

第 70 回日本化学療法学会東日本支部総会

会期：2023 年 10 月 25 日～27 日

会場：東京ドームホテル

会長：時松 一成（昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門）

特別講演

1. マクロライド治療（新作用）：世界に発信し続けた研究を振り返る

—ある呼吸器疾患の歴史から紐解く臨床研究の醍醐味—

門田 淳一^{1,2,3}

¹ 地方独立行政法人長崎市立病院機構

² 長崎みなとメディカルセンター

³ 大分大学

私が臨床医として最初に興味を持ち研究に携わったのは、びまん性汎細気管支炎（diffuse panbronchiolitis：DPB）という疾患であった。かつては致死性の難治性呼吸器疾患の代表であったが、最近はこの疾患に遭遇する機会はほとんどない。

主症状は咳嗽と毎日 100～200 mL 程度の喀痰、呼吸困難があり、胸部 X 線上粒状影と気管支拡張像が認められ、胸部 CT では小葉中心性粒状影と気管支壁肥厚および拡張像が認められる。かつては鎮咳薬、去痰薬などの対症療法と増悪時には抗菌薬の点滴静注を繰り返すといった治療法しかなく、最終的には緑膿菌の持続感染を惹起し、呼吸不全で死亡する転帰を辿っていた。その後、1980 年代半ばに 14 員環マクロライド系抗菌薬エリスロマイシン（EM）の少量長期療法が DPB に著効を示すという報告がなされ、DPB に対する治療法の状況は一変した。このにわかには信じがたい治療法の発見は、プラセボを対照とした多施設二重盲検比較試験で明らかな有効性が確認され DPB に対する標準治療として確立し、極めて予後不良の疾患が現在では治癒可能な疾患となったのである。

EM の投与量は低用量であり、緑膿菌をはじめとする細菌に対して抗菌活性に乏しいこと、喀痰から細菌が排除されるかどうかに関係なく有効性が持続すること、喀痰量が著明に減少することなどの臨床的知見から、EM が気道内の慢性炎症を制御している可能性を考えて研究に着手した。気管支肺胞洗浄液中の好中球数や interleukin-8 などの好中球走化性因子が EM 長期療法前後で著明に減少することを確認し、EM の有効性の機序の一端に好中球性気道炎症の抑制が関与していると推察された。偶然にも米国留学中に好中球機能に関する研究を行っていたことが本研究を遂行するうえで役立ったことは幸運であった。

一方、欧米で DPB に遭遇することは極めて稀であり、EM 少量長期療法は「oriental mystery」と言われていたが、国外に情報を発信し続けることで次第に認知されると

ころとなり、DPB と表現型が類似している欧米の致死性の遺伝性疾患の嚢胞線維症に応用され、その増悪抑制効果が明らかにされた。2000 年代に入ると国内外において慢性閉塞性肺疾患をはじめとする慢性好中球性気道炎症疾患の増悪抑制効果や重症肺炎に対する β ラクタム系抗菌薬との併用での死亡率抑制効果など多くの臨床研究が報告されるようになり、マクロライド治療（新作用）の研究が DPB の枠を超え国内外で他疾患へ広く展開されるようになった。

本講演では臨床医としてマクロライド治療の研究に携わった体験を通して臨床研究の醍醐味を伝えることができ、さらに近年低迷しているわが国の臨床研究推進の一助になれば幸いである。

2. 感染症危機管理におけるソーシャルネットワークの重要性

賀来 満夫

東北医科薬科大学医学部感染症学教室

公衆衛生の普及や優れた抗微生物薬の登場などにより一見制圧できたかに見えた感染症は再び私たちの前に大きな脅威として蘇ってきた。世界保健機関 WHO は 1996 年、「我々は今や地球規模で感染症による危機に瀕している。もはやどの国も安全ではない。」との警告を発したが、2019 年 12 月 31 日に中国武漢で原因不明の肺炎として報告された新型コロナウイルス感染症は世界中に感染が拡大し、2023 年 6 月 14 日の時点で、世界中で 7 億 6,790 万人以上の感染者数、690 万人を超える死亡者数が報告される事態となっている。

わが国においても、2020 年 1 月 15 日に初めての感染者が報告されて以降、次々に新たな変異株が出現し、感染の増減を繰り返し、第 7 波、第 8 波と名付けられた急激な感染拡大が起こった後に本年 5 月 8 日に 5 類に変更となり、現在にいたっている。今回の新型コロナウイルス感染症では、無症状病原体保有者の一定数の存在や会話などから生じるマイクロ飛沫により感染が伝播するため、感染を防ぐことが非常に難しいことや、新規感染者の中で高齢者や基礎疾患がある人達が重症化すること、さらに後遺症が発生する場合があるなど、多くの問題点があり、新型コロナウイルス感染症の今後の動向には十分に留意していく必要がある。

また、新型コロナウイルス感染症だけでなく、エムボックスや麻疹、RS ウイルス、ヘルパンギーナなどのウイルス感染症に加え、MRSA や多剤耐性緑膿菌・多剤耐性アシネトバクターなどによる薬剤耐性菌感染症など、さまざま

まな新興・再興感染症が問題となってきたおり，“原因微生物の多様化”や感染症の“グローバル化”，“ボーダーレス化”を常に考え、総合的な感染症危機管理を実践していく必要がある。そのためには、感染症学、感染制御学、臨床微生物学、公衆衛生学だけでなく、獣医学、環境学、建築工学、社会行動学、社会心理学、人文学など、専門領域を超えた専門家同士の多角的なネットワークの構築、最新情報の共有化、そして専門家と行政との連携協力、さらには、市民への迅速かつ正確な情報提供、リスクコミュニケーションの実践など、いわゆる“感染症危機管理におけるソーシャルネットワーク”の構築が強く求められている。

本講演では、新型コロナウイルス感染症について総括するとともに、今後の感染症対応のキーポイントとして、社会全体そして地域における“感染症危機管理ネットワークの構築”の重要性、人・動物・環境の全体を総合的にとらえる“ワンヘルス アプローチ”の必要性などについて私見を述べることにしたい。

招請講演

1. バイオフィーム研究の今

野村 暢彦^{1,2,3}

¹筑波大学生命環境系

²微生物サステナビリティ研究センター

³JST ACT-X 環境とバイオテクノロジー

感染症においてバイオフィームの制御は重要な課題であるが、残念ながら未だ人類はそれをなし得ていない。その理由の一つとしてバイオフィーム研究つまり解析の難しさがある。バイオフィームの詳細な解析は、これまでの試験管培養・プレート培養では困難であり、バイオフィームの構造や質の変化などを詳細に解析するには、専用デバイスやイメージング解析装置（顕微鏡）が必要となる。よって、それらを行うことが出来る研究室は限られているのが現状である。そこで、当センターでは、それらをオープンファシリティー化し、さらに専門職員を置くことで、多くの研究者がバイオフィーム研究を解析出来るように取り組みを進めている。本講演では、それらの装置を使うことで、どのようなバイオフィーム解析が出来るかを技術開発を含めて紹介する。具体的には、バイオフィームの形成メカニズム¹⁻³⁾、薬剤を用いたバイオフィームの除去⁴⁾、さらにバイオフィームが様々な自然突然変異株やパーシスター株（休眠）を生む場になっていることなどやクォーラムセンシングや細胞外膜小胞（メンブレンベシクル（MV））を含めた最新のバイオフィーム生態学を紹介させていただく⁵⁻⁸⁾。

1) Obana N. *et al.* (2017) *Infection and Immunity* 85.

2) Obana N. *et al.* (2020) *NPJ Biofilms and Microbiomes* 6.

3) Nagasawa R. *et al.* (2020) *Appl Environ Microbiol.* 86.

4) Nguyen BVG *et al.* (2020) *Langmuir*. 36.

5) Turnbull L., Toyofuku M., *et al.* (2016) *Nature Communications* 7.

6) Toyofuku M. *et al.* (2017) *Nature Communications* 8.

7) Toyofuku M., Nomura N., Eberl L. (2019) *Nature Reviews Microbiology* 17.

8) Abe K. *et al.* (2020) *FEMS Microbiol Ecol.* 96.

2. 将来のパンデミックにいかに備えるか 国井 修

グローバルヘルス技術振興基金

本講演では、演者がNGO、大学、外務省、国連・国際機関などを通じて、世界の感染症流行の調査・研究、対策、政策づくり、外交に従事した経験から、感染症、特に結核やHIV/エイズ、エボラ熱、COVID-19などのアウトブレイク、パンデミックに対して世界や現場がどう向き合ってきたのか、何が課題なのか、将来に向けてどのような準備・対策が必要なのか、などについてお話しする。

将来のパンデミックの予防・備え・対策（pandemic prevention, preparedness and response；PPR）については、現在、世界で大きな議論になっているが、2023年G7サミットに対する提言をまとめるG7グローバルヘルス・タスクフォースが設置され、演者はその副主査、さらに100日ミッション・ワーキンググループの議長となったため、その提言書の内容についても言及し、将来のパンデミックに対して、世界はどのように備えるべきか、日本の役割や課題は何か、などについても説明したい。

3. ワクチンの有効性と安全性を見極めるサイエンスと近未来のデザイン

石井 健

東京大学医科学研究所感染・免疫部門ワクチン科学分野

コロナ禍で起きたワクチン開発研究の破壊的イノベーションは1年間に同じ抗原に対するワクチン開発が世界で144種類も治験に突入するというカンブリア的進化を遂げた。結果がんワクチンとして開発が進んでいたmRNAワクチンが他のすべての既存ワクチン開発を差し置いて圧倒的な速度と有効率で上市され、市場を席捲した。

ワクチンのサイエンスはコロナ禍以前は注目度の低い分野だったが、パンデミックで一変し、その波及効果は予想をはるかに超え分子（学術）から倫理（社会との接点）まで広くいきわたった。いまや感染症やワクチンを軽視しがちだった基礎生物学、医学研究、臨床研究、社会科学分野にも新しい潮流が生まれてきており、これまでになかったレベルで異分野融合が進み、次なる破壊的イノベーションが進んでいる。一方、ワクチン忌避といった難題は依然課題であり、急がば回れの精神で、安全で安心なワクチンを

開発し、世界全体が健康になるべくユニバーサルヘルスカバレッジという言葉を実現化することが我々が目指すべき方向ではないかと考えている。

本講演ではワクチンの有効性、安全性を科学的に議論する理論基盤を免疫学的、レギュラトリーサイエンスや社会科学的な観点から議論できれば幸いである。

緊急セミナー

緊急を要するカンジダ・アウリス対策

Urgent need for *Candida auris* preparedness and response

カンジダ・アウリスは、2009年に慢性中耳炎患者より日本で初めて分離され報告された酵母真菌種である(Satoh K et al. Microbiol Immunol 2009)が、その後本真菌の侵襲性感染症(血流感染症)が世界各国から報告され、その高い薬剤耐性率、院内感染・集中治療室でのアウトブレイク発生、消毒薬への抵抗性などから世界的に大きな問題となっている(Lockhart SR et al. Clin Infect Dis 2017)。近年、世界保健機関(WHO)が発行したfungal priority pathogen listにおいて、本真菌は最も重要とされるCritical Priority Groupの一つに位置付けられるようになり、また米国疾病対策・予防センター(CDC)でも現在では全数把握疾患の一つとして挙げられ、その発生動向は世界的に大きく注目される。わが国では2009年の初報告以来、非侵襲感染例のみが報告されていたが、本邦初となるカンジダ・アウリス真菌血症による死亡例が2020年に発生し症例報告された(Ohashi Y et al. J Infect Chemother 2023)ことを契機とし、令和5年5月に厚生労働省健康局結核感染症課事務連絡「多剤耐性で重篤な感染症を引き起こす恐れのあるカンジダ・アウリス(*Candida auris*)について(情報提供及び依頼)」を各自治体に発出し、本邦における現状および蔓延状況の把握を図り始めるようになり、現在注目される真菌種である。本セミナーでは、カンジダ・アウリス対策の経験豊富な米国CDC真菌部門のスタッフによる必要な対策に関する講演を予定している。

教育講演

1. 新専門医制度下での感染症専門医育成について

四柳 宏

東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

2018年に日本専門医機構の認定する新しい専門医制度がスタートした。2021年には新しい専門医(内科専門医・小児科専門医)が誕生した。現在のところ内科、小児科などの基本領域に関しては制度が整っているが、サブスペ領域に関してはこの抄録を執筆している2023年6月の段階では、制度設計が完了していない。

感染症領域は専門医機構が“連動研修を行わない領域”と定めているため、新専門医制度による感染症専門医が誕生するのはこの先になる。専攻医の新制度での認定は、新制度での研修を開始した時点を起点として行われるため、まずは学会の定めたカリキュラムに従ってしっかり研修することが肝要である。本講演ではそのあたりをできるだけわかりやすくお話ししたい。

2. 次のパンデミックに備える研究プラットフォームとしてのREMAP-CAP

加藤 英明^{1,2}

¹横浜市立大学附属病院感染制御部

²横浜市立大学医学部血液・免疫・感染症内科

REMAP-CAPは重症市中肺炎(CAP)および、気道感染症パンデミックにおける最適治療を探索するため2016年に開始された、国際的な多施設共同ランダム化比較試験(RCT)である。REMAP-CAPにはいくつかの特徴があり、まずadaptive RCTが挙げられる。従前のように研究デザインを作る段階で目標症例数を決めるのではなく、中間解析が常に行われ、その結果がランダム化に反映される。良好な結果を得られた介入は早期に研究報告され、反面、結果が良好でない介入は優先度が低くなるため、研究参加する患者にも有効性の高い治療が受けられる可能性がある。また、ドメインと呼ばれる複数の介入項目を同時に割り付け可能であり(multi-factorial)、ひとつの症例を抗菌薬と抗ウイルス薬、免疫調整薬など複数のランダム化に組み込むことが可能である。ドメインや介入は新しい知見に基づいて随時追加可能であり、新興感染症の治療に関するドメイン等も組み込み可能である。

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)においては、パンデミック附録として入院症例を対象とした抗ウイルス薬、免疫調整療法、免疫グロブリン投与のドメインが組み込まれた。その結果から免疫調整療法(トシリズマブとsarilumab)、治療量もしくは予防量の抗凝固療法などがREMAP-CAPから研究報告されている。2023年6月時点で、世界全体では25カ国の325施設が参加しており、17のドメイン、61の介入においてランダム化された割付数は21,875(うちCOVID-19が18,379)である。日本では聖マリアンナ医科大学を中心に16施設がREMAP-CAP Japanとして参加している。重症CAPやCOVID-19など参加施設ごとにリクルートする症例を選択しており、日本から治験への参加実績もある。平時は重症市中肺炎を対象として、来るべき新たな新興・再興感染症や新型インフルエンザの流行時にタイムリーに対応可能な研究プラットフォームとして、多くの医療機関の参加を期待したい。

3. 梅毒の診断を理解する

高橋 聡¹、砂押 研一²、市原 浩司³

¹札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

²ていね駅前泌尿器科

³札幌中央病院泌尿器科

感染症診断の原則として、病変部から梅毒トレポネーマを直接検出するべきであるが、臨床現場での実施は現状では困難である。そのため、症状・所見と梅毒抗体検査により診断することとなる。梅毒抗体検査は、梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum* subspecies *pallidum*) を抗原とする梅毒トレポネーマ抗体検査と、梅毒血清反応検査として非トレポネーマ脂質抗体を測定する抗体検査法である RPR (rapid plasma reagin) の二種類がある。前者は、臨床検査技師が手作業で実施する検査である「用手法」として、FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorption test) 法、TPHA (*Treponema pallidum* hemagglutination test) 法、TPLA (*Treponema pallidum* latex agglutination) 法などがある。わが国ではラテックス凝集法を原理とする試薬と汎用の自動検査機器を用いた自動化法として TPLA 法が普及しており、他の CLIA 法、CLEIA 法などと同様に、「自動化法」と称している。従来の梅毒抗体検査法は、用手法による半定量値の報告が一般的であり、その半定量値の幅が大きく、抗体価の変化を捉えにくかった。結果として、治療が有効であっても半定量の報告値が（見かけ上）低下しないことも稀ではなかった。このような状況から、半定量である用手法による検査の欠点を克服した、連続変数の定量値で報告される自動化法が普及してきた。自動化法の利点としては、低コスト、検査技師の検体曝露の危険性軽減、などが挙げられる。

非トレポネーマ脂質抗体法である RPR も、梅毒トレポネーマ抗体検査と同様にラテックス凝集法を用いた自動化法で検査される。

診断としては、この2種類の梅毒抗体検査が陽性であれば、梅毒、または、梅毒治療後の抗体保有者と判断される。ただし、治療効果に関しては、非トレポネーマ脂質抗体法である RPR が反映するので、こちらを追跡することになる。梅毒トレポネーマを抗原とする抗体検査法が陽性で、非トレポネーマ脂質抗体法である RPR が陰性、もしくは、自動化法での検査で治療前（あるいは治療開始直後）の最高値から2分の1以下への低下、そして、症状・所見の消失を確認できれば、梅毒は治癒していると判断して良い。ただし、その後も抗体価の再上昇がないか、1年程度の経過観察が望ましい。

本講演では診断法に加えて非典型例への対応についても言及したい。

4. 非定型肺炎の最新の動向

高橋 洋

坂総合病院呼吸器科・感染症科

非定型肺炎に含まれる原因病原体としては肺炎マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラの3菌種があげられることが多いが、含まれる病原体に関しては文献や報告によっ

て一定の幅があり、広義にはコクシエラ (Q熱)、野兔病、エルシニア、あるいはアデノウイルスなどの病原体も含まれる場合がある。

概ね①βラクタム剤が有効でない、②通常のグラム染色では染まりにくい、③ルーチンの培養では検出され難い、といった特性を持つ病原体であり、日常診療で高頻度に遭遇する疾患ではないが、一方では可能性を念頭において検査を施行しない限り診断にたどりつくことはできない。βラクタム剤で介入を開始したが効果がなく原因菌も分離されないような状況において病歴を再聴取し、検査を追加して診断にたどり着く場合もあれば、ときには家族内感染などで当初から疑って迅速な介入が行える場合もあるが、いずれにしても呼吸器科医や内科医がこれらの病原体の流行状況や検査法の動向を把握しておくことは重要である。

肺炎マイコプラズマは若年者の肺炎における一般的な病原体だが、COVID-19 感染症の出現および世界規模で施行された NPI (non-pharmaceutical intervention) の影響で激減し、その後は明らかな再増加傾向は認められていない。一方ではもともと4年に1度の周期的な流行が認められていた病原体であることから、数年間流行が途絶えて集団の免疫レベルが低下したあとにはかなり大きな流行が起こる可能性を想定しておく必要があるだろう。

クラミジアはなかなか疫学的実態が把握しにくい感染症だが、成人肺炎患者の下気道検体を用いてマイコプラズマとクラミジアを属特異的な PCR で検索した論文では陽性頻度はマイコプラズマの1/3から1/5程度だった、とする報告がいくつか出されている。また PCR 産物のシーケンス上はオウム病クラミジアが意外に多いこと、様々なクラミジア系病原体が肺炎患者から見出されることなども報告されている。

レジオネラはヒト-ヒト感染を起こさないためか2020年以降も肺炎の報告頻度には目立った減少は認められなかった。逆にロックダウン下での水系感染例の増加が懸念されたが、そういった報告例も少数に留まっている。レジオネラに関しては近年リボテストやLAMP法など *L. pneumophila* SG1 以外の菌種もカバーする検査が保険診療として認められたことから重症度の低い症例、必ずしも定型的ではない症例などの報告も増加してきている。しかし一方ではリボテスト陰性でも急性期の気管支鏡検査で培養陽性が確認される症例に遭遇することもあり、疑わしい症例では検査陰性でも侵襲的なアプローチを追加するようなスタンスもやはり求められる。

今回は各種非定型肺炎の診断、疫学、治療に関する最新の動向を整理して、実際の症例をまじえて提示する。

5. 肺炎球菌・インフルエンザ菌のワクチン接種と細菌性髄膜炎の疫学的動向

新庄 正宜

慶應義塾大学医学部小児科

細菌性髄膜炎は最も危険な感染症の1つである。Hib ワクチンおよび結合型肺炎球菌ワクチンは、その疫学を大きく変化させた。

米国では、Hib ワクチンが1987年、結合型肺炎球菌ワクチンが2000年にこれらのワクチンが導入された後、生後1カ月以降の細菌性髄膜炎の主な原因菌は肺炎球菌（ワクチンに含まれない血清型）となっている。

日本でも遅れること2008～2010年にこれらのワクチンが導入され、主な原因菌が変化した。菅らは、10道県における細菌性髄膜炎の罹患率（5歳未満人口10万人あたり）を、ワクチン導入前後で比較した。その結果、広くワクチンが使われるようになった3年後の2013年時点の罹患率は、Hib 髄膜炎で98%減、肺炎球菌性髄膜炎で61%減と、導入前に比して著明に減少した。

当施設が行っている全国調査においても、それまで主な原因菌がインフルエンザ菌（主にb型と推定）、次いで肺炎球菌であったものが、B群連鎖球菌（以下、GBS）ついで、ワクチンに含まれない血清型による肺炎球菌へと変化した。ただし、年齢分布は異なり、GBSにおいては乳児早期、肺炎球菌においては乳児中期以降となっている。

具体的には、国内の小児入院1,000あたりの細菌性髄膜炎入院数は、2001～2010年は1.00～1.68であったが、2011～12年には0.55、その後は2013～18年は0.38と低下した。インフルエンザ菌の占める割合も、2001～2010年は55～66%であったが、2011年には47%、2012年には15%、2013年には4.3%、2014～2015年には3%を切り、2016～21年にはほぼ報告されなくなった。一方で、GBSの占める割合は、2009～10年は8%であったものが、2016～18年には39%と増加している。

昨今の国内の細菌性髄膜炎の問題としては、上記の通りワクチンで予防できないGBSの症例の（相対的）増加に加え、リステリアが必ずしも新生児発症でないこと、大腸菌に占めるESBL産生菌の割合が高いことがあげられる。

6. 肺炎球菌感染症の現状と課題

中村 茂樹

東京医科大学微生物学分野

わが国の死因統計（2021）で肺炎は第5位に位置する臨床的重要度の高い疾患である。また2019年度のグローバルな死因統計によれば、約1,400万人が感染症関連死であり、菌種別死者数では肺炎球菌は第三位と高く、YLLs(year of life lost)では第一位と社会的インパクトが極めて大きい病原体であることは示されている。

肺炎球菌は全年齢層の市中肺炎で最も分離頻度が高く、高齢者やCOPD・糖尿病などの慢性疾患を有する患者、HIVや血液悪性腫瘍などの易感染性疾患を有するハイリスク者では、細菌性髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症を発症し、その致死率は極めて高い。現在、わが国では結合型ワクチン(PCV13、PCV15)と莢膜多糖体ワクチン(PPSV

23)の接種が可能である。接種方法に関しては、日本感染症学会、日本呼吸器学会、日本ワクチン学会の合同で「65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関する考え方（第4版）」や「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」が作成・公開されているが、特にハイリスク者における予防効果や免疫原性、安全性、および連続接種のエビデンスは十分ではなく、解決すべき課題も多い。さらに現行ワクチンは、抗原として莢膜多糖体が使用されているが、血清型が100種類存在する本菌では、非ワクチン型肺炎球菌による侵襲性感染症が増加し世界的に問題となっている（血清型置換現象）。また、米国CDCが2019年に指定した深刻な脅威となる11種類の薬剤耐性菌の中には、薬剤耐性肺炎球菌も依然として含まれており、AMRアクションプラン5年間の取り組みが終了した日本でも、ペニシリン非感受性率は33%と高い水準を推移している。肺炎球菌は、その高い外来遺伝子獲得能によって、菌株間でCapsular switchingを起こし、莢膜生成遺伝子群の近傍に位置する*pbp2x*および*pbp1b*遺伝子ごと組み変わるため、血清型だけでなく薬剤感受性も変化させ、生体内での適応性を高めている可能性が考えられる。実際に最近のわが国の報告では、ペニシリン耐性かつ非ワクチン血清型35B肺炎球菌による感染症が増加傾向を示しており、今後も継続的な全国規模のサーベイランスの実施が求められる。

コロナ禍の終息に伴う感染対策の急速な緩和により、減少していた肺炎球菌感染症の再増加が容易に予測される。本講演では、肺炎球菌感染症の現状と課題について、これまでの研究成果と文献的考察を交えて包括的に概説する。

7. 敗血症診療 up-to-date 2023

佐々木 淳一

慶應義塾大学医学部救急医学

敗血症（Sepsis）は感染症に伴う過剰な宿主反応により臓器障害を起こす致死性病態である。敗血症は未だに全世界の死因の約20%を占め、死亡要因の第一位となっている医療上の重要な問題である。敗血症の予後の改善には、敗血症の早期認知と適切な治療介入が重要である。敗血症診療ガイドラインは最近改訂されており、国際版（Surviving Sepsis Campaign：International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 [SSCG2021]）と日本版（The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 [J-SSCG 2020]）が存在する。国際版は中低所得国を含む全世界での使用を念頭においた推奨、日本版は本邦の臨床に即した推奨を行っている。前版からの大きな変更点は、敗血症のスクリーニングにqSOFAスコア単独で用いないこと、敗血症の可能性が低いショックでない患者においては、敗血症であるかの評価を繰り返して抗菌薬投与を慎重に行うことである。多くの臨床研究から敗血症診療に関するエビデ

ンスが蓄積されたが、単一で優れた診断法や特異的治療法は存在せず、バイタルサインを組み合わせた敗血症の早期認知、感染巣のコントロールと抗菌薬治療、呼吸循環管理を含む全身管理の連鎖が重要である。本稿では、SSCG2021を中心に最新の敗血症診療ガイドラインの推奨を紐解き、さらにSSCG2021とJ-SSCG2020の違いについて解説する。両者ともに、臨床医が診療指針の決定に役立つガイドラインとしてまとまっており、推奨の背景となったエビデンスについても一読の価値があると考ええる。

8. 周術期感染症の最近の話題 手術部位感染予防と針刺し切創・血液体液曝露予防の2つの観点から考える手術時手袋の重要性

小林 美奈子

日本医科大学武蔵小杉病院感染制御部

周術期感染対策は、手術部位感染対策だけでなく、針刺し切創・血液体液曝露予防、医療器械・機器の洗浄・滅菌、環境整備、空調等多岐にわたる。これらの対策を行うには、様々なガイドラインを参考に施設での対策を決定していくことになる。

今回の講演では、手術部位感染対策だけでなく、針刺し切創・血液体液曝露対策にも関連する、手術時手袋の重要性についても概説する。

手術時手袋は、医療従事者と患者間の病原微生物の唯一の伝播経路遮断であり、非常に重要である。しかし手袋のバリア性の破綻にはあまり注意が払われておらず、手袋に目に見える大きな損傷が起こった場合には速やかに交換を行うが、針刺しなど小さな損傷や、目に見えない程度のmicro perforationでは手術終了まで気が付かないなど、バリア性が破綻したまま使用を続けてしまうことがある。こういったことが原因で、医療従事者においては肝炎などの職業感染が発症する可能性があり、患者においては医療スタッフの手の細菌が原因でSSIを発症する可能性がある。こういったリスクを低減させるため、手術時手袋は大変重要で、対策として2重装着や、術中の手袋交換が重要である。また、手袋の素材によるアレルギー、耐久性や操作性、疲労感等が異なるため、それぞれの特徴を熟知し使用することが望まれる。

9. 抗酸菌症の最近の話題

佐々木 結花

東京病院呼吸器センター呼吸器内科

【はじめに】抗酸菌は、結核菌、非結核性抗酸菌、らい菌に大きく分類され、人類に大きな影響を与えている。本邦では、2023年は結核、肺非結核性抗酸菌症の両者で診療にかかわる指針が示されている。今回、この指針を中心に両疾患について報告する。

【1 結核】2021年、本邦の結核罹患率が9.2となり、WHOが定める結核低蔓延状態にいたった。本邦では以前より結

核患者の減少は年々継続しており、2020年から2022年に及ぶCOVID-19パンデミックの影響で、海外出生結核患者が若年層で減少したこと、三密回避、マスクの励行、などが患者数減少に寄与したと考えられる。

海外では結核に対する対策はCOVID-19により遅れた面もあるが、診断技術、治療、予防、後遺症対策すべての面で2022年に盛り返しており、2030年を目途にEND TB STRATEGYに向かって対策が進んでいる。日本結核・非結核性抗酸菌症学会（JSTB）は2023年度内に初めてのガイドラインを刊行する。Mindsが提案するガイドライン作成法に基づいたガイドラインはJSTBでは初めての刊行となる。また2022年以降、JSTB治療委員会は、海外のガイドラインの変更に伴い「イソニコチン酸ヒドラジドが使用できない場合の結核治療について」を示し、cobas® MTB-RIF/INH®の保険収載により「耐性遺伝子の検査の有無を考慮した結核治療開始時の薬剤選択」という2つの委員会報告を示している。また潜在性結核感染症についても2021年以降INH、RFP 3カ月ないしは4カ月治療が導入されるなど、結核医療は進歩を続けている。

【2 肺非結核性抗酸菌症】2023年6月、JSTB肺非結核性抗酸菌症対策委員会、日本呼吸器学会感染症・結核学術部会により「成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2023年改訂」が示された。2020年にTreatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline.が示されており、このガイドラインをふまえ、JSTB肺非結核性抗酸菌症対策委員会（長谷川直樹委員長）が検討を重ね発出した。

本見解では、*M. avium*/*M. intracellulare* 症、肺 *M. kansasii* 症、肺 *M. abscessus* 症における診療の手引き、治療が取り上げられている。肺 *M. avium*/*M. intracellulare* 症については、*M. avium*、*M. intracellulare* の個々で菌の特徴や発病した際の予後の差が認められることから、肺MAC症とまとめて呼称すべきではないこと、治療の対象、薬剤感受性検査キット、開始時期、間欠療法を含めた治療の選択、難治性肺 *M. avium*/*M. intracellulare* 症におけるALIS®について述べられている。肺 *M. kansasii* 症についてはマクロライドを用いた治療レジメンが紹介された。また、本邦で患者数が急増している肺 *M. abscessus* 症については、亜種、薬剤耐性の発現、治療について初めて報告されている。本邦の患者数の増加に伴って、肺非結核性抗酸菌症に対する関心は強くなり、本見解は非常に有益となろう。

10. 非結核性抗酸菌症—その診断と治療—

菊地 利明

新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科学分野

非結核性抗酸菌症の主な病態は、慢性の呼吸器感染症であり、そのほとんどは *M. avium* と *M. intracellulare* による

肺 MAC 症である。肺 MAC 症の患者数増加が指摘されており、その原因として、高齢化、生活様式の変化、住居の気密性の向上、肺結核患者数の減少などが挙げられている。肺 MAC 症は、胸部画像所見と喀痰抗酸菌検査を組み合わせる主に診断される。診断自体に特別な装置や設備は必要なく、肺 MAC 症は一般外来で診断できる common disease である。肺 MAC 症の診療上の課題として二つ挙げられる。課題の一つは、肺 MAC 症の病勢は症例ごとに異なることである。診断後数カ月の経過で亜急性に進行する症例を経験する一方で、年単位で安定している症例や自然消退してしまう症例にもまれならず遭遇する。そのため、肺 MAC 症を診断した臨床医は、この症例は早めに治療を始めるべきか、それともしばらく経過観察するべきか、一旦経過観察するとしてどのようなタイミングで治療を導入するべきか、と苦慮することになる。もう一つの課題は、薬物治療の効果である。肺 MAC 症の標準的抗菌治療としては、マクロライド系薬を主薬とする 3 剤を 1 年間以上内服してもらう。この決して簡便ではない治療によって、7 割程度の症例で喀痰中の菌が陰性化するものの、一旦菌陰性化した方のはほぼ半数は治療終了後 5 年以内に再増悪してしまう。このように現行の薬物治療は肺 MAC 症の治療を十分に期待できるものではない。このことが、肺 MAC 症と診断後いつ治療を開始すべきか、という判断をさらに難しくしている。本教育講演では、肺 MAC 症の診療を中心に、現状と課題、そしてこれらの課題を解決するために私たちが取り組んでいる研究について紹介したい。

11. CDI 研究 最新の話

吉澤 定子

東邦大学医学部臨床検査医学講座/微生物・感染症学講座

Clostridioides difficile (*C. difficile*) はグラム陽性芽胞形成性嫌気性菌で、1935 年に健康新生児の糞便から分離され、培養が困難であったことから“difficile”と名付けられた。1978 年に抗菌薬関連の偽膜性大腸炎の原因菌として報告されたが、2002 年以降は欧米を中心に病原性の強い菌株 (027/BI/NAP1 株; RT027) が流行し、CDC において緊急に対応すべき微生物に位置づけられている。わが国でも JAID/JSC より *C. difficile* 感染症 (CDI) 診療ガイドライン (2022 年改訂版) が発出されている。*C. difficile* には毒素産生株と非産生株が存在する。毒素はトキシン A (TcdA) とトキシン B (TcdB)、そして RT027 などの強毒株が産生するとされるバイナリートキシンの 3 種類が存在する。CDI 発症に関わるのは TcdA+B+ と TcdA-B+ の株で、TcdA-B- の株では臨床症状を伴わない。欧米でアウトブレイクを起こした RT027 と RT078 では、TcdA と TcdB の発現を調節する *tcdC* 遺伝子に変異が起きているため、トキシン産生量が増加し病原性が高まっている。診断は、主に便からの毒素や菌株の毒素産生性の確認による。便中トキシン検査法としては、*C. difficile* が共通で保

有する GDH 抗原と TcdA, B の両方を検出する迅速診断法が利用されているが、感度は 45~70% 程度とされる。一方、遺伝子検査 (NAAT) による *C. difficile* 毒素遺伝子の検出は感度特異度ともに 9 割前後と良好であるが、費用は相対的に増加すること、下痢症状が乏しい場合等では過剰な診断につながる可能性があることに留意する。治療は、まず原因・リスクとなっている薬剤の投与を中止する。次に、CDI の重症度を評価するが、国内外で統一された重症度分類はない。非重症と判断された際にはメトロニダゾール (MNZ) による治療を、重症と判断された際にはバンコマイシン塩酸塩内服を考慮するが、欧米諸国においてはフィダキソマイシン (FDX) が第一選択薬とされることが多い。わが国の流行株は主に RT018, RT014, RT002, RT369 であり、RT027, 078 の分離頻度は 0~1% 程度と病原性や再発率が高い菌株は少なく、MNZ の有効性もまだ期待できる。FDX は再発率が低いことから、再発リスクのある患者では第一選択薬となるが、*rpoB*, *rpoC* の変異により耐性化するため適正使用が重要である。米国では再発・難治例に糞便移植 (FMT) が行われることがある。近年、FMT に代わる治療法として、精製されたファームキューテス門の芽胞で構成される経口マイクロバイオーム治療薬 (SER-109) が開発された。再発難治症例を対象とした第 III 相臨床試験では、SER-109 群がプラセボ群よりも再発率は有意に低く (12% vs 40%)、大きな有害事象は認めず、再発予防における有用性が示唆されている。

本講演では、CDI に関する疫学・診断・治療、さらに伝播様式も含めて最新の知見を紹介する。

12. 偏性細胞内寄生性細菌クラミジアのヒト細胞内への適応機構

山口 博之

北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野

様々な病原体の感染により起こる性感染症は、公衆衛生上ヒトの健康を脅かす原因の一つであり、不妊や発癌とも関連する。WHO の試算によると世界的には、年間 300 万人程度の性感染症罹患者 [りん菌, トリコモナス, クラミジア (*Chlamydia trachomatis*)] が新たに発生し、その中でもクラミジア感染者数は、130 万人と突出し極めて多い。それ故にクラミジア感染症に伴う病態形成の基盤となる細胞内での増殖機構の理解は、この主要な性感染症起因菌を制御する上で極めて重要である。エネルギー ATP 寄生性のクラミジアは、III 型分泌装置を用いて様々なエフェクター分子を細胞内に打ち込むことで、感染細胞の生存性をアポトーシス誘導の抑制を介して維持し、解糖系を亢進することで、その細胞に適応している。私達は、クラミジア (L2 434/Bu 株) が低酸素環境では、通常酸素分圧で要求するミトコンドリアと p38MAPK を必要とせず、PI3K/AKT 経路の活性化を通して 10~100 倍程長く増殖することを見いだした。またクラミジアが感染細胞内においてダ

オキシシンなどの化学物質の解毒に関わる転写因子芳香族受容体 AhR を細胞質に存在する発育阻害物質を格納するためのスクベンジャーとして要求することも見いだした。これらの知見は、クラミジアの細胞内での機構解明の一助となるが、未だ遺伝子改変が容易ではないクラミジアの細胞内での増殖に関わる分子レベルでの理解は決して十分とはいえない。そこで本発表では他の病原体とは異なるこれらユニークなクラミジアの細胞内での生存様式の特徴を概観すると共に、私達が現在取り組んでいるクラミジアの細胞内増殖を指標とした既存薬リポジショニングやクラミジア感染細胞のメタボロームなどから得られた新知見について紹介したい。

13. 生体イメージング技術を用いて感染症病態を視る

宮部 斉重

聖マリアンナ医科大学医学部免疫学・病害動物学

免疫細胞の遊走は体内へ侵入した病原体を駆除するために重要な生体防御機構であり、この制御機構は臓器毎に異なる走化性因子に厳密に制御されている。しかし、感染などを契機にこの制御機構が破綻すると、免疫細胞が組織内へ異常遊走し、炎症・組織障害を起こす。臓器毎に免疫細胞の遊走メカニズムを解明することが出来れば、各臓器特異的な免疫細胞の遊走を阻害可能な新規治療法の開発に繋がると期待される。

しかし、生体における免疫細胞の遊走メカニズムは未だ不明な点が多い。その理由として組織や血管を模した機器を用いた生体外での解析が主体である従来の研究手法では生体内と条件が大きく異なる。そのため、従来の解析手法では複雑な細胞間相互作用や個々の細胞の動きを捉えるのは不可能であり、生体内の免疫細胞の遊走メカニズムを解析するには障壁があったことが挙げられる。

近年、生体イメージング技術が飛躍的に発展し、生体内における免疫細胞の動態を視覚的に捉える事が可能になった。我々は本技術をヘルペス脳炎モデルマウスに適応し、免疫細胞が血液脳関門を突破し、脳内へ異常遊走する様子を捉える事に成功した。また、生体イメージング技術は脳内における免疫細胞の遊走メカニズムの解明に有用であった。

“百聞は一見に如かず”というように、人の5感で“見る”ことは特別な存在感を持っている。このように視覚に訴える生体イメージングシステムは病態を理解するのに強い説得力をもち、感染症病態を理解するのに強力なツールになりうると期待される。

本教育講演では生体イメージング技術を通じて視覚的に捉えた感染症病態、並びに細胞遊走阻害を標的とした治療法の可能性について講演する。

14. バイオフィーム感染症研究の現状と今後の展開

金城 雄樹^{1,2}

¹東京慈恵会医科大学細菌学講座

²東京慈恵会医科大学バイオフィーム研究センター

バイオフィームは微生物が個体表面や気液界面などに形成する複雑な構造体であり、微生物とその周囲に存在する菌体外マトリクスで構成される。菌体外マトリクスの主な成分は多糖体、タンパク質やDNAなどである。バイオフィーム内の微生物は抗菌薬や免疫応答を回避すると考えられており、バイオフィーム形成は感染症の難治化の要因となる。バイオフィーム感染症の代表的な例としては、人工関節やカテーテルなどの体内留置型デバイスなどがあげられるが、想定よりも多くの感染症にバイオフィーム形成が関与するという意見もあることから、バイオフィーム感染症の研究は重要と考えられる。

バイオフィーム感染症の制圧を目指す上で、バイオフィーム形成機構を明らかにし、その知見を基に制御法を開発することが重要である。私達はバイオフィーム感染症の主な原因菌である黄色ブドウ球菌などを用いて、バイオフィーム形成機構の解析を行ってきた。菌体外マトリクス成分の解析などを通して、バイオフィーム形成に関与するタンパク質を明らかにすると共に、RNAがバイオフィーム形成に関与することを見出した。また、バイオフィームの形成機構を明らかにするためには、バイオフィームを注意深く観察する必要がある。これまで分厚いバイオフィームはその複雑な構造から全体像を把握することができないという問題があった。私達は従来の電子顕微鏡では不可能であった溶液中での生体試料の高分解能観察を実現する大気圧走査電子顕微鏡 (ASEM) などを用いてバイオフィームの観察を行ってきた。さらに最近、バイオフィームを瞬時に透明化する方法 (instantaneous clearing of Biofilms ; iCBiofilm 法) を開発した。iCBiofilm 法を用いることにより、分厚いバイオフィームであっても隅々まで観察できるようになると共に、バイオフィームが形成されていく過程を生きたまま丸ごとイメージングすることが可能となった。

本講演では、私達の最近のバイオフィーム研究および今後の研究の展開について紹介したい。

15. 抗菌薬の PK/PD に関するエビデンスを創って治療に活かそう

松元 一明

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

感染症治療薬は pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) に基づいて使用されることが推奨されている。これまでに *Acinetobacter baumannii*、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* (VRE)、*Clostridioides difficile* を対象に、目標 PK/PD

パラメータ値が明らかになっていない治療薬について、*in vivo* PK/PD 試験を実施した。

好中球減少大腿部感染マウスモデルを作製し、各抗菌薬の蛋白非結合型薬物濃度における time above MIC (f_{TAM})、area under the curve/minimum inhibitory concentration ($fAUC/MIC$)、maximum concentration/minimum inhibitory concentration (fC_{max}/MIC) と 24 時間治療後の生菌数との関係性を評価した。殺菌効果を示す目標 PK/PD パラメータ値は、*A. baumannii* に対して sulbactam は $f_{TAM} \geq 60\%$ 、ESBL 産生大腸菌に対して flomoxef、cefmetazole はそれぞれ $f_{TAM} \geq 40\%$ 、 $\geq 70\%$ 、MRSA に対して teicoplanin は $fAUC/MIC \geq 80\%$ であった。

好中球減少大腿部 MRSA または VRE 感染モデルマウスに対して、tedizolid の静菌効果が得られる $fAUC/MIC$ 値はそれぞれ 93.1、11.5、殺菌効果は 18.5、14.2 であった。免疫正常大腿部 MRSA 感染モデルマウスでは静菌効果が得られる $fAUC/MIC$ 値は 1.0、殺菌効果は 5.7 であった。Tedizolid の臨床用量から算出される AUC を考慮すると、VRE による感染症であれば免疫不全患者においても効果が期待できるが、MRSA の場合は免疫不全患者では効果が期待できず、免疫正常な患者に使用されるべきと考えられた。また、tedizolid には経口薬があるため患者状態が改善した際の経口ステップダウン療法に最適な可能性がある。そこで、免疫正常 MRSA 骨髄炎モデルマウスを作製し PK/PD 試験を実施した。静菌効果が得られる $fAUC/MIC$ 値は 2.4、殺菌効果は 49.2 であり、臨床用量において静菌効果と少ないながらも殺菌効果が期待できた。今後、骨髄炎のような長期投与が必要な患者において、経口ステップダウン療法により外来で利用できる可能性が考えられた。

C. difficile 腸管感染マウスモデルを作製して *in vivo* PK/PD 解析を実施した。バンコマイシン、フィダキソマイシンの殺菌効果が得られる $fAUC/MIC$ 値はそれぞれ 8,308、13,173 であり、臨床用量から計算されたブレイクポイント MIC は 2.0 $\mu g/mL$ 、1.0 $\mu g/mL$ であった。

16. 抗菌薬適正使用を適切に評価するための抗菌薬使用メトリクス

前田 真之

昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

英国の物理学者である William Thomson (ケルビン卿) は熱力学第二法則の発見者であり、絶対温度の単位である K (ケルビン) の由来として知られている。ケルビン卿は「計測なくして科学なし (*There is no science without measurement*)」という言葉のこしている。測定という行為は、対象の大きさを数値として確定することであり、そのためには統一された基準である「単位 (指標)」を用いることになる。抗菌薬使用メトリクスとは、測定対象である抗菌薬使用状況を定量化した指標で、共通の単位を用いることにより施設間の比較、経時的変化、および抗菌薬適正使用

に関する介入の影響の測定を可能とする。抗菌薬使用メトリクスを用いた測定は抗菌薬適正使用の推進に不可欠な要素である。

比較的単純な定量化指標の単位として、dose (mg, g) やバイアル数の集計が行われてきた。これらは施設や患者の背景による増減の影響が非常に大きい。そのため、現在はより安定した指標として、WHO が定めた defined daily dose (DDD) および、使用日数の総和である days of therapy (DOT) を入院患者のべ日数 (patient-days) などで補正したものが、基本的な抗菌薬使用メトリクスとして本邦のみならず国際的に用いられている。しかしながら、バイアル数の集計よりは改善されているとはいえ、現行の DDD (AUD) や DOT においてもなお、患者背景や施設背景の影響が排除しきれないため、これらはベンチマーク指標として十分な機能を果たしていない。

抗菌薬使用メトリクスを用いる上で最大の課題は適正値が存在しないことである。抗菌薬の過剰使用は耐性菌選抜圧の観点から問題であるとともに、感染症治療において必要な患者には抗菌薬を使用しなければならないため、過小使用も避けなければならない。すなわち、抗菌薬使用メトリクスの究極の目標としては、適正値や標準値が評価できることにある。現在これに近い指標として、standardized antimicrobial administration ratio (SAAR) が米国において運用されている。

本教育講演では既存の抗菌薬使用メトリクスの概要、長所・短所、新たな指標の開発などを踏まえながら今後の展望について述べる。

17. TDM ソフトウェア PAT (practical AUC-guided TDM) を理解する

笹野 央¹、木村 利美²

¹順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター薬剤科

²順天堂大学医学部附属順天堂医院薬剤部

Model-informed precision dosing (MIPD) の概念は、ファーマコメトリクス (薬理・生理学の数学的モデル) や他の様々なモデリング手法 (回帰モデル、デシジョンツリー等) を包含し、患者個々の薬物投与を modeling and simulation によって予測する手法である。2022 年の抗菌薬 TDM ガイドライン改訂により、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を念頭に、バンコマイシン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。以前より、AUC を算出するためには、複数の血中濃度採血が必要であるため、臨床ではその代替指標として 1 点採血 (トラフ値) を用いた治療評価・投与設計が行われてきた。しかし、トラフ値のみからの AUC は正しく評価できないことが多数の報告から明らかとなった。2020 年に日本化学療法学会よりバンコマイシンのソフトウェア

(PAT) が公開され、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による AUC が予測可能となり、臨床現場で AUC に基づく投与設計 (AUC-guided dosing) が簡便となった。現在公開されている Ver. 3.0 では成人のみならず小児の母集団パラメータも組み込まれ幅広い年齢層での投与設計が可能となっており、さらには ICU 入室の有無、シスタチン C 値、アルブミン値、症例の基礎疾患の情報など、より個々の症例に適した AUC-guided dosing を可能とするための確認項目が追加されている。これまでの PAT を用いた評価では、1. トラフ値 1 点のみ、及びトラフ値とピーク値の 2 点を用いたベイズ推定による AUC 推定精度は、12 時間毎投与と比べ 24 時間毎投与では劣る。投与間隔の違いによる AUC 推定値におけるトラフ値の寄与率の差である。2. AUC-guided TDM により腎機能障害のリスクを軽減したといった報告がなされている。今回は、PAT に付加された新しい情報の背景や特徴をこれまでに評価された論文報告をまじえながら説明し、今後さらなる PAT の利用が普及できれば幸いである。

18. CDI ガイドライン Up to date

國島 広之

聖マリアンナ医科大学感染症学講座

Clostridioides difficile は医療施設において最も多くみられる嫌気性菌であり、ヒト・動物・環境から広く分離される。芽胞を形成しアルコール抵抗性であることから院内感染の原因ともなる。2018 年に日本化学療法学会ならびに日本感染症学会から診療ガイドラインが示され、2022 年には日本環境感染学会から院内感染対策ガイドが出され、2023 年に診療ガイドラインの改訂が行われた。

C. difficile 保菌者もみられるため、Bristol Stool Scale 5 以上の臨床症状がみられる場合に、適切に検体採取を行なう。NAAT 検査は高い感度を有することから、結果判明後の CDI 治療薬投与期間の短縮ならびに追加検査の抑制、入院期間の短縮による、医療費の抑制が報告されている。現在、Covid-19 のパンデミックに伴い、各種感染症遺伝子機器が多くの医療施設で導入されており、中小病院も含め最初から NAAT 検査を行うこともできる。

欧州や米国のガイドラインではいずれの初発例でもフィダキソマイシンを第一選択薬として推奨しているものの、わが国のガイドラインでは、発症既往、重症度、再発リスク、難治の評価を併せて行い、非重症と判断された場合はメトロニダゾール、重症と判断された場合はバンコマイシンを第一選択薬として推奨している。加えて、メタ解析によりフィダキソマイシンは初発群、非重症群においてバンコマイシンより有意に治癒維持率が高く、再発率が低いことが示されていることから、初発の非重症例においても再発リスクを有する場合や再発例にはフィダキソマイシンを推奨している。プロバイオティクス製剤は、腸内細菌叢の多様性の維持を含む改善により、抗菌薬投与による腸内細菌

叢の減少を伴う CDI を含む抗菌薬関連下痢症に対して効果を有するとされる。わが国の診療ガイドラインでは、CDI の発症リスクを考慮しつつ、症例により総合的に投与を検討することとしている。*C. butyricum* は、*C. difficile* の芽胞の発芽および増殖を抑制することや、CDI の疾患モデル動物において、宿主の免疫細胞や抗菌ペプチドの誘導、代謝産物による毒素産生性の抑制や、フィダキソマイシンの併用効果等の作用が示唆されている。

C. difficile 感染症には Bristol Stool Scale に応じた適切な患者評価、NAAT 検査の活用、フィダキソマイシンを含めた抗 *C. difficile* 薬の選択、プロバイオティクスによる予防、各種 UV-C や過酸化水素などによる環境清掃など、幅広い職種の連携協力が必要であり、最新情報の共有が求められる。

19. 臨床研究における倫理のあり方

松本 直樹

聖マリアンナ医科大学薬理学

研究倫理の考え方は、通常診療における医療倫理とは少し異なる。もちろん根本的な倫理理論は共通で、基本的には医療倫理の 4 原則と言われる (1) 自律尊重、(2) 善行、(3) 無危害原則、(4) 正義という概念からはずれる訳では無い。よってこのような医療倫理の原則は理解している事が大前提ではある。研究倫理においても、例えばインフォームドコンセントが非常に重要である事の根拠は (1) の自律尊重に求める事が出来るし、被験者保護は (2) (3) の原則に拠って考えれば良い。(4) の正義は特定の対象者のみに負担を強いる事が無いようにするという意味に捉えらるると判りやすいだろう。しかしこれらの切り口では、いざ、自分が臨床研究を行う際の手続き論的な事は判った感じになれるであろうが、もっと本質的な所の理解が出来ているか、不安に思う事と思う。

そこで、この教育講演では、臨床研究を実施する際の本質的な心構えのお話をしたい。

「臨床研究を実施する際に最も大事なことは何か？」という質問に皆さんは答えになれるであろうか。「この講演では倫理の話をするのでしょうか？ ですから、やはり倫理が一番大事なのではないのでしょうか。」と答えになられるかもしれません。この様な展開では、いいえ違います、がパターンです。その通りで、倫理審査を行う立場の私達、倫理審査委員が一番大事にしている事は「科学性」なのです。私も「倫理的の前に科学的であることが大事」と先輩から訓練されました。別の言い方では「科学的でないもの(研究)は倫理的でない」と習いました。耳にたこができました。それは何故でしょう。

まず臨床研究の目的を考えましょう。その患者さんが助かる事ですか？ 答えはいいえ、です。臨床研究の受益者はその患者さん(被験者さん)ですか？ これも答えはいいえ、です。ここに臨床研究、特に臨床試験の本質があります。

この事を理解していただくと皆さんがどうして科学性を重んじなければならない事を肝に銘じて研究計画を立てなければならないか、ご理解いただけると思います。また何故、インフォームドコンセントと被験者保護が極めて重要なのかを、身につめられた事として感じていただけるようになると思います。短い時間の教育講演ですので、「科学的でない研究は倫理的ではない」を中心にお話ししようと思います。

20. コンピテンシー基盤型教育による感染症教育の確立に向けて

矢野 晴美

国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター・感染症学

世界の教育科学の発展は目覚ましく、今後、AIの普及と活用により感染症教育も大きな影響を受けることが予想される。その中で、今後の感染症教育について、その潮流であるコンピテンシー基盤型教育、学修者の評価方法について基本的な概念やグッドプラクティスなどをご紹介します。

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であり、広く活用されている。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。医学部教育の質保証体制では、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。

感染症教育の課題は、卒業時点、初期研修終了時点、後期研修終了時点での明確なコンピテンシーを規定することが極めて重要である。コンピテンシーを規定し、それを学修者が実践できているかどうかを効果的に測定する評価方法 (アセスメント) の導入と質保証が重要である。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。このように、最新の成人教育科学を卒前、卒後、生涯教育の各段階に確実に取り入れ、学修者が主体となる教育プログラムの提供が望まれる。同時にそのような教育科学を理解し実践する教育者・指導医の育成や faculty development がさらに重要である。

21. 医師が知っておくべき血液検査と感染症検査の基礎知識

大塚 喜人

亀田総合病院臨床検査部

「医師が知っておくべき臨床検査の知識」というテーマを頂いたものの、臨床検査を大別すると検体検査系、生理機能検査系に分かれ、検体検査系は生化学、免疫、血液、

一般、微生物、病理、輸血、遺伝子などに細分化され、生理機能検査系は循環器系、消化器系、神経系、呼吸器系などに細分化される。

今回の限られた時間の中で全ての領域について解説することは不可能なので、感染症学会、化学療法学会という観点から、「医師が知っておくべき血液検査と感染症検査の基礎知識」というテーマに絞らせて頂いた。

ここでいう血液検査とは Hematology ではなく、血液を使用した感染症診断に関わる検査とし、感染症検査とは微生物学的検査、核酸検出検査、一般検査における感染症診断に必要な検査として解説する。

血液検査を日常的に実施していると血液の再採血を日々経験しているが、その要因は様々である。当院での要因を分析すると採血時の血液凝固が 25%、溶血 20%、想定外の結果によるデータ確認 15%、検体量の過不足 15%、シリンジの転倒混和不足によるデータ異常 10% で、ほかには室温放置、患者間違え、輸液混入、容器期限切れなど様々な要因が確認できている。

感染症検査では、高精度の分析機器、臨床検査技師の優れた技術・知識があったとしても提出される検体の中に、起炎微生物が含まれていない限りこれを検出することは不可能である。言い換えると感染症検査に最も重要な点は適切な検体採取とその取り扱いである。

細菌培養検査では、患者背景、病態などから想定される起炎病原細菌があるならば、それを共有するべきであるし想定できないとしても患者情報を共有することで認定臨床微生物検査技師は起炎病原体を想起可能なことがある。これによって培養環境の変更、培養培地の追加、培養期間の延長など考慮して検査を進めることとなる。

核酸検出検査や免疫反応を利用した抗原・抗体検査の結果解釈において、陽性反応、陰性反応、カットオフ値付近のデータの考え方、必要な追加検査の提案など、検査結果を鵜呑みにできない点などについても言及し解説することとする。

臨床検査はオーダー画面にチェックを入れると数時間後には自動的に結果が入ってくるものとの認識は危険であり、インシデント・アクシデントの発生に繋がる。各々の検査にはどれだけの時間と費用と技師の労力が掛かっているのか改めて考えて頂いたうで適切な臨床検査活用を行って頂き、日々の診療に務めて頂きたい。

22. 病原体核酸検査における国際標準化と精度管理の重要性

青木 弘太郎

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

すべての臨床検査として行われる検体検査は、その精度を確保する必要性が法律で定められている。ここでいう検体検査とは、体外診断用医薬品 (*in vitro* diagnostics : IVD) を用いて行われる、診療上の必要性により行われる検査を

指す。IVD は開発される段階で検査試薬メーカーが、求められる性能に合致するように設計し、理論的に確認する（検証ステップ）。そして実際にその試薬を用いて臨床材料等を用いて性能評価が行われ、目的の性能を満たすかを確認する（妥当性確認）。これらのデータは IVD としての薬事承認を得るための資料として用いられる。IVD を用いて検査をすることが検査の標準化のための 1 つのステップである。検査室においては、IVD を含む標準化された検査法を精度管理下で運用する必要がある（標準化されていない検査法の精度管理は極めて困難である）。

病原体を対象とした遺伝子検査（病原体核酸検査）は一般に、いわゆる感度（ここでは病原体が比較的少量しか存在しない場合でも検出できる、の意）、特異度などの検査性能に優れた検査法である、と認識されている。さて、後述の質問について、依頼側の立場として考えてみて頂きたい。日常的に（自施設の検査室や外注先へ）依頼している遺伝子検査は、目的を達するに十分な性能（例えば感度）を発揮しているだろうか（IVD が用いられ、またエンドユーザーは妥当性確認を行っているだろうか）？ 他の施設で実施された同じ項目の遺伝子検査と同様に解釈して良い（標準化されており、比較可能）だろうか？ 昨日実施された検査と今日実施された検査の性能は同等だろうか？ もしも問題が起こっていたとしたら、気がつくことができるだろうか？

診療の目的で実施される新型コロナウイルス核酸検査を例に挙げる。本検査はさまざまな“試薬・機器”、“標的”、“検体材料”、“施設”が組み合わさった複雑な条件あるいは環境において実施される。検査室においては検査法を標準化するために、明文化された要求事項をクリアするように努めなければならない（ISO/TS 5798：2022）。そして、定性的な結果のみ返す方法と定量的な結果を含めて返す方法に分類されるこれらの検査法を精度管理下で運用しなければならない。核酸抽出から検出までのフルプロセスを精度管理するためには、標的配列がウイルス粒子に内包され、かつ濃度が明らかな試料が必要である。当教室では、任意の配列を持ち、迅速かつ安価に、さらに国際単位（IU/mL）を値付けしたフルプロセスコントロール試料作製に取り組んできた。本講演では、新型コロナウイルス核酸検査を題材として、病原体核酸検査の国際標準化と精度管理について問題点を整理し、解決するためのアプローチについて、私見を含めて述べたい。

23. レプトスピラの疫学とワンヘルス・アプローチ

金山 敦宏，加來 浩器

防衛医科大学校防衛医学研究センター広域感染症疫学・制御研究部門

レプトスピラは、人獣共通感染症として世界に最も広く分布している感染症のひとつであり、年間に 100 万人が発

症しているという推計もある。特に、わが国とのヒトの往來の多いフィリピン、タイ、インド、ブラジル等では雨季を中心に患者が発生し、洪水後のアウトブレイクは比較的大規模となっている。災害時の感染では、瓦礫による切り傷がリスクとなる。そして、これらの国から帰国した旅行者の中から輸入例が報告されている。オーストラリアでも症例報告数は増加傾向である。

国内では、年間 30 例程度が感染症法に基づき報告されており、沖縄県が突出して多い。過去には「秋やみ」「用水熱」などと呼ばれ、収穫期の田んぼに野鼠が出現し、これにヒトが接触することで感染が成立していた。1970 年代前半までは、年間 50 名以上の死亡例が報告されていたが、現在はこのタイプの感染は激減し、河川のレクリエーションに関連した感染が相対的に多数を占めている。少数ではあるが都市部ではドブネズミの曝露による感染も報告されている。

レプトスピラの症状は無症状から軽症、重症まで多彩である。通常 5～14 日、長ければ 3 週間程度の潜伏期間の後には沖縄県外で発症・受診した場合、非特異的な症状から確定診断することは難しく、過少報告が推測される。検査が困難であることもその要因である。尿等からの分離培養が可能であるが、専用の培地での 1 カ月程度の培養が必要であることに加え、遺伝子検出と顕微鏡下凝集試験法（MAT）によるペア血清を用いた抗体の検出が診断に用いられる。しかしながら、病原性レプトスピラは 250 以上もの血清型、26 の血清群に分類されるため、これも容易ではない。したがって、特に非流行地では、まず流行地への旅行歴と併せて本症を疑うことが重要と考えられる。

レプトスピラは、げっ歯類などの動物の腎臓で定着・増殖し、尿中に排出される。これが河川、池、水田といった淡水や周辺の土壌を汚染し、ヒトがその汚染環境に入って経皮的、時に経口的に感染する。この人獣共通感染症の理解を深めコントロールに向け一歩でも前進するためには、前述の症例サーベイランス情報に加え、感染・保菌動物の分布、環境の汚染分布の把握が必要である。これらに関連したサーベイランス、研究の動向や、動物のワクチン開発についても概説する。

