

第 71 回日本化学療法学会東日本支部総会

会期：2024 年 10 月 17 日～19 日

会場：東京ドームホテル

会長：木村 利美（順天堂大学医学部附属順天堂医院薬剤部）

特別講演

1. 新型コロナ禍における偽誤情報の拡散とその要因

鳥海 不二夫

東京大学大学院工学系研究科

2019 年から始まった COVID-19 のパンデミックは、数年にわたり世界に大きな混乱をもたらした。中でも、治療法も確立していない新しい感染症に様々な憶測を含む誤情報が拡散し、問題となった。WHO もパンデミックと同様に情報の拡散、すなわちインフォデミックに関しても注意喚起が行われるほど、重視された問題であった。

特に、2021 年から開始されたワクチン接種に関しては日本国内でも多くの偽誤情報が蔓延し問題となった。特に、新型コロナワクチンの接種によって不妊になる、といった言説はワクチン接種率に大きな影響を与えるため、メディア、政府を通じてその訂正が多数行われることとなった。

このような偽誤情報が拡散する要因として SNS の普及がある。情報発信のコストが低下し、誰でも気軽に情報を拡散できるようになったことから、接触する情報が変化し SNS を中心に情報摂取を行っている、メディアなどの情報が届きづらくなったことが原因とも考えられる。

そこで、本講演では日本で利用者の多い SNS の一つである Twitter（現 X）のデータから新型コロナワクチンに関する記事を分析し、どのように偽誤情報が拡散したのか、またどのようなユーザが偽誤情報の拡散を担ったのかを報告する。

まず、2021 年時点での新型コロナワクチンの接種が開始した時点での「ワクチン接種によって不妊になる」という言説について分析し、その発信者がわずかなユーザであったことを示す。アメリカでは Disinformation Dozen と呼ばれる 12 人が偽情報の発信者であったことが示されているが、日本でも同様であったことをデータから明らかにした。また、政治的な傾向とワクチン偽誤情報の拡散に関連性があることを示すとともに、陰謀論と呼ばれる様々な情報とワクチンへの態度に関連性があることを明らかにした。

次に、コロナ禍で初めてワクチン反対派になった人の特徴を分析し、陰謀論やスピリチュアリティに傾倒している人がワクチン反対派になりやすく、さらに特定の政党への支持を高めた可能性を示した。ワクチン反対派などの特徴を分析した研究は多く存在するが、本研究ではどのようにワクチン反対派に転じるにいたったかを時系列的な分析に基づいて明らかにし、さらにその政治的含意も示した。公

衆衛生に対する脅威となりうる反ワクチンの態度の拡散を食い止めるための手がかりが得られた。

感染症に関する偽誤情報の拡散は SNS 上で今後も続くと考えられる。感染症に関する偽誤情報の拡散を食い止めるためには、SNS を含めた現代情報空間の性質を理解し、それに即した情報発信が必要になる。本講演がその対策に向け参考になれば幸いである。

2. ポストコロナの時代における環境の変化と日本感染症のこれから

岡部 信彦

神奈川県川崎市健康安全研究所

2019 年 12 月末、中国武漢市で発生した原因不明の肺炎は新型コロナウイルス感染によるものであるとされ、WHO（世界保健機関）は「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態：PHEIC」を 2020 年 1 月 30 日に、3 月 11 日にパンデミック宣言を行い、その後世界中での大流行となり、世界のいたるところで人々の暮らしに大きな影響を与えた。日本も例外ではなく、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は拡大し、2023 年 5 月まで 8 回の流行の波に見舞われた。致死率は次第に低下したものの感染者数は増加し、その結果重症者数を押し上げ、第 8 波では死亡者数がピークとなった。5 月 8 日、国内では新型コロナウイルス感染症は感染症法の 5 類疾病となり、WHO は 5 月 5 日に PHEIC 宣言の終了を発表した。それまでの国内の感染者数約 3 千 4 百万人、死亡者約 7 万 5 千人、致死率約 0.22% であった。5 類疾病になって 1 年以上が経過し（2024 年 7 月中旬現在）、社会の中では良くも悪くも「よくある病気」として受け入れるようになってきている。人々は落ち着いて過ごせるようになってきているが、病気自体は緩い増減を繰り返しながら常在し続けており、ウイルスの変異の状況も含めて予断は許さない。

COVID-19 パンデミックは、「病」すなわち「医」の枠を超え、まさに人に様々な環境の変化を強い、医学医療・公衆衛生・行政機能はもとより社会全体に大きな環境の変化が生じた。各分野での総括、今後のあり方、備えなどについて議論が行われており、いずれの分野でも平時からの準備・対応の必要性が強調されているが、この変化が次の感染症の発生あるいは拡大の予防に結び付くか否か、あるいは元に戻ってしまうのか、現時点では誰も正しい答えは持っていない。医学・医療は、もともと人が生き延びる（健康に生きる）ために、病の自然経過を捻じ曲げる行為であり、その意味では自然環境に逆行する行為が「医」である

のでないか、と最近つくづく思うところでもある。

「ポストコロナの時代における環境の変化と日本の感染症のこれから」という私の手には負えない大きなテーマを頂いたが、今回の講演がこれからの環境の変化による日本の感染症対策に良い影響を与えられるような議論の一部となれば幸いである。

緊急企画 1

1. 感染症対策における感染症臨床研究ネットワークの今後の期待と国立健康危機管理研究機構 (JIHS) の役割

公衆衛生対策上、感染症危機発生時には国産ワクチンや治療薬の早期開発が重要であり、平時からの産官学連携や臨床研究基盤の構築が焦眉の課題とされる。また、迅速な臨床研究の実施体制を構築するために、COVID-19 の発生初期段階において生じた、患者の入院先等が必ずしも臨床研究の実施機関とならず、臨床試験の実施に困難が生じたという課題を整理し、感染症の臨床研究基盤を構築する必要がある。

以上の背景を踏まえて、感染症に関する医薬品等の研究開発に協力可能な感染症指定医療機関等から成る「感染症臨床研究ネットワーク」を構築し、平時より臨床試験を実施するとともに、有事における迅速な臨床研究の実施に向けたリソースの把握、及び研修や訓練を行い、感染症危機発生時に、そのネットワークを活用して、迅速に医薬品の臨床試験を実施することを可能とするための体制整備を進めているところである。

この「感染症臨床研究ネットワーク」は、国立国際医療研究センターと国立感染症研究所を統合し感染症対策を牽引する国立健康危機管理研究機構 (Japan Institute for Health Security : JIHS) (以下「新機構」という) に求められる機能である「国内外の感染状況の収集・評価機能の強化」、「研究開発を促進する基盤」、「臨床試験ネットワークの中核」の礎の一つとなる役割を果たすことが期待されている。新機構においては、国内外における研究機関等とのネットワーク、製薬企業や臨床研究機関とのネットワークなども活用し、ワクチンや治療薬・診断薬の速やかな研究開発の支援を行うことも期待されており、研究開発や臨床研究等に係るネットワークのハブの役割を果たしていくことが必要となる。

日本において今後の感染症危機の発生に備えて平時からサージキャパシティの強化、戦略的な人材育成等による人材確保を行い、有事に診断薬・治療薬・ワクチンの研究開発を推進していくためには、政府、自治体、大学、研究機関、民間企業、そして JIHS の間での協力体制の構築が不可欠である。本シンポジウムではこのハブとなるべき感染症臨床研究ネットワークについて紹介し、日本の感染症領域の研究開発の強化のあるべき方向について議論したい。

緊急企画 2 劇症型溶血性レンサ球菌感染症

1. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症：疫学の観点から

土橋 西紀¹、砂川 富正¹、村井 晋平²、
高橋 あずさ²、高橋 琢理³、神垣 太郎³、鈴木 基³、
池辺 忠義⁴、明田 幸宏⁴

¹国立感染症研究所実地疫学研究センター

²国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース (FETP)

³国立感染症研究所感染症疫学センター

⁴国立感染症研究所細菌第一部

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome : STSS) は、急激かつ劇的な病状の進行を特徴とする致死率の高い感染症である。STSS は、感染症法に基づく感染症発生動向調査において、5 類全数把握疾患と定められている。STSS の原因となるものには、A 群溶血性レンサ球菌 (group A *Streptococcus* : GAS, *Streptococcus pyogenes*) の他、B 群、C 群、G 群の溶血性レンサ球菌などがある。

STSS 届出数は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行開始後である 2020~2022 年は減少していたが、2023 年秋頃から増加に転じ、2024 年 1 月にピークとなった。この増加は、GAS による STSS 届出数の増加によるものであった。発生動向の変化を受け、2024 年 1 月、国立感染症研究所及び厚生労働省は、国民、全国自治体へ GAS による STSS に関する注意喚起を行った^{1,2)}。

また、厚生労働科学研究「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究」にて、2016 年から国内 10 道県 (北海道、宮城県、山形県、新潟県、三重県、奈良県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県) を対象とした STSS の疫学調査を実施している。

本セッションでは、最近の STSS、特に GAS による STSS の発生動向、及び研究班活動から得られている疫学情報を紹介する。

感染症発生動向調査および菌株収集や解析にご協力いただいております全国医療機関・全国自治体の皆様、「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究」研究分担者の皆様に心より御礼申し上げます。

1) A 群溶血性レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の 50 歳未満を中心とした報告数の増加について (2023 年 12 月 17 日現在) (速報掲載日 2024/1/15) (IASR Vol. 45 p29-31 : 2024 年 2 月号)

2) 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の分離株の解析について (依頼) (令和 6 年 1 月 17 日付厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課長通知)

2. 劇症型溶血レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome : STSS) の臨床

石金 正裕

国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome : STSS) は、通常無菌の部位 (血液、胸膜、脳脊髄液など) に溶血性レンサ球菌 (A 群、B 群、G 群等) の毒素産生株が感染することで発症し、発熱、全身性紅斑、低血圧、急速に進行する腎不全を含む多臓器の障害など特徴的な症候を呈する稀な感染症である。急速に増悪する痛みを伴う局所軟部組織感染症 (蜂窩織炎、壊死性筋膜炎など) が多いが、はっきりした感染巣が不明な場合もある。致死率は 30~40% と高いにも関わらず、はっきりした感染巣が不明な場合が多いことに加えて、数時間単位で症状が進行することがあるため、本疾患の可能性を鑑別診断に挙げることで、迅速な初期評価、診断と適切な治療、管理が極めて重要になる。今般、日本において、A 群溶血性レンサ球菌による STSS 症例および咽頭炎症例が増加しつつある。

2024 年 6 月に、国立国際医療研究センター 国際感染症センターは「劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) の診療指針」をホームページに公開した。STSS は、ショック状態と多臓器不全、溶血性レンサ球菌が同定されることで診断される。そのため、検査は敗血症性ショックの原因検索・状態の評価と感染微生物の診断のために提出する。STSS の治療においては、迅速な抗菌薬治療は必須であり、感染初期には敗血症性ショックの原因を STSS と断定できない場合もあることから、経験的な抗菌薬治療は広域抗菌薬の使用を考慮するべきである。想定される初期感染部位に応じた想定される感染微生物をカバーし、医療関連感染のリスクがある場合には、医療関連感染に関連する原因細菌を治療対象に含める。加えて STSS が疑われる場合には A 群溶血性レンサ球菌の外毒素と M-タンパク質の産生を抑制するためクリンダマイシンを追加する。また、抗菌薬治療と同時に、外科医等にただちにコンサルテーションを行い、感染源のデブリードマンの必要性を評価し、必要であればデブリードマンを行うことが重要である。さらに、感染対策 (飛沫予防策 + 接触予防策) も重要である。STSS は、感染症法に基づく感染症発生動向調査において、5 類全数把握疾患と定められており、医師は診断確定後 7 日以内に保健所への届出が必要である。

本緊急企画では、STSS の臨床について解説を行う。

教育講演

1. ワクチンの基礎知識〜ワクチンで予防可能な疾患に関する最近の話題

多屋 馨子

神奈川県衛生研究所

海外では受けられるが、日本では受けられないワクチンが多いという、いわゆる「ワクチン・ギャップ」が問題になってから 10 年以上が経過した。接種可能なワクチンの種類は海外の先進国とはほぼ同じになったが、多くの先進国で国の予防接種スケジュール (日本では予防接種法に基づく定期の予防接種に相当) に導入されているワクチンが日本ではまだ導入されていないという問題は継続している。その代表がおたふくかぜワクチンであり、HPV ワクチンの男性への接種などもその一つと考えられる。さらに、最近接種可能となった带状疱疹ワクチンや RS ウイルスワクチンなども今後日本でどのように接種を進めていくかについて、議論を加速させる必要がある。

ワクチンには弱毒生ワクチン、不活化ワクチン、組換えワクチン、ウイルスベクターワクチン、mRNA ワクチンなど、様々なモダリティのワクチンがあり、新型コロナウイルス感染症の流行で、新規ワクチンの開発は一気に進んだ。これに伴って、予防接種で予防可能な疾患の疫学も大きく変わってきた。これまで小児が受けるワクチンが中心であったが、近年は、乳児、幼児、学童、思春期、妊婦、青壮年、高齢者と、その年齢に応じたライフコース予防接種の考え方が提唱され、日本でもこの考え方が広まってきている。

最近製造販売承認された RS ウイルスワクチンは、妊婦と高齢者が接種の対象であり、今後その接種方法について十分に検討していく必要がある。10 月から接種可能となる経鼻弱毒生インフルエンザワクチンについても有効性と安全性について本人と保護者が十分に理解して受けられるように、医療関係者が必要な情報をしっかりと入手して、被接種者と保護者に伝えていく必要がある。

ワクチンは制度があるから受けるのではなく、その病気を予防するために受けるという基本的な考え方を再認識して、自分自身の予防接種の記録を個人と職場あるいは居住している自治体が保管して、いつでも確認することができるようなシステムの構築が期待される。接種記録の保管システムが充実して、接種後の副反応が紐づけられるようになれば、ワクチン既接種者と未接種者の比較検討も可能になるであろう。しかし、言うは易し・行うは難しである。10 年以上前からこのようなシステムの構築が望まれているが、手をこまねいているわけではなく、その実現には様々なハードルがある。一つずつ解決していくことで、10 年後には当たり前の制度になっていることを期待したい。

本学会が開催される頃には、2024/25 シーズンのインフルエンザワクチン、COVID-19 ワクチンが始まっていることが予想される。当日は、できるだけ新しい情報を盛り込みながら、日々の診療に活かせるような内容としたい。

2. 肺非結核性抗酸菌の日常診療のポイント

長谷川 直樹

慶應義塾大学医学部感染症学

2023年7月に2012年以来11年ぶりに成人の肺非結核性抗酸菌症に対する化学療法の見解が改訂された。高齢者に多い疾患であり、人口の高齢化が進むわが国ではしばらく患者数の増加が予想される。本症の治療については、2023年に日本結核・非結核性抗酸菌症学会と日本呼吸器学会から2012年以来11年ぶりに化学療法に関する見解が発出された。本疾患は特殊な状況を除き人から人への感染は無いとされており、本疾患の治療において、同じ抗酸菌症である結核と大きく異なる点は、結核のように診断がつけば全身状態、基礎疾患や重症度にかかわらず治療導入されるのではなく、治療の可否についての判断は医師の裁量、患者の希望なども関与しきわめて幅広いことである。その中で治療導入が推奨される要素としては、喀痰の抗酸菌塗抹鏡検にて陽性であることや、画像上空洞病変があることされている。

空洞壁では好気性菌である抗酸菌は盛んに分裂するため排菌量が多くなると予想され、基本的には治療開始の目安は排菌量と考えられる。主要な3菌種 (*Mycobacterium avium* complex, *M. kansasii*, *M. abscessus* species (MAS)) により標準的な治療は異なるので確実に同定し、適切な方法で感受性試験を行うことが重要である。しかし、治療開始までにまず重要な点は、患者さんに本疾患について十分に知っていただき、治療薬についてその特性や副作用、治療効果の判定法、治療期間などを説明し、定期的な服薬、通院、喀痰検査の重要性について理解をしてもらうことである。治療には年齢制限はないので今後は治療適応のある高齢者も増えるが、医師からみた治療の可否の判断に加えて患者の意向も重要になる。本疾患の治療は一刻を争うものではなく、数カ月をかけて特に服薬を継続し、定期的に喀痰を提出する意義について丁寧な説明が必要である。自覚症状が乏しい患者も多いが、それが患者にも医師にも油断の元になるので、採痰の方法、提出法などについて説明し理解を得ることが重要である。排菌陰性化、治療期間や再燃・再発についての考え方を具体的に説明し定期的な喀痰検査の意義を患者だけでなく時には家族にも理解いただく。また、眼科受診、耳鼻咽喉科受診、皮疹の際に対応、マクロライドの選択と留意点、EB使用上の留意点、RFPの可否、MAS症の治療上の留意点（まず入院にて強化療法を行うこと）、アミノグリコシド点滴・吸入の使用時の留意点、外科治療の可能性についても検討することが必要である。

本講演では、2023年発出の治療の見解やその他の最新情報などを交えて、肺NTM症の治療にあたり、留意すべき点について概説する。

3. 内科学としての寄生虫症と寄生虫学教育

前田 卓哉^{1,2}

¹埼玉医科大学臨床検査医学

²埼玉医科大学病院中央検査部

かつての医学部では、寄生虫学を基礎医学講座の担当学問として捉え、細菌学、ウイルス学と並び病原体学を教授する部門として位置付けていた。そのため、過去の寄生虫教育では、その形態学から生態系までを網羅的に講義する反面、臨床医学としての側面での教育は決して十分ではなく、医療系学生の関心度が低い暗記科目として敬遠されてきたことは否定できない。その一方、臨床教育の現場において、国内での患者数の減少に伴い、内科学としての寄生虫学も消滅したように感じている。医育教育課程において、基礎医学としての寄生虫学の復活を筆者は期待していない。しかし、グローバル化した社会において、寄生虫学の臨床教育には、現状の見直しが必要ではないかと考えている。

寄生虫学は内科学の一分野である。寄生虫教育は医師である教師が担当し、症候論に基づき寄生虫の生態を教え、生態に基づく適切な検査方法を想起させる「逆引きの寄生虫学」をお勧めしたい。「寄生虫スクリーニングパネル」検査は、あつてはならない検査である。

線虫を学ぶには、虫卵の観察からはじめるとよい。それは、虫卵形態の暗記ではなく、糞便中に見られる虫卵の「発育度」を知ることであり、それぞれの虫の病態理解を深めることができる。条虫を学ぶには、中間宿主や頭節の形態を学ぶのではなく、その排卵の方法を理解させ、病態がどのように関連するのか学ぶことが重要である。これにより、条虫の種類によって、患者の主訴が全く異なることにも気付くであろう。吸虫では、「肝吸虫」と「肝蛭」が鑑別診断として同時に列挙されることがある。この二つは同じ「肝」の文字をもつ吸虫ではあるが、全く生活が異なる寄生虫であり、両者を同時に鑑別することはありえない。マラリアの教育で重要なことは、ギムザ標本の観察でもなければ、免疫学や生化学でもない。起こりうる心電図変化や検査値異常を理解させ、どの症例でマラリアを想起するのかという、臨床医としてのセンスである。

内科学としての寄生虫学の復活を期待したい。そのためには、何より臨床教育のなかで寄生虫学を教え、感染症学として寄生虫学を捉える感染症医の育成が重要であると考ええる。

4. 本邦における MRSA の流行状況とその特徴 中南 秀将

東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は、多種の抗菌薬に高度耐性 (多剤高度耐性) を示すため、院内感染の原因菌として問題となってきた。このような MRSA は、院内感染型 MRSA (HA-MRSA) と呼ばれ、本邦においては staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) II 型の菌株が多い。一方、市中の健康なヒトや外来患者から分離される MRSA は市中感染型 MRSA (CA-MRSA) と呼ばれ、SCC*mec* IV 型の菌株が多く、HA-MRSA とは sequence type (ST) などの分子疫学的特徴が大きく異なる。

HA-MRSA は病原性が低い菌株が多く、健康なヒトに感染症を起こすことがほとんどないのに対し、CA-MRSA は HA-MRSA よりも抗菌薬に高い感受性を示すが、病原性が高いため健康なヒトにも皮膚感染症等の感染症を引き起こす。

近年、本邦の皮膚感染症から分離される CA-MRSA の流行型が大きく変化している。伝染性膿痂疹においては、従来の ST89 から ST8 や ST121 の CA-MRSA が主流となり、抗菌薬の感受性も変化している。一方、せつ・よう、皮下膿瘍などの深在性皮膚感染症においては、Panton-Valentine leukocidin (PVL) を産生する USA300 clone などの強毒型 CA-MRSA が急増した。さらに、PVL と toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) を産生する ST22-PT clone が出現し、皮膚感染症だけでなく毒素性ショック症候群様の症状を呈する症例が増えている。また、市中から病院内に持ち込まれた USA300 clone によって、健康な医療従事者を巻き込んだアウトブレイクが発生している。

本講演では、当教室が 20 年以上にわたって解析してきた皮膚感染症患者から分離された CA-MRSA の流行型の変遷について概説する。さらに、海外の MRSA の流行状況についても最新の情報を提供する。

5. 感染症診断における POCT 活用のポイント

大塚 喜人

亀田総合病院臨床検査部

POCT (point of care testing) とは検体を検査室に搬送して臨床検査を実施するのではなく、患者の傍らで迅速診断キットや持ち運び可能な小型分析装置などを用いて臨床検査を実施し、診療に有益な情報をもたらす仕組みをいう。したがって、臨床検査技師ではない医療従事者 (医師、看護師など) が検査を実施する機会が多く、血糖測定や血液ガス分析などがその代表的な検査項目となっている。しかし、感染症領域における POCT は必ずしもベッドサイドで検査が行われているとは限らず、臨床検査室に検査試薬を常備し、そこに検体を搬送して検査を実施している医療機関が多いようである。その背景には、医師や看護師の業務負担増に対する反発や懸念、操作手順や結果判読の教育、試薬や検査機器などの保管や精度管理の実施、検査結果のシステムへの記録などの問題が障壁となっている可能性がある。

一方、検体検査の品質・精度確保に関する医療法等の改正により、わが国においてはじめて、医療機関が自ら実施する検体検査の精度管理の必要性が法令で定められた (2018 年 12 月 1 日施行)。POCT においても例外なく、法令遵守が求められる。

また、先に述べた感染症領域の POCT はイムノクロマト法を用いた抗原検査、抗体検査が主流であったが、SARS-CoV-2 のパンデミックを機に real time PCR 法や TRC (Transcription Reverse-transcription Concerted reaction)

法、LAMP (Loop-mediated Isothermal Amplification) 法などを原理とする核酸増幅検査法が数多く上市された。

本講演では、感染症領域における POCT のイムノクロマト法と核酸増幅法のピットフォール、精度管理、検体種や採取の重要性、鼻咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液の差などを考えつつ活用のポイントを整理したい。

6. 抗菌薬の安定供給が抱える課題と解決への取り組み

松本 哲哉^{1,2}

¹国際医療福祉大学医学部感染症学講座

²国際医療福祉大学成田病院感染制御部

2019 年のセファゾリンの供給停止に端を発した抗菌薬の安定供給の問題は、セファゾリンの供給再開で解決したかということ、他の各種の抗菌薬も不足するなど、約 5 年が経過した現在においてむしろ深刻化している。このような状況を招いている原因としては、抗菌薬の原薬と製品の製造において海外依存度が高く、製造所のトラブルや管理面の不備があるとその影響をすぐに受けてしまうことが挙げられる。さらに抗菌薬の製造には高い品質が要求されており、その製造には高度な技術と設備が必要であり、そのためコストも高くなる。そこで抗菌薬の原薬の製造を安価に調達できる海外に依存する傾向が高まった。ただし、そうすると抗菌薬の製造を特定の国や地域に依存することになり、地政学的なリスクが高まるとともに、COVID-19 パンデミックによる輸送の遅延なども生じ、サプライチェーンの脆弱性が問題となる。一方、抗菌薬市場の利益率の低さも課題と考えられる。本来、なるべく使用を控えることが望ましいと考えられている抗菌薬は他の薬剤と比べて市場規模が小さい。さらに薬価の引き下げにより採算が取れなくなった薬剤が増えてきている。また、最近では国内で製造している工場も設備の老朽化が起り始めている。ただでさえ不採算に陥りがちな薬剤に対して多額の設備投資を行って継続的に製造していくことは企業側にとっては大きな負担である。さらに抗菌薬の安定供給に拍車をかけているのは、流行などによる需要の急な増大である。各種の感染症が流行し、抗菌薬の需要が高まるとそれだけでも抗菌薬不足が起りやすくなるが、医療機関や薬局が不足を見越して通常以上の量の発注を行うと、より問題は深刻になる。このような問題を解決するため、国 (厚生労働省)、学会、製薬企業のそれぞれの立場で対策を始めている。国は「医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議」など関連する各種の会議を立ち上げ解決策を話し合うとともに、半導体などと同様に国民の生存に必要な重要な特定重要物資に抗菌薬を選定した。さらに日本化学療法学会を始めとする感染症関連の学会は Key Drugs を選定して安定供給に向けた要望書を提出してきた。製薬企業も国内で原薬の製造の実現に向けて努力しており、2025 年にはペニシリン系薬の原薬となる 6-APA の国内製造が可能にな

る見込みである。さまざまな取り組みによってもこれらの課題を一気に解決することは困難であり、今後も抗菌薬の安定供給の問題は長期化していくことが予想される。ただし、問題の解決に向けて多角的なアプローチで一步一步着実に対策を進めていくことが重要と考えられる。

7. ポストコロナにおける AMR 対策

徳江 豊

群馬大学医学部附属病院感染制御部

新型コロナウイルス感染症の拡大は、わが国における感染症対策の大きな転換期となった。ポストコロナにおいても迅速かつ柔軟な感染症対策、抗菌薬の適正使用への持続的な取り組みが重要である。2016年4月にAMR対策アクションプラン（2016-2020）が策定され、AMR対策について政府一体となった取組が進められた。引き続き今後5年で実施すべき目標として2023～2027年のアクションプランが策定された。2020年との比較において、「2027年までに人口1,000人あたりの一日抗菌薬使用量を15%、経口薬のうち第3世代セファロスポリン系を40%、フルオロキノロン系を30%、マクロライド系を25%、カルバペネム系の静注抗菌薬を20%削減する」という目標が掲げられた。また、2024年度より感染対策加算の一環として、抗菌薬適正使用体制加算が新設された。「我が国におけるAccess抗菌薬の使用比率が低い現状を踏まえ、適正使用を更に促進する観点から、外来感染対策向上加算及び感染対策向上加算に抗菌薬適正使用加算を新設する」とされている。Access抗菌薬とは、一般的な感染症の第一選択薬または第二選択薬として用いられる耐性化の懸念の少ない抗菌薬で、すべての国が、高品質かつ手頃な価格で、広く利用できるようにすべきものと定義されている。これは2019年6月、WHOが抗菌薬使用量から抗菌薬適正使用を判断するためにAWaRe分類として抗菌薬を3つのカテゴリーに分類したことによる。Watch抗菌薬は、耐性化が懸念されるため、限られた疾患や適応にのみ使用すべき抗菌薬、Reserve抗菌薬は、AMRのために他の手段が使用できなくなったときにのみ使用される、最後の手段として取り扱うべき抗菌薬と定義されている。施設基準には、「抗菌薬の使用状況のモニタリングが可能なサーベイランスに参加していること」、「直近6カ月において使用する抗菌薬のうち、Access抗菌薬に分類されるものの使用比率が60%以上又はサーベイランスに参加する医療機関全体の上位30%以内であること」が盛り込まれた。一方、CRE感染症および薬剤耐性緑膿菌感染症は、日本において5類感染症の全数把握対象疾患および基幹定点医療機関からの届出対象疾患に指定されている。カルバペネム系抗菌薬に対する耐性機序として、 β -ラクタマーゼ産生、ポーリンの減少または欠損、排出ポンプの過剰発現などが報告されている。わが国では、テトラサイクリン系薬のチゲサイクリン、ポリペプチド系薬のコリスチン、カルバペネム系薬のレレ

バクタム・イミペネム・シラスタチン、 β -ラクタマーゼ阻害剤配合セフェム系薬のタゾバクタム・セフトロザンに加えて新規作用機序を持つセフィデロコルがカルバペネム耐性グラム陰性菌の感染症に使用可能となった。それぞれの薬剤の特性を踏まえた使い分けが重要である。

8. HPV ワクチンの最新情報～正しい進め方を含めて～

宮城 悦子

横浜市立大学医学部産婦人科学教室

ヒトパピローマウイルス（Human Papillomavirus：HPV）ワクチン（以下HPVワクチン）は、100カ国以上で国の予防接種プログラムに組み込まれている。WHO（世界保健機関）は、世界中で15歳までに90%の女性がHPVワクチンを接種し、70%の女性が35歳と45歳で確実性の高い子宮頸がん検診を受け、90%の子宮頸部病変を有する女性が適切な治療を受ける目標を2030年までに達成すれば、2085年から90年に子宮頸がんは女性人口10万人あたり4人以下に達する目標を公表した。その罹患率はがんの国や地域における排除の基準とされる。

日本では、HPVワクチンが定期接種化された2013年より、慢性疼痛と運動障害を中心とする有害事象の報道がメディアを通じて繰り返され、2013年6月に厚生労働省が本ワクチンの積極的な接種勧奨の一時差し控えを決定した。その後、HPVワクチンの国内外からの浸潤子宮頸がんの減少効果も海外からの複数の国から報告され、2022年度より積極的接種勧奨が再開されるにいたった。日本では、かつては約80%の対象女性の接種率がほぼゼロとなり、その回復は短期では見込めない。日本では若年者の子宮頸がん検診受診率が低いために、50歳未満の子宮頸癌の死亡者数の減少がなく、先進国で唯一、子宮頸がんの罹患率・死亡率が上昇している。この状況を打開するには、抜本的な検診とHPVワクチンによる子宮頸がん予防対策改善が必要である。日本産科婦人科学会は、HPVワクチンについて、以下の要望を国に提出している。

（1）従来の定期接種対象である小学校6年生～高校1年生の接種率の向上：国は独自の実施率を公表しているが、自治体ごと・生まれ年度ごとの正確な接種率把握と公表。

（2）1997年度から2005年度生まれ女子を対象としたキャッチアップ無料接種の接種率向上：厚生労働省が2023年年初に行った「HPVワクチンにおける理解度に関する調査」では、対象者（高校2年生相当～1997年度生まれ）本人に接種機会が提供されていることを「知っている・少し知っている」がわずかに33%であった。まずは繰り返し周知徹底が必要。

（3）男女の区別がないHPVワクチン定期接種の議論について：HPV関連がんの中で4価に比べ9価HPVワクチンが疾患予防に大きな効果が期待できるのは、子宮頸部前がん病変と子宮頸がんであり、子宮頸がん予防を効率的

に行うためには、将来的な9価HPVワクチンの男女区別のない定期接種の早期実現が必要。

本講演では、その背景となるエビデンスについても説明する。

9. 周術期SSI予防のベストプラクティス—ガイドラインを再考する

小山 勇

埼玉医科大学国際医療センター

1999年に米国疾病センター（CDC）から発出されたSSIガイドラインは日本の周術期管理の実践に大きな影響を与えた。それまでは、長らく外科手技や周術期管理には施設特有の文化があり、それを踏襲していた施設がほとんどであった。典型的には、手術では剃刀による剃毛がルーチンであったのが、このガイドラインのお陰で、少しずつであるが除毛は基本的にしないか、やむを得ない場合には除毛バリカンで行うようになった。また、術後毎日創の消毒を行うために包交車を病棟中引きまわしていたのが、術後の創消毒はしない方向になり、包交車そのものの外科病棟から消えていった。さらには、術後から抗菌薬を開始し、退院後も経口抗菌薬を処方していた時代から予防投与は基本的に執刀直前のみで、特殊な状況のみ術後2～3日間と変わっていった。このように21世紀初めに大きな周術期管理のパラダイムシフトが起きたが、その広がりはいまだ完全ではない。その後、21世紀に入って多数のエビデンスが集積され、米国のCDCのみならず、世界保健機構（WHO）、英国の国立保健医療研究所（NICE）、アジアパシフィック感染制御学会の各ガイドラインも改定を行っている。しかし、詳細に各プロセスの推奨をみると、ガイドラインの発行時期によるせいもあるが、多少内容に差があり、また推奨レベルの異なることにも気づく。例を挙げれば、手術創の閉創前の洗浄の是非や使用する洗浄液の違い、下部消化管手術前処置の方法や経口抗菌薬の記載についても同一ではない。予防的抗菌薬投与についても、投与のタイミング、追加投与の有無などについてはいまだ議論が残っている。特に本邦では、術前の抗菌薬投与はルーチン化されてきた一方で、多くのガイドラインでは、手術終了後の予防的抗菌薬投与の意義は基本的に極めて少ないとされているが、24時間以内の予防的抗菌薬の終了に関してはまだ十分に実践されていないのが実情である。さらには、欧米においても心臓外科手術では術後の継続投与の意義を唱える論文もでている状況である。ガイドラインに記載される推奨のうち、強い推奨の項目は少なく、多くは弱い推奨もしくは未解決とされている。SSIに影響する因子は限りなく多く、それらの条件を一定にして比較対照試験を行うことはほとんど不可能な状況の中で、メタ分析やその他のエビデンスレベルの強いと言われている論文を参考にガイドラインが作成されているのが現実である。すなわち、強い推奨のプロセスは確実に実践すべきである一方で、そ

れ以外のプラクティスに関しては、各施設の状況を踏まえて議論し、自らのベストプラクティスを設定し、そのアウトカムを評価して改善していく一連のマネジメントが求められていると感じている。

10. 結核 up to date

佐々木 結花

東京病院呼吸器センター呼吸器内科

結核患者は減少傾向にあり、本邦は2021年以降世界保健機構（WHO）が定める結核低蔓延国となった。1964年の第一回目の東京オリンピックでは旧の統計方法であるが全結核罹患率は人口10万人当たり355.5であったが、2020年では10.1と、結核高蔓延国から低蔓延国直前と変貌した。

現在、本邦の医療における結核の負荷は大きくはないものの、活動性結核症患者は極めて稀というまで減少しておらず、活動性結核症を疑う患者が生じた際、治療方針の決定や院内感染対策に非常に悩む場合も少なくはない。罹患率が2022年2.5から2023年2.9と上昇した米国でも同様であるのか、「潜在性結核感染症に興味を持ってください」というキャンペーンで活動性結核患者数を再度減少させようと活動している。

2020年以降、結核既感染者の減少に伴う自然減に加え、COVID-19パンデミックによる三密回避、マスク着用、海外出生結核患者数減少の影響を受け、2022年は罹患率8.2と減少した。また、2023年の結核予防会結核研究所疫学情報センター（以下、疫学情報センターと略）が示した累積（1～12月）年換算罹患率では8.0と減少傾向を継続しており、今後結核罹患率は堅実に減少傾向となると推測される。その根拠は、本邦の結核患者において海外出生者も増えているとはいえ、大半は75歳以上に偏している。年次別推定結核既感染率の減少傾向を考慮した場合、この高齢者集団から発病せず、大規模な感染が本邦に生じない限り結核罹患率は減少していく。現在は過渡期であり、結核罹患率をスムーズに低下させることに注力すべきである。

結核の治療は、活動性結核、薬剤耐性結核、潜在性結核感染症の治療のどれをとっても長期である。潜在性結核感染症治療はINH単独投与6～9カ月、RFP単独投与3～4カ月であったが、結核医療の基準の改訂が行われ、INH、RFP3ないしは4カ月の2薬剤投与も可能となった。世界的には多くの結核治療期間の短縮化が図られつつある。米国ではすでに2活動性肺結核治療（初回、薬剤感受性試験、全感受性）において4-month rifapentine-moxifloxacin regimenが6カ月標準治療と同等として標準化された。また、世界的に多剤耐性結核症に対しても治療の短期化が進んでおり、6カ月のBPaLMが標準化されている。本邦はこれらの治療に用いている薬剤の製造販売が許可されておらず、保険未収載であり、世界の治療に追いついていくことはできない。

重症結核が治療可能となったことで、世界的に結核後遺症に対するケア、特に共感染対策、呼吸理学療法、咯血管理に関心が集まっている。結核後遺症における本邦の知見の集積は膨大であり、世界的に貢献が可能と考えられる。

本報告では、現在までの知見をまとめ、結核の現況、治療、今後の展望について報告を行う予定である。

11. 中枢神経感染症の診断と治療

細川 直登

亀田総合病院感染症内科

中枢神経系感染症は主なものとして髄膜炎、脳炎、脳膿瘍があげられる。これらのうち、ウイルス性のものはヘルペスウイルス科を除き抗微生物薬による治療の対象とはならない。本講演では抗微生物薬による治療の対象となる疾患に絞ってテーマとする。髄膜炎に関しては近年、ワクチン接種の普及に伴い典型的な細菌性髄膜炎は激減しており、相対的に *Cryptococcus* sp.や *Listeria* sp.による髄膜炎の重要性が増している。Gram 陰性桿菌では腸内細菌目細菌の中で *Klebsiella pneumoniae* の強毒性株による播種性感染症の一部として髄膜炎を発症することがある。また、脳外科領域の手術に関連した髄膜炎はいわゆる細菌性髄膜炎とは異なる臨床の特徴を有しており、別疾患として認識する必要がある。脳炎についてはウイルス性のものが大部分を占める。その中で抗微生物薬で治療可能なものはヘルペスウイルス科に属するものでも HSV と VZV によるものが重要である。脳膿瘍は主に歯科・耳鼻科領域の感染症から波及するものと *S. aureus* などによる血行性のものに分けられる。脳膿瘍は画像診断で脳実質内の占拠性病変として提示されるが、同様の占拠性病変を呈する疾患との鑑別のため、穿刺、生検が必要となることもある。確定診断がつけば可能な限り、穿刺、ドレナージを行いその上で抗菌薬治療を行うことが望ましいが、部位や大きさなどにより穿刺を行わずに抗菌薬治療を行う場合もある。本講演ではこれらの感染症に対して標準的な診断、治療について解説する。

また、いずれの中枢神経感染症も抗微生物薬治療においては脳血液関門の通過性が良く髄液移行性の良い薬剤が選択される。しかし、本法においては *S. aureus* に対する国際的な標準治療薬であるブドウ球菌用ペニシリン製剤が市販されていない。他の部位の *S. aureus* 感染症で使用されるセファゾリンは中枢神経への移行性が悪いと考えられているため、国際的に標準的とされる抗菌薬治療ができないという大きな問題が存在する。そのため、各医療機関で症例ごとに非標準的な抗菌薬治療を強いられているのが現状である。この問題に対する対処の例についても提示し、今後本邦独自の問題を解決する糸口について考えるきっかけとしたい。

12. 先天（性）梅毒の診断と治療

竹内 典子

千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

世界中で梅毒が流行している。日本でも梅毒感染者数は 1999 年 4 月に感染症状の 5 類感染症の全数把握対象疾患に定められて以来初となる 10,000 人を 2022 年に突破し、2023 年にはさらに増加がみられている。女性感染者では 20 代、次いで 30 代が多く、両年代で全女性感染者の 3/4 を占めている。さらに女性感染者の増加に伴い母子感染症である先天梅毒が増加しており、2019 年以降は年間 20 例を超えており、2023 年は 37 例となった。

先天梅毒は梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum*) が胎盤を通過して母体から胎児に感染する多臓器の慢性感染症であり、いわゆる TORCH 症候群の「O (Others)」の 1 つである。母体が無治療の場合は、死産につながることもあり、母子感染リスクは早期顕症梅毒の時期が最も感染力が高い。また、感染時期が妊娠の後期ほど感染率が高くなる。児は出生時に無症状であることも多いものの、症状が時間をかけて顕在化することもあり、早期の診断と治療介入が重要である。しかしながら、出生時に無症状であることが多いだけでなく、梅毒感染母体からの移行抗体の影響により、新生児の梅毒の血清学的検査結果のみから先天梅毒と診断するのは困難な場合がある。

梅毒の治療に関しては、日本では 2021 年 9 月にベンジルペニシリンベンザチン筋注製剤が「梅毒（神経梅毒を除く）」を適応症として承認され、2022 年 1 月に発売開始となり、新生児を含む小児における先天梅毒に対しても使用可能となった。

先天梅毒の増加の現状を鑑みて、日本小児感染症学会員を中心に先天梅毒診療の手引き作成委員会が結成され、2023 年 10 月に「先天梅毒診療の手引き」第 1 版が作成された。2023 年 11 月には日本新生児成育医学会から監修承認を受け第 1.1 版が、さらに 2024 年 2 月に改訂された第 2 版が日本性感染症学会および日本産婦人科感染症学会からも監修承認を受け、公開されている。

本セッションではこの手引きを中心に、先天梅毒の診断と治療について解説をする。

13. 救急・集中治療領域で抗菌薬を適正使用するために何が必要なのか

吉田 英樹

聖マリアンナ医科大学救急医学

救急・集中治療領域での適正な抗菌薬使用は難しい。救急・集中治療医に対して適正な抗菌薬使用を指導することはもっと難しい。そこに一石を投じるためには、救急・集中治療領域特有の背景を理解した上で、救急・集中治療領域でも不変の感染症診療の原則に基づいたアプローチが必要である。本教育講演では、「情報の制約」、「時間の制約」、「患者予備力の制約（重症度）」に縛られた救急・集中治療

領域で、いかにして適正に抗菌薬を使用していくか、画一的な正解がない中での思考過程を共有する。「適正な抗菌薬使用」とは、一般的に、「適正なタイミング（感染性疾患を認知した時点で迅速に）」で、「適正なスペクトラム」の抗菌薬（想定される原因微生物をもれなくカバーした抗菌薬で治療を開始し、原因微生物が同定されればその微生物をカバーした最も狭いスペクトラムの抗菌薬に変更）を、「適切な投与期間」（必要最低限の抗菌薬投与期間）で終了することを意味する。「適切なタイミング」で抗菌薬投与を開始するためには、感染性疾患の存在を示唆する「病歴と徴候」が極めて重要であるが、救急・集中治療領域では、意識障害による病歴聴取困難や身体診察困難などで“情報の制約”が生じる。「適正なスペクトラム」の抗菌薬選択には、感染源の同定、耐性菌リスク評価が必要であるが、前述の“情報の制約”によりそれも困難になる。さらに、重症であるが故に、抗菌薬投与が遅れるにつれて患者予後が悪化するという“時間の制約”と、開始抗菌薬が原因微生物をカバーしていなかった場合に死亡率が上昇する、つまり「あとがない」状態として“患者予備力の制約”が加わる。これらの背景から、感染性疾患を疑った場合には広域抗菌薬を迅速に開始するという戦略を避けて通ることは困難であるため、いかに迅速に広域抗菌薬をより狭域な抗菌薬に変更するか、あるいは中止するかが重要である。それを成すためには、抗菌薬投与後の丁寧な臨床経過観察、微生物検査フロー把握（つまり原因微生物同定までの過程の把握）が鍵になると考える。次に、「適切な投与期間」については、救急・集中治療領域で扱う様々な感染性疾患に対してより短い期間が望ましいという無作為化比較試験が近年多数報告されている。さらには、適切な投与期間の「個別化」としてプロカルシトニンを代表としたバイオマーカーを用いた投与期間設定の報告も注目を集めている。今、そして将来の患者さんが耐性菌の脅威に脅かされることがないように、救急・集中治療医、感染症医、さらには、多職種が連携して、様々な制約がある救急・集中治療領域の感染症診療を少しでも「適正に」行っていける一助になれば幸いである。

14. 抗菌薬アレルギー de-labelling の重要性 平井 聖子, 山本 貴和子, 福家 辰樹

国立成育医療研究センターアレルギーセンター

薬剤アレルギーの原因薬剤の中で抗菌薬は大きな割合を占め、臨床上、適切な管理を求められる場面が少なくない。抗菌薬アレルギーがある場合、再投与によって症状誘発の可能性があるため、原因薬剤の回避が必要になる。代替薬を選択する際には、薬剤間の交差反応性を考慮する必要がある。ここで、自己申告による抗菌薬アレルギーのうち、評価によって真のアレルギーと確定される症例は10%未満とする報告がある。抗菌薬アレルギーの疑いを適切に評価せず「アレルギーラベル」を貼ったままにしておくと、

必要時に最適な抗菌薬の使用が妨げられ、治療や予防効果が劣るといった患者への不利益をもたらす。また、医療コストの増加といった医療経済上の問題や、耐性菌増加といった公衆衛生上の問題にもつながってくる。このような問題を引き起こさないために、抗菌薬アレルギーのラベルを取り除く「de-labelling」の重要性が高まっている。さらに、リスク層別化を用いた de-labelling プログラムが注目され、近年ではその対象が成人にとどまらず、小児、妊婦へと拡大をみせている。薬剤アレルギー評価は、正確かつ安全に行うために段階的に実施することが望ましい。それには、問診、皮膚テスト、*in vitro* 検査、薬剤誘発試験が含まれる。問診は、アレルギー症状が誘発される機序を考慮しつつ行うべきであり、症状、時間経過、併用薬、基礎疾患などを詳細に聴取する。問診から抗菌薬アレルギーを否定できない場合は、皮膚テストや *in vitro* 検査を行い、それらが陰性の場合、必要に応じて薬剤誘発試験を行う。本講演では、実際の抗菌薬アレルギー評価の流れについて概説する。また、抗菌薬アレルギー疑いをもつ妊婦に対する当センターの取り組みについても触れたい。

シンポジウム 1 COVID-19 流行と小児感染症への影響

1. 小児 COVID-19 の特徴（罹患後症状を含めて）

芝田 明和^{1,2}, 堀越 裕歩^{1,2}

¹東京都立小児総合医療センター総合診療部感染症科・免疫科

²東京都立小児総合医療センター小児感染症センター

コロナウイルス感染症 2019 (COVID-19) の流行初期は、小児は COVID-19 に罹患しにくいまたは軽症といわれていた。2021 年夏のデルタ株流行期以降は世界だけでなく日本においても小児の感染者数が増え、重症例の報告も増えていった。小児 COVID-19 はオミクロン株流行後に様々な有症状患者の割合が増加したと報告されている。有意に増加した症状は、発熱、乾性咳嗽、犬吠様咳嗽、咽頭痛、喘鳴、倦怠感、筋肉痛、関節痛、頭痛、けいれん、腹痛、悪心・嘔吐である。2022 年に入ると、けいれん、急性脳症、クルーズ症候群を呈する小児重症患者が増え、死亡例も増加した。死亡にいたる経緯としては、急性脳症などの中枢神経系の異常が多く、発症から死亡までの日数は1週間未満が7割を占めていた。成人の COVID-19 は発症から7~10日目に重症化することが典型的な経過であり、成人と小児の重症例の経過は異なる。

