回数、ローディング投与の有無、持続的腎代替療法の有無から算出した傾向スコア（c統計量, 0.842; R^2 , 0.273）で調整後、ARCは上方乖離の独立した因子であった（オッズ比：7.39, 95%CI：2.60-21.02, $p<0.001$ ）。

【結論】集中治療を要する症例におけるARCは、早期のAUC乖離に関連することが示唆され、VCM使用を検討する際はARCを適切に評価する必要がある。

会員外共同研究協力者：柏木 悠里, 戸田 貴大, 福土 将秀

072. バンコマイシンのクリアランスの経時的変化の検討

遠藤 愛樹¹, 花輪 和己²

¹山梨県立中央病院薬剤部

²亀田総合病院薬剤部

【背景】バンコマイシン（VCM）は、腎臓から未変化体として大半が排泄される薬剤である。一般的に腎機能は成人において血清クレアチニン（SCr）値から評価され、VCMの投与量設計においても欠かせない。しかし、VCMの投与継続中の定常状態でSCr値や体重等に大きな変化は

ないものの血中濃度が上昇し、クリアランス (CL) の低下をしばしば経験する。今回、VCM の CL 値低下の推移を経時的に調査した。

【方法】2016.6-2022.5 のカルテによる後方視的な調査を行った。PAT で算出した VCM の初回測定時の CL 値を 1 とし、2 回目以降の測定から算出した CL 値を初回 CL 値で除した中央値の割合で比較した。今回の適応症例としては VCM 測定を最低 3 回行った症例とした。除外例は、VCM 投与中に腎排泄型の抗菌薬が追加又は変更になった場合とした。

【結果】今回の該当症例は 56 例で、初回測定 (中央値 2 日) に対する 2 回目測定 (中央値 4 日) の比は 98%, 3 回目測定 (中央値 7 日) の比は 92%, 4 回目測定 (中央値 10 日) の比は 91%, 5 回目測定 (中央値 12 日) の比は 88% と経時的な低下を認めた。これは VCM 単独症例の 29 例でも同様な結果であった。

【考察】今回の結果では、個人差はあるものの VCM 投与が 7 日を超えると CL 低下による蓄積を認めた。低下の原因としては、VCM による SCr 値では評価できない腎機能障害や分布容積の低下等も考えられる。本結果は、VCM の安全な投与継続のための採血時期や投与量調節に貢献できる可能性がある。

075. 髄膜炎を併発した小児の感染性心内膜炎に対して感染症治療支援を提案した一例

長谷川 拓也¹, 井出 和男¹, 川邊 一寛¹, 坂本 靖宜¹, 成田 由紀¹, 加藤 英明²

¹横浜市立大学附属病院薬剤部

²横浜市立大学附属病院感染制御部

【背景】小児の感染性心内膜炎 (IE) において、成人と比較して肺炎球菌の分離頻度は高い。また、肺炎球菌による IE は髄膜炎の合併率が 40% と高い。今回、小児患者の髄膜炎を併発した IE に対して、治療介入した一例を報告する。

【現病歴】2 歳 5 か月男児、PCV13 接種歴あり、先天性心疾患の既往なし。X-4 日より発熱あり近医受診。X-1 日再度発熱見られ、経過観察目的で他院へ入院。X 日、意識レベル変容あり。髄液検査を施行したところ、細胞数 33/mm³, 蛋白 120 mg/dL, 糖 0 mg/dL, 肺炎球菌迅速試験陽性であり、心エコーでは僧帽弁に疣贅がみられたため、IE と細菌性髄膜炎を疑い当院へ搬送された。

【経過】前医にて MEPM+CTX+DAP を開始されていたが、当院では PRSP を想定し CTX+VCM を提案。同日に僧帽弁の置換術が施行された。治療開始 5 日目にペニシリン感性の肺炎球菌が同定され、ペニシリン系薬の de-escalation を検討した。カリウム値上昇傾向であったため、カリウム投与が過多となりうる PCG ではなく、ABPC への de-escalation を提案した。合計 6 週間治療を行い、治療完遂した。

【考察】先天性心疾患の既往がない小児の IE は、起因菌や感受性の情報が限られている。経時的に症例に関わり、細菌の感受性、患者状態に基づき適切な治療支援を行うことが重要である。

076. 小児における新規母集団パラメータを使用したバンコマイシンの初期投与設計における予測性の検討

小泉 美優, 野城 敦子, 諏訪 淳一

東京都立小児総合医療センター薬剤科

【目的】バンコマイシン塩酸塩 (VCM) のソフトウェアを使用した小児の初期投与設計は現在確立されていない。一般的に用いられる小児を母集団とした安原式 (安原モデル) は、クリアランスの共変量に腎機能を反映する血清クレアチニン値 (sCr) が入っていない。そこで小児を母集団とした VCM の血中濃度推移を予測するモデル (当院モデル) を構築し、2017 年に報告した。安原式と当院モデルを用いて、トラフ値の予測性の比較検討を行った。

【方法】2021 年 4 月から 2022 年 3 月に当院で VCM の投与が行われた 15 歳未満の症例を対象とした。予測性の評価は、偏り ME, 正確性 MAE, 精度 RMSE を指標に用いた。統計解析は SPSS.ver.27 を使用し、有意水準 5% 未満を有意な差とした。

【結果】対象患者 88 例 (男児 50 名, 女児 33 名) の患者背景は、年齢 3.1 (0.7-7.4) 歳 (中央値 (四分位範囲)), 身長 86.0 (62.9-116.3) cm, 体重 12.1 (6.8-19.4) kg, VCM 投与量 58.8 (41.7-60.0) mg/kg/日, 実測トラフ値 7.5 (6.0-9.7) μ g/mL であった。安原モデルと当院モデルを比較すると、ME 8.6vs1.4 (95% 信頼区間 5.2-9.1), MAE 9.3vs3.7 (3.9-7.2), RMSE 11.6vs4.9 であった。

【考察】ME, MAE, RMSE より当院モデルで初期投与設計における予測精度が優れていると考えた。要因として、共変量に sCr を含むことが考えられた。小児患者に対して当院モデルを用いることで初期投与量設計を行うことが可能になるかもしれない。

077. 抗菌薬 TDM 実践ガイドラインに基づいた小児のゲンタマイシン投与量における血中濃度の推移と治療効果の検討

野城 敦子, 小泉 美優, 諏訪 淳一

東京都立小児総合医療センター薬剤科

【背景】抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドラインが改訂され、小児はゲンタマイシン (GM) の分布容積が大きいことから推奨投与量 (以下推奨量) が年齢ごとに 5 mg/kg (24 時間毎) より多い量に変更となった。しかし、トラフ値 1.0 μ g/mL を超える可能性が考えられるため安全性および 5 mg/kg での有効性について検討を行った。

【方法】2019 年 4 月から 2022 年 3 月に東京都立小児総合医療センターで GM が投与された生後 1 か月以上 16 歳

未満の小児を対象とした。適格基準は GM 5 mg/kg/day 単剤投与例、かつ血中濃度測定ありの患者とした。NICU 患者、体外循環使用例を除外した。予測トラフ値は実測トラフ値×推奨量/投与量で算出した。

【結果】対象症例 24 例は、年齢 4.1 (2.1-9.1) 歳 (中央値 (四分位範囲))、体重 11.7 (8.1-16.3) kg であった。実測トラフ値は、0.4 (0.3-0.4) $\mu\text{g/mL}$ 、予測トラフ値は 0.6 (0.4-0.7) $\mu\text{g/mL}$ であり、トラフ値 1 $\mu\text{g/mL}$ を超える割合は 5 mg/kg 投与群で 4.2% (1/24)、推奨量群で 17% (4/24) であった。年齢別で比較するとそれぞれ 2 歳未満群で 0.0%、40%、2~8 歳未満群で 0.0%、7.7%、8 歳以上群で 17%、17% であった。5 mg/kg での治療効果は、22 例が GM 投与終了後改善、2 例が感受性試験結果により他剤へ切替え後、改善した。

【考察】推奨量では予測トラフ値が 1 $\mu\text{g/mL}$ を超える割合が高くなり、5 mg/kg 投与の場合も治療終了できたことから、推奨量に一律に増量せず投与量を決定していく必要がある。

089. COVID-19 治療薬ソトロビマブの臨床効果に影響を与える要因に関する検討

大谷 真理子^{1,2}, 前田 正^{2,3}, 横尾 卓也^{1,2}, 柏木 克仁^{2,3}, 佐藤 高広^{2,3}, 安田 寛^{1,2}, 平山 忍^{1,2}, 坂本 真紀^{1,2}, 宮崎 泰斗^{2,3}, 吉澤 定子^{4,5}, 石井 良和^{2,5}, 舘田 一博^{2,4,5}

¹東邦大学医療センター大森病院薬剤部

²東邦大学医療センター大森病院感染管理部

³東邦大学医療センター大森病院総合診療・急病センター

⁴東邦大学医療センター大森病院臨床検査部

⁵東邦大学医学部微生物・感染症学講座

【目的】新型コロナウイルス感染症 (以下、COVID-19) 治療薬のソトロビマブは、オミクロン株が主流の第 6 波において中心的役割を果たした。一方、ワクチン接種者やオミクロン株に対する有用性に関するデータは限られている。本研究は、東邦大学医療センター大森病院 (以下、当院) におけるソトロビマブの使用状況と、その臨床効果に影響を与える要因を明らかにすることを目的として実施した。

【方法】2022 年 1 月~3 月に当院でソトロビマブが投与された入院患者 114 例のうち、COVID-19 に対する抗ウイルス薬が併用された 10 例を除く 104 例を対象に、後方視的にカルテ調査を行った。臨床効果の評価項目は重症化の有無とし、経過中に酸素投与が開始された場合を重症化ありと定義した。

【結果】患者は平均年齢 64.3 $\pm$ 15.8 歳、男性が 60.6%、重症度は軽症および中等症 I がそれぞれ 78.8% および 21.2%、ワクチン接種回数は 2 回および 3 回がそれぞれ 68.3% および 8.7% であった。全患者の 24.0% に重症化を認め、重症化群では非重症化群に比べて年齢、重症化リスク因子数およびパフォーマンスステータス (以下、PS) が有意に高

かった ($p<0.05$)。重症化の関連因子には、PS (オッズ比: 1.708, 95% 信頼区間: 1.179-2.474, $p<0.05$) のみ描出された。

【考察】PS が重症化の有意な関連因子として認められたことから、日常生活が制限されるような患者ではより一層重症化に注意が必要と考えられた。

会員外共同研究協力者: 松本 高広

096. 軽症・中等症 I COVID-19 患者における予後予測因子の検討

奥平 直毅

暇生会脳神経外科病院薬剤部

【背景】COVID-19 の重症化因子は多数報告されており、「新型コロナウイルス感染症 診療の手引き第 8.0 版」によると 10 項目のバイオマーカーが死亡と挿管と有意に関連していると記されている。しかし「軽症から中等症への増悪」のような軽度の増悪を予測する因子の報告は乏しく、軽症・中等症 I 患者に対する採血検査の必要性は疑問が残る。今回、軽症・中等症 I COVID-19 患者を対象とした予後予測因子について検討したので報告する。

【方法】2022 年 1 月~3 月に入院した 82 名の COVID-19 患者のうち軽症・中等症 I 患者 56 名を対象とし、重症度が変わらず退院した群と重症度が増悪した 2 群に分け、それぞれ入院時の血液検査から各種項目の ROC 曲線を作成し、予後予測に適したカットオフ値を算出した (追加検討は 2022 年 4 月~8 月に入院した軽症・中等症 I 患者 54 名)。

【結果】入院時の血液検査項目と予後増悪の ROC 曲線を作成したところ、各種 AUC はフェリチン: 0.76, CRP: 0.70, LDH: 0.69, KL-6: 0.68, CPK: 0.64, BNP: 0.6, 肺サーファクタント: 0.48, TARC: 0.51。フェリチンの AUC は他の項目と比べ高値であり、カットオフ値は 271 ng/mL であった。

