

第70回日本化学療法学会西日本支部総会

会期：2022年11月3日～5日

会場：出島メッセ長崎

会長：宮下 修行

会長講演

1. 呼吸器感染症の見えざる敵、嫌気性菌

迎 寛

長崎大学医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野(第二内科)

1990年代に同門である琉球大学名誉教授の斎藤厚医師が嫌気性菌と口腔内レンサ球菌の混合感染による病態増悪を報告して20年以上が経過したが、未だ明確な機序は明らかにされていない。喀痰培養で口腔内レンサ球菌が分離されても病原菌とは考えられず、偏性嫌気性菌は通常の培養検査では分離困難であること等が、研究の進歩が見られなかった大きな要因であったように思う。我々は網羅的細菌叢解析法を用いて主に市中肺炎において、口腔内レンサ球菌と偏性嫌気性菌の混合感染が多く存在することを明らかにし、その機序について基礎的検討を重ねてきた。その中で代表的な偏性嫌気性菌のプレボテラ菌において、9型分泌機構依存性に産生されるタンパクがレンサ球菌及び宿主免疫に作用し、単独感染では病原性の低い口腔内レンサ球菌による感染症が重症化することが徐々に明らかになってきた。興味深いことに、肺非結核性抗酸菌症例においても嫌気性菌の関与を示唆するデータが得られており、マウスモデルを用いて検討を重ねている。近年ではCOVID-19の増悪因子としての報告もあり、様々な呼吸器感染症の増悪因子として働いている可能性がある。その機序の解明は新たなバイオマーカーの発見や新規治療法の開発につながる可能性を秘めており、呼吸器感染症診療における新たなブレイクスルーをもたらすことを期待している。また高齢化社会の到来に伴い、誤嚥性肺炎への対策は社会的要請であるが、我々はこれまで誤嚥リスク因子の保有により舌拭い液の嫌気性菌及び口腔内レンサ球菌が下気道細菌叢と一致すること等を報告した。健康寿命の延伸のためには、今後より一層口腔ケアの重要性が見直されるべきであるし、高齢化社会のトップランナーである日本から、嫌気性菌に着目した新しいエビデンスの創出を発信していきたいと考えている。

【学歴・職歴】

1985年3月 長崎大学医学部卒業
1985年6月 長崎大学医学部第二内科医員(研修医)
1989年12月 長崎大学医学部第二内科医員
1993年4月 宮崎医科大学第三内科助手
1997年8月 カナダブリティッシュコロンビア大学 Pulmonary Research Laboratory 留学
1999年7月 宮崎医科大学第三内科復職

2001年4月 長崎大学医学部第二内科兼任講師
2003年4月 長崎大学医学部・歯学部附属病院呼吸器内科講師
2007年4月 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座准教授
2009年7月 産業医科大学医学部呼吸器病学教授
2015年11月 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)教授
2019年4月 長崎大学病院副院長 現在に至る

【主な所属学会】

日本内科学会, 日本呼吸器学会, 日本呼吸器内視鏡学会, 日本感染症学会, 日本化学療法学会, 日本環境感染学会, 日本肺癌学会, 日本結核・非結核性抗酸菌学会, 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会, 日本臨床生理学会, 日本がん分子標的治療学会, 日本嫌気性菌感染症学会, エンドトキシン血症救命治療研究会, 日本老年医学会, 日本臨床微生物学会, 日本アレルギー学会, 日本医真菌学会, 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, ICD

2. わたしの感染症学、感染制御学への歩み

中村 敦

名古屋市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

新型コロナウイルス感染症のパンデミックの到来は、感染症に対する社会の多大な関心呼び起こし、感染症の幅広い知識を身につけた人材の育成がさまざまな方面から求められている。1996年、日本感染症学会は未だ診療科単位の臓器別診療の枠組みが残る中、内科医・小児科医を先行して専門医の資格認定を始めた。現在は新たな感染症専門医像を目指した制度設計が検討されている。

大学卒業後に消化器内科医が大勢を占める医局に属した私は、一般臨床を習得した後に呼吸器グループに配属された。大学在局3名という極少グループは呼吸器疾患の診療全般に加え感染症診療や抗菌薬の臨床試験を山ほど抱え、先達が開いてきた基礎研究の低迷期を迎えていた。望まれるまま一般臨床医から呼吸器内科医、感染症医の道へと進んだ私の感染症学は、関連施設の高齢者感染症に関する臨床研究などを手本としつつ、大局的見地よりも目の前の諸問題を解決するための学問・研究であった。

その後の内科再編により肺癌を研究の主体とする呼吸器内科に統合され、副部長を務める傍ら大学病院の感染対策業務も兼任することになった。感染管理認定看護師が不在の中で信頼できる仲間を集めて感染対策チーム(ICT)を立ち上げ感染対策委員会を再編し、様々な院内感染事例に

対応してきた。そこで直面した *Clostridioides difficile* 感染症は以後の主要な研究テーマのひとつとなって現在の活動に繋がっている。一方、感染症教育や感染制御の地域での連携、さらに海外での感染管理の教育・支援へと活動を拡げてきた。

「学而時習之。不亦説乎」、「和を以て貴しとなす」の言葉を心の支えとして、さまざまな現場の要望に全力で取り組み続けてきた過程での幾多の経験は、自身にとってかけがえのない財産となっている。目的に向かい一直線に進むショートカットが好まれる時代に、このような歩みも「不亦楽乎」といった境地である。

【学歴・職歴】

- 1987年 名古屋市立大学医学部卒業、名古屋市立大学第一内科入局
- 1988年 労働福祉事業団旭労災病院内科
- 1989年 愛知県厚生農業協同組合連合会尾西病院内科
- 1991年 名古屋市立大学第一内科臨床研究医
- 1996年 名古屋市立大学第一内科助手
- 2003年 名古屋市立大学大学院医学研究科臨床機能内科学講師/呼吸器内科副部長
- 2009年 名古屋市立大学大学院医学研究科共同研究教育センター准教授/感染制御室室長
- 2019年 名古屋市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学教授/感染制御室室長

【主な所属学会】

日本感染症学会、日本化学療法学会、日本呼吸器学会、日本結核・非結核性抗酸菌学会、日本嫌気性菌感染症学会

3. 呼吸器感染症の診療と研究の歩み

宮下 修行

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

呼吸器内科学教室の恩師である副島林蔵先生、松島敏春先生、二木芳人先生に続き、伝統ある日本化学療法学会支部総会の会長を拝命し、誠に光栄に存じます。副島林蔵先生は第25回日本化学療法学会西日本支部総会（1977年）を岡山で、第34回日本化学療法学会総会（1986年）を倉敷で開催されました。私がまだ医師になる前の事で、学会運営の難しさを知る由もありませんでした。入局後、教室での研究会や学会開催時には事務局を仰せつかり、学会運営の基本を学びました。この経験で学会の意義や重要性を理解することが出来ました。松島敏春先生は、第47回日本化学療法学会西日本支部総会（1999年）を倉敷で開催されました。松島先生の主研究テーマは抗酸菌感染症と胸部画像診断でしたが、1998年からは「成人肺炎診療ガイドライン」の初代委員長として心血を注がれました。幸いなことに、ガイドラインの事務局を拝命したことを機に、私の呼吸器感染症診療が大きく変化しました。まさに呼吸器診療の転換期であったと認識しています。二木芳人先生は、昭和大学に移られたのち、第57回日本化学療法学会

東日本支部総会（2010年）を、第63回日本化学療法学会総会（2015年）を東京で開催されました。二木先生には公私にわたり本当にお世話になりました。とりわけ抗菌薬の基本を学び、学んだ内容を研修医や若手医師に継承しています。さらに、研究の師である松本明先生（微生物学教室）、臨床の師である沖本二郎先生の御指導で、現在なお呼吸器と感染症の診療と研究を継続出来ております。松本先生には基礎と臨床の融合、トランスレーショナル・リサーチならびに研究継続の重要性を学びました。沖本先生には研修医時代から呼吸器病学の魅力と楽しさを学びました。学会を通じて恩師から学んだ事を伝えていきたいと思っております。本学会は学会員の皆様のご協力のもと、開催することができました。心から感謝申し上げます。

【学歴・職歴】

- 1995年 川崎医科大学大学院医学研究科修了（博士号取得）
- 1997年 米国ワシントン大学病原微生物学教室研究員
- 2011年 川崎医科大学総合内科学1准教授
- 2019年 関西医科大学内科学第一講座呼吸器感染症・アレルギー科教授/感染制御部部長

【主な受賞歴】

- 1996年 上田 泰記念 感染症・化学療法学術奨励賞
- 2003年 日本感染症学会 北里柴三郎記念学術奨励賞
- 2020年 日本呼吸器学会 熊谷賞

【主な委員】

日本呼吸器学会「成人肺炎診療ガイドライン」作成委員
日本呼吸器学会「咳嗽・喀痰診療のガイドライン」作成委員

特別講演

1. 夢持ち続け日々精進

高田 明^{1,2,3}

¹株式会社 A and Live

²株式会社ジャパネットたかた創業者

³大阪経済大学特別招聘教授

◆略歴

1948年 長崎県平戸市生まれ

1971年 大阪経済大学経済学部卒業後、「(株) 阪村機械製作所」入社

1974年 父親の経営するカメラ店「(有) カメラのたかた」入社

1986年 「(有) カメラのたかた」から分離独立し、「(株) たかた」を設立

1999年 「(株) たかた」から「(株) ジャパネットたかた」に社名変更

2015年 「(株) ジャパネットたかた」代表取締役退任後、「(株) A and Live」を設立

2017年 プロサッカークラブ「V・ファーレン長崎」の代

表取締役社長に就任

2020年「V・ファーレン長崎」の代表取締役社長を退任

◆プロフィール

1948年長崎県平戸市生まれ。1971年大阪経済大学卒業後、機械製造メーカーへ就職し通訳として海外駐在を経験。74年に平戸へUターンし、父親が経営していた「カメラのたかた」に入社。観光写真撮影販売の仕事から始め、事業拡大に尽力する。86年に分離独立し「株式会社たかた」を設立。90年にラジオでショッピングを行ったのを機に全国へネットワークを広げ、94年にはテレビショッピング事業に参入し通信販売事業の展開を本格スタート。

その後も、新聞折込、CS放送、インターネット、携帯サイトなどのメディア戦略を順次展開、99年に「株式会社ジャパネットたかた」へ社名変更。2012年には東京へオフィスとテレビスタジオを新たな拠点として開設する。

2015年1月「株式会社ジャパネットたかた」の代表を退任し、同時に「株式会社A and Live」を設立。

2017年4月、経営危機にあったプロサッカークラブ「V・ファーレン長崎」の代表取締役社長に就任、同年にはJ1へ昇格した。クラブ再建の道筋をつけて2020年1月に退任。

「(株)A and Live」社名の由来：今を生き生きと生きる世の中にしたいという想いから。

◆講演内容

常に「今を生きて」きた高田自身の歴史を振り返りながら、長年にわたりラジオやテレビ通販のMCを務める中で感じた「伝えることの大切さ」などについてもお話させていただきます。

◆参考：著書情報

2017/1/13 『伝えることから始めよう』（東洋経済新報社）高田 明（著）

2017/11/10 『90秒にかけた男』（日本経済新聞出版社）高田 明・木ノ内 敏久（著）

2018/2/6 『まかせる力』（SB新書）新 将命・高田 明（著）

2018/3/23 『高田明と読む世阿弥』（日経BP社）高田 明（著）・増田 正造（監修）

2. 感染症パンデミックの文明的周辺

馬場 駿吉^{1,2}

¹名古屋市立大学名誉教授（耳鼻咽喉科学）

²元名古屋ボストン美術館館長

現在の私たちホモ・サピエンスは約20万年前にアフリカ大陸に出現した後、ユーラシア大陸に渡り、また東南アジア・オーストラリア・アメリカ大陸などに渡り、棲息範囲を拡大し、それぞれの地域に応じた原始文明を生み出して行ったが、一方では身体に付着あるいは寄生する微生物やそれを媒介する生物たちも新天地に移動し拡散することとなり、また新たに有害な様々な生物や環境に遭遇することとなった。人類は移動とともに生命を脅かす感染要因を

も同行してきたといえよう。そのような多難で未開な時代を凌ぎ、今日に至っているのは、有害物質に対する免疫という仕組みを身につけて来た上に、自然科学が未発達な状況にありながら、様々な文明的な体験から、不明ながら病原を避けようとする行動がとられてきたからだと言える。ただし、病原体と私たちの生体防御のありようが詳らかにされてきた現代なのだが、今なお終息に至っていないCOVID-19感染症パンデミックの様相とその文明に及ぼす影響の根深さをあらためて痛感させられるところである。そこで、人類がたどってきた文明史を感染症パンデミックの立場から見直してみることも、その社会的対応の一助となるのではないかと考えた次第。

天然痘のように制御に至ったものや、抗菌薬の開発によって死亡率が激減したものの、耐性菌の出現や、COVID-19のように免疫学的な変異株の速やかな発現や再興感染症としての梅毒の増加傾向などもまた社会的に注目される昨今である。それを含めた文明史的な観点に立った展望について述べたい。

【略歴】

1932年 名古屋市に生まれる

1957年 名古屋市立大学医学部卒業

1970年 「慢性副鼻腔炎における嫌気性菌に関する臨床的ならびに実験的研究」にて医学博士

1976年 名古屋市立大学医学部教授（耳鼻咽喉科学）

1991年～1995年 名古屋市立大学病院院長兼任

1998年～現在 名古屋市立大学名誉教授

2006年～2018年 名古屋ボストン美術館館長

2008年～現在 名古屋造形大学客員教授

2016年～2020年 愛知県立芸術大学客員教授

【名誉会員】

日本耳鼻咽喉科学会

日本感染症学会

日本化学療法学会 等

3. 感染症パンデミックからの学び

二木 芳人

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

新型コロナウイルス感染症パンデミックが宣言されてから早2年7カ月が経過し、この間繰り返す感染の波に翻弄されながらも様々なことを我々は学び、この感染症との戦いを続けてきた。当初の得体の知れない未知のウイルスも、徐々にその本質をあらわにし、さらに素早い変異を繰り返して今日に至る。我が国では7回の感染の波を経験したが、その都度ウイルスの変化は私たちの予想をはるかに超えて、猛威を振るい、今日までに2千万人を超える累積感染者数と、4万数千人の死者を記録するに至っている。ただ、この数、特に死者数は、世界の国々の中でもかなり少数であり、医療関係者や保健所職員、さらには国民一人一人の感染対策における血のにじむような努力や忍耐の賜物である

う。他方、政府や行政の感染抑制対策あるいは経済や社会の維持・活性化政策は、この間迷走を繰り返し、新しい変異株による感染状況の変化に対しては常に後手、後手の対応に終始した。想定は甘さと、感染症パンデミックに対する堅実な組織や、臨機応変に応じる体制の不完全さを露呈したように思える。先を読み、次なる感染状況の想定を正しく行うことも重要だが、これも常に過小評価で、後手を踏む主因となっていたようだ。また、医療提供体制の整備やワクチン、治療薬などの開発も世界に後れを取ったが、これ等は一朝一夕で改善されるものではなく、医療体制では平時からのあり方の見直し、薬品開発については長期的な視点・見通しの欠如によるものであろう。2009年の新型インフルエンザパンデミックの際にも様々な提言がなされていたが、その多くが手つかずのままに次のパンデミックを迎えたことは残念なことである。感染症パンデミックは自然災害であり、地球環境の負荷や破壊が進む中で、必ず近い将来繰り返されるものと考えざるべきである。今こそ、次のパンデミックに備え、感染症や化学療法学の分野で我々がなすべきことを考えてみたい。

【学歴・職歴】

- 1976 (昭和 51) 年 川崎医科大学卒業
1982 (昭和 57) 年 川崎医科大学呼吸器内科助手
1983 (昭和 58) 年 川崎医科大学呼吸器内科講師
1988 (昭和 63) 年 米国 New York 州, New York 市 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center 留学
1990 (平成 2) 年 川崎医科大学保健医療学, 呼吸器内科講師
2006 (平成 18) 年 4 月より 倉敷第一病院呼吸器センター副センター長
2006 (平成 18) 年 11 月より 昭和大学医学部臨床感染症学講座 (寄付講座) 教授
2012 (平成 24) 年 4 月より 昭和大学病院感染管理部門部門長 (兼務)
9 月より 昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門教授 (内科学講座再編成により講座名称変更, 寄付講座は存続)
2017 (平成 29) 年 4 月より 昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門が正規講座に昇格 同時に特任教授に就任
2020 (令和 2) 年 4 月より 昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門客員教授 現在に至る

【主な所属学会】

日本化学療法学会, 日本内科学会, 日本感染症学会, 日本医真菌学会, 日本呼吸器学会, 日本結核病学会, 日本臨床微生物学会, 日本環境感染学会, 日本臨床薬理学会など

会長特別企画：感染症業に対する現時点の日本の問題点

1. パンデミックで学んだ平時の備えについて 手代木 功

塩野義製薬株式会社

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、2019 年末の世界最初の患者報告以降、瞬く間に世界中に広がり、パンデミックを引き起こしました。パンデミック等の緊急事態下では、国家が安全で有効な医薬品やワクチンを迅速に国民に届けることが極めて重要です。

今回の日本の対応を振り返ってみると、国産の治療薬やワクチン開発で海外に大きな遅れを取りました。その主要因として、有事を想定した制度や仕組みの不整備が挙げられるのではないかと思います。また、企業や当局の審査担当者が負うリスク (感染症収束による事業機会の消失、個人訴追のリスク等) も、従来からの課題として挙げられます。そして、今回は日本でもこれらの課題克服に向けた様々な取り組みが進みました。

まず、政府が 2021 年 6 月に「ワクチン開発・生産体制強化戦略」を閣議決定し、日本の当局が主体となって薬事規制当局国際連携組織 (ICMRA) での議論を進め、ワクチン開発における新たな評価方法が検討されました。現在、複数の国内企業が、この新たな方法を用いて国産ワクチンの開発・提供に向けた臨床試験を進めています。また、次の有事を見据えた日本のワクチン開発の司令塔として「先進的研究開発戦略センター (SCARDA)」が設立 (2022 年 3 月) され、さらに有事に必要な医薬品等を迅速に薬事承認するための仕組みとして「緊急承認制度」が創設・施行 (2022 年 5 月) されました。今後は、これらの新しい枠組みや制度を産官学が一体となって運用していくことが期待されます。

感染症は、いつ・どこで・何が発生するのか予測困難です。パンデミック等の緊急事態下では、状況に応じて、リスク・ベネフィットバランスを考慮した対応が求められます。本講演が、産官学の枠を超えて、今後の日本の取り組みについて考えるきっかけとなれば、望外の喜びです。

【学歴・職歴】

- 1982 年 東京大学薬学部卒業
1982 年 塩野義製薬株式会社入社
1999 年 同社秘書室長兼経営企画部長
2002 年 同社取締役
2004 年 同社常務執行役員, 医薬研究開発本部長
2006 年 同社専務執行役員, 医薬研究開発本部長
2008 年 同社代表取締役社長
2022 年 同社代表取締役会長兼社長 (現在に至る)

【その他団体等での活動】

大阪商工会議所副会頭, グローバルヘルス技術振興基金 (GHIT Fund) 評議委員, 日本製薬工業協会副会長, 国際

製薬団体連合機 (IFPMA) 副会長, 株式会社三井住友銀行取締役 (社外), AGC 株式会社取締役 (社外)

2. 感染症薬を国民に確実に届けるには—アカデミアの視点で—

四柳 宏

東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

現在世界における創薬は腫瘍領域を筆頭に慢性疾患の治療薬が主体となっている。免疫チェックポイント阻害薬をはじめとした分子標的薬が開発され、大規模臨床試験で生命予後の改善など有効性が示された数少ない薬が上市される。従って患者数が多く開発に見合う対価の期待される分野では薬剤の開発が進むが、そうでない分野の開発は進みにくい。

感染症の創薬も然りである。患者数の多い疾病の薬の開発は進みやすが、感染症の患者は先進国よりも発展途上国に多い。従ってグローバル展開が可能な力が企業になければ感染症薬の開発は難しい。

現在 AMED などの支援を受け、多くの研究機関で薬剤の研究開発が進められている。研究開発にあたっては非臨床試験・臨床試験と大きな費用が必要であり、仮にアカデミアからよい化合物・候補薬が創られても、実際の開発は企業の力がなければできない。

新型コロナウイルス感染症の発生後、海外の大きな製薬会社を中心にワクチン・治療薬が上市され、多くの患者さんが治療を受けることができた。SARS, MERS を経験した国ではパンデミックにあたっての対策を準備してきており、そのことが薬の早い開発につながった。

本企画ではこうした背景をもとに今後日本の患者さんに薬を届ける上での問題点をアカデミアに所属する人間の立場から考えてみたい。

【学歴・職歴】

- 1986年 東京大学医学部卒業
- 1995年 東京大学医学部第一内科助手
- 1998年 聖マリアンナ医科大学医学部内科学講師
- 2004年 東京大学医学部附属病院感染制御部講師
- 2008年 東京大学医学部生体防御感染症学准教授
- 2016年 東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野教授 現在に至る

【主な所属学会】

日本感染症学会, 日本化学療法学会, 日本環境感染学会, 日本臨床微生物学会, 日本性感染症学会, 日本ワクチン学会, 日本渡航医学会, 日本肝臓学会, 日本消化器病学会, 日本内科学会

教育講演

1. コロナ禍を経て地域での抗菌薬使用連携には薬剤師はどのような役割を果たすのか

塩田 有史

愛知医科大学病院

2020年以降のコロナ禍を経て、2022年度の診療報酬改定では、感染防止対策加算が感染対策向上加算へと発展的に改組し、加算点数が大幅に増額された。加えて、診療所対象の加算や地域連携実施時の上乘せ加算の新設も行われた。その中で薬剤師は、院内の抗菌薬使用の適正化に加え、地域での抗菌薬使用の適正化にも関わる必要性が増しているといえる。改定された感染対策向上加算においては、地域での抗菌薬使用量や微生物検査データのサーベイランスを行うことが求められているが、その中で厚生労働省委託事業 AMR 臨床リファレンスセンターが主体となり構築された J-SIPHE (Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology) 等を用いたサーベイランスの実施も文言に加えられた。そして、サーベイランスの中では薬剤耐性対策アクションプランの成果指標を意識した取り組みが求められる。加算連携施設間をはじめとした地域でのサーベイランスデータは地域間での状況を把握し自施設の適正使用に活かすことができる。これに加え、本邦で公開されている NDB オープンデータや JANIS 公開データと比較することで、他地域との比較も可能であり、地域での適正使用に向けた取り組みに活かすことができる。

本発表においては、J-SIPHE を用いた地域抗菌薬サーベイランスの実際や本邦での公開データとの比較検討について触れながら、地域での抗菌薬使用連携における薬剤師の果たすべき役割について考える機会となれば幸いである。

【略歴】

- 2005年 奈良先端科学技術大学院大学博士前期課程修了
- 2005年 大阪市役所 (保健衛生行政)
- 2007年 名古屋市立大学病院
- 2014年 博士 (薬学) (名古屋市立大学) を取得
- 2017年より愛知医科大学病院

2. 小児への COVID-19 ワクチンの現状と課題

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

わが国の小児への COVID-19 ワクチンは、2021年6月から12~15歳に mRNA ワクチン2回接種が開始され、2022年3月には同年代への3回目接種と5~11歳への2回接種が始まった。しかしながら、8月8日時点で12~19歳の3回目接種率は35.6%、5~11歳の2回接種率は17.0%に留まっている。

COVID-19 ワクチンは武漢株をもとに作成され、オミクロン株への効果には限界があるが、3回目接種によって記憶B細胞が応答し、オミクロン株への中和抗体価が効率

的に産生されるため、12歳以上の小児には3回目接種が強く奨められる。オミクロン株流行期における12~15歳への3回目接種の発症予防効果は接種後2~6.5週で71.1%と報告されている。

5~11歳へのファイザー製のmRNAワクチン2回接種のオミクロン株流行下での発症予防効果は30~50%程度であり、1か月後には有効性が落ちるため決して高い効果とは言えないが、一定の免疫は獲得される。副反応は成人より少なく、今後見込まれる3回目接種に向けて現時点での2回接種が奨められる。

6か月から4歳には、海外でファイザー製の3回接種、モデルナ製の2回接種が始まり、オミクロン株への免疫原性も確認され、わが国でも導入が検討されている。成人で用いられる予定のオミクロン株対応のmRNAワクチンの小児への実用化は、残念ながらもまだ時間がかかりそうである。その他にも、国内で組換えタンパク質ワクチンや不活化ワクチンの小児への臨床試験が進められており、ワクチンの選択肢は今後広がってゆく。

小児のCOVID-19は軽症で終わることが多いが、感染者の増加に伴ってまれながら重症例や死亡例も増えている。今後流行が長期化することを考えると、小児に対しても安全なワクチンの開発と積極的な接種勧奨が望まれる。

【学歴・職歴】

- 1989年 鹿児島大学医学部卒業
- 1997年 鹿児島大学医学部小児科助手
- 2001~2002年 米国メリーランド大学医学部へ留学
- 2004年 鹿児島大学病院小児科講師
- 2008年 鹿児島大学病院医療環境安全部感染制御部門(兼任)
- 2012年 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科微生物学分野教授
- 2019年 鹿児島大学病院感染制御部部長(兼任)

【主な所属学会】

日本感染症学会, 日本化学療法学会, 日本小児感染症学会, 日本環境感染症学会

3. 小児における薬剤耐性菌とその治療

手塚 宣行

岐阜大学大学院医学系研究科感染症寄附講座

薬剤耐性は世界中で最も重要性の高い公衆衛生上の脅威であり、特に小児においてその影響は重大である。2013年のWHOの報告によると、薬剤耐性による全年齢での死亡者数は70万人であるが、そのうち20万人が新生児であると推定されている。この問題には小児特有の多面的な理由がある。例えば、抗菌薬の過剰使用や不適切な使用(診断の誤りや誤った適応症、誤った投与量などを含む)に関する小児に特化したデータや臨床研究が欠如していることが挙げられる。また小児期の代謝機能の発達は、部分的には年齢依存して変化するが、生化学的特性や薬物動態プロ

ファイルはかなり多様性に富んでおり、一概に年齢や体重に依存した投与量を明文化することを困難にしている。またテトラサイクリン系やフルオロキノロン系が禁忌であり、治療薬選択においても成人と異なる場合が多い。このように成人での薬剤耐性の取り組みとの違いがいくつか挙げられる。

小児が現在直面している脅威として、MRSA、ESBL産生腸内細菌目細菌、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌などが挙げられる。本講演では小児におけるこれらの薬剤耐性菌の現状と、特に抗菌薬適正使用支援の視点で重要と思われる小児の特性を踏まえた治療薬選択について述べる。

【略歴】

- 2007年 岐阜大学医学部医学科卒業
- 2007年 岐阜県総合医療センター初期研修医
- 2009年 岐阜県総合医療センター小児科後期研修医
- 2013年 国立成育医療研究センター感染症科フェロー
- 2015年 名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部医員
- 2019年 名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部助教
- 2021年 岐阜大学大学院医学系研究科感染症寄附講座特任教授

4. ワクチン忌避はなぜ起こる？(HPVワクチンと新型コロナワクチン)

森内 浩幸

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学

WHOは2019年グローバルヘルスへの脅威トップ10を挙げたが、その一つがVaccine hesitancyだった。MMRワクチンによって自閉症が起こるというデマを、今でも世界中の多くの人が信じている。HPVワクチン接種後の様々な症状の訴えが日本から世界中に広がり、このワクチンの普及とそれに続く子宮頸癌撲滅を妨げている。COVID-19のパンデミックは世界中で多くの犠牲者を出してしまったが、驚くべきスピードで開発されたワクチン、特にmRNAワクチンの普及によって、その脅威が激減した。しかし、このワクチンに対するデマもインターネットで飛び交い、それを扇動する医療者・科学者が少数ながら存在することも騒動に拍車をかけている。「ワクチンへの躊躇い」には連続性がある。ワクチンを徹底的に拒否する人は全体の中ではごく一部であり、多くの人たちは特定のワクチンに対してのみ躊躇ったり後回しにしようとしていたりしている。しかし前者はインターネットを駆使して、後者に多大な影響を与えている。それを打開するため、躊躇っている人にどのようなメッセージを送ると効果的なのか、いろんな角度から検討されている。

米国の研究で、HPVワクチンの必要性を訴えるメッセージとして医師にも保護者にも最も説得力があると判断されたのは、「私は〇〇ちゃんにとって、この癌予防ワクチンがとっても重要だと強く信じています」というかかりつけ医の呼びかけだった。また新型コロナワクチンについての

情報源として、保護者が最も信頼しているのも「かかりつけ医」だった。インターネットからの情報に惑わされはしても、かかりつけ医がしっかり向き合って「その子のためにワクチンがいかに重要であるのか」を伝えることで、親の気持ちは変わる。かかりつけ医自身が持っている迷いは、アカデミアからの発信で払拭させなければならない。

HPV ワクチンと新型コロナワクチンを例に、ワクチン忌避の問題に迫りたい。

【学歴・職歴】

1984年長崎大学医学部卒。

1990年より米国立アレルギー・感染症研究所へ留学(1994年以降はNIH臨床センターの臨床スタッフ兼任)。

1999年、長崎大学医学部小児科教授。2002年より大学院医歯薬学総合研究科教授、2015年より熱帯医学&グローバルヘルス研究科教授を兼任。

【主な所属学会】

日本小児科学会、日本小児保健協会、日本ワクチン学会の理事を歴任し、現在、日本小児感染症学会理事長、日本ウイルス学会理事、日本臨床ウイルス学会幹事、アジア小児感染症学会幹事等務める。

5. 地域における感染制御支援（院内を守り地域も守る）

宮良 高維

神戸大学医学部附属病院感染制御部

地域の2次あるいは3次医療機関のICT（インフェクション・コントロールチーム）は、3年目に入ったコロナ禍の中で、近隣施設や行政機関からの感染対策支援の依頼に加え、新たな感染防止対策向上加算への対応にも応えることが期待されている。業務量は増加したが、地域のレベルアップは、自施設の安全度を高めることにも繋がることから、従来のICT業務も整理、効率化を図って地域の感染制御も支援する方向での活動を目指したい。感染対策地域連携加算では、今回から向上という文言が追加されたが、2012年度に本連携が始まった時点から当然ながら現状の感染対策レベルを向上させることが目標である。しかし、現在のレベルがどの位置にあるのかは、測定した数値指標がなければ把握することも出来ず、課題も不明で、たとえ改善していてもその程度の評価も出来ない。他施設や他地域との比較も出来ない。したがって、加算1施設が中心となり、参加施設と一緒にデータカンファレンスを行える様に支援することを勧めたい。具体的には、基本となる標準予防策の実行状況の指標は、延べ入院患者数あたりの手指衛生回数などとなり、これらは平時から推移を管理されるべき指標である。また、カルバペネム系薬などの広域抗菌薬のAUDやDOTも同様である。

さらに、行政機関からの依頼で新型コロナウイルス感染のクラスター発生施設への支援を求められる機会も増えている。自施設以外の業務に従事する分、超過業務とはなる

が、他施設の状態を実際に視察し、支援することで社会に十分浸透しきれていない情報や対策が何かを知る機会が得られ、地域にフィードバックすべき点を掴む機会ともなる。施設内感染者数が1例でも減少すれば、それだけ社会全体の負担を軽減可能であることから、ICTが通常業務で実行可能な大きな社会貢献として意識したい。

【学歴・職歴】

1989年：琉球大学医学部卒業、同大学院医学研究科生体制御系専攻

1993年：同修了、医学博士、第一内科医員

1998年：ペンシルバニア大学留学（レジオネラ病原遺伝子探索）

2002年：結核予防会複十字病院（呼吸器内科）

2003年：近畿大学医学部助手（呼吸器・アレルギー内科）

2004年：近畿大学医学部講師（同）

2011年：関西医大診療教授（呼吸器・感染症内科科長、感染制御部部長）

2018年：7月より現職

【主な所属学会】

日本内科学会、日本感染症学会、日本化学療法学会、日本呼吸器学会、日本結核・非結核抗酸菌症学会など

6. エビデンスと方法論から眺める COVID-19 薬物療法

寺山 毅郎

防衛医科大学校精神科学講座

COVID-19は感染症を専門とする医師のみならず、重症を扱う集中治療医、ならびに外来診療を扱う開業医など幅広い医師を巻き込んで、日本の医療構造そのものに大きなインパクトを与えた感染症であることは、もはや説明をする必要はないでしょう。

発生から時間が経過し、中等症以上についてはステロイドを中心とした薬物療法、あるいは腹臥位療法、ネイザルハイフローセラピーなど呼吸療法など大まかな枠組みが決まりつつあるのに対し、軽症では変異株の臨床的特徴が変化したことや、ワクチンの普及なども関係し、まだまだ変化の余地が残されている状態です。最前線で診療をされたであろう本学会にご参加いただいている皆様の多くは、得体の知れない感染症が目まえに立ちただかる緊張感が持続する中で、現場で感じた臨床経験から様々な診療体制を確立されていったと推察します。さらに、その中でさまざまな質のエビデンスが世の中にあふれ返り、ガイドラインとされるものですら、複数刊行されており、適切にそれらを解釈し現場に適応していくことを考えることは時間的にも容易ではなかったと思います。

この時間では、現状の薬物療法の推奨について今一度皆様と確認をするとともに日本敗血症診療ガイドライン2020特別編として作成されたCOVID-19薬物療法に関するRapid/Living recommendations（2022年6月現在第4.3

版が最新)を例にとり作成方法を紹介し、データから薬物療法の推奨へのつながりを知っていただき、その限界点も加えて理解していただくことで、より正確にガイドラインをご利用していただくことを目的としたお話をさせていただき予定です。皆様にとって少しでもお役に立てれば幸いです。

【略歴】

2010年 防衛医科大学卒業
2010~2012年 防衛医科大学病院(研修医)
2012年 陸上自衛隊東部方面衛生隊医官
2013年 国立病院機構災害医療センター救命救急科
2014年 大阪急性期・総合医療センター救急診療科
2015~2017年 防衛医科大学病院救急部(後期研修医)
2017年 自衛隊中央病院救急科
2018年 防衛医科大学精神科学講座(大学院生) 現在に至る

【主な所属学会】

日本救急医学会, 日本集中治療医学会, 日本精神神経医学会

【主なガイドライン作成に関する経験】

日本敗血症診療ガイドライン 2020
アカデミック班 ARDS ガイドライン 2020
ワーキンググループ COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendation 委員
集中治療を要する重症患者の広域搬送ガイドライン作成委員会 SR 班

7. 細菌検査室と臨床現場がラウンドで共有すべき3つのポイント

椎木 創一

沖縄県立中部病院感染症内科

塗沫・培養検査の結果を医師に伝えることだけが細菌検査室の仕事であった時代は終わった。病原微生物はシンプルな腸内細菌科細菌や緑膿菌、ブドウ球菌だけでなく、免疫不全者の増えた患者にはNTMや真菌、その他日和見の微生物も起因菌として襲いかかるようになり、その幅広い菌種に対応する必要性が増している。検査法は多様化し、迅速検査や質量分析、そしてPCR検査へと広がっており、それらを活用するため検査技師が臨床医師らとコミュニケーションする必要性が増している。

しかし医師の頭の中は分かりにくいので、感染症診療における臨床医の思考過程を検査技師にも共有してもらう必要がある。同時に検査技師の考え方も開陳してお互いを理解することが、複雑で多様な臨床現場の問題を解決に導く重要なプロセスと言える。同様なことが感染対策の場面でも生じている。ICTメンバーの一員として活動するには、感染管理認定看護師や薬剤師が見ている病院内外の風景を一緒にラウンドしながら眺め、悩みを一緒に解決することが求められている。

そこで、ラウンドの機会を通じて細菌検査室と共有すべきポイントとしてスピード、ロジック、そしてビジョンを挙げたい。生身の患者が感染症に襲われているとき、どのように発熱して苦しむのか、その姿を細菌検査技師自身にベッドサイドで感じてもらうことは、現場のスピード感を理解してもらうのに必須の体験である。また感染症診療や感染対策における考え方の道筋:ロジックを理解しなくては、検査技師の貴重な知識や経験を発見するポイントを見出せない。そして病院全体での検査室の役割、そして将来必要とされる力が何であるか明確なビジョンを共有したい。

【学歴・職歴】

平成12年 千葉大学医学部卒業
平成12年 沖縄県立中部病院初期研修
平成14年 市立舞鶴市民病院内科研修
平成15年 沖縄県立中部病院内科後期研修
平成17年 沖縄県立宮古病院内科
平成18年 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 免疫感染症科
平成19年 沖縄県立中部病院内科・感染症グループ
平成21年 沖縄県立中部病院感染症内科 現在に至る

【主な所属学会】

日本内科学会, 日本感染症学会, 日本エイズ学会, 日本環境感染学会, 日本臨床微生物学会

8. 重症病態における抗菌薬療法への薬学的支援 安藝 敬生

長崎大学病院薬剤部

それまでの地道な数少ない薬剤師の重症患者への関わりが少しずつ明らかとなり、2007年厚生労働省「集中治療室(ICU)における安全管理指針」において薬剤師は医薬品の管理責任者であることが明記された。これを大きな契機として、重症患者への薬剤師の関わりが加速した。施設ごとに多種多様な役割が求められる中で2021年発出された「集中治療室における薬剤師の活動指針」においては薬物動態に影響を与える患者の臓器機能や病態の変化、治療処置の有無を評価し、処方設計の提案を行うことや、投与経路や投与ルートを選択を含むルート設計への関与も具体的に求められた。また、日本版敗血症診療ガイドライン2020においても集中治療特有の薬物動態を考慮した抗菌薬の投与設計に関するCQもピックアップされた。重症患者の臓器障害や、心拍数の増大等に伴う腎血流量の増大が存在する状況での投与量調節、CHDFやV-AECMOといった医療機器装着下での投与量調節、分布容積の増大や薬剤に結合するアルブミンの低下など、定量が困難な因子が多数存在する状況で、治療反応性、病期のフェーズなど個々の病態にあわせた投与設計の支援が求められる。そしてもちろんこれは、設定した量を確実に血液中に送る投与ルート設計、過量投与によるリスク評価、エンピリカルセラピーの投与期間の微調整等ともセットをなすものである。

今回、重症患者に対する抗菌薬療法に対してチーム医療の一員としてベッドサイドで直接的に薬剤師がどのような支援ができるか、実臨床において密に連携している事例や報告をもとに考えてみたい。2022年「集中治療部設置の指針」では「集中治療における薬物療法に精通した専任薬剤師の配置を推奨し、施設の状況が許すならば専任薬剤師の配置が望ましい」と記載された。見合う役割、成果を果たせるよう日々ブラッシュアップしていきたい。

【学歴・職歴】

令和4年4月～ 日本集中治療医学会薬剤委員会委員
令和3年4月～ 日本臨床救急医学会評議員
平成30年7月～ 日本病院薬剤師会災害対策委員会委員
平成29年4月～ 日本臨床救急医学会救急認定薬剤師認定委員会委員
平成28年 日本災害医学会災害医療認定薬剤師取得
平成25年10月 薬学博士取得「集中治療・救急医療における薬剤師の介入に関する研究」
平成23年8月 日本臨床救急医学会救急認定薬剤師取得
平成22年4月～現在に至る 長崎大学病院薬剤部
平成20年4月～平成22年3月 福岡大学薬学部助教（薬学疾患管理学教室）
平成16年4月～平成20年3月 福岡徳洲会病院薬剤部
平成14年4月～平成16年3月 九州大学大学院薬学府修士課程（修士（薬学））

【所属学会】

日本集中治療医学会、日本臨床救急医学会、日本災害医学会、日本医療薬学会

9. 感染症専門医の育成～これまでとこれから～ 笠原 敬

奈良県立医科大学感染症センター

日本専門医機構によると、専門医とは「それぞれの診療領域における適切な教育を受けて、十分な知識・経験を持ち患者から信頼される標準的な医療を提供できるとともに先端的な医療を理解し情報を提供できる医師」と定義されている。また、「国民にとって分かりやすい専門医制度であること」「地域や診療領域のバランスが取れた専門研修であること」なども必要とされている。

「なりたい医者になる」「育てたい医者を育てる」という考えはあって当然だ。しかし医療制度を考えたときには一定のルールや基準があって然るべきだ。さらに地域のバランスなども考えると、現実的には専門医教育を取りまとめる組織も必要になる。そういった組織の一つが「医局」であることは否定のしようのない現実であろう。奈良医大感染症センターは2003年に設立され、以降40人以上の医師を受け入れてきた。現在奈良、大阪、三重で9つの病院で感染症関連の診療科を立ち上げ、常勤医師を派遣している。また大学内には10人の医師が勤務し、6人が大学院在籍中である。医師には原則毎年面談を行い、次年度以降の希

望を聞く一方で、医局や大学の方針を伝えるようにしている。そのやりとりの中で、目指すべき感染症専門医像をすりあわせ、育成の方針や方略を共有している。大きな理想を掲げすぎると、一歩が踏み出しにくくなる。しかし小さな一歩だけを積み重ねても大きな一歩にはならない。本講演では皆で目標や理念、苦しみや悩みを共有しながら少しずつでも歩みを進めようとしている我々の取り組みについて具体的に紹介する。

なお、我々の医局の理念は、「人々が健康に暮らせるよう、最善の感染症診療と感染防止を提供する」こと、そして「そのために優れた感染症専門医を1人でも多く育成し、全国の感染症専門医育成機関のロールモデルとなる」ことである。

【学歴・職歴】

1999年4月 奈良県立医科大学卒業、同年奈良県立医科大学附属病院第2内科（呼吸器・感染症・血液）
2001年4月 奈良県立医科大学大学院入学
2005年4月 奈良県立医科大学大学院修了（学位論文テーマ：肺炎球菌感染症の分子疫学）
2009年4月 ペンシルバニア大学留学（薬剤耐性菌、微生物検査）
2010年4月 奈良県立医科大学感染症センター講師、感染管理室長
2019年7月 奈良県立医科大学感染症センター病院教授、センター長
2020年4月 奈良県立医科大学 MBT（医学を基礎とするまちづくり）研究所兼務
2022年3月 奈良県立医科大学感染症センター教授

10. コロナ禍における紛争リスクの内容と対応 桑原 博道

仁邦法律事務所

コロナ禍特有の紛争としては、入院患者が院内で発症した場合、診療拒否をした場合、医療従事者が感染した場合がある。入院患者が院内で新型コロナウイルス感染症を発症し、患者・家族から、院内感染であり納得できない、という趣旨の反応があった場合には、十分に院内調査のうえ、患者・家族に説明を行う。院内調査のポイントは、感染ルートとして、院内、院外、不明のいずれかを調査することである。患者・家族への説明のポイントは、感染ルートが院外あるいは不明の場合には、その旨の説明を行い、院内あるいは不明の場合には、とっていた感染対策の内容、感染対策をしっかりと行っても感染は起こりうる旨を説明することである。診療拒否は、「正当な事由」がない限り、応招義務違反（医師法19条違反）となる。新型コロナウイルス感染症に関しては、令和2年6月2日付け厚生労働省通知があるので、その内容を参考にする。具体的には、患者が発熱や上気道症状を有しているということのみを理由

に、診療拒否をすることは「正当な事由」に該当しないため、診療が困難である場合は、少なくとも帰国者・接触者外来や新型コロナウイルス感染症患者を診療可能な医療機関への受診を適切に勧奨する、とされている。医療従事者が新型コロナウイルス感染症に感染した場合には、労働災害の問題がある。この点については、厚生労働省のQ&Aでは、患者の診療や看護の業務等に従事する医師、看護師等が新型コロナウイルスに感染した場合には、業務外で感染したことが明らかである場合を除き、原則として労災保険給付の対象になるとされている。なお、業務外で感染したことが明らかである場合については、医療機関の職員通達に反する業務外の振る舞いにより、医療従事者が感染し、院内で感染が拡大したときに、医療機関の管理者は、どのように対応するか、という問題もある。

【学歴・職歴】

1993年3月 明治大学法学部卒
1996年11月 司法試験合格
1999年4月 司法研修所卒、弁護士資格取得、加藤法律会計事務所（現在の仁邦法律事務所）勤務
2005年7月 仁邦法律事務所業務責任者
2007年10月 仁邦法律事務所所長
2008年4月 東邦大学医学部客員教授（医療倫理と法律）
2011年3月 順天堂大学大学院医学研究科卒、医学博士号取得

【所属学会】

日本臨床医学リスクマネジメント学会、日本臨床倫理学会

【連載】

日常診療に生かす医療訴訟の教訓（日経メディカルオンライン）、医療訴訟の「そこが知りたい」（執筆分担、日経ヘルスケア）、小児と医療トラブル（日本小児科医学会会報）

11. COVID-19 への行政の取組とポストコロナを見据えた施策

寺原 朋裕

長崎県福祉保健部

この場をお借りして、昼夜問わず住民の命と健康を守るために現場の最前線で尽力されている医療関係者や福祉関係者の皆様に対し、心からお礼を申し上げます。オミクロン株における県の基本的考え方として、感染力が強く発症間隔が短いことから発生動向把握及びその分析による対策には限界があること、軽症者が多くを占める中で救急医療等がひっ迫している状態にあることから医療を重症化リスクの高い方に重点化する必要があることを明確化した。その上で、県の感染段階の目安を改定し、コロナの影響による社会機能データの変化を把握しながら、保健所業務のデジタル化、抗原定性検査キットの郵送と発生届限定（全国5番目に実施）による医療負担の軽減、及び施設内療養の連携体制強化等の実施に努めた。ポストコロナを見据えた施策としては、多職種診療チーム育成や感染症対応支援ネッ

トワーク化、遠隔医療と在宅医療の推進、そしてACPの理解促進等についても取り組んでいるところである。また、コロナの影響による社会変化（出生率の反転、子どもの心身の影響等）と課題（保健所のあるべき姿、医療DX、専門知と司令塔機能、リスク管理と行動変容）について考察したい。

【学歴・職歴】

2002年 自治医科大学医学部卒業
2002年 宮崎県内の病院に勤務（地域医療に従事）
2012年 マヒドン大学熱帯臨床小児医学修士
2013年 ロンドン大学衛生熱帯医学大学院公衆衛生修士
2015年 厚生労働省健康局がん対策・健康増進課
2016年 環境省環境保健部放射線健康管理担当参事官室
2018年 厚生労働省障害保健福祉部精神・障害保健課
2020年 厚生労働省東京空港検疫所
2021年 長崎県福祉保健部社会医学系専門医、小児科専門医、国際渡航医学会認定医

12. 輸入感染症 Up To Date

田中 健之

長崎大学病院感染制御教育センター

ボーダレスの時代で一地域の感染症流行が即座に他の地域に流行伝播が起りえるという状況であり、輸入感染症への知識の重要性は増してきている。輸入感染症は病原性微生物の地域的分布差に起因する。また、「輸入感染症」は「熱帯感染症」とは同義ではないことも、日常診療において重要な点である。つまり、熱帯地域以外の感染症も輸入感染症として鑑別に入れるべきものがある。昨今、日本もインバウンド・アウトバウンド促進の背景もあり、新興感染症および再興感染症による輸入感染症の管理が重要になってきた。輸入感染症を想定する疾患は多岐に渡るが、初診評価において地域的分布差を念頭に置くことは重要であるが、それぞれの疾患の特徴を熟知しておく必要もある。2014年の東京でのデング熱の流行、西アフリカでのエボラ出血熱の流行、2015年の中南米由来のジカ熱の流行、韓国のMERS流行など一般的にはすでに記憶が薄らいでいると思われるが、新型コロナウイルス感染症の出現で一時的に人流が停滞して症例が減少はあるものの、今後、いつそのような感染症に遭遇するか予測はつかない。症例の経験数は日本国内では地域差が非常にあるが、不明熱として fever without localizing sign を来す古典的な疾患や最近話題の疾患も含め感染症診断・治療に関するアップデートしたトピックス情報を共有したい。

【学歴及び職歴】

2002年 熊本大学医学部卒業、長崎大学医学部付属病院熱研内科研修医
2003年 日赤長崎原爆病院研修医
2004年 十善会病院内科（呼吸器科）
2005年 国立病院機構長崎神経医療センター（現：川棚

医療センター) 呼吸器内科

2006年4月～2011年8月 長崎大学病院熱研内科医員
2011年9月～2013年9月 米国コロラド大学/National Jewish Health 呼吸器科・集中治療科 ポスドク研究員
2013年10月～2014年3月 長崎大学病院感染症内科(熱研内科) 助教
2015年4月～2018年3月 長崎大学病院感染症内科(熱研内科) 講師
2018年4月～2020年8月 長崎大学病院感染制御教育センター講師
2020年9月～現在 長崎大学病院感染制御教育センター病院准教授

【所属学会および専門医資格等】

日本内科学会(内科認定医, 総合内科専門医), 日本呼吸器学会(呼吸器専門医・指導医), 日本感染症学会(感染症専門医・指導医)・評議員, ICD(インフェクション・コントロールドクター) 日本エイズ学会, 日本環境感染学会, 日本化学療法学会, 日本結核・非結核性抗酸菌症学会, 日本呼吸器内視鏡学会, 米国胸部学会(ATS: American Thoracic Society)

【社会活動】

・長崎市感染症診査協議会委員, 長崎県新型コロナウイルス感染症調整本部調整員・JICA 国際緊急援助隊感染症対策チーム(診療班) 作業部会委員・サモア独立国における麻疹流行に対する JICA 国際緊急援助隊・感染症対策チーム(診療班) 派遣(2019年12月)・日本呼吸器学会/集中治療学会/呼吸療法学会 ARDS 診療ガイドライン改訂版作成 SR(システムチックレビュー) 委員会委員

13. COVID-19 関連論文の探し方・読み方・考え方

忽那 賢志

大阪大学大学院医学系研究科感染制御学講座

2019年12月に中国の武漢市での集団感染が報告されて以降, COVID-19は世界中に広がり, 現在に至るまで社会に大きな影響を与えている。COVID-19に関する医療情報は溢れており, すべてのリソースを追いかけることは到底困難になっている。また, COVID-19の登場以降, 新たな知見がプレプリントの論文から発表されることが増えており, プレプリントサーバーには最初の症例が報告されてから10ヶ月以内に30,000本を超える論文がアップロードされている。このように日々大量のCOVID-19関連の医療情報が増え続ける中で, 撤回される論文も後をたたない。2022年3月28日時点ですでに216本もの論文が撤回されている。この中には, New England Journal of Medicine や Lancet といった医学誌に掲載された論文も含まれている。コロナ禍においてはこのような一流雑誌においても中身を鵜呑みにするのではなく, 慎重に吟味する必要がある

と言えるだろう。前述の通り, COVID-19 関連の論文はプレプリントサーバーに最初に掲載されるものが増えている。査読を受けていないとは言え, 重要な論文が先にプレプリントサーバーに掲載される事例もあり, 特に流行初期のCOVID-19に関する情報が全くない時期には重宝された。とは言え, 未査読であるプレプリントの論文を鵜呑みにするのはリスクが高いと考える臨床医も多いだろう。このように, プレプリントの論文は査読されていないために科学的に吟味されていない状態で閲覧可能になっている。まさに玉石混交の状態であり, 査読誌に掲載されないままのプレプリントも多く存在する。結局は読む人自身の「論文を読む力」が大事であり, 査読された論文以上に批判的吟味が求められる。

【職歴】

2004年4月 関門医療センター初期研修医
2006年4月 山口大学医学部附属病院先進救急医療センター
2008年10月 奈良県立医科大学附属病院感染症センター医員
2010年4月 市立奈良病院感染症科医長
2012年4月 国立国際医療研究センター国際感染症センターフェロー
2013年10月 国立国際医療研究センター国際感染症センター医員
2018年1月 国立国際医療研究センター国際感染症センター国際感染症対策室医長
2021年7月 大阪大学大学院医学系研究科感染制御学医学部附属病院感染制御部部长
2022年7月 大阪大学医学部附属病院感染症内科診療科長

14. COVID-19 の臨床疫学

森本 浩之輔

長崎大学熱帯医学研究所呼吸器ワクチン疫学分野

新興呼吸器感染症は, 2003年のSARS: severe acute respiratory syndrome の出現以降, 10年と間隔をあけることなく発生している。COVID-19はその特徴的な感染様式も手伝い, 発生から数ヶ月の間に世界中に拡散し2009インフルエンザ以来のパンデミックとなった。

新興感染症の疫学研究は, 病原体の病原性・感染経路・感染性を理解し, 有効な公衆衛生対策に繋げるために極めて重要である。しかし, 日本においては全国規模の急性呼吸器感染症サーベイランスが存在せず, 病原体の情報とリンクした急性熱性疾患の患者の増減はモニタリングされていない。この中で新興呼吸器感染症の疫学を早期の段階で知ることは不可能に近い。COVID-19でも問題となった無症状病原体保有者がどの程度存在し, その感染性を知ることはおのここと難しい。

日本においては病院において症候群サーベイランスを行

うことがより現実的であるが、呼吸器感染症は爆発的に症例が増えることが特徴であり、その重要なフェーズに限って病院は調査どころではなくなるというジレンマがある。また、行政が行う調査データは、アクセスの問題や研究を目的としていないという課題がある。感染者全体のポピュレーションを見る上で、COVID-19 パンデミック初期に起きたクルーズ船でのアウトブレイクは、制限はあるが症状の有無にかかわらず検査により感染の有無を特定できたという観点から正確な疫学を理解しやすい。

私たちはこれまで、長崎港に停泊していたクルーズ船での COVID-19 アウトブレイク調査、新型コロナワクチンの効果に関する研究、長崎市の高齢者施設におけるクラスター調査などを行ってきた。それぞれ、一つの集団で全例検査を行った調査、病院ベースの疫学研究、保健所が感染症法に基づいて収集したデータの解析であり、それらのデータを紹介しながら特徴と課題を考察し呼吸器感染症サーベイランスのあり方について議論したい。

【学歴・職歴】

1993年 長崎大学医学部卒業 長崎大学熱研内科入局
2002年 長崎大学医学部付属病院熱研内科助手
2003年 コロラド大学 Health and Researches Center 研究員
2005年 長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野助手
2006年 長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野（現臨床感染症学分野）准教授、長崎大学病院感染症内科（熱研内科）准教授
2020年 長崎大学熱帯医学研究所呼吸器感染症学分野教授
2022年 長崎大学熱帯医学研究所呼吸器ワクチン疫学分野（改称）特定教授

【主な所属学会】

日本感染症学会、日本呼吸器学会、米国胸部疾患学会

15. 感染症の病理診断：病理標本は語る

堤 寛^{1,2}

¹つつみ病理診断科クリニック

²四日市看護医療大学臨床検査学科

わが国の感染症は、グローバル化、海外旅行・グルメ食の普及、性風俗の変化、高齢化、化学療法・エイズに続発する日和見感染症の増多などの諸要因によって複雑・多様化している。まれな感染症病理標本に遭遇するチャンスはどの病原体についてもありうる。正確で適切な感染症の病理診断には、病理組織像や疾患の臨床疫学に関する知識とともに、臨床医と病理医の連携プレイが大切である。次の2点で、感染症の病理診断は悪性腫瘍のそれと同等に重要である。a) 正しい診断が患者の治療に直結する。b) 診断結果に社会性がある。新興・再興感染症、レジオネラ肺炎、MRSA 感染症、性感染症や伝染性疾患では、迅速な

最終診断が社会秩序の保持に一役買う。梅毒やクラミジア症の適切な病理診断は性感染症の蔓延防止に貢献する。感染症の病理診断に際して、病理医のこだわりによって患者さんや地域社会にどのような貢献が可能かを例示する。感染症の病理・細胞診断における免疫染色および in situ hybridization 法の有用性を紹介する。1. 患者血清を利用する病理診断（患者血清に含まれる病原体特異抗体によってパラフィン切片内の病原体を免疫染色で証明）、2. 特異性よりも感度を重視する免疫染色（BCG・*Treponema pallidum*・大腸菌・*Bacillus cereus* に対するウサギ抗血清が示す広い交差反応を利用）、3. パラフィン切片を利用する電顕観察、4. パラフィン切片からの PCR 法による病原体ゲノムの証明、5. 感染症の細胞診断（Giemsa 染色の有用性と Grocott 染色の落とし穴）、6. 古い病理標本を利用した病原体の証明（Thomas Hodgkin の解剖した 19 世紀の Hodgkin 病標本における EBER1 の証明、明治期の肝硬変組織における B 型・C 型肝炎ウイルスの証明：免疫染色と PCR 法、戦時中の長期ホルマリン固定剖検例における病原体抗原の証明）。

【学歴・職歴】

1976年 慶應義塾大学医学部卒業
1980年 同大学大学院（病理系）修了
1980年 東海大学医学部病理学に21年間在籍（助手～助教授）
1988年～1990年 米国ボストン市タフツ大学医学部病理学教室に留学
2001年 藤田保健衛生大学（現藤田医科大学）医学部病理学 I 教授。
2017年 はるひ呼吸器病院（愛知県清須市）病理部長
2019年 10月 名古屋市緑区有松につつみ病理診断科クリニック開業
2021年 1月 愛知県稲沢市につつみ病理診断科クリニック移転
2021年 4月 四日市看護医療大学臨床検査学科特任教授を兼任

【主な所属学会】

日本病理学会、日本臨床細胞学会、日本組織細胞化学会

16. びまん性肺疾患と COVID19 肺炎について 尾形 誠

関西医科大学附属病院呼吸器感染症アレルギー内科

2019年 COVID19 感染が中国で発生し、日本全国で COVID19 の対応に奔走される日常となってから約3年が経過しました。COVID19 の病態が判明するにつれ、COVID 19 肺炎の胸部画像が間質性肺疾患（ILD）の中の一部と類似し、鑑別が必要であることが判明してきました。しかしながら ILD の鑑別は多種に渡り、非常に困難な例が多く、ILD を専門に扱っていない施設において、診療が中々難しい領域ではないかと考えます。本講演では、感染症専門に

扱う先生方には馴染みが少ないであろう、びまん性肺疾患の診療（鑑別、治療）を中心に、COVID19肺炎との胸部画像の鑑別や相違点等についても理解を深められる様解説したいと考えております。びまん性肺疾患専門医の考えと、感染症内科の相互理解の橋渡しに少しでもなればと考えております。

【学歴・職歴】

平成13年3月 関西医科大学卒業
平成13年4月 関西医科大学第一内科研修医
平成14年9月 市立岸和田市民病院研修医
平成16年9月 兵庫県立尼崎病院呼吸器内科専修医
平成17年4月 関西医科大学内科学第一講座大学院
平成22年4月 関西医科大学附属滝井病院呼吸器内科助教
平成22年7月 関西医科大学香里病院呼吸器内科科長
平成25年4月 関西医科大学附属枚方病院呼吸器・感染症内科診療講師
平成28年4月 関西医科大学附属病院呼吸器・感染症内科講師
平成31年1月 関西医科大学附属病院呼吸器・感染症・アレルギー内科講師

シンポジウム1：新型コロナウイルス感染症治療の変遷

1. パンデミック初期に流通する情報の解釈について

小宮 幸作

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

COVID-19は、2019年末より急速に世界中に拡大した。当初、WHOはマスク着用のCOVID-19感染拡大予防効果については限定的と考え、そのエビデンスはないと発表した。しかし、数カ月後にはその予防効果が複数の臨床研究で示されたことから、積極的な着用が推奨された。また、パンデミック初期に確立された治療法はなく、ステロイド、ファビピラビル、シクレソニド、イベルメクチンなどが国内で使用された。これらは、COVID-19の病態を考慮した場合に有益であろうと推測されるものの、臨床試験では証明されていない薬剤であった。それでも当時は、為すすべもなく死亡していく患者を前に、藁をも縋る思いでこれらの薬剤を投与していた。その後、介入試験によってステロイドの効果は示されたものの、ファビピラビル、シクレソニド、イベルメクチンの有効性は見出されなかった。シクレソニドについては、その投与によってCOVID-19の肺炎をむしろ増悪させる可能性が示唆されている。

パンデミック初期という緊急事態には、何もしないより可能性のある薬剤は全て使用したほうが良いと考えるcommission biasが働きやすい。また、自分の信念に関する情報は収集し、相反する情報には否定的になる confirma-

tion biasも働く。特に、いわゆる使命感が強い性質がある場合はその傾向があるのかもしれない。パンデミック初期という非常事態において、私たち臨床医は様々な情報に翻弄された。本シンポジウムでは、改めてCOVID-19パンデミック初期を振り返ることで、医療従事者として情報の正しい読み方、そして意思決定において働きやすいパイアスの存在と対応について議論したい。

2. “最後の砦”が最初に転けてから

富井 啓介

神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科

当院は第一種および第二種感染症指定病院として、神戸市域ならびに一部市外から当初は軽症から重症まで、第3波以降は重症を主としてCOVID-19患者を受け入れ、2022年6月24日現在で入院患者は総数1459人、死亡退院161例に至った。この間2020年4月には大規模な院内クラスターを経験し、その反省を踏まえて陰圧個室20床の専用ICUを中心とするCOVID-19専用臨時病棟を建設し、第3波以降は同病棟を中心にCOVID診療にあたった。中等症II以上に対して第1波(N=42)ではステロイド使用は4.8%に留まり挿管率45.2%、死亡率11.9%に及んだが、第2波(N=44)ではステロイド使用は93.2%と急増し挿管率20.5%、死亡率9.1%に低下した。第3波以降では陰圧個室によるHFNCが可能となり、中等症II以上の患者において第3波(83/242=34.3%)、第4波(127/232=54.8%)、第5波(85/151=56.3%)に実施された。その成功率は33.7%、39.4%、64.7%と上昇し、28日死亡率は14.5%、14.7%、3.3%と推移した。これらの全例にステロイドが投与されたが、トシリズマブ併用は47.8%、93.7%、92.9%と増加し、腹臥位療法併用も0%、3.2%、48.2%と増加した。3波以後の治療成績改善にはHFNC、トシリズマブ、腹臥位療法などの併用が有効に働いたものと推測される。全期間を通じてHFNC使用に伴う院内感染は来さなかった。オミクロン株による第6波では重症肺炎をきたす症例はほとんどなかったが、免疫不全患者の多い非コロナ病棟で医療者の持ち込みに伴うクラスターが発生し、原疾患への治療中止、コロナウイルス陽性持続による隔離継続などの問題を生じた。感染状況の落ち着いた中でもウイルス持ち込みと空気感染を考慮した対策の継続が求められる。

3. 新型コロナウイルス感染症と免疫治療

山本 和子

琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座

2019年末より世界で猛威を振るう新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に2年半が経過した今でも悩まされている。この新しい感染症に対する治療は、世界中の経験を経て発展してきた。COVID-19治療が、感染症の治療の歴史の中で変遷を遂げたのは、これまで感染症治療の主流

が抗菌薬や抗ウイルス薬であったところに、COVID-19の経験により、比較的重症の感染症に対する免疫学的治療によって、過剰な免疫を調節して患者予後を改善させることを知らしめた点大きいと考えている。これまでのウイルス肺炎に対して、その有効性が controversial であったステロイド薬に関しては、呼吸不全を呈する COVID-19 患者の治療における有効性が確立された。COVID-19 は、SARS-CoV-2 感染後の宿主免疫反応が長く持続するため、免疫調節治療が奏効しやすいのかもしれない。ステロイド薬以外に、宿主炎症制御機構に働く JAK 阻害薬や IL-6 阻害薬などの生物学的製剤も、呼吸不全を呈する COVID-19 患者に対する有効性が明らかにされた。我々は、新型コロナウイルス感染症の比較的軽症患者に対しても、免疫調節薬の有効性を検討する介入臨床研究を行っている。一つはクラリスロマイシンを用いた中等症 I 患者への有効性 (Yamamoto K, et al. BMJ Open 2021; 11: e053325), そしてもう一つはプラズマ乳酸菌を用いた軽症患者への有効性 (Yamamoto K, et al. BMJ Open 2022; in press) である。新型コロナウイルス感染症においては、軽症患者においても、抗ウイルス薬のみならず、免疫調節薬の組み合わせが患者の回復を後押ししてくれる可能性に期待している。本シンポジウムでは、世界のエビデンスと独自のデータを示しながら、新型コロナウイルス感染症に対する免疫治療の位置付けと今後の展望についてお話ししたい。

4. With COVID-19 時代におけるクリニカル・クエスチョン～COVID-19/Non-COVID-19 肺炎における今後の課題～

進藤 有一郎

名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックが問題になり始めてから 3 年近くが経とうとしている。この間、我々は医療面、社会面での多くの問題に直面してきた。医療面では、2020 年初めは COVID-19 の治療ストラテジーは確立されておらず、未曾有のパンデミックに直面しているにも関わらず治療法は暗中模索していた時期もあった。現在は COVID-19 に対してはワクチンによる予防戦略、発症早期の抗ウイルス療法、発症数日後からの過剰な炎症状態に対するステロイド薬をはじめとする抗炎症療法が確立された。一方、COVID-19 が注目された影で、本邦では社会の多くの人々が公共の場でマスクを装着するようになった影響等もあり、non-COVID-19 肺炎の全貌が変わりつつあることも忘れてはならない。肺炎診療における重要な臨床トピックは大きく以下の 6 つに分類できる：#1 原因微生物診断、#2 治療場所の決定、#3 抗微生物治療 (とくにエンピリック治療)、#4 補助療法、#5 初期治療不応時の対応、#6 予防。これら #1～#6 におけるクリニカル・クエスチョンの内容が COVID-19 と non-COVID-19 間で異なる。本発表では、COVID-19 と non-COVID-19

における #1～#6 の重要な臨床トピックにおけるクリニカル・クエスチョンを考え、国内外のエビデンスを紹介するとともに自験例も提示しながら今後のよりよい治療・管理に向けた議論をしていきたい。

5. 新型コロナウイルス感染症を対象としたファビピラビルの臨床試験

岩田 敏

国立がん研究センター中央病院感染症部/感染制御室

ファビピラビルは、ウイルスの RNA ポリメラーゼを選択的に阻害することで幅広い RNA ウイルスに効果を発揮する。SARS-CoV-2 に対しても *in vitro* で活性を有することが報告されたことに伴い、国内では 2020 年 2 月から観察研究として新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者への投与が行われてきた。また同年 4 月からは非重篤な COVID-19 肺炎患者を対象とした企業治験 (JP324 試験) が行われた。JP324 試験では主要評価項目である体温、SpO₂、胸部画像所見の軽快及び SARS-CoV-2 ゲノム陰性化までの期間を有意に短縮させることを確認出来たが、患者の重症化抑制効果や感染性のあるウイルスの増殖抑制効果については課題を残した。

JP324 試験の解析では、発症早期の患者集団に絞るとファビピラビルの効果がより顕著となることから、発症 72 時間以内の COVID-19 患者を対象に重症化抑制効果の確認を目的とした新たな企業治験 (JP325 試験) が 2021 年 4 月から開始された。JP325 試験は、感染拡大の波のたびに患者組入れが停滞し、加えて第 6 波の感染拡大以降はオミクロン株が感染の主流を占めたことにより患者のほとんどが重症化しないなど、本試験にとっていくつかの問題点に遭遇した。特にオミクロン株への変異による影響は大きく、当初定めた目標患者数を組入れたとしても、主要評価項目 (重症化抑制効果) の検証は困難であった。仮にオミクロン株による重症化率から目標数を再計算しても、その後新たな変異株が主流となる可能性を否定できず、試験の継続はリスクが大きいと判断され、本年 3 月末で患者の組入れを終了した。

本講演では、JP325 試験から得られたファビピラビルの有効性及び安全性の結果について紹介するとともに COVID-19 患者を対象とした臨床試験の難しさについて述べる。

シンポジウム 2：非結核性抗酸菌研究の最新知見

1. 日本独自の自然環境 *Mycobacterium* 特性と対応基盤の提案

丸山 史人, 藤吉 奏

広島大学 IDEC 国際連携機構

日本は人口あたりの非結核性抗酸菌 (Non-Tuberculosis Mycobacteria, 以下 NTM) 症罹患率が世界で最も高い。

そのためNTM症は公衆衛生上の課題となっているが、現在のところ有効な治療法はほとんどなく、治療をしても高い確率で再発する。そのため感染拡大の防止には伝播経路の遮断が有効な手段と考えられる。これまで浴室が主要感染源の一つであると示唆されているが、本菌が浴室に至る経路の解明には至っていない。これまでに、講演者らは、日本の自然環境、家畜、患者から独自に *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* を単離し、ゲノム配列を決定し、生息地ごとの菌株ゲノム特性があること、世界の分離株と比較しても、日本独自のゲノムグループが存在していることを見出してきた。本講演では、これらの最新の知見をまとめるとともに、これらの感染ルートや増殖ホットスポット解明に資する取組みを紹介し、感染防御のための方策について議論したい。

bioRxiv 2022.04.04.487006; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.04.04.487006>

bioRxiv 2021.07.06.451401; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.06.451401>

bioRxiv 2021.07.14.452346; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.14.452346>

Gigabyte, 2021 <https://doi.org/10.46471/gigabyte.33>

Infect Genet Evol. 2019 Oct;74:103923. doi: 10.1016/j.meegid.2019.103923.

BMC Genomics. 2019 Oct 17;20(1):752. doi: 10.1186/s12864-019-6078-2.

Genome Biol Evol. 2017 Sep 1;9(9):2403-2417. doi: 10.1093/gbe/evx183.