小児 COVID-19 に関連する特徴的な疾患として、小児多系統炎症性症候群 (MIS-C) がある。典型的な MIS-C は COVID-19 罹患から2~6週間後に毒素性ショック症候群様または川崎病様の、多臓器にわたる強い炎症を起こす疾患である。欧米からの報告が多い。罹患年齢の中央値が8歳であり、川崎病より高い年齢層に発症する。小児救急

診療においてショックなどの重症児を診たときに MIS-C を鑑別にあげる必要がある。

パンデミック中の小児医療を逼迫させた要因の一つに濃厚接触者の入院があった。両親が COVID-19 に罹患し児の養育ができず、児は濃厚接触者であり祖父母などに預けることもできず、一時保護委託という形で入院となっていた。この児は、陽性患者ではないためコホートできずに、個室管理となり病床を逼迫させた。また、パンデミック中は多くの医療機関が面会不可としていたが、小児領域においては面会・付き添い制限による子どもたちへの心理的負担が大きいことに注意が必要である。当院は時間や人数などの制限をしながら、面会の中止はせずに運用した。

小児における COVID-19 の罹患後症状 (Long COVID) は、成人と比較し頻度は低いとされているが、成人同様日常生活への影響は大きい。当院に罹患後症状を主訴に受診した児の中には、気管支喘息発作や鉄欠乏性貧血といった Long COVID ではない最終診断となった児もいた。このような治療可能な疾患を見逃さないことが重要である。また Long COVID の多くは時間経過とともに改善すると報告されており、そのような見通しを伝え、本人・家族の不安に寄り添うことを行っている。

本講演では、当院の経験を紹介しながら小児 COVID-19 の特徴、小児特有の問題点を共有したい。

2. COVID-19 流行後の小児ウイルス感染症の状況

津川 毅

札幌医科大学医学部小児科学講座

COVID-19 パンデミックに対する感染対策の徹底により、2020 年は COVID-19 以外の多くの感染症が減少した。今回、COVID-19 流行前後における小児ウイルス感染症の変化について、感染症サーベイランスに加え、我々の疫学データを用いて概説する。

【感染症サーベイランス】感染症発生動向調査 感染症週報 (IDWR) より、今回は 5 類感染症の以下のウイルスについて述べる。

(1) RS ウイルス：COVID-19 流行前の 2018~2019 年は 37 週頃をピークに 27~45 週に流行していたが、2020 年は流行を認めなかった。2021 年以降は毎年流行し、ピークも早まった (27 週頃)。

(2) インフルエンザ：COVID-19 流行前は 3~9 週頃をピークに 15~50 週に流行していたが、緊急事態宣言 (2020 年 4 月) 以降は激減した。2021~2022 年は流行を認めなかったが、2023 年には通常の流行期 (1~15 週) と 35~48 週に 2 峰性の流行を認め、2024 年は 22 週までにおいて通常の流行期に 1/2 程度の流行を認めている。

(3) ロタウイルス胃腸炎：COVID-19 流行前は 7~25 週に流行のピークを認めていたが、2020 年 8 週以降は激減した。定点あたりの年間報告数では、COVID-19 流行前の

平均 9.28 (2014~2019 年) から、0.19~0.52 (2020~2024 年 22 週まで) と大きく減少した。

【北海道小児感染症サーベイランス】札幌医大小児科と関連病院 18 施設における COVID-19 流行前後 (2019 年 27 週~2024 年 22 週) の感染症入院サーベイランスの中で、上記の調査項目にない以下のウイルスについて述べる。

(1) ヒトメタニューモウイルス：COVID-19 対策として行われた学校閉鎖 (2020 年 2 月 28 日~5 月 31 日) 以降の報告数は激減したが、2022 年は 32~48 週、2023 年は 28~44 週に流行し、2024 年は 2020 年同時期と同等の流行を認めている。COVID-19 流行前後で年齢は 1 歳未満が減少 (26→18%) し、3~6 歳が増加 (24→37%) した。

(2) ノロウイルス胃腸炎：学校閉鎖以降の報告数は激減したが、2021 年の 20 週頃をピークに 4~32 週に流行を認め、2022~2024 年も毎年流行を認めている。COVID-19 流行前後で年齢は 1 歳未満が減少 (25→16%) し、3~6 歳が増加 (16→27%) した。

【まとめ】COVID-19 パンデミック前後の主な小児ウイルス性の呼吸器・消化管感染症の疫学は、2020 年は報告数が大きく減少したが、2021 年はノロウイルス胃腸炎、RS ウイルスが流行し、2022 年はヒトメタニューモウイルス、2023 年はインフルエンザの流行を認めた。一方で、ロタウイルス胃腸炎の報告数は非常に低いレベルに留まっており、2020 年 10 月のロタウイルスワクチン定期接種化の影響の可能性も示唆される。

3. COVID-19 流行後の小児細菌感染症の状況

大竹 正悟^{1,2}

¹国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース

²神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

2019 年 12 月に新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が流行して以降、しばしば「今年の冬はインフルエンザが流行しますか？」という質問や「次に流行する感染症は何ですか？」という質問を受けるようになった。新興感染症の流行という未曾有の自体により医療者はもちろん患者側も微生物の流行状況に関心が高まった結果と考えられる。そして COVID-19 流行に対峙するため実施されたユニバーサlmask 等の感染対策強化が緩和された後、これまでとは異なる時期に飛沫感染するウイルス感染症が流行したことも記憶に新しい。具体的には 2023 年 5 月にインフルエンザウイルス感染症の集団感染が発生し、10~11 月には過去 10 年間で最も多く咽頭結膜熱の症例が届け出られた。

そしてこのような傾向はウイルス感染症だけではなく細菌感染症にも認めている。国立感染症研究所が毎週公開している感染症発生動向調査の報告によると、全数把握疾患である劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) の年別累計届出数は 2024 年 6 月時点で現在の集計方法となった 1999 年以降で最多となった。これらは成人症例も含まれ

ているが、全国の小児科定点医療機関から届け出られるA群溶血性レンサ球菌（GAS）咽頭炎の定点あたり届出数も2023年11月以降、過去10年間で最多が続いている。

海外諸国においてもCOVID-19流行後の細菌感染症の発生動向は注目されている。上述したGASに関しては、2022年末から2023年初めに英国をはじめとした欧州地域で小児での侵襲性GAS感染症の増加が報告され、特に発赤毒素の産生量が多く伝播性も高いとされるM1UK系統株が多く検出された。また、コロナ禍では減少していたその他の侵襲性感染症（肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌）がコロナ禍以前の状況に戻り、特に侵襲性髄膜炎菌感染症についてはCOVID-19流行前よりも多く発生していると報告した国もある。

一方で、このような発生動向の変化は継続的なサーベイランスを実施しているからこそ探知できる。例えばGAS感染症について諸外国では侵襲性GAS感染症のサーベイランスが行われているが、本邦の感染症発生動向調査ではSTSSおよびGAS咽頭炎の推移のみを把握することができる。このようなサーベイランスの重要性も含めCOVID-19流行後の小児細菌感染症の状況について概説する。

4. COVID-19 流行後の小児感染症予防—ワクチン接種の最近の話題—

庄司 健介

国立成育医療研究センター感染症科

新型コロナウイルス（COVID-19）は全世界で猛威を振るったが、COVID-19ワクチンの登場により、その死亡率は大きく低下した。小児においても感染または重症化を防ぐ効果が多数報告されているが、そもそもの重症度が成人に比べて低いこともあり、成人ほどは普及しておらず、接種率は低いままの現状がある。また、COVID-19流行下において、他の感染症に対する予防接種の接種率が低下したことが、世界的にも、本邦でも報告されており、大きな問題となっている。本邦におけるCOVID-19は2023年5月に5類感染症に移行し、国としても通常医療の枠組みで診療する方針となっている。そんな中、小児感染症予防に関連する、ワクチンについて最近いくつかの新しい話題がある。一つは妊婦用RSウイルスワクチンである。RSウイルスは小児にとってその患者数、重症度から最も重要なウイルスの一つといえる。本邦においては年間2歳未満の12万～14万人がRSウイルス感染症に罹患し、約3万人が入院しているとされている。これまで小児を対象としたRSウイルスワクチンの開発は成功しておらず、その予防はRSウイルス感染症の重症化リスクが高い患者に対するモノクローナル抗体製剤のみであった。しかしながら、モノクローナル抗体製剤は非常に高価であること、RSウイルス感染症が重症化するのは基礎疾患のある児に限らないことから、幅広く使用可能な予防方法の実用化が待たれていた。妊婦用RSウイルスワクチンは妊婦に接種することで、妊婦の

体内で産生されたRSウイルス抗体が胎盤を通して胎児に移行し、出生後の赤ちゃんをRSウイルスから守るもので、高い感染または重症化予防効果が報告されている。本邦では2024年5月末から一般販売開始となっており、今後のRSウイルス感染予防策の一つとして期待されている。その他にも、小児の菌血症・髄膜炎の原因菌として重要な肺炎球菌に対するワクチンとしてこれまで13価結合型肺炎球菌ワクチンが使用されてきたが、さらに多くの血清型をカバー可能な15価結合型肺炎球菌ワクチンが一般発売された。また、20価結合型肺炎球菌ワクチンもすでに製造販売承認が取得されており今後使用可能となる見込みで、Serotype replacement（血清型置換：ワクチンでカバーされない血清型による感染症が増えてしまう現象）により増えた血清型に対する対応として期待されている。他にもこれまでの4種混合ワクチンにHibを加えた5種混合がすでに利用可能となったことや、MRワクチンにMumpsを加えたMMRワクチンが承認販売申請され、今後利用可能になる可能性があるなど、小児感染症のさらなる予防に寄与することが期待されているワクチンがいくつかある。本シンポジウムではこれらの新規ワクチンの情報を整理し、今後の小児感染症予防について参加者の皆様と考えていきたい。

シンポジウム2 性感染症の予防・診断・治療のUp to Date

1. 産婦人科における感染症予防の啓発—特にHPV、梅毒、COVID-19に焦点を当てて 早川 智¹、相澤（小峯） 志保子²、高田 和秀²、福田 充³

¹ 日本大学総合科学研究所

² 日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

³ 日本大学危機管理学部

19世紀後半から20世紀半ばにかけて、多くの感染症が抗微生物薬とワクチンによってコントロールできるものと考えられた。しかしHIVから現在のCOVID-19まで多くの新興感染症の出現に加えて、梅毒のような再興感染症さらに淋菌感染症にみられるような抗菌薬耐性が問題となっている。産婦人科では妊婦や将来妊娠する可能性のある女性を対象とするため、妊娠能の維持や母子感染の予防が非常に重要な課題である。感染症の一次予防としてワクチンが有効であることは論を俟たないが、わが国ではHPVワクチンの副反応問題が因果関係の調査や疫学的検討が十分になされる前にマスコミによって取り上げられ、接種勧奨停止が行われた。その結果諸外国に比較して未だに接種率は低く、妊娠年齢における子宮頸がん患者数は減少していない。COVID-19ではこの事実の反省から産婦人科や感染症関係の学会、厚生省、そして大手新聞社やテレビ局が積極的な予防接種推進を行ったため、わが国の妊婦死亡はな

く児への感染や流産、死産は諸外国に比較して極めて少ない。予防接種忌避の背景を調べると社会経済的に豊かでなく、高等教育を受ける機会のない女性がSNSや仲間内の情報に大きく依存していることが判明した。あらゆる感染症に対する国民の啓発は国家の安全にかかわるが、女性の妊娠能を維持し、また母子感染を防ぐことは少子高齢化時代に極めて重要である。直接生命には関わらないが不妊の原因となるクラミジアや淋菌感染症、患者のQOLに関わるトリコモナスや細菌性陰症なども予防と感染対策を含む性教育の在り方が重要である。治療面においては、妊婦のHIV感染症は妊婦の全例検査と陽性者のART、選択的帝王切開、児の人工栄養とAZT早期投与ではほぼ完全にコントロールできるようになった。梅毒も筋注ペニシリンの認可による治療が一般化した。ペニシリンアレルギーの妊婦では従来使用されてきたマクロライド系が耐性となっているために治療に難渋することがある。淋菌感染症は少し前まではアジスロマイシンがクラミジアと両方を同時にカバーするために頻用されてきたが耐性化が進んでいる。一方では原因菌不明の「慢性子宮内膜炎」に対し、広域性抗菌薬の長期投与が行われるなど薬剤耐性誘導予防の点から不適切な診療も散見される。生命予後に関係しないため従来、重視されてこなかった細菌性陰症については腔内細菌叢が子宮頸部におけるHPV発がんに関与すること、さらに腔と子宮内細菌叢と関連があり不妊不育との関連があることから抗菌薬治療に加えてプロバイオティクス治療の可能性がある。産婦人科領域における患者と医療者双方の問題認識と啓発について概説する。

2. 性的マイノリティを主な対象とする診療所におけるHIV/STIsの現状

井戸田 一郎

しらかば診療所

当院はゲイ・バイセクシュアル男性（MSM：men who have sex with men）やレズビアン女性、トランスジェンダーを含む性的少数者を主な対象としたクリニックである。2017年までに当院を受診した患者5,030人のうち、46.4%がMSM、20.8%がHIV陽性者であり、特徴的な患者層を持つ医療機関である。

本シンポジウムでは、当院におけるHIV及び性感染症診療の実態を紹介する。

【HIV】当院はエイズ拠点病院のサテライトとして機能しており、2023年末までに、1,152人のHIV陽性者がHIVの治療目的に当院を受診した。診療所においてHIV診療を実施する場合、1. 抗HIV薬の配備 2. 複雑な医療助成制度への対応 3. 病診連携が課題となる。

HIV感染症の予後の改善に伴い、患者の高齢化は急速に進んでおり、悪性腫瘍及びライフスタイルに関連する代謝疾患や脳心血管障害、HIV関連認知機能障害に対する警戒、ニコチンや覚醒剤を含む物質関連障害への対応は新

興の課題である。

【性感染症診療】HIV陽性MSMが当院の患者層の多くを占め、梅毒を始めとする性感染症診療は、当院の診療の柱の一つである。2022年より主にMSMにおいてmpoxの流行が始まり、梅毒や性器ヘルペスとの鑑別に苦慮している。当院において、2023年1月から2024年1月に16人のmpox症例を診断した。同時期に報告された全国のmpox報告数の6.7%を占める。流行中、NPOとの協働による当事者への情報提供や、SNSを用いた情報発信に努めた。

3. 泌尿器科領域で扱う性感染症の現状、その啓発や予防について

桧山 佳樹, 西山 直隆, 北村 寛

富山大学腎泌尿器科学講座

泌尿器科で扱う性感染症は主に淋菌、クラミジア、マイコプラズマによる尿道炎や梅毒があげられる。それらの現状や問題点を解説し、啓発や予防方法について考察していく。

淋菌・クラミジア尿道炎の報告数の年次推移はCOVID-19蔓延による経済活動の停滞期間も含め、全国的にはほぼ横ばい（から軽度上昇傾向）である。淋菌・クラミジアによる子宮頸管炎は女性不妊や骨盤疼痛症候群の原因だけではなく、新生児への感染・不育も懸念される。また、2022年6月からは腔トリコモナス及びマイコプラズマ・ジェニタリウム同時核酸検出が保険適応となった。さらには、マイコプラズマ・ジェニタリウムや淋菌の薬剤耐性化が世界的な問題となっている。そのため、泌尿器科医として尿道炎の正確な診断・治療を行うために、最新の知見を有することが重要である。

梅毒の報告数は上昇傾向にある。神経梅毒や新生児梅毒の患者数の増加も懸念され、社会的な問題となっている。特異的な所見が乏しく、臨床現場では疑うことが重要である。しかも、診断は梅毒抗体検査によるため、経験や知識を要する場合もある。

このような背景の中、泌尿器科医の中でも、勤務する病院・診療所の規模や地域によって経験や知識に差がある。正確な知識を周知させることにより適切な診断や治療を提供でき、結果的に罹患数の低下につながるものと考えられる。そのために、現状を把握し啓発活動や教育の場を設けることが、重要である。

4. ドキシサイクリンを用いた性感染症の予防、HIV-PrEPセックスワーカーやMSMの性感染症の現状

塩尻 大輔^{1,2}

¹ パーソナルヘルスクリニック

² 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
生殖年齢の女性が性感染症に感染した場合、不妊症や、

母子感染による次世代への影響が生じうる。特に女性性産業従事者は、性感染症ハイリスク群であり、性感染症の予防介入に大きな意義があると考えられる。HIV 陽性の MSM (Men who have sex with men) において、ドキシサイクリン曝露前予防投与 (Doxy-PrEP) で梅毒、淋菌、クラミジアのいずれかの性感染症に感染するリスクを 73% 減らしたという研究はあるが、性感染症ハイリスク群の女性における抗菌薬投与による性感染症予防を検討したエビデンスは乏しい。当院では 2022 年 10 月から女性性産業従事者に対し性感染症予防としてドキシサイクリン 100 mg の連日内服を希望する方に処方を開始した。

本学会では女性性産業従事者における Doxy-PrEP の性感染症予防により、STI (淋菌感染症、クラミジア感染症、梅毒) の発症率が低減したかの調査と、安全性の評価を発表する。当院の診療記録より被験者背景 (人口統計学情報: 年齢、性別、人種、CSW の有無)、その他既往歴、常用薬、HIV-PrEP の有無を確認し、臨床検査として淋菌感染症、クラミジア感染症、梅毒、その他性感染症の検査と結果を確認。また、安全性の確認のため、頻度の高い副作用の発現率の比較を行う。本学会までのデータを集計し学会にて発表予定。

シンポジウム 3 HIV 感染症の現代の課題と将来展望

1. HIV 治療薬の現状

吉村 幸浩

横浜市立市民病院感染症内科

1980 年代から 1990 年代前半においては、HIV 感染症の治療は 1 剤または 2 剤の核酸逆転写酵素阻害薬によるものが主流だった。この治療は一定の抗ウイルス効果を示し、AIDS への進行を遅らせることができたが、薬剤耐性獲得や副作用が大きな問題であった。1990 年代後半に 1 つのキードラッグと 2 つのバックボーン薬を組み合わせた 3 剤による Highly active antiretroviral therapy が導入され、HIV 感染者のウイルス抑制が達成されるようになった。これに伴って HIV 感染者の死亡率は低下したが、副作用や薬剤耐性、内服のしにくさなどが問題として残った。2000 年代後半に入ってインテグラーゼ阻害剤がキードラッグに加わり、さらには既存クラスの薬剤改良が進み、2010 年代にはそれらの問題も改善されていった。その結果、HIV 感染者は非感染者に匹敵する長期生存が可能となり、治療の目標は「生活の質」へと変化した。また長期療養に伴う「コスト」の問題も取り上げられるようになった。2024 年現在、HIV 治療薬は、抗ウイルス効果は維持しながら内服の負担や副作用、コスト、感染者および社会の負担をどこまで減らすべく作られている。具体的には、これまで主流であった 3 剤から 2 剤への薬剤数の減少や持続性の注射薬のみによる治療、薬剤パッケージの改善などが行われている。しかし、現在の治療薬には課題も多く残っている。

最も大きな問題は、治療薬を中止すると HIV が再増殖することである。機能的治癒を達成するには、潜伏感染細胞の HIV を排除させる必要があるが、現在の治療薬ではこれが困難である。また慢性炎症に伴う動脈硬化や悪性腫瘍、薬剤の長期曝露による副作用の問題も小さくない。さらには世界中でスティグマや偏見が HIV 感染者の生活に負担となり、メンタル面の異常を抱えている者も多い。感染者ひとりひとりについてこれらの問題を吟味し、HIV 治療薬の選択および全人的ケアを行う必要がある。

2. 長期療養における合併症の現代の課題とその対策

関谷 綾子

がん感染症センター都立駒込病院

ART (抗 HIV 薬) の飛躍的な進歩によって、HIV 陽性者はより長い生存期間を享受できるようになった。そして HIV 陽性者の高齢化から、心血管疾患、糖尿病、脂質異常症、CKD、がんなどが複数顕在化してきている。心血管疾患は、HIV 陽性者では非 HIV の方よりもリスクが増加しており、特に脂質異常症や炎症の影響が大きいと指摘されている。また近年、報告された「REPRIEVE 試験」では、CVD リスクが低～中等度の 40～75 歳の ART 内服中の HIV 陽性者において、ピタバスタチンはプラセボと比較し、追跡期間中央値 5.1 年で主要な心血管イベントのリスクを低下させることが示された。そして DHHS のガイドラインではスタチンを考慮した内容に変更されている。糖尿病は、アジア人は白人に比し体重増加の影響が発症に強く関連する事が知られている。また HIV 感染との関連性も指摘されており、インスリン抵抗性の可能性や海外では一部の ART による体重増加がリスク因子とされている。糖尿病管理の重要性は高く、糖尿病性腎症から透析にいたらないためのアプローチが必要である。しかし血糖コントロールや生活習慣の改善が欠かせない一方で、多忙な働き盛りの男性への生活習慣の介入は容易ではないケースも存在する。腎機能障害は、加齢に伴って増悪し TDF を始めとする一部の ART が腎機能に悪影響を与える可能性が考えられる。様々な理由で透析導入が必要となるが、透析の受け入れ施設がどの程度あるかが HIV 陽性者の生活の質に影響を与える事となる。また高齢化に伴い、最近では ADM (AIDS 指標悪性腫瘍 (AIDS-Defining Malignancies)) 以外の NADM (非 AIDS 指標悪性腫瘍 (Non-AIDS-defining Malignancies)) の罹患が増加し、非 HIV 陽性者に比し多いことも知られている。早期発見・早期治療に加え、いざという時の為の長期療養の中で包括的な地域医療のサポート体制が課題となる。生活習慣病やがんに対する包括的なケアは、早い段階でのリスク評価と効果的な治療介入が必要で、最新のエビデンスに基づいたアプローチ、個別の患者ニーズに合わせた対策が不可欠であり喫緊の課題と考えられる。当院では他のエイズ拠点病院と比し高齢

の HIV 陽性者の方が多いため、ケースを提示しつつ合併症の課題を浮き彫りにしたいと考えている。

3. 今後の HIV 診療における Patient Empowerment

吉野 友祐

帝京大学医学部微生物学講座

HIV 診療は、治療薬の大幅な進歩により、体内のウイルス増殖の抑制及び免疫能の回復のみならず、健康関連 QOL の向上など、全人的な医療の提供が求められるようになってきている。UNAIDS は、2020 年までに到達すべき目標として (1) 感染者の 90% 以上が診断を受け感染を自覚すること (診断率) (2) 診断を受けた感染者の 90% 以上が治療を受けること (治療率) (3) 治療中の感染者の 90% 以上で血中ウイルス量を抑制すること (ウイルス抑制率) とするいわゆる「90-90-90」を掲げた。2020 年を過ぎ、次に 2025 年エイズターゲットを提唱したが、その目標には、先に述べた 90-90-90 を 95-95-95 に引き上げるとともに、統合的なアプローチとして「HIV 陽性者及び HIV のリスクに晒されている人の 90% が、人々を中心に据え、それぞれの事情に合わせた包括的なサービスに繋がれるようにする」といった、いわゆる Person centered care の実践を目標に掲げるにいたっている。

この Person centered care を実践するにはどのようなアプローチが必要か。その一つがいわゆる「Patient empowerment」と考えられる。Patient empowerment とは自分の病気を医療者任せにせず、自分事として受け止め、いろいろな知識を習得したり、医療者と十分なコミュニケーションを通じて信頼関係を築き、人生を前向きに生きようとする患者の姿勢を指す。実際に、近年では癌患者の診療において、重要視されてきているが、先に述べたとおり、HIV 感染症もまた、その治療の進歩により状況が変わり、同様の点が求められるようになった。

本シンポジウムでは、People living with HIV (PLWH) が現在置かれている状況、これから Patient empowerment がなぜ重要になるのか、そして我々 Health care provider がどのようにしてこの patient empowerment をサポートできるのかについて、経験を交えつつ、紹介したいと考えている。

4. HIV の根治に向けた研究はどこまで進んでいるか

武内 寛明^{1,2}

¹東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科ハイリスク感染症研究マネジメント学分野

²東京医科歯科大学 TMDU 感染症センター (TCIDEA)

HIV 感染症が世界に出現して 40 年が経過した今、cART の進歩によって治療効果が大きく改善したため、HIV 感染者は治療を続ける限り非感染者とほぼ同等の QOL (qual-

ity of life) と平均余命を持つまでになった。エイズ終結に向けた具体的な改善策として、HIV 感染は持続しているものの cART を中断しても長期間にわたり HIV 増殖抑制状態 (HIV 機能的治癒) を持続させるための取り組みが行われているが、cART は HIV 感染増殖伝播環境下においてのみ有効であり、体内から HIV リザーバーを排除する方法として必ずしも効果的ではないことが明らかとなっている。これらのことから、HIV 感染症の根治には、HIV リザーバーの主体となる潜伏感染細胞 (潜伏 HIV リザーバー) の除去が必須と考えられている。潜伏 HIV リザーバー排除に向けた具体的な方策として、潜伏感染再活性化剤 (Latency-Reversing Agents: LRAs) を用いたウイルス再活性化による排除戦略が試みられている。しかしながら、現存の LRAs では HIV 機能的治癒につながる明らかな効果が得られていない。このような新しい治療戦略をもってしても HIV リザーバーの除去が困難な理由として、HIV リザーバーを形成する潜伏感染細胞の質的特性が大きく異なること (HIV リザーバーの不均一性)、さらにはその大部分が、治療のより困難な生体深部の組織 (リンパ節など) に存在していることが挙げられる。また HIV 診療においては、cART 治療下において体内に残存している HIV リザーバーを測定し比較する必要性が挙げられる。本講演では、(1) HIV 根治に向けた潜伏 HIV リザーバー排除研究の進捗状況、(2) リザーバー評価系開発研究の現状、について論じ、HIV 根治への課題を整理したい。

シンポジウム 4 次世代シーケンサーを用いた感染症診療と感染対策

1. 微生物検査における次世代シーケンサ (next-generation sequencer, NGS) 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 (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。

NGS の特長は、従来法と比較して格段にスループットが高く得られるデータ量が桁違いに多いこと、および事前想定による制約が小さく網羅性が高いことが挙げられる。微生物ゲノム解析を行う場合、従来は対象遺伝子を個別に増幅して塩基配列を得ていたところ、NGS では一旦ドラフト全ゲノム配列を取得した上で関心遺伝子を網羅的に検証することが可能である。また、培養に依存しない遺伝子検査の特長は NGS についても当てはまる上、NGS の網羅性は微生物種の制約も超えることができる。NGS は細菌、

ウイルス、真菌などの各種の微生物ゲノム解析に活用できるほか、事前想定を超えた感染症の原因微生物の同定も期待される。

感染症原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 (1) 標的変異・保護、(2) 菌体内薬剤濃度の低下、(3) 薬剤分解・修飾に大別され、耐性化機序には、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、より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・解明し薬剤耐性菌を根本的に制御するために不可欠な知見となる。

反面、NGS 活用の難しさの要因には、生成される大量のリードや公共データベース上の遺伝情報のハンドリングにバイオインフォマティクスのノウハウを要することが挙げられる。結果の正しい解釈の確立には従来法との丁寧な比較検証の蓄積が不可欠である。

本演題では、NGS が将来の微生物検査にどのように活用されるかについて展望できればと考える。

2. 次世代シーケンサーを用いた感染症原因微生物の同定

酒井 純

埼玉医科大学保健医療学部臨床検査学科

臨床現場における感染症診断は、検体採取後に培養・薬剤感受性検査を行うことで原因微生物を同定することが基本となっている。しかし、培養検査は菌種同定までにタイムラグがあり、迅速診断が必要な感染症の症例では懸念が残る。また培養困難な菌種では、PCR 法や LAMP 法などの遺伝子検出法を用いた迅速診断が可能だが、薬剤感受性の判定は困難である。このため、臨床現場で実施可能かつ迅速に病原体同定と薬剤感受性を判定可能な検査法が求められている。近年、様々な次世代シーケンサーが開発され、感染症症例での微生物診断に応用可能か検証されており、今回微生物同定・薬剤耐性遺伝子の検出に関して次世代

シーケンスの持つ可能性とその応用例に関して解説する。

次世代シーケンサーの一例として、ナノポア型シーケンサー MinION™ (Oxford nanopore technologies co., UK) が原因微生物診断に応用可能か分析した報告がある。MinION™ は従来の大型機器を用いたシーケンサーと異なり、小型の MinION™ フローセルをノート型 PC に直接接続してシーケンス解析を可能にする技術である。血流感染症の原因微生物を MinION™ シーケンスで判定した研究では、血液培養ボトル中の微生物ゲノム DNA を精製・バーコード付加した後、溶液を MinION™ フローセルに滴下し、PC 内の解析ソフトを用いて既存微生物ゲノムデータから最も相同性の高い菌種を同定した。結果を既存の菌種同定法と比較したところ、グラム陽性菌の検出率・一致率は低い傾向があったが、グラム陰性菌は MALDI-TOF MS・16S rRNA シーケンスの結果と 100% 一致した。

また、本解析法は菌種同定に加えて薬剤耐性関連遺伝子も検出可能であることから、薬剤感受性の推定に有用か検証された。ESBL 関連遺伝子は菌種同定に併せて判定できず、従来法の Disk 法での ESBL 判定結果と一致したことから、ESBL 予測目的でも応用できる検査法と考えられた。一方、薬剤感受性関連遺伝子上の点突然変異でも薬剤耐性を獲得しうるマクロライド系・フルオロキノロン系抗菌薬等の耐性化判定は困難であった。よって、耐性遺伝子の存在が直接薬剤耐性化に結びつく場合は MinION™ シーケンスで耐性化を予測可能であるが、塩基配列変異による耐性獲得の予測は、追加技術の導入や他検査系の確立が必要と考えられた。

本方法は血液培養ボトル陽性時点から 6 時間以内で同定結果が判定可能であったこと、グラム陰性菌の同定能が良好であったこと、一部ではあるが薬剤感受性関連遺伝子を検出することで薬剤耐性化の獲得を予想できたことから、次世代シーケンスを用いた微生物同定は、臨床現場における新たな検査法として感染症症例への迅速な診断と適正抗菌薬の決定に寄与しうると考えられた。

3. 呼吸器感染症における NGS の活用

南宮 湖

慶應義塾大学医学部感染症学教室

ゲノム解析技術の進展に伴い、呼吸器感染症分野において治療戦略の個別化及び病態の理解が進むことが期待される。従来の培養法や PCR 法と比較して、次世代シーケンサー (NGS) は微生物の同定とその遺伝子特性の解析において迅速かつ包括的な診断が可能となる。特に、NGS は多剤耐性菌の検出や新興感染症の早期発見に有効であり、治療方針の迅速な決定に寄与するポテンシャルを有する。一方、その結果の解釈やコストの観点から実臨床への応用・実践のためには越えなければいけない問題点も多い。

NGS 以外に呼吸器感染症における遺伝子診断の活用として、病原細菌やウイルス、真菌やその薬剤耐性などを網

羅的に検査する多項目パネル検査の登場が挙げられる。特に2017年に細菌核酸・薬剤耐性遺伝子検査が保険収載されたことを契機に、フィルムアレイ等の診断モダリティが急速に臨床現場に普及してきている。将来的には、このような多項目パネル検査とNGSを組み合わせるような診断戦略が考え得る。

演者はCOVID-19の重症化因子・疾患感受性遺伝子を探索すべく、パンデミック初期から、COVID-19患者さんの血液検体と臨床データの集積を開始し、6,500例以上を集積し、生体試料を併せ持つアジアで最大のコホートとなった。一方で、このコホートにおいて呼吸器検体を収集できなかったという反省点が残った。現在、ネクストパンデミックを見据えて、呼吸器感染症の宿主検体だけでなく、呼吸器検体を収集し、多項目パネル検査とNGSを組み合わせることで、臨床現場にその結果をフィードバックするコホートを準備中であり、この研究計画に関してもその一端を紹介したい。

本講演を通じて、NGSがもたらす新たな診断・治療の可能性と、今後の展望について議論したい。

4. 感染対策におけるNGSの活用

馬場 啓聡

東北大学病院総合感染症科

2005年に登場した、DNA/RNAの塩基配列を高速且つ大量に解読するための技術である次世代シーケンサー(Next-generation sequencer: NGS)は、従来法であるサンガー法の数千倍から数万倍に当たる、数千万から数十億塩基対の解読が一度に可能であり、それまで困難であった全ゲノム塩基配列解析を現実のものとした。NGSは、その桁違いのシーケンス量と網羅性から、生物学や医学の研究においては今や必要不可欠なツールとなった一方、急速な技術革新による高速化・低コスト化・高精度化によって臨床応用も進んでおり、医療の多くの分野で革新をもたらしている。感染症領域においても、原因微生物の検出・同定や、病原性・薬剤耐性の評価など、感染症の診断・治療に大きく寄与する一方、分子系統解析による感染源及び伝播経路の推定やアウトブレイク評価など、感染対策・感染制御の領域においても応用が進められている。

本講演では、NGSの感染対策・感染制御における実際の応用例として、腸管出血性大腸菌や*Listeria monocytogenes*の病原性評価や感染伝播経路の推定、超多剤耐性緑膿菌や*Serratia marcescens*の院内伝播防止を目的とした分子疫学研究をはじめ、NGSに基づくメタゲノム解析法の下水疫学への応用など、演者がこれまで実際に携わってきた取り組みについて紹介するとともに、NGSの感染対策・感染制御への応用についての現状と課題、そして今後の展望について考察する。

シンポジウム5 ASTラウンドをステップアップするために

1. 大学病院におけるASTラウンドのステップアップ～薬剤師から～

吉田 博昭

杏林大学医学部付属病院感染制御部

2018年度診療報酬改定で抗菌薬適正使用支援加算(100点)が新設されて早6年が経った。加算新設後、各施設で抗菌薬適正使用支援チーム(AST)が組織され、2018年7月の時点で、1,000を超える医療機関で加算の届出がされている。

現在の診療報酬上では、抗菌薬適正使用支援加算という名称自体はなくなったものの、感染対策向上加算1の要件として盛り込まれており、さらにその要件は2018年度の抗菌薬適正使用支援加算の時点から変更されていない。

ASTの役割については、診療報酬で明記されている6つ(早期モニタリングとフィードバック、検査利用の適正化、適正使用に係る評価、適正使用の教育・啓発、院内採用抗菌薬の見直し、他の医療機関からの相談応需)に加えて、実践用のガイダンスとして8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会から「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス」が、SHEA/IDSAから「SHEA/IDSA Clinical Practice Guidelines for Implementing an Antibiotic Stewardship Program」が、米国CDCから「The Core Element of Hospital Antibiotic Stewardship Program: 2019」等が出ているが、実際のAST運用方法は各医療機関に一任されている現状であると認識している。そのため、各医療機関は自施設のASTについて評価が行いにくい状況となっていることが推察でき、さらにその状況は業務のマンネリ化を招く恐れがあるのではと懸念している。

本シンポジウムではそのような状況を打開すべく、大学病院の薬剤師という立場からASTラウンドのステップアップについて議論したい。

2. 市中病院におけるASTラウンドのステップアップ～薬剤師から～

血液培養陽性患者に対する薬剤師主体の積極的なAST介入と成果

遠藤 愛樹¹、中根 優¹、石部 大紀¹、浅川 大樹¹、城戸 信二²、藤森 賢¹、高取 美香¹、夏目 康行¹、三河 貴裕¹

¹山梨県立中央病院

²愛媛県立南宇和病院

オニールレポートによると、2050年の薬剤耐性菌による世界での死亡者数は1,000万人を超えると推計されている。限られた抗菌薬を適正使用することで、耐性菌を増やさず感染症患者を治療することが求められている。WHO

の薬剤耐性に関する提言を基に、各国では薬剤耐性菌対応と抗菌薬適正使用に関するガイドラインが作成された。日本でも 2018 年度より抗菌薬適正使用支援加算が始まり、AST による感染症治療への取り組みが活発化している。

山梨県立中央病院は、約 650 床の高度急性期基幹病院であり、2019 年度より AST を立ち上げ、薬剤師主体で広域抗菌薬スクリーニングと血液培養陽性患者へのアクティブコンサルテーションを開始した。具体的には血液培養陽性例を微生物検査室より報告いただき、より良い抗菌薬選択が可能と考えられるケースのみ、主科医師へ抗菌薬の推奨を行った。また医師、看護師、検査技師を含む AST 活動は、週 1 回のカンファレンスで AST 医師へ報告し、更なるサポートが必要と判断した場合、医師を交えたチームとして主科医師と治療方法を検討した。しかしこの方法では多くの患者のフォローや適正な治療期間、必要な処置等に関わることができておらず、感染症治療は主科医師の技量に依存していた。

2022 年度より血液培養陽性例を中心に、AST として感染症診療そのものをサポートする形態へ変更した。血液培養陽性の報告を受けた後、薬剤師によるカルテレビューを行い、診療サポートが必要と判断した症例に対して、主科医師へ抗菌薬選択のアドバイスと共に、併診の許可をいただいた。次に薬剤師から AST 所属の医師、看護師へ連絡し、ベッドサイドにて患者診察を行った。感染源の特定(診断)、抗菌薬推奨に加えて、必要な検査、処置等も提案し、患者の感染症治療が安定するまで併診を行った。

2022 年度から変更した AST 活動による患者への影響について検討するため、前後比較研究を行った。2021 年度及び 2022 年度に入院で治療を要した血液培養陽性症例を対象とした。Primary endpoint は各期間での AST 介入例と非介入例での 28 日死亡とし、交絡因子について統計学的に解析した。2021 年の全症例数は 322 例、非介入例の 28 日死亡率は 20.9% に対し介入例は 21.4% と差はなかった。一方、2022 年度の全症例数は 450 例で、非介入例の 28 日死亡率は 25.1% に対して介入例は 16.7% と明らかに減少した。統計解析の結果、診断や治療に深く関わる AST 関与群では、28 日死亡が有意に減少した。本シンポジウムでは、この結果に影響を及ぼした因子の更なる調査や活動内容の変更に伴うその他の影響について報告する。

3. 大学病院における AST ラウンドのステップアップ～医師から～

宇野 俊介¹、福田 正悟²、瀬山 翔史³、池谷 修⁴

¹慶應義塾大学医学部感染病学

²慶應義塾大学病院感染制御部

³東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

⁴慶應義塾大学病院学術研究支援課

抗菌薬の適正使用は、医療現場における重要な課題の一つである。本セッションでは、大学病院における抗菌薬適

正使用支援チーム (AST) ラウンドのステップアップについて、医師の視点から解説を試みる。

AST によって、抗微生物薬使用量の減少や、入院期間の短縮、有害事象の減少など様々な効果が報告されてきた。一方で、人的資源の比較的豊富な大学病院においてさえも、AST へのエフォートに限られ、またどのようなセッティングや介入がより効果的なのか、また AST の効果指標は何を用いるべきなのか、など証明すべき課題も多い。

本セッションにおいては、我々の大学で実施した AST について振り返りながら、当学で実施している新たな試みについても紹介する。本セッションが、日本の各医療機関における AST のステップアップにつながるきっかけになれば幸いである。

4. 市中病院における AST ラウンドのステップアップ～医師から～

林 俊誠

前橋赤十字病院感染症内科

大学病院と比較して、市中病院では AST ラウンドの規模が比較的小さく、ラウンドに関与するマンパワーが少ないことも珍しくない。さらに、多職種が同時に揃う時間を作るのも難しい場合がある。「うちには感染症専門の医師がいないから」という理由で、本質的なラウンドを諦める担当者の声も聞く。このような課題に直面している AST ラウンドをどうステップアップさせるかが問題である。

しかし、市中病院ならではの良さもある。フットワークの軽さや、システム構築のハードルの低さをうまく活用することが可能だ。例えば、週に一度のラウンドよりも、その日の新規症例をその日のうちに短時間でラウンドする方が、かえって担当者の負担が減ることがある。また、一人の患者に対する AST ラウンドで適正化すべき事象が発見された場合、その予防策を全ての患者に適用できるようなシステムを院内で構築することもできる。

このような市中病院ならではのステップアップの工夫を、医師の視点で解説する。

シンポジウム 6 感染症コンサルテーションの実際～私はこうしています

1. 不明熱・不明炎症のコンサルテーション

萩野 昇

帝京大学ちば総合医療センター第三内科学講座(リウマチ)

感染症科コンサルテーションにおいて、「不明熱・不明炎症の原因精査」は外来・病棟を問わず一定割合で生じる課題である。多くの症例では適切な“fever workup”がなされていないことが原因だが、中には診断に苦慮する一群の症例が存在する。自己免疫疾患や自己炎症性疾患が入院を契機に診断されることもしばしばあるが、これらの疾患は「感染症」「腫瘍」の除外の末に診断されることが原

則である。自己免疫疾患は概ね発症様式が緩徐であり、入院中に新規発症することは稀と考えてよいが、入院契機となった急性のプロブレムが解決された後に未診断であった自己免疫疾患の臨床像の全体が明らかになることもある。痛風や偽痛風などの結晶性関節炎は多彩な臨床症状を呈し、入院安静が発症の危険因子となりうるため、鑑別診断に注意が必要である。腫脹関節の穿刺・吸引によって結晶を証明することが診断確定には重要だが、併存症や炎症部位の解剖学的構造によってはアプローチ困難であることもしばしばある。そのため、臨床症状や画像所見を総合的に判断し、臨床状況が許せば治療的診断を試みることも一法である。脊椎関節炎は外的刺激や感染症を契機に急性発症することがあり、診断名が念頭になければ診断困難となる。中型血管炎（結節性多発動脈炎）・大型血管炎（高安動脈炎・巨細胞性動脈炎）は血清学的な診断が困難であり、診断のためには画像検査と他疾患の注意深い除外、血管造影検査などの侵襲的検査が必要となることもある。このように、不明熱・不明炎症の原因精査には、感染症、腫瘍、自己免疫疾患/自己炎症性疾患など、幅広い疾患群を考慮する必要がある。本講演では、これらの疾患の鑑別診断のポイントと、診断に苦慮する症例への対応策、さらに新規カテゴリーと考えてよい「免疫チェックポイント阻害薬関連不明熱」について、自験例を交えて解説する。

2. 感染症治療における診療プロセスの分析と薬剤師の貢献

栢 秀樹

みなとファーマシー

抗菌薬適正使用を推進するためには、適正な感染症診療が実施されているか否かの診療プロセスを確認することが重要である。病院薬剤師が診療プロセスの分析を行う場合、初療にあたった医療者が、限られたリソースの中でどのようなことを想定し、抗菌薬を処方するにいたったのかをトレースしていくことになる。トレースする際には、多くの検査結果や病状の経過がわかっているため、これらの情報を用いて感染臓器と原因菌の確認を行い、時には感染症以外の可能性を考慮しながら抗菌薬適正使用に繋げていく。

パリオリンピックの射撃選手で、トルコの男性選手が装備なしで銀メダルを獲得し、無課金オジサンとして有名となったが、射撃は様々な装備を身につけることが許されている。病院薬剤師のASTも同様に、検査結果情報などの装備を身につけた状態で感染症診療のプロセスを確認できることは有利である。そのため、装備を持つことを許された病院薬剤師は、医療情報を駆使し、より精度の高い抗菌薬適正使用を推進することが望まれる。例えば、医療デバイスに伴う薬物動態の変化と投与量調整や、抗菌薬の副作用の有無などがあげられる。

病院薬剤師の立場から、これまで適正使用に貢献した症例や研究を共有したい。

一方で薬局薬剤師が診療プロセスの分析を行う場合、患者からの情報と処方薬の情報しかなく、限られたリソースの中で適正使用を推進していくことになる。処方箋を持ち込んだ患者へ問診を行い、臨床推論を用いて感染臓器と原因菌を想定し、オンタイムで処方医師に疑義照会を行い、抗菌薬の処方理由を確認し変更を提案することは正直、難しい。

その代わり、事後として抗菌薬のレセプトで査定された症例の病院への情報提供や、供給不足に伴う代替薬の提案と受診推奨はできるかもしれない。薬局薬剤師の立場から、これまで適正使用に貢献した症例を共有したい。

本シンポジウムでは、病院・薬局薬剤師の経験を経て、感染症診療において薬剤師が貢献できることをお話したい。

3. 小児系のコンサルテーション

新庄 正宜^{1,2}

¹慶應義塾大学医学部小児科

²慶應義塾大学病院感染制御部

小児でも、診断・治療・予防・感染対策のコンサルテーションを受けます。

【小児と成人】成人同様、抗菌薬選択の相談、術後感染症の相談、不明熱の相談は多いです。小児に特徴的なものとして、ワクチンそのものや、ワクチンで予防可能な感染症、先天感染の相談があります。また、小児では、新生児～乳幼児では本人の訴えがわかりにくいこと、年齢によって原因菌が大きく異なること、投与量が体重等によって異なること、キノロン系やテトラサイクリン系抗菌薬を使いにくいことも特徴です。感染対策の面でも、ウイルス感染対策（インフルエンザやRSウイルスなど）の相談が多いと思います。一方、成人と異なり、BCG菌を除く抗酸菌、HIV感染症の相談はまれかほとんどありません。

【当院と小児病院】当院では、感染対策も含めて毎日何件かの相談があり、2名で対応しています。我々も小児病棟に所属しているので、コンサルトをいただく相手がすぐ近くにいることはメリットです。他科や同じ小児内科系の先生とはいつも顔を合わせるので、気軽にDiscussionできますし、日々病棟をまわると、医師や看護師から「ちょうどよかった」と相談を受けることがよくあります。当院では、肝移植前後の患者、腸管機能不全の患者、血液腫瘍の患者が多く、NICUやPICUもある、というのが特徴で、それぞれ免疫不全者の感染症や予防接種、経口吸収が期待できないため内服に移行できない感染症、種々の菌血症、重症感染症、を主治医と一緒に検討します。また、病棟薬剤師が身近にいたるため、例えば「乳児、腎機能低下、ECMO」などで投与量を調整する際にはすぐに薬剤師に相談ができます。コンサルテーションだけの場合もあれば、チームの主治医になる場合もあります。その他、院外の教室員向けに症例相談フォーム（グーグルフォーム）を設けており、

