

# 第68回日本化学療法学会西日本支部総会

会期：2020年11月5日～7日

会場：アクロス福岡

会長：柳原 克紀（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野（臨床検査医学））

## 特別講演

### 1. 性感染症に関する特定感染症予防指針に基づく対策の推進に関する研究

三鴨 廣繁<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

<sup>2</sup>厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「三鴨班」

主な性感染症（STI : sexually transmitted infection）は国の定点調査として実施されてきたが、定点調査には限界や問題点があると言われてきたことから、4県において全数調査を実施してきた。4県の梅毒全数調査結果から定点調査 NESID は梅毒報告数の9～15%を捕捉しているに過ぎないことを明らかにしてきた。梅毒症例が増加傾向にあったことから、三鴨班では梅毒感染者の減少に向けた医療従事者への啓発活動の一環として「梅毒診療ガイド」を発表、梅毒診療に関する提言書も日本性感染症学会と共同で行ってきた。妊娠梅毒からの母子感染についても調査を進め、その治療法としてアモキシシリン内服のみでは不十分である可能性があるため、ベンザチンペニシリンGの早期導入が必要であることも明らかにしてきた。STI では、咽頭・喉頭感染も問題となっているが、HPV の咽頭・喉頭感染に注目し、その疫学調査も継続している。AMR (antimicrobial resistance) の問題は STI 関連微生物でも大きな問題になってきているが、淋菌、*Mycoplasma genitalium*での薬剤耐性状況と耐性機構の解明も行ってきた。三鴨班では社会医学的アプローチも重視しており、STI 予防教育の普及のあり方を検討し、早期受診を促すシステムのモデルを構築すべく、啓発活動のためのツールの開発・発表も行ってきた。

三鴨班：三鴨 廣繁、荒川 創一、大西 真、川名 敬、釜 蕃 敏、白井 千香、山岸 由佳、齋藤 益子、余田 敬子、安 田 満、伊藤 晴夫、五十嵐 辰男、金山 博臣、谷畠 健生、山岸 拓也（順不同）

### 2. 我が国の渡航医学の現状と将来像

濱田 篤郎

東京医科大学病院渡航者医療センター

日本に渡航医学（トラベルメディシン）が導入されたのは1990年代のことである。当初は海外勤務者の健康対策を中心であったが、海外旅行者や訪日外国人を対象とした対策も次第に行われるようになってきた。その結果、我々が1995年に創立した日本渡航医学会の会員数は、2020年

の時点で1,200人を超えるまでに増加した。渡航医学の専門診療科であるトラベルクリニックの数も増えており、学会ホームページに掲載されているクリニックリストには、120以上の医療機関が登録されている。

こうしたトラベルクリニックでは、出国前の渡航者へのワクチン接種が診療の中心になっているが、帰国後の感染症診療を行っているクリニックも少なくない。また、高山病の予防対策や、海外駐在員の生活習慣病やメンタル対策などを行っているクリニックもみられる。

このように、我が国の渡航医学は最近20年間で大きく成長したが、欧米諸国に比べるとその展開はまだ十分とは言えない。日本からの渡航者（アウトバウンド渡航者）に関しては、旅行を目的とした渡航者への健康対策があまり実施されておらず、とくにこの集団のワクチン接種率は大変低い状況にある。これを改善させるため、我々は旅行保険会社や薬局と連携することや、国内の一般臨床医にも渡航医学に参入いただくことを計画している。海外からの訪日外国人（インバウンド渡航者）も年々増加しており、この集団への健康対策もさらに発展させていく必要がある。医療機関での言葉や医療費の問題は次第に改善されてきたが、訪日外国人が持ち込む感染症への対策については多くの課題が残されている。

現在、世界は新型コロナウイルスの流行により、国際的な人の動きが止まっている。渡航医学の需要も一時的に落ち込んでいるが、流行終息後の人流再開に向けた体制の整備をこの時期に進めていきたい。

### 3. コロナ禍における長崎大学の取り組み

河野 茂

長崎大学

新型コロナウイルス感染症は当初中国の武漢市を中心にアウトブレイクを起こし、日本はチャーター便による日本人の救出活動を実施した。帰国後の宿泊施設における感染対策支援のため、2020年2月4日から2月15日までの12日間、長崎大学病院からは医師7名と看護師1名の計8名を派遣した。感染対策のアドバイスやマニュアルの作成、環境整備だけでなく、宿泊者の感染症に関わる不安に対してリーフレット作成や質問紙回答などを通じて支援を行った。4月には長崎に停泊中のクルーズ船・コスタアトランチカで外国籍の乗組員149名の集団感染が発生した。長崎県内での医療崩壊や市中感染が危惧されたが、行政および医療従事者の奮闘により市中へ感染を拡大することなく、また1名の死者も出さずに感染者は全員帰国することがで

きた。

長崎大学熱帯医学研究所は、世界保健機構の指定する COVID-19 reference laboratories に日本で唯一指定され、1月に中国の武漢で患者急増が報告されている中、いちはやく新型コロナウイルス検出用の PCR 法を準備して国内侵入に備えた。その後、新型コロナウイルスの緊急対策の一翼を長崎大学が担うこととなり、LAMP 法を用いた新型コロナウイルス迅速検出システムを開発した。諸外国に比べ日本は検査数が少ないと言われているが、長崎では、県と医師会が集合契約を結んで、医師の判断で検体を長崎大学病院へ送り検査ができるようにした。これは長崎モデルとして全国的に報道された。さらに、長崎大学が主幹施設として治療薬の医師主導治験やワクチン開発のための研究も進めている。

また、学生への支援として、新型コロナウイルス感染症の影響で生活が困窮している学生に対して、寄付を募り経済支援を行った。本講演では、コロナ禍で生じている様々な苦難に対して長崎大学が行っている取り組みの一端を紹介したい。

## 教育講演

### 1. 肺炎球菌の感染と伝播

河野 正充

和歌山県立医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

病原微生物のライフサイクルは宿主への侵入（Entry）に始まり、特定部位への定着を経て感染症を発症（Establishment）する。続いて宿主の体外へ排出（Exit）された微生物は新たな宿主へと侵入する。この一連のライフサイクルのそれぞれの過程における宿主の免疫機構と病原微生物との相互作用を解明することは、感染症に対する新たな治療法や予防法の開発において極めて重要であると考える。

肺炎球菌は集団保育や兄弟間の濃厚接触により、宿主の鼻咽腔へ侵入し無症候性に定着する。鼻咽腔において保菌が成立すると、肺炎球菌は宿主の免疫状態（低免疫能、ウイルス性上気道炎等）に応じてしばしば周辺臓器へ移行し上気道感染症を発症する。さらに肺炎球菌はまれに菌血症や髄膜炎などの侵襲性感染症を引き起こすことも知られている。上気道における炎症惹起により、鼻咽腔における分泌物産生は亢進し、増殖した肺炎球菌は鼻汁や喀痰とともに宿主体外へと排出され、新たな宿主の鼻咽腔へ至る。

我々は肺炎球菌の感染症発症および宿主間伝播の機序を明らかにするため、仔マウスを用いた動物モデルを確立した。本講演では、

- 1) 肺炎球菌の鼻腔保菌の成立から感染症発症の機序
- 2) 宿主間伝播を促進する宿主因子、病原因子、環境因子の同定
- 3) 免疫賦活化による鼻腔保菌、感染症および宿主間伝播に対する予防効果

について、これまでの動物実験によって得られた知見を紹介し、肺炎球菌感染症における新たな治療法・予防法の可能性について考察する。

### 2. 難培養菌分離への挑戦

矢寺 和博

産業医科大学医学部呼吸器内科学

感染症の診断で最も重要な原因微生物の推定において、分子生物学的手法を駆使した新たな方法が年々実用化されており、検体処理方法などを含めた測定時間の短縮や検出可能な微生物の種類の拡大などが進んでおり、新型コロナウイルスの検出も含めて臨床現場即時検査（point of care testing；POCT）型の機器も臨床現場に次々に登場している。

培養法は原因微生物の検出や同定のゴールドスタンダードであり、薬剤感受性の評価が可能な点や、コロニーから質量解析法（MALDI-TOF-MS）により短時間で抗酸菌や真菌も含めた菌種の推定が可能となる利点がある。一方で、結果判明までの時間が比較的かかる点や、培養困難・不能な菌種の存在、迅速発育菌と遅発育菌が混在する場合に遅発育菌の検出が困難となる問題などを含めた培養条件による影響で検出感度などに差が生じる可能性があり、原因微生物の推定では問題点となる。

POCT 型の原因微生物の検出法として、インフルエンザや新型コロナウイルスなどで使用される抗原検出法や、ウイルスや細菌、抗酸菌の特異的な遺伝子配列の検出法、質量解析法などが臨床現場で使用可能となっている。一方で、迅速性はないものの、16S ribosomal RNA (rRNA) 遺伝子を用いた clone library 法は従来法では培養不可能もしくは培養困難な菌種も培養に依存せずに推定可能である。また、特定の菌種を予め推測して検出する target PCR と異なり、一般細菌や抗酸菌の網羅的な検出が可能であり、検体内の各菌種の割合を知ることができる。さらに、未登録のため MALDI-TOF-MS で特定できない菌種についても、本法では得られた塩基配列と基準株の塩基配列とを用いて系統樹を作成することにより菌種の推定が可能である。

本講演では、培養や分離が困難な細菌や抗酸菌についての知見について、自験例も交えて紹介したい。

### 3. 菌種特異的な増殖阻害剤の開発：構造解析を基盤としたモダリティ分子による細菌感染症の制御

中川 一路

京都大学大学院医学研究科微生物感染症学分野

抗菌剤による細菌感染症の治療は、抗生物質の発見以来、莫大な数の人類を救済してきた。しかし、抗菌剤の乱用による耐性菌の増加は、これまでの抗菌剤の開発を遙かに上回るペースで進行している。そのため、抗菌剤に変わる新たな治療薬の開発が望まれている。しかし、抗菌剤の持つ

優れた特徴を超える薬剤は、今のところ進んでいないのが現状である。我々は、ゲノム情報を活用することにより、種特異的に存在し、菌種特異的に存在する機能遺伝子を用いて、物理化学的なタンパク質の解析から病原性発揮を阻止しうる菌種特異的な機能阻害剤、あるいは菌の増殖そのものを阻害するような機能分子を創薬の候補分子としてスクリーニングすることを目標として、現在超狭域の「菌種特異的な増殖阻害剤」の開発を試みている。それでは、実際には、どのような方策が考えられるのであろうか？重要な目標は、「菌種の特異性」を担保することと、「現在の抗菌剤の持つ優れた特性を超える薬剤を開発できるのか」の2点である。菌種の特異性については、現在のゲノム情報を利用して、ある程度、絞り込むことは可能となっている。ただし、このステップで問題となることは、その遺伝子の持つ機能を詳細に解析する必要があることである。しかし、構造学的な詳細な解析が行われている分子は、まだごく一部である。また、現在の抗菌剤を超える、という目標については、今度は、どのような創薬ターゲットを用いるか、いわゆるモダリティの問題が起きる。どのようなターゲットに対して、どのようなモダリティ分子を選択するのかについては、手探りとなることが多い。本講演では、我々が現在取り組んでいるA群レンサ球菌に特異的な新規増殖阻害剤について、そのモダリティ分子の選択から、実際のスクリーニングについて、新規増殖阻害剤は可能か？という点についてその可能性や、問題点などについて、最新の成果と共に紹介したい。

#### 4. 薬剤耐性グラム陰性桿菌の感染治療

原田 壮平

東京大学医学部附属病院感染制御部

多剤耐性グラム陰性桿菌の増加は世界的な公衆衛生学上の脅威であるが、国ごとにその疫学や抗菌薬の承認状況には大きな違いがあり、そのことが治療薬の選択にも影響する。例えば、日本のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)が产生するカルバペネム分解酵素の種類や、カルバペネム以外の薬剤への耐性率は海外のそれとは違があるため、注意を要する。

基質特異性拡張型ベータ・ラクタマーゼ(ESBL)産生菌の治療においては、カルバペネム耐性菌の拡散抑制を意図して、カルバペネム以外の静注治療薬の選択肢の模索が進んでいる。セファマイシン系抗菌薬とベータ・ラクタマーゼ阻害剤配合ベータ・ラクタム薬がその代表となる薬剤であるが、これらの治療効果に関する近年の臨床研究の結果を日本の臨床現場でどのように活用するかについて検討したい。

緑膿菌のカルバペネム耐性率や多剤耐性率は以前よりは低下以降にあるものの、他のグラム陰性桿菌と比較すると依然として高い。耐性緑膿菌感染症治療における薬剤投与法の工夫や耐性菌治療薬(コリスチン、セフトロザン・タ

ゾバクタム)の使用法について議論したい。

#### 5. 特殊病態下における抗菌治療～小児生体肝移植レシピエントおよび妊産婦薬物治療コンサルテーションの経験から～

牛島 健太郎<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部

<sup>2</sup>自治医科大学医学部臨床薬理学部門

1. 自治医科大学では2001年5月に第1例目の小児生体肝移植術を行った当初から、薬剤師および臨床薬理学の専門家がチームに参画して薬物治療全般をフォローしている。演者がこの「自治医科大学肝移植チーム」に参画したのは2006年であり、症例数が100例目に到達する目前であった。チーム発足時、術後の感染予防として抗菌薬、抗真菌薬および抗ウイルス薬の併用を行っていたが、術後の合併症等のために抗真菌薬および抗ウイルス薬を中止することが度々生じたために、着任時は抗菌薬のみが基本となっていた。

臓器移植後における薬物治療は、感染制御と拒絶反応予防(免疫抑制)の逆向きにあるベクトルの強度調節が重要である。グラフト臓器が肝臓である場合、手術後の肝機能異常出現時に、薬物による肝機能障害と免疫反応による肝機能障害の鑑別が困難であることがある。また、小児での肝移植では成人症例と異なり、胆管空腸吻合術が行われることが多く、腸内細菌の露出リスクが高いのも特徴である。本講演では、小児生体肝移植レシピエント故に経験した抗菌治療の例、サイトメガロウイルス感染のリスクファクターに関する後方視的解析の概要について紹介する。

2. 妊産婦に対する薬物治療では、母親の疾患コントロールと胎児への影響(奇形や毒性)のリスク判断が重要である。演者が経験した相談案件のうち、約50%がてんかん治療薬を含む中枢神経系薬であり、抗菌薬は約5%であった。抗菌薬に関する相談件数が少ないためか得られる情報源も乏しいことがあり、安心できる回答が提供できなかつたケースもある。過去に演者が経験したコンサルテーション内容を数例紹介する。

#### 6. Diagnostic stewardship の実践

井口 光孝

名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

Diagnostic stewardshipは世界保健機関(WHO)が2015年から使い始めた用語で、治療方針の決定において微生物学的診断法がより適切に用いられるよう組織的に誘導・介入を行うこと、と定義されている。用語は比較的新しいものの、概念自体は2013年の米国感染症学会(IDSA)・米国微生物学会(ASM)の合同ガイドラインや各国のChoosing Wisely キャンペーンなどで以前から提唱されており、感染症患者における診療の質の向上、安全性を担保した上でのコスト削減、各種サーベイランスにおけるデータの正

確性向上などを目的としている。

一般的に検査は【指示】→【検体採取】→【検査実施】→【結果報告】といったフローをたどるため, diagnostic stewardshipとして誘導・介入を実施する際は、工程ごとに、フローに関与する看護師や臨床検査技師など他職種・複数の視点を交えて検討することが望ましい。また、根本原因分析 (root cause analysis; RCA) や工程管理といった質管理手法は、誘導・介入を有効性の高いものにしていく過程に有用である。

本講演では、当院における diagnostic stewardship の実践事例、および今後実施を検討している事例として

- ・*Clostridioides difficile* 感染症診断
- ・喀痰培養
- ・カテーテル先端培養
- ・感受性検査結果の selective reporting

などを取り上げ、誘導・介入の内容だけでなく、それらの検査が適切に行われない背景の分析についても述べてみたい。

## 7. 腸管出血性大腸菌のゲノム解析：次世代シーケンサを用いた感染症と病原体の解析の例として

林 哲也

九州大学大学院医学研究院細菌学

次世代シーケンサの普及と性能向上、これに付随する様々な解析プログラムの開発によって、急速に病原体のゲノム情報が蓄積してきている。これにより、感染症と病原体の解析は急速に大規模化し、菌種や血清型などのレベルでの多様性解析やグローバルな集団構造解析（優勢系統は何か、どのような系統が出現してきているかなど）に加え、集団感染事例の詳細な分子疫学解析（網羅的なゲノム解析による感染経路や伝播経路の追跡など）が行われるようになってきている。

腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症は、HUS や脳症といった生死に関わる疾患を合併する 3 類感染症である。脳症に対する有効な治療法は確立されておらず、小児は特にリスクが高い。国内各地で多くの集団感染や弧発事例が毎年発生しており（約 3,000 件）、海外の先進諸国でも大きな問題となっている。EHEC 感染症を理解し、有効な対策を立案するためには、疫学的な解析（動向把握、リザーバー・感染ルートなど）、細菌側の解析（遺伝的特性、病原因子とその機能など）、宿主側の解析（免疫応答、常在細菌叢、遺伝素因など）のいずれもが必要である。しかし、適当な疾患モデルが存在しないために動物を使った解析は難しく、EHEC の丸ごとの病原性を解析することも難しい。一方、疫学的な解析、基本的な遺伝的特性、個々の病原因子の機能等に関しては、O157 をはじめとする主要な EHEC のゲノム解読、主要病原因子である志賀毒素や 3 型分泌系などの解析により、多くの知見が集積してきた。

さらに、次世代シーケンサを用いた大規模なゲノム解析も急速に進んでいる。

本講演では、EHEC を例として、次世代シーケンサを用いた大規模な病原体のゲノム解析をどのように進め、どのようなことが見えてきているのかを、我々のデータを基に紹介したい。本講演が、EHEC 研究だけでなく、様々な病原体による感染症研究の参考になれば幸いである。

## 8. 麻疹アウトブレイクへの対応

神谷 元

国立感染症研究所感染症疫学センター

今から約 10 年前、感染症法における発生動向調査（感染症サーベイランス）において麻疹が定点報告から全数報告へと変更となった。当時のデータをみると多い時には全国の医療機関から 1 週間に 500 例以上の麻疹患者報告を認めていた。その後、定期接種における 2 回接種化や 2 回目の MRワクチン接種のキャッチアップキャンペーンなどの施策により、麻疹患者数は激減し、2015 年 3 月、日本は WHO より麻疹排除国認定を受けた。麻疹患者数が少くなり、麻疹対策にはそれほど時間を割く必要がなくなると思われたが、実際には患者数が少なくなったことにより、これまでよりもさらに注意しなくてはならなくなつたこと、これまでには認められていなかったことが発生してきた、などこれまで以上に麻疹対策をしっかりと実施しなくてはならない状況になってきていることがわかつってきた。我々は、FETP（実地疫学専門家養成コース）とともに、全国で発生した麻疹アウトブレイクに対して、派遣の御依頼をいただいた場合現地に赴き自治体、医療機関、地方衛生研究所など様々な方たちと一緒に対応をしている。そのような活動の中で、現在の麻疹ウイルスの感染伝播の特徴や、感染拡大阻止のための有効な対策などが徐々に集積してきている。本講演では、現在の国内の麻疹の疫学やアウトブレイク対応の経験などから、麻疹患者が発生した際に注意すべき点や、あらかじめ準備、実施しておくことで有効な対策となる項目（特に今回のコロナ禍において痛感している予防の重要性）についてご紹介するとともに、実際に麻疹患者が地域で発生した場合の麻疹疑い例への対応について皆様と一緒に検討していきたい。

## 9. 呼吸器感染症免疫について～肺炎球菌に対する宿主免疫を中心に～

中村 茂樹

東京医科大学微生物学分野

呼吸器系は常に外界と接した状態であるため、病原体の侵入門戸になりやすい。肺での感染防御機構は、宿主が本来有する自然免疫とその後に誘導される獲得免疫によって行われる。自然免疫は主に物理的バリア、化学的バリア、そして免疫担当細胞などによって担われている。病原体はまず粘膜上皮の粘液や纖毛などによって補足・排除される。

これをくぐり抜け、上皮細胞上で定着・増殖することに成功した細菌に対し、第一線の防御機構として働くのが血清蛋白であるが、特に膜侵襲結合体によって溶菌させる補体殺菌機構は強力である。しかし肺炎球菌をはじめ、厚い莢膜を有する病原体は補体殺菌機構に耐性を示すため、容易に全身感染症へと進展する。また感染局所に遊走した好中球は貪食した病原体を活性酸素種や抗菌蛋白、エラスターーゼなどの分解酵素によって殺菌する。さらに肺胞マクロファージは、食細胞として病原体を処理するほか、炎症性サイトカインの産生や抗原提示細胞として液性免疫誘導の役割も果たす。NK細胞やNKT細胞などの自然免疫リンパ球も細菌由来および自己細胞由来成分を認識して活性化され感染細胞を障害する。

呼吸器病原体は感染症発症のため、このような宿主免疫を回避し増殖する必要があるが、そのメカニズムは病原体によって異なる。本講演では、呼吸器系の感染防御機構とそれを回避し感染症を発症する病原因子について、肺炎球菌感染症を中心に、現在我々が行っている研究の一端を文献的考察とともにご紹介したい。

## 10. 薬剤耐性菌検査のピットフォール

中村 竜也

京都橘大学健康科学部臨床検査学科

近年、薬剤耐性菌が世界的に問題となっており、薬剤感受性検査の役割が治療薬の選定だけでなく、薬剤耐性菌の検出能力も問われるようになってきている。抗菌薬適正使用を確実に遂行するためには、1. 原因微生物と感染部位の特定、2. 薬剤感受性検査方法とブレイクポイントの理解、3. 問題となる薬剤耐性の検出が必要となる。中でも薬剤耐性の検出は、抗菌薬の選択に大きな影響を及ぼす。そのため、薬剤感受性検査結果を読み解き、薬剤耐性を見逃さずに検出するように留めなくてはならない。また、薬剤感受性検査には、ディスク拡散法や微量液体希釈法、薬剤感受性自動機器など様々な方法が存在するため、それらの特徴を理解することも必要である。さらに、薬剤感受性検査結果から導かれたS（感性）やR（耐性）は治療上の判定結果（臨床的ブレイクポイント）であり、基本的には薬剤耐性を検出するためのブレイクポイントではないことも認識しておかなくてはならない。よって、薬剤耐性菌を検出する際には、薬剤感受性試験の結果を読み解く力が必要となる。また、薬剤耐性菌検出のための判定値としてEpidemiological cutoffが設定されつつあり、重要な耐性菌を見逃さないように工夫されている。しかし、現在の薬剤感受性検査はブレイクポイント付近の濃度を測定している機種が多い。これは薬剤耐性菌検出の観点からすると、MICの軽度な上昇を捉えることが出来ないため、ステルス型などの薬剤耐性菌は検出できない場合がある。ゆえに、可能な限り低濃度域のMIC測定（特にカルバペネム系）を実施することが望ましく、1つの抗菌薬の結果だけで判定す

るのではなく、複数の結果による総合的な判断が必要である。これらを踏まえて、薬剤耐性菌検出におけるピットフォールについて解説する。

## 11. リケッチャ感染症診断治療の現況と課題

馬原 文彦

馬原医院

わが国に常在するリケッチャ感染症としては、つつが虫病、日本紅斑熱が発生数からまず考えるべき疾患である。その他、ヒト顆粒球アナプラズマ症などが認識されている。リケッチャ感染症には熱性感染症に汎用される抗菌薬の殆どが無効であり、早期よりの適切な抗菌薬の選択が必要である。

リケッチャ感染症の診断は、臨床症状に加えて、抗体価の測定や痂皮を用いたPCR法によって行われるが、現在商業ベースで検査できるのはつつが虫病3株の血清検査のみで、他は行政検査や研究機関に依頼する必要がある。より簡便な検査法の開発が望まれる。

リケッチャ感染症の治療は、テトラサイクリン系抗菌薬が第一選択薬となるが、日本紅斑熱重症例において患者はニューキノロン系抗菌薬との併用療法を推奨している。発生数の多い地方の医師は実臨床において併用療法を行っていることが多い。併用療法の機序に関しては近年サイトカインの研究が進展し、テトラサイクリン系抗菌薬、ニューキノロン系抗菌薬は抗菌作用のほかにサイトカインの関与も考慮される。治療に関する更なる研究とエビデンスの蓄積が望まれる。

2019年、リケッチャ感染症を疑った場合の診断、治療について記載した「リケッチャ症診療の手引き」が発行された（福井大学ホームページ、AMED 18fk0108068j0001）。今後ガイドラインへ進展することを期待したい。

ダニ媒介性疾患は患者数も増加し続け、発生地域も拡大している。日本紅斑熱は2019年には318例が発生し13例の死亡例が報告された。

今後なお一層の医療関係者や住民への啓発や注意喚起が必要である。

日本紅斑熱の発見者として本症による死亡例がでないと願っている。

## 12. 血液疾患に合併する感染症

酒巻 一平

富山大学附属病院感染症科

血液疾患者においては、原疾患の治療と同様に感染症への対策も患者の予後に大きな影響を与えることが知られている。血液疾患の種類、化学療法の種類、移植の有無によってその免疫抑制状態も多岐にわたる。免疫不全の種類により起こりうる感染症が異なるため、細胞性免疫不全、液性免疫不全、好中球減少症等に分類したうえで、様々な病原体を念頭におき、どのような微生物が原因菌である可

能性が高いかを判断し、マネジメントを行うことが重要である。血液疾患の日和見感染においては、免疫不全、特に好中球減少のため炎症巣を形成し難く、感染の存在に気づきにくいかばかりか、感染の進行は極めて速く、致死的経過をたどる可能性もある。免疫不全が高度であれば、複数の病原体による同時感染もまれではない。そのため、血液疾患患者の感染症検査では、これらの点に留意した広範囲かつ迅速な微生物学的検査が必要である。また体内常在微生物の感染が多いので、原因病原体の決定は慎重を期す必要がある。疾患、治療を含む宿主の状況により細菌、真菌、ウイルスのうちどんな微生物による感染症なのか、感染臓器は何かを推定し、検査、治療を進めなければならない。原因微生物が同定されるまでの間は、基礎疾患や免疫不全の種類から原因微生物をある程度推定し、empiric therapy を行うことになる。本講演では、血液悪性腫瘍の化学療法時の感染症、特に発熱性好中球減少症(FN)に関して、FN および腫瘍薬物療法時に起こる感染症の予防、FN が起こった場合の評価、FN の治療に分けて、日本臨床腫瘍学会発行の発熱性好中球減少症(FN) 診療ガイドライン改訂第2版を中心に概説する。

## 会長企画シンポジウム：新型コロナウイルス感染症

### 司会のことば

藤田 直久<sup>1</sup>, 渡邊 浩<sup>2</sup>

<sup>1</sup>京都府立医科大学感染制御・検査医学教室

<sup>2</sup>久留米大学医学部感染制御学講座

2019年12月に中国で発生した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は瞬く間に世界中に広がり、翌年3月11日世界保健機関はパンデミック宣言をするに至った。9月11日時点で、世界中で約2,800万人以上の感染、90万人以上の死者が報告され、今なお世界的な流行が続いている。わが国においても2020年1月14日に国内1例目が確認され、4月以降感染者が急増し、4月7日に7都道府県に緊急事態宣言が発令され、4月16日には全国に拡大された。国民は外出自粛を余儀なくされたが、幸いその後感染者数は減少し、5月25日には国内全地域で緊急事態宣言は解除された。残念ながら行動制限が緩められた後に再び全国規模で感染者数の増加がみられ、医療・介護福祉施設、学校、飲食店などでクラスターの発生が多発している。我々はこれまで多くの新興感染症を経験してきたが、これほど長期間に渡り世界中で流行が持続し、人々の生活様式を一変させてしまったのは1918年から1920年にかけて世界中で流行し、多くの死者を出したスペインインフルエンザ以来と考えられる。おそらく有効なワクチンや治療法が確立されるまで、我々は当分の間COVID-19と向かい合っていくことになるであろう。しかしながら、発生当初から世界中のコロナ関係のジャーナルが無料公開され、レビュー前の論文も含め連日ネット上で新たな知見が報告さ

れている。世界中の研究者が一丸となってその病態解明に挑んでおり、早期に解決策が見つかることを切望する。

本シンポジウムではCOVID-19の特徴、検査の現状と展望、治療法、院内感染事例、感染対策について第一線で活躍している専門家に解説をして頂く予定である。本シンポジウムが学会参加者の皆様のCOVID-19に対する理解、診断、治療や院内感染対策に役立つことを期待している。

### 1. COVID-19の特徴

森田 公一

長崎大学熱帯医学研究所

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)はコロナウイルスの1つであるSARS-CoV-2の急性感染症として2019年末に中国の武漢においてアウトブレイクが始まり、2020年1月以降またたく間に世界に伝搬し、3月11日にWHOはパンデミックを宣言した。ヒトに病原性を示すコロナウイルスには上気道感染をおこす4種類のウイルスが知られていたが、2003年にSARS(重症呼吸器症候群)、2013年にMERS(中東呼吸器症候群)のアウトブレイクが発生し、病原性の強い新しいヒトのコロナウイルスが確認された。今回は3回目の出来事となる。当初、SARS-CoV-2はSARSウイルス(SARS-CoV-1)に近縁であることが判明し同様の対策で封じ込めが可能かと思われたが、SARSウイルスと異なり、SARS-CoV-2は下気道で増殖し重症肺炎をおこすことに加え、上気道(咽頭や喉頭)でもよく増えて、患者は症状の出る前や軽症でも感染性のウイルス粒子を排出していることが明らかとなり、極めて厄介なウイルスであることが明らかになった。無症状の感染者で咳も痰もないヒトがCT検査では肺炎が確認でき咽頭からの検体から感染性ウイルスが検出される、つまり感染源となりうるという状況で封じ込め対策が難しい状況である。また若年層の感染では、症状は軽く致死率も低いが高齢者では致死率が20%近くなり高齢化社会の我が国ではとくに重大な感染症となった。COVID-19の有効な対策としてワクチンの開発が喫緊の課題となっているが、症例報告がふえるにつれ、再感染の事例も報告されまた抗体依存性感染増強現象(ADE)を危惧する意見もありワクチン開発は楽観はできない状況と言える。本セッションではこれらCOVID-19の最新の治験を紹介し今後の対策立案について必要な情報を共有したい。

### 2. 新型コロナウイルス感染症 一検査の現状と展望

柳原 克紀<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野(臨床検査医学)

<sup>2</sup>長崎大学病院検査部

新型コロナウイルスは、治療薬やワクチンが開発されていないため、検査により患者を診断し、隔離していくこと

が最も効果的である。コロナウイルスを検出する検査として、遺伝子検査、抗原検査ならびに抗体検査の3つが挙げられる。

#### 遺伝子検査

遺伝子検査はウイルスがもっている特徴的な部分をPCR (polymerase chain reaction) 法等で増加させる方法である。ごく微量あっても検出でき、高い感度が最大の長所である。一方、特殊な機器が必要であること、手技が煩雑であり3~5時間以上かかること、高い技量をもった臨床検査技師でないとできない、といった短所がある。高い感度のため、検査全体の精度管理も厳重に行う必要がある。LAMP法をはじめとする各種遺伝子検査も同様の特徴がある。簡便な迅速検査機器の活用が大切になってくる。近年、唾液でも高い感度が得られることが報告され、安全な検体採取法として期待される。

#### 抗原検査

抗原検査は、ウイルスの一部（抗原）を検出する方法である。30分程度で結果がでることに加えて特殊な機器がいらず、ベッドサイドでできることが長所である。一方で、ある程度病原体が多くないと検出できないため感度が低いことが短所である。わが国で承認された抗原検出用キットは、症状発現後2日目以降9日以内であれば、追加のPCR検査を行うことなく、確定診断ができる。専用機器を用いた抗原検査（定量）も承認されており、これは唾液も検体として使用できる。

#### 抗体検査

IgM抗体およびIgG抗体はいずれも発症早期には陽性とならない可能性が高く、医療機関では発症早期の患者を診断することはできない。一方で、発症してから時間が経過したものではIgG抗体の陽性率が非常に高いため、既感染の確認には有用であると考えられる。抗体検査を行うことによって、その地区や施設の疫学を把握することは可能である。

実臨床において、これらの検査をどのように使い分けていくかをお話したい。

### 3. COVID-19 の治療法

#### 土井 洋平

藤田医科大学医学部微生物学講座・感染症科

2019年末に中国で確認された新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)は全世界に拡散し、その後も大規模なパンデミックが続いている。SARS-CoV-2による感染症(COVID-19)の治療法の開発に当たっては、時間的制約からまずは既存薬で抗ウイルス活性を持つ薬剤の転用(drug repositioning)が試みられているほか、重症例などに対しては、病態への関与が疑われる過剰免疫の抑制も大きなテーマとなっている。本講演では、講演時点で国内でCOVID-19を治療する際に考慮される治療法を概説する。

### 4. 新型コロナ感染クラスターを経験した一般救急病院におけるその後の感染対策

#### 上野 高史、向野 賢治、舛元 章浩

福岡記念病院

2020年4月2日に福岡記念病院で初めての新型コロナ感染症が職員から発症し、翌日には担当患者の1名が、そしてその翌日には職員9名と患者2名に感染が拡大したことでクラスター施設となった。当院は年間5,500台の救急車を受け入れている救急病院であり、感染症指定病床は有していない。その建物は古いものは昭和50年代、新しい部分でも平成7年と建物自体が古い上に総合病院的な多くの医療機器を備えているため、現代の基準から見るといわゆる密な業務環境である。感染が確認された頃は福岡市においても感染症指定病床は逼迫している状況で保健所からは自施設での加療を指示された。直ちに外来業務、救急業務を停止し感染対策を開始した。まず、ゾーニングを行っていたが、3日目のクラスターで当院の個室管理を超えたためそれまで重症患者専用であったHCU9(High Care Unit)を主たるコロナ対応病棟とした。比較的早期にアビガンの使用も開始、アステムラも使用可能になった。約2週間後に院内発症患者の収束がみえてきたころ、行政より市内の老人福祉施設に発症した患者の受け入れ要請があり、10名の患者を受け入れた。しかしながら、受け入れた患者は看護だけではなく介護が必要ないわゆる寝たきり老人ばかりであった。これまでのエアロゾル感染の危険性が少ない軽症の患者に対応していた職員は介護を含めた濃密な対応を迫られてしまった。自施設の感染対策の能力以上の患者を受け入れたため当院における第2波が起こってしまい、医療を再開するまで約50日を要してしまった。二度とクラスターを起こさないために、PCRは自施設で行うようにして、職員以外の出入り口は1箇所に集約し、有熱者やマスクされた有熱者をいかに発見するか、救急搬入後入院する患者はすべてPCRが判明するまで隔離して待機させるようにした。本会では、老朽化した当施設でどのようにハード面の対策を行ったかをお示ししたい。

### 5. 当院地域包括ケア病棟におけるSARS-CoV-2による大規模院内感染の経験

#### 安井 浩明

社会医療法人西陣健康会堀川病院

当院は高齢化の進む京都西陣地区で地域医療を担っており入院患者は大半が80代以上である。本年4月初めに2F地域包括ケア病棟で家族の面会を契機としたSARS-CoV-2による院内感染が発生し最終的に当該病棟患者の42%にあたる19名がCovid-19を発症、職員も10名が感染する事態となった。発症患者の平均年齢は85.7歳で大半が基礎疾患を有し誤嚥性肺炎による衰弱や末期癌で終末期となった患者も数名含まれていた。最初の発症者が認知症であり発熱後も診断まで7日間にわたり流涎しながら棟内を

徘徊し出会う他患者・職員に握手を求める等の行為があつたことや当時病棟の感染予防対策としてCovid-19が全く想定外であったことが感染拡大の要因と思われた。この患者がRT-PCRで確定診断時すでに数名の患者が発熱しており同病棟内での感染拡大範囲が全くわからずゾーニングも困難な混沌とした状況となつた。まず発熱者を個室隔離し感染対策を行うと共に翌日には一般病棟のひとつを完全に空け、その病棟をCovid-19確定患者専用病棟としゾーニング施行と十分な感染対策を行つた。PCR検査も当初は有症状者のみが対象であったが次第に範囲を拡げ全患者・職員対象に複数回施行となり陽性者の洗い出しと2F病棟のクリーン化を進めることができた。4月下旬以降はCovid-19患者の感染症指定病院での受け入れが始まり最終の5月1日まで13名の患者が転送対象となつた。途中京都府感染症サポートチームの専門家による観察・指導も複数回受けた。診断確定後2日で死亡し治療不可であった初発例を除きほとんどの発症者にナファモスタット持続静脈投与を行い一部は他剤併用とした。18例ほとんどで新型コロナウイルス肺炎の増悪進展はほぼ阻止することができたが8例は基礎疾患増悪や合併症で死亡に至つた。院内感染対策の参考としていただけるよう経験を紹介したい。

## シンポジウム1：上気道感染症/耳鼻咽喉科感染症に対する抗菌薬治療

### 司会のことば

門田 淳一<sup>1</sup>, 保富 宗城<sup>2</sup>

<sup>1</sup>地方独立行政法人長崎市民病院機構長崎みなとメディカルセンター

<sup>2</sup>和歌山県立医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

薬剤耐性菌の出現と新規抗菌薬開発の停滞は世界的な問題であり、2015年にWHOが「薬剤耐性(AMR)に関するグローバル・アクション・プラン」を承認、本邦においても2016年に薬剤耐性(AMR)対策アクションプランが作成されている。2017年には厚生労働省から「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」が、2019年には乳幼児を加えた「抗微生物薬適正使用の手引き 第二版」が発表され、「感冒」を中心とするウイルス感染に対して抗菌薬使用を行わないこと、第一選択薬としてアモキシシリソルを使用することが推奨されている。一方、実臨床においては、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、アモキシシリソルでは効果が不十分な反復・遷延例も散見される。2019年には日本感染症学会から「抗微生物薬適正使用の手引き」の理念に基づき、ウイルス感染による抗菌薬治療が不要な病態と細菌感染による抗菌薬治療が必要な病態を明らかにし、気道感染症に関する抗微生物薬のさらなる適正使用の推奨を目的に、「気道感染症の抗菌薬適正使用に関する提言」が発表されている。

抗菌薬適正使用は、使用適応を判断し、治療選択、使用量、使用期間などを明確に評価することで、患者アウトカムを改善し有害事象を最小限にすることを目的としている。耳鼻咽喉科領域感染症に対しても、適正な感染症診療が啓蒙されることにより、患者に有害事象をもたらすことなく、抗微生物薬の不適正使用を減少させることで、抗菌薬治療の質的・量的改革がなされることが望まれる。

本シンポジウムでは、耳鼻咽喉科、小児科、内科よりシンポジストにご登壇いただき、耳鼻咽喉科感染症に対する薬剤耐性(AMR)対策を考えた抗菌薬の適正使用についてご発表いただく。いずれの先生も、感染症診療に造詣の深い先生である。本シンポジウムでは、これまで本学会が取り組んできた薬剤耐性(AMR)対策と抗菌薬の適正使用について、「まじめに、楽しみ」理解を深めたい。

### 1. 上気道感染症に対する治療戦略/小児科医の立場から

大石 智洋

川崎医科大学小児科学講座

小児科領域における主な上気道感染症として、鼻副鼻腔炎、咽頭炎、中耳炎が挙げられる。

鼻副鼻腔炎はウイルス感染が発端となるため、細菌感染すなわち抗菌薬が必要になるケースは一部と思われる。また小児科では、特に副鼻腔炎において、耳鼻科医師に比し、その鼻腔所見や画像診断に精通している医師が少なく、さらに咳嗽を主訴として来院されるケースも多いため、その診断が困難であることが少なくない。しかしながら、副鼻腔炎の主要な起因菌である肺炎球菌やインフルエンザ菌では、β-ラクタム系薬に対する耐性が近年問題となっているため、抗菌薬の選択も然ることながら、抗菌薬の必要な症例の選択も非常に重要である。

咽頭炎では大半がウイルス性であり、細菌性は主にA群β溶血性連鎖球菌が対象となる。したがって、どのような症例に対しA群β溶血性連鎖球菌を考えるかがポイントである。

中耳炎については、副鼻腔炎同様に、耳鼻科医師に比し、診断のための処置に熟練している小児科医は少ないが、特に低年齢ほど自痛などの主訴が不明瞭なため、小児科を受診するケースが多い。中耳炎の主要な起因菌は副鼻腔炎同様に肺炎球菌やインフルエンザ菌であるため、やはり耐性菌が問題となるため、どのような症例にどのような抗菌薬が必要かを考えることが大切である。

本講演では、小児科医の立場から、上気道感染症に対し、抗菌薬適正使用のためには何が必要かを主なテーマとして概説する予定である。

## 2. 上気道感染症/耳鼻科感染症に対する抗菌薬治療 内科の立場から

小宮 幸作

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

2015年の世界保健総会ではグローバルアクションプランが採択された。これに基づき、本邦では2016年4月に薬剤耐性対策アクションプランが作成され、抗菌薬使用量や耐性菌検出率を含む成果指標が盛り込まれた。具体的な抗菌薬の使用法については、2017年6月に厚生労働省が「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」として公表した。この手引きでは、いわゆる「感冒」はウイルス感染であり、抗菌薬を使用しないこと、重症例など抗菌薬を必要とする場合はペニシリン系抗菌薬を使用することを推奨している。

感冒に対する抗菌薬の必要性を議論する場合、大きく二つの論点が存在する。一つは、「感冒」の定義である。ウイルス感染には抗菌薬が不要であることは周知であるが、一般的な「感冒」には様々な病態があり、細菌が関与しているものが含まれる。つまり、細菌性感染が関連する病態を的確に診断する必要がある。もう一つは、仮に細菌が関与していても必ずしも抗菌薬を必要としないことである。

2019年9月に、日本感染症学会・気道感染症抗菌薬適正使用委員会は、気道感染症の抗菌薬適正使用に関する提言を作成した。本委員会では、感染症医、耳鼻科医、小児科医、呼吸器内科医が中心となり、臨床的側面から厚生労働省による「抗微生物薬適正使用の手引き」をもとに、急性鼻副鼻腔炎、急性咽頭・扁桃炎、急性気管支炎における、より実践的な抗菌薬の適正使用について議論がなされた。

抗菌薬の適応については、これらの十分な知識があったとしても、担当医の意思決定には様々な因子が関与する。COVID-19の蔓延および感染対策を受けて、様々な感染症が減少しているものの、抗菌薬処方への判断はより安易になっている可能性も危惧される。本シンポジウムでは、提言の概要とともに、実践としての抗菌薬適正使用およびそれに関わる因子について議論したい。

## 3. 成人の急性咽頭炎・扁桃炎の抗菌薬治療

大堀 純一郎

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

急性咽頭炎・扁桃炎は「急性に発症した咽頭および扁桃の感染症」と定義される。診療においては、細菌感染とウイルス感染を鑑別し、抗菌薬治療の対象は細菌性炎症とする。細菌性咽頭炎・扁桃炎の起炎菌としては、*Streptococcus pyogenes* (A群β-溶血性連鎖球菌: GAS) が重要である。その理由は GAS による咽頭炎・扁桃炎は炎症が重症化しやすく、扁桃周囲膿瘍などの化膿性炎症を招きやすいためである。GAS による急性咽頭・扁桃炎は 1. 白苔を伴う扁桃炎、2. 下顎角直下・前頸部の圧痛を伴うリンパ節腫大、3. 咳症状を欠く、4. 38 度以上の発熱（既往を含む）が特徴とされる。検査として GAS 迅速抗原検査があるが、

保菌者でも陽性となることに注意が必要である。そのため急性咽頭・扁桃炎の場合に細菌培養検査を行うことが推奨される。日常生活に支障ができる、摂食困難なほどの嚥下痛、発熱の症状と咽頭、扁桃の高度発赤と扁桃のびまん性の膿栓付着の局所所見により重症度スコアをつけ 9 点以上の重症症例および GAS が検出された場合には抗菌薬投与を行う。推奨される抗菌薬は AMPC の 10 日間投与とされているが、その目的はリウマチ熱の予防にある。近年では、AMPC の 6 日間投与やセファロスボリン系の 5 日間投与でも有効との報告がある。抗菌薬投与時の注意点としては伝染性单核球症との鑑別であり、両側後頸部リンパ節の主張、異形リンパ球の出現、肝機能障害を参考とする。本シンポジウムでは、実施臨床での抗菌薬使用と注意点について講演する。

## 4. 急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎に対する抗菌薬適正使用に基づく治療戦略

杉田 玄、保富 宗城

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎は耳鼻咽喉科領域において最も頻回に遭遇する感染症である。近年の薬剤耐性菌の増加に対する警鐘から、新たな薬剤耐性菌の出現を抑制するためにも、抗菌薬の適正使用が望まれる。

薬剤耐性菌の出現に対しては、2015年に世界保健総会において薬剤耐性 (AMR) に関するグローバルアクションプランが採択されるとともに、本邦においても 2016年に AMR 対策アクションプランが公表され、抗菌薬の適正使用が推進されている。

急性中耳炎に対しては、これまで「小児急性中耳炎診療ガイドライン 2018年度版」において、軽症例には抗菌薬を使用せず経過観察を行うこと、中等症例から重症例に対してはアモキシシリソームを第一選択とした抗菌薬治療が推奨されている。また、急性鼻副鼻腔炎に対しては、「急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 2013年度版」において、同様の抗菌薬の適正使用に基づく治療戦略が示されている。いずれの疾患においても、急性ウイルス感染と急性細菌感染を適切に判断し、ウイルス相から好気性細菌相へと変化する病態が変化する感染相 (infectious phase) を十分に考えた抗菌薬治療戦略が重要となる。

一方、実臨床においては、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、アモキシシリソームでは効果が不十分な反復・遷延例も散見される。とりわけ、急性中耳炎と急性鼻副鼻腔炎は相互に関連が深く、さらには急性細菌性結膜炎を合併する症例：急性中耳炎—結膜炎—副鼻腔炎症候群も存在する。また、急性中耳炎の多くは免疫学的にも未成熟な乳幼児期に多く発症することも注目される。

本発表では、感染症を①感染病態の時間的変化：感染相の観点から、また、②原因菌と宿主免疫能の関係：病原微

生物—宿主相互関係の観点から捉えながら、両感染症に対する抗菌薬の適正使用に基づく治療戦略について述べる。

## シンポジウム 2：感染症病態に関わる細菌毒素の最新知見

### 司会のことば

金子 幸弘<sup>1</sup>, 西 順一郎<sup>2</sup>

<sup>1</sup>大阪市立大学大学院医学研究科細菌学

<sup>2</sup>鹿児島大学大学院医歯学総合研究科微生物学分野

COVID-19 をはじめとするウイルスによる新興感染症の陰で、従来の細菌感染症に加えて、進化した形で細菌感染症の再興が問題となっている。ウイルス感染症との違いの一つとして、細菌が生物であり、独自に毒素を產生することが挙げられる。毒素は、細菌自身にとっては、自身の生存を有利にするための道具にすぎないが、宿主にとっては有害な物質である。近年、細菌の薬剤耐性化が問題となっているが、それとともに病原性の進化、特に市中感染型の拡大が懸念されている。病原性の進化として、新しい毒素を产生する細菌が報告されるようになった。このような毒素について知ることは、新しい診断や治療の開発にも有用である。今回は、*Clostridioides difficile* の高病原性株が产生するバイナリートキシンや、市中型のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（CA-MRSA）のパントンバレンタインロイコシジン（PVL）、下痢原性大腸菌の腸管毒素など、菌種ごとに細菌毒素に関する新たな知見の発表をお願いしている。

### 1. *Clostridioides difficile* のトキシンと病原因子 森永 芳智

富山大学学術研究部医学系微生物学講座

*Clostridioides difficile* にはトキシンを产生する株と產生しない株がいる。特にトキシン A とトキシン B が重要で、両者は腸管毒性を示し、*C. difficile* 感染症（CDI）の主症状である下痢の発症に関わる。両トキシンは CDI 診療での検査対象となっており、トキシンの基本的な理解は大切である。非產生株が CDI の原因となることはない。古典的にはトキシン A をエンテロトキシン、トキシン B をサイトトキシンと呼び、それぞれ下痢誘導性と細胞傷害性が特徴的とされていたが、両者は構造上類似していることがわかっており、いずれも腸管上皮細胞内でグルコシルトランスフェラーゼという酵素活性を示して、細胞機能の障害、細胞構造の破壊が起こる。

トキシン产生の調節機構をコードする *tcdC* 遺伝子の発現によってトキシン产生は抑制されるが、この遺伝子に変異があるとトキシン产生量が増え、欧米での株に多くみられる。このような株には、バイナリートキシン（*C. difficile* transferase ; CDT）という第3のトキシンも持っていることがある。このトキシン产生株による CDI では、重症化しやすく、死亡率が高いことが海外では知られるが、わ

が国でみられるバイナリートキシン保有株では、重症度との関係が明確とはなっていない。

トキシン产生性と臨床背景とを比較するには、これらに関する遺伝子の保有状況を見ることで比較的簡単に調べることができる。わが国の株は、独自の特徴があることがわかっているが、今後、海外からの流入が起こる可能性も視野に入れ、トキシンや菌株タイプの国内の現状を知っておくことも大切となる。また、散発的な重症例への対応や、アウトブレイク時の対応としても、大切な視点となる。

*C. difficile* のトキシンは検査と治療のターゲットとなっている。病態に関わる中心的な役目をもつため、臨床での理解の深まりにもなるような微生物学的基礎知識を芽胞や周辺情報とともに提供する。

### 2. 下痢原性大腸菌

西 順一郎

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科微生物学分野

下痢原性大腸菌の細菌毒素としては、腸管毒素原性大腸菌（ETEC）の易熱性エンテロトキシン（LT）と耐熱性エンテロトキシン（ST），および腸管出血性大腸菌（EHEC）の志賀毒素（Stx）が臨床的に問題となる。

ETEC は旅行者下痢症の原因菌であるが、国内の集団発生もみられる。コレラ毒素と類似の AB<sub>5</sub>型毒素である LT は宿主細胞のアデニrilシクラーゼを活性化、ペプチドである ST はグアニrilシクラーゼを活性化し、塩素チャネル CFTR の Cl<sup>-</sup> 分泌亢進を介して下痢を起こす。LT/ST 遺伝子はプラスミド上に存在し水平伝播する。最近、下痢を起こす作用だけでなく、LT は菌の付着・定着を促進する作用、ST は腸管粘膜のタイトジャンクションを障害する作用、また両毒素とも腸管の免疫細胞への作用が報告されている。

EHEC 感染症は3類感染症として毎年約3,800人が報告され、減少傾向はみられない。Stx も AB<sub>5</sub>型毒素で、B サブユニットが宿主細胞上のセラミド Gb3 に結合し、エンドソームからトランスゴルジ網による逆行性輸送で小胞体に運ばれ、A サブユニットが細胞質に放出される。N-グリコシダーゼ活性をもつ A サブユニットがリボゾーム RNA のアデニンを切断しタンパク質合成を阻害する。Stx は腸管粘膜下の微小血管を障害し出血性腸炎をもたらすとともに、好中球に結合して全身臓器に運ばれ、腎尿細管細胞、血管内皮細胞、神経細胞を傷害し、溶血性尿毒症症候群（HUS）や脳症を引き起こす。Stx1 と Stx2 に分けられ、Stx2 のほうが HUS を起こしやすい。Stx 遺伝子は、プロファージとして染色体 DNA に組み込まれている。Stx はタンパク質合成阻害作用だけでなく、Gb3 からのシグナルや A サブユニットによるアポトーシス誘導、DNA 障害、免疫細胞を介した抗炎症作用などの広範な作用で HUS の病態に関わっていることが明らかになっている。

### 3. 細菌膜タンパク質に由来する菌体遊離性病原因子

鈴木 匡弘, 塚本 健太郎, 港 雄介, 土井 洋平

藤田医科大学医学部

細菌毒素とは「菌体から遊離して宿主の組織や細胞に単独で傷害を与える、病態形成や感染成立に寄与する病原因子」とされるが、最近この定義の枠に当てはまらないような菌体遊離性の病原因子が見つかっている。例えば、我々が報告した *Bartonella* 属細菌の BafA タンパク質もその一つであり、近年のゲノム解析技術やイメージング技術の進歩に伴って見出された。ここではその *Bartonella* 属菌の血管増殖因子 BafA と、結核菌の壞死毒素について紹介する。

*Bartonella* 属菌の代表菌種である *B. henselae* はネコひつかき病の起因菌として知られる。また、HIV 感染などの免疫不全患者ではこの菌の感染により細菌性血管腫が引き起こされる。その病態形成に直接寄与する因子は不明であったが、外膜に存在するオートトランスポーターである BafA タンパク質が血管増殖因子として作用していることが判明した。BafA は血管内皮増殖因子 (VEGF) のシグナル伝達経路を介して細胞増殖を亢進することから、目立った細胞傷害性などは示さず宿主が本来もつ生理機能を巧みに利用して病態を形成する因子と考えられる。結核菌は長年その病原因子が不明であったが、外膜チャネルタンパク質の C 末端側 (necrosis-inducing toxin, CpnT) に細胞毒性があることが報告された。CpnT は NAD を加水分解することで、マクロファージを殺していた。

これらの病原因子の発見には、ゲノム情報の活用と、ゲノムワイドな遺伝子の不活性化技術が寄与していた。解析技術の進歩に伴い、病原因子の解明が進むことが期待される。

### シンポジウム 3：母子感染

#### 司会のことば

家原 知子<sup>1</sup>, 尾内 一信<sup>2</sup>

<sup>1</sup>京都府立医科大学小児科学教室

<sup>2</sup>川崎医科大学小児科学講座

本シンポジウムでは、母子感染をテーマとしている。母児感染の中でも特に注意が必要な風疹、HTLV-1、B型肝炎と梅毒、サイトメガロウイルスの5つの感染症の日本における最新の状況と今後の課題についてフォーカスを当てる。それぞれの予防法も対策も異なる感染症である。これら5つの感染症について、日本を代表する4人の演者にお話しいただく予定である。感染症においても少し特殊な領域ではあるが、母子感染に興味のある多くの先生方のご参加を期待しています。演者の先生方と本シンポジウムにご参加いただいた皆様と母児感染の今後の課題について一緒に考え、1人でも母児感染で苦しむ子どもたちを減らしたいと思います。

### 1. 先天性風疹症候群

田内 久道

愛媛大学医学部感染制御部

風疹は、発疹と発熱、リンパ節腫脹を主な症状とする流行性ウイルス疾患で、発疹は淡紅色で顔から四肢、体幹に広がり、耳介後部のリンパ節腫脹は特徴的である。成人の感染では関節症や血小板減少がみられることがあるが、基本的には良性の経過をとる疾患で患者そのものが問題となることは少ない。臨床上の大きな問題は妊娠早期に母体が感染した場合に胎児に発症し永続的な障害となる先天性風疹感染症である。先天性風疹症候群は聴覚障害、先天性心疾患、白内障を主な症状とし小頭症、精神遅滞、先天性緑内障や網膜色素変性症なども報告されている。

先天性風疹症候群は妊娠成立後最初の10週間にウイルスが感染した場合最も発症のリスクが高いとされている。十分な免疫を持たない母体が感染するとウイルス血症の後に胎盤に感染し、ウイルスは胎児の血管系を介して広がり細胞分裂の阻害と直接的な細胞変性効果により臓器の形成障害が生じる。臨床症状より先天性風疹症候群を疑った場合、PCR 法による風疹ウイルス RNA の検出やウイルス分離、血清学的診断としては高値の風疹 IgM の検出により診断される。

先天性風疹症候群の予防はワクチン接種によりなされる。2018年末の時点で、194か国中 168か国 (87%) が風疹ワクチンを予防接種プログラムに導入しており、すでに 81か国 (42%) が風疹の感染を排除している。しかし本邦においては風疹の流行は続いている、2012~2013年の風疹の流行では45人、また2018~2019年の流行では5人の先天性風疹症候群発症が報告されている。現在、風疹はワクチン接種が不十分な成人男性の間で流行する傾向があるため、1962~1979年生まれの男性に対し無料の抗体検査とワクチン接種が行われている。これにより日本も風疹排除を達成し、先天性風疹症候群の発生しない社会を構築していくべきと考える。

### 2. HTLV-1 母子感染

三浦 清徳

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科産科婦人科学

長崎県は、1987年から継続して Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) 母子感染防止事業に取り組んでいる。

HTLV-1 は、成人 T 細胞白血病 (ATL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) などの難治性疾患の原因ウイルスである。現時点では、HTLV-1 に対するワクチンではなく、有効な治療法も確立されていない。HTLV-1 の主な感染経路として、母乳を介した母子感染、性交感染、輸血感染が知られており、とくに ATL は母子感染例から発症すると考えられている。現時点における HTLV-1 関連疾患に対する最も有効な対策は、出生直後の母子感染防止により、

次世代のキャリアを減少させることである。長崎県の調査では、人工栄養児の母子感染率は2.4%，短期母乳栄養児(6カ月未満)は8.3%，長期母乳栄養児(6カ月以上)は20.5%であった。そこで、長崎県ではキャリア妊娠に対し最も母子感染防止効果の高い栄養法として人工栄養を推奨し、次善の策として、3カ月未満の短期母乳栄養あるいは凍結母乳栄養を推奨している。ただし、短期母乳栄養を選択した妊娠が、3カ月で母乳哺育を中断できなくて、長期母乳栄養に移行してしまう事例が確認されている。また、キャリアが抱く様々な不安や悩みに対してサポートが必要な事例も経験される。HTLV-1母子感染対策には、キャリア妊娠から生まれた児に対する栄養法の介入とともに、継続した育児支援やキャリア外来など総合的な支援体制が必要とされる。一方、人工栄養を選択しても母子感染が認められることから、以前より母乳を介さない感染経路の存在が示唆されていた。私どもは、キャリア妊娠の胎盤にHTLV-1感染部位を同定し、胎盤感染の可能性を明らかにした。

本講演では、長崎県におけるHTLV-1母子感染対策の現状ならびに母子感染経路に関する新たな知見について紹介する。

### 3. B型肝炎と梅毒～Being controlled and Re-emerging

中野 貴司

川崎医科大学小児科学

B型肝炎ウイルスの母子感染は、キャリア化や肝硬変・肝臓がん発症のリスクが高く、多くは出生時の感染である。B型肝炎母子感染防止事業は1985年に開始された。妊娠のHBs抗原・HBe抗原スクリーニング、出生児への抗HBs人免疫グロブリン投与とB型肝炎ワクチン接種という精緻なスケジュールは成功をおさめ、国内のキャリア率は大幅に低下した。

効果を上げた母子感染予防策であるが、少数ながら対象児の見落としや不完全な予防処置が散見され、医療者間や患者との情報共有を密にしたい。“escape mutant”に対する対策も必要である。WHOがuniversal vaccinationを勧告したのは1992年だが、わが国の0歳児への定期接種実施は2016年と遅れをとり、成人世代のほとんどはワクチン未接種者である。現在の主要感染経路は性感染と推測され、思春期以降の者に対するキャッチアップ接種の推奨は、全世代におけるB型肝炎の制御という観点から大切である。

妊娠の梅毒は、経胎盤的に胎児に感染し、死産、早産、新生児死亡、先天梅毒の原因となる。母への適切な抗菌薬治療によって母子感染を防げることから、公衆衛生上の対策が必要な疾患である。わが国には1948年から梅毒患者の報告制度があり、年間約11,000人が報告された1967年以降、患者数は減少傾向にあった。しかし、2010年以降

増加に転じ、近年は急増している。

2015～2018年の国内報告数は計20,098例（男性68%，女性32%）で、早期顕症梅毒14,017例、晚期顕症梅毒459例、無症候5,568例、先天梅毒54例であった。不特定多数との無防備な性的接触を避けること、梅毒を疑う症状についての啓発が求められる。また、梅毒スクリーニング検査を含む妊婦健診の推進、早期の診断と治療、ハイリスクパートナーへの予防教育や検査と治療を推進することが重要である。

### 4. 先天性サイトメガロウイルス感染診療の進歩

森内 浩幸

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学

#### 先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染の疫学

現在日本では出生児320人に1人が先天性CMV感染児である。そのうち症候性は約20%だが、出生時に不顕性だった児の10～15%が遅発性に発症するため、合わせて症候性先天性CMV感染症児は出生児の約千人に1人、全国で年間千人近くになると推定される。

#### 抗ウイルス療法の導入

先天性CMV感染の診療における近年の大きな動きは、抗ウイルス療法の導入である。症候性先天性感染児にバルガシクロビルを生後30日以内に開始し6カ月間用いる事により、聴力・発達予後の改善が期待される。しかし副作用も多く、PK/PDデータも不十分であるため、慎重な対応が求められることに加え、保険適用外であることが大きな障壁となっている。現在国内では、バルガシクロビルの保険適用を獲得する目的で医師主導治験が行われており、成功すれば治療対象者にとって大きな福音となる。

#### 生後21日以内の診断が必須

早期治療による予後改善が期待できるようになると、早期診断への意識も高まる。先天性CMV感染の確定診断には生後21日以内の尿からウイルスDNAを検出することが必要で、この時期を過ぎると後天性感染との区別がつかなくなってしまう。2018年に尿中CMV核酸增幅検出法が保険収載され、疑われる児への検査が日常診療で可能になったが、疑われたタイミングが既に生後21日を過ぎてしまったために検査不能となるケースが後を絶たない。

中でも重要なことは、新生児聴覚スクリーニングrefer児に対して、難聴の確定診断を待つことなく、確実に生後21日以内に検査を実施することである。感音性難聴は最もも多い症状の一つで、唯一の症状であることも稀ではない。米国のいくつかの州では、新生児聴覚スクリーニングrefer児にCMV検査を実施することを条例に定めており、日本小児科学会もこの方針を支持している。

## シンポジウム4：インフルエンザ —最新の疫学、診断法の進歩、治療薬選択—

司会のことば

石田 直<sup>1</sup>、藤田 次郎<sup>2</sup>

<sup>1</sup>公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科

<sup>2</sup>琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学

インフルエンザは、主に冬期に流行する呼吸器ウイルス感染症であり、通常は数日～約1週間の経過で治癒に向かうことが一般的である。しかしながら高齢者や基礎疾患を持つハイリスク群がインフルエンザに罹患すると、肺炎、および心不全などの合併症により死に至ることも稀ではない。インフルエンザの診断に際して、抗原を検出することが重要であることはいうまでもない。しかしながら迅速診断検査の感度は必ずしも高くなく、必要に応じてPCR法を用いた遺伝子診断を実施する必要がある。国内で市販されているインフルエンザ迅速診断検査は約20種類あり、様々な迅速診断検査が臨床的に使用されている。迅速診断検査において陽性であった際には、その情報はきわめて有用であるものの、その感度は60～70%なので、迅速診断検査の結果が陰性であったとしても、インフルエンザを否定してはならない。むしろ疫学情報、および臨床診断が優先されるべきである。

2018年3月に新しい抗インフルエンザ薬のバロキサビル マルボキシル（ゾフルーザ<sup>®</sup>）が発売された。キャップ依存性エンドヌクレアーゼ（Cap-Dependent Endonuclease Inhibitor）阻害によりウイルスの増殖を抑制する新しい作用機序の薬剤である。ただしI38T変異ウイルスの出現により、インフルエンザウイルスのバロキサビル マルボキシルに対する感受性は約50倍低下することから、この低感受性ウイルスの動向に注目する必要がある。新薬の登場により、吸入薬、注射薬に加え内服薬も一日一回投与でのインフルエンザ治療の新時代を迎えた。我が国におけるインフルエンザ診療は診断面でも治療面でも、きわめて恵まれた状況にあり、これらの医療資源を土台に世界をリードする知見を発信し続ける必要がある。また2020年に世界で大流行しているCOVID-19とインフルエンザとの鑑別は大きな課題である。

### 1. インフルエンザの流行の変化と薬剤感受性の状況

池松 秀之

リチュエルカクリニカ

インフルエンザの流行は毎年冬季に繰り返されており、流行する型・亜型の内訳は毎年変化している。2009年H1N1pdm09が出現し、それ以降、A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B型が流行している。B型の流行する系統は数

年毎に入れ替わっている。流行したウイルスの抗原性にも変化がみられる。特にA(H3N2)では、HAの変化の速度が速く、遺伝子の系統樹解析では、毎年のように新たなcladeが形成されている。日本では、4つのノイラミニダーゼ(NA)阻害薬と、バロキサビル マルボキシル（以下、バロキサビル）がインフルエンザの治療に一般的に使用されている。これらの薬剤に対する日本における耐性ウイルス分離状況は、国立感染症研究所のホームページに公開され、A(H1N1)pdm09にオセルタミビル耐性株が存在することが報告されている。また、日本臨床内科医会インフルエンザ研究班でも、2010/11年以降、A(H1N1)pdm09でオセルタミビル耐性株が1から4%にみられている。A(H3N2)およびB型では臨床的に問題となるような耐性ウイルスの出現はみられていない。一方、ラニナミビルとザナミビルにおいては、耐性ウイルスの流行は確認されていない。バロキサビルでは、感受性が低下するPA/I38X変異株の出現が観察されている。国立感染症研究所の報告ではPA/I38X変異株の検出率は、2018～19年シーズンA(H1N1)pdm09で2.3%、A(H3N2)で8.0%、2019～20年シーズンA(H1N1)pdm09で0.13%と報告されている。インフルエンザ研究班の成績では、治療前にPA/I38X変異株は検出されなかったが、治療後に変異株が検出されている。これらの変異ウイルスの流行の可能性について今後検討が必要である。

### 2. インフルエンザの検査法とその進歩について

小佐井 康介、柳原 克紀

長崎大学病院検査部

インフルエンザウイルス感染症の多くは自然に軽快するが、時に細菌性肺炎や脳症、基礎疾患の増悪などの合併症を引き起こす。抗インフルエンザ薬を適切に投与することにより有症状期間の短縮や下気道感染、入院の抑制などが期待できるため、また適切な伝播予防策を実施する上でも迅速で正確な診断が求められる。インフルエンザウイルスの検出には抗原検査や遺伝子検査、培養などの方法があるが、日常診療では主に抗原検査が用いられている。抗原検査は簡便で速やかに結果を得ることができるが、遺伝子検査と比べて一般に感度が低い。抗原検査の中には特殊な技術を用いて感度を高める工夫がなされているものもある。近年は遺伝子検査も進歩している。検体処理や検出過程が自動化され迅速、短時間でインフルエンザウイルス遺伝子を検出できるシステムが開発されている。これらのシステムにはインフルエンザウイルスのみを検出するものや他のウイルスを含めて複数の病原体を同時に検出できるものがある。

一方でインフルエンザシーズンに新型コロナウイルスの流行が重なった場合、臨床症状のみでの両者の鑑別が困難であることが予想される。またインフルエンザウイルスと新型コロナウイルスの混合感染も報告されている。地域に

おける流行状況なども考慮しつつ、それぞれの感染症に適切な治療や感染対策を行うためにどのように検査を実施していくべきかについても検討する必要があろう。

インフルエンザを正確に診断することで抗インフルエンザ薬の適正使用や不要な抗菌薬使用の抑制につながることが期待される。本講演では遺伝子検査などの進歩も含めてインフルエンザの診断法について概説し議論したい。

### 3. 抗インフルエンザ薬の処方をめぐる諸課題： Where have all the patients gone?

青木 洋介

佐賀大学医学部国際医療学講座臨床感染症学分野

新しい機能、目標、課業の確立を目指す一群の中で、主義主張の細部に異を唱える分派が形成されると、水平敵愾心 (horizontal hostility) が生まれ、本来の目標到達に遅滞をもたらすことが歴史的にも経験されている。この現象は、政治・経済領域のみでなく、教育や医療など、理想使命を担う職能集団においても認められる。欧米諸国に比較して十分とは言えなかった我が国の感染症診療の普及・整備を希求する状況においても、その理念本体=“大同”に比べると小異に過ぎない対極的な視点や主張が、過去20年にわたり、理念の実現に抑制的に作用した状況が無いとは言いきれない。インフルエンザウイルス感染症への抗ウイルス薬処方の贊否をめぐる論戦も、このような経緯を背景として、いわば患者不在の中で継続してきた感がある。ウイルス感染症に抗ウイルス薬を投与することは適正な診療行為である。風邪に抗菌薬を投与する慣習的医療行為とは異なる。低感受性ウイルス出現の懸念や self-limiting であることを理由に、受診した患者に抗ウイルス薬の処方を控えることは、患者視点からは conflict に相当する。専門家が有する情報や、培った視点・経験に相当する背景を有しない患者の不安や痛み（病悩）の理解に努めることは、医療政策の決定は専門家の主導によるべきであると考えるのと同じ程度に重要であり、医師個人の哲学を患者利益に優先して反映させるべきではない。また、メタ解析などの疫学的検証が不十分な状況で薬剤の位置づけを論断しようとすることは、SNS やマスマディア報道の、時に浅薄な興味の対象に薬剤を不用意に晒し、抗しがたい世論として不正確な薬剤評価が形成され得ることを専門家は認識しておくべきである。基礎的知見の延長線上に臨床が展開するように見えるが、臨床の場から振り返ると、基礎的知見との間には不連続性があることは珍しいことではない。

### 4. インフルエンザ治療においては継続的なウイルス変異サーバランスと antiflu stewardship の概念が重要である

三鶴 廣繁

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

COVID-19 時代の中で、インフルエンザと COVID-19 が

同時流行する可能性も懸念されているが、インフルエンザは COVID-19 よりも多くの患者数が予想される。現在のところ、COVID-19 をクリニック等の一般外来において抗ウイルス薬等で治療することは想定されていないので、一般外来における発熱患者診療の治療の主体はインフルエンザになる。2018 年にバロキサビル・マルボキシルが上市されたため、日本感染症学会では、抗インフルエンザ薬の適正な使用を目的として提言を行ってきた。2019/2020 シーズンではバロキサビルに対する PA 変異株の検出は少ないという事実、世界的に成人のハイリスク患者を含めてバロキサビルのデータが増加したという事実も認められている。抗インフルエンザ薬についてノイラミニダーゼ阻害薬は有熱期間の短縮や二次性細菌性感染症や合併症の減少につながることが知られていることに加えて、meta-analysis において入院期間の短縮に繋がることが報告された。12 歳以上のハイリスク患者を対象とした無作為比較試験では、バロキサビル投与群は罹病期間の短縮ならびに合併症の抑制がみられ、B 型インフルエンザではバロキサビル投与群はオセルタミビル群より臨床症状の改善が認められた。しかし、抗インフルエンザ薬は対象ならびに使用状況によってはウイルス変異、薬剤耐性の懸念がある。継続的なサーバランスも重要である。また、特に、1 歳から 5 歳の小児ではより NA 変異が認められ、ウイルス排出期間の延長が報告されていることも事実である。演者は、従来より antiflu stewardship も重要であると述べてきたが、この概念が今後ますます重要となると考えている。

### シンポジウム 5：遺伝子診断がもたらす新しい感染症診療—課題と展望—

#### 司会のことば

岡山 昭彦<sup>1</sup>, 長尾 美紀<sup>2</sup>

<sup>1</sup>宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野

<sup>2</sup>京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学

近年、感染症診療においても遺伝子検査が広く活用されるようになってきた。遺伝子検査は感度や特異性が高く、従来の培養や抗原・抗体反応を基本とする微生物検査よりも広い対象を検出することが可能であるというメリットがある。その一方で、費用対効果、労力対効果で課題が残り、ときに過剰診断が問題となる。

本セッションでは、3 名の先生方に遺伝子診断・検査について御講演いただく。太田賢治先生には、我々医療スタッフが診療現場でリアルタイムに行う POCT 遺伝子診断について、現状と今後の展開の可能性についてお話をいただく。宮崎博章先生には、保険収載されている 2 種類の多項目遺伝子パネルについて、自験例を含めてご紹介いただける予定である。また山本正樹先生には細菌感染症診断の強力なツールとなる 16S rRNA メタゲノム解析とその新たな応用についてご講演いただくことになっている。

