

第66回日本感染症学会東日本地方会学術集会後抄録

会 期 平成29年10月31日(火)～11月2日(木)

会 場 京王プラザホテル

会 長 神谷 茂(杏林大学医学部感染症学教室教授)

特別講演

SL-1. 化学療法学会、次のステージで担うもの

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

二木 芳人

1980年代から1990年代にかけての抗菌薬開発の黄金時代は遠い過去となり、21世紀に入ってからの新薬開発の停滞期もすでに十数年になる。新薬開発の分野においては、日本化学療法学会が開発相談や治験の実施、申請作業のサポートなどで中心的な役割を担ってきたが、特にこの十数年間の開発停滞期には学会活動そのものまで輝きが薄れるほどの影響があったといっても過言ではないだろう。無論、新薬開発だけが化学療法学会の担う研究領域ではなく、抗微生物薬の適正使用の推進とその周辺事業、社会や医療従事者に対する様々な教育や啓発活動、感染症治療にかかわる各種ガイドラインや手引書の作成など、多様な活動を行っており、それぞれに一定の成果を上げてきた。講演ではこれらの今後とるべき方向性にも触れてみたいが、しかし、やはり化学療法学会の他学会にない魅力の一つは、新規感染症治療薬の創出と開発、そしてその臨床応用への展開にあるのではないだろうか？2016年4月に政府は薬剤耐性(AMR)対策アクションプランを公表し、その中で新規耐性菌治療薬の研究開発の促進と抗微生物薬の適正使用を謳っている。この2項目はまさに化学療法学会が中心となって担うべきもので、既に日本化学療法学会はアクションプラン公表以前から、他の複数の学会との合同委員会の形態で、創薬促進検討委員会(舘田一博委員長)と抗微生物薬適正使用推進検討委員会(二木芳人委員長)の二つの委員会を立ち上げ活動してきており、それぞれ単独あるいは合同で、行政や社会に対する提言も発信してきた。また、後者は「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドダンス」すなわち日本版 Antimicrobial Stewardship の普及のための指針というべきものも併せて作成し公表したところである。これらの委員会には、今後さらに産官学の連携を具現化するような形で活発な活動を期待したいところである。さらに、化学療法学会の独自性を示すには新薬開発の領域で、新たな試みがあつていいのではないかと考えている。昨今の新薬開発は国際共同試験で実施される場合が多く、現在注目されている多剤耐性菌の治療薬などは、その頻度の少ない我が国は治験にも参加できないケースもあるようである。他国に比べて臨床応用が遅れるなどの弊害も生じることとなる。従って、交際共同試験にも当初から参加できるような仕組みを学会主導で考案し、普及させるなどの努力も必要であろう。また、日本化学療法学

会には臨床試験委員会と呼ばれる委員会があり、この委員会では新薬開発のどの段階、すなわち基礎レベルから後期臨床試験のいずれにおいても無料で開発相談に応じており、抗微生物薬開発を目指す企業や研究者は、これをもっと活用して学会からの支援や連携を図っていただければと思っている。このようなことを総括して、日本化学療法学会が今後目指す方向性や担うべき役割を論じてみたい。

SL-2. クロストリジアの疫学

金沢大学 前学長・名誉教授

中村 信一

西田尚紀先生(1921年～2009年、金沢大学医学部微生物学教室元教授、演者の前任教授)は毒素原性の観点から土壌及びヒト糞便からのクロストリジア(主として *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*) の分離を行った。演者らは、1973(昭和48)年～1974(昭和49)年に河北潟(石川県)で多数のカモの斃死が見られたことに端を発し、*Clostridium botulinum* の土壌における存在の調査研究を始めた。また、*Clostridium difficile* が偽膜性大腸炎の起炎菌であることが確立した頃、1977年に発表された Bartlett, J.G. & Gorbach, S.L. 著論文の一文「By contrast pseudomembranous colitis has not been noted in Japan despite extensive use of lincomycin for many years」に大いに刺激され、*C. difficile* のヒト糞便における存在について検討を開始した。本講演ではこれらの研究を中心に以下の事項について述べる。

1) *C. perfringens*, *C. tetani* の分離加熱条件と分離株の毒素原性について

2) *C. botulinum* の分布について

・日本列島、中国大陸、その他ケニア等における存在について

・E型ボツリヌス毒素産生性 *Clostridium butyricum* の食餌性ボツリヌス中毒事例・土壌からの分離

3) *C. difficile* の保菌について

・健康成人における保菌状況

保菌率、交差感染、家族内感染、保菌の持続性、保有菌株の同一性

・高齢者施設における保菌状況

・小児における保菌状況

新生児、保育園児、幼稚園児

・土壌からの分離

招請講演

IL-1. 蚊媒介性ウイルス感染症

国立感染症研究所

倉根 一郎

近年、蚊によって媒介されるウイルス感染症が世界的にも大きな問題となっている。その原因としていくつかの要因が考えられるが、世界のある地域に限定されて維持されていた感染症が短時間に世界の各地域に拡大し、多数の患者が発生するようになったこと、また世界の大都市における生活環境の悪化による媒介蚊増加等によりベクター自体が増加していること等が主たる要因であると考えられている。現在わが国において、ウイルスが土着し患者が毎年発生する蚊媒介性ウイルス感染症は日本脳炎のみである。我が国及び東アジアにおいては、感染源が解明されワクチンによるコントロールがなされているが、アジア全体としては検査が十分になされておらず正確な患者数の把握も正確にはなされていない状況である。一方、わが国において、2014年69年ぶりのデング熱国内流行がおり、162人の国内発生例が報告された。デング熱患者はそれまでも輸入例として毎年200例を超える発生が報告されていた。北海道を除く全域に媒介蚊であるヒトスジシマカが生息していることから、国内における患者発生は予想されることではあったが、現実となった。世界的には、デング熱のみならず、ヒトスジシマカが媒介蚊となりうるチクングニア熱やジカ熱が依然として流行しており、輸入患者も報告されていることから、今後も継続的なサーベイランスや蚊対策が求められる。現在の世界的なヒトや物の移動を考えれば、新たなウイルス感染症が世界各地に広がり、我が国にも侵入することは十分予想されることである。新たな蚊媒介性ウイルス感染症の存在が明らかになった場合、その対策の基盤として、病原体やベクターの解明、検査法の開発等とともに病態形成機序の解明、自然界におけるウイルス存在様式の解明、予防治療法の開発や継続的な疫学調査が求められる。多くの節足動物媒介性ウイルス感染症の中で、これらの事項が解明されているウイルスは限られているのが現状である。今後の迅速な対応のためには、医学、獣医学、昆虫学領域間での情報交換、および共同研究体制の整備・維持が必須である。

IL-2. アカデミア創業の課題と解決策—社会実装をめざして（知財戦略を含めて）—

知的財産戦略ネットワーク株式会社

秋元 浩

医薬品産業は、他のコンシューマー産業の製品（電気製品、自動車、パソコン）とは異なり、その最終製品は、感染症治療薬を含めて、人々の健康福祉はもとより、生命そのものに係わる製品を生み出す産業であると同時に、我が国が、今後、少子高齢化社会に向かう世界の潮流の中で真に生き残っていくための重要な基幹産業のひとつでもある。この産業分野は先進諸国間でも国際的に極めて競争の激しい最先端技術の高付加価値産業であるため、我が国の優れたアカデミアシーズを社会実装（産業化）するうえで、グローバルな視点からの実戦的な事業戦略および知財戦略を推進して行かなければならない。

本講演では、研究開発から社会実装までに長期間（15年～）を要し、莫大な先行投資（～数千億円）を必要とし、さらに候補化合物が見つかってから上市までの成功確率が極めて低い（～5%）医薬品を中心として、如何にしてアカデミアシーズの社会実装を成功させるかに関し、アカデミアの現状に焦点を当てながら、研究開発における諸課題について、産業界での生きた経験に基づく幾つかの実効性のある解決策を提言すると共に、医薬品分野における技術革新の進歩に伴ったパラダイムシフトを踏まえつつ、医薬品の研究開発における知財戦略という観点から、如何にして世界（特に米国）に挑戦していったら良いのかを紹介する。

さらに、ウィークポイントのひとつであるアカデミアの知財戦略という観点から、如何にしてオールジャパン体制を構築していったら良いのかに関して、知的財産戦略ネットワーク（IPSN）が実行してきた幾つかの事例として、全く新しいビジネスモデルである「創知産業：IPSNの創成」、国家的実験としての公的資金を中心とした「ライフサイエンス知財ファンド（LSIP）」、東京都の事業である「ライフサイエンスHUB事業」、および、ゲノム編集における「NEDOの知財戦略」などについて併せて紹介する。

基調講演

KL-1. ヒトをデザインするマイクロバイオームの生態と機能

早稲田大学理工学術院先進理工学研究科

服部 正平

人体には数百種・数百兆個の常在菌が生息している。これらヒト常在菌の住処は口腔、胃、腸、皮膚など全身にいたるが、その種類や菌数、組成比は生息部位によって異なり、それぞれ固有の細菌叢が形成されている。しかし、その菌種数の多さ、難培養性細菌の存在、個人間での高い多様性などが理由で、その全体像は長く不明のままであった。ところが、2008年にヒト常在菌叢を構成する細菌種の集合ゲノムであるマイクロバイオーム（またはメタゲノム）を解明する国家プロジェクト（米国HMPや欧州Meta-HIT）や国際コンソーシアムIHMCが立ち上り、マイクロバイオームはこの10年で世界規模の研究テーマとして発展した。この世界的なマイクロバイオーム研究の広がりには、次世代シーケンシング技術（NGS；Next-Generation Sequencing）を用いたメタゲノム解析、質量分析やNMRを用いたメタボローム解析、無菌・ノトバイオオートマウスを用いた細菌-宿主間相互作用解析などのオーミクス方法論の進歩が大きく関与している。

そしてこの10年間に、マイクロバイオームを構成する細菌種（生態）や遺伝子（機能）情報が大量に収集された。これらの情報をもとに、食習慣や年齢、性差、遺伝的背景、国・地域などによる常在菌叢への影響を調べる基礎的な研究、免疫・代謝・神経系などの種々の疾患における常在菌叢の構造異常（dysbiosis）を調べる臨床研究、便微生物移植や機能腸内細菌の同定などの治療を目指した応用研究がさらに進められている。そして今日では、マイクロバイ

オームの宿主への symbiosis (共生) と dysbiosis が宿主の生理状態を決定すると言った新たな健康と病気のコネクトが確立されつつある。本講演では、メタゲノムデータを元にしたヒトマイクロバイオームの生態と機能について紹介する。

参考文献

- 1) 服部正平 監修: 特集「体内の細菌が作るもう一つの世界マイクロバイオームの驚異」細胞工学 32 (秀潤社 2013)。
- 2) 大野博司・服部正平 編集: 「常在細菌叢が操るヒトの健康と疾患」実験医学増刊 32 (羊土社 2014)。
- 3) 服部正平 監修: 「ヒトマイクロバイオーム研究最前線」(NTS 出版 2016)。
- 4) 服部正平 編集: 「メタゲノム解析 実験プロトコル」実験医学別冊 (羊土社 2016)。

KL-2. 呼吸器感染症における炎症の分子病態とその治療戦略

杏林大学医学部呼吸器内科

滝澤 始

かつてきわめて難治性の慢性下気道感染症とされたびまん性汎細気管支炎において、マクロライド少量長期療法が著効を示すことが明らかにされて以来、呼吸器感染症における炎症の分子病態とその制御が大きくクローズアップされるようになった。一般に呼吸器感染症における宿主の防御反応として中心的役割を演じるのは好中球であるが、その過剰な集積や活性化は、肺の傷害を引き起こし予後不良の結果をもたらす。細菌やウイルス由来の活性化分子は気道・肺胞上皮細胞に発現する toll-like receptors (TLR) などと結合して innate immunity を誘導し、その一連の反応は IL-8 をはじめとするサイトカイン、ケモカインの産生増強を介して好中球の病変局所への動員や活性化に大きく関与している。また、その細胞内機構として転写調節因子の NF κ B などの役割も明らかにされつつある。これらの外因性・内因性刺激分子は抗菌活性分子である defensin の誘導、さらに酸化ストレス/抗酸化酵素群のバランスを変化させて、宿主の炎症免疫反応に大きな影響を及ぼす。マクロライド療法は、種々の炎症性刺激によってもたらされる IL-8 の産生を転写因子のレベルで正常近くまで抑制し、好中球の集積や活性化を制御することが判明した。一方でマクロライドは defensin や抗酸化酵素群の誘導など宿主に有利な増強作用も有することも報告されている。急性の重症呼吸器感染症や ARDS、インフルエンザなどでのサイトカイン過剰状態の意義が広く認識されるに及んで、従来、慢性気道感染症を中心に論じられてきたマクロライド療法は、その制御戦略としても注目されるようになった。すなわち、これら急性呼吸器感染症においても実験的臨床的検討が進められ、その有用性が報告されている。さらに COPD や難治性の好中球性喘息などの増悪の多くが、ウイルスや細菌感染症を契機にすることより、マクロライド療法の治療応用が行われている。今後は抗菌作

用を持たない抗炎症薬が開発され、呼吸器感染症における新たな炎症制御の治療戦略が確立されることが期待される。

特別セミナー

SP. Identification and treatment of pleural effusions due to infectious diseases

Professor of Medicine, Vanderbilt University

Richard W. Light

Approximately 40% of patients who have a bacterial pneumonia will have a pleural effusion (parapneumonic effusion). When a patient is seen with a bacterial pneumonia, the possibility of a pleural effusion should be considered. If the fluid is more than 20mm thick on ultrasound, CT scan or a lateral decubitus radiograph, a therapeutic thoracentesis is indicated. The fluid should be sent for gram stain and culture, cell count and differential, glucose, LDH and pH (with blood gas machine). If the fluid recurs, a repeat therapeutic thoracentesis should be performed if the smears or cultures were positive, the glucose < 60mg/dL, the pH < 7.20 or the LDH more than three times the upper normal limit for serum. If the fluid cannot be removed with a therapeutic thoracentesis, a chest tube should be inserted and consideration should be given to instilling 10mg tPA plus 5mg DNase if the fluid is loculated. If the fluid remains undrained, the patient should be subjected to thoracoscopy and thoracotomy if the thoracoscopy is unsuccessful.

Tuberculous pleural effusions are one of the most common causes of exudative pleural effusions in many countries. It is important to diagnose TB pleuritis because if it is untreated, the pleural effusion usually goes away but 50-60% of the patients will subsequently develop pulmonary or extrapulmonary TB. In general it is thought that the rupture of a subpleural caseous focus into the pleural space contaminates the pleural space. Delayed hypersensitivity appears to be responsible for the inflammation. Patients with post primary TB effusions are young ~ 35 while those with post primary effusions are older ~ 65. The clinical picture is characterized by dry cough (70%), pleuritic chest pain (75%) and fever 85%. With TB pleuritis, the pleural fluid is an exudate and usually contains predominantly lymphocytes. The pleural fluid glucose may be normal or reduced. The LDH is usually > than the upper limit of normal for serum. The diagnosis has classically been made by demonstrating AFB in the pleural fluid of tissue or granulomas in the pleural space. In 2017 the diagnosis is most easily established by demonstrating an adenosine deaminase (ADA) level about 40 I/U in the pleural fluid. The drug treatment for tubercu-

lous pleuritis is the same as for parenchymal TB. Thoracentesis is indicated if the effusion is large and the patient is dyspneic.

小林宏行先生記念シンポジウム

KS1-1. 細菌バイオフィームと感染病態

杏林大学医学部感染症学教室

神谷 茂

1994年、杏林大学医学部に赴任し、従来からの病態解析を対象とした医学細菌学研究を継続したが、杏林の内科学講座教授ならびに医学部長（1998～2004年）でいらした故小林宏行教授より様々な研究上のヒントをいただいた。その最大のものは細菌バイオフィーム（Biofilm：Bf）が病態形成において極めて重要な役割を果たすというご指摘であった。Bf形成メカニズムと病態との関連性についての研究領域は細菌学のみならず、薬理学、病理学、感染症学、内科学、外科学、泌尿器科学、歯学、獣医学、環境科学など極めて多彩であることも小林先生から教えられ、基礎医学的観点からBf研究を開始した。

ヘリコバクター・ピロリ（*Helicobacter pylori*）のBf形成は菌株によって大きく異なった。Bf形成の顕著なTK 1,402株ではouter membrane vesicle形成とBf形成との相関がみられた。また、クオラムセンシング（Quorum sensing：QS）を司る*luxS*遺伝子の欠損株ではBf形成の低下がみられた。近年、*H. pylori*除菌に用いられるクラリスロマイシン（CAM）耐性が増加して、除菌治療の問題となっている。本菌のCAM耐性発現は対数増殖期（プランクトニック期）に比べBf形成期に有意に高率で誘導されることが明らかにされた。

百日咳菌（*Bordetella pertussis*）の緊縮応答（stringent response）とBf形成および病原因子との関連性について検討した。本菌の緊縮反応がグアノシン4リン酸（ppGpp）およびグアノシン5リン酸（pppGpp）等のアラモン産生に関与する2つの合成酵素（RelA, SpoT）により行われることが明らかにされた。緊縮応答欠損株（*relA*欠損株、*relA/spoT*欠損株）では、Bf形成能の低下が見られ、*relA*遺伝子の相補によりBf形成が回復した。自己凝集能・付着能・Bps産生性の結果から、細胞-細胞間の接着（自己凝集）を促進することで、本菌の緊縮応答はBf成熟に関わっている可能性が示唆された。

これらの実験結果より、*H. pylori*と*B. pertussis*という異なる病原細菌の病態発現にBf形成が密接に関与することが結論付けられた。

KS1-2. 集団微生物間ネットワークとバイオフィーム

筑波大学生命環境系

野村 暢彦

単細胞生物である微生物は従来単独で生息していると考えられてきたが、多くの細菌は集団を形成していることが明らかになってきた。こうした集団形成には細胞間コミュニケーション（ネットワーク）が深く関与する事が示されている。そして、微生物の集団形成に関する研究はこの数

年あまりで大きく進展し、微生物が意外にも“社会的”な生物である事が徐々に明らかになってきている。微生物による社会集団の形成は今や微生物研究における大きなムーブメントの一つであり、重要な研究分野となっている。一方、多くの分野（水処理・環境・食品・化粧品・医薬）において微生物の制御が求められている。そこでは、微生物は複合系BFな状態のものがほとんどである。それらの制御は栄養素・pH・酸素供給など工学的アプローチによるものであり、それらの制御は限界にきている。よって、革新的な複合系BFの制御技術・理論が求められている。それら複合系BFの知見や解析技術などと制御法についての展望を踏まえて紹介させて頂く。

KS1-3. 敗血症ARDS—病態と治療の変遷—

杏林大学医学部総合医療学教室感染症科

河合 伸

ARDSの概念は、1967年にAshboughらにより心疾患の無い患者でショックや外傷の後に発症する急性呼吸不全について報告され、1971年にPettyらによって成人型呼吸窮迫症候群（Adult Respiratory Distress Syndrome）という疾患概念が提唱されたことに始まる。その後1994年にAmerican-European Consensus conference（AECC）においてそれまでの成人型呼吸窮迫症候群（Adult）から、急性呼吸窮迫症候群（Acute）に統一された。

ARDSは肺の直接的損傷に起因するものと、肺以外の炎症に起因する間接的損傷に分けられる。敗血症は、間接的肺損傷を惹起する最も重要な疾患であり未だ死亡率は高い。

敗血症に伴うARDSの本態は、好中球を主体とする過剰炎症反応による透過性肺水腫であり、病理学的には広範な肺損傷が特徴である。近年、敗血症は「感染症に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害」と定義されARDSもその臓器障害の部分症として敗血症の定義の中に含まれることとなった。敗血症性ARDSにみられる過剰な炎症反応については炎症性サイトカインや脂質メディエーター、接着因子など多くの分子が関与しており、その機構が解明されつつあるが、その複雑性により炎症を制御する明確な治療指針も明らかにされていないのが現状である。私どもは、1980年代初頭から、（故）小林宏行先生とともに敗血症性ARDSの病態と治療について検討し、敗血症時に放出されるエンドトキシンやスーパー抗原により活性化される好中球がその病態の中心であることを明らかにし、また抗炎症治療についても様々な検討を行ってきた。しかし、その後から現在に至るまで様々な薬剤や呼吸管理法についてRCTを含む数多くの研究が行われたが、呼吸管理や補液管理において有用な知見が認められた以外は有効な治療については明確にされていない。その原因として敗血症という重症病態における臨床試験の評価が極めて困難であることが挙げられ臨床上の課題となっている。2012年にARDSの診断の特異性の向上を目指して新たな定義が提唱された（Berlin定義）。新しい定義に

基づく適正な診断が確立されることにより、これまで失敗に終わっていた抗炎症療法など病因に基づく治療法の検討が再び考慮される可能性も考えられる。

本シンポジウムでは、これまでに分かってきた病態と治療の変遷と今後の展望を含めて述べたい。

KS1-4. 敗血症診療の最前線

聖マリアンナ医科大学救急医学

藤谷 茂樹

敗血症の診断が、Sepsis-3の変更があり、敗血症には臓器障害が必須となっている。そのため、以前の重症敗血症がなくなった。敗血症性ショックは、敗血症の中でも、死亡率を上昇させるような重篤な循環、細胞、代謝の異常を有する状態であり、循環血漿量が十分な状態で、MAP 65 mmHg 維持のために血管作動薬が必要、かつ、血清乳酸値が2mmol/L (18mg/dL) 以上となっている。現在、敗血症を如何に早期に発見するかということで、qSOFA スコアが一般病棟やER で用いられることが推奨されており、ICU では、SOFA スコアが用いられるようになってきた。診断を早期にして、臓器障害をできるだけ軽度のうちに治療介入することが望ましい。EGDT (Early goal directed therapy) は、いくつかの欠点があり、2016 年度のSSCG ガイドラインから割愛されている。しかしながら適切な輸液組成は重要である。逆に過剰輸液は、逆に合併症などを引き起こす可能性があり、適切なボリューム管理の重要性が強調されている。ボリューム過剰負荷や高容量の昇圧役により、頻脈・不整脈をきたすことも知られており、静的指標 (HR, BP, SpO₂, CVP など)、動的指標 (Stroke volume variation, Pulse pressure variation など)、反応性指標 (輸液不可による反応, passive leg raising による反応) を有効に利用することが推奨されている。昇圧剤に関しては、ノルアドレナリンの少量からバゾプレッシンを追加することが推奨されており、血圧の安定のみならず、頻脈・不整脈などの予防などにもつながるとされている。感染症医も集中治療医とチーム医療をしていく上で、同じコンセプトを持って患者管理に取り組んでいただければと思っている。以上の内容は、最近の集中治療領域における敗血症管理の新しい考え方であるので是非、共有していければ幸いである。

KS2-1. 厚生労働省の立場から

厚生労働省大臣官房審議官：医薬担当

森 和彦

新薬の開発、承認審査、再評価の各段階で小林先生には大変お世話になりました。

小林宏行先生と初めてお会いしてお話したのは新規広域抗生物質の承認審査において新薬調査会における議論が紛糾した際でした。振り返るともう20年以上も昔のことです。

平成5、6年当時は新薬の臨床試験（治験）のデータの質、信頼性が問われる様々な問題が指摘されており、国際的にもICH-GCPをはじめとする各種の臨床試験に関する

ガイドライン作成の議論を通じて世界共通の考え方で科学的・倫理的に適切な計画・実施・解析が行われるようにしようと行政も取り組んでいました。そのため、従来から行われて来た新薬の治験のやり方や得られた試験結果の解釈の仕方を変える必要が生じていました。

今ではランダム化比較臨床試験のデザインのの一つとして認識されている、非劣性試験を検証的試験として実施することがICH-E9（臨床試験のための統計的原則）ガイドラインを踏まえて日本でも広まりつつあったと記憶しています。

感染症領域でも新規抗菌薬の開発において、第三相比較臨床試験とし二重盲検法により、その時点で標準的に使用されている抗菌薬を比較対照薬として試験が実施されていましたが、治験の計画時（昭和の終わりから平成のごく初期）には新しいガイドラインがまだ公表されておらず、対照薬と比較して有効性・安全性で統計的有意差無しであれば、同等と解釈していました。今では統計学的には「少なくとも対照薬と比べて有効性が劣らない」という仮説を検証できるように統計学的非劣性を検証する試験デザインがよく用いられるようになりましたが、当時の臨床家の先生方には「一体何を急に役所は言い出して、治験の結果に文句をつけだしたのか？」と怪訝に思われた方が多かったようです。実際、試験計画段階で示されていなかったガイドラインに基づく非劣性の検定を事後的に実施すると、当時日本で実施された第三相比較臨床試験の結果がしばしば非劣性を検証できる結果になっていない事が判明し、何故そのような微妙な試験結果になっているのかを審査の過程で議論し悩んでいました。その最中に行政が何を考えているのか、専門家の立場から直接話を聞きたいと仰って厚生省（当時）を訪ねて来られたのが小林先生でした。科学の進歩はとどまることがない一方で、臨床現場の医療の変革、治験の実施は時間がかかり、過去の結果を今の科学水準で評価することの難しさとそれでも最善を尽くして新しい医療に資する新薬の評価を行わなければならないという認識を初めて実際に治験を行われている指導的立場の先生とお話することが出来たのは私の人生の中でも画期的な出来事でした。

それ以来、脳循環代謝改善薬の再評価や新規抗菌薬の臨床開発の相談・指導など、実に様々な案件で小林先生にはご指導を賜りました。先生から教わった医療の現実を踏まえつつ科学的・倫理的に新薬の開発・審査・市販後に取り組む姿勢は何にもましてかけがえのない宝だと思っています。

KS2-2. 長崎大学後輩の立場から—小林宏行先生と4大学対抗野球大会：LUNG CUP—

佐世保同仁会病院

齊藤 厚

1980年初頭わが国の新規抗菌薬の開発はピークを迎えていた。その臨床治験総括医師の中に小林宏行教授（杏林大）、副島林造教授（川崎医大）および原 耕平教授（長

崎大)の3人がおられ、いずれも感染症を含む内科呼吸器領域を専門分野とされていたので、誰からともなく親睦を兼ねた若手臨床医の育成を目的として3大学対抗野球大会(Lung cup)の話が持ち上がったようである。小林教授は1958年長崎大学医学部ご卒業、原教授は1955年、副島教授は熊本大学1952年のご卒業であった。

記念すべき第1回大会は1984年9月23日川崎医大が当番校となり岡山で開催。それぞれ文武両道の達人もいたようではあったが、杏林大の河合 伸先生(現、杏林大学教授)の球を誰も打てない。それもそのはず先生は中・高・大学と野球選手。大学の関東リーグでは何度も勝利投手に輝き、ノーヒット・ノーランの記録保持者でもあった。三振と凡打の山では試合にもならない。打ってはこれも学生時代野球部でならした小林教授のレフト・オーバーの大ホームラン。さて、捲土重来を期しての翌年(東京開催)もその翌年(長崎開催)も彼我の差は縮まらない。当番校が一巡したところで、しばし休憩。

雌伏5年、1992年岡山での再開。やはり実力の差は如何ともし難い。とにかく「杏林の河合」を打てない。そこで一計を案じる。「同じピッチャーは3回まで」との規則を提唱。小林教授「うちはいいですよ。しかし、そちらにはピッチャーが3人もいますか？」確かにその通り、川崎医大には超スローボールの名投手二木芳人先生(現、昭和大学教授)、三塁は運動神経抜群の宮下修行先生(現、川崎医大准教授)が活躍されるが、後続のピッチャー不足。長崎は野球部の前崎繁文先生(現、埼玉医大教授)が指揮を取り、三塁は山口恵三先生(現、東邦大名誉教授)が華麗な守備を見せるもやはりピッチャー不足。ついに今期も杏林大学の3連勝。またもや、しばし沈思休戦。

まさに百折不撓3年後の1998年、今度は弱いであろう琉球大学を引き入れての4大学対抗戦が長崎から始まった。すでに副島教授も原教授も退官され、松島敏春教授、河野 茂教授へ引き継がれていたが、両名誉教授も参加され、これまでにない熾烈な対抗戦となった。しかし、この年も優勝は杏林大学、なんとこれで7連勝であったが、初参加の琉球大はもくろみ通りの最下位。2校の溜飲も少しは下がったかにみえた。ところが、翌年の東京では西医体での優勝ピッチャー健山正男先生(現、琉球大学第1内科准教授)を擁しての琉球大が杏林大の連勝を止めての初優勝。いよいよ焦眉の2校。幸いにも2000年岡山では長崎大、2001年沖縄では川崎医大が優勝。その後は2004年倉敷での開催が丁度20年続いた対抗戦の最終回となり、川崎医大の2度目の優勝で幕を閉じた。

当初3教授が目的とした若手感染症医の育成は現在各方面で活躍されている先生方の様子を拝見すると大成功であったのは間違いないようである。

KS2-3. 抗菌薬開発業界の立場から

国際臨床試験推進政策研究所(昭和大学薬学部臨床薬学講座・元住友製薬(株))

野口 隆志

抗菌薬創薬・開発の歴史を辿るとき、1915年から2015年の100年間に290成分が承認されている(八木澤守正:化学療法の領域32巻,2016)。この著者の年代別分類によると、小林宏行先生の現役在任中(1972~1998年)からその後ご生前に係われたと思われる1976年から2005年に承認された抗菌薬は110成分となり、全てに関与されては無かったとはいえ、近年になって承認された抗菌薬の半数近くに及んでいる。この間、治験総括医師(1998年まで)、新GCPの法制化に伴う治験責任医師あるいは治験調整医師として、また特に呼吸器感染症における診断・効果判定の評価委員として携わってこられ、製薬各社の歴代臨床開発担当者のお大半がお世話になった記憶があるものと考ええる。

小職らが抗菌薬(感染症・化学療法)領域に参加した1975年頃は、研究者は別として臨床開発担当部門にはグローバル開発は念頭になく、国内臨床開発に特化していたと記憶する。国際化学療法学会(ICC)やICCAC(Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy:抗菌薬と化学療法に関するインターサイエンス学会)へ日本人として僅か数名の参加者であった時代に、グローバルな観点を重視された小林先生のご示唆により、早くから当該学会への発表・参加を推奨され、特に1993年6月にストックホルムで開催された第12回ICCでは日本の製薬各社が合同でJapan Houseとして、学会のご支援も得て現地医師会館を借用して日本発の抗菌薬研究開発の宣伝と日本文化を紹介する機会を持つことができた。本来は競合し時には敵対する日本の製薬企業が、海外へ向けでは一体となって発信をするというグローバル対応の前例となった。今後の創薬課題としてオープンイノベーションによる創薬シーズの開発やAI(Artificial Intelligence;人工知能)による創薬(候補化合物の選定)のように各社の知識を持ち寄っての対応を可能にする方向付けの走りと言える。

医薬品開発に関して産官学協働は必須であり、製薬各社が各個に対応できる範囲は限定されるので、現在広く認識されているCOIに留意は必要とはいえ、製薬各社の持つ知識を集約して耐性菌対策に対応する必要がある。国家政策としてAMR(Antimicrobial Resistance:薬剤耐性)対策アクションプラン等、産官学で精力的に進められているが、それに対応する新規抗菌薬の創生は具体的に進んでいないことから、産官学を挙げての候補化合物合成等の新たな仕組みを構築する必要がある。

教育講演

EL-1. 難治性呼吸器感染症治療の実例

亀田総合病院呼吸器内科

青島 正大

難治性呼吸器感染症に一定の定義はない。しかし、抗微生物薬による薬物治療が治療の主体であることを鑑みれば、薬物治療により軽快・治癒へ導くことが困難な吸器感染症と位置づけることができ、その要因は宿主側と微生物

側および治療薬剤側の3つに大別することができよう。

1. 宿主側の要因

感染のフォーカスが呼吸器に存在するため、肺実質、気管支の構造破壊を示す嚢胞・空洞や気管支拡張の存在、あるいは肺膿瘍や膿胸では薬剤の病巣への移行が不良である。Fibrocavitary (FC) type の肺 MAC 症や慢性進行性肺アスペルギルス症 (CPPA) がこれらに該当し、薬物治療に加え、ドレナージなどの物理的治療や外科的切除を積極的に考慮する姿勢が必要となる。免疫不全宿主では広く病原を考慮する必要があるが、これらの呼吸器感染症では胸部画像所見が病原推定のヒントになるが、画像診断に長けていない場合には病原の推定が難しく、網羅的検査・治療が必要な可能性もある。この代表がニューモシスチス肺炎 (PcP) である。血液疾患患者の侵襲性肺真菌症 (IPA や接合菌症) では血小板減少などのために侵襲的な呼吸器検体採取が容易ではなく、診断そのものが困難であることが多い。

2. 微生物側の要因

難治化の要因として薬剤耐性が挙げられ、これには抗微生物薬の選択圧による耐性菌選択のほか自然耐性もあり、使用可能な薬剤に限られる場合や、そもそも治療が確立されていない微生物も数多く存在している。その代表が MAC・*Mycobacterium kansasii* 以外の NTM である。薬剤感受性検査法が複数ある場合にこれらの間で判定結果の差異が見られること (例えば結核菌で固形培地と液体培地での判定乖離) もあり、治療薬選択に悩む要因となる。糸状真菌の培養による菌種同定の困難さは日常的に経験され、得られた組織検体からの形態学的診断によらなければならない場合も多い。

3. 治療薬剤側の要因

長期の薬物治療が必要な場合、有害事象で治療継続が困難となる場合も多く、抗結核薬では減感作療法を要することもある。CPPA では治療終了時期の判断に迷うことが多く、NTM の迅速発育菌である *M. abscessus* は薬物治療の手を休めるとしばしば再燃する。薬物相互作用があるアゾール系とリファマイシン系薬剤は併用ができず、肺 MAC 症と CCPA が合併した場合には、どちらの治療を優先すべきか悩むことが多い。

今回は宿主側要因に関連して FC type の肺 MAC 症、CPPA、肺膿瘍、血液疾患患者の侵襲性真菌感染症診断における当科の取り組み、微生物側要因に関連し *M. abscessus* 症、固形培地と液体培地での検査結果が異なった肺結核症、薬剤相互作用に関連して NTM と CPA の合併など自験例を提示する。われわれは、これら難治性呼吸器感染症診療の1つの解答として手術を重視しており、手術例の検討も紹介したい。

EL-2. 皮膚軟部組織感染症の病態と治療—壊死性軟部組織感染症を中心に—

帝京大学医学部救急医学

池田 弘人

重症皮膚軟部組織感染症に壊死性軟部組織感染症 (Necrotizing soft tissue infection: 以下 NSTI) がある。NSTI とは、一般にはなじみのない感染症であるが、その代表的病態である劇症型溶血性レンサ球菌感染症のことが、メディアで「人食いバクテリア」というセンセーショナルな感染症として取り上げられたことがあり、記憶にあるかたもおられると思う。2012 年、国立感染症研究所がこの劇症型溶血性レンサ球菌感染症が前年の患者数が前々年の 1.6 倍に増えたという報告し、約 30% が死亡するという重篤な感染症であると注意を呼びかけた。現在、劇症型溶血性レンサ球菌感染症は 5 類感染症 (全例報告対象) に指定されており、診断した医師は 7 日以内に最寄りの保健所に届け出なければならない。NSTI は劇症型溶血性レンサ球菌感染症に代表される壊死性筋膜炎 (Necrotizing fasciitis) やフルニエ壊疽、ガス壊疽などを総称した重篤な感染症である。診断と治療診断は、局所の発赤、熱感、腫脹、圧痛、自発痛、発熱、敗血症症状、ショック状態などを、迅速に診断することである。CT スキャン、MRI などの画像診断が有用であり、finger test、LRINEC score などを用いられる。原因となる細菌の感染を同定できれば確定診断できる。治療は、緊急手術による壊死組織除去と適切な抗菌薬全身投与である。迅速に手術に踏み切ることが救命のカギであり、躊躇しているうちに全身状態が急激に悪化することがよくある。抗菌薬はレンサ球菌の場合はペニシリンとクリンダマイシンが第一選択だが、混合感染の場合はカルバペネム系抗菌薬などの広域かつ強力な抗菌薬が第一選択である。その他の治療法として、免疫グロブリン投与、G-CSF 投与、高圧酸素療法、などが挙げられるがエビデンスは乏しい。最近では、陰圧閉鎖療法が感染創の早期治癒閉鎖に有効であるとの報告がみられる。2011 年に当院救命救急センターにて加療した NSTI 11 例は、男女 10:1、平均年齢 63 歳で、入院時ショック状態 6 例、38.5℃ 以上の高体温 2 例、基礎疾患として糖尿病 5 例、関節リウマチ 2 例、脊髄損傷 2 例、AIDS 1 例であった。入院時検出菌は、創部から *Staphylococcus aureus* 4 株、*Proteum mirabilis* 3 株、*Escherichia coli* 3 株、*S. pyogenes* 2 株、*S. epidermidis* 2 株、*Pseudomonas aeruginosa* 2 株、*Bacteroides* spp. 2 株、*Peptococcus* spp. 2 株が分離された。また、血液培養からは、*S. aureus* 2 株、*S. epidermidis* 2 株、*Bacteroides* spp. 2 株が検出された。注目すべきは、患者背景で、リスクファクターとして、糖尿病、高血圧などの基礎疾患、高齢者、性別では男性、日常生活上の問題として、脊髄損傷などにより運動知覚麻痺を有する、または病的肥満者などが挙げられる。

EL-3. エボラウイルス感染症研究における最近の知見

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター

高田 礼人

フィロウイルス科に属するエボラウイルスはヒトを含む霊長類に重篤な出血熱 (エボラ出血熱) を引き起こす。病原性はウイルス種 (Zaire ebolavirus, Sudan ebolavirus,

Tai Forest ebolavirus, Bundibugyo ebolavirus 及び Reston ebolavirus) によってやや異なる。血液、粘液および嘔吐物等を介して粘膜や傷口から体内に侵入したエボラウイルスは、最初に樹状細胞やマクロファージに感染し、自然免疫応答が阻害される。また、リンパ球の応答も阻害され、獲得免疫も妨げられる。この強い免疫抑制がエボラウイルスの病原性発現に深く関与すると考えられる。感染後期にはウイルスが全身に広がり各臓器の機能を破壊すると同時に、サイトカインストーム、血液凝固障害及び血管内皮細胞機能障害などによる出血症状を呈し、多臓器不全となる。一方、2013～2016年に西アフリカで流行したエボラウイルス (Zaire ebolavirus) の感染例では、典型的な出血症状が見られない症例が多く、最近ではエボラウイルス病 (Ebola virus disease) と呼ばれるようになってきた。

ワクチンおよび抗ウイルス薬は実用化されていないが、2013～2016年に西アフリカで起きたエボラ出血熱の大規模な流行によって、研究開発が加速されるとともに、未承認ながら幾つかの治療薬やワクチンが流行時に実際に使用された。例えば、エボラウイルス遺伝子の一部を水泡性口炎ウイルスに組み込んだワクチンが西アフリカでの流行時に使用され、効果と安全性が確認された。また、抗体療法やウイルス RNA ポリメラーゼの機能を阻害する化合物による治療が実際に行われた。

現在、果物を主食とするコウモリ (フルーツバット) がエボラウイルスの自然宿主として有力視されている。しかし、フルーツバットから感染性のエボラウイルスが分離された事はなく、ウイルスを長期的に維持し、他の動物への感染源となっているという証拠はない。一方、エボラウイルスと同じフィロウイルス科に属するマールブルグウイルスは、2007年にウガンダの鉱山労働者の間でマールブルグ出血熱が流行した際に、坑道内に生息していたフルーツバットから実際に分離され、ヒトへの感染源となっていたことが証明された。

エボラ出血熱対策確立のためには、病原性発現メカニズムの解明や予防・診断・治療法の開発とともに、自然宿主あるいはキャリアーとなる動物を明らかにし、ヒトへの伝播経路を特定することが重要な課題となる。本講演では、エボラウイルス研究におけるこれらのトピックに関する最新の知見を紹介したい。

EL-4. カンジダ血症の臨床的解析

杏林大学医学部総合医療学教室

佐野 彰彦, 河合 伸

カンジダは腸管や皮膚などヒトに常在する真菌であり、特に免疫低下例においては、深刻な深在性真菌症を発症する。カンジダ属は敗血症の原因微生物としてブドウ球菌や腸球菌などに次いで多く、その致死率は高い。カンジダ血症の起炎菌では、*Candida albicans* が最多であるが、近年は non-*albicans* 血症が徐々に増加してきており、半数を超える傾向にある。*C. albicans* は、基本的には FLCZ を含め、どの抗真菌薬にも感受性があり、重症度に応じた抗

真菌薬の選択が可能である。一方、増加傾向にある non-*albicans* の治療は、当時の CLSI では、*Candida* spp. として、菌種ごとに MIC 値によるカテゴリー設定はなかった。しかし、*Candida glabrata* は FLCZ には基本的には感受性がないことや、*Candida parapsilosis* に対して MCFG の使用を避けるなど、菌種による違いが徐々に浮き彫りになり、2012年の CLSI M27-S4 においては、菌種によるカテゴリーが設定された。これにより菌種ごとに薬剤感受性結果による抗真菌薬の選択が必要となり、各施設におけるカンジダ血症の原因菌種の分離頻度を確認しておくことがカンジダ血症の治療を行う上で重要になってきている。またカンジダ血症に合併する眼内炎は、発生頻度は、10～20%とも言われており、適正な治療が行われなかった場合には、失明の危険性がある合併症である。診断には眼科医による診察が必要となるが、その受診率は必ずしも高くはないのが現状であろう。治療期間においても、感染症以外の診療科にとっては、十分認知されているとは言い難い。このような背景に基づき、当院では ICT による抗菌薬適正使用ラウンドにおいて、カンジダ血症における適正な抗真菌薬選択や対策について指示するとともに、患者背景、原因真菌の頻度、眼科受診率、抗真菌薬感受性、抗真菌薬の使用状況や投与方法等についてデータを集積してきた。その結果、local factor としての原因真菌の推移や、薬剤感受性が明らかとなり、またカンジダ血症治療についても未だ診療科ごとに見解の相違があることなどが明らかとなってきた。本講演では、これらカンジダ血症診療の問題点と対策について当院で蓄積されたデータをもとに解説したい。

EL-5. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) データの活用法—AMR 時代に求められるサーベイランスのあり方—

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

筒井 敦子

サーベイランスとは、体系的かつ継続的にデータ収集、集計、解析し、公衆衛生活動を促進するために還元するものである、と定義されている。モニタリングのように介入の効果などを評価するには断続的であってもよいが、サーベイランスにおいては継続性こそが重要である。したがって、正確性や網羅性よりも、実用性や統一性、さらには迅速性が重視される。

感染症サーベイランスが一般的に発症者を対象とするのに対し、薬剤耐性 (AMR) サーベイランスでは発症者のみならず保菌者もデータ収集の対象となる。発症者からの検体採取は比較的容易であるにもかかわらず、抗菌薬投与前に検体が採取されないことも多い。ましてや保菌者は培養検査をしない限りその存在を確認することができないため、より選択バイアスが生じやすい。臨床現場の細菌検査データは、検査室レベルのばらつきといった情報バイアスをも内包するものの、継続性、実用性、迅速性の面から AMR サーベイランスの情報源として広く二次利用されて

いる。

JANIS 検査部門では、2007 年以降、培養陰性検体も含めた細菌検査データを包括的に収集し、検体提出患者数を分母とした薬剤耐性菌分離率を統一した基準で自動算出している。JANIS では、日本の薬剤耐性菌の分離状況を提供することに加え、各参加医療機関に集計解析結果を還元しており、(定点サーベイランスではなく) 任意参加サーベイランスを通じた感染対策の底上げを目指している。2014 年から 200 床未満の医療機関の参加が可能となり、病床規模で層別化すると 200 床未満医療機関の検体数が少ない傾向がある。2017 年 1 月現在、500 床以上の医療機関の参加率は 8 割以上、200 床～499 床では 4 割を超えるものの、200 床未満は 10% 程度にとどまっている。200 床未満医療機関のデータの代表性を担保するには、検体採取率と参加率のどちらも向上が必要である。

日本は世界一の病院数を有し、約 8,500 医療機関の 7 割が 200 床未満の小規模病院である。感染防止対策加算には、小規模病院の院内感染対策を支援する地域連携の仕組みがあり、JANIS 検査部門還元情報がその一助となるべく改善を重ねている。都道府県別公開情報は、保健所や地方衛生研究所などの自治体が地域の薬剤耐性菌の蔓延状況を把握する上で有用であると考えられる。多くの人が還元情報や公開情報を確認することによりデータの精度が高まり、さらに活用が広がるといった循環が生まれることを期待している。

EL-6. 薬剤性過敏症症候群—臨床から診断、治療、non-HIV IRIS の概念をふまえて—

杏林大学医学部皮膚科

水川 良子, 塩原 哲夫

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DiHS) は、発熱や肝障害に加え肺炎や心筋炎を経過中に発症する重症薬疹の一つである。特徴的な所見としてヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) の再活性化をほぼ全例に認めるばかりか、その長期予後においても自己免疫疾患などの合併症を起し、それが SJS/TEN などの重症薬疹とは大きく異なる点である。HHV6 の再活性化は、発症 2～3 週目に IgG 抗体価の上昇や全血中のウイルス DNA 検査で確認することができ、これは診断基準の一つとなっている。テグレトールに代表される抗癌薬や高尿酸血症薬に加え、バクタなどの限られた薬剤が原因となるが、被疑薬服用 3 週～数カ月後に遅発性に生じるため、薬剤との関係が疑われないまま感染症として治療されていることが少なくなかった。発症時に発熱、リンパ節腫脹、肝障害、全身の皮疹を認めるだけでなく、その後の経過で様々な臓器障害を起す。皮疹は一部に紫斑を混じることが多く、顔面は腫脹し眼囲を避けることが多い。検査所見では白血球増多、異型リンパ球の出現、好酸球増加や肝機能障害を認める。これらの臨床症状及び検査異常が 2 峰性、3 峰性に繰り返される。その経過中に様々なヘルペスウイルスの再活性化やニューモシスチス肺炎を生じる

が、興味深いことにそれは HIV 患者で提唱された免疫再構築症候群 (IRIS) そのものである。つまり、DiHS は非 HIV 感染患者に生じるものの、発症時にはグロブリン値の低下や制御性 T 細胞の増大など一種の免疫不全状態にあり、原因薬剤の中止とともにその免疫不全が回復する過程で様々な感染症を発症するからである。従来、日和見感染と思われてきた様々な感染症の多くをその経過中に認めるという点で、DiHS はそれら感染症がむしろ免疫が回復する過程でも起こりうることを示している (non-HIV IRIS)。HHV6 再活性化に続いて CMV、VZV、EBV などの各種ヘルペスウイルスが再活性化するが、なかでも CMV の再活性化はそれ自身で致命的 (消化管出血) であるばかりか、時に重篤な合併症 (肺炎、心筋炎) にも繋がる。しかも、免疫不全が土台にあるにもかかわらず、治療としてはステロイドの全身投与が基本となるため、その減量過程で様々な感染症を引き起こすことになり、一種の感染症のモデルとも言える。我々はこのような病態を数多く経験する過程で、その初期に臨床症状や検査データを綿密に解析すれば、ある程度これらの感染症の発症を予知できる可能性を見いだした。今回は、それらを供覧することで感染症の診断、治療におけるパラダイムシフトを起こそうと考えている。

EL-7. 耐性菌感染症治療薬開発のための臨床試験のあり方

東京慈恵会医科大学感染制御部

堀 誠治

今日、薬剤耐性菌 (AMR) 感染症が問題となっており、その克服が一大命題となっている。AMR による感染症は、その発生頻度は低いが、アウトブレイクなどを引き起こすことがあり、その治療には難渋することが知られている。AMR に対するアクション・プランは、2015 年に WHO から、2016 年に本邦厚生労働省・農林水産省から出されている。さらに、2015 年以来、G7 サミット、保健大臣会合での論議の対象となっている。AMR 感染症の克服を目指すには、まず、AMR に抗菌活性を有する薬剤の開発が必要である。一方で、AMR 感染症に対する治療薬の臨床試験に関する手法を組み上げておくことも必須である。そこで、本講演では、AMR 感染症治療薬の臨床開発における問題点、克服すべき課題などをまとめてみたい。

AMR 感染症治療薬の臨床開発は、AMR 感染症の頻度の低さ、発生の予測困難などから、従来型の依頼者と医療機関との契約を先行させる臨床開発は困難と考えられる。そのうえ、AMR 感染症治療に関する臨床成績を、一国・一地域のみで集積することは困難であり、国際協力のもとで実施される臨床試験 (治験) が必要であり、国際協力体制の確立が必要である。とくに、AMR が地域・国を超えて伝播する可能性を考えると、国際的な協力は必須と言っても良いであろう。上記のように、AMR 感染症治療薬を早期に臨床現場に供給するための臨床試験 (治験) には、国際的コンセンサスに基づいて、地域・国をこえた臨床試

験（治験）とその評価が必要である。それには、

1. 国際的に統一された臨床評価基準の必要性
 2. PK/PD などから推定した国際的臨床試験（治験）プロトコルの必要性
 3. 上記プロトコルに示される投与法（用法・用量）の妥当性の確認
- などが、考えられる。

AMR 感染症の性質をふまえると、治療薬を早期に臨床現場に供給する必要があることから、必要最小限の有効性と安全性成績をもとに薬剤を評価するための国際的基準が必要となる。さらに、製造販売後においても有効性・安全性を国際的な基準で収集し、臨床試験（治験）レベルの成績から網羅するような“グローバルデータベース”の構築が必要と考えられる。この“データベース”に情報を蓄積することにより、医療現場に必要とする情報を提供することが可能となるとともに、新規医薬品のプロファイルの適正化が可能となることが期待される。

AMR 感染症に対する治療薬の臨床試験・製造販売後の臨床情報の収集には、国際的なコンセンサスが必要であり、それに基づく実行可能なプロトコルが必要となる。そのためには、少なくとも、ヨーロッパ(EMA)・アメリカ(FDA)と本邦との共通認識・基準が必要であり、3 極における評価基準のすり合わせなどが進行中である。

本講演では、AMR 感染症治療薬の臨床開発におけるグローバル協力体制の必要性和問題点などを整理してみた。

EL-8. 注目される梅毒—臨床・基礎からの新知見—

国立感染症研究所細菌第一部

大西 真

近年世界的に梅毒が増加傾向にある。我が国の発生動向調査によると年間 600~800 程度の報告数であったものが、2012 年頃から増加傾向に転じ、2016 年は 4,500 を超える報告がなされた。梅毒は梅毒トレポネマ (*Treponema pallidum*) による、比較的緩徐に進行する全身感染症である。病期によって異なる多彩な症状を示すことなどから、臨床的には診断の難しい感染症と考えることができる。Sir William Osler は、その難しさを次のように表現している“*The physician who knows syphilis knows medicine*”。診断する機会が激減していた時代が続いたことから、現代においても病態を正確に捉えることは必ずしも容易ではない。他の感染症同様、梅毒の理解はその病原体である *T. pallidum* の十分な理解が必要である。*T. pallidum* の細菌学的特徴として最も重要なことは、菌体表面の抗原性に乏しいことである。さらに、他の細菌に比べ少ない菌体表面のタンパク質も頻繁にゲノム内組換えを起こし、抗原性を変化させることが知られている。これらの特性を生かして、*T. pallidum* はヒト免疫機構から巧妙に隠れることを可能にする。このことが治療法がない時代、あるいは未治療の梅毒の長期にわたる経過に深く関与していると考えられる。梅毒は比較的新しい感染症であること、さらに *T. pal-*

lidum は増殖に時間がかかることから、比較的クローナリティが高い細菌である。そのため、他の細菌と異なり簡便な分子型別の解像度が低く、菌株間の比較解析が困難であった。ゲノム解析技術が発展した中でも、人工培地による培養が困難であることから限られた菌株にしか応用できない状況であった。つまりウサギ睾丸培養を経て株化されたもののゲノム情報に限られていたわけである。しかしながら、検体から純培養を経ずに *T. pallidum* ゲノム情報を取得する技術が開発され、少しずつ比較ゲノム学的解析が進みつつある。本講演では、国内の梅毒の発生動向とこれまで蓄積されてきた *T. pallidum* に関する細菌学知見、さらには最近進みつつある *T. pallidum* ゲノム比較の知見を紹介したい。

EL-9. 術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドラインが示すエビデンス

東邦大学医療センター大橋病院外科

渡邊 学, 草地 信也

術後感染症は、手術部位感染症(Surgical Site Infection : SSI)と遠隔感染症(Remote Infection : RI)に分類され、SSI は、切開創 SSI (表層切開創 SSI : superficial SSI, 深部切開創 SSI : deep incisional SSI)と臓器/体腔 SSI (Organ/space SSI)に分類される。術後感染症は発症すると患者の予後に影響を及ぼすだけでなく、入院期間の延長や経済的負担が増加する。わが国では、1999 年の米国疾病予防センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) による SSI 予防のためのガイドラインが導入され、多くのエビデンスによってかなりの無駄を省いた管理が行われるようになった。特に、術前在院日数の短縮、術前全身状態の改善、カテーテルやドレーン類の早期抜去などの周術期管理の改善等が挙げられるが、術後感染予防抗菌薬(以下、予防抗菌薬)の適正使用は SSI 予防対策の中でも大きな位置を占めている。そこで、2016 年 4 月に日本化学療法学会と日本外科感染症学会が合同で作成した「術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン」(以下、本ガイドライン)が発刊された。予防抗菌薬投与の第一の目的は、SSI 発症率の減少であり、術後の肺炎、尿路感染、血流感染などの RI は原則として対象としていない。RI は院内環境の汚染菌によることが多く、外因性感染の形をとることが多いため、予防抗菌薬で発症率を減少することは困難である。予防抗菌薬を適正に使用するためには、薬剤の選択だけでなく、投与のタイミングや投与量、投与期間などを考慮することが必要である。本ガイドラインは、これらについて、単に欧米のガイドラインを踏襲したものでなく、日本で活用できる実際的な勧告を行うことを基本姿勢に作成された。そのため、エビデンスを重視しながらも、日本での実際の予防抗菌薬使用状況がある程度考慮した勧告が行われているのが特徴である。外科医および ICT のメンバーが本ガイドラインを有効に活用し、予防抗菌薬の適正使用が普及することにより、入院期間短縮や経済的負担が軽減され、患者により質の高い医療が提供されるこ

とが期待されている。本教育講演では、本ガイドラインの概要とポイントについて述べる。

EL-10. 生物学的製剤使用時に注意すべき呼吸器感染症

JCHO 東京山手メディカルセンター呼吸器内科

徳田 均

生物学的製剤は、関節リウマチ領域に導入後十数年を経て、その難治性病態の制御において発揮する優れた効果から、今や炎症性腸疾患、感染など、様々な領域の免疫性炎症性疾患治療の中心的役割を担うようになった。しかしこれら薬剤が標的とするサイトカインや分子は、宿主の感染防御免疫においても重要な役割を担っていることから、当初より感染症が最も懸念される有害事象であった。この十数年間に、これら各薬剤について行われた市販後全例調査、その後の各社の自発調査、各施設からの学術発表などから、そのあらましの姿はほぼ明らかとなり、それらへの対応方法もほぼ確立されたと言って良い。特に問題となっているのは、呼吸器感染症であり、それは一度発症した場合の重症化や致死率の高さによる。この問題に対して、日本呼吸器学会が中心となり、日本感染症学会、日本リウマチ学会、日本結核病学会の4学会合同事業として、「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き」が編纂され、2014年公にされた。本書は関節リウマチ領域だけでなく、消化器領域、皮膚科領域などの臨床においても参照されるようになり、世界ではじめて呼吸器感染症対策のために具体的な方策を示し、現場の指針となり得ており、各領域から高く評価されている。その中で患者数から言っても、発症率から言っても最も重大なのは関節リウマチ領域である。細菌性肺炎、真菌感染症（ニューモシスチス肺炎を含む）、結核・非結核性抗酸菌症などが多発しており、それらによる死亡も一般人口に比し高い。細菌性肺炎については、発症の大部分が、気管支拡張症や慢性間質性肺炎などの既存肺病変をベースに発症しており、起因菌としても緑膿菌の比率が高いなど、外因性感染症と言うより、定着菌による内因性感染症の様相を呈している。従って、関節リウマチ患者に生物学的製剤投与を開始するにあたっては、HRCTにてこれら既存肺病変の有無をチェックすることが強く望まれる。また一度発症した場合は抗菌薬の選択に上記の起炎菌分布を考慮しての配慮が求められることになる。結核症においては、治療開始前のスクリーニングが普及し、治療開始後の発症率は低下しているが、母数の拡大と共に絶対数は必ずしも減少しておらず、引き続き注意が必要である。また結核症発症時の生物学的製剤の扱いについては、突然の中止が免疫再構築症候群を引き起こし、却って病状が悪化し、時に致死的経過をとる事が注目され、投与継続も選択肢の一つとして議論されるようになった。非結核性抗酸菌症は、非常に高い率で発症しており、十分な治療薬がない本症において生物学的製剤の投与は最初禁忌とされたが、慎重なデータ集積と解析から、比較的軽症のMAC症で患者で全身状態が良好な場合に限って禁忌の対象から外す、という流れとなった。これらの諸問題を最近の事例も

視野に入れつつ包括的に論ずる予定である。

EL-11. 微生物検査のデザインー抗菌薬適正使用支援の視点からー

市立札幌病院検査部

高橋 俊司

感染症関連8学会から「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス」が本年6月に発行される（抄録作成時）。本ガイダンスは医師、薬剤師、臨床検査技師、看護師で構成した抗菌薬適正使用支援（Antimicrobial Stewardship：AS）を実行するチーム（AST）を設置し、各職種専門性を活かしたASプログラムの実践を目指している。

抗菌薬適正使用の施行には正確な微生物学的診断が不可欠である。臨床微生物検査技師の役割は、微生物検査から感染症の原因菌と最適な抗菌薬の情報を迅速に提供することであり、その情報はASにおける「介入とフィードバック」の根拠であることから、臨床微生物検査技師の日常業務そのものがASに関わることである。しかし、現状の検査結果・情報は、臨床で正確に解釈されているのか、また適正使用への示唆は出来ているのか、その検査体制や報告方法に課題があるのも事実である。

臨床における微生物検査は、腸管感染症であれば赤痢菌やサルモネラなど病原菌の同定が診断に直結した時代から、現在では日和見感染症が増加して常在菌や弱毒菌も原因菌となるために検査の解釈が難解になってきている。さらに病院感染対策のための耐性菌検査結果が付加された報告書には「感染症診療」と「感染対策」の情報が混在し、保菌する耐性菌を原因菌とする誤解もあるようだ。また、微生物検査は最終報告までに数日を要するため中間報告が大切であるが、リアルタイムに診療の各プロセスへ情提が提供され、参照かつ活用されているかの検証も必要であろう。

本講演では、市立札幌病院において2010年から開始した「血流感染カンファレンス（適正使用支援）」と「微生物検査」の関与から得られた知見や課題をもとに、1. 血液培養の適正化（2セット採取率、陽性率、汚染率など精度管理）、2. 検査情報と報告タイミング（グラム染色の有用性、データ表現のあり方、結果値の更新スケジュール報告）、3. アンチバイオグラムの活用（閲覧性を考慮した作成、判読の実際、層別化）、4. 薬剤感受性試験の課題（投与処方に基づいた判定値、選択的や多段階的な報告）、5. ASTと連携した検査体制の考察など、抗菌薬適正使用に求められる微生物検査をASの視点から設計（デザイン）すること、また、その重要性を解説したい。近年の血液培養2セット採取の推進は、正確な微生物学的診断のために多職種が協同してASの視点から微生物検査をデザインした好例であろう。

今後、多くの医療機関においてASTを設置し、様々な職種が微生物検査を判読することになる。医師はもちろん薬剤師による判読機会の増加を考慮すると、薬剤師と臨床

微生物検査技師の連携がさらに進むことが予想される。すべての職種が抗菌薬適正使用支援に活用できる微生物検査のあり方を再考することが大切である。

EL-12. トラベラーズワクチンの開発の現状

東京医科大学病院渡航者医療センター

濱田 篤郎

トラベラーズワクチンとは海外渡航者を対象に接種するワクチンである。最近では日本各地にトラベルクリニックが設置されており、その接種が積極的に行われている。トラベラーズワクチンの中には海外で販売されているにもかかわらず、日本では未承認のワクチンも多く、医師が個人輸入して接種を行うケースが多い。そこで今回の講演では、現在開発中のトラベラーズワクチンとともに、日本で未承認のワクチンについても紹介する。

A 型肝炎は途上国に滞在する渡航者にリスクの高い感染症で、滞在期間にかかわらずワクチン接種を推奨している。日本で販売している A 型肝炎ワクチンは 3 回接種が必要であるが、海外のワクチンは 2 回接種と接種回数が少なく、出発までに時間がない渡航者に使いやすい。当センターでは日本製と海外製の A 型肝炎ワクチンの互換性に関する臨床研究を行っており、互換性があるとの結論を出している。

コレラワクチンは大流行がおきている地域に滞在する渡航者などに接種を推奨しているが、日本では承認されていない。海外では経口不活化ワクチンが販売されており、2 回接種で予防効果がある。また、このワクチンはコレラ毒素に効果があるため、旅行者下痢症にも一定の予防効果が確認されている。これは、旅行者下痢症の起因菌になる毒素原生大腸菌が、コレラ毒素を産生して下痢を起こすためである。

腸チフスには莢膜多糖体ワクチンと生ワクチンがあるが、いずれも日本では承認されていない。インドなど南アジアに滞在する渡航者は腸チフスのリスクが高くなるため、ワクチン接種が推奨されている。莢膜多糖体ワクチンは 1 回接種で効果があり、日本人に接種した場合の有効性も確認されている。

日本脳炎は中国、東南アジア、南アジアで流行しており、長期滞在する渡航者にワクチン接種を推奨している。日本ではペロ細胞由来不活化ワクチンが販売されており、海外でもウイルス株は異なるが、同様のワクチンが存在する。また、海外では弱毒生ワクチンや組み換え生ワクチンが製造されており、接種回数が少なくて済む。

デング熱については 2015 年からサノフィ社が弱毒生ワクチンを海外で販売している。今のところ流行地域の小児への有効性は確認されているが、海外渡航者への有効性や安全性については明らかになっていない。このワクチン以外に、生ワクチンや不活化ワクチンの開発が日本のメーカーを含めて進行中である。

マラリアのワクチン開発は 20 世紀中頃より行われてきたが、いまだ完成には至っていない。唯一、GSK 社が開

発しているワクチンが、第三相試験で流行地域の乳幼児に一定の効果を認める結果を出しているが、今後も海外渡航者のマラリア予防には、ワクチン接種よりも薬剤の予防内服が現実的である。

なお、本講演では日本で未承認のワクチンを使用する際の注意点や、承認の可能性についても紹介する予定である。

EL-13-1. 小児と成人におけるパレコウイルス感染症

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

パレコウイルスは、ピコルナウイルス科のウイルスで、18 の遺伝子型が知られている。その中でも、パレコウイルス 3 型は、1999 年に初めて日本で同定された感染症で、新生児や早期乳児に敗血症や髄膜脳炎をきたし、中には後遺症を残したり、死亡することもある。国内では、2006 年以降、2~3 年おきに流行し、疾患の認知度の上昇と共に症例数も増えており、最近、特に注目を集めている新興感染症である。

成人では、一般的に急性の上気道症状や消化器症状をきたし、軽症のことがほとんどであるが、流行期の成人の流行性筋痛症の患者から高頻度にウイルスが分離されており、小児と成人での臨床像の違いが明確となっている。

その伝播経路は、接触感染であるが、小児の罹患のリスク因子として、同胞の存在が知られており、また、無症候の同胞の便からも遺伝子型の一致したウイルスが同定されており、流行期には、特に子どもが集まる環境などにウイルスが広がり、それを小児と成人が共に伝播していることが想定される。

診断は、血清や髄液などの無菌部位からの検体から、ウイルスを分離、あるいは、検体から RNA を抽出し、PCR 法でウイルスを増幅することで可能である。便中には、発症から数週間ウイルスが残存する。尚、パレコウイルス 3 型と同様に、新生児や早期乳児に敗血症などの重篤な疾患をきたすエンテロウイルスに対する PCR では陽性にならないことに注意が必要である。

パレコウイルス 3 型に対する特異的な治療はなく、対症療法が中心である。その防御には、母親からのパレコウイルス 3 型に特異的な移行抗体が重要である。国内のヒト免疫グロブリン製剤は、高力価のパレコウイルス 3 型特異的な抗体が含まれているので、重篤な新生児・早期乳児症例への早期投与で、有効性を示すことができるかもしれない。それ以外にも、パレコウイルス 3 型に効果を示す薬剤が *in vitro* で報告されている。

なぜ、他のパレコウイルスに比べ、パレコウイルス 3 型だけが新生児や早期乳児に重篤な疾患をきたすのかについては、未だ明確な答えがない。この感染症の病態を理解する上でも、今後、更なる研究が必要な領域である。

EL-13-2. 成人におけるパレコウイルス感染症

福島県立医科大学感染制御学

金光 敬二

パレコウイルス感染症の臨床、基礎、疫学について研究

されているのは、ほとんどが小児科領域である。小児では、パレコウイルスが急性上気道炎、急性胃腸炎、髄膜炎、敗血症などの感染症の原因となることが明らかにされている。成人でも、たまたまサーベイランスで急性上気道炎や下痢の患者からパレコウイルスが検出されることがある。しかし、内科の一般臨床において上気道炎や急性胃腸炎の患者からウイルスを分離することはない。よって、成人においてはデータが不足しており実態が見えていないのが現状である。パレコウイルスは成人に対し重篤な疾患を惹起しないのであまり注目されてこなかったのかもしれない。我々は、30歳代の男性で動くことができないという重篤な症状を呈する患者を経験した。患者の訴えは、全身の筋肉が痛くて動くことができず、一晩中ベッドの傍らに立ち一睡もできない、というものであった。特に大腿部に痛みが強いようであった。話を聞いてみると、数日前に長距離を走ったことが判明し、それによる筋痛を疑った。ミオグロビンとCPKを提出したが、ミオグロビンは63.1ng/mL(正常範囲20.3~92.3)、CPKは48U/L(正常範囲60~230)であった。9月の受診であり、地域にインフルエンザの報告はなかったが、発熱があったためインフルエンザの迅速診断を行ったが陰性であった。その他、周期性四肢麻痺、成人発症型スティル病、繊維筋痛症、壊死性筋膜炎などを鑑別に上げた。しかし、検査の結果いずれも否定的であった。精査の結果、患者の血清、糞便からパレコウイルス3型を検出した。最終的にパレコウイルスによる“流行性筋痛症”と診断した。流行性筋痛症の病態はまだ不明な点も多い。文献的考察も含めて、我々の経験した症例を振り返ってみたい。

EL-14. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の特徴と見逃さない検査法

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

石井 良和

カルバペネム系薬は、グラム陽性菌から陰性菌までカバーする広い抗菌スペクトルを有し、 β ラクタマーゼに安定で、且つ強力な抗菌力を有している。そのため、各種重症感染症の治療に汎用されている。しかし、カルバペネム系薬に耐性を示す緑膿菌やアシネトバクター属菌などが分離されている。これらの菌株の中には、カルバペネム系薬を分解する β ラクタマーゼであるカルバペネマーゼを産生する菌株も存在する。一方、カルバペネム系薬は、腸内細菌科細菌の産生する β ラクタマーゼに安定で、その感受性は2000年頃までは保たれていた。しかし、米国からKPC型、インドからNDM型、トルコからOXA-48などのクラスDに属するカルバペネマーゼを産生する腸内細菌科細菌が出現し、現在ではそれらが世界中に拡散している。本邦では1994年にOsanoらがIMP-1産生株として、*Serratia marcescens*を報告したが、その後IMP-1をコードする遺伝子が腸内細菌科細菌に拡散する兆候は認められなかった。大阪医療センターにおいて、2010年7月から2014年3月20日までの長期間にわたるカルバペネマーゼ

産生腸内細菌科細菌による院内感染の発生が契機となり、本邦でもカルバペネム耐性腸内細菌科細菌検出の重要性が議論されるようになった。すなわち、イミペネムやメロペネムのカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌に対するMIC値は、0.25mg/Lあるいはそれ以下であり、感性を示すことが少なくない。また、大阪医療センターの院内感染は、カルバペネマーゼを産生する同一菌株によるものではなく、同一のカルバペネマーゼをコードする遺伝子保有プラスミドが異なる菌種に拡散したことが原因であった。カルバペネマーゼの検出法は、Carba NP testやcarbapenem inactivation method、遺伝子検出法などが存在し、既に確立されているといっても過言ではない。しかし、その前に薬剤感受性検査からカルバペネマーゼ産生菌を推定するための方法が存在しない。私たちは、ラタモキシセフを用いたカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌のスクリーニング法を提案しているが、この方法はKPC型およびOXA-48およびその変異酵素の検出が苦手である。本講演では、カルバペネマーゼを産生する腸内細菌科細菌のラタモキシセフによるスクリーニング法の欠点を解消する方法に関して解説するとともに、最新のカルバペネマーゼに関する情報も提供する。

EL-15. 肺炎球菌のワクチン—現状と今後の展望—

東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学分野

川上 和義

肺炎球菌は多糖からなる厚い莢膜を有し市中肺炎の重要な原因細菌の一つである。高齢者や慢性心疾患、糖尿病など基礎疾患を有する患者では重症化することが少なくない。そのため、これらのハイリスク例ではワクチン接種による予防が推奨される。

肺炎球菌感染では好中球による貪食殺菌が菌の排除に中心的な役割を担い、補体や抗体によるオプソニン化が重要となる。一方で、本菌は補体の活性化や活性化補体の菌体への定着を抑制することで好中球の貪食に抵抗し、感染悪化の要因となる。そのため、現行のワクチンは莢膜多糖を抗原とし、莢膜に対する抗体を産生することで貪食殺菌を促進する。

現在わが国では作用機序が異なる2種類のワクチンが使用されている。1988年に承認された23価莢膜多糖ワクチン(PPSV23)と、2013年に小児で定期接種化され、2014年6月からは高齢者への接種が承認された13価コンジュゲートワクチン(PCV13)である。PPSV23は、2014年10月から高齢者を対象に定期接種化されている。

PPSV23は胸腺非依存性(TID)抗原であり、タンパク質のような胸腺依存性(TD)抗原と異なり、B細胞からの抗体産生にヘルパーT細胞を必要としない。TID抗原に対する抗体産生では、抗体の親和性成熟やメモリーB細胞の成立が期待できないとされている。一方、PCV13は、13価の莢膜多糖に無毒性変異ジフテリア毒素CRM197を結合しており、CRM197に対するヘルパーT細胞の活

性化を誘導することで抗体の親和性成熟やメモリー B 細胞の成立が期待できる。

現在作用機序の異なるワクチンが高齢者を対象に接種可能となっているが、両ワクチンの使い分けに関する明確な基準があるわけではない。2014 年から米国では、高齢者への PCV13 と PPSV23 の逐次接種が推奨されている。わが国では、2015 年に日本感染症学会と日本呼吸器学会の合同委員会からワクチン接種に関する考え方が示された。米国では、両ワクチンの逐次接種による予防効果の検証から 2018 年に見直しが行われる予定となっており、わが国でも 3 年を目途に考え方の見直しがなされる予定である。

肺炎球菌の莢膜には 90 を超える血清型があり、現時点ではカバーできる血清型は限定的である。そのため、ワクチン血清型の肺炎球菌が減少する一方で非ワクチン血清型が増加するセロタイプリプレイメントが臨床的に問題となりつつある。このように、現行の肺炎球菌ワクチンは優れた予防効果を示す一方で、カバーする血清型に限られることに起因する課題も浮かび上がっており、血清型に左右されないユニバーサルワクチンの開発が望まれている。

本講演では、現行の肺炎球菌ワクチンの免疫学的特性とともに、その臨床効果と現状での課題について概説し、現在開発が進められている次世代の肺炎球菌ワクチンについても紹介したい。

シンポジウム 1 感冒から肺炎に至る疾患のメカニズム・治療・予防

S1-1. 今なぜ、感冒や肺炎に注目すべきか

杏林大学保健学部臨床検査技術学科¹⁾、聖マリアンナ医科大学感染症科²⁾

小林 治¹⁾ 國島 広之²⁾

世界的なパンデミックが発生したスペインかぜは、死亡数で AIDS が 24 年かかったものをわずか 24 カ月で、バストが 1 世紀かかったものをわずか 1 年で上回ったことから、その病原性と伝播性の高さが脅威とされている。ウイルスが観察可能な電子顕微鏡の開発以前のこの時代においては、スペインかぜの死亡例の肺から検出されたパイフェル菌（インフルエンザ桿菌）や肺炎球菌がその病原性を悪化させると考えられ、特に重症例からの検出頻度が高いパイフェル菌を抗原としたワクチンの接種が盛んに行われたとされる。このように、感冒の経過中に細菌感染症が合併して予後の悪化要因となることは 100 年も以前から経験的に知られていた。今日、日本において肺炎が死亡原因の第 3 位となった。先に日本呼吸器学会から発行された成人肺炎診療ガイドライン 2017 で提唱されている通り、CAP（community-acquired pneumonia）、HAP（hospital-acquired pneumonia）や NHCAP（nursing and health care-associated pneumonia）と発生場によっての 3 つにカテゴリー化される肺炎診療の問題は、(1) 高齢化が進む日本において特に HAP と NHCAP は疾患末期、老衰などの不可逆的な終末期を基盤とした肺炎治療の在り方が不明確であること、(2) 高齢者の病前 ADL は、ひとたび肺炎に罹

患した後に急速に低下する可能性があり、病後のケアは家族や社会にとって重大な課題を及ぼすことに集約されている。本シンポジウムは、インフルエンザから肺炎に至る病態を慶應義塾大学の石井 誠先生に、治療については東北医科薬科大学の関 雅文先生に、予防については山形県立中央病院の阿部修一先生にお話し頂く。若手新進気鋭の先生方のお話を中心に、もはや社会問題として捉える事ができる肺炎を、その発生前の感冒の段階から考える機会としたい。

S1-2. 感冒・インフルエンザから肺炎に至る病態の解析

慶應義塾大学医学部呼吸器内科

石井 誠

臨床現場では、感冒と患者さんが思っていた症例でも、医療機関を受診して肺炎と診断されるケースも、特に基礎疾患がある場合には少なからず経験する。またインフルエンザの流行する冬期では、インフルエンザに罹患後、軽快せずにそのままインフルエンザが重症化しインフルエンザ肺炎にいたるケースや、2 次性の細菌性肺炎を来して重症化するケースも少なくない。その肺炎を来して重症化する機序は、不明な点も多いが、様々な機序が提唱されている。本演題では、感冒・インフルエンザから肺炎に至る機序に関して、これまでの報告などを踏まえて概説したい。また演者が行っている、インフルエンザ感染やインフルエンザ感染後 2 次感染等のマウスモデルを用いた基礎研究の知見も紹介したい。

S1-3. 感冒・インフルエンザ・肺炎の治療

東北医科薬科大学病院感染症内科感染制御部

関 雅文

わが国では、肺炎をはじめとする呼吸器感染症への対応は超高齢社会に突入したわが国の重要な問題である。また、一方で、毎年のインフルエンザの流行の他、ヒトメタニューモウイルスや、若年者にも多い麻疹や水痘によるウイルス肺炎の報告も増加しているのが昨今の特徴であり、感冒レベルからの注意が必要である。国際的にも、耐性菌の増加や伝播、そして抗菌薬開発の滞りが大きな問題となっており、ワクチンによる予防や感染制御活動の重要性も改めて認識されている。わが国でも AMR（Antimicrobial Resistance）アクションプランに続き、2017 年には「抗微生物薬適正使用の手引き」が発表され、感冒への安易な抗菌薬投与への具体的な指針が示された。これらは、近年、盛んに唱えられている「Antimicrobial Stewardship（AS）」の思想とも一致し、耐性菌の増加を抑制して、最適治療を遂行するのに、重要な準備となるであろう。しかし、一方で、一部のインフルエンザ肺炎やレジオネラ肺炎に代表される致死的な超重症肺炎への決定的な治療法は確立されていない。基礎的メカニズムの解明が進むとともに、ステロイドなど補助療法の成績も含めた、さまざまな治療データが報告されるようになったが、決定打には欠けているとも言えよう。今回は、新たに発表された成人肺炎診療ガイドライ

ン2017に触れ、その中で取り上げられた敗血症の概念やqSOFAスコアの利用、一方で、看取りや狭域抗菌薬での治療開始で十分とする「エスカレーション」治療の概念を考察しつつ、臨床現場での診療の現状に即した感冒、インフルエンザ、肺炎の治療と、真に求められている救命治療の可能性を改めて考えてみたい。

S1-4. 感冒や肺炎の発症をどう制御するか

山形県立中央病院感染症内科感染対策部

阿部 修一

日常の診療において、感冒（＝かぜ）はごくありふれた疾病である。一方で昔から「かぜは万病のもと」と言われる通り、感冒を契機に気管支喘息発作が誘発されたり、COPDが急性増悪したり、心不全が悪化したりすることもしばしば経験される。感冒の原因の多くはウイルス感染であり、通常は数日で自然治癒する。しかし、時に「かぜをこじらせて」肺炎に至ることもある。では、感冒や肺炎の発症や悪化を防いでうまくコントロールするにはどうすれば良いだろうか。

その方策の一つは、いわば受動的な感染予防である。すなわち、感冒に自分が罹らないように、他人にうつさないように留意することである。感冒であれば、くしゃみ、鼻水、咳、痰などの呼吸器症状を呈することが多い。症状から感冒だろうと思っても、実はインフルエンザやマイコプラズマ、百日咳など感染力の高い呼吸器感染症であったなどという場合も決して少なくない。あるいはレントゲンを撮ってみたら肺炎だった、ということもあるだろう。したがって、このような呼吸器感染症の予防に際しては、咳が出る時の咳エチケット、擦式アルコールによる手指衛生、流水による手洗いなどの感染予防策をそれぞれ遵守することが重要である。さらに病院内で発症する院内肺炎の場合、標準予防策に加えて接触予防策や飛沫予防策、飛沫核予防策といった感染経路別予防策を遵守する必要がある。特に病院スタッフを介して感染伝播することがないように、十分注意しなければならない。

もう一つの方策は、能動的な感染予防、すなわちワクチン接種により免疫を獲得することである。インフルエンザワクチンは、インフルエンザの重症化予防に有効であることが知られており、特に幼小児や高齢者、基礎疾患を有する人々への接種が推奨される。肺炎球菌ワクチンには、7価莢膜多糖体蛋白結合型肺炎球菌ワクチン（PCV7）、13価莢膜多糖体蛋白結合型肺炎球菌ワクチン（PCV13）、23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（PPSV23）があるが、これらは肺炎の発症を抑えるだけではなく、侵襲性肺炎球菌感染症の発症も減らす効果が知られている。他にワクチンで予防できる感染症としては、麻疹、風疹、水痘、流行性耳下腺炎などがある。例えば麻疹は非常に感染力が高い感染症であり、ひとたび感染が拡大するとコントロールは極めて困難である。しかし、麻疹ワクチンの接種で十分な抗体価を獲得することにより麻疹ウイルスの感染を防ぐことが可能である。ワクチン接種の意義は第一にワクチン接種

した人を感染から守ることであるが、それだけではなく、ワクチン接種者が多くなればワクチンを受けられない人々も感染から守ることができる、すなわち集団免疫（herd immunity）ということでもある。

したがって、感冒や肺炎のコントロールするためには、適切な診断と治療だけではなく、十分な感染対策と積極的なワクチン接種も同時に実施することが重要であろう。

シンポジウム2 薬物血中濃度を臨床に活用する方策

S2-1. 薬物血中濃度測定の実際と応用

北里大学北里研究所病院薬剤部¹⁾、北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター臨床薬学大講座薬物動態学²⁾