そこでフェリチンに着目し、2022 年 4 月~8 月の期間追加検討を行った。2022 年 1 月~8 月のフェリチンと予後増悪の ROC 曲線は AUC: 0.782, カットオフ値: 246 ng/mL となった。

【考察】結果より、フェリチンが軽症・中等症 I COVID-19 患者の予後予測因子として有用であることが示唆された。追加検討期間にオミクロン株から変異株へと流行株が変わっていたが、フェリチンの予後予測性には大きな影響が見られなかった。カットオフ値に関しては追加検討でやや変化があり、今後症例の蓄積が必要である。

本検討により、感染早期のフェリチン値が、比較的軽症の COVID-19 患者における入院可否決定や薬剤選択の参考になりうると考えられた。

102. COVID-19 対応病棟における血液培養陽性率、コンタミネーション率の解析

北川 侑¹、櫻場 秀一²、原 弘士¹、小泉 晶子¹、加藤 英明³

¹横浜市立脳卒中・神経脊椎センターインфекション・コントロール・チーム

²横浜市立市民病院薬剤部

³横浜市立大学附属病院感染制御部

【緒言】COVID-19 には一定の確率で細菌感染合併があることが知られているが詳細は不明である。隔離病棟では個人防護具着用により医療手技が行いにくいいため血液培養汚染率が上がる可能性があり、実態を解析した。

【方法】2021 年 1 月から同年 9 月までに当院の COVID-19（軽症～中等症）専用病棟に入院した患者 289 名で採取された血液培養の結果を、電子カルテを使用して後ろ向きに観察した。血液培養は 2/2 セット陽性か、1 セット陽性でもグラム陰性桿菌など臨床上陽性と考えられるものや、患者のバイタルサイン、重症度などを鑑み真の菌血症と定義した。

【結果】28 例で血液培養が採取された。血液培養が 1 セット以上陽性となったのは 16 例あり、そのうち 9 例が真の菌血症と考えられた。最も多かったのが CNS（4 例、複数菌検出による重複を含む）、次いで *E. coli*（2 例）、*Candida albicans*（2 例）等であった。16 例のうち 7 例がコンタミネーションと考えられた。コンタミネーションと判断された菌種は CNS（3 例）、*Corynebacterium*（1 例）であった。

【考察】血液培養が採取された 28 例での血液培養陽性率は 32%、コンタミネーション率は 25% であった。日本での血液培養コンタミネーション率は 1～15%、真の陽性率は 10～20% と報告されており、当院 COVID-19 病棟において真の菌血症率、コンタミネーション率ともに高いと考えられた。軽症～中等症患者においても COVID-19 の影響で真の菌血症率が高くなっていると考えられ、血液培養のコンタミネーション率増加に関しては、隔離病棟による手技の困難さが関与しているものと考えられる。隔離病棟下の清潔操作は困難であるが、積極的な血液培養の採取の重要性が示唆された。

104. COVID-19 専用病棟における抗菌薬使用状況について

神足 杏子、藤原 央樹

神戸救済会病院薬剤部

【目的】新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的流行に伴い、当院も COVID-19 専用病棟を設置し治療に携わっている。COVID-19 は細菌感染症を合併する症例もあり、抗菌薬が併用される場合がある。そこで今回、COVID-19 専用病棟における抗菌薬使用状況を調査した。

【方法】2021 年 4 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日に当院 COVID-19 専用病棟に入院した全患者を対象とし、同期間

内の抗菌薬使用の有無とその種類、AUD、DOT、AUD/DOT 等について調査した。なお、対象期間は COVID-19 専用病棟入院期間中とし、転棟または退院後は除外とした。

【結果】対象患者は 292 名のうち抗菌薬使用は 82 名であった。使用された主な抗菌薬は SBT/ABPC 18 件、CTRX 40 件、TAZ/PIPC 13 件、MEPM 6 件で主な処方理由は細菌性肺炎が多く COVID-19 専用病棟の使用抗菌薬の AUD と DOT はその他の病棟と比較すると COVID-19 専用病棟で有意に小さかった。AUD/DOT は COVID-19 専用病棟とその他の病棟で有意差はなかった。

【考察】入院時の肺炎は細菌性か COVID-19 かの判断が難しく COVID-19 と診断されるまでの短期間のみ抗菌薬を使用した症例も多く、COVID-19 専用病棟ではその他の病棟と比較し AUD や DOT が小さくなったと考えられる。また COVID-19 専用病棟では、入院中に細菌感染症を発症し抗菌薬が追加されたが隔離解除後は早急に転棟・退院するため、入院日数がその他の病棟と比較し短い傾向であることも結果に影響していると考えられる。

107. COVID-19 の流行下での当院における AST 活動

小林 友里、大藤 貴、池田 裕

国立国際医療研究センター国府台病院

【背景】本邦では 2020 年 2 月より新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が国内で流行した。COVID-19 の流行による抗菌薬使用量の影響は明らかではない。

【目的】COVID-19 流行前、流行後で抗菌薬使用量を比較し、今後の AST 活動としてどのような介入を行う必要があるのか検討する。

【方法】COVID-19 流行前である 2019 年 4 月から 2022 年 4 月までの抗菌薬の使用量（Antimicrobial usage : AMU）を抗菌薬の評価指標を用いて比較、検討する。

【結果】広域抗菌薬と抗 MRSA 薬についての AUD を示す。2019 年が COVID-19 の流行前、それ以降がコロナ流行期である。COVID-19 の流行に伴い増加、メロペネムは 5.66、8.20、7.26 と増加傾向であった。一方でバンコマイシンは 7.42、6.41、6.82 と大きな変化は見られなかった。

【結語】COVID-19 の流行下で AST 活動を行う上で、広域抗菌薬を含む抗菌薬の使用量の推移を評価指標を用いて比較、検討することが重要であると考えられる。それらは、COVID-19 の収束がみえない現状での AST 活動を行う上で新たな介入を検討するきっかけとなると考える。

109. SARS-CoV-2 に対する各種消毒薬の有効性

吉田 拓真、中南 秀将

東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

【目的】新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）は、エンペロープを有するためアルコールによる消毒が奏功する一方、クロルヘキシジンの効果は低いとされている。しかし、

SARS-CoV-2 に対する消毒薬の有効性を網羅的に評価した報告が少なく、医療機関において消毒薬の選択に苦慮することも少なくない。そこで、本研究では、SARS-CoV-2 に対する各種消毒薬の抗ウイルス活性を評価し、COVID-19 の感染対策に有効な消毒薬を明らかにすることを目的とした。

【材料・方法】使用した SARS-CoV-2 WK-521 株は、VeroE6/TMPRSS2 細胞を用いて培養した。抗ウイルス活性は、欧州規格 EN14476 に従って、オラネキシジン、エタノール、次亜塩素酸、クロルヘキシジン、ベンザルコニウム、アルキルジアミノエチルグリシン、ポビドンヨードの 7 薬剤について、1 分間および 3 分間におけるウイルス力価を測定して評価した。

【結果・考察】既報のとおり、クロルヘキシジンは、3 分間の作用時間でもウイルスが生残していた。一方、オラネキシジン、エタノール、次亜塩素酸、ベンザルコニウム、アルキルジアミノエチルグリシン、ポビドンヨードは、1 分間の作用時間でウイルスを検出限界以下まで減少させた。本研究から、SARS-CoV-2 に対するクロルヘキシジンの有効性が低いことが改めて示された。また、同じビグアナイド系のオラネキシジンが SARS-CoV-2 に有効であることが明らかとなった。

会員外共同研究協力者：渡辺 里香

116. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する拡散増幅法による入院時スクリーニング検査の有用性

屋形 智之

明理会中央総合病院循環器科

COVID-19 の感染拡大を受けて入院時にスクリーニング検査を実施する施設が散見されるが、当院でも院内で大規模クラスターを経験したことを契機に入院患者全例を対象とした拡散増幅法検査によるスクリーニングを開始した。当院は総病床数 311 床の総合病院で待機入院では入院当日から入院前 2 日以内、緊急入院の場合は入院時に TMA 法あるいは LAMP 法による検査を実施した。無症候の医療スタッフに対する定期的な検査は行わなかった。2020 年 11 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日の期間で入院総数は 7128 件 (平均 419.3 件/月) であった。入院時検査において陽性となった症例は 54 例 (0.76%) であり、全例が有症状あるいは濃厚接触者であった。無症候の症例が入院時検査で陽性となった件数は 0 例であった。一方で観察期間中に 11 件の COVID-19 の院内伝播が発生しており、医療スタッフを感染源とする院内伝播は 4 件で、感染源不明も 4 件であった。スクリーニング検査陰性の患者が入院後に発症して感染源となったことが予想されたのは 3 件であった。院内伝播による総感染者数は 115 人であり、入院患者 82 人 (71.3%)、スタッフ 33 人 (28.7%) であった。COVID-19 による死亡は 1 人 (0.9%) であり、関連死とされたのは 4

人 (3.5%) であった。当院の経験からは入院時の拡散増幅法検査によるスクリーニングで無症候患者を同定できる確率はパンデミック期においても少なく、院内クラスターの発生を抑制する効果は乏しいものと考えられた。

会員外共同研究協力者：堅山 純子

120. 若い世代での定期的な朝食摂取と十分な睡眠時間は新型コロナワクチンの全身性有害事象を減少させる

鈴木 景子, 三浦 智孝, 手塚 宜行

岐阜大学大学院医学系研究科感染症寄附講座

【背景】新型コロナワクチンの有害事象発現リスク因子として、若い世代が挙げられており、有害事象リスクの高い、生活習慣の不安定な若い世代での要因を明らかにする必要がある。

【方法】岐阜大学での職域接種で新型コロナワクチン (スパイクバックス筋注) の接種を受けた学生に対し、Microsoft Forms を用いて、接種当日、翌日の全身性有害事象 (発熱、倦怠感、頭痛、筋痛、関節痛、嘔気、下痢、皮疹) と局所有害事象 (接種部位の疼痛、腫脹、発赤) の回答を得た。また健康診断結果より性別、BMI、アレルギー歴、運動習慣、朝食摂取の頻度、睡眠時間を抽出した。

【結果】有効な回答・健康診断結果が得られたのは 3297 件 (1 回目: 1626 件, 2 回目 1215 件, 3 回目 456 件) であった。接種回数の増加と女性が接種当日と翌日の全身性・局所有害事象の増加と関連していた (いずれも $p < 0.05$)。また BMI の低さが接種当日と翌日の全身性副反応の増加と関連していた ($p < 0.05$)。定期的な朝食の摂取と睡眠時間が長いことが接種当日の全身性副反応の減少と関連していた。

【結論】新型コロナワクチンの有害事象が多い世代でも、接種回数と女性はリスク因子であり、定期的な朝食の摂取、十分な睡眠が接種当日の全身性副反応を減少させることが明らかになった。予防接種後の有害事象を減らす意味でも、若い世代が生活習慣を整えることは重要である。

129. Demonstration of horizontal gene transfer of mcr-1 with a single nucleotide mutation as a marker between isolates

ホアン ティ テン ホア, 山本 容正

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

The widespread dissemination of phenotypic colistin-resistant (COR) bacteria in the community threatens public health. The horizontal gene transfer of the mobile colistin resistance gene via plasmids is thought to be one of the main mechanisms for dissemination. However, genotypic evidence to prove this in community settings is limited. This study used genome analysis to demonstrate the direct horizontal colistin resistance gene transfer via

plasmids in isolates from the community. A total of 19 isolates of COR *Escherichia coli* from stool specimens of 23 residents from seven households in the Vietnamese community were assessed in this study. The whole-genome sequence data of isolates were acquired using a combination of short-reads and long-read sequencing. Analysis of the genomic data was performed using online tools. Analysis of the genomic data of COR *E. coli* isolates revealed that the isolates from two residents of different households had a similar IncP1 plasmid possessing mcr-1.1, marked with a single nucleotide mutation at the same position. The study provided direct evidence to prove that mcr was horizontally transmitted among bacteria in community residents.