3名の先生方に講演いただく遺伝子診断法はいずれも臨床において非常に有用な情報を提供できる検査となっており、種々問題を解決しながら、今後さらなる発展が期待される。本シンポジウムにご参加いただく先生方の参考としていただければ幸甚である。

## 1. POCT 遺伝子診断

太田 賢治<sup>1,2</sup>, 柳原 克紀<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院検査部

<sup>2</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

POCT (Point Of Care Testing) とは、小型分析器や迅速診断キットを用いて医療現場で行うリアルタイム検査である。被験者の傍らで医療従事者が行う検査であるため、迅速かつ適切な診療につながる。これまで、感染症診療におけるPOCTはイムノクロマトグラフィー法による抗原検査が代表的であり、診断に大いに寄与しているが、抗原検査は感度が高くないことや、ときに判定が困難であるなどの問題点がある。一方、PCR法を代表とする遺伝子検査は感度・特異度に優れるものの、複数の試薬や機械に加え、技能と経験を持った臨床検査技師が必要なため、一般的の医療機関への導入は困難なことが多く、迅速性や簡便性に欠けるとされてきた。近年、国内外で開発が進んでいるPOCTの感染症遺伝子検査装置は、遺伝子検査の精度の高さを維持したまま、小型機器で簡便かつ短時間に結果を得ることができるために、導入が比較的容易であり、外来診療においても活用が可能である。加えて、専用の試薬を用いることにより、複数の検査項目を測定することが可能であり、拡張性に優れる利点をもつ。実際に、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) を検出する試薬が海外では販売されており、今後の臨床応用が期待されている。本講演では代表的なPOCT遺伝子検査機器と、それらの測定可能な項目を紹介し、今後の可能性について考えたい。

## 2. 多項目遺伝子パネル

宮崎 博章

一般財団法人平成紫川会小倉記念病院感染管理部

自動多項目同時遺伝子検査が登場して、得られた情報から、迅速に適正な抗菌薬選択や感染症診断などが可能となり、革命的な変化をもたらし始めた。2020年8月現在、自動多項目同時遺伝子検査は、ビオメリュー・ジャパンが提供しているFilmArrayシステム（前者に制御PCを組み込んだFilmArray Torchシステム）と、日立ハイテックが提供しているVerigeneシステムが保険収載となっている。FilmArrayシステムは、血液培養パネル、呼吸器パネル、髄膜炎・脳炎パネルがある。血液培養パネルはグラム陽性菌24種類、グラム陰性菌酵母様真菌3種類を、呼吸器パネルはウイルス感染症17種類、細菌3種類、髄膜炎・脳炎パネルは細菌6種類、ウイルス7種類、酵母様真菌1種類の判定が可能である。一方、Verigeneシステム

は、血液培養のみで、グラム陽性菌とグラム陰性菌の2種類のパネルがあり、グラム染色を行う必要がある。グラム陽性菌パネル(BC-GP)は細菌12種類、薬剤耐性3因子、グラム陰性菌パネル(BC-GN)は細菌9種類、薬剤耐性6因子の判定が可能である。いずれも、前処理は簡単で、検体をセットすると数時間で判定が可能である。当院では2019年2月から、Verigeneシステムを導入して、血液培養陽性検体に対する運用を開始している。2019年2月から2020年5月まで403例(BC-GPパネル195例、BC-GNパネル218例:10例が重複)に検査を行っている。迅速な菌種同定と耐性因子mecA(黄色ブドウ球菌と表在性ブドウ球菌のみ)とCTX-Mの検出が可能となり、血液培養陽性となれば、3時間前後には、臨床現場に適正な抗菌薬の提示を行っている。しかし、どのような症例にVerigeneシステムを用いるか、臨床現場にどのように検査結果を返信するなど、多くの課題がある。今回、当院のVerigeneシステムの運用の状況を提示して、今後の対応について検討したい。

## 3. 16S rRNA メタゲノム解析

山本 正樹

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

2000年代半ばに次世代シーケンサーが登場し、DNAシーケンス技術が進歩するとともに、この10年程度でメタゲノム解析も急速な発展を見せている。難培養性微生物として知られるように、分離培養できる細菌には限りがあることから、メタゲノム解析を用いた菌叢解析や病原微生物の解析が、従来の細菌検出方法を補完する手法として注目されており、その解析対象はヒトの腸内細菌叢から、土壤など環境中の細菌叢に至るまで多岐にわたる。メタゲノム解析には、16S rRNAがすべての細菌の保有する遺伝子配列であるというコンセプトのもと、同遺伝子の一部(V3-V4領域など)を增幅しシーケンスする16S rRNAメタゲノム解析と、サンプル中のすべての微生物の遺伝子をシーケンスするショットガンメタゲノム解析がある。16S rRNAメタゲノム解析とショットガンメタゲノム解析を比較すると、解析コストが安いことや解析の簡便さが16S rRNAメタゲノム解析のメリットとなる。その反面、16S rRNA遺伝子に限った解析であることから、細菌叢内にどういった遺伝子が存在しているか(機能組成)については解析できない。また、遺伝子の抽出の難しい細菌や、それぞれの細菌の保有する16S rRNA遺伝子のコピー数の違い、16S rRNA遺伝子を増幅する際に用いるプライマー領域の変異などが解析に影響を及ぼす。16S rRNAメタゲノム解析を用いた腸内細菌叢の研究が進むにつれて、腸内細菌叢が変化することによる予後への影響や、生体肝移植術後の急性拒絶への関与が明らかになってきた。これらの知見が、プロバイオティクスといった腸内環境を改善するための治療に応用される可能性がある。また、従来の方法で

は検出が困難な病原細菌が同定できる可能性があるなど、感染症診療面での期待も非常に大きい。

## シンポジウム 6：抗体医薬やリポソーム製剤を用いた感染制御戦略

### 司会のことば

松村 拓大<sup>1</sup>, 宮崎 義継<sup>2</sup>

<sup>1</sup>金沢大学医薬保健研究域医学系細菌学分野

<sup>2</sup>国立感染症研究所真菌部・ハンセン病研究センター

血清療法・ワクチンの開発や抗生物質の発見、衛生環境の向上により多くの感染症がこれまでに克服してきた。一方で、高病原性鳥インフルエンザやCOVID-19等の新興感染症、結核やマラリア等の再興感染症、そして多剤耐性菌が現在も世界規模で蔓延しており、人類に対して未だ脅威を与え続けている。これらの感染症に対抗するためには、抗菌薬やワクチンに代わる効果的な感染症制御法の開発やこれまでの治療法のアップデートが必要である。

抗体製剤は標的分子への高い特異性および安全性を持ち、種々の標的分子へ対応できる多様性もあり、基盤技術の向上と共に様々な疾患に適用されている。また近年、多種多様な化合物ライブラリーが構築され、莫大な候補分子の中から目的に合った低分子化合物のスクリーニングが可能になり、インシリコ技術との組み合わせによりそれらの低分子化合物を効果的に疾患治療へ利用することができるようになってきた。さらにそれらの薬剤候補にすぐれた体内動態および高い安全性を付与する技術も進化している。

本シンポジウムでは、これらの技術を主に細菌感染症を制御するために応用した新たな戦略についてご講演いただく。具体的には、1) 抗毒素血清製剤の副作用や生産性の問題を克服したヒト型モノクローナル製剤の開発と実用化、2) 病原性分子基盤解析より導き出された特定の菌種にのみ増殖阻害活性を持つ創薬候補低分子化合物、3) *C. perfringens* 敗血症患者に対する抗毒素投与事例および感染症における血清療法、4) リポソームを応用した新しい感染症制御法の開発、といった基礎研究から臨床事例まで多岐にわたる内容である。それぞれの戦略的重要性、将来性および問題点について議論したい。本シンポジウムが感染症制御に向けた新たな手法開発の一助になることを期待する。

### 1. 感染制御における抗体医薬の現状と未来

阿戸 学<sup>1</sup>, 松村 隆之<sup>2</sup>

<sup>1</sup>国立感染症研究所ハンセン病研究センター感染制御部

<sup>2</sup>国立感染症研究所免疫部

動物へのトキソイドの免疫によって得られる抗毒素血清製剤は、世界で最初の効果的な感染症治療薬であった。しかし、異種動物の血清をヒトに投与することにより、血清病やアナフィラキシーの発生という問題があり、その使用には一定のリスクが存在する。また、動物を免疫し抗毒素

を調製するためには多大なコストを要し、その都度、異なる動物個体を使うため安定した生産は容易でない。近年、ヒトモノクローナル抗体のハイスクループットな作出を可能にする様々なプラットフォームが開発され、悪性腫瘍、自己免疫疾患等でその有効性が明らかにされてきた。感染症領域においても、エボラ出血熱や新型コロナ感染症等の新興感染症を中心に、治療用モノクローナル抗体の臨床現場での実用化が精力的に検討されている。本発表では、感染症領域における、モノクローナル抗体開発と実用化の現状を紹介する。それとともに、細菌毒素に対する抗毒素製剤をより安全でかつ安定供給が可能な、細胞培養によるヒト型モノクローナル抗体への置き換えにより、細菌毒素または動物毒による疾患への対策に貢献する我々の取り組みについて提示し、抗体治療の利点と問題点、及び将来の展開について議論を深めたい。

### 2. 分子間相互作用阻害に基づく菌種特異的な増殖阻害剤の開発

中川 一路

京都大学大学院医学研究科

細菌は、進化の過程で多様な遺伝子を獲得することで、自身のニッヂでの競争排除を有利に進めるために独自に進化している。本研究では、ゲノム情報から菌種特異的に存在し、そのゲノム情報から菌種特異的に存在する機能遺伝子を用いて、物理化学的なタンパク質の解析からその特性に応じて機能阻害を行う分子を選択して、病原性発揮を阻止しうる菌種特異的な機能阻害剤、あるいは菌の増殖そのものを阻害するような機能分子を創薬の候補分子としてスクリーニングすることを目的とした。A群レンサ球菌が菌体の生育や病原性発揮に必要な鉄の獲得系として、ヘモグロビンからヘム鉄を獲得するShr/Shp系の遺伝子群を持ち、既知の細菌の中でもA群レンサ球菌(*Streptococcus pyogenes*)およびそのごく近縁種である*S. dysgalactiae*のみで保存されている。そこで、Shrのヘモグロビン結合領域であるNTD領域を対象として、SPRおよびICTを用いた結合評価系を作成し、低分子化合物のスクリーニングを行った。その中から、濃度依存的に結合阻害活性を示す候補低分子化合物候補を取得した。さらに、その候補を基本骨格とした誘導体を用いて、A群レンサ球菌の増殖阻害活性を指標にスクリーニングを行い、*in vitro*での増殖阻害試験で最終的に菌の増殖をほぼ完全に抑制する化合物を得ることができた。この化合物は、同じレンサ球菌のごく一部の種以外は、グラム陽性菌・陰性菌には全く増殖阻害活性を示さず、さらにマウス皮膚感染における膿瘍形成モデルではこの化合物の局所投与により、A群レンサ球菌感染による膿瘍はほぼ消失した。今回の研究の結果は、これまでの抗菌剤とは異なり特定の細菌種にのみ存在する機能分子に着目し、その機能を阻害することで、「特定の菌種にのみ増殖阻害活性を持つ阻害剤」の開発が可能であ

ることを示している。

### 3. 血清療法による感染症治療例の紹介

一二三 亨

聖路加国際病院救急部

近年, *Clostridium* 属による四肢にガスを伴った筋肉の壊死を伴う古典的ないわゆるガス壊疽の頻度は低下した。その一方で、非 *Clostridium* 属によるガス壊疽の頻度は高齢化や糖尿病などの併存症との関連で増加している。そのため、主に *Clostridium perfringens* (*C. perfringens* Type A, *Clostridium septicum*, and *Clostridium oedematiens*) に対して製造されたガス壊疽抗毒素のガス壊疽に対する使用の頻度は低下している。古典的ガス壊疽とは異なり、内因性の *C. perfringens* による肝膿瘍などの敗血症が増加している。これは *C. perfringens* による  $\alpha$  毒素によって血管内溶血と重症貧血、DIC、多臓器不全を急速に呈して死に至る。Van Bunderen らはこの *C. perfringens* 敗血症による血管内溶血を来て数時間で死に至る症例を集積して報告し、その死亡率は 80% を超えると報告している。抗菌薬投与と感染巣のドレナージは治療の大原則ではあるが、それに加えて *C. perfringens* に対するガス壊疽抗毒素の投与がその病態から検討され始めている。我々は動物モデルを確立した上でその効果を証明した。さらに、世界で初めて *C. perfringens* 敗血症患者に対してガス壊疽抗毒素を投与し、良好な経過の経験を得たのでその詳細を報告するとともに、様々な感染症に対する血清療法について紹介する。

### 4. リポソーム製剤を用いた感染制御戦略

小田 真隆

京都薬科大学薬学部微生物・感染制御学分野

ウエルシュ菌による敗血症は短時間で重篤化し、高度溶血、低酸素血症、ショック状態、多臓器不全などの症状が現れる。これらの主な原因是、本菌が産生する  $\alpha$  毒素である。本菌による敗血症に対する治療としてペニシリンの大量投与などが行われておらず、一定の治療効果は得られているが、毒素の除去を目的とする薬物は無く、重症化するケースが多い。また、ウエルシュ菌によるガス壊疽の治療薬として使用されるガス壊疽抗毒素は国家備蓄品であり、全国 9カ所のみで保管されているため、迅速な治療が求められる状況下では、使用が困難である。一方、リン脂質を主体とするリポソームは、1960 年代より多くの研究がなされ、特にドラッグデリバリーシステム技術では多くの成果が見出されているが、感染症への応用に関する報告は、極めて少ない。我々は、ウエルシュ菌  $\alpha$  毒素の研究を進める中で本毒素がガングリオシド GM1 やリン脂質リポソームに結合することを見出した。そこで我々は、 $\alpha$  毒素の血液中からの排除を目的とした毒素血症モデルマウスに対するガングリオシド GM1 含有リポソームの効果について解析した。その結果、独自開発した GM1 含有リポソームは、*in vitro*、および *in vivo* において  $\alpha$  毒素による毒性を減弱させ、本毒素によるマウス致死を約 80% 抑制することが判明した。リポソームは、様々な細菌や細菌毒素と結合することから、抗菌薬治療が 1 時間遅れると約 7% 致死率が上昇すると言われ、緊急性が求められる様々な敗血症治療に応用できないか解析を進めている。本シンポジウムでは、我々の研究成果を紹介するとともに、敗血症や毒素血症におけるリポソームの応用研究に関して議論したい。

ムは、*in vitro*、および *in vivo* において  $\alpha$  毒素による毒性を減弱させ、本毒素によるマウス致死を約 80% 抑制することが判明した。リポソームは、様々な細菌や細菌毒素と結合することから、抗菌薬治療が 1 時間遅れると約 7% 致死率が上昇すると言われ、緊急性が求められる様々な敗血症治療に応用できないか解析を進めている。本シンポジウムでは、我々の研究成果を紹介するとともに、敗血症や毒素血症におけるリポソームの応用研究に関して議論したい。

### シンポジウム 7：多剤耐性菌によるアウトブレイク対応～複数の事例から～

司会のことば

竹末 芳生<sup>1</sup>、矢野 邦夫<sup>2</sup>

<sup>1</sup>兵庫医科大学感染制御学

<sup>2</sup>浜松医療センター感染症内科

今回のシンポジウムで発表のあるパンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)、多剤耐性アシネットバクター (MDRA) は 1 例検出されただけでも、アウトブレイクとして対応していくことが必要とされている。しかし実際の対策を講じる上で、1 例検出されたときの対策と 2 例連続など院内伝播が認められたときの対策は別個の取り決めが必要である。感染伝播ソースに対するマネジメントとして、保菌者対策と環境汚染対策の両者を同時に実行する必要があるが、多剤耐性菌の種類によりその重心が異なってくる。VRE や CRE は腸管内常在細菌のため、どちらかといえば便を中心とする保菌者対策に重心がシフトてくるが、1 例出たときの病棟での監視培養の範囲に迷うことが多い。CRE では環境汚染としてシンク排管がソースとなっているとの報告もある。MDRA は乾燥に強いブドウ糖非発酵性グラム陰性菌として知られており、ほこりなどの環境汚染対策に重きがおかれる。VRE、CRE、MDRA いずれも、いったんアウトブレイクがおきると、監視培養などで意外に広い範囲に広がっており、そのコントロールが長期化することも稀ではない。

今回のシンポジウムでは多剤耐性菌アウトブレイクを経験もしくは外部支援した 4 施設からの発表であるが、アウトブレイクに対する初動に遅れがなかったか、またアウトブレイク察知後の対策にどのような問題があったのかを報告いただき、情報を共有したいと考える。

#### 1. CRE の役

後藤 憲志、坂本 透、三宅 淳、三浦 美穂、渡邊 浩  
久留米大学医学部感染制御学講座

2019 年に WHO が提示した Ten threats to global health 2019 にも antimicrobial resistance が含まれたように、世界中で薬剤耐性菌の拡大が問題となっている。中でも carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)、多剤耐性アシネットバクター、多剤耐性緑膿菌はグラム陰性菌

感染症において大きな問題である。2016年に当院の高度救命救急センターで初めてCREのアウトブレイクを経験し、今年小児病棟集中治療室においてCREのアウトブレイクを経験した。成人と小児の集中治療を行う場所でのCREによるアウトブレイクのマネジメントで一部管理が異なるところがあり、対応に苦慮した。実際のアウトブレイク収束までの経過を提示し、問題点を共有したい。

## 2. 地域で取り組むVREアウトブレイクへの対応

中川祐子<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>北九州市立八幡病院感染対策研修センター

<sup>2</sup>KRICT（北九州地域感染制御チーム）

パンコマイシン耐性腸球菌（以下、VREとする）は、健常者では通常無症状であるが、術後患者や易感染性患者では感染症を引き起こすことがある。無症状の保菌者から、気づかぬうちに他患者の多くに感染させることがあるため、日ごろからの感染対策が重要となる。北九州ではVREの地域的な流行を経験した。この流行では単一の菌株が拡散していたことから、患者が病院間や施設間で入退院を繰り返すことで、地域全体に感染が広がったと考えられた。そこで私たちKRICKは、施設ごとの取り組みではなく、地域ぐるみの取り組みが必要と考え、各施設での感染対策の情報共有、施設ラウンドを積極的に行なった。施設内のVREアウトブレイクの大きな要因として挙げられたのが、不適切なオムツ交換であった。入院患者のオムツ交換を一斉に行なう療養型施設や介護施設は多く、一患者ごとの手袋の交換、手洗いが十分にできていない現状がみられた。施設ラウンドや研修会を通して、オムツ交換の直接指導や冊子の作成を行なった。その他、VRE対策についての提言や新たなスクリーニング方法を発信し、地域の協力を促した。現在では、VREの散発例はあるものの、アウトブレイクに至る事例はほとんどない。本講演では、地域で取り組んできたVRE感染対策について報告する。

## 3. 多剤耐性アシネットバクターによるアウトブレイクへの対応

戸川温<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科学

<sup>2</sup>福岡大学病院感染制御部

当院では、これまでに33例のMDRA感染事例が認められ、そのうち約3/4は救命救急センターで見いだされた。2008年から2009年にかけて、救命救急センターを中心に39例の多剤耐性アシネットバクター(MDRA)によるアウトブレイクが発生した。院内感染対策の改善や病棟閉鎖により、アウトブレイクを終息させることができた。この事例では、韓国からのMDRA保菌者の転院をきっかけにアウトブレイクが発生した。このアウトブレイク後、目立ったアウトブレイクは発生していないが、2017年から今年にかけて散発的な保菌事例が見いだされた。このうち、2019

年にはインドからの転院患者受け入れ後にNDM産生K. pneumoniaeとMDRAの保菌が判明し、徹底的な感染対策、環境消毒を行なった。しかし、当該患者退院後に再度MDRA保菌事例が判明した。この2症例に直接の接点はなく、院内の環境を介した感染伝播が考えられたが、環境培養でMDRAは検出されず、これらの症例間の関連は不明だった。この点を明らかにするために、これら2症例から分離されたMDRA株の全ゲノム遺伝子解析を行なった。本講演では、この遺伝子解析結果を含め、ICUにおけるMDRA感染対策について考察する。

## 4. 多剤耐性アシネットバクターアウトブレイク事例に対する外部支援の実際

田代将人<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

<sup>2</sup>長崎大学病院感染制御教育センター

長崎大学病院感染制御教育センターは2007年に設立した長崎感染制御ネットワークを通じて、長崎県内の医療機関と連携を図りながら、地域における院内感染対策の向上やその底上げのため、活動を行なってきた。その活動内容は、普段の電話やメールを介した相談、実際に施設を訪問するサイトビギット、感染対策担当者養成講座の実施といった3つが柱となっている。今回、我々は長崎県内で発生した多剤耐性アシネットバクター(MDRA)アウトブレイク事例の外部支援を実施したため、その経験を報告する。本事例のIndex caseは海外のMDRA蔓延国からの転院症例で、最初のMDRAは海外からの持ち込み株であった。Index caseは長期入院となっていたが、厳重な感染対策により伝播は顕在化していなかった。しかし初回検出の約3カ月後にIndex caseおよび同病棟の他患者数名に立て続けにMDRAが検出され、MDRAの伝播が顕在化した。この時点で当該施設の感染対策担当者より我々に電話およびメールでの相談があり、実際の現場を見ながらの対応が必須だと判断し、サイトビギットへ赴いた。サイトビギットには医師3名、看護師1名、薬剤師1名、検査技師1名の計6名で訪問し、最初に状況確認のディスカッション、現場のラウンド、今後の方針に関するディスカッションを実施した。訪問終了後、速やかに感染対策サイトビギットレポートを作成し、翌日にサイトビギットの内容や解析結果、提言内容などをまとめたレポートを渡した。しかし、その後も断続的にMDRA陽性症例を認め、約5カ月間に計18回の施設訪問をし、支援施設の全体会議への参加、ディスカッション、ラウンド、感染対策教育資材作成支援などを行なった。MDRAアウトブレイクへの外部支援は長期にわたる現場支援が必要となる場合があり、さらに標準予防策の徹底といった感染対策の底上げを図るためにスタッフ指導支援など多岐にわたる支援が求められる。

## シンポジウム8：マイクロバイオーム研究の最前線

### 司会のことば

大原 直也<sup>1</sup>, 桑原 知巳<sup>2</sup>

<sup>1</sup>岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔微生物学分野

<sup>2</sup>香川大学医学部分子微生物学講座

ヒトの生命は60兆個にも及ぶ細胞が織りなす代謝ネットワークの総和により維持されている。これらは閉鎖した系ではなく、外的環境と密接に相互作用する。宿主の生理機能と密接な関連性を持つ外的要因として常在微生物叢（マイクロバイオーム）に大きな関心が寄せられている。ヒトの生命活動におけるマイクロバイオームの重要性は従来から認識されていたが、構成菌種の複雑さ、培養不能菌の存在や個人差ゆえに全体像を把握することが技術的に困難であった。近年の次世代シーケンサーの普及はマイクロバイオームの菌種組成の把握を容易にし、多数の個体間での比較を可能にした。その結果、2010年以降、人種間や生活習慣の違いによるマイクロバイオームの相違に関する報告が激増した。現在、我々はヒトマイクロバイオームを俯瞰する地図を容易に入手できるのである。このような大きな技術革新を背景に、マイクロバイオームの破綻（dysbiosis）を様々な疾患の要因として捉える研究が活発に行われるようになってきた。しかしながら、健常者と患者間での単純なマイクロバイオーム組成の比較では、その変化が疾患の要因であるのか、疾患による二次的なものであるのかを区別することは不可能である。病因としてのマイクロバイオームの役割を明らかにするためには、バイオインフォマティクスと明確な実験モデルでの検証を融合し、様々な角度から解析していく必要がある。これから10年は、マイクロバイオームと疾患に関する研究の国際競争が激化するであろう。国際的に感染症研究をリードするわが国が、マイクロバイオーム研究で後塵を拝する訳にはいかない。

本シンポジウムでは、ヒトマイクロバイオーム研究の最先端を走る4人の先生に腸管内や口腔内のマイクロバイオームに関する最新の研究成果についてのご講演をお願いした。腸管病原細菌の病原性に対する腸内マイクロバイオームの役割や感染症治療へのマイクロバイオームの応用など、いずれも感染症を専門とする先生方にも大いに興味を持っていただける内容ばかりである。本シンポジウムが今後のマイクロバイオーム研究の方向性を議論する場となれば幸いである。

### 1. 腸内細菌叢による感染防御機構～基礎研究から臨床応用まで～

坂本 啓, 柳原 克紀

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野

腸内細菌叢が果たす役割は多岐にわたる。その中でも特に重要なものの一つが、細菌感染に対する防御作用である。

この作用については100年以上前に既に知られていたが、そのメカニズムについては、近年ようやく詳しい解析が進みつつある。最近の研究から腸内細菌叢は、特に消化管における細菌感染に抵抗するために必要不可欠な存在であることが明らかになった。本演題では、腸内細菌叢がどのように宿主を病原性の細菌感染から守るのかを、病原性大腸菌のモデル（*Citrobacter rodentium* 経口感染モデル）とサルモネラ感染のモデル（*Salmonella typhimurium* 経口感染モデル）を使った一連の研究により解説する。これらのモデルは、アジア・アフリカ地域で特に小児を中心に猛威を振るう細菌性腸炎、あるいは先進諸国でも問題となっている大腸菌やサルモネラの食中毒の病態をよく反映しており、腸内細菌を利用したこれらの疾患の治療の可能性についても考察する。また、腸内細菌叢を利用した感染症の治療は既に臨床で実用化されたものや臨床試験中のものもあり、腸内細菌叢の実臨床応用についての現状も併せて紹介する。

### 2. 腸内細菌叢の乱れと宿主応答

萩原 真生<sup>1,2</sup>, 山岸 由佳<sup>2</sup>, 三鶴 廣繁<sup>2</sup>

<sup>1</sup>愛知医科大学分子疫学・疾病制御学寄附講座

<sup>2</sup>愛知医科大学病院感染症科

抗菌薬の投与によって腸内細菌叢の乱れ（dysbiosis）が生じることがこれまでに多数報告されている。我々は抗菌薬の投与によって、マウスの腸内細菌叢が変化するだけでなく、腸管の炎症反応や粘膜上皮の損傷がもたらされることを認めた。しかし、プロバイオティクスである *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 (CBM 588) を併用投与することによって、大腸組織に存在する Th17 細胞の分化促進を介し、腸管粘膜の保護効果を示した<sup>1)</sup>。さらに、CBM 588 は腸内細菌叢の調整を介して、短鎖脂肪酸である酪酸の産生効率を上昇させ、腸管粘膜の保護効果をもたらすことや、腸内細菌叢—宿主の脂質代謝能の変化を介して、抗炎症効果をもたらすことを明らかにした。さらに、*Clostridium difficile* (CD) 感染モデルマウスを用いた研究では、抗 CD 薬 (Fidaxomicin) の単剤投与は、腸内細菌叢の変化を介して、短鎖脂肪酸であるコハク酸の糞便中含量が上昇し、CD の増殖を促進するだけでなく、大腸組織において炎症性サイトカインの産生を誘導することが示唆された。しかし、CBM 588 を併用投与すると、糞便中のコハク酸含量は低下し、同時に組織中の炎症性サイトカインの低下を認めた。

また、CBM 588 によって、大腸の腸管基底膜の IL-17A 産生 CD4+ 細胞の増加を介し、Immunoglobulin (Ig) A を産生する形質細胞の分化が促進されることが明らかになった。以上のことから、様々な要因によって影響を受ける腸内細菌叢は宿主腸管の炎症や感染症の惹起に密接に関与することが示唆され、プロバイオティクスなどによって、これらの dysbiosis を起因とする疾患の、予防や増悪の回避につながることが示唆された。

### 3. 口腔マイクロバイオーム解析に基づく健康評価

山下 喜久

九州大学大学院歯学研究院口腔予防医学分野

口腔には700種を超す細菌が生息している。従来の歯科医学では、これら膨大な数の細菌種の中から歯科の2大疾患である齲歯（虫歯）や歯周病の病原性細菌を見つけ出すことが注目されてきた。100年を超すその研究成果に基づき、ミュータンス連鎖球菌や *Porphyromonas gingivalis*, *Tannellera forsythia*, *Treponema denticola*などのレッドコンプレックスといった特定の細菌種が齲歯や歯周病の病原性細菌として着目されるようになったが、これらの細菌種の有無あるいは多寡だけでこれらの歯科疾患の病因論を十分に説明することはできない。このことが、2大歯科疾患が細菌性疾病であるにも拘わらず、予防や診断の方法論が未だに確立できていない理由の一つであり、その確立に向けてはこれらの細菌種を取り巻く口腔マイクロバイオームの全体像をまずは捉えて、口腔の健康との関わりを明らかにする必要がある。本講演では、口腔マイクロバイオームの全体像を解析することが、口腔あるいは全身の健康の評価にどのように繋がるのかについてお話ししたい。

### 4. マイクロバイオームと救急領域病態

清水 健太郎

大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター

腸管は、手術侵襲、肺炎などの感染症による多大な影響をうけ、“the motor of critical illness”として多臓器不全の進行の侵襲の源として重症化の中心的な役割を果たすと考えられている。我々は、感染症や外傷などの重症病態では腸内細菌叢は受傷後早期より急激に変化し、腸内細菌の代表的な代謝産物である便中の短鎖脂肪酸（酢酸、プロピオン酸、酪酸）が著しく減少し、便中のpHも上昇することを報告してきた。健常細菌叢の大部分を占める総偏性嫌気性菌数の低下は菌血症の発生や生命予後とも相関するが、カルバペネム系などの広域抗菌薬は腸内細菌叢により大きな影響を及ぼすことから、適切な抗菌薬使用は腸内細菌叢維持の観点からも重要と考えている。

腸内細菌叢を維持する栄養療法として、生体に有用な菌であるプロバイオティクスに加えて、その増殖因子であるプレバイオティクスを併用するシンバイオティクス療法は、腸内細菌叢を維持することによって免疫能を強化し、侵襲外科術後や重症患者の人工呼吸器関連肺炎、外傷の感染合併症等の予防効果が報告されている。

臨床的な腸内細菌叢のモニターには、ベッドサイドで便グラム染色を用いて、健常パターン、単純化パターン、消失パターン、白血球貪食像とを分類することが病勢の把握だけでなく、抗菌薬、栄養療法の選択に有用と考えている。

実際に、数L/日以上の大量下痢症例にもグラム染色を基に排便管理を行っている。

また、腸内細菌叢を制御する新たな治療として水素水を考慮している。水素は、抗酸化作用、抗炎症作用等があるが、マウスの腹膜炎モデルに対して水素水を投与したところ、腸管内の大腸菌の24時間以内の急激な増加を抑え生存率が改善することを報告した。本発表では、重症病態における腸内細菌叢と生体応答および腸管内治療の選択について述べる。

### シンポジウム9：AMR 対策の地域連携

#### 司会のことば

飯沼 由嗣<sup>1</sup>, 田辺 正樹<sup>2</sup>

<sup>1</sup>金沢医科大学臨床感染症学

<sup>2</sup>三重県医療保健部

薬剤耐性菌は、病病連携や病診連携の中で、地域に拡散するリスクがあり、一施設の取り組みとともに地域全体での活動の活性化が重要である。感染対策防止加算および地域連携加算、抗菌薬適正使用支援加算は、施設間連携の枠組みの中で、地域でのAMR対策を含めた院内感染対策推進の取り組みであり、連携に加わる施設における対策は充実してきている。一方で、連携に加わっていない病院やクリニックあるいは高齢者施設などにおけるAMR対策については、さらに広く医療機関を連携するネットワークの構築が必要と考えられる。その活動の中核となるのは、地域の中核病院において感染対策を担当しているICTメンバーであり、研究会や講習会などを通じた啓発活動はすでに多くの地域で行われていることと考える。しかしながら、より実効性のある地域での活動の推進のためには、組織としてのネットワークの構築が必要と考えられる。この場合のネットワークのメンバーとしては、先に述べた病院のICTメンバーの他に、医師会との連携は必要となり、さらに予算や情報発信などにおいて行政の協力も欠かせない。本セッションでは、先進的な地域連携の取り組みを行っている広島県、静岡県、和歌山県からそれぞれご報告いただく。また、我が国の現状と将来構想について、AMR臨床レファレンスセンター具先生よりご報告いただく。本セッションがAMR対策の地域連携推進の一助となれば幸いである。

#### 1. AMR 対策の地域連携—広島県の取り組み

大毛 宏喜

広島大学病院感染症科

感染防止対策加算を算定していない比較的小規模な医療機関や、高齢者施設では薬剤耐性菌の拡がりが報告されている。そのような施設への支援調査の結果、感染対策の専門家がない、細菌検査が外部委託のため検査が積極的に行われていない、職員教育が行き届かない、感染対策に割

ける財源が乏しい、などの要因があることが明らかになった。そこで広島県では地区ごとに「地域感染対策支援チーム（地域ICT）」を置き、必要に応じて感染対策チームを派遣する仕組みを構築した。地域ICTはおもに感染症指定医療機関など各地区の中核医療機関を中心に組織され、平時から大学病院を中心とした人材育成により活動の標準化を図る。人材育成については広島県の協力を得てNPO法人を立ち上げ、県の委託事業・補助金事業の形で研修会を開催している。その他比較的小規模な医療機関や高齢者施設を対象とした研究会を開催することで、意思疎通を図るとともに、有事に相談できる体制を整えている。派遣要請は地区の医師会もしくは県医師会を通じて行い、地域ICTは支援の報告書を医師会に提出する。分離された耐性菌は広島大学病院内に設置した院内感染症プロジェクト研究センターに集め解析を行う、といった取り組みを行っている。今後の耐性菌対策は、中核医療機関と医師会との地域レベルでの連携が不可欠と考えている。

## 2. AMR 対策の地域連携～静岡県の取り組み～

倉井 華子

静岡県立静岡がんセンター

静岡県は有志によるチームと行政組織としてのAMR部会の2つによって成り立っている。有志の活動というフットワークの軽さとスピード感、行政としての情報発信能力や継続性、他分野との共同を両輪にもつ。

2017年3月に静岡県内の有志のメンバーで静岡薬剤耐性菌制御チーム—Antibiotic Awareness, Shizuoka (AAS)—を立ち上げた。感染症専門医、開業医、薬剤師、細菌検査技師、県の健康福祉部疾病対策課の12名で構成した。医師会啓発活動、市民啓発活動、抗菌薬使用量/県内の検出菌の感受性率サーベイランスとフィードバック、感染対策支援ネットワークの強化を軸とする方針で活動を始めた。医師会との勉強会や市民啓発活動、外来での抗菌薬適正使用手引きの作成などの実績を持つ。

ただ有志の活動の限界も見えてきた。情報発信や多くの組織を巻き込んだネットワークを確実するために、行政組織としてもAMR部会を設置することに成功した。静岡県健康福祉部と検討を重ね、2018年2月に静岡県発生動向調査委員会の下に、薬剤耐性(AMR)対策部会が設置された。私を含む県内感染症内科医師、静岡県医師会、静岡県環境衛生科学研究所、静岡県薬剤師会代表、静岡県病院薬剤師会などのメンバーで構成されている。AMR対策部会の役割は、AASが作成した情報発信ツールを承認し、行政ホームページに公開すること、耐性菌を含む開業医や中小規模医療機関で対応困難な感染症に対する相談対応などが含まれている。

そしてこれらの活動は今新型コロナウイルス感染症対策にも広がっている。感染症/救急/小児科、DMATチーム、県庁、保健所、病院、行政など様々な分野と連携し地域の

対策を進めることにつながった。感染症分野での連携は一疾患にとどまらない。日常から多くの職種や団体のネットワークを築いておくことがすべての感染症対策につながると実感している。

## 3. AMR 対策の地域連携～和歌山県の取り組み～費用と時間をかけずに構築する情報共有化ネットワーク

久保 健児<sup>1,2</sup>、小林 謙一郎<sup>1</sup>、水野 真介<sup>1</sup>、

大津 聰子<sup>1</sup>、古宮 伸洋<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本赤十字社和歌山医療センター感染症内科部・救急科部

<sup>2</sup>和歌山感染危機管理支援ネットワーク(WaICCS)事務局

【背景】和歌山県では、西北端から東南端まで100km以上ある中で、感染症内科設置医療機関は和歌山市内の1カ所のみで、医療と行政の各職種に散在する感染症の担当者・専門家が一堂に介することがなかった。

【目的】費用と時間をかけずに、県内の各職種団体・保健所長会等での情報を迅速に共有し感染症危機管理に即応できるネットワーク構築を目的として、WaICCS(和歌山感染危機管理支援ネットワーク)を立ち上げた。

【活動】2018年度、医療・行政の感染担当者が自由に参加できる会員限定メーリングリストを設立し、各保健所圏域や感染防止対策加算医療機関、診療所・薬局と感染症専門医療機関との情報交流を開始した。ネットワーク内では垣根を越えた意見交換を特徴として、年1回の総会、和歌山県が導入した遠隔テレビ会議システムを利用した1~2カ月に1回のテレビ会議、医師会等への講演会を実施してきた。ホームページでは、相談サービスの提供、県内の既存の専門家の取り組みの収集、感染症診療ガイドラインリスト作成、J-SIPHE利用支援、日本の薬剤耐性(AMR)対策に関する最新の情報の集約提供を行った。

2019年度は、これまでの取り組みについて第3回薬剤耐性(AMR)対策普及啓発活動表彰に応募し、具体的活動について新たに計画中であった。2020年1月、日本で新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の第1例が確認されたことを受け、同月中に本センターで医療・行政合同のCOVID-19勉強会を開催しWaICCSで共有した。2月13日にCOVID-19県内第1例(当時国内で報告がほとんどなかった院内感染例)が明らかとなって以降は、WaICCSのAMR活動は停滞を余儀なくされた。その後、2020年8月現在、COVID-19診療に関連した抗菌薬適正使用の現状について、ネットワーク内の予備的な調査を開始しておりこの結果も含めてWaICCSの活動についてご報告する。

## 4. AMR 対策の地域連携～日本の現状と今後～

具 芳明

国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセ

ンター

AMR 対策は一医療機関で完結するものではなく、患者の動きを意識した地域連携が重要である。薬剤耐性(AMR)対策アクションプランに基づいた取り組みによって地域連携を進めるために必要なリソースがしだいに整ってきた。

AMR 対策の基本となるのは薬剤耐性菌と抗菌薬使用量のサーベイランスである。薬剤耐性菌は厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) の検査部門がベンチマークとなっている。その公開情報 (<https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa.html>) では層別化されたデータが掲載されるなど充実が進んでいる。抗菌薬使用量のデータは AMR 臨床リファレンスセンターが集計している (<http://amrcrc.ncgm.go.jp/surveillance/index.html>)。薬剤耐性 (AMR) ワンヘルスプラットフォーム (<https://amronehealth-platform.ncgm.go.jp/>) には様々なデータが集約されており、都道府県単位での比較が可能となっている。

より小さな範囲の連携に活かせるのが感染対策連携共通プラットフォーム (J-SIPHE) である (<https://j-siphe.ncgm.go.jp/>)。これは病院単位で参加し、加算の連携やその他のグループでデータを比較できる仕組みとなっている。また、感染予防策に関する情報を同じ基準で比較することも可能である。これを活用することで、都道府県より小さな単位でのデータ共有と比較がしやすくなった。

連携はデータの共有とコミュニケーションから始まる。地域の関係者がこれらに限らず様々なリソースを活用して課題を抽出し改善を図っていくことで、地域全体の AMR 対策を底上げすることが可能となる。そしてそれは AMR 対策にとどまらない感染対策の連携につながると期待される。2021 年度以降には新たなアクションプランが策定される計画となっており、地域連携の推進はひきつづき重要な位置づけになると思われる。まずはできるところから始め、連携の輪を広げていくことが期待される。

## シンポジウム 10：地域包括ケア時代の HIV 感染症

### 司会のことば

泉川 公一<sup>1</sup>, 古西 満<sup>2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野

<sup>2</sup>奈良県立医科大学健康管理センター

HIV 感染症は、診断、治療、特に ART 薬の進歩に伴い、長期予後が期待できる感染症になった。一方で、予後の改善に伴い、患者の高齢化が進み、HIV 非感染者と同様に、悪性疾患、生活習慣病、精神疾患などが問題になってきている。また、HIV 感染患者への偏見により、非 HIV 感染者が普通にうけることができる、介護やリハビリテーションのサービスを受けられない、施設への入所も断られるなど、社会的な問題も生まれてきている。このような実態を背景に、全国の拠点病院では、医療連携、地域での連携などについて、様々な活動、働きかけを行っているが、様々

な障壁もある。今後、HIV 患者の高齢化はますます、進むことが予想され、まさに、地域で一丸となって対応していく必要があり、議論を深めておく必要がある。

本シンポジウムでは、地域包括ケア時代の HIV 感染症患者のケアにおける問題点とその対応について、HIV 感染症診療の 4 人のエキスパートの先生方に、それぞれのお立場から、発表をいただく。まず、国立病院機構九州医療センターの山本政弘先生には、「地域包括的ケア時代の HIV 感染症—現状と問題点—」として、オーバービューをいただき、琉球大学院の健山正男先生には、「保健所以外の施設における HIV 検査体制構築の試み」、おだ内科クリニックの高田昇先生には、「開業クリニックでの HIV 診療」、大阪市立総合医療センターの白野倫徳先生には、「長期療養時代の地域連携～拠点病院から地域で診る時代～」と、いずれも興味あるテーマばかりである。会場の先生方の今後の診療への参考になるような実りあるシンポジウムになれば幸いである。

### 1. 地域包括的ケア時代の HIV 感染症—現状と問題点—

山本 政弘

国立病院機構九州医療センター免疫感染症科

高齢化時代を迎えた日本は住み慣れた地域で自分らしい暮らしを最後まで続けることができるよう、住まい・医療・介護・予防・生活支援が地域全体で一体的に提供されるよう地域包括ケアシステムの構築が始まっている。これは高度医療から生活支援まで地域の中で役割分担を行い、地域全体として一人の患者のすべてのステージにおいてシームレスに支えていくというシステムである。そういう中で HIV 患者は医療の進歩に伴い、長期予後が期待できるようになった一方、老齢化に伴う合併症や日和見感染症の後遺症などで、介護が必要となる患者も増加している。また患者の多くは独居者であり、家庭における介護力は極めて脆弱である。その一方現在まで HIV 医療の中心として診療を担ってきた拠点病院のほとんどは急性期病院であり、長期療養や介護などの機能は持っていないため、地域の中で包括ケアシステムとして拠点病院と介護施設や二次施設との連携の重要性が増しているが、地域における HIV 要介護者受け入れはまだまだ不十分であり、本来受けられるべき制度やサービスが受けられない、あるいは住み慣れた地域で安心して生活できない状況も少なくない。地域の介護施設や二次施設との連携が進まないことには多くの理由があると考えられる。もちろん差別や偏見に基づくものや行政による有効な指導がないこともあるが、風評被害、誤解や知識不足も大きな要因と考えられる。患者高齢化に伴い今後介護が必要な HIV 患者はさらに増加することが考えられるため、将来に向けても地域における包括的医療、介護の構築が急がれる。

## 2. 保健所以外の施設における HIV 検査体制構築の試み

健山 正男

琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学

【背景】我が国のエイズ予防指針では保健所における HIV 検査は重要な施策であるが、地域でひとたび他の感染症の流行が発生すると、HIV 検査は中断される。沖縄県では 2018 年には麻疹、2019 年にはデング熱により保健所での HIV 検査が中断または制限され、2020 年初頭から始まった COVID-19 では完全に中止に追い込まれ現在も続いている。

しかしながら、HIV の新規発生は COVID-19 災でも、当然ながら例年同様に発生する。沖縄県は HIV の高浸淫地域でエイズ重点支援地域に指定されており、県民が利用できる HIV 検査の維持は喫緊の課題である。琉球大学では、2019 年より「保健所以外の施設における HIV 検査体制を構築する」試みをおこなっており、その現状と課題について報告する。

【結果】2019 年 9 月～2020 年 7 月において、3 件の病院と 2 件のクリニックにおいて、HIV を含めた性感染症検査外来を開設することが出来た。又、県民への周知は、県、那覇市、および当事者による HIV コミュニティセンターのホームページに掲載した。併せてマスコミへの周知も行った。2020 年 7 月末までに 4 件の HIV 新規感染者が診断された。年間の保健所で診断される件数とほぼ同数の感染者であり、保健所での HIV 検査を充分に補完する実績が得られた。

【考察】課題としては、保健所では匿名で検査費用が無料に対し、医療機関では不可である。しかしながら、医療機関は土日の対応など従来の保健所が出来なかつた新しいサービスが提供出来るメリットもある。行政・当事者団体・メディアを巻き込んだ医療機関における HIV 検査は有事には保健所の代替施設として、平時には検査希望者が自分のニーズに合わせて検査施設を選択できると考えられる。検査施設の新規開拓は、偏見や差別のために敷居が高く、医師のみでは困難であった。円滑に運営するためには関係機関を調整する感染症コーディネータの役割が重要であった。今後、ますます需要が増大することが示唆された。

## 3. 開業クリニックでの HIV 診療

高田 昇、小田 健司

おだ内科クリニック

◆エイズは 1996 年以来、国立国際医療研究センターを頂点としたピラミッド構造の拠点病院体制で構築されてきた。当初はエイズ/HIV 感染症は難治性疾患で医療経験が乏しく、患者受け入れが進まなかったという背景があった。しかし今では抗 HIV 療法の進歩などにより、生命予後は非感染者とほぼ変わらない慢性疾患となった。患者は家庭や仕事や学業などの社会生活を営み、居住地近くで、平日

の夕方や土曜日でも安心して受診できることを希望する。

◆本院では 2007 年から指定自立支援医療機関となり、現在まで累計 50 人の HIV 感染者の診療を行ってきた。2019 年時点では 43 人（男 42 人、女 1 人）の紹介元は拠点病院が 39 人、診療所が 3 人、保健所が 1 人であった。初診時年齢は  $36.4 \pm 10.3$  歳、エイズ発症経験者 7 人、初診から最終観察日までの経過日数は  $1,592 \pm 1,042$  日、CD4 数  $658 \pm 199/\mu\text{L}$ 、HIV RNA  $20\text{c/mL}$  未満 32 人であった。併診では精神科 8 人、整形外科 3 人、歯科 3 人などがある。合併症として脂質異常症 60%、肝障害 49%、糖尿病 11%、高血圧 15%、eGFR 60 未満 16%、BMI 25 以上が 50% などがあり、生活習慣病のコントロールが主要な課題である。

◆クリニックには高度な医療機器はない。また他の専門医や心理職・福祉職がいないので支援体制が薄い。要介護状態など対応が困難な場合は連携のブラック拠点病院に依頼し支援を得ている。新規の HIV 治療レジメンの進歩など、医療内容の変貌が早いが、拠点病院のカンファレンスに参加し経験や繋がりを維持している。またマーリングリストを通じて全国に最新の医療情報の把握や発信をしている。

◆2000 年 4 月に診療報酬上でオンライン診療が拡大された。患者とクリニックの間はスマホや PC など視聴覚の情報通信機器を利用して、診療、処方、料金収納が遠隔で行われる。クリニックの利点は小回りが効くことであり、オンライン診療により診療の枠が広がった。

## 4. 長期療養時代の地域連携～拠点病院から地域で診る時代へ～

白野 倫徳

大阪市立総合医療センター感染症内科

HIV 感染症の治療は飛躍的な進歩を遂げ、合併症がなくコントロール良好な場合、生命予後は非感染者と同程度にまで改善した。各種ガイドラインで推奨される抗 HIV 治療は、服薬錠数は 1 日 1～3錠、服薬回数も 1 日 1～2 回とシンプルになり、副作用や相互作用の問題も軽減されてきた。

一方、生命予後の改善に伴い、HIV 陽性者自身の高齢化、生活習慣病、心血管障害、慢性腎臓病、非エイズ指標悪性腫瘍、精神神経疾患など、種々の問題が取りざたされている。HIV 感染症自体はコントロール良好でも、これら合併症のために介護やリハビリテーション、緩和ケアが必要となるケースも増えている。

地域差はあるが、現在においても拠点病院以外で HIV 感染症患者の受け入れが困難であるケースは少なくない。当院においては、地域の長期療養施設や訪問看護ステーションなどに出向いて研修を行い、受け入れ先を開拓してきた。受け入れ困難な理由は、漠然とした感染不安だけでなく、抗ウイルス薬などなじみのない薬剤の管理に対する不安、発熱など病状に変化があった際の対応への不安、キーパーソンがいなかったり、キーパーソンが同性パートナー

であったりする場合など社会的背景への対応の不安など、多岐にわたっている。このような受け入れ側の不安を一つずつ聞き取って解決していくことで、問題なく受け入れができるようになることが多い。

本セッションでは、転院調整に苦労した事例を通じて、HIV陽性者の長期療養に関する問題点を整理し、その解決策を探っていきたい。

## シンポジウム 11：耐性菌の地域分布を明らかにする

### 司会のことば

荒川 宜親<sup>1</sup>, 朝野 和典<sup>2</sup>

<sup>1</sup>修文大学医療科学部微生物学教室

<sup>2</sup>大阪大学医学部附属病院感染制御部

薬剤耐性菌の広がりを知ることは、適切な感染対策を行う重要な情報となる。その耐性菌が、病室、病棟、病院、地域、国単位で広がっているのか、さらに院内の広がりなのか、市中での広がりなのかを把握する。院内限定の拡散であれば、抗菌薬の適正使用や標準予防策の遵守などの感染対策の効果が期待できるが、市中に広がっている場合、その対策は複雑で多岐にわたる要因分析が必要となる。このように、私たちは、従来の耐性菌対策という概念を取り扱って、広い視野で耐性菌の広がりの本体を見据えながら、対策を講じなければならない。そのためには、まずサーベイランスが必要であり、サーベイランスに基づく分子疫学を用いて伝播の道筋をたどることが可能となる。したがって、サーベイランスは院内に限らず、広く外来、市中にも広げ、さらには食品や動物までも含めたサーベイランスが耐性菌の拡散の本体を見極めるためには必要であると考える。

本シンポジウムでは、最初に地域の耐性菌の広がりから見えてくる地域の特殊性について大分大学の平松先生の発表から始め、次に地方衛生研究所の立場から、行政としてどのように地域の耐性菌対策に関与するかを大阪健康安全基盤研究所の河原先生より発表していただく。ここまでで、地域における耐性菌の調査で分かることおよびそこから導き出される対策について考察したい。次に京都大学の松村先生からグローバルな視点からの耐性菌の分子疫学データを発表いただき、国や地域における分布の差と、その原因についても議論を重ねたい。最後に、院内だけではなく、市中における耐性菌の広がりと、その動向に影響を与える因子について *Mycoplasma pneumoniae* を例に神戸大学の宮良先生の発表をお聞きする。本シンポジウムを通して、単純に院内感染としての耐性菌問題を議論するのではなく、その拡散の要因を明確にし、それに基づく有効な対策の立案方法について議論を深められればと期待している。

### 1. 大分県における耐性菌の検出状況

平松 和史

大分大学医学部医療安全管理医学講座

薬剤耐性菌の分布や拡がりは地域によって異なり、経験的治療を実施する上で、院内での耐性菌の分布と同様に地域での耐性菌の状況を把握しておくことは重要である。また、2016年に AMR 対策アクションプランが政府より提示され、MRSA や大腸菌のフルオロキノロン系薬の耐性率など各種耐性菌検出の成果目標が示された。2020年は2016年アクションプランの最終年にあたり、その結果を検証し、次の施策を検討していく必要があり、地域の耐性菌の検出状況を知ることは地域での AMR 対策を考える上でも重要な情報となる。

地域での薬剤耐性菌の検出情報は、JANIS や J-SIPHE など全国規模での耐性菌検出状況収集事業や地域独自の連携などから得られる耐性菌情報などがある。大分県における耐性菌の検出状況を JANIS の公開データで見てみると、MRSA、カルバペネム系薬耐性緑膿菌、MDRP の割合は年々減少傾向にあった。一方で、第三世代セファロスポリン系薬耐性大腸菌や肺炎桿菌、またフルオロキノロン系薬耐性大腸菌の割合は増加している。さらに大分県内の検出の状況と全国の検出状況を比較してみると、MDRP や CRE、第三世代セファロスポリン系薬耐性の大腸菌や肺炎桿菌などでは、大きな差は認めなかった。しかしながら、MRSA、フルオロキノロン系薬耐性大腸菌、カルバペネム系薬耐性緑膿菌の割合は、全国の検出状況と比較し、大分県内では高い傾向にある。

本シンポジウムにおいては、JANIS のデータなどから大分県の耐性菌検出の状況を紹介し、そこから導き出される問題点やその原因、そして対応策等について考察を行いたい。

### 2. 地方衛生研究所における薬剤耐性菌検査・研究とその結果から見えるもの

河原 隆二

大阪健康安全基盤研究所微生物部細菌課

2016年に策定された「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」では、薬剤耐性菌のサーベイランスが対策の5つの柱の1つと位置づけられ、国の機関に加えて保健所・地方衛生研究所（地衛研）がそれを担っていく旨記載されている。これを受け、感染症法5類疾患である「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症」について、国立感染症研究所や地方衛生研究所全国協議会の協力のもと、地衛研での検査体制の構築が進められた。さらに、2017年の厚生労働省「CRE 感染症等に係る試験検査の実施について」の通知が出されたことにより、感染症発生動向調査（NESID）の一環として各自治体の地衛研で CRE の病原体サーベイランスがスタートした。保菌例が補足できない、CRE 以外の耐性菌には未対応、といった弱点がある

ものの、この行政的サーベイランスにより、薬剤耐性の表現型や遺伝子型などの検査結果をともなった全国的なCRE分布状況のデータ蓄積がすすみつつある。本発表では、地衛研で実施しているCRE検査の実際やNESIDで集計された全国のCRE分布状況・地域による特徴について紹介する。

また、我々は大阪地域の保健所や医療機関の依頼や共同研究を通じ、地域内で検出される様々な耐性菌やその事例にも対応してきた。これまでに経験した地域内のCREやその他の耐性菌に関する研究や事例についても報告する。

### 3. カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌とその伝達性プラスミドの地域分布

松村 康史

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌（CPE）は、世界共通の脅威とみなされている。特にNDM、KPC、OXA-48型カルバペネマーゼ遺伝子を有する *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* complex, *Escherichia coli*においてクローン性、あるいは耐性遺伝子を有するプラスミド・mobile elementsの拡散が認められている。

本邦ではCPEの頻度は未だ高くはないものの、これらとは異なるIMP型が多くを占めており、IMP-1が全国的に、またIMP-6が主として近畿およびその隣接地域で拡がっている。IMP-6はクラス1インテグロンを有するIncN伝達性プラスミドに位置し、*K. pneumoniae*を中心に菌種を超えた拡がりが確認されている。京都・滋賀地域では、IMP-19を有する*K. pneumoniae* ST399クローンが2013年より検出されており、菌種を超えた拡がりが確認されている。

IMP産生菌についての世界的サーベイランスは行われていなかったが、2008~2014年にSMARTサーベイランスにより世界各国から収集した107,366株を解析したことろ、IMP産生菌は38株のみであった。これらはアジア地域に集中しており、国ごとに特徴的なサブタイプが時に菌種を超えて認められた。これらのうち伝達性プラスミドは23あり、IncM, IncC, IncN1, IncFII (K)などが時にクローン・菌種・国境を越え分布していたが、mobile elementsはプラスミドごとに異なっていた。

IMP産生CPEの増加原因としてクローン性増殖、伝達性プラスミドによる伝播があり、これらによる地域的な流行が起こっていると考えられる。

### 4. 大阪府の一医療機関におけるマクロライド耐性 *Mycoplasma pneumoniae* 検出の推移などの紹介

宮良 高維<sup>1</sup>, 大友 志伸<sup>2</sup>, 楠木 まり<sup>1</sup>

<sup>1</sup>神戸大学医学部附属病院感染制御部

<sup>2</sup>パナソニック健康保険組合松下記念病院臨床検査科

本シンポジウムの企画は、感染対策地域連携に従事した筆者の経験から興味があつて提案させていただいたが、筆者自身が長期的にまとめたデータを持っているわけではない。インフルエンザなどでは、都市部の地域小流行から次第に周辺に拡散して2、3カ月で収束することは毎シーズン繰り返し経験することだが、ウイルス以外の微生物の感染症で、薬剤耐性などの表現型は、比較的緩徐に、それも主に拡散する方向に進展するものと考えていた。しかし、表現型マーカーに着目して追跡していると、特定の表現型の細菌等による感染症の発生や検出が、比較的狭い地域で見られたり、時にそれが特段の介入が行われていないにもかかわらず、数カ月の短期間で減少する例を複数経験した。

まず紹介する例は、大阪府内の一医療機関におけるマクロライド耐性 *Mycoplasma pneumoniae* の検出状況の推移である。同医療機関では、2016年7月より *M. pneumoniae* のリアルタイムPCRによる検出と同時にマクロライド耐性遺伝子変異も検出可能なGENECUBE（東洋紡）を導入した。その後、10月の23例、うち耐性株11例（耐性率47.8%）をピークに翌3月まで *M. pneumoniae* が検出された。同期間に全61例中36例が耐性（耐性率59%）であったが、次の1年間は、全検出が19例で耐性株は1例（5.3%）、その次の流行ピークの7カ月間は、全検出が23例で耐性株は1例（4.3%）と大きく減少した。本例では、同時期における耐性株の地域的広がりについては不明だが、その他の例についても紹介予定である。そして、このような変化は、病原体の地域疫学研究に従事する者だけでなく、感染症の診療や院内感染対策および地域の感染対策に従事する者も、掴んでおく必要があると考えられた。また、病原体が拡散する際の病原体毎の特性を知ることにもつながると考えられた。

## シンポジウム12：ダニ媒介感染症の現状と課題

### 司会のことば

栗原 慎太郎<sup>1</sup>, 岩崎 博道<sup>2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院安全管理部

<sup>2</sup>福井大学医療環境制御センター感染制御部

ダニが媒介する感染症は近年多様性を示しており、国民の野外活動の活性化に伴い公衆衛生上の問題ともなっている人畜共通感染症及び新興・再興感染症である。しかし医療者側はその存在を意識しない限り、診断が困難となることも多い。日本で意識すべきダニ媒介感染症の原因病原体には、ウイルス、細菌およびリケッチャが含まれ、ベクターとしてはダニの中でも大型のマダニ類と小型のツツガムシ類がヒトに病原体を運ぶ。

マダニ媒介性のウイルス感染症には、2013年日本で初めて存在が確認され、西日本を中心にこの数年患者数の増加傾向にある重症熱性血小板減少症候群（severe fever thrombocytopenia syndrome : SFTS）や1993年に北海道

ではじめて確認されたダニ媒介性脳炎などがある。さらにマダニ媒介性の細菌感染症では、北日本優位に発生を見るライム病（*Borrelia burgdorferi* 感染症）や回帰熱（*Borrelia miyamotoi* 感染症）などがある。またリケッチャ症として、全国各地で発生を見るつつが虫病（ツツガムシ媒介の *Orientia tsutsugamushi* 感染症）と、1984年に国内で発見された日本紅斑熱（マダニ媒介の *Rickettsia japonica* 感染症）が認められる。このセッションでは前半はSFTSとライム病にスポットを当て現状と課題を報告して頂き、後半にリケッチャ症について触れて頂く。

SFTSは臨床的にはリケッチャ感染との鑑別が困難なことも多く、ダニ媒介性感染症を推定しても、血清診断や遺伝子診断に拠らなければ確定診断には至らない。ダニ媒介性疾患は今後、臨床側の認識が高まれば、さらに症例数は増えることが予想される。演者の方々にはこれらの疾患の特徴をあらためて示して頂くことにより、本学会会員皆様の今後の感染症診断の一助となれば幸いである。

## 1. SFTS（重症熱性血小板減少症候群）動物由来感染症としての側面

中山 篤志

宮崎県立宮崎病院内科・感染管理科

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）は2013年の国内第1例の報告から現在まで約500例の報告数（2020年5月現在）がある。マダニが媒介する感染症であるため5月をピークとした夏季に患者は集中しており、発症例、死亡例共に60歳代以上の高齢者で特に多い。地域としては西日本に患者発生が集中しており当院のある宮崎県は全国で最も症例数が多い地域である。死亡率も高く確立された治療法もないため地域住民のSFTSへの関心も高く、野外活動に対する注意喚起も当地域では盛んに行われている。また、国内ではまだ事例はないが発症者からヒトヒト感染も起こしうることがわかっており医療施設では厳重な感染対策が行われている。

以前よりシカやイノシシなどの動物においてSFTSウイルス（SFTSV）の抗体を保有する個体がいることがわかっており感染経路として動物からヒトへの感染リスクは危惧されていた。2017年、ネコ咬傷からのSFTSV感染事例をもとに厚生労働省より注意喚起が出され、これをきっかけにペットからの感染リスクが注目されはじめた。2018年には当院でペットのネコから獣医師らがSFTSVに感染した症例を経験し、他の地域でも獣医師のネコからの感染事例が報告されている。動物からのSFTSV感染は決して主な感染経路ではないがペットからの感染事例があるなど身近に潜むリスクとして無視することはできないと考える。

当院のある地域ではSFTSをきっかけに医師、獣医師、地方衛生研究所、研究者など多職種でワンヘルスとして定期的に動物由来感染症などについて話し合う場を設けて活

動を続けている。今回、当院で経験した症例や地域活動を交え動物由来感染症としてのSFTSについてお話ししたい。

## 2. ライム病

川端 寛樹、佐藤 梢

国立感染症研究所

ボレリア属細菌は遺伝学的に大きく3群に分けられ、内2群がヒトの感染症の原因となる。1群はライム病ボレリアである。欧米を中心に年間11万人以上のライム病患者が報告されること、感染経路の遮断が物理的に困難であること、加えて、予防ワクチンが市販されていないことなどから、病原体が発見されて以来、約40年以上が経過した現在でも公衆衛生上重要な問題となっている。回帰熱ボレリアは遺伝学的には1群であるが、ボレリアを媒介する節足動物が異なることから、近年、古典型回帰熱と新興回帰熱の2亜群に区別されるようになった。古典型回帰熱は、ヒマラヤ山脈、南欧、南アフリカを結ぶ大きな三角地域から砂漠地域を除いた地域、ならびに南米大陸の北部、および北米大陸の一部が流行地であり、これら地域内では、散発的、もしくは集団的な感染が報告され、かつ死亡例も報告される。*Borrelia miyamotoi* 感染による新興回帰熱はライム病ボレリアと同じマダニによって媒介されるため、その流行地は北半球の一部に限定される。我が国においてライム病は年間10例前後の国内感染例が報告されていることから、希少な感染症ではあるが、感染の機会は存在することが社会的によく知られている。本演題ではこれらボレリア感染症のうち主にライム病について解説を行いたい。

## 3. つつが虫病の現状と課題

山藤 栄一郎

長崎大学熱帯医学研究所臨床感染症学分野

【背景と現状】つつが虫病は第4類感染症であり、原因病原体である *Orientia tsutsugamushi* は、数多くの血清型が知られるが、日本では6種類の血清型(Kato, Karp, Gilliam, Irie/Kawasaki, Hirano/Kuroki, Shimokoshi)が確認されている。血清型と媒介するダニの一種であるツツガムシには密接な関係があり、Kato型はアカツツガムシが、Karp型またはGilliam型はフトゲツツガムシが媒介する。また、Irie/Kawasaki型、Hirano/Kuroki型はタテツツガムシが媒介する。ツツガムシの種類により、活動時期や生息環境が異なるため、同じ疾患にも関わらず、地域によって発生時期や血清型が異なる。治療はテトラサイクリン系抗生物質が有効であるが、診断の遅れなどから死亡例が絶えない。

【課題】つつが虫病における課題は、特に診断であり、診断には実験室診断と臨床診断がある。まず、実験室診断の課題として、保険適用の問題がある。つつが虫病は感染症法で第4類感染症に指定されているが、標準3型と呼ばれ

る Kato, Karp, Gilliam のみ保険適用となっている。各血清型間の交差反応にはばらつきが大きく、特に Shimokoshi 型は他の 5 血清型との相関関係は乏しい。現在、日本で患者発生が最も多いと考えられる、Irie/Kawasaki 型、Hirano/Kuroki 型は保険適用ではないため、標準 3 型との交差反応によって診断せざるをえないため、診断が過小となる恐れがある。各地方衛生研究所での検査が可能な場合もあるが、特に Shimokoshi 型の抗体検査ができる施設は少ない。また、臨床診断の課題としては、臨床医が見逃しやすいことがある。いわゆる 3 微である、発熱、皮疹、刺し口は、診断された例においては大多数で認めるが、特に皮疹や刺し口はほぼ無症状のため、患者自身が自覚することが少ない。そのため、医師が積極的に疑って、詳細な身体診察をしないと見落とす可能性が高い。

#### 4. 日本紅斑熱の診断・治療と今後の課題

和田 正文

上天草市立上天草総合病院

日本紅斑熱は紅斑群リケッチャ症の 1 つで、1984 年に馬原らにより初めて報告された。主に太平洋側の温暖な地域に発生が確認されており、高熱・紅斑・刺し口を主徴とする疾患である。紅斑熱群リケッチャの一種 *Rickettsia japonica* を起因病原体とし、野山に入りマダニに刺咬されることにより感染する。マダニ刺咬後 2~8 日後、頭痛・高熱・悪寒戦慄をもって急激に発症し、全身倦怠感・関節痛・筋肉痛などを伴う。米粒大の辺縁不整のかゆみのない紅斑が全身に広がる。重症化すると痙攣・意識障害・消化管出血・DICなどを引き起こす。初診時に発熱・紅斑・刺し口（時期により発赤～水疱～痂皮）、眼瞼周囲の浮腫があると疑いやすい。血小板数低下、D-ダイマー上昇、酵素上昇（T-Bil 正常）、WBC 正常～軽度上昇、CRP 上昇、尿潜血・蛋白陽性、Alb・Na 低下、CPK 正常～上昇が多い所見である。薬疹等の紅斑疾患群、腎孟腎炎、熱中症、インフルエンザ等のウイルス疾患に鑑別を要する。当院での死亡例は、Plt 5 万/mm<sup>3</sup> 以下・Cr 値 1.8 mg/dL 以上・Alb 低下・CRP 高値・高齢・女性が共通点で、重症化の予測因子になり得ると考えられる。循環不全が高度になれば紅斑が目立たなくなり診断に苦慮する。多くの症例がミノサイクリン 200 mg/日の単独投与 7~10 日間で治癒するが、再燃や重症例の経験から、中等症以上はミノサイクリン+ニューキノロン系抗菌薬の併用を推奨したい。また AGML 等の消化器症状や DIC の合併が多く、合併症の治療も必要である。また診断においても商業的検査機関では抗体価の測定はできないため、診断確定には管轄保健所を通じて衛生研究所に依頼しなければならないことも課題である。全国において発生地域が拡大してきており、発生していない及び少ない地域では診断に苦慮することが考えられる。また有効な治療法があるにもかかわらず、毎年死亡例が報告されており、その一因として診断・治療の遅れか

らの重症化が考えられる。そのため地域住民や医療機関など多方面に効果的な啓発が必要である。

#### シンポジウム 13 (ヴィーブヘルスケア医学教育事業助成)：拠点病院“以外”で診る HIV 感染症

##### 司会のことば

有吉 紅也<sup>1</sup>、岡 傳一<sup>2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学熱帯医学研究所臨床感染症学分野

<sup>2</sup>国立研究開発法人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

我が国は、未だ国連エイズ合同計画 (UNAIDS) 「90-90-90 目標」を達成できていない数少ない高所得国です。

現在先進国では、HIV 感染症治療の進歩のおかげで早期発見・早期治療がなされればエイズを発病することはなく HIV 感染症で死亡することはなくなっています。しかし、国内において、いわゆる「いきなりエイズ」で診断される感染者数が、毎年 400~500 人と未だ新規 HIV 感染者の約 3 割を占めており、その割合は減る傾向はありません。医療従事者側が、患者の HIV 感染に気付かず、日和見感染症診断の遅れ等によって、このような状態を引き起こしている現状は、本学会としても看過できるものではありません。

そこで、今回の教育事業では、HIV 検査を普及させるために必要な情報、診断・告知する際のポイント、初期の HIV 感染者を発見するためのポイント、日和見感染症の初期対応についてのポイントについて、経験豊富な 3 名の講師の先生方から、最新の知見を基にご講演を賜ります。これらの講演を機に、本学会員の先生方に、再度 HIV 感染症診療への感心をもっていただき、わが国の HIV 感染者の早期発見、早期治療に少しでも貢献できれば幸いに存じます。

#### 1. HIV 感染症の診断と告知

塚田 訓久

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

早期に診断され適切な治療を継続することができれば、HIV 感染者の生命予後は良好である。しかし実際には、毎年の新規報告数の 3 割が診断時点でエイズを発症している状況が長く続いている。日本では HIV 感染症と診断されると拠点病院に紹介されることが多いが、自分の感染リスクに気付いていない感染者が自ら拠点病院を選んで受診することはなく、未診断の HIV 感染症の診断は、地域の医療機関の役割である。エイズ発症期であっても、医療機関受診から時間をかけずに HIV 感染症を診断することができれば、救命・社会復帰の可能性を高めることができる。HIV 感染症の診断のきっかけとなる症状や合併症には感染症・総合診療領域が担当するものも多く、HIV 感染症を専門としない感染症・総合診療医の果たせる役割は大き

い。

## 2. HIV 感染者の初期評価

高濱 宗一郎

国立病院機構九州医療センター免疫感染症内科

新規 HIV 感染症例の紹介元は、保健所が最も多いが、一般医療機関で診断される例も少なくない。診断後早期に HIV 専門施設に紹介可能な場合はよい。しかし日和見感染症であるエイズ発症例を認めた場合、現時点でどう対処することが望ましいか、感染症の専門医であっても、日頃 HIV 感染症例に携わることが少ないと迷うことも少なくないと推測される。また紹介先の専門施設も、ここまでやつてほしい、ここまでやってもらえば早期に適切な治療に移行できるなどの項目がいくつかある。その内容としては、大まかに二つの点が挙げられる。ひとつは日和見感染症の評価である。一例として、ニューモシスチス肺炎と診断された呼吸不全患者の場合、通常ステロイドおよび ST 合剤で治療が開始される。しかしこの時点で CD4 数は低値であることが予測される。そのためエイズ指標疾患の一つである、サイトメガロウイルス感染症を念頭に置いておく必要がある。HIV 感染者においては網膜症を発症することが多く、ステロイド投与による免疫抑制下で眼底出血を助長させ失明に至る可能性も否定できず、患者 QOL の低下を招く恐れがある。それを回避するために眼科受診および血中 CMV 抗原検査をする必要がある。もうひとつは HIV 診療には高額な医療費の問題がある。患者が安心して、医療を継続して受けることができるようするための社会保障制度（身体障害者手帳取得等）がある。この制度を利用するために、少なくとも 4 週間あけた連続する 2 回の検査（CD4 数、血算、HIV RNA 量）が必要となる。そのため 1 回目の検査を HIV 感染判明早期に施行することで、2 回目の検査を 4 週後に行うことができ、早期に抗 HIV 薬を開始することができることとなる。今後一般医療機関でも診療する機会が増えると考えられ、互いに情報共有をし、理解を深めることができればと考える。