小林 義和¹⁾ 篠崎 公一²⁾

薬物血中濃度を臨床応用する際に、保険医療としてもっとも普及しているのがTDM（Therapeutic Drug Monitoring）である。北里大学北里研究所病院（以下、当院）では、TDM業務における薬物動態解析に、OptipWinS（OptipWin Spreadsheet）を用いている。OptipWinSは、英国のOPT version 4を用いて開発されたOPT日本語版を第1世代として改良を重ね、2011年に第4世代として開発されたWindowsのMicrosoft Excelで利用できるソフトウェアである。OptipWinSには、PPK（population pharmacokinetics）パラメータが組み込まれており、感染症領域ではバンコマイシン、テイコプラニン、アミノグリコシド系抗菌薬について、PPKパラメータによる初期投与設計が可能である。また、患者のPKパラメータ推定では、ベジアン最小二乗法と通常最小二乗法が可能であり、各PKパラメータにより1コンパートメントモデルでの血中濃度シミュレーションを行うことができる。特にバンコマイシンは、北里大学薬学部薬物動態学教室で、当院の患者から得られた血中濃度からPPKモデルを構築し、OptipWinSに組み込んで臨床応用している。バンコマイシンのPPKモデルは再構築を繰り返しているが、2015年に既存のモデルの予測精度が不十分と判断されたため、2017年に新規モデルが構築された。またTDMの保険適応ではないが、OptipWinSには、セフェピム、メロペネム、バズフロキサシン、レボフロキサシンのPPKパラメータも組み込まれているため、初期投与設計が可能である。当院では、メロペネムとレボフロキサシンについて血中濃度測定し、薬物動態解析して臨床にフィードバックした経験がある。一方、当院ではTDM対象薬剤の血中濃度を、施設内で業務として測定することができない。当院のように300床未満の施設では、血中濃度測定を外注に頼ることが多いのではないだろうか。測定結果が判明するのが、採血翌日以降になることを踏まえ、患者病態に合わせた初期投与設計、非定常状態での採血、他剤への変更などを組み合わせ対応しているのが実際である。

S2-2. ダブトマイシンのTDMの必要性

富山大学大学院医学薬学教育部医療薬学研究室¹⁾、富山大学大学院医学薬学研究部医療薬学研究室²⁾、

富山大学附属病院感染症科³⁾

尾上 知佳¹⁾ 辻 泰弘²⁾ 山本 善裕³⁾

1980年代以降、抗菌薬の不適切な使用による耐性菌の増加が問題となっており、特に、院内感染の代表的な起因菌であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）は、社会的な脅威である。現在日本で使用可能な抗MRSA薬は、バンコマイシン（VCM）、テイコブラニン（TEIC）、アルベカシン（ABK）、リネゾリド（LZD）およびダプトマイシン（DAP）の5剤である。VCM、TEICおよびABKは、薬物血中濃度の治療有効域が狭く中毒域に達しやすいため、薬物血中濃度を指標に投与量調節を行う治療薬物モニタリング（TDM）の実施が推奨されている。

ダプトマイシン（DAP）は、日本で2011年に上市された新規の作用機序を有する抗菌薬であり、多剤耐性菌を含む幅広いグラム陽性菌に対して抗菌活性を示す。現在、DAPのTDMの実施は必要ないとされており、皮膚・軟部組織感染に対しては1回4mg/kgが、敗血症および感染性心内膜炎に対しては1回6mg/kgが24時間毎（腎機能低下患者は48時間毎）に、静脈内投与されている。DAPの抗菌活性は、薬物血中濃度依存的であり、ピーク濃度/最小育成阻止濃度（MIC）および血中濃度-時間曲線下面積（AUC）/MICと強く相関することが知られている。近年、DAPの高用量投与（>6mg/kg）による治療に注目が集まっており、高用量投与による治療成功率の上昇や、バンコマイシン耐性菌を含む腸球菌感染における高い有効性が報告された。また、*in vitro* 研究において、高用量のDAPが耐性菌の出現を抑制し、迅速な抗菌活性の発揮を促進することが明らかとなっている。

DAPの代表的な副作用として、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）値の上昇および筋障害の発現が挙げられる。本剤投与期間中は、血中のCPK値を週に1回以上モニタリングする必要がある。特に、最小血中濃度が24.3μg/mL以上の場合、CPK値上昇のリスクが高まることが知られている。その一方で、高用量投与もしくは薬物血中濃度が高値を示した症例における安全性および忍容性も報告されており、CPK値の上昇と用量および薬物血中濃度との相関には、議論の余地がある。

DAPの薬物血中濃度は、患者ごとにバラツキが大きく、その変動要因としては、DAP投与量、腎機能、血液透析、アルブミン濃度、性差および体温等が挙げられている。また、血清中のDAPは、温度によりその安定性が変動するため、検体の保存環境および取り扱いにより測定誤差が大きくなる可能性があることに注意が必要である。DAPの薬物血中濃度を指標として用量調節を行うことは、投与期間中、十分な有効性が得られない場合に有用であると考えられる。しかし、薬物血中濃度と副作用発現との相関を結論付けるには、エビデンスが不十分である。DAPのTDMの必要性は、今後、薬物血中濃度、有効性および副作用発現について更なるデータを集積し、慎重に検討すべきである。

S2-3. ポリコナゾールを自施設で測定するメリット

東邦大学医療センター大森病院薬剤部¹⁾、東邦大学薬学部臨床薬学研究室²⁾

花井 雄貴¹⁾²⁾ 松尾 和廣²⁾ 草野 歩¹⁾
吉尾 隆²⁾ 西澤 健司¹⁾

ポリコナゾール（VRCZ）は、2005年に承認された広域スペクトルを有するトリアゾール系抗真菌薬である。*Candida* 属、*Aspergillus* 属、*Cryptococcus* 属、*Scedosporium* 属及び *Fusarium* 属などに対して優れた抗真菌活性を有しており、日本国内の深在性真菌症の診断・治療ガイドライン及び米国感染症学会（IDSA）のガイドラインにおいてアスペルギルス症の第一選択薬の一つとして位置付けられている。VRCZの適正使用は有効性を高め、副作用を最小限に抑えるために極めて重要であり、そのために臨床現場においてTDMを実施することが望ましいと考える。

VRCZのTDMに関しては「抗菌薬TDMガイドライン改訂版」において、TDMの適応、方法、目標血中濃度、投与設計法などが詳細に掲載されている。VRCZの治療効果を示すPK/PDパラメータは遊離型AUC/MICと考えられているが、臨床的にはトラフ濃度を代替指標として測定することが推奨されている。実際、血中トラフ濃度を測定してみると、推奨投与量にもかかわらず症例ごとのばらつきが大きく、個体間変動が大きな薬剤であることがわかる。これは、VRCZの体内動態が非線形性を示し、CYP2C19遺伝子多型、年齢、肝機能、併用薬などにより大きく影響を受けることが一因とされている。特に、VRCZの主代謝酵素であるCYP2C19は日本人の約60~70%に遺伝子変異があり、そのうち約20%がpoor metabolizer（PM）であることが報告されている。PM患者では血中濃度が高値となるため、血中濃度の確認が数日間遅れると有効治療域よりはるかに高い濃度を推移する恐れがある。したがって、VRCZ使用患者には遺伝子変異を加味した投与設計が望まれるが、VRCZの使用目的にて日常診療で遺伝子変異を測定することができる施設は未だ多くはない。また、VRCZに関するPKパラメータの報告は散見されるが、TDMにおける歴史が浅く、血中濃度の予測パラメータとして確立されたものはほとんどないと思われる。さらに、肝機能障害により治療を中止せざるをえない症例も散見されるが、肝機能障害はVRCZトラフ濃度と相関性が高く、使用開始後の比較的早期から発現するとの報告もある。

以上を踏まえ、我々はVRCZの有効性及び安全性を確保するために血中濃度を早期から正確に把握することを目的として、自施設にて簡便に測定可能な手法を確立し、院内での血中濃度測定を開始した。また、VRCZ使用例の血中濃度データを集積し、これまでに血中濃度を予測するための精度の高いパラメータの検討、肝機能障害の影響因子の検討、至適初期投与量の検討などを試みた。本シンポジウムでは、自験例から考察したVRCZ濃度を測定するメリットとともに、TDMを実施する意義について文献的考察を交えた概説を行う。

S2-4. リネゾリドの血中濃度をどのように活用するか！？—リネゾリドの臨床研究の知見から—

浜松医科大学医学部附属病院薬剤部

八木 達也, 川上 純一

リネゾリドはオキサゾリジノン系の合成抗菌薬であり、MRSA および VRE の感染症に対して、特に重症感染症患者に使用される。リネゾリドの薬物動態は、腎機能、肝機能、年齢、体重などの影響を受けづらいことから他の MRSA 感染症治療薬とは異なり、一定用量の投与が可能とされ、血中濃度に基づいた用量調節が規定されていない。また、リネゾリドは組織移行性が良好であることから、他の MRSA 感染症治療薬では治療が困難である患者に対して使用される場合が多い。

近年、リネゾリドの薬効、有害作用の発現、耐性菌発現には血中リネゾリド濃度が関連することが報告されている。我々はこれまで、リネゾリドの体内動態および薬効・有害作用に関する検討を行ってきた。その中でも、重症感染症患者を対象とした研究では、リネゾリドの体内動態の個人差について明らかにし、有効性、安全性の観点から血中リネゾリド濃度のモニタリングの重要性について示唆する報告を行った。血中リネゾリド濃度に関連する有害作用の一つに血小板減少症がある。血小板減少症が発現した場合、リネゾリドの投与を中止や代替治療への変更を余儀なくされる。しかし、リネゾリドに関しては、治療対象となる患者の特性上、代替治療が困難となる場合が多く、治療予定期間を完遂できることが望ましい。これらの知見から勘案しても、「薬効の確保」、「有害作用発現防止」、「耐性菌発現防止」などの観点から血中リネゾリド濃度のモニタリングの必要性が考えられるが、臨床では浸透していないのが現状である。

本シンポジウムでは、重症感染症患者での遊離形リネゾリドの体内動態や組織移行性に関する我々の研究内容をはじめ、リネゾリドの血中濃度と有害作用、薬効に関する知見からリネゾリドの TDM の必要性について提示するとともに、現在、臨床においてリネゾリドの TDM の必要性が浸透していない理由、血中濃度測定を実臨床で行う上での障壁について検討する。また、今後さらなるエビデンスをどのように構築し、リネゾリドの血中濃度測定をどのように臨床に活用することができるか、これからの展望について考えてみたい。

シンポジウム 3 真菌感染症の病態解明—基礎医学的アプローチ—

S3-1. わが国における侵襲性真菌感染症の疫学

国立感染症研究所真菌部

宮崎 義継, 梅山 隆, 中村 茂樹
名木 稔¹⁾ 壇辻百合香, 山越 智
高塚 翔吾, 上野 圭吾, 金城 雄樹

【頻度の高い疾病】日本剖検輯報の解析から死亡の時点では、アスペルギルス症、カンジダ症、つづいてムーコル症、クリプトコックス症の頻度が高いことが知られている。日

常診療に際しては侵襲性真菌症のうちカンジダ症の頻度が高いことは経験的、あるいは JANIS のデータから知ることができる。最近では、菌種毎に標準的治療法がことなる、また耐性化もみられるために菌種によっては薬剤感受性が重要な情報となってきた。

【糸状菌感染症】アスペルギルス属ではポリコナゾールを始めとするアゾール系薬に対する感受性が極めて重要な情報となるため、治療抵抗性の場合には感受性が測定される。また *Aspergillus fumigatus* と一般検査では区別が困難な隠蔽種もアスペルギルス症の中で一定の割合でみられると報告されている。頻度は高くないが、アゾール系薬が無効なムーコルも特にアゾール系薬が無効な場合などには考慮すべき疾病である。

【酵母感染症】カンジダ属は菌種により薬剤感受性が異なるため、同定して適切な抗真菌薬を選択することが必要である。最近、新興多剤耐性 *Candida auris* も報告されておりサーベイランスが必要である。クリプトコックス症についても頻度や特徴などが明らかになりつつある。

本セッションでは、疾病の頻度、注意すべき耐性真菌など明らかになりつつある内容について情報共有する。

S3-2. 真菌感染症の新たな検査

埼玉医科大学医学部感染症科感染制御科

樽本 憲人

約 400 種類あるといわれる病原性真菌のうち、その多くは培養法の感度が必ずしも高くなくもあり菌種同定が難しい。そのうえ、深在性真菌症は免疫不全状態で発症しやすいため、侵襲的検査も困難となる。これらは診断の遅れにつながり、治療成功率を低下させることから、さらなる早期診断に対する技術の確立が期待されている。しかし、近年真菌症の補助診断として、(1→3)-β-D-グルカンやアスペルギルス抗原などの血清学的検査の助けもあって、深在性真菌症の生前診断率は徐々に上昇してきている。

新しい真菌の検査としては、matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) があげられる。通常は真菌培地に増殖したコロニーが必要であるが、MALDI-TOF MS のライブラリに菌体内タンパク質のマスマスペクトルが登録されていれば糸状菌も含め菌種同定が可能である。また、得られたマスマスペクトルを解析することで、短時間で薬剤耐性を推定する方法も検討されている。ただし、導入されている医療施設が限られているのが現状である。

次にあげられるのは、遺伝子検査である。特に免疫不全患者における血中アスペルギルス DNA の検出の検討については数多く報告されている。方法によって成績に違いがあるが、検体として血漿を用いた real-time PCR の検討において、その検出感度が 9 割を超えたとする報告がある。さらに、アスペルギルスガラクトマンナン抗原検査との併用することで陰性的中率を高めることが可能とされ、さらなる臨床試験が待たれるところである。

その他の新しい技術として、真菌に対する point of care

testing (POCT) が欧米で使用されはじめている。例えば *Cryptococcus* CrAg Lateral flow assay は、サイズが小さく、廉価なうえ、10min で判定できる。また、アスペルギルスの Lateral flow assay も気管支肺胞洗浄液だけでなく尿を用いた検討がなされており、今後の報告が待たれる。

以上のとおり、次世代シーケンサーによる全ゲノム解析も含め、今後多くの技術が臨床現場に登場すると考えられる。すぐにでも臨床研究としての応用が可能なものもあるが、それぞれの検査の特徴を把握し、組み合わせることにより、早期診断の精度をさらに高めることが期待される。当シンポジウムでは、これまでに分かっている内容を中心に、真菌症診療に有用な新しい検査について概説させて頂く予定である。

S3-3. 真菌の薬剤耐性とその分子生物学的解析

帝京大学医療共通教育研究センター

榎村 浩一

医学・医療の高度化・複雑化に伴い、真菌感染症の発生頻度は今や全世界的に増加の傾向にある。しかしながら現在本邦で使用可能な抗真菌薬は限られており、特に深在性真菌症に対して処方できるのはわずか4クラス10薬に過ぎない。さらに問題となるのは、そのすべてに対して耐性が報告され、臨床的に難渋している点であろう。一方、従来現実的に耐性を生じないと考えられてきた抗白癬薬に関しても、近年一定の割合で耐性白癬菌株が存在することが報告されたが、未だ治療上の問題としては注目されていない。特定の抗真菌薬に対して真菌が示す感受性には、1) 起因菌種毎に異なる傾向（感受性の種間差：自然耐性、耐性菌種）と、また 同一2) 菌種内においても菌株によって感受性が異なる場合（感受性の種内差：誘導、変異、選択による耐性菌株）がある。この2つの視点から真菌症の起因菌と抗真菌薬感受性（耐性）について考えてみたい。耐性菌種としては、*Pneumocystis* をはじめとした、細胞膜の主要ステロールがエルゴステロールからコレステロールへ変化した菌種などが、アムホテリシンBやアゾール系薬に対して低感受性を示すことが知られている。一方、耐性菌株は、*Aspergillus fumigatus* をはじめとした主要病原菌種で問題となっているが、近年では真菌初のパンデミックを引き起こした *Candida auris* の例が重要であろう。本菌は演者らによって、2009に命名・報告された。国内で分離された株は、今日に到るまで都内の病院で70歳の女性患者の外耳道分泌液から分離された、この1株のみに限られており、この時点では抗真菌薬に対して耐性ではなかった。しかし、この報告の後、2011年の韓国をはじめとして、インド、南アフリカ、そしてクウェートで感染症の報告が相次ぎ、コロンビア、ベネズエラ、パキスタン、英国でも分離された。これに引き続き、米国内における高い死亡率を示す本菌の感染例が示されたものである。*C. auris* 感染例が急激に増加している理由は明らかではないが、既にケニアやインドではカンジダ敗血症の40%が本菌によるものであり、南アフリカでは従来のカンジダ菌種

を押さえて3番目の主要菌種となっている。90%以上の菌株はフルコナゾールに高度耐性、半数以上がボリコナゾール耐性、1/3がアムホテリシンB耐性、一部はエキノキャンディン系に耐性であり、アゾール系、エキノキャンディン系そしてポリエン系の全てに耐性を示した株も4%見出されており、治療には難渋する。本菌敗血症の致命率は60%を超えるとも報告されている。耐性化した本菌の国内流入阻止は急務である。これら病原真菌における耐性機序も分子生物学的機序は類似の機序にしているが、機序の解明が待たれるものも多い。そこで本演題では、深在性真菌症治療に用いられている内用抗真菌剤に焦点を絞り、耐性化の機序、ならびに分子生物学的解析について概説する。

S3-4. 皮膚真菌症と分子疫学

金沢医科大学医学部皮膚科

竹田 公信

最近、小動物からの感染例が相次いだ *Arthroderma benhamiae* と本邦の体部白癬の主要な原因菌である *Trichophyton rubrum* について、ribosomal RNA 遺伝子(rRNA)の non-transcribed spacer (NTS) 領域を用いて感染経路の検証を試みた。*A. benhamiae* 感染症の本邦分離株22株を含む63株についてITS領域の塩基配列を解析し、大まかなサブタイプ分けをまず行った。このうち最大のサブタイプは46株よりなり、本邦分離株は全てこれに含まれたため、この46株についてNTS領域のRFLP解析を行った。その結果、46株を12の遺伝子型に分類でき、本邦分離株22株は4つの型に分類され、本邦と同じ遺伝子型の株が海外の分離株の中に見つけることができた。*T. rubrum* 感染症における初発感染部位は足と考えられ、そこを菌の供給部として他部位へと感染が拡大することで体部白癬などが発症すると推定されている。そこで足白癬を含む多発性の病巣を持つ *T. rubrum* 感染症の患者より得られた複数の菌株に対して遺伝子型の決定を行った。*T. rubrum* 感染者で複数の病巣をもつ12名より得られた31株について、NTS領域の多型を検討した。その結果、31株は6つの遺伝子型に分類され、このうち同一患者で、病巣により異なる遺伝子型を示した例が12名のうち4名存在した。ついで足白癬と臀部の体部白癬を認めた患者1名から多数株（臀部から2株、両足から13株）の *T. rubrum* を分離し、それについて同様の検討を行った。その結果、足の13株は4種の遺伝子型に分類され、臀部の2株の遺伝子型は同一で、この遺伝子型と一致する菌株は、両足から確認された。さらに同居家族6名中5名の検証では *T. rubrum* 感染者の8株から4タイプの遺伝子型が検出された。

シンポジウム4 ダニ媒介感染症の診断と治療

S4-1. ツツガムシ病と日本紅斑熱の臨床

亀田総合病院¹⁾、長崎大学熱帯医学研究所²⁾、長崎大学医歯薬学総合研究科³⁾

山藤栄一郎¹⁾²⁾³⁾ 有吉 紅也²⁾

日本でツツガムシ病と日本紅斑熱は、第4類感染症に指定されるリケッチア感染症である。2016年のIDWR速報では、ツツガムシ病は500例、日本紅斑熱は275例の報告がある。しかし、死亡例の報告義務もなく、死亡率は不明である。ツツガムシ病は *Orientia tsutsugamushi* を有するツツガムシの幼虫によって、日本紅斑熱は *Rickettsia japonica* を有するマダニに刺咬されて感染する。両疾患とも、ダニの活動時期や生息域に影響を受け、患者発生地域や発生時期は異なる。そのため、各々の疫学的特徴を知ることが、診断の手助けとなる。各々の県内においても、発生地域は偏りが見られ、ツツガムシ病と日本紅斑熱とで分布が異なることが多い。ツツガムシ病と日本紅斑熱の臨床的特徴は似ている。どちらも発熱・皮疹・刺し口が三徴とされるが、皮疹や刺し口を患者が自覚する割合は少ない。検査結果では、どちらも白血球上昇は少なく、血小板減少・AST優位の肝逸脱酵素上昇、LDH上昇、低Na血症、CRP上昇、尿蛋白・尿潜血陽性などが共通する。一方、皮疹の分布や性状は、日本紅斑熱は手掌や足底に紅斑がツツガムシ病より多く認められ、受診時に紅斑が紫斑化している割合が多い。さらに、刺し口の大きさは日本紅斑熱の方がツツガムシ病より小さい傾向がある。診断は、間接免疫蛍光抗体法もしくは間接免疫ペルオキシダーゼ法を用いて、急性期と回復期のペア血清でIgM/IgGの4倍以上の抗体価上昇をもって行われる。IgMの検出でも診断可能とされるが、日本におけるカットオフに関する十分なエビデンスがなく、原則ペア血清での診断が望ましい。急性期血清のIgMは感度が低く、基準値以下でも除外には使えない。ツツガムシ病の抗体検査はKato, Karp, Gilliamの標準3型のみ保険収載されており、頻度の多いIrie/Kawasaki, Hirano/Kurokiはあくまで交差反応でしか診断できず、Shimokoshiも通常の検査では見逃される可能性も示唆されている。また日本紅斑熱の抗体検査は、一部の地方衛生研究所や研究機関でのみ施行可能である。刺し口の痂皮PCRや全血PCRなどによる遺伝子検査も行われるが、限られた施設でのみ施行可能である。治療は、両疾患ともテトラサイクリン系抗菌薬が有効である。治療の遅れが重症化にもつながるとされ、疑い次第、検査結果を待たずに治療開始することが望ましいとされる。確立された予防法・ワクチンは存在しないが、一般に肌の露出を控える、ダニ忌避剤の使用、屋外活動後の入浴や、服の洗濯などが行われる。

S4-2. SFTSの臨床

国立感染症研究所真菌部¹⁾、愛野記念病院²⁾、長崎大学病院感染制御教育センター³⁾

中村 茂樹¹⁾ 原 信太郎²⁾

泉川 公一³⁾ 宮崎 義継¹⁾

症例は77歳女性。発熱、全身倦怠感、水様性下痢、意識障害を主訴に当院入院。血液検査上、末梢白血球数および血小板の減少、肝酵素の上昇、DIC傾向が認められた。右鼠径リンパ節の腫脹と右下腿背側に刺し口を認め、趣味で農作業を行っているなどの病歴からダニ媒介感染症

を疑い、ツツガムシ病、日本紅斑熱、SFTSなどを疑い血清検査を施行した。SFTSのRT-PCRが陽性（国立感染症研究所）であり、SFTSと診断した。γグロブリン投与、血球貪食症候群に対するステロイドパルス療法、血漿交換療法などを施行したが改善なく、第7病日に御永眠された。重症熱性血小板減少症候群（severe fever with thrombocytopenia syndrome：SFTS）ウイルスは2011年に中国より報告された新しいブニヤウイルス科フレボウイルス属ウイルスによるダニ媒介性感染症である。2013年1月にわが国で初めて報告されて以降、これまでに250例（国立感染症研究所感染症発生動向調査）が報告されている。致死率は約30%と高く重篤な感染症であるが、有効な治療法や予防法はいまだ確立されていない。本講演では、SFTSの臨床像について、自験例をもとに文献的考察を加えて報告する。

S4-3. 野兔病の臨床

福島県立医科大学感染制御学講座¹⁾、一般財団法人太田総合病院附属太田西ノ内病院²⁾、いわき市立総合磐城共立病院病理診断科³⁾、沖縄県立中部病院感染症内科⁴⁾、馬原アカリ医学研究所⁵⁾

仲村 究¹⁾²⁾ 浅野 重之³⁾ 門馬 直太¹⁾

成田 雅⁴⁾ 藤田 博己⁵⁾ 金光 敬二¹⁾

野兔病は感染症法で4類感染症に指定されている。しかし、その希少性や、一般医療機関における検査体制が確立していないこともあり、正しく診断されないことが多い疾患である。原因となる病原体は好気性グラム陰性短桿菌の *Francisella tularensis* であり、宿主のマクロファージ内でも増殖する通性細胞内寄生細菌である。日本に分布するのは *subsp.holarctica* で、北米で見られる *subsp.tularensis* に比較し病原性が弱く、未治療の場合の前者の死亡率5%程度に対し、この亜種の感染による死亡率例は極めて低いとされ、国内での死亡例は報告されていない。野兔病の臨床像は大きく分けて、(1)リンパ節腫脹を伴うもの、(2)リンパ節腫脹を伴わないもの、に大別される。(1)には5つの病型があり、リンパ節型、潰瘍リンパ節型、眼リンパ節型、扁桃リンパ節型、鼻リンパ節型が含まれる。リンパ節腫脹は病原体が侵入した部位の所属リンパ節に多い。このため、野兔などの野禽との接触歴と、発熱や感染巣付近のリンパ節腫脹等の変化から、本疾患を疑うことは可能である。一方、(2)のリンパ節腫脹を伴わない病型を疑うことは比較的困難であると考えられる。この中には肺炎型、胃型、チフス型が存在する。(2)のグループを診断するためには病歴を詳細に聴取し、他の疾患（より頻度の高いつつが虫病など）を鑑別することが必要である。野兔病の実験室診断としては、病原体が侵入した部位や腫大したリンパ節の穿刺液より菌あるいは遺伝子を直接検出するか、患者血清の野兔病菌凝集反応による抗体検出が用いられる。治療としてはテトラサイクリン系、アミノグリコシド系、あるいはキノロン系の抗菌薬の投与が行われる。本発表では、野兔病症例の病像について示しながら、診断・治療に

あたり注意すべき事項について述べる。

S4-4. 日本のライム病の臨床

JA 旭川厚生病院診療部

橋本 喜夫

ライム病は起因菌であるスピロヘータの1種の *Borrelia burgdorferi sensu lato* を保有するマダニ類(日本ではシュルツエマダニ)の媒介により生じる全身性感染症である。臨床症状は早期(I, II期), 後期(III期)に大別され, 早期は慢性遊走性紅斑(ECM: erythema chronicum migrans), 顔面神経麻痺などの神経症状, 関節痛などをきたし, 後期には慢性萎縮性肢端皮膚炎(ACA: acrodermatitis chronica atrophicans), 関節炎などを呈する。特徴的なECMがみられれば比較的容易に診断可能だが, マダニ刺咬の既往が不明で, 関節, 神経症状主体の症例は診断が困難であり, 血清診断や, 病変部の培養などの検査を必要とする。私は2004年までに113例のライム病を経験し, これは日本の確実例の過半数以上を占めると推定される。その後現在の病院に転動後は年間数例のライム病が来院するので, 200例近くのライム病を診断, 治療している。本シンポジウムでは日本のライム病の現状を報告したい。

シンポジウム5 *Clostridioides difficile* 感染症の最新知見

S5-1. *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症の local epidemiology

国立感染症研究所細菌第二部

加藤 はる

PCR-ribotype 027 *Clostridioides (Clostridium) difficile* 株は, 北米を起源として大陸を超えて急速に広がったことから, 世界中で hypervirulent 株として問題であるように一元的に論じられる場合があるが, 必ずしも正しくない。ヨーロッパにおける調査では, 地域によって local epidemiology が異なること, さらに時間とともに変化していることがわかっている。2005年前後に027株による大きな病院内アウトブレイクが多発した英国では, 政府主導の徹底した感染対策の結果, 現在では027株の分離率の減少とともに, 分離菌株の多様性が認められるようになった。近年では027株および(近年027-lineageより進化したとされる)176株が東欧で流行している点, 及び, 適切な細菌学的検査を含む感染対策実施と027株分離率に関連性が認められる点は, 本株の病原性を考える上で興味深い。一方, イタリアにおける最優勢株はPCR-ribotype 018株および(その関連株とされる)356株で, 興味深いことに, 本018株は日本及び韓国で最優勢株である。ところが, 同じアジアでもベトナムの4医療機関で調べた限りでは018株は分離されず, 少なくとも優勢株ではない。ベトナムで最優勢であったのはtoxin A陰性toxin B陽性binary toxin陰性のPCR-ribotype 017および369であり, 369株は日本でも優勢株・流行株として分離される。地域によってだけでなく, 菌株によって分布が異なる点が注目される。地域別, 医療機関別における *C. difficile* 感染症(CDI)全体の

epidemiology だけではなく, 宿主因子側からの視点による epidemiology も重要である。CDIのリスクファクターとして, 抗菌薬使用はよく知られるところであるが, プロトンポンプ阻害薬(PPI)使用もCDIとの関連が指摘される。昨年および今年になって, *Helicobacter pylori* 除菌が誘因となったと考えられる *C. difficile* 劇症腸炎例に関する問い合わせが, 異なる医療機関から, 死亡例を含めて続いて3例寄せられた。いずれの患者も, 抗菌薬とともに potassium-competitive acid blocker (P-CAB) が使用されていた。また, 炎症性腸疾患(IBD)を基礎疾患に持つ患者がCDIに罹患すると, IBDのアウトカムが明らかに悪化する一方, IBDに併発したCDIは非典型的な臨床背景や病態を示すと報告されている。*H. pylori* 除菌が行われる患者にしても, IBD患者にしても, 外来での診療も多いため, CDIを発症しても見過ごされる可能性が高いと思われる。医療関連感染という視点だけでなく, 臨床背景別にCDIのepidemiologyを考えていくことも必要であると考えられた。

S5-2. *Clostridium difficile* 感染症の検査と診断

順天堂大学大学院腸内フローラ研究講座

大草 敏史

Clostridium difficile (CD)は1935年に健康な乳幼児の腸内細菌として発見され, 当初は常在菌と考えられていたが, 1970年代にクリンダマイシン投与患者の10%で大腸炎が起こることが報告され, その起因菌としてCDが同定されて病原性が認識された。そして, トキシンを産生し腸粘膜に黄白色の偽膜を作る偽膜性腸炎の原因菌として特定された。すなわち, もともと腸内細菌叢に存在するCDが抗菌薬投与による菌交代により異常増殖して, その毒性を発揮するということである。本菌は偏性嫌気性菌であり難培養であるがゆえに *difficile* と名付けられており, 便培養では検出されないこと多く, 診断をする際の大問題であった。そこで, 培養法に代わる検出法として, 同菌の産生するトキシンを検出する検査法が開発された。CDトキシン検出法として酵素免疫蛍光法, 酵素結合免疫吸着法, イムノクロマト法などがあり, いずれも簡単迅速で特異度が高いのであるが, 感度が劣るという欠点が指摘されてきた。そこで, 特異度は劣るものの感度がよいCD抗原のグルタミン脱水素酵素(GDH)とトキシンAまたはBを同時検出する検査キットが開発され, 現在広く使われている。このキットにしても100%は診断できず, また, 欧米で問題となっている毒性の強いバイナリートキシンも簡単には検査できないのが現状である。本講演では, 内視鏡検査も含めたCD各種検査法と診断の問題点について詳述したい。

S5-3. *Clostridium difficile* 感染症の治療

国立病院機構東京医療センター総合内科

森 伸晃

ここ20年間で *Clostridium difficile* 感染症(CDI)は欧米を中心にその罹患率や死亡率の高さから問題となり, 医療関連感染症として感染管理の分野でも頭を悩ませる存在

となっている。現在わが国で利用できる CDI の治療薬は、metronidazole (MNZ) と vancomycin (VCM) の 2 剤だけである。しかしながら、中等症以上の症例では MNZ の治療成績が悪いことが報告されるようになり、欧米では 3 つ目の抗 *C. difficile* 薬である Fidaxomicin (FDX) が上梓されている（日本では未承認）。FDX は、RNA ポリメラーゼによる転写を阻害することにより効果を発揮するマクロサイクロリック抗菌薬であり、トキシシンや芽胞形成抑制効果も報告されている。臨床試験では強毒素産生株 (BI/NAP1/027) 以外の株による症例では VCM と比較して再発率が低いことも報告されている。しかしながら高価であり、どのような場面で優先的に使うかということについてはまだ定まっていない。また一方で近年糞便移植療法 (FMT) などの非薬物療法についても注目が集まっている。本セッションでは FMT 以外の CDI の治療に関する最新の知見について概説する。理想的な抗 *C. difficile* 薬は、腸内細菌叢に影響せず *C. difficile* に特異的に作用すること、そしてトキシシン産生抑制（もしくは中和）や芽胞形成抑制（もしくは発芽抑制）を有することなどが挙げられる。現在 Cadazolid (Phase3), Surotomycin (Phase3), Ridinilazole (Phase2), Ramoplanin (Phase2), LEF571 (Phase2), CRS3123 (Phase1) など複数の抗 *C. difficile* 薬の臨床試験が行われている。これらの薬剤は共通して経口抗菌薬であり、腸管からはほとんど吸収されず腸管内で高濃度に達するという特徴を有している。中でも Cadazolid はトキシシン A や B を阻害したり、芽胞形成を阻害する効果を示しており、Phase2 試験では VCM に比べて再発率が低いというデータも報告されている。またモノクローナル抗体やワクチン、FMT にかわる生菌を用いた製剤など予防や再発抑制に関連した抗菌薬以外の方法も検討されている。最近 *C. difficile* トキシシンに対するモノクローナル抗体である Bezlotoxumab の Phase3 の結果が報告され、プラセボと比較して優位に再発率が低いことが報告された。また FMT が有用なことを活かして、FMT の内容物を凍結融解しカプセル化した製剤も検討されている。さらに生菌を利用した薬剤 (live biotherapeutic drug) として RBX2660 (標準化した腸内細菌叢の懸濁液) や SER109 (精製した Firmicutes の芽胞) などの有用性についても報告されている。最後に、これらの CDI に対する新規治療法の確立は待たれるところであるが、わが国の現状を鑑みてどのような治療法が必要なのかということについて、わが国の CDI に関する疫学データの集積も含めて、議論していく必要があると考える。

S5-4. *Clostridium difficile* 感染性腸炎と潰瘍性大腸炎に対する便移植療法

順天堂大学医学部順天堂医院消化器内科

石川 大, 高橋 正倫, 伊藤 翔子

岡原 昂輝, 澁谷 智義

近年の腸内細菌分析法の発展により、腸内フローラの乱れ (dysbiosis) と様々な疾患との関連が明らかになって

きており、dysbiosis の有効な改善手段として「便細菌叢移植療法 (FMT)」に注目が集まっている。抗菌剤の長期投与が原因で生じる *Clostridium difficile* 感染性腸炎 (CDI) は典型的な dysbiosis が原因の疾患といえる。2013 年に van Nood らの報告により、治療抵抗性の CDI に対し、FMT で高い治療効果を得たという内容が報告され、一躍注目を浴びることとなった。FMT 群、バンコマイシン単独投与群 (2,000mg を 14 日間投与)、バンコマイシンおよび腸洗浄群とそれぞれ比較したところ、FMT 群では 1 回の FMT で 81% が治癒し、不応例も別のドナー便を投与することにより 67% が治癒し、合計で 94% という他治療と比較し、驚異的な治療効果を認めた。一方、CDI 以外の潰瘍性大腸炎 (UC) についての FMT の治療効果については様々報告があったが、UC に対する FMT の最新の RCT が 2017 年 2 月に Lancet に掲載された。3 人から 7 人のドナー便を混ぜ合わせてドナー便の腸内細菌の多様性を高め、さらに週に 5 回 8 週間、合計 41 回 FMT を施行した。従来にくらべ、徹底した頻回 FMT を採用しており、ステロイドを減量しながらの寛解導入に成功し、内視鏡評価でも改善を認めた。しかし、凍結ドナー便を 40 回自己浣腸する方法であり、現実的な治療選択肢になりうるかは疑問が残る。CDI はシンプルな FMT で十分治療効果が得られるのに対し、UC に対してはかなり煩雑な手法をとらない限り、腸内環境を改善し、治療効果が得られないことを示唆するものであった。我々は『抗菌剤併用 FMT 療法』を提唱し、2014 年 6 月に臨床研究『UC に対する抗生剤療法併用 FMT の有効性の検討』を開始した。この治療法は AFM 療法 (アモキシシリン、ホスホマイシン、メトロニダゾール) を FMT 前に投与し、AFM 療法自体の UC への治療効果と、レシピエントの腸内細菌叢をリセットすることによりドナー便の効率的な定着を狙ったものである。当施設にて 2017 年 3 月までにこのコンビネーションセラピー (A-FMT 療法) を行った UC 患者 54 名の分析から、その治療効果と、治療効果と相関する腸内細菌叢の変化を分析した。その結果、AFM 療法が効率的なドナー腸内細菌の移植、定着に貢献し、逆に FMT は AFM 療法で生じた疑似 CDI 状態の dysbiosis を改善させたとも考えられ、A-FMT がお互いを補完する効果的な細菌学的コンビネーションセラピーであると考えられた。

シンポジウム 6 日常的に遭遇する性感染症

S6-1. 伝染性単核球症

順天堂大学医学部総合診療科

内藤 俊夫

伝染性単核球症は非致死的な疾患と誤解されており、症状が改善すれば原因不明のまま診療終了となっていることも少なくない。本講演では、診断において注意すべき点と正確な診断の必要性について述べる。伝染性単核球症は発熱、リンパ節腫脹、咽頭炎/扁桃炎を三徴とする。また、眼瞼浮腫は比較的特徴的だとされている。溶連菌感染症のセンチスコープには前頸部リンパ節腫脹の項目が含まれる

が、伝染性単核球症では後頭部のリンパ節腫脹が多い。血液検査では異型リンパ球出現・肝機能障害を認める。年齢が高いほど症状が強く、入院を要する頻度が増えるという特徴がある。いわゆる「風邪」患者の中から伝染性単核球症の患者を選別することは重要である。0.2~0.3%で脾破裂を起こすため、伝染性単核球症と診断されたら運動制限を指示すべきである。脾破裂は30歳以下の男性に多い。また、ギラン・バレー症候群、無菌性髄膜炎などが初発症状から2~4週間後に起こることがある。伝染性単核球症の病原微生物の90%はEpstein-Barrウイルス(EBV)とされているが、EBV感染によらない伝染性単核球症は特に注意が必要である。妊娠中にEBVに感染することのリスクは稀であるが、原因がサイトメガロウイルスやトキソプラズマであれば胎児への影響がある。最も注意すべき病原微生物はHIVである。急性HIV感染症(Acute Retroviral Syndrome, Primary HIV Infection)の症状は非特異的であり、症状からHIV感染症と診断するのは不可能である。EBVによる伝染性単核球症と診断され経過観察されていることも少なくない。マサチューセッツ総合病院で伝染性単核球症疑いとしてEBウイルスの抗体の検査を受けた患者563名の保存血清を後から検査したところ、7名(1.2%)が急性HIV感染症と診断された。当科で日本人成人の伝染性単核球症の病原微生物を検索したところ、3%はHIVによるものであった。HIV感染症では非特異的な症状を呈することが多く、初診医が確実にその診断をすることは難しい。ハイリスクグループに属していると認識されている患者でさえ、プライマリケア受診時には4人に1人しか急性HIV感染症と診断されなかったとの報告もある。しかしながらHIV感染者を早期に発見することは、適切な治療の導入に繋がり、患者の予後に大きく影響する。発見時にステージの進んでいるHIV感染者は明らかに予後が悪く、抗ウイルス薬に対する反応も悪い。早期発見できれば抗ウイルス薬によりAIDS発症が予防できるため、医療費の抑制に寄与することになる。さらには、患者教育による行動変化と治療によるHIVウイルス量低下の両方により2次感染が予防できる利点もある。初診医がHIV感染症を鑑別疾患として想起することが、患者の予後を改善し今後の感染拡大を防ぐために大切である。

S6-2. 淋菌・クラミジアの咽頭感染の臨床像

東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科

余田 敬子

Chlamydia trachomatis (クラミジア)と、*Neisseria gonorrhoeae* (淋菌)との間には共通点が多い。どちらも主な感染部位は尿道・子宮頸管・結膜・咽頭・直腸で、性器や咽頭に感染すると無症候性感染でも感染源となり得る。近年の性行動の多様化やオーラルセックスのみを提供する性風俗店の普及を背景に、性器の感染者の10~50%は咽頭にも感染していることが報告されている。クラミジアも淋菌も、一般的な細菌培養方法での分離同定できない細菌であるため咽頭からの検出は困難であったが、近年、核酸

増幅法による検出が可能となり、その実態が明らかになってきた。本シンポジウムでは、演者がこれまでが行った淋菌・クラミジアの咽頭感染に関する臨床研究の結果を交えながら、クラミジアおよび淋菌の咽頭感染の臨床像、診断、治療について提示する。

【臨床像】無症候感染の場合と、咽頭炎・扁桃炎・上咽頭炎を生じる場合がある。淋菌もクラミジアも咽頭炎・扁桃炎では特徴的な所見を欠き、他の原因微生物による咽頭炎・扁桃炎との判別は難しい。クラミジアによる上咽頭炎では咽頭扁桃のアデノイド様腫脹が観察され、耳閉感や中耳炎を併発する場合がある。

【診断】核酸増幅法のSDA法(BDプローブテックET CT/GC)、TMA法(アプティマコンボ2)、TaqMan PCR法(コバス4800システムCT/NG)のいずれかを用いる。SDAとTMAは尿道または子宮頸管検査キットを用いて咽頭からスワブを採取、PCRは尿検査キットを用いて咽頭うがい液を採取して提出する。うがい液は、生食15~20mLを口に含ませて10~20秒間上を向いてガラガラとうがいしたあと紙コップなどに吐き出させ、必要量を検査キットに収容する。いずれも1検体から淋菌・クラミジアの同時検査も一種のみの検査も可能であるが、臨床所見では淋菌とクラミジアの判別が難しいこと、同時感染の可能性もあることから淋菌・クラミジアの同時検査が推奨される。検査薬剤耐性が進行している淋菌では培養検査により薬剤感受性を調べることが望まれるが、咽頭検体における淋菌培養の感度は核酸増幅法に比してかなり劣る。

【治療】淋菌では咽頭感染の治療は性器感染のレジメと異なりセフトリアキソン静注1g単回投与のみが推奨されている。クラミジアの治療は性器と共通で、アジスロマイシン1g(ジスロマック)単回、または2g(ジスロマックSR)単回その他、マクロライド系・キノロン系薬のうち抗菌力のあるもの、またはテトラサイクリン系薬の7日間投与が推奨される。治療後は核酸増幅法で淋菌・クラミジアが陰性となり治癒していることを確認する。核酸増幅法では死滅した菌体でも陽性と判定されるため、治癒確認は治療終了後から2~3週間目に行う。

S6-3. アメーバ赤痢の臨床像と検査法

埼玉医科大学医学部微生物学教室

前田 卓哉

我が国では寄生虫感染症は過去のものとなり、多くの疾患は偶発的に発生する輸入感染症として理解されることが多い。特に腸管原虫感染症は渡航者下痢症のひとつとして知られており、海外渡航歴が疾患のキーワードとなる。しかしながら赤痢アメーバ症は例外的であり、我が国では、(1)ここ数年間の届出件数は増加傾向にあり、(2)その多くは国内感染例が占め、(3)性行為の多様化(Ora-Anal Sex)のため、男性同性間性交渉による感染のほか男女間性交渉での感染事例の増加などが、本疾患の疫学を理解する上で重要な事実である。

診断には、イムノクロマト法による抗原検出法が高感度

で簡便、かつ迅速な診断法として世界的に利用されているが、残念ながら我が国の保険診療では利用できない。そのため、古典的な顕微鏡診断（直接塗抹法、MGL法）と血清抗体検査（蛍光抗体法）をもとに総合的に診断する必要がある。それぞれの検査法の限界を理解することが重要となる。特に糞便や膿汁から赤痢アメーバ原虫の栄養体を検出するためには検体の鮮度が重要であり、検体採取後にすみやかに顕微鏡観察できるかが検査精度に大きく影響する。また、血清抗体検査では一部の肝膿瘍の症例でも擬陰性となるが、これは抗原として利用している原虫株に依存するといわれる。そのため、正しい病歴聴取や画像診断を駆使した総合的なアプローチが必要となり、最終的な確定診断のためには、(1) 遺伝子検査（PCR法）、(2) 培養検査、さらには、(3) 異なる原虫株の粗抗原をもとに作成したELISA法などの研究検査にアクセスすることも時に必要である。

本発表では、研究検査を含めた様々な検査法について特性を概説し、赤痢アメーバ症へのアプローチを紹介する。

S6-4. 梅毒患者の増加と臨床における注意点

自治医科大学医学部感染免疫学講座

笹原 鉄平

梅毒は皮膚疾患と思われがちであるが、全身に様々な変化を呈する全身疾患である。無症候の時期が長く、臨床症状が多彩であることから、見逃されやすいという問題点がある。またHIVとの合併感染もしばしば話題になるテーマである。2011年頃まで、日本における梅毒の年間報告数は500～900例で推移していたが、2012年頃から徐々に増加が見られ、2016年には4,559例(男性3,174、女性1,385)の届出報告があるなど、爆発的な流行が問題となっている。特に20代の女性での増加が著しく、筆者も日常臨床において、ここ1～2年は20代女性の梅毒患者の紹介例が増えていると実感している。妊娠中のスクリーニングで発見された症例も少なくない。本セッションでは、演者の施設で診断された梅毒患者の特徴をレビューしながら、日常診療において私自身が注意していること、問題に感じていることを議論したい。例えば、神経梅毒をどこまで気をつけるか、スクリーニングで非特異的反応・トレポネマ試験がともに陽性となったが、RPRなどがlow titerかつ明らかな治療歴が無い場合の対応をどうすべきか、ベンジルペニシリンベンザチン筋注が用いられない国内における治療選択の問題など、現状とこれからの戦略について参加者と意識を共有したい。

シンポジウム7 救急領域における感染症と感染対策

S7-1. 救急領域における感染症と感染対策—感染管理の立場より—

日本医科大学付属病院医療安全管理部感染制御部¹⁾、日本医科大学武蔵小杉病院感染制御部²⁾、東京医科大学病院感染制御部³⁾、慶應義塾大学医学部救急医学/慶應義塾大学病院救急科⁴⁾、日本救急医学会「救急外来部門における感染対策検討委員

会」⁵⁾

藤田 昌久¹⁾⁵⁾ 望月 徹²⁾⁵⁾

添田 博³⁾⁵⁾ 佐々木淳一⁴⁾⁵⁾

【背景と目的】感染制御は施設における全てのヒトの感染防止を目的とし、標準予防策、経路別予防策はその具体的な対策として、世界共通の実践項目である。その中で救急部門は感染対策が周知・徹底される必要性の高い部門である。特に外来部門は患者、医療者のみならず、その他付き添い者なども感染症患者との接触の機会があるため、ハード面やソフト面の整備とともに感染対策の実践には苦慮するところである。また、重傷者に対応する場合においては、侵襲的器具の使用や観血的処置の実施など、血液・体液の曝露頻度が高い。また、市中感染症発症者やその増悪ケース、さらには新興感染症との最初の曝露機会があり得る部門である。

【現状と課題】しかし実際には業務多忙・煩雑、患者の緊急性・重症度、人員配置、ハード面の充実に問題を抱えるなど、こうした部門特殊性の中で感染対策を周知・徹底するにはいくつか課題がある。教育や啓発の他にも个人防护具をはじめ、標準予防策や経路別予防策に必要な資器材の選択や配置、施設内の規範整備と情報の共有、感染対策の監視体制等、複合的な対応が必要とされる。

【対策】こうした背景を踏まえ、日本救急医学会「救急外来部門における感染対策検討委員会」(JAAM-ERIC)において、種々の調査を踏まえ救急医療体制、特に外来部門におけるハード面、ソフト面、検査体制等について提言が発信されている。また、JAAM-ERICにおいてはハード面、ソフト面、検査体制等に係るチェックリストの作成も手掛けており、救急外来における感染管理の充実を目指し、活動を行っている。

【提案】各施設における感染制御は、感染制御チームが中心且つ主導で行われることが多く、その中でも感染管理看護師はチーム内の活性化や円滑なチーム運営に係ることが多い。また、様々な問題に対する改善への提案や現場支援を行う責務も担っている。今回のシンポジウムでは、感染管理看護師の視点から、救急外来といった部門特殊性の中において、問題視される感染制御の視点と、標準予防策や経路別予防策の標準化とその継続に視点をおき、JAAM-ERICで検討しているチェックリストを参考にした改善方法の検討とともに、実効的な感染制御の実践と、さらには現場のボトムアップにつながる感染対策継続の方略について考える機会としたい。

S7-2. 救急領域における感染症と感染対策—感染制御医の立場より—

日本医科大学武蔵小杉病院感染制御部¹⁾、日本救急医学会「救急外来部門における感染対策検討委員会」²⁾

望月 徹¹⁾²⁾ 佐々木淳一²⁾

藤田 昌久²⁾ 添田 博²⁾

【背景と目的】日常感染症から季節性感染症罹患患者への

対応, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 始め近年社会的脅威になりつつあるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) など市中蔓延の兆しが懸念される多剤耐性菌の持ち込みと院内伝播の予防, 未だ終焉しない中東呼吸器症候群 (MERS) など昨今出没する海外の新興・再興感染症や未知の病原微生物の侵入への備えなど, 救急領域における感染症と感染対策は多岐多彩で重要課題である。対策は病院前から始まり, 救急・消防隊員含む多職種で取り組むべき検討となる。感染制御医の立場で救急領域における感染症と感染対策の現状と課題, 対策を日本救急医学会「救急外来部門における感染対策検討委員会」(JAAM-ERIC) 活動を基に提案する。

【現状と課題】感染対策が必要な救急領域の場面は病院前・救急外来・集中治療室・地域連携の4つを想定する。共通する課題は, 1. マニュアル (バンドル, 規約・規定含む) 整備・監修, 2. 教育・研修 (システム含む), 3. 感染予防策および個人防護用具の適切な着脱遵守, 4. 針刺しおよび粘膜曝露など職業感染, 5. ワクチン接種, 6. 感染事例発生時の対応, 7. 感染症関連の検査体制である。病院前と救急外来部門に関しては, 1~7の現状調査は全く手つかずか, 不十分だったので, JAAM-ERIC はアンケートを実施し, 結果をフィードバックし, 不備であった救急外来における感染対策のマニュアルとチェックリストを分担で作成中である。詳細は各分担者が関連学会で随時発信中。【対策と提案】救急領域における感染症と感染対策は, 医師・看護師・薬剤師・臨床検査技師の4職種が行政・救急・消防隊員と連携して取り組むべき課題である。感染もしくは感染疑い患者は救急医や小児科など救急担当医が直接診療することが多く, 感染制御医はコンサルテーションや微生物・感染症関連検査を保健所/地方衛生研究所などとの連携・情報伝達でサポートする。感染制御医の立場は感染症診療以外に, 感染管理を担う看護師始め他職種と連携してチーム医療を構築し, 現場責任者および行政を含む院外関係部署との「コーディネーター」を務める。JAAM-ERIC で作成中の救急外来専用の感染対策マニュアルとチェックリストでは, 救急外来の責任者の重要な業務で「救急医療の現場と感染制御部門のコラボレーション」を明記している。JAAM-ERIC は, アンケート調査で結果フィードバックと微生物検査体制整備の具体的提言を発信している。特定もしくは未知の感染症が救急領域の場面に到来する場合, 病原微生物の同定と感染対策などを保健所/地方衛生研究所などと連携することは不可欠であり, 感染制御医が現場とそれらをコーディネートすることは重要である。「気づき」・疑い時の対応, 行政との連携, マニュアルとチェックリスト作成の構成メンバー, 院内分担当診療科間のコーディネートなど, 独立した部門としての役割が感染制御医にある。

S7-3. 救急領域における感染症と感染対策—薬剤師の立場より—

東京医科大学病院薬剤部

添田 博

救急外来部門は, 各種耐性菌を含む日常的な感染症や季節性感染症のみならず, 新興・再興感染症の症例が来院する際の入り口となるため, 多様な対策が求められる。医師や看護師といった病院内のスタッフだけではなく, 病院外から患者を搬送してくる救急隊も含めた対応が必要となる。このように, 救急外来部門での感染症や感染対策に対応するためには, 多職種による活動が重要となる。ところが, 従来は救急外来部門を含む救命救急センターなどに薬剤師はほとんど配置されていない状況があった。しかしながら, 昨今では薬剤師の配置が増加しているため, 救急部門での感染症治療および感染対策に薬剤師も積極的に取り組んでいる。

救急外来部門での感染症および感染対策であっても, 薬剤師は一般病棟を含む他部門での関わりと基本的には同様となる。つまり, 薬剤師の視点から感染症患者や感染対策の状況を確認することになる。感染症治療であれば, 感染臓器および想定される原因菌の情報に基づいて, 臓器への移行性や抗菌スペクトラムおよび自施設のアンチバイオグラムに基づいた抗菌薬選択の提案や腎機能などの臓器機能に応じた抗菌薬投与量の提案, さらに, 薬物間相互作用や有害事象に関する情報提供といったものも挙げられる。しかし, 救急外来部門での特徴として, 患者情報が乏しいといったことや, 特に三次救急では重症患者が多いといったことが挙げられる。患者情報の不足については, 薬剤師は薬剤投与歴情報の収集という側面から, 感染症治療に必要な情報を提供できる可能性がある。感染症の治療に直接的に関連しない薬剤も含めた全ての薬剤投与歴情報を収集することにより, 免疫抑制作用のある薬剤の投与歴情報が確認できれば, 早期に免疫抑制状態に応じた病原体のリスクを推定し, 適切な抗菌薬選択に必要な情報を速やかに提供できる。重症患者に対しては腎代替療法の条件に応じた抗菌薬投与量の提案や, 重症病態に応じた投与量の提案により, 感染症治療をサポートしていくことになる。消毒薬への関与として, 消毒の目的ごとの消毒薬選択の提案, 消毒薬の使用濃度や適用部位に関すること, さらに消毒薬に関連した有害事象や使用上の注意に関する情報提供などが挙げられる。さらに, 現場スタッフと共に擦式手指消毒薬の設置場所を検討したり, 手指消毒薬の使用状況についてモニタリングやフィードバックを行うこともある。

救急外来部門における感染症および感染対策を実践する多職種連携チームに薬剤師が加わることで, より多くの情報を提供し, 効果的な対策を実施していくことが可能である。

S7-4. ER における微生物検査技師の役割

亀田総合病院臨床検査部

戸口 明宏, 大塚 喜人

感染症診療は, 患者背景の把握, 感染臓器の決定, 原因微生物の推定や詳細な菌種同定, 抗菌薬の選択, 適切な経過観察が原則とされている。臨床微生物検査は, 感染症の

診断や治療に必要不可欠な検査で、原因微生物を検出し、迅速かつ正確な同定、抗菌薬感受性結果を臨床に報告することが微生物検査室の役割である。近年、臨床微生物検査を取り巻く状況の変化は著しく、微生物同定検査の飛躍的な技術の進歩により免疫学的手法や質量分析、16S rRNA等を用いた遺伝子解析などの新技術が導入されている。また、輸入感染症や日和見感染症などにより抗菌薬耐性菌が増加し検査方法も多様で煩雑化している。稀な菌種への対応、抗菌薬耐性の検出や耐性機序の把握、チーム医療、データ解析など微生物検査技師の役割は多岐に渡る。

臨床現場において質の高い感染症診療が行われるためには、質の良い検体採取が前提条件となる。微生物検査技師は、届いた検体から同定・感受性検査の解析に力を注ぐだけではなく、適切な検体採取の方法について啓蒙する必要がある。良質な検体から得られる検査結果は正確な検査データを蓄積することができ、サーベイランスデータに直結する。サーベイランスデータは菌種ごとの分離率やアウトブレイクの把握などに有用である。適切なエンピリック治療を行うためには正確な検査データから得られた抗菌薬感受性検査に基づくアンチバイオグラムの作成により、抗菌薬を選択する際に有用な情報となる。

救急領域では感染症迅速診断として、様々な Point of Care Testing (POCT) が実施されている。迅速診断キットを使って診断することで、臨床所見に基づき不要な抗菌薬を処方することなく初診時から的確に治療が行える。また、インフルエンザなどのウイルス感染症のパンデミックの際やアウトブレイクの予防対策として医療関連感染対策に有用である。本来 POCT 検査の利点を最大限に発揮するのは、病院でのベッドサイド検査としてリアルタイムに結果を出せる事である。しかし、一般的には採取した検体を搬送し、検査室で実施されている。検体採取から測定まで時間を要し、真の検査結果を得ることは困難である。また、管理が乏しく搬送による汚染拡大などが懸念され臨床現場に潜むピットホールとなっている。検体採取から結果報告までのプロセスにおいて、それらを検証できる管理体制を組むことは急務と考える。POCT 機器を扱う医療従事者への協力、支援、教育にも微生物検査技師が責任を持って積極的に取り組む必要がある。

感染症発生がグローバル化する中、国際認証制度の認証取得により臨床微生物検査領域においても検査の品質保証に関する認識が高まっている。検査システムの精度保証あるいは標準化は、感染症診療および感染制御において極めて重要である。院内検査における標準化の現状と今後の展望について考えてみたい。

シンポジウム 8 AST 活動の実践とアウトカム評価—職種間連携の実践—

S8-1. AST の立場から

武蔵野赤十字病院感染症科

本郷 偉元

他のチーム活動と同じく、AST 活動を行う場合もまず

は team building が大事になる。AST は組織横断型チームであり、そのメンバーはチームの目的や目標を共有し、個性や能力に応じて補い合いながら個々の役割を行うことが大事である。それにより、各メンバーの総和以上の相乗効果が生れてくる。

職種としては、医師、薬剤師、微生物検査技師、感染管理ナースには少なくとも AST に入ってもらいたい。データ処理や IT (information technology) に長けた事務にも入ってもらいとさらによいだろう。そしてどのメンバーにも対人的スキルが必要である。たとえ専門的スキルが高くとも、この対人的スキルやパーソナリティーに課題があると AST メンバーとしては困難である。AST をこれから作っていく・改善していく医療機関の場合は、AST メンバーにふさわしい人材を見つけ、育てていくことも大事である。そのためには、組織(病院)管理者にそれを伝え、納得を得て協力してもらうことも非常に大切である。

AST が結成されたら、あるいは既に存在する場合、AMR 対策アクションプランなどを示し、antimicrobial stewardship が極めて大事な時代であり、組織(病院)管理者に antimicrobial stewardship program (ASP) をその組織の重要優先事項と認めてもらうことも大事である。そして、AST のキーメンバーが ASP の仕事のための時間を確保できるよう、ヒト・モノ・カネを配置してもらうよう可能な限り努めたい。また、ASP によるレクチャーや演習を、病院の教育プログラムとして可能な限り多くの職員が受けるよう、組織管理者に職員の義務としてもらうことも考慮すべきであろう。

AST 活動のアウトカムは、抗微生物薬の適正使用が広まり、患者さんや国に資することであろう。その具体的な指標には、耐性菌の減少、抗微生物薬使用の減少(場合により増加もあるであろう)、感染症関連死亡率の低下、などがあるであろう。しかし、アウトカムを評価することは難しいことも多い。その指標が AST 活動とどれくらい因果関係があるのかを評価することはしばしば困難だからである。また AST 活動においてもプロセスとアウトカムが相補的であることも多い。従ってアウトカム評価の際にはプロセスの評価を含めてもよいかもしれない。評価の際に大事なことは、測定可能な指標を持ち継続することである。自組織の可能性、他組織の指標などを検討し、具体的に取り組みやすいものか、実現可能か、定期的に測定できるか、などを考慮して指標としたい。

AMR 対策アクションプランが示されるなど、AST 活動にとって非常にチャンスな時期である。この流れを逃さず、各組織で AST 活動を推進して戴きたい。本講演がその一助となれば幸いである。

S8-2. ICD の立場から

東京慈恵会医科大学附属病院感染対策室

中澤 靖

慈恵医大においては 2008 年に医療安全管理部内に感染対策室が設立され、限られたマンパワーの中、様々な抗菌

薬管理活動（ASP）を行ってきた。具体的には病棟ラウンド（血液培養陽性者、広域抗菌薬使用患者の状況確認）で現場スタッフとの直接コミュニケーションし適正使用を指導してきた。また TDM の適正化や周術期抗菌薬を診療科別かつ術式ごとに設定するなど、様々な取り組みをしてきた。

2016 年までに MRSA 保菌者の入院中新規発生率や入院患者における MRSA 菌血症は約 3 分の 1 以下に減少した。これに最も寄与したのは 4 倍以上増加したアルコール性手指消毒剤消費量増加に示される標準予防策の向上であると思われる。この期間で抗菌薬の総 AUD はペニシリン系抗菌薬を中心に 50% 増加しており、AUD の値からはこの MRSA 減少に AST 活動がどれだけ寄与しているかは不明である。しかしこの期間カルバペネム系抗菌薬の AUD は微減し、緑膿菌のカルバペネム耐性率は増加から減少に転じている。

今後は、AMR の時代を迎え、今までの感染防止加算の維持も念頭に置いた広域抗菌薬を中心とした介入だけでは不十分であり、すべての抗菌薬を対象とした管理が必要である。だが、現場の医師は多忙であり、未だに成功した自らの経験を重視して抗菌薬の投与を決めている場合も少なくない。その個人の凝り固まったフレームを変えることは、多少教育的なセッションを行ったからと言って容易にできるものではないというのが実感である。

CDC の ASP のコアエレメントに Antibiotic Timeouts というものが記載されている。これは投与開始後 48 時間以降に、抗菌薬が必要か、抗菌薬の選択・投与法は適切か、デエスカレーション可能か、投与期間は？等を確認することであり、抗菌薬投与に関わるスタッフが日常習慣的に行うべきものである。当院では各病棟に配置された薬剤師が、チェックリストを使いながら、医師とのコミュニケーションを通じて Antibiotic Timeout を促し、医師の抗菌薬診療のプロセスを適正化する取り組みを 2015 年から実施している。

ASP においてはとかく医師の薬剤選択の場面だけが注目されることが多い。しかし培養採取時の看護師のスピークアップ、臨床検査技師による検出菌の迅速なフィードバックなど、抗菌薬診療のプロセスは医師以外にも十分関係しており、現場におけるチーム医療の一つとして捉えるべきである。感染対策をマネジメントしていく ICD の立場としては、ASP に多職種が積極的に関与して実践できるよう、職種間のアサーティブなコミュニケーションの醸成が不可欠であることを理解すべきである。

S8-3. 病棟薬剤師を中心とした AST 活動

横浜総合病院薬剤科

佐村 優

近年、抗菌薬適正使用に向けて Antimicrobial stewardship program (ASP) の推進、抗菌薬適正使用チーム (Antimicrobial stewardship team : AST) による支援が推奨されている。ASP は「抗菌薬の採用（使用）制限」と「介

入とフィードバック」を 2 大戦略としており、後者では感染症科医または感染症のトレーニングを受けた薬剤師が抗菌薬の処方時点で処方医と検討して抗菌薬の適正使用に貢献することが求められている。

横浜総合病院（以下、当院）は 300 床の中規模病院であり、1990 年から薬剤師を病棟に常駐して、抗菌薬の薬物治療モニタリング（Therapeutic drug monitoring : TDM）などを含めて業務を展開した。また、当院は感染症専門の常勤医が不在であるため、病棟薬剤師の業務の一環として、感染症治療を支援してきた。2012 年度からは、院内プロジェクトとして感染症担当薬剤師を配置し、血液培養の中間報告を収集した菌血症を支援、医師・病棟薬剤師からの相談応需を通じて、重症感染症に対する早期支援を開始した。さらに、各種培養検査の最終報告についても検査科からの情報を収集し、病棟薬剤師に提供することで、De-escalation、治療期間の設定、経口薬への切り替え、合併症の検査に関する提案なども支援している。これらの支援内容は、感染症専門の非常勤医も同席する週 1 回の感染対策チームのミーティングで報告し、対応の妥当性についても検証している。さらに、このような病棟業務を通じた感染症治療支援体制の強化として、抗菌薬化学療法認定薬剤師の取得を推進することで、2012 年度に 1 名であった認定者は 2016 年度には 7 名となり、各病棟への配置が可能となった。本シンポジウムでは、これらの当院における ASP 活動から、AST における病棟薬剤師の活動の実態とそのアウトカム評価について紹介する。

S8-4. AST 活動における臨床検査技師の役割

東京大学医学部附属病院感染制御部

佐藤 智明、森屋 恭爾

医療現場において薬剤耐性菌感染症は、治療の困難さと病院関連感染の両面から大きな問題となっており、各医療機関では薬剤耐性菌対策を重要課題として取り組んでいる。薬剤耐性菌対策には、(1) 薬剤耐性菌の拡散防止、(2) 抗菌薬の適切な使用、この 2 点の実施が重要である。(1) については既に ICT (Infection Control Team) により実践されているが、(2) については新たに抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team : AST) を組織し、活動することが必要とされている。ICT、AST では医師、薬剤師、臨床検査技師（以下検査技師）、看護師の 4 職種がそれぞれの役割を果たすことが求められている。本シンポジウムでは AST 活動における検査技師の役割について考えてみたい。抗菌薬を適正に使用するには原因菌の決定と薬剤感受性成績が必要である。そのため医師は必要な微生物検査の依頼し、検査技師は正確かつ迅速に検査を実施、報告する。特に、血液培養陽性や多剤耐性菌検出などはパニック値として直接担当医に迅速に報告すると共に、ICT、AST で情報を共有する。微生物検査は検体の質が結果に大きく影響する検査であり、正確な微生物検査を実施するためには適切な検体採取が必須である。検体採取を行う医師や看護師に検体採取方法の説明を行うこ

とも検査技師の重要な役割である。また、多数ある検査項目から必要な検査を過不足なく依頼するために検査依頼システムの再考も有用である。細菌同定検査や薬剤感受性検査は時間を要する検査であるため、検査結果が報告されるまでは医師の経験に基づく治療（empiric therapy）が行われる。検査室では、培養検査より早く結果が得られ、診断の補助となる迅速抗原検査やバイオマーカー検査の導入、グラム染色での菌推定等、感染症診断・治療にできるだけ多くの有用な情報を適時に提供できる検査体制を構築する。また、empiric therapyにおける抗菌薬選択にはアンチバイオグラムが参考となる。アンチバイオグラムは施設ごとに異なるため、自施設のアンチバイオグラムを作成することが重要で、必要に応じて病棟別や診療科別のアンチバイオグラムも作成する。更に、多剤耐性菌検出時に抗菌薬併用の効果判定検査を実施することは、抗菌薬適正使用の有用な情報となる。AST活動のアウトカム評価として死亡率、入院期間、治癒率などの臨床的改善点や、薬剤耐性菌検出数、薬剤感受性率などの微生物学的改善点が指標として用いられるが、検査技師個別のアウトカム評価は難しい。アウトカム評価の指標の改善に微生物検査結果や疫学情報が有用であったと評価された時、検査技師のAST活動が評価されたと判断できるのではないであろうか。今後も、感染症診断・治療に有用な微生物検査の実施や疫学情報の提供がAST、ICTでの検査技師が果たす役割であると考ええる。

S8-5. 看護師の役割

北里大学東病院感染管理室

藤木く子

世界保健機関（WHO）が2011年に薬剤耐性対策の必要性を国際社会に訴えてから、2015年に“Global action plan on antimicrobial resistance”を作成して、加盟各国（193カ国）に2年以内の自国の行動計画の策定を求めた。2016年に日本政府が策定した「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」には、1. 普及啓発・教育、2. 動向調査・監視、3. 感染予防・管理、4. 抗生物質の適正使用、5. 研究開発・創薬、6. 国際協力が含まれている。この中で、医療機関が主体的に取組む事として3. 感染予防・管理と4. 抗生物質の適正使用と考える。既に医療機関では抗菌薬適正使用支援のためにその支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team：AST）の活動が始まっている。AST活動における看護師の役割は、「3. 感染予防・管理」が主と考える。感染予防としては感染防止教育の推進と遵守状況の監視であり、感染管理では標準予防策や経路別予防策の徹底による耐性菌の拡散を防止する事である。次の「4. 抗生物質の適正使用」では、患者の情報提供や適切な検体採取の推進によって、汚染菌や不適切検体による誤検査の防止に努める事である。また、抗菌薬の特長に適した投与方法の指導によって効果的な治療を目指す事と考える。これらは、自施設だけでなく、近隣の施設とも協力し互いに情報共有し推進していく必要があると考え、これらの現状に

についても説明したいと考えている。

シンポジウム9 マイコプラズマ肺炎をめぐる最近の話題

S9-1. サーベイランスからみる流行変遷

国立感染症研究所細菌第二部

見理 剛

マイコプラズマ肺炎は市中肺炎の中でも発生頻度が高く、国の感染症発生動向調査事業でサーベイランスが行われている。この調査は1981年から開始されており、1999年3月までは異型肺炎の調査だったが、同年4月からはマイコプラズマ肺炎の調査になっている。調査の対象は、全国約500カ所の基幹定点医療機関で、マイコプラズマ肺炎と診断された入院患者と外来患者数が1週間ごとに集計されている。過去の集計資料は国立感染症研究所、感染症疫学センターのWebサイトから全て入手できるようになっている（<https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html>）。この発生動向調査では、1984、1988、2011、2012、2015、2016年にマイコプラズマ肺炎患者数の大きな増加が観察されている。日本では1960年代から1980年代にマイコプラズマ肺炎の流行が4年ごとに起きたとの報告が複数あり、発生動向調査で観察された1984、1988の患者数増加はこれらの報告と一致している。患者数が数年程度の間隔で増加することは諸外国の調査でも報告されており、マイコプラズマ肺炎の疫学的性質の一つだと考えられている。しかし、日本の発生動向調査では1990年代と2000年代には明確な周期的流行が観察されなくなり、2011～2012年と2015～2016年にかつての周期的流行のような患者数増加が起こっている。1990年代と2000年代に周期的流行が観察されなかった正確な原因は不明だが、この時期は原因菌である *Mycoplasma pneumoniae* に対して有効性が高いクラリスロマイシンやアジスロマイシンなどのマクロライド系の薬剤が使用されており、大きな流行が抑えられていた可能性も考えられる。2000年以降はマクロライド耐性の *M. pneumoniae* が増加し、2010年代では日本でマイコプラズマ肺炎患者から分離される菌株の多くが耐性菌になっている。このような状況ではマクロライド系の薬剤による流行抑制の効果も弱まり、マイコプラズマ肺炎の本来の性質である周期的な流行が再び現れてきた可能性も考えられる。耐性菌が多い状況が今後も続けば、数年ごとの流行がまた起こってくる可能性があり、サーベイランスを継続していく必要がある。調査対象となっている基幹定点医療機関は病床数300以上の大きな病院であり、それ以外の医療機関で診断、治療を受けたマイコプラズマ肺炎患者の情報は感染症発生動向調査には含まれていない。発生動向調査は、国内のマイコプラズマ肺炎の実際の流行状況のある程度反映するものと考えられるが、データの解釈は全数調査でないことにも留意する必要がある。

S9-2. 病態と重症化のメカニズム

札幌徳洲会病院小児科

成田 光生

肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) は感染細胞 (下気道の繊毛上皮) に過酸化水素などの活性酸素 (細胞毒) を過剰に蓄積させ、粘膜上皮を軽く損傷してヒトに咳をさせることの他には、直接的な細胞傷害性を持っていない。基本的にマイコプラズマが繁殖するためにはヒトに強い咳をさせれば十分であり、肺炎の発症はあくまでも宿主側の免疫応答の結果であるので、肺炎は感染者のごく一部 (<15%) にしか発症しない。演者および共同研究者らはその免疫発症の具体的な内容を解明する目的で胸水のサイトカインを測定した結果、免疫調節型サイトカインである IL-18 と好中球の活性化因子である IL-8 が重症例の全例で高値を示したことから、これらのサイトカインが発症に密接に関わっている発症因子であると同時に、肺炎の重症度もよく反映している重症化因子であることを報告した。マイコプラズマ感染においては様々なサイトカインや免疫系の伝達物質が活性化されていることが *in vitro* の実験系や *in vivo* の観察で報告されているが、通常の「原発性非定型肺炎」という病型において中心的な役割を演じているのは、IL-18 から IL-8 への経路と考えられる。この点は原発性非定型肺炎が病理組織学的には好中球性の炎症であることとも一致している。臨床的には、マイコプラズマ肺炎の重症度を反映する血清 IL-18 値と最も良く相関するのが血清 LDH 値であることから、血清 LDH 値がマイコプラズマ肺炎重症例に対するステロイド剤の適応基準として参考になることも報告されている。一方、マイコプラズマの肺病変には Acute Respiratory Distress Syndrome や Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia と呼ばれる重篤な病型もあり、これらはリンパ球性の炎症であることが報告されている。また成人を主体として「劇症化肺炎」と称される病型もあり、これもリンパ球性炎症の組織所見を呈する頻度が高い。これら重症の肺病変が非定型肺炎の病態から連続的に変化したものか、あるいは最初から異なる病態であるのかについては、今後の検討課題である。また 2011 年頃をピークに一時期マクロライド耐性率の増加が物議を醸したが、中国からの一部の報告を除き、耐性菌感染においては発熱が 2 日間程度遷延する以上の重症化傾向は認められないことが明らかになっている。免疫発症であるマイコプラズマ肺炎において菌自体の耐性化は重症化要因ではないと考えられる。なお 2017 年現在、複数施設からの報告により日本においてはマクロライド耐性率は平均で 30~40% 程度まで低下していることが示されている。さらに近年、百日咳毒素に構造が類似した Community Acquired Respiratory Distress Syndrome (CARDS) toxin をマイコプラズマが産生することが明らかになったが、諸々の理由によりマイコプラズマ肺炎において毒素産生が主病因であることは考え難い。

S9-3. サイトカイン産生からの考察

杏林大学医学部感染症学教室

藏田 訓, 神谷 茂

Mycoplasma pneumoniae は若年齢層に好発する市中肺

炎の起因菌であり、その症状は軽度な例も多く、確定診断にはおよばないケースもあるが、2011 年から 2012 年にかけて我が国で報告数の著しい増加が認められ、大きな流行を引き起こした事は記憶に新しい。

本菌の病原因子としては、P1 タンパク質などを介した宿主細胞への付着に伴う線毛上皮運動の抑制や、活性酸素の産生による細胞の傷害などが報告されていたが、近年 ADP-ribosyltransferase 活性を有し、細胞変性を誘導する CARDS トキシン遺伝子の保有なども報告された。しかしながらこれら直接的な細胞傷害作用はあまり強いものではなく、臨床症状などを考えるとマイコプラズマ肺炎の病態形成には宿主免疫の過剰応答による間接的な組織傷害が深く関わっていると考えられており、マイコプラズマ肺炎はいわゆる古典的な細菌性肺炎とはその発症病理が大きく異なっている。

また、*M. pneumoniae* 感染症では肺以外の臓器に病変を誘導する肺外発症の例も報告されており、局所から菌体が検出される直接型発症に加え、局所から菌体が検出されない間接型の発症例も存在することから、肺外発症においてもその病態の形成は免疫複合体の生成や、免疫学的交差反応などを含む宿主免疫応答の関与によるものと考えられている。

一方、2000 年以降、それまで唱えられてきた Th1, Th2 以外の新たなポジティブエフェクター T 細胞として Th17, Tfh, Th9 などの存在が明らかとなり、更には過剰免疫応答を抑制する Th3, Tr1 などの Treg についても同定されたことから、宿主免疫バランスはそれまでの Th1/Th2 シーソーの単純なバランスで語ることはできなくなっている。またネットワークを形成することで宿主免疫応答を制御し合う様々な種類のサイトカインがこれまでに同定され、その機能についての解析が進められており、*M. pneumoniae* がこれら様々なサイトカインやケモカインの産生を誘導し、肺炎および肺外発症を引き起こすとの報告も多くなされている。

本講演ではこれまでに報告されている *M. pneumoniae* 感染とサイトカイン産生誘導の報告に加え、*M. pneumoniae* 感染ノトバイオームマウスモデルおよび *M. pneumoniae* 可溶性菌体抗原感作による実験的肺炎モデルを利用した *in vivo* の実験系や、マウス splenocytes を *M. pneumoniae* 菌体抗原で刺激した *in vitro* の実験結果も含めて、サイトカインおよびケモカイン産生の面から *M. pneumoniae* 感染症について考察していきたい。

S9-4. 診断法の進歩と限界

千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

石和田稔彦

マイコプラズマ肺炎は、小児から成人まで幅広い年齢層において市中肺炎の代表的な原因微生物となっている。一般細菌と異なり β ラクタム系抗菌薬が無効なことから、抗菌薬選択の観点からも早期診断が必要な疾患のひとつとなっている。臨床症状や患者背景、血液検査などからマイ

コプラズマ肺炎を推定する方法は提唱されており、ある程度鑑別することは可能である。しかしながら診断確定のためには、病原微生物検査は重要である。肺炎マイコプラズマの分離には特殊培地が必要なため、一般的には実施されておらず、長い間抗体測定方法が、病原診断の主体となっていた。しかしながら、血清抗体価（PA法・CF法等）による診断は、発症早期には抗体が陰性であること、また、急性期の抗体が陽性であっても、回復期の抗体価を測定し、その変動を見なければ確定診断出来ないことも多く、急性期の診断が困難であった。その後、発売されたマイコプラズマIgM抗体測定キットは、比較的感染症早期を検知できるキットとして期待されたが、陽性持続期間が長いため既感染で陽性を示すことがあり注意が必要であることがわかり、診断法として問題があることが明らかになっている。最近、肺炎マイコプラズマの迅速抗原検査キットやマイコプラズマ核酸同定検査（LAMP法）が開発され、保険収載されるようになった。これらの迅速診断法は呼吸器検体から直接、肺炎マイコプラズマを検出する方法であるため、特異度が高く、急性期診断に適している。しかし、検体採取方法などに注意を払う必要がある。本講演では、マイコプラズマ肺炎の診断法の変遷について概説し、各検査法の特徴と限界に関して、概説したい。

S9-5. 関連する病態とその影響

東京医科大学病院感染制御部・感染症科

渡邊 秀裕

マイコプラズマ（*Mycoplasma pneumoniae* : M.pn）感染症に関連する興味ある二つの病態を実験結果を含め報告いたします。1, 気管支喘息との関連 : M.pn肺炎や気管支炎症例の中には、検査値や画像が正常に改善しても、咳嗽が続き気道過敏や気管支喘息の発症につながる症例が存在していた。その原因の一つに感染後の気道上皮での Cysteinyl leukotriene receptor (LT 受容体) の発現増強や血清 LT 値の増加などがあると以前の本学会で報告した。これらのもちろん約 70% の症例では咳嗽は改善し LT 値も健常症例の値に回復していた（改善群）。すなわち検査や画像が改善しても持続して LT 値が高い症例が気道過敏となり気管支喘息様の病態となったと考えられる（喘息群）。これらの 2 群に対し、M.pn の脂質抗原 : *Mycoplasma pneumoniae* Glycoglycerolipid : GGL に対する IgM および IgG 抗体を測定すると喘息群では改善群に比し GGL-IgM, GGL-IgG ともに高値であった。このことは気管支喘息発症例においては治療により検査値や画像が正常に改善しても GGL-IgM が高値であり M.pn が消失していない可能性が考えられた。ある一定期間、M.pn 持続感染の存在が推測された。2, 腫瘍（肺癌）転移との関連 : 咳嗽を主訴に初診したが、精査の結果、既に転移腫瘍が判明する症例にしばしば遭遇する。臨床的に、咳嗽といえども感染症だけでなく腫瘍も念頭に入れる所以である。実際には肺癌発見時に手術可能な割合は全肺癌の 30~40% 程度とされているので、およそ 60% は初診時に既に転移巣が存在す

