

第 67 回日本感染症学会東日本地方会学術大会後抄録

会 期 2018 年 10 月 24 日 (水) ~平成 30 年 26 日 (金)
 会 場 東京ドームホテル
 会 長 吉田 正樹 (東京慈恵会医科大学感染制御科教授)

特別講演

SL-1. ハイリスク新興再興感染症の動向と WHO のグローバル戦略

世界保健機関健康危機管理プログラム

進藤奈邦子

航空網が地球全体をすっぽり包み、人とモノが驚くべき速さで地球上を移動する今日、病原体も未踏の地に飛び出していく機会が増えた。ヒトコブラクダが宿主と考えられている中東呼吸器症候群 (MERS) コロナウイルスもヨーロッパや北米の主要都市や韓国に輸入症例が報告され、とくに近隣の韓国ではたった 1 人の患者さんから 300 人以上が感染し、18 人が死亡、経済被害は 18 億円に上ると報告されている。偉大な先達により発見され、診断が確立し、ワクチンや治療薬が存在する 'クラシック' な感染症が、気候変動、環境破壊、人災、天災、都市化、大量生産、大量流通を背景に再び人類を震撼させる現象も頻繁に見られるようになってきている。黄熱病、コレラ、ジフテリア、麻疹、ペストなどがその例として挙げられる。

一方で、かつては高い致死性から非常に恐れられていたエボラ出血熱をはじめとするウイルス性出血熱は、科学的知識に基づいた感染制御・予防策、支持療法の強化に加え、ワクチンや治療薬開発、臨床応用により生存率が格段に改善し、医療機関が地域社会の信頼を獲得して、接触者を追跡することに主力が注がれていた対応から自主的な予防的医療受給症例へと大きな進歩が見られるようになった。先進国のパラシュート作戦的介入から、当事国のリーダーシップの下での国際協力がより効率的、建設的に行われるようになってきていることも特筆すべきであろう。

診断技術の飛躍的進歩に加えジェノミクス、AI の導入・活用により感染症疫学も新しい局面を迎えており、ビッグデータの共有により流行予測も一層の進歩が期待されている。希少感染症の予防・治療薬の開発を支援する特殊資金 (CEPI) や世界銀行のパンデミック基金などユニークなファンドの設立も重要な役割を果たしている。

国際保健、健康危機管理の上で重要な新興再興感染症について問題点と科学技術の進歩、国際協力の視点から論じ、WHO の戦略・活動を紹介する。

SL-2. 東京 2020 オリンピック・パラリンピックと感染症対策

東京都福祉保健局健康安全部感染症対策課

杉下 由行

2020 年 7 月から 9 月にかけて、東京 2020 オリンピック・パラリンピック競技大会 (以下、大会) が開催される。

オリンピック会場は東京都内の競技会場を中心に 9 都道府県・4 政令指定都市にわたる。この大会には、観戦を目的に約 100 万人の人々が海外から来日する見込みであり、国外からさまざまな感染症が持ち込まれることが懸念されている。また、競技会場等において、一定の場所・期間に多くの人が集まることから、通常と異なる規模で感染が広がるリスクも想定される。感染症対策における基本的な対応は、早期に発生を探知し (サーベイランス)、感染症を特定して (病原体検査)、感染症の特徴に応じた拡大防止策を迅速に行い (疫学調査・保健指導等)、また、感染した患者の重症化防止や早期回復を図ること (医療提供) であり、大会期間中においても、これらを確実に実施することが、対策の鍵となる。東京都では、2017 年 10 月に厚生労働省から示された「2020 年東京オリンピック・パラリンピック競技大会に向けての感染症のリスク評価～自治体向けの手順書～」によりリスクとなる感染症を洗い出した。さらに、2018 年 3 月には、「東京 2020 大会の安全・安心の確保のための対処要領 (第一版)」を策定し、この要領の中で大会に向けた感染症対策についての基本的な方針を示した。こうした状況の中、大会に向けては、人材育成をはじめ、感染症発生時に必要とされる行政対応を集約した東京都感染症マニュアルの改訂、疫学調査支援ツールの開発及び、検査体制やサーベイランスシステムなどの整備や強化を実施してきた。また、訪都外国人や日本人海外渡航者に向け、感染症への適切な対応ができるよう啓発冊子による情報提供も開始した。大会期間中の都内における感染症の発生状況については、デイリーレポートとして東京 2020 組織委員会へ定期報告することになるが、これについては、組織委員会と調整の上、内容・頻度、報告方法等を明確化していく必要がある。平昌 2018 冬季オリンピックの視察から得られた課題や今後の訓練の結果も踏まえ、感染症対策の強化を着実に進め、大会に備える予定である。

教育講演

EL-1. 環境汚染と消毒—自験例も踏まえて—

福島県立医科大学感染制御学

金光 敬二

幾つかのアウトブレイク事例の報告をみると環境汚染が深く関わっている。ひとたび、環境が汚染されると環境がリザーバーとなって微生物の伝播が院内に拡がっていく。特に、耐性菌の場合は大きな問題になる。しかし、環境といっても病室のベッド柵、オーバーテーブル、ナースコールボタン、シンク、床、排気口、トイレ、汚物室など多岐に及び、日常の清掃や汚染された時の消毒法は標準化され

ていない。最近では、シンクの配水管が耐性菌で汚染されると消毒薬を流しても消えないというデータやトイレを流すときに *Clostridioides difficile* のエアロゾルが発生するという報告など、感染管理者にとって心配は増すばかりである。もちろん、普段より環境を汚染させないための手指衛生、物品管理、医療機器の消毒法、清掃、汚物処理などは重要であるが、これらの一部に破綻がみられると環境汚染が起ってしまう。ある施設では、清掃を改善するという介入により、VRE (Vancomycin-resistant enterococci) や *C. difficile* の環境における汚染を減少させている。多くの施設では、院内の清掃は委託業者や看護助手が担当しているが感染制御部が満足できるレベルに達しているだろうか。また、CDCやAPICのガイドラインでは環境の消毒をどのように捉えているだろうか。さらに、海外では患者の退院時などに病室を蒸気化過酸化水素、紫外線照射装置、蒸気化過酢酸などを用いて消毒することがある。これらの適応とデメリットとは何であろうか。当院でもVREのアウトブレイク時にこれらの使用経験があり、その経験も含めて環境汚染と消毒について考えてみたい。

EL-2. 2020年東京オリンピック・パラリンピックと救急医療

慶應義塾大学医学部救急医学

佐々木淳一

日本救急医学会をはじめとした21学術団体(2018年07月現在)は連携を強化し、医療の専門家として諸課題に取り組み、積極的に学術的な提言を行っていくという使命を全うすべく、「東京オリンピック2020開催中の救急災害医療体制に係る学術連合体(コンソーシアム)」(<http://2020ac.com/>)を結成している。現在の構成団体は、日本救急医学会、日本外傷学会、日本集中治療医学会、日本災害医学会、日本中毒学会、日本熱傷学会、日本臨床救急医学会、日本救急看護学会、東京都医師会、日本小児科学会、日本臨床スポーツ医学会、日本AED財団、日本蘇生学会、日本救護救急学会、日本航空医療学会、日本感染症学会、日本外科学会、日本環境感染学会、日本整形外科学会、日本病院前救急診療医学会、日本脳神経外傷学会の21団体(参画順)である。大規模国際イベントの1つであるオリンピックは、期間中の開催地域の一時的な人口増加に伴う救急需要の増加をもたらす。通常の救急医療システムの運用に大きな負荷を与える。2020年東京オリンピック・パラリンピック(以下東京オリンピック2020)期間中の観客動員数は約1,000万人とされ、これは現在の東京の人口が約1,300万人であることから、開催期間中の東京の人口が約2倍となる。当然のことながら、世界各国からの旅行者も爆発的に増加するため、小児を含む外国人対応は必須となる。夏期大会であるため熱中症対応、新興・再興感染症を含む感染症対応なども重要である。また自然災害への対応として、急激な天候悪化による雷撃傷、大規模地震への対応もあげられる。さらに同イベントの過去の事例や近年の国際情勢を鑑み、低頻度ではあるもののテロによる同時

多数傷病者発生リスクを有しており、爆傷や化学・生物兵器対応もあげられる。このようなリスクを抱えた大イベントにおいては、計画策定開始時点から救急・災害医療対策チームが関係機関と十分な調整を行い、予測できる傷病者への救急医療だけでなく、テロなどを想定した災害医療対策を準備し、訓練を積んで検証しておくことが極めて重要である。

EL-3. 先進生命科学とバイオセキュリティ

防衛医科大学校防衛医学研究センター

四ノ宮成祥

生命科学の進歩は、医療技術革新やバイオ産業振興など我々社会に大きな恩恵をもたらしている。その一方で、悪用や誤用による社会へのリスクの高まり、生命倫理的な諸問題の生起、環境破壊の懸念などの問題点が指摘されている。このような科学技術利用の両義性に掛かる懸念のことをDual Use Research of Concern (DURC)と呼ぶ。病原体利用における人体保護や環境保全の観点から、バイオセーフティ理念の理解やその確実な実施が研究者間の常識となっている一方で、危険な概念や行為から社会を守るバイオセキュリティの考え方や背景となる生命科学技術のDURC事例の理解、研究倫理規範教育などについては、まだまだ一般化しているとは言いがたい。オウム真理教のバイオテロ未遂事件(1993年)や米国炭疽菌郵送テロ事件(2001年)などの微生物悪用事例に加え、遺伝子改変による新規病原性の付与(1993年)やワクチン抵抗性の研究(1997年、2001年)が発表され、生命科学の正当性が問われるようになってきた。さらに、病原体管理に係る問題で著名な研究者の逮捕という衝撃的な事件(2003年)が起きるに至り、先進生命科学の在り方を再考しようという動きが出てきた(Fink report: 2004年, Lemon-Relman report: 2006年)。特に、Fink reportでは微生物研究において問題となる7つのカテゴリーが示され、科学者に対する警鐘を発することとなった。このようななか、合成生物学という学問領域が急速に発展し、感染性ポリオウイルスの完全人工合成(2002年)を皮切りに、種々の微生物が人工合成されるようになった。また、逆遺伝学的手法をもとに1918年型スペイン風邪ウイルスが人工合成された(2005年)。ウイルスのみならず細菌や酵母などの染色体の人工合成も進められ、完全人工合成ゲノムを有するマイコプラズマが作成された(2010年)。さらに、馬痘ウイルスが人工合成されるに至り(2017年)、図らずも我々はその気になれば比較的少額の資金で痘瘡ウイルスの人工合成が可能となった時代に入ったという現実を突き付けられることになった。CRISPR/Cas9を用いたゲノム編集技術(2012年)は、瞬く間に一般の研究室の技術として発展し、Gene Driveによるベクターコントロールを感染症制圧に向けた研究プロジェクトも進行している。他方、Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA)ではSafe Genes Programが進行するなど、研究の行く末は複雑に交錯している。本講演では、こうした経緯を概説し、先進

生命科学技術に関するバイオセキュリティ問題に対して我々はどう立ち向かうべきなのかを考える機会としたい。

EL-4. 結核・非結核性抗酸菌症の最近の話題

慶應義塾大学医学部感染制御センター

長谷川直樹

抗酸菌は人工培地で培養不能であるライ菌を除くと、結核菌群と非結核性抗酸菌 (non-tuberculous Mycobacterium: NTM) に大別される。これら両菌群の起源は同じであり、元来環境菌であった非結核性抗酸菌の一部が進化を遂げ、環境よりも人をはじめ動物を宿主とするように進化を遂げたのが結核菌群である。我が国の結核罹患率は着実に減少しているが、未だ世界的には中蔓延国である。その疫学的特徴は、日本人高齢と外国生まれの若年者である。将来的には日本の結核は若年者の輸入感染症の様相を呈するであろう。我が国の結核を減らし、低蔓延国に仲間入りするには、発症者を診断し治療を開始するだけでなく、感染を防止し、発病を防止することが重要である。そのために結核発症のリスク因子を理解し、治療を要する潜在性結核感染症を的確に診断することが重要である。感染の指標としては、Interferon- γ Release Assay (IGRA) が用いられるが、その有用性と限界を認識して活用する必要がある。2018年には抗原刺激に対するCD8陽性Tリンパ球のInterferon- γ 産性能を加味したQuantiFERONの改良型が実用化された。結核関連においては診断に関しては自動核酸増幅検出機器の導入、治療ではデラマニド、ベダキリンの登場、感染対策の基本的PPEであるN95マスク装着法の適否を空気中の粉塵量を定量的に評価することより判定する新たな機器、など診断、治療、感染制御に新たな展開が期待される。

一方、NTMは水系、土壌に存在する環境菌で現在約190種が登録されているがそのうち人に病原性を有するものは約20種類である。全身に感染症を惹起するが、最も多いのは呼吸器感染症である。近年の全国疫学調査では肺NTM症が排菌を認める結核を凌駕していることが報告された。それは既に存在した症例が発見される機会が増えたのか、真に増加しているのかを明らかにする必要がある。診断と発病との関連性は不明であり、診断された患者に対する治療の開始時期や治療期間についても今だ定まっていない。我が国には *Mycobacterium avium* complex (MAC) 菌の細胞壁構成成分である Glycopeptidolipid に対する IgA 抗体価が保険収載され肺 MAC 症の補助診断法として使用されているものの、疾患活動性を反映する的確なバイオマーカーがないこともその一因と思われる。治療には多剤併用療法が一般的で、特に MAC 症ではマクロライドがその主軸であるが、最近アミノグリコシド系薬の中でもアミカシンが注目されている。中でも、組織や細胞内への移行性を高めたりポゾーム化アミカシンが開発され、肺NTM症を対象に治験が進められている。本剤が認可されれば今後新しいレジメの創出が期待される。

EL-5. 敗血症

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

“敗血症”とは簡潔に言えば重症の感染症であり、感染症によって患者が重篤な状態にあること、である。宿主との関連からみれば、“Sepsis is the body’s harmful systemic reaction to microbial infection” (PPI より) ということができる。

2016年に国内外で敗血症の診療ガイドラインが改訂され、特徴のひとつとして、15年ぶりに定義が変更された。新しい敗血症の定義としてSepsis-3では、「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」となり、感染症における臓器不全の進行にフォーカスした定義となっている。臓器障害を早期に発見し、阻止することが目的であり、さらなる治療成績の向上を目指して、活発な検討が続けられている。改訂のポイントとなった臓器障害の評価に6項目からなるSOFAスコアが採用され、集中治療室以外においてはqSOFAがスクリーニングの指標として採用されたことも特徴である。qSOFAは3項目(意識レベルの変化、呼吸数 ≥ 22 回/分、収縮期血圧 ≤ 100 mmHg)の簡単な構成となっているが、集中治療室以外の、一般病棟や外来での使用状況は、施設によって差があるのではないかと推測される。当院においても、バイタルサインを表示する経過表の中に呼吸数の項目はあるのだが、(例えば発熱していても)呼吸数の記載がない状況が見うけられる。敗血症の治療は集中治療室での管理が必要だが、患者は集中治療室以外でも敗血症に至ることがある。外来や一般病棟で早期に発見し介入するにはバイタルサインの変化に対応する個人のスキルと病院の仕組みとしてのrapid response systemのような対応が求められる。

抗菌薬療法に関して、国内の敗血症診療ガイドラインでは、抗菌薬の併用療法、抗菌薬持続投与、プロカルシトニンを指標とした抗菌薬の中止など、いくつかのclinical questionが挙げられている。またその他、ショックに対するステロイド療法や体温管理など敗血症診療を広くカバーする項目が含まれており、担当する診療領域は異なっても敗血症診療に携わる医療者にとって必須の内容と考えられる。本講演では、救急・集中治療以外の領域も含めて敗血症診療の実際を考えてみたい。

EL-6. 感染対策における薬剤師の役割

東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

藤村 茂

病院薬剤師が感染制御活動に本格的に参加し始めてから、30年ほどが経過したが、この間に感染制御および抗菌薬化学療法に関連した認定資格が整備され、有資格者が増加してきた。1980年代は全国的にMRSAが猛威を振っており、その感染対策は手探りの状態にあった。当時はバンコマイシンとアルベカシンの不適切な使用も多く見られ

た。その後1990年代に入り、PRSPやMDRPなど新たな耐性菌が検出されるようになり、耐性菌の伝播抑制および抗菌薬の適正使用が強化されるようになった。こうした動きは世界も同様であり、2015年に世界保健総会で薬剤耐性（AMR）に関するグローバルアクションプランが採択された。これを受けて我が国では、2016年にAMR対策アクションプランが公表され、2020年までに主要な耐性菌の分離頻度を目標値まで下げる具体的な数値目標が掲げられた。さらに2017年には、この実現に向けた対策の第1弾として、急性気道感染症と急性下痢症における「抗微生物薬適正使用の手引き」が示されている。これに加えて、この10年でわが国も世界に倣い後発医薬品の使用促進の動きが加速し、多くの病院で抗感染薬の殆どが後発品への変更を余儀なくされた。感染制御の目的の1つに耐性菌出現抑制が掲げられているが、抗菌薬適正使用に向けた取り組みが広がり、病院薬剤部もしくはICTの薬剤師が中心になってカルバペネム系薬や第4世代セファロsporin系薬など広域抗菌薬の使用が大幅に制限されるようになった。その代替としてペニシリン系や第1世代セファロsporin系薬に偏った使用が目立つようになったが、最近になってこうした薬剤の後発品をめぐる供給上の問題および耐性化の問題が指摘されている。今後、薬剤師はこうした新たな問題を踏まえつつ、医療経済を考慮しながら、感染対策を如何に前進させていくかを考えることが重要である。この教育講演では、これまでの活動を踏まえ、2020年以降にどう感染対策に貢献していくべきかを考察する予定である。

EL-7. 輸入マラリアをどのように治すか？

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、わが国で約70年ぶりとなるデング熱の突発的な流行が報告され、東京を中心に患者数が160人を超えた。いったん対策に成功した熱帯性感染症の「逆襲」に、国民は驚いた。関係諸機関は一斉に感染症危機管理のスイッチを入れ、地球の温暖化とわが国の気候変動、媒介蚊の棲息域拡大情報にも注意を払いはじめた。また、2020年の東京オリンピック・パラリンピック開催まで増え続けるであろうインバウンドの旅行者数は、2017年上半期で早くも年間1,375万人を超え、彼らが国内に持ち込むかもしれない「国際的に脅威となる感染症」に対する対策強化の基本計画が、関係閣僚会議のアクションとなって纏められた。

一方、日本人海外渡航者で、帰国した後に発症する輸入マラリアの患者が、また増えてきた。そして近年、わが国の薬機法下で処方できる抗マラリア薬が次々と承認され始めた。メフロキン塩酸塩錠（販売名：メファキン「ヒサミツ」錠275）は2001年から販売が開始され、長くわが国で使われてきたが、世界におけるメフロキン耐性マラリアの出現と拡散が報告され始めて、わが国でも新しい薬剤の

使用承認が待たれていたところである。2013年2月にアトバコン/プログアニル塩酸塩（商品名：マラロン配合錠）が認可され、治療だけでなく予防にも広く使われる様になった。さらには用法/用量の変更に係る国内製造販売承認が得られ、「マラロン小児用配合錠」の剤形が2016年6月に追加されて販売されるようになった。これで小児のマラリアの治療/予防も、きめ細かく行うことが出来るようになった。

わが国では、三日熱マラリアのアジア太平洋地域からの輸入例が散見されるが、肝内型の休眠原虫（ヒブノゾイト）を殺滅するプリマキンリン酸塩製剤（商品名：プリマキン錠15mg「サノフィ」）の国内製造販売承認が2016年6月に得られて市販されるようになった。ようやく、わが国内での三日熱マラリア、卵形マラリアの根治治療が可能となった。

しかしながら、いまだに重症マラリアによる死亡例も散見される。この克服には、どうしてもアルテミシニン（artemisinin）製剤のわが国への導入が必要である。Artemisinin-based combination therapy（ACT）としてたくさんの種類の混合薬剤が既に世界では使われている。そしてついに2017年3月に、アルテメテル/ルメファントリン配合錠（商品名：リアメット配合錠）が国内で発売されたが、これは経口のACT錠であるので、あとはartesunate注射薬が認可されるのを待つのみである。

EL-8. 肺炎球菌感染症—ワクチンの研究—

東京慈恵会医科大学細菌学講座

金城 雄樹

肺炎球菌は肺炎、中耳炎、副鼻腔炎などの非侵襲性感染症を起こす細菌で、成人の市中発症肺炎の起炎菌として最も頻度が高い。また、髄膜炎や菌血症などの侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease：IPD）を引き起こす。IPD症例の年齢構成は二峰性の分布を示し、5歳未満の小児及び65歳以上の成人に多い。肺炎球菌の菌体表層に存在する莢膜ポリサッカライドは、食細胞による貪食に抵抗する重要な病原因子であり、その構造の違いにより100種類近くの血清型に分類される。肺炎球菌の感染またはワクチンの接種により、莢膜ポリサッカライドに対する抗体が産生されると、血清型依存的な感染防御効果をもたらす。現在、23価の肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine：PPSV23）と13価の肺炎球菌結合型ワクチン（13-valent pneumococcal conjugate vaccine：PCV13）が定期接種に用いられている。小児において、PCVの導入によりIPD罹患率の減少を認めた。しかし、PCV13血清型の顕著な減少とともに、非PCV13血清型の増加を認めており（血清型置換）、全体のIPD罹患率は2013年頃からはほぼ横ばい状態と報告されている。その血清型置換は成人IPDにも波及していることから、今後、非ワクチン血清型を含めた幅広い菌株に対する対応が必要と考えられる。その方法として、血清型を追加したポリサッカライドワクチンや血

清型に依存しないワクチンの開発などがあげられる。また、肺炎球菌感染に対する防御免疫機構の解明に基づく、より有効性の高いワクチン開発も必要と考えられる。

本講演では、肺炎球菌ポリサッカライドワクチン導入後の IPD 由来肺炎球菌株の血清型の推移について説明すると共に、新規肺炎球菌ワクチンの開発を含めた今後の展望について解説する。また、肺炎球菌感染マウスモデルを用いた、肺炎球菌感染に対する防御免疫機構の解析や、新規肺炎球菌蛋白ワクチンによる抗体産生誘導機構及び感染防御効果に関する基礎的研究についても紹介したい。

EL-9. 小児の百日咳をどう予防するか

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

百日咳は、感染力の強い細菌感染症であり、成人が感染すると慢性の咳症状を呈するが、新生児、乳児が感染すると、重症化し、死亡することもある重篤な疾患である。現在、国内では、その予防のために4種混合ワクチンを生後2, 3, 4, 12~23カ月の計4回接種するが、現在、小学校、中学校を中心に、集団感染の事例が多く報告されている。就学前の抗百日咳毒素(Pertussis Toxin, PT)抗体は、約6割の児で防御レベルを下回っており、就学前の接種、そして、海外で実施されている10歳代での百日咳含有ワクチンの接種の必要性が言われてきた。今回、日本小児科学会は、学会の推奨する予防接種スケジュールを2018年8月に改定した。そこでは、就学前の3種混合ワクチンの接種と、11~12歳の2種混合ワクチンの代わりに、百日咳予防を加えた3種混合ワクチンの接種を任意接種として推奨している。いずれも任意接種のため、費用負担があり、その接種の閾値は低くないが、新生児、乳児、及びそれらを持つ両親と接触する可能性のある小中学生などを百日咳の感染源として減らすことは、意義のあることであろう。一方で、特に百日咳が新生児、乳児で重篤化することから、妊婦に百日咳含有ワクチンを接種し、その移行抗体で児を守る取り組みも海外で行われている。これに加えて、妊婦の周りの成人も追加の百日咳含有ワクチンを接種することが、いわゆる Cocoon Strategy を実行する上で重要である。また、同時に、現在の無細胞性ワクチンの効果が長期間持続しないことを受けて、現行のワクチンとは異なる新しいワクチンの開発にも注目が集まっている。百日咳対策を行う上で、疾患のサーベイランスは必須である。ようやく、2018年より、百日咳が全数届け出疾患となり、届け出が開始されるようになった。これらの新しい疫学上のデータを基に、今後の国内の百日咳対策を考えなくてはならない。

EL-10. 性感染症の現状と対応

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

高橋 聡

性感染症の定点把握疾患として、淋菌感染症、性器クラミジア感染症、全数把握疾患として梅毒が指定されている。これらについて現状と適切な対応を解説したい。現在、世界的に問題になっているのが淋菌の多剤耐性化である。米

国の Centers for Disease Control and Prevention (CDC) では、薬剤耐性微生物のうち、淋菌、*Clostridium difficile*、Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae を “Urgent Threats” として危機レベルを最も高くしている。現状では、淋菌の性器感染症と咽頭感染にはセフトリアキソン、性器感染症にはスペクチノマイシンが有効であるが、それ以外の抗菌薬はもはや有効率が低く、治療には用いることができない。アジスロマイシンは、有効な経口抗菌薬であったが、既に感受性の低下が報告されており推奨されない。万が一、治療に用いる場合でも、治療不成功となる可能性を患者に伝え、必ず治療判定を行う必要がある。性器クラミジア感染症は、報告数が多く、世界的にも罹患率が高い疾患である。性器クラミジア感染症は、男女ともに無症候性感染が特徴であり、気づかないまま感染している場合が多い。治療においては、耐性菌は認められていないが、非淋菌性尿道炎として対応する時に難治例があり注意を要する。梅毒の報告数は急増しており、この疾患に対する疫学、診断、治療の知識が必要になっている。梅毒の病変は、典型例から非典型例まで多彩であり、典型例ではない場合には、梅毒血清反応の検査が唯一の診断法となる。また、無症候梅毒も梅毒血清反応の検査によって診断できる。治療は、ベンザチンペニシリン G が世界標準の推奨治療法であるが、我が国では使用できないため、アモキシシリンが投与される。治療判定は、カルジオリピンを抗原とする抗体検査法が、治療経過を反映するので、こちらを追跡することになる。ただし、自動化法では *Treponema pallidum* を抗原とする抗体検査法もある程度目安となると考えられる。梅毒への対応としては、まずは、疑い、検査を提出することとなる。現状の急激な報告数の増加から考えると、他の性感染症の罹患、性感染症の既往、不特定の性的パートナー、HIV 感染、などの梅毒も含めた性感染症感染の危険因子を有する場合には、積極的な検査が必要である。

EL-11. ウイルス肝炎に関する最新の話

東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

四柳 宏

本教育セミナーではウイルス肝炎に関する最近の話題に関して解説する。(1) A 型肝炎：A 型肝炎は発症前後にウイルス血症を伴う時期があるが基本的には糞口感染を感染経路とする。これまでの国内における感染は二枚貝を中心とする食物によるものが多かったが、現在 MSM を中心にアウトブレイクが起きており、性感染症としての A 型肝炎が問題になっている。(2) B 型肝炎：B 型肝炎は小児においては母子垂直感染、家族内や保育施設などにおける水平感染が問題となるが、青年期以降は医療従事者を除けば性交渉による伝播が最も多い。現在は日本になかった遺伝子型 A の感染が最も多く、10% 弱が持続感染に移行する。急性肝炎であっても自覚症状を伴うのは 30% 程度に過ぎずワクチンによる予防が大切である。(3) C 型肝炎：C 型肝炎は血液製剤のスクリーニングが行われるように

なった現在も年間数百人の報告がある。その感染経路は不明のことが多い。治療薬としてインターフェロンが必要だった時代は治療時期やレジメンが問題になったが、現在は慢性化してからでも抗HCV薬によりウイルス排除が可能になっている。(4) E型肝炎：E型肝炎はA型肝炎同様経口感染するウイルスである。豚やイノシシ、鹿にも感染する人畜共通感染症であり、これら動物の肉・レバーを加熱不十分な状態で食べると感染が起きる。妊婦・高齢者・移植後の患者など免疫力の低下した患者では持続感染に至ることがある。

シンポジウム1 感染症の危機管理・バイオテロ対策

S1-1. バイオテロ対策総論

防衛医科大学校防衛医学研究センター広域感染症疫学・制御研究部門

加來 浩器

バイオテロは、だれが、何の目的で、何をを用いるかによってその被害の様相が大きく異なる。個人犯罪の場合は、そのターゲットが絞られることがあるが、政治・宗教・民族的対立に基づくテロ組織による場合は、無差別不特定多数を対象にしていることからマスギャザリングイベント等で使用される可能性がある。実際に生物剤を使用しなくても、暗示、脅し、偽剤によって、社会パニックを引き起こすこともできる。バイオテロで使用される剤種としては、影響度（発症者数や重症度など）が高く、散布しやすい形に加工しやすく、散布後も生物学的に安定（失活しにくい）で、容易（安価）に手にはいるものの可能性が高いとされている（古典的生物剤）。しかしながら昨今の合成生物学やナノテクノロジーなどの生命科学分野や、ドローンなどの空中飛行技術や人工知能（AI）の著しい発展を考慮するとこれらを悪用・誤用といった問題が生じてくる。1例をあげると特殊な遺伝子操作による強毒株や薬剤耐性株の出現、ある遺伝子配列を有する人のみへの作用、エアロゾル検査では検知困難となる病原体のナノカプセル化、殺虫剤抵抗性のベクターの出現などである。今後は、生命科学分野などのDual Use Dilemmaを踏まえた現状分析、科学者の行動規範などの対策、国際的な動向に関する情報共有と監視体制の整備などが必要である。バイオテロは、明示的攻撃（Overt attack）と秘匿的攻撃（Covert attack）とに大別されるが、後者の場合は時間的・空間的な散発集団発生（Diffuse outbreak）となることが多く、各医療機関での診断の遅れが院内感染を引き起こし地域の医療崩壊へとつながることが懸念される。秘匿的攻撃の兆候とは、季節外れの呼吸器または消化器症状の発生が多い、接触歴がないのにヒト-ヒト感染の疾患が発生している、1人が複数の感染症に罹患している、非典型的または重篤であるなどであり、疫学的特徴がつかめにくい。したがって、東京2020大会などのマスギャザリングイベント開催時には、ある特定の疾患の検査確定例や症候群を報告するといった既存のインディケーター・ベース・サーベイランスに加えて、通常とは異なる感染症のイベントを捉えるような仕組み（イ

ベント・ベース・サーベイランス）の導入が重要である。またバイオテロが想定される事態では、微生物学的な確定診断がつきにくいことから、経験的に患者の症状から病原体を予測して対策を行う経験的症候群別予防策（Empiric and syndromic precaution）を行う必要があるだろう。

S1-2. G7伊勢志摩サミットにおける強化感染症サーベイランス

三重病院臨床研究部

谷口 清州

G7伊勢志摩サミットに際して、まず、標準とされているMass gatheringにおけるリスクアセスメントガイドラインに基づき、Pre-eventのリスクアセスメントを行い、これにも基づいて関係機関の協力の下、本イベントに対する強化感染症サーベイランスを実施した。内容はルーチンの感染症法に基づくサーベイランスに加え、1) 定点医療機関を拡大した強化疑似症定点サーベイランス、2) 症候群サーベイランスとして、県内全施設における学校・保育園サーベイランス、薬局サーベイランス、救急車搬送サーベイランス、警察スタッフサーベイランス、伊勢志摩基幹医療機関監視、3) Event-based surveillance (EBS)、4) その他Communityサーベイランスとし、毎日のサーベイランス情報はあらかじめ関係機関で合意されたプロセスにて解析・評価し情報共有を行った。

結果的には感染症アウトブレイクを含めた健康危機事象は発生しなかったが、サミット終了後の評価においては、特に感染症法で規定されているにもかかわらず、疑似症サーベイランスは、症例定義などの曖昧さから、日常的にはほとんど報告されておらず、サミットにおける強化サーベイランスにおいても、どういった症例を報告すべきかの認識が異なっていた。一方では、重症例を把握するための基幹医療機関におけるサーベイランス、地域の流行疾患を把握する上での学校・保育園サーベイランス、救急搬送、そして地域の医師のネットワークが有用であることが判明した。また、この期間における診療所での診断疾病を調査したところ、感染性胃腸炎疑いが最多であり、市中では88例（5施設）、サミット関係者では21例（6施設）が報告された。また、水痘疑いが市中で3例（2施設）、日本紅斑熱疑いも市中で1例（1施設）報告された。麻疹、風疹、髄膜炎菌感染症、輸入感染症が疑われる症例の報告はなかった。感染症に限らずサミット関係者は、2016年3月22日～6月6日の期間に、221例が22施設（63%）を受診した。職業別に見ると、警察官が207例（94%）と最多であり、海上保安庁、ホテル従業員、メディア関係者、政府関係者と続いた。45例（20%）が休日夜間応急診療所を受診していた。臨床診断名は急性上気道炎が82例（37%）、急性胃腸炎が37例（17%）と多かった。

国際的なイベントでは、稀な感染症やPublic Health Impactの大きい感染症を早期探知出来る体制を整備しておく必要がある。系統的なプレイベントリスクアセスメントを行って、起こりうる感染症のリスクを共有し、それらを

効率的に探知するべく、症候群サーベイランスやEBSを含めたサーベイランス体制を計画することが重要である。

S1-3. 東京オリンピック2020における感染症リスク評価と求められる対応

国際医療福祉大学医学部公衆衛生学

和田 耕治

東京オリンピックのような国際的なマスギャザリングにおいてはイベントをきっかけとして感染症の流行が起こる可能性があり、様々な準備を行うことが必要である。東京オリンピックに関与する自治体が感染症対策としてどの程度まで想定して対策を検討する必要があるかのリスク評価を行い、どのような検査・治療体制を地域で確保することが望ましいかを検討した。

リスク評価軸の検討を行い、1) 患者数が増加する可能性、2) 感染の広がりやすさ、3) 臨床的な診断の難しさ、4) 感染拡大防止の対応の難しさ、5) 社会的影響の大きさの5つでコンセンサスが得られ、感染症それぞれの評価を行った。

海外からの訪日客が増加することで患者数が増加する可能性で点数が高かった疾患としては、1. 風しん、麻しん(2.5点)、3. 侵襲性髄膜炎菌感染症、インフルエンザ(2.3点)、5. 感染性胃腸炎、結核、中東呼吸器症候群(MERS)、細菌性赤痢、デング熱、水痘(2.2点)であった。病原体が国内に入った場合の感染の広がりやすさでは、1. 麻しん(2.7点)、2. 中東呼吸器症候群(MERS)、風しん、水痘(2.5点)、3. 鳥インフルエンザ(H7N9/H5N1)、侵襲性髄膜炎菌感染症(2.3点)であった。臨床的な診断の難しさでは、一類感染症や結核以外の二類感染症の点数が高かった。

関与する自治体において、感染症リスク評価と、実際の検査・治療の体制を構築する必要がある。地域の医療機関の役割の明確化や、地方衛生研究所の検査能力の確認などを行い、訓練も行うことが必要である。

ピョンチョンオリンピック2018では大会運営に関わる者の間でノロウイルスの感染が認められた。ロンドンオリンピックにおいては、感染症の事例は報告されたが、特に大きな影響はなかった。オリンピック期間中はホテルや航空券が高騰するなどして、訪問者は経済的にも富裕な人となることから、期間中に感染症が持ち込まれる可能性は必ずしも高くはないという考え方もある。しかし、この期間中は、メディアなどが、通常起こりえる感染症の事例についても世界的に大きく報道する可能性がある。近年の麻しんの流行やジカウイルス感染症などの事例がオリンピックの前などにあると過剰な報道により混乱を引き起こす可能性があるためリスクコミュニケーションの能力を高めておくことは重要である。

参考文献

1. 和田耕治ら. 東京2020オリンピック・パラリンピック競技大会に関与する自治体における感染症対策のためのリスク評価. 日本医師会雑誌 2016; 145(7): 1459-68

2. 和田耕治. 東京オリンピック等の国際的なイベントを想定した健康危機対策. 日本医事新報 4787, p15-19, 2016

3. 和田耕治. 国際的なマスギャザリング(集団形成)における疾病対策に関する研究. <https://plaza.umin.ac.jp/massgathering/event.html>

S1-4. 高病原性病原体による感染症(バイオテロを含む)の検査体制と備え

国立感染症研究所

西條 政幸

N(核)B(バイオ)C(ケミカル)テロの危険性が指摘されて久しい。国内外で、特にいわゆる先進国ではバイオテロ対策のための準備がなされ、日本でも同様である。演者は厚生労働省科学研究補助金によるバイオテロ対策研究(バイオテロ研究班)に分担研究者、研究代表者として関わってきた。また、演者が所属する国立感染症研究所(感染研)においては、高病原性病原体による感染症の診断、治療、予防法の研究に従事している。バイオテロ対象病原体には、痘瘡、ウイルス性出血熱、炭疽菌、ボツリヌス菌をはじめとする毒素産生菌が産生する毒素、等が挙げられる。高病原性病原体の中でも、痘瘡ウイルス(実際には日本には存在しない)、エボラウイルス等の出血熱ウイルスはBSL-4施設で取り扱われなければならない。2014年8月に感染研に設置されているBSL-4施設の稼働許可を受けたものの、感染性のあるこれら病原体は日本にはない。感染研では、感染性ウイルスを用いない方法でエボラ出血熱などの検査法を開発し、整備している。国際的には、痘瘡ウイルスがテロ病原体として用いられるバイオテロを想定した対策が強化され、痘瘡ワクチン、抗ウイルス薬、診断法開発研究が進められている。演者が担当しているバイオテロ研究班においても、この領域で研究が進められている。1970年代に橋爪壮博士により開発された高度弱毒化細胞培養痘瘡ワクチン(LC16m8)は、バイオテロ対策において国際的にも重要な位置を占めている。重篤な副作用が報告されていないLC16m8をヒトに接種することにより、痘瘡ウイルスに対する中和抗体が誘導されることも明らかになった。LC16m8の有効性と安全性に関する研究が進められている。本講演では、感染研で準備されている高病原性病原体による感染症の検査体制、バイオテロ研究班の活動内容、痘瘡ウイルスによるバイオテロ対策のための国際的動向について紹介したい。

シンポジウム2 AMR 感染症に対する創薬促進の動向

S2-1. 新たな非臨床試験モデル(Hollow-Fiber Infection Model)の構築

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

石井 良和

抗菌薬の開発が停滞する中、PK-PD理論を基にしてその投与量・投与方法を設定して、臨床治験の件数を必要最小限にすることが欧米を中心に試みられている。臨床治験では安全性と臨床的有効性の確認が主目的となり、効率的な抗菌薬の開発が可能となる。このPK-PD理論に基づいた

抗菌薬の投与量・投与法の設定のために使われている *in vitro* model が Hollow-Fiber Infection Model (HFIM) である。これまでも Chemostat Model (CM) と呼ばれる生体内の薬物濃度をシミュレーションして菌の消長を確認する *in vitro* model が使われていた。HFIM と CM の大きな違いは、HFIM で透析カートリッジが model 内に接続されていることである。その結果、閉鎖系の model が構築され、14日から30日間にわたる連続運転が可能になった。HFIM は、透析カートリッジ内の中空糸中が体液、中空糸と外筒間に供試菌株を接種して感染巣を模倣している。この中空糸内を高速で血中あるいは組織中の抗菌薬濃度をシミュレートした抗菌薬を含む培地を循環して、経時的あるいは経日的に中空糸と外筒の間の培養液を採取して、菌数と抗菌薬濃度を定量して菌の増殖・再増殖を認めない最適な投与量・投与法を検討する。HFIM の限界は、宿主の免疫が考慮されていないことである。しかし、抗菌薬長期投与下での耐性菌の出現に関する検討も可能であり、これまでにない PK-PD 理論に基づく model であり、新規抗菌薬の開発・申請時に FDA や EMA では汎用されている。

当教室では、2017年度に HFIM の導入を開始した。これまでに HFIM の不確定さの検証を含む Verification を実施し、HFIM の標準化に取り組んできた。今回は、HFIM の概要と標準化に向けた取り組みに関して概説し、HFIM を用いた抗菌薬の投与量・投与法の見直しについて述べる。さらに、HFIM の研究的視点での利用法について私見を交えて述べてみたい。

S2-2. AMR 感染症に対する新規抗菌薬の評価

医薬品医療機器総合機構新薬審査第四部

南 博文

感染症に対する治療薬として多くの抗微生物薬が医療現場に導入され、多くの恩恵を受けているが、抗微生物薬の不適切な使用等により、薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance; AMR) が発現しており、その対応が喫緊の課題となってきた。AMR に対して、世界保健機関 (WHO) は、2015年5月に Global action plan on antimicrobial resistance (薬剤耐性に関する国際行動計画) を採択し、翌月のドイツ先進国7カ国首脳会議 (G7) エルマウ・サミットにおいては、薬剤耐性が主要課題の一つとして扱われ、WHO の Global action plan on antimicrobial resistance の策定を歓迎するとともに薬剤耐性に関する国家行動計画を策定することを求めており、本邦においても2016年4月に「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020」が取り纏められている。AMR 対策アクションプランでは、WHO の「薬剤耐性に関する国際行動計画」を踏まえ、ワンヘルス・アプローチの視野に立ち、協働して集中的に取り組むべき対策が纏められており、薬剤耐性の知識、理解に関する普及啓発・教育、抗微生物薬の適正使用、抗微生物薬の研究開発・創薬等6つの分野における目標、戦略等が掲げられている。抗微生物薬の研究開発・創薬について、

現状では、一地域・一国での開発は困難であり、国際的な協調を図りつつ、効率的に開発することを考慮する必要があり、また、AMR 感染症患者は限定的で、臨床試験の実施可能性を考慮しつつ、臨床現場、薬効評価に必要なデータを収集し、エビデンスを構築することが重要と考えられ、AMR 感染症患者を対象とした臨床試験の試験計画、薬効評価に必要と考えられるデータ等について議論したい。

S2-3. AMED における AMR 創薬支援

日本医療研究開発機構創薬戦略部創薬企画・評価課東日本統括グループ

藤江 昭彦

AMED は基礎から実用化までの切れ目のない研究開発の支援と一貫した研究マネジメントの実現により世界最高水準の医療・サービスを提供し、健康長寿社会の形成に寄与することを目標に種々の事業を推進している。AMED は3つの「LIFE」「生命」「生活」「人生」を具現化できる医療分野の研究開発支援をミッションとしており、創薬支援戦略部も科学的妥当性の高い創薬シーズを総合的に支援することで、3つの LIFE の実現につながる新たな医薬品の創出に貢献することを目指している。

近年、国際的な対策が急務となっている薬剤耐性菌の問題については、我が国においても2016年に「薬剤耐性 (AMR) アクションプラン 2016-2020」が策定され、AMED においても、創薬戦略部創薬企画・評価課 (iD3)、戦略推進部感染症研究課、革新基盤創成事業部等において AMR に関連する創薬研究開発を積極的に支援してきている。具体的には、iD3 の創薬ブースター事業におけるアカデミア発シーズの実用化に向けた創薬研究支援、感染症研究課の感染症研究国際展開戦略プログラム (J-GRID)、感染症研究革新イニシアティブ (J-PRIDE)、感染症実用化研究事業 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) による支援、医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE) 事業における課題採択及びその伴走支援などの活動を通じて、AMR 創薬研究の活性化を図ってきている。

一方、新しい抗菌薬を国内の製薬企業一社のみでグローバルに開発することは困難になってきている状況の中、AMED の支援事業から生み出される成果をどのように実用化のゴールに繋げるかは大きな課題であり、この克服のためにも産学官連携は重要な鍵となる。従って、産学官連携による研究開発の推進には、1) 産学官の各ステークホルダーを効果的に繋ぐことができる、2) 感染症創薬の国内ナレッジの共有化を検討できる、3) 前臨床から臨床研究段階のステージ全体を議論できる、4) 感染症領域の特殊性 (国家レベルでの危機管理等) を考慮したビジネスモデルの検討ができるような連携体制を構築することが求められるであろう。そこで、AMED の AMR 関連の創薬研究支援活動においても、これらのボトルネックを解消するため、現在、実用化のゴールを目指す産学官連携の枠組みの構築を検討しているところである。

本講演では、AMEDにおけるAMR関係テーマの支援の現状を演者の所属するiD3の創薬プースター事業を中心に紹介するとともに、これらのテーマから見出されたシーズの実用化に向け実効性のある産学官連携の枠組みや新たな仕組みの構築や今後取り組むべき課題などについて演者の考えを述べたい。

S2-4. AMR対策のための製薬協提言

日本製薬工業協会

山口 栄一

製薬協は、2016年1月、「世界80億人に革新的な医薬品を届ける」との「製薬協産業ビジョン2025」を発表した。しかし、世界的に製薬産業における薬剤耐性（AMR）対策の研究開発・事業化は、その市場性や予見性が低いことから縮小・撤退する傾向が続いている。この危機的状況を打破する為には、産学官の協力体制と総合的な支援の枠組み構築が欠かせない。そこで2017年4月に、製薬協は、下記の「薬剤耐性（AMR）対策のための医薬品等研究開発促進策に関する提言」を厚生労働省に提出した。＜研究開発の推進＞○官民パートナーシップ（PPP）によるAMRに特化した基金および研究開発機構（コンソーシアム）の設立。＜薬事承認の迅速化＞○新規AMR感染症治療薬等の臨床開発促進のための国際共通臨床評価ガイドラインの策定等。＜採算予見性の確保＞○新規AMR感染症治療薬等の備蓄・買取制度、○製造販売承認取得報奨制度（Market Entry Reward）、○薬剤プロファイルに基づく薬価事前審査制度上記に加えて、米国で2018年に法案として提出された、「他製品に適用可能な市場独占期間の延長制度」も有効な施策と考える。研究開発を助成する“Push型インセンティブ”は、AMEDによるCiCLE事業を始め、欧米のCARB-X、IMIおよびBARDA等の支援が充実してきた。一方、採算予見性の確保に繋がる“Pull型インセンティブ”はまだ議論の途上にある。上記提言した施策の内から単一の施策のみを実施するのではなく、総合的な施策の実施が肝要である。尚、本提言は概要のみであり、より実効性を伴う内容に仕上げていくには、密な官民対話が必要と考える。製薬業界は、インセンティブ制度の創設を要求するだけでなく、2016年にAMR対策に真剣に取り組むAMRダボス宣言（「AMR対策の研究開発」、「抗菌薬へのアクセス改善」、「抗菌薬の適正使用」および「抗菌剤生産時の環境への影響を最小化」）に100社以上の企業・団体が署名し、これらの約束を確実に実行して行く為にはAMR Industry Allianceを発足させ真剣に取り組んでいる。2019年、日本はG20ホスト国であり、世界から日本がAMR対策へのリーダー的役割を發揮する事を期待されている。薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2016年4月5日、国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議）の「6. 国際協力」の観点からも日本が果たすべき役割について提言する。