2. 肺非結核性抗酸菌症における抗酸菌と宿主のふしぎな関係

吉田 志緒美

近畿中央呼吸器センター臨床研究センター

世界三大感染症の結核を引き起こす結核菌には180種以上の類縁種（非結核性抗酸菌；NTM）が存在するが、そのほとんどは環境常在菌である。しかし近年、ヒトに病原性を有するNTMが出現し、病原性NTMによる肺感染症の患者数は世界規模で増加している。わが国においても、肺NTM症罹患率が肺結核を上回ったとの報告がなされている。人口10万人あたりの有病率は2017年時点で116.3と推定され（Morimoto, et al. 2017）、年ごとに12-22%の割合での増加が見られることから、疫学的には新興感染症の一つと考えられるものの、増加の理由は不明である。病原性NTMの中でも *Mycobacterium avium-intracellulare* complex の治療は難しく、再燃と外来性再感染を制御しないことには完治を目指せない。*Mycobacterium abscessus* (MAB) は特に高い病原性を示し、最新のATS/ERS/ESC-MID/IDSAガイドラインでは「生命を脅かす病 (life-threatening)」と記載されている。NTMは多くの薬剤に対して自然耐性を示すため、肺NTM症は難治化すること

が多く、臨床で大きな問題になっている。マクロライド耐性化は、治療に影響を与えるが、その他の多数薬剤の自然耐性に関わるメカニズムはほぼ不明のままであり、治療戦略上で大きな妨げとなっている。現状では膨大なコストがかかる強力な抗菌薬の新規開発は簡単には望めない。よって、薬剤感受性に寄与するMABの理論的・生物学的特性を明確にするために、抗酸菌の薬剤耐性に関する細菌学的理解を深める必要がある。シンポジウムでは、私たちに近くて遠い存在である抗酸菌とヒトやヒト以外の宿主とのふしぎな関係を紐解き、薬剤選択法そのものを理解することによる「最適化医療」の実現や、菌の生態を利用した薬剤耐性の逆転（感受性化）および創薬標的の同定などへの展望を考えていきたい。

3. 非結核性抗酸菌に対する新規抗菌薬開発研究 深野 華子

国立感染症研究所ハンセン病研究センター

近年、世界的に肺非結核性抗酸菌（NTM）症の患者数が増加傾向にあり、邦においても国内の罹患率は人口10万人あたり14.7人（2014）と結核の罹患率12.3人（2018）を既に大きく上回っており今後も患者数の増加が見込まれる新興感染症である。世界的な感染者数の増加が見られるにも関わらず、NTM症は決定的な治療法が未だに明らかになっていないため、根治が困難な感染症である。NTM症治療にはマクロライドをキードラッグとした多剤併用療法が実施されるが、治療期間が一年以上必要であることや治療途中に耐性菌が出現することにより根治は極めて困難となることが知られており、マクロライド耐性肺 *Mycobacterium avium/intracellulare* complex (MAC) 症患者の予後が多剤耐性結核患者と同等に悪いことが報告されている。NTM症の中でも特に、*Mycobacterium abscessus* complex (MABC) の亜種である *M. abscessus* subsp. *abscessus* はマクロライドの標的分子をメチル化することによる先天的耐性機構 *erm41* を持っており、*in vitro* では僅か14日間で高度に耐性化するため、“Antibiotic Nightmare”と呼ばれており、新規抗菌薬探索やドラッグリポジショニングによる新たな治療手段の開発が世界的急務となっている。NTMに対する抗菌薬治療開発が求められる一方、抗酸菌に対する抗菌薬治療は、6ヶ月から数年に渡るため長期的な投薬が可能で、細胞障害性の低く、細胞内寄生細菌である抗酸菌にアプローチするため高い細胞透過性が必要であることから、開発におけるハードルは決して低くない。本シンポジウムでは、近年欧米を中心に臨床試験が開始した新規抗菌薬から、新たに見出されつつある抗NTM薬を中心に概論する。また、当研究所にて取り組んでいる *M. abscessus* を中心としたNTMに対する新しい抗菌薬スクリーニング開発手法について紹介する。

4. 非結核性抗酸菌症の新規治療法開発はなぜ難しいのか？

港 雄介

藤田医科大学医学部微生物学講座

非結核性抗酸菌 (NTM) 症は近年、先進諸国を中心に患者数が急増している。NTM は多くの抗菌薬に対して抵抗性を示す。このため、NTM 症の治療は長期間を要し、結核よりも難治的なケースも多い。加えて、薬剤耐性菌の世界的な拡大によってさらに治療が長期化するケースや、治療不可能なケースも増加している。そこで、より効果の高い新規治療法の開発が望まれている。私たちはこれまで結核菌を対象に、新規治療法の開発を目指した基礎研究を行ってきた。約三年前から研究対象を NTM にも拡大し、NTM についても同様の研究を行っている。本発表では、研究を進める中で見えてきた結核菌と NTM の相違点に焦点を絞り、その中から NTM の新規治療法開発が結核よりも困難である要因について述べさせて頂く。さらに、どのように NTM の新規治療法を見出していくのかについて、世界の最新研究と私たちの取り組みを紹介させて頂き、皆様と議論させて頂ける場としたい。

シンポジウム 3：変貌する小児感染症

1. 小児の呼吸器感染症の現況

大石 智洋

川崎医科大学臨床感染症学教室

COVID-19 の流行は、小児感染症の流行に大きな影響を与え、多くの感染症は減少した。しかしながら、社会が次第に元の状態に戻りつつある状況において、小児では特に低年齢児ではマスク着用が困難である等の状況より、急速にこれまで流行していた感染症が再び流行する兆しにあり、小児呼吸器感染症においても同様の傾向であるといえる。

演者らは、小児呼吸器感染症入院症例に対し multiplex real-time PCR による網羅的なウイルスの解析を行っているが、既にこれまで流行していた様々なウイルスが検出されている。

また、COVID-19 流行前より小児呼吸器感染症領域では、その主な起因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、そして肺炎マイコプラズマにおける治療薬に対する耐性菌が問題となっており、抗菌薬の適正使用に対する取り組みがなされてきたが、COVID-19 の流行により、抗菌薬の使用量も減少し、このような状況下での小児呼吸器感染症の主要な起因菌における耐性菌の現況を把握する事は、今後の小児呼吸器感染症の抗菌薬治療の指針を考える上で非常に重要になる。そして、特にオミクロン株流行以降、小児でも COVID-19 罹患者が増え、いまや小児呼吸器感染症においても COVID-19 は重要な疾患の一つであり、COVID-19 も踏まえた小児呼吸器感染症の診療指針の検討が必要である。

本講演では、COVID-19 流行後の小児呼吸器感染症の状

況およびそれを踏まえた今後の指針につき検討・概説したい。

2. 小児ヘルペスウイルス感染症の疫学変化

吉川 哲史

藤田医科大学医学部小児科学

ヘルペスウイルスは 2 本鎖 DNA ウイルスで、RNA ウイルスのような遺伝子変異の可能性は低く、宿主に潜伏感染するという特徴を持ち個々の宿主に共生する形で進化してきたウイルスである。ほとんどのヒトヘルペスウイルスは小児期に初感染し、その後潜伏感染、再活性化し回帰発症する。本講演では、ワクチン定期接種化により患者数が激減している水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 感染症と、最近年長化が指摘されている HHV-6B 初感染による突発疹の 2 つのヒトヘルペスウイルス感染症を取り上げ、その動向、問題点について概説する。VZV 初感染に伴う水痘患者数は、ワクチン定期接種化後患者数は減少し続けている。一方でワクチン接種後罹患の軽症例が増え、実験室診断の重要性が増している。さらに、帯状疱疹患者の推移にも注意が必要なうえ、全ての小児がワクチンを受ける時代になり、帯状疱疹様の皮疹を認めた場合は、野生株 VZV かワクチン株 VZV かの鑑別も必要になってきている。一方、HHV-6B 初感染に伴う突発疹は確かに年長化が進んでおり、2 歳以上の症例も珍しくない状況になってきている。そのような年長例は、典型的な突発疹の臨床経過を示す割合が低く、突発疹と診断されていない症例も多いと考えられる。また、新型コロナウイルス感染症に対する感染予防策の徹底で、多くの小児感染症患者数が減少した中で、家族内の水平感染が主体と考えられる HHV-6B 初感染例は減少せず、特に ER を受診した複雑型熱性けいれん患児の 90% を HHV-6B 初感染例が占めていた。

3. エンテロウイルス D68 による急性弛緩性脊髄炎

吉良 龍太郎

福岡市立こども病院小児神経科

エンテロウイルス D68 (EV-D68) は、2000 年代半ばから世界的に報告数が急増しつつある、急性呼吸器感染症の原因ウイルスの一つである。2014 年に米国において EV-D68 の流行と同時期に、発熱や呼吸器症状に引き続いてポリオ様の急性弛緩性麻痺を呈し、脊髄 MRI で前角もしくは灰白質の異常、脳脊髄液の細胞増多を伴う疾患例が多発した。急性弛緩性脊髄炎 (AFM) と名付けられたこの疾患は、EV-D68 感染症に関連して発症することが日本をはじめ世界各地からも相次いで報告された。しかし、脳脊髄液から病原体が検出されることはほとんどなく、呼吸器由来検体から EV-D68 が検出される例も半数に満たない。このように AFM の病因・病態は未だ不明な点が多いが、EV-D68 のゲノム解析や動物ならびに培養神経細胞モデル

の研究により、EV-D68の神経向性が原因でAFMが生じることが明らかにされつつある。実際にAFM様疾患で死亡した2008年の剖検検体を用いて脊髄前角細胞にEV-D68のRNAおよび蛋白が存在していることが最近報告された。米国では2014年から1年おきの8-10月にAFMの多発があり、呼吸器または糞便由来検体からEV-D68, EV-A71, その他の非ポリオエンテロウイルスが検出された。日本においては2015年と2018年のEV-D68流行期にAFMが多発した。COVID-19の出現後、EV-D68の大規模な流行は報告されなくなったが、今後の再流行が懸念されている。AFMに関連する病原体を明らかにするためには、急性弛緩性麻痺の発症早期の便・咽頭拭い液・血液・髄液・尿の採取とポリオを含むエンテロウイルス検査の実施が重要である。

4. 小児期侵襲性GBS感染症：2016-2020年全国調査結果とワクチン開発状況

松原 康策

神戸市立西神戸医療センター小児科

【目的】我が国の小児期侵襲性GBS感染症の疫学を2016-2020年全国調査結果を基にupdateし、GBSワクチンの開発状況を概説する。

【結果】1) 小児科学会認定490研修施設へアンケート調査した。回収率：70% (343施設)。症例数：早発型(EOD)186例、遅発型(LOD)628例、超遅発型(ULOD)61例、再発31例(全体の3.7%)。2) 発症頻度：EOD 0.09 (95% CI: 0.07-0.10), LOD 0.21 (0.19-0.24), ULOD 0.03 (0.02-0.04)/1000出生児。5年間にLODは有意に増加傾向(0.19から0.29/1000出生児, $p=0.046$)、EODとULODは増減なし。3) 死亡率：EOD 6.5%, LOD 3.0%, ULOD 3.3%。早産児死亡率：EOD 20.0% (OR 8.9, $p<0.001$)、LOD 6.5% (OR 3.5, $p=0.012$)と正常産児比で有意に高い。神経学的後遺症は髄膜炎例で21.5% (64/297)と高い。4) EOD発症児の母の妊娠中GBS培養は70%が陰性。5) LOD発症時の母の保菌陽性率：臍培養、母乳培養はともに36%、いずれか陽性40.5%。6) 血清型：III, Ia, Ib, Vの順の4種類で>95%を占めた。7) 再発リスク：早産(7.7%, 16/209) vs 正常産(2.4%, 15/632) (OR 3.41, $p<0.001$)。

【ワクチン開発状況】先行する3価抗血清型ワクチンの妊婦研究では、出生児の約70%が防御レベルの抗体を生後3カ月まで保持した。2) 6価ワクチンは非妊婦研究で効果を認め、現在南アフリカと英国で妊婦の臨床治験中(2023年終了)。3) Rib蛋白とAlpha C蛋白を抗原とするワクチンは、非妊婦研究で血清抗体価が>30倍に上昇。現在欧州で妊婦の臨床治験中(2023年終了)。

【考察・結論】2016-2020年全国調査研究はアジア最大規模の小児期GBS研究である。EOD発症児の母の保菌陰性率は適正な培養検査により減少する余地あり。LOD発症頻度の増加の原因は不明で、今後の検討が必要。LODの

感染ルートは発症時の母の保菌(母乳や臍)が示唆された。早産児は、死亡率、再発率の危険因子として重要である。予後・疾病負担の点で開発中のワクチン導入が期待される。

シンポジウム4：ウィズコロナ・ポストコロナ時代の薬剤耐性菌対策

1. 海洋由来天然物は薬剤耐性菌対策の一助となるか

坪内 泰志^{1,2,3}

¹大阪公立大学大学院医学研究科刀根山結核研究所

²大阪公立大学大学院医学研究科細菌学

³大阪公立大学大学院医学研究科感染症科学研究センター

薬剤耐性菌の出現により、臨床現場では既存治療薬が効かない感染症が世界規模での深刻な問題となっている。大阪公立大学大学院医学研究科では将来的なAMR問題に対応すべく、2016年4月に感染症科学研究センターを立ち上げ研究を進めている。その一環として我々は海洋微生物の有用物質生産性に着目しており、sustainableな海洋微生物資源ライブラリ構築を目指している。海洋には陸上にはない特殊環境が存在し、生物の多様性にも富んでいることが近年の研究で示されている。海洋微生物については陸上微生物と比べて研究対象としての歴史が浅く、新規な有用種が発見される可能性は高いことが期待されるが、その多くが未培養微生物であることが憂慮すべき問題点である。我々は、未培養微生物の分離培養を精力的に推し進めるべく、環境微生物や各種共生微生物を膜損傷のない生きた状態でマイナスの微弱電位を印加した電極基板上に誘引付着させ、高周波微弱変動電位印加で剥離回収する手法を開発している。また、電極基板から回収した微生物を培養株化する条件の推定解を得るためには、環境パラメーターと当該環境における微生物群集構造の多様性指数を入力因子とした統計数理的手法を考案・採用している。とりわけ有用天然化合物(抗菌剤、抗ウイルス剤、抗腫瘍物質など)の生産性が高いことで知られる放線菌群に注力し、そのライブラリ化を展開している。シンポジウム講演では、弊学感染症科学研究センターがAMR対策を見据えて掲げている。未培養性環境微生物の効率的な分離手法の開発およびそれらが生産する天然化合物の網羅的解析手法の開発、そして候補分子の応用面への展開について紹介する。

2. 既知の薬剤耐性機構を回避する抗菌化合物の探索と創製

鈴木 仁人

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

近年、薬剤耐性菌による難治性感染症が世界の公衆衛生上の問題となっている。腸球菌、黄色ブドウ球菌、肺炎桿菌、アシネトバクター属菌、緑膿菌、エンテロバクター属菌などの病原細菌はESKAPE細菌と称されており、その

多剤耐性株には有効な抗菌薬がほとんど存在しない。また、非結核性抗酸菌 (NTM) は環境に存在する病原細菌で、環境中で多くの微生物と競争して生存する必要性から、多くの抗菌薬に対して自然耐性を獲得している。本講演では、現在臨床で問題となっている ESKAPE 細菌および NTM の薬剤耐性機構の概論と、その薬剤耐性機構を回避することが可能な新規抗菌化合物や既存抗菌薬の抗菌作用を増強させる抗菌アジュバントの開発について我々の試みを紹介したい。

3. 薬剤耐性菌対策に活かすべきパンデミックでの学び

森永 芳智

富山大学学術研究部医学系微生物学講座

COVID-19 パンデミックとなり、広く感染対策への意識が高まった。一方で、コロナ対策に目を向けすぎたために、薬剤耐性菌への対策が不十分となった部分がなかったかということの検証は重要である。

2022 年になり、パンデミックで集約作業が遅れていた薬剤耐性の情報が国内外で共有されつつあるが、国内での第 3 世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌についてのデータや、海外からの ESBL 産生菌や薬剤耐性ブドウ糖非発酵グラム陰性菌のデータをみると、COVID-19 は薬剤耐性菌の蔓延状況に悪影響を及ぼしているように見える。その背景として、PPE 装着下での患者や高齢者のケアの難しさや、検査対象者の選択バイアスの可能性など、臨床的な視点から吟味、解析していくことは重要である。一方で、ヒトとヒトの接触が極端に控えられた中でも、少なくとも明らかに耐性菌が減るようなデータも出てきていないという点は、薬剤耐性蔓延にはまだ人類が気づけていない機序が存在しているのかもしれない、基礎研究への重要性はますます高まっている。

技術的な側面からいえば、例えばパンデミックで世界中で解析されたコロナウイルスの遺伝子情報は、インターネットの情報基盤と相まって最新の情報が瞬く間に世界中にシェアされるなど、驚異的な貢献を示した。また、コロナウイルスの流行指標としての下水の利用などは、興味深い解析のアプローチであり、薬剤耐性菌対策としても一考の余地がある。学際的な連携への後押しも進んできているため、積極的に新しい分野と意見を交わし協働していくことは、未解決の薬剤耐性を打破するうえで今後の基本軸となってくると推察している。

4. 耐性グラム陰性菌感染症に対する治療

植田 貴史^{1,2}, 中嶋 一彦^{1,2}, 一木 薫¹,

石川 かおり¹, 山田 久美子¹, 土田 敏恵¹,

竹末 芳生^{1,3}

¹兵庫医科大学病院感染制御部

²兵庫医科大学感染制御学

³常滑市民病院感染症科

薬剤耐性菌 (AMR, antimicrobial resistance) の拡散は世界の公衆衛生に多大な脅威を与えている。AMR の中で中心的存在を果たしているのがカルバペネム-ゼン产生腸内細菌科細菌 (CPE, carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*) である。CPE 感染症に対して適応のある薬剤としてはチゲサイクリン (TGC), コリスチン (CL) がある。TGC は静菌的であり、静脈内投与後急速に組織へ分布し、血清中濃度は速やかに低下するため、菌血症に推奨されない。CL は血中濃度の個人差が大きく負荷投与が推奨されており、副作用として腎機能障害のリスクがあり、他剤無効時の salvage therapy の位置づけである。また、感受性が維持されているようであれば、カルバペネム/アミノグリコシド/キノロンの併用も検討する。初期治療では、TGC と他剤の併用で治療し、それが無効の場合に CL と他剤との併用が推奨されている。2013 年 4 月以降での当院での CPE 感染患者は 27 エピソード (菌血症: 12 例, 肺炎: 4 例, 腹腔内感染: 7 例, 尿路感染症: 6 例, 皮膚軟部組織感染: 1 例) であった。CPE の菌種は *K. pneumoniae*: 21 株, *E. cloacae*: 6 例, *E. coli*: 3 株, *K. oxytoca*: 1 株であった。初期の治療選択薬はアミノグリコシド: 7 例, TGC: 6 例, キノロン: 2 例, TGC+アミノグリコシド: 7 例, TGC+キノロン: 3 例, TGC+CL: 1 例および TGC+CL+アミノグリコシド: 1 例であった。臨床効果は菌血症/肺炎では 7/16 例 (43.8%), その他の感染症では 10/11 例 (90.9%) で菌血症/肺炎で有意に低率であり ($p=0.018$), 30 日死亡は、菌血症/肺炎では 10/16 例 (62.5%), その他の感染症では 0/11 例 (0.0%) で菌血症/肺炎で高い傾向であった ($p=0.054$)。

シンポジウム 5: 深在性真菌症の Up-To-Date

1. カンジダ症 Up-to-date

平山 達朗

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科薬物治療学

カンジダ属は血流感染症の原因菌として上位に位置し、臨床上遭遇する頻度の高い侵襲性真菌症の 1 つである。以前は *Candida albicans* が原因菌種の大半を占めていたものの、近年、non-*albicans Candida* の割合が増加していることが報告されており、薬剤耐性菌の増加が危惧されている。特に血液内科領域におけるカンジダ属の分布は non-*albicans Candida* の割合が高く、また抗真菌薬投与下に発症するブレイクスルー感染では耐性カンジダ属のリスクが高くなる。侵襲性カンジダ症は致死率が高く、重症化するため、初期から適切な抗真菌薬を投与する事が重要であり、施設内での疫学情報、患者背景および重症度を念頭においた抗真菌薬の選択を行う必要がある。国内外における疫学データおよび自施設である長崎大学病院における原因菌種の割合や耐性菌の分離頻度などを紹介しながら、適切な抗

真菌薬の選択について考える機会としたい。

また 2009 年に本邦より報告された *Candida auris* は海外にて多剤耐性菌やアウトブレイクの原因菌として警戒されている。米国 CDC が 2019 年に発刊した「Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019」では Urgent Threats の一種として、最も緊急性のある脅威の 1 つに位置付けている。現在、国内で分離されている *C. auris* は比較的薬剤感受性が保たれており大きな問題とはなっていないが、今後の動向には注意しておく必要があり、その脅威についても言及したい。

2. ムーコル症 Up-to date 2022

柴多 渉, 掛屋 弘

大阪公立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

ムーコル症 (mucormycosis) はムーコル目 (ケカビ目) (Mucorales) に属する真菌によって引き起こされる感染症である。その多くは免疫不全患者に発症するが、急速に進行しその予後は極めて不良である。また、症例自体の頻度が少ないことや、検査法が限られること、侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis : IPA) と患者背景や臨床症状が類似することなどから診断が難しい。

しかしながら、抗がん化学療法や移植療法の発展などに伴う免疫抑制患者の増加に伴いムーコル症の患者は増加しつつあり、インドをはじめとした数か国からは COVID-19-Associated Mucormycosis のアウトブレイクが報告されておりすべての医療者にとって一層の注意が必要となる感染症である。

本シンポジウムではムーコル症の病型・臨床症状、診断・治療法をはじめ、欧州医真菌学会 (ECMM) によるガイドライン (2019)、COVID-19-Associated Mucormycosis や新規診断法など最新のトピックスもあわせて解説する。

3. COVID-19 関連肺アスペルギルス症

高園 貴弘^{1,2}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

²長崎大学病院呼吸器内科

昨今の肺アスペルギルス症に関する話題としては、COVID-19 に続発する肺アスペルギルス症 COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA) に関する話題が中心であろう。COVID-19 パンデミック初期から、欧米を中心に、CAPA に関する報告が数多くなされてきた。当初は、重症 COVID-19 症例の 20-30% 程度に合併するとされてきた。その死亡率は 50% ともいわれている。しかしながら、地域や時期により大きな合併率の差がみられている。2020 年末に ECMM/ISHAM のガイドラインが提唱されて以降の前向き研究では ICU 入室 COVID-19 患者の 15% 程度が合併するという報告が多い。診断においては、COVID-19 患者において積極的な気管支鏡検査が重要とな

る。また、発症に関するリスクファクターや治療後の予後等に関してもいくつかの知見が得られている。しかし、一方で、剖検例に関するメタアナリシスではその頻度は 2% 程度とされ、その頻度には大きな乖離がみられており、一部では、アスペルギルス定着例や抗原検査偽陽性を診ている可能性も否定はできない。インフルエンザ関連肺アスペルギルス症と対比しながら、最新のエビデンスについて、自施設のデータも交えながら解説したい。

4. ニューモシスチス肺炎の最近の知見：ゲノム・診断・治療

松村 康史

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

HIV 患者ではニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia*, 以下 PCP) に対する予防投薬が積極的に行われ、発症数が少なくなっている一方で、臓器移植、悪性腫瘍、自己免疫疾患で免疫抑制療法を行う患者における発症が問題になっている。

1951 年にヒトの肺炎患者から原虫 "*P. carinii*" が発見されたことから、カリニ肺炎と呼ばれていたが、その後の遺伝子解析により *Pneumocystis* は真菌であり、ヒトに感染するのは *P. jirovecii* であることが明らかとなった。2013 年に降全ゲノム解析が行われ、*P. jirovecii* はゲノムサイズが小さく生化学的経路に必要な多くの遺伝子を欠いており、宿主依存性が高いことが分かった。

PCP 診断のゴールドスタンダードは、顕微鏡学的に菌体を確認することであるが、非 HIV 患者では HIV 患者より少ない菌量で発症するため、リアルタイム PCR 法が広く用いられている。ただし、肺炎以外に定着状態があり、乳幼児・免疫不全者・肺疾患患者でその頻度が高い。したがって PCR 法は陰性時の除外診断に有用であるが、陽性時は慎重な判断が要求される。シストの細胞壁には β -D-グルカンがあるため、血清学的診断も可能であるが、偽陰性・偽陽性がありうるため、PCR と組み合わせた診断フローも提案されている。

PCP の治療には ST 合剤が第一選択であるが、遺伝子変異による薬剤耐性が報告されている。通常の高用量 ST 合剤投与は副作用発現頻度が高いことから、近年低用量治療の有用性が示唆されている。シストは空気感染によりヒト-ヒト感染するため、感染対策に留意が必要である。MLST, MLVA, WGS などの遺伝子タイピングが可能であり、アウトブレイク時の調査に利用されている。

シンポジウム 6 : コロナ禍における感染症専門医を考える

1. 「感染症専門医」の在り方とこれから

今北 菜津子

奈良県立医科大学

新型コロナウイルス感染症は、良くも悪くも感染症医に注目を集めた。そして、報道ではウイルス学者、細菌学者、疫学者、臨床感染症医と様々なベースの方々「感染症専門医」として紹介され、医療者でない知人などの話からも、世間がイメージしている「感染症専門医」は様々な像であると考えられた。

狭義の感染症専門医は「申請要件を満たし、試験を含めた審議を経て専門医資格を取得した者」である。しかし、内科ベースの人もいれば、外科ベースの人もいて、救急、産婦人科や小児科などをベースとする人もいる。そして、専門医資格を取得した感染症専門医も、臨床を主に担う人、細菌やウイルスなどの微生物の生態や生体免疫を中心に研究する人、疫学解析を主に行う人、と様々であることを考えると、感染症専門医は他分野と比較してヘテロな存在なのかもしれない。

多くの病院において感染症専門医に求められることは、感染症患者の診療はもちろん、院内における感染対策の中心となり、院内の抗菌薬使用を適正化することが主体だが、感染症専門医が感染症患者診療以外にどういった業務を行っているのか、病院における存在意義は何か、は学生にも他の診療科の医師にも見えにくいそうだ。COVID-19の流行に伴い、感染症専門医の病院における存在感が増した施設が多いと思われるが、今後も感染症専門医が存在感を維持し、感染症専門医を志す仲間を増やしていくにはどうすべきかを考えていく必要があると思われる。それと共に、サル痘のように流行地域が限られていた感染症が拡大したり、新たな感染症が発生したりした場合、感染症専門医のリーダーシップが求められることになる。そのような局面で、より効率的に感染症専門医が病院内で、地域内で、動くことができる体制を再考する必要があると考える。

2. Task sharing を意識した Sustainable な 感染症専門医の在り方

原永 修作

琉球大学病院総合臨床研修・教育センター

本学会の感染症専門医医師像として、専門的かつ高度な知識と技術、判断力といったスキルに加え、人格的にも優れている医師であることが謳われており、専門医の役割として「1類、2類、指定及び新感染症、輸入感染症、希少感染症などの担当医として直接診療」「一般的感染症のコンサルテーションを受けた担当医の指導・支援」が掲げられている。施設や部署によって違いはあるものの、感染症専門医には、従来より多くの task が課されているといえる。今回、誰も経験したことのない、まさに「新感染症」といえる COVID-19 の流行によって我々感染症専門医は様々な問題・試練に直面し、task も増加した。琉球大学病院においても COVID-19 第一例目の受け入れ、重症例への治療、院内感染の発生、スタッフの感染などの様々な問題に直面した。他の施設同様、感染症専門医だけでは対

応できず、必要に差し迫られて他診療科、メディカルスタッフを含む多職種に task sharing が進み、COVID-19 に対応してきた。本学会が提唱する“役割分担はその医療機関の診療体制に合わせた形の柔軟な運用”が体现されたといえる。コロナ禍において感染症専門医として、これまであたりまえに行ってきた感染症診療、コンサルテーション業務、感染制御へも少なからず影響は受けたと思われる。感染症専門医という人材は有限であり、全国的にも地域的にも現状、充足しているとはいいがたい。適切な感染診療の次世代への循環という点では、感染症医をめざす若手医師の教育、専門医の育成は急務と言える。コロナ禍において若手医師や医学生に感染症専門医はどう映ったであろうか。個々の感染症専門医が若手医師・医学生に対し感染症診療や感染制御に興味を持ってもらうロールモデルを示していくことが必要であると考えられる。コロナ禍で経験した Task sharing を意識しながら、感染症専門医として継続的に task の遂行や若手育成を sustainable に進めていく必要がある。

3. コロナ禍において感染症専門医の役割を考える

田中 健之

長崎大学病院感染制御教育センター

感染症の分野だけではなく、全分野に共通した問題であるが、日本の感染症専門医育成の問題点は、研修制度プログラムの未確立である。臨床感染症全般を学ぶ場としては、国内の各研修病院でプログラムが組み立てられて充実している側面もある一方で、固形臓器移植、血液疾患関連、小児、臨床微生物学的検査、感染制御、集中治療・救命、輸入感染症、熱帯医学、公衆衛生関連など全ての分野が研修内容に含まれるプログラムはまだ少ない。単施設でそれらをカバーする研修プログラムは実際には困難で、他施設との連携プログラムを組むことが効率的という考え方もある。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) への対応が後押しとなり、令和4年度に感染対策向上加算が大幅に改定された。院内感染制御の重要性がさらに強化された内容となっている。一方で、診療を実践する臨床感染症医の院内での業務形態は感染制御部としての業務もしくは病床を有する診療科としての部署など様々である。自診療科の患者対応は他の診療科と条件は同じであるが、多くの感染症医が他科からの感染症コンサルテーションを受けて対応をしている。それは診療報酬が発生しない業務である。この問題は長年日本の感染症医の中で問題視されているが改善・解決がなされない状況がある。COVID-19 流行を経験して感染症専門医はどのような役割を担ってきたか、今後はどのようなになるのか？ 市中病院で感染症科のニーズは？ 国内臨床以外にも基礎研究、行政医師、感染症学専門家、海外での活動などキャリアプランは多岐に渡るがこれらの話題に関して、感染症専門医の国内での意義を長崎大学の取

り組みも共有し、議論の場としたい。

4. 地方都市基幹病院での役割—院内から地域まで—

倉井 華子

静岡県立静岡がんセンター感染症内科

2020年の新型コロナウイルス感染症以降、感染症内科の業務負担は増大している。症例相談件数では、2019年度に比し、2020年以降は3倍近く増加し、主にCOVID-19対応が原因である。スタッフ、フェローともに人員は減少しており、モチベーション維持や業務量の軽減など問題も多い。ただ今回の経験は感染症に携わる専門職として一生に一度の経験であり、院内だけではなく、行政の在り方にも関わったことは貴重であった。

院内では、COVID-19の診療や感染対策の実務、幹部とともに院内の方針策定、多職種の司令塔、クラスター時の中核といった多彩な仕事を行っている。膨大な情報を整理し、優先順位を決め、解決策を出し、現場を動かす必要性があった。臨床能力以上に、多面的な視点を持ち、物事を考え抜く力、マネジメント能力、多様な立場の人と目線を合わせられるようなコミュニケーション能力が求められた。

院外では県の会議体の委員を多数兼務し、クラスター対応班の作成から運営といった本部から下部組織のすべてに関わることができた。行政でどのように会議体が作られ、方針として組み込まれるかの一部を学ぶことができた。行政の求める要望を把握し、わかりやすい情報発信、医療界を超えた業種との連携など多くの経験を得た。感染症専門医の仕事は臨床や感染対策にとどまらず、多面的な視点を持ち、多様な立場の人とのコミュニケーション能力が必要である。1人で対応しきれない仕事ではなく、それぞれの能力を生かしつつチームで動けるよう、今後も多様性のある人材育成が求められる。

シンポジウム7: 大規模イベントにおける感染対策のあり方

1. 歌唱を伴う大規模イベントにおける感染対策の課題

浮村 聡

大阪医科薬科大学病院感染対策室

各種イベントの開催について厚生労働省からそのリスク分類が示されているが、合唱は近距離で大声を出し続ける行為でハイリスクである。しかし歌唱を伴う演劇や芸術はヒトとしての精神活動上必要な要素で、不安や差別の改善に効果があると考えられる。演者は佐渡裕氏が芸術監督を務める兵庫県立芸術文化センターの感染制御アドバイザーとしてコンサート実施に関わってきた。留意したのは歌唱において発生する飛沫とエアロゾルの飛散を抑制し、身体的距離を確保し、換気により周囲の出演者や観客に感染が

及ばないことである。2020年7月、16名のプロの合唱を伴ったコンサートを実施し、コンサート関連の感染者はなく、報告書が公表された。1983年から継続している「一万人の第九」コンサートについても関与し、2020年は一般参加者の合唱団と観客を会場に入れる企画をしていたが、感染者が急増している状況を鑑み、一般参加者はリモートのみとする無観客開催として実施した。2021年は6月の企画時点で感染者が急増していたため第九はリモート合唱団のみとし、有観客のハイブリッド開催とした。2022年はワクチン3回接種を条件とし、合唱団募集を開始した。大阪城ホールの空調を換気優先とした特殊な運転とすること、スモークテストによるホール内の気流の確認、歌唱者間の適切な距離の確保、歌唱者の発する飛沫とエアロゾル対策、歌唱者の事前PCR検査の実施によりインドアでの1000人を超えるイベントの実施を計画している。クラシック音楽、合唱に関してはそれぞれガイドラインが策定されているが、遵守すれば完全に感染を抑制できるわけではない。一般合唱団を入れるイベントでは、プロと異なり、練習に参加するメンバーが異なる、練習場の換気状況が会場によって異なる、など練習でのハードルも高い。しかし人の声を発する芸術がもたらすものは大きく、対策しながら可能な範囲でイベントを実施することは重要と考えている。

2. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 禍における自然災害時の感染対策

泉川 公一^{1,2}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野

²長崎大学病院感染制御教育センター

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックが始まって、3年になろうとする。大規模イベントにおける感染対策のあり方として、医療機関の感染対策担当者は、様々な支援や助言を行ってきたと思われる。大規模イベントとは、少し異なるかもしれないものの、自然災害の発生が多い我が国においては、大規模な自然災害が発生した際の感染対策は非常に重要である。すなわち、発災直後から、避難所開設、入所、長期の入所などのそれぞれのフェーズにおいて、様々な感染症に対応する必要がある。感染制御の側面からは、十分な備えをしておく必要がある。災害発生時には、平時でさえ、混乱を来す状況にある中、現在は、さらにCOVID-19の対応も求められる状況となり、現場では困難なハードルが多く出てくると思われる。日本環境感染学会では、災害時感染制御検討委員会が disaster infection control team (DICT) を結成し、災害時の感染対策支援を組織的に行う準備を整えている。現在、約600名を超えるメンバーを擁し、研修会などを開催し、有事の際には、JMATなどとも協働しながら活動する方針となっている。本シンポジウムでは、COVID-19パンデミック禍において、万が一、大規模な自然災害が発生した際に、感染症専門医や、感染症、制御に関わるすべての医療従事者

の役目、活動について紹介させていただき、今後の発生に備えるべき、有意義な発表にできればと思う。

3. 東京 2020 オリンピック競技大会の感染対策— 検査対応を中心に—

柳原 克紀^{1,2}

¹長崎大学大学院病態解析・診断学分野

²長崎大学病院臨床検査科/検査部

東京 2020 オリンピック競技大会は 2021 年 7 月 23 日から、8 月 8 日までの 17 日間、205 の国と地域から 11,420 人の参加者を集め開催された。新型コロナウイルス感染症のパンデミックに伴い、一年遅れの開催となったが、記憶に残る素晴らしいものであった。組織委員会の正式な委託を受け、Results Advisory Expert Group (検査結果に関する専門家グループ) のメンバーとして、感染対策に関わる機会を得た。メンバーはアドバイザーを含めて 13 名で、3 名が日本人であった。開催 3 か月前より、ウェブ会議を開催し、検査のタイミング、検査法ならびに陽性時の対応につき、審議した。選手団が来日する 7 月中旬からは、ほぼ毎日会議を行った。様々なことを決めていくうえで、重要な点が 2 つあった。1 つは、国際的な視点で考えなければならぬことであり、わが国で有用性が検証されている抗原定量検査は、海外では使用経験がなく、多くの疑義が出た。論文データや空港検疫の使用例を示して、説明した。我が国で広く用いられている唾液検体についても、鼻咽頭を使うべきと指摘された。我が国で採用されている PCR の Ct 値 40 についても、大きすぎるとの意見が出された。もう 1 つは 33 競技という多くの種類があり、接触度合いが異なった点である。コンタクトスポーツとノンコンタクトスポーツに対しては、検査陽性時の対応を変えることを議論した。オリンピック競技大会開催前は、国内外から東京に多くの方が集まり、感染拡大が懸念された。中止論・延期論を主張する識者は持論を展開していた。関わった立場から述べると、感染拡大を最小限にでき、少しでも貢献できたことに安堵している。今回の経験をお話しし、共有できれば幸いである。

シンポジウム 8: インフルエンザ update

1. コロナ時代のインフルエンザの検査・診断

太田 賢治, 柳原 克紀

長崎大学病院検査部・臨床検査科

新型コロナウイルスの流行開始以降、日常生活における感染対策等の効果により、インフルエンザウイルス感染症は激減している。しかしながら、今後の社会活動の再活性化に伴い、再びインフルエンザウイルス感染症が増加することが想定され、新型コロナウイルス感染症と同時流行することも懸念されている。コロナ時代のインフルエンザの診療においては、臨床所見のみでは鑑別が難しいこれら両

疾患を診断していくことが重要となる。コロナ前の時代においては、我が国におけるインフルエンザ診療の検査には、迅速抗原検査 (イムノクロマト法) が主に用いられてきた。迅速抗原検査は操作が簡便で短時間で結果が得られるため、場所や時間、体制を問わず広く実施が可能な利点がある。しかしながら、検出感度は高くないという特徴があり、特にインフルエンザにおいては、発症後早期のウイルス量が少ない場合には陰性となることがあることに注意が必要である。一方、新型コロナウイルスに対しては、遺伝子検査による病原体の検出がスタンダードとして用いられてきた。当初は検査可能な施設や検査数が限られていたものの、コロナ禍で自動核酸検査装置が普及したことにより、多くの医療機関で遺伝子検査が可能となった。また、感度が高い抗原検査を大量に行うことができる抗原定量検査も用いられるようになった。これらの新たな検査法の中には、インフルエンザウイルスを検出可能なものも開発されてきており、これらの活用により、インフルエンザの診療はこれまでと違ったものになる可能性がある。本講演では、新型コロナウイルスとインフルエンザウイルスに対し、これまでの知見をもとに、どのような検査法をどのように活用していくのかを考えたい。

2. インフルエンザウイルス感染症のデータベース研究

高園 貴弘

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

インフルエンザ感染症は、代表的な呼吸器ウイルス感染症のひとつである。COVID-19 パンデミックにより患者数が激減していたものの、ポストコロナ時代の感染対策の解除に伴い、南半球オーストラリアではインフルエンザ患者の急増がみられており、わが国でも流行がまたみられる可能性が高い。インフルエンザウイルス感染症は、家族内あるいは社会生活において伝播し流行を引き起こし、一部の患者ではウイルス性肺炎あるいは二次性細菌性肺炎の合併により重篤化する。インフルエンザの治療薬には数種類の抗ウイルス薬が存在するが、どの薬剤が家族内の伝播、あるいは重症化 (入院) をより抑制出来るのかについては、通常の臨床試験での評価は困難であった。しかしながら、近年わが国において、日本における保険組合由来のレセプトデータベース (JMDC) 等、大規模なデータベースが利用可能となりこれらの疑問について検討が可能となっている。これまで我々は、JMDC データベースを利用した研究において、パロキサビル・マルボキサビル、オセルタミビルと比較し家族内感染や、入院率を有意に抑えることを示してきた。また、現在、JMDC データベースを利用して全国のインフルエンザの流行に関わる因子についても検討している。本シンポジウムではこれらの結果を共有しデータベース研究の活用法についても解説したい。

3. 抗インフルエンザ薬による治療と予防

池松 秀之

リチエルカクリニカ

新型コロナウイルスの出現後、日本ではインフルエンザの流行はみられていないが、2022年の6月に南半球のオーストラリアで比較的大きな流行の開始が観察されている。日本でも2022-23年シーズンに再び流行が起こることが予測される。日本では、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48時間以内の早期より治療を行うことが一般的になっている。日本では4つのNA阻害薬（ザナミビル、オセルタミビル、ペラミビル、ラニナミビル）が使用可能である。さらに、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬であるバロキサビルも使用可能となっている。剤型として、吸入薬、内服薬、注射剤に加えてラニナミビルのネブライザ製剤も開発され、患者の状態に応じた薬剤の選択が可能となっている。これらの薬剤の投与後、A型では24時間で半数の患者に、B型では48時間程度で解熱が得られる。抗インフルエンザ薬の一部は予防にも使用可能である。ラニナミビルとバロキサビルは、1回投与で予防も完了できる。ラニナミビルとバロキサビルの優れた予防効果は国内での臨床試験で確認されている。薬剤耐性ウイルスについては、世界的なサーベイランスが継続されている。日本では、A(H1N1)pdm09で、その年に分離されたウイルスの1%から4%にオセルタミビル耐性がみられている。ラニナミビルとザナミビルは、耐性ウイルスの出現は問題となっていない。バロキサビルでは、PA/I38X変異を持つ感受性低下株が、2018-19年シーズンに日本で報告されたが、その後その頻度の増加は観察されていない。PA/I38X変異株はバロキサビルを用いた家庭内感染予防の試験でも検出されているが、その直接感染は確認されていない。インフルエンザ流行時には、それぞれの患者に対して投与しやすい抗インフルエンザ薬による治療が有用であり、必要に応じて予防にも使用可能と思われる。

シンポジウム9：AST活動におけるHow toを共有しよう

1. チームで実践する抗菌薬適正使用支援プログラムのTips

小阪 直史

京都府立医科大学附属病院薬剤部

2007年に米国感染症学会（IDSA）と米国病院疫学学会（SHEA）よりガイドライン“Implementing an Antibiotic Stewardship Program”が公表され、今年で15年が経過する。2017年には国内においても、感染症とその治療に関連する8学会合同より“抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス”が公表され、2018年度の診療報酬改定において抗菌薬適正使用支援加算が新設された。

以降、診療報酬の追い風もあり、急性期病院や特定機能病院を中心に抗菌薬適正使用支援チーム（AST）の体制整備と抗菌薬適正使用支援プログラム（ASPs）の策定が進んでいる。

ASTが効率的に目標へ到達するためには、ASPsのコアエレメントを実装する必要があるが、その中でもAS活動の基礎となるのは“感染症治療の早期モニタリングおよびフィードバック”である。この介入を伴うプログラムには、多方面からの専門知識が求められることから、ASTの医師と薬剤師だけでなく臨床検査技師や看護師との連携が不可欠である。ASPsを実践した後は、プログラムの有効性を検証するためにプロセス・アウトカム指標を算出することや、術後感染予防抗菌薬の使用や特定の感染症に関する施設内ガイドラインの遵守・逸脱状況の把握、さらに、それらの結果をタイムリーに報告するためには、多くの人的リソースを必要とする。しかし、ASTのコアメンバーである医師や薬剤師の人員は十分とは言えず、コロナ禍での各職種業務に対する優先順位の競合もあることから、AS活動の効率化は重要な課題である。

当院では2003年より医師、薬剤師、検査技師、看護師の4職種によるASTを組織して、抗菌薬適正使用支援活動を実施している。限られた人員でAS活動を実践するためには、チーム内の連携と情報技術（IT）の活用がポイントになると考える。今回、これまでの我々の経験を基にASPsのTipsについて述べたい。

2. 多職種で取り組むAST活動の効率化

今村 政信

長崎大学病院薬剤部

令和4年度診療報酬改定により感染防止対策加算は感染対策向上加算となり大幅に点数が引き上げられ、内容も大きく変更された。抗菌薬適正使用支援加算は抗菌薬適正使用支援業務として感染対策向上加算の中に内包され、感染対策向上加算1を算定する施設では抗菌薬適正使用支援チーム（AST）活動が必須となった。これにより、今後AST活動のさらなる発展に薬剤師が深く寄与することが期待される。一方で、活動内容はより高度化し業務量はさらに増加するものと考えられる。そこで、本シンポジウムではAST活動における多職種での役割分担による業務効率化について、長崎大学病院（以下、当院）の取り組みを紹介する。当院のAST活動の主軸は毎営業日のASTカンファランスである。カルバペネム系抗菌薬、タゾバクタム/ピペラシリン、抗真菌薬の初回投与患者をAST薬剤師が毎朝抽出する。AST薬剤師は感染症名、処方までの経緯、投与量等の情報の収集、看護師は投与開始時のqSOFA、点滴ルートの状況の確認、検査技師は抗菌薬投与前の各種培養提出の有無、各種抗原検査の結果を確認する。これらの情報をASTカンファランスに持ち寄り、医師とともにチーム内で適正使用が行われているか協議する。ASTカ

ンファランスでの協議内容は各患者の電子カルテに記載する。情報収集を各職種で分担することにより正確で専門性の高い議論が可能となる。また、主治医への直接のフィードバックは病棟担当薬剤師が行う。AST 薬剤師は病棟担当薬剤師と AST カンファランスの内容を直接共有し、患者を直接診ることができない AST カルテ回診のデメリットを補う。さらに、より身近な病棟担当薬剤師からの提案として主治医の受け入れを容易にしている。薬剤耐性 (AMR) 対策は一部のスタッフに負担が集中しがちであるが、役割分担することでより効率的に AST 活動に取り組んでいくことが可能になると考える。

3. 薬剤師専従施設における Why・What, PDCA サイクルを意識した ASP 構築と実践

河口 義隆

山口大学医学部附属病院薬剤部

抗菌薬適正使用支援 (AS) の推進が必要とされる “Why (理由)” は然ることながら、薬剤耐性 (AMR) 対策における “What (やること)” は、「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス」をはじめ詳細に示されている。一方で、AS プログラム (ASP) の実践、すなわち “How (やり方)” は各施設の状況に応じた個別展開が求められている。

当院では、How ありきの ASP 導入は理解が得られにくいばかりか、個々の AS 活動の目的を見失いかねないと考え、AMR 対策という共通課題に対し、自施設の Why・What を明確にした How の計画 (Plan) と実践 (Do)、評価 (Check)、改善 (Action) を循環させる ASP 構築を重視してきた。

当院の AST は薬剤師が専従者となり、大きく「体系的支援」と「個別最適化支援」の2つの支援方法を展開している。体系的支援では、感染症診療における診断基準と推奨選択抗菌薬を客観的に評価できるよう、疾患別、抗菌薬別の臨床実践ガイドを医師と協働作成し、主に病院情報システムを介した処方前支援に役立ててきた。また、診療科、職種横断的なリンクスタッフ会を組織し、AS 活動の目的、経過、結果を共有する体制とした。個別最適化支援では、感染症治療を (1) 原因菌不明時の初期治療期、(2) 菌同定後の de-escalation 実施時期、(3) 抗菌薬治療終了時期の3つのフェーズに分け、(1) における届出制抗菌薬の投与量適正化から AS 活動を開始した。また、臨床実践ガイドを共有することで、AST 薬剤師がコンサルテーション応需可能な体制とした。効率的なモニタリングとフィードバックを目的に、薬剤師間などチーム以外での連携を強化することで、情報の通り道 (介入契機) を多くし、段階的に (2) や (3) への支援を拡充してきた。また、定期的にプロセス、アウトカム指標を算出し、ASP を評価・改善してきた。

本シンポジウムでは当院での活動の成果と課題を共有し、

ASP を見直す機会としたい。

4. 熊本大学病院における AST 活動

尾田 一貴^{1,2}, 岡本 真一郎², 中田 浩智²

¹熊本大学病院薬剤部

²熊本大学病院感染制御部

抗菌薬適正使用推進活動およびそのチーム (antimicrobial stewardship team : AST) に求められる業務は、症例ごとの感染症治療評価に基づく prospective audit & feedback (PAF) における抗菌薬選択および de-escalation, step down, 用法用量調整, therapeutic drug monitoring (TDM), アンチバイオグラムの作成, 抗菌薬適正使用マニュアルの作成, 抗菌薬使用量調査, J-SIPHE 等のサーベイランスへの参画, 採用抗菌薬の調整, 院内教育, 多職種との連携, など、極めて多岐にわたる。AST は医薬品の適正使用チームであるために、薬剤師が専従となり対応することが推奨されているが、必ずしもマンパワーが十分ではないことが指摘されている。従って、AST においては効率性の追求が各施設における喫緊の課題であると考えられる。そこで、熊本大学病院では以下の観点で効率性を追求してきた。

1. PAF のためのエクセルソフトウェア開発 (practical antimicrobial stewardship station : PASSION)

本ソフトウェアを用いて日々の PAF を実践し、AST における情報共有の基盤としている。

2. 抗菌薬 TDM 業務に関する試験研究室および病棟薬剤師との連携

AST 担当者は抗菌薬投与設計および TDM 解析のサポートとして対応している。

3. 病棟薬剤師の抗菌薬治療に関する知識向上を目的とした Web 勉強会の定期開催

月1回のペースで、各病棟薬剤師との連携により治療に対応した例について、各病棟薬剤師による発表が行われている。

4. 許可性抗菌薬処方および感染症診療コンサルテーションの一部を薬剤師が対応

ファーストコールとして薬剤師が対応することもある。

これら効率性追求の結果、得られた時間を活用し、様々な抗菌薬に関する TDM についても一部実践している。本講演では、熊本大学における特徴的な AST 活動について紹介する。

シンポジウム 10 : 今こそ嫌気性菌 !

1. 嫌気性菌～体内の Majority 達～

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

ヒトの腸内には約 1000 種とも言われる多様な細菌が生息しており、腸内細菌叢を形成している。その総数は約 100

兆個にのぼるとされ、大半が嫌気性菌である。これはヒトの体細胞数に匹敵する数となり、嫌気性菌はまさに「体内の majority」といえる。それでは、その majority 達は一体何をしているのだろうか？近年の解析技術の進歩により、嫌気性菌を含む腸内細菌叢の有り様が明らかになってきた。腸内細菌叢は生後間もなくから見られるものの、決して定常状態を保っている訳ではなく、構成種は年齢とともに劇的に変動する。また、居住地域や生活習慣によっても構成種は大きく左右される。このように、宿主（ヒト）側の因子で大きく変動する腸内細菌叢であるが、一方で、腸内細菌叢は逆に宿主の健康状態に大きく影響を与えることも明らかになってきた。それは古くから知られていたような、種間競争によって病原生物から宿主を守る作用や、巷でよく耳にする「善玉菌、悪玉菌」のような、存在そのものが何かしらの健康状態に影響する作用であるなど、実に多様な形で関わりによるものである。更に最近の研究結果により、腸内細菌叢は日常生活レベルの健康状態だけではなく、悪性腫瘍に対する薬剤治療などの、近代医療の治療成績まで左右することが分かってきた。本セッションでは腸内の嫌気性菌たちについての知見を、基礎研究領域の話題から臨床領域で判明した事象に至るまで広く紹介したい。

2. ゲノム解析から探る *Bacteroides fragilis* のカルバペネム耐性機構解明

後藤 隆次^{1,2}, 林 将大^{1,2}, 田中 香お里^{1,2,3}

¹岐阜大学科学研究基盤センター嫌気性菌研究分野

²東海国立大学機構糖鎖生命コア研究所糖鎖分子科学研究センター嫌気性菌分野

³岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学

ヒト腸管に常在する嫌気性菌 *Bacteroides fragilis* は腹腔内感染症等の起原菌の一つで、様々な抗菌薬に多様な耐性を示し、近年、多剤耐性傾向にある。既に本菌種分離株の殆どは cephalosporinase を産生し、多くの β -lactam 系薬に耐性を示す。中でも carbapenem 系薬にすら耐性を示す株が国内で約 2% 存在する。この様な耐性株は、既に多剤耐性である場合も多く、治療の困難さが患者の直接の死因になる事もある。例えば国外で β -lactams (carbapenems を含む), macrolides, tetracyclines, metronidazole 等に耐性を示す多剤耐性株が報告されており、国内でもその出現と拡大が懸念される。

Carbapenem 耐性株の約 20% は、carbapenem 分解酵素 CfiA を産生する高度耐性株 [最小発育阻止濃度 (MIC) : 25~200 $\mu\text{g}/\text{mL}$] である。残る約 80% は、CfiA 非産生性の中等度耐性株 (MIC : 6.25~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) である。しかしながら、この様な中等度耐性株の耐性機構は殆ど研究されておらず、その解明が急がれる。

我々はこれまでに、*cfiA* を保有した可動性プラスミドの全塩基配列決定などにより、高度耐性株の研究を行ってきた。近年は、CfiA 非産生株の中等度耐性機構解明を目指

して、*B. fragilis* GAI92214 株の全ゲノム配列を決定した。本菌種で既知の全ゲノム解読株との比較ゲノム解析により、GAI92214 株に特異性の高い推定上の可動性領域 (薬剤耐性遺伝子が集積) を見出した。本領域中には中等度耐性に寄与する可能性のある class D β -lactamase 遺伝子が含まれていた。ここでは、当該酵素遺伝子を大腸菌ならびに *B. fragilis* へ導入し、遺伝子の機能解析を行って得た知見を報告する。

3. 呼吸器感染症と嫌気性菌

山崎 啓, 矢寺 和博

産業医科大学医学部呼吸器内科

呼吸器感染症の診断および治療において、原因菌の検索とそれに基づく抗菌薬の選択は重要であるが、例えば市中肺炎において、従来の喀痰培養や血清学的検査、尿中抗原等に基づいた原因菌検索では約半数は原因不明という報告もあり、正確な原因菌のデータは未だに十分とはいえない。中でも嫌気性菌は培養条件の設定が難しいこともあり一般的に培養しにくく、検出頻度も 0~5.5% 程度と低いとされるが、近年の 16S rRNA 遺伝子を用いた分子生物学的手法による原因菌検索の結果では、嚢胞性線維症や人工呼吸器関連肺炎などの疾患における嫌気性菌などの培養困難な原因菌の重要性が示唆されている。我々は、培養条件によらずに感染病巣から直接採取した気管支肺胞洗浄液 (BALF) を用いて Sanger 法にクローンライブラリー法を組み合わせた 16S rRNA 遺伝子解析による網羅的細菌叢解析で、胸膜炎、肺炎 (市中肺炎、医療介護関連肺炎、院内肺炎、誤嚥性肺炎)、肺非結核性抗酸菌症 (NTM) などの病巣の細菌叢を調査している。本法では、胸膜炎では培養と比較して偏性嫌気性菌がより多く検出され、肺炎では、培養を中心とする従来の検索法ではコンタミネーションとされていた口腔内連鎖球菌や、培養検査では検出困難な *Prevotella* 属、*Fusobacterium* 属などの口腔内嫌気性菌が多く検出され、従来法による肺炎の原因菌不明例の多くで口腔内常在菌が関与している知見が得られている。NTM と NTM 以外の気管支拡張症例の細菌叢解析法での比較では、NTM 以外の気管支拡張症例と比較して、NTM 群では *Prevotella* 属などの嫌気性菌が有意に多く検出され、NTM の肺病変の形成には非結核性抗酸菌のみならず嫌気性菌が関与している可能性も示唆されている。本シンポジウムでは、これらの呼吸器感染症と嫌気性菌の関係性について、自験例を含め概説する。

4. *Clostridioides difficile* ~ガイドラインからみえてきた課題~

山岸 由佳

高知大学医学部臨床感染症学講座

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は 2018 年に発刊した「*Clostridioides (Clostridium) dif-*

ficile 感染症診療ガイドライン」を、2022年「*Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン 2022」として改訂し、2022年6月時点で学会会員にパブリックコメントの募集を求め、本抄録を執筆時点で募集が終了したところである。先行する諸外国のガイドラインを参考にしつつ日本の疫学や医療体制などの実情に合わせた内容となっている。昨今の新型コロナウイルス感染症流行の影響も受け各医療機関で遺伝子検査の導入が進んだこともあり NAAT の位置づけを変更した。これについては便の性状を適切に確認するなどの diagnostic stewardship が重要である。治療では「最初に、発症既往・重症度・再発リスク、難治の評価を行う。非重症と判断される初発例の第一選択は MNZ 経口投与。重症と判断される場合の第一選択は、VCM または FDX、再発例や再発リスク例あるいは難治例の第一選択はいずれも FDX を選択する」としている。3剤の薬剤について一般医療機関では薬剤感受性検査は実施不可であるが、薬剤の使用に伴う国内の薬剤感受性調査は必要である。またさらに一般社団法人日本環境感染学会では「*Clostridioides difficile* 感染対策ガイド (案)」を策定し、学会会員にパブリックコメントの募集を求める予定である。「*Clostridioides difficile* 感染対策ガイド (案)」発刊により多くの医療機関で標準化されることが望まれる。本セッションでは2つのガイドラインから見えてきた課題を述べる。

シンポジウム 11 : Host-Pathogen Interaction より考える新しい感染症治療戦略

1. *Stenotrophomonas maltophilia* における Host-pathogen interaction

井本 和紀^{1,2,3}, 掛屋 弘^{1,2,3}

¹大阪公立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

²大阪公立大学医学部附属病院感染症内科

³大阪公立大学医学部附属病院感染制御部

Stenotrophomonas maltophilia はブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌で環境中にも存在し、通常その病原性は弱いとされる。しかし、免疫抑制状態の患者においては肺炎や菌血症などの感染症を発症し、さらには血液悪性腫瘍の移植後に代表される高度免疫抑制状態の患者においては出血性肺炎の発症が報告されている。この *S. maltophilia* 出血性肺炎では致死率はほぼ100%であり、適切な治療法の確立が急務である。しかし、*S. maltophilia* の病原性や適切な治療薬などについての研究はあまり進んでおらず、さらなるエビデンスの蓄積が望まれている。当教室では *S. maltophilia* に関して院内肺炎の発症率やリスク因子、出血性肺炎の臨床疫学的な研究に加え、その病態解明のための動物モデルを世界で初めて作成し、研究を行っている。*S. maltophilia* に関して、これまでは好中球減少や免疫抑制剤の使用など宿主側の要因に注目されてきたが、昨今で StmPr1 とよばれるプロテアーゼが細胞障害性を示すことや、PD-1/PD-L

1 経路を介した T 細胞の阻害によって細胞性免疫を抑制する可能性が示唆されている。出血性肺炎では現状の抗菌薬治療のみでの救命が困難であり、今後はこういった病原体と宿主の相互作用に注目した *S. maltophilia* の治療法も検討していく必要がある。

2. 肺炎球菌の pathogenesis と宿主免疫機構 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

病原微生物は宿主体内へ侵入し、特定部位への定着を経て感染症を発症するとともに、宿主体外へ排出され新たな宿主へと侵入する。この一連のライフサイクルのあらゆるステップにおいて、微生物と宿主免疫の間に相互作用が存在し、その機構を解明することは、新規治療法、予防法開発の観点から極めて重要である。

上気道は多くの病原微生物の侵入門戸であり、鼻咽腔には生後早期より固有の細菌叢が形成される。肺炎球菌は鼻咽腔細菌叢を形成する常在菌の一つであるが、宿主の状態によりしばしば感染症を発症する。とりわけ免疫学的に未成熟な小児は、肺炎球菌の主な宿主であり、急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎といった上気道感染症を好発する。また髄膜炎や敗血症などの侵襲性肺炎球菌感染症は小児の重症感染症の多くを占め、季節性インフルエンザウイルスなどのウイルス性気道感染症の原因となるウイルスとの重感染は肺炎球菌感染症の重症化因子として知られている。宿主免疫応答は肺炎球菌の保菌、感染症発症、重症化と密接な関係があると考えられる。

演者の所属する教室では、肺炎球菌と宿主免疫の相互作用を解明するために、マウスを用いた様々な感染モデルを確立した。講演では、

- 1) 肺炎球菌感染症発症における侵害受容体を介した宿主免疫応答
- 2) 保菌の前段階である宿主間伝播を調節する様々な因子
- 3) 莢膜変化による上皮細胞間隙への侵入と無莢膜株の病原性

について、当教室の最近の研究によって得られた知見を紹介し、肺炎球菌感染症・宿主間伝播のメカニズムについて考察する。

3. アスペルギローマと宿主の長期相互作用から探る新たな治療戦略の可能性

田代 将人^{1,2}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野

²長崎大学病院感染制御教育センター

肺アスペルギルス症は、侵襲性肺アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症、およびアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の3つの病型に分けられる。3つの病型の中でも、慢性肺アスペルギルス症は一般的に1ヶ月以上の慢性的な経過を示す肺アスペルギルス症を指し、呼吸器内科

領域における代表的な難治性感染症である。抗真菌薬治療による根治が困難な場合があり、治療の主体となる抗真菌薬の選択肢も不十分なため、慢性肺アスペルギルス症に対する新たな治療戦略の開発が求められている。

ヒトの肺空洞や副鼻腔にアスペルギルス属が腐生し、菌塊を形成することがある。この病態はアスペルギローマと呼ばれ、慢性アスペルギルス症に特異的な病態の1つである。外科的な切除が治療法の第一選択とされるが、肺空洞内にアスペルギローマが形成された場合は、肺切除による呼吸機能低下の問題から切除不能な場合も経験する。アスペルギローマに対する新たな治療戦略を考えていくためには、アスペルギローマの病態を再現した適切なモデルマウスの欠如が基礎研究の進展を阻む要因と考え、演者は2018年から2021年にかけて科研費採択課題（若手研究、課題名「皮下空洞菌球留置による慢性アスペルギルス症マウスモデルの開発」）により、アスペルギローマの病理所見を再現したモデルマウスの開発に挑戦し、その確立に成功した（発明の名称 アスペルギローマモデル非ヒト動物、出願番号特願 2019-157354）。革新的な本モデルマウスの確立により、病態の解明に伴う新たな治療ターゲットの発見や、モデルマウスを用いた診断および治療研究が可能となり、新たな治療戦略の開発に必要な基礎研究の大幅な進展が見込まれている。

本シンポジウムでは、慢性肺アスペルギルス症の中でもアスペルギローマに対する抗真菌薬以外の治療戦略の糸口について、我々の基礎研究の成果から得られている可能性について紹介したい。

4. 呼吸器感染症における重複・二次感染の病態と治療戦略

小佐井 康介, 柳原 克紀

長崎大学病院臨床検査科/検査部

呼吸器感染症の原因微生物はウイルス、細菌、真菌など多彩である。呼吸器感染症の病態には各々の原因微生物の病原性や宿主の免疫状態が関わるが、重症化の一因として複数の微生物の重複・二次感染が挙げられる。例えば、インフルエンザの経過中に細菌感染が合併して重症化することがある。その機序は十分に明らかにはなっていないものの、インフルエンザの先行感染による物理的なバリアの破壊や細菌の組織への接着亢進、免疫細胞の機能障害などが関与していると考えられており、様々な側面から研究が行われている。

肺炎重症化の予防策として、抗微生物薬の投与、ワクチン接種などが考えられる。高齢者においてインフルエンザと肺炎球菌に対するワクチンをどちらも接種することで、未接種の場合と比較して死亡および肺炎やインフルエンザによる入院が低減したと報告されている。マウスモデルを用いた研究では、インフルエンザに合併した細菌性肺炎に対して抗インフルエンザウイルス薬であるノイラミニダー

ゼ阻害薬が有効であったとする報告がある。また、マウスモデルを用いた検討において、肺気腫にインフルエンザと細菌の二次感染が合併した病態に、免疫調整作用を有するマクロライド系抗真菌薬が有効である可能性が示されている。

本講演では、重複・二次感染による病態と、ワクチン接種や抗微生物薬の投与、宿主の免疫応答の調節に着目した治療の可能性など、重症化を抑制するための治療戦略について考えたい。

シンポジウム 12：感染症領域におけるバイオデザイン入門～日本の感染症診療からイノベーション・産業を創出する～

1. 世界から見た日本の医療とイノベーションとバイオデザイン

池野 文昭

Stanford University

22年前に渡米し、海外から日本をみると、日本の素晴らしい点、改善が必要な点が、非常に良くわかる。これは、医療に関しても同様で、医療システム、保険システム、医療イノベーションなど、様々な領域で、日米の違いを感じ、両国、それぞれの良い点、改善が必要な点が、良く見える。特に、医療に関するイノベーションに関し、日米を比較すると、どうしても、その新規性という観点では、米国のほうが進んでいる。今回、米国スタンフォード大学における医療系のイノベーションを起こせる人材を育てる講座、Stanford Biodesign を紹介し、それに日本に導入した経験、そして、今後の日本における医療イノベーションの進むべき方向などを考察したい。

2. 大学病院から見た医療とイノベーション

仁井見 英樹

富山大学附属病院検査・輸血細胞治療部

大学病院といった視点で感染症医療のイノベーションを考える場合、何よりも先ず大学病院の強みを活かしたイノベーションの創出を考えなければならない。大学病院の強みとは以下のとおり。

1. 連携の強みを活かす

- ・臨床科との連携：総合感染症センター、Tm mapping 法の開発
- ・学部を超えた医工連携：先端抗体医薬開発センター、スーパー中和抗体の開発
- ・行政との連携：内閣府事業、富山県、くすりコンソーシアム
- ・産学連携：産学連携本部
- ・教育における連携：大学院生（マンパワー）
- ・研究施設間の連携：多施設共同研究

2. イノベーションの創出

- ・検査法のイノベーション：患者検体の使用

- ・治療薬のイノベーション：大学病院での治験
3. 予算の獲得
- ・公的資金：AMED, 科研費, 研究代表者, 研究分担者
4. 知財
- ・特許の出願&取得：知財部
5. 大学発ベンチャーの設立
- ・特許の実用化を目的としたベンチャー設立および兼業の許可
 - ・イノベーションとビジネス：大学発ベンチャーの称号記授与
 - ・インキュベーションセンターの使用：富山市新産業支援センター
- 以上について、実際の経験を基に具体的な事例を交えてお話しする予定である。

3. ベンチャーキャピタルから見た医療とイノベーション～コーポレートベンチャーキャピタルの立場から～

井上 智子

オムロンベンチャーズ株式会社

素晴らしいアイデアが日本の医師や研究者の中に世界に先駆けて存在しているながら、実際に医療機器として事業化されるのは欧米からが多い。ベンチャーキャピタル（以下、VC）は事業化を陰で支える存在の一つであり、前職ではこの状況を変えようと政府系投資会社の傘下で医療機器に特化したVCの設立に携わった。またスタンフォード大学バイオデザインプログラムでの学びを経た後、様々な大学や組織でアイデアや技術シーズの事業化支援に携わってきた。

現在、私は、オムロン（株）（以下、当社）のコーポレートベンチャーキャピタル（以下、CVC）であるオムロンベンチャーズ（株）の代表を務めて5年目となる。VCと並び、イノベーションのシーズを社会実装するために重要な役割を担うのが大企業であり、大企業が変わらなければイノベーションのエコシステムにはならない。ここで私は事業会社でも通常のVCでもないユニークな存在を目指し、投資活動とその後の事業開発支援を行っている。一般的なCVCが目先のシナジーを追求した投資活動になりがちなものに対し、当社は大企業の社会実装力等を活用しつつ、社会課題解決を目指し果敢に難題に挑む起業家を積極的に支援し、社会実装の実現を目指している。

投資の検討上重視する基準は(1)ビジョン(2)経営チーム(3)技術・ビジネスモデル(4)投資採算だが、中でも(3)において真なるニーズの把握、またその臨床エビデンスの有無を突き詰めて検討する。真なるニーズを捉えない場合、例え売れ抜けて投資リターンを得たとしても、その医療機器は使われないもしくは社会実装が実現できないものとなるからである。投資家として、真なるニーズを捉えているか、そのイノベーションが社会をよくするものなの

かの見極めが責務と考えている。

医療の発展に資するイノベーションの実現に向けて、社会に必要とされるイノベーションへの投資と事業開発支援を引き続き行って参りたい。

4. POCT な医療・検査機器の開発

下北 良

ジーニアルライト株式会社

光技術を用いた医療機器・検査機器等を企画・設計・開発・製造・販売を行っている企業です。

厚生労働省承認の抗原検査キットを讀取り、正しく・即時に新型コロナウイルス感染症の感染判定ができる機器開発の実績とPOCT機器の開発事例を説明します。

5. パンデミックで露呈した医薬品開発と感染症治療の課題

手代木 功

塩野義製薬株式会社

新型コロナウイルス感染症は、2019年末の世界最初の患者報告以降、瞬く間に世界中に広がり、パンデミックを引き起こしました。世界に比べ、日本の感染者数は比較的強く抑えられてきたものの、個人の生活や医療体制、さらに社会経済活動は大きな影響を受けました。このような有事には、国を挙げて安全で有効な医薬品やワクチンを迅速に国民へ届ける対応が求められますが、今回のパンデミックでは、残念ながら国産品の供給は、海外品に大きな後れを取りました。本講演では、弊社がパンデミック下における経口治療薬の開発で認識した一つの課題から、オンライン医療体制の必要性について、お話しさせていただきます。

今回の経口治療薬の開発と、これまでの医薬品開発との大きな違いは、治験対象である軽症/中等症の患者さんの多くが、医療機関ではなく各自治体の宿泊療養施設や自宅に隔離されていることでした。医療が逼迫する中で治験を円滑に進めるには、ヒトの接触機会を最低限に抑え、被験者の移動や診察を安全に行えるリモート治験の導入が有効と考え、その体制構築に取り組みました。これには医療機関や自治体との連携に加え、オンライン診療や医薬品開発支援サービスを提供する企業の協力が欠かせませんでした。

パンデミック発生時や感染拡大期等の有事に、如何にして医療従事者の安全と国民の医療アクセス（治験を含む）を確保すべきか。いつ・どこで起こるか分からない次のパンデミックに対応するには、どのような仕組みを作るべきか。今回のパンデミックは、我が国の有事における課題を露呈させた一方で、感染症の診療や医薬品開発にイノベーションを起こす上で大きなヒントにもなったと考えます。

本講演が、日本における今後の医療体制、特に感染症の脅威に備える連携のあり方や技術活用について、産官学の枠を越えて考える機会となれば、望外の喜びです。

シンポジウム 13：保険薬局の薬剤師が取得できる感染症の新たな認定制度

1. 外来抗感染症薬認定薬剤師制度の概要について

藤村 茂

東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

日本化学療法学会では、今日の病院内における Antimicrobial Stewardship 活動を支える病院薬剤師向けの「抗菌化学療法認定薬剤師」制度が 2008 年より発足し、1,400 名を超える認定薬剤師が、医師と協働で抗菌薬適正使用に向けて活動している。近年、世界規模で問題視される AMR 対策には、こうした活動が求められるが、その一方で、わが国の抗菌薬使用割合は注射薬より経口薬の方が極めて高いことも知られている。すなわち、外来で処方される経口抗菌薬の適正使用も同時に進めていく必要がある。さらに言えば耐性菌問題は細菌だけでなく、インフルエンザなどのウイルスやカンジダ属など真菌でも認められ、経口薬のみならず外用薬も含めた適正使用が急務と言える。当学会は、臨床医学、微生物学、化学療法学を礎に創薬および感染症治療の分野で国民の健康増進に寄与する理念を掲げており、これまで病院薬剤師に付与してきた抗菌化学療法認定資格だけでなく、外来処方を扱う主に保険薬局の薬剤師を対象とした外来抗感染症薬認定薬剤師制度を立ち上げ、外来診療に係る感染症や抗感染症薬（外用薬含む）、AMR について専門知識を有し、感染症治療の領域でその真価を発揮できる認定薬剤師を輩出したいと考えている。本シンポジウムでは、本制度により認定される薬剤師に期待されることを含め、この認定資格の概要を述べる予定である。

2. クリニックにおける抗菌薬適正使用に向けた薬剤師の関わり

前田 雅子

まえだ耳鼻咽喉科クリニック

耳鼻咽喉科の診療所では急性上気道炎や中耳炎、鼻副鼻腔炎と診断される患者が多い。それは昔もいまも変わりはないが、2003 年の当院の開業当初と現在を比べると、抗菌薬に対する医師と患者の意識は大きく変化した。開業当初、患者の訴える諸症状に対して、医師は自分独自の経験則に基づいて慣れた抗菌薬を処方し、当該処方とは無関係に治癒した場合でも、あたかも処方された抗菌薬によって治癒したかのような錯覚に患者だけでなく医師も陥りがちだった。次第に抗菌薬が漫然と処方されるようになる一方で、私は根拠なく処方された抗菌薬の服薬指導に困難を感じていった。この状況を変えようと、2004 年からグラム染色検査を導入した診療体制を模索し始めた。その行程は、(1) 医師による鼻汁等の検体の採取、(2) 薬剤師もしくは検査技師によるグラム染色の実施、(3) 薬剤師による起因菌の推定と処方提案、からなる。検体採取から処方提案ま

で要する時間は 5~10 分である。さらに、服薬指導の場面では患者やその家族にグラム染色像を示しながら、推定される起因菌の種類や、今回の処方意図（なぜ抗菌薬が必要か、不必要か）の説明を行う。このような取り組みを過去 17 年間にわたって、延べ 17,000 人以上の患者に実施してきた。その結果、2021 年の抗菌薬の処方件数はグラム染色検査導入前と比較して約 8 分の 1 に減少するとともに、グラム染色像を見せながら推定菌種、それにとまなう抗菌薬の選択や服薬量の根拠を説明することで抗菌薬に対する患者やその家族の認識に大きな変化をもたらし、現在では患者が「念のため」を理由に抗菌薬の処方を要望するケースはほとんどなくなった。我が国では経口抗菌薬の 90% が外来診療で処方されている。患者の抗菌薬や疾患に対する思い込みが医師の処方に反映されがちな我が国特有の外来診療の場面では、入院患者に対する以上に、抗菌薬の適正使用に向けた薬剤師の関与は重要だと考える。

3. 保険薬局と外来抗感染症薬認定薬剤師制度

瀧藤 重道

グラムスキー薬局

AMR 対策アクションプランや「耳鼻咽喉科小児抗菌薬適正使用支援加算」の設定といった政策的な誘導で 2021 年の内服抗菌薬は、2013 年と比べて広域抗菌薬である内服セファロスポリン系薬は 46.1%、内服フルオロキノロン系薬は 47.5%、内服マクロライド系薬は 43.7% 減少している。しかしながら演者の周囲の内服抗菌薬処方に変化している実感は少ない。処方される内服抗菌薬は第 3 世代セファロスポリンやフルオロキノロンが多いように感じている。初回に抗菌薬が処方されることは少なくなったが、処方する際は今までの処方パターンを変える事ができていないのではないかと感じている。使い慣れた抗菌薬を処方したい思いやスペクトルを外したら不安と言う思いがその根底にはあると感じている。それらは薬局の薬剤師が医師に対して抗菌薬の処方介入を困難にしている。