ることになる。今回、遷延する咳嗽を主訴に初診し M.pn 感染と転移性癌（肺癌）が判明した症例を経験した。感染症と癌の転移の関連を考えさせる興味ある症例と思われ、M.pn と癌との関連について文献的な検討と Preliminary な検討を行った。Duan らの *Mycoplasma hyorhinis* : M.hy の持続感染が胃癌症例での生存率の低下と転移の促進を報告している（Cancer Res. 2014 ; 74 : 5782-94.）。そして M.hy に存在するリン脂質が胃癌転移細胞にのみ存在していたことを証明した。Preliminary な検討として咳嗽で初診し転移性肺癌が判明した症例（M 群）と転移のない肺癌（NM 群）との M.pn 脂質抗原に対する GGL 抗体を測定した。M 群では IgG が cut off 値以上の値であったが NM 群では IgM, IgG ともに低値であった。咳嗽が癌の転移によるものと考えていたが一部は M.pn の感染（潜在）によるものとするれば、M.pn が癌の転移に関与している可能性が推測された。その他の結果も報告し皆さんのご批判をいただければ幸いです。

シンポジウム 10 小児感染症領域のガイドラインの現状

S10-1. 慢性活動性 EB ウイルス感染症

名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学

木村 宏

慢性活動性 EB ウイルス感染症は、EB ウイルスに感染した T 細胞もしくは NK 細胞がクローナリティをもって増殖・臓器浸潤する難治性疾患である。本疾患は、本邦をはじめとする東アジアを中心に、小児・若年成人に見られる。民族・地域的集積があるため、遺伝的背景の関与が推測されているが、普遍的な EB ウイルスが、なぜ特定の個体にのみ本症を発症させるのか解明されていない。慢性活動性 EB ウイルス感染症では、生来健康な小児・成人に、発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫などの伝染性単核症様症状が持続的または断続的に現れる。重篤な合併症として、消化管潰瘍、冠動脈瘤、間質性肺炎、血管炎、中枢神経障害、ぶどう膜炎などがある。経過中、節外性 NKT 細胞性リンパ腫-鼻型や劇症型 NK 細胞性白血病などのリンパ腫/白血病に進展することもある。慢性活動性 EB ウイルス感染症の本態はゲノム基盤を含め未だ不明な点が多く、感染/遺伝因子など複数の要因が関わり、全身・局所的な病変を来すため、特定の疾患領域/診療科に帰属させることが困難であった。治療についても、造血幹細胞移植が根治治療であるが、その適応・時期についてはコンセンサスが得られていない。また、患者はしばしば生活面においても長期にわたる支障を被っている。本症のこうした状況のもと、疾患領域・診療科を超え、共通の指針に基づく診療ガイドラインを作成することが望まれていた。2016 年、慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドラインを日本小児感染症学会監修のもと作成・発刊した。本ガイドラインは、慢性活動性 EB ウイルス感染症、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症の 4 疾患について、Minds に準拠し重要診療事項の

解説を施したものである。本ガイドラインが、領域を超え広く用いられ、慢性活動性 EB ウイルス感染症の周知と、診療の均てん化につながることを期待される。

S10-2. 小児呼吸器感染症

くろさきこどもクリニック

黒崎 知道

小児呼吸器感染症診療ガイドライン (GL) は、2004、2007、2011、2013 (追補) 版に続いて、2017 版が刊行されている。当初、肺炎診療 GL 作成のため、小児呼吸器疾患学会 (当時)・小児感染症学会の委員で準備に入ったが、肺炎限定ではなく、小児呼吸器感染症に関する GL を作成することになった。問題になるのは原因菌判定であろう。本 GL は洗浄喀痰培養成績を加味し局所感染症としての原因菌を考慮した GL である。当時は、 β -ラクタマーゼ陽性インフルエンザ菌・ペニシリン (PC) 耐性肺炎球菌の問題がありセフェム全盛期にあったが、経口セフェムが肺炎球菌の PC 結合タンパクの変異をきたし易いことも危惧されていた。洗浄喀痰培養をもとにした臨床的検討から PC 剤でも対応可能であり、原因菌不明時の初期選択抗菌薬は PC 剤を中心に、広域セフェム (インフルエンザ菌・肺炎球菌に抗菌活性のある薬剤のみ) も推奨した。しかし、最近の GL 作成に際してエビデンスに基づいた作成法が推奨されている。今回の改訂のポイントは、それに則りクリニカルクエスト (CQ) を作成し、それにこたえる形式 (CQA) をとり、エビデンスレベル、推奨レベルを記載した。CQA は背景、解説、文献検索方法、参考文献の内容で記載されている。上気道炎、気管支炎、細気管支炎、肺炎、膿胸、基礎疾患のある肺炎 (免疫不全・新生児)、院内肺炎、予防接種対象呼吸器疾患の 8 項目から成り、CQA では説明が不足することが危惧されたので、CQA 編に加え、一部解説編を設けた 2 部構成になっている。上気道炎、気管支炎は日常の外來診療で最も遭遇する疾患のひとつである。これまでの版では抗菌薬は原則不要であると記載されていた。気管支炎では一部抗菌薬使用の記載があり、どのような場合に抗菌薬使用を考慮するのか分りにくいという意見があった。今回の改訂では、ほとんどはウイルス性で抗菌薬不要であるが、細菌性が強く疑われる場合として著明な湿性咳嗽、湿性咳嗽の明らかな増悪、肺炎マイコプラズマ流行時など非定型菌感染症が強く疑われる；病初期乾性咳嗽だが鼻汁なしなど、症状の具体的記載を行った。これは、Delayed Antibiotics Prescription に繋がり、抗微生物薬適正使用 (AMR 対策) に通じると考えられる。小児呼吸器感染症は common disease の一つではあるが、それ故か、わが国でのエビデンスが少ないと感じている。GL 作成の理念は、目的として、(イ) 小児呼吸器感染症の診療・治療の質の向上を図る、(ロ) 耐性微生物の出現を最小限にとどめる抗菌薬療法を考慮することである。耐性菌が問題になっている現状で、感受性結果ばかりではなく臨床効果を常にモニターし、目的 (ロ) も考慮したエビデンスに基づいた改訂が今後も必要である。そのためには質のよい

臨床的検討が大切になってくる。

S10-3. 小児結核のガイドラインと問題点

東京都立小児総合医療センター呼吸器科・結核科

宮川 知士

わが国の結核は減少の一途をたどっており、成人における結核患者の減少とともに、小児結核も順調に減少している。小児結核の年度別新登録患者数は、最近の厚生労働省の統計によれば、平成 26 年が 49、平成 27 年は 51 であり、臨床医が小児結核に遭遇する機会はきわめて稀となっている。現在、学会が刊行したガイドラインのうちで、小児結核について解説しているのは、日本結核病学会編「結核診療ガイドライン改訂第 2 版 (2012)」と、日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会編「小児呼吸器感染症診療ガイドライン (2017)」である。前者は、成人における結核の診断・治療について指針が整備されており、小児結核についても解説されているので、小児のうちの特に学童については、これによって診断・治療を行うことが可能である。しかし、乳幼児についてはツ反判定基準やインターフェロ γ 遊離試験 (IGRA) の適応について、成人ほどの明確な診断基準を設けることができていない。早期診断の契機として重要な接触者健診においては、感染の原因となった発端者との接触状況は様でないので、感染リスクの判断は診療を行う医師の判断に任されることとなる。全身播種や髄膜炎を起こしやすい年齢層の児は、発熱や呼吸器症状など成人によくみられる症状によって発病を疑われることは極めて稀であり、けいれんや呼吸不全など重篤な症状が急激に出現して気づかれることが多い。このような事情があるので、感染診断で陰性の結果が得られても、初期の感染を否定できず、感染リスクを考慮しつつ発病予防の治療を優先して行いながら観察することが多い。後者は、小児科領域の呼吸器・感染症の専門家によるガイドラインであり、小児期の感染症全般を扱っており、クリニカルクエスト形式によってエビデンスレベルおよび推奨レベルを併記して解説しているが、頻度の低い小児結核に関しては標準的治療法についての項目に限られている。近年は、IGRA による感染診断や、高精細な CT による画像診断など、診断技術が進歩したことにより、特異度の高い感染診断や、発病早期の診断が可能となっていて、今後小児結核についてもこれらの診断技術を活用することによって、より明確なガイドラインを整備することが望まれる。一方で、小児結核 (特に乳幼児期の結核) の特殊性をはじめとして、早期発見に重要な感染診断の適応や、診断の限界についても知っておかなければならない。またわが国における結核診療の行政・医療の連携の事情や、ツ反、IGRA、BCG 接種にわが国独自の方法が加味されていることも考慮に入れる必要がある。小児結核が今後も順調に減少すると考える際に、将来的にはガイドライン、または診断・治療の手引きをもとに、どの地域においても同じように診療可能であるような指針が必要となろう。

S10-4. 小児期ヘリコバクター・ピロリ菌感染症

信州大学医学部小児医学教室

中山 佳子

小児期ヘリコバクター・ピロリ菌（以下ピロリ菌）感染症診療のガイドラインは、2005年に「小児期ヘリコバクター・ピロリ菌感染症の診断、治療、および管理指針」が改訂版として発表された。公表からおよそ12年が経過し、日本小児栄養消化器肝臓学会は「小児 *H. pylori* 感染症ガイドライン改訂に関するワーキンググループ」を立ち上げ、Minds 診療ガイドライン作成の手引きに準じた改訂作業が進んでいる。

小児期のピロリ菌感染症は、抗体保有率が3～5%まで低下している。このためピロリ菌感染症の小児例を診察する機会は減っているものの、ピロリ菌感染による胃・十二指腸潰瘍、消化管外疾患としての思春期の鉄欠乏性貧血などは一般小児科診療において見落としとしてはいけない重要な疾患である。このため標準的な感染診断法と治療法を、広く医療者に周知する必要がある。

社会的には成人期の胃がんの予防としてピロリ菌除菌治療が注目され、一部の市町村では中高校生を対象としたピロリ菌検診が施策として行われている。このような状況下において、無症状の小児への対応に関するコンセンサス作りが極めて重要なテーマとなっている。

除菌治療においては、わが国の小児におけるクラリスロマイシン耐性率はおよそ50%前後まで増加している。一次除菌治療で除菌に成功するためには、可能な限り分離株の抗菌薬感受性検査の結果に基づく除菌レジメンの選択が不可欠な状況にある。この点についても、現時点での標準的な対応を改訂版において示す予定である。

現在最終段階に進んでいる改訂版においては、1. 適応疾患、2. 診断、3. 治療について、一般診療で重要と考えられるクリニカル・クエスチョンを設定し、エビデンスに基づき推奨文を作成した。本学会の開催される2017年11月には公表が予定されており、ガイドラインの具体的な内容について当日の発表の中で紹介したい。

S10-5. 深在性真菌症ガイドライン

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座

森 雅亮

小児では、年齢的な免疫能の未熟性および易感染性に加えて、成人と同様に骨髄移植・白血病に対する治療やステロイド・免疫抑制薬による治療が一般化され、深在性真菌症の発症頻度が上昇しているのが現状である。2009年に行われた小児深在性真菌症治療の全国実態調査では、65施設から232例の臨床データが収集・解析された。基礎疾患としては、血液疾患（69%）、免疫不全症（25%）、新生児・未熟児（16%）の症例が多かった。病態では、敗血症、肺炎を呈する症例が多くみられ、アスペルギルスとカンジダがほぼ同数例であった。臨床の間では、小児において抗真菌薬を選択する際に、「安全性」が重視されるだけでな

く、抗真菌力が強く臨床効果が高い薬剤を使用する、すなわち「有効性」が決め手となっており、小児で未承認の抗真菌薬が多く使われている事実が明白になった。上述した現状を鑑み、2014年2月『深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014』の改訂、さらに2015年9月には小児領域に対するポリコナゾールおよびカスポファンギンなどの新規適応取得薬剤の追加により、新たなエビデンスを加えた小児領域改訂版を作成した。本改訂版では、小児領域特有な「免疫不全症」、「小児血液・腫瘍性疾患」、「新生児」に重点をおいて、各分野の「深在性真菌症」の背景、リスクファクター、診断、治療についても現存しているエビデンスレベルを十分意識しながら記載してある。わが国では、小児に対して適応が承認されている抗真菌薬は2014年に5剤に増えたが、成人と比べ抗真菌療法の手段はまだ十分とはいえない。また、小児領域では、深在性真菌症の診断・治療に関するエビデンスレベルの高い検討がまだ少ないのが現状である。小児においては、引き続きわが国における大規模な臨床的検討が必要であり、その結果に基づいた治療戦略の発展が期待される。本シンポジウムでは、最近のトピックを交えながら、『深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014』小児領域改訂版の内容を概説するとともに、今後の方向性についても言及したい。

シンポジウム11 AMR対策アクションプラン時代の感染症診療・対策

S11-1. 薬剤耐性（AMR）対策アクションプランの概要とその方向性

厚生労働省健康局結核感染症課

野田 博之

近年、薬剤耐性（AMR）対策は、世界的な公衆衛生上の課題となってきた。AMR対策は、2015年に開催された先進7カ国首脳会議（G7）エルマウサミットや2016年に開催されたG7伊勢志摩サミットでも課題の1つとして取り上げられた他、2016年9月には国連総会ハイレベル会合として世界中の首脳陣が集い、その対策が議論されてきている。日本では、2016年4月に公表された薬剤耐性（AMR）対策アクションプランに沿って、AMR対策が進められている。薬剤耐性（AMR）対策アクションプランでは、世界保健総会で採択された薬剤耐性（AMR）に関する世界行動計画にも掲げられている普及啓発・教育、動向調査・監視、感染予防・管理、適正使用、研究開発に国際協力を加えた6つの柱として、2016年から2020年までの行動計画が示されている。また、この薬剤耐性（AMR）対策アクションプランには、ヒト及び動物における耐性率とヒトにおける抗菌薬使用量に関する成果指標が掲げられている。厚生労働省では、この薬剤耐性（AMR）対策アクションプランに沿って、これまでも実施してきた院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）等の施策と共に、AMR臨床リファレンスセンター等の設置や抗微生物薬適正使用の手引きの作成・公表等を通して、AMR対策を進めている。特に抗菌薬使用量については、外来診療においてその

使用量が多く、また、セファロスポリン系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬の使用割合が多いことも指摘をされていることから、感冒や下痢症等において抗菌薬が必要ないことがあることを含めて、感染症の適切な診断と抗菌薬の適切な使用についての普及啓発を進めている。また、AMR 対策においては、新規の抗微生物薬を使用できるようにするために、研究開発を推進していくことも重要であることから、薬剤耐性感染症（ARI）治療薬・診断薬の実用化の加速を図る施策等も進めている。厚生労働省としては、引き続き、抗微生物薬の研究開発の支援を進めると共に、国民及び医療関係者に対する普及啓発により、感染症の適切な診断と抗菌薬の適切な使用を進めることなどを通して、AMR 対策を行っていききたいと考えている。

S11-2. CRE 保菌調査と持続保菌事例の感染予防策

昭和大学病院感染管理部門¹⁾、同 臨床検査部²⁾、同 薬局³⁾

中根 香織¹⁾ 宇賀神和久²⁾ 内藤 結花³⁾

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae：CRE）は、*Enterobacter cloacae* や *Enterobacter aerogenes*、*Klebsiella pneumoniae* などの腸内細菌科細菌による感染症の総称である。腸管内に一度定着すると、腸内細菌のため長期にわたって保菌することになる。CRE のうち、カルバペネマーゼを産生する CPE（Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae）は、嚴重な感染対策が必要となる。NICU と GCU でアウトブレイクを経験し、2015 年に私立医科大学病院感染対策協議会の改善支援を受け改善報告を行うまで、長期間を要し、長期入院患児の感染対策に難渋した。NIUC と GCU の他、退院後に受診する小児科外来、入院病棟となる小児医療センターにおいて、感染対策と保菌調査を継続し、感染予防の徹底を行った。NICU では、1 週間毎に便の保菌調査を行っており、CPE は定期検査便から検出され保菌であった。保菌調査では、ESBL 選択培地を使用し、メタロβラクタマーゼの確認には SMA ディスクを用いた。カルバペネムの感受性を示すステルス型 CPE を検出するため、第3世代セファロスポリン系薬剤（CTX、CTRX、CAZ いずれか）に耐性を示した場合は、PCR によるカルバペネマーゼ産生の確認を行い保菌者の早期発見に努めた。同一株によるアウトブレイクの有無を確認するためパルスフィールドゲル電気泳動法を用いたが、CPE の場合は異なる菌種でもプラスミド解析で特定のプラスミド拡散の有無を確認することが必要である。当院では現在プラスミド解析を行っていないため、今後の課題である。感染対策としては、NICU はオープンフロアのため、患者スペースを明確にし、接触予防策を徹底するためのゾーニングと手指衛生や個人防護具の適正使用の徹底、担当看護師の専従化、環境消毒、おしゃぶりや搾乳機の消毒方法の見直し、沐浴槽清掃やおむつ交換手順の見直し、エコーやポータブル X 線装置の使用後の消毒などを行った。また、

保菌した患児の便の陰性確認は、外来受診時に行うとともに、家族への説明と感染予防策指導を行った。長期入院の持続保菌者は、ストーマがあり、便の漏れによるストーマケアが頻回に必要な患児であった。医療者の手指や環境が汚染されやすい状態が続き、NICU スタッフが疲弊するばかりであった。スタッフへのポジティブフィードバックと病院内全体で支援できるよう人員調整等を行った。NICU、GCU の手指衛生と接触予防策の徹底と保菌者をいち早く把握し、コホート管理を行うことが収束に繋がったと考える。

S11-3. 本邦における CA-MRSA の疫学情報と臨床像

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

山口 哲央

MRSA は医療関連施設で最も遭遇する機会の多い耐性菌の一つであるが、近年市中感染症の起因菌としても増えている。その薬剤感受性を含めた疫学情報を知ることが抗菌薬適正使用を考える上で重要である。

市中感染型 MRSA（CA-MRSA）は皮膚軟部組織感染症（SSTI）において多く分離されるが、米国においては SSTI から分離された黄色ブドウ球菌の約8割が CA-MRSA という報告がある。本邦では、SSTI から分離される黄色ブドウ球菌における MRSA の割合は2割程度であり、米国と比べて多いわけではないが、ある程度の頻度で CA-MRSA に遭遇することが分かっている。病原性が高いと考えられている Pantone-Valentine leukocidin（PVL）産生 CA-MRSA は CA-MRSA の1~2割程度と多くないが、それよりも本邦固有の CA-MRSA である toxic shock syndrome toxin 1 産生 CA-MRSA が3~4割と高い割合を占める。このクローンは近年血液培養からの分離も増えており、その病原性には注意が必要である。

CA-MRSA はβラクタム系抗菌薬に対して検査上感受性が保たれていることが多いが、院内感染型 MRSA と比較して、抗 MRSA の感受性が良いかという点必ずしもそうではない。我々は CA-MRSA によるバンコマイシン中等度耐性黄色ブドウ球菌（VISA）やリファンピシン耐性菌、ダプトマイシン耐性菌などを複数例経験している。CA-MRSA 感染症では治療薬に困らないという認識は間違いであり、病態・状況に応じて適切な抗菌薬の選択が必要である。

本邦においても CA-MRSA による重症感染例の報告数が少しずつ増えている。本セッションでは、PVL 産生 CA-MRSA による壊死性肺炎例、新生児の上顎骨髄炎例、若年女性の敗血症性肺塞栓症例など、我々がこれまでに菌株の解析を行った症例を紹介する。重症例を経験すると、常に CA-MRSA 感染症を念頭においた治療を考えたいとなるが、SSTI に対しキノロン系抗菌薬を使う施設においてキノロン耐性 CA-MRSA が多かった事例もある。正確な CA-MRSA の疫学情報と重症化のリスク、適切な培養検査などを整理し総合的に判断することで、最も適した抗菌薬の選択を行う必要がある。本邦における CA-MRSA の疫学

情報と臨床例を提示し、CA-MRSA 感染症を念頭において抗菌薬適正使用について考えたい。

S11-4. 多剤耐性菌の海外からの持ち込み—臨床現場における経験と対策—

国立国際医療研究センター国際感染症センター

早川佳代子

グローバル時代を迎え、国外に旅行や仕事など様々な理由で渡航・滞在する日本人の数は増加している。さらに、日本を訪れる外国人の数も増加の一途をたどっている。海外では薬剤耐性菌の疫学的状況が国内とは大幅に異なっていることが知られている。このため、日本では検出されることが稀な耐性菌を含めた多剤耐性菌のヒトを介した国内の医療機関への持ち込みの機会も多くなっていると考えられる。国立国際医療研究センターでは2012年より海外にて入院歴のある患者の入院時には、あらかじめ接触感染対策を含めた感染管理を施行の上、多剤耐性菌保菌のスクリーニングを行う方針を取っている。本講演では、海外にて入院歴のある患者より実際に多剤耐性菌が検出された頻度や種類を含めた過去4年間における当院での経験を中心に、多剤耐性菌の海外からの持ち込みに関する臨床現場における対策や問題点等につき共有を行いたい。

S11-5. 抗菌薬適正使用の推進

国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター

具 芳明

抗菌薬の不適正な使用は薬剤耐性菌増加の大きな要因であると考えられている。医療現場での抗菌薬適正使用は薬剤耐性菌対策の中でもっとも重点的に取り組むべき課題のひとつであり、AMR 対策アクションプランでも強調されている。感染症は臓器を問わず広く発生するため、感染症を専門としない医師が抗菌薬を適正に使用できるよう支援していく仕掛けが必要となる。抗菌薬適正使用を進めるには適正でない使用について理解する必要がある。抗菌薬の不適正使用は「不必要」な使用と「不適切」な使用にわけることができる。不必要な使用とは文字通り本来必要のない場面で抗菌薬を使用することである。たとえば普通感冒に対して抗菌薬を処方したり、治療適応のない無症候性細菌尿に対して抗菌薬を処方することが不必要使用にあたる。不適切な使用とは、抗菌薬の選択や投与量、投与間隔、投与期間などが適正な状態から逸脱した形で抗菌薬を使用することである。たとえば投与量が過小であったり、必要以上に長く投与することが不適切使用にあたる。抗菌薬適正使用を推進する際にはこのどちらに介入しているのかを意識することも有用であろう。抗菌薬の不必要処方を適正化するには診断の精度を上げること、不適切使用を適正化するには標準的な治療を確実に行うことが基本となる。それらには検体採取を含めた検査診断やPK/PD に基づいた抗菌薬投与も含まれる。すなわち、医師はもちろんのこと、臨床検査技師、薬剤師、看護師など多職種での取り組みが必須であり、感染症の専門家が中心となって多職種

チーム医療を推進していくことが期待されている。これまで抗菌薬適正使用をめざす活動は主に入院医療において行われてきた。しかし、外来医療においても、抗菌薬使用の総量が多いこと、急性呼吸器感染症を中心に不必要使用の頻度が高いと指摘されていることから、抗菌薬適正使用の重要性が高まっている。AMR 対策アクションプランでは抗菌薬適正使用を推進することが重視されている。抗菌薬適正使用チームをもつ医療機関が増えてきているが、今後はその質の向上を図るとともに、同様の活動がより多くの医療機関に広がっていくことが期待される。また、この6月に公開された抗微生物薬適正使用の手引き（第一版）は、これまで注目度が低かった外来での抗菌薬適正使用を推進していく大きなきっかけになると思われる。抗菌薬適正使用とは単に抗菌薬の使用量を減らすことと同義ではない。多方面から感染症診療の質の向上を図ることが抗菌薬適正使用につながるのである。

シンポジウム 12 耐性菌時代の尿路感染症対策—尿路感染症の予防—

S12-1. 小児膀胱尿管逆流における予防的抗菌薬投与

あいち小児保健医療総合センター泌尿器科

上原 央久

【背景】膀胱尿管逆流（VUR）における予防的抗菌薬投与は1940～50年代には既に行われていたとされている。2000年代初頭には小児のVURに対する予防的抗菌薬の投与と外科的治療との治療効果の比較が行われた。治療効果に明らかな差が認められなかったものの、小児VURに対する予防的抗菌薬の治療効果のエビデンス不足を解決し、長期間の内服による耐性菌の問題等を把握するためにRIVUR studyが行われた。2014年に示されたRIVUR studyの結果から、小児VURに対する予防的抗菌薬投与は有熱性尿路感染症の再発を50%程度減らすことが示された。一方で、同研究において予防的抗菌薬投与群と非投与群を比較したところ予防的抗菌薬投与群で尿路耐性菌の発生頻度が増加することも報告された。この結果から、我が国でもVURの治療指針として、2016年に日本小児泌尿器科学会から小児VUR診療手引きが刊行された。RIVUR studyではST合剤が予防的抗菌薬として使用され、ヨーロッパのガイドライン等世界的にみてもST合剤が広く使用されている。我が国では、ST合剤に対する耐性菌の増加を懸念し2003年にCCLの小児VURに対する予防的抗菌薬投与に関する研究結果が報告されている。ST合剤の他にセフェム系抗菌薬を予防的抗菌薬として使用していることは我が国独自のものである。

【目的】小児VURと予防的抗菌薬投与の歴史を簡潔に振り返り、小児VUR診療手引きに則し、小児泌尿器科医の立場から予防的抗菌薬投与の必要性や手術時期、耐性菌などの今後の問題点について報告する。

【結語】小児VURに対する予防的抗菌薬投与の有効性はRIVUR studyから示されているが、使用している抗菌薬に対する耐性菌の出現やESBL産生菌の報告が近年散見

される。予防的抗菌薬投与の治療効果と限界を改めて理解し、外科的治療への移行時期や耐性菌を念頭にいたれた抗菌薬の使用を考慮していく必要がある。

S12-2. 在宅医療における尿路感染症予防

北本矢澤クリニック¹⁾、慶應義塾大学医学部感染制御センター²⁾、同 医学部泌尿器科学教室³⁾

矢澤 聡¹⁾²⁾³⁾ 長谷川直樹²⁾ 大家 基嗣³⁾

世界に先駆けて超高齢社会を迎えた日本において、在宅医療の整備は喫緊の課題である。在宅医療とは、通院困難な患者さんが諦めることなく自分らしい生活を送ることを、真摯に寄り添い、過不足のない医療ときめ細やかなケアを通して、継続的に支えることである。

Prohibere melius quam corrigere.(Prevention is better than cure.)とデジデリウス・エラスムスが『痴愚神礼讃』に記したのが1509年。その後、ベンジャミン・フランクリン、ルドルフ・フィルヒョウそして若月俊一と、先人達はいつも予防の重要性を説いてきた。本講演でもこれらに習い、高齢化の課題先進国である我が国の在宅医療における尿路感染症予防として、永続的尿道カテーテル留置患者、即ち長期の尿道カテーテル留置により100%CAUTI(catheter-associated urinary tract infection)が成立している患者に対するマネジメントに焦点を当てる。CAUTIとは尿路に留置するカテーテルが原因で成立する尿路感染症で、尿の定量培養で 10^5 cfu/mL以上の細菌が分離される場合に定義される。症状のある症候性CAUTIと症状のない無症候性CAUTIがあり、後者が圧倒的に多いと言われており、在宅医療においても例外ではない。症候性CAUTIに対する予防的抗菌薬投与や膀胱洗浄は推奨されない。CAUTIではカテーテルを抜去しない限り抗菌薬単独での治癒は望めず、耐性菌の発現を促す結果となるためである。日常臨床の現場では症候性CAUTIは勿論、無症候性CAUTIも含めたCAUTIを対象とする予防策が重要である。

埼玉県北本市にある北本矢澤クリニックは、機能強化型在宅療養支援診療所として、泌尿器科を含む患者が抱えるあらゆる問題の解決を通じた包括的ケアを目指している。2015年4月から2017年2月の間に当院で在宅医療を提供した197例の内、腎泌尿器領域の問題を抱える患者は103例(52%)、この内排尿障害を抱える患者は71例(36%)、さらに排出障害に対して尿路管理が必要な患者は23名(12%)で、その内訳は尿道カテーテル19名、膀胱瘻1名、腎瘻3名であった。この内4名に尿道カテーテル抜去を試みた。また、永続的尿道カテーテル留置患者19名の内9名の尿培養を提出した所、全例で尿培養陽性であり、この内7例が多菌種混合感染であった。

本講演では、当院のデータを示しつつ在宅医療における症候性CAUTIの予防について皆様と考えてみたい。

S12-3. Probioticsによる尿路感染症予防

岡山大学病院泌尿器科¹⁾、同 総合患者支援センター²⁾、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿

器病態学³⁾

和田耕一郎¹⁾³⁾ 定平 卓也¹⁾³⁾ 山本満寿美³⁾

光畑 律子³⁾ 石井亜矢乃²⁾³⁾ 渡邊 豊彦³⁾

那須 保友³⁾

尿路感染症は最も頻度の高い細菌感染症である。そのうち、急性膀胱炎がもっとも一般的であり、女性では生涯のうちに人口の約60%が一度は罹患し、さらに罹患後1年以内にその3分の1が再発を経験するとも報告されている。尿路感染症の頻回な再発に伴って使用される抗菌薬が増加し、さらに原因菌の薬剤耐性化が問題となるため、抗菌薬を使用しない尿路感染症の予防方法が探索されてきた。クランベリージュースや乳酸菌を中心としたProbioticsがその代表であり、有効な予防法として広まりつつある。昨今、新規抗菌薬の開発が停滞する傾向にあり、G7(Group of Seven, サミット)では使用抗菌薬の増加が問題として取り上げられている。そういった時代的背景を鑑みても、尿路感染症において抗菌薬を使用しない再発予防法は大きな臨床的意義を持つと考えられる。

尿路感染症の発症には、乳酸菌を中心とした膣の常在菌(デーデルライン桿菌)によるバリアが重要であり、特に閉経後の女性はそのバリアを喪失していることが反復性膀胱炎の原因として示唆されている。すなわち、バリアの喪失による腸内細菌の膣への定着によって、膣がリザーバーとなって反復性尿路感染症の原因となっている可能性が高い。そこで我々が着目したのは、殺菌力のひとつである過酸化水素の発生量の多い乳酸菌株を選択し、菌末を坐剤として膣内に投与する方法である。この乳酸菌膣坐剤については、当科で行ったパイロット的研究で尿路感染症に対する予防的効果が認められている(Uehara S. et al.: Int J Antimicrob Agents. 2006; 28: S30-34.)。この臨床研究は現在も再開して継続中であり(Wada K. et al.: Acta Medica Okayama. 2016; 70: 299-302.)、さらに15例以上の症例で同様の効果が見られている。細菌学的検査による膣内での乳酸菌分離率は高くないが、抗菌薬を必要とした再発膀胱炎の回数は有意に減少しており、有効な予防法のひとつであると考えられる。さらに現在では、市販の乳酸菌タブレットを経口投与し、その前後の直腸及び膣内細菌叢を次世代シーケンサーで解析し、乳酸菌タブレットの膣内細菌叢への影響を検討する臨床研究を開始している。

総会では当科で行っている乳酸菌による尿路感染症予防に関する研究を紹介し、近年特に着目されているProbioticsの尿路感染症予防効果についての現状や将来性について考察する。

S12-4. クランベリー化合物による尿路感染症予防

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座
高橋 聡

急性膀胱炎は、多くの女性が一度は罹患する感染症であるが、再発を繰り返す場合もあり、場合によっては抗菌薬の投与を頻回に受けることとなる。再発予防として、様々な対策が研究されてきたが、再発予防効果と共に、副反応

などが生じる場合も少なからずあり、理想的な対策は確立されて来なかった。再発予防として、抗菌薬を継続的に投与することで急性膀胱炎の再発が抑制されることが明らかになった。しかし、抗菌薬自体の副反応や耐性菌の増加など、患者にとって有害な事象が生じ得る。抗菌薬に対する耐性菌の抑制が注目されている現状で、抗菌薬による再発予防は一部の例外を除いて、主流となることはないと考えられる。クランベリージュースを含むクランベリー化合物は、尿中の細菌と膀胱粘膜との接着を阻害、尿の酸性化などの作用が知られており、尿路感染症発症予防に関する研究が行われて来た。過去の臨床研究では、閉経前の比較的若い女性を対象としており、抗菌薬に劣らない予防効果が報告されている。しかし、閉経後の女性を対象とした臨床研究は散見されるのみであった。我々は、多施設でのランダム化比較試験を行い、閉経後の女性におけるクランベリージュースの膀胱炎の再発予防効果を明らかにした。興味深いことに、欧米では、クランベリー化合物による消化器症状の副作用発現が高頻度で見られるが、日本の研究では消化器症状を含めた副作用発現率は極めて低かった。したがって、今後は、閉経前の女性に対する再発予防効果を明らかにする必要があるが、日本人女性にとっては、クランベリージュースは、比較的飲用しやすく、有益な効果をもたらす可能性が高いと考えられる。過去のクランベリージュース、もしくは、化合物の研究において、その対象の設定が結果に大きく寄与している。つまり、神経因性膀胱と尿路カテーテル留置の女性を対象とした場合には、細菌学的因子以外の因子も再発に関与してくることから、再発予防効果を十分に示すことができない報告も見られた。臨床的には、このような状態の対象を含めた研究が好ましいのだが、再発予防効果を示すことができるかどうかの判断ができないために、均一な対象を選択することは必要である。本シンポジウムでは、再発予防に関する最近の報告も含め、予防対策について、まとめて解説したい。

S12-5. 尿路感染症予防ワクチンの将来展望

札幌医科大学医学部泌尿器科学講座¹⁾、同 医学部感染制御・臨床検査医学講座²⁾

桧山 佳樹¹⁾ 高橋 聡²⁾ 舩森 直哉¹⁾

近年、薬剤耐性菌による感染症が世界的に問題となっている。尿路感染症においても原因菌の薬剤耐性化が進んでいる。尿路感染症の主な原因菌である大腸菌のキノロン耐性化やESBL産生菌の割合は年々増加傾向にある。繰り返す尿路感染症に対して抗菌薬投与を繰り返すことは、薬剤耐性化のリスクであり、そのような患者に対して尿路感染症の発症を抑える、予防が必要である。

その方法の一つがワクチンであるが、その効果や方法についてはまだまだ確立されていないのが現状である。しかし、尿路感染症におけるワクチンの発想自体は古くからあり、1900年初めに大腸菌を妊婦に使用した報告がある。その後、様々な研究がなされ、尿路病原性大腸菌の細胞膜に発現する抗原を用いたワクチンや弱毒化ワクチン、不活化

ワクチンを使用した研究がなされてきた。抗原を用いたワクチンにおいては尿路上皮と尿路病原性大腸菌の相互反応の複雑さ故に、抗原の選択が難しく、臨床的に効果が確立されたものはない。SolcoUrovacやStroVacは尿路病原性を持つ大腸菌、肺炎桿菌、腸球菌などを不活化させたワクチンである。他の細菌による尿路感染症が増えるといった副作用を認め、臨床的には応用されていない。しかし、欧州泌尿器科学会のガイドラインではSolcoUrovacの腔内投与の有効性については言及されている。これらのワクチンの投与方法は筋注や膀胱内注入を複数回行うものが多く、実臨床においては侵襲的である。さらに効果が持続しないことが問題点として挙げられている。欧州泌尿器科学会のガイドラインにおいて、繰り返す単純性膀胱炎に対するOM-89(UroVaxom)の投与はある一定の効果があるとして推奨されている。OM-89は尿路病原性大腸菌から得た抽出物であり、投与方法が経口摂取によるものであり、簡便である。大腸菌だけではなく大腸菌、肺炎桿菌、腸球菌などの抽出物をワクチン化したUromuneなども研究されている。

日本においては尿路感染症における予防ワクチンの研究は乏しい。そのため、臨床的に使用できるワクチンはなく、今後の研究課題の一つである。繰り返しとなるが、尿路感染症における原因菌の薬剤耐性化が進んでいる現状において、抗菌薬の使用を減らすためには予防が重要である。日本においてもその一つの方法としてワクチンの有効性を検討する必要があると考える。

シンポジウム 13 新規抗菌薬創薬の天然物からのアプローチ

S13-1. カイコモデルを利用した新規抗生物質ライソシンEの同定と開発

帝京大学医真菌研究センター

浜本 洋、関水 和久

近年、多剤耐性菌の蔓延が深刻な問題として様々な機関から指摘されている。有効な治療薬の枯渇が一部の菌種ではすでに報告され、さらに広がっていくことが予想されており、新規抗菌薬の発見と開発が喫緊の課題となっている。これまでも、大学における新規抗菌薬のシーズ探索は、根強く行われている。しかしながら、大学発のシーズは、抗菌活性を示す新規化合物の報告は多いものの、治療効果の有無まで評価し、臨床応用に挑戦できうるものは極めて限られている。実際、最近の実験動物の利用における倫理的な配慮や、感染実験を実施できる施設が限られるなど、マウスで感染実験を行い化合物の治療効果の評価を実施するのは、大学においてはハードルが高い。そこで我々は、大学やベンチャー企業でも取り扱いが簡便で安価で、かつ倫理的な規制を受けないカイコをモデル動物とした抗生物質の定量的な評価系を確立した。さらに、我々は実際にカイコ黄色ブドウ球菌感染モデルを用いて治療効果を指標とした探索を行った。その結果、沖縄の土壌より分離した *Lyso-bacter* 属の菌の培養上清から、新規抗生物質ライソシン

Eの同定に成功した。ライソシンEは、マウスモデルにおいても良好な治療効果を示し、多剤耐性菌に対しても短時間で優れた殺菌活性を発揮する。また、ライソシンEは細胞膜上のメナキノンを経路とする新規な作用機序を有している。これらの性質は、ライソシンEの臨床応用可能性を示していると考えられる。さらに、現在AMEDの創薬支援プースターによる支援を受け、さらなる開発が進行中である。本発表では、我々のライソシンEの発見を中心に、アカデミアにおける創薬の現状と課題について議論したい。

S13-2. 微生物資源からの抗感染症薬シード化合物の探索

北里大学北里生命科学研究所

浅見 行弘

これまでに北里生命科学研究所の大村創薬グループにおいて抗寄生虫薬エバメクチンをはじめ約500種におよぶ新規天然物を微生物資源から発見してきた。現在、大村創薬グループでは北里微生物資源ライブラリーを用い、多剤耐性菌に対して効果のある新規抗感染症物質の探索並びに*in situ* click chemistryを含めた有機合成化学による構造展開を行い、天然物を基盤とした創薬を目指している。本研究の特徴的な点は、当研究グループが長年にかけて構築した独自の北里微生物資源ライブラリーを研究資源として、多剤耐性菌に対して独自に構築した簡便かつ再現性の高いアッセイ系、スクリーニング系および独自に開発してきた有機合成化学技術等を用い、多剤耐性菌に対して効果のある新規抗感染症物質の探索を一貫して行うことができる点である。昨年度、北里微生物資源ライブラリーの提供、微生物分離に関しては、糸状菌・放線菌の独自性の高い微生物ライブラリーを構築した。糸状菌培養物サンプルは、研究例が少ない地域、固有種が多い地域から独自の分離法で分離し、スクリーニングサンプル（陸上由来：687株、海洋由来：640株および、深海由来：280株を分離し2,720サンプル）に供給した。放線菌培養物サンプルは、土壌サンプルに加え、植物や海洋などの分離源から放線菌を713株分離し3,178サンプルをスクリーニングに供給した。これらスクリーニングサンプルを探索源として多剤耐性菌に対して効果のある新規抗感染症物質の探索並びに単離、構造解析を行った。スクリーニングに関しては耐性機構（アルベカシン耐性、セフトジジム耐性、メロベネム耐性、アミカシン耐性、 β -ラクタム耐性）を標的とした耐性克服活性物質のスクリーニング系を構築し目的物質の探索を行った。結果として、アルベカシン耐性克服活性物質のスクリーニング系では6つの化合物を耐性克服活性物質として取得した。セフトジジム耐性克服活性物質のスクリーニング系では、北里微生物資源ライブラリーより供給された放線菌および糸状菌の培養サンプル計10,942検体をスクリーニングし強い抗菌活性を示す1つの化合物を取得した。メロベネム耐性克服活性物質のスクリーニング系を構築し、2つの化合物に耐性克服活性を見出した。さらに高

活性な化合物取得のために、天然物の誘導化を目指した。メロベネム耐性克服活性を示す2つの化合物の変換体をそれぞれ合成した。その結果、3~10倍の高活性化が見られた。本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の「創薬基盤推進研究事業」による支援を受けた。

S13-3. 天然物からの次世代新規抗生物質の探索

公益財団法人微生物化学研究会微生物化学研究所
第2生物活性研究部

五十嵐雅之、高橋 良昭

近年、薬剤耐性（AMR）は世界の公衆衛生や世界経済に対する大きな驚異として捉えられています。WHOは2011年の世界保健デーにおいてAMRを取り上げ、“no action today means no cure tomorrow”なるメッセージを発信し、国際社会にワンヘルス・アプローチに基づいた世界的な取り組みの必要性を訴えました。2016年のG7伊勢志摩サミットでは世界経済やテロ対策と並ぶ大きな課題としてAMRが取り上げられ、各国が協調してAMRの問題に取り組むことが発表されました。これを受けて、我が国では“AMRアクションプラン”が策定され、この中で6つの分野に関して目標が掲げられています。AMRに対する研究開発・創薬もその一つに挙げられていますが、残念なことに抗微生物薬の創薬に関してはすでに多くの企業が研究開発から撤退しており、そのため新規抗菌薬のパイプラインが枯渇してきているのが現状となります。この理由の一つには、創薬ターゲットや新規骨格の探索が難しいことが挙げられています。天然物は感染症、がん、高脂血症の治療や臓器移植等の医療に用いられる医薬品として重要な位置を占めており、新薬の60%以上が天然物から得られる多彩な構造をヒントに創製されていると言われています。特に感染症の領域では、多くの上市薬剤の開発において天然物が関与していることから、天然物が最も活躍出来る領域の一つであると考えられます。新規構造や新しい作用機序を持つ天然物は、現行の化学療法を転換する可能性を内包することからも大きな期待が寄せられます。微生物化学研究所は、1957年の梅澤濱夫博士によるカナマイシン（カナマイシンA）の発見を契機に創設された研究所です。爾来、本研究所は天然物創薬を事業の柱として活動を行っており、ベカナマイシン（カナマイシンB）、ジベカシン、アルベカシン、ジョサマイシンなどの抗菌薬やブレオマイシンなどの抗がん薬を世に送り出して来ました。創立時より収集してきた放線菌（4万5千株）およびその抽出物による微生物ライブラリー、並びに単離した天然化合物、天然物誘導体、合成化合物などの化合物ライブラリー（4万7千化合物）を保有し、これらのライブラリーを活用することで天然物創薬研究を推進しています。本講演では、微生物化学研究所で進められている天然物に由来する超多剤耐性結核菌CPZEN-45、および超多剤耐性グラム陰性菌に有効な抗生物質TS3112の開発について紹介したいと思います。

S13-4. マクロライド薬の多様性と創薬の可能性

北里大学大学院感染制御科学府

砂塚 敏明

マクロライド薬は、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌などのグラム陽性菌、淋菌、コレラ菌などの一部のグラム陰性菌およびマイコプラズマに対して抗菌活性を示し、細菌のリボゾームの 50s サブユニットに選択的に結合し、ペプチド転移反応を阻害することによって蛋白質合成阻害を引き起こし、一般に真核生物のリボゾームには作用せず、臨床的にきわめて毒性の低い抗生物質として広く用いられているが、その汎用性から薬剤耐性菌の出現が問題となっておりマクロライド耐性菌に有効な新規治療薬の開発が求められている。そこで、16 員環マクロライド薬ロイコマイシン、タイロシン、さらに 15 員環マクロライド薬アジスロマイシンを用いて様々な位置にヘテロ環を導入した誘導体を合成したところ、マクロライド耐性肺炎球菌やマイコプラズマに有効な薬剤を見いだすことが出来た。

一方、臨床上有用なマクロライド薬には、抗菌活性以外にも様々な生物活性を有することが明らかになっている。そこで 14 員環マクロライド薬エリスロマイシン (EM) の副作用である消化管運動促進作用 (GMSA) に着目し、逆転の発想で EM の抗菌活性を消失させ、逆に GMSA の増強を目的に EM 誘導体約 350 種類化学合成することで構造活性相関を明らかにした。その中で、EMA を酢酸で処理すると容易に分子内アセタールを形成し EM201 が得られ、更にこの EM201 のジメチルアミノ基をデメチル化後、イソプロピル基を導入して EM574 を得た。EM574 は全く抗菌活性が消失し、しかも EM の 274 倍の GMSA 作用を示した。さらに EM574 はモチリンのレセプターと特異的に結合することを明らかにし、非ペプチド性低分子アゴニストの開発に成功した。

一方マクロライド薬の第 3 の作用である抗炎症、免疫調節作用に注目して、新作用の分離および増強を目的に様々なマクロライド誘導体の合成を行った。その中で EM201 を塩基性条件下におくと 12 員環にまき直した EM701 が得られた。更にこの EM701 を白金触媒を用いてエノール部分を還元してより酸に安定な EM901 を得た。更に、EM901 の 3'-ジメチルアミノ基をデメチル化後、p-クロロベンジル基を導入して EM905 を得た。この EM905 は抗菌活性が消失し、モチリン様活性もほぼ消失した。しかも、モノサイトのマクロファージへの分化誘導促進作用は、EMA より約 30 倍増強し、更に動物実験において慢性の難治性潰瘍性大腸炎や慢性閉塞性肺疾患モデルにおいて効果を示し、現在、開発に向けて前臨床試験を進めている。

シンポジウム 14 小児科領域における抗微生物薬の適正使用

S14-1. AMR の現状

厚生労働省健康局結核感染症課

神代 和明

我が国では、2016 年 4 月に 6 つの柱から成る薬剤耐性

(AMR) 対策アクションプランを策定した。その中で、抗微生物薬の適正使用 (ASP) は、薬剤耐性微生物の出現・増加を抑えるために、抗微生物薬の要不要を可能な限り厳密に判別し、必要時にも最小限にとどめることを指す。AMR 対策アクションプランにおいては、重要な柱の一つである。日本では、ヒトに対する抗菌薬の使用量の 9 割以上が経口抗菌薬と報告されている。諸外国との比較から、日本では、経口の第 3 世代セファロスポリン系、フルオロキノロン系、マクロライド系といった広域抗菌薬の使用割合が高いことが指摘されて、そのため、院内のみならず外来における ASP 対策を充実していくことが重要である。また、薬剤耐性 (AMR) 対策に関するアンケート調査では、アンケートに参加した 4 割以上の人が、風邪に対して抗菌薬を内服していることが判明している。外来において ASP 対策を推進するためには、医療従事者のみではなく、非医療従事者に対する普及・啓発活動も重要であると考えられる。このような日本の状況に基づいて、2016 年に抗微生物薬適正使用 (AMS) 等に関する作業部会を省内に設置し、「抗微生物薬適正使用の手引き」を作成した。この手引きは、一般外来診療で遭遇することの多い急性気道感染症、急性下痢症に対して診断を適切に進めることと、抗菌薬の要否の判別することを支援するものである (2017 年 6 月 1 日公表)。この手引きでは、感染症を専門としない医師、医師以外の医療従事者が診断や治療の選択に用いだけでなく、患者、家族に対する説明例を提示、AMR に対する理解を深めるための Q&A を掲載する等、非医療従事者への啓発効果も考慮して作成されている。2017 年 4 月に新設した AMR 臨床リファレンスセンターにおいて、この手引きを活用した診療の普及を含めた教育・啓発を進める予定である。このような対策によって抗菌薬の使用状況が改善し、薬剤耐性が抑制されるか否かは検証していかなければならない。アクションプランの 2 つめの柱である、ヒト、動物、食品、環境の全体を含めた「ワンヘルス」としての薬剤耐性に関わる総合的な動向調査の体制作りも行っている。また、各分野における抗微生物薬の使用量の現状を把握し、更に、国内における薬剤耐性の検出状況、抗菌薬の使用状況についてはより詳細な情報収集と分析・検討を加える報告書を定期的に作成し、対策の進捗そのものの評価と見直しを継続する予定である。小児の分野においては、感染症対策に係る地域ネットワークによる AMR 対策が試行されている。そのロールモデルとなっている小児病院の活動がネットワークのモデルとして、地域の医療機関でどのように取り入れられ、どのように薬剤耐性や抗菌薬使用量に影響を及ぼすかに対して定量的、定性的な測定までを考えると、今後の全国的な薬剤耐性 (AMR) 対策の推進にとって意義の大きい試みであると言える。

S14-2. 新生児集中治療室 (NICU) での取り組み

順天堂大学医学部小児科学講座

久田 研

新生児領域においても、抗微生物薬の適正使用を浸透さ

せていくことは重要な課題である。しかしながら、NICUでは、生後早期の予防的な抗菌薬投与が行われ、わずかな臨床症状に対して抗菌薬を開始し、感染の判断がつかない場合は広域抗菌薬をCRPが陰性化するまで継続し、狭域抗菌薬へのde-escalationもできず、その結果、感染対策の破綻も加わり、多剤耐性菌が増え、更なる広域抗菌薬の使用機会の増加につながる、そんな負の連鎖に遭遇する。

このような新生児領域に抗微生物薬の適正使用を浸透させていくためには、なぜ抗微生物薬が使用されやすいのか、その背景を理解しておくことが大切である。感染リスクが高いにもかかわらず初期症状の見極めが難しく、治療の遅延が予後に直結する新生児であるからこそ、予後を改善しようという善意が、予防的な抗菌薬投与を行い、CRPのわずかな動きや微細な症状の変化に対して積極的に抗菌薬を使用させてしまう。したがって、NICUにおいて抗微生物薬の適正使用を闇雲に推進し、抗微生物薬の開始を躊躇させるような雰囲気を作ることは好ましいことではない。躊躇した結果、児の予後に影響が出ては意味がないし、逆に適正使用の流れを頓挫させてしまうことにもつながる。

必要なのは敗血症を厳密に診断して治療することではなく、遅滞なく初期治療を開始しつつ、開始した抗微生物薬の妥当性を振り返る根拠を作っておくことの重要性を認識してもらうことである。当院では2009年以降、NICUでも血液培養2set採取を啓発し、現在1set率は30%程度まで減少している。血液培養結果に基づく抗菌薬のde-escalationは、1setでは39%だったが、2setでは77%まで改善した。特定のfocusがない血液培養陰性例では、1set採取では62%がその後も抗菌薬を継続していたが、2setでは継続は14%まで減少した。早期の初期治療を容認しつつ、抗微生物薬の適正使用を担保するためには血液培養2set採取は必要不可欠と考えられる。

また、感染対策の拡充も、抗微生物薬の適正使用においては、重要な歯車のひとつとなる。標準予防策や手指衛生の徹底は、血流感染におけるMRSA/*Staphylococcus aureus*率の減少につながる。上記に加えて、湿潤環境を中心とした環境整備の徹底は、緑膿菌やESBL産生菌など陰性桿菌の制御にもつながる。近年、当院NICUでは真菌の血流感染も見なくなった。結果的に、抗MRSA薬、抗緑膿菌薬、抗真菌薬の使用機会が減り、適正使用につながっている。

抗微生物薬の適正使用と感染対策、この双壁が十分に確立してこそ、NICUにおける更なる抗微生物薬の適正使用の促進、薬剤耐性菌対策、そして新生児の予後改善に寄与すると考える。

S14-3. 小児病院での取り組み

東京都立小児総合医療センター感染症科¹⁾、同薬剤科²⁾、同細菌検査室³⁾

堀越 裕歩¹⁾ 諏訪 淳一²⁾ 樋口 浩³⁾

当院ではASP (Antimicrobial Stewardship Program) を行う組織を感染対策チームから切り離して、独立した組

織でASP業務を行い、意思決定の迅速化を図っている。ASPにおけるエビデンスレベルの高い介入は、処方前後の2点で行う。1. 処方前の許可制、2. 特定抗菌薬処方後の監査である。静注薬及び内服薬の約半数が特定抗菌薬に指定されており、電子カルテで処方ブロックがあり、許可を得て解除しないと処方できない。許可は感染症科の医師が24時間体制で行っている。また特定抗菌薬処方後も感染症科の医師、薬剤師によって全例がフォローされ、72時間以内に治療期間、中止、De-escalationに関する推奨がなされる。特定抗菌薬の指定は、科毎にきめ細かく設定され、例えば総合診療科では、セフェピム、ピペラシリン/タゾバクタム、メロペネム、バンコマイシンは処方に許可が必要であるが、血液腫瘍科では、この4剤ではメロペネムのみ特定抗菌薬としている。各科の患者の特性によって、好中球減少性発熱やカテーテル関連血流感染の初期治療で困らないように配慮している。外来では院外処方箋も含めて、第3世代セフェム系、キノロン系、ホスホマイシンなどの広域内服薬は許可薬、ペネム・カルバペネム系内服薬は採用していない。採用薬剤は、同効薬の重複採用は極力避けて、必要最低限の薬剤のみ採用にし、カルバペネム系静注薬、第3世代セフェム内服薬は1剤しか採用していない。細菌検査では、感受性制限報告を採用しており、第一選択で使用されることがない薬剤、自然耐性で使用するべきでない薬剤、特定抗菌薬で使用に許可が必要で第一選択にならない薬剤などの感受性を電子カルテで開示していない。ただし開示している薬剤に全て耐性である場合、感受性のある薬剤の個別開示を行っている。これにより処方する医師が自動的に使用するべき薬剤を選択しやすくしている。また *Enterobacter* 属のようにAmpC誘導耐性をきたす菌では、感受性のある薬剤でも選択をしないことがあり、“感染症科に治療を相談してください”というコメント付きで結果が返される。一般的な感染症はマニュアルで標準化されており、採用薬の投与量、投与間隔なども国際的な基準で院内統一をしている。感染症診断では、PCRやLAMPなどの核酸増幅検査を院内採用しており、特にウイルス性疾患、培養の困難な菌の正確な診断を行い、適正な治療に結びつけている。介入の成果は、抗菌薬の使用日数、耐性菌率、死亡率、平均入院日数で行っており、特定抗菌薬は有意な減少を認め、緑膿菌のカルバペネム感受性の改善も相関がみられる。一方、死亡率や平均入院日数などの臨床アウトカムの悪化はみられていない。小児病院でも安全にASPが行え、薬剤耐性対策として不可欠である。

S14-4. 小児科領域におけるこれからのAMR対策

国立成育医療研究センター感染症科

宮入 烈

薬剤耐性 (AMR) 対策は3次医療機関を中心に進められ、方法論が確立され一定の成果を上げてきた。しかし、本対策における最大の鍵は、一般外来における抗菌薬適正使用の推進である。特に「かぜ」にかかり外来を受診する

機会の多い小児において適正使用を推進することは重要課題である。ナショナルデータベースを用いた検討では、6歳以下の小児における上気道炎に対する抗菌薬処方率は6割を超え、溶連菌感染症に対する第三世代セフェム処方量は半数を超える。2017年6月に微生物薬適正使用の手引きが厚生労働省より発行された。この第一版で対象となっているのは学童期以降の小児およびそれ以降の成人のみである。これは学童期未満の小児、すなわち新生児・乳幼児で考慮すべき前述の病態を、この手引きで取り扱う事は困難と判断されたためである。小児における「かぜ」には重篤な感染症が潜んでいるため「かぜに抗菌薬は使用しない」という短絡的な推奨は危険性をはらんでいる。そこでまずは、小児における感染症を臨床的に分類し、疫学に基づいて細菌感染症のリスクを評価し、除外すべき合併症に配慮する事が求められる。リスクの正確な見積もりが可能な場合でも、診療医の判断にはある程度の幅があることが予想される。これを是正するために、診療所ごとの処方パターンを可視化し、自施設で行っている処方をベンチマークと照らし合わせる事で行動変容につなげる方策が考えられる。米国の小児科医を対象とした検討では教育と prospective audit と feedback を軸にしたプログラムで成果を上げている。また英国では診療所単位での処方内容がネット上に公開されている。現状では、国内において診療所レベルで処方量を把握する仕組みがなく、ベンチマークも確立されていないため、今後の検討課題となっている。他に、患者啓発や予防接種の推進など複数の手段を含めた多面的なアプローチが必要である。

シンポジウム 15 感染症検査に求められる方向性

S15-1. 従来法検査の限界と応用

東邦大学医療センター大森病院臨床検査部

佐々木雅一

感染症における正しい診断・治療を行うには、原因微生物の正確・迅速な同定・薬剤感受性が求められる。治療において想定される微生物をカバーする広域抗菌薬からターゲットを絞った抗菌薬に変更または追加する場合など治療の妥当性を判断する重要な根拠となる。世界的な薬剤耐性菌の問題から、本邦においても薬剤耐性（AMR）対策アクションプランが策定され国家目標が定められているが、その土台を支えるのは正確な微生物検査である。

微生物検査の生化学的検査を中心とした同定検査は用手法から同定キットとなり自動化され、遺伝子検査の登場後も日常検査として実施されてきた。近年、質量分析法の微生物同定への応用が進み、迅速性・正確性やコスト面など微生物検査が抱える問題点を解消しつつあり微生物同定検査は大きな転換期を迎えている。

微生物検査の従来法検査の限界の1つとして同定・感受性検査ができるまでに時間がかかることである。また、同定可能な菌種は自動機器や同定キットに縛られる施設が多い点である。追加が必要とされる試験管培地などの性状確認検査はコストや労力の問題から最小限に限られる施設が多

く、同定結果は自動機器や同定キットで示された同定可能菌種内に縛られる施設が多い。また、発育の遅い菌や *Staphylococcus aureus* に代表される SCVs (small colony variants) は生化学的性状が正しい結果を反映しない場合が多く同定に難渋するケースが多い。しかし、いくつかの問題点があるものの従来法が不要となるわけではなく *Shigella* 属や *Salmonella* 属などは血清学的な鑑別が必要で、*Streptococcus mitis* グループなどもオプトヒン感受性や胆汁溶解試験が同定検査に大きく役立つ。また、薬剤感受性、特に耐性機構の推定に関しては、従来法であるディスク法をうまく応用した Carbapenem Inactivation Method (CIM 法) などの登場で、カルバペネマーゼの検査を安価に簡易に検査できるようになった。

転換期を迎える今、従来法検査の限界と応用について今一度考えてみたい。

S15-2. 遺伝子検査の有用性

東京医科大学微生物学分野

大楠 清文

遺伝子検査は、検体から直接微量な病原体の遺伝子を増幅・検出して、感染症の迅速診断と治療に寄与している。しかしながら、遺伝子解析技術は感染症検査のツールの1つにすぎない。よって、遺伝子検査が今後どのように進歩しようとも、臨床情報の活用、塗抹鏡検所見、簡便な迅速抗原検出法、培養法、薬剤感受性試験などの日常検査が「主役」であることに変わりはない。一方で、これらの日常検査だけでは、原因微生物を決定できないケースがあることもまた事実である。そのため、「どのような状況で遺伝子検査を活用するか」を知っておくことが肝要である。本シンポジウムでは遺伝子検査の特徴を整理しながら、実際に解析した代表的な症例の病因診断までのプロセスを交えて、遺伝子検査の活用のコツとノウハウ、今後の展望について概説したい。

【遺伝子検査の有効な活用法】遺伝子検査は感染症の診断において追加テスト「Supplementary test」の位置づけであるため、次のような5つの状況での活用を推奨したい。1) 鏡検所見から推定される病原体を検体から直接に PCR で狙い撃ち、2) 染色鏡検で細菌が観察されたが培養で発育しない、3) 細菌感染が疑われたが培養陰性、4) 真菌、原虫、ウイルス感染症の診断、5) 耐性遺伝子の検出（菌株からあるいは検体から直接）。

【遺伝子検査のビットホール】遺伝子検査は塗抹鏡検や抗原検出法に比べて感度が高いのは事実である。しかしながら、感度が高いので検査材料の質が低下してもいいというわけではない。適切な時期に良質な材料の採取が何より重要であることは遺伝子検査といえども何らかわりはないことに留意すべきである。さらに、遺伝子検査は高感度なので血液から直接に病原体の DNA を増幅することができるように思うかもしれない。しかし、一般的な PCR 法では検体 1mL 中に 100 菌体（コピー）の核酸がないと検出できないのである。

【遺伝子検査の今後の展開】病態別に想定される病原体を網羅的に検出・同定する「Syndrome-based Molecular Testing」の導入が進んでいる。例えば、呼吸器感染症を惹起する可能性が高い10~21種類のウイルスや細菌を一度に検出できる。その他、腸管感染症、中枢神経系感染症、性感染症のパネルが既に開発されている。

核酸抽出から増幅反応、検出までをすべて自動で行うシステム「Sample-to-Result System」が開発されており、欧米では日常検査での実用化が進んでいる。核酸の抽出から増幅と検出を全自動で2~3時間以内に完了する「次世代型」の遺伝子検査システムである。本邦でも6月にVerigeneシステムによる血液培養陽性時の菌種の同定と耐性遺伝子検出が保険収載された。これらの網羅的な病原体の検出システムの導入は、実施した検査の結果で投与が不要となる抗菌薬や抗ウイルス薬の費用削減、入院期間の短縮、医療関連感染の防止など、費用対効果の向上が期待できる。

S15-3. 微生物検査領域における質量分析法

杏林大学医学部付属病院臨床検査部¹⁾、同 医療安全管理部感染対策室²⁾

米谷 正太¹⁾²⁾

近年、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計(Matrix assisted laser desorption-ionization time-of-flight mass spectrometry: MALDI-TOF MS)を用いた微生物同定方法が臨床応用されている。2009年頃からヨーロッパを中心に病院や検査センターにおいて微生物同定に使用されるようになり、本邦でも2011年9月に、厚生労働省により医療機器として認可された専用機器を用いた微生物同定が実用化された。MALDI-TOF MSを用いた微生物同定法は、(1)操作が簡便である、(2)結果が迅速に得られる、(3)同定精度が高い、(4)1株あたりのランニングコストが安いなどの利点がある。微生物同定は、検出された微生物が、既知のどの微生物に一番近いかを決める作業である。従来は、形態学的特徴(グラム染色所見やコロニー性状)及び生化学的性状によって菌種同定を行う手法が用いられるため、豊富な知識と熟練した技術が必要であった。臨床微生物検査技師として実感する質量分析の「すごさ」は、データベースの豊富さから、知識・技術の差によらず、従来の検査では同定が困難であった微生物が同定できることである。それにより、日常業務として報告できる微生物の種類は大幅に増加する。当院でも2013年に日常業務に導入し、同定検査の運用や報告時間に大きな変化がみられた。しかし、今まで経験したことのない微生物名が候補リストに挙げられ、結果の判定に苦慮することもあり、MALDI-TOF MSによる同定方法を、簡易的な測定方法として安易にその結果だけを信頼してしまうと、誤った検査結果を報告して患者に不利益を及ぼす危険性がある。あくまでも従来の微生物検査の知識や技術に基づいた検査を行うことの重要性を見失ってはならない。「正確でかつ報告すべき結果」であるかどうかを判断するのは、実際に検査を行っている臨床検査技師であり、そのために

従来にも増して幅広い知識を得る必要がある。MALDI-TOF MSはその迅速性も大きな特長であり、従来法に比べて1日早く微生物同定結果の報告が可能となった。しかしながら、現段階においてはMALDI-TOF MSは菌種同定を行うための機器であり、薬剤感受性検査には従来と同様の時間を要する。感染症の起因菌が判明しているが、薬剤感受性結果が不明な約1日をどのように感染症診療の向上に結びつけていくかが、質量分析を用いた微生物同定の課題となると考える。さらに今後の展望として、薬剤耐性因子・毒素因子の解析や疫学解析などへのMALDI-TOF MSの応用の可能性が検討されている。このような応用が進むことで、質量分析技術は臨床微生物検査の発展にさらに大きく寄与することが期待される。

S15-4. 新規感染症検査

福島県立医科大学新医療系学部設置準備室

豊川 真弘

本年6月1日より、新しい敗血症診断用検査薬 Verigene が細菌核酸及び薬剤耐性遺伝子同時検出(D023微生物核酸同定・定量検査;1,700点)として保険適用された。本試薬は血流感染症の原因菌として頻度の高い細菌の遺伝子と薬剤耐性遺伝子の15項目を同時に検出可能な試薬であり、感染症関連の多項目マルチプレックス遺伝子診断薬としては初の保険適用である。マルチプレックス遺伝子検査に関しては、その無秩序な使用は不適切な結果解釈や医療費の高騰を招く恐れがあることから、検査法の確立から保険点数収載までに大幅な遅れを生じていたが、このたび適応医療施設の制限付きでの保険収載が実現した。一方、マルチプレックス遺伝子検査に限らず、近年の感染症検査技術の進歩には目覚ましいものがある。感染症原因菌を迅速に検出するための技術(免疫クロマト法、POCT型遺伝子検査)、分離培養菌を迅速かつ正確に同定するための技術(質量分析装置、DNA塩基配列解析)、薬剤耐性菌を迅速に検出するための技術(選択分離培地、耐性遺伝子検出法)、さらには感染対策を的確に行うための技術(分子疫学マーカー)がそうであり、ここ数十年で微生物検査の内容は様変わりしている。臨床検査において新規検査法を導入する際に考慮するものとしては、診療科からの要望、臨床的有用性、検査にかかる労力、採算性(保険点数収載)、検査精度などが挙げられるが、微生物検査領域においてはその検査内容の特殊性から、採算性や検査精度が十分に確保できていないことも多くみられる。本シンポジウムでは、近年、開発・導入された感染症検査(微生物検査)について整理するとともに、今後の課題についても考えてみたい。

S15-5. 臨床微生物検査の国際標準化の動向

東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学

宮地 勇人

臨床微生物検査は感染症診断の確定と治療方針の決定を左右することから、その検査システムの精度保証あるいは標準化は、感染症診療および感染制御においてきわめて重要である。抗菌薬耐性菌や新たな病原体による感染症発生

がグローバル化する中、国際規格に基づき客観的に評価された臨床微生物検査の質の確保の重要性が認識されている。臨床微生物検査の標準化には、測定法の標準化に加え、検査室の質と能力が確保される必要がある。近年、国際標準化機構（International Organization for Standardization: ISO）による活動が活発に進められている。ISO の第 212 専門委員会（ISO/TC212）は、臨床検査及び体外診断検査システムの質的な向上を図るため、5つの作業グループが組織されている（WG1: 臨床検査室の品質と能力, WG2: 基準システム, WG3: 体外診断検査, WG4: 微生物と分子診断, WG5: 検査室のバイオリスクマネジメント）。ISO/TC212 の WG1 では、臨床検査室の信頼性と客観性の評価の基準として、国際規格 ISO 15189「臨床検査室 品質と能力に関する要求事項」を発行している。目下、新たに ISO/TS 22583「POCT 監督者と操作者のガイダンス」の文書審議中である。ISO/TC212 の組織展開として、2013 年 WG 活動テーマの見直しがなされ、WG4 の活動対象は微生物薬剤感受性試験から測定手順へと拡大された。これにより、微生物の核酸検査など遺伝子関連検査に関する規格作成作業を新たに取り扱うこととなった。WG4 による具体的な規格（簡略名）として、ISO 20776-1「迅速発育好気性細菌に対する基準法」、ISO 20776-2「抗菌薬感受性検査機器の性能評価」、ISO 16256「酵母様真菌の感受性検査」、ISO 16782「非特殊栄養要求性の抗菌薬感受性検査の培地の基準」に加え、ISO 17822「微生物核酸検査」、ISO 21474「マルチプレックス分子学的解析における核酸品質の評価」について文書審議中である。WG5 では、ISO 35001「検査室及び関連施設のためのバイオリスクマネジメント」の文書審議中である。我が国では、15189 規格に基づき、日本臨床検査標準協議会（Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards: JCCLS）が日本適合性認定協会（The Japan Accreditation Board: JAB）と提携し、臨床検査室認定プログラムの導入を行っている。国際治験や医師主導の治験あるいは臨床研究中核病院にて、国からの推奨または施設要件化に続き、2016 年 4 月から、国際標準検査管理加算が新設され、ISO 15189 に基づく施設認定の取得または準備中の施設が増加している。本講演では、臨床微生物検査における国際標準化の動向を解説し、我が国の対応と展望に言及する。

シンポジウム 16 薬剤耐性淋菌の最新情報—ゲノム情報から見てくること—

S16-1. わが国における薬剤耐性淋菌感染症の疫学

岐阜大学医学部附属病院泌尿器科

安田 満

淋菌感染症とは淋菌による感染症の総称であり、そのほとんどが性感染症である。淋菌感染症の代表的な疾患は淋菌性尿道炎および淋菌性子宮頸管炎であり性器の感染症のイメージが強いが、尿道炎や子宮頸管炎に比べると頻度は低いものの淋菌性結膜炎、淋菌咽頭感染・咽頭炎、淋菌性直腸炎、淋菌性精巣上体炎、骨盤内炎症性疾患や播種性淋

菌感染症など性器外への感染もきたす。

当初は淋菌の治療薬として penicillin が使用されていたが、その後 penicillin に耐性を獲得し使用できなくなった。そのため代替薬を使用する事になるがさらにその代替薬に対しても耐性を獲得するという悪循環に陥り、現在では淋菌に適応を持つ抗菌薬のほとんどが使用できない状況となっている。このような状況においては耐性菌の状態を把握し適切な抗菌薬を使用することによりさらなる耐性化を抑制するため薬剤感受性サーベイランスが非常に重要とされている。海外では、GISP(米国)、GRASP(英国)、GASP (WHO) といった大規模な淋菌薬剤感受性サーベイランスが行われている。しかしわが国では国レベルの淋菌薬剤感受性サーベイランスが行われていないのが現状である。学会レベルでは本学会を含む三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスとして 2009 年から実施されている。しかし本サーベイランスは数年おきに現在までに 3 回しか実施されておらず、また海外のサーベイランスと比べ規模が小さい。そこで本シンポジウムではわれわれが 2000 年から実施している淋菌薬剤サーベイランスの結果を供覧する。Penicillin G および tetracycline に対してはほとんどの株が耐性を示していた。Levofloxacin も 7~8 割が耐性、cefixime は 2~3 割が低感受性であった。経口抗菌薬として期待されていた azithromycin も非感受性株が増加していた。淋菌感染症においては 95% 以上の有効率が求められるためこれらの薬剤は臨床的に使用できないこととなる。これに対し spectinomycin および ceftriaxone に対してはほぼ 100% が感受性であった。従って現在淋菌性尿道炎・子宮頸管炎に対する推奨薬は spectinomycin および ceftriaxone となっている。しかし spectinomycin は咽頭への移行が悪く、淋菌感染症全体をカバーするのは ceftriaxone のみである。ところが 2009 年に ceftriaxone 耐性株 (H041 株, MIC=2) がわが国で分離された。同株は拡散しなかったが、近年 ceftriaxone の MIC=0.5 の株が報告されており今後の推移が注視されている。

このような現状を踏まえ今後淋菌に対し有効な新たな抗菌薬開発が必要であると共に、薬剤耐性菌の動向を監視するためにも全国規模の薬剤感受性サーベイランスの構築が求められている。その一つとして各地で行われている淋菌薬剤感受性サーベイランスを集積し全国レベルのデータにまとめる試みがなされている。

S16-2. 菌種内の薬剤耐性の伝播と進化

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

矢原 耕史

薬剤耐性淋菌は、米国 CDC によって、薬剤耐性菌の中でも最も深刻な脅威の 1 つとして位置づけられるに至っている。第一選択薬であるセフトリアキソンに高度耐性を示す菌株が、2009 年に京都で初めて分離された (Ohnishi 2011, AAC)。それに続いて、フランス、そしてオーストラリアで、セフトリアキソン (CRO) 高度耐性株が同様に分離された。これらの株は、CRO だけでなく、シプロ

フロキサシン (CIP) にも、そして欧米で CRO との 2 剤併用薬として採用されたアジスロマイシン (AZI) にも、耐性を示す XDR 株である。これまでのところ、これらの XDR 株の発生は、国内外で散発的なものに留まっているが、同様に *penA* (ペニシリン結合タンパク質をコードする遺伝子) が他菌株由来の DNA の取り込み (自然形質転換, 組み換え) によってモザイク化し、CRO に対する感受性の低下した ST1901 のクローンが、少なくとも米国では拡散している (Grad et al, 2016, JID)。一方、AZI に対し低感受性を示す株が、AZI が併用薬として採用されていない日本でも、なぜか拡散傾向にある。AZI 低感受性には複数の要因が関係しており、またその 30% 以上が既知の要因では説明できない (Grad et al, 2016, JID)。複数薬剤を対象に、淋菌の薬剤耐性の伝播と進化を理解し、その制御につなげるためには、ゲノム解読に基づくサーベイランスが重要である。また、他菌株由来の DNA を自身のゲノムに取り込む (自然形質転換, 組み換え) ことを考慮に入れた解析手法が必要である。

国立感染症研のチームはそれを、CRO 高度耐性 XDR 株の初めて分離された京都および大阪を対象に実施した。2015 年の 1 年間に 206 株を分離し、CRO, AZI, および CIP の MIC 値を E-test で測定した上で、Illumina MiSeq によるゲノム解読を行った。演者はそのゲノムデータを、H041 株の完全ゲノム (Unemo et al 2016, JAC) をリファレンスとして解析した。その結果、*penA* および MLST の型別に基づき、ST1901 の中でも *penA* の型に応じた分集団が存在することや、ST1901 と並ぶ主要型である ST7363 の中に、特定の薬剤耐性を消失した興味深い分集団が存在すること等が明らかになった。また、AZI 耐性 (MIC $\geq 1\text{mg/L}$) の頻度は約 5% であり、全て特定の変異の有無で説明できること、一方で CIP 耐性 (MIC $\geq 1\text{mg/L}$) の頻度は約 83% (ST1901, ST7363 では 100%) に達しており、そのすべては *gryA*, *parC* の既知の変異で説明できること等が明らかになった (論文準備中)。

さらに、国内の他地域で過去に分離された、ST1901 および ST7363 の菌株のコレクションのゲノム解読も進めている。そのデータの解析により、キノロン耐性の ST1901 と ST7363 系統や、海外へ拡散するに至った *penA* モザイク型 ST1901 系統について、その起源と薬剤耐性の伝播・進化の解明を進めている。

S16-3. セフトリアキソン耐性遺伝子—シングルイベントで説明できるか—

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

青木弘太郎, 石井 良和, 館田 一博

現在、淋病治療に対して日本性感染症学会が推奨する第一選択薬はセフトリアキソン (CTRX) である。しかしながら、2009 年に、本邦で初めて CTRX 高度耐性淋菌 (H041 株, CTRX の最小発育阻止濃度 [MIC]=2.4mg/L) が出現した。続いて、フランスおよびスペイン (2010 年)、さらにはオーストラリア (2013 年) でも CTRX 耐性淋菌

(MIC $\geq 0.5\text{mg/L}$) の分離が報告された。

CTRX の淋菌に対する主要な作用標的は、ペニシリン結合タンパク 2 (PBP2) である。PBP2 と CTRX との親和性が低下することで、淋菌は CTRX に低感受性を示す。CTRX 低感受性あるいは耐性淋菌の PBP2 には、モザイク様変異が高率に認められる (モザイク PBP2)。Ito らの報告によれば、淋菌のモザイク PBP2 と、*Neisseria cinerea* および *Neisseria perflava* の PBP2 間に、保存されたアミノ酸配列が認められる (AAC, 2005)。したがって、淋菌のモザイク PBP2 をコードする遺伝子 (モザイク *penA*) は口腔内に常在する *Neisseria* 属菌の PBP2 遺伝子に由来すると推察されている。

モザイク PBP2 が CTRX の感受性低下に与える影響は、モザイク *penA* 領域の PCR 産物の形質転換体の、CTRX に対する MIC 値により評価される。私たちの実験結果も、既報と同様にモザイク *penA* の形質転換体の CTRX に対する MIC 値は、ドナー株の 1/2 程度まで上昇した。

しかし、レシピエント株が“モザイク *penA*”を獲得しただけでは、ドナー株の CTRX の MIC 値まで上昇しなかった (MIC ギャップ)。そこで、私たちは、モザイク *penA* 以外の、未知のセフトリアキソン耐性因子を検索するため、ドナー株の *penA* PCR 産物ではなく、ドナー株のゲノム DNA 全体の自然形質転換により、形質転換実験を試みた。私たちが予備検討で得たゲノム DNA 形質転換体は、*penA* 形質転換体よりわずかに高いセフトリアキシソンの MIC 値 (約 1.4 倍) を示した。そして、ゲノム DNA 形質転換体、ドナー、レシピエントの全ゲノム解析の結果、モザイク *penA* を含む約 14Kb~22Kb の DNA 断片の組換えが、1 度のイベントで生じたことが明らかとなった。興味深いことに、シングルイベントで組換えられた DNA 断片には、細胞壁の合成と分裂に関与する遺伝子群 (Division Cell Wall [dcw] gene cluster) が含まれていた。今後、組換えによってもたらされた外来性の各遺伝子が、セフトリアキソン感受性低下にどのように寄与しているのかについて検討する。

S16-4. 種を超えた遺伝子伝播—耐性遺伝子プールの存在—

国立感染症研究所細菌第一部

志牟田 健

淋菌の β ラクタム系抗菌薬に対する耐性化は世界的に顕著である。2009 年には京都でセフトリアキソン (CRO) に対する耐性株 H041 が世界で初めて分離された。 β ラクタム系抗菌薬の耐性化に寄与する主要因は、penicillin-binding protein 2 (PBP2) をコードする *penA* 遺伝子のモザイク様変異である。モザイク様 *penA* 遺伝子はヒト咽頭に常在する近縁種である非病原性ナイセリア属菌の *penA* 遺伝子と淋菌 *penA* との組換えによって生じたことが示唆されているが、この現象は十分に説明されていない。また、非病原性ナイセリア属菌の薬剤感受性に関する知見も乏しく、咽頭由来ナイセリア属菌に存在する薬剤耐

性遺伝子のレパートリーとそれら遺伝子の淋菌に対する耐性化の関与についても不明な部分も多い。本発表では、淋菌のβラクタム系抗菌薬に対する耐性化に対するヒト咽頭由来ナイセリア属菌の寄与について、我々の研究を紹介する。

2010～2013年に分離されたヒト咽頭由来ナイセリア属菌107株について、CROのMIC値及び*penA*遺伝子の塩基配列の決定を行った。その結果、4株がCROのMIC値が0.5mg/L以上を示した。NGSによる53個のリボソームサブユニット蛋白質遺伝子を用いた系統解析では、これら4株は*Neisseria cinerea*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria polysaccharea*, *Neisseria subflava*に分類された。これらの株の予想されるPBP2の配列には、4株ともCRO耐性に対する関与が指摘されているA311V, T483S変異を含んでいた。これら4株の*penA*遺伝子産物をCRO感受性淋菌株に、自然形質転換によって挿入した形質転換体のCROのMICは0.016mg/Lから各々1mg/Lに上昇した。形質転換体の予想されるPBP2配列のA311V, T483S変異も確認された。また、本邦で分離されたCRO耐性淋菌GU140,106株(2014年)、FC428株(2015年)の*penA*配列は、トランスペプチダーゼドメインをコードしている大部分において、上述の*N. cinerea*株の*penA*遺伝子と共通の配列を保持していた。

今回、ヒト咽頭にCRO耐性非病原性ナイセリア属菌が存在することを明らかにした。これらナイセリア属菌の*penA*遺伝子は、淋菌のCROのMIC値上昇を可能とした。更に、近年分離されたCRO耐性淋菌株とCRO耐性非病原性ナイセリア属菌の*penA*遺伝子配列に共通な配列が存在したことより、CRO耐性淋菌株の出現は、CRO耐性非病原性ナイセリア属菌の*penA*遺伝子の一部をCRO感受性淋菌株が組み替えにより獲得した結果であることが示唆された。

シンポジウム17 非結核性抗酸菌症の最前線

S17-1. ナショナルデータベースを用いた非結核性抗酸菌症の疫学研究

公益財団法人結核予防会結核研究所¹⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科²⁾、公益財団法人結核予防会複十字病院³⁾、慶應義塾大学医学部⁴⁾