月数件ですがその後も複数名でやり取りが続きますので、お互いに勉強になっています。

一方、人手が少ないのと、「明日相談」できないことも多いので、ほぼ24時間365日携帯電話はONの状態です。また、小児科の中で特に若手医師を感染症担当としてのローテーションが組めないのが、小児病院ほど系統だった診療をすることは難しいと思います。

【心得】いずれにしても、コンサルトを受ける者としては、相談しにくい雰囲気、忙しそうで声をかけにくい雰囲気はご法度です。そういった雰囲気を作らないように努力するのではなく、自然と作らないようにならないといけないと考えています。また、感染症の考え方は1つではないので、同じ感染症医でも「私だけだったら別の方針を選択しますが、その考えもあるので、今回はそれにしましょう。」といったことがあります。方針が決まれば感染症チームで統一することが大切です。

4. 外科からのコンサルテーション；prognosis と business を考えよう

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・感染制御部

²東京都保健医療公社多摩北部医療センター内科

³東京女子医科大学感染症科

⁴順天堂大学順天堂医院総合診療科

「医師の働き方改革」は、私たちの「働き方」の再構築の機会となりました。患者さんの予後を改善しつつ、業務時間への影響の少ない、効率的なマネジメントが求められています。

感染症コンサルテーションは、発熱の鑑別診断、エビデンスに基づく治療、適切な感染対策と評価を兼ね備えた感染症視点で医療の質を維持する役割といえます。今回の診療報酬改定はICT/AST活動と地域連携による収益に寄与できるようになったものの、感染症コンサルテーションに限定すれば収益に与えるインパクトに乏しいのが現状です。

東京医科大学八王子医療センター（610床標榜、第二種感染症指定医療機関）は応需率97%の三次救急、がん診療、臓器移植（肝・腎）を主軸とする急性期医療機関です。感染症科（2018年1月より現体制）は最小単位（2018～2023年；1名、2023年4月～2名）の診療科であり、電子カルテベースで約1,200件/年の感染症コンサルテーション（症例相談・血液培養のアクティブコンサルテーション含む）に対応し、症例相談では外科診療科が65～70%を占めています。

当院では、適切な診療・抗菌薬適正使用、コンサルテーション業務の効率化を目的として、2018年より院内共通の血液培養採取ルール、看護師による血液培養採取を開始しました。同時に、院内感染症頻度¹⁾、術後感染症の鑑別診断²⁾を初期臨床研修医・シニアレジデントへの教育に含めています。全てのコンサルテーションは原則的に往診し

担当医とface to faceでのディスカッションとアドバイスを中心にしています。さらに腎移植患者などの移植前ワクチン接種をコンサルテーションに基づき、全て当科で請け負い、外科診療科の業務削減と当科の収益アップにつながっています。さらに、移植後感染症の際にも、ワクチン接種を通して得た患者さんとの良好な人間関係が診療にも良好な効果をもたらしています。

当日は、当院での外科系からのコンサルテーション症例から、予後改善・業務削減・収益について、多様な視点で考える機会となれば幸いです。

1. N Engl J Med 2014; 370: 1198-1208.

2. Emerg Med Clin North Am 2013; 31 (4) : 1045-58.

シンポジウム7 症例から考える消化管感染症のマネジメント

1. グラム陽性菌による消化管感染症

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

消化管感染症は、グラム陽性菌によってもしばしば引き起こされる。代表的な菌種としては、抗菌薬関連腸炎として知られる *C. difficile* 感染症 (CDI) がまず挙げられる。一方、*B. cereus* や *C. perfringens* (ウエルシュ菌) は、食中毒の原因菌として知られる。前者は自然界に広く分布する芽胞形成性の通性嫌気性グラム陽性桿菌で、穀類や複合調理品を介した毒素型食中毒を起こす。潜伏時間は30分～5時間で嘔吐が主とされる。2023年9月に報道された駅弁を介したアウトブレイクは記憶に新しい。後者はヒトや動物の腸内に常在する芽胞形成性の偏性嫌気性グラム陽性桿菌であり、土壌にも広く分布する。食肉や魚介類等を使用した食品が長時間放置されることにより熱抵抗性のウエルシュ菌が増殖し、喫食後平均10時間で発症するとされる。*C. difficile* は芽胞形成性偏性嫌気性グラム陽性桿菌で、成人では2～15%程度腸管に定着しているが、入院患者の定着率は30～50%との報告がある。一方、2歳以下の腸管定着率は、20～90%と高くて高いことが知られている。近年では市中感染型感染症の報告もみられる。*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)、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。診断は、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、過剰な診断につながる場合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。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 で病原性や再発率が高い菌株は少なく, MNZ の有効性は期待できる状況である。FDX は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。再発・難治例に糞便移植 (FMT) が行われることがあるが, FMT に代わる治療法として, 精製されたファーミ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, 2023 年 4 月に FDA から承認され再発性 CDI の治療薬として米国では利用可能となっている。本講演では, 実際の症例も提示し, 最新の知見を紹介する。

2. グラム陰性菌による消化管感染症

阪本 直也

都立墨東病院

消化管感染症の主な症状である急性の下痢は, 臨床医が日常診療でよく遭遇する症状の一つである。原因微生物は多岐にわたるが, 細菌やウイルスによるものが多く, 細菌の中ではグラム陰性菌によるものが市中感染において重要な微生物である。消化管感染症を引き起こすグラム陰性菌には, 下痢原性大腸菌, サルモネラ属菌, 赤痢菌, ビブリオ属菌などがある。また桿菌ではないが, カンピロバクター属菌もグラム陰性菌である。

初期治療では, 全身状態の評価 (脱水の評価と補液の必要性), 原因菌に対する抗菌薬の投与について判断を要する。患者の全身状態の評価では, バイタルサインや身体所見から脱水の有無の評価, 飲水ができるかどうかなどを加味し補液を行う。同時に, 原因微生物を推定するための病歴聴取 (発症時期, 疑わしい食歴, 渡航歴, 免疫不全の有無など) を行う。多くの消化管感染症の症例では, 対症療法のみで軽快するため抗菌薬を必要とする症例は限られる。

消化管感染症の患者を診療した際には, 原因微生物としてグラム陰性菌を想定する機会が多い。一律に抗菌薬を投与するのではなく, 個々の症例の重症度を把握し, 抗菌薬の必要性についてその都度, 検討する。

3. ウイルスによる消化管感染症

小林 勇仁

東京医科大学病院感染制御部・感染症科

急性下痢症の大部分はウイルスによるものであり, その原因としてノロウイルスやロタウイルス, 腸管アデノウイルス, アストロウイルスなどが挙げられる。その中でも特

に頻度が高く重要な病原体はノロウイルスである。ノロウイルスによる腸炎は, ほとんどのケースで自然軽快する予後良好な疾患であるものの, 幼児および高齢者や免疫不全患者においては, ときに重篤な病状を呈する場合がある。また, ノロウイルスは感染力が非常に強く, 医療機関でのアウトブレイクを引き起こすという点でも極めて厄介な病原体である。施設の感染管理担当者は, 突発的な嘔吐・下痢患者の出現に対して迅速に対応可能な体制を整備する必要があり, ひとたびアウトブレイクが疑われた場合, スピード感を持って, 診断検査の限界も認識しつつ, 適切な感染対策を講じ感染拡大を防止しなければならない。

本セッションでは, ウイルスによる消化管感染症について, 主にノロウイルスに焦点を当て, 実際の事例を提示しつつ診療および感染対策の両面から解説を行う予定である。

4. 寄生虫による消化管感染症—Dos and Don'ts—

中村 (内山) ふくみ

東京都立墨東病院感染症科

寄生虫による消化管感染症を, 感染性腸炎型, 急性腹症型, 虫体排出型の 3 つのタイプに分け, マネジメントについて Dos and Don'ts (べし・べからず) 形式でまとめた。シンポジウム当日は, 症例を提示しながら Dos and Don'ts を具体的に解説したい。

1. 感染性腸炎型

(1) 1 週間以上症状が続く場合は寄生虫による消化管感染症を考えるべし

寄生虫による腸炎では症状が遷延し, 患者の全身状態が比較的良好ことが多い。いわゆる腸管原虫 (ジアルジア, クリプトスポリジウム, 赤痢アメーバなど) と回虫, 鉤虫, 糞線虫, 横川吸虫などの蠕虫が原因である。糞便検査でシスト, オーシスト, 虫卵, 幼虫を検出して確定診断する。クリプトスポリジウム症や赤痢アメーバ症と診断したら, 特に HIV 感染症の重複に注意する。

一過性の症状であっても患者が集団発生している場合は, クドアやサルコシスティスによる食中毒を考える。

(2) 糞線虫症を見逃すべからず

糞線虫は長年にわたりヒト体内で潜伏感染する。宿主の細胞性免疫の低下は糞線虫の自家感染に拍車をかけるため, 遷延する下痢, タンパク漏出性胃腸症が過剰感染による初発症状のことがある。さらに自家感染が進展すると播種性糞線虫となり敗血症, 肺炎・肺化膿症, 細菌性髄膜炎を併発し致命的となる。リスク因子として, ステロイド, 臓器移植後や TNF- α 阻害薬などの免疫抑制状態, 血液腫瘍, 悪性腫瘍, HTLV-1 感染症, 糖尿病, 肝硬変, アルコール常用などでそれらの重複はハイリスク者となる。南西諸島の出生歴, 糞線虫の侵淫地域 (東南アジア) 滞在歴, 移民などの患者背景に注意する。

2. 急性腹症型

- (1) アニサキス，旋尾線虫を想起すべし
- (2) 末梢血好酸球増多がなくとも寄生虫を否定するべからず

急性腹症で救急外来を受診する患者で，胃アニサキス症は比較的遭遇する頻度が高いであろう。頻度は低いが小腸アニサキス症も鑑別に挙げたい。小腸アニサキス症の病態は，幼虫が腸管壁へ刺入し，部分的な腸管浮腫が生じることによる通過障害である。同様の機序で腸閉塞を起こす寄生虫に旋尾線虫がある。アニサキスはサバ，イカ，サンマなど，旋尾線虫はホタルイカの生食が原因であり，食歴の聴取が診断の手がかりとなる。一般的に末梢血好酸球増多が寄生虫感染の検査所見であると知られているが，アニサキス症，旋尾線虫症の救急外来受診時には見られないことがある。

3. 虫体排出型

- (1) 虫種をきちんと同定すべし
- (2) 安易にパモ酸ピランテルを処方するべからず

「ムシが出てきた」場合，かつては回虫がほとんどでパモ酸ピランテルを処方しておけば間違いはなかった。現代においては条虫（サナダムシ）の片節であることが多く，これにパモ酸ピランテルは無効である。またテニア属条虫の片節では，有鉤条虫であるか否かの鑑別が有鉤囊虫症合併の評価と治療薬の選択に重要である。

シンポジウム 8 レジオネラ up to date

1. レジオネラ症の発生状況と環境要因

前川 純子

国立感染症研究所細菌第一部

レジオネラ症は感染症法に基づく全数が届出対象の4類感染症である。本症の届出数は年々増加傾向にあり，2018年以降は2,000例/年を超えている。2013年から2023年のレジオネラ症発生動向（20,378例）について，以下に記す。患者発生には季節性が見られ，梅雨期の7月が最も多く，9月，10月も多く，冬から春にかけては少ない。罹患率を見ると，富山県，石川県，岡山県，群馬県，栃木県，宮城県，長野県，茨城県，福井県，広島県，岐阜県で高く，地域性が見られるが，その理由は不明である。患者の平均年齢は69.4歳（男性67.6歳，女性は77.2歳）で，0歳から107歳まで幅広く分布しているが，30歳未満は0.4%と少なく，50歳以上が93.0%を占める。男性の患者数が多く，81.9%を占める。レジオネラ症届出の際の診断法は，尿中抗原検出95.6%，病原体遺伝子の検出3.7%，培養2.1%，血清抗体の検出0.5%，蛍光抗体法による病原体抗原の検出0.1%であった（重複あり）。病原体遺伝子の検出による診断は，増加傾向にある。また，病原体検出情報サブシステムに原因菌の報告があるものは3.4%と，届出時の培養2.1%より多く，一部では，診断後に培養分離が行われ，原因菌が判明している。原因菌種が確定しているうち，99%

が*Legionella pneumophila*で，そのうちの90%が血清群1である。届出によると，水系感染が31.3%（多くは入浴施設と推定），塵埃感染が5.8%，その他（不明が多い）が33.5%（重複あり），記載のないものが31.5%となっていて，大半の症例の感染源は推定・確定できていない。無職を除けば，建設業，輸送業が，レジオネラ症患者に多い職業である。

10例以上の患者が報告された集団感染としては，2015年に岩手県の公衆浴場で13例の事例（1名死亡），2017年に広島県の日帰り温泉施設で58例の事例（1名死亡），2019年に静岡県の日帰り温泉施設で13例の事例があった。国内の大規模な集団感染事例は，これまでは入浴施設に起因していたが，2023年に，宮城県および大阪府で，冷却塔を感染源とするそれぞれ21例（2名死亡），20例の集団感染事例が起きた。これらの事例では，特定の地域において短期間で異常なレジオネラ症患者の集積が探知されたことで，冷却塔が感染源として特定されるにいたった。入浴施設以外の散発事例の感染源を特定することは，現状では困難である。レジオネラ症の発生は，夏から秋に多いことから，レジオネラが増殖した冷却塔や給水設備等を感染源とする認知不能な散発事例が起きていると考えられる。

2. レジオネラ属菌の特徴と細菌学的検査について

金城 武士

琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学

レジオネラ属菌はブドウ糖非発酵の好気性グラム陰性桿菌である。*Legionella pneumophila*が発見されて以降，毎年のように新しい菌種が発見されており，2023年までに65菌種が登録されている。レジオネラ属菌は河川や土壌など自然界に広く分布し，特に環境中ではアメーバなどの原虫や藻類内で増殖し，共生関係を形成している。このように細胞内寄生性であるため，ヒトに感染するとマクロファージや好中球などの食食細胞の中で殺菌されずに増殖することが可能であり，これに対して宿主は本菌に対する細胞性免疫を活性化することにより対抗する。また，本菌の特徴として臨床検体中の菌体はグラム染色では染色されにくいことがあげられる。この理由はグラム染色液の細胞内移行性が悪く，細胞内寄生菌である本菌は染色が困難なためである。したがって，本菌による感染症を疑った場合にはヒメネス染色などの特殊染色を追加で実施する必要がある。また，本菌は血液寒天培地には発育せず，その分離培養にはBCYE α 培地などの特殊培地が必要である。我々が2021年に全国の医師を対象に行ったアンケート調査では，レジオネラ症を診断する際に用いる検査として尿中レジオネラ抗原検出キットが圧倒的に多く（95%），初回検査が陰性だった場合，追加検査は行わない医師が多かった（63%）。本発表ではレジオネラ属菌の特徴について解説し，後半ではレジオネラ症の診断に用いる検査法の現状と課題につい

てまとめた。

3. レジオネラ症の監視とスコア化

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

人工環境水を原因とするレジオネラ症を防止・抑制するためには、それぞれの水系設備における感染の危険度を正しく評価し、これに応じて適切に防止策を講じることが必要である。「レジオネラ症防止指針」は平成6年の発行後、建築物の所有者や管理者、保健・医療・福祉・環境の行政関係者、公衆浴場・旅館業等の営業者・管理者、医療施設や社会福祉施設等の管理者、水利用設備等の設計・施工、運転・保守管理等に関わる技術者及び研究者、水質分析機関の研究者・検査担当者等の幅広い分野を対象に、レジオネラ症の現状と発生要因を明らかにし、その防止対策について総合的または積極的に新しい提案や助言を行ってきた。第4版発行（2017年7月）から6年が経過し、その間に診断法の普及によってレジオネラ症患者数は増加した。今回「レジオネラ症防止指針第5版」発刊にあたって、特に問題となったのが、レジオネラ症の監視とスコア化の活用であった。人工環境水においてレジオネラによる感染危険度を左右する要因を考察し、これを点数（スコア：score）で評価する「感染危険度のスコア化」は『新版 レジオネラ症防止指針』（平成11年発行）においてはじめて提案されたものであるが、本指針ではCDC（Centers for Disease Control and Prevention：米国疾病予防管理センター）あるいはWHO（世界保健機関）の成績を参考にしてこれに改訂を加えてきた。今回の第5版では、レジオネラ症に対する感染危険度を1）菌の増殖（繁殖）とエアロゾル化の要因（菌量とエアロゾル化）、2）吸入危険度（周辺の環境）、3）人の感受性（対象となる人）の3要因でスコア化を継続した。また、これらのスコアリングシステムに関しては自治体における活用状況等が不明である一方、一部の自治体から問い合わせがあったことから、その活用状況について都道府県、政令指定都市、中核市116自治体を対象にアンケートを実施した。その結果、本スコアリングシステムを知ってはいたが、実際の活用は少なかった傾向が判明した。一方で実際に各自治体において、これらのスコア化の利用が実践、検討されて一定の意見、効果が報告され始めている。例えば、神奈川県では本スコアリングシステムを地域の実態に応じて簡略化し、実践的に使用していた。近年、公衆浴場、病院や社会福祉施設などの浴槽を介してのレジオネラ症の集団発生事例が再び相次いだ。仮に、この感染危険度の点数化（スコア化）に基づく対応がなされていれば、おおいに違った結果になっていたのではないかと推察される。特に病院および病院担当の行政部門での周知がなされ、より積極的な本スコアの使用、検査が進むことで不幸な集団感染の事例が大幅に減少することが期待さ

れる。本シンポジウムでは、これらのスコア化の考え方と実際を紹介したい。

4. レジオネラ感染症の臨床的特徴

青柳 哲史

東北大学大学院医学系研究科感染病態学分野

水系感染症であるレジオネラ感染症（LD）は、豪雨・台風など自然災害の増加に伴い世界において主要な公衆衛生の問題となっている。LDは、市中肺炎の重要な原因微生物であるものの、診断が不十分であり過小評価されていた可能性があるが、近年尿中抗原検査や遺伝子検査などの進歩により診断が改善されつつある。LDの死亡率は一般的に4～18%といわれ、免疫不全の患者やICU入院を要する患者では40%に達することがある。そこで、重症度や免疫不全（特に細胞性免疫の低下）の程度が死亡率に影響を与え、早期診断と迅速な治療が重要となる。

臨床症状として、呼吸症状に加え胃腸障害や神経障害など肺外症状を呈することが本疾患の特徴である。発熱や乾性咳嗽など臨床的な特徴に加え、低Na血症、LDHやCRPの上昇、血小板の減少などの検査所見を呈する例は、LDの診断感度が上昇する。しかし、LDの原因である *Legionella pneumophila* serogroup 1 とそれ以外の serogroup を比較した場合、前者の方がよりこれらの所見が顕著であることが報告されており、LDを引き起こす微生物の違いにより臨床的所見が異なる可能性が示唆されている。

LD患者の20～40%は人工呼吸器管理目的のため集中治療管理が必要とされる。*Legionella* sp. は主に肺胞マクロファージに感染し、その後サイトカインストームが惹起され肺を含めた臓器傷害が引き起こされる。事実、マクロファージ活性化の指標であるフェリチン値の上昇が死亡率と相関することも報告されている。治療に際しフルオロキノロンやマクロライドなど適切な抗菌薬を投与されても、死亡率は高いことが知られている。過剰な炎症を抑制するためにコルチコステロイドが使用されているが、一定のコンセンサスを得ていない。今後もマクロファージ活性化やサイトカインストームをターゲットにした宿主指向療法の検討は重要であると考えられる。

本講演では、LD症の病態を中心に、背景となる基礎疾患や重症化メカニズムなどの解説を行いたいと考える。

シンポジウム9 東日本地区で警戒すべきダニ媒介感染症

1. 全国におけるマダニ媒介感染症の疫学状況

金山 敦宏

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

現在わが国に常在する主なマダニ媒介性感染症として、日本紅斑熱、重症熱性血小板減少症候群（SFTS）、ライ

ム病、回帰熱（シラミ媒介性を除く）が挙げられる。紅斑熱群リケッチアは世界に広く存在するが、わが国では1984年に徳島県の馬原医師により初めて患者が確認され、その後日本紅斑熱と命名された。SFTSは、2011年に中国で発見・命名され、国内では2012年秋に発症した患者で山口県から報告されたものが第1例であり、2013年3月より感染症発生動向調査が開始された。その後、いずれも西日本を中心に患者が報告されてきた。しかし、地球規模の気候温暖化等の影響で、バクターの生息域がいっそう東へ北へと広がり、全国の患者数および報告地域が拡大しつつある。そこで、国立感染症研究所が公表している感染症発生動向調査の結果等をもとに、上記の感染症の過去約10年間の特徴的な変化について示す予定であるが、ここでは症例数の点から日本紅斑熱、致死率の高さからSFTSを中心に述べる。

日本紅斑熱は、現在もっとも症例報告数の多いマダニ媒介性疾患である。2023年は500例を超え、これは2014年の2倍以上である。春から秋にかけて患者報告がみられる。これまで報告の多かった西日本では、太平洋側に加え日本海側でも増加が確認された。東日本の太平洋側（愛知県、静岡県、千葉県）でも大きく増加している。年齢群別では、70歳以上の人口当たり報告数が2014年から2022年にかけて約2倍と顕著であった。届出時点の情報から算出された致死率は約0.9%（2007～2016）と報告されている（Kinoshita H et al., 2021）。

SFTSは、2014年から2023年にかけて約2倍の報告数（133例）となった。引き続き西日本が中心であるものの、東端は太平洋側では和歌山県から静岡県へ、日本海側では富山県へと広がった様相である。当初より報告症例における高齢者の割合が高かったが、60歳代および70歳以上の人口当たり報告数が2014年から2022年にかけて約2倍となった。届出時点の情報から算出された致死率は11.0%と高いが（2024年4月時点、国立感染症研究所）、届出が求められる前に発病・死亡した症例が実際に把握されていることや、届出後に死亡の転帰をたどった症例の存在も否定できないことから、この致死率は過小評価である可能性がある。実際、2013～2017年の報告症例についての後ろ向き観察研究では、致死率27%と算出された（Kobayashi et al., 2020）。

2. 全国のつつが虫病の疫学

塚田 敬子

国立感染症研究所実地疫学研究センター

つつが虫病は、*Orientia tsutsugamushi*を保有する一部のツツガムシの幼虫に刺咬され感染する疾患で、潜伏期間5～14日を経て発症する。主要3徴候「発熱・発疹・刺し口」や倦怠感、頭痛、関節痛等を発症し、重症時、多臓器不全、播種性血管内凝固を発症し、死にいたることもある。国内には複数血清型が存在し、標準3血清型（Kato,

Karp, Gilliam型）の他、Kawasaki, Kuroki, Shimokoshi型の計6種類の血清型が主に知られている。Kato, Karp, Gilliamの標準3血清型抗原を用いる抗体検査は民間検査所で検査可能であるが、他の3血清型や急性期血清での抗体上昇の確認が困難なこと等から近年PCR法による遺伝子検出が増えている。

つつが虫病が感染症法に基づく全数把握4類感染症に指定された1999年度以降の届出数は、2000年が約800例、2001年以降は直近まで年間300～500例前後で、COVID-19パンデミック下では、2020年、2021年は増加、2022年、2023年は減少の傾向がそれぞれみられた。

2013～2023年の都道府県別届出数最多は鹿児島県で、宮崎県、千葉県、福島県の順であった。毎年死亡例も報告されており、約半数を東北地方が占めていた。2023年は過去10年で死亡例最多（6例）を数えた。

診断月別届出数ピークは、全国では4～6月の春と、11～12月の秋～初冬にかけてみられた。患者発生時期や地域は、媒介するツツガムシの種類とそれらの生息地域と幼虫活動時期によって異なるとされる。東北地方では青森県、山形県等で春に患者発生の大きなピーク、秋～初冬に小さなピークを認めた。福島県は春に小さなピーク、秋～初冬に大きなピークを認めた。鹿児島県、宮崎県などでは秋～初冬にかけ患者発生が多い等、地域の発生パターンが異なった。これまで、つつが虫病の届出に記載された推定感染地は国内4,859例（98.8%）、国外15例（0.3%）（ラオス、台湾、韓国、インド他）、不明44例（0.9%）であった。つつが虫病は、ロシアのカムチャツカ半島、オーストラリア、パキスタンやアフガニスタンを中心とするTsutsugamushi Triangle（年間100万人以上）を中心にアジアに広く分布する。渡航後の要鑑別熱性疾患の一つとしてつつが虫病も留意する必要がある。

近年、リケッチア症を含む多様なダニ媒介性感染症が報告されている。より有効な公衆衛生対応につながるサーベイランス体制とは、まず医師が感染を疑い地方衛生研究所等の支援のもとで的確に届出を行うことに加え、保健所等が疫学的な分析・情報発信を強化して実施することである。

謝辞：日頃より感染症発生動向調査に御協力いただいている医療機関や各自治体の皆様に感謝申し上げます。

3. 関東でみられたSFTS事例の対応等について

氏家 無限、岩元 典子、大曲 貴夫

国立国際医療研究センター国際感染症センター

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）は、SFTSウイルス（SFTSV）によるマダニ媒介感染症である。2013年に日本で初めて報告されて以来、2024年4月30日までに30都府県で963例が確認されているが、そのほとんどが西日本からの報告である。2019年5月、東京都在住の50代男性が長崎県を旅行中に感染し、東京都で初めてSFTSと診断された。

男性は旅行中に森林で活動し、帰京後に食欲不振、頭痛、発熱、嘔吐、下痢の症状が現れた。近医では白血球減少と血小板減少が指摘されたが、対症療法のみが行われた。症状が改善せず、意識障害が出現したため救急外来を受診し、敗血症が疑われた。骨髓穿刺検査では異型リンパ球の増加が確認されたが、血球貪食像は見られなかった。

患者は当院へ転院し、接触および飛沫予防策を講じながら治療が行われた。国立感染症研究所での検査により、血液と尿から SFTSV 遺伝子が検出され、SFTS の確定診断が下された。支持療法を継続し、中枢神経感染の疑いで腰椎穿刺検査も行われ、脳脊髄液からも SFTSV 遺伝子が検出された。症状は徐々に改善し、意識も回復、各種血液検査も正常化した。第 16 病日には血清から SFTSV 遺伝子が検出されず、第 25 病日に退院した。

この症例は東京都で初めての SFTS 診断例であり、非流行地でも SFTS 患者が発生するリスクがあることを示している。医師は SFTS の可能性を常に念頭に置き、旅行歴や活動歴を詳しく聴取し、早期診断を目指す必要がある。また、SFTS は医療従事者への二次感染も起こりうるため、適切な感染防止対策が重要である。

中国では SFTS の報告地域が広がっており、日本でも SFTSV 陽性のダニや野生動物が患者報告のない地域で発見されていることから、今後も注意が必要である。

本発表では関東でも報告された SFTS 症例を通じて、疫学的変化等を含め、対応に関する考察を行う。

4. 北海道におけるダニ媒介性ウイルス感染症 (TBE と YEZO ウイルス感染症) と対策のあり方

西條 政幸

札幌市保健福祉局・保健所

日本で初めてダニ媒介性ウイルス感染症として確認された感染症は、ダニ媒介脳炎ウイルス感染症 (tick-borne encephalitis, TBE) である。1993 年に TBE を発症した、北海道道南の旧上磯町 (現、北斗市) の成人女性の患者であった。TBE は、ヨーロッパからロシア極東部にかけた広い地域で流行している。その原因ウイルスは、フラビウイルス科フラビウイルス属 TBE ウイルス (TBE virus, TBEV) である。TBEV には 3 つの遺伝子型 (ヨーロッパ型、シベリア型、極東型) が存在し、北海道に存在する TBEV は、病原性が比較的高い極東型である。2016 年以降、再び TBE 患者の発生報告が、道南だけでなく、道央、道北地域でも確認されている。現時点で確認されている北海道における TBE 患者数は 5 名で、そのうち 2 名が死亡例で、残りの患者も回復しても後遺症を残している。最近、日本の北海道以外の地域でも TBE に罹患していたと考えられる患者が確認されたとの報告もある。TBE には有効なワクチンが開発、臨床応用されている。エゾウイルス (Yezo virus, YEZO) 感染症が世界で初めてその存在と流行が

北海道で確認された。YEZO はフェヌイウイルス科オルソナイロウイルス属に分類されるウイルスであり、この分類にはクリミア・コンゴ出血熱ナイロウイルスも含まれる。2019 年と 2020 年にそれぞれ 1 名の YEZO 感染症患者が確認され、発熱、発疹、関節痛などの症状に加えて、末梢血液検査では白血球減少と血小板減少、生化学検査では肝機能関連酵素、フェリチン値の上昇を呈する。考えているよりも多くの YEZO 感染症患者が確認されている。現在のところ死亡例は確認されていない。TBE も YEZO 感染症も、例えばダニ媒介性のボレリア感染症であるライム病が北海道と本州に流行しているのと同様に、北海道だけでなく本州でも流行している可能性もある。本講演では、北海道における TBE と YEZO 感染症の患者発見の経緯と流行状況、TBE に関しては北海道以外の日本の地域でも流行している可能性に関する新規知見、そして、これらの感染症流行の対策のあり方について解説する。

シンポジウム 10 病原体検出の注意点、重要性

1. 検体採取時のピットフォール

藤谷 好弘

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

感染症診療では微生物検査の結果に基づいて治療方針の検討が行われる。微生物検査は、1) 検体採取、2) 輸送・保存、3) 検査、4) 成績報告という一連の工程を経て行われる。1) と 2) の過程は「検体の質」に直結し、結果に大きく影響する。検体の質が低い場合には病原体の検出率は低下し、検査成績を誤って解釈するリスクがある。“garbage in, garbage out” である。質の高い検体採取し、適切な方法で検体を検査室に届けることは、信頼性の高い検査結果を得るためには非常に重要な過程である。

近年、日本臨床微生物学会や米国微生物学会等から検体の採取、輸送、保存に関するガイドが発刊されており、検体採取法の啓発と周知、採取のタイミング、採取時のポイント、検体の取り扱いや輸送などに関する原則や注意事項が記載されている。感染症医や臨床検査技師であっても、今一度確認をお勧めする。検体採取は主に医師や看護師が担うことがほとんどであるが、採取方法等に関する正しい知識が施設内で十分に周知されていない可能性がある。特に微生物検査を外部委託している施設では、微生物検査を専門とする臨床検査技師がいないことが多く、啓発・周知を行うこと自体がハードルになっている場合もあるだろう。カテーテル関連血流感染症の診断において differential time to positivity の基準が浸透し、カテーテルから採取した血液培養がルーチン化されてしまったために、コンタミネーションの割合が高くなるという事態が見られている。咽頭ぬぐい液やドレーン排液の培養によって採取が困難な臓器の培養検査が代用されたり、監視目的に採取されることもあるが、目的とする臓器の感染症の原因菌とは確定で

きないため、過剰な治療が行われる危険性がある。微生物検査は検体採取後速やかに実施されることが望ましいが、夜間・休日に採取された場合や外部委託している施設では、検体を一定時間保存する必要がある。ルールを決めていたとしても、はたして正しい方法で保存されているだろうか。

感染症医は、コンサルテーション業務において主治医チームや病棟スタッフが採取した検体の微生物検査の結果を解釈し、治療方針を検討する。はたして適切に採取され、輸送・保存された検体なのだろうか。実はここが一番の盲点かもしれない。培養検査を行うかどうかという時代から、培養検査を「適切に」行うという時代になった。病院全体の感染症診療の基盤作りという観点で、臨床検査技師と協同して適切な検体採取の啓発・周知およびフィードバックを行うことにより、適切な感染症診療および抗菌薬適正使用に繋がるものとする。

2. 検体到着時の状況による病原体検出への影響 和田 直樹

札幌徳洲会病院臨床検査室

微生物検査は塗抹検査、培養・同定、薬剤感受性試験、遺伝子検査、POCTが含まれ、感染症診療、抗菌薬適正使用（Antibiotic Stewardship Program）、薬剤耐性菌の拡大の抑制・監視において必要不可欠な検査の一つである。微生物検査が適正に行われるには、WHOから提唱されたDiagnostic Stewardshipが実践すべき重要な取り組みと位置づけされている。そこには、検査工程に必要な検査前プロセス、検査プロセス、検査後プロセスを含み、その内容は微生物検査の主導を担う臨床検査技師と、医師、看護師、薬剤師など医療従事者が共通して理解しておく必要がある。特に検体到着時の状況によって微生物検査結果に影響が出てくるのは、検査前プロセスの工程であり、適切な検体採取や輸送を経て検査室に検体を届ける必要がある。例えば、微生物の検体は抗菌薬の投与前に検体採取することが原則であり、質の悪い検体は検査材料として受入れない、検体採取時は常在菌叢の汚染に留意することが求められる。また、好気性菌を目的とした場合には、室温状態で2時間以内に検査室に輸送し検査開始することが望ましく、嫌気性菌においては検体容器の種類や量によって、検査開始までの時間が明記され、厳しい条件を満たすことが推奨されている。さらに、就業後に提出された検体は冷蔵保存した上で24時間以内に検査されることが多いが、淋菌、髄膜炎菌、赤痢アメーバは低温に弱く死滅しやすいため、検体採取後保存することなく直ちに検査することが原則であり、目的菌によっては選択培地の追加、培養検査より遺伝子検査やPOCTが最適な場合もあり、基本的な患者情報以外に、検査目的、疑わしい病名や特徴的な症状、検査目的、推定菌・目的菌、抗菌薬の使用状況、渡航歴等を伝えることも必要であるため、臨床医との良好なコミュニケーションも求められる。本シンポジウムでは検査前プロセスを中

心に、適切に行われずに検体が到着した場合、病原体検出にどのような影響が出てくるのかを考えていき、注意点、重要性を再認識していきたいと考えている。

3. 診療科に理解される病原体検出報告の工夫 村上 日奈子^{1,2}、吉澤 定子^{1,3,4}

¹東邦大学医療センター大森病院臨床検査部

²東邦大学医療センター大森病院感染管理部

³東邦大学医学部臨床検査医学講座

⁴東邦大学医学部微生物・感染症学講座

感染症診療において微生物検査は大きな役割を担っている。その役割は原因微生物の特定（同定）と有効な抗微生物薬の情報（薬剤感受性）を検査結果として臨床側へ提供することにある。微生物検査は、血算や生化学検査のように検体が提出されてから30分以内に結果報告可能な検査とは異なり、一般細菌検査の場合でも薬剤感受性検査の最終報告までに数日を要するため塗抹検査や同定検査の中間報告が必須となる。特に血液培養陽性時の塗抹検査の報告はパニック値として極めて重要である。また、感染症診療において多職種との連携も重要で、検査オーダーの際の医師からの情報・コメントは非常に有用である。検査部側はそのコメントにより原因菌を推定しやすくなり、追加すべき染色法・培地・培養環境などを考慮しながら検査を進めることができる。また、検出された微生物が患者背景と一致しない場合や疑問が生じた場合にも検査室側から担当医に直接連絡することにより医師からはさらに詳細な患者の状況や背景を、微生物検査室からは検出された微生物の特徴などを情報共有することにより相互理解が深まる。

当院の現状は、血液もしくは髄液検体が培養陽性となった場合はパニック値扱いとなり、グラム染色結果とTOF-MSでの同定結果を必ず直接臨床医に第一報として電話で報告している。パニック値以外の報告で担当医との直接対話が困難な場合は感染症科医師、担当看護師、ASTやICTが介する場合もある。感染対策的な検査については、当院では微生物検査室から結果報告すると当該患者の電子カルテ上に「空気」「飛沫」「接触」「耐性」と表示される機能がある。電子カルテの病床マップからも同様の表示が見られるようになっており、医師だけでなく看護師や薬剤師などの多職種がカルテまたは感染マップから必要な感染対策が確認できるようになっている。また、研修医を中心とした微生物検体の採取と取り扱いや検査結果の解釈など感染症診断における検査前プロセスと検査後プロセスをテーマにした研修会も行っている。

本講演では微生物検査における結果の報告体制や感染症医、ICD、ICT、ASTとの連携など病原体検出報告についての当院の取り組みを中心に解説する予定である。

4. 病原体検出困難時の検査部への要望

荒岡 秀樹

虎の門病院臨床感染症科

多くの医師は、検査の最終報告画面に掲載される微生物名や陽性/陰性のみを確認するものである。検査技師にとっての検査過程における細かな「気づき」は、報告書に通常反映されない。一例をあげると、喀痰のGram染色で肺炎球菌を考えるGram陽性双球菌が観察されたが培養では陰性だった、という際には最終報告は「陰性」となる。「陰性」の裏に隠れている「気づき」は電話でよいので教えてほしいものであるが、そこには検査室と臨床サイド双方の共通言語、相互理解がベースとして必要となる。解決方法の一案は、細菌検査技師もAntimicrobial Stewardship Teamなどのチーム医療に積極参加して力を発揮することである。一方、臨床サイドの医師にとっても重要な点がある。それは、目的菌、予想される病態を把握し、通常の培養では検出困難な場合や想定された最終結果でなかった場合に、検査室側とコミュニケーションをとることである。本シンポジウムでは具体例をあげながら、コミュニケーションの重要性についてまとめる。

シンポジウム 11 治療終了・経口薬スイッチのタイミングに悩む感染症の最新マネジメント

1. Febrile neutropenia（発熱性好中球減少症：FN）

冲中 敬二，相野田 祐介

国立がん研究センター東病院感染症科

多剤耐性菌が問題となる中、FN時に原因菌を適切にカバーできていない場合予後を悪化させることが知られるが、スペインなど薬剤耐性菌が問題となる地域からは重症患者へ経験的にβ-ラクタム系抗菌薬とアミノグリコシド系抗菌薬を併用することで予後を改善させたことが近年報告されている。しかし、カルバペネム系抗菌薬のような広域抗菌薬への曝露はカルバペネム耐性菌の関与のリスク因子と知られるだけでなく、好中球回復後の感染症を増やす可能性なども報告されている。造血幹細胞移植では抗嫌気作用を有する抗菌薬投与が腸管の移植片対宿主病（GVHD）を増加させることで予後を悪化させることが知られている。このため広域抗菌薬、特に抗嫌気作用を有する広域抗菌薬を開始したものの不要と判断された場合には速やかな抗菌薬のDe-escalationや終了が望ましい。

現在までいくつかの臨床試験において、広域抗菌薬開始72時間以降の抗菌薬終了やDe-escalationの安全性が検討されている。スペインで実施された血液腫瘍157例でのランダム化比較試験では、抗菌薬開始72時間以降で感染症状が消失し、バイタルサインが正常化した時点でのDe-escalation群と、好中球回復後のDe-escalation群とを比較したところ、予後を悪化させることなく経験的抗菌薬治療

期間を有意に減少させた。同様の研究は後方視的検討を中心に多数行われ、メタ解析でも予後を悪化させることなくDe-escalationできる結果が示されている。しかし、好中球減少期のDe-escalation群ではDocumented infectionの頻度が増加することが指摘されている。フランスでの血液腫瘍患者147例170件のFNで検討された後方視的検討では、「48時間以上無熱で全身状態が安定していれば抗菌薬を終了する」という戦略を検討したところ、予後を悪化させることなく抗菌薬投与期間は有意に減少した。介入群では*Clostridioides difficile*感染症も減少したものの、再度発熱した際の菌血症が有意に増加した。再発熱+菌血症のリスクはStage III~IVの高度な口腔粘膜炎であった。このように、高度な粘膜障害がある場合には粘膜破綻部位からの菌血症に注意が必要と考えられる。

最近では発熱有無にかかわらず72時間でカルバペネム系抗菌薬を終了するというランダム化比較試験が行われ、治療失敗を増やすことなく投与期間を有意に短縮させたことが報告されている。この検討では30日全死亡が早期投与終了群で多かったが、死亡原因は原病やカンジダ血症による死亡などいずれもカルバペネム系抗菌薬とは関連のないものであった。しかし著者らは「原因不明の、懸念される所見」として、経験的治療開始72時間後も発熱が続く場合の抗菌薬終了は推奨しないことをDiscussionで述べている。その一方で、造血幹細胞移植/CAR-T療法患者において、血行動態や呼吸状態などに関係なく抗菌薬を48~72時間で終了しても予後を悪化させないことを示したランダム化試験もある。

2. 人工関節感染症のマネージメント

本郷 偉元

関東労災病院感染症内科

人工関節感染症のマネージメントは悩ましい。一般的には外科的処置・治療を行い、それに加えて抗菌薬療法を行うが、感染症の治療と同時に機能予後も充分に考慮しなければならない。所属医療機関の整形外科や整形外科担当医がどの程度まで外科的治療を行って下さるかは、その医療機関や担当医によることも多い。また患者さんの希望が、その時点で最良であろうと思われる治療法に一致しない場合もある。

抗菌薬選択に関しても、起因微生物が同定されていたら悩むことは少なめではあるが、それが同定されない場合もある。このため、起因微生物の検出にはやはり全力を挙げたい。抗菌薬治療の期間、経口抗菌薬へのスイッチのタイミングにもエビデンスが充分にあるわけではない。今後の知見の集積に付いて行きたいところである。

知っておきたい原因菌の1つに*Cutibacterium acnes*がある。この菌は皮膚常在菌であり、検出されてもコンタミネーションか真の感染症か判断が難しいこともある。また、この菌による人工関節感染症は炎症所見に乏しいことがあり、

画像検査で偶発的に見つかることもある。

感染した関節内に抗菌薬を持続的に灌流する、持続局所抗菌薬灌流療法、という治療法が主に整形外科医が主導し行われることがある。感染症医としてもこの治療法に関して造詣を深めたいところである。なお、局所灌流での抗菌薬使用は添付文書上は適応外になるので注意が必要かもしれない。

参考になるガイドラインとしては、治療に関しては米国感染症学会の2012年のDiagnosis and Management of Prosthetic Joint Infectionがあるが既にアーカイブされている。診断と予防に関しては同学会が承認したアメリカ整形外科学会からの2019年のDiagnosis and Prevention of Periprosthetic Joint Infectionsがありこちらも参考になる。

今回の講演では上記のことを中心に人工関節感染症のマネジメントに関して概説できたらと考えている。

3. 壊死性肺炎・腹腔内膿瘍の抗菌薬治療 “To be or not to be”

矢野（五味） 晴美

国際医療福祉大学国際医療者教育学・感染症学

腹腔内感染は、原因微生物である腸内細菌のカルバペネム耐性などの薬剤耐性の防止から、抗菌薬の適正使用が強く望まれる領域である。本講演では、前半では、壊死性肺炎への抗菌薬の適応の有無、後半では腹腔内膿瘍の抗菌薬治療で、経口薬への変更のタイミング、終了時点の判断について述べる。急性肺炎においては、抗菌薬の使用は、1990年代のランダム化試験で、イミペネムの投与がアウトカムを改善したことから、当時しばらく推奨された。このランダムスタディにより、急性肺炎にカルバペネム系薬の投与がされてきたが、近年ではカルバペネム系薬の投与は推奨されていない。急性肺炎のアウトカムについて、抗菌薬により影響があるのか、最新のエビデンスやガイドライン等を議論する。後半では、軽症から中等症の腹腔内感染症では、術後、感染源コントロールがついた時点から4日間というスタディーがランダムマークになってきた。実臨床での治療期間、安全な静脈注射薬の抗菌薬の中止または経口薬への変更のタイミングについて議論する。

4. 感染性心内膜炎の早期内服スイッチに関する現状と推奨

川村 隆之

埼玉医科大学総合医療センター感染症科・感染制御科

感染性心内膜炎は心内膜に生じる感染症で、主に心臓弁に感染が及び弁破壊と弁膜症を引き起こす。その際に形成される疣贅には大量の菌が付着しており、治療には、原因微生物にも依るが、6週間程度の抗菌薬の静脈注射を要する。

近年、薬剤耐性菌の出現を抑制するための対策として、治療失敗・再燃・再発を起こさない範囲で抗菌薬の投与期

間を短縮させることが注目されているが、感染性心内膜炎に関しては、標準治療期間未満の抗菌薬投与は治療失敗と関係があるため、投与期間の短縮化は難しい側面がある。また、静注抗菌薬の使用量を減らす方法として、抗菌薬の経口投与のスイッチを早期に行うことも考えられるが、感染性心内膜炎に対して、抗菌薬の早期の内服スイッチを行うことは治療失敗のリスクがある。

しかし、本邦を中心として、高齢化社会が世界的に問題となっている現状では、様々な患者背景を考慮して、入院ではなく在宅での加療を行う必要がある症例も多い。そのため、該当する患者にとって、治療失敗のリスクが低い症例を選んで、抗菌薬の早期内服スイッチを行うことは、非常に重要と言える。

本講演では、感染性心内膜炎に対しての早期内服スイッチの現状のエビデンスをまとめ、適応してよい状況や、適応すべき抗菌薬レジメンについての解説を行う。

シンポジウム 12 抗感染症薬使用時の clinical question に対する解決方法とヒント

1. 有害事象自発報告データベース (JADER, FAERS) を用いた抗感染症薬の有害事象解析 高田 啓介

横浜総合病院薬剤部

抗感染症薬による有害事象に対しては、影響因子を考慮したリスク管理が求められる。有害事象自発報告データベースとして日本ではJapanese Adverse Drug Event Report database (JADER) が、米国ではUS Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) が公開されており、併存疾患や併用薬、転帰などの情報が含まれるため、薬剤と有害事象の関連や、その影響因子を系統的に評価するのに有用である。

薬剤による有害事象としてメトロニダゾール (MNZ) による中枢神経障害が挙げられるが、影響因子や予防薬の評価は限られている。また、国内外からSARS-CoV-2 mRNA vaccinesによる心筋炎/心膜炎の報告はあるが、日本人における心筋炎/心膜炎の関連や転帰は系統的に評価されていない。今回、これらのクリニカルクエスチョンに対応するため、以下の研究を実施した。

1. JADER, FAERS を用いた MNZ による中枢神経障害の影響因子と予防薬の検討

JADER (2004 年 4 月～2023 年 4 月)、FAERS (1997 年 1 月～2023 年 3 月) より MNZ と中枢神経障害の関連について Reporting odd ratio (ROR) と 95% 信頼区間 (CI) を算出し、さらに中枢神経障害を惹起する併存疾患 (脳および脊髄膿瘍または肝膿瘍) と併用薬 (糖質コルチコイド、抗てんかん薬、抗パーキンソン病薬、抗精神病薬) の有無に分け ROR を算出した。また予防薬の探索ではイヌにおいて MNZ の中枢神経障害に対しジアゼパムが有効と