演者は 2013 年から老人ホームでグラム染色を用いて抗菌薬処方提案を行ってきた。結果、抗菌薬処方件数を 1/2 以下にすることを実現している。処方件数を減らすことにグラム染色を活用してきたが、抗菌薬処方の際に全例実施していた訳ではない。グラム染色を行うことで抗菌薬選択の際の医師の信頼を得たことで、グラム染色を行わない際のナロースペクトラムの抗菌薬選択への不安を減らすことができたためと推察している。それは「外来抗感染症薬認定薬剤師」という専門知識を有した薬剤師が処方提案することで医師の不安を軽減させてブロードスペクトラムの抗菌薬処方を減らすことが可能であることを示唆していると考えられる。

経口抗菌薬の適正使用が課題となっている中で薬の専門家である保険薬局の薬剤師はその責を担うべきである。今回「外来抗感染症薬認定薬剤師」が作られたことで多くの

保険薬局薬剤師が抗菌薬適正使用の知識を持つことで、AMR 対策に貢献できると確信している。

シンポジウム 14：敗血症診療ガイドライン 2020 の抗菌療法

1. 敗血症の抗菌薬治療期間の最適化に向けて 久保 健児

日本赤十字社和歌山医療センター感染症内科部・救急集中治療部

抗菌薬の総投与期間、いわゆる“やめどき”は臨床現場でよく問題となる。日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020)、および surviving sepsis campaign guidelines 2021 (SSCG2021) では、抗菌薬治療に関してそれぞれ 11 項目、10 項目のクリニカルクエストが設けられている。そのうち、J-SSCG では、短期間 (7 日間) の治療が推奨されている (CQ4-10, weak recommendation, very low quality of evidence)、治療期間の参考にプロカルシトニンを用いることが推奨されている (CQ4-9, weak recommendation, moderate quality)。一方、SSCG では期間は明示せず原則の提示となっているが、プロカルシトニンを指標とした治療終了は推奨されている (weak recommendation, low quality)。

抗菌薬治療期間の設定、中止の意思決定にあたって臨床現場で遭遇する疑問はいくつか考えられる。固定化された治療期間は、臨床的に治癒といえない段階で早すぎる中止にならないのか。あるいは、より早期に終了する患者群を見逃してむしろ長くなってしまわないか。そもそも感染巣ごとや微生物ごとに治療期間は異なるが、重症病態では敗血症として一括してよいのか。一方、プロカルシトニンを指標とした治療終了は、どのくらいの確実性をもって推奨されるのか。そもそも、抗菌薬の治療期間の短縮に注力することで、敗血症患者自身にどのようなメリットがあるのか。これらを踏まえて、固定化された治療期間と、患者ごとの治療反応性に応じて個別化された抗菌薬中止とのどちらがいいのか。感染症専門家や抗菌薬適正使用支援チームに相談すべき状況にはどのようなものがあるか。これらの疑問を解決するのに、どのような研究が望まれるのか。

本項では、抗菌薬治療期間の最適化に向けた次への改善点を探る土台として、J-SSCG2020 の作成に携わらせて頂いた経験をもとに、これらの疑問にどこまで迫れたかを提示する。

2. 敗血症に対する β ラクトム系抗菌薬の投与時間の延長

近藤 豊

順天堂大学医学部附属浦安病院救急診療科

敗血症は予後不良な疾患であり、抗菌薬治療はその予後を左右する。一般に我が国では抗菌薬の投与時間は 30 分～

1 時間程度かけて、間欠的に投与されることが多い。しかしながら PK/PD の観点からは時間依存性の β ラクトム系抗菌薬は持続投与もしくは投与時間を延長するとその有効性が高くなる可能性があった。そこで日本版敗血症ガイドライン 2020 において、敗血症に対する β ラクトム系抗菌薬の投与時間延長による予後改善効果をシステマティックレビューとメタ解析を通じて検討した。 β ラクトム系抗菌薬の投与時間の延長は臨床的治癒率の増加を認め、副作用の発生増加や薬剤耐性菌の検出増加を認めなかった。そのため本ガイドラインでは「敗血症に対する β ラクトム系抗菌薬治療において、抗菌薬の持続投与もしくは投与時間の延長を行うことを弱く推奨する (GRADE2B: エビデンスの確実性「中」)」とした。敗血症に対する β ラクトム系抗菌薬の投与時間の延長に対する既存のエビデンスを読み解き、将来の展望を共有する。

3. 敗血症を疑った時の経験的抗菌薬選択方法 伊藤 健太

あいち小児保健医療総合センター総合診療科

敗血症は死亡率や後遺症残存率が高い重症病態である。特に細菌や真菌が原因であった場合、初期抗微生物治療が外れていると予後に直結するといわれている。さらに、敗血症は非常に足の速い病態でもあるため、初期に病態の安定を図るため、Surviving Sepsis Campaign Guideline (SSCG) が幾度と改訂され、現状 1 時間以内の培養採取と経験的抗菌薬開始が推奨されている。この経験的抗菌薬の選択は、特に時間的制約のある敗血症初期診療であっても、一般感染症と同じである。つまり、感染症診療の原則に則り、患者の背景や疫学情報、Gram 染色などの検査結果に即した感染巣、微生物の固有名詞を可能な限り推定し、可及的に狭域な抗菌薬を選択すべきである。しかし繰り返になるが、敗血症初期診療において、必要な情報収集に避ける時間的余裕はあまりなく、画一的に広域抗菌薬を選択したくなる側面もある。このようなとりあえず広域の初期治療薬を決めて投与するという対応は迅速な抗菌薬投与を可能にするメリットもあるが、患者によっては不十分、もしくは過剰な治療につながるリスクがある。そのため、日本版敗血症診療ガイドライン 2020 では、患者背景毎に初期抗微生物薬選択に関する表を作成した。さらにカルバペネム系抗菌薬やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌やクロストリディオイデスディフィシル、リケッチア、レジオネラ、カンジダ、その他ウイルスに対する抗微生物薬選択の目安についても CQ に取り上げ、表に示した。本シンポジウムでは敗血症診療における経験的抗菌薬選択についてそれらを踏まえた解説を行う。

4. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020 出版 1 年後のアンケートからみる抗菌療法

青木 善孝

浜松医科大学医学部附属病院集中治療部

日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020) 出版 1 年後に、J-SSCG2020 を作成した 2 学会 (日本集中治療医学会, 日本救急医学会) 会員に使用状況を調査するために最大 22 項目、後援いただいた 16 学会の会員には認知度を調査するために最大 10 項目のオンラインアンケート調査を実施した。2 学会会員を対象としたアンケートは 450 名より回答を得た。敗血症診療に J-SSCG2020 を参考にするとの回答は 88% であった。敗血症患者の何%くらいで J-SSCG2020 に準じた診療が行われているかの質問には、75% 程度が最多の回答 (54%) であった。J-SSCG2020 が取り上げた 22 領域のうち特に遵守している項目と回答した割合は、3% - 62% と領域ごとに大きなばらつきがみられた。感染症に関連する領域である感染の診断 (184 名, 48.2%), 感染源のコントロール (212 名, 55.5%), 抗菌薬治療 (238 名, 62.3%) はいずれも高い遵守率だった。16 学会会員対象のアンケートは 764 名 (日本感染症学会会員 190 名, 日本化学療法学会 5 名を含む) より回答を得た。J-SSCG2020 の認知度は 72% であった。認知している回答者のうち 81% が敗血症診療に利用し、うち 95% は役に立つとの回答であった。一方、J-SSCG2020 の問題点としては、内容が多すぎるといった意見が最多であった。以上から、集中治療医や救急医のみならず、一般臨床家を対象として幅広く敗血症診療を支援するという J-SSCG2020 の主要な目的はある程度達成されていることが示唆された。一方、領域や臨床疑問 (CQ) 数の見直しなど今後の改訂に向けた課題も明らかになった。講演では、アンケートの抗菌薬と感染症関連部分を中心に紹介する。

シンポジウム 15: 尿路感染症・性感染症における AMR の現状とその対策

1. 単純性膀胱炎における AMR の現状と対策

和田 耕一郎

島根大学医学部泌尿器科

細菌の薬剤耐性 (AMR) は世界的な問題であり、本邦においても例外ではない。尿路性器感染症においても AMR によって治療に難渋することが少なくなく、特に抗菌薬感受性のトレンドと薬剤選択が診療には重要である。

尿路性器感染症では、かつては緑膿菌や MRSA が問題となっていたが、入院期間や尿路カテーテル留置期間の短縮、抗菌薬適正使用支援チーム (AST) の活動などにより、現在は尿路に病原性の強い大腸菌を中心とした腸内細菌科細菌が臨床的課題になっている。特に大腸菌のキノロン耐性と ESBL (基質特異性拡張型 β ラクターマーゼ) 産生は、尿路に基礎疾患のない市井感染である単純性尿路感

染症においても進行しつつある。我々は 2018 年に、患者データと菌株情報の収集によって全国サーベイランスを実施した。閉経の有無にかかわらず解析したデータでは 847 例の急性単純性膀胱炎症例のうち約 7 割が大腸菌であり、そのうちキノロン耐性株は 15.6%, ESBL 産生株は 9.5% であった。閉経前より閉経後の症例の方がキノロン感受性株の割合が低く (90.9% vs 79.3%, $P=0.0003$), ESBL 産生株の割合に差は見られなかった (8.1% vs 10.0%, $P=0.5548$)。

全体として単純性膀胱炎においても AMR の進行が認められているが、単純性膀胱炎の病態と薬物動態を背景として、必ずしも感受性が高くなくても有効性が認められることは臨床的に珍しくない。本邦における現状のガイドラインでは、フルオロキノロン系抗菌薬と第 3 世代経口セフェムが推奨薬として挙げられているが、前述したサーベイランスにおいて大腸菌の CVA/AMPC や CEZ に対する感受性率は 80% を超えており、臨床効果はさらに高いと考えられる。今後は推奨薬の見直しが進むものと予想されるが、ガイドラインに関する知識のアップデートに加え、各施設・地域における Antibiogram によって AMR の傾向を把握し、使用可能な抗菌薬を理解しておくことが単純性膀胱炎の診療においても重要である。

2. カテーテル関連尿路感染症

北野 弘之, 日向 信之

広島大学大学院腎泌尿器科学

カテーテル尿路感染症 (catheter-related urinary tract infection: 以下 CAUTI) は、尿道カテーテルを留置することにより発症する尿路感染症である。CAUTI は、3 日以上尿道カテーテル留置患者のカテーテル尿またはカテーテル抜去後 48 時間以内の尿培養で 103 CFU/mL 以上の菌を認め、症状がある状態と定義されている。CAUTI とは膀胱炎・前立腺炎・精巣上体炎・精巣炎・腎盂腎炎などの尿路性器感染症からなるため、発熱だけではなく脊椎角部叩打痛や血尿、排尿痛や頻尿や恥骨上の圧痛などといった多岐にわたる症状を呈する。CAUTI を発症した場合には尿道カテーテルの抜去を考慮したほうがよいが尿道カテーテル留置の絶対的な適応により抜去が困難である場合は、同一のカテーテルが 1 週間以上留置されていれば抗菌薬投与前の交換が推奨されている。そして交換後に採尿ポートから尿の培養検体を提出し、複雑性尿路感染症に準じて治療しなければならない。医療関連感染の 30-40% が尿路感染症であり、そのうち約 80% が CAUTI である。CAUTI は多くの医療従事者が経験する common disease ともいえる疾患であり、そのため医療従事者は CAUTI に関する基本的な知識を有し、またその予防に努めなければならない。近年、入院患者の尿道カテーテル抜去後に下部尿路機能を回復させるための包括的排尿ケアを行い、また外来でも継続的に指導することにより加算が算定できるようになった。医師・看護師・理学療法士などの多職種で構

成される排尿ケアチームによる、多角的な治療介入が CAUTI には有効である。本演題では、CAUTI に関する知識から治療の方針について、そして泌尿器科からなる排尿ケアチームの役割などを解説する。

3. 性感染症

松本 正広

北九州総合病院泌尿器科

性感染症で薬剤耐性が問題となっているものとしては淋菌と *Mycoplasma genitalium* が挙げられる。いずれも尿道炎、子宮頸管炎などの性感染症の原因菌となる。淋菌のペニシリン、テトラサイクリン、経口セファロスポリン、ニューキノロンなどに対する耐性率は極めて高く、経口抗菌薬はもはや選択できない。セフトリアキソン (CTRX) の単回投与が第一選択薬に、スペクチノマイシンの単回投与が第二選択薬に推奨されてきたが、CTRX 耐性、低感受性株が出現し世界的脅威となっている。淋菌感染症の 20~30% はクラミジア感染を合併しているため、クラミジア検査は必須であり、陽性の場合にはクラミジア感染症の治療も行う必要がある。淋菌感染症の新しい抗菌薬の開発は進んでおらず、今後の課題である。

M. genitalium は尿道炎、子宮頸管炎患者の約 10-15% に検出され、クラミジア感染症に準じてアジスロマイシン (AZM) による治療が行われる。本邦のガイドラインでは、AZM 1 g 単回投与もしくはドキシサイクリン (DOXY) 治療が推奨されている。しかし近年、*M. genitalium* 感染症に対して、AZM 1 g 単回投与はマクロライド耐性が増加し、治療率を低下させることが報告されており、多くの国で *M. genitalium* の AZM 耐性率は 50~80% となっている。2021 年に改訂されたアメリカ CDC ガイドラインでは、まずは DOXY による 7 日間治療を行い、マクロライド感受性なら AZM 1 g 1 日間 + AZM 500 mg 3 日間投与を、マクロライド耐性なら MFLX 400 mg 7 日間投与を行うという、耐性遺伝子を用いたレジメンが推奨されている。EAU ガイドラインも 2020 年版から、マクロライド耐性の場合のレジメンが記載された。我が国では *M. genitalium* 検出検査が保険適用されつつあるが、マクロライド耐性遺伝子検査はまだ行う事ができず、*M. genitalium* 感染症治療に関しては、まだ多くの課題が残っている。

4. AMR を意識した泌尿器科周術期管理

東郷 容和¹, 辻 貴之², 草刈 康平², 兼平 真衣²,
山本 新吾³, 貝塚 洋平¹, 長澤 誠司¹

¹川西市立総合医療センター泌尿器科

²川西市立総合医療センター薬剤部

³兵庫医科大学泌尿器科

抗菌薬の薬剤耐性菌の増加を抑止すべく、2016 年に本邦においても薬剤耐性 (AMR) アクションプランが策定され、抗菌薬の適正使用における目標指針が打ち出された。

その一方で、薬剤耐性菌は世界的に増加傾向であり、泌尿器科領域においては、とりわけ大腸菌のキノロン耐性化や ESBL 産生菌の増加が深刻な問題となっている。薬剤耐性菌増加の原因は、不適切な抗菌薬の使用に他ならない。使い勝手が良く、切れ味が鋭いという理由からキノロン系薬剤や第 3 世代セフェム系薬剤が好んで使用されてきた経緯があり、原因菌の推定をすることなくこういった薬剤の自動的な選択、過剰なまでの投与期間、また本来必要のない場面での抗菌薬の投与を繰り返す等が、耐性菌を生み出していることに気づく必要がある。無論、手術や検査および処置における周術期感染症の発症予防の一つは抗菌薬である。しかし、周術期予防抗菌薬の短期使用による有効性が多数報告され、予防抗菌薬の短期使用がガイドラインにおいて推奨されているにもかかわらず、いまだ長期間の抗菌薬投与が設定されている施設も少なくないのが現状である。さらに術式によっては予防抗菌薬の投与と非投与において感染発症に差がないとした報告さえあることから、すべての術式で予防抗菌薬が必須であるとは言えないことは注目すべき点である。一方、術前に細菌尿を有する際には経尿道的処置前に抗菌薬を投与することが推奨されている。これは細菌の弱体化や細菌量の減少により、周術期感染症の発症リスクを低減させることが目的であるが、その適切な治療開始時期や投与期間に関しては明らかではなく、今後の検討課題である。新規抗菌薬の開発が停滞している今日において、さらなる抗菌薬の適正使用が求められていることは言うまでもない。本シンポジウムにおいては、泌尿器科領域の周術期感染予防を中心に、AMR 時代における抗菌薬の適正使用について述べたい。

シンポジウム 16: 肺非結核性抗酸菌症の最新の話題

1. 肺非結核性抗酸菌症の治療の最新知見

露口 一成

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

日本で肺非結核性抗酸菌症が増加しつつあることは間違いない事実である。大部分を占める肺 *M. avium* complex (MAC) 症では確実に治療に導ける化学療法が確立しておらず難治性であることが背景にある。今後ますます問題となってくる呼吸器感染症である。今回は肺 MAC 症を中心に、治療方針と問題点につき概説する。

肺 MAC 症治療の問題点としては、標準治療であるリファンピシン+エタンブトール+マクロライドによる治療によっても成功率は 6 割程度と不十分であることがある。また、急速に進行する例から自然改善する例まで経過の個人差が大きく、感染性がないことも相まって、治療開始の判断が困難となる。高齢者が多いため、長期の多剤併用治療に伴う副作用対策も重要な問題である。

2020 年に ATS/ERS/ESCMID/IDSA は新たな NTM 症治療ガイドラインを発表した。この中で治療開始基準の記

載があり、診断基準を満たした例では基本的に治療を勧め、特に有空洞例や喀痰塗抹陽性例では強く勧めるとしている。空洞のない結節・気管支拡張型ではより副作用の少ない週3回投与が推奨されている。一方、有空洞例など重症例では、アミカシンやストレプトマイシンの注射を加えることが推奨されている。さらに、6ヶ月以上の治療でも改善しない難治例には、アミカシンリポソーム化製剤 (ALIS) の吸入を加えることが推奨されている。そして、化学療法のみでは奏効しない例の一部では、専門家へのコンサルトのもとに手術を考慮することが記載されている。

このガイドラインにより肺 MAC 症の治療方針の決定がクリアになったが、すべての例が治癒可能なわけではない。新規薬剤としては ALIS のみでこれだけでは治癒には不十分である。さらに新たな薬剤の開発が待たれる。加えて、環境からの菌曝露の防止、リハビリテーションによる気道清浄化など、統合的なアプローチにより本症に対応していくことが望まれる。

2. 肺アスペルギルス症に対する外科治療の変遷

宮崎 拓郎¹、高園 貴弘²、松本 桂太郎³、
土肥 良一郎³、朝重 耕一³、町野 隆介³、迎 寛²、
永安 武³

¹佐世保市総合医療センター呼吸器外科

²長崎大学第二内科

³長崎大学大学院腫瘍外科

【はじめに】手術対象となる深在性真菌症の中で肺アスペルギルス症は最も頻度の高い疾患である。手術において患者全身状態が不良、胸腔内の広範囲の癒着や出血が予想されるため周術期管理に難渋することも多い。

【対象と方法】1992年から2022年3月迄に長崎大学病院で手術した51例を2007年で2群に分け、その手術成績をレトロスペクティブに検討した。(結果)前期21例、後期30例。年齢(63歳 vs 64歳, $p=0.74$ 、以下データ全て中央値)、性別(男性67% vs 70%, $p=0.80$)に有意差なし。血痰・咯血など自覚症状を有した症例(95% vs 60%, $p=0.0074$)、肺結核既往歴(71% vs 23%, $p=0.0013$)が時代とともに減少した。術前の動脈塞栓術(BAE)が11例(21.6%)(29% vs 17%, $p=0.38$)に、術前抗真菌薬投与は34例(67%)(76% vs 60%, $p=0.37$)に施行された。全体の切除術式は肺葉42例(うち残肺全摘2例)、区域1例、部分3例、その他4例(洗浄ドレナージ2例、空洞切開術、開窓術が各1例)であり時代背景の差はなかった($p=0.93$)。胸腔鏡下で施行されたものが6例含まれていた。手術時間(350 vs 250分, $p=0.014$)、出血量(660 vs 178 ml, $p=0.008$)は後期で有意に改善した。術後経過で膿胸、断端瘻等で4例(7.8%)を失った(前期3例、後期1例)。また肺炎や肺胞瘻の他、出血再開胸が1例、麻酔導入時大咯血1例も認めた。短期投与も含めると術後抗真菌薬投与は35例(69%)(67% vs 70%, $p=0.64$)に施行されており、使用

薬剤は変遷があり近年ではポリコナゾールが主に使用されていた。

【考察】近年では手術時間の短縮、出血量の減少が見られた。これは結核既往症例が減少し、他疾患観察中の胸部異常陰影で発見されることが影響していると思われる。ただし術後合併症は時に重篤で手術の難しさを反映していた。

【結語】肺アスペルギルス症に対する周術期リスクは高いが、適切な症例・術式選択を行うことで安全に施行可能であった。

3. 肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の最前線

山田 勝雄

東名古屋病院呼吸器外科

感染症である肺非結核性抗酸菌症(肺NTM症)に対する治療は化学療法が基本であり、CAM+EB+RFPの3剤に、必要に応じてアミノグリコシドを加えるという多剤併用療法が標準療法として推奨されている。しかし、化学療法に抵抗性の症例も少なくなく、病状のコントロールを目的とした外科治療が必要となる症例もある。これまでも肺NTM症に対する外科治療に関しての様々な報告がなされており、集学的治療の一環としての外科治療の有用性は疑いようもないものになったと考えられる。しかしながら、現在でも、外科治療の介入が遅かったのではないかとと思われる症例をしばしば経験する。この原因として、1)外科治療の適応に関する明確なガイドラインが存在しない、2)外科治療の有効性が一般に認知されていない、3)症状を認めない患者に対して、外科治療という侵襲を伴う治療を勧めにくい、4)slow growingな疾患とされており、手術に介入するタイミングが難しい、等の理由が考えられる。我々は、外科治療介入のタイミングを失しないようにするためには、肺がんにおけるTNM分類のような明解な病期分類の基準が必要と考え、独自の分類を導入し、外科治療の適応を明確かつ簡略化してきた。外科治療の適応の問題以外にも、切除範囲の決定やそれに基づく術式の選択、手術前後の化学療法のレジメと投薬期間、等、肺NTM症に対する外科治療に関しては、いまだ議論の定まっていない問題が存在する。これまでに報告されている肺NTM症に対する手術の単施設からの世界最多症例数は265例であるが、我々は、現時点で肺NTM症に対し248例の手術を経験し、肺NTM症の外科治療に関連した10本の論文を発表してきた(2022年6月現在)。今回、我々が肺NTM症に対して行っている外科治療のコンセプトおよび課題としている問題について、実際の症例を提示しながら報告する。

4. 肺非結核性抗酸菌症と肺真菌症との合併例

武田 和明

長崎大学病院呼吸器内科(第二内科)

慢性肺アスペルギルス症(CPA)は、気管支拡張や空

洞などの気道構造が破綻した部位にアスペルギルスが定着し、発病する。以前は陳旧性肺結核がCPAの原因疾患として一般的であったが、近年肺非結核性抗酸菌（NTM）症患者の増加に伴い、CPAの原因疾患として肺NTM症の重要性が増している。肺NTM症にCPAを合併した際の子後は極めて不良であり、早期にCPAの診断を行い、治療を開始することが重要である。肺NTM症患者において、高齢、男性、低BMI、ステロイド投与、有空洞症例がCPA合併のリスク因子とされており、これらの患者で自覚症状の悪化や画像所見の増悪を認める際には積極的にCPA合併の検索を行う必要がある。しかし、気道検体からアスペルギルスが検出されたとしても、アスペルギルスの定着と感染との判断に迷うことも多い。治療に関しては、両疾患の合併症例ではCPAの病勢が予後に影響を与えること、日本では肺NTM症の約9割が比較的予後の良好な *Mycobacterium avium* complex 症であることから、CPAに対する治療を優先させることが望ましい。しかし、リファンピシンがCYP3A4などを誘導することからアゾール系抗真菌薬との併用が困難となり、経口抗菌薬による標準治療が行えないことが問題となる。

上記のように肺NTM症に合併するCPA症例では診断、治療において難渋することが多い。NTM症の経過中における重要な合併症である肺アスペルギルス症について、文献的考察を交えて診断と治療のポイントについて提示する。

シンポジウム 17：グローバル感染症～海外渡航の再開に向けて

1. SARS-CoV-2 と世界

八板 謙一郎

佐賀県医療センター好生館総合内科

SARS-CoV-2が全世界を席卷してもうすぐ3年になろうとしている。この間ウイルス自身の感染拡大速度もさることながら、抗ウイルス薬・抗体医薬・炎症抑制薬などによる治療法や新規ワクチンの開発、そして感染対策の科学的知見についても驚くべき速度でリリースされてきた。特にこのコロナ禍で「プレプリント」や「オンラインカンファレンス」など、従来の学術雑誌や学術集会とは異なる情報共有方法についても飛躍的に進んだ印象がある。演者自身は流行初期に、感染症学会ウェブサイトへ寄せられた症例報告集が大変参考になった。さて、海外渡航に関しては水際対策として入国制限や出入国時義務が課せられてきたが、現在は日本でも各国とともに緩和されつつある。これはワクチンの普及によるところが大きいだろう。しかし、SARS-CoV-2の脅威は過ぎ去ったわけではなく、いかに人類の営みとウイルスの間で折り合いをつけていくかというところを模索するステージに入ったのではないかと演者は考えている。本講演では一感染症内科医として向き合ってきたSARS-CoV-2と急速に変容の進む世界をレビューしつつ、

現在とほんの少し先の（そして予測困難な）未来について考えてみたい。

2. ポストコロナのトラベルクリニックにおける狂犬病予防

西園 晃^{1,2}

¹大分大学医学部微生物学

²大分大学グローバル感染症研究センター

狂犬病は、アジア・アフリカを中心に150か国以上の国々で毎年約5～7万人以上が感染・死亡、3,000万人近くが曝露後発症予防治療（PEP）を受け、顧みられない熱帯感染症（NTDs）の一つに挙げられている。狂犬病撲滅のためには、咬傷曝露を受けたヒトへの対策のみならず、特にイヌの登録、飼育方法の管理・徹底、ワクチン接種などからなる動物の対策との両面から成るワンヘルスの取り組みが欠かせない。関係国際機関は連携して、2030年までに犬からの狂犬病による死亡をゼロにする活動を進めているが、いまだその道のりは遠い。我が国ではすでに70年近くも発生は無く、一部の輸入例を除いて国内で経験することは皆無である。しかし一歩国外に出れば狂犬病清浄国はまれで、海外渡航時の健康管理・予防接種や輸入感染症医療の面からもこの疾患をとらえておく必要がある。狂犬病は潜伏期が比較的に長いので、感染動物からの咬傷曝露後でも早期に組織培養不活化ワクチンの複数回接種や抗狂犬病免疫グロブリンなどの投与によるPEPで発症を阻止することが充分可能で、曝露の程度に応じたPEPの対応が国際的に推奨されている。一方職業曝露リスクの高い場合や侵淫度の高い流行地へ赴く者にはあらかじめ曝露前予防接種をしておくことも望まれる。一方で発症後に救命することは、ほぼ不可能なので、発症予防がそのカギとなる。世界情勢の変化に伴い、移民や避難民を含むインバウンドの再増加、検疫をすり抜けた動物の国内流入の可能性、さらに今後海外との交流が再開されるにあたり、狂犬病流行国への渡航の機会も増えてくることなどアウトバウンドへの対応など、今一度狂犬病の危険性の認識を新たにするとともに、曝露後発症予防と海外でのリスク回避のための方策を事前に受けておくことが必要である。

3. 世界におけるインフルエンザの流行状況と対策

谷口 清州

三重病院

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は依然として地域内感染伝播が維持されているが、COVID-19の流行とその対策は他の感染症への疫学状況にも大きな影響を及ぼしており、現在サル痘の世界各国における持続的な感染伝播、原因不明の急性肝炎の多発などとともに、RSウイルス感染症の流行も始まりつつある。一方では南半球では季節性インフルエンザの急速な増加が報告されている。

インフルエンザをはじめとする急性呼吸器感染症は、その臨床症状からはその起炎病原体の鑑別は出来ず、当然のことながら COVID-19 パンデミックのさなかでも他の呼吸器感染症は持続しており、これらは世界において循環しているものである。

これらの流行状況を把握するためには地球規模での、その感染リスクを評価出来るサーベイランスが必要であり、世界各国では WHO の推奨する世界標準としてインフルエンザ様疾患 (ILI)、重症呼吸感染症 (SARI) サーベイランスとそれに基づく病原体サーベイランスが行われている。本来インフルエンザのような普遍的な感染症のサーベイランスは、それが疑われる症状のある患者 (ILI 患者) 数を分母として、そのなかでのインフルエンザの陽性数を示すことによって、その地域にてインフルエンザ様疾患をきたした際のそれがインフルエンザであるリスクを示すことによって対策に結びつけており、SARI サーベイランスによって重症例における起炎病原体を評価している。単に患者数だけでは、その流行規模とトレンドを表しているだけで、地域毎の感染リスクを評価することはできない。

インフルエンザのみならず、COVID-19、そして次なる新興呼吸器感染症を含めた対策のためには、まずは流行状況のみならず、リスクアセスメントが可能となるサーベイランスを稼働させて、そのリスクを勘案した上で対策を計画していく必要がある。

4. ウイルス性出血熱

古宮 伸洋

日本赤十字社和歌山医療センター

ウイルス性出血熱 (VHF) とは重症化して時に出血症状が見られるようなウイルス感染症の総称である。国際的には Dengue 熱やリフトバレー熱など含め多くの疾患がウイルス性出血熱と分類されるが、国内において VHF と言えば通常は一类感染症に指定されているエボラ出血熱、マールブルグ病、クリミアコンゴ出血熱、ラッサ熱、南米出血熱を指すことが多いため、本シンポジウムでも一类感染症に指定されている VHF を対象とする。エボラ出血熱は 2014 年の西アフリカの大流行が欧米にまで波及、日本でも疑似症例が発生し大きな話題となった。西アフリカでの流行は終息したが、現在でもコンゴ民主共和国では散発的な発生が続く。マールブルグ病はアフリカ中央部のウガンダ周辺で数年毎に発生報告がある。2021 年にはギニアで患者が発生し、西アフリカにまで分布していることが確認された。ラッサ熱は西アフリカ全域に広く分布する。渡航者の VHF としては症例数が一番多く、国内でも唯一報告例のある VHF である。近年でも流行地で感染した渡航者が欧州で診断を受けたケースが複数報告されている。クリミアコンゴ出血熱は西アジアから欧州、アフリカ中央にいたるまで広範囲に分布しており、渡航者の感染例も毎年のように報告されている。南米出血熱はアレンウイルス科に

属するフニンウイルスなど複数のウイルス感染症の総称で、南米各地で散発的に小規模な流行が見られる。これまで渡航者の感染例はほとんど報告がなかったが、2020 年にベルギーへ帰国後に発症したケースが報告されている。VHF は過去には限局した地域でのみ流行する風土病であったが、交通網の開発によって流行規模は拡大し、拡大スピードもアップしている。渡航者が実際に VHF に罹患することは稀であるが、帰国後の発熱の鑑別として VHF が挙がることは稀ではない。その重篤性や感染性を考えると、いずれの医療機関でも備えておくべき疾患である。

シンポジウム 18: 抗菌薬のオフラベルユースについて考える

1. 医療安全の観点からみる抗微生物薬適応外使用の実例

中川 博雄

長崎大学病院薬剤部

2016 年の医療法施行規則改定に伴い、特定機能病院に対し未承認・適応外使用医薬品・医療機器の院内ガバナンスを徹底するよう承認要件の見直しが行われた。これをうけ長崎大学病院 (以下、当院) では、薬剤師が病棟業務や医薬品の払い出し時など適応外使用を把握したタイミングで主治医に確認を行うとともに、診療科に対し「医薬品医療機器等安全管理専門委員会 (以下、薬機専)」への適応外使用承認のための申請を促している。薬機専では、医薬品の適応外使用に対し、倫理的および科学的な妥当性・適切な使用方法についてエビデンスに基づく審議を行い、院内での全体把握に努めている。また、薬剤師が調製で関与する院内製剤のうち臨床研究を目的としない医薬品の使用についても、使用上の安全性確保も含め薬機専の審査対象となっている。当院では 2017 年から現在までに抗微生物薬として 38 件 (全承認件数 542 件のうち) の医薬品の適応外使用、院内製剤を承認しているが、院内で全ての適応外使用を把握するには至っていない。本シンポジウムでは、そうした抗微生物薬の適応外使用や院内製剤を施設内で把握するための問題点について情報共有するとともに、より効率的な運用について意見交換を行いたい。また、当院における薬剤師による院内製剤の安全性確保のための取り組みについても併せて紹介する。

2. 抗菌薬のオフラベルユースについて考える—当院の事例とエビデンス

高橋 佳子

兵庫医科大学病院薬剤部

日本においては、一部の例外を除きオフラベルユース、適応外使用は保険適用されない。適応外使用は有効性だけでなく、その用法、用量における安全性についても定まったものではなく、利益と危険性を正しく判断することができ

ないとされている。また、海外での承認と使用実績があるのに日本での承認がない、遅れているなどドラッグ・ラグの問題がある。しかし抗菌薬に関しては、承認された適応症以外の感染症に効果が示されている例や承認された用法用量では、効果が不十分であることも少なくない。オフラベルユーズが許されるのは、あくまでも市販後の臨床試験でエビデンスが積み重なってきた場合に限る。例えば、チゲサイクリンはオフラベルユーズで治療成績が不良であったとの報告もある。本来であれば、オンラベルユーズのことは学会で議論される必要はなく、オフラベルユーズされる抗菌薬こそ、当学会などで議論され、正しく使用されるべき薬剤と考える。当院では、2022年6月現在、154件のオフラベルユーズの薬剤を病院として把握しており、そのうち抗菌薬は21件、13.6%を占める。具体例を示すとテイコプラニンのトラフ値は添付文書では「トラフレベルの血中濃度は5~10 µg/mLを保つことが投与の目安となるが、敗血症などの重症感染症においては確実な臨床効果を得るために10 µg/mL以上を保つこと」とされているが、最近改訂された抗菌薬 TDM 臨床実践 GL2022 ではトラフ値 15~30 µg/mL の有効性、安全性のエビデンスが示されている。またダプトマイシンの適応症に骨・関節感染症、腹腔内感染症はないが、有効とする多くの論文があり、また敗血症や感染性心内膜炎には1日1回6 mg/kg とされているが重症度に応じて6~10 mg/kg での有効性を示すエビデンスがある。

シンポジウムでは、当院のオフラベルユーズの申請の流れなども紹介し、オフラベルユーズされている抗菌薬を例に挙げ、エビデンスなどを示して紹介したいと考える。

3. 抗菌薬のオフラベルユースと薬剤師の関り —COVID-19 治療薬を中心に—

酒井 義朗¹、樋口 恭子¹、三浦 美穂²、渡邊 浩²

¹久留米大学病院薬剤部

²久留米大学病院感染制御部

オフラベルユースとは日本語で適応外使用と訳され、薬事承認されていない効能・効果、あるいは用法・用量で使用することを意味している。抗菌薬においては海外と日本において、適応や用量が異なるため、適応外使用となることが散見される。薬剤師はこれらの情報を日頃より把握し管理する役割を担う。この適応外使用による治療が重要な役割を担ったのが新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行である。COVID-19 流行当初の2020年1月現在、COVID-19 に効能・効果を有する薬剤は存在しなかった。そのため、薬剤師は海外を含めた情報を確認し、院内で使用できる薬剤について適応外使用の申請を行い、使用できる準備を確保した。2020年5月にレムデシビルが承認されたが、重症者への使用が制限されており、持続的に適応外使用が必要な状況であった。2022年6月現在、COVID-19 については多くの薬剤が効能・効果を有し、治療薬の

選択肢は広がり、適応外使用する場面は減少している。今回は COVID-19 と適応外使用における薬剤師の関りについて、当院の実例を含めて発表する。さらに適応外使用について、薬剤師は院内の管理から使用状況の把握等、多くの役割を担っている。本発表では当院の適応外使用の管理体制と具体例についても発表する。

4. 抗微生物薬の Off-label Use とその管理 加藤 善章, 鳥本 真由美, 山本 雅人, 山田 清文 名古屋大学医学部附属病院薬剤部

保険診療における医薬品の取扱いについては、厚生労働大臣の承認を受けた「効能・効果」、「用法・用量」によることとされており、それらは添付文書に記載されている。それ故、承認内容の範囲外すなわち添付文書の記載と異なる使用は適応外使用となる。適応外使用には国内外でコンセンサスが得られている治療であっても本邦で薬事承認を受けていないものから、臨床研究に該当するまで様々なものが含まれる。

日進月歩の医療において最善の治療方法は日々更新されており、医学的見地から最善の治療を実施するには適応外使用を行わざるを得ない症例は多く、所謂「55年通知」により再審査期間が終了した医薬品、または学術上の根拠と薬理作用に基づく適応外使用については医師の裁量権の範囲として個々の症例ごとに保険適用が判断されている。

当院では未承認新規医薬品等評価委員会（以下、評価委員会）を設置し、適応外使用を行わざるを得ない場合に診療科から申請された個々の適応外使用の審査を行っている。評価委員会では、その治療が「有効・安全であること」、「対象となる疾患、患者に対して当該適応外使用の必要性及び妥当性を客観的に示すこと」、「適応外使用について患者が理解できる説明文書を作成すること」を必要条件として評価を行っている。承認された適応外使用は、評価委員会で承認された説明文書を用いて患者に説明し、患者がその背景を理解した上で治療を受ける事に同意した後、治療が開始されている。

2017年から2022年5月までに、当院では573件の適応外申請を受理・審査し530件が承認されている。その内、抗微生物薬に関連した審査は18品目・56件あり、薬剤別ではVCM、GCVがそれぞれ10件で最多であった。本セッションでは当院で使用経験のある抗微生物薬の適応外使用について、有効性の根拠や承認までの苦労をお示ししながら管理の実際をご紹介したい。

シンポジウム 19：どうなる!? 肺炎診療ガイドライン改定が目指すもの

1. 新しいガイドラインをどう読み解くか 岩永 直樹

長崎大学病院呼吸器内科

肺炎診療ガイドラインは現在鋭意改訂中であるが、今後の方向性を考える上で、これまでの本邦ガイドラインの変遷を整理すると同時に、欧米のガイドラインの状況に目を向けることも必要だろう。本邦では2000年に市中肺炎診療ガイドラインが、2002年に院内肺炎（HAP）診療ガイドラインが発刊され、2011年には高齢者肺炎に対応すべく、医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドラインが作成された。更に利便性や統一性を考慮して、これら3つのガイドラインが1つにまとまったのが、現行の成人肺炎診療ガイドライン2017であるが、老衰・疾患終末期の判断が取り入れられたのは画期的であった。しかしその判断に必要な具体的要件を提示できなかったことや、誤嚥性肺炎についても明確な診断基準を示すには至らなかった。耐性菌リスク評価についても、NHCAPとHAPが同じ括りであるために、繰り返す誤嚥性肺炎に広域抗菌薬の投与が推奨されかねない状況となり、改訂に向けて解決すべき課題である。ATS/IDSAによるCAPガイドラインでは、重症肺炎やリスク因子が無ければ喀痰のグラム染色や培養は推奨されず、HAPガイドラインでは、人工呼吸器関連肺炎（VAP）では抗MRSA薬と抗緑膿菌薬のエンピリックな投与が推奨されているが、AMRの観点からは望ましくないだろう。本邦では従来より非定型肺炎の鑑別を推奨する等、積極的に病原微生物を捉える重要性をガイドラインにおいても示してきたが、今後も継承していくことが望ましいだろう。一方で近年のCOVID-19の世界的蔓延により、多くの医療機関に遺伝子検査が普及しており、網羅的細菌叢解析に代表されるように、今後は遺伝子検査も積極的に取り入れることを考慮すべきだろう。超高齢化社会に突入している我が国において、次期ガイドラインには、時代の激流に適応しつつ、肺炎診療の発展に寄与することが期待される。

2. ガイドラインにおける誤嚥性肺炎

小宮 幸作

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

成人肺炎診療ガイドライン2017では、「易反復性の誤嚥性肺炎の場合は個人の意思やQOLを考慮した治療・ケアを行う」という指針を提案した。つまり、誤嚥性肺炎を繰り返すような状態は加齢に伴う老衰に近く、積極的な治療介入を行わないという一選択肢が示された。誤嚥性肺炎という診断名は日常診療で広く使用されているものの、ガイドラインや臨床試験では使用しにくいという特性がある。それは、明確な診断基準が存在しないことに起因する。一般的に「嚥下機能障害があるものに生じる肺炎」と定義されるが、嚥下機能の程度は様々であり肺炎に直結するものか判定が困難である。嚥下造影検査が機能評価の標準法とされるものの、一時的な嚥下評価によって肺炎の機序を正確に推測出来ず、かつ少量の誤嚥は判別できないという欠点がある。臨床の現場で表現する誤嚥性肺炎の殆どは、睡

眠中の少量の誤嚥が徐々に肺炎に至るものであり、それを証明することは極めて困難である。

それでも、なぜ誤嚥性肺炎という病名がこれほど頻繁に使用されるのか。そこには2つの理由があるように思われる。一つは、ガイドラインでも示唆されているように「老衰」に近い病態にあることを周知させることである。これは、日本の近年の死因統計において「肺炎」が減少し、「誤嚥性肺炎」「老衰」が上昇していることにも支持される。しかし、老衰という概念についても科学的かつ客観的な指標が示されていない。仮に、「治療介入を行っても改善が見込めない病態」というのが老衰と定義するのであれば、それを客観的に評価する臨床研究が望まれる。もう一つは、誤嚥はある程度は予防が可能な病態であることを示すためとも考えられる。口腔ケアや意識レベルの改善といった介入によって、誤嚥のリスクが減ることが報告されている。

本シンポジウムでは、「誤嚥性肺炎」の概念を介してガイドラインとして求められているものを議論したい。

3. どうなる？肺炎診療ガイドライン改定が目指すもの 3 ワクチン関連

丸山 貴也

三重県立一志病院

肺炎は日本人の死因の5位に位置する主要な疾患であり、高齢になるにつれて発生率、死亡率が高くなり、死亡者全体の95%以上を65歳以上の高齢者が占めている。前回の肺炎診療ガイドラインでは、「高齢者の肺炎予防に対してインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用接種は推奨されるか」というCQを立て、システムティックレビュー（SR）を実施した。国内から3報のRCT（いずれもインフルエンザワクチンとPPSV23の併用接種）が抽出され、それぞれ1. COPD急性増悪の抑制、2. 高齢者に対する肺炎の抑制、3. 高齢者施設の入所者に対する肺炎球菌性肺炎、全ての肺炎、肺炎球菌性肺炎による死亡の抑制が報告されている。メタアナリシスでは、すべての肺炎による入院を有意に抑制するという結果が得られ、高齢者の肺炎予防に対して「インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用接種」が強く推奨された。今回の肺炎診療ガイドラインの改定では、両ワクチンは既に確立された予防方法と判断されたため、SRは実施せず、上記結果と最新のエビデンスを引用し、引き続き「インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用接種」を推奨することとなるだろう。なお、今後検討すべき課題としては、タンパク結合型ワクチン（PCV）の使用についてである。米国では、いち早くPCV15、PCV20が導入され、PCV20であれば単独接種、PCV15についてはPPSV23との連続接種が推奨されている。今回のシンポジウムではPPSVとPCVの特徴を比較し、自験例を交えた肺炎球菌感染症の疫学データを示すことで、ワクチン関連についてガイドラインの方向性をお伝えする。

4. 肺炎診療ガイドラインにおける倫理的配慮の重要性

三木 誠

仙台赤十字病院呼吸器内科

倫理とは、倫が“人の輪や仲間”を意味し、理が“ことわり”を意味することから、人として守り行うべき道であり普遍的な規範となるものである。倫理学の祖と称されるソクラテスは、問答法を編み出し徳の執拗な探求とその実践に努めた。

現代において、医学の進歩や診療に対する価値観の多様化等に伴い、検査・治療に関して意思決定を迫られる機会が増加している。しかし、加齢変化や認知症による判断力低下や高齢者に対する医療者を含めた周囲の理解不足により倫理的問題が生じやすい。終末期肺炎における倫理的配慮は重要であり、院内肺炎（HAP）や医療介護関連肺炎（NHCAP）に対して積極的な肺炎治療を適用することが必ずしも生命予後やQOLを改善するとは限らない（CASCADE 研究）。老衰の一環としての肺炎発症と主治医が判断した場合、あるいは患者が人生の終末期の段階で誤嚥性肺炎のリスクがある場合、患者個人や家族の意思を尊重したうえで治療方針を判断するような生命倫理的側面を最初に考慮することを肺炎診療ガイドライン2017では提唱した。もちろんその場合でも、わが国の現状に鑑み、本人・家族の意志が延命や状態の改善を強く望むことにあったときには、積極的抗菌薬使用（escalationあるいはde-escalation戦略）も選択肢に上げるべきである。なぜなら、認知症患者への抗菌薬治療の差し控えは認知症を進行させるとの報告や、肺炎による死亡の直前の苦痛・不快感を減じるとの報告もあり、必ずしも抗菌薬を投与しないことがよりよい余生を過ごすことにつながるとは限らないからである。

このたびのガイドライン改訂では、患者の尊厳と希望を最大限に尊重し、HAPとNHCAPに限らず、全肺炎患者に対して倫理的配慮を最初に行うことを提案する。さらにACPを重視し、EOLCにおける倫理的配慮EOLDに言及したいと考えている。

シンポジウム20：新規抗菌薬のantimicrobial stewardshipにどう関わるべきか

1. コリスチン、チゲサイクリン

植田 貴史^{1,2}、中嶋 一彦^{1,2}、一木 薫¹、
石川 かおり¹、山田 久美子¹、土田 敏恵¹、
竹末 芳生^{2,3}

¹兵庫医科大学病院感染制御部

²兵庫医科大学感染制御学

³常滑市民病院感染症科

コリスチン、チゲサイクリン共に、多剤耐性グラム陰性桿菌に効果を有する抗菌薬であり、臨床現場では最後の切

り札として用いられる抗菌薬である。そのため、antimicrobial stewardshipに関わる薬剤師も使用経験が少なく現在の現状である。薬剤師としては各薬物の薬物動態を理解して、投与設計および副作用のモニタリングに関与することが求められる。本シンポジウムでは、両薬剤の特徴を解説すると共に、当院での使用経験を紹介する。コリスチンは、カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌（CPE）、多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター属にも抗菌活性を示す薬剤である。定常状態における血中濃度は患者間でのバラツキが大きく、定常状態まで血中濃度が上昇しにくい、初回は5.0 mg/kgの負荷投与が推奨されている（Garonzik SM, et al. AAC. 2011: 3284-94）。また、副作用として、腎機能障害および神経障害があり、投与開始後定期的に腎機能を評価して、腎機能に合わせて維持投与量を調整することが必要である。2015年4月以降での当院での投与例は17例（eGFR >50 mL/min/1.73 m² : 8例, HD : 8例, CHDF : 1例）であり、負荷投与の実施割合は100%であり、投与期間中の腎機能障害の発現は50%（4/8例）で認められた。一方、チゲサイクリンはコリスチンと同様にCPE、多剤耐性アシネトバクター属にも抗菌活性を示すが、緑膿菌には無効であるため注意が必要である。静脈内投与後急速に組織へ分布し、血清中濃度は速やかに低下するため、菌血症に推奨されない。主要な消失経路は胆汁排泄であるため重度肝機能障害（Child Pugh分類C）では、維持用量を25 mg×2/回に減量することが推奨されている。副作用として、消化症状の発現の有無に注意する必要がある。2013年4月以降での当院でのチゲサイクリンの投与例は48例で、重度肝機能障害による減量は3例（6.3%）に実施し、消化器症状の発現は2例（4.2%）に認められた。

2. テジゾリド

丹羽 隆^{1,2}

¹岐阜大学医学部附属病院薬剤部

²岐阜大学医学部附属病院感染制御室

【はじめに】抗菌薬使用の「事前承認」は、施設で定めた特定の抗菌薬を対象とし、使用する際には許可者からの使用承認を得ることを課すことで対象とした抗菌薬の使用制限と使用適正化を図る手法である。「事前承認」は「感染症治療の早期からのモニタリングとフィードバック」とともにantimicrobial stewardshipを推進する重要な戦略に位置付けられている。近年の新規抗菌薬は、耐性菌を標的に開発されている薬剤が多く、事前承認制の対象となる場合が多いと考える。当院ではテジゾリドも事前承認制の対象薬剤に位置付けることでテジゾリドの開始を検討する時点からantimicrobial stewardshipに関与している。

【テジゾリド】テジゾリドは新規オキサゾリジノン系抗菌薬であり、半減期は11時間と長いこと1日1回投与である。経口薬と注射薬が存在し、経口薬のバイオアベイラビリティは91.5%と良好である。テジゾリドの使用に当

たっては、同系統薬であるリネゾリドとの相違を明確にすることが適正使用に繋がると考える。リネゾリドが組織移行性に優れているため、同様のイメージを持つ医療者が少なくないが、中枢神経系への移行性は十分なデータがなく、皮膚軟部組織感染症のみに適応がある。皮膚軟部組織感染症に対しては、リネゾリドと同等の効果を示し、リネゾリドに比較して消化器症状および血小板減少が少ないことが判明している。一方ではリネゾリドにはジェネリック医薬品が存在するため、医療経済的にはリネゾリドが優れている。従って、リネゾリドの投与により血小板減少の発現リスクが高い症例は、テジゾリドの投与を推奨すべき症例であり、両薬剤の使い分けの一つと考える。さらに、好中球減少症ではテジゾリドの効果が低下する可能性が示唆されている点も忘れてはならない。

3. ベズロトクスマブの適正使用を考える

岡田 直人^{1,2}

¹徳島大学病院薬剤部

²徳島大学病院感染制御部

Clostridioides difficile は医療関連の感染性下痢症を引き起こす代表的な菌である。*Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) に対する抗菌薬はメトロニタゾール、バンコマイシン、フィダキソマイシンが使用される。CDI 治療を困難にさせる原因の一つとして、高い再発率が挙げられる。上述の薬剤を用いて CDI を治療しても約 25% で再発することが知られている。日本の CDI 診療ガイドラインでは、再発を「適切な診療を受けたにもかかわらず、CDI 発症後 8 週間以内に CDI を再度発症したもの」と定義されている。CDI 再発のリスク因子を検討した報告では、高齢・CDI 診断時以降の抗菌薬使用、プロトンポンプ阻害薬の使用、腎不全などが CDI 再発リスク因子として同定されている。

現在、CDI の再発抑制として唯一保険収載されている薬剤が抗トキシン B 抗体であるベズロトクスマブである。ベズロトクスマブは国際第 3 相臨床試験において、CDI 治療薬に併用することで CDI 再発抑制効果を示した。この結果で注意すべき点は、全ての CDI 患者においてベズロトクスマブが有用であるのではなく、再発リスク因子を有さない患者では CDI 再発抑制効果は見られない点である。すなわち、ベズロトクスマブを使用する場合は、患者の CDI 再発リスクの評価が重要である。ベズロトクスマブは抗体医薬品でありその薬価も高い。そのため、ベズロトクスマブの適正使用を考える時は、コスト・ベネフィットの視点も必要になる。

本発表では、ベズロトクスマブが特に有用な患者群はどのような特性を持つのかを既存の報告や CDI 診療ガイドライン 2022 (6 月 7 日時点でパブリックコメント募集中) を基に考察し、ベズロトクスマブの適正使用について議論したい。

4. 近畿大学病院における Antifungal stewardship (AfS) と posaconazole (PSCZ) の適正使用

吉長 尚美¹, 平井 香那², 久斗 章広¹, 廣瀬 茂雄¹, 久光 由香¹, 三五 裕子¹, 吉田 耕一郎¹

¹近畿大学病院安全管理部感染対策室

²近畿大学病院薬剤部

臨床現場で深刻化する薬剤耐性菌の問題を受けて、2016 年には政府から 5 年計画のアクションプランが公表された。『抗微生物薬の適正使用』はそのうちの重要な柱の 1 つである。2018 年 4 月からは抗菌薬適正使用推進活動に加算が認められ、この領域の一層の進展が期待される。臨床現場においては、細菌感染症に比して深在性真菌症診療に不慣れな臨床医が少なくない。AS チームは抗菌薬適正使用支援のみならず、AfS 活動も実践し、速やかに適正な治療開始の判断、適正な薬剤選択、用法・用量が求められる。

本邦では現在、ポリエン系、アゾール系、フルオロピリミジン系、キャンディン系からなる 4 つのクラスの抗真菌薬の選択肢がある。

剖検例における深在性真菌症の中で頻度が最も高いのは、*Aspergillus* 属による感染症であり、重篤例の割合も高い。Voriconazole (VRCZ) 及びアムホテリシン B リポソーム製剤は真菌症のガイドラインで第一選択とされるが、VRCZ では近年増加傾向が報告されているムーコル症のブレイクスルー感染等の課題がある。Posaconazole (PSCZ) は、*Aspergillus* 属及びムーコル目の双方に有効性を有する新しいアゾール系抗真菌薬である。日本では 2020 年 1 月に承認された。

この新しい選択肢である PSCZ を適正に使用するために、当院ではチェックリストとリスクマネジメントプランを作成した。

本シンポジウムでは、当院で行っているこのチェックリストに基づいたリスクマネジメントに関する取り組みを紹介し、今後の課題についてディスカッションしたい。

シンポジウム 21: 薬剤耐性菌対策

1. MRSA のアウトブレイクから考える NICU の感染対策

村松 有紀, 三嶋 廣繁

愛知医科大学病院感染制御部

新生児集中治療室 (Neonatal Intensive Care Unit 以下、NICU) はオープンフロアであることが多く、患者エリアが明確になっていない上に、クベースやモニターなどの患者周辺環境に接触しながらケアを実施することが多い。また、NICU に入室している児は免疫機能が低く、易感染状態であるうえに、血管確保、気管内挿管などの侵襲的な処置を必要とする場合が多い。そのため、多くの医療従事者

が頻回に患児と接触することになり、手指を介した交差感染のリスクも高い。

NICUにおいて黄色ブドウ球菌は一般的に報告されており、特にMRSA感染はNICUにおいて高い頻度で報告されている。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業の2020年度新生児集中治療部門の報告では、MRSAは12.8% (103例)を占めており、NICUにおいてMRSA感染対策は重要である。

当院では、NICU開設当初からMRSAはほとんど検出されていなかった。しかし、2018年にMRSAのアウトブレイクを経験し、リスク因子を検討、同時に感染対策の見直しを行った。各種ケアや環境整備などの直接観察の結果、手指衛生は実施されているが、タイミングが理解されておらず手指衛生が十分に実施できていない、環境整備はスタッフによって清拭をする箇所が異なっている等が明らかになった。そこで、マニュアルの見直し、直接観察の実施とフィードバック、環境整備のためのチェックリストの作成、クベースのターミナル清掃の実施、物品の単回使用の徹底など、感染対策を徹底することでアウトブレイクを収束させることができた。この経験から、NICUにおけるMRSA感染リスクと感染対策について述べる。

2. 救命・重症集中治療領域での感染対策 新居 晶恵

三重大学医学部附属病院感染制御部

3次救命・重症集中治療領域が対象とする患者は、重症度が高く治療に緊急性を要する。

重症患者には多数のデバイスが挿入され、治療が複雑なため患者に接する機会が多い。イコール感染対策のタイミングも多い。このような環境下で当院は、標準予防策の遵守不足によるMDRAのアウトブレイクを経験した。

2014年8月、海外の病院で入院加療を受けた患者が、日本で治療を受けるため、当院の総合集中治療センターに入院となった。入院時に実施した喀痰監視培養の検査で、MDRA、MDRPおよびMRSAを検出した。

細菌検査結果が出るまでの間、この患者には標準予防策で対応しており、結果が判明した後に接触予防策を追加した。しかし、この時にはすでに6人の患者にMDRAが伝播していた。

アウトブレイクの対応として、APICガイド2010. 医療機関における多剤耐性アシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*) 伝播阻止のためのガイド内のMDRAbアウトブレイクの管理手法となりうる対策のチェックリストに沿って対応をすることになった。

1. 経営管理的支援
2. 情報の伝達
3. 教育
4. リザーバーの探索と同定、環境中の物品に対する培養
5. 患者のコホーティング

6. スタッフのコホーティング
7. 病棟閉鎖/新規入院の停止
8. 病室の徹底的なクリーニング
9. 医療機器の再生処理の見直し
10. 手指衛生のモニタリング
11. 接触予防策及びPPE使用のモニタリングの11項目を実施し半年後にアウトブレイクは終息した。

救命・重症集中治療部門でアウトブレイクが起きると地域の救急医療の縮小や手術の延期などをせざるを得なくなる。これを肝に銘じICT及び救命・重症集中部門は、「患者・地域の安全を守るための感染対策」「継続的な標準予防策の徹底」ができるよう、モニタリング・介入を続けていくことが必要である。

3. 保健所をハブとした高齢者施設における感染対策支援

太田 悦子

大阪大学医学部附属病院感染制御部

高齢者施設は、高齢者が集団生活する中で、人（介護者等）、モノ、空間を共有することから、感染症の集団発生リスクが高い。吹田市では、高齢者施設の薬剤耐性菌対策として、2018年度より保健所の事業として、感染防止対策加算1取得施設のICNが高齢者施設訪問を行い、施設内の感染対策の評価と助言を行っている。具体的な方法として、保健所が毎年施設に対して事業案内を行い、訪問支援を希望している施設を対象として行っている。評価項目としては、標準予防策の考え方に基づいて、手指衛生、環境管理（水回りを中心とした）、洗浄・消毒、感染対策の組織やマニュアルなどの策定状況などを訪問にて確認し、6か月後に再度訪問の上、改善状況を確認している。

また、高齢者施設における感染対策のリーダー育成を目的とした研修を2018年度より開始し、2019年度は薬剤耐性菌対策をテーマとして開催した。施設内に感染対策のリーダーを育成し、知識・技術の共有を推進してもらう目的で本研修を開始したが、コロナ禍においては、対面開催が出来ず、薬剤耐性菌対策ではなくCOVID-19対策についてのオンラインでの開催が続いている。

コロナ禍を経て、今後の高齢者施設の感染対策支援については、保健所とICNだけではなく、高齢者施設の方も一緒に支援のあり方について検討予定としている。平時からの感染対策の重要性をコロナの蔓延によって痛感したという高齢者施設が、主体的に感染対策を考えることができるようになってきており、薬剤耐性菌対策も平時の感染対策の一環の中で行われるようなシステムを構築したいと考えている。

4. アウトブレイク対応から学ぶこと～当院の耐性菌アウトブレイクを基に～

一木 薫¹, 中嶋 一彦¹, 石川 かおり¹, 植田 貴史¹,
山田 久美子¹, 土田 敏恵^{1,2}

¹兵庫医科大学病院感染制御部

²兵庫医科大学看護学部

当院におけるMDRP, VRE, CPEなどの耐性菌アウトブレイク経験を基にその対策を報告する。

1. アウトブレイク介入のシステム化

“耐性菌”と一言でいっても様々な種類があり、画一的に対策を講じることは現実的ではない。当院では耐性菌をレベル別に4種類に分類している。日常検出される耐性菌と稀な検出菌を区別し、アウトブレイク介入基準および追加する対策を段階に明確にしている。アウトブレイクは初期消火が重要である。介入する時期を逸さないために、各施設の状況にあわせたわかりやすいシステムが重要であると考える。

2. 接触予防策実践状況の適正な実践

新規検出時には可及的速やかに初動を行う必要がある。当院では耐性菌検出時のフォローが即時適正に行えるように、連絡を受けたICNが環境汚染リスクと接触リスクから伝播リスクを総合的に判断し、具体的対策を現場と協議し接触予防策を適用している。さらに入院中は1回/週のフォローアップラウンドを、現場に赴き伝播リスクの再確認を行っている。再入院患者は、感染管理システムを用いて耐性菌検出状況の確認と現在の伝播リスクから接触予防策の適用を判断している。このように耐性菌検出患者の把握と伝播リスクに基づく接触予防策の初期介入を適正に実践することがアウトブレイク防止に重要であると考える。

3. 耐性菌の特性にあわせた対策の強化

緑膿菌は、医療器具の消毒やシャワー、畜尿システムを含めた汚物室などの水周りの設備などに注意すべきであり、CPEやCREはシンクや水道配管、VREや腸内細菌科細菌では、便を中心とした排泄ケアが問題になるなど、耐性菌はその種類により保菌しやすい部位や環境が異なる。それぞれの耐性菌の特殊性や過去のアウトブレイクのデータを基に効率的な感染経路の推定とそれにあわせた対策の強化が重要である。またリスク因子推定を自施設で起こった実際のデータに基づき統計学的に推定して強化することも必要な対策である。

JaSA ジョイントシンポジウム (JaSA: 日本感染症学会, 日本救急医学会, 日本集中治療医学会): 感染症危機対策に備えた人材育成

1. 感染症診療の観点から

古本 朗嗣, 井手 昇太郎

長崎大学病院感染症医療人育成センター

新型コロナウイルス感染症の流行に伴い、我が国におい

ては感染症医療に従事する専門職が少ないことが露呈し、感染症医療における人材育成は喫緊の課題と認識されるようになった。日本感染症学会によると適正な感染症専門医数は3,000～4,000名が必要とされているが、令和4年7月1日時点で1,690名と充足しているとは言えず、更に明らかな地域格差も認めている。感染症指定医療機関ですら感染症専門医の充足率は決して高くない。新専門医制度における感染症専門医育成について討議が行われており、若い医師のためにも専門医機構認定の感染症専門医研修プログラムが早く全国各地で開始されることが望まれる。感染症危機管理対策について感染症に関する卒前卒後教育の充実や専門医療職育成も重要なことは言を俟たない。一方、新型コロナウイルス感染症の流行を繰り返す中で感染対策、治療法についても変遷をたどりながらある程度確立されてきた。しかし、診療経験者と非経験者の間に新型コロナウイルス感染症の診療、感染対策についての意識、知識、スキルなどのギャップが経時的に開大していることを感じることも多く、ASTやICTの構築困難な中小医療機関において感染症医療の非専門職で構成された多職種連携による感染症診療・対策の実践を促進しチーム連携診療のボトムアップをする取り組みも必要ではないかと考えた。我々は地域医療機関の多職種連携チームに対して標準的な感染症診療・感染対策の知識、スキルの向上を図り、自立した診療チームを育成するために研修プログラムを提供し、自施設で新型コロナウイルス感染症などの入院診療にも対応でき、感染対策のコアとなる人材を地域医療機関に育成することにより地域の感染症対応力の向上を図ることを目的とし、長崎県の委託を受け長崎県内の中小地域医療機関の感染症医療人材育成事業を行っている。感染症危機管理対策における本事業の可能性と課題について報告する。

2. 複数診療科連携による感染症危機対策に備えた人材育成

井上 貴昭¹, 鈴木 広道², 前野 哲博³

¹筑波大学医学医療系救急・集中治療医学

²筑波大学医学医療系感染症内科学

³筑波大学医学医療系総合診療学

新型コロナウイルス感染症の世界的蔓延を経験し、我々は新興感染症に対する現状の診療体制における脆弱性を痛感した。感染予防、隔離政策、多数患者のトリアージ、複数医療機関の連携と役割分担、ひいては医療スタッフが減少する中での通常診療の継続など、対策が確立されていたようで、いざ直面すると大きな障壁となって立ち塞がった。新興感染症の大ブレイクが長期化する災害として医療の現場を直撃するとは、誰もが予測できなかったことと思われる。従って感染症の危機的状況に強い医療人の育成は急務である。我々は、文科省ポストコロナ時代の医療人材養成拠点形成事業に採択され、「地域医療の多様なニーズにシームレスに対応できるオールラウンダー」を養成するための

体系的な教育プログラムを新たに開発する。感染症内科・感染制御学としての基礎知識に加えて、グラム染色・検鏡といった基本的スキルの取得、呼吸・循環不全に移行するリスク評価と早期転医の適応判断、多数感染症患者発生時のトリアージ・隔離、そして Business Continuity Planning の基本概念と有事の際の通常診療継続に必要な最低限の体制の構築、更には不幸にして終末期と判断せざるを得ない患者に対する緩和ケアの導入など、求められる知識とニーズは複数診療科領域に多岐に渡る。我々は、地域医療、総合診療、緩和医療、感染症、難病・慢性診療、救急医療の6領域が連携し、体系的な教育を取り入れるプログラムを計画している。新興感染症の流行、各種災害の発生時など、予測外の事態が生じた際も、自らの役割を認識して、時々刻々と変化する状況に合わせて、多職種・行政機関スタッフ等と適切に連携して、迅速に地域のセーフティネットを構築する人材育成が求められる。

3. 重症 COVID-19 含むパンデミック対応型国際プラットフォーム研究に関わる国内の集中治療医の人材育成

斎藤 浩輝

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院

新興・再興感染症対策として、感染管理上の有効な対策を取ると同時に、治療法を確立することは『感染症は治る』というメッセージを打ち出すことにもつながり、公衆衛生上も大きな意義をもたらす。

REMAP-CAP (Randomised, Embedded, Multi-factorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia) は、平時には主に重症市中肺炎を対象にしながらも、パンデミック感染症対応を可能とした国際プラットフォーム研究である。COVID-19 治療に関しても、抗ウイルス薬、抗凝固薬、ステロイド、免疫調整薬、回復血清など複数のドメイン (1ドメインが実質1つのランダム化比較試験に該当) を一つのプラットフォーム上で実施し、世界中の研究者・参加施設ネットワークを活用することで20を超える国より約10000名の症例を登録し、短期間で成果をあげた。

本研究に、日本も20カ国目の参加国として2020年より参加しており、5つのドメインを実施、これまでに100以上の割り付けがなされている。現時点で国内約30の参加施設ネットワークからなる研究基盤に発展しているが、感染症・集中治療領域においては比較的新しいスタイルの研究基盤であるため、参加施設への情報共有、さらには研究者の人材育成が欠かせない。

この人材育成の観点で、日本国内においては、他国のREMAP-CAP組織形態とは独自に、ドメイン・コア・チーム (DCT) を結成した。これは、若手研究者の人材育成を通じ、将来のパンデミック対応の人的備えとする事も目的とする。現在、集中治療医を主体に7名の若手研究者が

DCTの一員として研究に従事している。DCTは、ドメイン毎に核となる若手研究者を配置し、各ドメインのプロトコルなど各種文書の読み込み、文書翻訳、国内展開に必要な資料の作成などを通じ、各ドメインの国内実施に主導的な役割を担うとともに、プラットフォーム研究への理解を深め、ノウハウを蓄積するという目的も含まれる。

4. 国際感染症危機管理対応人材育成・派遣事業について

氏家 無限

国立国際医療研究センター国際感染症センター

2003年に中国広東省を起源とした重症急性呼吸器症候群 (SARS) の世界規模での流行を認めたこと等を契機に、国際保健規則が大改訂されて以降、これまで2009年のインフルエンザ A H1N1 2009 パンデミックに始まり、2020年1月から続く新型コロナウイルス感染症パンデミックまで、計6回の国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態 (PHEIC: Public Health Emergency of International Concern) が宣言されてきた。更には、2022年5月から欧州を中心とした世界各国で感染者数が増加し続けているサル痘について、2022年7月にPHEICを構成しているかどうかの審議のため、2度目の緊急委員会が開催されることとなっている。このように、近年では、気候変動、人口増加、交通網の発達、紛争問題などを背景に、新たに発生する感染症の世界規模での流行が、世界的な経済や社会活動に大きく影響するリスクが顕著となってきている。これらの背景から、感染症危機管理の問題に適切に対処できる人材を育成していくことは、国内外において非常に重要であり、かつ、喫緊の課題ともなっている。

発表者は2015年度に厚生労働省によって開始された感染症危機管理専門家 (IDES) 養成プログラムの修了生であり、現在、国立感染症センターにおいて、国際的に脅威となる感染症対策の強化に関する基本計画に基づき実施されている「国際感染症危機管理対応人材育成・派遣事業に関する事業」の運営に携わっている。これらの経験を踏まえて、人材育成の観点から、今後も増大すると考えられる感染症疾患のリスクの見通し、WHO GOARNを通じた人材育成及び派遣の促進のための国内活動、指定感染症医療機関などを主な対象とした研修の実施などを概説する。また、各医療機関、各人が危機管理に対応するために活用できる既存のリソース及び医療機関や人材の連携強化に繋がり得る情報を提示する。

日本環境感染学会合同シンポジウム：教訓を糧に実践した多剤耐性菌感染への関わり

1. COVID-19 流行下における薬剤耐性菌の疫学

小佐井 康介, 柳原 克紀

長崎大学病院臨床検査科/検査部

薬剤耐性菌は特に基礎疾患を有し免疫が低下した患者や高齢者で難治性感染症の原因となる。その拡大を防止するために各施設や地域で薬剤耐性菌のサーベイランスや感染対策が行われてきた。薬剤耐性菌の増加や拡大には、抗菌薬の使用や感染対策の実践など様々な要因が関与する。COVID-19の流行によって、薬剤耐性菌の動向に関わるこれらの要因も影響を受けたと考えられる。例えば、海外において、入院したCOVID-19患者の約70%が、また、外来を受診した高齢COVID-19患者の約30%が抗菌薬の投与を受けたとする報告がある。COVID-19に対する感染対策を実施しながら更に薬剤耐性菌を意識した感染対策を行うことが難しい場合も想定される。

日本において2019年と2020年のJANISのデータを比較した検討では、ペニシリン耐性肺炎球菌が減少した一方で第3世代セファロスポリンに耐性の肺炎桿菌が増加したと報告されている。海外からは、COVID-19の診療を行うICUでVREやカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌の集積が認められたとする報告がある。COVID-19流行下における薬剤耐性菌の動向は、地域におけるCOVID-19の流行や受け入れ状況、主に診療している患者の背景などにより各施設において異なる可能性がある。薬剤耐性菌のサーベイランスを継続し、もし増加しているのであればその理由を分析して対策につなげる必要がある。COVID-19と薬剤耐性菌の両方を意識した感染対策の実施が求められる。

本講演では自施設の状況や様々な報告を元にCOVID-19流行下における薬剤耐性菌の動向について考えたい。

2. COVID-19対応の教訓と薬剤耐性菌に対する感染制御

渡邊 都貴子

山陽学園大学看護学部

COVID-19のパンデミック発生以来、2年半が過ぎようとしている。医療現場だけでなく一般社会においても、ユニバーサマスクの他に手指衛生や環境の清浄化が根付いてきたように思える。このような状況の中で、薬剤耐性菌検出数の減少を期待したが、2021年の「薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書」を見てみると、グラム陽性球菌の耐性率は、MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）のように一時減少傾向をみだが2019、2020年では変化がないもの、またVRE（バンコマイシン耐性腸球菌）のうち*Enterococcus faecium*のように2019、2020年でむしろ増加しているものもある。VREの地域での広域な院内感染の報告もされており、まだまだ対策が不十分であることが指摘されている。薬剤耐性グラム陰性桿菌は、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌についてはそれほど大きな変化はないようである。緑膿菌については、カルバペネム耐性率は、減少はしてきているものの残念ながら「目標値10%以下」を達成していない。コロナ禍において、感染対策の重要性は十分身に染みており、日本国民全体がその認識を深めて

努力をしてきた。それは、病原性、伝播性が非常に強いということが影響していると思われる。しかし2015年にWHOが「今に小さな傷の耐性菌感染でも亡くなる時代が来る」と警告しているにもかかわらず、その認識は非常に低いことが意識調査などにより明らかである。感染制御チームは、院内での監視体制を整え、職員への感染防止技術、耐性菌に関する知識の普及、高齢者施設を含む地域ぐるみの対策の強化など、今回COVID-19のパンデミックでの対策を教訓に、このシンポジウムでは、非日常的な重大なイベントが起こったときにも、日常的な感染制御の基本は疎かにならない体制づくりについても検討することができればと考える。