## 3. よくある日和見合併症の初期対応

笠松 悠

京都府立医科大学付属病院感染症科

HIV 感染症は急性感染期と無症状期と AIDS 発症期に分けられ、一部の急性感染期に発症する症例を除き多くは感染後に数年の経過を経て CD4 が徐々に低下し  $200/\mu\text{L}$  を切るあたりから日和見感染症を発症し AIDS と診断される。本邦の研究班による 2017 年の日和見感染症の実態調査ではニューモシスチス肺炎 (PCP) : 38.7%, サイトメガロウイルス (CMV) 感染症 : 13.6%, カンジダ症 : 12.8%, 活動性結核 : 7.3%, カポジ肉腫 : 4.6%, 非結核性抗酸菌症 : 4.0%, 非ホジキンリンパ腫 : 3.8%, HIV 脳症 : 2.3% の順に多い。最も高頻度である PCP は *Pneumocystis jirovecii* という真菌による肺炎で、患者の呼吸困難という訴えが受診契機になり易い事と、 $\beta$ D ゲルカンの上昇や末梢がスペアされた両側びまん性のスリガラス影という画像所見が特徴的であるため診断の機会が多いと考えられる。CD4 値 200 以下が多いが測定誤差も大きいため、初診時の CD4 値で除外してはいけない。治療の基本は高用量の ST 合剤であり、酸素需要のある症例では治療開始後の初期増悪を予防するためステロイドを併用して治療する。ST 合剤アレルギーが生じた際はアトバコン・プログアニルに変更するなどして 3 週間治療する。AIDS 患者は複数の感染症に罹患している事があるが、低 CD4 が故に炎症に乏しく、訴えの少ない病気はしばしば見落とされているため、抗 HIV 薬開始後に免疫再構築症候群により増悪してから遅れて診断される事もある。頭痛も髄液細胞数の上昇もないクリプトコッカス髄膜炎の自験例がある。AIDS を診断したら、症状がなくても CMV 網膜炎を念頭においた眼科診察、悪性リンパ腫の鑑別目的で頭部 MRI、特に播種性 MAC 症診断のための抗酸菌血液培養は採取してから陽性となるまでの時間が数週単位と長いため初期に施行しておく事が望ましい。よくある日和見感染症のマネジメントや公費申請についての話などの初期対応について総論的に解説する。

*rovecii* という真菌による肺炎で、患者の呼吸困難という訴えが受診契機になり易い事と、 $\beta$ D ゲルカンの上昇や末梢がスペアされた両側びまん性のスリガラス影という画像所見が特徴的であるため診断の機会が多いと考えられる。CD4 値 200 以下が多いが測定誤差も大きいため、初診時の CD4 値で除外してはいけない。治療の基本は高用量の ST 合剤であり、酸素需要のある症例では治療開始後の初期増悪を予防するためステロイドを併用して治療する。ST 合剤アレルギーが生じた際はアトバコン・プログアニルに変更するなどして 3 週間治療する。AIDS 患者は複数の感染症に罹患している事があるが、低 CD4 が故に炎症に乏しく、訴えの少ない病気はしばしば見落とされているため、抗 HIV 薬開始後に免疫再構築症候群により増悪してから遅れて診断される事もある。頭痛も髄液細胞数の上昇もないクリプトコッカス髄膜炎の自験例がある。AIDS を診断したら、症状がなくても CMV 網膜炎を念頭においた眼科診察、悪性リンパ腫の鑑別目的で頭部 MRI、特に播種性 MAC 症診断のための抗酸菌血液培養は採取してから陽性となるまでの時間が数週単位と長いため初期に施行しておく事が望ましい。よくある日和見感染症のマネジメントや公費申請についての話などの初期対応について総論的に解説する。

## 日本感染症学会・日本救急医学会・日本集中治療医学会 ジョイントシンポジウム：多角的に考える敗血症診療

### 司会のことば

小倉 裕司<sup>1</sup>, 志馬 伸朗<sup>2</sup>

<sup>1</sup>大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター

<sup>2</sup>広島大学大学院医系科学研究科救急集中治療医学

敗血症は急性臓器不全を伴う重症感染症を指し、感染症科医、救急医、集中治療医が協働して多角的視点から立ち向かうべき病態である。全世界的に敗血症の診療成績を高める取り組みがなされている中で、日本では日本感染症学会、日本救急医学会、日本集中治療医学会が合同で日本敗血症アライアンス (Japan Sepsis Alliance, JaSA) を立ち上げ、標準的診療の普及と最新知見の創出に努めている。このシンポジウムでは、各学会より代表的演者を招き、1) 救急外来における敗血症診断のポイント、2) 集中治療室以外での敗血症診療のポイントと集中治療適応の評価、3) 敗血症の診療に活用できる検査、4) 敗血症診療での抗菌薬使用の実際と注意点、についてご発表頂き、特に本学会会員が考慮すべき点を中心に、最新のガイドラインの内容にも触れながら討論したい。

## 1. 敗血症（セプシス）の診断と治療　敗血症の診療に活用できる検査

宮崎 博章

一般財団法人平成紫川会小倉記念病院感染管理部

敗血症は、感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態であり、ICU 患者とそれ以外（院外、ER、一般病棟）で区別する。ICU 患者は感染症が疑われ、SOFA 総スコア 2 点以上の急上昇があれば、敗血症と診断する。非 ICU 患者の場合は、quick SOFA (qSOFA) 2 項目以上で敗血症を疑う。最終診断は、ICU 患者に準じる。敗血症の診断において、感染症の診断が重要となる。特に、血液培養は有用で、起炎菌を同定することにより、感染症の診断、抗菌薬の選択の根拠となり、患者の予後を決定するといつても過言ではない。グラム染色は、簡便かつ迅速に菌種の推定が可能だが、菌種の判定は限局的である。近年、質量分析器が普及しているが、薬剤耐性因子の判定は困難である。最近遺伝子検査が注目されている。GeneXpert システム（ベックマン・コールター）は、血液培養から黄色ブドウ球菌と MRSA の DNA 検出が可能となってきた。さらに、自動多項目同時遺伝子検査が登場して、血液培養から検出された菌から、数時間で菌種同定や耐性因子ができるようになった。

2020 年 8 月現在、自動多項目同時遺伝子検査は、FilmArray システム（ビオメリュー・ジャパン）と、Verigene システム（日立ハイテック）が対外診適応となっている。FilmArray システムはグラム陽性菌 24 種類、グラム陰性菌酵母様真菌 3 種類を、一方、Verigene システムは、グラム陽性菌とグラム陰性菌の 2 種類のパネルがあり、グラム陽性菌パネルは細菌 12 種類、薬剤耐性 3 因子、グラム陰性菌パネルは細菌 9 種類、薬剤耐性 6 因子の判定が可能である。当院では 2019 年 2 月から、Verigene システムを導入して、20 年 5 月まで 403 例の解析を行った。今回、迅速遺伝子検査の臨床現場での運用が、敗血症を含めた血流感染症に与える影響について検討する。

## 2. 敗血症診療での抗菌薬使用の実際と注意点

高園 貴弘<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

<sup>2</sup>長崎大学病院呼吸器内科

敗血症、敗血症性ショックの新しい定義 Sepsis-3 が普及し、救急外来だけではなく一般外来・病棟においても、また、救急の専門医だけではなく非専門医により多くの敗血症患者を迅速に疑うことが可能となった。また、2018 年の「Hour-1-Bundle」の発表により、敗血症性ショックを伴うさらに早期の抗菌薬開始も推奨されるようになった。感染フォーカスの検索は容易ではない症例もあるが、重症例では広域抗菌薬のエンピリック治療は躊躇なく開始されるべきである。その一方で重症度が低い、あるいは市中発症で耐性菌リスクの低い症例では感染フォーカスの検索、

推測や地域や病院の耐性菌疫学情報などに基づく適正な抗菌薬の使用が望ましい。さらに昨今では AMR 対策の重要性も認識されており、適性抗菌薬の選択、De-escalation、投与期間を意識しながらの診療が求められる。本シンポジウムでは抗菌薬選択のポイントや最新のエビデンスについて触れたい。

## 3. 救急外来における敗血症診断のポイント

井上 貴昭<sup>1,2</sup>, 下條 信威<sup>1,2</sup>, 星野 哲也<sup>2</sup>,

鳩崎 千絵<sup>3</sup>, 櫻本 秀明<sup>4</sup>

<sup>1</sup>筑波大学医学医療系救急・集中治療医学

<sup>2</sup>筑波大学附属病院高度救命救急センター

<sup>3</sup>筑波大学附属病院看護部

<sup>4</sup>茨城キリスト教大学看護学部看護学科

2016 年に Singer らに報告された Sepsis-3 における敗血症の定義・診断基準は現在では広く普及し、国際的にも早期診断・早期治療介入に一定の成果を得たと考えられる。この Sepsis-3 で示された quick SOFA (quick-sequential/sepsis related organ failure assessment : q-SOFA) の導入により、ICU に入室する前の感染症患者について、簡便かつ高感度に臓器障害・敗血症の診断を可能にした。qSOFA は従来の SIRS (systemic inflammatory response syndrome) に比較して、感度・特異度が高いだけでなく、検査データを要せず、実に“現場向き”であると言える。我々は、救急外来における当院救急外来において看護スタッフにより qSOFA の教育・啓蒙を実施したところ、すべての診療科における敗血症患者 503 名に対する抗菌薬初回投与までの平均時間が、介入前 229 分から 185 分に短縮した ( $p < 0.05$ ) ことを報告した (Hatozaki et al. ESICM 32th annual congress Berlin 2019)。しかしながら、未だ満足のいく結果ではなく、特に救急外来では意識障害から敗血症を想起できるかどうかが問題である。救急外来は、救急搬送患者のみならず walk in 患者を含めると実に多岐多様な症候・重症度の患者が集まるが、その中で本来の重症例は 10% にすぎないと言わわれている。従って早期診断・早期治療介入を要する敗血症診療において、救急外来におけるポイントは、qSOFA を中心とした確実なスクリーニング・重症度評価であるが、加えて意識障害の鑑別を適切に進めることが重要と考えられる。本シンポジウムでは、救急外来における敗血症診療のピットホールを述べる。

## 4. 集中治療室以外での敗血症診療のポイント

井上 茂亮

神戸大学大学院医学研究科外科系講座災害・救急医学分野

敗血症は、感染に対する生体反応が調節不能な病態であり、生命を脅かす臓器障害を引き起こす。急性循環不全を伴う敗血症性ショックの死亡率は高い。本講演では、病院前救護、救急外来、一般病棟における敗血症の 1) 認知(診断), 2) 初期治療, 3) 集中治療室 (ICU) 入室の適応を

概説する。1) 敗血症の認知（診断）：感染に伴う臓器障害である敗血症は、多種多様な臨床症状を認めるため、救急外来や一般病棟での診断は容易ではない。まずは「敗血症かもしれない」と疑うことが重要である。病院前救護、救急外来、一般病棟では、感染症あるいは感染症が疑われる患者に対しては、収縮期血圧、意識レベル、呼吸数からなるquick SOFA scoreを評価し、2項目以上が存在する場合は敗血症を疑う。また、頸静脈の虚脱、皮膚のツルゴールの低下、斑状皮斑（mottling）やcapillary refilling timeの延長などの末梢循環不全を示唆する身体所見も合わせて総合的に判断する。2) 初期治療：敗血症を疑ったら、速やかに治療を開始する。[抗菌療法・感染源探索] 血液培養を採取し、痰や尿のグラム染色を早期に行い、適切な感染症治療を1時間以内に開始する。循環・呼吸を確保し次第、全身CTでドレナージ要否をチェックし、特に頻度の高い感染巣（肺、尿路、腹腔内）の有無を評価する。[循環] 循環動態を安定化させるために、乳酸値低下を目標に輸液蘇生を行う。ベッドサイドでの超音波検査を活用し、血管内外用量をモニタリングする。輸液反応性が乏しければカテコラミンを準備し、ノルアドレナリンを投与する。[呼吸] まず高濃度酸素投与を行い、意識障害やショックが遷延する場合は、気管挿管し人工呼吸管理も考慮する。3) ICU入室の適応：上記治療を行っても、バイタルが安定化しない患者は速やかにICUにて全身管理を行う必要がある。

## 日本環境感染症学会 合同シンポジウム：グローバル社会における感染症対策

### 司会のことば

草野 展周<sup>1</sup>, 八木 哲也<sup>2</sup>

<sup>1</sup>岡山大学病院感染症内科

<sup>2</sup>名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

新型コロナウイルス感染症が世界を席巻する中、薬剤耐性菌の問題が消えてしまっているわけではなく、コロナウイルスの‘real pandemic’に対して‘silent pandemic’として拡がっているものと考えられる。東京オリンピックは延期になったものの、今後はコロナウイルスと共に存しつつ、社会活動や国際的交流が再開されていくと考えられ、我々は改めてこの薬剤耐性菌の問題にも注目する必要がある。

本シンポジウムでは、4人の講師の先生方にご登壇いただき、グローバル社会における耐性菌対策について考えてみたい。大阪市立大学の金子先生からは薬剤耐性菌の耐性機構について解説いただき、山陽学園大学の渡邊先生からは耐性菌感染制御のピットフォールについてお話をいただく。京都大学の長尾先生からは、耐性菌の分子疫学についての解説をいただき、大分大学の平松先生からは多剤耐性菌の症例解析に基づいたリスク因子、及び感染症対策についてお話をいただく。

本年はわが国の「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」の最終年度でもあり、国の対策の評価と今後のプランが提示されるものと思われる。このシンポジウムが、自施設の対策についての振り返りや、今後の改善に向けての取り組みに役立てば幸いである。

### 1. 耐性の分子機構

金子 幸弘<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>大阪市立大学大学院医学研究科細菌学

<sup>2</sup>大阪市立大学大学院医学研究科感染症科学研究センター

細菌の主な耐性機構は、1) 薬剤の分解・修飾、2) 標的の変異、3) 取り込みの減少、4) 薬剤の排出、の4つである。このほかに、トレランスやバイオフィルムなどを加えることもあるが、本シンポジウムではぜひ知っておきたい分子機構、特に、1) の分子機構に絞ってまとめておきたい。

薬剤の分解で最も代表的なものが、 $\beta$  ラクタマーゼである。 $\beta$  ラクタム系薬がペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系などに分類されるのと同様に、 $\beta$  ラクタマーゼもその基質特異性や酵素の構造などによって分類することができる。もっともよく知られた分類が、Ambler分類で、クラスA～Dに分類される。また、構造上の相違として、セリン型、メタロ型があり、Ambler分類のBはメタロ型、それ以外はセリン型である。基質特異性に関しては、クラスAが主にペニシリン系で、クラスBはカルバペネム系を含むほとんどの $\beta$  ラクタム系薬を分解することができる。クラスBはメタロ $\beta$  ラクタマーゼ（MBL）とも呼ばれ、さらに、NDM型、IMP型などに分類される。MBLについては、検査上感受性を示す、いわゆる「ステルス型」が問題になっている。特に、IMP-6を保有する大腸菌はステルス型を示しやすいことが知られている。また、クラスAのうち、基質特異性がセフェム系まで拡大したものが、基質特異性拡張型 $\beta$  ラクタマーゼ（ESBL）と呼ばれ、主な产生菌は腸内細菌科細菌である。近年の耐性のトレンドとしては、腸内細菌科細菌が注目されている。常在菌であることから、耐性菌が健常人にも定着しやすく、拡大傾向にあるためと考えられている。このように日常に潜む耐性菌や海外から侵入する可能性のある耐性菌についてもシンポジウム内で言及したい。

### 2. 耐性菌感染制御のピットフォール

渡邊 都貴子

山陽学園大学看護学部

2016年4月に薬剤耐性（AMR）対策アクションプランが向こう5年間の計画として発表されてから、本年度は最終年度を迎える。このAMR対策アクションプランの成果指標に示された特定の耐性菌の分離率を現時点で達成できているものはないのが現状である。JANISの2019年1月～12月年報（全集計対象医療機関）の入院患者の薬剤

耐性の一部を見てみると、*Staphylococcus aureus* のMPIPC の体制率は 47.7% で、成果指標である 20% 以下には程遠い。2015 年以降 2019 年までわずかな増減の変化はあるものの、ほとんど変化がない。また、*Escherichia coli* のIPM およびMEPM 耐性率は 2015 年からほとんど変化なくどちらも 0.1% 程度で、両薬剤の耐性率は増加することもなく成果指数を達成している。*Klebsiella pneumoniae* については、IPM は耐性率 0.2, MEPM は 0.4 で MEPM については成果指数に達していない。*E. coli* のLVFX に対する耐性率が 2015 年には 38.0% であったものは、2019 年には 41.4% に増加している以外は、緑膿菌のカルバペネム系薬剤の耐性率を含め、全体的に増加はしていないという点では努力が評価されるが、薬剤耐性の問題は、抗菌薬を使用せざるを得ない医療現場においてはそう簡単に改善するものではないことも示唆される。そして、薬剤耐性菌のアウトブレイクの報告は後を絶たない。最近の薬剤耐性グラム陰性桿菌のアウトブレイクの報告を見てみると、手洗いや機材の洗浄用のシンクおよび排水管の汚染が原因の一つとして挙げられている報告が増えている。また、海外からの輸入感染症の報告も問題となっている。今回、このことも含めアウトブレイクを起こさないために日常的に見落とされやすい感染対策について、様々なアウトブレイク報告や文献を通して述べたい。

### 3. 薬剤耐性菌の分子疫学

長尾 美紀

京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学

薬剤耐性菌は、抗菌薬の開発と歩みを共にしながら医療機関で出現し世界規模で伝播拡大してきた。医療施設では病原細菌のアウトブレイクを早期に把握し、その拡大を防止する目的で分子疫学解析が実施される。

細菌のゲノム多様性を株レベルで識別するには、理論的には細菌の全ゲノム情報の比較が基本である。1990 年代には Pulsed-field Gel Electrophoresis (PFGE), Amplified Fragment Length Polymorphism (AFLP), Repetitive element PCR (rep-PCR) が開発され、近年では Phage open-reading frame typing 法 (POT 法) が臨床検査室でも広く使用されている。また、次世代シーケンサーの登場により感染対策の現場でも全ゲノム情報に基づく伝播解析が行われるようになってきた。

本講演では、薬剤耐性菌対策のための分子疫学解析手法とその活用について自験例を交えて紹介したい。

### 4. 薬剤耐性菌感染症の症例解析

平松 和史

大分大学医学部医療安全管理医学講座

新型コロナウイルス感染症が蔓延し、その対策に多くのリソースを注力しなければならない状況が続いている。しかしながら、薬剤耐性菌の脅威が低下しているわけではない

く、その対策は引き続いて実施していく必要がある。薬剤耐性菌の拡散を防止していくためには、疫学的情報などと共に耐性菌による感染症となるリスク因子を知ることは非常に重要である。こうした薬剤耐性菌のリスク因子を検索するためには、その症例の解析を行う必要がある。一般には、気管内チューブや血管内留置カテーテル、尿道留置カテーテルなどの医療材料や抗菌薬の使用歴などが耐性菌感染症のリスク因子として知られている。当院におけるESBL 产生大腸菌による菌血症の症例解析を行うと、ESBL 非产生大腸菌による菌血症症例に比べ、長期臥床、高齢者施設入所歴、認知症などと共にセファロスポリン系抗菌薬の使用歴がリスク因子として高い傾向にあった。また米国におけるクロストリディオイデス・ディフィシル感染症の検討では、抗菌薬や制酸薬の使用、ICU の入院歴、70 歳以上などの因子以外に前のベッド使用者に抗菌薬が投与されていると、次のベッド使用者の CDI のリスクが増加することが報告されている。こうしたこととは、それぞれの耐性菌においてリスク因子は異なり、耐性菌や病態ごとに症例解析を行い、感染対策を講じていくことが重要であることを示している。

本シンポジウムにおいては、私たちのデータや文献による症例解析の結果を示すことによって、各種薬剤耐性菌のリスク因子を検証し、感染症対策を議論したい。

### パネルディスカッション1：感染症医のキャリアを語ろう

#### 司会のことば

笠原 敬<sup>1</sup>, 山本 善裕<sup>2</sup>

<sup>1</sup>奈良県立医科大学感染症センター

<sup>2</sup>富山大学附属病院感染症科

我が国における感染症専門医数は、ようやく 1,500 名程度まで増加してきた。しかしながら、適正数は 3,000~4,000 名と考えられており、日本感染症学会として、スピード感を持って感染症専門医の質を保ちながら（できれば質を上げながら）、専門医数を増加させていかなければならない。感染症医は様々なキャリア形成ができるのが特徴であるが、医学生や若手医師に対しては逆に分かりにくいと思われているのが現状である。しかし今年に入り新型コロナウイルス感染症が全世界で問題となっているなか、社会から感染症専門医がようやく注目されるようになってきた。その流れの中で日本感染症学会として、7 月に政府と全国知事会に対して、「感染症診療体制充実および人材育成に関する要望書」を提出了。要望書の中では、感染症指定医療機関への感染症専門医の配置、教育体制の充実、地域偏在のは正などを盛り込んでいる。

本パネルディスカッションにおいては、感染症医としてのキャリアを歩みだしている先生方に感染症医を目指そうと決めた時期や理由、これまでどのような経験を積んでき

たのか、そして今後はどのような道に進んでいきたいのか、感染症医を目指す後輩たちへのメッセージなどを自由に講演頂く予定である。総合討論では、演者の先生方の話を元に、感染症専門医のロールモデルはどのようなものか、学会として何がサポートできるかなどを議論していく予定である。

## 1. 私が感じる感染症診療の魅力

濱田 洋平

佐賀大学医学部附属病院感染制御部

感染症医としての私は研修医の時に始まりました。同期の中でも特に多くの重症感染症を経験し、感染症コンサルタントの助けを何度も借りて診療に当たるうちに、自然と感染症に興味を持ち、初期研修終了後には感染症医を志すに至りました。私は、感染症診療が診断から治療までが筋道立った論理的な考え方に基づいており、思考を巡らせることがの重要性や、選んだ抗菌薬で感染症を治癒せしめたときの達成感に大きく心を惹かれました。

一方で、相手が微生物であるが故に一定の割合で不確実、複雑な経過を辿ることもありますが、コンサルタントとして患者さんに寄り添いながら主治医の診療を支援することや、研修医教育を通じて院内全体の感染症診療が少しずつ良い方向に向かっていることに、大きなやりがいを感じています。

今は年月を経るに従い一般感染症のみならず、内科・外科の全ての診療科にわたる理解、感染対策、予防医学、公衆衛生、HIV診療、輸入感染症、微生物学、薬理学などの知識に加え、コンサルテーション業務のためにはメディカルスタッフとのコミュニケーション能力や、院内全体を俯瞰することなど、数限りないスキルが求められることを痛感しています。

多分野の能力が要求されるために感染症医を目指すハードルが高くなっているようにも感じていますが、多芸が多忙ではなく魅力として映るように、そして感染症学がとても興味深い学問であること、感染症医は様々な場面でニーズのある、欠かせない人材であり、様々な将来の選択肢がある仕事だということを若手の医師に感じてもらえるよう、診療や教育を通じて発信し続けたいと思っています。

## 2. 感染症医の可能性

今北 菜津子

奈良県立医科大学感染症センター

私は腎臓内科医として感染症医のいない病院で腎臓内科の研修を続ける中で、感染症診療のトレーニングの必要性を感じた頃に奈良で感染症のセミナーが行われ、それに参加したことが感染症を志す具体的なきっかけとなりました。私の所属する奈良県立医科大学感染症センターのメンバーは、出身大学が様々であるだけでなく、呼吸器、消化器、腎臓、救急・集中治療、総合診療、血液と多彩なバックグ

ラウンドです。このように、多彩なバックグラウンドのメンバーが集まっていることは、領域特有の感染症への理解、他領域の医師とのコミュニケーションにも役立っており、チーム診療においても非常に役立っています。感染症医は横断的に全身を診ることが必要であり、様々な領域の知識だけでなく、微生物や生体反応などの基礎的知識、疫学的知識など幅広い分野の知見が要求されます。色々な意味で、感染症医としての在り方は十人十色で、可能性は果てなく広がっているのではないかと思います。当大学は臨床講座と基礎講座の垣根が非常に低く、共同研究もしやすい環境であり、私自身も基礎の講座で大学院生活を送り、現在いる大学院生も基礎の講座にも出入りしています。一方、研鑽を積むべく他の施設に研修に行き、また戻ってきたメンバーもあり、バックグラウンドだけでなく、感染症医としての在り方も多彩と言えるかもしれません。私も大学の感染症センターの一員として、臨床に繋げていくことのできる研究、よりよい診療、職員および学生の教育に励み、自分がどういう感染症医になりたいかを模索しつつ、研鑽を積んでいきたいと考えています。

## 3. 感染症研修のススメー集中治療に従事している立場からー

戸高 貴文<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>敬愛会中頭病院感染症内科・総合内科

<sup>2</sup>敬愛会中頭病院集中治療科

現在勤務している中頭病院は、病床数355床、救急搬送件数7,000台/年、平均在院日数10日、病床稼働率100%の沖縄県中部医療圏（50万人）における急性期医療を担う中核病院で、主に『集中治療医』としてICUで勤務しており、『内科医』『感染症医』として外来診療にもあたっている。

医学生のときは、離島での実習をきっかけに離島医療に興味を抱いていた。そのため、初期研修はコモンディジーズを浴びるように経験できる病院で行いたいと思い、沖縄の市中病院での研修を開始した。各診療科の研修を通じて感じたことは、『感染症』の知識がどの診療科でも必要だということだ。感染症科での研修を行いたいと思い、医師2年目に中頭病院感染症内科で研修を行ったのだが、まさに野戦病院という病院で、目まぐるしく患者が入れ替わっていき、コモンディジーズを浴びるように経験した。皆多忙ながらも問診や身体診察、グラム染色といった『感染症診療の基本』を行っていたことがとても印象的であった。当時は集中治療科がなかったため、敗血症性ショックなどの重症患者も担当したのだが、適切な治療で良くなっていくのを目の当たりにし、将来は『集中治療』に従事し、その前にまずは『感染症診療の基本』を身につけたいと思うようになった。

初期研修終了後、内科医として2年間の研修各科を行い、医師5年目に中頭病院に入職した。入職後、『内科医』『感

染症医』として入院・外来患者を担当しつつ、他科からのコンサルテーションへの対応や血液培養陽性例への介入、ICTにも参加した。この3年間の感染症研修が現在の診療の基盤になっている。

当院の初期研修医・内科専攻医だけでなく、院外から多くの先生方に当院の感染症内科の研修を選択して頂いている。将来、感染症内科での研修が役に立ったと感じてもらえばと思いつつ、感染症に興味を抱き、『感染症医』を目指す医師が増えてくれればと期待している。

#### 4. 一般（総合）内科医を経て大学病院で従事する立場から

棕田 権吾

鳥取大学医学部附属病院感染症内科

感染症は、全ての診療科で遭遇する数少ない疾患領域である。そして感染症医は、本邦の感染症診療のレベル・アップを目指す上で欠かせない存在であり、その数を増やすとともに実力も高めることが重要と思われる。また感染症分野において解決されなければいけない問題として、新興・再興感染症、多剤耐性菌、劇症化・難治化メカニズム、迅速診断法、創薬促進など研究課題も多く残されている。つまり診療・研究など多様な領域において感染症医が求められているといえる。

筆者は、感染症医としては歩み始めたばかりである。これまで鳥取県の中小医療機関で一般（総合）内科医として従事してきた。プライマリケア医的な役割として一般的な健康問題への横断的な対応や他科・他領域との連携を重視するマネジメントの経験、総合内科的な役割としてトリアージを含めた内科系初期対応および横断的問題を抱える患者のマネジメントをしてきた経験は、感染症診療の専門家として活動していく上で大いに活かせるものと認識している。また上記素養は、臓器横断的側面の強い感染症診療への親和性が高いものであろうとも考えている。

筆者が感染症領域に魅力を感じたのは医学部の臨床感染症学の講義を受けていた頃であり比較的早い段階かもしれない。他方で感染症医として歩んでいくことを決断し舵を切ったタイミングは、新しい専門医制度による後輩医師の方から見ると遅く写るかもしれない。自身の歩んできた経緯を今後の活動に反映させることが感染症診療に関わる皆さんに何らかの良い影響を与えられれば、と考える。

本シンポジウムでは、これまでの筆者の一般（総合）内科医としての経緯をお示しし、そこから感染症医として歩み始めるに至った経緯、今後のキャリア・目標、および後輩医師の方へのメッセージを呈示することとする。加えて、その視座に立つ者として総合討論に臨みたい。

#### 5. 感染症医を志す仲間を増やすために

川筋 仁史、竹腰 雄祐、兼田 磨熙社、村井 佑至、木本 鴻、上野 亨敏、宮嶋 友希、河合 曜美、福井 康貴、酒巻 一平、山本 善裕

富山大学附属病院感染症科

私は、選択制臨床実習で感染症科を回ったことがきっかけで感染症医を目指すようになった。現在は後期研修医として感染症診療及び感染制御の両方に従事し、感染症専門医を目指して日々鍛錬を積んでいる。当院感染症科は一般病床4床を有しており、2018年5月より総合感染症センターとしてECUに2床有している。敗血症性ショック等の重症感染症なども初診から主治医として担当し、挿管やCVカテーテル挿入など集中治療管理から退院まで責任を持って診療に当たっている。また、コンサルテーションにおいても積極的に介入しており、24時間365日連絡可能なホットラインを院内に掲示し、朝8時から各病棟を回診し、さらに主科の希望があれば患者を感染症科へ転科できるようにしている。これにより抗菌薬選択時点でのコンサルテーションが増加しており、MRSA菌血症の解析では、感染症医の抗菌薬選択時点からの介入が患者予後を改善させ、入院費用の軽減にも役立っていることを確認することができた。今後も診療技能を向上させ、地域に貢献できるよう努力していきたい。また、経験する症例一例一例の中に未だ分かっていないことが多くあり、今後はその疑問点を的確に見出し、基礎的な考え方や手法を学んだ上でそれらを正しく用い、実際に解析・検証できるようになりたい。

また、世界的流行となっている新型コロナウイルス感染症の感染対策にも従事しているが、感染制御は患者のみならず地域、社会を守ることに直結し、スタッフ管理・教育・人材配備等、各診療科、部署間を調整する能力、経験に基づく決断力が非常に重要と感じている。

富山県は未だ全国的にも感染症専門医が少ないと、同僚に加え、幸いにも研修医、学生のうちから感染症医を目指してくれている後輩が数名いる。この生まれ育った富山県で、少しでも恩返しできるよう自ら努力していくとともに、後輩に感染症医の魅力を伝え、少しでも道標となるような感染症医になりたい。

#### パネルディスカッション2：Antimicrobial Stewardship：ASに重要な Diagnostic Stewardship：DSの取り組み

##### 司会のことば

赤松 紀彦<sup>1</sup>、下野 信行<sup>2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院検査部

<sup>2</sup>九州大学病院グローバル感染症センター

薬剤耐性菌の増加に伴い、抗菌薬適正使用（Antimicrobial Stewardship：AS）への取り組みが高まっている。ASを支えるベースのひとつが、Diagnostic Stewardship（DS）

である。DSとは、検査依頼に始まり、検体採取、検査実施および検査結果報告までの各工程を管理し、適切に行うための診断支援である。そのため、DSは検査室のみならず、医師、看護師、薬剤師等による多職種の連携が不可欠である。そこで、本セッションでは、実際の現場でご活躍されている臨床検査技師、薬剤師および医師の立場から、各施設で実施されているDSの取り組みや課題についてご講演いただく予定である。本セッションが、今後のDSを考える契機となれば幸いである。

## 1. 臨床微生物検査室におけるDSの取り組みと課題

口広 智一

公立那賀病院臨床検査科

近年Antimicrobial Stewardship(AS)やDiagnostic stewardship(DS)という言葉を耳にする機会が増えている。ASが示す抗菌薬適正使用を実践するためには、正しい感染症診断が重要となる。その診断のための重要な情報の一つが、原因菌の同定や薬剤感受性試験などの臨床微生物検査の結果であるが、この検査結果が適切でなければ正確な感染症診断や抗菌薬適正使用に負の影響を及ぼすこととなる。この臨床微生物検査を適切に実践し、正しく報告体制を構築することが、臨床微生物検査室におけるDSの実践として必要な取り組みとなる。DSの実践に重要なポイントとして、1. 検体の品質管理、2. 適切な患者情報に基づく臨床微生物検査の実施、3. 状況に応じた検査結果の迅速報告、4. 適切な薬剤感受性試験の実施、5. 検査結果を正しく伝えるための報告コメントの利用、などが挙げられる。これらを実践するためには、これまでの臨床微生物検査室における業務内容や優先順位、手順、または医師との情報連携体制などまで大きく見直す必要があるかもしれない。しかしながら、AS、DSを意識した臨床微生物検査が求められる時代がすでに到来しており、臨床微生物検査室もこれから時代に応じて変化していく必要がある。当セッションでは、当院で実践しているDSに向けた取り組みを紹介させていただき、今後の臨床微生物検査室のあり方を議論していきたいと考える。

## 2. 適切な *Clostridioides difficile* 感染症(CDI)検査を抗菌薬適正使用につなげる取り組み

中島 貴史<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>九州大学病院グローバル感染症センター

<sup>2</sup>九州大学病院薬剤部

*Clostridioides difficile* 感染症(CDI)は下痢を主症状とする腸管内の菌交代により引き起こされる医療関連感染症である。CDIのリスク因子のひとつに抗菌薬の使用が挙げられており、CDIの発症リスクと抗菌薬適正使用との関わりは強い。

CDI診断のためにGDH・トキシン検査を実施するが、検

査に用いる検体はBristol Stool Scale(BSS)5以上の便であることがCDI診療ガイドラインで推奨されている。C. difficileが腸管へ定着している場合も一定数みられるが、無症状であれば治療対象とならない。そのため、CDI診断上、普通便や硬い便を用いての検査の必要性は低い。九州大学病院では、2019年5月よりGDH・トキシン検査の検体は原則としてBSS5以上の便に限定している。また、効果判定のための1週間以内の繰り返し検査は治療上の有用性が低いため、受理しないこととした。運用開始後、院内で啓発活動を行った結果、不適切な検体の提出自体が減少した。検査を受理しなかった症例で増悪した例はみられていない。不必要的検査を減らすことは、医療経済上も重要である。CDIが疑われる症例では、GDHが陽性となった段階からICTおよびASTが介入し、感染対策や治療についてモニタリング、助言を行っている。使用している抗菌薬の関与が強く疑われる場合には、抗菌薬の中止を提案している。

CDIを適切に診断するためにはDiagnostic stewardship(DS)の取り組みが重要であり、質の高い検査結果により治療が必要な症例を適切に判断することができる。診断結果をもとに、ASTがCDI治療を支援し、関与が疑われる抗菌薬の中止や適切な治療を提案することは、抗菌薬の適正使用につながる。

## 3. AS(Antimicrobial Stewardship)を実践するためのDS(Diagnostic Stewardship)に対する薬剤師の関わり方

酒井 義朗<sup>1</sup>, 内藤 哲哉<sup>1</sup>, 堀田 吏乃<sup>2</sup>, 三浦 美穂<sup>3</sup>,  
三輪 涼子<sup>1</sup>, 渡邊 浩<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>久留米大学病院薬剤部

<sup>2</sup>久留米大学病院臨床検査部

<sup>3</sup>久留米大学病院感染制御部

<sup>4</sup>久留米大学医学部感染制御学講座

日本を含めた世界中で薬剤耐性菌による感染症が問題となっている状況で、抗菌薬適正使用支援(Antimicrobial Stewardship, AS)を推進することは喫緊の課題である。その中で、診断支援(Diagnostic Stewardship, DS)は近年、ASを行うにあたり、重要性が示されている。DSでは微生物検査技師が中心的な役割を担っているが、多職種が連携して感染症の診断を行うための検査の支援を行うことが重要である。薬剤師はASに医師、看護師、検査技師とともにチームの一員として活動しているが、DSについても理解し、実践しなければならない。カテーテル関連尿路感染症やカテーテル関連血流感染症などの医療関連感染症に対するDSを通じた介入は現在、海外で多くの報告がなされている。今回はASに繋げるためのDSの取り組みと課題、DSにおける薬剤師の役割、また当院のASの活動を通じたDSの実践(血液培養の2セット採取の推進等)について発表予定である。

#### 4. 医師における Diagnostic stewardship の意識と現状、課題

北川 浩樹

広島大学病院感染症科

抗菌薬適正使用支援（Antimicrobial stewardship, AS）の実現には、感染臓器や病原微生物が同定され、適切に感染症の診断がなされることが必要である。つまり AS には感染症診断支援（Diagnostic stewardship, DS）が不可欠である。しかし、DS の概念は注目を浴びつつあるが、その概念が浸透しているとは言いがたい。DS には一定の定義はなく、狭義には微生物検査の適正運用を指すが、感染症診療における検査は、微生物検査に留まらず画像検査、CRP やプロカルシトニンなどの血液検査など多岐に渡る。よって、これら感染症診断の適切な運用には微生物検査室だけでなく、医師、薬剤師や看護師などの多職種との連携が不可欠である。微生物検査の運用上の注意点は、検査前、検査、検査後に分けられる。検査前は目的微生物に合った適切な検査オーダーや検体採取、検体の運搬・保管がなされているか。検査は、適切な検体を用いて、目的微生物に合った培養や検査が行われているか。さらに検査後は適切な治療に結び付くための検査結果報告のタイミングや内容が含まれる。特に近年は微生物検査において、遺伝子診断や質量分析装置なども普及ってきており、検査結果が分かるまでの時間が短縮された一方で、検査の選択肢が増え、結果の解釈が難しいこともある。これらの新しい技術をどのような症例で用いるのかなど、微生物検査室での運用も多職種で検討する必要がある。このように適切な感染症診療や抗菌薬適正使用において、検査は重要な役割を持つが、その複雑化する検査において DS は今後ますます重要な役割になっていくと考える。本講演では、検査をオーダーし、結果を解釈して治療選択を行うことの多い医師の目線で DS の意識と現状、課題について述べ、本セッションを前向きなディスカッションの機会にしたい。

#### パネルディスカッション3：感染症領域のプロフェッショナル看護師の役割と活動

##### 司会のことば

大石 努<sup>1</sup>、長崎 由紀子<sup>2</sup>

<sup>1</sup>関西医科大学附属病院看護部

<sup>2</sup>愛知医科大学看護学部感染看護学

感染症は、その患者に症状による苦痛が生じることに加え、患者の家族や、医療従事者を含む周囲の人々へ病原体が伝播する特徴がある。そのため、感染症患者の看護と、周囲の人々への感染防止を同時に展開していく必要がある。感染症看護領域のプロフェッショナル看護師として、感染管理認定看護師や感染症看護専門看護師等は、保健医療福祉ニーズの変化や社会の要請に応えるべく活動している。感染症看護領域のプロフェッショナル看護師は、所属する

医療機関等において、感染制御チームの一員として、各種サービスイン、標準予防策・感染経路別予防策の推進、職員や患者への感染予防教育等の組織的な取り組みを推進し、組織の感染制御に大きく貢献している。

現在も感染拡大が続く COVID-19 対応では、主に所属施設における感染防止のため、日々信頼できる情報を収集し、施設の状況に合わせ、医療資材や医療従事者の数など、限られた資源の中で根拠に基づき、最善の感染防止策を考え、スタッフ全員が実践可能かつ持続可能な感染防止策を立案し整備している。また、感染者やその家族、医療従事者への差別や偏見に対し、感染症領域のプロフェッショナル看護師は、見えないウイルスに対する人々の不安や恐怖を理解し、感染者やその家族、医療従事者を擁護し、ともに働く医療従事者や市民へ分かりやすく情報を伝えることにも尽力している。

一方で、今後深刻化が予測される薬剤耐性菌に対する対応や、感染症領域のプロフェッショナル看護師が在職していない保健医療福祉施設との連携強化、市民への感染予防のさらなる啓発等の課題があり、求められる役割と社会の期待は大きいといえる。

このセッションでは、それぞれの立場で活躍されている 4 名のパネリストのご発表を拝聴した後、感染症領域のプロフェッショナル看護師としての重要な視点や、さらなる活動の可能性について、討議を通して示唆を得たい。

#### 1. 大学病院における感染管理認定看護師の役割と活動について

川西 史子

大阪医科大学附属病院感染対策室

認定看護師制度は、1987 年の厚生省「看護制度検討会報告書」において、専門看護婦の育成が提言されたことを契機とし、日本看護協会が 1995 年に発足した。認定看護師は「特定の看護分野における熟練した看護技術及び知識を用いて、あらゆる場で看護を必要とする対象に、水準の高い看護実践のできる認定看護師を社会に送り出すことにより、看護ケアの広がりと質の向上を図ること」を目的に、水準の高い看護の実践、看護職への指導、コンサルテーションの 3 つの役割を果たす。認定看護師は 2019 年 12 月時点で 21,048 名登録され、うち感染管理認定看護師（Certified Nurse Infection Control : CNIC）は 2,923 名である。求められる知識と技術は、医療関連感染サービスの実践や各施設の状況の評価と感染予防・管理システムの構築とされている。また、CNIC は診療報酬に多大に貢献している。2012 年に感染防止対策加算 1（入院初日 400 点）、感染防止対策地域連携加算（入院初日 100 点）が新設され、加算要件として「専任の院内感染管理者配置と感染防止対策部門の設置、感染防止対策チームを組織し、感染防止に係る日常業務を行うこと」とされた。チームの看護師は、5 年以上感染管理に従事した経験、感染管理の研修（600 時

間以上）を修了した専任の看護師と定められており、この要件を満たすのがCNICである。これらのCNICに求められる役割から、当院における私自身の役割について考えてみた。当院は大阪府北部に位置する832床（病棟単位23,31診療科）の大学病院である。私の役割は「患者とスタッフを感染から守ること」である。活動としては、感染が発生する前から対策を構築し、感染発生時には伝播させない対策をとることである。対策の実施は、私自身がするのではなく、スタッフや患者にしてもらうのである。そこが非常に難しく、特に大学病院では職種や部門が多岐にわたるため、より組織横断的に活動する必要がある。

## 2. リンクNs・院内認定看護師と歩んだ15年間の感染管理活動

松田 真哉

川崎医科大学総合医療センター医療安全管理部院内感染対策室

2005年に感染管理認定看護師（以後CNIC）を取得し、自施設へ戻り耐性菌分離状況・抗菌薬使用量・血液培養件数を他施設と比較した時の衝撃は忘れない。CNIC取得後の5年間は週0.5~1日の活動時間で発生する問題への対応で精一杯であった。しかし2010年に「院内感染防止対策加算」が転機となり専従活動を開始。まず行ったことは「見える化&目標管理」「仲間作り」であった。「見える化&目標管理」として、各種サーベイランスやPPEアンケート調査等を行い、その結果から目標管理を導入。また、血液培養推進では診療科別の提出推移をフィードバックし、看護師での血液培養採取も導入した。その結果、手指衛生・防護用具の使用量、血液培養等を改善することができた。活動の中で特に力を入れたのは「仲間作り」であった。数年で交代するリンクNsへの教育に限界を感じ、2012年に川崎感染管理院内認定看護師（以後KICN）養成コースを開講し4名のKICNを育成した。KICN育成後は毎年の年間目標を決め「教育動画の作成」「5つタイミングの推進」等を実施し感染対策の質を高めることができた。当院は2011年4月より財団法人川崎医学振興財団から学校法人川崎学園へ診療業務が継承された。両病院の感染対策委員会へ各CNICが参加をすることで、感染対策推進の追い風となった。またアウトブレイク時には、本院へ外部監査を依頼するマニュアルとなっており、最近では耐性菌増加時に本院へPOT法を早期に相談し、迅速に遺伝学的な結果を得ることで、より迅速なアウトブレイク防止・対応が可能となった。以前より課題と考えていた抗菌薬適正使用について学ぶため、2019年に日本看護協会特定看護師教育課程感染症管理モデルを修了。現在、院内感染対策だけでなく抗菌薬適正使用・感染症診療の質向上に向けて自分に何ができるのか模索している状況である。

## 3. 新型コロナウイルス感染症対策に関する感染症看護専門看護師としての役割と実践活動

三浦 美穂、渡邊 浩

久留米大学病院感染制御部

2020年は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）という未曾有の新興感染症に対して、感染症看護専門看護師（Certified Nurse Specialist in Infection Control : CNS）や、感染管理認定看護師（Certified Nurse in Infection Control : CN）等は、これまでで最も力を發揮した年だったといつても過言ではないだろう。

COVID-19対策は災害対策と類似しているが、長期間における連続した危機の高まりに対する対応が必要である。私自身、災害とは異なるクライシスマネジメントであることを意識しながら、CNSに必要な役割である実践・相談・調整・倫理調整・教育・研究について、状況対応リーダーシップ（Situational Leadership）理論に基づき、これまでの経験と知見を元に手探りで活動を行った。

当院はCOVID-19重症患者の受け入れを行っており、現場における混乱を防ぎ安全を確保するために、医療従事者や患者がCOVID-19を「正しく恐れる」ことを教育することが求められた。そのため、特に実践として最も時間を費やしたことは、病院職員をはじめ他医療施設の医療従事者や一般市民からのコンサルテーションの対応と、原因微生物（SARS-CoV-2）の特徴から推奨される感染経路（接触感染+飛沫感染）の正しい知識と対策の普及であった。また、感染症看護においては感受性宿主（COVID-19患者）に対して、CNSの視点から看護アセスメントを行い、現場のスタッフと共に看護ケアを実施・確認した。

今回は、COVID-19対策に関してCNSとして与えられた役割と具体的な実践活動を報告する。

## 4. 感染症領域のプロフェッショナル看護師に期待される役割および継続教育と展望

渡邊 都貴子

山陽学院大学看護学部

2019年暮れから猛威を振るうCOVID-19感染症に見るように、近年世界的に問題となる感染症の流行が後を絶たない。2014年には西アフリカから世界へ広がったエボラウイルス感染症、2015年には韓国で中東呼吸器症候群（MERS）、2016年には、ブラジルから始まったジカウイルス感染症など、近年のものを挙げただけでも大きなパンデミックが次々と起こっている。そして、薬剤耐性菌の問題も世界的な問題として大きく取りあげられている。このような状況の中で、感染症領域のプロフェッショナル看護師（感染管理認定看護師、感染症看護専門看護師など）に求められる役割は大きい。日常的な治療やケアに関連した感染防止だけでなく感染制御に携わる看護師には、グローバルな視点が求められる。日常的な感染症の発生を監視しながら世界的な視点での感染管理をしなければならないと

いう能力が求められるのである。勤務する施設の情報だけでなく世界的な規模での感染症の発生の報告や研究論文から、自分がしなければならない感染防止対策を創造していくことができる能力が求められる。日常的にはサーベイランスのデータやラウンドの中で「アレ?」と気づく能力、そして改善していく能力、不明なときはさまざまな文献や情報から自分で考え創造していく能力が求められる。そして、月並みではあるが人に指導をしていくことができるリーダーシップやコミュニケーション能力、チームの中での適切な役割を果たしチームを活性化できる能力など、これから感染制御のプロフェショナル看護師には、多くのことが求められる。今回、どのようなプロフェッショナルとしての能力が感染管理看護師に求められるのかをまとめ報告したい。

#### パネルディスカッション4：感染症治療に対して薬剤師は新しい提案を創出できるか？

##### 司会のことば

北原 隆志<sup>1</sup>, 村木 優一<sup>2</sup>

<sup>1</sup>山口大学大学院医学系研究科臨床薬理学講座

<sup>2</sup>京都薬科大学臨床薬剤疫学分野

感染症は未だ世界的に非常に大きな問題である。マラリアは1年間に約2億2,000万人が感染しており、40万人を超える人が死亡している。近年では薬剤耐性(AMR)も非常に大きな問題となっており、耐性菌の出現と蔓延を防ぐため、抗菌薬の適正使用の推進と伝播の抑制が必要とされている。さらに今年は新型コロナウイルスによるパンデミックが発生し、先進国、開発途上国を問わず感染症の脅威にさらされている。

薬剤師には、臨床現場において感染症患者に対する抗微生物薬の適正使用の支援や患者・国民に対するAMRへの正しい知識の普及・啓発が求められている。一方、薬剤師には、ファーマシスト・サイエンティストとして新たな科学的根拠の創出も重要な責務であり、薬学を基盤とした新たな感染症治療へのアプローチが必要である。感染症治療における研究は、微生物学に基づいた基礎薬学に加え、製剤学や薬物動態学といった医療薬学からのアプローチも行われている。さらに昨今急速に普及し始めているリアルワールドデータを用いたドラッグリポジショニング研究や人工知能を用いたモデリング&シミュレーションといった新たなアプローチも行われている。本パネルディスカッションでは、各薬学領域から感染症治療への最先端の研究を進めている薬剤師の先生方に、多剤耐性化のメカニズム解明、核酸ワクチンのドラックデリバリーシステム製剤開発、定量システム薬理学による投与法開発、ビッグデータ解析によるドラッグリポジショニングについて紹介いただく。

本パネルディスカッションを通じて、感染症治療におい

て薬学研究に何が求められているのか、そして薬剤師は感染症治療に対してどのような新しい提案を創出できるか議論したい。

#### 1. 薬系大学における基礎研究からの提案

小川 和加野

第一薬科大学薬学部

本パネルディスカッションでは、細菌の多剤排出ポンプに関する研究内容を紹介しつつ、大学の基礎研究が社会、特に感染症治療という領域に還元することができるものについて、感じたことをまとめたい。

病原細菌の多剤耐性化は医療現場の重大な問題である。私が題材にしている多剤排出ポンプは認識する基質の種類が広く、構造類似性がない様々な化学物質を細菌細胞外に排出する。細菌の獲得耐性に多剤排出ポンプが関与していると考えられる例は、臨床や環境から分離された細菌からしばしば報告されている。そのような株の中にはプラスミドなどにより遺伝子を獲得した例もあるが、ゲノム上の変異により多剤耐性化する例も多い。

細菌のゲノムには一般的に多剤排出ポンプの遺伝子が複数存在している。しかし、恒常に発現して、自然耐性に貢献しているのは一部のポンプである。通常発現していない遺伝子は発現抑制を受けていると考えられるが、これらはゲノムに変異が生じると発現が上昇し、多剤耐性化を引き起こすことがある。

私たちが研究室で肺炎桿菌を化学物質に晒し、高度多剤耐性化した変異株を分離した結果、多剤排出ポンプの発現亢進株が複数分離された。これらの変異株で発現亢進した多剤排出ポンプは、通常条件下では発現がほとんど観察されないものであった。また、得られた変異株のうち約半数は同じ多剤排出ポンプの発現亢進株であった。これらの変異株の多剤排出ポンプの発現上昇の原因について調べた結果、転写制御因子の変異や多剤排出ポンプ遺伝子上流域の欠失が同定された。変異株の約半数を占めた多剤排出ポンプの発現亢進株では、ある2成分転写制御系に点変異が生じていた。

現在は、この2成分転写制御系について調べている。この2成分転写制御系の制御の仕組やそのトリガーとなる刺激を明らかにすることで、多剤耐性化のきっかけを避けるようなストラテジーの提案につながればと考えている。

#### 2. 抗原提示細胞へ標的可能なDDS製剤を基盤とした核酸ワクチンの開発と臨床応用

兒玉 幸修, 黒崎 友亮, 佐々木 均

長崎大学病院薬剤部

次世代のワクチンとして核酸ワクチンが注目されている。核酸ワクチンは液性免疫だけでなく細胞性免疫も誘導可能であり、病原体や毒素を用いないため安全性が高い。また、容易に抗原を作り変えられるため、様々なワクチンへ応用

でき、大腸菌による増幅やPCR法による安価な大量製造も可能である。しかし、核酸ワクチンは負電荷を帯びた水溶性高分子であるため、生体内安定性および細胞膜透過性が低い。そのため、核酸ワクチンの臨床応用には、体内での分解を防ぎ、抗原提示細胞へ安全かつ効率的に導入できるDDSの開発が重要視されている。これまでに様々なDDS製剤が開発され、細胞や動物レベルにおいて有用性が報告されているが、臨床ニーズとのマッチングや安全性試験や製造法への配慮が不十分であり、実用化への道は困難を極めている。

我々は臨床側の視点からDDS開発を行っている。構成成分として食品や医薬品に既に使用されている成分や生体分解性素材などを選択し、遺伝子や核酸と自己組織化させることでDDS製剤を構築することに成功した。本製剤は表面が負電荷であるため細胞毒性や血液凝集を示さず、構成成分を調整することで、様々な臓器や細胞へ遺伝子や核酸を標的化できる。その中で、脾臓標的化製剤は脾臓の中でも抗原提示細胞が豊富に存在する辺縁体への集積が確認できたため、マラリアDNAワクチンへ展開した結果、マウスのマラリア感染による死亡を抑制した。

全身免疫だけでなく肺において粘膜免疫も賦活させることができると報告されている経肺投与（吸入）にも着目し、肺胞マクロファージへ効率よく送達できる吸入型DDS製剤の開発に成功した。本製剤をメラノーマDNAワクチンへ応用した結果、肺転移を抑制した。現在は新型コロナウイルスの抗原をコードしたmRNAへ応用し、COVID-19に対するワクチン開発を進めている。

本講演では臨床的視点から設計されたDDS製剤の開発とワクチンへの展開について紹介する。

### 3. 定量システム薬理学（QSP）モデルと臨床応用 辻 泰弘

日本大学薬学部薬剤師教育センター

医学薬学分野においてモデリング & シミュレーション（M&S）は、*in vitro/in vivo*研究や臨床研究から得られた様々なデータから新たな知見を探し出し、それを理解する上で非常に有用なツールである。近年では、ビッグデータや質の高い知識ベースの発達に伴い、人工知能を含む新規の解析手法が提案されている。本演題の主題である Quantitative Systems Pharmacology (QSP) は2000年代から提唱され、特に医薬品開発の分野で注目を集めている。モデリングはアプローチによって、(1) データ主体型 (empirical model) と (2) メカニズム指向型 (mechanistic model) の2つに大別され、QSPは後者のメカニズム指向型に分類される。QSPの定義は論文等によって様々だが、共通していることは、薬剤および疾患において標的とするレスポンスの経時的な変動をメカニズムに基づき定量的にモデリングする、ということである。QSPの長所は、標的と

するレスポンスについて臓器、タンパク、もしくは遺伝子レベルで詳細かつ包括的なモデリングを行うことにより、個体間変動や薬物間相互作用を考慮することや同様の薬力学的ターゲットを有する他剤に拡張することが可能であるということである。従って、医薬品開発の現場では非臨床試験から臨床試験のスケールアップ等で活用されている。その一方で、実際の患者治療におけるQSPの利活用はほとんど進んでいない。また、抗菌化学療法で応用可能なQSPモデルは報告が少ない。そこで、本演題ではQSPの長所および利活用における問題点を述べた上で、抗菌化学療法におけるQSPの利用可能性を考察する。また、抗菌化学療法におけるM&S研究の現状として、QSPのベースとなる母集団薬物動態/薬力学モデル (semi-mechanistic model) およびPhysiologically Based Pharmacokinetics (PBPK) モデルを具体例として紹介する。

### 4. ビッグデータ解析を基盤としたバンコマイシン関連腎障害予防のためのドラッグリポジショニング研究

中馬 真幸<sup>1</sup>, 座間味 義人<sup>2,3</sup>, 合田 光寛<sup>3</sup>,  
八木 健太<sup>1</sup>, 石澤 有紀<sup>4</sup>, 濱野 裕章<sup>3</sup>, 岡田 直人<sup>3</sup>,  
近藤 正輝<sup>3</sup>, 楊河 宏章<sup>1</sup>, 石澤 啓介<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>徳島大学病院総合臨床研究センター

<sup>2</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野

<sup>3</sup>徳島大学病院薬剤部

<sup>4</sup>徳島大学 AWA サポートセンター

近年、薬剤耐性菌は世界的に増加する一方で、新規抗菌薬開発は鈍化しており、既存抗菌薬の適正使用が切望されている。我々は、薬剤耐性菌の大半を占めるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の標準治療薬バンコマイシン (VCM) の適正使用推進を目的に研究を行ってきた。今回、ビッグデータ解析を基盤としたVCM関連腎障害 (VIN) の予防薬開発について紹介する。

VIN予防にはTDMが標準的に用いられているが、血中VCM濃度の有効域と中毒域の狭小化が進んでおり投与設計に難渋することも少なくない。これまでに我々は、血中VCM濃度の厳密な調整を要する重症患者における初回VCM濃度と腎機能障害との関連を見出しTDMの有用性について報告した (Ther Drug Monit. 2018)。一方、敗血症におけるVCMの薬物動態は、腎機能に関わらず変動し得ることを見出した (Clin Ther. 2016, Eur J Clin Pharmacol. 2019)。すなわち、TDMはVIN発症予防に有用であるにも関わらず単独での抑制は困難であることが示唆されたことから、VIN発症機序に基づく新規予防薬開発に着手した。

医薬品開発には巨額の費用と時間を要するため、確実性の高い候補薬選定が必要である。我々は、既存承認薬の新しい薬効を発見し、その薬剤を別の疾患用として開発するドラッグリポジショニング研究を進めている。既存承認薬

はヒトに対する安全性や薬物動態に関する情報が蓄積しているため、それを集積した大規模医療情報と作用機序の面から検討可能な創薬ツールなどのビックデータ解析より共通して得られた予防候補薬を抽出した。培養細胞やモデル動物を用いた基礎研究と臨床研究を行った結果、VINに対する予防候補薬の有効性が確認された。今後はスムーズに臨床試験に移行できる予防薬開発を目指して研究を進めていく予定である。

当日は、臨床応用を目指して進めている研究の一端を紹介し、薬学による新たな感染症治療の創出について議論したい。

## ワークショップ1：多職種で取り組む *Clostridioides difficile* 感染症のマネジメント

### 司会のことば

西功<sup>1</sup>、山岸由佳<sup>2</sup>

<sup>1</sup>大阪大学医学部附属病院臨床検査部/感染制御部

<sup>2</sup>愛知医科大学病院感染症科/感染制御部

*Clostridioides difficile* 感染症（CDI）は院内感染症で最も重要な下痢症の1つであるが、これまで便の性状から判断した適切な診断、IC法やNAATを使用した検査、重症度や再発の定義、重症度に応じた初期治療薬と再発時の治療薬の選択、新しく使用可能となった薬剤の位置づけと適正使用、適切な感染対策といった様々な点について施設ごとに対応されていた実情がある。

2018年10月に公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会から診療ガイドラインが発刊され、数年が経過している。各医療機関においてCDI診療の参考にされていることを期待したいところであるが、ガイドラインがどの程度浸透しているのか明らかではなくまたガイドラインにおいて既にいくつかの問題点や課題も浮き彫りになりつつあることが予想される。

そこで本セッションでは、多職種（看護師、臨床検査技師、薬剤師、医師）の立場から、自施設でのCDIマネジメントのご経験を紹介頂く。看護師の立場からは兵庫医科大学病院の石川かおり先生、臨床検査技師の立場からは大阪大学医学部附属病院の上田安希子先生、薬剤師の立場からは大阪市立大学医学部附属病院の中村安孝先生、医師の立場からは鳥取大学医学部附属病院の千酌浩樹先生にそれぞれご講演頂く予定としており、今後の、より実践的なCDI診療を考える機会としたい。

### 1. *Clostridioides difficile* 感染症の感染管理～看護師の立場から～

石川 かおり、竹末 芳生、一木 薫、中嶋 一彦、

植田 貴史、山田 久美子

兵庫医科大学病院感染制御部

はじめに

*C. difficile* 感染症（以下；CDI）は、医療関連感染として重要な病原体であり、その制御には多職種で構成されたICTによる介入が求められる。感染対策を中心に、看護師の立場からCDI対策のポイントについて当院での取り組みを含めて報告する。

#### 1. CDIの早期発見

看護師の観察はCDIの早期発見に重要である。下痢症状の有無に関わらず、プリストレススケールによる排便の形状評価を日常的に行っておくことは、異常の早期発見に欠かせない。加えて当院では、炎症性腸疾患のような原疾患に下痢が関連する場合、その評価が難しいことから、プリストレススケール6については細分化している。腹痛などの下痢に伴う症状等を観察すると共に、CDIリスク因子である抗菌薬使用歴、年齢、などをチェックするリストを作成し活用している。

#### 2. 手指衛生、個室隔離、トイレの専用化

*C. difficile* は芽胞菌のためアルコール手指消毒の効果が期待できない。そのためCDI患者の病室前表示は流水石鹼による手指衛生を表したサインを掲示している。病室はトイレ付個室への隔離が原則であるが、トイレのない個室へ入室した場合は、共用トイレの一室を患者専用とし対応している。隔離解除は、下痢消失48時間経過（プリストレススケール5：3回/日以下、6：2回/日以下、7：消失）を基本としているが、ケア機会が多く頻回な接触が必要な患者や、ベッド上排泄介助が必要な患者は下痢消失後も対策を継続している。

#### 3. 環境消毒

CDI患者の病室消毒には、1,000 ppm以上の次亜塩素酸ナトリウムが推奨されている。近年紫外線照射を用いた退室時の消毒を導入する施設も増加しており、当院でもパルス方式キセノン紫外線照射（以下；UV）を用いた消毒を実施している。UVは紫外線が当たらなければ消毒効果を得ることができない。当院では消毒エラー防止のため、高頻度接觸面に関しては1,000 ppmの次亜塩素酸ナトリウムによる消毒をUV照射に加えて実施している。

### 2. 多職種で取り組む *Clostridioides difficile* 感染症のマネジメント～臨床検査技師の立場から～

上田 安希子

大阪大学医学部附属病院

*Clostridioides difficile* 感染症（以下、CDI）マネジメントにおいて、臨床検査技師が関わるステップは、「検体の受取」から、「細菌学的検査の実施」、そして「結果の報告」である。言い換えると、臨床検査技師は、これらのステップにおいて工夫をすることにより、CDIマネジメントに大きな影響を与えることができる。

「検体の受取」では、「*Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドライン」で明示されたBristol score ≥5

という目安を利用するなど検体を評価し、提出頻度とともにその症例に適した検査方法について診療側と考えていくことができる。

「細菌学的検査の実施」では、2019年4月1日よりトキシンB遺伝子検出が保険収載されたことで、日本でもNAAT検査の臨床導入が始まった。GDH・トキシン検査にNAAT検査を組み合わせたアルゴリズムは、検査実施日に結果が得られるため、検査所要時間(TAT)を大きく短縮することができる。しかし、NAAT検査導入には、初期費用や検査費用が高いという問題があり、どの施設でも簡単に導入できるというものではない。当検査室でも、NAAT機器購入の申請をするものの予算が下りないという問題に直面した経験がある。そこで、我々はTATを「検査結果をカルテに送信するまで」から「検査結果が診療側に伝わるまで」という考え方へシフトし、2019年から、検査方法は全く変えずに、「結果の報告」にひと手間加えることにより、CDI診断・治療・適切な感染対策をより迅速に実施できるような取り組みを行ってきた。

本セッションでは、当検査室でのCDI検査の流れ、加えたひと手間、その影響などを紹介しながら、より多くの施設で実施できる臨床検査技師としてのCDIマネジメントへの貢献について考えていきたい。

### 3. 多職種で取り組む *Clostridioides difficile* 感染症のマネジメント～薬剤師の立場から

中村 安孝

大阪市立大学医学部附属病院薬剤部

*Clostridioides difficile* (以下 *C. difficile*) 感染症(以下 CDI)の治療薬としては、メトロニダゾール内服錠/点滴静注薬、バンコマイシン散、フィダキソマイシン錠の3剤による治療が中心となっている。2020年1月に *Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドラインが発刊され解説され、これらの薬剤の使い分けが解説されている。バンコマイシンはメトロニダゾールに対して、臨床効果、再発率、副作用発現率において有意差はないが、非重症例と重症例でのサブグループ解析の結果では統計学的に有意な差があった。メトロニダゾールの薬価が安価であることもあり非重症例ではメトロニダゾール、重症例ではバンコマイシンの使用が推奨されている。また、フィダキソマイシンは、18員環マクロライド骨格を有する抗菌薬であり、*C. difficile* のRNAポリメラーゼを阻害し殺菌効果を示す。フィダキソマイシンとバンコマイシンの臨床効果(治癒率)はそれぞれ88.2%、85.8%と同等であったが、再発率は15.4%と25.3%と有意にフィダキソマイシンで低い結果となった。この理由としてpost-antibiotic effectを有し効果持続時間が長いことや、*C. difficile* の芽胞形成および発芽後成育を抑制することなどが理由として挙げられる。

大阪市立大学医学部附属病院においては、フィダキソマイシンが採用となった2019年1月から2020年6月までの

CDIの治療がされた137症例の抗菌薬の使用状況は、メトロニダゾールが66.4%、バンコマイシンが28.5%、フィダキソマイシンが5.1%であった。CDIへの薬物療法について当院の現状も含めて報告する。

### 4. 医師の立場からみた *Clostridioides difficile* 感染症のマネジメント

千鶴 浩樹

鳥取大学医学部附属病院感染制御部

医師の立場からのCDIをマネジメントする場合に、いくつかのポイントがあるようと思われる。まずCDIの診断においては、普及しているGDH・トキシン検査の迅速診断キットの特性を踏まえた判断が重要であると考えられる。具体的には1. 本キットでGDH陽性・トキシン陰性的結果が得られたときの追加検査の内容・手順と患者対応、2. Bristol Stool Scale 5以上でないと検査に適さないとされている理由、3. CDI患者を治療しても下痢が改善しないときに本検査を再検することに意味があるかどうか、などについての理解が必要となる。次にCDIの治療に関して、バンコマイシン・フィダキソマイシン・メトロニダゾール等の選択方法、再発防止薬ベズロトクスマブの適応などについての整理が必要となる。その判断過程において、本疾患の重症度、再発、難治例の定義などを明らかにしておく必要がある。これらは最近発行された「*Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン」に詳述されているが、使用する重症度分類など幅がある場合も有り、院内マニュアルとして病院ごとに統一することが有用であると感じている。本セクションでは医師の立場から、上記観点について報告したい。

### ワークショップ2：～抗酸菌症にチームで立ち向かう～ 最新の知見と新たな光～

#### 司会のことば

宮下 修行<sup>1</sup>、迎 寛<sup>2</sup>

<sup>1</sup>関西医科大学内科学第一講座呼吸器感染症・アレルギー科

<sup>2</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野(第二内科)

新型コロナウイルス感染症が世界的に猛威を振るっている。そのため話題性は低くなっているが、本年も結核による集団感染や院内感染の報道があり、依然社会的な問題となっている。結核は、抗結核剤の登場による治療の確立、公衆衛生面の向上により、戦後まもない50年前に比べると20分の1以下と著明に減少している。しかし、今もって毎年数万人以上の結核患者が新たに発生しており、先進諸国と比較するとその罹患率は数倍高い状態にあり、最下位グループに属している。

一方、わが国の肺非結核性抗酸菌症の罹患率は、10年

前と比較して数倍と急激な勢いで上昇し(14.7人/10万人),公衆衛生上,重要な感染症となっている。また,日本は世界の中で肺非結核性抗酸菌症の罹患率が最も高い国であることも判明している。

慶應義塾大学の長谷川教授らの調査では,肺非結核性抗酸菌症のうち,肺MAC症が88.8%と大多数を占め,全世界でも最も多いとされている。次いで多い肺非結核性抗酸菌症は,肺*M. kansasi*症(0.6人/10万人年),肺*M. abscessus*症(0.5人/10万人年)と判明し,特に肺NTM症の中で最も難治性の肺*M. abscessus*症は,推定罹患率0.5人/10万人年と算出され,急激に増加している。

さらに,肺*M. avium*症と肺*M. intracellulare*症の分布が地域により大きく異なることが示され,肺*M. avium*症の罹患率は東日本でより高く,肺*M. intracellulare*症の罹患率は西日本でより高い傾向が見られた。肺非結核性抗酸菌症の大きな問題点は,有効な治療法はほとんどなく,罹患率の増加に伴う対策が必要とされている。

本ワークショップでは,4人の演者の先生方に抗酸菌の最新の知見について報告して頂く予定である。

## 1. 抗酸菌検査・分類の最新知見

吉田 志緒美

NHO近畿中央呼吸器センター臨床研究センター感染症研究部

抗酸菌属(マイコバクテリウム)は,結核を引き起こす結核菌群,ハンセン病起因菌のらい菌,及び非結核性抗酸菌(NTM)で構成されているが,その診療は多岐にわたる。肺結核の場合,結核菌本来の病原性や耐性機序が多く解明されていることから,菌検出や薬剤感受性評価がある程度信頼のおけるものであるのに対し,肺NTM症の場合は,菌病原性に対する解明が乏しく,薬剤感受性への理解が進んでいないことから,検査結果に対するあいまいな治療効果の推測が許容されがちである。また,肺NTM症は,宿主や菌種ごとに病態が異なる多様な菌種で構成されるNTMが起炎菌であるため,最適な化学療法を実施するにあたって充分数の症例が収集されにくく,根拠に基づいた基準が定めにくい。医療デバイスを介した環境中のNTMを起炎菌とする感染事例や免疫能が低下した患者への感染も散見され,難治症例にも遭遇するなど,実臨床において悩みながら診療する症例も少なくなく,詳細な同定が常に求められる。しかし,NTMは遺伝子系統の間で近縁な関係を有する類縁菌を構成する菌種と,遺伝子間の距離が近く鑑別が困難な亜種に細分されるため,従来の塩基配列を決定する同定法では精度が不充分であり,検査結果の臨床的解釈にジレンマを内包させている。近年,NTMのゲノム解析の発展に伴い,新しい菌種や遺伝系統の見直しが盛んとなっていることから,遺伝的多様性の高い菌ゲノムデータベースの拡充及び整備が必要とされている。今回,臨床現場における抗酸菌の微生物学的検査の現状と分類に

ついて,文献的考察や新情報を交えながら概説する。主に実地臨床でのトピックスや問題点を中心に,参加の先生方へ話題を提供する機会を設けたい。

## 2. 抗酸菌症・臨床の新たなTOPICS

伊藤 穣

名古屋市立大学大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学

生物製剤と抗酸菌感染症との関連は広く知られているが,TNF $\alpha$ 阻害薬以外にもIL-6などのインターロイキン,EGFRなどの細胞表面受容体,JAK/STATなどの細胞内シグナル経路,CD抗原などの阻害薬も生物製剤として位置づけられる。近年,PD-1阻害薬などの免疫チェックポイント阻害薬の使用患者での結核を含む抗酸菌感染症の報告があるが,TNF $\alpha$ 阻害薬のように発症リスクをあげているかは不明で,他の生物製剤も含めリスク評価には症例の集積が必要である。結核発症のリスクの高い潜在性結核感染症(LTBI)患者においては発症予防のためLTBI治療が推奨される。CDCは2000年に発表したLTBI治療のガイドラインを20年ぶりに改訂した。イソニアジド(INH)の9カ月投与が推奨されていたが,1.INH+リファベンチン(国内未承認)週1回3カ月,2.リファンピン(RFP)連日4カ月,3.INH+RFP連日3カ月のリファマイシン系薬剤を基軸とした治療が推奨され,INHの6カ月ないし9カ月治療は代替治療として位置づけられている。また,2020年8月にはATS,ERS,ESCMID,IDSAの4学会合同の肺非結核性抗酸菌症の治療ガイドラインが発表された。2007年のガイドラインからの主な改訂点としては経験的治療より薬剤感受性に基づく治療を強調している。MAC症に関してはマクロライド薬としてクラリスロマイシンよりアジスロマイシンを推奨,6カ月間治療しても菌陰性化しない場合のリポソーム化アミカシン吸入療法の追加,2剤治療は耐性獲得の懸念から推奨していない。カンサシ症に関してはマクロライド+RFP+エタンプトール(EB)の治療がINH+RFP+EBと同等の位置づけとなった。アブセッサ症では感受性に基づく3剤以上の薬剤で治療し,マクロライド誘導もしくは変異耐性株に対するマクロライド薬は有効薬剤として数えないなどである。