130. 下水由来のカルバペネマーゼ産生グラム陰性菌のゲノム解析

馬場 啓聡, 金森 肇

東北大学大学院医学系研究科総合感染症学分野

【背景】下水中には様々な薬剤耐性菌が検出されるが、その実態は明らかでない。今回、下水由来のカルバペネム産生菌 (CPO) のうち、臨床的に分離頻度が高く薬剤耐性が問題となりやすい *Aeromonas* 属菌、*Pseudomonas aeruginosa* 及び *Acinetobacter baumannii* のゲノム解析を行った。

【方法】2020~2021年に東北地方の下水処理場の流入下水から採水した試料をカルバペネム耐性菌選択培地で培養し、単離・同定された上記3菌種に対しPCR法によるカルバペネマーゼ遺伝子 (*blaIMP*, *blaGES*, *blaNDM*, *blaKPC*, *blaVIM*, *blaOXA-48*) の検出を行い、陽性株に対し全ゲノム配列解析を行った。

【結果】*Aeromonas* 属菌 38 株中 14 株 (37%), *P. aeruginosa* 12 株中 1 株 (8.3%) 及び *A. baumannii* 153 株中 1 株 (0.7%) で何れかのカルバペネマーゼ遺伝子を検出した。全ゲノム配列解析によって *Aeromonas* 属菌 14 株中 10 株はこれまで報告のない *blaGES-24* 保有 *A. taiwanensis* と同定された。*P. aeruginosa* は *blaIMP-1* を、*A. baumannii* は *blaOXA-69* を保有していた。

【結論】下水中から臨床的に重要な CPO が分離されたことから、環境中の薬剤耐性モニタリングが重要と考えられた。

会員外共同研究協力者：西山 正晃, 武井 祐美子, 渡部 徹

131. 各種キノロン系薬を曝露させた *Escherichia coli* の変異頻度

伊藤 亮太, 佐藤 匠, 河村 真人, 藤村 茂

東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

【目的】現在、キノロン耐性 *Escherichia coli* の分離頻度が上昇している。我々は第70回本学会総会において、*E.*

coli に対して ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX), sitafloxacin (STFX), garenoxacin (GRNX) および lascufloxacin (LSFX) を5回MSW負荷させたとき、それぞれ100%, 45%, 72%, 54%, 27%が耐性を獲得することを報告した。この耐性獲得傾向の違いを明らかにするため、今回は各キノロン系薬曝露時の変異頻度を検討した。

【方法】菌株は *E. coli* 臨床分離株10株を使用した。変異頻度の測定は rifampicin (RFP) 法にて行った。すなわち、sub-MIC の各薬剤を含む MHB で被験菌株を24時間培養した後、菌液を RFP 100 µg/mL を含有する MHA および抗菌薬フリーの MHA にそれぞれ接種し、生菌数を測定した。変異頻度は、全菌数に対する RFP 耐性菌数の比として示された。

【結果】抗菌薬を曝露しない Control 群では、*E. coli* の変異頻度 (平均値) は $10^{-8.4}$ だった。LVFX および LSFX を曝露させた群の変異頻度はそれぞれ $10^{-8.5}$, $10^{-8.2}$ であり、Control とほとんど変わらなかった。一方、CPFX, STFX および GRNX を曝露させたとき、変異頻度はそれぞれ $10^{-8.0}$, $10^{-7.5}$, $10^{-7.7}$ に上昇した ($P < 0.05$)。

【考察】LVFX は Control から変異頻度を上昇させず、CPFX, STFX, GRNX は有意に上昇させた。現在のキノロン耐性 *E. coli* は、LVFX の曝露よりも、CPFX, STFX または GRNX の曝露による影響があるのかもしれない。

135. Daptomycin 再曝露により生じた色素産生性が異なる同薬非感受性 MRSA variants に対する細菌学的解析

金坂 伊須萌, 森田 将弘, 勝瀬 明子, 小林 寅詔

東邦大学看護学部感染制御学

【目的】*S. aureus* は SCVs や色素産生性など表現型を変化させることで生存能力を高めていると考えられている。今回、DAP 非感受性 (NS) MRSA に対し *in vitro* 下で DAP 再曝露を行い、同一株より派生した表現型が異なる variants に対する解析を実施し検討を行った。

【方法】DAP 投与後に同薬に耐性化した MRSA を DAP に再曝露させ、colony size や色素産生性が異なる3種の variants (V1, 2, 3) を得た。生化学的性状、増殖能、色素産性、試験菌株に対する好中球殺菌能試験を実施した。さらに、staphyloxanthin 合成、呼吸系に関連する遺伝子の発現量および一部遺伝子のシーケンス解析を実施した。

【結果】全ての variants は DAP-NS を示し、親株と比較し small colony を呈した。また、増殖能の低下、DNase および Coagulase 産生性の消失が認められた。V2 は色素が消失し白色を呈した一方で、V3 は色素の増強が認められた。全ての株において STX 生合成に関連する *crtM*, *crtN* の発現量が有意に増加し、色素が消失した V2 のみ *ispA* に nonsense 変異 (p.Gln159Ter) が認められた。親株および V2 は好中球存在下において生菌数は有意に減少したが、V1 および V3 は好中球による殺菌に抵抗を示した。

【考察】DAP-NS MRSA は、DAP 再暴露により表現型が異なる variants が誘導されることが明らかとなった。特に色素産生性が増強した variant においては好中球による殺菌作用を殆ど受けなかったことから、DAP 長期投与による variants 発生に注意が必要である。

136. 日和見感染に関連するアクネ菌の菌株特異性と病原因子の解明

中瀬 恵亮¹、小泉 珠理¹、平井 由児²、中南 秀将¹

¹東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

²東京医科大学八王子医療センター感染症科

アクネ菌 *Cutibacterium acnes* は、ざ瘡（ニキビ）の増悪因子として広く知られている皮膚常在菌である。一方で、日和見感染症の病原体としての報告が増加している。本研究では、感染症関連アクネ菌の特徴を明らかにするため、分子疫学的解析および病原因子の探索を行った。菌株は、2013-2020 年に東京医科大学八王子医療センターの 17 診療科から分離されたアクネ菌 271 株を使用した。遺伝子型は single-locus sequence typing (SLST) で決定した。バイオフィーム形成量は、Microtiter 法を用いて、クリスタルバイオレットで染色・定量した。遺伝子型を決定した結果、開放膿などの非侵襲性部位ではざ瘡由来株に多い SLST clade A および F の菌株が多かった。一方で、カテーテルなどの医療機器では clade K、血液などの侵襲性部位では clade H の菌株が多かった。バイオフィーム形成能を評価した結果、全体の 23.6% が高バイオフィーム形成株に分類され、そのほとんどが clade H および K の菌株であった。したがって、特定のアクネ菌株が感染症の起因菌となることが示唆された。これらの菌株はヒアルロニダーゼ遺伝子を有しており、ヒアルロン酸およびその構成分子を添加することで、バイオフィーム形成量の亢進が認められた。本研究より、特定の菌株がアクネ菌の感染症発症に関連し、その病原因子としてヒアルロニダーゼが重要である可能性が示唆された。

137. *Staphylococcus aureus* における Azithromycin 併用曝露の抗 biofilm 効果

佐藤 匠、伊藤 亮太、河村 真人、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

【背景】*Staphylococcus aureus* は、ときに人工関節に biofilm を形成することから、骨髄炎や人工関節周囲感染では抗菌薬治療が奏功しにくい。これらの治療効果を改善するため、ときに rifampicin (RFP) の併用が試みられるが、我々は第 69 回日本化学療法学会総会において、*S. aureus* は 8 時間で RFP 耐性を獲得することを示した。他の薬剤では、azithromycin (AZM) は、*Pseudomonas aeruginosa* のクオラムセンシングを抑制による抗 biofilm 効果が報告されている。Biofilm 形成 *S. aureus* に対しても同様の効果が期待されるものの、その基礎的検討は少ない。

【方法】菌株は *S. aureus* ATC 29213 株を使用した。ステンレスワッシャーに biofilm を形成させ、骨組織移行濃度の imipenem (IPM)、vancomycin (VCM) および daptomycin (DAP) を 24 時間曝露させ、生菌数を測定した。また、各抗菌薬と RFP または AZM 併用曝露においても同様に生菌数を測定した。さらに、各抗菌薬曝露生残株の薬剤感受性を決定した。

【結果】Biofilm 形成 *S. aureus* の生菌数は 8.0 log CFU/mL だった。IPM 曝露は生菌数を 24 時間で 4.0 log CFU/mL まで減少させ、48 時間後に検出限界以下を示した。対して VCM および DAP 単剤ではほとんど殺菌効果が認められず、72 時間後にそれぞれ 9.0, 6.8 log CFU/mL 生残した。一方 RFP、AZM を併用したところ、3 剤全てで殺菌効果が改善され、その効果は AZM の方が優れていた。また、RFP 曝露後生残株は耐性を示したが、AZM 耐性は認められなかった。

【結語】Biofilm 形成 *S. aureus* に対する AZM 併用療法は、単剤よりも短時間で殺菌できる可能性が示唆された。

141. 各種抗菌薬の *in vitro* 曝露による *P. aeruginosa* PAO1 の生残について

田村 友梨奈、河村 真人、佐藤 匠、藤村 茂

東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

【目的】我々は、第 70 回本学会総会において接種菌数が多い場合に IPM や PIPC などの殺菌力が低下することを報告した。今回は、*P. aeruginosa* の接種菌数が異なる条件下において各種抗菌薬の殺菌能を検討した。

【方法】使用薬剤は、IPM、MEPM、PIPC、CPFX および AMK の計 5 剤とした。*P. aeruginosa* PAO1 株の接種菌数を 10^6 CFU/mL、 10^5 CFU/mL および 10^4 CFU/mL に調整した培養液に、各抗菌薬常用量投与時の Cmax になるように添加し 3 h および 24 h 振盪培養後、菌数を測定した。また、 10^5 CFU/mL の菌量における IPM、PIPC および AMK 曝露後 24 h、48 h、72 h、96 h、120 h の菌数変化も観察した。

【結果】被験菌数 10^6 CFU/mL において、CPFX 曝露 24 h のみ、 10^5 CFU/mL では、MEPM と CPFX 曝露 3 h で完全に殺菌された。しかしながら、IPM、PIPC および AMK は、曝露 3 h で 10^2 CFU/mL 程度の菌数減少が確認されたが、24 h 後には 10^4 - 10^5 CFU/mL に増加した。このときの試験管内の培地に混濁は認められなかった。また、 10^4 CFU/mL においては IPM 曝露 24 h で完全に殺菌されたが、PIPC および AMK では殺菌されずに菌数は保持された。IPM および AMK 曝露 120 h では 10^8 CFU/mL に菌数が増加したが、PIPC では生菌数が 10^5 - 10^6 CFU/mL で推移した。

【結語】MIC 測定基準となる 10^5 CFU/mL の接種菌数に対し、MIC 値より高い濃度で 24 h 曝露しても、PIPC と AMK は完全に殺菌できなかった。

143. 迅速 SNP 検出法を用いたカルバペネマーゼ産生遺伝子の重型分類法の構築

大神田 敬, 越川 拓郎, 竹村 弘

聖マリアンナ医科大学微生物学

【背景】国際的に蔓延している OXA-48 型カルバペネマーゼには多くの重型があり, その種類によって各種カルバペネム分解能が異なる。今回, OXA-48 型カルバペネマーゼ産生遺伝子とその SNP を同時に検出可能なアッセイを用いて, OXA-48 型カルバペネマーゼの重型分類を試みたので報告する。

【方法】国内外で分離された OXA-48 型産生株 (OXA-48/-181/-232/-244) 30 株を使用し, イミペネムおよびメロペネムの感受性を測定した。各重型の塩基配列とカルバペネム感受性を基にプライマーおよび Q プローブを設計し, GENE CUBE にて核酸増幅および融解曲線解析を実施した。

【結果】各産生株のカルバペネム感受性は, OXA-48/-244 が感性, OXA-181/-232 が耐性を示した。我々が設計したプライマープロローブは, 僅か 30 分で各 OXA-48 型産生株を 100% の精度で検出した。また同時に, 融解曲線のピーク温度の違いによって重型を OXA-48/-244 群と OXA-181/-232 群に分類した。

