

第 87 回日本感染症学会学術講演会後抄録 (I)

会 期 2013 年 6 月 5 日 (水)・6 日 (木)

会 場 パシフィコ横浜

会 長 岩本 愛吉 (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)

教育講演 1

マクロライド系抗菌薬の抗菌活性以外の作用を探る—慢性気道感染症から急性呼吸器感染症における新たな展開—

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

門田 淳一

1952 年にエリスロマイシン (EM) が登場して以降, 1990 年代から 2000 年にかけて 14 員環マクロライド系抗菌薬のクラリスロマイシン (CAM) や 15 員環マクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシン (AZM) が上市され, 抗菌薬として肺炎をはじめとする急性呼吸器感染症治療の中心に位置してきた。一方, 1980 年代後半にびまん性汎細気管支炎 (DPB) に対して EM 少量長期療法の有用性が確認され, その有効性の機序として 14 員環, 15 員環マクロライド系薬がもつ抗炎症作用や抗菌作用以外の抗微生物作用が明らかとなった。マクロライド系薬は気道炎症局所で肺胞マクロファージや気道上皮細胞などに直接作用して, interleukin (IL)-8 をはじめとする炎症性サイトカインの産生を抑制し, 過剰な好中球性炎症に伴う気道炎症を制御していることが示された。また緑膿菌やインフルエンザ菌のバイオフィーム形成を抑制することや緑膿菌のクオラムセンシング機構を抑制することも明らかとなり, マクロライド系薬による気道のクリーニング作用が近年注目されるようになった。このようなマクロライド系薬の新作用に関連して, 急性呼吸器感染症領域に対しても新たな臨床応用の展開がみられている。2000 年代に入り DPB 患者数の減少とともに慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に対する 14 員環および 15 員環マクロライド系薬による長期療法の有効性の報告が相次いだ。マクロライド長期療法群で増悪回数や入院回数の減少が認められ, マクロライドは COPD の増悪を予防する観点から有用な治療法となる可能性が示されている。その作用機序として急性ウイルス呼吸器感染症に対する CAM を中心としたマクロライド系薬の有効性が明らかとなってきた。ライノウイルス, RS ウイルスやインフルエンザウイルス感染症における症状の持続時間を短縮することが報告され, 気道局所における感染阻害と増殖抑制によるウイルスの排除, および感染後の過剰な炎症を抑制する効果が主体と考えられている。最近我々は前向き臨床試験を実施し, 健康成人に限ってはインフルエンザウイルス感染症に対して抗インフルエンザウイルス薬にマクロライド系薬を併用しても, その有用性には限界があることを報告した。従ってマクロライド系薬のインフルエンザウイルス感染症に対する有用性を明らかにするためには, 今

後さらに大規模な臨床試験が必要であり, 現時点での健康成人への安易なマクロライド系薬の併用は慎重に行うべきと考える。近年のマクロライド耐性肺炎球菌の増加に伴って抗菌作用としてのマクロライド系薬の治療効果が疑問視されるようになったが, 実際にはマクロライド耐性肺炎球菌の増加と市中肺炎におけるマクロライド系薬の臨床的有効性には乖離がある。その機序として, マクロライド系薬は肺炎球菌の病原因子であるニューモリシンの産生を抑制していることが明らかとなった。また重症から超重症市中肺炎患者において, β ラクタム系薬とマクロライド系薬の併用が β ラクタム系薬単剤使用あるいは β ラクタム系薬とニューキノロン系薬の併用よりも有意に予後を改善するという報告がなされ, さらに急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) においてもマクロライド系薬による予後改善効果が認められている。このようにマクロライド系抗菌薬は, 抗菌活性以外の抗微生物作用と宿主の過剰な炎症反応を制御することで, 急性呼吸器感染症の難治化, 重症化を抑制している可能性があり, 新作用を考慮に入れた使用は今後有用であると思われる。今後わが国独自の呼吸器感染症領域におけるマクロライド系抗菌薬の抗菌作用以外の作用に着目した質の高い臨床研究とその機序の解明が待たれる。

教育講演 2

1) Advances in the Prevention and Management of Catheter-Associated Bloodstream Infections

Center for Prostheses Infection, Baylor College of Medicine, USA

Rabih O. Darouiche

Infection is the most common serious complication of indwelling vascular catheters. Catheter-related bloodstream infections are associated with major morbidity, can be lethal, are often difficult to manage, and are very expensive to manage. This explains the pressing need for investigation and implementation of clinically protective multidisciplinary approaches for both prevention and management of such infections. Although adherence to traditional infection control measures and implementation of established bundles has decreased the incidence of such infections, complications continue to occur at an unacceptably high rate. Since a sizable portion of healthcare-acquired infections are thought to be potentially preventable, it is essential to optimize the use of current anti-infective measures and explore new strategies that could further enhance protection against infec-

tion. A clear delineation of the pathogenesis of infection, a scientifically-based differentiation between clinically protective measures and approaches that are not clearly helpful, and a focused assessment of the pillars of effective management of catheter-related bloodstream infections could improve the outcome of patients with indwelling catheters.

2) 心臓手術麻酔の最前線—ペーサーメーカー感染・CVカテーテル感染—

東京女子医科大学医学部医学科麻酔科

横川すみれ

教育講演 3

Treating for the Long-term : How to Individualize Antiviral Therapy on the Basis of Existing Co-morbidities

HIV Outpatient Clinic, University of Bonn, Germany

Jürgen Rockstroh

Antiretroviral therapy has dramatically improved the survival of patients with human immunodeficiency virus (HIV). When HIV-infection is diagnosed early and ART is initiated in time most patients experience acceptable immune recovery ($CD4 > 500$ cells/ μ L) and can reach normal life expectancy. With a decline in HIV related morbidity and mortality and increased life expectancy non-HIV related conditions and co-morbidities are increasing in this cohort. Malignancies, cardiovascular disease and liver disease, mostly resulting from HIV and hepatitis co-infection, are the leading co-morbidities and causes of death in this population. As some of the available antiviral agents may contribute to the increased rate of cardiovascular disease or have an adverse event profile which may contribute to hepatic, renal or bone damage or toxicities, a careful selection of antiretroviral agents according to the underlying co-morbidities is warranted. In general, antiretroviral agents causing dyslipidemia or diabetes should be avoided in patients with increased cardiovascular risk, also drug-drug-interactions between commonly used HIV drugs and frequently used cardiovascular drugs such as statins need to be considered. Metabolically neutral antiretroviral agents such as integrase inhibitors which in case of raltegravir also have no risk for drug-drug-interactions appear to be attractive ART choices in this setting. In the context of HIV and hepatitis co-infection again drug-drug-interactions between the newly available direct acting antivirals and HIV drugs needs to be considered. Moreover hepatic safety of the underlying ART needs to be taken under consideration when starting HIV therapy. With the increasing evidence of increased risk for bone mineral density changes and higher fracture rates in HIV positive populations, the

potential of respective antiretroviral drugs further enhancing bone mineral density loss needs to be considered. Indeed NRTI sparing regimens may represent an alternative therapeutic option in this particular patient group. Treating for the long term requires careful selection of ART therapy according to prevailing comorbidities, lifestyle and co-medications. Only the individually chosen ARV in this aging HIV population with an increasing risk for other diseases will allow for success long-term control of HIV replication and safe therapy for the decades to come.

教育講演 4-1

Antimicrobial Susceptibility of Urinary Isolates and Optimal Use of Antimicrobials for Urinary Tract Infection

Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health Japan

Tetsuro Matsumoto, Ryoichi Hamasuna

Urinary tract infections (UTIs) are very common in whole age group. Uncomplicated UTIs are especially common in young adult women, and complicated UTIs are common in childhood and aged populations. Antimicrobial resistance has been rapidly increasing, and optimal selection of therapeutic antimicrobials has been quite important issue.

Surveillance of antimicrobial susceptibility has been conducting in several parts of the world. Japanese Society of Chemotherapy (JSC), The Japanese Association for Infectious Diseases (JAID) and The Japanese Society for Clinical Microbiology have been collaboratively doing nationwide surveillance study of urinary isolates during these 5 years. One of them showed that high proportion of fluoroquinolone-resistant urinary isolates such as *Enterococcus faecalis* (35.7%), *Escherichia coli* (29.3%), *Proteus mirabilis* (18.3%), *Serratia marcescens* (15.2%), and that ESBL-producing bacteria were detected in 5.1% in *E. coli* and in 11.9% in *P. mirabilis*. Carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* was detected in 9.2%. These results suggested increased prevalence of antimicrobial-resistant bacteria isolated from UTIs and proper use of antimicrobials for the treatment of UTIs.

JSC and JAID recently made a treatment guide for the treatment of various infectious diseases including UTIs. Recommended regimens for the acute uncomplicated cystitis is 3 days treatment of fluoroquinolones and 3 to 7 days treatment of oral cephalosporins, and 7 to 14 days treatment of fluoroquinolones and oral cephalosporins for the complicated cystitis except parenteral carbapenems and IV generation cephalosporins for the difficult cases.

We should discuss about proper treatment regimens for UTIs in the era of increased fluoroquinolone-resistant

and ESBL-producing bacteria in the urinary tract infection.

教育講演 4-2

Optimal Management of Nosocomial Urinary Tract Infections

Technical University of Munich, Germany¹⁾, Aarhus University Hospital, Denmark²⁾, Lund University Hospital, Sweden³⁾, Trakya Medical School, Turkey⁴⁾, Malmö General Hospital, Sweden⁵⁾, Newcastle University, UK⁶⁾, Taksim Teaching Hospital, Turkey⁷⁾, South Pest Teaching Hospital, Hungary⁸⁾, EAU, Arnhem, Netherlands⁹⁾, University of Giessen, Germany¹⁰⁾

Kurt G. Naber¹⁾, TE Bjerklund Johansen²⁾

B Wullt³⁾, M Cek⁴⁾, M Grabe⁵⁾, RS Pickard⁶⁾

Z Tandogdua⁷⁾, P Tenke⁸⁾

E van Ostrum⁹⁾, FME Wagenlehner¹⁰⁾

Urinary tract infections (UTI) are responsible for 40-60% of all hospital acquired infections (HAI). Thus, nosocomial UTI (NAUTI) has a great impact on clinical medicine. Increased age of patients and multimorbidity renders hospitalised patients susceptible for HAI.

NAUTIs are almost exclusively complicated UTI. The bacterial spectrum shows a large variety with often multiresistant strains.

Diagnosis should encompass symptoms, findings, clinical investigation, microbiological investigation of urine, blood cultures, clinical chemistry, sonographic and if need endoscopic and radiological investigations, as well as an evaluation of organ functions. The CDC recommendations for the diagnosis of NAUTI should be followed for surveillance : NAUTIs are divided into symptomatic infections, asymptomatic bacteriuria and others, like abscesses associated to the urinary tract.

In the internet-based global one-day-prevalence of infections in urology (GPIU) studies performed yearly between 2003 and 2010 the data of 19,756 hospitalised urological patients in 1,866 urology departments were screened. Detailed reports on 1,866 patients (males 70.4%) with NAUTI were provided. Of these patients 1,641 had urological interventions : clean (21.0%), clean-contaminated (56.5%), contaminated (10.4%), and infected (12.1%). The prevalence of NAUTI was 9.4%, microbiologically confirmed 73.5%. The largest group was asymptomatic bacteriuria (27%) followed by cystitis (26%), pyelonephritis (20%), urosepsis (16%), and others (11%) .

The most commonly reported pathogen was *Escherichia coli* (39.7%), followed by species of *Enterococcus* (11.5%), *Klebsiella* (11.0%), *Pseudomonas* (10.8%), *Enterobacter* (5.3%) and *Proteus* (5.7%). Resistance of *E.*

coli against selected antibiotics was highest against aminopenicillins/BLI (50%), followed by cotrimoxazole (48%), ciprofloxacin (45%), gentamicin (30%), ceftazidime (29%), piperacillin/tazobactam (25%), and imipenem (3%) ; for the total spectrum piperacillin/tazobactam (29%) and imipenem (10%). There were, however, significant differences between regions with Asia usually showing the highest rates of resistance.

Of the totally screened 19,756 patients 59.6% received antimicrobial therapy and of them 47.7% for prophylaxis, 26.5% for microbiologically proven UTI, 19.8% for only clinically suspected UTI and 6.0% for other infections. The most commonly used antibiotics as monotherapy for the 1,866 patients with NAUTI were fluoroquinolones (33%), cephalosporins (8%), penicillins (15%), carbapenems (11%), and aminoglycosides (9%).

Catheter-associated UTI commonly found in NAUTI is a biofilm infection, which can also be associated with urolithiasis, scar- or necrotic tissue, obstructive uropathies. Mere antibiotic therapy normally cannot eradicate the pathogens. For effective therapy the infectious biofilm (e.g. catheter, kidney stones) must be removed as well.

教育講演 5-1

Small Molecules in Translational Research

Asian Influenza Initiative, Institut Pasteur Korea, Korea

Ji-Young Min, Soyoun Chang, Deu John Cruz

Jihye Lee, Michel Liuzzi

Discovery and utilization of small molecule compounds are becoming increasingly important part of basic biological researches. When executed judiciously, screening for and optimization of small molecule hits can provide a powerful tool compound by which the latent biology can be dissected to further our understanding of the biological processes. Moreover, such molecules may become a prime starting point for a full-pledged drug discovery effort, thereby constituting a crucial conduit through which an innovative biological concept is translated into an industrial project toward eventual clinical application. Presented in this talk are innovative phenomic approaches that are not only helping to shed a new light on the discovery of first-in-class compound with novel molecular mechanism of influenza virus infection, but also providing a great hope of fighting some of the more devastating pandemic in new ways. Phenotypic screening platform ideally positioned at Institut Pasteur Korea (IPK) with three core technologies, namely, Phenomic-Screen, PhenomicID, and Target-free SAR will be described and current status with novel influenza drug dis-

covery program at IPK will be discussed.

教育講演 5-2

Strategies to Maintain the Efficacy of Antibiotic Treatment

Hampshire Hospitals and Southampton University, UK

Matthew Dryden

Increasing global antibiotic resistance threatens the future efficacy of antibiotic treatment. The control of infection with antibiotics is central to modern medicine and without it many forms of surgery and cancer treatment would be simply impossible. Antibiotic resistance arises as a result of the selection pressure of antibiotic use, followed by the transmission of resistant strains between individuals. Antibiotic resistance is directly proportional to the volume of antibiotics used and it has been estimated that up to 50% of antibiotic use in humans is unnecessary and up to 80% of antibiotic use in livestock rearing and agriculture is highly questionable.

There are few new antibiotics reaching clinical use, despite a plethora of novel ideas. The control of antibiotic use in many parts of the world is non-existent. Public health measures and healthcare infection control measures are insufficient to control transmission of resistant microbes.

The solutions are obvious but not easy to achieve. Improved diagnostic methods are required to distinguish bacterial infection from viral infection and other causes and to identify patients who will truly benefit from antibiotic treatment. New antibiotic classes and novel methods of eradicating microbes are required. Improved antibiotic stewardship and a reduction in the volume of antimicrobial use are required across the globe. To achieve all these will require the utmost global cooperation and innovation in scientific development.

シンポジウム 1：学会提言：感染症専門医の将来像を考
える 2013

司会のことば

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¹⁾、愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学講座²⁾

岩本 愛吉¹⁾ 安川 正貴²⁾

日本感染症学会感染症認定医制度は、平成元年頃から学会内部で審議が始まり、日本内科学会の協力のもと、平成7年4月に発足した。翌平成8年4月には、日本小児科学会の協力を得て、小児科医が加わった。内科医を対象とした経過措置が終了し、平成10年9月から日本感染症学会認定医資格試験が開始された。平成12年4月には認定制度から専門医制度へと名称が変更となり、平成15年4月に感染症専門医として厚生労働省の広告開示の対象として

認定を受けた。平成18年4月には、日本感染症学会認定研修施設規約および認定指導医規約が制定され、翌年3月1日から認定指導医を認定した。

一方、学会間で認定医（専門医）制度の協議を行う仕組みとして、昭和56年11月に学会認定医制協議会の第1回総会が開催された。この協議会が発展改組され、第三者として学会認定医制度を評価する仕組みとして、平成14年12月に中間法人日本専門医認定機構、平成20年3月には社団法人日本専門医制評価・認定機構が発足した。日本感染症学会感染症専門医制度は、平成22年11月に日本専門医制評価・認定機構から認定を受けた。平成24年8月に厚生労働省「専門医のあり方に関する検討会」によって「中間まとめ」がとりまとめられ、同年度中に専門医制度に関する国の方針が決定される予定である。平成25年度には、日本専門医制評価・認定機構の大きな機構変革とともに、日本内科学会認定医制度も大きく変わろうとしている。すなわち、日本の専門医制度が学会による認定から第三者機関による認定へと、大きな変換期を迎えている。

上記のような背景のもと、当学会としての感染症専門医像を議論するとともに、日本専門医制評価・認定機構および最も中心的な基幹学会である日本内科学会の方針を直接伺う機会として、本シンポジウムが企画された。2013年1月25日時点で、日本感染症学会は会員数11,049名、感染症専門医1,140名である。国の専門医制度に関する大きな動きを知るとともに、感染症専門医のあり方を考える機会として多数のご来場を期待し、活発な議論を期待する。

1. 感染症専門医に求められる知識・技量・経験+α

独立行政法人国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

大曲 貴夫

新興・再興感染症に対して社会的危機として認識が高まり、抗菌薬耐性菌は増加の一途、医療関連感染症が医療の中で大きな問題となるなど、感染症をめぐる状況は近年大きく変化している。感染症対策の重要性が認識されるようになり、現場での実務の中心的役割を務めうる人材の必要性が高まっている。応えうる人材としての感染症専門医の必要性は高まっており、その教育が極めて重要である。

感染症専門医への修練は、医師としての修練の一般論を踏まえて行われねばならない。医師としての修練の一般論を踏まえるとは、すなわち医師としての基本的な素養を十分に身につける修練を経たうえで、専門研修であるところの感染症専門医への修練の道を目指すべきことを意味する。患者の訴える健康上の問題は様々である。感染症の問題ばかりではない。それらに現場の第一線で接し、いわゆるプライマリケアの場で患者のあらゆる訴えに適切に対応し、外来・入院診療の場で独立した医師として判断・行動できる経験と技量が必要である。これは何も全ての健康上の問題を専門医レベルで解決できる力を求めているわけではない。むしろ医師としての「足腰」「地力」の修練の問題である。現行の日本の研修制度の元に育ってくる医師達

をみるに、初期研修2年程度の修練ではこの域まで到達しているとは言えない。指導者の側からすれば、患者を一人で任せることはとても出来ない。そこでいわゆる基本領域での更なる修練が必要である。この過程を経ることでやっと知識・経験・判断・なにより責任感の面で最低限の力を身につけ、医師としてそれなりに立てるようになる。その過程の後にこそ、超専門医である感染症専門医を目指すことが出来る。よく「感染症のことしか分からない」医師であってはならないと言われる。それは確かにそうなのであるが、むしろ問題は、患者の全ての訴えに応え責任を持って対応するという医師としての基本的な素養なしには、感染症の専門的な知識をいく身につけようが独立した医療者としては機能しようがないということである。

感染症専門医育成カリキュラムには世界に共通する基準は全くない。各国のカリキュラムにはある程度の共通点は見取れるものの、個性が極めて高い。その国々の社会的な事情や風土に根ざした感染症に対応していく必要があることがわかる。本邦における感染症科医の使命については、日本感染症学会の専門医制度規則には、感染症専門医制度について「感染症に関する臨床医学の健全な発展普及を促し、感染症の知識と実践に優れた医師を育成することにより、人類の健康と福祉に医療を通じて貢献することを目的とする」とある。専門医を育てていく場合にはその像をさらに具体化し、求められる資質を明らかにし、修練に求められているものを明確にしていかなければならない。

臨床感染症学の研修・院内感染対策・臨床微生物学・疫学・研究・教育活動と、感染症専門医に求められる修練は多彩で広範囲にわたる。単一施設で経験できる患者層には限りがあることである。HIV診療、輸入感染症、旅行医学、移植領域の感染症などである。国内の感染症専門医の修練施設で、すべての領域の感染症を満遍なく経験できるという環境は希である。よって施設間での連携を行うことで各プログラムの弱点を補強するなどの対処が必要である。

プロフェッショナルは、社会的な要請を満たすことによってその価値・存在意義がはじめて評価される。注意すべきは、感染症医のあり方を、我々が自分達の都合のみから考えないことである。これでは社会的な要請を満たすことはできず、プロフェッショナルリズムの失墜に陥りかねない。「感染症医たるもの、どうあるべきか」を常に問い続けることが必要である。

2. 感染症専門医と感染制御

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

三嶋 廣繁

感染症診療においては、感染症がすべての診療領域で認められるという疾患特異性を考慮すると、診療科・診療部を横断的に統合し有機的に連携した職種横断的なチーム医療の実践が必要であり、そのためには質の高い標準治療を提供しつつ、広い視野をもった感染症医療専門の医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師などの医療専門職の育成が重

要となる。この目的を達成する目的で、感染症専門医制度、認定ICD制度などが存在する。

日本感染症学会感染症専門医制度の専門医制度規則の第1条には「この制度は、感染症に関する臨床医学の健全な発展普及を促し、感染症の知識と実践に優れた医師を育成することにより、人類の健康と福祉に医療を通じて貢献することを目的とする」と記載されている。この規則を見る限り、感染症専門医が感染制御に関して果たす役割については明記されていないように見える。一方、日本感染症学会、日本化学療法学会、日本環境感染学会をはじめとする学会から推薦を受けた者がICD(Infection Control Doctor)制度協議会による審査を経て認定される認定ICDの規則の第1条には「この制度は、感染制御の知識と実践に優れた医師および研究者を育成することにより、人類の健康と福祉に感染制御を通じて貢献することを目的とする」と記載されている。この規則を見る限り、ICDが感染症診療において果たす役割については明記されていないように見える。しかし、実際の臨床現場では感染症治療と感染制御は車の両輪をなすものであり、どちらが欠けても良質な医療を提供することができない。感染症患者を可能な限り早期に治癒に導けば耐性菌も選択されない上に耐性菌も拡散しない(攻めの感染制御)。医療施設においては可能な限り感染症を伝播させないことも医療安全の側面、医療の質の側面からも重要である(守りの感染制御)。これらの両方の側面からのアプローチは必須であり、感染症専門医は医療施設において感染制御にも深く関わり、指導的な役割を果たさなければならない。

また、医療につながる基礎研究成果を臨床に実用化させる橋渡し研究、いわゆるトランスレーショナルリサーチは、感染症診療においてもきわめて重要である。トランスレーショナルリサーチとは、新しい医療を開発し、臨床の場で試用してその有効性と安全性を確認し、日常医療へ応用していくまでの一連の研究過程を指すが、感染症領域においては感染症の予防から診断までの改善も含めることになる。感染症専門医には、クリニカルプラクティスだけではなく、このようなトランスレーショナルリサーチを遂行、指導することが強く望まれることを忘れてはならない。

3. 日本専門医制評価・認定機構の方針

社団法人日本専門医制評価・認定機構¹⁾、早稲田大学理工学術院生命医科学科²⁾

池田 康夫¹⁾²⁾

専門医制度の意義は、医師にとっては修練プログラムの充実によってその診療レベルを高める事が出来ると同時に、自ら修得した知識、技術、態度について認定を受け、それを社会に開示する事である。患者さんの側から見ると、診療を受けるにあたり、医師の専門性の判断ができ、受診に際して参考になる。また医療制度から見ると医師の役割分担を進める事によって、その効率化が図れる。(社)専門医制評価・認定機構では、新たな専門医制度の構築に向けて、(1)専門医制度の枠組みの確立、(2)専門医認定プ

ロセスの透明性、公正性の確保、(3) 標準的医療を担当出来る専門医育成の為のプログラム、研修施設の評価・認定制度の導入、等を骨子とする改革を進めており、この案を中心に厚生労働省において「専門医の在り方に関する検討会」で議論が進んでおり、平成24年8月にはその「中間まとめ」が公表された。尚、最終報告は平成25年3月に出される予定である。「中間まとめ」では、機構の改革案の骨子がほぼ了承された。即ち、「専門医制度はプロフェッショナルオートノミーを基盤として設計されるべきであるが、国民にわかりやすい仕組みでなければならない。現在の専門医の領域は概ね診療科に応じて設定されている為、新制度での専門医については、標榜科と関連させる事を将来的には考える。従って、現行の専門医広告制度も新たな制度の構築に併せて見直す必要がある。専門医の領域については、現行の基本的な18の診療領域を専門医制度の基本とし、基本領域専門医を取得した上で、サブスペシャリティ領域の専門医を取得する2段階制とすること、これら18領域に加えて、特定の臓器、疾患に限定する事なく、幅広い視野で患者を診る医師、地域において慢性疾患を抱えた患者や心理社会的な問題に継続的なケアを必要とする患者、更に臓器や領域を超えた多様な問題を抱える高齢者等の診療にあたる医師として、「総合医」、「総合診療医」を一つの専門医として基本領域に加えるべきである。専門医の認定については、学会から独立した中立的第三者機関が学会との密接な連携のもとに行うべきであり、そのような第三者機関を速やかに設立すること。この第三者機関はそれぞれの領域の学会の協力を得て、専門医の認定の他、研修プログラムの評価、認定の機能を担う。」等が記載されている。最終報告に向けて、中立的第三者機関の組織・運営の在り方、専門医制度における国の関与、「総合医」「総合診療医」の医師像、研修プログラム策定等について議論が進んでいる。専門医制度改革も漸く軌道にのって、国民的な議論も始まった。まだ解決しなければならない問題が多く残ってはいるものの2017年に初期臨床研修を終了して専門医研修に入る医師を対象として新たな専門医制度をスタートしたいと考えている。それ迄の間に基本領域、主なサブスペシャリティ領域の学会と綿密な意見の交換を行い、混乱のない形で事を運びたいと思う。新しい専門医制度においては基本領域の学会と核になるサブスペシャリティの学会の果たす役割は大きく、特に内科学会、外科学会は多くのサブスペシャリティ領域を抱えており、新たな第三者機関との連携が重要である。

4. 日本の内科系専門医制度の問題点と将来像

福島県立医科大学内科¹⁾、日本内科学会認定制度審議会会長²⁾

渡辺 毅¹⁾²⁾

日本では、診療科の自由標榜制が戦後の医療制度の根幹であり、専門医制度は学会が設立・運営してきた経緯から、欧米と比較して歴史は浅く、制度的標準化が不十分、国民の医療ニーズに対応するマクロ的視点が欠如したという制

度的な欠陥がある。内科系に関しては、1968年の日本内科学会に始まり、内科系 subspecialty 学会の認定医・専門医制度が1975年から1995年に設立された。すべての内科系医師においては、generality と subspecialty は不分離の関係にあると考え、内科学会と13関連 subspecialty 学会は協議を重ね、3年の内科研修による認定内科医を基礎とし、さらに3年以上の認定施設での研修で専門医（総合内科専門医を含む）の受験資格を得る2階建て制度に合意した。しかし、それ以前から実施された大学病院などの臓器別再編、2004年に必修化された2年間臨床研修を認定内科医の研修期間に組み入れたための認定内科医の研修期間の半減などによって、徐々に内科系研修が subspecialty 研修に偏り、総合内科専門医（generalist）の受験者減少や内科系専門医の領域的、地域的偏在なども問題も顕在化した。近年、地域医療における様々な問題点が明らかとなった結果、医療制度における重要な問題として、専門医制度に対する世間の関心も徐々に高まってきた。そのような背景から2011年秋発足した厚生労働省の「専門医の在り方検討委員会」では、専門医制度評価認定機構とも協調した議論の結果、「中立的な第三者機関による専門医と養成プログラム認定の統一化」「基本的診療領域と subspecialty 領域からなる二段階制」「総合診療医を基本領域に追加」などの今後の日本の専門医制度の方向性を提示した。これを踏まえ、日本内科学会は認定制度審議会での論議の結果、2015年以降卒業の医師に対して、「卒後5年の研修を経た内科専門医を基本領域とし、卒後7年以降に受験可能な subspecialty 領域からなる内科系二段階制と現状の総合内科専門医にキャリア的に相当する（新）内科指導医による指導体制からなる新制度」を提示し、1) 研修カリキュラムや施設認定基準の見直し、モデル研修プログラムの策定等研修の質の向上策、2) 症例記録評価、試験制度の見直し、3) 研修プログラム管理・施設認定・指導医認定委員会などの制度整備、4) 現状の制度からの新制度への移行の工程表、5) 総合医構想と本会認定医制度との制度的乗り入れ制度などの具体策を検討中である。今回の内科系専門医制度改革の結果、国民の医療ニーズに応えるべく、内科系医師に必須な条件である generality と subspecialty の調和を持った標準レベル以上の新しい世代の内科系医師の養成が可能となることを希望する。

シンポジウム2：周術期感染症：予防・感染対策における新知見と Controversy

司会のことば

東京医療保健大学/大学院感染制御学¹⁾、兵庫医科大学感染制御学²⁾

大久保 憲¹⁾ 竹末 芳生²⁾

CDCがSSI予防のガイドラインを1999年に発表して久しい。やっと本年、多学会（ASHP/SHEA/IDSA/SIS）が協力して新しい「手術部位感染予防のガイドライン」が発表される見込みである。しかし米国でも適切な周術期管理が十分に普及されていない現状を鑑み、そのエビデンスレ

ベルの高い対策を数個にまとめた、bundle化による啓発活動が行われている。その代表として医療保険システムのMedicareがCDCと協力して、術後合併症（感染、心臓、深部静脈血栓症、呼吸器）を軽減する目的で、外科ケア改善プロジェクト（Surgical Care Improvement Project, SCIP）を実施している。感染症対策としては、予防抗菌薬使用法、術中保温、血糖管理、適切な除毛処置の4つが挙げられており、その効果として、2項目以上実施した場合感染率はそれ未満と比較し有意にSSIは低率（オッズ比0.85）となったことが報告されている。

日本でのcontroversyとしては、予防抗菌薬においては使用期間とバンコマシンの予防投与の適応であろう。前者に関しては本年中には日本外科感染症学会から多施設による無作為比較試験（RCT）の結果が報告される。術中低体温とSSIに関しては、大腸手術でのRCTが一つあるだけで、低体温群は術中保温を実施しておらず、34℃台と現在の日常臨床ではありえない設定の臨床試験である。通常の保温対策をとった場合の低体温発生状況と、SSIの関連は興味深い。除毛に関しても術当日における除毛処置が推奨されているが、これもRCTは一つしか行われておらず、実は術前日処置と比較し低率な傾向はあったものの有意差は認められていない。血糖管理に関しては、当初は心臓手術のみで血糖コントロールによるSSI予防が報告されていたが、消化器、一般外科でのエビデンスも最近は見られるようになってきた。しかし日本では未だ術翌日朝の<200mg/dLの啓発が十分に行われておらず、インスリンの使用法もsliding scale法を用いた皮下注射が主である。SCIP以外の対策では、今後の米国のガイドラインでも推奨されるであろう術前のクロルヘキシジンシャワー浴の新しい方法（術前日+術当日）と日本での活用の可能性、米国では広く行われているPCRによる術前MRSA保菌迅速検査を用いたSSI予防対策についても発表いただく。

1. 手術部位感染サーベイランス—欧米との比較—

NTT 東日本関東病院外科

針原 康, 小西 敏郎

【はじめに】手術部位感染（SSI）サーベイランスとはSSIの発生を常時監視して、SSIの発生率とその原因を把握し、その情報を手術に関与するスタッフにフィードバックしてSSIを減少させるための積極的な感染対策の活動である。米国では1970年にCDCの主導により、NNISシステム（2005年にNHSNシステムに移行）が作成されて、SSIサーベイランスが開始され、毎年データが収集、集計、公表されてきた。本邦でも1990年代の終わりにSSIとその防止に対する意識が高まるとともに、SSI減少を目的としたSSIサーベイランスの重要性が認識され、1999年2月より日本環境感染学会の事業（JHAIS）として、また2002年7月より厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）事業として、全国集計と公表が行われている。欧州各国でも米国に倣って1990年代から全国的なSSIサーベイランスシステムが構築され、2005年には欧州連合が設立した

欧州疾病予防センターが欧州における国際的なサーベイランスシステムを創設し、HAI-Netとして手術手技は限定されているがSSIデータの集計、公表を行っている。

【日本と欧米のSSI発生率の比較】SSIサーベイランスの定義や方法については、日本も欧州も米国NHSNシステムとほぼ同様なので、それぞれの手術手技におけるSSI発生率を比較することが可能である。結腸手術（COLO）の全体およびリスクインデックス別SSI発生率を比較すると、米国NHSN（2009）では、全体：5.6%、RIO：4.0%、RI1：5.6%、RI2：7.1%、RI3：9.5%、欧州連合HAI-Net（2009）では、全体：10.0%、RIO：7.2%、RI1：9.5%、RI2+3：13.7%、本邦JHAIS（2009）では、全体：14.5%、RI1：4.6%、RIO：10.3%、RI1：17.6%、RI2：26.3%、RI3：41.9%であった。胆嚢手術（CHOL）の全体およびリスクインデックス別SSI発生率を比較すると、米国NHSN（2009）では、全体：0.63%、RIO：0.23%、RI1：0.61%、RI2+3：1.7%、欧州連合HAI-Net（2009）では、全体：1.4%、RIO：0.9%、RI1：1.9%、RI2+3：4.5%、本邦JHAIS（2009）では、全体：3.4%、RI1：1.1%、RIO：2.8%、RI1：5.7%、RI2：12.2%、RI3：27.8%であった。SSI発生率を単純に比較すると、米国はかなり低値で、本邦は高く、欧州は米国と日本との中間との評価となる。

【日本のSSI発生率は本当に高いのか】実際のSSI発生率は、本邦と欧米とでは大きな違いはないが、欧米ではSSIサーベイランスの精度が低いため、見かけ上SSI発生率が低く見積もられていると考えている。その理由としては、1) 一流雑誌に投稿された論文の米国施設の大腸手術SSI発生率は本邦のデータに近い値であること、2) 米国では入院期間が短く、退院後は手術した施設で経過観察することが少ないので、退院後のSSIサーベイランスが適切にできないことが課題とされていること、3) 本邦でも入院期間は徐々に短くはなっているが、通常手術した施設で経過観察するので、退院後にも適切なSSIサーベイランスが施行されていることが挙げられる。

【おわりに】SSIサーベイランス施行上の注意点として、精度の低いSSIサーベイランスを行うと、見逃しが多いため、SSI発生率が実際よりも低く見積もられることが挙げられる。精度の高い厳密なサーベイランスを行い、実際のSSI発生率を正しく把握した上で、SSIを減少させる努力を続けていくことが重要である。

2. PCRを用いたMRSA迅速検査による術後MRSA感染症予防

兵庫医科大学感染制御学¹⁾、兵庫医科大学病院薬劑部²⁾

竹末 芳生¹⁾ 高橋 佳子¹⁾²⁾

【目的】黄色ブドウ球菌術前鼻腔内保菌は、術後感染のリスク因子である。とくにMRSA術前保菌者に対する対策は重要である。今回、隔離が困難な日本におけるPCRを用いた対策のMRSA術後感染症予防効果、術後感染症発症のリスク因子について検討した。

【方法】2009年11月～2011年10月の期間でA病棟：肝胆膵疾患（胆摘を除く）、B病棟：炎症性腸疾患（IBD）の待機的手術患者を対象にPCRによるMRSA迅速検査を実施した。対照はPCR導入前の2007年11月から2009年10月とした。入院前または入院時に鼻腔内MRSA保菌者と確認された場合、1）除菌プロトコール実施（ムピロシン軟膏による鼻腔内除菌＋クロルヘキシジンスクラブによるシャワー浴、5日間）、2）バンコマイシン予防投与、3）接触予防策（隔離なし）を行った。術後は退院まで1週間に1回PCR検査を継続し、入院中に陽性転化した場合は、1）と3）を実施した。入院時保菌率、対照、PCR期間におけるMRSAによる術後感染について調査した。また、術前保菌、術後MRSA感染症発症のリスク因子について多変量解析を行った。

【結果】対象は対照期間A病棟256例、B病棟521例、PCR導入後は279例、383例であった。術前MRSA保菌患者はA病棟で4.3%、B病棟9.7%で、除菌プロトコール実施による除菌率は各々83.3%、75.7%であった。術後のMRSA陽性転化患者における除菌率は各々81.3%、33.9%であった。入院後のMRSAによる術後感染はA病棟では10.9%→4.7%と減少した（ $p=0.006$ ）が、B病棟では6.5%→7.6%と変化なかった（ $p=0.499$ ）。B病棟において術後陽性転化者の術後MRSA感染は20/56例（35.7%）であるのに対し、術前保菌者の術後MRSA感染は1/37例（2.7%）と除菌を行った場合、術後のMRSA感染率は低率であった。術前保菌のリスク因子として有意であったのは5年以内のMRSA感染症の既往（オッズ比（OR）6.7、95%信頼区間（CI）3.0～14.8、 $p<0.001$ ）、術後MRSA感染については、手術後MRSA陽性転化（OR 7.9、95%CI 3.6～17.3、 $p<0.001$ ）であった。

【結語】PCRを用いた対策では病棟による差が認められた。MRSA保菌者対策としては有効であったが、術後MRSA感染には術後のMRSA陽性転化（院内伝播）が大きく関与していた。

3. 周術期血糖コントロール

名古屋大学大学院医学系研究科救急・集中治療医学分野

松田 直之

【はじめに】手術や外傷による生体侵襲は全身性炎症反応症候群（SIRS：systemic inflammatory response syndrome）を惹起し、交感神経活性と炎症性サイトカイン産生により高血糖をもたらしやすい。SIRSにおける高血糖は、感染症罹患率を高めることが知られており、さまざまな施設で厳格血糖管理の検討が行われてきた。現在、外科・救急集中治療領域では、血糖管理として即効型インスリン50単位を50mLの生理的食塩水に希釈し、中心静脈路より持続投与し、原則としてインスリン投与量を変更した際には1～2時間後の血糖値再検査、血糖値安定までは4時間毎に観血的動脈圧ラインからの採血により血液ガス分析器を用いて、高血糖を避ける血糖管理を行っている。しか

し、SIRS病態では、インスリン受容体シグナルが抑制されるためにインスリン抵抗性が生じやすく、またSIRS進行にともない脳頭部の血液灌流が低下するために、炎症強度や投与栄養量の変化により高血糖や低血糖の変動が生じ、血糖管理に難じやすい。

【論旨】血糖コントロールの臨床研究として、主要な研究を紹介する。2001年N Engl J Medに報告されたルーバスタディは、2000年2月から2001年1月までのルーバン大学病院ICUで施行され、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score（APACHE-IIスコア）9レベルの外科系ICU患者1,548名を対象とした前向き単施設臨床研究である。即効型インスリンの持続投与で術後血糖値を厳格血糖管理80～110mg/dLレベル、従来型血糖管理180～200mg/dLレベルの2群に分類し、死亡率を解析している。この結果は、後に内科系ICU患者におけるルーバスタディとしても検討が加えられ、血糖値180～200mg/dLより80～110mg/dLに管理することで、急性腎不全合併率、人工呼吸管理期間、ICU管理期間を有意に減少すると報告された。一方、ルーバスタディの結果と相反する臨床研究として、2003年4月から2005年6月までにドイツの18施設の大学病院ICUで検討されたVISEPトライアル（the Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis trial）や、Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation study（NICE-SUGARスタディ）などがある。以上の研究などを含めて、以下の5項目に沿って論を展開する。1. ルーバスタディにおける厳格血糖管理、2. ルーバスタディに反する臨床研究、3. ルーバスタディとNICE-SUGARスタディから推奨する目標血糖値180mg/dL以下の管理、4. 糖尿病既往患者の急性期血糖管理の目標、5. 血糖管理の実際と展望などについて。

【結語】2001年以来、厳格血糖管理が注目されたが、Early Parenteral Nutrition Completing Enteral Nutrition in Adult Critically Ill Patients（EPaNIC）studyにより、中心静脈栄養による糖負荷による過栄養の問題が、問題とされるようになった。現在の周術期の血糖管理の推奨は、180mg/dL以下を目標と考えるのが妥当である。

4. 術中低体温とSSI

兵庫医療大学看護学部¹⁾、兵庫医科大学感染制御部²⁾、兵庫医療大学³⁾

土田 敏恵¹⁾ 竹末 芳生²⁾

一木 薫²⁾ 松田 暉³⁾

【背景】術中低体温がSSIの発生リスクとして広く認識されるようになったのは、1996年に報告された大腸手術における保温群と非保温群のRCTであるが、このときの非保温群の平均体温は34℃台であった。この報告以降、術中保温の必要性が認識され、近年では術中体温管理は標準的に行われるようになってきている。また、SSIのリスクとなる低体温に関しても、以前は36.0℃未満が主流であったが、最近の研究では35.0℃未満とすることも散見される。

【目的】術中低体温対策が実施されている手術における低体温発生率やその要因、並びに SSI 発生に低体温が影響しているのかを明らかにする。

【方法】研究デザインはコホート研究で、2009 年 1 月～2011 年 12 月までに肝臓手術 (BILI-H)・膵臓手術 (BILI-P)・食道手術 (ESOP)・胃手術 (GAST)・結腸手術 (COLN)・直腸手術 (REC) を受けた患者を対象とした。全手術に対し、温風式保温装置使用、大量輸液時の輸液保温、室温 26℃ 調整などの低体温対策が実施されていた。術中体温は中枢温 (肝臓/膵臓/食道/胃手術は直腸温、結腸/直腸手術は咽頭温) の術中最低値を用いた。収集したデータは、患者特性 5 項目、手術特性 5 項目、SSI 関連 5 項目であった。分析方法は、(1) 低体温の発生状況とそのリスク因子、(2) 術中低体温の SSI 発生の cutoff point を知るために、体温階層別 (36.0℃ 以上：正常体温、35.9～35.5℃：軽度低体温、35.4～35.0℃：中等度低体温、35.0℃ 未満：重度低体温) の SSI 発生割合を算出した。術中の最低体温による SSI の予測妥当性を評価するために Area Under the Curve (AUC) を算出した。(3) ロジスティック回帰モデルによる SSI 発生要因を抽出した。SSI の診断は、National Healthcare Safety Network (NHSN) の診断基準に準拠した。

【結果】対象手術は 1,850 例 (BILI-H 300 例, BILI-P 115 例, ESOP 75 例, GAST 395 例, COLN 426 例, REC 537 例) であり、SSI 発生率は、316 例 (17.1%) であった。(1) 術中体温は、正常体温 1,205 例 (65.1%)、軽度低体温 396 例 (21.4%)、中等度低体温 190 例 (10.3%)、重度低体温 59 例 (3.2%) であり、36.0℃ 未満の低体温は 34.9% に認められたが、重度低体温はまれであった。(2) 術中低体温 (36.0℃ 未満) の独立したリスク因子は、開胸開腹手術・術前低体重・術中碎石位・男性・ASA スコア 3 以上・胸腹部の長径 1/2 以上にわたる皮膚切開であった。(3) 軽度、中等度、重度低体温を cutoff point としたときの SSI 発生率は各々、17.2% vs 16.9%, 16.9% vs 18.1%, 16.9% vs 23.7% (以上 vs 未満) であった。術中体温を層別化した場合の SSI 発生率は、正常体温 207 例 (17.2%)、軽度低体温 64 例 (16.2%)、中等度低体温 31 例 (16.3%)、重度低体温 14 例 (23.7%) で有意な差は認めなかった。術中体温の SSI に対する AUC は 0.499 と低かった。(4) SSI を切開部 SSI と臓器体腔 SSI に分けて比較したところ、35.0℃ を cutoff point とした低体温群と非低体温群の臓器体腔感染の発生に有意な差を認めた [低体温群：11 例 (18.6%)、非低体温群：189 例 (10.6%)]。臓器体腔 SSI のリスク因子は、開胸開腹手術・T 時間以上の手術・術後 48 時間以内の高血糖・術前の貧血であった。しかし、35.0℃ 未満の術中低体温のオッズ比は 1.13 (95%CI : 0.52～2.46, p=.768) で、独立したリスク因子ではなかった。

【結語】術中低体温対策が標準的に実施されている消化器手術における術中低体温発生率は 34.9% であったが、35.0℃ 未満の症例は低率であり、SSI のリスク因子とはな

らなかった。

5. 術後感染予防抗菌薬；日本における最新知見—胃癌周術期の投与期間に関する第 III 相臨床試験の結果を中心に—

市立豊中病院外科¹⁾、大阪大学大学院医学系研究科消化器外科²⁾、市立貝塚病院外科³⁾、関西医科大学枚方病院消化器外科⁴⁾、市立堺病院外科⁵⁾、箕面市立病院外科⁶⁾、山梨大学生命環境学部⁷⁾、近畿大学医学部外科⁸⁾

今村 博司¹⁾ 黒川 幸典²⁾ 辻伸 利政³⁾
井上健太郎⁴⁾ 木村 豊⁵⁾ 飯島 正平⁶⁾
下川 敏雄⁷⁾ 古河 洋⁸⁾

【はじめに】米国 CDC のガイドラインにおいて、準清潔手術に対する surgical site infection (以下 SSI) の予防を目的とした抗菌薬の投与期間については術中のみでよいとされている。しかし日本では、術後に予防的抗菌薬を投与することの有用性に関して明確な科学的根拠がないにもかかわらず、ドレーンの使用頻度が高い、あるいは、リンパ節の郭清範囲の違いなどの理由から、多くの準清潔手術症例に対して術後数日間の予防的抗菌薬投与がなされているのが現状である。確かに胃癌手術を例にとっても、米国と日本ではリンパ節郭清範囲が異なり、日本の方が米国と比較して拡大郭清を行っているという事情などもあり、米国のガイドラインをそのまま日本に外挿することはできない。そこで今回、日本の胃癌根治手術において、予防的抗菌薬の術後投与の有用性を検証するために前向き多施設共同第 III 相試験を実施したのでその結果を報告する。なお、本試験の試験アームである周術期予防的抗菌薬が術中投与のみである場合の SSI 発生率については先行する前向き多施設共同第 II 相試験 (OGSG0202) で 5.4% (3 例/56 例) であった (Imamura H., et al. Gastric Cancer 2006 ; 9 : 32-35)。

【対象と方法】日本の 7 施設で、前向きオープンラベルの第 III 相試験を行った。幽門側胃切除術によって根治切除可能な胃癌患者を対象とし、リンパ節郭清は胃癌治療ガイドライン第 2 版に準拠し、cT1 には D1+β, cT2-T4 には D2 リンパ節郭清を施行した。予防的抗菌薬の術中投与のみ (A 群) と術中+術後投与 (B 群) に 1 : 1 で無作為に割付けた。A 群はセファゾリン 1g を執刀前と 3 時間ごとの術中追加投与のみとし、B 群はそれに加え開創後の手術当日に 1 回と術後 2 日間の 1 日 2 回の術後投与を行った。無作為化割付は施設と ASA スコアを前層別し Pocock and Simon's minimization method を用いて行った。主要評価項目を SSI の発生率とし、B 群に対する A 群の SSI 発生率の非劣性マージンを 5% とした。α=0.05, β=0.2 とすると、必要症例数は両群で 342 例となった。SSI の発生の有無の判定については、入院中は本試験とは独立した組織である各施設の ICT によって行われ、退院後は担当外科医が行った。フォローアップ期間は術後 30 日間とした。解析は intention-to-treat で行い、本試験は UMIN-CTR

に登録した (UMIN00000631).

【結果】 2005年6月から2007年12月までの期間に、355例 (A群: 176例, B群: 179例) が登録された. A群の8例 (5%, 95%CI: 2~9%), B群の16例 (9%, 95%CI: 5~14%) に SSI が発生した. 予防的抗菌薬を術中投与のみとした場合の SSI 発生の相対リスクは 0.51 (95%CI: 0.22~1.16) であり, 統計学的に有意に非劣性が証明された.

【結語】 胃癌の幽門側胃切除術において, 術後の予防的抗菌薬の投与を省略しても SSI の発生割合は増加しなかった. したがって, 医療経済や耐性菌出現の観点からも, 胃癌の幽門側胃切除術における予防的抗菌薬の投与期間としては, たとえ D2 リンパ節郭清を行っても, 執刀前と3時間ごとの術中追加投与のみでよいと考えられた (Imamura H, et al. Lancet Infect Dis 2012; 12: 381-87).

6. 周術期におけるクロルヘキシジンの活用—術前シャワー浴/入浴, 術野皮膚消毒—

東京医療保健大学/大学院感染制御学

大久保 憲

クロルヘキシジングルコン酸塩液 (CHG) はビグアナイド系化合物としての生体消毒薬である. 皮膚刺激性が少なく, 皮膚に残存して持続的な殺菌効果を発揮することが知られている. そのため, 手術時手洗い, 術野の皮膚消毒, 血管内留置カテーテル刺入部皮膚消毒などにおいて広く臨床使用されている.

CHG は抗微生物スペクトルも広く, 有機物による不活性化を受けにくい, 粘膜に対する使用はわが国では禁止されている. 速効的な殺菌力が無いため, スクラブ剤やアルコール製剤として使用範囲が拡大してきている. その様な中で, 1% クロルヘキシジンエタノール (1% CHG-EtOH) 製剤が発売されるようになった.

血管内留置カテーテル刺入部皮膚消毒における 1% CHG-EtOH の効果について, わが国において日常的に使用されている 10% ポビドンヨード (10% PVP-I) との効果の比較を行った¹⁾. その結果, 1% CHG-EtOH と 10% PVP-I による皮膚消毒効果の差が 1% CHG-EtOH において有意として統計学的に証明された (χ^2 検定: Pearson χ^2 値 5.07, 自由度 1, $p=0.024$).

さらに, 鼠径部, 腹部, 前腕を対象に, 健常人ボランティアを組み込み米国標準法 ASTM standard E1173 のプロトコールに従い, 0.5% CHG-EtOH, 1% CHG-EtOH, 2% CHG-イソプロパノール (2% CHG-IPA) および 10% PVP-I の持続効果 (消毒 7 日後) を比較した検討²⁾では, 1% CHG-EtOH の持続効果は, 3 部位全てにおいて 10% PVP-I よりも優る傾向を示した. 特に, 腹部において, 消毒 7 日後の薬効は, 1% CHG-EtOH の方が 10% PVP-I よりも統計学的に有意であることが明らかとなった. 皮膚累積刺激性試験においても 1% CHG-EtOH の累積刺激性は, 2% CHG-IPA 或いは 10% PVP-I よりも低刺激の傾向を示し, 皮膚適用の安全性が確認された. その他, 2% CHG は皮

膚透過性試験により皮膚表面より 100 μ m 以内に浸透していることを示した報告³⁾もある.

このような状況において, 術前の CHG シャワー浴の有効性についても論じられている. これまで, 確かなエビデンスとなるメタ・アナリシスは存在していないが, 米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) および米国 Association of periOperative Registered Nurses (AORN) では共に, 術前の CHG シャワー浴を推奨している. それぞれの勧告には裏付けとなるエビデンスが存在している. その一方で, Cochrane の Webster らによるシステマティック・レビュー 2011 年版⁴⁾において 1987 年~2009 年の論文 7 編が採用されている. 個々の報告としては 4% CHG 術前シャワー浴の統計的有効性を示す報告も含まれているものの, これらをまとめて統計的に評価すると有意差が存在していないという結論である.

将来的には, わが国においても術前の 4% CHG スクラブ剤によるシャワー浴が実施されてくるものと思われるが, 眼および粘膜への適用を避けることが重要であり, 首から下に限定して使用しなければならない.

文献

- 1) 谷村久美, 大久保憲: 血管内留置カテーテル挿入部位の皮膚消毒に関する検討. 環境感染誌 2010; 25 (5): 281-285.
- 2) Nishihara Y, Kajiura T, Yokota K, Kobayashi H, Okubo T.: Evaluation with a focus on both the antimicrobial efficacy and cumulative skin irritation potential of chlorhexidine gluconate alcohol-containing preoperative skin preparations. Am J Infect Control 2012; 40: 973-8.
- 3) Karpanen TJ, et al.: Penetration of Chlorhexidine into Human Skin. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 3633-3636.
- 4) Webster J, Osborne S.: Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection (Review). The Cochrane Library 2011, Issue 1. Doi: 10.1002/14651858.

シンポジウム 3: 世界的視野でみる感染症疫学とその対策

司会のことば

国立病院機構三重病院¹⁾, 東北大学大学院医学系研究科病理病態学講座微生物学分野²⁾

谷口 清州¹⁾ 押谷 仁²⁾

インフルエンザやコレラのように病原体が世界規模で拡散することにより世界各地で流行を起こすことが古くから知られている感染症もあるが, 多くの感染症では世界規模での病原体の拡散と流行の関係の実態はこれまでほとんどわかっていなかった. 近年, 世界各地で病原体の分析, 特に分子疫学的解析が広く行われるようになってきたことで, 世界規模での感染症の疫学についての理解が深まってきた. 本シンポジウムでは 4 つの感染症を取り上げて, これらの感染症の地球規模での疫学についての最新の知見

とそれと対策にどう生かしていくかについて考えていきたい。

手足口病はエンテロウイルス 71 やコクサッキーウイルス A16 などのエンテロウイルスで起こるものであるが、特にアジアを中心として重症例や死亡例を伴うエンテロウイルス 71 の流行が相次いで報告されてきている。このエンテロウイルス 71 を中心としてアジアにおけるエンテロウイルスの分子疫学を中心とする最新の知見を感染症研究所の清水博之先生に話をさせていただく。マイコプラズマは日本でも 2011 年から 2012 年にかけて大きな流行を起こしたが、欧米でも同時期に大きな流行が起きている。マクロライド耐性の拡大も世界的に大きな問題になっている。マイコプラズマの世界規模の流行状況を含めた疫学状況と耐性などの課題については川崎医科大学の尾内一信先生にまとめていただく。A 型肝炎も海外からの伝播の危険性が指摘されている感染症である。2010 年には国内で A 型肝炎の感染者の急増が認められたが、分子疫学的解析により 2010 年流行株の多くがフィリピンおよび韓国で流行しているウイルスと近縁のウイルスであることがつきとめられた。A 型肝炎の国内での流行と他のアジア諸国で流行しているウイルスとの疫学的な関連については、医薬品食品衛生研究所の野田衛先生に話をさせていただく予定である。RS ウイルスは小児の細気管支炎の原因ウイルスとして知られているが、近年、世界各地で分子疫学的解析が進んだことにより、このウイルスも世界規模での伝播をしている可能性が示唆されている。また、ウイルスの遺伝子型が変わることによって流行規模が大きくなる可能性も指摘されており、RS ウイルスも地球規模でのモニタリングが必要なウイルスである。RS ウイルスの日本での分子疫学的観点からのウイルスの伝播および世界の状況については新潟大学の齋藤玲子先生に最新の知見をまとめていただくことになっている。

航空網や物流が世界規模で高度に発展した現在では非常に多くの人や物が国境を越えて移動するようになっている。このようにグローバル化が進んだ世界の中では、病原体が国境を越えて拡散するリスクは確実に増大している。したがって一国だけで感染症対策を考えることが困難になっており、世界規模での感染症の疫学を理解することが 21 世紀の感染症対策には求められている。世界規模で感染症の発生状況をモニタリングし、病原体の遺伝子情報などもリアルタイムに共有できるようなシステムを構築し、そのような情報を日本での感染症のリスクアセスメントに生かしていくようなシステムを作り上げていくことが求められている。本シンポジウムを通してそのようなシステムの構築に向けての課題を整理したいと考えている。

1. アジアにおける手足口病とエンテロウイルス感染症流行の現状

国立感染症研究所ウイルス第二部

清水 博之

手足口病は、発疹を特徴とする小児の熱性疾患で、毎年

夏季を中心に流行する代表的なエンテロウイルス感染症のひとつで、一般的に予後は良い。手足口病の主要な原因ウイルスは、ピコルナウイルス科エンテロウイルス属に属する、コクサッキーウイルス A16 型 (CVA16) やエンテロウイルス 71 (EV71) である。1990 年代後半以降、東アジアの広範な地域で、EV71 による重症中枢神経合併症を伴う大規模な手足口病流行が断続的に発生し、公衆衛生上の大きな問題となっている。中国では、2008 年に手足口病の大流行が発生し、126 例の死亡例が報告された。重症例・死亡例の多くは急性 EV71 脳炎によるものと考えられている。中国では、その後も重症例を伴う手足口病流行が継続し、2010 年には 905 例の死亡例が報告されている。多数の死亡例・重症例を含む EV71 感染症の流行は、ベトナム (2011~2012 年)、カンボジア (2012 年) 等でも報告されている。大規模な手足口病流行を経験した東アジア諸国では、発症・重症化予防のための手足口病 (EV71) ワクチンの臨床開発が進められている。カプシド VP1 領域塩基配列に基づく分子系統解析により、EV71 分離株は、A、B1~B5 および C1~C5 の 11 遺伝子型に分類されている。近年、東アジアで伝播し、手足口病および重症エンテロウイルス感染症の流行に関与している EV71 遺伝子型は、B3、B4、B5、C1、C2、C4 である。マレーシア、台湾、日本等では、遺伝子型 B および C のサブグループが共存し、比較的頻繁に入れ替わるが、中国本土では、ほぼ同一の EV71 遺伝子型 C4 のみが検出されており、重症例を含む大規模な手足口病流行に関与している。ベトナムでは、従来、地域固有の C5 が主要な遺伝子型であったが、2011~2012 年の手足口病流行の主要な原因ウイルスは C4 となり、2012 年にカンボジアで検出された EV71 も遺伝子型 C4 と報告されている。中国の EV71 分離株と分子疫学的関連性の高い C4 株は、台湾、日本等でも報告されているが、いまのところ EV71 重症例の大規模流行には関与していない。分子疫学および臨床疫学的な解析によると、特定の遺伝子型と EV71 感染症重篤化との明確な関連性は認められておらず、EV71 感染症重篤化に関与するウイルス側あるいは宿主側因子は、明らかになっていない。日本では、2011 年に発生動向調査開始以来最大の手足口病流行が発生し、主要な原因ウイルスはコクサッキーウイルス A6 (CVA6) 型であった。2011 年の手足口病流行時には、大腿部や臀部にも広範な発疹を呈する症例が報告され、手足口病発症後、数週間後が経過してから爪甲が剥離する爪甲脱落症が認められた。CVA6 感染と爪甲脱落症の関連は、2008 年のフィンランドにおける手足口病流行の際、明らかになっている。CVA6 は、日本では従来、ヘルパンギーナの主要な原因ウイルスであったが、2009 年以降、手足口病症例からも多く検出されるようになり、2011 年には、大規模な手足口病流行の主要な原因ウイルスとなった。CVA6 による手足口病流行は、近年、世界的な広がりを見せており、なんらかのウイルス側の要因によりエンテロウイルスの病原性が変化し、世界的な流行に関与する可能性

を示唆している。

2. マイコプラズマ感染症の流行と薬剤耐性の世界的状況

川崎医科大学小児科学講座

尾内 一信

肺炎マイコプラズマ感染症は世界の多くの地域でオリンピック開催年に4年周期で大流行していたが、1992年頃より4年周期の大流行はなくなっていた。日本では、1988年まで4年周期で大流行していたが、その後大流行はなくなっていた。2000年以降年々徐々に報告例は増加し、2011年6月頃から2012年末までは例年の数倍の大流行を経験した。欧米諸国も2011年を中心に大流行を経験した。また、マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症は、日本では2000年に北海道で報告されて以来毎年徐々に増加し、2011年以降はその耐性率は50%を超える報告も数多くみられるようになった。世界に目を向けると、日本以外に韓国、中国、ヨーロッパ、米国でも耐性菌が報告されている。特に中国の耐性率は高率である。マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ肺炎に有効な抗菌薬としては、成人ではテトラサイクリン系薬、ニューキノロン系薬が使用できるが、小児では8歳未満にはトスフロキサシン小児用製剤しかない。残念ながら、トスフロキサシン小児用製剤は肺炎の適応は取得しているが、適応菌種に肺炎マイコプラズマを含んでいない。今回の講演では、2000年以降の肺炎マイコプラズマ感染症流行についてその背景について考案したい。また、マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症を含めた肺炎マイコプラズマ感染症に対して推奨される診断法や適切な治療法について触れる予定である。

3. A型肝炎の分子疫学と国際的なウイルス伝播

国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部

野田 衛

A型肝炎はA型肝炎ウイルス(HAV)の感染による急性肝炎で、感染者の糞便中に排泄されたウイルスが感染源となり、水、食品あるいは環境等を介して経口的に感染する。我が国を含め先進諸国では、衛生環境の改善等によりA型肝炎患者数は減少している一方、感受性者の蓄積に伴い、食品等を介しての集団発生が顕在化するとともに患者の高齢化による劇症肝炎発生率の増加が懸念されている。一方、アジア諸国を含め開発途上国ではHAVは依然蔓延している。そのため、A型肝炎の予防上、海外での感染防止とともにHAVの国内への持ち込みをいかに低減するかが、重要である。HAVの主要な国内侵入経路として人(感染者)とHAV汚染食品が考えられる。A型肝炎は感染症法において、四類全数把握感染症に分類され、無症状病原体保有者を含む全診断症例の届出が義務付けられている。感染症発生動向調査に基づくA型肝炎届出数によると、2004年以降年間115例~347例の発生がある。それらのうち、国外感染事例は年間のA型肝炎症例の約15%~35%程度を占めており、主な感染推定地域は、インド、大韓民国、フィリピン、インドネシア、中華人民共

和国、タイ、パキスタン等のアジア諸国などである。HAVの国内侵入経路として重要な食品は、輸入生鮮魚介類である。これまでのHAV汚染実態調査では、フィリピン産およびインドネシア産のエビ(ブラックタイガー)、中国産のハマグリ、大アサリ(ウチムラサキ)、赤貝からHAVが検出されている。2001年から2002年にかけて浜松市および東京都江東区において中国産のウチムラサキガイを原因食品とするA型肝炎食中毒事例が発生している。2009年オーストラリアやヨーロッパでセミドライトマトによるA型肝炎の集団発生がみられたが、幸い国内への侵入はなかった。一方、HAV感染における潜伏期は2~6週間(平均1カ月)程度と長いこと、多くの症例は血清学的検査で診断されるためウイルスの検出や検出ウイルスの遺伝子解析が行われないこと等から、我が国のA型肝炎症例については、一部の集団発生を除き、患者間の疫学的関連性、感染源、原因食品等はほとんど明らかにされていなかった。我々は、2010年のA型肝炎の多発に伴い、地方自治体と国が連携して、A型肝炎事例の疫学情報や検出ウイルスの分子疫学的解析結果を共有するシステムを構築した。その結果、2010年春季にA型肝炎が多発した要因は、これまで我が国に常在していたHAV遺伝子型1A(1A-2006)に加え、新たに、2種類のHAV(フィリピンの常在株に近縁なHAV遺伝子型1A(1A-2010)および2007年以降韓国で流行しているHAV遺伝子型3Aに近縁な株)が関与していることを明らかにした。1A-2010感染事例の多くは、疫学データ等から同ウイルスの汚染を受けたカキが感染源と考えられたが、2007年にフィリピン帰国後にドイツで発症した患者から検出されたウイルスと塩基配列が同じであること、2007年にフィリピンから輸入されたエビ(ブラックタイガー)から検出されたHAVと極めて近縁であることから、本ウイルスは元々フィリピン等のアジア諸国から持ち込まれたものと推定された。一方、HAV遺伝子型3A感染事例では、韓国での感染事例も一部認められたが、多くは国内感染事例で、魚介類が原因食品と推定される事例が認められた。トルコに渡航歴のある患者からは国内では珍しい遺伝子型1Bが検出された。これらの例にみられるように、現在のA型肝炎事例は国外感染事例だけでなく、国内感染事例においても海外の(から持ち込まれた)HAVが原因となる例が少なくなく、世界的視野での動向把握が必要となる。そのためには、日常的に散見されるA型肝炎症例について、疫学情報と遺伝子解析情報を蓄積し、その情報を医療機関、地方自治体、国で共有していくことが重要である。

4. 本邦におけるRSウイルスの分子疫学的動向と世界規模での伝播について

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野

齋藤 玲子

RSウイルス(RSV)感染症は、乳幼児の肺炎、細気管支炎の原因ウイルスとして高頻度に発生し、新生児や乳幼児、また特に早産児、慢性心疾患や気管支肺異形成症をも

つ乳幼児では重症化し易い。RSVはパラミクソウイルス科に属し、マイナス1本鎖RNAをゲノムとする。血清学的なタイプA、B分類と、ウイルス細胞吸着に関わるGlycoprotein (G) 蛋白の可変部位の配列によるジェノタイプ分類がある。1960年代に不活化RSVワクチンが開発されたが、投与群における感染症の増悪および死亡率の増加が認められたため使用中止となり、以降認可されたワクチンはない。RSVに対し特異的に作用する唯一の薬剤は、RSVの細胞融合に必須の膜蛋白質であるFusion (F) 蛋白の機能を阻害する抗体医薬パルビスマブである。2002年から早産、慢性心疾患等を持つハイリスク児に対し使用されているが、予防効果のみで治療効果はなく、有効な治療薬の開発が希求されている。