シンポジウム 1 各地域における感染制御支援体制の状況と課題—COVID-19 への対応を経験して—

1. 宮城県における感染制御支援体制

馬場 啓聡^{1,2}，北村 知穂^{1,2,3}，石井 正^{4,5}，徳田 浩一^{1,2,3}

¹東北大学病院総合感染症科

²東北大学大学院医学系研究科総合感染症学分野

³東北大学病院感染管理室

⁴東北大学病院総合地域医療教育支援部

⁵東北大学大学院医学系研究科総合医療学分野

感染症の地域流行に対応するためには、基幹病院・地域

中核病院などの医療機関だけでなく、行政機関や社会福祉施設を含めた地域社会全体の連携協力が必要不可欠である。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的流行の中、宮城県では東北大学病院が地域社会全体での COVID-19 の医療体制・感染制御活動において多くの支援を行い、牽引的な役割を果たしてきた。COVID-19 患者急増に伴う入院調整の混乱の中、宮城県・仙台市からの申し入れを受ける形で、病院長主導の元、東北大学病院をはじめ仙台市立病院・仙台医療センター及び東北医科薬科大学病院の救命救急センター長など、仙台医療圏における救急・災害医療のコアメンバー等で構成される宮城県新型コロナウイルス感染症医療調整本部の設置に協力し、病床確保・入院調整・軽症者等宿泊療養施設入所調整を行った。また、仙台市医師会や東北医科薬科大学病院など仙台市の各中核病院の協力を得て、ドライブスルー型 PCR 検査外来や東北大学ワクチン接種センターを東北大学診療所として設置・運営し、COVID-19 検査診断及び予防を促進した。重症者診療では、体外式膜型人工肺の実施が可能な数少ない施設として、総合感染症科・感染管理室を中心に積極的な COVID-19 重症患者の受け入れを行った一方、軽症中等症の医療提供においては、宮城県の設置した軽症者等宿泊療養施設への医療者の派遣等による医療支援を、仙台市医師会や県内の他の病院とともに行うことで、入院患者数低減を図り医療逼迫の抑制に貢献した。高齢者施設の支援では、宮城県・仙台市の保健所と連携し、施設内の COVID-19 患者のケアや、仙台市感染制御地域支援チームの感染症専門家として感染制御の支援にあたった。更に、総合感染症科・感染管理室を中心に保育園や飲食店等のクラスター発生施設に対する感染対策指導や自宅療養者への感染対策マニュアルの作成を行ったほか、保健所と共に発生状況の評価を行い、市民への情報周知・啓発など公衆衛生での役割を果たしてきた。

このように、宮城県における COVID-19 感染制御のために東北大学病院を中心とした地域社会全体の強固な連携協力体制が確立できた背景として、開院以来東北地域の地域医療において中心的な役割を果たしてきた東北大学病院の実績に加え、東日本大震災における経験や、COVID-19 の世界的流行以前からの宮城県・東北地域における感染症対策・感染症診療の地域ネットワーク構築の取り組みによるところが大きいものと思われる。本講演では、宮城県における感染制御の取り組みについて COVID-19 を中心に概説するとともに、ポストコロナ時代の地域における感染制御支援体制の展望と課題について述べる。

2. 福島県における感染制御支援体制

原 靖果, 油井 優, 仲村 究, 金光 敬二

福島県立医科大学附属病院感染制御部

新型コロナウイルスのパンデミックを受け、福島県では県庁コロナ対策本部の主導により、県内の施設でクラス

ターが発生した際に感染対策アドバイザーや医療調整コーディネーターを派遣できる体制が整備された。我々大学病院のインфекションコントロール・チーム（ICT）もこれに参加し、県が組織する感染制御支援チームの一員として県内全域のクラスター対応に協力することとなった。福島県は東西に長く国内で3番目に広い面積を有し、県北・県中・県南・会津・相双・いわきの6つの医療圏が存在する。感染制御支援チームの活動は、2020年9月に発生した会津地域の医療機関におけるクラスターへの対応協力から始まり、これは県内の医療機関における初のクラスターであった。感染総数は17人で、11人のスタッフと6人の患者が外来および2つの病棟にまたがって陽性となった。それ以降に発生したクラスターの規模からすれば特別に大規模なクラスターではないものの、感染制御支援チームとして初めて実際に他の施設の院内ラウンドを行ったことや、感染伝播状況をその施設の ICT や保健所、あるいは県の感染対策担当者を含めて直接協議できたことは、その後のクラスター対応において重要な経験となった。一方で、高齢者施設や障害者施設等でのクラスターにおける感染対策では、個人防護具の着脱、ゾーニングの考え方などが医療機関とは違い、感染対策方針や指導に難渋した。特に、2021年以降は県内全域の高齢者施設等でのクラスターが頻発し、これに対応するため、我々大学の ICT と各地域のインフェクションコントロール・ナース（ICN）が現地で連携することが必要となった。

福島県では2012年3月より本学を中心として感染制御ネットワークが開催されているが、そこでは感染対策に携わる県内全域の医療従事者の四職種、即ち医師（主にインフェクションコントロール・ドクター、ICD）、看護師（主に ICN）、薬剤師（感染制御認定薬剤師、抗菌化学療法認定薬剤師など）、検査技師（感染制御認定臨床微生物検査技師など）、が例年集まり、それぞれのグループに分かれて感染対策におけるトピックを協議し、それを全体共有している。そのような県内でのこれまでの活動を通じて、大学と他医療機関の ICT が日頃より顔が見える関係であったことが、地域での新型コロナウイルスクラスターの対応でも非常に有益であった。本発表では我々の活動内容を示しながら、今後期待される感染制御支援体制の在り方について検討する。

3. 全ての病院の感染対策のレベルアップをめざす“千葉ネット”の活動について

猪狩 英俊¹, 千葉 均¹, 柴田 幸治²

¹千葉大学医学部附属病院感染制御部

²千葉感染制御研究所

千葉ネットとは、“千葉県院内感染対策地域支援ネットワーク”の略称です。2003年の重症急性呼吸器症候群（SARS）対応を契機に地域の感染対策ネットワークの重要性が認識されるようになりました。2006年に、千葉県

内の医療機関が中心となって構築したものです。厚生労働省の所掌により、千葉県（健康福祉部）からの委託事業であり、千葉大学医学部附属病院の感染制御部に事務局を置いて運営しています。

千葉ネットの目的は、1) 院内感染に関する相談、2) 知識の普及啓発、情報の発信、3) 県民の感染症予防に寄与することです。

主な活動は、1) 地域の医療機関からの院内感染対策に関する相談対応、2) アウトブレイクが発生した医療機関等に対する支援、3) 研修会等の開催、4) 院内感染対策の実践者の育成等、です。

1) 相談対応 県内には病院が285施設、一般診療所は3,966施設あります。メールや電話による相談を気軽に対応できるようにしています。

2) アウトブレイクに対する支援 バンコマイシン耐性腸球菌、多剤耐性XX菌等のアウトブレイクが発生している病院からの改善支援活動を行っています。依頼を受けると、アウトブレイク案件に最適な人材を、多職種で選任し、実地訪問を行うようにしています。行政機関による監査とは異なることを全面にだしています。率直な意見交換、友人としての助言を目標としています。

3) 研修会 年2回の研修会を開催しています。当番制で、外部講師を招聘することもあります。千葉ネット参加施設の研修に加えて、相互に顔の見える関係をつくることにも貢献しています。

4) 院内感染対策の実践者の育成 千葉ネットの看護師部会（ICN ネットワーク CHIBA）では、研修会を開催している。受講生のなかから感染管理認定看護師などの資格を取得する者もでている。

活動の大きな理念として、全ての病院の感染対策のレベルアップをすることが念頭にあります。

新型コロナウイルス感染症の流行を受けた診療報酬改定（2022）では、「病院間等の医療機関間の役割分担や連携」のもとに、大病院からクリニックを含むネットワークが示されました。これに、行政（保健所）や医師会が加わり、サーベイランス情報を重視する仕組みが提示されたと思っています。

県内には285病院があり、千葉ネットへ参加は59%となっています。感染対策向上加算のもと小規模のネットワークが形成され、これを全体で統括するような感染対策ネットワークとして、一定の成果がでているものと考えています。

4. 神奈川県での COVID-19 情報基盤と感染制御支援の運用

阿南 英明^{1,2}

¹藤沢市民病院

²神奈川県庁

新興感染症の対応は、一部の急性期病院のみが取り扱う

もので、一般医療機関すべてが対応することはハードルが高いことだと考えられてきた。確かに COVID-19 感染拡大初期においては、人的物的資源があり、災害や重症病態に対応する能力を有する高度急性期病院にその役割分担の機能集約を図った。しかし、市中へ感染がまん延するにいたり、幅広い医療機関の参画が求められた。G-MIS や自治体ごとの固有システムにより医療機関の患者状況、資機材情報や空病床数データをデジタル共有することで病床管理や資機材管理が実施された。また職員への事前教育、情報提供、現場指導など多角的な支援の需要が高まった。特に慢性期や療養を主たる対象にしてきた医療機関や高齢者施設におけるクラスター発生の対応は重要な対象であった。通常、各施設から保健所への報告や相談を経て、各施設の現場調査や指導などの支援がおこなわれていたが、伝播性の高い COVID-19 では、適切なタイミングでの介入が困難であった。迅速対応には情報基盤整備と管理が欠かせない。神奈川では、全県の高齢者施設でデジタルレジストリによる管理を実施し、患者発生直後に、保健所を介さずに自動的に検査チームを派遣して、薬剤投与が開始されるプッシュ型支援を実施した。また、従前から感染症法に基づく発生届による報告に依存した本邦の手法は患者数の増大期に診療する医療機関の負担を高めてしまう課題が表出した。そもそも新興感染症発生初期の把握に関しては課題と限界があり、このようなプル型アプローチへの依存は情報把握や支援の遅延と現場負担の増大を引き起こす。デジタル社会の実装において、必要な情報の自動抽出を可能とする情報基盤整備と、迅速に対応を開始するプッシュ型アプローチの活用を進める必要がある。

シンポジウム 2 AMR 対策と新アクションプラン 2023-2027

1. 新 AMR 対策アクションプランが臨床現場に与える影響

藤友 結実子

国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター情報教育支援室

2016 年に策定された AMR 対策アクションプランでは、AMR 対策を推進するため、1 普及啓発・教育、2 動向調査・監視、3 感染予防・管理、4 抗微生物剤の適正使用、5 研究開発・創薬および6 国際協力の6つの分野に関する目標が設定された。そして成果指標として数値目標を設定し、ヒト、動物等の垣根を越えた世界規模での取組（ワンヘルス・アプローチ）の視野に立ち、関係省庁・機関が協働して AMR 対策を進めてきた。COVID-19 の蔓延の影響により AMR 対策アクションプラン（2016—2020）は2022年度末まで延長されたが、この間、日本の AMR 対策は目標に沿って着々と取り組まれていた。ヒト分野では一般向け、医療従事者向けの教育啓発活動が進められ、また抗菌

薬の使用量や AMR 対策のためのサーベイランスの仕組みが着々と整えられた。J-SIPHE（ジェイサイフ；感染対策連携共通プラットフォーム）は加入施設が今や 2,000 施設を超えた。診療所の AMR 対策に活用できる診療所版 J-SIPHE（OASCIS（オアシス）；診療所における抗菌薬適正使用支援システム）も運用が開始されている。薬剤耐性（AMR）ワンヘルスプラットフォームではヒト・動物・環境の AMR に関するデータが集められている。2023 年 4 月に策定された「新 AMR 対策アクションプラン」では、この 7 年間の取り組みを踏まえ、6 つの大目標は前アクションプランと変わらないものの、サーベイランスで見えてきた結果を考慮し、AMR の発生予防・蔓延防止のために、さらに具体化した目標設定となっている。サーベイランスで得られたデータを解釈し、それをどのように活かして AMR 対策につなげるかが今後の課題である。

2. AMR サーベイランスの今後の展開

菅井 基行

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

2016 年に発出された薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（NAP 2016-2020）は 2015 年に WHO 総会で採択された Global Action Plan を元にわが国の薬剤耐性対策の 5 年間の行動計画が謳われた。2019 年末に始まった新型コロナウイルス感染症のパンデミックにより、次期アクションプランへの引き継ぎが遅れたが、新型コロナウイルス感染症が落ち着きを取り戻す中で 2023 年春から新アクションプランが策定された。NAP 2016-2020 の目標の一つに薬剤耐性の動向調査の強化が謳われており（目標 2 戦略 2.1～2.3）、サーベイランス分野でも数多くの取り組みがなされた。中でも、薬剤耐性へのワンヘルスアプローチが謳われ、ヒト分野、家畜分野、食品分野をはじめとするマルチセクターのデータを集約し、薬剤耐性ワンヘルス動向調査報告書を取りまとめ、ワンストップで見ることができるようになったことは高く評価できる。

ヒト分野の AMR に関して国が主導するサーベイランスには感染症発生動向調査に含まれる各種薬剤耐性菌感染症の発生動向調査並びに院内感染対策サーベイランス（JANIS）検査部門がある。また家畜分野では農林水産省動物医薬品検査所が実施している家畜での薬剤耐性菌サーベイランス JVARM がある。食品分野は厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課が主導する「食品の安全確保推進研究」が食品由来の薬剤耐性菌の感受性データの収集を実施してきた。さらに抗菌薬の販売量・使用量も NCGM が立ち上げた抗菌薬使用サーベイランス（JSAC）により年次推移を明らかにすることができるようになった。耐性菌および耐性菌感染症の推移を見るときに、その増減に深く関わる抗菌薬の使用・販売動向が合わせて見える化された意義は大きい。またワンヘルスの観点からは JANIS データと JVARM データを同じフォーマットを用いて比

較することができるようになったことは成果として挙げられる。また環境分野では放流水中の耐性菌についての動向調査がワンヘルス動向調査報告書に収載された。2019 年からは WHO のプロトコールに基づくワンヘルスサーベイランス 三輪車サーベイランスが AMED 研究によって開始された。三輪車サーベイランスではキーインディケータとして大腸菌を用い、ESBL 産生大腸菌の割合を人（菌血症由来・妊婦直腸スワブ由来）、食品（食鳥盲腸）、環境（下水流入水、屠畜場下水、河川他）で比較することを目的としている。

第 1 期の NAP 2016-2020 を踏まえ、今後のサーベイランスの展開について統合化とゲノミクスの二つのキーワードを中心に述べてみたい。

3. AMR 対策とワンヘルス

金森 肇

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座総合感染症学分野

新型コロナウイルス感染症の流行が長期化した中で、薬剤耐性への影響も懸念されている。薬剤耐性に関連する世界の年間死亡者数は約 127 万人（2019 年）と推定された。世界保健機関の薬剤耐性菌プライオリティーリストで極めて重要なカテゴリーに分類されている耐性菌には、アシネトバクター、緑膿菌、腸内細菌目細菌のカルバペネム耐性が含まれる。カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）や多剤耐性緑膿菌（MDRP）、多剤耐性アシネトバクター（MDRA）などによる医療関連感染や集団感染事例が世界中で報告されており、サイレント・パンデミックと呼ばれる薬剤耐性対策は喫緊の課題である。

近年、ヒト、医療、動物、家畜のみならず、国内外の河川、下水等の環境中からも薬剤耐性菌が検出されており、薬剤耐性ワンヘルスへの関心が高まっている。国連環境計画は、対策が必要な環境中の薬剤耐性として、医療施設、都市排水、畜産、堆肥、養殖場、下水処理場、埋め立てゴミ処理場などを挙げている。環境中の薬剤耐性のヒト・動物へのリスクを評価するために、感染症へのヒト・動物・環境インターフェイスでの多分野にわたるワンヘルス・アプローチが不可欠である。日本においては、下水中から臨床分離頻度が稀な耐性菌が検出されたこと、薬剤耐性菌の検出は下水処理場の流入水で多く流出水では比較的少なかったこと、処理後の流出水や河川水には耐性菌や耐性遺伝子が残存していたこと、下水中に基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（ESBL）産生菌、CRE、MDRP、MDRA、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）などの臨床的に重要な薬剤耐性菌の存在が報告されている。ヒト、動物、環境における薬剤耐性対策を推進していく必要があるが、ヒトや動物と比べて環境中の薬剤耐性に関するデータは限られており、日本における環境中の薬剤耐性に関する実態調査や研究の進展が期

待される。本講演では薬剤耐性ワンヘルスの現状と課題について概説し、今後の薬剤耐性対策について考えてみたい。

4. AMR 対策と国際連携

河野 結^{1,2}

¹日本医療政策機構

²AMR アライアンス・ジャパン

一義的には、AMR 対策は各国のアクションプランに支えられている。2015 年に世界保健総会で「薬剤耐性 (AMR) に関するグローバル・アクション・プラン」が採択され、加盟国は 2 年以内のアクションプランの策定を要請されたことで、世界の AMR 対策が加速しはじめた。

日本では 2016 年にわが国初めての「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020」が公表された。ちょうど日本が前回 G7 議長国を務めた伊勢志摩サミットの年である。策定以降、アクションプランは着実に実行され、AMR 対策は一定の成果を見せた。後半の時期は COVID-19 の流行が重なったものの、関係者の尽力もあり、2 年の期間延長を経て、2023 年に新たな「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2023-2027」が公表された。奇しくも日本が 7 年ぶりに再び G7 議長国を務める広島サミットの年の出来事となった。

まさに「国際連携」の議論の場でもある G7 と AMR の接点は COVID-19 が生んだ偶然ともいえる。しかし、COVID-19 の経験を通じて自国と世界の利益が隣接しているという認識は強い実感を伴って社会に共有されたはずだ。感染症対策は自国のみでは完結しない。AMR の感染症としての性質を踏まえたとき、さらに強力に調和のとれた「国際連携」が求められる。

「国際連携」はわが国のアクションプランの特色でもある。日本は WHO が加盟国に提示した 5 つの目標に加えて、6 つめに国際協力を独自に掲げたこともあり、2016 年以降、アジア太平洋地域を中心に世界で多くの貢献を重ねてきた。一方で、AMR の問題は国内外で複雑化している。このままの状態が続くと、2050 年には薬剤耐性菌感染症による全世界の年間死亡者数は 1,000 万人まで上昇し、その 40% はアジア地域で発生すると予測されている。AMR の影響で 2050 年には GDP が 3.8% 縮小するとの推定もある。経済損失によって、SDGs 等の開発目標やユニバーサル・ヘルス・カバレッジの達成は遠のき、貧困が大幅に増加する可能性さえ存在する。近年の気候変動や人獣共通感染症等も考慮すると、AMR という感染症は国境のみならず、あらゆる領域間の境界線をも超えていく。今後の AMR 対策は、人間・動物・環境を一体と考えるワンヘルス・アプローチに基づき、「国際連携」と「産官学民 (マルチステークホルダー) 連携」を通じた行動が不可欠である。

「国際連携」と「産官学民連携」を通じた市民レベルの実践として、筆者の所属する日本医療政策機構 (HGPI: Health and Global Policy Institute) や AMR アライアンス

ス・ジャパンの活動がある。非営利、独立、超党派の民間の医療政策シンクタンクとして、市民主体の医療政策を実現すべく、中立的な立場から幅広いステークホルダーを集集し、社会に政策の選択肢を提供することを目指してきた。「国際連携」と「産官学民連携」を通じた AMR 対策の一例として、両組織の活動等も紹介していく。

シンポジウム 3 これからはじめる HIV 感染症診療

1. どんなときに HIV を疑う？

村松 崇

東京医科大学病院臨床検査医学科

HIV 感染症の治療は飛躍的な進歩をしているが、依然として AIDS 発症となるまで診断がされていない症例は一定の割合でみられている。AIDS 発症例は様々な合併症による後遺症が残ることも多く、生命予後にも強く影響するため、AIDS 発症前に HIV 治療を開始することが重要である。COVID-19 に伴う保健所における HIV 検査が縮小している現在において、今後 HIV 診断の遅れによる AIDS 発症例が増加する懸念もされている。感染拡大に対する手段として曝露前予防や自己検査などの取り組みも行われているが、HIV 治療を行い適切にウイルス抑制を維持することで、他者への感染リスクがゼロとなることが証明されている (Undetectable=Untransmittable, U=U) 現在では、HIV 感染症の早期診断・早期治療が感染拡大を防止するうえでも重要であることは明らかである。この講演では、当施設での経験症例や集計を紹介しつつ、HIV 感染症を早期に診断するために臨床医ができること、求められていることについて共有したい。

2. HIV 感染症と診断したら

塚田 訓久

東埼玉病院

HIV 感染症診療の最終的な目標は「HIV 感染症を良好にコントロールし HIV 陰性の場合と同様の人生を全うしてもらう」ことであり、それを達成するための短期的なゴールは「可及的速やかに抗 HIV 療法を開始する」ことである。自施設で抗 HIV 療法を開始できない場合は専門医療機関に紹介することになるが、紹介までの間の初期対応は自施設で行う必要があり、この際に重要な役割を担うのは HIV 感染症を専門としない感染症医である。感染症医には、細胞性免疫不全状態における日和見疾患管理の専門家としての役割に加え、HIV 専門医との連携の窓口としての役割が期待される。本講演では、HIV 感染症と診断された後の一般的な診療の流れとともに、「専門家につながるまで」の初期対応の要点についても簡潔に解説したい。

3. 検査結果を知らせる際の留意点や支援について

生島 嗣

ぷれいす東京

ぷれいす東京はHIVに関する相談サービスの提供、当事者支援、研究活動を行うNPO法人である。今回は私たちが実施した調査から、診療にあたる医療者の参考になる情報を紹介する。

厚生労働省科学研究「HIV陽性者の生活と社会参加に関する調査」は2019年9月～翌年3月に実施し、国立国際医療研究センターと全国のエイズ・ブロック（九州ブロックを除く）計8病院、都内2診療所で、医療者から陽性者に調査紙を手渡し、郵送にて回収し有効回答1,543票を得た。

回答者の多様な背景をご理解いただくために、属性などを紹介する。必ずしも、これを聞き取った方が良いという意味ではない。

質問「戸籍上の性別は」 男性：95.1%，女性：4.5%

質問「以下のどれに当てはまるか」 同性愛者：67.6%，異性愛者：13.6%，バイセクシュアル：13.4%，決めたくない：3.1%，トランスジェンダー：0.5%，その他：1.7%

質問「あなたの感染経路と思うものは」（複数回答）

同性間性的接触：81.8%，異性間性的接触：12.1%，血液凝固因子製剤：4.7%，注射器の共有：2.7%，輸血：1.0%，血液凝固因子製剤の2次・3次感染：0.2%，不明：4.3%

質問「HIV陽性とわかった時の最初の検査は、次のうちどれでしたか」

病院（外来）：29.7%，病院（入院）：20.8%，保健所：20.5%，診療所・クリニック：12.1%，常設検査施設：6.9%，献血：3.9%，イベントでの検査：1.6%，郵送検査キット：1.6%，自己検査キット：0.7%，職場の健康診断：0.5%，妊娠・出産時の検査：0.3%，その他：1.4%

HIV検査で陽性と判明する場所は、病院/診療所を合わせると6割を超える。体調不良で医療機関を受診するなか、初期症状で診断されたり、術前検査、妊婦検査でわかることもある。

検査結果を聞く側の反応も、「怖くて避けていた」、「やっぱり」と心あたりがあって、冷静に受け取ることもある。しかし、「予想外のこと」であった場合、感情的な反応が強くでる人もいる。医師の情報提供後に、看護師やMSWなどと話せる機会があれば役立つことも多い。また必要に応じてNGOの相談サービスを紹介しても良いだろう。他院を紹介する際には、web「拠点病院診療案内」が役立つ。告知された側は、差別、排除されたと感じてしまいがちな場面なので、本人の診療上の利益や本人の希望も踏まえて他院を紹介することで、こうした誤解は避けられる。

HIV/エイズに関して古くネガティブなイメージを持つ

ている場合、古い情報をUPDATEして上書きすることが有効である。東京都で「たんぽぽ」などの冊子の配布も有効だ。webからもPDFをダウンロード可能だ。

HIV感染の告知の場面では、普段の生活では、家族や周囲の人に話していなかった秘密、セクシュアリティ、性行動などを開示する機会となることも多く、戸惑いながら医師に答えている場合があることを理解して欲しい。

4. 外来で診る HIV

佐藤 昭裕

KARADA 内科クリニック

HIV新規陽性者数は近年減少傾向であるものの、治療薬の進歩によりHIV感染者の寿命は延びており、累積患者数は増加の一途をたどっている。それに伴ってHIV診療を行う医療機関が着実に増えているわけではなく、既存の対応医療機関の負担が増加している現状にある。さらに患者年齢層の高齢化に伴い、医療機関としてはHIV治療だけではなく、生活習慣病や悪性腫瘍等の診断・治療も診療内における大きな構成要素の一つとなっている。

このような時代に対応するには、HIV感染症の治療のできる医療機関を増やすことが必要であり、クリニックでも診療ができる体制をとることが必要である。特にART導入後の安定している症例はクリニックで、AIDS発症例や腎障害合併例などは病院で診療するなどの役割分担も今後は必要になってくると考える。

当院は2019年よりHIV診療を開始しており、これまで70症例の治療を行っている。受診経路としては、①他院からの転院、②他院で判明し当院に紹介、③当院で検査し陽性判明、④海外からの移住などがあげられる。本シンポジウムでは、当院でのHIV外来の現状、外来でのHIV診療のポイント、これからHIV診療を始める方への注意点等を紹介する。

5. 医療の中のギャップを埋めよう～ソロ感染症科で診る HIV/AIDS

平井 由児^{1,2,3,4}

¹東京医科大学八王子医療センター感染症科

²東京女子医科大学感染症科

³順天堂大学総合診療科

⁴東京都保健医療公社多摩北部医療センター内科

COVID-19の出現は、これまでに描出されることが少なかった「ギャップ」を可視化することになりました。医療においても職種や専門性の違い、所属する医療機関によっても様々なギャップがあることは事実であり、「ギャップ」を埋める行為はCOVID-19の診療・治療目的のひとつ、とも言えます。HIVの診療においても様々なギャップが存在しています。

2023年3月現在、東京医科大学八王子医療センター（第二種感染症指定医療機関、700床）に通院中のPLWHは

147 名 (男性 n=142, 平均年齢 56.2 歳 (18~89 歳), 外国籍 n=13 (東・東南アジア n=8, アフリカ n=3, 中米 n=2)), 2022 年度の入院 22 名 (感染症科 n=11, 循環器内科 n=2, 循環器外科 n=2, 消化器外科 n=2, 整形外科 n=1, 脳外科 n=1, 泌尿器科 n=1, 腎移植外科 n=1, 消化器内科 n=1) と全ての診療科で入院・外来を問わず PLWH へ医療を提供しています (レセプトベース)。さらに地域の医療機関 (クリニック・リハビリ・長期療養型)・血液透析施設・介護施設・サービス付き高齢者住宅などの柔軟な受け入れや行政, 公共サービスとの連携・協力により, 最多で 12 名が施設に入居していました。

当院では HIV 病棟を設定せず, ほぼ全ての診療科・病棟に PLWH が入院し, 各科が主治医となります。ほぼ全診療科が PLWH の診療に関わる仕組みが構築されています。この仕組みは, 当科のような医局員 1 名の「ソコ感染症科」が HIV 診療を行う上では必要不可欠といえます。

今回のシンポジウムでは, 当院の症例や施設入所者の実例をもとに, 職種や他施設, 地域とのかかわりの中で露呈された「ギャップ」とその解消までのプロセスを示します。国内にも数多くの最小単位 (≒1 名) で HIV 診療を行っている施設があります。当院での事例をもとに, 「ギャップ」の共有や解決する糸口となれば幸いです。

1. UNAIDS. THE GAP REPORT.

2. Chieko H et al. Factors Associated with Attrition: Analysis of an HIV Clinic in Japan. Journal of Immigrant and Minority Health (2021) 23: 250-256.

3. 猪狩英俊ら, 拠点病院集中型の HIV 診療から, 地域分散型の HIV 患者の医療・介護体制の構築。厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策政策研究事業。https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/download_pdf/2021/202120018A.pdf

6. 診療に必要な LGBTQs の基礎知識

久保田 希

にじいろドクターズ

LGBTQs (レズビアン・ゲイ・バイセクシュアル・トランスジェンダー・クエスチョニング・クイアの略で, その他性的少数者も含む総称として s をつけて表現する) の人々は日本の調査でも人口の約 3~11% と報告されており, 住民として同僚として日々共に生活する存在である。幅広い患者層を対象とする感染症診療の現場で接する機会は必ずあると言えるだろう。一方で現在の日本社会では, LGBTQs の人々への偏見や差別, ステイグマの存在があり, まだ法・制度の整備も追いついていない。さらに医学部卒前教育や臨床研修でも性の多様性やセクシュアリティ (性のあり方) に配慮した対応について学ぶ機会の提供は不十分であり, 医療機関において差別的な対応を経験する当事者の声も依然として聞かれている。この状況は

LGBTQs の人々が医療機関へ受診する障壁となり, LGBTQs の人々が経験する健康格差の大きな要因となっている。この解消を目指すには, 医学教育モデルコアカリキュラムにおいても全ての医学生が理解しておくことを目指すようになった「健康の社会的決定要因」としての視点が必要である。社会的要因によって健康格差が生じていることに目を向け, 不可視化されたり, 声をあげづらい立場にある場合に代弁・擁護する, アドボカシーを医療者が行なっていくことが求められている。当法人では, 全ての医療従事者が LGBTQs, 性の多様性に関する適切な知識を持ち, 必要な対応をとることが健康格差や医療機関受診の障壁を解消するアクションに繋がると考え, より多くの人々がその人らしく健康を享受できる支援をする医療者・医療機関が増えることを目指して活動を行っている。本講演でも, 性の多様性の基礎知識および実際の臨床や医療現場での対応についてお伝えする。また感染症診療においては, 性行動に関する適切な病歴聴取, 感染予防のアドバイス等, 性の多様性に配慮したコミュニケーションが必要とされる場面についてや, HIV 診療におけるセクシュアリティへの配慮, 予防医療としての PrEP (Pre-exposure prophylaxis: 曝露前予防内服) についても触れる。

シンポジウム 4 薬剤耐性菌研究の最前線

1. 人工知能 (AI) を薬剤耐性菌との戦いにどう役立てるか?

鈴木 仁人

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

1928 年, アレクサンダー・フレミングによる世界初の抗生物質ペニシリンの発見後, 数多くの抗菌薬が開発され, 人類が細菌感染症を制圧したかのように思われた時代が存在した。しかし, 抗菌薬の使用とそれに伴う薬剤耐性菌の出現は「いたちごっこ」を繰り返しており, 細菌感染症は依然として大きな脅威として存在している。新規抗菌薬の開発が停滞してきた 2000 年代では, ヒトと細菌の戦いは多剤耐性化が急激に進む細菌側のほうが優勢となりつつある。近年, コロナウイルス感染症 2019 (COVID-19) のパンデミックの影響で世界的な関心が低下している病原細菌の薬剤耐性問題は「サイレント・パンデミック」と称される危機的な状況となっている。最新の疫学調査では, 2019 年には世界で実に約 127 万人が薬剤耐性菌感染症で死亡していたことが推定された。この値はマラリアや HIV 感染症による死者数を上回るため, 国際的に大きなインパクトをもって受け止められている。将来, 人類が薬剤耐性菌との戦いに打ち勝ち, 「いたちごっこ」に終止符を打つには, 従来の手法から飛躍的に発展させた研究アプローチが必要になると考えられる。本演題では, 過去に AI を用いて行われた国内外の注目すべき研究と, AlphaFold2 や ChatGPT などの汎用 AI や国内製薬企業が開発した AI を

活用した我々のゲノム疫学研究や創薬研究を紹介したい。

2. 環境由来薬剤耐性菌の時空間的比較研究

長野 則之

信州大学医学部検査技術科学専攻病因・病態検査学領域

薬剤耐性菌により汚染された環境は、ヒトへの感染源、伝播経路を提供するリザーバーとしての重要な役割を果たす可能性が考えられる。従って、環境中における薬剤耐性菌の広がりヒトへの影響は明らかにすべき喫緊の課題である。環境の薬剤耐性菌による汚染の実態は、国や地域の衛生環境、さらには耐性菌の種類によっても大きく異なることから、地域、地区レベルでの監視アプローチが必要と考えられる。

われわれは食肉などの食品、愛玩動物、野鳥、病院環境、病院排水や市中下水、河川などを包含してヒトをとりまく環境要因ととらえ、種々の菌種を対象に薬剤耐性菌の調査研究を行っている。本シンポジウムでは特に同一病棟のシンク、トイレ及び臨床材料から4年の間に検出された *Acinetobacter* spp. 4 菌種が保有する *bla*_{NDM-1} プラスミドについて紹介する。環境を起源とした薬剤耐性菌のヒトへの伝播、医療関連感染への進展については立証が困難なこともあり、明確な結論は得られていない。しかしながら、本事例の *Acinetobacter* spp. の病院環境中での定着・拡散、医療関連感染への進展が危惧される。

市中下水における薬剤耐性菌の調査から、対応するコミュニティレベルでのヒトの薬剤耐性菌分布の情報を得る下水疫学調査の有用性が報告されてきている。下水疫学調査では ESBL 産生 *Escherichia coli* が評価対象として高頻度に用いられている。われわれの ESBL 産生 *E. coli* を対象とした市中下水及び病院下水の長期調査では、病院下水の *E. coli* に占める ESBL 産生菌の割合は高いが、ESBL 遺伝子及び *E. coli* クローンの多様性が低いこと、一方、市中下水の *E. coli* に占める ESBL 産生菌の割合は低い、ESBL 遺伝子及び *E. coli* クローンの多様性が高いことを見出している。カルバペネマーゼ産生菌を対象とした長期調査でも、市中下水の場合はヒト臨床材料では稀な GES 型カルバペネマーゼが圧倒的に優位に検出され、多様な新型 variants を含む GES 型産生菌が *Aeromonas* spp., *Klebsiella* spp. など多様な菌種、多様なクローンに認められた。しかしながら、これらのカルバペネマーゼ産生菌は汚水・雨水合流式下水管からの流入下水試料でのみ検出され、汚水・雨水分流式下水管からの流入下水試料では複数回の調査全てで検出されなかったことから、環境中の未認識の汚染源からの負荷が流入下水中での検出につながっている可能性が示唆される。このように下水中の薬剤耐性菌の発生源は感染症患者のみならず、無症候性保菌者、動物などに加え環境に由来することも考えられ、単純にヒト臨床での薬剤耐性菌の分布と結びつけるのは難しく、むしろ耐性遺伝子の多様化は下水を含めた水系環境中で起こっているものと

推定している。

環境における薬剤耐性菌の研究は調査対象のすそ野が広く、薬剤耐性菌のホットスポット、さらには循環動態を理解するためには多角的な視野に立った研究が肝要と思われる。

3. 動物由来薬剤耐性菌の伝播経路の解明とその対策

臼井 優

酪農学園大学獣医学群食品衛生学ユニット

動物における抗菌薬の使用量は、ヒトで使用される量の約2倍である。これまでの研究により、抗菌薬の使用と薬剤耐性菌の出現・拡散は明確な関連があることが明らかとなっており、食用動物由来耐性菌の中には、医療で重要視される耐性菌（ESBL 産生菌やコリスチン耐性菌など）がしばしば検出されることから、食用動物における薬剤耐性菌の出現、存在が問題視されている。また、伴侶動物に対しても、抗菌薬は使用されており、食用動物に比べて高頻度に ESBL 産生菌やフルオロキノロン耐性菌が出現することが知られている。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、薬剤耐性菌を制御することは重要である。

動物由来薬剤耐性菌に対する対策として、近年、動物分野においても、抗菌薬に頼らない細菌感染症の制御に対する取り組みや普及啓発活動が行われている。我々は、迅速な薬剤耐性菌検出法やガイドブックを作成することで、動物分野での薬剤耐性菌の出現、拡散を防ぐ研究を進めている。

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、One Health アプローチによる耐性菌対策を推進することが重要である。我々は、動物・環境・ヒトにおける薬剤耐性菌伝播を遮断するため、耐性菌/耐性遺伝子伝播における動物飼育環境の重要性を示した上で、薬剤耐性菌対策となる環境対策についての研究を進めている。

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

4. バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）

富田 治芳^{1,2}

¹群馬大学大学院医学系研究科細菌学

²群馬大学大学院医学系研究科薬剤耐性菌実験施設

腸球菌（*Enterococcus*）属はグラム陽性球菌で、動物の腸管内や自然環境中に常在しており、健康人の便から分離され、尿検体に混入することもある。ヒト感染症の起因菌種として臨床検体から分離されるのは *E. faecalis* が最多で、

次が *E. faecium* である。腸球菌は典型的な日和見感染菌として、高齢者、糖尿病、悪性腫瘍、手術後患者などの生体防御能の低下した易感染宿主に尿路感染症、胆道感染症、心内膜炎、菌血症などの感染症を引き起こす。菌血症、心内膜炎は重症感染症であり、特に多剤耐性腸球菌による菌血症は致命率が高い。腸球菌はセフェム系薬やアミノグリコシド系薬などに自然耐性を示すことから、バンコマイシンなどのグリコペプチド系薬は重要な抗菌薬である。しかし、近年は先進諸国において多剤耐性化が進み、バンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci : VRE) が増加蔓延し、深刻な問題となっている。

国内においては1999年から感染症法に基づきVRE感染症が全数把握対象となった。VRE感染症の定義として、バンコマイシンのMICが16 mg/L以上の腸球菌が通常無菌的である検体から分離あるいは感染症の起因菌として検出された場合に届出対象となる。現在、国内で年間100から200例程の報告数だが、近年は増加傾向にあり、特に *E. faecium* のVREの増加が顕著である。またVREが多く報告される地域があり、国内におけるVREの地域的な拡散と増加が示されている。特に急性期基幹病院での大規模な院内感染の発生例が認められており、VREの全国的な拡散、蔓延が危惧されている。

バンコマイシンやテイコプラニンなどのグリコペプチド系薬は細菌の細胞壁合成前駆体のムレインモノマーに結合することで細胞壁合成阻害作用を示す。VREの耐性機序としては薬剤標的のムレインモノマーの構造を変化させることで薬剤親和性が低下することによる。高度耐性を付与するVREの耐性遺伝子型としてVanA型、VanB型、VanD型、VanM型が知られている。VanA型は通常バンコマイシンとテイコプラニンに高度耐性を示し、最も多く分離される。VanB型はバンコマイシンに高度耐性を示すがテイコプラニンには感性である。VanD型は染色体性耐性遺伝子を持ち、世界的にも希なVREである。VanM型は中国で最初に報告され、その後も中国を中心に分離されている。

我々の研究室では国内初のVREの臨床報告例をはじめ、これまでに国内外のヒトや環境(家畜・畜産物)から分離されたVREについての研究を行っている。今回、国内の複数の臨床分離VanD型VRE株の解析及び国内で初めての臨床分離例となるVanM型VRE株の解析など、国内で分離された比較的希なVREについて、我々の研究による最新の知見を中心に報告する。

5. アジアの医療施設で分離された薬剤耐性緑膿菌の分子疫学解析

多田 達哉

順天堂大学大学院医学研究科微生物学

種々の多剤耐性グラム陰性菌が医療施設を中心に新興し、地球規模で拡大している(2015: WHO)。抗菌薬の切り札

と考えられているカルバペネムに耐性の細菌が院内感染の原因菌として分離されるようになり、多剤耐性グラム陰性菌が感染症の治療成績を著しく低下させ、多くの国々で死亡率を押し上げる要因となっている。開発途上国の医療施設では多剤耐性菌の蔓延が危惧されているが、その実態はほとんど明らかになっていない。開発途上国における多剤耐性グラム陰性菌の監視および解析は、多剤耐性グラム陰性菌の地球規模での蔓延を阻止するために極めて重要である。

2000年以降、多剤耐性緑膿菌による院内感染事例がわが国の各地の医療施設において多数報告されるようになってきた。多剤耐性緑膿菌は医療施設内で多発事例として分離されることが多い。特にわが国で分離される多剤耐性緑膿菌臨床分離株の特徴は、カルバペネム、ニューキノロン、アミカシンに対し最小阻止濃度が64 mg/Lを超えるような高度多剤耐性緑膿菌株が高頻度に分離されることである。このような高度耐性多剤耐性緑膿菌感染症は治療が極めて困難であると共に、個々の施設内での多発事例や施設を超えて広域に伝播拡大していくことも懸念されている。

我々は薬剤耐性菌の分子疫学調査において次世代シーケンサを用いたゲノム解析をいち早く導入し、日本、ベトナム、ネパール及びミャンマーでそれらの動向を調査してきた。その結果、わが国では特定の遺伝子背景を持つ多剤耐性緑膿菌がカルバペネマーゼを変化させながら進化していること、アジア諸国で分離される多剤耐性緑膿菌はその国特有の耐性因子や遺伝子背景を持つ株が流行していることが分かってきた。

本シンポジウムでは上記アジア諸国で分離された薬剤耐性緑膿菌臨床分離株のゲノム情報に基づく分子疫学解析の結果を紹介する。

6. JARBS-GNRにて得られた日本国内のカルバペネマーゼ産生菌

鹿山 鎮男, 矢原 耕史, 川上 小夜子, 菅原 庸, 菅井 基行

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

2018年4月から国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター(AMR-RC)による薬剤耐性菌ナショナル・サーベイランス(Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance: JARBS)を実施した。JARBS-GNRではグラム陰性桿菌を対象とし、厚生労働省 院内感染対策サーベイランス(JANIS)検査部門に参加する主に500床以上の175施設から、第3世代セファロsporin耐性大腸菌および肺炎桿菌、ならびにメロペネム感受性が低下した腸内細菌科細菌を22,734株収集した。これらのうち307株がカルバペネマーゼを保有しており、*bla*_{IMP-1}(62.2%), *bla*_{IMP-6}(12.3%), *bla*_{NDM-5}(7.9%)が主であった。大腸菌では*bla*_{IMP}と*bla*_{NDM}がほぼ同率であったが他菌種では*bla*_{IMP}が優勢であった。本邦の腸内細菌目細菌のカルバペネム耐性基準は、メロペ

ネムの MIC 値が $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ 、（またはイミペネム MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ 、セフメタゾール MIC $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ ）であり、本研究で検出したカルバペネマーゼ遺伝子保有株の 85.0%（イミペネムとセフメタゾールによる基準も適用すれば 87.5%）に相当した。すなわち、カルバペネマーゼ保有株の 15% は、メロペネムでは検出できないことが判明した。遺伝子の内訳として、*bla*_{NDM} を保有する菌株は全てメロペネム耐性であり、*bla*_{IMP-6} 保有株も中間型または耐性（MIC 値が $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ ）を示し、これらの遺伝子を検査の過程で見逃す可能性はほぼ否定された。一方で、*bla*_{IMP-1} を保有する菌株の 12.7% はメロペネム感性（MIC 値 $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ ）を示した。また、分離数は少ないものの *bla*_{OXA-181}（4 株）、*bla*_{OXA-48}（1 株）、*bla*_{VIM-1}（1 株）を保有する菌株も感性を示した。このように、カルバペネマーゼ遺伝子を保有しながらカルバペネム系薬剤に感性を示し、標準的な薬剤感受性試験では検出できなかったのは大半が *bla*_{IMP-1} 保有株であった。これらの菌種の内訳は、肺炎桿菌が 9 株で最も多く、sequence type (ST) に偏りは無かったものの病原性クローンとして知られる ST23 が 1 株含まれていた。次いで多かったのは *Enterobacter hormaechei* の 8 株であり、ST に偏りは認められなかった。カルバペネマーゼ遺伝子の拡散を監視するためには、MIC が低い株も含めたゲノムサーベイランスが重要であることが示されると共に、本研究で得られた菌株をさらに詳細に解析することで、カルバペネマーゼを保有しつつカルバペネム感性を示す原因を探り、迅速検出法の開発につなげることの重要性が示された。

シンポジウム 5 救急・集中治療での感染症診療

1. 進歩が続く微生物検査をどう使いこなす？

吉藤 歩

慶應義塾大学医学部感染症学・臨床感染症センター

救急・集中治療部門は、重症度や緊急度の高い患者を受け入れており、感染症患者の診断治療では迅速性が求められる。敗血症が疑われる患者においては、血液培養や喀痰検査などの一般細菌検査を施行する。これまで、グラム染色は原因菌を予想するのに重要な迅速検査として頻用されてきた。しかし、培養により、菌種の同定をおこない、薬剤感受性が明らかになるまでには時間を要するという欠点もあった。一方、RS ウイルスやインフルエンザウイルス、アデノウイルス、マイコプラズマなどの迅速診断キットは安価に迅速に検査が施行できるが、感度が低いという問題があった。さらに抗体検査ではベア血清を用いて検査されてきたが、結果の判定までに 1~2 週間程度の時間を要してきた。このような背景から、近年、診断を目的とした PCR 法の開発がなされ、感染症領域においても、遺伝子検査を用いた迅速検査が急速に普及している。これは、基本技術の汎用化を伴う機器の全自動化、核酸増幅の高速化、マイクロアレイ技術の応用の急速な進歩によるところが大きい。

迅速遺伝子検査では、ウイルスや細菌を網羅的に短時間で検出でき、耐性遺伝子を検索することが出来る。例えば、血流感染が疑われる患者においては、血液培養採取から感受性結果報告まで、3 日程度要し、広域抗菌薬や抗 MRSA 薬の使用の原因となっていた。しかし、迅速遺伝子検査により、代表的な原因菌や耐性遺伝子を調べることで抗菌薬処方コストの削減、入院期間の短縮、死亡率の低下などが可能となるといわれている。また、中枢神経感染症や呼吸器感染症においても原因菌やウイルスを迅速に同定することが可能となっている。新型コロナウイルス感染症やインフルエンザにおいても、迅速核酸増幅同定検査により診療所や救急外来などでも迅速に診断が可能となったことは記憶に新しい。さらに、質量分析器を用いた細菌の同定も簡便で短時間であることから普及が進んでいる。救急外来、集中治療分野においては、速やかに有効な抗菌薬を投与することが必要であり、広域抗菌薬、抗 MRSA 薬を投与される機会が多い。よって、迅速かつ網羅的な検査は適切な抗菌薬投与に貢献し、院内感染や施設アウトブレイクの防止にもつながる。今後、感染症領域で迅速核酸検査が一般化していくと考えられるが、感染症を専門としない医師にとっては煩雑であり、高額検査に対する制限や検査結果に対する解釈などが求められる。今後、これまで行われてきた古くても有効な検査手法と新しい技術を組み合わせて、よりよい感染症診療の構築が求められる。

2. 敗血症関連のバイオマーカー

中村 謙介

横浜市立大学附属病院集中治療部

ガイドラインの普及により救命率は向上しているが、いまなお敗血症の死亡率は高く、敗血症は迅速な診断と治療介入が必要な病態である。しかし時に敗血症の診断は容易ではなく、不適切な抗生剤使用を避けるためにも、敗血症に関連するバイオマーカーによる診断補助に期待が集まっている。最新の日本版敗血症診療ガイドライン 2020 では、CRP、プロカルシトニン、プレセプシン、IL-6 に関して CQ をもって記載がなされている。現時点で敗血症には感度特異度ともに優れた絶対的バイオマーカーは存在しないが、これらを補助的に用いることでより迅速かつ適確な治療に結びつけることができるケースは存在する。本講演ではこれらのバイオマーカーについて有用性と limitation 双方の観点から解説し、敗血症診療に活かす方策を検討したい。

3. 人工呼吸器関連肺炎に関する国内外の診療ガイドラインと実臨床での抗菌薬治療の考え方

数馬 聡, 升田 好樹

札幌医科大学医学部集中治療医学

人工呼吸器関連肺炎 (Ventilator-associated pneumonia : VAP) は気管挿管後 48 時間以降に発症し、重篤化しやすいことから院内肺炎 (Hospital-acquired pneumonia :

HAP)と定義上区別される。VAPはICUで高い頻度で見られ、一般に全挿管患者の9~27%に発生するとされる。VAPの原因菌は緑膿菌に代表されるグラム陰性桿菌とMRSAが多く、両者で約半数近くを占める。また検出されるグラム陰性菌は、いわゆる治療難渋性グラム陰性菌群(*Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*: SPACE)が多い。VAPはその性質上、患者背景に免疫不全や薬剤耐性菌を保菌している場合が多く、致死率も高いため、治療に当たってはこれらの背景に関連した微生物疫学を考慮する必要がある。これらに関連して、2016年に改訂された米国胸部疾患学会(ATIS)および米国感染症学会(IDSA)のVAP患者に対するガイドラインでは、グラム染色の役割を“unclear”と記載している。一方で、グラム染色の所見に基づくempiric therapyの有効性を検討した最近の前向き試験では、その有用性が報告されている。上述のATIS/IDSAガイドラインおよび日本呼吸器学会から発表された成人肺炎診療ガイドライン2017では、ともに自施設のアンチバイオグラムを基に初期抗菌薬を決定することを推奨している。当院ICUでは、これらのガイドラインを基盤としてVAP患者の診療に関するプラクティスを定めている。概要として、軽症~中等症かつグラム染色で緑膿菌を疑う所見がなければ、アンピシリン/スルバクタムかセフトリアキソンを選択する。重症例もしくはグラム染色で緑膿菌を疑う所見がある場合は、ピペラシリン/タゾバクタムかセフェピムを選択する。当院のアンチバイオグラムでは、緑膿菌に対する感受性は上記2剤とメロペネムは同等であり、カルバペネムスベアリングを目的に、治療抵抗性ではなくショックを呈していなければメロペネムは用いない。一方で、ESBL産生菌が喀痰から検出されている場合は、メロペネムもしくはセフトロザン/タゾバクタムを選択することもある。重症かつ難治性であり、グラム染色でGNRを優位に認める場合は、稀ではあるもののシプロフロキサシンやアミノグリコシドを併用する場合もある。また、グラム染色でGPC clusterを優位に認めた場合には、黄色ブドウ球菌性肺炎を考慮してバンコマイシンもしくはリネゾリドの追加を検討する。当院ICUは重症化した入院患者の対応が中心となるため、ほとんどの患者で耐性菌の存在を考慮する必要があり、初期抗菌薬もより広域なものになる傾向がある。一方で、個々の患者の状況を把握しつつ、可能な限りde-escalationを行うことがAMR対策として必要であり、そのためには感染症科や薬剤部などと連携した診療が重要となる。本講演では、VAPに関する国内外のガイドラインを捉えつつ、実臨床でのVAP治療の考え方を議論したい。

4. 重症患者に合併する重症腹部感染症：サイトメガロウイルス腸炎に対する現状と課題

工藤 大介^{1,2}, 佐藤 哲哉¹, 久志本 成樹^{1,2}

¹東北大学病院救急科・高度救命救急センター

²東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座救急医学分野

【背景】サイトメガロウイルス(CMV)腸炎は重症患者に合併する腹部感染症の一つであり、死亡率は70%におよぶことが報告されている。造血細胞移植ガイドラインでは、CMV感染モニタリングとともに、抗ウイルス薬予防投与と先制治療が推奨されている。しかし、集中治療領域においては、これらに関するエビデンスは不十分であり、一般的には行われていない。今回、当施設で経験したCMV胃腸炎の症例を提示し、集中治療領域におけるCMV胃腸炎/感染症対策の課題を提示する。

【症例提示】67歳男性で、免疫機能異常はなかった。呼吸困難を主訴に前医を受診し、侵襲性肺炎球菌感染症による急性呼吸窮迫症候群の診断とされ転院となった。来院直後から体外式膜型人工肺(V-V ECMO)による管理を行い、離脱まで58日間を要した。その間抗菌薬の長期投与、デキサートンを10日間投与、筋弛緩薬をDay 39まで断続的に投与した。Day 46から1日3,000~5,000 mLの大量下痢および血便が生じた。*Clostridioides difficile*感染も含め各種検査で原因を同定できず、CMV抗原血症検査も陰性であったが、大量下痢が改善しないためエンピリック治療としてDay 54からバンコマイシン散内服およびガンシクロビル経静脈投与を開始した。ECMO離脱により抗凝固療法を終了し、生検が可能となったため、Day 61に下部消化管内視鏡検査を行った。S状結腸で上皮の広範な上皮脱落がみられ、潰瘍を形成していた。組織の免疫組織学的検査でCMV陽性細胞が同定され、CMV腸炎の診断にいたった。ガンシクロビル投与でも下痢の改善は認めなかった。その後、特発性細菌性腹膜炎を併発し、多臓器障害が進行、Day 96に永眠となった。

【結論】重症患者では、各種疾患・病態により様々な症状を呈するため、積極的にCMV腸炎/感染症を疑うのは容易ではない。一方、造血細胞移植領域では、CMV感染モニタリングと先制治療により、CMV腸炎/感染症の発症自体を大きく減少させている。しかし、モニタリングと先制治療は集中治療領域では一般的ではないため、本症例のように症状を呈してから検査を行い、治療を開始することになり、治療開始が遅くなり、転帰不良に繋がる可能性がある。今後、集中治療領域においても、リスク因子の同定、CMV感染モニタリングと先制治療に関する研究は重要だと考えられる。

シンポジウム 6 深在性真菌症最近の話題—国内外のガイドラインを中心に—

1. アスペルギルス症

詫間 隆博

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

侵襲性のアスペルギルス症治療薬としては、本邦におい

ては近年イサブコナゾール (ISCZ) が発売され、ボサコナゾール (PSCZ) についても侵襲性肺アスペルギルス症については適応症が追加され、それらをどう位置づけて使用していくか悩ましい状況にある。本邦のアスペルギルス症の治療ガイドラインにおいては日本医真菌学会から2015年に出されたアスペルギルス症の診断・治療ガイドライン2015が最新であり、まだこれらの薬剤への評価が出来ていない状況にある。2014年に出た深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014や2009年に日本化学療法学会から出た一般医療従事者のための深在性真菌症に対する抗真菌薬使用ガイドラインはもっと古いため、これらの薬剤は扱えていない。よく引用される米国感染症学会のアスペルギルス症のガイドラインも最新版は2016年であり、これらの薬剤についてアスペルギルス症の位置づけが出来る状況では無かった。欧州臨床微生物学・感染症学会のガイドラインは2017年に出版され、かろうじてISCZが記載されているが、発売当初であり、十分な位置づけがなされているとは考えにくい。

なぜそのことが悩ましいかというと、日本人はポリコナゾール (VRCZ) の poor metabolizer が多いことが知られ、侵襲性アスペルギルス症の第1選択とされてきたVRCZが使用しづらい場面が多いことが挙げられる。ISCZやPSCZは侵襲性肺アスペルギルス症においてはVRCZに対して非劣性であることが示されてきたため、代用できる場面も多いと予想される。本邦のガイドラインにはこういった遺伝学的問題も加味した対応が求められるため、本邦でも新しいアスペルギルス症のガイドラインを作成しようという機運が盛り上がってきており、今後の展開に期待している。

欧州では環境由来のアゾール耐性アスペルギルスが問題になっており、2017年の欧州のガイドラインでもアゾール耐性の問題が触れられているが、本邦では環境由来の耐性アスペルギルスはまれであり、異なる対応が必要になると考えられる。こういった環境の違いや、遺伝学的背景の違いなど、他の国のやり方をそのまま使用できる状況で無いことが、現在のアスペルギルス症に起こってきている問題であり、シンポジウムではこれらの問題を中心に議論したいと考えている。

2. 侵襲性カンジダ症

冲中 敬二^{1,2}, 相野田 祐介¹

¹国立がん研究センター東病院感染症科

²国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

侵襲性カンジダ症の最大のリスク因子は高度な好中球減少であるが (好中球数 $100/\mu\text{L}$ 未満が1週間以上、具体的には急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群の寛解導入療法や、骨髄破壊型前処置を行う造血幹細胞移植)、このような状況下ではフルコナゾールなどの抗真菌薬予防投与が推奨されており侵襲性カンジダ症の頻度は下がっている。し

かし、高度な腸管粘膜障害を有する血液腫瘍患者や造血幹細胞移植後患者では抗真菌薬投与下でのブレイクスルー感染症を起こすことがあり、その場合の予後は非常に悪い。

一方、術後の三次性腹膜炎やカテーテル関連血流感染症のような非好中球減少患者における侵襲性カンジダ症が増えてきている。しかし、現在までのところ非好中球減少患者における予防投与の対象は不明である。侵襲性カンジダ症の予後改善には早期の治療導入が重要であり、一例一例リスク因子や全身状態、各種培養検査、 β -D グルカン検査などをもとに早期の治療導入を検討する必要がある。

国内外のガイドラインでは治療の第1選択薬としてキャンディン系抗真菌薬が推奨され、最近の欧州多施設研究でもキャンディン系抗真菌薬による治療開始が死亡率の低下と関連することが示されている。臨床経過が安定している場合、薬剤感受性試験結果に基づいたフルコナゾールなどへの Step down も可能である。アゾール系抗真菌薬はキャンディン系抗真菌薬より効果が劣る可能性がメタ解析で示されており、特にイサブコナゾールはカスポファンギンとのランダム化比較試験でカンジダ血症一次治療薬としての奏効率において非劣勢を示せていない点に注意する。なお、イサブコナゾールとボサコナゾールは国内ではカンジダへの適応症を有していない。

国内の報告では、カンジダ血症の約2割に眼内炎を合併することが知られている。しかしエキノキャンディン系抗真菌薬は硝子体移行性が不良であり、アムホテリシンBリポソーム製剤やフルコナゾール、ポリコナゾールなどが推奨される。このため、眼内炎に対する速やかな薬剤変更や外科的処置などの侵襲的治療を可能とするために国内のガイドラインではカンジダ血症におけるルーチンの眼底検査が推奨されている。

Candida auris による侵襲性感染症が世界的に問題となっている。本菌は2009年世界で初めて国内で耳漏より分離されたが、国内株とは遺伝子型が異なる多剤耐性株によるアウトブレイクが海外で問題となっている。2023年国内でも初の *C. auris* による死亡症例が報告された。これを受けて2023年5月1日に厚生労働省より事務連絡が発出され、*C. auris* による感染症の診断もしくは侵襲性感染症を疑う場合は保健所への報告が必要である。

3. クリプトコックス症

照屋 勝治

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

クリプトコックス症は細胞性免疫不全、特に免疫不全の進行したHIV患者で常に念頭におくべき致死的重症感染症である。播種性病変としての脳髄膜炎の頻度が高いが、局所病変としての肺病変や皮膚、消化管病変も経験される。HIV合併クリプトコックス症における診断・治療上の問題点は、1) 重度細胞性免疫不全のため進行するまで典型的な症状を呈さない、2) 抗HIV治療の進歩により改善傾

向が見られるものの現在でも死亡率が高い、3) 抗 HIV 治療により病態が悪化する IRIS (免疫再構築症候群) が高頻度に見られ、予後不良因子となっている、4) 抗 HIV 治療の開始時期や、IRIS を発症した際の対応についての明確なエビデンスが存在しない、点などが挙げられる。本講演では演者の経験症例と現時点までの臨床的知見をご紹介しながら、上述の問題点に沿って、本症の診断・治療について概説したい。日本医真菌学会で作成した「クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン 2019」では、エビデンスが十分とは言えない領域についても、可能な限り具体的な記載とし、エキスパートオピニオンとしての推奨度が明示されている。欧米のガイドラインとの違いを提示しながらその概要もご紹介したいと考えている。

4. 輸入真菌症

渡邊 哲

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

国際交流の再活発化に伴い、輸入真菌症 (風土病型真菌症) の症例数が徐々に増加している。日本医真菌学会では「稀少真菌症ガイドライン」のなかで本疾患群について取り上げ、診療マネジメントについて提唱している。しかし本来わが国には存在しない真菌による感染症であり、症例数が限られていることから、その内容については大部分が海外 (とくに流行地) の文献を参考にせざるを得ない。

輸入真菌症発生状況については国立感染症研究所や東邦大学医学部と共同で調査を続けている。コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症に次いで近年マルネツフェイ型タラロミセス症の症例数が増加している。また長くわが国では報告が見られていなかったプラストミセス症症例が今年報告された。

本シンポジウムではこのような状況を踏まえ、輸入真菌症診療に関する海外の文献、日本医真菌学会ガイドラインをどう読むべきかについて話をしてみたい。

シンポジウム 7 新興感染症発生等を想定した訓練の実際

1. 行政との連携—危機管理事象発生を想定した机上訓練—

三崎 貴子

川崎市健康安全研究所

令和 4 年度の診療報酬改定にあたり、重点課題の一つとして「新型コロナウイルス感染症等にも対応できる効率的・効果的で質の高い医療提供体制の構築」が示された。3 年余りにわたる新型コロナウイルス感染症の流行が医療に与えた影響を鑑み、地域における連携を強化し今後の予期せぬ感染症の流行に対応すべく、従来の「感染防止対策加算」を「感染対策向上加算」に改めた上で要件の見直しが行われ、さらに「外来感染対策向上加算」が新設された。