【結論】我々の試みは, 迅速 SNP 検出法による重型分類がカルバペネマーゼ産生菌感染症に対する迅速かつ正確な抗菌薬選択の一助になる可能性を示唆している。

145. 菌液スパイク血液培養検体を用いた高速ナノポア型 NGS による全ゲノム解析プロトコルの評価

青木 弘太郎, 石井 良和, 館田 一博

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

本研究は, 血液培養検体からサブカルチャーを省略しつつ網羅的な菌種同定および薬剤耐性遺伝子 (ARGs) 検出を行う高速ナノポア型 NGS による全ゲノム解析プロトコルの性能を評価することを目的とした。

MiSeq (イルミナ) によるドラフト全ゲノム解析により菌種および ARGs が明らかな *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* の 6 菌種から 2 株ずつ, 計 12 株供試し, それぞれスパイクして血液培養検体を調製した。10 mL の培養液から菌体を回収後, magLEAD (PSS) により DNA を抽出した。Rapid Sequencing Kit により調整したライブラリを Flongle (いずれも ONT) により一晩解読し, 目的の情報解析を行った。MiSeq の解析結果より, 保有 ARGs 数は範囲 3-12, 中央値 10 であった。

Flongle の出力量は範囲 7-1,020 Mb, 中央値 249 Mb だった。すべての菌株は正しく菌種同定された。約 50 Mb 以上解読された 8 株はすべての ARGs が検出できた。*E. coli* と *K. pneumoniae* それぞれ 1 株で半数程度の ARGs が検出

できなかった。残りの 2 株は *E. faecium* であり, 解析に十分な出力が得られなかった。

Flongle の出力が十分に得られれば, サブカルチャーなしに血液培養ボトルから網羅的な菌種同定および ARGs 検出が可能である。しかし, 出力のばらつきおよび *E. faecium* の解析不可例を改善する必要がある。

会員外共同研究協力者: 小森 光二, 三浦 将太

150. 感染管理システム施設連携研究会による注射用抗菌薬の使用動向および耐性菌分離率に関する国内共同サーベイランス

天野 哲史^{1,2}, 稲塚 信郎^{1,2}, 西村 拓哉¹, 仲松 正司¹, 潮平 英郎¹, 長内 克嘉¹, 佐々木 悟¹, 菅原 義紀¹, 小山 和明¹, 白野 倫徳¹, 竹野 智彦¹, 宮川 雅行¹, 三谷 晶子¹, 中木原 由佳¹, 小林 薫¹, 梅津 篤¹, 鈴木 謙¹, 岡本 昌紀¹, 森兼 啓太¹

¹感染管理システム施設連携研究会

²碧南市民病院

【目的】感染管理システム施設連携研究会 (以下, 当研究会) では, 全国 20 施設が参加し, 国内共同サーベイランスを実施している。当研究会で得られたデータを経時的に調査, 検討したので報告する。

【方法】期間は 2018 年 7 月~2021 年 6 月の 3 年間とした。感染管理システムよりデータを抽出し, 抗菌薬使用密度 (AUD), 抗菌薬使用日数 (DOT), 抗菌薬使用均質度 (AHI) と耐性菌分離率を算出した。なお AHI は, 9 種に分類した抗菌薬カテゴリー毎の 50% タイル値を標準と考えて算定した当研究会独自の改変 AHI を用いた。

【結果】50% タイル値の経年推移では, AUD が 124.9 → 132.0 → 141.3 と増加傾向, DOT は 193.9 → 192.6 → 208.5 と 2020 年期で著明に増加していた。AUD/DOT では, TAZ/PIPC が 0.65 → 0.72 → 0.73, MEPM が 0.64 → 0.60 → 0.69, AHI は 0.803 → 0.797 → 0.786, 分離率は MRSA が 0.473 → 0.497 → 0.446, ESBL 産生大腸菌が 0.245 → 0.241 → 0.160, カルバペネム耐性緑膿菌が 0.131 → 0.122 → 0.140 だった。AUD/DOT と耐性菌分離率の関連では, 3 年間を通して有意差を認めたものはなかった。新型コロナ対応で有効病床が減ったことが DOT 増加の一因と推察されるが, AUD/DOT は 1 に近づいており, 徐々に広域抗菌薬の投与量適正化が進んでいるものと推察できた。

【考察】今後も継続してサーベイランスを実施し, 抗菌薬使用動向と耐性菌分離率との関係性における種々のデータを蓄積していきたい。

152. 日本と韓国で分離された強毒型 MRSA の比較解析

金子 寛

東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

【目的】近年、本邦において、Panton-Valentine leukocidin (PVL) を産生する強毒型 MRSA が増加しており、その大部分を USA300 とその近縁株が占めている。一方、韓国における USA300 の流行は限定的とされてきた。本研究では、日本と韓国で分離された PVL 陽性 MRSA を比較解析した。

【材料・方法】2018 年から 2019 年にかけて、本邦の 5 医療機関から分離された MRSA 179 株、および韓国の 2 医療機関から分離された MRSA 283 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。遺伝子型は Multilocus sequence typing (MLST) および pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) により解析した。また、全ゲノム配列は次世代シーケンサにより決定した。

【結果・考察】日本と韓国で分離された MRSA における PVL の検出頻度は、それぞれ 11.7% および 9.5% であり、大きな差は認められなかった。PVL 陽性 MRSA の遺伝子型を決定したところ、両国ともに約 7 割が USA300 であり、一部の株は由来にかかわらず 100% の相同性を示した。また、両国から分離された USA300 の抗菌薬感受性は類似していた。さらに、100% の相同性を示した 7 株の USA300 について比較ゲノム解析を実施したところ、同一系統内に日本および韓国由来の株が混在していた。したがって、USA300 が両国間で伝播していることが強く示唆された。

会員外共同研究協力者：横森 詩穂，高玉 駿介，Eu Suk Kim

154. 薬剤耐性緑膿菌の分子疫学的解析

小泉 珠理¹，中瀬 恵亮¹，平井 由児²，中南 秀将¹

¹東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

²東京医科大学八王子医療センター感染症科

緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* は、ヒトにおける重要な日和見感染症の病原体であり、院内肺炎や尿路感染症、血流感染症など多彩な感染症を引き起こす。近年、カルバペネム (CP) 系、キノロン (FQ) 系、アミノグリコシド (AG) 系の 3 系統に耐性を示す多剤耐性緑膿菌 (MDRP) が世界中で分離されている。一方で、本邦における MDRP の分子疫学研究は少なく、薬剤耐性緑膿菌の現状は不明である。そこで、本研究では、病院で分離された緑膿菌の分子疫学的解析を行った。緑膿菌は、2016-2021 年に東京医科大学八王子医療センターで分離された 65 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。さらに、multilocus sequence typing (MLST) を用いて sequence type (ST) を決定した。分離された緑膿菌 65 株のうち、25 株 (38.5%) が喀痰などの呼吸器検体から得られた。CP 系、FQ 系、AG 系のいずれか 2 系統に耐性を示すものは 25 株 (38.5%) で様々な ST に分類された。一方、MDRP は 7 株 (12.3%) 認められ、

すべてが国際的 high risk clone である ST235 を含む CC 235 に分類された。コリスチン耐性株は 19 株 (29.2%) 認められ、ST235 を含む様々な ST に分類された。本研究から、6 年間で 2 系統耐株だけではなく、MDRP が出現し、薬剤耐性株の多様性が示された。今後も流行状況を把握し、流行の拡大を防止することが重要だと考える。

155. 宮城県内の湖沼におけるキノロン耐性菌の検出について

菅野 莉子¹，佐藤 匠²，篠崎 浩司¹，田村 友梨奈²，高橋 実央²，河村 真人²，藤村 茂²

¹国際医療福祉大学成田病院薬剤部

²東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

【目的】インドや南アフリカにおいて河川から薬剤耐性菌が検出される報告が散見され、河川や湖沼などが薬剤耐性菌に汚染されている可能性が指摘されている。一方、我が国においてこうした環境の薬剤耐性菌調査の報告は少ない。今回我々は、湖沼におけるキノロン耐性菌の検出状況を調査した。

【方法】宮城県内の湖沼 (1ヶ所) の異なる 3 地点から採水し、そのうち 100 mL を 0.45 μ m メンブレンフィルターを用いて濾過した。その後、フィルターを levofloxacin (LVFX) 2 μ g/mL 含有 MHA 上で 24 時間培養した。発育した株の菌種は ID テストによって決定し、これらの菌に対する MIC を測定した。

【結果】採水した 3 地点の全てからキノロン耐性株が検出され、その菌種は *Cedecea lapagei*, *Serratia marcescens*, *Actinobacillus capsulatus*, *Escherichia coli* だった。*E. coli* に対する LVFX の MIC は 32 μ g/mL だった。

【考察】湖沼は株のリザーバーになっている可能性が示唆された。今回、生活排水の流入がない湖沼水からキノロン耐性株が確認された。こうした耐性株は、野鳥や動物を介して自然環境中に拡散している可能性がある。

157. 腓液漏に伴う腹腔内膿瘍に対する抗生剤選択

梶岡 裕紀

岡山済生会総合病院外科

【背景】腓頭十二指腸切除術後の腓液漏 (以下：PDF) に伴う腹腔内膿瘍に対してはドレナージが推奨されるが、画像検査を用いても腹腔内膿瘍かどうか判然としない場合がある。その際に抗生剤投与することが多いが、至適抗生剤は定まっていない。

【方法】当院における PDF (ISGPS grade B, C) の 83 症例で検出された菌種とその抗生剤感受性試験の結果から至適抗生剤について検討し、さらに IDSA ガイドラインによる推奨抗生剤と比較した。本研究における至適抗生剤とは検出された菌種において 90% 以上の感受性があるものと定義した。

【結果】検出された菌種数は1種類が43例、2種類が24例、3種類以上が16例であった。分離菌は *Enterobacter cloacae* が28例と最多であり、続いて *Enterococcus faecalis* 20例、*E. coli* 12例、*E. faecium* 10例と続いた。TAZ/PIPCは *E. cloacae* に対して94%の感受性があり、他の菌種に対しては100%の感受性があった。VCM/TEIC/LZDはすべてのGPCに90%以上の感受性があった。その一方でcarbapenemやTAZ/PIPCの *Enterococcus* に対する感受性は低かった。

【考察】TAZ/PIPCがGNRに対しては至適であり、VCM/TEIC/LZDがGPCに対しては至適であった。IDSAガイドラインと比較し、抗MRSA薬による *Enterococcus* をカバーしたエンピリックな抗生剤選択が適切であると考えられた。

【結語】PDFに伴う腹腔内膿瘍に対して抗生剤治療を行う場合にはTAZ/PIPC+VCM/TEIC/LZDを選択することが必要である。

160. *Candida albicans* は尿糖の存在下で増殖促進に加えてアゾール系やフルシトシンの抗真菌薬の感受性が低下する

桒山 佳樹^{1,2,3}, 佐藤 豊孝^{3,4,5}, 高橋 聡⁶, 舛森 直哉², 横田 伸一³

¹NTT 東日本札幌病院泌尿器科

²札幌医科大学医学部泌尿器科学講座

³札幌医科大学医学部微生物学講座

⁴北海道大学大学院獣医学研究院獣医学衛生学教室

⁵北海道大学大学院国際感染症学院

⁶札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

【背景】糖尿病は真菌感染症の危険因子とされている。本研究では、尿糖が *Candida albicans* の増殖や薬剤感受性に与える影響を検討した。

【方法】臨床的に尿より分離された *C. albicans* を使用した。健康成人ボランティアの尿に各グルコース量 (0, 300, 3000 mg/dL) を添加した培地を作成した。各培地における増殖速度及び抗真菌薬に対する薬剤感受性を検討した。アゾール系抗真菌薬に対する耐性に関わる遺伝子発現について real time PCR 法にて検討した。