シンポジウム3 性感染症の診断と治療—現状と問題点

S3-1. 梅毒

東京医科大学皮膚科学分野

斎藤万寿吉

梅毒の流行に歯止めがかからない。梅毒報告数は2000年から2012年までは600から800例程度であったが、2013年に1,228例、2014年に1,671例、2015年には2,638例、2016年は4,559例、2017年の暫定値は5,820例と近年まれに見る大流行となっている。本来、感染症の診断は菌の直接証明をもってされるべきであるが、今日でも *Treponema pallidum* (TP) は試験管内で培養ができないため分離培養はできず一般的な培養検査は意味をなさない。また梅毒は症状を有さない潜伏期があるため菌の直接証明は困難な場合が多い。現在、梅毒に対するPCR法も検討されているが、2018年現在で商業ベースとしてあるものは存在しない。そのため梅毒診断・治療効果判定には今日でも血清学的検査が主流である。血清学的検査は、大きく分けて、自己抗体をみる脂質抗原法と、TP抗体を測定するTP抗体法がある。これらの検査はそれぞれ短所をもつため、基本的に両者を同時に測定し、短所を補って感染の有無や病勢の判断、治療効果判定を行う。脂質抗原法は、ミトコンドリア固有のリン脂質であるカルジオリピンをプローブとして用いる抗体検査法であり、近年では主にRPR法が使用されている。TP抗体法はその名の通り、TP抗原をプローブとして用いてTPに特異的な抗体を測定する検査法である。TP抗体法はその検査原理から、感度、特異度が共に高く偽陽性は極めて少ないため、梅毒の確定診断において重要である。現在、RPR法およびTP抗体法は、従来の手動による半定量法ではなく自動化法が普及しつつある。なおTP抗体法の自動化法は従来のものにくらべTP-IgM抗体をよりよく検出できるようになったため、RPR法より早期に陽転化することがあり早期の梅毒診断において血清法の解釈が難しくなっている。またTP抗体法の半定量法は、病勢の判断や治療効果の判定には適さないとされてきたが、自動化法では詳細な数値がわかるため治療効果判定の参考になりうる。梅毒の治療は、ペニシリン系抗菌薬が著効し第一選択である。世界的標準であるペニシリンの筋注は本邦で使用できないため、本邦ではペニシリン内服治療が行われている。ペニシリンアレルギーの場合はドキシサイクリンまたはテトラサイクリン系を用いる。一時期、アジスロマイシンによる治療も試みられていたが、現在ではアジスロマイシン耐性株が多く、マクロライド系抗菌薬は用いないほうがよい。なお梅毒は終生免疫が成立せず、一旦治癒後も再感染することがあるので患者には十分な啓発が必要である。

S3-2. 非淋菌性尿道炎の診断・治療上の問題点

あいクリニック泌尿器科

伊藤 晋

【原因微生物診断の重要性】非淋菌性尿道炎（NGU）の原因微生物として *Chlamydia trachomatis* (CT) や *Mycobacterium*

plasma genitalium (MG) が確立しているが、各々の NGU 関与割合は 48%, 14% などと報告され、両者陰性の症例が NGU の約 40% を占める。その原因(候補)として、*Ureaplasma urealyticum* (UU), 脛トリコモナス, インフルエンザ菌 (HI), 髄膜炎菌 (NM), ヒトアデノウイルス, 単純ヘルペスウイルスなどが挙げられる。NGU の約半数に関与する CT にはマクロライド系, テトラサイクリン系, キノロン系の多くの薬剤が有効であり, NGU の治療は CT 性尿道炎に準じて行うとされる。しかし, MG は DOXY, AZM, LVFX 等での無効例が多く報告されており, 他にもウイルスや原虫などの多彩な微生物を一律に治療できる薬剤はなく, 各々に応じた薬剤を選択する必要がある。

【微生物検査の現状】尿道分泌物等の鏡検でグラム陰性双球菌を否定することで, 治療開始時 (POC) に NGU と診断できるが, その原因検査として承認されているのは CT 検査と細菌培養に限られる。まず CT には核酸増幅検査 (NAAT) が普及しており, 通常 2~3 日後に結果が判明する。迅速を謳う NAAT もあるが, 高価な機器が必要で第一線の診療所での実施は難しい。免疫クロマト法の CT 迅速キットもあるが, NAAT に比し感度が低い点などから普及していない。次に細菌培養により HI や NM 等の同定が可能だが, 保険診療で培養と淋菌核酸検査の同時算定を認めないためか, 汎用されていない。さらに MG や UU の NAAT を一部の臨床検査会社で受託しているが, 保険適応がなく普及していない。また, 臨床所見による原因微生物鑑別も困難と言われる。つまり, 通常本邦では NGU 原因微生物は POC 診断できていない。

【“Untreatable” *M. genitalium* の出現】MG は近年その薬剤耐性が更に深刻化し, これまで有効とされてきた STFX 無効例も報告され, まさに“Untreatable” MG の出現といえる。しかしながら本邦では MG 検査を行えないため, 臨床医は原因菌の確証もないまま, また適切な治療の指標も不明なまま, 盲目的な診療を行わざるを得ない。今後もこの状態を放置するならば, 過剰あるいは不必要と思われるような抗菌治療を行わざるを得ない事態も増えると想定される。

【対策】比較的安価な淋菌や CT の迅速 NAAT が海外で上市されているが, 速やかな本邦導入がまず望まれ, これにより NGU を POC から CT 性と非 CT 性に分けて対処できる。次に望まれるのが MG 検査の承認で, これにより最も治療困難な原因菌を診断し, また細菌学的効果判定を行う事も可能となる。海外では MG の存在のみならず, その薬剤耐性遺伝子変異まで同時に検出する試みもあり, これがさらに POC 検査として実現すれば, 治療薬の選択にも直結する。ただし, 臨床医としてはこれら検査法の進歩だけに期待するのではなく, 原因微生物毎の特徴を精査し, 臨床所見による鑑別への努力を怠るべきではないと考える。

S3-3. 淋菌性尿道炎

札幌医科大学医学部泌尿器科学講座¹⁾, 同 感染

制御・臨床検査医学講座²⁾

松山 佳樹¹⁾ 高橋 聡²⁾ 舛森 直哉¹⁾

尿道炎の約 3 分の 1 を淋菌性尿道炎が占める。淋菌性尿道炎の 20~30% で *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) の重複感染を認める。

その診断であるが, 治療法の違いから淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎を鑑別することが重要である。問診においては接触機会の有無と時期, 症状の強さを中心に問診, 尿道分泌物の診察を行うことである程度は予測可能である。細菌学検査として鏡検法, 培養法, 核酸増幅法がある。鏡検法においては尿道分泌物塗抹標本をグラム染色し, グラム陰性双球菌を確認する。培養法においては選択培地である (Modified) Thayer-Martin 寒天培地, New York City 寒天培地を使用する。薬剤感受性検査は CLSI に従って GC 寒天培地を用いた平板希釈法もしくはディスク拡散法によって測定する。核酸増幅法には TaqMan PCR 法, real-time PCR 法, SDA 法, TMA 法及び QProbe 法がある。QProbe 法以外の核酸増幅法は検体の調整や PCR に数時間かかるため, 迅速性は鏡検法に劣る。QProbe 法は検体をそのまま使用でき, 1 時間程度で検出できるが設置に伴うコストの問題がある。核酸増幅法の利点は高感度かつ淋菌と *C. trachomatis* の同時検出ができることである。培養法と核酸増幅法は保険診療上, 同時に行うことはできない。

治療であるが, 淋菌の薬剤耐性化が進行し, 世界的に危惧されている。少し前まで使用されていた cefixime, azithromycin においても薬剤耐性化が進行している。淋菌性尿道炎患者の 3 割に咽頭感染を認めるため, 淋菌性尿道炎患者を治療する際は薬剤感受性が保たれていて, 尿, 咽頭ともに移行性が良好な ceftriaxone が第一選択薬として推奨されている。他の抗菌薬については mupirocin や sitafloxacin, meropenem などが良好な抗菌活性を有しているとの報告がある。しかし, これらの抗菌薬の投与方法, 臨床的な有効性は明らかではない。現時点では ceftriaxone の感受性は保たれているが, 日本においても耐性株が分離されている。そのため, ceftriaxone に次ぐ有効な抗菌薬の検討が必要である。

また, 淋菌の薬剤耐性化が進む中, 薬剤感受性結果に沿った治療を行うことができない。迅速に薬剤感受性を予測し, 抗菌薬を適切に選択できるようになることが望まれる。

シンポジウム 4 耐性菌感染症の治療

S4-1. 治療に難渋した MRSA 血流感染症の 1 例

東北大学病院薬剤部¹⁾, 同 感染管理室²⁾

鈴木 博也¹⁾²⁾

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は, 臨床で遭遇する頻度の最も高い薬剤耐性菌である。MRSA による医療関連感染としては, 呼吸器感染症, 血流感染症, 皮膚・軟部組織感染症, 手術創感染症などが挙げられる。近年では治療薬の選択肢も増えてはいるものの, 治療に難渋することもしばしば経験される。本シンポジウムでは, 治療に

難渋した MRSA 血流感染症を例示するとともに、MRSA 感染症治療について考察したい。

【症例】80 歳代女性。

既往歴：胃がん、乳がん、洞不全症候群（ペースメーカー植え込み術後）。

現病歴：破傷風にて当院高度救命救急センターに入院中であった。破傷風の治療としては経過良好であったが、第 24 病日に 39℃ 台の発熱があり、採血上炎症反応の上昇を認めため、各種培養を提出後、抗菌薬による治療が開始された。

経過：第 26 病日の喀痰培養および第 28 病日の血液培養 2 セットから MRSA が検出され、バンコマイシンが追加となった。腎障害を呈したためテイコプラニンに変更して治療を継続したが、血液培養は陰性化しなかった。テイコプラニンとダプトマイシンの併用に変更後も血液培養が陰性化せず、最終的にアルベカシンとリネゾリドの併用療法で第 54 病日に血液培養が陰性化した。血液培養陰性化後は、アルベカシンを中心とする抗菌薬併用療法を 6 週間継続した。感染源としては肺膿瘍あるいはペースメーカーリード感染などが疑われた。

S4-2. 抗 MRSA 薬の適正使用を極める—人工関節周囲感染に対する AST の介入戦略—

仙台赤十字病院

三木 誠

変形性関節症は疼痛を伴い著しく患者の QOL の低下を来し、高齢化が進む日本において増加傾向にある。その治療方法として人工関節置換術があるが、問題となる合併症に人工関節周囲感染（Periprosthetic Joint Infection : PJI）があげられる。人工関節置換術後感染の発生率は、日本整形外科学会の骨・関節術後感染予防ガイドラインによると初回人工関節置換術では 0.2~2.9% で、再置換術になると 0.5~17.3% と報告されている。また、日本環境感染学会 JHAIS（Japanese Healthcare Associated Infections Surveillance）によると、人工関節置換術における手術部位感染（surgical site infection ; SSI）の発生率は、股関節で 0.52%、膝関節で 1.17% と報告されている。

当院では、他院から PJI 症例を紹介されることが多く、通常二期的再置換術（人工関節を抜去後、セメントスパーサーやセメントビーズを留置し、感染が沈静化してから再置換術を行う）を行っている。

Antimicrobial stewardship program は入院患者の抗菌薬使用を最適化させる方法であり、抗菌薬使用を制限・許可するだけでなく、抗菌薬の選択・投与量・投与ルート・投与期間を最適化することによって臨床的な治癒率を向上させ、同時に耐性菌出現抑制や副作用回避をも行う。当院では 2013 年 1 月に antimicrobial stewardship team (AST) を立ち上げ、抗菌薬適正使用管理シートを用いて、届出制・許可制薬に関する「抗菌薬適正使用カンファレンス（AST ラウンド）」を行ってきた。PJI に関しては、原因菌の決定または推定（骨・関節組織への移行性を考慮し

た）、抗菌薬の選択、抗菌薬の投与設計（量・回数・期間）、治療薬物モニタリング（therapeutic drug monitoring : TDM）、経過のモニタリングと抗菌薬変更の必要性検討、スイッチングの適応検討、オプション治療などについて議論し主治医に対してアドバイスをを行っている。

耐性菌感染症の中でも多く見られるのが MRSA 感染症であり、通常無菌の部位（血液・胸水・髄液・血管内留置カテ・関節液・骨組織）から検出された場合には定着でなく感染症であるため積極的に治療を行う。これらの中でも難治性なものは、感染性心内膜炎と今回、PJI の中で MRSA が原因菌であった 5 例に関する AST 介入の実例を参考に難治性 MRSA 感染症の治療について概説し、文献的考察を加えて報告するとともに、今後の展望と課題について論じたい。

S4-3. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae）感染症

秋田大学大学院医学系研究科総合診療・検査診断学¹⁾、秋田大学医学部附属病院中央検査部²⁾

嵯峨 知生¹⁾²⁾

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE）感染症の重要性が増している。CRE 感染症の臨床上の問題点は、検出・検知や制御の困難さも重要であるが、治療の難しさはとりわけ重大な課題である。

CRE 感染症の治療には、単に有効な抗菌薬が少ないのみならず、原因菌やその耐性機序が多様である点も大きな支障である。特に耐性機序は CRE 感染症の治療薬を選択する上で重要な要素となる場合がある。CRE の多くは、カルバペネム分解酵素産生によるものと、外膜蛋白変化と他の β ラクタマーゼ産生亢進によるものに大別される。前者のカルバペネム分解酵素はさらにメタロ型とセリン型に分けられる。CRE の耐性機序は地域や時期によって大きく異なり、カルバペネム分解酵素は、国内ではメタロ型である IMP 型が、海外ではセリン型である KPC 型が、それぞれ多くを占める点にも留意する必要がある。加えて、CRE の多くは他の耐性因子も保有し多剤耐性である。

現時点までの CRE 感染症の治療は、単剤よりも併用治療のほうが成績がよいとする報告が蓄積されつつある。感受性が比較的良好である場合には、併用薬にカルバペネムを選択したほうが成績が良いとする報告もあるが、併用療法のレジメ確立には至っていない。

そのような中、KPC 型カルバペネム分解酵素産生のインパクトが日本よりも大きい海外では、KPC 型カルバペネム分解酵素に有効性が高い新規 β ラクタマーゼ阻害薬と β ラクタムとの合剤である Ceftazidime-avibactam, Meropenem-vaborbactam が導入され、その有効性が期待されている。一方、国内で比較的多いメタロ型カルバペネム分解酵素産生による CRE 感染症には、現時点ではコリスチンと他の抗菌薬の併用治療が考慮されよう。国内で開発されたシデロフォアセファロスポリンである Cefidero-

col は CRE にも高い活性を有すると報告され期待されている。この他、アミノグリコシド系、フルオロサイクリン系の新規抗菌薬が CRE 感染症に対して開発中である。

本演題ではこれら新旧の手段を活用した CRE 感染症治療の現状と展望を概観して共有したいと考える。

S4-4. バンコマイシン耐性腸球菌感染症の治療

京都大学大学院医学系研究科臨床病態検査学

長尾 美紀

腸球菌の病原性は比較的低く、基礎疾患を有さない患者の感染症原因菌としては頻度も高くないとされてきた。しかしながら、近年の高齢化や免疫抑制療法の拡大、手術や移植医療の増加などにより腸球菌感染症の報告が増加傾向である。なかでもバンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin resistant enterococci : VRE) は、

- 1) 治療薬の選択肢が限られていること、
- 2) 米国でのバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌の報告のように耐性遺伝子がプラスミドを介し他の細菌に伝播する可能性があること、
- 3) 無症候性腸管保菌が多くアウトブレイクを起こしやすいこと等より、治療のみならず、感染対策上も注意が必要である。

VRE 感染症の治療薬は、バンコマイシン耐性の有無にかかわらず他の細菌感染症の治療と同様に薬剤感受性試験結果を参考に選択することを原則とする。ペニシリンやアミノグリコシドに感受性があれば、ペニシリン G やアンピシリン、ゲンタマイシンが治療薬の候補となるが、これらが耐性の場合は、リネゾリドやキヌプリスチンダルポプリスチン (保険適応あり)、ダプトマイシン (保険適応なし) が選択肢となる。しかしながら、それぞれの薬剤には対象となる菌種や組織移行性などの違いにより一長一短があることや、これら治療薬への薬剤耐性化の懸念もあることから、患者の病態ごとに慎重に選ばなくてはならない。併用療法についても考慮されるが、定まった見解はないのが現状である。本シンポジウムでは、これらの因子を加味した VRE 感染症の治療薬の考え方について紹介する。

シンポジウム 5 医学細菌・真菌の分類と同定 Up-to-Date

S5-1. 細菌の分類・同定の最新トピック—菌種の調べ方を含めて—

東京医科大学微生物学分野

大楠 清文

細菌の記載方法は、病原細菌を一般の細菌と区別するために、形態と生化学性状を中心としたものであった。その後、多数の性状をコンピュータ化した数値分類、細菌の細胞構成成分を指標とした化学分類、さらに遺伝子増幅法や自動塩基配列決定技術の急速な進歩の影響を受けながらゲノム細菌学とも呼ぶべき時代を迎えた。その後、マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析装置 (MALDI-TOF MS) による微生物の新しい同定法も実用化されている。本発表では、これら細菌の分類体系の変遷と最近の

動向を概説しながら、分類で頻繁に用いられる微生物学用語の解説や菌名の正しい表現方法、新種の提唱方法、ウェブサイトや文献を利用した正式な菌名の検索、さらには病原細菌分類の問題点などについて概説したい。

S5-2. グラム陽性菌、陰性菌

東京大学医学部附属病院検査部

三澤 慶樹

【グラム陽性菌】コアグラージェ陽性ブドウ球菌の一種である *Staphylococcus pseudintermedius* は、愛玩動物における重要な日和見感染症の病原体であり、主にイヌ、ネコ、ウマなどから分離報告がなされている。ヒトでの感染例も報告されており、獣医領域だけでなく今後ヒトでも注意すべき菌種の一つである。本菌は遺伝子学的解析の進展により、それまで *Staphylococcus intermedius* とされていた菌種から再分類された比較的新しい菌種である。そのため、自動同定機器の対象菌に未だ含まれておらず、生化学的性状も *S. intermedius* と類似していることから、*S. intermedius* もしくは未同定とされることが多い。獣医学領域では *mecA* 保有メチシリン耐性 *S. pseudintermedius* (MRSP) が出現してきており、治療上問題となっている。耐性菌を判定する際は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の判定薬であるセフォキシチン (CFX) とオキサシリン (MPIPC) を用いるが、MRSA で必ず耐性となる CFX が本菌では感受性と判定されることが報告され、以前から判定基準の改訂が求められていた。2015 年に米国の薬剤感受性試験基準 CLSI M100 S26 で本菌の判定基準が新たに設けられたことから、本菌に対する的確な菌種技術と正確な菌種同定が求められる。今回、*S. pseudintermedius* や *Staphylococcus schleiferi* といったコアグラージェ陽性ブドウ球菌の特徴と鑑別ポイントについて紹介する。

【グラム陰性菌】*Enterobacter aerogenes* は鞭毛をもち運動性を有する腸内細菌科細菌の一つであり、しばしば病院感染としての呼吸器感染、手術部位感染、尿路感染、血流感染などを引き起こすことで知られている。2017 年に全ゲノム解析の結果より、本菌は *Enterobacter aerogenes* から *Klebsiella aerogenes* へと菌名が変更されたが、日常、臨床分離株を同定する微生物検査技師にとってこの変更は少なからず衝撃を受けたと思われる。なぜなら *Klebsiella* 属は運動性を持たず、*Enterobacter* 属は運動性を有すると教育されてきたためである。違いは鑑別ポイントだけにとどまらない。*Klebsiella* 属は染色体上に Ambler の分類でクラス A の β -ラクタマーゼ遺伝子を持つため、アンピシリンに自然耐性を示すが、セファロスポリン系薬、モノバクタム系薬、およびカルバペネム系薬には感受性を示す (ESBL を除く)。一方、*Enterobacter* 属は染色体上に AmpC β -ラクタマーゼ遺伝子を持つため、アンピシリン、第一、第二世代のセファロスポリンに耐性を示し、AmpC β -ラクタマーゼの過剰産生と薬剤透過性の低下によって広域セファロスポリンとカルバペネムに耐性を示すこともあ

る。今後は属名だけでなく、種名まで意識して抗菌薬選択を行う必要がある。その他、食中毒菌として近年注目されている *Escherichia albertii* についてもご紹介する。

S5-3. 嫌気性菌

東京都健康長寿医療センター臨床検査科¹⁾、同感染症科²⁾、東京女子医科大学感染症科³⁾

野口 穰¹⁾ 矢作 和規¹⁾ 古川 友子¹⁾
浅見 諒子¹⁾ 吉田 敦²⁾³⁾ 増田 義重¹⁾²⁾
稲松 孝思²⁾

偏性嫌気性菌（以下、嫌気性菌）は細菌検査室の臨床検査技師でさえ敬遠しがちな分野であると考えられる。培養も比較的容易であり、同定法、薬剤感受性検査法がほぼ確立されている好気性菌（通性嫌気性菌を含む）と比べ、発育に時間がかかる、従来の自動同定機器では同定できない、薬剤感受性検査も一部の機器を除き手法で煩雑であるなど、嫌気性菌を避けたい理由はいくつかある。しかしながら、嫌気性菌感染症は避けることはできない。特に院内で注意しなければならない抗菌薬関連下痢症や高齢者でよく見られる誤嚥性肺炎、褥瘡感染などの皮膚軟部組織感染、敗血症もしばしば経験する。

一方、嫌気性菌は系統分類の見直しが目覚ましい分野であり、これに伴い菌名は毎年のように変化している。直近では、*Clostridium difficile* が *Clostridioides difficile* に変更されたのは衝撃的であった。

今回は、このような分類学上の変更・変化を踏まえながら、まず検査室で行っている嫌気性菌の分離、同定、薬剤感受性試験の実際と、同定するために我々、検査技師はどのような知恵を絞っているのかを紹介したい。*C. difficile* 以外にも医師のみなさんが聞いたことのある菌種の菌名が変更されている。菌種の変遷に対する検査室の対応なども含め考察したいと考えている。加えて、近年普及しつつある質量分析法や、現在市場に出回っている各機種についての同定性能に関する特性・特長なども紹介したい。

最後に、当センターでは43年前の開院当初から血液培養陽性例を集計している。このデータから見えてくる嫌気性菌の動向にも触れ、経年的な変化、近年の注目すべき嫌気性菌についても述べていきたい。

S5-4. 真菌

千葉大学真菌医学研究センター

矢口 貴志

近年、新たな知見に基づき真菌の分類体系の見直しが行われ、形態的には識別ができなかった菌種が分子系統的に識別可能となり、関連種もしくは隠蔽種と呼ばれている。例えば、アスペルギルス症の原因菌として最も重要な *Aspergillus fumigatus* においては、アゾール薬に対して耐性示す関連種 *Aspergillus lentulus* が新種として報告されて以来、この菌群の分類研究が進展し、分子系統と薬剤感受性、生育温度など菌学的性状に相関があることが示された。また、深在性皮膚真菌症の原因となる *Sporothrix schenckii* は、現在では *S. schenckii*, *Sporothrix brasiliensis*, *Sporothrix globosa*, *Sporothrix luriei* の4種に再分類され、これもまた形態的に非常に類似するが、分子系統の違いによって識別可能である。真菌症原因菌とその関連菌に薬剤感受性の違いがある場合は、临床上の同定も正確に行うことが求められている。2011年、真菌の命名規約改正が行われ、二重命名法が廃止された。それに伴う主要な医真菌の統一名の方向性について述べる。*Aspergillus* と関連する有性型 *Eurotium*, *Emericella*, *Neosartorya* などは単系統にまとまるため、統一名として *Aspergillus* が使用される。*Penicillium* は分子系統的に、*Eupenicillium* および関連の無性型と *Talaromyces* および関連の無性型に大別される。それぞれ単系統にまとまるため、前者には統一名として *Penicillium* が、後者には *Talaromyces* が使用される。医真菌として重要な *Penicillium marneffei* は、今後正式には *Talaromyces marneffei* と称されることになる。*Fusarium*（有性型 *Gibberella*, 無性型 *Fusarium*）、*Scedosporium*（有性型 *Pseudallescheria*, 無性型 *Scedosporium*）においては、先名を優先して *Fusarium*, *Scedosporium* が統一名となる方向である。*Fonsecaea*, *Exophiala* などの黒色真菌においては有性型の報告がなく、また、接合菌類は有性生殖が行われ接合胞子を形成するが、有性-無性の二重命名ではないため、命名規約改正による影響はない。

シンポジウム6 感染症学の視点から読み解く救急・外科関連領域のガイドライン

S6-1. 敗血症診療ガイドライン

慶應義塾大学医学部総合診療教育センター

藤島清太郎

敗血症は、感染によってショックなどの全身反応と多臓器機能不全が惹起された重症病態である。その病態形成には、病原微生物による直接傷害に加えて、生体反応の過程で過剰産生される炎症性メディエータが深く関与している。敗血症の診断には、長らく systemic inflammatory response syndrome (SIRS) 基準が用いられてきたが、2016年に sequential organ failure assessment (SOFA) スコアに基づく新たな診断基準に刷新され、併せてICU外におけるスクリーニング基準として quick SOFA (qSOFA) が提唱された。敗血症の治療は抗菌療法のみでは不十分であり、輸液蘇生などの集学的な全身管理を迅速に開始する必要がある。2004年には、25%以上の生存率改善を目的に、Surviving sepsis campaign guidelines (SSCG) が初めて策定され、以後4年ごとに改訂が加えられ、現在はSSCG2016が最新版である。また、簡略版治療リストである敗血症バンドルも併せて作成され、適宜修正されている。一方、我が国でも敗血症診療ガイドラインが作成されるようになり、最新版では各々のCQに対し独自のシステムティック・レビューを行い、推奨が決定されている (J-SSCG2016)。SSCGおよび敗血症バンドルの有用性は様々な臨床研究により検証されており、我が国でも更なる普及が望まれる。

S6-2. 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

防衛医科大学校医療安全感染対策部

小林美奈子

2016年4月、日本化学療法学会と日本外科感染症学会が合同で術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドラインを発表した。本ガイドラインの特徴は、各領域において術式ごとに細分化し、予防抗菌薬の適応、推奨抗菌薬、β-ラクタム系抗菌薬アレルギー患者での代替薬、投与期間の推奨を行ったこと、予防抗菌薬の適応と投与期間に関し推奨グレードとエビデンスレベルを別々に表記したことが挙げられる。推奨抗菌薬においては、本邦でもメトロニダゾールの静注薬が使用できるようになったことより、下部消化管手術など *Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌をターゲットに含める場合には、セフメタゾールやフロモキシセフの単剤投与に加えセファゾリン+メトロニダゾールの併用投与を選択肢に加えている。その他にも、長時間手術における再投与において、各抗菌薬の半減期と腎機能を考慮し詳細に再投与時間が記載されたこと、1回投与量においても体重が80kgを超える症例では通常投与量の倍量投与を推奨したこと、グリコペプチド系抗菌薬の予防投与についての適応を明確にし、MRSA 保菌のスクリーニングについても記載され、ICTが外科医に介入しやすくなるよう作成されている。また、SSI 高リスク因子を定義し、その因子を有する患者では通常患者と区別した勧告が記載されている。

S6-3. Tokyo Guidelines 2018/急性胆管炎・胆嚢炎の抗菌薬治療について

国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター

矢野 晴美

Tokyo Guidelines 2018 (TG 18) では、2013年に策定されたガイドライン (TG 13) の改訂版である。世界的なグラム陰性桿菌による耐性菌の蔓延により、初期治療薬の選択は、施設、地域、国により多様な状況になっている。新薬が開発されているが、急性胆管炎・胆嚢炎におけるエビデンスはまだ不足している状況である。こうした状況を踏まえ、TG 18は策定された。

急性胆管炎 胆嚢炎の治療は、感染源のコントロールと抗菌薬の治療がともに重要である。タイミングよく適切なドレナージが行われ、血液培養または胆汁などの適切な培養検体を採取後、抗菌薬による治療の開始が重要である。TG 13の推奨内容を再検討しTG 18では、システムティックレビューを行った。TG 13のクリニカルクエスチョンに加え、新たに2つのクリニカルクエスチョンを加え 合計4つのクリニカルクエスチョンについて、システムティックレビューを行い、推奨内容を決定した。

TG18では、重症度別の市中発症および医療関連の急性胆管炎 胆嚢炎に対する推奨初期治療薬を提示したが、TG 13の推奨薬を継続している。今回の変更点は、TG 18では、急性胆管炎および急性胆嚢炎の抗菌薬による治療期間

について、新たに推奨内容を策定した。特に急性胆嚢炎の抗菌薬治療薬については、エビデンスレベルの高いランダム比較試験があり、その知見に基づき推奨を策定した。

S6-4. 手術医療の実践ガイドラインと外科感染領域ガイドライン

日本医科大学多摩永山病院外科¹⁾、日本医科大学附属病院消化器外科²⁾

丸山 弘¹⁾ 吉田 寛²⁾ 牧野 浩司¹⁾

外科手術領域の感染対策に向けたガイドラインは、2016年にWHOが「手術部位感染予防のためのグローバルガイドライン」を発表、続く2017年にCDCから「手術部位感染の予防のためのガイドライン2017」を公表された。これらの主な違いは、CDCは米国からのもので主に先進国に向けたガイドラインとなっているのに対し、WHOのガイドラインは発展途上国を含めたすべての国や地域を対象としている。日本においても日本手術医学会から2008年に「手術医療の実践ガイドライン」が発表されている。このガイドラインはCDC、WHOのガイドラインは主にSSI予防の観点から、エビデンスを中心に記されているのに対し、手術医療全般にわたる内容で、12章からなり「チーム医療」の項目が追加され、手術室内での医療安全、クロイツフェルト・ヤコブ病の対策まで記されていることが特徴である。以前より欧米では術後感染の考え方はSSIが主であり肺炎や尿路感染など術野外感染すなわち遠隔感染は別として取り扱われる傾向にあった。ところで日本においては遠隔部位感染も術後感染性合併症として扱われることが背景にあると考えられる。一般にSSIは術野の汚染菌がその主な原因であり、創の汚染度や常在菌の影響が強くまた手術手技によっても異なる。遠隔感染は患者背景や手術室の環境や各施設での耐性菌の分離状況、術後管理方法などによって変わってくる。このような背景を理解したうえで、さまざま公表されているガイドラインを利用することが肝要で、各施設に適した利用がなされるべきと考える。その際最も重要なことは、SSIにしても遠隔感染においても、質の高いサーベイランスが必要と考える。サーベイランスの結果を常にフィードバックし、ガイドラインを基に策定した対策が遵守されているか否か、遵守されていても感染事例が多い場合は自施設の対策を大きく改善するために、ICTは、さまざまなガイドラインを読み解く必要があると考える。

S6-5. 熱傷患者に発生する致命的な感染症—日本熱傷学会による熱傷ガイドラインと熱傷入院患者レジストリー

川崎市立川崎病院救命救急センター

田熊 清継

日本熱傷学会 (JSBI) が作成した熱傷診療ガイドライン [改訂第2版2015年] では、1) 重症度評価 (熱傷の予後因子および予後推定、熱傷面積および深度の推定法、熱傷専門治療施設での治療)、2) 気道熱傷 (気道熱傷の診断法と重症度判定、成人気道熱傷の初期治療)、3) 初期輸液 (適応と開始時期、輸液の種類と組成、輸液の量と速度) :

一般的な初期 24 時間の初期輸液の方法と米国熱傷学会による Advanced Burn Life Support (ABLS) におけるガイドライン 2011 における初期輸液の方法, 4) 初期局所療法 (外用剤と創傷被覆材) : II 度・III 度熱傷, 5) 外科的局所療法 (早期手術, 水圧式ナイフ, 同種皮膚移植, 自家培養皮膚移植), 6) 感染対策 (環境・隔離・操作, 水治療, 肛門内留置型の排便管理チューブ, カテーテル関連血液感染予防, 選択的消化管除菌/選択的口腔咽頭除菌, 熱傷の敗血症に対する予防的抗菌薬全身投与の適応, 熱傷の敗血症に対する予防的抗菌薬全身投与の抗菌薬の選択と投与期間), 7) 栄養 (成人栄養投与量, 小児栄養投与量, 栄養素, 栄養投与方法・投与時期, 血糖コントロール, 栄養評価, 免疫栄養, の 7 つの項目について, エビデンス (論拠) を元に記載されている. また, JSBI では熱傷入院患者レジストリーを 2011 年から開始しており, 感染管理が患者の救命にとって重要な因子であることが判明している. 発表ではこれらの記述や論拠から熱傷患者に発生する感染症に関する部分を包括的に解説する.

シンポジウム 7 インフルエンザ

S7-1. スペイン風邪から 100 年—1918 年診療録からの臨床像と 2009 年新型インフルエンザとの対比

有隣病院

工藤宏一郎

100 年前のスペイン風邪は, 膨大な人的被害をもたらしたとこと, その理由の全容の解明がされていないことに加え, インフルエンザパンデミックの発生が人類にとって不可避である等により, 現代でも一大テーマである. そこで当時の診療録から得られた情報を今日の統計的手法で評価し, かつ 2009 年の新型インフルエンザパンデミック (H1N1pdm09) の臨床的所見と比較検討した. 1918~1920 年に東京第一衛戍病院に「流行感冒性肺炎」(スペイン風邪) で入院した 470 名の兵士・士官の診療録 (内, 死亡 8 名) の臨床像について発表している (Kudo K, et al. *Emerg Infect Dis*, 2017; Kawana A, et al., *Emerg Infect Dis*, 2007). 当時, 現代のような有効な治療方法が存在しない状況下で, 疾患の自然経過と言える貴重な資料である. 対象者 (年齢中央値, 21 歳) は, 生存者 (462 名) と死亡者 (8 名) 別に臨床像を評価した. 患者の基本属性に加え, 臨床症状 (呼吸数, 脈拍など), 異常肺音, 高熱持続期間・入院期間等の疾患経過を収集した. 体温 38℃ 以上を高熱とし, 高熱後に一旦 37.5℃ 以下に解熱も再度高熱を呈した場合を二相性熱型とした. 胸壁に気管支音の聴取例は特異な異常肺音としてその情報を収集した. 生存者の重症度は入院日数を反映するとし, 日数による 3 群間で比較 (≤ 10 日 vs. 11-20 日 vs. ≥ 21 日). COX 比例ハザードモデルによる生存例の入院日数 (重症性) リスク因子は, 1) 入院時から 6 日以上の高熱持続, 2) 二相性発熱, 3) 最大呼吸数 ≥ 26 /分, 4) 不連続ラ音であった. 死亡例の特徴は連続・不連続ラ音共に全症例から聴取され, 胸壁に気管支音聴取が 6 名, 死亡直前の高度な頻呼吸及び高熱 6 日以上

持続は全症例であった. 入院から死亡までは 6 日 (中央値) であった. 死亡例は, 全例劇症で, 聴取された気管支音は, 肺コンプライアンスが低下する病理 DAD (臨床的には ARDS) が反映される理学的所見であると考えられる (当時は画像診断法なし). 生存例の重症度に寄与する因子は, 当時の文献より, ウイルス性肺炎の重症化と院内細菌感染 (細菌性肺炎) によるものと考えられ, 現在でも有用な指標である. H1N1pdm09 との対比—パンデミックインフルエンザの病態がより明確にとらえられて来た H1N1pdm09 の重症度寄与因子は, 1) ウイルス性肺炎, 2) 続発性細菌肺炎, 3) 基礎疾患の有無に集約されて来た. これに基づいた両者の比較では, 1), 2) では, スペイン風邪と共通するが, 重症・重篤化例は H1N1pdm09 では著しく減少している. この数量的減少の理由は, 早期診断や抗インフルエンザ薬を含む治療法の早期導入が決定的要因と思われる. 特筆すべき相違点は, スペイン風邪の当時のわが国での主な基礎疾患は結核であったが, H1N1pdm09 時では, 肥満・心臓病・腎不全・慢性呼吸器疾患である. 将来のパンデミック発生時には, 各国におけるその時代に即した疾病構造の理解も重要であろう.

S7-2. 新規抗インフルエンザ薬バロキサビルの基礎

塩野義製薬株式会社創薬疾患研究所感染症・免疫部門

菅戸 貴雄

ゾフルーザ (一般名: バロキサビル マルボキシル) は塩野義製薬株式会社で創製した, 新規作用機序の抗インフルエンザウイルス薬であり, 厚生労働省による先駆け審査指定制度の元, 2018 年 2 月に世界に先駆けて本邦で承認, 同年 3 月に薬価収載, 発売された. 米国でも FDA により優先審査品目に指定され, 現在審査中である. 本薬は, インフルエンザウイルスに特異的な酵素であるキャップ依存的エンドヌクレアーゼ (cap-dependent endonuclease; CEN) の活性を選択的に阻害し, ウイルスゲノムの転写反応を妨げることでウイルスの増殖を抑制する. CEN は, 2 つの 2 価金属イオンを補酵素とする RNA 分解酵素であり, 宿主細胞由来 mRNA 前駆体からキャップ構造を含む RNA 断片を切り出す反応を担う. この反応は “cap-snatching” と呼ばれ, インフルエンザウイルスに特徴的な宿主成分を利用する機能である. 我々は過去に, CEN と同様に 2 つの 2 価金属イオンを補酵素とするヒト免疫不全ウイルス (HIV) のインテグラーゼに対する創薬に取り組み, その阻害剤であるドルテグラビルを創出した. ゾフルーザの創製においては, この抗 HIV 薬創製の知見が活かされた. バロキサビル マルボキシルはプロドラッグであり, 生体内で活性体に変換されることで薬理活性を發揮する. バロキサビル マルボキシル活性体は, 季節性インフルエンザウイルスから抽出したリボヌクレオプロテインが有する CEN 活性を 1 桁 nM レベルの薬物濃度で阻害した. ウイルスを培養細胞に感染させた *in vitro* モデルにおいて, バロキサビル マルボキシル活性体は, オセルタミ

ビルなどの既存薬よりも低い薬物濃度でウイルスの増殖を抑制し、オセルタミビルに対する耐性変異 (NA/H275Y) を有するウイルス株に対しても、野生株と同等のウイルス増殖抑制効果を示した。また、A型及びB型インフルエンザウイルス株をマウスに感染させて作製した *in vivo* モデルにおいて、バロキサビル マルボキシルは単日経口投与でオセルタミビルなどの既存薬に比べ、短時間で大幅にウイルス量を減少させ、致死率改善効果を示した。これらのことから、バロキサビル マルボキシルは、ヒトにおいても強力なウイルス増殖抑制活性によりウイルス排出期間を短縮し、インフルエンザウイルス感染症状を速やかに改善することが期待された。本シンポジウムでは、バロキサビル マルボキシルの創薬研究の経緯と共に、これまでに得られた各種非臨床成績を紹介する。

S7-3. インフルエンザ病原検査開発の方向性

杏林大学保健学部臨床検査技術学科

小林 治

インフルエンザの診断は、インフルエンザ流行期における患者接触歴等に加え、臨床症状やインフルエンザウイルス抗原定性の検査結果を踏まえ、担当医の総合的な判断によって行われる。ここにおいて、インフルエンザウイルス抗原定性試験は、医科点数表では発症後 48 時間以内に実施した場合に限り算定される事が要件として記載されていることから、保険診療上はノイラミニダーゼ阻害薬の使用等治療上必要な場合に行う事を評価された検査といえる。他にも、インフルエンザ病原検査として医科点数表にはインフルエンザウイルス抗体価、ノイラミニダーゼ定性 (平成 30 年 3 月 31 日まで算定可能)、インフルエンザ核酸検出が記載されているが、臨床現場では鼻腔ぬぐい液を用いて迅速に判断可能なインフルエンザウイルス抗原定性検査が有用性が高い。一般に、インフルエンザウイルス抗原定性検査は、インフルエンザウイルス分離及び PCR 検査との比較で 90% 以上の高い陽性一致率が報告されており、経験的には発症 6 時間以内であっても陽性になる事を経験するなど有用性は高いと考える臨床医は多いだろう。臨床検査技術分野では、ウイルス感染症の病原検査の gold standard はウイルス分離であり、インフルエンザ診断においても例外ではない。ところが、2014/15 年および 2016/17 年シーズンでは抗原定性検査陽性、PCR 陽性、ウイルス分離陰性の例が A (H3N2) に多く観察され、培養に用いられる MDCK 細胞に低感受性株が検出されており、検討課題となっている。ところが、臨床におけるインフルエンザ病原診断は抗インフルエンザ療法の適応判断のみならず、職場や学校への出勤停止といった公衆衛生面で重要な意味をもつ。即ち、発症間もない、未だウイルス増殖が不十分な例での高い検出率があるインフルエンザ病原検査の開発が求められていることから、今後の病原検査機器の方向性について言及したい。

平成31年1月20日

S7-4. 成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン 2017

東北医科薬科大学医学部感染症内科・感染制御部
関 雅文

インフルエンザは近年、高齢者を中心にその重症化が報告されるようになり、H5N1 や H7N9 などの海外からの新型インフルエンザの流入も強く懸念されている。また、小児においても脳炎・脳症への危惧は大きい。これらの流れを受けて、わが国でも、いわゆる新型、特に重篤な状態に陥ったインフルエンザ患者への対応が急務とされ、2017 年にガイドラインが作成され、2017 年に改訂第 2 版が発表された。この「成人の新型インフルエンザ診療ガイドライン 2017 改訂版」は、鳥インフルエンザ、新型インフルエンザの出現を念頭に置きつつ、季節性インフルエンザにおいても、特に重症症例への対応に関して、以前から中心的に提言を行ってきた日本感染症学会のみならず、日本呼吸器学会と日本集中治療学会も加わってまとめたものである。的確な重症度把握と抗インフルエンザ薬・抗菌薬の投与、ワクチンを中心とした予防がより一層重要となることが明記され、具体的な死亡症例の病理学的、画像的データも紹介されている。今回は、この改訂ガイドライン 2017 を概説しながら、新型、そして重症インフルエンザの病態と治療、予防を改めて考えてみたい。

シンポジウム 8 在宅医療における感染症診療・感染症対策

S8-1. 在宅医療における感染対策

東京慈恵会医科大学附属柏病院感染制御部

堀野 哲也

約 800 万人の団塊の世代が 75 歳以上となる 2025 年以降、医療や介護の需要がさらに増加することが推測され、地域包括ケアシステムの構築、病院・診療所以外の個人宅や介護老人施設などにおいて医療を提供する在宅医療の整備が推進されている。在宅医療は高齢者だけでなく、小児や若年の障害者、悪性疾患に罹患した患者も対象となり、これらの方々の感染症の発症、さらに感染症による入院を予防するためには、適切な感染対策の実施が必要不可欠である。高齢者福祉施設でのライノウイルスの集団感染事例の報告でみられるように、健常成人であれば上気道炎症状のような軽症で改善することの多い感染症であっても、在宅医療の対象者では重症化することもある。そのため、インフルエンザやノロウイルス感染症も含め、家族や施設職員がこれらの流行性疾患を持ち込まないよう自身の健康状態に注意し、発熱や下痢などの症状のある施設職員では勤務制限が必要となることもある。また、介護施設やサービス付き高齢者向け住宅などの施設では、発症者の食堂の利用やレクリエーションなどへの参加によって他の利用者へ感染が拡大することを防止するために、参加の制限や食事時間の変更などの対応策を立案し、感染の拡大が疑われる場合には速やかに保健所などへ相談する体制を整えておく必要がある。個人宅で診療を受ける方であっても、デイサー

ビスなどへの参加やショートステイなどで施設を利用することもあり、参加する施設の状況や、発熱や下痢などの症状を有する際の受け入れの可否、受け入れた際の対応策を確認しておくことが重要である。一方、急性期疾患を対象とした多くの医療施設では、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌や多剤耐性緑膿菌などの薬剤耐性菌が分離された患者は個室での管理とし、接触予防策などの感染経路別予防策の対象となるが、在宅医療の対象となる個人宅でこれらの対応をすることは困難であり、介護施設であっても偏見につながる恐れもあるため、これらの耐性菌に対して特別な対応を実施することは推奨されていない。しかし、標準予防策は必要であり、他の施設利用者から急性期病院へ薬剤耐性菌を持ち込まないためにも遵守されるべきである。在宅医療は対象者の居住スペースで医療が行われ、病院での診療と比較して、医師や看護師ではなく、家族や施設職員が対象者と接する頻度が高い。そのため、適切な感染対策を実施するためには、家族や施設職員がその必要性や具体的な対応策を理解し、確実に徹底できるよう、周知していく必要がある。この発表では、在宅医療における感染対策について、施設での感染対策を中心に現状と課題について提示させていただきます。

S8-2. 在宅ケアにおける発熱診療の実際

沖縄県立中部病院感染症内科

高山 義浩

在宅医療では、常に総合的な視点が求められる。入院医療との最大の違いは、そこに「暮らし」があるということだ。

治療にあたっては、訪問看護師、訪問薬剤師、介護従事者、ときには家族を巻き込んで、医療チームを形成する。こうした連携のためにも、他の職域についての理解が不可欠となる。チームの力量を正しく把握し、状態の変化にあたって混乱が生じないように調整しなければならない。

療養している高齢者において、発熱とは頻度の高い症候である。その多くが感染症であるが、薬剤熱や腫瘍熱など非感染性による可能性も否定できず、診断に難渋することも多い。とくに介護サービスを受けている高齢者では、自覚症状の乏しい発熱をたまたま介護従事者に指摘されることが少なくない。すなわち、自覚症状により受診することの多い救急医療と比して、在宅ケアでは非感染性の発熱と遭遇する頻度が高いと言える。