泉 清彦¹⁾²⁾ 森本 耕三³⁾
長谷川直樹⁴⁾ 御手洗 聡¹⁾²⁾

【背景】近年、非結核性抗酸菌（NTM）症患者が世界的に増加している。我が国においてもこれまでの先行研究により患者数の増加が示唆されている。一方で、全国網羅的な患者情報を用いた罹患率・有病率の把握、性年齢・合併症などの患者背景及び地域的な偏りなどを含めた分析は充分に実施されていない。国は、平成23年からレセプト情報・特定健診等情報データベース（ナショナルデータベース）を公開しており、これを活用することにより網羅的なNTM症の疫学調査が可能である。

【目的】ナショナルデータベースを用いて、NTM症の罹

患率・有病率、患者背景及び地域差等を明らかにする。

【方法】平成21年9月1日から平成26年12月31日の間に、ナショナルデータベースにおいて収集された全国のレセプト情報のうち、NTM症に関連する傷病名が付された全てのレセプト情報を抽出した。抽出したレセプト情報を、一個人を識別する変数により、患者ごとに解析に必要な情報を集計し、分析用データベースを構築した。これにより、罹患率及び有病率を算出すると共に、患者背景及び地域差に関して検討した。

【結果】厚生労働省に対してレセプト情報の開示申請を行い、対象期間にNTM症と診断された者のレセプト情報約1億件を抽出した。抽出データから約37万人分の解析用データセットを作成し解析した。新規に発生した肺NTM症患者は2011年に31,951人（人口10人対25.0）2012年に32,265人（人口10人対25.3）、そして2013年に31,008人（人口10人対24.4）と概ね一定数で推移していた。一方で、肺NTM症の有病者数は2010年の95,182人（人口10人対74.3）から、2013年には148,029人（人口10人対116.3）と年間12～22%で上昇していた。新規患者の年齢は平均71.2（SD：±12.3）であり、女性が66.1%を占めていた。男女別年齢階層別に見た罹患率のピークは、女性は75～79歳で人口10万対100.1、男性は85歳以上で人口10人対99.9であった。また、女性は男性に比べて年齢調整後でも約1.6倍感染発病リスクが高いことが示された。地域別罹患率は、概ね西高東低を示したが、沖縄県が低い値であった。治療割合は男女共に3割程度で、高齢者において低下していた。治療及び健診を含めた経過観察期間の中央値は全体で46カ月、女性の45～64歳の群において最も長く70カ月と推定された。

【考察】本研究は、本邦で初めての全国民を対象としたNTM症疫学研究である。本結果は、これまでに国内及び諸外国で示されてきた患者数よりも多く、世界的にも我が国ではNTM症が蔓延している実態が示された。高い未治療割合と長期間の経過観察が有病率を上昇させている可能性が示唆された。また、治療内容や地域差に関連する要因の検討が今後必要である。

謝辞：本研究の一部は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の支援によって行われた。

（非学会員共同研究者：阿戸 学；感染症研究所、内村和広；結核研究所）

S17-2. 新しく同定された非結核性抗酸菌—*Mycobacterium kyorinense*—を中心として—

杏林大学医学部臨床検査医学

大西 宏明

近年、非結核性抗酸菌を原因とする感染症の報告が急速に増加し、医学的にも重大な課題と認識されており、その新規診断法や治療法の開発が急務となっている。その中でも、新しく同定された希少抗酸菌による感染症は、簡便な診断法が無く、治療に難渋する例がしばしば見られる。その背景要因の一つとして、抗酸菌の分類に関する問題があ

る。抗酸菌属は、生物学的に別種とされる菌種間での遺伝子相同性がきわめて高い。そのため、従来の生化学的検査法や、16S rRNA 遺伝子の解析のみでは、その正確な分類同定が困難な場合もある。最近の分子生物学的手法の急速な発展により、新種の抗酸菌の登録は年々増加しており、新しく同定された非結核性抗酸菌によるヒトへの感染症の報告も増えているため、これらを正しく診断することの重要性が高まっている。

国際細菌分類命名委員会により正式に認定されている抗酸菌の種は現時点で 230 種を超え、それ以外に未認定だが新種として提唱されている菌種もある。これらのうちには、環境から検出されたのみでヒトへの感染が報告されていないものも多いが、一部には重篤な感染症を生じ、治療対象となる菌種もある。演者らが岐阜大学のグループとの共同研究により 2009 年に新規に同定・報告した *Mycobacterium kyorinense* もそのような病原性を持つ非結核性抗酸菌の 1 種である。当初の報告では、3 例の呼吸器感染症例が記載され、いずれも呼吸器感染の悪化の後に死亡している。その後、国内からいくつかの症例報告が見られ、多くは呼吸器感染症であるが、リンパ節炎や化膿性関節炎を生じた例も見られる。また海外からも、ブラジル、オーストラリア、サウジアラビアにおいて本菌による感染症例が報告されている。

本菌には抗結核薬であるリファンピシンやイソニアジドは高い MIC 値を示し、実際の症例でもこれらの抗結核薬が無効なことが多い。一方、マクロライドやキノロン系抗菌薬の MIC 値は低く、これらの使用により多くの症例が軽快している。*rpoB* 遺伝子の解析では、結核菌においてリファンピシン耐性に高頻度に関与するとされる部位 (codon 531) のアミノ酸の置換 (Ser→Asn) が検討した全例で見られており、これが *M. kyorinense* においてもリファンピシン耐性に関与している可能性が示唆される。このように、希少抗酸菌による感染においても、菌種により感染性や抗菌薬感受性に特徴が認められるケースがある。そのため、ルーチンの解析で同定不能とされた抗酸菌についても、遺伝子解析等によりできるだけ正確な同定を試み、治療方針を決定することが望まれる。

シンポジウムにおいては、近年新しく同定された他の非結核性抗酸菌に関しても、ヒトへの病原性を有する一部の菌種について概説する予定である。

S17-3. 肺 NTM 症の新たな治療薬の可能性

公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター¹⁾、公益財団法人結核予防会複十字病院臨床研究科²⁾

森本 耕三¹⁾²⁾

複十字病院の気道検体からの抗酸菌同定数 (1 種/患者/年) は、結核は専門施設であることから施設許容患者数の最大値 (300~400) を推移している。いっぽう NTM は、*Mycobacterium avium* complex (MAC) 菌が多数を占め増え続け、2014 年には年間 700 例近くが同定され、2004

年の約 2 倍となっている。*Mycobacterium kansasii* や *Mycobacterium abscessus* complex が MAC に続いている。日本全体の肺 NTM 症の疫学状況を把握すべく AMED 支援により 2014 年に全国調査が行われ、肺 NTM 症全体の罹患率は全国でも明らかに増えており、10 万人あたり 14.7 であった。これは菌陽性結核の罹患率をはじめて超え、本邦の抗酸菌症が新しい時代へ移ったことが示された。菌種の割合も複十字病院のデータと同じく MAC が 90% 近くを占めており *M. kansasii*、*M. abscessus* が 3~4% という構成であった。肺 MAC 症の内科的治療は、マクロライド治療導入前の時代 (1950 年代からの前半 40 年間) は、その多くが結核薬を使って治療されていた。1940~1950 年代に INH、PAS、SM が開発され結核を治療可能な疾患とし、EB、RFP (1960~1970 年代) は、より確実に治癒をもたらすことを可能にした。これらの薬剤がそのまま肺 MAC 症に用いられた。しかし、結核と異なり MAC は殆どの結核薬に自然耐性を示し、検査により感受性を示す薬剤を使用しても臨床的効果は認められなかった。この時代の肺 MAC 症の治療成功率はケースシリーズなどのレビューにより、1950 年代は 32%、RFP や EB が加わった 1970 年代以降でも 38% にとどまった。1996 年に Wallece らが AIDS の播種性 MAC 症の知見から導入して、CAM と、RFP または RFB、RB、SM の多剤併用療法を行い高い菌陰性化率が得られたことを報告した。50 例が登録 (11 人が脱落) され、39 例中 36 例 92% が菌陰性化し再発を除くと 64% の成功率であったとした。2017 年現在の標準治療法は彼らの報告から 20 年経過したが、まったく変わっていない。CAM は、肺 MAC 症の治療を劇的に変えたキードラッグではあるが、レビューでは現行治療法の成功率は 58% にとどまり実臨床では約 40% が失敗しているとしている。現行治療の限界は、空洞病変への効果が乏しいこと、副作用頻度が高く治療期間が長いこと、標準治療法 (ステートメント) を遵守していないこと、さらに CAM 耐性菌の問題など複雑である。2014 年の全国調査により、かつてより最難治性 NTM 症として認識されていた *M. abscessus* complex が増加傾向であることが示唆された。肺 MAC 症に対するキードラッグである CAM に感受性試験で Sensitive であっても効果を示さないために、殆どの症例で長期的には進行を認める。この原因は、*erm* 遺伝子 (耐性誘導遺伝子) であることが示されている。シンポジウムでは、増加が指摘されている *M. abscessus* complex を含め肺 NTM 症治療の限界を明確にし、現状の取り組みなども紹介したい。

S17-4. *Mycobacterium abscessus* complex に関する最近の話題

国立感染症研究所感染制御部

星野 仁彦

【命名の変移】*Mycobacterium abscessus* complex はテクノロジーの進歩に伴って命名が変更されており混乱に拍車がかかっている。最初に 1953 年に *M. abscessus* が *Myco-*

bacterium chelonae の subspecies として命名された。2004 年に *M. massiliense* が命名され 2006 年に *Mycobacterium bolletii* が命名された。しかし 2011 年この 3 つの strain を一つの species とし、また *Mycobacterium massiliense* と *Mycobacterium bolletii* を *M. abscessus* subsp. *bolletii* として一つの subspecies とすることが提案され混乱が深まった。なぜなら *M. massiliense* と *M. bolletii* は clarithromycin (CAM) に対する感受性や臨床経過に相違があることが知られていたからである。その後 next generation sequencing (NGS) 解析が進歩を遂げ、多くの *M. abscessus* complex の菌株が解析されるようになると、2016 年にこの 3 つの strain を独立した subspecies として区分するように提案がなされ現在に至っている。

【ヒトヒト感染?】嚢胞性繊維症 (cystic fibrosis, CF) は常染色体劣性遺伝性疾患であり、粘性分泌液が器官に詰まり呼吸困難や消化機能低下が誘導される致命的な難治性疾患である。欧米では 3,000 人に 1 人が発症する最も多い遺伝性疾患である。Bryant らは 2013 年に英国の CF 患者間で *M. abscessus* complex が伝達されることを報告したが、2016 年に英国に留まらず全世界規模での進展を確認した。NGS によって 3 つのクラスターが全世界に流通していることが明らかとなった。CAM 耐性などの薬剤耐性関連遺伝子も伝播している。

【一度に鑑別できる方法の開発】*M. abscessus* complex に属する 3 亜種は、抗菌薬に対する感受性や臨床経過の違いが報告されているため、これらを判別することは临床上重要である。しかしながら、菌種の同定に頻用される DDH 法では *M. abscessus* complex 3 亜種は判別不可能であり、また 16S rRNA 遺伝子の塩基配列も完全に一致しているため、その判別は容易ではない。*M. abscessus* complex 3 亜種臨床分離株を鑑別する重要性に鑑み、我々は multiplex PCR 法を開発した。以前我々が *M. abscessus* complex の標準株および臨床分離株 121 株に対して、*rpoB* 遺伝子、*hsp65* 遺伝子、および ITS 領域の multilocus 遺伝子配列解析を行ったところ、3 菌種はそれぞれ複数の seqvar に分かれ、さらに上記の遺伝子配列解析では判別不可能な株が存在していた。そこで本研究では、*M. abscessus* complex に属する 3 菌種を迅速かつ簡易に判別する方法の開発を試みた。設計した 11 種類のうち 3 種類の PCR primer set で、*M. abscessus* subsp. *abscessus* の 3 種の seqvar、*M. abscessus* subsp. *massiliense* の 5 種の seqvar、*M. abscessus* subsp. *bolletii* の 3 種の seqvar によらず 3 亜種を判別することに成功した。また、multilocus 遺伝子配列解析からは判別不可能であった臨床分離株の判別に成功した。DDH 法で *M. abscessus* と診断された 121 株の臨床分離株のうち *M. abscessus* は 60%、*M. massiliense* は 37%、*M. bolletii* は 3% であった。

S17-5. 多彩な肺外非結核性抗酸菌症

東京女子医科大学感染症科

吉田 敦

非結核性抗酸菌 (NTM) による肺外感染症として、迅速発育抗酸菌 (rapidly growing mycobacteria: RGM) 感染症や *Mycobacterium avium* complex による播種性感染症、*Mycobacterium marinum*・*Mycobacterium ulcerans* による皮膚感染症・潰瘍が有名である。しかし近年質量分析やシーケンスを用いた菌種決定が容易になり、RGM・遅発育菌 (slowly growing mycobacteria: SGM) を問わず、希少菌種による感染症ならびに菌種による臨床病態が明らかになってきた。さらに免疫不全者の増加もあいまって、RGM/SGM による肺外感染症例は増加していると考えられる。本シンポジウムではそれらの臨床像を提示し、肺外 NTM 症の診断、微生物学的解析の治療への応用、治療成績を総括する。

RGM では *Mycobacterium abscessus*、*Mycobacterium chelonae*、*Mycobacterium fortuitum* の 3 菌がほとんどを占めるが、*M. abscessus* は皮膚軟部組織感染症、菌血症、骨髓炎、デバイス関連感染症、Surgical site infection (SSI)、耳感染症など様々な病態に関与する。この中で subsp. *abscessus*、subsp. *massiliense* がおよそ半数ずつである。これに対し *M. chelonae* は SSI や免疫不全者での皮膚軟部組織感染症を来することがほとんどである。また *M. fortuitum* は免疫正常者での皮膚感染症の他、腹膜透析関連腹膜炎を生じる。さらに *Mycobacterium mageritense* や *Mycobacterium wolinskyi* は膿瘍や SSI を、*Mycobacterium mucogenicum*/*Mycobacterium phocaicum* は水系を介して好中球減少患者での血流感染症を来す。したがって希少菌種を除けば、臨床病態から RGM の主要 3 菌のいずれかを推測することは困難ではない。治療においては、クラリスロマイシン感受率が全く異なる subsp. *abscessus* と subsp. *massiliense* を区別することが重要で、この差が治療手段と成績を大きく左右する。

SGM の肺外感染症としては上記の他、免疫不全者における *Mycobacterium kansasii* による関節炎・皮膚軟部組織感染症、*Mycobacterium terrae* とその類縁菌による腱鞘膜炎、*Mycobacterium haemophilum* による四肢の結節性病変などがある。ただし温度、培地含有成分、液体培養の併用、培養期間など至適培養条件を要求する菌種があり (*M. marinum*、*M. haemophilum*、*Mycobacterium genavense*)、これに配慮して培養を施行できるかが診断の鍵になる。

肺外 NTM 感染症の診断を向上させるためには、臨床側と検査側両方で工夫が必要であろう。臨床側は RGM/SGM 感染症を考慮したうえで検査側と情報交換を行い、なるべく好適な条件で培養の採取に努める。検査側は特に RGM の検出において、臨床情報の確認、培養期間の延長 (一般細菌培養も含む)、温度の調整、グラム陽性桿菌の同定努力、質量分析/遺伝子検査の積極的な施行に心がける。経験することが次の症例の診断を容易にするのも事実である。

肺外 NTM 症にはまだまだ診断に至ってない症例が多

い、診断率の向上とその詳細な解析が、RGM/SGMのさらなる理解と追究につながるという。

シンポジウム 18 結核をめぐる最近の話題

S18-1. 変化する抗酸菌の臨床検査の流れと現場への影響

慶應義塾大学医学部臨床検査医学¹⁾、慶應義塾大学医学部感染制御センター²⁾

上糞 義典¹⁾²⁾ 長谷川直樹²⁾

結核診療において、核酸増幅検査 (NAT) は、塗抹検査 (AFB) 陽性例における結核症、非結核性抗酸菌症の迅速な鑑別法として、また AFB の感度を補う手段として使用されてきた。

1990 年代後半の臨床導入以来、NAT における Turn Around Time (TAT) は徐々に短縮され、現在 PURE 法での核酸抽出と Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法による増幅を組み合わせると、最短 1 時間程度で結果が得られるようになった。さらに、2016 年 11 月には Cepheid 社の全自動遺伝子検査装置 Gene Xpert システム仕様のキットである Xpert MTB/RIF が上梓され、NAT がほぼ全自動で可能となった。NAT はオンデマンドでいつでもすぐに結果が得られる性能を獲得し、Point of Care Testing (POCT) としての導入も視野に入れることが可能になった。熟練を要する検査工程はなくなり、AFB に匹敵する、あるいはそれに代わる日常的検査へと立ち位置が変わりつつある。

このことは、結核に対する検査フローが、NAT 優先あるいは NAT と AFB を並行し実施する方向へシフトし、喀痰採取後 1、2 時間で感染性の判断を含め、結核の診断が可能となる時代が到来したことを意味する。さらには、薬剤耐性についても遺伝子診断が可能となることで、最速で来院当日中に結核に対して経験的治療ではなく、より確実なレジメで治療を開始できる時代になりつつあることを意味する。

さらに、NAT の検査所要時間の短縮および全自動化は、結核に関する診療を大きく変えるだけでなく、臨床検査現場での人的負担の軽減、精度管理の効率化に加えて、結核院内感染管理上の課題を解決し、感染管理の現場にも大きな進歩をもたらす可能性を秘めている。

今回、当院への Gene Xpert システム導入に際して得られた知見をもとに、結核診療・臨床検査・感染管理において NAT がもたらす変化について論じるとともに、質量分析法をはじめとした抗酸菌臨床検査に関する話題についても、臨床検査・感染制御の現場の視点から触れたい。

S18-2. 抗結核作用のある抗菌薬

国立国際医療研究センター呼吸器内科¹⁾、国立国際医療研究センター国際感染症センター²⁾

森野英里子¹⁾²⁾

わが国における新規結核患者数は年間 20,000 人弱 (2015 年の罹患率: 14.4 人/10 万人) である。緩やかではあるが毎年減少しており、低蔓延国の指標である結核罹患率 (10

人/10 万人) に一歩ずつ近づいている。結核罹患率の減少を背景に、日常診療において結核患者と遭遇する機会は減少しており、一般抗菌薬による初期治療が開始された後に結核と判明する症例は少なくない。市中肺炎の診断のもとに使用される、フルオロキノンの先行投与は結核の診断の遅れや耐性菌の誘導のリスクとなることが知られており、抗結核作用をもつ抗菌薬について理解を深めて上手に使用していくことが望まれる。抗結核薬の一次薬に分類される、isoniazid、rifampicin、pyrazinamide、ethambutol は、(rifampicin が人工物感染の治療や、*Bruceella*, *Rodococcus equi*, 猫ひっかき病などの治療に使用されることを除いて)、抗酸菌以外の感染症に使用されることは稀である。このセッションでは、抗結核作用を持つ一般抗菌薬 (特にフルオロキノロン、aminoglycoside、linezolid) に焦点をあてて、結核診療におけるこれらの薬剤の位置づけや使用方法、使用上の注意点について検討する。フルオロキノロンは、一般感染症の治療に広く使用されている。抗結核薬としては二次薬に分類される。日本ではレボフロキサシンのみが抗結核薬として認められているが、世界的にはモキシフロキサシン、ガチフロキサシンも同様に多剤耐性結核 (MDR-TB) の主要な治療薬に位置づけられている。フルオロキノロンは結核菌に対して殺菌的な効果を持ち、isoniazid に匹敵する効果が期待される。長期的な効果や安全性があることが多くの経験からわかっており、中枢神経系の移行もよく、点滴薬と内服薬があり、様々な場面で使用しやすい。日本で結核治療に使用できる aminoglycoside は、streptomycin (SM)、kanamycin (KM)、amikacin (AMK)、capreomycin である。これらの薬剤は、細胞外で早く増殖する結核菌に対して殺菌的に作用し、結核治療における重要な薬剤の 1 つである。SM は歴史的に早期から結核薬として使用された経緯から世界的に他剤として比較して耐性率が高いが、SM 耐性の結核菌でも KM・AMK には感受性が保たれていることが多い。AMK は結核に対する保険適応はないが、出血傾向で筋肉注射ができない症例や血中濃度測定ができる点において臨床上的利益がありえる。linezolid は、一般的に耐性グラム陽性球菌に対する抗菌薬として使用されるが、抗結核作用を認め、WHO はエチオナミド、cycloserine、clofazimine などと並んで Core second-line agents に分類している。カルバペネム薬 (imipenem、meropenem、meropenem) はクラブラン酸との併用で、耐性度が非常に高い場合の併用薬の 1 つとして、MDR-TB の治療選択肢に挙げられている。

S18-3. 抗結核薬の副作用

公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター

佐々木結花

抗結核薬は、医療の基準で First-line drugs (a), (b), Second-line drugs, delamanid (DLM) に分類されている。First-line drugs (a) は、rifamycin 系薬剤であ

るリファンピシン (RFP)、リファブチン (RBT)、イソニコチン酸ヒドラジド (INH)、ピラジナミド (PZA) で、最も強力な抗菌作用を示し、菌の撲滅に必須の薬剤 RFP、RBT、PZA は滅菌的に、INH は殺菌的に作用する。First-line drugs (b) はストレプトマイシン (SM)、エタンブトール (EB) で、First-line drugs (a) との併用で効果が期待される薬剤であり、SM は殺菌的、EB は主に静菌的に作用する。Second-line drugs はレボフロキサシン (LVFX)、カナマイシン (KM)、エチオナミド (TH)、エンビオマイシン (EVM)、パラアミノサリチル酸 (PAS)、サイクロセリン (CS) で、First-line drugs に比し抗菌力は劣るが多剤併用で効果が期待される薬剤である。そして多剤耐性結核にのみ用いられる DLM がある。標準治療としては First-line drugs が用いられ副作用についても検討が多々なされている。Second-line drugs の副作用は多岐であり、専門医と相談しつつ投与を行うべきである。

抗結核薬の副作用として、肝障害、腎障害、アレルギー、骨髄抑制、精神・神経障害、高尿酸血症が広く知られている。肝障害、腎障害は頻度が高く、日本結核病学会においても対応が手引き化されている。First-line drugs では、肝障害はリファマイシン系薬剤、INH、PZA で頻度が高く、特に PZA の細胞障害性肝障害は高度肝障害に陥る場合もある。腎障害は SM、リファマイシン系薬剤、PZA で報告がある。アレルギーはどの薬剤でも生じる可能性があり、重篤な場合は、皮膚粘膜眼症候群やアナフィラキシーを生じるため、患者にあらかじめ注意しておく必要がある。骨髄抑制は薬剤によって頻度はまちまちであるが、顆粒球減少は First-line drugs 全てに生じ、特に INH、RFP で報告される。赤血球減少は INH、RFP で報告があり血小板減少では RFP に注意する。精神・神経障害は、中枢神経障害と末梢神経障害に大別され、精神症状として INH による不穏、嘔吐が知られている。中枢神経障害として EB による中毒性視神経障害、SM による第八神経障害の報告が多い。末梢神経障害としては、INH、EB による神経軸索障害の頻度が高い。高尿酸血症は PZA ではほぼ必発であるが、痛風や腎結石などの既往がない場合は経過観察を行うことが多い。その他頻度は低いが、INH、RFP による間質性肺炎、INH による薬剤性ループス、RFP による flu like 症状は、知っておく必要がある。

このように副作用を経験した後、薬剤をいったん中止せざるを得ないが、再投与が許されない副作用があり、今回、副作用への対応を報告する。

S18-4. 潜在性結核感染症の診断と治療の現状

独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器センター

永井 英明

結核菌を吸入し感染が成立した場合、直ちに発病する人は約 5% であり、残りの人の中から約 5% が一生涯のうちに発病してくる。潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection: LTBI) とは結核菌に感染しているが発病してい

ない状態を指すが、現在では結核菌に感染していること自体が潜在的な疾患であると考え、積極的に治療する対象となっている。2015 年の新登録 LTBI 患者数は 6,675 人であり、減少傾向にある。医療職の割合は、前年の 29.1% から 26.7% に減少した。結核感染を診断する方法として以前はツベルクリン反応が行われていたが、現在ではインターフェロン γ 遊離試験 (interferon gamma release assay: IGRA) が行われており、QuantiFERON-TB Gold と T-SPOT.T がある。IGRA は BCG 接種の影響を受けない感度、特異度ともに優れた結核感染診断法であり、BCG 接種を行ってきたわが国では、接触者健診および医療従事者の健診に IGRA は有用である。しかし、結果に影響が及ぶ因子としては、検体の扱い・処理の仕方、免疫状態、リンパ球数などがあり、不安定な再現性や結果の変動などが指摘されている。2 つの IGRA では判定保留の意味も異なるなど、違いを認識する必要がある。両者とも生きた細胞を扱うので、検体の扱いを含めた精度管理が重要である。結核に感染して発病するリスクが高い人に LTBI の治療を行うことの有効性は確立しており、LTBI 治療は結核の根絶を目指すための重要な戦略と考えられている。LTBI の治療対象者は、結核に感染していて発病リスクが高く、治療の有益性が副作用を上回ると考えられる人である。日本結核病学会予防委員会・治療委員会による潜在性結核感染症治療指針 (結核 88: 497-512, 2013) では、積極的に LTBI 治療を検討すべき病態としては、HIV/AIDS、臓器移植 (免疫抑制剤使用)、珪肺、慢性腎不全による血液透析、最近の結核感染 (2 年以内)、胸部 X 線画像で線維結節影 (未治療の陈旧性結核病変)、生物学的製剤の使用などが挙げられている。リスク要因が重複した場合に LTBI 治療の検討を行う病態は、経口および吸入副腎皮質ステロイド剤の使用、その他の免疫抑制剤の使用、糖尿病、低体重、喫煙、胃切除などである。医療従事者は統計上結核の発病リスクが高いが、実際は IGRA 陽性者からの発病はあまり起こらないことから、最近感染を受けた人でないかぎりには必ずしも治療する必要はないと考えられている。LTBI 治療としてはイソニアジド (INH) を 6~9 カ月内服、副作用や耐性で INH を投与できない場合は、リファンピシンを 4~6 カ月内服する。治療中の副作用の出現には注意する。LTBI 治療は結核の発病を 60~70% 抑えることができると考えられており、治療終了後 2 年間の経過観察が必要である。

シンポジウム 19 HIV 感染症治療を行う際の注意点

S19-1. HIV 感染症治療の現状

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

鯉渕 智彦

2016 年から 2017 年にかけて抗 HIV 薬 (合剤) が新たに 2 つ承認され、HIV 感染症の治療は相変わらず日進月歩の状態が続いている。これらの新薬は、副作用の軽減や内服錠数の減少をもたらし、総じて長期服用にはより適していると考えられる。しかし、予期せぬ問題が生じる可能

性も否定できず、また長期の使用成績が不明であるため慎重に経過を見なければならぬ。この数年は国内の AIDS/HIV 感染症の報告者数は約 1,500 件/年で推移し、明らかな減少傾向にはない。患者数そのものの増加や長期予後の改善に伴って、腎機能障害、脂質異常、悪性腫瘍等の合併症保有率は高まると予想され、これらの合併症治療薬と抗 HIV 薬との相互作用も、治療を継続していくうえで欠かせない考慮事項である。早期治療の利点が確立した現在では、世界的に抗 HIV 薬の導入時期が早まっており、それらの流れに沿いつつも、個人の実情に応じた開始時期や治療薬の選択が重要となってくる。さらに今後は、新薬または効果的な組みあわせの開発に合わせ、適切に治療薬を変更する機会も増えてくると思われる。つまり、世界的な潮流やエビデンスを考慮に入れながらも、日本人の特徴や患者個人の状況に合わせた対応を取ることが必要となる。本シンポジウムでは今後の治療戦略構築のための一助となる情報が提供できれば幸いである。

S19-2. 治療継続支援と社会資源の活用

国立研究開発法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

大金 美和

抗 HIV 療法の目的はウイルス量の増殖を抑え、長期にわたり AIDS 未発症を維持することである。そのためには、薬剤耐性ウイルスの発症を防止することが必要であり、患者が主体的に治療に望む姿勢を表すアドヒアランスの維持が非常に重要な課題となる。アドヒアランスの維持を脅かすものにはいくつかの要因がある。多職種によるチーム医療のもと、患者を包括的に支援することがアドヒアランスを維持し、かつ長期にわたる患者の治療継続につながる。治療継続支援のタイミングは、治療開始後の介入のみならず、治療開始前より介入し、治療継続が可能となる療養環境を整えることから始まる。療養環境の調整には障害福祉サービスによる社会資源の活用が欠かせない。治療薬はかなり高額で毎月の処方受け取りのみならず、長期に処方を受け取り続けるためには、治療開始前に免疫機能障害の障害認定を受け、医療費助成制度を利用できるように準備を進める必要がある。一方で、介護認定を受け介護保険サービスを利用しアドヒアランスを維持しながら治療継続を支援している高齢ケースもある。エイズ動向委員会（平成 25 年）によると日本の HIV 感染者数 23,015 名中、60 歳以上の方が 1,375 名（6%）と高齢者の割合は少ないが、抗 HIV 療法の効果により明らかに予後が延長し高齢の HIV 感染者が増えている。ACC 通院患者における調査では、70 歳以上（N=42）の合併症の有病率割合が約 4 割と高い傾向が見られた他、病気について家族に知らせていない 11 名、独居 18 名、生活保護受給者 10 名とサポート体制が脆弱な患者が多かった。地域によっては、高齢患者の割合が多い施設もあり、その問題が更に切実となっている。今回、特に治療継続のために必要な社会資源の活用に焦点をあて説明し、多職種からの効果的な支援の内容についても提示し

たい。

S19-3. 梅毒やウイルス性肝炎などの性感染症の合併について

しらかば診療所

井戸田一朗

当院は men who have sex with men (MSM) を含む性的少数者を主な対象としたクリニックとして、2007 年に東京都新宿区に開院した。2012 年までに当院を受診した患者数（2,771 人）のうち 46.3% が MSM、21.4% が HIV 陽性者であり、特徴的な患者層を持つ医療機関である。エイズ拠点病院のサテライトとして機能しており、2016 年までに 791 人の HIV 陽性者が HIV の治療目的に当院を受診した。当院で経験した HIV 陽性者における性感染症診療、特に梅毒と急性 C 型肝炎の経験を共有したい。

【梅毒】わが国において 2013 年以降梅毒の再興がみられている。2016 年に当院で診断し報告した梅毒患者数は 73 人であり、同年の全国の報告数の 1.6%、東京都の 4.4% を占める。当院における MSM の梅毒の年間罹患率（人年法）は、2012 年 4.60/100 人年から 2013 年 18.50/100 人年に増加し、同時期に当院を受診する MSM において急速に梅毒感染が拡大した。HIV 陽性者における梅毒は、非典型的な経過を呈し重症化することがあり、早期発見治療と予防は重要である。当院において、2012 年より国立感染症研究所細菌第一部との共同研究として、polymerase chain reaction (PCR) による梅毒トレポネマ (Tp) の検出及び molecular typing の解析を開始した。検体は梅毒患者における皮膚粘膜の湿潤病変の擦過物である。2016 年 11 月までに、98 人から採取した 105 検体から PCR で Tp を検出した。1 人を除き全員 MSM であり、HIV 陽性者は 61 人（62.2%）であった。PCR 陽性であった検体を採取した部位は口腔内（47.0%）、ペニス（39.0%）、肛門（15.0%）等であり、口腔内病変は診断上、また感染性の上でも重要と考えられる。PCR 陽性検体中 60 検体において完全なタイピングに成功し、14d/f が 39 検体（65.0%）と最多であったが、それ以外に様々なサブタイプ（11 種類）がみられた。グローバルに問題となっているマクロライド耐性株（A2058G 変異）もみられ、海外からの梅毒の流入が起きていると考えられる。また、2015 年に当院で梅毒罹患の危険因子を調査する前向き症例対照研究を実施したので、対策について考察を加えたい。

【急性 C 型肝炎】わが国における C 型肝炎感染者数は 200 万人を超えるが、急性 C 型肝炎症例数は減少しつつある。しかし MSM における性感染による急性 C 型肝炎の報告数は増加傾向にある。当院に通院する HIV 陽性 MSM において、2012 年 11 月から 12 月に、5 人の急性 C 型肝炎の集団発生を経験した。全例に共通する感染リスクは、コンドームを使わないアナルセックスであった。それ以降も散発例を認め、2016 年末までに 12 例の急性 C 型肝炎を診断した。国立感染症研究所ウイルス第二部との共同研究で、一部の症例において HCV 遺伝子配列のホモロジーが高い

ことが判明し、HIV 陽性 MSM において、濃厚かつ頻回の感染機会を有する集団が存在すると考えられたので、報告する。

S19-4. 免疫再構築症候群

横浜市立市民病院感染症内科

立川 夏夫

毎年新規 HIV 感染者の約 1/3 は AIDS 発症者である。そのため日和見感染症患者での抗 HIV 療法は重要な問題であり、そこには免疫再構築の問題（頻度は 10% 前後）が存在する。免疫再構築には、①抗 HIV 療法の中絶の可能性があるこれは薬剤耐性獲得の問題を伴い、②既存の日和見感染症の悪化や新規日和見感染症発症は臓器障害の可能性を伴う。いつから抗 HIV 療法を開始すべきか？抗 HIV 薬での選択に差異はあるのか？ステロイド等免疫抑制剤の位置づけは？等の問題点を整理する予定である。

S19-5. メンタル面でのケア

千葉大学医学部附属病院

猪狩 英俊

HIV 感染症患者のメンタルヘルスの近年の動向について、国立国際医療研究センター ACC（エイズ治療・研究開発センター）の小松賢亮先生らがまとめている（小松賢亮, 小島賢一. 日本エイズ学会誌 2016; 18: 183-196）。

HIV 感染者が、精神科を受診した者は 9.5% から 20% という報告事例が紹介されており、低くない。HIV 感染症に関連する精神疾患として、(1)抑うつ、(2)適応障害、(3)薬物乱用・依存、(4)トラウマ・PTSD、(5)HAND・認知機能障害を挙げている。また、HIV 感染者が抱える心理的テーマとして、(1)スティグマ、(2)将来への不確かさと不安感、(3)喪失体験、(4)恥とけがれとの親密性、(5)医療不信、(6)性的マイノリティを挙げている。

千葉大学医学部附属病院は、エイズ診療中核拠点病院になっている。感染症内科では、約 300 名の HIV 感染症患者の診療を行っている。その患者内訳は、20～29 歳が 7.6%、30～39 歳が 23.3%、40～49 歳が 34.1%、50～59 歳が 23.8%、60 歳以上が 19.7% という年齢構成になっている（2014 年）。HIV 感染症患者の高齢化が現れている。

診療体制は、医師 3 名、看護師 3 名、薬剤師 1 名、臨床心理士 4 名となっている。これをソーシャルワーカーが支援する。外来は月曜から金曜まですべての曜日で診療を行い、臨床心理士によるカウンセリングは火曜日を除く週 4 日体制としている。新患者は、最初に看護師面接があり、問題点の抽出を行い、カウンセリングの必要性があれば臨床心理士との接点を設けている。毎週水曜日には全ての職種によるカンファレンスを行い、直近の 1 週間の問題症例を検討し、問題点を共有している。

メンタル面へのケアとしては、(1)抑うつ、(2)適応障害、(3)薬物乱用・依存、(4)トラウマ・PTSD、(5)HAND・認知機能障害等に関する看護師面接を通して問題抽出を行い、カウンセリングと精神科受診で対応している。HIV 感染症を受容できず怒りの感情を制御できない事例、引き

こもり状態のため心を開かず治療開始まで時間を要した事例、家族関係が診療に持ち込まれ治療に難渋した事例など、個別事案を提示していきたい。

また、高齢化を反映し、癌・透析・認知症など生活に直結した課題に待ったなしで向き合う場面が増えている。癌の告知、治療方針の提示、終末医療などの医療の現実的問題と、患者のメンタルケアの課題に直面する。これらについてはソーシャルワーカーと協力が欠かせない。

エイズ診療も HAART 療法が提案され 20 年をむかえる。メンタルケアを担当する臨床心理士も世代交代を迎えている。千葉大学でも 20 代の臨床心理士を採用し、積極的に患者さんに向き合っている。若手臨床心理士に求められるメンタルケアについても議論を深めたい。

シンポジウム 20 感染性心内膜炎発症予防のための抗菌薬投与の今後

S20-1. 本邦における感染性心内膜炎の現状

埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

光武耕太郎

感染性心内膜炎は、比較的まれな疾患であり、人口 10 万人あたり 5～10 人程度の発症頻度である。患者の多くは 60 歳以上であり、最近の報告によれば欧米先進国で患者数は増加傾向にあつて、なかでも高齢者における増加が特徴である。医療関連の発症や、それまで心臓弁膜疾患の既往のなかった患者の割合も増えている。原因菌種は、黄色ブドウ球菌のみならず、その他の菌種にも増加の傾向がみられている。高齢化の進む国内でも同様に患者年齢が高くなっている状況が推定されるが、疫学的情報は乏しい。高齢者では、ある程度の割合で加齢に伴う変性性の弁膜症があり、軽度の侵襲的検査を含む種々の医療行為を受ける機会は少なくない。入院中の患者に限らず感染性心内膜炎発症のリスクは高低の差はあれ常に伴っている。原因菌種に関して国内では、日本循環器学会が行った 2008 年のアンケート調査によれば、ブドウ球菌属に比べ Viridans group streptococci が依然優位であった。施設によってはブドウ球菌が優位とする報告も見られる。歯科治療における抗菌薬の予防投与も話題のひとつである。出血を伴うような歯科手技に際して、感染性心内膜炎の予防を目的とした抗菌薬（予防）投与に対する考え方は、各国のガイドラインによって異なっている。国内では、何らかの弁膜症を有していたり先天性心疾患を有したりするなど、患者が多少とも感染性心内膜炎のリスクを伴う場合は積極的な予防投与を推奨してきた。海外では、歯科口腔処置時の予防投与を全く推奨しなくなったものの、その後の疫学的検討で患者数に変化があり内容を一部修正し投与を認めた英国のガイドラインもある。本疾患は発症すると患者に大きな負担を強いるので、予防は重要でありその診療は多角的なアプローチが求められる。感染性心内膜炎の現状を知ることで本シンポジウムの導入にしたいと考える。

S20-2. 齧蝕原性細菌の引き起こす感染性心内膜炎

大阪大学大学院歯学研究科口腔分子感染制御学講座

仲野 和彦

感染性心内膜炎は歯科領域において広く知られている全身疾患の1つであり、発症リスクのある心疾患を有する患者において菌血症を誘発する歯科治療を行う際には、発症予防のためのアプローチが重要視されている。主要な起炎菌としては黄色ブドウ球菌が知られているが、歯科領域では口腔レンサ球菌が注目されている。歯科の二大疾患は齧蝕（むし歯）と歯周病であり、それぞれを引き起こす細菌とその発生メカニズムが明らかになっている。齧蝕の主要な病原性細菌としては、グラム陽性通性嫌気性菌である *Streptococcus mutans* が知られており、歯周病原性細菌としてはグラム陰性偏性嫌気性の数種が挙げられている。口腔レンサ球菌に分類される *S. mutans* が感染性心内膜炎の患者血液より分離されることはあるが、歯周病原性細菌種が分離されることは極めて稀である。

S. mutans はラムノースとグルコースからなる菌体表層の血清型特異多糖抗原の化学的組成によって c/e/f/k 型に分類される。口腔内に *S. mutans* を保有している人の約8割は c 型株を持っており、続いて約2割の人が e 型株を持っているが、f 型や k 型の保有者は数%以下の頻度であることが分かっている。一方で、感染性心内膜炎患者血液より分離された *S. mutans* 株や手術の際に摘出された心臓弁検体では、f 型や k 型のような口腔内ではマイナーな血清型が多く同定されることが明らかになった。*S. mutans* のうち約10~20%ほどの株において、菌体表層にコラーゲン結合タンパク（Cnm タンパク、Cbm タンパク）を有する株が存在することが分かっているが、これらの株は f 型や k 型に分類されるものが多いことが分かっている。さらに、様々な *in vitro* 系や動物実験の結果から、Cnm タンパクや Cbm タンパクは血管内皮細胞への付着や侵入に関与することで、感染性心内膜炎の病原メカニズムに影響を及ぼしていることが示されている。特に、Cbm タンパクは強いコラーゲン結合能とフィブリノーゲン結合能によって疣贅形成を促進することで、感染性心内膜炎の悪化に関与していることが示唆されている。

感染性心内膜炎発症リスクを考えていく上で、対象者が保有する菌株における病原性の強さへの注目も必要と考えられる。そこで、摘出したブタ心臓弁を用いて各種細菌や血液成分と反応させることで、各菌における疣贅形成能を評価する *ex vivo* 系の構築を行い、将来的なリスク判定への応用を目指している。さらに、日常的な生活や歯科病変の残存によって引き起こされる持続的な菌血症が感染性心内膜炎発症リスクになり得るかも重要な課題である。最近になって、ラット齧蝕モデル系において深い齧蝕を人工的に誘発させた状態で心臓弁に損傷を加えたところ、疣贅様の病変を形成する可能性が示唆されたため、さらなる検討を行っているところである。

S20-3. 歯科処置に伴う一過性菌血症と感染性心内膜炎

東海大学医学部付属八王子病院

坂本 春生

感染性心内膜炎（IE）が、歯科処置による菌血症によって惹起されることは古くから指摘されている。血液の中に入った細菌は細網内皮系組織により除去され、血液中の細菌はすみやかに消失する。このため、「一過性の菌血症」と呼ばれる。歯科処置に伴う菌血症は、拔牙ではほぼ100%、歯石除去、咀嚼や歯ブラシなどでも生じる。拔牙後菌血症は、抗菌薬の予防的投与によって発症頻度が低下することが知られている。一方、動物実験では抗菌薬の投与により菌血症の頻度は低下しないが、IE 発症を抑制できたことから、抗菌薬の作用点は、細菌の付着能の抑制や付着した細菌の増殖阻止にあると推測される。ヒトにおける同様の報告が Hall からなされており、拔牙直後の菌血症頻度の比較が、抗菌薬投与のレジメを決定する唯一の根拠ではない。2007 年の AHA は AMPC (amoxicillin) 2g の経口投与を推奨している。投与量設定は、経口投与でも筋肉内投与に匹敵する血液中濃度が得られ、さらにその効果が長時間維持できることが基本となる。動物実験では、付着細菌の再増殖は付着後6時間から生じるとの報告があり、その時間までカバーすることが期待されている。AMPC 3g 経口投与の Cmax は 24μg/mL 以上になり、報告時の英国における *Streptococcus viridans* の MIC が 0.1μg/mL 以下であったことを考えると、Cmax/MIC 比は >200 になり、必要以上の高濃度であるような印象がある。実際にひとにおいてどの程度の濃度が必要であるかは明確ではない。ただ、AHA は抗菌薬に臨む条件では、経口単回投与を勧めている。さらに、歯科医が患者が正確に経口投与するのを監視することも求めている。日本人における AMPC 2g 投与のデータは多くはないが、幾つかの医療機関では実施されている。日本循環器学会及びその関連学会が改訂作業中の「感染性心内膜炎ガイドライン」においても、AMPC 経口投与が主体となると思われる。一方、「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン(2016)」では、AMPC 2g と共に ABPC (ampicillin) 1g 点滴静注も選択している。それは十分な血中濃度と持続時間、さらに管理下において確実に投与を制御できることによる。本シンポジウムでは、IE 予防における抗菌薬投与の理論的背景と歯科菌血症に関わる現在の状況につき講演する。

S20-4. 日本循環器学会ガイドライン改訂班の立場から

東北医科薬科大学地域医療学/総合診療科¹⁾、大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学²⁾大原 貴裕¹⁾ 中谷 敏²⁾

感染性心内膜炎（IE）は比較的にまれな感染症であるが、発症すると重篤な結果を招く。従来、先天性心疾患や後天性弁膜症などの IE リスクのある患者には、歯科治療などの菌血症を生じる手技に際して抗生剤予防投与が行われてきた。しかしその有効性を支持する明確なエビデンスはなかった。2007 年の米国心臓協会（AHA）のガイドライン

では、抗生剤投与の副作用などを考慮し、先天性心疾患や弁置換術後などのIE発症時に重篤な結果を引き起こすハイリスク群のみ抗生剤予防投与を推奨とし(Class IIa)、後天性弁膜症などのIEの生涯発症のリスクが高いというだけの群では推奨しないとした。さらに2008年の英国国立医療技術評価機構(NICE)によるガイドラインは抗生剤の予防投与を一切推奨しないとした。一方、2015年の欧州心臓病学会(ESC)のガイドラインではAHAとほぼ同様にハイリスク群でのみ抗生剤の予防投与を推奨している。最近Dayerらは、NICEガイドラインの発表前後の英国の診療データベースをもとにした解析を報告した。新しいガイドラインが発表された2008年3月からIE予防目的の抗生剤処方数は激減した。IE診断数はそれまでも緩やかな増加傾向であったが、ガイドライン発表以降IEの増加傾向はハイリスク群においても、中等度リスク群においても有意に上昇した。但しこの研究では起炎菌についてのデータはなく、歯科処置前抗生剤投与の減少とIE増加との因果関係を証明することはできない。一方米国における同様の研究では、このようなIE数の増加は認められていない。これらの結果を受けて、NICEは2015年に「ルーチンとしての」抗生剤予防投与は推奨されないと若干態度を変更した。本邦の2008年のガイドラインにおける歯科処置前の抗生剤予防投与は、IEハイリスクの疾患については、Class Iの適応とされ、中等度のリスクについてもClass IIaとしている。従来の方針を変更することによるIE発症の増加に対する懸念と、抗菌薬の予防投与を通じて感染性心内膜炎に対する注意を喚起するという副次的な意味が考慮された。現在循環器関連4学会合同研究班において感染性心内膜炎ガイドラインを2018年に改訂すべく準備を行っている。今回の改訂では、成人と小児に分けて、抗生剤予防投与の益と害の双方のエビデンスのシステムティックレビューを行い、本邦における実態調査も踏まえた推奨がなされる予定である。

シンポジウム21 地球温暖化とともに変化する輸入・熱帯感染症

S21-1. 地球温暖化とともに流行拡散するマラリア

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

2014年夏、約70年ぶりとなるデング熱の日本国内感染例が報告され、東京を中心に患者数が160人を超える流行となった。いったん我が国で対策に成功した感染症の“逆襲”に、国民は驚いた。マラリアでもその様なことが起きるのか？本講演では、地球規模課題としての温暖化とマラリアの関係を論じ、我が国および世界のマラリア対策に関するアジェンダについて概説する。

さて、地球温暖化で変えられたエコシステムは、さまざまな感染症媒介動物の分布に影響を与える。マラリアはハマダラカで媒介される原虫性疾患であるが、ハマダラカ成虫は種によって活発な行動や繁殖に好適な気温が定まって

いるので、地域の気温の変化に棲息域が影響を受けやすい。また成虫だけでなく幼虫(ボウフラ/サナギ)の棲息水域も、エコシステムが変化すると大きな影響を受けやすい。現在の地球温暖化のペースが進めば、2100年には、北米やヨーロッパ、オーストラリアまでがマラリアの流行地になりうるとの研究報告がある。

一方、我が国の年間輸入マラリア(imported malaria)患者数は50~60人ほどであるが、2016年の日本人出国者数は1,712万人余り(前年比約90万人増加)、外国人入国者数は2,322万人余りで過去最高、さらに今年2017年は5月3日で既に外国人入国者数は1,000万人を突破し(過去最速)、年末には2,700万人に達するだろうと推測されているなか、輸入マラリアの患者数増加ならびに国内での伝播(introduced malaria)と突発的流行(epidemic)の発生が、大きな心配事である。

2015年、17の個別目標からなる「持続可能な開発目標(Sustainable Development Goals: SDGs)」が新たに示された。健康問題は「目標3(SDG3)」に纏められ、マラリアを中心とする世界の感染症対策も、ここに含められた。SDGsは、気候変動や環境保護にも取り組む計画が必要だという認識を示しているため、マラリア対策であっても、他のSDGsとの関連・協働目標設定をグローバルに行う必要がある。例えば:

a) マラリア対策が一定の効果をえているなかで制圧状態を維持するためには、気候変動(SDG13)によって大きく影響を受ける昆虫媒介性疾患のリスクの増加を防ぐことで、マラリアの流行を監視する必要がある。

b) 近年、アジアのマラリア対策は、森林等との環境と大きく関係しており(forest malaria)、森林破壊によってもマラリアの流行爆発がおきることも報告されている。森林を中心とした生態系の維持(SDG12 & 15)とマラリアの制圧をリンクさせて行うような、環境・農業・林業セクターとの協働も必要である。

今こそ、我が国がリーダーシップを取ってこの地球規模課題に真正面から取り組みれば、世界のマラリア流行の拡散、その結果としての我が国へのマラリアの再上陸、を止められるかもしれない。

S21-2. デング熱—流行拡大要因—

神奈川県衛生研究所

高崎 智彦

デング熱は蚊が媒介するウイルス感染症で、その病原体であるデングウイルス(DENV)はフラビウイルス科フラビウイルス属に分類される。デング熱は経済発展による都市化(人口増と基盤整備)と地球温暖化の影響で東南アジアや南アジアなどの流行地域でその流行規模が拡大し、頻度も増加している。DENVを媒介する蚊はヤブカ属の蚊である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とその周辺で孵化・活動する蚊で、日中に活動することが多く午後から夕方あるいは朝に刺されることが多い。ネッタイシマカは日本に生息しないが、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。デング熱は、1942～1945 年にかけて西日本で流行した歴史がある。その流行株は DENV1 型であった。当時の流行も毎年晩秋に終息し、翌年夏季には再流行していた。南方戦線からの多数のデング熱輸入症例とヒトスジシマカの活発な活動がその要因であったと考えられる。終戦とともに流行は終息し、その後デング熱の国内発生はなかったが、2014 年 8 月に 69 年ぶりに国内発生が確認された。DENV 感染蚊は、代々木公園で発生し、8 月に代々木公園でさまざまな活動で訪れた人たちが感染し、帰宅後各地で発病した。2014 年に確認された国内感染症例は 162 例であった。この代々木公園に端を発する流行株はやはり DENV1 型であった。デング熱は突然の高熱で発症し、その多くは強い痛み（関節痛、筋肉痛、頭痛）を伴う。しばしば二峰性の熱型を呈する。解熱傾向が認められる頃、出血傾向を呈し重症化することがある。デング熱の致死率は 1% を超えることはないが、家で寝ていれば大丈夫という病気ではない。早期に血液の濃縮傾向を確認する必要がある。熱帯・亜熱帯地域でのデング熱流行が終息する気配はなく、国際交流の盛んな現在、輸入症例が減る要素はない。したがって、日本国内でヒトスジシマカが活発に活動する夏季には、国内発生のリスクは高まる。また、デングワクチンの開発と実用化への現状は、臨床試験を終了したワクチンがあり、2017 年現在 11 カ国で承認されている。黄熱ワクチン 17D 株をベースに開発されたキメラワクチンである。このワクチンは、17D 株を骨格に DENV 1～4 型の前駆膜/エンベロープ (prM/E) 遺伝子と置換して作製した 4 種のキメラウイルスから成る。第 3 相臨床試験はアジア・中南米の 10 カ国で実施され、一応その効果（アジア 56.5%、中南米 60.8%）と安全性は確認されている。しかし、2 型に対する防御効果が 50% を超えず、また幼少児で入院率が高かったことから 9 歳以上への接種が推奨されているなど、幼児の患者の多い流行地での流行抑制への効果に疑問も呈されている。

S21-3. ジカウイルス感染症 UpToDate

国立国際医療研究センター国際感染症センター

忽那 賢志

ジカウイルス感染症とは、フラビウイルス科フラビウイルス属のジカウイルスによって起こる蚊媒介性感染症である。ジカウイルス感染症を媒介する蚊は主にネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) とヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*) である。ジカウイルス感染症は近年、急速に流行地域を拡大しており、2015 年から現在にかけて中南米で 400 万人規模と言われる大流行を起こしている。中南米以外にも日本人旅行者の多いベトナム、タイ、フィリピン、シンガポールなどの東南アジアでも症例が報告されている。日本では 2017 年 6 月時点で 16 例の輸入例が報告されている。ジカウイルスに感染した場合、約 80% が不顕性感染であると考えられている。ジカウイルスに感染した者のうち、約 20% の患者が 2～7 日の潜伏期間を経て症状を呈する。ジ

カウイルス感染症の臨床症状として頻度が高いのは、微熱を含む発熱、関節痛、皮疹（紅斑・紅丘疹）、眼球結膜充血である。これ以外にも頭痛、筋肉痛、後眼窩痛などの症状がみられることもある。稀にジカウイルス感染症罹患後にギラン・バレー症候群 (GBS) を発症することがあることが知られている。フランス領ポリネシアでは、2013 年から 2014 年のアウトブレイクで 3 万人以上がジカウイルス感染症に感染したと推計されるが、42 人のジカウイルス感染症感染後の GBS 症例が報告されている。コロンビアからもジカウイルス感染症後の GBS の報告があるが、フランス領ポリネシアでは AMAN 型であったが、コロンビアでは AIDP 型であった。ジカウイルス感染症の確定診断は PCR 法によるジカウイルス遺伝子の検出、またはベア血清による IgM 抗体あるいは中和抗体の陽転化または抗体価の有意の上昇を確認することによる。血清から遺伝子が消失した後も尿からより長期間遺伝子が検出されることがあるため、急性期を過ぎた症例では血液検体と同時に尿検体も採取することが望ましい。妊婦がジカウイルス感染症に感染すると胎児の小頭症発症のリスクが高くなることが関連付けられており、フランス領ポリネシアでの流行における解析では、非流行時には 1 万人の新生児出生当たりの小頭症新生児の出生は 2 人であるのに対し、ジカウイルス感染症に感染した妊婦が小頭症の新生児を出生する頻度は 1 万人当たり 95 人と算出された。その後の報告では妊娠初期に妊婦がジカウイルスに感染した場合、小頭症を含む先天性ジカウイルス感染症のリスクは 10% 程度ではないかとされている。現在のところ、ジカウイルス感染症に対する特異的な治療はない。それぞれの症状に対処症療法を行う。デング熱との鑑別ができていない時点では NSAIDs の使用は避けた方がよい。また、ジカウイルス感染症に対するワクチンもないため、ジカウイルス感染症の流行地域では防蚊対策を徹底することが重要である。

S21-4. Chagas 病はもはや中南米だけの問題ではない、北半球への拡散と我が国での危険性

NPO 法人 MAIKEN

三浦左千夫

1907 年ブラジル連邦共和国オズワルド・クルズ研究所のカルロス・シャーガス医師がブラジル中央部で現地住民から、血液を吸いに来る昆虫 Kissing bug (サシガメ) の話を聞いた。中南米では Vinchuca, Chinchies, Chimpó, Pito, Barveiro, Chichaguazu と国によっていろいろな呼び方があり必ずしも同一のものではないがシャーガス病の病原体 *Trypanosoma cruzi* を媒介する。更に彼は 1909 年に発熱、貧血、浮腫などの臨床症状を持った 2 歳の幼児 Berenice の血液中に *T. cruzi* が存在することを発見、報告し、これをシャーガス病と命名した。1950 年にはサンパウロの西 430km に位置するマリリアと言う田舎町に住んでいた日本移民 Y さん母子が、発熱、衰弱が激しく共にシャーガス病の急性期と診断された。生後 11 カ月の乳児の血液から分離培養維持された *T. cruzi* 虫体が紛れもない *T.*

cruzi Y 株であり今日でも広く研究分野で活用されている。原虫を提供してくれた乳児 Y さんは治療後 23 歳で結婚、この時期に再度血液培養を行ったが、虫体は分離出来なかったとの報告がある。この例の如くシャーガス病は日系移民の歴史と共にあったのであり、1990 年以降今日に至るまで就労目的で来日在住する南米日系、非日系家族の Chagas 病感染者は、残念ながら 2013 年には献血者の中からも見いだされている。南米移民の多くはヨーロッパ諸国からの者が多いことから本疾患慢性感染者、先天性感染者の報告はされている。我が国でも同様に患者が存在している。又、温暖化により媒介昆虫の分布も北半球に及んでいる、特に北米はその汚染が進み、野生動物では *T. cruzi* 抗体陽性も多く報告されている、媒介昆虫の北米への定着分布とも一致する。我が国では Chagas 病というと中南米からの入国者を懸念するが、北米、メキシコからの入国者も例外では無い。我が国に媒介昆虫が侵入棲息するような事になれば、シャーガス病が日本に定着をしてしまう。さらに危惧されることは先天性感染シャーガス病に関する調査などが全く実施されていないことである。又、Chagas 病を疑う時に検査機関が殆ど無いことであり、ラテンアメリカ人集住地域の基幹病院検査部には研究用でも抗体検査が出来る程度の体制は取るべきと提唱する。

日本環境感染学会多剤耐性菌感染制御委員会企画

ジョイントシンポジウム いまさら聞けない薬剤耐性菌の基礎知識—グラム陰性桿菌を中心に—

JS-1. 日本における薬剤耐性 (AMR) 対策—薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016~2020—

国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター

具 芳明

薬剤耐性 (AMR) 対策は公衆衛生上の世界的な課題と認識され、国内外で対策が急がれている。なかでも注目されているのはグラム陰性桿菌の耐性化である。腸内細菌科細菌の耐性化に加え、アシネトバクターなどブドウ糖非発酵菌の耐性化が進行しており、多剤耐性菌の治療に苦慮する状況が各国で生じている。中国を中心としたコリスチン耐性腸内細菌科細菌の広がりも憂慮されている。薬剤耐性菌の増加には、医療現場における抗菌薬の使い方や感染対策が不十分なだけでなく、抗菌薬使用量の世界的な増大、動物への大量の抗菌薬投与や抗菌物質・細菌による環境汚染、医療・衛生インフラの不足、新薬の開発の遅れなど、一筋縄ではいかない複雑な背景がある。日本においても薬剤耐性菌の増加が医療現場に与えるインパクトは大きく、それを将来にわたって最小限に抑えるための対策が重要である。このような背景の中、WHO は 2015 年に AMR 対策のグローバルアクションプランを発表した。それを踏まえ、日本でも 2016 年 4 月に薬剤耐性 (AMR) アクションプランが発表された。このアクションプランでは、上記の複雑な背景を踏まえ、ヒトの健康だけではなく畜水産、農業、環境など広い視野で取り組むワンヘルス・アプローチ

がとられている。また、6 分野 (普及啓発・教育、動向調査・監視、感染予防・管理、抗微生物剤の適正使用、研究開発・創薬、国際協力) にわたって包括的な対策が記載されているのも特徴である。医療に関連した記載としては、感染予防・管理を推進するための取り組みとして現在行われている感染予防活動を一層推進するとともに、地域における活動モデルの調査研究や地域連携加算の効果的運用など、現場・地域での取り組みを推進する内容となっている。また、抗菌薬適正使用を進めるため、公的ガイドラインの整備、医療機関における体制整備の支援が記載されるなど、感染症診療の質の向上を目指した取り組みが記載されている。この方針に基づいて作成されたのが本年 6 月に発表された「抗微生物薬適正使用の手引き 第 1 版」である。アクションプランには成果指標として薬剤耐性率や抗菌薬使用量が具体的に記載されており、その数値だけが注目されがちである。しかし、単なる数値合わせに走るようでは本末転倒であり、アクションプランを理解した上で感染症診療や感染対策の質の向上を目指し、結果的に成果目標が達成されるのがより健全なあり方だと考える。

JS-2. わが国における薬剤耐性菌の現状

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

石井 良和

臨床で使用されている全ての抗菌薬に対して、それぞれの抗菌薬に対する耐性因子を保有する菌株が出現し、その耐性因子あるいは耐性菌が拡散している。この耐性因子保有株の中には、様々な感染制御対策が実施されているにもかかわらず、年々増加している耐性菌がある。また、耐性因子の検出が困難なことから耐性因子の拡散状況を正確に把握できずにいることも事実である。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (Japan Nosocomial Infection Surveillance : JANIS) は、検査部門、全入院患者部門、手術部位感染部門、集中治療室部門、新生児集中治療室部門の 5 部門からなり、2017 年 1 月現在、国内の約 1,990 の医療機関が参加している。中でも最も参加施設が多いのは、1,840 施設が参加する検査部門である。JANIS は、院内感染を含む感染症の発生状況や薬剤耐性菌の検出状況、薬剤耐性菌による感染症の発生状況などを調査・把握して解析結果を公開している。JANIS のデータを見ると、我が国におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌やバンコマイシン耐性腸球菌などの耐性菌は、諸外国の分離頻度と比較して遥かに低いと思われる。但し、諸外国ではカルバペネム耐性腸内細菌科細菌とはカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌を指すのに対して、我が国は感染症法の報告基準が適応されていることから、JANIS のデータを諸外国のデータを直接比較することはできない。一方、基質拡張型 β ラクタマーゼ産生大腸菌は年々増加している。食肉、特に鶏肉との関連性が注目されてきたが、明確な関連性は認められていない。私たちは鶏肉とヒト由来基質拡張型 β ラクタマーゼ産生大腸菌由来プラスミドの関連性について、新知見を得たのでその結果を示す。また、メチシリン耐性

黄色ブドウ球菌については、従来の院内感染型とは異なる市中感染型が院内に流入してきており、検出頻度の低下傾向が鈍化していると言われている。本講演では JANIS のデータおよび東邦大学医療センター大森病院のデータを基に薬剤耐性菌あるいは耐性因子保有菌の検出状況について概説し、諸外国と日本のデータが乖離する理由についても考えてみたい。

JS-3. 海外における薬剤耐性菌の現状—文献のレビューより—

虎の門病院臨床感染症科

荒岡 秀樹

多剤耐性グラム陰性桿菌の疫学は、国や地域によって大きく異なる。本シンポジウムでは、薬剤耐性機構のうちβラクタマーゼの世界的な動向を整理する。

近年、世界的に深刻な問題として取り上げられているカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE：Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae）も、本質的にはカルバペネム系薬を分解するカルバペネマーゼが深く関与している（CPE：Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae）ことが問題である。腸内細菌科細菌におけるカルバペネマーゼとして、海外で KPC 型、OXA-48 型、NDM 型、VIM 型は多く報告されているが、日本でのこれらの報告例は依然として少数であり、IMP 型が大部分を占めていることが特徴的である。各国から菌種毎の疫学データが報告されており、重要と考えられる論文をまとめる。

本シンポジウムでは、CRE/CPE の他、ESBL（基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ）産生腸内細菌科細菌、緑膿菌、アシネトバクターを代表例として取り上げて、βラクタマーゼを中心に多剤耐性化に関する文献のレビューを行い、基本的な事柄を整理する。海外における多剤耐性グラム陰性桿菌の現状を知ることが、日本における今後の対策の参考になりうると考えられる。

JS-4. 耐性菌対策の実際

東京慈恵会医科大学附属柏病院感染対策室

菅野みゆき

耐性菌対策の基本は標準予防策と接触予防策であり、その具体策について述べる。

標準予防策は、すべての患者が培養検査を受けているわけではないことから、把握されていない耐性菌保有者からの伝播を防ぐための対策として、アウトブレイク防止にも大きく関わる。適切な手指衛生や個人防護具の着用などの日々の実践は、すべてのスタッフが習得していなければならない、病院全体で取り組む必要がある。

耐性菌の検出が判明したら標準予防策に接触予防策を追加する。接触予防策における個人防護具は、湿性生体物質への接触の有無に関わらず、患者や患者の周囲環境に接触するときには常に手袋やガウンを用いる。個人防護具の着脱をどこでどのように行うか、使用後の個人防護具をどのように処理するか、処理後の手指衛生はどこで行うか、など実際の動線を確認しながら物品の配置や手順を明確に

し、一致させる必要がある。また、耐性菌が検出されている、という情報が職種や部門を越えて共有されていることが重要である。

臨床的に重要な多剤耐性グラム陰性桿菌が検出されている場合は個室管理とすることが望ましいとされている。しかしながら個室の数には限りがあるため、当院では、A：必ず個室とする耐性菌（MDRP、MDRA など）と B：患者の状態によって個室とする耐性菌（ESBL など）を決めて対応している。B では、気道分泌物や創の浸出液が多いなど周囲を汚染するリスクが高いと考えられる場合に個室を使用している。多床室で管理する場合は、接触予防策を行う範囲（ゾーニング）を明確にするよう配慮している。

耐性菌に対する接触予防策の解除については明確な基準はなく、各施設で決めているのが現状である。当院では前述 A の耐性菌については解除しないこととしており、B は再入院例については解除の基準を決めている。

病室以外の環境については、グラム陰性桿菌は湿潤環境を好むことから、手洗いシンクや器材洗浄エリアなどの水回りと汚物処理室がポイントとなる。清掃方法や物品の管理方法を確認する必要がある。蓄尿は感染伝播のリスクとなるため必要最小限とすべきであり、当院も自動測尿器の使用を廃止する取り組みを行った。

以上のように耐性菌対策は、日々の標準予防策、環境整備と耐性菌が判明したときの初期対応、情報共有が重要と考える。

第 269 回 ICD 講習会

ICD-1. 基礎からみたグラム陰性耐性菌による院内感染症

群馬大学大学院医学系研究科細菌学・薬剤耐性菌実験施設

富田 治芳

薬剤耐性を獲得した各種の細菌が相次いで出現し、多剤耐性の日和見感染菌（弱毒菌）による院内感染症が深刻な問題となっている。ここでは院内感染症の原因となる主なグラム陰性耐性菌の細菌学的な特徴、耐性機構、院内感染症について基礎の立場から概説する。現在、グラム陰性多剤耐性菌として臨床で問題となっているものに多剤耐性緑膿菌（MDRP）、多剤耐性アシネトバクター（MDRA）、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生菌、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）、*mcr-1* 陽性コリシチン耐性大腸菌などがある。緑膿菌は栄養要求性が低く自然環境中、特に水周りなどの湿気を含む環境でバイオフィルムを形成して生存する菌である。元来いくつかの抗菌薬や消毒薬にも耐性（自然耐性）である。病原性は低く、いわゆる日和見感染菌であり、デバイスなどの人工物に付着しやすい。易感染宿主では、肺炎、菌血症、創部感染症、デバイス関連感染症を引き起こし、重篤な経過をとる場合がある。内視鏡などの医療器材を介した院内アウトブレイクも報告されている。MDRP として国内外の医療機関で分離されるのは特定の遺伝子型（MLST 解析で ST235）を

持ったクローン株であることが知られており、染色体の変異および耐性インテグロンによって高度多剤耐性を獲得した株である。アシネトバクター属のうち MDRA として問題となるのは主に *Acinetobacter baumannii* であり、世界各国で臨床分離される MDRA のほとんどが同一の遺伝子型であることが知られている。*A. baumannii* は石油分解能を持つ土壌環境細菌であり産油国のある中央、中東アジアを起源とする株がヒトの皮膚に付着、保菌され（皮脂を栄養源として定着）多剤耐性化した MDRA が世界中に広まったと考えられている。*A. baumannii* は乾燥にも強く、様々な病院環境を汚染し、かつ長期間生存するために環境汚染部位が水平伝播の原因となる。また外来 DNA を取り込む自然形質転換能を持つため各種の耐性遺伝子を獲得することが可能である。日和見感染菌として人工呼吸器関連肺炎や菌血症、創部感染などを引き起こす。感染対策には厳重な環境管理も含めた対策が重要となる。腸内細菌科細菌には、大腸菌、*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Citrobacter* などが含まれており、ヒトの腸管内に保持され、会陰部にも存在する。そのため市中感染症を含め、尿路感染や腹腔内感染症、菌血症など様々な感染症の原因菌となることが多い。排泄物を介した病院環境の汚染は患者周囲に限られるが、時に内視鏡などを介したアウトブレイクも起こるため注意が必要である。多くは腸管内常在菌であることから抗菌薬の暴露を受けやすく多剤耐性化が進んでおり、耐性プラスミドの伝達によっても腸内細菌科細菌間内での急速な耐性化が生じている。多剤耐性グラム陰性菌に効果を示すコリスチンに対する耐性遺伝子 *mcr-1* もプラスミド性であることからその動向が注視されている。

ICD-2. 薬剤部からみた抗菌薬の適正使用

杏林大学医学部付属病院医療安全管理部感染対策室

西 圭史

グラム陰性耐性菌といえば、多剤耐性緑膿菌や ESBL 産生菌を含む第 3 世代セファロスポリン耐性菌、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（以下、CRE）が問題視されている。2016 年公表の JANIS データでは、MDRP、CRE の検出率は低いですが、70% を超える医療機関から検出されている（「検査部門公開情報 2015 年 1～12 月年報」（厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2015/3/1/ken_Open_Report_201500 (clsi2012). pdf 2017 年 6 月 17 日に利用)）。

杏林大学医学部付属病院（以下、当院）において、血液培養から検出された細菌の中でグラム陰性菌の陽性率は 2015 年に 33%、2016 年に 35% と、治療を必要とする状況が少なくない。一般的にグラム陰性耐性菌による感染症に対しては、MRSA に比して臨床的に効果が期待できる抗菌薬が極めて少なく、治療に難渋することが多い。

特に、緑膿菌の耐性化獲得の多様性と迅速性は臨床でも頻繁に遭遇する事態である。当院の高度救命救急センターでは 3 次救急の診療を行っているが、重症熱傷に代表され

る免疫低下患者の治療経過中に検出される耐性化した緑膿菌に対する治療は、抗菌薬の多剤併用療法が主となる。また、増加をたどる ESBL 産生菌の治療においては、血流感染症や発熱性好中球減少症の初期治療を考えた場合、起炎菌が同定され感受性が判明するまでは、ESBL 産生菌の存在を無視できない状況であり、カルバペネム系抗菌薬を選択せざるを得ない症例を増加させる。選択したカルバペネム系抗菌薬が結果的に ESBL 非産生菌と同定されれば過剰な広域抗菌薬を選択したこととなり、さらなる耐性化を助長する懸念が生じ、いわゆる“イタチごっこ”を招かないように de-escalation を行う。CRE においては、当院での検出も散見されたが、水平伝播で広がりアウトブレイクという事態に至ったことはない。しかし、CRE が検出された症例への治療は難渋することが多く、相反して感受性が維持された抗菌薬の種類は少なく、まずは CRE に対する治療の必要性を十分に検討して、抗菌薬の投与が必要となる症例では水平伝播にも注意しながら、治療することとなる。

これらのグラム陰性耐性菌に対する治療戦略として、有効性が絶対的に担保された抗菌薬は存在しないのが現状であるが、感受性が維持されていればアミノグリコシド系薬やコリスチン、チゲサイクリンといった抗菌薬の選択が検討される。さらには有効性を高めるために外科的なソースコントロールはもちろん、リファンピシン、ST 合剤、ホスホマイシンの併用も考慮する必要がある。いずれにしても新薬の開発が滞っている今、すでにグラム陰性耐性菌による感染症を発症している、あるいはこれから発症するであろう患者の治療について一考する必要がある。本講習会では既存の抗菌薬を賢く使用する戦略について、自験例や報告を踏まえて考えてみたい。

ICD-3. 臨床現場におけるグラム陰性耐性菌への感染対策

帝京大学医学部附属病院感染制御部

松永 直久

グラム陰性耐性菌であっても、感染対策の基本は変わらない。

適切なタイミングでの手指衛生や状況に応じた個人防護具の着用をはじめとする標準予防策、オムツ交換・ストーマ管理・創傷処置などの手順の確認・遵守、実施すべき範囲や頻度を明確にした環境整備、清潔区域・不潔区域を意識するゾーニング。これらは耐性菌検出の有無とは関係なく大切な、感染対策の基本である。

耐性菌が検出されていなくても、患者が体内で耐性菌を有していることはある。その場合、耐性菌未検出のために医療従事者の警戒が薄くなり、気づかないうちに耐性菌の大規模な水平伝播が起きかねない。

耐性菌検出が判明している患者には、医療従事者も注意を払うため、感染対策を行いやすい側面もある。検出菌の耐性度、患者の病状などを総合的に判断して、ガウンや手袋の着用、器具の専有化、原則個室管理などの接触予防策

を施行する。ただし、耐性菌検出患者の情報共有が十分でなければ、感染対策は不十分なものとなる。

耐性菌が問題になるグラム陰性菌は、主として緑膿菌やアシネトバクター属菌などのブドウ糖非発酵菌、大腸菌や肺炎桿菌などの腸内細菌科細菌である。

ブドウ糖非発酵菌に関しては、日本ではカルバペネム系薬、フルオロキノロン系薬、アミノグリコシド系薬の3系統の薬剤に耐性であるものを多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、多剤耐性アシネトバクター (MDRA) と呼んでいる。

腸内細菌科細菌では、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌、カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) などが問題となる。感受性検査でカルバペネム系薬に耐性を示すカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) という分類もある。CPE については、CRE 該当株も多い一方、カルバペネム系薬の最小発育阻止濃度 (MIC) が低く、一般的な検査では CPE と同定されない株もある。実際、耐性菌と認識されずに水平伝播が起こった CPE のアウトブレイク事例もある。

グラム陰性耐性菌は湿潤環境を好む。なかでもブドウ糖非発酵菌では環境表面の汚染が問題となりやすく、耐性緑膿菌では蓄尿の問題が有名である。耐性アシネトバクター属菌については、シンクの排水管の汚染によるアウトブレイク報告がある一方、乾燥した環境でも長期に生息し、一度アウトブレイクを起こすと終息させることが非常に困難であることが予想される。耐性腸内細菌科細菌については、尿、便、ドレーン、創部、経管栄養などに関連した交差感染、シンク、排水溝、スポンジなどの環境要因に注意する必要がある。

水平伝播が疑われたら、上記の感染対策に破綻がなかったか、今まで認識されていない問題がないかなどを現場で確認する必要がある。異なる菌種であっても、薬剤耐性遺伝子がプラスミドを介して他の菌種に伝播することがあるので、水平伝播を疑うのが難しい場合もある。

グラム陰性耐性菌の感染対策といっても、突き詰めていくと、基本的な取り決めを確認・徹底することが最も重要であるといえる。

CPE を対象とする感染対策/サーベイランス—4 学会からの提言—

司会 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座総合感染症学分野/感染制御・検査診断学分野

賀来 満夫

著者 公益社団法人日本化学療法学会耐性菌感染症対策ワーキンググループ委員長、東邦大学

舘田 一博

カルバペネムに耐性を示す腸内細菌科細菌の出現は1994年に初めて報告されました。はじめてのカルバペネムであるイミペネムが臨床応用されたのが1985年です。約9年後にこの耐性菌が見つかったことになり、当時、そのような耐性菌は稀であったことから、今日のように世界中でカルバペネム耐性菌が問題となるとは予

測されていませんでした。幸いなことに、他国に比べて本邦におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の広がりとはそれほどではありません。しかし、腸内細菌科細菌という特殊性を鑑みると、本耐性菌の今後の蔓延に関しては特別な注意が必要です。

このような背景から、感染症関連4学会の耐性菌に関する委員会が中心となり、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の課題に対して臨床現場でどのように対応すべきかについて、現時点での委員会のコンセンサスをまとめさせていただきました。本提案はあくまでも2017年9月時点でのものです。新しい疫学的知見、検査法・治療薬の開発により、その対応が変化する可能性があります。本発表では、提言の内容に沿って以下の項目について解説させていただきます。

1. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の定義は？
2. なぜ CPE をターゲットとする耐性菌サーベイランス・感染対策が重要なのですか？
3. カルバペネマーゼの種類にはどのようなものがありますか？
4. 臨床検体からの CPE の検出法と注意点は？
5. CPE 検出時の感染対策は？
6. CPE 感染症に対する抗菌薬療法の考え方は？
7. CPE および CPE 感染症に残された課題は？

一般演題

004. MEPM ジェネリック薬品への変更後の使用割合と MIC 変化の検討

岩手県立磐井病院 ICT 研修医¹⁾、岩手県立磐井病院 ICT 臨床検査技術科²⁾

秋元 仁志¹⁾ 高橋 幹夫²⁾

【目的】当院では2014年12月よりメロペネム（以下、MEPM）をジェネリック薬品に変更となった。その影響を抗菌薬使用割合と MEPM の MIC 変化で検討した。

【方法】2014年1月から2016年12月の期間を年単位で区分し、2014年をベースとして抗菌薬使用割合と MEPM の MIC 変化を観察した。MEPM は届出制の薬剤であり、この期間の診療科の変更や ICT からの新たな使用制限等は実施していない。抗菌薬使用割合は抗菌薬使用密度は AUD (DDDs/1000 bed days) で、MIC は WalkAway 96 Plus ベックマンコルター（株）で測定した。

【成績】2014年の AUD は167.9でカルバペネムは13.0であり、2015年が169.1で12.9、2016年が166.3で11.4と変動がなかった。その中で、カルバペネムでの MEPM の割合は2014年が63.1%で、79.7%、88.6%と上昇した。一方、緑膿菌に対する MEPM の MIC80% と MIC90% は、2014年で0.5と1、2015年は1と1、2016年は1と1であった。同系の IPM の MIC80% と MIC90% は2014年の2と2で3年間変化がなかった。

【結論】当院の緑膿菌に対する MEPM の MIC が上昇したことの一因にカルバペネムでの MEPM の使用割合が上昇したことが示唆される。MIC の変化には多くの要因が関

与しており、当日は、他の抗緑膿菌製剤の MIC を示しながら報告したい。

005. 都市河川環境における ESB� 産生 *Escherichia coli* の実態調査

東京工科大学医療保健学部臨床検査学科¹⁾、東京大学医学部附属病院感染制御部²⁾

花尾 麻美¹⁾ 岸井こずゑ¹⁾

森屋 恭爾²⁾ 岡崎 充宏¹⁾

【目的】医療関連感染において世界的な問題となっている薬剤耐性菌に対する感染制御は、もはや医療関連施設に限られた問題ではなく、ヒト、動物、環境の垣根を越えた取り組みを必要とする状況にある。今回、我々は都市河川水中における ESB� 産生 *Escherichia coli* の実態調査を行ったので報告する。

【方法】多摩川中流域の下水処理場下流より採水した 500 mL の河川水（採水後、直ちに保冷し、24 時間以内に使用した）を 20mL ごとに 0.45μm フィルターを用いて濾過した後、そのフィルターを選択培地上に置き、35℃、24 時間培養した。選択培地は ECC 寒天培地（関東化学）に CTX 0.25μg/mL を添加した培地を作製し使用した。*E. coli* の分離および同定は、本選択寒天培地上に発育した青色集落を釣菌し、生化学的手法（従来法）および MALDI-TOF MS（ブルカー・ダルトニクス）により同定した。ESB� 確認試験はディスク法を用いて行った。

【結果】CTX 添加 ECC 寒天培地上に発育した ESB� 産生 *E. coli* を疑う分離菌株数は 62 株であり、これらのすべての菌株は *E. coli* と同定した。62 分離菌株のうち ESB� 産生性を確認した菌株数は 62 株全てであった。今後、これらの ESB� 産生 *E. coli* 分離菌株は ESB� 遺伝子型別および MLST 等の分子疫学的解析を行い、既知の臨床分離菌株の型との関連性について検討する。

（非学会員共同研究者：佐藤智明）

006. 肺炎球菌に対するアンチセンス薬剤の効果

新潟大学医学部小児科学講座

大塚 岳人、齋藤 昭彦

【背景】結合型ワクチン導入後も肺炎球菌は依然として肺炎・中耳炎の主要原因菌であり、その薬剤耐性が世界中で問題になっている。ペプチド核酸（Peptide Nucleic Acid, PNA）は新規抗菌薬として期待されるアンチセンス薬剤である。標的となる細菌の必須遺伝子を PNA 塩基配列が正確に認識・結合しタンパク質合成を阻害することで殺菌効果を示す。

【方法】肺炎球菌の必須遺伝子 *acpP*、*ftsZ*、*gyrA* に対する PNA を作製し、感受性試験（微量液体希釈法）を行った。膜貫通性ペプチドとして RFR、Tat、EJH など 8 種を PNA と結合しその感受性を比較した。測定株として標準株 TIGR4、D39、R6 を用いた。

【結果】今回作製した *acpP*-RFR-PNA は測定した全 3 株に対して 5μM で増殖を抑制し、10μM で 99% を殺菌した。当該 PNA を基に *acpP* 遺伝子に対する PNA 塩基配列を