【結果】グルコース濃度依存的に *C. albicans* の増殖速度が増加した。24時間培養後の生菌数は、グルコース無添加時に比較し3000 mg/dLのグルコース添加時の尿で10倍以上高かった。80%以上の *C. albicans* 臨床分離株で、グルコースの添加によりアゾール系、フルシトシンの最小発育阻止濃度が上昇し、ブレイクポイントを越えた。アゾール耐性遺伝子 *ERG11*, *CDR1*, *CDR2*, および *MDR1* の mRNA 発現は多くの菌株で、グルコース無添加時と比較し3000 mg/dLのグルコース添加時の尿で亢進した。

【結論】尿糖存在下では *C. albicans* の増殖促進や薬剤感受性の低下を認め、尿糖存在下での *C. albicans* による尿

路・性器感染症が増える要因の一つと考えられた。

163. 潰瘍性大腸炎治療中にリステリア菌血症を発症した一例

郷 愛太^{1,2}, 大島 謙吾¹, 馬場 啓聡¹, 徳田 浩一¹, 金森 肇¹

¹東北大学病院総合感染症科

²東北大学病院卒後研修センター

【緒言】*Listeria monocytogenes* は汚染された食品の経口摂取によって腸管粘膜に侵入・増殖し、免疫不全者を中心に血流を介した侵襲性感染症を引き起こす。今回、潰瘍性大腸炎治療中にリステリア菌血症を発症した一例を経験したので報告する。

【症例】70代女性。2年前に全大腸型潰瘍性大腸炎を発症し、5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド坐剤0.5 mg、及び抗TNF- α 製剤で治療中であった。X-3日より発熱、X日に意識レベルの低下を認め救急搬送された。来院時、39.0℃の発熱と下腹部正中の圧痛を認めた。造影CTで、直腸から横行結腸にかけて腸管壁の肥厚と周囲の脂肪組織濃度の上昇を認めた。下部消化管内視鏡検査で、直腸からS状結腸にかけての潰瘍と発赤が前回検査より拡大しており、潰瘍性大腸炎の増悪に矛盾しない所見を得た。入院のうえ絶食とし、セフメタゾールの投与を開始したところ意識レベルは速やかに改善したが、入院時に採取した血液培養2セットから *L. monocytogenes* を検出したため、抗菌薬をアンピシリンとゲンタマイシンの併用に変更した。患者の拒否により髄液検査による髄膜脳炎の評価はできなかったが、発症時に意識レベルの低下を認めたことから、髄膜脳炎として4週間の抗菌薬治療を完遂した。

【結語】薬剤による細胞性免疫低下や、腸管粘膜の障害のある潰瘍性大腸炎患者においては、リステリア感染症に注意が必要である。

166. *Clostridioides difficile* 感染症患者に対するメトロニダゾール投与によるPT-INR延長に関する調査

金子 未歩¹, 清水 忠洋¹, 玉城 貢², 島田 雅彦¹

¹三宿病院薬剤科

²三宿病院臨床検査科

【目的】PT-INR (プロトンビン時間国際標準比) の延長は、抗菌薬の構造による影響およびビタミンK産生菌の減少による凝固異常により、生じることが知られている。以前、我々は経口摂取量の低下による低栄養患者への抗菌薬投与とPT-INRの関係について調査を行った。その結果、PT-INRがメトロニダゾール投与群において延長した。

今回、メトロニダゾールを治療薬とする *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) 患者に着目し、PT-INRの延長が見られるか検討を行った。

【方法】2011~2021年に三宿病院に入院し、CDIを発症

した患者で抗菌薬投与前後2点において、PT-INRが測定されている症例についてカルテ調査を行った。

【結果】メトロニダゾール投与群21件についてPT-INRの延長が見られた。投与前後におけるPT-INRの平均変動比は1.42であった。一方、バンコマイシン投与群は9件、PT-INRの平均変動比は1.04で大きな変動は見られなかった。

【考察】CDIの病態に加え、嫌気性菌活性を有するメトロニダゾールにより *Bacteroides fragilis* group等の腸内細菌叢が減少し、これらの細菌叢によるビタミンK2産生の低下がビタミンK欠乏を増悪させ、その結果、PT-INRの延長を起こしたと推測された。

170. MRSAによる脊椎固定術後感染をバンコマイシン中心の抗菌薬療法で治療完遂した一例

竹内 弘毅¹，石川 蓉子²

¹えにわ病院薬剤科

²えにわ病院整形外科

【はじめに】MRSAによる整形外科インプラント感染症は、その抗菌薬への強い耐性に加え、人工物へのバイオフィーム形成により抗菌薬移行性が低下し、難治化することがある。感染が鎮静化しない場合は、最悪インプラント抜去を要する。今回、術後早期からバンコマイシン（VCM）を使用し、9椎間にわたる脊椎インプラントを温存できた症例を経験したため、報告する。

【症例】酪農業を営む79歳男性。腰椎変性側弯症と診断され、第10胸椎から第2仙骨までの多椎間インプラント固定術を実施。退院後6日目に発熱と腰痛を呈し、その2日後に再入院となった。再入院翌日に洗浄・デブリドマンを行い、術後4日目に術中採取2検体からMRSAが同定された。術後早期からVCMとリファンピシン（RFP）の併用療法を約6週間行い、その後はドキシサイクリンとRFPで約16週間加療した。現在、治療終了から1年以上経過するが、感染の再燃は認められていない。

【考察】組織・バイオフィーム内への抗菌薬移行性の点で、インプラント感染に対するVCMの有効性を疑問視する声もあるが、本症例では感染発症早期の外科的処置と、VCM中心の抗菌薬療法で9椎間のインプラントを温存できた。また近年、畜産従事者のMRSA保菌率が高いことが報告されている。本症例の患者は、インプラント手術前のMRSA保菌スクリーニングは未実施であり、周術期抗菌薬はセファゾリンのみであった。近年提唱されているOne Healthの観点からも、畜産業や関連業種従事者に対する、整形外科インプラント手術前のMRSA保菌スクリーニング実施基準の整備と、その結果に応じたSSI予防策の院内標準化の必要性を感じた一例でもあった。

174. 左人工股関節感染症にミノサイクリンとダプトマイシン治療中に好酸球性肺炎を、バンコマイシンに変更後も好酸球上昇を認めた一例

佐藤 香子^{1,3}，堤 栄二¹，三木 誠^{2,3}

¹仙台赤十字病院薬剤部

²仙台赤十字病院呼吸器内科

³仙台赤十字病院感染管理室

【はじめに】整形外科領域のメチシリン耐性表皮ブドウ球菌（*Methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis* : MRSE）感染症は抗菌薬の選択肢がきわめて少なく、同一の抗菌薬を長期に使用せざるをえない。今回、ミノサイクリン錠、ダプトマイシン注併用にて急性好酸球性肺炎が、バンコマイシン注に変更後も好酸球再上昇、発疹が出現し遅発性過敏反応を呈した症例を経験したので報告する。

【症例】70歳代女性。X-6年に左人工股関節再置換術施行。テブレノンカプセルで薬剤アレルギー（口腔内乾燥）あり。X年4月より発熱・左股関節痛を認め、関節穿刺液よりMRSEを検出。左人工股関節抜去術実施後、ミノサイクリン錠とダプトマイシン注8 mg/kgによる治療を開始した。しかし、発熱、末梢血好酸球が8.0%まで上昇し、胸部陰影を認めたため、ミノサイクリン錠とダプトマイシン注を中止、バンコマイシン注に変更した。気管支鏡肺生検で薬剤性好酸球性肺炎と診断した。正常化していた好酸球数がバンコマイシン注開始11日目に9.4%へと再上昇し、14日目にはびまん性発疹（紅斑）を呈したためバンコマイシン注を中止し、治療を終了した。

【考察】抗MRSA薬はMRSEに対して重要な治療薬であり、今回のような遅発性過敏反応でより治療薬の選択肢が狭くなる。長期に使用せざるを得ない場合は、遅発性過敏反応の早期発見の為、定期的に好酸球を測定、他剤へ変更後も好酸球の推移に注意することが重要と考えた。

185. ボリコナゾールの早期血中濃度モニタリングと早期肝機能障害との関連性

花井 雄貴¹，横尾 卓也²，下山 航平²，松尾 和廣¹

¹東邦大学薬学部臨床薬学研究室

²東邦大学医療センター大森病院薬剤部

【目的】ボリコナゾール（VRCZ）は、TDM対象となる唯一の抗真菌薬だが、初回のTDM実施時期については未だ不明である。そこで、早期トラフ濃度（Cmin）モニタリングと早期肝機能障害との関連性を評価し、適切な初回TDM実施時期を検討した。

【方法】単施設retrospective cohort研究とし、18歳以上かつVRCZの初日負荷投与症例を対象とした。肝機能障害はCTCAE v5.0グレード1以上の肝機能検査値異常と定義し、投与開始7日目以内の発現を早期肝機能障害とした。Cminは投与開始3-4日目の早期測定群と、ガイドライン推奨の5日目以降測定群に分類した。

【結果】解析対象 127 例のうち、30 例 (24%) を早期肝機能障害と判定し、Cmin は 56 例 (44%) が 3-4 日目に測定された。この 3-4 日目 Cmin のうち、25 例は中毒域 ($\geq 4 \mu\text{g/mL}$) に達しており、有効治療域 ($1-4 \mu\text{g/mL}$) の 27 例と比べて早期肝機能障害発現率は有意に高かった (48% vs 7%, $P=0.001$)。また 3-4 日目 Cmin $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ は、多重 logistic 回帰分析においても早期肝機能障害の独立危険因子であった (adjusted OR=4.38 [1.59-12.05])。さらに、3-4 日目の早期 Cmin 測定群は 5 日目以降測定群と比べて投与開始 7 日目までの有効治療域到達率は有意に高かった (54% vs 28%, $P=0.004$)。なお、30 日死亡率は両群間で有意差はなかった (14% vs 13%)。

【結論】VCRZ は、初回 TDM として 3-4 日目の早期 Cmin 測定を推奨する。これにより、さらなる antifungal stewardship への貢献が期待される。

186. 腎機能低下症例におけるテイコプラニンの初期負荷投与に関する検討

亀田 圭輔^{1,2}, 高柳 晋^{2,3}, 横田 翔³

¹松戸市立総合医療センター薬局

²松戸市立総合医療センター院内感染対策室

³松戸市立総合医療センター感染症内科

【背景】TEIC は抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 において、初期負荷投与が必要であり、腎機能低下症例では投与量を減量することが推奨されている。しかし、腎機能低下症例での初期負荷投与量の知見は限られている。

【方法】2021 年 4 月～2022 年 5 月に、当院において TEIC が投与された症例のうち、透析症例を除き、TDM を実施した 11 例を対象とした。調査項目はトラフ濃度、年齢や体重、BMI などの患者背景、Scr、AST、ALT、ALB などの血液検査値とした。対象を (A) eGFR $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 群と (B) eGFR $> 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 群に分け、比較検討した。また、(A) 群を (A-1) 33.4 mg/kg/3 days 未満群と (A-2) 33.4 mg/kg/3 days 以上群に分けトラフ濃度 $20 \mu\text{g/mL}$ の未到達率を調査した。

【結果】(A) 群 6 例、(B) 群 5 例であり、トラフ濃度、患者背景、Scr 以外の臨床検査値等に両群間で有意な差は認めなかった。トラフ濃度 $20 \mu\text{g/mL}$ の未到達率は、全体 45%、(A) 群 50%、(B) 群 40%、(A-1) 群 75%、(A-2) 群 0% であった。

【考察】本研究の (A) 群、(B) 群の間に有意な差は認めなかったが、全体としてトラフ濃度 $20 \mu\text{g/mL}$ の未到達が多く、さらなる高用量の初期負荷投与が必要であることが示唆された。また、著明に腎機能が低い場合に高用量の初期負荷投与を躊躇する傾向がみられ、トラフ濃度が未到達になる一因と推察される。このような腎機能低下症例においても高用量の初期負荷投与が必要な可能性がある。