この中で、感染対策向上加算 1 の医療機関は、定期的なカンファレンスを行うとともに、地域の医師会や行政と連携して新興感染症の発生等を想定した訓練を実施することと定められている。

自治体においては、新型コロナウイルス感染症の流行前から、将来の新興感染症の発生を想定した訓練を災害対策と同様に適宜実施してきた。川崎市も例外ではなく、新型コロナウイルス等の発生時を想定し、保健所・保健所支所・医療機関が合同で帰国者・接触者外来設置訓練等を実施し、連携を図ってきた経緯がある。また、実践的な訓練として、患者役以外に詳細を明らかにしない訓練、すなわち患者のプロフィール以外に定まったシナリオのない「ブラインド訓練」を実施し、通常の連携の中で見えてくる課題を抽出して検討を行ってきた。これらの訓練の多くは自治体主催であり、医療機関や医師会に参加を呼びかけて実施するものであった。

令和 4 年度は、診療報酬改定に伴い、加算 1 の医療機関が主体となって地域の医師会や保健所と連携して訓練を実施することとなった。川崎市では今までに実施してきた訓練のノウハウを活かし、日頃から連携している KAWASAKI 地域感染制御協議会と共に「新興感染症の発生等を想定した訓練」を企画し、行政の立場で訓練に参加しつつ進行と評価に協力した。今回の訓練では、クリニックを含む複数の医療機関が参加し、保健所及び保健所支所、衛生研究所も参加した上で、医療機関同士あるいは医療機関と保健所、衛生研究所など施設間の連携に主眼を置いて、ロールプレイング形式の机上訓練を実施した。患者発生から適切な医療に結びつけるまでの一連の流れを、通常業務として机上で再現し課題の抽出と検証を行ったが、事前に設定した患者のプロフィールが同じであっても対応する医療機関や行政機関によって流れが変わることが分かり、施設の実情や担当者のスキルによって患者対応が異なることも課題と考えられた。

訓練は危機対応計画を検証し改善するための有用なツールであり、ギャップや弱みを明らかにするだけでなく、協調と情報共有を促進したり役割と責任を明確化するなど多くの利点がある。訓練で挙げられた課題の検証だけでなく、今後は訓練の計画そのものも、複数回テストを行って洗練することが重要と考えている。

2. いわて感染制御支援チーム (ICAT) における

感染制御支援とブラッシュアップ活動の経験

小石 明子¹、下沖 収²、福田 祐子⁴、吉田 裕子⁴、
小野寺 直人³、近藤 啓子³、下田 次郎⁴、
成田 和也³、本間 絵里⁴、杉村 明子⁵、
吉川 百合江⁴、佐京 里美⁴、石川 泰洋⁴、
鈴木 直子⁴、紺野 由香里⁴、水野 香里⁴、松澤 亮⁴

¹岩手県立中部病院感染管理室

²岩手医科大学附属内丸メディカルセンター

³岩手医科大学附属病院

⁴岩手県立病院（8施設）

⁵盛岡赤十字病院

いわて感染制御支援チーム（ICAT）は、2011年東日本大震災による避難所感染対策支援に端を発し、後に県の組織として常設された。主に県内での大規模災害や感染症有事等の対応を担うが、発足時は県内の感染対策の有資格者によるボランティア集団であった。

2011年当時、避難所は約400カ所、避難者は約5万人以上を数え、広い県土をカバーするため、内陸部の少人数複数チームが沿岸部支援を分担した。保健所の被災により、公的サーベイランスが停止し、防衛医大の加来教授協力の下、当時一般的でなかったスマートフォンによる症候群サーベイランスを実施した。補完的に概ね週1回程度、100～200人規模以上の避難所をチームが巡回し、探知・未然防止・拡大防止・情報提供の4活動を行った。発災時は避難所の感染リスクに関する認識は浸透しておらず、感染対策物資が不足してインフルエンザやノロウイルスによる胃腸炎などが見られた。日々のモニタリングによる集団発生徴候の探知が保健所の調査・介入につながる事例があり、活動中30人規模のアウトブレイクは2回のみと一定の成果が認められた。約5カ月間、のべ230カ所でのリスクアセスメントや相談対応活動は、後に日本環境感染学会災害時感染制御チーム（DICT）のモデルとなった。以降、県内で大規模避難所が設置された事案で感染対策支援を行ってきた。

ICATに備わる、平時の訓練計画や仕組みは隊員の当事者意識とスキル維持のために必須であり、総合防災訓練への定期参加、災害を想定した感染制御基礎講座、机上訓練、保健所や行政との連携のもとで感染対策研修会を行ってきた。さらに、過去3年間のコロナ禍において、活動経験のないクルーズ船や高齢者障害者福祉施設でのクラスター対策支援など、自然災害以外にも対応範囲を広げる必要が生じた。岩手県は新たに医療福祉施設等クラスター制御タスクフォースを設置し、感染制御班と医療搬送班の業務別体制としてメガクラスターの発生が懸念される事案では、保健所の判断で派遣する体制を採っている。

ICATは感染制御班として、令和2年より71カ所のべ482名が、保健所と協力して施設での現地支援を行った。高齢者、障害者施設に特化した感染リスクの評価と継続的対策支援のためにチェックリストを作成して共通認識の形成に努めた。

感染対策に関する人的・物的リソースに乏しい岩手において、今後とも災害規模の地域事案が生じた際、いかに対応するかは大きな行政課題である。平時、医療機関のICTに参加している従事者は、資格の有無に関わらず支援研修プログラムに積極参加できる環境が求められ、まさに日々の活動参加をブラッシュアップ研修（OJT）の場として、地域の感染対策支援に貢献できる組織作りを考えている。

受援DICTに相当する「地域版ICAT」を新たに構想し、裾野を広げて研修とメンバー拡充を図っていきたい。

3. 感染対策向上加算1施設としての取り組み 仲村 究

福島県立医科大学感染制御学講座

2022年度の診療報酬改定では感染防止対策加算の改組が行われ感染対策向上加算となり、新興感染症等に対応できる医療提供体制の構築が目指されることとなった。感染対策向上加算の加算1施設は保健所および地域の医師会と連携し、同加算2・3の医療機関と合同で年4回程度のカンファレンスを実施するが、このうち少なくとも1回は新興感染症の発生等を想定した訓練を実施することが求められている。我々も感染対策向上加算1施設として実地訓練を行ってきたが、開催にあたっては連携施設の様々な特性を考慮することが重要である。また、新興感染症等を院内で検知した場合には、初動の感染対策指示、入院病床の決定、感染リスクのある者への検査、感染症を発症した患者への診療体制の確認などを短時間で的確に行う必要があるが、これらについてはCOVID-19に対応した経験が大いに生かされる。今後、加算1施設のICTは自施設のみではなく、新興感染症等が発生した連携施設に協力出来る視点や体制を持つことが求められる。これにあたり、訓練の過程でそれに役立つ情報や感染対策担当者間の相互関係を築くことも重要である。本発表では我々の行っている訓練の様子を示しながら、今後の課題等について検討する。

4. 感染症リスクアセスメント研修会 from Yamanashi to the world

城戸 信二、三河 貴裕

山梨県立中央病院総合診療科・感染症科

山梨県では、施設等における感染症危機管理事案に対して、地域ごとに感染管理専門人材チームを派遣し、発生初期から収束まで継続的に支援することができる地域完結型の感染症専門家派遣体制を整備することとし、令和4年12月11日に「やまなし感染管理支援チーム（YCAT）」を結成した。

結成に先んじて、感染症危機管理専門の人材養成のため、年間を通して全14回の研修会を開催した。記述疫学や解析疫学などに関する講義と、福祉施設や公共施設にて管内保健所や施設職員の協力を得て、実地研修を開催した。YCAT結成日に最後の実地研修として、リスク評価の基本的な流れの理解、実践ができるようになることを目的として、感染症リスクアセスメント研修会を実施した。「感染症危機管理とリスクアセスメント」に関する講演をいただいた後、「イベント探知とリスクアセスメント」としてオリエンテーションを行った。次に、各医療施設、職種の枠を超えてチームを編成し、シナリオベースでグループワークを行った。まずはインフルエンザ定点からの報告状

況から、リスク評価・サーベイランスを行う上でのシステム上の課題、公衆衛生上のポイントについて議論した。同様に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関しても、2022年9月に見直された全数届出の方式に変更された前後での流行曲線に関して考察した。続いて、渡航歴のある若年男性が、インフルエンザ様症状をきたしたシナリオから公衆衛生上のリスクに関して、リスクマトリックスを用いて評価した。最後に管内医療機関にて血液内科病棟でCOVID-19クラスターが発生した事例に関して、感染者ライリストから公衆衛生上のリスク評価を行った。本研修が終了しYCAT結成後、チーム間・チーム内で情報共有し、医療機関・施設でクラスター発生時の対応を続けている。

COVID-19流行に伴い、各医療機関・施設への負担はもちろん、社会全体へ大きなインパクトを与え続けている。その病原体、流行状況、社会情勢の変遷に対して、適切に感染症危機管理を行うことが重要である。予期せぬ感染症の流行はまず地域で起きる。そのため危機への対応は少数の専門家のみでは成しえず、現場での理解が必須である。各自治体のデータの収集・解釈に活かすことができれば、地域ごとのリスクマネジメントが可能となる。狭域レベルで感染症危機管理能力が身につけば、各県、国レベルへの影響を最小限に抑えることができる。これからのCOVID-19流行はもちろん、未知の感染症リスクに備えるため、各自治体レベルで人材を育成し、ネットワークを構築することが急務である。

シンポジウム 8 with コロナ時代のインフルエンザ診療

1. SARS-CoV-2 との同時感染や病態の特徴 関 雅文

埼玉医科大学医学部国際医療センター感染症科・感染制御科

2022～2023 シーズンにはわが国でもコロナ禍で全くみられなかったインフルエンザ患者の報告が相次いだ。前年2021～2022 シーズンの2022年春先にCOVID-19とインフルエンザの同時流行が見られたイギリスなど欧州からはSARS-CoV-2とインフルエンザの重複感染で重症化する事が疫学的に報告され、今後さらにコロナ対応の緩和が進み、集団免疫を失いつつあるわが国へインフルエンザが流入した場合の大流行や重症患者の増加が危惧されていたが、多くは杞憂に終わったかもしれない。細胞レベルでの基礎実験、動物実験や疫学研究から、コロナウイルス属をはじめとする様々な呼吸器ウイルスとのインフルエンザウイルスの関係性は従来から言われていたように比較的希薄であった可能性がある。但し、少数ながらもSARS-CoV-2とインフルエンザ重複患者が発生すれば、その患者は重症化している可能性が高く、一定の注意は今後も必要であろう。

一方で、インフルエンザウイルスに関しては細菌との相互作用は濃密であり、肺炎球菌や黄色ブドウ球菌の重複感染はきわめて有名である。機序の多くが説明可能となっており、むしろ細菌との相互作用を念頭においた治療や感染対策が重要かもしれない。

さらに2022～2023 シーズンには高齢者以上に小児のインフルエンザ患者の報告が多い事が注目された。同じくインフルエンザ罹患機会が減少して抗体価の低下が危惧されていた両群であったが、免疫反応やワクチン効果などに関する差異も明らかとなってきたため、それらが実際の感染状況に反映された可能性がある。特に2023年春先から相次いだインフルエンザの学校での集団感染の頻発は注目に値する。

今回の講演ではインフルエンザとSARS-CoV-2の同時感染に関するデータを整理して、その関係性を改めて考察するとともに、インフルエンザウイルス特有かもしれない細菌との強い親和性、年齢依存性の免疫反応の差から、withコロナ時代のインフルエンザ診療につながる特徴を考えてみたい。

2. 国内外の動向とマスク着用の影響

佐々木 秀悟^{1,2}

¹厚生労働省感染症危機管理専門家（IDES）養成プログラム

²Health Protection Operations, UK Health Security Agency

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックは、国内におけるインフルエンザの流行動態に大きな影響を与えたと考えられる。感染症発生動向調査によると、COVID-19流行以前である2018/19 シーズン、また2019/20 シーズン、2020/21 シーズン、2021/22 シーズンの流行期間（第36週～翌年第17週まで）において全国の医療機関を受診したインフルエンザ患者の累計推定受診者数はそれぞれ約1,201万人、約729万人、1.4万人、0.3万人であった。COVID-19に対する発熱外来の設置などにより患者の受療行動が変化しており、一律の比較は困難であるが、2020/21 シーズンおよび2021/22 シーズンでは、定点当たりの患者報告数が流行開始の指標である1.00人/週を超えた週はなく、減少傾向は明らかであった。一方で2022/23 シーズンにおいては、2022年第51週の時点で定点当たりの患者報告数が1.24人/週となり、3年ぶりに1.00人/週を上回った。2023年第6週には患者報告数が12.95人/週となりピークを迎え、その後は徐々に減少し、第22週時点で1.52人/週となっている。

世界的にみても、2020～2021年の8月頃までのインフルエンザの流行は、大変小さなものであった。しかし、2021年9月以降（2021/22 シーズン）は北半球、南半球とも患者数が増加し、約1年半振りにインフルエンザの流行が確認された。2021/22 シーズンの流行は、北半球では報告数

は例年より少なかったが、南半球の報告数は例年とほぼ変わらなかった。2022/23 シーズンには、北半球では新型コロナウイルス感染症流行以前の時期を上回る陽性数の報告が認められ、南半球では、2022 年 11 月と 2023 年 5 月に同規模の陽性数のピークが認められた。

2022/23 シーズンの冬のインフルエンザについては、COVID-19 との同時流行も懸念された。同時流行下に多数の患者等が生じる可能性を想定して、様々な対策に取り組む必要がある中で、特に、国民への情報提供と重症化リスク等に応じた受療行動の呼びかけを迅速かつ効果的に実施できるよう、関係する団体・学会、経済団体、国・地方の行政機関等と連携しながら取り組むため、「新型コロナ・インフル同時流行対策タスクフォース」が立ち上がった。

基本的感染対策としてのマスクの着用（いわゆるユニバーサル・マスキング）の効果に関しては、COVID-19 の流行が始まって以降、様々な研究結果が報告されている。インフルエンザの予防効果について示唆する研究もあるが、基本的感染対策としてのマスクの着用がインフルエンザの発生動向に与えた影響については、現時点で明確な科学的見解が得られていない。

国内においては、2023 年 3 月 13 日より、マスクの着用は、個人の主体的な選択を尊重し、個人の判断が基本となった。ただし、感染拡大防止対策として、マスクの着用が効果的である場面などについては、マスクの着用を推奨している。

3. 効果的かつ負担の少ない感染対策について考える

山口 敏行

東京慈恵会医科大学附属柏病院感染制御部

今シーズンのインフルエンザ診療における感染対策も COVID-19 の存在を想定したものになるが、昨シーズンとの違いは 2023 年 5 月 8 日に COVID-19 が 5 類感染症に変更されたことである。抄録執筆時点の 6 月 6 日に確認した COVID-19 とインフルエンザそれぞれの全国定点あたりの患者数は、5 月 1～7 日（第 18 週）が 1.80（参考値）と 1.70、5 月 8～14 日（第 19 週）が 2.63 と 1.36、5 月 15～21 日（第 20 週）が 3.55 と 1.89、5 月 22～28 日（第 21 週）が 3.63 と 1.62 だった。5 類移行後に COVID-19 患者は微増しているが、意外にもインフルエンザ患者は COVID-19 患者の半数程度存在することがわかる。

COVID-19 が新型インフルエンザ等感染症に位置付けられていたときは、法律に基づき行政が様々な要請や関与をしていく仕組みであり、その基本的な対処方針や業種別ガイドラインを厚生労働省が示していた。そのため往々にして過剰な感染対策をとることが多かったと感じる。5 類感染症に変更されると、感染対策は国民の主体的な選択を尊重し、個人や事業者の判断に委ねるものとなる。基本的対処方針等は廃止され、行政は個人や事業者の判断に資する

情報を提供するものとなる。そのため with コロナ時代のインフルエンザ診療において、患者と医療者双方にとって効果的かつ負担の少ない感染対策を考える必要があると思う。

私は大学病院から 2018 年 4 月に法務省が所管する東日本矯正医療センター（以下、MCC）に異動し、MCC における感染対策の指揮を執ってきた。MCC は 2018 年 1 月に旧八王子医療刑務所から移転する形で新設された 559 床の総合病院であるため、感染対策の組織やマニュアルも大学病院レベルを目標に整備し、全国の矯正施設から多くの COVID-19 患者を受け入れ治療を行ってきたが、ICN（CNIC）は不在である。私は 2020 年 2 月（コロナ禍直前）に院内感染対策マニュアルを改訂するにあたり、シンプルで理解しやすく有効な感染対策として独自に「新しい標準予防策」を提案した。これは「すべての患者の体表や患者周囲の医療環境には耐性菌が存在する」と想定したうえで、標準予防策に加えて、患者周囲の環境を含めた幅広い範囲に対して環境清拭クロスを用いた環境整備を行うことと、WHO が推奨する「5 つのタイミング」を行うことをセットにしたものである。毎年改訂し、コロナ禍においては「すべての患者の体表や医療環境には耐性菌と新型コロナウイルスが存在する」として対応を行う」「いわゆる『標準予防策』に加え、高頻度接触面の環境清掃と 5 つのタイミングを踏まえた手指衛生、さらにユニバーサルマスキングを基本とする」「これを習慣づける」とした。

今シーズンは昨シーズンと異なり、簡略化した PPE でいわゆる発熱外来を行うことになると予想するが、効果的かつ負担の少ない感染対策のための議論の一助になれば幸いである。

4. with コロナ時代のインフルエンザ治療薬のアップデート

石金 正裕

国立国際医療研究センター国際感染症センター

予言者の領域に踏み込むことなく、2023/2024 シーズンにインフルエンザが再び流行する可能性を考察することは我々医療従事者の役割であり、必要不可欠である。新型コロナウイルスのパンデミックが社会に広範な影響を及ぼす一方、冬季に流行し得る重要な感染症であるインフルエンザへの懸念は常に議論の焦点であるべきである。

with コロナ時代のインフルエンザ治療薬のアップデートという主題は、新たな発見や進歩を求めるかのように聞こえるかもしれない。しかし、実際には、大きな変革を求める場面よりも、抗ウイルス薬の適応や特性への理解を深め、基本的な診療手順に忠実に従うことの重要性を強調する必要がある。新型コロナウイルス感染症のパンデミックはインフルエンザの流行のパターンを変え、我々の対策を再評価させた。新型コロナウイルス感染症に対する継続的かつ基本的な標準予防策、接触感染対策、飛沫感染対策、3

密対策などにより、2019/2020、2020/2021 シーズンでは、インフルエンザの発生が大幅に減少した。その結果、新型コロナウイルス感染症のパンデミック以降に臨床医になった若手医師たちは、インフルエンザ診療の経験が不足しており、診療経験自体がない場合もある。

本シンポジウムでは、インフルエンザ治療薬のアップデートに焦点を当てつつ、「インフルエンザ診療」の基本事項について解説し、即時性のある臨床対応が可能となるような情報提供を目指す。2023/2024 シーズンのインフルエンザ流行の予測は不確定であり、我々が必要とするのは正確な知識と適切な警戒心である。

5. インフルエンザと現場を取り巻くワクチンの課題—小児感染症医の立場から—

古市 美穂子

埼玉県立小児医療センター感染免疫・アレルギー科

季節性インフルエンザは例年であれば11月から報告されるようになり12月と1月にピークを迎えるが、2022/23年シーズンは12月中旬から広がり始め3月頃をピークとし、関東が梅雨に入ろうとしている今もインフルエンザの入院例を経験している。感染症が流行すれば罹患する者は増え、罹患すれば一定の割合で中等症や重症が報告される。それを予防するのがワクチンである。

18世紀に作られた天然痘ワクチンをはじめ、国内外で多くのワクチンが開発されてきた。ワクチン接種で予防できる疾患はVaccine Preventable Diseases, VPDsと呼ばれ、インフルエンザの他にも、麻疹、風疹、水痘、インフルエンザ菌b型等が含まれる。ワクチン接種により集団免疫が形成されれば、何かしらの理由でワクチンを接種できない人をも罹患を予防しうることにもまたワクチン接種の意義である。

ワクチンには大きく、生ワクチン、不活化ワクチン、組み換え蛋白ワクチン、mRNA ワクチン、ウイルスベクターワクチンがあり、mRNA ワクチンとウイルスベクターワクチンは新型コロナウイルス感染症流行により注目を浴びた。インフルエンザワクチンに代表される不活化スプリットワクチンは、ワクチンになる株を増やしたあとに薬剤で不活化し、粒子を細かくして投与するもので、副反応は比較的少ない。一方で、「ワクチンを接種したのに罹った(だからもう接種しない)」という会話をよく耳にするように、生ワクチン等に比べると免疫原性は低く、罹患を完全に予防するものではない。優先すべきは免疫原性(有効性)か、副反応か。新型コロナウイルス感染症での経験をWithコロナでどう生かすのか、インフルエンザを含むワクチンの課題や最近の話題を小児感染症医の立場から共有する。

シンポジウム9 成熟したバンコマイシンのAUC評価

1. バンコマイシンのAUC評価に2点採血が必要な患者

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

バンコマイシンはtherapeutic drug monitoring (TDM)を用いた投与設計が必要な薬剤である。抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022が発行され、バンコマイシンのTDMはトラフの評価からarea under the concentration-time curve (AUC)の評価に変更となった。AUCはトラフ1点よりトラフとピークの2点から推定する方が正確に予測できることが知られている。さらに、投与設計においては日本人を母集団としているPractical AUC guided TDM for vancomycin (PAT)ソフトウェアが簡便に利用でき、医療機関においてAUCの評価が可能になった。しかし、採血が増えることは臨床または経済上の問題になっている。AUCの推定は母集団に類似した患者であれば1点からAUCを算出することが可能であると考えられるが、実臨床での検証は不十分である。そこで、バンコマイシン投与後に2点採血された患者を用いて、2点とトラフ1点におけるAUCを推定し、その乖離率が10%以上になる患者を見出すために、多施設共同での後ろ向き観察研究を実施した。

多変量解析の結果、トラフ1点と2点採血から推定したAUCを比較して10%以上乖離する因子は、CrCl $\geq$ 110 mL/min、心不全既往かつBNP $\geq$ 300 pg/mL、アンジオテンシン変換酵素阻害剤/アンジオテンシンII受容体拮抗薬の併用であった。以上より、これらの患者では2点採血を実施すべきと考えられた。

2. 救急・ICUにおける最適なAUC評価法

石郷 友之

札幌医科大学附属病院薬剤部

救急・ICUにおける最適なAUCの評価方法とは？

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、多くの施設でAUCに基づいた投与設計が行われていることであろう。VCM TDMソフトウェアPATを用いることで誰もがベイズ推定を用いた投与設計を簡便に行えるようになり、AUCでの評価が定着しつつある。しかし、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、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、カテコラミン使用や補液による腎血流量の増加がク

リアランスに影響し、腎機能も全身状態に影響され大きく変動する。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を行うが、そのような症例での“PATを用いた”用量調整についてはまだまだ不明瞭な点が多い。

救急・ICU症例において、

- ・血清クレアチニンのラウンドアップは有用か？
- ・シスタチンCによる腎機能評価は投与設計に有用か？
- ・初回TDMは本当に3回目前後でよいのか？
- ・救急・ICU症例にもPATを使用して問題ないのか？
- ・血中濃度のフォローアップのタイミングは？
- ・初回TDM後の用量調整とその後の目標AUC達成の関連は？

本講演では、我々の研究結果も踏まえ、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、痩せ、肥満患者におけるAUC評価

高田 啓介

横浜総合病院薬剤部

バンコマイシン（VCM）は血中濃度-時間曲線下面積（AUC）が効果と腎障害に相関することより治療薬物モニタリング（TDM）が推奨されている。特に血中濃度の予測が困難とされる高齢者のような加齢による腎障害患者、痩せ型患者、肥満患者ではTDMが必須とされ、改訂されたTDMガイドライン2022ではAUCの代替指標としてトラフ値を用いることを避け、2点採血を考慮したAUC-guided dosingが推奨されている。

当院が位置する横浜市青葉区は2020年市町村別生命表で平均寿命が男性83.9歳（全国第2位）、女性88.8歳（全国第13位）と高齢者が多い地域である。そのため、当院は腎機能が低下した高齢者や、フレイルなどを伴った痩せ型患者を多く対応している。このような症例にVCMを使用することは腎障害のリスクが伴うため、注意深い対応が求められる。また、高齢者や痩せ型患者では筋肉量の低下から腎機能並びにVCMのクリアランスを過大評価してVCMの推定値と実測値が乖離する可能性がある。そこで、より正確性にAUCを評価するために当院では2020年10月に血中濃度プロトコルを改定して、ピーク値とトラフ値に基づくAUC-guided dosingを行っている。このAUCの算出は日本化学療法学会のPractical AUC-guided TDM for vancomycin（PAT）を用いているが、PATで採用されている安原らのモデルにおいて高齢者、痩せ型患者のような特殊集団の割合は高いと言えず、このような集団に対するPATを用いた投与設計の信頼性は検討課題と考えられる。

そこで、高齢者などに対する投与設計の信頼性向上を目

指し、当院でVCMが投与され血中濃度が測定された高齢者（75歳以上）を抽出しPhoenix NLMEを用いて母集団薬物動態解析に基づくモデルの構築を試みた。患者は計136例、年齢中央値84歳（75～97歳）、BMI 18.5 kg/m²未満は約50%、クレアチニンクリアランス（Ccr）60 mL/min以下は約60%、血清アルブミン（Alb）2.5 g/dL以下は約70%であった。最終モデル式の共変量として中心コンパートメントのクリアランス（CL）にCcrとAlbを含むモデルが優れていた。このことから、75歳以上の高齢者ではCLの指標としてCcrに加えてAlbも用いることで、予測精度が向上する可能性が考えられた。

他方で、国内の肥満患者（BMI≥25 kg/m²）の割合は国民健康・栄養調査において2013年は男性28.4%、女性18.8%であったが、2019年は男性32.6%、女性19.9%へと増加している。この肥満患者に対するVCMの投与量は実測体重を用いた体重換算が推奨されている。しかし、実測体重では過量となる可能性も示唆され、VCMの腎障害リスクとして肥満患者が挙げられている。このことから、増加傾向にある肥満患者を対象とした適切なAUC-guided dosingを目指したモデルの構築や活用が求められている。

本シンポジウムでは、このような高齢者などにおける新たなモデルの構築とその活用法、ならびに肥満患者におけるモデルの活用について考えていきたい。

4. 腎長・腎容積を用いた腎機能評価に基づくバンコマイシン適正使用の検討

栢 秀樹¹、並木 孝哉^{1,2}、横山 雄太²、榎木 裕紀³、松元 一明³

¹東京ベイ・浦安市川医療センター

²慶應義塾大学薬学部医療薬学・社会連携センター医療薬学部

³慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

MRSA（Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*）は医療関連感染の原因となり、重篤な合併症と播種病変を引き起こすことが知られている。MRSA感染患者に対する治療薬としてVCM（バンコマイシン）・テイコプラニン・ダプトマイシン・リネゾリドなどがあげられ、播種病変や患者背景によっていずれかが選択されるが、VCMは全ての病態に対しての第一選択となる抗菌薬である。

一方、VCMの有効性を担保し、腎障害のリスクを低下させるためにはTDM（Therapeutic Drug Monitoring）が必要であり、その指標としてAUC（Area Under the Curve）/MIC（Minimum Inhibitory Concentration）を400～600 mg・h/mLに設定することが推奨されている。

AUCはVCMの投与量とCL（クリアランス）により決定されるため、腎排泄型のVCMのCLは腎機能に依存する。臨床で汎用可能な腎機能の指標は、Cre（血清クレアチニン）とそこからCockcroft-Gault式により推定されるCcr（クレアチニンクリアランス）である。しかし、Cre

は患者の筋肉量の影響を受け、高齢/痩せ型の患者では低値になるため、正確な腎機能の評価ができない。

最新のガイドラインでは、このような患者の投与設計におけるエビデンスはほとんどないことから、早期に VCM の血中濃度を測定し、Bayesian software (PAT) による AUC 評価を行うことが推奨されている。しかし、この手法は VCM の投与を行った事後的な対応であるため、投与前より有効性・安全性を担保できる別の腎機能評価の指標が模索されている。

近年、腎機能と腎長・腎容積の相関性があることが報告されており、中でも腎長・腎容積と eGFR や Ccr の相関が示されている。そのため、腎長・腎容積から算出される Ccr が、Cre 低値で腎機能の評価に難渋している患者における代替指標となると考えられる。一般的に腎長を測定する場合は、エコーや CT で評価するが、侵襲性の問題よりエコーが選択される。一方、MRSA 菌血症の症例では播種病変の検索のために Computed Tomography (CT) が撮影されていることが多く、利用可能な情報であるが、VCM の用量調整に適応可能かは不明である。

本発表では高齢/痩せ型の VCM 使用患者において、Ccr による投与設計と CT により測定した腎長・腎容積による投与設計を比較し、VCM の適正使用の可否を検討していきたい。

5. 腸球菌/MRCNS 感染症、重症/複雑性感染症における PK/PD

花井 雄貴

東邦大学薬学部臨床薬学研究室

抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 では、バンコマイシンの TDM ではトラフ値ではなく、AUC に基づいた投与設計が推奨された。また、実臨床における目標 AUC として $400\sim600\ \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ が設定され、AUC に基づいた投与設計を行うために治療開始早期の 2~3 日目時点で 2 点採血（トラフ値とピーク値）を行うことが推奨された。特に、重症/複雑性 MRSA 感染症、腎機能低下例、利尿薬・TAZ/PIPC 使用例などでは腎機能低下リスクが高く、積極的な 2 点採血を推奨している。

しかしながら、上記推奨の根拠となっているエビデンスは黄色ブドウ球菌が大半であり、腸球菌(特に *Enterococcus faecium*) やメチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (MRCNS) による感染症では、バンコマイシンの TDM における目標値に関して臨床的検討はほとんど実施されていない。そのため、本ガイドラインでは目標 AUC について副作用予防の観点から上限値: $600\ \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ は遵守すべきだが、有効性に関しては AUC が $400\ \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 未満であったとしても臨床効果を優先するよう述べている。また、骨髄炎や髄膜炎などの重症/複雑性感染症に関するエビデンスも限定的であり、その目標 AUC については未だに明確となっていない。

一方、腎機能正常患者の非重症/非複雑性感染症においては、従来のトラフ値 1 点に基づいた TDM 実施を否定しないこともガイドラインに記載されている。Practical AUC-guided TDM (PAT) を用いた場合、2 点採血と比べて 1 点採血から推定される AUC の予測精度は大きく低下することが報告されているが、臨床現場では採血ポイントの増加に伴う負担も考慮せざるを得ない。そのため、我々の施設では重症/複雑性感染症の有無を問わず、基本的に 1 点採血から推定した AUC に基づいてバンコマイシンの投与設計を行っている。

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、現在進行中の多施設共同研究のデータを用いながら「腸球菌/MRCNS 感染症、重症/複雑性感染症における PK/PD」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。

シンポジウム 10 私が研究者を志した理由—基礎医学者や感染症疫学者へのターニングポイント—

1. 師匠に貰ったテーマ「生殖・免疫・感染」を追いかけて

早川 智

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

「将来は産婦人科感染症をやろう」中学生の時に、ゼンメルワイスの伝記が進路を決めた。金大結研の細菌学者から産婦人科医に転じた父に与えられた本である。まずは、臨床研修すべく母校の産婦人科学教室の門を叩いた。ただ、学部学生時代に特別講義で来日された大野乾先生の明快な講演が忘れられず、大学院後半は米国の City of Hope 研究所で過ごした。ここで師に貰った課題が「生殖・免疫・感染」である。病原体に対する免疫応答とその多様性を担保する性決定に関わる遺伝子の進化がテーマとなった。当時我々が追いかけた HY 抗原は性決定遺伝子ではなかったが、後に輸血後 GVHD の分子診断や自己免疫疾患におけるマイクロリミズム、炎症性腸疾患の予後遺伝子の研究に結実した。帰国後は母校の病理学教室や国立感染研で妊娠と免疫の研究を続けた。毎日朝 8 時から夕方 6 時ころまでは病棟外来、夜間と週末が研究時間である。幸運に恵まれた多くの医局員の協力で世界で初めて脱落膜で分化する抑制性胸腺外 T 細胞の発見や免疫機序による妊娠高血圧症候群モデルマウスの樹立等を行うことができた。当時最大の問題は HIV 母子感染であったが、感染妊婦で必ずしも子宮内感染が成立しないことから、未知の胎盤関門を疑った。まず、世界に先駆けて垂直感染しやすい HIV サブタイプと、胎盤における細胞内ウイルス認識機構を発見した。このころ、臨床の産婦人科から基礎の微生物学分野に移籍し感染症学の基礎としての微生物学研究と教育が主たる業務となった。HIV に続き風疹の経胎盤感染には絨

毛の低血糖による酸化ストレスが重要であること、ジカ熱では炎症により誘導される TGF- β が関与することを明らかにした。細菌叢との関連では、子宮内腔に存在するごく少量の *Lactobacillus crispatus* は絨毛の浸潤を促進する一方、口腔から迷入する歯周病菌 *Polyphylomonas gingivalis* はこれを抑制し FGR や HDP 発症に関与する可能性を示した。ここに降ってわいたのが COVID-19 である。日産婦、医会の協力で 2020 年春という早い時期から全国規模の臨床統計を開始、併せて診療ガイドラインの策定、胎盤病理と胎盤関門の解析、ワクチンの副反応の全国調査、新規ワクチンの開発と今までの経験を全て傾注した。当初危惧された母子感染は極めて稀であったが、未接種者では母体の重症化に加えて、胎盤炎による胎児機能不全や死産が多いことから、積極的なワクチン接種を呼びかけた。また、興味深いことに COVID-19 においても強力な胎盤バリアが存在することが判明した。幸いなことにわが国では妊婦の接種率が高いこともあって母体死亡はなく、死産も諸外国に比較して少ない。「人間生まれてきたからには一事を成せ」司馬遼太郎が「坂の上の雲」で主人公秋山好古に託した言葉である。コロナウイルスとの戦いで生殖と感染・免疫を専攻する一医学徒が基礎・臨床を越えて何かできればこれほど嬉しいことはない。

2. 歯科医師の立場から

金本 大成

昭和薬科大学薬学部微生物学

本大会のテーマである「生生流転」は、歯学部を卒業以来、大学院を経て歯学部、医学部、薬学部の医療系 3 学部でそれぞれ助手、講師、教授を経験した自分の境遇にぴったりの言葉だと感じています。

身内に医療従事者はいませんでした。大学入学前から開業志望でいつかは小さくとも自分のクリニックを持ちたいと考えて歯学部を進路に選びました。少し当てが外れたのは、当時の歯学部のカリキュラムには学部生の研究室配属がなかったことでした。そこで、研究生活を味わってみたい、そして、学位記を院長室に飾りたいという程度の気持ちで大学院を志望しました。ですので、学位取得後は、勤務医を経て開業というつもりで母校の臨床系（小児歯科学）の大学院に入学しました。そして、教授から研究テーマとして複数提示されたうち、歯科特有の感染性疾患である齲蝕とその原因であるミュータンスレンサ球菌を選びました。この時に、もっと臨床寄りのテーマを選んでいたのかもしれませんが、大学入学時の希望通りの道を進んでいたのかもしれません。大学院進学以降のキャリアの中で、何度か今から思えば決定的な岐路に遭遇しました。私の場合、積極的に基礎医学を志したというよりは、その岐路においてより面白そうな方を選んだ結果が現在の状況だと思います。私の経験をお話することが、若い研究者の何らかの参考になれば幸いです。

3. 病院勤務の薬剤師から

石井 良和

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

私は学生時代、全く勉強せずに毎日運動ばかりして 4 年間で過ごした。当然のことながら、私の成績は悲惨なもので、特に苦手としていた科目は、微生物学、生化学そして英語は何度も再試験を受けてようやく進級できるありさだった。4 年次生の夏休みを過ぎると学友たちの就職先が次々と決まる中、私は就職活動もせずに、冬を迎えてしまった。母校の大学病院の薬剤部長が心配して、私が故郷の大学病院薬剤部で研修できるように取り計らってくださった。

病院での研修を始めて間もなく、幸運にも採用されることになり、1981 年から 10 年間にわたり、大学病院で薬剤師として勤務した。当時、私が勤務していた病院には常用医薬品集がなかったため、1983 年に急遽作成することになり、私も編集メンバーの一人に加わって編集作業を開始した。その時に私が抗微生物薬を担当することになり、ほぼ出来上がった原稿を故山口恵三先生にチェックしていただいた。このことが基礎研究を始めるきっかけだった。はじめは微生物学と英語が苦手なことから研究を始めることを躊躇していた。ただ、山口先生から「大切なことは自然に覚えるから焦らなくてもよい」とっていただいたこと、当時大学院生だった賀来満夫先生からもお誘いいただいたことから、当時の薬剤部長の故市川正孝先生の許可を得て勉強することにした。その後、山口先生のもとに集まった多くの大学院生たちと楽しく過ごす中で、基礎研究の楽しさと厳しさを少しずつ理解するようになった。病院薬剤師経験者として、どのような視点で基礎研究に取り組んだのか、さらに研究領域では気にすることがない標準化への取り組みに関して自身の経験をもとに紹介する。

4. 臨床検査技師であるがゆえに

大神田 敬

聖マリアンナ医科大学微生物学

臨床検査技師の活躍の場は、医療施設や衛生検査所での「臨床検査」や「検体検査」、企業や研究所での「研究開発」や「治験コーディネーター」、教育機関での「教育」や「学術研究」など多岐にわたりますが、約 9 割の方が臨床現場で検査業務に従事されています。近年の医療の高度化や複雑化に伴い臨床検査技師の役割も細分化され、より高度な知識や技術が求められています。また、医療機器の進化は著しく、人工知能（AI）による自動化によって検査効率は益々向上しています。対して、世界 196 カ国のうち約 7 割に当たる 150 カ国の開発途上国では、様々な理由から十分な医療提供体制を整えることが困難であり、先進国との医療格差は広がる一方にあります。

抗菌薬耐性（AMR）による問題は、急速なパンデミックを引き起こす感染症とは異なり、水面下で広がり危機感が認識され難いため「サイレント・パンデミック」と呼ば

れています。AMRのサイレント・パンデミックは開発途上国を中心にすでに始まっており、2019年には全世界で495万人がAMRに関連して死亡、2050年までにはAMRによる死亡者数が年間1,000万人に上ると推計されています。さらにその経済的な影響も大きく、世界経済が危機的状況に陥るのは明白であるとも言われています。革新的な先進技術の開発や応用は医療の高度化に不可欠ですが、それらを開発途上国でそのまま用いることは困難です。開発途上国における公衆衛生上の課題は、先進国とは異なるため、求められる検査技術も異なります。先進的な検査技術だけでなく、開発途上国に適した検査技術の開発や応用に繋がる基礎医学研究も世界的な医療の発展に繋がると考えています。

私は修士課程修了後、大学病院で臨床検査技師として検査業務に従事していましたが、基礎医学研究者としての人生を選ぶため、社会人大学生として博士課程に通いました。皆様の中には、臨床だけでなく基礎研究にも携わろうと考える方や、まさに大学で基礎研究の真ただ中の方、あるいは基礎医学教育を担当されている方など、さまざまな方がおられると思います。本シンポジウムでは、医療検査のスペシャリストを目指していた私が、基礎医学を志すようになった理由を臨床検査技師の視点でお話いたします。学生さんをはじめ、現役で臨床に励んでおられる方々など多くの皆様のご参考になれば幸いです。

5. 私が研究職（感染症疫学）を志した理由

藤田 烈

国際医療福祉大学未来研究支援センター

私は現在、国際医療福祉大学において、感染症疫学と生物統計学を専門領域とする研究教育活動を主務としている。また、疫学・統計学を用いた研究支援活動（研究デザイン相談、症例数設計、統計解析支援、薬事戦略相談等）を、同学内の全教職員を対象に実施している。

主な学会活動として、日本環境感染学会 理事、評議員、JHAIS 委員会委員長、学会誌編集委員会副委員長を務めており、とりわけ、同学会が主催する医療関連感染サーベイランス事業を自身のライフワークと定めて取り組んでいる。さらに近年では、データサイエンスを専門とする研究者の立場で、AMED 事業である基礎研究データ管理教育プログラムを作成し、革新的がん治療実用化事業の技術評価委員を務めている。

卒後最初の勤務は国立名古屋病院（現：名古屋医療センター）の救命救急センターであり、7年後に感染管理認定看護師資格を取得、感染対策室の専任看護師として4年間勤務した後に大学院へ進学した。その後は、東京大学と帝京大学の臨床研究支援組織に勤務し、現所属にいたる。

今回は、救命救急センター勤務の看護師としてキャリアを開始した自分が、院内感染の予防に関心を持ち、感染管理認定看護師としての院内感染対策活動を経て、研究・教

育職に立場を移した経緯と理由を紹介する。一般的、標準的なキャリアではないため、直接的に参考にしていただける情報は少ないと思われるが、変わり種看護師のキャリアパスの一例として笑覧いただければ幸いである。

シンポジウム 11 COVID-19 診療の総括とこれから

1. SARS-CoV-2 感染者のウイルス学的特徴の解明研究

鈴木 忠樹

国立感染症研究所感染病理部

病原体学者が実施する病原体性状解明研究の成果は、感染症の予防・診断・治療開発に必須となる感染症対策の基盤情報である。このような病原体性状解明研究の中で、実験室内で分離された病原体の性状ではなく、感染症患者に感染している病原体の性状に関する情報は、ヒト体内での病原体感染環や病気を誘導する機構の理解だけでなく、COVID-19 診療において患者の感染管理法を考えていく上においても有用である。

2023年5月以降、COVID-19の社会における取扱いが大きく変化したもののSARS-CoV-2の流行は2023年6月以降も継続している。COVID-19対策においては、パンデミック当初から感染拡大防止の観点からSARS-CoV-2感染者に対し感染症法または検疫法に基づいた入院隔離措置が実施されていた。この隔離措置の期間は疫学的知見や感染者からの感染性ウイルス排出期間に関するウイルス学的知見を参考に決定されており、2020年当初の従来株感染者に関する知見から、診断もしくは発症から10日間経過し、かつ、症状軽快後72時間経過するまでの期間が基本的な隔離期間とされてきた。オミクロンなどの感染伝播性が大きく変化した変異株の出現した当時は、感染性ウイルス排出期間が従来株と異なることが予想されたことから、一時的に異なる退院・隔離解除基準が設定されたが、その後の調査により、これらの変異株においても一般的な感染者におけるウイルス排出動態は祖先株と大きく変わらないことが明らかになっている。大変興味深いことに、オミクロン感染者ではmRNAワクチン接種者においてブレイクスルー感染した場合、ウイルス排出期間が未接種者と殆ど変わらないことが報告されており、現在実用化されているワクチンでは、感染伝播を抑制することは困難であることが分かってきた。このように感染者におけるウイルス排出動態はパンデミック当初から変化していないものの、オミクロン発生後、重症化する割合が減少したことで感染者数の爆発的増加に伴い、一般社会においては、一定の二次感染リスクを許容しつつ社会活動を優先させる必要性が生じ隔離期間が順次短縮され、現在にいたっている。このような状況において、市中におけるSARS-CoV-2流行状況は継続的に一定のレベルが維持され、近い将来にSARS-CoV-2流行が完全に終息する見込みは低く、今後も新たな変異

を獲得した SARS-CoV-2 が出現し続けることが想定される。よって、今後の COVID-19 対策においても、感染者のウイルス学的特徴を継続的に評価し続けることが重要となる。本演題では、この3年間のパンデミック期に我々が関わってきた SARS-CoV-2 感染者のウイルス学的特徴の解明研究について紹介することにより、ポストパンデミック期の COVID-19 対策において必要となる研究について議論したい。

2. COVID-19 の病態と診断・治療のこれから

馬場 啓聡^{1,2}, 青柳 哲史^{1,2}

¹東北大学病院総合感染症科

²東北大学大学院医学系研究科総合感染症学分野

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による新興感染症、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の未曾有の世界的流行がはじまりおよそ3年半が経過した。未知の感染症であるが故に、流行開始当初は臨床現場に多くの混乱をもたらした。多数の死亡者を認める事態となった COVID-19 であるが、知見の集積とそれに基づく診断法・治療法やワクチンの開発によりその予後は大きく向上した。COVID-19 の診断については流行初期より感度の高い RT-PCR 法をはじめとした病原体核酸検査がゴールドスタンダードとして用いられてきたが、コストと時間を要することからより簡便で容易に実施可能な抗原検査が診断において重要な位置を占めるようになってきている。抗原検査のうち抗原定性検査は迅速診断が可能である一方感度は低く、抗原定量検査は偽陽性の問題があるなど一長一短があり、より高感度且つ迅速・簡便な検査法の開発が進められている。COVID-19 の治療は病期に応じた選択が重要であり、発症後数日のウイルス増殖期には抗ウイルス薬や中和抗体薬が、その後の宿主免疫の過剰な応答による炎症反応が生じる時期における病態悪化に対しては抗炎症薬及び免疫調整薬が用いられる。また、COVID-19 患者においては、血管内皮機能障害による凝固活性化が生じる為、適切な抗凝固療法が予後を改善する。これら治療薬に加え、Nasal high flow や人工呼吸管理・腹臥位換気療法、体外式膜型人工肺 (ECMO) 等の治療技術向上も COVID-19 患者の予後改善に大きく寄与してきた。一方、抗ウイルス薬・中和抗体薬は、発症早期の投与でなければ効果は期待できず、選択に当たっては各々で異なる副作用や禁忌、他剤との相互作用について熟知する必要がある。抗炎症薬・免疫調整薬は二次感染や日和見感染症のリスクを上昇させる諸刃の剣であり、病期だけでなく患者の重症度・重症化リスクを考慮した上での適用が求められる。また、時として長期に及ぶ人工呼吸・ECMO 管理においては、人工呼吸器関連肺炎やカテーテル関連血流感染症等の医療関連感染の併発は現状不可避と言わざるを得ない。更に、COVID-19 罹患後の急性期症状の遷延や、慢性期に特有の症状が出現する所謂「COVID-19 後遺症」については、その病態すら十分に明

らかにしておらず、診断や治療法確立の糸口すら見出されていない状況である。このように、COVID-19 の診断・治療について残された課題を解決すべく、現在でも世界中で研究・創意工夫が続けられている。本講演では、COVID-19 の病態についてまとめ、診断法・治療法についての現状と今後の展望について解説する。

3. COVID-19 の感染対策

加藤 英明^{1,2}

¹横浜市立大学附属病院感染制御部

²横浜市立大学医学部血液・免疫・感染症内科

2022 年 2 月の第 6 波以降、COVID-19 は非流行期にも一定の感染者数が報告され、今後は地域で定期的に流行する病気 (エンデミック) へと変化していくと予測される。医療現場においては、これまで行ってきた COVID-19 対策が標準予防策として日常診療に組み込まれていることになる。

新型コロナウイルスの主な感染経路は飛沫とエアロゾルである。

これまで経路別感染予防策では粒子径をもとにした飛沫 (粒子径 $5\ \mu\text{m}$ 以上) と飛沫核 ($1\ \mu\text{m}$ 以下) に分けられていたが、COVID-19 対策ではエアロゾル感染対策という新しい概念が加わった。粒子径による区分ではなく「エアロゾルが発生する手技・場面」に着目した概念である。医療現場は上部内視鏡検査、喀痰吸引やバッグ換気などエアロゾル発生手技 (aerosol-generating procedure, AGP) が多く行われる。介護施設等においては食事介助の際のむせこみなども AGP と考える。一般的にエアロゾルは大きな声での会話や歌唱において発生し、 $1\ \mu\text{m}$ レベルの小さいエアロゾルほど発生する数が多く、数分間空中を浮遊し、感受性のある宿主が吸入することで感染する。

対策としては①エアロゾルを発生させないこと、エアロゾルが発生した場合に②換気を行う、③吸入しないように防護具を着けること、である。①については、会話をする人がサージカルマスクを着用することが安価かつ効果的であり、医療施設のような密室・密接・密集の 3 密 (3Cs) 空間ではユニバーサルマスキングを原則とする。反面、一度発生したエアロゾルの対策をするのは労力がかかる。換気としては部屋の対角線に 2 カ所の開口部を設ける。多くの医療機関は建築基準で定められた機械換気が設備されているが、建築基準はあくまで生活環境としての基準であり、エアロゾル対策としての換気には不十分であることに注意すべきである。AGP を行う際には陰圧空調個室、エアパーテーションなどを使用する。エアロゾル対策としての職員の個人防護具としては N95 レスピレーターを着用する。その他の感染経路として接触感染もあり得る。ただ、そのウェイトは小さく、標準予防策としての手指衛生の遵守が推奨される。

もちろん、最大の感染対策は感染者を減らすこと、ウイ

ルス量を減らすことである。COVID-19 は一度感染しても3~6 カ月程度で再感染する。ワクチン接種者は再感染しにくい、感染を拡げにくいことが報告されている。また、抗ウイルス薬による治療により排泄するウイルス量が低下することが報告されており、早期診断・早期治療が二次感染の予防としての感染対策上も必要と考えられる。

4. COVID-19 パンデミックにおいてワクチンの果たした役割と今後の課題

氏家 無限

国立国際医療研究センター国際感染症センター

COVID-19 パンデミックでは、世界中で約 700 万人の関連死亡が報告されてきた他、医療受診控えによる COVID-19 以外の疾患における診断や治療の遅れ、ロックダウンなどの感染対策による日常生活の変化等が引き起こす精神疾患の増加など、医療全体のみならず、社会・経済活動にも多大な影響をもたらした。

このパンデミックを抑制するための重要な介入施策のひとつがワクチンの活用であり、パンデミックを通じて、短期間に新たに開発されたワクチンが普及することで、パンデミックを抑制し、社会生活を再開することに大きく貢献してきた。また、これまで実用化してこなかった mRNA ワクチンのプラットフォームによるワクチン開発が飛躍的に進歩したことにより、感染症領域のみならず、癌治療などの他の領域でも、ワクチンの研究及び開発が飛躍的に進んだ。

一方で、COVID-19 は死亡率が低下したものの、流行は持続しており、現在も社会に大きな疾病負荷をもたらす重要な感染症でありつづけている。また、COVID-19 の変異による特性の変化は続いており、今後も SARS-CoV-2 が変異により特性が大きく変化しないか、また同様に新たなパンデミックの原因となる病原体が出現しないかを注意深く監視する体制が求められている。

ワクチンの有効性については、死亡や重篤な病態に対する有効性は維持されているものの、ウイルスの変異等により感染や発症に対する予防効果は低下していること等から、抗原を定期的に変更することによる対応が計画されている。一方で、感染及び発症の予防効果を高めるためのワクチン開発も求められると同時に、更には次のパンデミックに備えるための体制整備も同時に求められ、各国や国際機関で議論が行われている。

本発表では、ワクチンの開発と活用を通じた COVID-19 パンデミックへの対応を総括するとともに、現在の課題を明らかにし、将来に向けた対策のための重要な論点を概説したい。

5. 新型コロナウイルス感染罹患後症状の大学病院からの知見と治療の実際について

土田 知也

聖マリアンナ医科大学総合診療内科

新型コロナウイルス感染症の急性期治療はほぼ確立されているが、その罹患後症状の明らかな原因は解明されておらず、統一された治療はまだない。当院では新型コロナウイルス感染罹患後症状の専門外来を各臓器別専門医、看護師、ソーシャルワーカーと連携して行っている。2021 年 1 月の開始からこれまでに約 1,000 名の診療を行っており、その実態がみえてきた。

年齢層は 20 代から 50 代といった働き世代が多く、300 名近くが休職や退職、仕事の内容の変更を余儀なくされている。来院時に自覚しているすべての症状は倦怠感、不安、やる気がでない、忘れやすい、気分の低下、頭痛、不眠、嗅覚障害と続く。一方で一番困っている症状は倦怠感が一番という点は同じであるが、嗅覚味覚障害、頭痛、忘れやすいが続く。不安ややる気が出ないといった精神的な症状は強い症状というわけではなく、身体症状が残存することや仕事にいけないことで不安がでるという二次的なものが多く、感染後すぐよりも途中から出現してくることが多い。

倦怠感に対しては、自律神経障害の有無の評価を行っている。それは体位性頻脈症候群 (POTS) の合併が多いからである。また精神的な症状が悪化しうつ状態に陥っていないか、体重の増加や筋力の低下が著しくはないかという点にも注意する。しっかりと休めているかどうかは治療で最も重要であり、適切な生活指導を行う他、POTS があればその治療を、精神的な症状への介入が必要であれば行う。耳鼻咽喉科での上咽頭擦過療法は罹患後症状の倦怠感、特に自律神経障害が主であるような場合には効果的である。

Brain fog は忘れやすい、見たものを理解できない、頭にもやがかかっているという自覚症状である。血液検査や頭部 MRI では異常がないものの、脳血流シンチグラフィを行うと脳の血流低下を確認することができる。脳を休めることを第一とするが、当院ではリハビリテーション科と連携して反復経頭蓋磁気刺激 rTMS を行っている。

頭痛は主訴として多いが、片頭痛や緊張性頭痛が合併していることが多く、そちらの対応をすることで多くは改善するが難治例もある。味覚嗅覚障害では嗅覚・味覚トレーニングの指導を行う。脱毛は休止期脱毛であり、半年程度で改善をする。

罹患後症状の原因となる生物学的な要因は上記で述べたように様々なものがあるが、それを背景とした心理的な問題や経済面などの社会的な問題が出現するため患者ごとに違った治療のアプローチ (生物心理社会的モデルを用いた対応) をする必要がある。

1. 小児における β ラクタム系抗菌薬の TDM

庄司 健介

国立成育医療研究センター感染症科

小児は成長・発達の過程にあり、それは薬物動態にも影響を与えるため成人のそれと比べても複雑である。単に成人の投与量を体重分だけ減ずるだけでは上手くいかないことも多く、小児の薬物動態の特徴を理解することは効果的な治療を行うにあたり重要である。

β ラクタム系抗菌薬は、時間依存性の抗菌薬であり、その効果は血中濃度が Minimum Inhibitory Concentration (MIC) を越えている時間の長さ (Time above MIC) と関連することが知られている。従来は Time above MIC が 40% 程度あれば充分であるとされていたが、近年重症感染症において Time above MIC をより延長させる (例えば 100% など) と、患者予後の改善が得られる可能性が成人領域を中心に報告されており、Time above MIC 延長効果を期待して β ラクタム系抗菌薬の長時間投与や持続投与が行われるようになってきている。Therapeutic drug monitoring (TDM) は薬物血中濃度や、それを元にした薬物動態解析の結果を元に、患者個別に最適な治療を提供する医療行為である。効果が得られる濃度と副作用がでてしまう濃度の差 (Therapeutic window) が狭い薬剤が TDM の適応となるが、 β ラクタム系抗菌薬は Therapeutic window が広い薬剤であり、通常は TDM の対象とはならない。しかしながら、成人領域において、 β ラクタム系抗菌薬においても TDM の実施が患者予後の改善につながる可能性が示唆されてきており、集中治療領域の抗菌薬治療のガイドラインで β ラクタム系抗菌薬の TDM を推奨するような内容も始めている。一方で、小児においてはこの領域についてのエビデンスはまだ乏しく、小児の β ラクタム系抗菌薬 TDM に対するガイダンスはいまだない。小児は成人に比べ重症例が少ないこともあり、小児においても β ラクタム系抗菌薬の TDM が臨床的に有用なのか、実施するとすればどのような患者群にやるべきなのかということについては不明である。そこで本発表では、小児の β ラクタム系抗菌薬の TDM に関する現状や、今後の課題について皆様と一緒に考える機会としたい。

2. キノロン系抗菌薬の TDM

小林 義和^{1,2}¹北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター臨床医学大講座生体制御学²北里大学北里研究所病院薬剤部

キノロン系抗菌薬は、DNA gyrase および DNA topoisomerase IV を阻害し、DNA の複製を停止することで抗菌活性を示し、グラム陽性菌、グラム陰性菌、非定型菌、抗酸菌感染症などの幅広い適応をもつ。特に一般細菌によ

る感染症において、1980 年代から pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 解析に基づく報告がなされ、薬剤や標的菌種により目標値は異なるものの、PK/PD 指標として area under the concentration-time curve (AUC) と minimal inhibitory concentration (MIC) の比 (AUC/MIC) や最高血中濃度 (C_{max}) と MIC の比 (C_{max}/MIC) が、キノロン系抗菌薬の臨床効果や菌の耐性化抑止に関連していることが知られている。本邦においても、2000 年以降に発売されたキノロン系抗菌薬では、PK/PD 指標を考慮した用法・用量が設定されており、それ以前に発売された製剤も PK/PD 理論に従った用法・用量の追加や製剤の規格変更が行われた。一方、キノロン系抗菌薬が感性和判定される MIC の範囲であっても、PK/PD 目標値の達成が難しいと考えられる MIC 値があり、2019 年に米国の Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) は、腸内細菌科細菌と緑膿菌に対するキノロン系抗菌薬の break point (BP) を引き下げた。

PK/PD 指標を考慮した投与法が重要であるが、キノロン系抗菌薬は標準的な TDM 手法は確立されていない。北里大学北里研究所病院において、キノロン系抗菌薬により治療を受けている症例で薬物血中濃度を測定し、至適投与法に関する検討を行った。すなわち、患者より得られた血清中のキノロン系抗菌薬濃度を既報 (J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 878: 1555-61.) の high-performance liquid chromatography により測定した。薬物動態解析ソフトウェア OptipWinS に、キノロン系抗菌薬の母集団 PK パラメータを設定し、投与前および投与後約 3 時間の血中濃度から、ベイズ法により個々の患者の PK パラメータを推定した。解析対象は 18 例 (男性 11 例、女性 7 例、平均年齢 75.7 歳) であり、レボフロキサシン (LVFX) 5 例、パズフロキサシン (PZFX) 6 例、ガレノキサシン (GRNX) 6 例 (解析不能の 1 例除く) の PK パラメータが推定されたが、それらは各製剤の国内承認時データに近い値であった。LVFX の PK パラメータより、起因菌の MIC が $1 \mu\text{g/mL}$ の場合、500 mg 1 日 1 回では $AUC/MIC > 100$ に到達しない症例が 3/5 例であり、到達するには 750 mg 1 日 1 回の投与が必要であった。PZFX や GRNX は、CLSI や欧州の European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing では BP が設定されておらず、国内でも BP 設定を含めた PK/PD に関する報告は限られており、引き続き検討が必要と思われた。

重症感染症患者において、キノロン系抗菌薬は十分な PK/PD 目標値に到達しないことや PK パラメータの個体差が大きいために血中濃度モニタリングの必要性が指摘されている。PK/PD パラメータに基づいて用量調整を行う際には、クラスエフェクトである QT 延長、低血糖、中枢神経系の副作用、腱障害などへの配慮が必要である。

謝辞：本発表に関して、貴重な臨床データを提供いただいた北里大学薬学部薬物動態学教室前准教授の篠崎公一先

生、および元教室員の皆様に深謝申し上げます。

3. オキサゾリジノン系抗菌薬の TDM

武隈 洋¹、井上 優希²、菅原 満^{1,3}

¹北海道大学病院薬剤部

²北海道大学大学院生命科学院

³北海道大学大学院薬学研究院

現在、オキサゾリジノン系抗 MRSA 薬には先行して発売されたリネゾリド (LZD) と 2018 年に発売されたテジゾリド (TZD) がある。細菌リボソームと結合し、翻訳過程の 70S 開始複合体の形成を妨げ、細菌の蛋白合成を阻害することにより抗菌作用を発揮し、その作用は静菌的である。

LZD は、MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版 2019 では、呼吸器感染症および皮膚・軟部組織感染症における第一選択薬の一つとして位置づけられており、また組織移行性が良好であることから、骨・関節感染症でも汎用されている。しかしながら、典型的な副作用として血小板減少症があり投与中止の要因の一つとなっている。一方、TZD も LZD と同様、組織移行の優れた薬剤であるが、LZD よりも血小板減少症の発現率が低いとされており、血小板減少症を発症した患者への代替薬としても用いられている。

TZD はリン酸エステル化されたプロドラッグであり、投与後速やかに活性体である TZD に変換される。全身循環に移行した TZD は、主として硫酸抱合を受け、胆汁を介して糞中に排泄される。LZD は、未変化体およびその代謝物のほとんどが尿中に排泄される。また、血漿蛋白結合率は LZD が 31% なのに対し、TZD は 84% である。このように両薬物は、抗菌活性の作用機序は共通しているが、薬物動態には大きな違いがある。