我々は12年前から、新潟市内において小児から採取されたRSVのG蛋白可変部位を調査することで、毎シーズンごとに流行したRSVの分子疫学的解析を行ってきた。過去12年間の調査では、2003～2007年にタイプAが続けて流行した4シーズン以外は、タイプAとBが毎年入れ替わって流行した。ジェノタイプの流行パターンは、過去12シーズン毎に異なっており、タイプAが続けて流行した2003～2007年においても、最も流行したジェノタイプは毎シーズンごとに異なっていた。我々は、2004から2006年の2シーズンにおいて大流行した新しいタイプAのジェノタイプNA1とNA2を初めて報告した。一方、タイプBでは、1999年にプエノスアイレスで発生したG蛋白可変部位に60塩基対の挿入配列をもつBA株が2003年から現在にかけて流行したBのほとんど全てを占め、現在10種類のジェノタイプが確認されているが、我々は、その10種類のうち新しいジェノタイプBA7、8、9、10を新たに発見、報告している。これらのことから、毎シーズンにおいて異なるタイプ、またはジェノタイプが小児において初感染及び再感染を起こしていることが示唆された。また、我々は今シーズンから新潟市での調査に加え、全国11都府県で同様の調査を行っている。現在までの調査結果によると、タイプA、Bの割合は、全国平均ではAが90%、Bが10%であり、Aが主に流行した。ジェノタイプに関しては、Aは全てがジェノタイプNA1、Bは全てBA9に属していた。

これら、日本のRSウイルスの研究成果を元に、分子疫学的な観点からRSウイルスの伝播の広がりを解析し、地理情報システム (GIS) を用いた伝播地図を作成してRSウイルスの日本・世界の動態を追跡する。

RSV調査協力医：佐野康子先生、池澤 滋先生、加地はるみ先生、斉藤 匡先生、白川佳代子先生、杉村 徹先生、瀬尾智子先生、武井智昭先生、田中敏博先生、富本和彦先生、中村 豊先生、西村龍夫先生

シンポジウム4：TB・NTBをめぐる最近の話題

司会のことば

慶應義塾大学医学部感染制御センター¹⁾、結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部細菌検査

科²⁾

長谷川直樹¹⁾ 御手洗 聡²⁾

本邦の結核の罹患率は年2～3% ずつ漸減しており、2011年には10万人対17.7となった。耐性結核菌も漸減し2007年の療研調査では多剤耐性結核患者の割合は初回治療患者で0.4%、既治療患者では4.1%となっている。一方世界では年間880万人の結核患者が発生し、そのうち約65万人が多剤耐性結核と考えられている。耐性結核菌の出現は一般に治療コンプライアンスの悪さが関連しており、治療効果を確実にするために直接対面治療 (DOTS) が推奨されているものの、治療期間は“長い”と言わざるを得ない。さらに多剤・超多剤耐性結核患者は実質的に治療効果の不確実な薬剤で長期治療を要する。これらの問題の解決には新薬の開発が不可欠である。結核予防会所属複十字病院の伊藤邦彦先生には新薬の開発状況や、実用化に関するお話をいただく。

結核対策として重要なのは、潜在結核感染治療患者の発病コントロールである。よく知られている様に、結核は感染しても必ずしも発病せず、およそ90%は潜在感染結核 (LTBI) になるが、発病の80%は感染後2年以内とされている。一方いわゆる予防内服を行えば、そのリスクを60%程度低減することが可能である。近年LTBIを効率的の診断法としてInterferon Gamma Release Assay (IGRA) が利用されている。現在本邦ではQuantiFERON TB gold in tube (QFT-3G) とT-SPOT.TBが一般に利用できるが、ケース毎の適正なカットオフ値の設定や検査精度保証の問題など、臨床的に解釈が困難な部分も多い。NHO千葉東病院の猪狩英俊先生にIGRAについて両者の比較を交えて現状と課題についてお話いただく。

MAC症を中心とする非結核性抗酸菌症は2008年に発表された診断基準により症状が診断の必須事項ではなくなったため軽症例の診断が可能になり明らかに増加している。また結核のように感染と発病の関係が明らかではなく、治療開始の時期や終了のタイミングも個別に検討することがガイドラインにも記されている。一方確定診断には菌検出が必須であるが、軽症例では必ずしも喀痰などの呼吸器症状を伴わない者も多く、補助診断の開発が望まれるが、このほどMAC菌の細胞壁の構成成分であるGPL (glycophospholipid) に対するigA抗体価を定量できる新たなキットが実用化された。今回は本キットの実用化に尽力されたNHO刀根山病院の北田清悟先生にご講演をいただき、NTM診療における血清抗体価測定の臨床的意義についてお話をいただく。

昨今抗体を用いた生物製剤療法が様々な疾患における応用が進められているが、TNF α を阻害する抗体療法が関節リウマチや炎症性腸疾患で普及してきた。優れた効果を期待できる一方で、生物製剤使用は一種の免疫抑制薬であり、感染免疫にも影響を及ぼすため副作用として感染症は避けることができない。中でも結核を含む非結核性抗酸菌症の合併が注目されているが、特に非結核性抗酸菌症につ

いては一部の菌を除き有効な治療法が無い場合本疾患を合併した場合には生物製剤が禁忌とされているが臨床現場ではその判断は難しい場合も多い。社会保険中央病院の徳田均先生には生物製剤使用における抗酸菌感染症について非結核性抗酸菌症の問題も含めお話いただく。

抗酸菌感染症は古くから人類を悩ましなが、人類と共に生きてきた感染症であるが、その病態についてはまだまだ不明の点も多い。臨床感染症学の視点から本感染症診断や治療における話題をお伝えし皆様とともにディスカッションできれば幸いである。

1. 新薬など抗結核療法について

公益財団法人結核予防会結核研究所臨床疫学部

伊藤 邦彦

RFP (リファンピシン) 以来開発の停滞していた新規抗結核薬開発は、HIV/AIDSの蔓延や薬剤耐性結核・多剤耐性結核の広がりにより危機感が増したことも大きく手伝って、ゲイツ財団などをはじめとするドナーからの莫大な開発費援助と共に、新たに精力的な開発の動きを見せ、今日に至っている。新規抗結核薬の目指すところは大きく分けて、多剤耐性結核のより容易な治療と、薬剤感受性結核のより短期(2~4カ月)で終了できる治療の二つである。残念ながらMAC症や *Mycobacterium abscessus* 症の治療に期待できる新薬の開発はあまり進んでおらず、現在新規抗結核薬として開発中の薬剤もみなこれら難治性非結核性抗酸菌症に強い治療効果を期待できる見込みのあるものも殆ど無いようである。

現在開発中の『新規』抗結核薬には、既存薬の新たな使用用途(例えば Moxifloxacin) や使用法(例えば high-dose rifamycin) によるもの、および新規化合物によるもの、の2つの分野があり現在臨床試験が進んでおり新たなデータの発表も多い。

本シンポジウムでは、学会開催の直前までに入手可能な情報を整理し、提供する予定である。

2. IGRA (インターフェロン γ 遊離試験): クオンティフェロンとT-スポット—国内での臨床試験から指針の整備にむけて—

国立病院機構千葉東病院呼吸器センター

猪狩 英俊

結核感染の診断補助として、クオンティフェロンTBゴールド(QFT)とT-スポット、TB(T-スポット)が臨床利用可能になっている。結核菌特異抗原刺激に対する末梢血単核球が産生するインターフェロン γ を評価することからIGRA(インターフェロン γ 遊離試験)とよばれる。

現在のQFTは、2005年4月に承認された第2世代QFTの改良型で、2009年4月に承認された第3世代である。日本結核病学会予防委員会では、2010年5月に「医療施設内結核感染対策について」、2011年8月に「クオンティフェロンTBゴールドの使用指針」と2つの指針を整備してきた。T-スポットは、日本国内では2012年10月に承認された新しいIGRAである。両者を併せたIGRAの指針の

作成に向けて準備中である。

海外での臨床データをみるとIGRAの感度・特異度のメタ解析がある。Dielらによれば、感度はQFT:81%・T-スポット88%、特異度はQFT:99%・T-スポット86%であった(2007)。Sesterらによれば、感度はQFT:80%・T-スポット81%、特異度はQFT:79%・T-スポット59%であった(2011)。研究背景毎に異なる結果となった。

日本国内でもT-スポットの臨床試験を実施している。QFTとT-スポットをhead to headで比較したものである。活動性結核患者を対象とした感度評価では、QFT:94.9%・T-スポット:98.7%と同等であった。感染リスクの少ない健常者を対象とした特異度評価では、QFTもT-スポットも特異度99.1%と同等であった。この結果から、両者とも同等に優れた検査であると考えている。

IGRAは採血から検体処理までの時間が課題であった。QFTは採血と同時に抗原刺激が開始されることが特徴である。しかし、採血時点からの精度管理が求められ、新たな課題となっている。T-スポットはT-Cell Xtendを使用することが特徴である。

最近のテーマは、「潜在性結核感染症」(LTBI: latent tuberculosis infection)である。LTBIが注目された契機はATSからの声明(2000)である。日本ではQFTの登場によって、接触者健診などで結核感染をクリアに判断できる診断キットとして受け入れられていった。LTBIの治療は、結核中蔓延国である日本の結核対策のひとつとなっており、日本版DOTSの服薬監視の対象となっている。IGRAはLTBIとセットで議論すべきものになっているといえる。

特に、結核を発症のハイリスク群とよばれる集団のなかにはいるLTBI対応が課題である。日本においてLTBI診断の重要性が強調されたのは、リウマチ治療に対する生物学的製剤(バイオ)の導入がある。バイオ治療を受けている患者から活動性結核を発症する患者が多く出現したことから、2005年2月には日本結核病学会と日本リウマチ学会が合同で「さらに積極的な化学予防の実施について」という指針が出された。やや曖昧なタイトルではあるが、ステロイドやその他の免疫抑制剤、移植、糖尿病、血液透析、HIV、悪性腫瘍、TNF α 阻害剤などのバイオ製剤などによって免疫抑制状態にある人が存在する。このように結核を発症リスクが高い集団への対応が求められるようになっており、日本結核病学会予防委員会では「潜在性結核感染症」の指針を作成する方向で準備を進めている。

BCG接種率の高い日本においては、ツベルクリン反応の判定結果の解釈に苦慮された方々も多い。IGRAの登場は画期的なものであり、その精度(感度・特異度)は多目に注目される。さらには、陽性的中率・陰性的中率なども考慮した運用が求められることになる。IGRAに期待されるのはLTBIの診断である。一つは院内感染も含めた接触者健診であり、もう一つは免疫抑制状態者である。日本の結核対策として、IGRAの効果的運用のため、保健の

システムとしての位置づけを明確にしていくことが重要である。

3. 肺 MAC 症特異的血清診断の有用性と臨床的位置づけ

独立行政法人国立病院機構刀根山病院呼吸器科

北田 清悟

近年、肺結核罹患率は減少の傾向にある。本邦における罹患率は1970年代には人口10万人あたり100人以上であったのが、2011年のデータでは17.7人となっている。一方、非結核性抗酸菌症は増加の傾向にある。*Mycobacterium avium complex* (MAC) による肺感染症は非結核性抗酸菌感染症のなかで最も多く、1970年代には推定罹患率人口10万人あたり1人未満であったものが、最新の罹患率は8前後と推定されており、著しく増加している。患者増加に伴い、適切に診断、治療・管理することが求められている。しかしながら肺 MAC 症の確定診断は容易ではない。MAC 菌は環境常在菌であり、土壌、水、塵埃などの自然環境に広く存在する。したがって、真の感染症でない患者の気道に MAC 菌が混入もしくは定着することが起こりうる。実際、慢性肺疾患の経過観察中に喀痰から MAC 菌が検出されるが、画像的にも臨床症状的にも異常のない症例を経験する。そのために MAC 症の診断は、一度の培養陽性確認だけでは不十分であり、現在は診断基準に基づいて行っている。しかし、診断基準による確定診断には複数回の喀痰培養陽性の確認や、気管洗浄液による培養陽性確認が必要であり、煩雑であることが問題である。MAC 特異的な新規血清診断キットとして、キャピリア MAC 抗体 ELISA が開発された。同キットは ELISA 法によって MAC 細胞壁に存在する糖脂質である GPL-core に対する血清 IgA 抗体を測定する。ちなみに GPL は結核菌や *Mycobacterium kansasii* には存在しない。本邦で実施された多施設研究によると、診断基準を満たす肺 MAC 症に対する血清診断キットの感度、特異度それぞれ 84.3%、100% であり、補助診断として有用であるとの結果が示された。臨床的に常に鑑別対象となる肺結核や *M. kansasii* 肺感染症では抗体価は上昇せず、特異度が高い点が特徴である。現行の診断基準と組み合わせて使用することで、より簡便、迅速に肺 MAC 症の確定診断が可能となることが期待される。また、画像所見と抗体価の相関の検討や、治療前後での抗体価変化の検討の結果などから、抗体価はある程度病勢を反映することが示唆され、重症度の評価や、治療効果のモニタリングへの応用も期待される。同検査は2011年8月に保険収載され、2012年秋から外部受託検査で一般に測定可能となっている。本シンポジウムでは、本キットの開発の経緯、これまでの臨床研究の結果を紹介し、MAC 血清診断の位置づけ、使用方法について考察する。

4. 生物学的製剤と非結核性抗酸菌症性

社会保険中央総合病院呼吸器内科

徳田 均

関節リウマチ (RA) をはじめとする自己免疫性炎症性

疾患の治療に、炎症の中心的役割を担うサイトカインをピンポイントでブロックする抗サイトカイン製剤、いわゆる生物学的製剤が導入され、めざましい治療効果を挙げている。しかしこれらの治療の標的となるサイトカイン、TNF α 、IL-6らは、宿主の感染防御免疫において重要な役割を担っており、これを抑制する治療では副作用として感染症が多発することは理論的にも予測されていた。2003年以降、計6種の生物学的製剤が導入され、懸念は現実のものとなった。呼吸器感染症、特に細菌性肺炎、結核症、非結核性抗酸菌症 (NTM 症)、そしてニューモシスチス肺炎が多発し、生物学的製剤治療の最大の障害として浮かび上がって来ている。結核症に関しては、その多くが潜在性感染症 (LTBI) からの内因性再燃であるので、生物学的製剤投与開始前に胸部 X 線検査、ツ反などでスクリーニングを行い、LTBI 患者には INH の予防投与を行うという方策がとられ、その結果結核症の発症率は激減した。しかし NTM 症に関しては事情が異なる。NTM 症については、直近のデータでは 53 例の発症が報告されているが死亡例はない。しかしこれが結核症よりも大きな問題となっているのは、日本リウマチ学会の関節リウマチに対する TNF 阻害療法施行ガイドラインにおいて、ひとたび本症を発症していると診断された患者に対しては生物学的製剤は原則投与禁止、とされているからである。その理由として NTM 症に対しては有効な治療薬がないことが挙げられている。然し、NTM 症は中高年女性に多いがこれは関節リウマチの発症年齢とも重なる。そのため該当患者数は少なくないと推定される。また一口に NTM 症と言っても様々な菌種があり、迅速発育菌と遅発育菌とでは、治療、予後が異なる。菌種別の検討が必要である。また死亡例は確認されていない。従って一律に禁止するにはそれなりの根拠が問われよう。RA 患者における NTM 症を考える場合、今一つ考慮に入れるべき問題がある。即ち気道病変で、RA 患者に気道病変が多いことは以前から指摘されてきた。中枢側の気道に起こる気管支拡張症は、HRCT を用いた内外の多くの研究で一致して 30~40% の高頻度で合併するとされる。また末梢気道に起こる細気管支炎は様々なタイプが言われているが、併せての頻度は HRCT で 8~15% とされ、やはり頻度が高い。環境の常在菌である NTM は宿主の気道の構造改変部があるとそこに定着、その一部は発症してくる。従ってその様な病変を高頻度に合併する RA 患者においては一般人口よりも定着、発症の頻度は高い可能性がある。生物学的製剤と NTM 症の問題は海外でも検討されており、Winthrop は FDA に集積された生物学的製剤の副作用報告の検討から、9% が死亡しており、重大な問題であるとしている。しかし死亡例について菌種別の検討は行われていない。我々は国内の実情を明らかにすべく、多施設共同研究を行った。その結果、検討 13 例の治療予後は改善 11 例、不変 2 例であり、死亡例は 1 例もなかった。また大部分の例で気道病変が見出され、環境常在菌である NTM 菌がこれら先行病変 (気道病変) に定

着、発症してくる、という筋道が想定された。更に国内外の文献を収集して検討した結果、現時点では *Mycobacterium avium* 感染症の死亡例は1例も確認されていない。更なる症例の集積が待たれるが、現時点で言えることとして、生物学的製剤投与下にNTM症が発症しても注意深く治療すればその予後は決して不良ではなく、またNTMが定着程度であれば、RAが重篤で治療上の要請が強い場合、生物学的製剤治療の適応から外す必要は必ずしも無いと考えられる。

シンポジウム5：忘れてはいけない輸入感染症・国際感染症

司会のことば

東京都立墨東病院感染症科¹⁾、がん・感染症センター都立駒込病院感染症科²⁾

大西 健児¹⁾ 菅沼 明彦²⁾

日本人の海外渡航者が年間1,500万人を超える状況にあり、渡航先も多岐に渡っている。また、海外から多数の人が日本を訪れている。現在の臨床現場においては輸入感染症・国際感染症の知識が必須となっている。今回、ウイルス性出血熱、狂犬病、コクシジオイデス症、デング熱、マラリアを取り上げた。今回取り上げた疾患の中には、感染者は勿論、周囲の人にも影響を与えるものもあり、いずれも重要な疾患である。活発な質疑応答を期待したい。

1. ウイルス性出血熱

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

加藤 康幸

ウイルス性出血熱は、主に4つのウイルス科(アレナ、ブニヤ、フィロ、フラビ)に属する特定のウイルスによる発熱、出血傾向、ショック、臓器不全を来す疾患群である。20世紀初頭にウイルス性疾患と判明した黄熱が古典的だが、1960年代以降にアウトブレイクを通じて発見されたマールブルグ病、ラッサ熱、エボラ出血熱が新興感染症として注目を集めている。ウイルスは動物由来で、動物の体液との接触や節足動物の刺咬により感染する。実験室内での感染の報告もあり、生物兵器としての使用も懸念されている。

病原体のバイオセーフティレベル等に応じて、感染症法で一类感染症(ラッサ熱、南米出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、マールブルグ病、エボラ出血熱)と四類感染症(リフトバレー熱、腎症候性出血熱、ハンタウイルス肺症候群、黄熱、キャサナル森林病、オムスク出血熱、デング出血熱)に指定される疾患がある。この他にも、最近アフリカで見つかったルジョウイルス(アレナウイルス科)、Bas-Congoウイルス(ラウドウイルス科)なども出血熱を起こす。疾患名に土地の名前がつけられることが多く、デング熱を除いて常在地が限られる点も特徴である。このため、詳細な渡航地の聴き取り、動物との接触歴が診断に重要である。

ウイルス性出血熱に渡航者が罹患することはまれで、2000年から2012年までに先進工業国で13の輸入症例が

報告されている。うち、ラッサ熱が10例、マールブルグ病2例、クリミア・コンゴ出血熱1例である。わが国では1987年にシエラレオネからラッサ熱の輸入症例が報告されている。いずれも、二次感染事例は発生していない。ラッサ熱の原因となるラッサウイルスを保有するげっ歯類(マストミス)は、西アフリカ(シエラレオネ、リベリア、ナイジェリアなど)の一部地域に生息している。マストミスの排泄物や患者体液との接触により感染する。乾期(12~3月)に流行することも知られている。

ウイルス性出血熱の初期症状は、発熱、頭痛、筋肉痛などで、出血傾向は必ずしも認められない。白血球減少、血小板減少は比較的多く認められる血液検査所見である。このため、マラリア、リケッチア症などが鑑別診断として重要である。経過中に紅斑が見られることも多い。臓器障害は疾患毎にある程度特徴があり、腎不全(腎症候性出血熱)、肝不全(黄熱)、呼吸不全(ハンタウイルス肺症候群)、脳症(ラッサ熱、リフトバレー熱)などが有名である。

アレナウイルスによる出血熱とクリミア・コンゴ出血熱において、早期のリバビリン使用の効果が期待できるものの、他疾患では有効な抗ウイルス薬はない。このため、輸液などの支持療法が治療の中心になる。アフリカにおけるマールブルグ病、エボラ出血熱の高い致死率は、不十分な支持療法が原因の一端となっていることが指摘されている。我が国で患者が発生した場合、第一種感染症指定医療機関での適切な治療が期待されるが、職業感染を防止しながらの診療は医療従事者にとっては困難なことでもある。厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)我が国における一類感染症の患者発生時に備えた診断・治療・予防等の臨床的対応及び積極的疫学調査に関する研究班では、これら診療における問題点の解決に取り組んでいる。

実際に発生地を調査したウガンダ共和国(マールブルグ病、エボラ出血熱)とトルコ共和国(クリミア・コンゴ出血熱)の状況や、2013年に我が国で初めて報告されたブニヤウイルスによる重症熱性血小板減少症候群(SFTS)についてもふれることにしたい。

2. 狂犬病

静岡県立静岡がんセンター

倉井 華子

狂犬病は国内で経験することはまずない疾患であるが、アジア・アフリカを中心に世界中に存在し、毎年55,000人以上の死亡者が出ている。近年こうした国々との行き来も増加しており、今後国内でも症例を経験する機会があるかもしれない。狂犬病は発症すれば有効な治療法はなく、100%死亡する疾患である。渡航前の暴露前予防および、咬まれた後の暴露後予防が大切である。国内では2006年に京都と横浜でフィリピンからの輸入例が2例続いた。2例とも治療の甲斐なく死亡している。私は横浜の症例の主治医であり、実際に狂犬病の症例を経験した。100%死亡すると告知された家族、本人の気持ちや不安、看護師など

直接ケアにあたるスタッフの不安に十分な配慮が必要であると感じた。経験を通じ狂犬病の恐ろしさ、悲しさ、ケアのポイント、予防の重要性になどについて述べたい。

3. 輸入真菌症とどう向かい合うか

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野¹⁾、
千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部²⁾

亀井 克彦¹⁾ 渡辺 哲¹⁾²⁾

輸入真菌症は過去15年ほどの間に急速に増加してきた。その主要な疾患はコクシジオイデス症とヒストプラズマ症であるが、いずれもその原因菌はBSLに分類される高度病原性真菌であり、診療上様々な問題を含有している。また、非常に慢性の経過をとるパラコクシジオイデス症も散発的に報告があり、加えて主にAIDSを基礎疾患として発症するマルネッフェイ型ペニシリウム症は、3年ほど前からあきらかに増加を続けている。

4. デング熱・デング出血熱

国立感染症研究所感染症疫学センター

大石 和徳

デング熱/デング出血熱は蚊媒介性のデングウイルス(DV)セロタイプ1, 2, 3, 4の感染により発症する急性熱性疾患である。本症はネッタイシマカ、ヒトスジシマカなどの蚊によって媒介される。また、感染症学上は4類感染症に分類され、本症と診断した場合には直ちに届け出が求められている。それぞれのDVセロタイプは65%のゲノム相同性を有するのみであるが、それぞれのウイルスで惹起される症状はほぼ同一である。世界保健機構(WHO)の報告によれば、2000年以降は西太平洋地域だけでも報告数は増加傾向であり、2011年には23万人の症例と813人の死亡数を数えている。また、近年国内輸入例は2010年が244例と顕著に増加し、2011年は103例、2012年は184例であった。近年では、アジア地域のみならずアフリカからの輸入例も散見される。また、2011年~12年にかけて、クロアチアやギリシャなどヨーロッパ圏内での流行も発生している。

本症の大半は無症候性感染とされる。症候性病態は急性熱性疾患であり、臨床カテゴリーにはデング熱とデング出血熱がある。本症の臨床像の特徴は急性期の末梢血血小板減少と発熱期の後半に起こる血管透過性亢進に伴うショックである。血管透過性亢進機序を含む重症化には二次感染説がある。すなわち、初感染時のDVセロタイプと異なるDVに感染する場合を二次感染と呼び、この二次感染時にしばしば重症化するとされている。しかしながら、初感染でも重症化する場合がある。二次感染の機序としてDV感染の増幅(antibody-dependent enhancement; ADE)が知られている。すなわち、初感染で誘導された非中和DV抗体が、二回目の異なるセロタイプのDVの感染時に、免疫複合体を形成して単球マクロファージのFcレセプターを介してDV感染が増幅され、高いウイルス血症を誘導される。結果的に、血中のサイトカイン血症などが血管内皮細胞に血管透過性亢進を誘導すると推定されている。本症

の診断には、DVに対するRT-PCR、IgM ELISA、NS1抗原検査などが用いられる。また、鑑別疾患として、チクングニア熱、リケッチア症、麻疹、レプトスピラ症、マラリア等があげられる。とりわけ、国内への輸入感染症としてチクングニア熱が増加しており、注意が必要である。

最近のトピックスとして、Sanofi Pasteur社の開発するデングワクチンの臨床治験結果の報告がある。このワクチンはDV1-4の各ウイルスからprMとE蛋白をコードする遺伝子を17D黄熱弱毒生ワクチンに置き換えた弱毒生キメラ生ワクチン(CYD-TDV)である(Sabchareon A, et al. Lancet 380: 1559-67, 2012)。タイの小学生を対象とした本ワクチンの臨床治験結果では、セロタイプ3, 4ではそれぞれ75%, 100%, セロタイプ1に対しては56%であった。ワクチンの免疫原性の評価では、セロタイプ2に対する中和抗体の誘導が確認されているにもかかわらず、セロタイプ2にする予防効果に有意差が確認できなかったことは予想外であり、今後の重要な検討課題である。

5. マラリア

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科

菅沼 明彦

マラリアは、100カ国以上で発生しており、人類の健康を脅かす重要な感染症の一つである。WHOは、2010年に2億1,600万人が罹患し、655,000例が死亡したと推計している。特に熱帯熱マラリアは、適切な治療が行われなければ、急激な経過で重篤な転帰を取りうる。我が国においては、年間50~70例が報告され、以前よりも患者数は減少しているが、海外渡航帰りの発熱者を診療する際に、最初にマラリアの可能性を検討することが原則である。マラリアの診断は、血液塗抹標本の観察がその第一歩であるが、種の同定に難渋する場合には、専門機関への検査依頼も検討される。海外では簡便で高感度な迅速診断キットが使用されているが、国内では未承認であり、今後国内においても実用可能となることが期待される。治療薬については、2012年12月にアトバコン・プログアニルの合剤であるマラロンが承認され、治療及び予防の選択が増えることは朗報である。しかし、依然として、重篤な臓器障害、代謝障害及び高い原虫感染率を呈する重症例に対して、国内承認薬のみでは治療が困難である。現在、熱帯病治療薬研究班の薬剤使用機関が全国に25施設あり、国内未承認の抗マラリア薬を保管し、マラリアの治療経験を有している。特に重症例では、薬剤使用機関への早期のコンサルテーションが望まれる。

今回は、マラリア診療の実際について、当院で経験された症例を交えて述べてみたい。

シンポジウム6: The Sanford Guide “熱病” Forum in Yokohama 2013

司会のことば

京都大学大学院医学研究科臨床病態解析学講座臨床病態検査学分野¹⁾、東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御検査診断学分野²⁾

一山 智¹⁾ 賀来 満夫²⁾

近年の医学医療の発展は目覚ましく、高度外科医療、抗がん化学療法、放射線治療など、いわゆる先進医療を広く国民に提供できるようになった。これらの先進医療が多くの患者の救命に貢献してきた。一方、その治療過程で免疫機能が低下し、感染症を発症しやすくなるという状況が生まれ、感染症診療の実態は大きく変貌した。

感染予防の観点から言えば、いかにして感染症を予防し早期に対処するか、すなわち「感染症コントロール」が医療の現場で重要な要素になっている。現在の我が国ならびに欧米諸国の医療現場においては、依然としてMRSA、耐性の緑膿菌やアシネトバクター、ESBL産生菌、セラチア菌、最近では新たな耐性機構による腸内細菌科細菌など、様々な耐性菌が蔓延している。これらの耐性菌による施設内感染アウトブレイクは、医療安全の観点からも解決すべき重要な課題である。さらに、市中型MRSAの蔓延や新種のNDM1メタロβラクタマーゼ産生腸内細菌による感染症は、外来患者においても難治性で時に重篤な病態を引き起こしている。

感染対策の第一歩は、感染症の存在を知りその動向を常に把握しておくことである。国レベルのサーベイランスデータはグローバルな視点から国際的な動向とあわせてきわめて重要な情報である。感染症の拡散は今や地球規模で起きていることであり、どの国においてもきわめて短時間に国外の感染症が国内に蔓延する。医療状況の変化や生活環境の変化を常に監視しておかなければならない。一方で、地域での感染症対策を有効に作動させるためには、その地域特有の感染症の存在や耐性菌の動向の監視を怠ってはならない。地域連携による感染対策が望まれるところである。

我が国の感染症診療に関して言えば、感染予防対策と同様に大きく発展してきた。大規模病院においては、感染症専門医が各診療科で発生する感染症にたいして適切な介入が行われるようになった。これまで、各診療科の裁量に任せていた感染症診療が専門家の手に委ねられるようになったと言えよう。世界的な標準治療（サンフォードガイドなど）が浸透することによって、感染症診療の治療成績の向上や医療費の削減、さらには耐性菌の発生頻度の低下などの効果がもたらされようとしている。さらに、新たな感染症治療の開発などへの期待も高まっている。

本シンポジウムでは、耐性菌のサーベイランスの重要性や世界標準治療ならびに新規治療法の開発などについて、我が国ならびに欧米諸国の実態と問題点について専門の先生にご解説いただき、その理解に供する有意義な議論の場としたい。

1. 日本の耐性菌の状況

国立感染症研究所細菌第二部

鈴木 里和

感染症の原因となる病原細菌の薬剤耐性は、抗菌薬の選択に不可欠の情報である。しかし、それは国や地域によって異なり、1980年代後半から1990年代にかけてのメチシ

リン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の急速な蔓延や2000年代に進行した大腸菌を中心とした腸内細菌科の多剤耐性化などでみられたように、特定の菌種における耐性率が数年単位で大きく変化することもある。このような状況に対応するため、厚生労働省院内感染対策サーベイランス（Japan Nosocomial Infections Surveillance, JANIS）事業検査部門は2000年の事業開始以来、全国の医療機関の細菌検査室データを収集、集計し、我が国の主要な細菌における最新の薬剤耐性率に関するデータ等を公開情報としてホームページ上で（<http://www.nih-janis.jp/report/kensa.html>）提供している。JANIS公開情報は200床以上の医療機関の細菌検査室データに基づいており、参加医療機関の特性から急性期病床を中心とした中～大規模病院における薬剤耐性菌分離率を示していると考えられる。JANIS検査部門公開情報年報で抗菌薬感受性が示されている主要菌には、グラム陽性菌では *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, Coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* が、グラム陰性菌には *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Haemophilus influenzae* が含まれている。集計に際し、感性（S）、耐性（R）および中間（I）のブレイクポイントはCLSI2007が使用されており、医療機関での判定ではなく、報告されたMIC値によりJANIS側で再判定している。近年その動向が注目される薬剤耐性菌について2011年年報のデータを見ると、*E. faecium* のバンコマイシン、テイコプラニン耐性はそれぞれ、1.0%、0.4%、*E. faecalis* のそれはいずれも0.1%未満であり依然として低い割合でおさえられている。また、2000年代に耐性機序が報告された *S. agalactiae* のペニシリン、セフトキシム非感性株の割合はそれぞれ4.5%、2.5%と、すでに国内の医療機関では一定の割合で分離されていると考えられる。なお、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌と確認された報告は無い。一方、グラム陰性菌において、*E. coli* の2011年におけるセフトキシム、レボフロキサシン耐性はそれぞれ14.8%、31.4%であり、血液髄液検体由来株のみのデータではあるが2001年のそれが1%未満および2.3%であったことを考えるとこの10年間における *E. coli* の耐性化は憂慮すべき事態である。最近5年間の緑膿菌およびアシネトバクター属のカルバペネム耐性はそれぞれ20%前後と2%前後を推移しており明確な増減の傾向は見られないが、アシネトバクター属については、2010年以降、多剤耐性アシネトバクターの院内感染事例が報告されており、今後も十分にその動向を注視する必要があると思われる。

2. 耐性菌感染症に対する抗菌薬治療法の実際

聖路加国際病院内科感染症科

古川 恵一

ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）、メチシリン耐性黄色

ブドウ球菌(MRSA), バンコマイシン耐性腸球菌(VRE), ESBL 産生グラム陰性桿菌(ESBL), 多剤耐性緑膿菌(MDRP) の感染症の抗菌薬治療法について症例を提示しながら説明する。

1. PRSP 感染症の治療

PRSP 感染は特に髄膜炎の場合に問題になり, 死亡率は PSSP 感染より高い (39% 対 23%)。肺炎球菌の髄膜炎や重症敗血症には初期治療として PRSP にも有効な抗菌薬を開始する。E-test 等による感受性結果判明後, 抗菌薬を変更するか検討する。

(1) 肺炎球菌髄膜炎の初期治療

a) Ceftriaxone (CTRX) 2g 12 時間毎または Cefotaxime (CTX) 2g 6 時間毎 + Vancomycin (VCM) 1g 12 時間毎の 2 剤を併用する。細菌性髄膜炎で 50 歳以上や免疫不全者の初期治療はリステリアもカバーするため ABPC 2g/4 時間毎を加えて 3 剤を開始する。または

b) Meropenem (MEPM) 2g/8 時間毎 + VCM 1g 12 時間毎の 2 剤を併用する。

(2) 肺炎球菌肺炎の初期治療

a) CTRX 1~2g 12~24 時間毎 または b) CTX 1~2g 6 時間毎 または c) ABPC/SB 1.5~3g 6 時間毎を開始する。

重症肺炎に Azithromycin 500mg/日等を上記に併用する。

2. MRSA 感染症の治療

a) VCM : 第一選択薬であるが, 近年 MIC 値 1~2 μ g/mL でやや高い MRSA が増加し治療抵抗性の場合がある。

b) Teicoplanin : VCM に比較して治療効果は同等で, レッドマン症候群や腎障害等の副作用が少ない。

c) Daptomycin : 殺菌的で, 軟部組織感染や敗血症, 右心系心内膜炎などに適応がある。抗菌力は濃度依存性で post antibiotic effect をもつ。バイオフィーム透過性あり, 人工弁や人工関節感染にも有効である。肺炎には不適切である。

d) Linezolid : 静菌的で, 経口で吸収良好で組織移行性に優れる。トキシン合成抑制作用があり, トキシックショック症候群や PVL トキシン産生性市中型 MRSA 感染, 軟部組織感染や肺炎に有効性が高い。2 週間以上の投与で血小板減少等に注意する。

e) Arbekacin : 腎尿路感染に高濃度で作用するが, 組織移行性不十分な臓器もあり, 腎障害等に注意する。

f) ST 合剤 : 組織移行性良好で, MRSA による心内膜炎, 中枢神経感染, 敗血症性血栓性静脈炎等の重症感染に VCM と ST 合剤静注 (6A/日分 2) を併用して有効例がある。内服で軽症 MRSA 感染を治療する。副作用に注意する。

g) Minocycline : 皮膚感染などに用いる。

h) Rifampicin : MRSA に抗菌力良好で組織移行性が優れ, バイオフィーム透過性がある。人工弁心内膜炎, 人工関節感染, V-P シェント感染などに対し必ず他の有効薬剤

(VCM 等) と併用する。

3. VRE 感染症の治療

a) ABPC : 感受性ある場合に, 心内膜炎など重症感染では ABPC 大量と gentamicin を併用する。

b) Linezolid : 全タイプの VRE に対して静菌的抗菌作用を持つ。

c) Teicoplanin : vanC と vanB タイプの VRE 感染に有効である。

d) Daptomycin : *Enterococcus faecium* の 10% に耐性である。軟部組織感染, 血流感染などに有効である。

e) quinupristin-dalfopristin : *Enterococcus faecalis* 感染には無効。

4. ESBL 感染の治療

a) カルバペネム系抗菌薬 (MEPM 等) : 第一選択薬で治療効果は最も優れている。

b) PIPC/TAZ : 尿路感染などで有効な場合がある (約 40%)。in vitro で感受性でも菌量が多い場合は治療抵抗性になる。

c) Cefepime : 菌量が多い場合治療抵抗性になる。

d) Cefmetazole : 菌量が多い場合治療抵抗性になる。尿路感染などで有効な場合がある。

e) Flomoxef : 尿路感染などで有効な場合がある。

f) Ciprofloxacin : in vitro で感受性でもしばしば耐性獲得する。

g) AMPC/CA : 下部尿路感染に有効な場合がある。

h) Fosfomycin : in vitro で比較的感受性良く, 膀胱炎 (94%) に有効である。

5. MDRP 感染症の治療

Colistin : 第一選択薬である。カルバペネム耐性の ESBL 産生性クレブシエラやメタロ β ラクタマーゼの産生性アシネトバクターなどにも適応である。重症感染に対して Colistin 単剤よりも MEPM 等との併用の方がより良い。

3. Back to the Future : Colistin, Fosfomycin, and Minocycline

Oregon Health Science University, USA

David N. Gilbert

Worldwide, there are increasing reports of invasive disease due to Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* isolates resistant to all beta-lactams, aminoglycosides, and fluoroquinolones. This presentation focuses on three possible parenteral treatment options : colistin (polymyxin E), fosfomycin, and minocycline. Although all were discovered over 40 years ago, until recently, the latter three drugs were used infrequently as equally, or more effective, and safe alternatives were available. Only now, under the duress of no other available options, are studies attempting to elucidate crucial details of the safety and efficacy of these three agents.

The polymyxin antibiotics are the most active versus

multidrug-resistant gram-negative bacilli (MDR-GNB). Colistin (polymyxin E) is the most frequently used parenteral antibiotic of the polymyxin family of drugs. The pharmacokinetics are complicated. So far, data indicate that the standard (package insert) dosage regimens fail to achieve adequate serum concentrations. Further, modern data indicate increased efficacy and reduced development of *in vivo* resistance when colistin is administered in combination with other antibacterial drugs.

Fosfomycin has a broad spectrum of antibacterial activity that includes most, but not all, of the MDR-GNB. Worldwide, parenteral fosfomycin is less available, and less studied, than oral preparations. With the hope of prevention of development of resistance during therapy, and the prospect of an additive or synergistic effect, fosfomycin is often given in combination with a carbapenem.

Improvements in devices used for nebulization has renewed interest in treating pneumonia due to MDR-GNB with a combination of inhaled and parenteral antibacterials. Inhaled formulations of colistin and fosfomycin, alone and in combination with other drugs, are under study.

Parenteral minocycline is of interest due to its *in vitro* activity vs *Acinetobacter* species. Unlike tigecycline, minocycline does not select for efflux-mediated resistance, has much higher serum concentrations, and, in combination with meropenem, has synergistic *in vitro* activity vs *A. baumannii*.

The future treatment of MDR-GNB will involve the parenteral use of three “old” drugs : colistin, fosfomycin, and minocycline.

4. Challenges in Treatment of Infections Caused by Multidrug Resistant Gram-Positive Bacteria

San Francisco General Hospital, USA

Henry F. Chambers

Infections caused by multidrug resistant strains of staphylococci or enterococci pose challenges to effective therapy. The infections often occur in patients who are compromised hosts, have comorbid illnesses, or both, conditions which predispose to poorer outcome and limit effectiveness of even the best of antimicrobial therapies. Unfortunately, multidrug resistant Gram-positive bacteria such as staphylococci and enterococci are by definition resistant to many first-line agents which forces the clinician to resort to second-line agents which are often more toxic and less efficacious. These agents include vancomycin, linezolid, daptomycin, telavancin, tigecycline, and cef-taroline plus a variety of adjunctive agents (for example, rifampin) that may be used in combination. Linezolid and daptomycin may be effective for treatment of infections caused by vancomycin and aminoglycoside resistant en-

terococci but proper, dosing, toxicity, emergence of resistance and treatment failure are issues. Infections caused by aminoglycoside-resistant enterococci can be challenging if combination therapy is indicated, but ceftriaxone may be a suitable alternative to the aminoglycoside. Vancomycin remains the drug of choice for treatment of most infections caused by methicillin resistant staphylococci, although treatment failures occur commonly in patients with invasive disease and infections caused by non-susceptible strains limit its effectiveness. Alternative agents include linezolid, daptomycin, telavancin, and cef-taroline. None of these agents has been proven to be superior to vancomycin and when alternatives to vancomycin should be used is not clearly established. Indications for use of these alternative agents, their advantages and disadvantages with respect to safety, toxicity, and efficacy, and suggestions for when and how they might be used in treatment of staphylococcal infection, as single agents or in combination will be discussed.

シンポジウム7: Stop the “肺炎” —新しい事実と求められる対策—

司会のことば

琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学¹⁾,
長崎大学大学院病態解析・診断学²⁾

藤田 次郎¹⁾ 柳原 克紀²⁾

各肺炎診療ガイドラインが普及し、日常診療で広く利用されることで、一定の質の診療を提供できるようになった。しかしながら、個々の患者や施設などのそれぞれの場面で、これらをどのように活用するか、実際には工夫が必要である。診療ガイドラインは常に検証を受けていくべきであり、課題を見つけ、その対策を検討する過程で、成長していくものである。

現在の肺炎診療で解決すべき課題は、患者の高齢化、耐性菌の問題、重症肺炎の問題など数多い。長い間、頼りにしてきた抗菌薬は、その開発に歯止めがかかった状況であり、新しい策を練る時期にあるといえる。このような中、微生物を中心に捉えてきたこれまでの肺炎診療の考え方から視野を広げ、肺炎の病態を理解して、診療に応用しようという考え方が芽生えてきた。この背景の一面には、基礎研究が進んで、病態を論理的に捉えることができるようになってきたことがある。病態を理解することによって、予防・患者管理への応用や、バイオマーカーや治療標的としての活用といった、これまで遅れていた観点からのアプローチの可能性が生まれてくる。このような潮流は、肺炎診療を支える新たな柱として、今後の展開が期待される分野である。

本シンポジウムでは、演者の先生方に現在の肺炎診療の問題点を考えるとともに、徐々に明らかにされてきた肺炎の病態をご紹介いただく。これらの成果を土台に、これまでの治療とこれからの治療をどのようにうまく組み合わせ

ていけるかを、聴衆の皆さんと共に議論したい。

1. 肺炎の重症化・難治化の要因

琉球大学医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座（第一内科）

比嘉 太, 原永 修作
健山 正男, 藤田 次郎

肺炎は common disease であるとともに、我が国における死因の第3位を占める臨床上重要な疾患である。重症肺炎の対策はまだまだ大きな課題として残されている。肺炎重症化の要因としては、宿主、病原微生物、抗菌化学療法、の3つの側面から考えることができる。多様な病態が誤嚥のリスクとなる。無症候性脳血管障害であっても夜間の不顕性誤嚥が認められる。本邦における調査では市中および院内肺炎の発症に誤嚥が極めて高頻度に参与していることが報告されている。増加傾向にある慢性閉塞性肺疾患や糖尿病は有病率の増加傾向にある疾患であるが、これらも肺炎の重症化と難治化のリスクを増大させる。市中発症の重症肺炎では、肺炎球菌、レジオネラ、などが主要な病原微生物として挙げられている。呼吸器系ウイルス感染症の流行時にはこれらによるウイルス性肺炎も高頻度に認められ、時に重症化する。2009年のインフルエンザパンデミックにおいても、インフルエンザウイルスそのものによる肺炎あるいは二次性細菌性肺炎の発生および重症化が多く報告された。致死的な重症肺炎の剖検例ではびまん性肺胞傷害が認められる。肺胞腔内での炎症あるいは病原微生物に直接的な肺胞上皮傷害がその主病態であると推測される。肺炎の予後を改善するには、多様な病原微生物に対して的確な診断と治療を迅速に行い、感染症の病勢を制御することが重要であると同時に、肺胞上皮傷害を制御してALI/ARDSの病態を改善する方策の確立が望まれる。重症肺炎の対策には包括的な対応が必要である。肺炎重症化および難治化の要因について、特に病原体と肺胞上皮傷害との関連に焦点をあてて、私達の基礎的および臨床的検討成績と最近の文献考察を交えて報告を行い、本シンポジウムにおける議論の礎としたい。

2. 微生物側の知見アップデート

東邦大学医学部微生物・感染症学

嵯峨 知生, 石井 良和, 館田 一博

肺炎は依然として日本人の死因の大きな部分を占める。肺炎の効果的な制御は感染症診療のみならず臨床医学全体における最重要課題の一つである。本演題では、基礎医学的・微生物学的な視点から、肺炎を病原体の側から概観し、その制御につながりうる知見を整理することを目的とする。

疫学状況は様々な要因によって変化をきたすと考えられている。我が国の肺炎を取り巻く状況に変化をもたらす可能性がある要因として、本邦では2010年2月に導入された小児における7価肺炎球菌結合型ワクチン導入が挙げられる。このワクチンが先行して導入された諸外国では肺炎球菌による侵襲性感染症の減少が観察されている。興味深

いことに、本ワクチンの効果は接種された小児にとどまらず、高齢者を含む他の年齢層においても肺炎球菌による侵襲性感染症の減少が観察され、ワクチンの間接効果、herd immunityと表現されている。一方、本ワクチンでカバーされていない莢膜型が臨床分離される割合が増加したという報告もある。これら菌株は抗菌薬感受性が低い場合があると報告され関心を呼んでいる。従来、マクロライド高度耐性やペニシリン低感受性の傾向を示している本邦の肺炎球菌の疫学状況が本ワクチンの導入によってどのように変化するか興味もたれている。

一方、リサーチの観点からみても病原体に関する知見はその量と深さを増している。塩基配列解析技術の著しい進展によって全ゲノム情報へのアクセスが格段に容易になり、その網羅的解析が現実のものとなってきた。その結果、臨床分離微生物の進化系統の一端が明らかになりつつある。また、これまであまり知見が得られにくかった同種および異種の微生物同士の相互作用に関する報告も増加しつつある。

本演題では、肺炎病原体に関して近年得られた知見を紹介しながら、今後の見通しも交えて概観し共有することで、肺炎制御の一助となることを目指したいと考えている。

3. 病態理解に基づく肺炎診断・治療への展開

長崎大学病院検査部

森永 芳智, 柳原 克紀

肺炎は感染症関連死亡で最も多く、わが国の死因の第3位である。特に、重症肺炎では適切な抗菌薬を投与中でも悪化することがあり、背景には“微生物と抗菌薬”という二次元的な概念以外の未解明な機序の関与が考えられる。薬剤耐性菌の出現と近年の新規抗菌薬の開発が進まぬ現状のなかで、治療法を向上させていくためには、病態理解に基づいて生体側へアプローチするという新しい概念を含んだ、“多面的な重症肺炎マネジメント”を構築していく時期にあるといえる。われわれは、*in vivo*ならびに*in vitro*での研究を通して、重症肺炎の病態への生体側の因子の関与の側面を捉えていくことで、診断・治療への応用を目指している。

たとえば、肺炎で観察される好中球は、抗微生物的な攻撃因子としてエラスターゼなどの酵素を放出するが、殺菌作用だけではなく非特異的な組織傷害活性も併せ持っている。重症肺炎の二大原因菌である肺炎球菌とレジオネラによる肺炎でも多数の好中球が観察されるが、これらの菌によるマウス肺炎モデルでは好中球エラスターゼ阻害薬による肺保護治療を行うことによって、病態進行を遅らせることが可能であり、重症肺炎での“過剰な炎症”の存在を示唆するものであった。

しかしながら、好中球エラスターゼの放出は二次的な現象であると考えられ、その引き金となる分子を探るため、レジオネラとマクロファージを用いて重症化候補因子を探索した。そのなかで、感染後の短時間に死にゆく細胞は、high mobility group box1 (HMGB1) という死のメディエー

ターを積極的に放出して、周囲へ危険信号を発信していることを明らかとした。この機序には、リソソーム酵素であるカテプシンBの活性化が関与しており、結果として感染細胞はネクローシス様細胞死に至った。In vivoにおいても気管支肺胞洗浄中のHMGB1の濃度が上昇するが、このHMGB1は還元型(炎症誘導型)であり、アポトーシスで観察される酸化型(非炎症誘導型)とは異なっていた。また、HMGB1を標的とした治療介入によって炎症は軽減し、早期の回復効果もたらされた。つまり、これらは微生物に対する宿主応答が、さらに炎症を誘導するという内因性重症化因子の関与を捉えたものであった。

このようなHMGB1などのDAMPs (damage-associated molecular patterns: 傷害関連分子パターン)と総称される内因性の危険信号発信や、最終的な好中球エラストラーゼ放出などは、中～後期にかけての病態と位置づけられるため、現在その前段階の病態の解明も含めて検討している。肺内には、呼吸器系で微生物とまず接触する機会が多い気道上皮や、その背後に控える樹状細胞などの多様な細胞が存在しており、重症化病態の先導的な役割を担っている可能性がある。

このように、病態理解に基づく肺炎の病態解析は新たなバイオマーカーあるいは治療標的の可能性があり、抗菌薬以外の治療法の開発への重要な基盤となるものである。将来的には、患者ごとに病態を評価し、重症化因子への治療を個別に行う、感染症におけるオーダーメイド医療という新時代の診療ストラテジーの確立を目指して取り組んでいる。

4. 臨床現場でのガイドラインの活用に対する専門医の関わり

奈良県立医科大学医学部感染症センター

笠原 敬, 三笠 桂一

近年、呼吸器感染症に関する様々なガイドラインが国内外で発表されている。こうなると一般医家にとっては「どんなガイドラインがあるのか」「どのガイドラインを、どのように使うのか」「そのガイドラインの最新版はいつ発表されたのか」などを把握しておくことが難しくなる。

特に我が国では「市中肺炎ガイドライン」「院内肺炎ガイドライン」に加え、NHCAPガイドラインも発表され、「目の前の患者に該当するガイドラインはどれか」判断することが難しいこともある。実際「ガイドラインの考え方」「ガイドラインの使い方」を特集した書籍は数多い。

「ガイドラインに沿った診療を行ったら、患者の予後も改善し、診療費も低下した」という報告がある一方で、「患者の予後は変わらなかった」あるいは「悪化した」という報告もある。また、ガイドラインに基づいた診療を行おうと思っても採用している抗菌薬や施行可能な検査に制約がある場合もある。もちろん病院の特性・背景によって患者背景や検出微生物に大きな偏りがある場合もあるだろう。

こう考えると、一言で「ガイドラインを活用する」といっても、それがいかに難しいことか容易に想像できよう。ガ

イドラインはそのままでは現場で「活用する」ことは難しい。ガイドラインを現場で活用できるような形に「落とし込む」こと、そしてガイドラインの活用によって患者予後や診療費がどうなったか「評価」すること、こういったことが現場の「専門家」に必要とされている。本シンポジウムでは肺炎ガイドラインの活用・評価に関する最近の文献を踏まえ、当院での取り組みについて紹介したい。

シンポジウム8: Practical, Scientific, Intelligent 感染制御

司会のことば

京都大学医学部附属病院感染制御部¹⁾, 山形大学医学部附属病院検査部²⁾

高倉 俊二¹⁾ 森兼 啓太²⁾

感染制御の科学性、そしてその実践の必要性が明らかになってきたのは、1996年の米国CDCの「病院における隔離予防策のためのガイドライン」の発表が大きな契機であった。それは、それまでの経験則と伝聞に基づいていた感染対策から科学的根拠に基づいた対策へ変革を意味しており、医療現場の人々の行動を変容させるという大きな課題に取り組みなければならないことを意味していた。その後、科学的根拠を集約した各種ガイドラインが作成・改訂されるようになり、各施設においてはそれらガイドラインを実践的に組み込んだ感染対策マニュアルが作成されるようになった。

感染制御とは、入院中の感染症発生を最小化すること、耐性菌感染率を抑制することで発症した感染症の治癒する可能性を最大化すること、の2つの命題の追求であると言い換えることができる。感染症の発生を完全に防止できればそれに越したことはないし、発症した感染症が耐性菌感染症でなければ治癒する可能性は確実に向上する。しかし、感染症の発症リスク・耐性菌感染リスクのいずれにおいても、感染制御のアプローチによって修正可能な複数の因子と、患者背景や基礎疾患といった修正不可能な複数の因子とが混在している。この複雑性の理解の先に具体的な行動目標を設定しなければ、限らないガイドラインの推奨項目と各施設ができることの制約の中で身動きがとれなくなるかもしれない。

本シンポジウムは、このような感染制御を「どこまでやれるか (Practical)」「どこまでやるべきか (Scientific)」そしてそれを「どのようにやるか (Intelligent)」という観点で捉え直す機会として企画した。医療の現場では人的、時間的、経済的制約のために科学的根拠のあることの全てが必ずしも実践可能とは限らない。だからこそ、感染制御活動の中で何を優先させるか、そしてそれをどのように進めることが最も大きな効果につながるのかを考えて行動することが求められる。そのための足がかりとして、国内のオピニオン・リーダーである3名の演者、満田先生からは感染対策の組織について、渡邊先生からは医療関連感染サーベイランスの活用について、坂本先生には疫学的リスクアセスメントの視点から解説をいただき、その上で包括

的な感染制御活動のあり方を議論することとした。このシンポジウムが我々の感染制御の進むべき道筋を照らす光となることを期待したい。

1. 院内組織・役割分担の問題

公立大学法人横浜市立大学附属病院感染制御部
満田 年宏

医療関連感染（HAI）対策を限られたリソースで最大の効果をあげるためには、院内に在籍する様々なプロフェッショナルによる卓越した知識とスキルを最大限に活用することが求められる。本シンポジウムでは感染対策に於ける“人材”の果たす役割について、様々な角度から検証してみたい。

(1) 諸外国と日本の現状の比較現在の日本で行われている感染対策の取り組みの比較：国内には医師・看護師・薬剤師・臨床検査技師と実に4職種にまたがる異なるHAIに関わる様々な資格制度が充実している。実はここまで資格制度が細分化している先進国は他に類を見ない。

(2) 院内組織：当初病院長をはじめとする病院マネジメントのコアメンバーを含む人材で構成された感染対策委員会の設置と運営で始まったが、現在では多くの施設でリンクナース（LN）やリンクドクター（LD）といった実務者委員会が設置されておりLN/LDは単なる会議の委員ではなく院内部署における現場レベルの感染対策の推進役としての活動が期待されている。また、感染対策チーム（ICT）による活動も平行して行われている。ICT活動は、診療報酬点数への感染対策加算の反映の少ない状況下で専門の部署や専従・専任の職員配置が困難と考えられた当初の現実的な取り組みとして実施されてきた。

(3) 感染対策を業務とする部門設置の重要性と安全管理部門と感染対策部門の関係：我が国においても医療安全の重要性が認識されるようになると、その多くの部分は感染対策の充実により感染対策には専門的な知識とマンパワーが常時必要であることが広く認識された。折しも2012年度の診療報酬制度の改訂によって、感染対策上の諸条件を満たすことで大幅な診療報酬の増額が得られることとなり、現在専従・専任者の配置や部門の設置が現在急速に普及しつつある。

その他、(厚生労働省・病院機能評価などによる)第三者評価が求める感染対策像、HAI対策に必要な人材の入院患者当たりの人数、電子カルテと感染対策、地域連携と感染対策、職種を生かした業務分担と効果的な感染対策への取り組み(例として、医師：抗菌薬適正使用、看護師：患者さんのケアにおける業務改善、臨床検査技師：臨床検査情報の収集と分析、薬剤師：TDMを介しての抗菌薬の適正使用や消毒薬・注射剤の衛生管理、施設担当：レジオネラやアスペルギルス対策、その他事務系職員：アウトブレイク時の連絡体制の構築、講習会や会議の調整・連絡、議事録管理など)についても論じたい。

2. サーベイランスの活かし方

岡山大学病院看護部・感染制御部

渡邊都貴子

サーベイランスは、感染管理を実施するうえでもっとも重要な役割とされ、特に感染管理認定看護師にとっては、サーベイランスの実施は認定要件としても求められている。感染管理におけるサーベイランスを実施する目的は、ある集団における感染症や問題となる微生物の分布、感染管理上問題となる事象を把握し、問題点の抽出、対策の見直し、実施された対策の有効性の評価を行い医療の質の改善のために行われる。具体的には、侵襲的処置に関連した感染症のサーベイランス、プロセスサーベイランスとして、推奨される感染対策へのコンプライアンスの測定と改善、そして職業感染の発生状況とその対策、ワクチンの接種状況の把握と接種への介入、感染症法で届け出を求められている感染症の把握と報告などが感染管理上のサーベイランスとして挙げられ、その内容は多岐且つ広範にわたる。感染管理は、その多くの時間をサーベイランスに費やすこととなる。したがって、いかに有効にサーベイランスを実施し活用するかということは重要である。一般にサーベイランスは、包括的なサーベイランスよりは、対象限定サーベイランスが進められる。したがって、より問題となる項目に焦点を当ててサーベイランスを行い問題点を把握し、介入をするというのがもっとも多く行われているサーベイランスである。しかし、焦点が当てられなかったところについては、どうするのかということも検討しなければならない。また、プロセスサーベイランスと侵襲的処置別サーベイランスや問題となる微生物のサーベイランス(耐性菌サーベイランスなど)とをどのように結びつけるとより効果的なサーベイランスになるかということも、サーベイランスをより効果的に活用する要因となる。さらに、侵襲的処置別医療関連感染サーベイランスは、ベンチマークと比較するために、ある一定の判定基準を使用するが、その判定基準は果たして自施設の状況にあっているかどうかということも問題となる。今回は、より有効にサーベイランスデータを活用するためにどのように取り組むかについて、自施設で行っているサーベイランスや文献などから検討していきたい。

3. 疫学的リスクアセスメントに基づく感染予防と制御

財団法人聖路加国際病院 QI センター

坂本 史衣

効果的な医療関連感染の予防と制御(以下、感染予防)はリスクアセスメントに始まり、リスクアセスメントに終わると言っても過言ではない。感染予防におけるリスクアセスメントとは、医療機関に存在する医療関連感染というリスクの種類と頻度を明らかにする作業である。リスクアセスメントを行うことにより、例えば次の質問に答えることができる。1. あなたが勤務する医療機関において、リスクが高く、よって優先的に取り組む必要がある医療関連感染症トップ3は? 2. 1に対する介入を実施したあと、リスクは低減しているか? すなわち、リスクアセスメントを行えば医療機関のリスクに見合った投資や継続的な改善

および評価活動が可能になる一方で、リスクアセスメントを行わなければ、リスクの種類や頻度も、介入による改善の程度も分からないということになる。リスクアセスメントを行うにはサーベイランスを行う必要があり、サーベイランスデータを活用してリスクアセスメントを行うには、疫学的な視点が求められる。本シンポジウムでは、疫学に基づくリスクアセスメントの実際について、以下のテーマに沿って平易に解説する。・リスクとハザード・リスクアセスメントの流れ・重要なは一貫性一何でも定義一リスクは分子と分母で評価する・リスクアセスメントに用いられる指標・評価における留意点一サーベイランスは観察研究である一。

シンポジウム9：予防接種—世界標準を目指して— 司会のことば

慶應義塾大学医学部感染制御センター¹⁾、川崎医科大学小児科学教室²⁾

岩田 敏¹⁾ 尾内 一信²⁾

近年医学の進歩に伴い様々な新しいワクチンが開発され、ワクチンで防ぐことのできる疾患(vaccine preventable diseases: VPD)が増えてきました。これまでワクチン後進国といわれてきたわが国でも、最近では多くの新しいワクチンが認可導入され、接種可能なワクチンの種類という点においては、ワクチンラグは大幅に解消され欧米先進諸諸国と大きな差はなくなってきました。このような流れの中で医療現場ではここ数年予防接種に関連して数多くの大きな変化を経験しています。特にワクチンや感染症の専門家ではなくても、医療従事者が知っておくべき基本的事項として、現在国内で使用されている各種ワクチンの特徴や予防接種の具体的な接種法について、理解しておく必要があります。そこで、本シンポジウムでは、対象年齢、用途別にテーマを分けて、それぞれの分野のエキスパートの先生にワクチンの特徴、実際に接種を進めていく上での注意点等について、最新情報を盛り込んで解説していただくことにしました。

細矢光亮先生には「乳幼児期に接種するワクチン」、岡田賢司先生には「学童期、思春期に接種するワクチン」、中野貴司先生には「成人に接種するワクチン(医療関係者を含む)」、濱田篤郎先生には「海外渡航者向けのワクチン」について解説をお願いします。本シンポジウムを通じて、コメディカルを含めた本学会員のワクチン・予防接種に対する理解がさらに深まれば幸いです。

数多くの皆様の本シンポジウムへの参加とシンポジウムでの活発なご討論を期待しております。

1. 乳幼児期に接種するワクチン

福島県立医科大学医学部小児科

細矢 光亮

乳幼児期に接種すべきワクチンとしては、インフルエンザ菌b型(Hib)、肺炎球菌(PCV)、B型肝炎、ロタウイルス、4種混合(ジフテリア・百日咳・破傷風・ポリオ)、BCG、2種混合(麻疹・風疹)、水痘、おたふくかぜ、日

本脳炎、インフルエンザなどがある。これらのうち予防接種法による定期接種ワクチンは、平成24年1月現在で、4種混合、2種混合、BCG、日本脳炎のみで、4月にインフルエンザ菌b型と肺炎球菌が定期接種化される予定である。しかし、すべての乳幼児が接種すべきであるB型肝炎、水痘、おたふくかぜは未だ定期接種化がなされておらず、ロタウイルス、インフルエンザは定期接種化の議論も進んでいない。ワクチン接種率を向上させるためには、定期接種化など、公費助成による接種費用無料化が必須である。細菌性髄膜炎は小児科領域では最も重症な感染症である。近年、Hibワクチンと小児用PCVが我が国にも導入され、両ワクチンが緊急促進事業による公費助成対象となり接種率が向上し、全国的に細菌性髄膜炎発症者数が減少傾向にある。今後、ワクチンに含まれない血清型による侵襲性感染症の増加の有無を注意深く観察する必要がある。B型肝炎、水痘、おたふくかぜは、ワクチンにより予防すべき感染症であるが、任意接種であるため接種率が十分でない。B型肝炎に対し、我が国はこれまで、母子感染予防に力を入れてきたが、これらの予防措置からはずれる症例があり、また若年成人を中心に新規感染者が増加している。おたふくかぜや水痘は、一般に比較的軽症の感染症と思われるがちであるが、合併症等により入院する症例や重篤な後遺症を残す症例は決して少なくない。B型肝炎、水痘、おたふくかぜは、早急に定期接種化すべきである。毎年多くの小児がロタウイルスやインフルエンザウイルスに感染する。罹患者の中で重症化するのはごく一部ではあるが、重篤な後遺症を残したり死に至る場合もあり、看過することはできない。ワクチンの有効性、副反応、費用対効果などを検証し、定期接種化すべきワクチンか、議論を進める必要がある。

2. 学童期、思春期に接種するワクチン

福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野

岡田 賢司

わが国では、学童期・思春期への予防接種への理解が十分ではありません。本シンポジウムでは、DT2期接種およびHPVワクチンを中心に現状と課題を考えます。(1)DT2期接種と百日咳対策：百日咳の患者年齢が乳幼児から、学童・思春期・成人へと変化しています。この傾向は2000年以降顕著になってきました。百日咳対策が必要な時期になっています。わが国は世界に先駆け、副反応が少ない無細胞百日咳ワクチンを開発し、1981年秋からDTaPワクチンとして開始し、30年以上が経過しました。乳幼児には優れた効果を示してきましたが、相対的に思春期・成人の患者数が増加しています。思春期・成人患者は、気付かないうちに、乳児への感染源となっていることがあり注意が必要です。欧米では早くから、学童期や思春期層への対策が進んでいます。新しくジフテリア、百日咳の抗原量を減らした思春期・成人用の三種混合ワクチン(Tdap)が導入されています。わが国の対策を考えます。(2)ヒトパピローマウイルスワクチン(HPV)：最近導入されたワ

クチンの中で、10歳代女性が対象の子宮頸がん予防ワクチン（HPVワクチン）があります。HPVワクチンには2価ワクチンと4価ワクチンがあり、それぞれの特徴と接種後の注意点などを考えます。接種後の血管迷走神経反射が問題となっています。とくに接種後のアナフィラキシーとの異同を明確にすることが課題です。海外では、2価ワクチン接種後の失神は10万接種あたり5.34例、4価ワクチンは10万接種あたり6.59例と推計されています。国内では、接種者数がまだ海外ほど多くないため、接種後の失神は10万接種あたり9～20例と報告されています。意識消失、意識レベルの低下、失神寸前の状態、ショックなどの診断名の他に、アナフィラキシー、アナフィラキシー様反応なども報告されてきます。厚生労働省の安全対策調査会では、とくにアナフィラキシーと報告された例を1例ずつ、海外で使用されているブライトン分類で、アナフィラキシーかどうかを検討しています。(3) 風しん対策：風しんの流行が一昨年から続いています。MRワクチン3期・4期が未接種の学童・思春期層への対策も必要です。

3. 成人に接種するワクチン（医療関係者を含む）

川崎医科大学小児科

中野 貴司

ワクチンを用いた予防医学の推進に乗り遅れていたわが国においても、近年新しいワクチンが次々に導入された。小児期のスケジュールはある程度充実してきたものの、わが国では成人に対する接種推奨の規定がほとんど見当たらない。一般に、予防接種により付与される免疫は自然感染に比べれば弱く、不活化ワクチンはもちろん生ワクチンにおいても、世界各国で複数回接種のスケジュールが実施されている。また、ワクチンが普及して接種率が上昇すれば患者発生は徐々に制御され、小児期にワクチンを接種しなくても、感染源に曝露されることなく自然感染の機会を経験せずに成人する者の数が増える。彼らはアウトブレイクのハイリスク集団であり、ひとたび疾患が流行すれば社会的な影響も多大である。それを未然に防止するためには、成人の接種もれ者に対するキャッチアップ接種のスケジュールも提示できることが望ましい。