187. *Enterococcus faecium* 菌血症における vancomycin の目標 AUC/MIC 値の構築

星 貴薫¹, 渡邊 恵生¹, 宮崎 公爾¹, 谷口 栄¹, 佐藤 秀紀²

¹札幌徳洲会病院薬剤部

²北海道科学大学薬学部

【目的】VCM の TDM において、AUC/MIC を指標とした投与量設計を行なうことが推奨されている。一方で、MRSA 以外の菌種における VCM の目標 AUC/MIC のエビデンスは確立されていない。そこで、*E. faecium* 菌血症における VCM の AUC/MIC が治療に及ぼす影響に関して後方視的調査を行い、AUC/MIC の指標を明らかにすることを目的とした。

【方法】2011 年 4 月-2022 年 3 月の期間に血液培養より *E. faecium* が 1 セット以上検出された患者を対象とした。初回血中濃度測定時の AUC/MIC (24-48) を算出し、30 日死亡割合、患者背景、臨床検査値などを評価した。AUC は PAT ver.2.1 より算出した。

【結果】エントリー患者 48 名のうち対象患者は 26 名 (死亡群: 5 名、生存群: 21 名)、各群の患者背景に有意差は認められなかった。30 日死亡に対する単変量解析にて、Alb (mg/dL)、AUC/MIC (24-48) に有意差が認められた ($p < 0.05$)。ROC 曲線では、Alb: 2.0 (mg/dL) 、AUC/MIC (24-48): 350 のカットオフ値が算出され、多変量ロジスティック回帰分析では、Alb $< 2.0 \text{ (mg/dL)}$ がリスク因子である結果が得られた (OR: 19.3 95% CI: 1.1-336.0 $p < 0.05$)。

【考察】PAT から算出した *E. faecium* 菌血症の AUC/MIC (24-48) ≥ 350 という治療指標は、これまでの報告にない新たな知見であり、MRSA の治療指標 (AUC/MIC ≥ 400) と同等の結果と考える。低 Alb 血症を有する患者では、治療早期より目標 AUC/MIC を達成することが重要と考える。

188. ミノサイクリンによりバンコマイシンのトラフ値が上昇した 1 例

小山 佳祐

新山手病院診療技術部薬剤科

【症例】腰痛を主訴に救急搬送された、特に基礎疾患を持たない 48 歳男性。入院時の身長は 166 cm、体重は 83.6 kg と軽度肥満。腰部 MRI にて化膿性椎間板炎が疑われたが、穿刺の困難な部位であったため培養提出なくセファゾリン (CEZ) 3 g/日が始動となった。投与開始から 3 日経過しても CRP、白血球数等に変化が認められないことから、メロペネム (MEPM) 3 g/日とバンコマイシン (VCM) 2 g/日の併用療法を開始。投与 7 回目における VCM のトラフ値は $9.5 \mu\text{g/mL}$ で、投与 21 回目における VCM のトラフ値は $11.1 \mu\text{g/mL}$ であった。治療開始から自覚症状の訴えは少なくなり解熱鎮痛剤や下剤の併用も終了していた

が、入院16日目の採血においてCRPが低下しておらず、ミノサイクリン(MINO)100 mg/日の内服治療も開始となった。しかしMINOとの併用開始から6日目にVCMのトラフ値を測定したところ、17.5 $\mu\text{g/mL}$ と前回値と比較して明らかに上昇していた。7日後に再度トラフ値を確認したが、やはり16.4 $\mu\text{g/mL}$ と高値であった。入院時からCCrに大きな変化は無く、体重は79 kgと減少していたがADLは入院時より向上していた。その後、VCMの投与量を1.5 g/日へ減らしたところ、トラフ値は12.1 $\mu\text{g/mL}$ まで低下した。それ以降トラフ値に異常は認められず、本患者は化膿性椎間板炎も軽快し退院となった。

【考察】MINOが何らかの影響でVCMのトラフ値、即ち血中濃度を上昇させる可能性が示唆された。

189. ピーク値・トラフ値測定におけるバンコマイシン採血計画書の活用

岩崎 瑛子, 平高 拓, 北嶋 太志, 村井 千恵,
総谷 哲也, 立川 奈保美, 藤田 敬子

大阪急性期・総合医療センター

【はじめに】2020年9月に化学療法学会よりVCMのAUC-guided TDMに特化したソフトウェアPATがリリースされた。当センターでは、2020 ASHP, IDSA, PIDS, SIDPのコンセンサスおよびガイドラインを参考に、2020年11月よりVCMのトラフ値(以下、採血(1))・ピーク値(以下、採血(2))の2点採血を開始した。正確な採血時間を確認するため、薬剤師がVCM採血計画書(以下、計画書)に採血予定時刻を記載し交付、看護師は採血実施時刻を記載し、薬剤師に返却する運用とした。

【目的】計画書の使用により、より正確なTDM介入に繋がるか検討する。

【方法】2020年11月1日～2022年3月31日に回収した計画書で、採血(1)および(2)の予定時刻と実施時刻の差について、後方視的に調査を行った。

【結果】血中濃度測定がされた患者は1205名、回収した計画書は587枚であった。採血(1)/(2)において、予定時刻と実施時刻に差なし354/225件、予定時刻記載なし6/2件、実施時刻記載なし19/28件、差あり199件[中央値+10分(-3時間30分～+4時間30分)]/200件[+10分(-40分～+5時間15分)]。透析前採血7件、採血(2)のみ採血なし129件、実施時刻記載なし28件であった。

【考察】時刻のずれは約34%と多く、計画書を用いることで、迅速かつ正確なTDM介入が可能となる。

190. シナジー効果を目的としたゲンタマイシン投与患者における腎機能障害発現率に対する投与方法の影響

杉山 恭平, 須山 由佳子, 堤 正人

静岡県立総合病院薬剤部

【目的】感染性心内膜炎をはじめとする重症感染症に対

して、シナジー効果を目的としたゲンタマイシン(GM)の投与が行われている。シナジー効果を目的としたGMの投与方法の違いによる、GMトラフ濃度と腎機能悪化の関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】GMが投与された成人患者の投与データを後ろ向きに抽出した。年齢、性別、GMの用法用量およびトラフ濃度、血清クレアチニン値、併用薬を調査し、目標トラフ濃度(1.0 $\mu\text{g/mL}$ 未満)達成率、急性腎不全(AKI)発症率を算出した。

【結果】対象患者は35名であり、初回GMトラフ濃度は開始時1日1回投与患者群(22名)において $0.74 \pm 0.61 \mu\text{g/mL}$ に対し、1日2回又は3回投与群(13名)では $1.15 \pm 0.58 \mu\text{g/mL}$ であり、1日1回投与群において有意($P=0.016$)に低値であった。また、初回GMトラフ濃度1.0 $\mu\text{g/mL}$ 未満の患者の割合は、1日1回投与群において77%(17名/22名)に対し、1日2回または3回投与群において31%(4名/13名)であり、1日1回投与群において有意($P=0.012$)に高い割合であった。AKI発症患者は9名(26%)であり、GM最低トラフ濃度はAKI非発症患者に比べ有意に高値であった($1.10 \pm 0.69 \mu\text{g/mL}$ vs. $0.61 \pm 0.32 \mu\text{g/mL}$, $P=0.037$)。

【考察】シナジー効果を目的としたGMは、1日1回投与方法が1日複数回投与方法と比較してAKI発症のリスクを軽減することが明らかとなった。1日1回投与方法は優先的な治療選択肢と成り得る可能性があると考えられる。

191. バンコマイシン(VCM)血中濃度の評価方法の変更による腎機能障害発現リスクの検証

平尾 和明, 徳江 豊

群馬大学医学部附属病院感染制御部

【背景】群馬大学医学部附属病院では、2021年7月からVCM投与時の臨床効果及び腎機能障害リスクの評価にAUC-guided dosingの試験運用を開始した。多くの症例においてトラフ濃度による評価とAUC/MIC評価で同様な結果が得られる一方、一部の症例においてはトラフ濃度を評価方法に用いた場合とAUC/MICを用いた場合とで推奨する投与設計が異なる状況がみられた。これらの症例におけるVCM血中濃度の評価方法の違いによる腎機能障害発現への影響を調査した。

【方法】2021年7月～2022年3月の期間にVCMを投与し、血中濃度測定を実施した127症例を対象とした。TDMソフトウェアによって推定したトラフ値とAUC/MICのどちらを評価基準に用いるかによって投与設計が異なる症例として、トラフ値 ≤ 20 かつAUC/MIC > 600 の症例のその後の腎機能への影響を薬剤師が作成したデータベースより抽出した。

【結果】トラフ値、AUC/MICで評価が分かれる症例が34/127症例(26.8%)、そのうちトラフ値 ≤ 20 かつAUC/

MIC>600 で評価が分かれた症例が 13 症例 (10.2%) であった。結果をもとに、AUC/MIC>600 を回避した投与設計で治療した 8 症例のうち腎機能障害を生じた症例は 0 件、AUC/MIC>600 の投与設計で治療を行った 5 症例のうち、腎機能障害を生じた症例は 3 件であった。本調査において、AUC/MIC>600 を回避することで腎機能障害発生リスクが低下することが示唆され、学会の推奨するガイドラインと同様の結果が得られた。

200. *Candida* 属のバイオフィルム形成に与える *Escherichia coli* の影響

越川 拓郎^{1,2}, 宮崎 義継², 大神田 敬¹, 竹村 弘¹

¹ 聖マリアンナ医科大学微生物学教室

² 国立感染症研究所真菌部

【背景】*Candida* 属と *Escherichia coli* は共に消化管に定着し、ヒト腸内フローラを形成している。定着部位の腸管内は酸素濃度が様々であり、菌に対する影響を評価した研究は寡少である。また、近年は真菌と細菌の相互作用に関する研究が注目されている。本研究では、ヒト腸管内を模した酸素濃度環境で *Candida* 属のバイオフィルム形成に *E. coli* がどのような影響を与えるか評価した。

【方法】臨床分離された *Candida albicans*, *Candida tropicalis* および *E. coli* ATCC 25922 を使用し、好気、微好気、嫌気条件でのバイオフィルムをクリスタルバイオレット法にて定量した。

【結果】単独培養において *C. albicans* は微好気条件でバイオフィルム形成量が増加し、*C. tropicalis* は酸素依存的にバイオフィルム形成量が低下した。*E. coli* と共培養すると *Candida* 属の種に関わらず、低酸素濃度においてバイオフィルム形成量は低下した。

【結語】*C. albicans* は腸管環境に近いとされる微好気条件においてバイオフィルム形成が促進された。しかし、*E. coli* と共培養することで、バイオフィルム形成量が低下し、何らかの阻害物質が関与している可能性が示唆された。今後、その阻害物質の特定を進める。

会員外共同研究協力者：阿部 雅広

202. *Klebsiella pneumoniae* における遺伝子変異頻度と病原性の関連性評価

上村 幸二郎^{1,2}, 佐藤 豊孝^{2,3,4}, 黒沼 幸治^{1,5}, 高橋 聡^{5,6}, 横田 伸一²

¹ 札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

² 札幌医科大学医学部微生物学講座

³ 北海道大学大学院獣医学研究院・獣医学部獣医衛生学教室

⁴ 北海道大学大学院国際感染症学院

⁵ 札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

⁶ 札幌医科大学附属病院検査部

【目的】*Klebsiella pneumoniae* (*Kp*) は呼吸器感染症の主

要な起因菌の一つである。とくに免疫不全患者においては、局所感染から敗血症等の血流感染症への進行といった *Kp* の侵襲性による重篤化が臨床問題となる。本研究は臨床検体における遺伝子変異頻度と血清耐性獲得能との関連性を解析し、*Kp* の遺伝子変異率が宿主への病原性に与える影響を評価することを目的とした。

【方法】2017~2021 年に札幌医科大学附属病院で分離された *Kp* 臨床分離株 ($n=277$ 株) の遺伝子変異頻度を測定した。また、血清存在下での連続継代培養を行い、血清耐性獲得能を測定した。DNA ミスマッチ修復機構である *mutS* の欠損株を作成し、*in vitro* および *in vivo* (マウス肺炎モデル) での病原性を評価した。