発熱で呼ばれるたびに抗菌薬を投与していると、患者に負担となるばかりか、耐性菌を誘導/選択してしまいかねない。たまたま発熱を拾ってしまいがちな在宅ケアの現場ほど、その原因を明らかにする姿勢が求められる。発熱の原因が分からないときは、フォーカスが明らかになるまで、抗菌薬の投与を控えて見守ることも大切な診療戦略である。

とはいえ、患者を医療側で観察できる入院医療との違いがあり、在宅ケアでは抗菌薬投与の閾値は低くならざるをえないのが現実だ。ただし、漠然と発熱に抗菌薬を投与す

るのではなく、明確な仮説をもって感染症の治療を開始することが必要である。

また、私たちは在宅医療の活性化が、生活を病院化する「トロイの木馬」になりかねないという問題にも気づいておく必要がある。在宅医療を入院医療の延長線上で活性化させてしまうと、せっかく高齢者が退院できたというのに、自宅にいながら入院させられるという矛盾した状態へと落ち込むことすら危惧される。

患者が自己管理できないレベルの急性期医療とは、本来は病院でするものだと演者は考えている。それは治療効率のためだけでなく、生活の場と医療の場との線引きを明確にするためでもある。

それでも、これから医療が生活に入り込んでいくことは避けられず、尊厳ある生き方についての社会的議論が重要になってくるだろう。誰が、どこまで生活に踏み込んで治療するのか判断を保留したまま在宅医療を活性化させてしまつては、高齢者の尊厳は遠のくばかりだからだ。

とくに臨床感染症では切実な問題となりつつある。人間とは、衰弱すると感染症を繰り返すようになるものだ。やがて免疫が反応しなくなり、土に還ることになる。いつまで在宅で戦い（戦わせ）続けるのか、あるいは抗菌薬の投与を差し控えて、緩和的な医療へとギアを入れ替えるのか…。いま、真剣に考えておくべき課題だと感じている。

S8-3. 在宅医療における感染症診療、身体所見と臨床検査を中心に

亀田総合病院臨床検査科・感染症科

細川 直登

感染症診療の基本的なプロセスは、症状・主訴から病歴を聴取し、病歴情報から鑑別疾患を想定したうえで身体所見を取り、必要な検査を選択して提出し、治療プランを立てて治療を開始、その後の経過を評価し診断へのフィードバックを行い、治癒を確認することから成り立つ。

基本的な内科診療のプロセスそのものであると言える。

ただし、感染症には他の内科疾患と大きく異なる特性がある。それは、原因が患者自身の中にあるのではなく、外部から病原微生物が侵入してきて起こるということである。虚血性心疾患や糖尿病、悪性腫瘍などはいずれも患者自身の身体の変化により発生する内因性の疾患である。感染症は病原微生物により発生する外因性の疾患である。従って確定診断は病原因子である微生物を特定することである。確定診断に必要な検査は微生物検査であり、他の検査は患者の体のコンディションを評価するために用いられるという特徴がある。これを理解していれば、いかに微生物検査が重要であるか、診断と治療においては微生物を意識する必要があるかが理解できる。

微生物検査は結果が出るまでに時間がかかる。質量分析器や遺伝子同定などの新しいテクノロジーが実用化されているが、通常は検体採取から同定・感受性検査結果を得るまで最短でも3日程度必要である。多くの感染症は急性疾患であり日の単位で病状が進行するため、最終的な菌名同

定・感受性検査結果を待たずに治療を開始する必要がある。これらのことを勘案すると、在宅診療においても感染症診療はそれほど大きな不利なく行うことができる。

感染症診療においては病歴聴取、身体診察、検査提出の各プロセスにおいて常に原因微生物を想定することが重要である。病歴聴取では患者背景を知ることで頻度の高い微生物を想定し、症状から感染臓器と微生物を予想する。身体所見は感染臓器を特定することを意識して行う。感染臓器が特定できれば自ずと原因微生物が絞られる。その上で、確定診断となる微生物検査の検体を採取し、それまでの診察で得られた情報から想定される微生物をカバーする“最小限のスペクトラム”の抗菌薬を中心に“経験的治療”を選択する。“経験的治療”とは過去の“経験から想定される微生物を対象”として抗菌薬を選択する事であり“微生物がわからない”からブロードスペクトラムな抗菌薬を選択する、ということでは本来の経験治療とはいえない。

在宅でも POCT (Point of Care Testing) の検査が利用可能である。しかし、現在利用可能なキットで治療方針を大きく変える力のあるものは少ない。Gram 染色は非常に有用なツールであるが、習熟が必要なところに難しさがある。

本シンポジウムでは感染症診療のプロセス、身体診察と在宅診療において利用可能な検査について述べることで、明日からの診療に役立つような議論が出来ることを目標とする。

S8-4. 在宅医療における尿路感染症について

矢澤クリニック渋谷¹⁾、矢澤クリニック北本²⁾、慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室³⁾、同 感染制御センター⁴⁾

矢澤 聡¹⁾²⁾³⁾⁴⁾ 大家 基嗣³⁾ 長谷川直樹⁴⁾

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重要課題の一つである。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。在宅医療の専門性は、地域住民の療養生活上の課題を見つけ、それを解決するための知識・経験・能力である(矢澤 ほか、癌と化学療法。2017)。

在宅患者に対する感染症診療の特徴として、(1) 患者背景が多様、(2) 鑑別診断として非感染性疾患の頻度が高い、(3) 施行可能な検査に限られる、(4) 治療手段に限られるという点があげられる。尿路感染症についても同様である。尿路感染症は、在宅医療の現場においても肺炎と並び頻度の高い感染症であるが、高齢者は経過や所見が非典型的で、鑑別が困難な場合もまれではない。発熱患者をみた際には、薬剤熱や偽痛風等の非感染性疾患も含めた鑑別診断を想定して、熱源精査、除外診断をすることが重要である。また、尿路感染症という診断にとどまらず、感染臓器の特定に努めるべきである。熱源が不明な際に抗菌薬投与を控えて見守ることは、密なフォローがしやすい在宅診療において、

有用な診療戦略である。在宅の現場においては、施行可能な検査に限られるからこそ、詳細な病歴聴取、身体所見が重要であり、尿検査、尿培養検査、そしてポータブルエコーは貴重な診断ツールである。患者背景と臨床所見から重症度評価、重症化のリスク評価を行い、治療の場所、抗菌薬、投与経路、用法・用量を選択する。理論的根拠に基づく初期治療時の抗菌薬選択に加えて、在宅医、訪問看護師、家族等の人的資源と、抗菌薬、点滴ルート等の物的資源を含めた療養環境に適した治療戦略が望まれる。また経口抗菌薬を選択する場合に臓器移行性にも十分配慮する必要があるのは在宅診療においても例外ではない。

永続的尿路カテーテル留置患者については100%細菌尿が成立しているため、発熱の際の鑑別診断としてカテーテル関連尿路感染症 (Catheter-associated Urinary Tract Infection : CAUTI) と同時に、カテーテル関連無症候性細菌尿 (Catheter-associated Asymptomatic Bacteriuria : CA-ASB) とその他の発熱性疾患が合併している状態も検討する必要がある。CAUTI に対する予防的抗菌薬投与、即ち CA-ASB に対する抗菌薬治療や、膀胱洗浄は推奨されておらず、適切な尿路カテーテルの管理または、不要な尿路カテーテルの抜去が重要である。在宅医療の現場においても、療養環境を整えた上、不要な尿路カテーテルの抜去を積極的に試みるべきである。

本講演では、当院のデータと文献も交えながら、在宅医療における尿路感染症診療ならびに感染対策について皆さんと考えてみたい。

シンポジウム 9 男女共同参画

S9-1. 日本内科学会の取り組み

埼玉医科大学総合医療センター消化器・肝臓内科
名越 澄子

日本内科学会では、2013年度から評議員候補者の推薦を大学と教育施設に加え各支部からも受けることになった。これを機に理事長は各支部長に1名以上の女性候補者の推薦を依頼した。その結果、女性評議員数は前年度評議員440名中3名(0.7%)から628名中22名(3.5%)に増加した。さらに同時期に、学会在り方検討委員会の下部組織の将来計画検討ワーキンググループに男女共同参画グループが設立され、「学会運営を含む全ての学会活動への女性会員の参画を推進することにより、豊かで活力ある医療・医学の発展に寄与する」ことを使命に掲げ、女性会員の学会運営への参画推進、学会運営における男女共同参画に対する意識改革、女性指導者の育成、女性会員の学会活動支援、内科系13学会による男女共同参画連絡会の設立を目標とした。2017年度からは学会在り方検討委員会男女共同参画ワーキンググループとして活動している。まず、女性評議員を増やすために、内科系女性教授を理事長推薦で評議員候補者とする事により、2016年度の女性評議員数は666名中34名(5.1%)となったが、女性会員の割合の21.4%には遠く及ばなかった。2017年度は理事長推薦の条件を「常勤の内科系女性教授」に広げ、2018年度

は総合内科専門医であれば、内科以外の教授（寄付講座は除く）も含めることにした。その結果、2017年度の女性評議員数は671名中45名（6.7%）、2018年度は663名中50名（7.5%）に増加したが、各大学で女性教授が増えない限りは頭打ちである。さらに、2018年4月に女性理事候補者を理事会独自で推薦できることになり、次年度には女性初の理事誕生が期待される。現内科認定医制度では2年の初期臨床研修中は最大90日、後期臨床研修中は1年に最大45日の妊娠・出産・育児・傷病・介護などによる休職期間が研修期間として許容されている。また、新内科専門医制度では様々なライフイベントのため、研修を中断しても再開やプログラムの変更は可能であり、疾病や妊娠・出産による休職も6カ月以内であれば研修期間を延長する必要はない。さらに、短時間の非常勤勤務期間などがある場合、按分計算（1日8時間、週5日を基本単位とする）を行うことによって、研修実績に加算される。2017年4月に設立された日本内科学会と本学会を基本領域学会とする13のサブスペシャルティ学会による「内科系学会の男女共同参画に関する連絡協議会」は、男女共同参画に関するアンケート調査を行い、2013年2月の調査結果との比較を基に、各学会での取り組みや共通の課題について意見交換を行った。詳細は日本内科学会雑誌107巻5号1-6、2018をご参照いただきたい。今後も専門医制度において女性医師が内科専門医およびサブスペシャルティ専門医を取得しキャリア形成を継続するに際して障壁となる問題がないか注視していくことにしている。

S9-2. 日本感染症学会における男女共同参画に関するアンケート調査結果

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科¹⁾、日本感染症学会男女共同参画推進委員会²⁾

駒瀬 裕子¹⁾²⁾ 岡 慎一²⁾ 笠原 敬²⁾

吉川 理子²⁾ 高山 陽子²⁾ 吉田 正樹²⁾

【目的】日本感染症学会における男女共同参画の現状を把握する。

【方法】2018年3月2日から3月31日の期間で、医師会員を対象にインターネットを用いてアンケート調査を行った。

【結果】1) 回答者：医師会員9,066名のうち、回答は325名であった（回答率4%）。回答者の内訳は男性79.7%、女性20.3%。既婚者88.3%の内78.5%に子供がいた。育児中は40.9%、介護中は4.9%であった。2) 育児に当たって困った事：急なトラブルに対応が難しい46.2%、子育て中の費用が高い19.7%、病児保育がない14.5%等、3) 介護に当たって困った事：親が遠方21.5%、介護の費用がかさむ9.5%等、4) 感染症専門医取得状況：既に取得42.8%、今後取得を希望41.9%、5) 資格：ICD72.3%、他学会専門医85.8%、医学博士号取得65.2%、6) 勤務形態：正職員89.8%、主治医制60.0%、チーム制29.8%、7) 今後希望する勤務形態：常勤感染症科医（ベッドあり）22.2%、常勤感染症科（ベッドなし）19.4%、他科に所属42.5%、8)

過去5年間の感染症学会への参加は80%で、参加しない理由として時間的に参加が困難73.8%と最多であった。学会での託児について知っていたのは46.2%であった。9) 男女共同参画のサポーターとして参加は4.6%が積極的に参加、29.2%が参加してもよいという回答であった。

【考案】学会における男女共同参画は、多くの背景を持った会員に対して、行う困難さがある。一方、感染症専門医の取得希望は半数以下で専門医を増やす対策とあわせ、感染症専門医のロールモデルが必要である。様々な面でサポーターを募って男女共同参画に興味を持ってもらう事も必要である。

S9-3. 身近なロールモデル

北里大学医学部附属新世紀医療開発センター横断的医療領域開発部門感染制御学

高山 陽子

将来は専門的知識を身に付けて自活できるようにと考えた末、医師になった。医学生になってからは様々な分野に興味を湧き、どの診療科に進むのか決めかねていたが、全身性かつ多彩な症状に対応する必要がある、国内のみならず世界情勢も視野に入れることができそうだと考え、感染症を志すことにした。専門分野の決定に際して、大学の感染症関連の講義や実習でお世話になった女性医師の存在は少なからず影響していたと思う。以降はロールモデルということ自体をあまり考えずに働いてきたが、感染症を専門としたことで外来でも病棟でもコンサルテーションを中心にニーズがある上、周囲の多くの方々をサポートを受けたおかげで現在もこうして仕事を続けられていることにあらためて気付かされている。

私が考える感染症診療・感染制御領域の特徴は、病院業務においてあらゆる診療科で発生するため幅広い知識が必要となること、業務の中心は手技ではないため、体力や視力の衰えに比較的影響を受けずに長く第一線で活動しやすいこと、などである。様々な職種と交流する機会があることは、知的好奇心が大きく刺激される。多忙ではあるが、それを凌駕する魅力があると思っている。超高齢化社会を迎え、様々な感染症の併発が予見され、厚生労働省による「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」においても抗菌薬適正使用や感染対策の推進は取り組むべき項目として掲げられている。感染症専門医はいずれの業務も牽引する立場にある。

我が国では、かつて10%未満であった女性医師の割合が、若い世代で30%を超えている。女性医師、特に若い女性医師においては、妊娠出産と研修や専門医取得等の時期が重なることも多く、ワークライフバランスのための支援が求められている。それぞれのキャリア形成を尊重し合うために、これからの医療を支える医学生への教育は極めて重要だろう。低学年の段階から将来について考えたり、多様性を持った良いロールモデルの経験談を聞いたりする機会を学生時代から持つことは、医学生の意識の醸成に繋がる。

今後、男性・女性を問わず多くの若い医師が感染症に興味を持ち、相互理解と協力関係を築きながら楽しく仕事に取り組んでくれることを切に願っている。私も「継続は力なり」で、微力ながら感染症領域の魅力を伝えていきたいと思う。

S9-4. 海外でのライフ・ワークバランス

世界保健機関健康危機管理プログラム

進藤奈邦子

私の勤務する世界保健機関は国連の一機関ですので、男女共同参画は基本態度になっています。人事の採用は女性優先です。ただ、ポジションの位が上がるにつれて女性比率が下がるのが問題で、現在機関全体で是正に取り組んでいます。新しく昨年5月に着任した事務局長のテドロス氏は一度に10名の女性ディレクターを任命しました。セクハラ、パワハラ対策も整っていますが、残念なことにまだまだ報告例が後を絶たないのが現状です。私の所属する部では100人以上のスタッフのうち6割が女性です。産休、育休は男女両方に認められています。給料カットを覚悟すれば育休を延長することもできます。仕事柄出張、それも急な出張が多いのですが、同僚同士サポートしあったり、パートナーが融通したり、女性でもどんどん活躍できるような環境です。勤務時間と休暇はしっかり守ります。勤務時間に仕事が終わらないのは、上司が仕事を与えすぎているか、本人の要領が悪いかのどちらかなので、パフォーマンスエバリュエーションの際に話し合いが持たれます。劣悪な環境で、プレッシャーのかかる仕事をしますから、安全地帯である家庭を大事にしています。私が日本をはなれて16年になりますが、いろいろな状況が改善されていることでしょう。

シンポジウム 10 耐性菌の基礎

S10-1. 耐性菌のオーバービュー

北里大学感染制御研究センター

花木 秀明

耐性菌の基礎を理解する事は、耐性菌を増やさなければいか、むしろ減らす事が可能となる。これらの基礎知識は、WHOが提示した耐性菌問題に対するAMR対策にとって極めて有用である。

WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics では、

Priority 1 : CRITICAL

- ・ *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- ・ *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- ・ Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant, ESBL-producing

Priority 2 : HIGH

- ・ *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- ・ *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate (VISA) and resistant (VRSA)
- ・ *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
- ・ *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistant

- ・ *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
- ・ *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3 : MEDIUM

- ・ *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
- ・ *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
- ・ *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant となっており、我が国の「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」

で問題視されている耐性菌と共通しているのはカルバペネム耐性緑膿菌 (Priority 1), MRSA (Priority 2), PRSP (Priority 3) の3菌種のみであり、WHOがPriority 1として記載しているカルバペネム耐性大腸菌・肺炎桿菌や *Acinetobacter baumannii*, はほとんど検出されない。一方で、上記には記載されていないが、我が国特有にフルオロキノロン耐性大腸菌の検出率が著しく増加している。

我々は我が国の疫学情報を正しく認識するとともに、耐性菌の耐性遺伝子に依存する耐性機構や、それに伴って現れる表現型を基礎的に理解する事で、より強力で効果的なAMR対策が行えると考える。

S10-2. 表現型からみた耐性菌

神戸市立医療センター中央市民病院臨床検査技術部

山本 剛

【はじめに】耐性菌は感染症を難治化させる要因の一つで、耐性菌の検出は治療の適正化に向けて必要な監視項目である。耐性菌の検出は従来からの同定・感受性試験から得られる表現型と検体やコロニーから耐性遺伝子を検出する遺伝子型を調べるものがある。遺伝子検査による耐性菌検査は多くの施設で実施がされておらず、殆どの施設では、感受性検査と同時に結果値のパターンから耐性菌スクリーニング検査を行っている、いわば合理的な方法である。今回は表現型から見た耐性菌の検出と問題点について考えていく。

【耐性菌の確認手順と問題点】耐性菌は、MRSAやPRSP、VREなど指標薬の検査結果に基づく判定から、ESBLやMDRPと言った複数の指標薬による判定、CREのようなスクリーニング検査主体による確認まで幅広くある。MRSAにおいてはスクリーニング培地といった培養と感受性を同時に確認できるものや、感受性結果から確認する方法など多様化している。表現型は阻止円径やMIC値を測定することと同時に複数の抗菌薬を同時に確認することでスクリーニングをする、いわば網羅的な検査である。しかし、β-ラクタマーゼのように種類の分別ができないことや、感受性と判定される場合は見落としを起してしまうことが問題である。また、結果の判断は客観的でなく、高い技術レベルが求められることもある。CREの場合、CLSIやEUCASTといった諸外国の感受性判定基準やスクリーニング方法についても、毎年更新されることもあり最新の手順書を維持することは簡単ではない。

また、日本では感受性検査も本来のMICの測定用の試

薬ではなく、安易にブレイクポイント付近のMIC値を判断できる検査が多く、PKPDを考慮した感受性結果が得られていないのも問題である。そのため、表現型だけでは検出感度が十分得られない菌株もあることを認識しなければならない。

【遺伝子検査は表現型を超えられるのか？】遺伝子検査を全ての検体やコロニーに対して実施することもできるが、検査効率は著しく低いものになる。そのため、表現型でスクリーニングをして遺伝子型のターゲットを絞り検査を行うことが良い。遺伝子検査はターゲットに対して1対1の関係で結果が表現されるが、表現型では網羅的に把握することができる。また、遺伝子を保有するが、その発現量によって感受性が変わることもある一方、遺伝子型から感受性結果を導くものまであり、その場合は表現型だけで十分検査できる。

当日は、耐性菌検査において菌株ごとの表現型をどこまで信じて検査を進めていくかについて考えていきたい。

S10-3. グラム陰性細菌における薬剤耐性遺伝子の獲得と進化

順天堂大学大学院医学研究科微生物学

切替 照雄

種々の多剤耐性グラム陰性細菌が医療施設を中心に新興し、地球規模で拡大している（Antimicrobial resistance : global report on surveillance 2014 : WHO）。抗菌薬の切り札と考えられているカルバペネムに耐性の細菌が院内感染の原因菌として分離されるようになり、多剤耐性グラム陰性細菌感染症の治療成績を著しく低下させ、多くの国々で死亡率を押し上げる要因となっている。1941年βラクタム系抗生剤ペニシリンが実用化され、その3年後には最初のβラクタマーゼであるペニシリンナーゼを産生する細菌が出現した。以来、次々に開発されるβラクタム系抗生剤に対して細菌も新たなβラクタマーゼを産生してきた。βラクタム剤の切り札であるカルバペネムに対しても、細菌はカルバペネマーゼを産生するようになってきた。しかも、産生されるカルバペネマーゼは非常な速度で多様化が進んでいる。本シンポジウムでは、多剤耐性グラム陰性細菌、特に多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクターさらにCRE（カルバペネム耐性腸内細菌科細菌）、に関して分子疫学及びこれらの菌が産生する多様なカルバペネマーゼとそれらの遺伝子獲得及びその進化に関して報告する。開発途上国の医療施設では多剤耐性菌の蔓延が危惧されているが、その実態はほとんど明らかになっていない。開発途上国が日本などと共同で多剤耐性グラム陰性細菌の監視および解析のための拠点を構築することは、多剤耐性グラム陰性細菌の地球規模での蔓延を阻止するために極めて重要である。シンポジウムではアジア諸国の医療施設から分離した多剤耐性緑膿菌の分子疫学解析の結果もあわせて紹介する。

シンポジウム11 マネージメントが難しい侵襲性真菌症

S11-1. 固形臓器移植に合併する真菌症

埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科

樽本 憲人

固形臓器移植（Solid organ transplant, SOT）は細菌感染症やウイルス感染症と同時に深在性真菌症のリスクとなるが、そのうち特に多いのが *Candida* spp.と *Aspergillus* spp.である。その次に多いのが *Cryptococcus* spp.であり、そのほかムール症、ニューモシスチス症などが知られる。発症機序としては、ドナー臓器からの感染伝播や潜在する病原体の再活性化、移植後の新規感染などがあげられる。移植臓器によって真菌症の疫学的は異なり、臨床像はも多彩なため、SOTにおける深在性真菌症の予防や診断に対する画一的な推奨はない。

まず、侵襲性カンジダ症は移植後によくみられるものの一つである。肝臓や膵臓などの腹部臓器におけるSOTで高いが、心移植などではまずみられない。特に肝移植においては移植後1カ月以内に見られやすく、再移植や劇症型肝不全、腎不全などは特にハイリスクである。主な侵入門戸は腸管であり、ついで血管内留置カテーテルや尿路である。頻度の高いのは *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* であるが、移植臓器により菌種が異なる。

また、侵襲性アスペルギルス症においても臓器移植別で発症率が異なり、特に肺移植後における頻度が高く、発症者は4割以上に達し、侵襲性肺アスペルギルス症を発症した場合の死亡率は、67~82%にも達する。気管吻合部の虚血傷害やリンパ液滲出路障害、ステント留置、アスペルギルス属の常在などがリスクとなる。胸部CT画像上、移植直後では多くは多発結節ないし腫瘤像を呈するが、好中球減少はないため、いわゆる“halo sign”はみられないことが多い。また、気管気管支炎も稀ではなく、画像上の異常が見られないことも多い。治療においては、非免疫不全患者と同等であるが、時に移植患者は腎不全や血液透析が必要なこともしばしばあるため、調節の不要なエキノキャンディン系抗真菌薬が使用しやすい。アスペルギルス症においては voriconazole の使用が望ましいが、免疫抑制剤との薬物相互作用の確認が必要であるのと、肝移植患者においては潜在的な肝障害も考慮に入れるべきであり、liposomal amphotericin B の使用も検討される。重症であれば併用療法についても最初から検討するべきであるとの指摘もある。

以上の通り、他の免疫不全疾患と比べ、SOTに合併する真菌症診療の様相はやや異なる。しかし、臨床トリアルが少ないことや、臓器別の移植プログラムの違いにより侵襲性真菌症に対する診断・予防法は確立していないのが現状である。本シンポジウムでは、SOTにおける真菌症診療における重要なポイントを情報提供したい。

S11-2. 薬剤耐性アスペルギルス症

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野
渡辺 哲, 亀井 克彦

今世紀に入ってから特に欧州を中心にアゾール系抗真菌薬に対し耐性を獲得した *Aspergillus fumigatus* の検出率の増加が報告されている。想定される耐性獲得のプロセスは二つに大別され、一つは農地に散布される抗菌薬による曝露による耐性化、もう一つはアスペルギルス症患者に対する長期アゾール系薬投与に伴う耐性化である。主たる耐性のメカニズムはアゾール薬標的部位である CYP51A タンパクをコードする遺伝子変異、およびそのプロモーター領域の変異である。一方で *cyp51A* 遺伝子変異に因らないアゾール耐性 *A. fumigatus* I 臨床分離株も多く存在しており、その耐性のメカニズムは長く不明であったが、最近我々は非 *cyp51A* 変異の新たな耐性メカニズムを報告した。

一方、非 *fumigatus Aspergillus spp.*による感染例も少なからず報告されているが、これらはそれぞれ特徴的な自然耐性を有することが知られている。中でも *A. niger* を代表種とする *Aspergillus section Nigri* では、菌種・菌株によってアゾール系薬に対して自然耐性を有することが明らかになっており、治療上注意が必要である。

本シンポジウムではこれらの病原性アスペルギルス属の薬剤耐性について我々の知見を含め概説を試みる。

S11-3. 侵襲性カンジダ症・薬剤耐性カンジダ (*Candida auris* を含む) 症

厚生労働省東京検疫所東京空港検疫所支所
高倉 俊二

院内血流感染の5~10%を占めるカンジダ血症を含む侵襲性カンジダ症は、死亡率の高い院内感染症である。発症には上皮バリア機構の破綻が大きく関わり、血管内カテーテル留置や手術等の物理的なバリア破綻のみならず、好中球減少、長期絶食、抗菌薬投与などによる間接的なバリア機能の低下も発症リスクを上昇させる。カンジダ血症の約20%に眼内炎を合併することは全身のあらゆる臓器に血行性に播種しうることを示している。病態を整理すると、(1) 粘膜からのトランスロケーションまたは傷害された粘膜部位からの侵入、(2) 血行性の全身播種(血管内カテーテル刺入部を二次的に侵す)の2点に集約され、診療における重要なポイントとなる。もう一つのポイントは起因微生物であるカンジダ属の真菌種および薬剤感受性である。真菌種によって薬剤感受性のパターンが異なるだけでなく、多系統に耐性を示す多剤耐性カンジダの検出の顕著な増加傾向が報告され始めており、2009年に日本で発見された新しいカンジダ属真菌種である *Candida auris* の多剤耐性株(分子疫学解析によると日本で発見された株とは別の分子系統)がアジア、北米で高い致死率を伴う院内アウトブレイクを起こしている。治療の適切性は感染巣の同定のみでなく、種と薬剤感受性の正確な同定が不可欠になっている。疫学データの更新、予防、早期診断の重要性が今

後一層重要になるものと考えられる。

S11-4. 抗真菌薬投与下の真菌症—breakthrough 真菌症—

虎の門病院臨床感染症科

木村 宗芳

抗真菌薬の予防投与は同種造血幹細胞移植患者や急性白血病患者といった高リスク患者を対象に広く用いられている真菌症予防戦略であり、侵襲性真菌症発症率の低下をもたらした。しかし、抗真菌薬が投与されている中であっても真菌症が発症することが知られており、breakthrough 真菌症と呼ばれている。Breakthrough 真菌症は、投与されていた抗真菌薬の種類でその原因となる真菌が異なる。例えば、FLCZ投与下では、*Candida krusei*、*Candida glabrata*、*Aspergillus* といった本剤に低感受性を示すまたは本剤が無効な真菌の breakthrough 真菌症が起りやすい。同様に MCFG や CPFPG といったエキノキャンディン系抗真菌薬投与下では、*Candida parapsilosis*、*Trichosporon* による侵襲性真菌感染症が、VRCZ投与下ではムコール症が breakthrough 真菌症として発症しやすい。その他、施設によっては AMB 低感受性の *Aspergillus terreus* の増加が懸念されており、どの抗真菌薬を予防に用いたとしても breakthrough 真菌症の発症を完全に抑制することは難しいと考えられる。実際、当院で2008年12月から2014年12月までに同種造血幹細胞移植を受けた768例において、26例で breakthrough candida 血症(以下 BC)が発症しており、当院で予防投与に用いている4つの抗真菌薬(ITCZ, VRCZ, MCFG, L-AMB)のいずれを投与していても発症していた。さらに、原因の *Candida* 菌株が予防投与されていた薬剤に耐性を示していないにも関わらず breakthrough を来している例も多くみられ、BCの発症は長期の好中球減少症やステロイド投与といった宿主因子と密接に関連していることが示唆されている(Antimicrobial Agent Chemother 2017; 61: e01791-16)。これら breakthrough 真菌症の治療には、速やかな診断と治療導入(抗真菌薬のクラス変更など)の重要性がいくつかの研究から指摘されている。この観点から、breakthrough を疑う所見が出現した際に、投与中の抗真菌薬の種類や患者の臨床像から原因となる真菌を予測し、最適な治療レジメンを迅速に開始することが理想的である。例えば、VRCZ投与下に胸部CTで逆ハロサインを認めた際には *Mucor* 症を強く疑い、速やかに十分量の L-AMB を開始することはこの1例である。しかし、依然として、特定の抗真菌薬投与下に生じた breakthrough 真菌症において原因真菌名が判明するまでの間、どの抗真菌薬を経験的に投与することが最適であるかについての知見は不足している。そのため、当院でもこの clinical question に関する研究を行っており(Antimicrobial Agent Chemother 2018; 62: e02183-17)、breakthrough 真菌症の治療戦略構築を目指している。今回は、breakthrough 真菌症の疫学、診断、治療、そして今後の展望についての臨床研究を review することに

加え自施設からの論文報告も交えながら解説していく。

シンポジウム 12 AMR アクションプランに感染症の専門家はどのように取り組むべきか？

S12-1. 市民・医療者を対象とした教育啓発活動の推進

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

薬剤耐性 (AMR) 対策を推進するには、感染症や感染対策の専門家のみならず広く問題を理解し、それぞれの立場で取り組みを進めていくことが重要である。AMR 臨床リファレンスセンター (AMRCRC) では、関係する職能団体や専門学会等に呼びかけて感染症教育コンソーシアムを設立し、医療者や一般市民に対して広く情報を提供するとともに、現場での活動を促進するための取り組みを行っている。医療者支援のひとつはマニュアル・ガイドラインの作成である。2018年7月現在、3つのマニュアル・ガイドラインの作成を進めている。感染症・感染対策に関する専門的なガイドラインは専門学会や研究班等で種々作成されているが、中小病院や診療所など専門家不在の医療機関が取り組むきっかけとなるものは少なく、そのような医療機関を支援するための資料を作成することを目標としている。感染症を専門としない医療者は AMR 対策について必ずしも十分な知識を持っているとはいえない。そこで AMRCRC では全国各地でセミナーを行って基本的な知識や考え方を広めるとともに、eラーニングサイトを運営して地域や時間帯に関わらず学ぶことができる態勢を整えている。セミナーは地域の専門家にも講演を依頼し、それによって地域連携を促進することを狙っている。eラーニングは2018年6月に公開し、7月末までに840名におよぶ登録があり期待の高さを感じられる。市民レベルでは抗菌薬や AMR についての理解はまだ不十分である。知識が不十分なために残った抗菌薬をとっておいたり、場合によっては家族とシェアするなど不適切な扱いが生じうる。そこで、個人ができる基本的なことを明示しながら抗菌薬や AMR 対策について広く知ってもらうことを目的に資料を作成し、ウェブサイトや SNS の運営、川柳コンテスト、市民向けイベント、学校へのアウトリーチなどさまざまな角度からのアプローチを行っている。ウェブサイトへのアクセスはしだいに増えており、2018年7月のアクセス数は約12万であった。啓発活動の効果を高めるため、メディアにも積極的にアプローチを行っている。AMR 対策アクションプランが折り返しとなる今、医療者や市民の広い取り組みが欠かせない。そのためには専門家が積極的に働きかけ、活動を広げていく必要がある。

S12-2. AMR 対策サーベイランスプラットフォームの今後

国立国際医療研究センター

早川佳代子, 松永 展明

田島 太一, 大曲 貴夫

薬剤耐性 (AMR) に対する世界的な関心の高まりと各

国での対策の必要性を受けて、日本でも2016年にAMR対策アクションプランがまとめられた。AMR対策アクションプランには薬剤耐性や抗微生物剤の使用量に関する動向調査・監視、感染予防・管理、抗微生物剤の適正使用に加え、地域レベルでのAMR対策の取り組みが求められている。このような目的に沿った、医療機関でのAMR対策に活用できるシステムとして、AMR臨床リファレンスセンターが主体となりJ-SIPHE (Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology: 感染対策連携共通プラットフォーム) (以下「本システム」という) を稼働することとなった。全国の医療施設における感染症診療や抗菌薬適正使用状況、感染対策への取り組みや構造、医療関連感染症の発生状況、主要な細菌や薬剤耐性菌の分離状況及びそれらによる血流感染症の発生状況、抗菌薬使用量等に関する情報を収集し、また、参加施設や地域でのAMR対策に生かせる還元を目的とするものである。さらに、データの集約による日本のNational data baseの構築としての役割も担っている。J-SIPHEは2018年4月から試行を開始しており、2019年1月からの公募を目指し改修を行っている。AMR臨床リファレンスセンターではさらに、ヒト医療の分野のみならず獣医療、畜水産、農業、食品衛生、環境などの分野も含めたワンヘルスアプローチの観点からAMR対策を推進するためのAMRワンヘルスプラットフォームの開発も行っている。本講演では、J-SIPHEプラットフォームを中心に当センターで取り組んでいるAMR対策サーベイランスプラットフォームの現状と今後について概説したい。

S12-3. 地域における抗菌薬適正使用に感染症専門家はどう取り組むべきか

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⁾, 国立国際医療研究センター総合感染症科⁴⁾

堀越 裕歩¹⁾ 諏訪 淳一²⁾ 樋口 浩³⁾

宇田 和宏¹⁾ 木下 典子⁴⁾

地域における介入対象は、(1) 病床を有する二次医療機関、(2) 外来クリニックなどの一次医療機関、(3) 一般市民が挙げられる。感染症専門家がいない施設でも、抗菌薬適正使用は取り組まないとはいえない。感染症専門家は地域のニーズに寄り添って、アドバイスや手助けをするべきである。

主に急性期の三次医療施設での Antimicrobial Stewardship Program (ASP) は導入されつつあるが、リソースの限られる二次医療機関や慢性医療施設では普及していない。当院は、産科・内科・小児科を標榜する二次医療病院、重症心身しょうがい児・者にケアを提供する療育施設と感染対策で連携を組んでいる。相互訪問の会議で耐性菌や薬剤使用量を把握する取り組みを始めて、問題のある処方抽出、改善のアドバイスを行った。産科では、産後に処方されていた第3世代セフェム内服の使用が減少した。また隣接する療育施設は、広域抗菌薬を使用する症例は、感染

症科が往診をして診断や治療のアドバイスも行っている。点滴確保がいない内服キノロンの使用が多かったが、不要なときは使用しない、適応症例を吟味するなどをを行い、使用量の減少がみられている。

地域の一次や二次医療機関には、医療連携を通じて講演会開催、啓発ポスターの配布をしている。特に府中市医師会および府中市薬剤師会とは、レセプトデータから各クリニックの患者毎の使用量を調査して、定期的に自施設以外の使用量を匿名化してフィードバックする取り組みを行っている。周囲のクリニックがどのような抗菌薬処方をしているかを見える化することで、抗菌薬の使用が多い、広域抗菌薬の使用割合が高いなどを自発的に把握してもらい、適正化をすすめる取り組みである。府中モデルとして、他の地域でも同様の取り組みの展開が検討されている。

一般市民への啓発は、多摩府中保健所などの後援を得て市民公開講座などを開催している。講演の際には保育所を設置して、まさに子育て世代の保護者に、薬剤耐性の問題、抗菌薬の適正使用をわかりやすく伝えている。ホームページによる啓発、リーフレットを2万部配布、ポスターの掲示など多様なチャンネルを通じて行う必要がある。

S12-4. ソシアルネットワークで取り組む AMR 対策

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野

賀来 満夫

公衆衛生の普及や優れた抗菌薬の登場により一見制圧できたかに見えた感染症は、再び私達の前に大きな脅威としてよみがえってきた。感染症は、感染し発症する個人の問題であると共に、院内感染、市中感染、輸入感染など、人の移動や物の移動に伴う「感染症のグローバル化、ボーダレス化」により、個人、施設、地域を超えた社会全体の問題としてとらえ、多面的な視野での対応が必要となってくる。特に薬剤耐性菌はサイレントパンデミックとも呼ばれ、発症することなく保菌状態として広く蔓延していく可能性があるなど、社会的な側面を含めた大きな問題であるため、薬剤耐性菌の制御に取り組むためには医療関係者や行政担当者が連携協力していくだけではなく、一般市民が広く薬剤耐性菌についての知識や理解を深め、社会全体で取り組んでいく必要がある。我々は様々な側面を有する薬剤耐性菌を含む感染症の問題に対しボーダレス、シームレスな活動として、1999年から継続して大学・医療関連施設・行政・地域社会がともに協力し、人と人、組織と組織、地域と地域を結びつけるネットワークを構築し、「ソシアルネットワークで取り組む感染症危機管理活動」を行ってきた。ネットワークの活動として、情報の共有化、連携協力、支援、人材育成をアクションプランとして掲げ、講習会の共同開催やホームページからの情報提供、感染予防に関する各種マニュアル・ガイドラインや啓発用ポスターの作成、多剤耐性緑膿菌についての地域共同サーベイランスの実施、感染症診療・感染症対策に関する相談窓口の設置、地域の医療施設で発生した薬剤耐性菌によるアウトブレイク

への対応支援、東北6県の拠点病院での研修会の開催、キッズセミナーの開催など、地域における総合的な感染症対策連携協力、支援活動、人材育成・教育啓発活動となっている。ここでは、我々がこれまで取り組んできたソシアルネットワーク活動によるAMR対策について、その具体的な活動、成果などについて紹介し、「感染症を社会全体の問題として考えていく新たなプラットフォーム構築」の重要性について述べることにしたい。

シンポジウム13 HIV感染症—Emerging Problems—

S13-1. 変わりつつある肝疾患像

東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

四柳 宏

HIV感染症に伴う肝疾患は血液凝固因子製剤による感染者とそれ以外の原因による感染者では大きく異なる。前者においては95%以上の患者でHCV感染症が合併する。進展する線維化・肝細胞癌の合併が問題である。経口抗HCV薬の登場により多くの患者でHCVを排除可能になったため、今後はウイルス排除後のマネジメントが問題である。後者においては性感染症としてのウイルス肝炎が問題である。感染力が強く、性交渉で容易に伝播の起きるB型肝炎、性交渉での感染がHIV感染者では問題になるC型肝炎、糞口感染として現在アウトブレイクしているA型肝炎など多くの疾患が問題である。加えてこの集団ではアルコール多飲・メタボリック症候群合併者が多く、脂肪性肝疾患のマネジメントも今後問題となる。こうした点に関して今後私たちがどう取り組むべきか会員の先生とともに考えてみたい。

S13-2. HIVの悪性腫瘍

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科¹⁾、同感染制御科²⁾、東京都立北療育医療センター³⁾

田中 勝¹⁾ 福島 一彰¹⁾ 小林泰一郎¹⁾

矢嶋敬史郎¹⁾ 関谷 紀貴²⁾ 味澤 篤³⁾

今村 顕史¹⁾

【背景】抗HIV療法(combination antiretroviral therapy cART)の進歩に伴い、HIV感染者の長期生存が可能となった。それに伴い死因は、日和見感染症に代表されるAIDS指標疾患から非AIDS指標疾患に変化してきている。当院におけるHIV感染者の死因の変化および今後の対策について検討した。

【方法】当院において2007年4月1日から2018年5月31日の間に死亡したHIV感染者を対象とし、診療録を用いて後方視的に検討した。年齢、性別、悪性診断時CD4、喫煙歴、ART中断歴、糖尿病の有無、脂質代謝異常症の有無を、診療録を用いて後方視的に検討した。死亡例は院内で死亡した患者のみとし、自宅での死亡や生死不明の例は除外した。

【結果】死亡例の内訳は、AIDS 27例、非AIDS指標悪性腫瘍(non-AIDS-defining malignancies : NADM) : 18例、非AIDS指標感染症7例、心血管障害(Cardiovascular Dis-

ease : CVD) 5 例, 脳血管疾患 3 例, 窒息 2 例, 腎不全 2 例, 肝不全 1 例だった. NADM の内訳は肺癌 4 例, 胃癌 3 例, 肛門管癌 2 例, 中咽頭癌 2 例, 膀胱癌 1 例, 食道癌 1 例, 上咽頭癌 1 例, 舌癌 1 例, 直腸癌 1 例, 腎癌 1 例, 下肢軟部組織腫瘍 1 例だった. NADM 18 例中 15 例が 2012 年 4 月以降の死亡だった. NADM 診断時の CD4 陽性リンパ球数は <200 が 14 例, 201~499 が 3 例, 500< が 1 例だった. CVD5 例は全例, cART 中断歴, 喫煙歴, 糖尿病, 高脂血症を認めた.

【考察】CD4 数と悪性腫瘍, とくに ADM との関連は先行研究でも指摘済みであり, 本研究においても矛盾しない結果であった. 早期に cART を開始し, CD4 陽性リンパ球数を高値に保つことが重要である. 早期治療により CD4 陽性リンパ球数を高く保つことががんの予防に重要かもしれない. AIDS 関連の死亡は減少する一方, NADM および CVD の増加が, 感染者の高齢化とともに, さらに大きな問題となることが予想される.

S13-3. 顕在化した抗 HIV 療法開始時期の世界とのギャップ

東京医科大学病院臨床検査医学科¹⁾, 同 医療福祉相談室²⁾

四本美保子¹⁾ 品田 雄市²⁾

世界的には「いつ治療を始めるか」はもはや問題ではなくなって数年が経過している. 日本に PrEP (曝露前予防) が無いことについて議論する前の段階として, 必要な治療が手に入らないという問題について考えてみたい. DHHS ガイドライン改訂 (2017 年 10 月) では新たに, HIV 診断当日に抗 HIV 療法を開始することの効果や実行可能性についての議論が加わった. 本邦の「抗 HIV 療法ガイドライン」においても 2018 年 4 月版において「CD4 数にかかわらずすべての HIV 感染者に抗 HIV 療法の開始を推奨する (AI)」と改訂された. しかし, 実臨床においてはこのようになっていない. 1 カ月 20 万円を越える抗 HIV 療法の医療費は本邦では身体障害者手帳と自立支援医療という医療費援助の制度によって医療費が軽減されている. エイズ指標疾患を合併していれば 1 回の検査結果の記載で制度への申請ができ, 合併していなければ 28 日以上間隔のあいた 2 回の検査結果を書類に記載して申請しなければならないというもので, 申請から許可までの期間は自治体による差も大きい. 1990 年代に導入された制度であり HIV 感染者が受けてきた恩恵は大きいながらも時代に合わせてきているのもまた事実である. まず, どれほど CD4 数が低値であってもエイズ指標疾患の合併がなければ 28 日後の検査結果を待ち申請が承認されるまではこの制度を利用しての治療を開始できない. 治療を遅らせることにより待っている期間に日和見疾患を合併するリスクが生じる. CD4 数が低値で活動性の日和見疾患が明らかでない状況において, あえて待つという医療は世界の標準からはかけ離れている. 非エイズ指標悪性腫瘍 (ホジキンリンパ腫, 肺がん, 咽頭がんなど) の合併の場合にも 28 日

間待つ必要があるが, 化学療法で CD4 数が低下することを考えると速やかに抗 HIV 療法を開始することが望ましい. そもそも CD4 数が 500/μL 以上かつ HIV-RNA 量が 5,000 コピー/mL 以下の場合には制度自体を申請することができない. 急性 B 型肝炎を合併して HBV の治療を急ぐ必要がある場合に HBV に対する単剤治療は HIV の耐性化を招く恐れがあり多剤併用療法が必要である. このほか, HIV 関連血小板減少症で血小板 2 万/μL 以下でも, 妊婦の HIV 感染が判明し 1 日も早い母子感染予防が必要な場合にもこの制度を利用しての治療開始はできない. さらに, 日本人が海外で抗 HIV 療法を開始し, CD4 数が 500/μL 以上かつ HIV-RNA 量が 5,000 コピー/mL 以下の場合には, 日本に帰国しても制度を取得することが不可能ということとなる. このように, 臨床的に重要な場面においてさえ制度が利用できないのは大きな問題であり, 抗 HIV 療法の進歩に合わせた制度の迅速な見直しによる治療開始時期の改善が必要である.

S13-4. HIV の新たな予防戦略—PrEP 導入に向けての課題—

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

青木 孝弘

HIV 曝露前予防内服 (pre-exposure prophylaxis : PrEP) は, 種々の国々で HIV 予防の有効な方法として導入されつつある.

HIV 曝露後予防内服 (post-exposure prophylaxis : PEP) の有効性・安全性は既に確立しているなかで, 2008 年にヒト化マウスで HIV 感染予防にツルバダ (tenofovir/emtricitabine : TVD) による PrEP が有効であると示された.

これらを受けて, iPrEx 試験 (TVD 内服による PrEP) が開始された. iPrEx 試験では主に男性間性行為者 (Men Who Have Sex with Men : MSM) を治験対象とし TVD 群とプラセボ群の 2 群での比較を行った. その結果, PrEP で HIV 感染が 44% 減少したと報告された. 更に, 内服アドヒアランスが高いほど HIV 感染が防御されていた.

この結果を受け, 2011 年 1 月に CDC は MSM を対象に PrEP を推奨する guidance を公表し, 2012 年 7 月には FDA は TVD を PrEP 薬として承認した. 更に, 異性間性交渉者等を対象とした複数の治験でも, PrEP の有効性・安全性が示されたため, 2012 年 8 月に CDC は異性間性交渉者に対する guidance を公表した. 2014 年 7 月に CDC は上記 guidance を統合する形で PrEP ガイドラインを公表し, 米国では PrEP の普及が進んでいった.