両薬剤ともに特定薬剤治療管理料の対象となっておらず、一般には TDM が行われていない。しかしながら、LZD は腎機能の低下症例では血小板減少症の発現率が高いことが報告されており、2023 年 5 月に添付文書改訂により重度の腎機能障害がある患者への投与に対し注意喚起された。また、血小板減少症は投与期間が 14 日を超えるとその頻度が増加すると報告されている。これらのことから、特に腎機能障害患者や長期にわたる投与が必要な患者への LZD の TDM は非常に有用であると考えられる。

一方 TZD については、高度腎機能低下患者においても半減期の延長が認められないこと、肝機能低下患者 (Child-Pugh 分類 C) において肝機能正常者と比較して AUC の増加が 34% に留まるとの報告があり、臨床的には腎および肝機能低下患者での用量調節は不要と考えられている。しかしながら、TZD は好中球減少マウスにおいて抗菌活性が低下することが報告されており、このような病態では承認用量である 200 mg/day では足りない可能性がある。したがって、ヒトで有効性を担保するためには TDM が有効な状況も考えられるものの TZD の治療最適化のために

は、さらなる実臨床での情報が必要である。本シンポジウムでは自験例を交え、オキサゾリジノン系抗菌薬の TDM の実践方法について意見交換したい。

4. ダプトマイシンの TDM

佐村 優

横浜総合病院薬剤部・感染制御室

ダプトマイシン (DAP) は MRSA による菌血症、感染性心内膜炎、皮膚軟部組織感染症などに用いられる。添付文書用量 (標準投与量) は 4 または 6 mg/kg q24h であるが、この設定根拠は用量反応探索試験で、皮膚軟部組織感染症を対象に 2 mg/kg で使用した際に対照群と比べて十分に効果が得られなかったことから現在の添付文書用量となっている。そのため、DAP の標準投与量は、PK/PD 指標に基づいているわけではない。MRSA 感染症に対する DAP の有効性に関する PK/PD 指標として、Safdar らは好中球減少症マウスの大腿部感染モデルを用いた研究において、最高血中濃度 (Cmax)/MIC および血中濃度-時間曲線下面積 (AUC)/MIC と細菌数の減少との強い相関が示されたことを報告している。また、この研究における $AUC/MIC \geq 666$ ($fAUC/MIC \geq 66.6$) が一つの指標とされており (PMID: 14693519), Falcone らは、 $AUC/MIC < 666$ で死亡率がオッズ比 1.24 倍増加することを報告している (PMID: 23361566)。さらに、我々の研究では、高齢者における蛋白非結合濃度のクリアランスに年齢、シスタチン C による推算糸球体濾過量 (eGFR_{cys}) を共変量としたモデルが最適であり、一部の患者では添付文書用量では $fAUC/MIC < 66.6$ となることを示しており (PMID: 34013390), Tsukada らは DAP の CL が 0.450 L/hr を超える場合に $AUC/MIC \geq 666$ が困難であることを報告している (PMID: 31735632)。以上のことから DAP は標準投与量では用量不足となる場合もある点には注意する必要がある。また、近年では一部の疾患で 8~10 mg/kg の高用量投与が推奨されている。Bhavnani らの研究において、感染性心内膜炎などの重症感染症では、 $AUC/MIC > 1,081$ などが指標とされている (PMID: 26711755)。これらのことから、有効性の観点から考えた場合には、正確に AUC/MIC を考慮すべき重症感染症において、DAP の TDM は意義があると考えられる。

DAP の注意すべき副作用に CPK 上昇があり、これまでの研究ではリスク因子としてトラフ値 (Cmin) ≥ 24.3 $\mu\text{g/mL}$ でその発症リスクが上昇することが報告されている (PMID: 20462352)。また、Cmin 以外のリスク因子としては、スタチン系薬、抗ヒスタミン薬、肥満、横紋筋融解症の既往、ベースラインの CPK 値などがある (PMID: 35786589)。そのため、Cmin と他のリスク因子の影響を考慮しながら、CPK 上昇のマネジメントを行う必要がある。このうち、スタチン系薬は投与量に関わらず、CPK 上昇および横紋筋融解症のリスク因子となることが我々の

行ったメタ解析で特定されている (PMID: 34902879)。そのため、安全性の観点からは、CPK 上昇のリスクが高まるような場合において、DAP の血中濃度を測定する意義があると考えられる。

本シンポジウムでは、これらの DAP の PK 情報をもとに、有効性、安全性を考慮した TDM について考えていきたい。

5. 重症系患者における β ラクタム系抗菌薬の TDM

畦地 拓哉, 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

適切な薬物投与は集中治療を受ける重症患者の治療成功において重要な役割を担う。敗血症や敗血症性ショックは集中治療患者に多く認められ、その死亡率は高い。そのため、早急に適切な抗菌薬を適切な用法用量で投与することは重症患者の治療成功に必要な不可欠となる。しかしながら、重症患者では、血行動態や代謝、生化学的異常が PK/PD パラメータに影響を及ぼし、用法用量の最適化が困難となり得る。適切な抗菌薬投与の遅延は治療失敗のリスクとなることから、患者毎の PK/PD パラメータを踏まえた投与設計が必要となる。

抗 MRSA 薬であるバンコマイシンは AUC-Guided モニタリングが推奨され、一部の抗菌薬では、TDM による投与設計の有用性が明らかにされている。一方、 β ラクタム系抗菌薬における TDM の有用性に関する報告は少ない。 β ラクタム系抗菌薬の臨床効果の指標とされる PK/PD パラメータは Time above MIC (TAM) であることから、消失の傾き、すなわち半減期に影響され、クリアランスのみならず分布容積に依存することとなる。一般に、 β ラクタム系抗菌薬は腎機能に応じた用法用量の調節が推奨され、時に MIC を考慮した Prolonged infusion も行われるが、 β ラクタム系抗菌薬の多くは水溶性薬剤であること、細胞外液に分布することから、多様な薬物動態の変化を生じ、循環動態の不安定な重症患者においては、血管透過性亢進などによる分布容積増大が考慮されておらず、腎機能や点滴時間の調節のみでは不適切な抗菌薬投与となり得る可能性が生じる。近年、重症患者においては、 β ラクタム系抗菌薬の TDM を実施した報告が散見され、レビュー報告もなされているため、その有用性を明らかにし臨床応用することは重要であると考えられる。また、バンコマイシンなどと異なり β ラクタム系抗菌薬は特定薬剤治療管理料の対象外であり、日常臨床での血中濃度測定も難しい環境であったが、測定については HPLC による簡便な測定環境が提供されてきている。

本セッションでは、これまでに国内外で報告された重症患者における β ラクタム系抗菌薬の TDM 実施の有用性に関して、文献的考察を踏まえて最新の知見と課題について提示する。

シンポジウム 13 経験は力なり—見込み違い例、失敗例から学ぶ転ばぬ先の杖—

1. 症例からの貴重な学び 治療が成功した後に残ったもの

細川 直登

亀田総合病院感染症科

感染症診療において、基本的なプロセスに従って各論的な治療を行えば、見込み違いや失敗が起こることは非常に少ない。しかし、稀に想定外の事態が起こることがある。今回は当院で経験した症例を 2 例提示し、微生物学的な治療を目指すだけで良いのかを考えた経験を共有し「転ばぬ先の杖」とすることを目的とする。

【症例 1】80 代の男性。ADL は自立し自宅で生活。関節リウマチでメトトレキサートとプレドニゾロン 16 mg/日服用中。入院約 2 カ月前から両側足背、手背に疼痛を伴う結節が多発し膿の抗酸菌染色が陽性。血液培養からも抗酸菌が検出され、播種性抗酸菌感染症と診断、AMK, IPM/CS, AZM, RFP, INH, EB の 6 剤で経験的治療を開始した。培養で *Mycobacterium haemophilum* が同定され AMK, AZM, LVFX に変更した。皮下膿瘍は改善したが薬疹と無顆粒球症が出現し一旦全て中止し AMK, AZM, CPFV で再開したが皮疹が再燃したため、CPFV を LZD に変更した。しかし AMK による腎尿細管障害を発症し AMK を中止、RBT を追加したが食思不振のため中止、AZM, LZD, クロファジミンとした。嘔気・嘔吐が出現しクロファジミンを中止したが、嘔気が継続、LZD による乳酸アシドーシスと診断し AZM と LZD を中止したところ改善した。その間結石による腎後性腎不全を発症、栄養障害などにより ADL は低下しベッド上の生活となった。播種性 *Mycobacterium haemophilum* 感染症はほぼ治療していると考え、長期の抑制治療は行わなかった。次々と抗微生物薬の副作用が起こりそのコントロールと治療との両立に集中するあまり、患者の全身状態の悪化に対する検討が浅くなったことが反省され、場合によっては途中で治療を中止することも選択肢として検討すべきであった。

【症例 2】70 代の女性。慢性透析患者。膀胱癌化学療法目的で入院したが、入院当日発熱、ショックを認め急性胆管炎と診断。CTRX 2 g 24 時間ごとが開始され胆管ドレナージ、ステント再挿入を実施。胆汁から *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* が検出され、VCM が追加。発熱、ショックは改善したが、第 6 病日、上下肢に舞踏病様不随意運動を認めた。意識低下を伴い CTRX を GM に変更。脳波でびまん性デルタ波、三相波、スパイク波をみとめた。CTRX 中止 2 日後には不随意運動は改善した。CTRX 血中濃度を測定したところ、中止後 4 日まで異常高値を認めた。CTRX は透析患者でも用量調節不要とされているが、約 50% は腎排泄であり、用量調節が必要になる場合があると考えられた。 β -ラクタム薬

の血中濃度測定は一般に行われていないが、血中濃度を測定し TDM を実施できればより適切な投与が行えると考えられた。

2. HIV 関連多中心性キャッスルマン病 (MCD) の再燃を疑われたエムボックス (mpox) の一例

中島 由紀子

川崎市立井田病院感染症内科

【症例 1】45 歳男性

【主訴】発熱

【現病歴】X-8 年に抗 HIV 治療を開始し、HIV-RNA < 20 copy/mL, CD4 数 400~500/μL で経過していた。X-1 年 4 月に発熱を契機に当院紹介受診となり、リンパ節の病理所見から HHV-8 関連多中心性キャッスルマン病 (MCD) の診断にいたった。X-1 年 8 月に MCD の増悪を機にリボゾーマルドキソルピシン (PLD) 2 コースとリツキシマブ (RIT) 4 コースの治療を行い寛解となった。X 年 12 月に発熱と血小板減少を認め、MCD 再燃疑いで入院となった。

【臨床経過】全身のリンパ節腫大、脾腫、CRP 3.53 mg/dL を認め MCD の再燃と考えた。第 3 病日に血小板数がさらに減少したため血中 HHV-8 PCR を依頼し PLD の投与を行った。第 4 病日より上肢に皮疹が出現、第 6 病日には皮疹が全身に拡大した。痂皮、水疱内容物の mpox ウイルス PCR が陽性となったため重症化のリスクを考え、治療目的に転院となった。しかし、同日患者の希望で当院へ再入院となった。第 9 病日に HHV-8 PCR が検出限界未満となったため MCD 合併は否定された。PLD 投与後ではあったが、mpox は無治療で重症化することなく 3 週間で軽快した。

【考察】本症例では臨床症状より MCD 再燃と考え、HHV-8 PCR 結果を待たずに PLD を投与した。翌日上肢より皮疹が出現したが、海外渡航歴、性的接触共になく、水痘や梅毒、薬疹を疑った。同時に MSM であることから mpox も鑑別診断と考え PCR を行ない診断にいたった。Mpox は現在患者数も増加しており、天然痘ワクチンを接種していない若年者では、発熱を伴う皮疹の鑑別診断となることが示唆される教訓的な症例と考え報告した。

3. 問診の重要性を再認識した一例

高野 知憲

聖マリアンナ医科大学感染症学講座

新型コロナウイルス感染症の流行以降、Point of Care Testing や核酸増幅検査を用いた感染症診断が急速に普及した。しかしながら、感染症診断や不明熱を含めた発熱性疾患の鑑別には、丁寧な問診、身体診察が極めて重要である。研修医の丁寧な問診により診断にいたった一例とそこから得られた教訓を紹介する。

症例は 50 歳代の女性で血痰を主訴に前医から紹介され当院を受診した。当院を受診する半年前から月に一度程度の血痰を認めていた。前医にて喀痰抗酸菌検査と喀痰一般細菌検査を施行したが、抗酸菌検査は陰性で一般細菌検査も口腔内常在菌のみであった。当院での胸部 CT 検査で両側上気道周囲や右 S8 内層領域、左下葉胸膜に多発性の不整形結節を認めたため気管支鏡にて精査を施行するため入院となった。

本症例に関して、鑑別疾患等も交えながら紹介する。

4. 呼吸器感染症一特に結核、肺非結核性抗酸菌症について

山崎 善隆

長野県立信州医療センター

医師は教科書や学会等の診療マニュアルを精読して、一般的な疾患の病態や診断、治療に関する知識や技術を得て、診療能力を高め、また、症例報告や原著論文を検索して、エビデンスに基づいた診療を実践している。多数の感染症を経験した医師は、ある程度のパターンを見出し、それに基づいた診断や治療を選択できる。一方、日本の臨床感染症学は諸外国と比し発展途上と考えられるので、若手感染症医に向けて、先輩感染症医の経験を伝承していくことは重要と考える。

最近、自身が経験した事例を提示すると、中国武漢で感染拡大した COVID-19 は世界規模のパンデミックになった。当時、中国から発信される臨床知見のみが頼りで、治療法の情報は錯綜していた。国内ではダイヤモンドプリンセス号でアウトブレイクが生じ、COVID-19 患者が当院へも軽症として入院した。入院数日後から発熱、咳・息切れが悪化、SpO₂ 低下などを認め、CT 上、ウイルス性肺炎が広範に拡大して重症化していた。当時、有効かもしれないと報告されていた抗 HIV 薬 (カレトラ) を投与したが、自覚症状、呼吸状態は増悪した。挿管が避けられない状態に陥り、陰圧室でフル PPE を装着のうえ、ネーザルハイフローを使用した。当時 COVID-19 にはステロイドは禁忌という論文が有名雑誌に掲載されていたが、切羽詰まった状況で、胸部 CT 上、増悪するスリガラス陰影を目の前にして、過去の経験を基にステロイドの有効性、投与するなら中等量かパルスか、などについて議論して、ソルメド 40 mg を連日投与した。翌日には解熱し、呼吸状態は徐々に改善傾向になり 1 週間ほどでネーザルハイフローから離脱できた。同様の症例を経験して、ステロイドが中等症から重症にいたるのを抑制すると考え、我々は日本感染症学会の COVID-19 症例報告に投稿した (2020.4.2 掲載)。多くの臨床医とステロイドの有効性を共有し、数カ月後には、英国からデキサメサゾンが重症患者の死亡率を減少させたと報告され (NEJM.org July 17, 2020)、WHO もステロイドを COVID-19 に対して有効な医薬品と発表し、中等症 II や重症にステロイドが積極的に使用されるように

なった。臨床経験が豊富であれば治療を成功に導く確率が高くなるのだと実感した。若き感染症医はエビデンスに基づく診療を続けることは大切である。一方で、先輩医師と良好なコミュニケーションをとって経験を伝承していくことの意義を知ってほしい。このシンポジウムでは呼吸器感染症、特に結核、肺非結核性抗酸菌症に関して教科書には触れられていない先輩からの伝承、また自分の経験を共有させていただく。

シンポジウム 14 多剤耐性グラム陰性桿菌治療を再考する

1. ESBL 産生菌感染症の治療

早川 佳代子

国立国際医療研究センター

ESBL 産生菌、特に、ESBL 産生大腸菌は世界的な公衆衛生学上の問題である。国内でも増加しており、薬剤耐性菌の中でも日常臨床の中でも出会う頻度の高い耐性菌である。現在は ESBL 産生大腸菌による菌血症の治療にはカルバペネムを用いることが国際標準となっている。しかし、カルバペネムが多用されることで、カルバペネム耐性菌感染症へのリスクが上がるのが懸念されており、カルバペネム温存療法の適切な使用も重要である。本講演では、セフトラゾラムなどのカルバペネム温存療法の使用が可能な国内の現状も鑑み、ESBL 産生菌に対する治療のオプションにつき概説する。

2. CRE 感染症の治療

原田 壮平

東京大学医学部附属病院感染制御部

CRE はカルバペネマーゼ産生によるもの (CPE : Carbapenemase-producing *Enterobacterales*) と、その他の機序によるもの (ESBL あるいは AmpC 産生に外膜タンパクの変異が加わったものなど) に分類できるが、特に CPE による感染症については治療薬の選択肢が少なく、治療に難渋する場合も多い。

CPE 感染症の治療は、かつてはコリスチンやチゲサイクリンを中心とした併用療法が中心であったが、近年は、カルバペネマーゼの阻害活性を有する新規ベータ・ラクタマーゼ阻害剤などが使用可能になったため、治療薬の選択肢が広がった。しかしながら、CPE が産生するカルバペネマーゼの型によって新規薬剤の有効性が異なるため、海外の臨床研究の結果やガイドラインを診療に取り入れる際には、この点に注意を払う必要がある。また、日本の CPE の多くを占める IMP 型カルバペネマーゼ産生菌は世界的には稀であり、また、微生物学的特徴も、海外に多いその他の CPE とは異なるところもある。

本シンポジウムでは日本で CPE 感染症治療にあたる際の考え方について臨床エビデンスと微生物学的視点から考

察したい。

3. 耐性緑膿菌感染症の治療

大澤 良介

亀田総合病院感染症科

緑膿菌は偏性好気性のブドウ糖非発酵性の Gram 陰性桿菌であり、慢性呼吸器疾患に合併した肺炎や好中球減少性発熱などの起因菌となる。また、人工呼吸器関連肺炎、カテーテル関連尿路感染、熱傷患者の敗血症などの医療関連感染を引き起こす代表的な微生物でもある。国内では、カルバペネム系、アミノグリコシド系 (アミカシン)、フルオロキノロン系の全てに耐性の抗菌薬がある緑膿菌を多剤耐性緑膿菌と定義している。幸いなことに、入院患者を対象にした JANIS のサーベイランスによると、抗菌薬の感率率は、2017 年と 2021 年を比較しても、IPM 79.2% → 79.9%, MEPM 83.1% → 84.9%, GM 88.2% → 86.5%, AMK 97.4% → 97.8%, LVFX 83.1% → 85.2% と大きな変化はなく、検体提出患者数を分母に多剤耐性緑膿菌が検出された患者数を分子とした分離率も、2017 年の 0.05% (1,410/2,818,296) から、2021 年の 0.03% (800/2,788,100) と低下傾向にある。しかしながら、耐性緑膿菌は治療に難渋することから、抗菌薬の適正使用により耐性菌をそもそも作らず、また、感染対策として耐性菌保菌者から周りの患者への伝播を防ぐ努力を今後も続けていくことが重要となる。

治療は、感性のある抗菌薬を適正に (正しい投与量と投与間隔で) 投与する必要がある。治療中に耐性を取られることも多いため、積極的に推奨するエビデンスはないものの併用療法が用いられることがある。抗菌薬としては、従来からある抗緑膿菌活性をもつセフトラジジム、セフェピム、ピペラシリン (・タゾバクタム)、カルバペネム (メロペネム、イミペネム)、フルオロキノロン、アミノグリコシド (トブラマイシン、アミカシン)、コリスチンに加え、比較的最近に承認された新規抗菌薬として、セフトロザン・タゾバクタム、イミペネム・シラスタチン・レレバクタムが挙げられる。欧米では認可されているシデロフォアセファロスポリンであるセフィデロコルは、国内では承認審査中である。

本講演では、緑膿菌感染症の疫学とともに、米国感染症学会の Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections にも触れつつ、耐性緑膿菌感染症の治療について概説したい。

4. *Stenotrophomonas maltophilia* 感染症の治療

馳 亮太

成田赤十字病院感染症科

Stenotrophomonas maltophilia は環境に存在する偏性好気性ブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌であり、院内感染を起こす原因菌として知られている。通常は抗菌薬使用歴のあ

る患者の呼吸器検体から定着菌として検出されることが多いが、ホストの状態によっては肺炎、血流感染などを主とした様々な感染症を引き起こす。感染症例における死亡率は18～69%と報告されているが、それぞれの研究が対象とする患者層によって大きな幅がある。血液腫瘍患者においては、出血性肺炎を引き起こすことがあり、致死率が非常に高いことが知られている。

薬剤感受性の特徴として、多くのベータラクタム系抗菌薬に対して自然耐性であり、メロペネムなどのカルバペネム系抗菌薬に対しても耐性を示す。また、プレイクポイントが設定されている薬剤が限られており、感受性試験の精度や再現性についても問題が残る。伝統的にST合剤が標準治療薬として選択されてきたが、腎障害やアレルギー歴等で使用できない場合も多く、レボフロキサシンやミノサイクリンが使用されることもある。どの抗菌薬を優先して使用するか、また併用療法が有効かどうかについては、明確なコンセンサスはない。しかしながら、レボフロキサシンに関しては、ランダム化比較試験は存在しないものの、ST合剤による治療と比較して、死亡率に有意差がないとする報告がされている。また、海外からこれらの抗菌薬に対する感受性が低下してきているという報告も増えており、最適な治療を行うためには、国内の疫学を理解し、薬剤感受性を正確に評価した上で、抗菌薬を選択する必要がある。

現時点での知見をまとめて、*Stenotrophomonas maltophilia* 感染症の治療の考え方について議論したい。

シンポジウム 15 内服抗菌薬の適正使用の取り組み

1. 内服抗菌薬の新たな AS 活動に向けて～大学病院の軌跡と挑戦～

福田 正悟¹、瀬山 翔太^{2,3}、池谷 修⁴、木村 元範⁵、石川 春樹⁵、上養 義典¹、宇野 俊介¹、南宮 湖¹、吉藤 歩¹、内田 翔¹、荒 美幸¹、尾原 秀明¹、新庄 正宜¹、高野 八百子¹、長谷川 直樹¹

¹慶應義塾大学病院感染制御部

²東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

³慶應義塾大学医学部病院薬剤学教室

⁴慶應義塾大学病院臨床研究推進センター

⁵慶應義塾大学病院薬剤部

抗菌薬の適正使用は、現代の医療において不可欠である。2016年4月に策定された薬剤耐性（AMR）対策アクションプランでは抗菌薬の使用量削減目標が定められた。特に内服抗菌薬は外来処方⁶が中心になるが、静注薬と同様に抗菌スペクトラムや bioavailability、感染巣への移行性、薬物動態、併用薬との相互作用にも注意を払わなければならない。

慶應義塾大学病院では抗菌薬適正使用支援（AS）活動を通して、各部門と協働して適正使用の推進に取り組んできた。

2015年にはクリニカルパスを全面的に見直した。全30診療科の内、抗菌薬の記載のあるクリニカルパスがある診療科は17あり、クリニカルパスの数は100あった。周術期に必要な乏しい内服抗菌薬の使用があったため、フィードバックを行った。併せて、AMR会議などで定期的に採用を見直し、経口第3世代セファロスポリン系薬の採用数を8剤から3剤に減らした。これらの包括的な取り組みで2022年度には経口第3世代セファロスポリン系薬使用量は2013年度比で73.7%減少した。

2017年には経口キノロン系薬及びベネム系薬の届出制度を導入するとともに、病院全体の経口抗菌薬の使用状況を把握し、適正使用の支援体制を整えることができた。2018年からは抗菌薬適正使用支援チーム（AST）を設置し、専従薬剤師を含む本チームにより抗菌薬適正使用支援ラウンドを開始した。ASTは静注の抗菌薬のみでなく、経口キノロン系薬と経口ベネム系薬が10日以上処方された全例にも介入し、内服抗菌薬の適正使用を推進してきた。

これらの取り組みにより、2018年度には経口キノロン系薬の使用量は2013年度比で30.6%減少した。しかしながら、2022年度には2013年度比16.7%減少となり使用量は増加傾向を示した。また、マクロライド系薬もやや増加傾向にある。これらの要因の一つに、当院で積極的に取り組んでいる難治性の非結核性抗酸菌（NTM）感染症の増加が示唆された。

2023年4月に策定された新たなアクションプランでは2020年比で、さらなる経口抗菌薬の削減が求められている。この目標達成には、引き続き効果的な戦略を展開する必要がある。その一環として、2022年には感染対策向上加算1で連携する病院や診療所との間で、外来経口抗菌薬の適正使用をテーマにした意見交換や情報共有を行った。2023年7月には経口キノロン系薬を主題にし適正使用推進活動のカンファレンスを計画している。

慶應義塾大学病院は、内服抗菌薬の適正使用に向けた取り組みを進めてきたが、最近ではキノロン系薬、マクロライド系薬の使用量は増加傾向にある。適正使用に関する知識の啓発と普及を図るための教育活動を継続することや、副作用や相互作用を臨床現場に役立つような管理するシステムの構築を推進することなどが今後の課題である。

本シンポジウムでは、これまでの軌跡を振り返りながら、今後の適正使用促進や削減目標の達成に向けて、より効果的な戦略を検討したい。

2. 地域中核病院における経口抗菌薬の適正使用

阿部 修一^{1,2}、Dhammika Leshan Wannigama^{1,2}、森谷 和則²、大熊 良和³、石澤 大輔³

¹山形県立中央病院感染症内科

²山形県立中央病院感染対策部

³山形県立中央病院薬剤部

病院内における抗菌薬適正使用を推進するため、多くの

病院で Antimicrobial stewardship team (AST) による活動が一般的となってきた。AST では主に医師や薬剤師が中心となって、病院内での抗菌薬の使用状況のモニタリング、抗菌薬の選択に関するコンサルテーションへの対応、さらに、必要に応じて例えば広域抗菌薬の長期使用に対する介入などを行うことが多い。AST としては基本的に入院患者に対する抗菌薬治療に対応するため、現状では主に静注抗菌薬の適正使用に関わる。これに対して、経口抗菌薬による治療に関する対応は相対的に少ない。当院でも静注抗菌薬に比べると、経口抗菌薬の適正使用についての対応はまだ不十分であると言わざるを得ない。

しかし、入院患者に対して経口抗菌薬を使用する場面は決して少なくはない。長期間の抗菌薬治療を要する病態、例えば、深部手術部位感染（縦隔炎など）や膿瘍（肝膿瘍、膿胸など）、デバイス感染などにおいて、病状が安定すれば静注抗菌薬から経口抗菌薬にスイッチして治療を継続することが多い。したがって、このような症例では、初期治療の段階から将来の経口抗菌薬への移行を考慮しながら静注抗菌薬を選択する必要がある。一方、外来患者においては経口抗菌薬による治療が主体となる。しかし、実際には各主治医の判断で抗菌薬が投与されることが多いため、AST としての支援や介入はなかなか容易ではないのが現状である。まずは経口抗菌薬の使用状況のデータを収集、解析して、正確な現状を把握する必要があると考える。そのようなデータに基づいて、当院でも AST が各主治医に対して経口抗菌薬治療についての支援や介入を進めてきた。

また、特殊なケースとしては結核や HIV 感染症の治療が挙げられる。抗結核薬は基本的に経口薬であり、いわゆる DOTS による服薬管理が求められる。同様に抗 HIV 薬も経口薬であり、患者への服薬指導が重要である。当院では抗結核薬も抗 HIV 薬も院内処方としている。いずれも副作用が多く、治療期間も長くなることから、医師だけではなく薬剤師による支援も重要である。

経口抗菌薬（抗真菌薬や抗ウイルス薬も含む）による治療を成功させるためには、特に外来では服薬アドヒアランスの維持が必要不可欠である。さらに、地域中核病院としては近隣の病院・医院における経口抗菌薬の適正使用についても指導・支援する体制が求められている。AST の役割が今後ますます大きくなるといえよう。

3. 保険薬局における経口抗菌薬の適正使用の取り組みと現状について

平間 千里

シップヘルスケアファーマシー東日本株式会社泉中央調剤薬局

2023 年 4 月に示された AMR 対策アクションプラン 2023-2027 において新たな行動指標が設定された。この目標を達成するためには、病院だけでなくクリニック・診療所をはじめとし、保険薬局や行政を巻き込んだ地域での

取り組みが重要であり、こうした場面での抗菌薬使用の適正化に向けて、保険薬局薬剤師がより深く関わる転換期であると考えなければならない。

今回、保険薬局における経口抗菌薬の適正使用の取組と現状について 3 つの視点から述べる。第一は、性感染症 (STD) に使用される抗菌薬およびそれ以外の疾患に対する経口抗菌薬の使用量変化について、コロナ禍前・後で比較した。2018、19 年をコロナ禍前、2020 年と 21 年をコロナ禍後と設定し抗菌薬使用量の年次推移をまとめ報告する。併せて STD 感染患者は若年層が多いため、服用を継続してもらうために行っている指導のポイントについて述べる。2 つ目は、在宅と外来における抗菌薬の使用量変化について述べる予定である。高齢化が進む現代において在宅医療の需要は今後さらに増していく。それに伴い、在宅患者の経口抗菌薬の適正使用が重要である。在宅医療特有の状況を鑑みた適正使用のための取り組みについて述べる。最後に、外来診療における抗菌薬不適切使用の症例と保険薬局の対応について述べる。保険薬局と門前医療機関の関係性により不適切使用を防ぐ働きかけが不十分な場合を経験することがある。本シンポジウムで、実際の事例から抗菌薬適正使用に関する保険薬局の現状を報告し今後の改善点について述べる予定である。

4. 地域で取り組む抗菌薬適正使用と外来抗感染症薬認定薬剤師育成

中居 肇

大館市立総合病院

医療の高度化や超高齢化に伴い、退院後に在宅で薬物治療を継続するケースが増加してきており、地域包括ケアシステムを担う一員として薬剤師の専門性が期待されている。

2021 年 8 月から「地域連携薬局」と「専門医療機関連携薬局」の認定制度が始まり、調剤薬局ごとの役割や特徴を明らかにすることで、利用者が自分に合った調剤薬局を選択できるような仕組みが構築されている。特に専門医療機関連携薬局については、他の医療提供施設と連携を図り、より高度な薬学管理や学会が認定する専門性が高い薬剤師の配置等が認定の条件となっている。

2022 年 4 月より保険調剤薬局薬剤師を対象とした外来抗感染症薬認定薬剤師制度が立ち上がり、外来診療に係る感染症や抗菌薬の専門的知識を有した薬剤師が、感染症治療の領域で真価を発揮することが期待されている。秋田県大館市では、地域の薬剤師会活動の一環として「抗菌薬適正使用推進部会」を立ち上げ、感染症治療についての講習会開催や腎機能別内服抗菌薬投与量の配布、症例報告の集め方や記載方法など、外来抗感染症薬認定薬剤師育成に向けた活動をおこなっている。

一方、2022 年度診療報酬改定において診療所等の感染防止対策に係る評価として、「外来感染対策向上加算」、「連携強化加算」、「サーベイランス強化加算」が新設され、新

興感染症や薬剤耐性菌等に対応できる医療提供体制の構築に向けた取り組みを地域全体で開始することとなった。感染対策向上加算1を算定している当院から、「内服抗菌薬の効果かつ耐性菌出現抑制を考慮した使用方法について」参加している地域の診療所や病院施設の医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師へ情報提供をおこなっている。

本シンポジウムでは、地域における基幹病院の役割と認定薬剤師育成への取り組みについて紹介したい。

シンポジウム 16 泌尿器科領域における周術期感染制御ガイドライン 2022 で何が変わったのか？

1. 総論

宮崎 淳

国際医療福祉大学医学部腎泌尿器外科

手術など侵襲的処置に起因して1カ月以内に発症する感染症を周術期感染症(Perioperative infection)と定義されている。周術期感染症は、手術や処置により侵襲が加えられた部位による手術部位感染(surgical site infection: SSI)と手術部位と直接関連のない部位に発生する遠隔感染(Remote infection: RI)とに大別される。現在広く用いられているSSIの定義は、米国疾病予防管理センター(CDC)から1999年に発表されたガイドラインをもとに作成されており、表層切開創(superficial incisional)SSI、深部切開創(deep incisional)SSI、臓器/体腔(organ/space)SSIに分けられている。RIには、肺炎、中心静脈カテーテル関連感染、尿路カテーテル関連感染、ドレーン関連感染、敗血症などが該当する。1999年のCDCのガイドラインでは、SSIは人工物を使用しない手術では術後30日以内、人工物を使用した手術では術後1年以内に発症したものとされている。CDCのガイドラインは、2017年に改訂され、リサーチクエスチョンを基に「SSI発生予防に関する良質な論文」に対して、システムティックレビューを行い専門家の意見が取り入れられた。CDCガイドラインはSSI発生率から、手術のカテゴリーを清潔手術(Clean)、準清潔手術(Clean-contaminated)、汚染手術(Contaminated)、不潔・感染手術(Dirty-Infected)に分類し、それぞれのカテゴリーにおいて抗菌薬の種類と投与方法を的確に選択し、感染予防対策を構築するべきと提唱した。不潔・感染手術は一般的には深部膿瘍などの感染巣に対する手術や消化管穿孔が存在する手術など、術前から術野に感染源となる微生物が存在している手術であることから、泌尿器科領域の手術としては、経尿道的内視鏡手術、清潔手術、準清潔手術および汚染手術(消化管利用手術)と分類される。ガイドライン上は、尿路を開放しない手術を清潔手術、尿路を開放する手術を準清潔手術と定義している。

2. 小児泌尿器科手術ならびに内視鏡手術における周術期の予防抗菌薬投与方法

上原 史久

北海道立子ども総合医療・療育センター小児泌尿器科

小児泌尿器科手術における予防抗菌薬投与は世界的には成人のガイドラインに準じて行われているのが現状である。近年では個々の小児泌尿器科手術におけるSSIの頻度や予防抗菌薬についての報告がなされている一方で、具体的な使用抗菌薬の種類、予防抗菌薬の投与量、投与回数についての報告は少ない。本邦では泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン内で小児泌尿器科手術の予防抗菌薬投与方法が提示されてきた。小児泌尿器科の定型手術としては精巣固定術に代表される清潔手術、腎盂形成術や尿管膀胱新吻合といった尿路を開放する準清潔手術に大別することができ、尿道下裂形成術に代表される形成手術も施行されている。国内のアンケート調査によると、準清潔手術におけるガイドラインの遵守率は64.3%と決して高くはない。これには尿道下裂形成術といった形成手術が小児の代表的な手術の一つとして存在していることが原因の1つと考えられる。尿道下裂の程度の違いや成績が安定しないことから多岐にわたる手術術式が存在し、術後の尿道カテーテル留置期間も術式や施設によって異なる。それに伴い、周術期の予防抗菌薬の投与期間や術後の抗菌薬の追加投与の有無、追加期間もそれぞれの施設で異なっているのが現状である。成人と異なり、尿道下裂を含めた準清潔手術後の尿道カテーテル留置時や尿管ステント留置中に抗菌薬の予防投与が選択的に施行されている。

尿路内視鏡手術においては経尿道的膀胱腫瘍切除術、経尿道的前立腺切除術について前回のガイドラインで述べられてきた。近年は前立腺肥大症に対する手術術式が多岐にわたり、今回のガイドラインからは経尿道的前立腺核出術、経尿道的レーザー前立腺蒸散術についても予防抗菌薬投与方法が提示されている。一方で、これらの手術術式における予防抗菌薬投与方法の報告は少ない。今回の発表では前回のガイドラインからの変更点を中心に小児手術ならびに泌尿器内視鏡手術の予防抗菌薬投与方法について報告する。

3. 前立腺生検、尿路結石の手術

桧山 佳樹¹、恵谷 俊紀²、和田 耕一郎³、高橋 聡⁴

¹NTT 東日本札幌病院泌尿器科

²名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野

³島根大学医学部泌尿器科学講座

⁴札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

「泌尿器科領域における周術期感染制御ガイドライン 2022」の前立腺生検、及び尿路結石症に対する手術における変更点について解説する。

前立腺生検のアプローチ方法として、経直腸的生検が大半を占めているが、経会陰的生検を行う施設も増えつつある。本ガイドラインでは、前処置や予防抗菌薬の投与方法

に関しては、アプローチ方法別に対応が可能である。前処置として、経直腸的前立腺生検前の直腸スワブ培養や直腸内消毒は有効である可能性があり、特に直腸スワブ培養に関する本邦での報告を紹介する。予防抗菌薬は組織移行性やこれまでのエビデンスからキノロン系抗菌薬が第1選択薬とされているが、適正使用の観点からホスホマイシンやセフェム系抗菌薬などへの切り替え、それらを含めたサイクリングなど、耐性菌増加を抑制することを視野に入れることの重要性が明記された。

尿路結石に対する手術における周術期の予防抗菌薬については、原則としてリスクを有さない症例において体外衝撃波碎石術は不要、経尿道的/経皮的碎石術は単回投与とされている。しかし、個々の症例に応じてリスクを考慮した対応が必要であり、特に術前の尿培養陽性症例については、事前に抗菌薬を投与しておくことが推奨される。また、抗菌薬の種類については、適正使用の観点からキノロン系抗菌薬は第1選択薬からは除外されている。

ガイドラインに取り入れられた、薬剤耐性（Antimicrobial resistance, AMR）対策の概念も考慮しながら、手技や症例に応じた周術期感染症の予防にも柔軟に対応していく必要がある。

4. 人工異物を使用する手術、開放・腹腔鏡（ロボット）手術におけるガイドラインの変更点 亀井 潤

東京大学大学院医学系研究科泌尿器外科学

この10年間で泌尿器科領域ではさまざまな新しい術式が普及し、またロボット支援手術を中心とする低侵襲手術が広く行われるようになり、泌尿器科手術は大きな変化を遂げてきた。8年ぶりに改訂された「泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン」では、新たに普及した術式における推奨される抗菌薬使用方法についての記載が追加され、また従来の開放手術・腹腔鏡手術における抗菌薬使用方法についても一部で変更がされた。

人工異物を使用する手術としては、近年広く行われるようになった手術として女性の骨盤臓器脱に対する仙骨陰固定術、男性尿失禁に対する人工尿道括約筋植込み術において推奨される抗菌薬使用方法が新たに追加された。仙骨陰固定術に対しては、第1・2世代セファロスポリン系またはPIPC/TAZを除くBLI配合ペニシリン系抗菌薬の単回投与が、人工尿道括約筋植込み術に対しては、第1・2世代セファロスポリン系+アミノグリコシド系またはバンコマイシンの24時間以内の投与を推奨している。また、女性の腹圧性尿失禁に対するTVT/TOT手術における抗菌薬使用方法に関しても、24時間以内の投与から単回投与へと投与期間が短縮された。

開放手術・腹腔鏡手術においては、前立腺全摘除術などの尿路が開放される準清潔手術において、2015年版ガイドラインでは第1・2世代セファロスポリン系単回または

24時間以内の抗菌薬投与が推奨されていた。しかし、単回投与のデータは少ないものの24時間投与と比較するとSSI発生率が高いため、現時点では単回投与は推奨できないとの結論にいたり、今回のガイドラインでは24時間以内の投与を推奨することに統一された。また、腸管利用尿路変向術では、2015年版ガイドラインでは第2世代セファロスポリン系、セファマイシン系、BLI配合ペニシリン系の48時間投与が推奨されていたが、セファマイシン系抗菌薬は汚染の曝露時間を考慮して術式に応じて24～72時間で調整して投与を推奨に変更された。

当日は、これらの領域の術式における推奨される抗菌薬の使用方法について、推奨にいたった背景とともに概説する。

シンポジウム17 一歩進んだ抗菌薬適正使用支援チームの活動—ASP実践のためのガイダンス第2版へ—

1. 抗菌スペクトルが反映された指標を活用した 広域抗菌薬の適正使用

中田 麻里¹、前田 真之²

¹昭和大学薬学部病院薬剤学講座

²昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

薬剤耐性（AMR）アクションプランが改訂され、2023-2027では新たにカルバペネム系の静注抗菌薬の人口千人当たりの一日使用量が設定された。2027年までに20%減（対2020年比）が目標として掲げられたことから、抗菌薬適正使用支援チーム（AST）の活動が更に重要になると考えられる。

抗菌薬使用密度（antimicrobial use density：AUD）や抗菌薬使用日数（days of therapy：DOT）は、入院患者における抗菌薬使用を定量化するために最も広く使用されている指標である。これらは、入院患者における抗菌薬適正使用プログラム（antimicrobial stewardship program：ASP）のプロセスや成果を測定するためにモニタリングされている。昭和大学病院（以下、当院）でも広域抗菌薬の使用状況やAUD、DOTは院内感染対策委員会・感染制御チーム（ICT）ミーティングで報告している。また当院では、週2回広域抗菌薬使用患者全員に対し、医師・薬剤師・看護師・臨床検査技師の4職種でラウンドを行っている。培養提出率やde-escalation率等のデータをもとにde-escalationに関連する因子の検討を行い、可視化することでより効率的なASTとしての活動を探索している。

AUDやDOTのような従来の抗菌薬使用評価指標は抗菌スペクトラムを直接反映していないため、de-escalationに関する取り組みの客観的かつ定量的な評価は課題である。Days of antibiotic spectrum coverage（DASC）は、個別に設定された抗菌薬のスペクトラムスコア（antibiotic spectrum coverage：ASC）とDOTを組み合わせた指標

であり、全体の抗菌薬使用量と抗菌スペクトルの両方が反映される新規指標である。当院では2022年度からde-escalationの定量的な評価を行うため、血液培養陽性患者におけるDASCの評価を行っている。DASCは抗菌スペクトラムの総量、DOTは投与日数、DASC/DOTは平均的に選択されたASCスコアを示す。2020～2021年度のデータでは、DOTとDASCを組み合わせることで、血液培養陽性患者における抗菌薬治療の不適切使用や過剰使用の評価可能であることが示唆された。当院ASTによる広域抗菌薬適正使用に向けた取り組みと、スペクトラムスコアを含むde-escalationの評価に関して報告する。

2. 網羅的に取り組むAST活動～ピンチをチャンスにカエル～

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

¹東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

²慶應義塾大学医学部病院薬剤学教室

³慶應義塾大学病院感染制御部

⁴慶應義塾大学病院臨床研究推進センター

⁵慶應義塾大学病院薬剤部

AMR対策には抗菌薬適正使用や耐性菌を拡散させない感染対策が重要である。本邦では、2016年にAMR対策アクションプランが策定され、2017年にASPガイダンスが公表された。慶應義塾大学病院（当院）では、2010年より感染制御部で兼任薬剤師が抗菌薬適正使用支援（AS）の活動を開始した。2018年に抗菌薬適正使用支援チーム（AST）が発足し、AST専従薬剤師が配置され、質の高いAS活動の推進のために、PDCAサイクルを意識した取り組みを実施している。AS活動を効果的に機能させるためには、問題点を抽出し、実施した内容の成果を可視化して、その評価及び改善策を検討し、結果をフィードバックすることが重要である。当院では、AST専従薬剤師が、主に感染症診療の参加/ASTラウンドの実施、抗微生物薬の使用調査及び評価、AMR検討会の開催、施設環境ラウンドを行っている。また、抗菌薬の供給問題など緊急時の対応も主体的に介入している。

主に全診療日に感染症診療/ASTラウンドを行い、適切な感染症治療の支援とAS活動を実施している。ASTでは、特定抗菌薬の長期使用例への介入（長期投与症例介入）に加えて、2019年より抗菌薬タイムアウト「Keio Action to Evaluate and Review Use of antimicrobials: KAERUプロジェクト（KAERU）」を開始した。長期投与症例介入は、届出制対象の各種注射薬に加えて、全ての経口キノロン系薬が対象である。その結果、経口キノロン系薬の年間使用数量は、導入後に19.1%（22, 138錠）減少した。次に、KAERUでは、TAZ/PIPC及びカルバペネム系薬

の投与開始4日目の患者を対象とし、5日目に投与抗菌薬の継続、de-escalationまたは中止の提案を行い、投与開始後早期に使用抗菌薬の妥当性を評価している。各年度のASTの介入件数及び提案内容、採択率に加えて、その後の転帰を最後まで追って解析を行っている。その結果、早期介入により多くの症例でde-escalationが可能であり、抗菌薬使用の適正化に繋がった。

近年、抗菌薬の供給が問題となっており、最近のMEPM供給制限を受けて、2023年1月からMEPM適正使用に関する取り組みを強化した。上述の介入に加えて、感染症診療での積極的な代替薬提案や主治医への直接的な介入、病棟薬剤師への情報提供、薬剤部と在庫管理の連携を行った。さらに、ICTニュースの作成や感染対策運営委員会などで報告し、院内全体に周知を図った。その結果、MEPM使用量（DOT）が、2022年度ピーク時の4.3から2.5に低下した。加えて、処方提案後2日目までの採択状況は67.6%であり、採択症例の93.0%で再燃や広域抗菌薬の再投与は認められなかった。従って、臨床キードラッグであるMEPMの供給制限は危機的状況であったが、院内におけるMEPMの使用法を見直す機会となり、適正使用推進に大きく貢献することができた。

本シンポジウムでは、これまでの当院におけるAS活動の取り組みを紹介するとともに、今後のASP活動について検討したい。

3. J-SIPHEを活用した施設の取り組みと地域連携

鏡 圭介^{1,2}, 石黒 信久²

¹北海道大学病院薬剤部

²北海道大学病院感染制御部

J-SIPHE（感染対策連携共通プラットフォーム）は厚生労働省委託事業AMR臨床リファレンスセンターにより2019年に本格稼働・運用されたサーベイランスシステムである。本システムは、全国の医療機関における医療関連感染、薬剤耐性菌の発生状況、抗菌薬の使用状況等に関する情報を集約させ、参加医療機関やその地域等が薬剤耐性対策の推進に活用していくことを目的としている。本シンポジウムでは、AMR推進のための抗菌薬適正使用支援チームの活動として、J-SIPHEを用いて自施設および多施設における抗菌薬使用量と耐性菌の関連について解析を行ったため、それについて紹介する。

自施設における抗菌薬使用量と耐性菌の関連について2013年から2021年までの時系列解析を行った結果、ピペラシリン/タゾバクタム、カルバペネム系抗菌薬使用量とそれらの緑膿菌耐性率、およびキノロン系抗菌薬使用量とその大腸菌耐性率等で有意な正の相関が得られた。また、病棟間における比較も調査した結果、同様に様々な相関が得られた。これらの結果については各病棟へ情報提供するとともに、院内講演会等において情報提供を行い、院内に

おける啓発活動に努めている。このような調査は各施設で容易に実施可能であるため、各施設の AMR 対策に繋がると考えられる。

J-SIPHE は他の医療機関とグループを作成することで、自施設のみならず、グループにおける抗菌薬使用状況、微生物情報等の感染症関連情報を把握でき、地域での AMR 対策の推進に活用することが可能であることから、我々は J-SIPHE 任意グループ「北海道感染対策グループ(HICG)」を作成し、地域連携活動を行ってきた。AMR 推進のための地域連携の一環として、北海道感染対策グループ 26 施設中、2020 年の抗菌薬使用量と耐性菌情報が入力済みの 19 施設を対象に J-SIPHE データを用いてこれらの関連について解析を行った結果、カルバペネム系抗菌薬使用量とカルバペネム耐性緑膿菌検出率およびキノロン系抗菌薬使用量とフルオロキノロン耐性大腸菌検出率等に有意な正の相関が得られた。これらの結果については、グループの各施設に情報提供を行うことで、グループ全体および各施設における AMR 対策の推進に努めている。J-SIPHE は Web 上でグループ内のデータを容易に抽出できるため、従来では困難であった、このような解析が、いずれのグループでも容易に可能である。各地域のカンファレンス等で、その地域における抗菌薬使用量と耐性菌の関連を把握し、その結果を情報共有することで地域における AMR 対策の推進に繋がると考えられる。

当日は、一歩進んだ抗菌薬適正使用支援チームの活動としての J-SIPHE 活用方法を紹介していきたい。

4. 地域拠点病院から呼びかける抗菌薬適正使用とその効果

井上 顕治¹、亀井 克彦²

¹石巻赤十字病院救急科

²石巻赤十字病院感染症科

【緒言】AMR（薬剤耐性）の蔓延は、医療における脅威である。厚生労働省より AMR アクションプランが発表されているものの、実際にどのような方法で地域全体の対策を行うべきか、方法は定まっていない。

【方法】石巻赤十字病院は、宮城県北東沿岸部唯一の救命救急センターであり、地域重症患者の対応を担う責務を有すると同時に地域全体の疾患・健康問題を俯瞰する立場でもある。増加の一途を辿る AMR に対策するため、石巻赤十字病院は保健所及び地域他医療機関と連携し、2018 年より抗菌薬適正使用の医療圏への呼びかけを開始した。石巻赤十字病院主催、地域医師会共催の抗菌薬適正使用に関連した講演会の開催、開業医院への訪問活動、定期的な地域連携カンファレンスの実施などを行った。

【結果】医療圏（石巻市、東松島市、女川町）に卸される内服抗菌薬の量を集計したところ、2018 年より抗菌薬消費動態に減少傾向が認められた。抗菌薬の納入量は 2013 年を起点として、2020 年は 28.7% 減少した。特に、AMR

アクションプランで適正使用が呼びかけられているセファロsporin、キノロン、マクロライドはそれぞれ 35.0%、46.8%、56.0% 減少した。地域における抗菌薬の消費量は明らかに減少したにも関わらず、石巻赤十字病院に入院した細菌感染患者には変化を認めなかった。特に、敗血症、急性喉頭蓋炎、扁桃周囲膿瘍、咽後膿瘍、中耳炎などの重症もしくは感冒と類似した感染症患者数は増加しなかった。また、石巻赤十字病院の菌血症を対象とした調査では、全大腸菌菌血症における ESBL 産生大腸菌の率、全黄色ブドウ球菌における MRSA の率は、それぞれ 13.9% から 7.5%（2017 年と 2020 年の比較）、30.4% から 15.0%（2018 年と 2020 年の比較）に減少した。

【考察】地域拠点病院からの抗菌薬適正使用の呼びかけにより、医療圏全体の抗菌薬処方動態に影響を与えることは可能である。また、抗菌薬使用量が減少することにより、重症患者が増加する可能性が危惧されていたものの、当院での取り組みの結果、重症感染症患者の増加には繋がらないことが確認された。また、代表的な薬剤耐性菌である、ESBL 産生菌、MRSA の菌血症は減少傾向が確認されており、地域に対し抗菌薬適正使用を呼びかけることによって地域拠点病院の薬剤耐性菌が減少し得ることが示唆された。

【現在・今後の取り組み】地域連携カンファレンスの定期開催を通じて、OASCIS（AMR 臨床リファレンスセンターが発信する抗菌薬適正使用支援システム）導入の案内や薬剤耐性菌の発生動向の公開を行っている。

【結語】地域拠点病院における抗菌薬適正使用の発信及び地域連携の強化の取り組みは、地域住民の安全性を損なうことなく地域における薬剤耐性菌の減少に寄与し得る。AMR 対策を進めるためには、中央省庁やナショナルセンターからの情報発信のみではなく、地域拠点施設からの積極的な情報発信が重要かつ必要である。

シンポジウム 18 今後世界的流行が懸念される感染症

1. エムボックス：未知なる新興感染症への備え 石金 正裕

国立国際医療研究センター国際感染症センター

我々は、エムボックスへの対応を十分に備えているのだろうか？

エムボックス（Mpox）は、オルソボックスウイルス属のエムボックスウイルス（Mpox virus）による急性発疹性疾患であり、日本では 4 類感染症に指定されている。1970 年にヒトでの感染が発見されて以来、中央アフリカから西アフリカにかけて流行していたエムボックスだが、2022 年 5 月以降、欧州や米国などこれまでエムボックスの流行が報告されていなかった複数の国や地域から、渡航歴がなくエムボックス患者との直接的な接触のない患者が確認さ

れるようになった。この全世界的な流行に対して、世界保健機関（WHO）は2022年7月21日にエムボックスの流行を国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（Public health emergency of international concern：PHEIC）と認定した。その後、世界各国が共同で対策を講じることで、流行は2022年8～10月をピークにして減少し、2023年5月11日に開催された5回目の緊急委員会ではPHEICの解除が決定され、約1年間に及んだエムボックスのPHEICは終息を迎えた。世界では、111カ国と地域から2022年1月1日から2023年6月5日までに、計87,929例の感染例、146例の死亡例が報告されている。世界における感染者数の減少とは対照的に、日本では2023年以降、感染者数が増加傾向にあり、警戒が必要な状況となっている。PHEICは解除されたものの、エムボックスが世界から完全に根絶されたわけではない。2022年に欧米から全世界にエムボックスの感染者数が急増したように、2023年に日本や他のアジア地域から再び全世界にエムボックスの感染が広がる可能性があるという懸念も一部では提起されている。

本シンポジウムでは、エムボックスの疫学・感染経路・臨床症状と合併症・診断方法・治療・ワクチンなどについて最新情報を提供する。また、これらの最終情報を理解することと同様に、差別や偏見に配慮しつつ、正確な知識を身につけて、適切な警戒心を持つことも重要である。

2. 東アジアにおける新興ウイルス性出血熱：重症熱性血小板減少症候群（SFTS）

加藤 康幸

国際医療福祉大学成田病院感染症科

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）は日本を含めた東アジア地域において、2000年代以降、新たに認識された広義のウイルス性出血熱である。病原体はブニヤウイルス目フェヌイウイルス科バンダウイルス属のSFTSウイルスであり、マダニによって媒介される。日本国内では、シカやイノシシ等の野生動物の流行が先行し、ヒトや伴侶動物の症例が発生することが明らかとなっている。西日本を中心に年間100人程度の患者発生報告がある。

患者年齢の中央値は75歳であり、高齢者は死亡リスクが大きい。重症例では出血症状や多臓器不全などのウイルス性出血熱に特徴的な臨床像を示す。病原体は形質芽球に分化傾向を示すBリンパ球に感染し、高サイトカイン血症等の免疫異常が病態に関与していると考えられる。治療法は確立していない。

死亡時においても血中ウイルス量は高値であることが多く、血液・体液曝露による家族や医療従事者の二次感染が中国や韓国では報告されている。日本国内では感染した伴侶動物を診療した獣医療従事者の感染報告が散発している。

本講演では、発生状況、臨床像、医療機関における二次感染事例の検討、治療薬の最新の動向をまとめ、SFTSを少しでも身近な疾患と捉える機会としたい。

3. *Candida auris* とその感染症

槇村 浩一^{1,2}

¹帝京大学医真菌研究センター

²帝京大学大学院医学研究科医真菌学

新興病原真菌は一般に抗真菌薬耐性が高い傾向を有する。その中で、わが国初にして世界初のパンデミック真菌として認識されるカンジダ・アウリス *Candida auris* が登場した。我々は2005年、70歳女性の外耳道炎症例から本菌を分離培養し、2009年に新種として記載した。唯一例からの単株分離にとどまる軽微な局所感染源であった本菌に対する注目は当初薄かったが、2年後には韓国発の血流感染症例（死亡含む）が明らかとなり、以降、全地球規模での多剤耐性と高病原性による血流感染症例が増加している。本菌の最も古い保存株は1996年の韓国株であると推測されており、わが国の保存株検索上は1997年が最も古い分離株の記録である。

本菌は新種であるため、通常の生化学同定法データベースには含まれていない。そのため、MALDI-TOF MSや分子生物学的手法で同定する必要がある。しかし、本菌特異の生化学的パターンも報告されているため、将来的には従来の検査システムによる同定も可能となろう。

本菌感染症は既に南極以外の全大陸の47カ国以上から報告されており、北米と欧州では重大な院内感染（アウトブレイク）を引き起こしている。わが国では、現時点で40株程度の外耳・中耳炎由来株しか得られていない。主な遺伝子型（クレード）は4つで、起源は各地域に分散している。その他にイランのみから報告のあるClade Vが存在する。わが国の「在来株（Clade II）」は比較的感受性・低病原性であるが、外来の「アウトブレイク株」は感染源となり、30%程度が真菌血症を引き起こし、その中の30%が致命的であることから注意が必要である。本菌の環境生存性が高いことも認知されているが、その自然界における住処や、何故突然全世界で流行し始めたのかは不明である。一部の研究者はその原因を地球温暖化にもとめているが、その根拠は希薄である。

本年、わが国初の本菌アウトブレイク株による血流感染症例が報告され、厚生労働省から事務連絡が発出された。インバウンドや医療観光による海外からの流行株の流入に対し、一層の注意と院内感染対策の徹底が必要とされている。

4. CA-MRSA の現状と将来の懸念

山口 哲央

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：MRSA）は医療現場において最も遭遇する機会の多い多剤耐性菌である。1961年に初めて報告され、様々な抗菌薬が開発・使用されるようになった1980年代には、抗菌薬が多く使用される医療関連施設で

世界的に流行した (hospital-associated MRSA : HA-MRSA)。その後、医療関連感染症の原因菌として様々な対策が施されることによって、多くの国で HA-MRSA の検出率は下がってきたが、2000 年代には、アメリカを中心に、医療に関連のない健康人に感染する市中感染型 MRSA (community-associated MRSA : CA-MRSA) が出現し、広がりを見せている。CA-MRSA は HA-MRSA とは全く異なる遺伝子型であることが分かっており、Panton-Valentine ロイコシジン (PVL) と称される白血球溶解毒素を産生することで宿主免疫から逃れ、高い病原性を発揮すると考えられている。国・地域によって様々な clone が報告されており、アメリカでは USA300 clone (ST8/SCCmec IV)、ヨーロッパでは European clone (ST80/SCCmec IV)、東南アジアでは Taiwan clone (ST59/SCCmec IV or V)、世界的に検出される Global clone (ST30/SCCmec IV) などがよく知られている。特に、USA300 clone の伝播力は凄まじく、アメリカ全土の市中で蔓延するに留まらず、医療関連施設にも浸透し、現在ではアメリカの病院内において検出される MRSA の中でも最も優位な clone となっている。

日本は MRSA の蔓延国として知られている。特に、医療関連施設では黄色ブドウ球菌におけるメチシリン耐性率 (MRSA の割合) は約 5 割と高い検出率を維持している。一方で、CA-MRSA の検出はアメリカほど高くなく、外来患者の皮膚軟部組織感染症から分離される黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率は約 2 割であるが、徐々に CA-MRSA による重症例の報告が増えている。日本では、日本固有の表皮剥脱毒素を産生する Impetigo clone (ST89/SCCmec IV)、TSST-1 を産生する CA-MRSA/J clone (ST8/SCCmec IV)、USA400 clone と似ているが PVL を産生しない USA400/J clone (ST1/SCCmec IV) の 3 つが大部分を占めていた。しかし、徐々に Impetigo clone や CA-MRSA/J clone の検出割合は低下し、USA400/J clone や USA300 clone の割合が増えている。さらに USA400/J clone は病院内にも浸透してきており、HA-MRSA としても CA-MRSA 遺伝子タイプの clone が問題となってきている。

本講演では、国内外の CA-MRSA の動向と現状を確認し、今後、MRSA 診療において注意すべきポイントについて考えたい。

シンポジウム 19 外来における抗感染症薬の適正使用を考える

1. 小児科外来における抗菌薬使用：適正な疾患の境界は？

角谷 不二雄, 寺尾 隆太

富良野協会病院小児科

小児科外来を受診する理由となる疾患は感染症が圧倒的に多い。それらの原因のほとんどはウイルスであり、抗菌

薬治療は無効であるだけでなく、副作用も懸念されるため適切に診断し、抗菌薬を処方しないことが重要である。一方で溶連菌による咽頭炎や中等症以上の急性中耳炎など抗菌薬が必要な病態も存在する。抗菌薬適正使用とは、適正に感染症診断を行い、その感染症に対して抗菌薬が必要な場合は適正な「抗菌薬」を選択し、適正な「量と期間」治療を行うことであろう。当科では抗菌薬開始前に、咽頭炎では咽頭培養、急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎、下気道感染症では鼻腔を介した上咽頭培養を必ず採取している。そのデータおよび経験した症例を踏まえて、小児科外来における抗菌薬使用が適正な疾患の境界はどこにあるのか考えていきたい。

2016 年厚生労働省は薬剤耐性対策アクションプランで、経口セファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライド系薬の使用量目標を 2013 年比 50% 減とした。2017 年には抗微生物薬適正使用の手引きが公表された。当科外来における抗菌薬使用を 2016 年度と 2022 年度で比較すると、率は 26.6% から 8.0% へ低下、合計 DOT (days of therapy) が 14,890 から 5,371 へ減少、DOT 割合がペニシリン系 3.2% から 38.7% へ上昇、第 3 世代セフェム系 51.5% から 17.3% へ低下であった。おおむね順調な推移と考える。ただし、2023 年 4 月からの DOT 割合はペニシリン系 30.8% と低下し、第 3 世代セフェム系 20.7% と上昇してしまった。