米国では、成人に対する接種推奨スケジュールが規定され、毎年更新されている。インフルエンザワクチンはすべての成人に、肺炎球菌多糖体ワクチンは65歳以上の者と基礎疾患を有する者に推奨される。MMRは、1957年以降の出生者では明らかな免疫を保有する場合以外は1回の接種、医療関係者や大学生、海外渡航者には2回の接種が推奨される。水痘ワクチンは免疫のない成人に2回の接種、帯状疱疹ワクチンは60歳以上に推奨される。髄膜炎菌ワクチンやA型肝炎ワクチン、B型肝炎ワクチンについては、ハイリスクグループや渡航者に対して、ポリオ接種もれ者については流行地への渡航者に対する推奨が規定されている。ヒトパピローマウイルスによる子宮頸がんや尖圭コンジローマの予防には、女性には2価あるいは4価ワクチンが26歳まで、男性には4価ワクチンが21歳まで推奨

される。そして、男性でも免疫不全宿主や同性愛者の場合は26歳まで推奨対象である。また、百日咳対策の強化のためにTdapワクチンの接種が行われている。Tdapワクチンは、破傷風・ジフテリアとあわせて少量の百日咳抗原を含有する、成人に対するブースター接種用のワクチンである。過去に3回のDPTシリーズを完了していない成人、第2三半期・第3三半期あるいは妊娠中に接種していない場合は産褥期の妊婦、65歳未満でまだ一度もTdapワクチンの接種を受けていない成人、65歳以上も含めて1歳未満乳児と接触のある成人、医療関係者など幅広い対象に接種の推奨が行われている。受傷時を含む破傷風対策としてTdの追加接種も解説されている。

医療関係者は、ワクチンによる予防を特に心がけたい対象である。医療機関には基礎疾患や治療薬の影響により免疫の低下した患者が居り、彼らが罹患すれば重症化する疾患は数多い。職員が疾患を媒介すれば、管理責任や医療訴訟に発展する可能性がある。また、職員の間で疾患が流行すれば多くの欠勤者が発生し、業務に多大な支障を来す。ワクチンで予防することが出来る疾患については、それを最大限に活用することが大切である。そして、患者が発生してから慌てるのではなく、医療関係者は自身の防御免疫能を日頃から知っておくことが肝要である。そしてその情報は、施設責任者とも共有する必要がある。具体的には、既往歴、予防接種歴、血清抗体価による防御免疫の評価である。わが国の現場での対応として、日本環境感染学会による「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」がある。本ガイドラインでは、防御免疫が不十分な可能性のある医療関係者をより広く抽出して、前もってワクチンを接種しておくことが推奨されている。既往歴や接種歴が曖昧な場合は、接種により予防を心がける。B型肝炎・麻疹・風疹・水痘・ムンプス・インフルエンザの各ワクチン予防可能疾患について解説が成されている。米国の医療従事者に対するワクチンの推奨は、これら6疾患に加えてTdap・Td・髄膜炎菌各ワクチンの記載がある。

4. 海外渡航者向けのワクチン

東京医科大学病院渡航者医療センター

濱田 篤郎

近年は中国やインドなど途上国への日本人渡航者が急増しており、滞在先で感染症に罹患するケースも数多くみられる。こうした感染症を予防するためにはワクチン接種が効果的な対策であるが、日本人の海外渡航者についてはその接種率がかなり低い状況にある。これには三つの原因が考えられている。

一番目は日本国民が旅先での病気、とりわけ感染症を予防する意識に乏しい点あげられる。2000年代初頭に欧米の海外渡航者を対象に行われた調査では、その半数近くが発行前にホームドクターなどから渡航中の健康指導を受けていた。日本でも2007年に同じ調査が行われているが、出国前に健康指導を受けていた者は僅か2%にすぎなかった。ただし、こうした状況は2005年の旅行業法改正で改

善することが予想されている。この法律の改正により、旅行業者は旅客に滞在先の衛生状況に関する情報提供を行うことが義務付けられたのである。

二番目の原因は、日本では医療関係者の間に渡航医学(トラベルメディスン)の知識があまり普及していない点あげられる。たとえば International Society of Travel Medicine のホームページに掲載されているトラベルクリニックの数は、米国ではニューヨーク州だけで 54 施設を数えるが、日本は全国で 20 施設だけである(2013 年 1 月現在)。これが日本国内でのトラベルクリニックの正確な数ではないが、日本で渡航医学の普及が遅れていることを示す一つの指標になるだろう。渡航医学の診療では、健康指導やワクチン接種といった予防医学的な対応が中心になるが、このような診療に日本の臨床医があまり慣れていないという実情が背景にあるようだ。こうした状況を改善するため、日本渡航医学会では 2007 年より認定医療職制度を設けて医療関係者の育成にあたっていると同時に、トラベルクリニック開設のためのサポート事業も立ち上げている。

三番目の原因は、海外渡航者向けのワクチンの中には日本で未承認の製剤が多いことがあげられる。世界保健機関は定期刊行物 "International Travel & Health" の中で、海外渡航者に推奨されるワクチンを 8 種類あげているが、日本ではこの半分にあたるコレラ、髄膜炎菌、ダニ脳炎、腸チフスワクチンの 4 種類が未承認となっている。また、このリストにある A 型肝炎や狂犬病ワクチンは日本で承認されているが、供給量が少なく、恒常的に入手困難な状況がつづいている。このため、国内のトラベルクリニックでは医師の個人輸入でこれらのワクチンを入手し、海外渡航者に接種しているのが現状である。こうした背景には日本のワクチン認可制度が大変に厳しく、海外のワクチンメーカーが認可申請を躊躇していることがある。しかし、ようやく近年になりワクチンメーカーにも認可申請への動きがみられるとともに、行政側でもワクチン認可制度そのものについての議論が始まっている。

このように、現時点で日本人海外渡航者へのワクチン接種率は低い状態にあるが、国内の様々な分野で世界標準をめざす動きが加速しており、近い将来、接種率は大きく改善することが期待されている。

シンポジウム 10 : PK-PD 理論の応用と限界

司会のことば

東北薬科大学薬学部臨床感染症学教室¹⁾、東京女子医科大学病院薬剤部²⁾

藤村 茂¹⁾ 木村 利美²⁾

Pharmacokinetics (PK) と Pharmacodynamics (PD) は、元来、薬剤学の礎となる学問領域で医薬品開発に必須の分野である。シカゴ大学の Craig 博士は、この 2 つを統合し、抗菌化学療法分野で展開した。すなわち、各種抗菌薬は系統ごとに最適な用法・用量が異なることを見出し、時間依存と濃度依存という 2 つの概念で分類し、さらに MIC

を基準に C_{max}/MIC 、 AUC/MIC 、Time above MIC の 3 つの関連パラメータにより、抗菌薬の適正使用を実践するというものである。我が国でも、本理論は急速に普及していき、病院における細菌感染症治療が劇的に変化していった。その一つに、抗菌薬の高用量化があげられる。濃度依存型のフルオロキノロン系では、例えばレボフロキサシンの 1 回投与量が 100mg から 500mg に上がり、単回投与となった。このほかモキシフロキサシン、ガレノキサシンなどのキノロン系薬も同様で、高用量 1 日 1 回投与薬として定着してきている。また、時間依存型のメロベネムやピペラシリン・タゾバクタム、アンピシリン・スルバクタムなど一部の β ラクタム系薬が、高用量複数回投与とされるようになり、主に重症感染症に用いられるようになった。最近では PK-PD 理論を生かすために、細菌検査に全自動薬剤感受性測定器を導入する施設が増えてきており、抗菌薬の MIC 値が簡便に測定できるようになった。さらに薬剤師が抗 MRSA 薬の TDM など感染症治療に参画するようになり、PK-PD 理論の普及により抗菌化学療法が大きく変貌してきた。しかしながら、その一方で課題も見えてきている。例えば、系統ごとに薬剤に偏りがみられることである。フルオロキノロン系は、多くの薬剤が高用量 1 日 1 回投与にシフトしたが、 β ラクタム系ではまだ少ないため、高用量投与が認められている薬剤に処方集中する傾向にある。抗 MRSA 薬では、TDM 測定キットや解析ソフトが充実しているにもかかわらず、グリコペプチド系の使用に偏り、アルベカシンはほとんど使用されない。本シンポジウムでは、カルバペネム系とアミノグリコシド系の 2 系統薬に関する PK-PD 理論の新しい話題として同志社女子大学臨床薬剤学の森田邦彦先生と富山大学感染症治療部の山本善裕先生にご講演頂く。森田先生には現在の PK-PD 理論が薬物の血中濃度をベースに考えられており感染病巣を必ずしも反映していない問題点を指摘し、カルバペネム系薬を薬物血中動態ではなく腎機能の評価により応用する方法を述べていただく予定である。一方、山本先生には、TDM を駆使してアルベカシンを用いた MRSA 肺炎および敗血症の使用症例をご提示していただき、PK-PD 理論に則った治療法の有効性および安全性を述べていただく予定になっている。

後半には、PK-PD 理論の臨床応用に向けた活動および治療上の問題点等を一般市中病院の薬剤師および大学病院の医師という医療環境が異なるお二人よりご発表いただく予定である。青森労災病院薬剤部の中居肇先生は、感染症治療に関わる ICD や感染症専門医などが極めて少ない状況において PK-PD 理論を用いた抗菌薬適正使用の普及が極めて困難である点を指摘し、地方の市中病院が抱える問題をご提示いただく予定である。また、東邦大学医療センター大橋病棟の草地信也先生には、臨床医の立場から PK-PD 理論の応用による抗菌薬の高用量化が必要か否か、感染症治療と耐性菌出現抑制の両面から述べていただく。このシンポジウムでは、抗菌化学療法分野における PK-PD

理論を臨床の場で、今後さらに熟成させるために改めて問題を提起し、その解決について討論を行いたい。

1. カルバペネム系薬の PK-PD 理論の応用と限界

同志社女子大学薬学部臨床薬剤学

森田 邦彦

カルバペネム系抗菌薬は、PK-PD 研究が最も精力的に展開されている感染症治療薬である。抗菌作用は時間依存的であることから、その PK-PD パラメータはいわゆる time above MIC (%T>MIC) タイプであることが知られ、増殖抑制作用に対しては 20~30% が、また最大殺菌作用に対しては 40~50% が、それぞれ %T>MIC の指標値となることが報告されている。これらの値を達成するためには、1 回の用量を増やして 12 時間ごとに投与するよりも 1 回用量は不変で 8 時間もしくは 6 時間ごとに頻回に投与することや、1 回の点滴時間を 3 時間程度まで延長することの有用性が主としてメロペネム (MEPM) で得られており、臨床的にもこれらを裏付ける成績が発熱性好中球減少症をはじめとする重症感染症例で得られつつある。

一方、MEPM の点滴時間延長によって %T>MIC 値は高まるものの、点滴投与開始から 6 時間目付近までの初期殺菌効果はむしろ点滴時間の延長につれて低下することが *in vitro* の実験系で見いだされた。この問題の克服に向けて、まず最初に全用量のうちの半量を 30 分間もしくは 1 時間点滴で投与することで、一旦ピーク濃度 (C_{max}) と MIC 値との比 (C_{max}/MIC) を 4 以上に高め、その後 %T>MIC 値を 50% 以上にすべく残りの半量を 4 時間かけて緩徐に点滴する、いわゆる 2 段階点滴法の有用性が示唆されている。

ところで、カルバペネム系抗菌薬は血中濃度モニタリング (TDM) 対象薬物ではないため、日常臨床の場で血中濃度は得られず、結果として PK-PD 解析に基づいた投与設計を実施することはさきわめて困難といえる。すなわち、至極単純には“TDM 対象薬物でないことがカルバペネム系の PK-PD 面での限界”とイメージされがちであるが、幸いにも典型的な腎排泄型薬物の特性を有することから、患者腎機能を把握できれば PK 面のシミュレーションは決して難しくはないし、透析症例での PK-PD データも集積されつつある。

それよりも熟考すべきは、現在の PK-PD 理論に基づいた投与設計は組織内への抗菌薬の移行性は血中濃度推移と平行であるとの前提、すなわち感染病巣や病態によらず一様であるとの前提で実施されている点にある。例えば骨盤内炎症性疾患患者における嫌気性菌による腹腔内膿瘍形成例に対する MEPM の %T>MIC 目標値と臨床効果との関係は大きく乖離しており (三嶋ら *Jpn J Antibiot* 61: 73-81, 2008)、膿瘍などの薬剤の移行性の悪い部位の感染症には動物実験などで得られた PK-PD パラメータ目標値が応用困難であるケースが明らかにされつつある。先述の二段階投与法などの工夫も含めて、感染臓器や重症度ごとに多様と想われる PK-PD 目標値を今後どう見出していく

かが課題であろう。

2. アミノグリコシド系薬への応用—ABK の場合—

富山大学大学院感染予防医学講座/感染症治療部

山本 善裕

アミノグリコシド系抗菌薬は蛋白合成阻害により、濃度依存的に殺菌作用を示す優れた薬剤である。しかし、腎障害や第 8 脳神経障害等の懸念により臨床の現場において使用頻度が減少してきている。そこで今回アミノグリコシド系抗菌薬の意義を再考するため硫酸アルベカシン (ABK) を例にとり、PK-PD 理論を応用した臨床的有用性について検討する。

ABK は我が国において開発され、1990 年に承認、1991 年に上市された抗 MRSA 薬である。残念ながら米国では承認されておらず、The Infectious Diseases Society of America (IDSA) ガイドラインにはとりあげられていない。MRSA のみならずグラム陰性菌に対しても優れた抗菌活性を有しており、幅広いスペクトラムが特徴のひとつである。投与方法としては PK-PD 理論に基づき、2008 年 2 月に 1 日 1 回投与が承認された。ABK の臨床効果には血中濃度のピーク値が、安全性にはトラフ値が目安となる。添付文書では通常成人には 1 日 1 回 150~200mg を 30 分から 2 時間かけて点滴静注すると記載されているが、30 分または 60 分で点滴されていることが多い。また、腎機能が低下している場合は投与間隔を延長し、48 時間毎などと設定する必要がある。

実際の投与方法であるが、まずは性別、年齢、体重、腎機能、疾患名を入力すれば、簡単に適切な投与量、投与間隔が算出できるようになっているシミュレーションソフトを使用したい。ただし、シミュレーションはあくまで投与開始時の目安であり、実際の薬物血中濃度モニタリング (Therapeutic drug monitoring: TDM) は必須である。腎機能が正常な患者では通常 24 時間経れば ABK はクリアランスされるため TDM 測定時期は 2 日後でも問題ない。しかし、腎機能低下症例に対しては実際の定常期は 4 日目以降の可能性がある。ABK は Life Saving Drug であり、まずは 2~4 日目までに TDM を測定し、おおよその状態を確認することは極めて重要と考える。シミュレーションと大きく乖離している場合は適宜補正し数日後に再確認していく必要があると考える。

TDM の実際としてピーク値とトラフ値の 2 ポイントを測定する。ピーク値は 9~20 μ g/mL、トラフ値は 2 μ g/mL 以下を目標にすると添付文書には記載されている。昨年、日本化学療法学会と日本 TDM 学会が合同で発表した「抗菌薬 TDM ガイドライン」の中ではピーク値として C_{peak} 15~20 μ g/mL を推奨している。その場合の ABK 投与量は 300~400mg となることもあり注意が必要である。

我々が行った臨床研究でも高用量が必要であった症例は多かった。2009 年 1 月から 2010 年 12 月に長崎大学病院および関連施設に入院した MRSA による感染が疑われる肺炎 10 例、敗血症 3 例の合計 13 例の検討を行った。平均

値は年齢 72 歳，血清 Cr 0.70mg/dL，初期投与量 269.2mg，投与期間 10.7 日であった。MRSA 検出症例での投与終了時有効率は 66.7% (6/9 例)，副作用発現率は 38.5% (5/13 例) であった。トラフ値と安全性の関係は，副作用ありの 5 例のトラフ平均値が 1.33 μ g/mL，副作用なしの 8 例が 0.48 μ g/mL であった。有効と判定された 6 例においては全例ピーク値 15 μ g/mL 以上が確認された。

アミノグリコシド系抗菌薬は肺への移行性が問題視されることがあるが，肺炎においても PK-PD 理論に基づいた適切な投与計画で治療を行えば十分な臨床効果を得ることが可能であり，優れた殺菌作用を持つため敗血症など緊急性を要する疾患も良い適応となると考える。

3. PK-PD 理論の応用と限界—薬剤師の立場から—

労働者健康福祉機構青森労災病院薬剤部

中居 肇

青森労災病院（以下，当院）は，地域医療支援病院として勤労者医療および地域医療に貢献する 355 床の病院である。感染制御に関わる専門職としては，感染制御専門薬剤師 1 名，感染認定看護師（以下，ICN）2 名，感染制御認定臨床微生物検査技師 1 名であり，インфекション・コントロール・ドクター（以下，ICD）は，医師 42 名中 1 名のみである。当院の ICD は病院長が兼務していることから Infection Control Team（以下，ICT）の活動は ICD 不在で行われ，代わりに小児科医が 1 名入って活動している。PK-PD 理論に基づいた抗菌薬治療における ICT の介入は，一部の医師を除いて受け入れられていない状況にある。今回は，ICD が実質的に不在の状況にある市中病院において，薬剤師が抱える問題とその対応について当院の事例を紹介する。

1) 当院の ICT 活動

当院の ICT は 2006 年より活動を開始し，「環境対策チーム」と「抗菌薬対策チーム」の 2 つに分かれている。環境対策チームでは ICN を中心とした標準予防策についての院内ラウンドが毎週行われている。また，抗菌薬対策チームは，医師 1 名，薬剤師 2 名，臨床検査技師 1 名で構成され，2 週間に 1 回の定期的な活動を行っている。具体的には監視抗菌薬を設定（抗 MRSA 薬，カルバペネム系薬，キノロン系薬）し，検体提出が無いまま経験的に 7 日以上監視抗菌薬が使用されている症例や臨床所見に異常がみられない患者への漫然とした投与等について，バイタルデータや検査データを参考にしながら，抗菌薬適正使用の介入をしている。

2) 地方病院における問題

地方における中小病院では薬剤師が少ないため，感染対策活動に従事している薬剤師は他の業務と兼務している事が多い。当院においても同様に感染制御専門薬剤師が院内感染対策活動に従事する時間は 1 週間あたり 1~2 時間程度であり，その他の時間は病棟業務や注射薬混注業務などを行っている。大学病院などの薬剤師数が多い病院では，感染対策に従事する薬剤師が専任化している施設もみられ

るが，薬剤師の業務量が増える一方で当院のように薬剤師数を確保できない施設も多い。

3) PK-PD の実践化に関する問題

当院のカルバペネム系抗菌薬の投与回数は，1 日 3~4 回で投与される症例が月平均 3 割程度であり，1 日 2 回で投与される症例が最も多くなっている。また，レボフロキサシン錠については，腎機能障害患者への初日ローディング投与が無い事例や 1 回 250mg，1 日 1 回投与が多いため，使用期間が長期化（15 日以上）している事例が多い。当院の院内感染対策委員会は，PK-PD 理論に基づく抗菌薬適正使用の院内勉強会を数回開催しているが，医師の参加率は低く，PK-PD 理論が浸透していかない原因になっている。

4) 薬剤師の問題

当院の ICT による活動は既に抗菌薬を使用している事例に介入することが多いため，抗菌薬使用に関するリアルタイムでの対応は病棟担当薬剤師が行っている。監視抗菌薬について注射箋が発行された時点で使用届出書提出の有無を確認し，薬物動態シミュレーションプログラムにより初期設定が可能な抗菌薬については全症例実施している。しかし，薬剤師に個人差があるため，シミュレーション結果が異なる場合もある。さらに，その結果について他の薬剤師が再度鑑査を行うシステムが現在は構築されていないため，適正な使用量が医師へ伝達されない可能性がある。

PK-PD 理論を推進していくためには，臨床の医師に効果的な助言を行う ICT の存在は重要であると思われる。しかし，中小病院では ICD および感染症専門医が少なく，病棟薬剤師も個々の能力に差があり，さらに専門性をもった薬剤師も十分な時間を確保できない現状がある。したがって，PK-PD 理論の臨床への応用が困難な状況である場合が多い。シンポジウムでは，中小病院の薬剤師が直面する PK-PD 理論を応用した抗菌薬適正使用の普及に関する問題点を示したいと考えている。

4. 臨床における PK-PD 理論の限界—医師の立場から—

東邦大学医療センター大橋病院外科

草地 信也，渡邊 学，渡邊 良平
齊藤 智明，桐林 孝治，齊田 芳久
佐藤 淳子，長尾 二郎

日本における抗菌薬療法の目的は，感染症の治癒が最大の目的であり，その上で，欲を言えば，副作用が少ない，耐性菌を出さない，より治療期間を短縮し，医療費がかからない薬剤が望ましい。一方で，米国では何よりも短期の感染徴候の消失（必ずしも治癒ではない）と早い退院が優先され，しかも，安いことが優先される。抗菌薬療法における PK-PD 理論は確かに目標菌の MIC が既知の菌であればただちに応用可能である。しかし多くの場合，感染症の治療は empiric therapy であり，また，すべての株を詳細に MIC 測定している施設であっても，MIC を基に抗菌薬化学療法の初期段階から PK-PD 理論に従って抗菌薬の投与

量を設定することは不可能であろう。実際には、日本では市中発症の腹腔内感染症であれば初期にはMICが低い菌が起因菌となっており、従来の日本の投与量であっても良好な成績が報告されてきた。よって、耐性菌による感染症が強く疑われる場合を除くとβラクタム薬であればTAM (Time Above MIC) を稼ぐ目的ですべての症例に対して最高量の抗菌薬を投与する必要はないように思える。しかし、MICがきわめて低い既知の菌に対する治療であっても、MSW (Mutant selection window) の概念から、投与量を低く設定できるわけではない。よって、PK-PD理論を応用するということが、いわゆる高用量投与を推奨する大きな根拠になっているといえる。では、いわゆる高用量投与が日本の医療にとって正しい選択であるか否かの判断は、それにふさわしい臨床データが不足しており極めて難しいといえる。PK-PD理論は抗菌薬療法を基礎的・理論的に解明しているといえるが、それ以上のものではない。抗菌薬療法の評価は、あくまでも臨床データに基づくべきであり、データの集積が急務であろう。

シンポジウム 11: Host-Pathogen-Antibiotics の視点でとらえた感染症の治療戦略

司会のことば

帝京大学医学部微生物学講座¹⁾、東京医科大学微生物学講座²⁾

斧 康雄¹⁾ 松本 哲哉²⁾

感染症が成立する要因として、宿主 (Host) と病原体 (Pathogen) の相互の力関係が重要である。さらに治療の観点からは抗菌薬 (Antibiotics) が重要な役割を果たしている。上記の3つの要因がお互いに影響しながら、感染症の診療が進んでいくのがほとんどである。そこで本シンポジウムにおいては、3つの視点から捉えた感染症の治療戦略について語っていただき、さらに抗菌薬以外の治療戦略についても解説していただく予定である。

まずHostの視点からは、「各種コンプロマイズドホストと感染症の傾向」と題して、生体防御機構の低下した状況における感染症の特徴について齋藤昭彦先生 (新潟大学医学部小児科学教室) に解説していただく。次に、Pathogenの視点からは「感染症を成立させる病原体のしたたかな戦略」と題して、生体側の防御機構をすり抜けるためにインフルエンザ菌などの病原体がどのような手段を講じているのかについて保富宗城先生 (和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科) にご講演いただく。また、Antibioticsの視点からは「抗菌薬の有効性を高めるための工夫」と題して、現在用いられている抗菌薬をさらに投与方法を工夫することで治療効果を上げられるかどうかについて柳原克紀先生 (長崎大学病院検査部) に解説をお願いしている。最後に、「重症敗血症・敗血症性ショックの治療戦略～Early Goal-Directed Therapy とエンドトキシン吸着療法～」と題して炎症の軽減の視点から、エンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP) の有用性について小林誠人先生 (公立豊岡病院但馬救命救急センター) に概説していただく予定であ

る。本シンポジウムの最後には総合討論の場において意見交換を行う予定であり、参加者にとって新たな視点から感染症治療を考えるきっかけとなれば幸いである。

1. 免疫不全と感染症—宿主要因によって決定される感染症—

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

齋藤 昭彦

ヒトの免疫機能には、大きく分けて、自然免疫と獲得免疫から構成されるが、それぞれの免疫系が先天的、あるいは後天的な理由で破綻すると、その宿主は、特定の感染症に罹患しやすくなる。自然免疫の低下では、その破綻する細胞によって免疫能は変化するが、例えば、好中球機能の低下では、反復するブドウ球菌による皮膚感染症、補体機能の低下では、重症の髄膜炎感染症などに罹患しやすくなる。一方で、獲得免疫では、液性免疫の機能低下では、呼吸器、消化管などにおける重症細菌感染症、またはこれらの臓器を感染源とする反復性の感染症が起こりやすい。細胞性免疫の低下では、カリニ肺炎、非定型好酸菌感染症、サイトメガロウイルスによる全身感染症など、通常健康な人が罹患しないか、軽症に終わる感染症が重篤化する。これらの感染症は、それぞれの起因菌が宿主の巧みな免疫機能から逃れることによって感染が成立し、そして、重症化することが多い。実際の臨床の現場では、これらの感染しやすい病原体を知っておくことは非常に重要である。なぜなら、宿主の背景を十分理解した上で、想定しやすい起因微生物を考えておくことは、その治療薬の選択に直接結びつくからである。また、治療を始める前に、血液培養を中心とした確実な培養検査を行うことは、その培養検査の結果によって、適切な抗微生物薬に変更することが可能となる。

2. 上気道感染症の難治化におけるしたたかな細菌感染機序と治療戦略

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

保富 宗城, 山中 昇

感染症は抗菌薬の開発と進歩に伴いその多くが制圧されたかに思われた。しかし近年、従来は抗菌薬治療により良好な経過をとっていた感染症に難治例が増加するなど、感染症の臨床像に大きな変化が起こっている。耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症である急性中耳炎においても、従来までは経口抗菌薬の投与にて容易に治癒していたものが、近年では経口抗菌薬の治療にも関わらず急性中耳炎が改善しない遷延例や、感染を繰り返す反復例などの難治例が増加している。このような上気道感染症の難治化の主な要因には、大きく起炎菌側の要因と宿主側要因がある。

1. 起炎菌の薬剤耐性化

ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) やβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) などの薬剤耐性菌の急増と伝播を繰り返すことにより難治化を引き起こすと考えられる。

2. 起炎菌の感染機序

1) バイオフィーム形成：急性中耳炎患児鼻咽腔から分離されたインフルエンザ菌のバイオフィーム形成は、アモキシシリン治療非改善例分離株では、改善例分離株に比べて有意に高値であった。また、バイオフィームを形成したインフルエンザ菌の殺菌には、最小発育阻止濃度（MIC）以上の抗菌薬濃度が必要となることから、インフルエンザ菌はバイオフィームを形成することで、感染症の遷延化を引き起こすと考えられる。

2) 細菌の組織内侵入：小児急性中耳炎患児より分離されたインフルエンザ菌臨床分離株を Detroit562 細胞に添加したところ、経時的に細胞内に侵入・通過することが認められた。細胞内に侵入したインフルエンザ菌は、βラクタム系抗菌薬添加後も増殖することから、インフルエンザ菌は、細胞内に侵入することにより宿主の免疫学的排除あるいは抗菌薬による殺菌から逃れると考えられる。

3) 細菌の病原因子の変化：急性中耳炎患児の鼻腔洗浄液中より検出される肺炎球菌の多くは、莢膜が薄い Transparent 型であるのに対して、中耳貯留液より分離される肺炎球菌の多くは莢膜が厚い Opaque 型であった。マウスにおける感染実験においても、鼻咽腔洗浄液中には Transparent 型株が、鼻粘膜組織中には Opaque 型株が有意に検出された。肺炎球菌は、局所において病原性を変化させ戦略的に感染すると考えられる。

3. 宿主免疫応答

反復性中耳炎患児では、起炎菌であるインフルエンザ菌に対する特異的免疫応答が低く、加齢に伴う血清中の抗 P 6 特異的 IgG 抗体価の上昇が起こらないため、急性中耳炎を繰り返す要因となる。さらに、急性中耳炎の好発時期である、2歳以下の乳幼児では、健康時でも特異的免疫応答が低く、免疫学的に未成熟な時期であり、易感染性の時期である。

これらのことから、感染症は病原微生物と宿主免疫応答のバランスの上に成り立つものであり、急性上気道感染症の難治化に対しては、これらの起炎菌と宿主免疫応答の要因を考慮した治療戦略が重要となる。

3. 抗菌薬の有効性を高めるための工夫

長崎大学病院検査部

柳原 克紀

感染症診療を行う上で Host-Pathogen-Antibiotics を考慮することは大切である。抗菌薬療法に関しても、薬物の作用を薬物動態学 (Pharmacokinetics, PK) と薬力学 (Pharmacodynamics, PD) を組み合わせにより解析する PK/PD 理論の進歩に伴い、抗菌薬の用法・用量の改革が進められている。しかしながら、薬剤耐性菌の蔓延や免疫不全宿主の増加に伴い、治療に難渋する症例も多いため、さらなる工夫が求められている。

講演では、「抗菌薬の有効性を高めるための工夫」について、1. 抗菌薬併用療法に関する最新知見、2. 誤嚥性肺炎に対するマクロライドの有用性を中心に述べてみたい。

1. 抗菌薬併用療法に関する最新知見

抗菌薬併用療法は、経験的治療においては推定される病原菌をカバーする目的で行われる。原因微生物が判明している場合においては、薬剤耐性化の抑制、スペクトラムの拡大ならびに相乗効果が期待できる。一方で、推奨するエビデンスに乏しく、医療コストや副作用リスクというデメリットも存在するため、安易に併用を行うべきではないとの意見もある。新規抗菌薬の開発が進まないこともあり、今後は併用療法も活用していくべきであろう。海外では重症肺炎や重症菌血症に対する臨床効果も報告されている。我々の施設でも多剤耐性緑膿菌に併用療法が奏功した症例などを経験している。また、*in vitro* の解析ではあるものの緑膿菌に対してニューキノロン系とカルバペネム系の高い併用効果が報告されており、その有用性が期待される。今後は FIC index などの基礎的データに加え、適応症例の選択や臨床成績の蓄積が必要となる。

2. 誤嚥性肺炎に対するマクロライドの有用性

超高齢社会の到来に伴い、肺炎症例が増加している。2011年の人口動態統計によると日本人の死因は、多い順にがん、心疾患、肺炎となっており、肺炎では12万以上が死亡している。高齢者肺炎はほとんどが誤嚥性肺炎であり、新たな対策が求められている。原因微生物としては嫌気性菌が重要であり、*Fusobacterium nucleatum* に焦点を当て解析を行った。*F. nucleatum* は菌周病の代表的な原因菌であるが、呼吸器感染症における役割が注目されている。呼吸器感染症の発症や重症化には気道粘液の主成分であるムチンが大きく関与する。*F. nucleatum* を用いて気道上皮細胞刺激したところ、ムチンのコア蛋白である MUC5AC を蛋白レベルならびに mRNA レベルで誘導した。マクロライド系抗菌薬はこれらの発現を抑制することができたが、嫌気性菌に抗菌活性を有する CLDM や MTZ は抑制作用を有さなかった。この結果はマクロライド系抗菌薬が誤嚥性肺炎において治療や予防に有用である可能性を示唆する。作用メカニズムの解析が進み、阻害標的因子が明確になれば、新薬開発の手掛かりとなり得るものと考えられる。

4. 重症敗血症・敗血症性ショックの治療戦略—Early Goal-Directed Therapy とエンドトキシン吸着療法—

公立豊岡病院但馬救命救急センター

小林 誠人

敗血症の治療法に関するガイドラインとしては Surviving Sepsis Campaign guidelines (SSCG) が広く知られている。SSCG の中でも敗血症性ショック、重症敗血症に対しては初期蘇生・Early Goal-Direct Therapy (EGDT) が提唱されている。これは敗血症性ショックの診断から6時間以内に根拠的治療を行うとともに、中心静脈圧 8~12 mmHg を目標に十分な輸液を行い、循環作動薬などを用い平均血圧 65mmHg 以上と尿量 0.5mL/kg/時以上に保ち、混合あるいは中心静脈血酸素飽和度 (SvO₂/ScvO₂) 70% 以上を指標に組織酸素代謝を正常に保つよう循環管理を行うという治療指針である。しかし、上記の輸液負荷でも十

分な結果が得られない場合は、貧血があれば赤血球輸血を、心機能低下を認める場合にはドブタミンの投与を開始する。EGDTの指標にモニタリングは不可欠であり、原法は肺動脈カテーテルを用いているが、簡便、迅速かつ非侵襲的な循環動態のモニタリングである連続心拍出量(APCO)を用いても良い。重要なことは、目的とする指標を達成するために十分な輸液、循環管理をまず行うことである。敗血症性ショックの発症には多数のメディエータがネットワークを形成し、連鎖的応答を起こすことが関与している。感染による連鎖反応の入口は、単球/マクロファージ上のToll-like receptor (TLR)が担っており、TLR2はグラム陽性菌、TLR4はグラム陰性菌の認識に関与している。感染の種類如何に関わらず、感染が認識されれば同一の細胞内活性化経路により炎症反応が惹起される。まず即時的に産生される因子は、非遺伝子介在型メディエータの内因性大麻である。内因性大麻は単球/マクロファージから放出されるanandamide (ANA)と、血小板から放出される2-arachidonyl glycerol (2-AG)であり、循環動態への影響とサイトカイン産生の調整を行っている。遺伝子介在型のメディエータに位置付けられるサイトカインは、血管内皮細胞、好中球、凝固系、各種メディエータ・カスケードを調整していることから、敗血症性ショックに続く臓器障害の病態形成に関与していると考えられる。また敗血症性ショック時にサイトカイン産生・放出後の後期に産生され、致死的に作用するメディエータがHigh-mobility group box-1 protein (HMGB-1)である。HMGB-1はエンドトキシン(ET)、サイトカインの刺激により、単球/マクロファージからサイトカイン放出量および放出時間依存性に増加することが知られている。さらにHMGB-1は肺の急性炎症を惹起するメディエータの1つとしても考えられている。敗血症性ショックに対する血液浄化療法に期待される効果は、病因物質やメディエータの除去によるショック状態からの速やかな離脱、病態の是正、障害臓器の補助などである。敗血症性ショックに対する血液浄化療法については、未だエビデンスに基づいたコンセンサスはない。しかし近年、敗血症性ショックの治療法の1つとして本邦で広く認識され、施行されているエンドトキシン吸着療法(PMX-DHP)の有用性が、欧州を中心とした海外から示されている。その有効性は循環動態の早期改善、肺酸素化能の改善、敗血症性多臓器不全からの早期離脱である。グラム陽性菌および陰性菌感染により産生させる内因性大麻がPMX-DHPにより吸着除去されることが見出され、臨床病態の改善およびメディエータの調整という観点から敗血症性ショックに対する第一選択の血液浄化療法はPMX-DHPと考えても良い。感染巣に対する根治的治療と共にPMX-DHPの早期導入は重要であり、EGDTにPMX-DHPを組み入れることは理にかなった治療法であるといえる。敗血症性ショック・重症敗血症治療の臨床データから、EGDT using PMX-DHPによる治療戦略について論じる。

シンポジウム12：真菌感染症の今日の問題—疫学・診断・治療から研究的知見まで—

司会のことば

千葉大学真菌医学研究センター真菌症研究部門臨床感染症分野¹⁾、帝京大学医学部附属溝口病院第4内科²⁾

亀井 克彦¹⁾ 吉田 稔²⁾

真菌感染症は基礎疾患に白血病などの血液疾患や固形がんを有する患者やHIV陽性者、あるいは造血幹細胞移植や臓器移植など高度な免疫抑制処置を受けた患者、さらには外科手術や救急領域の患者に合併する事が多い。我が国の剖検検報のデータからは代表的な菌種はアスペルギルスとカンジダで、近年は特に前者の増加傾向が指摘されている。しかしこれら2大真菌の他にも糸状菌では接合菌やフザリウムなどの増加があり、カンジダにおいては従来多く見られた*Candida albicans*以外に*Candida glabrata*や*Candida parapsilosis*などのnon-*albicans Candida*の増加がみられ、さらにトリコスポロンなどの酵母様真菌による真菌症も増加している。一方クリプトコックスはHIV患者に見られる事が多いものの、特に免疫力の低下のない健康者に見られる事もある。さらに北米における強毒型*Cryptococcus gattii*の集団発生なども社会問題になっている。ニューモシスチス肺炎はHIVや造血細胞移植患者、ステロイド長期投与患者で多くみられ、当初は*Pneumocystis carinii*が原虫に分類されていたこともあり、予防や治療などはむしろ細菌感染症として扱われてきた。近年ようやく*Pneumocystis jirovecii*がヒトの病原体であり真菌として認識されるようになってきたものの、基礎、臨床共に多くの研究課題が残されている。

本日のシンポジウムでは『真菌感染症の今日の問題—疫学・診断・治療から研究的知見まで—』と題して、真菌感染症のエキスパートの方々に長年の研究成果や最新のトピックスを提示していただく予定である。東邦大学の澁谷和俊先生からは『病理からみる侵襲性アスペルギルス症・侵襲性糸状菌症』と題して現在、白血病などの血液疾患や造血幹細胞移植において最も問題になっている侵襲性アスペルギルス症と侵襲性肺ムコール症について解説いただく。長崎大学の泉川公一先生には『カンジダ症に対する新しい治療戦略』と題し、薬剤耐性や新規薬剤による治療成績などの最新の成果を報告していただく。東北大学の川上和義先生には『クリプトコックス症：内因性再燃説とその免疫学的背景』と題し、結核を代表とする内因性再燃という観点からクリプトコックス症の新しいトピックスをお話しいただく。帝京大学の横村浩一先生には『ニューモシスチス症』について分類変更の経緯や最新のトピックス、さらに我が国での医真菌学研究の問題点についてもお話しいただく予定である。

それぞれ病理学、呼吸器病学、あるいは微生物学と御専門は異なるが、全体を通して真菌学の現在の到達点が提示されると考えている。本シンポジウムにより多彩な真菌症

の現状を把握していただくとともに、多くの若手研究者が真菌学あるいは真菌症に魅力を感じ、この領域に参入されるための一助となれば幸いである。

1. 病理からみる侵襲性アスペルギルス症・侵襲性糸状菌症

東邦大学医学部病院病理学講座

澁谷 和俊

深在性真菌症の病態は、経時的に変化する宿主免疫能と原因菌の病原性という二つの可変因子により規定されている。本講演では、日常診療の場で画像や検査所見の理解に重要となる代表的な肺アスペルギルス症病態について病理医の視点で考えたい。無顆粒球状態における侵襲性肺アスペルギルス症では、発症初期の画像上でCT Halo Signを認める場合が多い。顆粒球が存在しない場合、気道に侵入した菌は速やかに上皮・基底膜障壁を破壊・通過し、細胞外基質と接触する。この状態で通常あるいは無顆粒球状態には至らない程度に造血能や好中球の機能自体が減弱した状態であれば、第一線防御担当細胞である好中球が細胞外基質の菌に対して遊走し、これを破壊・消化するために滲出反応が生ずる。しかし、無顆粒球状態では、菌は定着・侵入後に定着点より立体的に均等な放射状の菌糸伸長を示し、菌糸の通過部では血漿のみが滲出して肺胞腔を満たし、境界明瞭な球状の凝固壊死が形成される。この病変はCT上でMacro Noduleとして観察される。この凝固壊死の周囲には、均等な厚みをもつ被殻状の滲み出し出血を伴うことが多く、この出血がGround Glass Opacityとして描出されることで、この病変がCT Halo Signとして認識される。これまでの検討では、いずれの症例でも凝固壊死内にヘモジリン沈着を全く認めないことから、周囲の出血は球状の凝固壊死の完成後に出現するものと考えている。ところで無顆粒球状態で発症し、このような経緯を辿っている症例で造血能が回復した場合には、凝固壊死に接する健全組織に好中球が供給され、滲出反応が誘導される。好中球の滲出は、主に周囲の滲み出し出血に相当する部位に生じ、被殻状の膿瘍を形成する。膿が排出され空気と置換されることで弧状の裂隙が形成され、病変はCT上でAir Crescent Signを呈する。このような例は、侵襲性糸状菌症における一つの免疫再構築として理解できる。一方、近年では有熱性無顆粒球症（Febrile Neutropenia）発症時に胸部CTを撮ることが多くなり、結果として病初期の侵襲性肺ムーコル症の知見が蓄積されつつある。ムーコルの病変は、総じて血漿の滲出がアスペルギルス症に比べて軽微であり、発症初期に含気を保持した肺胞隔壁の凝固壊死を観察することがあり、画像上、微細網状陰影が描出される。この後に造血能が回復した場合、アスペルギルス症における被殻状膿瘍の形成と同じく、網状凝固壊死に接する健全部肺組織に好中球が供給され、同部の膿瘍化と同時に外側に肉芽組織が形成される。この肉芽組織がCT上で環状の縁取り（Outer Rim）を形成することで、病変はReversed CT Halo Signを呈する。従って、Outer Rimを要

件とするReversed CT Halo Signは広義の免疫再構築の兆候として理解できる。

2. カンジダ症に対する新しい治療戦略

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座（第二内科）

泉川 公一、宮崎 泰可、河野 茂

カンジダ症は、1839年にLangenbeckにより*Candida albicans*による粘膜カンジダ症が初めて報告されて以来、現在に至るまで深在性真菌症の原因真菌として最もメジャーな真菌として認識されている。TRANSNETの疫学情報によると固形臓器移植、造血幹細胞移植も含めて、移植後の深在性真菌症の原因真菌として最も多いものとして報告されており、現在の深在性真菌症の中心的な存在であることに論を待たない。一方、アムホテリシンBが世界で初めて臨床的に使用されるようになったのは、カンジダ症の登場から100年以上も経った1950年代からのことである。その後、本邦の久米らの剖検例における疫学データによると1990年代はじめにフルコナゾールが上市されてから一旦は減少し、アゾール系抗真菌薬の臨床応用はきわめて意義深いものであったと思われる。しかし、同時期より、新たにHIV/AIDS感染症が登場し、粘膜カンジダ症へのアゾール系抗真菌薬の多用から耐性獲得、さらには、*Candida glabrata*や*Candida krusei*などに代表されるnon-*albicans Candida*の台頭という新しいフェーズへと突入した。その後、新世代アゾール系抗真菌薬やエキノキャンディン系抗真菌薬の開発と新薬の開発も進む一方で、移植技術をはじめとしたmedical technologyの高度な発展に伴い、現在は以前に比較してはるかに免疫能の低下した日和見状態の患者も増加しており、深在性真菌症に罹患する患者は増え、抗真菌薬の処方数は高い伸び率を示している。しかし、新規の抗真菌薬開発は滞っており、1980年代のフルコナゾールの登場のようなインパクトのある抗真菌薬は登場していない。最近の動向でも、すぐに新たな武器を手に入れる可能性は低いと言わざるを得ない。現状で、主要な抗カンジダ薬はわずか3クラスしか存在せず、カンジダ症の予後は改善されたとはいえない状況にある。一方で、カンジダについては、分子生物学的なアプローチによる基礎的な解析が他の病原真菌に抜きんできて盛んに研究されている。カンジダの生理機能をはじめ、病原因子、ストレス応答機序、薬剤耐性機序に至るまで多岐にわたる領域で解析が進められている。前述したカンジダ症を取り巻く現状をブレイクスルーするための一つの方策として、抗真菌薬に頼らない治療法の開発は、non-*albicans Candida*をはじめとする薬剤耐性カンジダの治療戦略としてもきわめて合目的である。当科においては、現在までに、タンパク質脱リン酸化酵素であるカルシニューリンが、種々のストレス応答に重要な役割を担っていることを明らかにし、カルシニューリン情報伝達経路の阻害はカンジダの病原性を低下させるのみならず、既存抗真菌薬の有効性を高めることを明らかにした。さらに、タンパクのプロセッシングや輸送

などの生理機能に欠かせない小胞体における小胞体ストレス応答について、*Aspergillus fumigatus* や *Cryptococcus neoformans* では、このストレス応答が病原性や抗真菌薬への感受性と関係していることが判明しているが、*C. glabrata* についてはアスペルギルスやクリプトコックスと異なり、カルシニューリン伝達経路により制御されていることを見いだした。カルシニューリン阻害薬のうち、免疫抑制作用を有しない薬剤も存在しており、こういった薬剤と抗真菌薬の併用は、病原因子抑制と抗真菌薬の作用を上昇させるといった新たな感染症治療に応用できる可能性がある。予後不良な真菌症治療において、新しい抗真菌薬の開発も滞っている現在、新たな治療戦略の構築は重要である。本シンポジウムでは、当科で得られた新しい知見を中心にカンジダ症の新しい治療戦略の可能性について紹介したい。

3. クリプトコックス症—内因性再燃説とその免疫学的背景—

取り下げ

4. ニューモシスチス症

帝京大学大学院医学研究科宇宙環境医学研究室¹⁾、帝京大学医真菌研究センター分子生物学・遺伝子診断部門²⁾、帝京大学医療共通教育センター臨床微生物学³⁾

横村 浩一¹⁾²⁾³⁾

ニューモシスチス症の起因菌は、*Pneumocystis jirovecii* (ニューモシスチス・イロベチイ) である。本菌は、比較的最近まで原虫と考えられてきたが、今日では真菌であることが明らかとなっている。*P. jirovecii* はアスペルギルス症やカンジダ症の起因菌も帰属する子嚢菌の一種であるが、その中でも特に原始的なタフリナ亜門に分類される。本菌の培養は未だに困難であるが、本菌に近縁の種としては分裂酵母として知られる *Schizosaccharomyces pombe* があり、これは容易に培養が可能である。*Pneumocystis* の各菌種に対する詳細な分子生物学的解析によって、本菌種は特定の宿主との親和性が強固であって、本来の宿主以外に感染することはないことが知られている。たとえば、ラットを宿主とする *Pneumocystis carinii* (ニューモシスチス・カリニ) はヒトに交差感染を示さず、*P. jirovecii* もヒト以外の動物に感染し得ないことが知られている。従来本菌感染症に使われてきた「カリニ肺炎」の病名が、ヒトでは「ニューモシスチス症」または PCP (*Pneumocystis Pneumoniae*) と読み替えることとなったゆえんであるが、宿主と協調した寄生体進化の例としても興味深い。PCP の臨床的重要性にもかかわらず、起因菌である *P. jirovecii* およびその他の本菌種については、その培養が困難である事などの理由から、未だに研究の余地が広く残されている。その一方で *Pneumocystis* が生物学的には原虫ではなく真菌であることが知られるに到っても、本菌の微生物学教育における取り扱いが不明確であり、寄生虫学においても、医真菌学においても教えられていない大学医学部も少

なくない。またそれ以前に、医真菌学の教育自体が大学医学部で充分に行われていないことも事実である。疫学的調査の結果から、*P. jirovecii* は世界中に分布しており、大部分の健常児は、幼児期までに本菌に曝露されることが示されている。本菌は、深在性真菌症起因菌の中で例外的に、ヒトからヒトへ空気伝染によって伝播することが示された唯一の例である。本菌に関する生物学的知見の集積と命名および用語上の変遷をまとめるとともに、ユニークな本菌の真菌としての特徴を概説し、その診断・治療を考える。

シンポジウム 13: 抗ウイルス薬開発の現状と課題 司会のことば

慶應義塾大学薬学部大学院薬学研究科レギュラトリー・サイエンス講座¹⁾、塩野義製薬株式会社創薬・疾患研究所感染症部門²⁾

黒川 達夫¹⁾ 佐藤 彰彦²⁾

世界初の抗ウイルス薬である、アシクロビル (aciclovir) は、Burroughs-Wellcome 研究所 (後の GSK) で Gertrude B. Elion 博士が開発した。この功績により 1988 年にノーベル賞を受賞している。その後も多くの抗ウイルス薬が開発され、ヘルペスウイルス、HIV (ヒト免疫不全ウイルス)、HCV (C 型肝炎ウイルス) HBV (B 型肝炎ウイルス)、インフルエンザウイルス等で優れた治療効果を発揮している。

特に、1980 年代から人類に急速に広がった HIV は、世界各国での基礎・創薬研究の成果から、多剤併用療法 (Highly Active Anti-Retroviral Therapy : HAART 療法) が開発され、後天性免疫不全症候群 (AIDS) を発症することなく寿命を全うできる疾患になった。新規抗 HIV 薬においては、既存薬との差別化が必須であり、副作用の少ない、1日1回1錠の薬剤が発売されており、アドヒランスの面でも著しい進捗が見られている。これらの新規抗 HIV 薬の開発競争の中にあって、日本発の開発品が出てきたことは、素晴らしいことである。これらの化合物を開発するためには、Phase III において複数の臨床試験を必要とすることから、HIV 感染患者数の多い欧米を中心に開発することになり、海外での開発のノウハウ・経験の少ない国内企業では、導出・共同開発という形で、海外企業に頼らざるを得ない状況である。海外で承認された薬剤を海外申請時の data と少数の国内試験と合わせて、国内申請をする形になる。現在国内承認されている多くの抗ウイルス薬がこの手法を用いており、海外より必ず国内承認が遅れることから、良い薬を迅速に患者さんに届けられない等の問題がある。

逆に、季節性のインフルエンザウイルスにおいては、HIV とは異なり、国内企業単独の開発・治験は可能であり、日本発の治療薬も発売されており、世界に先駆け 5 種のような投与方法の抗ウイルス薬が使用可能な状況にある。世界的な 2009 年からのパンデミック (H1N1) 2009 ウイルスの流行は、昨年流行を最後にほぼ国内流行は終息した。2009 年に北米で発見されてから、各種報道・啓蒙活動・薬剤に

よる治療開始が早かったこともあり、国内において死亡例を含む重症患者数が米国に比べて圧倒的に少なくなった。このことは、抗ウイルス薬による早期治療が、妊婦、基礎疾患を持つ患者、免疫が弱い子供・高齢者にとって、必須な治療であり、国内でのパンデミックウイルス対策は一定の成功を取めたことを証明している。海外においては、散発的に病原性の高いトリ由来のウイルス（H5N1）の感染者が見つかってきており、このウイルスが世界的流行する懸念もあることから、海外では新たな治験も進められている。

日本は抗菌・抗真菌薬も含む感染症の分野において、世界ではトップレベルの研究力を持っている。さらに、本日の発表にもあるように、国内発の複数の抗ウイルス薬の創製の成功例が見られている。抗ウイルス薬の開発は、グローバルに見ても、地域における感染の広がり具合、そのニーズなど、地域差が大きく、薬剤の開発費用は莫大な費用がかかる。また、創薬研究・開発は長い道のりで困難であり、資金・時間もかかる。加えて、レギュレーション上の課題等もあり、日本国内の開発でさえも容易ではありません。今後も更なる官民の協力体制が必須となります。

今回のシンポジウムでは、日本及びグローバルにおける抗ウイルス薬の開発の現状を中心に紹介いただき、今後の抗ウイルス薬の研究開発の状況を把握し、それらの課題を抽出し、ここに参加されている専門医・研究機関・研究者が、迅速な開発への取り組みを開始できるようなシンポジウムにできれば良いと考えています。討論時間はあまりありませんが、是非とも参加・交流し、シンポジウムの後でもいいので、抗ウイルス薬創製のための議論に花を咲かせ、交流の輪を広げてください。

1. 抗influenza薬

第一三共株式会社生物医学研究所

山下 誠

一般にいろんな職種で「研究開発」はひとくくりになされることが多いが、製薬企業においては「研究」と「開発」は明確に区別される。「研究」とは探索や合成により見出された化合物について、実験動物で効果、安全性、薬物動態を明らかにすること（非臨床試験）である。化合物が動物で有効かつ安全であると確認されて初めてヒト（健康人や患者）に投与し、有効性、安全性、薬物動態などを検証すること（臨床試験）が可能となる。このヒトでの臨床における検証段階を「開発」といい「研究」とは明確に異なる。「研究」と「開発」が順調に推移し承認が下りると臨床使用（市販）へと進むことになる。この一連の流れの中で、非臨床、とりわけ薬効評価を担当する者は、実験技術を有した上で、担当の疾患を基礎的にも臨床的にも一定レベルの理解をしていることが当然ながら必須となる。「研究」後の市販段階となってもその知識が必要となる場面は多く、臨床現場からの種々の質問、疑問に真摯に対応する、場合によっては基礎データを取得して対応する必要が出てくる。薬効担当者にとって自ら見出した化合物は、まさに

ゆりかごから墓場までの化合物となるのである。そこをきちんとサポートするのも製薬会社の患者や医療現場に対する重要な責任のひとつであろう。

演者は抗インフルエンザ薬であるラニナミビル（イナビル）について、その発見から薬効評価、市販の現在に至るまで一貫して生物学的、ウイルス学的側面から担当し、約20年が経とうとしている。即ち、1994年の探索開始から、途中約5年の中断を経て研究を再開し、2010年に上市、現在も本薬剤を担当している。インフルエンザはインフルエンザウイルス感染症であるが、基本的に急性・一過性の感染症で1週ほどで治癒し、宿主免疫によりウイルスは体内から完全に排除されるが、獲得免疫は長続きせず同一人にも繰り返し感染が起きる疾患である。集団生活をする未成年が感染の中心となるが、強い空気・接触感染力をもつウイルスであるため学級単位での多数の感染者発生がよく見られる。新型ウイルス出現によるパンデミックの発生も記憶に新しい。これらの特徴は、本シンポジウムで他演者により取り上げられるC型肝炎やエイズなどの血液伝播による慢性感染症とは明らかに異なる特徴であり、抗ウイルス薬として望ましい性質も当然異なってくる。このポイントを「研究」においても「開発」においても十分に理解しておくことが患者や臨床現場にとっての負担を少しでも軽減するために重要であろう。

現在、国内では抗インフルエンザ薬として5剤が認可されており、うち4剤はノイラミニダーゼ阻害という同じ作用メカニズムを有するが、それぞれ用法に異なる特徴を持つ。即ち、1日2回5日間の反復投与が必要な経口剤と吸入剤、1回投与で十分な静注剤と吸入剤である。本シンポジウムでは、1回吸入で治療が完結するラニナミビルの発見の経緯と長時間作用機構を中心に紹介し、インフルエンザ治療に対する4剤の特長を比較しつつ、インフルエンザという感染症の治療薬として望ましい性質はどういうものであるかを議論したい。さらに、国内では新しい作用機構であるRNA合成阻害剤が承認申請中でノイラミニダーゼ耐性ウイルス感染や重症患者に対する併用療法にも期待がもてる。この薬剤が承認されるとラニナミビルを含め2剤が日本発薬剤ということになり、抗インフルエンザ薬に関しては日本は世界のleading countryということができる。

2. C型肝炎治療の新潮流

田辺三菱製薬株式会社研究本部薬理第一研究所第一部

神谷 直洋

世界のC型肝炎ウイルス（HCV）キャリアは約1億5千万人と概算されており、年間35万人以上がC型肝炎関連の肝臓病で死亡している。本邦のHCVキャリア数は150~200万人と推定され、年間3万人を超える肝臓病死亡者数の約8割がHCV感染に起因している。HCVは血液媒介性に感染し、1989年に+鎖RNAゲノムとして同定された比較的新しいウイルス種であり、遺伝子構造の類似性からフラビウイルス科の新たな属（ヘパシウイルス属）に

分類され、6つの genotype が世界に分布している。これまで HCV ワクチンは存在しないが、献血スクリーニングにより輸血後肝炎は撲滅され、その後の新規感染経路としては、薬物常用、針刺し事故、及び母子感染等が挙げられるが、日本における新規感染の絶対数は非常に少なく、HCV キャリア分布は欧米と比べ高齢側に大きくシフトしている。C型慢性肝炎は1992年にインターフェロン療法が承認されて以降、ウイルス学的著効 (sustained virological response, SVR) すなわち根治を目標として、治療法の改良が進められた。しかしながら、HCV genotype とウイルス量によってインターフェロン治療反応性に差異が認められ、genotype 2 及び 3 ではペグインターフェロン・アルファ (Peg-IFN α) とリバビリン (RBV) の 24 週併用で 8 割を超える SVR 率を示すものの、本邦の HCV キャリアの 7 割以上を占める genotype 1 の高ウイルス量症例の SVR 率は、48 週併用でも 5 割未満であった。HCV ゲノムの同定以降、HCV 遺伝子がコードする蛋白の機能解析が進められ、NS3-4A プロテアーゼや NS5B ポリメラーゼの阻害剤の探索も始まったが、細胞培養系や小動物感染モデルも存在しない状況で、抗 HCV 剤の評価研究はなかなか進捗しなかった。1999 年に発表された肝癌由来細胞株で複製する HCV genotype 1 のサブゲノム、すなわち HCV レプリコン細胞系がブレイクスルーとなり、2000 年以降は難治性の genotype 1 に対する SVR 率向上を目指して臨床評価に進む直接作用型抗ウイルス剤 (direct-acting antiviral, DAA) が現れ始めた。中でも NS3-4A プロテアーゼ阻害剤であるボセプレビルとテラプレビルは、単独の経口投与で速やかな血中 HCV 減少作用を示し、2006 年にはそれぞれ Peg-IFN α 及び RBV との 3 剤併用で Phase 2b 試験が欧米で開始され、SVR 率の向上並びに前治療失敗例での有効性が確認された。テラプレビルは 2008 年から欧米の Phase 3 試験に続き日本でも検証試験が開始され、genotype 1 の高ウイルス量症例において 7 割以上の SVR 率、治療期間の短縮、及び前治療無効例での有効性が検証され、2011 年に米欧日はほぼ同時期に承認され、DAA add-on 治療によって HCV キャリアの多くが根治可能な時代が始まった。現在では、他の化学構造を持つ NS3-4A プロテアーゼ阻害剤、NS5B ポリメラーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤等の DAAs で後期相の臨床試験が進められている。難治性とされた genotype 1 への有効率が向上し、治療副作用の管理の重要性も更に増している。Peg-IFN α /RBV 治療抵抗性の宿主因子として、GWAS によって IL28B 遺伝子近傍の SNPs と強い相関が示されたこともあり、インターフェロンフリーを目指した DAAs 併用の臨床試験も進捗している。一方で、DAA 耐性出現パターンは genotype より細かな subtype レベルでの相違が報告されており、将来の DAAs 併用の時代では、HCV subtype 別に最適な治療薬の組み合わせを、HCV 撲滅に向けて考えてゆく必要があるかも知れない。

3. 次世代 HIV インテグラーゼ阻害薬ドルテグラビル

(dolutegravir, DTG, S/GSK1349572) の創薬と開発

塩野義製薬株式会社グローバルディベロップメント

藤原 民雄

HIV 感染症は、多剤併用療法の進歩によりエイズ発症・死亡が飛躍的に抑えられ、死に至る病からコントロール可能な慢性感染症となったが、それには、副作用がより少ない、薬剤耐性がより出にくく有効性維持期間が長い、より服用しやすい薬剤へと抗 HIV 薬が進化したことによる所が大きい。抗 HIV 薬臨床試験のエンドポイントも病態の理解の進歩と共に、エイズ発症と死亡までの時間という長期の臨床エンドポイントから、治療開始後 48 週時点での血中 HIV RNA 量へと変化した。現在抗 HIV 薬は米国では 24 種類の単剤が承認されているが、上記問題点の更なる改善が必要である。服薬の容易な点から、single tablet regimen (STR) と言われる 1 日 1 錠で多剤併用療法を可能にする合剤が今後の主流になるものと思われる。我々が次世代 HIV インテグラーゼ阻害薬創薬を開始した当時は、第 1 世代のインテグラーゼ阻害薬が開発中であった。また、いくつかの抗 HIV 薬は 1 日 1 回投与が可能であり、それらの合剤も利用できるようになっていた。我々は将来の抗 HIV 治療の姿を予想し、また既存薬との差別化を考えて次世代 HIV インテグラーゼ阻害薬創薬のターゲットプロファイルとして、1 日 1 回投与が可能で、第 1 世代のインテグラーゼ阻害薬とは異なった耐性プロファイルの薬剤創製を目標として SAR (structure-activity relationship) を行い、ドルテグラビル (DTG) 及び S/GSK1265744 を見出した。種々の試験の結果、DTG は以下の特徴を達成できる可能性が示された。すなわち、PK ブースター無し、低用量 1 日 1 回投与で強い臨床活性を示し、安全性、忍容性高く、PK のばらつきが比較的少なく、用量活性相関が明確、交差耐性が少なく、DTG 耐性が出にくいこと。また薬物相互作用を起こしにくいこと。米国では新薬承認申請のためには、良くコントロールされた 2 つの pivotal 試験が当局より必要とされるが、治療未経験者と治療経験者は異なる indication とされる。DTG は第 3 相試験として、1. SPRING-2 (治療未経験者対象, DTG 50 mg 1 日 1 回 + アバカビル/ラミブジンまたはテノフォビル/エムトリシタビン対ラルテグラビル 400mg 1 日 2 回 + アバカビル/ラミブジンまたはテノフォビル/エムトリシタビンの 96 週 2 重盲検試験, プライマリーエンドポイントは 48 週時点での HIV RNA < 50c/mL を示す患者割合での有効性の非劣性試験), 2. SINGLE (治療未経験者対象, DTG 50mg 1 日 1 回 + アバカビル/ラミブジン対エファビレンツ/テノフォビル/エムトリシタビンの 96 週 2 重盲検試験, 48 週時点での有効性の非劣性試験), 3. SAILING (治療経験者且つインテグラーゼ阻害薬未経験患者対象, DTG 50 mg 1 日 1 回 + バックグラウンド治療対ラルテグラビル 400mg 1 日 2 回 + バックグラウンド治療の 48 週 2 重盲検試験, 24 週時点の中間解析, 48 週時点の有効性の非劣性

試験), 4. VIKING-3 (インテグラーゼ阻害薬耐性患者対象, DTG 50mg 1日2回投与+治療失敗バックグラウンド治療1群オープン試験, 7日間機能的単剤治療での効果, 8日目からバックグラウンド治療を最適化したの24週での効果, 試験は48週まで継続)の4試験を実施した. SINGLE試験はDTGとアバカビル/ラミブジンとの合剤(STR)開発をも目的とした. これらに日本人PK試験を含む多数の臨床薬理試験成績と, 継続中小児試験のうち12歳から18歳のデータを加えて最初の申請パッケージとし, HIV感染者全てを適応とするワールドワイドの新薬承認申請をViiV Healthcareが行っている. 我々はDTGの開発プログラムを通して, 上記DTGの特徴を実質化でき, 治療法がほとんど無くなった患者を含め, 広い層のHIV感染者により良い治療法を提供することができると考えている.

4. 新規抗ヘルペスウイルス薬シーズ開発に向けての戦略的基礎研究

東京大学医科学研究所

川口 寧

ヒトに多様な病気を引き起こすヘルペスウイルスの治療薬として, 現行では主に, アシクロビル, パラシクロビル, ファムシクロビルおよびガンシクロビルが使用されている. これらの既存薬は, ウイルス特異的な thymidine kinase (TK) あるいは protein kinase (PK) の存在下においてリン酸化され活性化される核酸アナログであり, 正常な核酸と競合し, ウイルス複製を阻害する. アメリカ合衆国において臨床開発中の新規抗水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV: varicella-zoster virus) 化合物である Valomaciclovir (EPB-348) も同じ作用機序であり, 他に開発中の FV-100 も VZV TK によって活性化することから, 類似の作用機序であることが推察される. 一方, 臨床試験が実施された新規作用機序の化合物も, 複数報告されている. 代表例として, 単純ヘルペスウイルス (HSV: herpes simplex virus) 及び VZV 特異的な helicase/primase 複合体の阻害剤である ASP-21512), ヒトサイトメガロウイルス (HCMV: human cytomegalovirus) 特異的な PK の阻害剤である Marivavir 3) 及び HCMV 特異的な terminase 複合体の阻害剤である AIC-2464) が挙げられる. 現時点では, 臨床応用に至った化合物は存在しないが, ヘルペスウイルス治療におけるアンメット・メディカル・ニーズ (未充足の医療ニーズ) は高く, 今後も新規作用機序の化合物開発は精力的に展開されると考えられる. 本講演では, ヘルペスウイルスの新規薬剤シーズ開発に関して, 我々の最新の研究を紹介する.

5. 抗 HIV 剤の国際的課題—先進国と発展途上国の開発とアクセス—

日本たばこ産業株式会社医薬事業部国際企画部

佐藤 真功

ウイルス疾患は, ウイルス学および薬物治療をとりまく社会環境的な地域差異が大きく, 新薬開発の課題もそれらの差異を反映し, 地域間で異なる場合が多い. HIV 感

染症においては, パンジェノミック活性を示す薬剤が開発されていることから, ウイルス学的差異が問題となることは少ないが, 地域毎に異なる現状・課題を抱えておりそれらは社会環境と密接に関係している.

HIV 感染症は多剤併用療法によって, 継続的なウイルスコントロールが可能である. 新薬アクセスがいち早く確保される先進国では, 有効性・忍容性・服薬簡便性の高い薬剤, またそれらの配合剤の普及により, 治療失敗例による薬剤耐性ウイルスの発現頻度は大幅に低下している. 一方で, 多剤耐性ウイルス難治例に対する新薬は引き続き求められているものの, その開発動機は低下している. また, 新薬による有効性・安全性の向上や早期治療の臨床的ベネフィットが明らかになりつつあり, 加えて治療による感染予防効果が示唆されている. このようなことから, 早期に治療を開始する傾向が強まり, 更には血中ウイルス量や CD4 陽性細胞数にかかわらず原則治療を推奨する地域もあり, 治療の開始判断に患者ケアに加えて公衆衛生的要素が考慮されつつある. なお, 服薬アドヒアランスを支援する配合剤が選択される頻度は近年特に増加しており, 新薬を含む配合剤の開発が早期に開始されることも一般的になりつつある.