され、発作に適応のあるクロナゼパム（CZP）とジアゼパムの併用についてRORを算出した。また年齢、投与期間を評価した。結果は、MNZと中枢神経障害の関連は有意であり、併存疾患と併用薬を除外した後も関連は有意であった。発症年齢の中央値はJADERとFAERSでそれぞれ70歳代、57歳であった。投与期間の中央値はJADERとFAERSで15日間、7日間であった。またFAERSではCZP併用時のRORが0.70（0.53～0.92）で予防効果が示唆された。以上よりMNZを50歳以上に7日間以上投与する際は中枢神経障害の発症に留意する必要性が示された。

2. JADERを用いたSARS-CoV-2 mRNA vaccinesによる心筋炎と心膜炎の検討

JADER（2004年4月～2023年12月）よりSARS-CoV-2 mRNA vaccinesと心筋炎/心膜炎の関連についてRORと95% CIを算出し、発症者の年齢、性別、転帰、発症時期を評価した。結果は、SARS-CoV-2 mRNA vaccinesによる心筋炎と心膜炎は有意な関連を示した。また、影響因子として30歳以下および男性が挙げられた。そして、そのほとんどが接種早期に発症するものの、転帰は良好であった。以上より30歳以下の日本人男性に対し、接種後早期の心筋炎/心膜炎の発症に留意する必要性が示された。

本シンポジウムでは、このような抗感染薬の有害事象について自発報告データベースを用いた解析について考えていきたい。

2. 救急・集中治療領域における抗菌薬の個別最適化

石郷 友之

札幌医科大学附属病院薬剤部

救急・ICU領域の重症感染症例では、循環動態や腎機能が極めて不安定である。さらに、持続血液浄化療法やECMOなどのデバイスの使用により分布容積やクリアランスが変動するため、抗菌薬を使用する際には薬剤の選択や投与設計に迷うことが多い。

特に、敗血症性ショックの状態では、急性腎障害による薬剤のクリアランス低下に注意が必要であることはもちろん、カテコラミン使用や補液によるクリアランス増加の可能性もあり、全身状態の変化に影響され腎機能も大きく変動する。腎機能の影響を受けやすい抗菌薬としては、カルバペネム系抗菌薬を含めた β ラクタム系抗菌薬やバンコマイシン（VCM）などの腎排泄型薬剤がある。

重症感染症患者における β ラクタム系抗菌薬の投与設計では、最小発育阻止濃度（MIC）以上の濃度をより早期から達成し、そのMICを超えている割合（Time above MIC：TAM%）を効率よく維持することが、抗菌薬の有効性にも直結し、延長投与や持続投与などのエビデンスが蓄積されつつある。 β ラクタム系抗菌薬は比較的安全域の広い抗菌薬とされているが、近年ではより高い目標血中濃

度と有効性の関連が報告されており、高用量レジメンを使用しなければならない症例では副作用モニタリングと可能であれば血中濃度を確認して用量調整しつつ治療を進めることが必要となる。

VCMの使用に関しては、抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022が発刊され、AUCによる評価が定着しつつあるものの、救急・ICU領域ではその予測に難渋することも多い。また、1日目、2日目の早期AUCが有効性・安全性に関連するため、負荷投与を含めた初期投与から初回TDMまでをどのように設計し、その後の用量調整をどのようにおこなっていくかが、VCMを安全かつ有効に使用するために重要となる。

本講演では、自身のICUでの病棟薬剤師としての経験に加え、近年の抗菌薬関連の話題と我々の研究結果を踏まえ、抗菌薬を安全かつ有効に使用するための個別化・最適化の方法を考えていきたい。

3. セフメタゾールの最適投与法の構築と副作用発現に関する要因解析

並木 孝哉^{1,2}、横山 雄太^{1,3}、栢 秀樹²、中村 智徳^{1,3}

¹慶應義塾大学大学院薬学研究科医療薬学部門

²東京ベイ・浦安市川医療センター薬剤室

³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門

基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌（ESBL-E）感染症の治療には、一般的にカルバペネム系抗菌薬が使用されるが、カルバペネム系抗菌薬の使用量増加に伴い、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌が増加するため、代替薬による治療が望まれている。後方視的観察研究により、ESBL-E菌血症治療の際、セフメタゾール（CMZ）に対するカルバペネム系抗菌薬の30日死亡率と臨床的治療効果の優越性は示されていない。従って、ESBL-E感染症治療の際、CMZはカルバペネム系抗菌薬の代替薬として注目されている。

CMZは主に腎排泄、一部胆汁排泄され、蛋白結合率が高い薬剤である。CMZの有効性に関連する最適なPK/PDパラメータである $fT \geq MIC$ は既に明らかにされている。しかし、遊離形CMZ濃度を用いた母集団薬物動態（PPK）解析は行われておらず、ESBL-Eに対するPK/PDに基づいた最適投与法は不明であった。我々は、非血液透析（非HD）患者37人より血中遊離形CMZ濃度を測定し、PPK解析を実施した。PPK解析後の遊離形CMZの最終モデル式は、 $CL = 16.2 \times (CL_{CR}/4.36)^{0.781} \times (\text{アルブミン} [ALB] / 28)^{1.2} \text{ L/h}$ 、 $V = 47.1 \times (\text{体重}/62.8)^{0.751} \text{ L}$ であった。患者個々の CL_{CR} 、ALB及び体重ごとの最適投与法のノモグラムを作成した。

また、HD患者の非HD時のCL（ CL_{non-HD} ）及びHD時のCL（ CL_{HD} ）を考慮した、CMZの最適投与法は検討されておらず不明であった。我々は、HD患者7人より血中

遊離形CMZ濃度を測定し、 $V_d=41.8\pm 7.89$ L, $CL_{non-HD}=0.932\pm 0.340$ L/hr, $CL_{HD}=16.1\pm 3.86$ L/hrを算出した。その後、様々なHD条件及び投与方法のシミュレーション解析を実施し、最適投与方法のノモグラムを作成した。

さらに、CMZはその構造中にN-methyltetrazaolethiol (NMTT)基を有しており、このNMTT基がビタミンKエポキシドレダクターゼ(VKOR)を阻害し、ビタミンK依存性凝固因子の活性を阻害することから、凝固障害や出血が起きると報告されている。しかし、CMZ使用の際、プロトロンビン時間国際標準比(INR)上昇のリスク因子解析、予測モデル構築などを行った報告はない。我々は、多施設共同後方視的観察研究を実施し、CMZを使用する際、肝障害、栄養リスク、非糖尿病、ワルファリン使用がINR上昇のリスク因子であると特定した。これらの因子を用いたリスクスコア解析を実施し、INR上昇予測モデルを構築した。

これらの研究により、clinical questionを解決することで、ESBL-E感染症に対してCMZを用いる際、有効性を担保した最適投与方法を臨床現場で活用することが可能となった。また、構築したINR上昇予測モデルを活用することで、CMZを安全に使用することも可能となった。

本シンポジウムでは、これらの研究結果のみならず、このようなCMZの適正使用時のclinical questionを臨床現場で抱いた際、市中病院薬剤師が臨床研究に着手し、どのような手順で臨床応用が可能なエビデンス構築に繋がったかも含め紹介する。

4. Hollow Fiber Infection Modelを用いた抗感染薬の *in vitro* PK/PD 評価

林 侑孝, 松元 一明

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

感染症治療においては抗菌薬の効果を最大化するためにPK/PD理論に基づいて使用することが推奨されている。そのためその評価法の構築は非常に重要である。PK/PD評価を行うためのモデルとして *in vivo* 並びに *in vitro* infection modelがあり、近年、*in vitro* PK/PD評価モデルとしてHFIMが注目されている。HFIMでは中空糸を内蔵したカートリッジを使用し中空糸外空間を感染部位として微生物を接種し培養するシステムとなっている。また、ポンプをPCで制御し人における感染部位の薬物濃度推移を再現することで、人体内における微生物への薬物曝露を模倣できる。一方でHFIMの使用にあたっては未だ解決すべき問題が残されており改良の余地がある。本講演ではHFIMの構築と実際に感染症治療薬の *in vitro* PK/PD評価を行った結果を示す。

【腸球菌感染症に対するVCMの目標PK/PDパラメータ値の有効性評価】VCMの *E. faecium* 感染症に対する目標PK/PDパラメータ値を、まず好中球減少大腿部腸球菌感染マウスモデルを用いたPK/PD評価により明らかにし

た。VCMのMICが1 mg/Lの *E. faecium* を用いた *in vivo* PK/PD解析により fC_{max}/MIC , Time above MIC と比べ $fAUC/MIC$ が生菌数変化と最も相関性が高く ($R^2=0.92$)、目標 $fAUC/MIC$ 値は $2\log_{10}$ kill で235であった。次に得られた目標値の有効性をHFIMにより確認した。HFIM内で *E. faecium* を3時間培養後、濃度推移が1日2回投与で $fAUC_{24h}$ 198 mg\log_{10}CFU/mL) はVCM開始前の7.08から168時間後には3.49まで減少し目標値の有効性を確認した。

【抗インフルエンザウイルス薬におけるHFIMの構築と評価】ウイルスは細胞に感染して生存するため、まずインフルエンザウイルスを感染させるMDCK細胞の培養をカートリッジ内で行った。細胞培養によりカートリッジ内に気泡が発生し長期間の培養ができないことが分かった。そのために気泡除去装置を製作し中空糸外部の循環流路に組み込んだ。気泡除去装置を使用した結果、カートリッジ内の培地の枯渇が防止され、培養3日目において装置を導入していないmodelと比較して培地中の乳酸脱水素酵素(LDH)は1.61から0.61に小さくなり改良に成功した。そこでインフルエンザウイルス(H1N1)に感染したMDCK細胞を接種後、ペラミビルを1回300 mgまたは600 mgで15分間単回点滴静注治療を想定した薬物濃度を模倣した試験を行った。薬剤送液開始から24時間後、コントロール群に対して300 mg及び600 mgそれぞれでウイルス量 ($\log_{10}PFU/mL$) が6.92から2.46, 2.82に減少し効果を示した。このように我々は抗ウイルス薬のHFIMの構築にも成功している。

シンポジウム13 外来で使用される各系統の抗菌薬の使い分け

1. 小児科で使用される経口抗菌薬の選択のポイント

角谷 不二雄

富良野病院小児科

小児科外来を受診する理由は感染症罹患が圧倒的に多い。そ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て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(溶連菌迅速検査とともに)、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、胃腸炎では便培養を必ず採取している。また、下痢原性大腸菌の

検出にはPCR法も用いている。これら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経口抗菌薬の選択のポイントを考えていきたい。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は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1,256から436へ減少、処方割合がペニシリン系3.8%から52.2%へ上昇、第3世代セフェム系58.8%から22.9%へ低下と、おおむね順調な推移であった。ただし、2023年1~9月は使用率10.8%、合計DOTが619と上昇、処方割合がペニシリン系46.0%と低下し、第3世代セフェム系29.0%と上昇してしまっていた。当科で使用される経口抗菌薬の選択にはまだ課題が残ると考え、その要因を検討してみた。現在、当科の上咽頭培養で β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 (BLNAR) あるいは β ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性 (BLPAR) 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。当科の抗菌薬第一選択はペニシリン系である。しかし、小児用ペニシリン系製剤（とくに β ラクタマーゼ阻害薬配合剤）の入手は困難となっている。経過あるいは直近の培養結果からBLNAR・BLPARを想定して、あるいはペニシリン系抗菌薬の不安定な供給から第3世代セフェム系を使用する例が増えていた。また、咽頭炎症例の培養ではA群溶連菌に加えSDSE (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*) も検出される。当科では小児の咽頭炎におけるSDSEの臨床的意義をA群溶連菌と比較検討してきたが、SDSE症例にも抗菌薬を投与した。また、下痢原性大腸菌では腸管出血性 (EHEC) のみならず腸管病原性 (EPEC) と腸管凝集付着性 (EAEC) 検出例にも抗菌薬投与例があった。これらの症例の抗菌薬適応についても考えてみた。

2. 耳鼻咽喉科外来で使用される抗菌薬の選択

伊藤 真人

自治医科大学耳鼻咽喉科・小児耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科診療所での外来診療における感染症患者の占める割合は高い。中耳炎や副鼻腔炎を含めた上気道感染症は、アレルギー疾患、聴覚などの感覚器の病変と合併するものも多く、今なお耳鼻咽喉科外来診療においては「感染症にどのように向き合うか？」が日常診療の重要な要素となっている。新型コロナ感染症流行時には一旦減少した感染症患者数が昨今再び増加傾向にあるが、それと期を同じくして、手術を必要とするような症状の強い小児の睡眠時無呼吸症や滲出性中耳炎なども再び増加してきている。厚生労働省から公表されている「抗微生物薬適正使用の手引き」にもあるように、気道感染症の多くは「感冒」を中心とするウイルス感染症であり、抗菌薬は無効である。しかしウ

イルス性上気道感染症が、多くの耳鼻咽喉科病変を惹起して重症化・難治化の原因となっている。「基礎疾患のない、成人および学童期以上の小児」では細菌感染症でもペニシリンで十分な効果を示すことが多いが、基礎疾患などがあり感染症の速やかな改善や重篤化への対応が必要とされる場合や、ペニシリンでは効果が不十分な症例などに遭遇することも事実である。「抗微生物薬適正使用の手引き」は上気道感染症の一次治療までを指し示すものであるが、実地臨床でしばしば遭遇する逸脱症例 (Red flagを示す重症例や難治例) に対する治療方針を示すことも抗菌薬適正使用の推進に役立つとの考えから、日本感染症学会 (気道感染症抗菌薬適正使用委員会) からは、「気道感染症の抗菌薬適正使用に関する提言」が提案されている。「提言 (改訂版)」では、初診時に抗菌薬投与の明らかな適応がない急性気道感染症の患者に対して、その場で抗菌薬を処方するのではなく、その後の経過が思わしくない場合にのみ抗菌薬を投与する「抗菌薬の延期処方」を推奨している。これによって、合併症や副作用、予期しない受診などの好ましくない転帰を増やすことなく抗菌薬処方を減らすことができる。「提言」では、急性鼻副鼻腔炎の項で「病態を考える際には、ウイルス感染とウイルス感染後に併発する細菌感染の経時的な変化 (感染相) を考慮することが重要である」と述べている。個々の症例が感染相のどの段階にあるかを考慮した上で、10-day markとDouble sickeningを見極めて抗菌薬処方の適応判定を勧めている。急性中耳炎に対する抗菌薬の処方状況の推移をみると、2000年ごろまでは処方量の多かった経口第3世代セファロスポリン系薬は、耳鼻咽喉科学会版「小児急性中耳炎診療ガイドライン2006」が発刊された頃から急激に減少しており、2008年ごろにはペニシリン系薬との処方量の逆転現象が見られた。このことから2000年過ぎに耳鼻咽喉科医の意識に変化がみられ、抗菌薬の選択が変わってきたことを示している。今後も抗菌薬必要時には、ペニシリン優位の処方を推進することがAMR対策推進の解決策となるだろう。

3. 高齢者の呼吸器感染症における外来抗菌薬の選択

三木 誠

仙台赤十字病院呼吸器内科

【呼吸器感染症治療に適する抗菌薬】抗菌薬の種類には、 β ラクタム系 (ペニシリン系、セファロスポリン系、カルバペネム系、モノバクタム系)、アミノグリコシド系、フルオロキノロン系 (FQ)、マクロライド系 (ML)、テトラサイクリン系 (TC)、グリコペプチド系、などがある。 β ラクタム系が、安全性の面から判断してどの領域の感染症でも優先されるが、決して肺への移行は良好ではない。臓器移行性は、ML、FQ、リンコマイシン、オキサゾリジノンなどの方が良好である。また、経口薬の場合には、バイオアベイラビリティの点で、MLや第3世代セフェム系が

劣ることに注意が必要である。

よって、呼吸器感染症に対するエンピリック治療において優先的に選択される抗菌薬は、 β ラクタム系、FQ（レスピラトリキノロン系：RQ）、TC、MLであり、さらに感染症の種類により頻度の高い推定原因菌に応じた選択を検討することになる。

【高齢者に対する抗菌薬選択での注意点】高齢者の薬物動態に影響を与える因子として、加齢による腎機能低下が特に重要であり排泄される薬物量の減少から血中濃度が高まる。また、加齢による心拍出量減少により肝および腎血流量が減少しているため、薬物代謝の低下を引き起こして血中濃度を高めてしまう。

抗菌薬の多くは腎排泄型であるので用法・用量に注意を払いながら治療計画を立てなければならない。また、多くの施設において用法・用量設定目的の腎機能としてeGFR（estimated glomerular filtration rate；推定糸球体濾過量）を使用しているが、病態とともに刻々と変化することに留意すべきであり、またクレアチニンから計算するeGFRの場合には筋肉量の少ない患者では高めにしてしまうことにも注意が必要である。

【高齢者呼吸器感染症に対する外来抗菌薬選択の実例】急性気管支炎の原因微生物は、ウイルスが90%以上を占めるため抗菌薬の使用はなるべく控える。

慢性呼吸器疾患、慢性心不全、慢性腎疾患、コントロール不良の糖尿病などの基礎疾患を有する場合には、細菌二次感染を契機に増悪したり肺炎に進展する危険性があるため、発熱や膿性痰を認める場合には抗菌薬投与が推奨される。

市中肺炎に対しては、肺炎球菌などの定型菌と非定型病原体を考慮した抗菌薬を選択する。マイコプラズマは、耐性株が存在していてもMLの有効性がある程度示されているが、TCやRQと比較すると劣る。

高齢者では口腔内細菌や嫌気性菌も想定した抗菌薬を選択する。

RQ抗菌薬は6剤あるが、薬剤耐性対策の見地からは同等ではなく、PK/PD理論に基づいて耐性菌対策を考慮して開発されたものはガレノキサシンとラスクフロキサシンであり優先すべきである。高齢者では結核菌を保菌している可能性があり、結核を否定後に使用する。

4. 尿路性器感染症における外来抗菌薬の選択

安田 満

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

尿路性器感染症において外来治療可能な疾患は、急性膀胱炎、急性腎盂腎炎・急性前立腺炎・急性精巣上体炎の軽症・中等症、および性感染症である。通常慢性複雑性尿路感染症では治療対象とならないが、急性増悪し症状が出現した場合は急性尿路感染症として治療を行う。

複雑性尿路感染症の急性増悪で直近に尿培養が行われて

いる場合を除き、尿路性器感染症の多くの場合は、原因菌不明の段階でのempiric therapyとなる。そのため原因菌を推定した上で抗菌薬を選択する。その際に必要なのが単純性尿路感染症か複雑性尿路感染症かを診断することである。理由は単純性と複雑性では原因菌分布や薬剤耐性率が大きく異なるからである。単純性と複雑性は基礎疾患の有無によって判断する。基礎疾患は尿流の停滞や尿路の異物といった尿路基礎疾患に加え、糖尿病や免疫抑制状態など内科的基礎疾患もある。単純性尿路感染症の多くは大腸菌を原因菌としており、閉経前では大腸菌に加え*S. saprophyticus*も原因菌として想定する。大腸菌の薬剤耐性率は閉経前後で異なり、閉経前ではキノロン耐性が約10%、ESBL産生菌が約7%であるのに対し、閉経後はキノロン耐性が約30%、ESBL産生菌が約15%である。*S. saprophyticus*については、キノロン系抗菌薬に対する感受性は良いもののセファロスポリン系抗菌薬は劣ることがわかっている。従って単純性尿路感染症においてはCVA/AMPCを初期治療薬の基本とし、グラム染色にてグラム陽性菌の場合には*S. saprophyticus*を想定しフルオロキノロン系抗菌薬を、グラム陰性菌の場合にはセファロスポリン系抗菌薬の選択も考慮する。複雑性尿路感染症では大腸菌に加え、肺炎桿菌、緑膿菌などのグラム陰性菌、腸球菌やブドウ球菌といったグラム陽性菌も原因菌として想定する必要がある。さらに薬剤耐性菌の頻度も高く、キノロン耐性大腸菌は約45%、ESBL産生大腸菌は約25%に達している。そのため複雑性尿路感染症の外来治療はまず尿培養を提出した上で、CVA/AMPCを使用する。

性器感染症では、組織移行性からフルオロキノロン系抗菌薬が推奨される。ただし若年者の精巣上体炎では*C. trachomatis*による場合があり、その際にはCPFXは無効である。

性感染症の代表疾患である尿道炎・子宮頸管炎では、淋菌感染症を疑う場合にはCTRX単回点滴静注、非淋菌性を疑う場合には*C. trachomatis*を想定し、フルオロキノロン系、テトラサイクリン系あるいはマクロライド系抗菌薬の内服を初期治療薬として選択する。

シンポジウム14 突撃！隣の感染症教育～他院ではどのような教育をしているのか？～

1. 亀田総合病院感染症フェローシッププログラム 20年間のまとめ

細川 直登

亀田総合病院感染症内科

亀田総合病院感染症内科では2004年度の秋からフェローシッププログラムを立ち上げ、2024年度で20期生となった。2010年度から複数名採用となり毎年3名前後を採用している。3年間のうち8カ月を成田赤十字病院での研修に充てており、また、3カ月間のエレクトティブ期間を

設け、病院職員としての基本給を保障した上で院外での研修を可能としている。現在までに36名の卒業生を輩出し、その多くが感染症内科、総合内科で感染症診療を担当する臨床医として活躍しているが、大学院進学者や海外留学を経て海外で感染症専門医として活躍する者や外務省医務官に就任した者もあり多様である。

当初から、感染症専門医の教育には内科全般の診療能力を有していることが重要との考え方に基づいて、内科専門医（旧）、内科認定医取得者を主な対象としていた。そのため医師学年5年目以上を募集の対象としていた。新専門医制度への移行とともに初期研修終了直後の3年目から当科への入口を作るため、総合内科とのコンバインドプログラムを立ち上げた。このプログラムは3年目から5年目までは当院総合内科の専攻医として内科全般を身につけ内科専門医（新）を取得し、6年目から感染症フェローとして感染症内科での専門研修を引き続いて行う、専門医機構の規定に合致する形でのプログラムとなっている。

フェローシップの立ち上げ当初は日本国内で感染症診療を専門としたフェローシッププログラムが少なく、1名募集のところに10名以上の応募者が集まる状況であった。現在はフェローを募集するための活動として、病院の研修医・専攻医募集ウェブサイトでの募集のほか、IDATEN（日本感染症教育研究会）のメーリングリストでの告知、FaceBookでMicrobiology roundや、日常活動の発信、X（旧Twitter）、Instagramでの情報発信を行っている。また対外向けの感染症セミナー（KINDセミナー）を行い、対面の参加者に当フェローシッププログラムの説明を行っている。

感染症教育についてはon the jobを基本としている。年間約2,000例の症例を2チームで担当するので、フェロー1名あたり1,000症例の経験を積む事になり、high volume centerでの症例経験を通じた教育を行っている。いわゆるカンファレンスは毎日行っており、指導医がフェローの診療をレビューする中でディスカッション、ミニレクチャーを通して診断、治療などの知識を身につけていく。毎週木曜日にMicrobiology roundと称して、微生物検査室の技師と合同カンファレンスを行いテーマとする微生物の臨床と微生物学を学習している。そのほか週1回のJournal club、指導医のレクチャーなどが設定されている。多施設カンファレンスにも参加しており、症例提示も含め定期的に多施設での学習の機会を設けている。

2. 東京医科大学病院における臨床感染症教育

中村 造

東京医科大学病院感染制御部・感染症科

当院は医学部附属大学病院で臨床診療科として感染症科が存在し自科ベッドと外来を有する診療科である。本学における臨床感染症教育は卒前教育と卒後教育に二分され、卒後教育は初期臨床研修医と入局後の後期研修医/専攻医

に分けられる。卒前教育では医学部1, 3, 6学年で講義を中心とした教育が行われるがCOVID-19の流行を契機に高学年ではシミュレーション教育が採用されている。また5~6学年の少人数が学生ゼミに参加している。初期臨床研修医は年間30~40人前後が1カ月のローテート研修を実施し感染症科の屋根瓦チーム配属のもと感染症科主治医チームの研修、血液培養陽性例や他科からのコンサルトを経験する。医学生と初期臨床研修医は感染症診療に興味を持つkey populationであり、教育・研修の質がその後の感染症への進路を決定づけると考えられる。後期研修医は内科専門研修プログラムに登録し内科専攻医として研修を継続する。当院の内科専門研修プログラムは診療各科への入局が前提で、3年間の研修中に感染症科で1.5~2.0年の研修と、残りの1~1.5年の地域研修を受ける。プログラム上は当院での研修中に他の内科をローテすることが可能であるがこれまでの希望者は少ない。地域研修では内科ローテを行う医師と地域病院での感染症研修を行う医師がおり、これらは個人の到達度により個別に調整を行っている。内科専攻医は各科への入局を行うものの、給与上の正式な所属は病院長直轄となる。感染症科内では屋根瓦チームでメンバーとして業務を行い初期研修医の指導係も担う。主治医としての患者マネジメントや家族ケア、退院後の医療計画の調整までを経験する。上級医からのフィードバックはスーパーバイザーとチームリーダーにより毎日実施される。内科専攻医の後半年次では外来枠を担当し外来における感染症マネジメントの研修も行う。感染症以外の内科研修は、外勤での一般内科外来、総合診療外来、訪問診療と1.0~1.5年の地域研修で研鑽する。感染症専門医研修は旧制度では内科認定医取得後、また新制度では内科専門医取得後に所定の研修期間と規定症例を経験することで取得している。感染症症例の経験値は感染症専門医を取得するのに十分な量となっており、実際には内科専攻医研修の方が研修負荷が大きい。他院で専門医取得後に当科へ入局するキャリアも存在し、その場合には個々の感染症診療レベルに応じて屋根瓦チームのどの段階に入れるかを判断している。海外留学は希望に応じて研修プログラム遂行中、もしくは終了後に行っている。当院の特徴として年に1~2回の個別面談を実施しており、個々のライフイベントや研修希望、将来の希望などを共有し調整を行う。専門医取得後も当院での継続勤務を希望する医師が多いが、これまで総合病院での感染症専門医、救急医、呼吸器内科医、集中治療医などへの異動や転科もあり、また開業医へのキャリアチェンジも見られる。

3. Vision, Mission, Education—新興感染症内科における人材育成の取り組み—

具 芳明^{1,2,3}

¹東京科学大学病院感染症内科・感染制御部

²東京科学大学ST感染症センター

³東京科学大学大学院医歯学総合研究科統合臨床感染症学分野

東京科学大学病院（2024年10月に東京医科歯科大学病院から改称）の感染症内科は2021年10月に新たに開設された新しい診療科である。2024年7月現在、スタッフ5名、フェロー2名、研修医、医学生チームで、入院コンサルテーション診療と外来診療（ワクチン外来を含む）および感染制御部業務を担当している。

感染症内科、感染制御部の母体となっている統合臨床感染症学分野では1）良質な感染症診療・感染制御を実践すること、2）感染症に強い社会の構築に貢献すること、の二点を基本ビジョンとして活動している。感染症内科ではこのビジョンを受けたミッションのひとつに「医学生、初期研修医、専攻医、フェローの臨床教育充実を図る」を掲げ、教育を重点課題のひとつとして取り組んでいる。感染症専門家を育成することや、感染症診療・感染制御の全体的な底上げを図っていくことを通じ、基本ビジョンの実現に貢献することを目指している。

歴史の短い当科にとって、感染症専門医をめざす専門研修（フェローシップ）や、その前段階となる内科専攻医研修はまだ端緒についたところである。さまざまな感染症に対して臓器横断的な診療を行い、感染対策に適切に対応できる感染症専門医を育成するためプログラムを整備している。当院の枠組みに加え、東京都の枠組みも活用しながら育成にあたっているところである。

当院にはこれまで感染症診療部門がなかったこともあり、専門として感染症を志す若い医師はまだ少ない。感染症診療の魅力を伝えとともに、どの診療科でも必要となる感染症診療や感染制御の基本を習得してもらうため、私たちは医学生や初期研修医の教育も重視している。医学部5年は感染症内科での1週間の実習を必須とし、医学部6年には選択制で4週間の実習を提供している。初期研修医は選択制で4～8週間のローテート研修としている。医学生や初期研修医は感染症内科診療チームの一員として診療にあたり、屋根瓦方式の教育体制のもとで臨床経験を深めるプログラムとしている。

感染症専門家を育成する必要性が指摘され、多くの医育機関が取り組んでいる。私たちは新興感染症内科として、基本ビジョンとミッションを意識しながら丁寧に教育に取り組むことで感染症専門医の育成や感染症診療の底上げに貢献したいと考えている。

4. 千葉大学医学部附属病院の感染症教育 矢幅 美鈴

千葉大学医学部附属病院感染症内科

新型コロナウイルス感染症の世界的な流行を経て、日本では感染症に従事する医療者の不足が顕在化し、新興感染症に対する社会の脆弱性が明らかになっている。このような状況を踏まえ、感染症専門医の育成が極めて重要視され

ている。当院では新型コロナウイルス感染症の流行が始まった2021年以降、感染症専門医研修を希望する研修医からの要望を受け、専攻医の受け入れを開始した。現在は、年間1名ずつ継続して専攻医の受け入れを行っている。その多くが研修医のローテーターや臨床実習で来る学生が研修期間後に当院での研修を希望してくれている状況である。当院の感染症専攻医研修は、大学病院の内科専門研修プログラムに基づき、3年間の研修のうち、最初の2年間は協力病院で行い、その後1年間を大学病院で行う。初期の2年間の研修は、当院の内科専門研修プログラムの協力病院のうち、近隣の感染症学会認定研修施設で行うことが一般的だが、研修医の希望に柔軟に対応している。当院での感染症専攻医研修では、病棟や外来でのコンサルテーションを中心に感染症診療を学ぶことが可能である。千葉大学医学部附属病院の特色として、第二種感染症指定病院であり、災害拠点病院でもあること、また、心臓、肺、肝臓、腎臓など多岐にわたる臓器移植を行っていることが挙げられる。また、真菌症センターがあり、全国からの真菌症に関する相談や患者の紹介が行われている。そのため、集中治療が必要な重篤な感染症や移植関連の感染症、様々な真菌感染症などの診断・治療を幅広く経験することが可能である。さらに、HIV・AIDSの専門医療を行う拠点病院であり、主に外来でHIV患者の診療を行っている（通院患者約370人）。そのため、HIV治療や日和見感染症の治療やマネジメントにも携わることが可能である。また、院内感染対策チームとしての活動も行い、感染症管理医として必要な技術を習得可能である。日々のミーティングや毎週のモーニングレクチャーを通じて、専攻医に対して指導や教育を行っている。さらに、抄読会では知識の更新だけでなく、論文の読み方についての指導も行っている。専攻医の受け入れが始まってから日は浅いため、専攻医研修が終了したのは1人のみで、大学院に進学した。この専攻医は感染症内科スタッフとしての継続的な研修を受け、感染症専門医の取得を目指している。大学院進学や海外留学も相談に応じ、国際保健や病院感染症に興味がある場合は、公衆衛生修士（MPH：Master of Public Health）取得を支援する。感染症に関する国際協力に関しても、相談に応じる予定である。今後も、専攻医の受け入れを通じて感染症科医の育成を強化し、地域や大学病院、さらには千葉県全体に貢献していく。

パネルディスカッション 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドラインの NEXT STAGE

1. バンコマイシン TDM の現状と新展開 松元 一明

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

抗菌薬は pharmacokinetics/pharmacodynamics 評価に基づいて使用することが推奨されており、バンコマイシン

の有効性及び安全性はそれぞれ AUC/MIC, AUC と関連することが示唆されている。抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 において、システマティックレビュー、メタ解析が実施され、AUC の目標値は 400~600 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ となった。さらに、バンコマイシンの有効性及び安全性を AUC で評価するため、日本人母集団薬物動態を組み込み、バイズ推定を用いたソフトウェア「practical AUC-guided TDM for vancomycin (PAT)」が開発され、日本化学療法学会のホームページ上で使用できるようになっている。ガイドラインが出され、2 年が経ち、我々はバンコマイシンのさらなる適正使用を目指し研究を進めている。

正確に AUC を推定するためにはトラフ値 1 点より、トラフ値とピーク値の 2 点測定の方が有用であることが報告されているが、実臨床において 2 点測定は負担が大きい。我々は 2 点測定が必要な患者を特定するために、2 点測定が行われた患者を対象に、PAT を用いてトラフ値 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。374 例を対象に多変量解析を行い、10% 以上乖離する予測因子としてクレアチニンクリアランス $\geq 110 \text{ mL}/\text{min}$ 、心不全 (BNP $\geq 300 \text{ pg}/\text{mL}$)、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。これらの患者では 2 点測定による AUC 評価が必要であると推察された。

次に、重症患者において腎障害を回避するための投与早期の目標 AUC を明らかにするために、ICU 患者 146 例を対象に、投与開始 2 日目の AUC と腎障害発現率について調査を行った。その結果、2 日目の AUC $\geq 500 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ で腎障害発現率は有意に高くなった。一方、重症/複雑性 MRSA 感染症患者 82 例を対象に 30 日死亡率を改善する目標 AUC 値を検討した。AUC は初回、2 回目、3 回目のトラフ値を用いてそれぞれ算出し平均化した値を用いた。その結果 AUC/MIC ≥ 505 が閾値として示された。以上、両者の結果を考慮すると、重症患者において 2 日目の AUC は 450 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ を目標として、その後、定常状態付近における AUC は 500 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ を目標として投与設計すべきであると考えられた。

さらに、小児患者 112 例を対象に、定常状態の AUC と腎障害発現率の関係を評価した。その結果、定常状態時の AUC 583 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ が閾値となり、AUC $\geq 600 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ で有意に腎障害発現率が高くなることを明らかにした。小児においても目標 AUC は 400~600 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ が推奨されることを示した。

以上、本講演では、ガイドラインが出された後の研究結果を示しながら、バンコマイシン TDM の新展開について話をする。

2. テイコプラニン TDM の現状と今後の展開 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

テイコプラニンの臨床効果に関連する PK/PD パラメータとして AUC/MIC を評価する報告が増えてきている。ただし AUC の算出や推定は実臨床では困難であること、バンコマイシンと比較して副作用のリスクが低いことなどを踏まえて、代替指標としてトラフ値による評価が推奨されている。Systematic review とメタ解析による目標とするトラフ値の検討では、15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は治療成功に関連する因子であり、副作用のリスク上昇を伴わない結果であったことから、非複雑性 MRSA 感染症に対する目標として推奨されている。複雑性・重症感染症例に関しては、トラフ値 20~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が有効性と安全性の観点から有効であったことが報告されているが、データが限られていることから今後の検討課題となっている。添付文書の承認用量では、目標濃度を達成することが困難であることから、10 mg/kg/回を基本とする負荷投与、3 日間で 1 回 10 mg/kg を 5 回投与する高用量負荷投与のレジメンが推奨されている。腎機能低下患者においても、初日からの 3 日間、腎機能と目標トラフ値に応じた負荷投与を含めた初期投与設計を行い、4 日目以降の維持投与は減量あるいは投与間隔の延長を行い、フォローアップの TDM で調整することが推奨されている。

テイコプラニンはタンパク結合率が 90% 以上と高く、低アルブミン血症では遊離型分画が高率となり、全血中濃度が低下する。一方で、タンパク結合型から補充されるため、結果的には結合型濃度が減少する。つまり、全トラフ濃度が減少しても、効果や副作用と関係する遊離型濃度は変化しないことになる。そのため、低アルブミン血症においても初期投与設計における増量は行う必要がないとされている。ただし、高度低アルブミン血症患者 (1.4~1.6 g/dL) では、全血中濃度が 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に達した場合、正常例の 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に相当することから、副作用発現の可能性が出てくる。これはあくまでもシミュレーションであることから、目標血中濃度を下げる必要があるかどうかは今後の臨床的な検証が必要である。

3. ポリコナゾール TDM の現状と新展開

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、抗菌薬領域のバンコマイシン、テイコプラニン、アミノグリコシド系薬に加え、抗真菌薬領域から唯一ポリコナゾールの TDM 実施が推奨されています。これらの TDM 対象薬は治療域が狭く、他の薬剤のように一律な投与設計を行うだけでは適切な有効性・安全性を確保できません。そのため、日常診療において TDM を実施しながら血中濃度を評価し、患者個々に合わせた用量調節を行うことが推奨されています。特に、ポリコナゾールは投与量と血中濃度が非線形的な関係にあり、代謝の中心となる CYP2C19 に遺伝子多型を認めるなど、特徴的な薬物動態を有しています。また、

肝機能障害や視覚障害などのリスクがあるため、抗真菌薬適正使用支援 (antifungal stewardship) のためには TDM に基づいた処方提案が大変重要となります。

この TDM による処方設計を標準化するためには、エビデンスの創出を欠かすことはできません。抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 の作成時には、再改訂にあたって多くのクリニカルクエストが新設され、その解決に向けてエビデンスの創出が行われました。ポリコナゾールでは臨床データを活用した多施設共同研究や、論文データを活用したシステマティックレビュー&メタアナリシスなどを行いました。その結果、新たなガイドラインではアジア人/非アジア人の民族性を考慮したポリコナゾールの目標濃度設定や投与設計を行うことがまとめられています。また、投与開始後は早期に TDM を実施することが推奨され、TDM に基づく AFS の有用性も証明されました。そして、一つひとつのクリニカルクエストに対して可能な限り最良のエビデンスに基づいた推奨・勧告が行えたのではないかと考えています。

本講演では、これまでに創出したポリコナゾール関連のエビデンスを抜粋しながら紹介し、クリニカルクエストを思いついたきっかけや、エビデンスの活用法、その後、新たに創出された日本からのエビデンスまでを含めて概説させていただきたいと思います。

4. リネゾリド、ダプトマイシンの TDM の新展開

佐村 優

帝京平成大学薬学臨床教育研究センター

MRSA ガイドラインにおいて、リネゾリド (LZD) は皮膚・軟部組織感染症ならびに肺炎の第一選択薬として推奨されている。一方で、皮膚・軟部組織感染症では、同系統のテジゾリド (TZD) において有効性に関する非劣性が示されており、血小板減少症、好中球減少症は TZD の方が有意に低い発症リスクとなることが報告されている (PMID : 35786589)。この血小板減少症などの要因には LZD の代謝物が関与すると考えられており、腎機能障害患者ではその発症リスクが高くなることが報告されている (PMID : 18790615)。また、LZD の有効性の指標には AUC/MIC が用いられ、80~100 以上が一つの指標となる。そのため、MIC=2 $\mu\text{g/mL}$ の場合には AUC $\geq$ 160~200 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ が求められ、その際のトラフ値は、 $\geq$ 2~3.6 $\mu\text{g/mL}$ として報告されている (PMID : 35786589)。また、Liu らのシステマティックレビューでは、血小板減少症に影響するトラフ値 (Cmin) は $>7 \mu\text{g/mL}$ 程度と報告しており、Cmin は 4~6 $\mu\text{g/mL}$ を目標とし、患者の状態に合わせて 2~7 $\mu\text{g/mL}$ を推奨している (PMID : 36451204)。以上より、LZD は必要に応じて TDM を実施すべき薬剤であると考えられる。

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。DAP の有効性に関する PK/PD 指標としては 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)。また、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。また、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 Cmin $\geq$ 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)。さらに、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 LZD、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。

若手研究者シンポジウム

1. 新種の微生物への探究心

島田 翔

東京医科歯科大学病院呼吸器内科

自然界で未だ培養できていない未知の微生物の割合は 90% 以上といわれているが、シーケンズ解析技術の進歩により環境メタゲノムから未培養微生物を含む微生物群集全体を捉えることが可能になり、特定の微生物のドラフトゲノムすら再構築できる時代になった。これら技術の恩恵で未培養微生物に対する理解は急速に進んでいるが、依然として生物学的、化学的特性を理解するためには分離培養することが必要である。新種の培養は、目的とする菌種の特性を推定しながら、条件検討を繰り返す根気のいる作業であるが、培養方法を工夫することで、単離できる可能性を上げることができ、目的菌の分離に成功した時の喜びは大きい。

私は、南極観測隊の昭和基地とその周辺環境からレジオネラ属菌由来の遺伝子配列が複数年にわたり PCR で検出されたことをきっかけに、基地内および周辺環境の病原性細菌の調査のため南極観測隊に参加する機会を得た。南極

という特異な低温環境におけるレジオネラ属の生態は当時報告がなく南極にレジオネラ属菌が生息しているのかささよくわかっていなかった。昭和基地周辺の野外環境で野営しながら環境試料を収集し、基地内のレジオネラ属菌の流入源を突き止めるための分析を行った。環境試料のメタ16S解析では南極環境から多様なレジオネラ属菌の遺伝子配列が検出され、公共データベースに登録されているレジオネラ属菌と照合すると、ほとんどが未記載種である可能性が高いことが判明した。南極環境中に生息する未知のレジオネラ属菌の特性を理解するため並行して分離培養実験をすすめた。分離培養を試みるにあたり、試料の保管方法や培養条件を工夫し、様々な条件での培養を試みた。結果、南極の湖底堆積物から低温耐性のレジオネラ属菌を分離し、さらに、他属菌の複数の新菌種候補を分離するにいたった。これらの菌株は、多角的な分析を通じて、それぞれ低温環境に適応するためのユニークな特性を持つことが明らかになった。

培養を通じて新種を分離し特性を明らかにすることは、その菌種の環境適応メカニズムについて理解を深めることができ、新種を探索することの醍醐味の一つと言える。さらに、新種の特性の理解のみならず、既知の同属の菌種との差異を探ることによって、既知の菌種を特徴づける因子、例えば病原因子の特定やその獲得の起源や進化、伝播メカニズムについて新たな洞察が得られる可能性がある。このように新種の微生物の探索は、新種発見による多様性の理解の拡大のみならず類縁菌種の特性を再発見し、既存の知見をさらに深化させることにも繋がる点で意義深いと考えられる。

2. 病態解明のためのストラテジー

萩原 真生^{1,2}、三嶋 廣繁²

¹愛知医科大学分子疫学・疾病制御学寄附講座

²愛知医科大学医学部臨床感染症学講座

次世代シーケンサーが登場し、分子生物学の研究手法が大きく変わった。特に近年のライフサイエンスのトピックを次々と提供する細菌叢（マイクロバイオーーム）分野においては、今や次世代シーケンサーは必須のアイテムとなった。次世代シーケンサーの登場以降、メタゲノム解析によるマイクロバイオーーム研究の報告は年々増加しており、そのなかでも、種々の疾患とヒト常在細菌叢バランスの変動との関連性に着目した研究が活発になされている。近年では、メタゲノム解析による菌叢解析に加え、網羅的な遺伝子発現（トランスクリプトーム）解析や代謝物（メタボローム）解析などにより、生体に存在する細菌叢の機能解析が提唱されており、それらを組み合わせることで宿主と細菌叢の複雑な関係性の解明が試みられている。

人体を構成する細胞数は約60兆個と言われているが、その約10倍にあたる細胞数の細菌が人体には生息しており、その細菌が形成する生態系を細菌叢という。特に、ヒトの

細胞数を超える数百種類にも及ぶ腸内細菌は、複雑な複合微生物系を構築している。さらに、その腸内細菌は、人体が作ることができない物質を産生することで、腸内で宿主であるヒトとの共生関係を築いていると考えられてきた。しかし、宿主—微生物間の相互作用は複雑であり、その詳細については不明な部分が多い。ところが、近年では、各網羅的解析を組み合わせたマルチオミクス解析手法が用いられることで、特に腸内細菌叢は、宿主の免疫システムと密接な関係を有していることが解明されつつあり、消化管感染症や炎症性腸疾患のみならず糖尿病など代謝性疾患、悪性腫瘍や精神病など種々の病気の発症だけでなく病態の増悪に関与していることが明らかになってきた。

このように、さまざまなオミクス情報を用い、複数のオミクスに跨るようにして行われるマルチオミクス解析を介して、一つのオミクス情報のみでは得ることができなかった情報、新しい医学的・生物学的知見を得られるようになり、感染症領域においても新たな病態の解明や新規治療法の探索に重要な役割を果たしている。我々は、これまでに様々な細菌・ウイルス感染モデルを用いて、マルチオミクス解析を介した病態の解明から既存・新規の治療法の探索を実施してきた。そのため、本発表では、生体に生成される細菌叢と感染症との関係に関する最近の知見についての概説と、これまでに我々が実施してきた研究の経緯と得られた知見についてご紹介したい。

3. やってみよう臨床研究～コロナ禍のなかで研究者の論文がLancet Infectious Diseasesに掲載されるまで～

中久保 祥^{1,2}

¹北海道大学病院感染制御部

²北海道大学医学研究院呼吸器内科学教室

2023年、演者のCOVID-19感染者の特徴を解析した論文がLancet Infectious Diseasesに掲載された。大いなる達成感を得て、Big Journalの世界を垣間見た貴重な経験をしたが、演者の研究者としての業績は、2020年のコロナ禍が始まるまでは博士（医学）取得の際に発表した基礎論文一編のみであった。本邦におけるCOVID-19パンデミックの始まり以来、演者は北海道大学病院のCOVID-19診療責任者として従事してきたが、流行当初はすべてが手探りの中、診療チームが多量なる重圧を背負いながら行ってきた診療経験を臨床研究という形で後世に残したいという思いから、演者の臨床研究活動がスタートした。

初めに報告したのは、COVID-19疑い症例と確定症例の臨床的特徴の違いと、両者を区別するスコアを検証する研究（BMC Infect Dis. 2020）であり、演者にとって初の臨床研究原著論文であった。COVID-19流行当初、PCRなど診断検査の資源が十分でない中、臨床的にCOVID-19とそれ以外の急性疾患を区別する助けとなるツールを発信したいという思いから生まれた。重症者の受け入れが増え、

ステロイドや生物学的製剤の使用が確立された時期には、トシリズマブとバリシチニブ使用患者のアウトカムの差異を解析した研究 (Medicina. 2022)、同薬を使用した患者におけるレムデシビルの併用効果を検証した研究 (J Med Virol. 2022) を発表した。新規薬剤が次々と大規模臨床研究で効果が実証され承認されていく中で、積み重なるエビデンスの隙間に生じる real world での clinical question を昇華させたものである。小規模の後ろ向き研究ながらも、スピード感を大事にし、世に先んじて発表したことで、後の多くの研究に引用されることとなった。2023 年、札幌市の 15 万人規模の COVID-19 感染者データを解析し、オミクロン BA.2 株と BA.5 株の症状の特徴の違い、ワクチン接種や自然感染歴がもたらす症状への影響、特定の症状と重症化との関連等をまとめた論文が Lancet Infect Dis に掲載された。共同著者の岸田直樹氏の市民向けコロナ通信に用いられていたデータセットを学術的に結晶化させた、日本でも稀有な大規模観察研究といえるが、実はこの研究の原点は研修医時代の仲間で行った BBQ パーティーだった (詳細は本番でお話したい)。