まだ課題が残ると考え、私が 2023 年 3~5 月に経口抗菌薬を処方した症例を振り返ってみた。私はペニシリン系を 93 例 (急性鼻副鼻腔炎 26 例、下気道感染症 25 例、急性中耳炎 23 例、咽頭炎 19 例) と第 3 世代セフェム系を 43 例 (下気道感染症 27 例、急性中耳炎 8 例、急性鼻副鼻腔炎 3 例) に処方していた。現在、当科の上咽頭培養で BLNAR (β -lactamase negative ampicillin resistance) に分類されるインフルエンザ桿菌が多数検出されている。私の抗菌薬第一選択はペニシリン系であるが、経過あるいは直近の培養結果から BLNAR を想定して第 3 世代セフェム系を使用する例が増えてしまっていた。また、咽頭炎 19 例中 A 群溶連菌 4 例、SDSE (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*) 2 例検出したが、13 例では溶連菌検出がなかった。この背景には、劇症型溶連菌感染症を 1 例経験したこと、および当科での検証から小児の咽頭炎において SDSE が A 群溶連菌と同様の臨床的意義と判断していることがある。さらに、咽頭からの *Fusobacterium necrophorum* 検出についても述べる。

2. 呼吸器科領域

國島 広之

聖マリアンナ医科大学感染症学講座

元来、呼吸器領域は感冒、急性鼻副鼻腔炎、急性咽頭炎、急性気管支炎、誤えん性肺炎を含む肺炎などの感染症がある。原因病原体としては、SARS-CoV-2、RSV、インフル

エンザなどのウイルス、マイコプラズマやクラミジアなどの非定型病原体、肺炎球菌や緑膿菌、嫌気性菌などの一般細菌や結核菌、非結核性抗酸菌など多岐にわたる。これら呼吸器感染症は、併存疾患の有無や経過、各種原因病原体により、抗ウイルス薬や抗菌薬などの治療も多岐にわたることから、丁寧な診断と対応が必要である。2018年には小児抗菌薬適正使用支援加算、2020年度の抗菌薬適正使用支援加算では院内研修等は、「抗微生物薬適正使用の手引き」を踏まえた取り組みとし、病院の外来における、急性気道感染症に対する経口抗菌薬の使用状況についても把握することとされた。2022年度の診療報酬改定では、外来感染対策向上加算が新設され、連携する感染対策防止加算1の施設から抗菌薬適正使用に関する助言を受けることとされている。したがって、基幹病院、診療所、医師会、高齢者施設、薬剤師会などの連携協力体制が期待されている。

3. 外来における尿路感染症と性感染症に対する抗感染症薬の適正使用を考える

高橋 聡

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

外来における尿路感染症に対する治療法は、原因微生物の薬剤感受性によって選択されることになる。各種サーベイランスにより、大腸菌の薬剤感受性が示されており、ESBL産生菌の割合の増加が強調されている。市中感染である外来での尿路感染症の大部分は単純性尿路感染症、つまり、急性（単純性）膀胱炎であり、その特性は、複雑性尿路感染症とも、腹腔内感染症とも、異なる。急性（単純性）膀胱炎に関しては、複雑性尿路感染症と腹腔内感染症から分離された大腸菌と合わせて薬剤感受性を見ることは、実際には適切ではない。急性（単純性）膀胱炎の原因微生物としての大腸菌については、投与可能な薬剤に対して1割程度、もしくは、1割以下の耐性化が三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスにおいて報告されている。疾患の特性とともに、分離菌の薬剤感受性も異なることを、まずは、理解しなくてはならない。その上で、投与量と投与日数を薬剤毎に判断することとなる。

一方、性感染症に対する治療は、より耐性菌を考慮した選択肢となる。淋菌感染症に対する治療法は、既に国内外を問わずセフトリアキソン一択となっている。しかし、稀ではあるが、単回投与で治癒しない例も経験される。現状では、高度な耐性菌は検出されていないことから、3日間程度の連続した投与により対応が可能であるが、今後さらなる耐性化へ進展した場合の対応は容易ではない。非淋菌性尿道炎の主たる原因微生物であるクラミジア・トラコマティスについては耐性化の懸念は今のところないが、同じく非淋菌性尿道炎の原因微生物であるマイコプラズマ・ジェニタリウムは、既に治療に難渋する例が少なからず認められている。クラミジア性尿道炎に対して推奨される標

準治療法であるアジスロマイシンとレボフロキサシンが、マイコプラズマ・ジェニタリウムに対しては効果が低いことから、再診を重ねていかなければ治癒しない例も経験する。現状では、シタフロキサシンを投与することとなるが、基礎的な検討ではシタフロキサシンに対する耐性化も危惧されている。

本シンポジウムでは、薬剤感受性に基づいた適正使用について考えてみたい。

4. 在宅領域・外来における抗感染症薬の適正使用と薬剤師の役割

山田 武宏

北海道科学大学薬学部薬物治療学分野

わが国における抗菌薬使用については、レセプトデータ等を用いた調査報告や研究において、その実態が明らかにされつつある。すなわち、抗菌薬の処方入院よりも外来において多く処方され、使用量全体の約9割を内服薬が占めている。2016年に発出されたAMRアクションプラン以降、さまざまな対策がとられ全体としての抗菌薬使用量や、そのうちを占める広域抗菌薬の使用割合も徐々に減少しているが、薬剤耐性菌は減少傾向とは言えない状況が続いている。このため、入院のみならず外来患者や在宅領域においても、antimicrobial stewardship (AS) のさらなる推進が必要であると考えられる。

超高齢社会の到来により、今後わが国では外来患者が減少し、その反面、在宅医療のニーズがさらに高まることが予測されるため、その双方に関わることでできる保険薬局薬剤師のAS推進における役割は、地域医療においてますます大きくなると考えられる。

日本化学療法学会による外来抗感染症薬認定薬剤師制度の創設には、保険薬局薬剤師が、在宅医療の領域や外来診療においてAS推進の中心的メンバーの一員として、地域医療へ貢献することへの期待が込められている。

講演では、北海道内を中心として在宅医療に関わる保険薬局薬剤師に対し実施したアンケート調査結果も踏まえ、今後の在宅領域、外来での感染症化学療法において保険薬局薬剤師に期待される役割について述べる予定である。

シンポジウム 20 小児領域の感染症の最前線

1. RSウイルス感染症予防の新たな展開

橋本 浩一

福島県立医科大学医学部小児科学講座

RSウイルスは1957年に小児科医のChanockらにより小児の下気道炎患者の咽頭ぬぐい液より初めて分離された。ウイルス分離培養細胞に合胞体 (syncytium) を特徴とする細胞変性効果が認められるためRespiratory Syncytial Virus (RSV) と命名された。1歳までに80%、2~3歳までに100%の児がRSVに初感染し、終生再感染を繰り返

す。本邦の保険請求データベースを用いた研究では、RSV により入院した児の 90% はいわゆる重症化リスクを有していないと報告されている。従って RSV は重症化リスクを有する患者のみならず健康な乳幼児、さらに高齢者に非常に重い疾病負担を有する。しかし RSV 感染症への特異的な治療法はなく対症療法のみであり、感染症としての最終ゴールである予防法の確立が望まれてきた。1960 年代の米国でのホルマリン不活化 RSV ワクチンによる乳児への臨床試験において、ワクチン接種群が RSV 初感染時に増悪し、80% が入院し、さらに死亡例も認められ、Vaccine Enhanced Disease として知られている。

RSV への高い中和抗体価を有する妊婦より出生した乳幼児は重症化から免れるという臨床研究の結果から、受動免疫として、RSV 中和抗体高力価免疫グロブリンの乳幼児ハイリスク患者への静脈投与がアメリカ食品医薬品局により 1996 年に認可された。一方でウイルスエンベロープのスパイク蛋白の F 蛋白を標的としたヒト化抗 RSV 単クローン抗体 (palivizumab) が開発され、米国では 1998 年、そして本邦では 2002 年から RSV 重症化予防目的にハイリスク患者への投与が認可された。palivizumab は抗体の有効濃度を維持するため、流行前から流行終了期まで、半減期の観点から毎月接種しなければならない。

近年、構造生物学の発展により、RSV の F 蛋白には、構造的に不安定な Pre-F 蛋白と安定な Post-F 蛋白が存在することが解明され、さらに中和エпитープとして site I から V、そして site Ø が同定された。中和活性は site I から site Ø の順に高く、site Ø は Pre-F 蛋白のみに存在し、site Ø への抗体 (D25 抗体) の中和活性は site II への抗体 (palivizumab) より 10 倍以上高い。さらに、D25 抗体の Fc 部分にアミノ酸置換 (YTE 置換) を導入し、胎児型 Fc 受容体との親和性を高めることにより抗体の再循環が促進され血中半減期が延長した nirsevimab が開発された。一方でワクチン開発も進められている。Pre-F 蛋白を抗原とした高齢者へのワクチン、そして新生児の重症化予防を目的とした妊婦ワクチンである。いずれも第 3 相試験における RSV 感染に伴う重症化予防の効果が報告されている。これらの新たな抗体製剤、ワクチンともに全世界的に臨床での使用認可が進められている。

1960 年代の米国でのワクチン臨床試験での失敗から始まった RSV への予防法開発は基礎研究、臨床研究の積み重ね、特に構造生物学の貢献によりここ 10 年においてこれまでにない速さで進んでいる。RSV への予防は新たな時代を迎えようとしている。

2. 先天性サイトメガロウイルス感染症の抗ウイルス薬治療：適正使用について

森岡 一朗

日本大学医学部小児科

先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は古くか

ら知られている母子感染症である。出生時から何らかの症状を有する場合、症候性先天性 CMV 感染症と診断され、高率に難聴や精神運動発達遅延などの神経学的後遺症を残す。この症候性感染症児に対して抗 CMV 薬であるバルガンシクロビル (VGCV) 治療の抗ウイルス効果、難聴の改善や症状抑制効果が医師主導治験で示され、2023 年 3 月 27 日に薬事承認され、保険適用となった。

VGCV 治療は、その効果として症候性先天性 CMV 感染症児の聴覚や精神運動発達の改善または進行抑制が期待できる。その一方、短期的な副作用として、重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少の骨髄抑制や肝機能障害が認められている。長期的な懸念として、VGCV の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験であるものの、精子形成機能障害、雌の妊孕性低下が認められている。同じく、動物実験で催奇形性、発がん性が認められている。また、VGCV は培養細胞を用いた試験で遺伝毒性が示されている。そのため、本薬剤においては適正な使用が求められる。

【症候性の定義】出生時に神経学的徴候 (小頭症、水頭症・脳室拡大、脳室周辺石灰沈着・大脳皮質形成不全・白質障害、網脈絡膜炎、感音性難聴) もしくは、非神経学的徴候 (胎児発育不全、肝脾腫、肝機能障害、出血斑、血小板減少、黄疸、肺炎) がみられるものが「症候性」である。一方、出生時に症状のない感染児は、「無症候性」である。

【治療対象】症候性感染症児が治療の対象となり、無症候性感染児に治療適応はない。また、症候性感染症児の中でも、「軽度：原疾患に伴う一過性の臨床症状や検査値異常」、「中等度：臨床症状や検査値異常を伴う活動性病変」、「重度：中枢神経障害 (難聴や網脈絡膜炎を含む)」のうち、軽度を除いた中等度及び重度の症候性先天性 CMV 感染症患者が妥当である。

【治療開始時期】VGCV 治療の開始時期は生後 2 カ月以内が考えられる。

【投与量・投与期間】通常、聴覚や発達予後の改善を目的とした場合は、VGCV の投与量・投与期間は、1 回 16 mg/kg を 1 日 2 回、6 カ月間経口投与が推奨される。その一方、中枢神経障害 (網脈絡膜炎、聴性脳幹反応異常を含む) がなく、CMV 感染症の活動性病変 (肝脾腫、点状出血、肺炎、肝機能異常、血小板減少、白血球減少、貧血等) の沈静化を目的とする場合は、主治医の判断により適宜、投与期間の短縮は考慮できる。

【治療中の効果判定と副作用モニタリング】全血または血漿中の CMV 量の測定が推奨される。血中 CMV 量の測定は、治療期間中、最低 3 時点 (治療前、治療開始 4~6 週時点、治療終了時点) が必要である。投与開始後から血球数の安定が確認されるまでは週 1 回、血球減少のリスクの高い状態では (白血球数、血小板数、ヘモグロビン値等が投与前から低値など) 週 2 回以上の頻度で実施することが適当と考えられる。

3. COVID-19 関連小児多系統炎症性症候群：国内レジストリで見えてきた日本における現状

松原 大輔^{1,2}, 松原 優里¹, 関 満¹, 鮎澤 衛³, 三谷 義英³, 尾内 善広³, 濱田 洋通³, 森内 浩幸³, 宮入 烈³, 多屋 馨子³, 勝田 友博³, 清水 直樹³, 黒澤 寛史³, 青木 一憲³, 山岸 敬幸³, 中村 好一¹

¹自治医科大学小児科

²国際医療福祉大学病院小児科

³4 学会共同 MIS-C・重症 COVID-19 登録グループ

【COVID-19 関連小児多系統炎症性症候群 Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: MIS-C】小児 COVID-19 の多くは軽症だが、一部に重症合併症を起こす。MIS-C は、その一つであり、COVID-19 に罹患した 2~6 週後に複数臓器に炎症を起こす疾患である。COVID-19 パンデミック初期に、「高サイトカイン血症を伴う川崎病類似の疾患」として欧州より報告され、以後、米国からの報告が続いた。2020 年 5 月には、RCPCH (Royal College of Paediatrics and Child Health: 英国), CDC (米国), WHO により、MIS-C と命名され、それぞれから診断基準が提唱された。海外からの報告では、皮膚粘膜、消化管、心臓などの複数臓器に炎症を起こし、さらに、MIS-C の約 40% が川崎病の主要症状を部分的に満たし、川崎病の重要な後遺症である冠動脈瘤も 4~24% に合併するといわれている。MIS-C の約 70% が集中治療が必要とされ、川崎病と比較し重症例が多い一方で、治療方針は定まっていない。

【全国調査】MIS-C の発症には人種差があり、アフリカ系、ヒスパニック系に多く、アジア人には少ないと報告されている。重症度については、約 9,500 人の MIS-C 患者のうち 79 例の死亡例が米国 CDC から報告されている (2023 年 5 月 31 日)。日本国内での MIS-C 臨床像の把握のため、我々のグループは、2022 年 8 月に本症候群、および類似する SARS-CoV-2 陽性の川崎病のレジストリーシステムを構築した。希少疾患であり、4 学会 (日本小児科学会、日本川崎病学会、日本集中治療医学会、日本小児循環器学会)、および、日本川崎病研究センターとの合同調査とした。川崎病との鑑別診断が難しい症例も想定され、各学会からのエキスパートから構成される中央判定委員会を設置し、全登録症例を検討した。

【日本の MIS-C の特徴と川崎病との相違】2023 年 4 月までに MIS-C 97 例、SARS-CoV-2 陽性川崎病 46 例が報告された。死亡例はない。これまでの解析では、海外からの既報と比較し、日本の MIS-C には以下のような特徴が示唆された。

- ・オミクロン変異株が優位になった時期から発症数が増加 (海外ではむしろ減少)。
- ・川崎病の診断基準を満たす症例が多い (約 60%)。
- ・急性期に冠動脈瘤を来す症例が川崎病と同程度存在 (約 9%)。
- ・ICU 管理を要する症例は少ない (約 12%)。

・治療は、大量ガンマグロブリンに加え、ステロイドの併用例が川崎病よりも多い (約 40%)。

・再燃症例、低年齢の MIS-C 症例もある。

【今後の展望】抄録作成時点で、レジストリおよび中央判定は継続中である。MIS-C 診療においては、川崎病が多い日本ならではの診断の難しさがある。日本の特徴を踏まえた診断基準の作成や、治療法の標準化、特に冠動脈瘤予防のための治療戦略の構築が必要である。多学会の協力を得た本レジストリシステムは、今後の新たな感染症パンデミックへの備えの一つのモデルとなりうる。

4. 小児の原因不明の急性肝炎

細矢 光亮

福島県立医科大学小児科学講座

2022 年 4 月 15 日、WHO から英国で 10 歳以下の重症急性肝炎例が増加していると報告された。英国全土から 74 例の小児重症急性肝炎症例の報告があり、主な症状は、黄疸、下痢、嘔吐、腹痛であった。臨床症状は肝逸脱酵素の著しい増加を伴う急性肝炎で、主に 10 歳以下の小児に発症し、しばしば黄疸を伴い、ときに胃腸炎症状が先行した。肝疾患専門病院に搬送された症例のうち 6 例は肝移植術を受けていた。A, B, C, E, D 型肝炎は除外されたが、病因については不明であった。その後、2021 年 10 月 10 日より 2022 年 6 月 8 日までに WHO に対し報告された原因不明の重症肝炎 571 例を解析した結果は、年齢は 5 歳以下に多く、男女差はなかった。発症した時期 (週) と地域をみると、ヨーロッパのピークは 2022 年 12~21 週にあり、他の地域はこれに少し遅れ 2022 年 16 週~にピークがみられた。このような発生状況から、何らかの感染症の関与が示唆されたが、病原体は特定されなかった。

原因不明の小児急性肝炎の病因については、英国の小児肝臓移植センターにおける後方視的検討では、アデノウイルスの PCR 検査を行った 30 例中 27 例 (90%) で陽性とアデノウイルスが高率に検出されたものの、因果関係は不明としている。また米国アラバマ小児病院に入院した 18 歳未満の小児肝炎症例の全血を用い、PCR でアデノウイルスの検出と型同定を行ったところ、やはり原因不明肝炎症例においてアデノウイルス血症が高率に認められたが、特定の株によるものではなかった。いずれも病因をアデノウイルスとは特定していない。他方、2023 年 3 月末になり、英国と米国より原因不明の小児肝炎の肝臓や血液などからアデノ随伴ウイルス 2 を高率に検出したとの報告がなされた。肝臓の組織学的解析では、ウイルス封入体は検出されず、ウイルスの直接浸潤による細胞障害を示唆する所見はなく、アデノウイルスなどによって異常なアデノ随伴ウイルス 2 の複製が促進され、免疫介在性肝疾患が引き起こされたのではないかとしている。

欧米を中心に、原因不明の小児急性肝炎の増加が報告されるなか、日本においては「原因不明の小児急性肝炎」の

実態が不明であることから、厚生労働省研究班「原因不明の小児急性肝炎の実態把握の研究」(研究代表者:須磨崎亮)が立ち上げられた。このような調査には全国の小児科医の協力が不可欠であることから、日本小児科学会の予防接種・感染症対策委員会(委員長:多屋馨子)の下に原因不明の小児急性肝炎対策ワーキンググループ(WG長:細矢光亮)が組織され、共同することとなった。両者により、①原因不明の小児急性肝炎に関する全国実態調査(第1回)一次調査、②原因不明の小児急性肝炎に関する全国実態調査(第1回)二次調査、③原因不明の小児急性肝炎に関する第2回全国実態調査および病原体検出の3つの研究が計画され、進行中である。シンポジウムでは、可能な範囲でその結果を紹介したい。

シンポジウム 21 未来を見据えた薬剤耐性菌対策(日本環境感染学会共催シンポジウム)

1. 高齢者施設における感染制御の課題

菅原 えりさ

東京医療保健大学大学院医療保健学研究科感染制御学

COVID-19 のパンデミック下で多くの高齢者福祉施設がクラスターを経験し、奇しくも ICD や ICN が支援に入ったことにより、感染対策の基本である標準予防策と感染経路別対策が正しく実行されていないことが多くあることが明るみに出た。高齢者福祉施設においても介護保険法による基準として、感染対策委員会の設置や担当者の専任、そして年2回の研修会の実施、さらには「施設外の感染管理等の専門家を委員として積極的に活用することが望ましい」と示されていたが、実際にはかなり形骸化していると言わざるを得ない。高齢者施設で問題となる感染症は、インフルエンザやノロウイルス感染症そして COVID-19 のような流行性ウイルス感染症のまん延防止が常に課題となっている。その一方、入所する利用者の多くが基礎疾患を持っており、その治療を経て入所することが多いことを考えると、薬剤耐性菌を保菌していることが推測できるがその実態は不明で、また問題が顕在化することもほとんどなかった。そのような中、2023年に広島県の高齢者施設では利用者の42.7%がESBLを保菌していたと報告され、さらに、胃ろうとESBLの関係についても明らかになった。これは高齢者施設の薬剤耐性菌の実態を詳細に明らかにした初めての報告といってもよく、高齢者施設利用者が薬剤耐性菌を保持していることを認識すべきであることの警鐘となった。上記に示したウイルス性感染症や薬剤耐性菌にはそれぞれ感染経路がありそれに相応する対策が必要であることは言うまでもない。しかし、それ以前に高齢者施設の特徴を踏まえた上で、標準予防策を確実に日々の業務に浸透させることが重要だと考えるが、施設側は「何が問題なのか」を認識できない状況にあるとも考えられる。高齢者介護施設の感染対策の質向上のためにやるべきこと

は多く、ICD や ICN はその役割を期待されるが、熱意や使命感だけに頼ることのない仕組みが求められる。ポストコロナ時代の高齢者施設の感染制御の課題を共有したい。

2. 院内感染対策に貢献する薬剤耐性菌逐次伝播解析プラットフォームの開発

青木 弘太郎

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

薬剤耐性菌の院内伝播を減少させることは、患者安全および医療経済的な観点から極めて重要な取り組みである。したがって、医療現場ではさまざまな知見・経験に基づいて感染対策が講じられている。しかしながら、短期間にある特定の特徴を持つ薬剤耐性菌の分離頻度の上昇が観察されることは珍しくない。この現象が院内伝播であることを証明するためには、分子疫学手法によって菌株間の遺伝的関連を証明する必要がある。今日において、院内伝播の証明には全ゲノム配列中から一塩基多型を検出して定量的に解析する手法(コアゲノム SNPs 解析)が標準法であり、これには超並列シーケンサー(MPS)による解析が必須である。

上述の MPS を用いたコアゲノム SNPs 解析は最高解像度の菌株間の遺伝的関連解析手法であるが、後述する理由で感染対策で活用し切れていないのが現状である。①従来の MPS(例:イルミナ MiSeq)は1運転あたりの費用が高額であり、1株あたりの解析費用を下げるために20株程度の菌株をまとめて解析する必要があること、②従来の MPS は運転時間が長いこと、③得られたデータの情報解析が煩雑であること。演者は、これらの問題を乗り越え、タイムリーかつ高精度な分子疫学情報を提供できる、ナノポア型 MPS(オックスフォード・ナノポアテクノロジー)による高速全ゲノム解析を活用した「薬剤耐性菌逐次伝播解析プラットフォーム」の開発に取り組んできた。

上述の問題点は以下のように解決を試みた:①1運転あたりの費用が低い Flongle の活用、②リアルタイムに出力されるリードデータの活用、③解析パイプラインの自作。本プラットフォームの強みは、1運転あたりのコストが下がったことから菌株の逐次解析ができる点であり、さらに自家ゲノムデータベースを構築することによって特定の施設に特化した解析が可能である点にある。現在はこれらの解析をユーザーフレンドリーに行うことのできる web ベース解析インターフェースの構築に取り組んでいる。

本プラットフォームによってタイムリーな院内伝播解析情報のフィードバックが可能になれば、根拠に基づいた感染対策が実施できるようになる。本プラットフォームによる院内伝播の可視化は、結果的に現場の負担を減らし、患者安全および医療経済的の面でも貢献できると考えている。将来的に、本プラットフォームは逐次菌株伝播解析による「感染対策」だけでなく、臨床材料中からの病原体検出の観点から「感染症診断」および薬剤耐性因子網羅解析の観

点から「抗菌薬適正使用」への貢献も見込んでいる。

3. 薬剤耐性菌感染症診療における次世代シーケンサーの活用

嵯峨 知生

秋田大学医学部附属病院感染制御部

次世代シーケンサー (next-generation sequencer, NGS) は、従来法の塩基配列解析法と比較して桁違いに量の多い情報を一度に得ることができる最上位の遺伝子解析装置である。感染症診療における臨床検査の役割を診断、治療、感染制御に大別した場合、NGSはそのいずれにおいても近い将来の臨床微生物検査室の中核を担うことが期待される。

感染症起因菌の耐性の評価には表現型による薬剤感受性試験が Gold standard であることは現在も変わらないものの、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。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が、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。また、耐性化機序は、内在性遺伝子の変異のほか、伝達性プラスミドをはじめとした遺伝子水平伝播による外来性遺伝子の獲得が挙げられる。NGS によるドラフト全ゲノム解析では、ゲノム全体の塩基配列を一度に得ることができるため、特に外来性遺伝子の獲得による耐性化の網羅的な検出に威力を発揮する。

一方、薬剤耐性菌は伝播する。遺伝子解析では再現性と信頼性が高い情報が得られるため、菌株同士の関連性や遺伝的系統を推定するための重要な判断材料を得ることができる。遺伝子解析には従来から様々な方法があり、院内伝播評価に用いられてきた PFGE (pulsed-field gel electrophoresis) 法、従来からのサンガー法による塩基配列解析による MLST (multilocus sequence typing) 法と比較すると、NGS はゲノムワイドの塩基配列情報が得られるため、高い解像度で菌株間の系統や遺伝的背景を比較することが可能である。これらの情報は、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・解明し、薬剤耐性菌の根本的な制御に不可欠な知見となる。

本演題では、NGS が薬剤耐性菌感染症の診療にどのように活用されるかについての展望を共有できればと考える。

4. PK/PD 理論を生かした AST 活動

浜田 幸宏^{1,2}

¹高知大学医学部附属病院薬剤部

²東京女子医科大学病院薬剤部

薬物の投与量・投与法を決定する際には薬物動態 (PK: pharmacokinetics) と薬力学 (PD: pharmacodynamics) を考慮することが重要であり、また PD は経時的な薬物濃度推移と深い関係があることから、PK と PD を関連づけ

る研究が行われている。抗菌化学療法領域における PK/PD 解析研究では、それぞれの抗微生物薬の PK/PD パラメータが探索されており、これに基づいて有害事象や耐性菌の出現を防止し、最大効果を得る用法・用量の個別化医療が臨床応用されている。

Antimicrobial stewardship team (AST) は、抗菌薬適正使用支援を目的としたチームであり、PK/PD 理論の実践ができる先進的な取り組みである。本シンポジウムでは、未来を見据えた PK/PD 理論を生かした多剤耐性菌感染症治療に関して、薬剤師の視点から概説する。

シンポジウム 22 抗酸菌感染症最近の話題

1. 現在の LTBI 治療の考え方

御手洗 聡

結核予防会結核研究所抗酸菌部

結核菌の潜在感染状態自体を感染症と考えて、latent tuberculosis infection (LTBI) を治療対象とする考え方は、米国胸部疾患学会 (ATS) と CDC が 2000 年に発表した共同声明「選択的ツベルクリン反応検査と潜在結核感染症の治療」から使われるようになった概念であり、それまでは「予防内服」とか「化学予防」と呼ばれていた。いずれにしても潜在結核感染状態から活動性結核への進展リスクを低減することが目的である。以前は先進工業国で主に活動性結核への接触者に対して実施していたが、2018 年の国連ハイレベル会合で End TB strategy の主要な手段と位置づけられ、発展途上国でも積極的に実施が勧められている。まず重要なのは LTBI の診断＝治療対象者の選定であるが、世界保健機関が 2020 年にリリースした WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention では HIV 感染者、活動性結核患者の接触者 (household contacts)、免疫抑制状態にあるもの (TNF- α 阻害剤の使用、移植患者、硅肺患者等)、医療従事者、受刑者、ホームレスなどが診断対象に挙げられている。診断の方法はまず臨床症状や胸部レントゲン写真から活動性結核を除外することであり、免疫学的検査として基本的に Interferon gamma release assay (IGRA) が用いられる。一般に IGRA 検査では採血して結核特異抗原と共培養を行って IFN- γ の放出を評価するが、最近では抗原を皮内注射してツベルクリン反応のように評価する方法も (海外では) 利用可能となっている。

具体的な LTBI の治療方法としては Isoniazid (INH) による 6~9 カ月あるいは Rifampicin (RFP) による 4~6 カ月治療が 2013 年に日本結核病学会 (当時) から推奨されたが、その後 2018 年の WHO ガイドラインに従って INH による 6~9 カ月治療はそのままに、RFP 単剤による 4 カ月治療と、INH+RFP による 3~4 カ月療法が推奨されるにいたっている。以上は日本における LTBI 治療の推奨であるが、WHO ではさらに Rifapentine (RPT) と INH に

よる1カ月治療、あるいはRPT+INHを1週間に1回投与で12回(3カ月)治療することも可能としている。これらはINHあるいはリファマイシンに感受性の結核菌によるLTBI治療であるが、INH及びRFPに耐性を有する多剤耐性結核の場合のLTBI治療は必ずしもスタンダードな方法があるわけではない。ただし、WHOはlevofloxacinによる6カ月治療の一つの選択肢として提示している。

LTBI治療は今や結核患者のマネジメントの重要な手段のひとつである。積極的な実施が期待されているが、活動性結核の治療と同様に確実な内服を保証することも重要である。

2. 薬剤耐性と結核

武田 啓太

東京病院呼吸器センター

結核菌は $10^6\sim 10^8$ 個の割合で薬剤に対する自然耐性の菌が存在する。多剤併用化学療法が主流になった現在においても、患者の不規則内服や自己中断、あるいは、医療側の不適切な処方や副作用時に、新たに薬剤耐性結核菌が生じる危険が続いている。

2021年の新規培養陽性肺結核患者5,902人のうち、薬剤感受性試験結果が判明した割合は77.1%にすぎず、不適切な薬剤選択からさらに耐性結核菌の増加の可能性がある。薬剤感受性結果が確認できた肺結核症患者の1%弱の約50人がIsoniazid (INH), Rifampicin (RFP)の両剤に耐性の多剤耐性結核菌による結核患者であり、約10%の約500人がINH, RFP, Streptomycin (SM), Ethambutol (EB)のいずれかの薬剤に耐性である結核患者であった。薬剤耐性結核症患者を診療する機会は少なくなっているが、結核を診療する医師には薬剤耐性結核を考慮した診療が求められる。

結核症の適切なマネジメントに薬剤感受性試験は必須である。検査は培養陽性検体から液体培地や固形培地による比率法やMIC測定で実施される。これらの検査は喀痰採取から薬剤感受性試験結果判明までに3週間から月単位の時間を要する。この問題を解決すべく、近年では耐性遺伝子検査が使用可能となっている。Xpert® MTB-RIF, ジェノスカラー®・RFP-TBII・INH-TBII・PZA-TBIIに加え、cobas® MTB-RIF/INHが新たに保険収載され、これらキードラッグに対する薬剤耐性遺伝子検出が可能となった。

薬剤耐性結核症の治療レジメンで近年変更された点を以下に記載する。INH耐性結核患者に対してはRFP, PZA, Levofloxacin (LVFX), EBの4剤の6カ月治療が推奨された。多剤耐性結核患者に対してはLVFX, Bedaquiline (BDQ)を基準とし、Linezolid, EB, Pyrazinamide, Delamanid, Clofazimine, Cycloserineの8剤から感受性の確認できた5剤を選択し、菌陰性化から18カ月の治療が標準とされてきたが、9~11カ月レジメンも使用可能とすることが推奨された。多剤耐性肺結核症の場合でも治療成功

率は高くなっているが、同じ有害事象を起こしうる薬剤を複数使用する場合や有害事象の多い薬剤を使用する場合があり、副作用対策が治療成功の鍵を握る。

本シンポジウムでは薬剤耐性結核菌を生み出さないための治療マネジメントや薬剤耐性結核症治療のポイントを報告する。

3. 肺 *Mycobacterium abscessus* 症の治療と現状

藤原 啓司

複十字病院呼吸器センター呼吸器内科

2014年に行われた全国アンケート調査により、それまで希少菌種と考えられていた肺 *Mycobacterium abscessus* [*Mycobacterium* (以下M.)] 症は肺 *M. kansasii* 症に迫り、2007年の調査結果から約5倍に増加していることが明らかになった。2023年6月現在、*M. abscessus* は3亜種に分類されており、本邦では *M. abscessus* subsp. *bolletii* による肺疾患の割合は低く、主に *M. abscessus* subsp. *abscessus* と *M. abscessus* subsp. *massiliense* が問題となる。2亜種間の主な違いは、マクロライド感受性の有無である。多くの *M. abscessus* subsp. *abscessus* は *erm* (41) 遺伝子によりマクロライド耐性を示し、一方、*M. abscessus* subsp. *massiliense* は *erm* (41) 遺伝子に欠失があり、マクロライド感受性となることが多い。先行研究では、亜種により治療成功率は大きく異なることが報告されており、これはマクロライド感受性の違いに起因すると考えられている。

治療レジメンの選択は、2020年のATS/ERS/ESCMID/IDSA肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症治療ガイドラインを参考にし、マクロライド感受性に基づいて行われることが多いかと思う。本邦では2019年より、迅速発育菌評価用のパネルを用いた薬剤感受性試験が行えるようになったため、まずは適切なパネルを用いて検査をする必要がある。マクロライド感受性の場合、マクロライドを含む多剤抗菌薬治療を行う。一方、耐性の場合、マクロライドを併用薬剤数に数えずにレジメンを構成する。現在、本邦で使用可能な薬剤は、イミペネム、アミカシン、アジスロマイシン (またはクラリスロマイシン)、クロファジミンである。その他の候補薬剤であるセフォキシチン、チゲサイクリン、リネゾリド、吸入アミカシンは保険適応外である。故に、本邦では特にマクロライド耐性例で、ガイドラインが推奨する「初期治療期4剤以上、維持期2剤以上」を満たすことは難しい。肺NTM症に対する外科的補助治療については、最近のメタアナリシスで高い有効性が報告されている。最適な手術時期や術前・術後の抗菌薬治療の期間など検討すべき課題は残るが、特にマクロライド耐性 *M. abscessus* 症是最難治性であり、手術の可能性について早期に検討する必要がある。

以上のように、肺 *M. abscessus* 症の治療には亜種同定、薬剤感受性結果、外科的治療の可能性などを考慮した複雑な戦略が必要であり、専門施設との連携が重要であると考

える。本邦における肺 *M. abscessus* 症の現状を整理し、それらを踏まえて我々がすべきことを皆様と考えていきたい。

4. 新しい吸入療法 ALIS

ト部 尚久, 坂本 晋, 時田 望, 岸 一馬

東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野(大森)

【背景】肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症に対してガイドライン¹⁾で推奨されているマクロライドを含む多剤併用レジメン (guideline-based therapy ; GBT) の治療成功率は61%と報告されており²⁾, 充分とはいえない。GBTでも菌陰性化が得られない難治性肺 MAC 症に対する薬剤選択肢として、本邦で2021年3月にアミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (ALIS) が承認された。ALISは全身曝露を最小限に抑えながら、末梢肺組織および肺胞マクロファージに効率的にアミカシン (AMK) を到達させることが可能である。国際共同第III相試験 (CONVERT試験) では、難治性肺 MAC 症に対してGBTにALISを追加した群はGBT単独群よりも、投与6カ月目までの喀痰培養陰性化率を有意に改善させた³⁾。しかし、ALISが有効な症例の特徴やALIS導入後の詳細な画像所見の推移などは明確にされていない。

【目的】ALISが有効な難治性肺 MAC 症の臨床的特徴を明らかにする。またALIS導入6カ月後の難治性肺 MAC 症の画像所見や自覚症状の推移を検討する。

【対象と方法】当院で2021年11月から2023年5月の間に難治性肺 MAC 症患者に対してALIS導入を行った16症例のうち、経過が6カ月以上追えており3カ月以上ALISを継続できた12例 (年齢中央値68歳, 女性9名) を対象に、治療導入6カ月後の喀痰培養陰性化率、胸部CT所見の推移、体重の推移、副作用を検討した。

【結果】12例中7例 (58.3%) がALIS追加で喀痰培養陰性化を認めた。11/12例 (92%) で何かしらの副作用を認め、嚔声が8例 (66.7%) で最多であった。ALIS導入6カ月の時点で12例中1例が聴力障害により休薬となった。培養陰性化症例 (n=7; 年齢中央値70歳, 女性7名) は非陰性化症例 (n=5; 年齢中央値64歳, 女性3名) と比較し、有意に空洞性病変を有している症例が少なく [2/7例 (29%) vs. 5/5例 (100%); p=0.028], CAM耐性株が少なく [0/7例 (0%) vs. 3/5例 (60%); p=0.045], GBT導入からALIS導入までの期間が短かった [中央値21 (16~25) カ月 vs. 62 (32~69) カ月; p=0.045]。喀痰培養非陰性化症例5例中3例で胸部CT所見の改善を認め、そのうち2例で体重増加も認めた。一方、培養陰性化症例7例中2例で胸部CT所見が増悪し、2例とも体重減少が認められた。

【結論】ALISは難治性肺 MAC 症患者において、空洞病変やCAM耐性株を有しておらず、GBT導入後比較的早期に導入した場合、喀痰培養陰性化に有効であった。しかし、喀痰培養が陰性化しない患者においても胸部CT所

見の改善や体重の増加が期待できる可能性がある。

1) Daley CL, et al. Clin Infect Dis. 2020; 71 (4): e1-36.

2) Diel R, et al. Chest 2018; 153 (4): 888-921.

3) Griffith DE, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 198 (12): 1559-1569.

シンポジウム 23 今、注目すべき VPDs とワクチン接種の現状

1. 麻しん・風しんワクチン

森野 紗衣子

国立感染症研究所感染症疫学センター

麻疹、風疹は国内感染症発生動向調査において2008年から5類感染症全数把握対象疾患に位置づけられている。両疾患の排除に向け、各々の特定感染症予防指針 (以下、指針) が2007年、2014年に策定された。これに基づき原則全例にウイルス遺伝子検査が求められている。現在世界で流行している麻疹ウイルスの遺伝子型はB3, D8, 風疹ウイルス遺伝子型は1Eもしくは2Bで、これらは遺伝子配列の解析によって麻しんワクチン株遺伝子型A, 風しんワクチン株遺伝子型1aと判別することができる。

近年の国内発生状況として、日本は2015年にWHO西太平洋地域事務局から麻疹排除状態にあると認定された。しかし以後も輸入例および輸入例を発端とした地域流行が散発し、2019年には麻疹患者報告数は744人に上った。風疹は2012~2013年の全国流行をふまえ、指針において「早期に先天性風しん症候群 (CRS) の発生をなくすとともに、2020年度までに風しんの排除を達成すること」が目標とされた。しかし、2018~2019年は再び全国流行が発生し、2年間で風疹患者報告数は5,000人を超え、続いて6人の児がCRSと診断されたことが報告された。

麻疹、風疹はともに高い感染力を持つ上、発症前から周囲への感染力があるなどの特性から、感染経路別対策のみでは予防が困難である。麻疹、風疹のワクチンは1歳以上で2回の接種が推奨される。現在日本の定期予防接種機会は第1期 (1歳)、第2期 (就学前1年間) に加えて、風しんの追加的対策として1962~1978年度生まれ男性を対象に風疹第5期 (2019年2月~2025年3月実施予定時限措置) 制度が設けられている。定期予防接種の変遷を遡ると、比較的高い2回接種率が保たれているのは第2期の接種機会が得られた2000年度以降生まれの世代である。これを反映するように、近年の流行は接種歴なし/不明の成人が多くを占め、特に風疹は成人男性に多い。成人例の場合、しばしば行動域が広いために感染可能期間中の多数の接触者、広域事例が生じうる。加えて前述の2019年に単年齢別麻疹患者報告数が最多であったのは接種年齢に満たない0歳であった。

2020年以降、世界全体で新型コロナウイルスパンデミックに対応した強力な人流抑制によって両疾患の報告数は減

少しものの、同時に各国でワクチン接種率の低下をもたらした。WHO の記事によると、2021 年時点の世界の麻疹含有ワクチン接種率は1回目 81% (2 歳時点)、2 回目 71% に低下したとされる。その状況下で人々の往来再開とともに流行が懸念されており、実際に 2022 年以降報告数の増加が見られている。

日本においても 2021 年度の全国第 1 期、第 2 期定期予防接種率が 95% を下回った。また、2023 年 4 月以降、輸入例および関連事例を含む麻疹確定例の発生が複数の都道府県にわたって相次いで報告されており、抄録作成時現在、同様の事例の増加が懸念されている。当日は各種状況の更新情報を含めた内容を予定させていただきたい。

2. 水痘・帯状疱疹ウイルスワクチン

清水 博之

藤沢市民病院臨床検査科

水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV: varicella-zoster virus) は初感染で水痘を発症し、その後脊髄後根神経節に潜伏した後、宿主の免疫が低下した際に再活性化することで帯状疱疹として発症する。VZV はヘルペスウイルス属であるため、初感染と再活性化の二相性を有することはこのウイルス感染症の最大の特徴と言える。また、健康者では self-limited な疾患であるが、免疫不全者においては播種性水痘、播種性帯状疱疹を来し、特に播種性水痘では肺や肝など内臓に病変を形成して致死的になり得ることや、帯状疱疹後に遷延する神経痛は著しく生活の質を低下させることは、水痘または帯状疱疹の発症を予防することの重要性を支持する所以である。

水痘ワクチンは乾燥弱毒生ワクチンであり 1987 年に任意接種が開始され、2014 年から生後 12~36 カ月の小児に対して定期接種となっている。小児科医にとって水痘は日常診療でありふれた感染症であったが、定期接種後に接種率が向上したことで、診療機会は激減した。

一方で帯状疱疹の予防戦略はやや複雑である。もともと小児に定期接種として使用している弱毒生ワクチンは、既感染者の帯状疱疹や帯状疱疹後神経痛の発症予防効果が示されており、2016 年から 50 歳以上の成人に対して帯状疱疹の予防として接種できるようになった。しかし成人では基礎疾患などによりステロイドや免疫抑制剤を内服したり、悪性腫瘍に対して化学療法を施行したり、生ワクチンの接種禁忌に該当して帯状疱疹予防ができないことが多くあった。そして 2020 年に不活化ワクチンである乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (シングリックス®) が発売され、免疫不全者でも接種可能になった。さらに、2023 年 6 月には帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の成人にも適応が拡大された。

水痘は空気感染でヒトからヒトに伝播するため、高い感染性を有する。一方で帯状疱疹は主に皮疹との接触感染であり、水痘ほどの感染力はない。しかし、免疫低下時は播

種性帯状疱疹となり空気感染をきたす可能性もある。顔面帯状疱疹は被覆されていないため、伝播リスクは無視できない。したがって、水痘ワクチンはすべての医療関係者、帯状疱疹ワクチンは 50 歳以上の医療関係者に「医療関係者のためのワクチンガイドライン第 3 版」においても接種が推奨されている。

水痘患者は小児の定期接種化の効果により減少した。半面、VZV に曝露する機会が消失した結果、自然ブーストが掛かりにくくなった成人、高齢者の帯状疱疹は増加している。講演では現在我々が使用できる水痘・帯状疱疹ウイルスワクチンについて、その特徴や有効性、安全性、注意点などについて総括する。

3. 医療従事者に必要なワクチン: B 型肝炎ワクチン、髄膜炎ワクチン、破傷風トキソイドを中心として

石黒 信久

北海道大学病院感染制御部

1. B 型肝炎ワクチン

患者や患者の血液・体液に接する可能性があるすべての医療関係者に B 型肝炎ワクチンの接種が求められている。1 シリーズ 3 回接種 (0, 1, 6 カ月後) を行い、3 回目の接種終了から 1~2 カ月後に HBs 抗体を測定して 10 mIU/mL 以上であれば免疫獲得と判定する。1 シリーズで免疫獲得とならなかった場合には、もう 1 シリーズのワクチン接種を考慮する。ワクチン接種後の抗体検査で免疫獲得と確認された場合には、その後の抗体検査や追加のワクチン接種は必要ではないとされている。米国、イギリス、ドイツのガイドラインについても触れたい。

2. 髄膜炎ワクチン

髄膜炎菌は莢膜多糖体により少なくとも 12 の血清群に分類される。このうち、主として 5 種類の血清群 (A, B, C, W, Y) が侵襲性感染症を引き起こす。国内では 2 種類の 4 価ワクチン (A/C/Y/W 群) が承認されている。以下に該当する過去 5 年以内に髄膜炎菌結合型ワクチンを接種していない 55 歳以下の医療関係者で、患者と濃厚接触が予想される医療関係者、侵襲性髄膜炎菌感染症の発症頻度の高い地域 (髄膜炎ベルト等の海外) へ訪れる者には 0.5 mL を 1 回接種する。55 歳以下の医療関係者で、無脾症、持続性補体欠損症、HIV 感染などの疾患を有する者や脾臓摘出例、MSM あるいは補体阻害薬投与者には 8 週間以上の間隔をあけて 0.5 mL を 2 回接種する。追加接種は 5 年毎に 0.5 mL を 1 回接種する。

3. 破傷風トキソイド

外傷などを被る危険性が高い医療関係者、災害医療に従事する可能性が高い医療関係者、必要に応じて、過去の予防接種歴から破傷風トキソイドを含むワクチンを接種していない医療従事者もしくは規定量・回数の接種が行われていない医療関係者が対象となる。小児期に DTaP-IPV,

DTaP ワクチンまたは DT ワクチンの接種を受けていない場合には、通常、沈降破傷風トキソイド 0.5 mL を 3 回(初回、3~8 週後、12~18 カ月後。3 回目は 2 回目接種から 6 カ月以上の間隔を開ければ接種可)皮下または筋肉内に接種する。その後は、抗体の減衰を考慮して 10 年毎に 1 回沈降破傷風トキソイドの追加接種を行う。小児期に DTaP-IPV、DTaP ワクチンまたは DT ワクチンの接種を受けている場合には、原則として、沈降破傷風トキソイドを使用する(DT を用いる場合の 1 回接種量は、局所反応出現の可能性を考慮して 1 回 0.1 mL とする)。抗体の減衰を考慮して 10 年毎に 1 回破傷風トキソイドの追加接種を行う。

4. 新型コロナワクチン、インフルエンザワクチン

金井 信一郎

信州大学医学部附属病院感染制御室

新型コロナワクチンはわが国では 2021 年 2 月に始まり、mRNA ワクチンを中心とする新型コロナワクチンは高い効果を示し、感染防止に大きく貢献した。しかし、mRNA ワクチン初回(1 回目・2 回目)接種から数カ月たつと発症予防効果が減衰することも明らかになり、2021 年 12 月以降 2023 年夏までに、起源株ワクチン、2 価ワクチン(起源株/オミクロン株 BA.1 もしくは起源株/オミクロン株 BA.4-5)で 3 回目以降(最大 6 回)の接種が行われてきた。さらに 2023 年秋冬接種としてオミクロン XBB.1 系統株 1 価ワクチンが接種される予定である。オミクロン株対応 2 価ワクチンにおいても、接種後 6 カ月以上が経過する時点では、従来型ワクチンでみられたように発症予防効果が低下していることが予想される。また、従来型ワクチンでは重症化予防効果は半年から 1 年は維持されることが知られていたが、オミクロン株の変異のスピードが速く、重症化予防効果の低下が懸念されており、オミクロン XBB.1 系統株 1 価ワクチンの効果が期待される。mRNA ワクチンの安全性については、副反応として注射部位の疼痛などの局所反応、倦怠感、頭痛、発熱などの全身反応が高頻度に見られる。その他、10~20 代男性に心筋炎・心膜炎が比較的多くみられること、リンパ節腫脹や帯状疱疹のリスク比の上昇が報告されている。

重症化予防の観点から重症化リスクの高い 65 歳以上の高齢者や基礎疾患を有する者や免疫不全者、これらに対応する医療従事者、福祉施設従事者を中心に接種が推奨される。WHO では 2023 年 3 月に健康な小児に対するワクチン接種は優先順位が低いとしたが、日本小児科学会では国内小児に対する COVID-19 の脅威は依然として存在することから、生後 6 カ月~17 歳のすべての小児に新型コロナワクチン接種を推奨している。

インフルエンザは COVID-19 対策の副次的効果として 2020/21 および 2021/22 シーズンでは例年と比べ非常に小規模に留まった。しかし、2022/23 シーズンでは COVID-

19 流行前に比べると流行規模は小さいが、再拡大が見られた。ワクチン接種は従来から不活化ワクチンで行われ、現在では 4 価(A 型 H1N1、A 型 H3N2、B 型ビクトリア系統、B 型山形系統)で、WHO 推奨株の中から、期待される有効性、ワクチンの供給可能性を踏まえ、製造株が選定され、発育鶏卵で製造されている。ウイルスを鶏卵で複数回増やし、鶏卵での増殖に適応させる馴化(じゅんか)が必要で、この過程で、ウイルスの遺伝子変異が起き、流行株とワクチン株とで、抗原性の乖離が認められる場合がある。インフルエンザの重症化リスクは COVID-19 と同様であるが、インフルエンザワクチンの最も重要な効果は重症化の予防である。有効性は流行株によって大きく異なるが、65 歳以上の高齢者福祉施設に入所している高齢者については 34~55% の発病を阻止し、約 80% の死亡を阻止する効果があったとされている。2023/24 シーズンでは国内で経鼻弱毒生インフルエンザワクチンが 2 歳以上 19 歳未満で使用可能となる見込みである。

若手研究者シンポジウム

1. SARS-CoV-2 感染妊婦における胎盤関門の研究

高田 和秀

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

SARS-CoV-2 感染妊婦では、胎盤組織においてトロホプラストにウイルスゲノムやタンパクが検出される場合がある。一方で子宮内感染は稀であるため、何らかのメカニズムによる胎盤関門がウイルスの母体から胎児への移行を防いでいると考えられる。そこで我々は、*in vitro* 感染実験系や感染胎盤組織を用いて、胎盤関門のメカニズムに関する検討を行った。その結果、複数のトロホプラスト細胞株において SARS-CoV-2 の感染効率は低く、培養上清中へのウイルスの放出は検出されなかった。感染妊婦由来の胎盤組織の *in situ* ハイブリダイゼーションを行ったところ、ウイルスゲノムは検出されるが、複製時に生じる相補鎖が検出されず、SARS-CoV-2 は胎盤組織において abortive infection となっている可能性を見出した。さらに感染胎盤組織に対し Tandem mass tag system を用いたプロテオーム解析により、胎盤関門の本態となる分子候補のスクリーニングを行った。その結果、母体が重症であるにも関わらずウイルスゲノムが検出されなかった非感染胎盤組織において、感染胎盤組織と比べて高発現であったタンパク質が候補として浮上した。このタンパク質は SARS-CoV-2 感染における抗ウイルス作用が報告されており、現在ノックダウンによる感受性の変化等を検討している。本発表では、上記を含め SARS-CoV-2 感染妊婦における胎盤関門に対する最新の検討結果を報告する。

2. 既存薬に依存しない肺アスペルギルス症の制御法に関する研究

犬飼 達也, 中村 茂樹

東京医科大学微生物学分野

環境菌として知られる糸状真菌の中には、免疫力の低下したヒトにおいて深在性真菌症を引き起こして致死的な影響を及ぼすものがある。しかし、真菌がヒトと同じ真核生物であることから副作用の問題の解決が難しく、新規抗真菌薬の開発は滞っている現状がある。さらに近年では、肺アスペルギルス症の原因菌である *Aspergillus fumigatus* の既存抗真菌薬に対して耐性を示す株が環境・患者の両方から分離されており、既存薬を用いた治療に依存しない治療法の開発は急務である。我々は、これまでに病原性糸状菌 *A. fumigatus* の感染宿主環境での増殖機構を明らかにすべく、血清存在下での増殖に必須な遺伝子の同定とその因子の性状解析を行ってきた。さらに、肺アスペルギルス症の新規治療戦略として、生体が本来保有している miRNA を用いた核酸医薬品の開発を目的とし、miRNA が *A. fumigatus* の病原性に及ぼす影響を評価した。本菌のヒト miRNA の導入によって標的である mRNA の分解や翻訳制御が行われ、病原性が低下する結果について考察し、現在構築中である菌体内に miRNA を効率的に導入できるドラッグデリバリーシステム開発の内容を含めて紹介し、これまで取り組んできた *A. fumigatus* の増殖制御に関する研究について議論を深めたい。

3. 市中のヒトにおける薬剤耐性菌の保有実態とその役割

福田 昭

酪農学園大学獣医学群食品衛生学ユニット

薬剤耐性菌は国際的な公衆衛生上の重要課題として認識されている。抗菌薬の使用により薬剤耐性は出現・選択されることから、日本においても抗菌薬が使用されるヒト医療・獣医療分野において薬剤耐性菌サーベイランス、モニタリングが実施されている。しかしながら、医療現場以外からの市中、環境、食品からも薬剤耐性菌は検出され、伝播・拡散と共に、リザーバー、レゼルボアとしての役割も注目されている。

JANIS によると近年、ヒト医療機関における大腸菌などの腸内細菌科細菌におけるセファロスポリン系抗菌薬及びフルオロキノロン系抗菌薬への薬剤耐性割合は増加傾向が見られている。また、耐性クローン（大腸菌 ST131）の存在が問題となっている。

市中のヒトは、抗菌薬曝露が日常的でなく、耐性菌が優位でないことが考えられるが、その保有実態は不明である。そこで、市中健常者における薬剤耐性菌の保有実態を明らかにするため、2013 年から 2019 年に継続的に分離した市中健常者糞便由来大腸菌を用い多様な抗菌薬に対する感受性を含む性状を調べた。その結果、薬剤耐性割合は JANIS

と比べ低値であったものの、セファロスポリン系抗菌薬及びフルオロキノロン系抗菌薬に対する薬剤耐性割合は JANIS と同様の増加傾向が見られた。また、ST131 の分離割合は増加傾向であった。更に、セファロスポリン系抗菌薬耐性もしくはフルオロキノロン系抗菌薬耐性の大腸菌が分離された市中健常者の内、約半数が糞便中の占有大腸菌はセファロスポリン系抗菌薬耐性もしくはフルオロキノロン系抗菌薬耐性ではなかった。このため、薬剤耐性菌を検出する培地（薬剤添加培地等）を用いない場合、耐性菌保有者を見落とす可能性が示された。

ヒトは、市中一院内を双方向的に移動するため、耐性菌の院内からの持ち出し、院内への持ち込みに注意する必要がある。また、医療現場以外における薬剤耐性菌のサーベイランス、モニタリングと制御は重要である。

4. 環境因子からひも解く *Candida* 属の病原性

越川 拓郎^{1,2}, 阿部 雅広², 名木 稔^{2,3}, 定本 聡太², 篠原 孝幸², 小泉 亜未², 大神田 敬¹, 宮崎 義継², 竹村 弘¹

¹聖マリアンナ医科大学医学部微生物学

²国立感染症研究所真菌部

³国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

Candida 属は、皮膚、口腔、消化管、膣などの様々なヒト組織に常在し、血液悪性疾患・糖尿病などの免疫不全患者や医療デバイスを使用している患者に日和見感染症を引き起こす。原因菌種の内訳では *Candida albicans* が最も多いが、近年は *C. albicans* 以外の non-*albicans Candida* による *Candida* 感染症が増加している。しかし、*C. albicans* に対する研究報告は多いが、non-*albicans Candida* における報告は少なく、この領域の研究を進めることは重要性が高いと考えられる。

我々は以前より、ヒト体内の酸素濃度が微好気～嫌気環境であることに着目し、その酸素濃度が *Candida* 属の病原性に影響を与えると推測し、バイオフィーム形成量を病原性の指標として、各酸素濃度による影響を検討してきた。バイオフィーム形成量と酸素濃度の関連性は菌種ごとに大きく異なり、*C. albicans* および *C. parapsilosis* は酸素依存的にバイオフィーム形成量が増加する一方、*C. tropicalis* は低酸素環境においてバイオフィーム形成量が増加することを発見した。また、現在は糖尿病など高血糖状態の患者における *Candida* 感染症を想定し、*C. tropicalis* を中心に、低酸素環境と栄養源である糖濃度が *Candida* 属病原性に与える影響を検証している。基本的には *Candida* 属は糖依存的にバイオフィーム形成量を増大させるが、*C. tropicalis* は好気環境においては糖濃度依存的なバイオフィーム形成量増加が認められず、他の *Candida* 属と異なりヒト生体内を模した低酸素環境でバイオフィーム形成が増大する傾向を認めた。今回のシンポジウムでは、これまで我々が得た環境因子と *Candida* 属病原性に関するデータを提示すると

同時に、今後の展望と臨床への還元の可能性について議論し、理解を深める場にしたい。

日本ファージセラピー研究会共催シンポジウム ファージセラピーの現状と課題

1. ファージ研究における私にとってエポック メイキングなデータ

丹治 保典

早稲田大学総合研究機構ファージセラピー研究所

1996年から2020年までの24年間、東京工業大学で行ったファージに関する研究をこの機に総括しようと思います。私が民間企業から大学に移った1996年に岡山県の小学校で腸管出血性大腸菌 O157:H7 (O157) による患者数468人の集団食中毒が発生し、2名の児童が死亡しました。公共下水処理場流入水や家畜の糞便を収集し大腸菌 O157 の潜在的存在を調べたところ、シガ毒素を含む O157 関連タンパク質をコードする遺伝子が高頻度で検出されました。同時に O157 に感染するファージを数多くスクリーニングすることができ、O157 をファージで制御する研究を開始しました。豚糞便からスクリーニングし PP01 と名付けたファージは O157 の外膜タンパク Omp-C をレセプターとしていました。しかし、O157 と PP01 を共培養すると Omp-C 欠損 O157 が PP01 耐性菌として出現しました。レセプターを異にする三種のファージ混合液（カクテル）を使用することでファージ耐性菌の出現を抑制することができました。ファージセラピーにはカクテルの調合が必須です。O157 に治療薬として用いる抗生剤（ホスホマイシン：FOM）をその MIC（最小生育阻止濃度）以上の濃度で添加すると、O157 はすぐに FOM に耐性化しました。しかし、PP01 と FOM を同時に添加すると、ファージと抗生剤に耐性化することはありませんでした。ファージと抗生剤には相乗効果があります。PP01 のキャプシドは外来タンパク発現のプラットフォームとして利用することができ、GFP を発現することで宿主（O157）の検出を、酵素を発現することで酵素活性を持ったファージを、抗原を発現することでファージワクチンをそれぞれ創製することができました。ファージのキャプシドは外来タンパク質を発現するためのプラットフォームとして利用できます。

搾乳の際、乳牛の乳頭から細菌が感染し乳房に炎症を起こす牛乳房炎は酪農家にとって経済的損失を伴う疾患で、その経済的な損失は酪農家1軒あたり149万円と報告されています。牛乳房炎起因細菌の中でも治療が困難で慢性化しやすい黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) を罹患牛の乳汁から複数スクリーニングし、それら *S. aureus* を用いてファージのスクリーニングを行いました。主に都市下水流入水から約50種の *S. aureus* 特異的ファージを得ることができました。φSA012 と命名したファージは北海道の乳房炎罹患牛から分離された *S. aureus* の多くに感染性を示しました。

φSA012 は *S. aureus* の壁タイコ酸 (Wall teichoic acid) をレセプターとして用い感染します。*S. aureus* は乳汁の IgG 依存的に凝集体を形成することで抗生剤やファージの攻撃を回避し、乳房の炎症が慢性化しやすいことが示唆されました。

2. 難治性細菌感染症の克服に向けたファージ創薬

崔 龍洙

自治医科大学医学部感染・免疫学講座

細菌感染症の抗菌治療において、我々は長い間抗菌薬に頼り切ってきました。しかし、現在では耐性菌の出現と広がり直面し、新たなアプローチによる抗菌治療薬の創成が急務となっています。このような状況下で、ファージを利用した抗菌療法（ファージセラピー）が欧米を中心に研究されています。最近、私達もファージを利用した感染症創薬研究を進め、耐性菌を選択的に殺菌できるファージ製剤の開発に成功しました（特許第6923862号、国際特願 PCT/JP2019/16801）(Kiga K. et al. Nat Commun. 2020)。この過程で、様々なファージ技術が生み出され、ファージの改変が可能になりました。特に、ファージゲノムの欠損を引き起こすことで、非増殖性のファージを作成し、ファージ製剤の生物学的安全性を向上させることができました。また、ファージに任意の遺伝子やタンパク質を組み込むことで、ファージのヒト組織や細胞への指向性、殺菌活性、体内での安定性などを向上させることも可能となりました。本発表では、「革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST, R3-R8)」において採択された現在進行中の課題とその進捗について紹介いたします。