3. 教訓から実践した多剤耐性菌への個別化治療—多剤耐性グラム陰性菌多発事例を経験して—

茂見 茜里

鹿児島大学病院薬剤部

2016年4月に薬剤耐性アクションプランが策定され行動目標の1つである抗微生物薬適正使用は、集中治療部（ICU）での多剤耐性アシネトバクターや救急病棟での多剤耐性緑膿菌の多発事例を経験した当院では喫緊の課題である。2018年4月に感染制御部医師を中心とした抗菌薬適正使用支援チーム（AST）を構成し、ICUでのカルバペネム系薬の許可制導入や薬剤師4名（専従1名、ICU担当/TDM兼任3名）でICU患者での抗菌薬開始早期から投与設計支援や抗菌薬最適化へのAST活動を図ってきた。コリスチンやチゲサイクリンに加え近年はタゾバクタム/セフトロザンやレバクタム/イミペネム/シラスタチンも上市され耐性グラム陰性菌感染症治療での有用性が期待される一方で、腸内細菌科細菌のアミカシン（AMK）感受性は99%以上、緑膿菌で97.4%と他系統薬に比べ感受率が高く、併用薬剤感受性試験から相乗効果を示す症例もありアミノグリコシド系薬は重要な武器となる。当院でのAMK投与例72例を検討した結果、トラフ濃度測定例61例中35例（57.4%）は推奨トラフ濃度の $<4.0 \mu\text{g/mL}$ であった一方で26例は推奨トラフ濃度を上回り、透析・持続的血液濾過透析（CHDF）症例14例を除く12例の投与量（中央値）は15.0 mg/kg、eGFRは63.8 mL/min/1.73 m²と推奨投与量でも減量・投与間隔の延長を要した。うち低体重（ $<40 \text{ kg}$ ）の患者が5例（38.4%）、高齢者（ ≥ 65 歳）が8例（61.5%）と多く、低体重や高齢者では血清クレアチニン値推算GFRでは腎機能過大評価の可能性を考慮する必要がある。また敗血症性ショックによる臓器障害を合併し腎代替療法やメディエーター除去目的としたCHDF導入例では透析条件や残存腎機能変化で血中濃度が変動する症例を経験することから、薬剤師は患者の病態や情報を把握・評価しTDMに基づいた適切な処方提案を行うことが求められ、アミノグリコシド系薬を含め個別化

治療の適正化を図るうえで TDM が果たす役割は大きいと考えられる。

4. *Clostridioides difficile* 感染対策のマネジメント

山岸 由佳

高知大学医学部臨床感染症学講座

Clostridioides difficile (以下, *C. difficile*) は芽胞を有することから感染対策にしばしば苦慮する。演者はこれまで CD の多発事例を経験した。トイレの共有や徘徊患者による接触感染, 医療従事者における感染対策の不徹底, binary toxin 産生株による伝播などである。高頻度接触面は伝播の温床となり得るが, 感染対策における用手的清掃は完璧ではなく拭き残しがあることから最近では人の手によらない非接触型清掃として紫外線照あるいは過酸化水素ミスト噴霧などにより最終清掃が可能となっている。*C. difficile* 感染症のマネジメントは診断・治療・感染対策が総合的に行われることが必要で, バンドルで行うことも推奨される。また今年度より感染対策向上加算が算定されたことにより, これまで以上に自施設のみならず地域 (医療機関, 医師会, 行政) と連携しながら感染対策に従事することが求められている。地域医療において *C. difficile* 保菌者の疫学を共有することで市中発症・院内発症の対策の一助になり得る。今年度より感染対策向上加算が算定されたことにより, これまで以上に自施設のみならず地域 (医療機関, 医師会, 行政) と連携しながら感染対策に従事することが求められている。本講演で多発事例から学ぶ *C. difficile* 感染対策のマネジメントについて述べる。

日本外科感染症学会合同シンポジウム：外科領域感染症 Up to Date

1. 感染性角結膜炎～目があららこんなことに～

戸田 良太郎

広島大学

角結膜上皮の発生は表皮外杯葉由来で, 両者は常に外界と接している。組織構造に違いがあり, 感染防御を担う上皮細胞間のタイトジャンクションの密度が異なり, 角膜は密, 結膜は疎である。また, 血管や神経分布も異なる。角膜は無血管で知覚神経の三叉神経第 1 枝が密に分布する。結膜は血管が豊富だが神経分布は角膜と比較し疎である。したがって, 感染が生じた際は, 結膜は充血し, 角膜は痛みとして危険信号を発する。感染性角膜炎は, 若年者を中心にコンタクトレンズ (CL) による角膜感染症が増加している。原因菌は多彩だが, 緑膿菌やアcantamoeba など水回りに関連する菌が多い。発症経路は, 不適切な CL 使用を背景に発症し, 啓発活動を行っているが発症が後を絶たない。角膜感染症が視機能に及ぼす影響は, 角膜混濁による角膜透明性低下である。混濁が角膜全層に及ぶ場合

は, 角膜移植の適応となる。そのため, 角膜炎の治療は初期治療から全力で取り組む。まず塗抹検鏡である。当科の角膜感染症における病巣擦過物の塗抹検鏡陽性率は 69%, そのうち培養結果との一致率は 48% である。本講演では, 結膜炎はウイルス性結膜炎の代表であるアデノウイルスによる流行性角結膜炎, 感染性角膜炎は CL による角膜感染症を中心に現状と課題を自検例含め紹介し, 新たな治療法として光線力学療法 photodynamic therapy (PDT) を報告する。

2. 急性中耳炎における抗菌薬適正使用推進の状況と原因菌の変化

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

耳鼻咽喉科頭頸部外科領域の感染症の特徴の一つとして, 上気道の一部であると同時に感覚器でもある耳や鼻に好発することが挙げられる。とりわけ, 急性中耳炎は言語獲得期に好発する聴覚器感染症であり, 難治化させない治療戦略が重要となる。本邦における急性中耳炎は, 1990 年代から原因菌の薬剤耐性化が進行し, 従来の抗菌薬治療が奏効しない症例の増加が問題となり, 抗菌薬適正使用の重要性が認識されるようになった。2006 年に日本耳科学会, 日本小児耳鼻咽喉科学会, 日本耳鼻咽喉科感染症エアロゾル学会の 3 学会より小児急性中耳炎診療ガイドラインが発表されるとともに, 2016 年に厚生労働省によって耐性菌 (AMR) に対するアクションプランが提言され, 抗菌薬適正使用の推進が進められている。加えて蛋白結合型肺炎球菌ワクチンの世界的な普及に伴い, 上気道細菌性感染症の二大起因菌である肺炎球菌とインフルエンザ菌にも大きな変化がみられる。

本講演では, 電子カルテデータベースを用いて, 小児急性中耳炎に対する抗菌薬治療の変遷を調査するとともに, 急性中耳炎に関する最新の多施設疫学研究結果を参照し, ガイドライン・アクションプランによる抗菌薬適正使用推進の成果と PCV13 普及後の原因菌の変化について考察したい。

3. 心臓血管外科領域感染症の UpToDate

柚木 靖弘, 金岡 祐司, 古澤 航平, 田村 太志,

桑田 憲明, 山澤 隆彦, 赤木 大輔, 田淵 篤,

種本 和雄

川崎医科大学心臓血管外科

心臓血管外科領域感染症として感染性心内膜炎 (IE) と術後深部胸骨感染 (DSWI) に焦点を当てる。IE は, 心エコーを用いた診断法の発展や, 起因菌の同定と感受性に基づく抗菌薬治療と早期の外科的介入 (弁の感染組織の切除, 弁修復術, または弁置換術) により治療成績の改善はみられるものの, 術後の局所の感染の再発など未だ問題を抱えている。当科では弁輪部膿瘍がある場合は, 弁輪などに

Minocycline power を局所投与、または人工弁の sewing cuff や人工弁輪などへ擦り込んで使用している。当科で手術を施行した活動期 IE 症例を retrospective に検討した。手術死亡は 2.9%、入院死亡は 10%。Overall survival は 1 年 83.5%、3 年 81.7%、5 年 71.2%、7 年 63.5%、再手術回避率は 1 年 100%、3 年 100%、5 年 100%、7 年 92.1% と比較的良好であった。弁輪部膿瘍症例を含めて感染の再燃、人工弁感染を認めた症例はなかった。抗菌薬の局所投与はコンセンサスが得られてはいないが、Minocycline power の局所投与を伴う IE 手術の成績は良好で、一定の効果があると考えられる。心臓血管外科術後の DSWI は重篤な状態であり、生命予後に影響を及ぼすためこれを回避することは極めて重要である。当科では創閉鎖時の局所洗浄の際に gentamicin 加生食を用いること、胸骨閉鎖後に“洗って桶”（医療機器製造販売届出番号：13B3X00061 QK0001）を使用して皮下脂肪層の洗浄を行うこと等の対策を行うことによって、DSWI 発生率を 0.96% から 0.51% に減少させることができた。さらに血糖管理が良好ではない糖尿病患者や慢性維持透析患者など手術部位感染（SSI）リスクが高い症例には手術一次縫合創に対する予防的局所陰圧閉鎖療法（iNPWT）を導入して、さらなる治療成績の改善を目指している。今後 DSWI を根絶するために、関係諸学会が共同で良質な多施設共同研究を実施し、周術期管理ガイドラインを作成する必要があると考える。

4. 一般外科領域感染症の Up to Date

畑 啓昭

京都医療センター外科・感染制御部

一般外科領域においては、2016 年以降 SSI 予防に関する多くのガイドライン、(WHO の SSI 予防のガイドライン、CDC の SSI 予防ガイドライン、英国 NICE のガイドライン、米国外科学会のガイドライン、World Society of Emergency Surgery のガイドライン) が諸外国から出されている。また、日本外科感染症学会からも「外科 SSI 予防のための周術期管理ガイドライン 2018」が発刊され、日本の現状を考慮しながら諸外国との比較が可能となっており、これらのガイドラインをまとめて比較することで、最新の推奨内容を提供したいと考えている。また、虫垂炎の治療に関するエルサレムガイドラインの改訂ポイントや、COVID-19 感染症と手術に関連する最近の情報など、一般外科領域感染症についても最新の知見をまとめて提供したいと考えている。

ヴィーブヘルスケア医学教育事業助成シンポジウム： ゼロからはじめる HIV 診療～僻地から始めても できた HIV 診療の実際～

1. 愛媛での HIV 診療の現況～必要とされている 四国地方での実際～

高田 清式

愛媛大学医学部附属病院地域医療支援センター

1981 年に報告されて以来、2020 年末時点で世界の累計 HIV 感染者数 7,930 万人と報告され、本邦でも 2020 年末時点で HIV 感染者累計数 32,480 人、年間新規感染者数 1,095 人と動向委員会で報告され漸増傾向にある。全国同様、高齢化率が高い四国地区も近年 HIV・エイズ患者の増加が著しく、当県も毎年 5～10 人の新規感染者が発生し、かつ都市からの年数名の高齢の帰郷者も加わり、都市に比べ高齢者の HIV・エイズ患者が多く、HIV 感染および合併症が進行し日常生活に差し障りが著しく自宅以外での長期療養が必要な例も少なくない。抗 HIV 療法の進歩により、長期間安定的に HIV を抑制することが可能となり予後が格段に向上し、非感染者と変わらない社会生活を営むことも可能となっている。これに伴い HIV 患者の高齢化や生活習慣病、非エイズ指標悪性腫瘍などが注目されている。HIV 感染者での介護を含めた高齢化の問題は、四国に留まらず全国的な課題として直面しつつある。他方、エイズを発症してから HIV 感染症が見つかる「いきなりエイズ」例が特に中高年で深刻化しており、様々の合併症も加わっているため診療・介護の面でも難渋する事例が地方では多い。また、中枢神経症状の 1 つとして HIV 感染者の一部には認知機能障害、行動異常をきたすことが知られ、自覚症状もなく生活に大きな支障はないものの神経心理検査にて異常をきたす症例が少なからずあり、2007 年に HIV 関連神経認知障害（HAND）という概念が提唱され、軽症例も含めると全体で HIV 感染者の 1/3 程度の有病率と推察され注目されている。本講演では、HIV 感染症の現況や治療についての概説とともに、多くの医療者を必要としている、地方での HIV 診療を積極的に開始してもらうために、当院での高齢化に対する取り組みや認知機能障害（HAND）の診療などについて具体的に提示する。

2. ゼロからはじめる HIV 診療～僻地から始めて もできた HIV 診療の実際～

田島 靖久

浜松医療センター感染症内科

1981 年、世界が HIV を認識した。当時、診断後余命はわずか数年だった。1985 年日本人での初症例が報告された。日本国内では、『エイズパニック』が起こった。そして 1987 年、AZT が開発され HIV 診療は黎明期を迎えた。1996 年、HAART が確立され治療が可能な疾患として HIV 診療は激変した。ただ、当時は日本国内での症例は少なく、

また治療薬の副作用も強く、ごく一部の医師のみが診察する専門性が著しく高い疾患であった。しかし物事は、コモディティー化していくことが世の常だ。HIV 患者も累積で増加し、2020 年には、30,000 人を超え、年間の新規診断数も 1,000 例以上となり、自治医科大学卒業生が派遣される僻地においてさえ、HIV 診断がされるほど、普遍的疾患になった。もちろん HAART で確立された抗 HIV 薬による治療も、一日一回内服でより簡便で安全性の高い治療へと様変わりした。HIV 診療もコモディティー化してきている。一方で、国内事情として一部の医師のみが診察する専門性が著しく高い疾患として始まった HIV 診療の特性から、HIV 診療を黎明期から支えている医師達の高齢化が著しい。特に地方県においては、その傾向が顕著であり、後継者不足が問題となっている。本講演では、自治医科大学を卒業し、僻地診療をする傍ら『ゼロから HIV 診療を始めたプライマリケア医の HIV 診療経験』を通して、コモディティー化してきている HIV 診療の実情と診療スタートの方法を共有し、『彼にできるなら、わたしにできないはずはない』と HIV 診療への点火の機会を提供させて頂く。また、感染症診療において HIV 診療を経験することの意義も提案させて頂く。

3. ゼロからはじめる HIV 診療～へき地から始めてもできた HIV 診療の実際～

宇野 健司^{1,2}

¹奈良総合医療センター感染症内科

²奈良県中和保健所総務課

南奈良総合医療センターは奈良県南部・南和地域に位置する唯一の急性期病院であり、2016 年の開院以降、現在奈良県エイズ協力病院として位置づけられている。小生は奈良県立医科大学感染制御内科で HIV を中心に診療を行ってきたが、2016 年 4 月の当院開院に伴う異動以後、当院での HIV 診療のための準備を行ってきた。今回はこれまで行ってきた内容と、現在の問題点について報告をしたい。

2016 年の開院時から免疫機能障害指定医療機関としての手続きを行ない、受理された。その後、他院で抗 HIV 薬を処方されている地域の患者が救急で散発的に来院していた。ナীব患者は 2019 年 4 月に当院他科受診患者として始めて診断され、当科に紹介された。門前薬局と協議の上、以後院外処方にて治療を行なっている。同年には免疫再構築症候群による入院加療、他科との併診、リハビリも行なう事が出来るようになった。カウンセリングが必要な症例は奈良県の派遣カウンセリング制度を利用している。身体的加療を開始するにあたっては総じて、予測している程大きなハードルはなかった。

ただし、まだ心理的・社会的問題に深くアセスメント出来ている症例は少なく、院内でのチーム活動自体は出来ていない。医師も含め、症例数の少ない医療機関のケアのアッ

プデートをどの様に動機付けし、チーム作りをすれば良いのかは課題として残っている。

HIV に対する治療は短期間で飛躍的に改善してきている。高齢化は主な問題の一つとなっており、陽性者の中でも重要なトピックとしてあげられている。現在都市部で診療されている陽性者が高齢化に伴い地域で診療を必要とした時にスムーズに診療が受けられる様に、医療機関のみならず、施設などにも情報提供ができればと考えている。

パネルディスカッション 1：実践！ Microbiology Round

司会のことば

串間 尚子¹、清祐 麻紀子²

¹福岡大学筑紫病院呼吸器内科

²九州大学病院検査部

「Microbiology Round」とは、医師や技師と一緒に微生物について知識を共有する実践型カンファレンスです。実際に一緒にグラム染色所見を鏡検したり、培地を観察しながら微生物検査所見を学び、臨床所見と合わせて情報共有することができ、様々な施設で実施されています。パネルディスカッションは、九州大学病院と鳥取大学病院から症例を提示し、技師と医師の視点で意見交換を行いながら聴講者にも Microbiology Round を体験して戴く企画です。

九州大学病院からはグラム陽性球菌の症例を通じて、グラム陽性球菌の種類やグラム所見の特徴、選択培地の活用や感受性パターンのピットフォールについて、技師と医師の視点で意見交換して戴きます。鳥取大学病院の症例は嫌気性菌の骨感染症です。薬剤感受性検査のポイントや治療に関する抗菌薬選択など、面白いディスカッションが期待されます。

感染症診療を行ううえで、微生物検査の実際を理解しておくことは様々なメリットがあります。この機会に「Microbiology Round」を経験し、微生物検査室に足を運ぶきっかけにして戴きたいと思います。

パネルディスカッション 2：明らかになってきた内服抗菌薬適正使用の今後

1. 医師と患者の意識動向

中浜 力

中浜医院

本邦での AMR 問題を考える時、外来での医師と患者の感冒時の抗菌薬投与に対する意識動向が重要となる。まず医師に関しては、化学療法学会・感染症学会の外来抗菌薬適正使用調査委員の 2018 年と 2022 年の診療所医師を対象としたアンケート調査結果がある。この 2 回のアンケート成績を比較すると、感冒時の抗菌薬処方率は 2022 年には 2018 年より 10% 減少し、64% の医師が感冒時の抗菌薬処

方を減少する意識を持つようになっている。しかし感冒時に患者や家族が抗菌薬を希望した時の対応は、2020年も2018年と対応に変化はなく、やはり医師サイドの毅然とした対応が求められる。

一方、同アンケートでは、感冒に抗菌薬が効かないと理解している患者は増加しているが、しかし感冒時抗菌薬を希望する患者割合に変化はなかった。演者らが2018年に実施した1200名の患者意識調査では、患者の81%が感冒には抗菌薬は効くと考え、その根拠は「症状緩和」や「細菌性感染の予防効果」であった。感冒時に抗菌薬を希望した経験者は26%で、その86%が今後も希望を続ける意思があるが、しかしその希望者も医師の説明で92%が納得または諦めるといふ。一方、過去に「抗菌薬の適正説明」を受けたものは17%しかなく、さらに一般診療科は小児科の半分程度であった。すなわち83%の患者には、適正使用の重要性が認知されていなかった。それに対する有効な広報には、医師による説明、TV番組、インターネット広報などが支持された。続いて実施した100名を対象とした抗菌薬適正使用に関するメッセージテストでは、最も共感が多かったのは「不適切な抗菌薬使用は耐性菌を生み、将来の貴方の感染症治療のリスクになります」というメッセージであった。

AMR臨床リファレンスセンターの発表では、2020年以降はコロナ禍のため感冒時の抗菌薬処方率はさらに減少しているが、今後も外来抗菌薬適正使用を考える上で医師と患者の意識動向の継続的検証が必要と考える。

2. 薬局の視点による経口抗菌薬の諸課題

宮崎 長一郎¹、北村 光²

¹宮崎薬局

²どりいむ薬局

日本では2016年に「薬剤耐性（AMR）アクションプラン」が策定され、さまざまな数値目標が掲げられた。抗菌薬の多くは経口薬であり、その制御が大きな課題である。現在、外来患者の75%以上が薬局から抗菌薬を供給されており、薬局から見た経口抗菌薬の適正使用の課題について考えてみたい。

1. AMRに関する地域住民への啓発

抗微生物薬適正使用の手引きが公表され、軽度の感冒に対して抗菌薬を処方しない医師も増えてきた。抗菌薬が処方されないことに対して、地域医療の中で最前線にいる薬局薬剤師に向けて不満を漏らす患者がいる。その際には「風邪はウイルスが原因であり、抗菌薬が効かない」ことを説明し、長引いた場合には細菌による2次感染が疑われるので、その際には抗菌薬の処方がなされる点を説明すると納得される。こうした地道な対応が必要である。また、同時に啓発資材を薬局内に掲示しておくことも地域住民への浸透には大事と考える。

2. 薬局における抗菌薬使用量の把握

演者らは、以前より薬局における抗菌薬の使用量調査を実施している。処方箋1枚あたりの抗菌薬処方日数は、A薬局では2013年1月では1.272日だったものが、2021年1月は、0.486日、B薬局では1.270日が0.490日へと両薬局とも約60%も抗菌薬の処方日数が減少している。これらはAMR対策の効果もさることながら、新型コロナウイルス感染症の影響による感冒等の患者の受診減が招いた結果と推察している。

3. 薬局における適正使用に向けた行動

抗菌薬の選択に関しては、全体の使用量は減少傾向であるが、第3世代セファロスポリン系、マクロライド系及びフルオロキノロン系が主流であり、手引きにあるようなペニシリン系の処方微増にとどまっている。今後、薬局における使用量調査結果を元に地域単位や個別の医療機関毎に把握して地域医師会等に対してフィードバックする行動が必要かと推察される。

3. 経口抗菌薬の不適切使用による弊害から考える～医療連携を通じた処方医と患者へのAMR対策へのアプローチ～

上ノ段 友里

中津市立中津市民病院

日本国内における抗菌薬の処方の9割が経口抗菌薬であり、その多くは院外処方される。そのことを考えると経口抗菌薬の適正使用は、自施設のみならず、地域の医療機関に勤めるスタッフ以外に市政を巻き込んだ、地域でのAMR対策の実践とアプローチが必要になる。

地域の小児急患外来で、繰り返し経口抗菌薬を処方され、当院に*Clostridioides difficile*感染の診断を受けた児に対しては、保険薬局と協働して児の親へのAMR対策への指導を実施。また中津市立中津市民病院（当院）に持ち込みの尿路感染症の起炎菌である大腸菌（キノロン耐性）が増加した情報を地域医療機関と共有することで医療従事者も適正使用に推進できるように心がけている。

その中で当院では小児に対する抗菌薬適正使用や感染対策について、親や保育園等の教員も含めた市民への講演会を実施している。また、当院薬剤師と地域薬剤師と一緒に、毎年11月に、商業施設で「考えよう！抗菌薬の正しい使い方」というテーマで、一般市民への啓発活動の企画・実施を行っている。地元ラジオや新聞を通じて、広く市民・県民へ抗菌薬適正使用に向けた情報を発信している。コロナ禍においては、商業施設での活動も中止となったが、AMR対策活動の一歩として公民館や子育て支援センターでの啓発活動を開始した。

本パネルディスカッションでは、AMR対策を始める際の組織づくりや啓発について話をを行い、また、持続可能にするために薬剤師に何ができるのかを考えていきたい。

4. 外来抗菌薬の使用状況と適正使用の評価に求められる仕組みとは

村木 優一

京都薬科大学臨床薬剤学分野

日本における抗菌薬使用の約9割は経口薬であり、適正使用を推進するには、薬局薬剤師による積極的な介入が不可欠である。しかし、介入の評価に必要な抗菌薬の使用状況はこれまで明らかにされていなかった。我々は、日本薬剤師会と共に新たな指標としてDPM (DDD_s/1,000 prescription/month)を定義し、全国の薬局から収集した調剤情報に基づく抗菌薬の使用動向とその影響因子を明らかにした (Antibiotics. 2022, 11 (5) : 682)。

本研究には、全国2638の薬局が調査に参加し、第3世代セファロスポリン系薬、キノロン系薬、マクロライド系薬の使用は、2019年から2021年にかけて減少していることが明らかとなり、既にAMR臨床リファレンスセンターが報告している傾向と同様であったため、各保険薬局の調剤数量を用いたDPMも抗菌薬の使用状況を評価するための代替指標となることが示唆された。一方、受付頻度の高い診療科別で分類した場合、各診療科でそれぞれ特徴が認められたため、各薬局の施設背景に応じた介入が必要であることが考えられた。

既に医療機関ではJ-SIPHE (感染対策連携共通プラットフォーム)の利用が始まり、2022年度の診療報酬で参加が求められるなど、AMR対策や抗菌薬適正使用を評価できる体制が整備されてきている。一方、外来においても、サーベイランス強化加算が新設されているため、診療所や薬局が医療機関と協力し、地域での取り組みを評価できる体制を整備することが求められる。今回の研究では、全国2638の日本薬剤師会会員の薬局が抗菌薬の調剤数量と処方箋受付枚数、施設情報からDPMを算出し、各都道府県薬剤師会が取りまとめ、日本薬剤師会に集める手順で行った。日本薬剤師会では、他の領域においても会員施設からの情報収集等もやっていることから今回のように協力を得ることも可能と考えられるため、診療科医師に加え、薬局薬剤師との連携もさらに深めた仕組みが必要と考える。

ワークショップ：「ケーススタディ」単純性・複雑性尿路感染症の診断と治療～あなたならどうしますか？

1. 難治症例を振り返って考える反復性膀胱炎に対する適切なアプローチ

定平 卓也

岡山大学病院泌尿器科

尿路感染症は尿路を起因とする急性細菌性感染症の一つで、泌尿器科医に限らず多くの臨床医が日常的に遭遇する疾患である。その中でも、膀胱炎はごく一般的な感染性疾患であり、特に女性では生涯のうちに約60%が一度は罹患し、さらに罹患後1年以内にその3分の1が再発を経験

すると報告され、繰り返し抗菌薬治療することで難治性となる。反復性膀胱炎の病態として、乳酸菌を中心とした腔の常在菌によるバリアが関与しているといわれており、特に閉経後の女性や性的アクティビティが高い女性はバリアの喪失や慢性炎症による腸内細菌叢の腔への定着によって、腔内の正常細菌叢やその代謝産物を含む環境が破綻し、腔が腸内細菌のリザーバーとなって細菌を供給することが原因とされている。ヒトの腸管と同様に、腔においても常在微生物が絶妙なバランスを維持しながら共生し、病原微生物からの感染防御や免疫系の発達・恒常性維持などに重要な役割を果たしている可能性がある。キノロン耐性菌やESBL産生菌、さらにはカルバペネム耐性菌が医療経済を脅かすほどの社会問題に発展している現在、安全かつ長期的な予防効果と治療効果をもたらす新しい薬剤の探索が活発に行われている。岡山大学泌尿器科においても、反復性膀胱炎に対する乳酸菌腔坐剤の予防効果を臨床研究において報告してきた。講演では、反復性膀胱炎の症例を提示し、その診断から治療までの経過を供覧したい。特に、治療においては抗菌薬に依存しない新しい知見も踏まえて紹介し、明日からの尿路感染症診療に少しでもお役立ちできるような議論ができればと考えている。

2. 複雑性腎盂腎炎の診断と治療—結石性気腫性腎盂腎炎—

前田 光毅¹、重村 克巳¹、梁 英敏¹、中野 雄造¹、
宮良 高維²、藤澤 正人¹

¹神戸大学医学部付属病院腎泌尿器科

²神戸大学医学部付属病院感染制御部

複雑性腎盂腎炎は、尿路や全身に基礎疾患を有する患者で起こる腎盂腎炎である。急性の経過を辿る急性複雑性腎盂腎炎では、尿路結石や腫瘍などによる尿路閉塞のために水腎症を発症していることが多い。典型的な症状は発熱・悪寒・疼痛 (CVA 叩打痛) などで、急性単純性腎盂腎炎と同様であるが、糖尿病や薬剤により免疫抑制状態となる基礎疾患が併存することで重篤化しやすい。特に尿路閉塞を伴う腎盂腎炎に対してはドレナージが必要である。治療を行っても基礎疾患が存在する限り再発と再燃を繰り返すため、根本的な治療が必要である。

本講演では、結石による急性腎盂腎炎のうち、気腫性腎盂腎炎の診断・治療を行ったのでその一例を提示する。

【症例】74歳女性。

【主訴】発熱、嘔吐。

【既往】コントロール不良の糖尿病。

【現病歴】1週間前から発熱、受診当日に嘔吐を認めたため救急外来受診。造影CTで左腎感染性嚢胞・気腫性腎盂腎炎、左腎結石を認め泌尿器科紹介となった。CVA 叩打痛は認めなかった。

【入院後経過】経皮的に感染嚢胞を穿刺し、嚢胞内にドレーンを留置した。ドレーンから造影剤を注入すると尿路

が造影されたため、感染性嚢胞は腎杯憩室と判断。結石が憩室口を閉塞したことで憩室内感染、気腫性腎盂腎炎に至ったと考える。培養結果は *Klebsiella pneumoniae* であった。その後は抗菌薬治療により全身状態の改善を認めた。

【治療】憩室内結石に対して経尿道的腎結石破砕術 (TUL) を施行した。軟性尿管鏡で腎盂内を観察しながら、ドレーンからインジゴカルミンを注入することで腎杯憩室口を確認した。腎杯憩室口をレーザーで切開・拡張し憩室内に到達した。腎杯憩室内には微小な結石が無数にあり、単回ですべての破砕・摘出は困難と判断したため、腎杯憩室内に尿管ステントを留置して終了した。その後、結石の自然排石を認めたが尿管内に結石が連なる stone street になったため、再手術で残石をすべて回収した。

3. 入院後に気腫性腎盂腎炎を発症した症例

糠谷 拓尚, 白木 良一, 石川 清仁

藤田医科大学腎泌尿器外科

気腫性腎盂腎炎は腎実質やその周囲組織にガスの集簇を認める重篤な急性壊死性感染症であり、適切な治療を行わなければ致死的になりえる疾患です。初診時に気腫性腎盂腎炎を疑えば、嚴重な経過フォローを予定しますが、入院時に単純性腎盂腎炎と診断入院した場合はどうでしょうか？ 単純性腎盂腎炎でも適切な治療を行っても解熱するまで平均 72 時間は要すると報告されており、多少発熱が遷延しても、培養で検出された細菌の感受性が良好であれば同様の抗菌薬を継続することが一般的です。抗菌薬の効果で解熱が得られ全身状態は良好であっても、炎症反応のみが継続する時には検査を、どのタイミングで行いますか？ 今回は入院後に気腫性腎盂腎炎を発症、治療介入を行った症例を提示し、追加検査・治療介入のタイミングを議論し、気腫性腎盂腎炎の治療方法も検討したいと考えます。

【症例】60 歳代女性。

【主訴】嘔吐、悪寒、腰痛。

【現病歴】ER 受診前から胃のむかつきがあり、食物残渣を嘔吐した。倦怠感もあり横になって休んでいたが寒気が出現し、入浴するも改善なく救急要請。

【既往歴】なし。

【内服歴・アレルギー歴】なし。

【バイタルサイン】体温 36.4℃, 血圧 142/82 mmHg 脈拍 110 回/min 呼吸数 20 回/min 酸素飽和度 100% (RA)。

【身体所見】GCS456 腹部：平坦、軟、下腹部正中に軽度圧痛あり 反跳痛なし CVA 打痛は右>左。

【血液検査結果】WBC 9400/ μ L CRP 0.5 mg/dL Cr 0.81 mg/dL 血糖 404 mg/dL 乳酸 29 mg/dL 尿 WBC 10-19/HPF。

【画像所見】腹部 CT：尿管結石は認めないが右腎盂に軽度拡張あり、膀胱内に気腫像あり全身状態は良好で、尿

培養を採取して抗菌薬使用せず、解熱剤のみで翌日の内科外来の受診を指示して一旦帰宅。翌日に内科受診、未治療糖尿病があることも分かり、右単純性腎盂腎炎疑いで入院となりました。

4. 症例から尿路感染症の診断と治療を考える

惠谷 俊紀

名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野

尿路感染症は日常臨床において、外来・入院とも遭遇する頻度は高く、その診断や治療についてはすべての医療者が初期対応を行える必要があると考えられる。主訴からみると、発熱の原因としては感染症が最も多い原因の一つである。たとえば、自治医科大学病院総合内科に発熱を主訴に含み入院した症例を調査したところ、発熱の原因としては感染症が最多であったと報告されている (日本プライマリケア連合学会誌, 35 (4), 279-285, 2012)。また、感染症の原因としても尿路感染症の頻度は高い。65 歳以上の入院患者において、37.5℃ 以上の発熱を来した症例について調査したところ、感染症における熱源として、呼吸器感染症に次いで尿路感染症は 2 番目の頻度であったと報告されている (感染症学雑誌, 72 (5), 493-498, 1998)。尿路感染症は治療にあたり尿培養が有力な情報となるため、抗菌薬の選択や変更は比較的行いやすいが、診断や治療に難渋する症例もときに経験する。また、膿尿や細菌尿を認める場合、尿路感染症の否定は容易ではないため、臨床的に尿路感染症と断言できない症例を尿路感染症疑いとして治療にあたらなければならないケースも少なくない。演題では症例について検討する中で、単純性・複雑性尿路感染症の診断と治療についてまとめてみたい。

第 64 回日本感染症学会中日本地方会学術奨励賞受賞講演 (基礎部門)

リファンピシンの高病原性肺炎桿菌に対する粘性抑制作用機序の解明

東田 充功¹, 老沼 研一^{2,3}, 並川 浩己⁴, 榮山 新², 坪内 泰志^{2,3}, 山田 康一^{3,5}, 仁木 満美子^{2,3}, 渡辺 徹也¹, 浅井 一久¹, 掛屋 弘^{3,5}, 金子 幸弘^{2,3}, 川口 知哉¹

¹大阪公立大学大学院医学研究科呼吸器内科学

²大阪公立大学大学院医学研究科細菌学

³大阪公立大学大学院医学研究科感染症科学研究センター

⁴大阪公立大学大学院医学研究科総合医学教育学/総合診療センター

⁵大阪公立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

【背景、目的】高病原性肺炎桿菌 (hvKP) による感染症が臨床上問題となっている。hvKP の病原性には、転写調節タンパク質である RmpA により付与される粘性の高い厚い莢膜が関与することが知られている。リファンピシン

(RFP) は RNA ポリメラーゼの β サブユニット (RpoB) と結合することで殺菌的に作用する抗菌薬である。以前、RFP が最小発育阻止濃度未満の濃度で hvKP の RmpA 発現を抑制し、結果的に高粘性莢膜の合成を阻害することを報告したが、RFP の分子標的を含めこの作用の分子機序は明らかとなっていない。本研究では、RFP の hvKP に対する粘性抑制作用機序の解明を試みた。

【方法】RFP の粘性抑制作用は RpoB の機能抑制を介して生じるという仮説を立て、*rpoB* 遺伝子の変異による RFP への耐性化が同薬剤の粘性抑制作用への感受性に影響を及ぼすかを検証した。当院で臨床分離された hvKP (野生株) を 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の RFP を含む固体培地で培養し、RFP 耐性変異株 5 株 (R1-R5) を取得した。変異箇所をゲノム解析で特定するとともに、以下の実験を行った。(1) 野生株と変異株の RFP の粘性抑制作用への感受性を比較した。粘性はオストワルド粘度計を用いた方法により評価した。(2) 2 段階の相同組換えにより R1-R5 の変異 *rpoB* 遺伝子を野生型 *rpoB* 遺伝子に置換することで復帰変異株 R1'-R5' を作製し、RFP の粘性抑制作用への感受性の変化を検証した。

【結果】ゲノム解析にて、R1-R5 の全ての *rpoB* 遺伝子にアミノ酸の置換を伴う変異を認めた。他に RFP 耐性への関与が疑われるような変異は認められなかった。R1-R5 の RFP への感受性を検証した結果、これらは生育阻害だけでなく、粘性抑制も受けにくいことが示された。一方、復帰変異株の R1'-R5' は、RFP の粘性抑制作用に対し野生株と同等の感受性を示した。さらに R5 と R5' を用いて RFP が *rmpA* 遺伝子の転写量に与える影響を確認したところ、R5 においては RFP の影響は限定的であったのに対し、復帰変異株では野生株と同様に大幅な転写抑制が起こることが示された。

【考察】本研究にて、RFP の RpoB への結合が hvKP の粘性を低下させるための重要なステップであることを示した。RFP の存在下または非存在下で培養した各菌株の粘性と *rmpA* および *magA* の発現レベルには高い相関がみられることから、粘性低下の直接的な要因は RmpA の発現量が減少したことによる莢膜合成活性の低下であると考えられる。RNA ポリメラーゼは RpoB に RFP が結合した状態では全く機能を示さないことが知られていることから、RFP による転写活性の低下が hvKP にストレス応答的反応を生じさせ、結果として *rmpA* を含む一部の遺伝子の転写量が相対的に変化している可能性を考えている。MIC 未満の RFP による転写パターンの変化は *Salmonella Typhimurium* においても観察されており、その報告 (Goh et al., *PNAS*, 2002, 99: 17025) によれば、低濃度の RFP は本菌の一部の遺伝子の発現を抑制するだけでなく、別の遺伝子群の顕著な発現上昇を起こす。我々はこれまで莢膜関連遺伝子だけに焦点を当ててきたが、RFP の影響は他の遺伝子にも広く及んでいる可能性があるため、今後は転写パターンの全体像に着目して研究を進めていきたい。さらに、

RFP による hvKP の粘性抑制機序の全容を解明した上で、病原性抑制療法の開発に向けた応用研究へと展開していくことを考えている。

第 64 回日本感染症学会中日本地方会学術奨励賞受賞講演 (臨床部門)

1. 胸水 ADA 高値症例における胸水 LD/ADA 比を用いた診断精度の検討

山入 和志

大阪市立総合医療センター呼吸器内科

【背景】胸水 ADA が高値であることは、結核性胸膜炎の可能性を示唆するが、膿胸や癌性胸膜炎などでも胸水 ADA 値が高値となることが知られている。結核性胸膜炎は膿胸や癌性胸膜炎と比較して、胸水 LD が低いことが特徴としてあり、胸水 LD/ADA 比が低いことが、結核性胸膜炎の診断に有用であると海外より複数の報告がある。日本は、海外と比較して、高齢者結核が多く、先進国の中では有病率が高いという特徴があり、胸水 LD/ADA 比の診断精度が同様であるかどうかは不明である。

【目的】胸水 ADA ≥ 50 の症例で、胸水 LD/ADA 比を用いて結核性胸膜炎の診断精度を高めることができるかを検討することを目的とする。

【方法】大阪市立総合医療センターにおいて、2013 年 4 月から 2020 年 3 月に胸水 ADA・胸水 LD を測定した患者のうち胸水 ADA ≥ 50 U/L であった症例を対象とした。確定診断が出るまでにフォローアップができなくなった症例や、原因が不明で、胸水が自然に消退した症例は除外した。複数回の胸水検査歴がある場合は、1 回目の検査結果を対象とした。対象症例について、年齢、胸水 LD、胸水 ADA、最終診断について、診療録を用いて検討した。本研究は大阪市立総合医療センター臨床研究倫理委員会で承認された。

【結果】対象 110 症例のうち、結核性胸膜炎は 33 例であった。膿胸 (もしくは肺炎随伴性胸水) が 40 例、癌性胸膜炎 28 例、慢性胸膜炎が 4 例、膠原病による胸水が 3 例、非結核性抗酸菌症が 2 例であった。胸水 LD/ADA 比のカットオフ値を 8 と設定した場合に、感度 83.3%、特異度 84.4% となり、ROC 曲線の AUC は 0.89 (95%CI 0.84-0.95) であった。

【結論】胸水 ADA 高値患者において、結核性胸膜炎の事前確率の評価に胸水 LD/ADA 比は有用である。

2. 時系列データを含む敗血症患者における敗血症関連バイオマーカーの検証

宮嶋 友希¹、竹腰 雄祐¹、兼田 磨郎社¹、木本 鴻¹、上野 亨敏¹、川筋 仁史¹、長岡 健太郎¹、吉田 莉菜子³、岩崎 陽介³、仁井見 英樹²、

山本 善裕¹

¹富山大学附属病院感染症科

²富山大学附属病院検査・輸血細胞治療部

³シスメックス株式会社学術本部

【背景と目的】敗血症は死亡率の高い疾患であり、早期診断・治療が必要である。現在複数のバイオマーカーが診療に用いられているが、いずれも十分とはいえず、より有用なマーカーが望まれている。シスメックス社多項目自動血球分析装置 XN シリーズの白血球関連パラメーターが他のバイオマーカーと比較して高い感度・特異度で敗血症を検出できる可能性があることが報告されている。白血球関連パラメーターは通常の白血球分画測定時に解析でき、簡便に利用可能な検査である。今回、白血球関連パラメーターが敗血症の診断、治療指針として活用できるかに関して時系列を含む患者データから検討を行った。

【対象と方法】富山大学附属病院にて敗血症が疑われた入院患者を対象とした。白血球関連光学パラメーターを含む血算項目、CRP などの炎症反応マーカー、凝固線溶系マーカー、細菌情報などを取得し解析。時系列変化を考察するため、敗血症と診断された日を0日目とし、0、1、3日目 (day0、1、3) のデータを取得した。敗血症診断は敗血症診断ガイドライン (Sepsis-3) に従った。

【結果】白血球関連パラメーターの好中球パラメーターにおいて細胞内部構造の複雑さ、核酸と細胞小器官の量、細胞の大きさを示す指標 (それぞれ NE-X、NE-Y、NE-Z と表す) では時系列での差は見られなかったが、量のバラツキを示す指標 (NE-WY) では day0、1 から day3 にかけて有意な低下を認めた。リンパ球や単球など他の白血球関連パラメーターでの差は認めなかった。さらに、菌血症症例での検討も行ったが、非菌血症症例と比較して菌血症症例において day1、3 の値が有意に高値を示す結果となった。

【考察】NE-WY は好中球領域の細胞内に有する核酸や細胞小器官の量のバラツキを表している。敗血症では末梢血へ動員される幼弱白血球と細胞死する好中球の両方が存在し、好中球内の核酸量のバラツキが生じることで day0 で NE-WY が高値となる。その後治療に伴いそれら好中球の応答が穏やかとなり NE-WY が低下したと考えられる。菌血症の状態では血液中の菌を好中球が貪食し、核酸量や細胞内小器官が増加することにより蛍光強度にバラツキが生じ、NE-WY が上昇したと考えられる。また、経時的な菌量の減少に伴い、NE-WY が低下したものと考えられる。多項目自動血球分析装置 XN シリーズの白血球関連パラメーターである NE-WY は敗血症の診断および治療指標に有用である可能性が示唆された。NE-WY は、白血球分画測定を行うことで解析が可能であり、安価に簡便に迅速に結果が得られるため、敗血症の新規バイオマーカーとして実臨床での活用が期待できると考える。

感染症入門講座

1. COVID-19 に合併する感染症

長岡 健太郎

富山大学病院総合感染症センター

2022 年度、COVID-19 との闘いは3年目に突入し、診断、治療、予後予測の面では様々な知見が蓄積している。こうした中、感染流行期によって病原性が大きく異なることが、COVID-19 の特徴の一つとしてあげられる。また、欧米と日本では重症化リスクが異なり、国内でも重症者数などには地域差が認められる。今後の COVID-19 診療を考える上では、これらの変異株や地域特性に着目した病態の理解が重要といえる。COVID-19 重症例の診療においては、ウイルス感染自体の制御に加え、合併する様々な感染のコントロールが重要となる。2020 年1月~2021 年6月までの COVID-19 流行初期から中期にかけての COVID-19 合併感染に関する欧米の報告では、入院前合併細菌感染は比較的稀であり (0.6~15%)、2 次性細菌感染が重症例を中心に高頻度合併したとされた (報告によっては ICU 入院例の 80%)。本邦においては、2021 年1~2月の COVID-19 入院例を対象とした全国調査にて、市中肺炎合併頻度は 2.9%、院内肺炎は 5.6% であり、海外と比較し低頻度となりうる可能性が指摘されている。また、海外では COVID-19 への真菌感染合併が多数報告されている。一部の前向き観察研究では、ICU 入床例の 7~34% に肺アスペルギルス感染合併が報告され、Coronavirus disease-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) と呼称され、注目されている。一方、本邦においては、2021 年1-2月の COVID-19 入院例を対象とした全国調査にて、CAPA の合併頻度は重症 COVID-19 の 0.54% (9/1664 例) と報告されている。当院入院 COVID-19 例における細菌感染合併頻度は、第1~3波で7%、第4波で10%、第5波で30%、第6波で10% となり、流行期により感染合併頻度が異なる結果となった。当院での COVID-19 合併感染では、感染 focus が不明な感染例が比較的多い印象をもった。セッションでは、最新の文献や当科での臨床経験も交え、COVID-19 に合併する感染の特徴と対策について共に考える機会とした。

2. 遺伝子検査機器の感染症診断への活用

鈴木 匡弘

藤田医科大学医学部微生物学講座

Covid-19 診断のため、多くの病院に遺伝子検査機器が導入されたと思われる。これらの機器はもともと多様な病原体を検出できるよう設計されており、SARS-Cov-2 以外の検出にも利用可能である。今後、これらの遺伝子検査機器を利用し、遺伝子検査による感染症診断が進むと期待される。遺伝子検査は微生物検査に不慣れた技師でも迅速に正確な結果が得られるといった利点がある一方、コストや

同時処理可能な検体数の問題もあり、全ての検査を置き換えることはできない。そこで遺伝子検査の原理からくるメリットと限界に注目し、保険取載された検査項目および対象となる感染症について、今後の利用を考える。今まで遅々として進まなかった感染症領域での遺伝子診断の利用を進める好機と捉え、活用法を探っていく。

3. 感染症診断法の最新の知見

小佐井 康介, 柳原 克紀

長崎大学病院臨床検査科/検査部

感染症の治療には経験的治療と標的治療がある。経験的治療では病態から推定される原因微生物をカバーする治療を行う。一方で標的治療では同定された原因微生物や薬剤感受性に基づき治療を行う。このように段階的に治療の最適化を行うのは、微生物検査、特に培養や薬剤感受性検査に時間を要するためである。治療を開始する時点、あるいは診断早期に原因微生物や薬剤感受性が明らかになれば迅速で効果的な初期治療が可能となる。

原因微生物を検出する方法の一つとして核酸検査が挙げられる。主要な検出原理にPCR法などの核酸増幅法があり、感度が高いことや培養が困難な微生物も検出できることが特徴である。検出することが診断に直結する微生物では特に有用である。近年では検体の簡単な前処理の後、全自動で簡便・迅速・正確に微生物や薬剤感受性遺伝子を検出できるシステムが普及してきている。核酸検査の実施や結果の解釈における留意点として、培養検査は生存している菌を検出する検査である一方、核酸検査は生存していないものも検出する点、標的以外の微生物や薬剤耐性は検出できない点などがある。

その他、微生物や薬剤耐性菌の検出にマイクロ流路や質量分析など様々な技術が応用されており、感染症の診断法は進歩している。一方、感染症の診療においては、臨床症状や患者背景、病歴、経過などから感染のフォーカスや原因微生物を推定しつつ診断を進めることには変わりはない。

本講演では、自験例も含めて感染症の新しい診断法を紹介する。また、感染症の診断プロセスにおける新しい検査法の効果的な活用法について考えたい。

4. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の院内感染対策

福盛 達也, 笠原 敬

奈良県立医科大学感染症センター

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の感染拡大により、多くの医療機関で院内感染がおき、医療提供体制に大きな影響を与えた。そのため診療規模の大小を問わず、あらゆる医療機関でCOVID-19の院内感染を防ぐための感染対策の強化が求められることとなった。

COVID-19に対しての院内感染対策は1. COVID-19の確定患者、疑い患者からの感染拡大を防ぐこと、2. 無症

状や発症前などのCOVID-19を疑われていない患者や面会者からの感染拡大を防ぐこと、3. 職員が職場外で感染することや、感染した職員からの感染拡大を防ぐこと、4. 院内感染が発生した場合に迅速に対処し、感染拡大を最小限に留めること、などの複数の要素があり、それぞれに対して院内の構造やリソースに応じて可能な限りの対策を講じる必要がある。

具体的な対策としては1. ゾーニング、換気、個人防護具の正しい取り扱い、疑似症の取り扱いを定めること、2. 標準予防策の徹底や面会制限、オンラインや電話などを用いた診療・病状説明、3. 職員の日常生活への注意喚起、体調不良時の対応の整備や休憩時を含めた感染対策の指導、Web会議の活用、4. 当該部署における有症状者の確認、接触者の迅速なリストアップと濃厚接触者の判定、濃厚接触者となった職員の出勤停止や患者の個室隔離、職員・患者のPCR/抗原検査、部屋の移動や診療の一部制限などが挙げられる。

本講演では当院での事例や取り組みを紹介しながら、COVID-19の感染対策について概説する。

5. こどもに優しい血液培養

伊藤 雄介

尼崎総合医療センター小児救急集中科/小児感染症内科

演者は数年来、小児科感染症医の仲間達とともに“こどもの血液培養と菌血症カレッジ (通称こけつきん)”という業界非公認の団体を作り活動してきた。この活動を通じて、こどもの血液培養に関する議論を数年前からやってきた。どのくらいの量を取ればいいのか、何セット取るのがよいか、嫌気ボトルは必要なのか、消毒はアルコール綿でよいか、イソジンなのか 云々。

数年かけてわかってきたことは、「こどもの血液培養の正解はなにか？」という事に対する皆さんが求めるような明確な答えはあまりなく、そして今後もなかなか出てこないであろうということである。

それでも我々は毎日血液培養を取らねばならぬのである。そこに何を求め、何を見出すのか。些末な悩みから開放され、小児血液培養の本質を考える。このレクチャーがそんな助けになればと願っている。

6. Persister に対する抗菌化学療法

老沼 研一^{1,2}

¹大阪公立大学大学院医学研究科細菌学

²大阪公立大学大学院医学研究科感染症科学研究センター

抗菌薬に対する耐性菌 (drug-resistant bacteria) の出現・蔓延が世界的に深刻な状況となっている。これらのほとんどは、プラスミド等を介した薬剤耐性因子の獲得、あるいは自然突然変異によるものである。一方で、耐性因子を獲得していないにもかかわらず抗菌薬によって死滅しない persister と呼ばれる薬剤耐性菌も臨床の場でしばしば

問題となる。例えば、抗結核薬のイソニアジドを活動性の結核菌に対し単剤で用いた場合、投薬直後からしばらくの間は生菌数の迅速な減少がみられるが、その後殺菌作用が失速し、一部の菌がいつまでも生き残る。ここで生存した菌は、遺伝情報の変化により耐性を獲得した変異株ではなく、一時的に薬剤が効きにくい生理状態に移行した persister である。もう一つのよく知られた persister の例として、バイオフィーム（菌が様々な物質の表面に作る菌体外多糖を主成分とする構造体）内部の菌が挙げられる。バイオフィーム内では、飢餓に直面した一部の菌が緊縮応答（stringent response）を起こしており、その結果として抗菌薬が効きにくい状態となっている。

Persister は抗菌化学療法の成否に直接影響する厄介な存在である。感染症治療に携わる医療従事者は、persister がどのような状況で発生しやすく、実際にどのような問題をもたらしかを十分に理解しておく必要がある。本講座では、まず persister の性質と発生メカニズムを主に分子機構の観点から解説する。その上で、persister 対策の具体例を提示するとともに、最近報告のあったいくつかの注目すべき研究成果を紹介したい。

7. 深頸部膿瘍のマネジメント

玉川 俊次

和歌山県立医科大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科

深頸部膿瘍は、咽頭炎・扁桃炎や菌性感染症を感染源として、頸部間隙に細菌感染が波及し、膿瘍を形成した病態である。発熱、咽頭痛、頸部痛、開口障害、嚥下困難、呼吸困難といった症状で受診し、緊急治療を要する感染症である。とりわけ、喉頭への炎症波及は喉頭浮腫、さらには上気道閉塞を引き起こすため緊急気道確保が必要となることも多く、気道閉塞に留意することが肝要である。深頸部膿瘍のマネジメントの基本は、原因微生物の把握にある。深頸部膿瘍の原因菌としては口腔内常在菌が多く、Streptococcus 属などの好気性菌のほか Peptostreptococcus や Fusobacterium などの嫌気性菌も関与する。そのため、必ず嫌気培養を含めた細菌培養検査を行うことが肝要となる。深頸部膿瘍の診断は、CT により形成された膿瘍を確認することで比較的容易に確定診断される。一方、画像所見の評価においては、感染の進展経路を想定し、開放ドレナージをすべき頸部間隙の評価を行うことが肝要である。特に縦郭へと連続する副咽頭間隙、内臓間隙、頸動脈間隙、咽頭後間隙は降下性縦郭洞炎へと進展する経路であり、感染の進展を評価することが重要である。原因菌の多くは、口腔内常在菌であり β ラクターマーゼ配合ペニシリン系抗菌薬が第一選択となる。また、抗菌薬治療とともに、膿瘍に対して頸部外切開や穿刺による外科的排膿ドレナージを行うことが必須と考える。また、外科的切開排膿を行った場合は気管切開術を併用することが安全である。感染が制御された場合においても、頸部の瘢痕拘縮による嚥下障害を

きたすことがあり、術後の摂食・嚥下指導も重要となる。深頸部膿瘍は、重症化すると敗血症や内頸静脈血栓、降下性壊死性縦郭洞炎などの致死的感染症に進展する。本入門講座では、深頸部膿瘍症例を提示するとともに、頭頸部外科の視点より深頸部膿瘍のマネジメントについて解説する。

8. 問診票からはじまる感染症アレコレ

川島 篤志

市立福知山市民病院総合内科

発熱診療では、発熱＝感染症というわけではない、ことは十分周知されていると思います。が、コロナ禍で発熱診療の経験が例年よりも少なくなっていることを危惧している若手や指導者は少なくないかも知れません。日本の医療では、もしかすると「診断がついた症例」に対するアプローチ（検査や治療）は長けているかもしれませんが、その前の診断に至る過程も実は重要だと思います。

今回のセッションでは、一見では感染症とは思えない、もしくは緊急性は高くはないと思った病歴（問診票）から、感染症に関連する可能性がある疾患を鑑別に挙げるコトを、様々な視点で症例を通じてお伝えしたいと思っています。

コロナ禍での発熱診療での新たな気づき（と思っている）疾患や症候へのアプローチも紹介したいと思っています。Self-limited な疾患も自然に治るので診断できなくてもいいかも…知れませんが、患者さんの立場にたって考えると、鑑別に挙げて正しく診断することも大事なコトもありますし、実は今後に関わることもあるかもしれません。予防医療の視点も、感染症に携わる医療者として対応できる方がいますが、大事な視点をいくつかお話ししたいと思います。

発熱診療の最前線に関わる若手～中堅の先生方、また指導医の先生にとって、少しでもお役に立てるセッションにしますので、楽しみにしておいて下さい。

9. 臨床研究の立ち上げ・支援の活用

細萱 直希

長崎大学病院臨床研究センター

医学の発展のためには臨床研究が必要である。日々の臨床現場では「この病気の原因は何なのか」、「どちらの治療法がより良い選択なのか」、「より安全に治療する方法はないか」、「この治療法は使えるのではないか」等といった疑問：クリニカルクエストがあるが、これらに答えを出すためには臨床研究が必要である。クリニカルクエストはそのままの形では解決への道筋を明確化することができないため、PICO/PECO を特定し、リサーチクエストに置き換え（構造化）、課題を解決するためのプロセスを確立しなければならない。また、構造化した課題をより良いものとし、成功確率を高めるためには、研究実現可能性、科学的妥当性、倫理性等を考慮しなければならないが、FINER の基準（Feasible, Interesting, Novel, Ethical, Relevant）の特定は非常に重要なカギになる。臨

床研究は、日々実践している診療の延長にあるものではなく、研究である。研究対象は人であるため、ヘルシンキ宣言を遵守し倫理的配慮を行うだけでなく、人を対象とする生命科学・医学系に関する倫理指針や臨床研究法等に則り、質の高い臨床研究として実施しなければならない。そのためには統計解析、データマネジメント、モニタリング、監査等への対応は欠かすことはできない。現在は研修を通じて、これらの知識を習得する機会はあるが、指針や法を遵守するための専門的な内容でもあるため、簡単に第一歩を踏み出すのは難しいかもしれない。そんな時は、臨床研究の支援を行っている部門に相談する、という選択肢がある。支援部門では、専門的な知識を有する人材がおり、相談が研究のブラッシュアップにもつながる有用な機会となる。当日は、臨床研究立案の流れの中で、研究立案、実施体制確立、支援の活用等について触れてみたい。

10. 新型コロナウイルスの遺伝子検査について 太田 賢治, 柳原 克紀

長崎大学病院検査部・臨床検査科

COVID-19の流行開始からまもなく3年に達しようとしているが、PCR法に代表される遺伝子検査によるSARS-CoV-2の検出は診断のスタンダードであり続けている。遺伝子検査は検出感度が非常に高く、少量のウイルスの核酸を検出することができる。そのため、感染初期の検体に含まれるわずかなウイルスであっても検出し、早期診断に繋がり、クラスター発生を未然に防ぐことができる可能性がある一方、感染後期において感染性が失われた検体からも、持続的にウイルスを検出してしまふことに繋がる。その結果、数週間・数ヶ月にもわたり、遺伝子検査の結果が陽性となることがある。検査結果の解釈にあたっては、臨床情報（発症日や症状の推移）を十分に考慮する必要がある。遺伝子検査は、結果判明まで時間を要し（3-4時間）、専門的な知識や専門性の高い機器を必要とする。そのため、流行開始当初は、実施可能な施設が限られており、検査可能数の制限に繋がっていた。その後、検査機器や試薬の開発により、遺伝子検査のキャパシティおよびアクセシビリティは向上し、また、自動核酸検査装置の普及に伴い、施設内で遺伝子検査が実施可能な医療機関も多く見られるようになった。これらの自動核酸検査装置の中には、他の病原体への適応が可能なものもみられるため、今後流行が危惧される感染症に対する備えとすることができる。変異株の検出にも遺伝子検査が用いられる。変異領域における変異の有無を検出することにより、変異株の推定が可能である。臨床現場でリアルタイムに変異株検索を行われることは稀であるが、疫学調査や流行経路の推定、また、臨床研究目的において有用である。新たな感染症のパンデミックに対しては、適切かつ大規模な検査体制の早期構築が極めて重要であることがコロナ禍により明らかとなった。今後来たるべき新たな感染症に備えるためにも、遺伝子検査を

はじめとした感染症検査の一層の理解が必要である。

11. AST, ICT が知っておくと便利な微生物検査 まとめ～培地, 培養時間, 特殊検査まで～ 中村 竜也

京都橋大学健康科学部臨床検査学科

“微生物検査は時間を要する”と以前は定説となっていたが、技術の進化により迅速化が可能となった検査もあり、決して遅いというわけではなくなっている。最終報告までには時間を費やすが、これは検査がステップを踏んで進行するためであり、ステップ毎に感染症診療に役立つ結果が存在する。例えば、即日検査としてグラム染色があるが、その結果で原因微生物をある程度推定することが可能である。ASTやICTにおいては抗菌薬適正使用や院内感染対策に役立つ情報を迅速に得たいものである。一方、すべての患者に対して検査結果情報をリアルタイムに報告することは困難であり、患者情報などを参考に厳選して報告している場合が多い。実際には、菌種同定が終了していたり、薬剤耐性の検査を実施していたりするものである。ゆえに、ASTやICTは検査室における検査の時間軸を知っておく必要がある。また、検査室で実施している検査を知ることで、チーム活動が円滑に進むと考える。例を挙げると、MRSAの検出には、遺伝子検査、選択培地、薬剤感受性、PBP2'の検出などが存在する。遺伝子検査であれば、当日には結果報告が可能であるが、ピットフォールも存在する。迅速な検査ほどピットフォールが多いことも検査の肝として知っておきたい。MRSA選択培地は感度・特異度共に98%以上あると考えられており、多くの施設で使用されている。検体提出の翌日にはMRSAの存在が判明しており、MRSAの結果を3日目まで待つ必要はない。また、まれにMRSAの判断がつかない株があり、遺伝子検査が実施できない施設では、PBP2'の検出キットを用いることで判定が可能となる。このように、検査室では様々な手法を駆使して、原因微生物や薬剤耐性菌の検査を実施している。本講座では、AST、ICTが知っておくと便利な微生物検査について実例を用いて紹介する予定である。

12. 今さら聞けない予防接種の基礎知識 手塚 直行

岐阜大学大学院医学系研究科感染症寄附講座

病気に対する免疫を高めて予防・治療する製剤である「ワクチン」を用いて、各種の病原体に対し免疫を持たない感受性者への免疫賦活や免疫増強効果を目的に行うのが「予防接種」である。予防接種の実施には科学的な有効性・有害事象の評価だけではなく、新たなワクチン製剤の登場やそのワクチンの社会での受け入れ状況など複雑かつ流動的な要素が影響する。

例として、新型コロナウイルス感染症の流行により、予防接種を取り巻く状況は大きく変化した。予防接種を控え

る保護者の増加やアクセスの低下により小児での予防接種率が低下したのは日本だけでなく、UNICEFからも報告されている様に全世界的なものとなった。しかし、新型コロナウイルスの登場により、予防接種の状況はまた一変した。これまで予防接種に関してネガティブな情報が多かった報道やSNSでの情報の在り方が大きく変化し、新型コロナウイルスへのアクセスは格段に向上した。その影響もあって日本での新型コロナウイルスを2回接種完了した人口割合は81%に上り、世界平均を大きく上回る事が出来た。

予防接種は、こどもたちを含め、人々を感染症から守るために行うものである。Vaccine hesitancy (予防接種を躊躇する事)がWHOのTen threats to global health in 2019に挙げられた様に、周囲からの同調圧ではなく、科学的根拠に基づいて予防接種による利益とリスクを理解して接種できるような環境作りが必要である。そのためには医療従事者が科学的に適切に予防接種について説明できるようになる必要がある。

日本での予防接種は予防接種法に基づく接種であるため、医学的よりも法律的解釈が上回ることが言われてきたが、予防接種間隔など科学的根拠に基づいて少しずつ変化してきている。本講演は予防接種法を踏まえた日本における予防接種についてお話する。本講演が少しでもこれら予防接種の目的に叶うものになれば幸いである。

13. 中日本・西日本地域での感染症診療で外せないマダニ媒介性感染症【日本紅斑熱と重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)】

和田 正文

上天草市立上天草総合病院

マダニ媒介性感染症は、かつては西日本を中心に温暖な地域に発生していたが、中日本地域にも拡大し、都市部でも報告されてきている。多発地域での屋外活動や滞在等から帰宅した後に地域以外の医療機関を受診する場合、地域初症例を担当した場合など、感染症診療を行う上で知っておくべき疾患である。本日は四類感染症に指定され、そして報告数が多い「日本紅斑熱」と「重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)」について触れたい。

日本紅斑熱は発熱と全身にかゆみを伴わない紅斑を認める疾患で、治療はテトラサイクリン系抗菌薬で著効する。近年は死亡者数が増加傾向にある。

SFTSは発熱、嘔吐や下痢、腹痛等の消化器症状を呈し、ショック、急性呼吸促進症候群、意識障害、腎障害、DICを併発し重症化することが多い。治療は対症療法中心で、死亡率は10~30%と高い。集中治療を提供可能な病院での診療が望ましい。

全例ではないが両疾患ともにマダニによる刺し口痕を発赤や水疱、多くが痂皮状態で発見できる。診断確定は商業的検査機関ではできないため、管轄保健所を通じ衛生研究

所等で「刺し口痂皮」や「血液」のPCR検査、急性期及び回復期のペア血清で抗体検査を行う。とくに病原体が多く存在する「刺し口痂皮」でのPCR検査が有用である。PCR検査では比較的早期に診断することができるが、ペア血清では発症より数週間程度時間を要する。実際の臨床の場では様々な発熱疾患を除外し、臨床診断で確定診断をまたずに疑った時点で治療を開始する。早期から適切な医療介入をすることが重症化を防ぐ一歩となる。日本紅斑熱は発熱と紅斑を呈するため視診にて疑うことができ、薬疹等の紅斑を来す疾患を除外し診断する。またSFTSは皮疹が出現しないため、血液検査(高度な白血球・血小板減少)リンパ節腫大、多臓器不全を含め全身的・総合的な判断が必要であり、診断に苦慮することがある。マダニ媒介性感染症を診断するきっかけとなるポイント、そして経過観察・治療の注意点も交えて報告したい。

14. HIV 診療を始めるにあたって

古本 朗嗣

長崎大学病院感染症医療人育成センター

HIV診療は初学者の医師にとってどのように学び診療を行っていくべきか迷うことも多いと思われるが、現在では日本語によるHIV/AIDS関連書籍も増え、インターネットでも学びやすい環境も整って来た。症例数は圧倒的に大都市圏に多く、国内での診療経験の地域差は生じるものの、特殊な合併症や抗HIV薬の選択など非常に悩ましい症例を地方でも経験することは珍しくない。HIV診療の非専門医は自学、ベッドサイドでの臨床に加え、各地域のエイズ診療ブロック拠点病院で行われている医師向け研修会へ参加し基礎知識に加え最新情報にも触れ、教科書や著名な論文の理解を促し、自ら経験した症例について省察することで臨床能力の向上を図ることができる。また、研修会を通じて拠点病院のエキスパート医師にコンサルテーションを行える関係構築を図ることも重要である。HIV診療は患者背景(セクシャリティ、心理、家族背景、職場環境、経済状況等)、社会制度などの関わる複雑な問題を内包しており、担当医だけでは患者の問題を解決できず、他の医療職の支援が必要となる場面も多い。そのため担当医は多職種診療チームの一員として他医療職の職務内容を把握理解し、敬意を持って共に患者の抱える問題解決を図るため良好な多職種連携診療を促していく必要がある。一方、HIV関連の診療ガイドラインも毎年改訂され、新薬も次々に上市されているため、医師は知識のアップデートを行わなければならない。更には、HIV感染症は治療法の進歩により長期生存も可能となったが、患者の高齢化に伴い薬剤副作用を考慮した抗ウイルス治療のみならず、高血圧、脂質異常症、慢性腎臓病などの慢性疾患のマネジメントに加え、悪性腫瘍のスクリーニング、フォローも行う全人的な内科診療スタイルが今後ますます要求される。この様に非専門医にとってHIV診療はchallengingである一方、

感染症医にとって自身が成長できる魅力に満ちた領域と思われる。

第16回日本化学療法学会西日本支部 支部長賞・支部奨励賞/

第13回日本化学療法学会西日本支部 活性化委員会特別賞 受賞講演<支部長賞基礎部門>

1. 血液培養から分離された緑膿菌における内因性耐性遺伝子の発現量解析

村田 美香¹, 小佐井 康介¹, 太田 賢治¹, 坂本 啓^{1,2}, 長谷川 寛雄^{1,2}, 柳原 克紀^{1,2}

¹長崎大学病院検査部

²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】緑膿菌の内因性耐性機序には薬剤排出ポンプの機能亢進・AmpC型β-ラクタマーゼの過剰産生・D2ポーリンの減少などがあるが、その変化と耐性化の関係を評価した報告は少ない。今回、緑膿菌の内因性耐性機序に焦点を当て、その遺伝子発現量変化と耐性化の評価を行ったので報告する。

【方法】長崎大学病院にて、2013年1月～2020年6月までの間に、血液培養から分離された緑膿菌99株の、薬剤排出ポンプRND family (*mexA*, *mexC*, *mexX*, *mexE*)・AmpC β-ラクタマーゼ (*ampC*)、OprD ポーリン (*oprD*) 各遺伝子の発現量を、リアルタイムPCR法を用いて定量的に評価した。各遺伝子は内在性コントロールの16S rRNA 遺伝子の発現量で補正した後、PAO1株の発現量と比較した。発現量の比を各薬剤の感性・非感性群で有意差の比較 (Mann-Whitney U検定) を行った。

【結果】PIPC・CAZ・CFPM・AZT非感性群において *ampC*, *mexA*, *mexX* に優位な発現亢進がみられた。また、IPM・MEPM非感性群において *oprD* の発現低下と、*ampC* の発現亢進がみられた。MEPM非感性群においては、さらに *mexA*, *mexX* の優位な発現亢進がみられた。

各耐性遺伝子については、全て変化なしが43株、*mexA* 亢進:25株、*ampC* 亢進、*mexA* 亢進、*mexX* 亢進:8株、*oprD* 低下:7株、*oprD* 低下、*mexA* 亢進:3株、*ampC* 亢進、*mexA* 亢進:4株、その他の発現量変化パターンが9株であった。

mexA 遺伝子のみ発現亢進25株について、PIPC、CAZ、CFPM、AZTの薬剤感受性と *mexA* 遺伝子の発現量を比較したところ、4薬剤とも耐性化に伴い、*mexA* 遺伝子の発現量の増加がみられ、特にAZTにおいて耐性化の程度が大きかった。

oprD 遺伝子の発現低下のみみられた7株については、IPMの中間耐性まで(6株)は発現量に差は見られなかったが、耐性株(1株)では、標準株と比較して発現量が0.03まで低下していた。

【考察】各薬剤の感性・非感性間における耐性遺伝子の

発現量の比較において、有意な差がみられた薬剤と遺伝子の関係は過去の報告と矛盾しない結果であった。今回解析対象とした遺伝子に発現量変化がみられなかった耐性株にIPM耐性株が多く見られたことから、他の耐性機序として、カルバペネマーゼ遺伝子のスクリーニングが必要であると考えられた。耐性遺伝子の変化については、組み合わせによって耐性化への影響が異なることが報告されており、発現量変化のパターンにおける高度耐性化への影響を評価する必要があると考えられた。

【結語】日常検査で、耐性と判定される緑膿菌の背景に、複数の内因性耐性遺伝子の発現量の変化が起きていることが明らかとなった。

2. 無莢膜型肺炎球菌の特異表面蛋白抗原が仔マウス鼻腔へ保菌、排菌、伝播へ及ぼす影響の検討

酒谷 英樹

和歌山県立医科大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

【はじめに】蛋白結合型肺炎球菌ワクチンの世界的な普及に伴い、非ワクチン株による感染症の増加が警鐘されている。なかでも、これまで弱毒株と考えられていた無莢膜型肺炎球菌 (NESp) が薬剤耐性、及び病原性の観点から臨床上脅威となることが警鐘されるようになった。一方で、NESpに対しては従来までの莢膜を標的としたワクチンは無効であり、有効な予防策は現在までない。我々は、NESpの特異表面蛋白抗原であるPspKに注目し、肺炎球菌の主な宿主である乳幼児を想定した仔マウス間におけるNESpの鼻腔内保菌、伝播にPspKが及ぼす影響について調査した。

【方法】BALBc仔マウスを使用した。使用菌株はNESp野生型株(MNZ11)と、PspK欠損型NESp変異株(MNZ1131)、莢膜型肺炎球菌6Aを用いた。生後日齢の異なる3群のマウスに各菌株を経鼻接種し、5日後の鼻腔保菌量を検討した。まず、マウス鼻腔における肺炎球菌の定着をグラム染色により組織学的に評価した。次に、日齢4日目に肺炎球菌を経鼻接種し、連日の排菌量を検討した。宿主免疫応答については鼻腔中の好中球数を検討した。さらに、マウス骨髄から分離した好中球をウサギ血清とともに共培養を行い、各肺炎球菌株の好中球貪食殺菌抵抗性を比較した。NESpの伝播については、同胞兄弟マウスの半分を無作為に選択し、日齢4日目に肺炎球菌を経鼻接種した後に日齢12日目に肺炎球菌非接種兄弟マウスへの伝播を評価した。肺炎球菌感染症の増悪因子であるインフルエンザウイルス (IAV) 重感染の影響を検討し、仔マウスにおける肺炎球菌の保菌、排菌、伝播におけるPspKの影響を調査した。

【結果】MNZ11は日齢4日目の感染群では6Aと同等の保菌量と、伝播に必要な閾値を超える排菌量を認めた。MNZ11は、6Aと同様に鼻粘膜に付着または鼻汁中に確

認められた。しかし、MNZ11は6Aと比較し好中球貪食殺菌に対する抵抗性が低く、感染時年齢に反比例して保菌量は低下した。IAV重感染下にMNZ11は保菌率、排菌数が共に上昇し、伝播が促進された。一方、MNZ1131は保菌、排菌がいずれも低下し、IAV重感染による保菌、排菌、伝播の促進は認めなかった。

【考察】NESpは仔マウスモデルにおいて保菌能を有し、上気道ウイルス感染によって周囲に伝播することが明らかとなった。NESpは好中球による貪食殺菌に対する抵抗性が低く、年齢依存的な鼻腔内への好中球誘導がNESpの保菌の宿主因子であることが示唆される。

IAVの共感染は、感染群の排菌数を増加し接触群の保菌感受性を亢進することで、NESpの伝播を促進する環境因子である。しかし、莖膜型で報告されている排菌数の増加はNESpでは認められず、NESpは排菌と保菌の両者のバランスで伝播を成立させると考える。また、PspKはNESpの保菌能を増加させるだけでなく伝播能の上昇にも関与していた。結果は、PspKがNESpの保菌、伝播の制御における重要な因子であることを示唆しており、表面蛋白抗原を標的とする新規肺炎球菌感染予防戦略の開発に有用な因子と考える。