変更すると MIC は 10μM に悪化した。また、膜貫通性ペプチドを変更すると MIC は Tat で 20μM、EJH で >20μM に悪化した。一方、*ftsZ*、*gyrA* を標的とした PNA の MIC はそれぞれ 10μM、20μM だった。

【考察】*acpP*-RFR-PNA は肺炎球菌に対して十分な効果を認めた。PNA の効果は遺伝子標的部位や膜貫通性ペプチドで変化する。今後さらに効果的な PNA を作製し、実用化に向けた基礎データを蓄積する必要がある。

007. 当院における 2001 年から 2016 年の小児由来肺炎球菌の薬剤感受性に関する検討

千葉県こども病院感染症科¹⁾、同 検査科²⁾、千葉大学真菌医学研究センター³⁾

草野 泰造¹⁾ 星野 直¹⁾ 深沢 千絵¹⁾

山本 翔大¹⁾ 竹下 健一¹⁾ 佐藤 万里²⁾

佐藤 洋子²⁾ 竹内 典子³⁾ 石和田稔彦³⁾

【はじめに】近年、肺炎球菌の薬剤感受性は改善傾向を認めているとの報告が散見され、その要因として肺炎球菌ワクチン定期接種化・抗菌薬の適正使用がある。一方、経口広域抗菌薬の新規承認に伴う耐性化も懸念されるため、薬剤感受性のモニタリングは重要である。今回、当小児病院において 2001 年以降の肺炎球菌薬剤感受性動向を確認するため検討を行った。

【対象と方法】2001～16 年の 16 年間に、小児臨床検体より分離された肺炎球菌の抗菌薬感受性について、対象期間を I 期：2001～04 年、II 期：2005～08 年、III 期：2009～12 年、IV 期：2013～16 年、の 4 期間に区分して検討した。抗菌薬感受性は微量液体希釈法により MIC を測定し、検討対象抗菌薬は PCG、ABPC、CTX、PAPM、VCM、TFLX とした。薬剤感受性の区分は、PSSP（PCG MIC ≤ 0.06μg/mL）、PISP（MIC 0.12～1μg/mL）、PRSP（MIC ≥ 2μg/mL）とした。

【結果】検体数は、I 期 852 株、II 期 874 株、III 期 1,067 株、IV 期 781 株の計 3,574 株であり、由来検体は全期間を通して下気道検体が最多であった。無菌部位由来検体株は I 期 13 株、II 期 21 株、III 期 22 株、IV 期 8 株の計 64 株であった。PSSP/PISP/PRSP の分離頻度（%）は、I-IV 期の順に 17.8/54.6/27.6、32.3/49.8/18.0、28.9/47.0/24.1、46.7/41.5/11.8 で、PSSP は増加傾向、PISP・PRSP は減少傾向であった。I 期と IV 期を比較すると、MIC₅₀ については 2 管以上の変化は見られなかったが、PCG・ABPC・CTX の MIC₅₀ は 2 管以上の改善が見られた。

【考察】2001 年以降、肺炎球菌の感受性は改善傾向であった。耐性化が懸念された TFLX の感受性は保たれていた。当日は、無菌部位由来株の血清型とともに報告する。

008. 千葉県内における *Streptococcus pneumoniae* の薬剤感受性調査—第 5 報—

千葉市立海浜病院臨床検査科¹⁾、国保君津中央病院臨床検査科²⁾、千葉大学医学部附属病院検査部³⁾、成田赤十字病院検査部⁴⁾、船橋市立医療センター臨床検査科⁵⁾、千葉市立青葉病院臨床検査科⁶⁾、千

葉県がんセンター臨床検査部⁷⁾, 鹿島病院感染症
診療支援センター⁸⁾

静野 健一¹⁾ 高橋 弘志²⁾ 村田 正太³⁾
遠藤 康伸⁴⁾ 外山 雅美⁵⁾ 秋葉 容子⁶⁾
鈴木 幸子⁷⁾ 菅野 治重⁸⁾

【はじめに】国内分離 *Streptococcus pneumoniae* の薬剤感受性は、マクロライド系薬への耐性化が顕著であると共に、稀ではあるがフルオロキノロン薬耐性株の報告があり、2013年の我々の調査でも確認された。一方、肺炎球菌ワクチンの普及に伴い、血清型、薬剤感受性動向の変化が報告されており、2013年11月の13価肺炎球菌ワクチン定期接種化により、さらなる変化が予想され今回調査を行った。

【対象と方法】2016年7月から2017年3月に、千葉県内の6施設より小児患者（0～16歳）由来87株、成人患者（26～96歳）由来87株の計174株を収集し、25薬剤について微量液体希釈法による薬剤感受性試験を実施した。菌株の同定は各施設より収集した後、オプトヒン感受性試験、胆汁酸溶解試験、血清型判定を併用して行った。血清型判定はスライド凝集法と莢膜膨化法により実施した。

【結果】174株中、フルオロキノロン耐性株は認めなかった（2013年3/275株；1.2%）。血液、髄液分離株の血清型は3型が最も多く、ワクチンカバー率は2013年の調査よりも低下していた。各薬剤のMIC₅₀、MIC₉₀値は大きな変化は認めなかったが、これまで確認されなかったMEPM 1μg/mLの株が検出され、これらは15A、35B型が多く認められた。

【まとめ】千葉県内でフルオロキノロン薬耐性肺炎球菌は増加傾向を認めなかった。ワクチン普及に伴い、前回調査時よりも侵襲性感染症のワクチンカバー率は減少したが、MEPMに耐性値を示す15A、35B型株の動向に今後注意が必要と思われた。

009. 当院で分離された *Aeromonas* 属菌の薬剤感受性動向調査

杏林大学医学部附属病院臨床検査部¹⁾, 同 薬剤部²⁾, 同 呼吸器内科³⁾, 杏林大学医学部総合医療学教室感染症科⁴⁾, 同 医学部臨床検査医学教室⁵⁾

井田 陽子¹⁾ 米谷 正太¹⁾ 本間慎太郎¹⁾
荒木 光二¹⁾ 西 圭史²⁾ 倉井 大輔³⁾
佐野 彰彦⁴⁾ 河合 伸⁴⁾ 大西 宏明¹⁾⁵⁾
渡邊 卓¹⁾⁵⁾

【はじめに】当院で分離された *Aeromonas* 属菌の薬剤感受性動向を調査したので報告する。

【対象】当院で2005年5月から2017年5月までに分離された346株を対象にし、材料別分離頻度および薬剤感受性試験を調査した。薬剤感受性試験は、2005年から2015年8月まではNMIC/ID-30、2015年9月以降はNMIC/ID-208を用いて、BD Poenixで測定した。集計は2005年～2009年を1期（102株）、2010年～2014年を2期（149株）、2015年以降を3期（99株）と区分した。

【結果】分離された346株の材料別分離頻度は、便37.0%、胆汁26.6%、血液・カテーテル系材料12.1%、呼吸器系材料9.9%、創部膿8.2%、腹水4.2%、尿2.0%であった。MIC値はCMZ $\geq$ 32μg/mLが1期28.6%、2期25.0%、3期15.2%、CTX $\geq$ 8μg/mLが1期3.9%、2期8.9%、3期2.0%、CFPM $\geq$ 16μg/mLが1期0.0%、2期0.8%、3期0.0%、TAZ/PIPC $\geq$ 64μg/mLが1期5.8%、2期9.6%、3期5.1%、IPM $\geq$ 4μg/mLが1期3.8%、2期0.8%、3期3.0%に認められた。AMK $\geq$ 32μg/mL、LVFX $\geq$ 8μg/mLを示す株は、全期間とも認められなかった。

【考察】当院の分離株では、各種抗菌薬に対する耐性株の明らかな増加傾向は認めなかった。*Aeromonas* 属菌は以前よりカルバペネム耐性菌の報告が散見されており、その増加が懸念されているため、今後も引き続き薬剤感受性動向に留意する必要があると考えられた。

010. 入院時患者における糞便からの抗菌薬耐性腸内細菌科細菌の検出状況について

東邦大学大学院看護学研究科¹⁾, 東邦大学看護学部感染制御学²⁾, 社会医療法人医仁会中村記念南病院薬剤部³⁾

倉地 里枝¹⁾ 金坂伊須萌²⁾ 勝瀬（金山）明子²⁾
小林 寅詰¹⁾²⁾ 山田 和範³⁾

【背景と目的】各種抗菌薬耐性腸内細菌は、海外のみならず日本においても大きな問題となっている。昨年我々は、東京都内の地域中核病院において、入院時患者における糞便中の各種耐性菌の調査を行い、カルバペネム系、第三世代セフェム、フルオロキノロン系抗菌薬に耐性を示す腸内細菌が一定数検出されたことを報告した。今回、北海道の地域中核病院を対象に追加し、入院時患者における糞便中の各種耐性菌の保有状況を調査した。

【対象と方法】2017年5月から9月に東京および北海道の地域中核病院において入院時患者64名を対象に同意を得て糞便を採取し、MEPMおよびCPDX含有CHROMagar Orientation培地にて培養した。検出された腸内細菌に対してCLSIに準拠しMIC測定および耐性遺伝子の検索、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示した菌株に対してはカルバペネマーゼ産生性試験を実施した。

【結果と考察】入院時における糞便中の各種抗菌薬耐性腸内細菌保菌者は64例中7例であった。第三世代セフェムに耐性を示す菌株が6株、そのうちESBLs産生菌は4株、この4株のうち3株はフルオロキノロンに耐性を示した。また、カルバペネムに耐性および中間耐性を示した2株のうち、CREと判定された株は1株であったが、耐性因子としてカルバペネマーゼ産生性およびIMP-1・2、VIM-1・2の耐性遺伝子は認められなかった。入院時における腸内細菌のスクリーニングにより各種耐性株を保有する患者が市中に存在していることから、入院後の経過および院内における拡大には注意が必要であると考えられた。

（非学会員共同研究者：落合 匠，吉岡泰子，片岡明美；東京都保健医療公社東部地域病院）

011. 2015, 2016年に当院で分離されたMRSAの遺伝型および性状解析

杏林大学医学部感染症学教室¹⁾, 同 付属病院臨床検査部²⁾, 同 臨床検査医学教室³⁾, 同 救急医学教室⁴⁾

花輪 智子¹⁾ 荒木 光二²⁾ 大西 宏明³⁾
神谷 茂¹⁾ 松田 剛明⁴⁾

【目的】黄色ブドウ球菌は水平伝達等によりゲノムに変化が生じ易く、流行株の特徴を把握することは耐性菌対策上で重要である。そこで本研究では当大学病院で分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の遺伝型等を調査し、病原遺伝子の保有やバイオフィーム形成能との関連を明らかにする。

【方法】菌株は、2015年から2016年に当大学病院の入院および外来患者より分離されたMRSAよりそれぞれ約50株ずつ無作為に抽出して用いた。遺伝型はシカジーニウス分子疫学解析POTキット(関東化学)を用いてPOT型として決定した。また、ゲノム中の病原遺伝子である*tst*および*pvl*は、PCRで検出した。バイオフィームの定量は、クリスタルバイオレット法(O'Toole, 1999)により行った。

【結果および考察】POT型よりHealthcare-Acquired(HA)-MRSAとされたのは47株であり、そのうち93.6%がNY-JAPANクローンであった。一方、Community Acquired(CA)-MRSAは55株であり、同一POT型を示したものが複数検出された。中には106-183-37など他施設でも報告のある型が含まれていた。*tst*遺伝子陽性は全体で16株であった。興味深いことにPOT:106-9-2を示した4株の全てが陽性で会った。また、CA-MRSAより6株の*pvl*遺伝子陽性株が検出され(陽性率10.9%)、全てPOT:106-73-113のUSA300クローンと考えられた。柳原らの報告(2012)では2008~2009年に陽性率が2.3%であったことから、国内で増加中であると考えられた。一方、POT型とバイオフィーム形成能に関連はみられなかった。

012. 2012年から2015年に血流感染症から分離されたMRSA株の遺伝子型の変化に関する検討

東京医科大学病院中央検査部¹⁾, 東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾, 東京医科大学病院感染制御部³⁾, 株式会社ミロクメディカルラボラトリー⁴⁾, 東京医科大学微生物学分野⁵⁾

三浦 悠里¹⁾ 山口 哲央²⁾ 中村 造³⁾
小山 忍⁴⁾ 玉井 清子⁴⁾ 大神田 敬⁵⁾
松本 哲哉³⁾⁵⁾

【目的】本邦では皮膚軟部組織感染症から検出される市中感染型MRSA(CA-MRSA)の報告が増加しているが、CA-MRSAが侵襲性感染症にどの程度関与しているのかは明らかにされていない。今回血液培養から分離されたMRSAを対象に4年間の分子疫学解析を行った。

【対象】2012年から2015年の間に当院において血液培養から分離されたMRSA 66株を対象とし、SCCmec typing

及びパルスフィールドゲル電気泳動、病原遺伝子(TSST-1, PVL)の検出を行った。

【結果】期間内に分離されたMRSAのうち、SCCmec type IIは43株(65%)、type IVは20株(30%)であった。TSST-1陽性株は32株(48%)検出された。各年において最も多く検出されたのはSCCmec type II/TSST-1-positiveクローンであった。またSCCmec type IVの中では2014年までほとんど検出されなかったSCCmec type IV/TSST-1-positiveクローンが2015年には最も多く検出された。PVL陽性株は計3株(5%)検出され、2015年にはUSA300クローンとUSA1100クローンが1株ずつ検出された。

【考察】本邦において皮膚軟部組織感染症から最も多く検出されるCA-MRSAであるSCCmec type IV/TSST-1-positiveクローンが血流感染症からも多く検出されていることが明らかとなった。また世界各地で流行しているUSA300クローン及びUSA1100クローンが2015年に検出されており、本邦においてもCA-MRSAによる院内感染が増加し、侵襲性感染症を引き起こしている可能性が示唆された。

013. 血液由来 *Staphylococcus aureus* に対する Vancomycin の Direct MIC に関する検討

東邦大学看護学部感染制御学¹⁾, 株式会社LSIメディアエンス/東邦大学医療センター佐倉病院臨床検査部²⁾

金坂伊須萌¹⁾ 宍戸 律子²⁾
勝瀬(金山) 明子¹⁾ 小林 寅詔¹⁾

【目的】VCMなどの抗MRSA薬のMICは、MRSA菌血症の治療に大きな影響を与えることから正確なMICの測定が重要となるが、継代培養や凍結保存など様々な要因に影響を受けることが報告されている。本研究では、血液から分離された直後および継代培養後の*Staphylococcus aureus*に対するVCMのMICを測定し、継代培養がVCMのMICに与える影響について検討を行った。

【対象と方法】*S. aureus*陽性の血液培養ボトル12例から内容物を採取し、適宜希釈したものを菌液とした。濃度を0.25, 0.50, 0.75, 1.0, 1.5μg/mLとしたVCM含有培地に菌液を接種し、それぞれ35℃、24時間培養後にMICを判定した(Direct MIC)。また、血液培養ボトルの内容物より*S. aureus*を分離後、血液寒天培地に継代培養した菌株に対し、寒天平板希釈法を用いてMICを測定した。

【結果】継代培養後のVCMのMICはDirect MICと比較し、12株中6株が低下し残りの株に変化はなかった。最もMICが変動した例では1.5μg/mL(Direct MIC)から0.5μg/mL(継代培養後)に低下した。

【考察】継代培養後に測定したVCMのMICは、患者生体内にいる本来のMRSAに対するVCMのMICを反映出来ていない可能性が示唆された。今後、継代培養によりMICが低下する要因について、細菌学的解析を実施する予定である。

(非学会員共同研究者: 石川達也, 根間敏郎, 斉藤 仁)

014. 当院における *Staphylococcus lugdunensis* のメチシリン耐性率の変化

市立札幌病院感染症内科

市川 隆裕, 児玉 文宏, 永坂 敦

【目的】 *Staphylococcus lugdunensis* はコアグラゼ陰性ブドウ球菌であるが, *Staphylococcus aureus* に類似した高い病原性を有する. 一般的に欧米では *S. lugdunensis* のメチシリン耐性率は0~3%程度であるが, 日本を含むアジア諸国では高いメチシリン耐性率が報告されている. 今回, 当院における *S. lugdunensis* のメチシリン耐性率の変化を検討した.

【方法】 2008年1月より2017年5月に当院にて分離された *S. lugdunensis* を抽出し, メチシリン耐性率を後方視的に検討した. 2008年1月から2012年12月までと, 2013年1月から2017年5月までの2群に分け, メチシリン耐性の有無を比較した. また, *S. lugdunensis* のメチシリン耐性・感性の2群において, 年齢, 性別, 入院/外来, 基礎疾患, 培養部位を検討した. 抗菌薬投与例は耐性の有無ごとに投与期間を検討した.

【結果】 研究期間において *S. lugdunensis* は330例検出され, 男性202例(61.2%), 入院163例(49.4%)であった. 血液培養陽性例は20例(6.1%)で, 培養部位は皮膚・軟部組織が195例(59.1%)で最多であった. メチシリン耐性率は, 2008年から2012年で136例中43例(31.6%), 2013年から2017年で194例中97例(50.0%)であった ($p < 0.001$). また, 耐性株では入院症例が102例(72.9%)と多かった ($p < 0.001$).

【考察】 当院において *S. lugdunensis* のメチシリン耐性の増加が認められた. メチシリン耐性の要因について, 今後多施設・多地域における更なる検討が必要である.

015. 血液培養提出率にみる他職種で取り組む中心静脈カテーテル関連血流感染予防

杏林大学医学部麻酔科学教室¹⁾, 杏林大学医学部付属病院臨床検査部²⁾, 杏林大学医学部感染症科³⁾

岡野 弘¹⁾ 米谷 正太²⁾

佐野 彰彦³⁾ 河合 伸³⁾

【背景】 当院集中治療室(ICU)では感染対策チームを結成し, 中心静脈カテーテル関連血流感染症(CLABSI)のサーベイランスを行うとともに, 感染予防対策を模索してきた. 当院ICUでの成果をまとめた.

【方法】 2010年4月1日から2016年3月31日までの当院ICUでの感染予防のための取り組みをまとめた.

【結果】 2012年より人工呼吸関連肺炎サーベイランスを, 2013年よりCLABSIサーベイランスを開始した. 2014年にCLABSI対策を主眼に感染対策チームを結成した. チーム医療の向上が図られた. 血液培養2セット提出率は2010年に57.2%と低値で, 2011年63.5%, 2012年69.8%, 2013年72.9%, 2014年78.4%, 2015年83.5%, 2016年85.2%と経年的に上昇している. 2013年より開始されたCLABSIの発症率は, 2013年(7~12月)は3.47(1000 device

days), 2014年は8.08, 2015年は2.93, 2016年は7.3と変動が激しい.

【考察&結語】 血液培養検査提出率は上昇したことは, 感染への意識が向上したことを示している. CLABSI発症率が上下していることには, サーベイランス開始時に血液培養提出率が低く確定診断ができなかった症例が多かったことが関係している可能性がある. 血液培養検査2セット提出率が高率となりサーベイランス方法も安定した今後, 発症率低下の更なる対策を取っていききたい.

(非学会員共同研究者: 森山 潔, 小谷真理子, 萬 知子)

017. 黄色ブドウ球菌菌血症治療におけるAST介入の効果に関する検討

青森県立中央病院感染管理室¹⁾, 同 内分泌内科²⁾, 同 総合診療部³⁾, 同 薬剤部⁴⁾, 同 臨床検査部⁵⁾

三橋 達郎¹⁾²⁾³⁾ 平野 龍一¹⁾⁴⁾ 北澤 淳一¹⁾⁵⁾

【背景】 当院では2015年4月より antimicrobial stewardship team (AST) を組織し活動を開始した. AST介入効果を検討するため, *Staphylococcus aureus* bacteremia (SAB) の治療内容を比較した.

【方法】 2014年1月~12月のSAB 50例を介入前群, 2016年1月~12月のSAB 52例を介入後群とした. 患者背景因子として患者年齢, 性別, SOFAスコア, 中心静脈留置カテーテル・埋没人工物・糖尿病・好中球減少症・人工透析の有無, 原発感染巣を, SAB治療主要評価項目として, 複雑性・非複雑性, 心臓超音波検査・血液培養再検・人工物除去の実施, 感受性検査上, 適切な抗菌薬(適正抗菌薬)投与及び同14日間以上投与, 30日生存率を検討した.

【結果】 患者背景では両群間に差がなかった. 人工物の除去, 適正抗菌薬投与率は両群間で差がなかった. 心臓超音波検査実施(介入前群22.5%, 介入後群75%), 血液培養再検(介入前群45%, 介入後群82.5%), 適正抗菌薬14日間以上投与(介入前群42.5%, 介入後群75%)は介入後群が良好で ($p < 0.05$), 30日生存率は介入後群で高い傾向を示した(介入前群73.8%, 介入後群78.4%). 患者背景の多変量解析で予後に関連した因子はSOFAスコアで, SOFAスコア6点が予後不良のカットオフ値であった.

【結論】 AST介入は血液培養再検, 心臓超音波検査実施など, 複雑性SABの判断上必要な検査実施率, 適切な治療期間の完遂率で有意な改善を認めた.

027. 播種性MAC症の治療開始2年後に抗IFN- γ 抗体陽性と判明した1例

東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部

李 広烈, 澤木 賢司, 宮島真希子

保科 斉生, 清水 昭宏, 保阪由美子

中澤 靖, 吉田 正樹, 堀 誠治

【背景】 免疫正常者と思われていた患者が播種性非結核性抗酸菌症を発症した場合, 抗IFN- γ 抗体の存在を疑う必要がある. QFTが判定不能になることが特徴で, 抗IFN- γ

抗体の存在を疑う契機となる。本症例は播種性 MAC 症の治療が2年間行われた後に診断がついた1例である。

【症例】53歳女性。50歳時に肺炎・リンパ節腫大を繰り返し、症状出現の半年後からPSL20~30mg/日が開始された。悪性リンパ腫疑いで精査されていたが、PSL開始2カ月後に骨髓培養より *Mycobacterium avium* が陽性となった。その後リンパ節や胃液からも同様に *M. avium* が検出された。PET-CTでは縦隔・腹腔内・頸部・鎖骨上窩のリンパ節、脾臓、多くの骨髓に病変を認めた。この時のQFTは判定不能であった。51歳時よりPSLを併用下でCAM・RFP・EBで治療を開始し、治療開始1年後にPSLは終了された。治療開始2年後に転居に伴い当科外来を受診。病歴で抗IFN- γ 抗体の存在を疑い検査し陽性と判明した。各種病変は改善していたが、治療中断は再燃のリスクが高いと考え治療を継続している。

【考察】抗IFN- γ 抗体陽性の播種性非結核性抗酸菌症は診断に苦慮する疾患である。治療中断での再発が多いことから診断の重要性は高く、疾患に対するさらなる啓蒙と治療方法の確立が望まれる。

028. 腫瘍性病変を呈した肺 *Mycobacterium avium* complex 症の1例

弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座¹⁾、弘前大学保健管理センター²⁾

坂本 博昭¹⁾ 糸賀 正道¹⁾ 白鳥 俊博¹⁾

田中 佳人¹⁾ 高梨 信吾¹⁾²⁾ 田坂 定智¹⁾

【緒言】肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症は画像上粒状影や浸潤影、空洞影を呈することが多い。今回、緩徐に増大する腫瘍影を呈し、悪性腫瘍との鑑別に苦慮した肺 MAC 症の1例を経験したので報告する。

【症例】51歳女性。2013年健康診断で右肺に陰影を認め、前医で経気管支肺生検 (TBLB) を行い、炎症性肉芽腫として経過観察された。2015年3月陰影の増大を認め、肺癌疑いとして右S3区域切除を同院で施行。病理診断はinterstitial xanthogranulomatous reaction and fibrosis。その後、切除断端付近に粒状影を伴う腫瘍影が出現し、7カ月で37×13mmから47×26mmに増大。2016年9月当科紹介となり、TBLBを行うも診断は得られなかった。抗GPL core IgA抗体陽性のため、抗酸菌による反応性肉芽腫を考え、再度気管支鏡検査を行い、検体を東京医科大学微生物学講座に送付した。気管支肺胞洗浄液からMACのDNAが陽性となり、肺MAC症の診断となった。CAM+RFP+EB併用で治療開始し、腫瘍影は縮小傾向である。

【考察】腫瘍形成型の肺MAC症については報告が散見され、本症例のように肺腫瘍として非典型的な経過をとる場合、肺MAC症を考慮する必要がある。

029. 気胸に合併した *Mycobacterium avium* complex (MAC) 膿胸の1例

杏林大学医学部付属病院総合研修センター¹⁾、杏林大学医学部付属病院呼吸器内科²⁾

今井 静佳¹⁾ 倉井 大輔²⁾ 麻生 純平¹⁾²⁾

下田 真史²⁾ 皿谷 健²⁾ 石井 晴之²⁾
滝澤 始²⁾

【序文】*Mycobacterium avium* complex (MAC) は環境中に普遍的に認める細菌で、肺病変や播種性病変を呈し、膿胸を合併することは稀である。

【症例】75歳男性。突然の胸痛を主訴に来院。直後に著明な呼吸不全と共に意識消失を呈した。胸部単純Xpにて右気胸の診断となり、緊張性気胸の診断で速やかに胸腔ドレーン挿入をした。既往疾患としてANCA関連血管炎とそれに伴う間質性肺炎があり、プレドニゾロン5mgを内服していた。胸腔ドレーン挿入後の胸部CTでは以前の検査と比べ、肺内に間質性変化の進行は認めなかった。しかし、右下葉に空洞性陰影を伴うコンソリデーションが新たに出現していた。気胸の原因として、間質性肺炎以外に呼吸器感染症が原因として考えられた。そのため、各種培養検査を提出すると共にアンピシリン/スルバクタムで治療を開始した。一般細菌の喀痰・血液培養検査では有意菌を認めなかった。胸水は滲出性で、塗抹検査でも抗酸菌が陽性であった。また、喀痰及び胸水の抗酸菌培養で繰り返しMACが検出された。上記検査結果と持続する発熱などの症状からMAC症による膿胸と診断した。クラリスロマイシン、エサンプトール、アミカシンによる併用療法を行うも肺瘻が改善せず、手術目的にて他院に転院となった。

【結語】免疫不全患者の間質性肺炎に気胸を合併した際には、MACによる有癭性膿胸も疑い集学的治療を行う必要がある。

(非学会員共同研究者：田村仁樹、小川ゆかり)

030. 多数の巨大な Galaxy sign を呈しサルコイドーシスとの鑑別を要した肺結核/結核性胸膜炎の1例

杏林大学呼吸器内科

小田 未来、皿谷 健、白井 達也

三倉 直、倉井 大輔、石井 晴之

滝澤 始

【症例】62歳男性。

【主訴】発熱。

【現病歴】某年5月12日に38℃大の発熱が出現。17日に近医を受診。聴診所見は正常で、全身のリンパ節腫脹も認めず。しかし胸部X-pにて粒状網状陰影、胸部CTで右胸水と両肺に多数の巨大なGalaxy signを認めた。肺炎の診断でミノマイシンとアモキシシリン/クラブラン酸の内服薬で治療したが、発熱は持続し、右胸水は増加した。画像所見から、肺結核、サルコイドーシスなどが鑑別に挙げられ、外来で気管支鏡を行うも抗酸菌塗抹陰性、その他の有意な細菌感染の所見なく、5月23日に入院。

【入院後経過】数回の右胸水穿刺、気管支鏡検査の再検 (TBLB含む) を行い、抗酸菌塗抹陰性の非乾酪性肉芽腫であり、サルコイドーシスをより考えさせる結果であったが、右胸水はADA高値 (108U/L) と3週培養で抗酸菌陽性となり結核性胸膜炎、肺結核 (bIII2 pl) と診断。

【考察】本症例は肺結核としては非典型的である巨大なGal-

axy sign を肺野に多数認め、2度の気管支鏡で抗酸菌塗抹陰性であった。しかしながら胸水所見から結核の診断に至った。Galaxy sign を形成する粒状陰影の一つ一つは肉芽腫病変を反映していると考えられている。肺結核における Galaxy sign は、少量の結核菌感染に伴うマクロファージを介した類上皮細胞形成による防御反応に相当し、乾酪化を伴わない（伴うことが少ない）可能性が挙げられる。文献的考察とともに提示したい。

（非学会員共同研究者：石川習成、藤原正親）

031. *Listeria monocytogenes* 肺炎の1例

弘前大学医学部附属病院呼吸器内科・感染症科¹⁾、
弘前大学保健管理センター²⁾

糸賀 正道¹⁾ 田中 佳人¹⁾ 白鳥 俊博¹⁾
坂本 博昭¹⁾ 高梨 信吾¹⁾²⁾ 田坂 定智¹⁾

【緒言】*Listeria monocytogenes* は弱毒菌であり、乳児や高齢者、免疫不全患者においては敗血症・髄膜炎など起こすことが知られている。*Listeria* 感染症の推定患者数は年間200人と稀な感染症である。我々は *Listeria* 肺炎の1例を経験したので報告する。

【症例】50歳男性。良性石綿胸水疑いにて当科外来にて経過観察をしていた。平成28年11月14日頃より、発熱・咳嗽が出現。近医を介して11月18日当科紹介受診となった。胸部X線にて左大葉性肺炎を認め、同日精査加療目的に入院。入院後、呼吸状態が悪く酸素投与を開始した。また、各種抗原検査・血液培養を提出し、MEPM+AZMにて加療を開始。11月19日入院時の血液培養より *L. monocytogenes* が検出され、感受性を考慮し SBT/ABPC へ抗菌薬を変更した。先行する気道症状・消化器症状がない事などを踏まえ *L. monocytogenes* 肺炎と診断した。抗菌薬変更後より徐々に軽快し酸素投与も必要なくなり、12月20日退院となった。

【考察】*L. monocytogenes* 肺炎は *Listeria* 感染症の中でも稀であり、数例の報告がなされる程度である。本症例は生活習慣・生活環境などから汚染食品由来の *L. monocytogenes* の気道感染と推定された。

032. レジオネラ尿中抗原検査の偽陽性例について

東京医科大学茨城医療センター感染制御部¹⁾、同
内科（感染症）²⁾、同 中央検査部³⁾、東京医科大学微生物学分野⁴⁾

宇留間友宣¹⁾²⁾ 清田 育男¹⁾²⁾ 黒田 祐子¹⁾²⁾
渡邊 裕介¹⁾²⁾ 川畑 大輔¹⁾³⁾ 松本 哲哉¹⁾⁴⁾

近年の日本化学療法学会のアンケートでレジオネラ症に実施する検査の種類は尿中抗原検査が98.7%との回答であり本検査はレジオネラ症の診断に欠かせないものとなっている。本検査の特異度は多くの報告で90%台後半であり偽陽性率は数%程度と想定される。当院では2016年1月から2017年5月までの間にレジオネラ尿中抗原検査（A社製品）が494件施行され7件が陽性となった。陽性症例は肺炎等の感染症として抗菌薬治療を行ったが、そのうち3件は翌日の尿中抗原の再検査で陰性となり病状、その他

検査結果からレジオネラ症は否定的で偽陽性例と考えた。この偽陽性3例について尿中抗原検査の他社製品であるB社製品とC社製品で検査を行った。レジオネラ症の診断のため培養、PCR、血清抗体を追加し2例でLAMP法を行った。A社製品とC社製品は陰性となり全く同じ検査結果だが、B社製品のみ他と異なる検査結果となった。培養、PCR、血清抗体、LAMP法は全て陰性であり尿中抗原陰性と合わせてレジオネラ症は否定的と考えた。各社尿中抗原検査の添付文書の記載通りに行われていない検査が含まれ、件数も3件と少ないため現時点で本検査の有用性を揺るがすものではないが、本検査の特異度については検討の余地があるため文献的考察を含めて報告する。

033. 当院で経験した播種性ノカルジア症の2例

国立病院機構横浜医療センター呼吸器内科¹⁾、横浜
市立大学大学院医学研究科呼吸器病学²⁾

増本 菜美¹⁾ 後藤 秀人¹⁾ 池田 秀平¹⁾
椿原 基史¹⁾ 金子 猛²⁾

【症例1】80歳男性。X年2月肺腺癌stageIVと診断。5月中旬まで抗癌化学療法を施行しSD判定。化学療法日のみ副作用予防でデキサメタゾン8mgを点滴投与した。6月中旬より感冒症状を自覚し、CTで左下葉浸潤影、両肺多発結節を認め入院。喀痰から *Nocardia* sp. が検出され、第9病日ST合剤9錠/日を開始。速やかに治療反応が得られたが副作用のため、第20病日MINOに変更。第30病日に左臀部に皮下膿瘍が出現。腹壁直下、左臀部・腸骨筋部、左大腿皮下組織、脳にも膿瘍を認めた。皮下膿瘍からも *Nocardia* sp. が検出され、播種性ノカルジア症と診断。IMP/CS+AMKに変更し膿瘍は縮小。後日 *Nocardia elegans* と同定。一旦退院し、外来でST合剤2錠/日+MINOを継続したが、肺癌進行に伴う全身状態悪化のため同年11月、診断日より第139日目に原病死。

【症例2】65歳男性。ANCA関連血管炎による急性進行性糸球体腎炎のためステロイド大量投与、エンドキサンパルス1回施行し、ST合剤予防内服下でプレドニン（PSL）漸減中だった。Y年12月中旬、PSL12.5mg内服中、急速に進行する右肺門部腫瘤影が出現。CTで、右上葉結節影、左上葉小結節、右腋窩・縦隔・肺門リンパ節腫大、腹腔内結節を認めた。発熱、炎症反応高値のため肺炎として入院下でMEPMを開始。右上葉支洗浄液、縦隔リンパ節、血液、尿から *Nocardia* sp. が検出され、播種性ノカルジア症と診断。後日 *Nocardia farcinica* と同定。腎障害のためST合剤は避け、MEPMを5週間投与後、薬剤感受性を参考にAMPC/CVA+AMPCに変更し6カ月間内服。治療完遂後病変は消失し、治療終了3カ月経過時点では再燃なく経過中。

【結語】播種性ノカルジア症の予後改善には、早期に適切な治療を開始し感染を制御すること、及び原疾患の管理や合併症の発現に留意し治療を完遂することが必要であると考えられた。

034. *Nocardia niwae* 肺炎の1例さいたま赤十字病院呼吸器内科¹⁾, 同 検査部²⁾天野 雅子¹⁾ 江原 進²⁾西沢 知剛¹⁾ 松島 秀和¹⁾

【背景】*Nocardia niwae* は2003年から2006年の間にフロリダ州在住の4名の患者から分離され、2011年2月の *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* で発表され新菌種として登録された。

【症例】74歳女性。20XX年8月胸部レントゲン検診の異常にて近医より精査目的に紹介となった。自覚症状は痰、既往歴は高血圧、明らかな免疫能低下をきたす基礎疾患はなかった。胸部CTにて中葉舌区に粒状影を認め、画像より非結核性抗酸菌症を疑った。喀痰培養を繰り返し施行したが抗酸菌感染症の診断にいたらなかった。20XX年11月ノカルジア属が培養され、16SrRNA領域の遺伝子をBLASTにて解析を行い、*N. niwae* と判定した。以降 *N. niwae* は3回培養され、20XX+1年2月よりST合剤とミノサイクリンの内服を開始、6カ月間の治療を行った。治療開始後菌は陰性化し、画像の改善を認めた。

【考察】*N. niwae* 肺炎の報告は検索した限り本邦ではなく、画像所見や臨床像が明らかとなっていない。肺ノカルジア症はときに重症化し、治療に難渋することがある。新菌種であり症例の蓄積を要する。

035. 胸水のGram染色から *Nocardia cyriacigorgia* による肺膿瘍を早期に診断し得た1例

浦添総合病院呼吸器センター

栗原 健, 名嘉村 敬

福本 泰三, 石垣 昌伸

【緒言】ノカルジア菌は好気性放線菌であり、Gram陽性桿菌に分類される。肺ノカルジア症は比較的稀な日和見感染症として発症することが多い。今回発熱・咳嗽で発症し、Gram染色・キニヨン染色により早期診断し得た *Nocardia cyriacigorgia* による肺ノカルジア症を報告する。

【症例】HTLV-1陽性で糖尿病の既往のある67歳男性が1週間継続する発熱と咳嗽のため受診した。受診時に左肺呼吸音が低下しており、胸部X線写真および胸部造影CTから左肺膿瘍が疑われた。入院加療とし胸水ドレナージを施行した。採取した胸水のGram染色とKinyoun染色では分枝状のGram陽性桿菌を認めた。胸水からは *Nocardia cyriacigorgia* が分離培養された。Sulfamethoxazole-Trimethoprim および Imipenem/Cilastatin による加療を行ったところ改善を得た。

【考察】ノカルジア症のリスク因子ではステロイド、臓器移植患者、HIV感染、悪性腫瘍が有名であるが、糖尿病も報告されている。ノカルジア菌の培養検出には3日から数週間を要することが多く適切な治療が遅れる場合がある。本症例では胸水のGram染色・Kinyoun染色から診断が治療に有用であった。

(非学会員共同研究者：谷口春樹)

036. 慢性肺アスペルギルス症の臨床像と予後因子—単施設後ろ向き観察研究—

亀田総合病院呼吸器内科

城下 彰宏, 中島 啓, 青島 正大

根本 祐宗, 野間 聖, 三沢 昌史

【目的】当院における慢性進行性肺アスペルギルス症の臨床像と予後因子を評価する。

【方法】2001年1月から2017年4月の期間に亀田総合病院呼吸器内科で診断された慢性進行性肺アスペルギルス症患者30例を対象とした。慢性進行性肺アスペルギルス症の診断基準は、深在性真菌症ガイドライン2014における臨床診断例もしくは確定診断例とした。主要評価項目は2年生存率と5年生存率とし、カプランマイヤー法で生存曲線を算出した。2年生存群と2年死亡群で患者背景を比較検討した。

【成績】年齢中央値は76.5歳、男性20例(66.7%)であった。並存する呼吸器疾患は、陳旧性肺結核14例(46.7%)、非結核性抗酸菌症8例(26.7%)、気管支拡張症7例(23.3%)であった。初診時のAlb値は2.8g/dL、β-D-glucan値は6.5mg/dLであった。初期治療はボリコナゾール11例(36.7%)、ミカファンギン10例(33.3%)、イトラコナゾール6例(20.0%)、リポ化アムホテリシンB1例(3.3%)であった。生存期間中央値は884日で、2年生存率は46.2%、5年生存率は30.8%であった。2年生存群と2年死亡群において、それぞれヘモグロビン値は12.2g/dL、10.3g/dLで(p=0.006)、2年死亡群が有意に低かった。

【結論】当院における慢性進行性肺アスペルギルス症の2年生存率は54.3%、5年生存率は41.3%であった。2年死亡群ではヘモグロビン値が有意に低かった。

038. 肺アスペルギルス症として6年間経過をみていた肺スケドスポリウム症の1例

独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器センター¹⁾, 独立行政法人国立病院機構東京病院病理部²⁾安藤 孝浩¹⁾ 川島 正裕¹⁾ 鈴木 純子¹⁾大島 信治¹⁾ 益田 公彦¹⁾ 松井 弘稔¹⁾永井 英明¹⁾ 赤川志のぶ¹⁾ 蛇澤 晶²⁾大田 健¹⁾

【症例】65歳女性。200X年に発熱・湿性咳嗽を主訴に近医を受診、左肺野に空洞影・菌球を指摘され、肺アスペルギルス症の疑いとしてイトラコナゾール(ITCZ)200mg/日を開始。6カ月間で治療を終了したが、画像所見は徐々に増悪傾向となり治療方針検討のために、200X+6年1月当院受診。アスペルギルス抗原・沈降抗体ともに陰性で、初診時喀痰検査では有意な菌は検出されなかった。起因菌検索のために入院のうえ気管支鏡検査を施行したところ擦過細胞診で糸状真菌を認めた。ITCZ耐性の肺真菌症と考え、入院第5病日からボリコナゾール(VRCZ)200mg/日を開始した。入院第14病日に気管支鏡洗浄液の長期培養から形態学的に *Scedosporium* 属と考えられる真菌を検

出した。真菌同定のために DNA シークエンス分析を依頼し、*Scedosporium dehoogii* が疑われた。現在外来通院中だが、治療開始後、菌球は縮小傾向となり胸部陰影の悪化はなく経過している。

【考察】肺スケドスポリウム症は肺アスペルギルス症と類似した経過をとるが、薬剤感受性はアスペルギルスと異なりイトラコナゾール、ミカファンギン、アムホテリシン B に耐性であるため鑑別が重要である。免疫能正常者の肺スケドスポリウム症の報告は散見される程度であり、文献的考察を加えて報告する。

039. 悪性胸水と肺炎随伴性胸水/膿胸の鑑別に関する後視方的検討

杏林大学医学部付属病院呼吸器内科¹⁾、立正佼成会附属病院²⁾

大熊 康介¹⁾ 皿谷 健¹⁾ 小林 史¹⁾
井上真奈美¹⁾ 小田 未来¹⁾ 佐田 充¹⁾
小川ゆかり¹⁾ 本多紘二郎¹⁾ 田村 仁樹¹⁾
小出 卓¹⁾²⁾ 渡辺 雅人¹⁾ 横山 琢磨¹⁾
倉井 大輔¹⁾ 石井 晴之¹⁾ 滝澤 始¹⁾

【目的】悪性胸水 (MPE) と肺炎随伴性胸水 (PPE)/膿胸 (E) の鑑別における CEA, ADA の意義を検討する。

【方法】2010 年から 2014 年に診断された症例を後視的に検討した。悪性胸水は胸水貯留が初発症状、細胞診で肺腺癌 classV が検出、初診から肺癌の診断までが 1 カ月以内とした。肺腺癌やその他の肺癌、他臓器からの癌は除外した。

【結果】MPE 63 症例、PPE/E 23 症例が検討可能であり、男女比は前者で男性が有意に多く年齢の中央値はそれぞれ 72 歳、71 歳であった。胸水中の CEA 及び血清 LDH/胸水 ADA は MPE で有意に高かった (median 230 (ng/mL), IQR 18.6~1,321 vs median 2.0, IQR 11~2.6, $p<0.001$), (median 13.1, IQR 10.3~20.1 vs median 6.1, IQR 4.8~18.3, $p<0.001$)。また鑑別に最も良好な CEA の閾値は 5.45 (感度 86.8%, 特異度 96.4%) であり血清 LDH/胸水 ADA よりも有用な指標であった。

【結論】胸水 CEA は MPE, PPE/E の鑑別において依然として最もシンプルで有用な指標である。

040. 当院へ入院した医療介護関連肺炎 (NHCAP) 患者の診療動向—2009~2011 年 (3 年間) と 2014~2016 年 (3 年間) の比較検討—

長野県立信州医療センター感染症センター¹⁾、長野県立信州医療センター呼吸器・感染症内科²⁾

山崎 善隆¹⁾²⁾ 岩波 直弥¹⁾²⁾
濱 峰幸¹⁾²⁾ 長谷衣佐乃¹⁾²⁾

【目的】高齢者肺炎のほとんどが誤嚥性肺炎で、日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 では医療介護関連肺炎 (NHCAP) に相当する。そこで自院における経年的な NHCAP の診療動向を検討した。

【方法】当院へ入院した NHCAP 患者の診療状況を 2009~2011 年 (3 年間) と 2014~2016 年 (3 年間) の 2 つの期

間に分け、診療状況をレトロスペクティブに比較分析した。

【結果】2009~2011 年：患者数 587 人、平均年齢 85.0 ± 8.6 歳、死亡率 16.9%、第一選択の抗菌薬は ABPC/STB 81.8%、CTRX 7.7%、PIPC/TAZ 0.5% であった。投与方法別では ABPC/STB1.5g $\times$ 3 が 62.1% と多かった。2014~2016 年：患者数 634 人、平均年齢 84.9 ± 9.5 歳、死亡率 15.9%、第一選択の抗菌薬は ABPC/STB 85.0%、CTRX 1.7%、PIPC/TAZ 9.8% であった。投与方法別では ABPC/STB1.5g $\times$ 3 が 84.6% と多かった。

【考察】2 期間の NHCAP の診療状況を比較したところ、2014~2016 年では 2009~2011 年に比し、第一選択の抗菌薬は ABPC/STB が 85%、PIPC/TAZ 9.8% と増加した。一方で、両期間で死亡率に変化を認めなかった。NHCAP の治療にペニシリン系抗菌薬は有用である。

041. 高齢者肺炎入院症例の ADL 低下の原因の検討

新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科¹⁾、新潟県立坂町病院内科²⁾、新潟県立新発田病院呼吸器内科³⁾、新潟市民病院感染科⁴⁾

小泉 健¹⁾ 近 幸吉²⁾ 里方真理子¹⁾
尾方 英至¹⁾ 番場 祐基¹⁾ 青木 信将¹⁾
張 仁美¹⁾ 津畑千佳子¹⁾ 坂上亜希子¹⁾
佐藤 瑞穂¹⁾ 茂呂 寛¹⁾ 田邊 嘉也³⁾
塚田 弘樹⁴⁾ 長谷川隆志¹⁾ 鈴木 榮一¹⁾
菊地 利明¹⁾

【目的】肺炎による ADL 低下は退院後の生活においても多大な影響があり、高齢者が急増する中で、ADL 低下の要因を調べ、予防する意義は大きい。肺炎入院患者における ADL 低下の要因を検討する。

【方法】新潟県立坂町病院 (150 床) に 2014 年 4 月から 2016 年 3 月に細菌性肺炎の診断で新規入院した 75 歳以上の症例をレトロスペクティブに評価した。ADL 評価には、障害高齢者の日常生活自立度 (寝たきり度) を用いた。寝たきり度ランク C2、退院時死亡例を除いた 301 例のうち、寝たきり度の変化がなかった ADL 維持群 113 例と低下した ADL 低下群 188 例について比較検討した。

【結果】301 例の肺炎入院症例において、ADL 維持群と低下群で比較した結果、入院中リハビリ介入 (維持群 16.8% vs 低下群 44.7%, $p<0.001$)、血清アルブミン値 (3.39 ± 0.59 vs 3.15 ± 0.57 , $p=0.001$)、入院期間 (中央値 13 日 vs 22 日, $p<0.001$)、入院時意識障害あり (31.9% vs 51.1%, $p=0.001$)、デイサービス利用あり (22.1% vs 43.1%, $p=0.001$)、誤嚥疑い例 (46.0% vs 83.0%, $p<0.001$) 等で有意差がみられた。重症度評価においては、ADROP・PSI いずれも重症度が上がると ADL 低下率が上昇した。禁食日数・リハビリ介入までの日数、内服薬では差がみられなかった。

【考察】今後も症例を集積して検討を行い、ADL 低下をアウトカムとしたリスク因子を明らかにすることで、肺炎による ADL 低下の予防の方策を見出すことが急務であろう。

042. Epstein-Barr Virus の再活性化に伴う胸膜炎を呈した1例

杏林大学医学部付属病院呼吸器内科

三倉 直, 小田 未来, 大熊 康介
佐田 充, 本多紘二郎, 渡辺 雅人
皿谷 健, 石井 晴之, 滝澤 始

【症例】生来健康な80歳の高齢男性.

【主訴】3カ月続く咳.

【臨床経過】リンパ球優位の片側滲出性胸水が数カ月の経過で漸増し胸腔鏡下に壁側胸膜の結節を生検した. リンパ装置の増生を認め, EBER-ISH が発現し CD20 陽性の大型リンパ球の集簇, 胚中心には非腫瘍性の Ki67 陽性細胞が多く存在した. κ chain と λ chain 陽性細胞が同等に混在し polyclonal な所見であり, 血清学的には既感染パターンを示した. EBV 再活性化による胸膜炎と診断した. EBV の再活性化による lymphoproliferative disease や再活性化に伴うリンパ濾胞の過形成の可能性が挙げたが, 本症例は後者と診断した. リンパ球優位の滲出性胸水の鑑別疾患の一つとして極めて稀な病態であると考え報告とする.

(非学会員共同研究者: 石田 学, 湯浅翔子, 横山琢磨)

043. 間質性肺炎の急性増悪におけるウイルス検出の頻度及び意義に関する前視方的検討

杏林大学呼吸器内科¹⁾, 国立感染症研究所感染症情報センター第6室²⁾

布川 寛樹¹⁾ 皿谷 健¹⁾ 木村 博一²⁾
石井 晴之¹⁾ 倉井 大輔¹⁾ 横山 琢磨¹⁾
渡辺 雅人¹⁾ 田村 仁樹¹⁾ 佐田 充¹⁾
滝澤 始¹⁾

【背景】間質性肺炎の急性増悪におけるウイルス感染症のインパクトを検証した study はほとんど存在しない. 特発性肺線維症 (IPF) とそれ以外の間質性肺炎 (non-IPF) におけるウイルス感染症の頻度及び短期的な致死率への影響を明らかにする.

【方法】IPF または non-IPF (IIPs: 特発性間質性肺炎, CVD: 膠原病肺) の急性増悪患者から入院48時間以内に鼻腔, 喀痰, または気管支肺胞洗浄液を採取しウイルス感染症の有無を PCR 検査を用いて前視的研究を行う.

【結果】3年間の間に78症例 (IPF27症例, non-IPF: 51症例) をエントリーした. Non-IPF は IIPs が27症例, CVD-IP が24症例であった. 全症例のうち15症例 (19.2%) でウイルス陽性となり, IPF と non-IPF 群での陽性率に差はなかった. 主たるウイルスは CMV, HHV7 であり, ウイルス陽性群と陰性群での60日間の生存率は前者で有意に低かったが (60% vs 83.3% $p < 0.005$), ウイルス感染は60日死亡率のリスク因子になりえなかった.

【結語】CMV や HHV7 は IPF, non-IPF の急性増悪症例で検出されるが, 短期間の死亡へのリスク因子とはなりえず, 検出そのものが, 潜伏感染や再活性化との鑑別を要する.

044. パラインフルエンザウイルス肺炎の2例

福島県立医科大学会津医療センター

斎藤美和子, 新妻 一直, 鈴木 朋子

今回, パラインフルエンザウイルス (PIV) 肺炎と思われる2例を経験したので報告する.

【症例1】17歳, 男性. 201X年9月初め頃から咳嗽出現. 9月初旬某院受診し, 急性上気道炎と診断されてクラリスロマイシン等が処方された. しかし, 咳嗽が治まらず, 9月下旬同院を再受診. 胸部レントゲン写真上, 両側に浸潤陰影を指摘された. WBC 12,330/ μ L, 好酸球 26.1% にて精査目的に当院に紹介となった. IgE 229IU/L, MAST 陽性であった. 10月初旬入院後, 気管支鏡検査を施行した. BALF 中の好酸球 53.6%, 細菌は検出されず. TBLB では, 異物型巨細胞を伴う器質化肺炎を呈していた. PIV 抗体価が 5.120 倍であった. アトピー素因をもつ患者で好酸球増増多を伴った PIV 肺炎と考えた.

【症例2】67歳男性. 3年前から間質性肺炎を指摘されていた. 201X年2月初旬咳嗽と喀痰が出るようになった. 家族みんなが風邪を引いていた. 2月中旬当科受診. 画像上すりガラス陰影が増加しており, 3月に入院. PIV 抗体価は 1,280 倍であった. BF 施行したところ, BAL では, *Haemophilus influenza* が検出され TBLB では軽度の胞隔炎が認められた. 間質性肺炎に PIV 感染が起こり細菌感染が引き続いたと考えられた. PIV は, 市中肺炎の 5% 前後を占めるとの報告がある. BF 所見の得られた貴重な症例と思われる報告する.

045. 医療従事者の免疫学の理解を進める新しい教育方法の試み

秀明大学学校教師学部¹⁾, 千葉大学真菌医学研究センター病原機能分野²⁾, 三重大学教養教育機構³⁾

神崎 秀嗣¹⁾²⁾³⁾

医療従事者には生化学, 生理学や免疫学など必須科目の理解が必要である. しかしながら, 新学習指導要領によると高校までは本格的な免疫学の学習機会はない. 従って整体師や医療従事者養成校入学者は基礎科目, 特に数学, 化学や生物学が苦手な学生が多い. また全ての入学生の多くは理系科目は得意ではなく, 必ずしも免疫学に必要な生物学を選択する訳ではない. 従って免疫学に接していない学生が多い. 現在のような状況かつ限られた時間内で最低限の免疫学の知識を習得させるのは至難の業である. 今回筆者らは高校まで免疫学を学んでない学生でも, 理解できるようガニエ9教授事象を基に教育方法を試みた. 整体師用の教育では期末テストの点数は常に受講者の平均点 70~80 点台であった. よって現場に出ても対応できる知識が習得できていた. 臨床検査技師用のカリキュラムを用いて3年間掛けて, 国家試験に合格するように講義した. その結果, 国家試験での免疫学の正解率が 72% (SD: 2.9) と, 筆者が同様に教鞭をとった染色体遺伝子検査学正解率よりも有意に好成績であった. 国家試験全体の正解率も 67% と日本臨床検査学教育協議会参加校の 70% とほぼ同じで

あった。さらに国家試験合格率は84%と、全国が72%と比べて、有意に高かった。以上のことから、今回の筆者らの教育方法は、基礎学力が無い学生にも、免疫学を身につけるには効果的であった。キーワード：免疫、教育方法、国家試験、ガニエ9教授事象、医療系学生。

046. 感染症対策に従事する医療専門職へのヒト遺伝学教育の一考察

秀明大学学校教師学部¹⁾、千葉大学真菌医学研究センター病原機能分野²⁾、三重大学教養教育機構³⁾

神崎 秀嗣¹⁾²⁾³⁾

これまで筆者は医療専門職のヒト遺伝学（臨床遺伝学）教育に従事してきた。ヒト遺伝学（臨床遺伝学）教育は臨床検査技師国家試験には毎年出題されている。しかし中学校高校で遺伝リテラシーは必ずしも身につけていないというのが実情である。筆者は様々な授業の改良を行ってきたが、国家試験の結果から見ると、不十分であった。以前には遺伝子検査に必要な実習を行ってきたが、臨床検査会社で毎日のように染色体検査や遺伝子検査に従事している臨床検査技師を非常勤講師として招き、講義してもらったところ、期末試験も国家試験の正解率も上昇していた。以上から、現場の非常勤講師による講義が学生の内的動機づけに効果的だったと思われる。院内感染などの影響で、感染症対策に従事する医療専門職の役割は拡大している。この成果をその他の医療専門職に広げていきたい。キーワード：ヒト遺伝学、医療専門職、臨床検査技師、国家試験、シラバス。

047. 中規模病院に感染症診療に専従する感染症専門医は必要か？

川崎幸病院感染制御科¹⁾、同 感染管理室²⁾

根本 隆章¹⁾ 村上 弘之²⁾

【背景】病床数500床以下の中規模病院において、感染症専門医が感染症コンサルテーションに特化して診療が行われている病院は稀有である。2016年10月より当院（326床）で感染症専門医による感染症診療が開始され、その影響について調査した。

【方法】2016年度上半期と下半期に分けて、血液培養提出数、血液培養でのMRSA、カンジダ属、ESBL産生大腸菌の検出数とそれらの治療に関する特定抗菌薬使用量を調査し、差異について比較検討した。

【結果】血液培養提出数は、234本/8カ月から320本/8カ月に増加した。MRSAとカンジダ属の検出数は減少、ESBL産生大腸菌は微増が認められた（統計学的有意差はなし）。CZOP、DRPM、MEPM、LVFX、VCM、MCFGの使用量は、金額換算でいずれも減少した（DRPMとMEPMについては、統計学的有意差あり）。

【考察】感染症専門医による診療により、耐性菌の検出数は全体的に減少した。今回は、母数が少なかったために統計学的有意差は得られなかったが、今後診療を重ねていくことにより、有意差が生じてくるものと思われる。また、この短期間でカルバペネム系抗菌薬の使用量を有意に減少させたこと、血液培養提出数が増加したことは、共に大き

な成果と考えられた。中規模病院において感染症専門医が常駐する事は有意義である。

048. 血液培養1セット採取と特定の医師の関連性

東京医科大学病院感染制御部

町田 征己、中村 造、月森 彩加

佐藤 昭裕、福島 慎二、渡邊 秀裕

松本 哲哉

【背景】血液培養は臨床微生物検査において重要な検査の1つである。血液培養は同時複数セット採取を行うことが診断に有用であり、日本においても一般化している。経験的に、血液培養検査の1セット採取率は特定の医師の存在によって上昇するがその統計的な研究は見受けられない。

【目的】血液培養の1セット採取と特定の医師の関連性を明らかにする。

【方法】当院で1年間に採取された血液培養を対象に後ろ向きコホート研究として施行した。小児科を除く診療科で期間中に採取された血液培養のセット数、1セット採取数を収集した。また医師別の1セット採取回数を収集し、採取回数が0回から3回の医師を低リスク群、4回から7回の医師を中リスク群、8回以上の医師を高リスク群とした。それぞれの1セット採取率と相対危険度を算出した。

【結果】施行された血液培養検査は3,677セットであった。1セット採取は273セットであった。高リスク群に分類された医師は4名、中リスク群に分類された医師は11名、低リスク群に分類された医師は429名であった。それぞれの1セット採取率は高リスク群が59セット、中リスク群が58セット、低リスク群が156セットであった。高リスク群の1セット採取率は30.1%（ $p<0.05$ ）、低リスク群に対しての相対危険度は8.39（95%CI：5.94～11.858）、中リスク群に対しての相対危険度は1.66（95%CI：1.09～2.53）であった。

【結語】血液培養1セット採取と特定の医師との関連性が示唆された。

050. ナショナルデータベースサンプルデータを用いた抗菌薬使用状況の疫学調査

千葉大学医学部附属病院感染制御部¹⁾、同 検査部²⁾

山岸 一貴¹⁾ 渡辺 正治²⁾ 高柳 晋¹⁾

櫻井 隆之¹⁾ 谷口 俊文¹⁾ 猪狩 英俊¹⁾

電子レセプトのデータベース National database（NDB）は、日本全国の電子レセプト及び特定健診のデータが匿名かつ突合可能な形式で集積されているものである。本来は特定健診、特定保健指導を行うことにより医療費が適正化されるかどうかを調査することを主目的にして作られたものであったが、特定健診、特定保健指導と、電子レセプトとを突合することが困難であることがわかったため、現在では電子レセプト単体で利用することが多くなっている。NDBのうち、行政及び研究の目的のため、サンプルデータセットとして入院は約10%、入院外は約1%が抽出され、個人情報、医療機関情報を削除し、稀少疾患を特定し

得ぬよう削除した上で、各年度のうち1カ月分が提供されている。限られた期間のデータのため、季節で変動する疾患の分析はできないが、サンプルデータセットから解析した結果は、厚生労働省からNDB全体の解析として公表されている第1回NDBオープンデータと概ね同様であり、疫学調査を行うのには十分であるものと思われる。例えば薬効分類614の主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するものではクラリスロマイシンの先発品、後発品が順位を席巻している。このNDBサンプルデータセットを用い、SAS Institute Inc.のSAS9.4を使って抗菌薬の使用状況とその特徴について調査したので報告する。

(非学会員共同研究者：山崎伸吾)

051. 医療機関でのノロウイルス検査における BLEIA 法の有用性評価

前橋赤十字病院臨床検査科部¹⁾、群馬県衛生環境研究所²⁾、栄研化学株式会社³⁾、前橋赤十字病院感染症内科⁴⁾

吉田 勝一¹⁾ 塚越 博之²⁾ 高橋 裕²⁾
鈴木 渉³⁾ 林 俊誠¹⁾

【目的】感染性胃腸炎の主な原因ウイルスであるノロウイルス (NoV) の感染対策には、NoV 保有の調理従事者による食品などへの二次汚染を制御することが重要である。そのため大量調理施設衛生管理マニュアルでは、冬季における定期的な検便検査が推奨されている。今回医療機関での検便検査における、生物発光酵素免疫測定法 (BLEIA 法) の有用性を評価したので報告する。

【材料】当院内の調理従事者や配膳担当者等から、2016 年 11 月から 2017 年 3 月までに月 2 回定期提供された糞便、計 397 検体を用いた。BLEIA 法とイムノクロマト法 (IC 法) で測定し、乖離検体はリアルタイム RT-PCR 法 (PCR 法) での判定とウイルス量の確認を実施した。

【結果】IC 法は全検体陰性、BLEIA 法では 3/394 検体が陽性であった。これら 3 検体は PCR で陽性と判定され、便 1g 当り 3×10^9 、 5×10^6 、 3×10^6 コピーのウイルス量であった。

【考察】BLEIA 法は、全自動測定と遺伝子検査に匹敵する検出感度を有する検査法である。今回、IC 法では検出が難しいウイルス量の少ない検体であっても、BLEIA 法では検出が可能であった。ウイルス量と感染成立への機構は未だ不明な点も多いが、100 コピー以下であっても感染が成立するとの報告もある。そのため BLEIA 法を用いて検便検査を行うことは、感染リスクを一層下げるうえで有用であると考えられる。

053. 当院で経験した症例から考える麻疹診療

東京慈恵会医科大学感染制御部¹⁾、東京慈恵会医科大学附属病院感染対策室²⁾

澤木 賢司¹⁾ 宮島真希子¹⁾ 李 広烈¹⁾
保科 斉生¹⁾ 清水 昭宏¹⁾ 保阪由美子¹⁾
美島 路恵²⁾ 中澤 靖¹⁾²⁾ 吉田 正樹¹⁾
堀 誠治¹⁾

【背景】麻疹は感染力が非常に強く、しばしば集団感染を引き起こす。また近年では海外で感染し、日本で発症する症例が増加している。当院で経験した麻疹症例を基に、診断を含めた対処法について検討する。

【代表症例】60 歳代、女性。直近の海外渡航歴なし。20XX 年 8 月 27 日に羽田空港を訪れた。9 月 8 日に 39℃ 台の発熱があり、翌 9 日に近医で感冒と言われた。10 日には顔面の皮疹が出現し、徐々に体幹へと拡大した。9 月 14 日に当院総合診療部外来を受診した際に血液検査で肝障害を指摘され、精査加療目的で入院し、発熱と皮疹を同時に認めたことからウイルス感染症を疑って当科に依頼があった。麻疹 IgM 抗体が陽性となり、PCR 検査で D8 型の麻疹ウイルスが検出され確定診断に至った。発熱、皮疹、肝障害はいずれも経過観察で改善した。麻疹ウイルス D8 型は東南アジアでの流行型であったこと、国内で類症者との明らかな接触がなかったことから、羽田空港で二次感染したと推測した。

【考察】麻疹は海外での罹患が増えており、輸入感染症としての側面を有している。また国内での二次感染は重要な問題であり、海外渡航歴がない麻疹症例も存在する。麻疹の強い感染力を考慮すると感染拡大を防ぐためには確実な診断が要求され、発熱や皮疹を認める症例では海外渡航歴だけでなく空港の利用歴など以前の行動を確認するとともに、常に麻疹の可能性を考慮して診療に当たることが必要である。

(非学会員共同研究者：猿田雅之)

054. 耐性菌の輸入例に対する感染対策の実例

公立昭和病院内科¹⁾、同 感染症科²⁾、同 薬剤部³⁾、同 臨床検査科⁴⁾、同 感染管理部⁵⁾

荻野 恵¹⁾ 森井 大一²⁾ 一ノ瀬直樹³⁾⁵⁾
横沢 隆行⁴⁾⁵⁾ 小田 智三²⁾⁵⁾

昨今、薬剤耐性 (AMR) は、世界的な問題となっており、患者の利益を損なうだけでなく医療経済的にも大きな影響を社会に及ぼすことが指摘されている。特に、海外渡航歴のある症例を受け入れる際に、個々の医療機関内で薬剤耐性菌の伝播を回避するための適切な感染対策を行うことは今後ますます重要になると考えられる。

今回、入院時の渡航歴から薬剤耐性菌の感染が疑われた患者の受け入れ事例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

症例は 60 歳代男性。X-23 日タイ王国滞在中に階段から転落し左足関節開放性脱臼骨折を受傷。現地の医療機関に入院し、X-20 日経皮的鋼線刺入固定術を施行され、抗菌薬 (アモキシシリン/クラブラン酸) 投与を受けた。X-1 日帰国し、X 日近医整形外科受診で創部感染が疑われ、当院整形外科紹介、入院となった。渡航歴から薬剤耐性菌の持ち込みが強く懸念されたため、入院時に便、尿、咽頭ぬぐい液の監視培養を提出した上で、個室管理とし、標準予防策に加えて接触感染予防策、トイレの当該患者専用使用など、厳重な感染対策を実施した。X+2 日、便培養の

結果、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）の届出基準を満たす *Klebsiella pneumoniae* を検出した。その後、観血的整復固定術などの手術を施行し、X+37 日自宅退院となった。

本事例の経験を通して、薬剤耐性菌保菌リスクのある症例では、入院時から適切な感染対策を実施することの重要性を再認識した。

055. ネパールの主要病院における院内感染対策の実情分析と改善策に関する検討

国立国際医療研究センター国際医療協力局

小原 博

【背景・目的】ネパールのトリブバン大学医学部教育病院（TUTH）とは1990年以降様々な技術協力を実施してきた。最近 TUTH では院内感染対策に関する認識が向上しつつあり、2013 年には院内感染の実情調査を実施して概略を把握した。院内感染対策における問題点をさらに解析し、改善に資するため本調査を実施した。

【方法】TUTH を含む首都カトマンズ市内の病院にて以下の調査を実施した。1) 院内感染対策の実情調査、2) 抗生物質耐性菌の実情調査、3) TUTH 職員を対象とした手洗い実施状況に関する KAP サーベイ。

【結果・考察】2013 年の調査時に比べ個人感染防護具や消毒剤の準備状況、研修を実施している病院が増えていることが確認された。しかし、薬剤耐性菌が問題として増大していることや院内感染に関するサーベイランス結果が臨床に生かされていないことが大きな問題として認識された。

医師は手洗いにし比較的良好な知識を有しているが、実践が伴わないのが実情である。看護師、検査技師は知識が不十分な者が多く、とくに患者と接触前の手洗い状況が悪いことが示唆された。

【結論】調査結果をもとに関係者と討議の結果、臨床現場における抗生物質の使用法、薬剤耐性情報を臨床現場に還元するシステム、抗生物質の管理、院内感染対策に関する基本的知識や技術の欠如等に問題が大きいことが示唆された。調査結果に基づいて新人看護師を対象に院内感染対策研修会を実施した。

057. 市中病院へ入院する細菌性腸炎に対して抗菌薬投与は有効か

市立島田市民病院消化器内科

金子 淳一、松下 雅広

【目的】細菌性腸炎は市中病院および診療所で頻回に遭遇する疾患である。通常は自然軽快する疾患であり抗菌薬投与が必要な状況は限られる。当院で入院を要した便培養陽性の成人細菌性腸炎に対する抗菌薬投与の有効性に関して検討を行った。

【方法】当院5年間で細菌性腸炎とし入院を要した15歳以上の患者のうち、便培養陽性の患者、41例を対象とした。感受性試験の結果で有効と判断できる抗菌薬を入院時より投与された群を適正抗菌薬あり群とし、有効でない抗菌薬投与または抗菌薬非投与群を適正抗菌薬なし群とした。以

上の両群間で、症状（発熱、下痢回数、血便、腹痛）が改善するまでの期間、検査所見（白血球、CRP）が改善するまでの期間、食事開始までの期間、入院期間に対し統計学的な検討を行った。

【成績】全41例のうち、抗菌薬を投与されていた患者が32例（78%）であり、適正抗菌薬ありは14例（34%）であった。適正抗菌薬ありでなし群に対し、有意差をもって改善を認める項目は認めなかった。また、細菌性腸炎の原因菌として便培養から同定された菌株は *Campylobacter* sp. が23例（56%）で半数以上を占め最多であり、ニューキノロン系抗菌薬の感受性は30%であった。

【結論】市中病院で入院を要する成人細菌性腸炎に対して抗菌薬投与の有効性は認めなかった。

（非学会員共同研究者：田中佑一）

058. 不明熱を呈し造影 MRI で診断に至った肝嚢胞感染の1例

敬愛会中頭病院

砂川はるな、大城 雄亮

戸高 貴文、新里 敬

【症例】71歳、男性。

【主訴】発熱、繰り返す悪寒戦慄。

【既往歴】発作性心房細動、高血圧、一過性脳虚血、白内障、胆嚢摘出後。

【現病歴】元々心房細動、高血圧はあるが自立されている方が、来院前日からの悪寒戦慄で当院を救急受診した。血液検査、尿検査、腹部エコー、胸部腹部造影 CT などの検査を行ったが感染巣を特定できず、胆管炎や腎盂腎炎が否定できないとのことで、培養検査提出後にセフメタゾールを開始され、入院となった。その後も改善無いことから、入院3日目に感染症内科に転科となった。

【経過】入院後も1日に数回もの悪寒戦慄、40℃に至る発熱はみとめるものの、合計6セット採取された血液培養はいずれも陽性とならなかった。繰り返し行った身体診察で肝叩打痛を認め、来院時の CT で肝臓、腎臓に多発の嚢胞性病変を認めたことから、嚢胞感染の可能性を考え、入院5日目に造影 MRI を施行した。造影 MRI では左葉外側区の嚢胞の内面に液面形成認め、T1で境界が不鮮明であることから肝嚢胞感染と診断した。感染嚢胞の位置から経皮的ドレナージは困難であったため抗菌薬のみで治療を継続し、入院12日目には解熱し悪寒戦慄も消失している。

【考察】今回、不明熱の病態を呈した肝嚢胞感染の1例を経験した。肝嚢胞感染はエコーや CT が診断に有用とされているが、同検査で否定することはできない。臨床的に疑わしい例では MRI も考慮すべきである。

060. 持続する亜急性下痢と下血にて診断されたアメーバ赤痢

セコメディック病院救急部¹⁾、新松戸中央総合病院²⁾

宇藤 薫¹⁾²⁾中尾 安秀²⁾

高嶋 英樹²⁾阿部 公俊²⁾

【症例】54歳，男性。

【主訴】下痢，下血。

【既往歴】胃潰瘍で *Helicobacter pylori* の除菌，痔。

【現病歴】夜から急に頻回の下血が出現。10年前に胃潰瘍で同様の症状があったと内科当直受診。全身状態案しており，補液にて帰宅。翌日消化器科受診し，採血で特記所見無く症状も軽快傾向のため，痔と診断された。CF 予定となり帰宅。10日後のCFで憩室散在し，盲腸に易出血性の潰瘍病変3カ所あり，整腸剤，止血剤処方された。その後も下血が見られ，発症から約2週間後に救急外来受診。

【身体所見】JCS-0，BT36.0℃，HR74/分，BP131/93mmHg，RR16/分，下血が見られるも頭頸部・胸腹部に特記所見無し，肛門鏡でも痔核なし。

【経過】しぶり腹を伴い，頻回の下血が2～3週間と持続していた。生活状況を更に確認したところ，1月前にCSWの利用歴があることが判明。病理検査でPSA染色にて栄養型アメーバが見られ，採血でアメーバ抗体の上昇，咽頭クラミジア陽性が判明。治療開始の数日後に消化器症状消失し，治癒された。

【考察】治療に難渋する下痢や下血の場合，既往にとらわれることなく，幅広い問診や社会歴の確認が必要である。時には問診により得られた情報から，追加検査で診断確定することが少なくない。本症例を踏まえ，アメーバ赤痢やSTDについて文献的考察を加え発表する。

061. DPC 退院患者調査データから見た敗血症実臨床の検証

岩手県立中部病院呼吸器内科兼医療情報管理科
星 進悦

【はじめに】日本版敗血症診療ガイドライン2016が公表され，EBMに基づいた敗血症治療の標準化が進められている。DPC対象病院の敗血症実臨床の実態を検証し，標準化について検討したので報告する。

【方法】公表されている過去4年間のDPC退院患者調査データを二次的に分析した。

【結果】MDC180,010敗血症入院症例は漸増し，61歳以上の高齢者に多く，男性に有意に多かった。起炎菌判明率は50%以下と低く，グラム陰性菌が最も多く，ブドウ球菌，連鎖球菌が続いていた。併存症として膀胱炎と糖尿病が漸増し，院内死亡割合は漸減していた。抗菌療法群のみ漸増し，女性が有意に多く，特に80歳以上で多かった。膀胱炎との関連性が認められた。γグロブリン投与群は漸減し，糖尿病，腎・尿路系手術，肝・胆道系手術との関連性が認められた。人工呼吸・維持透析群の起炎菌はグラム陰性菌，黄色ブドウ球菌，カンジダが多く，誤嚥性肺炎，糖尿病との関連性を認めた。血液ろ過・浄化群は最も院内死亡割合が高く，起炎菌としてグラム陰性菌，黄色ブドウ球菌が多かった。80歳以上は漸減し，腹膜炎と腸管手術との関連性を認めた。

【結論】高齢女性の膀胱炎による軽症敗血症（菌血症）が漸増し，γグロブリン投与群は漸減しておりガイドライン

が受け入れられていた。人工呼吸・維持透析群ではCVカテーテルに関連したカンジダが起炎菌として多く見られ，誤嚥性肺炎患者が多かった。グラム陰性菌や黄色ブドウ球菌による腹膜炎を併発した手術患者の予後が最も不良であった。また，80歳以上の患者には積極的な治療が控えられる傾向にあると思われた。

062. 感染症患者の初診時の体温と頻呼吸は短期死亡率と関連があるか—単施設後ろ向き研究—

杏林大学医学部付属病院呼吸器内科¹⁾，結核予防会複十字病院呼吸器センター²⁾，杏林大学医学部付属病院感染症科³⁾

下田 真史¹⁾²⁾ 倉井 大輔¹⁾ 皿谷 健¹⁾
田村 仁樹¹⁾ 横山 琢磨¹⁾ 佐々木結花²⁾
石井 晴之¹⁾ 後藤 元²⁾ 河合 伸³⁾
滝澤 始¹⁾

【背景】低体温や頻呼吸を伴う重症感染症患者は予後不良とされているが，体温調節能や低酸素に対する呼吸応答は年齢により変化する。

【目的】低体温・頻呼吸（22回/分以上）は，年齢に関連なく感染症患者の短期死亡と関連があるを明らかにする。

【方法】2016年6月から2017年1月に感染症の診断で当院救急外来から入院となった成人症例を後ろ向きに検討した。初診時の体温・頻呼吸が入院後30日以内の死亡との関連があるかを調べた。

【結果】対象患者585例中，41例（7.0%）が30日以内に死亡した。死亡例は有意に体温が低かった（中央値：死亡36.8℃vs生存37.8℃， $p<0.001$ ）。体温37℃未満の患者は，37℃以上の患者と比べ，死亡リスクが有意に高かった（ハザード比：4.45，95%信頼区間2.41～8.23， $p<0.001$ ）。一方，頻呼吸は死亡との関連を認めなかった（ $p=0.093$ ）。年齢別検討では，体温37℃未満は65歳以上の患者（高齢者）において有意に死亡と関連したが（ $p<0.001$ ），64歳以下の患者（非高齢者）では有意差を認めなかった（ $p=0.23$ ）。頻呼吸は，高齢者・非高齢者のいずれの場合でも死亡との関連を認めなかった。

【結語】体温37℃未満の入院感染症患者は30日以内の死亡率が高く，高齢者でのその傾向が顕著であった。また，頻呼吸は高齢者・非高齢者共に死亡との関連を認めなかった。

064. 敗血症性ショックとDICを呈して急激な経過で死亡した非穿孔性急性虫垂炎の1例

勤医協中央病院麻酔科¹⁾，同 内科²⁾

田中進一郎¹⁾ 五十嵐謙人²⁾ 高桑 良平¹⁾

【緒言】今回，敗血症性ショックとDICを呈して急激な経過で死亡した非穿孔性急性虫垂炎の1例を経験した。

【症例】58歳，男性。高血圧等で通院していたが，搬送3日前まで元気であった。搬送2日前に心窩部痛を自覚。搬送前日に悪寒・戦慄を呈して前医を受診した。39.4℃の発熱を認めたが，このとき腹部に自発痛や圧痛は認めなかった。その翌日，意識障害を来して当院に搬送された。来院

時、意識JCS-10、呼吸数30/分、血圧120/70mmHg、脈拍数150/分、体温41.6℃であった。血液検査ではDICを呈していた。腹部CTでは虫垂に糞石と炎症像を認めたが、フリーエアや腹水は認めなかった。来院後間もなくショック、昏睡状態となり、気管挿管の上ICUに入室させたが、鼻出血やあらゆる血管内留置カテーテル周囲からの出血が持続し、昇圧薬、大量輸血、抗菌薬投与にも反応せず来院数時間後に死亡した。血液培養で、後日2セット中2セットから*Escherichia coli*が検出された。剖検では糞石を伴う壊疽性虫垂炎と急性壊死性脳症の所見を認め、過剰な炎症反応の影響と考えられた。

【考察】非穿孔性急性虫垂炎が敗血症性ショックやDICを来すことは稀だが、少数ながら報告が散見され、救命には迅速な虫垂切除が重要と考えられている。本症例は来院時すでに耐術性はなかったと考えるが、腹部症状が軽微であっても、悪寒・戦慄など菌血症を示唆する所見を伴う場合、急激に病態の悪化する急性虫垂炎も鑑別に挙げるべきである。

067. 血液培養から *Staphylococcus lugdunensis* が検出された症例に関する検討

順天堂大学大学院医学研究科感染制御科学¹⁾、済生会横浜市東部病院臨床検査部²⁾、順天堂大学大学院医学研究科感染制御科学研究センター³⁾

渋谷 理恵¹⁾²⁾ 上原 由紀¹⁾ 平松 啓一³⁾

【目的】*Staphylococcus lugdunensis* は表皮常在菌のコアグラウゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) の一つであるが、時に感染性心内膜炎などの重篤な感染症を起こすことが報告されており、その病態は *Staphylococcus aureus* の感染症罹患時と類似する場合がある。そこで、今回我々は患者の血液培養から検出された *S. lugdunensis* を対象とし、各種検討を行った。

【方法】2011年2月から2016年3月までに済生会横浜市東部病院の細菌検査室に提出された血液培養から検出された *S. lugdunensis* 24株、23例を対象とし、薬剤感受性試験、MLST解析、臨床経過の調査を行った。

【結果】血液培養の2セット提出は20例 (87%) であり、そのうち2セットとも本菌が発育したものは4例であった。本菌を対象とした抗菌薬投与は6症例で行われており、うち4例においてルートからの感染が疑われた。感受性検査では8株 (30%) がMRCNSと判定された。MLST解析ではST3が14株 (58%) と最多であった。全23例のうち、心エコー検査は10例 (44%)、経胸壁10例、経食道2例) で実施されていたが、明らかな疣贅の所見はなかった。本菌を対象とした抗菌薬投与は6例 (26%) で行われており、うち4例において血管内カテーテルからの感染が疑われた。

【考察・結論】ST3の株が50%以上を占めていること、カテーテル関連感染症が疑われる例があることから、同一クローンの広がりが示唆された。

068. 劇症型 A 群 β 溶連菌感染症を発症した 1 例

SUBARU 健康保険組合太田記念病院内分泌内科
武田 道寛, 青木 智之

症例は43歳、男性。3日前からの発熱、悪寒が出現し、食思不振、四肢筋痛にて体動困難となり救急外来を受診。著明な発熱と炎症反応高値を認め、血小板減少、肝・腎機能障害あり。身体初見で軽度扁桃腫大のみで、画像所見上も感染源は不明であり、インフルエンザ、溶連菌を含め各種感染症迅速検査は陰性であった。重症感染症に伴う播種性血管内凝固症候群 (DIC)、多臓器障害の診断で入院とし感染 (MEPM, 免疫グロブリン)、及びDIC治療 (ナファモスタットメシル酸塩, AT濃縮製, rTM) を開始した。入院後数時間でショックとなり輸液、昇圧薬を要し、PMX-DHPに反応なし。血液培養の塗抹グラム染色より溶連菌が疑われ、A群β溶連菌抗原再検し陽性のため激症型A群β溶連菌感染症 (STSS) と診断し抗菌薬をABPC、CLDM、LZDへ変更。その後両上下肢中心に紅斑が出現し一部水泡を形成、左大腿部の筋膜炎疑い切開排膿を試みたが感染所見なく、培養陰性であった。第2病日、ARDS合併にて人工呼吸器管理となりCHDFを導入。第9病日に人工呼吸器離脱、CHDF中止とし、血液透析へ移行したが第30病日に終了。また四肢中心とした皮膚病変は潰瘍、黒色壊死となり適宜デブリドマンを施行。創部及び尿・便培養からいずれもA群β溶連菌が検出された。第54病日形成外科に転科、第91病日に独歩退院された。STSSを発症し急激に進行する多臓器障害を呈したが、集学的治療により救命し得た1例を経験したので報告する。