本研究課題で私たちは、1) ファージの探索研究と外来性遺伝子搭載技術の開発に取り組んでいます。新たなファージを同定し、その特性や応用性を評価するとともに、外来性遺伝子搭載技術を用いてファージに特定の遺伝子やタンパク質を組み込む手法を開発しています。また、2) 薬剤耐性菌、バイオフィーム形成細菌、細胞内寄生細菌を対象とした抗菌技術の研究を進めています。耐性菌に対しては、耐性メカニズムに対抗するファージ製剤の開発に取り組んでいます。また、バイオフィーム形成細菌に対しては、ファージのバイオフィーム標的型殺菌効果を研究し、効果的な攪乱方法を模索しています。さらに、細胞内寄生細菌に対しては、合成ファージの特異的な効果を評価し、細胞内へのアクセスや増殖制御を含むファージ製剤の開発に取り組んでいます。更に、ファージを用いたワクチン開発にも取り組んでいます。以上の研究を通じて、ファージを新たな創薬モダリティとして活用し、従来の抗菌薬では対処困難な細菌感染症に対して有効な医薬品の開発を目指しています。

3. ファージセラピーの実用化へ～獣医療における臨床試験から見えてきたもの～

岩野 英知¹, 藤木 純平^{1,2}, 中村 暢宏^{1,3}

¹酪農学園大学獣医学類獣医生化学ユニット

²カリフォルニア大学サンディエゴ校

³国立感染症研究所治療薬・ワクチン開発研究センター

抗生物質に耐性を獲得した薬剤耐性菌は着実に広がっており、このまま何も対処しないと2050年にはガンの死亡者を超えて年間に1,000万人以上の死者が出ると予測されている。その対策の切り札として細菌に感染するウイルスであるバクテリオファージ（ファージ）を用いたファージセラピーが注目されている。ファージセラピーは抗生物質より古くから細菌感染症治療に用いられ、特に東欧諸国では盛んに行われてきた治療法である。近年、多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* の感染による危篤状態からファージセラピーにより復帰したパターンソン症例 (*Antimicrob Agents Chemother.* 2017 61(10): e00954-17)や、嚢胞性線維症 (cystic fibrosis) における遺伝子改変ファージの応用例 (*Nature Medicine* 25, 730-733) などが報告され、世界中でファージ製剤の開発や実用化の動きが活発に行われている。

ファージの実用化においては様々な課題があるが、特に細菌のファージ耐性化に対する解決策をどのように考えるかという点は重要である。遺伝子の変異を伴う細菌のファージ耐性化は、そのトレードオフにより我々にとって有利となる細菌の表現系の変化を引き起こすことが知られている（薬剤感受性の亢進や病原性の低減など）。本発表では、ファージセラピーの現状と実用化への様々な課題、そして我々が行った犬の難治性細菌感染症への臨床試験の成功結果を通して、ファージセラピーの臨床応用の利点と課題について解説していく予定である。ファージセラピーの実用化に向けて、細菌とファージの多様性、そして感染メカニズムの深い理解、さらにどのような疾患へ応用して行くか、そのような点を考慮しながら臨床試験を積み重ねて行くことが必要であると考えている。

細菌とファージ、それぞれおよそ30億年にわたり地球上で共進化を遂げて生き延びてきた歴史があり、そのシステムをうまく利用する戦略によりファージセラピーの実用化が見えてくるのではと考えている。

4. 眼細菌感染症へのファージ療法の臨床応用を目指して

福田 憲¹, 岸本 達真¹, 石田 わか¹, 内山 淳平²,

松崎 茂展³, 山城 健児¹

¹高知大学医学部眼科学講座

²岡山大学医学部病原細菌学

³高知学園大学健康科学部臨床検査学科

眼組織は体表に位置し外界と接しているため、常に微生物やアレルゲンなどの外界からの異物・病原体に曝露される。従って感染性疾患やアレルギーが生じやすく、眼細菌

感染症は依然として全世界で失明の原因疾患の一つである。眼細菌感染症は主に角結膜などの眼表面と眼内の感染症の二つに大別されるが、眼表面の角膜感染症はコンタクトレンズ装用者の増加、眼内炎は白内障などの内眼手術の増加に伴い患者数が増加している。

眼球の役割は視覚であるが、レンズの役割を担う角膜やフィルムとしての役割を担う網膜などに感染が生じると、たとえ抗微生物薬で治療できたとしても組織が障害され瘢痕化すると視機能は回復しない。したがって眼細菌感染症の治療においては、速やかな除菌と組織障害を最小に留めることが重要である。

また眼細菌感染症も他臓器と同様に起炎菌の薬剤耐性化が進んでおり、抗菌薬では難治な症例が増加している。また内眼手術後の眼内炎の予防目的で投与された抗菌薬による重篤な網膜血管炎が多数報告された。したがって眼細菌感染症の治療においても抗菌薬に代わる新規細菌感染症治療薬の開発が急務である。

これらの現在の眼細菌感染症治療の問題点を解決できる可能性を有するのが、バクテリオファージを用いたファージ療法であると言える。我々は動物実験において重症コンタクトレンズ関連角膜炎において重要な起炎菌である緑膿菌性角膜炎に対するファージの点眼療法の効果を示した。また術後眼内炎の起炎菌で最も視力予後の悪い腸球菌による眼内炎に対し、眼内へのファージの投与による治療および予防効果について示した。これらの一連の研究からファージ療法は眼細菌感染症の治療薬に適していることが明らかとなった。まずファージは抗菌薬よりも迅速に除菌可能であり、病原微生物による組織障害を最小限に抑える可能性がある。次にファージは抗菌薬の効果が少ない薬剤耐性菌に対しても有効である。またファージ療法の臨床応用を考えた時に、drug delivery の観点から眼細菌感染症への応用は比較的容易であると考えられる。すなわち眼表面の感染の場合は点眼や眼軟膏などにより、眼内炎においては閉鎖空間である硝子体への投与によりファージを病巣局所へ届けられることができる。また術後眼内炎予防に関しては抗菌薬よりも眼内に長く留まるために、より長期間の効果が望める可能性がある。さらにファージはヒト細胞に対して感染しないため、副作用の少ない治療薬であると言える。しかしながらファージ療法を患者さんのもとへ届けるためにはまだまだ解決すべき問題点が多くある。

本講演ではファージ療法の眼細菌感染症に対する応用研究と社会実装にいたるまでの問題点について述べる。

新薬シンポジウム イサブコナゾニウム硫酸塩

1. イサブコナゾールの概要とその特徴

亀井 克彦

石巻赤十字病院感染症内科/千葉大学真菌医学研究センター・附属病院感染症内科

イサブコナゾール（クレセンバ）は本年3月に保険収載された深在性真菌用の抗真菌薬で、ポリコナゾール、イトラコナゾールなどと同じトリアゾール系に属します。その主な特徴は1) 広い抗菌スペクトラム、2) 高い臓器移行性、3) 豊富な剤型、4) 少ない副作用にあります。

まず抗菌スペクトラムでは、カンジダ、クリプト、アスペルギルスはもちろんのことムーコルまでカバーしており、この点で現在アゾールとしてはボサコナゾールと並んで最大の抗菌スペクトラムを持っているといえるでしょう。たとえばアスペルギルスでは *Aspergillus fumigatus* を始めとする主要菌種に強い抗菌力を示しています（他のアゾール薬と同じく *A. niger* を除く）。発熱性好中球減少症（FN）に伴う肺炎ではアスペルギルス症とムーコル症の鑑別が必ずしも容易ではありませんが、このような状況は、両方の疾患に適応のあるイサブコナゾールの威力が発揮しやすい場面と考えられます。

臓器移行性では、肺など他の主要臓器に高濃度で分布しますが、特に抗真菌薬が概して苦手とする中枢神経系への移行がきわめて優れているのは大きなメリットであり、これは近似した抗菌スペクトラムを持つボサコナゾールが移行性が低いことと対照的です。これによりアスペルギルスあるいはムーコルによる侵襲性副鼻腔感染や眼窩先端症候群などでも威力を発揮することが期待されます。もちろん、クリプトコッカスによる脳髄膜炎に対しても同様です。

剤型では内服用のカプセル剤と静注用製剤がありますが、経口薬は高い bioavailability を持ち、食事の影響をほとんど受けません。さらに副作用の点では、ポリコナゾールで問題となりがちな視力障害、精神症状、光線過敏症などといった副作用が見られないことはもちろん、他のアゾール薬でもしばしば問題となる肝障害が少ないという点が大きな特徴と考えられます。また、アゾール薬の静注用製剤ではしばしば cyclodextrin が包接されており、腎機能障害時における蓄積が問題となりますが、本剤は包接されておらずこの点も安心です。また、他のアゾール薬でしばしば問題となる QT 延長が見られないというのも大きなメリットでしょう。その他、ポリコナゾールで事実上必須である TDM が不要であること、さらには薬剤の代謝に深く関係する cytochrome P450 との関係から、アゾール薬で問題になる併用禁忌や注意が比較的少ないというのも特徴です。

基礎の面からの注意点としては、たとえば一部の *A. fumigatus* で問題になっているアゾール耐性株では、既存のアゾールと交叉耐性を示す場合があります。また、カンジダに対しては *in vitro* である程度の活性が認められるものの、臨床効果ではカンディン系薬剤に対する非劣勢が確認できず、カンジダ症は適応となっていません。本剤に限らず、抗真菌薬投与に当たっては出来るだけ MIC を確認したいところですが、本剤はわが国で頻用されている薬剤感受性測定キットにはまだ搭載されていないのが残念なところです。

本セッションでは基礎的な面を中心に、イサブコナゾールの特徴を明らかにしたいと思います。

2. 慢性肺アスペルギルス症に対するイサブコナゾニウム硫酸塩の有効性および安全性

永井 英明

東京病院呼吸器センター

アスペルギルス属は自然環境内に最も普遍的に存在する真菌群の1つであり、深在性真菌症の原因菌として重要である。慢性肺アスペルギルス症（CPA）のほとんどは基礎疾患を有し、陳旧性肺結核、肺非結核性抗酸菌症、間質性肺炎、COPD、肺嚢胞症、胸部外科手術後、気管支拡張症などに見られる空洞性病変、嚢胞性病変、気管支拡張性病変等の病理形態学的な変化を基礎として、同部にアスペルギルスが定着し二次的に発症する。単純性肺アスペルギローマと慢性進行性肺アスペルギルス症に分類されている。長期間無症状の症例もあるが、経過中に咳嗽、喀痰、体重減少、全身倦怠感等が出現し、炎症反応が強くなる場合がある。血痰・咯血が出現しやすく、血痰のコントロールに苦慮する症例が多くみられ、時に大量咯血のため咯血死することもある。胸部X線写真では、空洞近傍の胸膜肥厚、空洞壁の肥厚、空洞周囲の浸潤影、鏡面形成、空洞内の真菌球がみられることがあり、特徴的な胸部X線写真だけでも比較的容易に診断できるが、血清学的検査、喀痰培養、気管支鏡検査等で診断を行う。肺真菌症の治療薬には、アムホテリシンB、エキノキャンディン系薬、アゾール系薬などがある。アゾール系薬としてはイトラコナゾール、ポリコナゾール（VRCZ）、ボサコナゾールがあるが、イサブコナゾニウム硫酸塩（イサブコナゾール：ISCZ）が本年4月に発売されたので、日本人における同薬のCPAに対する有効性と安全性について概説する。日本人の深在性真菌症患者を対象に、ISCZの有効性と安全性を評価する無作為化非盲検試験（ClinicalTrials.gov, NCT03471988）が実施された。コホートAでは、アスペルギルス症患者（CPAおよび侵襲性アスペルギルス症）に対して、ISCZとVRCZを2:1の割合で無作為に割り付けた。コホートBでは、クリプトコッカス症とムーコル症の患者をISCZに割り付け、最大84日間の治療が行われた。総合結果は42日目と84日目、および治療終了時（EOT）の臨床的、放射線学的、細菌学的効果によって評価された。合計103人の患者が登録され、試験薬が投与された。CPA患者（ISCZ群：52例およびVRCZ群：27例）におけるEOT時の奏効率はISCZ群82.7%、VRCZ群77.8%であった。クリプトコッカス症患者の奏効率（10例、ISCZ群のみ）は90.0%であった。ISCZは侵襲性アスペルギルス症患者3人中1人、ムーコル症患者3人中1人に奏功した。安全性評価ではCPA患者における有害事象の発現率は両群で同様であった。CPA患者における副作用はISCZ投与群32例（61.5%）およびVRCZ投与群23例（85.2%）であっ

た。これらのデータより、ISCZは日本人CPAおよびクリプトコッカス症患者において有効で安全であることが確認された。

3. 血液疾患患者におけるイサブコナゾニウム硫酸塩の位置付け

荒岡 秀樹

虎の門病院臨床感染症科

イサブコナゾニウム硫酸塩（以下、イサブコナゾール）は、後述する真菌症の治療薬として日本において上市された。適応疾患は、アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性進行性肺アスペルギルス症、単純性肺アスペルギローマ）、ムーコル症、クリプトコックス症（肺クリプトコックス症、播種性クリプトコックス症（クリプトコックス脳髄膜炎を含む））となっている。

イサブコナゾールは侵襲性アスペルギルス症をはじめとした侵襲性糸状菌感染症の治療においてボリコナゾールと比較して非劣性を示し（Lancet. 2016；387（10020）：760-9.），さらにボリコナゾールが無効であるムーコル症に対する治療効果も期待できることから、血液疾患患者における侵襲性真菌感染症の治療薬としての位置付けが各種ガイドラインにおいても高い。

本シンポジウムでは、イサブコナゾールについて、血液疾患患者における各種ガイドラインのまとめ、気をつけるべき副作用、薬剤相互作用、肝機能腎機能低下時の対応、投与中の注意点など、臨床現場で役立つ情報をまとめたい。

共催シンポジウム 今冬の発熱診療に向けてのアップデート：インタラクティブセッション

1. インフルエンザ感染症の臨床・疫学的アップデート 2023

青木 洋介

佐賀大学医学部国際医療学講座・臨床感染症学分野

■ウイルス感染症の制御

インフルエンザウイルスおよびコロナウイルスに代表される呼吸器RNAウイルス感染症の流行動態は、1) ウイルス排出期間の短縮、2) 伝播機会、3) 伝播効率の低減、および4) 宿主免疫能の獲得・増強、の4因子によって制御される。この中で、 R_e （実効再生産指数）をより小さくすることに大きく貢献するのが1)を可能とする唯一のintervention、即ち、「有効な抗ウイルス薬の投与」である。体内のウイルス量が減少することにより臨床症状が二次的に改善することのみでなく、周囲へのウイルス拡散を抑制することによる疫学的効果もたらされる意義は大きい。

■パロキサビル・マルボキシル（以下、パロキサビル）

mRNA転写の初期段階の律速酵素であるendonucleaseの作用を阻害するパロキサビルは、インフルエンザウイルス排出低減効果においてneuraminidase阻害剤（NAI）よ

りも優れていることが複数の臨床研究で確認されている。臨床効果はNAIと同等、あるいは、B型ではパロキサビルが優れており、更に、予防内服により家庭内伝播が抑制されることが報告されている。数理モデル分野の研究でも、パロキサビル投与による流行動態の緩和効果が期待されている。

■Endonucleaseのアミノ酸変異について

本剤による治療経過中にendonucleaseの38番目のアミノ酸に変異を有する（I38x）ウイルスが少量ながら一定の割合で分離されることが当初より医療界の内外で取り上げられ、このことが、アミノ酸変異に伴う臨床的影響の実態が不明のまま、本剤が臨床現場で活用されることに抑制的に働いた。しかし、更なる国内外の臨床研究において、I38x変異が分離された事例では初期症状の改善の遅れや、ウイルス排出期間が延長する事例が認められるが、その後の臨床経過は変異の認められないウイルスによる場合と同様であることが確認されている。現在までのところ、本剤投与が500万人を越えた発売早期の時期をふくめ、I38X変異を有するウイルスの割合はNAIと同等に低いことが薬剤耐性サーベイランスで確認されている。また、インフルエンザウイルスの100%がアマンタジン耐性を示していることと対照的に、I38x変異株が非常に少ないことは、この変異自体がインフルエンザウイルスのfitnessに阻害的に働いている可能性も示唆される。

■パロキサビルの臨床的活用

日本感染症学会インフルエンザ委員会ではパロキサビルを適正かつ有効に活用することの意義を確認する視点で2019年以降の各臨床研究の結果を吟味し、2023年4月にそれまでの提言を改訂した。詳細は本講演で触れるが、免疫抑制状態にある患者、および12歳未満の小児における本剤の有効活用についても、今後の臨床研究において見解が示されることが期待される。

2. COVID-19の薬物治療と抗SARS-CoV-2ウイルス薬の役割

藤倉 雄二

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

2019年に出現したCOVID-19は、2023年5月に感染症法上の5類に移行した後も、依然として社会・医療に大きな影響を残している。ワクチンが広く用いられている現在でも特別な治療を有する症例に遭遇することがあり、この新たな疾患は日常臨床において今後も注目する必要がある。治療においては、COVID-19流行当初は病態への理解も今ほど十分ではなく、また特異的治療薬もなかったため、抗レトロウイルス薬など様々な治療が行われてきた。その後エビデンスの確立とともに少しずつ整理され、現在では、病態に応じ、抗ウイルス薬、抗炎症薬、抗凝固薬など複数クラスの薬剤が使用されている。

COVID-19ではウイルスによる直接的な細胞傷害に加え、過剰な炎症が惹起されサイトカインの過剰産生がおこりやすい。この場合、サイトカイン放出症候群に類似する臨床的特徴がみられ、肺については急性呼吸窮迫症候群(ARDS)を呈するとともに、そこに血栓傾向などが加わることで重篤な病態を形成する。これらの反応はCOVID-19だけでなく、重症インフルエンザウイルス肺炎などでもみられる病態と類似している。このような過剰な炎症カスケードに伴う重篤な病態形成は、感染早期の抗ウイルス薬投与によるウイルスコントロールにより発生を抑制できる可能性がある。

抗SARS-CoV-2ウイルス薬の臨床効果は、①重症化・死亡抑制、②臨床症状改善、③ウイルス抑制、④後遺症(long COVID)抑制など様々な視点から考えることができる。オミクロン流行以前は各種薬剤の臨床効果は主に重症化・死亡抑制が最重要視されていた。現在使用されている多くの薬剤のエビデンスは重症化・死亡抑制などをもとに構築されてきたが、オミクロン流行およびワクチンの普及により死亡率が低く推移している現在では、重症化・死亡抑制よりも症状改善効果の方がより実臨床に即している評価指標かもしれない。また、特に核酸アナログなどはウイルス排出減少効果に優れており、感染拡大に何らかの効果が期待できる可能性はあるが、この点については今後のエビデンス蓄積が待たれる。long-COVIDの抑制効果については、すでに複数のエビデンスが蓄積されている。

現在では経口薬、静注薬など複数の薬剤が使用可能であり、作用機序や適応も異なる。本講演では病態の整理を行いながら、抗SARS-CoV-2ウイルス薬の現状として、現在使用可能な薬剤の分類、その作用機序、エビデンス、使用対象などを整理し、日々遭遇する患者に対しどのような考え方で薬剤を投与するのが最も効果的なのかを検討することを目的とする。

感染症専門医制度ベーシックレクチャー

1. HIV診療の現状と展望：新たな治療薬を使いこなす

谷口 俊文

千葉大学医学部附属病院感染制御部・感染症内科

HIV感染症の治療は、これまでに数多くの進歩を遂げてきた。AZTの有効性が示された時には大きな希望がもたらされたが、単一の薬剤では容易に耐性を獲得することがわかった。このため、異なる作用機序を持つ複数の薬剤を組み合わせることで、ウイルスの変異と耐性獲得を抑制することが可能となった。3剤併用療法によりHIV感染症の治療は大きく前進した。

しかし、近年では、2剤併用療法が新たな治療選択肢として出現している。特に、3TCは2剤併用療法におけるジェネティック・バリアのペアとして再評価された。3TC

による単剤治療はM184Vの変異が入り耐性を示すがウイルスの複製力が低下してウイルス量を抑制する。インテグラーゼ阻害薬を中心とした2剤併用療法は3剤併用療法と比較して非劣性を示し、条件付きではあるがガイドラインで第一選択薬として掲載された。

さらに、HIV感染症の治療においては、近年、長時間作用型の注射薬が注目されている。これらの治療法は、日常的な薬物服用の負担を軽減し、治療の遵守を向上させる可能性がある。現時点で、cabotegravir/rilpivirine (LA-CAB/RPV)が唯一の長時間作用型注射可能なARVレジメンとして認可されている。またパイプラインとしても新たな長時間作用型の注射薬が登場してきている。

以上のように、HIV感染症の治療は絶えず進化し続けており、新たな治療法や薬剤の開発が進行中である。治療の選択肢が増えることで、患者の生活の質を向上させ、HIV感染症の全体的なマネジメントを改善することが期待される。

2. 結核、非結核性抗酸菌感染症診療の基本

長谷川 直樹

慶應義塾大学医学部感染症学

日本専門医機構が認定する日本感染症学会専門医には、機構より抗酸菌感染症についての知識を習得していることが求められる。抗酸菌感染症には、呼吸器感染症という印象があるが、実際には、結核、非結核性抗酸菌(nontuberculous mycobacteria: NTM)症とも全身の臓器に病変を作る全身感染症と認識することが重要である。抗酸菌は同一の起源から進化の過程で結核菌群とNTM群に分かれ、細菌学的にも、惹起される感染症の臨床像も異なる。かつて国民病と言われたわが国の結核は、2022年には人口10万対の罹患率が初めて10を下回り、ついに低蔓延国となった。これは結核が次第に日常的に遭遇する機会がどんどん減ってゆくこと、診療経験豊富な医師が減少することを示唆する。一方、就労・留学・就学から観光にいたるまで、今後ますますインバウンドの増加が予想される。結核は未だ世界最大の感染症であり、入国者には結核高蔓延国出身者は多く肺外結核も稀ではない。人の流れの動向にも十分に配慮しながら、疫学情報、感染から発病にいたる病態、診断、治療、そして感染対策についてエキスパートとして知っておくべき点をあげる。一方NTMは、環境常在菌であり皆常に曝露されている。以前は肺結核後に合併する二次的な慢性呼吸器感染症が主であったが、1980年代以降になり、高度に細胞性免疫が低下したHIV感染者や生物学的製剤使用例に合併する播種性感染症としても注目され、最近では医療に伴う皮膚軟部・深部感染症として、さらにアジア領域に多いγインターフェロンに対する自己抗体保有者に合併する播種性感染症なども知られている。一方、最近増加傾向が著しく日常診療でも遭遇する機会が増えているのが、明らかな免疫異常のない中高年のやせ型女性に

好発する肺非結核性抗酸菌症である。経過は長く、病原性も高くないため診断されても治療の要否については個別に判断するが、検査診断法、治療法も菌種ごとに異なるため、主要な原因菌について理解しておくことは重要である。結核、NTM 症ともに他の感染症と同様、検査技術の進歩により新たな診断法も導入されてきた。また、他の感染症に比べると、新規薬剤及び drug repositioning、新規レジメンの開発は活発であり、最適な治療も年々変化している領域である。かつての肺結核が中心で患者を特定の病院・病棟で管理する時代の終焉は近く、人から人に感染しない NTM 症にはどこでも遭遇する機会がある。今後、抗酸菌感染症について感染症専門医がコンサルトを受ける機会はますます増えることが予想される。未だその病態には不明の点が多く、感染症専門医にとっても重要な基礎・臨床の研究テーマであるが、日常臨床に必要な知識を学ぶ機会にできれば幸いである。

3. 内科医のための小児感染症診察の基本

伊藤 嘉規

日本大学医学部小児科学分野

感染症診療の基本は、患者背景や重症度を評価しながら、感染臓器・感染巣を想定・特定し、原因微生物を想定・同定し、効果的な抗微生物薬を開始することである。こうした原則は、すべての診療科における感染症診療に共通である。一方、患者背景としての「年齢」は重要な因子であり、内科領域と小児科領域では頻度の高い起因微生物は異なってくる。1) 小児期全般の傾向として、ウイルスが起因微生物としての頻度が高いことが挙げられる。そのため、empiric な抗菌薬投与が必要な場面は限られる。2) 小児期の中でも、新生児期、乳児期、幼児期と急性感染症において注意すべき起因微生物が大きく異なる。髄膜炎・脳炎、肺炎、菌血症・敗血症などの小児期の代表的な重症急性感染症診療においては、年齢による起因微生物の知識が欠かせない。3) 小児の感染症診療では、流行する感染症の疫学的情報が必須である。近年、RS ウイルスの流行が大きく変化したこと、新型コロナウイルス感染症対策により感染症の疫学が大きな影響をうけたことが特に注意に値する。4) 小児期では、先天的な要因による感染症を考慮する必要がある。臓器としては、尿路感染症であり、膀胱尿管逆流・腎盂尿管移行部狭窄などの尿流障害を念頭において診療する。頻度は低いが、免疫不全症状群を背景とした感染症が存在する。早産・低出生体重も留意すべき因子である。成人診療において留意すべき、患者背景としての基礎疾患の概略が大きく異なる。5) 病原微生物により、新生児・乳児期に限り重症化しやすいもの、初感染と再感染では臨床像が異なるものがあり、百日咳や RS ウイルスはその代表である。6) 予防接種標準スケジュールの変化に伴う発症頻度の変化、予防接種歴によるリスクの差異が存在する。7) 新生児乳児期における活気のなさ、機嫌の悪さなど非

特異的な症状が相対的に多く、保護者からの詳細な情報が診療に欠かせない。8) 臨床検体採取が全般的に困難である。小児期の気道感染症診療では喀痰採取はできず、血培も 2 セット採取できない場合が多い。採取血液量が少ないため、病原体検索に制限を受ける場合が少なくない。9) 使用できる抗微生物薬（特に抗菌薬）が制限されている。新生児に対する、セフトリアキソン・ST 合剤の使用、小児へのキノロン系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬の使用は、専門的な判断が必要となる。小児感染症診療における以上のような特徴に加え、近年の感染症における疫学的な変化、予防接種スケジュール、母子感染 (TORCH 症候群) の紹介も交えて、小児感染症診療の全体像・ポイントを概説したい。

第 430 回 ICD 講習会

1. クリニックなどの外来で注意すべき感染症

三崎 貴子

川崎市健康安全研究所

新型コロナウイルス感染症は、わが国においては 2020 年 1 月に初めての患者が報告されて以来、概ね 3 年にわたって大きな流行を繰り返してきた。新型コロナウイルス感染症の飛沫・接触感染予防対策としてのマスク着用や手指衛生、水際対策としての渡航や入国の制限は、図らずも呼吸器感染症を中心とした他の多くの感染症の発生を抑制することになった。この 3 年間、インフルエンザを始めとする多くの流行性疾患が鳴りを潜め、外来における感染症の診断は、コロナ陽性か陰性かのみで判断されるケースさえあった。

その後、徐々に世界的な流行は収まり、国連世界保健機関 (WHO) は「この病気がもはや世界の脅威でないことを意味するものではない」と強調した上で、2023 年 5 月 3 日に、公衆衛生上の緊急事態としての新型コロナウイルス感染症の終息を宣言した。わが国においても、新型コロナウイルス感染症による入国制限などの水際措置を、当初予定していた 5 月 8 日以降から前倒し、2023 年 4 月 28 日をもって終了した。また、新型インフルエンザ等感染症に分類されていた新型コロナウイルス感染症は、2023 年 5 月 8 日から 5 類感染症に変更され、感染症そのものに対する意識も徐々に流行前に戻りつつある。

3 年間、SARS-CoV-2 以外の病原体にあまり晒されることなく、ある程度は感染症対策を徹底して過ごしてきたことにより、我々の免疫にも少なからず変化が見られると考えられる。実際に、2021 年及び 2022 年には、新型コロナウイルス感染症の流行中にも関わらず RS ウイルス感染症が好発年齢より高い年齢群で流行し、RS ウイルスの曝露を受けていない年長児が集団で罹患したのではないかと推測された。外出自粛等の影響を受けて低下しつつある定期予防接種の接種率も、今後の感染症流行に深刻な影響をも

たらずのではないかと危惧されている。海外では既に、麻疹含有ワクチンの接種率低下から、麻疹の報告数が急速に増加している地域もある。

with コロナ時代に発熱患者を診療する際には、これらの背景を考慮して診療にあたる必要があると考える。発熱を来す疾患は感染症が圧倒的に多いことから、病歴の詳細な聴取は言うまでもないが、特に「どの臓器・部位に」感染を起こしているかに注目して聞き出し、その臓器・部位に症状があることを確認する基本的な作業は必須である。これで説明がつかない場合は、これらの前提が崩れるような状況を考慮して診療にあたることがセオリーと言われている。特に with コロナ時代は、渡航歴、性交渉歴など外因性を示唆する患者背景や、ワクチン接種歴など個人レベルでの背景、季節性の流行や海外における感染症の発生などの周辺状況が重要となるのではないかと推察される。同時に、診察室での感染対策も事前に検討しておき、患者の診療のみならず医療従事者が自分自身を守る対策も講じておく必要があると考える。

2. 高齢者施設で注意すべき感染症

遠藤 史郎

東北医科薬科大学医学部感染症学教室

「総人口に占める 65 歳以上の割合」を高齢化率といい、わが国では、2022 年 9 月時点にて 3,627 万人と推計されており、総人口に占める割合は 29.1% と過去最高となっている。高齢化率が 7% を超えると「高齢化社会」、14% を超えると「高齢社会」、21% を超えると「超高齢社会」と定義されており、すでに「超高齢社会」へ突入している。高齢者人口は 2042 年にピークを迎えその後減少していく事が予測されているが、しばらくは高い状況が続くことが予測されている。このような背景から、今後も高齢者介護施設の入居需要は高く、施設内での感染対策は継続していくことが必要である。一方で、COVID-19 の流行から感染症は施設を超えて地域内にあるいは地域を超えて伝播することを改めて学んだことから、病院内だけでなく、高齢者施設を含めた地域全体での感染対策が求められている。しかしながら、高齢者施設において、急性期病院と同じ対応を行うことは、ハード・ソフトの面からも困難であることから、高齢者施設の特徴、あるいは、施設ごとの特徴を把握し、一定の線引きに関してアドバイスすることが必要になる。

介護施設には、免疫力の低下した高齢者が集団生活をする場所という特殊性がある。また、施設で働くスタッフの多くは感染症に関連する勉強を行なう機会が少ない。実際に施設でアンケート調査を行なってみると、入職後に感染症に関連する勉強の機会は 1 年間に 1 回以下というスタッフが約半数を占めていた。このような状況から、介護施設では一旦感染症が発生し、対応が遅れた場合には、感染拡大が容易に起こり得ることが想定され、その感染拡大によ

り急性期病院の病床がひっ迫することもあり得る。

高齢者介護施設には複数の種類があり、入居者の身体状況に応じて利用可能な施設が異なっている。その中で多くを占めるのが、介護老人保健施設、特別養護老人ホーム、認知症グループホームの 3 形態である。この 3 施設の社会的位置付けは「病院と家庭の中間に位置する施設」である。施設毎に特徴があり「介護老人保健施設」は療養型の医療施設に近い性格を有しており、看護・医学的管理下での介護・機能訓練を目的に入所する施設である。一方で「認知症グループホーム」は家庭環境に近い性格を有しており、家庭的環境下での介護・共同生活を目的に入所する施設である。また、上記 2 施設の中間に位置するのが「特別養護老人ホーム」であり、日常生活における介護・機能訓練・健康管理を目的に入所する施設である。さらに各施設間の違いは医療提供体制にも表れている。したがって、本講演では施設特性に応じた、介護施設スタッフへの負担が少ない感染症対策について考えてみたい。

3. 急性期医療機関で注意すべき感染症

倉井 大輔

杏林大学医学部感染症科・感染制御部

急性期病院では、緊急性の高い症状を訴える患者の診断・治療を行う。入院前に感染症の罹患を疑っていない患者でも、入院後に感染症の診断がされることをしばしば経験する。また、感染対策の意識が職員間で共有できないと、院内感染を拡大させる危険がある。医療者個人の感染対策の知識や行動を向上させることは重要だが、組織として規則や行動原則の単純化や効率化が必要になる。リスクの過小評価・職員の連携不足・業務負荷の増大などが原因で院内感染対策の失敗が起こります。限られた医療資源を有効に活用し、感染対策も優先順位を決めて行う必要があります。

病院の規模や性質により、問題となる感染症は異なります。どの病院でも重要となり、緊急性を要する患者対応として発熱・皮疹患者を例に挙げて問題点を整理します。また、転院患者で病院間の連携が感染対策上も必要になった事例を紹介します。認定 ICD の役割と求められている姿は、感染対策の知識を基に、効果的対策を実践する専門家と考えます。そのため、当院での失敗例を紹介し、普段から医療機関で感染対策として行うべきことを明らかにし、感染対策に役立つ対応を検討したいと考えます。

4. 小児病棟、保育所、学校で注意すべき感染症

中村 幸嗣

聖マリアンナ医科大学小児科学教室

小児感染症は、成人の感染症と比較して圧倒的にウイルス感染症の頻度が高い。ウイルス感染症は、呼吸器感染症、消化器感染症などの比較的よく経験されるものから、中枢神経感染症といった稀なもの、さらにはワクチンで予防で

きる疾患 (vaccine preventable disease : VPD) まで、原因微生物は多岐にわたる。ウイルス感染症の流行には、季節性・地域性が見られ、その診断には地域、保育所、学校での流行や家族内での症状など sick contact の聴取が極めて重要であり、この点は新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行時も With コロナ時代の現在も変わらない。

小児におけるウイルス感染症の流行には、小児の免疫・解剖学的特徴に加えて、年齢・発達段階における行動の違いも大きく影響しており、保育所、学校でのウイルス感染症の流行は日常的に繰り返されている。小児は日頃から身体的距離が近いだけでなく、特に乳幼児期は理解・実践の点からも咳エチケット・手指衛生の遵守は難しい。小児病棟は、小児専門医療施設を除けば、ほとんどの病院で単一から少数のフロアで構成されている。しかし、患者の疾患は感染症・非感染症の内因系疾患から外因系疾患まで幅広く、さらに年齢、性別、発達、医療ケアの必要度なども考慮して病床を選定する必要がある。小児病棟でのウイルス感染症の流行は、特に基礎疾患を有する患者の重症化、医療者-患者関係への影響といった個人の問題だけではなく、病棟全体に与える影響も大きく、地域から求められる医療に応需することが困難になるなど社会的な問題にもつながる。

COVID-19 の発生・流行を経験して、小児感染症診療も様々な影響を受けた。受診控えによる接種機会の喪失に加えて、COVID-19 ワクチンへの不信感にも影響されたワクチン接種率の低下、突然の RS ウイルス大流行による小児医療体制の逼迫などである。また、無症状入院前スクリーニング検査や、自宅での迅速抗原検査によるセルフチェックが汎用された結果、病歴聴取、身体診察が軽んじられ、検査による病原体診断への偏重が強まっていたのではないだろうか。一方で、かつては限られた機関でのみで実施されていた感染症の遺伝子検査が、検査体制の整備ならびに保険収載により、広く一般に利用可能となった。さらに、一部の医療機関では呼吸器感染症ウイルスを中心に多項目パネル検査も実施可能となり、その結果が診断や病態の理解、感染症対策にも生かされるようになった。また、速乾性アルコール手指消毒剤による手指衛生、個人防護具の正しい着脱方法など感染予防策への理解も進んだ。

本講演では、COVID-19 の流行を経た現在の小児感染症の問題や注意すべき感染症を提起するとともに、ウイルス感染症との関わりが日常である小児科医・小児感染症科医の視点から、小児科領域の with コロナ時代の発熱患者診療を考察したい。

講座配属大学生セッション

1. インドネシアのロンボク島における熱帯医学研修の成果について

藏谷 成美¹，加来 浩器²

¹防衛医科大学校医学教育部医学科

²防衛医科大学校防衛医学研究センター広域感染症疫学・制御研究部門

学友会の一つである NAMIA では、国内で診ることができない感染症患者の診療や検査の現場の研修を実施してきました。これまでもフィリピンのサンラザロ病院、インドネシアのマタラム大学病院、英国のスウォンジー大学などで行われていました。2020 年からの 3 年間は、COVID-19 の影響で研修を休止していましたが、23 年春には海外渡航制限が緩和されたのでマタラム大学で研修ができました。参加学生の総数は 18 名 (医学科 7 名、看護学科 11 名) です。

当地では日本人会の皆さんと健康相談会を通じて、インドネシアの医療制度や在外邦人の医療をめぐる様々な課題について学ぶことができました。マタラム大学では、講義の聴講、寄生虫学の顕微鏡実習、大学病院の外来、病棟などの見学ができました。私どもからは、学生交流の一環として公衆衛生学研究室の学生と教官の方々に、COVID-19 感染症対策について話をする機会を得ました。私たちは、寮生活をする中で何度もクラスターを経験しました。最も大きな要因は、感染リスクを意識することが困難だったということです。病院で行われている“感染症のリスクの見える化”の教育で意識改革を図ることができました。このことを皆さんにお伝えして、その場で実演してみました。本研修では、言葉や文化を超えて感染症対策の在り方を共有し互いに学ぶことができました。今後もすすめていきたいと思っています。

2. 大腸菌バイオフィームに及ぼす抗菌薬の影響について

佐藤 友宏¹，中島 二如²，竹村 弘²

¹聖マリアンナ医科大学医学部

²聖マリアンナ医科大学微生物学教室

【背景・目的】細菌バイオフィーム (BF) 中では抗菌薬の作用が弱まり、BF は治療抵抗性の原因になると考えられている。今回、抗菌薬の添加が BF 内の大腸菌数および BF 量に及ぼす影響を検討した。

【方法】BF 過剰産生大腸菌株 SMUM-6380 を 96 穴プレートで 24 時間培養後に壁面に付着した菌だけを残し、MIC の 4 倍濃度 ($1 \mu\text{g/mL}$) の Cefazidime (CAZ) 添加群、非添加群に分け、さらに 24、48 時間追加培養後、BF 形成量および菌数を測定した。BF 形成量は CV 染色し、吸光度 (OD_{595}) を測定した。

【結果】BF 形成量は CAZ 添加群で 4.36 (24 h + 24 h)，

6.01 (24 h+48 h), 非添加群 1.78 (24 h+24 h), 0.671 (24 h+48 h) であった (n=8)。一方 BF 中の菌数は CAZ 添加群 4.9×10^6 CFU/mL (24 h+24 h), 4.1×10^8 CFU/mL (24 h+48 h), 非添加群 1.2×10^8 CFU/mL (24 h+24 h), 1.5×10^8 CFU/mL (24 h+48 h) であった。また CAZ 添加群の上清内の菌数は 24 h+24 h では非添加群の $\leq 1/10,000$ であったが, 24 h+48 h では $1/200$ に増えた。

【結語】CAZ の添加によって菌数が減少する一方で, 形成される BF 量は増加するという現象が確認され, 抗菌薬が大腸菌の BF 関連遺伝子発現に影響している可能性が示唆された。

3. コリスチン耐性菌スクリーニング培地によるカルバペネム耐性菌に占めるコリスチン耐性の評価

佐藤 陽菜¹, 西田 智¹, 上田 たかね¹, 佐藤 義則¹, 斧 康雄^{1,2}, 吉野 友祐¹

¹帝京大学医学部微生物学講座

²帝京平成大学健康メディカル学部

【目的】カルバペネム産生菌 (CPO) は, 多剤耐性を獲得し, コリスチンなど利用可能な治療薬の選択肢が限られる可能性が危惧される。本研究では, 臨床分離されたカルバペネム耐性菌のコリスチン耐性を 2 種類の培地を用いその有用性を比較解析した。

【方法】当附属病院で臨床分離された CPO から CHROMagar COL-APSE, LB コリスチン選択培地を用いてコリスチン耐性菌を選択した。薬剤感受性試験は微量液体希釈法で行った。コリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* から *mcr-10* は PCR 法で解析した。

【結果】CPO の臨床分離株 91 株の調査を行った。スクリーニングの結果, COL-APSE では 67 株, LB コリスチン選択培地では 11 株が得られた。菌種の内訳は, *K. pneumoniae* 16 株, *E. cloacae* 15 株, *E. coli* 8 株, *P. rettgeri* 11 株, その他腸内細菌目細菌 6 株, ブドウ糖非発酵菌 11 株であった。一方, コリスチン選択培地では, *E. cloacae* 6 株, *K. pneumoniae* 3 株, *A. baumannii* 2 株であった。得られた分離株の微量液体希釈法での耐性は COL-APSE で 94% (63/67), LB コリスチン選択培地で 73% (8/11) であった。*mcr-1* から *mcr-10* は全て陰性であった。

【考察】COL-APSE の方が LB コリスチン選択培地に比べコリスチン耐性の評価として有用であることが示唆された。いずれの培地でも腸内細菌目細菌が多かった。コリスチン耐性菌はすべて *mcr* 陰性であったので, 腸内細菌目細菌のコリスチン耐性は遺伝子変異によるものである可能性が考えられる。

4. 非定型抗酸菌の菌種同定における質量分析と遺伝子解析の比較検討

荷山 美紅¹, 斎藤 恭一²

¹福島県立医科大学医学部

²福島県立医科大学医学部臨床検査医学講座

【背景】非定型抗酸菌はヒト-ヒト感染せず病原性も高くないが, とくに肺やリンパ節, 皮膚などに感染症を生じる。昨今の菌種分類再編によって非定型抗酸菌の分類が細分化され, 菌種による抗菌薬感受性や病原性の違いから正確な菌種同定が求められており, 質量分析による菌種同定が普及しつつあるが, その精度に関する知見はまだ少ない。

【目的・方法】質量分析による非定型抗酸菌の菌種同定精度を評価するため, 当院で臨床分離された非定型抗酸菌 62 株について, 質量分析装置 (Bruker Daltonics) および *secA1*, 16S rDNA をターゲットとした遺伝子解析による菌種同定結果を比較検討した。

【結果と考察】対象とした 62 株中 5 株は質量分析スコアが 1.8 未満であった。菌種同定結果の相違が 7 株でみられ, うち 3 株は *secA1* の結果のみ, 1 株は 16S rDNA の結果のみ異なっていた。1 株は 3 法すべてで異なる菌種同定結果が得られた。また, 2 株は質量分析データベースと一致する菌種がなかった。本研究の結果から, 質量分析によって高い精度で非定型抗酸菌の菌種同定が可能であることが示され, 今後は質量分析による菌種同定が定着すると考えられる。

5. 梅干し抽出物に含まれる抗コロナウイルス活性と抗インフルエンザウイルス活性を持つ新規成分の探索

井上 華子^{1,2}, 戸草内 瑞生², 立石 恒一郎², 加藤 主税², 河野 良平³, 夏見 宙策⁴, 竹腰 進², 奥野 祥治⁴, 宇都宮 洋才³, 山本 典生²

¹東海大学医学部医学科

²東海大学医学部基礎医学系生体防御学

³大阪河崎リハビリテーション大学リハビリテーション学部

⁴和歌山工業高等専門学校

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) とインフルエンザは, 世界的な規模で流行する呼吸器感染症である。ウイルスは次々に変異するため, 変異したウイルスにも対応可能なさらなる治療法や感染抑制法の開発が求められている。

梅干し (*Prunus mume*) は, 古来より健康の維持・増進に有用な食べ物とされ, 殺菌効果を始め様々な効果が報告されている。そこで我々は梅干しが持つ抗微生物作用に注目し, 梅干し抽出物の抗コロナウイルス活性と抗インフルエンザウイルス活性について検討を行い, 新規の有効成分の探索を試みた。

梅干しのメタノール抽出物を水で懸濁し, ヘキサン, ジ

クロロメタン、酢酸エチルを用いて分液操作を行い5種類の抽出物(PM 1~5)を得た。これらの抗SARS-CoV-2活性と抗インフルエンザウイルス活性をブランク法により評価したところ、コロナウイルスにはPM 2とPM 3、インフルエンザウイルスにはPM 2とPM 4が高い感染阻害活性を示した。一方、全ての抽出物は試験濃度において細胞毒性を示さなかった。両ウイルスに対して有効であったPM 2について、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分画(PM 2-X, X=2~7)し、抗ウイルス活性を評価したところ、PM 2-4, 5, 6において特に高い活性が認められた。この分画に含まれる新規の有効成分を同定できれば、幅広いウイルスに対して感染阻害能を発揮できる新たな食品や薬剤の開発につながる可能性がある。

6. 細胞老化による Gas6 産生と感染症の重症化

茂木 優介¹, 東郷 一真¹, 大脇 恵人¹,
近藤 庄太郎¹, 呉 優貴恵¹, 細谷 育央²,
中村 茂樹¹, 柴田 岳彦¹

¹東京医科大学微生物学分野

²文京学院大学保健医療科学研究科

【目的】これまでに我々の研究グループは、ウイルス感染に伴い誘導される growth arrest-specific protein 6 (Gas6) とその受容体 Axl シグナルが適切な免疫応答を抑制し、感染症の重症化を招くことを示してきた。また最近我々は、加齢に伴い Gas6 レベルが上昇し、これが原因で感染症が重症化することを見出した。そこで本研究では、個体老化に伴う細胞老化に注目し、Gas6 産生機構を明らかにすることを目的とした。

【方法と結果】抗がん剤である doxorubicin (DOX) をマウス 2 型肺胞上皮細胞に加えると細胞増殖が抑制され、細胞老化マーカーである p53 や p16 の発現が上昇した。すなわち、DOX 刺激により老化細胞が誘導された。さらにこの細胞では、Gas6 の発現レベルが上昇した。次に、p53 阻害剤 Pifithrin- α (PFT α) を上皮細胞に加え、DOX を刺激したところ、DOX のみを加えたサンプルと比較して p53 と p16 発現が低下し、さらに Gas6 の発現も低下した。このことから、細胞老化が Gas6 を誘導することが示唆された。

【結論】本研究結果より、様々な要因により誘導される細胞老化が Gas6 の産生を引き起こすことが明らかになった。Gas6/Axl シグナルの阻害あるいは細胞老化の抑制や老化細胞の除去は、感染症の重症化の予防や治療法の新たなアプローチとなることが期待される。

一般演題

004. 抗菌薬とエドキサバンの併用療法により改善を認めた、化膿性血栓性門脈炎の一例

池田 昌弘, 瀬戸山 和希

秦野赤十字病院薬剤部

【症例】前立腺がん全摘後、左上眼瞼腫瘍摘出後、鼠径ヘルニア術後、高血圧症の既往のある 72 歳男性。入院数日前より頭痛、悪寒戦慄、発熱、食欲不振が出現し、症状が改善しないため当院受診。造影 CT にて、多発肝膿瘍および上腸間膜静脈と下腸間膜静脈の合流部に化膿性血栓を認め、入院となった。

【臨床経過】血液培養提出後に MEPM の投与を開始。入院後は徐々に症状は改善傾向にあったが、第 12 病日に再度発熱し、白血球増多も認めたため血液培養提出後、VCM の追加投与を行った。また、再度行った造影 CT では血栓の残存を認め、第 13 病日よりエドキサバン 30 mg を開始した。VCM 投与翌日には解熱を認め、入院時の血液培養が *Parvimonas micra* と判明したため、第 14 病日より MEPM を ABPC/SBT へ変更とした。また、第 12 病日の血液培養は *Enterococcus avium* と判明し、ABPC に対し感受性を確認したため、第 26 病日に VCM は中止した。ABPC/SBT 変更後も症状軽快は続き、第 30 病日の造影 CT において肝膿瘍および門脈血栓の改善を認めた。第 32 病日に AMPC/CVA へ経口スイッチを行い、第 37 病日に退院。薬疹が出現したため、第 51 病日に LVFX へ変更となり、第 64 病日に抗菌薬投与を終了とした。

【考察・結論】化膿性血栓性門脈炎は腹腔内感染症に合併する可能性のある、比較的稀な疾患であり、抗凝固療法に関する一定の見解はない。本症例では、有効な抗菌薬を使用しつつも残存する門脈血栓に対し、DOAC を併用することで門脈血栓の消失を認めた。腹部 CT 画像では憩室炎が疑われ、ヘパリンは投与注意事項に該当したため使用は見送り、HAS-BLED スコアにおける高リスク患者に該当したため、DOAC の一つであるエドキサバンを選択し奏功した。化膿性血栓性門脈炎に対し、抗菌薬と DOAC の併用療法が有用である可能性が示唆された。

007. 手術と抗菌薬治療で改善した *Corynebacterium striatum* による感染性心内膜炎の一例

小島 悠平¹, 薄田 大輔²

¹順天堂大学医学部附属練馬病院薬剤科

²順天堂大学医学部附属練馬病院救急・集中治療科

【症例】28 歳、女性。既往歴はない。小脳梗塞に対して後頭蓋窩減圧術を施行され、翌日より発熱が出現した。誤嚥性肺炎の診断で ABPC/SBT で治療が行われたが、転院時にも発熱を認めていた。転院先でも LVFX で治療継続されたが解熱せず、当院に再入院した。再入院時の血液培

養2/2セットから *Corynebacterium striatum* が検出され、心臓超音波検査で僧帽弁に11 mmの疣贅を認め、感染性心内膜炎(IE)と診断した。VCMで治療を行ったが解熱せず、第6病日より心不全症状が出現した。再検の心臓超音波検査では僧帽弁の弁破壊が著明で、第11病日に転院の上、同日に僧帽弁置換術が施行され、疣贅からも *C. striatum* が検出された。術後は当院に再転院の上VCMが継続されたが、腎障害と薬疹が、その後DAPによるCK上昇が見られ、最終的にはST合剤へ変更の上、術後31日間の抗菌薬治療後に退院とした。その後、再燃は見られていない。

【考察とまとめ】*C. striatum* によるIEは非常に稀で、院内発症例が多く、治療に手術を要することが多い。また、最適な治療薬および治療期間についても不明点が多い。本例では、脳神経外科手術がIE発症の可能性があり、治療に手術が必要で、術後も複数の抗菌薬で副作用が見られ、治療に難渋した。貴重な例であり、若干の文献学的考察を加えて報告する。

010. 原因不明の一過性菌血症を繰り返す肝移植後の一例

大友 慎也^{1,2}, 大柿 景子², 笹原 鉄平^{1,3}

¹自治医科大学附属病院感染制御部

²自治医科大学附属病院薬剤部

³自治医科大学医学部感染免疫学講座

【背景】肝移植後は免疫抑制薬の使用に加えて胆管吻合部狭窄に伴う胆管炎を頻発することから、菌血症を来すリスクが大きい。今回、原発巣不明の一過性グラム陰性菌血症を繰り返す肝移植後遠隔期症例を報告する。

【症例】54歳の男性。原発性硬化性胆管炎に対して生体肝移植を行い1カ月で退院した。移植後3, 5, 12カ月目にグラム陰性菌菌血症(起炎菌はそれぞれ *Aeromonas caviae*, 大腸菌2回)をきたし、それぞれ薬剤感受性のある抗菌薬治療を2週間実施し、治癒した。いずれのエピソードでも抗菌治療開始直後、あるいは開始前に解熱し、3回中2回のエピソードで血液培養の再検を行っていたが治療開始前の陰性化が確認されていた。発熱時に嘔気嘔吐や腹痛を伴うこともあるものの、肝機能異常や肝内胆管拡張は認めず、胆管炎を示唆する所見はなかった。また潰瘍性大腸炎の既往があるため大腸内視鏡検査を施行したが、明らかな腸管異常所見は見られなかった。免疫抑制薬は十分に軽減(メチルプレドニゾロン4 mg+タクロリムス1 mg/日)していても菌血症を発症しており、その影響は小さかった。

【考察】原発巣不明の一過性グラム陰性菌血症を繰り返す肝移植後遠隔期症例を経験した。

会員外共同研究協力者: 佐久間 康成, 大西 康晴, 眞田 幸弘, 脇屋 太一, 平田 雄大, 大豆生田 尚彦, 高寺 樹一朗, 今井 靖

013. *Parvimonas micra* による人工弁感染性心内膜炎の一例

唐牛 春香¹, 蝦名 彩也佳², 清水 敦子², 酒井 純¹, 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薬剤部

【はじめに】*Parvimonas micra* は菌性感染症の原因菌として知られているグラム陽性偏性嫌気性菌である。嫌気性菌による感染性心内膜炎(IE)は稀で、IEの原因菌の1%未満との報告がある。今回当院で *P. micra* による人工弁感染性心内膜炎(PVE)の一例を経験したので報告する。

【症例】2015年に僧帽弁置換術を施行した70代男性。2023年3月、呼吸困難が出現したため前医に緊急入院となり、同日施行された経胸壁心エコーで、機械弁弁座の動揺と膿瘍を認めた。血液培養採取後、抗菌薬はMEPM+VCMが開始された。入院後、酸素5LでSpO₂88%、収縮期血圧70 mmHg台とショック状態で、手術目的に当院へ転院となった。転院後は感染症科が介入し、多職種で協議の上、翌日に緊急手術が施行された。第10病日に血液培養からGPCの報告があり、第12病日に *P. micra* と同定された。感受性を確認の上、抗菌薬はSBT/ABPC+CTRXに変更した。口腔内の評価を行ったが齲歯はなく侵入門戸は不明であった。術中検体の培養は陰性で、術後の経過は良好だったため、第30病日にCTRX単剤に変更し計5週間の治療を行い自宅退院となった。

【まとめ】今回、緊急手術を要するPVE症例に対して、多職種と連携し迅速に手術を行い救命し得た一例を経験した。本菌によるIEの文献的考察と当院のIE症例への介入事例を含めて報告する。

014. *Aerococcus urinae* による感染性心内膜炎の1例

清水 敦子¹, 蝦名 彩也佳¹, 唐牛 春香², 酒井 純², 関 雅文², 光武 耕太郎²

¹埼玉医科大学国際医療センター薬剤部

²埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

【はじめに】*Aerococcus urinae* は、尿路感染症の原因菌となることがあり、病原性は高くないが、稀に敗血症や腹膜炎などの重篤な感染症を引き起こす。今回、尿路感染症を契機とした *A. urinae* による感染性心内膜炎(IE)を経験したので報告する。

【症例】40代男性。約8週間微熱が継続しており精査のため前医に入院となった。入院時の血液培養と尿培養より *A. urinae* が検出され、精査したところ、僧帽弁に疣腫(9.0×7.8 mm)を認め、多発脳梗塞、腎梗塞を伴うIEと診断された。抗菌薬はCEZが投与されていた。第7病日に血液培養は陰性化した。発熱の継続と疣腫の拡大、新規脳梗塞を認めたため第25病日に外科的治療目的で当院へ紹介となった。当院転院時、抗菌薬感受性結果が不明であり、

また経過不良であった件も踏まえ抗菌薬の組織移行性を考慮して CTRX+SBT/ABPC に変更した。第 28 病日に僧帽弁置換術を施行し、術中検体の培養陰性を確認した。術後の経過は良好であり第 42 病日より CTRX 単剤へ変更し、術後 2 週間の抗菌薬加療を継続、第 46 病日に自宅退院となった。

【まとめ】適切な抗菌薬治療と早期の外科的治療により、治療が成功した *A. urinae* による IE の一例であった。本菌による IE の特徴について文献的な考察を踏まえて報告する。

023. *Pseudomonas fluorescens* による院内肺炎の一例

串間 尚子

福岡大学筑紫病院呼吸器内科感染制御部

【症例】80 代、男性。X 年 2 月頃から血便があり、近医で貧血と便潜血陽性を指摘され、4 月に当院消化器内科へ紹介された。精査の結果、II 期の直腸癌と診断され同年 7 月に腹腔鏡下ハルトマン手術を施行された。第 9 病日に 38 度台の発熱が出現し、胸部 CT で左下葉に浸潤影を認めた。喀痰グラム染色では陰性桿菌の貪食像があり、緑膿菌としてはやや太めで非典型的な印象であったが、緑膿菌の可能性を考慮し PIPC/TAZ の投与を開始した。その後速やかに解熱し、左下葉の浸潤影は消退傾向となった。第 12 病日に喀痰培養の結果が判明し、*Pseudomonas fluorescens* と同定された。経過は良好で、第 15 病日まで PIPC/TAZ を投与した。

【考察】*P. fluorescens* は湿潤環境中に広く常在するグラム陰性桿菌で、緑膿菌より毒性は弱く、通常健康者には病原性を示さない。免疫抑制患者に日和見感染を来した報告はあるが、血流感染が多く肺炎の報告は極めて少ない。本症例はグラム染色所見から緑膿菌を否定できないと考えたが、緑膿菌としては非典型的な形態を示した場合には *P. fluorescens* が鑑別に挙がることが示唆された症例であった。

026. 23 価肺炎球菌荚膜ポリサッカライドワクチン接種後に皮下脂肪織炎を発症した 1 例

高橋 秀徳^{1,2}、高野 俊輔¹、新海 正晴²

¹東京品川病院感染管理部

²東京品川病院呼吸器内科

75 歳女性。肺非結核性抗酸菌症 (*M. intracellulare*) と気管支拡張症に対しエリスロマイシンの長期維持療法を行っていた。アレルギー歴はなく、ワクチン歴は 23 価肺炎球菌荚膜ポリサッカライドワクチン (PPSV23) 1 回 (70 歳時)、COVID-19 ワクチン計 5 回、他定期接種ワクチンは全て行っていた。2 回目の PPSV23 を左上腕に接種した 2 日後に発熱、悪寒、接種部位の腫脹と疼痛が出現したため救急搬送された。体温 38.4℃、接種部位に皮下脂肪織炎を呈しており、セフトリアキソンと外用ステロイドで加療

を開始した。入院時 CRP は陰性であったが、第 3 病日に最大 7.7 mg/dL まで上昇した。各種検査では左上腕以外に熱源は認めず、ワクチン接種に続発した蜂窩織炎様反応と診断した。症状は軽快し第 6 病日に退院、PPSV23 に対する DLST では SI 値 2.2 と陽性であった。PPSV23 による蜂窩織炎様反応は接種早期に生じ、本邦での報告は 300 例以下と稀な合併症である。発症の機序はワクチンの添加剤よりも主成分に対するアレルギー反応とされ、パーチェット病や小児で発症しやすい可能性が報告されている。15 価肺炎球菌ワクチンの発売、国民のワクチンに対する関心の高まりなどもあり、周知すべき重要な有害事象と考え報告する。

会員外共同研究協力者：矢野 貴彦、深澤 鈴子、朴 桂栄、高坂 美央、荒川 弘士

028. *Clostridioides difficile* 腸炎と CMV 腸炎を合併した重症心筋炎の一例

蝦名 彩也佳¹、清水 敦子¹、唐牛 春香^{1,2}、酒井 純²、関 雅文²、光武 耕太郎²

¹埼玉医科大学国際医療センター薬剤部

²埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

【はじめに】サイトメガロウイルス (CMV) は、免疫不全患者において重篤な感染症や合併症を引き起こすことが知られている。今回、心筋炎治療中に CD 腸炎と CMV 腸炎を合併した一例を経験したので報告する。

【症例】50 代男性。拡張型心筋症による重症心不全、心原性ショックに対して当院入院後、第 3 病日に人工心肺 (VA-ECMO) が挿入され集中治療管理が行われていた。心筋生検の結果、心筋炎疑いとして、第 8 病日よりステロイドパルス治療が開始となった。抗菌薬は ECMO 挿入時より CEZ が開始され、第 8 病日に TAZ/PIPC に変更となった。その後水様便をみとめ、第 15 病日の便培養で CD 抗原陽性と判明したため VCM 内服治療を開始した。VCM で 10 日間治療後も水様便が持続していたため、FDX へ変更したが水様便の改善はみられなかった。第 32 病日には発熱と血便をみとめた。易感染性宿主であることから CMV 腸炎を疑い CMV 抗原血症を測定したところ、109/99 個と高値であり第 35 病日より GCV が開始された。第 36 病日に施行された下部内視鏡では広範囲にびらんと浅い潰瘍を認めた。GCV 開始後下痢症状の改善を認めており、計 4 週間の治療継続の方針となった。

【まとめ】ステロイドパルスなどの免疫不全が背景にある症例において、難治性下痢症を認めた場合には CMV 腸炎を鑑別に挙げる必要がある。本症例の詳細な経過を加えて報告する。

040. 線虫の多剤耐性菌感染モデルとしての有用性

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】哺乳類を用いた感染実験には専用施設の設置や動物愛護による規制強化など様々な弊害がある。我々は、哺乳類の代替モデルとして線虫類に着目し、多剤耐性菌感染モデルの作製を試みた。

【方法】線虫 *Caenorhabditis elegans* に *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, および *Pseudomonas aeruginosa* の多剤耐性株 (IMP 産生株) をそれぞれ経口感染させた。その後、感染菌株を給餌する群 (A 群) と標準餌を給餌する群 (B 群) に分け、それぞれ 24 時間毎の生存数を算定し、生存率および生存期間 (中央値) を非感染モデルと比較した。

【結果】非感染モデルの 2 日生存率および生存期間はそれぞれ 99% および 6 日であった。対して、各感染モデルでは、A 群が 86~90% および 5~9 日と延長傾向を示し、B 群が 68~79% および 4~5 日と短縮傾向を示した ($p < 0.01$)。