一方, 発展途上国では, その治療薬アクセスが近年劇的に改善されつつある. UNAIDS によれば, 現在世界で約 800 万人が抗 HIV 治療を受けるまでに増加している. 一方で, 治療を必要とする感染者が更に 680 万人存在する, ともされている. このアクセス改善の背景として, 発展途上国を対象に, 先発品企業が無償でジェネリックメーカーに技術と特許を供与することで, (新薬の) ジェネリック品を供給する仕組みを採用したことがあげられる. また, 限られた財源の中で更にアクセスを増加させるための方策として, 複数のジェネリックメーカーに供与することで価格競争を誘導し薬剤単価を低減させることや, 大きな経済的負担となっている耐性ウイルスが発現した場合の代替治療薬に対し, それを提供する企業に同様のジェネリック品供給スキームを適用するはたらきかけなどが行われている. また, 発展途上国では, 先進国にも増して配合剤の有用性が高いことから, 異なる企業間の薬剤の合剤化実現が望まれている. これらジェネリックメーカー間の競争の促進や配合剤化を容易にするために, 所有者の異なる種々の特許を一か所にプールし, 不特定多数の(ジェネリック)メーカーが一度にそれらの特許を利用できる仕組みを支援する国際的団体も設立されているが, これまでのところ特許をプールする企業・他特許権者は限られているのが現状である.

シンポジウム 14: ICT メンバーとして求められる ICN, ICMT, IDCP の役割

司会のことば

虎の門病院薬剤部¹⁾, 兵庫医科大学病院感染制御部²⁾

林 昌洋¹⁾ 一木 薫²⁾

感染制御を充実させていくためには, 医師, 看護師, 臨

床微生物検査技師、薬剤師を含む多くの職種が共同して感染対策実践していくことが重要である。そのためには多職種からなる感染制御チームを組織化するとともに、それぞれの専門性を生かした協働を推進していくことが有効である。

ICTは耐性菌検出状況の把握、抗菌薬適正使用の推進、アウトブレイクや新興感染症への対応、環境ラウンド、感染防止技術の徹底、院内教育、職業感染制御、各種サーベイランスなど幅広い任務を担う。2012年度の診療報酬改定で新設された「感染防止対策加算」では、算定要件の留意事項として「ICTによる定期的な院内ラウンドの実施」が明記されており、その他の項目についても前述したICTの任務を遂行すべき内容が網羅されており、各施設におけるICTの活躍がいままで以上に求められている。

感染制御の専門資格は、ICD制度協議会によるインフェクションコントロールドクター（ICD）や日本看護協会認定の感染看護専門看護師・感染管理認定看護師（ICN）、日本臨床微生物学会認定の感染制御認定臨床微生物検査技師（ICMT）、日本化学療法学会認定の抗菌化学療法認定薬剤師（IDCP）、日本病院薬剤師会認定の感染制御認定・専門薬剤師（BCPIC・BCICPS）等がある。現在ICNは両者あわせて1,617名、ICMTは415名、IDCPは300名、BCPIC・BCICPSは両者あわせて880名であり、近年はICDのみならず、これら専門資格を有する多職種により、ICT活動が活発に行われている。

本シンポジウムでは、それぞれの専門性を活かしたICT活動の実際をご紹介頂き、ICN、ICMT、IDCPの立場からICTメンバーとして求められる役割をご発表いただく。本シンポジウムが、効果的なICT活動の一助となれば幸いである。

1. ICTメンバーとして求められるICNの役割

兵庫医科大学病院感染制御部¹⁾、同 臨床検査部²⁾
一木 薫¹⁾ 竹末 芳生¹⁾ 中嶋 一彦¹⁾
植田 貴史¹⁾ 石川かおり¹⁾ 和田 恭直¹⁾²⁾

【はじめに】一般にICTは、感染症専門医、インフェクションコントロールドクター、感染症専門看護師、感染管理認定看護師（ICN）、抗菌化学療法認定薬剤師（IDCP）、感染制御認定臨床微生物検査技師（ICMT）などの専門家を中心とした多職種からなる。ICTの活動内容は、1) 病院感染の拡大予防；感染症発生状況の把握と院内伝播防止策（標準予防策、経路別予防策）の徹底、2) 抗菌薬適正使用の推進；広域抗菌薬の届出制や許可制のシステム構築および抗菌治療に関するコンサルテーション、3) 医療関連感染サーベイランス、4) 環境管理、5) 職業感染予防；針刺し等血液曝露や結核曝露時の対応など、6) アウトブレイク対応など多岐に渡る。活動をすすめるうえで、ICT内や臨床現場での多職種の連携が必要であり、また事象によっては、地域や行政との連携も必要である。主にICNが中心となり進めていく活動としては、1) 3) 4) 5) の4つが挙げられる。それらの内容について、当院の活動の実

際を述べる。

【活動の実際】

1. 病院感染の拡大予防

病院感染管理上重要な病原体（多剤耐性菌、インフルエンザ、ノロウイルスなど）を定め、検査室や病棟からの連絡を受け即時介入を行っている。特に耐性菌においては、施設の現状を鑑み病院感染管理上重要な耐性菌を3段階に分類し、レベル別に具体的な対策を決め対応している。

2. 医療関連感染サーベイランス

消化器外科および内科における、中心静脈カテーテルに関連するBSIと透析カテーテル関連BSIについてサーベイランスを行っている。入浴、シャワー浴が与える影響や各リスク因子について検討しながら、サーベイランスを継続し、感染率をモニタリングしている。このような血管カテーテル関連血流感染などのデバイス関連サーベイランスは、その管理を主に看護師が担当していることもあり、ICNが中心となってサーベイランスを行っていくことにそれ程困難はない。しかし、手術部位感染（SSI）サーベイランスに関しては、SSIに影響する因子のいくつかは術中にあること、創傷管理は主に医師が担当していることから、外科医の協力が不可欠である。当院ではSSI発生率をend-pointとした無作為化比較試験や大腸手術におけるSSIリスク因子の検討にサーベイランスデータを活用することで、外科医の協力を得ながらSSIサーベイランスを実践している。

3. 環境管理

以前は看護部の感染防止委員とリンクナース、ICNが中止となり環境ラウンドを行っていたが、昨年よりICTによる多剤耐性菌の監視と介入と抗菌薬適正使用ラウンドに環境管理を加え三本柱とすることになり、看護部委員会との連携を強化した。巡回チェックリストと共に、各臨床現場には“いつ、だれが、なにを”を明示した実行指標を提示することで、より具体的かつ実践的に環境管理が推進できるよう工夫している。

4. 職業感染予防

針刺し、粘膜曝露に関しては、エビネットシステムに基づき報告、分析を行っている。近年は特に手術室関連の針刺し防止に取り組んでいる。当院は結核病床を有していないものの、結核患者発生の多い地域である。結核曝露時の対策としては、入職時のQFTを導入し、QFTを用いた接触者健診のシステムをフローチャート形式で取り決めている。

【結語】ICTメンバーとして求められるICNの役割は多岐に渡るが、さまざまな活動のなかで重要なことは、机上の空論ではない実行性のある対策を具現化することである。常に現場に向き、最新の専門的な情報を提供し、病院管理組織や臨床現場とのコーディネーター的な役割を果たしてこそICNとして必要とされると考える。

2. 認定臨床微生物検査技師と感染制御認定臨床微生物検査技師 (Infection Control Microbiological Technologist,

ICMT)

帝京大学医学部附属病院感染制御部

川上小夜子

認定臨床微生物検査技師制度は、「臨床微生物学と感染症検査法の進歩に呼応し、これらに関連する臨床検査の健全な発展普及を促し、有能な認定臨床微生物検査技師の育成を図り、より良質な医療を国民に提供すること」を目的として、3学会と1団体で構成される認定臨床微生物検査技師制度協議会により発足され、2012年迄に544名の認定臨床微生物検査技師が認定されている。

本制度は臨床微生物検査を高度に実践できる能力を認定する資格制度であるが、日本臨床微生物学会では、実務的に医療施設内の感染制御に積極的に取り組んでいる認定臨床微生物検査技師のうち必要条件を満たした者を、感染制御認定臨床微生物検査技師 (Infection Control Microbiological Technologist, ICMT) として認定し、2012年迄に415名のICMTが誕生した。

1. ICMTの行動目標

臨床微生物学会では下記の項目を行動目標としている。

1) 臨床微生物検査業務を通し施設内の状況を把握し、率先して感染制御活動に寄与することができる。

2) 感染対策委員会、インфекションコントロールチーム (ICT) の一員に加わり、チームワークの良い感染制御のための活動に寄与できる。

3) 医療施設の状況に合わせた感染制御活動 (教育、マニュアル作成、臨床疫学、サーベイランス、分子疫学的検査結果のデータ解析、アウトブレイク対策など) を実施することができる。

4) 環境整備 (清掃、廃棄物の処理などを含む)、洗浄・消毒・滅菌、抗菌薬に関する専門的な知識をもち、各施設における適切な助言を行うことができる。

5) 学術活動やインターネット上の情報を通じて、感染制御活動に寄与する微生物検査レベルを維持・向上させて行く資質と行動力を備えている。

6) 感染症法やバイオテロリズム対策に関する病原微生物の取扱を熟知して、各種法令やガイドラインに対応する感染対策に寄与できる。

2. 感染防止加算を受ける施設でのICTの役割

厚労省では平成24年度新設の感染防止対策加算と感染防止対策地域連携加算を受ける施設でのICTの役割として、以下の項目を指定している。

1) 1週に1回程度、定期的に院内を巡回し、院内感染事例の把握を行うとともに、院内感染防止対策の実施状況の把握・指導を行う。また、院内感染事例、院内感染の発生率に関するサーベイランス等の情報を分析、評価し効率的な感染対策に役立てる。院内感染の増加が確認された場合には、病棟ラウンドの所見およびサーベイランスデータ等を基に改善策を講ずる。巡回、院内感染に関する情報を記録に残す。

2) ICTは、微生物学的検査を適宜利用し、抗菌薬の適

正使用を推進する。バンコマイシン等の抗MRSA薬および広域抗菌薬の使用に際して届け出制をとり、投与量、投与間隔の把握を行い、臨床上問題となると判断した場合には、投与法の適正化をはかる。

3) ICTは院内感染対策を目的とした職員の研修を行う。また、院内感染に関するマニュアルを作成し、職員がそのマニュアルを遵守していることを巡回時に確認する。

3. ICTメンバーとして求められるICMTの役割

ICTメンバーとして求められるICMTの役割は多彩で施設ごとに異なる。ICMTは検出された病原微生物や薬剤耐性菌を集計し疫学情報として報告するだけでなく、上記の内容についてICTの一員として業務を行うことが必要になる。

当院感染制御部では、血液・髄液培養新規陽性の全症例について、毎日主治医と一緒に診断・治療について検討している。対象症例は治療終了までフォローするため、1日30例程の経過チェックが必要で、日常業務中に占める割合が大きい。また、ICTラウンドなどを通じて、看護手順や病棟の特性等も学び、患者や他職種とのコミュニケーション能力を向上させ、広い視野を持って貢献できるよう奮闘中である。

3. ICTメンバーとして求められるIDCPの役割

虎の門病院薬剤部

内田ゆみ子

虎の門病院 (以下、当院) では、感染対策チーム (ICT) による院内ラウンドと、感染症科医師とICTの薬剤師による抗菌薬ラウンドを、それぞれ週1回実施している。院内ICTラウンドでは、医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師、事務職員から構成されるICTスタッフにより、院内感染対策の現場での浸透度や実施の適正度を確認し、診療科、病棟ごとに配置されているリンクドクター、リンクナースと連携をとりながら感染対策の徹底を図っている。一方、感染症科医師とICTの薬剤師による抗菌薬ラウンドでは、抗MRSA薬とカルバペネム系抗菌薬を中心に、抗菌薬の選択が妥当であるか、適切な投与设计、TDM (Therapeutic Drug Monitoring; 治療薬物モニタリング) がなされているかなどの確認を行っている。この基盤として、耐性菌に使用する前述の薬剤に関しては、届出制・許可制としており、ラウンド時の使用患者抽出にも寄与している。さらに、当院では、バンコマイシンやテイコプラニンなどの投与设计は病棟薬剤師が行い、医師に処方提案する仕組みが院内的にルール化されており、医師と協議しながら治療計画を立案している。これは、我が国の医療制度としては平成22年4月30日の医政局通知にある、医師と薬剤師が協働で開発した治療プロトコールに基づき、専門性の高い薬剤師が処方設計を分担するというチーム医療が機能しているひとつの具体例である。各病棟薬剤師はICTの薬剤師と連携し、ICTの薬剤師が抗菌薬ラウンドで得た内容や協議事項は各病棟薬剤師にフィードバックし、情報共有を図るとともに、状況に応じてICTの薬剤師とともに

病棟薬剤師が抗菌薬ラウンドに参加し、抗菌薬の選択や投与設計の上での問題点などを協議している。日本化学療法学会は、2008年に「抗菌薬化学療法認定薬剤師 (Infectious Diseases Control Pharmacist ; IDCP)」制度を発足させたが、この認定制度は、薬剤師が院内の抗菌薬化学療法に、より積極的に携わることを目的とした制度である。つまり、TDMによる有効性・安全性の担保はもとより、感染症の種類や病態、重症度に応じた適切な抗菌薬の選択およびその投与設計の実践、さらに、抗菌薬許可制や届出制などにおける医師との密な連携に主眼を置いており、2003年より当院で実施している抗菌薬ラウンドもこの制度と主旨を同じくしている。ここでは、各患者の感染臓器と想定される起因微生物、AUD (antimicrobial use density ; 抗菌薬使用密度) 算出による抗菌薬使用状況、施設のアンチバイオグラム (各細菌の抗菌薬感受性率)、実際に得られた起因菌の感受性検査結果などに基づいて最適な治療および投与方法を担当医が選択できるよう、感染管理医師 (ICD)、感染管理認定看護師 (ICN)、感染制御認定臨床微生物検査技師 (ICMT) と協働している当院での IDCP の役割について紹介する。

シンポジウム 15: “新型インフルエンザ等” の法的規制を考える

司会のことば

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¹⁾、川崎市健康安全研究所²⁾

岩本 愛吉¹⁾ 岡部 信彦²⁾

20世紀後半には、1976年のエボラ出血熱や1981年のAIDSなどが欧米においてパニックを引き起こし、1990年代に入ってWHOやUS-CDCが、新興感染症 (Emerging Infectious Diseases) が増加していると発信した。これらを受け我が国でも、明治以来続いた伝染病予防法が、1999年に感染症法 (感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律) として生まれ変わった。2001年9月11日の直後に米国で炭疽菌テロ事件が起こった。また、2003年のイラク戦争の発端は、サダム・フセインが大量破壊兵器を有しているとの恐怖感であり、その候補の一つは痘瘡ウイルスであった。同年には重症急性呼吸器症候群 (SARS) が突如発生し、我が国をはじめ、世界は大混乱に陥った。結果として、イラクは痘瘡ウイルスを保有しておらず、SARSも忽然として消えてしまった (ごく最近中東で類似ウイルスの発生が報告されているが)。巨大メディアの普及もあって、病原性の高い微生物による重症の感染症は、社会をパニックに陥れる。一方、大きな出来事も過ぎ去ってしまえばすぐに人々の脳裏から消える。

20世紀のうちに3回パンデミックを惹起したインフルエンザは、究極の人獣感染症ともいえる。1997年には香港でH5N1亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) の人感染が報じられたものの、その後しばらく大きな報道が途絶えた。実際には東南アジアの国々において、H5N1は本来の宿主である家禽での集団発生を繰り返して

いた。2005年5月中国の青海湖で多数の野鳥がH5N1によって感染死した頃から、H5N1はユーラシア大陸を西へと拡大し、アフリカやヨーロッパまで広がっていった。地域によっては、人の感染死亡例が散発的に報告され続けている。この頃から、病原性の高い微生物の代表としてH5N1が中心的に取り上げられ、人々の不安をかき立てていった。そして、2009年パンデミックウイルス (H1N1) が登場したわけである。

政府においては、新型インフルエンザ等対策特別措置法 (新型インフルエンザ等特措法) が衆参両院を通過し、「新型インフルエンザ等対策有識者会議」による「中間まとめ」がとりまとめられた。われわれはインフルエンザをよく理解しているのであろうか、2009年のパンデミックの経験はいかされているのであろうか、われわれは新型インフルエンザ等特措法をよく理解しているのであろうか。基礎ウイルス学者、臨床家、疫学者、行政担当者等から幅広く情報を入手し、議論する必要がある。そういう視点から本シンポジウムは企画された。多数の参加と、活発な議論を期待する。

1. 公衆衛生の立場から考える新型インフルエンザ対策

東北大学大学院医学系研究科微生物学分野

押谷 仁

新型インフルエンザ対策についてはワクチンや抗インフルエンザといったいわゆる Pharmaceutical Interventions 以外にも Non-pharmaceutical Interventions と呼ばれる多くの対策が考えられている。このなかには、大きく分けてマスクや手指衛生などの個人防御と学校閉鎖・外出自粛などの公衆衛生対策が含まれる。公衆衛生対策は過去の新型インフルエンザ発生時にも広く行われてきているが、公衆衛生対策についての科学的エビデンスは十分に得られていないというのが現状である。公衆衛生対策は流行初期の例外的な場合を除いては、インフルエンザの感染拡大を完全に抑えることはできない。したがって公衆衛生対策の目的は、感染拡大のスピードをある程度コントロールすることである。しかし、ここで注意すべきなのは感染拡大のスピードをコントロールしても感受性者は減っていかないということである。例えば学校閉鎖をすることで流行をいったんは鎮静化することができても、学校を再開したときにより大きな流行が起きてしまうというような危険性があることになる。また、一般的に公衆衛生対策がより有効なのは流行初期であり、地域にある程度流行が拡大してしまうと学校閉鎖や外出の自粛といった対策の効果は限定的になると考えられている。また、公衆衛生対策は社会・経済的に大きな影響を及ぼす場合も多い。したがって公衆衛生対策は地域の疫学状況を的確に把握した上で実施していかないと、効果がないばかりか、被害を拡大したり、社会・経済的な損失だけを生んでしまうという危険性もある。新たに制定された新型インフルエンザ等対策特別措置法では政府の権限が強化されているが、誰がどのようなプロセスを経て意思決定をしていくのかということが必ずしも明確では

ない。有効な公衆衛生対策を実施するためには、その時々
の疫学状況をリアルタイムに解析し、それぞれの対策の利
点・欠点を十分に理解したうえで行う必要がある。しかし、
日本には感染症を公衆衛生や疫学の観点から研究する専門
家が絶対的に不足しているという大きな問題がある。新型
インフルエンザ等対策特別措置法が施行されるにあたって、
国および地方自治体の感染症対策の基盤強化、特に人材
の育成を進めていく必要がある。

2. 臨床の立場からみた“新型インフルエンザ等”の法的規制

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学¹⁾、愛
知医科大学病院感染症科/感染制御部²⁾

三嶋 廣繁¹⁾²⁾

日本国民を新興感染症病原体から守るべく新型特措法が
平成 24 年 5 月 11 日に国会で成立したが、これまで第一線
で感染症患者の診療に従事してきた一臨床医としては、本
法の運用法を熟考する必要性も高いと考えている。

第四十八条に記載されている「臨時の医療施設」の設置
に関する記載に関して意見を述べる。本法律における「臨
時の医療施設」が意味するものが「発熱外来」であるなら
ば、我々が 2009 年に経験したインフルエンザ A (H1N1)
2009 の大流行時には「発熱外来」は早々に破綻した事実
があることが忘れられている可能性がある。2009 年のイン
フルエンザ A (H1N1) 2009 流行時には、インフルエン
ザの診療を実施すると手を挙げた診療所等に抗インフル
エンザ薬等を優先的に配分するといった手上げ方式とも呼ば
れた「仙台方式」や、医師会の休日診療所等をインフル
エンザの診療を実施する場所と定め、医師会の先生方が順
に定められた場所で診察を実施すると言った「名古屋方式」
などが最も実用的な方策であったことは万人が認めるところ
である。むしろ現実的な対応を考えると、インフルエン
ザを含めた新興感染症を診察するにあたっての具体的な運
用策を各自治体で考慮するべきであるという方策がベター
と考えられる。

インフルエンザ A (H1N1) 2009 大流行時の対応からイン
フルエンザによる死亡率を抑制するために最も効果的であ
ったのは、日本感染症学会インフルエンザ対策委員会が
発表した「抗インフルエンザ薬により早期から積極的に治
療すること」および「細菌性肺炎例や呼吸不全例への対応
を十分に行うこと」であることは WHO や諸外国も認めて
いる。このような科学的エビデンスを法律に反映していく
ことも必要であると考えられる。

我々は、過去のインフルエンザパンデミックから多くの
ことを学び、いくつかの科学的なエビデンスを確立してき
た。国民のための法律も科学的エビデンスに基づいて作成
されるべきである。その一方で、感染症の病原体コントロ
ールは困難であることは歴史が証明している。したがって、
少しでも科学的根拠に基づいた臨機応変な対応を取ること
ができるように、法律を運用するにあたっては、有事には
日本の各地域で「緊急有識者会議の設置を考慮する」など

のアクションも重要であると考えられる。

3. ウイルス学の立場から一鳥インフルエンザとパンデ ミックインフルエンザ対策の基本一

北海道大学大学院獣医学研究科

喜田 宏

如何にして次のパンデミックに備えるか、また如何にし
て H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスの猖獗を抑え
るか。これらの課題の解決に向けた研究・開発を推進する
ことは、ウイルス学を専門とする私たちの責務である。2009
年に出現して、瞬く間に世界に広がった H1N1 パンデミッ
クインフルエンザウイルスは、その伝播性は高いものの、
ヒトに対する病原性は低いことが確認された。一般市民や
メディアばかりでなく、WHO や多くの研究者と臨床医も
ウイルスの伝播性と病原性を混同している。いずれもウイ
ルスと宿主の相互作用の結果ではあるが、別ものだ。パン
デミックの第二波、すなわち季節性インフルエンザを起こ
すウイルスの方が、ヒトにおける感染、増殖能が高いので、
ヒトに対する病原性が高い。季節性インフルエンザ対策を
放置して、新型、新型と空騒ぎを続けるようでは、パンデ
ミック対策は成らない。H5N1 高病原性鳥インフルエンザ
ウイルスの感染による家禽と野鳥の被害は甚大であり、特
に、家禽にワクチンを接種して防疫を図ろうとした 4 カ国
において猖獗を極めていた。H5N1 鳥インフルエンザウイ
ルスに感染したヒトの症例は、2003 年から現在までに 610
を数える。その 87% は、これら 4 カ国で確認されている。
ニワトリに致死性のインフルエンザを引き起こすこのウイ
ルスがヒトからヒトに感染を繰り返し、“新型インフル
エンザ” (“パンデミック” のことを指す間違った訳語：国会を
通ってしまったので、すぐには、直せない；厚労省説明。) を
起こすと、日本で 64 万人が死亡することが閣議で了承
されたとの報道に驚き、呆れた専門家は少なくない。さら
にこれを受け、78 条からなる「新型インフルエンザ等特
別措置法」が私たち専門家の意見を聴かないまま、内閣府
で、おそらく政治家主導で、起案され、平成 24 年 5 月に
国会を通過した。本法は、2009 年の H1N1 ウイルスパ
ンデミックを含め、過去のパンデミック事例と多くの客観
的事実ならびにこれまでの研究成果を十分に検証すること
なく、一部のメディア情報と偏った科学報告の断片を寄せ
集め、誤解と妄想に基づき起案されたものと推察する。本
法は、平成 25 年春から施行されることになっている。し
たがって、今、本特措法の修正や廃案、あるいは批判を考
えても、現実的には意味がない。しかし、非常事態宣言の
下にこれが適用されると、社会混乱を招くこと必至である。
高病原性鳥インフルエンザ対策の基本は、ウイルス感染を
最小限の家禽の被害に止め、当該ウイルスを根絶すること
によって、食の安全と公衆衛生に寄与することである。パ
ンデミックインフルエンザ対策は、季節性インフルエンザ
対策の延長線上にある。以上の現状認識を踏まえて、H5N
1 高病原性鳥インフルエンザウイルスを駆逐し、パンデ
ミックインフルエンザに備えるための基本方針を提案す

る。

4. 行政の立場から—新型インフルエンザ等対策特別措置法について—

内閣官房新型インフルエンザ等対策室長

田河 慶太

新型インフルエンザや新感染症対策について政府においては、①感染拡大を可能な限り抑制し、国民の生命及び健康を保護すること、②国民生活及び国民経済に及ぼす影響が最小となるようにすること、の2つを基本方針として取り組んでいる。

具体的には、新型インフルエンザ等が発生した場合、わが国への侵入は避けられないと考えられるが、その発生のピークをできるだけ遅らせ、またその患者数を小さくするとともに、医療体制の強化を図ることにより、医療提供のキャパシティの枠内で対応できるようにすることを狙って対策を講じることとしている。さらに、対策を講じる上では、2009年の経験を踏まえることが重要であると考えている。

また、2013年4月に新型インフルエンザ等対策特別措置法が施行されたが、この法律は万が一の事態にも備えるための危機管理のための対策である。平時においては、行動計画の策定や医薬品の備蓄を行うとともに、発生時には政府対策本部を設けることとなる。法律の中では、病原性が高い新型インフルエンザや新感染症が発生した場合に、緊急事態宣言を行うことが規定されているが、2009年の新型インフルエンザのような病原性の場合には緊急事態宣言は行わないものと考えている。なお、特措法においては平時に政府行動計画を定める際や発生時に基本的対処方針を定める際には、学識経験者の意見を聞くことが規定されており、そのため新型インフルエンザ等対策有識者会議及びその会議の中に基本的対処方針等諮問委員会が設けられ、感染症学会からもご推薦いただいた委員が参画している。

昨年夏以降有識者会議で新型インフルエンザ等対策の検討を行い、本年2月に中間とりまとめを行った。その中間とりまとめを踏まえ、発生段階別の対応等を定めた政府行動計画の策定を行ってきた。

シンポジウム16：症例から考える HIV 感染症/AIDS 診療

司会のことば

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科¹⁾、東京医科大学八王子医療センター感染症科²⁾

味澤 篤¹⁾ 藤井 毅²⁾

1981年に米国で最初に AIDS 症例が報告され、その2年後に新種のレトロウイルスである HIV が原因微生物として同定されてから今年でちょうど30年になる。HIV 感染者数は爆発的に増加し、現在世界中で約3,400万人の感染者が存在すると報告されている。様々な対策によって新規感染者数は1990年代半ばのピーク時より減少はしているが、現在でも年間約250万人の新規感染者がみられ、年間約170万人が死亡している。日本国内においては、年間

1,500人前後の新規感染者が報告され、これまでの累積患者数は2万人を超えており、日常臨床においていつ遭遇してもおかしくない疾患となっている。

1996年頃に3剤以上の抗 HIV 薬を用いた多剤併用療法が導入されるようになってから、HIV 感染者の予後は劇的に改善し、今では HIV 感染症は長期管理が必要な慢性疾患に位置づけられるに至っている。しかしながら、未だに HIV に感染していることに気づかずに日和見疾患を発症して初めて受診する、いわゆるいきなり ADIS 症例も後を絶たず、しばしばその治療に難渋することも経験される。また、抗 HIV 療法は HIV の増殖を持続的に抑制することにより患者の免疫能を回復保持し QOL を改善させるが、HIV 感染症を根治することはできず、生涯に渡って内服治療を続けなければならない。より副作用が少なく、アドヒアランス改善のために服薬錠数や回数が少ない抗 HIV 薬の開発や服薬方法の工夫などが模索されているが、薬剤耐性ウイルスによる治療失敗や、心血管系の合併症や腎障害など長期間にわたる治療が影響を及ぼしていると考えられる様々な問題点もクローズアップされるようになっていく。

本シンポジウムでは、“症例から考える HIV 感染症/AIDS 診療”というテーマで、最前線で HIV 感染症/AIDS 診療に従事されている5人の演者に発表して頂く。まず、山元泰之先生に“日本の HIV 感染者の現状”について詳しく解説して頂く。加藤哲朗先生には“日常臨床で HIV 感染者を発見するために”いかに適切な HIV 検査を実施するかについてのポイントを示して頂き、健山正男先生には“「いきなり AIDS」の現況—非 AIDS 指標疾患も含めて—”として、特に日常的には HIV 感染症/AIDS 診療に関わっていない臨床医が様々な病態の鑑別疾患の一つとして AIDS 指標疾患を念頭におく必要性についてお話し頂く。柳澤如樹先生には“治療に難渋した AIDS 症例”を提示して頂き、一旦 AIDS を発症してしまった場合には決して安易な疾患ではないことを示して頂く。湯永博之先生には“抗 HIV 療法に失敗した場合の対処”として、アドヒアランスの重要性や薬剤耐性ウイルスに対する正しいサルベージ療法などについて専門家の立場から詳細に解説して頂く。

もはや、HIV 診療はその専門家だけが関わるものではなく、感染症診療に携わるすべての医療従事者が正しい知識を有しておく必要がある。本シンポジウムが、HIV 診療に関する最新の情報提供の機会となれば幸いである。

1. 日本の HIV 感染者の現状

東京医科大学臨床検査医学講座

山元 泰之

2012年11月末のエイズ動向委員会による報告によれば、HIV 感染者の累計数（AIDS 発症者を含む）は21,000名を越えた。この数は、10数年前の予想を遙かに下回るものとなっている（10数年前の疫学研究者の予測では、5～10万人であった。）。またこの数年、HIV 感染者総数の動

向委員会への報告数は増加率が頭打ちになっている。このような予想外の状況に私たちは喜んで良いのであろうか？

2012年現在においても、年間1,500名/年程度の増加ならこの国は許容すべきであろうか？ 橋本らによれば（日本エイズ学会誌 vol.11, no.2, 152-157）、2007年時における「感染者の捕捉率」は13%に過ぎないとされる。その後の改善を期待するとしても、日本におけるHIV捕捉率は30%に満たないであろう。潜在的な感染者が、今後も自発検査や疾病発症によって病院受診に至る可能性があり、現在の診療体制の対応能力を凌ぐのではないと思われる。2012年の累計患者数21,000名のうち、20~30%が死亡・帰国などでHIV医療現場から離れたと推測すると、15,000名の患者・感染者が全国の主要なHIV診療拠点病院に受診しているはずである。ところが、1,000名以上の延べ患者数を診療してきた、東京、名古屋、大阪の5大主要病院の受診者数を合算すると12,000名以上にも達してしまう。ダブルカウントを差し引いても約10,000名前後が5つの病院に集中している状況である。一方、厚生労働省「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究班」の報告によれば、いわゆる「エイズ診療拠点病院」は、全国に392施設もあるが、そのうち10名以上の診療経験ありとしている施設は77施設に過ぎず、HIV/AIDS診療体制は抜本的に見直されるべきであろう。抗HIV療法は、さまざまなコホートスタディに基づく予後分析、感染拡大抑止に対する有用性などの観点から、CD4細胞数に関わらない早期開始が勧められつつある。HIV感染者の予後改善は、更に心血管疾患、腎疾患、骨疾患、中枢神経系障害の増加など合併症治療への対峙をHIV診療医に求めるようになった。HIV感染者の平均年齢は上昇し、2020年には50歳を越えると考えられる。老年期に応需可能な医療福祉体制も構築する必要性が高まってきている。長年のデフレによる、患者の経済状況悪化は、患者の大都市圏への流入増加をもたらす大規模施設への患者集中に影響していると思われる。また非正規雇用者が多いため、定期的受診に困難をもたらす事例も多い。経済状況の悪化は、性産業従事者による健康管理にかかる費用の低下ももたらしかねない。さまざまな観点で、HIV感染症医療、治療は転換点を迎えており、その状況について概説を加える予定である。

2. 日常臨床でHIV感染者を発見するために

東京慈恵会医科大学感染制御科

加藤 哲朗

HIV感染症治療薬の進歩は目覚ましいものがあるが、それに反して日本におけるHIV感染者数は依然減少していない。最近のガイドラインでは、HIV感染症の治療がより早期の段階から推奨されるようになり、さらには「Treatment as prevention」という認識が広まりつつあり、HIV感染者の早期発見、特に「日常臨床でHIV感染症を発見すること」の重要性がますます高まっている。HIV感染症を日常臨床で発見するためには、その臨床像を理解し、

目の前の患者で起こっている病態・背景とHIVとの関連があるか、を考慮することが重要である。具体的なものとして、AIDS指標疾患はいうまでもないが、細胞性免疫不全に関連する疾患、HIVそのものが関与する病態、感染経路を同じくする性行為感染症、HIVの初感染である急性HIV感染症の症状を呈している場合、などが挙げられる。それらと並んで、HIV感染リスク評価につながるしっかりとした問診や身体診察も重要である。また2012年の診療報酬改訂において、「間質性肺炎など後天性免疫不全症候群の疾患との鑑別が難しい場合」や「HIVの感染に関連しやすい性感染症が認められる場合、既往がある場合又は疑われる場合でHIV感染症を疑う場合」においてHIV検査を算定することが可能となった。HIV検査の適応が広がったことで、さまざまな場所でのHIV感染者の早期発見につながる事が期待される。ここではHIV感染症を考慮すべき日常臨床のシチュエーションについて、事例を出しながら概説する。

3. 「いきなりAIDS」の現況—非AIDS指標疾患も含めて—

琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学

健山 正男

エイズ発生动向調査によると近年、HIVに対するAIDS患者の割合は、大都市では低下傾向にあるが、地方都市では増加する傾向が鮮明となっている。また大都市におけるMSM（Men sex for men）ではHIV検査の受検率が高く、東京を中心とした大都市ではAIDSの割合は低下している。一方、全国的に高齢者、異性間感染者、女性ではAIDSの割合が高くなっている。これらはHIV検査の受検率が低い、すなわち早期発見が遅れている群にAIDS発症率が高まっていることを示唆している。

沖縄県は最新の2011年度のAIDS発生动向調査において人口10万人あたりのAIDS患者数が全国1位となり、HIV感染の高浸淫地域である。AIDS患者数が多い原因として感染経路はMSMによる同性間感染が多いが、大都市と異なりMSMにおけるHIV検査の受検率がいまだ低いことが原因と思われ、全国の地方都市でも同様の傾向が認められる。

AIDSの診断は3大AIDS指標疾患（ニューモシスチス肺炎、深在性カンジダ症、サイトメガロウイルス感染症）で90%を占め、典型例では診断は容易であるが、免疫不全の程度や合併症による修飾により病像のスペクトラムは広く、診断に難渋することも屢々である。国の届出疾患の統計は、届出義務期間である7日以内の初診時の診断に大きく偏在しているが、安岡らによる厚生労働科学研究エイズ対策研究事業による調査では、最終診断に至った疾患のアンケート調査を行っており、より実態を反映し興味深い。同報告によると国と研究班の比較では、上位3位までは同じであるが、より診断に時間を要する非ホジキンリンパ腫、カボジ肉腫、HIV脳症が上位にランクアップされている。またAIDS指標疾患に含まれないが健常人に罹患すると

セルフリミテッドな帯状疱疹、肺炎球菌性肺炎、カンピロバクター感染症、梅毒なども重症化することが報告されている。一方、HIV感染を契機として発症する凝固能亢進による肺梗塞、静脈血栓症や炎症性動脈瘤も重要であり、HIV感染を常に鑑別として念頭におかなければ診断は困難である。

HIVの治療薬はこの10年で跳躍の進歩を遂げ、AIDS患者の予後を劇的に変え、慢性疾患へと変貌させたことは事実である。しかしながらこのことが、まるで「AIDSの問題は終息した」と、間違っただけで喧伝され医療者を含めて社会に誤解されているのが現状である。AIDSは診断が遅れば、すなわち適切な時期に抗HIV薬が投与されなければ、致死率の極めて高い疾患であることは、当然ながら現在も過去と変わるものではない。AIDS拠点病院以外の一般病院で、「いきなりAIDS」をいかに早期診断することができるか、これが患者の予後を大きく左右する。

本シンポジウムでは当院で経験したAIDS症例を中心に文献的考察を加えて呈示する。

4. 治療に難渋したAIDS症例

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科

柳澤 如樹

抗HIV薬の進歩によって、HIV感染者の予後は劇的に改善した。HIV感染症を早期に発見すれば、免疫機能の低下に伴って発病する日和見感染症を避けることができる。しかし、本邦では今なお新規AIDS患者数の増加に歯止めがかかっていない。今回我々は、肛門潰瘍と尖形コンジローマを契機にHIV感染が判明し、治療に難渋したAIDS症例を経験したので提示する。

【症例】 43歳、男性。20XX年2月に肛門部に腫瘤を自覚し、市販薬で経過観察していたが、次第に血便や疼痛の悪化が認められた。近医を受診したところ、尖形コンジローマと肛門潰瘍が判明し、HIV感染症の合併も確認されたため、当院受診となった。初診時のCD4陽性リンパ球数は186/μL、HIV-RNA量は 2.5×10^5 copies/mLであった。肛門潰瘍からは複数のグラム陰性桿菌や嫌気性菌が検出された。採血では、梅毒血清反応と赤痢アメーバ抗体反応が陽性であった。肛門部病変に対しては、セフトリアキソンとメトロニダゾールによる治療を開始すると共に、人工肛門増設術を実施した。また、入院時より嘔性が認められ、耳鼻科にコンサルトしたところ、上咽頭から喉頭にかけて隆起性病変を認めた。また、腋窩や硬口蓋にも同様の褐色隆起性病変が認められ、カポジ肉腫が強く疑われた。皮膚検査を実施したところ、病理組織でカポジ肉腫と確定した。抗HIV療法と共に、リボソーマルドキソルビシンによる治療を開始した。その後、症状の進行は一旦おさまったが、抗HIV療法開始2カ月後より、カポジ肉腫の再増悪が認められ、免疫再構築症候群が疑われた。現在は、抗HIV療法の継続と共に、リボソーマルドキソルビシンによる治療を継続している。

5. 抗HIV療法に失敗した場合の対処

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

湯永 博之

かつては死に至る病であったHIV感染症は、現在、少なくとも先進国においては、コントロール可能な慢性疾患と言われるようになった。それによる安心感も手伝ってか、本邦では毎年約1,500人前後の新規診断症例が報告されており、大きな問題となっている。適切な抗HIV療法により血中HIV量が検出限界以下にまでコントロールされた患者からの二次感染は、無治療の場合に比較し、著しく起こりにくいことが示され、周囲のハイリスクグループへの感染を防ぐという公衆衛生的な目的からも、早期抗HIV療法の導入が推奨されるようになってきた。しかし、二次感染が効果的に予防されるのは、感染者の血中HIV量が適切な抗HIV療法によりコントロールされた場合のことであり、注意を要する。感染者の治療に失敗した場合には薬剤耐性HIVが出現し、早期治療の導入は、薬剤耐性HIVをまん延させただけという、最悪のシナリオも起こりえる。薬剤耐性HIVを出現させないためには、抗HIV療法を成功させなければならない。治療成功のための重要な要素は、十分な効果を持った抗HIV療法の選択と高いアドヒアランスの維持である。抗HIV療法の選択については、種々のガイドラインで詳述されており、国内で導入されている多くの抗HIV療法は、最新のガイドラインに基づいて行われていると思われる。アドヒアランスについての患者の十分な理解は、治療成功に必須であり、抗HIV療法の導入前に確認すべき事項である。しかし、他院から紹介されて来院する治療失敗例を見ると、アドヒアランスについて患者がその重要性を理解することなしに治療が始まってしまったのではないかと思わざるをえない症例が時折見受けられる。7~8割の内服で「自分は十分に薬を内服している」と認識している患者が少なからずいるのである。100%の内服率が必要であることを説明すると、「そんなことは初めて聞いた」という返答を受けることもある。治療導入前には、医療者側の一方的な説明だけでなく、患者の十分な理解を確認することが必要である。治療が失敗した場合には、失敗の原因を正確に把握し、解決する必要がある。治療失敗の原因を放置したまま、新たな組合せによる抗HIV療法を導入するのはナンセンスである。新たな治療も同じように失敗し、薬剤耐性変異を増やすのみに終わることが多い。これを繰り返していると多剤耐性HIVが発生し、治療不能に陥ってしまう。治療失敗の原因は、アドヒアランスの不良によることが多いが、元々耐性HIVに感染していた例や、稀に抗HIV薬の吸収不良によることもあるため、注意が必要である。アドヒアランスの不良が疑わしければ、その重要性を患者本人に十分認識してもらい、薬剤耐性変異の状態に応じて有効と思われる薬剤を可能であれば3剤選択して、新たな抗HIV療法を導入する。新たな組合せによる治療は、患者にとってベストな治療法ではないため、初回治療よりも継続が難しいことが多い。

生涯治療が継続することを考えれば、初回治療を成功させることが長期予後に最も重要であろう。

シンポジウム 17: 抗 MRSA 薬治療ガイドライン: 賢い使い方を再考する

司会のことば

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門¹⁾、兵庫医科大学感染制御部²⁾

二木 芳人¹⁾ 中嶋 一彦²⁾

2011年に米国感染症学会より MRSA の治療に対するガイドラインが示され活用されている。しかし、エビデンスの多くは欧米で得られた結果であることや、医療制度、日本での適応症の違いなど実際に行っている治療と必ずしも一致しておらず、日本の実情に応じたガイドラインの整備が切望されていた。また、菌側の因子として、MRSA の最小発育阻止濃度が 2 μ g/mL 株の存在、市中型 MRSA、抗菌薬側の因子として、グリコペプチド系薬やアルベカシンの最適な使用量と血中濃度の設定、リネゾリドやダプトマイシンといった比較的新しい薬剤の選択と使用方法など考慮しなくてはならないことが数多く存在する。このようなことから、日本化学療法学会と日本感染症学会によりガイドラインの作成がすすめられ、すでに平成 24 年 9 月にはパブリックコメントの募集を行った。「MRSA 感染症の治療ガイドライン」は推奨レベルを A: 強く推奨, B: 一般的な推奨, C: 主治医の任意として分け、その根拠となるエビデンスを、I: 適正な無作為化比較試験から得られたエビデンス, II: 無作為化比較試験ではないが良く設計された臨床試験が存在, コホート解析研究または症例対照解析研究のエビデンス, III: 権威者の意見, 臨床経験, 記述的研究, 専門家委員会の報告に基づくエビデンスの 3 つのレベルに分けて表記を行っている。感染症は呼吸器感染症, 菌血症, 感染性心内膜炎, 術後感染, 熱傷を含む皮膚・軟部組織感染症, 腹腔内感染症, 骨・関節感染症, 中枢神経系感染症, 尿路感染症, 小児領域感染症の 9 領域に分け、それぞれの感染症の特徴に応じた推奨度と位置づけを示している。PK/PD や TDM の情報に関しては、TDM ガイドラインが 2012 年に示されているため最小限にとどめており、両ガイドラインを併せて活用することが望まれる。さらに、抗 MRSA 薬の選択だけでなく、MRSA 肺炎など診断が問題になるものについては、診断に必要な事項が盛り込まれており、極めて実践的なガイドラインといえる。

本シンポジウムではグリコペプチド系薬、アルベカシン、ダプトマイシン、リネゾリドがそれぞれに持つ特徴と、感染症に応じた使用法を御講演を頂いたうえで、ガイドラインをさらに賢く使いこなす、MRSA の感染治療成績の向上に寄与するよう議論を深めさせて頂きたい。

1. バンコマイシンとテイコプラニン

北里大学抗感染症薬研究センター

花木 秀明

「作用機序」Vancomycin (VCM) と Teicoplanin (TEIC) は glycopeptide 系抗菌薬として、同程度の分子量と同じ

作用機序を有すと理解されている。VCM と TEIC は Lipid II (Lipid-P-murein monomer) 末端の acyl-D-alanyl-D-alanine に結合する。この結合で Lipid II-VCM もしくは Lipid II-TEIC ができるため、細胞壁合成酵素 (PBPs) は認識できない (transpeptidation の阻害)。その結果、新たな細胞壁合成が止まって分裂と増殖が出来なくなる。これが一般的な VCM と TEIC の作用機序であるが、X 線解析の結果、VCM は 2 分子が上下逆さまに背面同士で結合するため、物理的障害によって糖部分の結合 (transglycosylation) も阻害される。つまり、VCM は transpeptidation と transglycosylation の両方の阻害を、TEIC は transpeptidation 阻害のみを行っていることになる。この transpeptidation 阻害は酵素学的に TEIC の方が強いが、2 μ g/mL 以上の MIC を有す株の比率は TEIC の方が高く、かつ現在の株に対する抗菌力は一般的に VCM の方が強い。この現象は上記作用機序の差に起因している可能性がある。「VCM 耐性度と臨床効果」VCM の MIC が 2 μ g/mL の株は CLSI でも EUCAST でも感性に分類される。しかし、それらの株に対して VCM の治療効果は期待できないとの報告が多数ある。この臨床成績は VCM の AUC/MIC から支持されている。この 2 μ g/mL (E-test) の株に対して、AUC/MIC を 400 以上にするには、一般的に VCM の投与量は 4g/日が必要となる。しかし、この投与量では腎毒性の危険性が高まるので推奨は出来ない。また、低感受性株として CLSI には VCM-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA: VCM の MIC が 4 と 8 μ g/mL) という分類がある。細菌学的には低感受性 (中程度耐性) という名称であっても臨床的には明らかに耐性を示す。この VISA 株になる手前のヘテロ VISA 株が 6.5% 程度存在する。このヘテロ VISA は少数の VISA 細胞と大多数の VCM-susceptible *S. aureus* (VSSA) を含む細胞集団であり、VCM との暴露によって VISA 細胞が選択されて最終的に VISA 株となる。さらに、VCM の MIC が高まるに従ってヘテロ VISA の検出率が高まるとの報告もあり、VCM の MIC creep とヘテロ VISA には密接な関係があると考えられる。また、 β -lactam 薬によって VCM 耐性が誘導される MRSA (BIVR) が 6.6% 程度存在する。この BIVR とヘテロ VISA の一致率 (両方の性質を有す MRSA) は 80% 以上になる。「ガイドラインによる VCM と TEIC の使用方法 (案)」VCM は世界的に使われているため疫学や臨床効果を含む多くの論文がある。そのため、TEIC に比べて必然的に Evidence Level が高まる。その結果、多くの疾患で VCM が第一次選択薬として推奨され、TEIC は第二次選択薬として推奨される。VCM が第一次選択薬として推奨される疾患は、肺炎 (A-I)、合併症のない成人菌血症 (A-II)、感染性心内膜炎 (A-I)、重症例、全身症状を伴う皮膚軟部組織感染症 (A-I)、腹腔内感染 (B-III)、中枢神経感染症 (B-II)、尿路感染症 (B-III) のほぼ全疾患になる。TEIC が第一次選択薬として推奨される疾患は、肺炎 (A-1)、第二次選択薬としては合併症のない成人菌

血症, 感染性心内膜炎 (B-II), 腹腔内感染 (C-III), 中枢神経感染症 (C-III), 尿路感染症 (B-III) となる。骨・関節感染症の化膿性骨髄炎, 化膿性関節炎, インプラント感染の治療に関するエビデンスは少ない (B-II) 中で, VCM と TEIC はともに (B-II) で推奨されている。小児の敗血症 (A-II) では VCM が第一次選択薬として推奨され, その他の菌血症 (A-II), 感染性心内膜炎 (A-II), 骨・関節感染症 (A-II), 中枢神経感染症 (A-II) にも VCM が推奨されている。

2. リネゾリドの臨床的位置づけ

近畿大学医学部附属病院安全管理部感染対策室

吉田耕一郎

2006年4月に国内の臨床現場でリネゾリドがMRSA感染症に応用可能となってから7年が経過した。さまざまな場面でMRSA感染症の治療に用いられ, 多くの臨床医が良好な手応えを実感しているものと推測される。リネゾリドの主たる代謝は, 広範な組織での非酵素的酸化反応による不活性型へのアニオン代謝で行われる。したがって中等度までに肝, 腎機能の低下した宿主であっても用量の調節は不要とされる。また, バンコマイシン, テイコブラニンやアルベカシンのようにTDMを実施して用量を調節する必要がない。他方, 本薬使用により血小板減少などの骨髄障害を高頻度に認めるので厳重な注意が必要である。しかし, 出現時期はおおよそ一定で可逆性である。これ以外に重大な有害事象は多くはない。これらの点は本薬の大きな臨床的利点であり, 抗菌化学療法を専門としない臨床医にも比較的使用しやすい薬剤と言える。また本薬剤は臓器移行性に優れ, 特に肺, 皮下組織, 髄液などへの移行性が良好である。MRSA感染症治療の標準薬と位置付けられているバンコマイシンは肺への移行性が低い。したがって特にMRSA肺炎はリネゾリドの有用性を大きく引き出すことのできる病態であろう。ただし, 本薬を適応する症例は厳しく選択されなければならない。MRSA肺炎の診断には慎重であるべきであろう。リネゾリドに耐性を示すMRSAにも注意が必要である。まだ多くはないが, 海外だけでなく国内でもリネゾリド耐性MRSAの報告がある。重症MRSA感染症に対して本薬の長期間, 反復使用が行われた症例でリネゾリド耐性MRSAが検出されているようである。近年, バンコマイシンのMIC creepingの問題もあり, リネゾリドにかかる期待は大きいと考えられる。IDSAのガイドラインでも本薬は重要な位置づけを与えられており, それは国内のガイドラインでも同様である。本シンポジウムでは, リネゾリドの有用性を高く引き出せる場面や, 副作用, 耐性株の問題を浮き彫りにし, 他の抗MRSA薬と比較してリネゾリドの臨床的役割を考察してみたい。

3. ガイドラインに基づくアルベカシンの投与の妥当性

兵庫医科大学感染制御部

中嶋 一彦, 竹末 芳生, 一木 薫

植田 貴史, 小松 美雪, 土田 敏恵

和田 恭直, 高橋 佳子

【背景】アルベカシン (ABK) は, 2012年8月に発表されたTDMガイドラインで新たな目標トラフ値とそれを達成するための投与量, TDMのタイミングが示された。当院でもABKの体重あたりの投与とTDMの採血時間の標準化を病棟の医療スタッフにも周知している。

【目的】投与量の標準化による, トラフ/ピーク値の変動, 効果への影響について示す。

【方法】2007年1月~2012年11月の期間に, 感染制御部が関与してABKが投与された症例を対象とした。TDMガイドライン発表以前では, 200mg 1日1回を基準として投与した (前期)。TDMガイドラインが示された以降は実測体重あたり5.5~6mg/kgを投与した (後期)。目標トラフ値は15 μ g/mLとした。前期ではTDMはトラフ値と投与終了直後の血中濃度 (Cmax) を測定した。後期ではABKを30分かけて投与した後, さらに30分後に採血し血中濃度 (Cpeak) の測定を行った。腎機能障害の定義は血清クレアチニン値 (Cre) がABK投与により開始時より0.5mg/dLあるいは0.5倍以上の上昇を認めたものとした。

【結果】137例 (男76例, 女61例, 59.8 \pm 18.2歳) にABKが投与された。平均投与日数は7.8日であった。投与を行った感染症は心血管系の術後46/137例 (33.6%), 整形外科領域29/139例 (21.2%), 消化器系手術後13/137例 (9.5%), 肺炎12/137例 (8.8%) などであった。透析の症例を除いた初回のトラフ値で2 μ g/mL以上ものは前期4/109例 (3.7%), 後期1/28例 (3.6%) ($p=0.98$) であった。初回TDM実施時における前期のCmax値は12.5 \pm 4.2 μ g/mLと後期のCpeak値は15.4 \pm 5.5 μ g/mL ($p=0.013$) で後期が有意に高かった。Cmax/peak値が15 μ g/mL以上の割合は24.8%と32.1% ($p=0.43$) で有意差は認めなかった。ピーク値が20 μ g/mLを越える症例は3/109例 (2.8%), 4/28例 (14.3%) ($p=0.013$) で後期で有意に高かった。有効率はCmax/peak値が9 μ g/mL未満では8/15例 (53.3%), 9 μ g/mL以上は79/101例 (78.2%), 15 μ g/mL以上で23/32例 (71.9%) であり, 9 μ g/mL未満では有意に有効率が低かった ($p=0.038$)。Cre値の上昇を認めた症例は前期3/102例 (2.9%), 後期3/26例 (7.7%) ($p=0.26$) で差は認めなかった。トラフ値が2 μ g/mL以上での腎機能障害は1/6例 (16.7%) に, 2 μ g/mL未満では4/118例 (3.4%) にみられ有意差は認めなかった ($p=0.11$)。

【結論】TDMガイドラインに準じた投与を行うことにより, 腎機能障害のリスクを高めることなく, 早期から高いピーク値を得ることが可能であることが示され, ガイドラインの妥当性が示された。しかし, 本研究では前期と後期で投与後の採血の実施タイミングにより, CmaxとCpeak値の違いがあることと, Cpeakが15 μ g/mLの症例数が少ないことから治療効果とTDMの関連性については今後の検討が必要である。

4. ダプトマイシン

愛知医科大学病院感染症科/感染制御部

山岸 由佳, 三鴨 廣繁

ダプトマイシン (DAP) は新規の環状リポペプチド系抗菌薬で, 他の抗菌薬とは異なり, MRSA をはじめとするグラム陽性菌の細胞膜に結合し, 膜電位の脱分極を引き起こすことにより, 速やかに殺菌する特徴を有している。主に, 腎排泄で, 血中半減期は7~10時間である。血中濃度のモニタリングは不要であるとされている。日本で承認されている投与量は4mg/kg/日もしくは6mg/kg/日の1日1回投与である。DAPの組織移行性の特徴として, 皮膚や骨への移行性が良好である点, 他の抗MRSA薬と異なり, 糖尿病患者においても健康人同様の組織内濃度が確認されている点あげられる。DAPは肺へは移行するが肺サーファクタントと結合し不活化されるため, 肺炎に対しては有効性が期待できない。また, DAPは単剤で抗バイオフィルム活性を有する唯一の抗MRSA薬である。

抗MRSA薬ガイドラインにおける臨床病態別推奨では, 菌血症において合併症のない成人菌血症でDAPは6mg/kg 1日1回がA-Iで推奨されている。感染性心内膜炎では, 第1選択薬としてDAP 6mg/kg 1日1回がA-Iで推奨されている。腹腔内感染症では, DAPは代替薬として推奨されている (C-III)。骨・関節感染症 (整形外科領域感染症) では, DAPはVCM, TEIC, LZDと同列で6mg/kg 1日1回で推奨 (B-II) されている。複雑性皮膚・軟部組織感染症にはDAP 4mg/kg 1日1回がVCM, LZDと同列で推奨 (A-I) されている。肺炎には無効である (A-I)。中枢神経感染症, 尿路感染症に対しては, DAPは推奨されていない。小児領域感染症に対しては, DAPは国内での小児の用法・用量が未承認であるが, 投与する場合は6~10mg/kg 1日1回投与であり菌血症・感染性心内膜炎でC-III推奨, 骨・関節感染症に対する代替としてC-IIIで推奨されている。

DAPは現在のところ耐性菌の報告頻度が低く, 薬剤感受性試験結果と臨床効果の相関関係が明らかになっていないため, CLSI基準では耐性のブレイクポイントは設定されていない。文献的には, 血液から分離されたMRSAに対するMIC₉₀値は0.5μg/mL程度であることが多いが, 施設間によって若干の差が認められる。ガイドラインには記載がないがDAPのMIC値は培地のカルシウム濃度の違いによって変動する可能性が指摘されている。サーベイランスを実施していく上では, DAPの薬剤感受性試験方法の統一も重要な課題である。今後は, DAPの臨床的ブレイクポイントの設定に向けて, DAP使用例の臨床成績と薬剤感受性の関係についても積極的な検討が望まれる。DAPの特徴を理解しながら, 臨床的にDAPの賢い使い方を再考する機会としたい。

シンポジウム 18: 感染症診療: ベーシック・コース (市中感染, 医療関連感染の基本)

司会のことば

自治医科大学感染症科¹⁾, 関東労災病院総合内科²⁾

矢野 晴美¹⁾ 岡 秀昭²⁾

本シンポジウムでは, 感染症診療の基本を, 代表的な市中感染, 医療関連感染について4人の演者の先生にご講演をいただく。感染症の診療については, 医療面接, 身体所見, 体系的な鑑別診断, エビデンスに基づいたマネジメントが不可欠である。ベーシックコースでは, この一連の流れを十分に習得していただければ幸いである。

1. 感染性心内膜炎

武蔵野赤十字病院感染症科

本郷 偉元

本講演では, 感染性心内膜炎について臨床上のベーシックなことを, 私見も交えてお話ししたい。まずは診断であるが, これを難しいと感じる医師は多いのではないだろうか。その理由として, 頻度がそれほど多くないこと, 臨床像が多彩でありパターン認識しにくいことなどが挙げられる。高頻度の疾患であれば繰り返す経験によりパターンが形成されていくが, 感染性心内膜炎ではそれが難しいことも多いであろう。また診断には原則として血液培養が必須であり, 血液培養をあまり採らない医療機関では診断は極めて困難である。診断基準にModified Duke criteriaがある。このminor criteriaの中には, 脳内出血, 眼瞼結膜出血, JanewayやOslerの皮疹, 糸球体腎炎, リウマチ因子陽性, などが含まれているが, これらは一見まとまりがなく, これらが陽性の患者を前にしても初学者にとって診断は容易でないことも多い。また, 身体所見を丁寧に取らなければ, 眼瞼結膜出血や特徴的な皮疹などは見逃しかねない。Modified Duke criteriaで留意すべきは, この基準は主には疫学研究および臨床研究のために作られたものであり, 臨床判断にとって代わるものではないということである。実際, 以前用いられていた診断基準では見逃してしまう症例があったので, その基準はmodifyされ現在のModified Duke criteriaとなったのである。感染性心内膜炎のようなheterogeneousな疾患では診断基準は時代とともに変わりうるものであること, そしてその診断は経験と知識に富んだ臨床医が行うことを肝に銘じておくべきであるが, いっぽうで感染性心内膜炎のような診断の難しい疾患では診断基準は非常に有用である。この基準を読んでもうひとつ確認すべきは, 心エコーで疣腫や逆流がなくても感染性心内膜炎はありうるということである。つまり感染性心内膜炎の診断には感染症科医師のイニシアチブが大きいのである。治療に関しては, この疾患は治療が不適切であると予後不良であるいっぽう, 早期に適切な抗菌薬治療を開始すれば治癒することも多いので, ますますspecificな治療が必要である。具体的な治療法に関しては, 日米欧の学会からいわゆるガイドラインが出ているので参考になる。ただし起因为菌が同定できていない場合にはこれらのガイドラインの有用性は低下してしまう。すなわち, 感染性心内膜炎の治療においては他の感染症にも増して起因为菌の同定が重要である。全力を挙げて起因为菌を同定する努力が必要なのである。エンピリカル治療に関して米国心臓学会は, 自然弁のいわゆる急性感染性心内膜炎の場合は少なく

とも黄色ブドウ球菌はカバーし、亜急性感染性心内膜炎の場合には少なくとも黄色ブドウ球菌、緑色連鎖球菌グループ、腸球菌をカバーすることを推奨している。さらにいわゆる HACEK グループのカバーも考慮することとしている。いっぽうヨーロッパ心臓学会は急性と亜急性を区別することなく、ブドウ球菌、連鎖球菌、HACEK グループ、バルトネラのカバーを推奨している。これらにはそれぞれの地域での感染性心内膜炎の疫学の違いが反映されているものと思われる。本邦においてエンピリカル治療をどのように行うかは、議論が尽きない領域であろう。私見では、MRSA を含む黄色ブドウ球菌、緑色連鎖球菌グループ、腸球菌はカバーしたほうが安全ではないかと考えている。そしてもうひとつ極めて大事なことは、起因菌の同定過程を医師がリアルタイムに把握できるよう、力量や余裕のある細菌検査室が院内に設置されていることである。

2. 肺炎：CAP, HAP, NHCAP

大阪大学医学部附属病院感染制御部

関 雅文

肺炎は、市中肺炎 (CAP)、院内肺炎 (HAP) および医療・介護関連肺炎 (NHCAP) の3つに分類して診療するようになってきている。わが国では、日本呼吸器学会を中心に、これらの3つの肺炎ガイドライン (GL) が発刊され、一定の指針が提示されている。いずれも全国調査やそれに準じたデータを基に構築、改訂が進められている画期的なガイドライン群と考える。CAP-GL に関しては、2005/2007 年度版より、「A-DROP」と呼ばれる簡便な重症度分類を導入し、高用量ペニシリンの使用をエンピリック治療の第一選択として推奨したのが特徴である。A-DROP は予後を重視した重症度分類であり、必ずしも肺炎そのものの重篤度を反映していない場合もあるが、定型・非定型肺炎の鑑別方法や抗菌薬選択のアルゴリズムの有用性が全国調査で証明されつつある。HAP-GL に関しては、2008 年度版より、「I-ROAD」という新たな重症度分類や、最新の PK/PD 理論に裏付けられた高用量かつ具体的な抗菌薬が推奨された点が特徴である。さらに、「de-escalation」という治療戦略が米国同様に提唱され、その考え方が広まった。この HAP-GL 改訂では、米国の HAP との差異、すなわち医療制度や患者の分類方法の差異が明らかとなり、2011 年の NHCAP-GL の発刊につながった。NHCAP は、2005 年の米国の HAP-GL で医療ケア関連肺炎 (HCAP) として、初めて提唱された概念である。CAP と HAP の 2 分法ではカバーすることが難しい、中間に位置する肺炎群であり、高齢者の誤嚥性肺炎や、高度医療の結果生じた市中における耐性菌性肺炎が、これに含まれる。わが国では、独自の医療環境や保険制度を反映し、NHCAP として提案された。GL では、マクロライド系薬の積極的な併用が提案された他、フルオロキノロン系薬やカルバペネム系薬の使用にも一定の見解が示された。今回は、これらの GL を概説し、わが国の肺炎診療の基本的考え方を概説したい。

3. 髄膜炎

髄膜炎は臨床的にいくつかのカテゴリーに分類される。臨床的な特徴から、急性髄膜炎、慢性髄膜炎、脳外科領域の術後に発症する髄膜炎に分類される。

ここでは主に急性髄膜炎を中心に取り上げる。

急性髄膜炎のうち、細菌性髄膜炎は内科緊急症であり、直ちに正しい対処を行わないと重篤な転機を迎えるリスクが高い病態である。感染症専門医はこの病態に対する正しい対処をよく理解しておく必要がある。細菌性髄膜炎の病原微生物は発症年齢により分かれており、新生児では Group B Streptococcus、大腸菌、リステリアが、小児では Haemophilus influenzae type B (Hib)、肺炎球菌が、成人では肺炎球菌が最も問題となっていたが、小児への Haemophilus influenzae type B (Hib) ワクチン、7価肺炎球菌コンジュゲートワクチンの普及に伴い、これらの病原微生物による髄膜炎は減少傾向にある。米国のデータではこれらのワクチンの導入後に Hib の髄膜炎は激減し、肺炎球菌に関してワクチンに対応した血清型の株による髄膜炎が減少した事が報告されている。

治療については、初診時よりできるだけ早く適切な抗菌薬を投与する事が重要とされ、疫学データに基づいた抗菌薬の経験的使用が重要となる。最も適切な抗菌薬の選択については議論がありエビデンスレベルの高い臨床試験が望まれるが、疾患の頻度が少なく、適切な治療を行っても転機が重篤になる可能性があるため、大規模な無作為化コントロール試験が行いにくい。

感染症の治療においては珍しく、副腎皮質ステロイドの投与が限定された状況において有用性が証明されており、抗菌薬と併用される。ただし、抗菌薬投与開始前、あるいは同時に投与した場合に有用性が示されており、有用な状況であったかどうかは菌の培養結果によって後から判明する状況もあるため、先行する抗菌薬投与があった場合は使用しない。抗菌薬投与がない場合は経験的に使用を開始し、微生物検査の状況などにより継続するかどうかを決める事が实际的である。

Cryptococcus による髄膜炎は急性、亜急性あるいは慢性の髄膜炎を呈するが、近年様々な免疫抑制剤の使用や、HIV 感染者の増加などに伴い増加している。診断に患者背景を考慮し Cryptococcus 髄膜炎の存在を鑑別にあげる事が重要である。微生物学的検査においては墨汁染色が有名であるが、グラム染色でも観察は可能である。また、他の微生物と異なり鏡検、培養検査の他に髄液、血清の抗原検査が有用である。ただし、早期の無症候性髄膜炎や、慢性髄膜炎の場合には偽陰性があり得るので注意が必要であり、この検査だけで治療の必要性を判断できるものではない。

本セッションでは、臨床的に問題となる事の多い急性髄膜炎と Cryptococcus 髄膜炎について、基本的な診断、治療に関する情報を提供し明日からの臨床に役立つようにし

たいと考えている。

4. 尿路感染症

産業医科大学泌尿器科

瀨砂 良一

尿路感染症 (urinary tract infection : UTI) とは、一般に尿を生成する腎 (腎杯, 腎盂) から尿管, 膀胱, 尿道におこる非特異的感染症をさす。UTI はその病態により, 大きく2つに分類される。尿路に何らかの合併症を有する, または免疫が低下した状態に合併するものを複雑性尿路感染症とよび, これらの合併症が見出せないものを単純性尿路感染症と呼ぶ。尿路にカテーテルが挿入されている状態でのUTIをカテーテル関連尿路感染症 (catheter-associated UTI : CAUTI) とよび, 複雑性UTIの中でも別に分類することが多い。

単純性UTIは, 尿路に病原性を持つ細菌が多量に侵入し発症する。単純性UTIは急性の経過をとることが多く, 感染部位により急性単純性膀胱炎と急性単純性腎盂腎炎に分類される。急性単純性膀胱炎は, 排尿時痛, 頻尿, 尿混濁, 下腹部痛などの膀胱刺激症状を来す。急性単純性腎盂腎炎の多くは, 急性膀胱炎に引き続き発症し, 高熱, 腰背部痛, 全身倦怠感の全身症状, 肋骨・脊椎角部圧痛などを呈する。複雑性UTIでは尿路に異常があるため, 侵入した細菌が容易に付着する, または, 全身の免疫が低下しているため侵入した細菌が増殖するためにUTIが成立する。複雑性UTIの多くは慢性の経過をたどり, 症状は軽微であり, 無症状であることもまれではない。慢性複雑性膀胱炎または慢性複雑性腎盂腎炎の形をとる。時に急激な細菌の増殖を来し, 急性UTIと同様の症状を呈する (急性増悪)。特に尿路の閉塞を来した場合, 重症化することがある。菌血症, 敗血症を合併することも多い。尿路にカテーテルが挿入されている場合, 留置期間が長期となるとUTIは必発である。CAUTIのほとんどの症例は無症状であり, 下腹部痛, 発熱などの症状がない限り治療の対象とならない。院内感染症などの感染源となっている場合は, UTIの治療が優先されることもある。