(非学会員共同研究者: 荒木 亘, 飯塚進一, 秋枝一基, 奈良岳志)

069. Gram 染色不定性であったが Modified Giemsa に より診断に至った侵襲性肺炎球菌感染症の 2 例

大阪警察病院感染管理センター¹⁾、大阪警察病院臨床検査科²⁾

乾 百優¹⁾ 寺地つね子¹⁾ 福田 望美²⁾
澤 佳奈²⁾ 水谷 哲¹⁾²⁾

【はじめに】侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) は、急激な経過を示し、電撃性紫斑病合併の死亡率は30~37%と高率である。

【症例1】68歳女性。生来健康。肺炎球菌ワクチン接種歴なし。発熱、全身倦怠感で発症。BT39.8℃、白血球14,700、CRP13.7。感染巣は不明。ABPC/SBTで治療開始。DIC発症、MEPMに変更。血液培養 (血倍) 陽性のグラム染色にて菌は染色されず、Modified Giemsa (MG) にて多量の双球菌を認め、血培養・尿の尿中肺炎球菌抗原 (SPAg) 陽性。CTRX開始後、血液培養結果よりPSSPと判明。PCGに変更し、軽快。検出株は遺伝子解析でgPISP (pbp2b, ermB) と判明。

【症例2】68歳女性。脾摘後。肺炎球菌ワクチン接種歴なし。発熱、頭痛で発症。全身に点状出血、出血傾向あり。発症8時間後に救急搬送。感染巣不明の電撃性紫斑病とし

て、集中治療開始し、VCM、PCG投与。来院9時間後に永眠。入院48時間後に血培陽性、グラム染色で少量の双球菌、MGで多量の双球菌を認め、血培・尿のSPAg陽性。
【考察】IPDは、発症時に感染巣不明例が多く、2例とも肺炎などを介さず直接菌血症を生じたと推察。肺炎球菌は自己融解酵素産生のため、グラム染色不定性を示し、培養ができないことがある。2例とも染色不定性および血培ボトル溶血を認めたが、MGで菌形態より肺炎球菌が疑われ、血培液・尿のSPAg陽性の結果を得た。

【結語】劇症な病状を示している感染巣不明な菌血症に対してはIPDを疑い、診断にはMG、SPAgが有用である。

070. 急激な経過を辿った肺炎球菌による壊死性軟部組織感染症の1例

宮城厚生協会坂総合病院呼吸器科

生方 智, 上原 周悟, 木村 望
矢島 剛洋, 神宮 大輔, 庄司 淳
高橋 洋

【症例】既往歴に2型糖尿病、うっ血性心不全（心房細動、僧房弁逆流症）のある75歳女性。肺炎球菌ワクチン（PPV23）接種歴あり。来院2週間前から体重増加と労作時呼吸困難が出現し、来院当日に発熱と下肢痛を伴ったため当院を受診した。診察では左下腿に発赤を認め、心不全増悪と蜂窩織炎の診断で入院した。心不全に対する治療と抗菌薬（CEZ）投与を開始したが、入院翌日に意識混濁と血圧低下を認めた。左下腿の発赤は股関節周囲まで急速に拡大し浸出液を伴う水疱も出現した。細菌学的には血液培養2セットから肺炎球菌（PISP）が分離された。一方、左下腿から採取した浸出液から肺炎球菌は分離培養されなかったが、BinaxNOWを用いた肺炎球菌抗原検査が陽性であり、また、Slidex pneumo-Kitによるラテックス凝集反応が陽性であったため、肺炎球菌による皮膚軟部組織感染症と判断した。他臓器に明らかな感染巣は認めなかった。デブリードマンは低心機能により耐術不能で施行できず、治療は抗菌薬の変更（MEPM+CLDM）と症状緩和療法に留まった。入院から1カ月目に永眠された後、御遺族の同意を得て左下腿の一部組織を採取した。病理組織では表皮から筋膜以深の横紋筋組織に至る炎症所見を認めた。

【考察】急速に進行する皮膚軟部組織感染症は、その原因菌として溶連菌が主な原因であるが肺炎球菌でも同様の病態が稀ながら報告されており、侵襲性肺炎球菌感染症のフォーカスとして留意する必要がある。

071. 肺炎球菌性壊死性筋膜炎、髄膜炎、骨格筋膿瘍、硬膜外膿瘍、感染性心内膜炎を呈した Austrian-like syndrome の1例

浜松医療センター感染症内科

田島 靖久, 島谷 倫次
高宮みさき, 矢野 邦夫

【背景】1862年 Richard Heschl が、肺炎球菌肺炎、髄膜炎、心内膜炎併存を初記述し、Robert Austrian が1957年、肺炎球菌の大動脈弁への親和性と髄膜炎同時発症を記

述した Austrian syndrome という疾患が存在する。肺炎球菌性壊死性筋膜炎、髄膜炎、感染性心内膜炎、硬膜外膿瘍、骨格筋内膿瘍を併発し Austrian-like syndrome と考えられた侵襲性肺炎球菌感染症の1例を経験した。稀な症例のため報告する。

【症例】62歳日本人女性。

【主訴】右大腿痛、意識障害。

【病歴】20XX年3月27日側溝で転倒、右大腿擦過傷受傷。4月4日右大腿疼痛悪化、せん妄にて当院救急外来へ搬送された。血圧低下、右大腿紫斑を認め、所見が無い部位にも激痛を訴えた。試験切開にてdishwater と finger test 陽性、また組織液でグラム陽性双球菌を認めた。

【経過】血液、膿培養から *Streptococcus pneumoniae*（血清型12F）を検出した。髄液でグラム陽性双球菌を認め、心エコーにて大動脈弁肥厚を認めた。CTにて右大殿筋骨格筋膿瘍、胸椎MRIにて硬膜外膿瘍併発を認めた。セフトリアキソン42日間投与にて改善した。

【考察】肺炎球菌性髄膜炎患者80人の内6人が、感染性心内膜炎を呈し、(1)肺炎球菌性感染性心内膜炎患者325人の内3人が、三徴候を呈したと報告されている。(2)肺炎球菌感染症の診断治療に際し、この稀な疾患も存在することを念頭に置くことが必要と考えられた。

参考文献：1) Am J Respir Crit Care Med. 2002；165(5)：713-7, 2) BMJ 1985；290(6467)：505-8

072. *Streptococcus dysgalactiae* による感染性心内膜炎と盲腸癌を合併した1例

川崎幸病院初期研修医¹⁾、同 感染管理室²⁾、同 感染制御科³⁾

能中 陽平¹⁾ 村上 弘之²⁾ 根本 隆章³⁾

【症例】82歳、女性。

【主訴】発熱、意識障害。

【既往歴】高血圧、心源性脳塞栓症。

【起始経過】入院当日、起床時に発熱が出現し盲腸腫瘍疑いで入院。入院翌日に意識レベル低下あり、当科へ診療依頼となった。

【現症】GCS E3V4M5、体温40.8℃、心尖部にLevine2/6収縮期逆流性雑音、右口角下垂、左片麻痺あり。齲歯、皮膚病変なし。血液検査では、炎症反応上昇が見られた。造影胸腹部CTで盲腸壁肥厚、経食道心臓超音波検査で僧帽弁に11mmの疣贅、頭部MRIで両側大脳半球、橋に多発性脳塞栓あり。

【入院後経過】感染性心内膜炎、脳塞栓の診断で、血液培養採取の上、VCM 750mg/日+CFPM 6g/日を開始。血液培養より *Streptococcus dysgalactiae* が検出。加療により炎症所見は改善したが、意識レベルの回復は認められず、外科的治療の選択はなされなかった。

【考察】*S. gallolyticus* による感染性心内膜炎では、大腸癌との因果関係が指摘されている。近年、*S. gallolyticus* 以外の連鎖球菌でも大腸病変との関連性が報告されている(Case Rep Gastroenterol. 2016；10：769-74)。本例では、

盲腸腫瘍が認められ、それ以外に侵入門戸と考えられる病変は認められなかった。*S. dysgalactiae* と盲腸癌の関連性が疑われたため、文献的考察を交えて報告する。

073. SDSE による腹部大動脈人工血管感染症の 1 例

東北医科薬科大学病院耳鼻咽喉科¹⁾、東北大学大学院医学系研究科感染制御・検査診断学分野²⁾、国際医療福祉大学塩谷病院感染制御部・内科³⁾、奈良県立医科大学微生物感染症学講座⁴⁾、東北大学病院移植再建内視鏡外科⁵⁾、国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター⁶⁾、仙台市立病院感染症内科⁷⁾

角田梨紗子¹⁾²⁾ 遠藤 史郎³⁾³⁾ 矢野 寿一²⁾⁴⁾
清水 拓也⁵⁾ 具 芳明²⁾⁶⁾ 青柳 哲史²⁾
八田 益充⁷⁾ 金森 肇²⁾ 徳田 浩一²⁾
賀来 満夫²⁾

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* (SDSE) は、敗血症や蜂窩織炎など *Streptococcus pyogenes* に類似する侵襲性感染症を引き起こす。本菌による人工血管感染症の 1 例について報告する。

【症例】80 歳代男性。

【主訴】不明熱。

【既往歴】10 年前腹部大動脈瘤に対し Y 型人工血管置換術、糖尿病。

【現病歴】1 カ月程前より発熱あり、前医での精査の結果腹部人工血管感染が疑われ、東北大学病院移植再建内視鏡外科へ転院となった。転院後、感染大動脈瘤壁デブリードマン及び Y 型人工血管再置換術を施行した。原因菌の同定と抗菌薬の選択につき当科紹介となった。

【原因菌の同定】手術組織および瘤壁周囲の膿汁培養で、β-溶血性連鎖球菌が検出され、Lancefield の G 群であった。16 S ribosomal RNA 解析を行い、SDSE が同定された。

【治療経過】MEPM 1g×2 回/日を 3 週間投与し、経過良好で AMPC 内服に切り替え退院となった。

【細菌学的解析】検出された SDSE の病原性に関わる M タンパクをコードする *emm* 遺伝子のタイプは、stG485 であった。

【考察】SDSE による人工血管感染症の報告は、検索の限り本症例が初と思われた。stG485 は、本邦の侵襲性 SDSE 感染症で多くの割合を占めるタイプのうちのひとつであった。

(非学会員共同研究者：後藤 均)

074. 横行結腸癌肺転移が疑われた敗血症性肺塞栓を伴う *Streptococcus mitis* 菌血症の 1 例

宮城厚生協会坂総合病院呼吸器科

上原 周悟、木村 望、矢島 剛洋
神宮 大輔、生方 智、庄司 淳
高橋 洋

【症例】86 歳男性。横行結腸癌肉腫の診断 1 カ月前に発熱と腹痛を自覚し、当院を受診した。腹部 CT で横行結腸に腫瘍性病変を認め入院した。CTM にて抗菌薬治療を開始

し経過良好であったが、入院 4 日前に血液培養で 2 セットから *Streptococcus mitis* が検出されたため、IPM/CS に変更した。下部消化管内視鏡検査を行い、横行結腸脾曲部の 2 型病変に対し生検し、横行結腸癌肉腫と診断した。呼吸器症状はなかったが、入院 11 日目の胸腹部 CT で両肺の多発結節影と肝左葉の腫瘍病変を認め、当初は転移性腫瘍を第一に想定したが、敗血症性肺塞栓の可能性も考慮し IPM/CS を継続し、入院 20 日目の胸腹部造影 CT で肺の結節影と肝腫瘍は改善した。ABPC に変更し抗菌薬の投与期間は 4 週間で終了した。その後の臨床経過は良好であり、血液培養での陰性を確認し入院 44 日目に自宅退院した。

【考察】敗血症性肺塞栓は細菌に汚染された栓子による肺塞栓と肺感染症からなる疾患である。感染源の自覚症状に乏しく、呼吸器症状や胸部 X 線異常のみの場合もあり、鑑別疾患に腫瘍も挙がる。原因は右心系感染性心内膜炎が最も多いとの報告もある。緑色連鎖球菌の 1 つである *S. mitis* は口腔内常在菌であるが、時に肺や肝臓に膿瘍を形成したり、好中球減少や口腔・消化管粘膜損傷を伴うと菌血症を認めることが知られている。本例のように悪性腫瘍の基礎疾患がある場合、肺結節影や肝腫瘍が転移性腫瘍との鑑別が問題になる。

075. 16S ribosomal RNA シークエンス解析で診断した *Streptococcus gordonii* による感染性心内膜炎

亀田総合病院感染症科¹⁾、同 臨床検査室²⁾

矢野 勇大¹⁾ 笹澤 裕樹¹⁾ 清水 彰彦¹⁾
細川 直登¹⁾ 大塚 喜人²⁾

74 歳の女性が、入院 4 日前から増悪する呼吸困難と両側下腿浮腫を主訴に当院を受診した。来院時、心拡大を伴う酸素化低下があり急性心不全として緊急入院した。その際に施行した経胸壁心臓超音波検査で重症大動脈弁逆流、重症僧帽弁逆流、大動脈弁と僧帽弁に疣贅を疑う構造物を認めたために感染性心内膜炎が疑われ当科の併診を開始した。血液培養合計 4 セット提出の上、セフェビムとバンコマイシンで治療を開始した。入院 5 日目に大動脈弁置換術、僧帽弁置換術、三尖弁形成術を施行。血液培養はすべて陰性であり、疣贅の培養も陰性であった。培養陰性の感染性心内膜炎と考えて *Bartonella henselae* と *Coxiella burnetii* の抗体を検索したがこれらも陰性であった。最終的に疣贅を検体として、直接 16S ribosomal RNA シークエンス解析を行ったところ *Streptococcus gordonii* のシークエンスが同定された。患者は術後 4 週間の抗菌薬投与を完遂し治癒、退院した。16S ribosomal RNA シークエンス解析による菌名同定が培養陰性感染性心内膜炎の起因菌同定に有用であったとする報告はこれまでに複数あり、*Streptococcus* 属、*Staphylococcus* 属、*Bartonella* 属、*Tropheryma whippelii* が多いとされている。最新の文献的考察を交えて報告する。

076. 臨床経過から成人インフルエンザ脳症と診断し治療により救命し得た1例

勤医協中央病院内科¹⁾, 同 麻酔科²⁾

五十嵐謙人¹⁾ 田中進一郎²⁾ 高桑 良平²⁾

【緒言】インフルエンザ (flu) 脳症は, flu 罹患に伴い急性発症する意識障害を主徴とする症候群で, 成人例は比較的稀とされる。

【症例】59歳, 男性. 定期通院や内服はなかった. 朝からの発熱を自覚し自宅療養をしていたが, 同日21時頃に突然の意識障害を来し階段から転倒し当院に救急搬送となった. 来院時, 意識 JCS200, 体温 39.2℃, 血圧 139/48mmHg, 脈拍 72 回/分, 呼吸数 48 回/分, SpO₂99% (Room Air) で強直性痙攣がみられた. 迅速 flu 抗原検査で fluA 型陽性, 血算・生化学所見では Cr, CRP の軽度上昇のみの異常であった. 頭部 CT では明らかな浮腫像はなかった. 人工呼吸管理を開始, 痙攣持続するため midazolam 持続静注を開始された. 急激な意識障害を伴う flu 感染であり, 臨床的に flu 脳症と診断された. peramivir (600mg, q24h, 10 日間), methylprednisolone (1g/日, 3 日間), 細菌性髄膜炎も念頭に MEPM, VCM の投与を開始した. 第2病日からは免疫グロブリン製剤 (25g/日, 3 日間) を投与した. 同日行った髄液検査は正常であり, 頭部 MRI も異常所見はなかった. 第3病日に意識状態が改善傾向となり, 抜管. その後, 高次機能障害が判明し, 第19病日に退院後, リハビリテーション専門施設に紹介となった.

【考察】今回の症例は頭部 CT・MRI, 髄液所見ともに異常所見はなかったが臨床経過からの flu 脳症と診断した. 早期に特異的治療・支持療法を開始することが救命に対して重要と考える.

077. イムノクロマト法を用いた5分判定の新しいインフルエンザウイルス迅速診断キットの検討

市川こどもクリニック¹⁾, 永寿総合病院小児科²⁾, 座間小児科診療所³⁾, 新潟大学国際保健学⁴⁾

市川 正孝¹⁾ 三田村敬子²⁾

山崎 雅彦³⁾ 斎藤 玲子⁴⁾

【目的】インフルエンザ (以下 Flu) は, 小児から高齢者にとって重要な感染症であり, わが国では迅速診断キットが患者の診断や感染対策, 疫学調査等に大きな役割を果たしている. 今回, イムノクロマト法を用いた5分判定の新しい Flu 抗原迅速診断キット (以下, 本キット) の成績について報告した.

【方法】呼吸器感染症の原因となるウイルス, 細菌及びマイコプラズマとの交差反応性について検討し, 動物及びヒト由来 A 型 Flu ウイルス株に対する反応性を確認した. 2016 年 1~4 月に Flu 感染症が疑われた患者から採取された鼻腔, 咽頭検体 (n=1,451) について, 既存迅速診断キット及びウイルス分離培養法を対照とした相関性試験を実施した.

【成績】呼吸器感染症の原因となるウイルス, 細菌, マイコプラズマとは交差反応性を示さず, 検討した A 型 Flu

ウイルス株はすべて本キットで A 型陽性と判定された. 分離培養法と比較した感度と特異度はそれぞれ, 鼻腔拭い液の A 型 94.8%, 98.4%, B 型 97.8%, 96.8%, 鼻腔吸引液の A 型 95.3%, 99.0%, B 型 90.8%, 98.3%, 咽頭拭い液の A 型 97.0%, 98.4%, B 型 96.4%, 94.7% で, いずれも既存キットと同等であった. 一部の症例で調べた発熱後の時間別の感度は, 発熱後 6 時間以内から 24 時間以上にかけてすべての時間帯で 85% 以上と, 発熱後短時間でも本キットの診断精度は良好だった.

【結論】本キットは判定時間を短くしても感度, 特異度ともに良好で, その精度は発熱後短時間でも良好であり, 有用なキットであると考えられた.

078. 迅速診断を用いた小児インフルエンザワクチンの効果—test-negative case-control design—2016-2017 年シーズン

神奈川県警友会けいゆう病院小児科¹⁾, 慶應義塾大学小児科²⁾, 国立栃木医療センター小児科³⁾, 永寿総合病院小児科⁴⁾, 川崎市立川崎病院小児科⁵⁾, 横浜労災病院小児科⁶⁾, 日野市立病院小児科⁷⁾, 国立病院機構東京医療センター⁸⁾, 国立がん研究センター中央病院感染症部⁹⁾

菅谷 憲夫¹⁾ 新庄 正宜²⁾ 山口 禎夫³⁾

三田村敬子⁴⁾ 橋本 敦⁵⁾ 関口進一郎²⁾

豊福 明和⁶⁾ 古市 宗弘⁷⁾ 込山 修⁸⁾

高橋 孝雄²⁾ 岩田 敏⁹⁾

世界各国では, test-negative case-control design (TND) により, 毎年, ワクチン効果が報告されているが, 国内でも, 最近, 迅速診断結果を基礎にした TND により, 多くの発表がみられている. 我々は, 小児の不活化ワクチン効果を, 3 シーズンにわたり調査報告してきた. 今回, 2016/17 年シーズンに, 38℃ 以上の発熱で, 慶応小児科関連 21 病院を受診した小児, 3,869 例 (生後 6 カ月~15 歳) を対象として, ワクチン効果を検証した. 迅速診断結果は, A 型が 1,562 例, B 型が 261 例, 陰性 2,046 例であった. ワクチン効果は, A 型 45% (95%CI: 37~52%), B 型 40% (22~54%) であった. A 型は主に A 香港型と考えられた. 患者数の多かった A 型における年齢別の効果は, 6~11 カ月 (n=151) で 26% (-79~70%), 1~2 歳 (n=924) で 46% (28~60%), 3~5 歳 (n=999) で 42% (25~55%), 6~12 歳 (n=1,249) で 31% (13~45%), 13~15 歳 (N=285) で 58% (27~76%) であった. 2013/14 シーズン以降, 4 シーズン連続で, 乳児での有効性は確認できなかった.

079. 成人のインフルエンザワクチン効果と入院患者の検討—2016/17 シーズン—

けいゆう病院内科¹⁾, 同 小児科²⁾, ななしまクリニック³⁾

関 由喜¹⁾ 小野瀬 輝³⁾ 菅谷 憲夫²⁾

【目的】インフルエンザワクチンのワクチン効果 (Vaccine Effectiveness: 以下 VE) は, 流行する亜型や, 流行株の

変異の有無により変化する。したがって VE を毎年評価することは重要である。

【方法】インフルエンザシーズンに横浜市と新潟市の医療施設においてインフルエンザが疑われた成人患者を今年度のインフルエンザワクチンの接種歴と、インフルエンザ迅速診断検査結果により Test-Negative Case-control Study を用いて VE を算出した（けいゆう病院倫理委員会 H28-第 12）。

【結果と考察】研究対象患者は全 1,048 例で、年齢中央値は 45 歳（30 歳～68 歳）、男/女 480 例/568 例であった。検査陽性患者（case）372 例、うち A 型が 363 例（97.6%）、B 型が 9 例（2.4%）だった。ワクチン接種者は 406 例（38.7%）だった。ワクチン接種者は 75 歳以上、女性、基礎疾患あり、新潟市で有意に多かった。上記患者のうち検査陽性の入院患者は 29 名（すべて A 型）で、高齢と基礎疾患あり（特に心疾患）が入院患者で有意に多かった。入院理由の多く（86.2%）は細菌性肺炎の合併だった。2016/17 シーズンの VE はインフルエンザ全体（A+B）では 28.8%（95%CI：6.3～45.9）で A 型に対する VE は 27.4%（95%CI：4.4～45）、B 型に対する VE は患者が少なく解析ができなかった。また、ワクチン接種による入院防止効果 41.8%（95%CI：-40～75.9）だった。日本における研究期間内での流行の中心は A 型（89.2%）であり、そのうちほとんどが A/H3N2（96.8%）であり 2016/17 シーズンの VE は A/H3N2 に対する VE と考えられた。

（非学会員共同研究者：小出千秋，村山剛也）

081. ART 開始後に unmasking IRIS として肺結核を発症した 1 例

東京医科大学八王子医療センター感染症科

藤井 毅，小林 勇仁

【症例】38 歳男性。保健所で HIV 感染症の診断を受け 201X 年 5 月 17 日に当院紹介。感染経路は異性間性交渉。既往歴に特記事項なし。初診時の HIV-RNA 量は 59,000 コピー/mL，CD4 細胞数は 276/ μ L，初診時の胸部単純 X 線所見は正常であったが、IGRA 陽性であった。同年 8 月 16 日より EVG/COBI/FTC/TAF で ART 開始し、4 週後の HIV-RNA 量は 37 コピー/mL，CD4 細胞数は 347/ μ L。10 月下旬より右側胸部痛と咳嗽を自覚し、11 月 11 日に受診。同日の胸部 CT で、両側上葉に結節影および不定形の浸潤影が出現。誘発喀痰の抗酸菌塗抹は陰性であったが結核菌 PCR 陽性（培養陽性）であり、結核の unmasking IRIS と診断した。11 月 16 日より抗結核薬（RFB+INH+EB+PZA）を開始し、薬剤相互作用を考慮して ART は DTG/ABC/3TC に変更した。抗結核薬の感受性はすべて susceptible であった。その後の経過良好で計 6 カ月間の治療を終了した。

【考察】米国 CDC 等による HIV 感染者の日和見感染症の予防・治療ガイドライン（2017 改訂版）では、HIV 診断時には全員に潜在性結核（LTBI）の検査を実施し、結核未発症者に対しては LTBI 治療を開始することが推奨され

ている。本症例においても IGRA 陽性判明時点で LTBI 治療を開始するべきであったと反省される。

082. HIV 感染者における B 型急性肝炎の検討

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

佐藤 秀憲，古賀 道子，菊地 正

安達 英輔，鯉渕 智彦，堤 武也

四柳 宏

【目的・方法】HIV 感染者における B 型急性肝炎（AH-B）の臨床像を明らかにするため、1996 年 1 月から 2017 年 5 月に当院で経験した AH-B 21 例を検討した。

【結果】年齢中央値は 29 歳、全例が男性、21 例中 20 例が ART 未導入で、ART 中の 1 例は HBV に有効な薬剤を含まないレジメンであった。HIV 感染リスクは 20 例が同性間性交渉、1 例が異性間であった。CD4 数中央値は 369/ μ L，HIV ウイルス量中央値は 19,000copies/mL であった。経過中 ALT 最高値（ALTmax）の中央値は 1,561IU/L。13 例が有症状で倦怠感が最も多く、発熱が続いた。7 例が定期の採血で判明した。追跡できた 19 例中 11 例で中央値 22 週で自然経過で HBs 抗原陰転化した。19 例中 8 例で HBs 抗原陰転化前に中央値 10.5 週で ART 導入され AH-B 発症より中央値 37.5 週で全例 HBs 抗原陰性となったが、内 4 例で ART 導入後中央値 9 週で IRIS と考えられる肝機能の悪化をみた。

【考察】HIV/HBV 共感染症では、早期の ART 導入が推奨されている。本研究では慢性化例がなく、ART 導入例で HBs 抗原陰転化が遅い傾向にあり、IRIS のリスクもあった。後ろ向き研究で慢性化率の低いとされる有症状例が集まりやすかったことや ART により潜在的に劇症化・慢性化を防いでいた可能性はあった。HIV 非感染者で慢性化は大きな問題であるが、HIV 感染者では慢性化した場合も抗 HBV 作用をもつ ART が導入され、ALT が正常値で持続することが期待される。劇症肝炎や ART 導入が遅れるリスクと重症化しうる IRIS リスクをはかり、早期の ART のみが選択されるべきではないかもしれない。

083. 著明な神経症状回復をした HIV 関連進行性多巣性白質脳症（HIV-PML）症例

東京医科大学病院感染制御部感染症科¹⁾，東京医科大学微生物学分野²⁾，国立感染研究所ウイルス第一部³⁾

月森 彩加¹⁾²⁾，中村 造¹⁾，西條 政幸³⁾

町田 征己¹⁾，佐藤 昭裕¹⁾，福島 慎二¹⁾

渡邊 秀裕¹⁾，松本 哲哉²⁾

【背景】HIV-PML は HAART 療法導入後から生命予後、神経症状の改善の見込みがあるとされているが、まだ報告数は少ない。治療にはまだエビデンスが確立されていない。

【症例】38 歳女性。2016 年 x 月、ニューモシスチス肺炎発症を契機に HIV 感染症（CD4 44.6/ μ L，HIV-1RNA 9.8000 コピー/ μ L）の診断となった患者。x+1.5 月に退院後、ART 導入前に失語症状、右上肢小脳症状が出現し、精査目的に再入院。頭部 MRI で左前頭葉、右小脳半球に白質病変を

認め、髄液中で JCV-DNA (2,998,000 コピー/ μ L) を検出し、PML の診断となった。DTG/ABC/3TC 1錠/日、メフロキン 1錠/週を開始した。x+2.5 月の頭部 MRI で基底核、脳幹にも病変が出現し、神経症状も悪化したため、mPSL 1,000mg 5 日間、ステロイド漸減療法 (1 カ月) を行った。x+3 月に頃には植物状態となった。しかし、x+4 月から徐々に一語文の発言など神経症状の回復がみられた。再検した JCV-DNA 69,700 コピー/ μ L とウイルス量が減少し、頭部 MRI でも白質病変の縮小を認め、ステロイド療法の効果が得られた。抗 HIV 薬、メフロキン (~24 週) を内服継続し、リハビリテーションを行った。介助歩行可能となり、簡単な会話もできるようになったため、x+7 月、自宅退院となった。

【考察】HIV 関連 PML の治療経験をした。HAART 療法導入後の IRIS に対し、ステロイド治療を行い、植物状態から歩行、会話もできるまでに劇的に回復したため、報告することとする。

085. HIV 関連 トキソプラズマ脳症 に対する pyrimethamine, sulfadiazine の安全性および治療成績の評価

国立病院機構名古屋医療センター薬剤部¹⁾、同感染症科²⁾、同エイズ治療開発センター³⁾

平野 淳¹⁾ 戸上 博昭¹⁾
中畑 征史²⁾ 横幕 能行³⁾

【目的】HIV 関連 トキソプラズマ脳症 (TE) に対して pyrimethamine, sulfadiazine が投与された患者の安全性、治療成績を評価する。

【方法】2008 年 4 月から 2016 年 3 月に当院を受診し、TE 発症 AIDS として治療が開始された患者を対象とし診療録より後方視的に調査した。

【結果】対象となった患者は 10 例で、全例 pyrimethamine とホリナートが併用されていた。sulfadiazine は 9 例で使用されていた。初期治療期間の中央値は 43 日 (31~48 日) であった。血液毒性は 2 例でみられたが、いずれも pyrimethamine 減量で改善した。副作用による治療薬変更を要した症例は 7 例で、全例が sulfadiazine による発熱、皮疹であった。症状発現までの中央値は 10 日 (6~57 日) であった。治療の転帰としては 9 例が軽快、TE に関連しない死亡例が 1 例であった。

【考察】HIV 関連 TE に対して pyrimethamine, sulfadiazine 等による治療は有効である一方で、減量や変更を要する可能性が高いことが示唆された。HIV/AIDS 患者ではサルファ剤に対して薬剤アレルギーを起こしやすいことが知られている。今回の検討でも sulfadiazine に対するアレルギー症状が、治療開始後 10 日前後に好発する傾向を認め、この期間は熱、皮膚症状などを綿密に観察する必要がある。

(非学会員共同研究者：加藤万理，川口しおり，稲垣雄一，福島直子，小暮あゆみ，今村淳治，蜂谷敦子，岩谷靖雅，松本修一)

086. ANCA 関連血管炎におけるニューモシスチス肺炎の予防とその発症の検討

岩手県立中央病院腎臓リウマチ科¹⁾、厚労科研難治性血管炎に関する調査研究班²⁾

中屋 来哉¹⁾²⁾

【目的】ANCA 関連血管炎 (AAV) においてニューモシスチス肺炎 (PCP) は致死的な合併症のひとつである。AAV における PCP 予防薬投与の現状と PCP 発症率を明らかにすることを目的とした。

【方法】本邦 53 施設から ANCA 関連血管炎を新規に発症した 321 例が前向きに登録された RemIT-JAV-RPGN 研究のデータベースを使用した。2 年間の観察期間中における PCP 発症率、PCP 予防薬投与の有無および種類、PCP 発症患者の背景因子について検討した。

【成績】321 例の平均年齢は 69 ± 13 歳、男性 141 例 (44%) で、疾患の内訳は顕微鏡的多発血管炎が 198 例 (62%) と最多であった。ほとんどの患者で PCP 予防薬の投与を受けていた。治療開始から 3 カ月までは ST 合剤が 81%、ペンタミジンが 5% に投与されていたが、18 カ月から 24 カ月までは ST 合剤が 51%、ペンタミジンが 2% とその割合は経時的に減少した。観察期間中に 321 例のうち 26 例が死亡し、感染症による死亡は 13 例であった。PCP は 9 例 (3%) に発症し、うち 4 例が死亡した。PCP 発症 9 例の平均年齢は 73 ± 10 歳、男性 6 例、PCP 発症中央値 (最小-最大) は 96 (15~626) 日であった。PCP 発症例における PSL 平均初期投与量は 54 ± 24 mg/日と非発症例の 41 ± 12 mg/日に比べて多かったが、mPSL パルス療法および CY 投与の割合には差を認めなかった。

【結論】AAV においてほとんどの症例で PCP 予防薬の投与を受けていたため PCP 発症率は低かったが、PCP 発症例における死亡率は高かった。

087. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫に多彩な日和見感染症を合併した 1 例

杏林大学医学部付属病院呼吸器内科¹⁾、帝京大学医真菌研究センター²⁾

白井 達也¹⁾ 皿谷 健¹⁾ 小田 未来¹⁾
渡邊 崇靖¹⁾ 三倉 直¹⁾ 倉井 大輔¹⁾
石井 晴之¹⁾ 滝澤 始¹⁾ 横村 浩一²⁾

【症例】74 歳男性。

【主訴】皮疹、全身倦怠感。

【現病歴】1 年前から全身に散在する紅斑、1 カ月前からの全身倦怠感のため近医を受診し、末梢血で異形リンパ球を認めたため当院の皮膚科を紹介受診した。

【臨床経過】抗 HTLV-1 抗体陽性、末梢血の花弁様細胞、髄腔内の T 細胞集簇から成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma : ATL) と診断した。急性型 ATL であり、入院の上で 2 回の多剤併用化学療法を施行し、リンパ節の縮小など一定の治療効果を認めたが、全身状態が不良となり、治療中止となった。一方で、初診時および経過中に肺 MAC 症、サイトメガロウイルス抗原

血症、ノカルジア肺炎、播種性 *Pestalotiopsis* 感染症、播種性トリコスポロン症と多彩な感染症を呈し、化学療法の延期、中断にも影響を与えた。

【考察】ATLは癌化したT細胞増殖のため、主に細胞性免疫不全を起こす。また、化学療法により一段と免疫抑制は強くなり、多彩な日和見感染症を呈する。感染症を併発して治療の中断を余儀なくされ、計画的な化学療法を実施しえないことも多い。今回、我々はATLに多彩な日和見感染症を合併した1例を経験したため、文献的考察を含め報告とする。

(非学会員共同研究者：和田翔子)

088. 南生協病院救急外来を經由して入院となった結核症例の臨床的検討

南生協病院

鎌谷 拓尚

【目的】南生協病院では、年間3,000台の救急車、約35,000人の患者を受け入れている。結核病床を有しない当院で救急外来を經由して入院となった結核症例を検討した。

【対象と方法】2010年4月～2017年3月までに救急外来を受診し、新規にPCRで結核菌陽性となり確定診断した症例を対象とした。年齢・性別・入院時臨床診断・結核診断/治療時期・薬剤感受性等の観点で後方視的に分析した。

【結果】対象は28例(男16例、女12例)平均年齢82(27～90)歳であった。喀痰抗酸菌塗抹陽性12例(転院9例)、結核患者数の経年的な増加傾向は見られなかった。初診時に抗酸菌感染症が疑われた症例11例、入院後に結核と判明した症例が17例(診断/治療に1カ月以上を要した症例6例)であった。入院時抗酸菌至急検査施行症例22例、多剤耐性結核患者は見られなかった。

【考察】様々な基礎疾患を抱える高齢者は増加の一途を辿っており、結核患者の高齢化も進行している。特に80歳以上の結核罹患率は70歳代に比較して高く、現場レベルにおいても注意が必要である。非特異的な症状で来院する患者、多数の疾患を抱える患者の鑑別疾患として常に結核を念頭に置き、適切な感染対策、積極的な抗酸菌検査を施行することが必要となる。

(非学会員共同研究者：長田芳幸)

089. Procalcitoninを用いた結核重症度スコアの構築—単施設前向き観察研究—

結核予防会複十字病院¹⁾、杏林大学医学部付属病院呼吸器内科²⁾

大澤 武司¹⁾ 渡辺 雅人²⁾ 松田 周一¹⁾

森本 耕三¹⁾ 佐々木結花¹⁾ 尾形 英雄¹⁾

工藤 翔二¹⁾ 後藤 元¹⁾

【目的】Procalcitonin (PCT)を経時的に測定し肺結核患者の予後予測能を評価する。また他の指標と組み合わせ予後予測モデルを構築する。

【方法】当院で入院治療した肺結核患者を前向きに検討した。PCTは入院時および入院7、14、28日後に測定しROC解析でカットオフ値と死亡予測精度を求めた。多変量解析

で予後予測因子を特定しPCTと組み合わせたモデルで生存分析した。

【結果】解析対象は267例。生存・死亡の2群で比較すると、全ての測定点で死亡群のPCTが高かった($p<0.001$)。PCTの死亡予測精度は入院時の測定でAUCが0.818で他の指標より優れていた。カットオフ値を0.130ng/mLとすると感度80.4%、特異度75.1%で診断できた。Cox比例ハザード回帰分析で、年齢 ≥ 67 歳、PCT ≥ 0.130 ng/mL、呼吸不全、リンパ球 $< 720/\mu\text{L}$ の4つが独立した予後予測指標だった。年齢 ≥ 67 歳を2点、他の3つを1点とし、合計0～5点で患者を層別化した。入院時の値で評価すると、死亡率は0～2点が1.9%、3点が21.3%、4点が52.5%、5点が63.2%であった。

【結論】PCTは肺結核患者の予後予測に有用である。年齢、呼吸不全、リンパ球と組み合わせ優れた予後予測モデルを構築できた。

090. 社会ネットワーク分析を用いた結核菌伝播状況の検討

公益財団法人結核予防会結核研究所¹⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科²⁾

泉 清彦¹⁾²⁾

【目的】患者の日常行動の情報に基づき、社会ネットワーク分析(SNA)を用い地域における結核感染状況について整理する。

【方法】関東某区にて2015年6月～2016年5月の間に登録された結核患者及び潜在性結核感染症患者の情報を収集した。居住地、職場、学校に関する区内住所の情報をSNAソフトにより解析した。今後、結核菌遺伝子型検査結果を入手次第合せて検討する。

【結果】分析対象計155名の平均年齢は47.1歳、男性が106名(68.4%)、外国生まれが54名(34.8%)であった。職業は、無職48名(31.0%)、学生45名(29.0%)、勤労者45名(29.0%)であった。23名(14.8%)と最も多くの患者が利用していた場所は地域の中心的な駅が立地する繁華街であった。同23名中19名が日本語学校生徒、2名が勤労者、2名が幼児であった。学生19名は通学先として、その他4名は居住地として利用していた。また、日本語学校生徒計43名の、居住、通学先、アルバイト先を詳しく見た結果、居住地は34名(79.1%)、通学先は38名(88.4%)が1名以上の他の外国生まれ学生と共有していた。一方で、アルバイト先は様々であり多くが区外住所であった。

【考察】SNAを用い居住地、職場、学校に関する区内住所に関して患者の分布を整理することが出来た。日本語学校生徒において、居住地及び通学先を共有し感染場所の可能性が示唆された。

(非学会員共同研究者：河津里沙、村瀬良朗、内村和広、大角晃弘；結核研究所)

091. 副腎結核を合併した肺結核の1例

国立国際医療研究センター呼吸器内科

草場 勇作、森野英里子

高崎 仁, 杉山 温人

【症例】路上生活歴があり、特記すべき既往のない42歳男性。2年前から盗汗や労作時呼吸困難感を自覚しており、2年間で約10kgの体重減少があった。呼吸困難感があり近医に救急搬送された際に胸部CTを撮影され左上葉に空洞影があり、当院を紹介され受診した。喀痰PCR結果より活動性肺結核の診断となり4剤治療(isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide)を開始した。外来治療中に喀痰塗抹が陽性となり勧告入院となった。入院時、軽度低ナトリウム血症、低血圧、皮膚色素沈着から副腎機能不全を疑い精査し、血中コルチゾール低値、ACTH高値であった。腹部造影CTでは両側副腎の腫大および微小な石灰化を認め、辺縁は造影効果を示していた。副腎結核による副腎機能不全と診断しホルモン補充療法を開始した。また、確定診断のためCTガイド下副腎生検を試みた。

【考察】副腎結核は活動性の結核菌感染巣から血行性に生じ、肺外結核の中でもまれとされるが、本邦の原発性副腎機能低下症の原因の約4割を占める。副腎機能不全は副腎の破壊が90%以上に達して初めて症状を呈するとされ、自覚症状に乏しい例でも副腎結核に留意して診療を行う必要があると考えられた。

092. 肺 *Mycobacterium kansasii* 症の当院での後方視的研究

杏林大学呼吸器内科¹⁾, 杏林大学臨床検査部²⁾佐久間 翔¹⁾ 皿谷 健¹⁾ 米谷 正太²⁾
荒木 光二²⁾ 滝澤 始¹⁾

【背景】肺 *Mycobacterium kansasii* 症は非定型抗酸菌の一種であり、*Mycobacterium avium complex* (MAC) に次いで2番目に罹患率の高い菌であるが、その臨床的特徴をとらえたまとまった報告は少ない。

【方法】当院で過去10年間に *M. kansasii* による肺感染症と診断された19症例の画像所見、臨床所見を検討した。

【結果&考察】*M. kansasii* は19症例に認め、男女比は14:5であった。年齢の中央値は72歳 (IQR 64歳~81歳) であった。画像所見は両側上葉の空洞病変が主要所見であり、特に右上葉に多い傾向があった。肺MAC症との比較検討、文献的考察を加えて報告とした。

093. *Mycobacterium avium complex* 皮下膿瘍を発症した多発性骨炎を反復する IFN- γ 受容体1部分欠損症の1例

順天堂大学医学部附属浦安病院小児科¹⁾, 越谷市立病院小児科²⁾笠井悠里葉¹⁾ 大日方 薫¹⁾²⁾ 新妻 隆広¹⁾

【はじめに】インターフェロン γ (INF- γ) 受容体1部分欠損症では多発性骨病変を呈する特徴があり、抗酸菌感染症を反復しやすい。治療に対する反応は比較的良好だが、再燃再発を繰り返す難治例がある。

【症例】18歳女性。生後8カ月時にBCG株の結核菌による多発性骨炎、皮膚炎を発症し、INF- γ 受容体1遺伝子変異を811番目に4塩基欠損・ヘテロで検出した(九州大学

小児科)。BCG多発性骨炎に対する治療はINH+RFP+EBに短期SMおよびINF- γ の追加投与を行った。しかし多発性骨炎の再燃を繰り返したためLVFXを併用したところ有効だった。その後も多発性骨炎、リンパ節炎の再燃・再発があったため、前述の化学療法を再開し、RFPをリファブチン(RFB)に変更した。一旦軽快したが、多発性骨炎の再燃に加え、左腰部臀部に巨大な皮下膿瘍を認め、膿瘍部より *Mycobacterium avium complex* (MAC) が検出された。外科的ドレナージに加え、LVFXをCAM 800mg/日の高用量投与に変更し、SM、INF- γ 高用量の追加を行った。著効が得られたが副作用としてぶどう膜炎を認め、RFBを中断した。

【考察】本例の多発性骨炎、リンパ節炎には化学療法とINF- γ の併用で一定の治療効果はあるが、再燃・再発を繰り返している。皮下膿瘍であれば原因菌診断は比較的容易であるが、脊椎や骨関節から繰り返し穿刺培養を行うことは困難であり、治療薬の選択に苦慮する。さらに長期の薬剤使用による耐性化、副反応が問題となっている。

094. *Mycobacterium gordonae* による左手伸筋腱炎の1例

筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター水戸協同病院グローバルヘルスセンター・感染症科

石岡 春彦, 高村 典子
多田 勝重, 矢野 晴美

【緒言】*Mycobacterium gordonae* は環境に遍在する非結核性抗酸菌であるが、ヒトへの感染の報告は少ない。

【症例】68歳男性。高血圧および脂質異常症を有する。彫刻用ノミで左示指中手指節間関節の近位側に切創を受傷した。10日後より同部位に発赤と腫脹が出現した。腫脹は緩徐に拡大し、2カ月後には左環指の中手指節間関節に達した。当院整形外科を受診し、左手背化膿性伸筋腱炎の診断で洗浄搔爬術が実施された。術後、抗菌薬治療に関して感染症科に併診依頼があった。手術検体の病理組織学的検査では線維脂肪性結合組織中に小型の肉芽種および多核巨細胞を認めた。リファンピシン600mg/dayとクラリスロマイシン800mg/dayの投与を開始したが、薬疹により中止した。後に手術検体の抗酸菌培養検査で、3検体から *M. gordonae* を分離した。レボフロキサシン500mg/day、エタンブトール750mg/day、リネゾリド600mg/dayの併用療法を導入し、局所の炎症所見は改善傾向となった。リネゾリドは4週間で中止し、他2剤の投与を継続して良好な経過を辿っている。

【考察】外傷を機転とした亜急性の皮膚軟部組織感染や腱鞘炎では非結核性抗酸菌は鑑別すべき重要な微生物であるが、*M. gordonae* もその原因微生物となりうる。標準治療は確立されていないが、本例では洗浄搔爬術および3剤併用療法で改善を得ることができた。

(非学会員共同研究者: 小川 健)

095. 免疫健全者に発症した *Mycobacterium fortuitum* による皮膚軟部組織感染症の1例

東京都済生会中央病院総合診療内科¹⁾, 東京都済生会中央病院血液・感染症内科²⁾

谷山 大輔¹⁾ 藤本裕太郎¹⁾
丸木 孟知¹⁾ 菊池 隆秀²⁾

【症例】28歳男性.

【主訴】左膝の痛み.

【既往歴】アレルギー性鼻炎.

【社会歴】数年前から週に1回の頻度で鍼灸治療を行っており, その範囲は左膝を含めて全身の治療を受けている.

【現病歴】当科受診8週間前に左膝外側に5mm大のにきび様の丘疹を自覚した. この時点で痛みはごく軽度であり, 経過観察していた. その3週間後に病変は1cm程になり, 痛みの悪化もあり当院を受診した. 受診時に同部位から滲出液の培養を提出し, 経口第一世代セフェム薬で治療を開始した. その後も病変は拡大し切開排膿を行ったが, 症状は改善しなかった. 培養提出から3週間後, 培地に抗酸菌の発育を認め, 当科に紹介された. 当科初診時は切開排膿後であり, 左膝外側に周囲に発赤を伴う2cm程の切創様の病変であった. 培養結果は *Mycobacterium fortuitum* であったため, LVFX/DOXY/ST で治療を開始し, 速やかに病変は縮小した. なお, 検索範囲内では免疫不全を示唆する所見は認めなかった.

【考察】*M. fortuitum* は迅速発育抗酸菌に属し, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus* と共に臨床検出菌の多数を占める. *M. fortuitum* の臨床病変としては肺, 外傷後の感染, 術後の創部感染, CAPD 腹膜炎などが報告されている. 今回我々は健康者に発症した *M. fortuitum* 軟部組織感染症を経験したため, 比較的稀と考え報告する.

(非学会員共同研究者: 荒川千晶, 足立智英)

096. *Mycobacterium abscessus* による腹膜透析カテテル出口部感染の1例

東京女子医科大学東医療センター¹⁾, 東京女子医科大学病院²⁾

島田 美希¹⁾ 石川 元直¹⁾ 渡辺 尚彦¹⁾
吉田 敦²⁾ 菊池 賢²⁾

【症例】46歳女性. IgA 腎症による慢性腎不全の為, 血液透析・腹膜透析併用療法を行っており, 出口部感染・腹膜炎を繰り返す患者であった. X年10月頃より腹膜透析カテテル出口部の排膿があり, 培養を提出後, 外来にて抗菌薬を各種投与するも改善はみられなかった. 抗酸菌の培養で *Mycobacterium abscessus* が同定され, 抗菌薬単剤での治療は困難と考えられ, 同年12月末に入院のうえ, 腹膜透析カテテル抜去を行った. CAMの誘導耐性が認められ, 抗菌薬は薬剤感受性試験の結果を参考にAMKとIPM/CSを投与した. その経過の中でカテテル抜去後の創部より排膿があり, 造影CTにて皮下膿瘍が疑われた. カテテル抜去後計3回の創部デブリドマンを施行し,

徐々に創部は改善傾向となったものの, 約7カ月にわたる抗菌薬の点滴投与を要した. X+1年8月に退院し, 外来でRFPとFRPMの内服を継続した. その後創部からの排膿や浸出液はなく, 治癒したものと判断しX+2年3月に抗菌薬を終了した.

【考察】*M. abscessus* は非結核性抗酸菌症の迅速発育菌に属し, 多剤耐性であることが多い. また, 抗菌薬治療に関しては十分なエビデンスはなく, 治療は難渋・長期化する. 本症例ではkey drugとなるCAMの耐性を認め, 薬剤感受性試験を参考に抗菌薬の長期投与を行った. 加えて創部デブリドマンを繰り返し治療が奏功し治癒に至った.

097. Cushing病に対する下垂体腫瘍摘出術後に発症した *Mycobacterium chelonae* による皮膚軟部組織感染症の1例

国家公務員共済組合連合会虎の門病院臨床感染症科¹⁾, 東京女子医科大学感染症科²⁾, 獨協医科大学病院臨床検査センター³⁾

小倉 翔¹⁾ 木村 宗芳¹⁾ 荒岡 秀樹¹⁾
吉田 敦²⁾ 鈴木 弘倫³⁾ 鎌田 啓佑²⁾
菊池 賢²⁾ 米山 彰子¹⁾

【症例】37歳女性. 多発圧迫骨折を契機にCushing病と診断され, 内視鏡下経鼻の下垂体腫瘍摘出術を施行された. 術後, ACTHとCortisolは治癒域まで低下を認めた. 術前に左肘部滑液包炎の既往が2回あったが, 術後1週間より同部位に発赤腫脹が出現し, 周囲皮膚に淡い多発紅斑を認めるようになった. 当初はAMPC内服で対応されたが, 皮疹は徐々に拡大し, 微熱も出現した. 当科へコンサルトとなり, 皮膚生検の病理所見で類上皮肉芽腫形成を認め, 抗酸菌培養にて *Mycobacterium chelonae* が検出された. 抗菌薬に対する悪心嘔吐の副作用が強く抗菌薬選択に難渋したが, 薬剤感受性結果を参考に治療を行い, 皮疹は徐々に改善を認めた. 最終的にはCAM+LVFX内服にて退院となった.

【考察】*M. chelonae* は迅速発育菌群に属する抗酸菌であり, 土壌や水道水などに存在し, 主に免疫不全患者において骨や皮膚軟部組織感染症の原因となることが多い. 今回, Cushing病に対する手術後に発症した *M. chelonae* による皮膚軟部組織感染症を経験した. Cushing病に合併する症例は極めて稀であり, 術後に血清Cortisolが基準値内へと低下した後に発症した症例は報告がない. 今回, その原因について考察を行うとともに臨床的意義について検討した.

098. *Mycobacterium lentiflavum* 分離例の微生物的・臨床的検討

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター臨床検査科¹⁾, 同 感染症内科²⁾, 東京女子医科大学感染症科³⁾, 公益財団法人結核予防会結核研究所抗酸菌部⁴⁾

浅見 諒子¹⁾ 野口 穰¹⁾ 古川 友子¹⁾
小金丸 博²⁾ 吉田 敦²⁾³⁾ 増田 義重²⁾

稲松 孝思²⁾ 高木 明子⁴⁾ 御手洗 聡⁴⁾

【目的】従来 *Mycobacterium avium* complex のうち, *Mycobacterium intracellulare* は西日本で多いとされてきた。しかしながら当センターの臨床分離株では, PCR 法 (コバス TaqMan) で *M. intracellulare* となる株の増加が目立った。今回これらの株の同定を行うとともに臨床的背景を解析し, 真に *M. intracellulare* であった症例と, *Mycobacterium lentiflavum* と判明した症例とを比較検討した。

【方法】2015 年 4 月から 2016 年 12 月まで PCR 法 (コバス TaqMan) にて *M. intracellulare* となった 34 症例 41 株を対象とした。すべて喀痰ないし吸引痰由来である。質量分析法 (VITEK MS) と, 16S rRNA, *hsp65*, *rpoB* のシーケンスによって菌種同定を行うとともに, 年齢, 性別, 基礎疾患, 感染部位, 画像, 治療, 経過などの臨床情報を得た。

【結果】上記の 34 症例中 *M. intracellulare* であったのは 17 例 (50%) に過ぎず, その他は *M. lentiflavum* が 14 例 (41%) 16 株を占め, さらに *Mycobacterium kumamotonense*, *Mycobacterium colombiense* 等も認められた。 *M. lentiflavum* 検出例の臨床的特徴をみると, 真に *M. intracellulare* であった症例に比べ, 画像等において進行が遅い傾向があると考えられた。

【結語】今回の検討では真に *M. intracellulare* であった例は半数に過ぎず, *M. lentiflavum* 検出例と臨床的な差異のある可能性が示唆された。質量分析法で解析することで, 菌種同定に基づいた臨床的な評価をより正確に行える可能性がある。さらに症例の蓄積により, 抗菌薬療法の必要性など, 経過と予後に関する理解も深まると考える。 *M. lentiflavum* の病原性, 獲得要因に関して今後の研究の進展が待たれる。

(非学会員共同研究者: 山田浩和)

099. 真菌血流感染症における敗血症バイオマーカー Presepsin の挙動とその有用性

新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科

番場 祐基, 茂呂 寛, 里方真理子
尾方 英至, 小泉 健, 青木 信将
林 正周, 坂上 拓郎, 小屋 俊之
菊地 利明

【背景・目的】新規敗血症バイオマーカーである Presepsin (以下 P-SEP) に関して, 細菌感染における知見は豊富である一方で真菌感染症における挙動は不明である。そこで我々は真菌血流感染症における P-SEP の動態を調査し, バイオマーカーとしての有用性を検討した。

【方法】新潟大学医歯学総合病院において 2016 年 4 月から 2017 年 9 月にかけて血液培養で真菌が検出された成人患者を対象とし, 臨床背景を調査した。また血液培養採取日を第 1 病日とし, 第 1 病日およびそれ以降の血中 P-SEP 濃度を測定した。また健常者 8 名より採取した全血に *Candida albicans* および *Escherichia coli* 菌液を加え, 培養後

の上清 P-SEP 濃度を比較した。

【結果】対象となった患者は 11 例で, 年齢の中央値は 74 歳, 原因菌は 10 例が *Candida* 属, 1 例が *Trichosporon* であった。6 例が敗血症と診断され, 4 例が死亡した。第 1 病日における P-SEP の中央値は 975pg/mL であった。P-SEP は治療が奏効するとすみやかに低下する一方で, 病態の改善に乏しい例では低下を認めなかった。第 1 病日における P-SEP と SOFA スコアは有意に強く相関していた ($r=0.89$, $p=0.0002$)。死亡について ROC 曲線を作成すると, P-SEP は感度 100%, 特異度 71%, AUC 0.85 (カットオフ値: 975pg/mL) であった。また *in vitro* 実験では, コントロールと比較して *C. albicans* 添加全血において P-SEP の有意な増加を認め, その増加量は *E. coli* と同等であった。

【結語】真菌血流感染症においても細菌感染と同様に血中 P-SEP は増加し, 臨床経過に一致した増減を認めた。また P-SEP は真菌血流感染症における重症度を反映している可能性が示唆された。P-SEP は真菌を含めた敗血症の有用なバイオマーカーである。

100. *Candida* 血流感染症における一般細菌共感染例の臨床的検討

埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科¹⁾, 同臨床感染症センター²⁾, 埼玉医科大学微生物学教室³⁾

酒井 純¹⁾²⁾ 今井 一男¹⁾²⁾ 筋野 恵介¹⁾²⁾
樽本 憲人¹⁾²⁾ 前田 卓哉²⁾³⁾ 山口 敏行¹⁾²⁾
前崎 繁文¹⁾²⁾

Candida 感染症は, 日和見感染症の一つとして臨床的に重要な疾患であり, 中でも *Candida* 血流感染症は早期診断および治療がされなければ予後不良になりうる疾患である。時に, *Candida* 血流感染症に一般細菌による血流感染症の併発 (いわゆる共感染) が経験されるが, 未だ臨床的検討は少ない。今回, 我々は血流感染症において, *Candida* 属と一般細菌が検出された共感染症例について臨床的検討を行ったので報告する。対象は埼玉医科大学病院細菌検査室および国際医療センター細菌検査部に提出された血液培養陽性例を対象とした。共感染は *Candida* 属が分離された検体の前後 48 時間以内に提出された検体から一般細菌が検出された症例とし, 後ろ向きに調査可能であった共感染例の臨床的検討を行った。結果, 血液培養陽性検体は 5,963 検体であり, コンタミネーションと考えられた症例を除くと, *Candida* 属検出は 90 検体であり, そのうち共感染例は 21 例 (23.3%) で認められた。分離された *Candida* 属 は, *Candida albicans* と *Candida parapsilosis* が最も多く, 共感染した一般細菌は, CNS, *Pseudomonas*, *S. aureus* が多く見られた。また, 単独感染と比較して共感染例では, ショック症例, 死亡症例に至る症例が多く, 予後不良の傾向が見られた。今回の検討で, 共感染例は単独感染例に比して予後不良であったことから, 診断の際は複数回の血液培養検査にて共感染例を早期に診断し, 介入

することが予後改善に有用と考えられた。

102. 当院における播種性クリプトコックス症の検討

埼玉医科大学医学部感染症科・感染制御科

樽本 憲人, 酒井 純, 前崎 繁文

【背景】深在性クリプトコックス症は、頻度は少ないが不良な転帰をたどるため、適切な菌種同定が重要である。近年、Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) をはじめとした、新たな検査法が臨床的に使用可能となった。

【方法】2005年～2015年の10年間に、当院で発症した播種性クリプトコックス症例について、後方視的に、治療や予後を含む臨床経過を確認した。また、保存菌株を用いて菌種の再同定と薬剤感受性試験を行った。

【結果】症例は8例あり、髄液検出例が3例、血液検出例が5例で、HIVは陰性か未検であった。菌種同定については、MALDI TOF-MSで、全例 *Cryptococcus neoformans* と同定されたが、遺伝子検査では1株が *Cryptococcus curvatus* であった。全8例中5例は30日以内の死亡症例であり、特に髄液検出例は、いずれもガイドラインに準じたレジメン・使用量であったにもかかわらず、死亡例は3例中2例であり、予後が不良であった。なお、薬剤感受性試験では、治療に影響のある薬剤耐性はみられなかった。

【結論】薬剤感受性症例に対して、ガイドラインに準じた治療が行われていたが、非常に予後不良であり、より新しい治療法の開発の重要性が再認識された。

103. 多発性硬化症 (MS) の治療中に発症した播種性クリプトコックス症の1例

東京慈恵会医科大学附属病院

宮島真希子, 堀 誠治, 吉田 正樹

中澤 靖, 清水 昭宏, 保阪由美子

保科 斉生, 李 広烈, 澤木 賢司

【緒言】本邦では2011年にフィンゴリモド塩酸塩が発売開始となった。フィンゴリモド塩酸塩投与中に発症したクリプトコックス症の報告はPubMedで検索しえた限り7例あり、本邦からの報告は1例であった。今回、フィンゴリモド塩酸塩投与中に播種性クリプトコックス症を発症した貴重な症例を経験したため報告する。

【症例】34歳、女性。

【主訴】発熱、頭痛。

【現病歴】20XX年にMSと診断され、20XX+1年よりフィンゴリモド塩酸塩の投与を開始された。20XX年+9年2月末に左腰部に1cm程度の丘疹が出現。当院皮膚科で切除術が施行され、皮膚クリプトコックス症と診断された。術後5日目より発熱、頭痛が出現し、解熱鎮痛剤および抗菌薬を処方されたが、改善を認めず当院神経内科を受診した。その後も40℃の発熱および頭痛の増悪を認め、当科コンサルトとなった。当科受診時に脳脊髄液検査を施行し、墨汁染色陽性でクリプトコックス髄膜炎疑いとして同日緊急入院し、L-AMBおよび5-FCでの加療を開始した。2日後に髄液培養で *Cryptococcus neoformans* が陽性となり、

播種性クリプトコックス症と診断した。

【考察】フィンゴリモド塩酸塩使用中に発熱や中枢神経症状を認めた場合、播種性クリプトコックス症を疑って積極的に培養や血中抗原の測定が必要と考えられた。

104. 蛍光プローブリアルタイムPCR法によるアゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* タンデムリピート検出

帯広畜産大学獣医学研究部門¹⁾, 帯広畜産大学動物・食品検査診断センター²⁾, 千葉大学真菌医学研究センター³⁾

豊留 孝仁¹⁾²⁾³⁾

アゾール系抗真菌薬の標的酵素Cyp51Aのプロモーターにタンデムリピート (TR) を持つアゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* 株が急速に世界中に広まっている。日本でもアスペルギルス症患者のみならず、環境中からも分離されている。このため、*A. fumigatus* 菌株のTR株の有無を簡便かつ迅速に決定する方法が求められている。本研究では2種類の蛍光プローブを用いるリアルタイムPCR法によって調製されたゲノムDNAからTRの存在を確認する方法を開発した。本法ではTRを含む領域を増幅する2本のプライマーとTR内に結合する蛍光プローブおよびTR外に結合する蛍光プローブを設計した。これらのプローブにはRNA部分を持つサイクリングプローブを採用し、両蛍光プローブには異なる蛍光色素を結合させた。研究室保有の株であるTRを持たない野生株 *A. fumigatus* OKH31株、34塩基対からなるTRを持つアゾール耐性株 *A. fumigatus* OKH50株を用いた。解析によって、二つのプローブから得られたCt値の差がOKH31株とOKH50株で明確に異なることが明らかとなった。この差異はTR内に結合するプローブの消費量の差を反映していると考えられ、TRの有無が簡便かつ迅速に判別出来る方法と期待される。

105. 喀痰・胸水培養で検出されず回窓術後の胸腔内洗浄液で検出された肺切除術後の肺痿を伴うアスペルギルス膿胸の1例

独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター感染症内科

藤田 崇宏

【症例】74歳男性。

【主訴】咳、喀痰。

【既往歴】18歳：肺結核、67歳：左肺がん・左下葉切除術後、73歳：肺痿のため癒着術。

【現病歴】定期受診時の胸部CTで左肺の浸潤影を指摘され、外来で4週間の抗菌薬投与を受けたにも関わらず陰影が改善しないため精査化療目的に入院した。喀痰培養は合計7回提出したが正常細菌叢のみ、喀痰抗酸菌培養も3回陰性であった。入院後に左胸腔の死腔のドレナージを行ったところエアリークがあり、有癭性膿胸の診断となった。ドレナージされた胸水の培養、開窓部の検体でも有意な微生物は検出されなかった。第14病日に開窓術が行われた。術後18日目に回窓部からの洗浄液と内腔を拭ったガーゼに

付着した検体を培養に提出したところ *Aspergillus fumigatus* が検出された。血清 β D グルカンは陰性、血清アスペルギルス抗原は陽性 (3.4) であった。イトラコナゾールの内服を開始したところ自覚症状は軽減し画像的にも改善を得た。

【考察】略痰、胸水では検出されず開窓術後の胸腔内洗浄液から検出された。術後の死腔に生じたアスペルギルス膿胸と肺炎の1例を経験した。

【結語】慢性糸状菌感染症においては適切な治療のために糸状菌の同定が不可欠である。診断の困難なアスペルギルス膿胸に対して外科と感染症内科の協力による集学的アプローチが有用であった。

(非学会員共同研究者：有倉 潤，近藤啓史，安達大史，水上 泰，上田宣仁；北海道がんセンター呼吸器外科)

106. 市中発症の侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) により多臓器不全を呈した1例

横浜市立市民病院感染症内科

宮田 順之，吉村 幸浩，立川 夏夫

【症例】50歳代，日本人男性。主訴は呼吸困難。既往歴に高血圧，糖尿病があり内服加療を受けていた。職業は事務職。喫煙歴はなく，飲酒は機会飲酒であった。入院2カ月前に近医で気管支喘息と診断され，吸入ステロイドを開始されたが改善しなかった。当院循環器内科を受診し，うっ血性心不全，心房細動と診断され入院した。入院2日目に呼吸困難，血圧低下を認め，数分間心肺停止になったため蘇生処置，気管挿管を行われた。発熱や末梢血管抵抗の低下などから血圧低下の原因として敗血症性ショックが疑われメロペネムが開始された。入院7日目に胸部CTで右上葉に consolidation を認め略痰培養を提出したところ，入院12日目に糸状菌が検出されたためリボソーマルアムホテリシンBの投与を開始した。その後 consolidation は徐々に改善し，ポリコナゾールの内服に変更し退院した。

【考察】IPAは典型的には好中球減少や移植がリスクファクターであるが，ほか免疫抑制剤の使用，抗菌薬の長期投与，また健常人で発症した報告もある。入院時の各種培養では *Aspergillus fumigatus* 以外の病原体は検出されず，肺アスペルギルス症によりうっ血性心不全が増悪，敗血症につながった可能性を考えた。高度免疫抑制とは考えにくいステロイド吸入薬の使用や糖尿病患者でも，肺炎，敗血症の原因として真菌感染も想定すべきと考えられた。

107. 劇症型心筋炎治療経過中に合併した播種性アスペルギルス症の1例

総合病院国保旭中央病院

鴨志田淳一，中村 朗

鈴木 良夫，神田 順二

高血圧既往のある55歳男性，発熱，食思不振，呼吸困難にて当院へ緊急搬送され，来院直後に心肺停止となった。蘇生後の緊急カテテル検査で虚血性心疾患は否定的で劇症型心筋炎が疑われて人工呼吸・補助循環装置を導入。感染巣不明だが敗血症性ショックも否定できずMEPMと

VCMを投与。来院時より肝・腎不全も併発し，補助循環離脱後も血液透析を継続。第18病日抜管し意識改善，リハビリ中の第54病日から発熱，第58病日意識障害出現し脳膿瘍が判明。膿瘍摘出術検討するも全身状態の悪さから手術は困難であり，MEPMとVCMで再加療するも痙攣にて第62病日に再度心肺停止。蘇生成功したが第82病日膿瘍増大認め開頭ドレナージ施行。脳膿瘍の塗抹検査で糸状菌が認められL-AMB開始。培養で *Aspergillus fumigatus* が検出され第88病日からVRCZとCPFG(途中からMCFG)併用治療へと変更した。全身状態さらに悪化したため第104病日からL-AMBも追加したが第114病日死亡。病理解剖では，右前頭葉，肺，心臓，前立腺，右腎動脈内に *Aspergillus* 感染巣散在しており，心筋には *Aspergillus* 菌体のない線維瘢痕巣も認め劇症型心筋炎の瘢痕の可能性が考えられた。また肺，甲状腺，脾にCMV感染を認めたことも合わせ高度の免疫不全の存在が疑われた。集中治療下では免疫抑制疾患や薬剤既往が無くても，免疫抑制となることが知られており，*Aspergillus* 症等への危険性をより認識する必要があると考えられた。

108. 粘液栓によって無気肺を来した *Schizophyllum commune* (スエヒロタケ) によるアレルギー性気管支肺真菌症の1例

亀田総合病院感染症科¹⁾，アイオワ大学感染症科²⁾，
亀田総合病院呼吸器内科³⁾，同 臨床検査部⁴⁾，
千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野⁵⁾

鈴木 大介¹⁾ 清水 彰彦¹⁾ 鈴木 啓之²⁾

大槻 歩³⁾ 戸口 明宏⁴⁾ 大塚 喜人⁴⁾

亀井 克彦⁵⁾ 細川 直登¹⁾

【症例】アレルギー性鼻炎の既往のある58歳女性。5カ月前から咳・痰が出現し，近医で咳喘息・肺炎として治療されたが改善しなかったため，当院を紹介された。好酸球数900/ μ L。胸部CTで舌区の中枢より高吸収腫瘤，その末梢に多房性低吸収病変を認めた。経気管支生検およびCTガイド下生検で糸状菌を認めたが確定診断に至らず，肺癌とそれに合併した閉塞性肺炎・肺化膿症が否定できなかった。肺血流シンチでは舌区の血流欠損を認めたため，診断および治療目的で左肺舌区切除術を行った。手術標本の組織所見では，気管支拡張，気管支壁の肥厚と好酸球・形質細胞の浸潤，mucoid impaction of bronchi，気管支中心性肉芽腫を認めた。培養で糸状菌が発育し，千葉大学真菌医学研究センターで *Schizophyllum commune* (スエヒロタケ；Sc) と同定された。血清抗 Sc IgG 抗体陽性，IgE 抗体陰性であった。Scによるアレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) と診断した。ステロイド・抗真菌薬は投与しなかったが，術後，症状は消失し，2年間再発なく経過している。

【考察】今回我々は，ScによるABPMの症例を経験した。ABPMとしては非典型的なCT所見であったが，呼吸器検体から糸状菌を検出した際はABPMを鑑別に挙げる必要がある。ScによるABPMは一般に外科手術を要さない

が、診断が不確かな症例、特に病変部の肺機能が失われている症例では、外科手術が選択肢となり得る。

109. MRSA biofilm の抗菌薬抵抗性

東邦大学医療センター佐倉病院外科¹⁾、東邦大学医学部微生物感染症学講座²⁾

佐藤 礼実¹⁾ 濱田 将風²⁾ 山口 哲央²⁾
石井 良和²⁾ 館田 一博²⁾

【背景・目的】黄色ブドウ球菌はコアグラーゼという血漿凝集素を産生し、生体内ではフィブリンを含めた凝固因子を利用した強固な Biofilm (BF) を形成していると考えられるが、その性質や機能は明らかになっていない。今回我々は、MRSA 感染症の治療難渋化のメカニズムを解明するために、血漿存在下に BF を作成し (plasma-BF)、その構造や性質、抗 MRSA 薬の浸透性や殺菌活性を評価した。【方法】菌株は BAA-1556 (USA300 clone) と N315 (New York/Japan clone) を用いた。静置培養での BF 形成量をクリスタルバイオレット (CV) 染色法で評価した。また、共焦点レーザー顕微鏡を用いてフローセルモデルでの BF 形成過程の経時的な構造の変化を観察した。さらに蛍光標識したバンコマイシンの BF 内部への浸透性や LIVE/DEAD 染色法で抗 MRSA 薬の BF に対する殺菌活性を評価した。

【結果】血漿の存在により、MRSA-BF の形成速度が速くなり、BF 形成量が増加、不均一で起伏に富む構造を示した。この構造が抗 MRSA 薬の浸透を阻害している可能性が示唆された。plasma BF に対してもダプトマイシン (DAP) の殺菌活性は高く、リファンピシン (RFP) は BF の構造変化をもたらした。DAP と RFP の併用が、MRSA plasma BF に対して最も殺菌効果が高かった。

【結論】plasma BF の起伏に富む構造により、抗菌薬の浸透性が低下することで治療抵抗性が増し、難渋化につながることが示唆された。

110. 血漿存在下でどのような MRSA がバイオフィルムを形成しやすいのか？

東邦大学医学部微生物・感染症学講座¹⁾、東邦大学医療センター佐倉病院外科²⁾、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合呼吸器病学³⁾

濱田 将風¹⁾ 佐藤 礼実¹⁾²⁾ 山口 哲央¹⁾
小野 大輔¹⁾ 園田 史朗¹⁾³⁾ 石井 良和¹⁾
館田 一博¹⁾

【目的】健康人にも感染する市中感染型 MRSA (CA-MRSA) は、従来の院内感染型 MRSA (HA-MRSA) と比べ病原性が高く、壊死性肺炎や菌血症などの侵襲性感染症を引き起こす。今回我々は、CA-MRSA で多い SCCmec タイプ IV 及び HA-MRSA で多いタイプ II の MRSA 臨床分離株を対象に、血管内環境により近い血漿含有栄養培地を用いてバイオフィルム (BF) を作製し、その形成量を比較解析した。

【方法】タイプ IV の MRSA 臨床分離株を 5 株・タイプ II を 5 株用いた。これらの株を TSB 培地・血漿添加 TSB

培地で培養し BF を作製した。クリスタルバイオレット染色法により、BF 形成量を評価した。

【成績】タイプ IV の MRSA 5 株の TSB 培地における BF 形成量 (A_{595} , Mean) は 0.81 ± 0.15 、血漿添加 TSB 培地では 10.19 ± 3.07 となり、血漿存在下における BF 形成量の増加が認められた。一方、タイプ II の MRSA 5 株では、各条件下での BF 形成量が $0.75 \pm 0.50 \cdot 2.82 \pm 0.77$ となり、血漿存在下における BF 形成量はタイプ IV と同程度には増加しなかった。

【結論】CA-MRSA で多い SCCmec タイプ IV の MRSA は血漿存在下でより成熟した BF を形成することが明らかとなった。

112. *Helicobacter pylori* はバイオフィルム形成により抗菌薬抵抗性を亢進する

杏林大学医学部感染症学

米澤 英雄、大崎 敬子、花輪 智子
藏田 訓、神谷 茂

【目的】*Helicobacter pylori* は胃粘膜にバイオフィルムを形成し存在している。バイオフィルムはその構造的背景より抗菌薬からの逃避という役割を担っている。そこで本邦にて *H. pylori* 除菌療法で使用されている抗菌薬への、*H. pylori* バイオフィルム形成が及ぼす影響について検討を行った。

【方法】抗菌薬はクラリスロマイシン (CAM)、アモキシシリン (AMPC) およびメトロニダゾール (MNZ) を使用した。高バイオフィルム形成株である *H. pylori* TK1402 が形成したバイオフィルムを抗菌薬含有培地に移し、24 時間抗菌薬処理を行った。抗菌薬曝露後のバイオフィルム動態および生存菌数について検討を行った。

【結果】TK 1402 株の CAM の最小発育阻止濃度 (MIC) である $0.02 \mu\text{g/mL}$ の 25 倍相当である $0.5 \mu\text{g/mL}$ でバイオフィルムを処理しても有意なバイオフィルムの増加が認められた。一方で AMPC および MNZ のそれぞれの MIC でバイオフィルムを処理すると、バイオフィルムは有意に減少もしくは変化なしであった。しかし生菌数には有意な変化は認められなかった。また全ての高濃度抗菌薬曝露後の生菌数をバイオフィルム細菌と浮遊状細菌と比較すると、バイオフィルム中細菌で有意に菌数は多かった。

【結語】本菌のバイオフィルム形成は、除菌療法に使用されるような抗菌薬に対する抵抗性を亢進させることが明らかとなった。

113. USA300 clone の多様性と生体内における病原性の違いに関する検討

東京医科歯科大学医歯学総合研究科統合呼吸器病学¹⁾、東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾

園田 史朗¹⁾²⁾ 山口 哲央²⁾ 青木弘太郎²⁾
梶原 千晶²⁾ 石井 良和²⁾ 館田 一博²⁾

【背景と目的】CA-MRSA の一つである USA300 clone は、主に皮膚・軟部感染症を引き起こすが、時に壊死性肺炎など致死的な疾患を発症する。今回我々は、重症肺炎症例か

ら分離された USA300 clone (以後 IP) と皮膚軟部組織感染症例から分離された USA300 clone (以後 IS) の病原性を比較することで、USA300 clone が重症感染症を引き起こすメカニズムを検討した。

【方法】肺炎マウスモデルを作成し、生存率、肺内菌数、肺内サイトカイン (IL-6, CXCL1), 肺内毒素 (α -hemolysin) 量および、肺炎病理像を比較した。菌株の解析としては次世代シーケンスを用いて保有遺伝子を比較し、毒素産生量をリアルタイム PCR および Western blotting により比較した。

【結果】肺炎マウスモデルでは IP 投与群において IS 投与群よりも有意に死亡率が高かった。肺内菌数は IP 群で有意に多く (IP; 5.3×10^8 , IS 群; 1.4×10^7 CFU/mouse), 肺の病理像では IP のみで菌の凝集像が促進していた。肺内においては α -hemolysin およびコアグララーゼの産生が IP 群において有意に高かったが、*in vitro* の系においては α -hemolysin 産生量が IP で亢進していたものの、コアグララーゼの産生量に差は認めなかった。

【結論】同じ USA300 clone であっても病原性の異なるクローンが存在することを明らかにした。特に生体内において高い病原性を示しており、環境要因が病原性の変化に影響している可能性が示唆された。

114. *Acinetobacter baumannii* 由来リポ多糖による脂肪細胞の機能変化

帝京大学医学部微生物学講座

海野 雄加, 佐藤 義則, 永川 茂
鴨志田 剛, 西田 智, 上田たかね
祖母井庸之, 斧 康雄

【目的・方法】脂肪組織では、免疫担当細胞の浸潤や炎症性サイトカインの過剰産生が観察され、その病態生理的意義が注目されている。一方で、近年の薬剤耐性菌の蔓延はきわめて深刻であり、病巣に持続感染する多剤耐性グラム陰性桿菌と脂肪細胞とのクロストーク解析は重要である。そこで、*Acinetobacter baumannii* 由来リポ多糖 (LPS) を暴露させた 3T3-L1 脂肪細胞の遺伝子発現変化をリアルタイム PCR により解析した。さらに 3T3-L1 脂肪細胞は RAW264.7 マクロファージ様細胞と共培養し、LPS に暴露させた際の各細胞由来液性因子が与える二次的な機能変化についても解析した。

【結果】*A. baumannii* 由来 LPS は、脂肪細胞の MIP-2, MCP-1, IL-6 や TNF- α の mRNA 発現を顕著に増加させた。さらに共培養系では、個々の細胞単独で刺激した場合と比較して MIP-2 分泌を約 5 倍増加させた。予め LPS 処理した RAW264.7 細胞の培養上清で脂肪細胞を培養すると、 $100\mu\text{m}^3$ 以上の体積の脂肪滴が占める割合が減少したことから、RAW264.7 細胞由来の液性因子による脂肪融解が示唆された。

【結論】*A. baumannii* 由来 LPS は脂肪細胞とマクロファージの両細胞に作用して、炎症性サイトカイン発現の誘導や好中球の集積を促進するように働くことが明らかとなっ

た。脂肪組織は、脂肪細胞やマクロファージなど多様な細胞で構成される生体内最大の内分泌器官であるが、炎症反応を促進することで感染症の重篤化に寄与する可能性が示された。

115. LPS 刺激による気道上皮細胞からの CXCL1 産生 災害医療センター呼吸器内科¹⁾, 杏林大学医学部呼吸器内科²⁾, 複十字病院呼吸器内科³⁾

乾 俊哉¹⁾²⁾ 渡辺 雅人²⁾ 佐田 充²⁾
中本啓太郎²⁾³⁾ 中村 益夫²⁾ 本多紘二郎²⁾
小川ゆかり²⁾ 田村 仁樹²⁾ 横山 琢磨²⁾
倉井 大輔²⁾ 皿谷 健²⁾ 石井 晴之²⁾
滝澤 始²⁾

【背景】COPD の慢性気道炎症は好中球性炎症が主体であり、その制御に気道上皮細胞が重要な役割を演じる。CXCL1 は好中球活性化能を持つケモカインであり、COPD の病態に関与する可能性が報告されている。COPD 増悪の最も重要な誘因は気道感染症であるが、原因として約半数は細菌感染症であり、グラム陰性桿菌由来の lipopolysaccharide (LPS) は増悪機構の一つとして重要と推定される。今回、気道上皮細胞への LPS 刺激による、CXCL1 産生制御機構の検討を行った。

【方法】BEAS-2B 細胞を LPS で刺激し、CXCL1 タンパク質産生を ELISA で、mRNA 発現を PCR で評価した。併せて、下流シグナル伝達経路の変化と治療薬効果についても評価した。

【結果】BEAS-2B 細胞において、LPS の刺激により CXCL1 タンパク質産生と mRNA 発現が有意に増強した。また、NF- κ B 阻害薬により著明に、p38 MAPK の阻害薬により僅かに、タンパク質産生と mRNA 発現が有意抑制された。更に、ステロイドにより、タンパク質産生が僅かに有意抑制された。

【結語】LPS が NF- κ B や p38 MAPK といったシグナル伝達経路を介して、気道上皮細胞の CXCL1 産生を増強する事が示唆された。ステロイドによる治療の、一定の効果が示唆された。