第16回日本化学療法学会西日本支部 支部長賞・支部奨励賞/

第13回日本化学療法学会西日本支部 活性化委員会特別賞 受賞講演<支部長賞臨床部門>

1. レムデシビルの活性代謝物GS-441524の母集団薬物動態解析と個別投与設計の検討

西川(助石)有沙美¹、糸原 光太郎¹、片田 佳希¹、伊藤 功朗²

¹京都大学医学部附属病院薬剤部

²京都大学医学部附属病院呼吸器内科

【目的】レムデシビルはCOVID-19の治療薬として本邦において2020年5月に特例承認された。全世界においても使用経験が乏しいため、体内動態の個体間変動を考慮した投与量設計については添付文書等で規定されていない。添付文書では、推定糸球体濾過量(eGFR)30 mL/min/1.73 m²未満の重度の腎機能障害患者には「投与は推奨しない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。」と記載されているが、急性腎障害や末期腎不全の患者はCOVID-19重症化のリスクが高いことが報告されている。本研究では、レムデシビルの活性代謝物であるGS-441524の血中濃度を測定し、その母集団薬物動態(PPK)モデルを確立し、体内動態の個体間変動を考慮した投与量設計を検討した。

【方法】2020年12月から2021年5月に当院に入院してレムデシビルが投与された37名の患者、レムデシビル投与期間の血中濃度(190点)を対象とした。液体クロマト

グラフィー・タンデム質量分析法を用いたGS-441524の測定法を確立し、血中濃度測定を行った。肝機能、腎機能をはじめとした血液検査結果や体外循環装置の有無について電子カルテより後方視的に収集し、非線形混合効果モデルプログラム(NONMEM)を用いて母集団薬物動態解析を行った。研究は、学の倫理委員会の承認を得て、患者もしくは代諾者の同意を得て実施した。

【結果】対象患者の年齢とeGFRの中央値(範囲)はそれぞれ72歳(45-97歳)、74.7 mL/min(16.4-147.7 mL/min)であった。定常状態に到達後の投与4日目以降のトラフにおいてもGS-441524の血清中濃度は中央値(範囲)116.6 ng/mL(34.6-366.4 ng/mL)、変動係数0.47と個体内・個体間でばらつきが認められ、eGFR 60 mL/min未満の患者では、eGFR 60 mL/min以上の患者に比べてGS-441524の血清中濃度が有意に高かった。一方、体外式膜型人工肺(ECMO)の有無はGS-441524の血清中濃度に影響を与えなかった。また、PPK解析の結果、GS-441524の血清中濃度は1-コンパートメントモデルで近似し、そのクリアランスにeGFRが正の変動因子として、分布容積に年齢が負の変動因子として抽出された。さらに、最終PPKモデルに基づくシミュレーションをもとに、eGFR 30 mL/min未満の患者にはレムデシビルを減量して投与することで、GS-441524のトラフ濃度を腎機能正常患者と同程度にコントロールすることができた。

【考察】腎機能障害患者を含むPPK解析の結果、レムデシビルの活性代謝物GS-441524の体内動態変動因子として、eGFRと年齢を含むPPKモデルを確立した。また、ECMOの有無はその体内動態に影響しないことを示した。添付文書では重度腎機能障害患者に対するレムデシビルの投与は推奨されていないものの、レムデシビルが必要とされる場合には、本研究で確立したPPKモデルに基づく投与量設計により、重度腎機能障害患者においても、より安全に投与できる可能性が示唆された。

2. 医薬品副作用報告データベース(JADER)を用いたダプトマイシンとスタチン併用による筋毒性の評価

山田 智之^{1,2}、三星 知³、鈴木 薫¹、小川 拓²、中野 隆史⁴、浮村 聡²、内山 和久¹

¹大阪医科薬科大学病院薬剤部

²大阪医科薬科大学病院医療総合管理部・感染対策室

³下越病院薬剤課

⁴大阪医科薬科大学微生物学教室

【背景】ダプトマイシン(DAP)はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌による菌血症や感染性心内膜炎の第一選択薬として幅広く用いられているが、副作用として横紋筋融解症などの筋毒性が問題となる。またDAPと高脂血症治療薬であるスタチンとの併用がそのリスクを増加させることが懸念されるが、報告によって結果が異なり未だ議論を残し

ている。研究では DAP とスタチンの併用が筋毒性のリスクを高めるかどうかを、医薬品副作用報告データベース (JADER) を用いて評価した。

【方法】調査期間は 2004 年 4 月～2020 年 7 月とし、筋毒性の定義を横紋筋融解症、ミオパチー、クレアチニンキナーゼ (CPK) 上昇がある症例とした。DAP 使用者および DAP 非使用者での reporting odds ratio (ROR) を算出し、バンコマイシン (VCM) 使用者を対照として、DAP 販売前 (2004 年 4 月～2011 年 7 月)、DAP 販売後 (2011 年 8 月～2020 年 7 月) に分けて ROR を算出した。また DAP 使用者を対象に説明変数をスタチン併用、DAP 高用量投与 (>6 mg/kg/day)、慢性腎臓病、肥満 (body mass index ≥ 25 kg/m²)、目的変数を筋毒性として多変量ロジスティック解析によりリスク因子を推定した。

【結果】DAP 使用者はスタチンの有無に関わらず筋毒性のシグナルが検出され (スタチン有り: ROR, 6.82; 95% 信頼区間 (CI), 4.56-10.22; スタチン無し: ROR, 6.53; 95% CI, 2.93-14.56)、スタチンの有無で比較するとスタチン有りではシグナルを検出した (ROR, 3.44; 95% CI, 1.40-8.41)。一方、VCM は期間およびスタチン併用の有無に関らずシグナルは検出されなかった。多変量ロジスティック解析ではスタチン併用 (OR, 3.57; 95% CI, 1.58-8.09) および肥満 (OR, 3.00; 95% CI, 1.13-7.96) が有意であった。

【結語】研究より DAP とスタチンの併用は筋毒性のリスクを上昇させることが示唆され、スタチン併用患者においては CPK や筋毒性の症状をより注意深くモニターする必要があると考えられた。

第 16 回日本化学療法学会西日本支部 支部長賞・支部奨励賞/

第 13 回日本化学療法学会西日本支部 活性化委員会特別賞 受賞講演<活性化委員会特別賞>

地域における AZM 耐性淋菌の遺伝子変異パターン～兵庫県の例から～

三浦 真希子

神戸常磐大学保健科学部医療検査学科

【目的】アジスロマイシン (AZM) は、性感染症の治療に繁用される薬剤である。近年は、AZM への感受性が低下しているとの報告があることから、淋菌感染症の治療としては推奨されていないが、他薬剤へのアレルギーがある場合には使用を考慮される。今回、兵庫県下で分離された淋菌の薬剤感受性試験と、AZM 耐性化に関与する遺伝子変異の検出を行い、遺伝子型別及び、系統解析を実施したので報告する。

【対象と方法】兵庫県下で 2015 年から 2019 年にかけて分離された淋菌 765 株について、E-test を用いた薬剤感受性試験を行った。AZM 耐性株 (MIC > 1 μ g/mL) と、MIC 値の分布により抽出した感性株 80 株を対象とし、23S

rRNA ドメイン V の 4 つの allele、薬剤排出ポンプの抑制遺伝子である *mtrR* の遺伝子変異を PCR 及びシーケンズ解析を用いて調査した。遺伝子型別として、multi-antigen sequence typing for *Neisseria gonorrhoeae* (NG-MAST) を実施してシーケンスタイピング (ST) を決定した。また、系統解析のため、コアゲノム SNPs に基づいた系統樹を作成した。

【結果・考察】2015 年から 2019 年の間に、AZM 耐性株は徐々に増加し、全体で 1.7% (13/765) であった。23S rRNA における C2611T の遺伝子変異は、AZM 耐性株 (13/13; 100%) において、感性株 (1/80; 1.3%) と比較して有意に多く認められた ($p < 0.001$)。また、*mtrR* 翻訳領域の A39T/R44H のアミノ酸変異は AZM 耐性株 (5/13; 38.5%) において、感性株 (7/80; 8.8%) と比較して有意に多く認められた ($p = 0.003$)。NG-MAST 解析では、AZM 耐性株において ST4207 及び ST6762 が多く検出され、さらにこれらの ST をもつ株は、MIC 6-24 μ g/mL と高い MIC 値を示した。系統解析では、ST4207 の株は AZM への感受性の有無に関わらず同じクレードに属することがわかった。一方、ST6762 については AZM 感性株と耐性株の 2 つのクレードに分類された。いずれも、過去に多剤耐性淋菌において世界的に報告されている ST1407 とは異なるクレードに属していた。

【結論】本研究から、兵庫県下における AZM 耐性淋菌は、2015 年から 2019 年の間で徐々に増加したことがわかった。また、NG-MAST ST4207 及び ST6762 は、AZM 耐性株で高頻度に検出され、それぞれの ST をもつ株は互いに近い系統に属することがわかった。これらの ST を持つ株の出現、拡散について今後も調査を継続する必要性が示唆された。

第 400 回 ICD 講習会

1. AST における臨床検査技師の任務
舟橋 恵二

安城更生病院臨床検査室

国策である薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance: AMR) 対策アクションプランの目標は、今やわが国の感染コントロールのためのベンチマークとなりました。多くの病院ではそれらを達成するために医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師など多職種が各々連携を保ちながら精力的に活動しています。抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team: AST) は感染対策チーム (Infection Control Team: ICT) と共に、よりよい感染症診療のための重要なチームであることは言うまでもありません。

AST における微生物検査担当の臨床検査技師 (微生物検査技師) の基本的任務は、病院や施設の規模に関わらず実行されなければなりません。それは最適な検査の実施、アラートの発出、データ管理の 3 つです。最適な検査は診

断支援 (Diagnostic Stewardship : DS) に集約されます。DS は検査全行程を最適化し、存在するリソースを最大限利用することに大きく寄与します。アラート事例 (特に薬剤耐性) は微生物検査技師が第一発見者となります。チームメンバーと情報を共有し、最短ルートで関係各所 (各人) に伝達されなければなりません。そのためには広く認知されたフローチャートなどを作成しておく必要があります。データの集計と分析は、AST 活動に欠かせない微生物検査技師のアクティビティです。見易くて実用性の高いアンチバイオグラムの作成には、集計条件の設定、菌種や抗菌薬の選択、レイアウトについて熟考するとともに、多くの他を知り学ぶ必要もあります。以上、AST における微生物検査技師の3つの基本的任務を解説させていただきました。

発表当日には、これらを担う人材育成についても検討できればと考えています。

2. 中小病院における AST 活動報告～男山病院の場合～

長谷 潤子

男山病院

当院は、京都府南部の八幡市に位置する 199 床の一般病院である。2009 年に関西医科大学より八幡市に隣接する大阪府枚方市に拠点を置く美杉会が継承した。その後、病床数の変更や病院の建替えなどを行い現在に至る。継承当初より感染防止対策加算 2 を取得、専従の ICN が赴任されたタイミングで 2013 年 4 月に感染防止対策加算 1 を取得している。2015 年 4 月に厚生労働省より「薬剤耐性菌対策に関する提言」が発表されたことを受け、同年 7 月より抗菌薬適正使用支援チーム、AST の活動を開始した。

ICT メンバーに各病棟担当薬剤師を加え、週 1 回 AST カンファレンスを実施している。電子カルテの環境がない状態での患者情報収集は困難であったが、病棟薬剤師をメンバーにすることで詳しい情報をいち早く収集できていた。電子カルテ導入後もこの形をとっている。AST 支援症例は届出抗菌薬使用例、血培陽性例、透析患者の抗菌薬使用例としている。

AST 活動において細菌検査結果が重要な役割を示すが、細菌検査室を持たない当院では検査会社との綿密な打ち合わせにより一般細菌鏡検検査や培養同定、薬剤感受性試験について工夫をしたので非常に有用である。

そして、2018 年 4 月から現在まで外来内服抗菌薬の使用量推移と処方内容の調査、2018 年 10 月から 2020 年 3 月まで手術時使用抗菌薬の調査を実施した。手術時使用抗菌薬については手術時のクリティカルパスの見直しなど提案し改善につながったため現在は実施していない。

中小規模の病院であるため各部署が人員不足気味の中、様々な年代の様々な経験を持った医師の抗菌薬処方について支援することはなかなか難しいことではあるが、同時に

この規模の病院ならではの自由さやフットワークの軽さを活かして今後さらに AST 活動を充実していこうと考える。このように行ってきた活動を紹介させていただきたい。

3. 小中規模病院でも実施できる抗菌薬適正使用チーム活動のポイント～医師の立場から～

澤井 豊光

長崎みなとメディカルセンター呼吸器内科

平成 28 年の薬剤耐性 (AMR) アクションプランにおいて抗菌薬適正使用支援 (AS) の重要性が指摘された後、平成 29 年には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が作成され抗菌薬適正使用支援チーム (AST) の活動が広がっていった。その後、平成 30 年の診療報酬改定にて抗菌薬適正使用支援加算が新設され、令和 4 年の診療報酬改定では感染対策向上加算 1 の施設要件に組み込まれる形となったが、AMR 対策の柱として依然重要な位置を占めている。AST は、薬剤耐性菌の発生、蔓延を防止するため抗菌薬の適正使用を支援する実働部隊であり、感染症に精通した医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師などの多職種で構成されている。当院での AST は ICT メンバーの一部で構成され、医師 1 名 (Infection Control Doctor)、看護師 1 名 (感染症看護専門看護師)、薬剤師 2 名 (感染制御専門薬剤師、感染制御認定薬剤師)、臨床検査技師 1 名の計 5 名で活動している。小中規模病院ではマンパワーに限りがあり、AST 専従者は ICT 専従者を兼務していることが多く、また、専従でないメンバーも多くは AST と ICT を兼務せざるを得ない状況にある。ICD に関しては、感染症科として独立している施設は少なく、多くはそれぞれの専門の診療業務を行いながら AST と ICT を兼務しており、加えてこのコロナ禍において COVID-19 の診療や院内感染対策に追われているのが実情である。このような状況下での AST 活動において最も重要なことは、AST メンバー同士が日々連携し、業務を可能な限り効率化していくことが必須の課題である。本講演では当院での AST 活動の取り組みを報告するが、会場の皆様の医療機関において少しでも参考になれば幸いである。

日本感染症学会男女共同参画推進委員会企画：これで安心！医師キャリア形成サポートいろいろな診療科での取り組み方

1. 『ライフのためのワーク』人生をより楽しむためのマインドシフト

薬師寺 忠幸^{1,2,3}

¹ウエルネストクリニック

²株式会社 Medtech JP

³女医コン

医療を行なっている人間が幸せでなければ、日々病院を訪れる患者を長期にわたって幸せにすることは困難である。

特に地方医療は医療者の献身的な努力により支えられており、病院間の移動だけでもかなりの負担だと聞いている。

医療の専門職は伝統的に一度そのキャリアを開始すると終生積み上げることが多いが、世間は今や副業解禁の時代である。一つの仕事にこだわらず院外での活動にもチャレンジすることで、人生の幅が広がり、多角的な視野を身につけ、それが自身のライフの充実～患者ケアの向上につながると考えられる。

仕事と人生の関係についてはどうだろうか？ワークのためのライフなのかライフのためのワークなのか、一度振り返って考えてみていただきたい。医師15年目で常勤医師を辞めた後、複数箇所の非常勤勤務、2社の経営、父親、昨年からはクリニック院長という、自分が今できる役割をいづれも楽しんで行う自験例を提示し、医療に携わる皆様の参考になれば幸いと考える。

2. 日本皮膚科学会におけるキャリア支援 東 裕子

鹿児島大学院医歯学総合研究科皮膚科学

日本皮膚科学会は、女性会員の増加に伴い、2009年に「皮膚科の女性医師を考える会」を発足させ勤務医の就労継続支援と皮膚科の将来を担う人材の育成に取り組んできました。2014年から名称を「キャリア支援委員会」と変更し、男女を問わず、1) 皮膚科学における指導的役割を担う人材の育成、2) 皮膚科勤務医の就労の継続および再開の支援、3) 皮膚科医の使命感と公共心の涵養、を目標に活動を行っています。メンターとメンティーの相談会は、メンター（先輩医師）がメンティー（若手医師）の悩みや相談に応じ、メンティーの成長を支援する制度です。全国4つある支部総会で定期開催しています。皮膚科医としての知識や技能の向上のこと、専門医取得・大学院・留学などの進路のこと、職場の人間関係、育児や配偶者の転勤など、仕事に影響を与えるプライベートな悩みなどのいろいろな相談に、先輩医師がこたえてくれます。メンターが、直属の上司ではないので悩みを打ち明けやすく、参加することで職場以外のところに友人やメンターを持つことができ、ネットワークが広がり仕事への意欲も高まります。皮膚科専門医取得後の医師を対象としたClinical Dermatology Leadership Seminarは年に1回開催しています。このセミナーは、皮膚科の指導医やリーダーとなる次世代の人材育成のために企画されました。リーダーに必要なマネジメントスキル、コミュニケーションスキル、テクニカルスキルの向上を目標に2日間の日程でレクチャーの聴講やグループワークを行っています。キャリア支援委員会の活動内容を具体的に紹介します。

新薬シンポジウム

1. COVID-19 診療におけるモルヌピラビルの位置付け

高園 貴弘^{1,2}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野

²長崎大学病院呼吸器内科

ラゲプリオ（モルヌピラビル）は核酸アナログ製剤であり、ウイルスRNAに取り込まれ、ウイルスゲノムのエラー頻度を増幅することで、ウイルス増殖阻害効果を発揮する。コロナウイルス、インフルエンザを含むRNAウイルスに対しても有効である広域スペクトラムの抗ウイルス剤として開発され、SARS-CoV-2に対しても、ウイルス増殖阻害効果を示した。ハイリスク軽症COVID-19患者における第II/III相試験（MOVe-OUT）において、発症5日以内の内服で、プラセボ群と比較して重症化/死亡の相対リスクにおいて30%減少が認められ、2021年12月24日にわが国でも特例承認された。米国CDCでは直接の比較はないものの、ニルマトレビル/リトナビルの臨床試験での有効性（相対リスク85%減少）と比べ低いことから、非入院成人COVID-19患者における推奨度は低い。しかしながら、わが国では、薬剤相互作用の少なさ、腎機能による調整が不要であるなど種々の背景から、2022年8月現在、最も多く処方されている抗ウイルス薬となっている。ワクチン接種普及、オミクロン株流行以降、COVID-19の重症化リスクは減少しており治験実施時期とは大きく状況は変化してきた。また、中和抗体製剤の多くがオミクロン株以降では薬効が低下している中、モルヌピラビルを始めとした抗ウイルス薬は活性を維持しており、モルヌピラビルはオミクロン以降のRCTにおいても、コントロール群と比較して有意に早期のウイルスクリアランス効果を示している。さらに米国のデータベース研究では、ニルマトレビル/リトナビルとモルヌピラビルによる治療後のリバウンド（症状再燃、入院等）は治療終了後7、30日後において有意差はなかったとの報告もある（medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.06.21.22276724>）。本シンポジウムでは、実臨床データを含めた最新エビデンスも紹介しつつ、COVID-19診療におけるモルヌピラビルの位置付けについて考えたい。

2. 新型コロナウイルス感染症に対する薬物治療 と今後の展望

館田 一博

東邦大学微生物・感染症学講座感染病態・治療学分野感染制御学分野

SARS-CoV-2感染に起因する疾患である新型コロナウイルス感染症は、2020年3月11日にWHOにより世界的なパンデミックと宣言された。世界的に流行の波を繰り返し、現在もなおパンデミック以前の社会的情勢は取り戻せてい

ない。しかしながら流行当初から新型コロナウイルス感染症マネジメントは飛躍的に前進を遂げている。2020年以降は新型コロナウイルス感染症に対するワクチンおよび中和抗体薬の登場により予防、治療いずれの側面からも複数の選択肢が検討可能となり、それまでの中心であった重症患者の治療に加え感染予防および重症化予防戦略がとられるようになった。一方で、SARS-CoV-2の懸念される変異株が繰り返し登場することを理由の筆頭に、新型コロナウイルス感染症の安全かつ有効な治療薬に対する重大なアンメットメディカルニーズが依然として存在している。

それらのアンメットメディカルニーズに対応する選択肢の一つとして、2021年末以降は本邦においても経口抗ウイルス薬が使用可能となった。現在本邦で使用可能な経口抗ウイルス薬はその作用機序等の特性からオミクロン株を含む変異株へも感受性を維持しており、さらには外来での処方容易であることなどから治療有効性だけでなく医療資源の逼迫を防ぐなどの社会的なベネフィットも期待できる。承認根拠となった臨床試験が海外でのワクチン未接種者を対象としていたため、日本人に対する安全性や有効性の検討が望まれてきたが、本邦での使用経験も蓄積され始めてきた。新型コロナウイルス感染症マネジメントの新たなフェーズを迎えるにあたって、治療薬の現状を改めて見直す必要があると考えられる。

本講演では上述の通りの状況を踏まえ、種々の新型コロナウイルス感染症治療薬についてそのエビデンスや活用方法を振り返るとともに、どのような患者に対して積極的に治療介入すべきかなど、今後の展望について総合的に概観する。

モーニングセミナー

1. 腔内細菌叢に関する最近の話題

山岸 由佳

高知大学医学部臨床感染症学講座

腔内細菌叢は *Lactobacillus* 属のデーデルライン桿菌などの乳酸菌群を中心に形成され、グリコーゲンを分解して乳酸を産生することで腔内の pH を低く (pH3.5-4.5) 保っている。また、腔上皮細胞への生着維持によりほかの細菌の接着を抑制することや、バクテリオシンを介した病原性細菌の増殖抑制などにより、生殖機能や健康維持に重要な防御機能を果たしている。女性のライフスタイルによって細菌叢は大きく変化する。生殖期年齢を中心にみられるのが細菌性陰症 (以下、BV) で重要な疾患の一つである。BV で最も重要な細菌は *Gardnerella vaginalis* といわれる。また女性は妊娠や出産といったライフイベントがあるが、感染症やさまざまな基礎疾患などが早産や不妊・不育の原因になることが知られている。そのうち BV と早産の関連性の報告は多く、BV のコントロールが重要であることがわかってきた。妊婦の腔炎の状況を調べると BV 未症群では

Lactobacillus 属が優勢だが、BV 発症群では特に *G. vaginalis* や *Atopobium* 属が増加することが明らかとなり、腔内細菌叢と早産の関連が注目されている。自験例では、不妊症、不育症では、*Lactobacillus* 属優勢の菌叢と、非優勢の菌叢に分けられ、多様性が異なっていることが判明した。慢性子宮内膜炎の不妊症への影響も重要であり子宮内細菌叢の網羅的な解析が試みられ、関連するさまざまな菌種が検出されることが報告されている。本講演では腔内細菌叢に関する最近の話題を述べる。

2. 知っておきたいバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)

宮崎 博章

小倉記念病院感染管理部

本邦でのバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の報告はまれである。しかし、当院は2007年に初めてバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の検出以来、2022年9月まで第3波の真ただ中にある。まず第1波は2007年から2016年まで、vanB *E. faecium* ST78、次に第2波は2020年から vanA *E. faecium* ST1421、現在の第3波は2022年から vanB *E. faecium* ST17 によって構成されている。遺伝子解析により、いずれの流行も1つのクローンから波及していると考えている。現在、当院では2つの大きな問題が存在している。初めに、第1波の vanB *E. faecium* ST78 と第2波の vanA *E. faecium* ST1421 は薬剤感受性試験で、バンコマイシンに対する MIC が 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えない株が存在しており、いわゆる「ステルス型」を呈している。現在の感染症法では、「ステルス型」の VRE は報告されていない可能性がある。次に、VRE が一旦消化管に定着すると陰性化に1年以上かかる症例もあるが、本邦での陰性化判定の明確な指針や基準がなく、現状では VRE の報告が実態を反映せず、また拡散を防止できていない可能性がある。今回、当院のデータの解析から、VRE の基礎、スクリーニング、感染対策を踏まえて問題点を解説する。

3. 患者さんのための抗菌薬適正使用と AMR 対策を考える～気道感染症を中心に～

渡辺 彰^{1,2}

¹東北文化学園大学医療福祉学部抗感染症薬開発研究部門

²宮城県結核予防会

2016年に「AMR対策アクションプラン2016-2020」が発表されたが、骨子は抗菌薬の使用削減である。その結果はどうであろうか？2013年に比した2020年の使用量は全抗菌薬で30%減(目標33%減)、経口セファロsporin系薬が43%減(同50%)、経口フルオロキノロン系薬41%減(同50%)、経口マクロライド系薬39%減(同50%)、静注抗菌薬1%減(同20%)である。静注抗菌薬を除けば大幅な使用削減が実現している。一方で、目標のAMRは殆んど減っていない。JANISの報告ではアクションプ

ランが始まった2016年と2020年の耐性率が、ペニシリン非感受性肺炎球菌で36.4%→33.3%（髄液検体）と2.1%→3.5%（髄液以外）、フルオロキノロン耐性大腸菌が39.3%→41.5%、MRSAが47.7%→47.5%と殆ど変わっていない。小児抗菌薬適正使用支援加算（ASP加算）の導入で全抗菌薬の使用量は19%減少したが、医療費は4%増加したという報告もあり、単なる使用量削減だけではAMR対策は困難と考える。また、厚生労働省の「抗微生物薬適正使用の手引き」では抗菌薬を使用する場合、ペニシリン系薬がもっぱら推奨されるなど偏った抗菌薬使用も懸念される場所である。

抗菌薬の投与適応をもう一度見極め、使うべき時は最適の抗菌薬をしっかりと使うことが「患者さんのための抗菌薬適正使用」であり、使うべきでない対象をしっかりと鑑別することが使用量の削減とAMR対策に資することになる。

講演では、演者の専門の呼吸器感染症の中で抗菌薬使用の是非が最も議論されている気道感染症を取り上げる。「かぜ」を訴えて受診する症例にも少なからず細菌感染症例が含まれること、抗菌薬投与の是非を鑑別する6項目（日本呼吸器学会「成人気道感染症診療の基本的考え方」）を多く満たす例では、抗菌薬投与例が非投与例より臨床症状の改善が有意に優れること、などを織り交ぜながら「抗菌薬の適正使用」について考えたい。

4. 手指衛生教育の効果を客観的に評価する方法の検討～マンネリ教育から脱出 AIによる解析ツールで手指衛生テクニックを数値化～

岡田 恵代

大阪公立大学医学部附属病院感染制御部

【目的】当院は、毎年手指衛生向上を目指し全職種を対象とした教育を行っている。これまで、受講者が楽しんで参加できるように病院オリジナルのクイズ動画やスゴロクなど新たな教育ツールを取り入れてきた。今回は、手指衛生テクニックを客観的に評価できるAIによる解析ツールを用いて手指衛生教育の効果を評価したので報告する。

【方法】期間：2021年9月～12月。対象：当院で従事する全職員。方法：手指衛生に関する研修動画視聴前後で、AIによる解析ツールを用いて手指消毒・手洗いのテクニックを部位別に点数化し平均値について比較検討する。

【結果】参加者は1432名（医師258名、看護師729名、ナースエイド62名、コメディカル140名、事務職員243名）、研修前後の平均点（全職種）は手指消毒82.9点→86.4点（ $P<0.05$ ）、手洗い87.8点→88.3点であった。職種別では、看護師の手指消毒84.6→86.8、医師の手指消毒79.1→86.8・手洗い81.9→87.2、事務職員の手指消毒82.6→86.6・手洗い85.6→81.9で有意差（ $P<0.05$ ）を認めた。

【結論】研修前後で手指消毒・手洗いともに点数が上昇していることからテクニックが向上し研修は有効であったと考える。特に手指消毒のテクニック向上に有効であった

が、一方で手洗いは点数が減少した職種もあった。蛍光塗料の塗り方によって評価に差が出る可能性があり、今後の課題と考える。

スイーツセミナー

1. 急性中耳炎の難治化と診療ガイドライン up-to-date

保富 宗城

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

急性中耳炎は幼小児期における代表的な感染症である。上気道ウイルス感染を起点に、鼻咽腔に保菌される肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスが経耳管的に中耳腔に感染し発症する。耳鼻咽喉科頭頸部外科では、2006年に小児急性中耳炎診療ガイドラインを作成するとともに、重症度に合わせた抗菌薬治療を推奨してきた。その骨子としては、一次治療としては、(1)軽症例に対しては抗菌薬の使用をひかえること、(2)中等症～重症例に対してはアモキシシリンを第一選択とした抗菌薬治療が推奨されている。これまでのガイドラインあるいは薬剤耐性アクションプランに基づく抗菌薬適正使用の推奨から、急性中耳炎に対する抗菌薬の適正使用化は大きく進歩してきたと考える。

一方、従来までのアモキシシリンを第一選択とした抗菌薬治療にもかかわらず、急性中耳炎が十分に改善しない症例も存在する。これら難治例の要因としては、宿主要因として好発年齢である乳幼児期の宿主免疫応答の未成熟が大きく関与する。細菌側要因としては、原因菌であるインフルエンザ菌等によるバイオフィルムの形成が関与すると考えられている。

近年、アモキシシリンへの曝露がインフルエンザ菌のバイオフィルム形成を増強する可能性が示されている。小児急性中耳炎に対する抗菌薬の適正使用においては、アモキシシリンによる十分な治療とともに、第二選択薬をどのように選択するかが重要となる。

本セミナーでは、インフルエンザ菌のバイオフィルム形成による急性中耳炎の難治化機序の基礎的エビデンスとともに、急性中耳炎診療ガイドラインにおける抗菌薬適正使用について解説する。

2. 高齢者/基礎疾患を有する患者の呼吸器感染症治療（NQ剤使用の勘所）

山本 和子

琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座

肺炎は我が国の死因第5位であるが、老衰の終末期肺炎も含めると、死因第3位と考えられている。感染症のハイリスク者である高齢者や基礎疾患を有する患者が増加していることが肺炎による死亡率を増加させ、これらの原因菌

として口腔内常在菌や嫌気性菌の割合が増加していることも現代の肺炎の特徴である。キノロン系薬は、グラム陽性菌からグラム陰性菌、非定型病原菌、結核菌など広い抗菌スペクトルを有し、様々な領域の感染症に対して汎用されている。呼吸器感染症において最も重要な原因菌である肺炎球菌は β -ラクタム系やマクロライドには既に耐性化が進行していたが、近年キノロン系であるレボフロキサシンに対する中等度耐性菌の割合が増加しており将来耐性化が進行する可能性が高い。我々が報告してきたように、キノロン系薬に対する薬剤耐性菌の出現を抑制するには、感染病巣の組織内濃度を確保することと、キノロン標的酵素(DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV)に対する阻害活性のバランスが重要である。このような背景を踏まえて、グラム陽性菌および嫌気性菌への抗菌力を重点的に強化し、同時に呼吸器への移行性を高め、2つのキノロン標的酵素を同程度抑制する新しいキノロン系抗菌薬であるラスクフロキサシンが国内で開発された。セミナーでは、高齢者や基礎疾患を有する患者の市中肺炎・気管支炎に対する治療におけるキノロン系抗菌薬の位置付けとラスクフロキサシンの効果的な使用について、薬剤耐性(AMR)対策アクションプランに準じた適正使用を心掛けながらお話ししたい。

3. Plan B の外来抗菌薬選択

中浜 力

中浜医院

外来診療で最も遭遇する感染症は急性気道感染や耳鼻科感染、尿路感染、皮膚感染などであるが、個々の症例で第1選択薬の治療効果が得られない場合がある。そのような時には第1選択薬に対する薬剤耐性を想定して第2選択薬を考慮する必要があり、すなわち「Plan B」の抗菌薬選択である。

現在の外来感染症で問題となっている薬剤耐性菌には、溶連菌、肺炎球菌、マイコプラズマ、MRSA、BLNAR、ESBLなどがあげられる。例えば溶連菌ではマクロライド薬やキノロン薬には感受性に低下傾向が認められ、またペニシリン薬で除菌不十分となる機序には菌体の細胞内侵入や β -ラクタマーゼ産生菌による間接的病原性、バイオフィーム形成などがある。

肺炎球菌ではPRSP以外にも、第1世代セフェム薬に対する感受性が低下しており、またマイコプラズマではマクロライド薬耐性はよく知られている。MRSAは皮膚膿瘍でも起炎頻度が高く、小児科領域で特に問題となっている。また外来尿路感染ではESBLの分離頻度が20%を超えており、的確な抗菌薬選択が求められる。

気道感染症については、「抗微生物薬適正使用の手引き」では第2選択薬には触れていないが、感染症学会の「気道感染症の抗菌薬適正使用に関する提言」では第2選択薬を提示している。例えば成人咽頭・扁桃炎・急性鼻副鼻腔炎

では基本はAMPCであるが、それ以外にも第3世代セフェム薬やキノロン薬を推奨している。基礎疾患を有する急性気管支炎では第1選択にはキノロン薬を、第2選択には β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリンや第3世代セフェム薬、マクロライド薬をあげている。外来感染症ではともすれば画一的な抗菌薬選択になりがちであるが、治療抵抗例に際しては論理的な対応が必要であり、引いては患者体内の耐性菌抑制にもつながると考える。

本講演では演者のプライマリケア医としての経験も含めてPlan Bの抗菌薬選択例や、抗菌薬の多様性すなわちAntibiotic Heterogeneityの重要性についても述べる予定である。

スポンサー シンポジウム 1

1. 腹腔内感染症

北川 浩樹

広島大学病院感染症科

Tazobactam/Ceftolozane (TAZ/CTLZ)は、多剤耐性緑膿菌、ESBL産生菌に対する活性を有す抗菌薬である。CTLZは、緑膿菌のAmpC型 β -ラクタマーゼに対する安定性に加えて、OprD欠損やMexAB-OprMなどの多剤排出ポンプの過剰に対しても抵抗性が高い特徴がある。さらに、TAZの配合によりESBLに対する安定性が高められている。近年、薬剤感受性検査用パネルが市販され、微生物検査室で薬剤感受性が可能となった。複雑性腹腔内感染症における海外第III相非劣性試験では、TAZ/CTLZ+metronidazole (MNZ)のMEPMに対して非劣性が示されている。米国Surgical Infection Society腹腔内感染症ガイドラインでは、ESBL産生腸内細菌目細菌や多剤耐性緑膿菌による感染が強く疑われるもしくは診断がついている症例で、他の薬剤が適さない場合の初期治療としてTAZ/CTLZ+MNZの使用を提唱している。また、World Society of Emergency Surgeryの腹腔内感染症ガイドラインでは、医療関連感染におけるcarbapenem-sparing regimenとして、またメトロ β -ラクタマーゼ非産生多剤耐性緑膿菌感染による感染が疑われるもしくは診断がついている症例の初期治療としてTAZ/CTLZ+MNZが提唱されている。さらに、当科で行った下部消化管手術におけるTAZ/CTLZの腹腔内組織濃度測定によるPK/PD解析では、腹水および腹腔内組織への移行は良好であることが確認された。

本講演では、腹腔内感染症における本剤の位置づけについて考察したい。

2. 尿路性器感染症

和田 耕一郎

島根大学医学部泌尿器科学講座

感染症分離菌の薬剤耐性(AMR)が世界的に進行しており、本邦における尿路性器感染症も例外ではない。単純性尿路感染症、複雑性尿路感染症のいずれにおいてもフル

オロキノロン系抗菌薬に耐性を示すグラム陰性桿菌や、基質特異性拡張型 β ラクターマーゼ (ESBL) を産生する菌株が増加傾向にある。特に複雑性尿路感染症においては、重症化して尿性敗血症 (ウロセプシス) に移行して治療に難渋する症例も少なくない。尿路の基礎疾患に対する原因療法や尿路留置カテーテルの適正使用のほか、限られた抗菌薬をいかに適正かつ効果的に投与するかが重要である。また、抗菌薬の不適正な使用によって AMR の進行を助長することのないよう、注意が必要である。そのような状況下で、2019 年にタゾバクタム/セフトロザン (商品名: ザバクサ) の販売が開始となり、2022 年より安定供給が可能となった。同薬はセフェム系注射薬としては 24 年ぶりに新規に承認されたセフェム系薬と β ラクターマーゼ阻害剤の合剤であり、グラム陰性桿菌に対する良好な感受性によって、カルバペネム系抗菌薬の温存に寄与するものと期待されている。国内外の第 3 相臨床試験においては、良好な細菌学的効果と臨床効果を示し、レボフロキサシン 750 mg の注射薬に対する非劣性も明らかとなっている。欧米や本邦のガイドラインにおいても、重症の単純性腎盂腎炎、複雑性尿路感染症、ウロセプシスにおいて推奨されており、気腫性腎盂腎炎や閉塞性腎盂腎炎、カテーテル関連尿路感染症 (CAUTI) などの多彩かつ重篤な複雑性尿路感染症に対して有効であることが期待される。講演では、耐性菌の動向、ザバクサの基礎的データと治験結果を概説し、実際に行っている尿路感染症におけるザバクサの具体的な使用法を紹介する。また、同薬の位置づけと進行した AMR への対策について考察する。

3. 肺炎・敗血症

山田 康一

大阪公立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

院内肺炎は緑膿菌をはじめとする耐性グラム陰性菌が原因菌となり、治療に難渋することも多い。院内肺炎を発症することで入院期間の延長・医療費の増加・死亡率の増加につながっていく。敗血症も一般的に予後不良の病態であり、迅速な経験的治療が必須である。これらの疾患に対する治療薬に新たな選択肢が加わったことは大変喜ばしいことである。

タゾバクタム/セフトロザン (TAZ/CTLZ) は 2019 年 12 月に肺炎・敗血症の適応を取得した。その根拠となったのが人工呼吸器を装着している院内肺炎患者 726 例を対象に TAZ/CTLZ 群と MEPM 群を 1:1 で割りつけた無作為化比較試験 (RCT) である (Lancet Infect Dis 2019;19:1299-1311)。28 日後の死亡率 (TAZ/CTLZ: 24.0%, MEPM: 25.3%) ならびに投与終了後の 7-14 日目の臨床効果 (TAZ/CTLZ: 54.4%, MEPM: 53.3%) は両群間で差がなく、緑膿菌や腸内細菌目細菌などの菌種別の有効性にも差はみられなかった。敗血症の診断基準を満たすサブグループ解析でも有効性に差はみられなかった。

これらの結果からは TAZ/CTLZ が院内肺炎・敗血症に対しての有効性が期待されるが、実臨床で使用の上ではいくつかの問題点も存在する。院内肺炎に対して TAZ/CTLZ を初期治療として使用する場合は、グラム陽性菌のカバーをする目的で抗 MRSA 薬を併用する機会が増えることが懸念される。また、敗血症単独の RCT は現時点では存在しないため、有効性に関するエビデンスが不足していることが挙げられる。

本講演では TAZ/CTLZ の院内肺炎・敗血症における有効性についてのデータを紹介するとともに TAZ/CTLZ の位置づけを提示したい。

スポンサー シンポジウム 2

1. 薬剤耐性アスペルギルス の諸問題

田代 将人^{1,2}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野

²長崎大学病院感染制御教育センター

慢性肺アスペルギルス症は月単位の治療継続が必要なため、外来で経口投与可能な抗真菌薬が治療に用いられる。しかし抗アスペルギルス活性を持つポリエン系、アゾール系、およびキャンディン系の 3 系統の抗真菌薬の中でも、経口投与が可能な抗真菌薬はアゾール系に限られており、アゾール系に耐性を示す薬剤耐性アスペルギルスの増加は慢性肺アスペルギルス症の外来治療を困難にする危険性がある。

我々は主に慢性肺アスペルギルス症患者から収集した 196 株の *Aspergillus fumigatus* の臨床分離株を対象に薬剤感受性試験を実施した。その結果、ITCZ, PSCZ, および VRCZ に対する耐性率は、それぞれ 7.1%, 2.6%, および 4.1% であった。収集当時、PSCZ はまだ本邦で使用していなかったにも関わらず、耐性株が存在することが明らかとなった。これらの一連の研究結果より、日本においてもアゾール耐性の *A. fumigatus* が臨床現場において存在すること、その耐性機序はアゾール標的分子である CYP51 A の変異が原因であること、ITCZ 長期投与により CYP51 A (14 alpha-demethylase) の 54 番目のアミノ酸変異が誘導され、ITCZ および PSCZ 耐性株が産生されることが明らかとなった。

それだけでなく、ヨーロッパでは環境中から特異的な遺伝子変異を有する薬剤耐性アスペルギルスが発見され、それらは農薬として使用されているアゾール系抗真菌薬により環境中で出現したことが明らかとされた。我々は、この特異的な遺伝子変異を有する薬剤耐性アスペルギルスが一部の輸入農産物に付着して日本に流入している事実を発見した。これらの耐性株は野生株と遜色のない増殖能を有しており、すでに日本国内で潜在的に拡散している可能性がある。今後、臨床現場において多様な遺伝子変異を有する薬剤耐性アスペルギルスが増加する危険性が予測され、早

急な監視体制の構築と、拡散を防止する手段を検討する必要がある。

2. 慢性肺アスペルギルス症マネジメント現状と課題

高園 貴弘^{1,2}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

²長崎大学病院呼吸器内科

慢性肺アスペルギルス症 (CPA) の主な症状は慢性的な咳嗽、喀痰・血痰、体重減少であり、進行すると呼吸不全を呈するなど亜急性から慢性の経過で緩徐に進行していく予後不良な疾患である。原因となるアスペルギルス属は土壌や塵埃、植物に広く生息する糸状真菌であり、*Aspergillus fumigatus* が最も頻度が高く、次いで *A. niger*, *A. terreus*, *A. flavus*, *A. versicolor* などである。培養検査での検出感度が低く、また、菌種同定も一般の検査室では困難である現状にある。培養検査や病理学的検査による菌の同定が診断の Gold Standard ではあるものの、まずは、臨床症状や画像所見から疑うことが大切である。既存の嚢胞や術後遺残空洞内部の菌球、液体貯留、空洞壁肥厚や周囲の浸潤影、新規空洞性病変の出現が診断のポイントとなる。血清補助診断法としては、アスペルギルス (ガラクトマンナン) 抗原、あるいは β -D-グルカン検査は広く利用されているものの、CPA では感度・特異度ともに低い。なお、保険未収載であるが、抗アスペルギルス沈降抗体が比較的感度が高く診断に有用であるが、*non-fumigatus* での感度は不十分であり、新規の補助診断法の開発が望まれる。治療は長期間投与を要するため、経口薬があるアゾール系抗真菌薬が主体となるが、現時点で保険適応を有するのはイトラコナゾールとボリコナゾールである。しかしながら、アゾール耐性や副作用の問題で長期の継続が難しい症例が多いのが現状である。新規クラスを含めた抗真菌薬の開発、臨床応用が望まれる。本シンポジウムでは本症の診断や治療の現状や課題について概説する。

3. 医療環境におけるアスペルギルス症の対策

川村 英樹

鹿児島大学病院感染制御部

アスペルギルスは環境中室内外問わず広く存在する。アスペルギルス症の感染経路は胞子の吸入であり、防護環境維持のためには、標準予防策の遵守に加えて、湿式清掃や HEPA フィルターをつけた掃除機の使用、カーペットや布張り家具等を使用しないことによるダストコントロールを行うこと、花瓶・生花や鉢植え植物は持ち込まないなどの対策が挙げられる。

また、建築・改修工事は菌体胞子の増加をもたらすため、高リスク患者は工事区域を避けること、ICRA (infection control risk assessment) で工事内容・施行部署ごとにリスク評価を行い、リスクレベルに応じた環境封じ込めユ

ニット等を用いた環境対策の実施が望ましいとされる。

空調設備を介したアスペルギルスによる医療関連感染は、免疫不全者において重要である。発症リスクが高い因子として、持続する好中球減少状態、同種造血幹細胞移植後の好中球減少期・GVHD 期、急性白血病の好中球減少期、心臓・肺移植後の広域抗菌薬使用・透析・原疾患の再燃などを伴う場合、CD4 細胞数 $50/\mu\text{L}$ 以下の AIDS で好中球減少あるいはステロイド使用を伴う場合、慢性肉芽腫症などがあげられている。この中で、同種造血幹細胞移植後の急性期・GVHD 期患者では、密閉し十分な換気回数 (12 回/時間以上) がえられ、層流換気のある病室といった防護環境での管理が推奨されている。ICU 領域では COVID-19 関連肺アスペルギルス症 (CAPA) についても注目されているが、当院では COVID-19 の長期 ICU 管理となった患者における血清アスペルギルス抗原陽性例や同じく ICU 管理を要する SFTS 症例に合併した中枢神経系病変を伴う播種性アスペルギルス症なども経験した。医療環境においては宿主リスクと曝露リスクに応じたアスペルギルス症対策が求められる。

スポンサー シンポジウム 3

肺非結核性抗酸菌症の治療 UpToDate

高園 貴弘

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学/長崎大学病院呼吸器内科

肺非結核性抗酸菌症の罹患率は年々上昇傾向にあり、日常呼吸器内科診療において、もはや稀な感染症ではなくなった。早期にはほとんど症状を有さない症例もある一方で、線維空洞型の症例等では治療抵抗性を示し、咯血や呼吸不全を呈し、生命予後に影響を与える難治性の呼吸器感染症である。2020 年には ATS のガイドラインが 13 年ぶりに改訂され、治療法に関しても、間欠投与を含む病型毎の推奨事項など様々な点がアップデートされた。近年では *M. intracellulare* と *M. avium* の病原性の違いが明らかになってきた他、病型、排菌による推奨治療方法の違いも明記されるなど、NTM の治療は進歩しつつある。わが国においても、アジスロマイシン、アミカシン、クロファジミン (*M. abscessus* 症のみ) の保険承認が条件付きではあるものの、認められるなど、少しずつ海外の治療法に追いつきつつある。さらに、昨年からは、アミカシン (AMK) リポソーム吸入懸濁液 (ALIS) も既存治療抵抗性の症例に使用可能となり治療の選択肢がようやく増えてきた。

本講演では、肺非結核性抗酸菌症の最新治療に関するエビデンスを解説するとともに、後半では、当院および佐世保市総合医療センターでのアライケイス導入の流れや使用時の注意点等について、それぞれの施設の医師、薬剤師に解説いただく。

ランチョンセミナー 1

COVID-19 重症化リスク因子を有する患者へのアプローチ～ソトロビマブの対象患者とその使用意義を含めて～

三嶋 廣繁

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

COVID-19の流行から約2年が経過し、薬物治療に関する知見が集積されてきた。COVID-19に対する薬物治療は、抗ウイルス薬・抗体薬、免疫調整薬・免疫抑制薬、抗凝固薬、その他に大別されるが、指針では主に、抗ウイルス薬としてレムデシビル、モルヌピラビル等、中和抗体薬としてカシリピマブ/イムデビマブ、ソトロビマブ等、免疫調整薬・免疫抑制薬としてデキサメタゾン、バリシチニブ、トシリズマブについて記載している。薬効の異なる治療薬は併用されうる。COVID-19に関しては変異株の出現が臨床に与えるインパクトが大きい。オミクロン株については、ソトロビマブは *in vitro* 試験で中和活性が低下していると報告されているが、臨床成績の報告は乏しく評価が待たれる。また、SARS-CoV-2の既感染やワクチン接種等により自己の抗体を有すると考えられる患者では中和抗体薬の必要性、有効性が低くなる可能性があると考えられるが、ブレイクスルー感染者においても、中和抗体薬の使用により入院のリスクが低減されるとの報告もある。

ランチョンセミナー 2

急性咽頭炎・扁桃炎に対する Infection Phase を考えた抗菌薬治療のあり方

保富 宗城

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

新型コロナウイルス感染症の世界的流行は、感染症が未だ人類にとって大きな脅威となることを改めて認識させた。ヒト上気道は外来微生物の侵入門戸に位置することから、様々なウイルスや細菌に絶えず曝露されており感染症の好発部位となる。とりわけ、急性咽頭炎・扁桃炎は、ウイルスや細菌感染が要因となり発症する。ウイルスが原因となる場合には、自然寛解が期待される反面、A群β溶血性連鎖球菌による急性咽頭炎・扁桃炎に対しては、アモキシシリンを第一選択薬とする抗菌薬治療が望まれる。一方、近年では、GASのみでなく、嫌気性菌である *Fusobacterium* 属の関与も注目されている。急性咽頭炎・扁桃炎に対しては、基礎疾患や合併症のない患者に対しては、①ウイルス性感染と細菌性感染を評価し鑑別すること、②軽症例では抗菌薬投与を行わないこと、③中等症又は重症例 A群β溶血性連鎖球菌による急性咽頭扁桃炎に対しては、アモキシシリンが第一選択薬とすることが推奨されている。一方、急性咽頭炎・扁桃炎が重症化した場合には、扁桃周囲膿瘍や深頭部膿瘍に進展することがあり注意を要する。また、

GAS感染の遷延化の要因として、GASの細胞内侵入による宿主免疫応答からの逃避機構の存在が注目される。抗菌薬の適正使用においては、原因微生物、重症度、経過を総合的に判断するとともに、ウイルス感染から好気性菌感染、さらには嫌気性菌感染へと変化している経過と重症度を判断することが重要である。感染病態の時間的な経過、すなわち感染相 (Infection Phase) を考慮することが肝要となる。

本セミナーでは、感染相 (Infection Phase) を考えた抗菌薬治療のあり方を述べるとともに、新型コロナウイルス感染症の流行期における急性咽頭炎・扁桃炎に対する抗菌薬治療の考え方、レスピラトリーキノロンの位置付けについて考えたい。

ランチョンセミナー 3

深在性真菌感染症に対する Antifungal stewardship (AFS)

荒岡 秀樹

虎の門病院臨床感染症科

COVID-19の流行に伴い、広域抗菌薬の使用量が増えたという複数の研究が発表されている。Antimicrobial stewardship (AS)の重要性については言うまでもない。抗真菌薬の使用量についての解析はこれから発表されるであろうが、少なくともCOVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA)という病態が注目され、また多剤耐性 *Candida auris* の分離が多いという報告もある。

国、地域、病院の特性によって、臨床分離される感染症の原因真菌の菌種や薬剤感受性データは大きく異なることが予想される。本セッションでは、血液悪性疾患患者をはじめとしたがん患者の比率が多い虎の門病院の現状を紹介しつつ、Antifungal stewardship (AFS)について考察を深めたい。

ランチョンセミナー 4

インフルエンザと COVID-19 のこれから

池松 秀之

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班

新型コロナウイルスの出現後、日本を含め、世界で大きな流行は観察されていない。しかし、A型の流行が2021年末から米国で、6月にはオーストラリアで観察されている。日本でも2022-23年シーズンに流行が起こる可能性は高い。一方、COVID-19は2022年8月時点で日本における第7波のピークを迎えようとしているが、今後の予測は難しい状況である。

インフルエンザに対して、日本では、迅速診断キットを用いて発症早期に診断し、抗インフルエンザ薬を用いて治療を行うことが一般的になっている。抗インフルエンザ薬

として4つのNA阻害薬（ザナミビル、オセルタミビル、ペラミビル、ラニナミビル）が使用可能である。さらに、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬であるパロキサビルも使用可能となっている。剤型として、吸入薬、内服薬、注射剤があり、ラニナミビルでは、吸入薬に加えてネブライザ製剤も開発され、個々の患者の状態に応じた薬剤の選択が可能となっている。抗インフルエンザ薬は、症状の改善とウイルスの消失を早める。これらの一部は予防にも使用可能で、ラニナミビルとパロキサビルは国内での臨床試験で優れた予防効果が確認されている。

抗インフルエンザ薬耐性ウイルスの出現と流行が懸念されているが、現時点でラニナミビルとザナミビルへの耐性ウイルスの流行は確認されていない。オセルタミビルとパロキサビルでは、耐性ウイルスに関する知見が集積されているが、その使用を制限しなければならないような状況にはなっていない。

最近、COVID-19が抗原定性キットで診断されることが多くなっている。また、今後、抗新型コロナウイルス薬が使用される機会が増加していく可能性がある。今後、インフルエンザとCOVID-19の両者に対して、第一線の臨床現場での対応が求められるようになった際の対応について考えてみたい。

ランチョンセミナー 5

1. 成人対象 VPD

山岸 由佳

高知大学医学部臨床感染症学講座

ワクチンで防げる疾患（VPD）は多数あり接種することで、自身の感染や重症化予防のみならず mass protection 効果も期待される。日本国内の定期接種 A 類疾病は主に小児であるが成人対象のものとして麻疹・風疹の第 5 期がある。また、B 類疾病としてインフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンがある。任意接種対象疾患は、定期接種対象ワクチンの対象年齢以外の者への接種と、带状疱疹、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）、A 型肝炎、髄膜炎菌、DPT、破傷風トキソイド、黄熱、狂犬病、臨時接種としてコロナワクチンがある。

2021 年に行われたオリンピックや、スポーツ大会などでのマスギャザリングの一環としてのワクチン接種やコロナワクチンに伴う接種啓発、子宮頸がんワクチンの積極的勧奨の再開などにより、ワクチン接種はより身近になっていると思われる。また、令和 2 年秋からは生ワクチン同士を接種する場合以外のその他のワクチンの組み合わせは一律の日数制限が撤廃されたため、接種日程調整が容易になっている。一方で普及に伴い、接種の記録や管理の重要性も注視されている。

成人の接種対象者は、高齢者や基礎疾患を有する方、医療従事者、海外渡航者などがある。

高齢者については、日本の高齢化率は 28.9% で増加傾向が続いており、疾病構造の変化や要介護者の急増に伴い、医療、介護・福祉、生活支援などの連携が必須で、その中でワクチン接種をどのように啓発していくかが課題である。一方、糖尿病やがんなど基礎疾患を有する方も増加し、また無脾症や脾臓摘出症例、造血幹細胞移植例、その他特定の疾患においても VPD ワクチンを適切なタイミングで行うことが必須である。本講演では、成人対象 VPD について総論的に述べる。

2. 大過なきを得る：肺炎球菌ワクチンの重要な使命

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

以下の二つの状況についてお考え頂きたい。

A) 氷山に衝突し、沈没しかけた客船から 1000 名以上に及ぶ乗客・乗員全員を救命ボートで無事に救助することに成功した船長。B) 終夜の見張りを立て、氷山に衝突することなく、目的地までの航海を予定通りに務めた船長。

あなたは、A, B, どちらの映画を観たいだろうか？

肺炎球菌に代表されるレンサ球菌は血液中での増殖速度が黄色ブドウ球菌よりも速く、激症型では高度の救命医療を施しても予後不良となり得る。脾摘後や多発性骨髄腫のような液性免疫異常を基礎に有する患者は、稀ながら、この致死率の高い“侵襲性肺炎球菌感染症”（IPD）に罹患するリスク下にある。

稀に起きる事象に遭遇する機会は稀である。いつ遭遇するか、予測できない。遭遇した際も、患者の生命予後は医療の力量以前に、どの程度の病態進行時点で患者が搬送されるかに大きく左右される。起きた IPD との遭遇において、医師は完全に受け身である。

唯一、真に能動的であるのは、B 船長に倣って IPD 回避の見張り番である肺炎球菌ワクチン接種により大過なきを得ることである。A 船長に倣う医師は称賛を浴び、周囲からの信頼を得るかも知れない。しかし、見張り番を立てなかったことについて、不作為による患者有害事象であるとの医療界自らの視点も必要である。

感染症の罹患防止は、救命医療のパワーと財源の温存のみでなく、少しの手間を要する血液培養でさえ施行せずにする。しかし、ヒトの脳は、「起きなかったこと、施行せずに済んだこと、あるいは罹患せずにすんだこと」の恩恵を認識することが苦手なため、予防の重要性の真の理解が、医師、製薬企業、患者を包含するヒト社会において未だ十分に浸透しているとは言い難い。

「いかにして肺炎球菌ワクチン接種率を高めるか」に関する対ヒト戦略が重要である。

あなたは、A, B, どちらの船長になってみたいだろうか？

ランチョンセミナー 6

With コロナ時代のインフルエンザ感染症診療～ インフルエンザ関連リアルワールドデータベース 研究結果も踏まえて～

高園 貴弘

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野/長崎大学病院呼吸器内科

インフルエンザ感染症は、代表的な呼吸器ウイルス感染症のひとつである。COVID-19 パンデミックにより患者数が激減していたものの、欧米を中心としたユニバーサマスク等の感染対策の緩和に伴い、インフルエンザ患者の急増がみられている。そのため、今シーズンは、わが国でも再び季節性インフルエンザの流行がみられる可能性が高い。

オミクロン株以降の COVID-19 の重症化率低下、潜伏期間短縮、上気道症状の増加により、両ウイルス感染症は類似した部分も増えつつあり、臨床症状からの鑑別は困難となってきた。さらに両ウイルス感染の合併により重症化することが基礎研究、臨床データでも報告されている。セミナーでは両疾患の診断や診療の流れについて考えていきたい。

また、後半には、インフルエンザ関連リアルワールドデータベース研究結果について紹介する。インフルエンザは家族内あるいは社会生活において伝播し流行を引き起こし、一部の患者ではウイルス性肺炎あるいは二次性細菌性肺炎の合併により重篤化する。インフルエンザの治療薬には数種類の抗ウイルス薬が存在するが、どの薬剤が家族内の伝播、あるいは重症化（入院）をより抑制出来るのかについては、通常の臨床試験での評価は困難であった。しかしながら、近年わが国において、日本における保険組合由来のレセプトデータベース（JMDC）等、大規模なデータベースが利用可能となり、これらの疑問について検討が可能となっている。これまで我々は、JMDC データベースを利用した研究において、パロキサビル マルボキシルが、オセルタミビルと比較し家族内感染や、入院率を有意に抑えることを示してきた。シンポジウムではこれらの結果を共有しデータベース研究の活用法についても解説したい。

ランチョンセミナー 7

腸内細菌の新知見と臨床でのさらなる活用

松本 哲哉

国際医療福祉大学医学部感染症学講座

腸内細菌は栄養の吸収、免疫の活性化、病原菌への抵抗性など重要な役割を担っており、ヒトの生存に欠かせない存在となっている。一方、腸内細菌の乱れは様々な要因で生じ、それに伴って下痢や便秘などの消化器症状を認めやすい。プロバイオティクスは宿主（ヒト）に有益な作用をもたらす生きた微生物であり、*Lactobacillus* 属、*Streptococcus*

属、*Bifidobacterium* 属などの菌が含まれる。プロバイオティクスの多くは乳酸や酢酸を産生し、腸管上皮の抵抗力を高めるとともに、大腸菌 O157 やサルモネラなど病原細菌の抑制効果も認められる。さらにビフィズス菌は消化管の dysbiosis を是正し、ムチン層の薄層化を抑制するとともに、制御性 T 細胞（Treg）の分化を誘導し、小腸の炎症も抑制することが明らかとなっている。また、抗菌薬投与時にビフィズス菌を併用することで腸内細菌の攪乱を抑制できることが示されている。しかし投与した抗菌薬でビフィズス菌が死滅する可能性が考えられるが、最近の動物実験等による知見では耐性を有しないビフィズス菌でも腸管内では抗菌薬による抑制は受けにくいことが示されている。これらの知見を踏まえると、ビフィズス菌などのプロバイオティクスは私達が想像する以上に有効性が期待でき、臨床においてさらに活用できる可能性があると考えられる。本講演では腸内細菌に関する各種の知見を紹介するとともに、プロバイオティクスの臨床における活用について解説する予定である。

ランチョンセミナー 8

COVID-19 の最前線

館田 一博

東邦大学医学部微生物・感染症学講座感染病態・治療分野 感染制御学分野

オミクロン株が猛威をふるう中、新しいオミクロン株対応型ワクチンが世界各国で相次いで承認されている。今冬はインフルエンザの流行も予想されており臨床現場の危機感は大い。本講演では、新規ワクチンの臨床試験データ、3 回目以降接種に関する最新のリアルワールドデータおよび、罹患後症状として観察されるウイルスそのものによる各臓器への長期的な障害や慢性的な炎症といった多様な症状に加え、株別にみた long covid 発症率の違いなど、最新の医学的知見を整理する。加えて、複数のワクチンが存在する中、実際の運用面での課題についても議論したい。

ランチョンセミナー 9

U=U update—求められる抗 HIV 療法について—

仲村 秀太

琉球大学医学部感染症・呼吸器・消化器内科学講座

抗ウイルス療法（ART）の飛躍的進歩により、HIV 感染症はコントロール可能な慢性疾患と捉えられるようになった。HIV 感染症への取り組みとして、陽性者が安定した療養生活を送ることができるようにすることと、感染拡大の防止、この両方を適切に確保することが重要である。そうした中、U=U（Undetectable=Untransmittable）という概念は、HIV に感染しても、陽性者は HIV に感染し

ていない人と同じように日常生活で他の人に感染させることはない、ということを明確に伝えるメッセージである。

こうしたU=Uの概念を広く浸透させるために求められる抗HIV療法は、高い安全性を保ったまま、ウイルス抑制効果が長期的に維持される治療薬を用いることが必要である。近年ではインテグラーゼ阻害剤がガイドラインの推奨薬を占めるようになってきており、1日1回1錠の服用で効果を発揮するSingle Tablet Regimen (STR)で治療されることが多い。特に耐性バリアの高さを考慮した治療は感染拡大の観点からも非常に重要であり、将来の治療の選択肢を狭めないためにも、より耐性バリアの高い治療薬で治療することが重要である。

一方で現在HIV感染症の治療は、エイズ治療拠点病院を中心に診療が行われているが、近年陽性者の高齢化に伴う諸問題により、各医療施設との連携の重要性が増してきている。U=Uの概念から、陽性者が近隣のかかりつけ医でも診療が行えるような体制整備も求められており、今後はこうした医療連携が積極的に行われることで、より一層陽性者のきめ細やかなケアを行うことが必要となっている。

本講演ではU=Uの最新情報を共有し、こうした概念を達成するために求められる抗HIV療法について述べるとともに、今後の陽性者の高齢化に伴う諸問題から、医療連携の話題についても述べる。U=Uの概念がより一般的になることで、陽性者の方々がより過ごしやすい日常を送ることができる様、話題提供を行う予定である。

ランチョンセミナー 10

長期的な観点から考える抗HIV感染症治療 渡邊 大¹、白野 倫徳²

¹大阪医療センター臨床研究センターエイズ先端医療研究部 HIV感染制御研究室

²大阪市立総合医療センター感染症内科

1987年に最初の抗HIV薬が米国FDAで承認されて以降、種々の核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)が開発されてきた。その後、2種のNRTIをバックボンドラッグとし、非核酸系逆転写酵素阻害薬もしくはプロテアーゼ阻害薬のキードラッグを含めた3種以上の薬剤の組み合わせが確立され、1990年代後半から3剤併用療法がHIV感染症治療の中心的役割を担っていた。

一方で、抗HIV薬の進化とともにHIV/エイズとともに生きる人々(PLHIV)の平均余命は伸び、より長く、そしてより健康的にHIVとともに生きるため、身体的負担がより少ないHIV感染症治療レジメンの開発、生活の質向上の重要性が増している。1990年代後半以降は、有効性及び安全性の高いキードラッグが開発され、その中でもインテグラーゼ阻害薬(INSTI)は安全性データの蓄積及び簡便な投与により、現在、日米欧の抗HIV治療ガイドラインのいずれもがINSTIを含む2剤および3剤併用療

法を推奨しており、この中でドルテグラビルは中心的な役割を担っている。

ドルテグラビルの登場により、併用薬として2つのNRTIにこだわらないレジメンの試みを可能とした。その結果、INSTIであるドルテグラビルにNRTIであるラミブジンと1剤のみ併用した2剤療法の臨床試験である未治療患者を対象としたGEMINI1&2試験、切り替え患者を対象としたTANGO試験が実施され、また現在では国内外で実臨床における使用実績が蓄積されてきている。

本セミナーでは、渡邊先生より生涯にわたる治療を必要とするHIV感染症治療において長期的な観点で薬剤を選択することの重要性を、また、白野先生よりエビデンスを踏まえた臨床的観点から2剤療法のベネフィットをご講演頂く。

ランチョンセミナー 11

背景疾患とともに立体的に考える肺アスペルギルス症

小林 岳彦

近畿中央呼吸器センター臨床研究センター

大気中や土壌など環境内に生息する真菌であるアスペルギルスは、浮遊するその孢子などを吸入することで、肺への感染が成立する。アスペルギルス属による慢性呼吸器感染症を慢性肺アスペルギルス症と呼ぶ。

肺アスペルギルス症の課題は以下の通りである。

まず、真菌の培養の感度が低く確定診断が難しいことが挙げられる。近年開発された*Aspergillus fumigatus*検出試験は、補助診断ツールとして有用であるが、いずれにせよ血清学的検査や画像検査で総合的に判断せざるを得ない場合が多い。

次に、併存症の問題である。結核の治療後、非結核性抗酸菌症、慢性閉塞性肺疾患や間質性肺疾患の併存症になる症例を多く経験する。併存症自体の進行を伴う場合は、治療の優先順位を決めていく必要がある場合があり、また抗真菌薬の導入の際には、薬剤相互作用の点で使用できない薬剤をどう整理をしていくのかは悩ましいケースがある。本講演の題名にした通り、肺アスペルギルス症を治療する臨床医は背景疾患(併存疾患)を含めた集学的な治療マネジメントとは何かという問題と対峙する必要がある。

最後に、咯血治療についてである。肺アスペルギルス症では薬剤加療を行うのみでは咯血治療としては不十分なことが多い。咯血は致死的な合併症であるため、コントロールがつかない症例は、気管支動脈塞栓術が治療選択に挙げられる。気管支動脈術は現在でも普及率は高くないが、肺アスペルギルス症の咯血治療においては第一選択であると考えられる。

各臨床的課題について、本講演で話していく予定である。

带状疱疹の新たな予防戦略—带状疱疹ワクチンシングリックスへの期待—

掛屋 弘

大阪公立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

带状疱疹は80歳までに約3人に1人が経験する感染症で、加齢と共に発症率が高くなり、高齢者では重篤化するリスクが高い。また、日常生活の質に大きな影響を与える慢性疼痛の合併症を伴うことも多く、中枢神経合併症や重症の場合には失明や顔面麻痺、難聴等の後遺症を引き起こすこともある。

小児の水痘は水痘ワクチンの小児定期接種化後に減少傾向が認められるものの、成人の水痘については明らかな減少が見られていない。その要因として、带状疱疹患者が重要な感染源であることが示唆される。带状疱疹の原因ウイルスである水痘・带状疱疹ウイルス（VZV）は、VZV未感染者においては水痘の原因となるため、院内感染防止の観点からも、带状疱疹を予防することは重要と考えられる。その予防として、带状疱疹ワクチンが重要である。带状疱疹ワクチンを広く接種することで、带状疱疹及び関連死亡・合併症を減少させるとともに、带状疱疹が感染源となる水痘を予防することが期待される。

海外では带状疱疹予防のためのワクチン接種が開始され、米国、カナダ、欧州の一部では、带状疱疹予防のワクチン接種が推奨されている。また、地域や年齢によっては費用補助も実施されている。一方、我が国では带状疱疹ワクチンは、開発優先度の高いワクチンの一つとして位置づけられるものの、いまだ定期接種化は実現していない。このような状況下、一部の地方自治体では公費助成事業による半額助成や費用助成が始まり、带状疱疹ワクチンの接種向上に向けた取り組みが行われている。しかしながら、公費助成事業を導入する自治体はまだ限定的である。带状疱疹ワクチンの定期接種導入を想定した費用対効果の分析では、良好な費用効果が示唆されており、定期接種化の議論も求められる。

講演では、人生100年時代に向けて、带状疱疹ワクチン「シングリックス」による健康寿命の延伸への寄与と公衆衛生、医療経済的な意義を考えてみたい。

1. 行政の立場から

小倉 憲一

富山県厚生部

富山県は医療計画4医療圏に分けられ、県人口の約5割を占める富山医療圏が第1波から今回の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の拡大の中心となってきた。第1波では高齢者施設クラスターが問題となり、第2波以降、

県外の持ち込みによる夜の街等を、第6波では子供、その母親を中心に感染が拡大してきた。

2020年4月から私は県対策本部で県全体の入院調整を取り仕切り、宿泊療養者の入退所管理、施設クラスター対応を担ってきた。入院調整を行う上で最も意識したことは、入院治療の必要な患者の入院を前提に入院治療の必要のない、①感染拡大予防のための隔離目的入院、②重症化リスクを考慮した経過観察入院を出来る限り減らすことであった。またこの際、平時からある人間関係をベースとした連絡体制が重要であったことは言うまでもない。

第1波、第2波では原則入院となっていたが、第3波以降、富山医療圏を中心に宿泊療養、自宅療養とせざるを得ない状況となり、入院に際しては重症化リスク以上に4日以上続く38℃前後を超える発熱等から、特に中等症IIの肺炎を意識して入院調整にあたってきた。第6波でも国外や他県、特に日々の県内陽性者のデータをもとに入院の必要性を検討し、重症化リスクよりも症状のピークが過ぎたかどうかで入院の必要性を判断してきた。クラスター対応にあたっては地域の医療機関が地域の高齢者施設等を支援するという、平時からあるつながりを利用した医療者の派遣等を行い、第1波から入院治療の必要がない場合には出来る限りもとの生活の場で療養して頂いてきた。

第6波以降、感染が拡大し病気も多様化する中、主たる病気がCOVID-19でない陽性者が増え、入院患者の多くが基礎疾患の悪化した要介護高齢者となり、確保病床もミスマッチしていること等を踏まえ、標準予防を前提に出来る限り多くの医療者が関わり、インフルエンザ対応等の平時の医療提供体制に近づけていく必要があると考えている。

2. 医療機関の立場から

山本 善裕

富山大学学術研究部医学系感染症学講座

富山県のCOVID-19第一波は大きなインパクトがあった。富山医療圏内にある2つの感染症指定医療機関がともにクラスター等のため機能が大幅に制限されてしまった。このこともあり、当院を感染症指定医療機関に指定して頂いた。その後は、行政との密な連携によりなんとか多くの波を乗り越えてきた。特に、行政の中枢で指揮をとって頂いている臨床経験豊富な医師の存在は、極めて大きいと実感している。

免疫不全患者における COVID-19 感染管理の新たなアプローチ

岩田 敏

国立がん研究センター中央病院感染症部

本邦においてオミクロン株はBA.1からBA.2系統、さらにはBA.4/5系統への置き換わりが進んでおり、いまだ

流行の収束がみられず、引き続きワクチンによる COVID-19 の予防対策が続けられています。しかしながら、免疫抑制状態の患者においてはワクチン接種後の免疫応答が不十分であることが報告されており、COVID-19 予防の新たなアプローチとして中和抗体薬の予防的投与が期待されています。COVID-19 の予防及び治療用として開発された抗体併用療法であるチキサゲビマブ/シルガビマブは、曝露前予防（発症抑制）での評価を行った第 III 相 PROVENT 試験において、プラセボと比較して、症候性 COVID-19 の発症リスクを 77% 減少させたことが示されています。米国では 2021 年 12 月 8 日に緊急使用許可を取得しており、米国国立衛生研究所（National Institutes of Health）による COVID-19 治療ガイドラインに組み込まれ、曝露前予防（発症抑制）としての投与が推奨されています。また、*in vitro* においてオミクロン株の BA.4/5 系統に対しても中和活性が見られており、COVID-19 予防の新たな選択肢として期待されています。セミナーでは、COVID-19 の国内最新動向とともに新たな中和抗体薬の位置づけについて考えてみたいと思います。

検査・診断セミナー

呼吸器感染症の検査と診断—遺伝子検査（核酸）の進歩—

柳原 克紀^{1,2}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

²長崎大学病院臨床検査科検査部

感染症に關与する原因微生物は多岐にわたる。例えば、呼吸器感染症では、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の一般細菌、マイコプラズマ、レジオネラ等の非定型病原体ならびにインフルエンザウイルス、新型コロナウイルスなどのウイルスが重要である。これらは、治療薬が異なり、隔離などの管理方針を決める際にも、原因微生物の同定が必須になる。臨床像は類似しており、症状に基づく微生物の推定は困難である。そのような状況で Point of Care Testing（簡易迅速検査）が活用されている。