## 3. 無菌手洗い装置による*Mycobacterium chimaera*の偽アウトブレイク

東 桃代<sup>1</sup>, 中村 信元<sup>2</sup>, 吉田 志緒美<sup>3</sup>

<sup>1</sup>徳島大学病院感染制御部

<sup>2</sup>徳島大学病院血液内科

<sup>3</sup>独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

今回我々は,*M. chimaera*による無菌治療病棟でのアウトブレイクを経験したので報告する。当院の無菌治療病棟で*M. intracellulare*保菌率の上昇を検査部細菌検査室から情報提供があり介入を行った。介入の方法は,先ず1名の

保菌検出患者が入室していた病室の滅菌水供給手洗装置から水を採取、また蛇口目皿をスワブで拭い培養・PCR検査に提出した。水と目皿の拭い液から、*M. intracellulare* のPCR陽性報告を受け、滅菌水供給手洗装置水の全室調査を開始した。無菌治療病棟の複数病室から *M. intracellulare* PCR陽性が確認され判明した病室から順次、滅菌水供給手洗装置の使用を中止した。フィルター・目皿を新品に交換し再度、検体採取を行った結果、*M. intracellulare* は消失した。フィルター・目皿交換から6ヵ月経過した時点で再度全室のPCR検査を再検査するも、再発は認めていない。*M. intracellulare* と同定された株は、ハウスキーピング遺伝子などによるシークエンス解析を実施することにより数種類のsequevarに分類されることが報告されている。11種類のsequevar (Min-AからMin-DとMAC-AからMAC-I) の分類が提唱され、今回のアウトブレイクの原因菌種は、MAC-A：*M. chimaera* であった。この度、環境分離株と臨床分離株を比較し、colonizationと遺伝子型の関係を検証した。その結果、*M. chimaera* の滅菌水供給手洗装置から伝播していた株は、ヒト由来の遺伝子型と完全に一致していた。発症した患者はなく水道周囲の環境を適正に整備することで、環境からの検出は無くなり、また患者の保菌率も通常に見られる程度に減少した。環境因子と感染対策は水系、空調が主に上げられる。施設メンテナンス・機器の管理は免疫力の低下した患者には非常に重要なポイントであり考察し発表する。

#### 4. 抗酸菌症に対する新たな創薬と基礎研究

##### 御手洗 聰<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>結核予防会結核研究所抗酸菌部

<sup>2</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科基礎抗酸菌症学分野

抗酸菌症は結核と非結核性抗酸菌症に大別されるが、前者は世界的に耐性化の問題が進んでおり、後者は適切な治療レジメンが確立されていないという問題を抱えている。これらを解決するには、化学療法に依拠する限り新薬の開発が不可欠である。結核については、既に第一世代 diarylquinolineとしてBedaquiline (2012) が、NitroimidazoleとしてDelamanid (2016) が上梓されているが、既に各々の薬剤に対して耐性菌の出現が報告されており、最近では両薬剤への同時耐性獲得例 (Yoshiyama T, et al. CID 2020) も報告されている。新薬としてenoyl-acyl carrier protein reductaseであるInhA, the transmembrane transport proteinであるMmpL3, the decaprenylphospho-beta-d-ribofuranose 2-oxidaseであるDprE1あるいはthe ubiquinol-cytochrome C reductaseであるQcrB等が標的として開発候補に挙がっている。後者では既存薬剤の応用 (Clofazimineなど) やFAS-II (InhAやKasAを含む) を標的とした薬剤の開発、リポソーム包埋AmikacinやNOの吸入なども検討されている。現状の創薬は従来の薬剤構造からの系統的アプローチが多いが、今後はTnSeqなど

の技法を用いて特定の必須遺伝子を同定するといった、別のアプローチも利用されることになると思われる。今回、限られた時間の中ではあるが可能な限り網羅的に概説したいと考える。

#### ワークショップ3：各領域のエキスパートとコラボする感染症治療—薬剤師間でもONE TEAM

##### 司会のことば

高橋 佳子<sup>1</sup>, 藤村 茂<sup>2</sup>

<sup>1</sup>兵庫医科大学病院薬剤部

<sup>2</sup>東北医科大学薬学部臨床感染症学教室

もう遠い昔のことのようであるが、ラグビーワールドカップで日本チームが発信した「ONE TEAM」が、その年の流行語大賞を受賞した。「一体感のある組織を目指そう」という意味であるが、異なるメンバー（日本チームでは出身国も異なったメンバー）が、本当の意味で「ONE TEAM」となり機能的に働くためには、ただ集まるだけではなく、その過程の努力が必要である。「ONE TEAM」は1日にして達成できない。

薬剤師の中でも各専門分野（がん領域、精神科領域、救急領域、妊婦授乳婦、小児薬物療法など）があり、特殊病態下の感染症と闘うには、抗菌薬適正使用だけでは不十分である。学会では、よく多職種での「ONE TEAM」が議論されるが、本セッションでは、薬剤師間における「ONE TEAM」にフォーカスし、免疫不全を伴う担癌患者、低栄養の患者、精神疾患を伴う患者、集中・救急領域に入室している患者について、その領域のエキスパートにご講演いただく。各種病態におけるエキスパートと感染症を専門とする抗菌化学療法認定薬剤師などがコラボすることにより、より効果的な感染症治療につなげることがこのワークショップの狙いである。昨今、薬剤師の専門制が高まり、薬剤師同士の連携が希薄な状況になりつつあるが、「ONE TEAM」という文化を作ることが今後の薬剤師の目指す方向性として必要ではないかと考え企画した。本セッションでは、薬剤師だけでなく、医師や看護師、検査技師の皆様にも広くご参加いただき、多方面から議論を深めていきたいと考えている。

##### 1. がんと感染症～相談が来た際にどう考える？～

##### 上ノ段 友里

中津市立中津市民病院診療部薬剤科

がん患者は、手術・化学療法・放射線治療などの治療過程において、あらゆる感染症のリスクにさらされるが、「がんと感染症」の話題は医療職でも非常に難しいと感じられる分野である。その理由としてがん患者が固形癌か血液悪性腫瘍（造血幹細胞移植の有無も含め）か、抗がん剤の種類や手術の術式、放射線療法を併用するか否か、デバイス

の有無などが複雑に絡み合って起こる問題だからである。

がん患者が感染症を引き起こしやすい要因に「免疫低下」が挙げられる。免疫低下には

がんに罹患したことによる免疫低下

抗がん剤そのものによる免疫低下

治療に伴う血球減少やステロイド併用による免疫抑制状態などがある。

感染症成立の3原則である「患者の免疫状態」「感染臓器」「微生物」の中で、がん患者の免疫状態を見極めることができ治療のスタートになる。例えば、抗がん剤の副作用で皮膚障害を起こした場合、皮膚のバリア機能が低下したために感染が起こる。治療のために挿入しているCVポート等デバイスからの感染、放射線併用療法では気管支の線毛運動低下による誤嚥性肺炎も起こす。また、抗がん剤を使用した後には好中球減少に伴いFN（発熱性好中球減少症）が見られる症例もある。

近年ではがん薬物療法に大きな変化をもたらした免疫チェックポイント阻害薬の登場により、この薬によるirAE（免疫関連有害事象）を発症する場合がある。irAEの発症が見られた際は状態によりステロイドを投与される症例があり、投与が長期におよぶ症例ではやはり感染症のリスクが増すことが予測される。

がん薬物療法が大きな変遷をたどる中、がん患者の感染症治療の相談が薬剤師にあった場合の免疫状態の考え方について、今回のワークショップでは考えていきたい。

## 2. 精神科領域における一味違った感染症治療への取り組み

別所 千枝

JA尾道総合病院薬剤部

精神疾患と感染症は一見、治療上関係がないように思われるがちである。現に精神科病院においては、これまで感染症治療に重点を置いた精神医療は注目されておらず、抗菌薬適正使用も一般診療科に比べて未だ遅れをとっているのが現状である。しかし精神科においても感染症治療は軽視できず、その患者特性を活かした対策が重要となる。そのことは今般の新型コロナウイルス対策において、精神疾患を持つ感染患者の対応に難渋していることからも伺うことができる。

精神科病棟は施設構造上、閉鎖的環境が多いために、接触・交差感染の温床となるドアが数多く存在することから飛沫・空気感染が蔓延しやすい。また患者は、精神症状により自己衛生管理や行動制限が十分行えないことが多い。さらに一般診療科に比べて入院が長期化するため、高齢者における肺炎や尿路感染症が発生しやすく、特に誤嚥性肺炎を伴う医療・介護関連肺炎が重症化するケースも少なくない。重症化する要因の一つに、治療に使用される向精神薬の影響が挙げられる。中でも抗精神病薬はドパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用により、嚥下反射に関与するサブスタンス

Pを低下させたり、嚥下動作の開始を遅延させる錐体外路症候群の発現により、摂食嚥下機能に悪影響を与えやすい。さらに投与量が過量になると過鎮静による肺炎を起こしやすくなる。高齢化に伴い、精神科以外の診療科でも向精神薬の処方が散見されるが、そのようなケースにおいては抗菌薬同様、向精神薬も適正に使用することが感染症治療において重要な視点と言える。

これらの薬剤に関する適正使用を評価するのは薬剤師の重要な役割である。演者は精神科病院での経験を経た後に、現在は総合病院にて感染症や精神症状のある患者の対応に当たっており、チームとしての関わりの重要性を実感しているところである。本セッションを通して、患者背景などトータルで考える感染症治療を再考していただく機会したい。

## 3. 救急・集中治療領域での感染症治療～ワンチームに色づけたい・多職種で共有したい薬剤師的思考～

柴田 啓智

済生会熊本病院薬剤部

「一般病棟からICUへ患者を1人受け入れるよ。薬剤師さん、バンコマイシン（VCM）の投与設計しておいて。」

集中治療医にそう告げられて、電子カルテで患者情報をチェックする。80歳代後半の女性、身長150cm、体重50kg、副作用・アレルギー歴はない。呼吸数28回/分、収縮期血圧80mmHg、意識ははっきりしていない。酸素化も悪い。挿管管理もあるかもしれない。なるほど、確かに重症だ。もともとは肺炎で入院となっていて、過去にも入退院を繰り返しているようだ。抗菌薬が1週間使用され、その3日後が今日。肺炎の再発かCRBSIか。入院時の痰培養では有意な菌は確認されていなかった。今回も培養は血液培養が2セットと痰と尿の培養が提出済み。当院のアンチバイオグラムでMRSAのMICは高くない。エンピリックにVCMが投与されることはない。おそらくVCM単剤の治療ではないと思うがそこは別途考えることにする。

初回投与量は腎機能によらず減量の必要はない。30mg/kgとして、1,500mgを生理食塩液150mLに溶解して2時間投与としよう。血清クレアチニン値は1.4mg/dL。CCrを算出すると21.92mL/min。シミュレーションソフトのノモグラムを用いて算出したら1日量は538mg。明日からは500mgを生理食塩液100mLに溶解して1時間での投与を提案しよう。予測ではトラフ値は15mg/L。TDMは4回目が投与される直前のトラフ値でどうだろうか。

TDM当日、残念ながら予想に反する結果を得ることとなる。

今回のアプローチで足りなかった点は何であろうか。それが、救急・集中治療領域で薬剤師が活躍するために必要な思考やスキルであるように思う。本ワークショップでは、

感染症に対する抗菌薬を例に、救急・集中治療領域で抗菌薬をうまく使うスキルと必要な患者評価について考えてみたい。

#### 4. 病院から地域につなぐ栄養療法と薬剤師の役割

室井 延之

神戸市立医療センター中央市民病院薬剤部

医療機能の分化及び地域包括ケアシステムの推進により、高度急性期病院、急性期病院、回復期病院、慢性期病院や在宅等において、安心で安全な薬物療法を継続的に実施することが求められており、病院間はもちろん病院と保険薬局、介護施設との連携が極めて重要となる。

特に高齢者の多くは複数疾患を合併しており、これから地域医療を担う総合診療専門医や訪問看護師の活躍が期待されている。私たち病院薬剤師も『院内のチーム医療』から『地域における多職種協働マネジメント』に拡大していくなければならない。高齢者においては食欲低下、嚥下障害、各種の機能障害、社会的問題など多くの栄養学的问题点を抱えており、栄養不良に陥りやすい状態となっている。低栄養状態は、サルコペニアを通して、筋力低下、疲労・活力の低下、基礎代謝の低下などを惹起し、それが、疾患の増加、悪化につながり、副作用のリスクも高くなる。さらに、低栄養状態では、好中球・マクロファージ・補体系機能の低下により感染症にかかりやすくなり、重症化、治療期間の長期化などが生じやすく、合併症も引き起こすことになる。栄養不良と感染症はお互いをさらに悪化させる悪循環であり、多くの感染症は軽度の低栄養をより重症に陥らせ、新たな感染症の原因となる。

私達、薬剤師は安全で効果的な栄養療法を提供するためには、各種輸液や経腸栄養剤の製剤の特性を十分に理解した上で、患者の病態を考慮して、薬学的視点から病態に応じた処方設計支援等の栄養療法プランニングに関与する必要がある。そして継続的にモニタリングを行い、栄養学的な問題や改善すべき点を見つけ出すことが大切である。また、感染予防の観点からも栄養投与ラインの衛生管理が求められる。病院の栄養サポートチーム(NST)から保険薬局薬剤師の外来・在宅支援へと、患者の暮らしにつなぐ薬剤師連携が大きな力を発揮すると考える。

#### ワークショップ4：みんなで考える深在性真菌症の診断と治療

##### 司会のことば

掛屋 弘<sup>1</sup>, 吉田 耕一郎<sup>2</sup>

<sup>1</sup>大阪市立大学大学院臨床感染制御学

<sup>2</sup>近畿大学病院安全管理部感染対策室

医療技術の高度化や人口の高齢化に伴い免疫不全宿主は増加傾向にある。このような宿主において深在性真菌症の

合併は予後に直結する極めて重大な問題である。早期診断に基づいた迅速で適切な抗真菌療法の開始は深在性真菌症の治療成功の重要なカギとなる。

深在性真菌症の日常診療においては臨床症状や所見、画像などと真菌学的検査、血清学的検査を駆使して早期診断に結び付ける努力がはらわれてきた。加えて遺伝子学的、分子生物学的検査などの応用にも期待がかかる。正確な菌種同定と抗真菌薬感受性結果を迅速に得ることは抗真菌薬の適正選択に欠かせない情報である。一方、抗真菌薬の用法や用量を適切に設定することも患者の予後改善や副作用防止に極めて重要である。抗真菌薬の体内分布特性や相互作用を考慮した用法の設定、血中濃度測定を必要とする薬剤におけるTDMの実践は治療成績の向上において極めて重要な因子である。

担当医には正確な検査結果に基づいて病態を正しく把握し、抗真菌療法の効果を判定することが求められる。しかし、臨床現場では宿主の有する複雑な基礎疾患のために診断に苦慮する症例や、効果が得られにくい患者も少なくはない。

検査の重要性と結果の評価の難しさ、複雑な薬物使用に由来する相互作用や早期の至適血中濃度到達の困難さなど、臨床現場には残された問題点も多い。このワークショップでは、4人の専門家の先生方にご登壇いただき、各々の立場から検査や薬物療法、実際の症例の問題点などを考察し論じていただく予定である。この時間が深在性真菌症診療のさらなる発展につながるものとなることを確信し、活発な議論がなされることを期待したい。

#### 1. 臨床検査技師が考える血清学的診断のピットホール

棚町 千代子

久留米大学医学部附属臨床検査専門学校

本邦における主な深在性真菌症はカンジダ症、アスペルギルス症、クリプトコックス症、ムコル症であるが、その他にスケドスボリウム症や輸入真菌症であるコクシジオイデス症、ヒストプラズマ症などが挙げられる。医療の高度化に伴い易感染者による日和見感染、さらに海外渡航者数の増加による真菌感染症が増加している。深在性真菌症は予後不良な場合が多く、確実な診断と迅速な対応が必要とされる。診断の際に、病理組織学的診断や培養検査で真菌が検出されれば確定診断となるが、感度は決して高くない。また、患者の状態によって検体の採取が困難な場合は、検査を行うことが難しくなる。その点、血清学的診断では、検体は低侵襲性のサンプルであり検査実施が容易である。日常、真菌に対する血清学的診断で行われるものに(1→3)- $\beta$ -D-グルカンやカンジダマンナン抗原、アスペルギルスガラクトマンナン抗原、クリプトコッカスグルクロノキシロマンナン抗原などがある。中でも(1→3)- $\beta$ -D-グルカンはAspergillus属やCandida属、Pneumocystis jiroveciiな

どで上昇し、菌種を問わず幅広い真菌を目的とした深在性真菌症をスクリーニングできる点で臨床上有用である。ただし、偽陽性のケースが問題としてあることも知られており、データは慎重を期して評価を行わなければならない。今回、検査で得られたデータをご紹介しながら、血清学的診断の有用性について述べさせていただきたい。

## 2. 臨床検査技師が考える真菌同定と薬剤感受性試験のニーズ

仁木 誠<sup>1,3</sup>, 山田 康一<sup>1,2,4</sup>, 金子 幸弘<sup>3,4</sup>, 掛屋 弘<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>大阪市立大学医学部附属病院感染制御部

<sup>2</sup>大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

<sup>3</sup>大阪市立大学大学院医学研究科細菌学

<sup>4</sup>大阪市立大学大学院医学研究科感染症科学研究センター

真菌は形態により酵母様真菌と糸状菌に分類され、その同定法にも大きな差が見られる。酵母様真菌の同定では発色基質を用いた培地上の集落の観察や種々の基質に対する代謝活性を用いた同定キットなどを用いることが可能であるが、糸状菌の同定は主に培地上の集落の観察およびスライド培養法による顕微鏡下での形態観察によって行われる。そのため、糸状菌検査の同定精度は検査を担当する技師の技量に大きく左右され、その知識および経験が重要となる。一方、昨今の質量分析装置や遺伝子検査の導入により、糸状菌同定を取り巻く環境も少しずつ変わりつつある。遺伝子検査は菌種固有の塩基配列を検出・同定したり、耐性遺伝子を検出することで、診断および治療に直接結びつく検査情報の提供が可能となる。菌種の同定にはサンプルよりDNAを抽出し、ITSやD1/D2領域などをPCR法により增幅する。その後、得られた増幅産物からダイレクトシークエンスを行って塩基配列を決定し、BLAST検索により菌名同定を行う。遺伝子検査は形態学的観察にて典型的な所見を示さなかった臨床分離株や組織検体からの糸状菌の検出に有用である。また、菌種同定に加え、薬剤感受性試験の実施も真菌感染症治療および抗真菌薬適正使用活動(Antifungal stewardship: AFS)を実践していく上で重要となる。糸状菌の薬剤感受性試験については現在のところ実施している施設は限られているが、薬剤感受性試験結果に基づく抗真菌薬の選択を行うためにも、真菌症患者から病原真菌が分離された場合には可能な限り薬剤感受性を評価することが重要であると考える。本セッションでは主要な糸状菌の集落および顕微鏡所見の観察ポイントや糸状菌の遺伝子同定法、薬剤感受性試験の手技について概説する。

## 3. 薬剤師が考える抗真菌薬適正使用のエッセンス

植田 貴史<sup>1</sup>, 竹末 芳生<sup>1</sup>, 中嶋 一彦<sup>1</sup>, 一木 薫<sup>1</sup>,

石川 かおり<sup>1</sup>, 山田 久美子<sup>1</sup>, 土田 敏恵<sup>1</sup>,

高橋 佳子<sup>2</sup>, 石原 美佳<sup>2</sup>

<sup>1</sup>兵庫医科大学病院感染制御部

<sup>2</sup>兵庫医科大学病院薬剤部

近年、Antifungal Stewardship (AFS) の実践が重要視されており、2017年8月に発表された「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドライン」においても、可能な限り早期からのAFSの実践、抗真菌薬院内マニュアルの整備、ポリコナゾール (VRCZ) 使用時のTDM、カンジダ血症での眼科診、経口薬へのstep-downが推奨されている。その中で、薬剤師はVRCZのTDMおよび経口薬へのstep-downへの関与が求められており、今回VRCZの多施設共同研究(鹿児島大学、京都大学、東京女子医科大学、兵庫医科大学、長崎大学)について紹介する。2015年4月～2018年3月、18歳以上の治療目的にVRCZを投与し、TDMを実施した症例を対象として、VRCZの投与量(ガイドライン遵守)、初回トラフ値(目標1～5 μg/mL)と投与量調整、副作用の発現を調査した(Hamada Y, Ueda T, et al. Mycoses. 2020;63:779-786)。対象は401例、ガイドライン遵守は56.4%、初回トラフ値の中央値は3.33 μg/mL、1～5 μg/mLは249例(62.1%)、≥5 μg/mLは108例(26.9%)、<1 μg/mLは44例(11.0%)であった。初回TDM後の用量調整について、≥5 μg/mLの108例中、32例は中止、71例は減量し、<1 μg/mLの44例中、4例は中止、18例は增量した。肝機能障害は24例(6.0%)、視覚症状は38例(9.5%)で認められ、副作用発現時の血中濃度のカットオフ値は各々3.5 μg/mL、4.2 μg/mLであった。目標トラフ値の達成は約60%程度に留まるため、TDM結果にもとづいた用量調節が必須である。また、step-downした症例で用量変更のない26例におけるトラフ値の中央値は注射:3.00 μg/mL、経口:2.30 μg/mL、bioavailabilityは83.9%であり、必ずしも注射薬と同等な薬物動態ではないため、経口薬へのstep-down後のTDMの必要性が示された。その他に、抗真菌薬の投与設計、副作用対策、相互作用など薬剤師が考える抗真菌薬適正使用のエッセンスについて当院の取り組みを踏まえながら紹介する。

## 4. 医師が考える深在性真菌症診断・治療のベストプラクティス

宮崎 泰可

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野

深在性真菌症はその可能性を念頭に置かなければ予防や診断は困難である。そして、棚町先生、仁木先生のご講演にもあるように、各検査法の長所・短所を理解して、医師と臨床検査技師のコミュニケーションをしっかりと取りなが

ら確定診断を目指す必要がある。原因菌種や抗真菌薬感受性が判明している確定診断例は、診療ガイドライン等を参考にして治療方針を立てることができる。しかし実際の臨床現場では、疑い例や非典型的な臨床診断例も多く、診断に苦慮するケースや難治例も少なくない。植田先生のご講演にあるように、各薬剤の特性を理解し、疾患によっては外科的治療の必要性も積極的に検討しなければならない。

医師が考えるベストプラクティスは、臨床検査技師、薬剤師、看護師など多職種の意見を聞いた上で、データや患者背景等を総合的に勘案して診断および治療を行うことであると考える。

今回はワークショップということもあり、現在長崎大学病院呼吸器内科で我々が実際に直面している悩ましい症例を呈示して、ベストプラクティスをみんなで考えたいと思う。

## 感染症入門講座

### 1. 不明熱とカテゴライズするその前に…

西村 翔

神戸大学医学部附属病院感染症内科

不明熱とはどのようなイメージだろうか。結節性多発動脈炎、血管内リンパ腫、ブルセラ症など個々様々な疾患を想像するだろう。確かにこれらは典型的な不明熱の鑑別診断である。

しかし、不明熱の診療において一番重要なことは、それが不明熱であるとカテゴライズされるまでのプロセスである。不明熱の診断エラーの多くは、不明熱と判定する前にルーチンで行うべき評価が適切に実施されていないか、あるいは不明熱の診断定義を満たしていないのに不明熱とカテゴライズされてしまうことで起こっている。これらの“不明熱もどき”が、眞の不明熱として取り扱われると、通常であれば不明熱の鑑別診断には含まれないはずの病態/疾患は見逃される可能性が出てくる。しかし実際には、この“不明熱もどき”的度は、眞の不明熱よりも圧倒的に高い。したがって、前述のような典型的な不明熱の鑑別診断は、これらの“不明熱もどき”を除外した後に初めて検討すべきものである。

今回のセッションでは、不明熱とカテゴライズする前に評価すべき問診/診察/検査事項、陥りやすいピットフォールに関して紹介する。

### 2. 感染症医としての初期対応、緊急判断・処置が必要な感染症

田中 健之

長崎大学病院感染制御教育センター

感染症診療において緊急に対処が必要な場面とは、救急外来や集中治療室での状況が多いと考えられるが、それ以外の場面でもしばしば遭遇する。昨今、敗血症バンドルで

早期治療介入が提唱されているが、empirical治療を早期判断で介入することも重要であると同時に早期アセスメントで確定診断にできるだけ近づける作業も重要である。緊急の処置には、外科的な処置介入以外にも適切な早期鑑別・診断による抗菌薬選択の早期介入も含まれる。感染症は全身疾患であり、常に“head to toe”的観察を心がけ、病変部位は中枢神経、頭頸部、心血管、肺、腸管、泌尿生殖器、皮膚軟部組織、骨関節と多岐に渡る。診断のヒントを探る上で、“サットンの法則”を念頭に適切なタイミングで適切な検査を検討することが非常に重要である。また、感染症医である内科医はすべて内科で治療を解決する感染症ばかりではなく、主科主治医としてまたは感染症コンサルタントとして外科系診療科とのスムーズな連携も時に非常に重要になってくる。一般内科外来でも遭遇する疾患、救急外来や集中治療室患者で遭遇する疾患、血液疾患など特殊な免疫状態の背景で遭遇する疾患など、感染症医が有する知識を駆使して対応するにあたり、微生物学的検査のツールを如何に上手く駆使するかはひとつ重要な点である。微生物学的検査の進歩（遺伝子検査や質量分析など）の現場への導入はここ最近かなり進んでいるが、本セッションでは、コンベンショナルなものも含めた迅速検査（抗原検査やグラム染色など）の有用性なども含め自験例の紹介と併せて、それぞれの疾患の基礎的知識とアップデートな情報を共有する場としたい。

### 3. 生物学的製剤の使用に関連する感染症

廣田 智哉

福井大学医学部感染症・膠原病内科

生物学的製剤は病態形成に重要な分子の働きをピンポイントで抑制する蛋白製剤であり、関節リウマチ(RA)、ベーチェット、尋常性乾癬、炎症性腸疾患などの難治性自己免疫疾患に用いられ、高い臨床的有効性が示されている。生物学的製剤は自己免疫疾患の治療ゴールを変え、治療体系のパラダイムシフトをもたらした。一方で、各種感染症の併発が増えている。ここでは、RA治療を中心に、生物学的製剤の使用における細菌感染症、結核、非結核性抗酸菌症、B型肝炎、周術期管理について概説する。1) 細菌感染症：頻度は5~8%で、呼吸器感染症が50%，皮膚・軟部組織感染症が20%を占める。呼吸器感染症の中では細菌性肺炎が最多で、高齢・既存肺疾患・ステロイド併用・高度関節破壊などがリスク因子となる。2) 結核：潜在性結核の肉芽腫形成・維持にTNF- $\alpha$ が関与するため、TNF阻害薬使用時は結核に留意する。頻度は0.1%で、開始3カ月以内に発症しやすく、肺外結核が多い。高齢・結核既往・家族歴・ステロイド併用がリスク因子となる。投与前スクリーニングと潜在性結核の治療による発症抑制が重要である。3) 非結核性抗酸菌症：一般人口と比較した発症率はTNF阻害薬使用で10倍とされる。ただ、以前は投薬禁忌と考えられてきたが、一定の条件下では投与可能と

の認識が確立されつつある。4) B型肝炎：HBV 感染既往者では HBV 再活性化を起こすことがある。再活性化により発症した B型肝炎は重症化しやすい(de novo B型肝炎)。5) 周術期管理：適切な待機期間を設定すれば、重篤な感染症を起こすリスクにはならない。ただし、人工関節置換術に対してはリスクとなる可能性があり注意を要する。以上のように、生物学的製剤の高い有効性を十分に活かすには、個々の患者におけるリスク・ベネフィットを十分考慮し、副作用対策を確実に実施して使用することが重要である。

#### 4. 感染症医が知っておくべき「ワクチン」と「予防接種」

手塚 宜行

名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

ワクチンとは、病原体あるいは細菌が出す毒素の病原性や毒性を弱毒化もしくは不活化したものである。ワクチンを接種する事を予防接種といい、予防接種により疾患の予防が可能になる。ワクチンで予防できる疾患を VPD (Vaccine Preventable Diseases) といい、現在では 20 種類以上の疾患がワクチンで予防可能となっている。自然に罹患して重症化したり合併症を起こしたりするリスクと、予防接種により自然感染を避けられるメリットを考えれば、VPD はワクチンで予防するのが最善の方法である。

予防接種を受けた人はその感染症から守られ(個人防衛)、多くの人が予防接種を受けることにより社会全体からその感染症が減り、結果的に予防接種を受けていない人たちも感染症から守られることにつながる(社会防衛)。ワクチン接種にかかる費用は、ワクチン接種をせずに疾患に罹患した際の検査や治療費に比べ、圧倒的に安く済むことが分かっている。予防接種は社会的・医療経済的な面からも意義がある。

予防接種の普及や、公衆衛生の改善により感染症が減少していくと、ワクチンで感染症を予防することのメリットが見えにくくなる。一方で副反応等の予防接種によるデメリットが目立ち、そればかりが取り上げられやすくなっている。

感染症自体が減少した現在、予防接種の意義を正しく理解し、予防接種のメリットとデメリットについて冷静に判断してワクチンを接種する姿勢が重要である。日本国内の予防接種をとりまく環境はこの数年で大きく変わり、特に乳幼児には多くのワクチンの接種が可能になった。予防接種を確実に行うためには、医療関係者の予防接種に関する正しい理解が必要で、予防接種教育はより重要になってきている。

本講演では特に若手の感染症医が知っておくべきワクチン、予防接種について概説する。

#### 5. インフルエンザ感染症の診療—新型コロナウイルス感染流行をふまえインフルエンザ感染症へいかに対応するか—

原永 修作

琉球大学病院総合臨床研修・教育センター

【はじめに】インフルエンザは自然にもしくは外来治療で軽快するが、中には重症化し死亡する例もある。2020 年に新型コロナウイルス感染症が世界的に流行し、治療・予後を含め様々な点でインフルエンザとの相違点が明らかとなった。本講演では新型コロナウイルス感染症と比較してインフルエンザ診療について述べてみたい。【重症度評価】インフルエンザ感染では 5 歳未満の小児や 65 歳以上の高齢者、慢性呼吸器・心疾患などの基礎疾患、妊婦、肥満、施設入所者などが high risk となる。また感染症学会の重症度分類では入院が必要 (A 群) と外来治療相当 (B 群) にわけ、A 群を重症で生命の危険がある A-1 群と生命の危険はないが入院を要する A-2 群に、A-2 群を更に肺炎合併のある A-2-1 群と肺炎のない A-2-2 群に分類している。【合併症】合併症としては肺炎や脳症が良く知られている。肺炎は純インフルエンザ肺炎、ウイルス細菌混合性肺炎、二次性細菌性肺炎に分かれ、治療方針も異なってくる。また脳症は小児においてよく見られるが高齢者を含め成人でもみられることがあるため注意を要する。近年、インフルエンザ感染後の心不全や心筋梗塞などの心疾患が注目されており忘れてはならない合併症の一つである。【治療】治療は主に対症療法、抗ウイルス薬、肺炎患者での呼吸補助に分かれる。基礎疾患症例や重症症例では積極的治療が必要になる。本邦では抗インフルエンザ薬として 5 つの薬剤が使用可能で、2 剤が内服薬、2 剤が吸入薬、1 剤が注射薬で、患者状態や薬剤の特徴をふまえて選択する必要がある。重症度別では A-1 または A-2-1 ではオセルタミビルやペラミビルが、それ以外の症例ではすべての薬剤が選択肢となりうる。重症インフルエンザ肺炎で人工呼吸管理でも酸素化を維持できない症例において体外式膜型人工肺 (ECMO) の有用性が報告されているが、ECMO の効果は経験豊富な施設で適切な機材を用いて行われることで得られるとしている。

#### 6. 非結核性抗酸菌感染症の診療

山本 和子

長崎大学病院感染制御教育センター

非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacterial (NTM) disease) は様々な臓器の感染症を引き起こすが、最も頻度が高いのは呼吸器感染症 (肺 NTM 症) である。肺 NTM 症は本邦を含め世界各国でその罹患率が増加し、重要な感染症となっている。NTM 症の原因菌としては *Mycobacterium avium* と *M. intracellulare* を含めた *Mycobacterium avium* complex (MAC) が約 8 割を占めるが、MAC 症に対する治療は結核治療のように菌を高率かつ完全に排

除できる抗菌薬療法のレジメンは確立していない。さらにクラリスロマイシン（CAM）単剤などの不適切治療によりCAM耐性MAC症を誘導すると治療困難となってしまう。非MAC症の*M. kansasii*は抗菌薬への感受性が高く、薬剤耐性も少ないため治療成功率が高い。一方で、非MAC症の*M. abscessus complex*（MABC）は薬剤耐性率が高く肺NTM症の中でもとくに難治性である。このようにNTM症の治療には、まず菌の同定を行い、患者の年齢や合併症などを考慮して適切なタイミングで開始することが重要であるため、そのポイントについて解説したい。また近年、医療の進歩と共に新しい免疫調節薬が広く使われており、免疫抑制治療中のNTM症の発症とその治療が問題となっている。なかでも関節リウマチにおいてはNTM症の罹患率が通常の10倍と深刻な問題であり、その診療の現状について紹介する。さらに、播種性NTM症の新たな宿主として近年注目されている抗インターフェロン- $\gamma$ 中和抗体陽性自己免疫疾患についても自験例を交えて解説したい。

## 7. CDIの診断と治療の現状

梶原俊毅

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

*Clostridioides difficile*感染症（以下CDI）は国内外における医療関連感染症として重要な疾患とされており、30/100,000人が発症し、年間8,300人の死亡者と推定されている。近年では医療関連感染症だけでなく、市中感染症としても認識されつつあり、より一層注意が必要な感染症である。2018年10月に日本化学療法学会、日本感染症学会合同で*Clostridioides difficile*感染症診療ガイドラインが発表された。本ガイドラインではCDI診療における検査及び治療のフローチャートにより、CDIへのアプローチが整理された形で示されている。

検査のフローチャートでは下痢検体、特にBristol score $\geq 5$ の検体を対象とすることが示されている。臨床検体として、固形便が提出される例も稀ながら存在し、検査室の負担を考慮すると、rejection ruleが導入されることが望まれる。下痢検体に対する最初の検査はイムノクロマト法によるGDHとトキシン検査である。本検査は特異度は高いものの感度が低いことが問題である。GDH陽性かつトキシン陰性の場合、NAAT（遺伝子）検査が行われるが、施行できない施設もあり、診断に苦慮することもあるが、近年、迅速遺伝子検査の進歩により短時間で便検体から直接検出可能となってきた。これにより以前より精度の高い診断が可能になってきた。

治療のフローチャートでは、重症度と再発、難治例が考慮されており、それに応じてメトロニダゾール、バンコマイシンを中心とした治療が示されている。CDIは再発し、治療に難渋する例が存在する。初回治療後に再発するのは約20%、その再発した症例が再々発を起こすのは40%か

ら65%とされる。CDIに対する治療薬としてベズロトクスマブ、フィダキソマイシンが上市された。日本における難治のCDIに対する治療薬として使用されており、それについて概説する。

本セッションでは、CDI診療の実際についてガイドラインを通して共有できればと考えている。

## 8. 微生物検査を使いこなそう—初期治療薬の選択に活かす迅速検査—

池町真実<sup>1</sup>、竹川啓史<sup>1</sup>、山本剛<sup>2</sup>

<sup>1</sup>神戸市立西神戸医療センター臨床検査技術部

<sup>2</sup>神戸市立医療センター中央市民病院臨床検査技術部

微生物検査は、医師が微生物の存在を認知し診断や治療の方向性を確認するために必要である。従来は結果報告に時間を要していたが、グラム染色や遺伝子検査、MALDI-TOF MSなど新旧の検査方法を組みわせてことで、迅速かつ正確に報告が可能である。1. グラム染色の活用：通常肉眼では確認できない微生物を顕微鏡下で確認する検査であり、どの検査よりも迅速に感染症を認知することができる。最大の特徴は、肺炎球菌のように微生物の形態的特徴から菌種推定が可能であることである。また、材料が適切に採取されているかの品質評価に加え、白血球やマクロファージなどの血球成分やフィブリンや粘液などの生体成分を確認することで、結果の臨床的意義を高める効果がある。更に、抗菌薬投与後の菌の形態変化や菌体の消失を確認することで、使用している抗菌薬の有効性を推測することができる。2. 新たな微生物検査の活用：近年、遺伝子検査やMALDI-TOF MSを導入する施設が増えている。当院では血液培養陽性例についてmecA遺伝子の検出やMALDI-TOF MSによる迅速同定を実施し、初期治療薬の選択に役立てている。例えば、GPC clusterが確認された症例ではmecA遺伝子を測定し、約30分でMRSAの報告をしている。またGNRが確認された症例では、以前はグラム染色所見で菌種推定を行っていたが、技師間差が大きかった。MALDI-TOF MSの導入で菌種の同定が可能となり、結果報告の技師間差が無くなるだけでなく、アンチバイオグラムに基づいた抗菌薬選択が可能となった。このように微生物の迅速検査は、早期より抗菌薬適正化が可能になるだけでなくAMR対策の観点からも重要視されている。検査室は検査の感度・特異度など検査の特徴を理解し、それらの説明を加えて報告することが必要である。今回は当院で行っている迅速検査を例にあげて解説する。

## 9. 微生物検査を使いこなそう～薬剤耐性菌を判定するために～

山田幸司

京都府立医科大学附属病院臨床検査部

医療施設内において、患者からの耐性菌検出や病棟での検出状況を最初に把握出来るのは微生物検査室である。微

生物検査に従事する臨床検査技師は、それらの情報が感染症診療や院内感染対策にとって重要であることは理解しているが、グラム染色、菌種同定、薬剤感受性検査、耐性菌の確認試験等の検査工程ごとに医師や感染対策チームに報告がされているわけではない。薬剤耐性菌の検出には、耐性菌スクリーニング培地や薬剤感受性検査の結果から、耐性菌を疑い捕捉された株について確認試験や遺伝子検査を実施することとなる。この過程で1～数日かかるが、この間に技師が持っている情報が重要であると認識すべきである。検査工程全てが随時報告されているケースは少なく、多くの場合は感受性検査結果がでてしまふから突然薬剤耐性菌が報告されるというパターンである。このような場合、「薬剤感受性が出ているのに最終報告になってないのは何か追加試験中？」と検査室に担当技師を尋ねると、技師はどのような薬剤耐性菌を疑い確認試験を行っているか、いつ頃判明するのか回答するはずである。このコミュニケーションが繰り返されれば技師と医師、あるいはICTとの間に「この人には自分の気づきを伝えて大丈夫」という信頼関係が生まれる。結局は人と人の信頼関係の構築が重要であり、お互いが歩み寄ることで薬剤耐性菌情報をいち早く共有することが可能である。

## 10. 感染制御の基本～CPE・MDRPが検出されたら？～

寺坂 阳子<sup>1</sup>, 泉川 公一<sup>2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院国際医療センター

<sup>2</sup>長崎大学病院感染制御教育センター

薬剤耐性菌の増加は世界的に問題となっており、抗菌薬の適正使用や感染制御の重要性が高まっている。2019年のJANISデータによると多剤耐性緑膿菌（MDRP）の分離率は0.04%、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）の分離率は0.33%であった。CREの中でもカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌（CPE）の正確な分離率は不明であるが、これらの分離率からみても、こういった薬剤耐性菌は現在の医療現場ではほぼ検出されていないことになる。両者ともに薬剤耐性機構のうち外来性の耐性遺伝子が伝達性プラスミドにより媒介されて伝播していくことが知られており、特にCPEにおいてはヒトの腸管内に無症候性に保菌される特徴を持つ。したがって、これら薬剤耐性菌が医療施設内で1例でも検出されたら、水面下ですでに拡がっていることを念頭にアウトブレイクに準じて早急に対応していくことが重要である。感染制御の基本は、拡大防止策と同時に感染源と感染経路の推定を行い再発防止に努めることである。まず手指衛生をはじめとする標準予防策の徹底に加え、個室配置を含めた接触予防策を行う。また、両者ともにグラム陰性桿菌という特徴から特に水回りに置かれた物品や環境管理の徹底も重要である。そしてこのような対策が継続して適切に遵守されるよう、実施状況を評価しながら現場を支援していくことが必要である。対策を

すすめながら、他に保菌患者がいるかどうかの積極的監視培養や汚染された環境が感染源や感染経路になっていないかを確認するための環境調査の実施についても検討する。今回は、医療施設内でCPEやMDRPが検出された場合の対応について、当院で過去に経験したアウトブレイクの対応を踏まえながら今一度考えてみたい。

## 11. 治療に抵抗性を示す敗血症性ショック～隠れ腸管虚血への対応と対策～

関野 元裕<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院集中治療部

<sup>2</sup>長崎大学大学院麻酔集中治療医学分野

敗血症性ショック患者の主要な死因は、「多臓器不全」と「腸管虚血」であると報告されている。また、多臓器不全は腸管の血流低下が引き金となるとされ、特に小腸は“the motor of critical illness”とも称されている。重症患者における腸管虚血の中でも非閉塞性腸管虚血は、診断が難しく致死率が非常に高い。また近年、重症患者の腸管血流低下を契機とした小腸粘膜細胞傷害と予後の関連が注目されており、敗血症性ショックにおいてもその関連を認めた（Sekino M, et al. J Crit Care 2017）。標準的な治療に抵抗性を示し、多臓器不全から死に至る症例の中には、元々の感染臓器以外に消化管、特に小腸が「新たな感染源」および「炎症の主座」となっている可能性がある。

どのような症例が小腸粘膜細胞傷害を来すのか。舌の肉眼的虚血所見は小腸粘膜細胞傷害と有意な関連がある（Sekino M, et al. Shock 2018）。舌の虚血所見は進行したcold shockを意味し、cold shockに陥った患者は腸管血流の低下、そして小腸粘膜細胞傷害を来していると考えられる。発症早期の四肢末梢が温暖なwarm shockと呼ばれる病態は、感染症治療に加え輸液負荷やノルアドレナリン投与など、ガイドラインに準じた循環管理を適切に行なえば多くの救命できる。一方、発症から時間が経過した四肢末梢の冷たいcold shockの予後は依然不良である。Cold shock患者の隠れた腸管虚血を早期に見抜き、迅速に対応することが患者の予後改善に繋がる可能性がある。

本感染症入門講座では、我々のこれまでの臨床研究から得られたデータを元に、治療抵抗性を示す敗血症性ショック患者と併発した腸管虚血にどう対応すれば良いのか、当施設の現状と工夫を解説する。

## 12. 整形外科領域感染症の診療

川村 英樹

鹿児島大学病院感染制御部

整形外科領域感染症として、開放骨折等の外傷後・関節内注射・手術後や菌血症・感染性心内膜炎等に続発する骨髄炎・関節炎が挙げられる。後者の場合は不明熱の精査で診断されることも多い。関節炎の場合、関節腫脹・発赤で気づかれことが多い。鑑別診断としては痛風・偽痛風な

どの結晶誘発性関節炎、関節リウマチ、変形性関節症などが挙げられ、それぞれの好発部位を知ることが重要である。また関節液検査の実施が診断に有用である。骨髓炎の場合、X線検査では骨透亮像から慢性化すると腐骨形成および骨核とよばれる周囲の異常な骨形成がみられる。また理学所見として瘻孔形成がみられる。成人では化膿性椎体椎間板炎の頻度が多い。腰痛症状が主訴となるため、腰椎の変性疾患・椎体圧迫骨折・悪性腫瘍の転移などを、さらに椎体椎間板炎においては一般細菌性と結核性をも鑑別する必要がある。MRI検査はこれらを鑑別するために重要である。原因病原体としては黄色ブドウ球菌によるものが多い。化膿性椎体椎間板炎では尿路感染を先行とする血行感染によるものもあり、血液培養検査が診断に有用である。また関節液や組織生検検体による微生物検査も有用であり、関節穿刺や化膿性椎体椎間板炎ではCTガイド下生検などが行われることも多い。抗菌薬治療は6週間以上用いられることが多い。また何よりドレナージが重要であり、関節炎であれば関節鏡下または直視下での滑膜切除術が、骨髓炎であれば腐骨除去などが行われる。また化膿性椎体椎間板炎では硬膜外膿瘍による神経麻痺症状が出現することもあり、神経学的予後を左右することから、症状出現時は椎弓切除術などの迅速な対応が必要となる。これらのことから、整形外科領域感染症は感染症専門医・整形外科専門医・薬剤師・臨床検査技師による集学的治療が望まれる疾患と考える。

### 13. 耳鼻科領域感染症の診療：外来診療におけるグラム染色に基づく抗菌薬選択の実践と薬剤耐性(AMR)対策の推進

杉田 玄<sup>1,2</sup>, 杉田 麟也<sup>2</sup>, 保富 宗城<sup>1</sup>

<sup>1</sup>和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

<sup>2</sup>杉田耳鼻咽喉科

薬剤耐性菌の増加と拡散に対する抑制と防止対策が推進されている。薬剤耐性菌の増加と拡散には、抗菌薬の不適切な使用が大きく関わると考えられており、抗菌薬の適正使用が推奨される。本邦における薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン2016~2020の目標は、抗菌薬の使用量の減少と適正使用により、主な原因微生物の薬剤耐性率を低下させることにある。日本の抗菌薬使用量は、人口1,000人当たり1日15.5DDDであり、ヨーロッパの先進諸国ではドイツに次いで低い水準である。そのため、抗菌薬の適正使用をさらに推奨するには、耐性菌の抑制に注目するのみでなく、これまで十分に行われてこなかった日常臨床における原因菌の的確な判断に基づく抗菌薬選択の推進、的確な投与量と投与期間の推進への取り組みが必要と考える。

発表者らは、日常診療において接する頻度が高い成人急性副鼻腔炎(歯性上顎洞炎を含む)、上咽頭炎(急性・慢性)の診療において、鼻汁と後鼻漏のグラム染色検査を行

い、原因菌をより正確に推定し、抗菌薬を選択することで有効な臨床効果を得ている。グラム染色を活用することで、顕微鏡と染色液があれば20~30分の短時間で原因菌が判定できるとともに、抗菌薬の必要性についても判断が可能となる。実際には、初診時に内視鏡下に鼻汁の性状を観察したのち、膿性分泌物が中鼻道、奥裂から流出あるいは上咽頭に貯留しているものを吸引装置付きTCS培地入り滅菌試験管で採取し、直ちにグラム染色検査を行うとともに細菌培養検査を行っている。

症例1. 40歳 男性 主訴：膿性鼻汁。診断：歯性上顎洞炎

グラム染色：GPC:Staph 3+, 貪食, GPC Strept 3+, 貪食, GNR 3+

細菌培養：*Streptococcus constellatus* 2+

症例2. 55歳 女性 主訴：膿性鼻汁、乾性咳嗽、微熱。診断：急性鼻副鼻腔炎

グラム染色：GPC:Diplo 3+, 貪食, GNR 3+, 貪食

症例3. 主訴：後鼻漏。診断：慢性上咽頭炎

グラム染色：GNC:Diplo, 貪食

本発表では、上記の代表的症例を中心に、外来診療におけるグラム染色に基づく抗菌薬選択の実践による薬剤耐性(AMR)対策の推進について述べる。

### 14. 尿路性器感染症の診療

濱砂 良一

国家公務員共済組合連合会新小倉病院泌尿器科

尿路性器感染症は膀胱炎、腎孟腎炎などの尿路感染症(UTI)、前立腺炎、精巣上体炎の性器感染症、性感染症として尿道炎やその関連疾患を含める。尿路性器感染症の原因微生物の薬剤耐性は進行している。UTIは尿路や全身の基礎疾患に伴う複雑性UTIと、基礎疾患有しない単純性UTIに分類される。尿路にカテーテルが挿入されている患者のUTIはカテーテル関連尿路感染症とする。症状がなく細菌尿のみを呈する症例は無症候性細菌尿とよぶ。UTIは膿尿および細菌尿により診断する。膿尿は試験紙法、尿沈渣法、無心尿を用いた自動分析機にて判定する。細菌尿は同様な方法で細菌の有無を確認し、尿の定量培養により菌数を判定する。尿の採取法による膿尿、細菌尿の違いを認識する必要がある。女性中間尿は外陰部周囲により汚染され、寝たきりの患者では便による汚染がある。治療は症状のある症例に対して行い、無症候性細菌尿に対する治療は原則行わない。単純性膀胱炎、腎孟腎炎の原因菌の多くは*E. coli*である。*E. coli*は多くの抗菌薬に感受性が良いが、近年、キノロン耐性菌やESBL産生菌の割合が急増している。繰り返す症例、難治症例では、抗菌薬の選択は簡単ではない。薬剤感受性試験の実施と、再診し、抗菌薬治療の効果を確認することが推奨される。複雑性UTIは原因菌の種類が多く、原因菌の想定が困難である。軽症例では薬剤感受性の結果を待って治療を開始することもある。

る。性器感染症は診断が困難な疾患であり、性器の触診、前立腺の触診が重要となる。重症例では注射薬を用いる。抗菌薬の移行性を考慮すると、キノロン薬が第一選択となるが、尿の薬剤感受性試験は必須である。尿道炎は淋菌の薬剤耐性が著しく、CTX の静注が第一選択となる。低用量では咽頭に合併感染する淋菌を治療できない。淋菌、クラミジアに対する同一薬による治療は推奨しない。マクロライド耐性 *Mycoplasma genitalium* による尿道炎が増加している。

## 15. 免疫不全患者における感染症診療

伊東 直哉

愛知県がんセンター感染症内科

免疫不全は大きく、液性免疫不全、細胞性免疫不全、好中球減少に分けられる。それぞれの免疫不全によって背景疾患と推定される微生物が異なる。普段の診療で免疫不全の患者を見る機会が乏しいと思われる方もいるかもしれないが、免疫不全が気づかれていないだけのことも多い。例えば、生来健康を謳っている患者でも、実は交通事故で脾臓摘出していた様な事例もしばしば経験され、そういった患者は立派な液性免疫不全患者である。

患者だけでなく、医師も意外と身近な免疫不全免疫胃不全を見落としている可能性がある。免疫不全というと取つつきづらいイメージがあるかもしれないが、まずは上記の3つを個々の患者で整理できれば感染症のありようが理解できる。

## 16. PK/PD 理論の基本

尾田 一貴

熊本大学病院薬剤部

PK/PD 理論とは、薬物の体内動態 (Pharmacokinetics : PK) と、作用部位における標的物質への作用の程度 (Pharmacodynamics : PD) を関連付ける理論であり、薬物治療における成功可否の根幹を支える科学である。感染症領域における PK の指標としては主に血中濃度が用いられるが、血中タンパクに結合していない遊離体濃度を評価することが基本である。そして PD の指標としては、通常は最小発育阻止濃度 (MIC) が用いられる。これらを関連付ける PK/PD 理論の感染症領域における標準的な考え方は、微生物の MIC に対応する PK 指標の目標値を達成することである。PK 指標とはトラフ値 (定間隔投与中、投与直前の最も低い濃度 : Ctrough), ピーク値 (投与終了後、組織分布が終了した時点の濃度 : Cpeak), 血中濃度一時間曲線化面積 (AUC) など様々である。MIC に対応するとは、MIC の値に従って PK 指標の目標値を調整することであり、それぞれ Ctrough/MIC, Cpeak/MIC, AUC/MIC などと表現される。時間依存性作用を示す抗菌薬では、血中遊離体濃度が MIC を超えている時間の割合 (%T > MIC) という PK 指標もある。

例えば、バンコマイシンの有効性の目標値として AUC/MIC = 400 が示されているが、この意味は MIC が  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  もしくは  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  であれば、AUC はそれぞれ  $400 \mu\text{gh}/\text{mL}$  もしくは  $800 \mu\text{gh}/\text{mL}$  が必要、というものである。アミノグリコシド系薬のように Cpeak/MIC = 9 が目標値で、MIC が  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  もしくは  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  であれば、Cpeak は  $9 \mu\text{g}/\text{mL}$  もしくは  $18 \mu\text{g}/\text{mL}$  が必要という具合である。これらの目標値は、培養検査による具体的な MIC 評価に加え、可能な限り薬物の血中濃度測定に基づいて評価し投与量を調整すること (therapeutic drug monitoring : TDM) が望ましい。

本講演では PK と PD の基本的事項から、TDM による PK/PD 理論に基づいた投与設計までの概要を解説する。

## 17. $\beta$ ラクタム系薬

村木 優一

京都薬科大学臨床薬剤疫学分野

$\beta$  ラクタム系薬は、世界中で最も使用されている抗菌薬であり、共通の構造的特徴である  $\beta$  ラクタム環に基づきペニシリリン系薬、セファロスポリン系薬、セファマイシン系薬、カルバペネム系薬、モノバクタム系薬、 $\beta$  ラクタマーゼ阻害薬に分類される。また、セファロスポリン系やペニシリリン系は抗菌スペクトルの違いにより世代別などに分類される。

$\beta$  ラクタム系薬は、細胞壁の連結重合や架橋形成に関する細胞膜に結合している酵素 (PBP : ペニシリリン結合タンパク質) を不活性化することにより、感受性菌の増殖を阻害する。PBP には数種類があり、細胞形態の維持やペプチドグリカンの伸張化に関わっている。 $\beta$  ラクタム系薬はこれらの PBP に結合してペプチドグリカンの高次構造形成を阻害することによって、様々な形態変化を起こし、最終的に溶菌に至る。

効果的に  $\beta$  ラクタム系薬を投与する方法は確立されており、 $\beta$  ラクタム系薬は時間依存的な効果を示すため、病原体がさらされている期間が病原体の根絶と臨床効果に最も重要な決定要因である。即ち、遊離薬物の濃度が病原体の最小発育阻止濃度付近に留まる投与間隔の割合 (%fT > MIC) が系統毎に異なるものの、ある一定の割合以上を超えるように投与することが必要となる。具体的には、1 日あたりの投与回数、投与量を増やし、点滴時間を延長して投与することが求められる。

抗菌薬はヒトと細菌の細胞構造に着目し、開発されていくことから選択毒性が高い。しかしながら、抗菌薬には少なからず特徴的な副作用があるため、注意が必要である。 $\beta$  ラクタム系薬における代表的な副作用には、アレルギー反応があり、重篤なものにはアナフィラキシーやステイブンジョンソン症候群がある。

本講座では  $\beta$  ラクタム系薬のそれぞれの特徴や PK/PD、腎機能低下時での投与法、有害事象等について概説する。

## 18. 抗 MRSA 薬の使い分け

中馬 真幸

徳島大学病院総合臨床研究センター

現在、抗菌薬の不適切な使用を背景として、薬剤耐性菌が世界的に増加する一方、新たな抗菌薬の開発は減少傾向にあり、大きな社会問題となっている。国際的にも薬剤耐性（AMR：Antimicrobial resistance）に関する抗微生物剤の適正使用などのグローバル・アクション・プランが採択され、抗菌薬の適正使用に関する機運が高まっている。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA：Meticillin resistance *Staphylococcus aureus*）は、臨床現場で最も分離頻度の高い薬剤耐性菌であり、MRSA の治療をする上で、抗 MRSA 薬の適正使用は不可欠である。本邦では、現在抗 MRSA 薬として、バンコマイシン、ティコプラニン、リネゾリド、テジゾリド、アルベカシン、ダブトマイシンの6薬剤が上市されている。有効とされる状況や、副作用なども異なるため、「より効果的に」、「より安全に」投与するには、各薬剤の特徴を十分把握しておく必要がある。本講演では、それぞれの薬剤でのPK/PD、腎機能低下時の考え方、有害事象などについて、各種ガイドラインを中心に最近のトピックなどを交えて紹介する。

## 19. 抗真菌薬の使い分け

松元 加奈、森田 邦彦

同志社女子大学薬学部臨床薬剤学

本セッションでは、各種抗真菌薬のPK/PD および剤形の特徴や相違点等を紹介し、使い分けを考える。

・PK/PD：アムホテリシンB や キャンデイン系は  $C_{max}/MIC$  タイプに、アゾール系は AUC/MIC タイプに、フルシトシンは time above MIC タイプに、それぞれ分類されるものの、実臨床では標的治療よりも、予防投与や経験的治療および先制攻撃治療といった原因真菌が未確定な状況が多いことから、MIC 値に応じた用量設定がなされる機会は少ない。

・代謝排泄経路：アゾール系は、薬物ごとに消失経路が異なる。イトラコナゾールは CYP3A4 を、ボリコナゾールは CYP2C19 を、ポサコナゾールは UGT1A4 を、それぞれ主要代謝酵素とする肝代謝型薬物であるのに対し、フルコナゾールは腎排泄型薬物である。これらの消失経路の違いが、同じアゾール系でありながら投与設計法が大きく異なる一因となっている。アムホテリシンBは、腎毒性をもたらすため腎排泄型薬物であると誤解されやすいが、腎排泄型とも肝代謝型ともいえず、腎や肝機能低下時の明確な減量基準はない。

・剤形：アゾール系は注射剤と経口剤がある。イトラコナゾール、ボリコナゾールおよびポサコナゾールは肝代謝型薬物であるにも関わらず、高度腎機能低下例には禁忌や注意となっている。これは、注射剤の添加物である  $\beta$ -シクロデキストリンが腎機能低下例では体内に蓄積するため

である。イトラコナゾールの経口製剤には、カプセル剤や錠剤といった固形製剤と内用液剤があるが、固形製剤が食直後投与であるのに対し、液剤は空腹時投与と、服薬タイミングは著しく異なる。

・TDM：TDM 対象となっている抗真菌薬はボリコナゾールのみである。毒性出現の回避を目的に TDM 対象薬に指定されたが、血中濃度が十分に上昇しない報告も散見され、有効性の確保に向けた TDM の構築も求められている。イトラコナゾール内用液剤の予防投与時には、TDM を行うことが望ましいと添付文書に記載されている。

日本化学会療法学会 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会 TDM ソフトウェア開発ワーキンググループ報告

バンコマイシンの AUC-guided TDM を可能とする Web アプリの開発

尾田 一貴<sup>1</sup>、木村 利美<sup>2</sup>、辻 泰弘<sup>3</sup>、庄司 健介<sup>4</sup>、高橋 佳子<sup>5</sup>、松元 一明<sup>6</sup>、川村 英樹<sup>7</sup>、竹末 芳生<sup>8</sup>

<sup>1</sup>熊本大学病院薬剤部

<sup>2</sup>東京女子医科大学病院薬剤部

<sup>3</sup>日本大学薬学部薬剤師教育センター

<sup>4</sup>国立成育医療研究センター生体防御系内科部感染症科

<sup>5</sup>兵庫医科大学病院薬剤部

<sup>6</sup>慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

<sup>7</sup>鹿児島大学病院感染制御部

<sup>8</sup>兵庫医科大学病院感染制御部

【背景】2020年3月に発表された米国のバンコマイシンTDM ガイドラインにおいては、従来のトラフ値を上回る area under the concentration-time curve (AUC) モニタリング (AUC-guided TDM) の有用性が記載された。本学会および日本 TDM 学会での本邦における抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会においても、本邦でのエビデンスも踏まえ、次改訂ではバンコマイシンの AUC-guided TDM について推奨する可能性がある。しかし AUC-guided TDM を臨床で実践するためには、日本人においてバンコマイシンの AUC 推定を評価した、易操作性のソフトウェアの開発が必須となる。これらの課題に対して、本学会では TDM ソフトウェア開発ワーキンググループを立ち上げた。その成果として、パーソナルコンピュータ (Windows, Macintosh) やスマートホン (Android, iOS) にて使用可能な Web アプリを開発し、その使用性能を評価した。

【方法】母集団薬物動態モデルは Yasuhara らのモデルを使用した。Web アプリ開発プラットフォームは R ver. 3.6.2/Windows 10 とし、shiny パッケージを使用した。非線形最小二乗法計算の収束アルゴリズムは Levenberg-Marquardt 法 (*nls.lm* 関数/*minpack.lm* パッケージ) を使用した。

【結果・考察】先行研究 (Chemotherapy 1992;40:210-224)

での8点採血によるAUC(6名に対して0.5 gおよび1.0 g単回投与された12例, AUC<sub>ref</sub>)を指標とした、本WebアプリによるAUC(AUC<sub>WebA</sub>)の推定値の比(AUC<sub>WebA</sub>/AUC<sub>ref</sub>)は1.060(最小～最大, 0.940～1.287)であり、誤差は小さいと考えられた。次に、トラフ値のみによるAUC(AUC<sub>trough</sub>)とトラフ値とピーク値の2点によるAUC(AUC<sub>trough+peak</sub>)との推定値の比(AUC<sub>trough</sub>/AUC<sub>trough+peak</sub>)を、熊本大学病院においてピーク値とトラフ値を含むTDMが実施された22症例で評価した。その結果、本WebアプリによるAUC<sub>trough</sub>/AUC<sub>trough+peak</sub>は1.019(最小～最大, 0.882～1.118)であった。そしてAUC<sub>trough+peak</sub>において本Webアプリと既存ソフトウェア(4種)による推定値の比を評価した結果、1.001(最小～最大, 0.749～1.100)であった。また、パーソナルコンピュータ、スマートホンにおいても同じ結果を示したことから、本Webアプリの実臨床における使用性能に問題はないと考えられた。本結果を踏まえ、Webアプリとして本学会ホームページにて使用方法やアクセス先等について掲載し、さらに非インターネット環境用ソフトウェアのCD-ROMを作成し、日本化学会療法学会総会(2020年9月)にて配布した。

【結語】本Webアプリは、パンコマイシンのAUC-guided TDMにおいて有用である可能性が示され、さらなる普及・啓発に努める所存である。

#### 第14回日本化学会療法学会西日本支部 支部長賞＜基礎部門＞

##### カルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* 肺炎マウスモデルの確立と、抗菌薬併用療法の有効性評価

太田 賢治<sup>1,2</sup>, 賀来 敬仁<sup>1,2</sup>, 森永 芳智<sup>3</sup>, 柳原 克紀<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

<sup>2</sup>長崎大学病院検査部

<sup>3</sup>富山大学学術研究部医学系微生物学講座

【背景】カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌感染症に対してカルバペネムとアミノグリコシドの抗菌薬併用療法の有効性が示唆されているが、*in vivo*での評価は十分ではない。

【目的】カルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* (CP-Kp) 肺炎マウスモデルを作成し、同モデルでメロペネム(MEPM)とアミカシン(AMK)の併用療法の有効性を評価する。

【方法】長崎大学病院で検出されたCP-Kpを用い、肺炎マウスモデルを作成する。治療実験では、control(無治療)群、MEPM群(100 mg/kg, 6時間毎)、AMK群(100 mg/kg, 12時間毎)、MEPM+AMK併用群を設定し、感染6時間後から治療を開始し感染42時間後の肺内生菌数、気管支肺胞洗浄液(BALF)中好中球数、肺病理像を評価する。

【結果】liquid-agar法を用いてCP-KpをBALB/cマウ

ス(6週齢、♂)に経気管投与し、肺炎マウスモデルを確立した。治療実験では、評価時点での菌量(log<sub>10</sub>(CFU/mL), mean±SEM, n=3)はcontrol群 10.19±0.11, MEPM群 6.38±0.17, AMK群 6.17±0.16、併用群 2.00±0.00であり、併用群は単剤群と比較し有意に菌量が減少した(vs. MEPM *p*<0.0001, vs. AMK *p*<0.0001)。また、BALF中好中球数(log<sub>10</sub>(cell/mL), mean±SEM, n=4)はcontrol群 5.94±0.01, MEPM群 5.36±0.08, AMK群 5.33±0.04、併用群 4.99±0.09であり、併用群は単剤群と比較し有意に好中球数が低下した(vs. MEPM *p*<0.01, vs. AMK *p*<0.05)。肺病理像は併用群で炎症細胞の浸潤、肺胞構造の破壊、肺胞内出血の所見が軽微であった。

【結論】CP-Kp肺炎マウスモデルにおいてMEPMとAMKの併用療法の有効性が示された。

##### ＜その後の進展＞

【背景・目的】重症肺炎に対するβラクタム系抗菌薬とアジスロマイシン(AZM)併用療法の有効性が示されているが、カルバペネマーゼ産生菌肺炎に対するAZMの有効性は明らかでない。そこで我々は、本研究で作成したCP-Kp肺炎マウスモデルを用いてAZMの有効性を評価することとした。

【方法】上述の同様の方法で、肺炎モデルを作成した。単剤治療の効果を検証するため、control群、MEPM群、AMK群、AZM群を設定し、併用療法の効果を検証するためMEPM+AMK群とMEPM+AZM群を設定した。感染12 h後から抗菌薬治療を開始し、感染120 h後までの生存率、感染24 h後の肺内生菌数、BALF中細胞数、BALF中炎症性サイトカインを評価した。

【結果】生存率評価において、control群とAZM単剤群では全例が72時間前後で死亡したが、MEPM+AZM併用療法では全例が生存した。肺内生菌数は、AZM単剤群でやや低下し(control 8.94±0.19 vs. AZM 7.85±0.31 *p*<0.05)、併用療法ではより大幅に低下がみられた(control 8.59±0.18 vs. MEPM+AZM 3.70±0.11 *p*<0.0001)。BALF中細胞数は、AZMは単剤・併用のいずれにおいても有意な減少がみられた(control 5.47±0.08 vs. AZM 4.92±0.06 *p*<0.05, control 5.47±0.08 vs. MEPM+AZM 5.26±0.11, *p*<0.01)。BALF中の炎症性サイトカイン(pg/mL)は、MEPM+AZM併用群がMIP-2(control 2,941±302 vs. MEPM+AZM 1,208±246 *p*<0.001), IL-1β(control 324±58.5 vs. MEPM+AZM 195±23.8 *p*<0.05), TNF-α(control 876±37.9 vs. MEPM+AZM 691±48.8 *p*<0.05)を有意に低下させていた。

【結語】CPE肺炎マウスモデルにおいて、AZMは単剤では生存率を改善せず、肺内生菌数を低下させなかつたが、BALF中の細胞数を減少させた。MEPMとの併用療法においては、AZMはAMKと同等に菌量を低下させ、BALF中の細胞数減少と炎症性サイトカインの抑制が示された。CPE肺炎に対する治療において、AZMを併用療法の選択

肢として考慮できる可能性がある。

## 第14回日本化学療法学会西日本支部 支部長賞<臨床部門>

### アムホテリシンBリポソーム製剤の早期投与が患者の予後に与える影響の検討～医療情報データベース研究～

田代 将人<sup>1,2</sup>, 高園 貴弘<sup>1,3</sup>, 馬場 健次<sup>4</sup>,

若村 友太郎<sup>4</sup>, 宮崎 泰可<sup>1,3</sup>, 泉川 公一<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

<sup>2</sup>長崎大学病院感染制御教育センター

<sup>3</sup>長崎大学病院呼吸器内科

<sup>4</sup>大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部

【背景】深在性真菌症の関与が否定できない重症例に対して、病原真菌を広域にカバーするアムホテリシンBリポソーム製剤（L-AMB）をエンピリックに投与することがある。しかし、その適切な投与開始タイミングに関する知見は乏しい。そこで、我々はL-AMBの開始タイミングが重症患者の予後に与える影響を検討した。

【方法】メディカルデータビジョン株式会社から提供された全国多施設の診療データベース（DPCデータおよび医科レセプトデータ）を用いた。カルバペネム系抗真菌薬とカテーテルアミンが併用されている症例を敗血症性ショックの重症患者と定義し、カテーテルアミン投与期間中にL-AMBが開始された症例を解析対象とした。カテーテルアミンの投与開始日を敗血症性ショック発症日と定義し、敗血症性ショック発症日当日にL-AMBを開始した群を早期開始群、敗血症性ショック発症日2日目以降にL-AMBを開始した群を開始遅延群と定義した。両群における敗血症性ショック発症後生存率、敗血症性ショック中の死亡率およびショック持続期間を比較した。生存率はKaplan-Meier法を用いて計算し、比較検定にはlog-rank検定を用いた。敗血症性ショック中の死亡率の比較にはFisher正確確率検定を用いた。敗血症性ショック中の死亡に関連する因子の同定にはロジスティック回帰分析を用いた。解析の対象変数には臨床的観点から次の14の因子を選択した：抗真菌薬の投与状況（L-AMB開始タイミング、L-AMB平均投与量、L-AMB開始前の抗真菌薬投与歴、敗血症性ショック発症までの抗真菌薬投与歴）、患者背景（年齢、性別、Charlson comorbidity index、G-CSFを要する好中球数低下、ステロイド、細胞性免疫抑制薬）、介入内容（ICU入室、中心静脈カテーテル入れ替え、腎代替療法）および臨床医の特性（血液内科）。これらの変数に対し単変量ロジスティック回帰分析を行い、P値が0.2未満となった変数を用いて多変量ロジスティック解析を行った。その他、2群間の連続変数の比較検定にはWelchのt検定、カテゴリ変数の比較検定にはFisher正確確率検定を用いた。連続変数は平均値±SDで表した。

【結果】敗血症性ショック発症後にL-AMBを開始した解析対象症例は141人、そのうち、ショック発症当日にL-AMB投与を開始した早期開始群は60人、ショック発症翌日以降にL-AMB投与を開始した開始遅延群は81人であった。早期開始群の生存率は開始遅延群よりも高い傾向を認めた（4週後生存率：68.4% vs 57.9%, p = 0.197; 6週後生存率：62.2% vs 44.5%, p = 0.061; 12週後生存率：43.4% vs 35.0%, P = 0.168）。敗血症性ショック中の死亡率は、早期開始群が13%，開始遅延群が42%と、早期開始群で有意に低下していた（P <0.001）。敗血症性ショック中の死亡に関し、14の変数に対して実施した単変量ロジスティック回帰分析でP値が0.2未満となった変数は5つ（L-AMB早期開始と血液内科が陰性オッズ比、男性、ICU入室および腎代替療法が陽性オッズ比）であった。これら5つの変数による多変量ロジスティック解析では、L-AMB早期開始のみが有意に死亡率の低下に関与していた（オッズ比：0.240, 95%信頼区間：0.096~0.601, P = 0.002）。さらに、L-AMB早期開始群のショック持続期間（7.0±7.0日、中央値：4.5日）は開始遅延群（16.5±15.4日、中央値：12日）よりも有意に短縮していた（P <0.001）。

【考察】本研究の対象は種々の深在性真菌症患者を含み、かつ真の深在性真菌症ではなかった患者も含まれている可能性がある。さらには他の抗真菌薬からの変更症例も含まれている。経験的治療を含めた場合でもL-AMBの投与タイミングが予後に影響しうることを明らかとした本研究の結果が臨床現場のプラクティスに与える影響は大きい。

【結論】L-AMBによる経験的治療の対象となりうる敗血症性ショック患者に対しては、ショック発症当日にL-AMBを開始することで、早期のショック離脱および死亡率を低下させることができる可能性がある。

## 第14回日本化学療法学会西日本支部 支部奨励賞<基礎部門>

### 本邦で分離されたカルバペネマーゼ産生肺炎桿菌が保有する病原遺伝子の解析

水野 友貴<sup>1</sup>, 中野 竜一<sup>1</sup>, 小川 美保<sup>2</sup>, 中野 章代<sup>1</sup>, 鈴木 由希<sup>1</sup>, 斎藤 恭一<sup>1</sup>, 安藤 淳佳<sup>1</sup>, 矢野 寿一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>奈良県立医科大学微生物感染症学講座

<sup>2</sup>株式会社ビー・エム・エル総合研究所細菌検査部

【目的】肺炎桿菌は、呼吸器や尿路に感染症を引き起すが、一部のクローネンは高病原性を示すことが知られている。中国などにおいて、カルバペネム耐性高病原性肺炎桿菌の存在が明らかとなり、問題となっている。本研究では、本邦で分離されたカルバペネマーゼ産生肺炎桿菌について病原性を含めた細菌学的、遺伝学的特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法】全国の医療機関37施設より分離されたカルバペネマーゼ産生肺炎桿菌104株を対象とした。カルバペネ