UTIの診断は, 膿尿, 細菌尿の有無にて判断される。尿検査では採尿法が重要であり, 膀胱穿刺法, カテーテル採尿法, 中間尿採尿法が用いられる。尿道, 外陰部, 会陰部の白血球や常在菌の汚染を考慮に入れ判定する。膿尿の判断は, 試験紙法 (+), 尿沈渣法 ($\geq 5/\text{hpf}$), 直接検鏡法 ($\geq 10/\mu\text{L}$), フローサイトメトリー ($\geq 10/\mu\text{L}$) などが用いられる。細菌尿の診断も, 病態, 採尿法にて異なってくる。診断の基準には諸説あるが, 急性単純性膀胱炎 (女性, 中間尿 $\geq 10^3 \text{cfu/mL}$), 単純性腎盂腎炎 (女性, 中間尿 $\geq 10^4 \text{cfu/mL}$), 複雑性UTI (女性, 中間尿 $\geq 10^5 \text{cfu/mL}$, 女性, カテーテル尿 $\geq 10^4 \text{cfu/mL}$, 男性, 中間尿 $\geq 10^4 \text{cfu/mL}$) が一般的に用いられる。尿の培養検査は, 治療前に必ず行っておく。単純性UTIにおいても, 耐性菌の増加がみられ, 尿培養の重要性は増している。

治療法は尿培養, 薬剤感受性検査に従って選択する。単

純性UTIでは *Escherichia coli* が起炎菌となる可能性が高いため, わが国のガイドラインでは, 急性単純性膀胱炎に対してニューキノロン系経口抗菌薬3日またはセフェム系経口抗菌薬3~7日間投与が推奨されている。また, 急性単純性腎盂腎炎に対しては, 重症例ではセフェム系注射薬を解熱するまで用いて, その後ニューキノロン系経口抗菌薬に変更する, 軽症例ではニューキノロン系経口抗菌薬やセフェム系経口抗菌薬の14日投与が推奨される。薬剤感受性試験の結果に応じて, de-escalationを行う。複雑性UTIに対しては, 軽症例ではニューキノロン系経口抗菌薬やセフェム系経口抗菌薬の14日投与を行うが, ごく軽症の場合には薬剤感受性の結果を待って治療を開始しても良い。急性増悪時や閉塞性の腎盂腎炎が疑われる場合には, カルバペネム系抗菌薬や第3世代セフェム系抗菌薬などの点滴治療が行われる。複雑性UTIの場合, 特に上部尿路の閉塞を来している場合, 重症に陥ることがあり, 上部尿路のドレナージを考慮すべきである。CAUTIではカテーテル交換を考慮する。

シンポジウム19: 求められる感染制御, 応えられるICT: 隔離解除の基準を含めて

司会のことば

東京慈恵会医科大学感染制御部¹⁾, 慶應義塾大学薬学部実務薬学講座²⁾

中澤 靖¹⁾ 木津 純子²⁾

我々はMRSA, VREおよび多剤耐性グラム陰性菌など多様な耐性菌に直面している。また *Clostridium difficile* も院内感染対策上問題となっている。多くの施設でICTが中心となってそれぞれの病原微生物に対する感染対策の方針を取り決め, 院内での徹底を図っていると思う。このような耐性菌等への対策として隔離を含めた接触感染予防策が実施されることが多いが, いつまで隔離を続けるかが本シンポジウムの論点である。感染対策のエキスパートの4名の先生は今まで示されているエビデンスを踏まえつつ, 自施設での対応を示していただけると思われ, それらを起点にして議論を進めていきたい。

一般的に隔離解除の基準としてMRSAについては1週間間隔の監視培養で3回陰性になった場合としている施設が多く, その他の耐性菌についてもガイドラインで同様の隔離解除基準が示されている。しかしそれらガイドラインにおいても監視培養での検出の限界や再保菌について触れられており, 実際VREや多剤耐性アシネトバクター菌では隔離解除後しばらくして再検出されるケースをしばしば経験する。本学会で2011年に作成された「多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー」においては, 多剤耐性菌検出患者においては接触予防策の一環として個室隔離が望ましいと述べた上で, 接触予防策の実施期間は未確定のままであると記載されている。また *C. difficile* 感染症においても下痢症状のある間は接触感染予防をすることとなっているが, 下痢が改善しても保菌者の便中にはトキシン産生菌が残存しやすく, 再発も20%程度起

こりうることはよく知られた事実である。

隔離解除の基準はその施設の設備や現状での感染対策の状況に影響をうけるであろう。個室隔離の実施においてはその施設での個室病床の数が大きく影響することは言うまでもない。また平時とアウトブレイク発生時では解除基準が若干異なるかもしれないし、施設において極めて希な耐性菌においては厳重な対策がとられる傾向になるであろう。更に隔離解除後も再保菌する危険性を考慮して追加する対応は必要があるかも同時に議論されるべきである。

おそらく本シンポジウムにおいて隔離解除の基準について、明確な結論が導き出せないかもしれない。そもそも安全な隔離解除基準など存在しないという結論の可能性もある。しかしながら我々 ICT としては、限られたエビデンスや新規耐性菌の出現、個室の不足などと言った厳しい状況の中で最善の方針を明示していかなければならない。つまり我々がガイドラインなどに提示された内容を十分に理解した上で、我が国や自施設でのその耐性菌の検出頻度や発生時のインパクトを念頭に置いて、施設毎に隔離解除の基準を設定していくということなのである。

ICT は「求められる感染制御」としてアウトブレイク阻止等結果を求められるが、一方「応えられる ICT」として病院運営も考えながら不十分な情報下においても判断を下し現場に対して明確な方針を示さざるを得ないことがある。本シンポジウムからそのような感染対策の難しさが浮き彫りになると思われる。

1. 安全な隔離解除基準はあるのか？

自治医科大学附属病院感染制御部感染症科

森澤 雄司

HICPAC からは 2007 年に隔離予防策、2006 年に多剤耐性菌管理について、それぞれガイドラインが公表されており、それらの中で隔離を解除する基準についても取り上げられているが、詳細に検討するとエビデンスが薄弱であったり、臨床の現場で実践するのが難しい内容であったりすることがあると考えざるを得ない。

隔離を解除する判断においては、病原体が常在細菌叢に入り込むことがあるか、病原体が呼吸器系分泌物や便などに存在する場合は感染成立に十分な量や感染経路が存在するのか、といったポイントを検討する必要がある。また、感染力があるか否かを判断するためには、発症からの時間経過、症状の有無、培養検査結果などに基いて検討しなければならない。MRSA のような多剤耐性菌では、監視培養の結果が 1~2 週間の間に 3 回以上の陰性が確認されるまで隔離するのが一般的とされているが、科学的根拠や現場の運用の観点から、これらの判断基準は妥当なのか。多剤耐性菌管理ガイドラインには接触感染予防策を解除する時期に関する推奨事項はないと明記されている。

耐性菌対策では抗菌療法の有無も重大なポイントであり、例えば MRSA などで 1 週間の間隔で 3 回陰性が確認されたとしても、バンコマイシンなど有効な抗菌薬が投与された場合には再スクリーニングが必須である。また、多

剤耐性菌管理で重要なポイントとして、ガイドラインにも記載されているように、かつて耐性菌が検出された患者が再入院してきた際に警告するための電子記録システムを利用することが強く推奨される。

また、隔離は患者のケアに悪い影響を与えることもあり、個室隔離された患者に対するケアの質が低下したことを示す臨床研究もある。感染管理担当者は、入院患者へ病原体が水平伝播する潜在的风险を検査して、感染防止リスクアセスメント ICRA に基づく方針を施設ごとに確立しなければならない。ガイドラインは発表された科学的根拠に基づいて作成されているが、現場で“使える”マニュアルに落とし込むためにはサベイランスを含む感染制御リスクアセスメントが必須の過程である。感染防止対策は“現場のモノ”である。アメリカであろうが日本であろうが、自分の施設の状況に応じた現場で実践できる最良の方法を模索していく姿勢が問われている。

2. MRSA

順天堂大学大学院感染制御科学

堀 賢

まず、MRSA の隔離解除の基準を論ずる前に、MRSA の感染経路と必要な予防策について確認しておきたい。MRSA の主要な感染経路は接触感染経路であるが、気道に保菌している場合には飛沫感染経路、また“ごく稀に”患者由来の落屑が MRSA によって汚染されていた場合には空気感染経路によって伝播すると報告されている。

そもそも接触感染予防策には隔離予防策は含まれていないので隔離が必須であるとは言えない。しかしながら、集中治療室やハイリスク患者が密集（ベッド間隔が 2m 以下）している病室においては、飛沫を遮蔽するためにパーティションを設置したり個室へ隔離した方が、水平伝播のリスクは抑制できる。また先に挙げた空気感染経路については、現状では証明が困難なことがあり一般病室でのエビデンスはほとんどないが、整形外科領域の術野汚染の一因として指摘されているのみである。

それでは空気感染経路で必須とされている隔離予防策が MRSA 対策として一般に広く推奨されている背景はなんだろうか。それは医療従事者の“心理的バリア”の増強効果のために、感染予防策のコンプライアンスが上昇するため、水平伝播の抑制がより確実に行われるためであることを再確認しておきたい。以上のことを充分理解した上で、当院では「MRSA 対策」の一環として隔離予防策を推奨しているのである。

さて、黄色ブドウ球菌の保菌者は、体表面（毛髪線、腋窩、会陰部）とその周囲（鼻前庭、外耳道、しばしば咽頭）に保菌しているが、最も高頻度に定着している部位は鼻前庭と会陰部であり、これは感染症として発病しているか否かに関わらない。従って MRSA においても保菌者であれば、病態に関わらず上記の定着部位に MRSA は確実に存在しているのだから、MRSA の供給源としてのインパクトは同じなのである。よって、当院の「MRSA 対策」

の開始基準は、「MRSAの保菌者であること」に他ならない。わが国では、従来からMRSAの保菌者を拡散群と非拡散群に分類し、定着のみの患者は非拡散群として個室隔離を免除するとしてきた。しかしながら、これは隔離に使用できる個室数が不足しているという医療施設の状況を鑑み、隔離の優先順位をつけるための苦肉の策であり、「優先順位は下げる」ものの「免除する」ことまでは推奨していないものと理解している。

以上より、当院の「MRSA対策」の解除基準としては、「MRSAの保菌者でなくなったこと」としており、これは高頻度定着部位である「鼻前提において3回連続で培養陰性になったとき」と定義している。3回の根拠は、「スワブによるサンプル採取と培養法による検査法」の検出感度から経験的に導きだされたものであり、米、英、蘭のガイドラインでも取り入れられている共通事項である。

3. VRE (バンコマイシン耐性腸球菌)

埼玉医科大学感染症科・感染制御科

前崎 繁文

VRE (バンコマイシン耐性腸球菌) はヒトの腸管内の常在菌である腸球菌が多剤耐性を獲得した耐性菌であり、他の院内感染が問題となる薬剤耐性菌の感染制御に比して、難しい側面を持っている。VREは欧米なかでも米国では、救急入院患者の腸球菌の十数%はすでにVREであるとの報告もあるが、我が国ではいまだ稀な耐性菌であり、患者検体から検出された際には直ちに厳重な感染制御を行う必要がある。また、VREはヒトの糞便中に常在するため、積極的なスクリーニング検査を実施しない限り、保菌患者を把握することができないため、多くの事例で数十例のアウトブレイクが報告されており、1例でも保菌患者が検出された時には、すでにアウトブレイクが発生しているものと考えて対応することが肝要である。我々も2007年にVREのアウトブレイクを経験したが、その際には患者の保菌状態の把握とともに、患者の療養環境からの保菌が複数箇所から確認され、他の薬剤耐性菌の院内感染の基本ルートである医療従事者から患者への伝播のみならず、患者から患者への伝播をいかに少なくするかが大きなポイントであることが再認識された。また、VREは本来ヒトに常在する腸球菌であるために、保菌が陰性となることを確定することが極めて困難である。もちろん腸管内のVREを除菌する方法はないため、繰り返し糞便のスクリーニング検査で保菌がないことを確認する必要があるが、複数回のスクリーニング検査が陰性であった患者でも、新たな抗菌薬の使用により、再び保菌状態になることも経験されており、隔離基準も含めて、いまだ我が国では稀な薬剤耐性菌である限りは、よほど厳格に考えるほうが無難であろう。また、VREの感染制御には徹底的なスクリーニング検査による早期発見と早期対応が最も重要である。我々も現在まで入院患者における糞便のスクリーニング検査を実施しており、院内でのVREの拡がりを最小限にする対策を行っている。今回は、我々のVREに対する感染制御から

我が国における現時点での感染対策を考える。

4. 当院における *Clostridium difficile* 感染症の現状

東邦大学医療センター大森病院感染管理部¹⁾、東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾

吉澤 定子¹⁾ 森 伸晃²⁾ 館田 一博¹⁾²⁾

Clostridium difficile (CD) は芽胞を形成することから各種消毒薬に耐性で、環境下に約5カ月は生存するとされる。日本人における本菌の腸管内保有は7.6%程度との報告があるが、入院患者では保菌率は20~30%に増加し、アウトブレイクの状況下では50%に及ぶ場合もみられる。新生児・乳児・小児においては保菌率が高いとされるが、発症することは稀である。CDの水平伝播には、以下の3つのパターンがあることが知られている。1) 一過性にCDを保菌した医療従事者の手指を介した伝播、2) 汚染された環境表面からの伝播、3) CD感染症 (CDI) を発症している患者からの伝播。これらの中では3) が最も排菌量が多く、伝播のリスクが高いが、入院期間が長期化するに伴いCD保菌率は顕著に上昇することから無症候保菌者を介した周囲環境汚染や医療従事者の手指汚染も懸念されるところである。当院ではCDIの疫学・病態を明らかにするため、2006年より入院患者から提出された全便培養検体をCCMA培地にも塗布し、CDの検出を試みている。当院の入院患者由来便培養検体数は年間1,000検体前後(重複除く)であるが、CD培養陽性率は約2割程度となっている。入院から検出までの期間は平均46日と長期入院患者に検出される傾向がみられ、病棟別CD検出数としては小児科系の病棟が最も多く、次いで血液内科系病棟で多く見られた。CD培養陽性例における便中トキシン陽性率は27%であったが(ICA法)、便中トキシン検査は検体の質や検出キットの感度に結果が影響を受けるため、実際にトキシン遺伝子保有株はどの程度存在するか確認する目的で2010年の分離株に対しPCR法によりトキシン遺伝子保有状況を調査した。その結果、DNA抽出が可能であった187株のうち65.2%が*tcdA*+/*tcdB*+/*CDT*-で、*tcdA*-/*tcdB*-/*CDT*-が26.7%、*tcdA*+/*tcdB*+/*CDT*+が6.4%、*tcdA*-/*tcdB*+/*CDT*-が1.6%と約7割がトキシン遺伝子保有株であった。病棟別分布状況では、先述した小児科系病棟、血液内科系病棟における便中トキシン陽性率はそれぞれ18%、34%であったが、トキシン遺伝子陽性率はそれぞれ42%、33%と小児において便中トキシン陽性率に比べてトキシン産生遺伝子保有率が高いことが判明した。さらに、*tcdA*+/*tcdB*+で便中トキシン検査も施行された120症例の検討では、便中トキシン陽性となったものは27%のみであり、トキシン遺伝子陽性にもかかわらず便中トキシン陰性となったものが水面下における院内伝播のリザーバーとなる可能性が懸念された。一方CDIの感染対策としては、2010年に提唱されたCDIに関するIDSAガイドラインでは、CDIがアウトブレイクしている際における患者ケア時の手袋着用が推奨レベルA-1、手洗い励行がA-2であるのに対し、ガウン着用・個室収容はB-

3. 集団隔離はC-3で、接触感染対策を行う期間は下痢が消失するまで(C-3)とされている。MRSAやESBL産生菌等の耐性菌対策にも留意した医療環境の中、CDトキシン遺伝子保有株全検出例への対策は困難であり、水面下での伝播を防止するためには標準予防策の徹底が最も重要と考えられる。実際、当院では便失禁や排泄介助等が必要な患者に関しては可能な限り個室隔離もしくはコホーティングの対象とし、接触感染対策を励行している。CDIアウトブレイクを未然に防ぐには早期検出と積極的な感染対策が重要であることは言うまでもないが、宿主における発症のリスクファクターを軽減することも重要であり、バンドルの概念のもとに複合的な取り組みが必要である。CDIが発症すると約3000ドル/例のコスト増加となるといった報告もみられ、医療経済的にもさらに監視、対策を強化する必要のある疾患の一つと思われる。

シンポジウム20：尿路感染症・性感染症への最適なアプローチを学ぶ 司会のことば

産業医科大学泌尿器科¹⁾、兵庫医科大学泌尿器科²⁾
濱砂 良一¹⁾ 山本 新吾²⁾

近年、尿路感染症ならびに性感染症の分野においても、さまざまな分野でガイドラインが発表されている。これらのガイドラインの共通点は、いかに多剤耐性菌を個体内および環境内に誘導することなく、有効な抗菌薬を的確に選択して安全な治療を行えるか、ということに集約されている。

たとえば、無症候性細菌尿(2005年)やカテーテル関連尿路感染症(CAUTI)(2009年)についてのIDSAガイドラインにおいては、慢性の無症候性細菌尿は決して抗菌薬に治療対象としてはならない、と強調されている。また、急性単純性膀胱炎および急性単純性腎盂腎炎についてのIDSAガイドラインが2010年に改訂されているが、ここでもあらためて、抗菌薬によって消化管内の細菌叢に耐性菌を誘導することにより単純性尿路感染症の治療を困難にしてしまう可能性を“Collateral damage”と危惧している。そのため、単純性膀胱炎の治療として、ニューキノロン系や新経口セフェム系など強力な抗菌薬は第一選択薬としては避けるべきである、としている。一方、JAID/JSC感染症治療ガイド2011では初期治療としてニューキノロン系や新経口セフェム系抗菌薬が推奨されている。しかし、実際には国内においても、ニューキノロン耐性菌の増加が懸念されており、ペニシリン系抗菌薬、第一世代セフェム系抗菌薬、ホスホマイシンなどの抗菌薬を第一選択として使用していく努力が必要と考えらはじめている。

性感染症においても、治療法の選択は容易ではない。淋菌の薬剤耐性は著しく、わが国の性感染症のガイドラインでは、淋菌感染症に対してセフトリアキソン、セフォジジム、スペクチノマイシンといった注射薬が第一選択となっている。また、クラミジア感染症に対しては、マクロライド系、テトラサイクリン系、ニューキノロン系抗菌薬が有

効であり、淋菌、クラミジア両者への同一薬による治療は推奨されていない。しかし、近年、アジスロマイシンこれら両者に有効であるとの意見があるが、耐性淋菌の出現が危惧されている。また、セフトリアキソン耐性淋菌の第1例目がわが国で検出され、今後、世界に蔓延する可能性もあり、新しい薬剤の開発も求められている。上記以外でもマイコプラズマ・ジェニタリウムの感染がわが国でも広がっており、さらに耐性菌の出現も報告されている。

本シンポジウムでは、単純性膀胱炎、急性単純性腎盂腎炎、無症候性細菌尿、尿道炎、子宮頸管炎のそれぞれの分野のエキスパートの先生に講演をお願いしているが、国内外の最新のガイドラインをご紹介いただくとともに、生態環境を乱すことなく有効な治療を行うにはどうすればよいのか、「これからのスマートな感染症治療のあり方」を会場の皆様と一緒に考えていけるような機会を提供させていただければ幸いである。

1. 急性単純性膀胱炎

筑波大学医学医療系腎泌尿器外科

宮崎 淳

単純性膀胱炎は、泌尿器科のみならず、内科や婦人科の医師も日常的に診断・治療を行う尿路感染症であり、多くは一般細菌による非特異的な尿路感染である。その診断は、比較的容易であり、臨床症状は排尿痛と頻尿を認め、通常の外來での検査所見では、遠心尿を用いた尿沈渣鏡検で尿中白血球をみとめる。尿培養での細菌数の数は 10^3 CFU/mL以上が基準となっていて、原因微生物はグラム陰性桿菌が8割ほどを占める。なかでも大腸菌 uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) が最も多く、そのほかには肺炎桿菌なども認める。治療は、欧米ではスルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST合剤)が治療の第一選択薬となるが、本邦では副作用の観点から、他剤無効例などで使用する。本邦での第一選択薬はニューキノロン系薬、βラクタム薬が治療の中心となる。ニューキノロン系薬の投与期間は単回よりも3日間投与の方が有効であるという報告が多く、新経口セフェム薬については7日間投与が推奨されている。一般にニューキノロン系薬は高い有効率を示すが、キノロン耐性大腸菌が、特に複雑性尿路感染症の起炎菌として問題になってきており、さらには単純性尿路感染症でも増加してきているため、慎重な投与を考えなくてはならない。また、ESBL産生菌が増加傾向にあるため地域や施設ごとのアンチバイオグラムを考慮した抗菌薬選択も重要である。このような薬剤耐性菌の存在は、難治性や再発などの問題となるが、根本から解決するには、抗菌薬を使わない治療、すなわちワクチン開発が求められる。UPECは尿路上皮細胞の受容体にtype I線毛やp線毛など特異的な接着因子を介して感染を引き起こし、ヘモリジンやcytotoxic necrotizing factor 1などの直接組織障害を引き起こす毒素を産出するとして知られている。またK1抗原は宿主内での菌の生存に貢献している。これら接着因子、毒素、細胞莢膜を

用いてワクチンが研究されているものの、まだ確立したものはない。本シンポジウムでは、以上をふまえ単純性膀胱炎の臨床、基礎について触れる予定である。

2. 急性単純性腎盂腎炎—我々の取組みと課題—

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学
和田耕一郎, 公文 裕巳

尿路感染症 (Urinary Tract Infection ; UTI) は最も高頻度に見られる細菌感染症であり、感染の部位により上部尿路と下部尿路、臨床経過により急性と慢性、発症に関わる基礎疾患の有無により単純性と複雑性に分類される。

急性単純性腎盂腎炎は、尿路に基礎疾患がなく急性の臨床経過をとる上部尿路感染症であり、下部尿路感染から逆行性に発生する。解剖学的な特性により男性に比べ女性に多い。実質臓器の感染症である腎盂腎炎は、容易に菌血症 (尿性敗血症 ; ウロセプシス, urosepsis) に移行するため、早期の診断と適切な治療を実施する必要がある。単純性腎盂腎炎の診断は年齢、性別や病歴、熱型、肋骨脊柱角の叩打痛といった理学所見や膿尿、細菌尿の存在で比較的容易に行うことが可能である。また、尿の細菌学的検査による抗菌薬感受性の測定、血液生化学的検査における炎症反応の上昇、画像検査が重要である。特に超音波、CTによる尿路基礎疾患の除外が必要であり、糖尿病や免疫抑制状態にある患者においては気腫性腎盂腎炎、腎膿瘍や膿腎症など重篤な病態を除外しておくことが肝要である。また、近年登場した重症細菌感染症のバイオマーカーであるプロカカシトニンも診断や治療効果判定に有効である。治療の中心は抗菌化学療法であり、体内動態と薬力学 (Pharmacokinetics-Pharmacodynamics ; PK-PD) を考慮して抗菌薬の選択と投与方法を実践する。原因菌として大腸菌が最も多く、キノロン耐性大腸菌に加えて最近では尿路から ESBL (Extended Spectrum beta Lactamase) 産生大腸菌が尿から分離される頻度が増加しており注意を要する。普段から各施設における分離菌の種類と薬剤感受性についてサーベイランスを行っておくことで適切な抗菌薬を選択することも可能となる。抗菌化学療法と同時に逆行性感染を防ぐための生活指導を行うことも重要であり、反復する場合には尿の細菌学的検査の結果から再燃か再発かを見極めて原因を追究する。時には逆行性排尿造影など患者にとって負担となる検査を行うことも必要となる。

急性単純性腎盂腎炎のほとんどは抗菌化学療法のみで軽快するためシンプルな疾患と捉われがちであるが、当科では特に発症の原因、細菌の薬剤耐性、抗菌薬の有効な投与方法や予防法などに着目して基礎、臨床研究を行っている。シンポジウムでは一般的な病態や問題点に加え、研究成果と今後の課題を中心に報告したい。

3. 無症候性細菌尿

札幌医科大学泌尿器科

橋本 次朗, 高橋 聡, 塚本 泰司

無症候性細菌尿 (asymptomatic bacteriuria : ABU) とは通常無菌であるはずの尿中に細菌が存在し、かつ、症候

性尿路感染症 (symptomatic urinary tract infection : sUTI) を発症していない状態をいう。男性より女性に多く、60歳以上、糖尿病患者に多いとされる。60歳以上の女性では3~5%に認められ、女性の糖尿病患者の17~26%に認められる。ABUの診断には尿細菌培養による検出を用いるが、尿の鏡検で細菌を確認することでも代用できるとされる。ディップスティック法を用いた白血球や亜硝酸塩の検出は偽陰性が多く不適格である。検出される細菌では大腸菌が最も多い。ABUを認める患者に対し治療を行うべきかどうかは、対象となる患者の背景により異なるため、個々の症例に対し治療の可否を判断する必要がある。閉経前の非妊娠女性を対象とした研究は多く報告されており、ABUを認める女性は、ABUを認めない女性に対し、sUTIを発症する率は有意に高い。しかしABUを認める群に抗菌薬を投与してもsUTIの発症率は投与しない群と差がない。また、ABUを認める群と認めない群では長期的な腎機能障害の発症率にも有意差を認めない。糖尿病患者におけるABUの検討も多く出されている。ABUの有無が重症のsUTIを起こすrisk factorとはならず、また、ABUを有する患者に対して抗菌薬投与を行っても、投与しない群に比してsUTIの発症率は低下しない。これに加え、ABU患者では、尿路病原性がない大腸菌が膀胱内に共生しているとの報告もある。一方、妊婦に関しては、ABUを有する群では急性腎盂腎炎を発症する率が高く、早産のリスクも高いことから、ABUのスクリーニング及び抗菌薬投与が勧められている。泌尿器科手術においては、前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) を行う患者において、術前尿細菌培養で陽性であった患者に対し、抗菌薬を投与した群では投与しなかった群に対して有意に術後感染性合併症を低下させたという報告がある。泌尿器科手術で手術部位感染 (SSI) を発症した患者における、術前の尿路感染をみた論文では、SSIを発症した群で有意に術前の尿路感染率が高かった。また、当科の報告でも、経尿道的手術を含む尿路開放手術において、術前にABUを有する群に対し抗菌薬投与を行うと、ABUを有さない群と術後感染性合併症を発症する率は同等であった。よって、泌尿器科手術において、術前にABUを認める場合、術前に抗菌薬投与を行わなければ術後感染性合併症が多く発症し、抗菌薬投与を行うことで術後感染性合併症は抑制できると考えられる。以上より米英や本邦のガイドラインでは、妊婦と、尿路開放手術や経尿道操作などの泌尿器科的手術を行う患者に対してのみ治療を行うことが推奨されている。本シンポジウムでは自験例を提示しながら、ABUの診断や抗菌薬投与の適応、今後の課題などについて述べたい。

4. 尿道炎

岐阜大学医学部附属病院泌尿器科

安田 満

尿道炎は淋菌の有無により淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎に分類されるが、これは淋菌の有無もさることながらこ

の二つの尿道炎では治療法が大きく異なる。

尿道炎患者を正確に診断・治療を行うためのアプローチで重要なものの一つに問診および自他覚所見がある。おろそかにしがちではあるが、問診および自他覚所見のみでもかなり正診に近づくことが可能である。淋菌性尿道炎は文字通り淋菌による尿道炎である。潜伏期は2〜7日程度であり、症状は多量の黄色〜白色の膿性尿道分泌物、排尿時痛、尿道搔痒感、尿道灼熱感等である。一方非淋菌性尿道炎の起炎菌は既に確立されている *Chlamydia trachomatis* と *Mycoplasma genitalium* の他に未だ未知の細菌が存在する。潜伏期は1〜3週間程度、少量の白色〜透明の漿液〜粘液性尿道分泌物と排尿時痛、尿道搔痒感、尿道灼熱感等の症状を認めるが淋菌性尿道炎と比し軽度である。これらの症状・所見により起炎菌を鑑別することはできず、培養が困難なため核酸増幅法検査によって診断するが、現在臨床で可能なのは *C. trachomatis* のみである。しかし幸いなことにこれらの起炎菌は一部例外があるもののクラミジア性尿道炎の治療薬で対応可能なことが多い。淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎の鑑別は最終的には淋菌培養や核酸増幅法検査によるが、潜伏期、尿道分泌物の性状および自覚症状の軽重により診断が可能である。さらに迅速診断である尿道分泌物染色標本の鏡検を行うことにより確実な診断となる。

正確な治療を行うためのアプローチでは、正確な診断に加え薬剤耐性を把握しておく事が重要である。淋菌性尿道炎では現在既に経口抗菌薬は推奨されず CTRX, CDZM, SPCM の3注射剤のみしか推奨されていない。しかも淋菌咽頭感染にも単回で有効な CTRX に対する耐性菌さえも報告されている。非淋菌性尿道炎では *C. trachomatis* における耐性菌は問題となっていないが、*M. genitalium* ではニューキノロンやマクロライド耐性菌が増加しつつある。ガイドラインで唯一推奨されている AZM の有効率も今後低下することが予想される。薬剤耐性をコントロールし、適切な治療に結びつけるためには薬剤感受性サーベイランスが必要である。しかし一般臨床においては培養可能な淋菌でも核酸増幅法検査による診断が主流であり、*M. genitalium* に至っては検出すらできない。本学会を含めた3学会合同サーベイランスでは尿道炎のサーベイランスを行っているが、欧米と比べ圧倒的に収集株数が少ないのが現状である。

5. 子宮頸管炎

京都府立医科大学大学院女性生涯医科学

岩破 一博

子宮頸管炎は、子宮頸管粘膜に炎症を起こす局所的な炎症である。子宮頸管は陰管を通して外界とまた子宮内膜、卵管を通して腹腔内へと交通しており、子宮頸管炎は上行性感染の経路として重要である。更には、流産、絨毛膜羊膜炎なども子宮頸管炎が関与している。原因は、病原微生物、アレルギー、萎縮による炎症、刺激によるものがある。非妊婦では、子宮頸管内のクラミジア、淋菌の有無の

検索を行い、陽性例に治療を行うことで十分なことが多い。妊婦では上記の病原微生物以外の感染により早産や破水の原因になることが多いので頸管内の炎症細胞や炎症自体を評価することが必要になる。子宮頸管炎の診断は、臨床的には外子宮口から連続する多量の混濁した粘液性分泌物が認められると言う肉眼所見による。診断基準として用いられているものではないが、Brunham, Sagawa らの1) 子宮頸管粘液塗抹標本(グラム染色)を1,000倍にて鏡検し、1視野に多核白血球が10個以上存在し、かつ頸管粘液の培養、あるいは塗抹標本(グラム染色)にて乳酸桿菌以外の菌が検出される。2) 頸管に *Chlamydia trachomatis* あるいは *Neisseria gonorrhoea* が検出される。以上のどちらかを満たす場合に頸管炎とするが用いられている。また、妊婦の場合には顆粒球エラストーゼが保険収載されている。子宮頸管炎の原因となる細菌性陰症は、早産のリスク因子の一つとされている。診断基準としては、Amsel の診断基準、Nugent score、修正 Nugent score が用いられ陽性妊婦に対して生理食塩水や10倍希釈ポピドンヨードによる腔洗浄を行った後、メトロニダゾール錠を投与する。クラミジア性子宮頸管炎は、罹患率の最も高い性感染症で若年女性に多い。性行為により感染し、女性では子宮頸管炎や上行性に感染し、容易に腹腔内に浸透し、子宮付属器や骨盤内炎症性疾患を発症する。その上無症状のまま卵管障害や腹腔内癒着を形成し、卵管妊娠や卵管性不妊症の原因となる。また妊婦では、産道感染による新生児結膜炎や新生児肺炎を発症させる。妊娠中にスクリーニング(公費)や治療を行って母児垂直感染を予防することは産婦人科領域では確立されている。診断は、子宮頸管擦過検体をスワブにて採取し核酸増幅法にて行う。治療は、胎児への影響を考慮してアジスロマイシン、クラリスロマイシンなどのマクロライド系抗菌薬を使用し、治療判定は投与後2〜3週間後に行う。クラミジア性直腸炎の報告は、本邦で38例の報告が内視鏡的な報告はあるが、症状が軽いことやTMA法などの検査法が保険適応になっていないことなどがあるが、我々の検討からクラミジア性子宮頸管炎59例中のクラミジア性直腸炎の合併は、43例(72.9%)とかなり多く存在する可能性が示唆され、また治療は従来の方法で治療できる症例もあるが、除菌率86.7%から治療法について検討する必要がある。淋菌性子宮頸管炎は、グラム陰性双球菌である淋菌が性行為により感染し発症する。診断は、子宮頸管擦過検体をスワブにて採取しグラム染色にて鏡検、分離培養、核酸増幅法にて行う。クラミジア性子宮頸管炎との混合感染を認めるので、1本のスワブでクラミジアと淋菌を同時に検出する方法で行うことが妊婦のスクリーニングなどでは望ましい。治療は、セフトリアキソン、セフォジジム、スペクチノマイシンなど単回投与が第一選択剤になる。子宮頸管炎は、淋菌性、クラミジア性、非淋菌性・非クラミジア性のマイコプラズマ・ウレアプラズマなどが原因微生物である。これらは、性感染症としての位置づけや感染妊婦での流産、絨毛膜羊膜炎お

よび産道感染による母子感染がある。これらの疾患について適切なアプローチについてお示しする。

シンポジウム 21：HIV 診療・診療体制にみられる最近の変化

司会のことば

国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター¹⁾、東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科²⁾

白阪 琢磨¹⁾ 鯉淵 智彦²⁾

1990 年代半ばから 3 剤併用療法が普及して以来、HIV 感染症はコントロール可能な慢性疾患となった。2000 年代に入ってから長足の進歩を遂げ、合剤が開発されるなど患者側の負担は大きく軽減された。現在、早期発見や適切な治療がなされれば、免疫不全により致命的な状態に陥ることはまれになったと言ってよいだろう。ところが、このような成果の一方で顕在化してきた問題が数多くある。治療は進歩したとはいえ、ウイルスを体内から根絶することはできず、抗 HIV 薬の内服は一生続けなければならない。20 年、30 年と内服を続けていくとどのような副作用が出てくるのか、あるいはそのような心配は杞憂に過ぎないのか、明確な答えはまだない。薬剤の副作用とされる脂質代謝異常、腎機能障害、骨代謝異常などについても、薬剤のみに起因するとは限らず、HIV 感染症そのものの関与も考えられる。それぞれの副作用をフォローするための臨床的指標も不明確である。このような治療の長期化がもたらす問題点について塚田訓久先生（国立国際医療研究センター）にお話し頂く。

さらに、HIV 治療の複雑化、高度化の中でますますチーム医療の実践が課題となっている。患者の長期予後の改善に伴って生じる様々な問題への対応は特定の職種のみでは不可能である。臨床心理士として長年にわたり診療してこられた仲倉高広先生（国立病院機構大阪医療センター）に心理的問題の現状と対応をお話しして頂くとした。また、日本病院薬剤師会は早くから HIV 診療における薬剤師の役割の重要性を認識され、2009 年度から認定試験を行っている。この制度の設立に中心的な活動をされてきた栗原健先生（国立循環器病研究センター）に、制度の現状と今後の展望を語って頂く。

このような現状に鑑み、日本エイズ学会は 2012 年度からエイズ学会認定医・指導医制度を発足させた。HIV 診療を系統的に学べる機会は限られ、一方で治療に関する新しい情報は日々蓄積されている。今村顕史先生（がん・感染症センター都立駒込病院）に認定制度のめざすものをお話しして頂く。これらの 4 名の先生方の講演を通じて HIV 診療を取り巻く課題が浮き彫りにされ、今後の解決策の糸口が見つかれば幸いである。

1. HIV 感染症治療の長期化と診療上の問題点

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

塚田 訓久

抗 HIV 療法の進歩により、早期に診断され適切に管理されている HIV 感染者の生命予後は、非 HIV 感染者のそれと遜色ないものと考えられるまでになった。未治療の HIV 感染症それ自身が様々な非エイズ合併症（脳血管障害、心血管障害、認知機能障害、骨合併症、悪性腫瘍）と関連することが明らかとなり、また抗 HIV 療法により未感染パートナーへの HIV 感染が減少することが実証され、米国の抗 HIV 療法ガイドラインにおいて CD4 数に関わらずすべての HIV 感染者が抗 HIV 療法の適応と明記されるに至っている。治療開始の早期化と生命予後の改善に伴い、個々の症例における抗 HIV 薬服薬期間は延長し、生存感染者数は徐々に増加し、感染者集団は徐々に高齢化している。

現在推奨されている抗 HIV 薬の組み合わせはすべて十分な HIV 抑制効果を有し、多くは 1 日 1 回内服による治療が可能であり（長期毒性の問題が完全に解決されている訳ではないが）、副作用は初期のものと比較すると大幅に軽減している。結果として、良好な HIV 抑制状態を長期間維持すること自体は、多くの症例において達成困難な目標ではなくなった。HIV 感染症の専門家が HIV 自体および疾患の免疫不全症としての側面の管理に費やす時間は減少し、「コントロール良好な HIV 感染者が偶発的に発症した HIV 感染症とは無関係の合併症」「動脈硬化性疾患、悪性腫瘍、骨合併症などの非エイズ合併症」「加齢に伴う合併症」への対応が占める割合が増加している。今後は維持透析・長期療養・在宅療法・終末期医療等を必要とする症例の増加も予想される。

非エイズ合併症の管理に必要な知識は多岐にわたり、HIV 感染症の専門家のみで最適な医療を提供することは困難である。診断から治療導入期を経てウイルス学的・免疫学的な安定期に至るまでの間は HIV 感染症の専門家が前面に立ち、ひとたび安定が得られれば合併症の種類に応じて各領域の専門家の後方支援に回るのが理想的であるが、「HIV 感染者は拠点病院で専門家が診療するもの」と認識されているのが実情であり、感染者は一般的な医療機関でも対応できるはずの合併症に関しても（必ずしも全診療科の体制が整っているとは限らない）拠点病院への通院を余儀なくされ、拠点病院は飽和寸前である。HIV 感染症の専門家が HIV 自体のコントロールに責任を持つという前提で、各領域の専門家の協力を得て一般医療機関でも HIV 感染者を診療する体制を構築する必要がある。

安定期の HIV 感染者を診療するにあたって求められる知識はそれほど多くないが、それでも他領域の医師にはハードルが高いのも事実である。専門家と専門家の間に存在する小さくない隙間を埋める存在として、HIV 感染症を専門としない感染症科医の役割はますます大きくなるであろう。

2. HIV 陽性者の心理的問題の現状と対応

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター臨床心理室

仲倉 高広

HIV 感染症は、抗 HIV 薬の薬物療法により慢性疾患といわれるようになってきています。しかし、感染告知を受けた患者は、それまでの HIV 感染症のイメージによって、身体的・心理的・社会的な死を連想する方もおられます。たとえ医療者によって適切な教育が行われ、患者本人が認識を修正したとしても、患者を取り巻く環境が古い、否定的なイメージのままであると、自分が病気であることを打ち明けられず、孤独な状況におかれたままになります。また、HIV 感染症はいまだスティグマが付きまとい、社会的関係やサポートシステムへのアクセスも簡単ではありません。

さらに、多くの HIV 陽性者が性的な活動期にあるため、親密な人間関係を築く際、HIV 感染症は人間関係の間にも影を落とします。今まで生きてきた自分 (identity) に「HIV に感染している」という情報を加えることになり、予測される、または実際の喪失体験や、QOL の低下、身体機能の衰弱や死への恐怖、治療や人生の不確かさなど心理的問題が陽性者にのしかかります。また、周りに伝えることをしていない患者は、「HIV に感染を知る前の自分」を示し続けなければならなくなります。そこで、外的な自分と内的な自分の間に溝が生じます。HIV 感染症は、社会との関係や人間関係、性的関係、自分自身の気持ちとの関係に影響を与え、陽性者に苦悩をもたらします。

HIV 感染症は慢性疾患となりましたが、未だ HIV というウイルスは、身体という免疫システムに入り込むだけでなく、人と人との「間」や、社会との「間」、個人の心の隙間に入り込み、人を追い込むといえます。つまり、HIV 感染症とは、苦悩をあらゆる「間」に生じせしめる疾患といえます。

HIV 感染症を告知され、身体的・心理的・社会的不安を抱えた患者が一番初めに会おうのが医療従事者です。社会的イメージがどうであろうと疾患には違いない公平な医療を提供する医療従事者が、無理解な態度を示すと、その患者は医療以上に社会に希望を見出すことは難しくなるでしょう。よって、他者からどのように見られるかと過敏な状況に少なからずおかれている陽性者に対し、医療従事者として、更に一般社会との窓口として、公正で誠実な対応が望まれます。

本セッションでは、まず、life の 3 つの側面 (生命・生活・人生) への影響についてお話します。免疫能の低下や HIV による神経心理学的問題 (認知機能低下) や、HIV 感染症と併せ持つ問題行動 (依存・アディクション、自傷・自殺、) 、抑うつ状態や精神医学的問題、対人関係上の問題、実存的・スピリチュアルな問題について取り上げます。

次に、より良い医療を提供するために、各医療従事者がどのような対応ができるのか、また、医療従事者個人のみならずチームでどのように対応していけるのか、臨床心理士の立場から併せ考えていきたいと思います。

最後に、みなさまに臨床心理士をうまく使っていただ

るよう、臨床心理士との連携についてお話しできればと思っております。そして、より良い医療を目指すきっかけになれば幸いです。

3. HIV 感染症薬物療法認定薬剤師・HIV 感染症専門薬剤師制度の現状と今後の展望

国立循環器病研究センター薬剤部

栗原 健

日本病院薬剤師会では、高度化する医療の進歩に伴い、薬剤師の専門性を生かした、より良質の医療を提供するという社会的要請に応えるため、高度な薬物療法等について知識・技術を備えた薬剤師を養成し、国民の保健・医療・福祉に貢献することを目的として、認定薬剤師・専門薬剤師認定制度を設置している。認定薬剤師とは、認定薬剤師認定審査に合格し、特定の専門分野における薬物療法等についての十分な知識と技術を用いて、各医療機関において質の高い業務を実践していることが認められた者をいい、専門薬剤師とは、専門薬剤師認定審査に合格し、特定の専門分野における薬物療法等についての十分な知識と技術を用いて、各医療機関において質の高い業務を実践するとともに、他の薬剤師に対する指導的役割を果たし、研究活動等についても行うことができる能力を有することが認められた者をいう。HIV 感染症専門薬剤師の理念と目的は「HIV 感染症治療における薬物療法に関する高度な知識、技術、倫理観を備え、患者の意思を尊重し、最適な治療に貢献することを理念とし、HIV 感染症に対する薬物療法を有効かつ安全に行うことを目的とする」とされている。日本病院薬剤師会では HIV 感染症の他に、がん、感染制御、精神科、妊婦・授乳婦のそれぞれ専門薬剤師制度を設置している。HIV 感染症専門薬剤師制度の理念が他の専門薬剤師制度と異なる点は「患者の意志を尊重する」ことを掲げるところにある。HIV 感染症専門薬剤師制度は、2005 年から制度の検討を開始した。全国の HIV/AIDS 拠点病院に対するアンケート調査を実施し、現状を把握すると共に、研修・認定制度のあり方について検討が行われた。そして 2008 年度、過渡的措置による HIV 感染症専門薬剤師を認定し、2009 年度に、専門薬剤師の所属する施設を中心に実務研修を実施した後、第 1 回の認定試験が実施され、HIV 感染症薬物療法認定薬剤師が誕生した。認定薬剤師取得のための主な資格は以下のとおりである。薬剤師としての実務経験 5 年以上を有し、日本病院薬剤師会あるいは日本薬剤師会の会員であり、かつ、日本医療薬学会、日本薬学会、日本臨床薬理学会、日本エイズ学会のいずれかの会員でなければならない。また、日本病院薬剤師会が認定する研修施設において、HIV 感染症関連の実技研修を 16 時間以上履修していること、または、研修施設において引き続き 3 年以上 HIV 感染症患者に対する指導に従事していること、並びに、HIV 感染症領域の講習会を 10 時間以上履修し、30 症例以上の指導実績を満たしていることが求められる。専門薬剤師は、認定薬剤師取得後、全国レベルの学会等において、HIV 感染症領域に関する学会発表が 2 回以上 (う

ち、少なくとも1回は発表者)、複数査読制のある国際的あるいは全国的学会誌・学術雑誌にHIV感染症領域に関する学術論文が1編以上(筆頭著者)の全てを満たし、専門薬剤師認定試験に合格していることが要件となる。2013年1月現在、HIV感染症薬物療法認定薬剤師は60名が、HIV感染症専門薬剤師は18名が認定を受けており、それぞれの施設においてHIV感染症患者に対する薬学的な立場から支援を行っている。本シンポジウムでは、HIV感染症薬物療法認定薬剤師、並びにHIV感染症専門薬剤師認定制度の創設から現在までの状況について紹介し、今後の展望について述べる。

4. 日本エイズ学会認定制度の目指すもの

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科

今村 顕史

平成24年より、日本エイズ学会による学会認定医・指導医の制度が開始された。そのホームページには「HIV感染症診療に関わる専門的知識と経験を有する人材の育成と裾野の拡大、HIV感染症診療の水準の更なる向上を図ることが目的」と書かれている。

抗HIV薬による多剤併用療法(antiretroviral therapy: 以下ART)の進歩は、HIV感染症の予後に劇的な改善をもたらした。そして、今も新たな薬の開発はすすめられており、毎年ガイドラインが改定されているという状況が続いている。したがって、ARTを開始する際には、常に最新の情報を確認することが必要となる。

では、ARTによって日和見疾患を診療する機会がなくなったのかというと、決してそうではない。我が国では、毎年新たにHIV感染症と診断される新規患者のうち、約30%がエイズ発症をきっかけに診断されている。エイズで合併する日和見疾患には様々なものがあり、全身の臓器に複数の疾患を発症することも多い。そして、それぞれの診断・鑑別・治療を行っていくには、ある程度の知識や経験が必要とされる。

また近年は、ARTによる予後改善の一方で、心血管疾患、慢性腎臓病、骨関節疾患、HIV関連神経認知障、非エイズ関連悪性腫瘍などの、長期合併症が新たな問題となってきた。したがって、日和見疾患やARTによる治療が安定してからも、これらの長期合併症の対応を続けていかなければならない。

HIV感染症の診療は、今も大きく変化している。そして、現在のHIV診療を行っていくためには、様々な方面に関する知識や経験が必要となってくる。また、ARTによる予後改善とともに、患者の高齢化もすすんできた。今後は、HIV感染症における地域医療の必要性も高まってくるのが予想され、地域における診療体制を整えていくことも急務となっている。これまで我が国においては、HIV感染者の多くがブロック拠点病院や一部の拠点病院を中心に通院していることもあり、医師がHIV感染症を学ぶ機会を決して多くはなかった。本制度をすすめていくにあたっては、各地域においてHIV診療について学び、実際

に経験できる機会をつくっていくなど、学会側も努力を続けていかなければならない。

UNAIDSによる報告によると、2011年末現在における世界のHIV感染者数は3420万人で、年間250万人が新規感染者として診断され、年間170万人が死亡している。このように外へ目を向ければ、HIV感染症なしに感染症を語ることができないことがわかる。これから国内外で感染症に関わり、活躍を続けていく多くの若手医師にとっても、この制度がHIV感染症を学ぶきっかけになることを願っている。

シンポジウム22: 抗インフル薬の臨床—治療から予防まで—

司会のことば

神奈川県警友会けいゆう病院小児科¹⁾、倉敷中央病院呼吸器内科²⁾

菅谷 憲夫¹⁾ 石田 直²⁾

日本のインフルエンザ感染症に対する診断治療のレベルは、世界の最先端にあり、それは2009年の新型インフルエンザH1N1流行での極端に少ない死亡者数という成果となった。

H1N1/09出現以前は、オセルタミビルやザナミビル等ノイラミニダーゼ阻害薬の重症化防止効果は明確ではなかったが、パンデミックの経験を通して、オセルタミビルの重症化防止効果、死亡防止効果が確立された。日本の低い死亡数、特に妊婦の死亡がなかったことは世界の専門家からも高く評価された。

日本のインフルエンザ対策の残された問題点として、院内感染対策でのノイラミニダーゼ阻害薬予防投与がある。抗ウイルス薬予防投与は、欧米では、アマンタジンの時代から実施され、有効性も既に確立している。ワクチン接種のみでは、高齢者やハイリスク患者の集まる病院、施設などでは、十分なインフルエンザ対策とならないことは明らかであり、日本でも、インフルエンザ院内、施設内感染予防対策として、ノイラミニダーゼ阻害薬の予防投与の確立が重要な目標となる。インフルエンザ予防治療の中心は、やはり、経口のオセルタミビルであるが、高齢者の増加に伴い、腎機能低下患者での治療予防をどう考えるかも重要な課題である。

治療後に生じたオセルタミビル耐性ウイルスは、人から人に感染することはなく、また耐性ウイルスが出現しても重症化することはないとされているが、ノイラミニダーゼ阻害薬の広範な使用に伴い、耐性や副作用の監視体制の確立もこれからの課題である。

1. 院内感染対策の現況—内科の立場から—

倉敷中央病院呼吸器内科

石田 直

病院や高齢者施設でのインフルエンザの集団発生はしばしば発症し、時に入所者の死亡が報道され問題となっている。高齢者や免疫低下者の多い成人病棟では、感染が起ると容易に重症化する患者が多いため、院内での伝播を防

止することは大変重要である。日本感染症学会は、昨年8月に提言を発表し、インフルエンザの院内・施設内感染対策を積極的に行うことを提唱した。そのなかで、インフルエンザ発症患者への積極的な治療とともに、集団発生が疑われる場合には、他の入院患者・入所者への予防投与も行うように薦めている。

演者の施設でも、毎年、入院患者におけるインフルエンザ発症は散発してみられており院内感染制御室が中心となって情報を収集していたが、今シーズンからはさらに積極的に介入を開始することとした。病棟から発症報告を感染制御室に早急に行うこととして予防投与の適応について検討し、以降、連日患者の経過、周囲の発症状況を監視することとしている。

本年に入り、某病棟で医療スタッフ間での集団発生がみられ、また同時に入院患者の発症と引き続き同室者の発症が認められた。発症患者の速やかな隔離と治療開始を行い、罹患スタッフの自宅待機と他の病棟スタッフおよび発症スタッフとの濃厚接触が疑われた他病室患者へのオセルタミビル予防投与を行って経過をみたところ、他の病室に拡がることなく収束することができた。スタッフ間でのそれ以上の伝播も認められなかった。予防投与については、従来各現場の判断で行われており、入院患者や病棟スタッフへの過剰もしくは不適切と思われる投与も時にみられていたが、感染制御室で一括して管理し適応を決定することとした。

インフルエンザの院内感染対策では、情報の速やかな収集と早期介入、持続的な監視体制が必要である。治療・予防方針を統一するためにも、感染制御室やICTなどの院内横断的な組織が中心となって、指導を発揮することが求められる。

2. 小児科から一小児病棟における院内感染対策—

慶應義塾大学医学部小児科

新庄 正宜

小児病棟内での突発的なインフルエンザ発生時における抗インフルエンザ薬予防投与は、慎重に行われるべきではあるが、家族内発症予防と同等かそれ以上に有効である。

小児病棟においては、インフルエンザと診断がついた患者が個室に入院する以外に、インフルエンザ以外の理由(検査や手術など)で入院している患者や医療従事者が、院内でインフルエンザを発症することがある。

このようなインフルエンザの院内流行を事前に防ぐために、医療従事者は、1. 秋のうちに予防接種を受ける、2. 咳や鼻のある方に、マスクを着用させる(咳エチケット)、3. インフルエンザと濃厚接触している患者の入院を延期したり、入院させる場合でも患者にマスク着用させる、4. 面会者に症状がないかをチェックする、ことが重要である。

インフルエンザ患者を入院させる場合には、個室あるいはインフルエンザ患者用の多床室に収容する。潜伏期間中に別の理由で入院し、入院後にインフルエンザを発症した場合にも、速やかに発端者を個室あるいはインフルエンザ

患者用の多床室に収容する。さらに、適応を十分吟味し、同室患者や濃厚接触患者にオセルタミビルあるいはザナミビルで速やかに予防する。

当院では、マスクや手指衛生をせず、無防備にインフルエンザ患者と接触した医療従事者には1週間のマスク着用を指導し、二次感染源にならないようにしている。基礎疾患がなければ、医療従事者には予防投与をしていない。

インフルエンザを発症した医療従事者は、直ちに勤務中止・治療・静養を指導される。解熱後48時間で就業の許可がおりるが、気道症状がある間は、サージカルマスク着用と手指衛生を指導される。

当院では上記のような対策を取った上で、2003年から2011年の大学病院小児病棟において、突発的なインフルエンザ院内発症に対する接触患者への予防投与の相対危険度を、0.11(95%信頼区間:0.02~0.51)と報告した。接触患者に予防投与をすると、何らかの理由で予防投与を行わなかった場合に比べて、周囲への感染を約1/10に抑えることができたということである。

3. Pandemic (H1N1) 2009 インフルエンザ感染による妊婦死亡0はどのようにして成し遂げられたか

富山大学医学部産科婦人科¹⁾、北海道大学医学部産科婦人科²⁾、北里大学医学部産科婦人科³⁾、日本医科大学産科婦人科⁴⁾、国立成育医療研究センター周産期診療部⁵⁾

齋藤 滋¹⁾ 水上 尚典²⁾ 海野 信也³⁾

中井 章人⁴⁾ 久保 隆彦⁵⁾

Pandemic (H1N1) 2009 インフルエンザ感染の際、感染妊婦の重症化が問題となり、海外では多くの妊婦が死亡に至ったにもかかわらず、我が国では妊婦死亡0を成し遂げた。これは、単に偶然の結果ではなく、日本産科婦人科(日産婦)学会、日本産婦人科医会、日本医師会、厚生労働省が最大限の対応を行い、またインターネットやマスコミを通して正しい情報を迅速に伝えたことによる。以下に日本産科婦人科学会の対応を記す。

1. 新型インフルエンザに対する正しい情報を迅速に日産婦学会 HP にて掲載した。

日産婦学会周産期委員会の5名の委員により、情報収集し、得られた情報を1~2日以内で医師用、一般用にまとめ、日産婦学会常務通信理事会に諮り、1日以内に回答してもらおうようにし、最終版を直ちに学会 HP に掲載した。新しい情報等があれば、その都度、修正もしくは新しい文章を作成し、公開した。2009年5月8日~11月4日まで計7回にわたり、Q&Aや感染した場合の早期の抗インフルエンザ薬の服用、感染者と接触した際の予防投与、ワクチン接種の推奨を行い、学会 HP へのアクセス数は193,705に達した。2010年1月13日に新型インフルエンザによる妊婦死亡は0であったと学会 HP に報告した。

2. 日本産婦人科医会と共同で行った新型インフルエンザで入院した重症妊婦例調査

全国の79.7%の施設から回答され、全国の分娩の75%

をカバーするデータが得られた。全国で少なくとも181名の新型インフルエンザ感染妊婦が入院し、17名が肺炎を併発した。発症後48時間以内に抗インフルエンザ薬を服用した場合の肺炎発症率(5.7%:6/105)に比し、発症後48時間以降の服用群での肺炎発症率は33.3%(3/9)と有意に高率(オッズ比5.83, 95%CI:1.74~19.5)であった。また92%の症例が発症後48時間以内に抗インフルエンザ薬を服用していることも明らかとなった。その他、入院例では早産が有意に増加しており、特に肺炎例では29.4%と高率であった。

3. 北海道における退院時の褥婦に対するアンケート調査より判ったこと

2009年12月から2010年3月までに北海道の産科医療機関で分娩した女性にアンケート調査を行った。その結果、新型インフルエンザ感染妊婦が3.6%、インフルエンザ感染者との接触による抗インフルエンザ薬予防投与が4.7%存在した。予防投与後のインフルエンザ発症が39.7%に認められ、インフルエンザ発症妊婦の52.2%が抗インフルエンザ薬の予防投与を受けていた。60%の妊婦がワクチン接種可能になってからワクチンを接種されており、欧米の10~20%と比べ、極めて高率であった。ワクチン接種により、インフルエンザ感染が89%減少することも判明した。

4. 日産婦学会によるオセルタミフル、ザナミビルの妊婦、胎児に対する安全性に関する調査

全国の157施設の協力を得て、オセルタミフル投与例(母体619例、胎児624例)、ザナミビル投与例(母体50例、胎児50例)につき調査が行われたが、抗インフルエンザ薬により奇形率、流産率、胎児発育不全率等には影響を与えないことが判明した。

まとめ

日産婦学会が新型インフルエンザに関する情報を迅速に妊婦に伝えたことにより、60%の妊婦がワクチン接種を受けたことにより妊婦インフルエンザ感染例が減少した。さらに、抗インフルエンザ薬の予防投与が適切に行われ、また発症早期に抗インフルエンザ薬が服用されたことにより、重症化が防がれた。以上のことにより、日本では先進国唯一、新型インフルエンザ感染妊婦死亡が0となったと考えられる。

4. 慢性腎臓病・透析患者のインフルエンザ対策

武蔵野赤十字病院腎臓内科

安藤 亮一

慢性腎臓病は、糖尿病、慢性呼吸器疾患とならび、インフルエンザのいわゆるハイリスク群といえる。

透析患者に関しては、インフルエンザ感染、治療、ワクチンなどに関する報告が散見されるが、透析を除く、慢性腎臓病患者におけるインフルエンザのデータは他の感染症と同様に非常に少ない。透析患者では、易感染性に加えて、抵抗力のない患者を集団で治療しており、インフルエンザのアウトブレイクのリスクも高い。

2009年から2010年にパンデミックとなったインフルエンザ(H1N1)2009は、2009年国内初の新型インフルエンザによる死亡例が透析患者であったことより注目された。慢性腎臓病患者は2009~2010年のインフルエンザによる死亡例202例のうち4.55%、透析患者は死亡例の1.52%にとどまった。透析患者の対人口比が、0.23%であることを考えると、透析患者の死亡例の割合は高いともいえるが、年齢構成を考慮に入れる必要があるため、どの程度のリスク比であったか正確には不明である。

透析患者におけるインフルエンザ(H1N1)2009の臨床像は、ウイルス陽性期間が長く、一般より重症傾向で、非典型的な経過を示すことがあるとされる。重症例では、肺うっ血像がみられ、除水強化が奏功した症例も認められ、透析による除水を強化した方が良い可能性が示唆される。

代表的な抗インフルエンザ薬である、オセルタミビルは腎排泄性薬剤であり、腎機能に応じて投与量を調節する必要がある。透析患者の場合、オセルタミビル75mg単回投与で十分であり、5日後症状が残っていたら、もう1回投与する。一方、吸入剤であるザナミビル、ラニナミビルは腎機能による調節は不要である。重症患者に主に用いられる点滴静注剤であるペラミビルも腎排泄であり、腎機能に応じて減量する。透析患者の場合、定まっていないが、高度腎不全患者に準じて、通常量の1/6量である50~100mgを投与する。また、透析性があるので透析後の投与がよい。

透析施設でのインフルエンザのアウトブレイクに備えて、インフルエンザ患者と濃厚な接触があった場合、抗インフルエンザ薬の予防投与も考慮する。透析患者におけるオセルタミビルの予防投与の有効性を示す報告が国内外である。

健康人と同様に、透析患者においてもインフルエンザワクチン接種が予防には有効であり、副作用も少ない。季節性インフルエンザワクチンにより、透析患者においても入院や死亡が有意に減少することが示されている。インフルエンザワクチンについても、透析患者でも、一般人と同様に高い効果が得られるという報告がある一方で、透析患者では約30~60%と一般人の半分程度しかワクチンによる免疫がつかないことも報告されている。

さらに、免疫能の低下した透析患者では、肺炎球菌ワクチンの接種も推奨されている。肺炎球菌ワクチンは末期腎不全および透析患者では、反応が低下しているが、透析患者の死亡を減少させる作用があり、特にインフルエンザワクチンと併用することにより、死亡率が約3割減少することが報告されている。一方、慢性腎臓病では、肺炎球菌に対する抗体は一般よりも早く消失する。特にステロイド抵抗性のネフローゼ症候群では、抗体レベルが低い。

なお、透析患者におけるインフルエンザワクチンの接種状況については、東京都多摩地区で、2009/2010年81.7%、2010/2011年80.7%といずれも高い接種率が得られた。さらに、同地区における肺炎球菌ワクチン接種率は2010/2011年で26.0%であった。

透析患者を扱う施設のインフルエンザ対策としては、正しい情報の取得と共有、地域連携、標準予防策の徹底、患者発生時の時間的・空間的隔離対策、個々の症例に対する早期の診断、抗インフルエンザ薬の早期の使用や薬剤の選択・用量調節、積極的な患者およびスタッフのワクチン接種、場合によっては予防投与、そして、BCP（事業継続計画）の策定である。

5. 抗インフルエンザ剤の耐性

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野
齋藤 玲子

インフルエンザは冬期に流行する急性ウイルス性疾患である。日本では5種類の薬剤が使用可能である。M2阻害剤のアマンタジンはA型インフルエンザのみに効果を示す。現在ヒトで流行しているA/H1N1pdm09、A/H3N2は全てアマンタジンに耐性であるため臨床的には推奨されない。ノイラミニダーゼ阻害剤はA型、B型インフルエンザに有効である。本邦ではオセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビルの4剤が使用可能である。ペラミビル、ラニナミビルは2010年に認可され日本のみ使用されている。ノイラミニダーゼ阻害剤は、薬剤投与後に数～20%程度耐性が出現する。その割合はサブタイプにより違い、A/H1N1では耐性が出現しやすいが、A/H3N2やB型では耐性が出にくい。数年前にオセルタミビル耐性A/H1N1（季節性）が世界的に流行した。このインフルエンザは、ノイラミニダーゼ蛋白の274位がヒスチジンからチロシンに変異していた（H274Y変異株）。オセルタミビルへの感受性が200～300倍低下しペラミビルにも同様に低下していた一方で、ザナミビル、ラニナミビルには感受性の変化はなかった。この耐性株は薬剤投与の有無には全く関係なく伝播し、感受性株と同等の感染力を持っていた。新型インフルエンザA/H1N1pdm09の出現によりこのH274Y変異をもつA/H1N1株は駆逐され、現在インフルエンザはNA阻害剤の4剤全てに感受性である。インフルエンザにおける耐性の定義は、ノイラミニダーゼ感受性試験による実験室的な基準に基づいており、臨床的な裏付けがないと言われてきた。しかし、日本のデータにより、H274Y変異のA/H1N1インフルエンザにオセルタミビル治療を行うと、小児では有効性が薄れ無治療と同じ経過となることが報告された。なお、成人では耐性株にオセルタミビル治療を行っても感受性株と同様に治癒していく。これらの結果を受け、世界的な耐性の基準が最近改正になり、「耐性」は臨床データのあるH274Y変異のみに使われ、A型インフルエンザでは基準株に対して10倍以上感受性が低下した場合に「感受性低下株」と定義された（B型では5倍以上）。インフルエンザは急性経過で自然治癒する疾患であるため、耐性の問題はMRSA、結核やHIVとは違った側面がある。しかし、時として重症化する疾患であるため薬剤効果が減弱する耐性は大きな問題である。

本セッションでは、最近の当教室の調査結果を交え、薬剤耐性インフルエンザについて概説する。

シンポジウム23：学会提言：抗菌薬創出 Action Plan 2013

司会のことば

東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部
門¹⁾、東京女子医科大学感染対策部感染症科²⁾

渡辺 彰¹⁾ 戸塚 恭一²⁾

今日の感染症・化学療法を取り巻く状況は複雑で多様化している。院内感染や薬剤耐性菌の問題はいまや社会問題化しているが、一方で、1990年代以降、新規抗菌薬の開発は残念ながら低調である。かつてのように世界をリードしてきた日本の姿は薄くなり、それどころか、一部の企業は開発から撤退さえしている。また、ここ数年に上市された抗菌薬の多くは従来からの製剤の改善・改良品であり、全くの新薬の開発は極めて低調である。他方、海外の製薬企業の開発は盛んとは言えないまでも堅調ではある。それは、マーケットの大小はともかく、抗菌薬のアンメット・メディカルニーズを適確に探り出し、特定の領域に特化しつつ行政の支援も受けながら多くのベンチャー企業が開発を進めているからであり、有望なシーズの開発展開には既存の製薬企業も多く関与している。そしてそこには、学界から行政への提言・要望も大きく作用しており、産・官・学の連携がうまく機能し始めている。すなわち、抗菌薬においても医薬品開発の枠組みが変化しているのであり、アンメット・ニーズを満たしていく対応が海外では効率的に行われるようになったのである。

翻ってわが国では、海外で取られている戦略は行政や学界を含めてほとんど希薄であり、ここにわが国の問題があると言える。企業だけの問題ではないのであり、2010年秋の多剤耐性アシネトバクター感染症問題が起こった際に4学会（日本感染症学会、日本化学療法学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会）が8項目からなる提言を出してそこで方向性を打ち出したように、産・官・学を挙げての新規抗菌薬創出を促進する仕組みづくりをわが国として具体的に確立していかなければならない。

本シンポジウムでは、異なった立場の方々からこの問題についての活発なご意見がいただけるものと期待しており、有効な方向性を打ち出せればと考えている。

1. 世界の動き、日本の現状

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

館田 一博

2010年夏、ニューデリーメタロβラクタマーゼ産生菌の出現が大きなインパクトをもって報道されたことは記憶に新しい。今日、耐性菌の市中への蔓延が社会問題の1つとしてクローズアップされている。一方、新しい抗菌薬の開発は世界的にも滞りがみられており、世界標準薬を多数開発してきた日本の企業でさえも研究の継続を断念せざるをえない現実がある。抗菌薬の開発には莫大なコストが必要であり、また例え候補薬が見つかったとしても臨床試験の段階でドロップアウトするリスクが大きく、開発に見合うだけのメリットが見出せないというジレンマが大きい。

このような状況の中で、欧米では2020年までに新しい10薬剤の開発を促進する、いわゆる10 X '20のプロジェクトが計画され、アカデミア、製薬企業、行政が一体となった抗菌薬開発促進の動きがみられている。その象徴ともいえるのがGAIN法(The Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2011)の施行であろう。本法律は、抗菌薬の開発に関して、耐性菌に対して効果のある薬剤の開発に5年間の特許独占期間の延長を認めるという画期的な法案である。この法案により抗菌薬開発のインセンティブが強化され、10 X '20実現に向けた動きが加速している。日本においても、2010年に多剤耐性アシネトバクター感染症のアウトブレイクを受け「4学会からの提言」が出され、この中で抗菌薬の開発を促進する仕組みづくりの重要性が取り上げられている。本発表では、耐性菌に対する新しい抗菌薬の開発に関して、「世界の動き、日本の現状」と題してこれまでの変化を概説してお話するとともに、今後我々の進むべき方向性についてご参加の先生方と議論できればと考えている。

2. 製薬企業からの要望

塩野義製薬創薬・疾患研究所

山野 佳則

近年は、院内、市中を問わず、多様な多剤耐性菌の出現に関する報告が国内外で増加している。グラム陽性菌においては、多剤耐性の黄色ブドウ球菌、腸球菌や、市中感染型MRSAの増加、グラム陰性菌においては、多剤耐性の腸内細菌、緑膿菌、アシネトバクター属の増加が特に深刻な課題として取り上げられているのが実情である。このような多剤耐性菌による感染症に対する治療薬の欠如に対する懸念は増しているものの、新規抗菌薬の開発状況は国内外ともに低調な状況にある。抗グラム陽性菌薬については、グリコペプチド系、βラクタム系、オキサゾリジノン系の新規抗菌薬を中心に開発が進んでいるが、承認に至るものは少なく、国内においては、開発も遅れているのが現状である。一方で、抗グラム陰性菌薬については、国内外ともに、多剤耐性株に対して高い有効性を有する抗菌薬の開発に難渋しているのが現状であり、開発後期に進んでいる化合物はまだ多くは見られていないが、海外での開発が先行して進んでいる状況にある。このように、新規抗菌薬の開発のアクティビティが低下している背景の一つとしては、国内外にかかわらず、多くの製薬企業が新規抗菌薬の開発から撤退している現状を挙げることができる。製薬企業の新規抗菌薬事業からの撤退については、国内外を問わず、既存抗菌薬との明確な差別化要因を持つ新規抗菌薬創製研究の難しさ、多剤耐性株に対する有効性を臨床エビデンスとして立証する開発の難しさ、など新規抗菌薬の開発難度が向上していること、さらには難度向上に伴う開発資金の回収が困難な状況にあることも挙げられる。本シンポジウムでは、これら国内外の現状と課題を中心に紹介したいと考えている。

3. 新しい医薬品の創出に向けた厚生労働省の取り組み

厚生労働省医政局研究開発振興課

佐原 康之

基礎研究から臨床研究・治験までの創薬プロセスのうち、日本における基礎研究は世界でもトップクラスである。しかし、大学等の研究機関では、基礎研究に続く応用研究やGLPに準拠した非臨床試験(動物実験等)の実施が難しい。また、全国の大学病院等では、質の高い臨床研究や治験を実施し医薬品のヒトにおける安全性や有効性を検証していく体制が十分整備されていない。

結果として、基礎研究で得られた世界トップレベルの成果が、臨床現場での実用化や製薬企業等による産業化に円滑につながらず、日本発の革新的な医薬品の創出が伸び悩んでいる現状にある。

上記のような課題を解決するためにはまず、基礎研究に続く応用研究や非臨床試験等の研究体制を整備していく必要がある。平成25年度から「創薬支援ネットワーク」を構築する予定である。これは、(独)医薬基盤研究所が中心となり、(独)理化学研究所、(独)産業技術総合研究所等の創薬連携研究機関と連携し、オールジャパンの公的な創薬支援体制を整えるものである。これにより、大学等での有望な基礎研究の成果を、着実に臨床研究・治験につなげていくことを目指している。

また、新しい医薬品等が全国の病院・診療所で使えるようになるためには、臨床研究・治験を適切に実施し、ヒトにおける安全性や有効性を検証し、薬事法による販売承認を得ることが必要となる。厚生労働省では、臨床研究・治験の活性化を図るため、これまで「全国治験活性化3カ年計画」及び「新たな治験活性化5カ年計画」を文部科学省と共同で策定し、治験・臨床研究の実施医療機関の整備や必要な人材の育成等を進めてきた。平成24年3月に新たに策定した「臨床研究・治験活性化5カ年計画2012」では、国際水準の臨床研究や医師主導の治験の実施体制を有するとともに、複数病院からなる大規模なネットワークの中核として、多施設共同研究の支援機能等も併せ持つ「臨床研究中核病院」を整備すること等が盛り込まれており、現在この5カ年計画に沿った施策を進めているところである。

革新的医薬品や医療機器等を迅速に臨床現場に届けるためには、基礎研究から臨床研究までを切れ目なく実施できる体制を整備していく必要がある。また、我が国における新しい医療技術の開発力・イノベーションの力を強化し、科学技術立国日本としての成長の原動力とすることが求められている。

4. Innovative Incentives to Improve Development of Anti-infective Agents

Northeast Ohio Medical University, USA

Thomas M File Jr.