測定法としては、イムノクロマトグラフィー法が採用され、安価なキットが開発されている。特異度は高いが、感度は遺伝子検査や培養検査と比べると劣る点が短所である。

遺伝子検査（核酸）は、ごく微量あっても検出でき、高い感度と特異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 14 時間程度かかること、高い技量をもった臨床検査技師でないといけない、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。これらの弱点を克服し、簡便で使いやすい機器が開発されている。使い方は簡単であっても、内部は精密かつ繊細であり、感度・特異度ともに高い。これらの機器では、煩雑となりやすい遺伝子抽出の操作を含めて、遺伝子増幅、検出まで 1 台で行える。サンプルを

機器に装着後、全自動でこれらの過程を行う。核酸の増幅法も、従来から用いられていた PCR 法に加え、Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法 や TRC (transcription reverse-transcription concerted reaction) 法など新技術が投入され、迅速、簡易、正確な検査法として使用されている。新型コロナウイルス感染症のパンデミックにより、多くの医療機関に検査機器が導入されており、その活用も期待される。

講演では、遺伝子検査（核酸）の進歩も含め、呼吸器感染症の検査と診断についてお話ししたい。

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. 薬剤師による抗菌薬早期モニタリングとフィードバックの長期的アウトカム評価

大橋 健吾, 篠田 康孝, 新井 かおり, 堀田 奈央, 浅野 泉, 西村 未紗, 松岡 知子

大垣市民病院薬剤部

【目的】早期モニタリングとフィードバック (PAF) は抗菌薬適正使用推進の重要な戦略の一つである。しかし、監視対象の変化などを踏まえた、長期間の介入の報告は少ない。研究では 8 年間におよぶ薬剤師による PAF のアウトカムについて調査した。

【方法】当院では 2014 年より薬剤師が主導となり、届出抗菌薬使用患者を対象に感染管理支援システムを利用した PAF を開始した。2017 年からは対象を全注射用抗菌薬使用患者へ拡大した。2014 年から 2021 年の 8 年間の入院患者を対象とし、薬剤師から医師への提案件数、入院期間、注射用抗菌薬治療期間、10 日を超える長期使用患者割合および緑膿菌のメロペネム感受性率などを 1 年ごとに調査した。提案内容は用法用量、薬剤変更、薬剤終了、培養依頼に分類し集計した。

【結果】薬剤師から医師への提案件数は 2014 年 271 件、2017 年 732 件、2021 年 749 件であった。提案内容の内訳（用法用量/薬剤変更/薬剤終了/培養依頼）は 2014 年 34/30/24/12%, 2017 年 44/31/20/5%, 2021 年 24/50/19/7% であった。抗菌薬使用患者の平均入院期間は 2014 年 17.1 日から 2017 年 14.0 日へ短縮したが、2021 年には 13.9 日と横ばいであった。注射用抗菌薬平均治療期間は 2014 年 4.9 日、2017 年 4.6 日、2021 年 3.9 日と経年的に短縮した。10 日を超える長期使用患者の割合は 2014 年 11.4%, 2017 年 9.6%, 2021 年 8.8% と経年的に減少した。緑膿菌のメロペネム感受性率は 2014 年 91.2%, 2017 年 93.4%, 2021 年 94.4% と経年的に改善が見られた。

【考察】長期間の薬剤師による PAF は経年的なアウトカムの改善に繋がる。特に、全注射用抗菌薬使用患者への PAF 対象拡大の影響は大きいと考えられる。しかし、PAF の継続による効果は数年で停滞する可能性が示唆され、抗

菌薬適正使用のさらなる推進には新たな介入を組み込む必要があると考える。

2. 新型コロナウイルスワクチン (BNT162b2) 2 回接種後 8 カ月時点の IgG 抗体価減少に関する検討

中谷 丈之¹, 沢田 佳祐^{1,2}, 河野 修治¹

¹枚方公済病院薬剤科

²京都薬科大学臨床薬剤疫学分野

【目的】我々は先行研究 (日本化学療法学会雑誌 Vol. 70 No. 1 p73-79) にて SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンであるトジナメラン接種 2 カ月後の抗体価を報告した。しかしながら、抗体価の長期持続性についての報告は限られていた。そこで、国家公務員共済組合連合会枚方公済病院 (以下、当院) にて先行接種を受けた職員を対象に、接種 8 カ月後に抗体価の 2 回目の測定を行い、評価を行った。また、8 カ月後時点の抗体価に影響を与える因子について検討を行ったので報告する。

【方法】2021 年 4 月 9 日までにトジナメランを 2 回接種した当院職員 433 名中、2 回目の抗体価測定を希望した 396 名を対象に実施した。初回測定はワクチン 2 回接種後 6 週間以降、2 回目の測定は 2 回接種後 30 週間以降の任意の時点で行った。測定試薬は SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott)、測定機器には ARCHITECT アナライザー i 1000SR (アボットジャパン) を用いた。統計解析は EZR (Ver 1.55) を用いた。

【結果】ワクチン 2 回接種から 8 カ月後時点の抗体価 (AU/mL, median [IQR]) は 641.0 [403.0, 1012.0] (女性 661.0 [431.0, 1015.0], 男性 593.0 [304.0, 973.0]) であり、2 カ月後時点に比べて性別にかかわらず減少した ($p < 0.001$)。8 カ月後の抗体価に性別による差はなかった ($p = 0.115$)。抗体価の変化率 (median [IQR]) は 13.9% [10.0, 19.5] (女性 12.8% [9.3, 17.4], 男性 18.4% [13.7, 22.5]) であり、性別による差を認めた ($P < 0.001$)。抗体価の変化率に対する重回帰分析 (調整済み R^2 0.4675, $p < 0.001$) では、身長 ($p < 0.01$, $\beta -0.216$), 女性 ($p < 0.001$, $\beta -0.215$), eGFR ($p < 0.01$, $\beta -0.141$), 年齢 ($p < 0.05$, $\beta -0.128$), 血小板数 ($p < 0.05$, $\beta 0.088$), HDL ($p < 0.01$, $\beta 0.141$) が予測因子となった。

【考察】限られたデータではあるが、本研究より、高身長、女性、加齢、eGFR 高値、血小板数低値、HDL 低値が接種 8 カ月後の抗体価減少の因子となることが明らかとなった。

3. Long COVID の実態とリスク因子に関する多施設共同研究

井本 和紀^{1,2,3}, 山田 康一^{1,2,3}, 掛屋 弘^{1,2,3}

¹大阪公立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

²大阪公立大学医学部附属病院感染症内科

³大阪公立大学医学部附属病院感染制御部

【目的】新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は急性期のみではなく長期にわたって症状を呈し、Long COVID と呼ばれる。海外からは Long COVID の症状や罹患率について知見が得られつつあるが、日本ではその実態についての報告はほとんどない。また、そのリスクについてはあまり研究自体が行われていない。そこで日本における Long COVID の罹患率やリスク因子について調査する。

【方法】2020 年 1 月から 12 月までの間に、5 医療施設の外来・入院 COVID-19 患者を対象に、2021 年 9 月時点で COVID-19 後遺症状に関するアンケートを送付し、返送のあった患者情報を電子カルテより収集した。

【結果】全対象患者 1,150 名中、285 名から返送があった。年齢中央値は 60 歳で 57.2% が男性であった。軽症例が 22.5%, 中等症 1 が 48.8%, 中等症 2 が 18.6%, 重症が 7.7% 含まれており、COVID-19 発症からアンケートまでの日数の中央値は 357 日で、全患者の 56.1% が少なくとも 1 つ以上の後遺症を有していた。アンケート時点で全体の 20% の患者で倦怠感、19% で記憶力の障害、16% で脱毛・集中力の問題を抱えていた。症状とリスク因子の関連では年齢と咳嗽 (Odd ratio [OR]=4.1), COVID-19 の重症度と喀痰 (OR=6.4)・胸痛 (OR=6.0)・呼吸困難 (OR=4.3)・咽頭痛 (OR=4.5)・下痢 (OR>10), 高血圧と咽頭痛 (OR=4.7), 脂質異常症と眼充血 (OR=6.1) に強い関連性が確認された。一方で COVID-19 の重症度と倦怠感や味覚・嗅覚障害、脱毛、不眠には関連性が認められなかった。

【考察】COVID-19 発症後 2 カ月時点で 87.4%, 半年で 76% の患者で何らかの後遺症状を有していたことが報告されており、今回調査は発症 1 年程度経過後の調査であることを加味すると妥当な罹患率であると考えられた。多くの後遺症状が COVID-19 発症時の重症度と関連がなく、若年者やワクチン接種者など重症化リスクの低い患者においても、Long COVID を防ぐために基本的な感染予防が重要であることが示唆された。

4. ニューモシスチス肺炎予防目的に投与されたスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合錠の投与中断に至る有害事象の検討

橋本 みさき¹, 平岩 美穂¹, 田中 雅幸³,

西山 徳人^{1,2}, 打谷 和記¹, 宮下 修行²

¹関西医科大学附属病院薬剤部

²関西医科大学附属病院感染制御部

³摂南大学薬学部

【背景・目的】日和見感染として発症するニューモシスチス肺炎 (PCP) の治療および予防には、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤が、第一選択薬として推奨されている。しかし、様々な有害事象を理由に投与を中断される症例が散見される。本研究では、当院における ST 合剤の中断理由を後方視的に検索し、中断に至る

有害事象について検討した。

【方法】2018.01~2020.12の間、外科・小児科・血液腫瘍内科を除いた診療科において、PCPの予防目的でST合剤が処方された、クレアチニンクリアランス30 mL/min以上の患者を対象とした。電子カルテから投与中断理由および投与期間中における臨床検査データについて後ろ向きに調査した。JMP Pro ver15.1.0を用いて単変量解析、多変量解析を行い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

【結果】対象症例は162例であった。ST合剤の投与継続群(n=109)と投与中断群(n=53)において、PCP発症例は認めなかった。投与開始時の患者背景において、中断群で血清カリウム値が有意に高値であった。中断理由として、血小板数減少が最も多く(38%)、次いで肝機能障害(23%)、皮疹(21%)であった。両群間で中断時に有意差を認めた血小板数減少(Grade1以上)および高カリウム血症、投与前血清カリウム値を強制投入し解析を行ったところ、血小板数減少が独立した危険因子であった(オッズ比:2.34, 95%信頼区間1.088-5.049)。同様に血小板数減少について解析を行ったところ、50歳以上、投与前におけるリンパ球数1,000/ μ L未満、血小板数18万/ μ L未満の3項目が危険因子であった。

【考察】本研究によりGrade1以上の血小板数減少がST合剤の投与中断に関わる独立した危険因子であることが示された。50歳以上、投与前におけるリンパ球数1,000/ μ L未満、血小板数18万/ μ L未満のいずれかが該当する場合は、血小板数減少を引き起こす可能性があり、ST合剤投与時には注意が必要と考えられた。

5. β -lactamase 産生黄色ブドウ球菌の菌血症症例に対する ABPC/SBT もしくは CEZ による臨床的有効性の比較

平井 潤^{1,2}, 浅井 信博^{1,2}, 萩原 真生³, 三鴨 廣繁^{1,2}

¹愛知医科大学病院臨床感染症学講座

²愛知医科大学病院感染制御部

³愛知医科大学分子疫学・疾病制御学寄附講座

【背景】本邦においてCEZはMSSA感染症における第一選択薬として位置付けられているが、2019年に起こったCEZの供給不足の問題から多くの施設でCEZが利用できなくなる状況に陥った。その結果、 β -lactamase産生MSSA(BMSSA)感染症に対する代替抗菌薬として、広域抗菌薬を温存する観点から、ABPC/SBTで標的治療を行うことを余儀なくされた施設も多い。これまでMSSA感染症に対する標的治療としてCEZとナフシリン、もしくはCEZとオキサシリン、 β -lactamase非産生MSSA感染症に対するPCG/ABPCとCEZの臨床学的有効性を比較した研究は散見されるものの、BMSSAに対するCEZとABPC/SBTで臨床的な有効性を検討した報告は認められない。近年、CEZに加えABPC/SBTでもinoculum effectが観察されることが報告されており、両薬剤の臨床的

有用性の比較が必要と考える。

【目的】BMSSA菌血症に対するABPC/SBTの臨床学的治療効果・予後をCEZで治療した群と比較する。

【方法】2014年4月~2022年3月にBMSSAに対して発症5日以内に標的治療としてABPC/SBTもしくはCEZへ変更し、単剤で1週間以上投与を行った症例を後方視的に評価した。

【結果】ABPC/SBT群41人、CEZ群30人が対象となり(両群で年齢、性別、基礎疾患や感染源などの患者背景に差なし)、71例中敗血症性ショックを呈した症例は7例(9.9%)、播種性病変は9例(12.7%)であった。両群で治療期間や入院期間は差がなく、持続菌血症の割合、治療失敗率(ABPC/SBT群のみで3例あり)、30日死亡率なども統計学的に差を認めなかった。ただし、ABPC/SBT群はCEZ群と比較して肝障害や下痢などの副作用が多く認められた($p=0.03$)。

【考察】単施設での後方視的検討で重症例も含め検討症例数が少ないものの、検討ではBMSSA菌血症症例に対して、ABPC/SBTはCEZと同等の臨床的有効性を認め、CEZ枯渇時の代替薬となり得ると考えられた。ただし、CEZと比べ副作用が多く出現することに注意が必要である。

6. 副鼻腔真菌症の臨床的特徴と診断における課題

村上 大地^{1,2}, 泥谷 匡祥^{1,2}, 伊豫 巧朗^{1,2},

河野 正充², 保富 宗城²

¹紀南病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

²和歌山県立医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

【はじめに】副鼻腔真菌症は鼻副鼻腔に侵入した真菌が副鼻腔内で真菌塊を形成したり、血管内へ浸潤し組織壊死を起こすことで発症する疾患であり、急性浸潤性、慢性非浸潤性、および真菌の抗原性が関与するアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎の3つの病態に分類される。真菌が関与する病態であるものの病変における微生物学的検査の陽性率が低く、診断には病理組織学的検査が大きな役割を持つことが報告されている。

【方法】2010年1月から2021年12月までに紀南病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科ならびに和歌山県立医科大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科で外科的治療を行い副鼻腔真菌症と診断した症例42例の臨床的特徴、微生物学的検査所見、病理組織学的検査所見を解析した。

【結果】患者年齢中央値は70歳(21歳~90歳)であり、男性16例、女性26例と女性が1.6倍多かった。約半数の症例は易感染性のリスクとなる背景因子を有さなかった。急性浸潤型が5例(11.9%)、慢性非浸潤型が36例(85.7%)、アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎が1例(2.4%)であった。微生物学的検査および病理組織学的検査により起因菌の検索を行い、微生物学的検査により2例(4.7%)、病理組織

学的検査により全例で真菌が検出された。アスペルギルスが32例(76.2%)、カンジダが2例(4.8%)で見られ、10例(23.8%)ではいずれの検査法でも菌同定が困難であった。

【考察】微生物学的検査の真菌検出率が低い一方で、病理組織学的検査では全例で真菌が検出可能であった。副鼻腔真菌症症例においては、微生物学的検査のみでなく病理組織学的検査を組み合わせた診断が有効であり、微生物検査室、病理検査室と密接な連携を取り、診断、治療に当たることが重要であると考えられた。

会員外共同研究協力者：早田 幸子

7. eGFR<30 mL/minの患者に対するレムデシビル投与における安全性の検討

梅村 拓巳^{1,2}、武藤 義和²、山田 哲也¹、市原 利彦²

¹公立陶生病院薬剤部

²公立陶生病院感染制御部

【背景】重度の腎機能障害を有する患者へのレムデシビルの投与は添付文書においては有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに投与を考慮することと記載されている。実際に重度の腎機能障害を有する患者へのレムデシビルの投与は臨床試験等でも十分に検討されておらず、その安全性は確立されていない。

【方法】公立陶生病院において2020年5月から2022年4月にレムデシビルが投与された成人患者のうち投与開始時点で透析患者を除くeGFR<30 mL/minであった患者群(eGFR<30群)とeGFR>30 mL/minの患者群(eGFR>30群)に分類した。2群間の患者背景を調整するために年齢、性別、投与日数、重症化リスク因子の有無、重症度等による傾向スコアマッチングを行い安全性の比較を行った。主要アウトカムは30日死亡率とし、急性腎障害、肝障害等の有害事象について検討した。

【結果】227例のレムデシビル投与症例のうちeGFR<30群は23例、eGFR>30群は204例であった。eGFR<30群は男性14/23例(60.8%)、年齢中央値80歳(Interquartile range(IQR):75-86)であり、eGFR>30群は男性125/183例(68.3%)、年齢中央値72歳(IQR:54-81)であった。傾向スコアマッチングの結果、各群23例が割り付けられた。30日死亡率は各13.0%(オッズ比(OR)1.00;95%信頼区間(CI)0.18-5.56)であった。急性腎障害はeGFR<30群では認められず、eGFR>30群で1例に認められた(OR1.05;95%CI0.96-1.14)。また、肝障害はeGFR<30群で2例、eGFR>30群で1例に認められた(OR0.48;95%CI0.04-5.66)。その他有害事象においても有意な差は認められなかった。

【結論】eGFR<30群において有害事象が顕著に増加する傾向は認められなかったことから重度の腎機能障害の有無がレムデシビル投与の安全性に与える影響は少ないと考えられた。

日本化学療法学会西日本支部活性化委員会推薦演題(基礎)

1. 質量分析装置を用いた血液培養ボトルからの薬剤耐性菌直接検出法の開発

川元 康嗣¹、小佐井 康介¹、赤松 紀彦¹、柳原 克紀^{1,2}

¹長崎大学病院検査部

²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】血流感染症は重篤な病態であり、迅速に原因菌を同定し薬剤耐性菌を検出することは適切な治療をする上で重要である。しかしながら、現行の検査法では結果の判明に時間を要する。MBT STAR-BLはコロニーと抗菌薬を反応させ、細菌によって分解された抗菌薬を質量分析装置によって検出する新規薬剤耐性菌検出法である。今回我々は、このシステムを応用し、血液培養陽性ボトルから直接、質量分析装置による菌種同定ならびに薬剤耐性菌検出を試みた。

【対象・方法】当院で分離された腸内細菌目細菌のうち、遺伝子型が判明しているESBL産生菌30株、カルバペネマーゼ産生菌(CPE)21株及びそれらが陰性の17株を対象とした。健常者より得られた血液を用いて、疑似血液培養陽性ボトルを作製し評価を行った。血液培養陽性ボトルから1 mLの血液を抜き取り、MALDI Sepsityper Kitを用いて精製を行い質量分析装置による菌種同定を行った。また、精製物からMBT STAR-Cepha IVD Kit及びMBT STAR-Carba IVD Kitを用いて薬剤耐性菌の検出を行った。

【結果】*E. coli* 21株中20株(95.2%)、*K. pneumoniae* 33株すべて(100%)、および*E. cloacae* complex 14株中9株(64.3%)が菌種レベルで同定された。MBT STAR-BLによりESBL産生菌30株中28株(93.3%)が、CPE 21株中20株(95.2%)が陽性と判定され、陰性株は全て陰性と判定された。

【結語】質量分析装置を用いることで血液培養陽性ボトルから菌種同定及びESBL・CPEを迅速に検出することができた。今後、臨床検体を用いて評価していく必要があると考える。

2. マウス肺炎球菌感染モデルにおける補中益気湯の効果の検討

志賀 達也、保富 宗城、河野 正充

和歌山県立医科大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

【背景】補中益気湯は代表的な補剤の一つであり、虚弱体質や食欲不振に対して用いられ免疫賦活や消化吸収の促進の効果が期待される薬剤である。しかし基礎研究において耳鼻咽喉科領域感染症分野の補中益気湯の免疫賦活効果を検証した報告はまだ少ない。

【目的】マウス肺炎球菌経鼻感染モデルを用いて補中益気湯投与による重症化の予防効果を検証する。

【方法】実験動物は5週齢のBALB/c雌マウスを用いた。補中益気湯の投与方法は3g/kgを1日1回連日経口投与とした。対照群に対しては同量の精製水を経口投与した。1. Day -7より漢方投与を開始, Day 0に肺炎球菌血清4型株(TIGR4)を経鼻感染し, Day 6に鼻腔中・血中・脾臓中の細菌数を計測した。また鼻腔洗浄液中の炎症細胞数をフローサイトメトリー法で定量した。2. Day -7より漢方投与を開始, Day 0に肺炎球菌を経鼻感染し, その後の生存率をDay 14まで観察した。3. Day -13より漢方投与を開始, Day 0にマウス大腿骨髄を採取し好中球の分離精製を行い, 肺炎球菌と共培養することで好中球の貪食能を評価した。4. Day -7より漢方投与を開始, Day 0に肺炎球菌を経鼻感染し, 感染後12, 24, 48時間後および6日後に血清を採取し, 血中サイトカインをELISA法で定量した。

【結果】鼻腔洗浄液中の細菌量は漢方投与群, 対照群で有意な差を認めなかったが, 血中の細菌量は漢方投与群で有意に低値であった。生存率に関しても漢方投与群で有意に高値を認めた。鼻腔洗浄液中のフローサイトメトリーでは漢方投与群で, 炎症細胞(好中球・マクロファージ)浸潤の抑制傾向を認めた。血中サイトカイン量は感染12時間後に漢方投与群で有意にTNF- α の上昇を認めた。好中球の貪食殺菌能では漢方投与群, 対照群で有意な貪食能の差を認めなかった。

【結論】マウス肺炎球菌感染モデルにおいて, 補中益気湯は肺炎球菌の血中への移行を抑制し, 重症化を予防すると考えられた。

3. 細胞工学技術を利用し放線菌より抽出した nanaomycin K の腎癌細胞株に対する抗腫瘍効果の検討

平田 悠人¹, 重村 克巳^{1,2,3}, 梁 英敏², 前田 光毅², 森脇 遥花¹, 中野 雄造²

¹神戸大学大学院保健学研究科

²神戸大学大学院医学研究科腎泌尿器科学

³神戸大学医学部付属病院感染制御部

【背景】近年細胞工学分野の医療応用など異分野融合研究が盛んに行われている。Nanaomycin Aは, 放線菌“*Streptomyces rosa* subsp. *notoensis*” OS-3966の培養液から分離された化合物で, 現在動物用抗真菌薬として臨床応用されている。その類縁体である nanaomycin Kは, 癌浸潤・転移に関与する上皮間葉転換(Epithelial-mesenchymal transition: EMT)の制御効果が示唆されている。本研究では, nanaomycin Kの予後の悪い進行性腎癌への抗腫瘍効果を検討した。

【方法】放線菌培養液より精製した nanaomycin Kをヒト由来腎腺癌株 ACHN, ヒト由来腎淡明細胞癌株 Caki-1, マウス由来腎腺癌株 Renca の細胞株に添加し, 細胞増殖分析および浸潤能を解析する創傷治癒分析, ウェスタンブ

ロットによる EMT 関連蛋白の発現解析を行った。

【結果】放線菌由来の nanaomycin Kは ACHN, Renca において, EMTを増強する TGF- β による処理の有無に依らず, 増殖を有意に抑制した(ACHNの非処理群, 処理群: $p=0.031$, $p=0.029$, Rencaの非処理群, 処理群: 共に $p<0.01$)。また, Caki-1では, TGF- β 処理群にて増殖を有意に抑制した($p<0.01$)。次に, nanaomycin Kは TGF- β 処理の有無に依らず ACHNの浸潤を有意に抑制した(非処理群, 処理群: $p=0.027$, $p=0.049$)。更に, nanaomycin Kは TGF- β 処理群の ACHN, Caki-1にて, 浸潤能に関連する N-cadherin および Vimentin の発現を低下させ, ACHNでは TGF- β 処理の有無に依らず, EMTを誘導する Slug の発現を低下させた。

【結論】細胞工学技術を利用し放線菌培養液より精製した nanaomycin Kが細胞増殖・浸潤能力抑制効果ならびに EMT 制御効果を有することを実証し, 腎癌の治療薬候補となる可能性が示唆された。今後は細菌感染, 癌分野を縦割りに考えるのではなく, 相互に関連させる異分野融合研究としてさらに発展させ, 臨床応用を目指していきたい。

会員外共同研究協力者: 藤澤 正人

4. AI を用いた適正治療薬・耐性菌・耐性機構予測システムの検討

梁 英敏¹, 重村 克巳^{1,2,3}, 大西 玲於², 前田 光毅¹, 中野 雄造¹

¹神戸大学医学部附属病院

²神戸大学大学院保健学研究科

³神戸大学都市安全研究センター

【背景】尿路感染症などの感染症領域において薬剤耐性菌の蔓延が世界的に問題となっている。その一つの解決策として, 人工知能(AI)を用いたデジタル研究・医療の確立が挙げられる。本研究では, AIでの原因菌予測を目指し, まずは尿路感染症原因菌で最も検出される頻度が高い大腸菌の検出予測についての研究を行った。

【目的】機械学習による AI 診断の初期段階として, 尿路感染症患者の原因菌が大腸菌か否かの判別を行った。

【方法】2019年12月から2022年6月までに当院泌尿器科を受診し尿路感染症と診断された患者197例について, 152例を性別・症状・結石や糖尿病などの既往歴・病名・尿所見・尿培養結果・使用抗菌薬などのデータをAIに深層学習させる学習データ, 残りの45例を評価データと設定して, 原因菌が大腸菌(*Escherichia coli*)か否かについてそれぞれ判別し, 実際の尿培養結果と照合した。機械学習手法として, ロジスティック回帰を使用した。

【結果】実験の結果, 学習データに対しては判別全体の正解率89.5%, 大腸菌判定時の正解率81.6%, 不正解率7.9%, 評価データに対しては判別全体の正解率71.1%, 大腸菌判定時の正解率76.9%, 不正解率31.3%であった。学習されたロジスティック回帰係数を分析し, 機械学習が重要視し

ている情報を分析した結果、グラム陰性菌情報を重要視していないといった、相関係数とは異なる傾向が見られた。これは、グラム陰性菌が大腸菌以外にも多数存在するためと考えられた。

【結論】データが限定的であるため実際の臨床とは違う結論を出す傾向にあったが、判別の正解率は約80%と尿路感染症の原因菌全体における大腸菌の割合80%とほぼ同等であり、AI診断が実用的となりうる可能性を示せたと考える。

【今後の展望】今後のデータ集積により、大腸菌のみならずあらゆる菌種についての判定や、選択すべき抗菌薬の出力が可能になると考えられ、引き続きデータ収集及び解析を進めていく。

会員外共同研究協力者：高島 遼一，滝口 哲也，藤澤 正人

初期研修医セッション

01. 感染性心内膜炎における感染症内科の介入に関する影響の検討

伊藤 慈紘，武藤 義和，梅村 拓巳，市原 利彦
公立陶生病院感染症内科

【目的】感染性心内膜炎は菌血症の中でも極めて致死率が高い疾患であるため、早期の治療介入と長期的な治療が急務であり、感染症内科の介入の意義が高いと考えられる。2017年末より当院は感染症内科の新設があり、血液培養検査の2セットの徹底化、菌血症患者の全例フォロー、黄色ブドウ球菌菌血症と真菌血症の治療バンドルの採用などにより積極的な治療介入を行い、抗菌薬の適正使用率の向上や菌血症患者の死亡率低下が得られるようになって来ている。同様に感染性心内膜炎に関しても介入が始まっているため、今回その診断やマネジメントおよび予後についての疫学的、臨床的变化を評価する。

【方法】2012年4月から2022年3月までの間に公立陶生病院に入院し、感染性心内膜炎の診断を得た18歳以上の患者について、その患者背景、入院中の臨床情報及び経過を後方視的に評価し、介入の前後の期間の変化を比較した。

【成績】期間中の感染性心内膜炎による入院患者は50例であり、平均年齢65.5歳±17歳、男性30例(60%)、在院日数中央値39.5日間(IQR:24.3-60.0日間)、感染症内科の介入は24例(48%)にあった。患者の基礎疾患としては慢性心不全15例(30%)、高血圧13例(26%)、糖尿病9例(18%)が多く、来院時の症状は発熱31例(62%)、意識障害5例(10%)、倦怠感3例(6%)の順で多かった。起病菌としては黄色ブドウ球菌16例(32%)、口腔内連鎖球菌15例(30%)、腸球菌6例(12%)、B群溶連菌4例(8%)の順で多かった。介入前後において、年平均発生頻度は3.5例vs6.0例、感受性判明後の適切なde-

escalation率は77.0%vs91.7%、退院時死亡は23.1%vs12.5%であった。

【結論】感染症内科の評価と介入を行う事は、感染性心内膜炎の判明頻度の増加のみならず、適切な抗菌薬使用への移行、そして患者予後の改善に寄与していると考えられた。

会員外共同研究協力者：齋藤 瑛智子

07. 肺胞蛋白症の安定した経過中に肺アスペルギルス症を来した1例

萩原 晟彦，吉川 裕喜，首藤 久之，松本 紘幸，
橋本 武博，竹野 祐紀子，山末 まり，安田 ちえ，
濡木 真一，小宮 幸作，平松 和史
大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

【症例】48歳男性。39歳時に肺胞蛋白症と診断され、アンプロキソールの内服を継続していた。肺野の陰影に若干の増減はあるものの、呼吸状態は安定していた。経過観察目的に定期的に胸部CTを撮影していたところ、47歳時に右上葉に6mm大の充実性結節が認められた。胸部CTでの経過観察を行い、約7ヶ月後には12mm大にまで増大した。腫瘍マーカー、 β -D-グルカン、クリプトコックス抗原は陰性であった。経時的増大を認める結節影であり悪性疾患も鑑別として考えられた。結節影の大きさや位置から気管支鏡検査での診断は困難と判断し、外科手術の適応について当院呼吸器外科へコンサルトを行った。胸腔鏡下右肺部分切除術が施行され、壊死組織内にY字型に分岐する分節状の菌体が認められた。菌体はPAS染色とGMS染色が陽性であり肺アスペルギルス症と診断した。術後数年の経過では肺アスペルギルス症の再発はなく、基礎疾患である肺胞蛋白症の増悪も認めていない。

【考察】肺胞蛋白症は肺胞マクロファージの機能障害から肺局所免疫能の低下を来し易感染性宿主になり得ると言われているが、状態の安定した肺胞蛋白症患者に発症した日和見感染症に遭遇することは多くはない。今回、肺胞蛋白症患者の経過観察目的の胸部CTで増大する結節影を認め、外科的肺部分切除によって病理学的に肺アスペルギルス症と診断した症例を経験した。肺胞蛋白症は日和見感染症の原疾患となり得ることを念頭に置いておく必要がある。

08. usual suspects in an urosepsis case ; よくある疑問点を通して敗血症を知る

原田 彩香¹，森 仁^{2,3}

¹川崎医科大学総合医療センター臨床教育研修センター

²川崎医科大学総合医療センター内科

³川崎医科大学脳神経内科

【目的】敗血症の診断は、刻々と変化する臓器障害を早期に検知することが重要である。臨場感を持って提示する。

【症例】61歳男性。降圧薬の定期内服がある。1年前にCOVID-19感染症にて入院歴がある。膿胸・急性副鼻腔炎

の既往がある。職業は自営業。転職活動の最中で疲労が蓄積していた。息抜きのゴルフ中に16時頃に悪寒、倦怠感を自覚した。帰宅後に以前他院でもらった残薬を内服した。翌1時に、悪寒、嘔気、呼吸困難感、倦怠感を自覚、2時に救急要請。来院時はGCS15、体温41.8℃、呼吸数24回/分、脈拍111回/分、血圧119/67 mmHgと、qSOFA 1点。敗血症の疑いとして入院し、アセトアミノフェン1,000 mgとTAZ/PIPC 4.5 gの点滴が3時台に行われた。6時にGCS 14、呼吸数18回/分、平均血圧68 mmHgとqSOFA 2点となった。採血結果と合わせて本患者のSOFAは平常時は0点だが、来院時の2時が3点、6時に5点へ上昇した。TAZ/PIPC 13.5 g/日を継続し、同日11時には帰ろうかと発言が認められるまで改善した。1週間の点滴後、自宅退院となった。来院時CVA叩打痛はないが、左腹部が張る感覚を認めていた。尿培養、血液培養は陰性であった。血液検査では、初回採血から4時間後には、WBC 19,710/ μ L (band 12%, Seg 75%), CRP 10.8 mg/dL, PCT 29 ng/mL, 総ビリルビン 1.8 mg/dLと上昇を認めた。乳酸値は2.9 mEq/L \rightarrow 1.3 mEq/Lと初期治療に伴い改善した。初回の腹部単純CTでは、左腎の腫脹と腎周囲の脂肪織濃度の上昇を認めた。

【考察】急性腎盂腎炎の確立した診断基準はない(NEJM.2018; 378: 48-59.)。尿検査が正常、尿培養が正常な腎盂腎炎もある。敗血症診断は血液培養よりも臓器障害を反映した点数変化を重視する。CVA叩打痛の特異度は高いが感度は低い。比較的徐脈を呈する敗血症例は予後がよい。これらのpitfallを実感できた症例であった。

【結語】よくある疑問を通してウロセプシスへの理解が深まった。敗血症における比較的徐脈は予後の予測に役立つ。

学生セッション

02. 奈良市医療機関23施設におけるカルバペネム耐性腸内細菌科の分子疫学解析

岸 莉央, 中野 竜一, 中野 章代, 鈴木 由希,
堀内 沙央里, 斉藤 開, 渡邊 真子, 矢野 寿一
奈良県立医科大学微生物感染症学講座

【目的】近年カルバペネム耐性腸内細菌科(CRE)が世界中で増加傾向にあり、本邦ではIMP型カルバペネマーゼ産生株がその多数を占めている。本研究では奈良市の医療機関よりCREを分離収集し、カルバペネマーゼ産生腸内細菌科(CPE)の割合ならびに遺伝学的背景を明らかにすることを目的とした。

【方法】奈良市の医療機関23施設において2018年1月~2021年12月に分離された腸内細菌科株7菌種16,791株を対象とし、各施設の自動機器によりCREと判別された172株を収集した。CLSIに準拠した寒天平板希釈法により薬剤感受性を、CIM法によりカルバペネマーゼ産生性を決

定した。CPEに対しPCR及びDNAシーケンシングにより耐性遺伝子の型別、接合伝達実験により接合伝達頻度を決定した。大腸菌と肺炎桿菌についてはMLST解析ならびにパルスフィールド電気泳動法(PFGE)によりゲノム型を決定した。

【結果】4年間の腸内細菌科に占めるCREの分離頻度は0.74~1.16% (平均1.02%)であった。CRE 172株中CPEは100株でCPEの内訳は大腸菌が38株、肺炎桿菌が52株、他4菌種10株であった。CPE 100株中98株がIMP-6遺伝子を保有していた。他2株はIMP-1, IMP-19をそれぞれ保有していた。薬剤感受性試験においては、いずれの菌種でもMICはイミペネムがメロペネムより低値であった。MLST解析では大腸菌はST131が多数であり、肺炎桿菌はST846, ST1606の他、多様なSTが見られた。また、分離数の多かった1施設において、PFGEのバンドパターン類似した菌株が複数検出された。

【結論】奈良市の医療機関における2018年~2021年のCRE分離頻度は1.02%と低値を示した。CPEは大腸菌ではST131が半数以上であった一方で、肺炎桿菌では多様なSTが認められ、耐性遺伝子IMP-6の拡がりが見られた。

会員外共同研究協力者：森田 隆一, 川辺 隆

04. IMI-16, 18同時産生株 *Enterobacter roggenkampii* の耐性機序の解明

斉藤 開, 鈴木 由希, 中野 竜一, 中野 章代,
渡邊 真子, 矢野 寿一
奈良県立医科大学微生物感染症学講座

【目的】カルバペネマーゼ NmcA/IMI は唯一調節遺伝子を持つことが知られているが、検出例が少なく詳細な調節機構は不明である。本研究では環境中より分離されたカルバペネマーゼ IMI-16 および IMI-18 を同時に産生する *Enterobacter roggenkampii* (*Enterobacter cloacae* complex) について、その遺伝学的特徴および耐性機序について明らかにすることを目的とした。

【方法】フィリピン川の河川水より分離されたカルバペネム系薬に耐性を示す *E. roggenkampii* PR460 を対象とした。遺伝学的特徴については、次世代シーケンシングにより解析した。薬剤感受性試験は寒天平板希釈法 (CLSI 法) に行なった。酵素活性はメロペネムを基質として、UV 法を用いて測定した。誘導実験ではセフォキシチンを誘導剤に用いた。発現量は Digital PCR を用いて測定した。クローニングには Zero Blunt TOPO PCR Cloning Kit (invitrogen) を用いた。

【結果】PR460 のメロペネムに対する MIC は 16 mg/L と高度耐性を示した。IMI-16 は染色体上に、IMI-18 はプラスミド上にコードされており、相同性は 99.7% (292/293) と極めて類似していた。酵素活性は誘導実験により 4.9 倍と上昇した。IMI-16 と IMI-18 の発現量は、非誘導時では

ほぼ等量であり、誘導によりそれぞれ57.6倍、175倍に上昇した。クローニング実験では、*E. coli*にIMI-16と18をそれぞれ導入したところ、いずれもメロペネムのMICが上昇した。

【結論】*E. roggkampii* PR460は、これまで報告例がないIMI-16（染色体性）とIMI-18（プラスミド性）を同時に持つカルバペネム耐性株であった。誘導によりいずれも活性、発現量が大きく上昇し、カルバペネム耐性に寄与していると考えられた。

08. 大腸菌添加検体を用いたMALDI-TOF MSによるESBLs産生菌判別方法の検討

加地 大樹^{1,2}, 木村 哲¹

¹東京医療保健大学大学院医療保健学研究科感染制御学領域

²国保君津中央病院医療技術局臨床検査科

【目的】感染症診療において、検査室は薬剤感受性試験結果等を迅速に報告するdiagnostic stewardshipを実践していく必要がある。これまでに演者らは、培養コロニーよりMALDI-TOF MSでβラクタム系抗菌薬の構造変化を捉えることでESBLs産生菌を判別する方法を検討してきた。今回新たな試みとして、Lプロスおよび尿に大腸菌を添加した検体を用いて臨床応用の可能性を検討した。

【方法】*Escherichia coli* NCTC13462とATCC25922をESBLs産生菌および感性菌の標準菌株とし、Lプロスおよび尿を用いて10²~10⁸ CFU/mLに調整した菌液系列をドライプレート「栄研」DPE-1のCTX, CPDX, CPRを固相したウエルに接種、35℃好気環境下で一定時間培養した。培養上清を用いてMALDI Biotyperで分析、各抗菌薬のシグナルとESBLs産生菌による加水分解物由来の抗菌薬シグナルを観測した。

【結果】培養時間を30分間とし、観測対象としたシグナル強度の総和で、加水分解物由来のシグナル強度を除いた比を指標とすると、Lプロスでの感性株はすべての系列でCTXでは0.16未満、CPDXおよびCPRでは0.12未満であった。ESBLs産生株では、10²~10⁴ CFU/mLまでは感性株との差は認めなかったが、10⁵ CFU/mLでCTXでは0.33、CPDXでは0.26、CPRでは0.17と有意な差を認めた。また尿では、ESBLs産生株、感性株ともにLプロスと同様の結果を示した。

【結論】MALDI-TOF-MSでβラクタム系抗菌薬の構造変化を捉える本方法は、Lプロスおよび尿に大腸菌を添加した検体を用いてもおよそ1時間でESBLs産生菌が判別できる可能性が示唆された。

会員外共同研究協力者：岩澤 篤郎、松村 有里子、岩間 暁子

09. *Klebsiella* 属における同定菌種と病原因子保有状況との関連性

染川 真由, 森永 芳智

富山大学医学部医学科

【背景】*Klebsiella*属による感染症は、頻度も高く、重症例もしばしば経験する。近年、遺伝子学的解析が進み、*Klebsiella*属の中でも特に*K. pneumoniae*とその近縁種で菌種同定上の課題が指摘されている。染色体上に保有するβ-ラクタマーゼ遺伝子の種別により簡便に菌種の細分化が可能であるため、同遺伝子を根拠とした菌種判別を行い、臨床像に影響する可能性のある病原因子の保有状況について調べた。

【方法】*Klebsiella*属と同定された臨床分離株36株を用いて、β-ラクタマーゼ遺伝子により*K. pneumoniae* (Kpn, blaSHV陽性, n=22), *K. variicola* (Kva, blaLEN陽性, n=9), *K. quasipneumoniae* (Kqu, blaOKP陽性, n=5)に分類し、病原因子遺伝子、rmpA, magA, mrkD, kfu, entB, allS, iutA, aerobactin, fimH, shiFの保有状況をPCR法により解析した。

【結果】mrkDはすべての株が保有していた。kfu陽性株はKpnで27.3%, Kvaで88.9%, Kquで80.0%であった。entB陽性株はKpn, Kvaで100%であったが、Kquでは20%であった。allS陽性株はKquで60%, Kpnで9.1%, Kvaで0%であった。iutA陽性株はKpnで40.9%であったが、Kva, Kquでは認めなかった。fimH, aerobactin, shiFはKpnでのみ認められた。

【考察】*Klebsiella*属3種のあいだで、病原遺伝子保有状況に大きな偏りがあった。KpnとKquは日常の臨床検査では識別されない。さらに全ゲノム解析を加えるとともに、菌種による臨床像の特徴を解析し、両者を区別して同定する必要性がないかを検討していく必要があると考えられた。

10. 大規模保険診療情報を用いたバンコマイシン投与後の急性腎障害発生率および30日死亡率に対する治療薬物モニタリングの効果

後藤 良太, 冨瀬 諒, 村木 優一

京都薬科大学臨床薬剤疫学分野

【背景・目的】日本では、診療報酬改訂に伴い、薬剤師や感染症に関わるチームが治療に介入する機会が増加している。また、治療薬物モニタリング(TDM)ガイドラインが発刊、改定され、バンコマイシン(VCM)の投与に伴う副作用の発生や予後は変化してきたと考えられるが、大規模集団における検討は実施されていない。そこで、大規模保険診療情報を用いて、TDMがVCM投与時の副作用および予後に与える影響を評価し、TDMの有用性を検証した。

【方法】Medical Data Vision株式会社が所有する大規模保険診療情報を用いた。2010年から2019年にVCMを3

日以上連続で投与された入院患者を対象とし、TDMの実施状況で群別した。副作用や予後は、急性腎障害 (AKI) の発生率および30日死亡率を各群で算出し、線形回帰により経年的に評価した。各群の比較にはカイニ乗検定を実施した。また、ロジスティック回帰分析により、30日死亡率に影響を与える因子を探索した。

【結果・考察】対象患者は70,768人、TDM群は53,354人 (75.4%) だった。2010年から2019年にかけてAKIの発生率はTDM群で有意に減少した ($P_{\text{for trend}}=0.004$, $r=-0.12$) が、非TDM群では有意に増加した ($P_{\text{for trend}}=0.046$, $r=0.13$)。30日死亡率はTDMの実施に関わらず経年的な変化を認めなかったが、TDM群では非TDM群に比較し有意に低かった (12.8% vs 16.0%, $P<.001$)。また、30日死亡率の減少には、TDMの実施および薬剤師や感染症に関わるチームの介入が影響することが明らかとなった (全て $P<.001$)。そのため、TDMの実施はVCMの副作用の減少や予後の改善に影響し、患者に対する適切な介入が、30日死亡率の低下に寄与する可能性が示唆された。

【結論】大規模保険診療情報を利用し、VCMによる副作用や予後に対するTDMの有用性が示唆された。各施設で、薬剤師や感染症に関わるチームが感染症治療に介入する環境の更なる整備が必要である。

11. 変異株作製実験による Sed-1 β -ラクタマーゼ産生 *Citrobacter sedlakii* の高度耐性機構の解明

渡邊 真子¹, 中野 竜一¹, 中野 章代¹, 山田 友紀², 鈴木 由希¹, 斉藤 開¹, 諏訪部 章^{2,3}, 矢野 寿一¹

¹奈良県立医科大学微生物感染症学講座

²岩手医科大学附属病院中央臨床検査部

³岩手医科大学医学部臨床検査医学講座

【目的】*Citrobacter sedlakii* はクラス A β -ラクタマーゼ Sed-1 遺伝子を染色体上に保有し、その上流には調節遺伝子と考えられる *sedR* が存在する。我々は AmpC 産生同様、Sed-1 産生の調節に AmpD と SedR が関与することを報告してきた。本研究では変異株作製実験により、Sed-1 産生株の高度耐性化に関与する因子について検討した。

【方法】本邦臨床分離株 *C. sedlakii* NR2807 を対象とし、セフトラジジム (CAZ)、セフメタゾール (CMZ)、セフトキシム (CTX)、およびイミペネム (IPM) 含有寒天培地を用いて耐性株を選択した。得られた菌株について薬剤感受性試験を行い、次世代シーケンズ解析により変異箇所を確認した。また、Sed-1 遺伝子の発現量を qRT-PCR により測定した。

【結果】CAZ, CMZ, IPM については、MIC 上昇がみられる変異株が得られたが、CTX については変異株が得られなかった。CAZ 変異株では Sed-1 のアミノ酸置換 (P174Q など) がみられ、CMZ 変異株と IPM 変異株では *ampD*, *sedR*, *bla_{Sed-1}* ではなく、膜関連の遺伝子変異が確

認された。各変異株における Sed-1 の発現量はほとんど変化しなかった。

【結論】変異株作製実験において、CAZ 変異株では Sed-1 のアミノ酸置換による基質特異性の変化が起きていると想定された。CMZ 変異株や IPM 変異株でも AmpD と SedR ではなく、膜関連の遺伝子の変異が確認され、Sed-1 産生株の耐性化に他の因子が関与する可能性も示唆された。
会員外共同研究協力者：八木 理子, 遠藤 謙太郎

一般演題

019. ムピロシン投与患者における手術時の抗 MRSA 薬予防投与の実態

今村 政信, 福重 友理, 赤松 隼人, 森塚 暁裕,
塩尻 恭平, 中川 博雄, 兒玉 幸修
長崎大学病院薬剤部

侵襲性が高く、長時間を要する心臓血管手術や人工関節置換術を施行する患者が、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を保菌する場合、細菌負荷の減少や内因性感染、他の患者への伝播予防を目的にムピロシンでの鼻腔内除菌が推奨されている。そうした MRSA 保菌患者では、皮膚からも MRSA が検出されることが多いため、術後感染予防目的に抗 MRSA 薬の予防投与が検討される。そこで、長崎大学病院 (以下、当院) におけるムピロシン除菌患者に対する抗 MRSA 薬の併用の実態について調査した。2019年1月1日から2021年12月31日までに当院からムピロシン (バクトロバン鼻腔用軟膏 2%) が処方された患者を抽出した。術前にムピロシンによる鼻腔内除菌が行われた患者で、ムピロシン処方後1年以内に手術が行われた患者に対し、術中に抗 MRSA 薬 (バンコマイシン, テイコプラニン, リネゾリド, ダブトマイシン) が予防投与されたかどうか調査を行った。対象期間中にムピロシンが処方された患者は71名であった。術前に鼻腔内除菌が行われ、その1年以内に手術が行われた患者は51名であった。術中に抗 MRSA 薬が予防投与されていない患者は25名 (49%) であった。診療科別に見ると、心臓血管外科は23名中7名 (30%)、整形外科は24名中16名 (67%)、その他の診療科は4名中2名 (50%) が抗 MRSA 薬の予防投与がされていなかった。ムピロシンによる術前の鼻腔内除菌が必要と判断された患者の約半数は術中に抗 MRSA 薬が予防投与されておらず、MRSA による術後感染のリスクがありながら手術が行われていた可能性がある。今後はさらに症例数を増やして調査を行っていく。また、術式や術後感染の有無など詳細な調査を行い、抗 MRSA 薬の未投与が適切であったかどうかの検討を行う。

020. 小児領域における MRSA の現況および課題 萱 智史^{1,2}, 大石 智洋^{1,3}, 吉岡 大介^{1,3},

藤井 哲英^{1,2}, 隅田 英幸^{1,2}, 森原 順子^{1,2},
隅田 優^{1,2}, 二宮 洋子^{1,5}, 石松 昌己^{1,4}, 中野 貴司⁶,
尾内 一信⁷

¹川崎医科大学附属病院

²川崎医科大学附属病院薬剤部

³川崎医科大学附属病院臨床感染症科

⁴川崎医科大学附属病院中央検査部

⁵川崎医科大学附属病院医療安全管理部

⁶川崎医科大学小児科学

⁷川崎医療福祉大学子ども医療福祉学科

【目的】小児より分離される MRSA の多くは外来由来と考えられ、小児の MRSA 分離状況は、外来由来の MRSA を大きく反映すると考えられる。また、2022 年に MRSA 感染症の治療ガイドライン（以下ガイドライン）が改訂されたが、小児科領域では、成人に比べエビデンスが少ない。そこで、小児科領域をとりまく MRSA の現況および課題を把握するため、当院における小児の MRSA 分離状況と、実際にバンコマイシン（VCM）を使用した症例につき検討した。

【方法】2017 年から 2022 年 3 月までに当院小児科の外来および入院時において検出された MRSA および、2010 年 1 月から 2022 年 3 月までに川崎医科大学附属病院に入院した小児で、小児科の指示にて VCM を投与された小児につき、至適濃度到達時の投与量につき検討した。

【結果】小児より分離された MRSA の検出率（MRSA/全黄色ブドウ球菌）は、2017-2019 年が 36.0%（77/214）、2020-2022 年が 31.7%（26/72）であった。2010 年 1 月から 2022 年 3 月までに VCM を投与された小児は全 48 例、年齢の中央値（範囲）は 3 歳（0 か月 22 日～14 歳）、男女比は 23 : 25 で、至適トラフ濃度（10～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）に達した時の VCM の投与量がガイドライン記載の投与量通りであったのは 27% で、投与量を超えている例が 43.8%、より少ない投与量が 29.2% であった。

【結論】減少傾向はあるものの、小児領域において MRSA は黄色ブドウ球菌の約 3 割を占めていた。治療薬となるバンコマイシンについては、至適濃度到達時の VCM 投与量がガイドラインに記載されている投与量と相違する例も少なくなかった。小児領域の MRSA については、VCM 使用例の臨床効果の検討も困難なため、今後さらなるデータの蓄積が必要である。

026. マウスモデルにおける嫌気性菌の割合と薬剤耐性菌定着との関連性の評価

川筋 仁史¹, 森永 芳智², 染川 真由²,
兼田 磨熙杜¹, 村井 佑至¹, 木本 鴻¹, 岡本 世紀²,
長岡 健太郎¹, 山本 善裕¹

¹富山大学附属病院感染症科

²富山大学学術研究部医学系微生物学講座

【背景】抗菌薬使用などによる腸内細菌叢の乱れ“dysbio-

sis”は、薬剤耐性菌の腸内定着を容易にし得るが、我々がこれまでに取り組んできた耐性菌腸管定着モデルの細菌叢メタゲノム解析結果から、薬剤耐性菌の定着しやすさは dysbiosis だけではなく、細菌叢を構成する細菌群によっても影響されることが分かっている。また、便中に薬剤耐性菌がより高頻度に検出される入院患者では、健常者と比較し、腸内細菌叢における嫌気性菌の割合が少ないことが知られている。

【目的】薬剤耐性菌腸管定着モデルを用いて、腸内細菌叢における嫌気性菌の割合を PCR にて評価し、嫌気性菌の割合と実際の薬剤耐性菌定着結果との相関性を検証した。

【方法】C57BL/6J マウス（6～8 週齢、雌）に、抗菌薬なし（control）、アンピシリン（ABPC）、メトロニタゾール（MNZ）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-9, ST131, セフォペラゾン耐性）を経口接種し、選択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、糞便から核酸を抽出し、定量 PCR にて嫌気性菌の割合を評価した。

【結果】菌接種直前の糞便を用いた定量 PCR では、control 群の C_T 値（平均 \pm SEM）は 23.9 ± 0.6 、ABPC 群は全て検出感度未満、MNZ 群は 38.9 ± 2.6 であり、嫌気性菌の割合は ABPC 群で最も少なく、次いで MNZ 群であった。便中薬剤耐性菌量（平均 \pm SEM）は、全群接種後 1 日目がピークであり、control 群 3.9 ± 0.2 、ABPC 群 8.7 ± 0.4 、MNZ 群 6.5 ± 0.4 log CFU/g であった。control 群、MNZ 群は接種後 3 日目から薬剤耐性菌が発育しなかった一方で、ABPC 群では接種後 12 日目においても薬剤耐性菌の発育が認められた。

【考察】糞便中の嫌気性菌割合と実際の薬剤耐性菌定着結果とに相関性が確認された。今後はヒト試料での検証も行い、臨床現場での利用可能性を検討する。

030. 細胞内に侵入した A 群 β 溶血性連鎖球菌に対する Lascufloxacin の殺菌作用の検討

保富 宗城, 木下 哲也, 河野 正充, 酒谷 英樹,
志賀 達也

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科頭頸部外科

【目的】A 群 β 溶血性連鎖球菌（GAS）による急性咽頭・扁桃炎の治療には Amoxicillin（AMPC）が推奨されているが、治療失敗例や除菌が不完全でキャリアが生じることも報告されている。この機序の一つに GAS の細胞内寄生の関与が示唆されている。Lascufloxacin（LSFX）の細胞内 GAS に対する殺菌作用を検討した。

【方法】GAS の標準株である M1 株を Hep-2 細胞に感染させ、倒立顕微鏡下に細胞への侵入像を撮影した。Calcein-AM 染色した GAS を細胞に感染させ、DAPI で重染色して共焦点レーザー顕微鏡で観察した。M1 株と臨床分離株を Hep-2 細胞に感染させ、ゲンタマイシンで細胞外の GAS

を殺菌した後、LSFXとAMPCで細胞を処置し、細胞内のGASを回収して菌数を計数した。併せて臨床分離株を感染させた細胞のLIVE/DEAD染色を行った。LSFX及びAMPCの用量はM1株に対するMICとその2倍量(LSFX:0.031, 0.062 $\mu\text{g}/\text{mL}$, AMPC:0.016, 0.032 $\mu\text{g}/\text{mL}$)とし、統計解析はTukey検定を行った。

【結果及び考察】Hep-2細胞に感染させたGASは細胞膜に触れるとブラウン運動を停止し、細胞膜に囲まれて細胞内に侵入した。Calcein-AM・DAPI染色にてもGASの細胞内侵入が確認された。LSFX及びAMPCをGAS感染細胞に処理した結果、M1株及び臨床分離株のいずれにおいても細胞内菌数はLSFXで有意な減少が用量依存的に認められたが、AMPCでの減少は認められなかった。細胞内GASをLIVE/DEAD染色した結果、コントロールとAMPCでは細胞内のGASは生菌であったが、LSFXでは死菌が細胞内に混在していた。LSFXが細胞内に移行してGASを殺菌したことを示唆し、LSFXの急性咽頭・扁桃炎に対する治療効果を裏付ける結果と考えられた。

会員外共同研究協力者：貞方 久人、佐野 峻子、宮崎 俊

031. エリスロマイシン耐性誘導黄色ブドウ球菌株における lysostaphin 感受性亢進の超微形態学的検討

岡部 加奈子^{1,2}, 近末 久美子¹, 山田 作夫¹

¹川崎医療福祉大学医療技術学部臨床検査学科

²川崎医療福祉大学大学院医療技術学専攻臨床検査コース

【目的】従来、我々はエリスロマイシン(EM)耐性黄色ブドウ球菌における表現型の特徴として細胞壁が肥厚化することを明らかにした。細胞壁構築の変化は細胞壁を標的とする薬剤に対する感受性に影響を及ぼすことが考えられる。そこで、ペプチドグリカンのグリシン架橋を切断する溶菌酵素である lysostaphin (lyso) に対するEM耐性黄色ブドウ球菌の感受性について、209P株および臨床由来EM感受性株より誘導したEM耐性株を対象として検索した。

【材料・方法】黄色ブドウ球菌209P株より自然誘導にて樹立したEM耐性2EMR128株および臨床由来3菌株より同様に誘導した各々のEM耐性株を対象に、lysoに対する感受性を微量液体希釈法により求めた。次に、lyso処理した2EMR128株の残存生菌数を経時的に測定し、lysoに対する感受性について検討した。さらに、2EMR128株を対象にして細胞壁肥厚ならびにlyso処理菌体の超微形態変化について常法に従い透過型顕微鏡(TEM)観察により解析した。

【結果・考察】2EMR128株のlyso MIC値は親株の1/64以下に、臨床由来EM耐性誘導3菌株では親株の1/8~1/16以下に減少した。さらに、lyso処理2時間後の2EMR128株の残存生菌数は親株に比べ $2\log_{10}$ CFU/mL減少した。こ

れらの結果は、EM耐性株のlyso感受性が親株より亢進していることを強く示唆している。一方、2EMR128株のlyso処理菌体をTEM観察した結果、2EMR128株の細胞壁が親株よりも肥厚化していることが確認でき、さらに、lyso処理によってペプチドグリカン層に傷害を受け、溶菌に至る菌体像が親株よりも多く観察された。以上の結果から、細胞壁肥厚化に伴う細胞壁の構築変化がEM耐性株におけるlyso感受性を亢進させる一つの要因となることが考えられた。

会員外共同研究協力者：松田 宜昭、上野 綾香、佐藤 亜美

032. ECMO 管理を行った COVID-19 患者の口腔内状態と VAP との関連

吉野 綾¹, 石田 晋太郎¹, 高田 徹²

¹福岡大学医学部歯科口腔外科学講座

²福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科学

【背景・目的】新型コロナウイルス感染症COVID-19(coronavirus disease-2019)拡大を受け、福岡大学病院はECMO(extracorporeal membrane oxygenation:体外式膜型人工肺)センターを開設した。重症例治療では、VAP(ventilator-associated pneumonia:人工呼吸器関連肺炎)予防は必須であり、口腔衛生管理が重要となる。通常的人工呼吸器管理に加え、ECMO治療では出血傾向や腹臥位など、口腔内状態が悪化する条件が重なる。そこで今回、2020年に同センターで加療したECMO適用COVID-19患者の口腔内状態と生命予後、VAPとの関連を検討した。

【対象】2020年4月1日から12月31日に福岡大学病院ECMOセンターにてECMOを適用したCOVID-19患者。

【方法】生命予後(ECMOセンター生存・死亡)、性別、年齢、ECMO適用日数、口腔スコア(粘膜、歯肉など全8項目、高値ほど悪化)、VAP発症有無と診断日などを調査し、統計学的検討を行った。

【結果】19症例中、生存群12例、死亡群7例で、ECMO適用日数は死亡群で有意に長かった。口腔スコアの生命予後別比較では、センター入室時点では有意差はなかったものの、退室時は死亡群で有意に高値であった。重回帰分析より、生命予後は口腔スコアの上昇の独立因子であり、ECMO適用日数は関連しないことが明らかになった。VAPとの関連については、口腔スコアはVAP発症有無では有意差なく、VAP発症8例中のVAP診断時点での口腔スコアの生命予後別比較では死亡群で有意に高値であった。

【まとめ】ECMO適用COVID-19患者において口腔内状態は死亡群で有意に悪化し、ECMO適用日数とは関連しなかった。VAP発症群の死亡群ではVAP診断時点での口腔内状態は生存群より悪化していた。

034. 愛知医科大学病院における無症候の全入院患者を対象とした SARS-CoV-2 スクリーニング PCR の評価—第 2 報—

坂梨 大輔¹, 大野 智子¹, 山田 敦子¹, 塩田 有史¹, 平井 潤^{1,2}, 三嶋 廣繁^{1,2}

¹愛知医科大学病院感染制御部

²愛知医科大学病院感染症科

【目的】SARS-CoV-2 の院内感染対策を目的とした無症候全入院患者スクリーニング (universal admission screening; UAS)-PCR および同検査陽性患者について検討し UAS-PCR の有効性について評価した。

【対象と方法】2020 年第 38 週から 2022 年第 20 週の期間に当院に入院した全患者 (付き添い入院を含む) を対象とし、週毎の UAS-PCR 陽性率 (数) の推移および陽性者の背景について検討した。

【結果】対象期間中に延べ 43958 名に対し UAS-PCR が実施され、25 の入院予定診療科から 100 名 (陽性率: 0.23%) が陽性となった。週毎の UAS-PCR 陽性率 (数) は 2022 年第 6 週以降に急増がみられ、2022 年第 13 週で最大: 1.37% (8/582) となった。UAS-PCR 陽性者の年齢は 1 歳から 92 歳 (平均 49.9 歳, 中央値 53.5 歳), 男女比は 54:46, 陽性時の Threshold cycle value (Ct 値) は 72% が <35, 31% が <25 であった。

【考察】UAS-PCR の陽性率 (数) は、いわゆる第 6 波以降急増していた。また、UAS-PCR 陽性時の Ct 値から多くの陽性者は感染力を有すると考えられる無症候 SARS-CoV-2 病原体保有者であったことが示唆された。陽性者の入院予定診療科は多岐に渡っており、UAS-PCR によってこれらの患者を発見できたことは医療スタッフおよび入院患者への院内感染伝播リスクを大幅に軽減したものと考えられた。

会員外共同研究協力者: 太田 浩敏, 中村 明子, 宮崎 成美, 川本 柚香, 高山 美奈, 小坂 功, 末松 寛之, 千田 澄江

044. 血液培養から分離された *Staphylococcus aureus* の次世代シーケンサーを用いた疫学解析

村田 美香¹, 加勢田 富士子^{1,2}, 太田 賢治^{1,2}, 小佐井 康介¹, 坂本 啓^{1,2}, 柳原 克紀^{1,2}

¹長崎大学病院検査部

²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】*Staphylococcus aureus* は菌血症の主要な原因菌である。菌の代表的な耐性菌である MRSA の疫学解析は活発に行われており、SCCmec typing や MLST などの流行クローンの情報が得られている。本邦で検出される MRSA は、かつては SCCmec II 型が多くを占めていたが、近年では SCCmec IV 型が市中のみならず、院内で検出される

MRSA の主流となっている。一方で、同じ黄色ブドウ球菌であるが、MSSA におけるクローン解析や病原性遺伝子および薬剤耐性遺伝子を評価した報告は少ない。

【方法】長崎大学病院において 2020 年に血液培養から分離された *S. aureus* 73 株 (MRSA: 21 株, MSSA: 52 株) を対象に、次世代シーケンサーを用いてホールゲノム解析 (MiSeq システム, Illumina) を行い、MLST によるクローン解析と病原因子の調査を行う。

【結果】MRSA 21 株のうち、CC (clonal complex) 1 SCCmec IV 型が 9 株 (42.8%), ST8 SCCmec IV 型が 7 株 (33.3%) と大半を占めていた。CC1 SCCmec IV 型は ST1 が 4 株, ST2725 が 4 株であり、全て *sea* を保有していた。ST8 SCCmec IV 型は 7 株中 3 株が *tst*, *sec* を保有していた。SCCmec II 型は ST5 が 2 株, ST764 が 1 株のみだった。ST5 SCCmec II 型は 2 株とも *tst*, *sec* を保有しており、ST764 は *seb* を保有していた。PVL 遺伝子を保有している株は認められなかった。MSSA に関しては 52 株中、ST8, ST15 が 8 株 (15.4%) ずつと最も多く、次いで、ST188 が 6 株, ST5 が 5 株検出された。

【結語】2020 年に血液培養から分離された MRSA は、既報同様に CC1/ST8 SCCmec IV 型が多く確認された。MSSA においては、MRSA と比較してクローン多様性に富んでいた。今後病原因子保有状況もあわせて調査する。

会員外共同研究協力者: 長谷川 寛雄

052. 宿泊療養施設における新型コロナウイルス経口治療薬の使用経験について

梅井 康宏, 元木 由美

博愛記念病院

【背景】当院は徳島県内における新型コロナウイルス感染拡大時に県及び医師会からの依頼を受け、宿泊療養施設の管理を行っている。2021 年 12 月 24 日に RNA 合成酵素阻害薬モルヌピラビル (M) が、2022 年 2 月 10 日にプロテアーゼ阻害薬ニルマトレルビル/リトナビル (N/R) が特例承認され、酸素投与の必要が無く重症化リスク因子を有している患者へ経口治療薬の投与が可能となった。

【目的】経口治療薬による症状改善効果について検討する。

【対象】2022 年 1 月 8 日から 2022 年 4 月末に入所した患者。

【方法】経口治療薬の適格条件を満たす患者のうち、投薬群では投与初日と投与 5 日目、非投薬群では入所初日と入所 5 日目の COVIREGI-JP の解析に基づく予後予測スコア (スコア) の変化を比較検討した。

【結果】宿泊療養者 675 人のうち、適格条件を満たしたのは 255 人 (37.8%), その内 M 投薬は 66 人 (9.8%), N/R 投薬は 40 人 (5.9%) で、発症から投薬までの平均日数は 2.9 日であった。N/R 投薬群は非投薬群、M 投薬群と比較してスコアを有意に低下させた ($p < 0.001$, $p < 0.05$)。

また症状改善に要する日数は発症からN/R投薬に至る期間が1-2日の方が3-5日と比較して有意に短縮した ($p < 0.001$)。中止症例はM投薬群6例, N/R投薬群3例であった。重症化により入院調整に至ったのは非投薬群2例, M投薬群2例, N/R投薬群0例であった。

【考察】新型コロナウイルス感染症の重症度分類が軽症から中等症1の患者において重症化リスクを有する患者へのN/R投薬は, 重症化を予防し, 早期投与により症状改善に要する期間が短縮することが示唆された。医療資源が限られた宿泊療養施設において経口治療薬はキードラックとなるため, 迅速に対象患者を選定し, 早期に投薬を開始していくことが重要である。

061. 同日に救急外来に来院された子宮留膿腫の2例

野上 剛¹, 宇根 一暢²

¹J A 尾道総合病院研修医

²J A 尾道総合病院救急科

子宮留膿腫は閉経後の女性や子宮頸部に狭窄・閉塞を持つ女性が, 子宮内容物の排出障害を生じ子宮腔内に膿腫を生じる疾患である。我々は救急外来で同日に診断に至った子宮留膿腫を2例経験した。

【症例1】86歳女性。受診3日前から倦怠感を訴えていた。倦怠感を主訴に近医を受診し血圧84/50 mmHg, 脈拍120 bpm, 体温37.8°Cと発熱およびショックバイタルを認め, 白血球数42800であった。CTで下腹部に径約9 cmの鏡面形成を伴った腫瘤が認められたため子宮留膿腫の疑いとして紹介搬送された。搬送後経膈エコーでも子宮腔内に液体貯留を認め, 経膈的にドレナージを施行し約300 mLの膿汁が排出された。子宮留膿腫による敗血症性ショックと診断しABPC/SBT 6 g/dayで治療を開始した。

【症例2】74歳女性。当院受診2週間程前まで食量低下を主訴に他院入院歴があった。退院後数日間は不調の訴えもなかったが, 当院受診の1週間前から再度食事摂取が低下し, 徐々に体動困難となった。受診当日近医の往診を受け血液検査で白血球数16,600, CRP 14.9と炎症反応高値が認められたため紹介搬送となった。他院入院中に撮影されたCTで子宮留膿腫が疑われていた。搬送時, 血圧121/88 mmHg, 脈拍98 bpm, 体温36.7°Cとバイタルは安定していた。経膈エコーを施行したところ子宮腔内に貯留物を認め, 経膈的にドレナージを行ったところ約10 mLの膿汁が排出された。子宮留膿腫と診断しABPC/SBT 6 g/dayで治療を開始した。いずれの症例も入院後は良好に経過し抗生剤は6日間の投与で終了した。

発熱患者に対する診察の目がCOVID-19に向きがちな昨今の感染症診療において, 子宮留膿腫は敗血症性ショックから心肺停止になりうる疾患である。子宮腔内の自浄作用の関与も大きく高齢化により増加が示唆される疾患でもある。前医でCOVID-19の陰性が確認されていたため, 早

期に診断, 治療開始が可能であったが, 今後はCOVID-19に捕らわれすぎない診療が重要と考え報告した。

会員外共同研究協力者: 田邊 輝真

065. 新たな脅威となる無莢膜型肺炎球菌の病原性の検討

酒谷 英樹¹, 河野 正充¹, 村上 大地^{1,2}, 志賀 達也¹, 木下 哲也¹, 泥谷 匡祥^{1,2}, 伊豫 巧朗^{1,2}, 保富 宗城¹

¹和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

²紀南病院

【はじめに】肺炎球菌蛋白結合型莢膜多糖体ワクチン(PCV)の導入に伴い, 非ワクチン血清型株による感染症の増加が警鐘されている。無莢膜型株(NESp: nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae*)が, ウイルスの共感染下において仔マウス間に高い伝播率をきたすことと, NESpの特異表面蛋白抗原PspKが保菌, 伝播の促進因子であることを我々は報告した。さらにNESpは主に小児と高齢者に侵襲性感染症を引き起こすことが報告されているが, 侵襲性感染症を検討する良好な感染モデルがなく病原性の基礎医学的評価が十分になされていない。そこで我々はNESp経気管内投与による侵襲性肺炎マウスモデルを確立し病原性の評価を行った。

【方法】NESp野生株(MNZ11)とPspKの欠損株(NESp Δ pspK株: MNZ1131)を用いた。各菌株感染後の生存率を調査し, 局所反応として肺組織の組織学的調査と気管支肺胞洗浄液(BALF)中の肺炎球菌数, 好中球, サイトカイン/ケモカイン誘導を評価した。さらに全身反応として菌血症の有無と, 血液中のサイトカイン/ケモカイン誘導を評価した。

【結果】NESp感染マウスはコントロール群と比較し優位に生存率が低下し, NESpは48時間以内に菌血症を伴う致死的肺炎を引き起こした。一方, NESp Δ pspKではNESpと比較し有意に生存率が高く, 肺局所における肺炎球菌数と炎症性免疫応答も低下していた。さらにNESp Δ pspK感染マウスでは菌血症が見られなかった。

【考察】NESpは下気道内に侵入することでPspK依存的に侵襲性肺炎や菌血症といった致死的感染症を引き起こすことが示された。PspKはNESpの感染成立のみならず病原性に関与する重要な因子である可能性が示唆される。NESpは莢膜型株に比較して病原性が低い反面, 低免疫能を背景とした高齢者における誤嚥性肺炎や小児の急性中耳炎などの感染症への影響が懸念されるため, NESpの病原性に基づいた新たな感染予防戦略の開発が必要である。

066. 急性中耳炎の原因菌と臨床像の変化に関する前向き観察研究

河野 正充¹, 國本 優², 松原 茂規³, 鈴木 賢二⁴, 宇野 芳史⁵, 村上 大地^{1,6}, 大谷 真喜子¹, 保富 宗城¹

¹和歌山県立医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

²耳鼻咽喉科くにもと医院

³松原耳鼻いんこう科医院

⁴ヨナハ総合病院耳鼻咽喉科

⁵宇野耳鼻咽喉科クリニック

⁶紀南病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

【背景】急性中耳炎は、小児期に好発し、肺炎球菌（Sp）とインフルエンザ菌（Hi）が主要な原因菌である。小児急性中耳炎診療ガイドラインによる抗菌薬適正使用と肺炎球菌ワクチンの普及による臨床像と原因菌の変化に注視が必要である。

【方法】全国の4病院と11診療所において、ガイドライン2018年版のスコアリングシステムに基づいて中等症以上の急性中耳炎と診断された208例の患者の中耳検体および鼻腔検体を採取し、細菌同定検査（培養検査、定量PCR）と重症度・症状との相関および同一患者より採取された中耳検体と鼻腔検体の培養結果の一致率について検討を行った。

【結果】培養検査にてHiおよびSpは、中耳検体ではそれぞれ74例（35.6%）、22例（10.6%）、鼻腔検体ではそれぞれ142例（66.7%）、108例（50.7%）であった。同一検体から採取された鼻腔検体および中耳検体の培養検査では、Hiは陽性的中率および陰性的中率はそれぞれ48.6%、93.8%、Spではそれぞれ19.6%、100%であった。中耳検体および鼻腔検体いずれも培養検査で陽性であった検体は、陰性であった検体と比較して、定量PCRにてSpあるいはHiの核酸が有意に多く検出された。中耳検体におけるHiの陽性率は、臨床症状（啼泣）、診察所見（耳漏）の増悪と重症度スコアと相関した。鼻腔検体におけるHi陽性率は、診察所見（鼓膜の発赤、膨隆）および重症度（重症の割合、重症度スコア）と相関した。一方で、中耳検体および鼻腔検体におけるSpの陽性率は、臨床症状（発熱）の重症化と相関した。