身の回りに大規模コホートやランダム化比較試験が進行中でなくても、clinical question を昇華させて臨床研究と論文執筆はできる。必要なのはとりあえずやってみるという姿勢、スピード感を大事にし、必ずモノにする気概、そして何よりも人との縁を大事にすることである。発表を通じて、若手医師の臨床研究へのモチベーションが高まれば幸いである。

4. 感染症トランスレーショナル研究の作り方・育て方

南宮 湖

慶應義塾大学医学部感染症学教室

多くの医学分野を見渡しても、感染症ほど学際的な分野はないのではないだろうか。感染症は臨床医学のみならず、基礎医学、社会医学とも密接に関連し、感染症トランスレーショナル研究を進める際には微生物学・疫学・免疫学・統計学を駆使した様々なアプローチが研究の可能性を広げてくれる。昨今、感染症に限らず日本の医学分野において、研究力の低下が叫ばれている中、本シンポジウムではどのようにしたら感染症トランスレーショナル研究を作り、そして育てることができるか私見を交えて考えてみたい。

「実現可能性」は時に軽視されがちである。研究成果を論文として出版し、研究を完遂するためには、「実現可能性」は避けては通れない問題である。自分自身も壮大な研究計画を夢想してしまうが、マンパワー・研究予算を鑑みると、実際に実現できることは夢想する研究計画の数分の一であることが多い。計画段階を含めて研究のあらゆる段階でアウトプットを意識しながら、実施していくことが肝要であろう。大規模なコホート研究だけでなく、日常臨床で経験する一例一例の中にも感染症トランスレーショナル

研究へ昇華することのできるヒントは散りばめられていると考える。症例報告・ケースシリーズを通した研究経験が、より大規模な研究・介入研究への糧になり、「実現可能性」を高めてくれると考える。また、感染症トランスレーショナル研究のためには、適切に検体(微生物検体・ヒト検体)を取得し、研究に活用することが望ましい。この検体を管理する際にも医療現場のマンパワーに依存するのではなく、適切なアウトソーシングを視野に入れて「実現可能性」を重要視して研究デザインを構築することが重要であろう。

また、感染症トランスレーショナル研究を遂行する上で「仲間」はなくてはならない存在である。中には自分一人で研究を推進できる超人が存在するかもしれないが、多くの研究者は「仲間」がいることで、研究をより効率的に建設的に進められるはずであり、自分自身にない専門性を求めて共同研究を求めることも時には重要になるであろう。また、このような「仲間」が日本国内だけでなく、世界に広がると、自分の立ち位置から見えてくる研究の景色が途端に別次元のものになる。

「情熱」がなければ、研究を続けることは実際には難しい。研究の現場は、日常業務の中の研究時間の捻出の困難さ等の内的な阻害要因に加えて、煩雑な論文投稿作業・厳しい論文査読プロセス・世知辛い研究費の獲得状況のような外的な阻害要因を含めて、研究者の気持ちをへし折る障害物が無数に立ちはだかっている。しかし、障害物を乗り越えるためには、やはり自分の中の「情熱」が重要であろう。

本シンポジウムにおけるディスカッションが、少しでも明日からの感染症トランスレーショナル研究に参考になれば幸甚であると共に、自分自身の研究に対する姿勢を再考する糧としたい。

ベーシックレクチャー

1. 【抗菌薬マスター】グラム陰性桿菌菌血症の抗菌薬選択

倉井 華子

静岡県立静岡がんセンター感染症内科

臨床で遭遇しうるグラム陰性桿菌は多岐にわたり、臨床像も微生物学的特徴も治療薬選択も大きく異なる。感染症との戦いは血液培養が陽性となりグラム染色を見る前にすでに始まっている。血圧低下を伴うグラム陰性桿菌菌血症は予後も悪く、早期の適切な抗菌薬選択と全身管理、感染巣コントロールがカギとなる。緑膿菌をはじめグラム陰性桿菌は抗菌薬曝露により容易に耐性化する。目の前の患者を救うことと並行し、耐性化を少しでも防ぐ少し先の未来を見据えた抗菌薬選択が求められる。今回のベーシックレクチャーでは実際の症例をもとにし実際の抗菌薬選択を考えていきたい。

2. 【微生物マスター】 *Candida auris* を含む侵襲性 *Candida* 症の治療戦略

木村 宗芳

虎の門病院臨床感染症科

Candida 症は臨床現場でしばしば遭遇する感染症である。今回は *Candida auris* を含む侵襲性 *Candida* 症の治療戦略についてがん患者、造血幹細胞移植患者、臓器移植患者を主な診療対象としてきた移植感染症医の立場から解説する（ただし Breakthrough *Candida* 血症などの特殊な病態は取り扱わず、基本的な項目中心の講演を予定している）。

はじめに今回のベーシックレクチャーでは侵襲性 *Candida* 症の中で最も common であり、確実に押さえておきたい *Candida* 血症（*Candida* が血液培養から検出される病態）を中心に話を進めていきたい。具体的には治療薬の選択（感染巣や原因菌種ごとの使い分け）、実施すべき検査、適切な治療期間の設定のため知っておくべき知識について述べていく。最後に *Candida auris* についてであるが、本菌の侵襲性真菌症は日本では極めて稀である。私自身、本菌による侵襲性真菌症の経験は無い。ただ、本菌は国際的にも注意すべき微生物として警告が出されている。「備えあれば憂いなし」の精神で本菌の侵襲性感染症をどう迎え撃つかを会場の方々と事前に検討したい。

3. 【微生物マスター】免疫正常者にも生じる侵襲性真菌感染症：クリプトコックス症と地域流行型真菌症を中心に

阿部 雅広

国立感染症研究所真菌部

侵襲性真菌感染症（深在性真菌症）は主として血液悪性疾患患者や固形臓器・造血幹細胞移植患者などの免疫不全患者（好中球減少・細胞性免疫不全を有する患者）に発症する病態である。しかしながら、高病原性真菌と呼ばれる一部の真菌は、免疫不全患者のみならず免疫正常者にも侵襲性感染症を生じるため注意を要する。本レクチャーでは、免疫正常者にも侵襲性真菌感染症を生じる病原真菌の代表例であるクリプトコックス症およびコクシジオイデス症・ヒストプラズマ症などの地域流行型真菌症に焦点を当て、疫学・病態などについて概説する。クリプトコックス症は、土壌など環境中に存在するクリプトコックス属の経気道的な吸入により発症する真菌感染症であり、最も多い病型は肺感染症である。一方、感染が肺局所に留まらず、中枢神経系あるいは全身性に播種した症例は播種性クリプトコックス症と呼ばれ、重篤な病型であるため特に注意を要する。クリプトコックス症の原因菌種は大きく *Cryptococcus neoformans* と *Cryptococcus gattii* に分けられるが、分離される菌株の大半は *C. neoformans* である。しかしながら、*C. gattii* 感染症は *C. neoformans* 感染症に比して免疫正常者での発症例が多く、髄膜炎等の重症例が多く報告されているため、原因菌種の同定は重要となる。本真菌感染症の病態・

診断法など基礎的事項について概説すると同時に、感染症法で5類感染症に指定されている播種性クリプトコックス症の本邦における疫学についても紹介したい。地域流行型真菌症（輸入真菌症）は、本邦に存在しない真菌に海外の流行地域で感染した患者が帰国後に発症する病態であり、コクシジオイデス属、ヒストプラズマ属、プラストミセス属などが原因真菌として挙げられる。菌種ごとに流行地域は限られており、例えばコクシジオイデス属は主として米国南西部（カリフォルニア州、アリゾナ州、ユタ州、ネバダ州、テキサス州など）とメキシコ西部などであると報告されており、その診断には海外渡航歴の聴取が極めて重要となる。これらの地域流行型真菌症の中で感染症法に規定される届出対象疾患はコクシジオイデス症（4類感染症）のみであるが、本邦で診断される地域流行型真菌症としてはヒストプラズマ症も数が多い。海外渡航者数が増加傾向にある昨今、地域流行型真菌症が疑われる患者を診る機会も稀ではない。本レクチャーでは地域流行型真菌症の流行地域・病態、疫学などの概説および自験例の紹介を通じ、本真菌感染症に関する理解を深める場としたい。

4. 【微生物マスター】アレルギー性気管支肺真菌症の病態と臨床的対応

松瀬 厚人

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大橋）

真菌は、環境中に普遍的に存在し、人体に広範囲の疾患を来す。真菌の中でも *Aspergillus fumigatus* (Af) は、耐熱性で人間の体温下でも生存可能であることに加え、下気道に到達しやすい粒子径の胞子を産生するため、宿主の状態に応じて、様々な呼吸器疾患の原因となる。Afは、抗癌剤投与中や移植後などの免疫不全患者に侵襲性肺アスペルギルス症、軽微な免疫異常や既存の肺疾患を有する患者には慢性進行性肺アスペルギルス症や単純性肺アスペルギローマといった呼吸器感染症を引き起こす一方で、吸入アレルゲンとして、気管支喘息、過敏性肺炎、アレルギー性真菌性副鼻腔炎そしてアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: ABPA) などのアレルギー性呼吸器疾患の原因ともなる。ABPAは、古くより欧米においては、気管支喘息患者が胸部X線で異常陰影を呈する場合に最も頻度が高い疾患として認識されており、わが国においても最近注目されているアレルギー性呼吸器疾患である。ABPAの診断に際しては、気管支喘息を合併しない症例、肺癌や肺結核との鑑別を要する症例、感染病型を合併する症例、Af以外を原因とするアレルギー性気管支肺真菌症 (Allergic Bronchopulmonary Mycosis: ABPM) などの非典型例の存在に注意する。全国調査の結果、わが国のABPMは、高齢者が多い、担子菌であるスエヒロタケ (*Schizophyllum commune*) を原因とするABPMが散見される、気管支拡張が進行した症例において緑膿菌や非結核性抗酸菌による慢性気道感染を合

併する症例があるなど欧米の ABPM とは異なった特徴が認められる。治療の中心は全身性ステロイド投与であり、不可逆的な肺の破壊が進行する前に早期に投与することが重要である。併存症のためにステロイドの全身投与ができない症例や、ステロイドの減量により再発を繰り返す症例においては、抗真菌薬や重症喘息の治療薬である生物学的製剤が用いられる。血清学的に ABPA が疑われる症例においても、気道検体から *Af* 以外の真菌が検出されることがあり、抗真菌薬の投与にあたっては可能な限り原因真菌を同定することが必要である。本講演では、わが国の ABPM 診療指針を参考にしながら、ABPM の発症機序、臨床像、診断法、治療方針等について述べてみたい。

5. 【微生物マスター】糸状菌感染症とその診療 渡邊 哲

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

糸状菌感染症は酵母感染症と並び、主として免疫低下宿主に発症することが多い疾患である。一方で全身の免疫低下のない慢性肺疾患患者、さらには免疫正常者の感染の報告も散見される。病態は非特異的ながら極めて多彩であり、かつ性能の高い検査が乏しい疾患も多いため、診断に苦慮することもしばしばである。代表的な疾患はアスペルギルス症であるが、近年はそれ以外の糸状菌感染症に遭遇する機会が増加してきている。

1. 血液疾患や造血幹細胞・固形臓器移植領域等の全身免疫低下宿主に発症するのはアスペルギルス症、ムコール症が多く、そのほかフザリウム症、ロメントスポラ症等もみられる。播種性病変をきたした場合の予後は極めて不良である。病変が局限している場合は外科的デブリドマンが強く推奨される。

2. 慢性肺疾患を有する患者に発症するのはアスペルギルス症、スケドスポリウム症、エクソフィアラ症等が多い。進行は概して緩徐であるが、長期予後は不良であることが多い。肺の基礎疾患自体による画像所見との鑑別が難しい例も多く、発症の適時診断が行われにくいという特徴がある。

3. まれに免疫正常者にも糸状菌感染症が発症することがある。正確には菌糸形、酵母形のいずれもとりの「二形性真菌」であるが、いわゆる地域流行型真菌症（*Coccidioides* 症や *Histoplasma* 症等）は一般の旅行者にも感染が成立する。また一部の黒色真菌は免疫正常者にも深在性感染症をおこしうることが知られており、国立感染症研究所や日本医真菌学会の分類では BSL 3 に区分されている。

4. アレルギー性気管支肺真菌症（allergic bronchopulmonary mycosis, ABPM）は感染症というよりもアレルギー疾患として捉えられているがここに述べる。原因菌としてアスペルギルスが最多であるがその他にも *Schizophyllum commune* や *Scedosporium* 属、*Penicillium* 属などによ

るものも報告されている。

本レクチャーでは時間の関係で、主として慢性肺疾患患者および免疫正常者における糸状菌感染症について概説する予定である。

6. 【抗菌薬マスター】尿路感染症治療における CTRX（セフトリアキソン）の適正使用

寺田 教彦^{1,2}

¹筑波大学医学医療系臨床医学域感染症内科学

²筑波メディカルセンター病院感染症内科

尿路感染症は「解剖学的分類」と「単純性・複雑性」の観点で分類を行い治療マネジメントする。尿路感染症の原因微生物は、単純性の9割以上が大腸菌で、複雑性では大腸菌以外に、腸内細菌目細菌や緑膿菌、腸球菌が原因となることもしばしばある。さて、セフトリアキソン（CTRX）は第3世代セファロスポリン系抗菌薬で、大腸菌等のグラム陰性桿菌の治療にも有用で、市販のマニュアルで単純性尿路感染症の経験的治療薬として記載されることが多く、JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023 でも急性単純性腎盂腎炎で推奨薬に含まれている。単純性尿路感染症で治療対象となる大腸菌だが、8割程度が本邦では CTRX 感性で、CTRX 耐性の大腸菌の多くが ESBL 産生菌である。本邦における ESBL 産生大腸菌の尿路感染症ではセフメタゾール（CMZ）が有効との報告もあり、ESBL 産生菌が多い地域の単純性尿路感染症では、入院症例では CMZ を優先しても良いだろう。複雑性尿路感染症の治療でも医療曝露歴が乏しい症例では CTRX を経験的治療に用いることがあるが、ESBL 産生菌や AmpC 過剰産生菌、緑膿菌、腸球菌に対して CTRX の有効性は乏しく、これらの菌による感染を疑う場合は他剤の使用が好ましい。講演では、CTRX 以外に尿路感染症で頻用される薬剤とその差異・使い分けについて検討していきたい。また、尿路感染症はグラム染色の有用性が高い感染症である。尿路感染症では尿グラム染色を確認することで、原因微生物を形態学的に確認できる。グラム陰性桿菌が認められる単純性腎盂腎炎では、CTRX や CMZ が良い適応になりうることを確認できる。ただし、尿路感染症にも関わらず、グラム染色で菌が見えず、抗菌薬の先行投与がない場合には、閉塞機転を伴う尿路感染症を考える必要がある。閉塞を伴う腎盂腎炎などは速やかなドレナージが好ましい疾患であり、抗菌薬投与のみならず泌尿器科等の専門家に相談する必要がある。

7. 【抗菌薬マスター】MSSA 治療における抗菌薬 選択について

金澤 晶雄

順天堂大学医学部総合診療科学講座

黄色ブドウ球菌はヒトの鼻腔や皮膚に定着するグラム陽性球菌であるが、市中、院内のいずれにおいても皮膚軟部組織感染症や血流感染症などの原因菌となる重要な病原体

である。黄色ブドウ球菌は治療に難渋することも多く、感染症科医が最も慎重に対応している病原体の一つともいえよう。一般に黄色ブドウ球菌菌血症は合併症や治療反応性をもとに単純性、複雑性に分類され、それぞれ14日、28日以上の治療期間が必要となる。本レクチャーでは特にメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* : MSSA）感染症の治療選択肢を整理していくことを目標とする。海外で標準治療となっている黄色ブドウ球菌用ペニシリンの使用が難しい環境の中で、日本ではMSSAに対する治療の第一選択としてセファゾリンが使用されてきた。ここではセファゾリンを主軸として、その代替となる各薬剤との臨床的なエビデンスの比較検討を行う。また、臨床的にセファゾリンが使用しにくい状況での薬剤の選択についても症例を交えて議論する。例えば、セファゾリンは中枢移行性が低い薬剤であり、MSSAの中枢神経感染症に対しては一般に選択されにくい。また、セファゾリンに対してアレルギーがある患者や複数菌の感染症についても薬剤選択に悩む症例はどのように治療したら良いだろうか？ さらには、ペニシリンに感受性があるMSSAをペニシリンGやアンピシリンで治療することは妥当だろうか？ 骨髄炎や感染性心内膜炎など長期治療が必要となるようなMSSAの感染症において非 β ラクタム系抗菌薬を選択するケースや人工物感染などにおけるリファンピシンの併用についてなど黄色ブドウ球菌の治療に関連する抗菌薬のトピックについても時間の許す限りご紹介したい。

8. 【微生物マスター】ESBL 産生菌による尿路原性敗血症への対応

亀井 潤

東京大学医学部附属病院泌尿器科

尿路性器感染症の原因菌は大腸菌や *Klebsiella pneumoniae* などのグラム陰性桿菌が70~80%を占めており、その治療には以前から β -ラクタム系薬やフルオロキノロン系薬が主に使用されていた。しかし、2000年頃からESBL産生菌やキノロン耐性菌が年々増加傾向にあり、診療上において無視できない状態となっている。実際に、複雑性尿路感染症における四学会合同抗菌薬感受性サーベイランスでは、ESBL産生菌の分離頻度は経時的に増加傾向にあり、2020年に実施された4回目のサーベイランスでは大腸菌で24.8%、*Klebsiella pneumoniae*で16.2%、*Proteus mirabilis*で15.4%と、過去3回のサーベイランスと比較しても高い割合であった。尿路原性敗血症は、適切な対応を行っても急速に重症化する危険があるため、特に重症例では初期治療において、ESBL産生菌の存在を念頭に置いた抗菌薬選択が重要となってくる。

JAID/JSC 感染症治療ガイド2023では、ESBL産生菌の関与が疑われる複雑性尿路感染症に対する初期抗菌薬として、FMOX、CMZ、TAZ/PIPC、TAZ/CTLZ、MEPM、

DRPMを推奨している。一方で、重症化リスクが高いウロセプシスには、抗菌スペクトルが広い β -ラクタム系薬またはキノロン系薬の使用を推奨しており、抗菌スペクトラムの広さとESBL産生菌への作用の両方を考慮に入れると、BLI配合広域 β -ラクタム系薬やカルバペネム系薬の選択が必要になる場面も少なくない。

尿路原性敗血症では、抗菌薬治療と並行して尿路の閉塞や膿瘍形成などに対してドレナージを行うことで数日以内に状況が改善すること多い。そのため、初診時の重症度によっては各種培養を提出した上で躊躇せずにESBL産生菌に感性を持つ広域スペクトラム抗菌薬で治療を開始した上で、泌尿器科医による適切な外科的治療を行い、培養検査と薬剤感受性検査の結果が出た時点で、患者の全身状態をみつつ適切な抗菌薬のde-escalationを行うことが望ましいと考える。

本講演では、ESBL産生菌の関与を疑う際の尿路原性敗血症の抗菌薬選択の考え方に加えて、各種尿路原性敗血症に対する外科的治療を含めた治療方針についても概説する。

9. 【微生物マスター】嫌気性菌検査における検体採取と問題点

佐藤 勇樹^{1,2}、市原 浩司³、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札幌中央病院泌尿器科

偏性嫌気性菌（以下嫌気性菌）は、酸素存在下で増殖が抑制、あるいは死滅する細菌で自然界に広く分布し、ヒトの体内や粘膜部位にも常在菌として共生している。嫌気性菌による感染症の多くは、何らかの原因で生体の防御機構に破綻を来した場合に成立する。嫌気性菌検査を実施する際の問題点として、常在菌の混入、酸素の曝露等が挙げられる。これらを最小限に抑えるための注意点として、検査前プロセスでは検体採取時に常在菌の混入を極力避けるため、注射器またはカテーテルによる吸引と生検による採取を原則とし、スワブによる採取は避ける。酸素の曝露による死滅をさけるため、可能な限り早く微生物検査室に検体を届けることが重要である。さらに、吸引材料の場合は、なるべく採取量を多くし、空気と接する部分を少なくすることも有効な手段とされている。また、提出までに時間を要する場合、嫌気ポーターなどの専用容器を用いて採取することも必要である。先述の詳細は日本臨床微生物学会から発行されている「嫌気性菌検査法ガイドライン」に記載がある。本ガイドラインでは、通常無菌的な部位から採取された材料は検査に適した検体として扱い、尿や喀痰など常在菌の汚染が避けられない検体は、基本的に検査に不適とされるが、嫌気性菌感染症を強く疑う場合には検査を実施することが推奨されている。検査プロセスとしては提出された検体をすぐに処理すること、使用する培地は個包装されているものが理想で開封前にレサズリンの色が変化し

ていないか確認し、検体を塗布した培地は速やかに嫌気条件下で培養を行うことが重要である。嫌気培養のオーダーがない場合でも、グラム染色で嫌気性菌の関与が疑わしい場合は嫌気培養を追加する。また、発育に時間を要する菌種が多いため、中間報告の工夫も必要と考える。これらの取り組みは基本的なことではあるが、嫌気性菌を確実に検出するためには重要である。当日は嫌気性菌検査の検体採取と問題点について一部検討内容を交えて発表する。

10. 【微生物マスター】MRSA 菌血症における注意点

堀野 哲也

東京慈恵会医科大学感染制御科

MRSA 感染症は依然として院内感染症として重要な疾患であり、迅速かつ適切に診断して治療を開始する必要がある。MRSA がカテーテルや皮膚軟部組織感染症、肺炎などのさまざまな感染巣から血流に侵入して菌血症を発症すると、侵入門戸以外に感染性心内膜炎や化膿性脊椎炎などのさまざまな遠隔感染巣を形成することがある。遠隔感染巣を合併した MRSA 菌血症では 4~6 週間以上の長期間の抗菌薬投与が必要であり、抗菌薬のみの治療が困難な症例では外科的治療が必要となる。治療期間が不十分な症例では遠隔感染巣の増悪や菌血症を再燃する原因となりうる。また、MRSA 菌血症に対する抗 MRSA 薬は、侵入門戸だけでなく、遠隔感染巣の有無やその部位も考慮し、それぞれの特徴を把握して選択する必要があるため、MRSA 菌血症において遠隔感染巣を診断することは非常に重要である。しかし、遠隔感染巣の合併頻度は報告によって大きく異なり、遠隔感染巣を合併しても局所症状を認めないこともあるため、遠隔感染巣を否定することは実際の臨床現場では困難なことが多い。MRSA 菌血症の治療ガイドラインでは、非複雑性の MRSA 菌血症の判断基準として最初の血液培養陽性検体が採取されてから 2~4 日の間に施行された血液培養で MRSA が分離されないことが挙げられており、感染性心内膜炎がない、埋め込み型の人工物がない、適正な治療開始後 72 時間以内に解熱しているというその他の項目と合わせて、陰性確認のための血液培養が採取されているかを確認する必要がある。

MRSA 菌血症に対してはダプトマイシンとバンコマイシン (VCM) が第一選択薬として推奨され、テイコプラニン (TEIC)、アルベカシン (ABK)、リネゾリドは第一選択薬が無効あるいはアレルギーや副作用などの理由で投与できない症例に対する代替薬に位置付けられている。グリコペプチド系薬である VCM と TEIC およびアミノグリコシド系薬の ABK は Therapeutic drug monitoring が推奨され、VCM は AUC/MIC の目標値は 400~600 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 、ABK は Cpeak 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、トラフ値 1~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満が推奨されている。ABK による腎毒性はトラフ値と相関するが耳毒性は血中濃度より総投与量と関係する

ことに注意が必要である。

このように MRSA 菌血症では、遠隔転移巣の診断から治療薬の選択および投与量設定など、さまざまな視点から診療する必要がある、このベーシックレクチャーでは MRSA 菌血症の治療における注意点を中心に概説させていただく。

11. 【微生物マスター】*Listeria monocytogenes* 感染症 Up-to-Date

森 信好

聖路加国際病院感染症科

リステリア症はグラム陽性桿菌である *Listeria monocytogenes* による感染症であり、ヒト以外にも様々な動物においてみられる人獣共通感染症である。しばしば乳製品が感染源となりヒトへの感染症を引き起こすが、それ以外の食品でも集団発症が見られている。

例えば、1981 年にカナダでコールスローが原因となる集団発症を起こし、食品が原因であることが初めて証明された。また近年では、CDC から 2020 年および 2022 年に報告されたえのき茸を原因とする集団感染症が記憶に新しい。特に 2020 年のアウトブレイクでは米国の 17 州で合計 36 名が感染し、うち 31 名が入院、4 名が死亡、また 6 名の妊婦感染者のうち 2 名が胎児死にいたるというインパクトをもたらした。

ヒトでの感染症は、米国のデータによると年間の発症率は 100,000 人あたり 0.24 と決して多くはないが、高齢者や免疫不全者を中心として、敗血症、細菌性髄膜炎などの重症感染症にいたるため注意が必要である。また、妊婦では垂直感染を起こし、流産や早産の原因となりうるため、原因となる食品を避ける患者教育とともに、妊婦での熱源が明らかでない発熱では本疾患を疑う閾値を下げる必要がある。

本セッションではリステリア症の疫学、リスク因子、診断、治療などについて最新情報に基づいて解説する。

12. 【微生物マスター】CDI ; 再発例 治療薬の選択と実際、予防は

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ラインが出され、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何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。

13. 【抗菌薬マスター】抗菌薬を適切に投与するための PK/PD

山口 諒

東京大学医学部附属病院

抗菌薬における PK/PD とは、薬物動態を意味する pharmacokinetics (PK) と薬力学を意味する pharmacodynamics (PD) を組み合わせることにより、抗菌薬の用法・用量と抗菌作用との関係を表し、薬剤の有効性や安全性を評価する考え方である。PK は主に生体内での抗菌薬の濃度推移を示し、PD は生体内での抗菌作用を示す。

薬物濃度が最小発育阻止濃度 (MIC) を上回る時間の割合 ($T > MIC$) と効果が相関する薬剤 (時間依存性抗菌薬) では、1 日投与量が同じ場合、1 日 3~4 回に分割して投与することでより効果を発揮する。例として、 β ラクトム系抗菌薬が挙げられる。 β ラクトム系抗菌薬の $T > MIC$ の目標値について、最大殺菌作用を期待する場合、ペニシリン系抗菌薬では $T > MIC \geq 50\%$ 、セフェム系抗菌薬では T

$> MIC \geq 60 \sim 70\%$ 、カルバペネム系抗菌薬では $T > MIC \geq 40 \sim 50\%$ が一つの目安とされている。

一方で、 C_{max}/MIC (C_{peak}/MIC) と効果が相関するアミノグリコシド系抗菌薬やキノロン系抗菌薬 (濃度依存性抗菌薬) では、1 日投与量が同じ場合、1 日 1 回にまとめて投与するのが効果的である。一般に C_{max} が大きくなるほど血中濃度時間曲線下面積 (AUC) も大きくなり両者は相関するため、アミノグリコシド系抗菌薬やキノロン系抗菌薬では C_{max}/MIC (C_{peak}/MIC) と AUC/MIC の 2 つの PK/PD パラメータの目標値が設定されている。これらの目標値はあくまでも目安であり、患者背景や原因菌、感染部位、安全性などによって考慮が必要であるが、理論的にはこの目標値を超えるように投与設計することが効果の観点から望ましいとされている。

さらに、最近では有効性の観点だけでなく、薬剤耐性 (AMR) の観点でも PK/PD を考慮することが重要とされている。耐性菌の出現を抑えられる濃度を耐性菌出現阻止濃度 (MPC)、MIC と MPC の間の領域を耐性菌選択濃度域 (MSW) と言い、理論的には MSW の範囲に入る時間を短くすることが耐性菌抑制の観点で重要とされている。

PK/PD の考え方やアプローチを適用することで、有効かつ安全な感染症治療と将来の AMR 対策につなげることができる。このように、PK/PD の理論は実臨床において重要な役割を果たしており、適切な抗菌薬投与のための基盤となる。

日本化学療法学会薬剤感受性検査検討委員会 委員会報告

委員会 ラスクフロキサシン：ディスク法のブレイクポイント設定

荒岡 秀樹

日本化学療法学会薬剤感受性検査検討委員会委員長/虎の門病院臨床感染症科

三学会合同ブレイクポイント臨床応用検討委員会では、一呼吸器及び尿路感染症におけるブレイクポイント：新規抗菌薬の追加 (2023) — (日本化学療法学会雑誌 Vol. 71, 2023 年 4 号 (7 月) p.349~351 URL : https://www.chemotherapy.or.jp/modules/guideline/index.php?content_id=139) を公表し、この中でラスクフロキサシンの臨床的ブレイクポイントに言及している。肺炎ブレイクポイントは 1 回 150 mg 1 日 1 回点滴静注、1 回 75 mg 1 日 1 回経口、ともに $4 \mu\text{g/mL}$ 、慢性気道感染症ブレイクポイントは 1 回 150 mg 1 日 1 回点滴静注で $2 \mu\text{g/mL}$ 、1 回 75 mg 1 日 1 回経口で $1 \mu\text{g/mL}$ とされた。今回、薬剤感受性検査検討委員会ではこれを受けて、ラスクフロキサシンのディスク法でのブレイクポイント設定を試みた。本委員会報告で、その結果を発表する。

新薬シンポジウム ザビセフタ（セフトジジム・アビバクタム）新薬シンポジウム～AMR時代における新たな選択肢の適正使用に向けて

司会挨拶

館田 一博¹，三嶋 廣繁²

¹東邦大学医学部微生物・感染症学講座

²愛知医科大学医学部臨床感染症学講座

薬剤耐性（Antimicrobial Resistance, AMR）は世界的に深刻な脅威と認識されており，このまま対策を取らなければ，薬剤耐性菌による全世界での死亡者数が，2050年には年間1,000万人に達すると予想されている¹⁾。この数字は，COVID-19パンデミックによる累計死亡者数約700万人（2024年5月時点）²⁾を1年間で上回る勢いであることから，AMR対策は喫緊の課題であることがわかる。

そのような中，2024年5月にWHO（世界保健機関）は「細菌優先病原体リスト（Bacterial Priority Pathogens List）2024」の中で，Critical groupとしてEnterobacterales（third-generation cephalosporin-resistant）およびEnterobacterales（carbapenem-resistant）を挙げている。また，続くHigh groupには*Pseudomonas aeruginosa*（carbapenem-resistant）が挙げられている。

一方，国内においては，AMED感染症創薬産学官連絡会が，日本版PPL（Priority Pathogen List）第1版（2021年3月）を作成した。AMR創薬研究で標的とする病原菌リストのうち「多剤耐性緑膿菌」，「カルバペネム耐性腸内細菌目細菌」，「セファロスポリン耐性（ESBL産生）腸内細菌目細菌」などがPriority 1（国内外において既存薬での対応が難しく，早期に新薬の創出が望まれている細菌・真菌感染症）に位置づけられている。

これら腸内細菌目細菌および緑膿菌は， β -ラクタマーゼを介することが耐性化の原因のひとつである。そこで，薬剤耐性を示すグラム陰性菌による感染症に対し，新たな治療選択肢として，ザビセフタ（セフトジジム・アビバクタム）の開発が進められた。

本薬の特徴として，国内初のアビバクタム配合抗菌薬であることが挙げられる。

アビバクタムはセリン β -ラクタマーゼに対する非 β -ラクタム系 β -ラクタマーゼ阻害薬であり，クラスA（PER又はVEB型 β -ラクタマーゼ（AmblerクラスA）を産生する緑膿菌を除く），クラスCおよび一部のクラスD（OXA-48）の β -ラクタマーゼに対する作用を有しており， β -ラクタマーゼによるセフトジジムの抗菌活性の低下を防ぐことを期待し， β -ラクタマーゼ阻害薬/ β -ラクタム系抗菌薬の配合剤とした。2024年現在，本剤は米国およびEUを含む90以上の国または地域で承認されている。本薬の上市に伴い，カルバペネム耐性腸内細菌目細菌による感染症への対応の幅が広がり，海外と同様の対応が可能になるものと推察される。

本シンポジウムでは，この新薬について，適応菌種等の疫学，臨床データ，および国内外での位置づけを紹介する。

1) TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY：FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS

2) COVID-19 Epidemiological Update Edition 168 published 17 June 2024

スポンサードシンポジウム 薬剤耐性菌治療におけるセフィデロコルの位置づけ

1. *Stenotrophomonas maltophilia* 感染症に対するセフィデロコルの位置づけ

荒岡 秀樹

虎の門病院臨床感染症科

*Stenotrophomonas maltophilia*はカルバペネム系薬に自然耐性を示すブドウ糖非発酵菌であり，感染症の真の原因菌となることは稀とされる。例えば，日常臨床で喀痰培養から*S. maltophilia*が培養されることはしばしば経験するが，そのほとんどは定着・保菌状態である。しかしながら，一部の高度免疫不全者においては，致死的な感染症を起こしていることが知られている。有名な病態は高度好中球減少患者における出血性肺炎であるが，肺炎を伴わない菌血症も好中球減少患者においては予後不良である。

従来から*S. maltophilia*感染症の第一選択薬はST合剤であるとされてきた。近年，治療薬の考え方が変遷しつつある。本講演では，IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections（2024年7月更新），CLSI M100 ED34：2024などを参考にしつつ，以下にあげるいくつかのclinical questionについて考えてみたい。①治療選択肢として考えて良い抗菌薬のリスト，②治療量について，③併用療法のエビデンス，④セフィデロコルの位置付け

2. 緑膿菌感染症治療におけるセフィデロコルの位置付け

菊池 航紀

手稲溪仁会病院感染症科

緑膿菌は，特に免疫不全患者における重篤な院内感染症の主要な原因菌であり，中でも多剤耐性菌が増加していることが大きな問題となっている。緑膿菌は自然耐性を持ち，治療に使用できる抗菌薬の選択肢が限られているうえ，薬剤耐性を獲得しやすい。そのため，治療はしばしば困難を伴う。特に，カルバペネム系，アミノグリコシド系，フルオロキノロン系のすべての抗菌薬に対する耐性を示す多剤耐性緑膿菌の存在は，治療の選択肢をさらに制限する。

セフィデロコル（フェトロージャ®）は，新規のサイデロフォア型セファロスポリンであり，特にカルバペネム耐性緑膿菌に対して有効である。その特異な作用機序により，

従来の抗菌薬に対する耐性機構を回避する能力を持つ。多剤耐性株に対する高い *in vitro* 活性が報告されており、複数の臨床試験においてもその治療効果が確認されている。特に、重篤なカルバペネム耐性菌による感染症において有用であることが示されている。

2024年に更新されたIDSAのガイダンスでは、多剤耐性緑膿菌で従来の治療法が効果を示さない場合や重症感染症において、セフィデロコルが優先的に推奨されるようになった。新しい臨床試験データに基づき、セフィデロコルの有効性と安全性が確認され、具体的な使用方法や投与量が詳細に示されている。特に、カルバペネム耐性を示す緑膿菌に対する治療において、その有効性が強調されている。

一方で、セフィデロコルの使用に伴う耐性の出現も報告されている。耐性のメカニズムとして、鉄輸送体やエフラックスポンプの突然変異が関与していることが明らかにされている。これらの耐性メカニズムの解明は、将来的な治療戦略の構築において重要な課題である。

この講演では、国内における緑膿菌の耐性状況、緑膿菌に対するセフィデロコルのエビデンス、緑膿菌感染症治療におけるセフィデロコルの位置付けに関して議論する。

3. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) と Cefiderocol : 抗菌薬耐性に対する新たな挑戦

吉野 友祐

帝京大学医学部微生物学講座

薬剤耐性菌の増加は、世界的な公衆衛生上の課題として注目されており、その中でもCarbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) は特に深刻な問題である。CREは、その名の通りカルバペネム系抗菌薬に対する高い耐性を示し、通常の治療法が無効となるケースが多いため、治療の選択肢が限られ、患者の予後に重大な影響を与える。

本講演会では、まずCREの定義、出現の歴史、耐性メカニズムについて説明し、 β -ラクタマーゼ産生や耐性遺伝子(KPC, NDM, VIM, OXA-48など)の役割を解説する。また、CREが引き起こす感染症の種類(尿路感染症、肺炎、敗血症など)とその臨床的影響、治療の困難さについて触れる。次に、Cefiderocolの独自の作用機序について説明し、広域スペクトラムによる高い抗菌活性がCREに対して有効であることを紹介する。また、主な臨床試験(CREDIBLE-CR, APEKS-NPなど)の結果を示し、効果と安全性について説明する予定である。最後に、CREに対する新たな治療オプションの必要性について議論し、抗菌薬適正使用(Antimicrobial Stewardship)と感染制御の観点から、CefiderocolのCRE感染症治療における位置付けについて考えていきたい。

Cefiderocolは今後の抗菌薬治療において重要な役割を果たすことが予想される。本講演を通じて、参加者が最新の知見を得て、今後の臨床現場での実践に役立てることを

期待している。

第461回ICD講習会 ASTによる抗菌薬適正使用活動とそのポイント

1. 感染対策における耐性菌を含む微生物検査情報の活用

金森 肇

金沢大学医薬保健研究域医学系感染症科学・臨床検査医学

感染症の原因微生物の検出、アウトブレイクの探知、感染対策上問題となる微生物の疫学的データ(アンチバイオグラムの作成、菌検出状況など)、薬剤耐性菌の伝播防止(耐性菌の迅速報告、環境調査、分子疫学的手法など)、微生物検査の質の向上(適切な検体採取、保管方法など)、感染対策の実践において微生物検査は非常に重要な役割を担っている。ICDは、患者の状態や微生物検査データなどから、感染症の診断・治療、感染対策に関する助言を行うことが期待される(血液培養や髄液培養陽性時、薬剤耐性菌検出時、抗菌薬の選択、投与方法、治療期間の推奨など)。多職種からなる抗菌薬適正使用推進チームが抗菌薬使用状況を評価し、感染症患者が適切な抗菌薬治療を受けているかどうかを確認し、主治医へのフィードバックを行うことで、病院全体の抗菌薬適正使用を推進していくことにつながる。抗菌薬適正使用支援(antimicrobial stewardship: AS)を実践するにあたって、適切な検体採取や検査方法の選択、迅速検査の活用、検査結果の解釈とフィードバックが重要であり、このような感染症の検査診断を支援するための取り組みが感染症診断支援(diagnostic stewardship: DS)の根幹である。近年では、臨床現場に感染症の多項目遺伝子関連検査が導入され、迅速な検査診断、感染症診療、感染対策に活用されている。また、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌や多剤耐性アシネトバクターなどの薬剤耐性菌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、これらの耐性菌やその耐性遺伝子の拡散が懸念される。アウトブレイク調査における分子疫学的手法の進歩は著しく、PCR-based open reading frame typing (POT) 法、パルスフィールドゲル電気泳動法(PFGE)、多座位配列タイピング(MLST)などが活用されてきた。近年では、次世代シーケンサーを医療施設のアウトブレイク調査や地域の疫学調査に活用することで、耐性機序および伝播様式の解明が期待されている。本講演では、ICT/ASTにおける微生物検査の活用について考えてみたい。

2. AST活動における薬剤師の役割

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

感染症を効果的に治療し、不必要な抗菌薬使用による有害事象から患者を守り、薬剤耐性(AMR)の発生を防ぐために、抗菌薬使用の状況を改善することがASTに課せ

られたミッションである。しかしながら、あらゆる臨床現場での抗菌薬使用を最適化するための、万能・画一的な方法論は存在しないのが実際のところである。したがって、各医療機関において AST を設置し、それぞれの問題点に基づいた抗菌薬適正使用支援プログラム (ASPs) を展開していくことが求められる。

米国疾病予防管理センター (CDC) が公表している「抗菌薬適正使用支援プログラム (ASPs) のコアエレメント」では、薬剤師を ASPs の運用担当者として指名し、さらに AST の共同リーダーとして任命することが推奨されている。本邦の ASP 実践のためのガイダンスにおいても、医師および薬剤師を中心とした AST の設置が推奨されている。その中では、感染症関連の認定・専門資格を有する薬剤師を専従者として AST に配置することが理想である。しかしながら本邦の中小規模病院では薬剤師のマンパワーが不足していることから、難しい場合は病棟担当などの臨床実務経験を有する薬剤師を指名した上で、AST 活動への一定の業務時間を確保できる体制を構築することが望ましい。その上で、認定資格取得のためのトレーニングの機会を確保して、AST 薬剤師を育成していくことが理想的な流れである。

AST 活動における薬剤師の役割は多岐にわたる。優先度が高いのは ASPs のコアとなる「感染症治療の早期モニタリングとフィードバック」と「抗菌薬使用の事前承認」の運用・実施である。合わせて、ASPs の対象や効果測定のための抗菌薬使用状況や薬剤耐性菌発生状況の把握・追跡、情報共有も薬剤師の重要な役割である。これらは医療機関における ASPs において、土台となる取り組みであり、AST に所属する薬剤師の主たる業務である。

AST 活動を担う感染症関連の認定薬剤師数は年々増加傾向にある。しかしながら、本邦の病院数の多さや、専任・専従としての関与に応えるには、まだまだ人員・人材ともに不足しているのが実際のところである。各医療機関での AST 薬剤師の育成に向けて、その役割や取り組むべき内容などを紹介したい。

3. 自施設での感染対策と AST 活動の実際

池谷 修

慶應義塾大学病院学術研究支援課

慶應義塾大学病院では、2010 年より ICT に薬剤師を兼務で配置し、2018 年からは AST に専従で薬剤師を配置し、ICT/AST のいずれの領域にも重点を置いた活動を行っている。ICT においては多職種が連携して環境ラウンドを行うが、単なる作業分担ではなく各職種の専門性に基づいた多角的な視点でチェックを行う事に力点を置いている。とりわけ、薬剤師が環境ラウンドを行う際には、1. 手指消毒薬の使用に関する視点 (手指衛生順守率調査や使用量のモニタリングも含めて)、2. 消毒薬希釈や保管等に関する視点 (使用期限や安全で適正な希釈方法など)、3. 注射

薬の混合調製に関する視点 (TPN や抗がん剤以外の混合調製の薬剤部による実施や、病棟や中央診療部門における混合調製環境の確認など)、4. 医薬品の管理に関する視点 (許可制・届出制抗菌薬の適切な管理やインスリン製剤などの院内使用期限の順守状況の確認など) が必要である。一方、AST においては、院内に「薬剤耐性 (AMR) 対策のための院内検討会」を設置し、1. 微生物感受性推移、2. 抗菌薬使用状況、3. 抗菌薬の院内採用の見直し、4. AST の活動の方向性を検討している。AST の介入対象は行政で規定された抗菌薬に加え、経口も含めたキノロン系抗菌薬などを対象とし、長期の定義を 10 日以上投与している。AST の介入対象に経口の広域抗菌薬も入っていることから、導入初期の 2017 年 8~12 月の調査では、積極的な介入が必要と考えられた 286 件中、115 件 (40.2%) は抗菌薬要否の再考を、90 件 (15.2%) は十分な投与期間を確保するため継続を、32 件 (11.2%) は投与期間の終了をそれぞれ推奨する内容となった。しかし、広域抗菌薬の長期投与への AST 介入だけでは効果に限界を生じるため、より早期の細菌検査結果に基づく抗菌薬 Time out の介入も必要となる。また、AST の業務内容は、2020 年の診療報酬改定で地域連携や外来抗菌薬の適正使用のさらなる推進なども加わり、AST 薬剤師の業務は拡大している。これに伴い、AST 薬剤師と病棟薬剤師が連携するなど、業務の負荷分散が必要となると同時に、その“質の担保”も重要な課題となる。当院では、感染症領域の病棟カンファレンスを行い、抗菌薬 TDM のプロトコルに基づく薬物治療管理 (Protocol Based Pharmacotherapy Management : PBPM) を全病院で導入した。また、広く薬剤師が TDM 業務を行う際の質を担保するためにオーバーシュートカンファレンスを行い、日々の症例で得られた経験や教訓を全体で共有して TDM の知識・技能の向上につなげる取り組みを行っている。また、地域連携に関しては薬局との連携を目的に「新宿区連携協議会 AMR 対策推進検討部会」を設置し、経口抗菌薬の適正使用を地域全体で推進する体制を構築している。本講習会では、大学病院における ICT と AST 活動の実際について報告する。

4. 抗菌薬適正使用における多職種連携

中澤 靖

東京慈恵会医科大学附属病院

抗菌薬適正使用に関わる職種は、診療し抗菌薬を処方する医師のみならず、常に近くで患者の変化に対応している看護師や、薬剤の管理や供給を行う薬剤師、高い精度で実施された検査結果をタイムリーに提供する臨床検査技師など、多職種にわたる。現場スタッフの職種間の連携を促し、抗菌薬の適正使用を促進するために、ICD として、どのような組織的戦略が考えられるだろうか。私見ではあるが、初期に取り組むべき戦略として以下の 3 点が重要であると考えている。

1. トリガーとなる連携の場や仕組みを設けること
2. 参考になるエビデンスや院内外のデータを提供すること
3. 多職種の間滑なコミュニケーションの推進

上記に關しての当院の取り組みをいくつか紹介する。当院では各病棟に病棟 ICT という多職種の感染対策のコアチームを設置している。感染対策部は、その部署の抗菌薬の使用量、耐性菌発生状況、菌血症や医療関連感染症の事例等と共に、専門的なエビデンスを提供し、部署毎の抗菌薬適正使用を推進している。特に、感染対策に協力的な医師をメンバーに選定し、診療科内でリーダーシップを発揮していただくのが効果的である。

重要事例の振り返りも連携の場として効果的であると考えている。最近発生した自部署の重症の感染症事例での、検査の実施状況や抗菌薬選択についてのディスカッションは、看護師を含めて現場スタッフの関心が高く、よいレスポンスが得られる。この際にキーとなる感染症の基礎知識を提供することで、高い学習効果も期待できる。

また、当院では手術開始前のタイムアウトの際に、看護師主導で抗菌薬タイムアウトを行い、薬剤アレルギーの確認や、投与量、投与間隔の確認をして、周術期抗菌薬の適正化を図っている。感染対策部はガイドラインを元に周術期抗菌薬シートを作成し、現場に提供している。