また, WHO は, 2012 年に高リスク群での PrEP を推奨し, 2015 年 2 月にはフランス, 2016 年 2 月にはカナダで TVD が PrEP 薬として承認され, 世界的にも予防方法としての PrEP は広まりつつある.

Sullivan らの報告によると米国で PrEP の拡大に伴い新規 HIV 感染者数は減少しており, PrEP は HIV 感染の終結に向けた有効な予防手段であると考えられる. また, Cam-

biano らの報告では、PrEP が長期的には費用効果が高いことが示された。

一方で、PrEP の普及により性行動の変容が認められている。オーストラリアでは MSM での PrEP 普及に伴いコンドーム使用率が低下した事が示された。また、PrEP 施行者で他の STI 感染の急増も報告されており、性行動に関する介入・教育が必要であると考えられる。

また、PrEP 施行者で、細胞内の薬物濃度は十分であるのに HIV 感染を生じた症例が報告されており、PrEP は完璧な予防方法ではないと考えられる。

本邦では、本年 1 月に改訂された「後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針」に PrEP に関する研究を進める必要があると初めて明記され、PrEP に関する具体的な議論はこれからであるのが現状である。

本邦における 2016 年の新規 HIV 感染者数は 1,448 名で、明らかな増加傾向ではないがこの 10 年程度横ばいで推移しており、現在の予防戦略のみでは HIV 新規感染者数を明確に減少させることは困難と推定される。

そこで、我々は、2017 年 1 月国立国際医療研究センターに非 HIV 感染 MSM コホートであるセクシャル・ヘルス (SH) 外来を設立し HIV 感染症・STI の罹患率及びリスク行為の評価を施行中である。

本発表では、SH 外来における中間結果を報告し、本邦における PrEP の可能性に関しても考察する。

シンポジウム 14 薬剤耐性菌の院内伝播事例から学ぶ

S14-1. 医療関連アウトブレイクの最近のトピックス

東北大学病院総合感染症科

金森 肇

医療施設では感染対策に努めているが、医療関連感染やアウトブレイク事例が今もなお世界中で報告されている。医療器具、病室環境表面といった医療環境を介したアウトブレイクが注目されており、新たなリザーバーや感染源が指摘されている。医療環境の汚染が多剤耐性菌の伝播、医療関連感染やアウトブレイクに寄与するため、医療施設において環境感染対策の向上がより一層求められている。また、薬剤耐性菌による医療関連アウトブレイク事例を詳細に解析する際に次世代シーケンサーが活用されるようになり、分子疫学手法は著しく進歩している。新たな感染伝播メカニズムが解明されるとともに、医療施設における耐性遺伝子の拡がり方は複雑な様相を呈していることが明らかになってきた。本講演では、医療関連アウトブレイクのトピックスを紹介し、注目されているアウトブレイクの特徴と感染対策について考えてみたい。アウトブレイクに関連した医療器具の種類は時代とともに変化している。医療器具を介したアウトブレイクの原因微生物として、多くの種類が報告されており、特に多剤耐性菌による報告が散見される。十二指腸内視鏡を介したカルバペネム耐性腸内細菌科細菌のアウトブレイクも記憶に新しい。多くの医療器具関連アウトブレイクが不適切な消毒プラクティスに関係していたことが指摘されている。また、医療施設における汚

染された水や水を使用する器具を介した医療関連アウトブレイクも多数報告されており、特にシンクや排水管に関連したカルバペネム耐性菌のアウトブレイクの報告が増加している。水に関連した新たなリザーバーとして、自動水栓（緑膿菌、レジオネラ）、装飾噴水（レジオネラ）、冷温水槽（*Mycobacterium chimaera*）などが挙げられる。このように、汚染された医療環境を介したアウトブレイクが起こりうるため、環境整備の向上に努め、医療器具や環境における適切な清掃と消毒を実施することが重要である。医療環境からの微生物の伝播を予防するために、環境衛生のプラクティスを改善していく必要がある。

S14-2. 薬剤師が担う院内感染への対策—アウトブレイクと抗菌薬使用の動向について—

横浜総合病院薬剤科

佐村 優

薬剤耐性菌の院内伝播において、適切な感染対策を行うことはアウトブレイクを回避する上で最も重要な手法であるが、併せて院内の抗菌薬使用の動向を収集・評価すること、抗菌薬の適正使用を推進することも重要となる。一般的に ESBL 産生菌、AmpC 産生菌、*Pseudomonas aeruginosa* の耐性化などは抗菌薬使用状況と関連性があると考えられており、一部の抗菌薬に偏った使用、不適切な使用、抗菌薬の過小投与、長期投与を回避することは、薬剤耐性菌を防止する上で重要となる。

代表的な抗菌薬使用の動向をモニタリングする指標として、Antimicrobial use density (AUD)、Days of therapy (DOT) があるが、薬剤耐性菌のアウトブレイクが認められた場合、当該病棟での抗菌薬の使用状況の推移を確認し、対策を講じることも院内感染対策で薬剤師が担うべき役割である。また、併せて、日頃より広域抗菌薬の使用状況、耐性菌の危険因子などをモニタリングしながら、薬剤耐性菌の発現、アウトブレイクを回避することも薬剤師の担うべき役割である。

横浜総合病院（以下、当院）では薬剤師主導型の抗菌薬適正使用支援の一環として、細菌検査の最終報告を毎日確認し、積極的な de-escalation 提案、薬剤耐性菌のピックアップと使用抗菌薬の妥当性に関する確認、ICN と連携した感染対策などを行っている。また、病棟で薬剤耐性菌、*Clostridioides difficile* がアウトブレイクした場合には、当該病棟の抗菌薬の使用状況を分析するとともに、抗菌薬選択に対する積極的な支援を行っている。

本シンポジウムでは、自施設の取り組み事例を紹介しながら、薬剤師が担う院内感染対策について考えていきたい。

S14-3. 当院におけるバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) のアウトブレイク事例

福島県立医科大学感染制御医学講座

斎藤 恭一、仲村 究、金光 敬二

【アウトブレイクの概要】平成 27 年 5 月 12 日、当院 ICU 入院患者（初発患者）の吸引痰より VRE が検出された。当該患者は同年 4 月 21 日に血液内科病棟に入院し、抗癌

化学療法後に肺水腫となり4月28日にICUに入室した。VRE 検出を受けて、Infection Control Team(以下 ICT)は水平伝搬の恐れがあり徹底した調査が必要だと判断し、同時期に血液内科病棟およびICUに入院していた全患者を対象にスクリーニング便培養を直ちに実施した。この時点の便培養はいずれも陰性であった。その後、血液内科病棟入院患者を対象に週1回のスクリーニング培養を行ったところ、平成27年5月から平成28年1月までの9カ月間に合計17名の便からVREが検出された。

【ICTによる調査】検出されたVREはすべてvan A型 *Enterococcus faecium* であり、パルスフィールド電気泳動解析で同一菌株由来であることが示唆された。このため、水平伝搬の要因となりうる検出患者間の共通因子を検索した。まず、VRE 検出患者が最も多く利用していた個室の洋式トイレを分解し32カ所の培養を行ったが、VREが検出されたのは吸気口の1カ所のみであった。同部位は患者に直接触れないため、この部位が伝搬の要因とは考えにくかった。その他、病棟内の手すりや廊下等の共用箇所から培養を行ったがいずれも陰性であった。エビカーブを作成し、検出患者のリストを整理したところ、VRE 検出者は全て男性であることが判明した。男性患者に共通する因子を再検討したところ、男性患者のみ使用するプラスチック製の尿器が挙げられ、この尿器は洗浄後に再利用されていた。このため、尿器および尿器が掛けてあったベッド柵周囲などを調査し培養したところ、複数の患者の周囲環境よりVREを検出した。

【ICTによる介入とアウトブレイクの収束】上記の調査結果から、VREアウトブレイクは再利用型の尿器使用に関連した環境汚染と、患者あるいは医療スタッフの手指を介した伝播が強くと示唆された。VRE 検出患者をトイレ付個室病床へコホーティングし、VREによる環境汚染とその対策について医療スタッフへの教育、尿器使用の可及的な中止、やむを得ず尿器を使用する患者では毎使用後の洗浄消毒（それまでは同一患者では1日1回のみ洗浄）への変更、等を行った。ICT介入後は当該病棟の入院患者を対象に週1回のスクリーニング便培養を3カ月間実施したが、新たなVRE 検出者を認めずアウトブレイクは収束したと判断した。

【結語】*Enterococcus* 属は腸管内常在菌の一つであり、VREも腸管内への保菌例が多いが、VRE保菌者では同時に尿への保菌や尿器へのVRE定着と汚染も認められ、本事例ではこれが水平伝搬の要因となっていた。本発表ではリスク因子の解析等を行いながらアウトブレイクの概要と終息に向けたICTの取組みについて示す。

S14-4. CREの院内伝播事例と対策

千葉大学医学部附属病院感染制御部¹⁾、同 感染症内科²⁾

猪狩 英俊^{1,2)}

【事例紹介】2013年1月より千葉大学医学部附属病院ではカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の検出症例が

続いた。ICTではCREの伝播経路を明らかにするために疫学調査と介入を行い、CREの感染拡大の収束を目指した。

疫学調査(2013年1月から2015年4月を対象期間)を行った。検出されたCREのうち、66%が *Enterobacter cloacae* であった。CREを検出した検体で最も頻度が多かったのは胆汁で、カテーテルから採取した尿、消化器関連検体が続いた。特定の診療科(A)からの検出が多かった。症例対照研究の結果、CREを検出するリスクは透視室使用 aOR 3.4、ICU入室歴5.9であった。透視室、ICUへの介入の結果、いったんはCRE検出に歯止めがかかった。

2015年末、これまでCREを検出しなかったB科とC科(いずれもA科とは別病棟)からCRE(各1例)が検出された。PFGEを実施した結果、A科で分離されるCREと一致した。このため、自施設だけでの対策には限界があると判断し、国公立大学付属病院感染対策協議会へ改善支援を要請した。

【改善策】改善支援の指摘事項は、以下の8項目であった。

1) 潜在的保菌調査、2) 因果関係と公表、3) 手指衛生の見直し、4) 標準予防策と接触予防策の徹底、5) 検査体制の確立、6) 抗菌薬の適正使用、7) ICTの組織強化。具体的には行程表を作成し、項目ごとに責任者をおいた。

【改善策の実効性】2016年8月ごろには病院全体でのCREの分離件数は毎月1件程度に減少することができ、一定の効果をみることもできた。散発するCREについては、潜在的保菌調査と環境調査を確実に実施して、ひとつひとつの事例を潰していった。病院環境調査では、ウォシュレットのノズルや手洗いシンクから分離があり、環境整備の重要性があがった。また、内視鏡検査だけに短期入院した患者の糞便からCREが検出したことから、内視鏡検査室で使用する水、水回りも改善をはかった。

【現況】ひとつひとつ潰していくことで2018年6月時点ではCREの検出は0になっている。

個々の対策は多岐にわたっており、シンポジウムの中で提示していく。

シンポジウム15 呼吸器感染症診療の最前線—診断と治療の最新のトピックス—

S15-1. ウイルス・細菌感染

防衛医科大学校内科学講座(感染症・呼吸器)

藤倉 雄二

呼吸器感染症には、かぜ症候群を代表とする上気道炎から気管支炎や肺炎といった下気道感染症などが含まれ、それに関与するウイルスや細菌は多岐にわたる。呼吸器感染症診療を考えるうえで、感染部位を特定し、病原微生物を同定することは抗菌薬の適正使用の側面からも有用である。

市中肺炎の病原微生物を例とした場合、従来から指摘されてきた肺炎球菌やインフルエンザ菌といった細菌以外にも、ライノウイルス、ヒトメタニューモウイルスやRSウ

ウイルスといった様々なウイルスの関与が多く認められることが国内外で報告されており、肺炎におけるウイルスの重要性が認識されるようになった。さらに、わが国における細菌性肺炎だけをみても、時代変遷に伴い病原微生物の頻度が変化し、一部のグラム陰性桿菌が増加傾向を示すなど、肺炎の病原微生物疫学について今一度整理する必要がある。

また近年、薬剤耐性 (antimicrobial resistance : AMR) が注目されている。抗菌薬適正使用を推進するためにも、病原体の迅速診断法の確立に関するニーズは高い。インフルエンザ、肺炎球菌やレジオネラなどの抗原をイムノクロマト法で検出する従来の迅速診断キットは point-of-care testing (POCT) として既に十分に確立されたものであるが、最近では迅速な遺伝子増幅系を併用することによる新たな診断系も確立されつつある。新たな診断系では、細菌・ウイルスなど複数の病原微生物を同時に検出することが可能であり、また一部の検査では耐性遺伝子の検出も可能となる。従来の培養同定検査や薬剤感受性試験が重要であることはおそらく今後も変わらないと思われるが、迅速診断法の進歩は POCT の観点から臨床現場を劇的に変える可能性を有している。

一方、次世代シーケンサーの普及により、16S rRNA を用いた細菌叢解析が様々な領域で行われ、感染症だけでなく、種々の疾患と細菌叢の関係が報告されるようになった。誤嚥性肺炎と口腔内細菌叢の構成変化、COPD の増悪と細菌叢の多様性消失など、微生物-宿主の関係と疾患発症のメカニズムをより大きな視点で捉える機会にもなっている。近い将来、細菌叢の観点から新たな診断・治療アプローチが提唱される可能性もある。

S15-2. 肺真菌症の診断と治療

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

渡辺 哲, 亀井 克彦

深在性真菌症の原因真菌の感染経路は主として経皮的感染、経腸管的感染、経気道的感染の3つがあるが、その中でも経気道的感染は頻度が高く、また臨床的に重要である。呼吸等に伴って侵入した真菌はまず肺に病巣を形成し、画像的には非特異的な結節影や空洞影などとして認識される。高度医療の発達により様々な診療科で肺真菌症に遭遇する機会が増えている一方で、肺真菌症の特異的診断法は限られているうえに感度、特異度に乏しいものが多いため、臨床現場では肺真菌症の診断は困難を伴うことが多い。さらに近年は深在性真菌症の原因菌が多様化してきていることが指摘されている。これは検査法の発達に伴って検出される真菌が増えてきたこともあるが、免疫抑制患者の多様化、自然環境や社会の変化もその要因と考えられる。本シンポジウムではこれらの背景を踏まえ、実際の肺真菌症の症例も交えながら肺真菌症の診断と治療について紹介する予定である。

S15-3. 肺 NTM 症—世界のガイドライン update—

慶應義塾大学医学部呼吸器内科¹⁾, 米国国立衛生

研究所²⁾

南宮 湖¹⁾²⁾

肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症は、主に中高年以降の女性に好発する難治性の慢性進行性呼吸器感染症であり、近年、本邦でも急激な増加が指摘されている (Namkoong et al. EID. 2016)。そして、その根本的な治療が存在しないことから、臨床家を日々、悩ませている。現在、臨床の現場で最も参照されている診療ガイドラインは2007年のATS/IDSA (米国胸部疾患学会/米国感染症学会) によるステートメント (Griffith et al. AJRCCM. 2007) 及び2008年の日本結核病学会/日本呼吸器学会による「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針」(Kekkaku. 2008) であろう。近年、リボゾーマルアミカシン吸入製剤の新規治療薬 (Oliver et al. AJRCCM. 2017) 等の登場や従来 *Mycoplasma abscessus* と分類されていた菌の中には治療反応性が良好な *Mycoplasma massiliense* が存在する (Choi et al. AJRCCM. 2013) 等の新たな知見が集積され、この分野におけるガイドラインの更新に向けた動きが活発化している。昨年、BTS (英国胸部疾患学会) により新たなNTMに関するガイドラインが発表された (Haworth et al. Thorax. 2017)。現在、ATSとERS (欧州呼吸器学会) が合同で肺NTM症の診断・治療に関するガイドラインを作成中である。今後の世界におけるガイドラインの動向を俯瞰すると共に、その基となる近年の肺NTM症の新規知見について概説する。また、日本国内においては保険適応の問題から欧米のガイドラインをそのまま適用することができないという「ドラック・ラグ」の問題についても触れたい。

S15-4. 歴史から振り返るマイコプラズマ感染症

杏林大学呼吸器内科

皿谷 健

マイコプラズマ感染症は第2次世界大戦の頃、原因不明のウイルス性疾患と考えられていた経緯がある。1944年のEaton agentの発見以来、1961年にNIH conferenceで *Mycoplasma pneumoniae* として認められるまで、実に17年の時間を要した。反目しあう研究者同士の競争が一因と言われている。 *Mycoplasma pneumoniae* 感染症の臨床症状は、人体実験に基づく観察から明らかにされているものもある。近年、 *Mycoplasma pneumoniae* clinical manifestations, microbiology and immunology と題して、 <https://www.frontiersin.org/research-topics/3925/mycoplasma-pneumoniae-clinical-manifestations-microbiology-and-immunology> に18 article (46人の著者) によるリサーチトピックを世界中の研究者と共に作成した。本セッションではこれらの報告も加味し、歴史、疫学、病態、画像診断のコツ、診断、治療などを再考したい。

S15-5. 呼吸器感染症の画像所見

がん・感染症センター都立駒込病院

楊川 哲代

肺炎のCT画像は、1) 気管支肺炎型、2) 大葉性肺炎型、3) びまん性すりガラス影型、4) 血行性結節型とわずかに

パターンしかない。従って様々な起因菌が同じ画像パターンを示すことが多く画像のみで起因菌の同定をすることはできない。しかし、起因菌には独自の肺炎画像特徴をもつことも事実で背景病体とそれぞれの画像特徴を考慮すると起因菌を絞り込む一助となりうるため丁寧な画像読影は重要となる。今回肺炎の基本パターンを紹介、細菌性肺炎全ての画像所見を解説することはできないため肺炎球菌肺炎やノカルジア肺炎といった画像特徴をもついくつかの細菌性肺炎の画像所見を紹介する。次に免疫低下症例でしばしば問題となるアスペルギルス肺炎の画像所見について解説する。アスペルギルス肺炎は免疫背景によって画像所見が変わる興味深い特徴を持つ感染症である。このため免疫背景に分けて画像所見を解説する。最後に時間の許す限り肺炎の基本画像とバリエーションについても紹介したい。

S15-6. 追加発言

東北医科薬科大学医学部感染症内科・感染制御部
関 雅文

呼吸器感染症は、感染症の中でも最も頻度が高く、日常でも診療機会の多い疾患群である。また、比較的軽症の「かぜ」から ICU での治療適応を考えざるを得ない重症肺炎まで、個体の状況も大きく異なるうえに、ウイルスから細菌、抗酸菌や真菌などまで、原因微生物も多岐にわたる。そのため、その抗菌薬・抗微生物薬の適応も多種多様となり、われわれ医療者の知識や普段からの抗菌薬使用の考え方によって、患者の生命予後にも大きな影響を及ぼしかねない。今回のシンポジウムでは、原因微生物別に最新の診断・治療のトピックスを演者の方々にご紹介いただき、今後の診療に役立てていただきたいと願う一方、私からは個体側の因子として重症度、そして従来からの発症場所による肺炎分類法、すなわち、市中肺炎、院内肺炎、医療・介護関連肺炎の考え方の意義や、感染制御・予防に関するいくつかのトピックスを、改めて追加発言させていただきたい。

シンポジウム 16 使い慣れない・使い難いこの抗菌薬、どう使う？

S16-1. アミノグリコシド系薬

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

2050 年という未来に、予言されている AMR (薬剤耐性) に起因する死亡者数が到達しないことを願う現在である。何らかの対策をとることにより前述の未来が実現しないのであれば、考える対策をとることが賢明ではないだろうか。2017 年 WHO が公表した「人類の健康に最も大きな影響を与える」とされる新たな抗菌薬開発の緊急性が高い 12 菌種の薬剤耐性菌の中で、緊急性が「重大」とされる 3 菌種は *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* である。「重大」とされる理由は、いずれの菌種もカルバペネム系薬に代表される β -ラクタム系薬やその他の抗菌薬にも耐性を示し、治療に抵抗

性を示すことが危惧されるからである。これらの菌種に対してアミノグリコシド系薬 (AGs) の感受性は保たれている場合が多く、保たれている感受性を維持しながら新たに開発される抗菌薬を待ちたいとも願う。

治療に抵抗性を示す菌種に対して AGs を使用する機会は多くないかもしれないが、患者の状況が臨床上に厳しい中で AGs の使用を迫られることを経験する。小児、フレイル、病的肥満、腎代替療法中、熱傷といった背景にある患者への AGs の使用である。できれば避けたい状況ではあるが、確実な効果を期待して、または他に選択できる抗菌薬がないことも重なり使用に至る。その状況においては、より効果的により安全に使用できるように PK (Pharmacokinetics) に相当する患者の状態や感染臓器を探すことにより可能な限りの詳細な情報を把握し、PD (Pharmacodynamics) に相当する原因菌を想定、または同定して MIC を確認した上で使用することが望ましい。

近年の国内外の診療ガイドラインや報告において、AGs 単剤での使用だけでなく併用薬としての使用においても推奨されていない傾向にある。しかし、我々が持つ数少ない武器として、適正使用することで十分に選択肢となる抗菌薬が AGs である。どのような用法用量で使用するのか、また投与経路も吸入という手段が可能となっている。さらに、新規アミノグリコシド系薬のプラズマイシンは不活化酵素の影響を受けにくい構造を持つとされることから、カルバペネマーゼ産生 *Enterobacteriaceae* に対しても抗菌力が期待されている。過度の期待は避けるべきかもしれないが、期待したい抗菌薬である。

本シンポジウムでは当院で経験した症例を振り返り、AGs を適正使用することで次世代へ繋げられるディスカッションを行いたい。

S16-2. テトラサイクリン系薬

中村記念南病院薬剤部

山田 和範

テトラサイクリン系薬を使い慣れない、または使い難いと感じるのは、その適応が広いことに加え、適応が広い割に院内感染で使用されるシチュエーションがほとんどないこと、副作用などによりその忍容性に問題があることがその理由と考えられる。

テトラサイクリン系薬のうち現在わが国でヒトに内服薬、注射薬として汎用されるものには、第 2 世代のドキシサイクリン (DOXY)、ミノサイクリン (MINO) であり、第 1 世代のテトラサイクリン (TC) は現在、局所療法に主に使用されている。臨床使用は限られているが、耐性菌をターゲットとしたグリシルサイクリン系のチゲサイクリン (TGC) は注射剤として上市されている。

テトラサイクリン系薬の抗菌スペクトルは極めて広域で、好気性および嫌気性のグラム陽性菌・陰性菌、クラミジア、リケッチア、はては原虫にまで抗菌活性を示す。ただし、緑膿菌、*Proteus* 属、*Providencia* 属に対する抗菌活性は不良である。また、グラム陽性菌には有効性が高い

が獲得耐性も起きやすい点に注意が必要である。

金属カチオン含有製剤 (Ca, Mg, Al, Fe など) や牛乳との同時服用によりキレート (錯体) 形成により消化管からの吸収が低下するため、両剤の服用間隔を3時間程度あける必要がある。

忍容性の問題となる副作用については、経口投与により消化器症状をきたすことがあるため、多めの水で服用する。腸内細菌叢の乱れから下痢をきたすことがあるが DOXY は他剤に比較して頻度は少ないとされる。また、代表的な副作用として小児に投与するとエナメル質の形成不全により歯牙の変色が知られ、胎児の骨成長も抑制するため、妊婦への投与と8歳までの小児には一般的には投与しない。神経系の副作用としては MINO によるめまいがあげられ、これは女性の頻度が高い。

耐性菌に目を向けると、近年、マクロライド耐性マイコプラズマ肺炎が報告され、サンフォードガイド2017からは肺炎の病原体別の項目に *Mycoplasma pneumoniae* が追記され、第一選択に DOXY があげられている。一方、淋菌は現在、テトラサイクリン系薬に対する耐性率が高くなり、淋菌感染症治療薬としては推奨されていない。また、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) の2016年公開情報では、MRSA の MINO に対する感受性率は、東京をはじめとする多くの地区が約65%前後なのにに対し、北海道は39.5%と地域差が大きく、興味深い。

このように、幅広い抗菌活性を持つテトラサイクリン系薬であるが、人獣共通感染症などでは第一選択薬として位置づけられる一方、一般細菌による院内感染などで使用するシチュエーションは限られる。また、各種病原体の耐性情報に注意しながら適切な使用が望まれ、将来に温存していく抗菌薬の1つである。

S16-3. オキサセフェム系薬, セファマイシン系薬

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

松元 一明

セファマイシン系薬にはセフメタゾール、オキサセフェム系薬にはフロモキシセフ、ラタモキシセフがある。

セフメタゾールは嫌気性菌への抗菌活性を除けば、第2世代セフェム系薬 (セフォチアム) と同等の抗菌スペクトルを有する。つまり、グラム陰性桿菌は *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus mirabilis* (PEK group) に加えて、*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* のようなβ-ラクタマーゼを産生する細菌にも抗菌活性を有している。セフメタゾールはC7 methoxy 基により、セフォチアムと比較してβ-ラクタマーゼに対して安定であるため、β-ラクタマーゼを多量に産生する *Bacteroides* sp. にも抗菌活性を有するが、この構造は、グラム陽性球菌のペニシリン結合蛋白質への親和性を低下させるため、グラム陽性球菌への抗菌活性は低下する。

オキサセフェム系薬は、セフメタゾールとほぼ同等の抗菌スペクトルを有し、さらに、*Morganella* 属、*Providencia* 属などにも抗菌活性を有する。

両者の特徴は *Bacteroides fragilis* を含む嫌気性菌に抗菌活性を有することである。しかし、近年、嫌気性菌に対して耐性化が進んでいることが報告されている。現在、実臨床では軽症の腹腔内感染症、下部消化管ならびに骨盤腔内臓器の術前投与の使用に限られている。

両者のもう一つの特徴は基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌に抗菌活性を有することである。例数は少ないものの、ESBL 産生 *Klebsiella pneumoniae* による菌血症に対し、フロモキシセフとカルバペネム系薬において、死亡率に有意な差はなかったことが報告されている。しかしながら、メタアナリシスではESBL 産生菌による菌血症において、カルバペネム系薬と比べ有意に死亡率が高くなることが示されており、また、ESBL 産生菌による菌血症において、フロモキシセフの使用は再発のリスクファクターとなるといった報告もある。さらに、ESBL 産生菌による菌血症において、敗血症関連死亡率はカルバペネム系薬と比べて、フロモキシセフの最小発育阻止濃度 (MIC) $\leq 1\mu\text{g/mL}$ では同等だが、MIC = 2~8 $\mu\text{g/mL}$ では有意に高かったことも報告されている。現在、両者は軽症から中等症のESBL 産生菌感染症には使用可能であると考えるが、どのような患者が投与対象となり、どの程度の用量で投与すればよいか分かっておらず、今後の検討が待たれる。

S16-4. リファンピシン

慶應義塾大学病院感染制御部

池谷 修

リファンピシン (RFP) は、放線菌 *Streptomyces mediterranei* に由来する抗結核作用を示す抗菌薬であり、非結核性抗酸菌 (NTM) 症を含む抗酸菌感染症に対して適応を有する。DNA 依存性 RNA ポリメラーゼに対する蛋白合成阻害により抗菌活性を示し、抗酸菌だけでなくブドウ球菌感染症に用いられ、人工関節感染、人工弁の心内膜炎などの人工物感染に対しても使用される。RFP を治療に用いる場合に最も重要なポイントとして、単独で使用した場合、耐性を誘導することが知られており、必ず他の抗菌薬と併用することが必須となる。また、リファンピシンは薬物代謝酵素チトクロム P450 (cytochrome P450 : CYP) 分子種のうち CYP3A, CYP2C19, および CYP2C9 の強力な誘導作用を有する。これらの CYP 分子種を介して代謝を受ける薬物は、RFP との併用により血中濃度は顕著に低下し治療効果は大幅に減弱する。薬物代謝酵素の誘導には核内受容体 PXR (pregnane X receptor) および CAR (constitutive androstane receptor) を介して誘導されるが、加えて CYP 以外のグルコロン酸抱合酵素 (UGT) や有機アニオントランスポーター (organic anion transporting polypeptide : OATP) などのトランスポーターの誘導作用も同時に認められる。MRSA 感染症に用いられるリネゾリド (LZD) とも極めて強い相互作用が報告されており、MRSA による難治性感染症時に LZD に RFP が併用された場合に、かえって LZD の効果を現弱することも

考えられる。本シンポジウムでは具体的な RFP の治療と共に、実際の臨床で日常的に遭遇する相互作用について、われわれが経験した体内動態の変動データを含めて紹介する。

S16-5. スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤

東京女子医科大学病院薬剤部

浜田 幸宏

ST 合剤はスルファメトキサゾールとトリメトプリムをそれぞれ、5:1 の比率で配合した合成抗菌薬である。サルファ薬の一種で、その作用機序は葉酸合成経路を阻害することで抗菌作用を示す。合剤にしている理由として、葉酸合成系を 2 カ所阻害することで相乗効果と耐性菌の発現抑制が期待できる。ST 合剤の抗菌スペクトルは広く、主にニューモシスチス・イロベチー(ニューモシスチス肺炎)の第 1 選択薬として使用され、グラム陽性菌、グラム陰性菌、原虫にも効果を示す一方で通常、緑膿菌、*Bacteroides fragilis* および腸球菌には耐性を示す。ST 合剤は感染症により用法・用量が異なり、腎排泄型薬剤のため腎機能低下時には半減期の延長を認めることから、クレアチニンクリアランスが 30mL/min 以下では減量し 15mL/min 未満では投与しないことが望ましい。主な副作用として悪心・嘔吐、下痢、胃部不快感などの消化器症状があり、高カリウム血症や血球減少は比較的高頻度で認める。注射剤を使用する際は溶解液に注意する必要がある。1 アンプルあたり 5% ブドウ糖液を 125mL の割合で溶解する。これは他の溶解液や溶解液量により結晶化しやすく、5% ブドウ糖液で溶解後も速やかに投与することが重要となる。一方で通常用量を投与することで多量の輸液投与になることから添付文書上にも液量の減量記載があり、1 アンプルあたり 75mL で溶解の場合には 2 時間以内に投与が終了するように記載されている。

シンポジウム 17 ワクチン—小児と成人領域での連携した対応—

S17-1. 肺炎球菌ワクチン

千葉県こども病院感染症科

星野 直

2010 年に小児用ワクチンとして導入された 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) は、2011 年の公費助成の開始、2013 年の定期接種化を経て普及が進んだ。また、同年秋には 13 価ワクチン (PCV13) に変更となり、カバーする血清型が広がった。その結果、小児における侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の大幅な減少が見られており、効果は小児細菌性市中肺炎にも及んでいる。一方、成人領域に目を向けると、1988 年に導入され、主に免疫不全患者への接種が行われてきた 23 価莢膜多糖体ワクチン (PPSV23) が、2014 年秋に 65 歳以上の成人を対象とした定期接種ワクチンとなった。また、同年 6 月からは PCV13 の適応が 65 歳以上に拡大され、任意接種ワクチンとして接種が可能となっている。

65 歳以上の成人に対する PPSV23、PCV13 の接種の原則については、2014 年に日本感染症学会、日本呼吸器学会の合同委員会より提唱された「65 歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」によって示されている (2017 年に改定)。「考え方」では、PPSV23 の定期接種を確実にを行うことをワクチン戦略の中心に据えている。米国 ACIP で推奨されている PCV13-PPSV23 の連続接種については、PCV13 が任意接種ワクチンであることや、連続接種の安全性の確認や臨床効果に関するエビデンスが十分ではないことから、海外でのデータに基づいた接種方法について記載するに留められている。現在、その安全性や免疫原性、費用対効果について本邦における分析が進められている段階である。

このように、乳幼児と高齢者に対する肺炎球菌感染症予防の充実が図られたが、PCV13 の接種対象年齢は 2 カ月以上 6 歳未満と 65 歳以上に限られており、6~64 歳への接種は適応外となっている。米国 ACIP では、無脾症患者や免疫抑制剤投与中の患者など、IPD 発症のリスクが高い 6~18 歳の患者への PCV13 接種を推奨しているが、本邦では PCV13 の適応年齢から外れてしまうという問題がある。当院の無脾症患者 18 例 (中央値 10 歳) や千葉大学の血液腫瘍疾患患者 41 例 (中央値 12 歳) における肺炎球菌莢膜多糖体抗体保有状況に関する検討を行ったところ、これらの患者では PCV13 含有血清型に対する抗体価が健常者に比べ低値であった。すなわち、IPD 発症のリスクが高いものと考えられる。このような PCV13 接種適応外のハイリスク患者に対しても目を向けて行く必要がある。

現在、IPD については、現在感染症法に基づく発生動向調査 (五類全数報告)、AMED 研究班 (小児)、厚労省研究班 (成人) によるサーベイランスが実施されているが、成人 IPD 症例において小児への PCV7 導入による間接効果が示されている。適応外年齢へのワクチン接種を含め、今後は年齢の垣根を超えた視点で肺炎球菌感染症を捉える必要があり、小児、成人領域が連携した対策が重要となる。

S17-2. 水痘

東京都立小児総合医療センター感染症科

堀越 裕歩

水痘は、水痘・帯状疱疹ウイルス (Varicella-Zoster virus, VZV) によって生じる小児の代表的な発疹性感染症である。多くの場合、軽症だが免疫不全の児では、アシクロビルで治療しても重症化や致死的にもなるウイルスである。VZV のワクチンは、日本人の高橋理明先生によって開発され、1987 年に販売になった。しかし、長らく定期接種には含まれず、年間 100 万人とも言われる感染者がいた。東京都立小児総合医療センターでは、毎月のように VZV による院内曝露事例があり、病棟では免疫不全などの児を多く抱えるため、曝露後予防と病棟閉鎖による二次発生対策を余儀なくされた。年間 100 万人も発症する感染症のため、入院時の水痘接触歴の聴取によるスクリーニングは意味をなさず、水痘接触歴のない予定手術で入院になった児

が病棟で水痘を発症するということが頻繁に発生した。ワクチン接種可能年齢の予定入院の児は、VZV ワクチンを2回接種してから入院して頂く方針を打ち出したが、緊急入院した児の院内水痘発症は防げなかった。医療施設内での対策は、病院外で大流行している疾患に対しては無効であった。高橋先生が亡くなられたのは2013年12月で、米国のニューヨークタイムズ誌に功績をたたえる特集記事が組まれたほどであった。翌年の2014年10月ようやく日本もVZV ワクチンが導入されて、開始されてすぐに劇的に小児の罹患者は減少した。それにともなって、院内で生じる水痘発症もほとんどみられなくなった。最近の小児科研修医は、水痘をほとんど診たことがないということも聞かれるくらいである。今後、自然罹患する機会が減ったことで、定期接種導入前のVZV ワクチン未接種者でVZV未罹患者、ワクチン忌避者が将来的にVZVの感受性者として問題になる。また最近、50歳以上で带状疱疹予防での適応も追加され、特に高齢者で疼痛をともなう不快な带状疱疹が予防できるようにもなった。高齢化社会を迎える日本では、带状疱疹は3人に1人が発症する疾患で疾病負荷は高い。定期接種化が遅れたので、向こう50~60年は、多くの水痘罹患者が60歳を迎え、带状疱疹発症のハイリスクである。2018年には、新たに不活化の带状疱疹ワクチンも承認を取得した。水痘に罹患しない時代ようやく日本も入り、今後は未接種で未罹患者への対応、带状疱疹予防としてのワクチンの普及が望まれる。

S17-3. 麻疹・風疹

国立成育医療研究センター感染症科

宮入 烈

麻疹・風疹はかつて小児期の代表的な急性伝染性疾患であったが、2006年より1歳児と就学前児童を対象としたMR ワクチンの2回接種が定期接種化され、小児における大規模な流行はなくなった。現在、罹患者の主体はワクチンギャップの狭間にある成人であり、親から未接種児童へと伝播経路も変わっている。

麻疹については、2015年に日本は世界保健機構から麻疹排除国と認定された。しかし、以降も海外で感染した患者を発端とする局地的な発生が各地で報告され、ワクチン接種歴のない、あるいは接種歴が不明の30歳台前後の成人が中心になっている。国立感染症研究所による調査では、各年代において感染防御抗体価に達していない人が1割程度存在することが判明している。外国人渡航者が多くなり、東京オリンピックを見据えた現在は予防が益々重要である。

風疹についても流行が懸念される状態が続いている。風疹は妊娠中の女性が罹患した場合に、胎児に感染し先天性風疹症候群を発症する事が問題となる。先天性風疹症候群は、白内障、難聴、心疾患を三徴とするほかに、低出生体重、肝炎、肺高血圧などを合併する晩発性の障害もきたし得る予後不良の疾患である。予防接種制度の歴史上、中学生女子を対象に接種が行われていた年代の中高年男性は風

疹に対する免疫が欠如する可能性のあるハイリスク集団である。2013年に風しんが大流行し1万4千人を超える患者が発生した際も中高年男性が流行の主体であり、妊婦が曝露をうけ先天性風疹症候群の患者が45人発生している。産科領域においては、従来風疹の抗体価を妊娠中に測定し陰性であった場合は出産後のワクチン接種が推奨されている。その徹底と他の麻疹や他のVPDについても検討が必要である。

MR ワクチンは内科医には馴染みの薄いワクチンであるが、近年は医療関係者や医療系の学生に2回接種を実施する機会も増えつつある。この流れをうけ、一般成人の健康管理に予防接種を組み込みこのギャップを埋める取り組みが今後必要である。

S17-4. 百日咳

国立感染症研究所感染症疫学センター

神谷 元

百日咳はWHOが提唱する拡大予防接種計画に含まれる予防対象疾患1つであるが、海外を含めワクチンによって十分コントロールできていない現状である。様々な要因が専門家から指摘されているが、現在使用されているワクチンが効果はあるものの、時間経過とともにその効果が漸減してしまうことが大きいと考えられている。このため、海外ではこの制限下でいかに重症化しやすい乳児を守るか、という点を主眼に対策が実施されている。これは百日咳を全数報告サーベイランスによりモニタリングし、全年齢における百日咳患者の分布や特徴が把握されていること、またワクチン効果を正しく評価した研究が行われた結果、それらに基づいた政策提言が行われているからである。日本ではこれまで百日咳は感染症発生動向調査における定点把握の5類感染症であり、全国約3,000の小児科定点から臨床診断による患者数が年齢、性別ごとに毎週報告されてきた。小児における百日咳流行のトレンドの把握について多くの貴重な情報が提供されてきたが、小児科定点を受診しない患者の発生状況の把握は困難であった。また、届出基準が臨床診断のみであり、1週間程度の咳で医療機関を受診し、検査診断で百日咳と診断されても届出義務がなかったため百日咳の真の疫学の把握は不可能であった。昨今百日咳の新しい検査診断法(LAMP法)が確立され、2018年1月1日より感染症法における国のサーベイランスにおいて百日咳は全ス報告になった。これにより、正確な百日咳の疫学の把握ができ、また集団発生事例も探知されるようになった。さらに、青年、成人層に接種できる百日咳含有ワクチンの認可も行われるなど百日咳対策、予防を強化する環境は整いつつある。国内の百日咳対策の新しい章の幕開けを迎えるにあたり、現在の国内の百日咳の疫学の特徴や問題点、対策の課題などについてご紹介する。

シンポジウム 18 増加する輸入感染症—2020年に備えて—

S18-1. 近年のマラリア症例の傾向と課題

国立国際医療研究センター国際感染症センター

高谷 紗帆

マラリアは最も重要な寄生虫感染症の一つである。世界保健機関の推定では、2016年の1年間に世界で2億人以上がマラリアを発症し、40万人以上が死亡したとされる。流行地域への旅行者のマラリア輸入症例もまた、多くの非流行国で問題となっている。日本では、輸血を介した感染例を除いて、1961年以降は輸入症例のみであり、最近5年間は年間40~60例程度で推移している。近年の傾向として、症例数の減少、熱帯熱マラリアの相対的増加（三日熱マラリア症例の減少）、外国人患者の増加などが挙げられる。また、依然として診断が遅れ、重症化・死亡する症例も認める。

マラリアの予防、診断、治療は確立されている。医療資源に富む環境では、いずれも適切に為されなければならない。マラリア症例数を減らし、重症マラリアに至ったり、死亡したりする症例を無くすうえで、日本には3つの課題がある。医療者の経験が不足していること、主要な抗マラリア薬の使用に制限があること、渡航者の認識が不足していることである。

日本のマラリア症例数は欧米諸国に比べて極めて少ない。そのため、マラリア患者を診療したことのない医療者がほとんどであり、これが診断の遅れにつながる。また、VFR (visiting friends and relatives) によりマラリアに感染することの多い semi-immune の外国人患者は、都市部在住であることが多い。つまり、より重症化リスクの高い non-immune の日本人患者の方が、マラリア診療経験に乏しい地方の医療機関を受診する可能性が高いのである。

主要な抗マラリア薬が未承認であったことも、日本のマラリア診療の難しさとなってきた。2016年に artemether/lumefantrine が承認されるなど大きな前進があったものの、2018年7月現在、静注キニーネは熱帯病治療薬研究班の研究参加機関での使用に限定されており、静注アーテスネートは使用できない。

プレトラベルケアの普及も大きな課題である。トラベルワクチン接種や予防内服だけでなく、渡航後の発熱に際して受診すべき医療機関を指示し、医療者に渡航歴を伝えるよう説明することも重要である。国際協力活動のための渡航者や学生などが特にマラリアのリスクが高いと想定されるため、彼らの所属する機関、会社、学校を通じてアプローチするのは効率的と言えるだろう。黄熱流行地域とマラリア流行地域はかなり重なることから、黄熱ワクチン接種の機会を利用することも考えるべきかもしれない。

マラリアは適切に予防、診断、治療しなくてはならない。残念ながらそれが十分にはできていないことを、わたしたちは認識すべきである。そして、マラリア流行地域に渡航できる、元気な人たちを亡くしていることを忘れてはなら

ない。マラリア症例が極めて少ない状況においてその対策は容易ではないが、さらなる努力が必要である。

S18-2. 輸入デング熱の疫学と治療

国立国際医療研究センター国際感染症センター

石金 正裕

デング熱は、フラビウイルス科フラビウイルス属のデングウイルスによって起こる発熱性疾患で、ウイルスには4つの血清型がある。感染源となる蚊（ネッタイシマカ及びヒトスジシマカ）はデングウイルスを保有している者の血液を吸血することでウイルスを保有し、この蚊が非感染者を吸血する際に感染が生じる。デング熱はアジア、中東、アフリカ、中南米、オセアニア地域で流行しており、年間1億人近くの患者の発生が推定されている。とくに近年では東南アジアや中南米で患者数の増加が顕著である。こうした流行地域で、日本からの渡航者がデングウイルスに感染し報告されている。本邦では1942~1945年にかけて、約20万人規模のデング熱流行が発生した。1999年4月の感染症法の施行により、デング熱（デング出血熱を含む）は4類感染症に規定され、診断したすべての医師に届出が義務づけられている。1942~1945年の流行以降、国内感染例の報告は認めていなかったが、2013年に、ドイツから日本に来た旅行者がデング熱を発症したと報告され日本での感染が疑われていた。2014年には、さいたま市の医療機関から渡航歴がないデング熱の患者が報告されたことを発端に、国内感染例が確認され、この年に感染症法に基づく発生動向調査へ報告された国内感染例は計162例（一方、国外感染例は179例）であり、国内感染例の大部分は都立代々木公園周辺への訪問歴があった。デングウイルスに感染した者のうち、20~50%が3~7日（最大2~14日）の潜伏期間を経て発熱・皮疹などの症状を呈するとされる。通常は1週間前後の経過で回復する。このような一過性熱性疾患を呈する場合を「デング熱」と呼ぶ。一部の症例において重度な出血傾向、血漿漏出傾向、臓器不全傾向を示す場合があり、このような症例を「重症型デング」と呼ぶ。このうち、顕著な血小板減少症及び血管透過性亢進（血漿漏出）を伴うものを「デング出血熱」、特にショック症状を伴うものを「デングショック症候群」と呼ぶ。重症型デングを放置すれば致死率は10~20%に達するが、適切な治療を行うことで致死率を1%未満に減少させることができる。デングウイルスに対する有効な抗ウイルス薬はなく、治療の基本はデング出血熱の血管透過性亢進による重症化の予防を目的とした輸液療法になる。高熱に対する対象療法としては、解熱鎮痛薬（アセトアミノフェンなど）を投与する。国内での死亡例は文献的には数例報告されている。今後グローバル化がすすみ流行国への渡航者や移住者が増加することで、国内感染の再発生や、重症型デングに遭遇する機会の増加も懸念され、さらなる備えが必要と考えられる。

S18-3. 新感染症・一類感染症等の輸入に備える

日本赤十字社成田赤十字病院感染症科

馳 亮太

東京オリンピックが開催される2020年に向けて、近年増加し続けている訪日外国人の数は更に増加すると予想されている。訪日外国人の数だけではなく、日本からの海外渡航者も増加の一途を辿っており、国境を越えた人の移動は激しさを増している。このような背景の中、以前であれば局所的に流行するだけであった感染症が、世界各地に広がるリスクが高まってきていると言える。西アフリカでのエボラウイルス感染症（EVD）、中東および韓国での中東呼吸器症候群（MERS）、マダガスカルでのバスの流行などは記憶に新しい。

これらの感染症が日本国内に輸入されるリスクは確かに存在するが、稀で特殊な感染症に備えることの意義を改めて考えてみたい。2014～2015年の西アフリカにおけるEVD流行に伴い、日本国内でEVD疑似症例が9例発生したが、そのうちの4症例がマラリアであった。また、特殊な感染症が疑われる患者が、必ずしも感染症指定医療機関の感染症病棟の入り口に搬送されてくるとは限らないことにも注意が必要である。新感染症や一類感染症等に備えるためには、まずそれぞれの医療機関が、日常診療において輸入感染症疑いの症例を的確に拾い上げ、適切な初期対応を行う体制を整備することが大切である。特定感染症指定病院かつ地域の救急診療の基幹病院である当院での経験を紹介しながら、どのように新感染症・一類感染症等の輸入に備えるべきかというテーマについて論じたい。