表1. カルバペネマーゼ産生肺炎桿菌 104 株のゲノム型、  
莢膜型、病原遺伝子

ゲノム型	株数	莢膜型	病原遺伝子				
			株数	rmpA	rmpA2	iutA	iroN
CG258							
non-tonB79 cluster	5	ND	5				
ST23	4	K1	3				
			1				
ST65	12	K2	7				
			1				
			2				
			2				
ST86	7	K2	1				
			4				
			2				
Others	9	K2	1				
			8				
			1				
	67	ND	1				
			2				
			1				
			7				
			47				

マーゼとCTX-M型β-ラクタマーゼについてPCRとDNAシークエンシングにより型別した。薬剤感受性(MIC)はCLSI法に基づき測定した。プラスミドの特性について、接合伝達実験とPCR法による不和合性の型別を行った。ゲノム型については耐性クローン(CG258-tonB79/non-tonB79 cluster, ST307, ST375)及び高病原性クローン(ST23, ST65, ST86)の検出を特異的プライマーによるPCR法にて行った。莢膜型(K1, K2, KL64, KL47), 病原遺伝子(rmpA, rmpA2, iroN, iutA)については特異的プライマーを用いたPCRにより決定した。

【結果】耐性遺伝子は、IMP-1が21株、IMP-6が83株であった。IMP-1産生株はいずれもCTX-M型遺伝子を保有していなかったが、IMP-6産生株はその多くがCTX-M-2も保有していた(69株)。IPMとMEPMの耐性率はそれぞれ3.8%と25%であった。接合伝達実験ではIMP-1は9株が平均 $8.3 \times 10^{-5}$ の頻度で伝達され、IMP-6は76株が平均 $3.4 \times 10^{-4}$ の頻度で伝達された。不和合性の型別では、IMP-1産生株の12株と、IMP-6産生株の80株がIncNを保有していた。ゲノム型と莢膜型、病原遺伝子については、CG258 non-tonB79 clusterとして5株が検出され、莢膜型は型別されず、病原遺伝子の保有も確認されなかつた(表1)。一方でST23に属する株が4株、ST65, ST86に属す

る株が合計で19株検出された。ST23に属する4株すべてが莢膜型K1であり、ST65, ST86に属する19株すべてが莢膜型K2であった。ST23, ST65, ST86に属する23株のうち20株で病原遺伝子が検出された。

【結論】今回我々が解析したカルバペネマーゼ産生肺炎桿菌104株は全てIMP型を保有していた。特にIMP-6はほとんどが高頻度で伝達可能であった。更にゲノム型と病原遺伝子の解析において耐性クローンからは病原遺伝子が検出されず、高病原性クローンのほとんどから病原性遺伝子と耐性遺伝子が同時に検出されたことからも、耐性遺伝子のプラスミドによる拡散が示唆された。また、耐性遺伝子と病原遺伝子を同時に保有する株も検出されたことから、カルバペネム耐性高病原性肺炎桿菌の出現も示唆された。

## 第14回日本化学療法学会西日本支部 支部奨励賞 <臨床部門>

### ヒト-ヒト感染が疑われる肺 *Mycobacterium abscessus complex* 症の小児症例

稻垣 孝行<sup>1</sup>, 高橋 弘泰<sup>2</sup>, 山田 清文<sup>1</sup>, 八木 哲也<sup>3</sup>

<sup>1</sup>名古屋大学医学部附属病院薬剤部

<sup>2</sup>海南病院薬剤部

<sup>3</sup>名古屋大学医学部附属病院感染制御部

【目的】非結核性抗酸菌は、環境常在菌であり、ヒトからヒトへの感染は無視しうと考えられている。しかし、2013年Lancet誌に英国の囊胞性線維症(Cystic fibrosis:以下CF)センターの*Mycobacterium abscessus complex*症患者31名中11名で院内感染の疑いが報告され、2016年Science誌に*Mycobacterium abscessus complex*は、ヒト-ヒト感染する能力を獲得し、CF患者間を中心に世界的に拡大した可能性があると報告されている。英國胸部学会ガイドライン2017にもCF患者における*Mycobacterium abscessus complex*のヒト-ヒト感染のリスクを最小限にするため、外来や病棟で十分な感染対策をする必要があると既に掲載されている。今回、名古屋大学医学部附属病院において約1ヵ月間で同一小児科病棟に入院した免疫不全患者2名(以下、患者A、患者B)が肺*Mycobacterium abscessus complex*症を発症した。そこで、菌株間の遺伝子相同性を調査するため、次世代シーケンサーを用いて分子疫学的解析を実施した。

【方法】*Mycobacterium abscessus complex*と同定され、マクロライド系抗菌薬誘導耐性検査が陰性であった患者A、患者Bおよび入院中に使用していた風呂場から採取(以下、環境株)された菌株を用いた。各菌株より抽出されたDNAを断片化し、DNAライプラリーを作製した後、MiSeqにてシーケンス解析を実施した。得られた配列からin silicoでde novoアセンブルし、コンティグを作成した。*Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense*のゲノム基準株であるFLAC047を参照配列としてMUMmer 3.23を用いてマッ

ピングした後、ArcWithColor を用いて描写した。また、CLC Genomics Workbench version 12.0.3 を用いて、一塩基変異 (single nucleotide variant : 以下、SNV) 解析を実施した。

【結果】菌株のコロニーの性状は、患者B株および環境株が近似していたが、患者A株は明らかに異なった。マッピングの結果、患者A株、患者B株、環境株において、それぞれ243本、238本、217本のコンティグが相同性を示した。FLAC047基準株における位置995890 - 1015352間で、患者A株97.21%、患者B株97.21%、環境株99.56%の遺伝子相同性であった。同じく位置3287244 - 3296691間では、患者A株97.25%、患者B株97.24%、環境株99.26%の遺伝子相同性であるなど、患者A株と患者B株は、遺伝子相同性がほぼ一致しており、環境株とは明らかに異なった。また、SNV解析による患者菌株間の差は、10箇所検出された。

【考察】遺伝子相同性は、患者菌株間でほぼ一致し、環境菌株とは明らかに異なった。また、先述のLancet誌でSNV解析における25箇所以下の菌株間の差は、“Diversity within individuals”であると表現されており、共通した環境からの曝露ではなく、患者Aから患者Bへの感染伝播の可能性が示唆される。患者菌株間で遺伝子相同性が完全には一致せず、若干異なる原因として、経時的な自然突然変異が出現した可能性が挙げられる。なお、環境株の採取場所は、病棟の複数箇所で実施したが、風呂場排水溝以外から検出されなかった。環境株の採取時期は、患者退室後に実施した。従って、感染源としての環境菌株を分離できていない可能性は否定できない。

*Mycobacterium abscessus* complex症は、CF患者間以外に、免疫不全の小児患者などの特殊集団間でもヒト-ヒト感染もしくはMRSAや緑膿菌等の様に接触感染により感染伝播した可能性が示唆される。

【非学会共同研究者】高橋 義行（名古屋大学医学部附属病院小児科）、村松 秀城（名古屋大学医学部附属病院小児科）、手塚 宜行（名古屋大学医学部附属病院感染制御部）、安立 なぎさ（名古屋大学医学部附属病院看護部）、豊留 有香（名古屋大学医学部附属病院看護部）、長田 ゆかり（医療技術部臨床検査部門微生物検査室）

## 第11回日本化学療法学会西日本支部 活性化委員会特別賞

### インドネシアにおける尿路感染症由来 Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) 產生 *Klebsiella pneumoniae* の遺伝子解析

山崎 さや<sup>1</sup>、重村 克巳<sup>1,2,3</sup>、大澤 佳代<sup>4</sup>、  
北川 孝一<sup>1,5</sup>、石井 彩<sup>1</sup>、宮良 高維<sup>3</sup>、藤澤 正人<sup>2</sup>

<sup>1</sup>神戸大学保健学研究科

<sup>2</sup>神戸大学泌尿器科

<sup>3</sup>神戸大学感染制御部

<sup>4</sup>神戸常磐大学

<sup>5</sup>神戸大学科学技術イノベーション研究科

【背景】基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase : ESBL) を產生する *Klebsiella pneumoniae* が世界中で問題視されており、インドネシアにおいてはESBL產生株の検出率が日本をはじめとした先進国に比べて高いことが報告されている。ESBL遺伝子ではbla<sub>CTX-M-15</sub>が急速に蔓延しているが、それらはプラスミドを介して伝播拡散し得る。そのため、プラスミドレプリコンタイピングを行い、Incグループに型別分類することは疫学的に重要である。また、過粘稠性の *K. pneumoniae* は莢膜多糖やLPS、鉄輸送などに関連する病原性遺伝子を複数保有していることが多く、重篤な病態を引き起こすことから臨床的に問題となっている。

本研究では、2015年にインドネシアで尿路感染症患者から分離されたESBL產生 *K. pneumoniae* の薬剤耐性や病原性に関連する遺伝子の解析を行うことを目的とした。

【対象と方法】2015年にインドネシアのストモ病院で尿路感染症患者から分離されたセフタジムもしくはセフォタキシムに耐性をもつ *K. pneumoniae* を収集した。ESBL確認試験によりESBL產生株と判定した94株を本研究の対象とし、薬剤感受性試験とESBL遺伝子の特定を行った。CTX-M-15型ESBL產生株に対してはプラスミドレプリコンタイピングを行った。また、ストリングテストにより粘稠性を判定し、過粘稠性株に対しては莢膜血清型(K1, K2, K5)と病原性遺伝子(*rmpA*, *magA*, *kfu*, *fimH*, *uge*, *wabG*)の特定を行った。

ESBL遺伝子およびIncグループの保有数と薬剤感受性の相関についてはカイ二乗検定、過粘稠性株と非過粘稠性株における結果の差異についてはフィッシャーの正確確率検定を行った。

【結果】本研究における対象株はシプロフロキサシン(81/94, 86.2%)、テトラサイクリン(76/94, 80.9%)、ナリジクス酸(74/94, 78.7%)など複数の薬剤に対して高い耐性率を示した<sup>1)</sup>。一方でセフメタゾール(1/94, 1.1%), イミペネム(8/94, 8.5%), アミカシン(9/94, 9.6%), メロペネム(10/94, 10.6%)への耐性率は低水準であった。ESBL遺伝子型ではCTX-M-15型(84/94, 89.4%)が最も多く、SHV型やTEM型を重複して保有する株はそれぞれ33株、39株みられた。CTX-M-15型ESBL產生株において最も多いプラスミド型はIncF(40/84, 47.6%)であった。IncY(27/84, 32.1%), IncL/M(9/84, 10.7%), IncN(8/84, 9.5%)も複数株で確認された。ESBL遺伝子およびIncグループの保有数と薬剤感受性に相関はみられなかった(p>0.05)。ストリングテストにより16株(17.0%)が過粘稠性株と判定され、その全ての株で莢膜の粘稠性に関する*rmpA*を保有していることが確認された。LPSに関連する*wab*や*uge*、接着因子である*fimH*はそれぞれ13株(81.3%), 12株

(75.0%), 9 株 (56.3%) であった。過粘稠性株と非過粘稠性株において薬剤感受性率、ESBL 遺伝子型の保有率に有意な差はみられなかつたが、プラスミド型では IncL/M の保有率が過粘稠性で有意に高いという結果が得られた ( $p = 0.0024$ )。

【考察】2015 年にインドネシアでの尿路感染症由来患者から採取された ESBL 産生株は複数の薬剤に高い耐性率を示し、2005 年に同病院で採取された株 ( $n=69$ ) と比較するとシプロフロキサシンが 54.2% から 86.2%，テトラサイクリンが 68.1% から 80.9% と上昇していた<sup>2)</sup>。日本をはじめとした国々からの報告と同様に今回用いた株の大多数がセフメタゾールに感性を示し、カルバペネム系抗菌薬の多用による耐性菌の出現が懸念されることから代用品としての可能性が示唆される。ESBL 遺伝子型について 2005 年に同病院で採取された株と比較すると *bla<sub>CTX-M-15</sub>* の保有率は 55.6% から 89.4% と上昇していた<sup>2)</sup>。インドネシアで分離された菌株についてプラスミド型が CTX-M-15 型 ESBL 産生株の増加に関連していると考えられた。また *rmpA* はプラスミドにより伝播することが報告されており、IncL/M が関連している可能性が考えられる<sup>3)</sup>。

今回の研究により、薬剤耐性や病原性の観点からもインドネシアにおいて ESBL 産生 *K. pneumoniae* は脅威となることが推察されるため、臨床における認識を高めていくことが重要であると考える。

#### 【参考文献】

- Yamasaki S, Shigemura K, Osawa K, Koichi K, Ishii A, Kuntaman K, et al. Genetic analysis of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from UTI patients in Indonesia. J Infect Chemother. 2020; S1341-321X (20): 30287
- Severin JA, Mertaniasih NM, Kuntaman K, Lestari ES, Purwanta M, Toom N. L, et al. Molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamases in clinical *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Surabaya, Indonesia. J Antimicrob Chemother. 2010; 65(3): 465-469
- Struve C, Roe C, Stegger M, Stahlhut SG, Hansen DS, Engelthaler DM, et al. Mapping the evolution of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. mBio. 2015; 6(4): e00630-15

#### 第 344 回 ICD 講習会：多職種で考える薬剤耐性菌の制御を見据えた抗菌薬の適正使用

##### 司会のことば

齋藤 光正<sup>1</sup>, 高田 徹<sup>2</sup>

<sup>1</sup>産業医科大学医学部微生物学

##### <sup>2</sup>福岡大学病院感染制御部

2016 年に我が国で初めての薬耐性 (AMR) 対策アクションプランが発表され、2020 年は 5 年間の最終年に当たります。同プランの中でも「適切な感染予防・管理の実践」と「抗微生物剤の適正使用」は言うまでも無く核となる項目であり、関連する各種診療報酬加算がこれらを推進する追い風となっている事は想像に難くありません。また、「適切な感染症の原因微生物や薬剤感受性等の診断」もアクションプラン活動の基盤となる重要な要素です。

本講習会では立場の異なる多職種の各演者の先生から、薬剤耐性菌の制御をどの様に考え、如何に有効な感染対策を含む AMR 対策と繋ぐべきかをご講演頂きます。

清祐先生には臨床検査技師の立場から適正な微生物検査と情報共有 (diagnostic stewardship) につき感染対策の視点も入れてご講演頂きます。丹羽先生には感染症専門医のマンパワーが十分に活用できない施設において、薬剤師としての立場から AMR 対策を見据えた抗菌薬適正使用への関わり方とアウトカム評価、ICD との情報共有の在り方についてご講演頂きます。後半は鈴木先生に病院 ICD の立場から、また中浜先生には外来診療における経口抗菌薬の適正使用につきご講演を頂きます。

多職種の異なる視点で AMR 対策の実践を見つめなおす本講習会がご参加の皆様の明日からの ICD 活動に有用な学びの機会となりますことを期待致します。

#### 1. 適正な微生物検査と情報共有 (Diagnostic Stewardship : DS) の実践

清祐 麻紀子

九州大学病院検査部

微生物検査からの情報は感染症診療において有用な情報であり、ICT や AST 活動においても迅速かつ精度の高い検査結果が求められている。近年、微生物検査においても質量分析装置や全自動遺伝子検査システムが使用できるようになり、微生物検査からの迅速報告を Antimicrobial Stewardship Team (AST) 活動に活かすことで臨床効果があることも報告されている。微生物検査からの情報により、適切な抗菌薬の選択や原因菌に対する感染対策を実施することができ、その AST 活動のアウトカムは微生物検査のモチベーションにも繋がる。また、陰性報告の検査結果にも意味があり、陽性/陰性の鑑別ができることで不要な感染対策を防ぐことができる。当院では微生物検査と AST の連携を血液培養陽性症例や CDI 症例に活かしており、少しずつその成果を実感している。

また、AST 活動と組み合わせた Diagnostic Stewardship (DS) の重要性も注目されている。DS は検査前から検査後の報告までを含み、検体を採取する医師や看護師も含めたすべての医療関係者が理解すべき内容である。不適切に取り扱われた検体の検査結果やミスリードされた情報では誤った感染症治療に繋がる可能性がある。つまり、検体が

適切に採取・保存されているか、本当に必要な患者に検査オーダーが実施されているかなどの品質管理も重要であり、検査室では検体の品質管理や臨床に「伝わる」情報提供を行う必要がある。つまり、「DS の実践」は適切な感染症診療に必須の項目であり、検査室の責務でもある。

抗菌薬適正使用における臨床検査技師の役割として「DS の実践」が必要であり、微生物検査は迅速かつ有用な「情報発信」を意識する必要がある。ICT や AST 活動に臨床検査技師も参加することで従来の検査を見直し、微生物検査の在り方を再考する機会になると考えられる。

## 2. 薬剤師の立場から：多職種連携で展開する抗菌薬適正使用支援

丹羽 隆<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>岐阜大学医学部附属病院薬剤部

<sup>2</sup>岐阜大学医学部附属病院生体支援センター

【はじめに】抗菌薬適正使用を推進する有効な手段として「感染症治療の早期モニタリングとフィードバック」および「抗菌薬使用の事前承認」が推奨されている。薬剤耐性菌の制御の観点からは、これらの手段によるモニタリングの中で起因菌判明時の de-escalation が選択圧の低下に重要であるが、de-escalation を提案するにはタイミングを逃さないことも求められる。我々はシステムおよび AST の職種間連携によって抗菌薬使用症例、細菌検査結果を早期に把握し、リアルタイムな介入を行っている。

【岐阜大学病院での抗菌薬適正使用支援】全ての注射用抗菌薬使用症例を毎日監視し、不適正使用症例には直ちに介入するという強力な体制を 2009 年 8 月に構築した。すなわち、注射用抗菌薬が投与開始された全入院患者の情報を薬剤部内システムによって毎日抽出し、薬剤師が電子カルテを閲覧し、病原微生物や感染臓器といった情報から判断して最適な抗菌薬選択がなされているか、さらには肝機能、腎機能、および PK/PD から最適な用法および用量が選択されているか否かについて確認している。また、その後も de-escalation が可能か否か、漫然とした投与がなされていないか、等についても確認している。さらに投与 2 週を超える長期投与症例には投与 2 週となった旨を 1 週間に毎に電子カルテにメッセージとして記載している。これらのチェックによって抗菌薬の使用に関して、処方医との協議が必要であるとみなされた症例は、直ちに感染症専門医と協議し、直接処方医に連絡して改善提案を行っている。

また、MALDI-TOF/MS を 2017 年 4 月に導入するとともに MALDI-TOF/MS による同定結果を AST が速やかに共有することによって薬剤選択や de-escalation に介入している。その結果、有効抗菌薬が投与されるまでの時間、最適な抗菌薬が投与されるまでの時間が短縮するのみならず、治療成績の向上を認めている。

## 3. 病院 ICD の立場から～薬剤耐性菌に“キク”抗菌薬適正使用とは？

鈴木 克典

産業医科大学大学病院感染制御部

抗菌薬適正使用を実践するためには、ぶれない「原理原則」をもつこと、しかも、それは常に、万人にとって了解可能なものであることが重要である。

そもそも、抗菌薬適正使用とはなんであるかについては明示されていない。まずはこれを定義したい。それはとてもシンプルな原則である。加えて、他の専門領域と同様、感染症診療もチーム医療で実践される。チームを動かすためには、チーム全員が了解可能な「原理原則」が必要である。チームリーダーである医師は、ぶれてはいけないのである。病院では抗菌薬適正使用支援加算の加算を受けながら抗菌化学療法の適正使用に向けて活動している。適正使用しているか否かについては、第三者が評価可能な「記録」が必要なのである。抗菌薬を処方しているのは医師であるが、適正使用か否かを評価するのは、医師だけではなく、他職種の第三者であるかもしれない。だから、常に第三者から評価されていることを意識しておく必要がある。

ぶれない「原理原則」をもって、薬剤耐性菌を生まない抗菌薬適正使用を推進してゆく必要がある。まずは、High dose, short duration である。抗菌化学療法は行うか行わないかである。中途半端な投与量を投与するのであれば、薬剤耐性菌を生む素地になってしまうことがある。不適正な抗菌薬を選択することも、薬剤耐性菌を生む素地になる。だから、適切な抗菌薬を適正な投与量で投与することが薬剤耐性菌を生まない秘訣になるのである。

しかしながら、薬剤耐性菌は、抗菌薬の不適正使用のみでもたらされるわけではない。だから、薬剤耐性菌を広めないためには、車の両輪のように、十分な院内感染対策をとることも重要である。

## 4. 外来診療における耐性菌問題と経口抗菌薬の適正使用

中浜 力

中浜医院

本邦での AMR 問題を考える時、呼吸器外来診療は呼吸器内科医のみならず一般外来医が主体となる。外来抗菌薬は今や抗菌薬総消費量の 90% を占め、その約 70% を一次医療機関すなわちプライマリケア (PC) 医が処方していると予想される。

そこで「かぜ症候群」に対する PC 医と勤務医の 612 名アンケート調査では、両群は近似した抗菌薬の処方行動であった。また主要な耐性菌 4 菌種 78,000 株の 10 年間の耐性率と耐性動向も、両群間で近似していた。すなわち呼吸器外来診療の AMR 対策に際しては、PC 医と病院外来医とを区別する必要はなく、外来医療として統一することが妥当と考える。その理由としては、ここ 30 年間の感染症

教育の効果、若手医師のPCへの参入、インターネットでの情報流通の発達、またメディアの医学情報の反映があると考える。

また新たな観点として、50%を超える医師が適応外でも、患者からの抗菌薬処方の強い希望に押し切られて抗菌薬を投与している現状も確認されている。これは国民の間に抗菌薬適正使用の重要性の理解が不十分であるためで、国民へのAMR問題の正しい情報提供の意識啓発がいかに重要であるかが理解される。しかし一方で、70%の医師が抗菌薬の適正使用は耐性菌抑制に影響があると回答し、さらに40%の医師が今後は適正使用を考慮して抗菌薬投与を減らすと回答しており、これら医師群からAMRの意識変革が始まれば、早期からの対策効果が期待できる。

## スイーツセミナー

### 1. 今後のHIV診療の新たな展開と課題～2剤療法(DTG/3TC)を実臨床でどう活かすべきか～ 横幕能行

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター感染症内科

HIV治療の現在と臨床で直面する今日の課題を、治療薬の変遷、国内外最新のガイドライン、主要臨床試験データを紐解きつつ解説いたします。HIVをご専門としている先生はもとより、HIV診療の機会が限られている学会員の皆様にもお役立て頂ける内容であると考えております。

1987年に最初の抗レトロウイルス薬が米国FDAで承認されて以降、様々なHIV治療薬が開発され治療の検討がされてきました。しかしながら当時は有効性や耐性の問題、薬物毒性、服用方法の煩雑さ等から治療に難渋したケースは少なくありません。薬剤は進歩を遂げ、以前より良好な有効性・安全性のプロファイルをもったSPR(Single Pill Regimen)や2剤療法も登場しています。一方で、HIV感染症患者さんの平均寿命は延び、薬剤を服用する期間は長くなっているため、長期的な視点での治療選択というのがより重要になってきます。

その中でガイドラインは、米国(Department of HH Service, DHHS)では1998年に、欧州(European AIDS Clinical Society, EACS)では2005年に初版が発行され、同様に日本でも厚生労働省研究班により1999年以降HIV治療ガイドラインが発行されております。

DTG/3TCは本邦では2020年1月に承認され、未治療患者にくわえ既治療患者(ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前6カ月以上においてウイルス学的抑制が得られており、本剤の有効成分に耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される)にも使用できる薬剤となっており、国内外での使用経験も積み重ねられてきています。

本セミナーでは名古屋医療センターの横幕能行先生にご登壇いただき、上記の内容をご自身のこれまでの経験も踏

まえながら解説いただきます。

### 2. Combatting AMR with rapid diagnostics in AMS: heading into a new ecosystem

Kenneth Lian Kee LEE

bioMerieux Singapore Pte Ltd, Asia-Pacific (ASPAC) Medical Affairs

The problem of antimicrobial resistance (AMR) is a huge international issue, with the focus in Asia being a global hotspot for the emergence and spread of AMR. We need to look at viable solutions to tackle AMR through a broad ecosystem of partnering the antimicrobial stewardship at the front line with diagnostic stewardship. This will deliver on appropriate choices of antibiotics, from empiric to targeted, addressing the need to escalate or de-escalate antibiotics usage. The role of diagnostics in pathogen identification and antimicrobial susceptibility testing with the recent development of rapid molecular diagnostics is one of the key weapons to combat AMR. But the new tools we have today, need to synergistically gel with national (and even global supporting) AMR action plans and policies that address surveillance, algorithms to arrive at the narrowest spectrum targeted antimicrobial as soon as empiric therapy can be switched. The ecosystem we need to strive towards is even more critical now in this global pandemic. It should allow us to address infectious diseases in a different light - the new "norm" in the pandemic era of COVID-19 and post-COVID-19 - that brings stewardship (antimicrobial and diagnostic) as the most important backbone for consideration of what to give, when to give it (alone or in combination) and most importantly, be confident to answer "why we should stop it?"

### 3. SARS-CoV-2検出法の比較検討と今後の展望

高橋 聰

札幌医科大学医学部医学科臨床医学部門講座感染制御・臨床検査医学講座

本学附属病院検査部では、2月下旬には新型コロナウイルスのPCR法検査ができる体制を組織した。45人の検査部員から8名を選抜して遺伝子検査担当部門を増強した(他部門の人員は削減され影響を受けた)。平時には2名の組織であったが、昼夜問わず365日の検査体制を確立した。検査部長としては、附属病院の、そして、北海道の荒廃がまさに眼前にあるとの思いからであり、いわば連合艦隊を組織したが如くである。まず、感染研法とロシュ法から検査を開始したが、まさに実験をしているかのような過程を経るこれらの検査試薬を使用し担当者は熟練していった。そして幾多の苦難を乗り越えた。3月に北海道から行政檢

査として認証を受けたものの札幌市からは5月まで認証を受けることができなかった。そのため、当院で検査を行い、陽性であった場合には、札幌市保健所に連絡をして再度検査をするという、極めて非効率的な検査体制が続いた。その間、某病院からは、当院での陽性結果で転院した後に、札幌市保健所での陰性結果報告を受け、当院の検査結果のみでは転院をさせないようにとの通告を受けたりもした。臨床検査医学の講義を聴講に来ていただければと考えたが、この憤怒を検査体制の更なる充実のための活力に向けたことは、結果として正解であった。今は、検査が必要な入院患者、職員、(限定された)術前検査に加え、集団感染が発生した場合には札幌市からの依頼も受け、多数の検体を円滑に迅速に処理している。我が国では、島津製作所、栄研化学、杏林製薬、Precision System Scienceから、続々と新規の検査機器・試薬が開発された。今後は、新規核酸增幅法検査、自動化機器により短時間で測定可能な新規高感度抗原検査、など検査法の開発をも支援していく予定であるが、我々が行った検出法の比較検討と、それらを受けての今後の展望をお話したい。

#### 4. 新型コロナウイルス診療の実際と検査

山岸 由佳<sup>1,2</sup>, 山田 敦子<sup>2</sup>, 中村 明子<sup>2</sup>, 坂梨 大輔<sup>2</sup>,  
大野 智子<sup>2</sup>, 塩田 有史<sup>2</sup>, 浅井 信博<sup>1,2</sup>, 小板 功<sup>2</sup>,  
末松 寛之<sup>2</sup>, 三鷗 廣繁<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>愛知医科大学病院感染症科/感染制御部

<sup>2</sup>愛知医科大学病院感染制御部

新型コロナウイルス感染症の検査には現在PCR、抗原検査、抗体検査が使用可能である。PCRはウイルスを特徴づける遺伝子配列を検査するもので、抗原定性検査より少ない量のウイルスを検出できる特徴がある。当院では唾液と鼻咽頭ぬぐい液が同時に採取された症例の結果を比較検討した結果、発症後6日目までに採取された検体は結果がすべて一致し発症後6日以内の患者に対し唾液が鼻咽頭ぬぐい液の代用になりえることが示唆された。唾液検体は被検者自身で採取可能であり、医療従事者の感染リスク低下と個人感染防護具の節約に寄与することが考えられる。抗原検査はウイルスを特徴づけるたんぱく質(抗原)を検査するもので、定性検査と定量検査がある。定性検査では検出のために一定以上のウイルス量が必要であるが、定量検査は抗原定性検査より少ない量のウイルスを検出できる。現在日本で販売されている定量検査は、PCR検査と同様に鼻咽頭ぬぐい液による検査は症状者、無症状者問わず確定診断に用いることが可能で、唾液を用いた検査は、有症状者(発症9日目以内)と無症状者の診断に活用が可能となっている。現在、日本国内で医薬品・医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(薬機法)上の体外診断用医薬品として承認を得た抗体検査はないが、検出する蛋白の違いによって数日早く抗体上昇をとらえるのが特徴であるキットやウイルス中和能との相関性が高いキッ

トがある。また、測定システムの違いによる差があるため、現時点での診断のツールとしては課題がある。本セミナーでは自験例および既報から新型コロナウイルスの検査を考える機会としたい。

#### ランチョンセミナー

##### 1. インフルエンザ症例に対するバロキサビルの有効性・安全性～2018/19と2019/20シーズンの実臨床での評価～

津村 直幹

医療法人つむら診療所/久留米大学医学部小児科学講座

COVID-19は世界中で猛威を振るっている。今冬は、インフルエンザとCOVID-19が同時に流行ることが懸念されている。現在、南半球ではインフルエンザの報告数は非常に少ないと、今冬に日本でインフルエンザが流行するかは不明であり、シーズンに向けて十分に診断・治療について検討していく必要がある。

日本では毎年1,000万人以上がインフルエンザに罹患している。インフルエンザは早期診断・早期治療により重症化を防ぐことが重要であり、日本の治療は世界の中でも先進的であると考える。日本では様々な剤形の薬剤が承認されており、患者さんの年齢や状態に応じて薬剤を選択することができる。また、近年、作用機序の異なる薬剤も承認され、さらに治療の選択肢が広がった。

バロキサビルは1回経口投与であり、ウイルス減少効果に優れた薬剤であることから、非常に注目されている。一方で、投与後にI38変異ウイルスが検出されることが報告されており、実臨床での影響は注視していく必要がある。

そこで、2018/19と2019/20シーズンにおいて、16歳未満のインフルエンザA小児症例に対してバロキサビルの有効性と安全性の評価を行った。また、2019/20シーズンにおいては成人を含めた有効性と安全性、またインフルエンザの家族内感染を調査し、発端者と家族内伝播者における臨床症状とバロキサビルの有効性の差を検討した。有効性評価は、最も客観的である解熱を指標とした日本化学会議法学会の小児領域抗ウイルス臨床試験における判定基準を参考にした。安全性においては、経過や副作用などを保護者が記入した経過表を用いた。本講演ではその結果を中心に、バロキサビルの有効性・安全性について紹介する。

##### 2. 消化器癌の発育進展に対する腸管細菌叢(マイクロバイオータ)の関連

馬場 秀夫

熊本大学大学院消化器外科学

歯周病の原因菌である*Fusobacterium nucleatum*(*F. nucleatum*)が消化器癌に与える影響に関してこれまで研究を行ってきた。Dana-Farber Cancer Institute及びBrigham and Women's Hospitalとの国際共同研究で、1.

大腸癌組織中の *F. nucleatum* DNA 量が多い症例は腫瘍中 T 細胞数が少ないと (JAMA Oncol 2015), 2. 大腸癌組織中の *F. nucleatum* DNA 量が多い症例は予後不良であること (Gut 2016), 3. 大腸癌組織中の *F. nucleatum* DNA 量が盲腸から S 状結腸にかけて linearly に減少すること (Clin Transl Gastroenterol 2016) などを報告している。近年は、食道癌における検討を進めており、*F. nucleatum* 陽性症例が有意に予後不良であることを明らかにした。さらに、*F. nucleatum* 陽性食道癌患者で変動している遺伝子の解析を実施したところ、*F. nucleatum* 陽性食道癌患者では炎症性サイトカインに関連する一連の遺伝子群が変動していることがわかった。これらの結果は Clin Cancer Res 誌に報告し、この論文はアメリカ癌学会からプレスリリースされた。また、Baylor University Medical Centerとの国際共同研究で、*F. nucleatum* 陽性食道癌症例は化学療法に抵抗性であることを明らかにし、2019年 Clin Cancer Res 誌に報告している。現在、*in vitro*, *in vivo* で癌浸潤・転移及び抗癌剤耐性に関わるメカニズム解析を行っており、microbiome をターゲットとした創薬のためのシーズ探索を目指している。また、食道癌患者の口腔内 *F. nucleatum* を検出する前向き試験を計画しており、食道癌予防・治療のターゲット及び革新的なバイオマーカーの開発に向けて研究を推進している。本講演では、上記内容に加え、腸内細菌叢と消化器癌の関連に関する最近の話題について紹介する。

### 3. 薬剤耐性菌の現状と感染対策

泉川 公一

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野/長崎大学病院感染制御教育センター

AMR 対策アクションプラン (2016-2020) の成果指標である、抗菌薬の使用量抑制、ならびに、耐性菌の耐性率の抑制は、まさに、今年のデータをもって、その総括が行われることになる。国をあげた様々な取り組みも含め、多くの医療機関で、ICT 活動に追加して、AST 活動も行われるようになっており、その成果が期待されている。

そのような中、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が世界中で猛威を振っており、感染症領域では、ICT 活動が必然的により活発になってきていると思われる。日本の多くの医療機関で、個人防護具が足りないなか、院内のクラスター発生など、大きな試練に直面している。また、日本における死亡率は低いものの、死亡率の高い諸外国においては、COVID-19 に伴う細菌の二次感染症に対する抗菌薬の使用が増加し、耐性菌が増えることも懸念されている。今後、どれくらいの症例に抗菌薬が使用され、耐性菌の検出頻度とどのような関連があるか、明らかにされてくると思うが、AST 活動が、ますます、重要なことは自明である。耐性菌抑制の活動には、ICT と AST 活動の両輪を回していくことが、重要なことに論をまたない

が、現場では、多大な負荷がかかっており、厳しい状況にあるかと思われる。

本セミナーでは、薬剤耐性菌の現状と、この1年の COVID-19 による影響、with コロナ時代における感染対策や抗菌薬の適正使用などの課題について紹介し、会場の皆様とともに考えてみたい。

### 4. 耐性グラム陰性桿菌感染症への治療薬選択

千酌 浩樹

鳥取大学医学部附属病院感染制御部

抗菌薬治療が発達した現在において、耐性グラム陰性桿菌感染症は、臨床上最も重要な克服すべき課題である。現在のところ、臨床上問題となる耐性グラム陰性桿菌には、基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 產生菌、AmpC 產生菌、耐性綠膿菌、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌などがあげられており、これら細菌は、敗血症、院内肺炎、腎孟腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍などの感染症を起こすことが知られている。これら感染症の治療においては、原因臓器と原因微生物を明確にし、ソースコントロールとともに、感受性ある抗菌薬を十分量投与することが基本となる。治療薬としては、耐性グラム陰性桿菌のうち、頻度の高い ESBL 產生菌、AmpC 產生菌、耐性綠膿菌についてはカルバペネム系薬が微生物学的にも、臨床的にも有効であるが、一方でカルバペネム系薬の使用量増加は、同薬に対する耐性菌の増加の懸念を増すことになる。そこで、カルバペネム温存抗菌薬 (carbapenem sparing antibiotics) として、TAZ/PIPC, ESBL に対しては CMZ 等について検討が行われるようになっている。最近上市された、TAZ/CTLZ もこの carbapenem sparing antibiotics の有力な候補である。カルバペネム耐性を誘導することなく、難治性の耐性グラム陰性桿菌感染症を治療していくためには、これらの抗菌薬をうまく使い分けていく必要があり、どのような症例でどのような薬剤が有効であるのか、今後も臨床知見の蓄積が必要である。今回の講演では、耐性グラム陰性桿菌感染症における、カルバペネム、TAZ/PIPC, CMZ, TAZ/CTLZ の現時点での特徴、使い分け案について、紹介したい。

### 5. これから時代の核酸検査との付き合い 方～ポストコッホの感染症診療～

森永 芳智

富山大学学術研究部医学系微生物学講座

微生物核酸検査は、新型コロナウイルスのパンデミックにより感染症診療での注目度が一気に高まった。また核酸検査のこの10年ほどの技術的進歩は間違なく今の医療に役立っている。例えば、今のような状況が2000年初頭に起きていたらと想像すると、診断面で何ができるだろうか。今回のパンデミックでは、“今”であるからこそ技術的にはなんとかなった部分と、解釈などの部分でまだ追い

ついておらず混乱が生じた部分がある。

一方、これまでの微生物検査の基本軸である“培養”は、長年培われた信頼された検査技術である。コッホが確立した感染症の概念を検査室で再現しているともいえ、その土台の上に感染症診療が成り立ってきた。つまり、培養されることに定量性を持たせることで、生きた微生物が十分にいることを確認し、原因微生物と判断してきたのである。したがって、検査室においてこの基本軸の実践が難しいウイルス等については、診断ができないか、難しかった。ところが、核酸検査はこれらを検出することを可能としたのである。ただ、核酸検査には、微生物の生存と定量性の情報を必ずしも持ち合わせておらず、解釈が難しいのも事実であり、培養を経由しないポストコッホの考え方を育成していく必要がある。

診療で利用可能な核酸検査は、極めて高い水準で質が担保されており、うまく利用するためのコツは検査前と検査後の過程に集約されるといつても過言ではない。検査前では、検体の良し悪しがそのまま結果に反映されるし、検査後では、陽性・陰性の結果をどう解釈するかに主治医の実力が試されている。非パンデミック下では、季節性インフルエンザや肺炎マイコプラズマ、百日咳などによる呼吸器感染症は、核酸検査によって治療や感染制御が大きく変わることが期待される。ピットフォールにも目を向けつつ、核酸検査を上手に利用したポストコッホ時代の感染症診療を考えていきたい。

## 6. 新型コロナウイルス感染症を念頭においた呼吸器感染症診療

迎 寛

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野（第二内科）

2020年、我々はこれまで経験したことがない状況下で呼吸器感染症診療を行わなければならない事態となっている。その原因是言うまでもなく、2019年に中国・武漢で発生し、瞬く間に世界中へと感染地域を拡げ世の中を未曾有の混乱に陥れている新型コロナウイルス（COVID-19）感染症である。

これまでの呼吸器感染症は、ウイルス感染症を主体とした「急性気道感染症」と、細菌性肺炎と非定型肺炎を主体とした「肺炎」が病態の主体であった。インフルエンザウイルスやヒトメタニューモウイルス等によるウイルス性肺炎も経験することははあるが、あくまで稀な病態として捉えていた。しかし、COVID-19はウイルス感染症の特徴である易感染性の急性気道感染症という特徴を保持しながらも、肺炎も容易に引き起こす特徴を有し、更にはARDSや凝固異常といった病態も加わることで、特に高齢者や基礎疾患有する患者に対しては致死的となりうる感染症となっている。

現時点ではCOVID-19は特殊な存在として捉えられて

いるが、やがてはインフルエンザのように日常的な感染症となる可能性は十分に考えられる。そのような、いわゆるWithコロナ時代においては、今までの肺炎診療ガイドラインをそのまま当てはめるのは困難であり、今までの肺炎の診療の考え方に入れ、どのようにコロナ診療を当てはめていくのかが問題となる。また、コロナ禍といわれる状況であるが、全国民がこれほど真剣に感染症と向き合うことはこれまでなかったことであり、この機会を活かして呼吸器感染症に対する包括的な対策を進めていくべきである。

本講演ではCOVID-19を念頭に置いた特に市中肺炎のマネジメントについての考え方を解説したい。

## 7. COPD 増悪時の抗菌薬の役割と使い分け

宮崎 泰可<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院呼吸器内科（第二内科）

<sup>2</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

慢性閉塞性肺疾患（COPD）増悪の原因は種々知られているが、細菌感染が関与しているときのみ抗菌薬が必要とされる。すなわち治療すべき細菌感染の存在を見分けることができれば、不要な抗菌薬の使用を減らすことができる。病歴、膿性痰の増加や炎症反応の上昇、画像所見、喀痰グラム染色の結果などを参考にするが、完全に識別することは難しいため、重症度も考慮して判断しなければならない。プロカルシトニンやCRPを指標としたアプローチもいくつか報告されているが、単一の指標で細菌感染を鑑別できるものではなく、解釈には注意を要する。

さらに、標的とする菌種に応じた抗菌薬の選択が必要である。細菌感染によるCOPD増悪時の原因菌として、インフルエンザ菌や肺炎球菌、綠膿菌、モラクセラ・カタラーリスが多いとされているが、COPD患者は安定期から細菌が気道定着していることがあり、特に綠膿菌のカバーを必要とするかの判断が重要である。

言うまでもなく、COPD増悪時には呼吸管理やその他の薬物治療（ステロイドなど）も重要であるが、本セミナーでは、COPD増悪時に抗菌薬を使用すべきかどうかの判断基準と抗菌薬選択のポイントについて、特にβ-ラクタム系薬のなかでの使い分けとキノロン系薬の位置付けに焦点をあて、最近の知見を交えながら考えてみたい。

## 8. 今日の医療における各種検査の適正使用

青木 洋介

佐賀大学医学部国際医療学講座臨床感染症学分野

医療において汎用される検査は、非特異的検査から特異的・特殊検査まで様々である。非特異的検査、あるいは一次検査としての末梢血検査および生化学検査は、診断を確定させるための検査ではないが、発熱の精査を行う際には、診断カテゴリー（感染症、腫瘍、アレルギー膠原病、など）を決めるために不可欠の検査である。白血球は上昇している時よりも減少を認めた時の方が診断寄与度は大きい

(SLE, 粟粒結核, ウイルス感染症, 薬剤熱など)。血小板は acute phase reactant として捉えることも重要である。白血球分画では、異型リンパ球を認めた際には、ウイルス感染症以外に、リンパ球が感作を受ける病態を示唆する(薬剤熱は好酸球上昇のみを探すのではなく、異型リンパ球を探す)。末梢血への赤芽球の出現は、溶血が無い限り、発熱の原因として悪性腫瘍の骨転移を想起すべきである。肝胆道系酵素、特にアルカリリフォスファターゼの単独での上昇は、側頭動脈炎、腎細胞癌、甲状腺炎、粟粒結核等を示唆する有益な情報である。血清フェリチンの著増は、 $\beta$  ラクタムを使用すべき細胞壁を有する細菌感染症を基本的に否定してくれる。このように一次検査は疾患カテゴリーの推測・設定に非常に有用であり、その後、病原微生物を検索する遺伝子検査を選択する、あるいは悪性腫瘍を疑えば腫瘍マーカーを、膠原病を疑えば自己抗体を測定する、所謂、sequential testing の戦略をとる方が、一度にあらゆる種類の検査を行う parallel testing に比較して診断に近づけてくれる結果となり、こちらの方が早道である場合が少なくない。今回は、感染症診療コンサルテーションで遭遇した実例を示しながら、このような検査適正使用が、適正な医療の実践に貢献することについて紹介したい。

## 9. 抗菌薬の適正使用と新たな抗菌薬の位置づけ—TAZ/CTLZ, TZDを中心に行

三鴨 廣繁

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

緑膿菌を含むグラム陰性菌感染症治療においては、タゾバクタム/ピペラシリンやカルバペネム系薬剤が頻用されているが、近年、それらの薬剤使用量の増加や、薬剤の偏りが指摘されている。薬剤の適正使用は各施設が取り組んでいる課題であり、そのためには薬剤の特性を十分に理解する必要がある。今回、新たに適応を拡大したタゾバクタム/セフトロザン (TAZ/CTLZ) の投与対象患者像について、抗菌活性などの薬剤特性を踏まえ解説する。

また、抗 MRSA 薬においてはバンコマイシンを中心とした薬剤選択に加え、ティコプラニンやダブトマイシン、リネゾリドの使い分けが重要となる。新たなオキサゾリジノン系薬であるテジゾリド (TZD) の基礎的特徴や臨床成績を踏まえ、その位置づけも含め解説する。

## 10. COVID-19 パンデミックにおける HIV 感染症診療について

白野 倫徳

大阪市立総合医療センター感染症内科

HIV 感染者は毎年 1,300~1,500 人程度新規に報告され、そのうち 1/3 から 1/4 は日和見感染症等を発症した AIDS の状態で診断されている。AIDS 発症後の予後は相対的に良好ではなく、加えて診断の遅れにより他者への感染を拡大させる懸念もあり、HIV 感染症の早期診断は重要であ

る。

一方、近年は抗レトロウイルス薬の研究開発が進み、抗レトロウイルス薬の効果や忍容性は向上し、服薬簡便性についても 1 日 1 回 1 錠かつ食事摂取も不要な抗レトロウイルス療法 (ART) も登場するなど、多様で効果的な HIV 感染症治療が可能となってきている。ただし、最近の ART であっても HIV を体内から完全に排除することは極めて困難で、現段階では ART は生涯継続する必要がある。そのため、HIV 感染症の治療は長期化し、HIV 陽性者に対する長期療養を前提としたマネージメントが必要となってきている。

そのような中、本年は COVID-19 のパンデミックを経験し、我々の生活は一変した。医療機関では医療崩壊が取りざたされ、HIV 陽性者の受診行動にも影響を及ぼした。抗レトロウイルス薬は COVID-19 にも効果があるのか? HIV 陽性者は COVID-19 での重症化リスクは高いのか? など、様々な疑問が湧き起こった。

今後の with/after COVID-19 の時代を踏まえて、HIV 感染症の診療のあり方を再考する必要がある。そこで、本セミナーでは、COVID-19 による HIV 感染症の検査・診断や治療への影響、HIV 感染症患者側の新たな課題などを議論し、適切な HIV 診療について検討することとしたい。

## 11. 呼吸器感染症におけるレスピラトリーキノロジーの新たな役割と期待

矢寺 和博

産業医科大学医学部呼吸器内科学

2016 年に薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランが公表され、本年までに達成したい 5 つの病原菌の薬剤耐性率減少指標およびプラン推進の結果としての抗菌薬使用量減少指標が示されているが、中間報告では薬剤耐性率減少は厳しい状況にある。

そのような中で、2020 年初頭から始まった新型コロナウイルス感染症の拡大により、特に呼吸器感染症患者の受診行動や医師の診断・治療に大きな混乱をきたしており、患者は症状が発現しても受診抑制が認められ、受診における感染症法に起因する制限もあいまって、結果として受診時にはすでに重症化が進行しているケースにもよく遭遇する。

新型コロナウイルス感染症に対する予防や対策・行動がある程度方向付けされる中、臨床現場では症状や検査所見によるウイルス感染症と細菌感染症との鑑別や合併、適切な治療薬の選択に困窮しているのが現状である。

コロナ禍においても呼吸器感染症治療に対する基本的な考え方はこれまでと変わらず、注意深い医療面接や診察、適切な検査で抗菌薬の必要性や種類を症例ごとに見極めることが肝要である。診察した医師が細菌感染を疑い、抗菌薬の投与が必要であると判断した場合は、原因微生物の種

類や疾患の重症度を評価して、感染部位への移行性・推定される病原体への抗菌力・安全性などを考慮して抗菌薬を選択し、適切な期間、適切な投与量と投与方法で治療を行う。

新規レスピラトリーキノロンであるラスクフロキサシンは呼吸器感染症の主要原因菌をカバーする抗菌力を有し、かつ、耐性菌を選択しにくい薬理学的特徴を有する。AMR 対策も念頭に置きつつ、地域における感染症の流行状況を適切に把握しながら、市中呼吸器感染症にラスクフロキサシンを含むレスピラトリーキノロンをどう用いるか、その治療戦略について期待も含めて解説したい。

## 12. いま、求められる肺炎診療の予防・診断・治療

松本 哲哉<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>国際医療福祉大学医学部感染症学講座

<sup>2</sup>国際医療福祉大学成田病院感染制御部

肺炎は一時期、死因の3位まで上がっていたが、集計方法の変更により現時点では5位まで低下している。ただし肺炎は年間約10万人が死亡する疾患であり、重要な感染症であることに違いはない。現在、新型コロナウイルスの感染拡大は医療現場にも大きな影響を及ぼしている。例年通り秋冬に感染者が急増するであろう感冒、インフルエンザ、細菌性肺炎などの呼吸器感染症についても十分な備えが必要であり、医療現場をひっ迫させないことが重要と考えられる。最近はまずインフルエンザの流行に備えてインフルエンザワクチン接種の励行が呼びかけられているが、それに加えて、肺炎球菌ワクチンの接種も重要な意味を持つてくるものと思われる。特に新型コロナウイルスの重症化が起こりやすい高齢者においては、細菌性肺炎の合併はさらに致死率を高める要因になり得ると考えられる。新型コロナウイルスへの予防効果はないものの、細菌性肺炎の重要な起炎菌である肺炎球菌の予防的手段として肺炎球菌ワクチンの接種は例年に増して接種すべきと考えられる。

これまで肺炎球菌ワクチンは定期接種の対象となってからも、期待されるほど多くの人に接種されていないという現実がある。これは一般の方々にとっていまひとつこのワクチンの持つ意味が理解されていないことも理由のひとつと考えられる。ただし、私達医療従事者も本当に積極的に患者に呼びかけてこなかったのではないかという反省も必要と思われる。今後、この秋冬に起こるであろう感染拡大に備えて、リスクの高い症例には医療従事者からワクチン接種を積極的に呼びかけていくことが大切であると考えられる。

## 13. インフルエンザ診療の最新情報：COVID-19に備えて

池松 秀之

日本臨床内科医会

2019年12月にCoronavirus disease 2019 (COVID-19) の発生が武漢から報告されて以来、世界中に拡大しパンデミックとなった。日本においても2020年1月に患者が報告されて以降、様々な地域で流行が確認され社会に大きな影響を与えている。従来、日本では、インフルエンザの診療として、迅速診断キットを用いて診断を行い、抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ(NA)阻害薬を用いて発症早期より治療を行うことが一般的になっていたが、インフルエンザ診療においてもCOVID-19への対応が求められている。

日本では4つのNA阻害薬が使用可能であったが、これらの薬剤の効果に減弱はこれまでみられていない。2018年3月より、バロキサビル マルボキシル(以下、バロキサビル)も使用されるようになった。投与例はまだ少ないが、A型とB型どちらもラニナミビルやオセルタミビルと同等の解熱時間が観察されている。

臨床においては、NA阻害薬への耐性だけでなく、バロキサビル耐性ウイルスの出現が懸念されている。耐性ウイルスの分離状況が、国立感染症研究所からホームページ上に公開されている。NA阻害薬では、オセルタミビルおよびペラミビルへの耐性株が、A(H1N1)pdm09の1~4%にみられているが、ラニナミビルとザナミビルでは、臨床的に問題となるような耐性ウイルスの出現はみられていない。

バロキサビルへの耐性ウイルスについては2018~19年シーズンより国立感染症研究所から薬耐性株サーベイランスの成績が報告されている。日臨内インフルエンザ研究班でも、2018/19年シーズン以降、バロキサビル投与後に分離されたウイルスのPA領域の解析を実施しその出現を確認している。

今回、COVID-19の出現により、インフルエンザ診療にも変化が求められており、そのために有用と思われる最新の情報を提供したい。

## 14. SARS-CoV-2および輸入耐性菌に対する病原体核酸增幅検査の活用と精度保証

石井 良和

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

遺伝子検査は、標的遺伝子の配列が分かれれば非常に短時間で検査系を構築できることから多方面で使用できるようになった。新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のRT-PCRによる診断法は、SARS-CoV-2の全ゲノム配列が公開された僅か数日後に報告された。その後、様々な対象遺伝子や標的部位が報告され、主として複数の遺伝子を同時に検出する方法が実用化されている。また、検出法の中にも体外診断用医薬品や研究用試薬、施設が独自に開発したものがあり、特に後者の2つはその精度をどのように保証していくのかが課題であると考えている。私たちは、この点を解決するために様々なキットに使うことができる陽性

コントロールを委託合成し、感度や定量限界などの検討を実施した。

特定の抗菌薬に対する耐性を示す菌株の耐性機構を解明する手段の一つとして病原体核酸增幅技術が応用されている。病原体核酸增幅技術は、日本で検出されていない、あるいは海外から流入する可能性がある耐性菌（いわゆる輸入耐性菌）に対しても、耐性の責任遺伝子が明らかであれば容易に検出系を構築することが可能である。この場合に必要な陽性コントロールにも委託合成した核酸が有用である。

病原体核酸增幅検査は、遺伝子配列が分からなければ検出系の構築はできない。陽性コントロールを得なければ、機器および検出系の妥当性や検出試薬（キット）の検出限界、定量限界などが十分に検討できない。

本講演では、私たちがSARS-CoV-2の検出系を構築に際して、精度保証の観点から留意した点、ならびに耐性菌に対する多項目遺伝子検出法構築の際の注意点を紹介する。その上で、今後の病原体核酸検査を含む遺伝子検査構築に関する今後の方向性について会場の皆様と共に考えてみたい。

## 15. 新型コロナウイルス感染症によって様変わりした感染対策

下野 信行

九州大学病院グローバル感染症センター

2019年12月に、中国武漢で多発する肺炎の報告があり、新型コロナウイルスによるものであることがわかり、SARS-CoV-2と命名された。数多くの感染者、死者の報告に明け暮れ、あっという間に全世界へと広がって来ている。感染力が強く、広がりやすいこともあり、当初は、感染対策のための物品不足に陥った。これまで単回使用を推奨していたマスクは使い回しにし、手作りのエプロンなども使用せざるを得なかつた。N95マスクを再利用する為に、N95の上にサージカルマスクを着用するようなことも行なってきている。消毒用アルコールも不足する状況も経験した。

日本で提唱され始めた、三密を避ける対策は、世界においても、Avoid the Three Csとして取り入れられている。感染経路は飛沫感染が主であると考えられるものの、説明が難しい事例などから、人々を疑心暗鬼にさせた。エアロゾル感染とか、マイクロ飛沫感染とか、空気感染に準じた感染経路の重要性も提唱され、従来の感染経路についても再考する必要があるのかもしれない。感染予防におけるマスクの効用に懐疑的だった欧米諸国においてもマスクの有用性が見直され、密な環境での着用が推奨されるようになった。マスクの有用性としても、一人一人の飛沫防止の意味合いが大きくなっている。また、これまであまり用いられていなかったアイシールドも頻用されるようになり、多くの場面で使用されている。

多くの企業がワクチン開発にしのぎを削り、RNAワク

チンをはじめとしてこれまでまだ実用化されたことのないワクチンが候補として挙がってきており、今後その効果や副作用などに注目する必要もある。

このように、治療法に加え、感染対策や予防法などにおいて、各方面から新しい知見も明らかになってきているが、いまだにどういった対策が、最も効率的で有効なのか不明な部分も多い。これまでの対策などを振り返りながら、考えてみたいと思う。

## モーニングセミナー

### 1. 自動多項目同時遺伝子関連検査を用いた新しい時代のAST診療

笠松 悠<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>京都府立医科大学付属病院感染症科

<sup>2</sup>大阪市立総合医療センター感染症内科

近年の薬剤耐性菌増加により2016年から一定の基準を満たした抗菌薬適正使用支援チーム（AST：Antimicrobial Stewardship Team）を設立して活動する事により抗菌薬適正使用管理加算の算定が可能となった。広域抗菌薬使用例や血液培養陽性例を対象に、各病院が自院のマンパワーや検査設備などのリソースを鑑みつつ活動をしている。院内の耐性菌を減らすという観点で最も重要なことは、カルバペネム系抗菌薬などの広域抗菌薬の使用人数や使用日数を減らす事である。使用人数を減らす方法としては、許可制や標的的診療科を絞った啓発活動がある。前者は24時間ASTが常駐している訳ではないため、チームの負荷や各科との転轍を生む可能性がある。また、後者は病名や重症度などの使用状況の調査とアンチバイオグラムを整備の上で、適切な培養検査と初期治療薬を提案するのであるが、中長期的計画が必要であり容易でない。使用日数の短縮に関しても、起炎菌の種類と感受性が判明していれば早期に狭域化できるが、院内の場合でも3日程度、培養が外注の場合や耐性菌が検出された場合は、1週間前後の時間を要する事もある。そういう問題を解決するべく、2018年に自動多項目同時遺伝子関連検査が保険適応となった。主要な菌であれば、菌種と耐性の有無を1~2時間程度で検出する事ができるため、AST活動、特に早期狭域化に大変有用である。しかし、そもそも2セットの血液培養が適切に提出されていなければその啓発から取り組む必要があり、培養検査を外注している場合は血液培養だけは自院で行うよう体制を整備し直す必要がある。また、機種間の違いや注意すべきエラーも存在するが、菌種と耐性の有無が早期に判明する事は、ASTに感染症科や感染対策部の専属医師がいない場合に特に有用と考えられるため、実際の自動多項目同時遺伝子関連検査の使用経験を踏まえて、新しい時代のAST活動を紹介する。

## 2. 抗真菌薬の適正使用について考える

高園 貴弘<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

<sup>2</sup>長崎大学病院呼吸器内科

2016年に薬剤耐性対策アクションプランが発表されて以降、一般細菌感染症においては、薬剤耐性菌サーベイランスや、抗菌薬適正使用支援など様々な対策が施され、日常診療に浸透しつつあるが、抗真菌薬に関しては認識はやや低い現状である。

抗真菌薬の適正使用を考える上で重要なことは、「適正な診断」、「適正な選択」、「併用薬、副作用の対策」の3つがポイントになると見える。まず、診断においては、カンジダ血症を除いては培養検査の感度が低く、また、有効な補助血清診断法も限られる。肺真菌症においては、全身状態不良な症例も多いが、出来る限り積極的に気管支鏡検査などで局所検体の採取を行い診断に努める必要がある。次に、抗真菌薬の選択であるが、抗真菌薬に関しては、薬剤感受性試験を実施可能な施設が限られていることも問題となる。特に肺アスペルギルス症においては、アゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* による感染症の増加や、近年では、関連種（形態学的には類似しているが、遺伝子的、薬剤感受性が異なる菌種）も問題となっている。また、ムーコル属菌種では、アゾールに自然耐性を示すことから、アゾール系抗真菌薬投与中にブレイクスルー感染として発症することがある。これらに対する対策についても考えていく必要がある。最後に、抗真菌薬は、他の抗微生物薬と異なり種類が限られる中で、併用禁忌薬が多く、副作用を比較的高頻度に認められ、上手に対処していく必要がある。

上述のように課題が多い領域であるが、本セミナーでは、現状で出来ることについて解説したい。

## 3. With コロナ時代における呼吸器感染症の診断

柳原 克紀<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座病態解析・診断学分野

<sup>2</sup>長崎大学病院検査部

2019年12月から中国・湖北省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(SARS-CoV-2)が原因であることが判明した。ヒトヒト感染により短期間で全世界に広がり、2020年8月末現在、わが国での感染者数は、6万7,000人、死者1,200名、世界では、感染者数2,500万人、死者84万人となっており、世界的なパンデミックとして、甚大な被害をもたらしている。終息は見通せず、Withコロナ時代での対応が求められている。

呼吸器感染症の原因微生物は、一般細菌や非定型病原体に加えて、呼吸器系ウイルスなど多岐にわたり、治療薬も様々である。そのため、診療における微生物検査は重要である。今シーズンはCOVID-19による肺炎疑いの患者を鑑別しながら、効率的に原因微生物を検出し早期の治療に

繋げる必要がある。Withコロナ時代における呼吸器感染症の診断について講演したい。

## 4. AMR 真菌症とその検査

楨村 浩一

帝京大学大学院医学研究科医真菌学宇宙環境医学

医学・医療の高度化・複雑化に伴う易感染宿主の増加に相まって、深在性真菌症の重要性は一層増している。生命予後の点においても医療経済の観点からも深在性真菌症のインパクトは大きく、その手詰まり感は拭えない。AMR 対策が叫ばれる今般、真菌症は固より AMR であること、従って真菌症の治療は今以て容易ではないこと、また適切な治療に先立つ真菌症病原診断は未だに充分な手段を持っていないことなど、問題は山積している。また、その原因を考えると、臨床を支えるべき基礎的（微生物学とカルチャーコレクションは感染症研究のインフラストラクチャーである）研究領域と人的資源の脆弱性が否めない。我が国で見出され真菌初のパンデミックを生じた *Candida auris* の例に示されるように、我々は常に新規病原真菌に苛まれる宿命にある。国際的交流と地球環境の限界を考えると、今後新種の病原真菌は、計算上既知の病原真菌の十数倍程度の種数に膨らんでヒトの健康を脅かし続けることが予想される。医学・医療の高度化・複雑化の方向性は止め処も無く、ヒトがある限り真菌を排除できないことがあきらかであることを考慮すると、ヒトに健康障害を生ずる真菌の管理を可能にするために、研究・臨床の両面からの基盤形成を求める必要がある。これらを踏まえて、現在我々が利用できる・利用すべき検査と方法を見直し、AMR 真菌症対策を考えると共に、本来あるべきインフラストラクチャーとしての真菌症対策拠点・知的基盤の整備のありかたを考えたい。

## 日本化学会西日本支部活性化委員会推薦演題 (基礎)

### 1. *Stenotrophomonas maltophilia* 出血性肺炎マウスモデルの確立とキノロン系薬の有効性

井本 和紀<sup>1,2,3,4</sup>, 金子 幸弘<sup>5</sup>, 山田 康一<sup>1,3,4</sup>, 桑原 学<sup>1,2,3,4</sup>, 山入 和志<sup>1,3,4</sup>, 柴多 渉<sup>1,3,4</sup>, 掛屋 弘<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

<sup>2</sup>大阪市立大学大学院医学研究科呼吸器内科

<sup>3</sup>大阪市立大学医学部附属病院感染症内科

<sup>4</sup>大阪市立大学医学部附属病院感染制御部

<sup>5</sup>大阪市立大学大学院医学研究科細菌学

【背景】*Stenotrophomonas maltophilia* (SM) は通常病原性は低いが、免疫不全患者では重篤な感染症を発症する。特に血液悪性腫瘍患者では致死的な出血性肺炎の発症が報告されているが、その病態は明らかでない。

【目的】SM 出血性肺炎のマウスモデルを作成し、経時

的に肺の組織像を確認し、出血性肺炎の発症過程を観察した。また、同モデルを用いて抗菌薬による有効性を評価した。

【方法】ICR, SPF マウス（6~7 週齢、雌）と SM 臨床分離株を用いた。シクロフォスファミド（150 mg/kg）の前投与を感染 4 日前、前日に行って免疫抑制状態とした。感染当日に 26G 静脈用カテーテルチューブをマウスに経気道的に挿入、気管内に留置した。その後  $0.75 \times 10^8$  CFU の菌を経気道的に投与した。感染 1, 4, 8, 16, 24, 36 時間後に肺の病理像を確認した。また、同モデルを用いて生理食塩水・LVFX・MFLX をそれぞれ 5 日間腹腔内投与し、7 日後のマウスの生存数、肺および心臓血の細菌数を比較した。

【結果】SM を感染させた肺では組織学的に肺胞腔や間質に高度な出血像を認めた。経時的な病理像では感染 1~8 時間後の肺では出血像を認めなかっただ。16 時間が経過した肺では出血を認め、24 時間以降では高度な出血像が確認された。肺の肉眼的所見も感染 16 時間後以降で黒色変化が確認された。また、治療実験においてはコントロール群では感染後 72 時間ですべて死亡したが、治療群では 7 日間で半数が生存した ( $P < 0.05$ )。LVFX 群と MFLX 群間では有意差はなかった。さらに肺内ならびに血液中とともに抗菌薬を投与した群で菌量が少ない傾向が確認された。

【考察】本実験で作成したモデルの肺病理像は過去に報告されている SM 出血性肺炎の病理像と類似する所見で、SM 出血性肺炎のマウスモデルを確立したと考えた。また、MFLX での治療によって生存期間が LVFX での治療と同等に延長したことから、SM 出血性肺炎の治療の選択肢となることが示唆された。

## 2. 多剤耐性 *P. aeruginosa* と *A. baumannii* による VAP マウスモデルに対する新規注射用抗腫瘍セフィデロコルの有効性評価

太田 賢治<sup>1</sup>, 賀来 敬仁<sup>1</sup>, 小佐井 康介<sup>1</sup>,

宮崎 泰可<sup>2</sup>, 泉川 公一<sup>3</sup>, 迎 寛<sup>2</sup>, 柳原 克紀<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

<sup>2</sup>長崎大学病院呼吸器内科（第二内科）

<sup>3</sup>長崎大学病院感染制御教育センター

【背景・目的】新規注射用抗腫瘍セフィデロコル（セファロスボリン）による VAP マウスモデルに対する新規注射用抗腫瘍セフィデロコルの有効性評価を行った。

【方法】使用菌株に対する CFDC とメロペネム（MEPM）の MIC を微量液体希釈法で測定した。Cyclophosphamide

を投与した ddY マウス（6 週齢、雄）に 5 mm 長のチューブを気管内留置した後、調整した菌液を経気道投与した。感染マウスの血漿中薬物濃度を測定し、目標とする Time > MIC (TAM) 達成のために必要な投与量を決定した。治療実験では、感染 3 時間後から治療を開始し、感染 48 時間後の肺内生菌数を測定、比較した。

【結果】Ab に対する MIC (mg/L) は CFDC 0.5, MEPM 128 であり、Pa に対する MIC は CFDC 0.008, MEPM 16 であった。CFDC の用量依存性を検証するため TAM 70, 90, 100%, MEPM では TAM 30% を達成するのに必要な投与量を算出した。決定した投与量は、CFDC ではヒトにおいても再現可能な投与量であったが、MEPM では高い MIC のため再現不可能な投与量であった。治療実験では、VAP-Ab では CFDC 群で TAM 70% 以上、MEPM 群で TAM 30%, VAP-Pa では CFDC 群で TAM 90% 以上、MEPM 群で TAM 30% で肺内生菌数の減少がみられた。

【考察】VAP-Ab, Pa のマウスモデルに対する CFDC の有効性が示された。抗菌作用を示すためには TAM 90% 以上が必要であったが、CFDC は臨床で用いられる投与量において多剤耐性グラム陰性菌呼吸器感染症に対して有効であることが示された。

## 3. 無莢膜型肺炎球菌の仔マウス鼻腔への保菌、伝播能の検討

酒谷 英樹<sup>1,3</sup>, 河野 正充<sup>1</sup>, 金子 富美恵<sup>1,2</sup>,

村上 大地<sup>1</sup>, 保富 宗城<sup>1</sup>

<sup>1</sup>和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

<sup>2</sup>東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科

<sup>3</sup>和歌山県記念病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

【はじめに】肺炎球菌蛋白結合型莢膜多糖体ワクチンが導入され、ワクチン型株が減少する一方で、非ワクチン株による感染症の増加が警鐘されている。中でも無莢膜型株 (NESp : nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae*) は、その病原性が十分に解明されておらず、NESp に特異的な病原因子の特定が急務である。我々は仔マウスを用い NESp の鼻腔への保菌、伝播能力について検討した。

【方法】BALBcA 仔マウスを使用した。日齢 4, 8, 12 の異なる 3 つのタイミングで肺炎球菌野生型（血清型 6A）または NESp 株を経鼻接種し、8 日後における鼻腔洗浄液を採取し、保菌量、排菌量を調査した。次に同胞兄弟マウスの半分を無作為に選択し、日齢 4 に肺炎球菌を経鼻接種し、日齢 12 における肺炎球菌非接種兄弟マウス鼻腔への肺炎球菌伝播を調査した。

【結果】4 日齢感染群では NESp は莢膜型と有意差のない鼻腔保菌量を認めた。また伝播実験において非接種兄弟マウスの鼻腔から NESp を検出した。また NESp の PspK 欠損株では保菌、排菌、伝播能がいずれも低下することが確認された。

【考察】生後早期の免疫学的未成熟な時期には NESp が

鼻腔内に保菌され、伝播することが確認された。また PspK は仔マウスにおける NESp の定着・感染に重要な因子の一つである可能性が考えられる。NESp は莢膜型株に比較して病原性が低いことが考えられる反面、免疫学的に未成熟な低年齢における感染・伝播が懸念される。

## 日本化学療法学会西日本支部活性化委員会推薦演題 (臨床)

### 1. バンコマイシンとタゾバクタム/ピペラシリンの併用療法における急性腎障害発症頻度の検討(後方視的検討)

小石 典子、宿利 美香、松本 博志、池田 朱里、岡村 美里、青嶋 瑞樹、吉澤 寿宏、笹野 央  
順天堂大学医学部附属順天堂医院薬剤部

【背景・目的】バンコマイシン (VCM) とタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) の併用療法は経験的な感染症治療として広く用いられている。近年、この併用療法において急性腎障害 (AKI) の発症率が上昇することが報告されている。しかし、報告により AKI 発症率や影響因子が異なる。そこで、本研究では VCM と TAZ/PIPC の併用療法における AKI 発生率および発生に影響を与える因子の検討を目的とした。

【方法】2019 年 1 月 1 日から 12 月 31 日の間に VCM と TAZ/PIPC の併用療法を 5 日以上受けた成人患者を対象とし、性別、身長、体重、投与期間、血清クレアチニン値 (Scr)，併用薬、血液培養陽性の有無、感染症病名、ICU 入室の有無、併存疾患、死亡の有無を後方視的に調査した。併用開始時に腎代替療法 (血液透析、腹膜透析、持続緩徐式血液濾過透析) を受けている患者は除外した。なお、AKI 発症の判定には Scr による KDIGO 基準を用いた。

【成績】対象患者は 57 名で、AKI の発症は 20 人 (35.1%) に見られた (ステージ 1 は 14 例、ステージ 2 は 3 例、ステージ 3 は 3 例)。併用期間は AKI 発症群では平均 11.4 日、非発症群が平均 8.7 日、年齢は AKI 発症群で平均 68.5 歳、非発症群で平均 61 歳であり、有意差はなかった。AKI 発症群では非発症群と比較して併用期間中の平均 VCM トラフ濃度は有意に高かった ( $p$  値=0.04)。

【考察】当院の患者集団においても VCM トラフ濃度高値や併用期間は AKI 発症のリスク因子となりうることが示唆された。一方、ICU 入室の有無や併用薬などの他の因子において大きなリスク因子はみられなかった。VCM の添付文書には併用注意の記載はないが、IDSA practice guideline では TAZ/PIPC 併用による VCM 投与患者の AKI 発症リスク増加の記載があり、本研究でも約 35% で AKI を発症したことから、2 剤の併用は AKI 発症リスクが高く、注意が必要である。他の抗菌薬との併用や単剤との比較については今後の検討が必要である。

会員外共同研究協力者：柳野 健、佐藤 邦義、荒川 隆太

郎

### 2. バンコマイシン初回トラフ濃度に及ぼす体格指數 (BMI) の影響に関する検討

櫻井 紀宏<sup>1,2</sup>、中村 安孝<sup>3</sup>、山田 康一<sup>1,2</sup>、掛屋 弘<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>大阪市立大学医学部附属病院感染制御部

<sup>2</sup>大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学講座

<sup>3</sup>大阪市立大学医学部附属病院薬剤部

【目的】現行の TDM ガイドラインにおいて、バンコマイシン (VCM) の初期投与設計は腎機能毎に一律に体重換算の用量が設定されている。しかし、低体重や肥満患者では薬物動態等の変動により血中濃度の予測が困難となる。そこで、本研究では、体格指數 (BMI) 別の最適投与法を検討するために、BMI 別の VCM 投与状況や血中濃度、薬物動態パラメータを調査したので報告する。

【方法】2013 年 1 月から 2019 年 9 までの間に大阪市立大学医学部附属病院で VCM を投与された患者のうち、投与開始 3 日目以降に初回トラフ値が得られた 18 歳以上、 $eGFR \geq 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 、1 日投与回数 2 回の患者を対象とした。対象患者を BMI 別に低体重 ( $BMI < 18.5$ )、標準体重 ( $BMI : 18.5 \sim 24.9$ )、肥満 ( $BMI \geq 25.0$ ) 群に、また、腎機能別に正常 ( $eGFR \geq 90$ )、軽度低下 ( $eGFR : 60 \sim 90$ ) 群の計 6 群に分類した。各群の患者背景、VCM 投与量、トラフ濃度、年齢による影響および薬物動態パラメータについて調査し、比較検討した。