【考察】線虫は、一度病原体を認識すると忌避行動として「成人生殖休眠体」や「バギング」といった耐性形態をとることが知られている。本研究でも A 群において耐性形態が多く観察されたことから、これらが生存期間の延長に寄与したと考えられた。したがって、経口感染後は標準餌に切り替えて経過観察することが重要である。

【結語】本研究で用いた IMP 産生菌に感染したモデルにおいて生存率の有意な減少が認められたことから、線虫は多剤耐性菌感染症に対する治療効果の判定に有用であることが示唆された。

043. 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を用いた fidaxomicin と vancomycin の抗炎症効果比較

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効解析学講座

【目的】*Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) の発症リスクの一つに炎症性腸疾患 (IBD) がある。既報において、CDI 新規治療薬である fidaxomicin (FDX) は *in vitro* 試験でその抗炎症効果が示されている。しかし、FDX の抗炎症効果は *in vivo* 試験で実証されていない。本研究では、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発性 IBD マウスモデルを用いて FDX の抗炎症効果を評価し、その効果を vancomycin (VCM) と比較した。

【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, VCM (37.5 mg/kg/day) 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。

【結果と考察】Vehicle 投与群では経口的に DAI スコアは上昇したが、FDX 投与群と VCM 投与群ではその上昇が有意に抑制され、その抑制は FDX 投与群がより顕著であった。また、FDX 投与群は vehicle 投与群より有意に大腸の短縮を抑制したが、VCM 投与群は vehicle 投与群と有意な差はなかった。形態学的評価より、vehicle 投与群と VCM 投与群では腸陰窩・杯細胞の破壊が多数あり炎症細胞の浸潤が高度であったが、FDX 投与群ではこれらの傷害が抑制された。

【結論】DSS 誘発性 IBD マウスモデルにおいて FDX は VCM よりも高い抗炎症効果を示した。IBD を併発した CDI に対し FDX は VCM よりも最適な治療薬になる可能性が示された。

044. 薬剤耐性カンジダナショナル・サーベイランス (JARBS-Candida)

名木 稔^{1,2}, 越川 拓郎^{1,3}, 篠原 孝幸¹, 菅井 基行², 宮崎 義継¹

¹国立感染症研究所真菌部

²国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

³聖マリアンナ医科大学微生物学教室

カンジダ血症は、医療の進展による易感染宿主の増加に伴い、罹患率・難治症例数ともに増加し、高い死亡率を呈する重要な疾患である。現行の抗真菌薬の種類は十分でなく、薬剤耐性カンジダ属菌の発生は治療を困難にしている。また、平成 21 年に本邦で初めて報告され、世界的に問題となっている *Candida auris* は、多剤耐性を示すだけでなく集団内伝播を起こしやすい特徴があり、注意が必要である。

国立感染症研究所・薬剤耐性研究センターおよび真菌部では、血液分離カンジダ属菌の収集と薬剤耐性発生動向調査および *C. auris* 流行状況調査を目的に、薬剤耐性カンジダナショナル・サーベイランス (JARBS-Candida) を令和 4 年度より開始した。

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) 参加医療機関を中心に、令和 5 年 6 月 20 日現在までに 91 医療機関の参加協力をいただき、計 347 株の血液分離カンジダ属菌が収集された。*C. albicans* と *C. glabrata* 以外の *Candida* 属菌全て、および耐性と判定された *C. albicans* と *C. glabrata* を収集対象とし、真菌特異的 rRNA 遺伝子 (ITS 領域, D1/D2 領域) の塩基配列解析による菌種同定および液体微量希釈法による抗真菌薬感受性試験を実施し、菌株提供医療機関に結果を還元している。

会員外共同研究協力者：白井 玲, 大中道 麻紀子, 佐藤 貴美, 中山 靖子, 定本 聡太, 阿部 雅広, 矢原 耕史

045. 病院内で増加する CA-MRSA の分子疫学的特徴

吉田 拓真¹, 山岸 由佳^{2,3}, 三鴨 廣繁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愛知医科大学医学部臨床感染症学講座

³高知大学医学部臨床感染症学講座

【目的】現在、臨床的に入院後 48 時間以降に分離された菌株は院内型 MRSA (HA-MRSA)、入院後 48 時間以内又は外来患者から分離された菌株が市中型 MRSA (CA-MRSA) と定義されている。近年、病院内で CA-MRSA の分離頻度が上昇していることが分かってきた。しかし、これが市中からの持ち込みであるのか、HA-MRSA が置き換わっているのかは不明のままである。そこで本研究では、HA-MRSA の変化を正確に捉えるために、CA-MRSA の持ち込みが考えにくい血流感染症患者から分離された MRSA の分子疫学的解析を行った。

【材料・方法】2011 年から 2019 年に、愛知医科大学病院において血流感染症患者から分離された MRSA 198 株を使用した。SCCmec 型別および各種遺伝子の検出は、PCR 法により行った。薬剤感受性は、寒天平板希釈法により測定した。分子疫学的解析は、multilocus sequence typing および pulsed-field gel electrophoresis により行った。

【結果・考察】2011 年から 2019 年にかけて、SCCmec II 型で多剤高度耐性を示す ST764 clone が最も多く分離された。しかし、2015 年以降になると、SCCmec IV 型の USA 400 類似株と本邦固有の clone である CA-MRSA/J が分離されており、約半数を占めていた。本研究から、HA-MRSA は細菌学的に CA-MRSA と定義されている SCCmec IV 型株に置き換わっていることが示された。

会員外共同研究協力者：大関 壮実

048. 連鎖球菌菌血症の感染巣と薬剤感受性の経年推移

温 麟太郎¹, 詫間 隆博¹, 前田 真之², 中田 麻里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昭和大学薬学部病院薬剤学講座

⁴昭和大学病院細菌検査室

【背景】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。また、近年ペニシリン低感受性 β 溶連菌が報告されており、感染制御においても注意が必要である。

【方法】昭和大学病院および昭和大学病院附属東病院において、2015 年から 2022 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 191 名、女性 157 名、合計 403 名であった。肺炎球菌は 2019 年以前が平均 10.8 例/年、2020 年以降が 3.5 例/年と 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 64% 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 48%、不明 27% と偏っていたが、その他の連鎖球菌群では心血管系 18% 以外に、肝胆道 17%、肺・胸腔 10%、不明 19% など、感染巣にばらつきが認められた。 β 溶連菌の多くは治療の第一選択であるペニシリン系薬剤に感性であった。

【まとめ】COVID-19 の流行以降、侵襲性肺炎球菌感染症は減少傾向であった。 β 溶連菌の菌血症では皮膚・軟部組織感染の割合が高かった。その他の連鎖球菌では感染巣は様々で予測しづらいが心血管系や肝胆道系感染の割合が高かった。ペニシリン低感受性 β 溶連菌の頻度は少なかった。

049. 2021 年に淋菌感染症患者から分離された淋菌の薬剤感受性について

佐伯 理知¹, 安田 満^{1,2}, 佐藤 勇樹¹, 八鍬 佑貴¹, 葦澤 慎也¹, 伊藤 晋³, 楊 睦正⁴, 宇笠 智⁵, 門田 晃一⁶, 岩澤 晶彦⁷, 市原 浩司⁸, 西村 昌宏⁹, 川原 元司¹⁰, 高橋 聡^{1,2}

¹札幌医科大学附属病院検査部

²札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

³あいクリニック

⁴よう泌尿器科・皮フ科

⁵平島クリニック

⁶もんでん泌尿器科クリニック

⁷岩澤クリニック

⁸札幌中央病院

⁹元町泌尿器科

¹⁰川原泌尿器科

【目的】2021 年に淋菌感染症患者より分離された淋菌の薬剤感受性測定結果および年次推移について報告する。

【方法】淋菌薬剤感受性サーベイランス参加施設を受診し、淋菌感染症と診断された患者から分離された淋菌を対象とした。MIC 測定法および Break point は CLSI に準じた。PCG, CFIX, CTRX, TC, SPCM, LVFX, CPFY, AZM および STFX について検討を行った。

【成績】2021 年には最終的に 1,123 株の淋菌が薬剤感受性の検討が可能であった。PCG および TC に対する非感受性率はそれぞれ 99.9%, 86.5% であった。CFIX に対し非感受性を示す株は 8.1% であり前年に引き続き減少していた。しかしわが国の用法・用量を加味すると非感受性率は 40.0% であった。CPFY 非感受性株は 75.5% であり前年より増加していた。STFX はブレイクポイントが設定されていないが、CPFY と同様二峰性分布を示しており MIC90 は 0.25 mg/L であったが、CPFY と同様 MIC 値が

低い株が増加していた。CTRX および SPCM に対する耐性株を認めなかった。AZM は 95% 以上の有効率を示す 0.25 mg/L 以下を感受性とする、非感受性株は 67.8% で増加傾向であった。

【結論】2021 年の調査でも現在ガイドラインで推奨されている薬剤に関してはほぼ感受性を示しており、推奨薬は妥当であると考えられた。CFIX の非感受性率は引き続き減少傾向にあった。一方減少傾向にあったキノロン非感受性株が増加していた。淋菌の薬剤耐性は世界的な問題となっており今後も引き続き薬剤感受性サーベイランスが必要である。

050. カルバペネムの代替薬としての tazobactam/ceftolozane の薬剤感受性と使用機会の検討

小泉 盛^{1,2}, 樽本 憲人^{1,3}, 畠中 完¹, 吉原 みき子¹, 戸叶 美枝子³, 今井 一男^{3,4}, 酒井 純³, 前崎 繁文³

¹埼玉医科大学病院感染対策室

²埼玉医科大学病院薬剤部

³埼玉医科大学感染症科・感染制御科

⁴埼玉医科大学臨床検査医学科

【背景】tazobactam/ceftolozane (TAZ/CTLZ) は 2019 年に本邦承認となった新規配合抗菌薬である。当院では 2023 年より CLSI 標準法に準じて感受性を測定している。2023 年発出の薬剤耐性アクションプランでは、カルバペネム系薬剤の使用量削減が目標として掲げられており、TAZ/CTLZ は代替薬剤として期待されている。今回、院内で分離された基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌と緑膿菌に対する TAZ/CTLZ とその他抗菌薬の感受性率を比較し、代替薬となり得るか調査を行った。

【方法】2023 年 2 月から 5 月に当院で分離された ESBL 産生菌と緑膿菌に対して、微量液体希釈法を用い、TAZ/CTLZ を含む各抗菌薬の感受性率を算出した。

【結果】TAZ/CTLZ の感受性率は ESBL 産生菌で 95.0% (57/60)、緑膿菌で 99.3% (133/134) となり、一般に感受性とされる抗菌薬と比較しても高い感受性率が示された。

【考察】TAZ/CTLZ は ESBL 産生菌や緑膿菌に対する感受性が高く、empiric therapy として使用される機会が多い meropenem の代替として十分な抗菌活性があると考えられた。しかし薬価については安価とはいえず、既存薬に対する耐性菌の検出がみられない施設においては、感受性確認の上、多剤耐性菌に使用を限定することが望ましいと考えられた。

052. *Mycobacterium abscessus* complex に対する Nacubactam と β ラクタム系薬 2 剤併用の有効性評価

三澤 可奈¹, 西村 知泰^{2,3}, 吉川 万衣子¹, 島村 莉奈¹, 榎木 裕紀¹, 田口 和明¹, 松元 一明¹, 長谷川 直樹³

¹慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

²慶應義塾大学保健管理センター

³慶應義塾大学医学部感染症学教室

【目的】*Mycobacterium abscessus* complex (MABC) は非結核性抗酸菌の一種であり、高度な薬剤耐性を有している。MABC は β ラクタマーゼを産生し、新規 β ラクタマーゼ阻害剤 Nacubactam によって阻害される。Nacubactam の併用により β ラクタム系薬の最小発育阻止濃度 (MIC) は低下するが十分とは言えず、高用量投与を要すると推察された。そこでアンピシリンとセフトリアキソンの相乗効果が認められている腸球菌と MABC の細胞壁構造の類似性に着目し、Nacubactam 存在下 β ラクタム系薬 2 剤併用の有効性を評価した。

【方法】MABC の亜種 3 種類の基準株と臨床分離株 20 株を使用し、 β ラクタム系薬 31 種類の中から Nacubactam 8 μ g/mL 存在下における β ラクタム系薬 2 剤併用の MIC を微量液体希釈法(陽イオン調整ミューラーヒントン培地)により測定した。

【結果・考察】Nacubactam 存在下では第 4 世代セファロsporin 系薬やカルバペネム系薬を含む組み合わせが Fractional Inhibitory Concentration (FIC) index ≤ 0.5 と相乗効果を示す割合が高く、特にイミペネムとの併用が有用だった。イミペネム 2 μ g/mL (感受性: ≤ 4 μ g/mL) との併用でセファゾリン、セフォチアム、セフロキシム、セフォキシチンは相乗効果を示し、MIC は全ての株で 16 μ g/mL 以下 (セフォキシチン感受性: ≤ 16 μ g/mL) であった。

【結論】*In vitro* で MABC に対する Nacubactam 存在下 β ラクタム系薬 2 剤併用の有効性が示された。

053. *Mycobacterium avium* complex に対する β -ラクタム系抗菌薬 2 剤併用の有効性評価

吉川 万衣子¹, 西村 知泰², 三澤 可奈¹, 島村 莉奈¹, 榎木 裕紀¹, 田口 和明¹, 松元 一明¹, 長谷川 直樹³

¹慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

²慶應義塾大学保健管理センター

³慶應義塾大学医学部感染症学教室

【目的】*Mycobacterium avium* complex (MAC) は *M. avium* (Ma) と *M. intracellulare* (Mi) の総称であり、本邦の肺非結核性抗酸菌症の起因菌の約 9 割を占める。肺 MAC 症の標準治療はマクロライド系抗菌薬を含む抗菌薬併用療法であるが、副作用でマクロライド系抗菌薬を使用できない

例やマクロライド系抗菌薬耐性 MAC 菌による例では治療に難渋する。*Mycobacterium abscessus* complex に対する β -ラクタム系抗菌薬 2 剤併用の有効性が報告されており、本研究では MAC に対する β -ラクタム系抗菌薬 2 剤併用の有効性を評価した。

【方法】Ma の標準株、Mi の基準株に対し、微量液体希釈法により 31 種類の β -ラクタム系抗菌薬の 2 剤併用時の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。併用効果の評価として Fractional Inhibitory Concentration (FIC) index を算出し、0.5 以下を相乗効果ありと判定した。

【結果・考察】MAC に相乗効果を示す β -ラクタム系抗菌薬 2 剤の組み合わせを複数確認した。なかでも Ma に対して相乗効果を示し、かつ併用時 MIC が低値 (1~2 $\mu\text{g/mL}$) であった組み合わせは、ペニシリン G 1 $\mu\text{g/mL}$ とセフトキシム 2 $\mu\text{g/mL}$ 、アンピシリン 1 $\mu\text{g/mL}$ とセフトキシム 2 $\mu\text{g/mL}$ 、アンピシリン 1 $\mu\text{g/mL}$ とセフトリアキソン 2 $\mu\text{g/mL}$ 、セファゾリン 1 $\mu\text{g/mL}$ とドリベネム 2 $\mu\text{g/mL}$ であった。Ma に対する β -ラクタム系抗菌薬 2 剤併用の有効性が示唆された。一方、Mi に対して相乗効果を示し、かつ MIC 低値の組み合わせはなかった。

075. *Mycobacterium abscessus* のコロニー形態は抗菌薬濃度によって変化する

島村 莉奈¹、西村 知泰²、三澤 可奈¹、
吉川 万衣子¹、榎木 裕紀¹、田口 和明¹、
松元 一明¹、長谷川 直樹³

¹慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

²慶應義塾大学保健管理センター

³慶應義塾大学医学部感染症学教室

【目的】*Mycobacterium abscessus* (Mab) のコロニー形態には光沢のあるスムーズ (S) 型と光沢のないラフ (R) 型があり、R 型は S 型に比べて病原性が高いと報告されている。また Mab のコロニー形態は可逆的に変化すると考えられている。本研究では抗菌薬各濃度下における Mab のコロニー形態の変化を観察した。

【方法】Mab の基準株 JCM13569 を使用し、アミカシン (AMK)、カナマイシン (KM)、リネゾリド (LZD)、シタフロキサシン (STFX)、モキシフロキサシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、チゲサイクリン、イミベネム、セフトキシチンの 10 種類の抗菌薬に関して、ディスク法でコロニー形態の変化を観察した。変化があった場合は、変化したシングルコロニーを、7H11 寒天培地で再度培養し、現象の可逆性を確認した。形態変化が起こる抗菌薬濃度は、抗菌薬を含む寒天培地上でコロニー形態を観察することで特定した。

【結果】Mab のコロニー形態は、AMK、KM、LZD、STFX が最小発育阻止濃度 (MIC) の 1/2~1/16 倍の濃度において、S 型から R 型様に変化した。また変異したコロニーは抗菌薬曝露の解除により全てが S 型に戻った。一方残り

の 6 剤ではコロニー形態の変化は観察されなかった。

【考察】AMK、KM、LZD、STFX は MIC より低濃度で、Mab のコロニー形態を S 型から病原性の高い R 型様へ変化させることから、これらの薬剤では MIC を超える濃度になるように投与量設計することが重要であると考えられた。

077. *Enterococcus faecium* 感染症に対してダブトマイシンを使用後、耐性化した症例に関する検討

岩崎 瑛子、北嶋 太志、平高 拓、総谷 哲也、

立川 奈保美、村井 千恵、藤田 敬子

大阪急性期・総合医療センター薬局

【緒言】ダブトマイシン (以下、DAP) は DAP 感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症に適応が認められているが、実臨床ではその他グラム陽性球菌の治療にも用いられる。当センターでは *Enterococcus faecium* (以下、*E. faecium*) 感染でバンコマイシンの使用が難しい場合の代替薬として用いられる。臨床において DAP による治療後に DAP 感受性が低下した腸球菌の出現が報告されていることから、今回 *E. faecium* 感染治療に DAP を使用後、耐性化した症例について調査した。

【方法】調査期間：2018 年 1 月~2023 年 5 月。調査対象：*E. faecium* が検出された DAP 投与歴がある患者を後方視的に調査。

【結果】*E. faecium* の DAP に対する感受性結果がでていたものは 1,140 検体 (SIR S : 1,105 N : 35) うち DAP 使用後に SIR が N (耐性) 化した患者は 9 名 (診療科内訳：心臓血管外科 5 名、救急診療科 2 名、消化器内科・消化器外科各 1 名)、男性 7 名・女性 2 名、年齢中央値は 79 歳 (17~92)、腎機能低下症例が多く隔日投与 8 名・連日投与 1 名、投与量中央値は 5.78 mg/kg/回 (4.8~7.9)、投与間隔の中央値は 17 日 (7~38) であった。DAP 投与患者数は 629 名であった。

【考察】*E. faecium* 感染症治療において、治療中に DAP の耐性化がみられた症例は腎機能低下症例で、隔日投与を 7 日以上長期投与を行う症例に注意を要する可能性が示唆された。

【結語】DAP 耐性化症例が少ないため、耐性率等の評価が十分ではなく、引き続き検討する必要がある。

079. ST 合剤耐性 *Staphylococcus aureus* における VISA の出現について

佐藤 匠、河村 真人、藤村 茂

東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室

【目的】*Staphylococcus aureus* 感染症において、ときにコロニー直径が 1 mm 以下の小型コロニーが分離されることがある。これらは small colony variants (SCVs) と呼ばれ、一般に病院の検査室で検出できない。我々は、これ

までに臨床分離された *S. aureus* の 80% がこの SCVs を含むヘテロ株であり、選択された SCVs は vancomycin によって殺菌されにくいことを報告している。今回、ST 合剤耐性 SCVs を含むヘテロ耐性株に対して VCM を負荷させ、vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA) の出現について検討した。

【方法】菌株は *S. aureus* 臨床分離株 30 株を使用した。ST 合剤 4 mg/mL および thymidine 0.01 mg/mL を含有する MHA を用いて、ST 合剤耐性 SCVs を含むヘテロ株をスクリーニングした。検出されたヘテロ株は、VCM 128~0.5 mg/mL を含有する MHA の希釈系列に 10^{10} CFU/plate 接種され、120 時間培養した。さらに VCM の MIC を寒天平板希釈法にて測定した。

【結果】30 株中 22 株 (73%) で ST 合剤耐性 SCVs が検出された。これらのヘテロ株に VCM を負荷させたところ、すべての株で SCVs の発育が確認された。選択された SCVs に対する VCM の MIC range は 1~8 mg/mL であり、MIC₅₀ および MIC₉₀ はそれぞれ 4, 8 mg/mL だった。

【結語】ST 合剤耐性 SCVs を含むヘテロ株から VISA が検出された。これらの SCVs は通常の検査で検出できないことから、見逃されている可能性がある。

会員外共同研究協力者：地原 健人

081. 歯科口腔外科における抗菌薬の適正使用への取り組み

宮崎 浩光, 遠藤 亮佑

JR 札幌病院薬剤科

【目的】2016 年に制定された AMR 対策アクションプランにおいて抗菌薬の適正使用が掲げられた。日本国内において経口第 3 世代 Cephalosporin 系薬 (3rd Ceph 薬) の使用量は他国と比較して極めて多いことが問題視されており、JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2019 では菌性感染症の第一選択薬にアモキシシリン水和物 (AMPC) が推奨されている。今回 3rd Ceph 薬の AUD を削減するために歯科口腔外科医への処方支援の介入を行った取り組みについて報告する。

【方法】JR 札幌病院歯科口腔外科の外来患者を対象とし 2018 年 10 月から 2020 年 9 月 (介入前) と 2020 年 10 月から 2022 年 9 月 (介入後) の各 2 年間に於ける AMPC と 3rd Ceph 薬のセフトロペンゾキシル (CDTR-PI) の AUD の算出を行った。

【結果】AMPC と CDTR-PI の AUD の平均値は、AMPC では介入前で 22.51 となり、介入後では 62.99 と増加傾向は示したが有意差は認められなかった ($p=0.07$)。一方で 3rd Ceph 薬では、140.0 が 83.25 へ減少し有意差を認めた ($p<0.05$)。

【考察】歯科口腔外科医への 3rd Ceph 薬の使用量削減に向けた処方支援に薬剤師が介入することで、ガイドラインでは推奨されていない 3rd Ceph 薬の AUD が減少し、

AMR 対策に寄与できたと考えられる。また、感染対策向上加算において、外来における経口抗菌薬の処方状況を把握することが明記されており、薬剤耐性菌の増加を防ぐために、薬剤師による積極的な処方支援の必要性が示唆された。

082. 急性気道感染症に対する経口抗菌薬処方の適正化活動が医師の処方に及ぼす影響

岡田 紗代子¹, 橋本 昌宜^{2,4}, 小澤 豊一¹,

小林 倫子³, 宮澤 美紀³, 梅澤 和夫^{3,4},

浅井 さとみ^{3,5}

¹東海大学医学部附属八王子病院診療技術部薬剤科

²東海大学医学部附属病院薬剤部薬剤科

³東海大学医学部附属病院院内感染対策室

⁴東海大学医学部総合診療学系救命救急医学

⁵東海大学医学部基礎診療学系臨床検査学

【目的】急性気道感染症における抗菌薬の必要性や選択について、AST が診療科毎の説明会開催、医師への確認、カルテ記載による介入・フィードバック等の適正化活動を複合的かつ継続的に実施している。本活動が医師の処方に及ぼす影響について調査・検証した。

【方法】2019 年 4 月~2022 年 3 月に急性気道感染症として病名登録された外来患者を対象とし、長期予防投与される ST 合剤を除外して、経口抗菌薬処方の有無、処方医師数、抗菌薬の系統を年度毎に集計した。

【結果】2019 年度と 2021 年度を比較すると、経口抗菌薬が処方された患者の割合は 44.0% (3,564/8,104 人) から 31.4% (1,662/5,292 人) へ低下した ($P<0.001$)。系統別の割合は第 1・2 世代セフェムで 4.4%、ペニシリンで 5.8% 上昇し、第 3 世代セフェムで 4.1%、キノロンで 3.3%、マクロライドで 2.8% 低下した。抗菌薬を処方した医師数は全抗菌薬で 97 人 (401→304 人) 減少した。系統別では、第 1・2 世代セフェムは 14 人増加し、ペニシリンで 30 人、第 3 世代セフェムで 73 人、キノロンで 64 人、マクロライドで 48 人減少した。

【考察】処方患者数、医師数の減少から「抗菌薬の必要性判断」、第 1・2 世代セフェム、ペニシリンの処方割合増加から「抗菌薬の選択」について適正化が認められた。AST による複合的かつ継続的な活動は、医師の処方行動に変容 (良い影響) を及ぼすことが示された。

083. 昭和大学病院と地域医療連携 連携クリニックでの経口抗菌薬処方状況の解析

館野 円花^{1,2}, 中田 麻里^{1,2}, 吉川 雅之^{1,2},

宇賀神 和久³, 温 麟太郎⁴, 詫間 隆博⁴, 時松 一成⁴

¹昭和大学薬学部病院薬剤学講座

²昭和大学病院薬剤部

³昭和大学病院臨床病理検査室細菌検査室

⁴昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

【背景】2023年に新たに策定された薬剤耐性対策アクションプランでは、2027年までにペニシリン系薬以外の経口抗菌薬を25～40%減少させることを成果指標として掲げている。また、2022年度の診療報酬改定でクリニックに向けた外来診療時の感染防止対策の評価として「外来感染対策向上加算」が設置された。連携する感染対策向上加算1の機関に抗菌薬使用状況を報告、助言を受けることと規定されている。昭和大学病院では、連携している各クリニックでの経口抗菌薬使用状況の報告を受けたので集計し報告する。

【方法】2023年1～3月までの3カ月間、昭和大学病院と連携した34のクリニックを対象に、急性上気道炎と急性下痢症の受診者数、それぞれで処方された経口抗菌薬使用状況の報告を集計した。

【結果】急性上気道炎患者はマクロライド系薬が最も多く全体で6.5%、次いで、セファロsporin系薬5.1%、処方なしが81.7%であった。急性下痢症ではその他の抗菌薬が3.4%、次いでキノロン系薬が3.1%、処方なしが90.7%であった。急性上気道炎での抗菌薬処方率は0～92%（中央値28.4%）、急性下痢症0～100%（中央値6.7%）と施設間に差があった。

【考察】地域連携カンファレンスを通じ、経口抗菌薬の適正使用などを講じた。各施設の特質もあり一概には評価できないが、多施設との状況を比較することも重要である。今後も地域医師会や保健所と協働し、地域医療の感染対策に貢献していく必要がある。

085. 当院のカンジダ血症における治療バンドル遵守状況の評価

油井 優^{1,2}, 仲村 究¹, 佐藤 真澄², 横山 和博², 金光 敬二¹

¹福島県立医科大学附属病院感染制御部

²福島県立医科大学附属病院薬剤部

【目的】カンジダ属による血流感染について、ACTIONs Bundle 2014（以下、バンドル）を用いたマネジメントにより、治療成績を向上させる報告がみられる。当院では、血液培養陽性患者について毎日ASTによる介入を行っている。当院で発生したカンジダ血流感染において、バンドルの遵守状況を調査したため報告する。

【方法】2020年1月から2022年12月までに、血液培養からカンジダ属が1セット以上検出された成人および小児患者を対象に調査した。

【結果】対象期間に血液培養が陽性となった1,260例の患者のうち、カンジダ属が検出されたのは32例であった（2.5%）。このうち3例は真菌症の治療をせず死亡し、実際に治療がされた患者は29例であった。バンドルの達成率が高かった項目は、「抗真菌薬初期選択」：28/29例（96.6%）、「血液培養陰性化確認」：26/29例（89.7%）であった。達成率が低かったのは「24時間以内のCVC抜

去」：13/21例（61.9%）、「抗真菌薬の投与量」：21/29例（72.4%）であった。CVCが24時間以内に抜去されなかった8例のうち3例で持続的なカンジダ血症がみられた。原疾患の状況から、抜去が困難であった症例は2例であった。抗真菌薬の投与量が達成されなかった8例のうち、L-AMB、MCFGの投与量不足が1例ずつ、F-FLCZの負荷投与量不足が5例、負荷投与なしが1例であった。

【考察】カンジダ血症の治療向上のため、バンドル遵守を含めたASTによる継続的な確認が必要と考えられる。

会員外共同研究協力者：原 靖果

086. 血液採取量の評価に基づいた血液培養提出適正化の推進

宇賀神 和久¹, 詫間 隆博², 温 麟太郎², 中田 麻里³, 吉川 雅之³, 前田 真之⁴, 石野 敬子⁴, 時松 一成²

¹昭和大学病院臨床病理検査室細菌検査室

²昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

³昭和大学薬学部病院薬剤学講座

⁴昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

【目的】血液培養検査は血流感染診断に必要不可欠である。当院はこれまでAntimicrobial Stewardshipの一環として「複数セット採取率の向上」「コンタミネーション率の低下」等を推奨してきた。今年度からは新たに「適切な採血量の推進」を追加し、血液培養ボトルの血液量調査を開始したので報告する。

【方法】昭和大学病院及び附属東病院で血液培養が提出された全患者の血液培養ボトル（小児用ボトル除外）を計測した。ボトルは好気がBDバクテック92F好気レズンボトル、嫌気がBDバクテック93F嫌気レズンボトルを使用した（日本BD）。血液量の計測はボトル1本当りの血液量（mL）＝（接種後重量（g）－接種前重量（g）－患者ラベル0.2g＋キャップ0.4g）÷1.050（標準的血液比重）とした。範囲は大変少ない＜5 mL、少ない5～＜8 mL、最適8～10 mL、多い＞10～≤13 mL、大変多い＞13 mLで設定し、解析した。

【結果】2023年5月19日～6月18日の1カ月間（1,888本）では、最適64%に対し、少ない16%、大変少ない5%、多い14%、大変多い1%であった。「少ない」と「大変少ない」で全体の2割を超えていた。

【まとめ】今回、血液量調査を開始したが、臨床側への啓発の必要性が示唆される結果となった。今後、結果のフィードバックや啓発を行い、学会当日はその効果や陽性率についても報告する。

089. 抗菌薬適正使用を目指した抗菌薬適正使用支援チームのカルテ記載内容変更・記載数向上への取り組み

楠美 克紀

函館中央病院薬剤部

【現状】2018年度より抗菌薬適正使用支援チーム（以下：AST）を結成し、広域抗菌薬使用患者、血液培養陽性患者、重症患者を対象に週1回カンファレンスを実施している。医師への提案方法はカルテ記載、電話連絡、病棟薬剤師を介した協議としている。2021年度・2022年度の提案数・採択数を評価すると長期処方の変更打診や病棟薬剤師からの変更提案で未採択が多い現状であった。協議の時間確保不足や知識の共有不足、推奨度の案内不足などの要因が考えられたが、主治医への共有度向上、フォロー体制の強化を目的にAST主導の提案方法へ変更したため報告する。

【方法】2023年度より対象患者全例に「カンファレンス対象患者であること」、使用抗菌薬の「商品名」、「用法用量」、「治療期間」を記載し、必要時は提案を併記することで周知機会を向上した。

【結果】2023年上半期の件数は2021年度・2022年度の件数と比較し、カルテ記載が8件・9件・23件と増加、電話連絡は9件・10件・14件と増加、病棟薬剤師介在は111件・149件・18件と減少した。

【考察】上半期半年と各年度1年での比較であるが増減が明確となった。医師の治療方針検討の時間によらない提案伝達とサポート体制が大きく影響したと評価する。提案数増加による提案の優先度低減は予測していたほど影響はなく、むしろ採択率が増加している結果につながった。病棟薬剤師介在の減少は長期使用の管理や継続の打診など今回のカルテ記載に含まない提案もあったため大幅な減少となったと考える。今後評価・集計方法を検討し、反映させていきたい。カンファレンス時間増大、対象患者の拡充、主治医との直接協議などを課題としており、今後も抗菌薬適正使用を目指した活動を継続したい。

090. 当院における3年間のAS活動評価と課題

堀 沙輝子^{1,3}、藤井 毅^{2,3}

¹太田総合病院薬剤部

²太田総合病院内科

³太田総合病院AST

【背景・目的】当院では2018年4月よりAntimicrobial Stewardship Team (AST)を設置し、抗菌薬の使用状況把握、適正使用に向けた介入、感染症治療への支援などを行っている。2020年4月より現在の体制となり継続した活動ができているが、一度チームとしての活動を評価し今後の目標としたい。

【方法】2020年4月～2023年3月の間にASTとして介入を検討した例を集積。de-escalation実施率、抗菌薬使用

状況（AUD）を後ろ向きに調査した。

【結果】広域抗菌薬から変更を提案した例のうち、de-escalationの実施率は23%（2020年）→78%（2021年）→63%（2022年）と推移した。実施された提案の内容としては判明した薬剤感受性に基づく狭域抗菌薬への変更、耐性菌の傾向を踏まえての変更、原因となる細菌が検出されないため投与中止などが挙げられた。また抗菌薬全体ではAUDは13.06（2020年）→13.04（2021年）→14.3（2022年）と増加傾向にあるが、広域抗菌薬・抗MRSA薬では1.74（2020年）→1.63（2021年）→1.11（2022年）と減少傾向にあった。

【考察】de-escalation実施率は増加し、広域抗菌薬のAUD減少、抗菌薬全体のAUDは増加したことからASTからの薬剤変更提案は当院で受け入れられつつあると考える。適正使用をさらに進めるために今後、DOT算出や投与前の検体提出状況なども調査し院内での活動に貢献していきたい。

会員外共同研究協力者：本城 千裕、小林 謙太郎、野地 広美、蓑原 かおり、伊藤 悠、井上 順博

091. 病棟薬剤師を活用した抗菌薬適正使用支援（AS）活動の取り組みとその評価

大久保 翔¹、太田 賢作¹、池田 能利子¹、

森尾 瞭介²、橋口 浩二²

¹長崎原爆病院薬剤部

²長崎原爆病院呼吸器内科

【背景】2021年10月に薬剤師としてASTに配属。当時のAS介入は主に電子カルテの付箋機能を利用して行っていたが、提案が早期に受諾されないケースや見逃されているケースが散見されていた。また、ASTの相談窓口は院内で明確なものはなく、医師の認知も乏しい状況にあった。

【目的】院内のAS活動強化を目的に病棟薬剤師をASTに加え、各担当患者の最初の相談窓口を設定とする新たな体制を構築し、AS活動を円滑に行うための各種取り組みも開始した。本研究では今回の取り組みによるAS介入効果を分析・評価し、今後の院内の抗菌薬適正使用の促進に繋げたいと考える。

【方法】取り組み開始前の2021年10月から2022年5月、取り組み開始後の2022年6月から2023年1月までの各々8カ月間のAS介入効果について後方視的に調査し、比較・分析を行った。

【結果】AS介入件数は取り組み前後8カ月間で、111→290件（2.6倍）に増加。内訳は主治医→薬剤師への相談件数が11→108件（9.8倍）、薬剤師→主治医への介入件数が100→182件（1.8倍）、提案の受諾率は68→83%と15%増加した。また、2022年度のカルバペネム系薬と抗MRSA薬の抗菌薬使用量（AUD、DOT）は前年度と比較して共に減少、緑膿菌のカルバペネム系薬の感受性率の改善が見られた。

【考察】病棟薬剤師を相談窓口を設定したことで、医師の相談する窓口が広がったこと、相談のハードルが下がったことが介入件数の増加に繋がったと考える。また、抗菌薬使用量や薬剤感受性率の結果から、抗菌薬適正使用の促進に一定の効果があつたと評価できる。

092. 過去 10 年間ににおけるダプトマイシン使用症例を振り返って～2013—2022～

興梠 昌子, 小牧 雅典

宮崎江南病院薬剤部

【背景・目的】ダプトマイシン（以下、DAP）は MRSA の治療において、ガイドライン上重要な位置づけとなっており感染症診療における key drug とされている。当院では、抗 MRSA 薬の中でも DAP を使用する症例が形成外科を中心に多く見受けられる。今回、過去 10 年間ににおける DAP の使用状況を後ろ向きに調査し、これまでの評価と今後の課題について考察したので報告する。

【方法】調査期間と対象は、2013 年度から 2022 年度までの 10 年間に DAP を使用した全症例を対象とした。

【結果】診療科毎に比較すると、形成外科の使用症例が最も多く、全症例の 8 割を占めていた。主な使用症例は、褥瘡や蜂窩織炎、糖尿病の合併症に伴う皮膚潰瘍などの皮膚・軟部組織感染症、骨髄炎や関節炎などの骨・関節感染症であった。治療が長期化する症例が多く見られ、背景は糖尿病や慢性腎不全など複雑な基礎疾患を有している患者であった。新規使用症例数は、年々増加傾向にあったが 2019 年を境に減少傾向であった。

【考察・結語】当院には治療経過不良の状態で紹介となる症例も多く、治療が長期化することで平均投与日数への影響があつたと考えられる。また、2019 年以降、新規使用症例が減少したのは COVID-19 による影響も一つの要因であると考えられる。今回の調査を活かし、早期からの抗菌薬治療への介入を行い、抗菌薬適正使用に努めたい。

093. ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌菌血症患者における Antimicrobial Stewardship 助言内容

詫間 隆博¹, 温 麟太郎¹, 前田 真之², 中田 麻里³, 吉川 雅之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昭和大学薬学部病院薬剤学講座

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、助言を行っている。その内、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌菌血症における助言内容について報告する。

【方法】2018 年から 2022 年までにブドウ糖非発酵グラ

ム陰性桿菌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。診断・治療に関する助言は診療録に記載または担当医に直接連絡しており、その助言内容を調査して集計した。

【結果】ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌菌血症は 231 名（男性 155 例、67%）、年齢（中央値）は 0～97 歳（72）であった。検出菌は緑膿菌 146 件、その他のブドウ糖非発酵菌が 85 件であった。感染巣判定例は不明が 36 例（22%）と最も多く、尿路が 35 例（21%）、血管内留置カテーテルが 34 例（21%）、肺・胸腔 17 例（10%）、発熱性好中球減少症 13 例（8%）が続いた。主な助言内容は抗菌薬の選択 32 例が最も多く、微生物学的評価 9 例、診断アプローチ 4 例、その他 8 例であった。

【考察】ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌は耐性菌も多く、治療に難渋することも多い。耐性菌対策の観点からカルバペネム制限も考慮されており、専門家の助けを要する場面も増えてくると考えられる。

094. 腸内細菌科細菌菌血症患者における Antimicrobial Stewardship 助言内容（第 2 報）

詫間 隆博¹, 温 麟太郎¹, 前田 真之², 中田 麻里³, 吉川 雅之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昭和大学薬学部病院薬剤学講座

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、助言を行っている。その内、腸内細菌科細菌菌血症における助言内容について報告する。

【方法】2018 年から 2022 年までに腸内細菌科細菌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。診断・治療に関する助言は診療録に記載または担当医に直接連絡しており、その助言内容を調査して集計した。

【結果】腸内細菌菌血症は 1,432 名（男性 755 例）、年齢（中央値）は 0～103 歳（77）であった。検出菌は大腸菌 766 件、肺炎桿菌 332 件、その他の腸内細菌科が 328 件であった。感染巣判定例は尿路が 615 例（49.8%）と最も多く、肝・胆道系 274 例（22.2%）、腸管 67 例（5.4%）、その他腹腔内 35 例（2.8%）と、腹腔内の感染症も多く認められた。また感染巣不明も 96 例（5.4%）認められた。主な助言内容は抗菌薬の選択 89 例が最も多く、診断アプローチ 15 例、微生物学的評価 17 例、その他 17 例であった。

【考察】近年 ESBL や CRE、キノロン耐性など腸内細菌科細菌の耐性菌が増加しており、広域抗菌薬でも治療失敗する可能性も増えてきており、専門家の助言を必要とする場面が増えてくると考えられる。今回は以前からの助言内容推移についても報告予定である。

097. 高齢者 COVID-19 罹患患者に対する抗菌化学療法施行の関連因子

片岡 浩

市立札幌病院リウマチ・免疫内科

【目的】高齢者 COVID-19 では、死亡者数の減少傾向は明らかではない。予後悪化因子として、感染症の合併の可能性が考えられ、抗菌化学療法を含めた管理により予後改善につながることが期待される。そこで、本研究では細菌感染症の合併による抗菌化学療法の実施の関連因子を見出すことを目的とした。

【方法】2022 年 1 月から 2023 年 3 月にかけて当院感染症病棟に入院した患者のうち、当科で担当した患者について、年齢・性別、ワクチン接種、合併症、酸素投与、入院中の治療内容につき調査し、それぞれの要素の関連性につき後ろ向きに検討した。細菌感染症の診断については、湿性咳嗽、喀痰あるいは吸引痰培養、尿培養、血液培養、プロカルシトニン値、画像所見に基づいて行った。

【結果】75 歳以上の高齢者（42 名、平均 83.8 歳）と 74 歳以下の若年者（39 名、平均 50.1 歳）との 2 群にわけて以下の検討を行った。糖尿病の合併が高齢者に多く、細菌感染症の合併と判断して抗生剤を投与した患者割合は、高齢者で有意に多かった。誤嚥性肺炎のリスクとなる入院時意識障害と嚥下障害の有無と抗菌化学療法の実施との関連については、高齢者において有意な関連が認められた。

【結語】高齢者 COVID-19 においては、オミクロン株流行下においても、死亡率が高かった。その要因として、意識障害および嚥下障害を背景とした抗菌化学療法を必要とする細菌感染症の合併が関連する可能性が考えられた。

116. メチシリン感性 *S. aureus* (MSSA) による持続菌血症・化膿性血栓性静脈炎に対して AST による治療支援を行った 1 例

足立 匠^{1,2}, 松永 直久², 竹澤 智湖², 山元 孝俊^{1,2}, 渡部 多真紀^{1,3}

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

³帝京大学薬学部

【症例】75 歳男性。過去に TAZ/PIPC, CTRX, LVFX による皮疹, CMZ による腎障害が疑われた患者。重症筋無力症の治療目的で入院し、右内頸静脈にバスキュラーカテーテル (VC) を留置のうえ血液浄化療法が行われた。入院 10 日目に発熱を認め、VCM が開始となった。入院 11 日目に血液培養が陽性となり、VC は抜去された。その後血液・VC の培養で MSSA (VCM $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$, LZD $\leq 1 \mu\text{g/mL}$) が検出され、VCM は有効な血中濃度域を推移したが、菌血症が持続した。AST で推奨した経食道心エコー法で有意な所見を認めなかったが、胸腹部造影 CT にて右内頸静脈血栓症と診断された。入院 20 日目、治療効果を重視して CEZ 2 g q12h に変更し、その後血液培養は

陰性化した。入院 38 日目に CEZ によるアレルギーを疑う掻痒感が出現した。消化器症状を認めず、臨床的にも安定しており、経口抗菌薬投与による十分な効果が期待されたため、LZD 600 mg q12h へ変更した。入院 40 日目に退院し、抗菌薬は合計 43 日間投与した。その後再発を認めていない。経口抗菌薬へのスイッチ療法により、在院日数が 11 日間短縮され、入院費は DPC 算定で 490,820 円削減された。

【考察】持続する菌血症に対して、AST として原因探索のための検査を推奨し、治療効果や副作用のリスクを総合的に評価したうえで抗菌薬を推奨して治療に貢献することができた。また、*S. aureus* 菌血症・化膿性血栓性静脈炎に対するスイッチ療法は、医療経済的観点からも有用であった。

会員外共同研究協力者：佐々木 潤平, 近藤 あむろ, 千葉 隆司, 北國 圭一, 小林 俊輔, 久保田 篤司, 光永 義治, 安野 伸浩

117. 髄膜炎を併発した MSSA による感染性心内膜炎に対し、薬剤師として介入支援した 1 例

齊藤 杏奈

高島中央総合病院薬剤部

【症例】60 代男性。高血圧、糖尿病、高尿酸血症あり。2 日前より右肩・左足関節痛出現、その後発熱、脱力、辻褄の合わない言動も生じたため精査加療目的に内科入院となった。発熱、意識障害 (JCS 10)、頭部 MRI 所見 (散在性の斑状 DWI 高信号域)、髄液所見などから、髄膜炎疑いで CTRX, ACV 開始となった。入院後、手掌・足底に 1 mm 大の紫斑出現、入院時採取の血液培養で黄色ブドウ球菌の検出あり、感染性心内膜炎 (IE) が疑われ VCM 追加となった。感受性検査で MSSA であることを確認、肝障害も生じ、入院 5 日目に VCM 中止を提案した。髄液よりヘルペスウイルスが検出されず、ACV も中止した。心エコーで疣贅はみられなかったが、血液培養で再度 MSSA 検出、Roth 班も出現。修正 Duke 診断基準により、大基準 1 つと小基準 3 つに該当し髄膜炎を併発した IE と診断された。抗 MSSA 薬の選択や投与期間に苦慮したが、髄液移行性を考慮し CTRX の継続を推奨した。臨床症状は順調に軽快し、髄液所見、MRI 所見などから総合的に判断し髄膜炎治療としての CTRX 投与を 30 日間で終了した。その後 CEZ に切替えさらに 22 日間、合計 52 日間 (血液培養陰性化から 6 週間) の抗菌薬加療を行い、良好に経過した。

【考察】MSSA による IE は髄膜炎併発リスクが高く、しばしば予後不良となる。本邦では髄液移行性良好な標準的抗 MSSA 薬が使用できず、治療法は定まっていない。ガイドラインや文献等で情報収集を行い、患者にとっての最適な治療を模索した。専門医が不在の状況下、医師や薬剤

師などによる他職種のチームで密に連携しチームで検討した症例である。

会員外共同研究協力者：八反 尚一郎，谷地 一成

118. β ラクトム系抗菌薬にアナフィラキシー歴があるフソバクテリウム属の脳膿瘍治療において AS 介入が有益であった一例

平野 龍一

札幌麻生脳神経外科病院 ICT

【緒言】脳膿瘍の治療において β ラクトム系抗菌薬はキードラッグであるが，本剤の使用が困難な症例での薬剤選択に関する治療実績は乏しい。今回我々は，ペニシリン系薬剤に anaphylaxis (ASA) 歴がある脳膿瘍治療に対して，antimicrobial stewardship (AS) が ASA 回避と治療の質改善に有益であった症例を経験した。

【症例】症例は 91 歳 男性。意識障害で当院受診し，頭部 MRI で脳膿瘍が疑われ入院 2 日目に穿頭ドレナージ術となる。過去にペニシリン系薬剤で ASA 歴あり，主治医より AS 介入の依頼があった。手術時に提出した膿汁のグラム染色が陰性，かつ治療中の齲歯があり，嫌気性菌の関与が疑われ MNZ 注 0.5 g q8h での治療を提案し，入院 3 日目より開始。膿培養から *Fusobacterium necrophorum* が分離され，6 週間の MNZ 治療となる。MNZ 治療により意識レベルの改善を認めるも，再検した MRI にて膿瘍の縮小効果が乏しく，入院 15 日目から AZT 1 g q6h を併用。MNZ+AZT で ASA 無く，膿瘍の縮小を認めるも，消化器症状あり入院 25 日目で AZT 中止。臨床経過は良好であり，入院 46 日目に MNZ は終了した。

【結論】 β ラクトム系抗菌薬の使用が困難な脳膿瘍治療において，MNZ をベースとした治療が有効であった。使用可能な薬剤が限られる症例では AS 介入が副作用回避に有益であり，発表当日は β ラクトム系抗菌薬が使用困難な症例での薬剤選択について文献的考察を踏まえ報告する。

会員外共同研究協力者：井須 恭平，下田 祐介，菅 基次

119. 兵庫県立尼崎総合医療センターにおける MRSA 菌血症患者の 30 日死亡率と抗 MRSA 薬の使用量推移について

藤井 恵太，濱端 綾太

兵庫県立尼崎総合医療センター薬剤部

【目的】本邦の MRSA による新規感染症発症患者数は全耐性菌の中で最も高い割合である。一方，AST の治療介入は抗菌薬適正使用に有益である。当院では 2018 年 4 月から AST 活動を開始しており，当院における MRSA 菌血症患者の 30 日死亡率（以下，死亡率）と抗 MRSA 薬の使用量推移について，また COVID-19 が死亡率にどの程度影響するか調査したため報告する。

【方法】AST 介入前：2017 年 1 月～2018 年 3 月，AST 介入後：2018 年 4 月～2022 年 12 月で，当院で血液培養か

ら MRSA が検出された患者を対象とし，血液培養陽性日からの MRSA 菌血症患者の死亡率について電子カルテにて後方視的に調査した。また同期間の抗 MRSA 薬の DOT (1,000 patient-days) を感染管理支援システムにて算出した。

【結果】AST 介入前の死亡率は 30%，介入後の死亡率は 22.9% であった。そのうち，2020～2022 年で死亡率は 24.4% であり，同期間の COVID-19 単独の死亡率は 6.2%，MRSA 菌血症単独の死亡率は 18.1%，併発の場合の死亡率は 70% であった。抗 MRSA 薬の DOT は 2017 年から 2020 年で 26.46 から 23.40 と減少したが，2022 年には 26.42 と増加した。

【考察】AST 介入前と比較して介入後に死亡率，DOT とも減少したが，2020 年以降の増加は COVID-19 による AST 活動の制限が影響した可能性がある。

【結語】AST 活動によって死亡率，DOT が低下した。また COVID-19 と MRSA 菌血症の併発で死亡率が上昇することも確認できたため，今後も抗 MRSA 薬の適正使用を通じて死亡率低下に寄与したい。

120. MRSA および MRCNS 菌血症患者における Antimicrobial Stewardship 介入内容

温 麟太郎¹，詫間 隆博¹，前田 真之²，中田 麻里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昭和大学薬学部病院薬剤学講座

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，適宜介入を行っている。その内，MRSA 及び MRCNS 菌血症における介入内容について調査し，報告する。

【方法】2018 年 1 月から 2022 年 12 月までに MRSA および MRCNS が血液培養から陽性となった患者について，診療録を中心に状況を調査し，診断・治療に関する介入を行った患者について，その内容を調査し，集計した。

【結果】MRSA 菌血症は 162 名（男性 111 例），年齢（中央値）は 0～99 歳（72）であり，47 例に助言を行った。MRCNS 菌血症は 362 名（男性 219 例），年齢（中央値）は 0～100 歳（70）であり，68 例に助言を行った。MRSA 菌血症は呼吸器内科が最多で（32 例），MRCNS 菌血症は血液内科が最多であった（147 例）。感染巣としては共にカテーテル関連が最も多かった。主な助言内容としては MRSA では抗 MRSA 薬開始や変更を 32 例，source control (CV カテーテル抜去など) を 8 例，血培再検を 16 例に行い，MRCNS では抗 MRSA 薬開始・変更を 42 例，source control を 17 例，血培再検を 23 例に行った。

【まとめ】MRSA 菌血症と MRCNS 菌血症を起こす患者

の背景は診療科など若干異なるが、基本的にはカテーテル関連感染症が多く、注意すべき点としてはあまり変わらなかった。抗 MRSA 薬の早めの使用、薬剤特性に応じた抗菌薬選択などが助言内容として多く、AST 活動として重要である。

121. 当院整形外科病棟における過体重患者への術後感染予防抗菌薬の介入

尾崎 裕之, 道谷 省

小樽市立病院薬剤部

【目的】抗菌薬の適正使用は術後感染予防抗菌薬（以下、予防抗菌薬）においても重要である。当院での予防抗菌薬はクリニカルパスに組み込まれており、病棟薬剤師が必要に応じて介入を行っている。しかし、過体重患者の投与量については未介入であった。そこで、過体重患者への術後感染予防抗菌薬の適正使用を目的とした介入を行ったので報告する。

【方法】当院整形外科の手術目的とした入院患者（2018.10～2020.9）のうち体重 80 kg 以上の患者に対して予防抗菌薬であるセファゾリンの増量を主治医に提案した。その際、他の感染リスク因子（糖尿病、ステロイド等の内服）も共に報告。主治医から増量の指示が出れば、注射オーダーを薬剤師が変更する方法とした。

【結果】整形外科患者における過体重患者の割合は男性 8.1%、女性 1.3% であった。介入件数は 46 件（82.1%）、増量となった件数は 39 件（84.8%）であった。

【考察】当院整形外科は過体重患者の割合が低いため投与量の介入が見落とされていたと考えられる。介入による感染予防効果は不明ではあるが、副作用の報告もなく、術後感染の報告もなかったため抗菌薬の適正使用の一助になったと考える。今後は薬剤部内で周知させ他病棟においても介入を行えるように取り組んでいきたいと考えている。

122. 血液透析患者におけるセフトリアキソンの使用実態と抗菌薬関連脳症に関する検討

細田 菜摘, 松本 勝城, 海野 明子, 長澤 彩華, 深沢 貴志

済生会横浜市南部病院薬剤部

【目的】セフトリアキソン（以下、CTRX）の排泄経路はおおよそ半分は尿中に、残りは胆汁中と言われており、腎障害時も投与量調整は不要とされている。また、血液透析では除去されにくい。添付文書の通常量は 1～2 g/日、高度腎障害時は 1 g/日を越えないことと記載されている。一方、サンフォード感染症治療ガイド 2022 では腎障害時も通常量と同一量が記されている。当院でも血液透析患者等に通常量 1～2 g/日が投与されている。また、重大な副作用で精神神経症状が報告されている。血液透析患者において 2 g/日投与例の安全性について、1 g/日投与例と比較検討した。

【方法】令和 4 年 4 月から令和 5 年 3 月までに血液透析患者で CTRX が投与された症例を対象に年齢、性別、投与量、感染症名、AST、ALT、抗菌薬関連脳症（以下、脳症）の診断の有無等を後方視的に調査した。

【結果】症例数は 33 例であり、2 g/日投与例は 9 例、1 g/日投与例は 24 例であった。脳症は 2 g/日投与例は 1 例、1 g/日投与例は発現が見られなかった。脳症の発現が見られた 1 例の CTRX 投与前の AST、ALT は基準値内であり、投与中止後、意識レベルが改善し症状の再燃も無かった。

【考察】血液透析患者には肝機能が保たれている場合でも、2 g/日を投与することで脳症が発現する可能性が示唆された。腎、胆汁の排泄経路を有する CTRX であっても、血液透析患者は投与量を慎重に検討する必要がある、2 g/日投与例は脳症の発現により注意を要すると考えられる。

123. COVID-19 入院患者割合が抗菌薬使用量に及ぼす影響：感染症指定医療機関での単施設後方視的研究

陳内 博之, 奥山 友香里, 津吹 澄, 安田 陽子

東京都立荏原病院薬剤科

【目的】東京都立荏原病院（当院）は COVID-19 流行初期より患者を受け入れ、2021 年 1 月には新型コロナウイルス重点医療機関となった。そのため、入院患者に占める COVID-19 患者は流行に大きく影響を受けている。COVID-19 患者の入院割合が抗菌薬使用量にどのような影響を与えるか評価することを目的とする。

【方法】2019 年 1 月から 2021 年 12 月の注射用抗菌薬の使用量および 2020 年 1 月から 2021 年 12 月の COVID-19 患者および重症 COVID-19 患者を調査項目とし、1 カ月ごとに集計し、各年毎に比較した。また、COVID-19 患者割合および重症 COVID-19 患者割合と抗菌薬使用量の相関を評価した。

【結果】COVID-19 患者割合と全注射用抗菌薬および AWARe 分類の Access 薬の使用量の間に強い負の相関が、抗緑膿菌薬の使用量との間に弱い負の相関を認めた。また、重症 COVID-19 患者割合とも同様の相関を認めた。

【考察】COVID-19 患者の細菌同時感染リスクは低いことが報告されている。当院では COVID-19 患者への抗菌薬使用は主治医の裁量に委ねているものの、流行初期より積極的な抗菌薬投与は推奨しておらず、その適否を慎重に判断している。この点が本研究の結果に影響を与え、COVID-19 患者割合と抗菌薬使用量に一定の傾向を認めたものと考えられる。

124. 小児集中治療室 (PICU) におけるカルバペネム供給制限の影響

藤田 愛美, 多々見 俊輔, 田中 智啓, 陣田 剛志,
末森 千加子, 石田 達彦

兵庫県立こども病院薬剤部

【目的】2022年8月のメロペネム (MEPM) 供給停止に伴い、代替薬としてドリベネム (DRPM) を採用した。その切替え前後で、当院 PICU での抗緑膿菌抗菌薬の使用状況の変化と感染症治療への影響について検討した。

【方法】当院 PICU で2022年4月から2023年1月までにカルバペネム (CRB) 系薬、セフエピム (CFPM)、タゾバクタム・ピペラシリン (TAZ/PIPC) の抗緑膿菌抗菌薬を投与した患児を対象として、年齢、使用薬剤、使用理由、培養結果、重症度などを診療録を用いて後方視的に調査し評価した。CRB系薬を2022年8月に切替えたため、切替え前後で比較を行った。

【結果】切替え前群では、MEPMの使用は11件 (全抗緑膿菌抗菌薬のうち41%)、切替え後群では、DRPM 2件 (6%) であった ($p=0.034$)。抗菌薬使用日数 (DOT) は、切替え前群では、MEPM 14.5, CFPM 12.6, 切替え後群では、DRPM 2.4, CFPM 39.4, TAZ/PIPC 4.6 であった。切替え後群ではCRB系薬は有意に減少し ($p=0.014$)、CFPMの使用が有意に増加した ($p=0.006$)。平均在院日数は切替え前7日、切替え後6.8日と変化はなかった。

【考察・結語】PICUにおいて、MEPM供給停止後、代替薬としてのDRPMは増加しなかった。DRPMの小児へのエビデンスの少なさ、肺炎への適応がないことや切替え前にはMEPMが過剰使用されていたことなどが原因として考えられた。また、CFPMの不適切症例の増加は無く、CRB系薬の切替え前後で感染症患者の予後に悪影響はなかったと考えられる。

会員外共同研究協力者：網代 千慧, 河原 香織, 笠井 正史

134. COVID-19に感染後にAMLを発症し、レムデシビル投与後に化学療法を施行した1例

後藤 英子¹, 波多野 正和², 岡本 真太郎³,
和田 葵⁴, 内田 靖⁴

¹中濃厚生病院血液内科

²中濃厚生病院臨床検査科

³中濃厚生病院薬剤科

⁴中濃厚生病院感染対策委員会

【緒言】AMLの治療は、高強度の抗がん剤投与による深い骨髄抑制を伴うため、COVID-19に罹患した場合、重症化や死亡のリスクが高い。しかし、無治療、低強度の治療では長期生存が望めないため、COVID-19流行下であっても標準治療を行うことが望ましい。また、COVID-19は、免疫能が低下している造血器腫瘍では重症化する可能性が高い。今回、COVID-19感染状態のAMLに対し、レムデシビル投与後にIDA/AraCによる化学療法を開始した1例を経験した。

シベル投与後にIDA/AraCによる化学療法を開始した1例を経験した。

【症例】43歳、男性。200X年1月5日にCOVID-19感染を確認。自宅療養期間終了日になっても、発熱が持続するため、当院救急外来を受診、血液検査にて白血球16.7万/ μ L、芽球96%を認め、AMLと診断した。当院受診時のCOVID-19のPCRは陽性であった。ウイルスを陰性化する目的でレムデシビルを5日間投与し、投与翌日よりIDA/AraCによる化学療法を開始した。定期的にCOVID-19のCT値をチェックしながら、ゾーニングの上、一般病棟の個室にて入院管理を行い、PCRの陰性を確認し、クリーンルームに入室した。初回の寛解導入療法にて寛解状態に導入できた。

【考察】レムデシビル投与期間に病勢の増悪がなく、輸血のみで対応でき、化学療法の導入もスムーズであった。AML患者のCOVID-19に関するマネージメントの文献は見られるものの、ほぼ同時に発症した症例に対するマネージメントの報告はほとんどない。当科における経験を報告する。

135. 肝移植後のCOVID-19の現状と治療薬使用時の問題点

大柿 景子¹, 大友 慎也^{1,2}

¹自治医科大学附属病院薬剤部

²自治医科大学附属病院感染制御部

【目的】当院における肝移植後のCOVID-19の現状と治療薬使用時の問題点について検討した。

【対象】当院フォロー中の肝移植後患者で2020年1月～2023年5月にCOVID-19発症報告を受けた123名。

【結果】発症時年齢は中央値18歳 (1～71歳)、移植から発症までは中央値12年 (0.25～34年)。重症度は軽症114例、中等症5例、重症0例、不明4例で、全例生存していた。入院例は9例。免疫抑制薬 (IS) 内服は119例、うち106例が発症後に中断した (体温38.5℃以上および日本移植学会の提言に準ずる)。治療薬使用は軽症9例 (モルヌピラビル4例、ニルマトレルビル/リトナビル (NMV/rtv) 3例、レムデシビル2例、ソトロビマブ1例、重複含む) で、2例にNMV/rtvとTacの相互作用による副作用 (意識障害、腎障害、嘔吐) が出現した。