連携の場においては、多職種間のコミュニケーションが必要であるが、そのスキルとしてチームステップスのようなノンテクニカルスキルの教育が施されているとよい。当院では、感染対策講習会の内容に必ずチームステップスの要素を盛り込んでいる。特に SBAR は抗菌薬適正使用において活用できるツールである。そもそも連携の場自身が、チームステップスのブリーフィングと言うツールの実践であり、アサーティブコミュニケーションの促進や、チームのメンタルモデルの共有などの効果も狙っている。

我々は、医師への抗菌薬の適正指導の介入によって得られる直接的効果を期待しがちである。しかし、多職種にアプローチすることで、現場の職種間の感染症診療に關したコミュニケーションが促進され、抗菌薬適正使用の推進に有用であると考ええる。

一般演題

2. 当院におけるセフメタゾール注の使用動向と大腸菌・肺炎桿菌の感受性の推移

中谷 丈之¹、沢田 佳祐^{1,2}、西山 晃¹、河野 修治¹

¹ 枚方公済病院薬剤科

² 京都薬科大学臨床薬剤疫学分野

【目的】セファマイシン系抗菌薬であるセフメタゾール (CMZ) は厚生労働省の抗微生物薬適正使用の手引 (第三版 別冊) の ESB� 産生腸内細菌目細菌感染症の治療に条件付きながら掲載されるなど近年、使用は増加傾向に

ある。その一方で *in vitro* ではあるが CMZ への曝露により耐性の獲得も報告されている (PMID : 36237294)。そこで、当院における CMZ 注の使用動向と実臨床における感受性の推移を明らかにすることを目的とし調査を行ったので、ここに報告する。

【方法】2018 年 1 月～2023 年 12 月の当院入院患者を対象とし、J-SIPHE 感染対策連携共通プラットフォームより抽出した。また、電子カルテより抽出した細菌感受性結果を WHONET を用いて診療科別に解析した。

【結果】CMZ 注の AUD, DOT, AUD/DOT は加算 1 施設に比べて近年では高い水準で推移していた。感受性は加算 1 施設と比べて大腸菌ではほぼ乖離はなかったが、肺炎桿菌では大きな問題はないもののやや低い傾向があった。当院では外科と消化器内科で特に CMZ 注の使用密度が高く、感受性は *Escherichia* spp. では大きな問題は見られなかったが、*Klebsiella* spp. では外科において経時的な低下が見られた。

【考察】現時点では当院全体の大腸菌、肺炎桿菌の感受性に大きな影響は現れていないが、特に外科において *Klebsiella* spp. の感受性が経時的に悪化しており、今後、当院全体の感受性に影響を及ぼす可能性がないか注視する必要がある。

4. 当院厨房従事者における薬剤耐性腸内細菌目細菌の経時的保有状況の前向き調査

瀬戸 良教¹、二本柳 伸²、安達 讓²、高山 陽子³

¹ 北里大学病院薬剤部

² 北里大学病院臨床検査部

³ 北里大学病院感染管理室

【目的】厨房従事者の薬剤耐性腸内細菌目細菌の保菌状況を経時的に調査し、その推移を評価した。

【対象・方法】2021 年 7 月 1 日から 12 月 28 日まで、定期的に糞便検査を実施した栄養部職員 119 名の糞便 714 検体を対象とし、年齢、性別、検体提出時の体調、検出菌種、薬剤感受性、遺伝子型および検出菌の相同性を調査した。対象検体の分離培養にはクロモアガー mSuper CARBA/ESBL 分画培地を用いた。相同性の検証にはパルスフィールドゲル電気泳動法を用いた。

【結果】119 名中 11 名から 32 株の ESB� 産生菌 (*E. coli* : 10 名中 31 株, *K. pneumoniae* : 1 名中 1 株) を検出した。CRE および CPE は未検出であった。32 株のうち、CTX-M-1 型が 3 名から 7 株、CTX-M-9 型が 5 名から 13 株、CTX-M-9 型および TEM 型が 3 名から 12 株検出された。ESBL 産生菌検出率は、39 歳以下が 17.5% (7/40) であり、40 歳以上の 5.1% (4/79) と比べて有意に高かった ($p < 0.05$)。ESBL 産生菌が複数回検出された職員は 11 名中 6 名であり、同一職員から検出された ESB� 産生菌は相同性が高かった。一方、職員間でも相同性が高い ESB� 産生菌が検出された。本期間中に海外渡航や入院歴、抗菌薬使用は

なかった。

【考察】本調査から、ESBL 産生菌を一時的もしくは持続的に保菌する医療従事者が存在することを確認した。抗菌薬使用や海外渡航がなかったことから、国内における食品などからの伝播が示唆された。特に若年者の保菌率は高く、市中での拡がり懸念された。

9. タゾバクタム/ピペラシリンの使用量増加が院内分離菌の薬剤感受性変化に与える影響

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】タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) は広域ペニシリンであるが、当院では TAZ/PIPC の使用量が 2020 年の 26.8 (DDDs/1,000 bed-days) から 2023 年の 40.4 (DDDs/1,000 bed-days) へと大幅に増加している。そこで、今回、TAZ/PIPC の使用量増加に伴う院内分離菌の薬剤感受性への影響について検討した。

【方法】2020 年から 2023 年の 4 年間の院内分離菌のうち、緑膿菌と大腸菌の薬剤感受性の年次推移と、大腸菌の ESBLs 産生菌分離率について検討した。

【結果】緑膿菌では TAZ/PIPC に対する感受性は 92%, 94%, 96%, 93% (それぞれ 2020 年, 2021 年, 2022 年, 2023 年; 以下同様) と保たれていた。PIPC に対する感受性も 91%, 93%, 94%, 92% と保たれていた。大腸菌では TAZ/PIPC に対する感受性が 98%, 99%, 97%, 99% と保たれていた。一方、PIPC に対する感受性は 67%, 71%, 69%, 74% と増減はあるが徐々に回復傾向にあった。また、2020 年から 2023 年における大腸菌の ESBLs 産生菌分離率は、13.3%, 10.1%, 12.6%, 9.6% であった。

【考察と結論】今回の検討では、大腸菌の PIPC に対する薬剤感受性に変化が見られたが、薬剤の使用量による直接の影響ではなく、ESBLs 産生菌分離率に伴う変化と考えられた。したがって、当院の院内で分離された大腸菌と緑膿菌の薬剤感受性について、TAZ/PIPC の使用量の増加による明らかな影響は認められなかったと考えられる。

会員外共同研究協力者：鈴木 裕, 須藤 真由

10. 本邦で分離された Pantone-Valentine leukocidin 陽性 MSSA の分子疫学的特徴の解析

中南 秀将, 金子 寛

東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

【目的】近年、本邦の市中において Pantone-Valentine leukocidin (PVL) を産生する強毒型 MRSA による感染症が急増し、詳細な分子疫学的特徴が明らかとなってきた。一方、強毒株であるにもかかわらず、PVL 陽性 MSSA を対象にした研究は少なく、本邦における流行状況やその特徴に関する情報はほとんどない。本研究では、本邦の市中から分離された PVL 陽性 MSSA の分子疫学的特徴を解析し

た。

【材料・方法】2013 年から 2021 年にかけて、全国の 58 医療機関を受診した患者から分離された 1,801 株の MSSA を使用した。比較対象として、同一期間に分離された 764 株の MRSA を使用した。各種遺伝子の検出は PCR により行い、MLST, PFGE, spa typing, ファージタイピングにより分子疫学的特徴を解析した。

【結果・考察】調査した MSSA 1,801 株のうち、38 株 (2.1%) が PVL 陽性であり、MRSA よりも PVL 陽性率が有意に低かった ($P < 0.01$)。PVL 陽性 MSSA の 65.8% が深在性皮膚感染症に由来しており、皮膚感染症の重症化と関連していることが明らかとなった。また、PVL 陽性 MSSA の 34.2% が CC8 であり、それ以外にも CC22, CC30, CC88 など多様な CC に分類され、PVL 陽性 MRSA よりも多様性を示した。本研究より、本邦の市中から分離される PVL 陽性 MSSA は、PVL 陽性 MRSA より分離頻度は低いものの、皮膚感染症の重症化と関連し、多様な遺伝子型を示すことが明らかとなった。

会員外共同研究協力者：栗原 陸斗

11. 当院における *Stenotrophomonas maltophilia* の薬剤感受性と感染リスク因子の検討

田沼 道也^{1,2}, 櫻井 隆之³, 中南 秀将², 田中 昌代¹

¹NTT 東日本関東病院薬剤部

²東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

³NTT 東日本関東病院感染症内科

【背景】*Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) の院内感染は死亡率が高いが、感染のリスク因子は報告により様々である。また、薬剤耐性率は地域により差があるとされているが日本での報告は少なく、詳細は不明である。そこで、NTT 東日本関東病院 (以下、当院) で検出された *S. maltophilia* の薬剤感受性と感染のリスク因子を調査した。

【方法】2022 年 3 月から 2023 年 8 月の期間中、*S. maltophilia* が検出された 58 症例を対象とした。感染リスク因子の検討として、既往歴、Sequential Organ Failure Comorbidity (SOFA) スコア、侵襲的治療 (手術、挿入デバイス)、好中球減少、入院期間、薬剤投与歴、生存状況 (7 日, 30 日死亡) について診療録から後方視的に調査を行い、感染群と保菌群で比較検討した。

【結果】*S. maltophilia* の薬剤耐性率は ceftazidime 71.4%, cefazopran 97.6%, levofloxacin (LVFX) 3.4%, minocycline (MINO) 0%, Sulfamethoxazole-Trimethoprim (ST) 1.7% であった。*S. maltophilia* 感染は、12/58 例 (20.7%) であり、Central venous catheter 挿入 ($p=0.03$) と SOFA スコアの高値 ($p=0.01$) が *S. maltophilia* 感染のリスク因子であった。

【考察】本研究では、LVFX, ST, MINO の感受性は保たれていた。しかし、他国からの報告では、耐性率の上昇

が報告されており、今後の動向に注視する必要がある。また、重症例から *S. maltophilia* が検出された場合は、感染として早期の治療を意識する必要があると考えられる。

12. 食中毒による溶血性尿毒症症候群が疑われていたものの、肺炎球菌性髄膜炎と判明した一例

杉本 周一¹、高柳 晋²

¹松戸市立総合医療センター教育研究センター

²松戸市立総合医療センター院内感染対策室・感染症内科

【症例】症例は脾臓に対して脾体尾部および脾臓切除術施行歴のある60歳女性。X日に焼肉を外食した。X+1日に発熱、嘔吐、頭痛、下痢、X+3日に意識障害を認め、当院に救急搬送された。食中毒が疑われ、血小板減少、LDH高値、腎機能障害を認めており、下痢が認められていたことや喫食歴があったことから、EHEC腸炎、HUSが疑われ、MEPMの投与が開始された。X+4日に当科コンサルトとなった。入院後は血便や下痢を認めなかったことが判明した。項部硬直も認めており、同時に血液培養からグラム陽性球菌が判明したため、腰椎穿刺を施行した。髄液所見は細胞数 $2,109/\mu\text{L}$ 、蛋白 364 mg/dL 、髄液糖 45 mg/dL で細菌性髄膜炎が疑われた。検出された細菌が肺炎球菌と同定されたため、肺炎球菌による髄膜炎と診断、同日よりCTRXとVCMの投与を開始した。感受性結果よりX+5日にVCMを中止し、CTRXは14日間投与終了した。X+33日に自宅退院した。

【考察】本症例は喫食歴と本人からの食中毒との訴えにより診断に時間を要した一例である。既往歴から脾臓摘出歴があり、肺炎球菌に罹患するリスクが高い患者であった。問診及び身体診察の重要性を認識した一例であった。

17. 水疱性類天疱瘡治療中に併発した難治性のMRSA持続菌血症にダプトマイシン+ST合剤の併用療法が有効と考えられた1例

亀田 皓介¹、佐野 邦明¹、有本 齊仁²、

本田 なつ絵³、春木 宏介³

¹獨協医科大学埼玉医療センター薬剤部

²獨協医科大学埼玉医療センター臨床検査部

³獨協医科大学埼玉医療センター感染制御部

【背景】抗MRSA薬と他剤との併用療法に関する報告は散見されるが、そのエビデンスは限定的である。今回、水疱性類天疱瘡（BP）に対するステロイド療法中の患者にダプトマイシン（DAP）+ST合剤の併用療法で改善した難治性のMRSA持続菌血症の1例を報告する。

【症例】70歳代女性。既往歴は1型糖尿病、深部静脈血栓症（DVT）。BP再発のため入院。ステロイドパルス、血漿交換、シクロスポリン+PSL増量を実施したが、病勢コントロールに難渋した。46病日に発熱したためMEPMを開始した。CTでは敗血症性肺塞栓を認めた。47病日、

血液培養からブドウ状GPCが検出されMRSAを考慮しVCMを追加した。CRBSIが疑われ49病日にガムキヤスカテーテルは抜去された。血液培養陽性が持続したため、58病日にDAPへ変更した。DAPに変更後も血液培養陽性が持続したため、69病日にST合剤を追加した。この間、感染性心内膜炎は否定的であり、CTでは膿瘍形成を認めず、敗血症性肺塞栓は縮小していた。またBPに対する治療は継続され、症状は途中増悪したがST合剤追加後は改善傾向であった。培養陽性時間の延長、培養陽性セット数の減少を経て、ST合剤追加後11日目に血液培養は陰性化した。陰性化日から2週間はST合剤を併用し、続く2週間はDAP単剤とした。その後、TZD内服に切り替えて3週間投与し、複雑性のMRSA菌血症に準じて計7週間で治療を終了した。

【考察】MRSA持続菌血症の要因はBPの治療に伴う免疫低下や合併症の存在、病勢コントロールの影響が考えられる。抗MRSA薬単剤でもMRSA菌血症が持続する場合、DAP+ST合剤の併用療法が有効となる可能性がある。

24. 障害調整生存年（DALYs）を用いた黄色ブドウ球菌による血流感染症の疾病負荷の推定

山口 梢¹、前田 真之¹、時松 一成²

¹昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部部門

²昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部部門

【背景】黄色ブドウ球菌は2022年JANISの報告では、血液検体からの検出で2番目に多く、高い疾病負荷が推定される。黄色ブドウ球菌のうち、MRSAの分離頻度は過去数十年減少しているが、黄色ブドウ球菌血流感染症（SAB）の患者総数は増加傾向である。そこで、本研究では昭和大学病院におけるSABの疾病負荷を障害調整生存年（disability-adjusted life years；DALYs）を用いて推定した。

【方法】2012年1月～2022年12月に昭和大学病院に入院し血液培養から黄色ブドウ球菌検出症例を対象とした。損失余命年数（years of life lost；YLL）は30日以内の死亡で平均寿命から算出し、有障害年数（years lived with disability；YLD）算出のための血流感染症の障害ウエイトとして、Salomonらの中等度感染症疾患の設定値である0.051を血流感染症の発症から退院までの期間に適用した。DALYsはYLL+YLDで算出した。

【結果】SABは665症例で、DALYsは1,429（2.1年/患者）であった。そのうちMSSA 480症例のDALYsは850（1.8年/患者）で、MRSA 185症例のDALYsは582（3.1年/患者）であった。

【考察】患者あたりではMRSAの疾病負荷が高いが、全体ではMSSAの疾病負荷の方が高かった。MRSAの分離頻度は減少傾向にあるが、MSSAの分離頻度が増加しており、SAB全体の継続的な対策が必要である。今後、合併症として脳塞栓症および腎塞栓が知られておりYLD算

出において、不可逆的な腎機能障害、認知機能障害を含めた検討が必要である。

25. 当院で検出した imipem/relebactam 耐性 KPC 産生 *Klebsiella pneumoniae* に関する報告

中新田 朋未¹, 山口 哲央², 小森 光二²,
原田 壮平², 川又 大右³

¹西東京中央総合病院薬剤科

²東邦大学医学部微生物・感染症学講座

³株式会社 TLC (戸田中央臨床検査研究所細菌検査科)

【症例】中国在住の50歳代日本人男性。中国にて脳出血を発症し、湖北省の病院で開頭手術施行。2カ月の入院加療を経て、日本での継続加療を希望され、当院へ転院となった。入院15日目、再開頭手術施行。その後の経過は良好であったが、術後行った便培養検査にて carbapenem 耐性高粘性 *Klebsiella pneumoniae* を検出。mCIM 法は陽性で carbapenemase 産生腸内細菌目細菌 (CPE) と考えられ、NG-Test CARBA5 にて KPC 産生株と判定された。Aztreonam, fosfomycin, levofloxacin を含む当院で採用している全ての抗菌薬に耐性を示したため、菌株解析を東邦大学微生物・感染症学講座に依頼した。微量液体希釈法の結果、colistin および ceftazidime/avibactam の MIC はそれぞれ 1, 4/4 mg/L で感性であったが、imipem/relebactam の MIC は 16/4 mg/L と耐性であった。気管切開部からの吸引喀痰培養検査からも同一菌株が検出されたが、いずれも感染症は発症しておらず保菌状態と判断した。その後、気切部は喀痰減少のため閉鎖。入院59日目以降、便培養から CPE は検出されなくなった。

【考察・結語】海外入院歴のある患者の場合、入院時の耐性菌スクリーニング検査及び薬剤感受性検査が重要であると考えられた。また、本症例から分離された CPE は高度耐性菌であり、新規抗菌薬の感受性検査が一般的な市中病院で行える体制の構築が望ましいと考えられた。

26. 臨床分離された Tazobactam/ceftolozane 耐性 *Pseudomonas aeruginosa* における耐性機序の検討

佐藤 匠¹, 中居 肇², 田村 麻衣², 池島 進³,
河村 真人¹, 藤村 茂¹

¹東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室

²大館市立総合病院薬剤科

³大館市立総合病院内分泌代謝内科

【背景】Tazobactam/ceftolozane (TAZ/CTLZ) は、ESBL または AmpC 産生グラム陰性菌に対して優れた抗菌作用を示すことから、カルバペネム系薬のスベアリングとして位置づけられている。今回、複数の抗菌薬投与後に TAZ/CTLZ 耐性を示す *P. aeruginosa* が検出されたため、その耐性機序を解析した。

【方法】抗菌薬投与前の分離株 (Pa-S) および投与後分離株 (Pa-R) に対して、POT 型およびカルバペネマーゼ遺伝子の有無を確認した。また、TAZ/CTLZ の MIC を微量液体希釈法にて決定した。このとき、TAZ/CTLZ 感受性に対する AmpC および薬剤排出ポンプの関与を調べるため、それぞれの阻害剤であるクロキサシリンおよび CCCP を併用した。さらに、ampC 遺伝子の DNA 配列、ampC および mex ファミリーの mRNA 発現量は決定された。

【結果】POT 型から Pa-S と Pa-R は同一株と判断された。また、両株ともカルバペネマーゼ遺伝子は確認されなかった。Pa-S および Pa-R に対する TAZ/CTLZ の MIC は、それぞれ 0.5, 32 µg/mL だった。クロキサシリンの併用で Pa-R に対する TAZ/CTLZ の MIC は変化しなかったものの、CCCP 併用により大きく低下した (MIC: 4 µg/mL)。Pa-R は mexJK の発現量が Pa-S に比し約 30 倍上昇していた。ampC の変異および高発現は確認されなかった。

【結語】今回検出された TAZ/CTLZ 耐性 *P. aeruginosa* の耐性メカニズムは、これまでに報告のある AmpC の変異または高発現ではなく、排出ポンプ MexJK-OprM の関与が示唆された。

27. 新規マクロライド耐性因子を保有する *Cutibacterium avidum* の出現とその耐性機構の解析

瀬山 翔史¹, 小泉 珠理^{1,2}, 中南 秀将¹

¹東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

²岐阜薬科大学感染制御学研究室

【目的】皮膚常在菌である *Cutibacterium avidum* は、ざ瘡患者の膿疱検体から *C. acnes* と共に分離される。本研究では、ざ瘡患者から分離された *C. avidum* の薬剤感受性と耐性機構の解析を行った。

【材料・方法】菌株はざ瘡患者から分離された 35 株を使用した。薬剤感受性は、寒天平板希釈法で測定した。耐性因子は、PCR 法と DNA シーケンス法で解析した。また、新規耐性因子は、ゲノム解析により決定した。新規耐性因子の伝達試験は、Filter mating 法で行った。

【結果・考察】薬剤感受性試験の結果、*C. avidum* はドキシサイクリンに対して良好な感受性を示した。一方、マクロライド・クリンダマイシンの耐性率は 85.7% であった。この耐性因子を解析したところ、erm (X) が 28 株 (93.3%) で認められたが、2 株は既知の耐性因子が認められなかった。これらの株について比較ゲノム解析を行った結果、新規の 23S rRNA methylase をコードする ORF として、erm (57) を見出した。erm (57) を *E. coli* KAM32 に導入したところ、形質転換株はマクロライド・クリンダマイシンに耐性化した。一方、*C. avidum* から *C. acnes* への伝達は認められなかった。本研究より、新規マクロライド耐性因子である erm (57) を保有する *C. avidum* を見

し、耐性に寄与することが明らかになった。今後もマクロライド・クリンダマイシン耐性 *C. avidum* の流行状況に注意する必要がある。

会員外共同研究協力者：大竹 涼介

28. β -lactamase 産生遺伝子 *blaZ* に着目したセファゾリン耐性 *Staphylococcus aureus* の出現とメカニズムについて

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

【目的】本検討は、 β -lactamase 産生による cefazolin 耐性 *S. aureus* の出現とメカニズムについて検討した。

【方法】被験菌株は、臨床分離 *S. aureus* 20 株および ATCC 29213 株とした。Cefazolin の微量液体希釈法 1/2～1/8 MIC に生残した菌株を回収し、新しく作製した希釈系列に接種する操作を 5 回繰り返した。また、被験菌株に対してゾーンエッジテスト、ニトロセフィン法および PCR にて β -lactamase 産生遺伝子 *blaZ* の有無を検討し、*blaZ* type 分類をシークエンス解析した。さらに、生残株に対して *blaZ* 発現量を real-time RT-PCR で比較定量および penicillin G の MIC を測定した。

【結果】*blaZ* 遺伝子は、*S. aureus* 21 株 (ATCC 29213 含む) 全てから検出された。Cefazolin の MIC は、0.25～8 $\mu\text{g/mL}$ であり全て感受性であった。Cefazolin 含有希釈系列の継代培養にて、3 株 (14.3%) の臨床分離株において MIC が 128 $\mu\text{g/mL}$ を示した。*blaZ* の発現量が ATCC 29213 株に比し >1.9 倍に増加した。さらに、これら 3 株 (wild type) に対する penicillin G の MIC 値は、>8 $\mu\text{g/mL}$ の耐性であった。

【結語】Cefazolin 耐性 *S. aureus* (MRSA を除く) の報告は極めて稀であるが、penicillin G 耐性株において cefazolin 耐性を獲得する傾向が確認された。プラスミド性である *blaZ* 遺伝子が本検討全ての株に確認されたことから、penicillin G 耐性株への cefazolin 選択を再検討する必要があるかもしれない。

会員外共同研究協力者：小辻 彩奈

29. One Health に基づく伴侶動物由来緑膿菌の解析

佐藤 豊孝^{1,2,3}

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

【背景】薬剤耐性菌は人および獣医療において共通の問題である。特に伴侶動物は人と生活を共にすることから両間での耐性菌の伝播が危惧されるが、その詳細な解析はなされていない。

【方法】本研究では伴侶動物由来緑膿菌における薬剤感受性試験および分子疫学的解析を行い、人由来緑膿菌株と

の比較を行うことで、両間での薬剤耐性緑膿菌の伝播リスクについて考察した。2023 年に全国の動物クリニックの臨床検体 (鼻汁, 耳漏, 尿, 膿など) から分離された伴侶動物由来緑膿菌 197 株 (犬由来 99 株, 猫由来 98 株) を供試した。栄研ドライブレートをを用いた薬剤感受性試験および全ゲノム・MLST 解析による ST 型別を行った。

【結果】伴侶動物由来緑膿菌の耐性率はピペラシリンで 10.7%, セフトラジジムで 6.6%, セフェピムで 3.6%, イミペネムで 8.6%, メロペネムで 1.0%, シプロフロキサシンで 20.3% であった。MLST 解析 (44 株を対象) では、人における High-risk clone の ST233 (1 株), ST244 (2 株), ST298 (1 株), ST308 (1 株) を認めた。

【結語】本研究により伴侶動物由来緑膿菌は人医療と同様な薬剤耐性率を示し、一部は人医療で問題となる菌株クローンと共通であることが明らかになった。本株の人と伴侶動物での伝播に関するより詳細な解析が求められると共に、AMR 対策において One Health, 特に家庭内での対策が重要であると示唆される。

30. カルバペネマーゼ産生肺炎桿菌に対するミノサイクリンとピアペネム併用の可能性

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

【目的】カルバペネマーゼ産生肺炎桿菌 (CPKP) に対する併用療法については多くの検討が報告されているが、いずれも安定した併用効果は得られていない。本研究では、ミノサイクリン (MINO) とピアペネム (BIPM) に着目し、これらの CPKP に対する *in vitro* 併用効果を評価した。

【方法】菌株は、国内外で分離された CPKP (KPC, IMP, NDM, OXA-48, NDM+OXA-48) 計 31 株を使用した。これらに対する MIC₉₀ は、MINO : 128 および BIPM : 32 と共に耐性であった。併用効果は、チェッカーボード法にて fractional inhibitory concentration index (FICI) を算出し、評価は FICI ≤ 0.5 を相乗, >0.5～≤1.0 を相加, >1.0～≤2.0 を不関, >2.0 を拮抗とした。また、併用時 MIC (cMIC) から治療効果の可能性を検討した。

【結果】計 31 株に対する MINO×BIPM の FICI は平均 0.34 で相乗作用を認めたが、cMIC₉₀ は MINO : 8 および BIPM : 16 であり共に耐性を示した。なかでも、NDM 産生株 16 株の FICI は平均 0.15 を示し、cMIC₉₀ も MINO : 1 および BIPM : 0.5 と共に感性を示した。

【考察】MINO×BIPM は CPKP に対して相乗作用を示したが、併用効果はカルバペネマーゼの種類によって異なることが確認された。特に NDM 産生株に対する相乗作用は高く、cMIC 値も感性であることから十分な治療効果が得られることが推察される。

【結語】本研究は、MINO×BIPM の併用療法が NDM 産生肺炎桿菌に対する治療の選択肢に成り得ることを示唆している。

33. 各種乳酸菌サプリメントによる plasmacytoid dendritic cell の活性評価

田村 友梨奈, 河村 真人, 藤村 茂

東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

【目的】インフルエンザや COVID-19 など各種ウイルス性感染症の流行により、一般市民における免疫力向上への関心が高まっている。免疫ケアの一つとして、免疫細胞の plasmacytoid dendritic cell (pDC) に働きかけることによる免疫機能の向上をうたった乳酸菌サプリメント等が注目されている。今回、我々は、市販製品に含まれる乳酸菌による pDC の活性を評価した。

【方法】対象は以下の菌種 (1~5: 死菌, 6~9: 生菌) を含む 9 製品から採取あるいは培養された乳酸菌とした。1. *Lactococcus lactis* strain Plasma, 2. *Lactobacillus acidophilus* L-92, 3. *Gluconacetobacter hansenii* GK-1, 4. *Lactiplantibacillus plantarum* L-137, 5. *Lactocaseibacillus paracasei* MCC1849, 6. *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* OLL1073R-1, 7. *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BB536, 8. *Lactobacillus gasseri* SBT2055, 9. *Lactocaseibacillus rhamnosus* CRL1505。各製品の 1 日摂取量および乳酸菌 1,000 億個相当に調製されたサンプルを pDC に添加した。これを 37℃, 5%CO₂ で 24 h 培養後、産生された Interferon (IFN)- α の濃度を Verikine™ Mouse Interferon Alpha ELISA kit を用いた ELISA により測定した。

【結果】被検サンプルのうち、IFN- α の産生が認められたのは *L. lactis* strain Plasma の死菌のみであり、このほかはすべて検出限界以下であった。

【結語】pDC に作用する乳酸菌製品は数多く存在するが、今回評価指標とした pDC の IFN- α 産生が確認されたのは *L. lactis* strain Plasma の死菌を主成分とする製品 1 種類のみであった。生菌群は対象以外の乳酸菌を用いた可能性があるため、今後菌の解析を行い再度検討する予定である。

34. Biofilm 形成グラム陰性菌に対する高速ナノ液滴生成技術の殺菌効果

田村 友梨奈, 河村 真人, 佐藤 匠, 藤村 茂

東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

【目的】我々は、第 70 回本学会東日本支部総会において Biofilm 形成 *Staphylococcus aureus* に対する高速ナノ液滴生成技術の殺菌効果を報告した。そこで、今回はグラム陰性菌 3 菌種の Biofilm 形成モデルに対する殺菌作用を検討した。

【方法】使用菌株は *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 株, *Escherichia coli* ATCC25922 株, 臨床分離された *Serratia marcescens* を各 1 株とし、これら 3 株を用いて Biofilm 形成モデルを作製した。Biofilm 形成量は crystal violet assay により吸光度で計測した。このモデルにナノ液滴を 18 MPa あるいは 75 MPa の衝撃圧で最大 20 分照射後の生残菌数を測定した。加えて、走査型電子顕微鏡により菌の形

態を観察した。

【結果】18 MPa で 20 分照射後、3 菌種全てで生残菌数の有意な減少はみられなかった。一方 75 MPa では *E. coli* および *S. marcescens* は 90 秒後、*P. aeruginosa* は 180 秒後に完全殺菌された。*E. coli* および *S. marcescens* の Biofilm の吸光度は、それぞれ 0.33 および 0.22 であった。*P. aeruginosa* は 1.86 であり、ほか 2 菌種よりも 6~9 倍高かった。

【結語】衝撃圧 18 MPa において、ナノ液滴を 20 分間照射しても Biofilm 形成グラム陰性菌に対する殺菌効果は期待されなかった。一方 75 MPa では、180 秒後には 3 菌種とも完全に殺菌された。この殺菌効果は Biofilm 形成量に依存することが示唆された。

会員外共同研究協力者：佐藤 岳彦, 中嶋 智樹, Liu Siwei

35. ナノ液滴の高速衝突が Biofilm 形成 *Pseudomonas aeruginosa* に与える影響

田村 友梨奈, 河村 真人, 佐藤 匠, 藤村 茂

東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

【目的】第 71 回本学会学術集会上において、ナノ液滴が *Pseudomonas aeruginosa* に高速衝突することで菌体表面に穴を形成し、細胞膜を貫通することを報告した。今回は Biofilm 形成 *P. aeruginosa* に対する殺菌作用を検討した。

【方法】実験には *P. aeruginosa* PAO1 株と臨床分離された multidrug-resistant *P. aeruginosa* 5 株を用いた。これらの Biofilm 形成モデルを作製し Biofilm 形成量を測定した。続いて、ナノ液滴を 18 MPa の衝撃圧で 20 分照射後およびこれを洗浄しさらに 1~10 分照射後の生残菌数を測定した。さらに、走査型電子顕微鏡で菌の形態変化を観察した。

【結果】ナノ液滴照射 20 分後、6 株とも Biofilm 表層の菌体に穴が形成されていたものの、生残菌数は有意に減少しなかった。洗浄後、さらに 10 分照射すると、6 株中 5 株は 10¹~10² CFU/mL の菌数減少にとどまったが Biofilm 形成量が少ない 1 株では 10⁵ CFU/mL 以上の菌数減少がみられた。この菌株ではナノ液滴照射後 Biofilm 全体の菌体が崩壊していた。

【結語】ナノ液滴 20 分照射により Biofilm 形成 *P. aeruginosa* を殺滅できなかったが Biofilm 形成量の少ない菌株では、20 分照射、洗浄後に再度照射されることで 99.9% 殺菌された。したがって、ナノ液滴は薬剤感受性に関わらず、物理的に Biofilm に影響を与え Biofilm 形成量依存的に殺菌作用を示すと考えられた。

会員外共同研究協力者：佐藤 岳彦, 中嶋 智樹, Liu Siwei

41. 尿路病原性大腸菌 (UPEC) による尿路感染症 (UTI) 難治化因子 TusDCB の機能解析

佐藤 百美佳¹, 橋本 佑輔¹, 村上 正巳²,

富田 治芳^{1,3}, 平川 秀忠¹

¹群馬大学大学院医学系研究科細菌学講座

²群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学講座

³群馬大学大学院医学系研究科附属薬剤耐性菌実験施設

【目的】UPECは、UTIの主要な原因菌であり、尿路上皮細胞へ侵入し、マイクロコロニーを形成することで、抗菌薬や自然免疫に対して抵抗性を示す。本研究では、本菌のマイクロコロニー形成に関わる新規責任因子として、硫黄転移酵素複合体 TusDCB を発見し、その機能解析を行った。

【方法】マイクロコロニー形成の評価は、感染上皮細胞内のコロニー数のカウント及び、蛍光標識した菌と上皮細胞を顕微鏡下で観察することで行った。遺伝子発現定量は定量的リアルタイムPCR法により行った。*in vivo*における病原性はUTIマウスモデルを用いた。

【結果】tusDCB欠損株を膀胱上皮細胞に感染させたところ、欠損株が作るマイクロコロニーは親株よりも低密度であった。tusDCB欠損株をマウスに感染させたところ、腎臓および膀胱に感染した菌数は、親株感染時よりも10倍以上低い値を示した。我々の過去の研究から、UPECのマイクロコロニー形成には、1型線毛及びべん毛が関与していることが明らかとなっている。tusDCB欠損株では1型線毛及びべん毛の発現レベルが親株より4倍以上低いことが分かった。さらに、TusDCBの硫黄転移活性を欠いた変異株では、tusDCB欠損株と同程度のマイクロコロニー形成能を示した。

【考察】本研究により、TusDCBはUPECのマイクロコロニー形成および、UTIの難治化に寄与することが示されたことから、本蛋白質はUPEC感染症の新規治療標的の有力な候補になりうるものと期待している。

52. メチシリン感受性黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎治療にASTとして関わられた1症例

寺本 敏清^{1,2,3}, 玉村 宗一^{1,4}, 白塚 秀之^{1,5}

¹福井赤十字病院 AST

²福井赤十字病院薬剤部

³福井赤十字病院感染管理室

⁴福井赤十字病院小児科

⁵福井赤十字病院麻酔科

【はじめに】メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（以下MSSA）による感染性心内膜炎（以下IE）は、急性の経過をたどり、重症化することが知られている。今回、診断から治療にまでASTとして関わられた1症例について報告する。症例は59歳男性。高脂血症で薬物療法を受けている以外既往はなし。構音、見当識障害、Janeway結節、頭部CTで左小脳半球と右頭頂葉に低吸収域あり、IE、脳梗塞疑いで当院へ搬送された。入院時の血液培養3セットからMSSAが検出されCEZを提案した。第4病日までに2回のTTEが実施されたがIEは否定的と診断された。これを受けASTカンファレンスの検討で、TEEの確認と、中枢移行を考慮し抗菌薬はCTXへの変更を提案したとこ

ろ、TEEによりIEの診断へといたった。脳出血管理のため一旦集中治療室管理となったが、第8病日には弁破壊が急速に進行し手術目的で転院となった。同日緊急手術となり、術後は経過良好との情報であったが、退院直前に右脳膿瘍疑いにて当院脳外科へ紹介入院となった。脳外科より抗菌薬投与に関しASTにコンサルトがあった。escalationも検討したが、投与期間が長期化することを前提に狭域スペクトラムの選択、脳膿瘍に対しMNZが著効であった症例経験を踏まえ、CTX+MNZの併用を提案したところ奏功し、8週間の治療期間を経て退院となった。

【まとめ】一度はIEを否定されたが、ASTとして積極的に関わられたことでIEの抗菌薬療法を開始することが出来た1症例であった。

56. *Streptococcus agalactiae* による感染性心内膜炎の2例

清水 敦子¹, 蝦名 彩也佳¹, 唐牛 春香²,
山崎 聖仁¹, 田邊 侑大¹, 宮武 歩夢¹, 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制御科・感染症科

【はじめに】*Streptococcus agalactiae* (GBS)は新生児や妊婦の菌血症の原因菌となることが知られており、GBSが原因菌となることは少ない。今回、*S. agalactiae*のIEを2例経験したので報告する。

【症例1】70代男性。発熱と意識障害で近医受診し不整脈と心エコーで疣腫を指摘され、当院に救急搬送された。疣腫が1cm以上で手術適応があったが、多発脳梗塞を合併し意識障害が遷延したため、抗菌薬治療を6週間行った後に大動脈弁置換術を施行した。

【症例2】60代男性。1カ月継続する不明熱の精査で前医を受診し、心不全と僧帽弁に疣腫（9×23mm）を指摘され当院へ搬送された。高度の僧帽弁逆流を認め、入院当日に僧帽弁置換術を施行した。

【まとめ】2例の患者は、菌血症の要因となりうる契機は見当たらず、侵入門戸は不明であった。いずれの症例も疣腫は1cm以上であり、心不全の合併症があったが、弁置換後の経過は良好であった。*S. agalactiae*の菌血症と診断された場合は、IEも考慮する必要がある。

会員外共同研究協力者：吉武 明弘

57. *E. coli* による感染性心内膜炎の一例

田邊 侑大¹, 清水 敦子¹, 蝦名 彩也佳¹,
宮武 歩夢¹, 山崎 聖仁¹, 唐牛 春香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】わが国では、感染性心内膜炎（IE）の原因としてブドウ球菌やレンサ球菌の頻度が高く、グラム陰性

桿菌によるIEは稀である。今回 *E. coli* によるIEを経験したため報告する。

【症例】慢性腎臓病(腹膜透析導入中)、弁膜症(僧帽弁・三尖弁形成術後)、虚血性心筋症の既往がある70代男性。嘔吐と発熱で前医に入院し、胆管炎の疑いでTEICとMEPMが開始されていたが、肝逸脱酵素・心筋逸脱酵素の上昇があり、精査目的で当院へ転院となった。心エコーで僧帽弁後尖外側のリングに5mm大の疣腫を認め、前医の血液培養から *E. coli* が検出されたことを踏まえ、*E. coli* のIEと診断された。心臓血管外科、心臓内科、感染症科でカンファレンスを行い、外科的治療のリスクが高いこと、循環動態が安定していたことを踏まえ、内科的治療の方針となった。感受性確認後、抗菌薬はCTXへ変更し、6週間投与した。その後の心エコーで疣腫の消失を確認し、治療終了となった。

【まとめ】透析患者は一般に比べて血流感染のリスクが高く、*E. coli* も主たる原因菌の一つである。IEの原因菌として *E. coli* はまれであるが、侵入門戸が不明な場合、IEも鑑別に挙げる必要がある。透析患者は複数の合併症を有することが多いため、IEチームで治療方針を検討するべきと考えられる。

会員外共同研究協力者：吉武 明弘

58. 抗菌薬の有害事象により治療に難渋した腸球菌性感染性心内膜炎の1例

高橋 秀徳^{1,2}、高野 俊輔¹、新海 正晴²

¹東京品川病院感染対策室

²東京品川病院呼吸器内科

【症例】73歳、男性

【既往歴】心筋梗塞、2型糖尿病、アルコール性肝障害

【生活歴】喫煙：96 Pack-Years、飲酒：焼酎500mL毎日

【現病歴】X-7月に腸腰筋膿瘍(IPA)・化膿性脊椎炎で入院、血液培養から *α-streptococcus* が単離された。心エコー(TEE1回・TTE2回)で弁の疣贅は明らかでなかった。腎障害・好酸球増多・中毒疹などの有害事象(AE)を来しTAZ/PIPC・SBT/ABPC・CVA/AMPC・MINO・CCL・LVFXと変更し合計9週間の抗菌薬投与で軽快した。X月に発熱と腰痛で搬送され入院(day1)、CTでIPA再燃が明らかとなった他に、血液培養で *E. faecalis* が検出され、TTEで大動脈弁に5mm大の疣贅を認め、感染性心内膜炎(IE)と診断した。VCM(day1~10)+GM(day3~10)で開始したがGM耐性が判明し、PCG+CTR(X)(day11~19)に変更したところ重度腎障害が生じた。TEIC(day20~45)に変更し腎障害は改善、経過中循環動態が保たれていたことから手術適応とはならず、血液培養の陰性とTTEで疣贅の消失を確認し軽快と判断した。リハビリを行いday122に自宅退院した。

【考察】*E. faecalis* によるIEに対しPCG+CTR(X)で相乗

効果が得られると報告されている。PCGはAMPCと交差性が低いことからAEのリスクは許容できると考え投与したが腎障害を来した。VCM+GMのTDMや重度腎障害下でのTEICのTDMの経験と併せて報告する。

会員外共同研究協力者：太田 真一郎、矢野 貴彦、深澤 鈴子、朴 桂栄、田島 幸佳

68. バンコマイシン AUC の高精度予測式の開発

石郷 友之¹、鈴木 絢子²、藤居 賢¹、伊部 裕太¹、
相神 智宏¹、吉田 博昭³、田中 宏明³、
海老原文 哉⁴、丸山 拓実⁴、佐村 優⁵、南雲 史雄⁶、
小松 敏彰⁷、富澤 淳⁷、詫間 章俊⁸、千葉 博暁⁹、
榎木 裕紀¹⁰、田口 和明¹⁰、浜田 幸宏¹¹、西 圭史¹²、
松元 一明¹⁰

¹札幌医科大学附属病院薬剤部

²昭和大学病院薬剤部

³杏林大学病院薬剤部

⁴東京女子医科大学病院薬剤部

⁵帝京平成大学薬学部

⁶横浜総合病院薬剤部

⁷北里大学病院薬剤部

⁸昭和大学横浜市北部病院薬剤部

⁹東北公済病院薬剤科

¹⁰慶應義塾大学薬学部

¹¹高知大学医学部附属病院薬剤部

¹²日本大学薬学部薬剤師教育センター

【背景・目的】バンコマイシン(VCM)の初期投与設計では、母集団PKモデルによってAUCが推定されるため、個々の患者の血中濃度を用いたベジアン法によって推定される値よりも乖離が大きくなる。Yasuharaらの母集団PKモデルに臨床で取得可能な他の因子を組み込むことによって、より精度の高いAUCの予測式を作成する。

【方法】2020年9月から2022年12月までにVCMが開始され、初回TDM時にトラフおよびピーク値の2点採血が施行された18歳以上の患者を対象とした。AIC基準の重回帰分析を用いて、初回TDM時のAUC_{24-48h}を予測した。Ccr 130 mL/min以上の症例、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_{24-48h, PAT}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279例(年齢中央値72[IQR: 62, 80]歳、女性42%)であった。最適予測式は、 $AUC_{24-48h} = 79.8 + 0.66 \times AUC_{24-48h, PAT} + 0.61 \times Ccr \text{ (mL/min)} + 0.66 \times BUN/SCr - 19.5$ (カテコラミンを使用している場合) + 14.6 (ループ利尿薬を使用している場合)であった。予測式から求めたAUC_{24-48h}とTDM時のAUC_{24-48h}の直線式は $y = 1.02 \times -3$ 、AUC_{24-48h, PAT}とTDM時のAUC_{24-48h}の直線式は $y = 0.63 \times + 152$ であった。

【結論】本研究により $y=x$ の直線式に近似するAUC予測式を開発したが、今後さらなる検討が必要である。

69. バンコマイシン初回投与後の投与間隔の短縮はAKI発現率に影響せず目標AUC達成率を向上させる

石郷 友之¹、鈴木 絢子²、藤居 賢¹、伊部 裕太¹、相神 智宏¹、吉田 博昭³、田中 宏明³、海老原文 哉⁴、丸山 拓実⁴、佐村 優⁵、南雲 史雄⁶、小松 敏彰⁷、富澤 淳⁷、詫間 章俊⁸、千葉 博暁⁹、榎木 裕紀¹⁰、田口 和明¹⁰、浜田 幸宏¹¹、西 圭史¹²、松元 一明¹⁰

¹札幌医科大学附属病院薬剤部

²昭和大学病院薬剤部

³杏林大学病院薬剤部

⁴東京女子医科大学病院薬剤部

⁵帝京平成大学薬学部

⁶横浜総合病院薬剤部

⁷北里大学病院薬剤部

⁸昭和大学横浜市北部病院薬剤部

⁹東北公済病院薬剤科

¹⁰慶應義塾大学薬学部

¹¹高知大学医学部附属病院薬剤部

¹²日本大学薬学部薬剤師教育センター

【背景・目的】バンコマイシン（VCM）は、早期の目標血中濃度達成、治療成功率を高めるために負荷投与が推奨されているが、VCMの開始タイミングによっては、その後の投与間隔を短縮または延長せざるを得ない場合がある。しかし、投与間隔の短縮および延長が血中濃度および急性腎障害（AKI）に影響するかは不明であり、早期AUCおよびAKI発現と2回目投与までの間隔との関連を検討した。

【方法】2020年9月から2022年12月までにVCMが開始され、トラフ/ピークの2点採血が施行された18歳以上の患者を対象とした。初回から2回目投与までの間隔が12h未満（短縮群）と12h以上（延長群）に分類し、1日目のAUC（AUC_{0-24h}）およびAKIの累積発生割合を比較した。2回目投与以降の投与間隔が12h以外の症例は除外した。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252例（年齢中央値68[IQR:55, 75]歳、女性40%）であった。AUC_{0-24h} 400 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 以上の割合は、延長群と比較して短縮群で有意に多かった（82% [49/60] vs. 46% [88/192], $p < 0.001$ ）。25 mg/kg 以上の負荷投与を行った症例のみの検討でも同様の結果であった（97% [30/31] vs. 62% [60/97], $p < 0.001$ ）。AKIの累積発生割合は、両群で有意な差は無かった（7% [4/60] vs. 6% [12/192], log-rank $p = 0.973$ ）。

【結論】VCMの2回目投与間隔の短縮は、AKIを増やさずに早期の目標AUC達成に関連することが示唆された。

70. AUCを指標としたVCM 2ポイント採血によるTDMの有効性と安全性の評価について～VCM 1ポイント採血によるTDMとの比較検討～

高嶋 瑠美子¹、山口 禎夫²

¹栃木医療センター薬剤部

²栃木医療センター臨床研究部感染アレルギー科

【背景】TDMガイドライン2022でVCMは2点採血が推奨され、有効性と安全性を評価した。

【方法】2024年4月、MRSA菌血症患者に対し、2点採血 practical AUC-guided TDM (PAT) を実施し、1点採血 VCM「MEEK」TDM Ver.3.3 と比較検討した。