118. 肺炎球菌感染マウス鼻炎の改善効果への辛夷清肺湯構成生薬の影響

名古屋市立大学医学部細菌学

南 正明

【目的】肺炎球菌は、副鼻腔炎等の疾患を起こす病原細菌であり、最近では薬剤耐性菌の出現による抗菌薬の効果の低下が問題となっている。辛夷清肺湯は、耳鼻咽喉科領域の上気道疾患で使用される漢方薬であり、我々はこれまで肺炎球菌感染マウス鼻炎モデルでその抗感染症効果を報告してきた (第 91 回日本感染症学会総会)。しかし個々の辛夷清肺湯構成生薬の関与については未だ不明な点が多い。そこで今回肺炎球菌感染マウス鼻炎の改善効果への辛夷清肺湯構成生薬の影響について検討した。

【方法】ICR 系雌性マウスに肺炎球菌 ATCC 49619 株 10^7 CFU の菌量を経鼻投与した。辛夷清肺湯エキス並びにそ

の9種類の構成生薬の1抜きエキスを、感染前日より感染後3日まで1日1回経口投与した。感染3日後には、鼻腔洗浄液を採取し、羊血液寒天培地に接種し、24時間、37°C、5%CO₂下で培養後、菌数を比較した。

【成績】漢方薬無投与マウスと比較して、辛夷清肺湯投与マウスでは、感染後の鼻腔洗浄液内の肺炎球菌数は有意に減少していた。しかし黄ゴン、辛夷、升麻を抜いた辛夷清肺湯投与マウスでは感染後の鼻腔洗浄液内の肺炎球菌数は辛夷清肺湯投与マウスと比較して有意に増加していた。

【結論】辛夷清肺湯の構成生薬の内、黄ゴン、辛夷、升麻は肺炎球菌感染マウス鼻炎の改善効果へ深く関与していることが示唆された。

(非学会員共同研究者：小西 徹，牧野利明；名古屋市立大学薬学部生薬学，荒井哲也；小林製薬)

119. ウイルス由来病原体関連分子パターン (PAMPs) がヒト好中球内の炎症増強因子 *TREM1* 遺伝子発現に及ぼす影響

帝京大学医学部微生物学講座

祖母井庸之，永川 茂，上田たかね
西田 智，鴨志田 剛，佐藤 義則
海野 雄加，斧 康雄

【目的】細菌や真菌感染症患者の血清中には炎症増強因子 *TREM-1* (triggering receptor expressed on myeloid cells-1) の可溶性 (s*TREM-1*) が増加してくることから、s*TREM-1* はこれら感染症のバイオマーカーとして有用である。近年この受容体でもある *TREM-1* が、一部のウイルス由来 PAMPs も認識していることが明らかとなり、俄かに注目を集めている。今回我々は、ウイルス由来 PAMPs を用いてヒト好中球内の *TREM1* 遺伝子発現に及ぼす影響を *in vitro* で解析した。

【方法】健康成人由来の好中球 (5×10^6 cells/mL) にインフルエンザ A (H5N1) 由来ヘマグルチニン (HA) のリコンビナントを種々の濃度 (0~100 ng/mL) で添加後、37°C で加温し好中球内の *TREM1* 遺伝子発現変化について定量解析を行った。

【結果】様々な濃度の HA で刺激した健康者好中球は、コントロール群に対して細胞内の *TREM1* 遺伝子発現量が濃度依存的に増強していた (平均値で 1.8 倍)。

【結論】これまでにヒト好中球内の *TREM1* 遺伝子発現が、様々な PAMPs によって濃度依存的に増強することを報告してきたが、今回ウイルス由来 PAMPs でも *TREM1* 遺伝子発現に影響を及ぼすことが明らかとなった。今後は、各種ウイルスによるレスポンスの差や PAMPs の種類の違いによる影響も検討する。現在ウイルス由来 PAMPs を増やしてさらに解析中である。

120. 肺炎球菌血清型 3 による Dectin-2 介在性活性化シグナルとそのリガンドの解析

東北大学大学院医学系研究科保健学専攻感染分子病態解析学分野

横山 隣，高野 和希，石塚 茂宜

石井 恵子，川上 和義

【目的】肺炎球菌は TLR2, TLR4, SIGN-R1 のようなパターン認識受容体によって感知され、その排除には好中球が深く関わる。これまでに我々は、C 型レクチン受容体の Dectin-2 による認識が肺炎球菌血清型 3 感染からの防御で重要な役割を果たすことを示した (BMC Immunol. 2016)。本研究では、肺炎球菌による Dectin-2 を介したシグナル及びそのリガンドについて解析を行った。

【方法】Dectin-2 と FcRγ を発現した NFAT-GFP レポーター細胞 (九州大学 山崎晶先生より供与) を用いて、肺炎球菌血清型 3 (URF918, WU2 株) の培養上清で刺激後、フローサイトメトリーで GFP の発現を解析した。また、Dectin-2-Fc 融合タンパク (東京薬科大学 大野尚仁先生、安達禎之先生より供与) を用いて、培養上清やその ConA 結合成分、血清型 3 莢膜多糖との結合アッセイを行った。

【結果と考察】培養上清刺激により GFP 発現が誘導され、血清型 3 莢膜多糖添加では GFP 誘導活性はみられなかった。また、培養上清中の ConA 結合成分添加によっても GFP 発現が誘導された。さらに、この ConA 結合成分が Dectin-2-Fc 融合タンパクへの結合を示した一方で、血清型 3 莢膜多糖は結合しなかった。これらの結果から、Dectin-2 介在性活性化シグナルを引き起こすリガンドが本菌の培養上清中に含まれ、ConA に結合する性質を持つことが示唆された。肺炎球菌における Dectin-2 リガンドを明らかにするために、今後さらなる解析が必要であると考えられた。

121. プレバイオティクスによる腸内細菌叢の恒常性維持と肝臓に及ぼす影響

帝京大学医学部附属溝口病院第四内科¹⁾，同 中央検査部²⁾，秋田大学医学部附属病院総合臨床教育研修センター³⁾

菊池健太郎¹⁾ 茂木千代子²⁾ 守時 由起³⁾

【はじめに】腸内細菌叢の恒常性破綻は dysbiosis と呼ばれ、感染症を始め各領域で病態との関連が検討されている。今回メチオニンコリン欠乏食 (MCD) による非アルコール性脂肪性肝炎モデルを用い、プレバイオティクスによる dysbiosis の是正と肝病変への効果を検討した。

【方法】15 週齢 C57BL/6J マウス 12 匹に MCD を与え、半数には 5% フラクトオリゴ糖 (FOS) 水も与え 18 週齢まで飼育した。普通飲食下で飼育したマウス 6 匹を control とした。虫垂内の糞便を採取し腸内細菌叢を T-RFLP 法で、短鎖脂肪酸は HPLC 法で解析した。腸管バリア機能評価として血清中 diamine oxidase (DAO) 活性を測定し、小腸と肝臓は HE 染色で評価した。

【結果】腸内細菌叢は MCD により *Clostridium* cluster XI および subcluster XIVa が増加し *Lactobacillales* 目は減少したが、FOS により control と同等に回復した。MCD により糞便中短鎖脂肪酸濃度は低下し、小腸の絨毛長は短縮し血清 DAO 活性は低下したが FOS により改善した。肝臓は MCD により脂肪化と炎症が生じたが FOS により改

善した。

【考察】FOSはMCDによるdysbiosisを是正した。その結果腸内細菌から短鎖脂肪酸の産生が増加し、絨毛を修復し腸管バリアを回復させ、LPSなどの流入を防ぐことで肝病変を改善したと考えた。FOSは今後他疾患での検討にも有用と思われる。

122. CRP上昇を伴わない黄色ブドウ球菌感染症を繰り返す抗IL-6自己抗体の存在が疑われた1例

新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科学分野

吉澤 和孝, 坂上 拓郎, 番場 祐基
青木 亜美, 林 正周, 青木 信将
茂呂 寛, 田邊 嘉也, 長谷川隆志
小屋 俊之, 菊地 利明

【症例】46歳男性。もともと脳性麻痺があるが、その他に特記すべき既往歴や薬剤歴はなかった。X年7月、*Staphylococcus aureus* が起原菌として疑われる膿胸を発症し、抗菌治療、胸腔内搔爬、胸腔ドレーン挿入で軽快した。X年12月に右膝関節、右肩関節の化膿性関節炎を発症し、関節液の培養から*S. aureus* が検出された。膿胸、化膿性関節炎の経過中、CRPは一貫して測定感度以下であった。血中IL-6濃度も測定感度以下であったため、IL-6の産生障害、もしくはIL-6活性を中和する物質の存在が示唆された。患者血清の存在下でヒト単球系白血病細胞であるTHP-1をIL-6で刺激したところ、STAT-3のリン酸化を確認できなかった。血清からIgG分画を除去しIL-6で刺激した際には、STAT-3のリン酸化を確認した。これらの結果から、患者血清中のIgG分画に存在する抗IL-6自己抗体の存在が疑われた。

【考察】中和能を持つ抗IL-6自己抗体は現在までに3例の報告があり、重症感染症にもかかわらずCRPが上昇せず、*S. aureus*をはじめとする化膿菌への易感染性が存在する可能性が示唆されている。疾患概念が確立されておらず、日常臨床では看過されていることが予測される。診断に迫ることのできた貴重な症例と考えられたため、文献的考察を加えて報告する。

123. クリプトコックス英膜多糖によるDectin-2刺激経路の活性化：Cryptococcus neoformansとCryptococcus gattiiの比較

東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学分野

川村 琴音, 鬼山 明穂, 北井 優貴
石井 恵子, 川上 和義

【目的】*Cryptococcus neoformans* (CN)は細胞性免疫が低下した患者で髄膜炎を引き起こし、一方で、*Cryptococcus gattii* (CG)は健常人でも髄膜炎を発症することが知られている。CNとCGの異なる病原性の機序は不明な点が多い。我々は、これまでの研究でC型レクチン受容体下流のアダプター分子CARD9がCNの感染防御に関わり、さらにDectin-2がCN刺激による樹状細胞からのサ

イトカイン産生に関わることを報告した。本研究では、両菌種の異なる病原性の機序にアプローチする目的で重要な病原因子である英膜多糖のDectin-2を介した認識及び活性化における差異について解析した。

【方法】Dectin-2, FcRγ, GFP遺伝子を導入したNFAT-GFP細胞(九州大・山崎晶教授より供与)を用い、CN株(H99), CG株(R265)から精製したグルクロノキシロマンナン(GXM)についてレポーターアッセイを行った。Dectin-2との結合は、Dectin-2-Fc融合タンパク(東京薬科大・大野尚仁教授より供与)を用いて確認した。マウス骨髄由来樹状細胞(BM-DC)からのサイトカイン産生についても検討した。

【結果と考察】H99 GXMは、レポーターアッセイでGFP陽性細胞が増加し、Binding assayでDectin-2との強い結合がみられ、BM-DC刺激によりTNF-α, IL-6産生が増加した。一方、R265 GXMではこれらの反応はみられなかった。本研究から、H99とR265でDectin-2を介した活性化に差異があることが明らかとなり、両菌種の病原性の差に関わる可能性が示唆された。

124. Cryptococcus neoformans 細胞壁成分によるDectin-2経路の活性化とリガンドの探索

東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学分野¹⁾、福島県立医科大学附属病院検査部²⁾

丹野 大樹¹⁾²⁾横山 隣¹⁾北井 優貴¹⁾
石井 恵子¹⁾川上 和義¹⁾

【はじめに】近年、真菌多糖を認識する受容体としてC型レクチン受容体(CLRs)が注目されている。高マンノース多糖に富むクリプトコックスはDectin-2との関連性が示唆されるが、これまでにDectin-2経路を直接活性化すると報告はない。本研究では、クリプトコックスの細胞壁成分によるDectin-2経路の活性化、及びそのリガンドの存在の可能性について解析を行った。

【方法・結果】Dectin-2を発現した2B4-NFAT-GFPレポーター細胞(九州大・山崎晶教授より供与)をクリプトコックス菌体、その破碎成分(Lysates)で24時間刺激し、GFPの発現をフローサイトメーターで解析した。B3501(英膜株)、Cap67(英膜欠損株)でのレポーター細胞の刺激では、B3501でGFPの発現はみられなかったものの、Cap67では高濃度で弱い活性が検出された。一方で、両菌株のLysateではどちらも強い活性を示した。Cap67のβ-glucanase処理上清、及びその上清からConA-affinity columnで得られた結合画分に強いGFPの発現が確認された。さらに、ConA結合画分はDectin-2-Fc融合タンパク(東京薬大・大野尚仁教授より供与)との強い結合がみられた。

【考察】本研究により、クリプトコックスの細胞壁にDectin-2のリガンドが存在することが明らかになった。それは、細胞壁中でβ-glucanと結合して存在するConA結合性の多糖であることが示唆された。

125. *Cryptococcus gattii* の高病原性の免疫機序の解析 東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学 分野

鬼山 明穂, 川村 琴音, 北井 優貴
石井 恵子, 川上 和義

【目的】*Cryptococcus* 属には *Cryptococcus neoformans* (CN) と *Cryptococcus gattii* (CG) の2菌種があり、後者がより高病原性とされているが、その機序は十分には理解されていない。本研究では、本真菌の持つ98kD マンノプロテイン (MP98) 特異的 T 細胞受容体を高発現するトランスジェニックマウス (CnT-II マウス) を用いて2菌種間の免疫応答性の違いを検討した。

【方法】CnT-II マウスの気管内に CN (H99 株) または CG (R265 株) を感染させ、肺内生菌数および ELISA によるサイトカイン測定を行った。また、肺内白血球および所属リンパ節における CD4⁺T 細胞内 IFN- γ 発現についてフローサイトメトリーを用いて解析した。さらに、CnT-II マウス由来の脾細胞を H99, R265 の菌体成分存在下に MP 98 で刺激し、培養上清中の IFN- γ を ELISA にて測定した。

【結果と考察】感染14日後の肺内生菌数は H99 に比べ R265 感染で有意に増加しており、肺内サイトカインでは、R265 感染で IFN- γ 産生が著減していた。肺内白血球および所属リンパ節の解析では、R265 感染で CD4⁺T 細胞内の IFN- γ 発現が H99 感染に比べ有意に低下した。また、脾細胞刺激の解析では、H99 に比べ R265 菌体成分の存在下で IFN- γ 産生が低下していた。これらの結果から、CG の高病原性機序に、菌体成分による Th1 細胞への分化抑制が関与する可能性が示唆された。

126. クリプトコックス感染免疫応答における Mincle の役割の解析

東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学
分野¹⁾, 同 看護アセスメント学分野²⁾

佐藤 佑樹¹⁾ 菅野 恵美²⁾
石井 恵子¹⁾ 川上 和義¹⁾

【目的】近年、真菌の認識への C タイプレクチン受容体 (CLRs) の役割が注目されている。我々は、CLRs のアダプター分子 CARD9 がクリプトコックスの排除と免疫応答に重要なことを報告し、何らかの CLRs が本真菌の感染防御に関与する可能性が示唆された (Infect. Immun. 2014)。本研究では、CLRs のひとつである Mincle の本真菌感染防御における役割について解析した。

【方法】野生型 C57BL/6 及び Mincle 遺伝子欠損 (KO) マウス (九州大・山崎晶教授より供与) に、*Cryptococcus neoformans* (B3501 株) を経気道感染させ、経時的な肺内生菌数及びサイトカイン産生、mRNA 発現を解析した。

【結果】本真菌感染3日後に、Mincle の mRNA 発現が有意に増加し、7日後には未感染並みに低下した。さらに、Mincle KO マウスにおいて、感染24時間後および3日後の TNF- α , IL-6, IL-22 産生の低下が認められたが、肺内生菌数には影響しなかった。Th22 細胞の転写因子である

Aryl hydrocarbon receptor (AhR) 発現も感染早期において Mincle 欠損により低下した。

【考察】本真菌感染後早期に Mincle 発現が増加することから、Mincle が感染早期に機能する受容体である可能性、感染早期の TNF- α , IL-6, IL-22 産生に重要な役割を担う可能性が示唆された。今後、Mincle 依存的なサイトカイン産生に関わる細胞や、自然免疫、獲得免疫における役割を明らかにするため、さらなる解析を行いたい。

129. MRSA に対するリゾホスファチジルコリンの抗菌作用—ムピロシン耐性株を含めた検討—

東京医科大学微生物学分野¹⁾, 文京学院大学保健医療技術学部臨床検査学科²⁾, キューピー株式会社研究開発本部³⁾

三好 菜摘¹⁾ 牧野 真弥^{1,2)} 宮崎 治子¹⁾
江原 友子¹⁾ 吉田 英人³⁾ 大楠 清文¹⁾
松本 哲哉¹⁾

【目的】MRSA の除菌に用いられるムピロシン (MUP) は、近年欧米において耐性株の存在が問題になっているがその代替薬は実用化されていない。細胞膜構成成分から生成されるリゾホスファチジルコリン (LPC) は両性界面活性剤で、グラム陽性球菌に対して抗菌作用を示す。そこで今回、MUP 耐性株を含めて MRSA に対する LPC の効果について検討した。

【方法】使用菌株は MRSA の臨床分離株 51 株、標準株 3 株、MUP 耐性 MRSA 6 株の計 60 株を対象とした。薬剤感受性測定は微量液体希釈法を用いて MIC を測定した。2 剤併用の効果は MUP 耐性 MRSA 株を用いて、*in vitro* で培養6時間後までの生菌数を測定した。

【結果】臨床分離株 51 株の MUP の MIC range は <0.5~64 $\mu\text{g/mL}$ で MIC₅₀, MIC₉₀ はそれぞれ <0.5, 2 $\mu\text{g/mL}$ 、LPC の MIC range は 32~>1,024 $\mu\text{g/mL}$ で MIC₅₀, MIC₉₀ は 128, >1,024 $\mu\text{g/mL}$ であった。MUP 耐性株に対して MUP に LPC を併用することで、単独よりも明らかな生菌数の低下がみられた。LPC 曝露 30 日目でも LPC に対する MIC の明らかな上昇は認めなかった。

【考察】LPC は MRSA 株の多くに良好な抗菌活性を有し、MUP 耐性 MRSA 株に対して MUP との併用効果を示した。さらに LPC への長期曝露でも菌の耐性化を誘導しなかったことから、今後 MRSA の除菌の応用について検討を行っていく予定である。

131. PVL 産生 CA-MRSA (USA300 クローン) による難治性多発皮下膿瘍の1例と同菌株による院内アウトブレイク事例

東京医科大学八王子医療センター感染症科¹⁾, 同感染制御部²⁾, 東京薬科大学薬学部病原微生物学教室³⁾

小林 勇仁^{1,2)} 藤井 毅^{1,2)} 山田加奈子²⁾
那須 豊²⁾ 野口 雅久³⁾

【背景】本邦において CA-MRSA の検出率は増加傾向にあり、市中のみならず医療関連施設に侵入してきている可能

性も示唆されている。また、本邦ではPVL産生株およびUSA300クローンは少ないとされているが、徐々に報告例が増えている。

【症例】49歳男性。基礎疾患にコントロール不良の糖尿病があり、水疱性類天疱瘡の診断でプレドニゾロンを1日17.5mg内服していた。入院1週間ほど前より発熱および腹壁、腋窩の腫脹・圧痛が出現し、CA-MRSAによる多発皮下膿瘍・菌血症の診断で入院となった。入院後も菌血症が持続し治療に難渋したが、切開排膿の徹底、DAP高用量投与、血糖コントロール強化などの方針により治癒した。起因菌はPVL産生のUSA300クローンと同定された。加えて、同病棟において3カ月間で本症例を含め合計6例のCA-MRSAの検出があり、遺伝子検査によりいずれも同一のUSA300クローンと判明した。うち5例が同菌による感染症を発症していた。当該病棟のスタッフに対し鼻腔培養を行ったが、PVL産生のCA-MRSAの検出はなく、手指衛生を中心とした感染対策の指導を強化することでアウトブレイクは終息した。

【考察】本邦ではPVL産生USA300クローンの院内アウトブレイクの報告は少ないが、今後は増加する可能性がある。易感染性宿主の多い病院内で同菌株が流行した場合、本症例のような重症患者が急増することも危惧され、入院時からの標準予防策を含めた感染対策を徹底する必要がある。

(非学会員共同研究者：中南秀将)

132. 健康成人に発症したPVL産生CA-MRSAによる敗血症・化膿性骨髄炎・化膿性関節炎の1例

立川相互病院総合診療科¹⁾、同 呼吸器内科²⁾、東京医科大学八王子医療センター感染症科³⁾

大谷 寛¹⁾ 南條 嘉宏¹⁾ 土屋香代子²⁾
山田 秀樹¹⁾ 藤井 毅³⁾

【症例】23歳女性。

【主訴】右足関節痛。

【現病歴】入院7日前より右足内側の疼痛を自覚。翌日整形外科受診するがX線検査で異常なく対症療法。しかし改善せず翌日当院受診。右足関節腫脹あり、WBC 9,430/ μ L、CRP 12.8mg/dLと炎症反応高値指摘。膠原病など内科疾患考慮され内科外来誘導。5日後当科受診され症状継続しており精査加療目的で当院当科入院。

【経過】体温：35.5℃、血圧：122/55mmHg、脈拍：120回/分、WBC：15,390/ μ L、CRP：39.73mg/dL、右内側周囲の発赤・腫脹みられ下腿まで広がっていた。また足関節に軽度の水腫あり、圧痛著明。入院時採取の血液培養からMRSAを検出。足部のMRI検査では蜂窩織炎に化膿性骨髄炎・化膿性関節炎合併が疑われ、全身造影CTでは肺と腎に敗血症性塞栓を認めた。これらよりMRSAによる菌血症から肺・腎・骨・関節へ血行性散布したものと判断。また菌株の精査を行いPVL産生CA-MRSA、USA300と同定。第3病日関節切開洗浄術施行。抗菌薬はVCM 2g/日にて濃度が不十分でありDAP+CLDMに変更。その後は徐々に

症状・画像所見とも改善を認め、LZD+MINOの内服薬に変更し第44病日自宅退院。約2カ月後治療終了とし経過観察中である。

【考察】基礎疾患のない若年女性に発症したPVL産生CA-MRSA重症感染症の1例。CA-MRSA感染症は本邦ではPVL非産生株による軟部組織感染症が多いとされるが、PVL産生株が増加した場合本例のように重症感染症を来す可能性がある。

134. 各種抗菌薬に耐性傾向を示す*Helicobacter cinaedi*が血液培養から検出された1例

杏林大学医学部付属病院臨床検査部¹⁾、同 薬剤部²⁾、杏林大学医学部総合医療学教室感染症科³⁾、杏林大学医学部感染症学教室⁴⁾、杏林大学医学部臨床検査医学教室⁵⁾

牧野 博¹⁾ 井田 陽子¹⁾ 本間慎太郎¹⁾
米谷 正太¹⁾ 荒木 光二¹⁾ 河合 弘子²⁾
西 圭史²⁾ 佐野 彰彦³⁾ 河合 伸³⁾
神谷 茂⁴⁾ 大西 宏明¹⁾⁵⁾ 渡邊 卓⁵⁾

【はじめに】*Helicobacter cinaedi*は易感染患者の血液培養から検出される例が多く、蜂窩織炎を伴う事も多い。今回、我々は各種抗菌薬に耐性傾向を示す*H. cinaedi*が血液培養から検出された1例を経験したので報告する。

【症例】48歳、糖尿病加療中の男性。他院で蜂窩織炎と診断されLVFX処方により帰宅。翌日も発熱および創部症状の改善が認められず当院救急外来を受診し、血液培養が施行された。

【細菌学的検査】培養6日目では好気ボトルのみ陽転し、らせん状グラム陰性桿菌が観察された。35℃ 微好気 48時間培養後、血液寒天培地およびチョコレート寒天培地に発育しフィルム状集落形成を認めた。MALDI-TOF MSによりScore Value 1.891で*H. cinaedi*と同定されたが、*gyrB*領域を標的とした本菌に特異的なプライマーを用いたPCR法により増幅産物の確認を行い最終同定とした。Etest法による薬剤感受性試験ではPCG $\geq 32\mu$ g/mL、CTX $\geq 32\mu$ g/mL、LVFX $\geq 32\mu$ g/mL、IPM $\leq 0.06\mu$ g/mL、SBT/ABPC=1 μ g/mLであった。

【考察】本菌は β ラクタム系、カルバペネム系、アミノグリコシド系等の抗菌薬に通常感受性を示すが、本株はPCG、CTX、LVFXに高いMIC値を示した。各種抗菌薬に耐性を示す本菌種の報告例は散見される程度であるが、今後も分離動向や抗菌薬感受性動向を注視していく必要があると考えられた。

135. グラムで感染し日本に輸入されたレプトスピラ症の1例

東京医科大学病院感染症科/感染制御部

藤田 裕晃

【症例】31歳男性、2017年1月初旬から4日間グラムに滞在した。帰国後10日目から発熱と頭痛を認め、近医で対症療法を実施されたが症状が改善せず帰国後15日目に内科外来を受診した。血液検査で肝機能障害、腎機能障害を

認めており精査加療目的に同日入院となった。グアム滞在中に淡水曝露歴があり、レプトスピラ症を疑った。抗菌薬は入院当初からセフトリアキソン 2g/日が投与され速やかに解熱、入院翌日の血液検査では腎機能、肝機能、炎症反応も改善傾向を認めた。第1病日に採取された全血を送付し、レプトスピラ PCR 検査を実施したが陰性であった。血液培養、デング NS1 抗原、ツツガムシ抗体、肝炎検査(A, B, C, E)、HIV 検査はいずれも陰性だった。全身状態は良好となり、第5病日に退院した。抗菌薬は退院時までセフトリアキソン 2g/日、第6病日から第10病日の外来受診までミノサイクリン 200mg/日の内服を行った。PCR 検査は陰性であったものの、第3病日と第10病日に採取された血清を用いて顕微鏡下凝集反応法により抗体価を測定したところ *Leptospira interrogans* 血清型 Australis, Hebdomadis, Kremastos など複数の血清型に対して4倍以上の有意な抗体価上昇がみとめられたためレプトスピラ症と確定診断した。

【考察】レプトスピラ症は特異的な臨床症状のない軽症例の場合は特に診断が難しい。問診により淡水曝露歴を聴取できたことが診断に結び付いた貴重な症例と考え報告する。

136. 遷延する高熱、全身の発疹、前房部ぶどう膜炎に続発する好酸球増多を呈したトキソカラ症

国立国際医療研究センター国際感染症センター¹⁾、
豊島病院感染症内科²⁾、荏原病院感染症内科³⁾

藤原 翔¹⁾²⁾ 山元 佳¹⁾ 忽那 賢志¹⁾
竹下 望¹⁾ 早川佳代子¹⁾ 加藤 康幸¹⁾
中村(内山)ふくみ³⁾ 大曲 貴夫¹⁾

既往のない59歳男性。会議のためシンガポールに3日間滞在後、発熱、皮疹で当院初診となった。渡航前日から38℃台の発熱を認め、渡航後に霧視が出現した。第4病日に踝から前胸部へ皮疹が広がり、第5病日に当院入院となった。入院後も高熱が持続し、皮疹は下肢を中心に体幹、顔面に広がった。その他、身体所見では肝脾腫など異常を認めず、血液検査でCRP 12.3mg/dL、WBC 7,400/uL(好中球88%、好酸球2%)の他に異常はなかった。CTで両肺末梢のランダムパターンの小結節影、眼科診察で前房部ぶどう膜炎を認めた。血液培養陰性、経食道心エコーで疣贅を認めず、ステロイド点眼と対症療法で経過をみた。第9病日に解熱が得られ、皮疹も色素沈着化したが、第11病日に全身の膨疹を認め、好酸球が970/uLと上昇した。膨疹は5日ほど持続し生検を実施、第20病日には好酸球数が3,000/uLまで上昇し骨髓検査を施行したがいずれも異常を認めなかった。その後、状態は安定し、第22病日に退院となった。生肉摂食歴はなかったが、イヌ飼育歴、好酸球増多から実施した寄生虫症免疫診断でトキソカラ症と診断した。治療開始前には軽度の倦怠感と関節痛を残すのみであったが、アルベンダゾール 400mg/日、5日間の投与を行った。治療後は残存していた症状は軽快した。トキソカラ症は *Toxocara canis* あるいは *Toxocara cati* が

ヒトに感染して起こる寄生虫症である。トキソカラ症の典型的な経過と比較し、本症例について考察する。

137. シャーガス病検査依頼症例と確定診断症例に関する検討

埼玉医科大学臨床感染症センター¹⁾、埼玉医科大学医学部感染症科・感染制御科²⁾、防衛医科大学校感染症・呼吸器内科³⁾、那須赤十字病院内科(リウマチ科)⁴⁾、埼玉医科大学医学部微生物学⁵⁾

今井 一男¹⁾ 長 盛親³⁾ 池野 義彦⁴⁾
酒井 純¹⁾²⁾ 樽本 憲人¹⁾²⁾ 前田 卓哉¹⁾⁵⁾
川名 明彦³⁾ 前崎 繁文¹⁾²⁾

【背景】シャーガス病は南米で流行する原虫疾患であり、本邦では南米移民における健康問題として重要な疾患である。しかし本邦で検査可能な施設は少数であり、診断機会に乏しい疾患である。我々に検査依頼のあったシャーガス病検査依頼症例について検討したので報告する。

【方法】2012年から2017年の間、シャーガス病検査依頼があった14症例について検討した。シャーガス病の診断は、イムノクロマト法およびELISA法による血清診断により行い、確定診断症例に対してPCR・qPCR・血液培養による原虫血症の確認を行った。

【結果】14例の検査依頼患者のうち、7例をシャーガス病と診断した。7例のシャーガス病患者のうち、国内で出生した先天感染患者1例を除く6例は、ブラジルまたはボリビアからの移民であった。5例に心合併症、1例に腸管合併症を認め、4例に原虫血症を認めた。3例に対しベンズニダゾールによる治療を行った。治療後の観察期間中に2例で原虫血症の陰性化を認めたが、全症例で抗体の陰性化は認めなかった。観察期間中に合併症の増悪は認めなかった。

【結論】合併症発症前の患者に対し治療を行うことで、合併症の進行を予防できるとする報告がある一方、既に合併症を有する患者に対する治療効果は明らかでない。合併症発症前の早期診断・治療が重要であり、今後国内における診断・治療体制の整備が望まれる。

(非学会員共同研究者：三浦左千夫)

(非学会員協力研究者：佐山勇輔；日本赤十字社輸血事業部)

138. パロモマイシン投与のみで改善したアメーバ腸炎の夫婦例

国立国際医療研究センター国際感染症センター¹⁾、
同 エイズ治療研究開発センター²⁾

山元 佳¹⁾ 柳川 泰昭²⁾ 渡辺 恒二²⁾

途上国渡航歴のない42歳男性、来院10年前に健康診断での便潜血陽性を機にアメーバ腸炎が診断され、メトロニダゾール(MNZ) 1,500mg 7~10日で4回、MNZ 2,250mg 7日+パロモマイシン(PRM) 1,500mg 10日で1回の治療歴があった。軟便の持続と下部消化管内視鏡での潰瘍病変があり、MNZで6回目の治療が開始された際に急性の粘膜障害により治療中断となり、当院紹介となった。妻に

も長期間続く軟便があったため妻の精査の上で、入院での再治療を提案したが、現症状が軽微で家も遠方であったため、近医での治療を希望され一旦通院終了となった。初診から4カ月後、妻である42歳女性も健康診断での便潜血陽性を契機に行った便検査でアメーバのシストを検出したため、当院に夫婦で紹介受診となった。両者の下部内視鏡検査を行い、妻には上行結腸からS状結腸にかけて、夫には盲腸部にそれぞれ白苔を伴う潰瘍病変を認め、便から *Entamoeba histolytica* を検出した。両者とも症状は軽度で、夫の粘膜障害の病歴があったことも鑑み、両者ともPRM単剤で治療を試みた。治療2カ月半後の下部内視鏡検査で両者の潰瘍病変は消失し、治療後3回の便の鏡検とPCR検査で赤痢アメーバ陰性を確認した。問診上oral anal sexなどの明らかな感染リスクはなかったが、夫の再発歴も夫婦間での反復感染が原因と考えられた。

142. Loop-mediated isothermal amplification assay for detection of meningitis bacteria in cerebrospinal fluid

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野¹⁾、国立感染症研究所細菌第一部²⁾

関 みつ子¹⁾ 大西 真²⁾ 早川 智¹⁾

Globally, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis* are leading causes of bacterial meningitis. LAMP is an established nucleic acid amplification method offering rapid, accurate, and cost-effective diagnosis of infectious diseases. We developed multipathogen LAMP-based diagnostic assay for detection of three pathogens in cerebrospinal fluid specimens. We also developed and evaluated a serogroup-specific LAMP assay for detection of meningococcal serogroups A, B, C, X, Y, and W. Within 60 min, the assays detected 10 or more copies of target DNA for each pathogen and meningococcal serogroup. In comparative analysis of the meningitis triple pathogen assay, the clinical sensitivity and specificity was higher compared with PCR. The meningococcal LAMP assay also identified meningococcal serogroups in 29 of 31 meningococcal LAMP positive CSF.

The LAMP assays developed provide highly accurate and rapid test results to detect major meningitis pathogens. LAMP offers the potential to provide urgently needed diagnostics for resource-limited countries.

Funding : JSPS Bilateral Open Partnership Joint Research Projects

Contributor : Kim DW, Hanyang Univ, Korea ; Kilgore PE, Wayne State Univ, USA

143. LAMP 法によるインフルエンザウイルス型同定

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

高野 智圭, 関 みつ子, 早川 智

【背景】近年、インフルエンザウイルスb型(Hib)ワクチンの普及により、小児における髄膜炎などの侵襲性Hib感染

症は激減した。しかし成人領域では、Hib以外のインフルエンザウイルス(non-Hib)による侵襲性感染症が増加している。我々は、迅速かつ簡便にnon-Hibの莢膜型を同定するLAMP法を開発したので報告する。

【方法】インフルエンザウイルスの莢膜型a, c, d, e, fについて、既報の塩基配列に基づきLAMPプライマーを設計した。各莢膜型、非莢膜型の基準株および臨床分離株を含むインフルエンザウイルス計42株ならびに、インフルエンザウイルス以外のヘモフィラス属およびヘモフィラス属以外の計8菌種を用いて、LAMP反応の感度および特異度と臨床応用の可能性を検討した。

【結果】LAMP法の感度および特異度は良好で、臨床分離株からの検出も良好だった。LAMP法は10から10³DNAコピーの検出が可能であり、PCR法の10²から10³倍の感度を示した。

【結論】本研究は、LAMP法を用いたインフルエンザウイルスの莢膜型同定に関する初めての報告である。LAMP法がインフルエンザウイルスの迅速診断と、疫学的解析に有用である可能性が示唆された。

(非学会員共同研究者: Kilgore P ; Wayne State Univ., KimDW ; Hanyang Univ., 高橋孝治 ; (株)カネカ)

144. LAMP 法による肺炎球菌莢膜型の同定

日本大学医学部¹⁾、日本大学医学部病態病理学系微生物学分野²⁾、国立感染症研究所細菌第一部³⁾

蔵持 陽子¹⁾ 高野 智圭²⁾ 関 みつ子²⁾

不破 一将²⁾ 大西 真³⁾ 早川 智²⁾

【背景】近年、肺炎球菌ワクチンの世界的な普及に伴い肺炎球菌感染症は減少傾向にあるが、ワクチンターゲット以外の莢膜型による肺炎球菌感染症が報告されている。今回、我々は感染情報入手困難な途上国での応用を想定し、疫学的に重要な7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)に含まれる莢膜型(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)を迅速かつ簡便、低コストで同定するLAMP法を開発したので報告する。

【方法】7種の莢膜型に特異的な塩基配列に対しLAMP法のプライマーを設計した。7種の莢膜型および関連する莢膜型を有する基準株および臨床分離株計40菌株を用い、LAMP法の感度および特異度を評価した。また、臨床応用に向けて、髄液検体に目的のDNAをスパイクし、各莢膜型に特異的なLAMP検出反応の評価を行った。

【結果】40種類の血清型により確認したLAMP法の特異度は良好で、ターゲット以外の莢膜型との交差反応を示さなかった。またLAMP法は10から10²DNAコピーまでの検出が可能であり、PCR法と同等もしくはそれ以上の感度を認めた。

【結論】本研究はLAMP法を用いた肺炎球菌莢膜型の同定法の開発に関する報告である。LAMP法は迅速かつ簡便な検査法であり、世界各国で使用できる可能性があるが、疫学調査への応用にはさらなる臨床的な評価が必要であると考えられる。

(非学会員共同研究者: Kilgore P; Wayne State Univ., USA, Kim DW; Hanyang Univ., KR; Kilian M; Aarhus Univ., DK)

145. 高速 PCR ユニット (Path-OCTa) を用いた *Clostridioides difficile* 検出の基礎的検討

東京医科大学微生物学分野¹⁾, 株式会社メタボスクリーン²⁾, 東京医科大学茨城医療センター感染制御部³⁾

大神田 敬¹⁾ 光武 宏²⁾ 麻生 涼子²⁾
関澤 隆一²⁾ 大楠 清文¹⁾ 松本 哲哉¹⁾³⁾

【目的】*Clostridioides difficile* 関連腸炎の診断には CD トキシンの検出が重要であるが, 抗原検出キットは検出感度, 培養法および核酸増幅検査 (NAAT) は迅速性の面で問題がある。我々は感度・特異度・迅速性を兼ね揃えた検出法の検討を目的に, メタボスクリーン社が開発した高速 PCR ユニット (Path-OCTa) を用いた検出法の基礎的検討を行った。

【方法】2011 年 3 月から 2016 年 5 月までに当院で便より分離された *C. difficile* 保存菌株 45 株 (トキシン A+/B+: 25 株, トキシン A-/B+: 16 株, トキシン A-/B-: 4 株) および ATCC 700057 株 (トキシン A-/B-) を対象に, Path-OCTa で *tpi* 遺伝子および *tcdA/B* 遺伝子の検出を行い, 抗原検出キットおよび従来法の定量リアルタイム PCR (RT-PCR) の成績と比較検討した。

【結果】Path-OCTa の成績は *tpi* 遺伝子 46 株, *tcdA* 遺伝子 25 株, *tcdB* 遺伝子 41 株, 感度および特異度は共に 100% であり, RT-PCR との一致率は 100% であった。また, DNA 抽出から解析までの所要時間は抗原検出キットが約 30~40 分, RT-PCR が約 80~90 分であるのに対し, Path-OCTa では約 25~30 分であった。

【結論】今回の検討により, Path-OCTa は, 感度・特異度・迅速性の優れた *C. difficile* の検出法であることが示唆された。今後, 臨床での実用化を目指し, 更なる検討が必要である。

146. 菌数を敗血症の新規バイオマーカーとする起炎菌迅速同定・定量検査システムの開発

富山大学医学部臨床分子病態検査学¹⁾, 同 感染予防医学講座²⁾

仁井見英樹¹⁾ 東 祥嗣²⁾ 山本 善裕²⁾

【目的】現行の敗血症のバイオマーカーであるプレセプシン, プロカルシトニン, 体温, 白血球数, CRP などは全て宿主 (ヒト) 側の反応をみているが, 我々は菌数を直接定量することが敗血症の重症度として最も理に適っているのではないかと考えた。

本研究の目的は, 敗血症患者血液中の菌数測定を可能とする方法を開発し, 得られた菌数と従来のバイオマーカーとを比較して, その実用性を評価することである。本研究は 2016 年度の AMED 産学連携医療イノベーション創出プログラムに採択された。

【方法】菌数を正確に測定するため, eukaryote-made ther-

mostable DNA polymerase を用いた bacterial DNA contamination-free PCR と, Tm mapping 法の 2 つの技術を用いた。その結果, 採血後 3.5 時間で起炎菌の同定と定量結果とが同時に得られる。

【成績】敗血症患者 5 名の治療前, 治療後 24, 72 時間の菌数の推移を調べた。その結果, 抗菌薬使用 24 時間後に菌数は劇的に減少し, 72 時間後には更に減少した。それと同時に病態の改善をみた。一方で, 他のバイオマーカーは逆に上昇することもあり, 必ずしも菌数の推移と一致しなかった。

【結論】我々は敗血症起炎菌を 3.5 時間以内に同定・定量する技術を開発した。本方法では抗菌薬により短時間・劇的に減少する血中菌量を定量することができ, 治療効果をリアルタイムに知ることができる。その結果, 抗菌薬適正使用の早期判断に貢献できる可能性がある。

148. 注射用ペニシリン G カリウムに含まれる 1, 3-β-D グルカン量の検討

自治医科大学附属病院臨床感染症センター¹⁾, 同 総合診療内科²⁾

鈴木 潤¹⁾ 畠山 修司¹⁾²⁾
森澤 雄司¹⁾ 山田 俊幸¹⁾

【背景】β-D-glucan (BDG) は侵襲性真菌症の有用な診断マーカーであるが, セルロース透析膜, 免疫グロブリン, ガーゼ, 静注用アモキシシリン・クラバン酸などの使用に伴う偽陽性が知られている。これまでペニシリン G カリウム (PCG) 製剤での報告はないが, PCG 投与後に血漿 BDG の偽陽性を来したと考えられる症例を経験したため, PCG に含まれる BDG 量について検討した。

【方法】5 ロットの注射用 PCG (Meiji Seika ファルマ) と, 2 種類 (各 1 ロット) の細胞培養用 PCG (ナカライテスク, 和光純薬) とに含まれる BDG を, ファンギテック G テスト MKII 「ニッスイ」 (カットオフ値: 20pg/mL) と β-グルカンテストワコー (カットオフ値: 11pg/mL) とを用いて測定した。

【結果】注射用 PCG 1 万単位/mL 溶液中の BDG 濃度は, 79.4~192.9pg/mL (ファンギテック G テスト) および 17~35pg/mL (β-グルカンテストワコー) であった。一方, 2 種類の細胞培養用 PCG 1 万単位/mL 溶液中の BDG 濃度は, カットオフ値以下であった。

【考察】注射用 PCG 2,400 万単位中には 19 万~46 万 pg (ファンギテック G テスト) の BDG が含まれるため, 血漿 BDG 値の偽陽性を来し得ると推測される。ただし, BDG のヒトでの動態データは乏しいため, 更なる検証が必要である。

149. 喀痰由来株を対象とした肺炎球菌莢膜抗原の血清型別調査

長野県立信州医療センター臨床検査科¹⁾, 同 感染症センター²⁾

高橋 夕子¹⁾ 山崎 善隆²⁾

【目的】肺炎球菌は, 呼吸器感染症をはじめとする様々な

感染症の起因菌として知られている。本菌は莢膜の抗原性により90種類以上の血清型に分類されるが、呼吸器感染症を対象とした臨床分離株の血清型および頻度に関する調査報告は少ない。今回、我々は喀痰由来株の血清型別試験を行ったので報告する。

【方法】2016年2月～2017年6月の間に当院にて分離された喀痰由来肺炎球菌株64株を対象とし、スライド凝集法（肺炎球菌莢膜型別血清「生研」、デンカ生研）にて型別試験を行った。

【成績】被検菌株の70.3%（45/64株）で血清型が確認された。分類された型は13種で、最も頻度が高かったのは35型（20.0%）、次いで3型（17.8%）、6型（13.3%）であった。また、肺炎球菌ワクチンPCV13およびPPSV23に含まれる血清型株の検出率はそれぞれ55.6%（25/45株）、75.6%（34/45株）であった。

【結論】喀痰由来肺炎球菌の莢膜抗原型別試験を実施し、血清型および頻度を調査した。今回確認された型の多くが肺炎球菌ワクチンに含まれる型であり、肺炎球菌性肺炎予防に対する積極的なワクチン接種の有効性が示唆された。今後は院内だけでなく、地域を含めて年次推移を調査し、ワクチン接種の普及による効果検証や感染防御のための流行予測など肺炎球菌感染症のための疫学調査に寄与したい。

150. POT法による市中感染型MRSAの地域分布の検討

千葉科学大学危機管理学部医療危機管理学科¹⁾、東海大学医学部付属病院臨床検査科²⁾、東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学³⁾

大島 利夫¹⁾²⁾ 浅井さとみ³⁾ 宮地 勇人³⁾

【目的】市中感染型MRSA（CA-MRSA）は、皮膚、軟部組織の感染症として小児に多くみられるが、近年深刻な症例など増加傾向にある。今回我々は、当院におけるCA-MRSA株についてPOT法、rep-PCR法を用いた地域分布と流行株について検討した。

【対象・方法】対象は、2008年から2017年に分離されたCA-MRSA 27株を用いた。遺伝子型別は、シカジーニアスPOTキット（関東化学）、rep-PCR法（自家調製）を用いた。TSST-1、PVLは、逆受身ラテックス凝集反応（デンカ生研）を用いた。

【結果】全27株のPOT1は、9パターンで、106を示す株が最も多く51.9%（14/27）、次いで93が14.8%（4/27）、104が11.1%（3/27）、その他は1株ずつであった。106の14株は、71.4%（10/14株）が近隣の地域からの来院患者で、他と比べて多く検出される傾向にあった（ $p \geq 0.05$, OR: 2.14）。TSST-1は45.0%（9/20）、PVLは4.8%（1/21）が陽性であった。rep-PCR法は、バンドパターンが多様でPOT法とは一致しなかった。

【結論】近隣地域に多い遺伝子型は、POT1値106で有意差は認められないものの地域による偏りが示唆された（OR: 2.14）。さらに、POT1～3値の完全一致株は5グループ14株と地域の流行株が認められた。また、POT1値93

の4株は他院での病院感染が疑われた。PVL陽性は1株と少なく、本邦における傾向と同様であった。POT法による流行株の解析は、施設や測定時期を越えて、近隣地域の情報として地域連携に活用できる。

（非学会員共同研究者：大川真由、蓮沼裕也、大橋麻耶）

151. 延長培養により *Corynebacterium kroppenstedtii* が検出された4症例について

川崎市立井田病院検査科¹⁾、同 感染症内科²⁾、東京医科大学微生物分野³⁾

小嶋 由香¹⁾ 菊池 眸¹⁾

中島由紀子²⁾ 大楠 清文³⁾

【はじめに】近年、*Corynebacterium kroppenstedtii* による肉芽腫性乳腺炎の報告が増加傾向にある。本菌は遅発育菌で脂肪親和性を持つのが特徴である。今回、私達は、乳腺外科の医師と連携し、培養日数を増やすことで、乳腺炎患者の膿汁より4症例から *C. kroppenstedtii* を分離することができたので報告する。

【症例】患者4名とも肉芽腫性乳腺炎で出産歴、授乳歴がある30代から40代の女性であった。使用抗菌薬はミノサイクリン、脂溶性のドキシサイクリンであった。

【方法】4症例とも乳汁、閉鎖膿検体提出時に乳腺外科の担当医から *C. kroppenstedtii* を疑うとの連絡があり、延長培養を行うこととした。

【結果】グラム染色塗抹結果では3例が陰性、1例がグラム陽性ハの字型桿菌2+であった。4日後、微小の白色コロニーが血液寒天培地、チョコレート寒天培地にて出現し、グラム染色結果はグラム陽性ハの字型桿菌、生化学性状はカタラーゼ+、オキシダーゼー、ウレアーゼーで *Corynebacterium* 属が疑われた。Tween80添加培地で発育の増長が認められた。API Coryneにおける同定結果は、コード2040104で *C. argentoratense* となったが、PCR法および16S rRNAを用いた遺伝子解析にて、*C. kroppenstedtii* と同定された。

【考察】乳腺外科医師と連携し、*C. kroppenstedtii* のような遅発育菌分離のため、積極的に延長培養することは、適切な治療を行うために有用性の高い検査法であると考えられた。

（非学会員共同研究者：杉田光男、関根由貴、久保内光一、嶋田恭輔、品川将人、加野象次郎）

152. *Bacteroides fragilis* 菌血症の原因が下肢の手術後創部感染であった1例

東京医科大学病院感染症科¹⁾、東京医科大学微生物学講座²⁾

鶴川 竜也¹⁾ 坂上 真希¹⁾ 町田 征己¹⁾

佐藤 高央¹⁾ 月森 彩加¹⁾ 佐藤 昭裕¹⁾

福島 慎二¹⁾ 中村 造¹⁾ 渡邊 秀裕¹⁾

松本 哲哉²⁾

【背景】*Bacteroides* 属は嫌気性グラム陰性桿菌であり、しばしば腹部および骨盤内の感染症を引き起こす。今回は下肢の手術後創部感染から菌血症に至った症例を経験したの

で報告する。

【症例】79歳の男性。狭心症に対し冠動脈バイパス手術が施行された。術後22日目に発熱し、右下肢グラフト採取部に腫脹および発赤を認めた。同日に血液培養を提出しCTRXで治療を開始し、後にMNZを併用した。血液培養の塗抹では比較的小さいグラム陰性桿菌を認め、サブカルチャーにて好気的な発育を認めなかったことより、嫌気性菌による手術後創部感染と診断した。創部の切開・洗浄を施行し、膿瘍の嫌気培養を追加した。起炎菌は*Bacteroides fragilis*と判明し、同治療を継続し感染は改善した。

【考察】当院における*Bacteroides*属による血液培養陽性症例は2014年から2017年にかけて20例であり、腹部感染11例、骨盤内感染4例、閉塞起点を伴う尿路感染症2例、褥瘡感染1例、不明2例であり、やはり腹部および骨盤内感染症が大きな割合を占めている。しかし、本症例を通して、四肢の創部の感染症においても*Bacteroides*属を起炎菌として推定する必要があると考えられ、診断のために適切な検体を採取し嫌気培養を行い、微生物学検査に着目し治療をすすめることが重要である。

153. 膵臓癌および胆道癌患者の腸肝系 *Helicobacter* 属細菌および抗体の保有状況

杏林大学医学部感染症学講座

大崎 敬子, 米澤 英雄, 藏田 訓
花輪 智子, 神谷 茂

【目的】腸肝系 *Helicobacter* 属細菌感染は、炎症性の発癌因子として膵臓癌および胆道癌との関連性が報告されている。患者の血清抗体保有状況をならびに胆汁を材料とした *Helicobacter* 属細菌の培養およびPCR法による検出を試みた。

【方法】内視鏡的逆行性胆膵間造影施行時に採取した胆汁を用いて、微好気培養およびPCRによる *Helicobacter* 属細菌の検出を実施した。膵臓癌および胆道癌の患者と対照患者の血清抗体価の測定は、全菌体抗原を用いて酵素免疫測定法(EIA)で3群を比較した。患者の抗 *Helicobacter pylori* 血清抗体価ならびに、ペプシノゲン値から感染の有無を確認した。

【結果および考察】胆汁DNAのPCRから、*Helicobacter* 属細菌3例と各1例の *Helicobacter bilis*, *Helicobacter hepaticus* および2例の *H. pylori* が検出された。培養法では複数の細菌が混在する培養と *Helicobacter* 属細菌は検出されなかった。全菌体抗原EIAで血清 *H. bilis*, *H. hepaticus* 抗体価は *H. pylori* 抗体価と強い相関を示したことから、3菌種は交差反応性が強いことが明らかとなった。*H. pylori* 感染陰性者においては、全菌体抗原EIAで腸肝系 *Helicobacter* 属の抗体保有状況を調べることが可能と考えられた。各種疾患の比較の結果から、胆道癌の患者は他の群と比べて有意に高い *H. bilis* 抗体および *H. hepaticus* 抗体保有が確認された。より特異度の高い方法による *Helicobacter* 属細菌の検出を行う必要性が示された。

167. 腎血管筋脂肪腫を有する妊婦の *Achromobacter xylosoxidans* による複雑性尿路感染症の1例

独立行政法人国立病院機構東京医療センター

林 智史, 森 伸晃

【背景】*Achromobacter xylosoxidans* による菌血症は、抗がん化学療法中など免疫能低下患者に見られるが、妊婦の感染症症例に関する報告はほとんどない。

【症例】35歳女性。主訴は発熱、悪寒戦慄。特記すべき既往なし。妊娠29週4日で切迫早産のため当院産婦人科入院した。第36病日に発熱、悪寒戦慄、右肋骨脊柱角叩打痛、膿尿所見、腹部超音波検査で水腎症を認め、尿路感染症としてセフトラゾールによる治療を開始した。翌日の血液検査結果より、産科的播種性血管内凝固症候群やHemolytic elevated liver low platelet syndromeが疑われたため緊急帝王切開を施行した。第39病日に血液培養より *A. xylosoxidans* が分離された薬剤感受性試験の結果をもとにピペラシリン・タゾバクタムに変更した。第42病日に経過良好であったため経口のレボフロキサシンに変更した。しかし第46病日に腰痛が増悪し、腹部造影CT検査にて、右腎臓に脂肪と内部血腫を含む長径約10.5cmの腎血管筋脂肪腫(AML)と同部位の活動性出血を認めた。同日緊急血管内治療施行した。その後状態は落ち着き、第55病日の腹部造影CT検査ではAMLの増大は認めず、第57病日に児とともに退院した。

【考察】本症例は *A. xylosoxidans* 菌血症を発症したが、その侵入門戸は水腎症所見、右肋骨脊柱角叩打痛、膿尿所見から尿路を考えた。AMLは妊娠が増大因子と報告されており、本症例で大きさの変化は証明できていないが、AMLによる解剖学的変化のために尿路感染症を来したと考えた。しかしリトドリンの持続点滴をしていたため、局所所見に乏しく末梢ルート部の定期交換はしているが、カテーテル血流感染症は否定できない。妊婦の感染症においても *A. xylosoxidans* が起炎菌となることがあるため、感染ルートを検索し、感受性試験などをもとに適切な治療を行う必要がある。

168. 複雑性尿路感染症に対する抗菌薬治療後に抜去した尿管ステント培養から同一の起炎菌が検出された1例

筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター茨城県厚生連総合病院水戸協同病院総合診療科¹⁾、同グローバルヘルスセンター感染症科²⁾

奥村 信人¹⁾ 多田 勝重²⁾ 高村 典子²⁾
石岡 春彦²⁾ 矢野 晴美²⁾

【症例】85歳、男性。

【主訴】発熱。

【既往歴】IgG4関連疾患、後腹膜繊維症に対して両側尿管ステント留置、ステロイド性糖尿病。

【現病歴】2週間前からの全身倦怠感、発熱を訴え当院を受診。尿塗抹でグラム陽性球菌があり尿管ステントに伴う急性腎盂腎炎と診断した。CTでは水腎症はなく、ステントの閉塞には至っていないと判断しステント交換はせずに

バンコマイシン，TAZ/PIPC で治療を開始した。

【経過】血液培養は陰性，尿培養からは *Enterococcus faecalis* が同定された。アンピシリンに感受性があり，アンピシリンに de-escalation を行った。抗菌薬治療開始後は速やかに解熱し全身倦怠感は改善した。治療期間は血流感染に至っていないが IgG4 関連疾患に対してプレドニゾロン 20 mg/日 で加療されており，免疫抑制状態にあると考え合計 2 週間の抗菌薬治療を行った。抗菌薬治療終了後にステントにバイオフィルムを形成し再発を起こしうと判断し，泌尿器科に依頼を行い両側ステント交換を行った。抜去したステントの培養と腎盂尿から *E. faecalis* が同定されたため，追加で 1 週間経口薬のアモキシシリンを処方し退院した。

【考察】本症例は後腹膜繊維症に対して両側尿管ステントが留置されている免疫抑制患者の複雑性尿路感染症であった。再感染のリスクを考慮し抜去したステントの培養から同一の菌が検出され，バイオフィルムを形成していたことが示唆された教育的な症例であった。

169. 血流感染を伴った Group G *Streptococcus* 複雑性尿路感染症—侵入経路の考察—

筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター・水戸協同病院グローバルヘルスセンター感染症科

石原あやか，多田 勝重，高村 典子
石岡 春彦，矢野 晴美

【症例】80 歳男性。

【現病歴】脳梗塞，慢性心不全の既往があり，ADL は寝たきり，意思疎通困難で，施設入所中。来院前日からの 39℃ の発熱を主訴に救急外来を受診した。

【経過】血液検査で WBC 14,300/μL と上昇しており，尿沈渣では WBC 30~49/F，亜硝酸塩陽性であった。腹部単純 CT 検査で左下部尿管拡張，多発膀胱憩室，膀胱尿管移行部の尿管結石があり，複雑性尿路感染症の診断でピペラシリン/タゾバクタム 4.5g を 6 時間毎での加療を開始した。その後は解熱，WBC の低下が得られたが，入院時の血液培養と尿培養の両方で，ESBL 産生 *Escherichia coli* とともに Group G *Streptococcus* が検出された。経過中に貧血が進行し，十二指腸潰瘍出血の合併が明らかとなり，内視鏡的止血術を行った。

【考察】Group G *Streptococcus* は上気道，皮膚，腸管，女性生殖器官の常在菌であるが，慢性疾患を抱えた高齢者においては侵襲性感染症の起原菌となり得る。臨床像としては皮膚軟部組織感染症が最も多く，尿路感染症の起原菌とはならないが，本邦からは数例の urosepsis 症例が報告されている。本症例では血液・尿培養の両方で Group G *Streptococcus* が検出され，2 つの侵入経路が考えられた。潰瘍が存在していた腸管や表皮剥離病変のあった皮膚から侵入し，血流から尿路へ移行した可能性，あるいは，尿路から侵入し血流へ移行した可能性も推測された。

171. *Proteus* 属菌が血液培養から検出された 17 症例の臨床的検討

公立昭和病院

津留 息吹，森井 大一，一ノ瀬直樹
梅沢 隆行，大場 邦弘，小田 智三

【目的】*Proteus* 属菌は，主に *Proteus mirabilis*，*Proteus vulgaris* の 2 菌種が臨床上問題となる。菌血症を伴う *Proteus* 属菌では感染臓器として尿路・泌尿器系，特に複雑性尿路感染症が多いことが知られている。当院での血液培養から検出された *Proteus* 属菌感染症の症例につき，臨床的特徴を検討した。

【方法】期間：2013 年 4 月～2016 年 3 月までの 3 年間。対象：公立昭和病院で実施された血液培養から検出された症例。アウトカム：臨床的特徴および感染巣について診療録を用いて後方視的に臨床的特徴を検討した。

【結果】期間内の血液培養陽性となったのは 1,398 例であった。*Proteus* 属菌は合計 17 症例検出され，*P. mirabilis* 12 例，*P. vulgaris* 5 例であった。感染病巣は尿路・泌尿器 14 例 (82.4%)，皮膚軟部組織 2 例 (11.8%)，胆道 1 例 (5.88%) であり，*P. mirabilis* に関しては 12 例 (100%) が尿路・泌尿器であった。尿道カテーテル留置 7 例，尿路結石合併 7 例であった。同時期に検出された腸内細菌科細菌の症例では，感染源が尿路・泌尿器であったのは，*Escherichia coli* 134 件 (49.1%)，*Klebsiella pneumoniae* 19 件 (18.4%)，*Klebsiella oxytoca* 4 件 (20%) であり，*Proteus* 属菌ではより高い割合を示した。また，ESBLs 産生菌は 1 例のみの検出となり，既報より少ない結果であった。

【結語】血液培養から *Proteus* 属菌が検出された症例は，尿路・泌尿器領域を感染源とする症例が多くみられた。血液培養の結果から感染臓器の推測ができることが示唆されるが，更なる症例の検討が必要である。

173. *Streptococcus pyogenes* (GAS) により丹毒様蜂窩織炎，化膿性股関節炎，筋膜外膿瘍を呈し，外科的処置が著効した症例

大阪警察病院感染管理センター¹⁾，同 臨床検査科²⁾

板倉 巧¹⁾ 寺地つね子¹⁾ 福田 望美²⁾
澤 佳奈²⁾ 水谷 哲¹⁾²⁾

【はじめに】GAS は皮膚軟部組織感染症の原因菌であり，病原性が強くわずかな皮膚障害も侵入門戸となる。進行が早く敗血症等に重症化する危険性もあり，注意が必要である。

【症例】48 歳女性。既往に右外陰部癌切除，右鼠径リンパ節郭清，術後放射線療法，左下肢蜂窩織炎，β-ラクタム系，キノロン系薬剤アレルギーあり。高熱，左大腿腫脹，疼痛で受診し左大腿に地図上の発赤，圧痛，熱感認め，丹毒様蜂窩織炎の診断。入院拒否し CLDM 内服治療で帰宅したが 2 日後に左股関節痛で歩行困難となり救急搬送され，左下肢蜂窩織炎病変の拡大，WBC12,000，CRP34，CT で左股関節液貯留，左下肢蜂窩織炎を認めた。CLDM，MINO，

VCMで皮膚病変は改善したがCRPは50まで上昇し、MEPM, LZDに変更したところCRPは34まで改善。左股関節穿刺で膿汁排液認め左化膿性股関節炎と診断し第6病日に洗浄、デブリを行い、関節液よりGASを検出。血液培養は陰性。炎症改善悪く、造影MRIで大腿外側筋膜外膿瘍認め第15病日に穿刺排液。PCG, CLDMで炎症反応は次第に改善し、内服抗菌薬治療に切り替え第29病日に軽快退院。

【考察】初期抗菌薬治療が遅れ、病変拡大を来した。血液培養陰性からは直接浸潤によるものと考えられる。丹毒様蜂窩織炎でも画像精査を早期に行い、治療に難渋した時点で外科的処置や画像再検を行うべきである。

【結語】GASは進行が早く、適切な抗菌薬治療や必要に応じた外科的処置や画像再検が必要である。

174. 全身の白癬症を契機として発見されたびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の1例

名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野¹⁾,
名古屋大学医学部付属病院血液内科²⁾

村瀬 千晶¹⁾ 牛島 洋子²⁾

【症例】62歳男性。1カ月の経過で陰部から全身に拡大した掻痒性の紅斑と鱗屑に対し、自己判断で木酢液を外用していた。初診10日前からは入浴を中止していた。39.2℃の熱発を来し、当院を受診した。初診時に全身に鱗屑を伴う紅斑をみとめ、体幹・足の皮膚、及び肥厚した足爪より白癬菌が検出された。CTにて腹部に蜂窩織炎を、採血ではCRPの高値と末梢血中に11.5%の異型細胞を認めた。全身の表在性白癬症と木酢酸による接触皮膚炎、及び蜂窩織炎の合併と診断し、入院にてテルビナフィン塩酸塩の内服・外用、及びCTRXの投与を行った。速やかに炎症所見の改善を得たが、7日目に肝機能の軽度増悪を認めたため、テルビナフィン塩酸塩の内服とCTRXの投与を中止した。広範な白癬症の存在と血液像から血液悪性腫瘍の合併が疑われたが、リンパ節生検には患者の同意が得られず、骨髓穿刺のみを施行した。診断には至らず10日目に退院となった。

白癬症につき外用治療を継続していたところ、退院後1カ月時点で再度の発熱に加え黄疸・脾腫を生じ、肝機能の著明な増悪を認めた。末梢血中の異型細胞は33%であった。肝生検にて異型リンパ球の肝浸潤を認め、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断された。

【考察】急速に広範囲に拡大する白癬症の背景には何らかの易感染性の存在が示唆されるため、悪性リンパ腫を含めた全身検索と注意深い経過観察が重要と考えられる。

(非学会員共同研究者：小川 靖，相村有里子，秋山真志)

175. 新規抗ヘルペスウイルス薬ASP2151 (amenamevir) の帯状疱疹治療薬としての特徴

富山大学医学部ウイルス学

白木 公康

【目的】新規抗ヘルペス薬ASP2151 (Amenamenvir) はヘ

リカーゼ・プライマーゼ阻害薬で、帯状疱疹治療薬として、過去の抗ヘルペス薬ではソリブジンを超える効果が期待できる薬剤である。その帯状疱疹治療薬としての作用を既存の抗ヘルペスウイルス薬であるアシクロビル (ACV) やフォスカビル (PFA) とASP2151 (ASP) と比較して、その特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法】ヒト胎児肺線維芽細胞に水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 河口株を接種後、ACV, PFA, ASPを各濃度で添加し、一定期間、培養した。それぞれの薬剤のEC50を算出し、また各種薬剤濃度におけるウイルスブラック当たりのウイルス量を定量した。次に、感染後4~24時間培養後に各種薬剤を各濃度で添加し、培養時間の違いによる薬剤のそれぞれのウイルスに対する感受性をEC50の増加率で比較した。

【結果】各種薬剤のウイルスに対する感受性をEC50の増加率で評価した結果、VZVにおいても感染後早期 (7.5~12時間) の段階では、ACV, PFA, ASPともに増加率に変動は見られなかったが、感染後後期 (10~16時間) の段階では、ACVが10倍以上の増加率を示すのに対して、PFAやASPでは両ウイルスとも増加率に変動は見られなかった。

【考察】ASP2151は、非核酸類似体のヘルペスウイルスヘリカーゼ・プライマーゼ阻害剤であり、PFAと同様にウイルスの酵素に直接作用することができる。一方、ACVはウイルスの持つチミジンキナーゼによってリン酸化され、GTPと競合して、伸長阻止薬として作用するので、DNA合成開始後の抗ウイルス活性は低下する。ASPは、ACVと異なり、いかなる段階の感細胞に対しても、同等の抗ウイルス活性を示すことと、1日1回の投与で、抗ウイルス活性濃度が保てること、腎排泄型でないことで、これまでの抗ヘルペス薬にはない特徴を持ち、その活性と動態からは、過去のソリブジン以上の効果が期待できる薬剤であることがわかる。以上のように、帯状疱疹治療薬Amenamenvirは、今後の帯状疱疹の治療の標準薬となると期待される。

177. 視神経炎・神経梅毒を合併した2期梅毒の1症例 聖路加国際病院内科感染症科

古川恵太郎，松尾 貴公
森 信好，古川 恵一

【症例】65歳男性。

【既往歴】特記なし。

【現病歴】X年3月中旬，風俗店で性行為あり。3月下旬，陰茎に無痛性皮膚潰瘍の出現あり。4月11日，健診で初めて梅毒反応陽性を指摘された。4月18日，右眼視力低下，下方視野障害の出現あり。5月10日，当院眼科受診し，右眼梅毒性視神経炎の診断で5月12日当科入院となった。

【身体所見】意識清明，体幹部，両上肢・手掌，両下肢に発疹あり，陰茎に皮膚潰瘍あり，項部硬直なし，眼底：右眼視神経炎・乳頭浮腫・出血あり。

【検査所見】VDRL 陽性 1:64, TPHA 陽性 1:5,120, HIV 陰性, WBC 8,600/ μ L, Hb 14.2g/dL, Plt 38.7 万/ μ L, AST 25IU/L, ALT 29IU/L, ALP 478IU/L, LDH 178IU/L, BUN 12.1mg/dL, Cr 0.72mg/dL, BS 128mg/dL, ESR 75/時間, CRP 4.08mg/dL.

・髄液検査:細胞数 3/ μ L, 蛋白 52mg/dL, 糖 65mg/dL, TPHA 陽性 1:8.

・頭部 MRI:右視神経乳頭部造影剤増強・浮腫.

・胸腹部造影 CT:縦隔・鼠蹊部リンパ節腫大.

【経過】梅毒 2 期, 神経梅毒および右眼梅毒性視神経炎と診断し, PCG を 1 回 400 万単位 4 時間毎に点滴静注し 14 日間投与した. また PSL 60mg/日を 7 日間投与し, 2 週間かけて漸減した. 治療後, 自覚所見は著明に改善した. その後, 退院し AMPC を 1.5g/日分 3 内服し 14 日間投与した. その後, 順調に軽快した.

【考察】梅毒の眼病変は 0.17~3.9% に認め, 93% は男性で, ぶどう膜炎が 45.6%, 網膜炎が 12.7%, 視神経炎は 11.4% という報告がある. 眼病変の時期は 1 期 2.1%, 2 期 26.0%, 早期潜伏期 20.4%, 後期潜伏期—晩期 49.7% と報告されている. 本症例は 2 期梅毒で視神経炎・神経梅毒を合併した. PCG 大量静注と副腎皮質ステロイド剤が奏功して軽快した.

178. 抗菌薬による加療を行わずに自然軽快した化膿性椎体椎間板炎の 4 例

東京医科大学病院感染制御部・感染症科¹⁾, 東京医科大学微生物学講座²⁾

坂上 真希¹⁾ 中村 造¹⁾ 月森 彩加^{1,2)}
佐藤 昭裕¹⁾ 福島 慎二¹⁾ 渡邊 秀裕¹⁾
松本 哲哉²⁾

【序文】化膿性椎体椎間板炎の治療は, 安静と適切な抗菌薬加療が原則とされている. 今回, 我々は抗菌薬による加療を行わずに自然軽快した化膿性椎体椎間板炎を 4 例経験したため報告する.

【症例】80 歳女性, 70 歳男性, 81 歳女性, 70 歳女性の 4 例. 4 例全例突然の疼痛 (3 例は発熱もあり) を主訴に病院を受診し, 3 例は入院, 1 例は外来通院でフォローとなった. MRI 検査で, 1 例は頸椎, 1 例は胸椎, 2 例は腰椎の化膿性椎体椎間板炎 (4 例のうち 2 例は硬膜外膿瘍も合併) を指摘されたが, 血液培養検査は 1 回ないしは複数回陰性であった. 2 例は椎間板穿刺を施行し, 培養検査提出しているがいずれも陰性であった. 神経学的異常所見を認めなかったことから, 起病菌が同定できるまで対症療法で経過観察していたところ, 次第に自覚症状および血液検査値 (CRP および ESR) の改善を認めた. 入院した 3 例については再度 MRI 検査を行うと, 全例において炎症所見の改善が指摘された. 入院 3 例のうち, 2 例は自宅退院, 1 例はリハビリ目的に転院となった.

【結語】抗菌薬加療を行わず, 対症療法のみで自然軽快した化膿性椎体椎間板炎を 4 例経験した. 対症療法のみで経過観察することで, 自然軽快する症例が一部存在する可能

性が示唆された.

179. *Streptococcus gordonii* による化膿性脊椎椎間板炎の 1 例

地域医療機能推進機構東京新宿メディカルセンター

竹山 誠, 清水 秀文
東原 和哉, 藤田 留美

【症例】54 歳男性. 既往に 35 年前の交通事故による腰椎圧迫骨折があるが, 糖尿病などの基礎疾患はない. また定期的に歯科に通院し歯石の除去を行っていた. 来院前日の午後 7 時頃に腰痛を自覚. その後に 38℃ 台の発熱がみられた. 腰痛増強し体動困難となったため, 当院救急外来受診し, 精査加療目的に入院となった. 来院時, L1/2 レベルに脊柱叩打痛を認めていた. 入院時採取した血液培養が翌日には陽性となり, 化膿性脊椎炎を疑い SBT/ABPC の投与を開始した. 入院 3 日目に施行した腰椎 MRI 検査では既往の圧迫骨折以外の所見を認めなかったが, 同 14 日の再検査では L1/2 レベルに化膿性脊椎炎, 化膿性椎間板炎, 並びに両側腸腰筋膿瘍の所見があり, 化膿性脊椎椎間板炎との診断に至った. 血液培養からは連鎖を形成するグラム陽性球菌を認め, 16S rRNA 遺伝子解析の結果, *Streptococcus gordonii* と同定された. 経食道心臓超音波検査, 腹部骨盤造影 CT 検査では他に病変を認めなかった. 薬疹の発症もあり, 入院第 35 日より LVFX 内服を継続している. 入院第 68 日の時点で経過良好であり, リハビリテーションを行っている.

【考察】*S. gordonii* は *S. viridans* 属に属する口腔内常在菌で, 感染性心内膜炎等の原因として知られているが, 検索し得た範囲内では同菌による化膿性脊椎炎の報告はない. 歯科治療歴に加え, 腰椎圧迫骨折の既往が発症に関与したことも推測され, 貴重な 1 例と考え報告する.