【考察】軽症が多かった理由は若年者が多く、大部分は第5波以降の重症化率が低い株に罹患していたことが挙げられる。かかりつけの当院に相談しIS休薬や重症化前の対応が出来たことも要因だろう。一方でNMV/rtvとの薬物相互作用による重度の副作用を経験しており、治療薬の選択や使い方に注意が必要と思われる。

会員外共同研究協力者：佐久間 康成, 大西 康晴, 眞田 幸弘, 脇屋 太一, 平田 雄大, 大豆生田 尚彦, 吉田 幸世, 関谷 菜津美, 今井 靖

136. 軽症および中等症 COVID-19 患者に対する レムデシビルの有効性および安全性

宮崎 元康^{1,2,3}, 山田 楊太^{1,3}, 串間 尚子^{3,4}

¹福岡大学筑紫病院薬剤部

²福岡大学薬学部病院薬学教室

³福岡大学筑紫病院感染制御部

⁴福岡大学筑紫病院呼吸器内科

【背景・目的】レムデシビル (RDV) は COVID-19 の治療薬として日本で最初に承認された抗ウイルス剤である。本研究は、軽症および中等症の COVID-19 患者の治療における RDV の有効性と安全性の評価を目的に行った。

【方法】2021 年 6 月 1 日～10 月 31 日の期間に福岡大学筑紫病院において、COVID-19 に対して RDV による治療を行った入院患者を対象に後ろ向き研究を行った。RDV の有効性は、死亡 (カテゴリー 6) から退院 (カテゴリー 1) までの 6 段階のスケールを使用し、何ポイント改善するかで判断し、10 日目と 14 日目に 2 ポイント以上改善を認めた割合を算出した。また、有害事象は共通用語規準 v5.0 の日本語版を使用して Grade 分類し、評価した。

【結果】調査対象は合計で 47 例であった。47 例中 34 例 (72.3%) が入院時に酸素療法を必要とした中等症例であった。34 例中 30 例 (88.2%) で RDV 開始後 14 日目に 2 ポイントの臨床的改善を示した。4 例に Grade 3 の有害事象を認め、3 例 (6.4%) が血清アラニンアミノトランスフェラーゼの上昇、1 例 (2.1%) が好中球減少症であった。

【考察】RDV は、特に酸素療法を必要とする COVID-19 患者において、有効かつ安全に使用できる可能性が示唆された。RDV 治療の有効性と安全性に関連する要因を判断するために、さらなる研究が必要である。

137. *ackA* と *pta* 遺伝子変異による大腸菌のホスホマイシン耐性化機構

平川 秀忠¹, 橋本 佑輔¹, 村上 正巳², 富田 治芳^{1,3}

¹群馬大学大学院医学系研究科細菌学

²群馬大学医学部臨床検査医学

³群馬大学大学院医学系研究科生体防御機構学細菌学分野・薬剤耐性菌実験施設

【目的】ホスホマイシン (FOM) は、尿路病原性大腸菌 (UPEC) などによって惹き起こされる尿路感染症 (UTI) の治療薬として用いられてきた。近年、UTI の治療薬として中心的に用いられてきたキノロン薬や β -ラクタム薬に対する耐性菌の蔓延により、FOM が再注目を浴びている。私たちは、FOM 療法に影響を及ぼす新規 UPEC 遺伝子の探索を行った。

【方法】トランスポゾン (Tn5) を UPEC に導入し、ランダム遺伝子破壊ライブラリを構築した。親株と比べて FOM に対する MIC が有意に増大した変異株のスクリーニングを行い、Tn5 挿入部位を決定した。リアルタイム PCR 法により各遺伝子の転写量の測定を行った。

【結果】スクリーニングの結果、*ackA* と *pta* 遺伝子内部に Tn5 が挿入された株を得た。*ackA* と *pta* 遺伝子をそれぞれ in-frame で欠損させた *DackA* と *Dpta* 株を作製した。当株は、親株と比べて FOM に対して 4 倍高い MIC 値を示した。FOM は GlpT と UhpT 輸送体によって菌体内に取り込まれるが、上記欠損株は、親株と比べて *glpT* 転写レベルが 10 倍程度低下しており、FOM 取り込み能も 8～47 倍低下していることが判明した。また欠損株においては、核様体蛋白質 Fis の発現量が低下していた。さらに、Fis は *glpT* の遺伝子発現を正に制御していることも明らかにした。

【考察】以上の結果から、*ackA* および *pta* 遺伝子の変異することで、Fis と GlpT の発現低下に伴って FOM に対する感受性が低下することが示された。

140. 当院におけるメロペネムおよびフルオロキノロン耐性緑膿菌の薬剤耐性機序の検討

矢持 忠徳¹, 宇賀神 和久², 内藤 結花³, 中田 麻里³, 安原 努¹, 温 麟太郎⁴, 詫間 隆博⁴, 時松 一成⁴

¹昭和大学医学部臨床病理学診断学講座

²昭和大学病院臨床病理検査室

³昭和大学薬学部病院薬剤学講座

⁴昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

本邦においては緑膿菌の疫学報告は少なく、大規模なものは厚生労働省の院内感染対策サーベイランス事業 (Japan Nosocomial Infectious Surveillance) に限られている。2019 年の JANIS の報告では、わが国では、緑膿菌の中でイミペネム、メロペネム、レボフロキサシン耐性緑膿菌が 10～16% で Metallo beta lactamase (MBL) 産生緑膿菌も稀に検出される。本研究では 2022 年 2 月から 5 月に得られた MBL 陰性かつメロペネムおよびフルオロキノロン耐性緑膿菌の薬剤耐性機序について解析し、9 例中 7 例において Resistance-Nodulation-Division (RND) Family の Efflux Pump の MexAB 及び MexXY Oprm に定量 PCR において過剰発現がみられた。*oprD* に関しては発現低下がカルバペネム耐性化の主なメカニズムであるが本研究でその発現低下はわずか 9 例中 3 例と少なかった。それぞれの機序は変異解析により検討した所、*gyraseA* 変異が 10 例中 9 例で Efflux Pump の過剰発現に相関した。この変異が及ぼす Efflux Pump への影響はそれぞれの Negative Regulator である *mexR* および *mexZ* の変異によるものが 8 例中 5 例あった。残りの 3 例に関しては他のメカニズムが考慮される。一方、*oprD* の配列解析により 10 例中 9 例において Premature Termination Codon を有しており、このうち *oprD* 発現低下を示さなかった 6 例は Inactivation Mutant と推定された。PFGE による核型解析では対照群として用いた Imipenem 耐性緑膿菌と同一パターンを示すものがあつた。

141. *N. gonorrhoeae* FC428に CTRX 耐性を付与する *N. subflava* 特異的 FC428 配列多型と epistatic 効果

金坂 伊須萌¹, 森田 将弘¹, 森鼻 健史²,
伊藤 隆光³, 勝瀬 (金山) 明子¹, 小林 寅詔¹

¹東邦大学看護学部感染制御学

²森鼻歯科医院

³市立東大阪医療センター臨床検査技術科

【目的】CTRX 耐性 *N. gonorrhoeae* FC428 clone の PenA モザイクアミノ酸配列の起源を探るため、CTRX 感受性および低感受性 *N. subflava* の PenA 配列を解析し検討を行った。

【方法】CTRX 感受性 *N. subflava* 26 株および低感受性 1 株の PenA 配列を Sanger 法により決定し、これらの PenA アミノ酸配列について ClustlW を用いた多重配列アライメントにより比較・解析した。また、CTRX 感受性 *N. subflava* ATCC14799 を用い、cefixime subMIC への連続曝露による *in vitro* 耐性獲得実験を実施した。

【結果】すべての *N. subflava* 株は、CTRX 感受性にかかわらず PenA 後半の FC428 clone 配列と高い相同性 (94.49~95.22%) を示した。また、FC428 ではモザイク状のアミノ酸置換が相当数 (39~42/49 個) 認められた。しかし、*in vitro* 耐性獲得実験において MIC が上昇したコローニでは、PenA 配列の新たな変異は認められなかった。

【考察】*N. subflava* 属は CTRX 感受性にかかわらず、FC428 と同様のモザイク状の PenA 配列を有していた。*In vitro* 耐性獲得実験の結果、*N. gonorrhoeae* の penA FC428 配列は *N. subflava* の FC428 完全配列の *pbp2* 遺伝子アレル多型に由来することが明らかとなった。また、PenA FC428 モザイク配列のいくつかの特定のアミノ酸が CTRX 耐性レベルに寄与し、他のモザイクアミノ酸は耐性レベル自体に直接寄与せずに耐性発現を調節するエピスタシス効果に関与していることが示唆された。

会員外共同研究協力者：大野 章

143. 腸内細菌科細菌菌血症において ESBL 産生菌が関与する因子、予後、抗菌薬コスト及び抗菌薬感受性を評価する後方視的観察研究

加藤 純^{1,3}, 長谷川 裕基^{1,3}, 大浦 正晴^{2,3}

¹焼津市立総合病院薬剤科

²焼津市立総合病院腎臓内科

³焼津市立総合病院 ICT/AST

【目的】腸内細菌科細菌菌血症において ESBL 産生菌が関与する因子、予後、治療に要する抗菌薬及び抗菌薬感受性を調査し、これを明らかにする。

【方法】2021 年 4 月から 2023 年 3 月までに本院で *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* 及び *P. mirabilis* による菌血症に罹患した入院患者を対象とした。対象の患者背景、臨床検

査値、使用薬及び転帰を後方視的に評価し、non-ESBL 群と ESBL 群を比較した。

【結果】276 例中、ESBL 群は 37 例 (13.4%) であった。リスク因子と推定される因子について、2 項ロジスティック回帰分析を行った結果、ESBL 産生菌の関与する独立したリスク因子は、年齢、尿路感染症及び ESBL 産生菌の検出歴であった。

また、両群間で入院期間、30 日以内の死亡率及び全抗菌薬使用期間に差はなかったが、ESBL 群では注射用抗菌薬使用期間は有意に延長し、1 治療あたりの抗菌薬薬剤費は有意に大きかった。

【結論】上記背景因子を有する腸内細菌科細菌菌血症患者では、起原因菌として ESBL 産生菌を考慮する必要がある。また、その初期治療抗菌薬として、状況に応じてカルバペネム系抗菌薬以外に TAZ/PIPC, CMZ, FMOX 又はアミノグリコシド系抗菌薬が選択できることが示唆された。

146. 日本の薬剤耐性 (AMR) による疾病負荷に関する研究の系統的レビュー

湯浅 晃¹, 松本 哲哉²

¹ファイザー株式会社ヘルスアンドバリュー統括部

²国際医療福祉大学医学部感染症学講座

【背景】AMR による疾病負荷に関する日本の研究の系統的レビュー (SR) はない。

【目的】AMR による疾病負荷に関する既存の研究を把握・整理する。

【方法】SR は PRISMA 声明に準拠して実施した。2012 年から 2022 年に公表された成人が対象の日本の研究を対象とした。データベースは MEDLINE, Embase, Cochrane Library, 医中誌を対象とし、事前に規定した選択・除外基準に基づいて検索した。対象とした転帰は院内死亡、入院期間、直接医療費等とした。コントロール群が設定されていた研究では転帰の差を評価した。

【結果】56 件 (英文: 35, 和文: 21) が該当した。すべて観察研究であり、53 件 (94.6%) がコホート研究であった。対象であった AMR は MRSA が 29 件 (51.8%) で最も多く、次いでカルバペネム耐性菌または複数の AMR を対象にした研究がそれぞれ 7 件 (12.5%) であった。感染症は血流感染が 14 件 (25.0%), 肺炎が 9 件 (16.1%) の順で多かった。22 件 (39.3%) で AMR 群と非 AMR 群の転帰がそれぞれ示されており、院内死亡率はそれぞれ、10.5~73.3%, 5.5~45.0% であった。両群の背景が事後に調整されていた研究における AMR 群と非 AMR 群の直接医療費の中央値はそれぞれ 878,532~2,927,481 円, 508,867~2,401,502 円であり、AMR 群が高かった。

【結論】日本の AMR の疾病負荷に関する研究の現状を明らかにした。数は限られており日本全体の AMR の疾病負荷を把握するためにさらなる研究の実施が望まれる。

147. PAT を用いたプロトコル導入前後におけるバンコマイシンの有用性と投与量の比較検討

井口 紘利¹, 大野 真孝¹, 北川 誠子¹, 沖元 秀都¹, 寺崎 展幸¹, 西村 翔²

¹兵庫県立はりま姫路総合医療センター薬剤部

²兵庫県立はりま姫路総合医療センター感染症内科

【目的】当院では抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 を参考に、バンコマイシン (VCM) TDM プロトコルを作成し、2023 年 4 月から運用を開始した。その中で重症病棟の入院患者は、トラフ値及びピーク値の 2 ポイント採血を実施し、全症例 practical AUC-guided TDM (PAT) を用いて TDM 解析することと定めた。今回、導入前後の目標 AUC 達成率及び腎機能障害 (KDIGO 基準) 発現率について後方視的に比較検討を行ったので報告する。

【方法】プロトコル導入前の 2023 年 2~3 月及び導入後 2023 年 4~5 月に、重症病棟において VCM が投与され、2 回以上トラフ値もしくはピーク値を測定した患者 (維持透析患者及び小児を除く) を対象に血中濃度、腎機能、投与量等を調査した。

【結果】プロトコル導入前の対象患者は 16 例、中央値 524.37 (範囲 380.46~743.6) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ で、8 例 (50%) が目標 AUC を達成していなかった。2 例 (12.5%) は腎機能障害が発現しており、その AUC は 654.7, 743.6 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ と高値であった。一方、導入後の対象 4 例は全例、目標 AUC を達成しており、中央値は 451.34 (範囲 436.64~464.35) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、腎機能障害発現症例もなかった。

【考察】重症病棟において、トラフ値のみによる評価に比べ、今回導入した PAT を活用したプロトコルを用いた方が、目標 AUC を達成し腎機能障害の発生を抑える傾向が示唆された。プロトコルを周知徹底し、実行していくことが VCM の有効性と安全性を向上する有用な手段となりうると考える。

会員外共同研究協力者：長命 友梨

148. バンコマイシン投与で 2 点採血を実施した患者における 1 点採血と 2 点採血の比較

鈴木 絢子¹, 佐村 優², 石郷 友之³, 伊部 裕太³, 相神 智宏³, 吉田 博昭⁴, 田中 宏明⁴, 海老原文哉⁵, 丸山 拓実⁵, 南雲 史雄², 小松 敏彰⁶, 富澤 淳⁶, 千葉 博暁⁷, 詫間 章俊⁸, 榎木 裕紀⁹, 田口 和明⁹, 浜田 幸宏⁵, 西 圭史¹⁰, 藤居 賢³, 松元 一明⁹

¹昭和大学藤が丘病院薬剤部

²横浜総合病院薬剤部

³札幌医科大学附属病院薬剤部

⁴杏林大学医学部付属病院薬剤部

⁵東京女子医科大学病院薬剤部

⁶北里大学病院薬剤部

⁷東北公済病院薬剤科

⁸昭和大学横浜市北部病院薬剤部

⁹慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

¹⁰日本大学薬学部薬剤師教育センター

【目的】バンコマイシン (VCM) は area under the concentration-time curve (AUC) で効果と副作用を評価するようになった。正確な AUC の推定にはトラフ (1 点) よりトラフとピーク (2 点) が有用であるが負担であり AUC が乖離する要因を評価した。

【方法】2020 年 9 月から 2022 年 12 月までにバンコマイシン投与後に 2 点採血が行われた患者を対象として、1 点または 2 点から推定された AUC の乖離率が 10% 以上になる患者を比較し要因解析を行った。

【結果】患者は 374 例で、年齢は中央値 70.0 (IQR : 57.8, 79.0) 歳であった。定常状態における 1 点 AUC は 456.9 (367.5, 572.0) $\text{mg/L} \cdot \text{h}$ 、2 点 AUC は 453.5 (363.4, 573.8) $\text{mg/L} \cdot \text{h}$ で、10% 以上乖離していた患者は 30 例 (8.0%) であった。多変量解析により 10% 以上乖離する予測因子として $\text{CrCl} \geq 110 \text{ mL/min}$ 、心不全既往かつ $\text{BNP} \geq 300 \text{ pg/mL}$ 、アンジオテンシン変換酵素阻害剤/アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の併用が抽出された ($p = 0.003, 0.038, 0.034$)。

【結論】腎機能、心不全、併用薬に応じて 2 点採血を実施すべきと考えられた。

会員外共同研究協力者：山口 史博, 藤原 久登

149. ICU 症例におけるバンコマイシンの目標 AUC 達成因子解析

石郷 友之¹, 藤居 賢¹, 伊部 裕太¹, 相神 智宏¹, 吉田 博昭², 田中 宏明², 海老原文哉³, 丸山 拓実³, 鈴木 絢子⁴, 佐村 優⁵, 南雲 史雄⁵, 小松 敏彰⁶, 富澤 淳⁶, 詫間 章俊⁷, 千葉 博暁⁸, 榎木 裕紀⁹, 田口 和明⁹, 浜田 幸宏³, 西 圭史¹⁰, 松元 一明⁹

¹札幌医科大学附属病院薬剤部

²杏林大学医学部付属病院薬剤部

³東京女子医科大学病院薬剤部

⁴昭和大学藤が丘病院薬剤部

⁵横浜総合病院薬剤部

⁶北里大学病院薬剤部

⁷昭和大学横浜市北部病院薬剤部

⁸東北公済病院薬剤科

⁹慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

¹⁰日本大学薬学部薬剤師教育センター

【目的】ICU 症例において、バンコマイシン (VCM) の目標 AUC 達成に関連する因子を明らかにし、AUC 400~600 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 達成のためのフローチャートを作成する。

【方法】2020 年 9 月から 2022 年 12 月までに 8 施設の ICU において VCM が開始され、初回 TDM 時にトラフ値

およびピーク値の2点採血のあった18歳以上の患者を対象とした。初回TDMを起点に2回目TDM時のAUC 400~600 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ の達成率を調査し、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。また、関連因子を用いたデシジョンツリー(DT)解析でフローチャートを作成した。血液浄化療法を受けた症例、急性腎障害を発症した症例は除外した。AUCは、VCM TDM ソフトウェア PAT ver 3.0 を用いて算出した。

【結果】解析対象は70例(年齢中央値66 [IQR: 56, 79] 歳, 女性50%)で、目標AUCの達成率は70% (49/70)であった。多変量解析では、VCMの投与間隔12時間(オッズ比: 17.3, 95%CI: 2.2~133.6, $p=0.006$)および初回TDM後の予測AUCが400~600 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ (オッズ比: 91.5, 95%CI: 8.7~960.1, $p<0.001$)にコントロールされていたことが目標AUC達成の独立した因子であり、 $\text{Ccr} \geq 130 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ を加えた3因子、4群からなるDTモデルの精度は92.2%であった($R^2=0.52$)。

【結論】2回目TDMにおけるVCMの目標AUC達成に関連する因子を特定し、簡便なフローチャートの開発に成功した。

会員外共同研究協力者: 福土 将秀

150. バンコマイシン AUC-guided Dosing における急性腎障害のリスク因子解析

伊部 裕太, 石郷 友之, 藤居 賢

札幌医科大学附属病院薬剤部

【目的】バンコマイシン(VCM)治療において、腎障害発現リスク低下のためにAUCは600 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 以下を目標とするが、急性腎障害(AKI)発現のリスク因子を有する症例におけるAKI発現とトラフ/ピーク濃度から算出したAUCの関連性については十分に検討されていない。

【方法】2021年1月から2023年4月までの期間に、VCMの初回TDM時に2ポイント(トラフ/ピーク濃度)によるAUC評価が行われた患者を対象に、AKIと関連する因子を検討した。AKIの定義は、KDIGO分類を用いた。TDM解析は、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141例でAKI群24例、非AKI群117例であった。AKIの累積発生率は、ICU入室例において有意に高かった(ハザード比[HR]: 2.8, 95%信頼区間[CI]: 1.24~6.51, $p=0.009$)。多変量Cox比例ハザード解析の結果、ICU入室例(HR: 2.8, 95%CI: 1.18~6.54), AUC $\geq 600 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ (HR: 5.7, 95%CI: 2.47~13.09), 利尿薬の使用(HR: 3.6, 95%CI: 1.40~9.20)は、AKIの独立した有意なリスク因子であった。

【結論】2ポイントによるAUC評価においても、ICU入室例はAKIのリスク因子であった。また、AUC $\geq 600 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ と利尿薬の使用は既報と同様にAKIのリスク因子として同定された。AKI発現のリスク因子を有する

症例では、頻回の腎機能モニタリングとVCMのTDMによる投与量の調整を推奨する。

151. 当院における救急科患者でのバンコマイシン採血ポイントの違いによる腎機能障害出現率の比較

武内 偲乃¹, 氷渡 かおり¹, 稲葉 悠¹, 小田 実季¹, 筒浦 萌子¹, 栗原 智宏²

¹東京医療センター薬剤部

²東京医療センター救急科

【目的】バンコマイシン(VCM)は有効性と安全性の観点から薬物血中濃度モニタリング(TDM)が推奨されている。2022年にガイドラインが改訂され、VCMのTDM指標は血中濃度-時間曲線下面積(AUC)とすることが推奨された。そのため、より精度よく正確にAUCを算出するための手段として投与前および投与後の2ポイント採血が推奨された。当院では2022年9月より救急科病棟およびその患者に限定し、2ポイント採血での運用を試行的に開始した。

【方法】2022年9月から2023年3月の期間において、VCMが開始となった救急科の患者108名を対象とし、初回TDM実施時の血中濃度(AUC)、腎機能障害発現率を調査した。透析を実施している患者は除外した。本研究は当院倫理委員会の承認を得て実施した(R23-028)。

【結果】2ポイントおよび1ポイント採血でのTDMを実施した患者(2Po.群, 1Po.群)はそれぞれ53名、24名であった。初回TDM実施時の血中濃度((1) $<400 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$, (2) $400 \sim 600 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$, (3) $>600 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)は、2Po.群で(1) 35.8% (19/53), (2) 43.4% (23/53), (3) 20.8% (11/53), 1Po.群では(1) 29.2% (7/24), (2) 33.3% (8/24), (3) 37.5% (9/24)であった。腎機能障害の出現率は2Po.群で17.0% (9/53), 1Po.群で29.2% (7/24)であり、2Po.群で低かった。

【考察】本結果から、当院の救急科患者では、AUCを指標とした2ポイント採血によるVCMの投与設計は、腎機能障害のリスクを低減できる可能性があり、運用変更における実現可能性が示唆された。

会員外共同研究協力者: 小川 千晶, 新保 一, 渡慶次 里佳, 片山 充哉, 駒ヶ嶺 順平, 大塚 知信

152. VCMの腸管吸収を考慮して血中濃度を管理したMRSA感染症の1例

大熊 良和¹, 石澤 大輔¹, 阿部 修一²

¹山形県立中央病院薬剤部

²山形県立中央病院感染症内科

【背景】通常、VCM散の腸管吸収率は低く、血中への薬物移行を考慮しなければならない症例は多くない。今回、MRSA腸炎が疑われる患者においてBacterial translocationによる菌血症への移行から、VCM散とVCM静注を

併用し血中濃度管理を行った症例を経験したため報告する。

【症例】多発骨折のため手術加療目的に入院した65歳男性。入院24日目に採取した便培養検体の鏡検で大量のGCP clusterを認めた。臨床症状と培養の結果からMRSA腸炎と診断されたため、VCM散の経管投与を開始した。その後、血液培養2セットからもMRSAが分離されたためVCM静注を開始した。VCM散使用中の透析前血中濃度は14.2~18.7 $\mu\text{g/mL}$ で推移していたが、VCM散中止後の透析前血中濃度は12.1~14.8 $\mu\text{g/mL}$ と低下を認めた。入院91日目、便培養から再度MRSAが分離。VCMへの感受性は保たれていたため、VCM散の経管投与を再開した。入院101日目に透析離脱。その後のトラフ値は23.7~17.6 $\mu\text{g/mL}$ で推移し、血液培養陰性化後4週経過したためVCM静注を終了。入院138日目、多臓器不全のため死亡となった。

【考察】VCM散中止後に血中濃度の低下を認めた。また、透析離脱後の実測トラフ値がソフトウェアによるシミュレーションの推測値と大きくかけ離れたため、VCM散の腸管吸収を疑った。重症腸管感染症等により腸管粘膜バリアが破綻している状況ではVCM散の腸管吸収を考慮したマネジメントが必要であると考ええる。

153. 肥満患者へのバンコマイシン投与時の予測AUCの評価

並木 真貴子

船橋市立医療センター薬剤局

【背景】TDM臨床実践ガイドライン2022では肥満患者にVCMを投与するとき、ソフトウェアPATで実測体重から求めた推奨投与量を入力し母集団平均からAUCを求め初期投与設計を行うとしている。しかし本邦のソフトウェアに用いられる母集団PKパラメータの対象は体重25~75 kgで、75 kg以上では誤差が大きくなることが懸念される。

【方法】2022年4月から1年間VCMを投与した体重75 kg以上の成人患者を対象。透析患者は除外。患者背景、BMI、SCrから算出したCcr、PAT（母集団PK）で予想したAUC、VCM血中濃度、血中濃度からベイズ推定で求めたAUC、シスタチンCの検査歴などを、後方視的にカルテ調査した。予想AUCと血中濃度から求めたAUCを統計学的に比較評価した。

【結果】対象はすべて男性11例、BMIは $31.6 \pm 6.1 \text{ kg/m}^2$ だった。SCrから算出したCcrは $140.4 \pm 50.7 \text{ mL/min}$ だった。PATで求めた予想AUCは $376.5 \pm 116.8 \mu\text{g h/mL}$ で、血中濃度から求めたAUCは $456.7 \pm 155.8 \mu\text{g h/mL}$ であり有意な差があった（ $P < 0.05$ ）。シスタチンCは全例未測定だった。

【考察】PATでCcrはCockcroft-Gaultの式で算出されているので、肥満患者の正確な腎機能の評価が困難である。今後は積極的にシスタチンCの測定を医師へ提案してい

きたい。

154. 腎機能別バンコマイシン初期投与設計ノモグラム使用による目標AUC₂₄₋₄₈の達成率の報告

安田 和樹, 樺島 三樹絵

古賀病院 21 薬剤課

【背景】抗菌薬TDM臨床ガイドライン2022では、バンコマイシン（VCM）においてAUCを指標とした投与設計が推奨される。AUC₂₄₋₄₈が400以上の場合有意に治療効果が高くなることが示されている。ガイドライン内の腎機能別VCM投与設計ノモグラムを使用した当院症例において、AUC₂₄₋₄₈における400~600 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 達成率を調査したので報告する。

【方法】2022年5月~2023年4月までにノモグラムを使用し、初期投与設計を行った23例の初回トラフ・ピーク値採血結果（投与3日目 VCM投与3~4回）から、TDMソフトウェアPATver 3.0aで算出されたAUC₂₄₋₄₈が400~600 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ を達成されるのかを調査した。腎機能の評価はCockcroft-Gault式を用いた。

【結果】年齢75.4（ ± 8.7 ）歳、男性19例（82.6%）、推定クレアチニンクリアランス65（ ± 22.1 ） mL/min 、トラフ値 $[14.4 (7.3 \sim 25.1)] \mu\text{g/mL}$ 、ピーク値 $[23 (14.5 \sim 40.8)] \mu\text{g/mL}$ 、AUC₂₄₋₄₈ $[445.6 (304.8 \sim 669.6)] \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、AUC₂₄₋₄₈ 400~600 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 達成率は13例（56%）【中央値（最小値~最大値）】。

【考察・報告】達成率はやや低かったが、初回投与から2回目投与の間隔が12時間以上の症例が多かったためと考える。ノモグラムの使用は薬剤師による初期投与設計の個人誤差を減らすことができた。今後さらに調査を継続し、AUCを指標とした初期投与設計ノモグラムの臨床的応用について検討する必要がある。

155. 好中球減少マウス大腿部腸球菌感染モデルを用いたバンコマイシンのPK/PD評価

佐々木 萌, 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

【目的】バンコマイシン（VCM）のMRSAに対する目標PK/PDパラメータ値はAUC/MIC ≥ 400 であることが示されている。一方で、腸球菌に対する目標PK/PDパラメータ値は明らかになっていない。そこで本研究では、好中球減少マウス大腿部腸球菌感染モデルを作製し、VCMのPK/PD評価を行った。

【方法】マウス血漿中VCM濃度は高速液体クロマトグラフを用いて測定した。PKパラメータの算出にはPhoenix WinNonlinを用いた。Enterococcus faeciumに対するVCMの最小発育阻止濃度（MIC）を微量液体希釈法で測定した。マウス大腿部にE. faecium接種2時間後にVCMを皮下投

与した。投与開始 24 時間後に大腿部の菌数を測定し、生菌数と PK/PD パラメータの関係を評価した。

【結果・考察】マウスにおける VCM の PK パラメータは、クリアランス 2.14 ± 0.22 L/h/kg, 分布容積 4.29 ± 1.77 L/kg, 吸収速度定数 7.63 ± 3.68 /h であった。*E. faecium* に対する VCM の MIC は 1 mg/L であった。 fC_{max}/MIC , Time above MIC と比べ $fAUC/MIC$ が生菌数と最も相関性が高かった。殺菌効果は $fAUC/MIC = 100 \sim 200$ で得られた。本研究より VCM の腸球菌に対する目標 PK/PD パラメータ値が明らかとなった。

156. ファーマコメトリクスを用いた基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生菌を対象とした尿路感染症患者に対するファロペネムの解析

福田 夏稀¹, 丸山 拓実¹, 海老原文哉¹,
松永 展明², 浜田 幸宏¹

¹東京女子医科大学病院薬剤部

²国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター

【背景】ファロペネム (FRPM) は日本で開発された世界初の経口ペネム系抗菌薬であり、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌に対し活性を有することが報告されている。また近年、ESBL 産生菌による尿路感染症 (UTI) の増加が世界的な問題となっている。本研究では、ESBL 産生菌に対し腎機能を考慮した FRPM の至適用量を検討した。

【方法】既報の PK パラメータを用いて、腎機能別にモンテカルロシミュレーション (MCS) で 1,000 例の血中濃度推移を発生させ、目標値達成確率 (PTA) $\geq 90\%$ を算出した。解析には PhoenixTM ver 8.3 を用いた。FRPM の PK/PD パラメータは、遊離型 time above MIC (fTAM) > 20 および 40%, MIC₉₀ は 2 mg/L とした。

【結果】fTAM $> 20\%$ の場合、Ccr 10, 30 mL/min では若年者および高齢者で 200 mg (q8) 投与時に MIC 0.25 mg/L, Ccr 50 mL/min では両者で 200 mg (q8) 投与時に MIC 0.063 mg/L, Ccr 80 mL/min では両者で 300 mg (q8) 投与時に MIC 0.063 mg/L の PTA $\geq 90\%$ を達成した。fTAM $> 40\%$ の場合、Ccr 50 mL/min 以上かつ MIC 0.125 mg/L 以上では、いずれも PTA $\geq 90\%$ を達成しなかった。

【まとめ】FRPM は既報において有効性は認められたものの、治療終了後に一定数 UTI が再発していたことから、尿中排泄率を考慮した用量設定の必要性が示唆された。

会員外共同研究協力者：笠井 英史

157. ファーマコメトリクスを用いた基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生菌を対象とした尿路感染症患者に対するテビベネムの解析

福原 夕紀¹, 福田 夏稀¹, 丸山 拓実¹,
海老原文哉¹, 松永 展明², 浜田 幸宏¹

¹東京女子医科大学病院薬剤部

²国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター

【背景・目的】テビベネム (TBPM) は、経口カルバペネム系抗菌薬の活性本体 TBPM をプロドラッグ化した薬剤である。基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌による尿路感染症が増加しており、ESBL 産生菌に対する TBPM の腎機能を考慮した至適用量を検討した。

【方法】日本人成人の薬物動態パラメータを用いてモンテカルロシミュレーションにより腎機能 (Ccr : mL/min) 別に 1,000 例の血中濃度推移を発生させ、目標値達成確率 (PTA) $\geq 90\%$ を算出した。PK/PD パラメータは $fAUC_{0 \sim 24}/MIC \cdot 1/\tau \geq 34.58$ とした。MIC₉₀ は 0.03 mg/L とした。

【結果】Ccr 20 mL/min では 150 mg (q12) で MIC 0.031 mg/L, Ccr 40 mL/min では 300 mg (q8) で MIC 0.031 mg/L, Ccr 60 mL/min では 300 mg (q8) で MIC 0.031 mg/L の PTA $\geq 90\%$ を達成した。Ccr 100 mL/min では、250 mg (q12) で MIC 0.008 mg/L, 300 mg (q8) で MIC 0.016 mg/L の PTA $\geq 90\%$ を達成したが、150 mg (q12) では MIC 0.008 mg/L の PTA $\geq 90\%$ を達成しなかった。また、いずれの投与量においても MIC₉₀ の PTA $\geq 90\%$ は達成しなかった。

【まとめ】TBPM の至適投与量は、Ccr 20 mL/min は 150 mg (q12), Ccr 40 mL/min では 300 mg (q8), Ccr 60 mL/min では 300 mg (q8) であり、Ccr 100 mL/min の場合、MIC₉₀ の PTA $\geq 90\%$ は達成しないことが明らかとなった。

会員外共同研究協力者：笠井 英史

160. Biofilm 形成 *Staphylococcus aureus* に対する高速ナノ液滴技術の殺菌メカニズム

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 71 回本学会学術集会において、高速ナノ液滴技術がグラム陰性菌 3 菌種の Biofilm 形成モデルに対して殺菌効果を示すことを報告した。そこで、今回は Biofilm 形成 *S. aureus* に対する殺菌効果を検討した。

【方法】実験には *S. aureus* ATCC29213 株を用い Biofilm 形成モデルを作製した。このモデルに高速ナノ液滴を 17 cm の距離で 5 秒～20 分照射後 LIVE/DEAD 染色を行い、蛍光顕微鏡を用いて経時的に生残率を測定した。また、走査型電子顕微鏡 (SEM) を用いて菌の形態変化も観察した。加えて、距離 5 cm にて 5～30 秒照射後のモデルについても同様の実験を行った。

【結果】ナノ液滴照射距離 17 cm, 20 分後の SEM 観察では菌体表面に明らかな変化がみられたものの, 菌は死滅せず, 生残率は 99% 程度を維持した。一方, 距離 5 cm では, 5 秒間の照射により菌体の融合現象がみられ, 90% が死滅した。

【結語】距離 17 cm において, ナノ液滴を 20 分間照射しても Biofilm 形成 *S. aureus* に対する殺菌効果は期待されなかった。一方 5 cm の殺菌メカニズムは, グラム陰性菌のような菌体貫通ではなく, 形態を保持したまま合体して巨大な集合体になることと確認された。

会員外共同研究協力者: 佐藤 岳彦, 中嶋 智樹, Liu Siwei

162. *Clostridioides difficile* の毒素産生に対する CDI 治療薬の評価

荒木 陸¹, 松井 秀仁^{1,2}, 鈴木 由美子^{1,2},
菅又 美穂^{1,2}, 花木 秀明^{1,2}

¹北里大学大学院感染制御科学府感染創薬学

²北里大学大村智記念研究所感染制御研究センター

【背景・目的】*Clostridioides difficile* は, Toxin A や Toxin B に加え, リボタイプ 027 の強毒株では, CDTa と CDTb から構成される Binary toxin を産生する。しかし, Binary toxin 産生に対する薬剤の影響についてはあまり知られていない。その影響を調査すべく本研究では, ELISA による CDTb 定量系を新たに構築し, CDI 治療薬であるフィダキソマイシン (FDX) とバンコマイシン (VCM) の *C. difficile* 毒素産生に対する影響を評価した。

【方法】*Brevibacillus* による CDTb 発現系を構築し, 培養上清から CDTb を精製した。次に精製 CDTb をラットに免疫することでポリクローナル抗体を作製した。抗 CDTb 抗体とそれらを Biotin 標識した抗体を用いて定量系を構築した。*C. difficile* (NCTC13366) を FDX, VCM 存在下で 72 時間培養し, 遠心分離により培養上清を回収した。培養上清中毒素量を測定するため, 96well plate 内で 1 次抗体と HRP 標識された Biotin 標識抗体に培養上清中毒素を結合させたのちに, 発色基質で反応させ 450 nm の吸光度を測定した。

【結果】培養上清より約 75 kDa の CDTb を精製し, 作製した抗 CDTb 抗体を用いて, 測定範囲が 0.3~300 ng/mL の ELISA 系を構築した。*C. difficile* 毒素産生に対する CDI 治療薬の影響を評価した結果, MIC の 1/4 濃度において, VCM では毒素産生抑制作用は認められなかったが, FDX では毒素産生抑制作用を有していることが確認された。

164. 海砂から分離された放線菌の産生する新規抗真菌薬

松本 佳巳¹, 石見 盛太²

¹大阪大学産業科学研究所

²株式会社シード探索研究所

既存抗真菌薬に耐性を示す耐性菌の出現が問題となっている。新規作用機序を持つ真菌感染症に有効な抗真菌薬は, 切に望まれる状況にある。我々は鹿児島県加計呂麻島 of 海砂から分離した放線菌 A84 株から抗真菌活性を示す新規母核を持つ低分子化合物を発見した。SRI-KH001 と名付けた化合物の抗真菌活性を報告する。

SRI-KH001 は, 放線菌培養液から酢酸エチルで抽出し, 抽出液を濃縮し, メタノールに置換した後, C18 ODS カラムを用いて HPLC にて分離精製を行った。抗真菌活性の微量液体培地希釈法 M27-A3 (CLSI) に従って測定した SRI-KH001 の抗真菌活性を *Candida* 属は 24 時間後, *Aspergillus* 属は 48 時間培養後に IC50 で評価した。その結果, どちらの菌種にも優れた活性 (MIC: <0.03~2 mg/L) を示し既存の抗真菌薬とは異なるプロフィールを示した。また, *Trichophyton* 属にも優れた活性 (MIC: 0.01~0.1 mg/L) を示すことが明らかになった。SRI-KH001 の抗真菌活性の作用機序は真菌の形態変化から細胞壁合成障害であると推定されたが, キャンディン系抗真菌薬とは作用機序が異なっていた。SRI-KH001 の分子量は 245.149 と小さく, 新規母核を有するオキサアジリジン系化合物であり, 全合成法は岡山大学において確立された。側鎖を修飾した誘導体合成も進んでいる。SRI-KH001 は新規抗真菌薬として期待される。

165. 抗アクネ菌活性を有する新規環状バクテリオシン Avidumicin の発見

中南 秀将¹, 小泉 珠理^{1,2}

¹東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

²岐阜薬科大学感染制御学研究室

【目的】尋常性ざ瘡 (ニキビ) に対し, *Cutibacterium acnes* (アクネ菌) の除菌と抗炎症作用を目的として, 抗菌薬が長期間にわたって使用されている。漫然とした抗菌薬の使用は, アクネ菌のみならず皮膚細菌の耐性化を招くだけでなく, 皮膚細菌叢の破綻を引き起こす。本研究では, 病原体の定着や増殖を防いでいる皮膚常在菌に着目し, アクネ菌に抗菌活性を示す細菌を見出すことを目的とした。

【材料・方法】代表的な皮膚細菌 122 株を用い, アクネ菌に対する抗菌活性をスクリーニングした。抗アクネ菌作用を有する細菌のゲノム解析を行い, 抗菌物質関連クラスターを推定した。さらに, 推定した抗菌物質関連クラスターを *Lactococcus lactis* にクローニングし, 抗菌活性を確認した。

【結果・考察】試験した皮膚細菌種のうち, アクネ菌と同属の *Cutibacterium avidum* の 89.7% がアクネ菌に対して抗菌活性を示した。この抗菌活性は, 同属の *C. granulosum* や *Corynebacterium* 属菌のみに作用する狭域スペクトルであった。*C. avidum* をゲノム解析した結果, バクテリオシン関連遺伝子クラスターを見出した。抗菌活性物質前駆体である AvdA は, 翻訳後修飾を受ける環状バクテリオシン

ンであることが推定され、既知のバクテリオシンとの相同性が80%に満たなかったことから *avidumicin* と命名した。本研究で見出した新規環状バクテリオシン *avidumicin* をシーズとして、ニキビの新規予防・治療薬の開発が期待される。

166. 薬剤耐性菌感染症における感染部位特異的治療法の可能性評価

佐藤 豊孝^{1,2,3}, 高橋 聡⁵, 横田 伸一⁴

¹北海道大学大学院獣医学研究院獣医衛生学教室

²北海道大学大学院国際感染症学院

³北海道大学 One Health リサーチセンター

⁴札幌医科大学医学部微生物学講座

⁵札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

AMR 対策において細菌感染症治療薬開発の低迷を克服するような基盤技術の創出は重要課題である。演者は『*vivoEF*』と名付けた細菌因子 (*in vivo* bacterial Essential Factors; 一般の実験室内では菌の増殖に影響を与えないが感染部位などの特定の生体内物質存在下では菌の発育や増殖に重要となる細菌因子の総称) の同定と本阻害剤 (*vivoEF* 阻害薬) の検索・同定法を確立し創薬化に向けた基礎研究を行っている。本研究では、本コンセプトのもと血流感染症特異的治療の可能性を評価した。約 21 万の化合物ライブラリーの中から血清特異的に抗菌活性を示す *vivoEF* 阻害薬を 31 同定した。これらは既存の抗菌薬とは異なる化学構造を有し、一般的な液体培地および尿中では抗菌活性を有しなかった。一部の阻害剤の治療効果をマウス感染モデルで評価したところ、既存薬 (シプロフロキサシン) では効果が得られない耐性株 (フルオロキノロン耐性大腸菌 ST131) に対して良好な治療効果が得られた。カニクイザルへの本阻害薬投与後の血清においても ST131 に対する良好な殺菌効果を得た。また、本 *vivoEF* 阻害薬投与は腸内細菌叢に影響を及ぼさないこともメタゲノム解析により確認した。以上から、*vivoEF* を標的にした阻害薬の同定と創薬化は、感染部位特異的治療薬としての可能性を有しており、従来の抗菌薬とは異なる構造・作用メカニズムからも多剤耐性菌を含めた臨床問題となる細菌感染症の克服に有用であると考えられる。

172. エイズ予防指針の提唱する普及啓発・検査相談体制下で認められている現状の課題とその課題克服のための方策についての検討

平賀 紀行¹, 白阪 琢磨², 原岡 正志³

¹神戸マリーナーズ厚生会病院麻酔科・泌尿器科

²大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター

³東九州泌尿器科

HIV 感染症は、抗レトロウイルス薬の開発が進むにつれ 1997 年以降死亡率が劇的に改善し、現在「不治の特別な病」から「コントロール可能な一般的な病」へと変化し

た。さらに最近では、治療により血中ウイルス量が抑制されれば他者への感染は成立せず、早期診断・早期治療は社会全体の感染拡大防止につながるとされる。わが国のエイズ対策は、感染症法の定める「エイズ予防指針」に基づき講じられるが、このように疾患概念の変化を踏まえ施策を展開していく必要がある。

新規 HIV 感染者・エイズ患者報告数ならびに保健所等での HIV 抗体検査件数は 2008 年まで増加傾向を示し、以後はほぼ横ばいから減少傾向に転じた。

HIV 郵送検査は検査件数の減少分を補う形で増加傾向にあり、検査促進の手段として今後も期待される。

現在薬事承認審査予定の曝露前予防薬は、ハイリスクグループの性感染症クリニックへの処方目的の受診促進につながり、HIV 感染者の早期発見・早期治療につながることを想定される。

特に最近ではエムボックス罹患患者が増加傾向にあり、その主体は MSM (Men who have sex with men) であるとされ、HIV 抗体検査の同時検査により効率的に HIV 感染者の発見につながる可能性がある。

このように、感染予防行動や検査・相談へのアクセスを阻害する要因等について、その課題克服のための方策を検討し、今後の同指針の見直しに活かしていくための提言としたい。

会員外共同研究協力者：四本 美保子、堀口 美和子、春次 伸次郎、小野 誠之

187. 胃瘻カテーテルおよび経鼻胃管の微生物汚染状況

金森 捷太^{1,2}, 古屋 宏章², 倉田 なおみ^{3,4}, 石野 敬子¹

¹昭和大学臨床薬学講座感染制御薬学部部門

²昭和大学薬学部病院薬剤学講座

³昭和大学薬学部社会健康薬学講座社会薬学部部門

⁴昭和大学薬学部臨床薬学講座臨床栄養代謝学部部門

【目的】医療用デバイスは、微生物の侵入門戸となり、感染対策上、適切な管理が求められている。本研究では、胃瘻カテーテルおよび経鼻胃管の微生物汚染状況を調査した。

【方法】2019 年 5 月～2020 年 3 月に昭和大学病院、昭和大学藤が丘リハビリテーション病院で交換された胃瘻カテーテル 49 本、経鼻胃管 59 本について、滅菌精製洗浄液を BHI 培地および YPD 培地で分離培養した。菌種の同定は rRNA 遺伝子配列の相同性で決定した。

【結果】細菌は胃瘻カテーテル 28 本、経鼻胃管 54 本から 138 株、酵母様真菌は胃瘻カテーテル 30 本、経鼻胃管 28 本より 65 株が分離された。分離菌の内訳は、グラム陽性菌では *Enterococcus* 属が最多で 38 株、グラム陰性菌のうち腸内細菌科細菌では *Klebsiella* 属が最多で 35 株、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌では *Pseudomonas* 属が最多で 14 株分離された。また、カルバペネム系薬に自然耐性を

示す *S. maltophilia* が4株分離された。酵母様真菌は *C. glabrata* が最多で21株分離された。

【考察】本研究の結果、腸内細菌、抗菌薬に自然耐性をもつ環境菌が分離された。これら医療デバイスは栄養剤の投与に使用するため、微生物の増殖に適した環境である。患者はもとより環境汚染の原因となり得るため、適切な管理が重要であることが示された。

191. バイオフィーム形成 *Pseudomonas aeruginosa* および *Serratia marcescens* に対する各種消毒薬含侵ワイプの除菌効果

河村 真人¹, 佐藤 匠¹, 田村 友梨奈¹, 遠藤 史郎², 藤村 茂¹

¹東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

²東北医科薬科大学医学部感染症学教室

【目的】本検討は、臨床分離された *P. aeruginosa* と *S. marcescens* に対する各種消毒薬を含侵したワイプ除菌の効果の評価した。

【方法】被験菌株は、臨床分離された *P. aeruginosa* 5株および *S. marcescens* 5株とした。消毒薬には、EtOH, NaClO, ペルオキソー硫酸水素カリウム配合除菌・洗浄剤 (RST), CHG および BZC を使用し、コントロールに DDW を用いた。ステンレス板上のバイオフィーム (BF) 形成モデルに各消毒薬含侵ワイプを用いた拭き取り後に生残菌数を確認した。また、BF 形成を SEM で観察し、その形成量をクリスタルバイオレット法で定量した。この時の CHG と BZC の MIC を測定した。

【結果】*P. aeruginosa* 5株に対するワイプ後の平均生残菌数は、DDW : 8×10^5 CFU/mL, BZC : 2×10^4 CFU/mL および CHG : 7×10^4 CFU/mL であった。また、*S. marcescens* では DDW : 1×10^6 CFU/mL, BZC : 1×10^5 CFU/mL および CHG : 1×10^4 CFU/mL 生残した。しかし、EtOH, NaClO および RST 含侵ワイプ後では、全ての被験菌株において検出限界以下であった。*P. aeruginosa* および *S. marcescens* の BF 形成量とワイプ後の生残菌数に関連性はなかったが、BZC ワイプ後に生残菌数が最も多い *P. aeruginosa* PA-3 (6×10^4 CFU/mL) に対する BZC の MIC は $>512 \mu\text{g/mL}$ であった。

【結語】バイオフィーム形成 *P. aeruginosa* または *S. marcescens* に対するワイプ消毒は、EtOH, NaClO または RST が推奨されると示唆された。

会員外共同研究協力者：石坂 和真

201. *Staphylococcus saccharolyticus* subdural empyema in an immunocompetent adult patient : A case report

金子 政彦

市立宇和島病院血液内科

【Background】*Staphylococcus saccharolyticus* can be a

rare cause of human infectious disease, but some rare reports have described deep-seated infections caused by *S. saccharolyticus*. Subdural empyema, a life-threatening ailment requiring early diagnosis and emergency intervention, can be caused by a number of different pathogens.

【Case presentation】A 54-year-old man was transferred to our emergency department because of progressively worsening consciousness impairment. As non-contrast head computed tomography revealed hematoma-like collection in the subdural space, urgent drainage was performed via multiple burr holes. Perioperative tissue culture yielded monomicrobial growth of *S. saccharolyticus* after 3 days. Meropenem was administered in the immediate postoperative period, and later replaced with Penicillin G for six weeks.

【Conclusion】We have presented the first reported case of subdural empyema caused by *S. saccharolyticus* in an immunocompetent adult patient and reviewed the pertinent literature. *S. saccharolyticus* should be added to the list of anaerobic microorganisms that can cause subdural empyema.

会員外共同研究協力者：森山 知栄

205. *Candida pararugosa* 真菌血症の加療中にガーゼを使用した口腔体操にて β -D-グルカン測定値の上昇を示した1例

林 彦光

小樽協会病院外来療養支援室

【緒言】 β -D-グルカン (以下 BDG) は、真菌が有する細胞壁成分の一つであり、深在性真菌症の補助的診断に用いられている。しかし、血液透析や開胸手術などで大量のガーゼを使用した場合では、透析膜やガーゼに混入している BDG が溶出することで測定値が上昇し、偽陽性を認めることがある。今回 *Candida pararugosa* 真菌血症の加療中に、言語聴覚士が口腔体操に使用したガーゼにより BDG が上昇したと考えられる1例を経験したので報告する。

【症例】70歳女性。肺炎、敗血症にて入院。抗菌薬治療が開始されたが、血液培養より *Candida pararugosa* が検出され、ミカファンギンの併用治療を開始した。その後、内服のイトラコナゾールへ抗真菌薬を変更し、合計18日間の投与にて治療を終了した。BDG は治療開始翌日は 40.7 pg/mL だったが、抗真菌薬終了後には 49.3 pg/mL であり、微熱も続いていたためイトラコナゾールを再開したが、再開16日目のBDGは 55.8 pg/mL であった。血液培養によるカンジダ陰性は2回確認され、造影CT、心エコー検査にも異常所見は認められなかったが、言語聴覚士がガーゼを用いた患者の口腔体操を行っていたことが判明した。ガーゼを巻いた指で両頬内や舌のストレッチを約20分行っており、ガーゼに混入しているBDGが溶出、測定値

が高く示された可能性が疑われた。

【結語】ガーゼを用いた処置でBDGが上昇する事があり、BDG異常値が続く場合には、ガーゼ使用がないか確認する必要がある。

208. 同種造血幹細胞移植後にボサコナゾール腸溶錠の血中濃度が低値を示した一例

島村 千陽¹, 坂本 靖宜², 長谷川 拓也²,

榎木 裕紀¹, 田口 和明¹, 松元 一明¹

¹慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

²横浜市立大学附属病院薬剤部

【緒言】ボサコナゾール (PSCZ) 予防投与時の目標トラフ値は0.7 µg/mL以上であるが、腸溶錠では十分な血中濃度が担保されるため、血中濃度モニタリングは不要となっている。我々はPSCZ腸溶錠のトラフ値が目標値以下であったが、点滴静注液へ変更後に目標値を達成した症例を経験したため報告する。

【症例】60代男性、骨髓異形成症候群に対して同種造血幹細胞移植施行目的に入院。Day 1より移植前処置とPSCZ予防投与が開始となった(初日600 mg/日、2日目以降は300 mg/日)。Day 8に同種造血幹細胞移植を施行、同日より10回/日の下痢が発現した。Day 9およびDay 10も8回/日の下痢が持続し、Day 11は11回/日であった。Day 11にトラフ値を測定したところ、0.4 µg/mLであった。Day 12以降も10回/日以上の下痢が持続し、悪心・嘔吐が出現したため、Day 13に腸溶錠から点滴静注液へ変更となった。Day 18にトラフ値を再度測定したところ、2.15 µg/mLであった。Day 16の血液培養から*C. glabrata*が検出され、敗血性ショックのためDay 34に死亡した。

【考察】本症例において腸溶錠で目標値を達成できなかった理由として、下痢によりPSCZの吸収が低下した可能性が考えられた。PSCZ投与中に下痢を発現している症例では、腸溶錠から点滴静注液への剤型変更や、血中濃度測定による投与量調節を検討する必要がある。

209. リファンピシン中止後にもかかわらずボリコナゾールの血中濃度が顕著に低下した日本人患者2症例

猪又 健吾^{1,2}, 杉山 恭平^{1,2}, 須山 由佳子¹

¹静岡県立総合病院薬剤部

²静岡県立総合病院感染対策部

【症例1】80歳男性

【主訴】呼吸困難

【既往歴】非結核性抗酸菌症 (NTM)、慢性進行性肺アスペルギルス症 (CPPA)

【経過】CPPAの治療開始にあたり、NTMに対するリファンピシン (RFP) をX日に中止の上、同日からボリコナゾール (VRCZ) 静脈内投与(初日6 mg/kg、2日目以降4 mg/kg)を開始した。X+4日のVRCZトラフ濃度

は<0.09 µg/mL(検出限界)と低値を示したため、患者の状態から治療の必要性を再考した結果、VRCZは一時中止となった。X+17日から再度同量のVRCZ静脈内投与(初日6 mg/kg、2日目以降4 mg/kg)を開始したところ、X+22日のトラフ濃度は2.21 µg/mLと上昇が見られた。

【症例2】74歳女性

【主訴】発熱、咳嗽

【既往歴】NTM

【経過】CPPAを疑い、NTMに対するRFPをY日に中止の上、同日からVRCZ内服(150 mg 1日2回)を開始した。Y+8日にVRCZ静脈内投与(初日6 mg/kg、2日目以降4 mg/kg)へ切り替え、Y+14日のトラフ濃度は0.17 µg/mLと低値であった。同量を継続した結果Y+21日のトラフ濃度は1.25 µg/mLと上昇が見られた。

【考察】RFPはVRCZの主要代謝酵素であるCYP2C19及びCYP3Aを誘導し、特にCYP3A活性の上昇はRFP中止後少なくとも14日間にわたり継続することが報告されている。本症例の初回トラフ濃度はいずれもRFP中止後14日以内に測定されており、またRFP中止後14日以降のトラフ濃度に上昇が確認されたことから、VRCZトラフ濃度が低値を示した原因としてRFPによるCYP3A誘導能が影響していたことが示唆される。RFP中止後すぐにCPPAの治療を行う際は、代謝酵素による影響を受けない薬剤選択を行うことが必要と考える。

225. 尿路由来の血流感染症における血液培養と尿培養の一致率についての検討

鮎川 英明^{1,2}, 堀野 哲也³, 坂本 和美²,

松澤 真由子², 青木 寛明², 吉川 晃司^{2,3}

¹東京慈恵会医科大学葛飾医療センター薬剤部

²東京慈恵会医科大学葛飾医療センター感染対策室

³東京慈恵会医科大学感染制御科

【背景】尿路感染症における血液培養の必要性は、尿培養採取前に抗菌薬投与のある症例や尿路閉塞を伴う尿路感染症などに限定されるとの報告もあり、その必要性については議論の余地が残されている。今回、血液培養と尿培養の結果の一致率を検討したので報告する。

【方法】2022年5月1日～2023年4月30日までに東京慈恵会医科大学葛飾医療センターで尿路由来の血流感染症と診断された成人患者を対象に、患者背景および培養結果を調査した。

【結果】対象となったのは53症例で、男性22例、年齢中央値は80歳(IQR 73～84歳)であった。血液培養からの分離菌は大腸菌が35例(うち8例はESBL産生菌)と最も多く、次いで、肺炎桿菌6例(うち1例はESBL産生菌)で、血液培養と尿培養が一致したのは53例中27例(50.9%)であった。一致しなかった26例中3例は尿培養陰性で、1例は前立腺生検後菌血症、2例は培養提出前に抗菌薬が投与されていた。また、2例は血液培養で複数菌、

尿培養で単一菌が分離され、他の21症例は尿培養で血液培養から分離された細菌を含む複数菌が分離された。

【結語】本研究の対象となった症例は高齢者が多く、無症候性細菌尿の合併が血液培養と尿培養の一致率に影響したものと考えられた。そのため、特に高齢者における尿路感染症では、血液培養は原因菌を特定するための重要な検査であると考えられた。

226. 膀胱がん BCG 注入療法後に結核性前立腺膿瘍が発症した一症例の治療経過

千葉 博暁¹、富樫 ふみ²

¹東北公済病院薬剤科

²東北公済病院感染対策室

【はじめに】BCG 治療後の前立腺に結核感染が波及し、膿瘍を形成した報告は少ない。今回我々は、膀胱がん BCG 療法後に前立腺膿瘍を認め、生検組織から結核菌陽性となった症例について文献学的考察を含めて報告する。

【症例】活動性結核の感染の既往は無く、ピノレルビン膀胱内注入療法施行後の膀胱がん再発、慢性心不全を既往にもつ74歳男性。

【経過】X-10年9月経尿道的膀胱腫瘍切除術（以下、TURBT 術）。

X 年7月 TURBT 術及び尿道拡張術実施、X 年9月 BCG 療法を延べ6回実施。

X+1年3月 CT ウログラフィーにて前立腺右葉辺縁域にいびつな嚢胞状構造を確認、壁は厚く強く造影され、膿瘍の可能性を考えた。

X+1年4月尿および喀痰の検査は3回とも陰性。X 年4月経直腸の前立腺膿瘍穿刺を実施、採取した膿汁の抗酸菌検査は塗抹検査で抗酸菌1+、結核菌 PCR 陽性となった。X+1年5月、結核性前立腺膿瘍として抗結核薬(RFP・INH, EB)による内服治療開始、同月膀胱がんの再発による TURBT 術を行った。

【考察】BCG 療法後の結核治療のガイドラインの記載はなく、本症例は肺結核に準じた治療を開始した。文献検索の結果から、ドレーンの留置は行わず、抗結核薬の内服治療のみを実施した。CT 検査による膿瘍の縮小を認め内服治療は延べ160日間実施し、休薬や減量無く治療を終了した。X+1年5月に実施した TURBT 術は事前に空気感染及び飛沫感染のリスクを評価し、患者本人や医療従事者に対する二次感染を起こすことなく行うことができた。

会員外共同研究協力者：山田 成幸、黒田 悠太

227. *Citrobacter koseri* による気腫性膀胱炎を呈した患者の1例

瀬戸山 和希、池田 昌弘

秦野赤十字病院薬剤部

【はじめに】気腫性膀胱炎は、ガス産生菌が膀胱壁内および腔内に感染し、ガスが貯留する比較的稀な疾患である。

起因菌はグラム陰性桿菌が大半を占めているが、*Citrobacter koseri* を起因菌とするものの報告は限られている。今回、我々は *Citrobacter koseri* による気腫性膀胱炎を呈した患者の1例を経験したので報告する。

【症例】糖尿病未治療の66歳男性。コンビニに行った帰りに転倒後立ち上がれなくなり体動困難となったため救急搬送となった。JCS I-3、血圧125/70、脈拍108回/分、呼吸数28回/分、体温38.5℃、白血球18,900/ μ L、CRP 15.02 mg/dL、血糖値は348 mg/dL、CTにて膀胱壁に気腫性変化を認めたため、気腫性膀胱炎の診断となった。膀胱留置カテーテルを挿入、血液、尿培養採取の上、CTR を開始し、血糖管理による保存的加療の方針で入院となった。入院時より暴力暴言等の危険行動があったことから、第4病日より点滴による治療は早期に終了し、LVFX 内服へ変更となった。第5病日に尿培養から *Citrobacter koseri* (LVFX 感受性株) が検出された。第10病日に膀胱留置カテーテルを抜去した。同日に血液培養の陰性が確認された。第13病日に再度尿培養を提出し、第17病日に陰性を確認した。臨床症状、血液検査、尿所見が改善したため、第26病日に LVFX も終了となり退院となった。

【考察】*Citrobacter koseri* は腸内細菌科であり、尿路感染症の起因菌になることが知られている。これらを踏まえると *Citrobacter koseri* は気腫性膀胱炎の起因菌となる可能性がある。しかしながら、気腫性膀胱炎の症例報告数が多いこと、*Citrobacter koseri* の病原性が乏しいことから、*Citrobacter koseri* を起因菌とする気腫性膀胱炎の報告数が少ないと考えられる。今回の症例においては早期から経口での治療に変更し、奏功したが、抗菌薬の治療期間の設定に難渋した。最適治療については、現在、まだ多くの症例の報告がなく、今後の情報集積が待たれる。