ジョイントシンポジウム 薬剤耐性グラム陰性菌対策を進めるために職種間の理解を深める

JS-1. 医療環境・生活環境における薬剤耐性グラム陰性菌の状況

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

石井 良和

耐性菌は、医療施設から分離されることはあっても、市中に拡散することはないと考えられていた。事実、2000年以前のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）や多剤耐性緑膿菌は病院内で発生する感染症の原因菌であるが、市中の健常人から分離されることはなかった。耐性菌のフィットネスコストは高く、耐性菌が感性菌に対して優位になることができるのは、抗菌薬の選択圧下という特殊な環境、すなわち病院内に限られると考えられてきた。

2000年以降、幼小児の“とびひ”や同一の運動部に所属する学生の皮膚感染症の原因菌としてMRSAが分離されるようになった。このMRSAは、2000年以前に病院内で検出頻度が高かったものとは遺伝的に異なっており、市中感染型と呼ばれている。さらに、基質特異性拡張型βラクタマーゼ（ESBL）産生菌は、入院中の患者のみならず抗菌薬投与を受けていない健常人からも分離されていた。これらの耐性菌は、市中から院内に耐性菌が流入しており、これまでの院内感染対策では対応が十分とは言えなくなってきた。

2004年9月29日、ロックフェラー大学でマンハッタン

原則と命名された行動計画が提案された。この行動計画には、ヒトの健康に係る耐性菌問題に対しては、家畜や野生動物さらに地球環境について分野を超えた学際的・国際的な連携、すなわちワンヘルスアプローチが必要なが含まれている。その後、世界保健機関や日本を含む各国がこの原則に沿った行動計画を立案した。

本報告では、CTX-M型ESBL産生菌を例に、その出現過程に対する環境の影響、環境からヒトへの伝播経路、さらにヒトからヒトへの伝播経路について文献的考察を交えて概説する。さらに、市販食材およびヒトに由来する耐性菌の耐性因子をコードする遺伝子および宿主菌の遺伝的背景はお互い異なり、相互を関連付けることは困難である。その理由について考察し、異職種間の連携の重要性について私見を交えて議論する。

JS-2. 薬剤耐性グラム陰性菌を拡げないために

東京医療保健大学

菅原えりさ

薬剤耐性菌対策の第一歩は抗菌薬を適正に使用し、薬剤耐性菌を作り出さないことであるが、それは車の片輪でしかない。アクションプランの目標には「適切な感染制御の実践による耐性菌拡大の阻止」も示されており、耐性菌対策はもうひとつの車輪が揃うことで感染制御は成立する。薬剤耐性菌の感染制御策は標準予防策に加えた接触感染対策を着実に実践することに他ならず、それは今深刻な問題となっているカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）をはじめとする薬剤耐性グラム陰性菌対策であっても同じである。しかし、保菌者をどこまで隔離するのか、対策解除基準について、水回り対策など、方法論が明らかになっていないことも多く、臨床現場の試行錯誤は続いている。日本環境感染学会では、2017年7月に「多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー第2版」を発表し、その内容に則した実態調査を実施した。今回は、その調査結果により明らかになったわが国の多剤耐性菌対策を報告し、「拡げないための」ICTの活動について共有したい。

JS-3. 薬剤耐性グラム陰性菌対策のための薬物治療の情報共有と支援のありかた

札幌医科大学附属病院薬剤部¹⁾、札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座²⁾

藤居 賢¹⁾ 高橋 聡²⁾

グラム陰性菌は常在菌として消化管や環境中に広く存在するが、しばしば、院内感染症の原因菌として問題となることがある。近年、グラム陰性菌感染症治療に用いられているカルバペネム系抗菌薬、抗緑膿菌ペニシリン系抗菌薬、アミノ配糖体系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬などの耐性株が散見されるようになってきており、これら耐性菌発現の原因のひとつに抗菌薬の濫用が挙げられ、耐性菌の発生を意識した適正な抗菌薬使用が強く求められている。2016年、本邦において薬剤耐性（AMR）対策に関する行動計画を策定する方針が決められた。その行動計画のひとつ

つは抗微生物薬の適正使用が掲げられており、医療機関において AMR 対策への一層の取組みが求められている。2018 年の診療報酬改定では感染防止対策加算の要件が見直され、抗菌薬適正使用支援チーム (AST) の取組に係る抗菌薬適正使用支援加算が新設された。すでに、当院では 2016 年より抗菌薬の適正使用に向けて、ICT (現在は AST) が抗菌薬適正使用支援 (AS) カンファレンスを行っており、現在の AST メンバーは医師 11 名、薬剤師 3 名、臨床検査技師 5 名、看護師 1 名で構成されている。当院ではカルバペネム系抗菌薬、抗緑膿菌ペニシリン系抗菌薬、抗 MRSA 薬について届出管理を行っており、電子カルテシステムと連動させ、届出抗菌薬処方入力時の必須条件とすることで届出率 100% を維持している。AST 薬剤師は届出された抗菌薬のデータをとりまとめ、AS カンファレンスで届出対象抗菌薬の使用状況を報告している。AS カンファレンスでは抗菌薬投与の必要性、感染症フォーカス、抗菌薬の種類、投与量、投与期間、副作用、合併症の有無、血液培養陰性化の確認などを介入ポイントとして、カルテまたは直接介入、AST 医師や病棟専従薬剤師を介して抗菌薬適正使用の支援を行っている。当院では感染制御部および AST 薬剤師による病棟専従薬剤師への連携を強化することにより、感染症治療支援ならびに感染症治療開始から終了までの抗菌薬適正使用への介入が可能となった。これらの地道な活動によりカルバペネム系抗菌薬などの広域スペクトル抗菌薬の不適切な使用が抑制され、さらに緑膿菌に対するカルバペネム系抗菌薬の感受性は回復傾向を示している。本シンポジウムでは、薬剤耐性グラム陰性菌の現状と薬剤耐性グラム陰性菌対策のための薬物治療の情報共有と支援を AST がどのように行うべきか、そのありかたと課題について考えたい。

JS-4. 薬剤耐性グラム陰性菌を増やさないための適正使用推進

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

三嶋 廣繁, 山岸 由佳

感染症診療の原則は、原因菌を推定・同定し、適切な抗菌薬選択を行うことである。従って、いかなるときでも原因菌同定の努力は惜しんではならない。しかしながら、近年、国策として Antimicrobial Stewardship の実行が叫ばれているが、Antimicrobial Stewardship Program (ASP) の前に、Diagnostic Stewardship Program (DSP) の確立が重要であることを認識しなければならない。例えば、外部委託や受付時間制限のために時間外に検体提出ができない場合には、血液培養用のインキュベーターや、検体保存用の専用冷蔵庫を設置するなどして、直近の診療日に検査が開始できるように院内の検査体制を整えておくことも重要である。感染対策を確実に実行する上でも DSP の確立はきわめて有用である。例えば、カルバペネム耐性腸内細菌 (CRE) の中でもカルバペネマーゼ産生腸内細菌 (CPE) の場合には特別な対応を考えるということは既に実行されている対策であるが、CPE をいかに迅速かつ正確に検出

できるかは、CPE の拡散防止において大きな意義を持つ。感染症の経験的治療 (empiric therapy) における抗菌薬の選択にあたっては、各施設で分離される原因菌の抗菌薬感受性 (antibiogram) を反映させたものが望ましい。自施設の抗菌薬使用ガイドラインを作成する場合は、広く用いられているガイドラインを参考にして自施設の anti-biogram を加味することが望ましい。特に、ESBL 産生菌の頻度は地域差・施設差も大きいとされており、使用できる抗菌薬に差が生じる可能性が高い。原因菌が判明したときには、原因菌別治療 (definitive therapy) として、抗菌スペクトラムがより狭い抗菌薬へ変更 (de-escalation) することを奨励することは、カルバペネム系やキノロン系などの広域抗菌薬の濫用を防止し、薬剤耐性菌出現を遅らせる重要な方策である。抗菌薬の特性 (臓器移行性など)、宿主の状態 (腎機能など) を考慮して抗菌薬の適切な用量と回数を投与することが重要であることは言うまでもない。また、血中モニタリングが必要な薬剤は、薬剤師の指導のもと適切な血中濃度を維持するよう使用量を調整することも耐性菌抑制に有用である。感染症治療では、外科的適応の必要性があるか否かを適切な時期に判断することも重要であり、AST に外科系医師が参加し外科系医師と連携することも耐性菌抑制に有用である。外来治療においては、風邪症候群などに安易な抗菌薬使用をしないあるいは求めないように、医師あるいは患者を啓発することも重要である。

新薬シンポジウム

NS. バロキサビル マルボキシル

長崎大学¹⁾、新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野²⁾、東北文化学園大学医療福祉学部抗感染症薬開発研究部門³⁾、けいゆう病院感染制御センター⁴⁾、北海道大学⁵⁾、愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学⁶⁾

河野 茂¹⁾ 齋藤 玲子²⁾ 渡辺 彰³⁾

菅谷 憲夫⁴⁾ 喜田 宏⁵⁾ 三嶋 廣繁⁶⁾

バロキサビル マルボキシル (製品名:ゾフルーザ) は塩野義製薬株式会社により創製された、新規作用機序を有した抗インフルエンザウイルス薬であり、厚生労働省による先駆け審査指定制度の元、2018 年 2 月に世界に先駆けて本邦で承認、同年 3 月に薬価収載、発売された。米国でも FDA により優先審査品目に指定され、現在審査中である。

本薬はインフルエンザウイルスに特異的な酵素であるキャップ依存性のエンドヌクレアーゼの活性を選択的に阻害し、ウイルスの転写反応を妨げることで、インフルエンザウイルスの増殖を抑制する。各種非臨床薬効試験において、既承認薬よりも強い抗ウイルス作用が示され、また、ノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルスや鳥インフルエンザウイルス (H7N9, H5N1 等) への効果も確認された。

成人のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施した国内第 2 相試験では、プラセボを対照にバロキサビル

マルボキシルの10, 20又は40mgを単回経口投与した。その結果、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間(中央値)が、10mg群54.2時間、20mg群51.0時間、40mg群49.5時間に対し、プラセボ群77.7時間であった。成人及び青少年のリスク因子を持たないインフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施した国際共同第3相試験では、体重80kg未満の被験者に40mg、体重80kg以上の被験者に80mgを単回経口投与した結果、40/80mg群53.7時間に対し、プラセボ群80.2時間であった。両試験ともに、インフルエンザ罹病期間はプラセボ群と比較してバロキサビルマルボキシルの各群で有意に短かった(10mg群 $p=0.0085$, 20mg群 $p=0.0182$, 40mg群 $p=0.0046$, 40/80mg群 $p<0.0001$, 層別一般化Wilcoxon検定)。また、ウイルス排出停止までの時間(中央値)は、バロキサビルマルボキシル群で24.0時間、プラセボ群96.0時間、オセルタミビル群72.0時間であり、プラセボ群、オセルタミビル群と比較してバロキサビルマルボキシル群で有意に短く(層別一般化Wilcoxon検定: $p<0.0001$ 。ただし、オセルタミビルとの比較は20歳以上の部分集団解析)、バロキサビルマルボキシルはオセルタミビルよりもウイルス排出期間を短縮することが示された。このように、これまで得られた臨床試験において、バロキサビルマルボキシルは単回経口投与によってインフルエンザウイルス感染症に対する速やかな症状改善及びウイルス増殖抑制作用が確認されている。安全性については、国内第2相試験における副作用発現率がバロキサビルマルボキシル10mg/20mg/40mg併合群で7.3%、プラセボ群で10%であり、プラセボ群と同程度であった。国際共同第3相試験における副作用発現率は、バロキサビルマルボキシル40/80mg群で4.4%、オセルタミビル群で8.4%、プラセボ群では3.9%であり、バロキサビルマルボキシル群の副作用発現率はオセルタミビル群と比較して有意に低かった(Fisher's exact test: $p=0.0088$)。このように副作用発現率はオセルタミビル群より低く、プラセボ群と同程度であり、高い安全性及び忍容性が示された。また、これらの試験と同様の結果が、12歳未満の小児患者を対象としたオープンラベル試験でも得られており、小児においても有効性、安全性が確認されている。

本シンポジウムでは、これまでに得られた各種臨床/非臨床成績を紹介し、また抗インフルエンザウイルス薬における課題の一つである低感受性ウイルスに関する最新の知見も踏まえ、本薬の臨床的位置づけについて議論したい。

ベーシックレクチャー

BL-1. 薬剤感受性検査の基礎知識

日本大学医学部附属板橋病院臨床検査部

西山 宏幸

【はじめに】2016年、世界規模で進行する薬剤耐性菌問題に関して、我が国が進むべき方向性を明確に示した行動目標、“薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン”が発表されたことは記憶に新しい。抗菌薬治療における抗菌薬適正

使用は必須であり、そのための情報を提供する薬剤感受性検査は、臨床微生物検査の中でも重要な位置を占めている。本ベーシックレクチャーでは、我が国における薬剤感受性検査法の変遷、現在日常的に用いられている薬剤感受性検査法として、ディスク拡散法、微量液体希釈法、Eテストの3法の解説、ならびに主な薬剤耐性菌の検出法について解説する。

【薬剤感受性検査法】(1) ディスク拡散法: 各抗菌薬を含む直径6mmの円形濾紙ディスクを、被検菌液を塗布した寒天培地上に置き、培地内に拡散する抗菌薬が菌の増殖を抑制して形成される阻止円のサイズを計測して感受性を見る方法である。S・I・Rの判定基準は希釈法をもとに設定されている。培地の種類、菌液濃度、菌液塗布方法、ディスクの設置法、培養法、判定法など詳細な規定に従って実施する。(2) 微量液体希釈法: 96wellマイクロプレートを用い、各抗菌薬の2培連続希釈された液体培地を配置し、適切な濃度の被検菌液を添加し、最小発育阻止濃度(MIC)を測定する。抗菌薬含有マイクロプレート(ドライプレート、フローズンプレート)が市販され、本法を利用した自動機器が普及し、薬剤感受性検査の主流となっている。(3) Eテスト: 薄いプラスチック製ストリップの裏面に各抗菌薬が15段階の濃度勾配をもたせてコーティングされ、表面には抗菌薬濃度の目盛(MIC値)が印字されている。被検菌液を塗布した寒天培地にストリップを設置すると抗菌薬が培地中に拡散され、一定時間の培養後に涙滴状の発育阻止帯が形成され、そのエンドポイントがストリップと交差する目盛を読み取る。寒天平板希釈法を基準として、MIC測定法とディスク拡散法の両者の測定原理を併せ持ち、従来からMIC測定が困難であった細菌、嫌気性菌、真菌、抗酸菌にも利用可能な利点を持つ。

【薬剤耐性菌の検出法】(1) MRSA: *mecA*, *mecC*を保有し、MIPICまたはCFXに耐性を示す。(2) VRE: VCM耐性の*Enterococcus* sp.の中で、耐性遺伝子*vanA*, *vanB*をプラスミド上に保有する*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*が問題となる。(3) ESBL: 薬剤感受性試験によりスクリーニングし、 β -ラクタマーゼ阻害剤(クラブラン酸など)により阻害されることを確認する。(4) AmpC β -ラクタマーゼ: 薬剤感受性試験によりスクリーニングし、ボロン酸やMCIPC(クロキサシリン)による阻害試験を実施する。(5) カルバペネマーゼ: 薬剤感受性試験によりスクリーニングし、メルカプト酢酸Na法、mCIMにより確認する。カルバペネマーゼ鑑別用試薬も新たに市販されている。

BL-2. サーベイランスの基礎知識

山形大学医学部附属病院検査部・感染制御部

森兼 啓太

「サーベイランス」は「調査」「監視」などの意味である。感染症対策の領域で実施するサーベイランスでは、特定の感染症の発生状況が調査・監視され、データが収集される。さらに、その評価を行い、発生を低減させることができる

と考えられる場合は介入を立案し実施して、最終的には監視している感染症の発生を低減させることが目的である。

感染症を市中感染症と医療関連感染症の2つに分けた場合、前者は一般生活の場で発生し、行政や公的研究期間などの公衆衛生関係者が主体的に実施する。その解析結果は、ワクチン接種や一般国民への様々な教育・啓蒙などの公衆衛生対策に反映されるだけでなく、学校保健や医療現場でも活用される。後者は、医療施設や医療を提供する場において発生する感染症であり、その監視・評価は医療従事者が主体的に実施し、対策の主眼は医療従事者の行う医療行為におかれる。

医療関連感染症（HAI）のサーベイランスは、アメリカ連邦政府が主導し300以上の医療機関が参加した1980年代の研究により、効果的にHAIを減少させることが可能であることが明らかになった。つまり、手指衛生や経路別予防策などの患者に対する直接的な感染対策だけでなく、間接的な感染対策の一つであるサーベイランスもHAIを減少させることが明らかになった。

HAIサーベイランスの効果は他にもあり、HAIが通常よりも著しく高い頻度が増加していることをいち早く判断し、HAIのアウトブレイクを早期に察知して大きな集団発生へと発展することを阻止することにも役立つ。更に、HAI発生状況を指標化することにより、医療機関の医療の質評価としても活用できる。これは医療機関の自主的活動として行うこともあり、アメリカのように義務的報告による質評価の制度のもとで行われることもある。

サーベイランスの対象となるHAIの種類は、肺炎・手術部位感染・消化管感染・尿路感染・血流感染といった高頻度に発生する感染症、および特定の病原体（インフルエンザやノロウイルス感染症、薬剤耐性菌など）によって発生するもの、などである。自施設で実施するにあたっては、医療体制や患者集団を評価した上で対象となるHAIを選定する。サーベイランスはマンパワーを要するので、何となく開始するのは一般に良くない。その一方で、地道で継続的な活動でもあり、PDCAサイクルを廻しながらその成果が段階的に現れてくるものである。一旦開始したらある程度の期間（概ね数年）継続しなければ有意義な活動とされない。

サーベイランスは通常、既存のシステムを利用して行う。結果の評価を行うためには、比較の対象としてベンチマークデータが必要であり、それはサーベイランスシステムが有している。最も歴史が古いのはアメリカのNNIS・NHSNシステムであるが、日本にも1998年に日本環境感染学会が構築したJHAIS、厚生労働省が2000年に構築したJANISシステムがあり、通常これに沿って実施する。

BL-3. 口腔衛生管理の基礎知識

東海大学医学部付属八王子病院歯科・口腔外科
唐木田一成

歯磨きは、誰もが日常的に行う生活習慣である。それは健康な人にとっては何ら疑問もなく、苦にもならない行動

であろう。しかしひとたび何らかの疾患で手足が不自由になったり、意識障害を起こしたりすると思ふように歯磨きができなくなる。するとプラークが増加し、口腔内環境が悪化することで摂食・嚥下障害が出現し、誤嚥性肺炎の発症率が高くなる。特に入院治療を要する様な状態になると口腔衛生管理が重要となる。2012年、診療報酬改定においてがん患者等の周術期における歯科医師の包括的な口腔機能の管理等を評価するものとして周術期口腔機能管理料が新設された。また、併せて周術期に行う歯科衛生士の専門的口腔衛生処置を評価するものとして、周術期専門的口腔衛生処置が新設された。これは術後の誤嚥性肺炎等の外科的手術後の合併症等の軽減が目的で、口腔衛生管理の重要性が認められた結果である。周術期口腔機能管理は術後の肺炎予防に効果があると期待されており、肺炎発症率を下げることであれば入院日数の短縮だけでなく医療経済にとっても負担が軽減されることが期待されている。2018年度の診療報酬改定ではさらに人工呼吸器管理時の気管内挿管を行っている患者、人工股関節置換術等の整形外科手術や脳卒中に対する手術患者にも適応が拡大された。口腔の役割は摂食・嚥下だけでなく呼吸、会話などの機能をつかさどり、人が生まれてから死ぬまでの全生涯に渡り、身体的・社会的生活を維持している。口腔の健康は、人間の身体面のみならず、心理面・社会面に大きな影響を及ぼす。口腔環境を良好に保つことは、疾病を予防したり、免疫力を維持することができる。そして口腔機能の維持・回復はQOLの向上にもつながる。つまり口腔の健康は、人が生きていくための基盤の一つといえる。歯科医師・歯科衛生士・看護師などの専門職が行う口腔ケアは専門的口腔ケアと呼ばれる。しかし実際には病院だけでなく介護施設や老人ホームなどでも口腔ケアを必要とするが、専門職だけで行うのは到底不可能である。そのため2018年度より入所者の口腔衛生管理の体制強化を図り、発熱や肺炎などの病気の予防や口腔内の病気を予防する目的として口腔衛生管理加算が算定されるようになった。これは入所者の口腔ケア・マネジメントに係る技術的な助言や指導を介護職員が受けて、入所者の口腔ケアの質を向上させる体制を整えることによる加算であり、多くの人員を確保できるようになった。今後の日本は超高齢化社会に向かっており、介護が必要とされる人口は益々増加する。一方、少子化により介護する側の人口は減少することが予想されている。その中で口腔衛生管理は摂食機能の改善と誤嚥性肺炎を予防することにより医療費を削減させ国の財政を守るための重要な政策の一環である。

BL-4. 感染対策の基礎知識

東京慈恵会医科大学附属柏病院感染対策室
菅野みゆき

医療施設における感染対策の目的は、患者を感染から守ること、そして医療施設内で働くすべての人を感染から守ることである。感染対策上の問題は多岐にわたる。例えば、インフルエンザやノロウイルス胃腸炎などの集団発生、治

療のために留置する血管内カテーテルが原因となる血流感染や手術後の創部感染などの医療処置に関連した感染、患者に使用した針で受傷したり、患者の血液が飛散して眼に入ったりすることで血液媒介感染症（B型肝炎、HIVなど）に職員が感染する職業感染などがある。

感染対策の基本である標準予防策は、すべての患者の血液、体液、粘膜、傷のある皮膚を感染性のあるものとして取り扱うことであり、手指衛生と個人防護具の使用は特に重要である。検査結果から感染症と診断されたり、薬剤耐性菌の保菌者であると把握できる患者は氷山の一角であると言われている。つまり、すべての患者が感染症関連の検査を受けているわけではなく、またウインドウピリオドや未知の感染症の存在を考えると、把握できていない感染症のほうが圧倒的に多い。そこで、すべての職員が標準予防策を理解し日常的に実践することが必要である。

感染症と診断されている、あるいはその疑いがある場合は、標準予防策に感染経路別予防策を追加して実施する。感染経路には、空気感染、飛沫感染、接触感染があり、それぞれ必要な対策が決まっている。感染症に対応する際には、まず病原体と感染経路を確認し、必要な対策を組み合わせることで安全で無駄のない対策となる。

近年、世界的な問題となっている薬剤耐性菌対策においては、標準予防策、接触予防策に加えて環境管理も重要である。特に多剤耐性グラム陰性桿菌は湿潤環境を好むため、水回りやトイレ、汚物処理室などがリザーバーになることを防がなければならない。清掃担当者との連携も必要である。

感染対策は一部の職員や一部の部署だけが行えばよいということではなく、患者の協力も得ながら医療施設全体で取り組むことが望まれる。

BL-5. 抗菌薬の体内動態の基礎知識と投与設計

東京女子医科大学病院薬剤部

木村 利美

抗菌薬には薬物動態（PK）パラメータと有効性ならびに耐性化に関連づけられる指標がPK/PD（Pharmacokinetics-Pharmacodynamics）パラメータとして探索されている。耐性菌の出現を防止し、最大効果を得る用法・用量の設定が臨床応用され、抗菌薬の投与設計にはPK/PD理論が不可欠である。各抗菌薬のPK特性を理解し、PKパラメータの変化がどのようにPK/PDパラメータに影響を及ぼし、投与設計に応用してゆくのかを解説する。

1. PKパラメータ

抗菌薬の投与設計にあたって理解しておく必要がある主なPK影響因子はクリアランス（CL）、分布容積（Vd）、タンパク結合率（PB）である。それらのPK影響因子によって得られる血中濃度指標として、最高血中濃度（ C_{max} ）、血中ピーク濃度（ C_{peak} ）、血中トラフ濃度（ C_{trough} ）、血中濃度曲線下面積（AUC）、半減期（ $t_{1/2}$ ）が投与設計に重要である。CLは薬物の1日投与量を決定する重要なPKパラメータであり、維持投与量＝平均血中濃度×CL×

投与時間で表される。Vdは薬物の体内での拡がりの指標となる。細胞膜はリン脂質で構成されていることから、一般的に脂溶性の大きな薬物は細胞内に移行し組織に滞留しやすく分布容積が大きい。水溶性の薬物は細胞内に移行し難く、βラクタム系抗菌薬やアミノ配糖体系抗菌薬は、ほぼ細胞外液にのみ存在し、細胞外液は体重の約20%程度であることから、これらの抗菌薬のVdは約0.2L/kgである。

静脈内投与終了直後の血中濃度は最も高い値（ C_{max} ）を示すが、抗菌薬領域においてはしばしば C_{max} ではなく、 C_{peak} が使用される。血中濃度を感染巣濃度の代替指標として用いる場合には、組織濃度が血中濃度と平衡状態に達していることが重要であり、抗菌薬においては臨床的に組織濃度全般が最も高い濃度を示すと考えられる分布相終了時点で得られた C_{peak} が用いられている。AUCはAUCを算出した時間と平均血中濃度によって与えられる面積に等しく、AUCを算出した時間で除することによって、その間の平均血中濃度が算出できるため、平均血中濃度に変換すると理解しやすい。

2. PK/PDパラメータ

抗菌薬は作用機序特性などからアミノ配糖体系薬に代表される濃度依存型、βラクタム系に代表される時間依存型などの作用特性があり、作用特性に合わせた投与方法は極めて重要となる。種々の抗菌薬の作用特性はPK/PDパラメータとして特徴づけられるようになった。現在、臨床で汎用されている指標には、1) $t > MIC$ または TAM (time above MIC)、2) C_{peak}/MIC 、3) AUC/MIC などがあり、それぞれのPK/PDパラメータについて解説する。

BL-6. 抗菌薬の副作用・薬物相互作用の基礎知識

東京慈恵会医科大学感染制御部

堀 誠治

近年、社会の高齢化などを含めた状況の変化、コンプロマイズド・ホストの増加などにより、感染症の頻度は増加している。それに伴い、抗菌薬を使用する確率も増加している。また、高齢者などでは、併用薬を使用している可能性が高くなっている。

抗菌薬の使用に当たっては、その選択ならびに用法・用量の設定が重要であることは言をまたない。また、適切な用法・用量を設定すると、従来よりも高投与量を用いることになる。このような状況において、抗菌薬の選択・投与方法設定には、抗菌薬の安全性に関する知識が重要となる。抗菌薬は、多彩な副作用を有している。最近では、従来認められなかった（報告されなかった）副作用も認められることがあり、注意を要する。また、抗菌薬の安全性を見る場合には、抗菌薬の系統別に把握することが多いが、同じ系統に属する薬物でも安全性のプロファイルが異なる場合がある。この点には、十分留意する必要がある。

抗菌薬の副作用は、その発現様式から、薬物濃度に依存して発現するものと、薬物濃度とは関連なく発現するものとに大別できる。前者は、薬物の濃度依存的に発現する副

作用で、その防止には薬物の体内蓄積を避けるようにすることが重要である。一方、後者（薬物濃度に依存しない副作用＝濃度非依存的副作用）の発現には、免疫学的機序の関与が考えられており、このような副作用の発現を防ぐには、薬歴を十分に聴取し、危険性のある薬物の体内への投与をしないようにすることが重要である。

一方で、抗菌薬をめぐる薬物相互作用には、薬物の血中濃度に変化を生じさせる pharmacokinetic な相互作用と、薬物血中濃度には変化をきたさないが感受性などを変化させると考えられる pharmacodynamic な相互作用とがある。抗菌薬の選択に際しては、併用薬との薬物相互作用の可能性にも十分注意を払う必要がある。

本ベーシックレクチャーでは、最近の抗菌薬安全性の情報をまとめるとともに、抗菌薬副作用の種類と発現様式・発現機序・発現防止（抑制）法などについて、基礎的な知識の整理から、臨床現場で役立つような情報の整理までを試みたい。薬物相互作用に関しても、薬物相互作用の発現機序をまとめるとともに、実際に抗菌薬を使用する際の注意点などについてまとめてみたい。“基礎的な知識の整理から、現場で使える情報の整理へ”を念頭においてお話をしたいと考えている。抗菌薬を、より安全に使用するために。

BL-7. 薬剤耐性菌の治療の基礎知識

聖マリアンナ医科大学感染症学講座

國島 広之

従来からの MRSA などの薬剤耐性菌のほか、近年では市中感染型 MRSA、AmpC 産生菌、ESBLs 産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) のほか、*Clostridioides difficile*、薬剤耐性真菌など様々な課題がみられ、現在、国を挙げて薬剤耐性 (AMR) アクションプランの推進が行われている。これらの薬剤耐性菌は本来、必ずしも病原性は高くないものの、免疫不全に伴う易感染宿主の増加に伴い、患者予後に関わる病原微生物として知られている。したがって、薬剤耐性菌は、しばしば保菌および感染症の原因菌、何れの判断も丁寧に行う必要がある。

薬剤耐性菌の治療に際しては、主治医の丁寧な病態評価は勿論のこと、感染症医、抗菌化学療法認定薬剤師、微生物検査技師を含めた Diagnostics Stewardship (DS) に基づく Antimicrobial Stewardship (AS) の推進が求められる。診断に際しては、血液培養の 2 セット採取、感染臓器や原因菌としての評価、培養検査や薬剤感受性結果の解釈、ソースコントロール、アンチバイオグラムの活用、de-escalation, escalation, 十分な用法用量に基づく適切な期間の投与、経口薬へのスイッチなどを踏まえた抗菌化学療法などが行われる。従来からの抗菌薬に加えて創薬に関わる理解も求められ、そのためにも診療ガイドラインだけでなく、様々な基礎的・臨床的検討を重ね、最新の情報を共有することが不可欠である。

BL-8. 侵襲性真菌症の基礎知識

国立感染症研究所真菌部

宮崎 義継

侵襲性真菌症は国や地域によって流行する疾病、患者背景により発症する疾病がある。地域流行を起こす真菌症は一般の生活をしているヒトが居住環境から感染し発病する点で、原因真菌の病原性が高いと考えて良い。一方、患者が何らかの病気の治療中、あるいは免疫不全のときに発症する真菌症では原因真菌の病原性は相対的に低いと考えられる。このように、真菌症ではおおまかに二とおりの疾病に分けて考えることができ、診断の基本的知識となる。

真菌の微生物学的な特徴は真核生物であることと、細胞壁をゆうしていること等である。細胞壁がある点は細菌類と類似し、細胞壁合成に関与する酵素が感染症治療薬の標的となる。真菌が真核生物であることはヒトとの共通項であり、真菌の増殖を抑制する薬はヒトにとっても有害であることが多い。

市井感染としてみられる疾病で有名なものにコクシジオイデス症やヒストプラズマ症がある。ただし、わが国ではこれらの疾病は渡航者真菌感染症、あるいは輸入真菌症としてみられるのが一般的で、原因真菌が日本国内に土着していないためである。国内で市井感染症として診断される侵襲性真菌症はクリプトコックス症である。クリプトコックス症は経気道的、あるいは、経皮的に感染し全身に播種し致命的となる場合がある。以上の病原真菌は環境から感染し、感染症を発症した患者は感染源とならないため、ヒト→ヒト感染はないと考えられている。

免疫不全の際に発症する真菌症で代表的な疾病は侵襲性アスペルギルス症である。アスペルギルス属は糸状菌として病理組織で確認できるが、同じ糸状菌であるムーコルとは鑑別が難しいことがある。いずれも、治療のタイミングを逃すと極めて致死率が高い。ニューモシスチス肺炎も診断治療が難しい真菌症の一つであり、生物学的製剤や臓器移植例の増加に伴い経験する機会が増えている。明確な免疫不全がない場合でも、カテーテル留置などの医療が行われている場合はカンジダ症が発症しやすい。わが国で治療が必要な侵襲性真菌症は院内感染としてのカンジダ症が最多であると推定されている。

どの真菌症においても抗真菌薬による治療が実施されるが、抗真菌薬の種類は限られており治療の選択肢は少なく、早期に治療を開始することが予後に直結する。真菌においても薬剤耐性菌は例外でなく、頻度の高いカンジダ属やアスペルギルス属の薬剤耐性が報告されている。以上のような侵襲性真菌症の概略について具体的な事例をまじえて説明する予定である。

BL-9. 抗菌薬の適正使用の基礎知識—感染症診療の方法論—

国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

大曲 貴夫

これから感染症診療を学ぶ者にとって、抗菌薬の使い方への関心は高いものとおもわれる。近年は薬剤耐性 (AMR)

対策の観点から抗菌薬の適正使用を行う事が社会的にも求められている。しかし「抗菌薬の使い方」だけを切り離して学ぶことは出来ない。なぜなら「抗菌薬の使い方」はそれだけが独立して存在するのではなく、あくまで感染症診療の過程の一部でしかないからである。よって抗菌薬を適切に使うには、即ち抗菌薬の適正使用を実践するためには、そもそも感染症診療そのものを適切に行う事が必要である。当日はこの感染症診療の方法を具体的に示すことで、抗菌薬の適切な使用方法をお示ししたい。

BL-10. 産婦人科と感染症の接点—性感染症・母子感染症・癌—

日本大学医学部産婦人科

川名 敬

産婦人科に関連の深い感染症疾患としては、性感染症、母子感染症、ウイルス感染による癌、の3つに大別される。性行為感染する病原菌は、同時に、その女性が妊娠した際に、胎児や出生児にまで及ぶ母子感染症を来すことがある。ヒトパピローマウイルス感染は発癌性を有し、子宮頸癌を発症させる。それは妊娠・出産を不可能にすることもある。つまり、女性のヘルスケア、特にリプロダクティブヘルス、において脅威と言える。性感染症は、世代を越えて影響を及ぼす重大な感染症である。梅毒においては、感染研から公表される全数報告で患者数が5,000人を超えたことが報道されている。それに伴い、先天梅毒も増加している。梅毒合併妊婦は、決して稀ではなくなっている。日本産科婦人科学会の女性ヘルスケア委員会の産婦人科感染症実態調査小委員会（委員長：深澤一雄先生）による実態調査の結果を紹介したい。ジカウイルス感染症は、母体の感染（不顕性感染を含む）によって母子感染症（小頭症など）も報告され、その実態が分かってきた。2015年の南米のパンデミック以来、世界的な話題となった。幸い、日本国内での感染例はないものの海外からの輸入感染症は起こっている。性行為感染することから、パートナーの海外渡航も含めた実態を理解しておく必要がある。子宮頸癌や尖圭コンジローマの予防ワクチンであるHPVワクチンに関して、ご承知のように大きな問題が生じている。HPVワクチンの接種勧奨中止が公示されてから5年が過ぎている。身動きが取れないと言われる現状の問題点について迫ってみたい。本講演では、このような女性のリプロダクティブヘルスに影を落としている感染症について詳説したい。

BL-11. 今だから知っておきたい、HIV/AIDS診療のポイント

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科

今村 顕史

1981年に、ニューモシスチス肺炎を発症した5人のエイズ患者の症例がはじめて報告された。そして、その2年後の1983年には、病原体であるヒト免疫不全ウイルス（HIV）が発見されることとなった。HIVの感染によって免疫機能が低下すると、やがて重篤な日和見感染症や悪性腫瘍を発症（エイズ発症）することになる。HIV感染症

は、このような日和見疾患で死亡する致死的な疾患と考えられていた。

しかし、このような状況も1996年から開始された抗HIV薬の多剤併用療法（ART：Antiretroviral therapy）によって、大きく変わることになった。ARTによってHIV感染症の予後は劇的に改善し、早期に診断すればコントロール可能な慢性疾患となってきたのである。

その後も、抗HIV薬による治療は急速な進歩を続け、今では1日1回1錠での治療（STR：Single Tablet Regimen）も選択できるようになっている。さらに近年は、抗HIV薬による感染予防の効果も証明されたことによって、世界的な流行に対する予防戦略も大きく変わろうとしている。

その一方で、心血管疾患、慢性腎臓病、肝臓疾患、骨関連疾患、神経認知障害、悪性腫瘍などの様々な長期合併症の増加が、HIV感染症における新たな問題となってきている。そして、このような長期合併症を予防するためにも、より早期のART開始が必要であると考えられるようになった。

このように、免疫不全によるエイズ発症を防ぐだけでなく、感染拡大の予防、そして長期合併症を避けるためにも、より早期の治療開始が推奨されるようになってきている。しかし、我が国における診断の遅れは深刻な状況が続いており、新規HIV感染者の約3割が、エイズ発症をきっかけに診断されているのが現状である。また、予後改善による長期療養化とともに、HIV感染者の高齢化への対応も、我が国における喫緊の課題となっている。今後は、さらなる早期診断への努力や、長期療養へ向けた医療体制の整備も求められている。

本講義では、HIV感染症における近年の治療の進歩だけでなく、HIV診療のポイント、世界で行われようとしている予防戦略、現在の日本におけるHIV診療の課題などについても、わかりやすく解説したい。

BL-12. 外科感染症の基礎知識

東邦大学医療センター大橋病院外科

渡邊 学

外科感染症には、外科的な処置（切開排膿、ドレナージなど）を必要とする皮膚軟部組織感染症、胆道系感染症、腹腔内・胸腔内感染症、周術期感染症などが含まれる。ただし、現在では抗菌薬の進歩によって、これらの外科感染症が必ずしも外科的処置を必要としない場合も出てきた。例えば、急性虫垂炎は現在では保存的抗菌化学療法により急性期治療を行い、炎症の消退を待って、必要に応じて根治手術を行う（interval appendectomy）が行われるようになった。一方で、外科的処置は必要としないが手術およびその管理中に発症する周術期感染症は“術後感染症”と呼ばれている。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）に分類される。SSIとは手術操作が直接及ぶ部位の感染症で「術野感染」とも呼ばれ、切開創感染と臓器/体腔感染

が含まれる。また、RIは「術野外感染」とも呼ばれ、手術操作が直接及ばない部位の感染症で呼吸器感染症や血管内カテーテル感染、尿路感染症、抗菌薬関連性腸炎が含まれる。術後感染症は一旦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ため、その対策が重要である。SSIに対しては欧米のガイドラインが導入され、我が国でも様々な感染対策が行われ減少傾向にある。また、術式においては内視鏡下手術が増加しており、SSIのなかでも切開創感染は急速に減少している。しかし、RIに関しては*Clostridium difficile*感染症(CDI)が抗菌薬関連性腸炎として増加傾向にあり、術後感染症の新たな問題となっている。本ベーシックレクチャーでは、我が国における外科感染症なかでも術後感染症の現状と、その対策について述べる。

第289回ICD講習会

ICD-1. 救急領域の敗血症

慶應義塾大学医学部救急医学

栗原 智宏, 佐々木淳一

2016年にSepsis-3により敗血症の定義が変更され、この定義を取り入れたSurviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016や日本版敗血症診療ガイドライン2016も公表された。作成にあたり参考にされたエビデンスは旧定義に基づいた研究ではあるものの、これらは厳密な手法に則って作成された客観性に優れたガイドラインである。しかし、感染症の診療内容に関して幅広く詳細に記載されているがゆえに膨大な内容となっている。一方で敗血症は専門領域に関わりなく多くの医師が経験する症候群であるが、初期対応が予後を大きく左右する。救急専門医や集中治療専門医、感染症専門医以外が敗血症患者を目の前のした時、膨大な内容のガイドラインを細かく読み解き参考とするには時間がかかり実際の診療には不都合である。2018年に公表されたThe Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update (SSC bundle 2018)では、3-hour bundle, 6-hour bundleをまとめ、SSC Hour-1 bundleとしてただちに開始すべき検査・治療の方針を示している。敗血症はあらゆる感染症が原因となり、いずれsource controlが治療の重要なポイントとなるが、初期には全身状態の改善を図ることが第一であり、SSC bundle 2018でもここに重点が置かれている。特に救急領域では未治療の全身状態不良な症例に遭遇することも多く、必要な検査および治療を迅速に開始する必要がある。ここではSepsis-3と、その定義に基づいた国際版と日本版ガイドラインの比較、およびSSC bundle 2018について概説したい。文献Sepsis-3 (JAMA. 2016 Feb; 315 (8) : 801-10.) Surviving Sepsis Campaign: 2016 (Crit Care Med. 2017 Mar; 45 (3) : 486-552.) 日本版敗血症診療ガイドライン2016 (日救急医学会誌. 2017; 28 : S 1-S 232.) SSC bundle 2018 (Intensive Care Med. 2018 Jun; 44 (6) : 925-928.)