180. 生検で確定した左仙腸関節炎

筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター総合病院水戸協同病院総合診療科¹⁾, 同 グローバルヘルスセンター・感染症科²⁾

足立 真穂¹⁾ 奥村 信人¹⁾ 高村 典子²⁾
多田 勝重²⁾ 石岡 春彦²⁾ 矢野 晴美²⁾

【症例】23 歳日本人女性. G0P0 既婚, sexually active, HIV 陰性. 来院 2 週間前からの左腰痛, 来院当日に歩行困難なほどの症状増悪と発熱で救急外来を受診した. 左上後腸骨棘に圧痛があり, 腹部造影 CT では腹腔内に明らかな感染巣は認めなかったものの, 骨盤内炎症性疾患としてセフトリアキソン, ミノサイクリンで初期治療を開始した. 入院後の診察で左臀部の圧痛, 左股関節屈曲, 外転, 内転で疼痛を認め, 左仙腸関節炎と臨床診断した. 腰椎 MRI で左仙腸関節周囲に液体貯留があり, 診断に合致する所見を得た. 経胸壁心エコーでは感染性心内膜炎を示唆する所見はなく, 入院時の血液培養も陰性だった. 第 6 病日に病変部の CT ガイド下穿刺を行い, 穿刺液よりメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* を分離した. 抗菌薬をセファゾリ

ンに変更し、以後も良好な臨床経過を得た。

【考察】仙腸関節炎のリスク因子には不法薬物使用や骨盤外傷があり、妊婦やアスリートに発症することが知られている。原因微生物としては *S. aureus* が最も多い。

【結語】仙腸関節炎は、病歴、身体所見、画像検査を総合した診断が必要となる。本症例は感染部位から直接検体を得たことで確定診断に至った。リスク因子がなくとも仙腸関節炎は鑑別に挙げる必要がある。

(非学会員共同研究者：李 紀廉，入江敏之)

181. 大腿骨骨髓腔内に嫌気性菌を含めた複数菌による膿瘍形成をきたした1例

佐久総合病院佐久医療センター救急科

早瀬 千栄，嶋崎 剛志

【症例】特に既往のない55歳男性，徐々に増悪する右下肢の痛みを主訴に近医を受診。化膿性関節炎の疑いで入院しCEZの投与を開始。翌日，血圧が低下，血液培養が陽性となり敗血症性ショックの診断で当院へ搬送。搬送時の右大腿部CTで，大腿骨骨髓腔内に泡沫状のガス像を疑う多数の小低吸収域を認め，大腿深部筋に複数の膿瘍を疑う低吸収域を認めた。胸部CTでは敗血症性肺塞栓を疑う多発小結節影を認めた。大腿骨骨髓炎，筋膿瘍の診断で，同日整形外科で右大腿骨へ骨孔を開け，骨髓腔と筋の洗浄，ドレナージを実施した。術中悪臭を伴う膿汁の排泄があり，嫌気性菌感染と考えABPC/SBT 3g q6hの投与を開始。血液培養からは *parvimonas micra*，膿汁の培養からは *Streptococcus salivarius* と *P. micra* が検出された（質量分析，遺伝子同定中）。口腔内は清潔で，腹骨盤部造影CTで異常所見はなく，経食道超音波で疣贅や弁膜症は認めなかった。第4病日のCTで両側大腿静脈内に血栓を認め抗凝固療法を開始，第8病日に薬疹が出現し抗菌薬をCTRX 2g q24hとMNZ 1,500mgに変更している。治療経過は良好でCTで膿瘍の消失，血液検査で炎症所見の改善を認めている。

【考察】糖尿病などの既往歴，下肢の外傷歴，手術歴，薬物乱用歴がない中年男性の大腿骨骨髓炎，膿瘍形成の症例を経験した。成人例の嫌気性菌を含む複数菌の長管骨骨髓炎の報告はなく，示唆に富む貴重な症例と考え報告する。

182. アキレス腱炎から診断されたHIV感染症

セコメディック病院救急部¹⁾，新松戸中央総合病院²⁾

宇藤 薫¹⁾²⁾，中尾 安秀²⁾

高嶋 英樹²⁾，阿部 公俊²⁾

【症例】31歳，男性。

【主訴】左足関節痛。

【既往歴】26歳時に薬剤性肝障害・急性咽頭炎で入院歴。

【社会歴】営業職で歩き回る程度。

【現病歴】1週間前に感冒症状があった。3日前から歩きにくい感じがしていた。搬送日当日より咽頭痛と左足関節痛が出現し，疼痛著明で歩行困難にて救急要請。

【身体所見】JCS-0，BT37.7℃，HR88/分，BP156/91mmHg，

RR16/分，SpO₂ 97% (RA)，両側結膜充血著明，咽頭痛あり，咽頭発赤あり，扁桃腫大なし，咳（-），痰（-），鼻汁（-），他HEENT・胸腹部に特記所見なし，アキレス腱付近に腫脹・圧痛・熱感，発赤を伴っていた。鼠径リンパ節腫大あるも圧痛なし，他体表リンパ節腫大なし。

【経過】咽頭痛とアキレス腱炎が同時発症しており，Overuseによるアキレス腱炎を念頭に置きつつも，反応性単関節炎も考慮した。来院時リンパ球数600/μLと低値で，胸部Xpでスリガラス陰影を認めた。CSWの使用歴はなく，女性経験も1名のみでSTDリスクも低いと考えられたが，精査を行うとHIV抗体陽性であった。入院にて精査対応を行い，HIV-1PCR陽性で，CD4 49/μL，CD8 347/μLであり，AIDS発症をしている事が判明した。

【考察】関節痛で来院した場合，反応性関節炎を考慮した上での診断加療が必要である。文献的考察を加え発表する。

183. 発熱を主訴に来院したクラミジア，単純ヘルペス1型，2型混合感染直腸炎の1例

東京医科大学茨城医療センター感染制御部¹⁾，東京医科大学病院感染制御部²⁾，東京医科大学微生物学分野³⁾

渡邊 裕介¹⁾²⁾³⁾，月森 彩加²⁾，佐藤 昭裕²⁾

福島 慎二²⁾，中村 造²⁾，渡邊 秀裕²⁾

宇留間友宣¹⁾，松本 哲哉¹⁾³⁾

【背景】性行為感染症としての直腸炎は，主としてコンドーム未使用の肛門性交が原因とされる。単純ヘルペス直腸炎は強い局所所見の他，発熱や悪寒を生じうるが，クラミジア直腸炎は，局所所見が軽微な事が多く，全身症状は稀である。原因微生物は病変部からの抗原検査や遺伝子検査で診断される。

【症例】MSMの29歳男性。HIV感染症に対し，ARTを行い，免疫機能は安定していた。複数のパートナーと，コンドーム未使用での性交渉歴があった。数日前から発熱があり，熱発の3日後から排便時痛を自覚した。受診時，直腸診で著明な肛門痛があり，下部消化管内視鏡で下部直腸に潰瘍性病変を認めた。生検検体の免疫組織化学的検索で単純ヘルペス1型および2型陽性細胞を認め，直腸からの拭い液はクラミジアトラコマティスDNA，単純ヘルペス2型抗原が陽性となり，これら3種による直腸炎と診断した。単純ヘルペス直腸炎に対し，抗ヘルペス薬を12日間，クラミジア直腸炎に対し，DOXYを14日間投与し，速やかに改善した。

【考察】本症例ではsafer sexが不十分であり，性交渉歴から，発熱の鑑別に直腸炎を挙げる必要があった。また，我々が検索した限り，複数病原体の直腸炎の報告はなかったが，本症例では3種が原因微生物となり，貴重な症例であった。クラミジア直腸炎はヘルペス性直腸炎と比べ軽微な症状である事が多い為，直腸炎と診断した際には混合感染を考慮すべきと考えられた。

184. 1年以上持続する慢性下痢，下血にて診断が難渋したアメーバ赤痢患者

セコメディック病院救急部¹⁾，新松戸中央総合病院²⁾

宇藤 薫¹⁾²⁾ 中尾 安秀²⁾
高嶋 英樹²⁾ 阿部 公俊²⁾

【症例】57歳，男性。

【主訴】1年前からの下痢，下血。

【既往歴】C型肝炎。

【社会歴・嗜好】生活保護，機会飲酒，喫煙15本/日。

【現病歴】1年前から下痢，下血が出現し，消化器科，内科受診している。1年前に胃角部に線状潰瘍と，上行結腸～S状結腸にびまん性に粘膜発赤が見られたが，細胞診で特記所見なし。採血でHCV陽性にて整腸剤およびペンタサで治療を開始したが，下痢，下血は持続していた。非特異的炎症性腸疾患として，1年間症状が持続していた。症状が再度増悪したと救急外来を受診。

【身体所見】バイタル異常なし，下痢・下血が見られるも頭頸部・胸腹部に特記所見無し，全身倦怠感あり。

【経過】非特異的に症状が持続する慢性下痢として考え，薬剤性，感染性，炎症性腸疾患や内分泌疾患を考慮した問診を行った。また，HCV陽性にて感染源の確認にて既往や過去の生活状況を確認したところ，3年前まで海外出張をする会社員で，海外でCSW利用歴があることが判明。また，しぼり腹を伴っていることが判明した。追加の下部消化管内視鏡と生検にてアメーバ赤痢と診断。治療4日目に症状消失した。

【考察】生活保護という状況から，過去の社会歴の洗い出しが不十分で有り，1年以上未診断であった症例であった。時間経過を考慮した幅広い問診や社会歴の確認が必要である。本症例を踏まえ，アメーバ赤痢やSTDについて文献的考察を加え発表する。

185. 右扁桃腫大および右頸部リンパ節腫大を呈し悪性リンパ腫との鑑別を要したⅡ期梅毒の1例

JCHO 東京山手メディカルセンター血液内科

米野由希子，柳 富子

【症例】27歳男性。1カ月前から右頸部が腫脹し，疼痛・圧痛が出現，微熱が持続し近医受診。LVFX 500mg/dayを処方された。翌日当院紹介受診。体重は1カ月で2kg減少，37.2℃，皮疹なし。右扁桃は発赤・腫脹し白苔著明。右頸部に5×3cmの軟らかいリンパ節を触知した。CRP 3.2 mg/dL，sIL-2R 1,020U/mL。扁桃炎・感染性リンパ節炎と診断しLVFXを1週間継続したが，38℃台の発熱，CRP 4.2，肝酵素上昇を認めた。右扁桃は縮小し白苔消失。リンパ節の大きさは不変だが，硬化していた。全身diffusion MRIでは拡散制限を伴う右優位の両側頸部リンパ節腫大，右肺結節病変，門脈近傍のリンパ節腫大を認めた。悪性リンパ腫を疑い頸部リンパ節生検が予定された。術前検査でRPR 67.3 RU，TP 66.0 COIと梅毒陽性，HBs-Ag（-），HCV-Ab（-），HIV-Ag・Ab（-）。問診で患者はMSM

であり，不特定多数の男性パートナーとoral sexを行っていたと判明した。生検翌日からamoxicillin 1,500mg/day内服開始。病理所見は線維化を伴う脂肪組織片で炎症細胞浸潤を認めたが，悪性リンパ腫は否定された。内服開始2週間後，右頸部リンパ節は径2.5cmに縮小，肺結節は不明瞭化，門脈近傍リンパ節は残存。肝酵素は低下し，CRP 0.1，RPR 7.9，sIL-2R 562と低下。Amoxicillinは3週間服用し中止した。

【結語】近年性習慣が多様化しており，口腔内病変と頸部リンパ節腫脹を認めた場合は梅毒を鑑別に挙げる必要がある。

（非学会員共同研究者：飯原久仁子；JCHO 東京山手メディカルセンター病理診断科）

186. 扁桃腫大・頸部リンパ節炎を合併し，悪性リンパ腫との鑑別を要した二期梅毒の1例

京都市立病院感染症内科

篠原 浩，寺前 晃介
中達 尚，清水 恒広

【背景】梅毒は*Treponema pallidum*を病原体とし性的接触を主たる感染経路とする感染症であるが，近年，我が国において報告数が増加している。古来，梅毒は様々な病型を呈すことから“Great Imitator”と呼ばれてきた。扁桃腫大・頸部リンパ節炎を呈し悪性リンパ腫との鑑別を要した二期梅毒の1例を経験したので報告する。

【症例】40歳代男性，MSM。

【病歴】20XX年2月から頸部腫脹を自覚し近医を受診。両側扁桃腫大・頸部リンパ節腫脹を指摘され，悪性リンパ腫を懸念し当院紹介。PET-CTで口蓋扁桃・頸部リンパ節に有意な集積を伴っていた。扁桃・頸部リンパ節の針生検では有意な所見が得られず，リンパ節の摘出生検を計画。術前の梅毒検査が陽性であり当科コンサルトとなった。

【所見】両側扁桃は腫大し，表面に白色の粘液付着を認めた。両側前頸部リンパ節を触知した。体幹部に数mm程度の淡い紅斑を認めた。RPR定量64倍，TPHA定量2,370.0titer。

【経過】咽頭部を侵入門戸とした二期梅毒の可能性が高いと考えたが，増大傾向にある頸部リンパ節に関し悪性疾患除外のため摘出生検を実施した。病理組織では悪性腫瘍の所見を認めなかった。咽頭ぬぐい液・摘出リンパ節組織に関しPCR法で*T. pallidum*遺伝子が陽性であり，梅毒による扁桃炎・リンパ節炎と診断した。

【結論】臨床医は梅毒の臨床像についてよく理解することが，早期に診断し合併症や周囲への拡大を防ぐために重要である。

189. 妊娠経過・転帰からみた「新規分類（MC）」の早産リスク評価・臨床的有用性及び細菌性陰症（BV）例の除菌と妊娠転帰

国立研究開発法人国立国際医療研究センター産婦人科

荻野 満春

【緒言】頸管腔分泌物（CVS）の多彩な病像の指標である MC（Modified Classification：Verstraelen et al, 2007）の早産予知の有用性及び細菌性膣症（BV）の除菌効果と妊娠転帰について検討した。

【対象・方法】対象は2010年4月～2012年度末迄に登録された妊産婦88例である。倫理委員会承認手続き後、ICを取得しCVSのグラム染色及び標準培養を定期的の実施した（倫理指針）「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針（2008）」「ヘルシンキ宣言（ソウル2008改訂）」。

【結果】A）Grade I, 2.72%, B）Grade I-like, 1.13%, C）Grade I-PMN, 46.59%, D）BV-like, 29.54%だった。B+D群（E）に対し除菌を実施、MNZ 500mg 分2×10日投与を1クールとした。定期フォローで所見Aを維持した症例を対照群とした子宮収縮抑制剤の投与期間は、（1）C群、（2）フォロー中「A→C」・「E→C」に所見が移行した群で有意に長く、「E→A」と所見が改善した群で有意差はなかった。早産3例（3.40%）は全てC群で、E群の除菌率は1クール：85.18%、2クール：95%以上で早産例はなかった。

【要約・考察】C群及びフォロー中Cの所見に移行した症例の早産リスクは高い。E群のMNZ治療による反応性は良好だった。以上より、①MCは妊娠中に於いてその経時的推移から早産発症予知の優れた指標である、②特に所見Cを示す症例では子宮収縮抑制剤の適切な投与が必要である、③MNZによるBV早期治療の有用性が確認された。

（非学会員共同研究者：中西美紗緒、定月みゆき、飯野孝一、矢野 哲）

190. サルモネラ感染による卵巣膿瘍の1例

坂総合病院呼吸器内科

矢島 剛洋, 神宮 大輔, 生方 智
庄司 淳, 高橋 洋

症例は29歳女性、未任未産婦。2012年11月より子宮内膜性嚢胞のため近医産婦人科を通院していた。2014年11月13日より微熱と下腹部痛があり、数日で自然軽快した。同年12月23日より下腹部痛、38℃台の発熱があり12月26日に当院救急外来を受診した。産婦人科医診察にて子宮、左右付属器に圧痛、反跳痛あり骨盤腹膜炎として入院となった。CMZ 3g/日点滴による初期治療が開始されたが、その後も解熱せず、腹痛も改善しなかった。入院後第4病日の骨盤MRIにおいて、左卵巣に拡散強調画像において高信号を呈する10cm大の膿瘍が認められたため、卵巣膿瘍と診断とされた。経陰的に卵巣膿瘍穿刺が行われ、チョコレート色で粘性の高い膿汁が認められ、サルモネラ菌O7群が3+で純培養された。その後も腔内に留置したピグテールカテーテルによるドレナージが1週間行われた。抗菌薬はCMZのまま合計11日間投与され順調に改善し、入院後第15病日に退院した。その後も再発は見られていない。入院時に血液培養は採取されておらず、入院後第3病日の血液培養は2セットとも陰性であり、便培養は未施行であった。サルモネラは、食肉や鶏卵などの食品

や飼育動物の糞などから感染が成立するが、本症例の感染経路は特定できなかった。非常に稀であるが、卵巣膿瘍を含む骨盤内炎症性疾患の原因菌として、サルモネラ菌を認識しておく必要がある。

191. 当院における麻疹症例の臨床的特徴の検討

山形県立中央病院救急科¹⁾、同 感染症内科・感染対策部²⁾

横川 京子¹⁾ 阿部 修一²⁾

【目的】2017年3月から5月にかけて山形県内外において患者数60人に及ぶ麻疹アウトブレイクが発生した。当院で診療した麻疹症例からアウトブレイクにおける麻疹の臨床的特徴を解析した。

【方法】対象は麻疹アウトブレイクがあった2017年3月9日から5月17日の期間に、麻疹疑いで当院を受診した症例である。全例に対して、咽頭ぬぐい液、全血、尿の麻疹PCR検査が実施された。いずれかの検体で麻疹PCR陽性であった例を確定例、いずれも陰性であった例を非確定例として、それぞれ症状および身体所見、ワクチン接種歴などについて検討した。

【成績】対象症例は22～42歳の14例であり、うち麻疹確定例が6例、非確定例が8例であった。麻疹の病型は全て修飾麻疹であった。確定例では麻疹患者への接触歴が全例で確認され、さらに、いずれもMRワクチンの接種歴があった。接種回数は2回が2例、1回が3例、回数不明（1回または2回）が1例であった。発熱は全例で認められたが、発疹やコプリック斑が出現していたのは1例のみであった。また、6例中5例で前頸部リンパ節腫脹が認められた。

【結論】ワクチン接種歴があっても修飾麻疹を発症していた例があったことから、感染拡大を防止するためにも麻疹患者への接触歴があれば積極的に麻疹検査を実施する必要があると考えられた。また、前頸部リンパ節腫脹は麻疹に特異的な所見ではないが、接触歴と併せると修飾麻疹の鑑別診断に有用である可能性が示唆された。

192. コクサッキーウイルスA6によるウイルス性肺炎および急性心筋炎の1例

NTT 東日本関東病院呼吸器内科

古川龍太郎, 白井 一裕

【症例】50歳男性。既往に気管支喘息がある。7日前から呼吸困難を自覚し受診した。仕事で中国上海郊外に渡航した（9日間滞在、受診3日前に帰国）。胸部CTで両肺野にびまん性多発粒状影を認めたが、経気管支肺生検で特異的所見を認めず、喀痰・気管支洗浄液培養では一般細菌・抗酸菌とも陰性だった。初診後17日目のCTで粒状影は消褪傾向にあった。症状も改善傾向にあったが再度増悪し、初診後23日目に呼吸困難、咳嗽、血痰のため受診・入院した。胸部画像で心陰影の拡大と両側胸水を、心エコーで左室拡大とびまん性壁運動低下を認め、急性心不全を呈していた。心筋逸脱酵素上昇は認めなかったが、冠動脈カテーテル検査・心臓MRIでは急性心筋炎と考えられた。利尿

薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬等により加療され、約1カ月入院した。皮疹を認めなかったが、中国における手足口病の流行を考慮し、コクサッキーウイルス A6 (CVA6)、同 A16、エンテロウイルス 71 抗体 (中和試験法) を提出した。経過中 CVA6 抗体が有意に上昇し (入院時 512 倍、3 週後 1,024 倍、4 カ月後 2,048 倍以上)、CVA6 感染によるウイルス性肺炎および急性心筋炎が強く疑われた。約 6 カ月の経過で心機能は改善傾向にあった (ejection fraction 22%→53%)。

【考察】急性心筋炎の原因となるウイルスは多種にわたり同定できる症例は多くないが、本症例のように渡航歴や先行する感染症のエピソードが参考となる場合がある。

193. ヒトメタニューモウイルスと肺炎球菌の混合感染による重症肺炎の1例

宮城厚生協会坂総合病院呼吸器科

木村 望, 上原 周悟, 神宮 大輔
矢島 剛洋, 生方 智, 庄司 淳
高橋 洋

【症例】98 歳女性。20XX 年 5 月 11 日昼頃から発熱、酸素化低下が出現したため、救急要請し、当院へ搬入された。胸部単純写真で左上中肺野の浸潤影、胸部 CT で左上葉、右下葉に浸潤影を認めたため、肺炎の診断となり、入院加療の方針となった。入院時に行った鼻咽頭ぬぐい液のヒトメタニューモウイルス (hMPV) 抗原迅速検査は陽性となっていた。気管支喘息の既往があり、搬入時、喘鳴を聴取し、動脈血液ガス分析で二酸化炭素の貯留を認めたため、気管支喘息発作も合併していると判断し、抗菌薬、気管支拡張薬、ステロイドの投与を開始した。喀痰培養で肺炎球菌 (PISP) が分離された。血液培養は陰性であった。治療開始後も呼吸不全が進行し、第 5 病日に死亡した。

【考察】当院で過去 4 年間に認められた、成人 hMPV 肺炎症例数は 35 例であった。年齢は 21~98 歳 (平均 71.94 歳) で、外来加療例が 4 例、入院加療例が 31 例となっている。hMPV 単独感染例が 19 例、複数菌感染合併例が 16 例であり、うち 8 例は肺炎球菌が占めていた。呼吸状態の悪化が見られ、挿管人工呼吸を要した症例が 1 例、NIPPV を装着した症例は 3 例認められたが、基本的な予後は良好であり死亡例は本症例のみだった。

194. ヒトパレコウイルス 3 型 (HPeV-3) によるウイルス性筋炎の罹患経験

東京ベイ・浦安市川医療センター感染症内科¹⁾、東京都立小児総合医療センター感染症科²⁾

織田錬太郎¹⁾ 相澤 悠太²⁾ 堀越 裕歩²⁾

【主訴】四肢筋痛、上肢筋力低下。

【現病歴】起床時に四肢筋痛が出現し、近医受診。血液検査を施行、異常所見はなかった。しかし、翌日に「箸がうまく使えない」、「重いものが持てない」、など両側上肢の筋力低下が出現。経過をみていたが、筋痛と筋力低下は徐々に増悪。発症 4 日目に再度血液検査を施行したところ CK とミオグロビンの上昇を認めた。発熱・皮疹の生後 3 カ月

の乳児とのシックコンタクトや臨床経過からウイルス性筋炎と考え、原因微生物としてヒトパレコウイルス (HPeV) を疑った。咽頭・血液の HPeV-PCR を施行し、咽頭 PCR が陽性であり、確定診断とした。また、血清型は 3 型と判明。無治療にて徐々に症状改善を認めたが、症状消失まで約 2 週間を要した。

【考察】HPeV-3 は 2004 年に日本から初めて報告され、以後小児領域では新生児・乳児で敗血症、髄膜炎、脳炎などを引き起こすことがわかってきたが、成人での病原性は不明であった。しかし、2008 年に山形県で集団発生した成人の急性筋痛症の原因ウイルスが HPeV3 であることが 2012 年に報告され、病原性が確認された。成人領域では認知が十分ではなく、診断されていない症例が多く存在すると思われ、自身の罹患経験に基づき報告する。

謝辞：ウイルス・血清型の同定に関して、東京都立小児総合医療センター分子生物学室木下和枝様、新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野泉田亮平先生、齋藤昭彦先生に御協力頂いた。

195. 陰嚢痛が初発症状であったヒトパレコウイルス 3 型による流行性筋痛症の1例

神奈川県立足柄上病院総合診療科

田中 聡, 岩淵 敬介

【症例】症例は 30 歳男性で、X 年 10 月 10 日夜間より発熱と睾丸痛が出現し、翌日も同症状が続いたため 12 日に当院内科と泌尿器科を受診した。各種検査を行ったが精巣炎は否定的であり、ウイルス感染症による陰嚢痛と考え解熱鎮痛薬にて経過観察とした。13 日の朝から四肢優位の重度筋肉痛が出現したが、引き続き解熱鎮痛薬で経過観察行ったところ、1 週間程で自然軽快した。発症から 8 日後に採取した血漿の PCR で HPeV-3 感染症と診断した。

【考察】陰嚢痛が初発症状であった HPeV-3 による流行性筋痛症の 1 例を経験した。HPeV-3 は、小児領域では急性胃腸炎や呼吸器感染症などで日常よくみられる原因ウイルスであるが、成人における発症は報告数が少ない。成人におけるヒトパレコウイルス 3 型による流行性筋痛症の場合には、上下肢近位筋に認めることが多いとされているが、陰嚢痛の報告も散見される。感冒症状に加えて陰嚢痛があった場合には、精巣炎がなければ HPeV-3 による流行性筋痛症の可能性を考慮する必要がある。

196. 喀痰 PCR が陽性となったクラミジア肺炎症例の臨床像

坂総合病院呼吸器科

高橋 洋, 上原 周悟, 木村 望
神宮 大輔, 矢島 剛洋, 生方 智
庄司 淳

クラミジア (クラミドフィラ) 肺炎は、抗体価による効率的な検索が難しいためかその実像、全体像が把握しにくい疾患である。今回我々は、喀痰検体の PCR を用いてクラミジア肺炎例の検索を施行して、陽性症例の病像を分析した。

【方法】クラミジア属特異的プライマーを用いて一次検索を行い、陽性検体に関しては肺炎クラミジアおよびオウム病クラミジア特異的PCRを各々追加した。

【成績】クラミジア肺炎14例中の9例(64.2%)が属特異的PCRで陽性となった。9例の内訳としては4例が肺炎クラミジア、4例がオウム病クラミジア、1例がその他の菌種と判定された。PCRの結果と臨床像を対比すると、肺炎クラミジア群は平均年齢37.5歳と若く、 β ラクタム剤投与のみで緩やかに病状改善するなど重症度も低めだったが、オウム病クラミジア群は46.3歳と平均年齢がやや高く、重症度も高めだった。一方では曝露背景や抗体価のパターンでみると、濃厚なトリ接触機会がありCF抗体価が明瞭に上昇していた症例がPCRで肺炎クラミジアと判明するなど、臨床像からの予測とgenotypeは必ずしも一致していなかった。またPCR陰性例は平均年齢79.0歳と、PCR陽性の患者層と比較すると明白に年齢構成が高齢となっていた。これらの傾向はクラミジアに関して同様な検索を試みた既存報告と概ね合致していた。

197. 発生のなかった京都府中部での感染の疑いがある日本紅斑熱の1例

京都市立病院感染症内科¹⁾、馬原アカリ医学研究所²⁾

寺前 晃介¹⁾ 篠原 浩¹⁾ 中達 尚¹⁾
清水 恒広¹⁾ 藤田 博己²⁾ 馬原 文彦²⁾

【症例】50歳代男性。

【主訴】発熱、四肢体幹の紅斑。

【現病歴】京都府中部の山間部在住の既往や常用薬が特にない農業従事の男性。入院9日前に福井県高浜町に釣りに行き、4日前に左膝窩部に虫咬傷らしき痕に気づくも虫体は確認できなかった。2日前より38℃台の発熱が続き、入院前日には四肢・体幹の紅斑が出現した。翌日当院受診しリケッチア感染症を疑われて入院となる。

【経過】入院日よりミノサイクリン点滴治療を開始したところ、入院4日目より解熱、6日目には紅斑消失し、8日目に全身状態改善し退院となった。ミノサイクリンは点滴、内服合わせて計14日間投与し、その後も問題なく経過した。2週間間隔のペア血清で*Rickettsia japonica* IgM抗体及びIgG抗体の陽転化を認めたため日本紅斑熱と診断した。

【考察】日本紅斑熱の報告数は全国的に増加傾向であり、西日本だけでなく、千葉県、静岡県などの東日本での発生も見られている。近畿では、和歌山県を筆頭に兵庫県、大阪府に次いで京都府でもわずかに増加傾向で、2017年は京都府内で計3例の報告となった。また、福井県での報告は2014年、2016年の計2例のみで、近畿ならびに京都府での発生動向、本症例の山間部での居住・生活状況を考慮すると、京都府内で感染した可能性も考えられる。感染推定地域が日本海側ではなく京都府中部の内陸部とすると、*R. japonica* 保有マダニの京都府内での生息域拡大を示唆するものと考えられる。京都府での感染報告は、日本海側周

辺から内陸部へも拡大を見せており、発熱・発疹症例では日本紅斑熱も鑑別にあげ、早期診断・治療が重要と考えられた。

198. 薬剤耐性に関する日本国民の知識と理解

National Institute for Infectious Diseases “Lazaro Spallanzani”¹⁾、群星沖縄臨床研修センター²⁾、国立国際医療研究センター病院³⁾

鎌田 一宏¹⁾ 徳田 安春²⁾
具 芳明³⁾ 大曲 貴夫³⁾

日本では、国民全体を対象にした薬剤耐性に関する知識・理解の評価はほとんどされていない。国内での効率的な普及啓発を目指し、また普及啓発に伴う国民の知識・理解の推移をみることを目的に、インターネットによる全国意識調査を実施した。研究結果では、過去12カ月の抗菌薬服薬状況は46.2%に及び、服薬理由として風邪(45.5%)が最多であった。また11.7%が自宅に抗菌薬を保管し、その内の75.8%が自らに、26.5%が家族や友人に譲渡し使用していた。抗菌薬の自己中断や用量用法の加減経験があるものは23.6%であった。「風邪やインフルエンザに抗生物質は効果的だ」との知識を有するものは40.6%であった。「薬剤耐性」という言葉を聞いたことがあるものは41.6%であったがその内の67.2%が「薬剤耐性とは、人が抗生物質に効きにくい体質や免疫、耐性を持ってしまうことである」との認識を持っていた。大都市ほど「薬剤耐性」という言葉を聞いたことのあるものの割合は大きかったが、他の地方と比べ、必ずしも正しい理解を持っていたわけではなかった。インターネット調査に伴う限界はあるが、相当数の国民が抗菌薬及び薬剤耐性に関し不正確な知識・理解を有していることが確認された。一方で、正しい知識を得たことで何らかの思考・行動変容に58.9%が繋がっており、より明確な情報提供が国民の行動変容につながりうると期待される。

200. 黄色ブドウ球菌におけるダプトマイシン非感性化機序の遺伝学的特徴

自治医科大学医学部感染・免疫学講座細菌学部門
ティティアンパコンカネート 相羽 由詞

渡邊 真弥 Tanit Boonsiri 佐藤 祐介
氣賀恒太郎 李 峰宇 笹原 鉄平
崔 龍洙

【目的】抗MRSA薬のダプトマイシン(DAP)は抗菌力が強く耐性菌の出現頻度が低いことから高く評価されてきた。しかし、他の抗菌薬と同様に非感性菌の出現が報告されている。本研究では、全国から同一患者より分離したDAP感性和非感性的の黄色ブドウ球菌を収集し、全ゲノム解読による情報から未解明である非感性化機序の解明を目的とした。

【方法】全国7施設よりDAP薬治療前後のDAP感性菌と非感性菌を合計34株収集し、薬剤感受性試験などを検討した。その後、同一患者由来であるDAP感性菌とDAP非感性菌の13組について全ゲノム解析を実施しMLST分

類および DAP 非感性に寄与する遺伝子変異を調査した。

【結果】ゲノム比較の結果、13 組から合計 16 種類の遺伝子変異を検出した。10 組から 8 パターンの DAP 耐性に寄与する *mprF* 遺伝子に変異を検出した。2 組からはそれぞれ一つの新規アミノ酸変化を伴う遺伝子変異を検出し、残り 1 組は検討中である。今後、検出した遺伝子変異が DAP 感受性に及ぼす効果を検証し報告する予定である。

謝辞：本研究の遂行にあたり菌株をご提供下さった以下の先生方に厚く御礼を申し上げます。川西進先生、小川純先生(津山中央病院)、Kobayashi Intetsu 先生(東邦大学)、藤田直久先生(京都府立医科大学)、松本剛先生(信州大学医学部付属病院)、矢野晴美先生(筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター)、山本芳尚先生(獨協医科大学越谷病院)、渡邊浩先生(久留米大学)。

202. コリスチン耐性 *Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ (KPC) 産生肺炎桿菌が有する薬剤耐性遺伝子の解析

帝京大学医学部微生物学講座¹⁾、帝京大学医学部附属病院中央検査部²⁾

西田 智¹⁾ 石垣しのぶ²⁾ 浅原 美和²⁾
上田たかね¹⁾ 祖母井庸之¹⁾ 海野 雄加¹⁾
鴨志田 剛¹⁾ 佐藤 義則¹⁾ 永川 茂¹⁾
古川 泰司²⁾ 斧 康雄¹⁾

【目的】カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) による感染症は有効な抗菌薬が少ないことから临床上重要な問題となっている。KPC 型カルバペネマーゼ産生菌は米国での発生後、主に欧米で拡散してきた。最近では、東アジアと東南アジアでも広がりを見せている。当院で分離された KPC 産生 *Klebsiella pneumoniae* (KPC 産生菌) が多剤耐性を示した。この KPC 産生菌が有する複数の薬剤耐性遺伝子を明らかにすることを目的として解析を行った。

【方法】インドネシアでの入院治療歴を有する日本人患者から分離されたコリスチン耐性カルバペネム耐性肺炎桿菌について解析した。マルチプレックス PCR 法により *bla*_{KPC} を含むカルバペネム耐性遺伝子及びその他薬剤耐性遺伝子の解析を行い、ダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定した。

【結果】カルバペネマーゼ及び ESBL 遺伝子のマルチプレックス PCR では *bla*_{KPC}、*bla*_{CTX-M9}、*bla*_{SHV}、*bla*_{TEM} が陽性であった。プラスミド伝達性キノロン耐性遺伝子 *qnr* のマルチプレックス PCR では *qnrB* が陽性であった。KPC 産生菌はコリスチン耐性であったが、プラスミド伝達性コリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* 及び 2 のマルチプレックス PCR は陰性であった。一方、内在性コリスチン耐性遺伝子に変異が見られた。

【考察】KPC 産生菌が有する複数の薬剤耐性遺伝子についてマルチプレックス PCR を用いて検出できた。この KPC 産生菌は複数の耐性遺伝子及び耐性変異を獲得した菌株であると考えられる。

204. 2003 年から 2017 年までの北海道道北地区における小児 B 群溶連菌感染症の発症率の動向

旭川厚生病院小児科

坂田 宏

【はじめに】生後 4 カ月未満の児における髄膜炎や敗血症の主要な原因菌として B 群溶連菌 (GBS) がある。本邦では 2008 年に日本産婦人科学会・日本産婦人科医会から GBS の母児感染予防のガイドラインが公表された。今回 2003 年から 2017 年 5 月までの北海道道北地区 (宗谷・上川) の小児の GBS 感染症の動向を調査したので報告する。

【対象と方法】北海道道北地区には入院が可能な小児科がある医療機関は 2007 年までが 9 カ所、それ以降は 8 カ所存在する。2003 年から 2017 年までに各医療機関で診療した GBS 感染症を各施設にアンケートを行い、全施設から回答を得た。発症率は前期 (2003 年から 2007 年)、中期 (2008 年から 2012 年)、後期 (2013 年から 2017 年) の 3 期に分けて出生 1,000 人あたりの年間発症率を求めた。原因菌である GBS は集積できた株について、real-timePCR により莢膜抗原の血清型を測定した。

【成績】21 名の症例が集積された。発症は生後 0 日から 4 カ月の範囲であった。早発型 7 名、遅発型 14 名であった。疾患は髄膜炎が 9 名、敗血症が 12 名であった。早発型の発症率は出生 1,000 人あたり前期 0.17、中期 0.05、後期 0.10 であった。遅発型では前期 0.25、中期 0.33、後期 0.05 であった。血清型は 19 株で測定され、III 型が 9 株、Ia 型が 6 名、Ib 型が 2 名、II 型が 2 名であった。

【考察】母児感染予防のガイドラインが公表されてから、GBS 感染症は減少傾向にあった。早発型は中期から、遅発型は後期から減少していた。

205. 健康小児に発症した *Clostridium difficile* 関連腸炎の 1 例

東葛病院小児科

種市 哲吉

【症例】6 歳男児。他院でマイコプラズマ感染症の疑いでミノサイクリンを内服中に発熱、痙攣を主訴に当院へ救急搬送され、複雑型熱性痙攣の診断で入院した。入院時のマイコプラズマ抗原迅速検査は陰性で、ミノサイクリンは中止したが、のちに LAMP 法で陽性が確認されたため、再開した。再痙攣なく経過し、入院 4 日目に退院となった。ミノサイクリンは計 7 日間投与し終了とした。退院 5 日後に腹痛、下痢、血便で受診し、便検査で glutamine dehydrogenase (GDH) 抗原および CD トキシン A/B が陽性であったため *Clostridium difficile* 関連腸炎と診断した。全身状態は良好で血液検査で白血球および血清クレアチニンの上昇はなく、米国感染症学会の重症度分類で軽症～中等症と判断し、整腸剤の内服を開始した。しかし、3 日後も腹痛が残存したため、メトロニダゾール 30mg/kg/day の 10 日間内服を行い、症状は消失した。

【考察】健康小児での *C. difficile* 関連腸炎の発症は稀であるが、麻痺性イレウスや megacolonなどを併発し重症化

した症例もみられる。院内感染がほとんどとされているが、近年では成人、小児を問わず地域感染型が増加傾向との報告もみられる。

【結語】健康小児に発症した *C. difficile* 関連腸炎の1例を経験した。メトロニダゾールの内服を行い経過は良好であった。健康小児においても抗菌薬の投与は *C. difficile* 関連腸炎のリスクとなることを念頭におくべきである。

206. 発熱を契機に重複腎盂が発見され、急性巣状細菌性腎炎と診断した8歳男児

独立行政法人国立病院機構東京医療センター

前田 直則, 森 伸晃

青木 泰子, 込山 修

【症例】8歳男児。

【主訴】発熱。

【既往歴】胎児期超音波・3歳時検尿・学校検尿で異常指摘なし。尿路感染症の既往なし。慢性副鼻腔炎。発達障害。

【現病歴】入院4日前から発熱、前額部叩打痛、間欠的腹痛を認め、活気不良のため入院。白血球増加、CRPの上昇あり、膿尿は認めなかった。腹部超音波で重複腎盂を認めたが、腎膿瘍を認めなかった。頭部X線にて前額部に液体貯留を認めたため副鼻腔炎としてアンピシリン・スルバクタム静注を開始。入院3日目に解熱なく左背部叩打痛を認めた。入院時採取したカテーテル尿培養検査より *Enterococcus faecalis* が分離され、入院4日目に造影CTを実施、左腎軽度腫大、低吸収域の散在を認め急性巣状細菌性腎炎と診断。同日薬剤感受性結果をもとに抗菌薬をアンピシリンへ変更、入院6日目に解熱した。入院9日目に薬疹を認めバンコマイシンへ変更、入院14日目にトスフロキサシン内服に切り替え7日間継続。入院15日目に退院。退院2カ月後の排尿時膀胱尿道造影で左V度、右I度の膀胱尿管逆流症を認めた。利尿レノグラムで左重複腎盂尾側部のRI排泄遅延を認めた。

【考察】重度の膀胱尿管逆流症を有するが8歳まで尿路感染症の診断歴がない症例を経験した。男児の初回尿路感染症は1歳までの発症が多数を占めるが、尿路感染症の既往がない先天性尿路奇形を学童期でも発見することがあり、注意を要する。

207. 小児尿路感染症におけるESBL産生菌と非産生菌症例の臨床像の比較

国立病院機構横浜医療センター小児科

矢内 貴憲, 小林 慈典

【目的】小児尿路感染症(UTI)における、ESBL産生菌と非産生菌群の比較を後方視的にを行い、予測因子を見出す。

【方法】対象は2014年1月から2016年12月に当科を受診され、UTIの診断で入院加療を行った15歳未満の小児(再発例を含む)。UTIの定義は、カテーテル尿の培養検体から細菌を 1×10^5 個/mL以上検出したものとした。複数菌検出例は除外した。

【結果】該当69例、*Escherichia coli* は50例(ESBL7例)。

以下、非ESBL群43例とESBL群7例を比較した。月齢5.8カ月対11.3カ月($p=0.65$)、体温 38.6°C 対 38.5°C ($p=0.54$)、WBC値 $15,993/\mu\text{L}$ 対 $18,142/\mu\text{L}$ ($p=0.59$)、血清CRP値 7.61mg/dL 対 5.27mg/dL ($p=0.32$)、尿中亜硝酸塩陽性 34.9% 対 28.6% ($p=0.60$)。解熱までの時間は28.8時間対23.2時間($p=0.91$)、膀胱尿管逆流例は 38.4% 対 50.0% ($p=0.18$)、水腎症例は 37.2% 対 28.6% ($p=0.60$)であった。

【考察】上記項目で群間に差はなく、入院時の予測は困難といえた。有熱期間に差がなかった背景として、当科は初期抗菌薬にSBT/ABPCを選択していることも一因といえた。有熱期間の延長で腎瘢痕のリスクが上昇するとの指摘もある。早期解熱を図るためSBT/ABPCを選択し、菌の感受性をみて変更することも一法と考えられた。ESBLは増加傾向にあり、抗菌薬の適正使用と早期の治療成功を両立した治療戦略が望まれる。

208. 新生児淋菌性結膜炎の1例—エリスロマイシン点眼剤販売中止後の出生後予防処置に関する考察—

帯広厚生病院小児科

那須 敬

【症例】在胎38週、経陰分娩出生の新生児。生後EM点眼を実施。母体は妊娠22週以降検診を受診せず、同37週クラミジアPCR陽性の為当院へ紹介された。

【経過】日齢3に両側眼脂、日齢4には眼瞼腫脹もあり。クラミジア結膜炎を疑い、CAM内服とLVFX点眼を、眼科はOFLX眼軟膏を開始。日齢5、眼脂のクラミジアPCR陰性、グラム陰性球菌陽性から淋菌感染を考えCTRを投与した。その後次第に改善した。

【感染症検査】患児眼脂：淋菌PCR(+), 細菌培養淋菌(±)。母体産分泌物：細菌培養淋菌(-), 淋菌PCR(+).

【予防的抗菌点眼薬】当時、産婦人科診療ガイドライン2014は、淋菌結膜炎に有効と記し、性感染症診断治療ガイドライン2016も同様。米小児科学会は、淋菌・クラミジア結膜炎に有効とする。カナダ小児科学会は、分離淋菌の23%がEM耐性とし、ルーチン投与は疑問と記す。英国では中止後も淋菌性失明は増加していないと報告あり。カナダ公衆衛生省は妊婦スクリーニングを前提に検査陽性児の治療を推奨。

【EM点眼剤】平成27年4月保険収載から除外。

【考察】本邦の淋菌感染の妊婦罹患率や抗菌剤耐性化は不明。培養検査では偽陰性もあり。妊婦検診の経済的負担や未受診問題から、漏れのないスクリーニングは難しい。本例の経験も考慮し、当院は3月以降EM眼軟膏の予防投与へ変更した。上記の様に1施設の検討では不足する情報があった。剤型による効果の差のエビデンスは不明だった。産婦人科診療ガイドライン2017は、淋菌性について予防投与を推奨するものの、上記論点の検討は不明である。

【結語】本邦の妊婦淋菌感染症罹患率やその抗菌剤耐性について、全国的調査が望まれる。新生児淋菌結膜炎予防について、本邦のデータや検診の実情に基づく、明快な指針が望まれる。

209. 日本におけるRSウイルス(RSV)感染症の疫学— 感染症発生動向調査から見たRSV流行時期の地域性—

国立感染症研究所感染症疫学センター

加納 和彦, 有馬 雄三, 木村 博一
砂川 富正, 松井 珠乃, 大石 和徳

【背景】RSウイルス(RSV)感染症は、乳児の入院の主要な原因の一つである。現時点ではワクチンはなく、早産児等を持つハイリスク者に対しては感染予防のためにヒト化抗RSV-F蛋白抗体(パリーブズマブ)が投与される。パリーブズマブはRSV流行時期にのみ投与されるが、日本ではRSV流行時期に関する明確な定義はない。本研究は、日本の四島(北海道、本州、四国、九州)及び沖縄の5つの地域について、各地域でのRSV流行時期を体系的に評価することを目的とした。

【方法】小児科定点から報告された2012年から2017年6月までの週別RSV報告数を用い、欧米においてインフルエンザの流行時期同定に用いられているMoving Epidemic Method、および、50パーセンタイルを閾値とする方法により、各地域・各年のRSVの流行開始週を算出した。またこれらの手法の制限に対応するため、独自にRSV流行入りの基準値設定を検討した。

【結果・考察】偽陽性が最も少なく流行を早期に検出する最適な基準値は、定点当たり報告数が2週連続して0.5を上回ることであった。この基準値及び既存の方法のいずれを用いても、RSV流行開始週の中央値は、最南端の沖縄が最も早く、北部に向かうほど遅くなる傾向が見られた。これらの流行開始の地域性に関する所見は、パリーブズマブ投与の準備とタイミング等において臨床医にとって有益であると考えられる。

(非学会員共同研究者:伊東宏明, 木下一美)

210. 最近6年間のアデノウイルス感染症の臨床的検討 PL病院小児科

西村 章, 今村 卓司

【緒言】アデノウイルス(AdV)感染症は、小児の日常的感染症の一つである。2011年の本会で、当時のAdV感染症の動向を報告したが、今回は2011~2016年の状況を検討したので報告する。

【対象と方法】2011年1月から2016年12月までの6年間で、AdV迅速検査陽性1,359例(咽頭1,174例、便185例)の診療録を後方視的に検討した。

【結果】1,359例中、213例(15.7%)が入院していた。213例(男/女:119/94、平均 1.9 ± 1.8 歳、生後12日~12歳、中央値1.0歳)の臨床診断は、上気道炎102例(47.9%)、腸炎79例(37.1%)、下気道炎14例(6.6%)、その他(腸重積9例、発疹症6例、脳症2例、膀胱炎1例)18例(8.4%)であった。死亡例や後遺症は認めなかった。咽頭のAdV陽性者は、0歳から15歳までの全ての年齢に見られたが、0~1歳が1,174名中469名(39.9%)を占めていた。便の陽性者は0歳から9歳まで見られ、0~1歳が185名中117名(63.2%)を占めていた。大阪府感染症サーベイランス

事業により、型の同定ができたのは、65例であった。今回検討と異なり、2型が25例(38.5%)と最も多く、1型15例(23.1%)、3型8例(12.3%)の順で分離されていた。今回も7型は皆無であった。

【考案】かつて、多くの重症例が発生した7型は、今回も分離されなかった。AdV感染症は多彩な臨床像を呈するが、大部分は予後良好であった。しかし、脳炎などの重症例も散見されることから、今後の動向に留意すべきである。

211. コンタクトスポーツによる水平感染によりB型肝炎を発症したアトピー性皮膚炎の小児例について

国立病院機構栃木医療センター臨床研究部感染アレルギー科¹⁾、同センター小児科²⁾

山口 禎夫¹⁾²⁾ 倉持 由²⁾

【目的】B型肝炎ウイルス(HBV)の水平感染が指摘され、世界でHBワクチンのuniversal vaccinationが実施されるようになり、日本は2016年に定期接種が開始となった。今回、B型肝炎を発症した小児例を経験したので報告する。

【症例】14歳男児。アトピー性皮膚炎、フットボール部所属し不特定多数と皮膚コンタクト。HBワクチン未接種。来院数週間前に右腋窩皮膚腫瘍摘出術時にHBs抗原陰性。2016年11月、1週間咽頭痛、全身倦怠感が持続し、来院前日に38℃台の発熱を1日認め、血液検査でAST/ALT/LDH 597/972/466IU/Lと高値のため入院となった。HBs抗原5358C.O.I、HBs抗体陰性(3.29IU/mL)、HBe抗原443C.O.I、HBe抗体陰性(INH<35%)、IgM-HBc抗体23.6S/CO、HBV-DNA定量6.3Log IU/mL、genotype C型でHBVの急性感染と診断した。自然経過で発症1→2カ月後にHBV-DNA定量は3.7→2.7Log IU/mLと低下し、発症2カ月後に肝機能の正常化とHBe抗原陰性及び抗体陽性化、発症4カ月後にDNA定量の検出感度以下及びHBs抗体陽性化を確認した。

【考察】HBVはキャリアから血液のみならず唾液や涙、汗からの検出も知られ、日本では相撲等のコンタクトスポーツによる水平感染が報告されている。HBVの潜伏期は1~6カ月、ウイルスが検出されるのは感染から30~60日後で、本児は発症数週間前にHBs抗原陰性で性感染症を否定し、後日父母のHBs抗原の陰性を確認したことから、皮膚のバリア機能が弱いアトピーによる皮膚からの水平感染と推測された。

214. 褥瘡感染からVagococcus菌血症を来した1例 聖路加国際病院

豊田 真寿, 松尾 貴公, 森 信好
古川恵太郎, 古川 恵一

【症例】74歳男性。

【主訴】脱力・意識障害。

【既往歴】てんかん。

【現病歴】来院4日前、自宅で左半身麻痺出現し転倒。左側臥位で動けない状態で発見され当院に搬送。

【身体所見】意識清明、体温36.3℃、血圧125/93mmHg、脈拍90/分・整、呼吸数24/分、左前側胸部、左側腹部、左

大腿、左手背に褥瘡、皮膚剥離と発赤、腫脹あり、構音障害、左上肢麻痺あり。

【検査所見】WBC 15,000/ μ L, BUN 215.8mg/dL, Cr 5.9mg/dL, Na 158mEq/L, K 7.1mEq/L, CRP 33.9mg/dL, 頭部CT: 右被殻出血あり, 心臓エコー: 僧帽弁閉鎖不全, 大動脈弁閉鎖不全軽度, 疣贅なし. 血液培養: *Vagococcus fluvialis* 陽性 (MIC μ g/mL: PCG 1.0, CTX 8.0, MEPM 1.0, VCM 2.0, 褥瘡部皮膚培養: *V. fluvialis*, *Enterobacter cloacae*, *Staph. aureus* (MSSA), Coagulase negative *Staph.*

【経過】褥瘡感染・敗血症性ショック・急性腎障害と診断し, 緊急透析を行い, PIPC/TAZ 2.25g 8時間毎, VCM 0.5g 24時間毎の投与を開始. 2日目に血液培養で連鎖球菌が陽性. CLDM 600mg 8時間毎を追加. 血液培養と褥瘡培養から *V. fluvialis* が陽性. 9日目にCFPM 1g 12時間毎, ABPC 2g 6時間毎, CLDM 600mg 8時間毎に変更した. 意識状態と腎機能は改善し, 計4週間の抗菌薬静注を行い, 感染は軽快して転院した.

【考察】*Vagococcus* は非 β 溶血性, Lancefield 分類N群に属し, *Enterococcus* に類似する. 動物 (豚・牛・シーバス) 等から検出され, 人では心内膜炎, 腹膜炎, 皮膚軟部組織感染, 敗血症, 胆道感染, 歯肉炎など文献的に約10例報告され, *V. fluvialis* 菌血症例は本邦初報告である. 本症例は脳出血後の不潔な自宅環境で臥床に伴う褥瘡感染から本菌敗血症を合併した. 本症例は感受性良好なABPCなどの4週間の静注投与で軽快した.

215. 血液培養から *Clostridium tertium* が分離された2症例

杏林大学医学部附属病院臨床検査部¹⁾, 同 薬剤部²⁾, 同 呼吸器内科³⁾, 杏林大学医学部総合医療学教室感染症科⁴⁾, 同 臨床検査医学教室⁵⁾

本間慎太郎¹⁾ 米谷 正太¹⁾ 井田 陽子¹⁾
荒木 光二¹⁾ 西 圭史²⁾ 倉井 大輔³⁾
佐野 彰彦⁴⁾ 河合 伸⁴⁾ 大西 宏明¹⁾⁵⁾
渡邊 卓¹⁾⁵⁾

【はじめに】*Clostridium tertium* は芽胞を形成する嫌気性グラム陽性桿菌であり, ヒトを含む動物の消化管および土壤中に生息している. 毒素を産生せず病原性は低いとされるが, 好中球減少症, 腸管粘膜障害の患者において敗血症の報告が散見される. 今回, 我々は血液培養から本菌が検出された2例を経験したので報告する.

【症例1】89歳, 女性. 脳塞栓症で入院中に発熱を認め, 血液培養を施行した.

【症例2】45歳, 男性. 急性骨髄性白血病の再発により入院. 化学療法中の好中球減少時に発熱を認め, 血液培養を施行した.

【細菌学的検査】症例1では培養2日目では好気ボトルのみ陽性, 症例2では培養2日目では好気・嫌気両ボトル陽性となった. 塗抹鏡検の結果, 両症例とも先端のやや尖ったグラム陰性の桿菌が観察された. 35°C, 5% 炭酸ガス条件下

で18時間培養後, 血液寒天培地上に半透明の小集落を形成し, 質量分析装置により, 同定スコア 2.438 (症例1)/2.243 (症例2) で *C. tertium* と同定された.

【結語】本菌は *Clostridium* 属菌でありながら耐気性を有するため, 好気条件下でも発育可能であり, グラム染色では陰性に染まりやすいという特徴から, 従来法では同定に難渋する. 本菌による感染の成立には, 免疫低下などの宿主側の要因が大きく, 患者背景とともに, グラム染色形態及び発育所見により本菌を疑うことが重要である.

216. 十二指腸穿孔患者に生じた *Gemella haemolysans* 菌血症の1例

聖マリア病院感染症科¹⁾, 同 中央臨床検査センター²⁾, 東京医科大学微生物学分野³⁾

羽田野義郎¹⁾ 石橋 和重²⁾ 大楠 清文³⁾

【症例】75歳男性. 入院2日前からの心窩部痛, 意識障害を主訴に救急搬送された. 腹部CTで十二指腸周囲の著明な肥厚と脂肪組織混濁, および腹腔内に free air を認めた. 上部消化管穿孔の診断で緊急手術となった. 十二指腸穿孔による二次性腹膜炎の診断となり, 術後は敗血症性ショックとなり集中治療室管理となった. 入院時より meropenem 1g12時間毎で治療を行っていたが, 入院3日目に入院時採取の血液培養2セットからグラム陽性球菌 (一部グラム不定) が検出された. 培養結果は *Gemella morbillorum* であったが生化学的性状が一致しなかった. 感受性結果より入院6日目より ampicillin/sulbactam 3g12時間毎に変更し, 経過良好のため入院14日目に治療を終了した. その後の質量分析では *Gemella haemolysans* (Score value 2.12), 16S rRNA gene sequence で は *G. haemolysans*, *Gemella parahaemolysans*, *Gemella taiwanensis* の相同性が高く判断がつかなかった. 生化学的性状, groESL の塩基配列の相同性により最終的に *G. haemolysans* と同定した.

【考察】*G. haemolysans* は口腔内や上気道, 消化管などに常在する嫌気性グラム陽性球菌であり, 一般的に病原性は弱いとされる. 本症例でどこまでこの微生物が関与していたかは不明であるものの稀ながら敗血症性ショック時に検出された報告がある. 本症例のように, 時に血液培養のグラム染色で菌名の推定が困難な場合がある. 16S rRNA や質量分析を駆使しても, 最終的に生化学的な鑑別性状の確認が重要であり, 文献的考察を含めて報告する.

(非学会員共同研究者: 衣笠由祐, 磯田美和子)

217. *Granulicatella adiacens* による感染性心内膜炎の1例一同定困難な *G. adiacens* による感染性心内膜炎の診断と治療についての考察一

自治医科大学附属病院感染症科

佐々木 峻, 鈴木 潤, 藤村 至
秋根 大, 大西 翼, 外島 正樹
笹原 鉄平, 畠山 修司, 森澤 雄司

【症例】64歳男性. 腰痛を主訴に他院受診, MRIで第2, 3, 5腰椎にSTIRで高信号領域を認め化膿性脊椎炎と診断さ

れた。その後、心不全が出現、心臓超音波検査で大動脈弁に可動性のある疣贅を認め、感染性心内膜炎と診断された。CTRX 2g IV q24 h と AMK 100mg IV q12 投与でも心不全が増悪するため当院へ搬送。CTRX 2g IV q12 h と VCM 1g 投与の上、第2病日に大動脈弁ならびに僧房弁置換術を施行した。入院4日目に前医における血液培養の質量分析から *Granulicatella adiacens* と判明、感受性検査から ABPC 2g IV q8 h と GM 50mg IV q24 h に変更した。その後、腎機能障害が出現したため GM を中止、手術日から6週間後に AMPC 500mg PO tid へ変更し、合計8週間で CRP 陰性確認の上抗菌薬投与を終了した。

【考察】*G. adiacens* は Nutritionally Variant Streptococci (NVS) の1つであり、培地にビタミン B6 を必要とする。また、 α 溶血を示すことから α 連鎖球菌と誤同定されることがあり、菌種を含めた同定には質量分析が必要となることが多い。一方で、グラム染色では大小不同や多染性に染色されることが知られている。NVS による感染性心内膜炎の治療については、文献が少なく、定まった治療はないが、現時点では PCG 耐性株が報告される一方で GM や VCM の感受性は比較的良好という報告から、GM の併用療法や VCM の投与を検討するべきであると考えられる。

218. 左踵部褥瘡感染による *Arcanobacterium haemolyticum* を含む複合菌血流感染

筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター総合病院水戸協同病院グローバルヘルスセンター感染症科

多田 勝重, 高村 典子
石岡 春彦, 矢野 晴美

症例は81歳男性、高血圧の既往があるが糖尿病など免疫不全の既往なし。悪寒戦慄を伴う 38.8℃ の発熱を主訴に当院を受診した。腰部脊柱管狭窄症のため ADL 低下があり、左踵部に発赤熱感を伴う褥瘡形成を認めた。左踵部褥瘡感染による敗血症の診断に血液培養2セット採取後に、ピペラシリン/タゾバクタムとバンコマイシンの投与が開始された。褥瘡部は悪臭が強く、可及的に洗浄が行われた。創内部は踵骨直下まで達しており、左踵骨骨髓炎を併発していると診断した。血液培養は2セットで *Streptococcus dysgalactiae* (G 群溶血性レンサ球菌) が検出されたが、2セットともにグラム陽性桿菌も検出され、*Arcanobacterium haemolyticum* と判明した。抗菌薬はアンピシリン/スルバクタムに変更した。入院後に閉塞性動脈硬化症と診断され血管形成術が施行された。

【考察】*A. haemolyticum* はグラム染色で陽性もしくは陰性の桿菌であり、特に青年期の扁桃炎の原因菌として知られる。また皮膚軟部組織感染の原因菌としても知られており、本症例では褥瘡感染から血流感染に至ったと診断した。*A. haemolyticum* による血流感染の報告は少なく、特に本例のような免疫不全のない患者の血流感染は稀なため報告した。

(非学会員共同研究者：田口詩路麻)

219. 過去10年間に当院で経験した侵襲性リステリア症の基礎疾患、治療内容、転帰に関する研究

青森県立中央病院感染管理室¹⁾、同 薬剤部²⁾、同 内分泌内科³⁾、同 臨床検査部⁴⁾

平野 龍一¹⁾²⁾三橋 達郎¹⁾³⁾北澤 淳一¹⁾⁴⁾

【背景】侵襲性リステリア症は予後不良であるが、本邦での報告は乏しい。本研究は、当院で過去10年間に経験した侵襲性リステリア症の基礎疾患、主訴、治療内容、転帰の把握を目的とし、実施した。

【対象と方法】2007年1月～2016年12月までに、血液、髄液など無菌の検体より *Listeria monocytogenes* が検出された16例を対象とした。標的治療としてアンピシリン、又はベンジルペニシリンが投与された症例を適正治療とした。

【結果】発生区分は、市中感染10例、院内感染6例であり、発生頻度は0.74例/100,000 in patients であった。主な基礎疾患は、自己免疫疾患5例、脳血管障害5例、肝疾患4例、糖尿病3例、血液腫瘍3例であった(重複あり)。発熱以外の主訴は、倦怠感と意識障害がそれぞれ4例(19%)と多かった。7例(43.8%)で適正な治療が実施された。適正治療率は、antimicrobial stewardship team (AST) が介入した症例では66%(4/6)であり、非介入症例(30%, 3/10)と比べ高い傾向であったが、有意差はなかった($p=0.3$, Fisher's test)。30日死亡率は18.8%(3/16)であった。髄液検査が実施された8例のうち、3例が髄液の異常所見を認め、2例が髄液からの *L. monocytogenes* の分離を認めた。

【結論】従来から報告されている、自己免疫疾患や血液腫瘍に加え、肝疾患や脳血管障害患者での発症を認めた。髄液検査が実施された症例のうち、高頻度で髄液からの *L. monocytogenes* の分離を認め、本疾患における髄液検査の重要性が改めて示唆された。適正治療の実施率は約4割と低く、ASTによる治療介入の必要性が示唆された。

220. グラム陰性菌菌血症における感染巣不明例での臨床的検討

東京医科大学病院感染症科

佐藤 高央, 中村 造, 佐藤 昭裕
渡邊 秀裕, 福島 慎二, 月森 彩加
長 盛親, 鶴川 竜也, 坂上 真希
町田 征己, 小林 勇仁, 藤田 裕晃
渡邊 裕介

【背景】グラム陰性菌菌血症では真の菌血症と臨床的に判断されることが大半であるが、感染巣を特定できないことを時に経験する。

【目的】グラム陰性菌菌血症における感染巣不明例を検討し、今後の診療に役立てることを目的とした。

【方法】2016年1月1日から2016年12月31日までに当院で血液培養検査を施行し、グラム陰性菌が検出された217例のうち感染巣不明例を抽出し後方視的に検討を行った。

【結果】感染巣不明例は17例、その平均年齢は61.6歳であった。検出菌は腸内細菌が13例、ブドウ糖非発酵菌が3例、その他1例であった。コンタミネーションと判断されたのは2例で、全てブドウ糖非発酵菌陽性例であった。血液培養2セット陽性かつ感染巣不明例は140例中9例(6.4%)であったのに対し、1セット陽性でのそれは77例中8例(10.4%)であった。

【考察】感染巣不明例でも、コンタミネーションの割合は少なく積極的な感染巣の特定が望まれる。しかし感染巣不明かつブドウ糖非発酵菌陽性例ではコンタミネーションの可能性が高くなる傾向が示唆された。また感染巣特定のためにも血液培養検査を2セット提出することが望ましいと考えられた。

222. 当院での *Klebsiella pneumoniae* の血流感染の後視的研究

杏林大学呼吸器内科¹⁾、杏林大学臨床検査部²⁾

田村 仁樹¹⁾ 皿谷 健¹⁾ 米谷 正太²⁾
荒木 光二²⁾ 布川 寛樹¹⁾ 三倉 直¹⁾
佐田 充¹⁾ 渡辺 雅人¹⁾ 倉井 大輔¹⁾
石井 晴之¹⁾ 滝澤 始¹⁾

【背景】*Klebsiella pneumoniae* は大葉性肺炎の原因菌として知られているが、血流感染を合併する症例も多い。

【目的】当院で2013年～2014年の2年間に報告された *Klebsiella pneumoniae* の成人の血流感染を後視的検討を行い、罹患臓器やソースについて検討する。

【結果】*K. pneumoniae* の血流感染は全部で89症例であり、男女比は55対34と男性優位であった。年齢は中央値が76歳(IQR:68歳～84歳)であった。血流感染の原因と考えられた部位は肝胆道(n=30, 33.7%)、尿路(n=25, 28%)、不明(n=21, 23.6%)、肺(n=8, 9.0%)、その他(n=5, 5.6%)の順であった。

【考察&結論】*K. pneumoniae* による血流感染を伴う肺炎の頻度は9%であった。肺炎の画像的検討、臨床像、hyper-mucoviscosity phenotypeの有無を含めて考察する。

223. *Neisseria skkuensis* による感染性心内膜炎の1例

杏林大学医学部付属病院臨床検査部¹⁾、同 薬剤部²⁾、同 呼吸器内科³⁾、杏林大学医学部総合医療学教室感染症科⁴⁾、同 臨床検査医学教室⁵⁾

米谷 正太¹⁾ 荒木 光二¹⁾ 井田 陽子¹⁾
本間慎太郎¹⁾ 西 圭史²⁾ 倉井 大輔³⁾
佐野 彰彦⁴⁾ 河合 伸⁴⁾ 大西 宏明¹⁾⁵⁾
渡邊 卓¹⁾⁵⁾

【はじめに】*Neisseria skkuensis* は、口腔・咽頭常在菌であり、ヒトへの感染報告は少ない。今回、我々は *N. skkuensis* による感染性心内膜炎を経験したので報告する。

【症例】65歳、男性。既往に胸腹部大動脈解離に対する全弓部置換・大動脈弁置換術施行歴がある。発熱、嘔吐を主訴に救急外来を受診した。足趾に認められた紫斑から、感染性心内膜炎を疑い血液培養を実施し、ABPC/SBT、GM

の投与を開始した。翌日血液培養が陽転化し、グラム陰性球菌が観察された。18時間培養で血液寒天培地にコロニーの発育を認め、質量分析及び市販キットを用いた生化学的性状による数値分類で *Neisseria* sp.と同定された。*N. meningitidis* の可能性が完全に否定できなかったため、飛沫感染予防策を実施し、抗菌薬をCTRXに変更した。心エコーで明らかな疣腫が確認できず、解熱、炎症反応の陰転化を認めたことから11日後退院となった。約1カ月後同様の症状にて来院し、同日採取した血液培養より同菌が再検出され、感染性心内膜炎の診断でCTRXによる抗菌化学療法を再度行った。その後再燃は認められていない。後日行った16SrRNA遺伝子塩基配列解析により、起因菌は *N. skkuensis* と判定した。

【考察】*N. skkuensis* を含む *Neisseria* 属菌は、口腔・咽頭に常在し日常検査でも目にする機会が多いが、生化学的性状や質量分析では正確な同定が困難である。血液培養より *Neisseria* 属菌が検出され *N. meningitidis* の可能性が否定出来ない場合は、感染対策の見地からも早期鑑別のため遺伝子検査が必要である。また、本菌による感染症の報告はまれであるため、今後症例の蓄積が望まれる。

224. *Acinetobacter oleivorans* によるカテーテル関連血流感染症の1例

滝川市立病院泌尿器科¹⁾、東邦大学医学部微生物学教室²⁾

松川 雅則¹⁾ 宮本慎太郎¹⁾
石井 良和²⁾ 青木引太郎²⁾

【目的】*Acinetobacter oleivorans* は2011年に独立種として報告された。同菌による難治性カテーテル関連血流感染症を経験したので報告する。

【症例】症例は70歳代後半男性。2016年前半の大腸内視鏡手術後5日目に39℃の発熱で発症、ショックを併発した。同日の血液培養で *Acinetobacter baumannii/haemolyticus* が分離同定(Microscan WalkAway system)された。抗菌薬投与、静脈留置カテーテル交換によっても菌血症は持続し、集中治療室管理を経て、発症後32日目に解熱、血液培養陰性化した。同症例を端緒とする類似症例が3週連続発生したため、分子疫学的調査を実施した。情報に従ってゲノムを抽出し、Nextera XT DNA Library Prep Kitを用いてライブラリーを調整、DNAシーケンス試薬はMiSeq Reagent Kit v2 (300 base pair end)を用い、MiSeq (Illumina)にてドラフト全ゲノム解析を実施したところ、*A. oleivorans* であることが判明した。他の2症例は異菌種であった。*A. oleivorans* は血液およびカテーテル先端から計9株分離され、O'Tooleの方法によるバイオフィーム形成能は、時間とともに充進する傾向がみられた。

【結語】現在までに *A. oleivorans* による血流感染症の報告はなく、世界初と思われる。これまで *A. baumannii/haemolyticus* として同定された菌株中には、本菌が含まれている可能性がありうると考えられた。

(非学会員共同研究者：村上圭史；徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔微生物学分野)

225. *Helicobacter cinaedi* による菌血症を繰り返した1例

東邦大学医療センター大森病院総合診療急病センター¹⁾、東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾、同 臨床研究支援センター³⁾

佐藤 高広¹⁾ 福井 悠人²⁾ 前田 正¹⁾
宮崎 泰斗¹⁾ 吉澤 定子³⁾ 石井 良和²⁾
館田 一博²⁾

【症例】70歳、女性、主訴は発熱、慢性糸球体腎炎にて生体腎移植施行後、移植腎機能低下にて血液透析再導入され、免疫抑制剤内服中であつた。グラム陰性菌の菌血症を繰り返し、SBT/ABPCで10日間、CTRXで12日間、14日間、8日間と加療されるも再発したため、当院転院となった。血液培養より*Helicobacter cinaedi*陽性となり、薬剤感受性結果はCDTR-PI>2、MEPM≤0.12であつた。経食道心エコーでは疣贅を認めず、血液培養陰性化よりMEPMにて6週間の治療を行い、経過良好であつた。

【目的・方法】本症例ではセフェム系抗菌薬のMIC高値で治療に難渋したため、当院における2002年10月から2017年9月までの*H. cinaedi*の血液培養陽性例、18例の臨床背景、薬剤感受性、予後について後方視的に検討した。

【結果】平均年齢54歳、悪性腫瘍、慢性腎不全、糖尿病、免疫抑制剤使用などの免疫不全の背景が多くみられた。15例で薬剤感受性が測定し、セフェム系抗菌薬に対して比較的MIC高値の株が多く、カルバペネム系抗菌薬では全てでMIC低値を示した。内服を含む平均治療期間は20.1日間、10例はセフェム系抗菌薬で治療されたが、再発例は本症例を含め3例のみ、30日死亡はなく、予後は良好であつた。

【考察】*H. cinaedi*の薬剤感受性に関する報告は少なく、抗菌薬選択、治療期間についても確立されていない。本症例ではセフェム系抗菌薬での治療に難渋したが、過去の症例ではMIC高値であっても予後は良好であつた。

226. 入院中に*Chryseobacterium indologenes*菌血症を来した1例

公立昭和病院感染症科¹⁾、同 神経内科²⁾、同 臨床検査科³⁾

矢那瀬智信¹⁾ 小田 智三¹⁾
深尾 絵里²⁾ 横沢 隆行³⁾

【症例】72歳女性。

【臨床経過】X-21日から四肢の振戦や食事摂取不良を認めていた。X-5日より幻視や支離滅裂な言動を認め、X-1日近医受診し、パーキンソン症候群疑いとして他院を紹介受診予定であつた。X日夜間、家族の呼びかけに対し反応がないため当院へ救急搬送となった。来院時、JCSII-10程度の意識障害と38.1℃の発熱及び項部硬直を認め髄膜炎が疑われるも、髄液検査や頭部MRIで中枢神経感染症は否定的であつた。他の感染を示唆する所見も認められな

かつた。入院後も37℃台の発熱が続いていたが、X+12日に39℃を超える発熱を認め、臨床所見から尿路感染症を疑い、血液培養・尿培養提出後、セフトリアキソン1g/day投与を開始した。X+14日、血液培養2セット4本中、好気ボトル2本から*Chryseobacterium indologenes*が検出され、X+14日にレボフロキサシン500mg/dayに変更した。血液培養陰性を確認後、X+26日にレボフロキサシン投与終了とした。その後、同菌による菌血症の再発は認めず、嚥下リハビリテーション等を継続し、X+66病日にリハビリテーション病院へ転院した。

【考察】*C. indologenes*は広く環境中に存在する一方、通常ヒトの常在細菌叢から検出されることは無く、真の原因菌となることも稀である。これまでの報告では、*C. indologenes*による感染症は、悪性腫瘍、化学療法中、糖尿病、広域抗菌薬の長期投与等の何らかの背景因子を持つ症例が多い。今回、我々は高齢以外に素因のない患者が*C. indologenes*菌血症を来した症例を経験したため若干の文献的な考察を加え報告する。

(非学会員共同研究者：猪瀬悠理、本間 温)

227. 熱傷の加療中に発症し、内科的治療で治癒した*Candida albicans*による化膿性血栓性静脈炎の1例

香川県立中央病院感染症科

横田 恭子

【症例】43歳男性、有機溶剤使用中に引火し、広範囲熱傷で入院、ICU管理となった。PIPC/TAZを投与中の入院後28日目に血液培養より*Candida albicans*が陽性となる。右内頸静脈に挿入中の中心静脈カテーテル(CVC)によるカテーテル関連血流感染(CRBSI)と診断。眼底にも真菌性眼内炎の所見を認めた。CVCを抜去しF-FLCZで治療を開始。治療開始後48時間を経過しても血液培養陽性が持続したため、感染巣の精査を施行したところ上大静脈に血栓の形成を認めた。化膿性血栓性静脈炎と診断。抗真菌薬に加えて抗凝固療法を開始。入院後36日目に抗真菌薬をL-AMBに変更したが血液培養は陰性化しなかった。入院後40日目よりL-AMBに5-FCを併用したところ血液培養は陰性化、併用療法を7週間行い、FLCZの内服に変更した。画像上血栓が消失し、眼底所見が改善するまで治療を行った。

【考察】カンジダによる化膿性血栓性静脈炎の治療は抗真菌薬による加療と外科療法の併用である。本症例ではL-AMBに5-FCの併用を施行することで真菌血症が陰性化し、内科的治療のみで治癒した。CVC挿入に伴う血栓の形成はよく見られる合併症であるが、カンジダによる化膿性血栓性静脈炎の報告は稀である。これは十分な診断が行われていない可能性が考えられる。適切な治療を行うためにも、CRBSIに伴う持続性カンジダ血症では、カテーテル挿入部位の血栓形成に注意が必要と考えられた。

228. ハイリスク因子に乏しい状態で発症した尿路感染に伴うカンジダ血症の1例

長岡赤十字病院感染症科

西堀 武明

【症例】症例は70歳代、男性。X年後半になり体動困難が出現してきていた。11月30日に発熱、全身倦怠感で当院救急外来を受診した。検査値で白血球数29,290/ μ L、CRP値6.26mg/dL、PCT値4.0ng/mLと炎症所見を認め、BUN値137.1mg/dL、Cre値18.1mg/dLと腎不全状態であった。CT所見では両側尿管結石を認め両側水腎症を伴っていた。両側腎盂腎炎の診断で入院した。両側尿管ステントを留置して腎機能は改善したが腎不全は継続していた。MEPMで治療を開始したが発熱は継続。入院時の血液培養で *Candida albicans* が検出され、カンジダ血症の診断となった。腎不全状態であったためにCPFGで治療を開始した。7日後の評価時にも発熱、腎不全が継続していた。抗真菌薬をFLCZに変更したところ解熱傾向が得られ、炎症所見と腎機能も改善して転院した。

【考察】本例ではカンジダ血症のハイリスク因子である血管留置カテーテルや体内埋め込み物もなく、悪性腫瘍や手術、熱傷の既往や先行抗真菌薬もない点からは稀な病態と考えられた。腎不全状態であった抗真菌薬での治療に関しては、CPFGからFLCZへの変更が有効であったことから病態と症状評価を行いながら治療薬を選択していくことが重要であると考えられた。

229. 当院における市中発症の細菌性髄膜炎の起炎菌に関する検討

さいたま市立病院内科¹⁾、同 神経内科²⁾、同 中央検査科³⁾、同 感染症科・感染管理室⁴⁾

内田 翔^{1,4)} 佐藤 秀樹²⁾ 小林 竜也^{1,4)}
山下麻梨絵^{1,4)} 今上 絵理³⁾ 佐藤 由可³⁾
丹野 繁³⁾ 川田 真幹¹⁾

【目的】一般に、日本国内では市中発症の細菌性髄膜炎の起炎菌として、成人では *Streptococcus pneumoniae* が多くを占めるとされてきた。しかし、肺炎球菌ワクチンの普及により同菌の割合が減少してきているという報告もある。近年当院で診療を行った細菌性髄膜炎の症例について、起炎菌や患者背景などのデータを集計して検討した。

【方法】2010年6月から2017年10月に当院で髄液一般細菌培養が陽性となった44例を対象とした。その中から髄液細胞数の増加がない17例はコンタミネーションとして除外した。さらに頭部や脊椎の術後感染と考えられる10例も除外した。また髄液培養は陽性とならなかったものの、血液培養が陽性で髄液細胞数が増加しており、臨床的に髄膜炎と診断された2例を対象として追加した。

【結果】18例が対象となり、起炎菌はViridans group *Streptococci* (VGS) が6例 (33.3%)、*S. pneumoniae* が4例 (22.2%)、*Listeria monocytogenes* が3例 (16.7%)、*Klebsiella pneumoniae* が2例 (11.1%)、*Enterobacter cloacae* が1例 (5.56%)、Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) が1例 (5.56%)、MSSAとMethicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の混合感染が1例 (5.56%) だった。

【考察】直近7年間の当院における市中発症の細菌性髄膜炎の起炎菌としてはVGSが最も多いという結果になった。特に口腔内環境が悪い患者では同菌による髄膜炎の可能性を考慮する必要がある。同菌による髄膜炎は予後が良いと思われるが、Anginosus groupでは脳膿瘍の存在に注意が必要である。過去の報告も考慮すると、髄膜炎の起炎菌の頻度は地域によって異なる可能性がある。また、肺炎球菌ワクチンの普及等により髄膜炎の起炎菌の割合は今後も変化していく可能性がある。

230. HTLV-1 抗体陽性者の帯状疱疹に併発した水痘帯状疱疹ウイルスによる髄膜炎の1例

中頭病院

伊敷 晴香、大城 雄亮
戸高 貴文、新里 敬

【症例】61歳、男性。

【現病歴】特に既往のない方が、来院3日前に右大腿部に皮疹が出現し、来院前日に増悪したため近医を受診し、帯状疱疹としてバラシクロビル3,000mg/日を処方された。来院当日から頭痛、嘔吐が出現し当院救急を受診した。神経学的異常を認めなかったが、髄液穿刺で髄液細胞数の増加を認めウイルス性髄膜炎と判断した。水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) が原因と疑われたためアシクロビル750mg/日による治療を開始し入院となった。

【検査所見】髄液細胞数132/ μ L (単核球92.4%、多角球7.6%)、蛋白70.5mg/dL、髄液VZV PCR 6×10^3 コピー。

【入院後経過】入院後は速やかに頭痛、嘔吐は軽減し、皮疹は痂皮化した。髄液PCRでVZVが検出されたため同ウイルスによる髄膜炎と診断し、10日間治療を継続し退院とした。治療開始から10日に外来フォローしたが、髄液細胞数30/ μ L、VZV PCRは検出感度以下まで減少していた。また、VZVによる帯状疱疹、髄膜炎を発症していることから、免疫不全について検索したところ、末梢血の異常細胞は見られなかったが、HTLV-1抗体が陽性であることが判明した。

【考察】今回、帯状疱疹に伴うVZV髄膜炎の1例を経験した。帯状疱疹治療中に頭痛、嘔吐を認めた場合には、薬剤の副作用や髄膜炎の合併を疑い、髄液検査で診断を確定する必要がある。

231. 播種性糞線虫症に hypermucoviscosity 型 *Klebsiella pneumoniae* による髄膜炎を合併した HTLV-1 キャリアの1例

川崎市立川崎病院感染症内科¹⁾、順天堂大学医学部総合診療科²⁾、川崎市立川崎病院内科³⁾、川崎市健康安全研究所⁴⁾

細田 智弘^{1,2)} 坂本 光男¹⁾ 野崎 博之³⁾
窪村亜希子⁴⁾ 三崎 貴子⁴⁾ 岡部 信彦⁴⁾

奄美群島の与論島出身で関東地方在住の71歳の日本人男性。5日前から水様便、2日前から発熱、1日前から脱力と頭痛を認め受診した。造影CTで肝膿瘍と診断したが入院直後から意識障害を認めた。髄液のグラム染色でグラ

ム陰性桿菌を検出し、メロペネムを含む抗菌薬治療を開始したが意識障害の悪化を認めた。入院第4病日に血液培養・髄液培養でString test 陽性の *Klebsiella pneumoniae* を同定した。同日便鏡検で糞線虫を検出し、播種性糞線虫症と診断した。経鼻胃管からイベルメクチン 200μg/kg の連日投与を行ったが、その後も便鏡検では糞線虫の検出が続いた。経過中に HIV 陰性、HTLV-1 キャリアが判明した。入院第6病日に脳波の平坦化がみられ、同日死亡した。*K. pneumoniae* の菌株を用いて健康安全研究所で遺伝子検査を行い、*magA* 陽性・*rmpA* 陽性で hypermucoviscosity 型 *K. pneumoniae* (以下 hvKP) が判明した。MLST は ST23 であった。以前から沖縄・奄美地方では、HTLV-1 キャリアにおける播種性糞線虫症で、髄膜炎を含めた重篤なグラム陰性桿菌感染症を合併することが知られている。また hvKP は肝膿瘍等の侵襲性の強い感染症の原因となり、本菌による感染症は台湾や中国からの報告が多いが、最近是国内での報告も増えている。本例は両病原体の共感染により致死的な経過を辿った。人の移動や病原体の分布状況を考慮すると、今後国内でも同様の症例が増加する可能性があり注意を要する。

232. セフトリアキソン投与後再燃し、ペニシリン投与で軽快した、妊娠中の肺炎球菌による頭蓋底膿瘍、髄膜炎の1例

帝京大学医学部内科

三須 恵太, 吉野 友祐
北沢 貴利, 太田 康男

【症例】35歳女性、妊娠23週。既往に副鼻腔炎があった。20XX年1月左耳痛を自覚。他院にて滲出性中耳炎として経口セフェム薬投与されていたが改善せず。発熱も認め、2月に他院を受診。血液培養より肺炎球菌が検出。MRIで頭蓋底膿瘍を認め、当院に転院となった。膿瘍の大きさ、妊娠中の処置のリスクから、ドレナージは施行しなかった。肺炎球菌は PCG, CTX に感受性であり、CTX 2g/日、途中より 4g/日に増量、膿瘍縮小、炎症所見は陰性化した。7週治療後、外来で 2g/日継続として退院したが、翌日に発熱、頭痛を自覚し受診。項部硬直を認めた。髄液所見は細胞数 3,030、髄液は塗抹培養とも陽性。CRTX 4g/日とし、解熱し炎症所見は改善したが、経過から PCG 2,400 万単位/日、更に ABPC 12g/日に変更し、MRI で改善を認めた。6月に出産、児の健康を確認した。PCG, ABPC 合わせ9週投与し治療を終了した。

【考察】CTX は、肺炎球菌性髄膜炎において第2選択薬に位置し、妊娠時の安全性から、妊婦における髄膜炎の治療に選択される報告もある。本症例は、炎症所見での改善を確認したにもかかわらず、CTX で再燃し、ペニシリン投与で軽快した。妊娠例を用いた PK/PD の詳細は不明な面も多く、髄膜炎、頭蓋底膿瘍といった長期大量投与を要する症例においては、抗菌薬選択、用量の調整に慎重な判断が必要と考えられた。

(非学会員共同研究者：妹尾和憲)

233. 脳腫瘍との鑑別を要し抗菌薬治療と外科的治療に抵抗性を示した脳膿瘍の1例

大阪警察病院感染管理センター

小林 献, 水谷 哲, 寺地つね子

【はじめに】当初脳腫瘍との鑑別を要した急速進行性の脳膿瘍の1例を報告する。

【症例】46歳男性、生来健康。感冒と頭痛で発症。6日後より頭痛増悪、食欲不振出現し当院入院。白血球数 9,600、CRP 2.68、体温 37.5℃。頭部 MRI で T2, DWI にて右側頭葉に浮腫を伴う腫瘤影あり脳膿瘍が疑われた。造影 MRI にて ring enhance あり、脳膿瘍も疑われ第2病日より CTRX, VCM, MNZ で治療開始。脳浮腫に対しグリセオール投与。第3病日に意識レベル低下と瞳孔不同を認め緊急開頭腫瘍摘出術、外減圧術施行。術中所見より脳膿瘍と診断。膿培養より *Streptococcus intermedius*, *Fusobacterium species*, *Prevotella species* 検出。血液培養2セットで陰性。脳浮腫が急速に進行し、第38病日造影 CT にて左後頭葉の新規脳膿瘍認めた。第55病日 MNZ 中止。以降侵襲的加療中止の方針となり、第59病日転院。

【考察】膿瘍拡大は膿瘍周囲の浮腫による血流不全が原因であり、対側の新規膿瘍出現は二次的な血行性播種によるものと考えられた。また、難治化した理由として *S. intermedius*, *Fusobacterium* 等の病原性が関与している可能性がある。

【結語】脳腫瘍との鑑別が必要な場合でも脳膿瘍を想定し、できるだけ早期より嫌気性菌に有効な抗菌薬治療と外科的な処置が必要である。

234. 多発脳膿瘍に対する MNZ 長期投与でメトロニダゾール脳症を呈した1例

東京都済生会中央病院総合診療内科¹⁾、同 血液・感染症内科²⁾

丸木 孟知¹⁾ 谷山 大輔¹⁾
藤本裕太郎¹⁾ 菊池 隆秀²⁾

【症例】89歳女性。

【経過】自宅での転倒後に持続する腰痛を主訴に受診した。L1, L2 圧迫骨折を認め整形外科で保存加療を行っていたが、CRP 高値のため入院3日目に当科転科となった。その後画像検索で腰椎椎体炎、肝膿瘍 (S4, 径 6cm 程度) を認めた。肝膿瘍はドレナージを行い、穿刺液の膿瘍培養から *Fusobacterium* 属が陽性となったため、ABPC/SBT で治療を開始したが、その後脳膿瘍が発覚し MNZ 1,500mg/日の点滴静注に変更した。抗菌薬変更後には炎症所見は改善傾向となったが、MNZ 投与開始30日後より意識レベルが低下し傾眠を来した。頭部 MRI の FLAIR 画像で脳梁膨大部、小脳歯状核、橋背側、延髄オリーブ核に左右対称性の高信号域を認め、メトロニダゾール脳症と考えられた。脳膿瘍並びに椎体炎のコントロールも良好であったため MNZ は49日間で投与を終了とし、その後徐々に意識レベル改善、画像上も改善を認めたため退院となった。

【考察】MNZ は髄液移行性が良好であるため脳膿瘍に対

しても使用されているが、その場合の投与期間は長期に渡る。本症例では MNZ 静注薬の長期投与中に意識障害を認め、典型的な画像所見からメトロニダゾール脳症の診断に至った。本邦でのメトロニダゾール脳症の報告例は現在までに少数であるが、近年本邦でも MNZ 静注薬が承認されたこともあり、今後 MNZ の使用機会は増加することが予想される。MNZ 使用中の意識障害ではメトロニダゾール脳症を考慮する必要がある。

(非学会員共同研究者：荒川千晶，足立智英)

235. 不明熱の原因と考えられた感染性硬膜下血腫の 1 例

東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科¹⁾，東邦大学医療センター大橋病院院内感染対策室²⁾

中山 晴雄¹⁾²⁾

【はじめに】一般に頭蓋内感染が起こる病態では、手術中に皮膚の常在菌が創部に保菌され、そのことが原因で発症することが多いことが判明している。通常、慢性硬膜下血腫は発生頻度が高く頭部外傷後の高齢者に発症するが、感

染性硬膜下血腫は稀である。今回、不明熱の原因と考えられた感染性硬膜下血腫。

【症例】慢性硬膜下血腫の既往がある 80 歳代の男性が穿頭血腫洗浄術を受けた 2 カ月後から 38℃ 台の発熱を認め入院精査を行うも明らかな原因が判明せず、2 カ月前に施行した硬膜下血腫の再発を認め、造影 MRI 検査では硬膜下腔にリング状の造影効果を伴い拡散強調画像で内部が不均一に高信号を示す占拠性病変が確認された。感染性硬膜下血腫と判断し、開頭血腫除去術を行い、術後抗菌薬投与により治癒した。

【考察】本症例で以下 2 点が示された。慢性硬膜下血腫は術後、血腫に感染を来しうる。先行する手術歴を有し、リング状の造影効果や拡散強調画像での高信号が頭部 MRI にて確認された際には、発熱の原因として感染性硬膜下血腫を推察する上で有用である。

【結論】先行する手術歴を有し、MRI にてリング状の造影効果や拡散強調画像での高信号を認めた場合には、原因として感染性硬膜下血腫も考慮すべきである。