【結果】臨床分離株の変異頻度は $5.5 \times 10^{-10} \sim 4.4 \times 10^{-6}$ と多様であった。血清存在下での連続継代培養において、高変異度株 ($>1 \times 10^{-8}$) は低変異度株 ($<1 \times 10^{-10}$) と較べ、高頻度に血清耐性を獲得した。同様に、*mutS* 欠損株 (変異頻度, 7.7×10^{-6}) では早期に血清耐性を獲得したが、親株 (変異頻度, 9.3×10^{-9}) では血清耐性を獲得しなかった。マウス肺炎モデルでは、*mutS* 欠損株および連続継代培養によって得られた血清耐性変異株は親株と比較して有意に生存率を低下させ、血中の生菌数も増加した。

【結論】*Kp* 臨床分離株は株ごとに多様な変異頻度を有し、高変異頻度株は侵襲性による重篤化のリスクを高める可能性が示唆された。

203. デキストラン硫酸ナトリウム誘発性炎症性腸疾患マウスモデルにおける fidaxomicin の抗炎症効果の評価

三原 貴之, 榎木 裕紀, 田口 和明, 松元 一明

慶應義塾大学薬学部薬学科

【背景・目的】*Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) は下痢を主症状として、重症では死に至る疾患であり、その発症リスクの一つとして炎症性腸疾患 (IBD) が知られている。近年、CDI 治療薬である fidaxomicin (FDX) の抗炎症効果が *ex vivo* 試験で示され、IBD を併発した CDI の最適治療薬として FDX が期待されるが、その効果は *in vivo* 試験で実証されていない。そこで本研究では、IBD モデルとして汎用されているデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発性炎症性腸疾患マウスモデルを用いて FDX の抗炎症効果を評価した。

【方法】2% DSS (w/v) を 7 日間自由飲水させて IBD マウスモデルを作製した。FDX (30 mg/kg/day) または vehicle を連日経口投与し、disease activity index (DAI) スコア、大腸の長さ、形態学的変化 (大腸の HE 染色) により抗炎症効果を評価した。

【結果・考察】Vehicle 投与群では経日的に DAI スコアは上昇したのに対して、FDX 投与群ではその上昇が有意に抑制された。また、FDX 投与群は vehicle 投与群と比較して大腸の短縮を有意に抑制した。さらに形態学的評価

より、vehicle 投与群は腸陰窩・杯細胞の破壊が多数有り炎症細胞の浸潤が高度であったのに対して、FDX 投与群は軽度であった。

【結論】DSS 誘発性 IBD マウスモデルに対し FDX は抗炎症効果を示した。故に、IBD を併発した CDI に対し FDX が最適な治療薬になる可能性が示された。

204. ラット足蹠浮腫に対するテジゾリドの抗炎症効果

磯部 奈津子, 劉 小茜, 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学講座

【背景・目的】オキサゾリジノン系薬のリネゾリド (LZD) は抗炎症効果を有している。一方、同系統のテジゾリド (TZD) が抗炎症効果を有するかは明らかになっていない。LZD より副作用発現率が低い TZD が抗炎症効果を有することを示すことができれば、TZD の治療薬としての位置付けが変わる可能性がある。本研究ではカラゲニン誘発ラット足蹠浮腫モデルを用いて TZD の抗炎症効果を検討した。

【方法】カラゲニン誘発ラット足蹠浮腫モデルに TZD を 0, 10, 20, 40 mg/kg の用量で投与し、9 時間後まで経時的に浮腫率を測定した。台形近似法を用いて浮腫率推移の時間曲線下面積 (AUCedema) を算出した。またカラゲニン誘発ラット足蹠浮腫モデルにおける TZD の血中濃度推移についても評価し、Phoenix WinNonlin を用いて血中濃度時間曲線下面積 (AUCblood) を算出した。

【結果】AUCedema は TZD 用量依存的に減少し、TZD がカラゲニン誘発の足蹠浮腫を抑制することが示された。特に TZD 40 mg/kg 投与群では、カラゲニン投与 6 時間後及び 9 時間後において、生理食塩水投与群と比較して有意に浮腫率を減少させた。また AUCblood は本研究の投与量範囲において線形を示した。興味深いことに AUCblood と AUCedema は有意な相関関係を示した。

【結論】TZD はカラゲニン誘発の足蹠浮腫を用量依存的に抑制し、TZD の抗炎症効果が示された。またその効果は AUCblood に依存した。

205. 各種 β ラクトム系広域抗菌薬暴露による *P. aeruginosa* PAO1 株のエンドトキシン産生量

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】 β ラクトム系抗菌薬は、抗菌力を示す過程においてグラム陰性菌の LPS を放出させる。この LPS は、サイトカインカスケードを活性化することが知られている。本研究は、*P. aeruginosa* に対する各種 β ラクトム系薬暴露後の殺菌力とエンドトキシン産生量を検討することを目的とした。

【方法】*P. aeruginosa* PAO1 株に対する TAZ/PIPC, TAZ/CTLZ および MEPM の MIC を微量液体希釈法で測定した。次に、被験菌を 10^6 CFU/mL 程度に調整した培養液に 2 MIC 値の各抗菌薬を添加後 6 h における生菌数とエンドトキシン産生量を測定した。

【結果】TAZ/PIPC, TAZ/CTLZ および MEPM の MIC は、各々 4 μ g/mL, 0.5 μ g/mL および 0.5 μ g/mL であった。また、暴露後 6 h における生菌数は 5.93×10^7 CFU/mL, 4.79×10^7 CFU/mL および 5.70×10^7 CFU/mL を確認した。エンドトキシンの産生量は、TAZ/PIPC : 392.9 ng/mL, TAZ/CTLZ : 369.6 ng/mL, MEPM : 258.3 ng/mL を示した。

【結論】各抗菌薬暴露後 6 h における生菌数は、全て有意に減少した ($P < 0.05$)。各 β ラクトム系薬においてエンドトキシン産生量が異なり、抗菌メカニズムや細胞壁破壊強度などが異なると示唆された。

206. 日立総合病院における ICT・AST 活動報告～新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のクラスター発生を経験して～

齋藤 祥子^{1,2}, 野原 美代子^{1,3}, 青山 芳文³,
赤津 義文^{1,3}

¹日立総合病院感染管理推進室

²日立総合病院薬務局

³日立総合病院病院管理センタ

【目的】新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の感染拡大が生じて 2 年以上経過した。今回、救急病棟のバックアップ病棟で患者・職員合わせて合計 20 名のクラスターが発生し、26 日間の感染対策実施後、終息宣言を発した。その際の、ICT, 感染対策推進室の対応を振り返り、今後の対策について検討したので報告する。

【活動内容】day0 患者 A が転院前 PCR 検査で陽性が判明した。感染対策室は、患者 A の入院後の同室患者を濃厚接触者とし、患者 6 名に対して PCR 検査、個室、病床コホート化を実施した。また病棟は入退室全て中止とした。感染経路が不明だったため病棟全職員対象に抗原定量検査 (以下抗原検査) を実施、病棟職員は陰性であった。Day 1~11 の間、レッドゾーン以外の病床からも PCR 陽性患者及びスタッフの抗原陽性者が発生した。緊急対策会議を随時実施し対応を行い Day25 に終息宣言を院長が発信した。

【成果・考察】初めてのクラスター対応であった。感染対策推進室、ICT メンバーと各関連スタッフと情報共有を行いながら終息できた。振り返りを行い今後の対策を検討した。今回の事例は、day 0 で全病棟スタッフが陰性と判明していたためグリーンゾーンから陽性患者が発生する Day1~4 までの間、スタッフの抗原検査を実施しなかった。Day 1~4 の連日出勤前のスタッフの抗原検査実施を行いスタッフ陽性者の早期把握を行うことも必要だったと考える。

会員外共同研究協力者：橋本 英樹，鈴木 貴弘，田村 明広，酒向 晃弘

207. 各種病原細菌に対する 222 nm Ultraviolet-C の殺菌効果

高橋 実央，佐藤 匠，河村 真人，藤村 茂

東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

【目的】222 nm Ultraviolet-C (UVC) 照射は室内環境中のウイルス量を大幅に減少させることが示されている。しかしながら，こうした装置の病原細菌に対する殺菌能に関する検討は少ない。今回，我々は 222 nm UVC 照射の殺菌効果を評価した。

【方法】菌株は *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 株，*Escherichia coli* ATCC 25922 株，および *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 株を使用した。各菌株を滅菌したステンレス材に 10^5 CFU/plate 接種し，自然乾燥させたものを院内環境汚染モデルとした。このモデルに，222 nm の UVC を 50 cm の距離でそれぞれ 10，50，および 100 秒間照射し，ステンレス表面に生残した菌数を測定した。

【結果】*S. aureus* において，10 および 50 秒間の UVC 照射後の生菌数はそれぞれ 4.1×10^3 ， 1.7×10^3 CFU/plate であった。100 秒間照射後においても 1.8×10^2 CFU/plate 生残した。*E. coli* は *S. aureus* と同様の傾向を示し，100 秒間照射後に 6.2×10^2 CFU/plate の生残が確認された。一方，*P. aeruginosa* では，10 秒間の照射で 1.6×10^4 CFU/plate が生残したものの，50 および 100 秒間ではそれぞれ 9.8×10^1 ， 9.1×10^1 CFU/plate まで殺菌された。

【結語】病原細菌を 10^3 減少させるためには，100 秒以上の UVC 照射が必要と考えられた。また，*S. aureus* や *E. coli* に比し，*P. aeruginosa* は 222 nm UVC により殺菌されやすい可能性が示唆された。

210. 連鎖球菌菌血症の経年推移と原因感染巣

温 麟太郎¹，詫間 隆博¹，前田 真之²，内藤 結花^{2,3}，宇賀神 和久⁴，石野 敬子²，時松 一成¹

¹昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

²昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

³昭和大学病院薬局

⁴昭和大学病院細菌検査室

【目的】昭和大学病院および昭和大学病院附属東病院では，Antimicrobial Stewardship の一環として，血液培養陽性者ラウンドを行い，原因感染巣の推定を行っている。今回はそのうち連鎖球菌について報告する。

【方法】2018 年から 2021 年までに連鎖球菌群が血液培養から陽性となった患者を対象に診療録を中心に状況を調査した。

【結果】患者の年齢は中央値 74 (0-100) 歳，性別は男性 116 名，女性 94 名合計 210 名（同一患者重複あり）であった。肺炎球菌は 2019 年以前が 22 名，2020 年以降が 7 名

と COVID-19 の影響と思われる減少が見られたが， β 溶連菌やその他の連鎖球菌群では大きな変化は認められなかった。肺炎球菌では肺 69% や中枢神経系 14% など感染巣に偏りがあり， β 溶連菌も皮膚・軟部組織 46%，不明 28% と偏っていたが，その他の連鎖球菌群では心血管系 15% 以外に，肝胆道 14%，肺・胸腔 8%，コンタミ 14%，不明 16% など，感染巣にばらつきが認められた。

【考察】菌血症の治療は原因感染巣により異なるため，原因感染巣を突き止めることは重要であるが，その頻度を理解することで，原因感染巣推定の助けになると考えられる。

213. 抗菌薬審査報告書における投与期間の評価に関する記載内容の調査

西垣 哲太^{1,2}，坂本 靖宜¹，加藤 英明²

¹横浜市立大学附属病院薬剤部

²横浜市立大学附属病院感染制御部

【背景】抗菌薬適正使用支援において投与期間の適正化は重要である。我々が以前行った調査では添付文書に投与期間の記載がある抗菌薬は米国と比較して日本では少ないことを報告したが，投与期間の記載がない理由に関して調査が及ばなかった。今回，抗菌薬添付文書に投与期間が記載されていない理由を審査報告書から調査した。

【方法】医薬品医療機器総合機構設立（2004 年 4 月）以降に日本で承認・販売された抗菌薬のうち，2021 年 5 月 1 日時点で日本，米国の両国で共通して承認・販売されている内服・注射の抗菌薬を対象に審査報告書における投与期間の評価に関する記載内容を調査した。