【結果】症例1（VCM 500 mg×2/日）：VCM投与4・8・11日のトラフ値は16.1・19.3・20.4 $\mu\text{g/mL}$ 、ピーク値は未測・24.4・26.2 $\mu\text{g/mL}$ で推移した。AUC（2点/1点ソフト）は、488/575・447/587・561/598 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ と目標範囲内で上昇し、VCMは現量で継続した。2点ソフトのAUC値は、すべて1点ソフトを下回り、血清クレアチニン値は0.51・0.48・0.46と上昇はなかった。症例2（VCM 750 mg×1/日）：VCM投与3・6・10・13・15日のトラフ値は9.5・10.0・13.6・20.8・22.8 $\mu\text{g/mL}$ 、ピーク値は18.7・15.6・18.5・31.0・29.1 $\mu\text{g/mL}$ で推移した。AUC（2点/1点ソフト）は、352/425・406/467・475/563・672/711・660/587 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ で推移し、VCM投与量は、4日目に500 mg×2/日、7日目に600 mg×2/日、11日目に750 mg×2/日、14日目に700 mg×2/日、16日目に700 mg×1/日に変更した。血清クレアチニン値は1.22・1.18・1.22・1.25・1.46と15日目に上昇を認めた。2点ソフトのAUC値は、13日目まで1点ソフトを下回り、15日目に上回った。

【考察】2点ソフトは、1点ソフトよりAUC値が低く算出され、投与量調整でより早く臨床効果が得られることがわかった。血清クレアチニン値が上昇した際には2点ソフトでのAUC値は1点ソフトより高く算出され、迅速に投与量調節することができ腎機能障害リスクをより抑制する可能性が示唆された。

71. MRCNS感染症の治療成功に向けたバンコマイシンのAUC₂₄/MIC

花井 雄貴¹、遠藤 愛樹²、花輪 和己³、栢 秀樹⁴、横尾 卓也⁵、浅川 大樹²、横山 泰昭³、丸山 陸³、辻村 舜³、並木 孝哉⁴、宮崎 泰斗⁶、磯田 凌⁵、榎木 裕紀⁷、田口 和明⁷、松元 一明⁷、松尾 和廣¹

¹東邦大学薬学部臨床薬学研究室

²山梨県立中央病院薬剤部

³亀田総合病院薬剤部

⁴東京ベイ・浦安市川医療センター薬剤室

⁵東邦大学医療センター大森病院薬剤部

⁶東邦大学医療センター大森病院感染管理部

⁷慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

【目的】菌血症を伴う MRCNS（メチシリン耐性コアグラエ陰性ブドウ球菌）感染症に対するバンコマイシン（VCM）の PK/PD 解析を行い、治療成功に向けた最適な AUC_{24}/MIC の閾値を明らかにする。

【方法】5 日間以上の VCM 投与、トラフ値測定、MRCNS 血液培養陽性の基準を満たした成人患者を対象として 4 施設共同 retrospective cohort 研究を行った。透析施行及び高病原性の MR *S. lugdunensis* 検出例は除外した。主要評価項目は治療成功率（臨床的反応＋細菌学的消失）、副次評価項目は 30 日死亡率、臨床的反応率、細菌学的消失率、腎障害率とした。VCM の AUC は PAT より算出した。

【結果】解析対象 146 例のうち、検出菌は MR *S. epidermidis* が 80% 以上を占めた。治療成功率は 70.5% (103/146 例) であり、治療成功群の AUC_{24}/MIC は失敗群より有意に高値であった (405.5 ± 139.8 vs 330.7 ± 146.7 , $p=0.004$)。ROC 解析より、治療成功予測のための最適な AUC_{24}/MIC は 373 (感度 63%, 特異度 86%) であった。また、 $AUC_{24}/MIC \geq 373$ は <373 と比べて有意な治療成功率上昇 (84.3 vs 57.9%), 細菌学的消失率上昇 (94.3 vs 69.7%) 及び 30 日死亡率低下 (4.3 vs 17.1%) を認めた。一方、腎障害率に有意差は認めなかった (10.0 vs 7.9%)。

【結論】従来、MRSA 感染症への VCM の目標 AUC_{24}/MIC は 400 以上とされてきたが、MRCNS 感染症では治療成功率の向上及び死亡率低減のために $AUC_{24}/MIC \geq 373$ を指標とした投与設計が有用である可能性が示唆された。

72. リネゾリドの TDM 実用化を指向した一般医療機器による血中薬物濃度の測定精度評価

黒崎 史大, 青山 隆彦, 辻 泰弘

日本大学薬学部臨床薬物動態学研究室

【目的】一般医療機器を使用した血中リネゾリド (LZD) 濃度測定法の測定精度を評価し、治療薬物モニタリング (TDM) への応用可能性を検証する。

【方法】一般医療機器である LM1010 (日立ハイテク) と、研究用 HPLC である LC-20A (島津製作所) の血中 LZD 濃度測定法を対象としてクロスバリデーションを実施した。LM1010 においては絶対検量線法が採用されているが、LC-20A においては、精度比較の基準となるため、定量値が正確に得やすい内標準検量線法を採用して検量線を作成した。続いて、健康成人の血清に 0~50 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で LZD を添加した。この検体に対して除タンパク・ろ過操作を行い、測定試料とした。測定結果より LM1010 および LC-20A それぞれの測定法における濃度直線性、再現性、真度を評価・比較した。

【成績】LM1010, LC-20A とともに濃度直線性は良好であり、いずれも >0.999 を示した。また、各添加濃度をそれぞれ 3 回ずつ測定し、相対標準偏差から再現性を評価したところ、両装置間の再現性は同等であることが分かった。

また、理論上の添加濃度と、得られた結果を比較し、添加量に対する回収率を算出したところ、LM1010 では 113~118%, LC-20A では 105~108% と比肩する結果が得られた。

【結論】一般医療機器は研究用 HPLC と同程度の精度で LZD の血中濃度を測定できることが示唆された。

73. 2 点採血によるバンコマイシン血中濃度一時間曲線下面積予測における採血時間の検討

青山 隆彦¹, 大森 崇行^{1,2}, 辻 泰弘¹

¹日本大学薬学部臨床薬物動態学研究室

²聖路加国際病院薬剤部

【目的】バンコマイシン (VCM) は AUC (血中濃度—時間曲線下面積) に基づく投与計画が推奨されている。ベイズ推定を用いた AUC 予測手法が用いられており、特に 2 点採血が推奨されているが、具体的な採血時間と AUC 予測精度の関係についての詳細な報告はない。本研究では、1 または 2 点採血における採血時間と AUC の予測精度の関係について検討するため臨床試験シミュレーションを行った。

【方法】MDV 株式会社の医療情報データベースから 940 人の患者情報を抽出し、復元抽出により 10,000 人の仮想患者データを作成した。Yasuhara らの報告した母集団薬物動態モデルを用いて、モンテカルロシミュレーションにより VCM の血中濃度推移を生成し、これを真値とした。初回投与開始後 2~32 hr における 1 または 2 点採血でベイズ推定を行い、AUC を予測した。AUC は定常状態および投与開始 2 日目の値を予測し、真の AUC と比較した。

【結果および考察】定常状態の AUC 予測では、1 点採血の相関係数は 0.82~0.83, 2 点採血の相関係数は 0.84~0.90 であった。投与 2 日目の AUC 予測では、1 点採血では 0.79~0.86, 2 点採血では 0.85~0.91 であった。2 点採血において、トラフ採血を少なくとも 1 点行う組合せでは、採血時間における予測精度の差は認められなかった。バンコマイシンの AUC 予測における採血時間の設定への臨床応用が期待される。

会員外共同研究協力者：米本 玲奈

75. ゲンタマイシン (GM) 投与設計にバンコマイシン (VCM) 及びシスタチン C から予測される腎機能が参考になった感染性大動脈瘤の 1 例

神戸 宏憲, 須山 由佳子

静岡県立総合病院薬剤部

【目的】GM は腎機能によって用量調節が必要な薬剤である。腎機能の推定には血清クレアチニン (SCr) から Cockcroft & Gault 式 (CG 式) を用いて推定クレアチンクリアランス (eCcr) を求めるのが一般的である。しかし SCr は長期臥床や下肢切断等筋肉量の低下で影響を受けるため

真の腎機能の推測が困難になる。今回 VCM のクリアランス (CL) 及びシスタチン C (Cys-C) が GM 投与設計に有用であった症例を報告する。

【症例】感染性心内膜炎大動脈弁置換術後、閉塞性動脈閉鎖症左足壊疽・左下肢切断術後の既往がある 73 歳男性。腹部感染性大動脈瘤、両側大腰筋膿瘍にて入院。第 1 病日に VCM (体重 60 kg, Scr 1.1 mg/mL, CG 式から eCcr = 53 mL/min と算出, VCM TDM ソフトウェア PAT で投与設計) とメロペネムで治療を開始したが、第 3 病日の VCM の濃度が予測より高値で PAT から逆算される eCcr = 37 mL/min であった。血液培養から連鎖球菌が検出、抗菌薬を GM+ペニシリン G に変更することとなり、GM を薬物動態解析ソフト BMS-POD で VCM-CL を参考に 160 mg q24 と設計、第 4 病日から開始した。第 5 病日に Cys-C 測定で得られた推定糸球体濾過量 (eGFR) = 37 mL/min/1.73 m² であった。第 5、第 9 病日の GM 投与前濃度は各々 0.9、0.8 µg/mL と BMS-POD で予測した値に近く良好であり腎機能の大きな変動も見られず 2 週間の GM 投与を完遂した。

【結語】GM の投与設計に Cys-C や VCM-CL は有用な可能性があるが、更に症例を積み重ねての検討が必要である。

76. 血清シスタチン C と血清クレアチニンに基づく推定糸球体濾過量の不一致がバンコマイシンの血中濃度に及ぼす影響

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) の治療薬物モニタリング (TDM) にシスタチン C ベースの推定糸球体濾過量 (eGFR_{cys}) を用いることで、クレアチニンベースの推定糸球体濾過量 (eGFR_{cr}) を用いた場合と比べて、VCM の血中濃度の予測精度が向上する。しかし、eGFR_{cys} と eGFR_{cr} の不一致が VCM 初回投与設計時と実測の血中濃度時間曲線下面積 (AUC) の乖離に及ぼす影響は不明である。

【方法】2021 年 1 月から 2024 年 3 月までに、札幌医科大学附属病院に入院し、VCM の初回投与時に eGFR_{cr} と eGFR_{cys} による腎機能評価を同時に実施した患者を対象とした。主要評価項目は eGFR の不一致と早期 AUC 乖離の関連性とした。なお、eGFR_{cys} が eGFR_{cr} より 30% 以上低値を eGFR 不一致と定義し、2 日目の AUC_{24-48h} について VCM 初回投与設計時と実測値に 20% 以上の上方乖離が生じた場合を早期 AUC 乖離とした。

【結果】対象患者 113 例のうち、56 例 (50%) で eGFR 不一致を認めた。早期 AUC 乖離の頻度は、eGFR 不一致群で有意に高値であった [10/57 例 (18%) vs. 21/56 例 (38%), p=0.021]。多変量解析の結果、eGFR 不一致 (OR : 4.42, 95%CI : 1.55~12.63), 急性腎障害の発現 (OR : 8.22, 95%CI : 2.67~25.32), 年齢 (OR : 0.94, 95%CI : 0.90~0.97)

は、AUC_{24-48h} の上方乖離に関連する有意な因子であった。

【結論】本研究より、VCM 開始時の eGFR_{cys} と eGFR_{cr} の不一致は、VCM 初回投与設計時の推定 AUC よりも実測 AUC が上方乖離することが示唆された。

77. バンコマイシンの採血ポイントによる AUC の予測精度及び実測値との乖離に影響する因子の検討

遠山 泰崇, 赤星 一恵

大分岡病院薬剤部

【目的】2022 年に抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドラインが作成され、VCM の TDM において AUC を指標とした投与設計が推奨された。正確な AUC の推定にはトラフ (1 ポイント) よりトラフとピーク (2 ポイント) の採血が有用であるが、患者の負担が生じている。今回、採血ポイントと AUC の予測精度及び AUC の予測と実測の乖離に影響する要因を検討したため報告する。

【方法】2021 年 7 月から 2024 年 3 月までの期間に VCM を投与し、2 ポイント採血で投与設計を行った患者を対象として、1 ポイントまたは 2 ポイント採血から推定された AUC と実測値を比較し、予測精度の検討を行った。また、AUC の予測と実測の乖離が 20% 以上となる患者を比較し、要因の解析を行った。

【結果】対象は 106 例であり、1 ポイントまたは 2 ポイント採血で推定された濃度間の回帰直線式と自由度調整済決定係数は $y=16.643+0.952x$ ($r^2=0.97$, $p<0.001$) であった。また、AUC の予測と実測の乖離が 20% 以上となった患者は 8 例 (7.5%) であり、多変量解析による乖離に影響する要因は中心静脈カテーテル (CV) 挿入、72 時間以上の発熱継続、クレアチニンクリアランス (Ccr) 低値であった。

【考察】実測値による投与設計では、1 ポイントおよび 2 ポイント採血から推定される AUC に大きな差はないが、CV 挿入、72 時間以上の発熱継続、Ccr 低値例では、予測と実測の AUC に乖離が生じる。そのため、AKI リスク症例では短期間間隔採血による投与設計を検討する必要がある。

78. 間歇的血液透析患者に対するバンコマイシン投与時の 2 回目以降の TDM の必要性についての検討

川端 俊介, 松屋 翔太, 竹田 克明

関西労災病院薬剤部

【目的】間歇的血液透析 (HD) 患者へのバンコマイシン (VCM) 投与に際して、ガイドライン (GL) では投与開始後 2 回目の HD 日の HD 前濃度 15~25 mg/L を目標濃度とするが、投与量の変更がない場合の 2 回目以降の TDM は推奨する根拠がないとされている。今回、HD 患者に対する VCM 長期投与時の 2 回目以降の TDM の必要

性を検討したため報告する。

【方法】2022年4月～2024年3月にVCMをGL推奨量にて投与開始され、以降投与量の変更なく2週間以上投与されたHD患者を対象とした。VCM投与量やHD前濃度、HD条件等を調査し、初回TDM時（初回）と2週間後（2w）、4週間後以降（4w）の濃度を比較した。連続変数は中央値（四分位範囲）にて記載し、有意水準は5%とした。

【結果】対象患者は28名で、負荷・維持投与量は26.6（23.9～29.1）、10.7（9.9～11.9）mg/kgであった。初回、2w、4wの濃度は17.5（15.9～19.4）、20.3（18.7～22.5）、21.1（20.3～22.9）mg/Lであり、初回と比較して2w、4wの濃度は有意に上昇していた。うち4症例は25.6、26.6、27.1、25.4 mg/Lへと濃度が上昇していた。

【考察】長期投与にて濃度上昇が認められ一部症例では目標濃度をやや超過していた。維持投与量はGL推奨量よりも多く、また濃度上昇に低血液流量の影響も疑われたが詳細は検討できなかった。投与開始後4週間以内、GL推奨量にて投与開始し以降投与量を変えない等の条件を満たせば、過度な濃度上昇を来さず2回目以降のTDMは必要ない可能性があると考えられた。

79. バンコマイシンによる投与関連皮膚反応に及ぼす因子の検討

池谷 修¹、宇野 俊介^{1,2}、福田 正悟¹、瀬山 翔史^{3,7}、早川 智久³、石川 春樹³、木村 元範³、上養 義典^{1,4}、南宮 湖^{1,2}、吉藤 歩^{1,2}、尾原 秀明^{1,5}、高野 八百子¹、榎木 裕紀⁶、田口 和明⁶、松元 一明⁶、長谷川 直樹^{1,2}

¹慶應義塾大学病院感染制御部

²慶應義塾大学医学部感染症学教室

³慶應義塾大学病院薬剤部

⁴慶應義塾大学病院臨床検査科

⁵慶應義塾大学医学部外科

⁶慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

⁷東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

【目的】バンコマイシン投与反応（VCM infusion reaction：VIR）はVCMによるヒスタミン遊離作用に起因し、1時間以上かけて投与する方法や、10 mg/min以下での投与などの対策にも関わらず発症する患者が報告されている。そこで、本研究ではVIR発症に与える種々の因子について検討した。

【方法】慶應義塾大学病院においてセファゾリンの供給制限があった2019年3月18日から3月29日に代替薬としてVCMを周術期抗菌薬として使用した患者を対象とした。調査項目は、VIRの発症の有無、VCMの投与時間・速度、投与時の腎機能や肝機能、血球検査との関連を検討した。

【結果・考察】154例中27例（17.5%）でVIRを発症し、VCM投与時間はVIR発症群の1例（投与時間50分）を除いて、すべて60分以上かけて投与されていた。また、投

与速度（mg/min）は非発症群では12.9±4.8 mg/minと発症群10.6±4.2 mg/minと比べ、むしろ非発症群で有意に早い速度で投与されていた（ $p<0.05$ ）。また、腎機能や肝機能、血球検査に関しては、発症群で高かったALTを除いてすべて両群間に有意差は認められず、VIRとは関連しない可能性が示唆された。一方、体重で補正した単位時間当たりの投与速度（mg/min/kg）は、VIR非発症群（0.23±0.06）に比べ発症群（0.26±0.04）で有意に高く（ $p<0.05$ ）VIRの発症に関与する可能性が示唆された。

80. AST主導による周術期抗菌薬処方への介入

松永 宣史^{1,2}、壽田 麻知子^{1,2}、石橋 令臣^{1,3}、平井 由児^{1,3}

¹東京医科大学八王子医療センター感染制御部

²東京医科大学八王子医療センター薬剤部

³東京医科大学八王子医療センター感染症科

【背景】クリニカルパスにおける周術期抗菌薬レジメンは抗菌薬適正使用の観点から適切な抗菌薬選択・投与期間の設定、診療科とのコンセンサス、アドヒアランスが重要である。これまでも抗菌薬適正使用支援チーム（AST）による周術期クリニカルパスへの介入が報告されているものの変更作業の煩雑さも影響してかASTの提案に対し診療科とのコンセンサスが得られないことがある。

【目的】AST主導によるクリニカルパス内の周術期抗菌薬レジメンの適正化を目的とした。

【方法】2023年2月に各診療科へ2択のアンケート（1. ASTは助言のみで変更作業は主科が行う、2. 立案・変更作業も含めASTへの全権委任）の結果、全18診療科のうち11診療科がASTへの全権委任（2.）を選択した。これら11診療科の周術期クリニカルパスへの主な介入項目は“日本感染症学会・日本化学療法学会 術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン”を根拠に抗菌薬選択、投与期間、投与のタイミングとした。

【結果】介入率は69.9%（93/133パス）であり上記ガイドラインを根拠に全133パスに対し123カ所の修正を行った。介入により当初のパスと比較し周術期抗菌薬薬剤費を50.4%削減できた。

【考察】AST主導による全権委任型の周術期クリニカルパス介入（立案と変更作業）はエビデンスに基づく投与設計を可能にし過去のクリニカルパスと比較して医療費削減効果が期待できる。

81. 当院におけるDASC（Days of Antibiotic Spectrum Coverage）を用いたAST介入効果の多角的検討

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

¹埼玉医科大学病院感染対策室

²埼玉医科大学病院薬剤部

³埼玉医科大学感染症科・感染制御科

⁴埼玉医科大学臨床検査医学科

【背景】DASC (Days of Antibiotic Spectrum Coverage) は抗菌薬のスペクトルを数値化したもので、AST (Antimicrobial Stewardship Team) における新しい定量的指標として期待されている。DASC は、(使用日数×ASC (Antibiotic Spectrum Coverage) スコア) で求められ、ASC スコアは、抗菌薬ごとに定められたスペクトルの広さを示す定数である。新しい指標である DASC の推移で AST の介入効果を検討した報告は少ない。そこで本研究では DASC を用い AST の介入効果を多角的に検討したので報告する。

【方法】2019 年から 2023 年に当院で AST として介入した症例の受容率と DASC との相関を調査した。また、2013 年から 2022 年に当院で治療を完遂した MSSA 菌血症患者 331 名の AST 介入前後の患者平均 DASC の推移を感染巣ごとに調査し、AST の介入効果を検討した。

【結果・考察】AST 受容率と DASC は強い負の相関 ($r = -0.84$) がみられた。また、当院で治療を完遂した MSSA 菌血症に対する AST 介入前後では患者平均 DASC が 23.2 低下した。これらのことから DASC は AST 介入効果の指標として非常に有用であると考えられた。当日は感染巣ごとの解析結果も含め報告する予定である。

82. 黄色ブドウ球菌判定遺伝子検査が血液培養ラウンドに与える効果

條野 敦史, 坂東 拓哉, 増田 未来

斗南病院薬剤部

【背景・目的】当院では、血液培養の培養部分までは院内化されており、菌の同定は院外検査である。さらなる抗菌薬早期適正化を目的として、今回血液培養でグラム陽性球菌が検出された症例に対して黄色ブドウ球菌判定遺伝子検査を導入し、血液培養ラウンド実施下での有用性を検証した。

【方法】黄色ブドウ球菌判定遺伝子検査開始前後 (2019 年 11 月～2021 年 10 月と 2021 年 11 月～2023 年 10 月) の期間において、適正抗菌薬治療開始までの日数、抗菌薬総投与期間、在院日数、死亡率、バンドル (デバイス抜去、監視培養、感染性心内膜炎検索の心エコー) 依頼までの日数、バンドル実施までの日数について後方視的に調査した。また検査の精度についても調査した。

【結果】黄色ブドウ球菌判定遺伝子検査の実施件数は 23 件、的中率は 100% であった。開始前後で適正抗菌薬治療開始までの日数は中央値 5 日から 2 日に短縮された。バンドル依頼までの日数は 4.5 日から 2 日へ短縮され、監視培養までの日数は 7 日から 5 日へ短縮された。MSSA 菌血症における Empiric での抗 MRSA 薬投与割合は 50% から 5.9% へ有意に減少した。抗菌薬総投与期間、在院日数に有意差は無かった。死亡率は減少が見られたが、有意差

は無かった。

【結論】黄色ブドウ球菌判定遺伝子検査を導入することで、黄色ブドウ球菌の同定が早くなり、血液培養ラウンド実施下で、迅速に主治医へ情報伝達され、適正抗菌薬治療開始までの日数短縮に繋がることが示された。同定日数の短縮により、MSSA 菌血症症例において、抗 MRSA 薬使用症例の減少が示された。アウトカム指標としての死亡率に関しては有意差は得られなかったが、数字の減少は認めているので、今後も調査が必要と考える。

83. 急性虫垂炎治療における抗菌薬適正化により期待される薬剤費削減効果の推算

中村 由雅¹, 大木 稔也²

¹高島平中央総合病院薬剤部

²イムス三芳総合病院薬剤部

【目的】急性虫垂炎に対する治療方針は、手術や抗菌薬投与であり、その治療期間も多様であるのが現状である。ガイドライン (以下、GL とする) や文献を考慮した場合、どの程度の薬剤が削減出来た可能性があるかを算出し、薬剤費の観点から抗菌薬の適正使用について検討した。

【方法】2022 年 3 月から 2024 年 3 月に急性虫垂炎に対して、入院治療を受けた症例 86 例を対象とした。実際に使用された抗菌薬が、GL や文献で推奨されている抗菌薬、用法・用量であると仮定した場合、削減出来る可能性がある薬剤費を推算した。

【結果】対象症例と考えられる 86 例のうち、GL や文献に則っていない症例は 46 例あり、過剰な投与期間 34 件、広域な薬剤の選択 4 件、不必要な抗菌薬投与 15 件、必要な検査が不実施 9 件、検査結果の確認遅延 2 件と分類した (重複あり)。GL や文献を考慮した場合、合計で 252,270 円の薬剤費が削減出来る可能性があった。内服へ切り替えの検討が可能な症例も見受けられた。

【考察】長期投与例では、抗菌薬適正使用により入院期間の短縮も見込まれるため、医療費全体で更に削減出来る可能性もある。今回の調査で、GL を遵守したクリニカルパス導入や、経口抗菌薬への切り替えマニュアル作成の必要性が明確化された。薬剤師も積極的に治療に介入し、必要であれば検査の依頼を行い、医師と協働して抗菌薬の適正使用に努めていく必要がある。

84. 在宅領域における保険薬局薬剤師の抗菌薬に関するアンケート調査と今後の課題

高橋 友樹¹, 高野 純希¹, 山田 武宏²

¹ナカジマ薬局福住在宅調剤センター

²北海道科学大学薬学部薬物治療学分野

【背景・目的】わが国において抗菌薬の処方外来、特に内服薬の使用量が全体の約 9 割を占めており、在宅医療の拡大に伴い外来での抗菌薬の処方も増加する可能性が指摘されている。しかし、在宅患者に抗菌薬が処方された際

も適応疾患や腎機能推定のための検査値等の情報がなければ、抗菌薬適正使用支援 (AS) にとって不都合となる。また、AS や AMR (薬剤耐性) 対策に関する保険薬局薬剤師の認識等についての報告は少ない。

そこで我々は、在宅医療における感染症患者に関する処方実態についての詳細を明らかにするために、保険薬局の薬剤師を対象として AS に関するアンケート調査を実施した。

【方法】アンケート調査は Google フォームを用い、北海道の保険薬局勤務の薬剤師を対象として実施した (北海道科学大学薬学倫理委員会承認; 第 22-33 号)。

【結果】283 名の薬剤師から回答を得て、何等かの形で在宅医療に関わっている薬剤師は 173 名 (61%) であった。

抗菌薬の処方に疑問を持つ薬剤師は 80% 以上であり、多くは処方理由や必要性に関するものであった。また、抗菌薬適正使用に関わる培養検体の提出状況や検査値の取得については約 70% の薬剤師が課題を感じていると回答した。

【考察】抗菌薬の処方に対して疑問を抱く薬剤師は多く、在宅医療での抗菌薬の適切な治療や地域医療への貢献のために保険薬局への更なる AS の推進と啓発が必要と考えられた。

85. TAZ/CTLZ に耐性を獲得した *Pseudomonas aeruginosa* による肺化膿症の一例

田村 麻衣¹, 畑中 祐磨¹, 中居 肇¹, 池島 進², 佐藤 匠³, 河村 真人³, 藤村 茂³

¹大館市立総合病院薬剤科

²大館市立総合病院感染制御室

³東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室

【はじめに】TAZ/CTLZ はセファロsporin 系薬であり、各種細菌に高い感性率を示し、ESBL 産生グラム陰性桿菌や CAZ 耐性 *Pseudomonas aeruginosa* などにも抗菌力を示す。当院において、TAZ/CTLZ 耐性 *P. aeruginosa* が喀痰培養より検出された症例を経験したため報告する。

【症例】84 歳、男性。上行結腸癌に対し腹腔鏡補助下結腸右半切除術をおこない、術後に急性胆嚢炎疑いとして TAZ/PIPC が開始された。経皮経肝胆嚢ドレナージが施行されたが、発熱、CRP 上昇等が継続し LVFX, MNZ へ変更された。CT 検査の結果、右肺化膿症、胸水貯留の診断となり胸腔穿刺をおこない、CAZ へ変更し経過を観察していたが、7 日後、喀痰より *P. aeruginosa* が検出された。その 8 日後、気管支鏡検査で採取された吸引物より CAZ 耐性株が検出され、TAZ/CTLZ と AMK の併用療法へ変更されたが、投与 9 日目の吸引痰より TAZ/CTLZ 耐性 *P. aeruginosa* (TAZ/CTLZ の MIC: 32 mg/L) が検出された。AST で協議の結果、チェッカーボード法を用いた多剤併用療法として MEPM, AMK, CPFY の 3 剤併用に変更となり、56 日間投与された後、全身状態は改善し退院となった。

【結語】本症例から検出された *P. aeruginosa* は当初全ての抗菌薬に感受性を示していたが、様々な抗菌薬の変更投与により術後 48 日目に TAZ/CTLZ 耐性を獲得した。その耐性メカニズムについては解析中である。

会員外共同研究協力者: 奥村 文彦, 越前谷 卓磨

86. 脾梗塞を契機に発見され、Antimicrobial stewardship team (AST) の早期介入が有用と思われた感染性心内膜炎の 2 症例

菅野 博隆

米沢市立病院外科感染対策室

今回脾梗塞を契機に発見され、AST の早期介入にて早期診断・適正抗菌薬治療に結びついた感染性心内膜炎 (IE) の 2 例を経験したので報告する。

【症例 1】52 歳男性。8 カ月前より倦怠感・食欲低下、4 日前より発熱・左上腹部痛あり当院救急外来紹介受診。来院時 38℃ の発熱、血液検査で CRP, D ダイマーの上昇、CT にて脾梗塞を認めたため消化器内科入院。入院時 AST に相談あり、亜急性 IE を疑い血液培養 3 セットと循環器内科紹介を提案。心エコーにて僧帽弁 (M 弁) 閉鎖不全、M 弁前尖に疣贅、血液培養グラム (G) 染色にて *Streptococcus viridans* (VGS) を疑う G 陽性レンサ球菌を認め、Duke 診断基準より IE と診断。AST より ABPC+GM 投与を提案。血液培養では原因菌は *S. mitis* で PCG 感性にて ABPC 単独投与に変更を提案。血液培養陰性化より 4 週間投与後、心臓血管外科にて M 弁置換術を施行。

【症例 2】82 歳女性。発熱、貧血、めまいを認め当院血液内科紹介受診。CT にて多発脳梗塞、脾梗塞あり循環器内科紹介。IE と診断され、血液培養 3 セット施行後 Empiric に SBT/ABPC+CTRX 投与開始。G 染色にて VGS を疑う G 陽性レンサ球菌を認め、AST 介入し PCG+GM に変更を提案。血液培養では *S. gordonii*, PCG 感性にて PCG 単独投与に変更を提案し、治療継続中である。発熱を伴う脾梗塞を認めた場合は IE も考慮する必要があるが、自験例では早期の AST 介入にて早期診断および適正抗菌薬治療が施行され、IE の診断治療に有用であったと思われる。

87. 急性気道感染症に対する外来経口抗菌薬の使用状況調査

菊池 琢登¹, 坂本 健太郎²

¹岩手県立胆沢病院薬剤科

²岩手県立中部病院薬剤科

【目的】AMR 対策アクションプランにおいて経口抗菌薬の削減が目標として掲げられており、経口抗菌薬適正使用への取り組みが求められている。岩手県立中部病院 (以下当院) では医事データを活用して急性気道感染症患者に対する外来経口抗菌薬の処方割合を報告している。今回、外来経口抗菌薬適正使用の取り組みとして急性気道感染症

患者に対する外来経口抗菌薬処方状況の詳細な調査を行った。

【方法】2023年1月から12月に当院を受診し急性気道感染症と診断された外来患者を対象とした。国際疾病分類(ICD-10)のJ00~06を急性気道感染症と定義し医事データから抽出し、患者数、経口抗菌薬の処方状況、処方理由を電子カルテにて後方視的に調査した。

【結果】対象患者数は927名であり、そのうち経口抗菌薬が処方された患者数は213名、期間内の処方平均割合は23%であった。実際の処方理由として急性上気道感染症に対する抗菌薬使用患者数は213名のうち55名であり、残りは別疾患に対する処方であった。

【考察】当院における急性気道感染症に対する経口抗菌薬の真の処方割合は6%であった。医事データから算出した処方割合と乖離が見られ、何らかの理由で急性気道感染症の病名が付与されていると考えられる。他施設と比較する際は集計方法について細かく検討する必要があると考える。

88. セフメタゾール出荷調整に伴う周術期抗菌薬見直しへの取り組み

上田 智也¹、大野 真孝¹、北川 誠子¹、沖元 秀都¹、井口 紘利¹、古田口 愛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

【背景・目的】当院では限定出荷のために2022年からセフメタゾール（以下CMZ）の供給量が制限されていたが、さらなる出荷調整によって2024年4月からは使用量が供給量を大幅に上回ることが予測されたため、2024年3月に急遽CMZの使用量削減を図らざるを得なくなった。ASTによる適正使用化の取り組みとその効果を報告する。

【方法】CMZが周術期抗菌薬として使用されているクリニカルパス（以下CP）の抽出を行った。術後感染予防抗菌薬適正使用のためのガイドラインを参考に、CMZが第一選択でないものについてCPを使用する診療科と協議し変更を行い、さらに院内メールを通じて職員全員にCMZの出荷調整に関して注意喚起した。CP以外でCMZが使用されている症例についてはASTが週2回抽出を行い、CMZの使用目的を確認し、CMZ以外の抗菌薬でも治療可能な場合、代替薬への変更を提案した。

【結果】変更したCPは22件であった。CP以外でCMZが使用されている症例に対して1カ月あたり3件介入し、代替薬へと変更を依頼した。CMZの使用量は2024年3月が1,455瓶であったのに対し2024年4月は766瓶、AUDは2024年3月は19.3/1,000 patient daysであったのに対し2024年4月は10.8/1,000 patient daysと減少した。この結果、2024年4月入庫分から3割を在庫として確保することができた。

【結論】今回の取り組みを行うことでCMZの適正使用

に貢献できた。またCMZでの治療が必要な患者にCMZを確保でき、適切な治療継続に貢献できた。

89. 当院における広域抗菌薬投与例を対象としたAST介入効果の評価

秋本 純矢¹、鈴木 祥江¹、奥津 利晃¹、保科 斉生²、竹田 宏¹

¹東京慈恵会医科大学附属第三病院薬剤部

²東京慈恵会医科大学附属病院感染症科

【目的】当院ASTでは、介入対象として血培陽性例を中心にAS活動を実施（以下血培ラウンド）してきたが、広域抗菌薬投与患者全例への介入は不十分であった。2022年より血培ラウンド介入に加え、血培結果によらず、広域抗菌薬5日以上投与例全例に対する介入（以下広域抗菌薬ラウンド）を開始した。本介入の抗菌薬適正使用への影響について検証・評価を行ったので報告する。

【方法】2021年度を血培ラウンドのみ、2023年度を血培ラウンド及び広域抗菌薬ラウンドの調査期間とし、介入内容の評価及び広域抗菌薬の使用期間・件数について回顧的に調査を行った。

【結果】2023年度において、提案受け入れ件数が増加した上位三項目は、投与終了、狭域化、抗菌薬の追加であった。広域抗菌薬の投与件数について、カルバペネム系は2021年度418件、2023年度405件、TAZ/PIPCは2021年度492件、2023年度734件であった。広域抗菌薬投与期間について、カルバペネム系7日以上、TAZ/PIPC14日以上投与例の割合は減少傾向であった。

【考察】広域抗菌薬については、TAZ/PIPC投与件数が増加傾向であるが、投与期間の割合が減少傾向であること、また提案の受け入れ件数が増加していることから、広域抗菌薬ラウンド介入により、より適切な抗菌薬の選択と治療強度の確保、漫然とした抗菌薬投与の防止に寄与することができたと考えられる。

90. 医薬品副作用データベース（JADER）を用いた抗菌薬による低体温・体温低下に関する解析

原 量平、高田 啓介、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】JADERを用いて、抗菌薬における低体温・体温低下の副作用シグナル検出、副作用プロファイルの評価を実施した。

【方法】JADERのデータは2024年2月公開（2023年第4期）を使用した。対象有害事象はMedDRA/Jに基づき低体温および体温低下を抽出し、有害事象報告件数が3件以上に対して、報告オッズ比(ROR)と95%信頼区間(CI)を求めた。また欠測値を除き、投与開始から有害事象発現までの日数と転帰を算出した。

【結果・考察】JADERでは低体温と体温低下の報告はそれぞれ564件、79件であった。抗菌薬による有害事象件数が3件以上は低体温で8種類、体温低下で1種類であった。低体温でトスフロキサシン（TFLX）3件、ROR 3.67（95%CI：1.18～11.44）、アジスロマイシン（AZM）9件、ROR 4.46（95%CI：2.30～8.62）、体温低下でセフトレネ（CDTR）3件、ROR 17.06（95%CI：5.38～54.11）であった。有害事象の発現までの日数は、低体温は投与0～2日の報告が多かった（中央値：TFLX 3日、AZM 1日）。転帰は回復・軽快が低体温でTFLX 67%、AZM 100%、体温低下でCDTR 100%であったが、TFLXで死亡1例（33%）を認めた。TFLX、AZM、CDTRはシグナルが検出され、低体温・体温低下との関連性が示唆された。

91. メトロニダゾール錠服用患者における脳症発生状況の調査

平尾 和明^{1,2}、柳澤 邦雄¹、八島 秀明²、荒木 拓也²、徳江 豊¹

¹群馬大学医学部附属病院感染制御部

²群馬大学医学部附属病院薬剤部

メトロニダゾール（以下、MNZ）錠服用中の患者にMNZ誘発脳症が発現することは以前から知られているが、発生頻度については明らかにされておらず、医薬品の添付文書には「頻度不明」と記載されている。今回、MNZ錠の適正使用の推進を目的に、MNZ誘発性脳症の発現状況および発現症例における共通事項を調査した。2013年12月から2023年12月の期間で251例にMNZ錠が処方され、そのうち4例が服用中にMNZ脳症と診断された。用量は1例が1,000 mg/日、3例が1,500 mg/日で、いずれも750 mg/日を超える高用量投与症例だった（発現率：3.53%（3/85）（1,500 mg/日）、0.61%（1/165）（1,500 mg/日未満））。また、いずれも計28日間を超える長期服用症例（最小70日 最大226日 中央値130日）だった（発現率：3.48%（4/115）（服用期間28日以上）、0.0%（0/126）（服用期間28日未満））。3例はステロイド療法中だったが、その他に共通する併用薬はなかった。経験した症例では外来治療時から上下肢の痺れや倦怠感、呂律の回りにくさが出現し、意識障害を伴う重篤な副作用を発現する事例もあったが、MNZ中止以降は、呂律の回りにくさや意識障害の改善が見られたものの、痺れや歩行障害が残存する事例も見られた。本調査により高用量投与や長期投与が危険因子であることが明らかになった。特にMNZを1,000 mg/日以上で長期投与する場合、脳症の発現には注意が必要である。

92. 正常分娩時の抗菌薬投与中止に関する実態調査

深水 勇伍¹、坂本 理恵¹、大畠 孝則²

¹小山記念病院薬剤部

²小山記念病院感染制御部/呼吸器内科

【背景】正常分娩時において、ガイドライン上ルーチンに抗菌薬投与の規定はない。当院では、分娩目的に入院された患者に対し、クリニカルパスにて経験的に第三世代経口セフェム系抗菌薬であるセフカペンピボキシル（CFPN-PI）が処方されていた。一方、WHOでは合併症のない経膣分娩をした褥婦への抗菌薬投与は推奨されないとなっており、産婦人科医師と相談の上、クリニカルパスによる抗菌薬処方を中止することとした。

【方法】2023年5月8日から12月までの期間に、経膣分娩を経験した150名の褥婦のうち、器械及び吸引分娩ならびにGBS陽性及び前期破水、会陰裂傷III度以上で抗菌薬を投与した者を除く、正常分娩された93名を対象に電子診療録から後向きに情報収集した。事象発生は、産後の骨盤蜂巣炎を含む子宮内膜炎の発症及び抗菌薬処方とした。

【結果】CFPN-PIをクリニカルパスから除外後、正常分娩した褥婦において産後の骨盤蜂巣炎を含む子宮内膜炎の発症を認めなかった。また、産後健診でも同様に、感染症の発症は認められなかった。

【考察】正常分娩した褥婦において、予防的な抗菌薬投与がなくても感染症の発症が増加しないことが示唆された。妊娠婦において、母子ともに安全を保つことが重要である一方、薬剤耐性の観点から両者の今後の抗菌薬選択が限定されてしまうリスクも考慮し、必要に応じた抗菌薬処方を検討した方がよいと考えられた。

93. メロペネム出荷制限が当院に与えた影響

鈴木 博也¹、鈴木 寿樹^{1,2}、森下 啓¹、千葉 僚¹、金森 肇^{2,3}、佐藤 哲哉⁴、徳田 浩一²、青柳 哲史^{2,3}

¹東北大学病院薬剤部

²東北大学病院感染管理室

³東北大学病院総合感染症科

⁴東北大学病院救急科

【目的】2022年10月から東北大学病院（以下当院）で採用していたMEPM後発品が出荷停止となり、入手が困難となった。他社製品の確保を行い、使用基準を定め、他の抗菌薬で代替可能な例については積極的な変更を促し対応した。今回、MEPMの出荷制限が当院に与えた影響について調査した。

【方法】2021年10月～2022年9月を制限前、2022年10月～2023年9月を制限後として、各期間の注射用抗菌薬使用量および緑膿菌の薬剤感受性を調査した。また、2022年10月前後それぞれ3カ月の間に発生した菌血症について、発症14日後の死亡率を調査した。

【結果】カルバペネム系抗菌薬の使用量（DDDs/100 patient days）は2.88から1.66に減少し、TAZ/PIPCが2.95から3.51に増加した。緑膿菌のMEPM耐性率は9.9%から5.6%に低下した。菌血症の死亡率は制限前12.1%（15/124）、制限後9.8%（12/123）であった。

【考察】制限後も MEPM の在庫が消耗し使用できないという状況は発生しなかった。菌血症による死亡増加は認めず、出荷制限による患者予後への重大な悪影響は無かったと考えられる。出荷制限という好ましくない外的因子の影響ではあったが、結果的には安全にカルバペネム系抗菌薬の使用量を削減することができた。また、緑膿菌の薬剤感受性が改善するという副次効果も認められた。抗緑膿菌作用を有する抗菌薬の中で TAZ/PIPC の増加が多く今後の課題である。

会員外共同研究協力者：眞野 成康

94. 当院における AST 活動の評価

入口 慎史¹、櫻井 隆之²、田中 昌代¹

¹NTT 東日本関東病院薬剤部

²NTT 東日本関東病院感染症内科

【背景・目的】NTT 東日本関東病院では 2018 年 4 月より週 5 日 AST カンファレンスを実施し、カルバペネム系抗菌薬、タゾバクタム/ピペラシリン、キノロン系抗菌薬、抗真菌薬使用症例についてカルテラウンドを行い、必要な場合にカルテ記載による早期介入を行っている。今回 AST 活動について評価を行ったので報告する。

【方法】AST の活動指標としてカルバペネム系抗菌薬の AUD・DOT、緑膿菌のメロペネム耐性率を調査し、AST 設置前の 2017 年度、設置 3 年後の 2020 年度、設置 6 年後の 2023 年度の数値を算出し評価した。また AST による介入件数は 2020 年度と 2023 年度を比較した。

【結果】カルバペネム系抗菌薬の AUD は 2017 年度 4.01、2020 年度 3.12、2023 年度 2.98 であった。DOT は 2017 年度 4.01、2020 年度 4.09、2023 年度 3.97 であった。緑膿菌のメロペネム耐性率は 2017 年度 9%、2020 年度 5%、2023 年度 5% であった。介入件数は 2020 年度 259 件、2023 年度は 196 件であった。

【考察】継続的な AST 活動によりカルバペネム系抗菌薬の AUD は減少傾向を維持した。DOT は大きな変化はなかった。緑膿菌のメロペネム耐性率は 5% を維持していた。介入件数が減少しているにもかかわらず、カルバペネム系抗菌薬の使用量が減少傾向であり、メロペネムの緑膿菌耐性率が維持されていたことは、AST 活動により抗菌薬適正使用の意識が浸透した効果であると考えられる。

95. 薬剤師による感染症コンサルテーション業務への働き方改革の影響

原 弘士¹、北川 侑¹、山口 遥¹、櫻場 秀一¹、加藤 英明^{1,2}

¹横浜市立脳卒中・神経脊椎センター ICT

²横浜市立大学附属病院感染制御部

【緒言】常勤感染症専門医が不在の病院では、薬剤師がコンサルテーション窓口となる病院も多い。一方、薬剤師の働き方も大きく変化しており、夜勤体制への移行など専

門薬剤師が常時対応することは困難となっている。

【目的】働き方改革による薬剤師のコンサルテーション業務の変化を確認する。

【方法】2023 年 4 月から 2024 年 3 月までの 12 カ月間に専門薬剤師が日勤中にコンサルテーション対応した項目。疾患名、提案事例および、提案受け入れ、カルテの記載、ICT への登録の有無を調査した。当直体制であった 2011 年の調査と比較した。

【結果】期間内対応件数は 197 件であった。内、177 例で提案を行った。疾患としては敗血症が 67 件（血液培養陽性含む）、肺炎 42 件、尿路感染症 23 件、髄膜炎 12 件であった。提案事項としては抗菌薬の選択が 91 件、治療期間 17 件、投与量 11 件、VCM の初期投与量設定および TDM が 9 件であった。提案の受け入れ率 96.0%、カルテへの記載率は 73.4% であった。血液培養陽性患者への介入は 75.6% であった。

【考察】以前の調査よりコンサルテーション件数は減少（436→197）した。日勤数減少もあるが、病棟薬剤師による対応が増えたことも要因と考える。また、不在時に代行の薬剤師が対応できている。提案事項に関しては概ね受け入れられており、抗菌薬の適正使用に貢献していると考えられる。不在時に提案内容を担当内で共有するためカルテ記載率は 100% に近づける必要があると考える。

96. オージェメンチン配合錠の限定出荷に伴う当院の対応について

古田口 愛¹、大野 真孝¹、北川 誠子¹、沖元 秀都¹、井口 紘利¹、赤松 祐季¹、上田 智也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】2023 年 8 月からのオージェメンチン配合錠（以下、CVA/AMPC）の供給量が、当院の直近使用量に満たない出荷数割当てであったため、使用量の削減を余儀なくされた。そこで、AST が CVA/AMPC の疾患別の代替薬を検討し、限定出荷解除まで一時的に代替薬への変更を医師に依頼した。AST の介入前後における各抗菌薬の使用量への影響を調査したので報告する。

【方法】調査期間は、AST 取り組み前 2023 年 3 月～2023 年 8 月、AST 取り組み後 2023 年 9 月～2024 年 2 月の前後 6 カ月として、当院の抗菌薬使用量の動向を比較検討した。抗菌薬使用量は、AUD（/1,000 patient days）で算出した。

【結果】取り組み前後で CVA/AMPC の AUD は、10.5→9.63 へと変化した。代替薬として提示した経口抗菌薬のうち、クリンダマイシン、ドキシサイクリンの使用量は増加した一方で、レボフロキサシンの使用量は増加しなかった。