The increase in antibacterial drug resistance, coupled with a decrease in effective treatments, has created a public health crisis that will only worsen if not promptly

addressed. Numerous national and international policies have been proposed to address this issue (e.g., Bad Bug NO Drugs by Infectious Diseases Society of America [IDSA]; Transatlantic Taskforce for Antimicrobial Resistance) and provide incentives (e.g., 10 X 20 by IDSA; Innovative Medicines Initiative by EU) to encourage research and development (R&D) for new antibacterials at a time when they are greatly needed. Because of several factors many major pharmaceutical companies have abandoned their investment in developing new antibiotics in the US. Incentives are required to encourage more R&D of antimicrobial agents.

In 2012 the US congress enacted the Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act, which provides for the following incentives: companies developing a novel antibiotic will be eligible for fast-track status (which will improve communications between the US Food and Drug Administration [FDA] and the company); novel drugs will qualify for priority review (reducing the review period); and, if approved, the drug will receive an extra 5 years' market exclusivity. While laudable the GAIN Act did not address some of the substantial barriers to drug development related to clinical design. More recently the FDA has been considering a novel approach to reduce barriers based on a study design proposed by the IDSA and supported by many other organizations to expedite development of new drugs for serious infections with unmet need—the Limited Population Antibacterial Drug (LPAD) Approval Mechanism. This mechanism would provide an important new approval pathway for drugs that treat serious infections due to highly resistant pathogens. Under the LPAD, a drug's safety and effectiveness would be studied in substantially smaller, more rapid, and less expensive trials. Products would be narrowly indicated for use in small, well-defined populations for whom benefits outweigh risks. Marketing would be limited to this limited use. Pricing of such agents would be based on the true value to society.

Novel approaches such as LPAD as well as collaborations between public/private entities are needed to encourage increased R&D for development of new agents that are a critical unmet need at present. Better diagnostics are also needed to identify resistant pathogens more accurately and rapidly.

5. Europe's Innovative Medicines Initiative Boosts Antimicrobial Drug Development

Innovative Medicines Initiative, Université Libre de Bruxelles, Belgium

Michel Goldman

The Innovative Medicines Initiative (IMI), the largest

public-private partnership in life sciences, supports collaborative research projects and builds networks of industrial and academic experts with the mission to boost pharmaceutical innovation in Europe. With a total budget of €2 billion, contributed equally by the European Commission (public funder) and the European Pharmaceutical Industries and Associations (private funder), 40 projects are currently being funded. The results emerging from ongoing projects demonstrate that a public-private partnership model is successfully breaking down traditional barriers between partners and building understanding and trust. Particularly for addressing a global health threat such as antimicrobial resistance, there is a need for a new collaborative model to reinvigorate the antibiotic research-and-development pipeline. IMI acts as a neutral platform facilitating the alignment of public health needs with industry's economic considerations.

In 2012, IMI launched the New Drugs for Bad Bugs (ND4BB) programme, as a result of the EU *Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance*. In an unprecedented €348 M effort, IMI's first three projects under ND4BB aim to establish a comprehensive research agenda to efficiently conduct clinical trials, and on research and development on antibacterial agents targeting the difficult-to-treat infections caused by Gram-negative bacteria.

The project "COMBACTE" will create a pan-European clinical trial network for conducting high quality clinical trials supported with robust epidemiologic and microbiologic surveillance data. It will also generate innovative trial designs to facilitate the registration of novel antibiotics. A large part of the project will be devoted to clinical trials of investigational agents targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from early to late phase development as well as coupled with investigations of patient and pathogen-related biomarkers and of rapid diagnostic tests.

On the other hand, the project "Translocation" focuses on basic research and aims to increase our understanding of penetration into and efflux out of Gram-negative bacteria. It will develop assays to study penetration and efflux in multi-resistant Gram-negative pathogens, improve our understanding around the structure and function of porins, and investigate alternative uptake mechanisms and targets. Using a systems biology approach, such knowledge should result in improved template selection for novel drug discovery efforts.

The third project whose selection is currently ongoing aims at boosting a much-needed antibiotic pipeline against Gram-negative bacteria. Public and private part-

ners with novel hit and leads discovery programmes will join forces with experts in medicinal chemistry, microbiology, biochemistry, pharmacokinetics and other disciplines to create a "European Drug Discovery Center of Excellence for antibiotic resistance". This Center will generate a portfolio of leads and development candidates to be progressed further into Phase 1 clinical development.

シンポジウム 24：話題の小児感染症：その特殊性と難しさ・面白さ

司会のことば

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野¹⁾、
長崎大学医学部小児科²⁾

齋藤 昭彦¹⁾ 森内 浩幸²⁾

小児における感染症疾患は、成人のそれと比較して、様々な特徴がある。例えば、児の年齢は、宿主の免疫能に大きく影響を与え、起因微生物を決定する重要な因子となる。また、治療においても、小児の抗微生物薬の薬理動態は成人と異なり、年齢に応じた対応が必要となる。そのような特徴ある小児感染症の診断と治療の考え方を鍛えるためには、多くの症例を経験すると同時に、それぞれの症例に対する指導医からの適切な指導を受け、そのアプローチの仕方を学ぶことが重要である。なぜなら、そのアプローチは、それぞれの指導医によって一様ではなく、そこから自らのアプローチを構築する必要がある。その際に重要なのは、その診断に至るまでの思考の過程と、治療薬をどう選択するかのプロセスを十分に吟味することである。このシンポジウムでは、米国、カナダで小児感染症の専門医として、多彩な指導医からトレーニングを受けた小児感染症の専門家が、未知の症例に対する診断と治療に至るプロセスを明確にし、それを共有し、そのプロセスを学ぶことを目標とする。

1. 症例提示 1

成育医療研究センター生体防御系内科部感染症科
宮入 烈

2. 症例提示 2

東京都立育児総合医療センター感染症科
堀越 裕歩

3. 症例提示 3

長野県立こども病院総合小児科
笠井 正志

シンポジウム 25：感染症診療 ABC：アドバンコース（免疫不全患者、HIV、熱帯医学など）

司会のことば

川崎医科大学小児科学教室¹⁾、東京大学医学部附属病院感染症内科²⁾

尾内 一信¹⁾ 四柳 宏²⁾

感染症専門医を目指すには、一般的な感染症の知識や経験ばかりでなく、さまざまな特殊な分野、状況の感染症の知識や経験も必要です。本シンポジウムでは、特殊な分野、

状況における感染症を4題取り上げました。医療の進歩、社会状況の変化に伴い最近特に重要性の増している分野です。各領域のエキスパートの先生達 (Presenter) から、それぞれ比較的典型的な症例について呈示していただきます。前もってお願いしている討論参加者 (Discussor) から症例の診断やマネジメントに対する「感染症専門医としての視点」を紹介して頂き、症例提示をされる先生 (Presenter) への質問や解説をして頂きます。司会とともに議論をしながら、特殊な分野、状況における感染症の知識や適切な対応を学ぶ場にしたいと思っています。参加して頂く方が臨場感を感じることでできるシンポジウムにしたいと思っています。

高倉俊二先生には「移植患者における感染症」、横幕能行先生には「HIV 患者における日和見感染症」、大西健児先生には「輸入感染症」、石和田稔彦先生には「小児感染症」をお願いしています。

数多くの皆様が本シンポジウムに参加して下さいと、シンポジウムでの活発な御討論を期待しております。

討論参加者：

「移植患者における感染症」：畠山修司先生（東京大学医学部附属病院感染症内科）

「HIV 患者における日和見感染症」：藤井毅先生（東京医科大学八王子医療センター感染症科）

「輸入感染症」：齋藤信夫先生（長崎大学病院感染症内科；熱研内科）

「小児感染症」：宮入烈先生（国立成育医療センター感染症科）

1. 臓器移植患者における感染症

京都大学医学部附属病院感染制御部

高倉 俊二

移植後感染症に対する診療においては、移植前の評価と予防投薬が感染制御のポイントになることは言うまでもないが、移植後の感染症診療においては、その患者の移植前評価と予防投薬の状況を踏まえた上で、どのような易感染状態にあるのかを把握することが第一に必要な。同じ移植であっても移植後の患者の状態は症例によって大きく異なるからである。

造血幹細胞は前処置による上皮・粘膜バリア障害と好中球減少、移植後の免疫抑制剤による細胞性免疫不全という3つの要素が易感染性を規定する。固形臓器移植では好中球減少は起こらないが、手術による上皮・粘膜バリア障害と細胞性免疫不全の2者によって易感染性となる。移植後感染症はしばしば移植された臓器に関連した感染症が起こりやすく、致死的になる一方、拒絶や薬剤熱などの他の発熱原因との鑑別が難しい。一般の入院患者に起こりやすい頻度の高い感染症に対する適切な診療をベースとし、さらに移植後特有の日和見感染症（アスペルギルス症、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症など）を常に鑑別診断のリストに入れ、さらに、移植後の免疫抑制がそれらの発症様式にどのような影響を与えるのかを理解し

た上で診断と治療を同時に進めなければならない。

移植に伴う拒絶反応とセブシスとの鑑別がつかない場合の診療においては、微生物学的検査、画像、臓器機能とその変化をダイナミックに判断しながら修正を繰り返す必要が生じる。場合によって免疫抑制剤の減量あるいは増量といった正反対の方向に舵をとらなければならない。そしてそのいずれもがセブシスに対する治療への反応の評価をさらに困難にする。また、想定される感染症に対して、予防投薬や経験的治療に終始していると、薬剤性の臓器障害や菌交代による耐性菌感染症リスクに悩まされる結果となり、これらはしばしば病態を悪化させる方向に働いてしまう。多くの薬剤が併用されがちでもあり、治療薬（とくに抗真菌薬）と免疫抑制剤の相互作用についても対応できなければならない。

本シンポジウムでは生体移植後の感染症症例を呈示する。上述のような理由により、画一的なアプローチが通用しないのが移植後感染症であり、そのことを念頭において議論を深めたい。そして、診療科医と感染症医、専門薬剤師、微生物検査技師など関係するすべての職種が各々のパフォーマンスを発揮し、かつ協調できる診療体制をとる必要性が移植医療の特性だと認識をもっていなければ幸いである。

2. HIV 患者における日和見感染症—HIV 感染という情報がなければ難しい—

国立病院機構名古屋医療センター感染症科

横幕 能行

HIV の治療は HIV の複製を適切な抗 HIV 療法によって最大限一生にわたって抑制することであり、その成果は免疫の再構築として得られる。しかし、未治療であれば免疫不全状態となり、最終的には様々な日和見感染症や悪性腫瘍に罹患する。無症候期の患者は抗 HIV 療法の進歩により非感染者と同等の社会生活をおくることができるが、他の性感染症に繰り返し罹患する頻度は少ない。このように、HIV 感染症の治療対象は、HIV のみならず、合併する様々な日和見感染症や性感染症に及ぶ。

HIV 感染症、とりわけエイズ発症者の治療は難しいイメージがあるようである。上述のように治療対象が多いことに加えて以下のような理由が考えられる。

(1) HIV 感染症という情報がなければ診断が極めて難しい

エイズ指標疾患として診断基準に定められた 23 疾患をはじめ、エイズ発症者にみられる疾病は一部を除いて日常診療では診療機会が極めて少なく、“HIV 感染者”という key word がなければ想起できない。

(2) 典型的な画像、検査所見を呈さない

免疫不全を呈して発症するため炎症所見に乏しい。例えば、肺に全く陰影が無いにもかかわらず唾液のような“喀痰”が塗抹強陽性を示したり、画像所見、喀痰所見なく血液培養のみ陽性で初めて診断される結核の症例も珍しくない。

(3) 免疫再構築症候群

HIV 感染症を治療することによりもたらされる結果は、免疫の再構築である。HIV 診療においては、免疫の再構築によって高度の炎症所見を伴って顕在化する感染症、すなわち、免疫再構築症候群に対応できなければならない。

このように、HIV 感染症の治療は、基礎疾患（HIV 感染症）を診断し治療開始時に全身疾患との観点から診察を行い、適切に検体を採取して病期を評価し、戦略的に治療を始め、さらには免疫を調整することが必要とされる。しかし、これは感染症診療の基本を忠実にやっているだけといっても過言ではない。すなわち、“難しい”。さらに、免疫異常症による感染症診療と免疫再構築による免疫再構築症候群を体感できることで、感染症制御に対する免疫の寄与の大きさを実感することができて“興味深い”。

本シンポジウムでは、エイズ発症者の症例を通じて HIV 診療医がどのように考えて治療を構築、進めているかを紹介し、討論することで、HIV 感染症の診療が“難しい”“興味深い”と感じていただきたいと考えている。

3. この症例は？ 『インドから帰国後に発熱と下痢で受診した日本人男性』

東京都立墨東病院感染症科

大西 健児

発熱と下痢を主訴に、インドから帰国した日本人男性が受診した。この患者の血液から *Salmonella* Typhi (NA 耐性)、便から *S. Typhi* と *Campylobacter jejuni* を検出した。マラリア検査と Dengue ウイルス検査は陰性であった。直接塗抹検査とホルマリン・エーテル法で行った便の寄生虫検査で寄生虫は検出されず、カンピロバクター腸炎を合併した腸チフスと診断した。NA 耐性 *S. Typhi* であることから CTRX の点滴投与で治療を開始したところ解熱した。しかし、血清 AST、ALT、LDH の増加がみられたことから AZM の経口投与に変更した。AZM に変更後は再度の発熱がなく、下痢の回数が減少した。腸チフス・パラチフス患者から分離される原因菌が NA 耐性であれば、その菌はフルオロキノロン系抗菌薬に低感性あるいは耐性であること、NA 耐性菌による腸チフス・パラチフスの割合が増加していることから、腸チフス・パラチフスの治療では AZM の経口投与が使用される症例が増加している。さらに本患者の便のシヨ糖遠心沈殿浮遊法で *Cryptosporidium* sp. のオーシストが検出された。直接塗抹法やホルマリン・エーテル法で *Cryptosporidium* sp. のオーシストを検出することは困難であり、熱帯・亜熱帯から帰国した下痢患者の寄生虫検査では *Cryptosporidium* sp. を意識した検査も加える必要がある。本患者は経過順調で退院したが、退院 1 月後に腹痛で当科を再受診し、その際に黄疸が認められ再入院した。再入院 3 日目の血清 AST は 3,038U/L、ALT は 3,229U/L、LDH は 889U/L、T-Bil は 7.3mg/dL で、血清の PCR で E 型肝炎ウイルス（遺伝子型 1）の遺伝子を検出したことからインドで感染した E 型肝炎と診断した。本患者は腸チフス、カンピロバクター腸炎、クリ

プトスポリジウム症、急性E型肝炎の合併例であった。輸入感染症は重複感染が多いことに留意する必要がある。

4. 小児感染症

千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部

石和田稔彦

小児感染症の特殊性について考えると、まず、小児は免疫学的に未熟なため、感染症に罹患した場合、臨床経過が早く重症化しやすい。また、特異的な症状を示さないことも多く、年齢によっては言葉で痛み等を表現出来ないため、全身状態の良し悪しを大まかに把握することが大切である。診断に際して成人に比べ小児では検体採取が容易でないという問題点もある。しかしながら、抗菌薬や抗真菌薬投与前には出来るだけ微生物検査を実施し、感染症の種類、重症度を判断した上で使用すべきである。治療上の特殊性としては、抗菌薬等の投与量に関しては一般に小児では体重1kgあたりで投与量を決定するので、単純に成人量を体重で換算すると投与量が少なくなってしまう。ただし、成人の最大投与量を超えないことを原則とする。小児では安全面から投与が制限される薬剤があり、また小児適応を有していない薬剤も多い。また、小児は成人と体内動態が異なるため、血中濃度を成人の標準投与量から推定することは難しいなど、治療薬選択と使用にあたっては、留意すべき点も多い。ワクチンを積極的に接種し、感染症予防を積極的に行うことも重要である。

小児科領域における代表的な免疫不全患者としては、新生児、先天性免疫不全症、小児がんなどがあげられる。本講演では、4歳女児、胸部腫瘍を主訴とした症例を呈示しつつ、上記点を含め小児感染症の診断・治療の進め方について概説する。

シンポジウム 26 : Workshop for Legionella and other Atypical Respiratory Pathogens 2013

司会のことば

Sasebo Doujnkai Hospital¹⁾, Tokyo Women's Medical University, Japan²⁾, Respiratory Institute of First Affiliated Hospital, China Medical University, China³⁾

Atsushi Saito¹⁾ Kyoichi Totsuka²⁾ Jian Kang³⁾

Legionnaires' disease has been reported in many countries since the first recorded 1976 outbreak in Philadelphia, USA. It was first reported in Japan by Saito et al. in 1981, and it became a legally notifiable disease, enabling statistics to be compiled at the national level in 1999. At that time there were fewer than 100 cases, but soon afterwards the number increased to 700 cases. This is probably because of greater awareness of the disease due to the more widespread use of methods such as the urinary antigen test. The reported occurrence in Asia is still low, but this is thought to be not because of low patient numbers, but because diagnosis could be made in very few reported cases.

Japanese Society of Chemotherapy aims to disseminate the diagnosis and treatment of respiratory tract infections caused by atypical pathogens. Therefore, it held the first all day workshop on Legionnaires' disease at Shinyou in 2010, with subsequent workshops including other atypical pathogens.

On this occasion, I wish to discuss the prevalence of Legionnaires' disease in East Asia, drawing on the experience of experts from the United States, China, South Korea and Taiwan. I also wish to discuss the current situation and challenges around the diagnosis and treatment of respiratory tract infections caused by atypical pathogens.

シンポジウム 26-Key Note Lecture

Clinical, Epidemiologic and Laboratory Features of Legionnaires' disease, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, USA

Paul H. Edelstein

Legionnaires' disease (LD) is a bacterial pneumonia caused by *Legionella* spp. *Legionella pneumophila* causes about 95% of LD, except in Australasia where *Legionella longbeachae* is a common cause of the disease. Immunosuppressed patients may be infected with *Legionella* spp. other than *L. pneumophila* or *L. longbeachae*, such as *Legionella bozemaniae*, *Legionella dumoffii* and *Legionella micdadei*; these are relatively avirulent in healthy people. LD is contracted from environmental exposure, mainly inhalation of water-borne *Legionella* spp. bacteria. Common sources of LD include wet cooling towers, circulating warm water, bathing water (in Japan), and recreational spas. About 1 to 5% of cases of community acquired pneumonia requiring hospitalization have LD. LD incidence is around 10 to 20 cases/million population per year. Immunosuppression, cigarette smoking, renal failure, male sex and age >50 years are the major host risk factors. The disease can be diagnosed by sputum culture, detection of urinary antigen, antibody determination and molecular means. Prompt disease recognition and treatment probably reduces complications. Prompt and specific treatment of LD results in fewer than 5% fatalities. Delays in presentation to hospitalization are common, with a median delay of four days from onset of illness to hospitalization. Optimal therapy of severe disease includes azithromycin or a fluoroquinolone. Milder disease, with milder cases can be readily treated with a tetracycline or erythromycin or clarithromycin.

1. Macrolide Resistance in *Mycoplasma pneumoniae* in China

Beijing Chaoyang Hospital, Beijing Institute of

Respiratory Medicine, Capital Medical University, China

Bin Cao

The major clinical treatment for *Mycoplasma pneumoniae* infection was using macrolide antibiotics. With the widespread use of the drug, macrolide resistant isolates have been reported world wide. The resistance mechanism has been identified to be point mutation in 23S rRNA gene. In recent years, macrolide resistant *M. pneumoniae* has become very serious in Asia and has attracted the attention of scientists. In China, many authors demonstrated the extremely high prevalence of macrolide-resistant *M. pneumoniae* not only in pediatric patients (83%-90%) but also in adult patients (68.7%) (Xin D, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009, 53 : 2158-2159 ; Liu Y, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009, 53 : 2160-2162 ; Cao B, et al. Clin Infect Dis 2010, 51 : 189-194.)

Recently a surveillance of both adults and children in Beijing showed that Macrolide-Resistant *M. pneumoniae* increased from 68.9% in 2008 to 97% in 2012. These macrolide-resistant isolates came from multiple clones rather than the same clone. (Zhao Fei, et al. Antimicrob Agents Chemother 2013).

In our prospective surveillance study of Beijing Network of Adult CAP in Beijing (BNACAP) from 2010 till 2012, we isolated 205 *M. pneumoniae* clinical isolates from adult CAP patients which were clustered into 20 MLVA (Multilocus Variable-Number Tandem-Repeat Analysis) types with U, X, P, J and E as the top five. 181 (88.3%) *M. pneumoniae* clinical isolates were resistant to macrolide and all presented with an A2063G mutation. There was no correlation between macrolide resistant *M. pneumoniae* and MLVA type. The PSI scores and duration of cough of patients infected with type U and J *M. pneumoniae* were significantly higher. (QU Jiuxin, Bin Cao, et al. submitted)

Patients infected by macrolides-resistant *M. pneumoniae* required significantly longer duration of antibiotic therapy with longer time to resolution of fever. Quinolones were better than β -lactams, macrolides, or β -lactam + macrolides in resolution of fever of *M. pneumoniae* pneumonia. (Cao B, et al. Clin Infect Dis 2010, 51 : 189-194.)

2. Taiwan Aspect

Divisions of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Departments of Laboratory Medicine and Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, National Taiwan University College of Medicine, Taiwan

Po-Ren Hsueh

Legionella pneumophila is increasingly recognized as a significant cause of sporadic and epidemic community-acquired (CAP) and nosocomial-acquired (HAP) pneumonia. A significant increase in the incidence of Legionnaires' disease in the United States has been documented over the last years and this disease is also a significant health problem in many countries. In Taiwan, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and viruses were equally common etiologic agents of childhood CAP, but rare due to *L. pneumophila*. In adults, *L. pneumophila* accounts for 1~3% of etiologies for CAP and 5% for HAP. Clinical manifestations of Legionnaires' disease are not specific and current diagnostic tools are of limited use. Patients with *L. pneumophila* CAP had more frequent thrombocytopenia, severe hyponatremia (serum sodium < 130mmol/L), altered liver function and creatine phosphokinase elevation than patients with CAP due to *S. pneumoniae*. A recent Taiwanese study also demonstrated that patients with positive *L. pneumophila* urinary antigen tests (UAT) tended to have lower platelet counts, higher serum alanine aminotransferase, C-reactive protein, and creatine phosphokinase. There are some distinctive clinical and laboratory characteristics in patients with pneumococcal pneumonia and *Legionella* pneumonia. These findings provide significant hints for clinicians in choosing the appropriate UAT. Levofloxacin (or other fluoroquinolone) or azithromycin are the current drugs of choice for treatment of CAP due to *L. pneumophila* in Taiwan.

3. Translational Medicine in Mycobacterial Disease

Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

Toshiaki Kikuchi

Genotyping techniques have been investigated for mycobacterial disease, especially pulmonary tuberculosis, in terms of the epidemiological impact and the clinical achievement to trace the transmission. Such mycobacterial genotyping includes restriction fragment length polymorphism analysis, spacer oligonucleotide typing analysis, and variable number tandem repeats (VNTR) analysis. Among these methods, the VNTR analysis is based on polymerase chain reaction and regarded as the convenient means that require the most basic facility. Here we took advantage of the strength to evaluate the association between the disease progression of nontuberculous mycobacteria pulmonary disease and the VNTR genotypes. In this symposium, we demonstrated our recent progress and discussed the clinical potential.

4. Management of Atypical Pneumonia in Japan : Dif-

ferent Approach from Western Countries

Internal Medicine I, Kawasaki Medical School

Naoyuki Miyashita

Atypical pathogens *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* play an important role in community-acquired pneumonia (CAP). Epidemiological studies in Japan have demonstrated that *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* pneumonia rank as the second and fourth leading pathogens in CAP, respectively. A specific diagnosis of atypical pathogen infection is important because treatment with routinely used β -lactam antibiotics is ineffective against these organisms and atypical pneumonia can sometimes take a severe clinical course. In addition, macrolide-resistant *M. pneumoniae* has been reported not only in pediatric patients but also in adults. Rapid diagnostic tests are useful tools in the early presumptive diagnosis of CAP caused by certain pathogens. These results can be used to initiate appropriate antibiotic treatment and prevent antimicrobial resistance through the use of narrow-spectrum antibiotics. Thus, the Japanese Respiratory Society (JRS) CAP guidelines have been recommended as a rapid and simple scoring system based on clinical and laboratory findings for the presumptive diagnosis of *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* pneumonia (1). Using this method, however, approximately 30% cases with pure atypical pneumonia were judged as bacterial pneumonia. It has been suggested that one of the reasons for this is the use of age as a factor, and it seems to be difficult to distinguish between atypical pneumonia and bacterial pneumonia in the elderly. We evaluated the accuracy and usefulness of the JRS scoring system in different age groups. The diagnostic sensitivity was highest in patients aged 18~29 years and decreased in order from the youngest to oldest age group. There was a clear difference between elderly and non-elderly patients with atypical pneumonia. These results together with the high incidence of mixed infection in elderly patients indicate that physicians should choose fluoroquinolones or β -lactams + macrolides as an empirical first-choice drug in elderly patients with CAP. Furthermore, 14% non-elderly patients with atypical pneumonia (12% *M. pneumoniae* and 20% *C. pneumoniae*) were judged as bacterial pneumonia using the JRS scoring system. To avoid the risk of receiving inappropriate antimicrobial treatment, the JRS scoring system should be changed for CAP guidelines because of the use of potential antibiotic cover for atypical pathogens in all hospitalized CAP patients. REFERENCES 1. The committee for the Japanese Respiratory Society guidelines in management of respiratory infections. The Japanese Respiratory Society guide-

line for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Respirology* 2006 ; 11 : S1-133.

シンポジウム 27 : グローバルに展開される抗菌薬開発の現状と戦略

司会のことば

塩野義製薬医薬研究センター創薬・疾患研究所¹⁾,

第一三共株式会社生物医学研究所第3グループ²⁾

山野 佳則¹⁾ 星野 一樹²⁾

今回のシンポジウムの題材として取り上げている結核菌を含む細菌や真菌を標的とする抗菌薬(抗真菌薬)は、1970年代から1980年代において世界の製薬企業がこぞって数多くの製品を開発してきた歴史があるが、1990年代以降は徐々に開発品目数は減少の傾向を辿っており、2000年代以降もさらにその減少傾向が継続している状況である。

医療現場に目を向けると、抗菌薬においては β ラクタム系、ニューキノロン系、マクロライド系、抗真菌薬においてはアゾール系、ポリエン系、キャンディン系というように、数種の系統の薬剤が臨床において数多く使用されている。一方、抗結核薬については1960年代に承認されたリファンピシン以降、新たな薬剤の上市に至っていないような状況である。臨床現場においては耐性菌の出現を抑制するための種々の手立ては打たれているものの、後発品の参入や、地域による抗菌薬使用規制環境相違を背景に、医療現場における抗菌薬の使用量の増加と呼応する形で、近年は複数の系統の薬剤に同時に耐性を示す多剤耐性株の増加が各国で報告されている。特に、世界的にみると、新たなメカニズムを有する高度耐性株が出現してきており、本邦においても分離例が報告されるなど、多剤耐性菌出現のリスクは対岸の火事では済まされなくなっていくものと懸念される。事実、日本以外のアジア地域での多剤耐性アシネトバクター感染症の問題は、当該医療現場での喫緊の課題と認識されているものと考えられる。このような疫学環境においては、グローバルレベルでの人の流出と相俟って、一国レベルの問題からエリアとしての問題として捉えていく必要があり、多剤耐性菌にも有効性を示すことが期待できる抗菌薬の創製が世界的に求められる機運に繋がってきている。

その一方で、上述したように、新規抗菌薬の開発が停滞しているのが現状であるが、その背景として製薬企業にとって抗菌薬開発がリスクの高い領域になったことが挙げられる。その理由としては臨床開発において明確な差別化が可能な特徴を有する抗菌薬創製の難度向上があると考えられる。1990年代後半に、細菌のゲノム配列が明らかとされるに伴って、新たなメカニズムを有する新規抗菌薬の創製に対する期待が高まったが、国内外の企業による数多くのチャレンジにもかかわらず、その多くは失敗に終わっているのが国内外における製薬企業の取り組みの実情である。また、多剤耐性菌に対する有効性に関する臨床エビデンスを得ることの難度も高く、国内外の承認取得において要求されるレギュレーション上の課題をクリアするための

臨床試験のハードルも高まっていることも製薬企業が新規抗菌薬創製に取り組むための大きな障壁となっている。さらに、既存の抗菌薬の多くが安価な後発品として上市されていく中では、現状において対象患者数が相対的に少ない多剤耐性菌感染症に特化した薬剤では、単独企業の努力のみでは、投資と回収のバランスが取りづらくなりつつあることも無視できない現実である。

このような環境の中であっても、国内外の企業のいくつかは継続的に新規抗菌薬の創製に取り組んでいる。

今回のシンポジウムにおいては、古くからの骨格を基にした新規抗菌薬創製の取り組み、新規骨格を有する抗菌薬創製の取り組みについて、研究開発の現状を紹介いただくとともに、IDSA (Infectious Diseases Society of America) の新規抗菌薬創製に対する米国政府も巻き込んだインセンティブ施策の実際に関する紹介もいただくことにより、新規抗菌薬創製に向けた産官学の取り組みについて議論させていただきたいと考えている。本学会企画の Action Plan 2013 シンポジウムと連動する形で、世界の中における日本の視点も踏まえ、会員の先生方のご意見を賜れば幸いである。

1. Overview of the GAIN (Generating Antibiotic Incentives Now) Act of US Congress and Drugs Applicable

Northeast Ohio Medical University, USA

Thomas M File Jr.

Antibiotics have been one of the greatest success stories in modern medicine. However, serious infections caused by drug-resistant organisms (DRO) are becoming more common and represent significant dilemmas of management. Compounding this is awareness of a dry antimicrobial pipeline for the near future. Because of many factors many major pharmaceutical companies have abandoned their investment in developing new antibiotics. Incentives are required to encourage more research and development (R&D) of antimicrobial agents.

The Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act of 2012 seeks to create incentives to encourage the development of products to treat, prevent, detect and diagnose antibiotic-resistant infections. The GAIN Act provides incentives to increase the commercial value of innovative antibiotic drugs and streamline the regulatory process. Provisions within this Act include :

- Extension of exclusivity period for new Qualified Infectious Disease Products (QIDP), defined as drugs effective against specified resistant pathogen (e.g., MRSA, VRE, resistant gram negative bacilli, resistant TB, and *Clostridium difficile*).

- Fast Track and Priority review with a goal of six months.

- Study by Dept. of Health and Human Services on new antibiotic incentives, including public/private col-

laborations and implementation and effectiveness of antimicrobial stewardship protocols.

- Review and revision of clinical trial Guidance Documents to reduce ambiguity on appropriate study design for clinical approval.

Considerations for designation as QIDP include impact on the public health due to DRO ; rate of growth of DRO in humans ; the increase in resistance rates in humans ; and the morbidity and mortality in humans. Presently several drugs have been designated QIDP and include : tedizolid, radezolid, delafloxacin, omadacycline, dalbavancin, CD-315 (for *C. difficile*), and ceftolozane/tazobactam (which specifically targets an unmet need for resistant gram negative bacilli). Ideally new agents will have novel mechanisms of action, or routes of administration to sites of infection for such organisms.

While several barriers still exist, the provisions of the GAIN act are a step in the right direction and novel approaches to clinical study design will hopefully provide enhanced incentives for antibacterial R&D.

2. キノロン薬耐性克服に向けたアプローチ

第一三共株式会社生物医学研究所

星野 一樹

キノロン系抗菌薬は、世界各国において細菌感染症治療における基本治療薬の一つとして、 β -ラクタムやマクロライド系薬剤と並び、市中感染症ならびに院内感染症双方において重要な役割を担っている。キノロン系抗菌薬は、その優れた殺菌力と体内動態特性および経口剤・注射剤の両剤型を確保可能なことから、治療ニーズに即したオプションが提供可能な特性を持つ。グローバルに見ると、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、およびモキシフロキサシンがその市場の大半を占めているが、2015年以降にはモキシフロキサシン含めいずれの薬剤も各国で後発品の使用が可能となることから、より広範に処方されることが予想される。一方、いわゆるニューキノロンの市場への浸透以降、いずれの抗菌薬でも逃れられない耐性化の問題が浮上してきている。さらに近年は、各クラス抗菌薬の汎用に伴う多剤耐性菌の問題と抗菌薬開発パイプラインの世界的枯渇状況から、いずれの地域においても将来に極めて深刻な懸念を持たざるを得ない環境である。このような背景の中、1980年から1990年代の広範なキノロン系抗菌薬開発研究競争が一服し、当該クラスからの改良型新薬の創製のハードルは高くなったものの、将来確実に訪れる耐性化の進展に備え、キノロン系抗菌薬においてもさらなる改良型を志向した研究開発は数社の企業努力により継続されてきた。その創薬方向性は大きく2つに分類される。一つは、抗MRSAあるいは抗グラム陽性菌活性に特徴を求めた化合物群 (Delafloxacin, JNJ-Q2, KRP-AM1977) であり、もう一つはグラム陰性菌活性を増強した広域スペクトラムに特徴を求めた化合物群 (DS-8587, KPI-10 [WQ-3810])

である。これらの新規化合物の開発意図は、企業としての利益確保は必要としつつも、医療現場において本クラスの長所・短所を理解いただいている医療関係者の先生方に、本クラスの薬剤を将来に渡って有効に活用いただくことを企図して開発が進んでいると理解される。ちなみに、上述した5つの化合物のうち4つについては、日本企業が化学構造デザインのオリジンになっているものであり、日本が果たしてきた役割は大きい。2000年以前の抗菌薬研究開発全盛時代の終焉の背景には、各抗菌薬クラスの主力製品群のいずれについても後発品の市場参入が可能となったことより、新薬メーカーにおいては抗菌薬でのブロックバスター獲得のビジネスモデルが成立しないとの想定が影響していると考えられる。多くはベンチャーあるいは中小規模の企業における研究開発でのPoC (Proof of Concept) を経た上で、グローバルに販売力を持つ企業が開発の最終段階で参画するという構図で進んできた。結果的に、耐性化は進むが抗菌薬パイプラインは枯渇化する、という事態となっている。当該状況を危惧し、欧米では、解決に向けたアクションが昨年より開始されており、米国での The Generating Antibiotic Incentives Now Act (GAIN Act) による政府主導のインセンティブ施策の開始、欧州最大規模の半官半民機関である The Innovative Medicines Initiative (IMI) での New Drugs for Bad Bugs (ND4BB) プログラム稼動が大きなインパクトを持っている。本発表では、キノロン系抗菌薬耐性に対し、なぜキノロンでアプローチするかという視点で、近年開発中の化合物を俯瞰するとともに、今後本クラスの薬剤を産官学の視点でどのように育てていくことが望まれるかにつき、シンポジストならびに会場の先生方と意見交換させていただければ幸いである。

3. マクロライド系抗菌薬耐性菌の克服に向けたアプローチ

大正製薬株式会社薬理機能研究所

杉山 寛行

マクロライド系抗菌薬は、呼吸器感染症の重要な原因菌である肺炎球菌やその他グラム陽性菌、マイコプラズマ属やクラミドフィラ属などβ-ラクタム系抗菌薬が無効である非定型病原体に抗菌活性を有する。このため、臨床では市中における呼吸器感染症を中心に使用されている。初期のマクロライド系抗菌薬には胃酸に弱い、組織移行性が低い、さらにインフルエンザ菌に対して抗菌活性が低いなどの欠点が存在していた。1990年以降、酸安定性の改善を目標とした創薬研究から、ニューマクロライド系抗菌薬と呼ばれる抗菌薬が開発、承認された。一方、肺炎球菌における近年の耐性菌の増加は治療上障壁となることがある。種々の疫学調査結果から世界規模での耐性肺炎球菌の増加が明らかとなっており、特に本邦を含むアジアにおける肺炎球菌のマクロライド系抗菌薬に対する耐性化率は非常に高いことが報告されている。このような耐性肺炎球菌の克服を目的として、ケトライド系抗菌薬テリスロマイシンが開発、承認された。さらに現在も耐性菌の克服を薬剤コン

セプトとしたマクロライド・ケトライド系抗菌薬の開発は行われている。本シンポジウムでは、マクロライド系抗菌薬耐性菌を克服するための新規マクロライド・ケトライド系抗菌薬の開発動向と特徴を紹介する。

4. β-ラクタム薬耐性克服に向けたアプローチ

Meiji Seika ファルマ株式会社医薬研究所

米沢 実

β-ラクタマーゼ産生耐性菌による感染症に対する治療薬として、ケミカルクラスの異なる(作用機作の異なる)抗菌薬も用いられる一方で、β-ラクタム薬とβ-ラクタマーゼ阻害薬を合剤で用いることも選択肢のひとつとされている。現在でも、アモキシシリン/クラブラン酸、アンピシリン/スルバクタム、ピペラシリン/タズバクタムが用いられている。ところが、近年、世界的に蔓延している第三代セファロスポリン耐性腸内細菌科、KPC型カルバペネマーゼ産生クレブシエラ、カルバペネム耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター、NDM-1型メタロ-β-ラクタマーゼ産生腸内細菌科などの耐性菌による感染症においては、既存の阻害薬では対応できないことも多く、医療上の問題となっている。β-ラクタマーゼは、アミノ酸配列からクラスA, B, C, Dに分けられる(Amblerによる分類)。クラスBはもとより、クラスA, Dにもカルバペネムも分解する酵素が存在する。クラスC産生菌も薬剤透過孔欠損による薬剤耐性と併せることでカルバペネムに耐性化する。現時点では、ひとつの阻害薬でクラスA, B, C, D全てのβ-ラクタマーゼを阻害することは不可能であるが、少なくとも、クラスA, Cを二重(デュアル)に阻害する化合物が見出されており、開発も進んでいる。本シンポジウムでは、以下の3つのクラスA, Cβ-ラクタマーゼ阻害薬について概説し、さらに、今後の課題点についても議論したい。・Avibactam (NXL104) : Sanofiにて合成されたジアゾピシクロオクタン骨格を有する化合物である。バイオベンチャーのNovoxelが開発権を取得し、さらに、2009年にAstraZenecaがNovoxelを買収した。2006年のアメリカのInterScience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)に初めて発表され、現時点では、Ceftazidime/Avibactam (P3, AstraZeneca), Ceftaroline/Avibactam (P2, AstraZeneca/Forest), Aztreonam/Avibactam (前臨床, AstraZeneca)で開発が進められている。・MK-7655 : Merck & Coにて合成された、これもジアゾピシクロオクタン骨格を有する化合物である。2010年ICAACポスターサマリーに採択された。イミベネム/シラスタチンとの合剤での開発が進められている。・RPX7009 : バイオベンチャーのRempexにて合成されたボロン酸を有する化合物である。2012年ICAACポスターサマリーに採択された。ピアベネムとの合剤での開発が予定されている。

5. 新たなクラスの抗菌薬創製へのアプローチ

杏林製薬株式会社製品戦略統括センター

福田 秀行

20世紀初めに発見された抗生・抗菌物質（以下、抗菌薬と称する）は、人類の寿命を大きく伸長させた。特に1930年から1960年代は抗菌薬発見の黎明期であり、土壤中の放線菌類から様々なクラスの抗菌薬が見出された。その後、いくつかの抗菌薬が臨床で使用されるようになったが、抗菌力、抗菌スペクトル、体内動態、および安全性といった課題も多かった。1970年代以降は、このような課題を解決すべくヒトの手（化学合成）によって様々な改良が加えられ、日本発となる優れた抗菌薬も次々と創製された。現在も臨床において、これらのクラスの抗菌薬が数多く使用されており、抗菌薬は人類にとって欠かすことのできないものとなっている。

人類に多大な福音をもたらした抗菌薬であったが、その使用量の増加に伴い、薬剤耐性菌の出現が問題となってきた。これら薬剤耐性菌に対しては、その耐性機構に関する多くの優れた研究がなされ、その結果をベースに薬剤耐性克服のための創薬が行われた。1980年後半までは多くの製薬企業において、積極的に抗菌薬が開発され、薬剤耐性菌への対応も進められた。一方、新たな耐性機構を有する菌の出現や多剤耐性化も進展した。1990年代には抗菌薬開発の環境も厳しくなり、企業による新規抗菌薬の開発も停滞するようになってきた。現在、高齢者の増加や医療の高度化などに伴い、抗菌薬の重要性は益々高まっており、このような状況での薬剤耐性菌の広がりや抗菌薬の枯渇は大きな社会問題となっている。

耐性菌の問題がクローズアップされてきた1990年代には病原細菌のゲノム解析が進められ、細菌の生育に必須とされる遺伝子とその遺伝子産物の同定がなされた。病原細菌の生育に必須なターゲット分子を阻害する新たなクラスの抗菌薬は、既存のクラスの抗菌薬耐性菌に対する課題をブレイクスルーできる新たな薬剤として期待された。ターゲット分子をベースとした新たなクラスの抗菌薬の探索は、High Throughput Screeningなどの*in vitro*評価によって行われてきたが、多くのチャレンジにもかかわらずその開発に難渋している。近年、創薬ターゲット分子に関する構造解析技術や機器分析の進展に伴い、Fragment Based Drug Discovery（またはDesign）などの技術によって、既知の抗菌ターゲット分子に対して、これまでとは異なるクラスの化合物を見出すアプローチも実施されている。既知のターゲット分子を阻害する薬剤でもその構造や阻害様式などが従来の薬剤と異なることによって、耐性菌に対する抗菌活性や抗菌スペクトル等が異なることが期待されている。また、ターゲット分子をベースとしたスクリーニングとは異なり抗菌活性を指標としたPhenotype Assayも見直されてきている。

創薬手法のみならず、現在、抗菌薬の枯渇を解消するために欧米を中心に抗菌薬の開発に対するグラントやインセンティブを与える施策も実施され、新たなクラスの抗菌薬の創製に対しても活用されている。現在、新たなクラスの抗菌薬としてFABI阻害薬やPeptide Deformylase阻害薬

などのいくつかの化合物が臨床開発のステージにある。本発表では、新たなクラスの抗菌薬の研究開発の現状を会場の皆様と共有するとともに新たなクラスの抗菌薬へのアプローチに関する課題や方向性について意見交換させていただけたら幸いである。

6. 抗真菌薬開発の現況と新規戦略

アステラス製薬薬理研究所免疫感染症研究室

松本 哲

古くは深在性真菌症の治療にはアンホテリシンBのみであったが、フルコナゾールの登場以降、より高い効果と副作用の軽減されたキャンディン系やアンビソームや、さらに、改良研究により第二世代アゾール系抗真菌剤も登場し、その治療は飛躍的に改善されてきた。しかし、医療の高度化が進む中、治療の現場においては、ポリエン系、アゾール系、キャンディン系に代表される深在性抗真菌薬だけでは、耐性菌の出現、ブレイクスルー感染や新興真菌症に十分な対応ができていない。また、ホストの免疫状態も悪く、多種多様な酵母やカビによる深在性真菌症は早期の確定診断が難しく、現在でも予後不良の原因となっている。抗細菌薬に比べると、極めて少ない作用機作の選択肢の中から、効果の増強・スペクトル拡大を目的として併用療法が試みられているのが現状である。このようなことから、新規作用機作を有し、さらに効果が高く副作用の少ない、スペクトルが拡大された新しい抗真菌薬が望まれている。最近、既存薬とは異なる化合物群・作用点を持つ薬剤、T-2307（ミトコンドリアの機能阻害；富山化学）、MGCD 290（ヒストンデアセチラーゼ阻害；Methygene）、FG3622（作用機作不明；F2G）が臨床試験に入り、また、E1210/1211（GPI合成阻害；エーザイ）が前臨床試験中で、今後の開発・臨床効果が注目されている。さらに、既存の作用点ではあるが、細胞壁合成阻害について、MK3118（Merck）およびASP9726（アステラス）がそれぞれ臨床試験と前臨床試験中である。日本から候補品が生まれていることは注目すべき事である。今後の抗真菌薬においては、欧米を中心としたグローバルな視点からの創薬・開発が必要であることは言うまでもないが、ベンチャーを含む企業間やアカデミアとの連携によるスペクトラムや新規作用機作等の特長を持った治療薬の創出が重要と考える。また、確定診断の技術向上による早期診断が新規抗真菌薬の開発・治療成功確率のアップにつながると考えている。日本においては起因菌叢の違いや臨床試験の困難さはあるが、早期の開発を進めるためにも関連機関の連携は今後とも必要である。

7. 抗結核菌薬創製の新たなアプローチ

公益財団法人結核予防会結核研究所

土井 教生

1. 新しい抗結核薬開発とその臨床導入により a) 治療期間短縮, b) 治療の簡略化, c) 治療完了率の向上（長期治療における患者の脱落防止）, d) 薬剤耐性結核の治療と新規発生の防止, e) 社会的総医療費の削減をもたら

すことができる。

2. 抗結核薬の開発は1943年のstreptomycin (SM)に始まり、1963年のrifampicin (RFP)以来、過去半世紀にわたり「停滞の時代」を経験したが、現在世界では、臨床試験第III相:5、第II相:9、計14の臨床開発プロジェクト、前臨床段階のプロジェクト:8、リード化合物・最適化プロジェクト:9、リード化合物の探索・同定プロジェクト:14、合計45の新抗結核薬開発プロジェクトが進展中である。現時点で以下の7剤が5年以内に臨床導入が見込まれている:<1年以内>delamanid (OPC-67683), bedaquiline (TMC-207), <3年以内>moxifloxacin (MFLX), gatifloxacin (GFLX), <5年以内>sutezolid (PNU-100480), PA-824, SQ109。他方、世界の主要組織(Stop-TB Partnership/WHO, TB-Alliance他)は a)2020年までに現行6~9カ月の感受性結核DS-TB治療を4カ月治療に、b)現行18~24カ月の多剤耐性結核MDR-TB治療を12カ月治療に、c)2030年までに新薬のみから成る2カ月間・超短期化学療法の開発、加えて d)潜在型の結核症(LTBI:latent TB infection)の治療戦略開発を目指しており、結核の化学療法は歴史的な転換点を迎つつある。即ち、2000~2010年は「新規抗結核薬の研究開発の時代」、2011年以降は「次世代の短期併用化学療法のレジメン開発の時代」、これが<歴史的現在>のキーワードである。

3. 我が国では結核予防法の制定(1951年、現感染症法に併合)に伴い、a)結核治療の指定薬剤になると薬価が低く抑えられ、製薬企業の収益に結びつかない。b)抗感染症薬としては異例の長期間/臨床試験5~7年を要し、製薬企業に大きな経済的負担となる。c)新抗結核薬の臨床試験は単剤ではなく、他剤との併用による大規模な「準単用方式」をとるため評価が難しい。d)長期治療投与に伴い顕在化する多様な副作用/薬剤間相互作用を回避する難しさ、こうした諸要因が重なり結核の新薬開発を低迷させてきた。

4. 日本の製薬企業とその合成技術は世界でも高い評価を得ており、かつて「世界の合成工場」の異名で呼ばれてきた。上述の厳しい新薬開発の環境にもかかわらず、抗結核薬・結核化学療法の領域で日本の製薬企業は少なからぬ歴史的貢献を果たし、確かな足跡を刻んできた:既存の抗結核薬KM(梅沢浜夫:微生物化学研究所,明治製薬),EVM(東洋醸造);事実上、世界の抗結核薬として適用されているOFLXとLVFX(旧第一製薬);現在臨床治験・第III相にあるdelamanid(OPC-67683:大塚製薬),GFLX(杏林製薬);前臨床試験段階のDC-159a(第一三共),CPZEN-45(微生物化学研究所),いずれも我が国で合成された新規の抗結核薬・候補化合物である。現在、国内においては、唯一、「A-Step(マッチングファンド形式;JST)」が抗感染症薬の臨床試験開発(第II-a相まで)に対する公的資金援助の機構として門戸を開いている;今後の国内の抗感染症薬開発に存分に活用されることを期待し

たい。

5. 社会的貢献度が高いが収益性に乏しい新しい抗結核薬の研究開発とくに臨床試験は、製薬企業の経済基盤・企業意思に一任せず、複数の政府機関の経済支援の下、官民共同の多国間・国家プロジェクトとして組織的に展開する体制が望ましい。

6. 世界の結核患者の70%以上はアジア諸国に存在する:結核はアジアの問題である。欧米の国際組織と巨大製薬企業に依存した・TB-Alliance主導型の現状を脱して、アジア諸国が連携した独自の基礎研究・臨床開発 consortium の設立が切望される。今、日本の製薬企業・研究機関・大学が担うべきは、こうしたアジア諸国間の共同研究における中枢機能・指導的役割である。

シンポジウム28:耐性菌を科学する:グラム陰性新型耐性菌に関する知見のアップデート

司会のことば

京都薬科大学微生物・感染制御学分野¹⁾, 名古屋大学医学部・大学院医学系研究科微生物・免疫学分子病原細菌学/耐性菌制御学²⁾

後藤 直正¹⁾ 荒川 宜親²⁾

1990年代より、フルオロキノロン(FQ)やカルバペネム、アミノ配糖体(AG)の3系統の抗菌薬に多剤耐性を獲得した緑膿菌やアシネトバクター属菌などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が医療現場で広がりはじめ、さらに2000年代に入ると、同様の多剤耐性を獲得した株が肺炎桿菌や大腸菌などの腸内細菌科の菌種にも出現し、海外では大きな関心事となっている。従来のIMP型やVIM型などのメタロ- β -ラクタマーゼ(MBL)に加え、特にカルバペネム耐性に関与する新しいメカニズムとして、2000年代後半よりNDM型が出現し、その後も次々と、SMB型やTMB型、DIM型、FIM型などの新型MBLを産生するグラム陰性桿菌がヒト臨床検体より発見されている。MBL以外のカルバペネマーゼとしては、クラスA β -ラクタマーゼに属するKPC型カルバペネマーゼやクラスD β -ラクタマーゼに属するOXA-48型カルバペネマーゼも新たに加わり、それらは主に肺炎桿菌や大腸菌により産生され、腸内細菌科に属する菌種の多剤耐性化の主要因の一つとなっている。さらに、プラスミド媒介性のキノロン耐性(PMQR)機構として、シプロフロキサシンやノフロキサシンなどの特定のFQの側鎖のピペラニジルのNをアセチル化するAAC(6)-Ib-crやFQからDNAジャイレース等を保護するQnrペプチド、さらにFQの排出ポンプQepAなどが出現し、グラム陰性桿菌全般に広がりつつある。同時に、16S rRNAをメチル化してAGに広範囲高度耐性を付与するRmtBやArmAなどの獲得型16S rRNAメチルトランスフェラーゼ(16S-MTase)を産生するグラム陰性桿菌もNDM-1などととも世界各地に広がりつつある。一方、CTX-M型ESBLを産生する大腸菌や肺炎桿菌の近年の増加に直面し、それらに対してホスホマイシン(FOM)の有効性が期待されているが、FOM

にグルタチオンを付加して失活させる新たな酵素として FosA3 などがヒトのみならず国内外の食用家畜やペットから分離された大腸菌などで検出されつつある。

本シンポジウムでは、感染制御と感染症治療において問題となる多剤耐性緑膿菌および多剤耐性アシネトバクター、NDM-1 等新型 MBL 産生菌、KPC 型および OXA 型カルバペネマーゼ産生菌、さらに、各種の PMQR や FosA3、16S-MTase 産生菌などについて 4 名の演者から最新の情報を提供して頂く予定である。

1. 多剤耐性緑膿菌の新興と変貌

国立国際医療研究センター研究所感染症制御研究部

切替 照雄

我が国の医療施設から分離される多剤耐性緑膿菌株の中から、カルバペネム系、ニューキノロン系、アミカシンに対し最小阻止濃度が 64mg/L を超えるような高度多剤耐性緑膿菌株が高頻度に分離される。このような高度耐性多剤耐性緑膿菌感染症は治療が極めて困難であると共に、個々の施設内での伝播を引き起こす。

このような高度耐性多剤耐性緑膿菌株による初めての報告は、2002 年、宮城県にある総合病院の外科病棟で MDRP による多発事例であった。5 か月間に 7 名入院患者が次々に尿管置カテーテル感染を罹った。原因となったこの菌の薬剤耐性遺伝子の詳細を調べた結果、新規のアミノグリコシド耐性遺伝子をもっていることなどがわかった。

これと同じような菌株がこの病院の周辺地域の病院でも分離されているのかどうかをその後調査した。その結果、調査に参加した 20 医療施設のうち 11 施設で多剤耐性緑膿菌株が分離された。これらすべての株のパルスフィールドゲル電気泳動ではすべての MDRP が同一の泳動パターンを示し、ある特定の菌株が病院内で院内感染起因菌としてヒトからヒトへ伝播していること、しかもひとつの病院を超えて他施設へも拡大していることが明らかとなった。おそらく患者等の移動に伴って、施設間の伝播がおきていたのだろう。この地域的な多発事例は、幸いこの地域にすでに存在していた感染制御ネットワークフォーラムの様々な感染対策プログラムによって収束に向かいつつある。

このように施設を超えて地域の医療施設間で伝播拡大していることが、宮城県以外でも、広島県や関東地方などの地域でも報告されており、特定の高度多剤耐性緑膿菌株が全国の医療施設に伝播拡大されていることが危惧されている。

一般的に、緑膿菌は薬剤耐性因子をプラスミドによって獲得することが知られている。この菌株の全ゲノム解析から、現在日本の医療機関で問題となっている高度多剤耐性緑膿菌株は、主要な薬剤耐性遺伝子がプラスミドではなくゲノム上に存在していることが分かった。

日本の医療機関で伝播拡大している高度多剤耐性緑膿菌株の多くは特徴的な遺伝子、すなわちアミノグリコシド耐性遺伝子 *aac* (6')-Iae とカルバペネム等の耐性に関与する

メタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子 *bla*IMP-1 をもつ。これらの遺伝子は、ゲノムに存在するインテグロンと呼ばれる遺伝子構造上に存在する。従って、この 2 種類の遺伝子産物をイムノクロマト法のように簡便に検出することができれば、高度多剤耐性緑膿菌株迅速モニタリングやスクリーニング、高度多剤耐性緑膿菌感染症の迅速診断に利用でき、迅速診断はもとより、高度多剤耐性緑膿菌株の感染拡大の防止にきわめて有効であろう。そこで、アミノグリコシド耐性遺伝子及びメタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子産物 AAC (6')-Iae 及び IMP-1 を簡便に検出するイムノクロマト法を開発した。このキットでは、IMP-1 のすべての型も検出できる。

全国で分離された 248 株の MDRP 臨床分離株を対象に、AAC (6')-Iae 及び IMP-1 イムノクロマト試験を実施した。248 株の MDRP を対象に AAC (6')-Iae/IMP-1 イムノクロマト試験を実施した結果、AAC (6')-Iae および IMP-1 の両因子が陽性を示す株は 150 株 (60.5%) であった。これら陽性株はすべて高度多剤耐性緑膿菌株であり、本イムノクロマト試験が、MDRP のうち、高度多剤耐性緑膿菌株を特異的に迅速検出できることが示唆された。地理的分布を解析した結果、47 都道府県中 24 都道府県において検出され、AAC (6')-Iae および IMP-1 を産生する高度多剤耐性緑膿菌株が、すでに全国の医療機関に伝播している実態が明らかとなった。

現在、多剤耐性緑膿菌 166 株のゲノムを次世代シーケンサーで解析している。その結果も報告する。

2. NDM-1 新型メタロベータラクタマーゼ産生菌

獨協医科大学感染制御・臨床検査医学

菱沼 昭

NDM-1 産生菌はプラスミド上に多数の薬剤耐性遺伝子を保有しているため、ほとんどの抗菌薬が効かず、感染対策上の脅威となっている。平成 22 年 9 月、我々は、NDM-1 産生大腸菌を本邦で初めて報告した。NDM-1 産生多剤耐性菌が感染対策上の脅威として認識されたのは、平成 22 年 8 月 11 日付のランセット電子版 (Lancet Infect Dis 2010; 20: 597-602) であった。その内容はインド、パキスタンで NDM-1 産生菌の感染事例が増加しており、英国、ベルギー等においても、同地域で医療行為を受けて帰国した者に感染が確認されたということであった。NDM-1 産生菌の特徴は、大腸菌や肺炎桿菌などの腸内細菌科に検出され、カルバペネムを含むほぼすべてのベータラクタム系抗菌薬およびフルオロキノロン系、アミノグリコシド系など広範囲の抗菌薬に多剤耐性を示すことである。それらの情報を受け、我々は平成 21 年 4 月にインドより帰国後入院した患者より検出された多剤耐性大腸菌の遺伝子を解析した。PCR の結果、NDM-1 に特異的な陽性バンドを検出し、塩基配列が既知の NDM-1 遺伝子 (GenBank FN 396876.1) と 100% 一致していたため、本邦初の症例として報告した (Clin Infect Dis 2010; 52: 153-154)。また、プラスミド pNDM-1_Dok01 の全配列を決定した (PLoS

One 2011; 6: e25334). この症例はインドよりの輸入例であったが、国内第2例目となる肺炎桿菌はその起源が不明である。国内2例目はさいたま市民医療センターに入院した90代の女性である。介護付き高齢者住宅に入所中、誤嚥性肺炎を発症入院後、救急外来で採取した尿培養からNDM-1産生肺炎桿菌が検出された。この症例で特記すべきことは、海外渡航歴が本人も家族にもないことであり、感染源は特定できていない。現在、われわれの獨協株の報告を含めて少なくとも18種のNDM-1保有プラスミッドの全塩基配列が知られている。それぞれのプラスミッドはサイズも、Incタイプも、backboneも異なっている。プラスミッドのサイズは最小で36kb (p271A バングラデッシュよりオーストラリアに持ち込まれた)で、最大で354kb (pKOX_R1 台湾)である。IncタイプはA/C, FII, H, L/M, N, X3の6種がある。BackboneもpNDM-HK (香港)がpEL60, pNDM-1_Dok01 (獨協)がpAR060302と異なっている。今回、我々は国内2例目の埼玉株プラスミッド (pNDM-Saitama)の全長をシーケンシングした。その結果、pNDM-1_Dok01とpNDM-Saitamaは全く異なっていることが判明した。プラスミッドサイズはpNDM-1_Dok01が196kb, pNDM-Saitamaは49kbと約1/4である。IncタイプもpNDM-1_Dok01はIncA/C, pNDM-SaitamaはIncFIIで、backboneはpNDM-1_Dok01がpAR060302であるのに対し、pNDM-SaitamaはpKP048とpK245のハイブリッドである。pKP048とpK245はそれぞれKPCカルバペネマーゼとqnrSキノロン耐性遺伝子を保有するプラスミッドである。NDM-1遺伝子の両端はpNDM-1_Dok01がIS903, pNDM-SaitamaはISAbal25である。また、NDM-1を含む薬剤耐性クラスターもNDM-1とmelarmA-sulIが逆に組み込まれて、pNDM-1_Dok01はその間にgroES, ELの分子シャペロンが含まれている。以上の構造的な特徴より、pNDM-1_Dok01とpNDM-Saitamaは異なる起源を持っている。薬剤耐性クラスターは世界的に大別して2種あるがpNDM-Saitamaはその一方と相同性があり、その点では、埼玉株も輸入例と考えられる。インドでは既に水道水や河川という環境中でNDM-1産生菌が検出されており、本年になって中国では食用鶏より検出の報告がある。NDM-1遺伝子は多種のプラスミッドに組み換えを起こしながら伝播していると考えられるので、さらなる感染対策を必要とする。