【結果】調査対象は 14 製剤であった。審査報告書において投与期間の評価が記載されていたのは 8 製剤であり，そのうち 4 製剤（TZD 錠・注，DAP，AZM 注）は添付文書に投与期間の記載がなかった。添付文書に投与期間の記載を不要とする主な理由は，治療期間は医師が判断するのが適切（TZD 錠・注，DAP，AZM 注），重症・長期投与が必要な症例が想定される（DAP，AZM 注），長期投与時の安全性における懸念が少ない（DAP，AZM 注）であった。

【考察】臨床試験で投与期間が設定されているにも関わらず，添付文書に投与期間を明記しないことは抗菌薬適正使用において不利益であり，不必要な長期投与のリスクになると考える。各種感染症ガイドラインで示される投与期間が記載されることが抗菌薬適正使用の一助になると考える。

214. *Enterobacter cloacae* 感染症に対する第 3 世代セファロスポリンの有効性調査

新沼 悠介¹，鏡 圭介¹，武隈 洋¹，菅原 満^{1,2}

¹北海道大学病院薬剤部

²北海道大学大学院薬学研究科薬物動態解析学研究室

【目的】*Enterobacter cloacae* は，第 3 世代セファロスポリ

ン (3GCs) に感受性がある場合においてもその使用により耐性化を引き起こすことが知られており、主にカルバペネム系などの広域抗菌薬が使用されるが、3GCs 使用後の治療成績について評価を行っている報告は少ない。そこで、*Enterobacter cloacae* に対する 3GCs の有効性を評価することを目的とした。

【方法】 当院において、2008 年 4 月～2021 年 4 月の期間に血液、喀痰、尿検体のいずれかより *Enterobacter cloacae* が単独で検出され、抗菌薬治療が開始された患者を対象とした。主評価項目は 3GCs で治療された患者群とその他の薬剤で治療された患者群における治療有効率の差とした。副次的評価項目として、検体別・重症度別・抗菌薬の種類別の治療有効率の差を比較した。さらに、治療失敗に影響を及ぼす因子を明らかにするために多変量解析を行った。

【結果】 解析対象例数は 146 例であり、その内訳は 3GCs 群が 25 例、その他の群が 121 例であった。各群における治療有効率に関して、両群で差は認められなかった (3GCs 群：80.0%，その他の群：83.5%， $p = 0.77$)。耐性化した症例は 3GCs 群で 1 例のみであった。また、検体別・重症度別・抗菌薬の種類別の治療有効率に関しても差は認められなかった。多変量解析において、3GCs の使用は治療失敗に影響を与えなかった。

【結論】 3GCs は *Enterobacter cloacae* 感染症に対する治療の選択肢となる可能性がある。

215. 菌血症を伴う腹腔内感染症に対する高用量セフメタゾール投与 (6 g/日) の有効性・安全性 (後方視的検討)

畦地 拓哉, 笹野 央, 吉澤 寿宏, 木村 利美

順天堂大学医学部附属順天堂医院薬剤部

【背景】 Cefmetazole (CMZ) の通常投与量 (ND) は、1-4 g/日であるが、重症度、PK/PD 等から 6 g/日の高用量 (HD) が少なからず投与される場合がある。しかしながら、胆管炎などの腹腔内感染症に対する CMZ 投与における ND と HD の安全性・有効性を比較検討した報告はほとんどない。

【方法と成績】 2016 年 1 月から 2019 年 12 月までに、当院で菌血症を伴う腹腔内感染症 (胆管炎・肝膿瘍・腹腔内膿瘍) と診断され、標的治療として CMZ を ND または当院推奨量である HD 投与された腎機能正常患者 (体表面積未補正 eGFR が 50 ml/min 以上) を対象とした。対象は ND 7 例 (男性 6 名)、HD 10 例 (男性 7 名) であり、年齢は ND 77 (64-88) 歳、HD 71 (50-86) 歳であった。有害事象は ND 5 例、HD 5 例であり、重篤な副作用はいずれも認めなかった。HD では、原疾患による 30 日以内の死亡 1 例、CMZ 投与を伴う 90 日以内の菌血症再発 1 例を認めた。入院期間は ND 36 (11-113) 日、HD 23.5 (11-92) 日であった。解熱に要した期間は ND 2 (1-11) 日、HD 2 (1-10) 日であった。調査項目すべてにおいて、投与量の

違いによる統計学的差異は認めなかった。

【結論】 CMZ の HD 投与は、ND 投与と安全性が同等である可能性が示唆された。一方、本調査からは有効性の違いについては明らかにできなかった。今後、CMZ の薬物動態学的特性を踏まえ、CMZ 高用量投与の有用性を検討していく必要がある。

会員外共同研究協力者：佐藤 邦義

216. 中小病院でのバンコマイシンの AUC ガイド早期導入への取り組み

真砂 聖, 本間 安季

神鋼記念病院診療技術部薬剤室

【背景】 2022 年 4 月に「抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022」が発行され、バンコマイシン (VCM) の投与指標がトラフ値から AUC へ変更になった。神鋼記念病院 (当院) では、VCM の TDM 対象患者全例に、AST 担当薬剤師主導で薬剤師が介入を行っている。ガイドラインの発行後、AST により早期に運用を変更することができたので報告する。

【方法】 ガイドラインの改訂、AUC ガイドへの変更の通知後、速やかに AST による運用の検討、資料の作成を開始した。ガイドライン発行後より、AST 部会、感染防止委員会で各部署から承認を得て、診療会議で全医師へ周知を行った。また、医師にはメールで再度周知し、医局へポスターを掲示した。さらに、視覚的な注意喚起、業務の簡易化のため、VCM「投与前」「投与後」と検査項目を追加し、混乱が起こらないように工夫した。薬剤師には AST 担当者から勉強会を行い、各病棟の看護師には AST 担当者が作成した資料を用いて、病棟薬剤師より勉強会を行った。

【結果・考察】 2022 年 5 月から運用を開始した。運用開始から 1 ヶ月、VCM の TDM 対象患者は 11 名であった。全症例で 2 点採血、AUC ガイドを用いた投与量の提案など介入することができた。AST 主導による VCM への薬剤師の継続的な関わりにより、今回の運用変更も問題なく受け入れられた。しかし、当院でも 1 点採血への変更の可否など検討課題があるため、今後も継続して情報を収集・発信していき、安全な医療に貢献していきたいと考える。

217. リネゾリド静脈注射投与中に黒毛舌が生じた小児の一例

山田 真由美¹, 福田 哲也¹, 庄司 健介²

¹ 国立成育医療研究センター薬剤部

² 国立成育医療研究センター感染症科

【緒言】 リネゾリド (LZD) は優れた組織移行性を持ち、静脈投与及び経口投与で利用できる。LZD はグラム陽性球菌に対して優れた抗菌活性を持ち、小児ではバンコマイシン (VCM) がアレルギーや副作用の影響で使用できない場合の代替薬として使用されることが多い。今回、LZD

誘発性の黒毛舌及び歯の着色を生じた症例を経験した。

【症例】神経因性膀胱を主訴に入院した4歳女児。画像精査により、腫瘍性病変、脊髓空洞症と診断された。脊髓腫瘍生検術、皮膚洞切除術を行い、手術中所見から膿瘍等の病変が疑われ、セフトキシム（CTX）注の投与が開始となった。投与19日目にCTXアレルギーの疑いがあり、VCM注に変更した。その後、VCM注投与31日目に好中球減少症を認め、LZD注に切り替えた。LZD注投与8日目に舌の中央部分が青色に変化し、LZD誘発性黒毛舌と診断された。口腔内の痛みや味覚障害はなく、食事摂取量に変化はなかった。アレルギーの為、使用できる抗菌薬に限りがあることからLZD注投与を継続した。その後青色病変は徐々に黒色となり、また歯茎線付近に着色を認めた。歯の着色は、歯磨きで可逆性を認めた。LZD注は50日間使用し、投与終了10日前後で、投与開始前の舌の色調に改善が認められた。黒毛舌の原因となりうる薬剤の併用はなかった。

【考察・結論】本症例は黒毛舌、歯の着色発生後もLZD注投与を長期継続し、終了後に可逆的な改善を認めた。このことから、口腔内の痛みや味覚障害の有無を観察することで抗菌薬治療が長期継続できる可能性が示唆された。

会員外共同研究協力者：明神 翔太

218. 薬物相互作用に関する実態調査結果から見た経口フルオロキノロン系抗菌薬治療の課題について

坂本 理恵¹，深水 勇伍¹，大島 孝則²

¹小山記念病院薬剤部

²小山記念病院呼吸器内科部長

【導入】本邦では、大腸菌のレボフロキサシン（LVFX）耐性率上昇が問題視されているが、当院もその傾向は同様である。抗菌薬適正使用支援に取り組んでいるが、処方後の適正な服用に対する薬剤師の支援は進んでいない。そこで、薬物相互作用について、添付文書中の「併用注意」項目を例示し、その確認の実態をアンケート用紙により調査した。

【方法】2022年5月10日～24日の期間で、当院の近隣3市に勤務する薬剤師約180名を対象としたアンケート調査を実施した。配布方法はメールもしくは郵送、回収方法はFAXを用いた。経口LVFXの他、エルロチニブ、ワルファリン、ポリスチレンスルホン酸Caについて、薬物相互作用に関する疑義照会の状況とその回避方法の説明方法を調査する内容とした。

【結果】薬局薬剤師71名、病院薬剤師23名、ドラッグストア薬剤師13名の計107名から回答があった。エルロチニブ及びワルファリンとの相互作用に関する疑義照会を常態的に実施しているのが過半数であるのに対し、LVFXでは2割程に留まった。回避方法の説明については、LVFXでは9割以上が実施されていた。説明の際に薬情以外の専用

の資料を用いるとしたのは3割であった。

【考察】調査により、薬剤間で対応の差があることがわかった。LVFXの薬物相互作用回避に関する資料は製薬会社作成のものはなく、より画一的な説明がなされるよう、地域での勉強会開催、指導箋の作成に取り組みたい。

219. 処方箋の経口抗菌薬使用量の動向から推測する地域における抗菌薬使用のサーベイランス Vol.2

坪内 理恵子¹，小林 岳²

¹薬樹株式会社在宅グループ

²川崎市立井田病院薬剤部

【目的】薬剤耐性（AMR）対策アクションプランの戦略2.2 医療機関における抗微生物薬使用量（AMU）の把握を目的に、経口抗菌薬の処方動向調査をするため、薬樹株式会社の川崎市内店舗が、2016年から2020年に応需した処方箋2,043,167枚から経口抗菌薬適正使用状況の解析を試みた。

【方法】解析は集計した月毎の経口抗菌薬総処方日数を総処方箋枚数で除した外来抗菌薬使用日数（Outpatient-DOT 以下 OP-DOT）を用い、統計解析ソフト Stat View 5.0 を用いて相関関係の検定を行った。また、使用動向調査結果と川崎市感染症週報との関連についても比較評価を行った。

【結果】第3世代セフェム系薬は相関係数 -0.859 （ $P<0.0001$ ）、マクロライド系薬は相関係数 -0.871 （ $P<0.0001$ ）、キノロン系薬は相関係数 -0.883 （ $P<0.0001$ ）と各抗菌薬に有意な OP-DOT の減少傾向が見られた。さらに、川崎市感染症週報の15歳未満のA群溶血性連鎖球菌咽頭炎罹患患者数と小児科の各抗菌薬の OP-DOT との相関解析では、ペニシリン系抗菌薬において相関係数 0.620 （ $P<0.0001$ ）と正の相関が見られた。

【考察】外来処方箋の経口抗菌薬使用量は減少し、特に第3セフェム系、マクロライド系、キノロン系抗菌薬は顕著な減少傾向を示し、二次医療圏の川崎市では、AMR アクションプランに沿った適正使用が行われたと推測された。在宅医療では、キノロン系抗菌薬が増加傾向となったが、介護力や服用回数が抗菌薬の選択肢に加味され、また頻繁に経過観察できないためより広域で安定した抗菌薬が選択されたと思われる。