【考察】研究では、Hiは鼻腔検体および中耳検体のいずれからも優位に検出された。これはワクチンの普及とペニシリン系抗菌薬を第1選択薬とした抗菌薬適正使用によるHiの選択によるものと考えられた。莢膜を有するSpだけでなく、Hiも臨床症状と診察所見の重症化に影響を及ぼすことが確認され、上気道感染症診療におけるHiの重要性が示唆された。

070. 当館における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）治療薬の使用動向

田中 康弘, 福岡 麻美, 武富 光希, 佐野 雅彦,

八頭司 正稔

佐賀県医療センター好生館薬剤部

【目的】当館は第一波～第六波の期間、新型コロナウイルス（COVID-19）感染症で多数の患者に対し入院治療を実施した。使用した各種治療薬について、使用動向の推移を調査して報告する。

【方法】1. 第一波：2020年3月13日-5月15日, 2. 第二波：7月20日-9月30日, 3. 第三波：10月1日-2021年3月31日, 4. 第四波：4月1日-6月30日, 5. 第五波：7月1日-12月25日, 6. 第六波：12月26日-2022年6月12日とし、各期間で使用した薬剤の内訳を電子カルテより後方視的に調査した。

【結果】第一波から第六波の期間入院治療を行ったCOVID-19患者数は1,198症例であった。抗ウイルス薬についてファビピラビルは第一波より投与開始後、第三波で最も使用（52例）された。第六波以降は使用されていない。レムデシビルは第二波以降投与開始され使用数増加の一途を辿り第五波で161例、第六波現在122例に使用されている。モヌルピラビルは1例のみ六波で使用、ニルマトレルビル/リトナビルは使用経験がない。中和抗体薬では、カシリマブ/イムデビマブが第五波のみ24例に使用された。一方ソトロビマブは第六波より使用を開始し、現在84症例に投与を行った。免疫抑制・調整薬ではステロイド各種が463例に使用され、投与経路別では経静脈投与/経口投与：175例/288例であった。トシリズマブは第五波までに50例投与されたが第六波以降は使用されていない。バリシチニブは第四波より投与を開始し内訳は4 mg/2 mgについて82例/15例に使用されていた。抗凝固薬は投与経路別に経静脈投与/経口投与：139例/103例であった。経静脈投与は全例ヘパリン投与であった。経口投与ではアピキサバン/リバロキサバン：71例/32例に使用された。

【結論】新規薬剤の段階的な開発・承認は治療の選択肢を増やし、早期からの適切な薬物治療の実施で当館の患者死亡率は0.5%と低かった（6例/1,194例）。安全な薬物治療の継続にむけて館内使用動向を把握管理・評価することは有用であった。

会員外共同研究協力者：小塩 和人

072. SARS-CoV-2 感染症に対するソトロビマブの使用調査

吉岡 睦展^{1,2}, 小林 敦子^{1,2}, 遠藤 和夫²,

中嶋 一彦², 網野 かよ子², 芳川 篤志²,

川端 俊介², 臼井 建郎², 大井 利彦², 諸岡 孝俊²

¹宝塚市立病院

²阪神 ICT 活動研究会

【目的】SARS-CoV-2 感染症の第6波流行で軽症・中等症患者にソトロビマブが多く投与されたが、ワクチン接種者へ投与評価した報告はない。今回、阪神 ICT 活動研究会に参加する9施設でソトロビマブ投与症例について調査を行ったので報告する。

【方法】対象は阪神地区9病院において、第6波流行初期の2022年1～2月〔兵庫県でのオミクロン株比率89.7%（うちBA.2系統が1.4%）〕の2か月間にSARS-CoV-2感染症で入院し、ソトロビマブ投与後3日以上経過観察できた症例とした。調査項目は年齢、性別、ワクチン接種回数、

入院時の重症度、投与に必要なリスク因子数、投与3日目の症状改善度、転帰、副作用等で、ワクチン接種の有無による有効性および安全性の差異は、死亡率、37℃以下の解熱に要した日数、投与3日目の症状改善度、および副作用の有無で比較検討した。

【結果】対象は280例、男性151例(71.6±14.2歳)、女性129例(72.9±17.4歳)で、転帰は軽快91.1%、転院4.6%、死亡3.9%、記載なし0.4%であった。ワクチン接種歴と転帰が判明した215例における死亡率は未接種群3.2%(1/31)、接種群3.8%(7/184)で有意差を認めなかった($p=0.875$)。死亡率は70歳以上6.2%(10/161)、70歳未満1.0%(1/105)と70歳以上で有意に高かったが($p=0.035$)、70歳以上のワクチン未接種群vs接種群で有意差は認めなかった(5.9%vs6.4%, $p=0.939$)。リスク因子数を3個以上持つ患者は軽快例50%、死亡例91%と死亡例が多かった。解熱に要した日数は未接種群2.0±1.9日、接種群2.2±2.3日で差がなかった($p=0.632$)。投与3日目の症状改善度(改善;変化なし;不明;悪化)は、未接種群/接種群で各々77.4%/62.2%;9.7%/18.4%;12.9%/14.8%;0%/4.6%であった。ソトロピマブの副作用の有無が確認できた235例には副作用は認めなかった。

【結論】第6波流行初期に対するソトロピマブの投与は、ワクチン接種の有無に関わらず有効性および安全性に差がないことが示された。

092. 血液培養から *Corynebacterium* 属菌が検出された54症例の検討

小林 紀香¹、和知野 千春^{1,2}、大橋 一輝¹、
早川 智章¹、加藤 裕史²、日比 陽子¹、中村 敦²

¹名古屋市立大学病院薬剤部

²名古屋市立大学病院感染制御室

【背景】皮膚や上気道の常在菌である *Corynebacterium* 属は、血液培養から検出された場合、汚染か真の菌血症かの判断が困難である。本研究では、*Corynebacterium* 属による菌血症の治療選択の一助とするため、真の菌血症と関連する患者背景の探索や治療、転帰の調査を行った。

【方法】2017年1月～2022年4月に、血液培養から *Corynebacterium* 属を検出した54例を対象に後方視的に調査した。症例を、真の菌血症群(血培2セット、または血培1セットかつ感染源と考えられる局所培養が同菌種に対して陽性)と汚染群に分け、解析を行った。

【結果】54例のうち、真の菌血症群は26例であった。起原因菌は全て、*C. striatum*、*C. jeikeium*であった。真の菌血症と関連する患者背景は、悪性新生物($p<0.05$)、人工物の存在($p<0.01$)であった(フィッシャーの直接確率検定)。使用抗菌薬は抗MRSA薬が14例であった。*C. striatum*においてはβラクタム系が投与された症例もあり、これらの死亡率は抗MRSA薬を使用した例に比べ高くなかった。*C. striatum*の薬剤感受性は菌株毎に異なっており、

抗MRSA薬以外に感受性を示すものも見られた。

【考察】真の菌血症と悪性新生物、人工物の存在との関連が認められた。また、起原因菌は全て *C. striatum* と *C. jeikeium* であった。この2菌種はバイオフィルムを形成しやすいと報告されており、人工物上にバイオフィルムを形成するため菌血症に陥りやすくなると考えられた。悪性新生物や人工物が存在する症例では、適切な抗菌薬治療や人工物の早期抜去を検討する必要があると推察された。また、*C. striatum*の薬剤感受性は菌株毎に異なるため、抗MRSA薬の使用が必須でない可能性がある。治療実績については更なる検討が望まれる。

094. 当院における *B. fragilis* 菌血症の薬剤感受性および耐性遺伝子の保有状況と抗菌薬選択

木場 由美子¹、北川 浩樹³、田寺 加代子^{1,2}、
原 稔典^{1,2}、櫻山 誠也^{1,2}、野村 俊仁³、
大森 慶太郎³、繁本 憲文⁴、横崎 典哉²、大毛 宏喜³

¹広島大学病院診療支援部

²広島大学病院検査部

³広島大学病院感染症科

⁴広島大学トランスレーショナルリサーチセンター

【目的】*B. fragilis* 菌血症における、薬剤感受性および耐性遺伝子の保有状況から有効な抗菌薬選択を明らかにする。

【対象と方法】2013年から2022年5月までに当院の血液培養から分離され、冷凍保存されていた *B. fragilis* 43株を対象とした。薬剤感受性は、TAZ/PIPC、ABPC/SBT、CTRX、CMZ、IPM、MEPM、MINO、CLDM、MNZに対して微量液体希釈法でMICを測定し、耐性率を検討した。カルバペネム耐性遺伝子 *CfiA* およびIS遺伝子、メトロニダゾール耐性遺伝子 *nim* 遺伝子の検出はPCR法にて行った。*CfiA* は、MALDI TOF-MS (Bruker biotyper)でも有無の確認を行った。使用した抗菌薬や予後は電子カルテにて後方視的に調査した。

【結果】耐性率は、TAZ/PIPC 9%、ABPC/SBT 24%、CTRX 76%、CMZ 30%、IPM 9%、MEPM 19%、MINO 7%、CLDM 42%、MNZ 0%であった。*CfiA* 遺伝子保有株は10株であり、全ての株でPCRとMALDI TOF-MSの結果が一致した。そのうち3株がIS遺伝子を保有していた。*CfiA* 遺伝子のみ保有7株のカルバペネム系薬のMIC rangeは、IPM ≤0.25~4 μg/mL、MEPM <4~8 μg/mLであり、IS遺伝子保有3株では、IPMおよびMEPMは ≤8 μg/mLであった。*nim* 遺伝子は全ての44株において検出されず、MNZ耐性株も認めなかった。MNZは、*CfiA* 遺伝子のみ保有症例2例およびIS遺伝子保有症例3例において投与されており、4症例で予後は良好であった。

【結語】*B. fragilis* 菌血症例において、*CfiA* 遺伝子保有症例は約23%であり、約7%がカルバペネム高度耐性を伴うIS遺伝子を保有していた。*CfiA* 遺伝子のみ保有株にお

いても、カルバペネム系薬のMIC値が高い株を認めた。MALDI TOF-MSにて、CfiA遺伝子陽性の場合にはMNZの選択を考慮する必要がある。

100. レジオネラ・スコアモデルの評価1：COVID-19肺炎での検証

宮下 修行^{1,2}，矢村 明久¹，福田 直樹¹，西山 徳人²，坂本 凌²，石浦 嘉久¹，尾形 誠¹

¹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

²関西医科大学感染制御部

【目的】レジオネラは市中肺炎の重要な原因微生物であるが、確定診断が困難なため、本邦での多数の症例を解析した報告がない。日本化学療法学会はレジオネラ肺炎の実態、とくに抗菌薬の有効性を明確とする目的で2006年に「レジオネラ治療薬評価委員会」を発足した。委員会ではレジオネラ肺炎臨床診断法を作成し、その診断法の有用性を検証した。

【方法】2012年1月～2021年12月まで、関西医科大学附属病院関連5施設で集積されたCOVID-19肺炎946例を解析した。コントロール群として、レジオネラ肺炎102例を比較検討した。レジオネラ・スコアモデルは1. 男性、2. 咳嗽なし、3. 呼吸困難感、4. CRP値18 mg/dL以上、5. LDH値260 U/L以上、6. Na値133 mmol/L以下の6項目で、いずれの項目も1ポイントに設定し、合計6点のスコアとした。

【結果】レジオネラ・スコアの中央値はレジオネラ肺炎で4点、COVID-19肺炎で2点と有意にレジオネラ肺炎で高値であった。スコア3点をカット・オフ値とした場合、レジオネラ肺炎を診断する感度93%、特異度75%であった。これまで報告されている他の臨床診断法も検証したが、本法の感度、特異度がもっとも優れていた。

【結論】レジオネラ肺炎は、COVID-19肺炎とは多くの点で異なり、日本化学療法学会のスコアモデルはレジオネラ診断に有用と考えられた。本スコアモデルの有用性を検証するため現在、前向き研究を行っている。

日本化学療法学会 レジオネラ治療薬評価委員会：宮下 修行，青木 洋介，菊地 利明，関 雅文，舘田 一博，比嘉 太，清田 浩，牧 展子，内納 和浩，小笠原 和彦，渡辺 彰

101. レジオネラ・スコアモデルの評価2：3つのコホート研究のまとめ

宮下 修行^{1,2}，矢村 明久¹，福田 直樹¹，西山 徳人²，坂本 凌²，石浦 嘉久¹，尾形 誠¹

¹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

²関西医科大学感染制御部

公益社団法人日本化学療法学会では、厚生労働相医薬食

品局審査管理課から、レジオネラ属の適応を取得した抗菌薬を製造・販売する製薬企業が実施する製造販売後調査へ協力依頼を受け、2006年からレジオネラ治療薬評価事業を行っている。委員会では、これまで各製薬企業が製造販売後調査で収集した症例を中心に調査を行ってきた。また、アジア地域におけるレジオネラ症の疫学・診断および抗菌薬療法に関する共同プロジェクトのワーキンググループを立ち上げ、中国と日本においてレジオネラワークショップを開催してきた。委員会として2017年以降、本邦におけるレジオネラ肺炎の臨床像や治療成績、抗菌薬感受性について報告した。さらに集積症例からレジオネラ・スコアモデルを作成した。その有用性を検討する目的で、development cohortとは異なった症例を集積し、スコアモデルの有用性をvalidation cohortで検証した。その結果、レジオネラ・スコアの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、COVID-19肺炎で2点と、有意にレジオネラ肺炎で高値であった。スコア3点をカット・オフ値とした場合、レジオネラ肺炎を診断する感度93%、特異度75%であった。これまで報告されている他の臨床診断法も検証したが、本法の感度、特異度がもっとも優れていた。

日本化学療法学会 レジオネラ治療薬評価委員会：宮下 修行，青木 洋介，菊地 利明，関 雅文，舘田 一博，比嘉 太，清田 浩，牧 展子，内納 和浩，小笠原 和彦，渡辺 彰

102. COVID-19肺炎診療とガイドライン1：鑑別表は有用か？

矢村 明久¹，宮下 修行^{1,2}，福田 直樹¹，西山 徳人²，坂本 凌²，石浦 嘉久¹，尾形 誠¹

¹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

²関西医科大学感染制御部

【目的】「成人肺炎診療ガイドライン」の基本理念は「感染症の治療効果の向上や国民健康の増進に役立つこと」であるが、これに加え「菌の耐性化予防」や「医療資源の有効利用」を重視している。このため、肺炎診療ガイドラインでは原因微生物が同定されなかった場合、肺炎を細菌性肺炎と非定型肺炎に群別して治療方針を明示している。今回我々は、COVID-19肺炎における鑑別表の有用性について検討した。

【方法】2020年2月～2021年12月まで、関西医科大学附属病院関連5施設で集積されたA-DROP 0点～3点のCOVID-19肺炎1,121例を解析した。株の内訳は、第1～第3の従来株488例、第4波のアルファ株335例、第5波のデルタ株298例であった。

【結果】非定型肺炎に群別される頻度は従来株で58.8%、アルファ株で57.6%と診断感度は低かった。一方、デルタ株では80.2%と診断感度は大きく上昇した。年齢別のサブ

解析では、60歳未満で95.5%、60歳以上で32.5%と、若年者での診断感度は高かった。これらの年齢別感度は、従来株、アルファ株、デルタ株間で同等であった。

【結論】COVID-19肺炎での鑑別表の有用性は低かったが、デルタ株のみに限ると有用と考えられた。わが国では第4波（アルファ株）以降、医療従事者ならびに高齢者からワクチン接種が開始された。デルタ株流行期間中は、COVID-19は若年者が中心となったため感度が上昇したと推測される。

会員外共同研究協力者：中森 靖

103. COVID-19肺炎診療とガイドライン2：マイコプラズマとの鑑別

福田 直樹¹、宮下 修行^{1,2}、矢村 明久¹、西山 徳人²、坂本 凌²、石浦 嘉久¹、尾形 誠¹

¹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

²関西医科大学感染制御部

【目的】COVID-19肺炎は、肺炎診療ガイドラインの鑑別表を用いるとデルタ株で80%が非定型肺炎に分類される。鑑別表の診断感度は低いものの、年齢により診断感度が異なり、60歳未満では有用であることが判明している。鑑別表で非定型肺炎に分類される微生物はマイコプラズマ肺炎であり、胸部CT画像で鑑別可能かを検討した。

【方法】2020年2月～2021年12月まで、関西医科大学附属病院関連5施設で集積されたA-DROP 0点～3点のCOVID-19肺炎1,121例を解析した。株の内訳は、第1～第3の従来株488例、第4波のアルファ株335例、第5波のデルタ株298例であった。

【結果】マイコプラズマ肺炎に高頻度に観察される所見は、1. 気管支血管周囲間質肥厚、2. 小葉中心性性粒状影、3. すりガラス影の3つであった。一方、COVID-19肺炎の初期の典型的な画像所見は末梢側のすりガラス影でconsolidationまたはcrazy-paving patternを伴うことがあり、すりガラス影はしばしば円形を呈する。画像所見は経過とともにconsolidationとすりガラス影の混合パターンが主体となり、網状・線状を含む陰影へと変化する。全経過を通して、マイコプラズマ肺炎の特徴である所見はまれであった。

【結論】COVID-19肺炎は、ガイドラインの鑑別表で非定型肺炎に分類された場合、マイコプラズマ肺炎との鑑別は容易であると考えられた。

会員外共同研究協力者：中森 靖

104. COVID-19肺炎診療とガイドライン3：抗体療法の使用成績

矢村 明久¹、宮下 修行^{1,2}、福田 直樹¹、西山 徳人²、坂本 凌²、石浦 嘉久¹、尾形 誠¹

¹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

科

²関西医科大学感染制御部

【目的】モノクローナル抗体であるcasirivimabとimdevimabは、SARS-CoV-2の受容体結合部位であるアンジオテンシン変換酵素（ACE）2受容体に非競合的に結合することで中和活性を示し、スパイク蛋白質に変異を持つSARS-CoV-2の変異株に対しても効果を発揮することが期待されている。

【方法】2021年7月～2021年12月まで、関西医科大学附属病院関連5施設で集積された、重症化の危険因子を1つ以上有する軽症～中等症COVID-19デルタ株患者461例を対象とした。コントロール群は治療を受けなかった年齢と性をマッチさせたホテル療養患者から選別した。有効性の評価は、酸素を必要とした（＝入院治療必要）患者割合とした。

【結果】治療群で酸素が必要となった症例は30例で、ネーザル・カニューラが23例、ハイフロー・ネーザルカニューラが5例、人工呼吸器管理が2例であった。非治療群で酸素が必要となった症例は56例で、ネーザル・カニューラが45例、ハイフロー・ネーザルカニューラが8例、人工呼吸器管理が3例であった。

【結論】抗体療法はデルタ株に対して、重症化抑制に有効な薬剤であった。オミクロン株には効果が劣る基礎データがあるが、実臨床での有効性を検討する必要がある。

会員外共同研究協力者：中森 靖

105. COVID-19肺炎診療とガイドライン4：NHCAPの特徴

福田 直樹¹、宮下 修行^{1,2}、矢村 明久¹、西山 徳人²、坂本 凌²、石浦 嘉久¹、尾形 誠¹

¹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

²関西医科大学感染制御部

【目的】医療介護関連肺炎（NHCAP）は市中発症型肺炎に分類されるが、予後や耐性菌など多くの点で市中肺炎（CAP）とは異なっている。今回われわれは、COVID-19肺炎のNHCAPの特徴について検討した。また、精神病院でのクラスターが多発したため、精神疾患患者のサブ解析も行った。

【方法】2020年2月～2021年6月まで、関西医科大学附属病院関連5施設で集積されたCOVID-19肺炎—NHCAPとCAP合計836例（従来株501例、アルファ株335例）を対象とした。

【結果】NHCAP患者の背景因子は、株間群で差はみられなかった。ICU入室率や死亡率はNHCAP患者群でCAP患者群と比較して有意に高率であった。NHCAP群で、死亡率は通院にて継続的に血管内治療を受けている群が最も高く（37.5%）、次いで介護（performance status 3以上）を必要とする高齢者、身障者群（24.3%）、長期療養

型病床群もしくは介護施設に入所している群 (23.0%), 精神病院入院群 (9.4%) であった。

【結果】 COVID-19 肺炎は細菌性肺炎と同様, NHCAP 群で予後が不良であった。ただし, 細菌性肺炎と異なり, 誤嚥性肺炎が少なく, 継続的に血管内治療を受けている群で最も予後不良であった。

会員外共同研究協力者: 中森 靖

117. 黄色ブドウ球菌菌血症マネジメントにおける AST ラウンドの効果

山田 真人, 宮崎 祐介, 岩本 里味, 長谷川 浩司

加古川中央市民病院薬剤部

【目的】 黄色ブドウ球菌菌血症 (SAB) は高い死亡率や合併症リスクから予後不良とされ, 適切なマネジメントが不可欠である。当院では 2018 年 4 月より Antimicrobial Stewardship Team (AST) による抗菌薬ラウンド及び血液培養ラウンドの回数を従来の週 1 回から週 4 回へ変更した。今回, AST ラウンド回数変更が SAB マネジメントに与えた影響について調査したので報告する。

【方法】 血液培養から黄色ブドウ球菌が検出された症例を対象とし, 2017 年 1 月~12 月を週 1 回群, 2019 年 1 月~12 月を週 4 回群とした。各々血液培養再検査と心臓超音波検査の実施率, 実施までの日数及び転移性病変検索の実施率について電子カルテを用いて後方視的に調査した。除外基準は 18 歳未満, 血液培養陽性から 7 日以内の死亡, 転院等により治療経過の追跡が困難な症例とした。

【結果】 対象症例は週 1 回群が 40 例, 週 4 回群が 41 例であった。血液培養再検査実施率は週 1 回群が 70%, 週 4 回群が 73% で, 実施までの日数の中央値は各々 6 日 (IQR 4-13.25), 3 日 (IQR 2-6) であった ($p=0.002$)。心臓超音波検査実施率は週 1 回群が 70%, 週 4 回群が 71% で実施までの日数の中央値は各々 3.5 日 (IQR 1.75-6), 3 日 (IQR 2-6) であった ($p=0.904$)。転移性病変検索率は週 1 回群が 53%, 週 4 回群が 63% であった。血液培養再検査と心臓超音波検査の何れも実施されなかった症例は週 1 回群で 8 例, 週 4 回群で 9 例あった。

【考察】 週 4 回群では週 1 回群と比較し血液培養再検査実施までの日数が有意に短縮した。これにより早期からの治療効果判定や膿瘍等難治例発見に繋がる可能性が示唆された。一方で, 血液培養再検査や心臓超音波検査が実施されないまま治療が進む症例も依然として存在しており, 今後の課題と考えている。

118. 経口抗菌薬適正使用に向けた取り組みによる使用量及び耐性率の変化について

松浦 紘生¹, 小清水 直樹^{2,3}

¹藤枝市立総合病院薬剤部

²藤枝市立総合病院感染管理室

³藤枝市立総合病院呼吸器内科

【目的】 薬剤耐性対策 (AMR) アクションプランにて, 経口セファロsporin (CEPs)・キノロン・マクロライド使用量を 2020 年までに 2013 年水準から 50% 削減が求められていた。当院での経口抗菌薬適正使用に向けた取り組みによる, 使用量・耐性率変化を報告する。

【方法】 調査期間は 2013 年 4 月から 2022 年 3 月。抗菌薬適正使用支援チーム (AST) を中心に, 感染症別推奨内服抗菌薬一覧作成や, クリニカルパス見直し, 採用抗菌薬見直し, コンサルテーション応需, 院内研修会等での啓発等を通じ, 入院・外来の経口 CEPs 及びそのうちの第 3 世代 CEPs, 経口キノロン・マクロライドの使用密度 (入院 AUD=DDDs/1000 bed-days, 外来 AUD=DDDs/1000 outpatients) と, 当院検出の *Escherichia coli* (*E. Coli*) における CTX, LVFX への耐性率を調査。

【結果】 2013 年度→2021 年度の AUD 変化は以下の通りであった。経口 CEPs は入院: 27.4 → 10.5 (61.7% 減), 外来: 29.7 → 6.1 (79.5% 減)。第 3 世代 CEPs は入院: 27.1 → 1.9 (93.0% 減), 外来: 51.1 → 2.7 (94.7% 減)。経口キノロンは入院: 24.1 → 13.8 (42.7% 減), 外来: 62.7 → 72.4 (15.5% 増)。経口マクロライドは入院: 23.5 → 13.8 (41.3% 減), 外来: 373.0 → 469.4 (25.8% 増)。2013 年度→2021 年度の当院検出 *E. Coli* 耐性割合変化は以下の通りであった。CTX 耐性割合 16.1% → 18.2%, LVFX 耐性割合 33.4% → 32.7%。

【考察】 経口 CEPs や入院の経口キノロン・マクロライドの AUD 減少は AST 活動によるものと考えられる。外来経口キノロン・マクロライドの AUD 増加は, 2013 年度から 2021 年度にかけ呼吸器内科の外来のべ患者数が 1.8 倍増加しており, 非結核性抗酸菌症や慢性下気道感染症での使用例による影響の可能性が推察される。*E. Coli* における耐性率を改善するために, 更なる適正使用推進が必要と考える。

【結語】 AST 活動を通じ, 各種経口抗菌薬の AUD を減らすことができた。抗菌薬への耐性率減少が今後の課題である。

会員外共同研究協力者: 秋山 訓通, 山森 温

119. 経皮的カテーテル心筋焼灼術パスでの予防抗菌薬投与変更における評価

河田 武志, 梶原 敬悟

岩国医療センター薬剤部

【目的】 経皮的カテーテル心筋焼灼術パス (以下, CAパス) の予防抗菌薬については使用する抗菌薬について定まったエビデンスは存在しないため, 各施設において経験的に使用されていることが多い。そのため, CAパスに関しては皮膚常在菌がカバーが出来る抗菌薬が選択される必要があると考えられる。当院では, CFPN-PI がパスで使用されていたが, よりバイオアベイラビリティが良好である狭域の CEX に変更提案をしたため, その妥当性について

て評価を行った。

【方法】調査期間は2021年4月から2022年3月までとし、対象患者としてはCAパスが適用された患者に対し予防抗菌薬変更前85人、変更後115人で、前後6か月間で調査を行った。調査項目としては術後部位感染（SSI）の有無、予防抗菌薬の平均投与量・投与期間、術後体温で38℃を超えた患者、術後在院日数、変更前後での予防抗菌薬の有害事象の頻度、使用抗菌薬の薬剤費の変化を後方的に調査した。

【結果】抗菌薬変更における術後感染としてはSSI発生もなく予防抗菌薬の投与量、投与期間においてはパスからの逸脱は無かった。術後体温においても両群とも38℃を超えた患者はいなかった。術後の在院日数も感染症ではない事象で長期化している場合はあったが、変更における術後在院日数の有意な変化はなかった。また、予防抗菌薬の変更前後での有害事象も認められなかった。使用抗菌薬の薬剤費はCFPN-PI群では1人当たり295.2円、CEX群では189円となり医療経済的にも減少している結果となった。

【考察】今回、CFPN-PIからCEXに変更したことで抗菌スペクトルが狭域となったが、SSIの発生はなかった。これは術式で想定される起炎菌のみターゲットとした抗菌薬の変更の妥当性が支持された結果であると考えられる。

131. 神戸大学医学部附属病院腎泌尿器科における腎移植後患者の新型コロナウイルス感染症の診療経験について

前田 光毅¹、重村 克巳¹、藤本 卓也¹、梁 英敏¹、中野 雄造¹、宮良 高維²

¹神戸大学医学部附属病院腎泌尿器科

²神戸大学医学部附属病院感染制御部

【目的】新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が報告され2年以上経過し、COVID-19に対する理解が深まってきている。一方で、免疫抑制状態の患者でのCOVID-19に関する情報はまだまだ限定的である。そこで、当院における腎移植後の免疫抑制状態にある患者のCOVID-19罹患状況を比較検討する。

【方法】2022年4月時点で神戸大学医学部附属病院腎泌尿器科で診療を継続中の腎移植後患者363例のうちCOVID-19を発症した患者を対象とした。この患者群に対して患者背景、重症度分類、感染後の経過、重症化リスク因子について検討を行った。重症度分類は厚生労働省の診療の手引きを用いて評価した。

【結果】当科では免疫抑制剤として、タクロリムス・シクロスポリン・プレドニン・ミコフェノール酸モフェチル・リツキシマブなどのうち、複数を用いて治療を行っている。当科における腎移植後でCOVID-19陽性が判明した患者は26例（7.16%）であった。日本全体の罹患率は2022年6月時点で887万人、およそ7.4%程度の罹患率となることから、同程度の罹患率と考えられた。年齢

は46歳（24-84歳）で、男性15例（57.7%）、女性11例（42.3%）であった。重症度分類は軽症16例（61.5%）、中等症I3例（11.5%）、中等症II2例（7.7%）、重症5例（19.2%）であった。死亡症例は3例（11.5%）だった。重症化のリスク因子として、検討した範囲では糖尿病が有意差を認め（ $p=0.032$ ）、ワクチン2回接種群では2回接種が終了していない群と比較して重症化を有意に抑制（ $p=0.009$ ）していた。

【結論】当科で診療継続中の腎移植後患者でのCOVID-19の罹患状況を検討した。当科では腎移植後に複数の免疫抑制剤を服用中であったが、罹患率はわが国全体と比較しても高くなかった。ただ死亡率は11.5%と高く、重症化のリスク因子としては、糖尿病とワクチン接種回数が挙げられた。

会員外共同研究協力者：田代 裕己、遠藤 貴人、西岡 遵、横山 直己、兵頭 洋二、藤澤 正人

137. 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¹、前田 光毅¹、梁 英敏¹、楠木 まり²、重村 克巳^{1,2}

¹神戸大学医学部腎泌尿器科

²神戸大学医学部附属病院感染制御部

【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年次推移について2021年度を中心に解析した。

【対象と方法】神戸大学医学部附属病院において2017年から2021年までの5年間に尿路感染症（UTI）にて尿中より 10^4 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。さらに、LVFX耐性大腸菌、ESBL産生大腸菌などの耐性菌についても各々集計し、感受性の動向についても検討を加えた。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た。

【結果】2021年度の尿中分離菌株のうち泌尿器科外来で423株、泌尿器科入院で289株および他科入院では696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。*E. coli*における薬剤感受性率は、改善の見られた前年度とほぼ同等の感受性率であった。また、*E. coli*のうち、LVFX耐性菌およびESBL産生菌の占める割合も、順に28%、22%と前年度に比し減少傾向にあった。

【考察】2021年度も*E. coli*が尿中より最も高頻度に分離されていたが、薬剤感受性の改善を認め、かつLVFX耐性菌、ESBL産生菌は減少傾向を示していた。これは、大腸菌の分離頻度の高い泌尿器科外来において耐性菌を考慮した抗菌化学療法が適切に行われていることが示唆された。

会員外共同研究協力者：藤澤 正人

138. 当院のESBL産生菌による尿路感染症に対する抗菌薬治療に関する後方視的検討

坂本 凌^{1,2}, 西山 徳人^{1,2}, 阿部 瑛紀子¹, 宮下 修行¹

¹関西医科大学附属病院感染制御部

²関西医科大学附属病院薬剤部

【背景と目的】近年尿路感染症の原因菌として薬剤耐性菌の分離頻度は上昇傾向にある。その中でもExtended Spectrum Beta-lactamases (ESBL)産生菌は尿路感染症治療に用いられるセファロスポリン系をはじめ多くの抗菌薬に耐性を示すことから、治療にあたってはカルバペネム系薬の使用頻度が高くなる。しかしながら現在も進む薬剤耐性化の流れを抑えるためにはカルバペネムの多用を防ぐ必要がある。そこでカルバペネム系薬以外にESBL産生菌に感受性を有することが一般に知られるCMZ, FMOX また TAZ/PIPC との治療効果の比較、カルバペネム系薬から de-escalation を行った際の治療効果について検討した。

【方法】2020年4月から2022年3月の期間に尿培養からESBL産生菌を検出した症例について検出菌種、菌血症との合併の有無、薬剤感受性、使用した抗菌薬また投与日数、炎症所見の推移、治療終了後30日死亡率について検討した。

【結果と考察】期間中に検出されたESBL産生菌は172名の患者から計180株であった。検出菌の内訳は *E. coli* (142株), *K. pneumoniae* (27株), *P. mirabilis* (7株), *E. cloacae* (2株), *E. aerogenes* (1株), *K. oxytoca* (1株)であった。薬剤感受性はTAZ/PIPC: 90.6% (163/180), CMZ: 93.9% (169/180), CFPX: 17.2% (31/180)であった。感受性試験結果から多くの症例でカルバペネム系薬以外での治療が可能である可能性が示唆された。今後カルバペネム系薬以外で治療開始可能であった症例について検討する。

会員外共同研究協力者：杠 祐樹

139. 経尿道的尿路結石破碎術および尿管鏡における周術期予防抗菌薬としてのホスホマイシンの有用性

恵谷 俊紀¹, 和知野 千春², 中村 敦²

¹名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野

²名古屋市立大学病院感染制御室

背景：2019年3月にセファゾリンが供給困難となり、セフォチアム (CTM) などの代替薬も供給困難に陥った。当科では尿路内視鏡手術の際の予防抗菌薬としてはCTMを用いていたが、使用が困難となった。そこで、当科では周術期予防抗菌薬として感染制御部の指導のもとホスホマイシン (FOM) を使用し対応した。上記の薬剤の供給困難時期の前後における経尿道的尿路結石破碎術 (TUL) お

よび尿管鏡検査 (URS) における臨床アウトカムを評価した。

方法：2018年1月から2021年3月に、当科でTUL/URSを施行された症例のうち、CTMもしくはFOMを使用した症例を解析した。CTMは74例、FOMは108例に使用されていた。CTMもしくはFOMを、手術室で執刀開始直前に1g投与し、手術翌日まで投与した。術後の投与量は、腎機能が正常の患者ではCTM・FOMとも1gを1日2回とした。年齢や手術時間、術前の尿中白血球数、術前の尿中細菌数は、両群に有意差を認めなかった。

結果：術後在院日数、術後の最高体温中央値、術後の血液検査におけるCRP、白血球数、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、術後の尿中白血球数、術後の尿中細菌数は、各群に有意差を認めなかった。術後の抗菌薬の追加投与については、CTM群28例 (37.8%)、FOM群22例 (20.3%)で、有意にFOM群で少なかった。

結論：セファゾリン・セフォチアム供給困難に対して、周術期予防抗菌薬としてFOMを用いることでTUL/URSに際して臨床アウトカムの悪化をきたさずに対応することができた。術後の抗生剤の追加投与についてはFOM群で有意に少なかったが、FOM群のほうがCTM群より時期が遅いため、抗菌薬適正使用活動の成果で不必要な抗菌薬投与が控えられた結果の可能性はある。TUL/URSにおける予防抗菌薬として、FOMは有望な選択肢となると考えられた。

140. Clostridioides difficile 感染症患者における「MN基準」による重症度と30日死亡率の関連性

山田 楊太^{1,2}, 宮崎 元康^{1,2}, 串間 尚子^{2,3}

¹福岡大学筑紫病院薬剤部

²福岡大学筑紫病院感染制御部

³福岡大学筑紫病院呼吸器内科

【目的】Clostridioides difficile infection (CDI) の診断では、グルタミン酸脱水素酵素抗原とトキシン検査を組み合わせた迅速診断キットによる検査 (迅速検査) が頻用されている。迅速検査にてCDIの確定診断がつかない場合、抗CD薬による治療を行うかどうかは、病態や重症度によって異なる。近年、日本独自のCDIの重症度分類として、新たに「MN基準」が提唱された。本研究では、当院でCDIと診断された患者を対象にMN基準を用いた場合のCDI重症度と臨床的予後 (30日死亡率) との関連を調査することを目的とした。

【方法】研究は、2015年4月から2020年3月までの5年間において、当院でCDIと診断された102名の患者を対象とした。CDIの重症度は、MN基準を用いて非重症群 (軽症および中等症) と重症群 (重症および超重症) に分類し、CDI重症度と30日死亡率との関連について調査を行った。

【結果】102名のCDI患者のうち、MN基準にて軽症、中等症、重症、超重症に分類された患者は、それぞれ22例、61例、18例、1例であった。CDI患者の死亡率は、非重症群と比較して重症群で有意に高かった(13.8% vs. 46.7%, $p=0.0025$)。多変量解析の結果、CDI患者の30日死亡率は、高齢(オッズ比[OR]=1.1; 95%信頼区間[CI]=1.0-1.2; $p=0.019$)およびMN基準にて重症(OR=4.2; 95% CI=1.2-14.8; $p=0.023$)と有意に関連していた。

【結論】研究結果よりMN基準を用いたCDI重症度分類は、患者の予後を予測する上で有用であることが示唆された。今後、MN基準によるCDIの重症度に応じて、適切な抗CD薬を選択すべきかどうかについて検討する必要がある。

143. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* が便培養で陽性となった症例に関する後方視的検討

八木 祐助^{1,2}, 荒川 悠^{1,3}, 山岸 由佳^{1,3}

¹高知大学医学部附属病院感染管理部

²高知大学医学部附属病院薬剤部

³高知大学医学部臨床感染症学講座

【背景と目的】Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 腸炎の診断基準は不明確である。今回、MRSAが便培養で陽性となった症例について疫学調査を行った。

【方法】2012年4月から2023年3月に当院へ入院し、便培養からMRSAが検出された患者を対象とした。性別、年齢、ブリストルスケール(BS)判定による便性状、1日3回以上の下痢発症件数、MRSA菌量、菌量別のVCM散投与量と投与日数、VCM治療症例での下痢改善までの日数と同時検出菌状況および大腸内視鏡検査、病理診断所見について診療録を用いて後方視的に調査した。

【結果】症例は239件で男性49.4%であった。年齢は0.01歳から96歳で高齢者と乳児に二極化していた。16歳以上は全体の41.0%で男性69.4%、年齢中央値73歳(30-96歳)であった。BSが5以上かつ1日3回以上の下痢を満たした件数の割合とその治療の有無は16歳以上では36.7%(36/98)(治療あり25.0%)、15歳以下が19.9%(28/141)(治療あり0%)であった。治療群の菌量別内訳は、(4+)100%、(3+)33.3%、(2+)9.1%、(1+)28.6%で、全件に同時検出菌が認められた。VCM散投与量は中央値2g(0.5-2g)、投与日数は中央値13日(7-18日)、下痢改善までの日数は中央値8日(4-11日)であった。大腸内視鏡検査例(3件)および組織診断実施例(2件)に特筆すべき所見は認められなかった。

【考察】本検討では、年齢は高齢者と新生児・乳児に二極化、新生児・乳児ではBSが5以上かつ1日3回以上の下痢で治療された症例は認められず、高齢者では菌量によらず治療されていたことが明らかとなった。今後更なる症例の蓄積が必要である。

会員外共同研究協力者：岩目 彩椰, 道家 章斗, 西田 愛恵

153. AST介入によりVancomycin髄注にて改善が得られたMRCNS(*S.capitis*)によるシャント感染・髄膜炎の一例

高橋 佐和^{1,2}, 中野 克哉^{1,2}, 石田 正之^{1,3}

¹近森病院AST

²近森病院薬剤部

³近森病院感染症内科

症例：48歳、女性。くも膜下出血に対して開頭クリッピング術、水頭症に対してLPシャント術を施行後、リハビリ目的に転院となった。転院11日目に意識障害、失語が出現しシャント感染によるシャント機能不全の診断にて再入院となった。髄液からMRCNS(*S. capitis*)を認め、LPシャント抜去し、経静脈よりVCMが投与開始となった。24日間のVCMの投与にて改善を認め、VPシャント再建後、再転院となった。再転院31日後に発熱、意識障害が出現し、CTで脳室の拡大を認めたことから、シャント感染・髄膜炎の診断で再度入院となった。髄液培養からはMRCNSが検出され、今後の治療方針に関して、ASTへコンサルトがあった。VCMの経静脈投与が行われていたため、血中、髄液中VCM濃度測定を行い、血中濃度11.60 $\mu\text{g/mL}$ 、髄液中濃度1.70 $\mu\text{g/mL}$ で濃度不十分と考え、投与方法を髄注へと変更した。髄液中濃度20-30 $\mu\text{g/mL}$ でコントロールし投与を行ったところ、変更2日目より意識レベル改善、その後の経過も良好で16日間投与で終了した。しかし、髄注投与終了8日後に再度発熱、髄液からMRCNS検出。VCM髄注を再開し、21日間投与を行った。その後、他の感染症の合併もあったが、最終的にはVPシャントを再建し転院、5カ月間のリハビリ後、自宅退院となった。脳外科術後の髄膜炎は髄液シャント感染、髄液ドレーン感染、SSIからの髄膜炎に分類され、シャント感染は術後1か月以内で発症する事が多い。起炎菌として、ブドウ球菌の報告が多いが、治療に選択されるVCMは髄液移行性が悪いいため、経静脈投与のみでは治療不十分な例がある。特に人工物の留置を行う必要がある症例では治療に難渋することは少なくない。再発を繰り返すような難治例では、早い段階でのVCM髄注投与を検討することが望ましいと考える。

154. 新規マウスモデルを用いたアスペルギローマへのItraconazole動態解析

濱島 良介^{1,2}, 田代 将人^{1,3}, 高園 貴弘¹,

松元 加奈⁴, 森田 邦彦⁴, 泉川 公一^{1,3}

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野

²京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学

³長崎大学病院感染制御教育センター

⁴同志社女子大学薬学部臨床薬理学研究室

【目的】アスペルギローマに対する抗真菌薬の効果は限定的である。より移行性が優れた薬剤の選択が望ましいが、アスペルギローマへの抗真菌薬移行性についての知見は乏しい。そこで我々が開発した新規マウスモデルを用いて、アスペルギローマへの Itraconazole (ITCZ) 動態解析を実施した。

【方法】健常マウスに皮下空洞内を作成し、その筋層上に *Aspergillus fumigatus* の菌球を留置し、ITCZ (1, 5, 10, 20 mg/kg) を連続4日間腹腔内投与した。最終投与後7日までの血清、筋肉、および菌球を回収し ITCZ と OH-ITCZ の濃度を経時的に測定した。

【結果】血清中の ITCZ, OH-ITCZ 濃度は時間経過とともに速やかに低下し、20 mg/kg 群でも最終投与後24時間後には検出感度未満となった。筋肉中濃度も同様の推移を示し、20 mg/kg 群の最終投与24時間後における ITCZ 濃度は $85.58 \pm 46.51 \mu\text{g/g}$ 、OH-ITCZ 濃度は検出感度未満であった。一方、菌球では20 mg/kg 群の最終投与24時間後においても ITCZ 濃度は $1258.33 \pm 214.68 \mu\text{g/g}$ 、OH-ITCZ 濃度は $588.21 \pm 16.77 \mu\text{g/g}$ と高値を維持していた。その他の用量群も同様の推移を示した。最終投与後24時間後において、ITCZ は菌球に対し対筋肉濃度比で5.9~19.1 倍の移行性を示した。

【結論】アスペルギローマへの ITCZ 移行性は周囲組織に比して良好であることが明らかになった。

156. バンコマイシンの初期投与設計時の AUC 予測精度を向上させるための補正方法に関する研究

堀田 康弘^{1,2,4}, 朝岡 みなみ^{2,3}, 和知野 千春^{1,2,4}, 日比 陽子^{2,3}, 中村 敦⁴

¹名古屋市立大学大学院薬学研究科病院薬剤学

²名古屋市立大学病院薬剤部

³名古屋市立大学大学院医学研究科臨床薬剤学

⁴名古屋市立大学病院感染制御室

【背景・目的】2022年2月に抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドラインが発表され、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) に基づいたバンコマイシン (VCM) の初期投与設計が臨床導入された。一方、クレアチニンクリアランス (Ccr) 85 mL/min 以上の患者では投与量と AUC の相関関係が低くなることが知られており、その補正方法について検討する必要がある。そこで本研究では、Ccr 85 mL/min 以上の患者群において、VCM の非定常状態 AUC や血中濃度の予測精度を向上させるための補正方法について検討を行った。

【対象・方法】名古屋市立大学病院で2019年4月から2021年9月までに VCM が投与され、血中濃度測定を1回以上実施した症例を対象とした。18歳未満と透析 (持続を含む) 患者は除外した。本研究では、当院で開発した新規 TDM 支援ソフト SAKURA-TDM ver.1.0 を用いて薬

物動態パラメータを推定し、AUC と初回 TDM 時の予測値を算出した。血中濃度と AUC の予測誤差の許容範囲は、それぞれ30%と20%とした。本研究は、当院の医学系研究倫理審査委員会の承認を得て実施された。

【結果・考察】症例数は179例で、Ccr 85 mL/min 以上は70例であった。Ccr の上限値を85 mL/min と設定することで、初日 AUC および2日目 AUC の予測誤差がそれぞれ93.3%と80.1%となり、Ccr を補正しない場合と比較して予測誤差が小さくなる傾向が認められた。さらに、血清 VCM 濃度でも同様に補正効果が認められた。

【結論】Ccr の上限値を85 mL/min と設定して VCM の初期投与設計を行うことで、非定常状態の AUC の予測精度が向上することが示された。

会員外共同研究協力者：木村 和哲, 堀田 祐志, 飯田 萌子, 加藤 秀紀

157. 腎機能低下症例におけるテイコプラニン初期負荷投与ストラテジーの考察

西山 徳人^{1,4}, 橋本 みさき¹, 坂本 凌^{1,4}, 阿部 瑛紀子^{2,4}, 小坪 浩之⁴, 田中 雅幸³, 宮下 修行⁴

¹関西医科大学附属病院薬剤部

²関西医科大学附属病院臨床検査医学センター

³摂南大学薬学部

⁴関西医科大学附属病院感染制御部

【背景・目的】テイコプラニン (TEIC) は早期に有効域を確保するために初期負荷投与が推奨されているが、腎機能低下症例における投与レジメンは十分検討されていない。投与開始4日目における血中濃度 (トラフ値) を調査し、腎機能低下症例における TEIC 初期負荷投与方法の妥当性について検討した。

【方法】2019年1月~2020年12月の2年間に当院で TEIC を開始し、初期3日間の負荷投与量が2000 mg (800-800-400 mg) であった成人86例について、eGFR (mL/min/1.73 m²) ≥ 40 群59例と eGFR <40 群27例の2群に層別化し、4日目のトラフ値を比較した。統計解析には JMP Pro ver.15.1.0 を用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意と判定した。

【結果】4日目の平均トラフ値は、eGFR ≥ 40 群と eGFR <40 群でそれぞれ 13.9 ± 4.7 vs $18.6 \pm 5.2 \mu\text{g/mL}$ であり、有意差が認められた。トラフが $20 \mu\text{g/mL}$ 以上の割合は、5/59 (8.5%) vs 10/27 (37.0%) であった。トラフ測定時までの WBC・CRP の低下率、AST/ALT や血清クレアチニン値の変動は、両群で有意差は認められなかった。

【考察】TDM ガイドライン2016では eGFR <40 の場合、安全性の観点から4日目の TEIC 投与が推奨されていないが、研究にて63%がトラフ値 $15 \mu\text{g/mL}$ には達していないことが判明した。特に TEIC の血中濃度測定検査が外注委託の場合、4日目のトラフ採血結果は翌日以降に判明するため、感染症治療の遅れが懸念される。感染症の重症度によっては、eGFR <40 の場合も4日目まで初期負荷投与

を継続し、5日目以降にトランプ値に応じて投与量を調整する方法を検討する必要があると考えられた。

会員外共同研究協力者：杠 祐樹

158. 術中抗菌薬投与評価支援システムの構築がもたらす影響

和知野 千春^{1,2}, 堀田 康弘², 小林 紀香²,
加藤 裕史³, 恵谷 俊紀⁴, 早川 智章², 大橋 一輝²,
日比 陽子², 中村 敦¹

¹名古屋市立大学病院感染制御室

²名古屋市立大学病院薬剤部

³名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚科

⁴名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野

【背景】2016年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）が公開され指針が示された。自施設は、術中の抗菌薬を簡便に集計・評価する手法がなく検証ができていなかった。そこで、周術期予防抗菌薬の適正使用を目的に、術中予防抗菌薬投与評価支援システム（新システム）の構築とその影響を検討した。

【方法】手術部門システムの拡張機能 Vi-pros を活用し新システムを構築した。新システム導入前後の手術施行例を対象に、GL 遵守を後方視的に算出し評価した。緊急手術、自科麻酔は対象外とした。

【結果】新システム導入前の①推奨抗菌薬投与の遵守率は97%、②皮膚切開前1時間以内の抗菌薬開始は100%、③過体重時の適正用量は0%であった。新システム導入後の目標遵守率95%とし、定期的な遵守率の算出と還元を開始した。その結果、③の遵守率は66%へ上昇し一定の効果を示した。更なる介入として麻酔導入前のサインインに「体重と腎機能に応じた適正用量と再投与間隔」を確認する行程を導入したところ、100%へ上昇し目標遵守率を達成した。

【結語】新システムの構築により術中抗菌薬の使用実態を簡便に集計・評価できるよう改善した。また、過体重時の用量不足の課題が明らかになり、麻酔導入前のサインインに抗菌薬適正使用を促す確認事項を導入した結果、高い遵守率へ改善した。術中抗菌薬投与評価支援システムの構築とサインインの活用は、GLに準じた周術期予防抗菌薬適正化の推進に寄与したと考えられた。

会員外共同研究協力者：志田 恭子, 羽藤 実真, 近藤 祐樹

161. 処方時アラートと月間モニタリングの組み合わせによる経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬適正使用の試み

浦上 宗治¹, 濱田 洋平¹, 岡 祐介¹, 金苗 幹典¹,
青木 洋介^{1,2}

¹佐賀大学医学部附属病院感染制御部

²佐賀大学医学部国際医療学講座

【緒言】経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬は腸内細菌科細菌に対して広域な抗菌活性を有しているが、生体内利用能が低いことから適応となる場面は多くないと考えられ、慎重な使用が求められる抗菌薬である。また同薬剤はESBL産生腸内細菌科細菌をはじめとする耐性菌検出のリスク因子として報告されており、効率的で有効な適正使用の推進策が求められている。

【方法】当院にて2018年2月より経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬について、処方時のアラートと月1回の使用量調査で処方医に生体内利用能が低い抗菌薬である旨を通知するとともに、抗菌薬選択の再考を促す取り組みを行った。介入前後3年間の経口抗菌薬のAUDを比較し、使用動向の変化を検討した（Mann-Whitney U test）。

【結果】経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬のAUD（Antimicrobial use density）は介入前 1.50 ± 0.91 に対して、介入後 0.01 ± 0.03 と有意に減少した（ $p=0.00$ ）。また、経口キノロン系抗菌薬のAUDは介入前 3.73 ± 0.83 に対して、介入後 2.98 ± 0.74 と有意に減少した（ $p=0.00$ ）。

【考察】処方時アラートと月間モニタリングの組み合わせによって、経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬は有意に減少した。また、今回の取り組みによって経口キノロン系抗菌薬が増加する傾向は見られなかった。

【結語】処方時アラートと月間モニタリングの組み合わせは経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の適正使用を推進する手法となり得る。

168. TEICによる重篤な血小板減少症をきたした一症例

饒平名 長武¹, 吉岡 睦展¹, 石津 智司¹, 小澤 拓¹,
杉生 雅和¹, 若松 雄太¹, 小林 敦子²

¹宝塚市立病院薬剤部

²宝塚市立病院感染対策室

【背景】テイコプラニン（TEIC）は $40 \mu\text{g/mL}$ 以上の高トランプ値で、血小板減少のリスクが増加する。今回、トランプ値は適正であったにも関わらず、化膿性脊椎炎治療中に重篤な血小板減少をきたした症例を経験したので報告する。

【症例】既往歴は痛風と高血圧症の70歳台男性で、前医よりMRSAによる化膿性脊椎炎の診断にて、当院へ手術目的に紹介入院となった。当院のASTチームが相談を受け、第1病日よりTEICを開始した。第4病日の血中濃度は $19.0 \mu\text{g/mL}$ であった。第8病日に胸腰椎前方・後方固定術と腸骨移植を施行したが、第9病日に敗血症性ショックに陥り、ICUへ入室した。その後第11病日には循環動態も安定し、ICUより一般病棟へ転棟した。第12病日に 40°C の発熱および $3.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ と著明な血小板減少を認めた。TEICによる薬剤性血小板減少を疑い、ダプトマイシン（DAP）へ変更した。第18病日も $1.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満と血小板減少が回復しないため、血液内科に対診した。骨

髄穿刺の結果、血液疾患は除外診断できた。TEIC 中止後 14 日目に血小板数 $10.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ と回復し、その後は正常範囲で推移した。第 26 病日 DAP から経口リネゾリド (LZD) へ変更し、現在経過良好である。

【考察】TEIC による血小板減少症は、血小板膜上の糖蛋白に対する薬剤依存性抗血小板抗体が原因で、濃度依存的に血小板に対する親和性が高まることに起因する病態生理が考えられている。今回、TEIC の投与 12 日目で血小板減少を認め、中止後 14 日目で回復した。これは TEIC の消失半減期が 60~70 時間であることから説明が付く。さらに、重篤な低アルブミン血症が TEIC による血小板減少リスクを上げる報告もあり、本症例のアルブミン濃度が 1.6 g/dL と低値であったことから遊離型薬物濃度が上昇し、血小板への結合が増加した可能性が示唆された。文献的知見を交えて本症例を検討したい。

会員外共同研究協力者：長尾 和磨，森山 徳秀

170. オキサゾリジノン系抗菌薬リネゾリド (LZD) およびテジゾリド (TZD) による低ナトリウム血症の発症状況の比較検討

柴田 祐一^{1,2}，萩原 真生^{1,3}，塩田 有史^{1,2,3}，
浅井 信博^{1,3}，平井 潤^{1,3}，三嶋 廣繁^{1,3}

¹愛知医科大学病院感染症科

²愛知医科大学病院薬剤部

³愛知医科大学病院感染制御部

【緒言】テジゾリド (TZD) はリネゾリド (LZD) と比較して血小板減少の副作用リスクが低いとされているが、低ナトリウム血症の副作用については十分な調査がされていない。そこで TZD および LZD 投与後の低ナトリウム血症の発症状況を後方視的に比較検討した。

【対象と方法】2017 年 1 月から 2022 年 2 月に当院で LZD 投与群 71 名および TZD 投与群 28 名を対象として、患者情報、投与歴、投与前後のナトリウム値の変化を比較した。低ナトリウム血症の定義は、抗菌薬投与後にナトリウム値が 134 mEq/L 未満に低下した症例とした。なお、透析患者および投与前のナトリウム値が 134 mEq/L 未満の患者は対象から除外した。

【結果】低ナトリウム血症の発症率は TZD 投与群の方が低かったものの有意差は認められなかった (LZD vs TZD, 28.2% vs 21.4%, $p=0.67$)。LZD 投与群は TZD 投与群よりも投与前の CRP 値が有意に高かった (LZD vs TZD, 8.1 (0.03-27.6) mg/dL vs 3.3 (0.1-22.2) mg/dL, $p < 0.05$)。

【結論】CRP 上昇は IL-6 産生による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群が誘発されるため低ナトリウム血症のリスクファクターとして報告されている。感染初期などの炎症反応が高い状況ではナトリウム値の推移をモニタリングする重要性が示唆された。

180. *Acinetobacter baumannii* における新規コリスチン耐性メカニズムの解析

鴨志田 剛

京都薬科大学微生物・感染制御学分野

Acinetobacter baumannii はグラム陰性の球桿菌で、自然界に広く分布する環境菌である。環境適応能が高いため、院内施設や医療機器などに定着することで、院内感染の原因菌となりやすい。また、本菌は容易に薬剤耐性化するため、世界中の医療機関で多剤耐性菌 (multiple-drug resistant *A. baumannii*: MDRA) の流行が問題となっている。

リポ多糖 (LPS) を標的とするコリスチン (CL) は、MDRA をはじめとするグラム陰性菌の重篤感染症の最後の砦として使用される薬剤である。*A. baumannii* は、コリスチンの標的分子である LPS の修飾および欠損といった変化を介して高頻度で耐性を示すことが報告されている。研究では、*A. baumannii* のコリスチン耐性獲得機構の詳細および耐性株の性状を明らかにすることを目的に研究を行った。

我々は *A. baumannii* を CL 含有培地を用いてセレクションすることで多数の CL 耐性株を樹立した。CL 耐性株に対して、LPS 欠損/修飾に関わる遺伝子 (*lpxACD*, *pmrAB*) を解析したところ、大多数の株が LPS の生合成に関わる遺伝子 (*lpxACD*) に変異が生じた LPS 欠損株であった。興味深い事に、これら LPS 欠損/修飾関連遺伝子に変異が確認できない CL 耐性株も樹立された。次世代シーケンサを用いてそれら株の全ゲノム解析を行ったところ、LPS 構成成分の 1 つであるコア多糖の合成酵素遺伝子に変異が認められた。本遺伝子変異はこれまでに報告されておらず、本研究で樹立された CL 耐性株は新規のコリスチン耐性メカニズムを有していると考えられる。現在、本変異株の性状を野生株、LPS 欠損株および修飾株と比較することで詳細に解析している。

会員外共同研究協力者：山口 大貴，山田 倫暉，竹本 訓彦，八尋 錦之助

ポスター演題

010. 酪酸菌 (宮入菌) 製剤投与中に *Clostridium butyricum* 菌血症を併発した重症 COVID-19 患者の 1 例

天達 菜緒^{1,2}，茂見 茜里^{1,2,3}，川村 英樹^{2,3}，
金澤 直子^{1,2}，有村 昂太郎^{1,2}，下野 奨平¹，
才田 隆一²，児玉 祐一^{2,3}，寺園 英之¹，
西 順一郎^{2,3}，武田 泰生¹

¹鹿児島大学病院薬剤部

²鹿児島大学病院抗菌薬適正使用支援チーム

³鹿児島大学病院感染制御部

【緒言】プロバイオティクスは *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) 発症リスクを有する患者での CDI 発症予防効果等を期待して、抗菌薬投与中患者に使用される。特に

Clostridium butyricum MIYAIRI が芽胞として配合されている酪酸菌（宮入菌）製剤は強酸性下の胃液や抗菌薬に対する安定性から汎用されるが、*C. butyricum* の菌血症に関する報告は少ない。今回、酪酸菌製剤投与中に *C. butyricum* を含む複数菌菌血症を来した重症 COVID-19 症例を経験したので報告する。

【症例】90歳女性。2型糖尿病と慢性心不全の併存症あり。新型コロナワクチンは2回接種されていた。発熱出現後7日目に意識レベル低下と低酸素血症を認め前医で気管挿管。同日 SARS-CoV-2 抗原定性検査・PCR 検査陽性が判明し、当院 ICU へ入院。人工呼吸管理の継続とノルアドレナリン・バソプレシン投与による循環管理に加えて、レムデシビル10日間、デキサメタゾン5日間で加療を行い、細菌性肺炎の併存を考え TAZ/PIPC+LVFX を5日間、その後 VCM+CFPM も投与した。入院翌日から ED チューブを挿入し経腸栄養と酪酸菌製剤を開始。発症22日目の血液培養から MRSA に加えて *C. butyricum* が検出された。TEIC+TAZ/PIPC で加療するもアシドーシス、血圧低下、臓器障害の進行を認め、発症27日目に死亡退院となった。

【考察】COVID-19 ではサイトカインストームによって多臓器不全を起こし腸管にも影響を及ぼすこと、腸内細菌叢の異常 (dysbiosis) が起こることが知られている。本症例ではプロバイオティクス投与が *C. butyricum* 菌血症の原因となった可能性が考えられ、重症 COVID-19 患者におけるプロバイオティクス投与と菌血症発症要因との関連について更に検討が必要である。

会員外共同研究協力者：政所 祐太郎，二木 貴弘，新山 修平

015. 新型コロナウイルスワクチンの有害事象調査—職員接種1回目から3回目を対象に—

松井 美恵子

協和会病院

【目的】職員の新型コロナウイルスワクチン（ファイザー製）接種による有害事象発症の実態を把握する。

【方法】1回目（2021年4月）、2回目（2021年5月）、3回目（2022年1月）のワクチン接種終了直後に調査票を配布し、3～4週間後に回収した。調査票の項目は性別、年代、有害事象発症の有無、接種部位反応（発赤、腫れ、痛み）、全身反応（発熱 37.5℃ 以上、倦怠感、頭痛、筋肉痛・関節痛、下痢、悪心・嘔吐、皮疹・発疹・紅斑、かゆみ）、発症日、などとした。得られた回答のうち調査結果公表の同意が得られたものを集計・解析した。

【結果】有害事象の発症率は1回目92%、2回目94%、3回目96%であった。発症日は接種回数、性別、年代に関わらず接種後1日目と2日目に集中していた。接種部位反応は1回目と2回目では発症率に差は認めなかったが3回目では発赤 ($p<0.001$)、腫れ ($p=0.01$) の発症率が有意に

高かった。全身反応は1回目と2回目では9項目のうち皮疹、かゆみを除く7項目で2回目の発症率が有意に高く ($p<0.05$)、2回目と3回目では発症率に有意差を認めたのは倦怠感 ($p<0.029$) のみであった。症状で最も多かったのは倦怠感 (66%) であった。また、発熱と頭痛は男性より女性の発症率が有意に高かった ($p<0.05$)。

【考察】ワクチンを接種した職員のほとんどに何らかの有害事象があり、接種後2日以内に発症していた。接種部位反応は1回目と2回目と同程度で、3回目が強かった。全身反応は1回目より2回目が強く2回目と3回目は同程度であった。また、有害事象のリスク因子として「女性」が挙げられた。

【結論】本調査によってワクチン接種後の有害事象について実態を詳細に把握することができた。有害事象は多くみられたがいずれも許容される範囲内のものであり、新型コロナウイルスワクチンの接種の推進を妨げるものではないと考えられた。

016. 当館入院患者における経口抗菌薬適正使用についての取り組みと成果

武富 光希^{1,2}，田中 康弘^{1,2}，佐野 雅彦^{1,2}，

八頭司 正稔^{1,2}，福岡 麻美^{2,3}

¹佐賀県医療センター好生館薬剤部

²佐賀県医療センター好生館 ICT/AST

³佐賀県医療センター好生館感染制御部

【目的】当館では2011年に感染制御部、2017年にASTを発足し、組織横断的に感染症診療、抗菌薬適正使用推進を行っている。2016年4月にAMR対策アクションプランが策定され、この成果指標達成を目標に様々な活動を行ってきた。今回、3系統の経口抗菌薬（第三世代セフェム、キノロン系、マクロライド系）の適正使用に対する取り組みと成果について報告する。

【方法】当館では2016年4月より館内へAMR対策アクションプランについての啓発活動を開始し、2017年5月にはASTを発足させた。3系統の経口抗菌薬に対する取り組みとしては、2019年4月にクリニカルパスに含まれる術後感染予防抗菌薬（第三世代セフェム、マクロライド系）の削除、2019年8月には第三世代セフェムを館内、館外採用薬からの削除を行った。2021年4月よりキノロン系、マクロライド系経口抗菌薬について処方医への個別介入の強化を行い、2021年8月より好中球減少症に対するレボフロキサシンの退院時処方の処方日数制限を行った。上記の活動の成果として2013年から2021年までの9年間の使用量 (AUD) 推移を検討した。

【結果】上記3系統抗菌薬の使用量は2013年度と比較すると2021年度には、全体で約70%減少し、抗菌薬別では、第三世代セフェムで約99%、キノロン系で約60%、マクロライド系で約60%減少した。また、当館における使用量のピークは第三世代セフェムが2016年度、キノロン系

も 2016 年度、マクロライド系が 2014 年度となっていた。ピーク時と比較すると 2021 年度には第三世代セフェムで約 99%、キノロン系で約 75%、マクロライド系で約 70% 減少した。

【考察】2021 年度の使用量は介入成果として AMR 対策アクションプランの成果指標を上回る削減となっており、数年にわたる介入の成果が認められた。今後は外来における経口抗菌薬適正使用について取り組むことを検討している。

会員外共同研究協力者：小塩 和人

017. 当院における乳腺外科医と小児科コロナチームで行ったコロナ診療について

田中 規幹¹、油布 朋子²、中谷 愛²、木村 有揮²

¹埼玉病院乳腺センター

²埼玉病院薬剤部

最近では、コロナ感染で医療のひっ迫が叫ばれており、スタッフも不足している。しかし、自科の乳腺診療で忙殺され、なかなか、コロナ診療に参加をすることができなかった。今後は、コロナ感染の診断治療を避けることができないと予想されたため、意を決して参加した。その経験を報告する。乳腺診療の傍ら、コロナ感染症は、もっぱら外勤で、ワクチン接種、PCR 検査や My HER-SYS の問診などが主な診療であった。当院でも発熱外来を 1 回/月で行っているくらいであった。当院でも、コロナチームスタッフ募集の案内があり、一乳腺外科医であるが、今後当科の診療に関わると考え、参加を表明した。配属先は、小児科コロナチームであった。コロナ軽症例を中心に診療を行っていた。まずは、カンファレンスに参加できるように、自分の仕事を調整した。カンファレンスで診断、治療方針を学んだ。しかし、どのようにして受け持ちを持てるようになるか課題があった。まずは、手術日など物理的に不可能な時間を除いて主治医を指名して頂き、事前に予習を行い積極的に取り組んだ。マニュアル通りに問診を取り、診断し方針を立て、カンファレンスで報告を行った。乳腺外来の間を縫って、診療を行った。カンファレンスと自験例での症例から徐々に慣れていった。余力が生まれると、up-to-date 情報を得るようになった。慣れてくると小児科に少ない大人の胸部 CT の読影、抗凝固療法に率先して行った。このコロナチーム医療は短期入院が主であったが、担当した症例では、基礎に気腫性病変を有し、HOT を導入して退院となったケースもあった。このコロナチーム医療では、小児科と成人と混合症例で、お互いをカバーしながら診療を行えた。また、当院薬剤部 ICT チームが作成したマニュアルがあったため診療を円滑に行えたとも考えられた。外勤の診療を通して、総合的な診療ができたと考えられた。

021. 自動多項目同時遺伝子検査システム (Verigene システム) を利用した MRSA 菌血症に対する AST 活動の効果

福島 将友^{1,2}、町田 聖治^{1,2}、入江 利行^{1,2}、宮崎 博章²

¹小倉記念病院薬剤部

²小倉記念病院感染管理部

【目的】小倉記念病院では 2019 年 2 月より、自動多項目同時遺伝子関連検査システム「Verigene システム (日立ハイテク)」を導入した。このシステムは、遺伝子解析技術であるマイクロアレイ法を採用し、グラム陽性菌パネルは 12 菌種、3 薬剤耐性因子を、グラム陰性菌パネルでは 9 菌種、6 薬剤耐性因子の検出が可能である。そこで今回、当院における MRSA 菌血症の患者に対し Verigene システムを AST で活用することで、患者にどのような効果をもたらしたかを調査した。

【方法】2018 年 4 月から 2019 年 1 月までの 10 か月間を導入前群、2019 年 2 月から 2021 年 3 月までの 26 か月間を導入後群とした。システム導入前後において、血液培養のオーダから菌種同定までの時間、AST の介入までの時間、初回抗 MRSA 薬投与までの時間、抗 MRSA 薬の投与日数、入院期間、30 日死亡率、死亡退院率について比較を行った。

【結果】血液培養オーダから菌種同定までの時間は導入前群 67 (43—114) 時間、導入後群 30 (7—96) 時間 ($P < 0.01$)、血液培養のオーダから AST 介入までの時間は導入前群 97 (43—162) 時間、導入後群 30 (7—78) 時間 ($P < 0.01$)、血液培養のオーダから抗 MRSA 薬初回投与までの時間は導入前群 51 (24—122) 時間、導入後群 33 (5—103) 時間 ($P = 0.03$) と有意な減少を示した。抗 MRSA 薬の投与日数、入院期間、30 日死亡率、死亡退院率については導入前と導入後で有意な差を認めなかった。

【考察】Verigene システムの導入後、血液培養のオーダから菌種同定までの時間、AST 介入までの時間が有意に短縮した。これは Verigene システム導入による迅速な菌種、耐性因子の同定と AST 活動内容の変更によるものが影響していると考えられた。

022. 血液培養陽性例に対するディスク法を用いた迅速薬剤感受性推定結果の有用性

中西 雅樹¹、平原 優美²

¹京都岡本記念病院感染症科・感染管理対策室

²京都岡本記念病院薬剤部

【背景】2019 年に EUCAST は RAST 法を提唱し、血液培養陽性ボトルの培養液からディスク法を用いて直接薬剤感受性検査を行う方法を提唱し、迅速な薬剤感受性結果判定を可能とした。しかし、RAST 法で採用される MAST DISKS (MAST 社) は、KB disk (栄研化学株式会社) と比べ、抗菌薬含有濃度が一部異なることから RAST 法を直接導入することは一般市中病院では困難である。

【目的・方法】血液培養陽性例に対し、薬剤感受性結果を迅速に推定するため2022年4月より以下の運用を開始した。1：血液培養陽性ボトルの培養液でグラム染色を実施 2：グラム染色像がGPC clusterあるいは腸内細菌科細菌と推定されるGNRの場合、MH培地に培養液を塗布 3：グラム染色像の結果に応じ、既定の抗菌薬ディスク(Kb disk)を静置(主としてメチシリン耐性か否か、ESBL産生菌か否かの鑑別目的) 4：約6時間後に阻止円径を測定し、CLSIの基準を参考に、安全性のマージンを±2ミリメートルとして感受性を推定した 5：結果をもとに感染症科医師および主治医が臨床経過、重症度を勘案したうえで最終的に抗菌薬変更の必要を判断した。上記手法を導入することによる抗菌薬処方への影響、自動検査機器による薬剤感受性結果との一致率を検討した。

【結果】上記方法で得た結果をもとに主治医と相談した事例が12例あり(ESBL産生菌2例、ESBL非産生菌8例、メチシリン耐性菌2例)、4例で抗菌薬が変更された。迅速薬剤感受性推定結果と自動検査機器による薬剤感受性結果は90%一致しており、Very major errorが生じた事例はなかった。

【考察】血液培養陽性例に対するKB diskを用いた迅速薬剤感受性推定結果は、安全性のマージンをとりつつ、医師が臨床的背景を勘案したうえで利用すれば有効性は高い。今後もデータ集積を進める方針である。

【謝辞】今回の検討に多大なるご協力を賜りました当院臨床検査科：岩根文男技師に深謝申し上げます。

027. ラスクフロキサシン投与が有効であったレジオネラ肺炎の1例

伊藤 明広, 石田 直, 中西 陽祐, 時岡 史明

倉敷中央病院呼吸器内科

【緒言】レジオネラ肺炎は、早期に適切な治療を行わなければ急速に悪化を認め、予後不良となりえる疾患である。レジオネラ肺炎の治療薬としてLVFXなどのニューキノロン系抗菌薬点滴あるいはニューマクロライド系抗菌薬であるAZM点滴が推奨されている。ラスクフロキサシン(LSFX)は、わが国で開発されたニューキノロン系抗菌薬であり、2020年1月に経口薬、2021年3月に点滴薬がそれぞれ日常診療で使用可能となった。LSFXは理論上レジオネラ肺炎に有効であるが、これまでレジオネラ肺炎に対してLSFX投与を行った症例の報告はない。そこでレジオネラ肺炎に対してLSFX投与が有効であった症例を報告する。

【症例】症例は59歳男性。基礎疾患は高血圧症のみで、20本/日×39年間の喫煙歴があり、大酒家。最近2週間以内の温泉、大衆浴場入浴歴や土いじりはなかった。入院4日前より食欲不振が出現し、入院前日より発熱が出現した。病院受診のため自家用車運転中、運転操作を誤り脱輪し頭部打撲を認め当院に救急搬送された。Room airにてSpO₂

94%と低酸素血症を認め、血液検査にてWBC 17100/ μ L、CRP 40.17 mg/dL、AST 76 U/L、ALT 25 U/L、BUN 18 mg/dL、Cr 1.22 mg/dL、Na 127 mmol/Lと炎症反応高値、肝障害、腎障害、低Na血症をそれぞれ認めた。胸部CTにて右肺下葉に非区域性にconsolidation+すりガラス陰影を認め、レジオネラ尿中原陽性と判明しレジオネラ肺炎と診断し当科に入院となった。入院後LSFX点滴投与を開始し、次第に解熱傾向となり、呼吸状態の改善ならびに右下肺野の浸潤影の改善を認めた。LSFX点滴を合計10日間行い、LSFX内服に変更の上入院12日目に自宅退院となった。