3. クラスAおよびクラスDに属するカルバペネマーゼの問題と今後—KPC-型およびOXA-型カルバペネマーゼ産生菌—

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

石井 良和

グラム陰性菌の主要なβラクタム系薬耐性因子はβラクタマーゼである。βラクタマーゼは、保存されたアミノ酸モチーフを基にクラスAからクラスDまで4クラスに分類されている。クラスAとクラスDに属するβラクタマーゼは主としてペニシリン系薬を、クラスCに属する

酵素は主としてセファロスポリン系薬をそれぞれ分解する。一方、クラスBに属する酵素は、カルバペネム系薬を含むほぼ全てのβラクタム系薬を分解する。日本でカルバペネマーゼと言えばクラスBに属する酵素であると言っても過言ではないほど一般的に良く知られたカルバペネム耐性因子である。但し、クラスBに属する酵素は、緑膿菌を中心としたブドウ糖非発酵菌から検出されるが、腸内細菌科に属する菌種から検出されることは稀であった。一方、諸外国ではクラスBに属するβラクタマーゼは緑膿菌のみならず、腸内細菌科菌などからも分離されている。

クラスAやクラスDに属するカルバペネマーゼに関して日本で十分に注意が払われているとは言えない。クラスAに属するカルバペネマーゼとしてSme, NMC-A/IMI, KPC, GESが、クラスDに属するカルバペネマーゼとしてOXA-23, OXA-24/40, OXA-48, OXA-51およびOXA-58などのグループがそれぞれ知られている。

クラスAに属するカルバペネマーゼのうち、臨床材料から検出頻度が最も高いものは、KPC-型酵素である。本酵素は米国東海岸を中心に拡散した後、世界各国から検出されるようになった。幸い日本では、KPC-型酵素産生株による感染症は、散発的に3例が報告されているに過ぎず、諸外国のようにアウトブレイクが発生しているわけではない。しかし、本邦でもKPC-型酵素産生株による感染症が発生しないとは言いきれず、その性質、治療方法などを理解しておくことは重要である。

クラスDに属するカルバペネマーゼは主として*Acinetobacter*属菌の主要なカルバペネム耐性因子として知られている。海外はEuropean clone IIと呼ばれる、多剤耐性*Acinetobacter baumannii*がアウトブレイク株として知られており、本cloneの多くがOXA-型カルバペネマーゼを産生している。European clone IIは本邦の臨床材料からも分離されており、今後の動向は注視すべきである。

最近ではOXA-48などのカルバペネマーゼの腸内細菌科菌からの検出が高くなっている。日本でも、2012年11月に東南アジアで医療行為を受けた患者からOXA-48産生肺炎桿菌と大腸菌が検出されたことが報告されており、今後の動向が注目される。欧米諸国や中東、アフリカからアウトブレイクの報告も多く、OXA-48などのOXA-型カルバペネマーゼは日本でも監視すべき耐性因子であると考えている。

何れのカルバペネマーゼ産生株もカルバペネム系薬に対するMIC値は大きくなく、感性和判定され、それ以上の検査がなされないことが多いと思われる。特にOXA-型カルバペネマーゼの同定は非常に困難である。本講演では、日本国外で問題となっているカルバペネマーゼ産生菌に焦点を当て、疫学、検査法、感染症の治療法について議論する。

4. アミノグリコシド、フルオロキノロン、ホスホマイシン耐性メカニズムの新知見

名古屋大学大学院医学系研究科分子病原細菌学/

耐性菌制御学

和知野純一, 荒川 直親

CTX-M 型 ESBL, NDM 型メタロ-β-ラクタマーゼ, KPC 型カルバペネマーゼを産生するグラム陰性菌の世界的拡散が問題となっている。これら β-ラクタマーゼ産生菌についてはその臨床的重要度から、耐性メカニズムから疫学まで世界中で精力的に研究が行われてきた。その結果、β-ラクタマーゼ産生菌については、既に各種のガイドラインにスクリーニング検出法が提唱され、さらには、市販品の検査キットが発売されなどし、細菌検査室においても十分検出できる状況が整ってきた。

その一方で、アミノグリコシドやフルオロキノロン、ホスホマイシンといった抗菌薬に対する耐性メカニズムについては、β-ラクタム薬耐性と比較すると、十分な情報提供がされている状況とは言い難く、また、スクリーニング検出法についても未だ整備されてない。このような状況の中、アミノグリコシドやフルオロキノロン、ホスホマイシンといった抗菌薬に対する新しい耐性メカニズムもここ 10 年で次々と報告されている。さらに問題なことに、アミノグリコシド、フルオロキノロン、ホスホマイシンに対する薬剤耐性遺伝子は、前述の ESBL 遺伝子やカルバペネマーゼ遺伝子と同様、伝達性プラスミド上にコードされているため、容易に近縁菌種に移ってってしまう。我々の最近の調査では、これらの薬剤耐性遺伝子が水面下で臨床分離株中に拡散しつつある状況がますます明らかとなった。本シンポジウムでは、アミノグリコシド、フルオロキノロン、ホスホマイシンの 3 系統の抗菌薬に対する耐性メカニズムの概況、検出法、臨床分離株の感受性の特徴についてご紹介したい。

シンポジウム 29: 耐性菌を科学する: グラム陽性耐性菌に関する知見のアップデート

司会のことば

北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室¹⁾、群馬大学大学院医学系研究科生体防御機構学細菌学分野²⁾

生方 公子¹⁾ 富田 治芳²⁾

「耐性菌を科学する」としてグラム陽性菌の耐性菌に関して最新の知見を踏まえたシンポジウムを担当するように依頼を受けた。対象として提示された菌種は黄色ブドウ球菌、腸球菌、B 群溶血性レンサ球菌 (GBS)、そして A 群溶血性レンサ球菌 (GAS) と C, G 群溶血性レンサ球菌 (SDSE) である。最も重要な肺炎球菌が含まれていないが、割り当てられた時間の関係もあり今回は省略させていただいた。

さて、抗菌薬が登場して 60 年以上が経過したが、その間私どもは多くの恩恵を受けた。平均寿命が飛躍的に伸びたのもそのひとつである。しかしその反面、抗菌薬は常在細菌叢の攪乱や多くの細菌において耐性菌を生じさせ、増加させたことも事実である。世界的にみても、今後これらの耐性菌に有効な薬剤の開発は決して容易ではなく、多く

の資源をつぎ込まねばならないであろう。

このような状況にあつて、私どもは細菌がどのようにその耐性遺伝子を獲得し世界中へ拡散していくのか遺伝子レベルで理解し、抗菌薬の選択そしてその適正な使用について反省する材料にしなければならないと考える。

演者の順天堂大学医学部の伊藤先生には、グラム陽性球菌の中でも元々院内感染の原因として大きな問題となった MRSA について、現在では市中型感染症の起炎菌ともなっていることを、SCC *mec* 領域や pathogenic island の比較も加えてお話いただく。そして世界の MRSA と比較したデータもお示しいただけるものと思う。

群馬大学の富田先生には、獲得耐性としてのバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) について、その種類や耐性を示す薬剤の特徴、そして国産鶏肉からみだされた新たな耐性型や欧米との違いについて最新情報を提示いただく予定である。

名古屋大学大学院医学研究科の木村先生には GBS のペニシリン低感受性 GBS (PRGBS) について、その遺伝子学的特徴や耐性菌の実際の検索法の問題点、さらには他の薬剤耐性についてもその現状をお話いただく。同時に、世界の菌株と比較する Multilocus Sequence Typing (MLST) 解析データも提示いただけるものと思う。

北里大学北里生命科学研究所の輪島先生には、GAS と SDSE について Pathogen の上から両菌はどの点が近似しどの点が異なるのか述べていただく。それらを理解することで、GAS と SDSE の発症年齢の違いや病態の差が明確になるであろう。これらの菌では β-ラクタム系薬耐性は報告されていないが、マクロライド系薬耐性菌の増加やニューキノロン系薬耐性菌が出現している。またこの 2 菌種の疫学解析には M タンパクをコードする *emm* 遺伝子型別が用いられるが、欧米と比較した成績も提示していただく予定である。

これらの 4 演題中 3 演題において、MLST の手法が使用されている。近年、薬剤耐性化に関わる遺伝子解析のみならず、疫学解析において分子遺伝子学的手法が多く用いられるようになり、ゲノム上に存在する生存に必須の遺伝子の中から 7 つの house keeping gene が選択され、それらの遺伝学的相同性を比較する MLST 解析が世界的に広く行われるようになっていく。耐性菌の進化の過程が推測できることや世界の菌株と比較可能なことが特徴として挙げられる。現在、MLST 解析は 27 菌種についてデータベースが作成され、グラム陽性球菌では本シンポジウムで述べられる菌種のほかに、肺炎球菌や *Streptococcus suis* も解析できるのである。

グローバル化した今日、耐性菌がどこから持ち込まれ、あるいは持ち出され、どのように世界の菌株と関連しているのか、疫学解析においてもこのレベルの研究が求められている。しかし真に強く求められているのは、耐性菌の基礎研究から得られた成績を、抗菌薬をいかに上手に使いこなす耐性菌の出現と拡散をコントロールしていくのかに役

立てることであろう。

1. 生まれ続ける MRSA

順天堂大学医学部細菌学教室

伊藤 輝代

病院感染の主要な原因菌として知られてきた MRSA は、近年では市中感染症からも数多く分離され問題となっている。MRSA は狭域半合成ペニシリンであるオキサシリンやセフェム系薬に耐性を示す黄色ブドウ球菌であるが、MRSA の遺伝学的な解析が進んだ結果、MRSA は PBP2' の遺伝子 (*mecA*) を運ぶ遺伝因子である *Staphylococcus cassette chromosomemec* (SCC*mec*) を獲得した黄色ブドウ球菌であることが明らかとなった。更に黄色ブドウ球菌の全ゲノム配列が決定され、染色体のタイプを遺伝学的に規定する方法として7つの染色体の遺伝子の塩基配列を決定し、その相同性の違いから菌を分類する Multi Locus Sequence Typing (MLST) が開発されると MRSA クローンが遺伝学的に決定できるようになった。SCC*mec* には構造の異なる多くの種類が存在し、現時点までで SCC*mec* には *mecA* 遺伝子周辺の構造と *ccr* 遺伝子の組み合わせの異なる I-XI タイプが存在することが判明している。MRSA クローンを SCC*mec* のタイプとそれが挿入された染色体のタイプの組み合わせとで規定し、世界各地の MRSA クローンが比較解析された結果、「MRSA」と総称される黄色ブドウ球菌は実は多くの異なるクローンを包括したものであることが明らかとなってきた。また MRSA の病原性は、黄色ブドウ球菌染色体上に存在する病原性に関与する表層タンパク、菌体外に分泌される各種生体成分を分解する酵素、赤血球溶解毒素、白血球溶解毒素などをコードする遺伝子に加えて、ゲノムアイランドに存在する各種毒素(エンテロトキシン、毒素性ショック症候群毒素、表皮剥奪性毒素、Panton-Valentine 型白血球溶解毒素など)による事、言い換えると MRSA の病原性はその保持するゲノムアイランドに深い関係があることが明らかとなってきた。海外では MRSA の出現は第1期 (type I SCC*mec* を持つ archaic MRSA の出現)、第2期 (type II 及び III SCC*mec* を持つ MRSA の出現)、第3期 (type IV 及び V SCC*mec* を持つ市中感染型 MRSA の出現)と、それぞれの時期に別個の MRSA クローンが出現したと理解されるようになった。近年特にヨーロッパ諸国で、家畜由来 MRSA の出現と蔓延が問題となっている。家畜由来 MRSA からは、type IX 及び X SCC*mec* や新規サブタイプの type V (5C2&5) SCC*mec* を持つ ST398 クローンや、*mecC* と命名された *mecA* ホモログを持つ type XI SCC*mec* 株が分離されている。我が国では1980年前後から MRSA が出現し院内感染の起因菌となったが、この初期に出現した MRSA は、多くはコアグララーゼ IV 型であり、1990年代以降はコアグララーゼ II 型の MRSA に置き換えられて行ったことが知られていた。これは分子遺伝学的解析により、MRSA クローンの変化「出現当初の type I 及び type IV SCC*mec* を持ちその多くは ST30 に属する MRSA かつ

ら、type II SCC*mec* を持つ ST5 に属する MRSA に変化した」と理解されるようになった。近年では健康人や市中感染症からの MRSA の分離が増加している。市中感染症から分離される MRSA の多くは SCC*mec* のタイプも、染色体のタイプも病院で主に蔓延しているものとは異なっており多様であった。このことから、市中で新規に MRSA が生まれ続けている事が推察される。

2. バンコマイシン耐性腸球菌 VRE

群馬大学大学院医学系研究科生体防御機構学細菌学分野・同薬剤耐性菌実験施設

富田 治芳

腸球菌は短い連鎖を形成するグラム陽性の球菌である。ランスフィールドによるレンサ球菌の血清型分類で D 群とされ、古典的には D 群 *Streptococcus* と呼ばれていた。現在は *Enterococcus* として独立した種属に分類され約 20 種類の菌種の報告がある。腸球菌はヒトを含め哺乳動物の腸管内、外陰部の常在菌であり典型的な日和見感染菌である。時に尿路感染症や胆道感染症、術後創部感染症、あるいは心内膜炎の起因菌となり、菌血症(敗血症)、髄膜炎を起こす。腸球菌種のうち比較的病原性が高いと考えられているのは *Enterococcus faecalis* と *Enterococcus faecium* であり、臨床分離される株の約 80~90% が *E. faecalis* で、残りの多くは *E. faecium* である。他の菌種は病原性が無いか、あっても極めて低いと考えられている。腸球菌はセフェム系、アミノグリコシド系などの一部の抗菌薬に対し自然耐性であり、また各種抗菌薬に対し獲得耐性を示す。抗 MRSA 治療薬として臨床で使用されるグリコペプチド系薬(バンコマイシン VCM, テイコプラニン TEIC)に対して耐性を獲得した腸球菌をバンコマイシン耐性腸球菌、いわゆる VRE (Vancomycin-Resistant Enterococci) と呼ぶ。VRE は腸球菌が特異的な耐性遺伝子を外来性に他の菌種から獲得することによって生じるもので(獲得耐性)、いわゆる抗菌薬治療中に菌が突然変異を起こしたものは無く、また突然変異では VRE は生じない。これまで報告されている VRE は耐性遺伝子の種類によって VanA 型から VanN 型までの 10 種類に分類されている。各 Van 型耐性遺伝子はいずれも複数の遺伝子から構成される複合遺伝子として存在し、それらが協調的に働き耐性を発揮する。細菌の細胞壁(ペプチドグリカン)合成阻害剤であるグリコペプチド系抗菌薬は、細胞壁前駆体の 5 個のアミノ酸残基の末端部 (D-Ala⁴-D-Ala⁵) へ結合することにより細胞壁合成の架橋反応を阻害し抗菌活性を示す。VRE は ligase 酵素によってこの薬剤結合部位のアミノ酸残基を野生型から変異型 (D-Ala⁴-D-Lac⁵ または D-Ala⁴-D-Ser⁵) へ置換することで耐性となる。一般に D-Ala⁴-D-Lac⁵ 置換は高度耐性を示し、D-Ala⁴-D-Ser⁵ 置換は低度耐性を示す。臨床上問題となるのは D-Ala⁴-D-Lac⁵ 変異置換となる VanA 型、VanB 型、VanD 型、VanM 型 VRE であるが、このうち VanD 型と VanM 型の分離例は僅かである。VanC 型は病原性が極めて低い一部の菌種が元来染色体性に保持

している自然耐性である。高度VCM耐性を示すVREは1988年に英国、1989年にフランスでそれぞれ臨床分離株として初めて報告された。現在、欧米においてはMRSAに次ぐ主な日和見感染菌としてVREが深刻な問題となっており、その多くがVanA型*E. faecium*である。患者(ヒト)から分離されるVRE株(*E. faecium*)の多くは類縁の遺伝背景を持つ腸球菌株であり、同一起源のクローン株が世界的に伝播拡散している。これまでの研究から、家畜への抗菌薬投与と環境中でのVREの増加との関係が指摘されており、過去にグリコペプチド系の抗菌薬であるアボパルシンが家畜(鶏や豚)の肥育目的に投与されていた国々において、家畜・環境中でのVREの増加と、ヒトへのVREの伝播拡散が問題となった。日本でも輸入肉、特に鶏肉のVREによる汚染と、ヒト環境中への伝播拡散が指摘されている。最近、私達は国産鶏肉から新規VanN型*E. faecium*株を分離したが、これは世界で2例目であり、環境由来株としては初めての例である。日本における最初のVREの分離報告は1996年の京都のVanA型*E. faecium*であり、アウトブレイク事例では1999年の長野県の医療施設である。その後、国内のVREの臨床分離例は増えつつあり、5類感染症としてVRE感染症の届け出が法令化した後の厚生労働省の統計でも近年急増している。報告義務の無いVREの分離のみや保菌者数も同様に増加しているものと考えられる。日本のVREの特徴は、欧米に比較してVanB型*E. faecalis*の分離の割合が高いことである。

3. β溶血性レンサ球菌

北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室

輪島 文明

ヒトに対して病原性を示す主なβ溶血性レンサ球菌には、*Streptococcus pyogenes* (A群溶血性レンサ球菌：GAS)、*Streptococcus agalactiae* (B群溶血性レンサ球菌：GBS)、*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE)が存在する。この中でGASとSDSEは共通の病原因子を持ち、惹起する疾患も類似している。本発表ではこの2菌種に焦点をあて、発症例における背景因子や病態の特徴、抗菌薬に対する耐性化の現状について、2010年より実施されている本邦における侵襲性感染症由来株の分子疫学解析結果(H22-新興—一般-013)について述べ議論したい。

これらの菌には依然としてβラクタム系抗菌薬が優れた感受性を有し第一選択薬であり、耐性菌は知られていない。しかし、マクロライド系薬やフルオロキノロン系薬に対する耐性菌はすでに報告されている。マクロライド系薬に対する耐性機構は、マクロライド系薬排出タンパク(MefA)、誘導型および構成型23S rRNAメチラーゼ(ErmA, ErmB)の3つが存在し、いずれもトランスポゾン上に存在し、菌株間で伝達されることが知られている。一方、フルオロキノロン系薬剤に対する耐性機構はDNAジャイレースやトポイソメラーゼIVをコードする遺伝子

(*gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE*)内の点変異による作用部位のアミノ酸置換である。*Streptococcus pneumoniae*では排出ポンプの報告があるがGASやSDSEではその報告はない。

2010年以降に収集されたGASにおけるマクロライド耐性株の割合は、侵襲性感染症由来株と咽頭扁桃炎由来株で、それぞれ56%と57%であった。2003~2006年の収集株ではその割合は16%、2006年から2007年の調査では21%であったことから、明らかに増加しているという成績であった。また病原因子であるMタンパクをコードする*emm*遺伝子の多形性に基づく*emm*型別を行うと、最近の分離株は過去の*emm*型とは明らかに異なっていた。特に高病原性株とされる*emm1*型の分離率が42%と高く、しかもその80%以上が*mefA*保持のマクロライド耐性であった。分離数が比較的多い*emm12*や*emm28*型もほとんどがマクロライド耐性であった。米国やEU圏の報告では、現在もマクロライド耐性は10%程度であり、むしろ減少傾向にあるとされる。わが国のこのような割合は、諸外国と比較して極めて高いといえる。

一方、フルオロキノロン系薬に対する耐性化は、いずれの年度も15%程度で大きな変動はなかった。しかし、2006年まではParCの79番目のセリンのアミノ酸置換をもつ軽度耐性株(LVFX: MIC 4μg/mL)のみが認められていたのに対し、2010年以降はParCに加えGyrAの81番目のセリンに置換を持つ高度耐性株(LVFX: MIC 64μg/mL以上)が散見された。排出ポンプの関与が疑われる株は存在しなかった。

2010年以降に分離されたSDSEのマクロライド系薬耐性株は19%であった。この菌種においても2006年の調査では10%であったので耐性菌は増加傾向にあるといえる。フルオロキノロン系薬耐性株は5%程度で推移していた。

本邦では、呼吸器系感染症の原因菌として重要な肺炎球菌で90%、マイコプラズマでも80%以上がマクロライド系薬耐性といわれている。院内感染の原因菌のみならず、市中感染症の主たる原因菌においても耐性化が進行し、有効な経口抗菌薬が少なくなっている。そのためさらに耐性菌が拡散されているようにみえる。正確な疫学情報とともに、経口抗菌薬ではそれぞれの薬剤の吸収性、組織移行性、殺菌性等の特性を踏まえた選択基準と、投与期間の明確化が必要である。

4. ペニシリン低感受性B群連鎖球菌 (PRGBS) に関する最新知見

名古屋大学大学院医学系研究科分子病原細菌学/耐性菌制御学¹⁾、国立感染症研究所細菌第二部²⁾、船橋市立医療センター³⁾

木村 幸司¹⁾²⁾ 長野 則之²⁾³⁾ 長野由紀子²⁾

外山 雅美³⁾ 荒川 宜親¹⁾²⁾

B群連鎖球菌(*Streptococcus agalactiae*, Group B streptococcus, GBS)は、新生児の敗血症、髄膜炎の筆頭原因菌であるとともに、高齢者や糖尿病患者等に侵襲的な感染

症を引き起こす。GBSは、これまでペニシリンを含むβ-ラクタム系薬に一応に感受性を示すと考えられてきたが、我々は、ペニシリン結合蛋白 (penicillin-binding protein, PBP) 2Xに変異を獲得し、ペニシリン系薬、セファロスポリン系薬に低感受性を獲得したペニシリン低感受性B群連鎖球菌 (Group B streptococcus with reduced penicillin susceptibility, PRGBS) の出現を報告した (Kimura K., et al. AAC 2008)。PRGBSの検出には、オキサシリン、セフチゾキシム、セフトピテンの各ディスクを用いたディスク拡散法が有効であることを見いだした (Kimura K., et al. JCM 2009)。さらに、数週間の間隔をあけて遺伝的に同一と考えられるPRGBS二株が分離された症例を報告し、PRGBSが人体で数週間の間、生存できることを示唆した (Nagano N., Kimura K., et al. JAC 2009)。Pulsed fields gel electrophoresis (PFGE) 解析により、PRGBSは遺伝的に多様である事が示唆されていたが、PRGBSのPBP遺伝子の変異箇所の解析から、PRGBSが多源的に出現していることが確認された (Nagano N., Nagano Y., Kimura K., et al. AAC 2008; ASM Microbe 誌の Journal Highlight に取り上げられる)。国内分離 28 株の PRGBS に関する Multilocus sequence typing (MLST) により、国内の PRGBS は、ST458 と ST1 を含む CC から多く出現しているが、その他遺伝的に関連性の薄い菌株群からも多源的に出現していることが示唆された (Kimura K., et al. JAC 2011)。さらにキノロン系薬、マクロライド系薬にも耐性を獲得した、血清型 VI かつ ST458 の多剤耐性 PRGBS が院内拡散したと考えられる症例を報告した (Nagano N., Nagano Y., Toyama M., Kimura K., et al. JAC 2012)。また、PRGBS は、ペニシリン感受性 B 群連鎖球菌に比べ、キノロン系薬、マクロライド系薬に同時に耐性である割合が統計学的に有意に高く、PRGBS は多剤耐性化傾向があることを明らかにした (Kimura K., et al. JAC 2013)。しかし、広く国内で使用されている、A 社の自動感受性測定機器では、PRGBS の半数程度しか正しくペニシリンに対する感受性を判定できないことを見いだした (Kimura K., et al. JAC 2013)。以上の内容を含め、PRGBS に関する最新の知見を概説する。

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス委員会報告

1) 泌尿器科領域：複雑性尿路感染症

藤田保健衛生大学医学部腎泌尿器外科¹⁾、三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス委員会泌尿器科領域²⁾、同 代表³⁾

石川 清仁¹⁾²⁾ 山本 新吾²⁾ 上原 慎也²⁾
高橋 聡²⁾ 濱砂 良一²⁾ 安田 満²⁾
速見 浩士²⁾ 松本 哲朗²⁾ 門田 淳一³⁾

【目的】泌尿器科領域において、全国規模の初回サーベイランスは2008年に日本化学療法学会により企画され、複雑性尿路感染症を対象に行われた。そして2011年に三学会合同 (日本化学療法学会・日本感染症学会・日本臨床微生物学会) 企画のもと、2回目の複雑性尿路感染症に対す

るサーベイランスを行った。初回との結果を比較しつつ、今回の結果をご報告する。

【方法】2回目の調査期間は2011年1月～9月で、全国42医療施設に参加いただき、複雑性尿路感染症由来の1,036株を収集した。感受性試験の対象となった1,008株の内訳はMRSA 55株、*Enterococcus faecalis* 215株、*Escherichia coli* 385株、*Klebsiella pneumoniae* 134株、*Klebsiella oxytoca* 41株、*Proteus mirabilis* 59株、*Serratia marcescens* 27株、*Pseudomonas aeruginosa* 92株であった。42薬剤 (βラクタム系薬25剤、アミノ配当体4剤、キノロン系薬5剤、テトラサイクリン1剤、抗MRSA薬3剤、その他4剤) の感受性測定は、北里大学抗感染薬研究センターにおいて一括して行い、MIC測定法はClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (微量液体希釈法) に準じた。

【結果】55株のMRSAのうち、VCM低感受性株 (MIC値=2mg/L) は3株 (5.5%) 存在した。215株の腸球菌はABPC・VCM・LZDのいずれにも良好な感受性を示し、キノロン系薬に対する耐性率も初回の35%から20%以下へと改善傾向にあった。大腸菌のキノロン系薬に対する耐性率は約30%で前回と同様の値であったが、MIC₉₀値は2～64mg/LでSTFXが最も高い感受性を示した。肺炎桿菌はいずれの薬剤にも良好の感受性を維持していた。ESBL保有株は大腸菌9株 (4.9%)、*P. mirabilis* 4株 (6.8%) で、*P. mirabilis* に関しては減少傾向にあった。*K. oxytoca* と *S. marcescens* には多剤耐性株が存在しなかった。92株の緑膿菌中、多剤耐性株 (MDRP) は4株 (4.3%) で、前回 (3株, 2.6%) より増加傾向にあった。また、MEPM、AMK、CPFVの耐性率は7.6%、4.3%、20.7% (前回は10%、4%、35%) であった。

【結論】今回の検討結果から複雑性尿路感染症において緑膿菌を除いては問題となる耐性化は進んでないことが判明した。発表では患者背景 (年齢、性別、入院・外来、尿路の基礎疾患、尿路以外の基礎疾患の有無、体内留置カテーテルの有無、自覚症状や尿所見) なども加味して報告する予定である。

2) 耳鼻咽喉科領域

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科¹⁾、三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス委員会耳鼻咽喉科領域²⁾、順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室³⁾、鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科⁴⁾、東北大学加齢研究所⁵⁾、大分大学総合内科学第二講座⁶⁾

鈴木 賢二¹⁾²⁾ 池田 勝久²⁾³⁾ 黒野 祐一²⁾⁴⁾
渡辺 彰²⁾⁵⁾ 門田 淳一²⁾⁶⁾

近年耳鼻咽喉科領域感染症では、薬剤耐性の肺炎球菌やインフルエンザ菌が増加し問題となっている。今回、三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス事業の一環として耳鼻咽喉科領域全国サーベイランスを行ったので、その結果を報告する。

【目的】成人および小児の耳鼻咽喉科領域主要6疾患患者より分離された原因菌の検出頻度および各種抗菌薬に対する感受性を測定し、患者背景別パラメーターを検討する。

【対象】平成23年1月～平成24年6月に、全国52施設を受診した成人および小児の急性・慢性中耳炎、急性・慢性鼻副鼻腔炎、急性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍を対象とした。手術後の症例は除いた。同一患者からの検体採取は1回のみとし、感受性測定は *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, および *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp.で行った。

【方法】菌の同定と各薬剤のMICは、北里大学抗感染症薬研究センターにおいてCLSIに準じて一括測定した。各種抗菌薬に対する感受性については、MIC₅₀, MIC₉₀を算出し解析した。

【結果】急性中耳炎185例、慢性中耳炎の急性増悪119例、急性鼻副鼻腔炎128例、慢性鼻副鼻腔炎の急性増悪92例、急性扁桃炎116例、扁桃周囲膿瘍89例の合計729症例の検体が送付された。検討した項目の詳細につき報告する。

ランチョンセミナー1

MRSA感染症の治療戦略—新しいガイドラインの目指すところ—

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

二木 芳人

MRSAは院内で分離される多剤耐性菌のなかで最も分離頻度が高く、今でも医療関連感染における主要な原因菌となっており、治療に難渋することは決して少なくない。さらに近年では、市中MRSAの増加傾向や抗MRSA薬への耐性化傾向についても語られることが多くなっており、こうした複雑な状況に対処することが求められている。

現在、国内における抗MRSA薬は、バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、リネゾリド、ダプトマイシンの4系統5剤が使用可能であるが、それぞれの抗MRSA薬の適応症の設定は、かならずしも最新の科学的根拠に基づいていない場合がある。さらに、各薬剤の臨床評価や、我が国における適切な抗MRSA薬の選択についてはこれまで明確な指針が示されていなかった。一方、欧米のガイドラインは参考にはなるものの、欧米では使われていない抗MRSA薬が日本では使用可能であるなど、様々な背景の違いが存在し、必ずしも日本の臨床実態に合わない場合がある。

そこで、このたび公益法人日本化学療法学会と社団法人日本感染症学会が協力し、日本におけるMRSA感染症診療の指針を作成する運びとなった。本ガイドラインでは国内外の臨床エビデンスを評価し、さらにエビデンスの乏しい部分については一定のコンセンサスのもとで日本の臨床の実態も考慮することで、我が国独自の指針をまとめた。

本セミナーでは、両学会による日本の新しいMRSA診療ガイドラインの概要をご報告するほか、作成の背景や、

ガイドラインが目指す方向性についてご紹介したい。

ランチョンセミナー2 Bundleを用いた真菌症マネジメント

1) 侵襲性カンジダ症—ACTIONs Bundle全国調査結果—

兵庫医科大学感染制御学

竹末 芳生

【背景】日本で深在性真菌症の診断・治療ガイドラインの改訂版が2007年に発表され、その普及を目指しACTIONs Projectの活動を行っている。その中で侵襲性カンジダ症の診断・治療の具体的な方法を簡条書きに明記し、それを個々で捉えるのではなく、Bundle(束)にして実施することにより予後などの改善を得ることを目的としたACTIONs Bundleを作成しICDなどに対し広く紹介しているが、Bundleのメリットは項目毎の達成の有無をチェックすることにより、施設におけるbundleの遵守率が評価され、それと臨床成績との関係を検討することも可能となってくることである。

【方法】各施設におけるICTを中心とした14項目のbundleの遵守率と治療効果、予後との関係について検討した。初期における診断・治療のBundle:①リスク因子の評価、②抗真菌薬投与前に血液培養2セット採取、③疑診例では血液以外の監視培養を複数ヶ所実施、④疑診例では血清β-D-グルカン測定、⑤血液培養陽性例では中心静脈カテーテル早期抜去、⑥正しいEmpiric治療開始基準の順守、⑦適切な初期選択薬、⑧適切な投与量。治療開始後のBundle:①血液培養陽性例では真菌性眼内炎の除外診断、②血液培養陽性例では治療開始後数日以内に血液培養実施し陰性を確認、③初期治療薬の効果判定を3~5日後に行う、④適切な第2選択薬、⑤転移感染巣のないカンジダ血症において、血培陰性化または症状改善した後、2週間は抗真菌薬投与、⑥経過良好な症例では経口薬へのstep down治療を考慮。

【結果】2011年7月~2012年4月の間に324施設より深在性カンジダ症1,050例のデータが報告された。感染症の内訳はカンジダ血症641件、カンジダ血症が証明されなかったカテーテル感染症233件、腹腔内感染症117件、尿路感染症104件などであった。原因真菌は *Candida albicans* が47.7%を占め、*Candida glabrata* (17.8%)、*Candida parapsilosis* (16.3%)、*Candida tropicalis* (7.6%)であった。Bundleの遵守状況は血清β-D-グルカン測定89.5%、血培陽性例では、判明前または判明後24時間以内に中心静脈カテーテル(CVC)抜去81.2%、適切な抗真菌薬の投与量82.2%ととくにICTが関与する項目で良好な成績がえられたが、血培陽性例における眼底検査は59.5%に留まった。治療効果に関する回答は、カンジダ血症608例、カンジダ血症以外381例について得られた。また、28日目までの死亡率に関する回答は、カンジダ血症492例、カンジダ血症以外326例について得られた。カンジダ血症の治療成功率はBundleの遵守率が高くなるほど上昇し、死

亡率は Bundle 遵守率が高くなるほど低下した。カンジダ血症を対象とした多変量解析では 2 週間抗真菌治療（オッズ比 0.43）、24 時間以内に中心静脈カテーテル抜去（OR 0.41）、眼底検査（OR 0.52）が予後を改善する独立した因子であった。

【結論】 侵襲性カンジダ症の診断・治療における bundle 遵守により、良好な臨床成績が得られた。ACTIONs bundle の推進は clinical evidence と bedside practice のギャップを埋める可能性が示された。今後、深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 にも bundle を骨子として取り上げる予定である。

2) 呼吸器真菌感染症領域『慢性アスペルギルス症を中心に』

日本赤十字社医療センター感染症科・院内感染対策室

安藤 常浩

近年、感染対策におけるケアバンドル、人工呼吸器関連肺炎予防バンドルなど、それぞれエビデンスのある項目を複数まとめてバンドルとして確実に実践することで、効果をより高めようと各分野で取り組みがなされている。真菌感染症では兵庫医科大学の竹末先生を中心にカンジダ感染症における ACTIONs BUNDLE として、予後などの改善を得ることを目的とし、チェックリストを用いた取り組みが既になされている。

一方、呼吸器領域における真菌感染症、とくに慢性肺アスペルギルス症（以下 CPA）においては長崎大学泉川先生を中心に、その診断と治療に関しての項目をあげて、チェックリストを作成している。診断に関しては複数の項目を掲げ、バンドルとして捉えることでより確実に診断することが可能となり、次に治療法の選択のカスケードへと進むことによって、より有効な治療法の選択が可能になるよう配慮されている。

診断のきっかけとして基礎疾患を有する事と菌の検出か血清抗体陽性をあげている。基礎疾患として、陳旧性肺結核や COPD、気管支拡張などの肺疾患を列挙している。本邦では結核の遺残空洞の頻度が高いが、今後非結核性抗酸菌症に合併する CPA が増加しているとの報告がなされている。さらに、診断の上で最も重要なアスペルギルスの菌の検出と同定については、種の同定と薬剤感受性測定が当該施設では困難な場合もあることから、検査依頼可能な施設名が呈示されている。補助診断としての沈降抗体検査は CPA では 88.6% と有用であり、先の基礎疾患と菌の検出か沈降抗体陽性で CPA 疑いとする。さらに、1 カ月以上続く咳嗽や喀痰、発熱等の症状、画像所見、炎症所見などを有する場合に CPA 診断としている。

治療選択については、活動性として画像所見が増悪しているものに関しては、抗アスペルギルス活性を有する各抗真菌薬より選択になるが、咯血の程度によっては気管支動脈塞栓術や外科手術も考慮する。発熱、呼吸不全など症状が強い場合は入院治療とし、咳嗽、喀痰程度で症状が軽い

場合は VRCZ など経口抗真菌薬での治療開始を検討する。昨今、アゾール耐性のアスペルギルスの増加傾向の報告もされており、耐性判明時はキャンディン系抗真菌薬か L-AMB を選択することになる。

いくつかの研究機関において菌の同定と薬剤感受性測定検査を積極的に解析するこのシステムは、今後有用な知見を導く可能性があると考えられる。しかしながら、CPA に関しては診断名において欧米と差違が生じている事が臨床の現場では問題になってきている。Denning らはいわゆる従来の CPA あるいは Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA) を Simple aspergilloma と Chronic cavitary aspergillosis (CCPA)、Chronic fibrosing pulmonary aspergillosis (CFPA) と CNPA に分けて、CNPA をより侵襲性に近い病態と位置づけている。さらに CNPA は Subacute invasive pulmonary aspergillosis (SIPA) に同義との報告をしている。病理組織的な侵襲像の有無や、免疫低下の背景からこれらの分類を提唱しているが、病態としてはほとんど変わらず、病理所見が得られた場合でも組織侵襲像は認めない事が多く、また経過からそれを判断する事は不可能である。しかしながら文献的に抗真菌薬の治療の効果の評価などでは CCPA と CNPA を分けて報告するものが増えてきており、これに対しての本邦での対応には、病態を十分検討理解した上で、何らかのコンセンサスが必要と考える。

ランチョンセミナー 3

肺 MAC 症の診断・治療および最近の知見

独立行政法人国立病院機構東名古屋病院臨床研究部/呼吸器内科

小川 賢二

これまで肺 MAC 症は肺結核と違いヒトヒト感染しないと考えられていること、進行が比較的緩徐であること、決定的な治療薬が存在しないことなどから注目度の低い疾患であった。しかし近年の罹患率あるいは有病率の増加によりどこでも見られるようなありふれた肺感染症となっている。そしてありふれた感染症にもかかわらず、いまだ疾患治療に導く方法がなく、さらに年間死亡者数が 1990 年の 158 人から 2010 年の 1,121 人と激増していることもあり、本疾患の制圧が呼吸器科医の克服すべき課題のひとつとなっている。

本菌の感染経路はまだ確定したわけではないが、水回りや土壌に生息する環境常在菌であることから浴室などが疑われ、浴槽の出水口や排水口、シャワーヘッドなどから分離した菌とそこで生活している肺 MAC 症患者喀痰からの分離菌が遺伝子的に一致したという報告が増えている。さらにこの研究を進め感染源対策のエビデンスになることが期待されている。

2008 年に作成された日本結核病学会・日本呼吸器学会合同の「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針」は呼吸器科専門医のみならず誰にでも分かり易くすることをコンセプトとし、可能な限り簡略化したものになっているため診

断は比較的容易になった。しかしながら健診発見の疑い例の場合確定診断のために気管支鏡検査が必要となる。自覚症状がなく悪性腫瘍も否定的ということから検査に消極的なケースも多く非侵襲的な肺 MAC 症診断の方法が求められていた。Kitada らは、MAC 細胞表面に存在する糖タンパク脂質抗原に対する抗体測定キットを開発し、高い感度・特異度をもって肺 MAC 症の血清診断が可能であったと報告した。2011 年に保険適応を受け、いくつかの施設において施行されているが、当院での感度・特異度はそれぞれおよそ 80%・95% であり、優れた特異度を示し、本検査で陽性であれば肺 MAC 症を強く疑うという考え方をしている。次回の診断指針改定の時には、本検査法の位置づけもある程度明確になっているものと思われる。

2012 年に「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012 改訂」が発表され、標準的な治療薬の組み合わせや使用量が示された。しかしながら治療期間も 18 カ月以上と長期にわたること、たとえ治療介入しても現在の抗菌薬では完治が望めないこと、薬剤による副作用が多いこと、などを理由として診断された後も治療されず経過観察となるケースが少なくない。また数年の経過で急速に進行し呼吸不全状態にまで至るケースや、数年間は比較的進行が緩徐でもその後急速に悪化するケースも多く、診断後経過観察する場合には 3 カ月に 1 回程度の定期的フォローを行い病状悪化時には直ちに治療開始できるよう準備しておく必要がある。さらに治療開始時期がいつなのか、妥当な治療期間がどれくらいなのかはいまだはっきりした指標がない。演者が中心となり全国の国立病院機構病院と行った共同研究において、特定の遺伝子挿入配列を持つ菌の場合、未治療で経過観察していると増悪しやすいという結果を得ている。すなわち感染菌の遺伝子タイプにより早期の治療介入が望ましい可能性が出てきた。また最近の長期観察研究で治療期間は 24 カ月～30 カ月に延長したほうが再発再燃するケースが少ないとの報告も見られ、従来よりも長期の治療期間が有効ではないかとの提案がなされている。

肺 MAC 症の制圧は結核における RFP のような薬剤の登場が重要であり、今後は新薬の開発に重点が置かれなければならないだろう。

ランチオンセミナー 4

肺炎予防の重要性とワクチンの有効性・安全性について 国立病院機構三重病院呼吸器内科

丸山 貴也

肺炎は日本人の死亡原因の第 3 位を占める主要な疾患であり、高齢になるにつれて発症率、死亡率は増加する。肺炎の原因微生物の中で最も頻度が高いのは肺炎球菌であり、65 歳以上の高齢者や基礎疾患を有する者など、肺炎球菌感染症のハイリスク群には 23 価肺炎球菌ワクチン (PPV23) の接種が推奨されている。また、インフルエンザウィルス感染後に二次性の肺炎球菌性肺炎が合併し、重症化することが指摘されており、高齢者の肺炎予防にはインフルエンザワクチンと PPV23 を両方接種する事が重要

である。しかしながら、我が国の 2013 年現在のインフルエンザワクチンの接種率は約 50% (1 年毎)、PPV23 は 19% (65 歳以上) と、未だ両ワクチンの接種率は先進国の中で低い水準である。我々は 2010 年より、国立病院機構 22 施設によるインフルエンザ入院症例の登録システム (<https://www.nhocrc.jp/influenza/default.aspx>) を確立し、リアルタイムにその臨床像、予後規定因子を解析しているが、その研究の中で日本の予防医療の問題点が明らかになった。研究開始より 2 シーズンで 960 例を集積し、そのうち成人例 274 例を解析した結果、88% の症例が慢性の基礎疾患を有していた。より詳細なデータが得られた 128 例のうち 93% の症例が、48 時間以内に抗インフルエンザ薬を投与されていたにもかかわらず、死亡率は 5.1% と高かった。多変量ロジスティック回帰分析の結果、肺炎の合併、肺炎球菌感染症の合併が予後と有意な相関を示したが、ワクチン接種率は、インフルエンザワクチン 37.8%、肺炎球菌ワクチン 2.6% と非常に低かった。また、65 歳未満の若年成人は成人例の 32.5% を占め、その内の 83% の症例が基礎疾患を有していたが、現行のインフルエンザワクチンの公費助成の対象となる症例は、たったの 2 例 (2.1%) に過ぎなかった。米国では、国が生後 6 カ月以上の全ての国民にインフルエンザワクチン接種を推奨し、また、PPV23 を 65 歳以上の高齢者と基礎疾患を有する肺炎球菌感染症のハイリスク群に対して推奨している。日本の場合、インフルエンザワクチンの接種を国が推奨しているのは 65 歳以上の高齢者と、60～64 歳の身体障害者一級相当の重篤な基礎疾患を有する者に限られるため、上述の調査結果が示すとおり、65 歳未満の者は、ほとんど費用補助が受けられない状況である。PPV23 に関しては、国は未だ接種を推奨していないため、各自治体が独自に公費助成を行っており、導入されていない地域の住民は全額、自己負担しなければならないのが現状である。また、インフルエンザワクチンと PPV23 の両接種の重要性が、患者だけでなく、医療者側にも最近まで認識されていなかった事も接種率が低い一因であるが、最近、日本人を対象としたインフルエンザワクチンと PPV23 の両接種による予防効果や経済効果のエビデンスが蓄積され、徐々に接種率は増加してきている。我々は、1,006 例の高齢者施設入所者を対象に二重盲検無作為化比較試験を施行した。その結果、PPV23 は肺炎球菌性肺炎の発症を 63.8%、全ての原因による肺炎の発症を 44.8% 削減し、肺炎球菌性肺炎による死亡を有意に抑制する事が明らかとなった (Maruyama T, BMJ, 2010)。Kawakami らは、786 例の高齢者を対象にオープンラベルでの無作為化比較試験を施行した。その結果、PPV23 群では 75 歳以上の症例と歩行困難な症例に対して、全ての原因による肺炎の入院を抑制し、最初の 1 年間では全症例に対する医療費削減効果を認めた (Kawakami K, Vaccine, 2010)。いずれの報告も、ほぼ全例にインフルエンザワクチンが接種されており、両ワクチンの併用が安全で有効であることが示されている。両ワクチンの接種率を向上

させることは、肺炎を予防し、予後を改善するだけでなく、高齢者医療費の削減につながるものと考えられる。そのためには、インフルエンザワクチンの公費助成の適応枠拡大と、PPV23の定期接種化が求められる。

ランチョンセミナー 5

マイクロビオームに関する最近の話題

愛知医科大学病院感染症科

山岸 由佳, 三嶋 廣繁

2010年末に Science 誌が選んだ過去 10年間のトップ 10 研究成果の一つに「マイクロビオーム」が取り上げられている。ヒトに生息する 100 兆個以上もの細菌は、マイクロビオームという総称で知られている。マイクロビオーム研究とは、ゲノム情報科学・技術の発展により、腸内細菌叢およびそれに応答する宿主遺伝子・タンパク質発現のシステムティックな解析手段が確立されたことを背景として進歩した分野で、個々のヒトの腸管に共生するマイクロビオームとその代謝産物を網羅的に解析することである。最近になって、このマイクロビオームが、ヒトの免疫能や各種の疾患と関係することが明らかになってきた。

前述のマイクロビオームを制御する代表的な手段として、プロバイオティクスがある。腸管内に残った食物繊維や糖質が腸内細菌叢の発酵基質となり、代謝の結果生じる脂肪酸は宿主の粘膜上皮細胞の重要な栄養源となり粘膜上皮機能を促進している。プロバイオティクスは 1980 年代に Fuller より提唱された用語で「生体内、特に腸管内の正常細菌叢に作用し、そのバランスを改善することで宿主に有益な作用をもたらす生きた微生物」と定義されている。また、1995 年には有用性細菌の増殖を促進し、有害菌を抑制することで宿主の健康に有益に作用する非消化性食品成分として、プレバイオティクスが提唱された。最近では、プロバイオティクスとプレバイオティクスの混合製品としてシンバイオティクスも注目されている。プロバイオティクスは食品や生菌製剤などがあり、構成微生物として *Lactobacillus* 属, *Bifidobacterium* 属, *Enterococcus* 属, *Bacillus* 属, *Clostridium* 属などの細菌のほか、*Saccharomyces* 属などの真菌も用いられる。プロバイオティクス療法がもたらすいくつかの効果として、①菌体成分による宿主免疫応答の修飾、菌体または産生される酵素による腸管内の物質代謝や栄養素の補完および吸収改善、②産生されるバクテリオシンや有機酸による腸管感染症の予防および治療効果、③免疫応答および短鎖脂肪酸の産生による腸管内の炎症や潰瘍の抑制作用、④発癌関連酵素の活性低下による大腸癌の予防または治療効果などがあげられる。感染症については、腸管感染症に対して有用性が認められており、腸管出血性大腸菌の毒素産生抑制効果や、ロタウイルス感染予防効果、*Clostridium difficile* 感染症や抗菌薬関連下痢症発症抑制効果、ピロリ菌一次感染予防効果などが報告されている。プロバイオティクスの効果発現は緩徐であるが、長期間安全に摂取可能であり、さらに消化管粘膜に定着、分布することで病原微生物が粘膜細胞に付着侵入すること

を物理的に阻害することも知られている。

ランチョンセミナー 6

インフルエンザの最新事情 2012~2013

東北大学加齢医学研究所抗感染薬開発研究部門

渡辺 彰

ヒトのインフルエンザは、西洋ではギリシャ時代から、わが国では平安時代の貞観年間から記録されている（三代実録、西暦 862 年）。大幅な遺伝子再集合と共にパンデミックインフルエンザの出現が繰り返されてきたが、いずれも豚インフルエンザを介しての伝播であり、鳥からヒトに蔓延したパンデミックインフルエンザの記録はない。最も近い歴史である 2009 年の「新型」インフルエンザから学べることは多い。被害が最多の米国は 16,700 名の死亡を数えたが、わが国は世界で最小の 200 名の死亡に留まった。医学の最先進国の米国が最大の被害を出したのは、国民を包括する医療保険制度が不備なため、早期受診・早期治療開始が困難な医療体制のため、と考えられる。一方、半世紀前に確立した国民皆保険制度の下、抗インフルエンザ薬の早期投与を可能とした医療者の献身的な努力が大きかったわが国で被害が小さかったのは当然でもあり、わが国の医療制度は優れているのである。致死率が高いとされる A/H5N1 高病原性鳥インフルエンザの大流行は必至であり、1918 年に発生したスペイン風邪（わが国では 48 万人が死亡）のように 64 万人が死亡する恐れがあるとして、空港検疫や発熱外来、集会禁止、外出禁止、その他の対応策を構築しよう、という法律が昨年発効した。しかし、A/H5N1 高病原性鳥インフルエンザは、1997 年に香港で出現以来の 15 年間で患者発生の累計は 1,000 例に満たない。患者数は中国、エジプト、インドネシア、ベトナムの 4 カ国が各々 3 ケタを数えて突出しているが、病鶏を屠殺せず、他の国々で概ね禁止されているワクチンを接種しているからであり、ウイルスを保持した鶏が生き残ってヒトの世界へ伝染させるのは当然である。国際獣疫事務局 (OIE) はこの 4 カ国にワクチン接種の禁止を勧告している。しかしながら、60% とされる致死率がエジプトでは極めて低いことに注目したい。エジプトでは A/H5N1 ウイルスの感染発症が疑われる例には、入院の上、すぐにオセルタミビル投与を開始しており、同薬の投与開始が発症後 3 日目までの死亡率は 6.3% (4/63)、4 日目以降では 53.2% (33/62) と大きな差がある。抗インフルエンザ薬の早期投与は A/H5N1 ウイルスにも有効なのである。なお、ヒト-ヒト感染は若干報告されているが、いずれも血縁者間の家族内感染であり、配偶者間の感染成立がないことからパンデミックが起こる可能性は殆どない。さて、スペイン風邪のような多数の死亡が起こるであろうか？ 1918 年からのこのスペイン風邪の時代はいずれも、ヒトからのインフルエンザウイルスの発見 (1933 年)、スペインインフルエンザで死因の 90% 以上を占めた肺炎の治療薬である抗菌薬の創出 (ペニシリン、1941 年)、インフルエンザ予防の大きな柱であるワクチンの実用化 (わが国では 1950 年代か

ら), 抗インフルエンザ薬の使用開始 (2000 年から), などのほかに前であり, インフルエンザの原因も治療も予防もすべて不明の時代であった。今, 同じことが起こることは考えられず, 実際, それらを手にし始めた 20 世紀半ばからのわが国のインフルエンザによる死亡者数は, アジアインフルエンザと香港インフルエンザでは 4~7 万人, 抗インフルエンザ薬が実用化されて以降に初めて出現した 2009 年の「新型」では 200 人にまで減少している。根本的な対応策は抗インフルエンザ薬の早期投与なのである。セミナーでは, 2012 年 1 月にコ克蘭・レビューが「オセルタミビルやザナミビル等の抗インフルエンザ薬は, プラセボに比しインフルエンザの重症化を有意には阻止しない」と報告したことが果たして本当なのか? や, 2012 年 8 月に日本感染症学会インフルエンザ委員会が新たに出したインフルエンザ患者との接触後の抗インフルエンザ薬の予防投薬 (post-exposure prophylaxis: 曝露後予防投薬) に関する提言をも交え, インフルエンザ診療の最新事情について述べたい。

ランチョンセミナー 7

多剤耐性菌感染症の治療のための細菌学的基礎知識

名古屋大学大学院医学系研究科分子病原細菌学/
耐性菌制御学

荒川 宜親

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) に加え, 近年, 多剤耐性を獲得したアシネトバクター・バウマニなどが国内外の医療現場で広がり, さらに, 肺炎桿菌や大腸菌などの腸内細菌科の菌種でも, ESBL 産生株に加え, フルオロキノロン耐性やカルバペネム耐性を獲得した菌株が増えつつあり, 今後の動向が懸念されている。特に肺炎桿菌では, NDM-1 などの新型メタロ- β -ラクタマーゼ (MBL) 産生株, さらに, KPC 型や OXA-48 などの新型カルバペネマーゼを産生する様々な多剤耐性株が地球規模で拡散し大きな問題となっている。多剤耐性菌による感染症の治療においては抗菌活性が期待できる抗菌薬が減少し続け, 特に, 多剤耐性を獲得した緑膿菌やアシネトバクター, NDM-1 産生グラム陰性桿菌による感染症には, コリスチンなど極めて限られた抗菌薬しか残されていないのが現実である。

緑膿菌等においては, 従来では, IMP-1 産生株に対するイミペネムの MIC 値が, メロベネムのそれより高くなるのが一般的であった。しかし, 最近, イミペネムに「感性」であるが, メロベネムに「耐性」と判定され, 「MIC の逆転現象」を示す株が散見されるようになった。そのような株は, SMA 法では「陽性」で PCR で「IMP-1 型」と判定されるため, 耐性菌に詳しい方々にとっては, 「MBL 産生株には間違い無さそうだが, この株は何だ??」ということになる。このような特徴を示す株は, IMP-6 という IMP-1 と極めて類似した MBL を産生しており, このような「変種」の MBL を産生する緑膿菌が韓国などの医療現場で広がり, 大きな関心事となっている。

さらに, 肺炎桿菌の近縁菌種である *Klebsiella oxytoca* では, 複数のセファロスポリン系薬に耐性を示す株が分離されることがあり, クラブラン酸の添加で, セファロスポリン系薬の MIC 値が低下することから, 「ESBL 産生菌」と判定される場合がある。しかし, これらの株は, ピペラシリンとタゾバクタムの合剤にも高度耐性 (MIC, >256 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を示し, ESBL に詳しい方々にとっては, 「この株は何だ??」ということになる。そのような株は, *K. oxytoca* が, 染色体依存性に生来産生する, K1 型 (KOXY 型, RbiA 型) β -ラクタマーゼを過剰産生する変異株である。

多剤耐性菌については, 菌種毎に, 地域的, 世界的な流行株の存在が知られるようになり, 緑膿菌では ST235 や ST175, アシネトバクター・バウマニでは, ヨーロピアンクローン II (Bartual ST92, Pasteur ST2), ESBL 産生大腸菌では ST131, 肺炎桿菌では ST14 や ST258 などである。

一方, 抗菌薬の側から眺めてみると, コリスチンは, 多剤耐性を獲得したアシネトバクターや緑膿菌, 肺炎桿菌などに対しては, たしかに抗菌活性が期待されるが, ステノトロフォモナス属やセラチア属などでは, 生来, コリスチン耐性株が多いのが特徴である。

また, 最近承認された, チゲサイクリンも多剤耐性を獲得した大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, アシネトバクター属などによる感染症の治療薬として期待されるが, 血中濃度を高くできないことから, 敗血症/重症感染症の治療薬としては推奨されておらず, また, テトラサイクリン系に構造が近いため悪心嘔吐がかなりの頻度で出現するため, 米国では, 最近ではコリスチン耐性を獲得した KPC 産生肺炎桿菌などの特定の多剤耐性菌による感染症の治療薬として限定的に使用される傾向が見られる。

以上のように, 抗菌薬と菌種の関係は刻々と変化しつつあり, 感染制御や感染症の治療においては, 抗菌薬の特性とともに起因菌を見極め, 抗菌薬との「相性」を十分考慮して選択する事が重要となっている。

ランチョンセミナー 8 尿路感染症における耐性菌の現状と治療法—経口抗菌薬の課題と可能性—

1) 尿路感染症の原因菌としての β ラクタマーゼ産生菌の現状

東邦大学医学部微生物・感染症学講座感染制御学
分野

石井 良和

β ラクタマーゼは, 保存されたアミノ酸配列のモチーフから, クラス A からクラス D までの 4 つのクラスに分類される。その基質特異性あるいは活性中心の特徴から, クラス A はペニシリナーゼ, クラス B はメタロ β ラクタマーゼ, クラス C はセファロスポリナーゼ, クラス D はオキサシリナーゼとも呼ばれている。クラス A はクラブラン酸やタゾバクタム, クラス B は EDTA などのキレート剤,

クラスCはボロン酸により、それぞれ阻害されることが知られている。しかし、最近になってクラスAやクラスDに属するβラクタマーゼの中にその基質特異性を拡張した酵素が出現してきた。その中でオキシミノセファロスポリン系薬を分解する能力を獲得したものを基質特異性拡張型βラクタマーゼ(Extended-spectrum beta-lactamase: ESBL)と呼んでいる。

ESBL産生菌は1980年代にオキシミノセファロスポリン系薬の臨床使用が開始されると直ぐに出現した。当初のESBLはTEM-1, TEM-2あるいはSHV-1を起源とするものであり、セフトキシムと比較してセフトジジムをよく分解する酵素が多く検出されていた。日本では最初にESBLが報告されてから10年以上、ESBL産生菌が検出されなかった。1993年11月、1歳女児の尿から分離されたセフトキシム耐性大腸菌から本邦における初めてのESBLが検出された。このESBLはTEM-型やSHV-型など、既報のESBLとアミノ酸レベルの相同性が低く、*Proteus vulgaris* や *Klebsiella oxytoca* が産生するクラスAに属するβラクタマーゼと70%程度の相同性を有する酵素であった。その数カ月後、この酵素と1アミノ酸残基異なるCTX-M-2がアルゼンチンの研究者から報告された。CTX-M-2はドイツの研究者から報告されていたβラクタマーゼであった。

2000年以降、臨床材料から検出されるESBLの種類に大きな世界的な変化が見られた。すなわち、それまで院内肺炎などの原因菌として分離されることが多かったESBL産生菌が、外来の尿路感染症の原因菌として分離されるようになった。その一因として、産生菌も肺炎桿菌から大腸菌へと変化してきたことが挙げられる。また、検出されるESBLが、それまで多く検出されていたTEM-型あるいはSHV-型からCTX-M-型への変化が認められた。

最近の研究から、臨床材料から分離されるESBL産生大腸菌の中で、腸管および尿路への付着能が高く、フルオロキノロン系薬に耐性を示す菌株が、セフトキシムとセフトジジムの両方を分解するCTX-M-15を産生する能力を獲得したことが明らかになった。感染部位への付着性が高く、且つ使用される抗菌薬の多くに耐性を獲得しているという性質を有する大腸菌は尿路感染症の原因菌として合理性が高いと考えられる。このような耐性菌が市中に拡散した場合、選択可能な抗菌薬が極めて少なくなり、外来治療が困難になることは容易に予想される。

本発表では、市中に広がる耐性菌が産生するESBLを含むβラクタマーゼに関して国内外の情報を提供するとともに、その感染症治療に有用な抗菌薬に関して議論する。

2) 「JAID/JSC 感染症治療ガイド」 尿路感染症領域の改訂案

兵庫医科大学泌尿器科学講座

山本 新吾

「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011」では急性単純性膀胱炎に対する初期治療としてニューキノロン系抗菌薬の3

日間投与または新経口セフェム系抗菌薬の3~7日間投与が推奨されている。我が国において、急性単純性膀胱炎より検出される大腸菌のキノロン系抗菌薬およびセフェム系抗菌薬の耐性率はいずれも約10%前後であり、その点からだけ見ると本ガイドラインの推奨は一見問題はないように思える。

一方、2010年に改訂されたIDSA (Infectious Diseases Society of America) のガイドラインでは、抗菌薬によって消化管内の細菌叢に耐性菌を誘導することにより、単純性尿路感染症の治療を困難にしてしまう可能性を“Collateral damage”と呼んで警鐘を鳴らしている。そのため、単純性膀胱炎の治療として、ST合剤、ニトロフラントイン、ピブメシリナムなどを第一選択として推奨し、ニューキノロン系抗菌薬や新経口セフェム系抗菌薬は“Collateral damage”と考慮して第一選択薬としては避けるべきである、としている。実際には国内におけるキノロン耐性菌の割合も徐々ではあるが増加傾向にあると考えられ始めている。また、近年市中感染においてもESBL(extended spectrum β-lactamase)産生菌感染症が増加してきているが、ESBL産生菌はセフェム系抗菌薬のみならずニューキノロン系抗菌薬にも耐性を示すことが多く、カルバペネム系抗菌薬など点滴薬を使用しなければならないこともある。そのため、急性単純性膀胱炎においてもペニシリン系抗菌薬、第一世代セフェム系抗菌薬、ホスホマイシンなどの抗菌薬を第一選択として使用していく努力が必要であろう。

現在このような多剤耐性菌をより強く意識して「JAID/JSC 感染症治療ガイド」の改訂作業が進行中であるが、その改定案の一部を紹介して会場の皆様のご意見を拝聴したい。

ランチョンセミナー 9

MRSA 感染症に「知恵」で挑む

北里大学抗感染症薬研究センター

花木 秀明

1980年代以降、世界的動向と時期を同じくして本邦でもMRSAが顕著に増加し、かつ社会問題に発展したことから、この感染症との闘いが始まっている。現在もなお、院内の耐性菌の約50~70%をMRSAが占め、またその感染の場が院内(HospitalまたはHealth-care associated MRSA; HA-MRSA)だけでなく市中(Community-acquired MRSA; CA-MRSA)へ広がってきている。市中のMRSAタイプは欧米とは異なっているが、世界の動向を捉えつつも本邦独自のMRSAに対する感染症対策、感染症治療への闘いが続いている。この様な現状を踏まえて、近年の診療報酬改定では感染防止対策加算が付与されるなど、院内感染防止が社会的責務となっている。しかし、未だに耐性菌の代表格であるMRSAの蔓延を防止することさえ出来ていない。

このMRSAによる感染症に対して、アルベカシン、バンコマシン、テイコプラニン、リネゾリド、ダプトマイシンの5薬剤が用いられている。これらの抗MRSA薬には、

それぞれの特徴があり、感染症状や感染部位によって使い分けられるべきである。例えば、短時間殺菌力はアルベカシンとダプトマイシンの2剤のみに認められ、肺組織移行性はリネゾリドが圧倒的に優位である。バイオフィーム形成菌（IE等）にはダプトマイシンが優れている。一方、投与量の観点からみると、アルベカシンは少なすぎる問題がある。日本初の抗MRSA薬として承認された当時の用法・用量は100mg×2回/日であったが、近年200mg×1回/日に変更された。しかし、 C_{max} は9~20 μ g/mLが推奨されているにも関わらず、200mg×1回/日で高い C_{max} を得る事は困難であると推察できる。この問題を解決すべく、 C_{peak} の目標を15~20 μ g/mLとした臨床研究を実施した結果、その投与量は5.5mg~6.0mg/kgと従来の1.5倍程度の投与量が必要との結果が得られた。さらに、耐性菌（低感受性を含む）の観点から論じると、バンコマイシンが最も注意すべきと思われる。バンコマイシンのMICが2 μ g/mL以上のMRSAに対して、その治療効果は低下する事が報告されている。このMICはE-testで実施されているため、一般的検査ではより低いMICを有すMRSAも効かない可能性があるため留意すべきと考える。

本セミナーでは、抗MRSA薬の特徴とMRSAの現状について紹介して行きたいと考える。

ランチョンセミナー 10 感染症迅速診断法の将来展望

1) 感染症迅速診断法の将来展望

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

館田 一博

感染症診療において原因病原体の特定は極めて重要であるものの、実際の現場では多くの症例でその結果を待たずにエンピリックに治療が開始されていることも事実である。迅速性という点では、グラム染色による塗抹鏡顕が優れているが、感染病巣からの検体が前提、解釈に熟練が必要、あくまでも推定原因菌、などの問題がある。最近、病原体抗原を迅速に検出する方法、いわゆる免疫クロマトグラフィー法を用いた迅速検査法が普及し、尿中抗原としての肺炎球菌やレジオネラ、鼻腔・咽頭拭いを用いたインフルエンザなどで広く利用されている。しかし尿中抗原検査では、肺炎球菌検査における小児偽陽性の問題、治療後も長期間陽性が持続、レジオネラでは*Legionella pneumophila* 血清群1以外での偽陰性などの問題が知られている。このような状況の中で、病原体のリボゾームL7/L12蛋白を標的とする新しい免疫クロマトグラフィー法の開発が進んでいる。現在、マイコプラズマ、肺炎球菌感染症を対象とした臨床試験が実施された段階であり、マイコプラズマ感染症では感度は約60%であるものの、特異度が90%以上という結果が得られており、臨床開発へ向けた検討が進行中である。また動物実験を用いた検討では、肺炎球菌感染モデルで莖膜型に関わらずにL7/L12蛋白が陽性、鼻腔定着モデルでは陰性・肺炎モデルで陽性、肺内菌数に相関してL7/L12蛋白量が推移、などの知見が得られている。さらにレジオネラ肺炎モデルでも、レジオネラの

菌種や血清型によらずにL7/L12蛋白が陽性になることが確認されている。これらの知見は、従来の免疫クロマトグラフィー法の短所が改善された結果となっており、その臨床的有用性を示唆する成績である。さらに本方法では、定着菌として存在する場合には陰性、感染症の原因の場合には陽性となる可能性が示唆されている。この事実は重要である。例えば臨床現場で呼吸器検体から分離されたMRSAが上気道における定着菌であるのか、実際に肺炎の原因となっているのかの判断に悩む症例も多い。もし、L7/L12蛋白の検出で定着か感染かを鑑別することができれば、不必要な抗菌薬の使用を効果的に減らすことができる。L7/L12蛋白を標的とする迅速診断法はそれ以外にも多くの病原体に応用可能であり、まさに次世代迅速診断法としてのポテンシャルをもった検査法の1つであろう。

本発表では未来の感染症診断をテーマに、現在進行形の新しい診断法から、まだ実際に臨床応用できるかどうかは未知数であるが、新しい発想に基づく近未来の感染症診断法の試みをご紹介したい。今後、5~10年のスパンで感染症の診断法がどのように変化していくのか、ご参加の先生方とディスカッションできればと考えている。