【結果】対象症例は 556 症例であった。目標トラフ濃度 ( $10 \sim 20 \text{ } \mu\text{g/mL}$ ) に到達した腎機能正常群では、投与量補正したトラフ濃度が低体重群  $0.694 \pm 0.175$ 、標準体重群  $0.768 \pm 0.195$ 、肥満群  $1.018 \pm 0.200 \text{ } (\mu\text{g/mL})/(mg/kg)$  と BMI 増加に伴い有意に上昇した ( $P < 0.01$ )。また、投与量補正したトラフ濃度と年齢の間には、正の相関が見られ腎機能正常・肥満群の相関係数が最も高かった ( $r = 0.586$ )。さらに、体重補正した VCM クリアランス値及び分布容積は BMI の増加に伴い減少した ( $P < 0.01$ )。

【考察】本検討から BMI の増加に伴い投与量補正した VCM トラフ濃度は上昇することが明らかとなり、要因の一つとして体重補正された VCM クリアランス値や分布容積の低下の影響が示唆された。また、加齢によっても投与量補正した VCM トラフ濃度が上昇しやすいことが明らかとなり、今後は、腎機能だけではなく、BMI や年齢を考慮した投与設計の必要性が示唆された。

### 3. $eGFR 10 \sim 40 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ の患者におけるティコプラニンの高用量負荷投与に関する検討

山田 愛子<sup>1</sup>、梅村 拓巳<sup>1</sup>、武藤 義和<sup>2</sup>、山田 哲也<sup>1</sup>、市原 利彦<sup>3</sup>

<sup>1</sup>公立陶生病院医療技術局薬剤部

<sup>2</sup>公立陶生病院感染症内科

<sup>3</sup>公立陶生病院心臓血管外科

【目的】抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 では初回の TDM で TEIC のトラフ値を 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上とするためには一般的な初期投与設計では不十分であるとして高用量負荷投与の必要性が示されているが、一方で腎機能低下患者への初期投与設計における高用量負荷投与の知見は限られている。このことから今回当院における腎機能低下患者への初期投与量別の初回トラフ値への影響および安全性に関して検討を行った。

【方法】2015 年 5 月から 2020 年 3 月までに当院にて TEIC が投与された患者のうち eGFR 10~40  $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$  の患者を対象とした。投与初期 3 日間の総投与量を体重で除した値が腎機能低下時における推奨レジメンの範囲内 (26.8~33.5  $\text{mg}/\text{kg}$ ) であった症例を推奨量負荷群、推奨レジメンの最大量から腎機能正常者における最大推奨量の範囲内 (33.5~50  $\text{mg}/\text{kg}$ ) であった症例を高用量負荷群として、各群の初回トラフ値 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  および 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の達成割合および腎・肝毒性発現の有無をそれぞれ後方視的に調査した。

【成績】対象は 33 例であり、平均年齢 78.5 ( $\pm 14.6$ ) 歳、男性 27 例 (81.8%)、推奨量負荷群 7 例 (21.2%) であった。初回トラフ値 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  および 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上達成に関して、推奨量負荷群では 5 例 (71.4%)、1 例 (14.3%)、高用量負荷群では 23 例 (88.5%)、18 例 (69.2%) であり、高用量負荷群において有意に 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の達成割合が高かった ( $p = 0.03$ )。また、初回トラフ値 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を超えた症例は高用量負荷群で 1 例 (3.8%) に認められた。肝毒性はそれぞれ 1 例 (14.3%)、1 例 (3.8%) に、腎毒性はそれぞれ 1 例 (14.3%)、6 例 (23.1%) に認められたが、高用量負荷群において TEIC による腎毒性と考えられたのは 1 例のみであった。

【結論】重症例のようにトラフ値 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上を目標に投与する場合、腎機能低下患者においてはガイドラインの推奨よりも高用量にて負荷投与を行うことで、早期に必要トラフ値に到達させることが可能となると考えられた。

#### 4. 輸液中の水溶性ビタミンは *Candida* 菌血症の発症に影響を与えるか？

池田 尚樹<sup>1</sup>、笠松 悠<sup>2,3</sup>、馬場 凜子<sup>1</sup>、小林 翼<sup>1</sup>、白野 倫徳<sup>2</sup>

<sup>1</sup>大阪市民病院機構大阪市立総合医療センター薬剤部

<sup>2</sup>大阪市民病院機構大阪市立総合医療センター感染症内科

<sup>3</sup>京都府立医科大学附属病院感染症科

【背景と目的】*Candida* 菌血症は死亡率が約 40% と非常に高く予後不良であり、臨床上非常に重要な疾患である。輸液中の水溶性ビタミンが *Candida* の増殖を促進することが報告されているが、臨床において *Candida* 菌血症のリスク因子となるかは明らかではない。そこで我々は輸液中の水溶性ビタミンの有無が *Candida* 菌血症発症に関連するか

どうか検討した。

【方法】2013 年 4 月から 2019 年 3 月において血液培養から *Candida* spp. 陽性となった症例を対象とした。血液培養陽性日より 48 時間以上前からビタミン含有輸液（パレプラス、ビーフリード、エルネオバ、フルカリック 3、高カロリー輸液用総合ビタミン剤を混和した輸液）を持続して投与している例を Vit (+) 群、投与されていない例を Vit (-) 群として集計し、陰性対照として *Candida* 陰性群についても同様の集計を行った。非ビタミン含有輸液としてソルデム 3A、ソルデム 3AG、ラクテック、フィジオ 140 を解析対象とした。統計学的手法として  $\chi^2$  検定を用い、有意水準を  $P < 0.05$  として検討した。

【結果】対象期間における *Candida* spp. 陽性件数は 116 件であり、その内 Vit (+) 群は 74 件、Vit (-) 群は 42 件であった。また陰性症例での Vit (+) 群、Vit (-) 群はそれぞれ 9,511、52,903 件であった。これらの集計を基に  $\chi^2$  検定を行ったところ  $P < 0.05$  と有意水準を満たしていた。既報にある ICU 入室や広域抗菌薬の投与や中心静脈カテーテル留置などの項目を変数として多変量解析を行ったところ独立したリスクファクターであった。

【考察】当施設において *Candida* 菌血症を来たした症例の半数以上でビタミン含有輸液が継続投与されていた。さらに  $\chi^2$  検定や多変量解析の結果から、輸液中にビタミンが添加されていることが発症に関連していることが推測された。以上の結果より、輸液中のビタミンの有無が *Candida* 菌血症のリスク因子の一つであり、特に経静脈栄養で用いられるような輸液について注意して適用を考慮すべきであろうと考えられる。

#### 5. 非透析腎機能障害者（クレアチニンクリアランス $\leq 60 \text{ mL}/\text{min}$ ）におけるリネゾリド初期投与および維持投与量の検討

川筋 仁史<sup>1</sup>、辻 泰弘<sup>2</sup>、安河内 励<sup>1</sup>、竹腰 雄祐<sup>1</sup>、兼田 磨熙社<sup>1</sup>、上野 亨敏<sup>1</sup>、宮嶋 友希<sup>1</sup>、河合 曜美<sup>1</sup>、酒巻 一平<sup>1</sup>、山本 善裕<sup>1</sup>

<sup>1</sup>富山大学附属病院感染症科

<sup>2</sup>日本大学薬学部薬剤師教育センター

【背景】リネゾリド (LZD) の血中濃度は腎機能障害者で明らかに上昇し、血小板減少等のリスクが増大する。そのため我々は LZD 投与症例に対して Therapeutic drug monitoring (TDM) を施行し、必要と判断した症例には用量調整を行っている。

【対象と方法】2013 年から 2019 年までに当院で LZD を投与しトラフ濃度測定を行った非透析患者 108 例、全 118 エピソードを対象に腎機能正常者 (non-RI) 群と腎機能障害者 (RI) 群に分け、更にそれぞれの群を LZD 投与中に TDM が施行された (TDM) 群と施行されなかった (non-TDM) 群とに分け、後方視的検討を行った。

【結果】RI 群は 35 エピソード、non-RI 群は 83 エピソー

ドであった。常用量の維持トラフ濃度は RI 群で有意に高く、血小板減少も有意に多く認められ、多変量解析でも腎機能障害はトラフ濃度高値、血小板減少発現リスク增加（オッズ比 3.18）の独立した因子であった。RI 群における TDM 群と non-TDM 群の比較では、TDM 群で副作用による中止などの治療失敗率が有意に少なく（ $p < 0.01$ ）、TDM 群の 90.5% は減量などの用量調整が必要であり、LZD 300 mg × 2/日減量時の維持トラフ濃度は、全てのエピソードで有効トラフ濃度域以上（ $> 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）を保っていた。また、初期投与の検討として、常用量で開始し初回投与から 24 時間以内に血中濃度測定が行われた 32 エピソードの追加解析では、RI 群の 2~3 回目投与前のトラフ濃度は、non-RI 群に比べ高く、全てのエピソードで有効トラフ濃度を超えており（ $2.9\sim24.3 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）、70.0% が推奨トラフ濃度域以上（ $> 7 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）であった。

【考察】近年、腎機能障害者に対する 300 mg × 2/日への減量がモンテカルロシミュレーションを用いた解析にて提案されているが、実測値を用い、更に初期投与と維持投与を分けて検討した報告はこれまでない。腎機能障害者に対する維持投与量は 300 mg × 2/日が推奨され、初期の常用量投与も 2 回で十分である可能性が高いと考えられた。

## 6. COVID-19 患者から採取された唾液検体と鼻咽頭拭い液検体による SARS-CoV-2 検出（qRT-PCR 法）の比較検討

太田 賢治<sup>1</sup>, 佐々木 大介<sup>1</sup>, 賀来 敬仁<sup>1</sup>,  
小佐井 康介<sup>1</sup>, 田代 将人<sup>2</sup>, 高園 貴弘<sup>2</sup>,

田中 健之<sup>2</sup>, 泉川 公一<sup>2</sup>, 有吉 紅也<sup>3</sup>, 迎 寛<sup>4</sup>,

河野 茂<sup>5</sup>, 柳原 克紀<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院検査部

<sup>2</sup>長崎大学病院感染制御教育センター

<sup>3</sup>長崎大学病院感染症内科

<sup>4</sup>長崎大学病院呼吸器内科（第二内科）

<sup>5</sup>長崎大学

【背景】COVID-19 の診断においては、現在は鼻咽頭拭い液を用いた qRT-PCR 法による SARS-CoV-2 の検出が標準とされている。しかしながら、スワブを用いた鼻咽頭拭い液の採取には、患者の苦痛や検体採取者の感染リスクなど、いくつかの問題点が挙げられる。一方、唾液検体は簡便に自己採取可能であり、他者への感染リスクが低い利点がある。

【目的】唾液検体の有用性を評価するため、同一患者から採取された唾液検体と鼻咽頭拭い液検体を用い、qRT-PCR 法による SARS-CoV-2 検出能の比較検討を行う。

【方法】2020 年 4 月、長崎港に停泊していたクルーズ船内で 144 人の COVID-19 集団感染が発生した。その診療の過程で同一患者から同時期に採取された鼻咽頭拭い液と唾液での SARS-CoV-2 検出の陽性率とウイルス量を比較した。ウイルスの検出は国立感染症研究所のマニュアルに

よる TaqMan プローブを用いたリアルタイム one-step RT-PCR 法を用い、N2 領域を検出した。

【結果】計 123 例から比較可能な検体が得られた。比較対象となった検体が採取された時期は、鼻咽頭拭い液は診断後平均 25.5 日、唾液は診断後平均 28.9 日であった。各検体での陽性率は鼻咽頭拭い液が 19.5% (24/123)、唾液が 38.2% (47/123) であった ( $P=0.48$ )。ウイルス量（平均 ± 標準誤差/5 μL）は鼻咽頭拭い液で  $9.3 \pm 2.6$ 、唾液で  $923.0 \pm 854.4$  であり、唾液で有意に高かった ( $P=0.0006$ )。唾液でのウイルス量がより多かった検体は 44 例 (35.8%)、鼻咽頭拭い液でのウイルス量がより多かった検体は 16 例 (11.1%)、両者ともに検出されなかった検体は 63 例 (51.2%) であった。

【考察】唾液は鼻咽頭拭い液と比較して陽性率が高く、ウイルス量が有意に多かった。容易に採取可能な唾液は、COVID-19 の診療において有用な検体となりうる。

会員外共同研究協力者：坂本 啓、長谷川 寛雄、森田 公一

## 7. 歯科口腔外科処置時における血糖コントロールと抜歯後感染の関連性の検討

柴田 祐一<sup>1</sup>, 萩原 真生<sup>2,3</sup>, 林 富雄<sup>4</sup>, 塩田 有史<sup>1,2,3</sup>,  
山岸 由佳<sup>2,3</sup>, 三鴨 廣繁<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>愛知医科大学病院薬剤部

<sup>2</sup>愛知医科大学病院感染症科

<sup>3</sup>愛知医科大学病院感染制御部

<sup>4</sup>愛知医科大学病院歯科口腔外科

【緒言】手術による侵襲はインスリン抵抗性をきたし、血糖値の増加は宿主の感染に対する抵抗能を低下させる。そのため、糖尿病患者は手術部位感染 (SSI : surgical site infection) 予防のために適切な血糖管理が求められる。そこで、糖尿病患者の歯科処置前後における血糖管理状況および抜歯後感染の発症率を調査した。

【対象と方法】2014 年 5 月 13 日から 2020 年 4 月 3 日の間に、当院で局所麻酔下による歯科処置を施行された糖尿病患者 103 名を対象とした。電子カルテから、患者情報、血糖管理状況、糖尿病治療薬、入院後の食事内容、歯科処置の内容、抜歯後感染の有無を調査した。また、術前および翌日朝の血糖値から血糖管理状況を 4 群（血糖値 150 mg/dL を基準にして）に分類した（1. 術後高血糖なし、2. 遅発性高血糖；術前 <150、翌日 >150、高血糖改善；術前 >150、翌日 <150、高血糖持続）。抜歯後感染の判定は、退院後、抗菌薬が再処方された患者もしくは熱発などにより入院が延期した患者とした。

【結果】血糖管理状況は、術後高血糖なし群：60.8% (48/79)、遅発性高血糖群：0% (0/79)、高血糖改善群：24.1% (19/79)、高血糖持続群：12.7% (10/79) であった。全体の SSI 発症率は 15.5% (16/103) であり、高血糖持続群が最も高率であった 20.0% (2/10)。また、術前に HbA1c ≥ 7.0%

であった患者は高血糖持続群に最も多く認められた 30.0% (3/10)。

【結論】術後高血糖持続および HbA1c  $\geq$  7.0% は、抜歯後感染のリスクとなる可能性が示唆された。抜歯後感染のリスクを評価するために HbA1c  $\geq$  7.0% の患者には、入院後の血糖測定を遵守し、抜歯前には HbA1c の測定を徹底すべきと考えられた。

会員外共同研究協力者：風岡 宜暁、大西 正文

## 初期研修医セッション

### 04. アルコール性肝硬変を背景に有し *Shewanella algae* による膿胸と菌血症を発症した1例

銭博惠、石川和宏、松尾貴公

聖路加国際病院感染症科

【主訴】発熱

【現病歴】MRSA 菌血症、アルコール性肝硬変、右漏出性胸水の既往があり、フォローアップされていた。来院 1 週間前に刺身を食した。来院当日に発熱あり、胸腹部 CT にて右片側胸水増加を認め、膿胸の疑いで入院となった。

【身体所見】意識清明、体温 36.5°C、呼吸数 22/分、SpO<sub>2</sub> 96% (室内気)。呼吸音右で減弱。

【血液検査】白血球 7,000/ $\mu$ L (好中球 88.0%, リンパ球 6.5%, 単球 5.0%), CRP 25.2 mg/dL, ALB 2.9 g/dL

【胸水検査】LDH 845 U/L, TP 2.2 g/dL, ALB 1.1 g/dL, pH 7.0, GLU < 2 mg/dL

【入院後経過】MRSA 菌血症の既往歴および入院歴、膿胸などを考え、PIPC/TAZ 4.5 g 8 時間毎 + VCM にて抗菌薬加療を開始し、胸腔ドレーンを留置した。入院 4 日目に胸水と血液培養より、*Shewanella algae* が検出され、CTRX 1 g 24 時間毎に変更した。入院 20 日目に誤嚥性肺炎となり、PIPC/TAZ に変更して 7 日間投与し、再度 CTRX に変更した。入院 33 日目の胸部 CT にて両肺の浸潤影および右肺膿瘍を認めた。喀痰培養より *Enterobacter cloacae* が検出され、同日より MEPM 1 g 8 時間毎に変更した。呼吸症状が改善し、MEPM の長期投与を避けるために、入院 48 日目より感受性良好な MINO 100 mg 12 時間毎の点滴に変更した。入院 53 日目に突然の酸素化不良と心停止を認め、死亡した。死因としては喀痰による気道閉塞と考えられた。

【考察】*Shewanella* sp. は vibrio 科に属し、海水や淡水に生息するブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌である。*Shewanella* 感染症の臨床像としては、中耳炎、眼感染、皮膚軟部組織感染が報告されているが、菌血症と膿胸を来たした症例は稀である。一方で、肝胆道疾患は *Shewanella* 菌血症のリスクとなりうることが報告されている。本症例でも、生魚の摂食と、既往の肝硬変による消化管バリアの破綻がエントリーノとなり、膿胸は菌血症に続發したものと考えられ

た。肝胆道疾患者の生魚の摂食では、本菌による重症感染症に留意すべきである。

会員外共同研究協力者：森信好

### 11. 当院における敗血症症例生存群と死亡群の関連因子についての検討

姜明里、竹内一、山本沙央里、鎌田理紗子

総合大雄会病院

【はじめに】敗血症は、感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態と定義され、感染に対する生体反応が調節不能な病態となり、重症化により生命を脅かす臓器障害を導く。今回、当院における敗血症症例について関連のある因子を調査すべく検討を行った。

【方法】2019年1月1日から2019年12月31日の期間で、敗血症の診断基準を満たした症例のうち各種培養により起因菌が推定された47症例を抽出した。生存群と死亡群に振り分け、免疫不全リスク（糖尿病、悪性腫瘍、ステロイド使用、透析）、年齢、性別、市中または院内発症、起因菌、耐性菌の有無、初回抗菌薬投与までの時間、初回投与抗菌薬とその感受性、感染臓器、白血球数、好中球数、乳酸値、SOFA score、CRP 値、PCT 値について検討を行った。

【結果】有意差を P 値  $< 0.05$  とした。平均年齢は生存群で  $77.8 \pm 12.3$  歳、死亡群  $79.0 \pm 8.7$  歳 (P 値  $> 0.05$ )、男女比は生存群で男性 60.7%、死亡群で男性 62.2% であった。解析の結果、白血球数（生存群  $16,783.6 \pm 9,689.0/\mu\text{L}$ 、死亡群  $197,460 \pm 9,296.6/\mu\text{L}$ ）、好中球数（生存群  $15,289.7 \pm 9,418.39/\mu\text{L}$ 、死亡群  $9,755.7 \pm 9,309.2/\mu\text{L}$ ）、SOFA score（生存群  $7.6 \pm 4.0$ 、死亡群  $10.5 \pm 2.7$ ）で有意差を認めた。

【考察】SOFA score 最高値は敗血症重症度を示し予後予測に有用である。本検討でも同様の結果が得られた。また、有意差は得られなかったが、死亡群と比して生存群で PCT 値が高かった。PCT 値も予後予測因子であることから矛盾が生じていたが、これは生存群と死亡群での感染 focus の差が影響していると考えられた。本検討での結果を今後の敗血症の重症度評価や抗菌薬治療に役立てたい。

### 17. 全身発疹に先行する腹痛で発症した重症水痘 合併の成人 T 細胞白血病リンパ腫

岡村雅<sup>1,2</sup>、森本将矢<sup>3</sup>

<sup>1</sup>和歌山県立医科大学附属病院卒後臨床研修センター

<sup>2</sup>和歌山県立医科大学医学部血液内科学講座

<sup>3</sup>紀南病院血液内科

【症例】71歳女性

【臨床経過】成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATLL) 急性型に対し、化学療法（抗CCR4 抗体含む）を実施し、完全覚解に至った。治療終了 3 カ月後の末梢血中 CD4 陽性細胞は  $441/\mu\text{L}$  であった。治療終了 6 カ月後に食欲不振と非常に強い腹痛を自覚し、外来受診した。入院のうえ、下

部消化管内視鏡検査を実施した。肉眼的異常所見は認めなかったが、非常に強い腹痛は遷延し、オピオイドの使用を要した。入院後間もなくして体幹部を中心に浸潤を触れる紅斑が出現し、四肢顔面にまで広がったため、皮膚生検を実施した。皮膚所見から水痘やカポジ水痘様発疹などのヘルペスウイルス感染を疑い、アシクロビル点滴(10 mg/kg 8時間ごと)を開始した。徐々に腹痛は改善し、全身の紅斑は紫斑化し、1~2週間かけて痂皮化した。皮膚生検からは、腫瘍細胞は検出されず、すりガラス状核を有する巨細胞を多数認めた。ヒト単純ヘルペス、又は水痘帶状疱疹ウイルス(VZV)感染を鑑別に挙げた。血清学的検査でVZV-IgM抗体陽性、及びVZV-PCR陽性を確認したため、VZV感染による重症水痘と確定診断した。

【考察】VZV初感染は水痘を発症し、特に免疫不全例では、全身播種し、肺炎、肝炎、脳炎、敗血症、DICなど合併して重篤な経過を辿ることがある。また、腹痛は激烈で、一般的な鎮痛薬は無効であり、特徴的な皮疹に先行して生じることが多く、診断が困難な場合がある。本例は、ATLLに加え、化学療法による細胞性免疫低下を有し、同種造血幹細胞移植例と同様にウイルス感染が高リスクであったと考える。

【結語】皮疹に先行する腹痛で重症水痘を発症したATLLの一例を経験したため、文献学的考察を含めて報告する。

会員外共同研究協力者：小浴秀樹、土井直孝、尾崎敬、田村志宣

## 学生セッション

### 01. PhenotypeとしてESBL産生菌と報告される*Klebsiella oxytoca*の耐性因子と薬剤感受性および治療薬選択についての一考察

西村映里<sup>1</sup>、山田和範<sup>2</sup>、勝瀬明子<sup>3</sup>、小林寅詰<sup>3</sup>、佐藤秀紀<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北海道科学大学薬学部

<sup>2</sup>社会医療法人医仁会中村記念病院薬剤部

<sup>3</sup>東邦大学看護学部

【背景】近年、抗菌薬に対する細菌の耐性化が問題となっている。その中でもESBL産生菌(ESBLs)はプラスミド上の耐性遺伝子が異菌種間で伝達されることが知られ、感染管理・治療の両面で重要な耐性菌の1つである。本研究では、入院患者からESBLsの*Escherichia coli*と*Klebsiella oxytoca*が同時に検出された1症例について、同一耐性遺伝子の保有の有無を遺伝子解析した。

【方法】2019年9月に社会医療法人医仁会中村記念病院に入院中の患者の尿検体から同時に検出された菌株でdouble-disk synergy test(DDST)によりESBL産生性*E. coli*と*K. oxytoca*が同定された各1菌株を対象とした。その菌株を分析機器BD Phoenix™およびディスク法により、

再度、菌種の同定および薬剤感受性試験結果を分析した。

【結果】当該施設では、*E. coli*および*K. oxytoca*はいずれもESBLsと報告された一方、上記で検出された菌株をPhoenixで解析した結果、*E. coli*ではESBL遺伝子が認められたが、*K. oxytoca*ではK1 β-ラクタマーゼ過剰産生菌と判定された。TAZ/PIPCの感受性では*E. coli*は感受性を示すのに対し、*K. oxytoca*では耐性を示した。

【考察】K1 β-ラクタマーゼは、クラブラン酸による阻害の有無で判定するDDSTなどのESBL確認試験では陽性となってしまう可能性があり、本研究でもESBLと誤判定されたと考えられた。また、今回の*K. oxytoca*はTAZ/PIPCに耐性を示していた。TAZ/PIPCを治療に使用した場合は菌交代が生じ、下痢や出血性腸炎を引き起こすリスクがある。報告された菌名だけを確認して治療薬を選択するのではなく、個々の薬剤感受性結果や患者の臨床症状も勘案して治療薬を選択することが肝要である。

### 03. Sed-1 β-ラクタマーゼ産生 *Citrobacter sedlakii* の調節遺伝子による誘導機構の解明

渡邊真子<sup>1</sup>、中野竜一<sup>1</sup>、中野章代<sup>1</sup>、山田友紀<sup>2</sup>、鈴木由希<sup>1</sup>、齊藤開<sup>1</sup>、諏訪部章<sup>2,3</sup>、矢野寿一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>奈良県立医科大学微生物感染症学講座

<sup>2</sup>岩手医科大学付属病院中央臨床検査部

<sup>3</sup>岩手医科大学医学部臨床検査医学講座

【目的】グラム陰性桿菌にはAmpC β-ラクタマーゼ産生菌のように調節遺伝子によって酵素産生が誘導されるものがある。誘導型産生菌は治療中に多量産生変異株が発生してしまう危険性があり、臨床上問題となる。報告例の少ない*Citrobacter sedlakii*は染色体性クラスA型β-ラクタマーゼSed-1を保有するが、その産生機構は明らかになっていない。我々はSed-1産生株について、その調節遺伝子と想定されるSedRとAmpDの影響について検討した。

【方法】対象となる*C. sedlakii*は本邦の臨床分離株NR2807を用いた。PCRクローニングにより、Sed-1とSedR遺伝子を含むプラスミド(pCR2807)とSedRを欠損させたプラスミド(pCR2807 Δ SedR)を作製し、大腸菌のAmpD野生株とAmpD変異株にそれぞれ形質転換した。以上により得られた菌株について、薬剤感受性をCLSIに準拠した寒天平板希釀法により決定し、酵素活性をUV法により測定した。

【結果】pCR2807保有AmpD野生株はピペラシリン(PIPC)のMICが>256 μg/mLであったが、SedRを欠損することで32 μg/mLまで低下し、酵素活性も低下した。pCR2807保有AmpD変異株ではPIPCのMICが>256 μg/mLであったが、セフォタキシムのMICが野生株(4 μg/mL)に比べ、128 μg/mLに上昇し、酵素活性は約3倍上昇した。

【結論】SedRを欠損させるとMICと酵素活性が低下したことにより、Sed-1産生の調節にSedRが関わっている

ことが確認された。Sed-1 と SedR を保有する株では AmpD 変異株において MIC と酵素活性が上昇したことから、AmpC 産生菌と同様に *C. sedlakii* において AmpD が Sed-1 産生に関与していると推測された。

会員外共同研究協力者：八木 理子，遠藤 謙太郎

#### 04. NmcA 產生 *Enterobacter ludwigii* のゲノム構造解析および高度耐性化機構の解明

斎藤 開<sup>1</sup>, 中野 竜一<sup>1</sup>, 中野 章代<sup>1</sup>, 鈴木 由希<sup>1</sup>,

山田 友紀<sup>2</sup>, 諏訪部 章<sup>2,3</sup>, 矢野 寿一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>奈良県立医科大学微生物感染症学講座

<sup>2</sup>岩手医科大学附属病院中央臨床検査部

<sup>3</sup>岩手医科大学医学部臨床検査医学講座

【目的】本邦で分離されるカルバペネム耐性腸内細菌は *Enterobacter cloacae* complex が代表的であるが、AmpC 過剰産生を伴うものが多いとされる。我々は本邦で分離されたカルバペネマーゼ NmcA を產生するカルバペネム耐性株のゲノム構造解析を行い、さらにクローニング実験および変異株作製実験により高度耐性化機構の解明を行った。

【方法】臨床分離株 NmcA 產生 *Enterobacter ludwigii* (*E. cloacae* complex) NR1491 を対象とした。次世代シーケンサーによるゲノム構造解析より、NmcA 遺伝子周辺構造を決定した。この情報をもとに、NmcA を含む 2 種類のプラスミドをクローニングにより得た。変異株作製実験では、第 3 世代セファロスポリン (3GC) であるセフォタキシムまたはセフタジム含有培地 (MIC の 2~32 倍) にて発育が認められた株を選択した。調節遺伝子 NmcR と AmpD の変異の有無を遺伝子解析により決定した。薬剤感受性は CLSI に準拠した寒天平板希釀法により決定し、それぞれの酵素活性についてセファロチニンを基質として UV 法より決定した。

【結果】NR1491 株のゲノム構造解析により、NmcA と NmcR 遺伝子は挿入繰り返し配列 XerC, XerD に挟まれた EludIMEX-1 の内部に位置していた。NmcA と NmcR をクローニングした株では、カルバペネムへの MIC が高かったが、NmcR を欠損させたところ低下し、酵素活性も低下した。変異株作製実験では親株は 3GC に対して感性を示したが、変異株 48 株はいずれも耐性を示した。遺伝子解析を行ったところ、NmcR の変異は認められず、AmpD のみに変異（ミスセンス変異 36 株、ナンセンス変異 7 株、フレームシフト変異 5 株）が認められた。変異株の酵素活性は親株と比較して約 100 倍上昇し、AmpC, NmcA の発現量も約 100 倍上昇した。

【結論】臨床分離株 NR1491 株では NmcA 遺伝子が EludMEX-1 にコードしており、転移されることで構築されたことが推測された。また、NmcA は NmcR と AmpD により制御を受けることが示唆された。

#### 10. 血液透析 (HD) 患者におけるリネゾリド初期投与および維持投与量の検討

安河内 効<sup>1</sup>, 辻 泰弘<sup>2</sup>, 竹腰 雄祐<sup>3</sup>, 兼田 磨熙杜<sup>3</sup>, 上野 亨敏<sup>3</sup>, 川筋 仁史<sup>3</sup>, 宮嶋 友希<sup>3</sup>, 河合 曜美<sup>3</sup>, 酒巻 一平<sup>3</sup>, 山本 善裕<sup>3</sup>

<sup>1</sup>富山大学医学部医学科 5 年

<sup>2</sup>日本大学薬学部薬剤師教育センター

<sup>3</sup>富山大学附属病院感染症科

【背景】リネゾリド (LZD) は血液透析 (HD) によって投与量の約 30% が除去されるが、LZD の血中濃度は、HD 患者など腎機能障害者で明らかに上昇し、血小板減少等のリスクが増大する。

【対象と方法】2013 年 3 月から 2019 年 7 月までに当院にて LZD を投与し維持トラフ濃度測定を行った HD 患者 9 例、11 エピソードを対象に、初回から減量群と常用量開始群 (TDM にて調整) に分け、初期投与および維持投与量に関して後方視的に臨床的検討を行った。

【結果】11 エピソード中、常用量開始群は 7 エピソード、初回減量群は 4 エピソードであった。常用量使用時の透析前トラフ濃度は  $42.8 \pm 8.4 \mu\text{g}/\text{mL}$  (平均  $\pm$  標準偏差)、600 mg/日減量時の透析前トラフ濃度は  $17.0 \pm 9.3 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり、投与中に TDM を施行し得た 10 エピソードは、全例 600 mg/日への減量が必要であった。また Kaplan-Meier 法による解析にて血小板減少 (baseline より 30% 減少) 出現率は、常用量開始群に比べ、初回減量群で有意に少なかった (Log-rank 検定、 $p=0.034$ )。さらに初回減量群において初回投与から 48 時間以内にトラフ濃度測定を行った 3 エピソードの追加解析では、2, 3 回目投与前のトラフ濃度はそれぞれ  $8.0 \pm 0.5$ ,  $5.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。なお、透析前後の LZD 濃度 54 ポイントの解析では、透析除去率は 41.5% であった。

【考察】HD 患者における LZD 維持投与量は 600 mg/日が推奨され、初回投与から 600 mg/日に減量した場合においても 2, 3 回目投与前には有効トラフ濃度域 (2~7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達している可能性が高く、初回投与から 600 mg/日に減量することも選択肢になり得ると考えられた。

#### 一般演題

#### 002. 観光地の鹿が保有する第 3 世代セファロスポリン耐性大腸菌の特徴

中野 章代, 渡邊 真子, 中野 竜一, 鈴木 由希,  
堀内 沙央里, 斎藤 開, 矢野 寿一

奈良県立医科大学微生物感染症学講座

【目的】薬剤耐性菌はヒトのみならず家畜、環境、食品などからも分離されている。奈良公園の鹿は野生でありながらヒトと直接触れ合うことが多い珍しい環境に生息しているが、保有する薬剤耐性大腸菌についての詳細は不明である。そこで鹿由来とヒト由来の第 3 世代セファロスポリ

ン耐性大腸菌の関連性を明らかにすることを目的とした。

【方法】2018年10月から2020年5月に収集した奈良公園の鹿の糞便52検体を対象とした。DHL寒天培地で分離培養し、MALDI-TOF MSにて菌種同定した。耐性遺伝子とゲノム型別はPCRとシーケンス解析により決定した。CTX-M産生株について、大腸菌J53を用いた接合伝達能の評価を行った。薬剤感受性(MIC)は、CLSIに準拠した寒天平板希釈法により行った。

【結果・考察】鹿52検体のうち40検体(76.9%)からCTX-M産生大腸菌を分離した。その内訳はCTX-M-15が34検体、CTX-M-14が4検体、CTX-M-8が1検体、CTX-M-55が1検体であった。ゲノム型別はCTX-M-15産生株ではST3580(80%)が最も多く、CTX-M-14産生株ではST2, 906, 3580、CTX-M非産生株ではST2, 56, 196, 428など様々であった。ST3850はヒトからの分離報告はこれまでになく、CTX-M-15を保有した奈良公園の鹿に特有のクラスターが存在する可能性が示唆された。接合伝達能は低頻度のもののが多かった。MICは、CTX-M産生株特有のパターンを示した。またほぼ全ての株でキノロンに対して感性であった。本邦のヒト由来CTX-M産生大腸菌はそのほとんどがキノロン耐性であり、ヒト由来株と異なる特徴を持っていた。

【結論】観光地の鹿からCTX-M産生大腸菌を高頻度で分離した。その半数以上がCTX-M-15産生大腸菌ST3850であった。

会員外共同研究協力者：角田 尚紀

### 003. 緑膿菌臨床株の高度薬剤耐性菌の検討

重村 克巳<sup>1,2</sup>, 大澤 佳代<sup>2,3</sup>, 北川 孝一<sup>2</sup>, 梁 英敏<sup>1</sup>,  
大沼 健一郎<sup>4</sup>, 宇田 篤史<sup>4</sup>, 中野 雄造<sup>1</sup>, 宮良 高維<sup>4</sup>

<sup>1</sup>神戸大学泌尿器科

<sup>2</sup>神戸大学保健学科

<sup>3</sup>常盤大学

<sup>4</sup>神戸大学医学部付属病院感染制御部

細菌の抗菌剤耐性に関する遺伝子集積部位や特定の変異は、次世代シーケンシングでの分析により報告されている。繰り返される緑膿菌感染症の患者から分離された株の進化する耐性プロファイルについて、得られた6つの分離株の全ゲノムシーケンスを行った。患者から分離された株は、MALDI biotyper(Bruker Daltonics KK)で同定し、PIPC, CAZ, IPM, MEPM, AMKとCPFXの最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。全ゲノムシーケンスは、QIAseq FX DNAライブラリーキット(QIAGEN, ヒルデン、ドイツ)を使用して構築され、ペアエンドシーケンス(2×300 bp)は、MiSeqシステム(イルミナ、サンディエゴ、カリフォルニア)を使用して実行され、シーケンスタイプはPubMLST(<https://pubmlst.org/>)によって決定された。分析された6つの分離株から、合計41のコア1塩基変異(SNP)が検出された。それらの中で、検出された5

つのSNPは、薬剤耐性分離株における一般的な変異だった。5つの突然変異のうち、薬剤耐性株で見つかった2つの突然変異は排出ポンプの発現と抗菌薬耐性に影響を与えるmexRおよびgyrBであり、最初に分離された感性株のMICよりもIPM, MEPM、およびCPFXで高いMICを示した。今回の耐性株では、薬剤耐性機構が集積している部位ではなく染色体上のmexRおよびgyrBが、緑膿菌のIPM, MEPM、およびCPFXに対する耐性に関与していることを示していた。単一の患者からの6つの緑膿菌分離株のゲノムシーケンスにより、抗菌薬耐性の変更に役割を果たすmexRとgyrBの2つの主要なSNPを特定した。今後他菌種でも検討していきたい。

会員外共同研究協力者：岡田 桂輔、井上 茂亮、藤澤 正人

### 005. 薬剤耐性菌腸管定着モデルにおける耐性獲得株の相同性評価

森永 芳智<sup>1</sup>, 村田 美香<sup>2</sup>, 賀来 敬仁<sup>2</sup>,  
小佐井 康介<sup>2</sup>, 柳原 克紀<sup>2</sup>

<sup>1</sup>富山大学学術研究部医学系微生物学講座

<sup>2</sup>長崎大学医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

【目的】腸管内は薬剤耐性遺伝子のリザーバーとなりうるが、どのような環境で耐性遺伝子の伝搬が行われやすいのかわかっていない。そこで我々が確立した細菌叢の攪乱が明らかな薬剤耐性菌定着モデルを利用し、このモデルマウスで薬剤耐性を獲得した株の相同性スクリーニングを行った。

【方法】C67BL/6マウス、7~8週齢、雌に、抗菌薬なし(コントロール)、アンピシリン、バンコマイシン、メトロニダゾール、ネオマイシン、これら全4薬剤を3日間自由飲水させ腸内細菌叢を攪乱させた。基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生大腸菌(CTX-M-15, ST131, セフォタキシム耐性)を経口的に摂取し、セフォタキシム含有マッコンキー培地に糞便を塗布し、発育する集落を薬剤耐性菌量として経時的に測定した。また、発育コロニーより釣菌した菌株の相同性をERIC-PCR法で評価した。

【結果】便中薬剤耐性菌量は、接種後1日目から2日目をピークとして、全群で7日までに漸減した。再攪乱後に発育した菌株を用いて相同性解析を行ったところ、接種株とパターンが異なる株(異なるパターンの株数/解析株数)は、コントロール群1/95株、アンピシリン群1/96株、バンコマイシン群1/96株、メトロニダゾール群0/94株、ネオマイシン群1/95株、4薬剤群0/95株であった。

【考察】本研究では、薬剤耐性を獲得した株の中には明らかな多様性は見られなかった。プラスミドの伝播性が菌株により異なる可能性があり、用いる株に検討の余地があると考えられた。

会員外共同研究協力者：武 優希、宇野 直輝、坂本 啓、長谷川 寛雄

## 006. 成人T細胞白血病の腫瘍クローン間の治療反応性

山川 智弘<sup>1,2</sup>, 佐々木 大介<sup>1</sup>, 賀来 敬仁<sup>1,2</sup>,

小佐井 康介<sup>1,2</sup>, 柳原 克紀<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院検査部

<sup>2</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野

【背景】成人T細胞白血病(ATL)は、ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)の感染によって引き起こされる血液悪性腫瘍である。ATLの約90%は単一の腫瘍クローンを示すが、残りの約10%は2つ以上の腫瘍クローンが存在することが報告されている。様々な腫瘍で腫瘍内不均一性と治療反応性の関連が報告されているが、ATLの腫瘍クローン間の治療反応性についての知見は乏しい。

【目的】クローン特異的定量PCRを用いて、同一個体内のATL腫瘍クローン間の治療反応性のモニタリングを行う。

【対象】同一個体内に複数のATL腫瘍クローンが認められ、研究期間内に治療が行われたATL患者2名。

【方法】患者由来の末梢血単核球から抽出したゲノムDNAを制限酵素で断片化した後、HTLV-1組み込み部位を選択的に増幅した。増幅したHTLV-1組み込み部位を次世代シーケンサー(NGS)で解析し、HTLV-1組み込み配列を決定した。決定した組み込み配列をもとに、Digital PCRを用いて腫瘍クローンを特異的に定量した。本方法を用いて、治療期間中のCD4陽性T細胞中に占める腫瘍クローン量の変化をモニタリングした。

【結果】HTLV-1組み込み部位の増幅産物をNGSで解析し、各々の患者で上位2つの主要な組み込み配列を決定した。これらのHTLV-1組み込み配列をもとにクローン特異的定量PCRを行った結果、両症例ともに上位2つのクローンがHTLV-1感染細胞の大部分を占めており、腫瘍クローンを定量できていることを確認した。これらの腫瘍クローン量の変化をモニタリングした結果、両症例ともに治療により各クローンの割合が変化し、クローン間で治療反応性に差が認められた。

## 009. 特有な皮疹と嗅覚異常で診断した新型コロナウィルス感染症(COVID-19)の一例

田中 創始<sup>1</sup>, 朝岡 みなみ<sup>2</sup>, 堀田 康弘<sup>2</sup>,

和知野 千春<sup>2</sup>, 間辺 利江<sup>3</sup>, 中村 敦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>名古屋市立大学病院感染制御室

<sup>2</sup>名古屋市立大学病院薬剤部

<sup>3</sup>自治医科大学地域医療学センター

【症例】47歳男性。一日20本で27年間の喫煙歴があり、高血圧でオルメサルタンメドキソミル/アゼルニジピン(レザルタス)を内服している。当院受診の5日前からの皮疹と嗅覚異常で近医耳鼻科を受診し、抗菌薬と解熱薬を処方されるも改善なく、2020年4月X日に当院を受診した。

37度台の発熱と、搔痒感を伴わない皮疹が両側上腕、両側大腿、両下肢、両足首、体幹にみられた。両側上腕、両手背、両側大腿には丘疹と紅斑、足首と体幹には赤色の丘疹が認められた。味覚障害の訴えはなかった。呼吸苦や咳嗽などの気道症状は全くなかったが、胸部単純CTで右肺上中葉と両側肺下葉胸膜下優位にすりガラス陰影が指摘され、新型コロナウィルス感染症(COVID-19)が疑われたため、同日、陰圧個室病床に隔離入院となった。その後の鼻腔と喀痰からの検体で新型コロナウィルス(SARS-CoV-2)RT-PCRが陽性であったため、COVID-19と診断した。軽症のためファビピラビル(アビガン)投与などではなく、安静療養のみであったが、入院4日目には嗅覚障害も軽快し、入院5日目には皮疹も消失。入院9日目には解熱し、全身状態はすべて軽快した。

【考察】皮疹と嗅覚障害、味覚障害は、COVID-19の一般的な兆候とされている。本症例のように気道症状が全くなくとも、発熱と皮疹、嗅覚障害、味覚障害といった特徴的な症状、胸部CTでの特徴的なすりガラス陰影でCOVID-19の診断が可能であり、皮疹と嗅覚障害、味覚障害は、COVID-19の早期診断に大変有用である。

## 021. 血液培養患者とプロカルシトニンとの関連性の検討

川良 洋城<sup>1</sup>, 賀来 敬仁<sup>1,2</sup>, 小佐井 康介<sup>1,2</sup>,

柳原 克紀<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院検査部

<sup>2</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野

【はじめに】敗血症の診断において、従来からバイオマーカーとしてプロカルシトニン(PCT)、CRPなどが活用されている。しかし、PCTは敗血症発症後の経過如何にかかわらず測定値が低下する傾向がある。そこで我々は、血液培養陽性および陰性でPCTをはじめとする検査項目に影響するか、また検出された菌種などでPCTの数値が影響されるのかを検討したので報告する。

【対象・方法】当院検査部で診療目的に提出された臨床検体322検体を測定対象とし、血清検体及び血漿検体の依頼があった患者の残余検体を、ロシュ・ダイアグノステックス株式会社コバス801を用いてPCTの測定を行った。その他の生化学項目、血算・凝固項目については提出日の検査データを用いて調査した。

【結果】322例の内、血液培養陽性は50例、血液培養陰性は272例であった。年齢別では80代で最も陽性者数が多く認められた。血液培養陽性例の内、菌種の内訳はCNS11例で最も多く検出され、*Pseudomonas*属7例、*Klebsiella*属6例、*E. coli*(ESBL含む)4例などであった。また菌種によってPCTの数値に差は認められなかった。今回、血液培養陽性と陰性ボトルでの比較検討にてPCTについては明らかに差が認められたが、その他の測定項目につい

では大きな差は認められなかった。しかし PCT については血液培養陽性であっても 0.05 未満が 52 例中 9 例検出され、血液培養陰性者でも PCT 高値も 75 例認められた。

【考察】今回の検討にて、PCT だけでは敗血症の診断に有用であると考える。しかし、血培陽性患者の PCT を平均値で見ると高値を示していたが、個々のデータで見ると、少數ながら低値を示す症例も見られた。最近では PCT だけでなく新たなバイオマーカーとしてプレセプシンも利用されはじめている。今後は PCT とプレセプシンによる相関を調査し有用であるか検討する必要があると考えられる。

## 022. 血液培養好気ボトルより *Leptotrichia shahii* を分離した急性骨髄性白血病患者における菌血症の一例

塩田 有史<sup>1,2,3</sup>, 浅井 信博<sup>1,3</sup>, 山田 敦子<sup>1</sup>,  
末松 寛之<sup>1</sup>, 坂梨 大輔<sup>1</sup>, 大野 智子<sup>1</sup>, 小板 功<sup>1</sup>,

小泉 祐介<sup>1</sup>, 山岸 由佳<sup>1,3,4</sup>, 三鷗 廣繁<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>愛知医科大学病院感染制御部

<sup>2</sup>愛知医科大学病院薬剤部

<sup>3</sup>愛知医科大学病院感染症科

<sup>4</sup>愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

【はじめに】*Leptotrichia* 属は日和見感染の原因として報告のある偏性嫌気性のグラム陰性桿菌である。*Leptotrichia shahii* は、これまでヒトの口腔内から検出された報告が存在するが、感染症の報告はない。今回、ヒトにおいてはじめてとなる *L. shahii* による菌血症を経験したので報告する。

【症例】71 歳、男性、急性骨髓性白血病に対して、寛解導入療法後に発熱性好中球減少症を発症し、CFPM 2 g × 2/day を開始した。発熱時に採取した血液培養が採取後翌日に好気培養、嫌気培養の両方で陽性となり、グラム染色によりグラム陰性桿菌と判明した。そして、MALDI TOF MS により *Leptotrichia* 属と判明した。偏性嫌気性菌に対する活性を期待して、血液培養陽性の翌日より TAZ/PIPC 4.5 g × 3/day に変更した。また、本患者は口腔内の出血が認められており、歯科口腔外科による口腔ケアを開始していた。*Leptotrichia* 属は口腔内に存在することが報告されている菌であるため、口腔ケアを継続した。検出された *Leptotrichia* 属は 16S rRNA 塩基配列の解析により *L. shahii* と同定した。薬剤感受性は CFPM、TAZ/PIPC ともに良好であった。CFPM 開始より起算して 14 日間の抗菌薬投与を行い、解熱し、WBC 回復もみられたため抗菌薬治療終了とした。

【考察】*L. shahii* はこれまでヒトの口腔内からの検出の報告はあったが、今回はじめて菌血症を生じた例を経験した。また *Leptotrichia* 属は偏性嫌気性菌であるが、微好気、炭酸ガス培養でも発育した報告が存在する。本症例においても嫌気培養のみでなく、5% 炭酸ガス培養での発育を認めた。今後、免疫不全状態の患者においては、好気培養か

らの検出であっても、本菌の存在が想定される場合は、菌血症の治療と同時に口腔内のケアを考慮する必要性を考えられた。

## 023. 血液培養から分離された *Candida* 属の分離状況と薬剤感受性

赤松 紀彦, 松田 淳一, 川元 康嗣, 村田 美香,

小佐井 康介, 柳原 克紀

長崎大学病院検査部

【目的】*Candida* 属はカテーテル関連血流感染症の重要な起炎菌の一つである。これまで当院において、血液培養から分離された *Candida* 属の菌種や薬剤耐性についての検討はほとんど行われていない。そこで今回我々は、2013 年から 2019 年の当院における、これらの知見を得るために検討を行った。

【対象および方法】対象には 2013 年から 2019 年の 7 年間における血液培養より *Candida* 属が分離された 162 症例を用いた。菌種同定は質量分析法 (MALDI-TOF MS) を行った。薬剤感受性検査は酵母真菌薬剤感受性キット (ASTY) を使用し、MIC 値を測定した。解析対象抗真菌薬はフルコナゾール (FLCZ)、ポリコナゾール (VRCZ) およびミカファンギン (MCFG) とした。解析対象菌種は *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* および *C. tropicalis* とし、判定基準は CLSI M60 を用いた。

【結果】血液培養で分離される *Candida* 属のうち、*C. albicans* が全体の 43.2% を占め、最多であった。以下多い順に *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* であった。診療科別では、麻酔科が最も多く、162 例中 27 例 (16.7%) を占めていた。多くの診療科では *C. albicans* の占める割合が高かったが、大腸・肛門外科では *C. glabrata*、血液内科では *C. parapsilosis* が最も高かった。FLCZ の薬剤耐性は *C. glabrata* で 2 例認められた。VRCZ では耐性は認められなかつた。MCFG の薬剤耐性は *C. tropicalis* で 2 例認められた。

【結語】血液培養から分離された *Candida* 属は診療科により、分離頻度や菌種に違いがあり、*C. glabrata* および *C. tropicalis* では薬剤耐性株や非感性株がみられた。

会員外共同研究協力者：小玉 陽菜、塚本 千絵、海端 悟、鍋島 賢人

## 024. 免疫抑制下の緑膿菌菌血症患者における初期治療と生存率の評価

村田 美香<sup>1</sup>, 賀来 敬仁<sup>1,2</sup>, 小佐井 康介<sup>1,2</sup>,

柳原 克紀<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院検査部

<sup>2</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野

【背景】緑膿菌による菌血症は死亡率が高く、特に免疫低下患者においては、不適切な初期治療が生存率を低下さ

せることが報告されている。今回、免疫低下患者の緑膿菌菌血症における、初期治療の適切性と生存率の評価を行ったので報告する。

【対象・方法】当院で2015年11月～2019年12月の間に、血液培養から緑膿菌が分離された18歳以上の患者74名（66菌株）のうち、1) 2週間以内の免疫抑制剤の使用、2) 移植、3) 好中球減少症、4) 30日以内の化学療法・放射線療法のいずれかに該当する患者を免疫低下群として分類した。さらに、生存率、検査結果(WBC・ANC・PLT・TP・ALB・CRP・Cre)、基礎疾患（悪性腫瘍・心疾患・糖尿病）・CV カテーテル・抗菌薬使用歴・推定侵入門戸についてそれぞれ Long-rank test, Mann-Whitney U test, Fisher's exact test を用いて評価した。尚、適切な初期治療の定義は「48時間以内の投与抗菌薬が、分離緑膿菌に対して感性」とした。また、分離菌66株の薬剤感受性試験はPhoenix M50（日本BD）を用いて行った。

【結果】初期治療の適切性による生存率の有意な差は見られなかったが、免疫低下群の方が不適切治療の場合の死亡率が高い結果であった（ $p=0.18$ ）。また、免疫低下群では、白血球、好中球、血小板数が有意に低く、侵入門戸不明の場合が多くあった。各薬剤の非感性率はPIPC：11%，TAZ/PIPC：11%，CAZ：9%，CFPM：13%，AZT：22%，IMP：21%，MEPM：19%，CPFX：11%，LVFX：18%，GM：1%，TAZ/CTLZ：1%であった。

【考察】今回の解析では、初期治療と生存率の間に有意な差はみられなかったが、治療には抗菌薬の選択に加えて投与量も重要となる。今後さらに症例数を増やし、適切な投与量も含めた検討を行う必要があると考えられた。また、今回新たに測定したTAZ/CTLZは緑膿菌に対して良好な抗菌活性を示し、菌血症の初期治療薬として有効であると考えられた。

会員外共同研究協力者：宇野 直輝、長谷川 寛雄

### 032. 人工関節置換術におけるABPC/MCIPCの手術部位感染（SSI）予防抗菌薬としての有効性と安全性

長谷川 浩司、山田 真人、宮崎 祐介、岩本 里味  
加古川中央市民病院薬剤部

【目的】人工関節置換術におけるSSI予防抗菌薬は「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」でCEZやSBT/ABPCなどが推奨されている。しかし、本邦でSBT/ABPC、CEZの流通が相次いで停止したため代替薬への変更を余儀なくされた。当院では2019年4月より人工関節置換術でSSI予防抗菌薬をSBT/ABPCからABPC/MCIPCへ変更した。今回、人工関節置換術におけるSSI予防抗菌薬としてABPC/MCIPCの有用性を検討したので報告する。

【方法】人工関節置換術手術に対するSSI予防抗菌薬として2018年度にSBT/ABPCを用いた134例（SBT/

ABPC群）と2019年度にABPC/MCIPCを用いた122例（ABPC/MCIPC群）についてSSI予防抗菌薬としての有効性、安全性と経済性を調査した。有効性はSSI発生の有無、安全性は副作用として皮膚障害、好酸球上昇、腎障害の有無について調査を行った。除外基準は18歳未満、緊急手術、再手術とした。両群の観察期間中に手術手技等の変更はなかった。

【結果】両群間で年齢、BMI、性別や関節部位の差、糖尿病や関節リウマチの有無について有意な差があるとは認められなかった。SSI発生はSBT/ABPC群で2例（1.5%）、ABPC/MCIPC群で1例（0.8%）であり、両群間のSSI発生に有意な差があるとは認められなかった。副作用は皮膚障害、腎障害は両群で観察されず、好酸球上昇はSBT/ABPC群で1例（0.8%）のみ観察された。標準一回量をSBT/ABPCは1.5 g（292円）、ABPC/MCIPCは2 g（792円）としたため、一回量の薬価はABPC/MCIPCがSBT/ABPCの2.7倍であった。

【考察】人工関節置換術におけるSSI予防抗菌薬としてSBT/ABPCとABPC/MCIPCの両群で有効性・安全性に有意な差があるとは認められなかった。人工関節置換術においてABPC/MCIPCはSBT/ABPCの代替薬として問題なく使用できることが示唆された。一方、ABPC/MCIPCはSBT/ABPCと比較して薬価が高いため（後発医薬品がない）、ABPC/MCIPCの使用は医療経済的検討が必要と考えられた。

### 033. COVID-19の治療過程において重症化する患者の判別予測を可能とする因子の解析～血清亜鉛値とCOVID-19重症化との関係について～

安井 友佳子<sup>1</sup>、山本 圭城<sup>1</sup>、石坂 敏彦<sup>1</sup>、小川 吉彦<sup>2</sup>

<sup>1</sup>堺市立総合医療センター

<sup>2</sup>堺市立総合医療センター 感染症内科

【はじめに】COVID-19入院患者の一部は重症化し、重症例での死亡率は非常に高い。重症化する患者を入院時に判別予測するため、重症化のリスク因子を探索調査した。また今回、易感染性や炎症状態との関係が深い低亜鉛血症にも注目した。

【方法】2020年3月24日より、当院へ入院したCOVID-19患者の62名を調査対象とし、その内、血清亜鉛を測定した29名をサブグループとした。入院後に気管挿管を必要とした症例を重症化症例とし、15の臨床的因子について評価するため、カイ二乗検定もしくはStudent-t検定を実施。統計的な有意性が認められた因子について交絡性を確認後、ロジスティック回帰分析による多変量解析を実施した。

【結果】重症化に関わる因子は、65歳以上、HbA1c > 6.0%、糖尿病、肝疾患、心血管疾患、高血圧、高LDH、高フェリチン、低亜鉛血症であり、連続変数では年齢、

HbA1c 値, LDH 値, フェリチン値, および血清亜鉛値であった。交絡性を確認すると, 65 歳以上(実年齢), HbA1c > 6.0% (HbA1c 値), 高 LDH (LDH 値), 低亜鉛血症(血清亜鉛値)に集約できた。ロジスティック回帰分析の結果から, 62 名の患者全体では実年齢 ( $P=0.088$ ) と LDH 値 ( $P=0.003$ ) の 2 因子のみで誤判別率 14.8%, AUC が 84.9% となる ROC 曲線で重症化を予測できた。一方, 血清亜鉛を測定した 29 名のサブグループでは血清亜鉛値 ( $P=0.020$ ) と LDH 値 ( $P=0.026$ ) の 2 因子のみで誤判別率 10.3%, AUC が 94.2% となる ROC 曲線で重症化を予測でき, 血清亜鉛値を用いるサブグループでの予測結果は, 患者全体のそれを顕著に上回ることが示された。

【考察】今回の当院での COVID-19 入院患者の血清亜鉛を測定した結果からは, 重症化する患者のほとんどが潜在性亜鉛欠乏症・亜鉛欠乏症を示しており, 低亜鉛血症の遷延が COVID-19 重症化のリスク因子となることが示唆された。

### 036. COVID-19 患者の従事者に対する身体的健康管理の取り組み

並川 浩己<sup>1</sup>, 楠野 吉弘<sup>1,2</sup>, 山田 康一<sup>3,4</sup>, 掛屋 弘<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>大阪市立大学大学院医学研究科総合医学教育学

<sup>2</sup>大阪市立大学医学部 IR 室

<sup>3</sup>大阪市立大学医学部附属病院感染制御部

<sup>4</sup>大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

【背景】新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症 (COVID-19) 患者が世界中で増加傾向であり, 臨床現場で非常に注目されている。COVID-19 患者に対応する医療従事者は, 常に自らの感染のリスクを負いながら診療を行っている。そのため病院は, 医療従事者の安全を守りながら対応することが前提となる。医療従事者の精神的健康管理に関する研究は散見されるが, 身体的健康管理に着目した研究は少ない。

【目的】COVID-19 患者に対する医療従事者の職種や曝露の程度と, 身体的症状との関連を検討する。

【方法】当院で, 2020 年 4 月 30 日から 5 月 31 日までに, COVID-19 患者の対応をした医療従事者を対象に, 週 2 回アンケートを配信した。年齢, 性別, 職種, 曝露の程度, 症状(要注意: 発熱, 呼吸苦・息切れ, 強い倦怠感, 味覚・嗅覚障害, 要観察: 関節・筋肉痛, 頭痛, 腹痛・下痢, 咳・痰, 鼻汁・くしゃみ・鼻閉, 咽頭痛, 充血・眼痛・視力低下) の有無について前方視的に検討した。

【結果】回答があったのは 76 例で, 医師が 24 例, 看護師が 43 例, 技師が 9 例であった。曝露期間 (> 14 日) は看護師と技師が, 医師と比較して有意に長かった ( $p < 0.05$ )。要注意症状は 5 例 (強い倦怠感が 3 例で最多), 要観察症状は 18 例 (頭痛が 10 例で最多) で認めた。身体的症状の頻度は, 看護師が医師と比較して有意に多かった (39.5% vs 4.2%,  $p < 0.01$ )。多変量解析では, 「看護師」

(オッズ比 : 10.0,  $p = 0.004$ ) が身体的症状の予測因子であった。

【結論】看護師が身体的症状の予測因子であった。看護師は他職種と比較し, 患者のケアにより多くの時間を要するため, 心身ともに大きなストレスがかかると予測される。そのため今回の症状は, COVID-19 によるものではなく, そのストレスあるいは他疾患の影響によるものと考えられた。なお当日は, SARS-CoV-2 抗体検査と PCR 検査の結果も合わせて報告する。

会員外共同研究協力者: 岡田 明子, 太田 恵子, 岡田 恵代, 藤岡 一也, 渡辺 徹也, 中釜 悠, 城戸 康年, 竹本 恭彦, 溝端 康光, 柴田 利彦, 首藤 太一

### 039. マウス鼻腔での肺炎球菌定着における neuraminidase A の影響

金子 富美恵<sup>1,2</sup>, 河野 正充<sup>1</sup>, 須納瀬 弘<sup>2</sup>, 保富 宗城<sup>1</sup>

<sup>1</sup>和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

<sup>2</sup>東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科

肺炎球菌感染症のワクチン戦略では莢膜多糖体ワクチンが実効を挙げているが, 莢膜血清型依存性の弱点を補う新規ワクチンの開発は今後も重要である。我々は肺炎球菌に共通して存在する酵素でシアル酸切断にて粘膜への菌定着に関与する neuraminidase A (NanA) に着目, 逆利用にて粘膜定着・感染抑制に繋がるワクチン開発への転換を目指している。今回は肺炎球菌鼻腔感染を模したマウスモデルにおいて NanA の有無による肺炎球菌の感染動態につき報告する。

【方法】CBA/N マウス雌 6 週齢に対し覚醒下で  $5 \times 10^5$  CFU/個体の肺炎球菌液を経鼻接種。接種後 1, 3, 5 日目で血液・鼻腔洗浄液, 鼻粘膜組織(嗅上皮を含む)・嗅球・大脳組織を採取し, 組織懸濁液を作成したのちに Trypticase soy 寒天培地上で培養し肺炎球菌数を計数した。肺炎球菌は血清型 4 型 (TIGR 4) 野生株と NanA を in frame recombination にてノックアウトした遺伝子欠損株 (NanAKO 株) を用いた。

【結果】TIGR 4 型の鼻腔組織における肺炎球菌の検出数は, 感染後 3, 5 日目の時点で野生株に比して NanAKO 株では有意に減少した。鼻腔洗浄液では 5 日目で NanAKO 株の検出数が有意に減少した。TIGR 4 型の嗅球での肺炎球菌検出数は NanAKO 株においては野生株に比して有意に減少した。

【考察】肺炎球菌の鼻腔粘膜への定着・保菌からさらに嗅上皮を介した嗅球への感染(非血行性中枢神経侵入)には, NanA が関与すると考えられた。

【結論】肺炎球菌の粘膜定着予防及び非血行性中枢神経感染予防を目的とするワクチン開発に, NanA の利用が有用であると示唆された。

## 042. 検体採取日の違いが入院患者のアンチバイオグラムに及ぼす影響に関する検討

中島 誠<sup>1,2</sup>, 高橋 武士<sup>1</sup>, 中木原 由佳<sup>1</sup>, 林 秀樹<sup>2</sup>

<sup>1</sup>鹿児島市医師会病院薬剤部

<sup>2</sup>岐阜薬科大学実践社会薬学

【背景】感染症に対する経験的治療薬を適切に選択するために、自施設のアンチバイオグラムを作成しておくことが必要である。アンチバイオグラムは入院、外来別での作成が推奨されるが、入院患者の検出菌においても、入院後早期と入院から一定期間経過後の検出菌では抗菌薬の感受性が異なる可能性が考えられたため、比較検討を行った。

【方法】2018年4月から2019年3月に自施設で実施した細菌検査のうち、当院で検出数の多い *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* を対象とした。入院後3日以内に採取した検体から検出した菌を持込み、4日目以降に採取した検体から検出した菌を院内分離と定義し、抗菌薬の感受性率を比較した。感受性率を調査した抗菌薬は、感染症教育コンソーシアムが作成したアンチバイオグラム作成ガイドラインを基に選定した。

【結果】対象となった検体数は *E. coli* 94/58/152（持ち込み/院内分離/全体）、*K. pneumoniae* 51/39/90、*P. aeruginosa* 42/37/79 であった。持ち込みと院内分離の感受性率の差が 10% 以上であったものは、*E. coli* に対する SBT/ABPC (87.2%/72.4%/81.6%) と *P. aeruginosa* に対する IPM/CS (69.0%/83.9%/75.9%) であり、*E. coli* に対する SBT/ABPC の感受性率は持ち込み群と院内分離群で有意差を認めた ( $P=0.022$ )。

【考察】本研究結果より、持ち込みと院内分離では感受性率が大きく異なる薬剤があることが確認できた。したがって、入院のアンチバイオグラムを入院後早期と一定期間経過後に検出された菌を別にして作成することができれば、経験的治療を行う際に患者の入院日数に応じたアンチバイオグラムを参考にすることが可能になると考えられた。

## 043. セフメタゾール投与中の入院患者における PT-INR の延長発現時期の実態調査

永山 浩司, 三浦 誠

医療法人社団洛和会洛和会音羽病院薬剤部

【目的】当院では CMZ 投与患者において重篤な出血イベントを 3 例経験し、2017 年 1 月より定期的（投与後 2 日以内、以降 5~7 日毎）に PT-INR の測定を開始した。しかし、PT-INR の延長発現時期は明らかではなく、血液凝固障害の重篤化を防止出来ているとは言い難い。今回、CMZ 投与患者における PT-INR の延長発現時期を明らかにするため調査したので報告する。

【方法】調査期間は 2017 年 1 月～2019 年 12 月。CMZ を 14 日間以上継続処方された患者に対し、患者背景（年齢、性別、感染症名、手術または侵襲的処置の有無、経口摂取の可否、下痢症状の有無）、CMZ 投与前 2 日以内の臨

床検査値(Alb, TP, BUN, Scr, T-Bil, AST, ALT, ALP)、ビタミン K 製剤投与の有無および PT-INR を電子カルテより後方視的に調査した。PT-INR については、CTCAE v5.0 で Grade 分類を行った。

【結果】CMZ を 14 日間以上継続処方された患者は 98 名であり、定期的に PT-INR を測定されている患者は 24 名だった。そのうち、PT-INR が Grade 2 以上を示す患者は 9 名 (37.5%)、ビタミン K 製剤を投与された患者は 6 名 (25%) だった。また、PT-INR が Grade 2 以上となったのは CMZ 投与開始から平均 6.1 日だった。また、PT-INR が Grade 3 以上となった患者は 2 名であり、共に経口摂取不可、下痢症状を有し、Alb 値は 1.8 mg/dL だった。

【考察】PT-INR が Grade 2 以上となったのは CMZ 投与開始から平均 6.1 日であり、過去に報告された低プロトロンビン血症判明までの平均 8.1 日と同程度だった。低栄養かつ経口摂取不可、下痢症状を有する患者では、より重篤な血液凝固障害を引き起こす可能性があり、定期的に PT-INR の測定を行うことが必要だと考えられる。今回の調査で約 80% の患者において、定期的に PT-INR が測定されていなかった。今後、CMZ 投与患者において PBPM (Protocol Based Pharmacotherapy Management) として薬剤師が PT-INR を追加することで血液凝固障害の重篤化を防止していく。

## 045. 薬物動態/薬力学シミュレーションに基づく *Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* に対する経口抗菌薬の有効性に関する検討

山田 智之<sup>1,2</sup>, 南 健太<sup>2,3</sup>, 尾田 一貴<sup>4</sup>, 鈴木 薫<sup>1</sup>, 内山 和久<sup>1</sup>, 浮村 聰<sup>2</sup>

<sup>1</sup>大阪医科大学附属病院薬剤部

<sup>2</sup>大阪医科大学附属病院感染対策室

<sup>3</sup>大阪医科大学附属病院中央検査部

<sup>4</sup>熊本大学病院薬剤部

【背景】抗菌薬治療における点滴から経口への早期切り替え（スイッチ療法）は、入院期間の短縮や医療費の削減に有効であることが報告されている。しかし、菌血症の主要な原因である *Escherichia coli* (*E. coli*) や *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 感染症に対するスイッチ療法のエビデンスは乏しい。本研究では、これらの菌に対する経口抗菌薬の有効性を、薬物動態/薬力学 (PK/PD) シミュレーションに基づいて評価した。

【方法】モンテカルロ法 (MCS) を用いた PK/PD シミュレーションにより、セファレキシン (CEX), セファクロル (CCL), セフジトレイン (CDTR), アモキシシリノ/クラブラン酸 (AMPC/CVA), ファロペネム (FRPM), レボフロキサシン (LVFX) の PK/PD 指標達成確率 (PTA) を求めた。PK/PD 指標として、CEX, CCL, CDTR は *fTAM* (遊離形濃度が最小発育阻止濃度 (MIC) を超える時間) >

40%, AMPC/CVA および FRPM は  $f$  TAM > 32.5%, LVFX は血中濃度時間曲線下面積/MIC > 125 とした。投与量は通常用量とした。

【結果】アンチバイオグラムに基づく MCS では、*E. coli* および *K. pneumoniae*において、すべての抗菌薬で PTA < 90% であった。PTA > 90% を示す最大の MIC (mg/L) は、CEX=4, CCL=0.25, CDTR=0.125, AMPC/CVA =2, FRPM=0.03, LVFX=0.5 であり、両菌種の MIC<sub>90</sub>には到達しなかった。一方、*K. pneumoniae* の CEZ 感受性株では、CEX は PTA > 90% を達成し、アンピシリン/スルバクタム (ABPC/SBT) 感受性株でも AMPC/CVA は PTA > 90% を達成した。

【結語】アンチバイオグラムに基づく PTA の結果では、両菌における十分な達成率は示せず、スイッチ療法時には MIC を確認することが望ましいと考えられたが、*K. pneumoniae* 感染症における CEZ や ABPC/SBT の感受性結果は、CEX および AMPC/CVA を使用する際の指標になることが示唆された。

#### 046. AmpC 過剰產生グラム陰性菌に対する最適治療の検討— $\beta$ ラクタム系抗菌薬の PK-PD 解析と臨床疫学的解析から—

浦上 宗治<sup>1</sup>, 岡 祐介<sup>1</sup>, 濱田 洋平<sup>1</sup>, 於保 恵<sup>2</sup>, 青木 洋介<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>佐賀大学医学部附属病院感染制御部

<sup>2</sup>佐賀大学医学部附属病院検査部

<sup>3</sup>佐賀大学医学部国際医療学講座臨床感染症学分野

【はじめに】AmpC 過剰產生グラム陰性菌（以下、AmpC 產生菌）は多くの  $\beta$  ラクタム薬に耐性であり、カルバペネム系による治療が確立している。一方、第4世代セフェム系や  $\beta$  ラクタマーゼ配合ペニシリン系も有効とする報告があり、これらが有効であればカルバペネム系を温存することができる。今回、タグバクタム/ビペラシリン (TAZ/PIPC), セフェピム (CFPM), メロペネム (MEPM) を対象に AmpC 產生菌感染症の PK-PD 解析と臨床疫学的解析を行った。

【検討 1 : PK-PD 解析】方法：体内動態モデルは 1-compartment model とし、Monte Carlo Simulation で PK パラメータを乱数的に発生させた。薬力学モデルは当院で分離された AmpC 產生菌 333 株の MIC 分布を用いた。効果予測指標として  $f$  T > MIC ( $f$  は遊離型, T > MIC は Time above MIC の意) を用い、TAZ/PIPC と MEPM は 50% 以上、CFPM は 70% 以上を達成する累積割合 (cumulative fraction of response : CFR) を算出した。

結果：CFR は MEPM 99.8%, CFPM 88.3%, TAZ/PIPC 33.4% の順に高かった。

考察：PK-PD 解析では MEPM と CFPM は AmpC 產生菌感染症の治療薬となり得る。

【検討 2 : 臨床疫学的解析】CFPM で治療された AmpC

產生菌の菌血症 11 例（男性 7 名：平均年齢 74.6 歳）について臨床的有効率と 28 日生存率を検討した。

結果：菌血症の一次感染臓器は不明（一次菌血症）4 例、肝胆道系感染症 3 例、気道感染症 1 例、尿路感染症 1 例、中枢神経感染症 1 例、腹腔内感染症 1 例であった。CFPM の平均投与期間は 9.2 日であった。臨床的有効率と 28 日生存率は共に 91% (10 例) であった。

考察：AmpC 產生菌の菌血症に対する CFPM の治療は高い有効率と生存率を示し、臨床的に有効と考えられた。

【まとめ】AmpC 產生菌感染症において治療薬のゴールドスタンダードは MEPM をはじめとするカルバペネム系であるが、今回 CFPM も高い有効性が示された。CFPM はカルバペネム sparing の最適治療薬と考えられる。また、PK-PD の観点から TAZ/PIPC は AmpC 產生菌には推奨されてない。

#### 049. 長期入院患者の NHCAP 治療の実態調査

猪俣 照世, 堀内 真理子

医療法人財団聖十字会西日本病院

【背景】NHCAP は誤嚥性肺炎とオーバーラップが考えられ、特に長期入院を要する患者においては耐性菌のリスク及び出現を考慮する必要があるため、治療薬の決定は容易ではない。そこで当院の長期入院を要する NHCAP 患者においてエンピリック治療と肺炎死亡の評価を行った。

【対象・方法】2018 年 4 月～2019 年 3 月に当院障害者病棟に入院中の NHCAP 患者を肺炎診療ガイドライン 2017 に基づき A 群「Escalation 治療群」, B 群「De-escalation 単剤治療群」, C 群「De-escalation 多剤治療群」に分類し、ガイドラインに準じた抗菌薬選択の有無と 30 日死亡との関係について調査した。

【結果】平均年齢は、75.3 歳。A 群 0 例, B 群 64 例, C 群 16 例であった。B 群 64 例の実際の治療内訳は、Escalation 治療 35 例, De-escalation 単剤治療 26 例, De-escalation 多剤治療 0 例、その他の治療が 3 例であった。肺炎による 30 日死亡は、Escalation 治療群と De-escalation 単剤治療群で各 1 名であり、大きな差はなかった。また C 群 16 例の治療内訳は、Escalation 治療 6 例, De-escalation 単剤治療 10 例, De-escalation 多剤治療 0 例であり、肺炎による 30 日死亡は、Escalation 治療群と De-escalation 単剤治療群で各 1 名であり、大きな差はなかった。また、Escalation 治療群で初期抗菌薬をより広域の抗菌薬に切り替えた症例は B 群では 35 例中 7 例, C 群では 6 例中 2 例であった。

【結論】長期入院中の NHCAP 治療において De-escalation 治療が推奨される患者においても Escalation 治療が可能な症例が存在し、肺炎死亡の増加に寄与しない可能性が示唆された。

共同研究者：永田和代

## 055. 肺炎球菌尿中抗原迅速診断陽性市中肺炎患者における抗菌薬治療の実態～標的治療選択の要因の検討～

伊藤 明広, 石田 直, 中西 陽祐, 時岡 史明

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科

【目的】肺炎球菌肺炎診断における肺炎球菌尿中抗原迅速診断検査（尿中抗原）は、感度は50～80%程度であるが、特異度は90%以上と報告されており、陽性であった場合は肺炎球菌肺炎と確定診断可能である。そこで、尿中抗原陽性市中肺炎症例における抗菌薬治療の実態の把握ならびに標的治療を選択した要因について検討を行った。

【対象と方法】2010年10月より2019年11月までに、当院に市中肺炎の診断にて入院した15歳以上の患者で尿中抗原陽性例のみを対象とし、前向きコホートデータを使用し検討した。患者背景、抗菌薬治療、重症度、予後を調査し、初期治療として高用量ペニシリン系抗菌薬投与を標的治療群、それ以外の抗菌薬投与を非標的治療群とした。両群において単变量解析を行い、有意差を認める項目について多变量解析を行った。両側検定で $P < 0.05$ を有意差有りと判定した。

【結果】市中肺炎全患者は1,694名で、肺炎球菌肺炎症例は424名であった。そのうち、尿中抗原陽性患者は286名であった。標的治療群は56例で全例Ampicillinを使用しており、非標的治療群は230例で最多の抗菌薬はSulbac-tam/Ampicillinで96例、次いでCeftriaxoneの83例であった。標的治療を選択した要因について、多变量解析の結果喀痰グラム染色にて肺炎球菌を推定（OR 2.46 (95%CI 1.31~4.60)  $P = 0.005$ ）、誤嚥性肺炎疑い（OR 0.17 (95%CI 0.04~0.74)  $P = 0.02$ ）、CURB-65（OR 0.59 (95%CI 0.42~0.82)  $P = 0.002$ ）が有意差を認めた。喀痰グラム染色にて肺炎球菌が推定された患者は102名であったが、そのうち標的治療を選択した患者は29名であった。

【結論】肺炎球菌尿中抗原は、迅速に結果を得られる有用な検査であるが、その結果により標的治療につながっている症例は少なかった。特に、喀痰グラム染色で肺炎球菌を推定されている患者においても標的治療がされている患者は少なく、今後検査結果の解釈と抗菌薬選択のさらなる啓蒙が必要と考えられた。

## 069. 2019-2020年のインフルエンザ患者におけるバロキサビル投与例の臨床的検討

中浜 力

中浜医院

【経緯】当院ではFlu患者（疑い例含む）の治療後1週間以内の再診状況を調査し、再診患者は2017~18年：オセタミビル投与633例中1.6%，ラニナミビル164例中1.2%，麻黄湯416例中1.7%で、2018~19年：バロキサビル（XOFLUZA）投与444例中では0.2%（成人1例）で

あった。

【目的】2019~20年のFlu患者におけるXOFLUZA投与例の臨床的検討を行った。

【対象】2019~20年に中浜医院を受診し、Flu迅速診断テストにて陽性で、XOFLUZAを投与した5歳以下73例、6歳以上12歳未満105例、12歳以上65歳未満109例、65歳以上8例の計295例を対象とした。診療記録より臨床情報を抽出し、不明部分は患者に電話確認をして、レトロスペクティブに調査した。

【結果】A型208例、B型87例、ワクチン接種歴有りは小児38%、成人21%で、全体では32%であった。咽頭所見から溶連菌抗原検査を実施し陽性であったのは、小児18例中16例、成人11例中10例であった。投与後1週間以内にFlu症状持続もしくは再燃して再診したのは、65歳以上の3例（内2例は糖尿病でワクチン接種歴無）で、肺炎(Flu関連合併症)を発症したが外来治療で治癒している。有害事象の評価では、小児2例で下痢が認められた。

【考察】今回の検討では、1週間以内の再診患者は295例中65歳以上の3例(1.0%)のみで、小児および12歳以上65歳未満の成人では再診患者はいなかった。XOFLUZAは投与後にI38変異株出現に伴う治療効果の低下が危惧されているが、同一条件での比較成績ではないものの、「XOFLUZA投与後のI38変異による耐性発現」の可能性は低いことが示唆された。I38変異株は元々ウイルスの集団の中に1/1,000~10,000の割合で含まれており、XOFLUZA存在下で一時的に優勢となるものの、やがて獲得免疫の成立と同時に体内から消失する。さらにI38変異株出現例での症状遅延もしくは再燃の原因は、I38変異ではなく患者の初期Flu抗体価が低いためと報告されている<sup>1)</sup>。

1) JID : 221, 346-355 (2020).