ICD-2. 慢性腎臓病・透析患者の敗血症

埼玉医科大学国際医療センター血液浄化部・腎臓内科

渡辺 裕輔

慢性腎臓病患者では、腎機能の低下と共に感染症による入院のリスクが増加する。更に高齢、糖尿病の合併、低栄養、貧血、免疫抑制薬の投与などがリスクを高めると考えられている。特に糖尿病性腎臓病患者では、著明な浮腫による皮膚バリアの破綻や動脈硬化による末梢循環障害などが原因で、皮膚軟部組織感染からの敗血症が生じやすい。また多発性嚢胞腎での嚢胞感染など、慢性腎臓病の原因疾患に特有の敗血症も存在する。慢性腎臓病が進行し末期腎不全に至ると腎代替療法が必要となるが、本邦の透析患者の死因第二位が感染症であり、一般人口と比較すると透析患者の敗血症による年間死亡率は極めて高いことが報告されている。透析患者の感染症死の主因は肺炎である。血液透析では通院にて継続的に血管内治療を受けるという特殊性から、透析患者の肺炎は医療介護関連肺炎に分類され、耐性菌が起炎菌であることも多い。血液透析患者特有の敗血症の原因として、バスキュラーアクセス感染がある。標準的なバスキュラーアクセスは自己血管動静脈ろう(内シャント)だが、頻回の穿刺に伴う菌血症のリスクは常に存在する。最近では血管が荒廃し内シャントが作成出来ない症例が増加し、人工血管グラフト移植術や長期留置型カテーテルが使用されることも多く、これらの感染では抗菌薬投与に加え、時期を逸せずにグラフトやカテーテルの抜去など外科的処置を行う必要がある。一方、腹膜透析患者特有の感染症としては、カテーテル関連感染症と腹膜炎が重要である。慢性腎臓病・透析患者の敗血症治療では、輸液量や抗菌薬の投与量が重要である。通常は初期対応として、血行動態維持のために大量の晶質液投与が行われるが、透析患者の場合は過剰輸液により容易に肺水腫に陥る。早めに血管作動薬(ノルアドレナリン)を使用する必要がある。更に血行動態が不安定な場合は、通常の血液透析施行が困難となり、持続透析(CRRT)が必要となる場合がある。透析患者は頻回の医療機関受診に加え、一般人口と比較し頻回の抗菌薬曝露があるため、抗菌薬の選択に関しては、多剤耐性菌の可能性を考慮する必要がある。また腎排泄性抗菌薬では投与量・投与間隔の調整が必要だが、薬剤の透析性にも注意する。本講習会では、慢性腎臓病・透析患者における敗血症の特徴および診断・治療のポイントについて概説する。

ICD-3. 敗血症感染源の探し方

埼玉医科大学総合医療センター総合診療内科・感染症科

岡 秀昭

敗血症性ショックのような死亡率の高い疾患を認識したならば、血液培養を含む各種培養を採取し、可及的速やかに広域な抗菌薬を開始することは誰もが理解する当然のプラクティスである。対して、理想的な感染症診療としては、

発熱や炎症反応の上昇が感染症によるものか、非感染症によるものかを鑑別し、次いで、感染症による発熱や炎症反応の上昇であれば、感染臓器を探して、微生物を推定して、できればグラム染色も行い、感染源と微生物を絞って狙って適切な治療薬を選択したい。そこに理想と現実の乖離を感じる方も多いことであろう。緊急性を要する敗血症診療の現場では、しばしば、以上の理想的な感染症診療の実践の必要性はわかっているものの、実際には感染源がわからず、やむおえず各種培養を採取して広域な治療薬を開始しなければならないことは日常的にもよくあることである。ところが感染源不明なので、重症ならば広域抗菌薬を投与するのは仕方ないという思考停止により、治療を失敗してしまうことも経験したり、目にしてきた。外したくないから、広域にカルバペネム系抗菌薬を開始するということこそ、外していないか、自問する注意も必要だ。後に判明したMRSAによる感染性心内膜炎、レジオネラ肺炎、播種性カンジダ症などがそうであるが、重症感染症の経験的治療において、想定微生物を外してしまうことは、医師として痛恨の極みである。このようなことを減らすためにも、本講演では、感染源が一見わからない場合の、感染症専門医の考え方、感染源の探し方のコツと方法論、思考過程を解説する。その基本は微生物や抗菌薬の知識よりも、疫学データの活用や病歴聴取、丁寧な身体所見の確認と臨床推論といった極めて基本に忠実なことが大切であり、演者は日常実践していることを理解確認していただきたい。続いて、それでも感染源が不明な敗血症に対する抗菌薬の選択の方法や、抗菌薬のやめ時についても、解説する予定である。

一般演題

001. 肺炎球菌感染防御と好中球応答における CARD9 欠損の影響

東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学
分野

石塚 茂宜, 横山 隣, 梅木 彩
石井 恵子, 川上 和義

【目的】肺炎球菌は多糖からなる莢膜をもつ細菌で、これまでに Toll 様受容体 (TLR) 2 や 9 などの各種パターン認識受容体 (PRRs) に認識されることが報告されている。我々は多糖を認識する C 型レクチン受容体 (CLRs) に着目し、中でも Dectin-2 が菌体貪食という点において肺炎球菌の感染防御に重要な役割を担うことを示した。一方で、Dectin-2 を欠損しても好中球集積には影響がなかった。本研究では肺炎球菌感染における CARD9 の役割を好中球応答という面から解析した。

【方法】肺炎球菌として URF918 (血清型 3) を使用した。野生型マウス (C57BL/6; WT) と CARD9 欠損 (KO) マウス (鹿児島大 原博満先生より供与) に本菌を経気道感染させ、3 日後の肺内生菌数を調べた。また、WT と CARD9KO, Dectin-2KO マウス (東京理科大 岩倉洋一郎先生より供与) について感染 24 時間後に気管支肺胞腔洗浄液

(BALF) を採取し、白血球分画と BALF 中のサイトカイン・ケモカインの解析を行った。

【結果と考察】肺内生菌数は CARD9KO で有意に増加した。BALF 中の好中球数や遊走に関わるサイトカイン・ケモカイン産生は CARD9KO で減少した。一方で、Dectin-2KO では影響がみられなかった。CARD9 の欠損では好中球遊走を促進するサイトカイン・ケモカインの産生が低下し、好中球の肺への遊走がうまく起こらず、感染の悪化を引き起こしたのではないかと考えられる。CARD9 上流に好中球遊走に関わる PRRs が存在することが示唆された。

002. レゾルピンによる好中球活性化のプライミング反応

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】好中球は生体防御の最前線で機能する免疫担当細胞であり、感染局所で活性酸素産生などにより微生物の殺菌に働く。一方で、過剰に活性化した好中球は宿主の組織/細胞障害にも関与するため、好中球の機能制御は重要な課題である。近年、モデル動物での解析より、オメガ 3 脂肪酸の代謝産物であるレゾルピン (Rv) などの脂質メディエーターが、炎症の収束に働くこと、好中球機能を制御することが明らかとなった。しかし、Rv の好中球の活性酸素産生に対するプライミング効果の解析報告はない。

【方法】健常者の末梢血より分離した多形核好中球 (PMN) は, formyl-methionyl-leucyl phenylalanine (fMLF), PMA, IL-8 などの刺激により、活性酸素を産生する。そこで、活性酸素産生能に対する、E シリーズ Rv (RvE1, RvE2, RvE3) によるプライミング効果をルミノール依存性化学発光法で評価した。

【結果】RvE1 は、fMLF が誘導する PMN の活性酸素産生を濃度依存的に増強したが、PMA や IL-8 に対して影響を及ぼさなかった。一方で、RvE2 や RvE3 は全ての刺激に対して影響は及ぼさなかった。RvE1 による促進効果は、ロイコトリエン B4 アンタゴニスト化合物である LY 255283 で阻害された。

【結論】RvE1 は fMLF 刺激による好中球の活性酸素産生を増強することで、感染局所における炎症反応に関与する可能性が示唆された。

(非学会員共同研究者: 周 東智, 福田 隼, 石村航平, 渡邊瑞貴, 池田紘之; 北海道大学)

003. インフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎マウスモデルにおける肺炎球菌結合型ワクチンの自然免疫活性化作用の検討

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

三村 一行, 木村聡一郎, 中久保 祥
石井 良和, 舘田 一博

【目的】インフルエンザ感染後の二次性肺炎球菌性肺炎では、インフルエンザ感染に伴う鼻腔に保菌している肺炎球

菌の増加や自然免疫障害がその発症に重要な役割を果たす。本研究では、臨床病態を反映したインフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎モデルを構築し、肺炎球菌結合型ワクチンの肺炎球菌保菌や自然免疫への効果を検討した。

【方法】C57BL/6J マウスにワクチンタイプの肺炎球菌（莢膜型3）を保菌させ、その7日後に非致死量のインフルエンザウイルス（A/PR/8/34）を感染させた上で肺炎球菌結合型ワクチン（プレバナー13）の効果を検討した。また非ワクチンタイプの肺炎球菌（莢膜型15A）を用いた二次性肺炎モデルにおけるワクチン効果も検討した。

【結果】肺炎球菌（莢膜型3）を用いた二次性肺炎モデルでは、肺炎球菌単独保菌群と比較して肺炎球菌保菌+インフルエンザ感染群で生存率の低下や鼻腔保菌量の増加および肺内菌数の増加がみられたが、ワクチン投与で有意な生存率の改善と肺内菌数増加率の抑制がみられ、さらに莢膜特異抗体の産生以外に炎症性マクロファージ数の増加も認められた。一方、肺炎球菌保菌減少効果は認められなかった。また肺炎球菌（莢膜型15A）を用いた二次性肺炎モデルでは、ワクチン投与によって生存期間のわずかな延長と有意な肺内菌数増加率の抑制が認められた。

【結語】本研究により、肺炎球菌結合型ワクチンがインフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎モデルにおいて獲得免疫の活性化だけでなく、自然免疫の活性化も促す可能性が示唆された。

004. 直接リプログラミングにより新規に誘導した肺上皮様細胞を用いたインフルエンザ感染に対する保護的効果の検討

慶應義塾大学医学部呼吸器内科¹⁾、同 感染制御センター²⁾

石井 誠¹⁾ 朝倉 崇徳¹⁾ 鎌田 浩史¹⁾
南宮 湖¹⁾ 長谷川直樹²⁾

【背景】幹細胞を用いない再生医療として、体細胞に特異的遺伝子を過剰発現させ、別種の体細胞に直接分化誘導する直接リプログラミング法がある。しかし、肺上皮細胞ではこれまで一切報告がなく、成功すれば、難治性呼吸器疾患に対する全く新しい細胞治療による治療として、難治性呼吸器疾患の治療のパラダイムシフトをきたす可能性がある。

【方法】surfactant protein C (SP-C) プロモーター依存性 GFP 発現トランスジェニックマウスの胚性線維芽細胞にレトロウイルスを用いて4因子を導入し、各種液性因子の共存下で3次元培養を行った。誘導細胞のSP-C発現を免疫染色で評価し、電子顕微鏡で形態観察を行った。誘導細胞をインフルエンザ感染マウスに経気管的に投与し、生存を評価した。

【結果】誘導細胞はGFP陽性のコロニーを形成し、免疫染色でSP-C陽性であり、電子顕微鏡でII型肺胞上皮細胞に特徴的なラメラ体様の構造を認めた。インフルエンザウイルス感染マウスに投与した結果、対照群の生存率が約50%に対し、誘導細胞投与群では100%の生存率であった。

【結論】直接リプログラミング法による肺上皮細胞の分化誘導に成功し、致死性インフルエンザ感染に対する細胞治療にきわめて有効であった。誘導肺上皮細胞は、将来の有望な再生医療のツールであることが示唆された。

（非学会員共同研究者：四倉正也；慶應義塾大学医学部呼吸器外科, Ahmed Hegab, 浜本純子, 岡森 慧, 別役智子；慶應義塾大学医学部呼吸器内科）

005. 微生物感染とヒト好中球内の炎症増強因子 TREM1 遺伝子発現との関係

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】炎症増強因子 TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1) は、膜貫通型 (mTREM-1) として好中球細胞膜上に高発現している受容体であるが、細菌や真菌感染症患者の血清中には可溶性 (sTREM-1) となって遊離・増加してくる。最近 mTREM-1 が、一部のウイルス由来 PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) も認識していることが報告され、俄かに注目されている。今回我々は、分離精製したウイルス由来 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】健常成人由来の好中球 (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), または HIV-1 由来 gp120 のリコンビナントを種々の濃度 (0~100ng/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】様々な濃度のウイルス由来 PAMPs で刺激した健常者好中球内の TREM1 遺伝子発現量は、コントロール群に対して HA 刺激で平均 1.8 倍, gp120 刺激で平均 2.4 倍まで濃度依存的に増強していた。

【結論】ヒト好中球内の TREM1 遺伝子発現は、様々な PAMPs 刺激によって変動することが分かってきたが、そのメカニズムの詳細については未だ不明である。今後は TREM1 遺伝子発現変化の意義や感染症に対するバイオマーカー、並びに治療のターゲットとしての臨床応用の可能性を調べていく必要がある。

006. Klotho マウスを用いた *Acinetobacter baumannii* 感染マウスモデルの構築

帝京大学医学部微生物学講座

佐藤 義則, 永川 茂, 海野 雄加
鴨志田 剛, 西田 智, 上田たかね
祖母井庸之, 斧 康雄

【目的】高齢宿主への *Acinetobacter baumannii* の感染は、急速に重症化し致死率も高い。本研究では、ヒト早発性老化症候群モデルマウス (Klotho マウス) に *A. baumannii* を感染させ、高齢宿主における *A. baumannii* の病原性を評価するマウスモデルの構築を行った。

【方法】6週齢の C57BL/6 マウス, Klotho WT および KO

マウス（日本クレア）にLB培地で一晚培養した *A. baumannii* (ATCC 19606, 10^7 cfu) を尾静脈から接種した。その後、マウスの体重変化と肺、脾臓、末梢血内の菌数の変化を経時的に解析した。

【結果】比較対象として行った C57BL/6 マウスでは、感染1日目に約7%の体重減少を示したが、その後は回復した。肺の菌数は、感染1日目が最も多く、3日目および5日目も認められたが、その数は減少した。脾臓では、感染1日目に認められたが、3日目以降は認められず、末梢血では感染1日目から認められなかった。Klotho WT マウスでは、感染2日目に約6%の体重減少を示したが、その後は回復した。一方の Klotho KO マウスでは、感染5日目から体重の減少傾向が認められた。感染7日目の肺の菌数は、Klotho KO マウスのみで認められ、脾臓および末梢血からは両マウスとも菌は検出されなかった。

【考察】*A. baumannii* 感染 Klotho KO マウスでは、肺への持続的な感染が認められた。本マウスモデルは、高齢宿主における細菌感染の感染病態を反映することが可能であり、*A. baumannii* の病原性を解析できると期待される。

007. *Acinetobacter baumannii* 臨床分離株の肺感染マウスを用いた病原性の解析

帝京大学医学部微生物学

永川 茂, 祖母井庸之, 上田たかね
 嶋志田 剛, 佐藤 義則, 海野 雄加
 西田 智, 斧 康雄

【目的】近年、多剤耐性の *Acinetobacter baumannii* による日和見感染症が問題になっているが、その病原性は十分に解析されていない。今回、マウスの肺感染モデルを用いて *A. baumannii* 臨床分離株（当院分離株）の病原性を標準株（ATCC19606株）と比較検討した。

【方法】6~9週齢 C3H/HeN マウスを用いて *A. baumannii* 菌液を麻酔下で気管内に接種した。菌接種後の肺組織を HE 染色と免疫染色して解析した。

【結果】肺に *A. baumannii* を感染させたマウスの体重は、菌接種後5日目まで減少し以後回復することを報告した。肺組織像は、菌接種1日目に多形核球の集積が観察されたが、5日目には単核球が集積し炎症組織の細胞分布が変化していた。14日目には、*A. baumannii* 数の減少に伴い炎症細胞も減少していた。菌接種2日目に LY6G 抗体で好中球を検出すると *A. baumannii* より緑膿菌で細胞数が少なかった。さらに、5日目では *A. baumannii* 臨床分離株が標準株より好中球数が減少していた。そして、菌接種5日目に CD68 抗体でマクロファージを検出すると *A. baumannii* より緑膿菌で細胞数が少なかった。

【結論】肺感染で緑膿菌と比較して *A. baumannii* は病原性が低いことを報告した。感染させた肺組織で好中球が *A. baumannii* で多く緑膿菌で少なかった。好中球の推移が病原性に大きく関わっていると考えられる。*A. baumannii* による感染組織に誘導される細胞や炎症因子の解析を継続的に行う予定である。

008. クリプトコックス莢膜多糖成分による Dectin-2 を介した刺激経路の活性化—*Cryptococcus neoformans* と *Cryptococcus gattii* の比較検討—

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⁾, 福島県立医科大学付属病院検査部²⁾

高野 和希¹⁾ 丹野 大樹²⁾
 石井 恵子¹⁾ 川上 和義¹⁾

【目的】クリプトコックスは経気道的に感染し血行性播種により髄膜炎を引き起こす。原因真菌として *Cryptococcus neoformans* と *Cryptococcus gattii* があり、前者は細胞性免疫低下時に、後者は免疫不全がない状況でも髄膜炎を発症する。この病原性の相違の機序は不明であるが、*C. gattii* において Th1 免疫応答低下の可能性が示唆されている。我々は C 型レクチン受容体の Dectin-2 がクリプトコックスによる樹状細胞活性化に関与することを報告した。本研究では、両菌種の莢膜多糖による Dectin-2 への結合及び活性化について解析した。

【方法】Dectin-2-NFAT-GFP 細胞（阪大・山崎晶教授より供与）を用い、*C. neoformans* 株(H99), *C. gattii* 株(R265)の莢膜多糖成分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】莢膜多糖の CTAB 非結合・ConA セファロース結合分画に Dectin-2 への結合、レポーター刺激活性及び BM-DC からのサイトカイン産生誘導が確認された。これらの活性は R265 より H99 で有意に強かった。精製したガラクトキシロマンナンにはこのような活性はみられなかった。これらの結果から、莢膜多糖成分の相違が両菌種の病原性に関与する可能性が示唆され、さらに責任多糖の候補としてマンノプロテインが予想された。

009. クリプトコックス感染による樹状細胞のアクチン重合と貪食活性における Dectin-2 の役割

東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学分野

北井 優貴, 平田 大実
 石井 恵子, 川上 和義

【目的】*Cryptococcus neoformans* は経気道的にヒトの肺に感染し、免疫不全患者では血行性に播種し重篤な髄膜炎を引き起こし得る真菌である。樹状細胞上に発現しているパターン認識受容体の1つである Dectin-2 は本菌を認識しサイトカイン産生を誘導することが報告されているが、本菌の貪食への関与は不明である。そこで本研究では Dectin-2 の自然免疫における新たな機能として貪食に注目して解析を行った。

【方法】野生型 C57BL/6 マウス及び Dectin-2 欠損 (Dectin-2KO) マウス（東京理科大 岩倉洋一郎教授より供与）、C 型レクチン受容体の下流アダプター分子である CARD9 欠損 (CARD9KO) マウス（鹿児島大 原博満教授より供

与)の骨髄由来樹状細胞(BM-DCs)をFITC標識 *C. neoformans* 莢膜欠損株(Cap67)と共培養し、FITC陽性樹状細胞の割合をフローサイトメトリーで検出した。またWT・Dectin-2KO・CARD9KOマウス由来BM-DCsを用い、食食時に見られる重合アクチンを蛍光標識ファロイジンで染色し共焦点レーザー顕微鏡下で観察した。

【結果と考察】Dectin-2KO・CARD9KOマウス由来BM-DCsにおいてCap67株の食食率が低下した。また食食時におけるアクチンの重合もDectin-2・CARD9KOにおいて減少したことからDectin-2は *C. neoformans* を認識し、サイトカイン産生を誘導すると共にCARD9を介したシグナル経路でアクチン重合を引き起こし食食の誘導にも寄与している可能性が示唆された。

010. ディスク法による *Serratia marcescens* のESBL産生性の評価

東北大学大学院医学系研究科感染制御・検査診断学分野¹⁾、国際医療福祉大学塩谷病院感染制御部²⁾、奈良県立医科大学微生物感染症学講座³⁾

馬場 啓聡¹⁾ 金森 肇¹⁾ 遠藤 史郎²⁾
牧野 祐子¹⁾ 大江 千紘¹⁾ 大島 謙吾¹⁾
青柳 哲史¹⁾ 吉田真紀子¹⁾ 徳田 浩一¹⁾
矢野 寿一³⁾ 賀来 満夫¹⁾

【背景】染色体性AmpC遺伝子を持つ *Serratia marcescens* は基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(Extended-spectrum beta-lactamase; ESBL)を同時に産生することがある。今回我々は *S. marcescens* のESBL産生の有無を市販のAmpC/ESBL鑑別ディスク及びESBL確認試験にボロン酸を追加したディスク拡散法(ボロン酸試験)で評価することが可能か検討を行った。

【方法】2017年4月に医療機関で分離された *S. marcescens* のうちCefotaxime, Ceftazidime, Cefmetazoleのいずれかに耐性を示した計100株に対しAmpC/ESBL鑑別ディスク及びボロン酸試験によるESBL産生性の評価を行い、ESBL産生株と判定された株に対してPCR法によるTEM型、SHV型、CTX-M型の各ESBL遺伝子の検出を行った。

【結果】6株(6%)がAmpC/ESBL鑑別ディスク及びボロン酸試験双方で一致してESBL産生株と判定され、うち4株(4%)はAmpC及びESBL両方の産生株と判定されたが、いずれの株からも各ESBL遺伝子は検出されなかった。

【考察】 *S. marcescens* のESBL表現型においてAmpC/ESBL鑑別ディスク及びボロン酸試験の結果は一致していたが、ESBL遺伝子型のさらなる解析が必要と考えられた。

012. 本邦初のpan-resistant *Klebsiella pneumoniae* の全ゲノム解析

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⁾ 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⁾ 石垣しのぶ²⁾ 浅原 美和²⁾
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臨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、東アジアでも広がりをみせている。当院で分離されたKPC産生菌は、市販の抗菌薬が全く効果を示さないpan-resistant(PDR)であった。このKPC産生菌が有するPDRに関わる薬剤耐性遺伝子を明らかにすることを目的として全ゲノム解析を行った。

【方法】帝京大学医学部附属病院においてインドネシアで治療歴のある日本人患者から分離されたKPC産生菌1株について解析した。ロングリードシーケンサーPacBio RSIIを用いて塩基配列を決定した。

【結果】*de novo* アセンブリーの結果、128kbのプラスミドDNAと5.5Mbの染色体DNAの塩基配列を決定できた。プラスミド上にはカルバペネム耐性遺伝子、複数のβ-ラクタム耐性遺伝子、ホスホマイシン耐性遺伝子、クロラムフェニコール耐性遺伝子、広域アミノグリコシド耐性遺伝子が確認された。一方、染色体上にはホスホマイシン耐性遺伝子、フルオロキノロン、チゲサイクリン及びコリスチンに対する耐性変異が見られた。

【考察】KPC産生菌が有するPDRに関わる薬剤耐性遺伝子を全ゲノム解析によって解明できた。このPDR *Klebsiella pneumoniae* はプラスミドと染色体上の複数の耐性遺伝子及び耐性変異を、これまでに無い組み合わせで獲得した菌株であると考えられる。

013. 急性期病院で分離されたカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の解析

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野¹⁾、同 災害感染症学分野²⁾、国際医療福祉大学塩谷病院感染制御部³⁾、奈良県立医科大学微生物感染症学講座⁴⁾

牧野 祐子¹⁾ 金森 肇¹⁾ 遠藤 史郎³⁾
馬場 啓聡¹⁾ 大江 千紘¹⁾ 吉田真紀子¹⁾
大島 謙吾¹⁾ 青柳 哲史¹⁾ 徳田 浩一¹⁾
児玉 栄一²⁾ 矢野 寿一⁴⁾ 賀来 満夫¹⁾

【目的】近年、CREが問題となっており、特にカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(CPE)は薬剤耐性に関与する遺伝子がプラスミド上に存在し、他の腸内細菌科細菌に伝播しうることから感染対策上、大きな問題となるため、感染制御の一助となることを目的に解析した。

【方法】2015~16年の2年間に宮城県内の急性期病院で感染症および保菌患者から分離(喀痰、血液等)されたCRE 52株を対象とした。PCRおよびDNAシーケンスによってカルバペネマーゼ遺伝子型およびESBL遺伝子型を分類した。CPEについては *Escherichia coli* J53株を受容菌として接合伝達試験を行った。

【結果】CRE 52株の内訳は、 *Enterobacter aerogenes* 22

株(42.3%), *Enterobacter cloacae* 21株(40.4%), *Klebsiella pneumoniae* 4株(7.7%)であった。8株(15%)がカルバペネマーゼ遺伝子を保有しており, そのうち *E. cloacae* 6株と *K. pneumoniae* 1株より IMP-1, *K. pneumoniae* 1株から NDM-4, OXA-48, SHV-12, TEM-1, CTX-M-15が検出された。8株の CPEのうち, IMP-1産生 *E. cloacae* 2株, NDM-4, OXA-48産生 *K. pneumoniae* 1株で接合伝達が確認された。

【結論】CPEが分離され, 接合伝達が確認されたことから, CPEの早期検出が感染拡大防止上, 重要である。

017. アンチセンス薬剤は無莢膜型インフルエンザ菌にどのように作用するのか?

新潟大学医学部小児科学講座

大塚 岳人, 齋藤 昭彦

【背景】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・結合したタンパク質合成を阻害することで殺菌効果を示す。我々は先行研究で, 無莢膜型インフルエンザ菌 (NTHi) に対して *acpP* 遺伝子をターゲットとしたアンチセンス薬剤が有効であること, また NTHi には PNA を認識して取り込む2つ以上の機構 (1つは NTHI0044 タンパクが関与) が存在することを報告した。

【方法】*acpP*-PNA 曝露下で NTHi を継代培養し, 人為的に耐性株を作製した。耐性株のゲノム解析を行い, *acpP*-PNA 取り込み機構の責任遺伝子を解析した。

【結果】NTHi 実験株 86-028NP (MIC 1.25 μ M) を 30 日間継代培養した株を D30A (NTHI0044 に変異あり, MIC 2.5 μ M), さらに 20 日間継代培養した株を D50B (NTHI0044, NTHI0259, NTHI0782 に変異あり, MIC 10 μ M) として分離した。D30A の NTHI0259 および NTHI0782 をダブルノックアウトしたところ D50B と同様の耐性が再現された。一方で 86-028NP を用いたダブルノックアウト株 (NTHI0044 に変異なし) では耐性を認めなかった。

【結果】NTHi の *acpP*-PNA 取り込み機構は NTHI0044 システムを主に, NTHI0259 と NTHI0782 が補助的な役割を果たしていると考えられた。

(非学会員共同研究者: 錦織瑞彩; 新潟大学医学部小児科学講座)

018. ニューモシスチス肺炎に対するプリマキン/クリンダマイシン治療の有効性と安全性の評価

東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野¹⁾, 都立駒込病院感染症科²⁾, 新古賀病院総合診療科³⁾, 国立感染症研究所エイズ研究センター⁴⁾, 国立国際医療研究センター国際感染症センター⁵⁾, 国際医療福祉大学医学部感染症学⁶⁾, 新山手病院内科⁷⁾, 宮崎大学医学部寄生虫学⁸⁾

古賀 道子¹⁾ 菅沼 明彦²⁾³⁾ 菊地 正¹⁾⁴⁾

加藤 康幸⁵⁾⁶⁾ 木村 幹男⁷⁾ 丸山 治彦⁸⁾

【目的】ニューモシスチス肺炎 (PCP) の治療は, ST 合

剤 (TMP-SMX) が第1選択であり, 欧米では, ペンタミジン, アトバコン, プリマキン (PQ) /クリンダマイシン (CLDM) が第2選択肢に入る。PCPを罹患する免疫不全者では上記薬剤に過敏症, 腎障害・肝障害等の副作用の為, 治療完済まで高頻度に薬剤を変更する。日本では PQ が 2016 年 3 日熱・卵形マラリアに承認されたが, CLDM と共に PCP に対して適応がない。旧熱帯病治療薬研究班は, PCP 患者に PQ/CLDM を使用した経験があり, その有効性と安全性について報告する。

【方法】既存治療に難渋した PCP 患者に, PQ/CLDM を使用し, その報告書を後方視的に解析した。

【結果】対象は 21 例 (日本人 20 例) で, 年齢中央値 46.0 歳, 全員が ST 合剤, ペンタミジン, アトバコンの単剤もしくは複数に副作用経験があった。基礎疾患は HIV/AIDS: 10 例, 膠原病: 4 例, 炎症性腸疾患: 2 例等であり, 用量は, PQ (塩基) 中央値 0.38mg/kg/日, CLDM 中央値 31.03mg/kg/日, 投与期間中央値 12 日, 85.7% は PCP 発症後 10 日目以降に使用開始していた。有効性有りは 90.0% (2 例死亡) であり, 副作用は 6 例 (28.5%, 肝障害 2 例, メトヘモグロビン血症 2 例, 皮疹 2 例) であった。

【結論】PQ/CLDM は本邦でも, PCP 治療の選択肢の 1 つとして, 適応の拡大が望まれる。

019. 非 HIV 感染者におけるニューモシスチス肺炎の症例集積研究

横浜市立大学医学部血液・免疫・感染症内科

加藤 英明, 寒川 整, 中島 秀明

【緒言】ニューモシスチス肺炎 (PCP) は著明な免疫不全患者に発症する重篤な肺炎である。HIV 感染者での発症がよく観察されるが, 非 HIV 感染者での実態は不明な点が多い。

【方法】当院において 2012 年 4 月から 2017 年 3 月までに臨床的に PCP として治療をうけた症例を後方視的に集積した。PCP の診断は胸部画像所見での間質影と, 検査値として血清 β -D グルカン, 気管支洗浄液 (BALF) での PCR 法 (PCP-PCR) もしくは虫体いずれかの陽性に基づくものとした。

【結果】11 症例 (男性 7 例, 女性 4 例) の非 HIV 感染 PCP 症例が同定され, 年齢は 68 [58~74] 歳 (中央値, IQR) であった。全症例が血清 β -D グルカン陽性で, 6 例で気管支鏡検査が行われ, 5 例で PCP-PCR 陽性, 1 例がグロコット染色でシスト陽性であった。全例で自己免疫疾患, 造血器疾患の背景があり, 8 例でステロイドの全身投与, 6 例でシクロスポリン, メントレキセート等の全身投与歴があった。ST 合剤による予防投与は 1 例のみ行われていた。7 例が ST 合剤の大量療法 (6~12g/日) とステロイド療法, 2 例が ST 合剤単独, 3 例がアトバコンで治療された (重複 1 例を含む)。1 例で ICU での人工呼吸管理が行われた。発症 30 日以内の死亡はなかった。

【結語】非 HIV 患者において PCP は自己免疫疾患, ステロイド投与例で認められ, 多くの例で ST 合剤による予防

投与は行われていなかった。これらの基礎疾患のある患者では注意深い経過観察が重要と思われた。

020. 急性前骨髄球性白血病の地固め療法中に致死性胃蜂窩織炎を発症した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】34歳女性。急性前骨髄球性白血病と診断され、JALSG APL204 プロトコルにて治療開始。ATRA 単剤による寛解導入療法にて寛解。その後も寛解(PML-RARA 融合遺伝子陰性)を維持していたが治療毎に骨髄抑制が遅延した。3回目の地固め療法 day 33 早朝に嘔気、心窩部痛を訴え、吐血し意識レベル低下、ショックとなった。WBC 320/ μ L, CRP 3.1mg/dL, 発熱なし。その後意識レベルが改善したため上部内視鏡を施行。胃の高度びまん性出血性びらんと襞肥厚を認めた。ICUに転棟。同日夜間に再度意識消失、ショックとなり人工呼吸管理開始。経鼻管から血性胃液が流出した。血液検査では多臓器不全を呈し、CRP 10.0mg/dL, プロカルシトニン 211.80ng/mL から出血性/敗血症性ショックと考えられた。CTでは胃内の大量出血、前庭部と幽門の壁肥厚、多量の小腸内ガス、大量腹水を認めた。CZOP 投与、輸血など施行するも day 34 に死亡した。胃液培養で *Enterobacter cloacae* と *Enterococcus* 種が検出され、画像所見とあわせ胃蜂窩織炎 (phlegmonous gastritis; PG) と診断された。同時に採取された血液培養は陰性であった。

【考察】PGは稀で、時に致死性な胃壁の細菌感染症であり、血液疾患患者でのPGの報告はこれまで4例のみである。化学療法後の骨髄抑制中に心窩部痛、吐血、ショック等を生じた場合はPGを鑑別に挙げる必要がある。

021. 放射性療法により治癒したエイズ関連原発性中枢神経リンパ腫症例

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

安達 英輔, 林 阿英, 佐藤 秀憲
古賀 道子, 鯉淵 智彦, 堤 武也
四柳 宏

【症例】41歳、男性。X-17年、HIV感染症と診断。X-8年にTDF/3TC/ATVrtvが開始されたが、X-4年より自己中断した。X年、頭痛と意識障害のため受診し入院した。CD4数51/ μ L。入院時、明らかな神経所見はなかったが、頭部CTで小脳に辺縁に造影効果を伴う腫瘍性病変と大脳の多発腫瘍を認めた。トキソプラズマ脳症を疑い、更に神経梅毒を合併していたため、ピリメタミン、スルファジアジン、セフトリアキソンを開始した。治療への反応はなく意識障害は進行し、7日後に上行性テント切痕ヘルニアにて昏睡となった。デキサメタゾンを救命のため投与すると、意識障害が回復したため、FDG-PETで精査したが悪性腫瘍を疑う所見は認めなかった。トキソプラズマIgGは陰性。入院21日、小脳症状が進行し、タリウムシンチで、腫瘍への取り込みを認めたため、入院26日に脳生検を施行した。組織学的にEBV陽性DLBCLで原発性中枢神経リ

ンパ腫(PCNSL)と診断された。抗HIV療法を再開し、入院31日より放射線療法を行うと、神経症状が改善した。予後不良群に分類されたが、リハビリ後、日常生活に復帰、5年間再発を認めていない。

【考察】PCNSLはAIDS関連リンパ腫の一つで臨床的にはトキソプラズマ脳症との鑑別が問題となるが、急速に進行するため診断が難しい。PCNSLは全体では極めて予後不良とされるが、発症や再発は免疫状態との関連が強く、本症例のように抗HIV療法と放射線療法のみで寛解する症例もある。

(非学会員共同研究者：田中 実；東京大学医科学研究所附属病院脳腫瘍外科)

022. 生物学的製剤を使用中に難治性末梢神経障害を合併した慢性関節リウマチにおいてHTLV-1の関連が疑われた1例

同愛記念病院アレルギー呼吸器科

添田 聖子, 河野 雄太, 山脇 聡
勝部 乙大, 都筑 隆太, 黨 雅子
黨 康夫

【症例】72歳女性。

【主訴】発熱・咳嗽。

【現病歴】50歳時に慢性関節リウマチ(RA)と診断され、64歳時からインフリキシマブと副腎皮質ステロイドを開始した。69歳時に下肢しびれが出現し、関節痛が増悪したため、前者をゴリムマブに代替したものの、徐々に下肢しびれが増悪した。そこで生物学的製剤の二次無効の可能性を考え、前者をトシリズマブに代替したものの、さらに下肢しびれが進行したので71歳時にアバタセプトに代替した。72歳時に細気管支炎の精査を行った際にHTLV-1感染が明らかになった。髄液中の抗HTLV-1抗体の上昇、プロウイルス量を確認し、下肢しびれや膀胱直腸障害、発汗障害、下肢褥瘡の症状を伴っていたことからHTLV-1関連脊髄症と診断した。

【考察】HTLV-1キャリアにおける生物学的製剤の影響は現時点で明らかになっていない。本症例ではRAの加療のため複数種の生物学的製剤を用いる中で、潜伏感染していたHTLV-1が脊髄で再活性化した可能性が考えられる。生物学的製剤の進歩によりRA治療の選択肢は豊富になってきているが、難治症状へ重要な一つの鑑別診断を与える興味深い症例と考え、文献的考察を加え報告する。

023. 重症感染症をおこしたサルコイドーシスの2例

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科¹⁾、同 臨床検査部²⁾、新宿海上ビル診療所³⁾

鶴岡 一¹⁾ 駒瀬 裕子¹⁾ 田中 洋輔²⁾
大野 達也²⁾ 山口 哲生³⁾

【症例1】46歳男性。

【主訴】皮膚潰瘍。

【現病歴】X-16年健診にて異常陰影を指摘、TBLBにて、サルコイドーシス(肺、筋、皮膚)と診断。ステロイド治療を開始した。X-8年結皮膚病変が悪化しMTXを併用。

X-4年、脳梗塞、脳出血を発症。当院受診時、足の痛みが強く、ステロイドパルス療法後MTXを6mgに増量した。症状は安定したが、X年3月頃から下肢に潰瘍が出現した。病変部位より *Mycobacterium chelonae* を検出した。

【治療経過】CAM+LVFXにて治療し改善した。

【症例2】57歳女性。

【主訴】呼吸困難。

【現病歴】X-1年、手指の腫れと縦隔リンパ節の腫大を認め、TBNAでサルコイドーシスと診断。その後、皮膚症状、背部痛、嚥下障害、構音障害が出現、神経生検で神経サルコイドーシスと診断、ステロイド治療を開始した。2カ月後、下痢、発熱のためステロイドを増量し呼吸状態が悪化。β-Dglucan上昇、人工呼吸下の肺生検、洗浄にて *Pneumocystis jirovecii* を証明した。ST合剤にて肝障害が出現、ペンタミジンとアトバコンを併用し改善した。

【考察】サルコイドーシスは3、4型アレルギー反応が関係する肺の肉芽腫性疾患である。ステロイド治療を行った神経及び筋サルコイドーシスの2症例で重篤な感染症を経験した。今後感染症に十分な注意が必要な病態と考える。

(非学会員共同研究者：檜田直也、粒来崇博、村岡洋海)

024. 転倒、膝関節痛を主訴に見逃されていた肺炎球菌性髄膜炎

セコメディック病院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⁾ 竹入 彩乃²⁾

【症例】77歳男性。

【主訴】会話ができない。反応が乏しい。

【既往歴】糖尿病、高血圧、前立腺癌。

【現病歴】入院2日前に自己転倒し前額部打撲挫創にて救急外来にて縫合処置された。その際に発熱、左膝関節に熱感が見られていたが、全身状態安定しており、特記所見がないと対処療法で帰宅。入院前日に腰痛にて整形外科受診し、脊椎すべり症の指摘あり。発熱持続にてインフルエンザ検査陰性、解熱鎮痛剤処方され帰宅。入院当日、会話困難にて来院。

【身体所見】JCS-200、GCSI-1-4、BT 38.0℃、PR 53/分、RR 16/分、BP 102/60mmHg、SpO₂ 92% (RoomAir) ⇒nasal IL 97%、項部硬直陽性で会話困難。心雑音を聴取した。

【経過】発熱を伴い、急激な意識障害を生じていた。頭部CTで頭蓋内損傷、出血は見られず、脳脊髄膜炎を考慮して腰椎穿刺を行うと、黄色混濁した脊髄液が引けた。細胞数1,044/3個と異状高値であり、ステロイド、アシクロビル、VCM、ABPC、CTRX投与を行い、至急の入院加療を行った。頭部MRIでもDESH typeで脳炎が示唆された。後日、髄液培養、血液培養で肺炎球菌PSSPが陽性であった。入院3日後に覚醒しつつも難聴が残存した。その後、リハビリ加療を行い自宅退院できた。

【考察】髄膜炎は教科書的な臨床症状が揃わない事が多い。一方、頭痛、発熱、意識障害、項部硬直のうち2症状が85%で見られる。本症例も複数回の病院受診をしつつも髄膜炎

が鑑別に挙がらず、増悪をきたしていた。治療の遅れにより死亡リスクが高い疾患である為、丁寧な診察を心掛け熱源検索を意識するべきである。

025. *Streptococcus salivarius* による細菌性髄膜炎に髄液鼻漏がみられた1例

埼玉医科大学臨床研修センター¹⁾、埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科²⁾、埼玉医科大学微生物学教室³⁾

山本 裕也¹⁾ 今井 一男²⁾ 酒井 純²⁾

樽本 憲人²⁾ 前田 卓哉³⁾ 前崎 繁文²⁾

【背景】*Streptococcus salivarius* による細菌性髄膜炎を発症し、背景に髄液鼻漏があったと考えられる症例を経験したため報告する。

【症例】33歳男性。2年前に原因菌不明の細菌性髄膜炎の加療歴あり。発熱、後頭部痛、嘔吐、意識障害を認め、当院へ救急搬送された。髄液の細胞数増加あり、細菌性髄膜炎として、CTRX+ABPC+VCMで加療を開始した。髄液培養は陰性であったが、血液培養から、*S. salivarius* を検出したため、同菌による細菌性髄膜炎と診断した。最終的にはABPC単剤で、26日間治療し軽快した。精査のため施行した経胸壁心臓超音波検査では疣贅を認めず、口腔内病変も認めなかった。入院中に水様性鼻汁を認め、髄液鼻漏を疑い、脳槽ミエログラフィーを行った結果、髄液鼻漏と確定診断された。

【結論】本症例では、*S. salivarius* による髄膜炎を契機に髄液鼻漏が発見された症例である。*S. salivarius* などの口腔内常在菌が原因菌と推定される髄膜炎においては、髄液鼻漏も念頭に置いて検索することが重要である。

026. MRSAによる脳神経外科術後頭蓋内硬膜外膿瘍の治療経験

東邦大学医療センター大橋病院院内感染対策室¹⁾、同 脳神経外科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、頭蓋内硬膜外膿瘍は副鼻腔炎の合併症として発生するが、時に術後創部感染症として発生し、その原因菌として *Staphylococcus* の頻度が高いが、特に問題となるのはMRSAである。今回、MRSAによる脳神経外科術後頭蓋内硬膜外膿瘍を経験した。

【症例】急性硬膜下血腫に伴う外減圧術の既往がある70歳の女性が頭蓋骨形成術を受けた1カ月後から38℃台の発熱を認め精査を行うも明らかな原因が判明せず、2カ月前に施行した頭蓋骨形成術創部の皮下発赤と腫脹を認め、造影MRI検査では硬膜外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。頭蓋骨形成術後頭蓋内硬膜外膿瘍と判断し、開頭膿瘍除去術を行い、術後抗菌薬投与により治療した。

【考察】本症例で以下2点が示された。MRSAは開頭術後、

硬膜外に感染を来しうる。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、発熱の原因として頭蓋内硬膜外膿瘍を推察する上で有用である。

【結論】先行する開頭術歴を有し、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、原因として頭蓋内硬膜外膿瘍も考慮すべきである。

027. *Streptococcus agalactiae* による感染性硬膜下血腫の 1 例

東京都保健医療公社荏原病院感染症内科

松平 慶, 中村 (内山) ふくみ

田宮 彩, 佐原 利典, 大西 健児

【背景】感染性硬膜下血腫は、既存の慢性硬膜下血腫へ遠隔巣からの血行性感染を起こすまれな病態である。起炎菌は *Escherichia coli* の頻度が最も多いと報告されている。

【症例】83 歳、女性。意識障害を主訴に救急搬送され、頭部 CT で左慢性硬膜下血腫を認め、当院脳外科に入院となった。意識レベルは E4V4M6 で、38.5°C の発熱を認めた。入院時の血液培養検査は陰性であった。血腫は中等量であったが、頭部 CT で脳の圧迫所見がほぼ認められず、保存的に経過観察した。入院 3 日目に食思不振、入院 4 日目に失語症状が出現し、意識レベルの低下があり、頭部 MRI で多発性脳梗塞を認めた。左慢性硬膜下血腫の影響も考慮されたため、入院 7 日目に穿頭血腫ドレナージ術が施行された。硬膜下腔に膿性内容物が見られ、術中に採取された髄液の細胞数上昇を認めた。術後 6 日目に術中採取検体から *Streptococcus agalactiae* が検出され、感染性硬膜下血腫と診断した。感染症内科転科とし penicillin G 投与を開始し、ampicillin, ceftriaxone, ciprofloxacin と変更して経静脈抗菌薬投与を継続した。貧血、血小板減少、高 CEA 血症があり、骨髄生検の結果、低分化腺癌骨髄浸潤を認め、入院 68 日目に死亡退院となった。

【考察】感染性硬膜下血腫の起炎菌で *S. agalactiae* の報告はなく、成人の GBS 感染症の内、88.0% が悪性腫瘍を含めた基礎疾患を有している。本症例は低分化腺癌を基礎疾患として、GBS の血行性感染により感染性硬膜下血腫を発症したと考えられた。

【結語】慢性硬膜下血腫の経過観察中に、特に基礎疾患を有する中で、発熱や神経症状の進行を認めた場合には、感染性硬膜下血腫を考慮する必要があると考えられる。

(非学会員共同研究者：吉山智美、薮崎 肇、中山真理、和田 晃；東京都保健医療公社荏原病院脳神経外科、松山 怜美；東京都保健医療公社荏原病院感染症内科)

029. HIV 感染者における高尿酸血症の関連因子に関する検討

大阪医療センター薬剤部¹⁾、同 感染症内科²⁾

中内 崇夫¹⁾ 矢倉 裕輝¹⁾ 来住 知美²⁾

廣田 和之²⁾ 伊熊 素子²⁾ 上地 隆史²⁾

渡邊 大²⁾ 西田 恭治²⁾ 上平 朝子²⁾

白阪 琢磨²⁾

【緒言】近年、HIV 感染者の予後は改善され高齢の患者は増加傾向にある。しかし HIV 感染者における高尿酸血症 (HU) に関する報告は限られている。

【対象】2018 年 1 月より同年 3 月までに大阪医療センターで抗 HIV 薬が処方された HIV-1 感染症患者のうち、血清尿酸値が 7mg/dL 以上または HU 治療薬の処方がある症例を HU とし、有病率に関連する因子について検討を行った。

【結果】対象症例は 2,235 例であり、年齢の中央値 (四分位範囲) は 45 歳 (38~52) であった。HU 症例は 535 例 (24%) であり、年齢層別の有病率は 40 歳未満 21% (133/638)、40 歳代 23% (194/854)、50 歳以上 28% (208/741) であった。HU 症例の BMI, eGFR cre の中央値 (四分位範囲) はそれぞれ 25.1 (22.7~28.3)、67.2mL/min/1.73m² (57.5~76.6) であり、非 HU 症例よりも BMI は高値、eGFR cre は低値を示した (p<0.05)。50 歳以上の症例ではインテグラーゼ阻害剤 (INSTI) 服用症例の 30% (156/521) に HU を認め、有病率はプロテアーゼ阻害剤 (28%, 43/154) および非逆転写酵素阻害剤 (24%, 28/115) を服用している症例と比較して高い傾向を示した。

【結語】HU の関連因子として、BMI, 腎機能, 年齢, INSTI の服用が考えられた。しかし本検討は後方視的かつ短期間の検討であるため、更なる詳細な検討を加え評価を行いたい。

030. 急性 A 型肝炎に罹患した HIV 感染者の臨床的特徴

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科¹⁾、同先端医療研究センター感染症分野²⁾

林 阿英¹⁾ 古賀 道子¹⁾²⁾ 菊地 正²⁾

佐藤 秀憲¹⁾ 安達 英輔¹⁾ 堤 武也²⁾

鯉淵 智彦¹⁾ 四柳 宏¹⁾²⁾

【目的】2018 年以降、MSM の HIV 感染者を中心に、急性 A 型肝炎の罹患が続いている。その臨床的特徴に関して検討を行った。

【方法】2017 年 1 月から 2018 年 9 月までに当院通院中の HIV 感染者のうち、急性 A 型肝炎の発症例を対象とし、臨床経過を後方視的に検討した。

【結果】対象は 11 人で、全て男性、年齢 27~56 (中央値 43) 歳、梅毒既感染者 10 人、HBV 既感染者 7 人、HCV 既感染者なし、推定される A 型肝炎の感染経路は全員が性交渉であった。急性肝炎診断時の HIV 罹患期間は 2~25 (7.2) 年、全員 ART 内服中で HIV-RNA 定量 20 コピー/mL 未満、CD4 数 243~671 (490) /μL であった。臨床症状は倦怠感、発熱の他、上気道炎症状が多く、肝機能検査のピーク値は AST : 152~6,996 (2,680) IU/L, ALT : 913~8,877 (3,494) IU/L, 総ビリルビン : 4.1~30.26 (7.4) mg/mL, PT 活性 : 43~117.3 (65) % であった。症状発現から ALT ピークまで 4~12 (7) 日、同じく ALT 正常化まで 30~101 (68) 日 (n=5)、全員重症化せず保存的治療にて軽快した。

【考察】MSM 間では糞口感染の形で A 型肝炎が伝播する

ため、A型肝炎は経口感染する感染症であると同時に性感染症でもある。今回は2008～2009年以来のアウトブレイクとなっており、今後も感染拡大が懸念される。その収束に向けた対応も含め考察する。

031. 2018年横浜におけるA型肝炎のアウトブレイク

横浜市立市民病院感染症内科

吉村 幸浩, 堀内 弘司, 澤木 賢司

宮田 順之, 佐々木裕明, 立川 夏夫

近年、欧米および台湾においてA型肝炎の流行が報告されている。2018年はじめより横浜市においてA型肝炎のアウトブレイクが生じており、ここに報告する。

2018年第1週より22週までに18例のA型肝炎の報告がされた。2～5月の月別報告数はそれぞれ3, 4, 5, 5例であり、横浜市における過去10年の月別報告数の平均値+2SDを超えていた。調査が可能な2018年第19週までの17例について解析を行った。年齢中央値39(24～52)歳、全例が男性、感染経路はそれぞれ同性間の性的接触が15例、不明が2例だった。推定感染地は国内14例、台湾1例、不明2例だった。17例中16例の血清または便よりA型肝炎ウイルス(HAV)RNAが検出された(1例は検体提出なし)。また全例において血清型は1A, シークエンスタイプはRIVM-HAV16-090だった。17例中13例が横浜市立市民病院を受診して診断された。この13例中11例がHIV陽性者であり、2例はHIV陰性だが男性間性的接触者(MSM)だった。10例が入院加療、3例が通院加療をそれぞれうけた。劇症肝炎例はなく、1例に再発が疑われ(C型肝炎の合併あり、再発の確定診断に至らず)、最終的に全例が回復した。

本研究においてHAV-RNAが検出された全16例が同じシークエンスであり、しかも2016～17年のヨーロッパおよび台湾のMSMにおける流行株と一致していた。したがって海外での流行株が輸入され、その同一株が横浜周辺においてMSMを中心に感染拡大を生じている可能性が示唆された。感染拡大防止のためには、MSMなどのハイリスクグループへの啓発とワクチン接種が重要と考えられた。

032. A型肝炎後、黄疸と肝機能障害が遷延したHIV感染患者の1例

東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部

李 広烈, 宮島真希子, 中拂 一彦

保科 斉生, 清水 昭宏, 保阪由美子

中澤 靖, 吉田 正樹, 堀 誠治

A型肝炎後、黄疸・肝機能障害が遷延したHIV感染患者を経験したので報告する。

【症例】37歳、男性。

【主訴】黄疸、全身倦怠感、掻痒感。

【現病歴】HIV感染で当院通院中の患者(DTG/TAF/FTC内服中)。倦怠感を主訴に外来を受診した。肝障害が判明し入院加療したが、第3病日にAST:2,918, ALT:3,948まで上昇し、その後低下した。IgM-HA抗体陽性が判明し

急性A型肝炎と診断した。経過良好でその後外来で経過を観察したが、黄疸の遷延を認めた。第29病日にT-Bil:24.3, D-Bil:19.3まで上昇し、同日再入院となった。

【入院後経過】入院後、黄疸と掻痒感のコントロールに難渋した。第45病日にはT-Bil:31.7, D-Bil:27.1まで上昇した。PTも二峰性の低下を認めた。第52病日の肝生検では、薬剤性肝障害が疑われた。以降T-Bilは低下し、3か月以上かけて正常範囲まで低下した。内服薬は継続した状態で黄疸が改善し、薬剤性肝障害ではなくA型肝炎由来の黄疸の遷延と考えた。

【考察】2018年よりSTDとしてのA型肝炎症例が増加している。A型肝炎後に黄疸が遷延する場合は胆汁鬱滞型肝炎の合併が多いとされるが、本症例はビリルビン以外の胆道系酵素の上昇が軽度で、病理診断でも胆汁鬱滞型肝炎は否定的であった。A型肝炎で黄疸が遷延し、薬剤性肝障害との鑑別に難渋した稀な症例として報告する。

033. 当院における梅毒患者の臨床的特徴

東京医科大学病院感染制御部

坂上 真希, 小林 勇仁, 藤田 裕晃

佐藤 昭裕, 福島 慎二, 中村 造

渡邊 秀裕

【目的】当院における梅毒患者の臨床的特徴について検討を行い、今後の予防・検査・治療の参考とする。

【方法】2018年1月1日から5月31日の間に、当院中央検査室でRPRもしくはTPLAが陽性となった患者について、カルテを後方視的に調査、検討を行った。

【結果】陽性者は全808人、検査時点で臨床的に梅毒と診断され加療を開始した患者は58人であった。性別は男性52人、女性6人、年齢は10～19歳1人、20～29歳11人、30～39歳23人、40～49歳13人、50～59歳5人、60歳以上5人であった。診断時期としては顕性梅毒20人(1期5人、2期16人(うち眼梅毒2人、神経梅毒1人)、無症候性梅毒37人(早期潜伏期30人、晩期潜伏期2人、不明6人)であった。また治療回数は、1回目29人、2回目15人、3回目以上12人、不明2人であった。

【考察】近年の東京都のデータと比較すると、年齢分布には大きな差は認めなかった。東京都全体では男女比は男性が約70%、無症候性梅毒は約25%であったが、当院ではそれぞれ約90%、約65%に上った。この差については当院がAIDS診療拠点病院であり、HIV患者が多数通院していること、定期受診の際に検査を施行していることが多く無症状で発見される患者が多いことが考えられた。この中でも複数回治療している例も少なくなく、safer sexが守られていないことが示唆された。また、神経梅毒、眼梅毒が数か月間の間でも散見されることが判明した。

034. 国内で分離されたCTRX耐性を示す *Neisseria gonorrhoeae* と *Neisseria subflava* に対する *penA* 遺伝子解析

東邦大学看護学部感染制御学¹⁾、なつデンタルクリニック²⁾、株式会社LSIメディエンス³⁾、国立感

感染症研究所細菌第一部⁴⁾

金坂伊須萌¹⁾ 大野 章¹⁾ 山根 夏枝²⁾
伊與田貴子³⁾ 天野 綾子³⁾ 小山 英明³⁾
松本 哲³⁾ 勝瀬 (金山) 明子¹⁾
大西 真⁴⁾ 小林 寅詰¹⁾

【目的】第3世代 cephem 系薬に対する *Neisseria gonorrhoeae* の主な耐性機構は, *penA* 遺伝子の大部分が, 口腔常在 *Neisseria* sp.からの自然形質転換によるモザイク変異によるものと報告されている. 今回我々は日本において, 新たに分離された CTRX 耐性 *N. gonorrhoeae* および口腔由来 CTRX 低感受性 *Neisseria subflava* の *penA* を解析し, 当該 *N. gonorrhoeae* における CTRX 耐性化要因について検討を行った.