【考察】LSFXはレジオネラ肺炎に有効であり、今後レジオネラ肺炎の治療選択肢のひとつになるとと思われる。

030. 血液培養陽性例における感染性心内膜炎患者の臨床的特徴と当院の課題

草刈 康平, 辻 貴之

協立病院薬剤科

【目的】感染性心内膜炎(IE)は、適切な診断と治療が遅滞なく行われなければ死に至る疾患である。診断基準としては、改訂Duke診断基準(以降診断基準)を用いる事が一般的であるが、診断は必ずしも容易ではない。どのような患者においてIEを疑い積極的に検査を行うべきかについて、当院の現状を踏まえて検討を行った。

【方法】2018年4月～2022年3月に当院に入院した患者のうち、1.入院後2日以内に採取した血液培養が陽性かつ、入院後7日以内に経胸壁心エコー(TTE)を実施した患者。2. TTEにてIEを疑う所見を認めた患者。計55例について診断基準を満たした“IE群”6例と、診断基準を満たさない“非IE群”49例に分け、患者背景や重症度について後ろ向きに調査。

【結果】患者背景としては、非IE群では70代以上が大半を占めるのに対し、IE群では60代以下と70代以上で同数であり、比較的若年患者での発症を多く認めた。また、症状の発現から入院までの期間(中央値)も、IE群で4日、非IE群で1日と、IE群では1/3が慢性の経過をたどった。重症度はIE群、非IE群で同等であり、qSOFA 0.5±0.9点、SIRS 1.7±1.1点と敗血症の定義を満たさない症例を多く認めた。呼吸苦、喘鳴や呼吸数増加などの症状や、胸部CT上心拡大の所見を認めた症例が、IE群で多い傾向にあった。血培からの検出菌は、IE群では全例グラム陽性球菌(黄色ブドウ球菌、連鎖球菌)であったが、非IE群では大腸菌が最多であった。また、IE群の1/3で1度目のTTEで疣贅所見を認めなかった。

【結論】IEを診断するためには、熱源がはっきりとしない場合は、qSOFAやSIRSが2点未満であっても、積極的に血液培養を行う必要がある。また、血培からグラム陽性球菌が検出された場合や、心不全の症状やCT上心不全所見を認めた場合には、TTEにてIEを除外する事。IE

を疑う所見があった場合は、複数回の TTE や経食道エコーを行う事が重要である。

033. 整形外科領域における抗菌薬局所持続投与時の副反応モニタリング

樺島 三樹絵, 安田 和樹

古賀病院 21 薬剤課

【背景】骨軟部感染の治療法として抗菌薬局所持続灌流療法の有用性が報告されている。抗菌薬の局所投与により経静脈的には実現できない高濃度の抗菌薬を局所に移行させ、バイオフィーム内の細菌を制圧することが可能とされる。今回、当院整形外科で施行された抗菌薬局所持続投与時の副反応モニタリングを行ったので報告する。

【方法】2021 年 4 月から 2022 年 4 月までの期間に難治性の化膿性関節炎、骨接合術後感染の患者に対して抗菌薬の局所持続投与を行った 6 例を対象とした。その内 1 例は血液透析患者であった。局所投与薬剤はゲンタマイシン (GM) を使用し、開始用量は 60 mg/日 (1200 μ g/mL, 2 mL/hr) であった。副反応モニタリングとして治療開始後 3 日目から以降 1 週間毎に GM の血中濃度測定を行い、推奨トラフ値である 1 μ g/mL を超えた場合は投与量調整を行った。また治療前後の血清クレアチニン値 (Scr) の推移と第 8 脳神経障害の有無を調査した。

【結果】局所投与は平均 13.5 日間行われた。全例で GM の血中移行が認められ、3 例で投与量調整を要した。透析患者を除く GM の血中濃度は初回採血時平均値 0.7 μ g/mL、用量調整を含めた投与期間全体の平均値は 0.9 μ g/mL であった。透析患者は初回 5.8 μ g/mL、2 回目 3.9 μ g/mL であった。透析患者を除く Scr の平均値は治療前 0.82 mg/dL、治療後 0.74 mg/dL であった。またすべての症例で第 8 脳神経障害は認めなかった。

【考察】当院で経験した抗菌薬の局所持続投与では、全例で血中移行を認め、GM の推奨トラフ値を超える症例もみられた。血中濃度測定による投与量調整を行ったことで、GM の特徴的副反応である腎機能障害や第 8 脳神経障害は回避できたと考える。抗菌薬の局所投与時は血中移行を念頭に、適宜血中濃度測定を行い投与薬剤の全身性の副反応モニタリングが必要であると考ええる。

会員外共同研究協力者：佐々木 大

036. *Streptococcus dysgalactiae* による血流感染症を契機として大腿骨骨折後骨髄炎を来した 2 症例

宮原 誠二

公立神崎総合病院麻酔科

今回我々は *Streptococcus dysgalactiae* (以下 SD) による菌血症に続発して大腿骨骨折後の骨髄炎を来した 2 例を経験したので報告する。

【症例 1】96 歳女性。左大腿骨転子部骨折に対して骨接

合術が行われ、術後経過に問題なく退院された。手術から約 10 か月後に高熱と下痢を来した際に自宅で転倒、下痢は速やかに治まったが大腿痛と発熱が続くとして受診、白血球と CRP 高値を認め入院となった。血液培養で SD が検出され菌血症として 9 日間の抗菌薬治療を行った。一般状態は改善したが大腿内側の痛みが股関節周囲に移動し程度も増強してきたので大腿部 MRI を撮影した。髓内釘挿入部付近に液貯留を認め、穿刺にて膿汁が吸引されたため骨髄炎として、病巣搔把と骨髄抗菌薬還流療法 (以下 iMAP) を行い、感染は鎮静化した。

【症例 2】77 歳女性。自宅で転倒し来院、左大腿骨頸部骨折と判明した。来院時に軽度の発熱と白血球増多、CRP 異常高値を認めた。血液培養にて SD が検出され、感染症治療を先行させた。十分量のペニシリン投与でも感染は鎮静化せず、MRI にて骨折部遠位骨幹部に浮腫性変化を認め、骨髄炎合併と判断された。骨頭抜去と病巣搔把、セメントビーズ挿入に加え iMAP が行われた。

【考察】SD は皮膚、生殖器、腸管などに常在する G 群溶連菌で、近年特に高齢者や担癌患者における血流感染の起原菌として増加している。今回の 2 例は大腿骨骨折に関連して骨髄炎を発症し長期の入院となった。1 例目は骨折から 10 か月を経過しており、その間の経過から遷延性 SSI とは考えにくい。2 例に共通することは感染源の検索が不十分であったことで 1 例目においては抗菌薬の適正使用にも問題があった。血流感染患者が骨傷を有する場合、骨髄炎併発の可能性を常に念頭におき、感染源検索と投与期間も含めた抗菌薬の適正使用に留意する必要性を再認識させられた。

037. 治療に難渋した Daptomycin 非感化膿性椎間板炎・硬膜外膿瘍の一例

中西 雅樹^{1,2}, 中川 英則^{1,3}, 小島 慎二^{1,3}, 南 翔太^{1,3}, 鬼界 里英⁴, 大長 洋臣⁴

¹滋賀県病院 AST

²京都岡本記念病院感染症科・感染管理対策室

³滋賀県病院薬剤部

⁴京都府立医科大学附属病院医療技術部臨床検査課感染症検査室

【症例】70 代・男性。

【臨床経過】202X 年 Y 月に当院救急診療部を受診。化膿性椎間板炎及び硬膜外膿瘍の診断で入院加療を開始した。入院時の血液培養 2 セットおよび硬膜外膿瘍に対する CT ガイド下ドレナージ排液から MRSA を検出したため、Daptomycin (DAP) 8 mg/kg/day による治療を開始した。しかし、その後も血液培養陽性が遷延し、MRSA に対する DAP の MIC は 0.25 \rightarrow 2 \rightarrow 2 (μ g/mL) と上昇した。DAP 耐性化による治療不応例と判断し、LZD (600 mg/q 12h/day) へ変更するも血液培養は陰性化せず、その後、抗菌薬を VCM に変更したところ (eGFR: 40 mL/min/

1.73 m2) のため初回 1 g (25 mg/kg/day), 2 日目以降 750 mg (20 mg/kg/day), 投薬開始 4 日目に血液培養の陰性化が得られた。VCM を 28 日間投薬した後の第 79 病日に退院。第 90 病日まで CLDM (900 mg/day) 内服を継続し治療を終了した。治療終了後 3 か月の時点では再燃を認めていない。なお、入院前にグリコペプチド系抗菌薬や DAP の投与歴はなかった。

【考察】MRSA に対する DAP 非感性株の報告では、薬剤感受性測定法による MIC 値の変動のほか、DAP の長期投与により病原菌の耐性化を招いたとの報告も散見される。本例では複数の薬剤感受性検査により DAP 非感染株であることを確認し、さらに血液培養より分離したすべての MRSA 菌株の POT 型が一致したことから、単一の MRSA 株が DAP による治療中に耐性化したものと考えられた。MRSA 菌血症に対し DAP による治療を行う際は MIC の変化に注意が必要である。

039. 血液培養陽性患者に対する微生物検査室と連携した薬剤師主導の介入

熊谷 康平

南和歌山医療センター薬剤部

【背景・目的】当院は抗菌薬適正使用支援チーム (AST) が組織されているが、多くの市中病院と同様に業務時間および専門家 (感染症専門医や ICD) が不足し、血液培養陽性患者への AST フォローは週 1 回のみだった。血液培養陽性患者への介入を充実させることを目的に、AST 専任薬剤師と病棟薬剤師および院内微生物検査室が協同して連日介入を開始したのでその効果について報告する。

【方法】2021 年 4 月より血液培養陽性時に院内微生物検査室から AST 専任薬剤師へ院内共有フォルダを介して連絡が入る運用とした。専用テンプレートをを用いて AST 専任薬剤師が評価し、評価結果を基に病棟専任薬剤師が主治医と協議する運用を基本とし、運用開始前後 6 ヶ月間における以下の項目について比較した。(1) 血液培養陽性後 5 日以内の Duke Antimicrobial Stewardship Outreach Network (DASON) 基準による De-escalation 実施割合、(2) 血液培養陽性後 30 日死亡割合、(3) 14 日以上生存した *Staphylococcus aureus* 菌血症 (SAB) への血液培養再検、心エコー、14 日以上抗菌薬投与実施割合。

【結果】(1) De-escalation 実施割合は 34.9% (29/83) から 70.5% (62/88)、(2) 30 日死亡は 18.1% (15/83) から 15.9% (14/88)、(3) SAB への血液培養再検は 71.4% (5/7) から 77.8% (7/9)、心エコーは 28.6% (2/7) から 77.8% (7/9)、14 日以上投与は 71.4% (5/7) から 66.7% (6/9) だった。

【考察】本介入は業務時間および経験不足を補いながら血液培養陽性患者の 30 日死亡割合を増加させることなく De-escalation 実施割合を増加させ、耐性菌分離減少や薬剤費削減に繋がりと考えられる。また少数例ではある

が SAB において心エコー実施割合が増加しており、推奨されるバンドル遵守に繋がっているものと考ええる。

会員外共同研究協力者：宮本 祐吾，上村 和昭，川崎 貞男，木原 理絵，續木 康夫

042. AST 担当薬剤師専用 PHS 導入が抗菌薬適正使用に与える影響の検討

立石 翼¹，滝波 昇悟¹，羽井佐実²

¹川崎医科大学総合医療センター薬剤部

²川崎医科大学総合医療センター外科

【目的】当院では、2018 年 4 月より AST を立ち上げ抗菌薬適正使用支援活動を行ってきた。感染症専門医が不在の中、医師が速やかに感染症の相談ができるように 2020 年 2 月より AST 担当薬剤師に専用 PHS が導入された。本研究では、AST 担当薬剤師専用 PHS の導入が抗菌薬適正使用に与える影響を検討した。

【方法】2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日に内科および外科で入院されたメロペネム (MEPM) を使用している患者 243 名を PHS による初期介入有りの群と初期介入なしの群に分け、それぞれの平均投与日数、デ・エスカレーション率、死亡率を比較検討した。

【結果】PHS の相談件数は、635 件 (2020 年度)、766 件 (2021 年度) であった。MEPM 初期用量に関する PHS による初期介入ありの群は 32 名、初期介入なしの群は 211 名であった。MEPM の平均投与日数は、PHS 介入群で 10.1 日、非介入群で 10.7 日であり有意な差は無いが PHS 介入群の方がわずかに投与日数が短縮された。デ・エスカレーション率は、PHS 介入群が 37.5%、非介入群が 13.7% であり、PHS 介入群で有意に高い結果となった。死亡率は、PHS 介入群で 18.8%、非介入群で 24.2% であり、有意差はないが PHS 介入群で低い結果となった。

【結論】PHS への相談件数は増加しており、一定の信頼を得られていると考える。本研究は 1 年間のみの調査であり、介入症例も少なく有意差が無かったが、平均投与日数や死亡率など低下傾向は見られるので今後症例数を増やし継続調査をしていく。デ・エスカレーション率は有意に増加しており、培養結果の解釈や抗菌薬選択など専門医がいない中で薬剤師の果たす役割の大きさを示唆させる結果であると考えられる。PHS に相談してくる医師は、抗菌薬適正使用に関する意識が高いと考えられ、投与日数の短縮やデ・エスカレーション率の増加に繋がっていると考える。

043. 薬剤師による整形外科術後尿路感染における経口キノロン処方削減への取り組み

大柿 滋^{1,3}，坂上 亜希子^{2,3}，須加原 一昭^{2,3}，牛島 智子^{1,3}

¹熊本中央病院薬剤科

²熊本中央病院呼吸器内科

³熊本中央病院感染対策室

【背景・目的】フルオロキノロン（FQ）系抗菌薬は広域なスペクトルを有し、またバイオアベイラビリティの良さから、尿路感染の治療薬として選択される場面が多い。一方、尿路感染の起原菌として多数を占める大腸菌のFQ耐性化が問題となっている。当院整形外科における術後尿路感染においても、経口FQが初期治療として散見されていた。そこで薬剤師が尿路感染の適正な治療への介入を行い、介入前後の、術後尿路感染症における培養実施や使用抗菌薬の選択などの変化について検討を行った。

【方法】医師に対して、院内アンチバイオグラムを活用し、耐性菌を考慮した抗菌薬の選択等について情報提供を行い、培養の提出や治療抗菌薬の初期治療としてセフェム系抗菌薬の選択を提案した。2019年度以前を介入前、2020年度以降を介入後とし、整形外科病棟における、尿培養提出率、経口抗菌薬処方件数について比較した。

【結果】2019年度における尿培養提出率は62.9%、LVFXが処方されている症例は67件（処方率54.9%）であった。一方、2020年度の尿培養提出率は89.6%、LVFX処方症例は28件（処方率25.9%）と減少した。加えて2020年度では、CEXやCCLといった第一・第二世代経口セフェムの使用量が上昇していた。また、2020年度の大腸菌LVFX耐性率（29.1%）は介入翌年の2021年度低下していた（21.5%）。

【考察】薬剤師の尿路感染症治療への介入により、大腸菌に対する耐性化の進むFQ系抗菌薬の使用低下につながり、最適抗菌薬治療に貢献できた。今後も院内全体で、病棟薬剤師が医師やASTと連携していくことが重要だと考える。

会員外共同研究協力者：平田 奈穂美，田上 恵梨，工藤 康太

044. 当院における広域抗菌薬の使用状況調査

福谷 優希，松井 美恵子

協和会病院薬剤科

【背景・目的】広域抗菌薬の適正使用推進は、薬剤耐性菌の産生を抑制するために重要な課題のひとつである。当院は抗菌薬適正使用支援チームがなく、薬剤科で調剤時に処方介入するよう努めている。現状を把握するため、培養結果に対し広域抗菌薬の処方が適切であったか、後ろ向きに調査を行ったため報告する。

【方法】2021年4月～2022年1月に当院指定の届出広域抗菌薬（メロペネム，セフォゾプラン，レボフロキサシン，シプロフロキサシン）の処方件数を集計する。培養結果より、検出菌に対し広域抗菌薬処方が必要であったと判断されるものを適切、それ以外を不適切とし、不適切の内容を分類・評価した。

【成績】届出広域抗菌薬処方は全39件であった。そのうち11件（28%）が適切、28件（71%）が不適切であった。適切症例は緑膿菌やESBLs産生菌への使用であった。不

適切症例は、狭域抗菌薬への変更が可能：8件、スペクトラムが異なる：8件、培養検査なし：5件、検出菌なし：8件であった。さらに、検出菌なしのうち4件が喀痰培養の結果であり、痰の質を確認すると、Geckler分類3群：3件、5群：1件であった。

【考察・結論】狭域抗菌薬への変更が可能な処方に対し、薬剤科としてより積極的な処方介入をする必要がある。一方、スペクトラムが異なる症例では保菌が考えられる場合もあるが、薬剤科内だけでは判断が難しく、チームでの診療の重要性が示唆された。また、今回の調査で培養なし・検出菌なしの処方が約3割を占めていることがわかった。治療効果を適切に評価するため、今後は抗菌薬適正使用推進に併せ、培養の提出や良質な検体の採取の重要性について働きかけを行っていきたい。

045. 当院におけるカルバペネム系抗菌薬の適正使用の推進に向けてのAS活動の取り組みとその評価

大久保 翔，太田 賢作，池田 能利子，橋口 浩二

日本赤十字社長崎原爆病院

【背景】当院では、カルバペネム系抗菌薬（MEPM，DRPM）を指定抗菌薬に設定し、ASTによる監視を行っているが、MEPMの低用量使用や抗菌薬開始時の培養未提出事例が多く散見されていた。

【目的】カルバペネム系抗菌薬の適正使用推進の取り組みとして、培養提出の促進、対象疾患の設定、腎機能別推奨投与量の設定等を明記した手引きを作成し、院内全体へ周知を行った。また、MEPMの採用規格を0.5g→1.0gへの高規格製剤へ切り替えを行った。本研究では、今回の取り組みを通じて、カルバペネム系抗菌薬の使用状況の変化について分析・評価を行い、今後の院内の抗菌薬適正使用の促進に繋げたいと考える。

【方法】取り組み開始前の2021年10月から2022年3月、取り組み開始後の2022年4月から2022年9月までの各々6ヵ月間のカルバペネム系抗菌薬の使用状況について後方視的に調査し、比較・分析を行った。

【結果】取り組み後、カルバペネム系抗菌薬全体の使用患者数は134→96人へ減少。また、月平均のAUD（DDD_s 1000 bed-days）は17.77→14.61、DOT（DOT_s 1000 bed-days）は25.39→19.2と共に減少し、AUD/DOTはMEPM 0.59→0.7、DRPM 1.11→1.0と1に近づく結果となった。

【考察】使用患者数およびAUD、DOTは共に減少し、MEPMおよびDRPMのAUD/DOTが各々1に近づく結果が得られたことは、両薬剤共に適正使用に向かっていると考察する。

【結論】取り組み前後6ヵ月間と短期間の比較調査であったが、今回の取り組みがカルバペネム系抗菌薬の適正使用の推進に一定の効果があったと評価する。

会員外共同研究協力者：金澤 美弥子，脇川 富美子

047. 当院における Antimicrobial stewardship の取り組みと抗菌薬使用推移の検討

山本 恭子

ツカザキ病院

【背景】当院では2018年4月からASTを立ち上げ活動している。今回我々は、現在までの取り組みから、抗菌薬の使用推移を検討したので報告する。

【方法】ASTラウンドは毎日行っている。主な内容は1. 発熱患者の状態評価、2. 血液培養陽性患者・尿培養陽性患者の評価、3. 抗菌薬使用患者の培養提出状況・抗菌薬の適正な選択と使用量・期間の確認、4. 抗菌薬使用状況の把握（AUD算出）、5. TDM実施と腎機能を考慮した使用量の提案である。医局向けにAST Newsを発行し、抗菌薬適正使用の啓発に努めている。年に1回はアンチバイオグラム・当院採用抗菌薬と常用使用量一覧をパウチして1人ずつに配布している。

【結果】検査室と連携し、グラム染色で原因菌を推定し培養結果が判明する前段階で症例に早期介入する事で、適切な抗菌薬選択事例を多く経験した。医師へコンサルテーションを行った内容の内訳は、主治医からASTへの相談が36%、ASTから主治医への提案が64%となっており、主治医が提案通りに処方頂いた確率は90%であった。AUD（DDD/1,000bed days）の変化は2020年から2021年にかけて抗MRSA薬14.59→8.72、MEPM16.31→14.49、TAZ/PIPC30.7→25.25と推移した。抗菌薬の年間使用金額は、3064万円→2307万円に減額した。

【考察】コンサルテーションはASTから主治医への働きかけが多いものの、AUDが減少していることから、AST活動により抗菌薬適正使用は推進されていると考えられた。またASTが病棟担当薬剤師と連携を図ることで、主治医へ抗菌薬について提案を行う機会が増加した。使用金額が減額していることも不必要な使用が減少したと考察する。早期介入により広域抗菌薬使用期間を最短に留め、適切に狭域へ変更することで抗菌薬適正使用に繋がったと考える。今後も継続して調査を行い、抗菌薬適正使用の推進に寄与できるよう活動を進めていきたい。

048. 当院5年間にわたるAST活動の成果と今後の課題

小坪 浩之, 宮下 修行, 西山 徳人, 坂本 凌,
阿部 瑛紀子

関西医科大学附属病院感染制御部

【はじめに】当院は2017年よりAntimicrobial Stewardship Team (AST)を設置し、血液培養陽性患者の治療状況を全例確認の上、de-escalationや起因菌に対する抗菌薬を提案している。5年間の活動で抗菌薬適正使用が推進したため、ここに報告する。

【方法】2017年7月から2021年12月の薬剤耐性菌の検出推移、抗菌薬の使用量と占有率の推移、提案内容の受入

率と適正使用率を比較検討した。抗菌薬の使用量評価は、Antimicrobial use density (AUD), Days of therapy (DOT)を用いた(1000patient-days)。

【結果】2017年7月から2021年12月の血液培養陽性は3,097件となった。血液培養陽性検体におけるメチシリン耐性ブドウ球菌の割合は、2017年19.7%から2021年22.5%、ESBL産生菌は3.5%から6.0%に増加した。カルバペネム系抗菌薬AUDは2017年18.7から2021年22.0、DOTは26.6から31.9に増加した。抗MRSA薬AUDは2017年20.8から2021年28.8、DOTは20.4から28.3に増加した。ASTの提案件数は5年間で703件に対し、638件受け入れられ、受入率は85.5%となった。適正使用件数は毎年増加し、5年間で2617件となり、適正使用率は2017年64%から2021年85%に増加した。

【考察】当院のAST活動において、薬剤師を中心に1症例ずつ治療状況を確認し、抗菌薬の選択と提案を行った結果、適正使用と判断される事例が増加した。薬剤耐性菌の検出増加に伴い、抗菌薬の使用量も増加したが、2017年を境にカルバペネム系抗菌薬の占有率は減少し、適正使用に繋がっていると考えられた。今後は適正使用に加え、標準的な感染対策の向上や血管内デバイスの管理を含めた包括的支援を推進し、薬剤耐性菌と抗菌薬使用量の減少を目指す。

会員外共同研究協力者：杠 祐樹

049. 抗菌薬適正使用支援チーム介入による黄色ブドウ球菌治療バンドルとカンジダ血症治療バンドルの遵守状況の変化について

井角 崇^{1,2}, 上田 博子^{1,2}, 中西 雅樹^{2,3}

¹京都済生会病院薬剤部

²京都済生会病院抗菌薬適正使用支援チーム

³京都岡本記念病院感染症科

【目的】当院は2018年11月より抗菌薬適正使用支援チーム(AST)を立ち上げ、血液培養陽性症例・院内届出抗菌薬使用症例への介入、感染症治療のコンサルテーション、抗菌薬適正使用マニュアルの改訂などの業務を行っている。血液培養陽性症例においては、黄色ブドウ球菌菌血症治療バンドル(ソースコントロール、血液培養陰性化確認、14日以上抗菌薬投与、感染性心内膜炎除外目的の心エコー検査)、カンジダ血症治療バンドル(ソースコントロール、血液培養陰性化確認、陰性化確認後14日以上抗真菌薬投与、眼病変除外目的の眼科精査)を遵守することが推奨されており、ASTで介入をしている。AST介入による各バンドル遵守状況の変化を評価することを目的に調査を実施した。

【方法】当院で2015年4月から2022年3月までの期間に血液培養2セット以上で黄色ブドウ球菌陽性となった82例、血液培養1セット以上でカンジダ陽性となった10例を対象に、ソースコントロールに加えて(1)血液培養

陰性化確認 (2) 抗菌薬の適正投与期間 (3) 心臓超音波検査・眼科精査の有無を確認し AST 介入前後でのバンドル遵守状況を調査した。

【結果】バンドル遵守率及び各項目の実施状況についてカイ二乗検定 (有意水準 0.05) で評価した。黄色ブドウ球菌菌血症では AST 介入前後で全バンドル遵守率は 2.5% → 36.6%, (1) と (3) の項目で有意な改善がみられた。カンジダ血症では AST 介入前後で全バンドル遵守率は 25% → 100%, (3) で有意な改善がみられた。

【考察】AST 介入によりバンドル遵守率の向上がみられたが、当院の培養検査はすべて外注で、検査結果の遅れなどにより十分な介入ができない症例が散見された。当院は 2022 年 6 月に新病院移転に伴い細菌検査室が設置され、院内での血液培養陽性確認とグラム染色が可能となった。これにより血液培養陽性症例に対してより早期の AST 介入とバンドル遵守率の向上が期待できる。

会員外共同研究協力者：原 将之

052. COVID-19 中等症 I 患者に対するレムデシビルと中和抗体薬の併用効果

藤原 央樹, 神足 杏子

神戸救済会病院薬剤部

【背景】COVID-19 中等症 I 患者に対する治療薬としてレムデシビル (RDV), 中和抗体薬があるが、臨床効果に基づく併用に関する明確な選択基準は示されていない。そこで RDV 治療に対する中和抗体薬の併用効果を調査した。

【方法】2021 年 5 月～2022 年 2 月に当院入院の RDV, 中和抗体薬の投与開始時に中等症 I であった COVID-19 患者を対象とし, RDV 単独群 (R 群) と中和抗体薬併用群 (C 群) に割付。C 群で中等症 II 以降への悪化をより抑制できるか後方視的調査。投与開始後 10 日目 (10 日未満で退院の場合は退院日) に評価した。患者背景として年齢, 性別, 発症日から投与開始日までの日数, 新型コロナワクチン接種歴, RDV 総投与日数, 重症化リスク因子の有無, 重症化リスク因子の保有数, 併用薬を確認した。

【結果】対象例は C 群 24 例, R 群 19 例。使用された中和抗体薬はカシリビマブ/イムデビマブ 18 例, ソトロビマブ 6 例。患者背景は年齢, 投与開始日までの日数, ワクチン接種歴, 重症化リスク因子の有無・保有数で有意差を認めなかった。中等症 II 以上への悪化は C 群 3 例, R 群 1 例と, 有意差を認めなかった。

【考察】RDV と異なり中和抗体薬は発症から時間の経っていない重症化リスク因子を有する患者が対象となるため, 患者背景の各項目に差が出たと考えられる。本研究より, RDV 治療に対する中和抗体薬の併用効果は認められないことが示唆されたが, 今後流行株や患者背景を加味した更なる検討を行っていく必要がある。

【備考】現在国内で使用可能である中和抗体薬は, オミクロン株に対する効果減弱の恐れから単独・併用に関わら

ず当院ではあまり使用されていない。

053. COVID-19 患者における治療薬使用状況調査

竹内 陽亮, 長島 裕樹

吹田徳洲会病院

【目的】大阪府吹田市にある吹田徳洲会病院 (以下, 当院) では, 2021 年 1 月より COVID-19 患者の受け入れを開始した。治療薬選択については, 「新型コロナウイルス感染症 診療の手引き」等のガイドラインで重症度分類に応じて示されているが, 実臨床での薬剤使用状況については報告が少ない。今回, 2022 年 5 月までに当院に入院となった COVID-19 患者における薬剤使用状況についてまとめたので報告する。

【方法】COVID-19 入院患者 347 名の年齢, 性別, ワクチン接種歴, 重症度分類, 薬剤使用状況, 転帰について調査した。なお, 時期によって COVID-19 に関する様々な状況が異なるため, 調査期間を大阪府における第 3 波～6 波に分けて集計した。

【結果】バリシチニブ使用時のレムデシビル併用率は 100% であった。トシリズマブは 42 名, 主に ICU/HCU 入院患者での使用であり, 全例が中等症 II 以上であった。カシリビマブ/イムデビマブは 35 名に使用され, すべてが軽症もしくは中等症 I での使用であった。ソトロビマブは 37 名に使用, 全例が投与時は中等症 I 以下であり, 投与後に重症度分類が上がった患者は 2 名であった。モルヌピラビルは 4 名, ニルマトレルビル/リトナビルは 5 名に使用され, いずれも中等症 I 以下の患者であり, その後重症度分類が上昇した患者はいなかった。

【考察】COVID-19 治療薬の使用において, 重症度分類から見た薬剤選択は基本的にガイドライン通り実施されていたことが確認できた。当院では COVID-19 患者受け入れ開始時より, ICU/HCU への入院を除き, 主治医は 1 名のみの専任となっており, 治療薬選択において一貫性が保たれたと考えられる。薬剤師による疑義照会としては, 処方継続指示漏れの確認, 腎機能低下患者におけるニルマトレルビル/リトナビル処方時の減量提案など一部に限られた。

054. モルヌピラビル投与患者における薬剤師によるテレフォンプォローアップの効果の検討

横山 征史^{1,3}, 三沢 あずさ^{1,3}, 田中文^{1,3},

濱 峰幸^{2,3}, 蜂谷 勤^{2,3}

¹ 諏訪赤十字病院薬剤部

² 諏訪赤十字病院呼吸器内科

³ 諏訪赤十字病院感染管理室

【目的】モルヌピラビル (以下 MOV) は, 経口可能な SARS-CoV2 感染症治療薬である。MOV は特例承認薬で

あり、投与後の定期的なフォローアップ体制が必要となる。当院では服薬アドヒアランスおよび有害事象の発現状況等の確認のため、薬剤師によるテレフォンのフォローアップによる介入を実施し、その効果を検討した。

【方法】2022年1月～4月までに外来院内処方でも MOV が処方された患者のうち、テレフォンのフォローアップを2回以上実施した33例を対象とし、後ろ向きに情報収集と分析を行った。なお、テレフォンのフォローアップは MOV 投与終了までに2～3回実施することとし、初回は MOV の服薬指導を兼ねた。

【結果】年齢中央値は53歳（18歳～73歳）、性別は男性19例、女性14例であった。服薬アドヒアランス不良は7例で起こり、全体の服薬順守率は97%であった。アドヒアランス不良の要因別では、内服忘れ4件、内服開始日の誤り2件、一回量の誤り1件、内服回数の誤り1件であった。有害事象は17件報告され、最も多いものは下痢が7件であった。初回介入時期では、処方当日介入群が処方翌日以降介入群に対して有意にアドヒアランスが高かった（ $P=0.042$ ）。また、副作用症状や重症化等により、入院が必要となった症例は認められなかった。

【考察】薬剤師によるテレフォンのフォローアップは、MOV の外来治療において服薬アドヒアランスの向上と有害事象の早期発見およびマネジメントに寄与すると考えられ、今後の新興感染症による対面での服薬指導やフォローアップが困難な場合の代替手段として有用であると考えられた。

会員外共同研究協力者：前澤 優圭，百瀬 貴史，江口 彩香，登内 盛治

059. 手指消毒薬使用量が及ぼす多剤耐性菌発生率への影響

熊谷 春佳¹，沢田 佳祐^{1,2}，西山 晃¹，中谷 文之¹，河野 修治¹

¹ 枚方公済病院薬剤科

² 京都薬科大学臨床薬剤疫学分野

【背景】COVID-19 流行後、感染対策として手指消毒薬の使用機会が増大した。枚方公済病院（以下、当院）においても COVID-19 流行前より手指消毒薬の使用量は増大している。多剤耐性菌として知られる MRSA 及び ESBL 産生大腸菌は接触感染により伝播することが知られており、手指消毒を頻回に行うことは発生率の低下に寄与できると予測される。そこで、手指消毒薬使用量が及ぼす多剤耐性菌発生率への影響について調査を行った。

【方法】2018年4月から2020年3月を COVID-19 前群（以下、pre 群）、2020年4月から2022年3月を COVID-19 後群（以下、post 群）とした。当院における月ごとの消毒薬使用量、並びに MRSA/全 *S. aureus* 及び ESBL 産生大腸菌/全大腸菌の新規発生率を後ろ向きに調査した。

【結果】月ごとの消毒薬使用量の中央値は、pre 群では 12.2 mL/patient・day、post 群では 17.1 mL/patient・day

であり有意に増大した（ $p<0.01$ ）。MRSA 発生率の中央値は、pre 群では 61.5%、post 群では 40.5% であり有意に減少した（ $p<0.01$ ）。ESBL 産生大腸菌発生率の中央値は、pre 群では 30.0%、post 群では 29.5% であり有意差は認められなかった（ $p=0.36$ ）。また、消毒薬使用量と MRSA 発生率との間には弱い負の相関（ $r=-0.29$ 、 $p=0.04$ ）が認められたが、ESBL 産生大腸菌との相関は認められなかった（ $r=0.09$ 、 $p=0.55$ ）。

【考察】MRSA においては、手指消毒薬使用量の増大により発生率が低下することが示された。ESBL 産生大腸菌においては、手指消毒薬使用量との相関を認めなかった。細菌の定着部位に関して、黄色ブドウ球菌は表皮であるのに対し、大腸菌は主に腸内である。接触感染という同じ伝播様式をもつ MRSA 及び ESBL 産生大腸菌において、この定着部位の違いが消毒薬使用量との相関性に相違を生じさせた可能性が考えられる。また、多剤耐性菌の発生には抗菌薬の適正使用が大きく影響することが知られており、今後はそれらも考慮して検討する必要があると考える。

065. 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（第2報）

川上 洋子^{1,3,4}，村谷 哲郎^{2,3,4,5}，上田 舞衣子^{2,3,4}，朔 晴久^{3,4,5}

¹ 産業医科大学病院臨床検査・輸血部

² キューリン

³ ひびき AMR 研究会

⁴ ひびき臨床微生物研究会

⁵ 小倉到津病院

【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】定期ワクチン接種前（1999年）と接種後（2019年）に分離された262株（1999年小児44株、高齢者50株、2019年小児88株、高齢者80株）を対象とした。分離株は Multiplex PCR 法を用いた荚膜血清型同定と微量液体希釈法による薬剤感受性試験を行い、EUCAST v.9.0 にて判定した。

【結果】1999年のワクチン含有血清型分離株率は PCV7（小児42.3%/高齢者26.0%）、PCV13（50.0/44.0%）、PPSV23（53.8/52.0%）、2019年は PCV7（4.5/7.4%）、PCV13（6.8/27.2%）、PPSV23（22.7/30.9%）であった。薬剤感受性率は1999年 PCG（34.1/64.0%）、CTRX（40.9/76.0%）、CTX（61.4/78.0%）、MEPM（81.8/90.0%）、LVFX（100/94.0%）、2019年は PCG（55.7/57.5%）、CTRX（94.3/88.8%）、CTX（96.6/92.5%）、MEPM（78.4/78.8%）、LVFX（100/90.0%）であった。小児から分離された PSSP は 34.1% → 55.7% と増加したが、高齢者から分離された PSSP は 64.0% → 57.5% と減少していた。MEPM の感受性率は小児、高齢

者とも減少していた。

【考察】 ワクチン定期接種前後でワクチン株の分離率は減少していた。小児のPCV13は50.0% → 6.8%と減少したが、高齢者はPPSV23ワクチン52.0% → 30.9%にとどまった。薬剤感受性ではワクチン定期接種導入によって、小児のPCG非感性株は減少していた。これはPCG非感性株の多かったワクチン株19F、23Fが分離されなかったためと考えられる。一方、高齢者では36.0% → 42.5%とPCG非感性株は増加していた。高齢者から分離されたPCG非感性株はNT株が50%を占めており、ワクチンの影響を受けなかった可能性が考えられた。特定の血清型やSequence Type (ST) による薬剤耐性も報告されており、継続的に血清型別による薬剤感受性傾向を検討する必要がある。

066. 当院における外科手術後の多剤耐性菌検出状況とAST活動状況の検討

橋本 和彦¹, 吉川 知宏², 澤口 博千代²

¹近畿大学奈良病院消化器外科

²近畿大学奈良病院感染制御部

【はじめに】 当院は、2013年からJANIS（厚生労働省院内感染対策サーベイランス）へ参加し、外科手術（消化器外科、乳腺外科、呼吸器外科）のSSIサーベイランスを行っている。今回、外科手術後の多剤耐性菌の検出状況と抗菌薬適正使用支援チーム（AST）活動状況について検討したので、報告する。

【対象と方法】 2018年1月から2020年12月までに当院で施行した外科手術（2207件）後の多剤耐性菌の検出状況とAST活動状況について検討した。当院のASTは、医師（ICD4名含む）、看護師、薬剤師、臨床検査技師の多職種で構成し、活動している。

【結果】 外科手術後の多剤耐性菌の検出状況は、MRSA 18例、ESBL産生菌11例、CRE 8例、VRE 6例、MDRP 4例、BLNAR 1例であった。現在、当院では、外科手術における周術期感染対策として、予防的抗菌薬の適正使用、術前消毒薬におけるオラネキシジングルコン酸塩の導入、真皮縫合による創閉鎖、閉鎖式ドレーンの使用、ドレーンの監視培養、周術期口腔ケア、ICT（院内感染対策チーム）による病棟の定期的ラウンド、ASTの介入などを実施している。当院のAST活動は、ICT・ASTカンファレンスを週3回行っており、年間500件～600件の症例を検討している。検討内容は、抗菌薬の処方開始時の用法用量の確認、細菌培養提出状況の確認、抗菌薬長期投与症例に対する薬剤使用の妥当性の検討、広域抗菌薬投与症例に対する狭域抗菌薬への変更の検討などの介入を行い、抗菌薬適正使用に努めている。

【まとめ】 当院では、外科系各科とICT・ASTが連携して、抗菌薬の適正使用に努めており、SSI低減や多剤耐性菌のアウトブレイク予防のために必要な院内感染対策を施

行している。

会員外共同研究協力者：寺口 皓，天野 智佳子，田村 さやか，嶋田 高広，村木 正人

068. スルバクタム/セフォペラゾンによる血液凝固障害が疑われた1例

早川 智章¹, 和知野 千春^{1,2}, 大橋 一輝¹, 田村 哲也³, 日比 陽子¹, 中村 敦²

¹名古屋市立大学病院薬剤部

²名古屋市立大学病院感染制御室

³名古屋市立大学病院麻酔科

我々はSBT/CPZによる血液凝固障害の症例を経験したので報告する。

【症例】 70歳女性。肺腺癌に対してNivolumabとIpilimumabを含む化学療法を2コース施行後、左上葉原発巣の腫瘍内感染で入院。MEPMとLZDで治療を行ったが、第14病日に敗血症性ショック、DIC、AKIを発症してICUへ入室した。第20病日にirAE (immune-related Adverse Events) による腸炎が疑われたため、経管栄養を中止して第23病日からTPNを開始した。第24病日にCTで胆嚢炎を疑う所見が指摘されたため、抗菌薬をMEPMからSBT/CPZへ変更。腸炎の症状は改善傾向であり経管栄養を再開した。第27病日にTPNを終了し、第29病日に退室を予定していたが、PT-INR>4.0と急激な上昇がみられたため延期となった。PT-INR延長の原因として、ワルファリンの投与は無かったことから、SBT/CPZによる凝固障害が考えられ、抗菌薬をSBT/ABPCへ変更した。新鮮凍結血漿とビタミンKの投与により、同日中にPT-INRは1.38と改善し、翌日ICU退室となった。

【考察】 抗菌薬による血液凝固障害は、腸内細菌叢の変化によるビタミンK産生低下の他、SBT/CPZ等が持つN-methyl tetrazole thiol基 (NMTT基) によるワルファリン様のビタミンK依存性凝固因子の合成阻害が知られている。本症例ではSBT/CPZの投与中のみPT-INRの上昇が見られたことから、NMTT基による凝固因子の合成阻害が考えられた。また本症例ではirAEと考えられる腸炎も見られ、TPN終了後に血液凝固障害が見られたことから、ビタミンKの吸収が不十分であった可能性も考えられた。本症例より栄養状態の悪い患者にNMTT基を持つ抗菌薬を投与する際は、定期的に凝固機能を確認することが勧められる。

069. バンコマイシンの採血ポイント数によるAUC評価の検討

松本 勝城, 海野 明子, 長澤 彩華, 深沢 貴志
横浜市南部病院薬剤部

【目的】 令和4年2月に抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022(ガイドライン)が公表されAUC 400~600 μg・h/mLを指標とした投与设计が推奨された。practicalAUC-

guidedTDM (PAT) 等のソフトウェアの使用が勧められ、ベイズ推定では1ポイント採血より2ポイント採血の方が正確にAUCは算出されるため、重症/複雑性感染症や腎機能低下例等では2ポイント採血のAUC評価が推奨された。非複雑性感染症ではトラフ値1ポイント採血でも許容された。非重症/非複雑性感染症において、腎機能正常例と低下例に分け1ポイント採血と2ポイント採血のAUC評価を比較検討した。

【方法】令和3年4月から令和4年3月までに非重症/非複雑性感染症にVCMが投与された症例を対象にトラフ値及びピーク値からPAT (ver2.2) を用いAUCを算出した。eGFR \geq 80の腎機能正常例とeGFR $<$ 80の低下例に分けトラフ値1ポイント採血のAUC評価について、2ポイント採血のAUC評価と後方視的に比較検討した。統計処理はMann-Whitney U-testを用い有意水準はp値 $<$ 0.05とした。

【結果】対象症例は74例で、腎機能正常例は20例、低下例は54例であった。腎機能正常例の1ポイント採血のAUC中央値は364.9、2ポイント採血のAUC中央値は360.1と有意な差を認めなかった(p値=0.989)。腎機能低下例のうち1日2回投与は15例、1回投与は39例あり、それぞれの1ポイント採血のAUC中央値は430.1、421.2、2ポイント採血のAUC中央値は430.6、422.6と有意な差を認めなかった(p値=0.934、p値=0.932)。

【考察】非重症/非複雑性感染症において、腎機能正常例、腎機能低下例の1日2回及び1回投与の1ポイント採血のAUC中央値は2ポイント採血のAUC中央値と比較し有意な差を認めなかったことから、トラフ値1ポイント採血のAUC評価も許容できる可能性が示唆された。腎機能正常例の結果はガイドラインの推奨と同様であった。今後さらに症例数を集積し検討する必要がある。

070. 整腸剤及び発酵食品が及ぼすバラシクロビルの薬物動態への影響

山本 奈々絵, 家入 一郎

九州大学病院薬剤部

【背景・目的】抗ウイルス薬バラシクロビル(VACV)は、アシクロビル(ACV)の経口吸収性を改善する目的でバリネエステル化したプロドラッグである。VACVは副作用の発現や治療効果不十分な症例が度々報告されており、至適用量の個人差が大きい薬物と言えるが、その要因については未だ不明な点が多い。近年、腸内細菌叢構成細菌の代謝活性が薬効の個人差を規定する一因子であることが指摘されているが、多量の細菌を含む整腸剤や発酵食品の摂取は医薬品の体内動態により顕著な影響を及ぼすことが予想される。そこで本研究では整腸剤や発酵食品に由来する細菌がVACVの体内動態に与える影響の解析を行った。

【方法】整腸剤及び発酵食品より単離した細菌をVACVを含む培地中で1-48時間培養した後、VACV残存量をLC-MS/MSにて測定した。さらに菌体中の活性画分を決

定するため、培養上清と菌体可溶性画分及び不溶性画分を調整し、各画分のVACV分解活性を評価した。

【結果】一部の菌でVACV濃度の低下が見られた。特に低下率の高い細菌Gでは24時間培養後の平均残存率が24.2%であった。また培養上清中には消失したVACVと同モルのACVが検出された。同分解活性は培養上清中で特に強く、可溶性画分の12倍の活性が見られた。

【考察】細菌Gの培養上清中に消失したVACVと同モルのACVが検出されたことから、VACVはすべてACVに変換されたと考えられる。このことから細菌Gを外部から摂取した場合、腸管からの吸収前にVACVがACVに加水分解されることで、プロドラッグ化に伴う吸収改善効果が大幅に低下することが予想された。

整腸剤や発酵食品に含まれる細菌の生体内での代謝活性については不明であり、追って動物実験データも報告予定であるが、本研究により医薬品利用時に外部から摂取した細菌の影響を考慮する必要があることが示唆された。

073. 重症 COVID-19 感染者の二次細菌感染と de-escalation

田中 拓可, 馬場 奈津美

兵庫県立加古川医療センター薬剤部

【背景・目的】当院では2018年より抗菌薬適正使用支援チーム(以下、AST)を発足し、血液培養陽性症例、広域抗菌薬使用患者に対して抗菌薬のde-escalation及び中止を含めた介入を行っている。令和2年度診療報酬改定により2020年8月より抗緑膿菌作用のある抗菌薬使用患者も対象とした。AST業務内容変更の前後1年間で抗緑膿菌作用のある抗菌薬のAUD推移をみるとLVFXは減少したものの、MEPMやTAZ/PIPCは増加した。その一因として重症COVID-19患者の二次細菌感染への使用による増加が示唆された。抗菌薬適正使用プログラムでは原因微生物同定後の抗菌薬のde-escalationの重要性が強調されているが、COVID-19ケアにおけるde-escalationの実態についてはほとんど報告されていない。そこで、今回当院でのde-escalationの遂行率と二次細菌感染発症後28日後の死亡率について調査した。

【方法】2020年8月1日から2021年7月30日までに重症COVID-19患者に発生した二次細菌感染において原因微生物が同定され、かつASTでde-escalationを提案した患者を対象に年齢、性別、二次細菌感染症名、原因微生物の検出の有無、同定された微生物名、広域抗菌薬の薬剤名と投与量・投与期間、ASTからのde-escalation提案の有無と遂行率、肺炎発症後28日後の死亡率を電子カルテにて後ろ向きに調査した。

【結果】ASTからde-escalationを提案した46例のうち人工呼吸器関連肺炎が35例、カテーテル関連血流感染が6例、カテーテル関連尿路感染が5例であった。また、そのうち35例(76.1%)で提案が遂行された。肺炎発症後28

日後の死亡率は、遂行された例が10/35例(28.6%)、遂行されなかった例が8/11例(72.7%) (P=0.0138)と有意な差を認めた。

【考察】今回の結果より抗菌薬の de-escalation は死亡率低下の一因であると考えられ、COVID-19 感染の場合も二次感染症、原因微生物に合わせ、積極的に de-escalation を考慮することが望ましいと考える。

084. 肺癌術後切離後断端部の非結核性抗酸菌感染症の一例

小林 崇記¹, 尾形 誠², 矢村 明久², 福田 直樹², 宮下 修行²

¹関西医科大学附属病院卒後センター

²関西医科大学附属病院呼吸器・感染症アレルギー内科

【症例】76歳女性。

【主訴】なし。

【既往歴】肺腺癌術後、高血圧。

【喫煙歴】なし。

【経過】令和3年X月左上葉肺腺癌に対し、左肺上葉切除後、リンパ節郭清術を施行した。術後通院中であったが、半年後オペ後の左肺上葉切離断端周囲に周囲造影効果を伴う内部低吸収域の腫瘤影を認めた。肺癌再発の可能性もあり、気管支鏡検査施行した所、同部位の内腔確認では、オペ後の肉芽組織の所見に相違ないと考えられ、同部位の病理検査でも有意な所見は得られなかったが、培養検査にて2週培養でMAC菌の検出を得た。なお、日常生活で植木の手入れをされていた。文献の考察をふまえ、加えて報告する。

087. 当院に過去5年間に分離された *Bacteroides fragilis* group の薬剤感受性の検討

仲松 正司^{1,2}, 西山 直哉^{1,2}, 潮平 英郎^{1,3}, 座間味 丈人^{1,3}

¹琉球大学病院感染対策室

²琉球大学病院第一内科

³琉球大学病院薬剤部

【緒言】*Bacteroides* 属菌は腸管内の常在菌として多数棲息しており、横隔膜より下の感染症を中心に問題となる偏性嫌気性菌群である。その中でも臨床材料からもっとも分離頻度の高い *Bacteroides fragilis* group は、近年カルバペネム系薬を中心に抗菌薬耐性化が指摘されている。今回当院の過去5年間での *Bacteroides fragilis* group の薬剤感受性とその背景について検討を行った。

【方法】琉球大学病院で2018年1月から2022年6月までに臨床検体から分離された *Bacteroides fragilis* group の薬剤感受性結果、メロベネム非感性株が分離された症例での抗菌薬投与歴を検討した。

【結果】過去5年間で臨床検体から分離された *Bacteroides fragilis* group は275株で、このうちメロベネム非感

性株は44株と約20%がメロベネム非感性株であった。一方同じカルバペネム系でもイミペネム非感性株は9株のみであった。 β ラクタム配合剤ではスルバクタム/アンピシリン非感性株は51株が分離された。一方タゾバクタム・ピペラシリン非感性株は9株であった。メトロニダゾール非感性株は4株のみであった。メロベネム非感性株分離症例で先行してメロベネム使用が確認された症例は少数だった。

【考察】*Bacteroides fragilis* group のメロベネム非感性株が20%弱であり腹腔内や骨盤内感染症治療でメロベネムを使用する際は、*Bacteroides fragilis* G に対して効果が乏しい可能性を想定する必要がある。一方メロベネム非感性株の全てでメトロニダゾールは感性であること、カルバペネム系薬剤でもイミペネム・シラスチンナトリウムは感受性が保たれていることから、カルバペネム系薬剤で腹腔内、骨盤内感染を治療せざるを得ない際には、メロベネムとメトロニダゾールとの併用やイミペネム・シラスチンナトリウムを選択することも考慮する必要がある。

会員外共同研究協力者：上地 幸平、高橋 安実、上地 あゆみ

089. 直腸癌を認めた過粘稠性 *Klebsiella pneumoniae* による肝膿瘍の一例

中川 英則^{1,2}, 小島 慎二², 南 翔大², 中西 雅樹^{1,3}

¹滋賀県病院 AST

²滋賀県病院薬剤部

³京都岡本記念病院感染症科・感染対策室

【症例】60代・男性。

【飲酒歴】ビール2L/日。

【既往歴】特になし。

【臨床経過】202X年8月に腰痛・悪寒で当院を受診。腹部CT検査で肝内に low density area を認め、肝膿瘍・hepatocellular carcinoma・血管腫が指摘された。入院時血液培養で *Klebsiella pneumoniae* (String test 陽性, magA 遺伝子陽性, rmpA 遺伝子陽性) を検出したことから同菌による感染性肝膿瘍と診断、薬剤感受性結果報告より TAZ/PIPC から CMZ による抗菌薬治療に変更された。第4病日に主治医と AST のカンファレンスを行い治療方針決定。明らかな尿路感染はなく感染経路が不明であったことから腫瘍マーカーは CA19-9, CEA とも正常範囲であったが CS を推奨。直腸 Ra に早期癌病変が確認された。第6病日に過粘稠性 *K. pneumoniae* に関する既報を参考に、CMZ より CTRX 2g/日に変更、8日間の点滴加療後に LVFX 内服が19日間投薬された。同年9月中旬、直腸癌に対してロボット支援下低位前方切除術が施行された。6ヶ月後の腹部造影 CT では肝膿瘍は消退していた。

【考察】AST メンバーと診療科との早期情報共有により直腸癌を認めた過粘稠性 *K. pneumoniae* による肝膿瘍の一例を経験した。本菌は莢膜の肥厚が強く病原性・組織侵襲

性が高いため肝膿瘍、髄膜炎、眼内炎等を引き起こす。K. pneumoniae 肝膿瘍における病原性因子解析では、magA 遺伝子や rmpA 遺伝子陽性が「invasive syndrome」と関連しているとされており、本症例でも確認された。菌の播種性病変の基礎疾患として大腸癌を考慮すべきである。

【謝辞】病原性遺伝子解析において多大なるご協力を賜りました京都府立医科大学医学部附属病院医療技術部臨床検査技術課山田幸司技師に深謝致します。

090. 健常成人において *Campylobacter fetus* による硬膜下膿瘍を呈した 1 例

小島 慎二¹，中川 英則^{1,2}，南 翔大¹，中西 雅樹³

¹滋賀県病院薬剤部

²滋賀県病院 AST

³京都岡本記念病院感染症科・感染対策室

【はじめに】*Campylobacter fetus* はらせん状グラム陰性桿菌である。妊婦や易感染性患者における菌血症、感染性動脈瘤などの起原菌として知られている。今回免疫不全のない宿主における硬膜下膿瘍を発症した症例を経験したので報告する。

【症例】20 代男性。

【既往歴・内服歴】なし。

【臨床経過】頭痛・発熱にて来院されたが、髄膜炎は積極的に疑われず帰宅となった。症状は改善せず、後日再来院され、頭部 CT にて左硬膜下血腫を疑う所見があり、同日穿頭血腫洗浄術実施され入院となった。穿刺液のグラム染色は陰性であったため退院となった。一旦退院されたものの穿頭部創部からの浸出液を認め、左顔面浮腫もあり 5 日後に来院（第一病日）。前回穿刺時の培養コロニーよりらせん状グラム陰性桿菌を検出したため、硬膜下膿瘍の診断にて再度穿頭術実施。併せて主治医より薬剤選択に関して相談あり。*Campylobacter* 属あるいは *Helicobacter* 属菌を想定し CTRX 4 g/day を提案した。第 9 病日にドレーン抜去されたが、第 12 病日に創部より浸出液あり、第 13 病日に再度穿頭術実施された。内部に器質化した構造物を認めドレナージ困難と判断、第 15 病日に開頭手術された。一部癒着し除去困難であったが、CTRX 継続にて徐々に浮腫改善し、第 54 病日に退院された。現在も再発は認めていない。

【考察】*C. fetus* は、感染性腹部大動脈瘤、関節炎・髄膜炎などの報告はされているが、健常成人の硬膜下膿瘍の原因としての報告は極めてまれである。起炎菌の同定については当院ではらせん状グラム陰性桿菌であることまでしか分析できなかったが、AST の判断により速やかに質量分析機器による解析を他院に依頼したことで、適切な治療に結び付けることが可能であった。

【謝辞】菌株同定に、多大なるご協力を賜り彦根市立病院臨床検査科 福田峻技師に深謝いたします。

096. 潰瘍性大腸炎に *Campylobacter* を合併した 1 例

友田 博行

北斗病院

【症例】29 歳女性。

【主訴】発熱、腹痛、水様性下痢。

【現病歴】26 歳時より、潰瘍性大腸炎（全結腸炎型）で当科通院中である。メサラジン顆粒 2.12 g/日、整腸剤で症状安定していた。X 年 4 月、発熱、腹痛を認め、近医を受診した。新型コロナウイルスは陰性であり、翌日には解熱していたが、腹部全体の痛みと水様性下痢を認め、当科を受診した。血液検査で炎症反応の上昇を認め、潰瘍性大腸炎急性増悪を疑い、同日入院とした。

【入院経過】入院 4 日目に大腸内視鏡検査を施行した。結腸全体に血管透見性の消失した粗造粘膜が多く、潰瘍性大腸炎急性増悪が疑われたが、盲腸、回盲弁にびらんを認めた。同日入院時の便培養検査で、*Campylobacter* sp. が検出されたことが判明し、数日前に焼き肉を食べたと伺い、*Campylobacter* 腸炎の合併と判断した。アジスロマイシンの内服を行い、症状は徐々に改善し、入院 8 日目に退院とした。

【考察】潰瘍性大腸炎の患者が発熱、腹痛、下痢などの症状を悪化させた場合、潰瘍性大腸炎の急性増悪を第一に疑うが、感染性腸炎の合併も念頭に置くべきである。特に潰瘍性大腸炎寛解維持期に *Campylobacter* 腸炎を発症した場合は、潰瘍性大腸炎再燃との鑑別が問題になり得る。若干の文献的考察を加え、報告する。

097. 急性壊死性食道炎に *Escherichia coli* 菌血症を認めた一例

金苗 幹典，岡 祐介，濱田 洋平，浦上 宗治，

青木 洋介

佐賀大学医学部附属病院感染制御部

【症例】80 代、女性。2 型糖尿病の既往あり。X-3 日より食思不振、倦怠感を認め X 日に A 病院から B 病院へ紹介となった。血糖高値、高度脱水のため糖尿病性ケトアシドーシス（diabetic ketoacidosis, 以下 DKA）が疑われ精査加療目的に当院搬送された。来院時は意識障害 Glasgow Coma Scale 12 (E3V4M5) と低体温 (35.5°C) を認め、血圧・呼吸回数は安定していた。項部硬直はなく、口腔内・舌乾燥、皮膚ツルゴール低下を認めた。検査所見では貧血はなく、WBC 14,000/ μ L、CRP 7.17 mg/dL と上昇しており、BUN/Cr 乖離 (BUN 91.3 mg/dL、Cr 0.91 mg/dL)、代謝性アシドーシス (pH 7.046、PaCO₂ 17.9 mmHg、B.E. -25.5 mmol/L) を認めた。来院後、輸液負荷と持続インスリン投与で全身状態は安定したが、黒色便を認めた。血液培養採取され ceftriaxone (CTRX) 2 g \times 1 が開始された。第 2 病日に血液培養 2 セットが陽性となり、好気ボトルと嫌気ボトルからグラム陰性桿菌を認め当科併診と

なった。上部消化管内視鏡検査で全周性の粘膜黒色変化を認め、急性壊死性食道炎 (acute esophageal necrosis, 以下 AEN) の所見だった。食道穿孔はなく CTRX を継続とした。血液培養は *Escherichia coli* (*E. coli*) と同定され第 5 病日に cefazolin (CEZ) 1 g×4 へ最適化した。第 3 病日から経口摂取再開され、第 8 病日で CEZ を終了した後も経過良好だった。第 27 病日に自宅退院した。

【考察】AEN に *E. coli* 菌血症を合併した症例を経験した。AEN は下部食道の循環不全、粘液防御機構の破綻等により粘膜壊死する稀な病態である。糖尿病などの背景が多く、AEN と菌血症の合併は更に稀である。症例は AEN を来した粘膜が侵入門戸の菌血症が考えられた。良好な転帰を辿ったが、AEN の死亡率は約 34% とされ、予後不良な疾患である。稀であるが DKA や黒色便を認める際に本疾患を想起し血液培養採取すると共に、腸内細菌目細菌、口腔連鎖球菌等を考慮した抗菌薬選択を検討する必要がある。

100. ポサコナゾール (PSCZ) 投与中に *Candida* 属によるブレイクスルー感染症をおこした 2 症例

大林 巧志¹, 増田 章秀¹, 松元 加奈², 森田 邦彦², 亀井 克彦³

¹京都第一赤十字病院薬剤部

²同志社女子大学臨床薬理学研究室

³千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野/石巻赤十字病院感染症内科

【背景】PSCZ はアゾール系抗真菌薬であり、酵母様真菌だけでなく糸状菌まで幅広い抗真菌活性を有する。今回、造血幹細胞移植後の深在性真菌症予防目的で PSCZ 投与中のブレイクスルー感染症を 2 例経験した。

【症例 1】70 代男性。骨髄異形成症候群と診断され、化学療法後ハプロ移植を実施。移植実施 8 日前に PICC 挿入、移植 7 日前より PSCZ 300 mg/日の予防投与が開始された。移植後 13 日目の血液培養から *C. glabrata* が検出され、17 日目から MCFG を投与開始、血液培養の陰性化から 14 日の治療を完遂した。*C. glabrata* の PSCZ に対する MIC は 1 μg/mL、PSCZ の血中トラフ濃度は 619 ng/mL であった。

【症例 2】40 代男性。Ph 陽性 ALL 患者。非血縁者間同種移植を実施。PICC は前回入院時より留置。移植後 7 日目から PSCZ 300 mg/日の予防投与が実施されていたが、移植後 15 日目の血液培養から *C. parapsilosis* が検出された。16 日目に PICC を抜去し、L-AMB による治療を開始、血液培養の陰性化から 14 日の治療を完遂した。*C. parapsilosis* の PSCZ に対する MIC は <=0.06 μg/mL、PSCZ の血中トラフ濃度は 1,247 ng/mL であった。

【結果・考察】PSCZ の *Candida* 属に対する、感性・耐性については明確な基準はないが、現在知られている ECV

と比較すると症例 1 ではやや高めである一方、症例 2 は MIC が低い菌株によるブレイクスルーであった。血中濃度が特別低かったわけではない。いずれもカテーテル由来の感染と考えられるが、アゾール系抗真菌薬のバイオフィルムに対する効果が強くないことが要因と考えられる。また、生着直前でありホストの免疫能によるサポートが得難く十分な抗菌力が発揮できなかったことも要因として考えられる。

【結語】PSCZ 投与中のブレイクスルー感染症についてはさらなるデータ集積が必要である。本剤を予防投与していたとしても *Candida* 属をはじめとする真菌血症の発症リスクは念頭においておく必要がある。

101. カンジダ血症治療バンドルに基づいた薬剤師の早期介入が与える臨床的有効性の評価

堀田 奈央, 大橋 健吾, 篠田 康孝, 新井 かおり, 西村 未紗, 松岡 知子
大垣市民病院薬剤部

【目的】カンジダ血症は高い死亡率を有した疾患であり、適切な治療の早期実施が重要である。これまでに感染症専門医によるカンジダ血症治療バンドル (以下、バンドル) により、治療の質の向上および予後改善が認められたとの報告があるが、薬剤師を主導とした治療介入に関する報告は少ない。当院では薬剤師が主導となりバンドル治療の推進を行っており、その臨床的有効性を評価した。

【方法】2012 年 1 月から 2013 年 12 月までを介入前、2014 年 4 月から 2021 年 12 月までを介入後とし、血液培養から *Candida* spp. が 1 セット以上検出され、抗真菌薬治療を実施した入院患者を対象とした。2014 年 1 月に抗真菌薬適正使用チームがバンドルを策定し、薬剤師が早期にバンドルを基にした介入と連日のフォローを実施する体制を構築した。バンドルは血液培養陰性化の確認、適切な治療期間 (血液培養陰性化確認後から 14 日間以上)、早期の感染巣コントロール、および眼内炎の精査の 4 項目とした。評価項目としてバンドルの遵守率、死亡率などを電子カルテより後方視的に調査した。

【結果】対象患者は介入前 21 例、介入後 71 例であった。全項目に対するバンドル遵守率は、介入前 19% から介入後 56% へ有意に増加した。各項目に関して、血液培養陰性化確認は 71% から 92% へ有意な増加が認められた。また、適切な治療期間は 50% から 78% へ、早期の感染巣コントロールは 67% から 84% へ、眼内炎の精査は 57% から 78% へ増加が見られたが有意差はなかった。眼内炎による失明は全期間において見られなかった。院内死亡率は介入により 33% から 28% へ減少したが有意差はなかった。入院期間の中央値は 70 日から 56 日へ有意な短縮が認められた。

【考察】バンドルに基づき薬剤師が早期介入することで、カンジダ血症の適正治療に繋がることが示唆された。バン

ドル遵守率の向上により、患者のQOL向上に寄与すると考える。

111. 術後に *Enterococcus faecalis* と *Morganella morganii* の複数菌による菌血症を呈した一例

中島 一, 宮崎 美穂, 高木 祐真, 小倉 秀美

九州病院薬剤部

【緒言】腸球菌属の *Enterococcus faecalis* は腸管に常在し、尿路感染や腹腔内感染、菌血症、感染性心内膜炎などの原因となる。また、腸内細菌科細菌に属する *Morganella morganii* は院内の尿路感染の原因菌の一つとして知られている。これらの細菌が腹腔内や泌尿器、生殖器以外の術後において血液から検出されることはまれである。今回、経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI) 術後に *E. faecalis* と *M. morganii* による菌血症を経験したので報告する。

【症例】80代男性。20XX年Y月に重度大動脈弁狭窄症を背景としたうっ血性心不全で入院し、第29病日にTAVIを施行された。周術期よりCEZ 1g×2が投与継続となっていたが、第36病日に37.5℃の発熱があり血液及び尿培養が提出された。第37病日血液培養よりグラム陽性球菌(腸球菌推定)とグラム陰性桿菌が検出され、抗菌薬はABPC 3g×4+CTR 2g×2へ変更となった。第38病日に血液培養のグラム陽性球菌は *E. faecalis*、グラム陰性桿菌は *M. morganii* と判明し、抗菌薬の感受性結果から抗菌薬は変更なく継続された。なお、同日施行された心エコーで疣贅は確認されなかった。第38病日以降発熱はなく、第40病日の血液培養で陰性化を確認した。その後14日間抗菌薬は継続され、第53日に施行された心エコーでも疣贅は認められず、抗菌薬治療は終了となった。第60病日に退院となり、外来でフォローされたが感染症の再発はみられなかった。

【考察】今回検出された菌種から潜在的に尿路感染症を併発していた可能性があるが、尿培養からは有意な細菌の検出は認めなかった。術後の発熱は感染症か手術侵襲に対する生体反応によるものかは判断が難しい。しかし、感染が存在した場合、術後の経過に影響することから早期より各種培養の提出や画像検査を実施することが重要である。今回、37℃台の発熱の時点で血液培養が提出され、早い段階で菌種が判明したことが適切な抗菌薬選択に繋がったと考えられる。

112. *Enterobacter* 属 および *Klebsiella aerogenes* 菌血症に対する第3世代セファロスポリンの決定的治療法としての臨床的評価

小林 和博^{1,3}, 羽田 敦子², 井本 和紀³, 覺野 重毅³, 柴多 渉³, 山田 康一³, 川口 博資³, 櫻井 紀宏³, 高橋 有¹, 上田 覚¹, 掛屋 弘³

¹医学研究所北野病院薬剤部

²医学研究所北野病院小児科・感染症科

³大阪公立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

【目的】*Enterobacter* 属や *Klebsiella aerogenes* 感染症の治療には、第3世代セファロスポリン (3GC) による治療失敗の懸念から第4世代セファロスポリンまたはカルバペネムが推奨されている。しかし、広域抗菌薬の長期的な投与は耐性菌の選択圧に関与する可能性があることから、治療薬の多様化が求められる。我々は、*Enterobacter* 属および *Klebsiella aerogenes* 菌血症に対する3GCの決定的治療の臨床効果を多施設共同後向き観察研究により評価した。

【方法】2010年から2020年までの間に少なくとも1セットの血液培養から *Enterobacter* 属または *Klebsiella aerogenes* が検出され、感受性がある抗菌薬にて治療を受けた入院患者を本研究に組み入れた。患者背景のベースを揃えるために傾向スコアマッチングを行い、3GC治療群と非3GC治療群の2群に分けて臨床転帰を比較した。治療成功の定義は、感受性のある他の治療薬へのescalationまたは追加薬の必要がないこと、30日以内に菌血症の再発または死亡がないこととした。

【結果】3GC治療群と非3GC治療群でそれぞれ53名の患者を傾向スコアマッチングによりマッチングした。両群間における患者背景は、統計的に有意差を認めなかった。臨床転帰については、感受性のある他の抗菌薬へのescalationまたは追加、30日以内の再発または死亡について両群間に統計学的な有意差は認めなかった。そして、3GC治療群ではソースコントロールの欠如が臨床的な失敗と関連していた。

【結論】3GCに感受性のある *Enterobacter* 属および *Klebsiella aerogenes* を原因とした菌血症に対する決定的な3GC治療法は、非3GC療法と同様に臨床的な効果があり、貴重な抗菌薬治療の選択肢となり得る。また、ソースコントロールの実施は治療成績に関与することが示唆されたため、積極的に検討すべきである。

113. *Clostridium ramosum* による菌血症の1例 山口 明浩¹, 笠松 悠²

¹京都山城総合医療センター消化器外科

²京都府立医科大学感染症科

【症例】88歳女性 脳梗塞後、胃瘻による経管栄養が行われていた。

【現病歴】受診1日前から発熱を認め、ショックバイタルにて救急搬送。

【経過】受診時、GCS E4V1M3 体温36.8℃ 血圧48/36 脈拍116 呼吸数30/分 血糖値900 mg/dL Na 174 mEq/L K 5.9 mEq/L Cl 128 mEq/L 尿ケトン体陰性 CRP 7.13 mg/dL HbA1c 9.2% 白血13,230/ μ L Hb 11.6 g/dL 血小板数21.1万/ μ L PH 7.308 Lac 11.8 mmol/Lなどの所見で、敗血症性ショック 高浸透圧性高血糖 と診断され、血液培養の提出と敗血症および高浸透

圧性高血糖の治療を開始した。同日胸腹部 CT 検査を行ったところ、両側の気管支肺炎と IVC および PA 内のガス像を認め、明らかな原発が不明の敗血症で、胆のう炎や胆管炎、尿路感染症に対する抗菌薬治療既往があること、高浸透圧性高血糖での免疫不全を伴った感染症と診断し MPPEM が投与開始された。入院時の動脈血血液培養 2 セットのうち 嫌気ボトル 1 から 18 時間後にグラム陽性桿菌を認め、後に *Clostridium ramosum* と同定し、4 日目から CMZ に変更し、感染コントロールを行い救命した。

【考察】*C. ramosum* はグラム陽性偏性嫌気性桿菌で腸内細菌叢に含まれている。一般に感染症の原因となることは稀とされているが、健常小児の中耳炎や免疫低下患者の菌血症、頭蓋内膿瘍、胆のう炎を発症したなどの症例報告がある。菌血症の検出頻度は、血液培養の嫌気性菌培養ボトルのうち 1.5%、*Clostridium* 菌血症のうち 9% 程度、あるいは 15% とする報告もある。肥満や糖尿病で増加することが報告されている *C. ramosum* によって、コントロールされていない糖尿病患者に菌血症が生じた病態は興味深い。

115. *Bacteroides fragilis* によるステントグラフト感染症の 1 例

橋本 武博¹、岩男 元志²、山村 亮太²、小宮 幸作³、
伊東 弘樹²、平松 和史¹

¹大分大学医学部附属病院感染制御部

²大分大学医学部附属病院薬剤部

³大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

【症例】60 歳代男性。

【主訴】腰痛。

【現病歴】高血圧に対して近医で加療中。7 日前より腰痛を自覚し、徐々に腰痛が悪化するため近医を受診した。腹部 CT にて腹部大動脈瘤を指摘され当院へ救急搬送された。造影 CT で腹部大動脈瘤破裂を認め、ステントグラフト置換術が施行された。入院 12 日目、38℃ 台の発熱を認め、血液培養採取の上 MEPM が開始された。入院 14 日目、血液培養 2 セットから *Bacteroides fragilis* が検出された。入院 19 日目、MEPM 投与下で再度 38℃ 台の発熱を認めたため、抗菌薬の選択を含めた今後の治療方針について当科コンサルトとなった。

【経過】薬剤熱の可能性を考え、MEPM から CTRX+MNZ へ変更した。入院 20 日目、ドレナージおよび大網充填術が施行された。膿培養の塗抹で GNR、白血球が多数見られたが、培養は陰性であった。入院 32 日目、膿検体を用いて 16S rRNA 遺伝子解析を行い、*B. fragilis* によるステントグラフト感染症と診断した。計 6 週間の抗菌薬の経静脈投与を行った後退院となり、以後経過良好である。

【考察】長期的な抗菌薬投与が必要となる疾患では、適切な抗菌薬治療を行うために、原因菌の同定が非常に重要である。本症例では原因菌の同定ができなかったステントグラフト感染症に対して、遺伝子学的検査を用いて菌種を

同定した。しかし遺伝子検査で検出された微生物が必ずしも原因微生物とは限らない、複数菌感染ではすべての菌を検出できないなどの問題があるため総合的に判断する必要がある。また、*B. fragilis* は一般に複数菌感染が多いが、本菌によるステントグラフト感染症の報告は少なく、若干の文献的考察を交え報告する。