## 077. 倉敷中央病院における成人細菌性髄膜炎の現状と治療成績

奥田 敏勝<sup>1,2</sup>, 山田 菜月<sup>1,2</sup>, 鳥越 史宙<sup>1,2</sup>,

佐藤 可奈<sup>1,2</sup>, 長永 淳史<sup>1,2</sup>, 高柳 和伸<sup>1</sup>, 石田 直<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院薬剤部

<sup>2</sup>公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院感染制御室

<sup>3</sup>公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科

【目的】成人細菌性髄膜炎は年齢や基礎疾患などから推定される起炎菌をカバーする経験的抗菌薬治療ができるだけ早期に開始する必要がある。成人細菌性髄膜炎と診断された患者の起炎菌、背景、初期治療の成績について検討した。

【方法】倉敷中央病院で成人細菌性髄膜炎と診断された症例を対象とした。調査期間は2015年1月~2019年12

月とした。初期治療効果は悪化に伴う治療薬の変更、死亡のないものを有効とした。経過が悪化せず標的菌判明後に治療薬を変更したものは判定不能とした。

【結果】対象患者は32例（男性15例、女性16例、63.4±18.2歳）であった。初期治療でのステロイド使用は11例（34.3%）、抗菌薬はMEPM 18例、CTRX 14例（併用1例）のいずれかが選択されて、VCMが23例に併用された。この2剤に加えてABPCが6例、CEZ、MNZ、FLCZが各1例ずつ併用された。全ての症例で細菌性髄膜炎の治療量で投与された。初期治療は有効11例、無効9例、判定不能11例であった。髄液培養陽性は10例（32.3%）で *S. pneumoniae* 4例、*K. pneumoniae* 2例、*L. monocytogenes* 2例、*S. aureus* (MSSA)、*S. epidermidis* が1例ずつ検出された。血液培養陽性は14例（45.2%）で *S. aureus* (MSSA) 5例、*S. pneumoniae* 3例、*L. monocytogenes* 3例、*K. pneumoniae* 2例、*S. epidermidis*、*S. pyogenes* が1例ずつ検出された。これらの感受性は *S. aureus* でアンピシリン耐性が2例、*K. pneumoniae* でアンピシリン耐性が2例、*S. pneumoniae* でMEPM耐性が2例、*K. pneumoniae* でMEPM耐性が1例であった。感受性試験をした内にCTRX耐性菌はなかった。転帰時の細菌性髄膜炎による死亡は3例であった。

【結論】初期治療無効例の内3例に *L. monocytogenes* が起炎菌として疑われたが、経験的にアンピシリンが投与されていなかった。治療に直接影響はなかったが、*S. pneumoniae*、*K. pneumoniae* にMEPM耐性菌が検出されている。細菌性髄膜炎の経験的治療において *L. monocytogenes* とMEPM耐性菌に注意が必要である。

## 081. 当院におけるクローン病と潰瘍性大腸炎の菌血症の検出菌について

釜田 充浩<sup>1</sup>、宮崎 元康<sup>1</sup>、萩原 大樹<sup>2</sup>、戸川 温<sup>4</sup>、

中野 貴文<sup>3</sup>、村木 優一<sup>5</sup>

<sup>1</sup>福岡大学筑紫病院薬剤部

<sup>2</sup>福岡大学西新病院薬剤部

<sup>3</sup>福岡大学病院薬剤部

<sup>4</sup>福岡大学病院腫瘍感染症内科

<sup>5</sup>京都薬科大学臨床薬学疫学分野

【目的】炎症性腸疾患（IBD）に分類されるクローン病（CD）と潰瘍性大腸炎（UC）において菌血症患者における原因微生物や患者間の違いについては、いまだ十分に解明されていない。そこで、両疾患での菌血症の原因菌を把握することが、IBD併発している菌血症の初期治療に有用であると考えられた。今回、福岡大学筑紫病院（当院）におけるCDとUC患者の血液分離株および臨床的背景の特徴について比較検討を行った。

【方法】当院にて2015年1月1日から2019年12月31日の5年間において菌血症を発症したCDおよびUC患者を対象とした。血液培養の検出菌および臨床的背景につい

て調査し、CD患者とUC患者の2群間での比較検討を行った。

【結果】調査期間において菌血症を呈した患者はCD 68例、UC 27例であった。年齢中央値 [50 (39.3~61.8) vs 56 (48.0~67.0)]、BMI [19.5 (17.5~21.9) vs 20.22 (16.9~21.9)] に有意差は認めなかった。また、黄色ブドウ球菌を含む16菌種において両群間で検出率に差を認めなかつた。緑膿菌 (3.0% vs 22.7%) および肺炎桿菌 (0% vs 11.1%) ではCD群に比べてUC群で有意に高い検出率であった ( $p < 0.05$ )。更に、治療期間 [7.0 (4.0~10.8) vs 10.0 (6.0~16.0)]において有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。

【考察】活動期CDでは抗菌ペプチドであるディフェンシンが減少し、殺菌作用が減少することが報告されているが、非活動期では殺菌作用に違いも報告されている。一方で、UCでは粘膜バリア機能が組織学的炎症に先行する形で発現することが示唆されており、慢性的なバリア機能の低下が細菌の組織侵入を容易にしていると考えられる。今回グラム陰性桿菌に属する2細菌がUCにおいて有意に血中に発現したことから、慢性的なバリア機能の減少が腸内細菌の血液感染を引き起こした可能性が考えられる。今後CDとUCの菌血症の抗菌薬選択の一助になると考え、ここに報告する。

## 082. 再発リスクに応じたCDI治療薬の検討

草刈 康平<sup>1</sup>、辻 貴之<sup>2</sup>

医療法人協和会協立病院薬剤科

【目的】新規 *Clostridoides difficile* infection（以下CDI）治療薬が発売され、治療薬の選択肢が広がった。既存の薬剤であるバンコマイシン塩酸塩散（以下VCM）、メトロニダゾール錠（以下MNZ）投与時の再発率や、再発のリスクを調べる事で、治療薬の適正使用に繋がると考え調査を実施した。

【方法】2017年1月～2019年12月の3年間に迅速診断キットの結果が、GDH抗原・Toxin A/B共に陽性の患者（再発症例は除く）のうち、VCM 0.5 g 分4（VCM通常量）、VCM 2 g 分4（VCM高用量）、MNZの投与が行われた患者（計64名）を対象とし、再発のリスク（CDI診断後8週以内の抗菌薬投与、制酸剤併用、CKD）の有無、重症度（血清アルブミン2.5未満へ低下、血清クレアチニン値1.5倍以上上昇、白血球数1.5万以上へ増加）による治療薬の選択で、CDI発症後8週間以内の再発率に差があるかを検討した。

【結果】治療薬の内訳はVCM通常量21名、VCM高用量12名、MNZ31名、治療成績は、再発なし41名、再発あり14名、無効3名、CDI診断後8週以内の死亡6名であり、治療薬が有効であった患者の再発率は25.5%であった。また、再発リスクの該当が2項目以上あれば、1項目以下の場合と比較し有意に再発率が高くなつた（ $p=0.036$ ）。重症度による再発率は、重症度の項目に該当あり23%、該

当なし 23% と差がみられなかった。治療薬の比較では、MNZ の再発率が 42% と VCM の 11% と比較し、有意に再発が多くなり ( $p = 0.011$ )、MNZ では再発リスクが 1 項目以下の場合は 21% であったが、2 項目以上では 62% と高率となった。VCM の投与量別再発率は、通常量投与が 11%，高用量投与 10% と差が見られなかった。

【考察】再発リスクを踏まえて薬剤の選択を行う事が重要であり、当院の現状を考えると、初発症例においては VCM 通常量投与が第一選択となるが、再発のリスクが少ない症例においては、MNZ の投与が許容されるのではないか。

### 083. *Clostridioides difficile* 感染症診療における検査体制の評価と NAAT 導入に向けた検討

中山 麻美<sup>1</sup>，森永 芳智<sup>2</sup>，賀来 敬仁<sup>3</sup>，森兼 啓太<sup>1</sup>，柳原 克紀<sup>3</sup>

<sup>1</sup>山形大学医学部附属病院検査部

<sup>2</sup>富山大学学術研究部医学系微生物学講座

<sup>3</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

【目的】*Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) 診療において、Nucleic acid amplification test (NAAT) を使用した検査フローの導入が期待されている。日常の検査体制で、トキシン陽性 *C. difficile* がどこまで検出できているか検証した。

【対象および方法】2018 年 9 月から 2020 年 5 月の間に、抗菌薬関連下痢症が疑われて当院検査部に提出された糞便検体のうち、イムノクロマト法 (GE テストイムノクロマト-CD GDH/TOX 「ニッスイ」) によるトキシン検査 (直接法) で *C. difficile* の存在を示す GDH が陽性となった 52 検体を対象とした。分離された *C. difficile* 菌株から遺伝子を抽出し、PCR 法で *tcdA*(toxin A), *tcdB*(toxin B), *cdtA*・*cdtB* (Binary toxin) の有無を調べた。また、診療録を利用して患者背景、抗菌薬投与状況を後方視的に検証した。

【結果】トキシン陽性は 29 株、全て A<sup>+</sup>B<sup>+</sup>、そのうち 2 株は CDT<sup>+</sup> であった。一方、トキシン陰性と判定された 23 株のうち、22 株は毒素遺伝子の保有は認められなかつたが、1 株のみ A<sup>+</sup>B<sup>+</sup> で不一致となった。陽性の内訳は直接法が 9 例、toxigenic culture (TC 法) が 20 例。直接法の陽性者では抗菌薬治療が全例で行われていた。一方、TC 法での陽性者は治療群が 12 例、非治療群は 8 例で全例軽快していた。抗菌薬治療は 1 例を除き、トキシン陽性と判定されたタイミングで開始されていた。

【考察】TC 法を実施することにより、CDI を効率よく診断することができ、適正な抗菌薬治療や感染対策に繋がった。しかし、TC 法は結果判明までに時間を要するため、NAAT 導入により、治療の判断が早まる可能性があると考えられた。一方、トキシン陽性でも未治療で軽快している症例もあるため、NAAT 活用の際の結果解釈は、臨床経過を考慮して総合的に判断する必要がある。

### 084. 市中病院における AmpC 型 β ラクタマーゼ過剰産生菌による菌血症の現状

山本 圭城<sup>1,2</sup>，安井 友佳子<sup>1,2</sup>，飯田 大貴<sup>1,2</sup>，

石坂 敏彦<sup>3</sup>，小川 吉彦<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>堺市立総合医療センター薬剤科

<sup>2</sup>堺市立総合医療センター AST

<sup>3</sup>堺市立総合医療センター薬剤・技術局

<sup>4</sup>堺市立総合医療センター感染症内科

【背景・目的】AmpC 型 β ラクタマーゼ過剰産生菌は、第 2 世代セフェムのセフメタゾール (以下 CMZ) や第 3 世代セフェム系にまで耐性を示し、抗菌薬の選択や治療に難渋する事が多い。今回染色体性に AmpC を有する *Enterobacter* 属、*Serratia* 属、*Citrobacter* 属の菌血症治療に関する現状を把握する目的で調査を行った。

【方法】2019 年 4 月～2020 年 3 月の期間に、血液培養から上記 3 属種が検出された 31 例を対象とし、薬剤感受性、初期選択抗菌薬、菌名・感受性判明後の選択抗菌薬、治療経過等について診療録より後方視的に調査した。

【結果】検出された主な菌種は、*Enterobacter cloacae* が 16 例、*Enterobacter aerogenes* が 8 例、*Citrobacter braakii* が 3 例であった。薬剤感受性は CMZ が 16.1%， CTRX (セフトリニアキソン) が 61.0%， CFPM (セフェピム) が 96.8%， TAZ/PIPC (タゾバクタム/ピペラシリン) が 87.1% で感性 (S) だった。主な初期選択薬は TAZ/PIPC が 9 例、MEPM が 5 例、 CMZ が 4 例、 CFPM が 3 例であった。菌名・感受性判明後の主な選択抗菌薬は CFPM が 11 例、 LVFX が 5 例、 MEPM が 4 例であった。菌名・感受性判明後の薬剤変更は 23 例 (74.2%) であった。感受性的に不適切な使用は 3 例 (9.7%) であったが、治療経過は概ね良好で、これら 3 属種の感染症による死亡はなかった。

【考察】当院 AST では、AmpC 型 β ラクタマーゼ過剰産生菌による感染症治療について積極的な支援を行っている。今回の調査期間においては、菌名・感受性判明後に多くの例で感性率が良好な CFPM が使用されており、概ね適正な治療が行われていた。今後も抗菌薬適正使用の推進に努めるとともに、感受性の変化などの動向に留意していく。

### 085. 当院における ESBL 产生菌の検討

工藤 涼平<sup>1</sup>，山末 まり<sup>1</sup>，吉川 裕喜<sup>1</sup>，瀧木 真一<sup>1</sup>，

梅木 健二<sup>1</sup>，小宮 幸作<sup>1</sup>，平松 和史<sup>1</sup>，門田 淳一<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>大分大学医学部呼吸器感染症内科学講座

<sup>2</sup>長崎みなとメディカルセンター

近年、世界的にグラム陰性桿菌を中心に薬剤耐性化の拡大が問題となっており、本邦でも 2016 年に薬剤耐性に対するアクションプランが制定された。グラム陰性菌の薬剤耐性化には、菌種を超えて伝達可能なプラスミド遺伝子が関連することが拡大に寄与していると考えられている。多くの抗菌薬に耐性を示す、基質特異性拡張型ベータラクタ

マーゼ (Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase, ESBL) 產生菌はその代表的な菌種である。ESBL 產生菌の治療にはカルバペネム系が推奨されるが、CMZ, TAZ/PIPC, ニューキノロン系は感受性があれば考慮されており一定の見解が得られていない。薬剤耐性の拡大対策においては、耐性菌の動向を全国レベルで調査することに加え、施設毎にも検証することが重要である。我々は、2010 年から 2019 年までの 10 年間において、大分大学医学部附属病院における ESBL 產生菌の情報を後方視的に収集した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* の 3 つの菌種に分けて検討を行った。ESBL 產生菌は *E. coli* では 2010 年は 49/449 株 (11%), 2013 年は 77/439 株 (18%), 2016 年は 161/550 株 (29%), 2019 年は 137/605 株 (23%) であった。*K. pneumoniae* では 2010 年は 48/219 株 (22%), 2013 年は 14/198 株 (7%), 2016 年は 4/190 株 (2%), 2019 年は 10/257 株 (4%) であった。*K. oxytoca* では 2010 年は 0/62 株 (0%), 2013 年は 0/45 株 (0%), 2016 年は 0/57 株 (0%), 2019 年は 0/94 株 (0%) であった。*E. coli* では、ESBL 產生菌の増加傾向が見られた。当院における ESBL 產生菌に対する使用抗菌薬とその効果に関する考察も含め報告する。

会員外共同研究協力者：後藤 昭彦, 竹野 祐紀子, 水上 紘理

## 086. 市中病院におけるプラスミド性 AmpC 型 $\beta$ ラクタマーゼ過剰產生菌感染症治療の現状

飯田 大貴<sup>1,4</sup>, 安井 友佳子<sup>1,4</sup>, 山本 圭城<sup>1,4</sup>,  
石坂 敏彦<sup>2,4</sup>, 小川 吉彦<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>堺市立総合医療センター薬剤科

<sup>2</sup>堺市立総合医療センター薬剤・技術局

<sup>3</sup>堺市立総合医療センター感染症内科

<sup>4</sup>堺市立総合医療センター AST

【背景・目的】AmpC 型  $\beta$  ラクタマーゼ過剰產生菌は、第 2 世代セフエムのセフメタゾール（以下 CMZ）や第 3 世代セフエム系にまで耐性を示し、抗菌薬の選択や治療に難渋する事が多い。プラスミド性に AmpC を有する細菌（以下 P-ampC）の獲得耐性は菌種を越えて伝播し薬剤耐性菌の蔓延が懸念される。当院では 2019 年 9 月から P-ampC を培養結果時に報告することにした。今回 P-ampC の感染症治療に関する現状を把握する目的で調査を行った。

【方法】2019 年 9 月～2020 年 5 月の期間に、血液培養から P-ampC が検出された患者 11 名、11 例を対象とし、薬剤感受性、初期選択抗菌薬、菌名・感受性判明後の選択抗菌薬、治療経過等について診療録より後方視的に調査した。

【結果】検出された主な菌種は、*Escherichia coli* が 10 例、*Proteus vulgaris* が 1 例であった。薬剤感受性は CMZ が 72.7%, CTRX (セフトリニアキソン) が 18.2%, CFPM (セフェピム) 90.9%, MEPM (メロペネム) が 100%, TAZ/PIPC (タゾバクタム/ピペラシリン) が 100%, LVFX (レボフロキサシン) が 81.8% で感性 (S) であった。主な初

期選択薬は CMZ が 4 例、LVFX が 1 例、MEPM が 1 例、ABPC/SBT が 2 例、AMPC/CVA が 1 例、無治療が 2 例であった。菌名・感受性判明後の主な選択抗菌薬は TAZ/PIPC が 2 例、CFPM が 1 例、変更無しが 6 例であった。治療経過はおおむね良好で、これら 2 属種の感染症による死亡はなかった。

【考察】今回の調査期間において、菌名・感受性判明後に感受性の良好な TAZ/PIPC, CFPM へ変更されている症例は AST 介入した 9 例中 3 例であった。症例数としては少なく未だ広く認知されていない状況であるが、今後は AST より注意喚起し耐性菌の蔓延を防ぐよう努める。

## 087. セフトロザン/タゾバクタムの耐性グラム陰性桿菌への治療効果

中嶋 一彦, 竹末 芳生, 植田 貴史, 一木 薫,  
石川 かおり, 山田 久美子, 土田 敏恵  
兵庫医科大学感染制御部

【背景と目的】セフトロザン/タゾバクタム (C/T) は ESBL 產生菌 (ESBLs) や薬剤耐性 *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) などに対する治療薬として使用が可能である。耐性グラム陰性桿菌に対する治療の方針と治療成績、予後について示す。

【方法】2019 年 6 月～2020 年 5 月の ESBLs や 2 クラス以上耐性 *P. aeruginosa*, カルバペネム耐性腸内細菌科細菌が原因である感染症を対象とした。メタロ  $\beta$  ラクタマーゼ產生菌は除外した。誤嚥性肺炎や腹腔内感染など嫌気性菌が考慮される感染症にはメトロニダゾールまたはクリンダマイシンを併用した。

【結果】C/T は 18 名 (男性 15 名, 69.9 歳  $\pm$  15.2 歳), 27 エピソードに対して使用された。対象疾患は腹腔内感染 12 例 (44.4%), 肺炎 8 例 (29.6%), 皮膚軟部組織感染 4 例 (14.8%), 尿路感染 2 例 (7.4%) などであった。検出菌種は 29 株あり *P. aeruginosa* 18 株 (62.1%), ESBL 產生菌 11 株 (*Escherichia coli* : 4, *K. pneumoniae* : 2, *Enterobacter* 属 : 4) (37.9%) などであった (1 名は複数菌種を検出)。9 例 (33.3%) は初期選択薬として用いられた。代替治療薬として用いられたうち 10 例 (55.6%) は他剤が無効なため用いられ、7 例 (38.9%) では初期選択薬の長期使用の代替薬として用いられた。投与日数の中央値は 9 日間 (四分位 6.5～11.5 日) であった。全有効率は 20/27 例 (74.1%), *P. aeruginosa* に対しては 13/18 例 (72.2%), ESBLs では 7/9 例 (77.8%) であった。腹腔内感染では 9/12 例 (75.0%), 肺炎 6/8 例 (75.0%), 皮膚軟部組織感染 3/4 例 (75.0%) であった。他剤が無効であった症例による C/T の有効率は 7/10 (70.0%) であった。C/T を原因とする副作用はみられなかった。30 日以内の死亡は 6/27 例 (22.2%) であった。

【結論】C/T は耐性グラム陰性菌感染症の治療薬としても有用であった。

## 094. 黄色ブドウ球菌菌血症における GeneXpert の有効性

山田 康一<sup>1,2,3</sup>, 井本 和紀<sup>1,2,3</sup>, 桑原 学<sup>1,2,3</sup>,

山入 和志<sup>1,2,3</sup>, 柴多 渉<sup>1,2,3</sup>, 大島 一浩<sup>1,2,3</sup>,

櫻井 紀宏<sup>2</sup>, 金子 幸弘<sup>4</sup>, 掛屋 弘<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学講座

<sup>2</sup>大阪市立大学医学部附属病院感染制御部

<sup>3</sup>大阪市立大学医学部附属病院感染症内科

<sup>4</sup>大阪市立大学大学院医学研究科細菌学講座

【目的】GeneXpert は専用のカートリッジ内で核酸の抽出から解析までの全ての工程を完了し、迅速に標的とする遺伝子を検出することが可能な機器である。専用試薬を用いることにより血液培養陽性液中の MRSA の特定も可能であり、AMR 対策の一つのツールとなるが、Antimicrobial stewardship (AS) における GeneXpert の有効性に関する報告は少ない。今回、我々は黄色ブドウ球菌菌血症に対する AS 活動における GeneXpert の有効性について報告する。

【方法】従来、血液培養陽性時の鏡検にてブドウ球菌を認めた場合、その鏡検結果が微生物検査室から AS 医師に報告されていたが、2019 年 12 月からはブドウ球菌陽性時に Xpert MRSA/SA BC 「セフィエド」を用いて *mecA* 遺伝子の有無および黄色ブドウ球菌か否かを調べ、その結果を AS 医師に報告するという運用とした。GeneXpert 開始前（2019 年 7 月～2019 年 11 月）と開始後（2019 年 12 月～2020 年 4 月）に分けてプロセス指標（抗 MRSA 薬非使用例、不適切治療例）とアウトカム指標（28 日後予後）を比較検討した。

【成績】血培陽性例は開始前が 24 例（MSSA：20 例、MRSA：4 例）、開始後が 17 例（MSSA：11 例、MRSA：6 例）であった。培養に対する GeneXpert の検査成績は感度、特異度ともに 100% であった。MSSA のうち血培陽性時に抗 MRSA 薬非使用例は開始前群で 6 例（30%）、開始後群で 5 例（45.5%）であった（P=0.64）。不適切治療例は開始前が 3 例（12.5%）みられたが、開始後はみられなかった（P=0.37）。28 日後死亡率は開始前が 20.8%（5/24 例）、開始後が 5.9%（1/17 例）と予後は改善傾向であった（P=0.38）。

【結論】GeneXpert は黄色ブドウ球菌菌血症における AS 活動に有効である可能性が示唆された。当日はさらに症例を蓄積して発表する予定である。

会員外共同研究協力者：中家 清隆、仁木 誠

## 095. 薬剤師主導による抗菌薬適正使用支援チームの有用性

加藤 智之<sup>1,2</sup>, 松木 美幸<sup>1</sup>, 田中 一平<sup>1</sup>, 濑山 友香<sup>1</sup>,

閑川 励子<sup>1</sup>, 鈴木 詩織<sup>1</sup>

<sup>1</sup>武蔵野赤十字病院薬剤部

<sup>2</sup>武蔵野赤十字病院感染管理室

【背景】武蔵野赤十字病院では、2018 年度より常勤の感染症専門医が不在となったが、抗菌化学療法認定薬剤師を中心に Antimicrobial Stewardship Team (AST) を発足し、抗菌薬ラウンドを開始した。

【目的】2018 年度から 19 年度における抗菌薬ラウンドの過程と抗菌薬使用量等の推移を評価した。以前よりタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) の使用量が多かったことから、同薬の長期使用例等に積極介入を行った。抗真菌薬に関連して、AST 介入前後でカンジダ血症に対する治療転帰を調査し、介入の有用性を検討した。

【方法】抗菌薬ラウンドは週 3 回行い、対象薬は TAZ/PIPC、カルバペネム系薬、キノロン系薬、セフェピム、抗 MRSA 薬、アミノグリコシド系薬、抗真菌薬とした。対象薬の使用患者全例について、AST 薬剤師が電子カルテより情報収集し、症例サマリを作成した。そのサマリを基に、抗菌薬ラウンドを実施し、介入事項は主に AST 薬剤師がカルテへ記載した。使用量の評価には antimicrobial use density (AUD), days of therapy (DOT) を用いた（1,000 bed-days）。

【成績】各介入件数は有意に増加したが、応需率に変化は見られなかった。TAZ/PIPC の AUD（中央値 22.6 → 18.5）、DOT（中央値 29.9 → 23.9）はそれぞれ有意な減少を認めた。セフェピム、およびアミカシンの AUD、DOT に有意な増加がみられたが、対象薬全体の AUD、DOT はともに減少傾向であった。抗真菌薬の AUD、DOT は増加したが、AST 介入後にカンジダ血症に対する生存率の悪化は認めなかった（p = 0.934）。

【結論】常勤の感染症専門医が不在の中にあっても、AST により抗菌薬適正使用の推進が可能であると考えられた。また、薬剤師を中心とした介入は感染症治療の支援に有用であると考えられた。

## 096. 三田市民病院における AST (Antimicrobial Stewardship Team) 活動に関する分析

岡本 和久<sup>1</sup>, 福井 淳宏<sup>2</sup>, 荒川 創一<sup>3</sup>

<sup>1</sup>三田市民病院薬剤科

<sup>2</sup>三田市民病院看護部

<sup>3</sup>三田市民病院診療部

【目的】2018 年 4 月～2020 年 3 月における三田市民病院での AST 活動について報告する。

【方法】2018 年 4 月～2020 年 3 月における三田市民病院での AST 活動について、活動記録、電子カルテを用いて後方視的に調査した。週 1 回の AST ミーティングで議論された症例を使用抗菌薬毎に A) 注射用カルバペネム系抗菌薬、B) 注射用抗 MRSA 薬、C) 注射用キノロン系薬、D) その他抗菌薬または抗菌薬未使用症例に分類した。また AST が行った提案内容を、抗菌薬について a) 開始、b) 用法用量の変更、c) 変更、d) 終了、e) TDM に、抗菌薬以外の提案について f) 細菌検体、g) 画像検査、h) 他

検査に分類し、提案の受諾率を評価した。

【結果】院内全体での抗菌薬使用症例数は、2018年度がA) 144症例、B) 59症例、C) 30症例で、2019年度はA) 176症例、B) 65症例、C) 35症例で、特にカルバペネム系抗菌薬の使用症例数が増加していた。週1回のASTミーティングでは、2018年度はA) 130回、B) 66回、C) 13回、D) 8回、2019年度はA) 147回、B) 53回、C) 23回、D) 32回議論がなされた。そのうち提案を行ったのは、2018年度は44回(20%)、2019年度は55回(22%)であり、受諾率はそれぞれ33/44(75%)、39/55(72%)と年度による有意差はなかった。次にこれらを提案内容毎[a]～[h]に分類し同様の比較を行ったが、いずれの項目においても受諾率に年度による有意な変化はみられなかった。

【考察】抗菌薬使用症例数の増加に伴い週1回のASTミーティングで議論される件数、及びASTからの提案件数も増加している。ASTによる提案の受諾率は、全体及びいずれの項目においても年度による有意な変化はなかったことから、ASTによる抗菌薬適正使用支援活動に安定的な成果があると推測された。しかし抗菌薬使用症例数よりもASTでの症例検討回数が少なく、ASTによる週1回のミーティングのみでは抗菌薬使用の監視体制に限界があり、さらに対策を講じていく必要があると考える。

## 098. 周術期抗菌薬の適正使用に対する介入と提案受諾率に対するガイドラインの影響

馬場 安里<sup>1,2</sup>, 中川 博雄<sup>1,2</sup>, 今村 政信<sup>1,2</sup>,  
赤松 隼人<sup>1,2</sup>, 福重 友理<sup>1,2</sup>, 田代 将人<sup>2</sup>,  
田中 健之<sup>2</sup>, 児玉 幸修<sup>1</sup>, 泉川 公一<sup>2</sup>, 佐々木 均<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院薬剤部

<sup>2</sup>長崎大学病院感染制御教育センター

【目的】クリニカルパス（以下、パス）に含まれる周術期抗菌薬は、パスを適用する患者すべてに使用されるため、耐性菌出現に大きく影響する。長崎大学病院では、周術期抗菌薬が含まれるパスについて、2012年6月より感染症専門医と連携した体制を構築し、すべてのパスを対象に介入を行ってきた。2016年には「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」が発行され、本ガイドラインに準じた使用を推奨している。今回、受諾率に対するガイドラインの影響を明らかにする目的で調査を行った。

【方法】2016年度から2018年度に各診療科で作成・改訂され、パス委員会で承認作業を行ったパスのうち周術期抗菌薬を含むパスを対象に、ガイドラインの推奨抗菌薬の記載の有無、変更提案内容と受諾率を調査した。

【結果】抗菌薬を含むパスは87個あった。そのうち54個(62%)に62件の変更を提案し、33件(53%)の受け入れがあった。最も多く提案されていたのは投与期間の短縮で32件(52%)、変更受諾率が最も高かったのは適切な抗菌薬への変更(62%)であった。ガイドライン有のパスでの受諾率は59%で、ガイドライン無は31%であった。

【考察】ガイドライン有の場合の受諾率はガイドライン無よりも高く、ガイドラインの存在は提案受諾率の改善に効果があると考えられる。ガイドライン有でも受諾率が59%にとどまった理由として、パス名称のみで推奨抗菌薬を提案している状況があげられる。今後は詳細な術式の確認を行うことにより、受諾率の改善を目指す必要がある。

## 103. レジオネラ肺炎診断スコアモデルの前向き評価

宮下 修行, 矢村 明久, 福田 直樹, 尾形 誠

関西医科大学内科学第一講座呼吸器感染症・アレルギー科

【目的】レジオネラは重症化する肺炎として、肺炎球菌とともに重要な病原微生物として認識されている。しかし、レジオネラを診断する尿中抗原検査法は、*L. pneumophila* serogroup 1しか検出できない。このため、日本化学療法学会では臨床的に診断するスコアモデルを作成し、その有用性を前向きに検討した。

【対象と方法】2017年9月～2020年6月の間、12例のレジオネラ肺炎症例を入院治療し、抗菌薬投与前の臨床像で評価を行った。12例中8例は尿中抗原が陽性であった。レジオネラ・スコアモデルは男性、咳嗽なし、呼吸困難感、CRP値18 mg/dL以上、LDH値260 U/L以上、Na値134 mmol/L未満の6項目を使用した。

【結果と結論】Development cohort時のスコア中央値はレジオネラ肺炎で4点、肺炎球菌性肺炎で2点、マイコプラズマ肺炎で1点と有意にレジオネラ肺炎で高値であった。今回経験した12症例は、スコアが3点から6点に分布しdevelopment cohort時のデータと類似していた。今後、さらに症例を蓄積して検討していく予定である。

## 120. ケアミックス病院より検出されたMRSAの分子疫学解析と臨床的特徴

加勢田 富士子<sup>1,2</sup>, 森永 芳智<sup>3</sup>, 太田 賢治<sup>2</sup>,  
賀来 敬仁<sup>2</sup>, 小佐井 康介<sup>2</sup>, 林 純<sup>1</sup>, 柳原 克紀<sup>2</sup>

<sup>1</sup>原土井病院

<sup>2</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野

<sup>3</sup>富山大学学術研究部医学系微生物学講座

【目的】MRSAは院内感染の原因となる耐性菌であり、これまで分子疫学解析が行われてきたが、高齢者病院での実態は明らかではない。我々は介護老人福祉施設からの入院が多いケアミックス病院で検出されるMRSAの分子疫学解析を行い、*sea*+CC1 SCCmec IV型MRSAが主流であることを報告した。今回MRSAの分子疫学解析結果による臨床的特徴を明らかにする。

【方法】対象は2018年7月から2019年4月までに原土井病院より検出されたMRSA 145株。MRSAのSCCmec型、*tst*, *sea*, *seb*, *sec*, *pvl*をPCR法により測定し、結果に応じてグループ分けを行い、その中より複数株抽出して

MLSTを行った。患者臨床情報は後方視的に診療録より収集した。

【結果】MRSA 145 株のうち、*sea*+CC1 SCCmec IV が 86 株(59.3%)と最も多く、次いで ST8 SCCmec I 25 株(17.3%)、*seb*+ST764 SCCmec II 9 株(6.2%)だった。原因菌と考えられ何らかの有効な抗菌薬を投与されたものは 17/145(11.7%)であり、内訳は ST8 SCCmec I 5 株(29.4%)、*sea*+CC1 SCCmec IV 3 株(17.6%)、*seb*+ST764 SCCmec II 2 株(11.8%)だった。*sea*+CC1 SCCmec IV MRSA は ST8 SCCmec I と比較し有意に慢性期病棟で多く検出された(58.1% vs 32.0%,  $p=0.025$ )。一方で *sea*+CC1 SCCmec IV MRSA は ST8 SCCmec I と比較し、有意に治療対象とされていなかった(3.5% vs 20.0%,  $p=0.014$ )。

【結論】ケアミックス病院における MRSA は *sea*+CC1 SCCmec IV 型が主流で、定着しやすいが原因菌とはなりにくい特徴が推測された。

## 124. ICU 病棟における肥満症例へのバンコマイシン初回投与設計時に用いる適正体重の検討

小林 義政、佐々 弥栄子

名古屋第二赤十字病院薬剤部

【背景・目的】バンコマイシン（VCM）は主に腎機能排泄型の薬剤であり、安全性、有効性の面から TDM 対象薬に指定されている。臨床の現場では多くの場合、Cockcroft-Gault 式から腎機能を推定しているが、肥満症例では、実測体重で計算すると実際の腎機能よりクレアチニクリアランス（CLcr）は高値となるため、本学会の抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 では、過体重・肥満症例における体重評価として補正体重( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ )、除脂肪体重( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )が推奨されている。これらを用いて用量を設定したところ、予測血中濃度よりも実測値が低値であることが散見されたため、VCM 初回投与設計時に用いる適正体重について検討を行った。

【方法】2019 年 3 月から 2020 年 4 月に当院 ICU 病棟で VCM を使用した  $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$  の患者を抽出した。初回トラフ値を TDM ソフト (SHIONOGI-VCM-TDM Ver.2009) に入力し、血中濃度から補正した CLcr (以下、補正 CLcr) を算出した。この値と、実測体重、補正体重、除脂肪体重を用いて算出した各 CLcr との比較を行った。

【結果】抽出患者 26 例のうち、除脂肪体重の適応となる患者 4 例について算出された補正 CLcr は、除脂肪体重を用いた CLcr と比較して高値の傾向であった。抽出患者 26 例のうち、透析患者、CHDF 施行患者を除いた 16 例について算出された補正 CLcr は、実測体重または補正体重を用いた CLcr に近似する傾向であった。

【考察】過体重・肥満症例における体重評価として補正体重、除脂肪体重が推奨されているが、今回の抽出症例では、肥満症例への VCM 初回投与時に用いる体重には、実

測体重または補正体重が適していると考えられた。また、除脂肪体重を用いて補正すると CLcr が低値となるため、過小投与が生じ、予測血中濃度よりも実測値が低くなる可能性が考えられた。今回の検討では肥満患者の症例数が少なく、今後も継続的な調査が必要と考えられた。

## 125. 膜型人工肺（ECMO）施行患者へのバンコマイシン初期投与設計の妥当性に関する評価

白井 祐也

独立行政法人京都医療センター薬剤部

【背景】膜型人工肺（ECMO）施行患者では通常の体内動態と異なりバンコマイシン（VCM）の分布容積が上昇する。そのため、TDM ガイドラインに沿って初期投与設計することは困難であり負荷投与を推奨するエビデンスなどはない。しかし、早期に血中濃度を有効域に達する事が治療を成功するために重要である。今回、ECMO 施行患者に対する VCM を負荷投与した症例への初期投与設計の妥当性に関して評価したので報告する。

【方法】2018 年 4 月から 2019 年 3 月の期間に ECMO 施行中に VCM を投与した症例について抽出し、初期投与量、CRE 値の変動、初期投与設計時との投与量の変更点、シミュレーションソフトとの解離について調査した。

【結果】対象症例は 3 例であり、初回負荷投与量は平均 27 mg/kg、VCM 投与前平均 CRE 値は 2.59 (mg/dL) であった。また、3 例のうち 2 症例では投与後 CRE が増悪したため、減量し治療を継続した。また、シミュレーションソフトとの大きな解離が見られた。

【考察】少数の症例ではあるが、負荷投与後に CRE 増悪がみられた。また、ECMO 施行中では腎機能障害の発現は少なくない。そのため、シミュレーションソフトに頼るのではなく、患者の状態に応じて血中濃度を測定し投与量を提案していくことが重要である。病棟薬剤師が初期投与設計を行った後、患者の状態に応じて継続した薬学的介入を行うことで適切な治療を可能にすると考える。今後、さらに症例数を集積し初期投与量の検討をすることで、当院における ECMO 施行時の VCM の初期投与量の標準化を図っていきたい。

## 128. 清潔間欠導尿を要する患児の 5 年間の尿培養検査の検討

上原 央久<sup>1</sup>、桧山 佳樹<sup>2</sup>、高橋 聰<sup>3</sup>、舛森 直哉<sup>4</sup>

<sup>1</sup>北海道立子ども総合医療・療育センター小児泌尿器科

<sup>2</sup>函館五稜郭病院泌尿器科

<sup>3</sup>札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

<sup>4</sup>札幌医科大学医学部泌尿器科学講座

【目的】清潔間欠導尿を実施している二分脊椎症の患児では有熱性尿路感染症がしばしば報告されている。いっぽうで、外来通院時の尿培養検査結果に関する報告は少ない。

外来通院時の尿培養検査結果や有熱性尿路感染症の発症頻度および原因菌について報告する。

【対象と方法】2015年1月から2020年5月までに当科に通院した二分脊椎および低位脊髄円錐を有する患児165例のうち導尿を施行している62例中、20歳以上の症例8例を除いた54例を対象とした。尿培養検査結果および観察期間における有熱性尿路感染症の発症頻度、原因菌を後方視的に検討した。

【結果】男女比は、25：29。年齢の中央値は8.5歳（0～18歳）であった。尿培養検査は837検体提出されており408件で陰性であった。尿培養検査陽性429件中 *E. coli* を58.7%（252/429）に認めた。うちESBL産生 *E. coli* を16.2%（41/252）に認めた。*E. coli* について腸球菌を11%（47/429）に認めた。観察期間中に有熱性尿路感染症は11.1%（6/54例）、計9件認められた。起炎菌は *E. coli* が6件で、うち4件はESBL産生 *E. coli*、他は腸球菌が2件、CNSを1件に認めた。全例が抗菌化学療法で軽快した。

【結語】清潔間欠導尿施行中の患児の尿培養検査では *E. coli* が最も多く認められ、そのうちESBL産生 *E. coli* が16.2%に認められた。有熱性尿路感染症の起炎菌としてもESBL産生菌を認め、ESBL産生菌に留意する必要がある。

### 136. 鼻が臭い片側性副鼻腔炎（歯性副鼻腔炎）の検出菌と薬剤感受性

杉田 麟也<sup>1</sup>, 杉田 玄<sup>2</sup>, 朝倉 清<sup>3</sup>, 長谷部 智之<sup>4</sup>,

柳沢 英二<sup>5</sup>

<sup>1</sup> 杉田耳鼻咽喉科

<sup>2</sup> 県立和歌山医科大学耳鼻咽喉科

<sup>3</sup> 医療法人社団清伸会高尾厚生病院

<sup>4</sup> 岩手医科大学歯学部

<sup>5</sup> (株)マイクロスカイラボ

鼻が臭い（魚、肉が腐ったような臭い）と訴える患者が多い。多くは片側性副鼻腔炎で膿性鼻汁後鼻漏が存在する。石上式吸引装置を使用して鼻汁を滅菌試験管に採取、直ちに嫌気ポーター（栄研化学）に注入、4°C以下に保存し当日検査センターに提出。また、当院外来で直ちにグラム染色検査を実施、貪食の有無、紡錘状菌の存在を確認した。検査センターでの培養は通常の業務の範囲で実施した。さらに、副鼻腔病変を観察する目的で当院外来にて3D Accuitomo CT検査を実施した。CTによる歯科病変の詳細な検討は3人の歯科医師が行った。一人は先進歯科画像研究会歯科用CT認定医である。細菌培養結果：43例中37例（86%）から嫌気性菌を検出した。3例は嫌気培養依頼を忘れたため好気性菌のみ検出。分離株は全62株で好気性菌3株、微好気性連鎖球菌9株、偏性嫌気性菌50株（81%）、複数菌14例であった。嫌気性菌は *Fusobacterium nucleatum* など *Fusobacterium* 属が最多（46%）、ついで *Prevotella*（旧 *Bacteroides*）30%でこの2菌種でグラム陰性桿菌が76%を占めた。過去の慢性副鼻腔炎、歯性上頸

洞炎の報告では *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* などグラム陽性球菌が中心であった。今回の成績は過去の報告と著しい違いがみられた。後日の3D CTの解析では根尖性歯周炎、抜歯後閉鎖不全、インプラント埋入などが歯性上頸洞炎の大きな原因と考えられた。主要3菌種の薬剤感受性はCVA/AMPCが優れていた。実際鼻が臭いと訴える患者に初診時からCVA/AMPC+AMPCを投与すると臭いと、膿性鼻汁が14例中14例で消失した。以上の成績から鼻が臭うのは嫌気性菌が産生するガスが原因と考えた。歯疾患の根本的治療は、東京医科歯科大千葉センター口腔外科、東京歯科大市川総合病院口腔外科、東京医科歯科大口腔外科に依頼した。ご協力に感謝いたします。

### 138. 咽頭炎の症状改善後に診断された *Fusobacterium* による多発肝膿瘍の一例

松坂 俊, 中里 未央

福岡青洲会病院救急総合診療部

【緒言】細菌性急性咽頭炎に対して厚生労働省からの抗微生物薬適正使用の手引きではA群溶連菌に対してのみ抗菌薬投与を推奨と記載されているが、*Fusobacterium*も原因菌になり得る。*Fusobacterium*は咽頭炎からLemierre症候群を起こすことで知られているが、今回咽頭痛改善後に発熱が持続し、多発肝膿瘍を発症した症例を経験したので報告する。

【症例】27歳男性

【主訴】発熱、心窩部痛

【現病歴】来院2週間前より37度台の微熱と咽頭痛が出現、1週間前より39度台の発熱、悪寒戦慄、嘔吐が出現し始め、近医で対症療法を受けた。4日前に発熱が持続し近医耳鼻咽喉科を受診し、細菌性咽頭炎の診断でガレノキサシンが処方され、咽頭痛は改善したが解熱なく、3日前より心窩部も出現し、造影CTで肝膿瘍を疑う囊胞性病変を認めたため、精査加療目的のため当院へ紹介受診となつた。

【既往歴】特になし

【来院後経過】意識清明、全身状態良好、体温37.6°Cと軽度の発熱以外にバイタルサインに異常所見なし。右季肋部に圧痛を認める。主な採血結果ではWBC 25,010/μL, CRP 18.57 mg/dL, ALP 341 IU/L, AST 17 IU/L, ALT 55 IU/L, γGTP 185 IU/Lであった。造影CTで最大径約4cmの30個以上の多発の膿瘍を認め、ABPC/SBT 12g/日を投与するも解熱せず、入院5日目に最大の膿瘍に対してドレナージを施行し、*Fusobacterium*が検出された。経過から*Fusobacterium*による細菌性咽頭炎に合併した肝膿瘍と診断した。13日目に解熱、画像を再検しながら3週間の経静脈的抗菌薬投与のうちに内服に変更、23日目に退院、抗菌薬投与は計8週間とし、完治した。

【考察】*Fusobacterium*による咽頭炎は肝膿瘍を合併することがあるため、経過に注意が必要である。

### 139. 耳科領域における MRSA 感染症に対する治療経験の報告

河野 正充<sup>1</sup>, 杉田 玄<sup>1</sup>, 金子 富美恵<sup>1,2</sup>,

酒谷 英樹<sup>1,3</sup>, 保富 宗城<sup>1</sup>

<sup>1</sup>和歌山県立医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

<sup>2</sup>東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科

<sup>3</sup>紀南病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）はしばしばヒト常在菌として検出される比較的病原性の弱い菌である一方、様々な抗菌薬に耐性を有し、感染症の原因菌となった場合には治療に難渋することも少なくない。今回、耳科領域における重症度の異なる MRSA 感染症の治療経験を報告する。

#### 症例 1：MRSA 感染を併発した真珠腫性中耳炎

81歳女性。頭蓋内に進展する真珠腫性中耳炎に対し、1年前に乳突削開術を施行されていた。今回、同側耳後部に腫脹と発赤を認め、穿刺液より MRSA を検出した。真珠腫性中耳炎の MRSA 感染と診断し、乳突削開術による病変除去を行ったところ、中頭蓋底の硬膜欠損部より髄液漏を認めた。感染巣を可及的に除去し、硬膜欠損部を筋膜で閉鎖のうえ、スパイナルドレナージを行った。術後 2 日間バンコマイシン、その後 7 日間リネゾリドの静注を行った。髄液培養検査にて陰性を確認し、治療を終了した。

#### 症例 2：MRSA 中耳炎

5歳男性。難治性耳漏を認め、培養検査にて MRSA が検出された。ミノサイクリンに対する感受性を有していたため、ミノサイクリン軟膏にて耳処置を行い、耳漏は停止した。中耳内には炎症性肉芽が充満していたため、鼓室内洗浄を併用した。6カ月後に中耳腔の含気化を確認のうえ、鼓膜形成手術を施行し治療を終了した。

#### 症例 3：MRSA 鼓膜炎

8歳男性。難治性耳漏を認め、培養検査で MRSA が検出された。鼓膜に炎症性肉芽を認めたため、プローブガーゼ処理を行い、肉芽は痂皮化した。その後、オフロキサンおよびペタメタゾンリン酸エステルナトリウムの点耳を継続し、鼓膜の正常化を認めた。

耳科領域における MRSA 感染症は洗浄や抗菌作用のある薬剤による局所処置および手術による感染巣の除去が重要である。一方で、内耳や頭蓋内など深部への感染波及のリスクが高い症例に関しては抗 MRSA 薬の全身投与を考慮する必要があると考える。

### 143. 質量分析を用いたメタロβラクタマーゼ検出法の構築

川元 康嗣<sup>1</sup>, 小佐井 康介<sup>1</sup>, 森永 芳智<sup>2</sup>,

赤松 紀彦<sup>1</sup>, 松田 淳一<sup>1</sup>, 賀来 敬仁<sup>2</sup>, 柳原 克紀<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院検査部

<sup>2</sup>富山大学学術研究部医学系微生物学講座

<sup>3</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

【背景・目的】MBT STAR-BL は β ラクタマーゼ産生菌を迅速に検出できる新しいシステムである。細菌によって分解された抗菌薬を質量分析によって検出することで β ラクタマーゼ産生能を評価できる。本検討では、このシステムを応用してカルバペネマーゼのうち日本で多く見られるメタロ β ラクタマーゼ（MBL）を検出することを目的とした。MBL は酵素活性に亜鉛を必要とするため、亜鉛のキレートによってカルバペネム分解能が低下する特徴を利用して MBL の検出を試みた。

【対象・方法】本院で分離された IMP-1 陽性グラム陰性桿菌 56 株（腸内細菌科細菌 38 株、緑膿菌 18 株）を対象とした。対象コントロールには標準菌株を、キレート剤には SMA や EDTA を用いた。メロペネム（MEM）を含む緩衝液にコロニーを懸濁し、キレート剤有りと無しの条件下で 2 時間反応させた後、溶液中の MEM の分解を質量分析で解析した。

【結果】キレート剤として SMA のみを使用した場合、IMP-1 陽性株 56 株のうち 39 株（腸内細菌科細菌 28 株、緑膿菌 11 株）において MEM の分解が阻害され MBL と判定できた（感度 69.6%）。SMA と EDTA を同時に用いたところ、IMP-1 陽性株 56 株のうち 55 株（腸内細菌科細菌 37 株、緑膿菌 18 株）において MBL と判定でき、感度は 98.2% に上昇した。MBL 以外のカルバペネマーゼにおいてはキレート剤による阻害を認めず MBL との判別が可能であった。

【結語】MBT STAR-BL は SMA と EDTA を同時に用いることでカルバペネマーゼのうち MBL を検出できる可能性が示唆された。

### 147. 北部九州・山口地区における *Streptococcus pneumoniae* の血清型と薬剤感受性について

川上 洋子<sup>1,2,3</sup>, 村谷 哲郎<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>産業医科大学病院臨床検査・輸血部

<sup>2</sup>ひびき AMR 研究会

<sup>3</sup>ひびき臨床微生物研究会

【序文】北部九州・山口地区における肺炎球菌ワクチン接種前後の血清型と薬剤感受性の変化を検討することを目的とし、検討を行ったので報告する。

【対象】ワクチン接種前（1999, 2001 年）と接種後（2018～2019 年）に 5 歳以下の患者より分離された 228 株を対象とした。分離株は Multiplex PCR 法を用いた莢膜血清型同定と微量液体希釈法による感受性試験を行い、CLSI M100-S17 にて判定した。

【結果】ワクチン定期接種前のワクチン含有血清型分離株率は PCV7 (48.1%), PCV13 (53.2%), PPSV23 (61.0%), 接種後は PCV7 (4.0%), PCV13 (6.0%), PPSV23 (33.8%) と減少していた。感受性率は接種前 PCG (35.1%), CTRX (63.6%), CTX (74.0%), MEPM (80.5%), LVFX (100%),

CAM (21.3%), 接種後は PCG (58.0%), CTRX (90.0%), CTX (94.0%), MEPM (74.8%), LVFX (99.3%), CAM (14.7%) であった。PSSP は 35.1%→58.0% と増加したが、PRSP の占める割合に変化はなかった。接種前は PRSP の 64.7% をワクチン株である 19F, 23F が占めていたが、接種後は分離されなかった。この 19F, 23F は CTRX (65%), CTX (55%) も非感性株であったが、接種後は分離されなかった。

【考察】定期接種導入後、ワクチン株の分離率は減少した。今回の解析では上気道材料分離株が中心であったが、IPD 同様 serotype replacement が起こっていた。感受性では PSSP が増加していた。これは PCG 非感性株の多かったワクチン株 19F, 23F が分離されなかつたためと考えられる。一方、PRSP の割合に変化は認めなかつた。これはワクチン非血清型である 35B, 15A/15F, NT の増加と、分離株に占める PRSP の割合が高かつたためであった。血清型 19F, 15A は PCG 低感受性、血清型 35B は PCG 低感受性の率が高い株として報告がある。今回の検討でも血清型 15A/15F は 14/14 株、35B は 27/43 株が非感性株であった。特定の血清型や Sequence Type による耐性も報告されており、継続的に血清型別による感受性傾向を検討する必要がある。

#### 149. 大学病院における周術期抗菌薬使用の実態

森岡 悠<sup>1,2</sup>, 大毛 宏喜<sup>2</sup>, 長尾 美紀<sup>2</sup>, 加藤 英明<sup>2</sup>, 小門 謙平<sup>2</sup>, 山田 康一<sup>2</sup>, 山田 尚広<sup>2</sup>, 下野 信行<sup>2</sup>, 貢井 陽子<sup>2</sup>, 吉原 真吾<sup>2</sup>, 酒巻 一平<sup>2</sup>, 野坂 生郷<sup>2</sup>, 久保 有子<sup>2</sup>, 川村 英樹<sup>2</sup>, 藤倉 雄二<sup>2</sup>, 北浦 剛<sup>2</sup>, 八木 哲也<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

<sup>2</sup>国公立大学附属病院感染対策協議会

【背景・目的】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（以下 GL）が発表されたが、国内での術期抗菌薬投与実態に関する報告は乏しい。予定手術の周術期抗菌薬に関する調査を行い、適正化に向けた課題を抽出する。

【方法】2018 年 9~12 月の連続する 4 週間において、16 大学病院（うち 1 歯学部附属病院）で指定された 18 手術で最大 3 症例を調査した。施設背景、患者情報（体重、ASA-PS など）収集に加え、術前・術中抗菌薬投与状況（薬剤選択、執刀前投与タイミング、追加投与タイミング）、術後抗菌薬投与状況（薬剤選択、投与期間）をそれぞれ評価した。それらすべてが適正な手術の割合（GL 遵守率）を評価した。

【成績】合計 688 の症例が対象となり、術式毎に 22~45（中央値 42）の症例が調査された。術前・術中の適正な抗菌薬選択割合 77.7% (467/601)、術後の適正な抗菌薬選択割合 79.0% (475/601)、執刀前の適正な投与タイミング 95.1% (632/664)、適切な術中追加投与タイミング 92.0%

(612/665)、適切な術後抗菌薬投与期間 62.4% (375/601) であった。術式毎では、幽門側胃切除術 (92.1%)、乳腺切除術 (78.6%)、人工股関節置換術 (68.9%) の順に GL 遵守率が高く、抜歯術 (5.0%)、埋込型心臓内デバイス（CIED）留置術 (9.1%)、帝王切開 (20.0%) の順で GL 遵守率が低かった。術後 3 日以上投与した術式は、冠動脈バイパス術 (56.5%)、開頭腫瘍切除術 (54.8%)、CIED 留置術 (28.0%) の順で高く、術後経口薬を投与した術式は、抜歯術 (37.5%)、CIED 留置術 (28.0%)、白内障手術 (24.4%) の順であった。施設毎の GL 遵守率は、20.0~76.9%（中央値 48.8%）であった。

【結論】周術期抗菌薬投与の GL 遵守率は、術式・施設毎に大きく異なっており、適正性が進んでいない施設・診療部門への取り組みの必要性が明らかになった。市中病院を含めた大規模な実態調査が、国内で周術期抗菌薬投与の適正化を進めるためには必要である。

会員外共著者：砂川 光宏

#### 150. 透析患者の培養検査サーベイランス

大槻 英男, 堀 俊介, 児島 宏典, 松井 幸英,

山崎 智也, 藤尾 圭

我孫子東邦病院泌尿器科

【目的】透析患者は易感染性宿主であり、発熱性疾患が起り細菌培養検査を行う頻度も多い。透析患者において採取された細菌培養検査の現状と分離菌を調査する。

【方法】我孫子東邦病院において 2015 年から 2018 年の 4 年間に採取された細菌培養検査を集計した。血液培養では好気用と嫌気用を合わせて 1 セットとし、2 セット採取した場合も 1 検体とカウントした。

【結果】期間中、339 件の培養検査が提出されていた。内訳は血液 185 件、尿路 77 件、喀痰 31 件、腹膜透析液 12 件、カテーテル先端 8 件、その他 26 件であった。血液培養から 47 菌株が分離され、内訳は黄色ブドウ球菌 12 株（うち多剤耐性 6 株）、表皮ブドウ球菌 6 株（うち多剤耐性菌 3 株）、連鎖球菌 6 株、大腸菌 5 株（うち ESBL 2 株）、肺炎桿菌 5 株（うち ESBL 3 株）、その他 13 株であった。尿路から 71 菌株が分離され、内訳は大腸菌 19 株（うち ESBL 9 株）、緑膿菌 11 株、腸球菌 10 株、肺炎桿菌 7 株、アルカリゲネス属 4 株、その他 20 株であった。喀痰からは normal flora 53 株、病原菌 49 株が分離され、その内訳は緑膿菌 12 株、溶連菌 11 株、カンジダ 7 株、大腸菌 5 株（うち ESBL 2 株）、肺炎桿菌 5 株（うち ESBL 3 株）、インフルエンザ桿菌 4 株、その他 5 株であった。

【結論】透析患者は易感染性宿主であり、透析患者の培養検査では耐性菌が分離される頻度も高いことから、empiric therapy においても躊躇せず強力な抗菌薬を使用し、培養結果に基づき de-escalation を行うことが望ましい。

## 151. 当院 *P. aeruginosa* 経次変化に対する各種条件下アンチバイオグラムの妥当性検証

桜山 誠也<sup>1,2</sup>, 原 稔典<sup>1,2</sup>, 長岡 里枝<sup>1,2</sup>,

田寺 加代子<sup>1,2</sup>, 木場 由美子<sup>1,2</sup>, 北川 浩樹<sup>4</sup>,

大森 慶太郎<sup>4</sup>, 繁本 憲文<sup>3,4</sup>, 横崎 典哉<sup>2</sup>, 大毛 宏喜<sup>4</sup>

<sup>1</sup>広島大学病院診療支援部臨床検査部門

<sup>2</sup>広島大学病院検査部

<sup>3</sup>広島大学トランスレーショナルリサーチセンター

<sup>4</sup>広島大学病院感染症科

【目的】近年、同定菌名の迅速報告が可能となり、施設における耐性菌検出を加味した薬剤選択の必要性が高まる。条件の異なる各種アンチバイオグラムについて、耐性菌検出動向との整合性について検討し、提供情報の妥当性を検証する。

【方法】当院分離の *P. aeruginosa* を対象にカルバペネム系薬・アミノ配糖体系薬・フルオロキノロン系薬に対する耐性菌分離状況を集計した。アンチバイオグラムは2018年4月より2020年3月を1期6カ月として集計した。集計は、当院条件(HAG)：期間中同一患者は耐性度の高い1株を選択、日本版アンチバイオグラム(JAG)：期間中同一患者は初回分離株1株を選択、JANISアンチバイオグラム(JANIS)：30日間同一患者1菌株の条件のもとに集計をした。

【結果】*P. aeruginosa* は月平均27名より分離され、一剤耐性患者はIPM/CS月平均4.1名・MEPM 3.8・AMK 0.3・LVFX 3.4で、2019年5月に最多の検出を認めた。二剤耐性株は1株を除きカルバペネム系薬とフルオロキノロン系薬の組合せであり、2019年1月、3月、5月に各4株を認めた。三剤耐性は2019年5月～7月に計2名より2株検出された。各アンチバイオグラムにおいて、経次変化が最も少ない集計はJAGであり、HAGはJAGに比べ耐性にシフトした。JANISは2019年前期に大きく耐性傾向を認めた。

【結語】HAGはJAGと同様な傾向を示し、集計の簡便性からJAGへの移行が可能であると考える。JANISは同一患者から長期に耐性菌が検出される事例では耐性傾向が顕著に現れた。しかし、その耐性傾向の原因追及においては、日々の検出状況把握による解析が必要である。施設特性・材料・年齢などにより臨床に適する情報は異なり、ASTにとって有効な情報を検証したい。

### ポスター演題

## 01. 当院 AST の活動報告と今後の課題について

東矢 恵<sup>1</sup>, 栗田 澄香<sup>1,2</sup>, 栗崎 貴啓<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>社会医療法人潤心会熊本セントラル病院薬剤科

<sup>2</sup>社会医療法人潤心会熊本セントラル病院 AST

【目的】薬剤耐性(Antimicrobial Resistance、以下AMRと略す)微生物の発生、拡散は新規抗菌薬の開発、販売が

停滞している現状を鑑みると、非常に重大な問題である。AMR微生物の新規発生や増加を防ぐ対策として抗菌薬適正使用の推進が不可欠であるとされ、抗菌薬適正使用を管理・支援するAST(Antimicrobial Stewardship Team; 抗菌薬適正使用支援チーム)活動が重要視される<sup>1)</sup>中、熊本セントラル病院(以下当院と略す)でも2018年4月よりASTが発足し活動を開始した。今回発足後2年間の当院AST活動を報告すると共に今後の課題について検証した。

【方法】「AST活動シート」を作成し薬剤師が介入をする症例を選定し、チームミーティングにて症例報告・検討を行った。主治医に対する提案は、AST担当医師もしくは薬剤師が電子カルテへのコメント入力にて行った。

【成績】2018年5月から2020年3月の期間において当院ASTが介入した全症例(n=156)のうち薬剤変更が30件、投与量変更が16件、de-escalationが12件、薬剤追加が7件と薬剤関連の提案が65件であった。そのうち介入後処方変更された症例は37件、変更承認率56.9%であった。変更症例37件のうち32件で白血球数(WBC)、C-反応性蛋白(CRP)といった炎症反応を示す検査値や熱型の改善が見られた。

【結論】AST介入による抗菌薬変更により検査値や熱型の改善が見られ、同定された起炎菌や体重、腎機能等患者の全身状態に沿った介入を行うことが出来たと考える。しかし変更承認率の低さは改善すべき課題であり、介入症例の選定方法を検討していく必要がある。また、今後は各感染症ガイドライン等エビデンスに基づいた代替案の提示、投与設計といったより具体的な介入・抗菌薬使用支援を充実させていく事も当院ASTの課題である。

1) 抗菌薬使用量集計マニュアル 感染症教育コンソーシアム Nov. 2018

## 02. 中小病院外来部門における AMS 業務と経口抗菌薬使用量および関連耐性菌検出率低減への効果

倉田 賢生, 堀内 寿志, 斎沢 京子

福岡市民病院薬剤部

【目的】福岡市民病院(病床数204床)では、Antimicrobial Stewardship(AMS)に基づく抗菌薬適正使用のための活動が、2016年より本格的に開始された。今回、当該活動の外来部門における成果について検討したので報告する。

【方法】2011年1月から2019年12月までに当院外来患者に処方された全経口抗菌薬の各系統の使用量および投与日数をそれぞれAUDおよびDOTとして求めた。さらに当該患者において検出された肺炎球菌のエリスロマイシン、レボフロキサシン(LVFX)およびベニシリンG耐性菌検出率のほか、緑膿菌および大腸菌のLVFX、イミペネム(IPM)およびメロペネム(MEPM)耐性菌検出率、並び

に肺炎桿菌のIPMおよびMEPM耐性菌検出率を求めた。それぞれ、AMSを開始した2016年前後における変化を評価した。また、各抗菌薬の各年のAUDおよびDOTと対応する耐性菌検出率との関連について検討した。

統計学的検定法として有意水準を5%とし、AUDおよびDOTについてはstudentのt検定を、各耐性菌検出率については $\chi^2$ 検定を、AUDおよびDOTと各耐性菌検出率との関連についてはピアソンの積率相関を用いた。

【結果・考察】AMS実施後、第1世代セファロスポリン系のAUD（およびDOT）は44.8（36.9）%有意に増加した。第3世代セファロスポリン系、マクロライド系並びにニューキノロン系については、それぞれ81.4(80.9), 58.1(69.0), および40.7（37.9）%有意に減少した。

耐性菌検出率については、ESBL産生大腸菌においてフルオロキノロン系抗菌薬のAUDおよびDOTとLVFX耐性率とにそれぞれ有意な正の相関が認められ、フルオロキノロン系抗菌薬の使用量や投与日数の低減によりESBL産生大腸菌のLVFX耐性率が改善する可能性が示唆された。

当該取り組みは外来部門において、中小病院単独の実施によっても一定の効果があり、抗菌薬の適正使用を通じて抗菌薬耐性微生物の検出率の改善がもたらされる可能性が示唆された。

### 03. 当院における培養検査提出状況と培養検査提出の有無が抗菌薬投与日数・抗菌薬の変更に与える影響の調査

江崎 文則

姫野病院

【目的】当院抗菌薬適正使用支援チーム（AST）では、当院の指定抗菌薬・監視抗菌薬が処方されている症例に関して、培養検査の実施状況を確認し、未実施の場合は介入を行っている。本研究では培養提出状況の調査と、培養検査実施群と未実施群で抗菌薬投与日数、抗菌薬の変更有無に関する比較検討を行い、今後の実施率上昇への課題を抽出することを目的とした。

【方法】2019年4月から9月の6ヵ月間で当院の指定抗菌薬・監視抗菌薬が開始された181症例を対象とし、培養検査の実施率を調査した。また、培養検査実施群と未実施群で抗菌薬投与日数、抗菌薬の変更有無に関して比較検討を行った。

【成績】対象者181例の内、培養検査実施群は148例で81.8%，培養未実施群は33例で18.2%であった。抗菌薬投与期間について培養検査実施群と未実施群の両群間に有意な差は認められなかった（ $p = 0.07$ ）。培養検査実施群の35%，培養検査未実施群の15%で抗菌薬の変更が行われており、培養検査実施群でより抗菌薬の変更が行われた（ $p < 0.05$ ）。

【結論】当院の培養検査実施率は81.8%であり、今後も

介入を継続し検査実施率を上昇させていく必要があると考えられた。抗菌薬投与期間に関して、培養検査実施群に治療期間が14日以上必要な疾病的症例が多く含まれており、今後肺炎症例に限局し比較するなど追加調査を検討する。培養検査実施群でより抗菌薬の変更が行われており、ASTによる培養検査実施への介入はde-escalationや起因菌に応じた抗菌薬変更の促進に寄与できていると考えられる。

### 04. 成人領域における第三世代セフェム系経口抗菌薬使用削減への取り組み

久田 瑛吉

JA 愛知厚生連稲沢厚生病院薬剤部

【背景】2016年に策定された薬剤耐性（Antimicrobial Resistance : AMR）対策アクションプランでは、抗菌薬使用量の削減が成果目標として提案されている。特に、日本で使用量が多いと指摘されている第三世代セフェム系経口抗菌薬（以下、3rdセフェム）については、抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team : AST）の介入によって処方量を削減することができたという報告が散見される。当院においても、成人領域の3rdセフェム使用削減に向けて数々の取り組みを行った。今回、その活動を評価するため、3rdセフェムの使用状況の変化について調査した。

【方法】AST主導の採用品目の見直しにより、CFPN-PI以外の3rdセフェムは採用削除となり、2019年8月からCCLを採用した。2019年10月に、3rdセフェムの問題点について外部講師による講演会を開催した。3rdセフェムの使用が多かった、泌尿器科、皮膚科、耳鼻科、眼科の医師に個別に介入した。3rdセフェムおよびその他抗菌薬処方件数を、2019年4月から2020年3月における、電子カルテ上のオーダリングシステムを用いて、後方視的に調査した。

【結果】外来患者における3rdセフェム処方件数は約80%（2019年4月：177件/月→2020年3月35件/月）減少した。一方で、全体の抗菌薬処方件数は大きく減少しなかった。また、白内障術後のクリニカルパスを見直し、入院患者における3rdセフェム処方件数は約60%（2019年4月：39件/月→2020年3月15件/月）減少した。