【対象と方法】2017年に東京都内の医療機関を受診した男性より分離された淋菌性尿道炎由来 *N. gonorrhoeae* および2015年に別のデンタルクリニックを受診した患者唾液より分離された *N. subflava* を試験菌株として用いた. 各種抗菌薬感受性は CLSI に準じ測定した. *PenA* 遺伝子のシーケンス解析は既報に従い full-length *penA* の塩基配列を決定し解析を行った.

【結果】*N. gonorrhoeae* は PCG, CFIX, CTRX および CPFIX に耐性を示す多剤耐性株であった. *N. subflava* は PCG, CFIX および CTRX の MIC が各々 8, 8 および 2 μ g/mL と高値を示した. CTRX 耐性 *N. gonorrhoeae* の *penA* においてモザイク様変異が認められ, これまでに報告が無い new type であった. さらに本モザイク変異は, 今回分離された CTRX 低感受性 *N. subflava* の *penA* 下流領域と構造が完全に一致していた.

【考察】今回分離された *N. gonorrhoeae* における CTRX 耐性化は, *N. subflava* からの遺伝子導入により生じた可能性が示唆された. [AMED 課題番号: JP17fk0108314]

(非学会員共同研究者: 志牟田健; 国立感染症研究所細菌第一部)

035. *pspK* 領域獲得は肺炎球菌の無莢膜化を引き起こす

東京薬科大学薬学部病原微生物学

輪島 丈明, 野口 雅久

【背景】肺炎球菌ワクチン導入以降, 各国でワクチン型株の減少と非ワクチン型株の増加が報告されている. さらに, 近年, 莢膜領域に *pspK* を保有した無莢膜型株が顕在化しているという報告がなされている. そこで, 臨床分離無莢膜型株の遺伝学的背景ならびに出現メカニズムの解析を行ったので報告する.

【材料・方法】2010~2014年に分離された *pspK* 保有無莢膜型肺炎球菌臨床分離株 27 株を用いた. 菌の遺伝学的背景は, multilocus sequence typing (MLST) を用い解析した. さらに, 無莢膜型株の *pspK* を *ermB* に置換した株 (Δ *pspK*: :*ermB*) を作成し, 置換株のゲノム DNA を用いて, 自然形質転換による種々の莢膜保持株の莢膜脱落頻度を測定した. 莢膜の脱落は, 莢膜特異的抗体を用い

た凝集反応およびヒス染色で確認した.

【結果・考察】MLST の結果より, 無莢膜型株は 14 種類の ST に分類され, 様々な遺伝学的背景を持つことが示された. 次いで, Δ *pspK*: :*ermB* 株を作成し, ゲノム DNA を用い, 肺炎球菌莢膜型 19F, 19A, 14 の臨床分離株を形質転換したところ, 全てにおいて, 莢膜領域に *ermB* が挿入され莢膜が脱落した株 (莢膜脱落株) が得られた. その頻度は $2.5 \times 10^{-4} \sim 8.7 \times 10^{-5}$ であった. 以上のことから, 莢膜保持株は, 形質転換により容易に莢膜を脱落し *pspK* を獲得しうることが明らかとなった.

(非学会員共同研究者: 石川春奈, 大里隆二, 中南秀将; 東薬大・薬)

038. 国内において人血液より分離された犬レンサ球菌 TA4 のゲノム構造とその特徴

北里大学大学院感染制御科学府感染症学研究室¹⁾, 東京都済生会中央病院総合診療内科²⁾, むらた動物病院³⁾

吉田 春乃¹⁾ 福島 康仁¹⁾ 谷山 大輔²⁾
村田 佳輝³⁾ 高橋 孝¹⁾

【目的】人血液から分離された犬レンサ球菌 (*Streptococcus canis*) の全ゲノム配列を解析し, その構造及び特徴を明確にすることを目的とした.

【方法・結果】菌血症より分離した *S. canis* 株である TA4 ゲノム DNA の解析により 60 の contig から成るドラフト塩基配列を得た. 総塩基数は約 2.2Mbp で, 2,040 の遺伝子がコードされていた.

病原性遺伝子を多数持つ可動性遺伝子エレメントについての解析を行った. TA4 には一つの完全なプロフェージと, 二つの不完全なプロフェージ類似領域が存在しており, 合計で 72 個の CDS を含んでいた. この 72 個の CDS のうち 11 の遺伝子は C5A ペプチダーゼ, *autolysin* 等の病原遺伝子と相同性があり, 約半数が *S. pyogenes* と共通していた.

TA4 ゲノムには CRISPR 領域が 4 カ所存在した. 各々 5~7 つのスペーサー配列を有しており, その半分以上が他のレンサ球菌ゲノムのフェージと相同だった. 唯一の完全長 *S. canis* 全ゲノム配列である牛乳房炎由来の FSL Z3-227 と比較した結果, TA4 のスペーサー配列のうち 37% が FSL Z3-227 ゲノムの CRISPR に存在するスペーサーと同一の塩基配列であった. 同様に人陰由来 *S. canis* である G361 の CRISPR との比較を行ったが, 共通する配列は見つからなかった.

【結論】TA4 ゲノムに含まれる病原因子の多くが他のレンサ球菌と共通しており, 水平伝播を介して獲得した可能性が考えられる.

(非学会員共同研究者: 水谷哲哉, 片山幸枝; 東京農工大学)

039. 伴侶動物由来犬レンサ球菌における M-like protein gene 保有株の宿主情報と塩基配列多型

北里大学大学院感染制御科学府感染症学研究室¹⁾,

北里大学北里生命科学研究所感染症学研究室²⁾, サンリツセルコバ検査センター臨床検査部³⁾

福島 康仁¹⁾ 後藤美江子²⁾ 吉田 春乃¹⁾²⁾
露木 勇三²⁾³⁾ 高橋 孝¹⁾²⁾

【目的】伴侶動物細菌感染症の起因菌として犬レンサ球菌 (*Streptococcus canis*, Sc) が検出される。この Sc が保有する M-like protein gene (*scm*) は宿主免疫応答の重要な回避因子と考えられている。そこで、当研究の目的は、1. Sc における *scm* の保有状況と宿主情報との関連 2. 時系列的解析を通じた *scm* の全長配列に関する遺伝的多様性の検証とした。

【方法】2015年4月～5月/2017年4月～5月に病的な同動物より Sc 分離株と宿主情報を得た。1. 得られた Sc に対して *scm* 保有の有無と宿主情報との関連性を解析した。2. 同保有株において *scm* の全長配列を決定し、RAPD (反復配列多形解析) 法による系統解析も行った。

【結果】1. *scm* 増幅結果より、2015年は18都道府県から保有株48株(70.6%) / 非保有株20株(29.4%)、2017年度は19都道府県から保有株97株(82.9%) / 非保有株20株(17.1%)を確認した。2015年/2017年ともに *scm* 保有と分離地域(東京)との有意な関連性を認めた。2. *scm* 全長配列の長さは、1,341bp (2015: n=3/2017: n=7) / 1,320bp (2017: n=1のみ) / 1,311bp (2015: n=21/2017: n=55) / 1,308bp (2015: n=15/2017: n=18) / 1,305bp (2015: n=7/2017: n=16) / 1,302bp (2015: n=1のみ) / 228bp (2015: n=1のみ) であった。また、RAPD法の結果より保有/非保有株において一部の系統化と他の多型を認めた。

【考察】*scm* 保有と分離地域との関連性および *scm* が遺伝的多様性を保持する可能性がともに示唆された。

040. ヒト3次元培養皮膚モデルを用いた手指消毒薬の細胞障害性の検討

福島県立医科大学感染制御学講座

柏崎 潤, 仲村 究
斎藤 恭一, 金光 敬二

【背景】医療施設における手指衛生の方法として一般的に速乾性アルコール製剤が推奨され、目に見える汚染がある際には石けんと流水が推奨されている。しかし、それらを頻繁に使用するため、医療従事者の手荒れの問題は無視できない。本研究では手指消毒薬の皮膚細胞に対する障害性について検討する。

【目的】ヒト3次元培養皮膚モデルに各種手指消毒薬を用いさせ細胞障害性について評価する。

【方法】手指消毒薬はクロルヘキシジングルコン酸塩(以下CHG)製剤, 1% CHG エタノール製剤, 83% エタノール製剤, 0.5% ポビドンヨード製剤, 0.2% 塩化ベンザルコニウム製剤を使用し、それに加えオゾン水(4 ppm)と negative control として蒸留水, positive control として5%SDSを使用した。皮膚細胞はLabCyte EPI-MODEL (J-TEC社)を使用した。試験物質の適用および洗浄手順の後、皮膚細胞を42時間培養し皮膚細胞の生存率をMTTアッセ

イにて評価した。角化層表面の観察はHITACHI SU8220を用いて5,000倍拡大にて観察した。培養上清を回収しELISAにて角質細胞から産生される炎症性サイトカインのIL-1 α を測定した。

【結果】オゾン水を除くいずれの手指消毒薬においても、3分から15分間と曝露する時間の延長に伴い、皮膚細胞への障害性を認めた。同様に、手指消毒薬によりIL-1 α の産生を認め、SEMの観察でも細胞表面の粗造化を認めた。

【結語】今回の検討から、手指消毒薬を繰り返し使用することで、皮膚組織の炎症が惹起されることが示唆された。

043. 経尿道的結石破碎術後の発熱は術前細菌尿の存在と関連するか

東京医科大学茨城医療センター¹⁾, 東京医科大学病院感染制御部²⁾

渡邊 裕介¹⁾²⁾ 佐藤 昭裕¹⁾²⁾
中村 造²⁾ 渡邊 秀裕²⁾

【背景】経尿道的結石破碎術(TUL)は尿路結石症の治療として有効だが、術後感染や敗血症が3%程度で生じる。術後感染予防抗菌薬適正使用の為の実践ガイドラインでは術前に細菌尿の陰性化を勧めているが、その根拠は確立されていない。

【方法】東京医科大学茨城医療センターにおいて、過去3年間にTULが施行された87例を対象に、後方視的に周術期予防的抗菌薬、術後の発熱、術前尿培養の提出状況、転帰を検討した。術後の発熱は術後24時間以内に38℃以上と定義した。

【結果】周術期予防的抗菌薬は全例投与され、CTM 84例、CEZ 2例、LVFX 1例であった。術後に発熱した13例中8例で抗菌薬が継続投与され、1例でPIPC/TAZへ変更、1例で集中治療を要した。術前尿培養が提出された45例のうち、42例が陽性となった。そのうち陰性化を確認したのは3例(1.5%)のみで、全例術後の発熱はなく、残り39例中7例(17.9%)は術後に発熱した。術前尿培養は*Escherichia coli* 3例、*Enterococcus* 属2例、*Corynebacterium* 属2例、MSSA 1例、A群連鎖球菌1例であった。

【結論】当院のTUL前の尿培養の提出率は低く、尿培養の陰性化を確認しない症例では17.9%で術後に発熱を認めた。重症例や治療期間が長期になる症例も見られた為、TUL前には尿培養の提出に加え、細菌尿の陰性化が必要である可能性が示唆された。

044. *Citrobacter koseri* による尿路感染症の4例 荏原病院感染症内科

田宮 彩, 中村(内山) ふくみ
松山 怜美, 佐原 利典, 松平 慶
大西 健児

【背景】*Citrobacter* 属は成人尿路感染症の起炎菌としては頻度が低いが、65歳以上の男性に多く尿路デバイスや免疫不全がリスク因子である。当院で経験した4例の*Citrobacter koseri*による尿路感染症の臨床的特徴を検討

したので報告する。

【症例1】89歳女性。頻尿の既往あり。尿培養よりムコイド型 *C. koseri* を検出。CMZ, CTRX で治療し、血沈高値のため LVFX を12週間投与した。

【症例2】83歳男性。前立腺肥大、精巣上体炎の既往あり。尿培養より *C. koseri* を検出。CTRX, LVFX で14日間加療した。

【症例3】60歳男性。小児麻痺、サルコイドーシスの既往あり。尿培養よりムコイド型 *C. koseri* を検出。CMZ, LVFX で15日間加療した。

【症例4】87歳男性。食道癌、尋常性乾癬の既往あり。入院時の腹部CTで多発膀胱憩室が指摘された。入院時はショック状態であった。尿培養よりムコイド型 *C. koseri* を検出。現在、CMZで加療中である。4例とも血液培養は陰性で腎臓や遠隔臓器の膿瘍形成はなかった。抗菌薬の薬剤感受性は良好であった。

【考察】当院で経験した症例はいずれも60歳以上の高齢者で男性患者が多く、これまでの報告と合致した。糖尿病合併や免疫抑制薬投与の既往はなく、過去1年の入院歴はなかった。尿路デバイス留置例はなかったが、全例に尿路系の異常を認めた。当院で経験した4例中3例でムコイド型 *C. koseri* が検出されており、病原性に関連する可能性が示唆された。

045. 血液培養から *Haemophilus parainfluenzae* が検出された結石性腎盂腎炎の1例

岐阜県総合医療センター

細川 貴弘, 鈴木 純

【緒言】*Haemophilus parainfluenzae* (*H. parainfluenzae*) はヒトの口腔内に常在し、感染性心内膜炎の原因となることが知られているが尿路感染症の報告は稀である。今回、*H. parainfluenzae* による結石性腎盂腎炎の症例を経験したので文献的考察を交えて報告する。

【症例】2型糖尿病がある66歳男性。尿管結石の既往がある。突然の悪寒戦慄を伴う発熱を主訴に外来受診し結石性腎盂腎炎の診断となり、尿管ステント留置および抗菌薬治療目的で入院となった。入院時の血液培養から *H. parainfluenzae* を検出した。ステント留置時の尿のグラム染色でグラム陰性桿菌を認めたが、血液寒天培地には菌の発育を認めず、チョコレート寒天培地を追加した所 *Haemophilus* 属を疑う菌の発育を認め、*H. parainfluenzae* と同定された。病歴や身体診察では感染性心内膜炎を疑う所見はなく、血液培養は治療開始後速やかに陰性化し、経食道心エコーでも疣贅の指摘はなかったことから感染性心内膜炎は否定的と考え、*H. parainfluenzae* による結石性腎盂腎炎と診断した。セフメタゾールからアンピシリンに de-escalation し2週間の治療を行い軽快した。

【考察】*Haemophilus* 属による尿路感染症は1%以下と頻度は低いが、腎結石や泌尿器科的処置によりリスクが上がると言われている。*H. parainfluenzae* が血液培養から検出された際に尿路結石などのリスクがあれば、感染性心内

膜炎に加え尿路感染症も鑑別にあげる必要がある。

046. 適切な抗菌薬加療したが1週間の経過で膿瘍形成した嫌気性菌による前立腺膿瘍の1例

トヨタ記念病院救急科¹⁾, トヨタ記念病院集中治療科²⁾, トヨタ記念病院感染症科³⁾

笠原 大輔¹⁾ 西川 佳友¹⁾ 南 仁哲²⁾
加藤 拓樹³⁾ 川端 厚³⁾

【症例】58歳男性。

【主訴】悪寒戦慄。

【既往歴】高血圧、急性心筋梗塞。

【現病歴】入院5日前頃から会陰部痛あり、入院当日に悪寒戦慄をきたし救急搬送された。JCS1, 体温39.2°C, 脈拍99回/分, 血圧136/85mmHg, 呼吸数25回/分, SpO₂: 92% (室内気)。会陰部圧痛を認めた。直腸診, 肛門鏡では有意な所見は認めなかった。WBC減少, 好中球数減少(430/μL), CRP上昇, 膿尿を認めた。CTで異常所見は認めなかった。

【入院後経過】発熱性好中球減少症, 尿路感染症疑いで入院となった。MEPM 3g/dayを開始した。第2病日に血圧低下, 腎機能障害を認め、集学的治療を行った。第4病日に血液培養で *Peptoniphilus asaccharolyticus* が同定され、別の嫌気性菌も検出された。抗菌薬継続で経過良好であったが、第8病日に再度悪寒戦慄, 血圧低下を認め、再検CTで入院時CTでは認めなかった前立腺膿瘍を認めた。同日ドレナージを施行し、膿培養からは上記菌を含めた複数の嫌気性菌が同定された。その後は経過良好で第14病日にSTFX内服に切り替え、第18病日退院とし、計6週間抗菌薬投与を行った。以降再燃を認めていない。入院時および第8病日のPSA値は上昇を認めなかった。

【考察】前立腺膿瘍は稀な疾患であり、糖尿病や免疫不全などに合併し、しばしば重症化する。今回我々は適切な初期治療を行ったが、1週間の経過で膿瘍形成した。複数の嫌気性菌による前立腺膿瘍を経験したため若干の文献的考察を加え報告する。

047. 尿中肺炎球菌抗原検査と尿中レジオネラ抗原検査の両偽陽性が疑われた心原性肺水腫の1例

市立津市民病院救急診療科・集中治療部

大手 裕之

【症例】63歳男性。

【既往歴】糖尿病, 高血圧, 慢性腎不全。

【現病歴】来院当日の夕方に全身の関節痛が出現した。就寝時に臥位になった際に咳嗽が出現し入眠できず、38°Cの発熱も認めたため救急外来を受診した。

【来院後経過】来院時、意識清明, 体温37.7°C, 血圧132/55mmHg, 脈拍95/min, SpO₂: 83% (room air)。右前胸部でcoarse crackleを聴取し両足背浮腫を認めた。血液検査では白血球4,300/μL, CRP 0.88mg/dLであった。CTで右肺野優位にスリガラス影を認めた。抗原検査では尿中肺炎球菌抗原陽性, 尿中レジオネラ抗原陽性, インフルエンザ迅速抗原陽性であった。ICUに収容し人工呼吸管理

とした。気管支鏡で喀痰採取を試みたが膿性痰なく、Miller & Jones 分類で M1 の喀痰しか採取できずグラム染色は陰性であった。重症肺炎としてレボフロキサシン、ピペラシリン/タゾバクタム、ペラミビルの投与を開始した。心不全による呼吸不全の可能性も考慮し、CRRTを導入し除水を開始した。呼吸状態は入院2日目には著名に改善し、抜管した。入院3日目に再検したCTでは肺野の浸潤影は消失しており同日に測定したBNP値は2,042であった。治療への反応からインフルエンザ感染を契機とした心原性肺水腫による呼吸不全であったと考えられた。

【考察】尿中抗原検査は特異度が高いという報告が多いが偽陽性の報告も散見される。患者背景、病歴、喀痰グラム染色などと合わせて総合的に診断することが重要である。

048. 意識障害で搬送されたレジオネラ肺炎患者

セコメディック病院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⁾ 竹入 彩乃²⁾

【症例】73歳男性。

【主訴】意識障害。

【既往歴】肺結核。

【現病歴】競馬場で夜勤後、50ccバイクで帰宅中、住宅街を何度も徘徊していた。自己転倒、意識混濁していると、住民から救急要請。

【身体所見】JCS-2, BT 39.9℃, HR 115/分, RR 24/分, BP 98/72mmHg, SpO₂ 96% (RoomAir), 外傷所見は擦過傷程度であった。両側肺音減弱しており、不穏様に手足をばたつかせ、泥状便失禁を伴っていた。

【検査所見】頭部CT：脳出血なし、髄液検査特記所見なし、採血：AST 54U/L, ALT 26U/L, LDH 286U/L, BUN 36.9g/dL, Cr 1.24mg/dL, Na 137mEq/L, CRP 24.31mg/dL, WBC 13,300/μL, 胸部CT：周囲にすりガラス陰影を伴ったconsolidationがみられた。

【経過】意識障害がみられ、肺音減弱と下痢を伴い、採血にて肝腎機能障害がみられ、胸部CT所見からもレジオネラ肺炎を疑った。尿検査を追加して尿中レジオネラ抗原陽性であった。レジオネラ肺炎として速やかに入院しNQs投与加療して意識障害改善した。

【考察】レジオネラ肺炎の場合、肺外症状のみで来院されることが少なくない疾患であり、不適切な治療に至ると死亡リスクが高い疾患である。仮にレジオネラ尿中抗原陰性でも、R. Fiumefreddoらの診断スコア、Winthrop-University Hospital Criteriaを用いたり、周囲にすりガラス陰影を伴ったconsolidationや大葉性肺炎パターンの際は、肺外病変からもレジオネラ肺炎を鑑別に入れる必要がある。

049. 急性呼吸不全を呈した成人発症 *Yersinia enterocolitica* 感染症の2症例

坂総合病院

高橋 洋, 木村 望, 矢島 剛洋

神宮 大輔, 生方 智, 庄司 淳

【症例1】83歳男性、基礎疾患糖尿病あり。発熱、歩行困難にて当院救急搬入。発熱39.4℃、低酸素血症も認め気管支肺炎疑いとして呼吸器科入院となった。SBT/ABPC投与にてすみやかに病勢は改善した。喀痰培養からは有意菌は検出されなかったが、初診時の血液培養が2セット陽性となり、分離菌は *Yersinia enterocolitica* と同定された。病歴を再聴取したが、動物との濃厚接触機会や食中毒、輸血などのエピソードは確認されなかった。

【症例2】55歳女性、多数の動物種を飼育している。39℃台の発熱、頭痛、関節痛が数日間持続して精査目的入院。皮疹、下痢、低酸素血症も随伴し重症化したらMINO投与開始後は順調に病勢は改善した。各種培養では有意菌は分離されなかったが、動物由来感染症を想定して検査を重ねたところ、血液検体が特異的PCRで陽性となり、本菌による重症型の全身性感染症であったことが判明した。

【考察】*Y. enterocolitica* 感染症は哺乳類や齧歯類を保菌動物とする動物由来感染症であり、小児の腸炎や回盲部リンパ節炎の報告例が多いが、今回のような重篤な基礎疾患を有しない成人菌血症例の報告は稀である。文献的には咽頭炎など気道感染症状を呈する場合もあること、壊死性肺炎の原因となりうることも報告されており、呼吸器科医にとっても一定の注意は必要と考えられる。

050. 下咽頭癌化学療法的好中球減少時に *Stenotrophomonas maltophilia* 肺炎を発症した1例

手稲溪仁会病院総合内科・感染症科

阿河 昌治, 松坂 俊

【症例】75歳男性。下咽頭癌に対して、X年5月23日より放射線化学療法を開始した。6月13日に39℃台の発熱があり、好中球も減少傾向であったためCFPMの投与を開始した。その後も発熱は持続したため、17日に当科を受診した。身体所見上熱源は明らかではなく、体幹部CTでは右肺野にごく軽度のスリガラス影が散見された。カテーテル関連血流感染の可能性を考えてVCMを追加した。19日に好中球数370/μLと低下し、発熱が持続したこと、呼吸状態認が悪化したことから20日に再度CTを施行したところ、右肺に多発する結節性浸潤影を新規に認めた。皮下埋め込み型ポートを抜去し、抗菌薬をPIPC/TAZ, CPFX, VCMに変更した。同日に提出した喀痰培養で *Stenotrophomonas maltophilia* が陽性になり、その他に有意な菌を認めなかったため原因菌と判断した。臨床経過、PIPC/TAZ, CPFXに対する感受性結果から同薬を継続し、好中球が上昇した後7月1日からST合剤に変更した。7月4日以降解熱し、7月14日にST合剤の投与を終了した。

【考察】*S. maltophilia* は、日和見感染の原因菌として知られている。プラスチックへの親和性とバイオフィーム形成能力から肺感染では人工呼吸器関連肺炎が多いが、好中球減少などの免疫抑制状態では原因菌となり得る。定着菌であることも多いものの、肺炎を示唆する臨床徴候を認める場合真の感染として解釈し治療するべきである。

051. 高齢者肺炎の細菌学的検討

野村病院内科・総合診療部門

佐藤 文哉

日本では肺炎による死亡者の多くが高齢者である。「成人肺炎診療ガイドライン2017」では易反復性の誤嚥性肺炎のリスクがあるか、疾患末期や老衰の状態では、個人の意思やQOLを考慮した治療・ケアを選択することが盛り込まれた。エンピリック治療の段階で細菌学的な検査をして、得られた結果を基に標的治療を行うことも推奨されている。

【目的】高齢者肺炎の原因菌の解析から、治療法と予後を検討する。

【方法】2016年4月から2018年1月までの22カ月間に、肺炎で入院した65歳以上の患者で、喀痰培養結果が得られた症例を後方視的に解析した。

【成績】96名の患者の平均年齢は86.7歳で、年齢群では90～94歳が34名と多かった。喀痰培養で原因菌が推定できたのは55%で、そのうち57%が腸内細菌科細菌(16.2%がESBL)だった。83%にSBT/ABPCが経験的に投与され、30日以内の死亡は12.5%であった。

【結論】ADLが低下した高齢者では寝たきりや誤嚥の反復が多く、腸内細菌科細菌が肺炎の原因となることが示唆された。口腔ケアや嚥下機能評価による肺炎予防に加え、耐性菌リスクを考えた抗菌薬の選択が求められる。

053. 準高齢者・高齢者・超高齢者の肺炎入院症例の予後の検討

新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科¹⁾、新潟大学大学院医歯学総合研究科新潟地域医療学講座²⁾、新潟大学医歯学総合病院医科総合診療部³⁾、新潟県立坂町病院内科⁴⁾、新潟県立津川病院内科⁵⁾、佐渡市立両津病院内科⁶⁾、新潟県立新発田病院呼吸器内科⁷⁾、長岡赤十字病院感染症科⁸⁾、新潟市市民病院感染症科⁹⁾

島津 翔¹⁾ 小泉 健¹⁾²⁾ 袴田真理子¹⁾永野 啓¹⁾ 尾方 英至¹⁾ 張 仁美¹⁾青木 信将¹⁾ 佐藤 瑞穂¹⁾ 坂上亜希子¹⁾茂呂 寛¹⁾ 菊地 利明¹⁾ 長谷川隆志³⁾鈴木 榮一³⁾ 近 幸吉⁴⁾ 原 勝人⁵⁾石塚 修⁶⁾ 田邊 嘉也⁷⁾ 西堀 武明⁸⁾塚田 弘樹⁹⁾

【目的】高齢化が進行し、平均寿命が延伸している本邦において、2017年に日本老年医学会から、65歳から74歳を準高齢期、75歳から89歳を高齢期、90歳以上を超高齢期とする提言がなされたことをふまえ、高齢者の死因として重要な肺炎についての予後を検討し、高齢者肺炎の実情を調べる。

【方法】新潟県立坂町病院・新潟県立津川病院に2014年4月からの2年間にNHCAPの診断で新規入院した65歳以上のNHCAP症例611例をレトロスペクティブに評価した。アウトカムとしては、入院時の肺炎エピソードで死亡

した率のみを算出した初回肺炎死亡率のほか、30日死亡率を用いた。

【結果】NHCAP症例611例のうち、準高齢者が53例、高齢者が350例、超高齢者が208例であった。準高齢者・高齢者・超高齢者の順に、初回肺炎死亡率は10.2%・8.9%・10.6%、30日死亡率は13.2%・17.4%・20.2%であった。高齢者・超高齢者になるほどADL低下者が多く、肺炎重症度(ADROP・PSI)でも重症者が多かった。重症度毎での検討では、準高齢者・高齢者・超高齢者間で初回肺炎死亡率・30日死亡率は差異がみられなかった。ADL毎の検討では、3者間で、初回肺炎死亡率に差異はなかったものの、30日死亡率は、高齢になるほど効率であった。

【考察】高齢となっても純粋な肺炎予後である初回肺炎死亡率に影響はないと考えられた。ADL低下者では30日死亡(肺炎以外の死亡を含む)が高いことから、年齢よりADLの要素が肺炎予後に重要である。

054. Respiratory syncytial virus (RSV) 感染患者及び human metapneumovirus (hMPV) 感染患者における Patient Journey

ヤンセンファーマ株式会社

能瀬 梓早, 福島 耕治

【背景】RSVやhMPV感染を原因とする急性呼吸器感染症の、発症・診断・治療・後観察までの期間における患者や介護者の心理的負担も含めた経過については、これまで明確には示されていない。

【目的】重症化したRSV感染症及びhMPV感染症を経験した成人患者又はその介護者や小児患者の養育者に対して個別インタビューを行い、Patient journeyとして症状自覚/他覚から後観察に至るまでの心理的变化を可視化することで、患者又は養育者/介護者に対して迅速な治療を提供するためのクリティカルパスを明らかにすることを目的に本調査を行った。

【方法】東日本在住の乳幼児RSV感染者の養育者4名、成人RSV/hMPV感染者5名(うち1名は介護者同席)に個別インタビューを行い、主題分析及びプロセスマッピングを用いた定性調査を行った。インタビューでは、疾患に関わる一連のプロセス(症状自覚/他覚、外来受診、入院、後観察)における心理的变化や行動に関する第三者機関による聞き取り調査を行った。

【成績】患者グループに関わらず、症状自覚/他覚からかかりつけ医を外来受診するまでは速やかであるものの、その後入院までには、かかりつけ医を何度も外来受診するケースが散見された。特に1歳以上の幼児の場合には、RSV検査を受けるまでに時間を要することから、入院までの期間に養育者の心理的不安が最も大きくなることがわかった。また、成人においては疾患の原因ウイルス特定への興味が高い傾向が認められた。患者グループに関わらず、家族内感染が認められた。

【結論】患者又は養育者/介護者の視点で、重症化したRSV/hMPV感染症の一連のプロセスを可視化することができ

た。今回得られた知見からは、疾患の負担感軽減のための早期診断の必要性の浸透及び、家族内感染予防などを目的とした疾患啓蒙に活用できる可能性があると考ええる。

055. 日本における細菌性肺炎入院診療の現状分析 (1)

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】日本呼吸器学会から「成人肺炎診療ガイドライン 2017」が公表された。実臨床におけるその影響を評価するためにまずは2016年度DPC退院患者調査データを分析し報告する。

【方法】DPC対象病院のデータのうち040080肺炎等の集団を分析した。主要な1,666の急性期病院からのデータで本邦の肺炎入院診療の現状を示すと考えた。

【結果】15歳以上の市中肺炎でない肺炎等(18,221件)と市中肺炎(289,623件)に分類され、市中肺炎に比べ市中肺炎でない肺炎の予後(院内死亡割合)は有意に悪い。年齢別では、市中肺炎は15歳以上65歳未満(41,983件)、65歳以上75歳未満(41,911件)、75歳以上(138,683件)に分類され、75歳以上の院内死亡割合は20.5%であった。さらに、手術(輸血を含む)あり・なし、人工呼吸あり・なし、定義副傷病名(胸水等、心不全、偽膜性腸炎)あり・なしで分類され、15歳以上ではA-DROPで細分類される。15歳以上の肺炎では年齢、手術、人工呼吸は予後予測因子であり、市中肺炎では65歳以上の手術なしでは定義副傷病名とA-DROPも予後予測因子であった。75歳以上・人工呼吸ありでは院内死亡割合が50%前後であった。なお、起炎菌同定割合は20%前後と推定された。

【結論】今回の分析で本邦の肺炎入院診療の現状が把握できた。75歳以上で高度の呼吸不全がある場合人工呼吸の可否が倫理的問題になると推測された。今後は公表された肺炎ガイドラインが実臨床にどのように影響するか毎年継続して分析する予定である。出来れば多変量解析し、肺炎院内死亡予測式を提案し、侵襲性のある介入の是非を決断する資料になればと考えている。

057. 歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* はインフルエンザウイルスのヘマグルチニンを開裂し感染を促進する

日本大学歯学部細菌学講座¹⁾、同 総合歯学研究 所生体防御部門²⁾

神尾 宜昌¹⁾²⁾ 田村 宗明¹⁾²⁾ 今井 健一¹⁾²⁾

【目的】A型インフルエンザウイルス(IAV)が宿主細胞に感染するには、ウイルス表面のヘマグルチニン(HA0)がプロテアーゼによりHA1とHA2に開裂して膜融合能を獲得することが必須である。このプロテアーゼは主に宿主由来だが、黄色ブドウ球菌由来のプロテアーゼでも開裂する。口腔ケアがインフルエンザ発症のリスクを低下させる事実から、口腔細菌由来プロテアーゼがHAを開裂し、IAV感染に関与する可能性がある。歯周病原菌の *Porphyromonas gingivalis* (Pg) は、アルギニンを切断するジンジパイン(Rgp)とリシンを切断するジンジパイン(Kgp)を産生することから、本研究ではジンジパインが

IAVの感染成立に関与するか検討を行った。

【方法・結果】Pgは、ATCC33277(wild-type)およびKgp欠損株(KDP129)、Rgp欠損株(KDP133)、Rgp Kgp両酵素欠損株(KDP136)の培養上清(Sup)を用いた。Pg SupがHAの開裂に及ぼす影響を検討した結果、wild-typeとKDP129においてHAの開裂を認めたが、KDP133とKDP136では影響を認めなかった。Pg SupによりIAVが感染性を獲得したか否かを細胞感染実験により検討した結果、wild-typeとKDP129では多くの感染細胞を認めたが、KDP133とKDP136ではほとんど感染が成立しなかった。

【結論】Pgが産生するRgpがHAを開裂し、IAVは感染性を獲得することが明らかとなった。この結果から、口腔ケアにより口腔内細菌数をコントロールすることは、IAV感染予防に効果があることが示唆された。

058. インフルエンザ診断における、POCT用遺伝子検査機器「コバス Liat」及びコバス Influenza A/Bの臨床性能評価試験

筑波メディカルセンター病院感染症内科¹⁾、同 臨床検査医学科²⁾、同 呼吸器内科³⁾

明石 祐作¹⁾ 鈴木 広道¹⁾²⁾ 石川 博一³⁾

【背景】わが国ではインフルエンザの診断に、迅速抗原検査が広く使われている。一方、北米を中心とした海外では、迅速遺伝子検査装置が開発され、point of care molecular testing (POCT) に用いられている。今回、POCT用遺伝子検査機器「コバス Liat」および専用試薬コバス Influenza A/B(以下Liat)の臨床性能評価を実施した。

【方法】2017年12月から2018年2月までに、筑波メディカルセンター病院でインフルエンザ感染を疑い、迅速抗原検査を実施した患者を対象とした。同意が得られた場合、鼻咽頭検体を新たに採取し、Liatで評価した。採取した検体は約80℃で凍結保管し、Nested-PCRを実施、結果を比較した。

【結果】期間中159名で評価を実施し、抗原検査は44名、Liatは77名で陽性だった。LiatとNested-PCRは98%の一致率を示した。Nested-PCRと結果が一致しなかった患者は4名で、いずれもLiat陽性、Nested-PCR陰性であった。検査依頼から結果報告までのturnaround timeは中央値30分(四分位範囲:28~35分)だった。抗原検査の感度は57%、特異度100%であり、発症時間で差は認められなかった。

【結論】本臨床性能評価試験により、Liatは短時間で高感度にインフルエンザウイルスを検出可能であると示された。抗原検査と比較し処理できる検体数が限られ、且つ検査費用が高額であるため、重症化が懸念される場合や、感染管理などに適応があると考えた。

(非学会員共同研究者:上田淳夫、今井博則、野竹重幸; 筑波メディカルセンター)

059. インフルエンザ研究—NA 阻害剤投与時のウイルス動態, 免疫学的指標及び伝播の相互相関 (Part-1: ウィルスと抗体価) —

廣津医院¹⁾, 塩野義製薬株式会社²⁾

廣津 伸夫¹⁾ 税所 優²⁾

長谷川貴文²⁾ 宍戸 貴雄²⁾

【序文】 インフルエンザはヒトの免疫に抗してヒト-ヒト間で伝播する。まずは Part-1 で前向きランダム化の NA 阻害剤 4 剤比較試験を 2013~2015 (2 シーズン) に実施, その中でウイルス動態と免疫応答の関係を精査した。

【試験条件】 4~12 歳の小児患者を対象としてペラミビル (PV), オセルタミビル (OV), ザナミビル, ラニナミビルの何れかを 123 名 (FAS) にランダムに割り付けた。動的割り付け因子として年齢 (<7 歳/≥7 歳) 及びワクチン接種の有無を適用した。鼻腔スワブにてウイルス力価 (主要エンドポイント) を測定 ([投与前, 2 日目 (可能な限り), 3 日目以降は迅速診断が陰性になるまで毎日実施) すると共に抗体価の動態を調査した。更に両者の動態の相関性, 患者の背景因子 (ワクチン接種歴, 罹患歴) の両挙動への影響も併せて検討した。

【結果】 多重性を考慮しても PV 群では OV 群に比べ有意 ($p=0.035$) に早くウイルスの消失が認められた。更にウイルスの動態と抗体上昇率の間に明瞭な相関関係を認めた。加えて背景因子 (ワクチン接種歴, 同型/亜型の罹患歴) は抗体価の初期値へリーズナブルに影響していた。また H3N2 ウイルスの過去の罹患歴別 (有/無) にウイルス動態を比較したところ, 罹患有が有意に早くウイルスを消失した。さらには罹患の有無別かつ薬剤別では, 宿主免疫への依存性の点で薬剤プロファイルの違いを反映したウイルス動態が認められた。

060. インフルエンザ研究—NA 阻害剤投与時のウイルス動態, 免疫学的指標及び伝播の相互相関 (Part-2: ウィルスと家族内伝播) —

廣津医院¹⁾, 塩野義製薬株式会社²⁾

廣津 伸夫¹⁾ 税所 優²⁾ 長谷川貴文²⁾

【序文】 インフルエンザは頻繁に家族内伝播を引き起こす。これまで家族内で初発感染患者を NA 阻害剤で治療することで無治療時に比してインフルエンザの伝播が抑えられることが判明していたが, NA 阻害剤毎の家族内伝播率の違いについてはデータ取得に制限のあるデータベース研究によるものが主として知られている。

【試験条件】 Part-2 では前向き観察研究として 2010 年~2016 年 (6 シーズン) に渡り, ウィルス型・亜型別に家族内伝播率を検討した。家族内において初発感染患者の発症 24 時間後から 7 日までの 2 次的発症を家族内伝播と定義した。インフルエンザ A 型 (H1N1pdm 及び H3N2) で計 1,146 名, B 型で 661 名, 計 1,807 名を index 患者として薬剤投与を行い, 家族内への伝播率を調査した。

【結果】 影響因子 (年齢, 治療開始までの時間, ワクチン接種歴) にて調整を行った結果, A 型ではペラミビル (PV)

とザナミビル (ZV) がオセルタミビル (OV) に比し有意に家族内伝播率が低く, B 型では ZV とラニナミビル (LV) が, OV に比し有意に伝播率が低かった。また B 型は A 型より 1~2 日遅れて伝播する傾向が認められた。この型に因る伝播時期の違いが薬剤別抑制効果の違いに関連すると考えられた。すなわち part-1 で認められた早期の抗ウイルス効果を発揮する PV や ZV は A 型に, 5 日間投与の ZV や Long active の LV は伝播がより遅い時期に盛んな B 型に伝播抑制効果が高いと考えられた。

061. エンテロバクター血流感染症の現状解析

順天堂大学医学部総合診療科¹⁾, 順天堂大学大学院医学研究科感染制御科学²⁾, 東京医科大学八王子医療センター感染症科³⁾, 順天堂大学医学部附属順天堂医院臨床検査部⁴⁾

福井由希子¹⁾ 上原 由紀¹⁾²⁾ 鈴木 麻衣¹⁾

平井 由児¹⁾³⁾ 中村 文子⁴⁾ 内藤 俊夫¹⁾

【目的】 エンテロバクター血流感染症の現状と要因を明らかにする。

【方法】 2016 年に順天堂大学医学部附属順天堂医院においてエンテロバクター血流感染症と確定診断された患者の, 血液培養またはカテーテル先端培養の結果と, 後方視的に得た患者診療録情報を併せて解析した。

【結果】 エンテロバクター血流感染症は 29 例であった (58.3 ± 24.3 歳, 男性: 女性=17: 12)。分離された 29 株全てメロベネム, ゲンタマイシン, レボフロキサシンに感性であったが, ピペラシリン, ピペラシリン/タゾバクタム, セフメタゾール, セフトキシムには, それぞれ 24.2%, 17.2%, 89.7%, 24.1% が耐性であった。17 例 (58.6%) が悪性腫瘍を有し, 胆嚢癌 (n=8, 23.5%) が最も多く, 続いて膵癌 (n=3, 17.6%), 食道癌と膀胱癌 (各 n=2, 11.7%) が続いた。胆道感染症 10 例中悪性腫瘍例は 8 例 (80%) と多く, 一方カテーテル関連血流感染症 10 例中悪性腫瘍例は 3 例 (30%) と少なかった。悪性腫瘍 17 例中 10 例 (58.8%) に 4 週間以内の抗菌薬投与歴があり, その分離株 10 株全てがセフメタゾール等の以前投与された抗菌薬に対して耐性を示した。

【考察】 胆道狭窄の要因となる悪性腫瘍を有し, かつセフメタゾール使用歴がある患者では, 胆道感染症からエンテロバクター血流感染症をきたしやすく, 初期治療で同菌に有効な抗菌薬が必要である。一方, カテーテル関連血流感染症には悪性腫瘍を有さない患者が多く今後対策が必要である。

062. 大酒家の女性に発症した *Klebsiella pneumoniae* K1 株による髄膜炎・多発膿瘍の 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内分泌代謝糖尿病内科¹⁾, 同 グローバルヘルスセンター感染症科²⁾, 獨協医科大学埼玉医療センター集中治療科³⁾, 斜里町国民健康保険病院内科⁴⁾, 国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター⁵⁾

伊藤 慶¹⁾ 高村 典子²⁾ 多田 勝重³⁾
石岡 春彦⁴⁾ 矢野 晴美⁵⁾

45歳女性。主婦，大酒家。そのほか健診で異常なし。受診4日前からの発熱と意識障害を主訴に救急外来に搬送された。意識E4V3M6，血圧117/46mmHg，脈拍数117回/分，呼吸数16回/分，体温36.2℃で，発語量は乏しかった。髄膜刺激徴候は陰性で，そのほか感染源を示唆する所見はなかった。血液検査で急性腎前性腎障害，肝胆道系酵素上昇を呈していた。髄液検査で初圧25cm，多核球3,037/uL，単核球186/uL，蛋白254mg/dL，糖19mg/dL（同時血糖168mg/dL），Gram染色は陰性であった。また，入院時の腹部造影CTで肝S7に膿瘍を示唆する所見を認めた。細菌性髄膜炎および肝膿瘍と診断し，セフトリアキソン，バンコマイシンを開始した。血液培養3セットから感受性良好な *Klebsiella pneumoniae* を分離し，string test陽性で，遺伝子検査でK1株と判明した。髄液培養は陰性だった。入院2日目に左眼の結膜充血と指数弁を認め，眼底検査で左眼内炎と診断し，抗菌薬の硝子体注射を開始，入院14日目に硝子体手術を施行した。入院9日目に肝膿瘍に対して穿刺ドレナージを施行し，同部位の検体からも *K. pneumoniae* を分離した。入院後に再検した体幹部造影CTでは両側感染性肺塞栓と右大腰筋膿瘍を認め，頭部造影MRIで前頭葉皮質下に複数の微小膿瘍を認めた。セフトリアキソン4g/日で38日間，胆石が生じたためセフェピムに変更してさらに22日間治療し，眼内炎の改善と多発膿瘍の縮小を確認し，入院61日目に退院した。