【考察】CVA/AMPC の使用制限により、キノロン系抗菌薬の使用量増加が懸念されたが、代替薬を提案したこと

で、使用量の増加を抑制できた。また、静注抗菌薬の使用量は変化しなかったため、経口からの代替薬として静注を使用した患者が増加したわけではないと考えられる。抗菌薬の供給制限が相次ぐなか、ASTが積極的に対応を検討したことで、限られた資源の範囲内で診療を継続できた。

97. 電子カルテに記載されている抗菌薬アレルギーの情報に関する後方視点的観察研究

江夏 祐衣^{1,2}, 田頭 保彰^{1,3,4,5}, 相曽 啓史^{1,2}, 具 芳明^{1,3,4,5}

¹東京医科歯科大学病院感染制御部

²東京医科歯科大学病院薬剤部

³東京医科歯科大学病院感染症内科

⁴東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合臨床感染症学分野

⁵東京医科歯科大学 TMDU 感染症センター (TCIDEA)

【背景】抗菌薬はアレルギーや副作用が多い薬剤である。また、アレルギー登録がある患者を適切に評価することが抗菌薬適正使用に繋がると指摘されている。しかし抗菌薬アレルギーに関する国内の疫学情報は少ない。

【目的】電子カルテに登録されている抗菌薬アレルギーの情報及びその対応について現状を明らかにする。

【方法】2021年4月から2023年3月の間に東京医科歯科大学病院でセファゾリンが第一選択薬となっている手術を受けた患者のうち、電子カルテのアレルギー情報欄に抗菌薬が登録されている患者を対象とし、アレルギーに関する記載及び周術期に使用した抗菌薬、アレルギーに関する評価の有無等をカルテから後方視点的に抽出した。

【結果】対象期間に手術を受けた患者は2,399名であり、そのうち248名(10.3%)に抗菌薬のアレルギー登録があった。登録されている抗菌薬の数は中央値1剤(1~9)であり、セフェム系84例(33.9%)、ペニシリン系78例(31.5%)、及びキノロン系39例(15.7%)の順であった。

【結論】海外の研究では抗菌薬アレルギーと報告された患者は全患者の約10%と言われており、今回の対象患者でも同様の傾向であった。また、ペニシリン系よりもセフェム系抗菌薬のアレルギー登録がある患者が多かった。抗菌薬アレルギーを評価し使用可否を評価することは抗菌薬適正使用に繋がり、患者のアウトカムに寄与する可能性がある。

98. 当院における TAZ/PIPC 使用患者への取り組み

奥野 真澄, 横山 和博, 但野 咲耶, 油井 優
福島県立医科大学附属病院薬剤部・感染制御部

【目的】Tazobactam/piperacillin (以下、TAZ/PIPC) は抗緑膿菌作用を有する広域ペニシリン系抗菌薬であり、適正使用が求められる。当院の抗菌薬適正使用支援チーム(以下、AST)では2022年9月より、TAZ/PIPCが8日以上

の処方を対象としたモニタリングおよび介入の取り組みを開始したため、評価した。

【方法】2021年2月~2022年8月をASTによる介入前、2022年9月~2024年3月を介入後として、ASTによる提案状況と応需率、AUD・DOTの推移、大腸菌・緑膿菌の薬剤感受性率、介入後のTAZ/PIPC使用理由について調査を行った。

【結果】介入後のモニタリング患者数は612件、提案数は177件だった。使用理由は呼吸器感染19%、肝・胆道系感染11%、発熱性好中球減少症10%の順で多かった。提案内容は細菌培養提出依頼が93件で、次いでde-escalation 56件、他剤推奨11件であった。提案の応需率は全体で65.5%であった。TAZ/PIPCのAUD・DOTの中央値は、それぞれ3.38→2.94, 4.49→3.74と有意に減少した。大腸菌・緑膿菌のTAZ/PIPC感受性率は、それぞれ98.8%→98.2%, 92.5%→89.9%であった。

【考察】当院はTAZ/PIPC開始前の適切な培養提出が課題であり、細菌検査の活用促進が必要と考えられた。また介入後はAUD・DOTともに減少し、AST介入による一定の効果があったと考える。一方で、開始8日目以降の介入ではタイミングが遅く、提案が採用されない例も散見されたため、より早期の介入も検討していきたい。

99. リアルワールドデータを用いた集中治療室入室患者を対象とした抗菌薬適正使用支援チームの介入タイミングに関する分析

詫間 章俊^{1,2,3}, 染谷 梨沙^{1,2,3}, 森 翔一^{1,2,3}

¹昭和大学薬学部病院薬剤学講座

²昭和大学横浜市北部病院薬剤部

³昭和大学横浜市北部病院感染管理室

【目的】いくつかの質の高い研究において、抗菌薬適正使用支援チーム(AST)の適切な介入と望ましいアウトカムが関連すると報告されている。一方、組み入れ基準などを厳密に設定できない実臨床においては、実際に上述のような成果が得られているか情報が十分でない。そこで本研究では、リアルワールドデータ(RD)を用い、AST介入タイミングと死亡率について検討した。

【方法】2016年4月から2023年3月までに当院集中治療室(ICU)へ入室し、ASTが介入した症例を対象とした。条件に合致した患者94名を解析対象とし、抗菌薬開始から7日目をカットオフ値として、100人日あたりの院内死亡の粗発生率(95%信頼区画)を算出するとともに、年齢調整済みリスク比をポワソン回帰分析により算出した。本研究は本学倫理委員会の承認を得て実施した。

【結果】抗菌薬開始から7日以内(n=50)および8日以後(n=44)にASTが介入した患者の粗死亡率はそれぞれ0.46(0.13~0.85)および0.89(0.49~1.33)であった。8日以後に介入した患者では抗MRSA薬の使用が有意に多かった。8日以後にASTが介入した患者では、7日以内

の患者と比べて死亡リスクが有意に高かった [2.94 (1.23～7.05), $p=0.015$]。

【結論】RD の解析により、ICU 入室患者においては、抗菌薬開始から 7 日以内の AST 介入により死亡率が低くなることを明らかにした。

会員外共同研究協力者：田上 琴乃、百 賢二

100. 血液採取量の評価に基づいた AS チームによる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、鈴木 絢子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

【背景】血液培養の陽性率は採血量の影響を受けるため、当院では Antimicrobial Stewardship の一環として適切な採血量の推進活動を行っている。

【目的】啓発前後における血液量の変動を分析する。

【方法】2023 年 5 月～2024 年 1 月（啓発前 A：5～6 月、啓発後 B：7 月、C：8～9 月、D：10～11 月、E：12～1 月）に昭和大学病院及び附属東病院で提出された血液培養ボトル（小児用ボトル除外）を対象とした。培養ボトルは日本 BD 社 BACTEC™ を使用し、1 本当りの採血量 (mL) = 接種後重量 (g) - 接種前重量 (g) - 患者ラベル 0.2 g + キャップ 0.4 g ÷ 1.050（標準的血液比重）とした。採血量は 5 つのカテゴリーに分類した。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。期ごとに院内感染対策防止委員会や感染リンクドクター会で報告、また、診療科への個別介入も行った。

【結果】最適量の割合は期間 A：63.4%、B：61.9%、C：65.6%、D：64.6%、E：67.0% であった。

【まとめ】最適量の割合は期間 A と E では 3.6% 上昇した。適切な血液培養採血量のためには AS チームによる推進活動も重要である。

101. 透析患者におけるバンコマイシン (VCM) 初回投与量の安全性に関する検討

西 圭史¹、吉田 博昭²、田中 宏明²

¹日本大学薬学部薬剤師教育センター

²杏林大学医学部付属病院感染制御部

【目的】VCM の透析患者における投与方法は、抗菌薬 TDM ガイドラインに初回負荷量や維持量の推奨はあるが、腎機能以外の有害事象に関する報告は少ない。今回、VCM を投与した透析患者と非透析患者を対象に用法用量および VCM 血中濃度、初回投与前後の臨床検査値を比較して、透析患者に対する安全性を評価した。

【方法】2016 年 1 月～2020 年 12 月に杏林大学医学部付属病院において VCM を投与された入院患者を対象とし患者背景から傾向スコアによるマッチングを行い透析患者と非透析患者を各 118 人の 2 群に分けた。2 群において診療録より VCM 初回体重当たり投与量、初回 VCM 血中濃度、CRP、CK、肝機能検査（肝酵素、ALP、アルブミン、総ビリルビン、 γ -GTP 等）、腎機能検査（SCr、BUN）、血清電解質（Na、K、Cl）、その他の生化学、血液一般検査（白血球、赤血球、血小板）を調査した。また VCM 投与前後の各検査値の変動を比較し、有害事象が生じた項目で重症度分類を行った。

【結果】非透析患者と透析患者における VCM 初回負荷量は、 19.4 ± 6.7 mg/kg と 22.74 ± 9.6 mg/kg ($p < 0.01$)、初回血中濃度は、 15.3 ± 8.3 μ g/mL と 19.7 ± 6.9 μ g/mL ($p < 0.01$) であった。透析患者において投与前後に変動が生じた項目はアルブミン、ALP、CK、血小板、赤血球、総ビリルビンであった。

【考察】検査値の変動は、VCM 投与による感染症の改善と考えられるものも含め重症度が中等症以上の項目はなかった。

会員外共同研究協力者：水野 千里

102. 当院におけるアズトレオナム投与症例の検討

吉田 博昭

杏林大学医学部付属病院感染制御部

【背景】アズトレオナム（以下本剤）は、モノバクタム系抗菌薬に分類され、緑膿菌を含めたグラム陰性桿菌のみに抗菌活性を持ち、ESBL で分解されるが MBL では分解されにくいユニークな抗菌薬である。実臨床では β ラクタム系薬アレルギーおよび耐性菌治療時の選択剤として挙げられている。そこで当院におけるアズトレオナム使用症例の現状を調査した。

【方法】杏林大学医学部付属病院において、2016 年 1 月から 2024 年 3 月までの期間、アズトレオナムを投与された症例の使用状況を電子カルテを用いて後方視的に調査した。

【結果】症例数 84 例。投与日数は中央値 8 日（IQR 5～14.25）。 β ラクタム系薬アレルギー（疑い含む）の症例が 64 例（76.2%）で、耐性菌治療として使用された症例は 2 例であった。また、本剤開始時に感染症医もしくは AST 薬剤師の介入があったのは 73 例（86.9%）であった。本剤開始後にアレルギー反応が疑われた症例は 5 例（6.0%）で認められた。

【考察】既報通り、本剤は β ラクタム系薬アレルギー（疑い含む）の症例で多く使用されていた。また、感染症を専門とする医療者の介入により、アレルギーが疑われる症例における感染症治療代替薬として本剤は有用である可能性がある。一方で、本剤を投与する際は、抗菌スペクトルを

理解し、必要に応じて併用薬の選択を行う必要がある。

【結語】薬剤アレルギーの評価および抗菌薬選択について薬剤師の積極的な介入が望まれる。

129. 感染症と思われたがステロイド離脱症状であった COVID-19 の 1 例

市原 利彦¹, 梅村 拓巳¹, 武藤 義和²

¹公立陶生病院感染制御部

²公立陶生病院感染症内科

【目的】若年者の COVID-19 感染を契機に ER 搬送時不穏となった症例を経験し副腎クリーゼであった症例を報告する。

【対象】19 歳男性、副腎皮質過形成で、3 歳からヒドロコルチゾンを内服していた。来院前日に外出後、頭痛と高熱を発症し、食欲不振となり、高熱が続くため、当院に救急搬送された。COVID-19 抗原陽性であり、当初 COVID-19 の高熱による熱せん妄と判断、ER で不穏がひどく頻回の便失禁、嘔吐を繰り返した。その後ヒドロコルチゾンが約 20 時間内服できていなかったことが判明した。頭部 CT は異常を認めなかった。

【結果】髄液検査、血液培養は陰性であった。来院時コルチゾールは $0.1 \mu\text{g/dl}$ 以下（正常値 $4\sim 19.3$ ）、ACTH 値 $525.6 \mu\text{g/dl}$ （正常値 $7.2\sim 63.3$ ）であった。ヒドロコルチゾン内服中断による副腎クリーゼと判断された。ステロイド補充療法を行い、15 病日に退院となった。

【考察】若年者での高熱、せん妄を COVID-19 による感冒様症状の一環と思いこんだ対応には反省がある。短期間でもステロイド補充ができなかったことで、感染兆候を伴う重篤な状況、意識障害を伴うことを改めて確認できた。

【結語】COVID-19 感染の不穏状態と判断したが、副腎皮質過形成のステロイドユーザーの内服中断による副腎クリーゼを呈した症例を感染症とは別の観点から ER で戸惑った症例を報告する。

130. オミクロン株流行下における非ワクチン接種者の実態と臨床的特徴

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

【背景】オミクロン株流行下において COVID-19 の死亡率は大きく低下したとされるが、非ワクチン接種者での実態は明らかではない。

【方法と患者】コロナ禍において、オミクロン株に流行の主体が移行したと考えられる 2022 年 1 月から 2022 年 12 月までに当院に入院した患者で非ワクチン接種者を抽出し、その臨床的背景と予後を検討した。

【結果】BA.1/2 系統が流行した 2022 年 1 月から 6 月までの死亡率は 7.4% (10/135 人)、BA.4/5 系統が流行した 2022 年 7 月から 12 月までの死亡率は 1.3% (2/160 人) で

あり、合計で 4.1% (12/295 人) であった。この間に 36 人のワクチン非接種者が入院していた ($36/295=12.2\%$)。このうち 3 人が死亡しており ($3/36=8.3\%$)、それぞれカテーテル感染からの菌血症、脳出血、腎不全で死亡していた。

【結語】オミクロン株が流行の主体となってからも入院患者の中で一定の死亡者が生じていた。その中にはワクチン非接種者が含まれ、ワクチン接種歴のある患者より予後不良である可能性が示唆された。

131. 当院におけるニルマトレルビル/リトナビルとエンシトレルビル処方患者の差異の検討

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

【背景】抗 COVID-19 内服薬の中でも 3CL プロテアーゼ阻害薬の強力な抗ウイルス作用が知られるが、わが国では欧米と異なり、ニルマトレルビル/リトナビル（商品名パキロビッド）の他にエンシトレルビル（商品名ゾコーバ）が存在する。

【方法】2023 年 4 月から 2024 年 3 月にかけて当院でニルマトレルビル/リトナビルもしくはエンシトレルビルを処方された患者の背景に関して調査した。

【結果】ニルマトレルビル/リトナビルは 15 人に、エンシトレルビルは 32 人に処方されていた。処方された患者は中央値がそれぞれ 63.2 歳と 56.8 歳 ($p=0.022$) でニルマトレルビル/リトナビル群が有意に高齢であった。またニルマトレルビル/リトナビル群はほとんどが院内発症患者に処方され（外来/院内患者比：1/14 vs 18/14, $p=0.0012$ ）、エンシトレルビルとは処方傾向に差が見られた。なお男女比に有意差はなかったが、ニルマトレルビル/リトナビル群は有意に悪性腫瘍患者群で処方されていた (66.7% vs 26.3% , $p=0.026$)。

【結語】同じ 3CL プロテアーゼ阻害薬ではあるが、エンシトレルビルよりニルマトレルビル/リトナビル群が院内発症のより重症の内服可能患者に処方されている傾向が判明した。わが国特有の状況や手引きに沿った薬剤の位置づけによって使い分けがおこなわれている可能性が示唆された。

137. 当院における COVID-19 経口治療薬の処方動向および治療効果

齊藤 聡, 冲中 敬二, 相野田 祐介

国立がん研究センター東病院感染制御室

【背景】COVID-19 経口治療薬であるニルマトレルビル/リトナビルは国内外のガイドラインで他剤より優先して処方することが推奨されているが、国内の処方件数は 2022 年 9 月時点でモヌルピラビルの 10% 以下である。がん患者においてはすでに基礎疾患に関連し複数の薬剤が投与さ

れているため、薬剤選択に難渋する可能性が考えられるが、がん患者における COVID-19 経口治療薬の報告は限られている。

【方法】2022 年 1 月 1 日～2023 年 10 月 31 日に国立がん研究センター東病院にてニルマトレルビル/リトナビルもしくはモヌルピラビルが処方されたがん患者について件数を確認し、処方に影響した可能性が考えられる因子として、がん腫・併用薬の数等も診療録から集計した。また、4 週以内の COVID-19 に関連する入院・死亡・再発等についても後ろ向きに集計した。

【結果】対象症例は 95 件であり、ニルマトレルビル/リトナビル 54 件 (56.8%)、モヌルピラビル 41 件 (43.2%) だった。処方後 4 週以内の COVID-19 に関連した入院はニルマトレルビル/リトナビル 0 件、モヌルピラビル 2 件で、処方後 4 週以内の死亡は共に 0 件だった。抗ウイルス薬処方時併用薬数はニルマトレルビル/リトナビル群で平均 4.2 剤、モヌルピラビル群で平均 5.5 剤だった。

【考察】がん専門施設においても医師との調整の上、看護師や薬剤師等のスタッフによる積極的な支援によりニルマトレルビル/リトナビルの処方が可能となる症例が存在する可能性が示された。

138. ニルマトレルビル/リトナビル処方患者への薬剤師の関わり—処方支援から電話フォローアップ実施を通じた調査報告—

西脇 龍広, 實川 東洋

日本医科大学千葉北総病院薬剤部

【背景】新型コロナウイルス感染症治療の選択肢に経口薬が加わると在宅での加療が可能となった。ニルマトレルビル/リトナビル（以下、パキロビッド®）は高い治療効果が期待されたが、薬物相互作用、腎機能に応じた投与量調節、予期できない副作用等、処方時から在宅療養中まで薬剤師の関与が求められる。当院薬剤部では、相互作用確認の支援体制を整え、服薬支援資材の作成、電話フォローアップの実施を行った。

【方法】2022 年 2～9 月においてパキロビッド®が処方された 57 例を対象に、処方時の相互作用に関する協議事例を調査した。電話フォローアップでは服用遵守状況、副作用の発現状況と症状改善状況について聴取を行った記録を後方視的に調査した。

【結果】常用薬との相互作用に該当した症例は 6 例で、常用薬の休薬が指示された。電話フォローは 42 例 (73.7%) で実施され、最も高頻度で観察された副作用は苦みで 23 例 (54.8%)、次いで下痢が 17 例 (40.5%) で、皮膚症状の申告はなかった。治療効果は 35 例 (83.3%) の解熱と、咽頭痛は 11 例 (26.2%) での改善が得られた。服用遵守状況は 1 例で誤薬を認めた為、服薬支援資材が改訂され、以降の処方例では誤薬を認めなかった。

【結語】発熱総合外来の薬剤師常駐が困難であっても、病

棟、調剤、DI 部門の薬剤師が連携し、処方支援と在宅療養中のフォローが実施され、副作用聴取や誤薬事例を基に資材改訂を行うことで、質の高い診療維持に寄与できたと考える。

会員外共同研究協力者：岸 大輔, 蛭間 愛美, 齋藤 伸行

142. 下部消化器外科手術における術後感染予防抗菌薬の適正使用に向けた手術室薬剤師の処方提案効果：単施設後方視的観察研究

池上 太一¹, 富澤 淳^{1,2}, 瀬戸 良教¹, 佐藤 瑠祐^{1,3}, 白津 和慶^{1,3}, 高山 陽子^{3,5}, 内山 勝文^{2,4}

¹北里大学病院薬剤部

²北里大学病院医療安全推進室

³北里大学病院感染管理室

⁴北里大学医学部医学教育研究開発センター医療安全・管理学研究部門

⁵北里大学医学部附属新世紀医療開発センター横断的医療領域開発部門感染制御学

【目的】術後感染予防抗菌薬（AMP）の適正使用は手術部位感染症（SSI）を減少させるために有用である。今回、手術室薬剤師による AMP の処方介入が SSI 発生率や AMP の適正使用にどのような影響を与えるか調査した。

【方法】北里大学病院で AMP が投与された 18 歳以上の下部消化管外科手術患者を対象とし、2017 年 10 月～2019 年 3 月（非介入群）と 2019 年 10 月～2021 年 3 月（介入群）に分け SSI 発生率、執刀 1 時間前までの AMP 投与実施率、推奨 1 回投与量の実施率、推奨投与間隔での投与実施率を比較した。

【結果】解析対象患者は非介入群 436 例、介入群 354 例であった。SSI 発生率（非介入群：11.5%、介入群：12.7%、 $p=0.66$ ）、執刀 1 時間前までの AMP 投与実施率（非介入群：98.9%、介入群：98.0%、 $p=0.39$ ）、推奨 1 回投与量の実施率（非介入群：99.1%、介入群：98.3%、 $p=0.36$ ）、推奨投与間隔での投与実施率（非介入群：88.8%、介入群：87.0%、 $p=0.51$ ）はいずれも有意な差は認められなかった。また腎機能低下患者においても SSI 発生率に有意な差は認められなかったが、介入群では、執刀 1 時間前までの AMP 投与実施率は 100% であった。また、両群で術前経口抗菌薬の使用はなく、下剤による機械的腸管処置は有意な差がなかった（非介入群：43.1%、介入群：48.3%、 $p=0.151$ ）。

【考察】手術室薬剤師による AMP の処方介入前後で SSI 発生率に有意差は認められなかったが、AMP の適正使用率の上昇や、SSI の減少につながる可能性がある。

143. 急性汎発性腹膜炎の術後に凝固能の延長を呈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】今回我々は、急性汎発性腹膜炎の治療中にビタミンK欠乏症を認め、ビタミンK投与により回復した症例を経験した。ビタミンK欠乏症についての要因は複数あるため文献学的考察を含めて報告する。

【症例】腎硬化症のため維持透析を受けており慢性心不全を既往にもつ80代男性。

【経過】X年1月中旬自宅で転倒し、持続する背部痛を訴え緊急入院。保存的治療の方針で鎮痛剤の内服を開始。

X年2月上旬 前日の採血でHb 10.0→6.9と減少、激しい心窩部痛を訴え前日に義歯または自分の歯が折れて飲みこんだとの申し出あり。内視鏡検査を行ったところ、胃幽門付近に深掘れ潰瘍を認めた。同日、消化器外科に転科、穿孔性胃潰瘍、急性腹膜炎の診断となり腹膜鏡下大網充填術を受けた。術後は長期の絶食が予想され、CVカテーテルの挿入となった。腹膜炎の影響を考慮し周術期はCEZを3日間投与、POD3からCMZを7日間投与した。POD7にPT、APTT値の延長を認め、ビタミンK注の投与を2日間実施、その結果両検査値は回復を認めた。

【考察】術後の出血リスクを低下させる目的から、凝固能の適切なコントロールは重要である。PT-INRを上昇させやすい抗菌薬としてCMZなどのN-メチルチオテトラゾール側鎖を有する抗菌薬や広域抗菌スペクトルの薬剤の使用が考えられた。一方、武田らの報告では単変量解析の結果からPT-INRの上昇要因として欠食、肺炎、抗菌薬使用総数の項目が挙げられると述べられており、今回CVカテーテルからのTPN投与も凝固能の変化に影響したと考えられた。

会員外共同研究協力者：栗原 功、石川 綾子、西岡 宏泰

145. 臍頭十二指腸切除後の胆管炎に対する至適抗生剤の検討

梶岡 裕紀¹、梶原 敬悟²、前田 龍人²

¹岩国医療センター外科

²岩国医療センター薬剤部

臍頭十二指腸切除（以下PD）後には胆管炎を発症することがあるが、胆管と吻合した臓器の種類や手術修飾による腸内細菌叢の変化により胆管炎の原因菌に変化が起きている可能性がある。そのため、胆管炎治療に必要となる抗生剤もTOKYOガイドラインとは異なっている可能性がある。今回、当院のPD後胆管炎の症例を用いて至適抗生剤について検討を行った。2008年から2023年の間に当院でPD後に胆管炎を発症した症例（53例）を対象とした。検出されたグラム陽性（以下G（+））菌は *Enterococcus* spp. 13例（52%）、*Staphylococcus* spp. 6例（24%）。一方グラム陰性（以下G（-））菌は *Escherichia coli* 22例（48%）、*Klebsiella* spp. 11例（24%）、*Aeromonas* spp. 5例（11%）、*Bacteroides* spp. 3例（11%）であった。複合菌感染症は10例（18.9%）であった。80%以上の感受性があったG（+）菌に対する抗菌薬はVCM、LZD、DAPであり、G（-）

菌に対する抗菌薬はTAZ/PIPC、CAZ、CFPM、CMZ、IPM、MEPM、CPFX、LVFXであった。ABPC/SBTの感受性は67%であった。TOKYOガイドラインと比較して、G（-）菌は嫌気性菌が多く、G（+）菌は *Staphylococcus* spp. が多かった。PD後胆管炎に対するSBT/ABPCの使用は適正ではなく、今回の検討から軽症～中等症の抗生剤はCMZ、重症例ではCMZ+MNZ+VCMが妥当と考えられた。当院でのPD後の胆管炎、特に軽症～中等症の症例にはCMZの投与で十分であると考えられた。

148. BCG膀胱内注入後に感染性腹部大動脈瘤を発症した一例

山崎 聖仁¹、清水 敦子¹、蝦名 彩也佳¹、
田邊 侑大¹、宮武 歩夢¹、唐牛 春香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】*Mycobacterium bovis* (BCG) は、結核予防としてだけではなく膀胱癌の治療薬としても使用されている。副作用は頻尿、排尿時痛、発熱など比較的軽症であるが、まれに間質性肺炎や脊椎炎の原因となる。今回、BCG膀胱注入で膀胱癌の治療後に、結核性感染性腹部大動脈瘤を発症した一例を経験したため報告する。

【症例】膀胱癌の既往歴がある50代男性。経尿道的膀胱腫瘍切除術後2年間、当院でBCG膀胱内注入療法を13回施行し、外来フォロー中であった。近医で慢性肝機能障害の精査でCT検査を施行し、下腸間膜動脈起始部に感染瘤（最大径33mm）を疑う所見を認めた。精査のため当院へ入院し、BCGでの治療歴より *M. bovis* の感染瘤が疑われたため、イソニアジド、リファンピシン、エタンブトールの3剤で抗菌薬治療を開始した。切迫破裂や瘤の急激な拡大がなかったため、3週間の抗菌薬治療を行った後、腹部大動脈人工血管置換術を施行した。その際に提出された瘤壁と瘤内血栓のPCRで結核菌群が陽性となり、同菌種による感染性腹部大動脈瘤の診断となった。術後経過は良好で、抗菌薬治療を継続し退院した。

【考察】*M. bovis* による感染性腹部大動脈瘤は極めてまれな疾患であるが、本症例は治療歴より早期にBCGによる感染瘤を疑い、適切な抗菌薬治療と外科的治療を行うことができた一例と考えられる。

会員外共同研究協力者：吉武 明弘

164. 薬物治療にフォーカスした *Candida* 血症の死亡要因の探索

渡邊 里美¹、青嶋 瑞樹¹、宿利 美香¹、池田 朱里¹、
亀山 典子¹、畦地 拓哉²、笹野 央³、木村 利美^{1,2}、
内藤 俊夫⁴

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院薬剤部

²順天堂大学薬学部臨床薬学教育センター

³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

⁴順天堂大学医学部総合診療科学講座

【目的】*Candida* 血症の死亡率は高く、死亡要因には種々の患者背景因子が報告されているが、リスクとなる薬物治療の詳細な報告はない。今回 *Candida* 血症患者の併用薬を含めた各臨床因子が予後に与える影響を後方視的に解析し検討した。

【方法】2022年1月から2023年12月の間に血液培養・カテーテル先端培養より *Candida* 属が検出された患者を対象とした。30日以内死亡群17例、生存群40例の患者背景・薬物治療歴・培養結果・抗菌薬適正使用支援チーム（AST）介入状況を電子カルテにて情報収集し、二群間で比較した。

【結果】死亡群では、生存群と比較して中心静脈カテーテル抜去率が有意に低かった。検体採取日前1カ月間にステロイド使用歴のある患者のうち、死亡群のステロイド1日平均使用量（mg/kg/日）は生存群と比較して有意に多かった。がん化学療法治療有無の割合は生存群と比較して死亡群では有意に高かった。一方、抗菌薬投与歴の有無は二群間で差を認めなかった。AST介入前に抗真菌薬が処方されていない患者に着目すると、死亡群と比較して生存群では、介入後1時間以内に抗真菌薬が処方されている割合が高かった。

【考察】高用量のステロイド使用歴や化学療法歴は *Candida* 血症患者の死亡率を上昇させる可能性が示唆された。*Candida* 血症の予後に関与する要因を明らかにすることは死亡率の低下につながるため、症例数を増やし検討していく。

会員外共同研究協力者：井川 ジーン、鈴木 麻衣

166. 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌菌血症性尿路感染症に対するセフメタゾールの最適な $fT \geq MIC$ の同定

並木 孝哉^{1,2}、横山 雄太^{1,3}、木村 元範⁴、
福田 正悟⁵、瀬山 翔史^{4,6}、池谷 修⁷、上養 義典⁸、
長谷川 直樹⁹、松元 一明¹⁰、栢 秀樹²、中村 智徳^{1,3}

¹慶應義塾大学大学院薬学研究科医療薬学部門

²東京ベイ・浦安市川医療センター薬剤室

³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門

⁴慶應義塾大学病院薬剤部

⁵慶應義塾大学病院感染制御部

⁶東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室

⁷慶應義塾大学病院学術研究支援課

⁸慶應義塾大学医学部臨床検査医学教室

⁹慶應義塾大学医学部感染症学教室

¹⁰慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

【背景】本来、セフメタゾール（CMZ）の有効性を発揮

する遊離形濃度の最適な $fT \geq MIC$ は不明である。本研究では、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌（ESBL-E）感染患者に対するCMZ最適投与法の設計に不可欠な遊離型CMZの最適な $fT \geq MIC$ を同定することを目的とした。

【方法】2012年1月～2022年10月の期間に東京ベイ・浦安市川医療センター及び慶應義塾大学病院のESBL-E菌血症尿路感染症患者を対象として多施設共同後方視的観察研究を実施した。CMZの $fT \geq MIC$ は、Phoenix WinNonlinTMを用いて算出した。有効性は臨床的評価（死亡率、再発率等）に基づく治療成功可否により評価し、最適な $fT \geq MIC$ は受信者操作特性（ROC）解析より算出した。

【結果】CMZの治療成功群は35名（87.5%）、治療失敗群は5名（12.5%）であり、治療成功群は失敗群と比較して、 $fT \geq MIC$ は大きく、再発率が低く、菌のMICは小さかった（いずれも $P < 0.05$ ）。ROC解析より、最適な $fT \geq MIC$ は約57%と示された（AUC 0.94, 95%信頼区間 0.86～1.00, $P < 0.002$ ）。 $fT \geq MIC \geq 57\%$ では全患者で治療が成功した。

【結論】ESBL-E菌血症性尿路感染症患者に対するCMZの臨床的有効性を示す最適な $fT \geq MIC$ は、 $fT \geq MIC \geq 57\%$ と示された。

会員外共同研究協力者：地引 綾、河添 仁、大谷 壽一、織田 鍊太郎、鈴木 小夜

167. *Enterobacter cloacae* による骨盤内膿瘍・仙骨骨髄炎に対して cefepime の週3回透析後投与で治療を行った1例

原田 浩明¹、細田 智弘^{2,3}、初鹿野 達也¹、
今西 美香¹、関谷 紀貴^{2,4}、猪川 和朗⁵

¹がん・感染症センター都立駒込病院薬剤科

²がん・感染症センター都立駒込病院感染制御科

³川崎市立川崎病院感染症内科

⁴東京科学大学病院感染症内科・感染制御部

⁵広島大学大学院臨床薬物治療学

【背景】透析患者における cefepime（CFPM）の用法は連日投与が一般的だが、週3回透析後投与が適正かについて一定の見解は無い。

【症例】52歳男性、体重92kg、腎不全のため週3回（月・水・金）維持透析中であった。直腸癌術後の瘻孔形成により骨盤内膿瘍・仙骨骨髄炎を繰り返していた。骨盤内ドレーン閉塞のため入院し、血液培養から *Enterobacter cloacae*（MIC：CFPM $< 2 \mu\text{g/mL}$ ）が発育したため、CFPM 1g 24時間毎 + metronidazole で治療を開始した。仙骨骨髄炎の再燃であり、治療期間は12週間を予定した。全身状態改善後、患者より早期退院の希望があったが、原因菌に対する適切な内服抗菌薬の選択肢がなかった。過去の報告を参考に、患者の同意を得た上で、入院11日目より透析後

CFPM 投与 (月・水 1.5 g, 金 2 g) へ変更した。CRP・赤血球沈降速度は改善を認め、入院 29 日目に退院し、以降は透析クリニックで投与を継続した。しかし、退院 7 日目にドレーン閉塞、発熱のため再入院した。再入院時の血液・腹腔内膿瘍培養で ESBL 産生 *Klebsiella pneumoniae* 等が検出されたが、*E. cloacae* は検出されなかった。後日測定した透析前での血清 CFPM 濃度は、9.2~37.1 $\mu\text{g/mL}$ であり、治療中に CFPM 脳症を示唆する有害事象は観察されなかった。

【結語】本症例では、CFPM の週 3 回透析後投与で *E. cloacae* に対する有効血中濃度を維持できた。この投与方法を選択することで、入院期間の短縮に寄与できる可能性がある。

168. 薬物動態を考慮したセフメタゾールの用法用量の検討

数本 直規, 北村 潤一

長野赤十字病院薬剤部

【目的】セフメタゾール (CMZ) は Clinical & Laboratory Standards Institute M100 では腸内細菌目細菌に対し、MIC が 16 $\mu\text{g/mL}$ 以下を susceptible としているが、breakpoint を再評価するにはデータ不足とされており、不適切な設定である可能性も示唆されている。本邦で承認されている最大量において、CMZ の殺菌的効果が得られる MIC を腎機能別に検討した。

【方法】体重 60 kg, Ccr 100, 80, 60, 40, 20 mL/min の仮想患者において、MIC 0.125~16 $\mu\text{g/mL}$ における 1 g q6h の有効性を BMS-Pod を用いたモンテカルロシミュレーションにより評価した。CMZ の薬物動態パラメータは、Tomizawa らの報告を、蛋白結合率はセフメタゾン® 注 IF を引用した。有効性は殺菌的効果の指標として報告されている Time above MIC (TAM) 70% の達成率で評価した。

【結果】仮想患者において、CMZ を 1 g q6h の投与で、70% TAM の達成率が 90% を超える MIC は Ccr 100, 80, 60, 40, 20 mL/min の順に 0.5, 1, 2, 4, 8 $\mu\text{g/mL}$ であった。

【考察】本邦で承認されている最大量の 4 g/日 (1 g q6h) でも Ccr 100 mL/min 以上では、MIC が 0.5 $\mu\text{g/mL}$ を超えると、殺菌的効果は得られない可能性が示唆された。MIC 16 $\mu\text{g/mL}$ では、本来安全性の観点から減量が推奨される Ccr 20 mL/min であっても最大殺菌効果を得ることが困難である可能性が示唆された。感受性試験結果が susceptible の判定であっても、CMZ を選択する場合は MIC と感染組織を考慮する必要があると思われる。

169. ESBL 産生 *Escherichia coli* に対する cefmetazole および meropenem の mutant selection window

星野 祐太^{1,2}, 佐藤 匠¹, 河村 真人¹, 藤村 茂¹

¹東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

²東北労災病院薬剤部

【緒言】ESBL 産生 *Escherichia coli* による感染症では、cefmetazole (CMZ) や meropenem (MEPM) が選択される。これまで当研究室では、CMZ の耐性獲得は 5 日程度の薬剤負荷で出現することを報告した。今回は PK/PD 理論における mutant selection window (MSW) を上記 2 剤で検討した。

【方法】臨床分離された ESBL 産生 *E. coli* 10 株に対する CMZ および MEPM の MIC を微量液体希釈法にて測定した。さらに、試験管法により mutant prevention concentration (MPC) を決定した。MSW は MPC/MIC で表した。さらに、sub-MPC 生残株に対する各抗菌薬の MIC を測定した。

【結果】CMZ の MIC₈₀, MPC₈₀ および MSW₈₀ は、それぞれ 4 $\mu\text{g/mL}$, 16 $\mu\text{g/mL}$, 4 であった。一方 MEPM では、0.063 $\mu\text{g/mL}$, 0.063 $\mu\text{g/mL}$, 1 であった。CMZ の MSW における sub-MPC 生残株の MIC は 2~16 管上昇し、2 株 (20%) が耐性 (MIC=64 $\mu\text{g/mL}$) を示した。一方、MEPM の sub-MPC 生残株では、MEPM の MIC 上昇はみられなかった。

【結論】ESBL 産生 *E. coli* に対する MEPM の MSW は極めて狭く MPC₈₀ は 0.063 $\mu\text{g/mL}$ であったことから薬剤負荷による耐性化は認められなかった。しかしながら、CMZ の MSW は比較的広く、実際に CMZ 耐性株が選択されたことから、臨床における CMZ の投与期間をできるだけ短期にする必要がある。

170. 低アルブミン血症及び非肥満を含む超高齢者におけるバンコマイシンの薬物動態と最適投与法：PPK 解析及び MCS に基づく評価

高田 啓介^{1,2}, 佐村 優^{1,2,3}, 五十嵐 裕貴¹, 南雲 史雄¹, 倉田 武徳¹, 廣瀬 直樹¹, 石井 淳一¹, 内田 仁樹¹, 井上 純樹¹, 楊 裕介¹, 松浦 将司¹, 榎木 裕紀², 田口 和明², 國島 広之⁴, 松元 一明²

¹横浜総合病院薬剤部

²慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

³帝京平成大学薬学部薬学臨床教育研究センター

⁴聖マリアンナ医科大学感染症講座

【目的】バンコマイシン (VCM) の投与設計で頻用されてきた Yasuhara らのモデルは、全身クリアランスの共変量にクレアチニンクリアランス (Ccr) を含みその汎用性は高い。一方、今後増加するであろう超高齢者の評価が十分ではないこと、非肥満や低アルブミン血症の患者では、

本来の腎機能に対し推算 Ccr が過小評価されることから、当該患者における投与設計の予測性は低下する懸念がある。そのため、当該患者を対象とした VCM の最適投与法の確立が必要であることから、75 歳以上、Body Mass Index (BMI) <25 kg/m²、及び血清アルブミン (Alb) ≤3.5 g/dL を対象に PPK 解析を行い、モンテカルロ・シミュレーション (MCS) に基づいて最適投与法を検討した。

【方法】患者 124 例を対象に PPK 解析を実施した。定常状態における血中濃度-時間曲線下面積と最小発育阻止濃度の比が 400 以上となる確率が 85% 以上達成する投与量を最適投与量とした。

【結果・考察】PPK 解析では、VCM の中心コンパートメントにおけるクリアランスの共変量として Ccr と Alb を用いた 2 コンパートメントモデルが最適であった。MCS では、Ccr が 20~85 mL/min で Alb 1.5~3.5 g/dL の場合、1 日当たりの VCM の最適投与量は 500~1,500 mg と算出された。以上より、低アルブミン血症の非肥満超高齢者における VCM の投与量は Ccr と Alb に基づいて決定する必要があると考えられた。

会員外共同研究協力者：谷川 浩司

171. 腸球菌感染症に対するバンコマイシンの目標 PK/PD パラメータ値に関する基礎研究

林 侑孝¹、高橋 実秀¹、榎木 裕紀¹、田口 和明¹、山口 哲央²、舘田 一博²、松元 一明¹

¹慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

²東邦大学医学部微生物・感染症学講座

【目的】バンコマイシン (VCM) の *Enterococcus faecium* 感染症に対する目標 PK/PD パラメータ値を、好中球減少大腿部腸球菌感染マウスモデルを用いた PK/PD 評価により明らかにし、得られた目標値の有用性を Hollow fiber infection model (HFIM) により確認する。

【方法】5 週齢の雌性マウスに VCM を皮下投与し経時的に採血し PK パラメータを算出した。シクロホスファミドを投与し作製した好中球減少マウスの大腿部に *E. faecium* を接種した。様々な用法用量で VCM を 24 h 皮下投与後、大腿部を採取し生菌数変化と PK/PD パラメータの関係を評価した。HFIM 内で *E. faecium* を 3 時間培養後、濃度推移が 1 日 2 回投与で $fAUC_{24h}$ 198 mg·h/L となるように VCM を注入した。投与 168 h 後まで経時的に生菌数を数えた。

【結果・考察】*E. faecium* に対する VCM の MIC は 1 mg/L であった。VCM の PK パラメータに基づいた *in vivo* PK/PD 解析により fC_{max}/MIC 、Time above MIC と比べ $fAUC/MIC$ が生菌数変化と最も相関性が高く ($R^2=0.92$)、目標 $fAUC/MIC$ 値は $2 \log_{10}$ kill で 235 であった。HFIM から採取された菌液のコロニー数は VCM 開始前の 1.2×10^7 CFU/mL から 168 h に 3.1×10^3 CFU/mL まで減少し有効性を確認することができた。

173. 吸引や口腔ケアに使用する水に介入することによって終息しえた *Burkholderia cepacia* による院内アウトブレイク事例

山崎 裕子¹、加地 大樹^{2,5}、末政 忠巳^{3,5}、漆原 崇司^{4,5}

¹君津中央病院小児科

²君津中央病院検査科微生物検査室

³君津中央病院薬剤科

⁴君津中央病院呼吸器内科

⁵君津中央病院感染制御部

Burkholderia cepacia は自然環境に常在する細菌で、湿潤した環境から検出され、しばしば日和見感染症などの原因として院内感染の報告がある。当院では最初に集中治療室 (ICU) に入室歴のある挿管・人工呼吸器管理を有した患者の気管支吸引痰から *Burkholderia cepacia* が検出され、同時期に ICU や高度治療室 (HCU) に入室していた患者からも検出された。ICU と HCU の環境培養を施行したが、*Burkholderia cepacia* は検出されなかった。その後も *Burkholderia cepacia* による感染者が増加傾向となり血液培養検査陽性を含め最終的に 12 人の感染が確認された。環境培養からは *Burkholderia cepacia* は検出されなかったが、発生場所が限局しており集中治療室の環境が感染経路と考えられたため、手指衛生をはじめとする標準予防策の徹底に加え、口腔内吸引の際に使用した水の破棄も徹底し、口腔ケアボトルの使用も中止した。以降は新規の患者は発生せず、*Burkholderia cepacia* による院内アウトブレイクの終息を確認した。吸引や口腔ケアの際に使用する水への介入が *Burkholderia cepacia* の感染拡大に対し有効であったことを経験したため報告する。

178. 眼科白内障手術における術後予防第 3 世代セフェム系経口抗菌薬の眼内炎発症に与える単施設後方視的比較検討

實川 東洋^{1,2}、西脇 龍広^{1,2}

¹日本医科大学千葉北総病院薬剤部

²日本医科大学千葉北総病院感染制御部

【目的】AMR 対策として不要な第 3 世代セフェム系経口抗菌薬 (以下、3rd ABx) を厳に控えるように謳われている。当院は、白内障手術の術後予防抗菌薬として 3rd ABx の CFPN-PI 又は CFDN を投与してきた。しかし、白内障手術の眼内炎発症における抗菌薬全身投与の予防効果はエビデンスが確立されていない。術後予防 3rd ABx の眼内炎発症に与える影響を調査した。

【方法】2020 年 1~6 月の ABx 群 (抗菌薬有) と 2020 年 6~12 月の non-ABx 群 (抗菌薬無) の 2 群で、患者背景 (年齢、性別、BMI、糖尿病歴)、術後眼内炎の発症有無、内服歴 (ステロイド、免疫抑制剤、抗がん剤)、ABx 有害事象 (下痢、薬疹等) についてカルテ調査に基づく後方視的探索を行った。

【結果】対象患者は ABx 群 = 302 例、non-ABx 群 = 665

例。術後眼内炎症例は ABx 群=2 例 (0.66%), non-ABx 群=0 例 (0%) であり有意差はなかった。ABx 有害事象 (下痢, 薬疹) は ABx 群=5 例 (1.7%), non-ABx 群=0 例 (0%) であり ABx 群が有意に高かった ($p=0.030$)。

【考察】術後眼内炎症は non-ABx 群では認められず, 白内障手術の術後予防 3rd ABx の服用有無は術後眼内炎症の発症率に差はなかった。また下痢, 薬疹は ABx 群で有意に高く有益性は低い。白内障手術における周術期抗菌薬の有効性はフルオノキノロン系点眼薬の局所投与を中心に報告があり, 本研究もこれを支持する結果となった。白内障手術の術後予防 3rd ABx の全身投与は必要ではない可能性が示唆された。

会員外共同研究協力者: 田中 李奈, 田中 宏樹, 片山 皓希, 齋藤 伸行

179. 結核高蔓延地域の大学病院において新型コロナウイルス感染症が結核接触者健診に与えた影響

中村 翔太郎^{1,3}, 藤田 和恵^{1,2}, 三浦 義彦³,

渡辺 圭^{3,4}, 齋藤 好信^{2,5}, 弦間 昭彦²

¹日本医科大学付属病院医療安全管理部感染制御室

²日本医科大学付属病院呼吸器内科

³日本医科大学付属病院薬剤部

⁴日本医科大学多摩永山病院薬剤部

⁵日本医科大学武蔵小杉病院呼吸器内科

【目的】COVID-19 が結核患者発生や接触者健診に与えた影響について検討すること。

【方法】COVID-19 期前 (2018~19 年度) と COVID-19 期中 (2020~22 年度) と 5 類移行後 (2023~24 年度) に, 当院で診断した新規結核患者 (潜在性結核感染症除く) と, 関連して実施した接触者健診について比較・検討した。

【結果】COVID-19 期前中後で, 新規診断患者数は前 67 人/2 年, 中 79 人/3 年, 後 42 人/1 年であった。COVID-19 期中に減少したものが類型移行後に増加傾向となった。しかし, 接触者健診件数 (前 14 件, 中 8 件, 後 1 件) は減少していた。初回接触者健診完了までの期間は COVID-19 期中で 12 カ月以上と長期間を要したのに対し, 類型移行後では約 2 カ月と大幅に短縮していた。

【考察と結語】接触者健診数の減少は日常的な感染対策の強化や呼吸器症状出現時に COVID-19 疑いで早期に医療機関を受診した影響と考えられた。一方, 接触者健診の遅れは, COVID-19 下, 医療ひっ迫による通常診療遂行が困難で, 接触者健診が適切なタイミングで実施出来なかったことが原因と考える。次の新興感染症到来時, 有事の際の接触者健診遂行への備えを行う必要がある。