【考察】採用薬の見直し、医師への直接的な教育・介入によって、3rdセフェムの使用削減に寄与できたと考えられた。3rdセフェムから他剤への変更が見られ、抗菌薬全体の使用量減少が乏しかったと考えられた。さらなる抗菌薬適正使用を推進するため、個々の症例における抗菌薬使用の適切性について、今後さらなる調査が必要である。

### 05. 注射用抗菌薬使用調査及び耐性菌検出状況から得た適正使用方針

大西 孝幸<sup>1</sup>, 和田 洋忠<sup>2</sup>

<sup>1</sup>尼崎厚生会立花病院内科

<sup>2</sup>尼崎厚生会立花病院薬剤科

【目的】立花病院は272床の療養型病院である。院内感染防止対策委員会及びICTミーティングでは病原体の検出状況、薬剤感受性の変化、手指消毒剤の使用量、院内ラウンド、抗菌薬の使用量、特定抗菌薬の届け出状況などの報告を行っている。当院では2019年後半から2020年に入って耐性菌の検出件数が増えてきた。その原因を2018年に遡って調査し、抗菌薬適正使用について検討したので報告する。

【方法】2018年1月から2019年12月までの注射用抗菌薬の使用数・使用密度、特定抗菌薬の届出件数、耐性菌の分離件数、薬剤感受性率を月別に調査したものと比較した。主要調査項目は抗菌薬の使用変化、特定抗菌薬の使用変化、耐性菌の検出変化、薬剤感受性の変化とした。

【結果】2018年に比べ2019年の変化は、耐性菌の検出件数はMRSA、ESBL産生菌は約1.3倍に増加し、MDRPは0件から1件検出増加、CREは3件検出で変化なしであった。2019年のMDRP、Pre-MDRP、CREの検出は2019年7月以降に増加した。薬剤感受性は抗綠膿菌作用のある薬剤はすべて綠膿菌に対して感受性が低下していた。一方、抗菌薬使用でのAUD中央値の変化率100%を超える顕著な増加はTAZ/PIPC、ABK、VCM、FLCZに、DOTではTAZ/PIPC、ABK、FLCZにみられた。MEPMのAUDはすべての月で2018年の中央値、平均値を上回った。特定抗菌薬の届出件数は2018年より2019年は増加し、抗菌薬併用症例の増加がみられた。

【考察】抗菌薬適正使用は早期の介入が抗菌化学療法の有効性と安全性を高め、耐性菌の出現防止につながることが期待できる。今回の調査により、抗菌薬の使用量などのデータを活用していなかったことや特定抗菌薬の届出と同時に介入することの重要性が分かった。今後の方針としてICD認定を取得し、ASP介入プログラムの中でも特定抗菌薬の使用監視を行っていく体制としたい。現状ではASTの設置は当面無理なのでICTの活動として実績を重ねていくことになる。

## 06. 若手病院薬剤師を対象とした抗菌化学療法研究会（大阪ABC）による抗菌薬適正使用への取り組みと教育効果についての検討（第2報）

村井 千恵<sup>1</sup>、石坂 敏彦<sup>2</sup>、上田 覚<sup>3</sup>、安井 友佳子<sup>4</sup>、  
行本 拓史<sup>5</sup>、眞継 賢一<sup>6</sup>、山田 智之<sup>7</sup>、吉野 秀紀<sup>8</sup>、  
竹内 祐介<sup>9</sup>、関 雅文<sup>10</sup>

<sup>1</sup>大阪急性期・総合医療センター薬局

<sup>2</sup>堺市立総合医療センター薬剤・技術局

<sup>3</sup>北野病院薬剤部

<sup>4</sup>堺市立総合医療センター薬剤科

<sup>5</sup>山本第三病院薬剤部

<sup>6</sup>関西電力病院薬剤部

<sup>7</sup>大阪医科大学附属病院薬剤部

<sup>8</sup>大阪赤十字病院薬剤部

<sup>9</sup>府中病院薬剤部

<sup>10</sup>東北医科薬科大学感染症内科

【目的】昨今、薬剤師による抗菌薬適正使用支援が強く求められている。我々は2014年より主に病院薬剤師歴10年以下の薬剤師を対象に、抗菌薬適正使用に対する教育を目的とした研究会（大阪ABC）を設立し、毎年毎に参加者を募り年4回の研修会（講義および症例検討）を開催している。今回、本研修会の教育効果について検討した。

【方法】2018年度と2019年度の第4回研究会に参加した薬剤師に対して、無記名アンケート調査を行った（回答174名）。抗菌薬適正使用の理解度について、受講前後で比較を行った。評価項目は抗菌薬適正使用に必要と考えられる、1感染臓器、2原因菌、3薬剤選択、4腎・肝機能の評価、5Therapeutic drug monitoring (TDM)、6副作用、7治療効果、8治療期間の8項目について、1~5の5段階による自己評価を行った。結果の比較にはマクネマー検定を用い、P < 0.05を有意差ありとした。

【結果】病院薬剤師歴は4.7±3.6年、病床数は434±267床であった。各項目の理解度3以上（受講前、受講後）の割合（%）は、1(21, 52) 2(15, 46) 3(22, 57) 4(49, 75) 5(37, 68) 6(32, 53) 7(28, 63) 8(24, 56)と受講後は全ての項目で有意に上昇した（P < 0.001）。

【考察】本研修会への参加により、抗菌薬適正使用に関する理解の向上が得られ、大阪ABCの取り組みは抗菌薬適正使用の教育に有用と示唆された。また、項目1, 2, 3, 8の受講前理解度3以上の割合が低い傾向にあることから、これらの項目は重点的に取り組む必要があると考えられる。

## 08. 当院におけるMEPM使用実績とMEPM初回介入の取組について

岡松 雅樹

兵庫県立淡路医療センター

【はじめに】カルバペネム系抗菌薬を含む広域抗菌薬の乱用により、薬剤耐性菌の増加が問題視されている。当院では特定抗菌薬を7日以上使用している患者に対しASTが介入を行っていたが、MEPMの使用量が他の兵庫県立病院と比較して多い。そのため昨年12月からMEPM使用患者に対して、「抗菌薬適正使用評価」のテンプレート（以下テンプレート）を用いて、使用開始時から評価を行っている。その取組と効果について報告する。

【取組】MEPMが使用開始となった患者情報を、薬剤師がテンプレートに入力。その情報を元にMEPM選択の妥当性の評価を行い、必要時には他剤への変更について記載する。テンプレートは適正使用を評価する上で必要な項目（感染症名、検体の種類等）を簡潔に記載できる仕様にした。しかし、抗菌薬の評価は、新人薬剤師には難しいことも多いため、薬剤部内でMEPM適正使用の講義を行った。

**【結果】**導入後の2019.12～2020.4までにMEPMの処方は127件あり、介入が必要と判断した症例は59件であった。59件のうち実際に変更があった症例は23件であった。導入後のAUD（中央値：22.04）は、導入前（2018.12～2019.4）のAUD（中央値：27.85）と比べ減少した。MEPMのAUDが高かった消化器内科と外科では大幅に減少した。また、特定抗菌薬を7日以上使用している患者の抽出件数ではMEPM使用患者は導入前66件と比べ、導入後55件と減少した。

**【考察】**今回、MEPM使用患者への介入にあたり、MEPMの適正使用に関する講義とテンプレートの使用によりAST以外の薬剤師でも抗菌薬の評価方法について理解できたと考えられる。介入前後で、AUDと使用患者数に減少が見られたことから、薬剤師の介入によりMEPMの選択が減少したことが考えられる。しかし、介入を行った症例のうち薬剤が変更・中止となったのが約4割にとどまったことから、今後は更に主治医とのディスカッションを重ね信頼を得ることで抗菌薬適正使用の推進に貢献していきたい。

## 11. 免疫関連有害事象による対症療法中にカテーテル関連血流感染症を発症した一例

井出 和男<sup>1</sup>, 岡村 央<sup>1</sup>, 金子 美玲<sup>1</sup>, 川邊 一寛<sup>1</sup>,  
坂本 靖宜<sup>1</sup>, 加藤 英明<sup>2</sup>

<sup>1</sup>横浜市立大学附属病院薬剤部

<sup>2</sup>横浜市立大学医学部血液・免疫・感染症内科学

**【背景】**免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象(irAE)は発熱、下痢、腹痛、黄疸、呼吸困難を起こすことがある、irAEによる症状と消化器系や呼吸器系感染症の鑑別に難渋することが経験される。今回、ニボルマブ(Nivo)とイピリムマブ(Ipi)併用療法中にirAEを発症し、対症療法中にカテーテル関連血流感染症(CRBSI)を発症し抗菌薬療法を支援した一例を報告する。

**【現病歴】**進行性腎がんのためNivo/Ipi併用療法を開始。2ケール施行後に倦怠感、味覚異常による食思不振のためirAEを疑いX-2日に入院となった。

**【現症】**体温36.6度、腹部膨満、自発痛なし、右季肋部圧痛あり、肝胆道系酵素の上昇あり、胆道閉塞は無く、肝庇護療法が開始となった。

**【経過】**X日に肝生検のためLVFXの内服を開始した。夕方に38.4度の発熱があり、血液培養を採取。X+1日に肝障害に対してプレドニゾロン140mgが開始された。夕方に血液培養からグラム陽性球菌が検出されたため抗菌薬選択について相談された。末梢ライン刺入部痕に発赤、腫脹、疼痛がありCRBSIと考え、VCMの開始を提案した。X+3日に検出菌はMRSAと同定され、VCMを継続した。X+8日の夕方に38.2度の発熱、倦怠感が増悪、食事摂取不良となり、X+9日に抗菌薬選択について再度相談されたが抗菌療法は奏功していると考えVCMの継続を提案し

た。X+10日に嘔吐、Na低下、K上昇、血圧低下、血清クレアチニン上昇を認めたことから副腎不全を疑い、内分泌内科の指示でヒドロコルチゾンの投与を開始し症状の改善を認めた。VCM投与は14日間で終了した。

**【考察】**irAEの症状は臓器特異性が無く、多彩な自覚症状を示し、感染症による自覚症状と類似しているため鑑別は重要である。今回、侵入門戸を想定し、抗菌薬を選択することによって適切な抗菌療法支援を行うことが出来た。免疫チェックポイント阻害を使用する患者は増加しておりirAEについて知識を深める必要がある。

## 12. 抗菌薬適正使用支援チームによるカルバペネム系抗菌薬投与量の早期最適化とその評価

河口 義隆<sup>1,2</sup>, 北原 隆志<sup>1</sup>

<sup>1</sup>山口大学医学部附属病院薬剤部

<sup>2</sup>山口大学医学部附属病院感染制御部

**【目的】**当院では、病院情報システムを利用した使用届出制を導入しているが、確認のタイミングが不定期で、投与量への早期介入も不十分な現状である。一方、経験的治療に用いられる広域抗菌薬の投与量適正化は、原因菌不明の段階での初期投与にこそ行う意義がある。2019年度よりASTを設置し、薬剤師が専従化するにあたり、カルバペネム系抗菌薬投与量の早期最適化を試みたので、その活動内容と評価について報告する。

**【方法】**システム上で使用届を原則届出当日に確認し、成人を対象とした投与量不足例に增量を提案した。推奨投与量は、%T>MIC 40%の達成率80%以上となる適応承認用量内での設計とした。MIC値には半期ごと遡った自施設の緑膿菌MIC<sub>90</sub>値を用いた。開始1年間の届出を対象に、投与量不足件数、增量提案件数、受入率、適正量投与率およびAUD、DOT(各々100pd)、投与日数、緑膿菌のIPM/CS感受性率の前年度からの推移について調査した。

**【結果】**薬剤別に半期ごと設定したMIC<sub>90</sub>値はいずれも2μg/mLであった。対象届出数は606件であり、そのうち131件が投与量不足と判断され、うち86件に增量提案した。受入率は68.6%で、対象とした届出患者の適正量投与率は88.1%となった。AUD、DOTはそれぞれ1.72から1.77、2.57から2.41、投与日数(中央値)は8日から7日となった。緑膿菌のIPM/CS感受性率(中央値)は73.8%から81.7%となった。

**【考察】**薬剤師が専従化したことで、届出当日に增量提案を行うことが可能となり、早期からの投与量適正化が実施できるようになった。早期最適化により投与日数は有意な減少を認めた。その他各指標に有意な変化は認められなかったが、以前からのAS活動もある中、いずれも適正傾向に推移した。今後の継続的なモニタリングによる評価と取り組みの改善が必要と考えられる。また、今回数値では評価できていないが、增量提案を契機としたコンサルテー

ションの増加にもつながっている。

会員外共同研究協力者：枝國 信貴、松永 和人

### 13. 抗菌薬供給制限による注射抗菌薬の使用量とカルバペネム系注射抗菌薬関連耐性菌検出率の変化

大石 泰也<sup>1,2</sup>、佐伯 めぐみ<sup>2</sup>、宮川 雅行<sup>2</sup>、

山下 世知子<sup>2</sup>

<sup>1</sup>福岡赤十字病院感染防止対策室

<sup>2</sup>福岡赤十字病院薬剤部

【目的】2019年はセファゾリンをはじめとする抗菌薬の供給が制限されるという事態が発生したため、適切な抗菌薬の使用を推奨できない事態になってしまった。今回、一連の供給不足により抗菌薬の使用量とカルバペネム系注射抗菌薬と関連する耐性菌検出にどのような影響を与えたか調査を行った。

【方法】2018年1月～2018年12月（1期）とセファゾリンの供給が制限された2019年1～12月（2期）に福岡赤十字病院で使用されている注射抗菌薬のAUD、DOT、AUD/DOTの変化およびカルバペネム耐性綠膿菌とカルバペネム耐性腸内細菌検出患者の割合について調査を行った。

【結果】カルバペネム系注射抗菌薬のAUDは1期39.89、2期46.81、DOTは1期20.81、2期25.80で共に有意に増加していた。またカルバペネム系注射抗菌薬のAUD/DOTは1期0.52、2期0.55であり、変化は認められなかった。カルバペネム耐性綠膿菌の割合は1期11.41%、2期11.76%で、カルバペネム耐性腸内細菌検出患者の割合は1期0.78%、2期1.71%であり、カルバペネム耐性腸内細菌検出患者の割合が有意に増加していた。

【結論】抗菌薬の供給が制限されることにより第3世代セフェム系およびカルバペネム系注射抗菌薬の使用が増加した。抗菌薬使用によって細菌に対する選択圧が作用して、耐性菌検出が増加することも報告されているため、さらなる検討が必要である。今後も適正使用による不必要的抗菌薬の使用を抑制することが課題であるといえる。

### 14. 届出抗菌薬および全注射用抗菌薬使用患者に対する薬剤師介入による薬剤費削減効果

大橋 健吾、篠田 康孝、松岡 知子、新井 かおり、

西村 未紗、長瀬 泉、吉田 真也、森 卓之

大垣市民病院

【目的】当院では2012年より届出抗菌薬使用患者を対象に薬剤師が早期モニタリングとフィードバック（prospective audit and feedback, PAF）を開始し、2017年より監視対象を全注射用抗菌薬使用患者に拡大した。今回、薬剤師によるPAFの医療経済的有用性を検証した。

【方法】対象期間は届出抗菌薬使用患者のみPAFを行った2016年（拡大前）と全注射用抗菌薬使用患者にPAF

を行った2017年（拡大後）の各1年間とした。対象症例は薬剤師から医師への抗菌薬処方に関する提案が受諾された症例とした（TDMによる提案は対象外）。薬剤師によるPAFの薬剤費の評価として、推定薬剤費（処方提案時の抗菌薬治療が実際の投与期間継続されたと仮定）と処方提案後の実薬剤費を後方視的に調査した。薬剤費は抗菌薬と希釈溶媒の合計金額とし2016年度の薬価を基準とした。

【結果】対象症例は拡大前190例、拡大後607例であった。提案により薬剤費は拡大前480,029円の増加、拡大後2,628,321円の削減であった。各提案内容の割合は拡大前後で大きな変化はなかった。拡大前後で薬剤費が削減された提案内容は「用法変更」、「減量」および「終了」であり、増加となったのは「增量」であった。一方で「薬剤変更」は拡大前172,548円の増加、拡大後2,652,821円の削減であった。拡大前における推定薬剤費および実薬剤費の平均値（±標準偏差）は22,883（±55,467）円/例および25,409（±58,871）円/例であり有意差はなかった（p = 0.374）。一方、拡大後は18,179（±47,391）円/例および13,849（±37,055）円/例と有意に実薬剤費の方が低かった（p < 0.01）。

【考察】届出抗菌薬使用患者は重症例が多く、de-escalationや経口薬へのスイッチなどの薬剤変更提案が困難な場合が多いため薬剤費削減効果が得られにくい。一方で、全注射用抗菌薬使用患者への監視対象の拡大は薬剤費削減に繋がる可能性が示唆された。

### 15. 経口第三世代セファロスボリン系抗菌薬の処方制限とその後の抗菌薬使用動向

黒宮 浩嗣

社会医療法人蘇西厚生会松波総合病院薬剤部

【目的】経口第三世代セファロスボリン系抗菌薬（以下、第三世代）は安易に使用され、抗菌スペクトルも広く、耐性菌発生に寄与する薬剤として使用量の削減が望まれる。当院においても2017年に周術期の予防抗菌薬の見直しを薬剤部主導で行い、その際クリニックバスにあった第三世代を削除できた。しかし、第三世代は外来診療において使用が多いため、更なる使用量削減のために使用制限することになった。

【方法】感染対策委員会にて第三世代の採用取り消しを採択、薬事委員会に提議し、また、医局会で方針説明を行った。一部診療科からは反対意見が出されたが、個別に説明と対案を提示することによって、最終的にはセフジトレニピボキシルのみ採用を継続、2018年8月より、小児科と耳鼻科のみ制限せず、その他は患者登録制となった。今回は外来における2017年1月～2019年3月のAUD（延べ外来患者1,000人あたり）を算出し、抗菌薬の使用動向を調査した。

【成績】全抗菌薬・全診療科のAUD（抗真菌薬・抗ウイルス薬除く）は、使用制限前（月平均：295.2）よりも

使用制限後（月平均：277.6）の方がやや減少した。第三世代の使用割合は10.7%から1.9%へ減少し、第一世代セファロスボリンが1.2%から6.1%へ増加した。キノロン系（10.0%→12.9%）とペニシリン系（5.7%→8.2%）も増加した。使用制限を行わなかった小児科と耳鼻科においても第三世代の使用割合は、小児科（19.6%→11.0%）耳鼻科（26.5%→21.5%）であり、共に減少した。

【結論】第三世代の使用制限によって使用量は減少、第一世代セファロスボリンやペニシリン系の使用が増え、抗菌薬全体の使用量も減少した。危惧していたキノロン系の増加も少なく抑えることができた。抗菌薬の適正使用は、適応病名の問題もあり難しい部分もあるが、使用制限を行うことによって安易な使用を削減することができたと考える。

## 16. 市中病院における外来経口抗菌薬処方の問題点の抽出

土本 大輔<sup>1</sup>, 森岡 悠<sup>2</sup>, 桑原 悠里<sup>1</sup>, 大西 克浩<sup>1</sup>,

山本 将司<sup>1</sup>, 宮川 佐和子<sup>1</sup>, 戸田 康裕<sup>1</sup>

<sup>1</sup>小牧市民病院薬局

<sup>2</sup>名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

【目的】外来での経口抗菌薬処方に関する質的調査は殆ど行われておらず、実態は不明である。そこで当院における処方動向調査を行い、経年的変化と問題点の抽出を行った。

【方法】10月第2週の平日5日間に外来受診した患者（2013年：7,276, 2016年：7,050, 2019年：6,137）のうち、抗菌薬が処方された患者の患者背景、処方薬剤と目的について電子カルテより後方視的に調査した。統計解析はコクラン・アーミテージ検定を行い、 $p \leq 0.05$  を有意とした。

【結果】2013→2016→2019年に抗菌薬が処方された患者数（年齢中央値）は、345（65）→402（67）→365（68）と有意に増加傾向を示した。処方件数では、第3世代セフェム系薬が157→165→39と有意な減少傾向を示す一方、ペニシリン系薬28→45→94、第1世代セフェム系薬2→3→37、キノロン系薬51→60→81はいずれも増加傾向を示した。治療目的での処方件数は209→220→181と有意な変化はなく、呼吸器・尿路感染症に対する処方で全体の半数を占めていたが、下痢症に対する処方は全体の0.66%のみであった。外科処置後の感染予防目的の処方件数は111→124→116で有意な変化はなく、処置後内服のみの処方が70~80%と多くを占めていた。ニューモシスチス肺炎予防目的の処方は30→71→91と有意に増加していた。

【考察】第3世代セフェム系薬の処方件数の減少は、AMRアクションプランの周知に加え、入院患者への抗菌薬適正使用が影響を与えた可能性がある。外科処置後の予防投与は第3世代セフェム系薬がペニシリン系薬や第1世代セフェム系薬、キノロン系薬に置換されている事例が多くみ

られたが、処置後内服の割合が高く必要性自体が検討される処方である。治療では呼吸器・尿路感染症に対する処方が多く、外来抗菌薬の適正使用で取り組むべき感染症である。今後、外来抗菌薬処方の適正化を進めるためのデータとして、処方の適正性評価・処方医属性等も含めた多施設調査が望ましい。

## 21. 長崎大学病院における新型コロナウイルス検査の現状

佐々木 大介<sup>1</sup>, 太田 賢治<sup>1</sup>, 赤松 紀彦<sup>1</sup>,

松田 淳一<sup>1</sup>, 賀来 敬仁<sup>1</sup>, 小佐井 康介<sup>1</sup>,

泉州 公一<sup>2</sup>, 柳原 克紀<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院検査部

<sup>2</sup>長崎大学病院感染制御教育センター

【はじめに】新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）は2019年に中国湖北省武漢周辺で初めて確認され、その後世界的パンデミックを引き起こしたウイルスである。日本では2020年1月に初めて武漢渡航歴のない患者が報告された。当院検査部では1月下旬より国立感染症研究所病原体検出マニュアルに則ったPCR検査法の検討を開始し、3月1日PCR検査の院内運用を開始、4月21日よりLAMP法による迅速検査を開始した。

【方法】RNA抽出にはMagMaX Viral/Pathogen Nucleic Acid Isolation KitおよびMagMax 96 for Microarrays Total RNA Isolation Kitを用いた。ウイルス量はRNA5 μLをテンプレートにThunderbird Probe One-step qRT-PCR Kitを用いて測定した。LAMPはIsothermal Master MixおよびAMV reversetranscriptase（キャノンメディカルシステムズ）を用いて実施した。

【結果】3月1日から6月19日の間に計1,703件のPCR（1,162件）およびLAMP（540件）を実施した。RNA抽出開始から結果判明までは3時間程度でPCRは実施可能であった。SARS-CoV-2感染と判断されたのは新規患者6例、既感染者の再陽転化が1例であり、ウイルス量は最小39 copies/5 μLから最大870,478 copies/5 μLであった。またわずかながら最終的に偽陽性と判断された例もあり、偽陽性例においては1例を除いて10 copies/5 μL以下で、増幅曲線の蛍光強度が低かった。

【まとめ】既感染者のモニタリングにおいて低コピー陽性報告は問題がなかったが、スクリーニングで判明した低コピー陽性例の判断・報告は困難であり、患者背景やウイルス抗体価などの情報をもとに総合的に陰性と判断した。スクリーニングにおける低コピー陽性例は全国的なものであると思われ、判定基準の標準化が求められる。ボトルネックである検体の前処理の工程は長崎大学工学部と情報データ学部の協力を仰ぎ、自動機器の開発を目指しており、整備が進むと1日あたり最大1,000件程度のPCR検査が可能と思われる。

### 23. COVID-19 患者へのロピナビル/リトナビル、ファビピラビル投与の有効性及び安全性についての検証：後方視的コホート研究

濱端 綾太, 梶田 祐三子

兵庫県立尼崎総合医療センター

【目的】新型コロナウイルス感染症（COVID-19）患者に投与されたロピナビル/リトナビル（LPV/r）及びファビピラビル（FPV）の有効性、安全性を検証する。

【方法】2020年3月から2020年4月に第二種感染症指定医療機関及び新型コロナウイルス感染症重症等特定病院である兵庫県立尼崎総合医療センター（以下当院）へ入院し、COVID-19の治療としてLPV/rまたはFPVが投与された患者を対象として、電子カルテを用いた後方視的コホート研究を行った。主要評価項目は、先行研究に準じてLPV/r投与群とFPV投与群の臨床的改善の割合とした。臨床的改善とは、6段階に分けた酸素投与条件（1、生存退院；2、酸素投与なし；3、低流量酸素投与；4、高流量酸素投与もしくは非侵襲的機械換気；5、侵襲的機械換気；6、死亡退院）が治療開始後に少なくとも2段階改善する、もしくは生存退院することと定義した。また、両群の有害事象の発生割合を比較した。

【結果】対象者はLPV/r群9例、FPV群17例であった。両群（LPV/r、FPV）の年齢中央値（IQR）は78（76～80）、60（50～72）歳、男性の割合は77.8、82.4%、発症から治療薬開始までの日数は $7.4 \pm 3.0$ 、 $8.9 \pm 3.4$ 日であった。LPV/rは1回400 mg/100 mg 1日2回10日間、FPVは1日目1回1,800 mg 1日2回、2～14日目1回800 mg 1日2回で処方されていた。臨床的改善がみられたのは、LPV/r群で5例（55.6%）、FPV群で13例（76.5%）でありFPV群で多い傾向がみられたが統計的に有意な差はなかった（ $p=0.382$ ）。両群（LPV/r、FPV）の有害事象の割合（%）は下痢（33.3、23.5）、恶心・嘔吐（22.2、35.3）、皮疹（22.2、23.5）、腎障害（33.3、20.0）、肝機能検査値上昇（55.6、35.7）、尿酸値上昇（0、8.3）であり、いずれも有意差はなかった。また、LPV/r群においてLPV/r投与中止を要する肝障害を1例認めた。

【結論】COVID-19治療において、LPV/r群とFPV群では臨床的改善、有害事象の割合に統計的有意差は認めなかった。

### 29. 介護施設クラスターに対する後方支援病院の役割

三浦 邦久<sup>1</sup>, 磐井 佑輔<sup>2</sup>, 渡邊 大祐<sup>3</sup>

<sup>1</sup>医療法人伯鳳会東京曳舟病院救急科

<sup>2</sup>医療法人伯鳳会東京曳舟病院外科

<sup>3</sup>社会医療法人社団順江会江東病院泌尿器科

【背景】介護施設が感染の危機に直面し続けている。なぜ介護クラスターが発生するのか。介護施設は「3密」を避けるのが難しく、食事や入浴など生活に欠かせない行為

そのものが感染リスクとなる難しさが挙げられる。今回、COVID-19のクラスターが発生した江東区の特別養護老人ホームKでは、入居者40人、ショートステイ利用者4人、職員7人の計51人が感染し、このうち入居者6人が搬送先の系列病院Aで死亡。無症状者はあえてホームK内で健康観察を行い、症状が出た者だけを江東区内の系列病院Aへ搬送した。

PCR検査や応援職員の確保を含めホームK及び系列介護施設・医療機関で対応した第1波の際に全国でも珍しいケースである。今回全国で相次いで介護施設でクラスターが発生しているが、当院の関連グループであるホームKにクラスターが発生したので後方支援病院として活動を報告する。

クラスターが発生したホームKは、保健所の指導もありPCR検査結果が出る前に、発熱者が多く出た階で働く職員を全員出勤停止し、新規入居、デイサービス利用者の受け入れを中断した。

4月は介護施設などでクラスターが多発し、入院調整まで数日かかる時期であり、病院Aに新型コロナの専用フロアを設置することによってホームK入居者PCR陽性者40名の内24名を搬送できた。

東京曳舟病院の感染制御チームがホームK、病院Aに出向きゾーニングを評価指導した。

その効果を列挙する。

1. ホームK・病院Aのスタッフに安心感を与える事が出来た。
2. ゾーニング後ホームK・病院Aのスタッフに院内感染によるCOVID-19感染者を認めなかった。

【結語】COVID-19感染が確認された介護施設で直ぐに検査を受けられる仕組みを国や行政が整えるべきだと考えられる。

### 37. 入院後に麻疹と判明した小児症例とその対応

中山 麻衣<sup>1,2</sup>, 八板 謙一郎<sup>2,3</sup>, 灘吉 幸子<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>公益社団法人福岡医療団千鳥橋病院院内感染対策室

<sup>2</sup>公益社団法人福岡医療団千鳥橋病院感染対策チーム

<sup>3</sup>公益社団法人福岡医療団千鳥橋病院感染症科

<sup>4</sup>公益社団法人福岡医療団法人看護部

【はじめに】当院において外来受診を経て入院後に麻疹と判明した症例が発生した。外来および院内で曝露した患者・家族・職員に対して実施した内容を報告する。

【事例】患者は麻疹含有ワクチン接種歴のない1歳児。発症約2週間に東南アジアへ渡航、その後、発熱・鼻汁などが出現し、当院併設診療所を複数回受診後に小児科病棟入院。入院翌日に癒合傾向のある皮疹を認め感染症科に相談があった。保健所に連絡しPCR検査の結果、麻疹の診断に至った。

【経過】対応期間は確定診断日から24日間である。診断後直ちにICT、小児科医、病棟看護師長と対応を協議し

た。接触者リストをもとに、職員は過去の抗体価測定記録およびワクチン接種歴で感受性を確認し、7名に緊急ワクチン接種、内4名が就業制限となった。患者および家族は、ワクチン接種歴が判然としないものを対象として15名に緊急ワクチン接種、2名に免疫グロブリン投与を実施。接触者のほとんどは併設診療所の外来患者であり、全員の潜伏期間が終了するまで受診時は院内救急センターの陰圧診察室を使用し個別に対応した。また、インデックスケースが小児であったことから接触者は小児患者と付き添いの家族、同居家族などに及び、電話相談なども含め、対応した対象者はのべ250名以上となった。

【考察・結果】今回発生した麻疹曝露による2次感染の発生は認めなかった。インデックスケースは、後の聞き取りにより渡航先で発熱・発疹のある親族との濃厚接触が判明している。小児・成人とも様々な疾患により発熱や発疹の症状を呈することが多く、受診の際は渡航歴やワクチン接種歴、周囲の有症状者の有無などの細かな情報収集が必要と考える。また、今回感受性のある職員が複数名おり長期の就業制限につながった。医療従事者はワクチン接種により自身の感染を予防するとともに、患者発生時の院内感染防止活動を適切に実践していくことが必要であると考える。

### 38. 血液培養汚染に対する1%クロルヘキシジンアルコールの有用性についての検討

菅原 隆文、洲山 佳寛、中野 葵

地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立広島市民病院薬剤部

【緒言】広島市民病院（以下、当院）では、血液培養検査の汚染率低減を期待し、2019年4月より血液培養検査の血液採取時に使用する消毒薬を10%ポビドンヨード（以下、PVP-I）から1%クロルヘキシジンアルコール（以下、CHG-AL）に変更した。今回、消毒薬変更による汚染率の変化を検討した。

【方法】対象は2018年4月～2020年3月に当院で血液培養を実施した症例とし、2018年4月～2019年3月を改定前、2019年4月～2020年3月を改定後と定義した。複数セットの血液培養からコアグラーゼ陰性ブドウ球菌、*Propionibacterium acnes*、*Micrococcus*属、Viridans-group streptococci、*Corynebacterium*属、*Bacillus*属、*Clostridium*属のいずれかが1セットのみ検出した場合を汚染と定義した。また、血液採取を行う看護師にアンケートを行い、消毒薬変更前後の血液培養検査への影響を調査した。

【結果】対象期間中の症例数は改定前3,681例、改定後3,971例であった。汚染率は改定前の3.45%に対し、改定後は1.71%と有意に低下した（ $p < 0.001$ , Fisher's exact test）。アンケートは187枚を解析し、PVP-I塗布後の乾燥時間の必要性を79.7%が理解している一方で、遵守できなかった場合があると思うと70.6%が回答し、使用する消

毒薬はCHG-ALが望ましいと57.8%が回答した。

【考察】PVP-Iの消毒効果を得るには塗布後に乾燥させるまでの時間が必要であるが、実臨床では十分な乾燥がなされず血液採取している可能性があり汚染の一因となる。アンケート結果からもPVP-I塗布後の乾燥時間の厳守が困難な場合が少なからず存在することが判明した。PVP-Iと比較しCHG-ALはアルコールを含有するため速乾性である。以上の結果から、消毒薬の抗菌活性や特性の違いに加え、消毒薬塗布後の作用時間がより適正化されたことにより汚染率低減につながったと考えられた。

### 46. *Mycobacterium chelonae*による眼感染症の1例

濱田 洋平<sup>1</sup>、岡 祐介<sup>1</sup>、眞田 彩華<sup>2</sup>、浦上 宗治<sup>1</sup>、於保 恵<sup>3</sup>、青木 洋介<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>佐賀大学医学部附属病院

<sup>2</sup>産業医科大学救急医学講座

<sup>3</sup>佐賀大学医学部附属病院検査部

<sup>4</sup>佐賀大学医学部国際医療学講座臨床感染症学分野

*Mycobacterium chelonae*は迅速発育群に分類される抗酸菌で、土壤や水などの自然環境に広く分布するとされる。今回 *M. chelonae*による角膜炎・角膜潰瘍の1例を経験したため報告する。

【症例】75歳女性。左眼の異物感、視力低下を自覚し近医を受診したところ、左角膜内皮炎の診断でレボフロキサン点眼、ステロイド点眼を処方された。1カ月後にも改善が無いため当院眼科を紹介受診された。角膜潰瘍と角膜実質の混濁がみられ、水痘帯状疱疹ウイルスによる角膜炎としてアシクロビル眼軟膏の処方にて経過観察となつたが、角膜潰瘍は縮小・拡大を繰り返しながら徐々に増悪傾向にあり、前房蓄膿も出現した。経過中に提出された眼分泌物の一般細菌培養で血液寒天培地から抗酸菌の発育があり、感染症コンサルトとなった。抗酸菌培養を再検したところ *M. chelonae*と同定され、角膜炎・角膜潰瘍の原因菌として、ドキシサイクリン、クラリスロマイシン内服と、ガチフロキサン、トブラシン点眼を開始した。角膜混濁は一部残存したが、角膜潰瘍は消失し、合計8カ月の治療を行い終了とした。その後、元々診断を受けていた白内障に対して超音波乳化吸引術、眼内レンズ挿入術を施行され、視力は改善がみられている。

【考察】*M. chelonae*は眼の術後感染症や加湿器に関連したアウトブレイク事例などが報告されている。抗酸菌による眼感染症はまれではあるものの、非結核性抗酸菌による眼感染症では、本菌が42%で最多であったとの報告もあり、難治性眼感染症では鑑別として考慮する必要があると思われた。

## 50. 抗菌薬供給問題による抗菌薬使用状況変化が *Clostridioides difficile* 感染症発生状況に与えた影響

岡富 大輔, 山西 紀子

広島赤十字・原爆病院薬剤部

【目的】2019年はセファゾリン(CEZ)供給問題が発生し、全国的に使用が制限される事態が発生した。当院でも5月から9月までCEZの使用量制限を行った状況下で、*Clostridioides difficile*感染症(CDI)の院内発症が増加したため、抗菌薬使用状況とCDI発生状況の調査を行った。

【方法】各系統注射抗菌薬使用量はAUD(DDDs/patient-days×1,000)で算出し、CDI発生率は入院3日目以降に下痢を発症しCD-toxin陽性となった2歳以上の患者数/patient-days×10,000で算出した。2018年と2019年の毎月のAUDを比較し、Mann-Whitney U検定でp<0.05を有意とした。2018年1月～2019年12月の毎月のCDI発生率と、当月と前月合計の各系統AUDとの相関検定を行い、p<0.05で有意とした。

【結果】2018年と比べ、2019年は第一世代セファロスボリン系とアミノグリコシド系のAUDが有意に減少した一方で、第三世代セファロスボリン系とマクロライド系が有意に上昇した。CDI発生率は2018年の1.1/10,000 patient-daysから、2019年の1.9/10,000 patient-daysへ上昇した。第三、四世代セファロスボリン系とマクロライド系とメトロニダゾールがCDI発生率と有意な正の相関を示した。

【考察】2019年はCEZ供給問題のため、使用量が減少しセフトリニアキソン(CTRX)使用量が増加したと考えられる。CTRXはCEZより腸内細菌科細菌への影響も大きい薬剤である。CDI発生率の上昇は、CTRX使用量増加が要因の1つとして考えられた。

## 55. 神戸大学医学部附属病院における尿中分離菌・薬剤感受性成績の年次推移

中野 雄造<sup>1</sup>, 梁 英敏<sup>1</sup>, 楠木 まり<sup>2</sup>, 重村 克巳<sup>1</sup>

<sup>1</sup>神戸大学医学部腎泌尿器科学

<sup>2</sup>神戸大学医学部感染制御部

【目的】神戸大学医学部附属病院にて尿中より分離された細菌の分離頻度、主要分離菌の薬剤感受性ならびにこれらの年次推移について2019年度を中心にして解析した。

【対象と方法】神戸大学医学部付属病院において2015年から2019年までの5年間に尿路感染症(UTI)にて尿中より10<sup>4</sup> cfu/mL以上の菌数を示した尿中分離菌株を対象とした。これら分離菌につき泌尿器科外来、入院、ならびに他科入院に分類し、各菌種分離頻度、および主要分離菌の薬剤感受性の年次推移を検討した。ただし、同一患者について同じ感染エピソードでの同一菌種の重複は避けて集計し、薬剤感受性試験は液体微量希釈法を用いた。

【結果】2019年度の尿中分離菌株のうち泌尿器科外来で507株、泌尿器科入院で404株および他科入院では1,222

株認められた。各菌種の分離頻度は、ほぼ例年どおりであり、高頻度順に*E. coli*、次いで*E. faecalis*が分離されていた。また、*E. coli*における薬剤感受性率については、昨年度に比し感受性率は改善しておりLVFXにおいても57%であった。ただ、*E. coli*のうち、ESBL産生菌の占める割合の前年度は26%に比しやや増加を示し28%であった。

【考察】尿中分離菌として最も高頻度に分離されていた*E. coli*において、薬剤感受性は全体的に改善していた。ただ、*E. coli*のうちESBL産生菌の占める割合は、前年度に比しやや増加を示しており、*E. coli*の分離頻度の高い泌尿器科外来においては、耐性菌を考慮した抗菌化学療法が必要であると思われた。

## 64. ESBL産生菌による菌血症に対して薬剤師がCMZを提案した5症例

飯田 拓真, 木平 香織, 森 章哉

JA三重厚生連松阪中央総合病院薬剤部

【目的】ESBL産生菌による感染症治療にはカルバペネム系抗菌薬が汎用されるが、CMZによる治療の有用性を示した報告も散見される。当院ASTの薬剤師も、血液培養からESBL産生菌が検出された症例に対し、エンピリック治療において全身状態の改善が認められた症例にはCMZを提案してきた。今回、ESBL産生菌による血流感染症に対して、薬剤師がCMZを提案し治療を行なった症例を後ろ向きに調査したので報告する。

【方法】2019年1月から12月までの間に尿路感染症に対しエンピリックにカルバペネム系以外の抗菌薬が開始され、ESBL産生菌が血液培養で検出時、薬剤師の提案により抗菌薬がCMZに変更となった5例を対象とした。調査項目は、年齢、性別、血液および尿培養結果、体温、白血球数、エンピリック治療時の抗菌薬および投与期間、CMZの投与期間、転帰とした。

【成績】年齢は87.0±5.7(mean±S.D.)歳で全て女性であった。血液培養から検出されたESBL産生菌はすべて*E. coli*で、尿培養からも同一菌が検出されていた。発熱は発症時38.8±0.9度であったが、CMZへの変更時には37.5±0.2度で全ての症例において解熱を認めていた。白血球数は発症時18.7±4.3×10<sup>3</sup>/μLであったが、CMZへの変更時には11.1±6.7×10<sup>3</sup>/μLであり、1例を除いて改善を認めていた。エンピリック治療はCTRXが4例、ABPC/SBTが1例であり、投与期間は4.2±1.1日であった。また、CMZの投与期間は9.6±4.4日であった。なお、1例のみCMZからMEPMへ変更し治療されていた。全ての症例において感染症は治癒していた。

【考察】ESBL産生菌が血液培養で検出時、臨床上軽快を認めている症例にはCMZを提案してきたが、重篤化することなく経過した。CMZが効果不十分の場合でも、数日で判断しescalationを行えば治癒可能であったことから、尿路感染症を契機に生じたESBL産生菌の血流感染は、薬

剤の継続した感染管理により CMZ による治療も可能となることが示唆された。

## 67. 抗菌薬適正使用支援チームがサポートした *Streptobacillus moniliformis* 菌血症の1例

天野 哲史<sup>1</sup>, 稲塚 信郎<sup>2</sup>

<sup>1</sup>碧南市民病院薬剤部

<sup>2</sup>碧南市民病院呼吸器内科

【緒言】当院では血液培養が陽性となった患者全例に抗菌薬適正使用支援チーム（以下、AST）が介入している。医師・薬剤師・看護師・細菌検査技師の4職種が協議し、抗菌薬の変更や中止の提案を積極的におこなっている。今回、鼠咬症の原因菌でもある *Streptobacillus moniliformis* による菌血症例に AST が関与したので報告する。

【症例】40代男性。全身の関節痛、歩行困難で近医整形外科受診。高度炎症および腎障害を認め当院整形外科へ紹介。第3病日、入院時の血液培養と手関節穿刺液よりグラム陰性桿菌が検出され SBT/ABPC を TAZ/PIPC に変更。翌日、主治医より AST 薬剤師にコンサルトあり。グラム染色では形状がフィラメント状の桿菌であったため患者背景を詳細に聴取。ペットとしてヘビを数種類保有、その餌が冷凍マウスとのことで、鼠咬症の可能性を主治医へ情報提供。第6病日、*S. moniliformis* と同定されたため ABPC に de-escalation。第11病日、関節痛は軽快するも、血液データの改善が乏しく発熱が持続していたため CTRX に escalation。第18病日で CTRX は終了、以後抗菌薬は投与せず。血液培養は第6病日以降3回陰性であったが、炎症反応高値、微熱と関節腫脹が残存していたため、第28病日に膠原病内科コンサルト。反応性関節炎残存疑いが濃厚との診断で PSL 20 mg/day 開始。以後漸減しながら経過観察し、第50病日に軽快退院となった。

【考察】本症例は、細菌検査技師がグラム染色の段階で起因菌を推定し、AST 内で情報共有したことでの迅速な同定と抗菌薬適正使用に至った。ネズミの咬傷歴が無く感染経路は不明であるが、冷凍マウス解凍時に皮膚または手指を介して経口より感染した可能性が考えられたため、手袋着用等の再発防止策も指導できた。今後も、各職種がそれぞれの役割を果たし協力することで、感染症症例に対するサポートを継続していきたい。

【非学会員共同研究者】佐藤 良、太田 晃成、生田 幸江、板倉 由縁

## 68. 当院における ESBL 產生大腸菌血流感染に対する抗菌薬治療の現状

南 玲子、大門 美和、押野谷 実、笹山 潔

医療法人浅ノ川浅ノ川総合病院薬剤部

【目的】基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (extended spectrum  $\beta$ -lactamase : ESBL) 產生菌による血流感染などの重症感染症においてはカルバペネム系が最も有効であ

るが、軽症の尿または胆道系に起因する感染においては感受性のある薬剤による治療が可能とされている。そこで当院において血液培養より ESBL 产生大腸菌が検出された症例の抗菌薬治療の現状について調査した。

【方法】2019年1月～2019年12月において、血液培養より ESBL 产生菌大腸菌が検出された23例を対象に、後方視的に抗菌薬治療の現状を調査した。

【結果】対象患者の平均年齢  $80.4 \pm 11.7$  歳であった。初期治療として最も投与されていた抗菌薬はカルバペネム系 43.5%，次いで第3世代セフェム系 30.4%， $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系 21.7% であった。血液培養にて ESBL 产生菌と判明後 56.5% の症例で抗菌薬の変更が行われていた。変更後に投与された薬剤としてカルバペネム系 30.8%，FMOX 30.8%，次いで CMZ 15.4%，TAZ/PIPC 15.4% となった。また、ESBL 产生菌と判明後治療に使用されていた抗菌薬の中でカルバペネム系 (11例) の有効率は 100%，平均投与日数は  $11.9 \pm 5.4$  日。カルバペネム系以外で ESBL 产生菌に対して感受性のあった抗菌薬 (FMOX: 4例, CMZ: 2例, TAZ/PIPC: 4例, SBT/CPZ: 1例) の有効率は 90.9%，平均投与日数は  $13.2 \pm 2.8$  日であり、両群間で有効性、投与日数に有意差はみられなかった。

【考察】当院では、カルバペネム系と ESBL に対して感受性のある抗菌薬との間で有効率、投与期間に有意差はみられなかった。よって、カルバペネム系以外にも ESBL 产生菌血流感染に対して感受性のある抗菌薬は、治療に対して有効である可能性が示唆された。ただし、症例数が少ないので、今後も継続的に同様の症例を検討していく必要があると考える。

## 69. 血液培養検査とプレセプシンの検討

石原 香織<sup>1</sup>、太田 賢治<sup>1,2</sup>、賀来 敬仁<sup>1,2</sup>

小佐井 康介<sup>1,2</sup>、柳原 克紀<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院検査部

<sup>2</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

【はじめに】プレセプシンは敗血症の早期診断マーカーとして知られている。今回、血液培養検査を実施した患者さんを対象とし、血液培養検査結果とプレセシンの関連を検討した。

【方法】当院検査部に 2018年8月25日～2018年9月27日に提出された血液培養検体 300 例と同日の血漿検体で測定したプレセプシン値を比較した。血液培養陽性検体については、グラム陰性桿菌 (GNR), グラム陽性球菌 (GPC), グラム陽性桿菌 (GPR) の 3 群に分類した。2 群間の測定値の比較にはマン・ホイットニーの U 検定、2 群間の比率の比較にはカイ 2 乗検定を用いた。

【結果】血液培養検査の結果、46 件が血液培養陽性、254 件が血液培養陰性であった。プレセプシンのカットオフ値を敗血症診断のカットオフ値である 500 pg/mL とした場

合、血液培養の結果について陽性的中率：20.3%、陰性的中率：89.8%、全体一致率：54.3%、感度：0.67、特異度：0.52であった。GNR 群( $1,154 \pm 913$  pg/mL), GPC 群( $1,357 \pm 1,802$  pg/mL), GPR 群 ( $1,093 \pm 1,194$  pg/mL) のプレセプシン値はいずれも血液培養陰性群と比較して有意な差は認められなかった。GNR, GPC, GPR の各群間を比較してもプレセプシン値に有意な差は認められなかった。GNR, GPC, GPR、血液培養陰性群を比較した場合、GNR と GPC 群でプレセプシンの陽性率に有意な差が認められた。

【考察】GNR と GPC においてプレセプシンが良い感染マーカーになることが示唆されたが、今回の検証において測定値との有意な関連は認められなかった。GPR 群では十分な検体数が得られなかったので、さらに検討が必要である。

会員外共同研究協力者：宇野 直輝

## 76. 侵襲性肺アスペルギルス症における EQUAL Aspergillosis Score の後方視的検討

柴多 渉<sup>1,2</sup>, 井本 和紀<sup>1,2</sup>, 桑原 学<sup>1,2</sup>, 山入 和志<sup>1,2</sup>, 大島 一浩<sup>1,2</sup>, 山田 康一<sup>1,2</sup>, 掛屋 弘<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>大阪市立大学医学研究科臨床感染制御学

<sup>2</sup>大阪市立大学医学部附属病院感染制御部

【目的】侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) は造血幹細胞移植後や血液疾患に対する化学療法など重度・長期の好中球減少や細胞性免疫不全がある場合に発症することが多い重篤で致死率の高い疾患である。その診療の標準化・質の担保を主な目的として ECMM が 2018 年に EQUAL Aspergillosis Score を作成している。しかし、PCR での菌種同定や感受性試験といった施設によって実施が難しい項目や、1 週間ごとの CT でのフォローなどの項目も含まれており、目標点数も提示されていない。深在性真菌症ではカンジダ血流感染においてバンドルを実施することにより予後が改善することが示されているが、IPA において EQUAL スコアに示された方針が予後の改善に寄与するか否かの評価を行うことが必要である。今回、予備的に過去の IPA 症例の抽出とスコアリングを行った。

【方法】後方視的に 2017 年 4 月より 2019 年 3 月までの 2 年間の入院患者から、気道検体(喀痰・副鼻腔・BALF・肺組織)からのアスペルギルス属の培養陽性であった 38 例と、培養陰性でアスペルギルス抗原が陽性であった 46 例を合わせて菌学的基準を満たす 84 例を抽出した。21 例が宿主因子と臨床的基準を満たし、画像上も IPA と診断された。

【結果】21 例における EQUAL スコアは、診断が平均 8.6 点（最大 18 点）、治療では平均 3.2 点（最大 5 点）、フォローアップでは平均 1.4 点（最大 7 点）であった。(1) 診断項目については血液疾患が 18 例と多く、血小板減少や全身状態の不良さから、治療抵抗性の場合の組織学的検査

の実施が難しい症例が多かったことが、(2) 治療においては初期治療にキャンディン系を用いるケースがあったため、(3) フォローアップにおいては胸部 X 線写真で評価可能な場合は 1 週間ごとの CT フォローは行われていなかったことが影響し低スコアとなっていたと考えられた。当日は、文献的・統計学的考察も含め報告する。

## 77. カンジダ血症に対するミカファンギンの投与量と有効性についての検討

洲山 佳寛, 菅原 隆文, 中野 葵

地方独立行政法人広島市立病院機構広島市民病院薬剤部

【目的】深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 では、カンジダ血症に対するミカファンギン（以下、MCFG）の投与量として 100~150 mg を推奨している。一方で、MCFG の血中濃度は体重あたりの投与量と正の相関を示すという報告があり、投与設計においては投与量だけでなく体重についても検討する必要があると考えられる。しかしながら、MCFG の体重あたりの投与量と有効性の関係についての報告は少なく十分な検討がなされているとは言えない。そこで今回、カンジダ血症に対する MCFG 投与量と有効性の関係について検討した。

【方法】2014 年 1 月から 2019 年 9 月に当院にて MCFG が投与された患者について、電子カルテを用いて後方視的に調査した。MCFG 投与前の血液培養からカンジダ属の真菌が検出された症例のうち、MCFG 投与 7 日後までに効果判定のための血液培養が提出されている 56 例を対象とした。投与前に検出されたものと同一のカンジダ属の真菌が再度検出された症例を無効群、培養陰性であった症例を有効群と定義し、両群の患者背景について比較検討した。

【結果】無効群は 14 例、有効群は 42 例であった。傾向スコアマッチングを用いて上記 2 群の患者背景を調整した後、MCFG の体重あたりの投与量の中央値について比較したところ、無効群 2.08 mg/kg、有効群 2.56 mg/kg と、有効群でより高用量である傾向がみられた ( $p=0.069$ )。30 日生存率については無効群で 78.6%、有効群で 71.4% と有意な差はみられなかった ( $p=1.00$ )。

【結論】今回の調査では統計的に有意な結果は得られなかったが、MCFG を使用する際は体重あたりの投与量についても検討が必要と考えられる。今後は症例数を増やしてさらなる検討を行っていきたい。

## 81. 前立腺生検における内服抗菌薬予防投与の有無による感染率の比較

深堀 研二

社会保険田川病院

【目的】前立腺生検は低侵襲で、感染予防に使用する抗菌薬を短期間に抑える事が可能な手術のひとつである。当院では前立腺生検術後 2 日目から内服抗菌薬を使用してい

たが、クリニカルパス（以下、CP）を見直し、内服抗菌薬を使用しないCPを作成した。CP変更前後で術後の感染率に差が出たかどうかを比較した。

【方法】調査期間は2019年4月から2020年3月（CP変更前2019年4月1日～9月30日。CP変更後2019年10月1日～2020年3月31日）。CP指定の術当日抗菌薬セファゾリン（以下、CEZ）使用例の中から、術後2日目からの内服抗菌薬使用率・術後38度以上の発熱・主治医の術後感染の診断を後方視的に抽出し、主治医の感染診断で術後感染と判定し、それを感染率として示し、CP変更前後で比較した。

【結果】CEZを使用した前立腺生検実施症例数は、CP変更前24例、CP変更後37例。術後2日目からの内服抗菌薬使用症例数はCP変更前24/24(100%)、CP変更後2/37(5.4%)。術後38度以上の発熱例はCP変更前1/24(4.2%)、CP変更後1/37(2.7%)。主治医の術後感染診断例はCP変更前1/24(4.2%)、CP変更後1/37(2.7%)。CP変更後に内服抗菌薬を使用した2症例のうち、1例が術後38度以上の発熱を認め、主治医が術後感染と診断した症例であった。もう1例は発熱なく、術後感染と診断もされていなかったが、糖尿病があり、感染予防のための内服抗菌薬を処方した症例であった。

【考察・結論】前立腺生検をCP通り実施できた症例について、CP変更前後での感染率に有意差は認められなかった。症例数は少ないものの、前立腺生検術後2日目からの内服抗菌薬使用は術後感染に影響しないことを示唆している。抗菌薬使用量の削減と適正使用の面においても重要であると考える。

## 82. 乳腺診療におけるクリテカルパスを用いた抗菌薬の適正使用について

田中 規幹<sup>1</sup>、油布 朋子<sup>2</sup>、中谷 愛<sup>2</sup>、木村 有揮<sup>2</sup>

<sup>1</sup>独立行政法人国立病院機構埼玉病院乳腺センター

<sup>2</sup>独立行政法人国立病院機構埼玉病院薬剤部

乳腺疾患の関連する学術集会で、周術期感染症について議論されることは稀である。理由としてほとんどの術式が清潔手術の範疇に入り、予防投薬としてセフェム系第一世代の抗菌薬である、セファゾリン（CEZ）で事足りるからと思われる。今回、クリテカルパスの導入をきっかけに、当院薬剤部と乳腺センタースタッフで抗菌薬の適正化を行った経験を報告する。2016年より以前まで、術後CEZを2g/朝夕×3日間、引き続き第三セフェム系経口抗菌薬CFDNを5日間の投与を行っていた。クリテカルパスの導入をきっかけに周術期の抗菌薬の適正使用を含め、診療全般の見直しを行った。当センターでは、2016年1月から2020年5月まで、手術総数585例で、異物挿入術であるTissue expander(TE)による再建例は、28例であった。約5年間で、SSI発症は、再建症例の2例のみであった。日本化学療法学会主催の抗菌薬適正使用生涯教育セミ

ナーやICD講習会で、第三セフェム系経口抗菌薬の適正化について頻繁に耳にすることが多かった。このため、早速に当センタースタッフの同意のもと中止した。術後の抗菌薬も、日本外科感染症学会の周術期抗菌薬ガイドラインを参考に、術後抗菌薬の投与を、72時間以内を目標に、術翌朝までにこぎつけた。パス導入で、CEZの統一化にも成功した。また、感染症担当の薬剤師との密なコラボレーションの構築からCEZ供給問題が生じても、薬剤師スタッフとともに迅速な対応が可能であった。今後の課題は、当院形成外科とのコラボレーション手術である。インプラント再建術で、1例MRSA感染症が発症した。術前に鼻前庭の培養や乳腺外科術後の洗浄も工夫を行うとしたが、理解が得られず、CEZ2g/日×7日間は、未だに施行されている。今後も、引き続き抗菌薬適正使用や消毒など、新たな情報をアップデートしながら対応したいと考えている。

## 91. 抗菌薬 TDM ガイドラインにおけるバンコマイシンのトラフ値モニタリングの妥当性－米国 TDM ガイドライン改定版に基づく検討－

山口 佳津騎、田井 達也、小坂 信二

香川大学医学部附属病院薬剤部

【目的】2020年に米国感染症学会ほか複数学会が公表したバンコマイシン（VCM）のTDMガイドライン改訂版（以下、米国ガイドライン）では、従来のトラフ値モニタリングではなくAUC/MIC=400～600を指標とした投与設計を推奨している。本研究の目的は、米国ガイドライン推奨AUC/MICを基準とした場合における現行のトラフ値モニタリングの妥当性および問題点を検討することである。

【方法】調査期間は2019年9月から11月、対象は当院でVCMが投与開始となり、1回でもトラフ値を測定した症例とした。ただし、小児、透析患者、血中濃度が測定限界以下の症例は除外した。調査項目は、年齢、性別、体重、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、VCM投与スケジュール、初回トラフ値とした。調査データよりTDM解析支援ソフトを用いて、定常状態の推定トラフ値および推定AUC/MIC(MIC=1と仮定)を算出した。対象患者を推定AUC/MIC別に400未満群、400～600群、600超群の3群に分け、患者背景および推定トラフ値を比較した。

【結果】対象患者は24名であった。400未満群(n=8)、400～600群(n=13)、600超群(n=3)の3群間における定常状態の推定トラフ値〔中央値、(範囲)〕は、400未満群[6.7 μg/mL,(4.4～9.6)]、400～600群[11.9 μg/mL,(8.3～14.7)]、600超群[18.9 μg/mL,(15.9～28.2)]であった(p<0.01)。

【考察】本結果は、トラフ値が10 μg/mL未満であっても推奨AUC/MICを達成する症例や15～20 μg/mLでは推奨AUC/MICを超過する症例が存在することを示唆し

ている。このことから、適切な用量設計を行うにはトラフ値モニタリングのみでは不十分であり、ベイジアンソフトウェアプログラムにより AUC/MIC を推定すべきとする米国ガイドラインの適用が日本人においても有用と考えられる。今後はより多くの症例を集積し、有効性および安全性についてのさらなる追跡調査が必要と考える。

## 92. 口腔内レンサ球菌による感染性心内膜炎におけるゲンタマイシンの1日1回投与法における至適投与量の検討

神戸 宏憲，須山 由佳子

地方独立行政法人静岡県立病院機構静岡県立総合病院薬剤部

【背景・目的】ゲンタマイシン（GM）は感染性心内膜炎（IE）の治療において重要な薬剤であり、血中濃度モニタリングが必要な薬剤である。European Society of Cardiology (ESC) の IE ガイドライン (ESC-IEGL) では口腔内レンサ球菌による IE 治療時、GM の推奨は投与量 1 日 1 回 3 mg/kg、trough 値 < 1 mg/L、推奨 peak 値 = 10~12 mg/L としているが、その血中濃度を目標とした日本人における至適投与量の報告は少ない。そのため、ESC-IEGL を参考とした日本人の口腔内レンサ球菌による IE 治療時の GM の 1 日 1 回投与法における至適投与量を検討した。

【対象・方法】2018 年 1 月から 2020 年 4 月までに静岡県立総合病院で口腔内レンサ球菌による IE と診断された症例の内、GM を投与され、血中濃度測定のあった全 6 例（1 日投与回数（1 回/2 回/3 回）：4/1/1、男女比（男/女）：3/3、平均年齢（歳）：48.8（最少 23、最高 76）、体重（kg）：52.7 ± 11.0、腎機能 eGFR（mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）：84.5 ± 14.4）を対象とし、1 日投与量・血中濃度を基に 1 日 1 回投与法における至適投与量をレトロスペクティブに求めた。

【結果】実測濃度から ESC-IEGL の推奨投与量 1 日 1 回 3 mg/kg を投与した場合の血中濃度を算出すると、予測 trough 値は全例推奨 trough 値を達成したが、予測 peak 値は < 10 mg/L が 3 例、> 12 mg/L が 3 例と全例で推奨 peak 値を達成出来なかった。また、x = 年齢（歳）と y = 推奨 peak 濃度 10~12 mg/L を達成する体重当たりの投与量（mg/kg）の相関を求めるとき、男性は負の相関（y = -0.10x + 8.47, R<sup>2</sup>=0.85）、逆に女性は正の相関（y = 0.053x + 0.13, R<sup>2</sup>=0.88）がみられた。

【結論】日本人において GM を 1 日 1 回で投与する場合、男性は年齢が若いほど分布容積が大きく、女性は年齢が若いほど分布容積が小さいことから、年齢と性別に応じて投与量を設定すべき可能性が示唆された。今回は症例数が限られているため、今後症例数を重ね、さらなる検討をしていく必要がある。

## 93. バンコマイシンの当院初期投与設計と 2016 改訂版抗菌薬 TDM ガイドラインノモグラム間での血中濃度予測性に関する比較検証最終報告

高良 秀史

公益社団法人北部地区医師会北部地区医師会病院薬剤部

【目的】2016 年抗菌薬 TDM ガイドライン（以下、GL）が改訂され、GL の目的が標準化から実用化へシフトした。その為、GL の当院導入に向け、我々の VCM 初期投与設計と GL ノモグラム間で初期投与設計の精度について比較、検証する事とした。

【方法】2015 年 7 月～2018 年 12 月までに当院において VCM が使用された患者のうち、薬剤部で初期投与設計し、初回 TDM までに血中濃度が定常状態に達している患者を対象とした。尚、eGFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以下、血液浄化療法施行例、投与開始から TDM までに血清クリアチニンが 0.5 mg/dL 以上上昇した例、初回 TDM までに投与量の変更のあった例、採血のタイミングが 1 時間以上ずれた例は除外した 55 症例で、当院初期投与設計と GL 設定ノモグラムで算出した各投与量で目標血中トラフ濃度 10~15 μg/mL の達成状況、血中濃度予測性を実測トラフ値と比較し後方視的に検証した。

【結果】当院予測トラフ値と実測トラフ値で有意差（p > 0.05）はみられなかつたが、当院予測トラフ値と GL 予測トラフ値で有意差（p < 0.05）がみられた。

【考察】GL での投与量算出は当院設計量に比べて低用量である事が示唆され、目標血中濃度に達しない可能性があった。したがって、GL の導入は控え次回 GL 改訂時まで当院初期投与設計を継続する事とした。尚、GL 再改訂時に改めて GL 導入可否を検討する事とした。

## 95. セファゾリンナトリウムの供給困難に対する当院の対応について

大野 真孝、沖元 秀都、北川 誠子、若林 よう子、

團 優子、寺崎 展幸

兵庫県立姫路循環器病センター

【はじめに】セファゾリン（以下 CEZ）はすべてのメーカーで 2019 年 12 月頃まで供給困難となる見込みとなった。CEZ はクリニカルパスの周術期抗菌薬として使用量が多く、MSSA の菌血症には必須の抗菌薬であるため、限られた在庫の有効活用が急務となった。そこで当院が実施した対応策とその影響を調査したので報告する。

【対応策と調査方法】対応策として血液培養で MSSA が陽性となった場合のみ CEZ を使用可能とした。それに伴いクリニカルパスの CEZ を CTRX に変更した。対応策は 2019 年 5~12 月（期間 a）に実施し、2018 年の同期間 b における CTRX 使用中の胆のう疾患発症数、第 3 世代セファロスポリンに耐性の大腸菌の検出率について比較した。また、CEZ 及び CTRX の使用量から経済面への影響を調

査した。

【結果】CTR X 使用患者数は a : 710 人, b : 217 人であり, CTR X と CEZ の合計金額は a が約 20 万円増大した。CTR X 使用中の胆のう疾患は ab 共に 1 例で長期間投与していた症例であった。第 3 世代セファロスボリン耐性の大腸菌の検出は a : 23 例, b : 31 例であった。また, クリニカルパスの変更では 1 日あたりの金額が CEZ 360 円 (1 g 2 回) から CTR X 516 円 (2 g 1 回) に増加した。

【考察】CEZ の代替薬として CTR X を使用した結果, CTR X の感受性率および胆のう疾患の発症率に大きな影響はなく, 第 3 世代セファロスボリン耐性の大腸菌の増加は見られなかったが, 薬剤費の増大がみられた。代替薬を検討する際は供給状況, 使用目的, 経済面への影響を考慮し, 代替薬の妥当性を評価するため副作用の発生状況等の検証が重要であると考える。今回の対策は経済面の影響があつたものの概ね妥当であったと考えるが, 胆石等の副作用報告がある CTR X を胆のう疾患の治療や周術期抗菌薬として使用した症例があり, 副作用を未然に回避する観点から, これらの症例には他の代替薬を推奨することも考慮すべきであったと考える。

## 96. リネゾリドからテジゾリドへの切り替え例における血小板数の推移に関する検討

上野 希望, 田中 遼大, 伊東 弘樹

大分大学医学部附属病院薬剤部

【目的】テジゾリド (TZD) は新規の抗 MRSA 薬であり, 体重や腎機能に応じた用量調節が不要という特徴を有する。また, 同じオキサゾリジノン系抗 MRSA 薬であるリネゾリド (LZD) の代表的な有害事象である血小板減少症の発現頻度が低いことが知られている。しかし, LZD から TZD へ切り替えた症例の報告はほとんどない。このような背景のもと, 本研究では TZD 使用症例を後方視的に調査し, そのうち LZD から TZD へ切り替えた症例に焦点を当て血小板数の推移を評価した。

【方法】対象は大分大学医学部附属病院において, 2018 年 10 月から 2020 年 4 月までに注射用または内服用 TZD が使用された 12 歳以上の症例とした。使用前に血小板数が 100,000 以下の症例, 血小板数が定期的に測定されていない症例および使用期間が 1 週間未満の症例は除外した。

【結果】調査対象症例 33 例のうち, LZD から TZD への切り替え例は 5 例 (男性 3 例, 女性 2 例) であり, 平均年齢は  $68.8 \pm 9.1$  歳, 平均体重は  $58.6 \pm 15.9$  kg であった。LZD 使用時に血小板数が低下した症例は 3 例であり, そのうち 2 例は TZD 切り替え後, 血小板数が顕著に回復し, 1 例については変化がみられなかった。また, LZD 使用時に低下しなかった 1 例については, TZD から再度 LZD へ切り替えた後, 血小板数の低下が認められた。一方もう 1 例については, LZD から TZD へ切り替え後に血小板数が低下した。

【考察】LZD 使用時に血小板数が低下し, TZD 使用時には変化がみられないもしくは増加する症例が多くを占めた。しかし, 切り替え直後ではなく切り替えて数日経過後に回復する傾向にあった。また, TZD へ切り替え後に血小板数が低下した 1 例は透析患者であった。そのため, 切り替え後も LZD の血中濃度が高く維持されたことが血小板数低下の原因となった可能性も考えられた。今後さらなる症例の集積が必要であるが, LZD から TZD への変更後, 低下した血小板数は回復する傾向にあることが示唆された。

【会員外協力者】龍田 涼佑

## 97. 久留米大学病院におけるティコプラニンとタゾバクタム・ピペラシリン併用による急性腎障害発生状況の調査

内藤 哲哉<sup>1</sup>, 酒井 義朗<sup>1</sup>, 三輪 涼子<sup>1</sup>, 後藤 憲志<sup>2</sup>, 渡邊 浩<sup>2</sup>

<sup>1</sup>久留米大学病院薬剤部

<sup>2</sup>久留米大学病院感染制御部

【目的】近年, バンコマイシン (VCM) とタゾバクタム・ピペラシリン (TAZ/PIPC) を併用した場合, 急性腎障害 (AKI) の発生が増加することが多く報告されている。一方で, VCM と同じくグリコペプチド系抗菌薬に分類されるティコプラニン (TEIC) は腎毒性が低いとされており, TAZ/PIPC と併用した場合の腎障害に関しての報告は少ない。そこで, 今回 TEIC と TAZ/PIPC の併用症例について腎障害の発生状況を調査した。

【方法】2016 年 4 月から 2020 年 3 月までに TEIC と TAZ/PIPC を 3 日以上併用した患者のうち, 2 剤併用中に TEIC の血中濃度が抗菌薬 TDM ガイドラインの目標値を推移していた症例を対象とした。除外対象は 18 歳未満, 併用開始時に腎代替療法を行っている症例とした。AKI の判定は KDIGO 診療基準を参考に, 併用前後で血清クレアチニン (SCr) 値が 1.5 倍以上になった患者を腎障害ありと定義した。調査項目は診療録より, 年齢, 性別, 体重, 基礎疾患, 感染症名, 併用前後の SCr 値, eGFR, 抗菌薬投与期間, 併用期間, 炎症反応の推移, TEIC の血中濃度, 腎障害に影響する併用薬の有無とした。

【結果】対象患者は 45 例で, AKI の発生は 1 例 (2%) であった。患者背景としては担癌患者が多く, 感染症病名は菌血症と発熱性好中球減少症が多かった。抗菌薬の平均併用期間は 9 日, TEIC の血中濃度は平均  $19.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。腎障害が起きた症例は, 併用期間中にショックとなりカテコラミンが投与され, 腎障害に注意が必要な併用薬剤としてはフロセミド注が投与されていた。

【考察】今回の調査では, 例数は少ないものの多くの症例で安全に併用が可能であった。TEIC は忍容性が高く, 腎障害のリスクは比較的少ないとされているが, 高用量負荷投与が主流となってきており, VCM 同様に併用薬の確認などリスクの管理は必要である。今後は症例数を増やし,

TEIC と TAZ/PIPC 併用の有効性及び安全性を検証していくとともに、VCM との比較を行う予定である。

## 98. 急性胆囊炎患者の使用抗菌薬と胆汁からの検出菌の検討

辻 貴之, 草刈 康平

医療法人協和会協立病院薬剤科

【目的】急性胆管炎・胆囊炎診療ガイドライン（TG18）では、重症度に応じた抗菌薬選択、起炎菌同定のための胆汁培養が推奨されている。そこで胆囊炎患者の胆汁培養などからの検出菌を調べ、当院で適切にガイドラインが遵守されているか検討を行った。

【方法】2016年1月から2019年12月に胆汁培養された急性胆囊炎患者79人（83検体）の臨床症状、血液検査値、画像所見等を後ろ向きに調べ、TG18に沿って、重症度分類を行い、検出菌、使用抗菌薬、患者背景を調査した。

【結果】重症度分類はGrade I:5人、Grade II:49人、Grade III:25人であった。早期手術はGrade I:1人、Grade II:11人、Grade III:3人、待機手術はGrade I:4人、Grade II:34人、Grade III:12人、保存療法はGrade II:4人、Grade III:10人（死亡例3人を含む）であった。使用抗菌薬はGrade I, Grade IIではCTRX, SBT/CPZ, Grade IIIではMEPM, TAZ/PIPCの使用割合が高かった。初期治療が無効の患者は全例カルバペネム、またはTAZ/PIPCに変更された。血液培養提出率はGrade I:0%, Grade II:12.2%, Grade III:52.0%であった。胆汁培養からの検出菌は、GNR:54.2% (*E. coli*:23.6% [ESBL+:9.7%], *Klebsiella*:16.7% [ESBL+:2.8%で、1株はカルバペネム耐性], *Enterobacter*:6.9%, その他:7.0%), GPC:31.9% (*Enterococcus*:20.8%,  $\alpha$ -*streptococcus*:6.9%, その他:4.2%), 嫌気性菌:13.9% (*C. perfringens*:9.7%, *Bacteroides*:4.2%)で、培養陰性は36検体であった。嫌気培養提出率はGrade I:0%, Grade II:42.9%, Grade III:60.0%であった。

【考察】*P. aeruginosa*は胆道感染の起炎菌として重要であるが、今回の調査では検出されなかった。また嫌気性菌の検出率は13.9%であった。これは広域抗菌薬が前投与された影響が考えられ、Grade IIIの初期治療ではカバーが必要と考えられる。腸球菌の検出率は20.8%であったが、カバーせずに治療が成功している症例が多かったため、Grade III以外では初期治療からのカバーは不要と考えられる。使用抗菌薬は概ね、TG18の推奨通りであったが、初期治療無効の患者はカルバペネムへの変更が多く、またGradeが高いほど、広域抗菌薬の使用割合は高くなり、入院期間は長くなる傾向があった。よりターゲットを絞った抗菌薬治療を行うには血液培養を含む培養検査の提出率を上げる必要があると考えられる。