2) より良い感染症診療を目指して—小児領域を中心に—

慶應義塾大学医学部感染症学教室

岩田 敏

適切な感染症診療を行うためには、適切な病因診断を行うことが重要である。そのための手段として、従来から行われている培養法がゴールドスタンダードであることは現在も変わっていないが、近年の迅速診断法の進歩は著しく、様々な感染症の分野で迅速診断の技術が開発されている。外来、入院を問わず感染症を診る機会が多い小児領域では、ベッドサイドで病因診断ができるPOCTのキットが使用される機会が、特に多く、ざっと数えただけでも、インフルエンザ、RSウイルス、ヒトメタニューモウイルス、アデノウイルス、ロタウイルス、ノロウイルスなどのウイルス感染症、A群溶血レンサ球菌感染症、肺炎球菌、肺炎マイコプラズマ、レジオネラなどの細菌感染症と、多くの感染症において迅速診断キットが使用されている。私たち臨床医は、これらの迅速診断キットを利用することにより、より適切な抗微生物薬の使用ができるばかりでなく、適切な感染防止対策を講ずることにより、感染症診療においてより良い医療を患者さんに対して提供することができることになる。また一方では、遺伝子学的手法を用いた様々な診断方法が開発され、感染症診療に利用されようとしている。リアルタイムPCR法などの遺伝子学的手法を用いることにより、呼吸器感染症や細菌性髄膜炎などの主要な原因微生物を網羅的に検出することが可能となり、比較的迅速に、しかも広範囲の病原微生物をスクリーニングにすることが可能となってきている。さらに、細菌やウイルスの薬剤耐性に関連する遺伝子を一緒にスクリーニングすることができれば、さらに適切な抗微生物薬の選択につながる

ることが期待されている。

本セミナーでは、主として小児領域で問題となる感染症を取り上げ、これらの感染症に対する迅速診断の実際と今後の展望について考えてみたい。

ランチオンセミナー 11

感染症における常識と非常識

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

山中 昇

近年、感染症が大きく変貌している。すなわち、以前には経験的な抗菌薬選択と治療により容易に治癒していた感染症が、なかなか改善せずに遷延化や反復化を来し日常臨床において苦慮する症例が増加している。その原因としては起炎菌の薬剤耐性化の急激な進行、低年齢保育などの社会環境の変化、糖尿病、COPD、慢性腎疾患など宿主の易感性をもたらす基礎疾患の有病率の増加、などが挙げられている。さらに、ウイルス・細菌相互作用による感染性の増強効果、バイオフィーム形成による宿主免疫や抗菌薬からの防御機構、細胞内侵入による停留および再増殖、感染後の莢膜の変化による貪食細胞からの防御、など細菌の持つ極めて巧妙な粘膜定着・感染機構が報告されてきており、従来の感染症における認識を新たにして、感染症診療に携わらなければならない。一方、新規抗菌薬の開発のスピードが急速に落ちており、耐性菌感染症に対して強力な抗菌薬のみに依存することが極めて難しくなっている。

このような状況において、感染症診療に携わる医師として、従来の感染症の常識と非常識をもう一度見直す必要があると考える。本セミナーでは下記のような Question を提示して、参加医師の「感染症常識度」を迅速診断したいと考えている。

次の文章に間違いがあれば正せ。

1. ヒトは微生物によってコントロールされている。
2. 肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスは生後1歳までに鼻咽腔に定着している。
3. EBM がもっとも重要であり、エビデンスのない治療は行うべきでない。
4. エビデンスレベルで最高のメタアナリシスは信用して良い。
5. 専門医の意見は、「権威に基づいた医療」の恐れがあるのでガイドラインに採用すべきでない。
6. 日本は信頼できるエビデンスが少ないので、海外の急性中耳炎や急性鼻副鼻腔炎の診療ガイドラインを日本でも使用すべきである。
7. 中耳炎や鼻副鼻腔炎などの上気道感染症はほとんどウイルス感染なので、抗菌薬は使用すべきでない。
8. 中耳や鼻腔からウイルスが検出されたら、ウイルス感染と考える。
9. 起炎微生物は単一で有り、複数ウイルス・細菌が病原となることはない。
10. 肺炎球菌は重症化、インフルエンザ菌は遷延化を引き起こす。

11. 肺炎球菌は気道上皮への付着と粘膜内侵入の際に、莢膜を変化させる。

12. インフルエンザ菌や溶連菌は細胞内に侵入して生き残る。

13. インフルエンザ菌や肺炎球菌はバイオフィームを産生し、抗菌薬や宿主の攻撃から逃れている。

14. 遺伝子変異が起こると細菌は薬剤耐性化する。

15. 薬剤耐性菌の検出率は日本がアジアの中で最も高い。

16. 薬剤耐性化が進行するため、抗菌薬の感受性は低下していく。

17. ペニシリン耐性菌にはペニシリンは効果がない。

18. マクロライド長期投与はマクロライド耐性を誘導する可能性は少ない。

19. マクロライド長期投与治療中の急性増悪にはマクロライドを増量する。

20. 抗菌薬の殆どが腎排泄なので、腎機能に注意する。

21. NSAIDs とキノロン系抗菌薬との併用は禁忌である。

22. 肺炎球菌ワクチンにより小児中耳炎や鼻副鼻腔炎が激減する。

23. Hib ワクチンによりインフルエンザ菌性の中耳炎や肺炎を予防できる。

24. 小児のワクチン接種により高齢者の感染症が予防できる。

25. 高齢者は睡眠中に唾液を誤嚥している。

解答は講演の中で解説する。

ランチオンセミナー 12 ガイドラインについて考える

1) ガイドラインと医療訴訟

仁邦法律事務所弁護士

桑原 博道

1 医療訴訟において、民事上の過失があるとされるのは、医療行為が行われた時点での医療水準を下回る医療が行われた場合である（昭和57年3月30日最高裁判所判決）。

そこで、問題となるのは、診療ガイドラインが医療水準とみなされるか、である。

2 前提として、診療ガイドラインに関する訴訟例を解析すると、つぎのことが分かる。

第1に、診療ガイドラインに言及している医療訴訟判決例は増加している。

第2に、診療ガイドラインを裁判所に提出するのは、原告（患者側）のほうが多いが、被告（医療側）が診療ガイドラインを提出することも多い。

もっとも、原告が診療ガイドラインを裁判所に提出し、診療ガイドラインに従わずに医療行為を行っているから、医療水準を満たしていないと主張してきた場合に、被告は、それを容認しているわけではない。

では、裁判所は、どのように考えているだろうか。

この点については、例えば、急性胆道炎に関する仙台地

方裁判所の裁判例があるので、紹介する。

3 事例の概略は、つぎのとおりである。

患者 A は、当時 70 歳であり、平成 18 年 1 月 13 日、脳梗塞のため、B 病院に入院となった。1 月 28 日、38.6℃ の発熱が見られたため、翌 1 月 29 日に抗菌薬 a が投与された。1 月 30 日の血液検査結果は、WBC 11,900/μL、CRP 22.4mg/dL、Bil 2.4mg/dL、ALP 307IU/L、Alb 2.9g/dL であった。

その後も、採血等による経過観察が行われていたが、2 月 16 日の血液検査結果は、WBC 15,900/μL、CRP 13.8mg/dL、Bil 6.7mg/dL、ALP 1,689IU/L、Alb 2.4g/dL、γ-GTP 206IU/L であり、腹部レントゲン検査、エコー検査が行われた。そのうえで、消化器科の C 医師に対して、コンサルトがなされた。

2 月 17 日、前日にコンサルトされたことを受けて、C 医師が A を診察し、また、CT 検査、MRCP 検査が行われ、胆嚢の著明な腫大と壁肥厚、肝内胆管の拡張等の所見が得られた。

2 月 18 日、C 医師は外科の D 医師に相談し、抗菌薬 a を抗菌薬 b に変更し、2 月 21 日、D 医師より、ERCP と胆道ドレナージが行われた。

しかし、2 月 24 日、黄疸が認められ、3 月 1 日には、血圧、酸素飽和度が低下し、3 月 2 日、死亡した。

4 判決は、つぎのとおり述べている。

2 月 16 日の血液検査所見からすると、この時点で急性胆管炎を発症していると判断される。

そして、「科学的根拠に基づく胆嚢炎・胆管炎の診療ガイドライン」(当時)では、「軽症～中等症の急性胆管炎においては、初期治療に反応するかどうか 12～24 時間慎重に経過観察を行い、抗菌薬投与などによる保存的治療が奏功せず、状態に改善が認められなかった段階で可及的速やかに胆管ドレナージを行う。」とされている。

そして、2 月 16 日の段階では、少なくとも B 病院のような総合病院において消化器科を担当する C 医師や消化器を含む外科手術を実施する D 医師にとっては、本件ガイドラインの内容は医療水準であったというべきである。もっとも、施設の状況や患者の状態等から合理的理由があれば、診療ガイドラインと異なる医療が行われたとしても、医療水準に従わなかったとはいえない。

しかし、本件では、そのような合理的理由はないので、2 月 16 日の時点で急性胆管炎の治療として抗菌薬 b を開始し、遅くとも 2 月 18 日には胆管ドレナージを行うべきであり、過失が認められる。

ただし、このようにしていれば、A を救命できたとははいえないから、賠償金額は 330 万円とするのが妥当である。

5 上記判決からすると、裁判所も、診療ガイドラインと医療水準が常に一致すると考えているわけではない。しかし、診療ガイドラインどおりに診療を行わない場合には、被告側から、診療ガイドラインの想定外の症例・医療機関

(診療科医師)であること等を主張したり、場合によっては、当該診療ガイドライン以外の診療も医療水準を満たすことを主張していかないと、裁判官の理解を得られないおそれがある。

2) ガイドラインからみた肺炎診療の実際

大阪大学医学部附属病院感染制御部

関 雅文

肺炎は、現在、我が国において、死因全体の中で第 3 位となった。しかも、受療率、罹患率ともに高齢になるに従って急激に上昇し、75 歳以上の男性では死因の第 2 位、90 歳以上では第 1 位となる。2050 年には 65 歳以上の高齢者人口が 40% に達し、世界のどの国もこれまで経験したことのない高齢化社会になることが予想されるため、我が国において、肺炎診療はさらに重要な問題となるであろう。

我が国における抗菌薬治療の歴史は戦後のペニシリン G の登場に始まるが、その後の社会環境の改善および多くの抗菌薬の開発に伴い、肺炎に対する抗菌薬化学療法は劇的な発展を遂げた。

その一方、高齢者社会の到来により、高齢者に特有の誤嚥性肺炎や基礎疾患による感染リスクの増大などさらに新しい問題に直面している。また、多くの抗菌薬の登場が、抗菌薬の過剰使用につながり、数々の耐性菌を生じさせることとなった。さらに、高度先進医療、すなわち臓器移植や侵襲の大きい手術による日和見感染の増加も大きな問題となっている。このような医療環境の変化を受けて、肺炎診療へのきめ細かい配慮や新たな治療戦略がますます必要となっている。

我が国では、呼吸器感染症診療に関して、2005 年・2007 年の市中肺炎ガイドライン、2008 年の院内肺炎ガイドラインに引き続き、2011 年には医療・介護関連肺炎 (NHCAP: nursing and healthcare-associated pneumonia) ガイドラインが発刊された。

NHCAP は、米国胸部学会/感染症学会の院内肺炎ガイドライン 2005 において、当初、医療ケア関連肺炎: Healthcare-associated pneumonia (HCAP) として紹介された肺炎の新たなカテゴリーである。特に重症化しやすく、多剤耐性菌が原因となりうる肺炎群として、我が国でもその重要性が認識された。我が国の一連のガイドライン作成過程の中で、最も大きな特徴として浮き彫りとなったのは、介護保険制度を含む、我が国と欧米各国との医療環境や事情の違いであった。我が国では高齢者の誤嚥性肺炎が多く、肺炎分類そのものの範疇や診療内容を見直す良い機会にもなり、結果として、我が国特有の HCAP として、NHCAP の概念が提唱されたといえよう。

NHCAP ガイドライン 2011 では、診療アルゴリズムとして、まず重症度と耐性菌のリスクの 2 つの面から患者を分類していくことが肝要とした。その中で、重症度分類に関しては、一定の予後予測因子を提案することが難しく、また、倫理的にも主治医による高齢者への過剰な抗菌薬投与の適応を判断してもらうことも考慮され、「人工呼吸器」

と「ICUでの全身管理」の必要性という2項目がまずは重症の目安として挙げられた。耐性菌のリスクとしては、「90日以内の抗菌薬投与」と「経管栄養」の2項目が重症の目安として挙げられた点も重要である。

これらによって、市中肺炎寄りのA、B群と、院内肺炎寄りのC、D群の4つの群にNHCAP患者を分類し、上記の治療思想に沿った抗菌薬を選択することになる。抗菌薬選択の考え方としては、これまでの肺炎ガイドラインと同じく、高用量ペニシリン系薬を軸とする治療方針を継承され、さらに耐性菌対策を念頭においたキノロン系薬やカルバペネム系薬の使用にも一定の踏み込んだ見解が示された。同時に、今後導入が予定されている注射用メトロニダゾールなどにも積極的に言及し、世界標準を意識したものとなっている。

本セミナーでは、我が国の主にNHCAP診療ガイドラインを紹介し、現在の抗菌薬化学療法の基本的考え方を概説する。

ランチョンセミナー 13

感染症診断のバイオマーカーとしての Procalcitonin の有用性

慶應義塾大学名誉教授

相川 直樹

感染症の診療現場では、迅速かつ確かな診断と、適切な抗菌薬投与を含めた早期の治療開始が治療成績を大きく左右する。近年、感染症の診療における新しいバイオマーカーとして Procalcitonin (PCT) 測定が我が国でも広く行われるようになった。PCTは114~116個のアミノ酸からなる低分子量タンパクで、重症感染症や重症熱傷患者でその血中濃度が上昇することは以前より知られていた (Assicot M, et al : Lancet 1993 ; 341 : 515)。感染症による血中PCT増加の機序は未だ完全には解明されていないが、PCT測定値を用いた感染症の診断は先ずドイツなど欧州を中心に普及し、多くの科学的臨床データが集積されると共に、現在ではPCTがsepsisなどの重症細菌感染症の診療に有用な診断マーカーとして世界的に普及している。PCTは、細菌感染による全身性炎症反応に伴って急速に血中で増加し、その反応はCRPより迅速である。白血球数、CRP、IL-6などよりも感度と特異度の優れた重症細菌感染症の診断マーカーであることが多くの報告で示されている。喀痰中細菌や胸部X線所見では確定診断が困難な肺炎などの呼吸器細菌感染症の診断は、PCT検査を追加することによりその精度を上げることができる。非定型肺炎のPCT値は細菌性肺炎より低く (Hedlund J, et al. : Infection 2000 ; 28 : 6)、深在性真菌症ではPCT値が上昇する症例は少ない (遠藤重厚, 他 : 日本外科感染症研究 2000 ; 12 : 141)。PCT値は重症感染症患者のSOFA (Sequential Organ Failure Assessment) スコアとの関連性が示されており、sepsisなど重症細菌感染症の重症度や予後の評価にも有用な指標となっている。多発外傷や熱傷、高度の侵襲を伴う手術などの非感染性外科的侵襲でもPCT値は多少上

昇するが、細菌感染症の続発がない場合は、侵襲直後に上昇したPCT値は急速に低下するので、感染合併症の早期診断にPCTのモニターが有用となる。また、感染症発症後PCT値はCRPより早く上昇し、感染症が治癒に向かうと早く低下することから、抗菌薬の開始や中止時期の判断 (Antibiotic Stewardship) にもPCTが用いられている (Bouadma L, et al : Lancet 2012 ; 375 : 463)。演者は、PCT検査試薬が日本で発売される以前に、重症感染症の診断におけるPCTの有用性を検討する日本で最初の多施設臨床試験のまとめ役を務めたが、欧米で得られていた知見を日本人におけるデータで確認することができ (Aikawa N, et al : J Infect Chemother 2005 ; 11 : 152)、我が国においてもPCT検査が導入されることとなった。本セミナーでは我々の知見とともに、最新の論文から、感染症診療現場におけるPCT測定の意義と測定値の解釈・活用について解説したい。

ランチョンセミナー 14

家庭と学校におけるインフルエンザウイルスの感染期間

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班/廣津医院

廣津 伸夫

近年、インフルエンザの治療は新薬の登場により更なる変貌を遂げた。既存の薬剤に加え、1回の投与で治療が完結するペラミビル、ラニナビルが臨床の場に供されることでインフルエンザ治療の選択肢が広がった。1回の投与で既存の薬剤を上回る臨床効果を得ることにより罹病期間が短縮されることは望ましいことだが、その結果早期の社会復帰が周囲へのインフルエンザウイルス伝播を加速させてしまうのではないかと懸念がマスメディアを中心に広がりつつある。そこで、このセミナーでは、この10年間における家庭内感染、学校内感染におけるインフルエンザウイルスの伝播を分析し、集団が地域社会に及ぼす影響と、ウイルスの感染期間を考慮に入れた隔離について考察する。2009年のパンデミックにおいて、川崎市医師会が全市の流行状況を調査した結果、夏期休暇中は成人の罹患が多かったが目立った地域の流行には至らなかった。9月に入り、中学校、小学校の順に流行が拡大し、第41週にピークをむかえた後、第42週には減少に転じた。しかし、第42週では成人層の罹患は引き続き増加傾向を示し、学校の流行が地域社会の罹患者増加に影響している様子が見られた。このような社会への流行を阻止するため、学校では、出席停止、学校閉鎖等の措置を講じているが、隔離期間を考察するため、先ず家族内感染に言及する。家族内では、初発罹患者の発症から1週間後も罹患者が生じることが確認されたため、罹患者からのウイルス排出期間を迅速診断キットで検査し、ウイルス検出者の割合を残存率として求めた。発症からのウイルス残存は、成人、小中学生、幼児、無治療者の順に高く、その推移は治療効果により影響されることが分かった。このことは乳幼児が十分な治療効果を得にくいことをも示している。一方、解熱後の

残存率の推移は無治療を含めて各年齢層でほぼ同様で、ウイルスの消長と熱が相関していることが窺われた。以上から、隔離期間の決定には、諸条件に影響されない解熱時期が目安になると考えられたが、解熱3日後のウイルスの残存率が30%にも及んでいたことから、接触密度の高い家庭では、解熱後3~4日間は隔離を要すると考えられた。次に、学校内感染であるが、上述の解熱3日後のウイルス残存からは、従来の出席停止期間である「解熱後2日」では、出席停止が解かれた子どもから再び感染がひろがる懸念もあるため、学校における実際の流行状況を調査した。その結果、流行はクラス単位で、先行の罹患者の感染初期に感染を受けながらグループを形成しながら拡大する様子が観察され2日間の出席停止期間を守った児童からの感染はほとんどないことが確認された。なお、解熱後3日のウイルス残存率が30%であることと、2日間の出席停止期間を守った児童からの感染はほとんど無かったことの乖離については、家庭に比較して学校での接触確率が低いことも考えられるが、回復期に迅速診断キットで検出したウイルスの感染力に疑問が残る。今回、ウイルス価の測定を予定しているため、その結果も合わせ報告する。文部科学省は2012年3月30日に学校保健安全法の施行規制で、インフルエンザ出席停止期間を従来の「解熱後2日」から、「発症した後五日を経過し、かつ、解熱した後二日（幼児にあつては、三日）を経過するまで」と改めたが、私の主張とは異なる。インフルエンザ罹患者の隔離期間は長いことに超したことはないが、その期間は、必要最小限にとどめるべきで、行き過ぎた対応は、罹患者のみならず、家族、延いては社会に過度の負担を強いると考える。学校保健安全法施行規則19条には、出席停止期間は基準であり、病状により学校医その他の医師において感染の恐れが無いと認められる場合についてはこの限りではないとされているが、出席停止期間については、より多くの関係者の間で共通認識が確立されることが急がれるため、本日話題に供す。

ランチョンセミナー 15

臨床医が知っておきたい HIV 感染症の治療

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター¹⁾、独立行政法人国立病院機構大阪医療センター感染症内科²⁾

菊池 嘉¹⁾ 照屋 勝治¹⁾ 上平 朝子²⁾

世界で初めての AIDS 症例が報告されてから 30 年が経過し、世界中で数多くの研究が積み重ねられ、発見当初と比較すると抗 HIV 療法は飛躍的に改善されており、ウイルスの増殖抑制を継続させることが可能になってきている。先進国においては強力な抗ウイルス療法が導入され、HIV 感染症の治療は臨床効果に加えて、患者さんのアドヒアランスを維持するためにも、また、長期に及ぶ治療において、副作用が少なく飲みやすい、という点を考慮して、抗 HIV 薬を選択できる状況になっている。服薬のための生活ではなく、生活のための服薬へと、時代の流れとともに患者さんのライフスタイルに合わせたテーラーメー

ドの治療が可能になっている。また、治療開始の推奨時期も早期になり、CD4 陽性細胞数が 500cells/μl 以上でも治療開始が推奨されるようになり、治療の長期化により生命予後も延長している。一方で、腎機能障害、脂質代謝異常、骨代謝異常などの長期治療に伴う薬剤毒性に加えて、患者の高齢化による合併症のマネジメントも考慮すべき点となりつつある。今回は、国内で行われているエイズ・HIV 感染症の治療の概念を「最新の抗 HIV 治療ガイドラインの解説」および「ガイドラインに基づいた治療の実際」として、以下の内容のなかからそれぞれいくつかをご紹介していただき、HIV 感染症の治療をとりまく最近の様々な環境や今後の展望についてもご講演いただく予定である。

・「最新の抗 HIV 治療ガイドラインの解説」・日本国内の HIV 感染症・AIDS 患者数の動向、最近の傾向・治療ガイドラインで何が変わってきているのか・治療開始の早期化、開始基準の変遷・治療薬の紹介、推奨薬とそれ以外（最近 2~3 年）拠点病院では最近、何が処方されているのか？・副作用や長期合併症、併用薬・治療の新しい考え方：NRTI sparing など「ガイドラインに基づいた治療の実際」・ガイドラインに基づいたナイーブ症例の治療の実態・長期治療の観点から副作用の少なさ、飲みやすさを重視し、アドヒアランスも向上している・服薬回数や薬剤の錠数、サイズ、食事条件の有無なども選択条件になった・副作用や長期合併症対策（高脂血症、心血管障害、腎障害など）・注意を要するケースのご提示（例、HCV の共感染等）

ランチョンセミナー 16

呼吸器感染症の治療戦略—ペニシリン系抗菌薬の役割—

富山大学大学院感染予防医学講座/感染症治療部

山本 善裕

呼吸器感染症の中で最も重要な疾患である肺炎は、わが国における死亡原因の第三位となった。現在、わが国においては日本呼吸器学会より 3 つの肺炎診療ガイドラインが公表され、広く利用されている。2005 年に改訂・公表された市中肺炎、2008 年に改訂・公表された院内肺炎、2011 年に公表された医療・介護関連肺炎である。ガイドラインはその当時における最良のエビデンスに基づき作成されたものであるが、公表後の検証は極めて重要である。

市中肺炎の検証に関して 2006 年 7 月~2007 年 3 月に全国 200 施設を受診した成人市中肺炎患者 1,941 例の前向き調査が行われた。細菌性肺炎疑いにて経口抗菌薬で治療された 254 例中、経口ペニシリン薬使用例はわずか 3.9% であった。一方、注射用抗菌薬で治療された 841 例中、ペニシリン系薬は 59.7% に使用されていた。経口ペニシリン薬は高用量投与が必要であるが、わが国で認可されている量では不十分である。注射用ペニシリン薬に関して、ピペラシリンを使用した 568 例を対象としてさらに検討を加えた。重症度は、軽症 26.1%、中等症 63.7%、重症・超重症 10.2% であり、軽症・中等症が 89.8% を占めていた。1 日投薬量は主に 2g 7.8%、4g 73.6%、6・8g 18.3% で使用さ

れていた。原因菌は87例に検出され、このうち *Streptococcus pneumoniae* 検出例の臨床効果は97.6%、*Haemophilus influenzae* では100%であった。副作用発現率は5.62%であった。

2008年～2011年に行われた院内肺炎の検証試験では、軽症例においてもカルバペネム系抗菌薬が多く使用されていた。推奨薬であるスルバクタム/アンピシリン (SBT/ABPC) の使用割合は少なかった。2012年にSBT/ABPCは12g/日使用できるようになったため、今後の使用に期待したい。

医療・介護関連肺炎に関しては全国規模の検証試験はまだ行われてはいないが、長崎大学病院第二内科およびその関連病院14施設において、2009年10月から2011年5月までの肺炎患者のうち、ATS/IDSAガイドラインの診断基準にて医療ケア関連肺炎に該当しPneumonia Severity Index (PSI) スコアIIIおよびIV群に分類された症例を対象とした臨床研究を行った。これらの患者を中央登録方式でタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) 1回4.5g 1日3回投与群とメロペネム (MEPM) 1回0.5g 1日3回投与群に無作為に割り付け、その臨床効果、安全性および登録された症例の背景因子を調査した。有効性解析対象67例中、治癒が得られた症例はTAZ/PIPC群75.9%、MEPM群64.3%であった。副次的評価の臨床効果判定ではTAZ/PIPC群87.9%、MEPM群74.2%であった。治癒判定、臨床効果ともに明らかな有意差は認めなかったがTAZ/PIPC群の成績が良好であった。

肺炎診療における抗菌薬は原因微生物、重症度等を考慮したうえで、PK-PD理論に基づいた適切な投与量を用いることが重要であるが、今後もペニシリン系抗菌薬は多くの場面で第一選択薬として重要な位置づけを示していくものと考えられる。

ランチョンセミナー 17

深在性真菌症の今後の治療戦略

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座 (第二内科)¹⁾、佐世保市立総合病院呼吸器内科²⁾
宮崎 泰可¹⁾²⁾

深在性真菌症は、主に免疫不全患者における日和見感染症として発症し、致死経過をとることも少なくない。一般に、カンジダ感染症は最も高頻度にみられる真菌症の一つであり、カンジダ属は菌血症患者から分離される原因微生物の第4位を占める。中でも、*Candida albicans* に次いで分離頻度の高い *Candida glabrata* は、アゾール系薬に対して低感受性であり、有効な治療薬の投与が遅れることも多い。また、高度免疫不全患者に発症した侵襲性アスペルギルス症は、現在でも依然として高い致死率を示している。これらの疾患は治療開始の遅れにより予後が更に悪くなることが知られているものの、診断ツールが十分ではないため、早期診断はしばしば困難である。そのため、臨床現場ではハイリスク患者に対する抗真菌薬の予防投与あるいは確定診断に至る前の経験的治療や先制攻撃的治療に頼

らざるを得ないのが現状である。菌種によって薬剤感受性のパターンが異なるため、適切な抗真菌薬を選択するには、出来る限り原因真菌を同定することが重要である。実際には、各薬剤のスペクトルや組織移行性、副作用なども考慮して治療薬を選択するが、深在性真菌症を発症する患者背景は多岐に亘るため、基礎疾患や合併症、併用薬なども治療方針に影響を及ぼす。一方、慢性肺アスペルギルス症は、既存の肺病変 (特にわが国では、陳旧性肺結核の空洞性病変) を有する患者に発症することが多く、通常長期間の治療を要する。しかしながら、治療効果の評価が困難なため治療期間の決定に苦慮する場面も多い。

主要な深在性真菌症の治療に関しては、臨床比較試験によるエビデンスが蓄積されつつあり、これを踏まえてわが国でも診療ガイドラインの改訂および新規作成が進められている。本セミナーでは、侵襲性カンジダ症や侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症に対する初期治療およびサルベージ治療について、併用療法の位置づけも含め、現時点での抗真菌薬選択の考え方と今後の課題に言及したい。現在、臨床使用が可能な抗真菌薬は極めて限られているため、新規抗真菌薬の開発と同時に、既存薬剤の有効利用にも目を向ける必要がある。基礎研究領域の最前線でどのような取り組みがなされているかにも若干触れながら、深在性真菌症に対する今後の治療戦略について考えてみたい。

ランチョンセミナー 18

マクロライド系抗菌薬の多様な働きと最新の知見

産業医科大学医学部呼吸器内科学

迎 寛

肺炎は死亡者数が年間10万人を超え、2011年には本邦の死亡原因の第3位となった。これは社会の高齢化とリンクしており、今後も高齢化が進む日本において肺炎診療は益々重要になっていくと思われる。その対策として肺炎診療の標準化は重要な課題であり、そのためにガイドラインの必要性が認識されている。今まで日本には市中肺炎と院内肺炎のガイドラインがあったが、2011年に医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドラインが新たに策定された。市中肺炎やNHCAPではその原因菌として肺炎球菌が重要であるが、肺炎球菌では耐性化が問題となっている。特にマクロライド系薬に対しては高率に耐性化しているために、市中肺炎のガイドラインでは肺炎球菌性肺炎においてマクロライド系薬は推奨されていない。しかし、実臨床ではマクロライド耐性肺炎球菌による肺炎に対してもマクロライド系薬が有効である場合も多く、また、最近、欧米から重症市中肺炎におけるβラクタム薬とマクロライド系薬の併用の有用性が次々と報告されている。この有用性にはマクロライド系薬が持つ良好な組織・細胞移行性に加え、抗菌活性以外の作用が関与していると推測されている。マクロライド系薬には抗炎症作用、喀痰量や菌の病原因子の抑制作用、抗ウイルス作用など様々な新作用が明らかとされてきたが、これらの作用はびまん性汎細気管支炎など

の慢性気道感染症のみならず、肺炎やウイルス感染症などの急性呼吸器感染症の病態にも有効に作用する可能性が示唆されている。マクロライド薬の研究により、現在までの抗菌活性のみを重視したこれまでの治療とは異なった、抗菌活性以外の作用も考慮する感染症に対する新たな治療戦略の必要性が認識されつつあり、今後、このような考え方に基づく抗菌薬使用法の新しい展開ならびに新薬の開発が期待される。

イブニングセミナー 1 肺炎球菌感染症の過去・現在・未来

1) 小児用肺炎球菌ワクチンの Evidence, Impact, Challenge 定期接種化と今後の課題

千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部

石和田稔彦

現在、本邦において使用可能な肺炎球菌ワクチンは、23価莢膜多糖体ワクチン (PPV23) と 7 価蛋白結合型ワクチン (PCV7) の 2 種類である。PPV23 は莢膜多糖体のみで構成されており、2 歳未満の乳幼児では十分な免疫が誘導できず予防効果は得られない。そこで、小児用肺炎球菌ワクチンとして 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F の 7 つの血清型の莢膜多糖体に、T 細胞依存性抗原であるジフテリア毒素の変異蛋白を結合させた PCV7 が開発された。PCV7 は、2000 年から米国で接種が開始され、その後世界中で使われるようになり、2010 年 2 月からは日本でも使用可能となった。PCV7 は、メモリー B 細胞を誘導するため、複数回接種によるブースター効果も期待できる。接種対象者は、生後 2 カ月～9 歳の全ての小児であり、標準的な接種スケジュールは、生後 2 カ月齢～6 カ月齢で接種を開始し、初回免疫 3 回終了後、生後 12～15 カ月時に 1 回追加免疫を行うという方法である。

海外では PCV7 導入後、5 歳未満小児の PCV7 に含まれる血清型による侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) が激減したと報告されている。日本での PCV7 導入効果をはかるため、千葉県では継時的に小児 IPD のサーベイランスを実施しているが、PCV7 導入直前の 3 年間 IPD は増加傾向が認められており、PCV7 導入後も任意接種の段階では患者数の減少はわずかであった。しかし、2011 年 2 月から全県下で公費助成が認められ、5 歳未満の小児に対して PCV7 が無料で接種可能となった。その後接種率が上昇し、患者数、罹患率共に低下傾向にある。なお、千葉県を含む全国 10 道県においても、厚生労働省の研究班により PCV7 導入前から IPD の疫学調査が行われているが、この調査においても罹患率は 2011 年になり減少傾向が認められ、公費助成によるワクチン接種率の上昇が大きく影響していると考えられており、定期接種化によりさらなる患者数の減少が期待される。一方、PCV7 導入後、全体の症例数は減少してきているものの、相対的に PCV7 でカバーされない血清型による IPD が増加してきており、海外と同様に血清型 19A の割合が増えてきている。このような状況のもと、含有する血清型を 13 種類 (PCV7 に含まれる血清

型+1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) まで増やした 13 価蛋白結合型ワクチン (PCV13) が開発された。海外では PCV13 を認可し使用する国が増えており、日本においても早期導入が望まれる。

今後の課題としては、まず、肺炎球菌ワクチンの効果を正しく評価するための体制整備が必要である。幸い、IPD については、2013 年 4 月より全ての医療機関からの報告 (全数報告) を求める感染症法施行規則改正が了承された。今後、小児のみならず成人においても全数報告が徹底され、全国の IPD 罹患状況が明確になることが期待される。また、接種率に関しても PCV7 については定期接種化により把握が可能となる。一方、PCV7 が普及するにしがたい、ワクチン既接種者が IPD を発症する例が認められるようになってきている。PCV7 接種後に IPD を発症した症例に関しては、分離菌株の血清型解析と共に、特異抗体価の測定やオプソニン活性などの免疫原性の評価を行える体制を整えることが重要である。

肺炎球菌は、小児から成人まで全ての年齢層において重要な細菌である。長期的な感染予防の観点から、肺炎球菌ワクチンは、今後、小児科医と内科医が連携を持って対応方法を考えるべきワクチンとして位置づけられるであろう。

2) 肺炎球菌感染症の将来

京都大学医学部附属病院呼吸器内科・感染制御部

伊藤 稜

これまで肺炎球菌感染症においては多剤耐性菌を含めた薬剤耐性菌の増加が大きな問題であった。とくに日本におけるマクロライド耐性の頻度は高く、世界的にもマクロライド耐性は増加傾向にある。肺炎球菌は種々の耐性機構を通じて新たに耐性を獲得するとともに、このようにして生じた耐性菌は抗菌薬の使用により集団の中から選択されていく。種々の疫学調査の結果から、耐性菌の増加には少数の薬剤耐性クローン株の増大が関連していると報告されている。

肺炎球菌の病原因子の一つである莢膜多糖体は 93 種類の血清型に分類される。血清型の分布は年齢や感染症の種類、分離された地域により異なるが、日本からの報告では血清型 6B, 19F, 23F の頻度が高い。それぞれの血清型菌には Spian^{6B}-2/CC90, Taiwan^{19F}-15/CC271, Taiwan^{23F}-14/CC242 などの世界的に伝搬している薬剤耐性クローン株やその類縁株が含まれており、結果として薬剤耐性傾向を有する血清型となっている。

血清型は主として菌血症や髄膜炎などの侵襲性感染症から分離される侵襲型 (1, 5, 7 型 [高度], 4, 9, 14, 18 型 [中等度]) と定着者の鼻咽頭から分離される定着型 (3, 6, 8, 19, 23 型) に分けられる。定着型菌には先にあげたような薬剤耐性クローン株を含め世界的に流行している数多くのクローン株が含まれており、これらの株が鼻咽頭への定着を通じて市中に広く伝搬していることがうかがわれる。菌自体の病原性としては侵襲型の方が高いと考えら

れるが、免疫抑制者などの基礎疾患を有する患者では広く伝搬している定着型菌の感染にても肺炎や菌血症などを発症し、全体としての予後は不良になる。

小児7価結合型ワクチンには分離頻度の高い侵襲型(4, 9V, 14, 18C)と薬剤耐性傾向のある定着型(6B, 19F, 23F)が含まれている。7価結合型ワクチンの導入により侵襲性感染症を含む様々な肺炎球菌感染症の減少に加え、薬剤耐性菌の減少についても報告されている。このことは、抗菌薬の適正使用により薬剤耐性菌の増加を制御しようとする試みとは別に、ワクチン接種にも薬剤耐性菌を制御しうる可能性があることを示している。しかし一方で、あたかも抗菌薬の使用により新たな耐性菌が生じてきたかのよう、ワクチン接種によりワクチンでカバーできない非ワクチン血清型の増加や非ワクチン血清型での新たなクローン株の出現、薬剤耐性菌の増加という課題も生じてきている。

成人型23価多糖体ワクチンについては、これまで侵襲性感染症予防に対する有用性が示されてきたが、肺炎に対する予防効果については不明な点が多かった。その中で介護施設入所中の超高齢者における肺炎球菌性肺炎に対する多糖体ワクチンの予防効果に関する報告が国内からなされている。このことは、介護施設に入所するような超高齢者の肺炎がいわゆる誤嚥性肺炎のみではなく、ワクチンで予防可能な肺炎球菌性肺炎としても発症するという事実をあらためて認識させた。そして、このような対象者へのワクチン接種は、肺炎発症によって生じる医療費の削減という医療経済効果の観点からも重要な意義を有している。さらに、米国予防接種諮問委員会(ACIP)は、免疫不全患者に対してもワクチン接種後の抗体価の上昇が十分でない可能性はあるものの、その接種を推奨している。

これらのことをふまえ、将来の肺炎球菌ワクチンには、1) 経年的に変動していく血清型分布に対応し、薬剤耐性菌に関連した血清型をカバーしていること、2) 超高齢者にまでワクチン接種の適応があることから、再接種が可能で再接種後も長期間にわたり抗体価が保持できること、3) 基礎疾患を有する者や免疫抑制者、高齢者においても安定して抗体価が上昇することなどをクリアしていくことを期待したい。

イブニングセミナー2 Antimicrobial Stewardship を考える

1)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
展開医療科学講座病態解析診断学分野

柳原 克紀

2)

新潟大学医歯学総合病院感染管理部

田邊 嘉也

3)

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

二木 芳人

イブニングセミナー3 抗HIV療法：最新の治療戦略について

1) 日米欧の治療ガイドラインの比較

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

鯉淵 智彦

治療に関する新知見が次々と発表されているHIV感染症の領域においては、診療の目安となるガイドラインの果たす役割は非常に大きい。国内の患者報告数には減少傾向は見られず、あらゆる医療機関で患者に遭遇する機会があるため、今後もガイドラインの役割は重要になっていくと思われる。厚生労働省研究班発行のガイドラインは年に一度改訂され、標準的診療の一助として活用されている。ホームページから無料でダウンロードでき、簡便に入手できる情報源として有用である。海外では米国保健福祉省(DHHS: Department of Health and Human Services)ガイドラインとInternational AIDS Society (IAS)-USA Panelガイドライン、ヨーロッパでは臨床エイズ学会(EACS: European Clinical AIDS Society)のガイドラインなどがあり、少なくとも1~2年に一度は改訂がなされている。基本的な考え方に各ガイドラインで大きな違いはないが、開始基準や治療選択薬(推奨薬)にはそれぞれの国や地域の実情が反映されている。ガイドラインの果たすべき最も重要な役割は、治療開始時期の基準や治療薬剤の選択に関する最新の情報提供を行うことであろう。治療開始は早期化する傾向にあり、CD4数が350~500/μLの段階の治療が強く推奨され、500/μL以上でも治療開始が検討されている。2011年に発表されたHPTN052試験では抗HIV治療が他者への感染を防ぐことが明確に示されたものの、早期の治療開始が患者自身の長期予後を改善するかについてはなお議論がある。どちらかといえば米国発行のガイドラインは早期の治療開始に積極的で、ヨーロッパのガイドラインは早期の治療開始に慎重な姿勢を取っている。また、以前に比べれば改善されたとはいえ、現在もほぼすべての薬剤には何らかの副作用が存在し、早期に治療を開始する際の懸念材料の一つとなっている。特に重要視されているのは、脂質代謝異常、糖代謝異常、腎機能障害、骨代謝異常である。予後の改善に伴う患者の高齢化も副作用の増悪や発現頻度の上昇をもたらす。これらの有害事象を最小限にとどめるために、治療開始後のモニターはCD4数やウイルス量だけでは不十分で、他科との連携を含めた総合的な対応が必要である。各ガイドラインでは、長期予後の改善と薬剤の長期内服に伴う問題を最小限に抑えるため、どの段階で開始すべきか、どの薬剤を選択すべきかについて、最新のエビデンスや専門家の意見を提示している。ここでは、最新の日米欧のガイドラインの比較を行いながら、日本の実情に合ったガイドラインの理想像についても考えてみたい。

2) 日本の治療状況について

国立病院機構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

渡邊 大

国内の多くのエイズ治療拠点病院において、抗 HIV 療法はガイドラインに基づいて施行されている。治療の状況を説明する前に、まず HIV 感染者・AIDS 患者の発生動向について紹介する。HIV 感染者の年間の報告数は 2008 年 (1,126 名) にピークを迎えたが、その後も減少傾向とはいえず (2011 年, 1,056 名)、エイズ患者の年間の報告数は現在も増加傾向 (2011 年, 473 名) が続いている。日本国籍男性が大多数 (89%) を占めており、推定感染経路としては同性間性的接触 (62%)、年齢は 20~40 歳代 (82%) が多い。50 歳以上の症例も決して少なくはなく、特にいきなり AIDS 率は 50 歳以降で高い (46%)。つまり、HIV 感染者は若年男性に多いが、高齢の AIDS 患者も存在し、AIDS 患者の報告数は徐々にではあるが増加している。

抗 HIV 療法を開始する際に重要な事項は、いつ抗 HIV 療法を開始するか (When to start) と、どの抗 HIV 薬で開始するか (What to start) である。抗 HIV 療法の適応は、近年、早くかつ広くなりつつある。国内のガイドラインでは、AIDS 発症の既往がある症例はもちろん、CD4 陽性 T リンパ球数が 500/μL 以下の症例、妊婦、HIV 腎症を有する症例、B 型肝炎重複感染者、C 型肝炎重複感染者、心血管疾患のリスクの高い症例について、推奨の強弱は存在するものの、治療を検討することが示されている。国外のガイドラインでは、CD4 陽性 T リンパ球数が 500/μL を超える症例や高齢者 (50~60 歳以上)、パートナーへの感染リスクがある症例、急性 HIV 感染症といった感染早期の症例についても言及がある。このように治療開始の早期化や対象の拡大化が叫ばれている。しかし、安易に抗 HIV 療法を開始しても良いということの意味しているわけではない。長期治療の成功には、服薬アドヒアランスの維持が重要である。そのため、患者の社会背景も踏まえ、個々の症例において最適な治療開始時期を検討する必要がある。

どの抗 HIV 薬を組み合わせる治療を開始するかについても、新規薬剤の登場やエビデンスの蓄積によって大きく変化してきている。2012 年 3 月発行の抗 HIV 療法ガイドラインでは 6 種類、2012 年 12 月発行の HIV 感染症「治療の手引き」では 8 種類の組み合わせが推奨療法として記載されている。Backbone である核酸系逆転写酵素阻害剤は、抗ウイルス効果の観点からツルバダ配合錠が用いられることが多いが、長期使用に伴う腎機能障害や骨密度低下等が懸念されており、エプジコム配合錠を使用することも少なくない。Key drug については、食事の不要な 1 日 1 回処方であるストックリン錠、薬剤耐性ウイルスの誘導の危険性が少ないプリジスタナイーブ錠、薬剤相互作用や脂質代謝への影響が少ないアイセントレス錠、錠型が小さく内服しやすいエジュラント錠と、いずれの抗 HIV 薬もメリットといえる特徴を有するが、一方で各薬剤のデメリットも認められる。このような背景のため、推奨薬や代替薬をどのように組み合わせる抗 HIV 療法を行うかは、たと

えガイドラインに基づいたとしても、医師や施設間で大きく異なってくる。抗 HIV 療法は様々なオプションが存在し、これは逆説的に言えば抗 HIV 療法が完成途上であることを意味している。

国内で抗 HIV 療法を受けている症例の多くは、血中 HIV-RNA 量が検出限界未満に抑えられている。HIV 感染者の年齢や予後を考慮すると 5~10 年先ではなく、20~30 年後を想定して抗 HIV 療法を行う必要がある。平成 25 年度には 1 日 1 回 1 錠の抗 HIV 療法が日本に初めて登場する予定であるが、新しい薬剤の登場や、長期療法に関わるエビデンスの蓄積により、最適化された抗 HIV 療法の開発が期待される。

3) Current HIV treatment Strategies in the United States—Single-Tablet Regimen を含む米国の最新 HIV 治療戦略—

Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School, USA

Paul E. Sax

HIV management guidelines now advocate treatment of essentially all individuals with HIV infection, as therapy both preserves immune function and prevents transmission of the virus to others. Since a significant proportion of people with HIV are asymptomatic (in particular those with relatively preserved CD4 cell counts), use of treatment strategies that are effective, safe, and well tolerated is a high priority. In addition, regimens that are convenient are necessary to sustain adherence over the long term. There is an accumulating body of evidence in support of HIV regimens that include all the components of the treatment into a single pill to be taken once-daily. In observational studies, use of these single-tablet regimens (STRs) has been associated with higher levels of compliance, virologic suppression, patient satisfaction, and reduced risk of hospitalization compared with regimens that consist of multiple pills. These benefits persist even after adjusting for baseline characteristics that may contribute to these favorable outcomes. In addition, prospective clinical trials of STRs have demonstrated high levels of virologic suppression and low rates of treatment discontinuation, results comparable to widely used initial antiretroviral regimens. There are three currently available STRs: all contain the two NRTIs tenofovir and emtricitabine. The first available STR also included the NNRTI efavirenz. More recently, two additional STRs have become available. One contains the NNRTI rilpivirine and the other the integrase inhibitor elvitegravir with the pharmacokinetic booster cobicistat. These newer regimens offer a differentiated adverse event profile from tenofovir/emtricitabine/efavirenz, increasing the STRs options among both treatment naive and vi-

rologically suppressed patients.

イブニングセミナー4 CLSI and EUCAST : Friends or Enemy?

1) CLSI and EUCAST : Friends or Enemy?

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Spain

Rafael Cantón

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) jointly organized with the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) is a standing committee dealing with breakpoints and technical aspects of phenotypic susceptibility testing. It has various subcommittees, including antifungals and detection of resistant mechanisms of clinical or epidemiological importance. Unlike Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) in USA, EUCAST functions as the breakpoint committee of the official drug administration in Europe, the European Medicines Agency (EMA). Moreover, it provides advisory services to the European Centre for Disease prevention and Control (ECDC) and has collaborations with other European governmental agencies and European networks involved with antimicrobial resistance and resistance surveillance. EUCAST publishes, with annual updates, MIC breakpoints for most organisms commonly recovered in the clinical microbiology laboratory and disk diffusion breakpoints, which are calibrated to MIC breakpoints. Breakpoints categorize organisms as susceptible, intermediate or resistant and guide antimicrobial therapy. Beyond clinical breakpoints, EUCAST establishes epidemiological cut-off breakpoints (ECOFFs) which distinguish wild-type (WT) and non-WT populations, the latter expressing resistance mechanisms. In addition, EUCAST regularly publishes rational documents which summarise the information on which the EUCAST breakpoints are based, technical notes on susceptibility testing, expert rules for interpretation of susceptibility testing results and documents for general comments and discussion. All documents are freely available at no charge on the EUCAST website (<http://www.eucast.org>). During the last ten years EUCAST has develop a website with MIC and zone diameter distributions of antimicrobial agents for a wide range of organisms, which is also accessible at EUCAST website. EUCAST has recommended that all countries (even outside Europe) with interest in EUCAST breakpoints to set up a National Antimicrobial Committee (NAC) or a committee corresponding to this description. NACs will have a major role in disseminating and facilitating implementation of EUCAST breakpoints and methods and providing guidance on antimicrobial

susceptibility testing in individual countries. NACs will also be used as the route through which EUCAST consults with all countries. In the process of setting breakpoints and in compliance with the Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR) initiative, a memorandum of understanding has been signed with CLSI to develop common colistin/polymyxin breakpoints. This initiative illustrates that despite different procedures of working, both EUCAST and CLSI committees have the same goals to improve world-wide medical care.

2) CLSI Sets and Updates Standards Using Global Experts in a Transparent Consensus Process

Evanston Hospital and North Shore University Health System, The University of Chicago Pritzker School of Medicine, USA

Richard B. Thomson

The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) is a not-for-profit organization founded 45 years ago to produce medical laboratory standards that are used around the world. CLSI is the only World Health Organization (WHO) designated collaborating center for medical laboratory standards, and serves the International Organization for Standardization (ISO) as Executive Secretariat for its Medical Laboratory Testing Technical Committee (ISO TC212). Using an employed staff of 42, a modest budget, and more than 2,000 volunteers, 200 standards have been published, with 100 documents currently under development or in revision. Strengths of the CLSI process are its open and transparent meetings, public sharing of data, full disclosure of potential conflicts, an appeals process, and a rigorous balance of global interests gained by the valued input of government, industry and medical professionals to achieve consensus. Antimicrobial testing documents for bacteria and fungi, developed by the Antimicrobial Testing Subcommittee (AST), include those for methods, quality control, and therapeutic breakpoints. AST standards are required by many accrediting bodies, and have been translated into six languages, including Japanese, for use as national standards around the world. As user preference has shifted to electronic data access, CLSI has continued to innovate with the introduction of interactive e-documents. The AST Subcommittee has recently reorganized its many working groups to meet changing demands for breakpoint assessments based on new technologies and emerging resistance. Recent updates include lowered breakpoints with matched dosing regimens for cephalosporins and carbapenems to detect Gram-negative resistance resulting from novel inactivating enzymes, revised breakpoints for extra-intestinal *Salmo-*

nella isolates when testing fluorquinolones, addition of a screening test to detect inducible clindamycin resistance for *Streptococcus pneumoniae*, and the expansion of intrinsic resistance tables to include Gram-positive, and Gram-negative fermenters and non-fermenters. AST working groups are actively working on fluoroquinolone disk breakpoint changes, oral cephalosporin breakpoints for urinary tract pathogens, colistin testing and breakpoints, carbapenem breakpoints for *Acinetobacter*, and a second review of cefepime breakpoints for enterobacteriaceae. With data and active participation from the United States Food and Drug Administration, scientific support from the Centers for Disease Control and Prevention, and participation by AST document users around the world, CLSI will continue to set world-wide standards for antimicrobial testing as it has done for 30 years.

イブニングセミナー 5

1) Gene Xpert System と感染症遺伝子検査の将来

セフィエド合同会社

三宅 一義

2) チーム医療による感染制御の成功へのアプローチ

Cepheid, Sunnyvale, USA

Fred C. Tenover

何世紀もの間、病院は感染症を治療する場所であると同時に、蔓延させてしまう場所でもあった。最近の10年間、感染制御の専門家らは院内の感染症伝播を減少させるために、感染を制御することよりも感染を予防することに注力したルール作りを積極的にすすめてきた。それでもなお、新しい菌種やウイルスの出現、従来の感染制御プロセスの無効化、および病院環境の清浄化が難しい、等の状況によってアウトブレイクが出現している。

効果的な感染予防チームは疫学分析者、感染予防委員会、微生物検査室、感染症専門家、環境管理者および薬剤管理者によって組織されている。さらに、医療業務者、看護師、手術管理者もまた感染予防の方針を築くために重要な役割を担っている。感染予防委員会の重要な機能は、病院内での疾患伝播を把握し、感染症の蔓延を予防するための介入である。日常のサーベイランスプログラムを通じ、アウトブレイクの可能性を早期に把握することは病原体、特に多剤耐性菌を制御するためには重要である。PCRのような遺伝子検査法は迅速に保菌者の同定を行うことが可能で、病院やその他の医療現場においてメチチリン耐性黄色ブドウ球菌やバンコマイシン耐性腸球菌の蔓延を減少させるために極めて重要である。米国の退役軍人病院では、入院時に全患者に鼻腔サーベイランスを行い、種々の感染制御対策を実施することによって、MRSAの感染率を劇的に減少させた。また、クロストリジウム ディフィシル感染を迅速に検出することによって、患者に対しバリアプリコーションを直ちに実施し、適切な抗菌薬で効果的に治療する

ことが可能となった。微生物検査室と感染予防対策委員会間の効果的コミュニケーションを保つことにより、アウトブレイクの可能性を早期に予知できることが極めて重要な点であることは多くの研究で報告されており、このような米国の成功例も紹介したい。院内感染病原体の菌種判定を迅速に実施する体制を整えることは難しいが、最適な感染制御対策には必要不可欠である。また、病院における感染予防はチームの努力だけでなく各自が重要な役割を担っていることも忘れてはならない。

ICD 講習会：輸入感染症と感染対策

司会のことば

国立感染症研究所・感染症疫学センター¹⁾、大阪大学医学部感染制御部²⁾

大石 和徳¹⁾ 朝野 和典²⁾

社会のグローバル化に伴い、観光、ビジネスなどで海外への渡航者が年々増加している。日本人が発展途上の熱帯・亜熱帯地域に無防備な状態で滞在すると、地域で流行する感染症に暴露される機会は高まる。結果的に、海外渡航者と伴にこれらの感染症が国内侵入するリスクは高まる。また、近年では医療ツーリズムに関連するNDM1産生菌や多剤耐性アシネトバクターなどの多剤耐性菌感染症の輸入例も報告されており、感染症専門医としてはより一層の警戒が必要である。輸入感染症としてしばしば遭遇する、わが国の感染症法で規定されている疾患は赤痢、腸チフス、パラチフス（細菌）、デング、チクングニア（ウイルス）、マラリア、アメーバ赤痢、ジアルジア症（寄生虫）、コクシジオイデス症（真菌）などが挙げられる。近年では海外ツアーでみられた腸管出血性大腸菌感染症の事例も経験されている。本ICD講習会では、4名の演者に、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫の立場から輸入感染症のわが国の現状とその感染対策について概説いただく。本講習会では参加者が日常診療においてすぐにでも役に立つ情報が発信されると期待している。

1. 細菌感染症

東京医科大学病院感染制御部・渡航者医療センター

水野 泰孝

近年の国際化に伴い輸入感染症の診療機会も増加している。これに伴い、講習会や研究会が開催されるようになり、診断や治療に関してはある程度認識されるようになってきたが、輸入感染症患者を入院させた後に行うべき院内感染対策が不明確な場合が少なくないと推測される。海外からの病原体の持ち込み事例とはいえ、ウイルス性出血熱など特殊な熱帯感染症を除けば、多くの輸入感染症は標準予防策が基本となり、細菌感染症で該当する腸・パラチフス、細菌性赤痢、コレラなども原則的には同様の扱いである。

しかし最近では、医療関連感染症の原因となる多剤耐性菌が海外渡航者によって世界に拡散していることが明らかになってきた。アフガニスタンやイラクでの対テロ対策により多くの負傷兵が多剤耐性アシネトバクター（MDRA）

による創傷感染症を発生した事例は代表的なものであるが、2010年に英国人渡航者がインド・パキスタンで感染したと考えられた新たなメタロβラクタマーゼ (NDM1) 産生菌の英国内への輸入事例が世界的な注目を受けたことは記憶に新しい。すなわち、多くの熱帯感染症が輸入感染症として認識されていた時代から、医療関連感染症の原因細菌が輸入感染症として認識される時代になりつつあり、世界的にはCTX-M型基質拡張型βラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌や、アジア地域で急速に増加していることが明らかになりつつあるMDRAの海外渡航者による輸入例が相次いで報告されている。

特にMDRAに関しては、日本国内で報告されたアシネトバクターのうちMDRAは僅か0.14%に過ぎないが、2008年の韓国からの輸入症例を発端としたMDRAアウトブレイク事例(福岡県)、2009年の米国からの輸入症例(千葉県)、2010年のアラブ首長国連邦からの輸入症例(愛知県)等を鑑みれば、リスクエリアからの帰国者の治療にあたっては多剤耐性菌の早期検出と医療関連感染対策の強化がきわめて重要な課題であり、今後海外から持ち込まれる可能性のある多剤耐性菌を、国内で拡げないようにするための適切な対応が要求されるであろう。

このような背景を鑑み、我々は海外渡航者における多剤耐性菌保有状況を調査した。対象は海外から帰国した有症状者または健康診断受診者(無症状者)で、承諾が得られた者を対象に便培養検査を実施した。採取した検体の培養にはESBLスクリーニング培地を含む各種選択培地を使用し、薬剤感受性から最終的に菌種を確定した。帰国後有症状者は全て1カ月以内の短期渡航者76名であり、ESBL産生菌の検出は19例(25.0%)で菌種は全て大腸菌であった。臨床診断の多くは感染性腸炎であったが、腸チフスおよびパラチフス患者からの検出も認められた。検出者の渡航先はインドが8名、バングラデシュが4名で南アジア地域が実に63.2%を占めていた。一方、健康診断受診者は6カ月以上の長期滞在者90名であり、ESBL産生菌の検出は44.4%で、菌種は肺炎桿菌3例以外大腸菌であったが、Amp-C型産生菌も1例認められた。検出率が高かったのはアジア地域(63.6%)で、最も低かったのはアフリカ地域(28.1%)であった。

以上の結果より、今後さらに増加が予想される海外渡航者の診療、特に入院患者の管理を行うに当たっては、リスクエリアや現地での治療歴を考慮した上での感染対策を講じる必要があることを強調したい。さらに日本人海外渡航者における多剤耐性菌保有状況を把握することは、世界的な病原体移動の評価にも繋がり、グローバルな感染対策を講じる上でのインパクトも高いと考える。

2. ウイルス

国立感染症研究所ウイルス第一部

高崎 智彦

海外旅行者や在留邦人の医療相談としては、呼吸器疾患、感染症、外傷、中毒、消化器疾患、皮膚疾患が主なものと

してあげられる。特に旅行者下痢症は頻度的にも高く、海外旅行者を悩ませる疾患である。旅行者下痢症には、感染症が関与しない硬水(ミネラル分を多く含む)、油や香辛料、環境の変化(急激な環境の変化による肉体的疲労や精神的ストレスが腸運動の調整機能を障害する)場合もある。感染症としての旅行者下痢症の多くは、細菌性のものであるが、ウイルス性のものであればロタウイルス、ノロウイルスが挙げられる。臨床的に細菌性のもので鑑別できる特徴はないが、嘔吐を伴う場合が多い。A型肝炎やE型肝炎もfood-borne感染症として比較的頻度の高いものである。どちらも致死性ではないが、帰国後A型肝炎を発病した場合は、約4週間の就労不能になることを考えれば、有効なワクチンのあるA型肝炎は渡航前にワクチンを接種しておくことが望ましい。基本的には、感染予防策は飲食物に気をつける以外にはないが、これらのfood-borne感染症は、かなり注意を払っても防げない場合がある。もちろん、これらのウイルスは日本国内にも存在するウイルスである。

一方、近年輸入症例が増加している感染症として、デング熱が挙げられる。デング熱は蚊が媒介するウイルス感染症で、デングウイルスは日本脳炎ウイルスや黄熱ウイルスと近縁なウイルスである。2010年に245例の輸入症例が報告されたデング熱は、2012年も220例が報告され、経済発展による都市化と地球温暖化の影響で東南アジアでの流行規模が拡大している。デングウイルスを媒介する蚊は、ネッタイシマカとヒトスジシマカであるが、どちらもヒトの住環境で孵化、生息する蚊である。ヒトスジシマカは北海道を除く日本国内に生息し、夏季には活発に活動している。また2012年の8月には航空機に紛れ込んで来日?したネッタイシマカが、成田空港において産卵孵化したという事例も報告されている。デング熱は現在国内での流行は無い。しかし、第2次世界大戦中の1942年から1945年にかけて西日本で流行した歴史があり、国内侵入に注意が必要である。また、近年チクングニア熱というデング熱と臨床症状が類似した熱性疾患が、2005年頃からインド洋の島嶼国の流行に端を発し、南アジア・東南アジアに拡大している。日本の輸入症例も2012年は10例であった。チクングニアウイルスはトガウイルス科に属し、その媒介蚊もネッタイシマカとヒトスジシマカであり、急性期の患者のウイルス血症も高く、輸入症例からの感染蚊の成立と国内発生の危険性がある。デング熱もチクングニア熱もワクチンは存在しない。2種類の媒介蚊は午後から夕方、朝方に活動する蚊であり、昆虫忌避剤を用いることが感染予防策である。黄熱ウイルスの媒介蚊もネッタイシマカである。黄熱ウイルスには弱毒生ワクチン(17D株)があり、アフリカを中心に接種証明書がないと入国できない国がある。

狂犬病もウイルスによる感染症として重要である。致死率が100%に近く都心部やジョギング中などでも犬やその他の動物に咬まれるといった接触事故は多い。もし狂犬に咬まれた場合、暴露後免疫を受けることになるが、頭部に

近い部位を咬まれた場合には発症予防しきれない場合が多く、旅行前の予防接種が勧められる。

最後に、有効なワクチンが接種できるウイルス感染症を列挙すると、黄熱、狂犬病、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘、日本脳炎、ロタウイルス、ポリオ、A型肝炎、B型肝炎、インフルエンザ、ダニ媒介性脳炎ウイルスが挙げられる。

3. 輸入真菌症の感染対策

千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部/千葉大学真菌医学研究センター

渡辺 哲, 亀井 克彦

輸入真菌症とは原則として我が国内には棲息していない真菌が原因でおこる全身感染症であり、海外の流行地域で感染し帰国後に診断された、もしくは発症したものを指す。ここで「原則として」と記載したのは、近年明らかな海外渡航歴のない患者における「輸入真菌症」の発症、すなわち国内での感染を強く疑わせる症例が報告されているためである。疾患としてはコクシジオイデス症、ヒストプラズマ症、パラコクシジオイデス症、マルネツフェイ型ペニシリウム症、プラストミセス症、ガッティ型クリプトコックス症があり、それぞれ特徴的な流行地域を持つ。近年の海外渡航者数の増加を背景にこれらの輸入真菌症は増加の一途を辿っており、今後どの医療機関であれ遭遇する可能性は十分考えられる。本疾患の診断の第一段階はまず主治医が「疑うこと」であり、全てはそこから始まる。その上で詳細な渡航歴の聴取を行い、症候、検査所見を組み合わせつつ確定診断にいたるのが通常である。ただし抗体検査・抗原検査は一部の疾患を除いて有用といえるものは少なく、確定診断は下に述べる理由から培養検査ではなく病理組織学的検査による場合が多い。疾患の原因真菌のほとんどが国立感染症研究所の定めるバイオセーフティレベル(BSL)のうち3に分類されており(4がもっとも危険度が高いが4に分類される真菌はない)、検体の取り扱いには十分な注意をしなければならない。原因真菌は二形性真菌であり(*Cryptococcus gattii*を除く)通常の方法で培養した場合感染性の高い菌糸形となるため極めて危険な状態となる。実際、不用意に培養された検体が原因となった検査室内感染の報告もある。医療スタッフの安全を確保するためには、本疾患を疑った場合一般の医療機関では培養を開始せず、可及的速やかに専門機関に相談すべきである。一方で生体内においては感染力の低い酵母形となっているため、通常ヒト→ヒト感染はないと考えてよい。ただし、患者からの菌体をふくんだ体液、分泌液などを放置することにより菌糸形になり病院内感染を起こした例も報告されているため、病棟スタッフへの注意喚起は行わなければならない。以上から、本疾患の感染対策として最も重要となるのは病歴や所見から主治医が疑いを持つこと、そして検体提出の際には検査室を含めた医療スタッフに本疾患の可能性をあることを確実に伝えることである。

4. 輸入寄生虫

国立国際医療研究センター研究所熱帯医学・マラリア研究部

狩野 繁之

わが国では多くの寄生虫症が戦後撲滅され、日本の寄生虫学者は研究分野や政策指導の立場において世界をリードしてきた。しかしながら、現在においても地球上には、気候・風土・文化・社会環境に特有なエコシステムが存在し、さまざまな地域特異的な寄生虫がヒトおよび動物との間を行ったり来たりして、ヒトに大きな疾病負荷を与えている。比較的ヒトに寄生適応したものから、全く有害な事象しか与えないもの、疾病として慢性的な経過で重篤化していくものから、急性感染症として扱うべきものまで、寄生虫および寄生虫症の多様性は、他の病原体や感染症に比較してきわめて大きい。

そのエコシステムの中に、渡航者が無防備で入っていくと、ヒトは寄生虫の life cycle の宿主として重要な役割を担うことになる。まず大切なことは、それぞれの寄生虫症の感染経路や重篤性などの理解を深め、感染回避行動を積極的にとることである。

1. 水系経口感染症・食材を介した経口感染症

特に開発途上国を中心として、食材や飲料水が病原体に汚染されて(汚れた手からも感染する)経口的に感染する寄生虫症は多い。赤痢アメーバ症、クリプトスポリジウム症など枚挙にいとまがない。川魚の筋肉内に寄生する肝吸虫は、刺身やマリネなどに混入する。ヘビやカエルの類のゲテモノから感染する幼虫跛行症など、有効な治療法が無い寄生虫症も多い。エキノコックス症など、なお日本に流行するものもある。生水や生野菜、未調理の食品などの摂取を控え、手洗いの励行を心がけることが大切である。

2. 節足動物媒介性感染症

マラリア、フィラリア症、トリパノソーマ症、リーシュマニア症など、蚊などの媒介昆虫に刺されない最大の注意が必要である。近年の話題として、サルマラリア原虫(*Plasmodium knowlesi*)感染症に注意が必要である。

3. 人獣共通感染症? 動物から伝播する感染症

この伝播様式に分類される感染症には、動物の糞便や尿中の病原体に汚染されたものの経口感染、さらにはトキソプラズマ症など、動物の肉などに含まれる病原体の経口感染が含まれる。

4. 性行為感染症

赤痢アメーバ症、ジアルジア症などが含まれ、MSMを中心に、ヒトからヒトへ安全でない性交渉を通して伝播する。海外旅行時はコマーシャルセックスワーカーを含めたカジュアルセックスを求めることを控える。

5. 医原的感染症

感染した血液、移植や手術で伝播する寄生虫症には、マラリアを代表とする住血原虫性疾患が含まれる。海外旅行中に医療行為を受けるときには十分な注意が必要である。また麻薬や覚醒剤の回しうちによる感染もこの範疇に含まれる。

6. 土壌媒介性感染症

糞線虫症, アメリカ鉤虫症は土壌中で生存する感染幼虫が経皮的に侵入して感染する。住血吸虫症は, 中間宿主である淡水巻貝から水中に遊出したセルカリアが皮膚から浸

入する。土壌中の虫卵が主に野菜などに付着することで経口的に感染する回虫症, 鞭虫症など, 世界における分布域が広い寄生虫症に対する注意が海外旅行中は必要となる。