064. 軽症のアトピー性皮膚炎が誘因と考えられた多発筋膿瘍，骨盤内膿瘍の1例

東京品川病院総合内科

杉村 和宣，鈴木 謙

27歳，男性。軽症のアトピー性皮膚炎以外，特記すべき既往歴はなかった。X日に左臀部疼痛を訴え近医を受診した。骨盤部CT検査の結果，坐骨神経症と判断され，臀部にブロック注射を受けた。X+7日，左臀部痛と発熱を自覚したため当院救急外来を受診した。採血検査では白血球 $9.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，CRP 35.52mg/dLと著明な炎症反応の上昇を認めた。骨盤部CT・MRI検査では左梨状筋内に多発する膿瘍，骨盤内腹膜外腔膿瘍を認めた。SBT/ABPCで経験的投与を開始したが，X+8日血液培養検査からMSSAが検出されたためCEZ+CLDMに変更した。腹部外科，整形外科，放射線科にコンサルトしCTガイド下ドレナージを試みたが十分な効果は得られなかった。X+14日，骨盤部MRI検査では左脊柱起立筋，左腸骨筋，左内閉鎖筋，左梨状筋，左中・大臀筋および骨盤内腹膜外腔に膿瘍を認めた。全身症状が安定していたため抗菌薬治療を継続しX+37日，採血検査で白血球 $4.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，CRP 0.34mg/dLと炎症反応の改善，CT検査で膿瘍の消失を認めた。入院中の精査では免疫低下をきたす基礎疾患は認めなかった。過去の文献では，アトピー性皮膚炎重症度と黄色ブドウ球菌保菌量の相関性や，皮膚バリア機能低下による易感染性に

起因した皮下組織内膿瘍報告症例がある。今回，アトピー性皮膚炎が軽症であっても多発筋膿瘍に加え，骨盤内膿瘍にまで進展した症例を経験した。

（非学会員共同研究者：佐々木修，篠田雅宏，瓜生田曜造，新海正晴，外園晶子；東京品川病院総合内科）

065. *Aeromonas* 菌血症により硬膜下血腫に感染を来たした1例

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院

栗栖美由希，吉田 稔
若竹 春明，北野 夕佳

【はじめに】*Aeromonas* 感染症は消化管や皮膚，創部を侵入門戸として菌血症を起し，免疫不全患者や担痛患者では重症化することも報告されている。今回，横行結腸癌を侵入門戸とし，血行性に硬膜下血腫に感染を来たしたと判断した症例を経験したため報告する。

【症例】76歳男性。既往歴は特になし。来院当日からの発熱，右片麻痺，失語，意識障害を主訴に近医受診。CTにて慢性硬膜下血腫，右結石性腎盂腎炎及び両側水腎症を認め，精査加療目的に当院に転院搬送となった。来院当日，結石性腎盂腎炎に対する右腎瘻造設術及び慢性硬膜下血腫に対する穿刺ドレナージ術を施行。当初，結石性腎盂腎炎による敗血症を考慮し，PIPC/TAZで治療開始。しかし第2病日，血液及び頭蓋内血腫から運動性のあるグラム陰性桿菌を検出。*Aeromonas* 感染症を疑い，抗菌薬をCFPMに変更。後日，*Aeromonas hydrophila* が同定された。第9病日，追加の硬膜下膿瘍ドレナージ術を施行。CTRXに変更とし，以後5週間の抗菌薬投与を施行。経過中，意識状態を含めた病状改善が得られた。侵入門戸検索のため上下部消化管内視鏡検査を行い，横行結腸癌の診断に至った。【考察】*Aeromonas* 感染症による菌血症においては，消化管の疾患や悪性腫瘍を含めた侵入門戸の精査が必要と考える。また本症例では細菌検査室との連携により血液及び頭蓋内血腫からの菌の所見から *Aeromonas* 感染を疑い，早期治療介入を行うことが可能であった。

（非学会員共同研究者：岩井俊介，三上翔平，金光陽子，堤健，吉田 徹，榊井良裕；聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院）

066. 持続菌血症をきっかけに *Aeromonas hydrophila* complex による感染性大動脈瘤，感染性心内膜炎，椎体炎と診断した1例

亀田総合病院感染症科

山室 亮介，菊池 航紀，西原 悠二
黒田 浩一，矢野 勇大，細川 直登

【症例】82歳男性。入院前日から発熱，悪寒戦慄が出現し食事摂取困難となり，当院受診。入院時採取した血液培養から *Aeromonas hydrophila* complex が検出された。PIPC/TAZで治療開始したが，発熱と悪寒戦慄が続き，第2病日，第4病日に採取した血液培養から同菌が検出された。第4病日，造影CTで腹部大動脈周囲にairを認め感染性大動脈瘤と診断した。第5病日からCTRXへ変更し

た。Duke's criteria から感染性心内膜炎と診断し、第7病日からCPFXを併用した。腰痛を認め第11病日、MRIで第3, 4腰椎椎体炎と診断した。第13病日、下部消化管内視鏡でS状結腸癌を認めた。本人希望から感染性大動脈瘤の手術は行わず、血液培養陰性から6週点滴治療を行い、CPFX内服へ変更した。第62病日、自宅退院となった。

【考察】*A. hydrophila* complex 菌血症の原因は胆道感染や腹膜炎が多く、稀に椎体炎や感染性心内膜炎を起こす。本例は持続菌血症を認め、血管内感染症や膿瘍検索目的に撮影したCTで感染性大動脈炎と診断した。*A. hydrophila* complexによる感染性大動脈瘤は今まで報告されていない。基礎疾患は固形腫瘍が最も多く、本例はS状結腸癌が指摘された。グラム陰性桿菌菌血症は全例で血液培養を再検する意義に乏しいが、本例は発熱と悪寒戦慄が持続し、血液培養再検が感染性大動脈炎診断のきっかけになった。*A. hydrophila* complexは稀な病態として、感染性大動脈瘤を起こすことが分かった。

067. コモ膜下出血を契機に診断に至った *Nocardia nova* による感染性心内膜炎の1例

東京医科大学茨城医療センター感染症制御部

喜安 嘉彦

【症例】成人発症スティル病で入院中の22歳女性。プレドニン16mg/日、シクロスポリン120mg/日で加療中だった。入院143日目に急激な頭痛を発症し、頭部CTでコモ膜下出血と診断した。発症後3日目に施行した開頭術で右中大脳動脈末梢に動脈瘤とその周囲の化膿性病変を認めた。感染性心内膜炎の二次性播種性病変を疑い発症後5日目に施行した経胸壁心エコー検査で左室後ろ乳頭筋に付着する疣贅を認めた。発症後6日目に採取した血液培養およびグラム陽性桿菌を検出し、染色性および菌の形状から *Nocardia* 属と同定した。動脈瘤の切除後病理組織標本からも動脈周囲に同菌と考えられるグラム陽性桿菌を認め、*Nocardia* による感染性心内膜炎および感染性動脈瘤破裂と診断した。薬剤感受性検査で感性を示したイミペネムとアミカシンを投与し、弁置換を行うことなしに治療を完遂し、その後の再燃を認めていない。血液培養から検出した菌は16 rRNAの解析で *Nocardia nova* と同定した。

【考察】*Nocardia* の感染性心内膜炎は極めて稀であり、我々が英文文献を検索した限りではこれまで *N. nova* の感染性心内膜炎の報告はない。その多くで自己免疫疾患や臓器移植後の免疫抑制剤の使用が背景にあり、本症例でも発症に関連していたと考えられた。

これまでの *Nocardia* 感染性心内膜炎の報告では *Nocardia* の侵入門戸が不明なことが多かったが、本症例では発症前から肺に原因不明の浸潤影が度々出現してはβ-ラクタム系抗菌薬の投与で一時的に軽快する経過を繰り返しており、気道に侵入した *Nocardia* が肺に感染・再燃を繰り返す中で菌血症を起こし、感染性心内膜炎を発症したと考えられた。*Nocardia* の播種性感染症を防ぐためには気道感染の段階で細菌学的に診断し適切な治療を行うことが重

要と考える。

068. 治療薬選択に難渋しながら治療完遂した播種性ノカルジア症の1例

独立行政法人国立病院機構東京医療センター総合内科

林 智史, 森 伸晃

【症例】75歳女性。

【主訴】意識障害。

【現病歴】入院2カ月前より自己免疫性肝炎に対してPSL30mg内服していた。入院3日前より発熱、意識障害があり救急外来受診した。

【身体所見】JCS2, GCS E3V4M5, 38.4℃。左注視困難。構成失行、左半側空間無視があった。右背部に4cm大の軟部腫瘍あり。

【検査】WBC 18,700/μL, CRP 22.2mg/dL, 頭部CT検査で右頭頂葉と側頭葉に腫瘍様構造物、胸腹部造影CT検査で右肺尖部に低吸収腫瘍、右背部に軟部腫瘍を認めた。

【経過】初期は肺癌の脳転移を疑ったが、入院後の頭部MRI検査にて脳膿瘍を疑った。右背部の軟部腫瘍を穿刺して膿を認め、キニヨン染色陽性のグラム陽性桿菌を分離した。患者背景と膿の染色所見から *Nocardia* sp.を疑った。播種性ノカルジア症としてIPM/CS, AMK, ST合剤による治療開始した。16SrRNA遺伝子の塩基配列解析より *Nocardia farcinica* と同定。経過中にIPM/CSによる薬剤性脳症が生じたためLVFXへ変更した。同時期に食欲不振、嘔吐症状が生じ、感受性試験の結果からST合剤とLVFXをLZDに切り替えた。しかしLZDによる貧血、血小板低下を認めたため、CPFXに変更し、AMKの2剤併用とした。計8週間の経静脈的投与しており、頭部造影MRI検査では膿瘍の縮小を認めていたためMFLX単剤の内服薬に切り替えて退院した。退院後の頭部MRI検査で脳膿瘍は消失し、副作用も生じず、計1年間の治療を終了した。その後も再発は認めず、フォローアップを終了した。

【考察】播種性ノカルジア症治療の経口薬はST合剤やミノサイクリン、アモキシシリン・クラブラン酸を用いることが推奨される。過去の報告ではリネゾリドやモキシフロキサシンでの治療完遂例もあった。今回、ST合剤は副作用によって使用できなくなったため、感受性試験の結果や過去の報告をもとにMFLXを選択した。MFLXの長期投与が治療に有効な選択肢であることを示した。

069. 慢性の経過を辿り、補体欠損症の関与が疑われた播種性淋菌感染症の1例

東京大学医学部附属病院感染症内科

岸田 季之, 池内 和彦, 岡本 耕

北浦 慧, 小林 竜也, 若林 義賢

奥川 周, 森屋 恭爾

【緒言】播種性淋菌感染症は、淋菌感染症の0.5~3%に生じ、慢性の経過をたどることは少ない。今回我々は、慢性の発熱、移動性多発関節痛、四肢の膿疱を契機に播種性淋菌感染症と診断され、背景に補体欠損症の関与が疑われた

一例を経験したため報告する。

【症例】生来健康な50歳男性。入院半年前に性風俗店での性交渉があった。入院2カ月前より数日に1回の、悪寒・戦慄を伴う40℃近い発熱、および四肢に多発する膿疱、左第一指関節痛が出現した。同時期に移動性の膝関節痛も出現した。近医にてレボフロキサシンを投与されたが症状は改善せず、発熱出現後1カ月に採取された血液培養は陰性であった。皮膚生検では真皮～皮下の血管周囲の炎症を認め、血管炎を念頭にプレドニゾロンが開始されたが発熱が遷延したために、不明熱の精査目的に入院となった。入院時に再検した血液培養で *Neisseria gonorrhoeae* が発育し、播種性淋菌感染症と診断した。セフトリアキソンによる治療開始後は速やかに解熱し、皮疹は改善した。治療終了後4カ月に再燃はない。治療前および終了後の補体検査でC3、C4は正常、CH50は検出感度以下で、背景に未診断のC5-9欠損症が存在する可能性が示唆された。

【考察】補体欠損症の患者では、稀に淋菌関節炎や髄膜炎菌感染症が慢性化することが知られており、本症例で慢性化した播種性感染症となった原因と考えられた。

070. *Escherichia coli* による敗血症性ショックに伴う symmetric peripheral gangrene の1例

山梨県立中央病院総合診療科・感染症科

遠山 潤, 秋山裕太郎
日向 佑樹, 三河 貴裕

【現病歴】肝内胆管細胞癌に対して肝部分切除術を受けた84歳男性。術後1カ月半で発熱、悪寒戦慄を認め救急搬送された。来院時、体温39℃、血圧85/53mmHg、呼吸数30回/分で四肢末端にチアノーゼを認めた。敗血症性ショックと考え、集中治療室で集学的治療を開始。輸液に反応して血圧は上昇し、第3病日には一般病棟へ転出した。血液からは *Escherichia coli* が分離された。感染源は肝膿瘍と考えられた。その後、状態は安定していたが四肢末端のチアノーゼは増悪し、疼痛も認めた。両側橈骨動脈と足背動脈の拍動は触知良好であった。敗血症性ショックに伴う symmetric peripheral gangrene (SPG) と考え、四肢末端の保温とマッサージを行い第12病日には改善傾向を示し、第27病日には色調は良好となり疼痛も消失した。

【考察】SPGは二肢以上が同時に侵される、動脈閉塞を伴わない四肢遠位部の虚血性壊死である。心原性または敗血症性ショックに伴うことが多い。原因菌として *Neisseria meningitidis* が知られるが、*E. coli* による例も報告されている。稀な疾患であるため治療法は確立しておらず、約25%が四肢切断、50%以上で死に至ると報告されている。本例では早期にショック状態から離脱したことから、ノルアドレナリン使用量が少量であったことが四肢温存に繋がった可能性がある。

071. 壊死性肉芽腫性変化と思われる肝脾病変を有した治療抵抗性猫ひっかき病の1男児例

東京慈恵会医科大学附属柏病院小児科¹⁾、東京慈恵会医科大学小児科学講座²⁾、国立成育医療研究

センター生体防御系内科部免疫科³⁾

橘高 恵美¹⁾ 石川 尊士¹⁾³⁾ 和田 靖之¹⁾
齋藤 義弘²⁾ 河合 利尚³⁾ 久保 政勝¹⁾

猫ひっかき病 (Cat scratch disease : CSD) は *Bartonella henselae* による人畜共通感染症で、猫等による受傷後に有痛性所属リンパ節腫大が出現・持続するが、自然治癒例もみられ予後は一般に良好と考えられている。しかし2~17%の症例に全身症状が遷延し多彩な非定型症状を合併するといった報告もある。今回我々は遷延する発熱の経過中、腹部造影CTで肝・脾臓に多発性で増強効果のない小円形(1~5mm)低吸収域を有し、菌体抗原を用いた間接蛍光抗体法 (IFA) でCSDと診断した症例を経験した。

【症例】12歳男児。発熱、倦怠感、食思不振にて3週間にわたり近医で経過観察されていた。超音波検査でも造影CT所見と一致し多発性低~無エコー領域がみられ、壊死性肉芽腫性変化と考えた。頸部、腋窩、鼠径部でリンパ節腫大はなく、肝門部、大動脈周囲にリンパ節腫大がみられた。IgM抗体 (IFA) 160倍、IgG抗体 (IFA) 256倍と高値で *B. henselae* 感染症と診断した。治療として azithromycin, ciprofloxacin には反応に乏しく、minocycline 16日間投与後 clarithromycin で炎症反応の鎮静化、超音波検査で病変の消退を確認した。

【考察】CSDの多くは皮膚・リンパ節病変を呈し、その病変の拡大には特定の外膜タンパク質; 43kD OMP が関わっている。一方で肝臓脾臓型病変は皮膚・リンパ節病変を伴わないことが多く、さらに43kD OMPの発現が少ない。腹腔内リンパ節の腫脹がみられたことや過去の報告で周辺臓器への播種も見られたことから、肝臓脾臓型CSDは菌体の直接浸潤による感染が生じている可能性が考えられる。

【結語】一般的に皮膚・リンパ節病変は予後良好で積極的な加療は不要とされているが、肝臓脾臓型CSDは症状が遷延したり、重症化したりすることがあり、積極的な加療の必要性が注目されている。今後病態に応じて治療法が選択される可能性があり、そのためにはさらなる症例蓄積による検討が必要と考えた。

073. 両側内因性眼内炎で失明に至った糖尿病患者の1例

大阪医療センター感染症内科

廣田 和之, 上地 隆史, 北島 平太
寺前 晃介, 来住 知美, 伊熊 素子
渡邊 大, 西田 恭治, 白阪 琢磨
上平 朝子

【症例】72歳女性。基礎疾患に糖尿病があり4年前に腎膿瘍、*Klebsiella pneumoniae* による内因性眼内炎によって左眼失明していた。数日前より腰痛、前日より右眼の疼痛と視力低下を自覚した。前房蓄膿、前房内細胞浸潤を認め眼内炎が疑われた。体温は38℃、白血球数17,300/ μ L、CRP 18.32mg/dLと炎症所見を認め内因性眼内炎が疑われた。HbA1cは6.8%であった。培養検体採取後に抗菌薬を開

始し硝子体手術が行われた。血液、硝子体液および尿から *Citrobacter koseri* が培養され内因性眼内炎と診断した。CTで両側腎盂腎炎を指摘され尿路感染症が原発巣と考えられた。MRIでは大腰筋膿瘍、化膿性脊椎炎を指摘された。大腰筋膿瘍の穿刺液は培養陰性であったが *Citrobacter* による血行性感染と推定された。右眼は治療の甲斐なく失明した。

【考察】内因性眼内炎は遠隔臓器の感染巣から起因菌が血行性に眼内に移行して生じ背景疾患としては糖尿病が最多といわれている。視力予後は不良であり敗血症の合併も少ないため内科医と眼科医の連携が不可欠である。内因性眼内炎の約25%は両側性であったとの報告があるが通常は同時発症であり本症例は異時性に発症していた。検索しえた範囲では異時性に対側にも発症した眼内炎の報告は認められず今回の症例は糖尿病と膿瘍形成がリスク因子になったと考えられた。

074. 当院で経験した *Aerococcus urinae* による敗血症2例の報告

公立昭和病院感染管理部

高橋 秀徳, 深尾 絵里, 横沢 隆行
一之瀬直樹, 小田 智三

【緒言】*Aerococcus urinae* は好気性のグラム陽性球菌で、グラム染色像はブドウ球菌様の形態を示し、血液寒天培地上のコロニー性状は α 溶血レンサ球菌様の所見を呈する。尿路感染の稀な原因菌として知られ、高齢者では感染性心内膜炎、腹膜炎、敗血症など重篤な感染症を来す。アミノグリコシドやサルファ剤への自然耐性があり治療は β ラクタム系抗菌薬が選択される。本菌による症例を2例経験したので報告する。

【症例1】ADLの自立した90歳男性、COPDの治療歴がある。X年12月、土間で倒れている患者を家族が発見し救急要請。JCS III-300, BT 27.6°C, BP 103/43mmHg, HR 43bpm, SpO₂ 73% (10L RM)。ICUに入室しCTRX, ステロイド、復温で治療を開始した。血液培養2セットより *A. urinae* が同定され、CTRX, ABPC計2週間の投与で軽快した。

【症例2】尿道カテーテル留置中の58歳男性。X年8月、脱衣場で倒れ家族により救急要請。JCS III-300, BT 37.3°C, BP 60/-mmHg, HR 144bpm, SpO₂ 98% (8L RM)。ICUに入室しCTRX, 輸液負荷で治療を開始した。尿道カテーテルは黒褐色に変性した尿で閉塞していた。血液培養2セットより *A. urinae* が同定され、CTRX, ABPC計3週間の投与で軽快した。

【考察】当院過去3年間で *A. urinae* は尿及び血液から全6例検出され、血液からの2例はCTRXを中心とした治療で軽快を得た。血液培養から α 溶血を示すブドウ球菌様の菌が得られた際には本菌も鑑別に挙げる必要がある。

(非学会員共同研究者：栗栖 健, 奥隅沙紀；公立昭和病院救急科, 岩崎吉伸；公立昭和病院感染管理部)

075. 腹膜透析中に *Stenotrophomonas maltophilia* 腹膜炎を発症した慢性腎臓病の1例

埼玉医科大学総合医療センター 初期研修センター¹⁾, 同 総合診療内科²⁾, 同 感染症科・感染制御科³⁾, 埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科⁴⁾

秋好 怜¹⁾²⁾³⁾ 西田 裕介²⁾ 酒井 純³⁾⁴⁾
山本 慧²⁾ 岡 秀昭²⁾ 大野 秀明³⁾

【緒言】*Stenotrophomonas maltophilia* は腹膜透析 (CAPD) 関連腹膜炎の原因菌としては報告が少なく、治療選択に難渋する。今回、同菌による CAPD 腹膜炎を発症した症例を経験したので報告する。

【症例】60歳, 男性。

【現病歴】原因不明の慢性腎臓病にて CAPD が導入され、通院していた。20XX年Y月より腹痛が出現したため受診し、PD排液検査にて白血球数の高値を認めたため、透析カテーテルからの腹膜炎と診断となり入院となった。経験的治療で CEZ と CAZ にて治療開始されたが改善乏しく、その後腹水培養より *S. maltophilia* が検出されたため当科コンサルトとなった。MINO と LVFX の併用で治療したが、腹痛と炎症反応の改善は乏しかった。その後、血液透析へ移行したため ST 合剤への変更と透析カテーテル抜去をしたところ、改善を認めた。計3週間治療後、腹水培養にて菌の陰性化を確認し退院となった。

【考察】*S. maltophilia* による CAPD 関連腹膜炎は、治療も施設間で異なるため、最適治療が不明瞭な病態である。治療は感受性のある抗菌薬の併用で、効果良好となる症例が多いが、本症例は効果不良であった。抗菌薬投与で効果不良の症例では、真菌感染合併による腹膜炎治療不良の報告が散見され、真菌の関与が一部の症例で疑われていることから、抗菌薬に難治性の場合は、真菌検索を施行して治療検討することが、本菌による CAPD 腹膜炎の予後を改善する一因と考えられた。

076. 緊急手術を行った穿孔性腹膜炎の腹水・血液培養で検出された起炎菌の検討

帝京大学医学部救急医学講座

神田 潤

【背景】重症の複雑性腹腔内感染症の初期治療ではカルバペネム系抗菌薬が推奨されている。その中でも、穿孔性腹膜炎は外科的な緊急手術を行うことで、汚染菌の混入が少ない臨床的価値の高い培養検体の採取が可能である。

【方法】2018年1月から6月に、帝京大学医学部附属病院高度救命救急センターにて穿孔性腹膜炎の診断で緊急手術を行った12名(穿孔部位：十二指腸2名, 胆管1名, 小腸3名, 虫垂3名, 大腸3名)の腹水・血液培養で検出された76菌種を対象に、菌名・薬剤感受性を分析した。

【結果】上部消化管からは1症例あたり3.0検体、下部消化管からは1症例あたり7.4検体が検出され、特に真菌はいずれも下部消化管からであった。経験的治療に用いられるカルバペネム系抗菌薬の感受性は感度が93.4%であり、

Enterococcus faecium が3検体, *Candida albicans* が2検体, *Candida parapsilosis* と *Candida glabrata* が各1検体検出されていて, MRSA は検出されなかったが, バンコマイシンや抗真菌薬の追加を検討する事案が12例中6例に上った. その一方, ESBL産生の大腸菌が1検体, *Enterobacter cloacae* が2検体, 腸球菌が6検体検出されていて, セフェム系やペニシリン系抗真菌薬では対応できない症例が6例に上った.

【考察】経験的治療においては, 従来通りにカルバペネム系抗真菌薬の投与が推奨されるが, 穿孔部位などを鑑みて, 適宜バンコマイシンや抗真菌薬の投与を検討する必要性が示唆された.

077. 卵巣癌術後に発症した Genital Mycoplasmas が関与した腹腔内感染症の1例

がん研有明病院感染症科¹⁾, 藤田医科大学医学部感染症科²⁾

武田 孝一¹⁾ 大串 大輔¹⁾ 帆足 公佑¹⁾
佐々木俊治²⁾ 羽山ブライアン¹⁾
原田 壮平²⁾

【症例】47歳女性. 左卵巣癌に対する術後3日目から発熱, 腹痛が出現し, ピペラシリン・タゾバクタム DIV 投与後も改善しないため, 術後7日目に感染症科コンサルト. 腹腔内, 骨盤内に貯留液があり, 穿刺ドレナージを複数回施行(培養陰性)し, 抗真菌薬はバンコマイシン DIV+メロペネム DIV や, メロペネム DIV+レボフロキサシン DIV に変更したが, 発熱, 腹痛が続いた. 術後16日目に開腹ドレナージ術が行われ, 術中検体を外部機関に委託した結果, 遺伝子検査で *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* が同定された. 以後, メロペネム DIV+レボフロキサシン PO にドキシサイクリン PO を加え, 治癒した.

【考察】Genital Mycoplasmas は, 非淋菌性尿道炎, 子宮頸管炎, 産褥熱などとの関連が知られているが, 婦人科領域の手術部位感染症との関連も指摘されている. 今回同定された菌種に活性がある薬剤として, ドキシサイクリンやフルオロキノロン系抗真菌薬が挙げられるが, 近年, フルオロキノロン系抗真菌薬の耐性化が問題になっている.

今回, 婦人科領域の術後に, Genital Mycoplasmas が関与した腹腔内感染症の症例を経験したため, 近年の薬剤耐性状況を中心に文献的考察を交えて報告する.

078. 荒蕪化肺に肺アスペルギルス症を併発し空洞切開術を施行した2例

千葉東病院¹⁾, 東京大学医科学研究所²⁾

高橋 亮¹⁾²⁾

【背景】肺アスペルギルス症は, 先行する肺の空洞性病変にアスペルギルスが腐性的に生じて菌球を形成した病態である. 病状の進展に伴い咯血などの症状が出現する為, 積極的な治療を必要とするが, 抗真菌薬投与による菌球の完全消失は困難な場合が多い.

【症例】73歳男性. 67歳時に右肺癌に対し上葉切除術+リンパ節郭清術(LND)を施行. 術後6年で血痰が出現し

肺荒蕪化像を認めた. 肺嚢胞の空洞より *Aspergillus fumigatus* を検出した. 空洞切開術を施行し膿性付着物を切除し真菌塊を確認した. 63歳男性. 54歳時に右肺癌に対し下葉切除術+LNDを施行. 術後7年で肺荒蕪化像を認めた. 繰り返す発熱や咯血に対して薬物療法による制御が困難となり, 空洞切開術を施行した. 空洞内より *Aspergillus fumigatus* を検出した. 空洞内を浄化し体力の回復を待ち, 1年後に残存肺全摘術を施行した.

【考察】肺癌術後に荒蕪化肺や肺アスペルギルス症などを併発した場合には呼吸不全死することがある. 本症例は, 胸膜直下の嚢胞性変化に始まり呼吸不全に至る特徴的な経過を辿った. 薬物療法では病勢制御が困難であるが, 低肺機能のため肺切除術施行は不可能と考えた. 空洞切開術は, 肺切除術と比較して根治性や止血効果の面では劣るが, 肺機能の損失が少なく, 低肺機能症例で施行されることが多い. 長期の慢性炎症により全身状態が悪化している病態では, 致命的状況に至る前に, 積極的な外科的治療を考慮する必要がある.

(非学会員共同研究者: 藤原大樹, 山川久美; 国立病院機構千葉東病院)

079. 蜂窩織炎の診療における Anti-Streptolysin O 測定の有用性の検討

沖縄県立中部病院感染症内科

高山 義浩, 高倉 俊一
椎木 創一, 成田 雅

【目的】蜂窩織炎では, 血液培養を提出しても起因菌を同定できないことが多い. また, 創部培養では起因菌を正しく分離することは難しい. ASO (Anti-Streptolysin O) は, β溶血性連鎖球菌のうち, A, C, G群が産生する溶血毒素に対する特異抗体である. ASOを測定することが, 蜂窩織炎の診療において有用であるかを検討した.

【方法】2017年4月から翌3月までに蜂窩織炎により当科入院した118症例について, 発症日, ASO値と測定日, 血液および創部培養の結果を診療録から後方視的に検討した.

【結果】対象患者のうち89例について延べ175回にわたりASO抗体価を測定したが, 退院までのあいだに23例において陽性を確認した. そのうち発症日から数えて5日目までに測定した19例中6例(31.6%), 10日までに測定した21例中15例(71.4%), 15日目までに測定した22例中21例(95.5%)において陽性であった. また, これら23例の全例で入院時に血液培養を提出したが, うち4例(17.4%)でG群連鎖球菌が分離された.

【考察】ASOはIgGであり, 感染後2週間より上昇すると考えられている. しかし, 我々の経験では, より早期に陽性となる症例が少なくないことを確認した. 蜂窩織炎の診療にあたっては, 血液培養と併用して適宜ASOを測定することにより, 抗真菌薬の適正利用に貢献する可能性がある.

080. 落屑の遺伝子検索により *Streptococcus pyogenes* による蜂窩織炎と確定診断し得た 1 例

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⁾, 獨協医科大学病院感染制御センター⁴⁾, 慶應義塾大学医学部感染症学教室⁵⁾

古川 友子¹⁾ 小金丸 博²⁾ 吉田 敦²⁾³⁾
 奥住 捷子⁴⁾ 諸角美由紀⁵⁾ 浅見 諒子¹⁾
 野口 穰¹⁾ 矢作 和規¹⁾ 稲松 孝思²⁾
 増田 義重¹⁾²⁾ 生方 公子⁵⁾

【はじめに】*Streptococcus pyogenes* (GAS) は、蜂窩織炎や壊死性筋膜炎の主たる原因菌である。しかし、蜂窩織炎等では血液培養等で菌が検出されることは少ない。このため確定診断に至らず本菌の頻度が少なく算出されている可能性もある。今回我々は、蜂窩織炎例の落屑を用い、遺伝子検索によって GAS を証明し得たので報告する。

【症例】70 歳代男性、ASO、CKD (DM、MGUS、腎硬化症) で通院中。転倒による左足趾骨折の 2 週間後の 12 月 18 日、右足関節・足背の腫脹と発熱が出現、翌 19 日 39.8°C の高熱と悪寒戦慄を来し、当院に救急搬送された。足背の熱感・腫脹・発赤・圧痛が強く、趾間には白癬を認めた。抗菌薬は CEZ 2g/日から ABPC/SBT 4.5g/日へ変更 10 日間投与後、AMPC の経口投与に変更した。血液および咽頭培養は陰性であった。腫脹は翌 1 月 2 日まで強かった。12 月 30 日と 1 月 3 日に足背の落屑を採取、real-time PCR により GAS 特異的 16S rRNA 遺伝子と *slo* 遺伝子が陽性であることを確認、さらなる遺伝子解析により *emm1* 型であることを確定した。AMPC は、腫脹と発赤が持続するため 2 月 8 日まで継続した。1 月 15 日の ASK は 1,280 倍、ASO 289IU/mL であった。

【考察】落屑を用いた GAS 遺伝子検索では、急性期を過ぎても GAS の証明が可能であることが示された。GAS の DNA は落屑中に比較的長期に存在しているものと推察される。

081. LRINEC score 8 点の重症蜂窩織炎の 1 例

横浜市立大学附属市民総合医療センター¹⁾, 埼玉医科大学総合医療センター感染症科・感染制御科²⁾, 横浜市立大学附属市民総合医療センター感染制御部³⁾, 横浜市立大学附属病院血液・リウマチ・感染症内科⁴⁾

比嘉 令子¹⁾ 岡 秀昭²⁾
 築地 淳³⁾ 中島 秀明⁴⁾

【症例】前立腺肥大、高血圧、脂質異常症の既往ある 69 歳男性。入院 2 日前より左下腿前面の発赤・疼痛が出現した。バイタルサインは Bp 105/61mmHg と血圧低下見られる以外は正常範囲内であった。患部は境界不明瞭で握雪感なく、発赤範囲を超えて圧痛を認めた。検査値は白血球数 22,700/μl, Cre 1.9mg/dL, CRP 15.8mg/dL。壊死性筋膜炎よりは蜂窩織炎を疑わせる身体所見であったが LRINEC score は 8 点であった。単純 CT でガス像を認め

なかった。皮膚科コンサルトの上で、試験切開およびデブリドマンは行わなかった。入院後、ABPC/SBT と CLDM の静注治療を開始した。入院翌日に一過性にコンパートメント症候群による左下肢の圧痛増強を認めるも、その後は経過良好で計 13 日間の ABPC/SBT 静注治療のち軽快退院となった。

【考察】Fernado らによれば壊死性軟部組織感染症における特異度は LRINEC score 6 点以上で 84.8%、8 点以上で 94.9% である。石川らは発症早期においては LRINEC score 6 点以上であっても確定診断の有用性は低いとの指摘を行っており、本症例も LRINEC score は 8 点と高値を示した重症蜂窩織炎であり、検査値のみならず身体所見や画像診断を含めた総合的な臨床判断が重要であると考えられた。

082. 侵襲性肺炎球菌感染による腰椎椎弓部骨髄炎・脊柱起立筋膿瘍の 1 症例

聖路加国際病院感染症科

石川 和宏, 古川恵太郎, 松尾 貴公
 森 信好, 古川 恵一

【症例】64 歳男性。

【主訴】発熱、右腰背部痛。

【既往歴】糖尿病、高血圧。

【現病歴】入院 2 日前に急激に右腰背部痛と発熱が出現し当科に入院となった。

【身体所見】意識清明、体温 38.8°C、血圧 172/90mmHg、脈拍 120/分・整、呼吸数 24/分、酸素飽和度 98% (RA)、腰部棘突起部右側に圧痛。心音、呼吸音、腹部に所見なし。

【検査所見】WBC 12,600/uL, Hb 14.8g/dL, Plt 21.1 万/uL, CRP 17.8mg/dL, Cr 0.65mg/dL (血液培養) *Streptococcus pneumoniae* 4/4 (MIC_{μg}/mL : PCG 0.03 以下, CTRX 0.25, LVFX 0.5) ・胸腹部単純 CT : 明らかな膿瘍なし・MRI : 第 3, 4 椎体の右椎弓の右椎間関節節間中心に骨髄炎、同レベル右椎弓近傍の右脊柱起立筋膿瘍・筋炎。経胸壁心エコー : 異常なし。

【入院後経過】第 3, 4 腰椎椎弓部骨髄炎および右脊柱起立筋膿瘍と診断し、ABPC/SBT 3g6 時間毎および CLDM 600mg8 時間毎の治療を開始。血液培養結果から侵襲性肺炎球菌 (PSSP) 感染。第 2 病日から ABPC 2g4 時間毎に変更。第 10 病日から膿瘍移行性の良い LVFX 500mg/日内服を併用。順調に経過し第 31 病日に退院。外来で CTRX 2g24 時間毎を第 42 病日まで連日投与。LVFX は MRI で膿瘍消失を確認し第 63 病日まで投与して治療。

【考察】脊柱起立筋膿瘍は黄色ブドウ球菌感染による場合が多く、肺炎球菌感染例は少ない。本症例は、菌血症から腰椎椎弓部骨髄炎さらに脊柱起立筋膿瘍の合併に至ったと考える。本症例はドレナージせず、抗菌薬治療 (計 9 週間) で治癒した。

083. 長期抗菌薬治療を行うも 3 回の再燃を繰り返す MRSA 化膿性脊椎炎の 1 例

山梨県立中央病院総合診療科・感染症科

日向 佑樹, 秋山裕太郎, 三河 貴裕

87歳女性. 膀胱がんに対してBCG治療中に発熱, 腰痛を認め血液培養よりMRSAが検出され, MRI所見からTh9-Th11化膿性脊椎炎と診断した. 播種病変はなく, 神経所見もないためバンコマイシン投与による保存加療を行った. 血液培養陰性化まで15日間を要したが, 血液培養陰性から60日間(8W+4日)抗生剤点滴治療を行い軽快退院とした. その後の経過は良好であったが, 8カ月後に再度, 発熱と腰痛を認め血液培養からMRSAが検出された. MRI所見も前回のTh9-Th11化膿性脊椎炎の再燃と考えられた. バンコマイシンにて投与を開始し, 血液培養陰性から56日間(8W)の抗菌薬点滴加療後, 感受性のあるミノマイシンにて4週間の内服治療を行った. 治療終了時にはCRPの陰性化を確認していたが, 治療終了後2カ月後に, 症状再燃し, 2回目の化膿性脊椎炎再燃を認めた. バンコマイシン, ダプトマイシン投与で治療を行い, 血液培養陰性から89日間(12W+5日)の点滴治療後, クリンダマイシン内服加療を7週間行い治療終了とした. 症状は軽快しており, CRPは陰性化, 赤沈値の低下も認めており経過は良好であった. しかし, その2カ月後に再び症状悪化. 血液培養からMRSAが検出され, MRI所見より3回目のTh9-Th11化膿性脊椎炎と診断し, 現在治療中である. 経過中, 播種病変の合併やドレナージ可能な病変を検索するもいずれも認められていない.

084. 細菌検査室実習で腸管出血性大腸菌(EHEC)による感染を起こした事例

横浜市立市民病院感染症内科¹⁾, 自衛隊横須賀病院内科²⁾

澤木 賢司¹⁾ 佐々木裕明²⁾堀内 弘司¹⁾

宮田 順之¹⁾ 吉村 幸浩¹⁾ 立川 夏夫¹⁾

【背景】腸管出血性大腸菌(EHEC)は食中毒の起原菌であり, 100に満たない僅かな菌量でも感染を起こす感染性の強さが問題となる. 当院では細菌検査室での実習を通して, 2名の学生がEHECに感染した事例を経験したため報告する.

【症例】20歳代女性および20歳代男性, とともに臨床検査技師の学生. 201X年X月X日~X+2日に当院細菌検査室で実習を行い, ペロ毒素(VT)1・2産生のEHEC O157:H7が検出された患者の便検体を扱った. 女性患者はX+4日より下痢と発熱を認め, その後で腹痛と血便も出現したためX+7日に当院へ入院した. また男性患者もX+5日より腹痛が出現し, 血便と発熱が増悪してX+7日に当院へ入院した. 両者とも対症療法で症状は改善し, 溶血性尿毒症症候群(HUS)に至ることなく軽快退院した. 両者の便からはVT1・2産生のEHEC O157:H7が検出され, パルスフィールド・ゲル電気泳動法(PFGE)により, 実習での使用菌株と同一であることが示された.

【考察】1960年の開院以来, 当院の細菌検査室での暴露事象は起きていなかった. 今回の実習では, 3日間の経過中, 学生は全て当院細菌検査室の技師監督下で生菌や死菌を

扱った. 白衣は病院より貸与, 手袋およびサージカルマスクは着用しており, WHOの定めるバイオセーフティーレベル(BSL)レベル2に準じた対応を行っていた. また事象確認時に施行した環境培養検査では, 周囲の環境からEHECは検出されなかった. 過去には同様に実習を通じた感染の事例が報告されている. 今回の事例は, BSLを遵守しても感染し得ること, 検査に不慣れな学生が関与することの危険性を改めて示すものであり, 検査室における感染対策と指導の必要性が再確認された.

085. Nivolumab投与中に带状疱疹を発症し入院後に汎発化して感染対策に苦慮した1例

函館病院呼吸器科

大沼 法友

带状疱疹が入院後に汎発化した症例を経験した. 院内感染対策マニュアルをもとに診療していたが迅速に対応するには難しさがあり経過を報告する.

【症例】71歳, 男性. 切除不能な進行・再発の肺腺癌に対し, Nivolumab投与を継続していた. 最終投与の10日後から右側腹部痛と同部位の水疱を生じ13日後に入院. 右第9胸髄領域に紅暈を伴う水疱が集簇し糜爛を生じていた. 带状疱疹と診断しVidarabine点滴を開始. 入院2日目に対側皮膚に発赤が出現したが3日目には軽減. しかし4日目に発赤増強あり汎発性带状疱疹と診断し, 個室に隔離した. その後, 同室患者, 家族, スタッフからの発症者はなく, 本人も徐々に回復した. 感染対策マニュアルの「3分節以上の病変」の文言を参照したが, 現場のスタッフは「带状疱疹」が3カ所以上に発生するイメージを持ち, 带状疱疹とは別な領域に後で出現した発赤疹を汎発化と判断するのに逡巡した. 抗ウイルス薬が開始されていて水疱形成が緩徐になった可能性や, Nivolumab投与に伴う带状疱疹の汎発化は稀であることが対応に影響して皮膚科再受診を2日間遅らせることになった. 患者の免疫状態については, リンパ球の非特異的な抗原に対する反応性は保たれていて, VZV-IgM抗体は上昇せず, VZV-IgG抗体は58.2から128以上への増加を認めた. 患者の基本的な免疫反応は正常であったと推察する.

086. 臨床的に顕性感染との鑑別に難渋したジフテリア保菌の1例

国立国際医療研究センター病院国際感染症センター総合感染症科¹⁾, 帝京大学医学部附属病院感染制御部²⁾, 同 中央検査部³⁾

井手 聡¹⁾ 森岡慎一郎¹⁾ 松永 直久²⁾

厚川 喜子³⁾ 石垣しのぶ³⁾ 安藤 尚克¹⁾

野本 英俊¹⁾ 山元 佳¹⁾ 石金 正裕¹⁾

忽那 賢志¹⁾ 早川佳代子¹⁾ 大曲 貴夫¹⁾

気管支喘息と解離性障害のある27歳男性. ワクチン接種歴は不明. 喘息発作のため前医で気管挿管管理された. 呼吸機能改善不良精査目的の喀痰培養よりジフテリア菌, 髄膜炎菌が検出された. 抜管後, 本人の暴言暴力があり, アンピシリン・スルバクタムを投与していたが, 感染症を

積極的に疑う所見もなく、強制退院となった。退院翌日、咽頭部搔痒感、呼吸苦が出現し当院へ救急搬送された。心拍数 40~50bpm の洞性徐脈が見られたが心エコー上壁運動低下はなく、咽頭部の偽膜形成や bull's neck 等の所見は認めなかった。ジフテリア顕性感染による心合併症の可能性が否定できず、エリスロマイシンを開始し抗毒素製剤の取り寄せを開始した。髄膜炎菌は保菌と考え、慎重にモニター管理を行った。第2病日には咽頭症状と徐脈の改善を認め、臨床経過からジフテリア保菌と考え、抗毒素製剤の投与は見合わせた。第3病日に毒素非産生株と同定され、経過良好のため第5病日に退院された。日本ではトキシノドワクチン普及により、2000年以降ジフテリア症患者は報告されていない。MALDIなどの細菌学的検査の進歩によりジフテリア菌が同定される機会が増えている可能性がある。毒素産生株の臨床像とは異なる形での非毒素産生株による顕性感染や、無症候性保菌が存在している可能性もある。今回、毒素産生性が迅速に確認できなかったために臨床像等から慎重な判断を要した1例を経験したため報告する。

087. 監視培養で分離された非毒素産生 *Corynebacterium diphtheriae* とその感染対策

東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部¹⁾、同感染対策室²⁾

宮島真希子¹⁾ 堀 誠治¹⁾ 吉田 正樹¹⁾
中澤 靖¹⁾²⁾ 保阪由美子¹⁾ 清水 昭宏¹⁾
保科 斉生¹⁾ 中拂 一彦¹⁾ 李 広烈¹⁾
美島 路恵²⁾

【緒言】三種混合ワクチンの普及した本邦における *Corynebacterium diphtheriae* 感染症は1999年の1例が最後である。しかし、世界では依然アウトブレイクが時折報告されている。近年、日本の入出国者数は増加傾向にあり、国内に持ち込まれる可能性も考えられる。今回、監視培養で非毒素産生 *C. diphtheriae* が分離され、接触者対応を要した症例を経験したため報告する。

【症例】40歳代、男性。20XX年3月中旬、異常行動を主訴に当院へ救急搬送された。髄液検査の結果、ウイルス性髄膜炎の診断で、同日ICUへ入室した。ICU入室時の鼻腔監視培養で *C. diphtheriae* を疑うコロニーを認め、質量分析で *C. diphtheriae* と同定された。髄膜炎の初期治療として ceftriaxone および acyclovir が投与されていたが、*C. diphtheriae* 除菌目的に ampicillin を追加した。また、接触者に対して鼻腔培養と、2種混合ワクチンおよび erythromycin の予防投与を行った。培養結果の3日後に *C. diphtheriae* は非毒素産生株と判明したため、接触者予防投与も中止した。

【考察】質量分析の普及により *C. diphtheriae* が分離される頻度が高くなる可能性がある。当院で実施した感染対策を含め報告する。

090. 川崎幸病院における緑膿菌の検出状況と感染症専門医の影響について

川崎幸病院感染制御科¹⁾、同 病院安全管理部²⁾、埼玉医科大学総合医療センター総合診療内科・感染症科³⁾

根本 隆章¹⁾ 村上 弘之²⁾ 岡 秀昭³⁾

【背景】2016年度より当院(326床)で感染症専門医による感染症診療が開始された。感染症専門医の存在による影響について、緑膿菌をテーマに報告する。

【方法】2013年から2018年までの緑膿菌感受性、多剤耐性緑膿菌、カルバペネム耐性緑膿菌の検出数と割合、抗緑膿菌作用を有する抗菌薬の使用状況、細菌感染症による死亡率を調査し、専門医着任前後で比較検討した。

【結果】緑膿菌に対する抗菌薬感受性は改善し、2018年にはすべての抗緑膿菌作用を有する抗菌薬の感受性が80%を超えた。専門医着任前後でカルバペネム耐性緑膿菌は有意に減少した($p<0.01$)。多剤耐性緑膿菌に関しては検出数が少なく、有意差を伴う減少は認められなかった。抗菌薬に関して有意差が認められた薬剤は、セフトゾブラン、シプロフロキサシン、レボフロキサシンは減少し、セフェピムは増加した($p<0.01$)。メロペネムは減少傾向であった。細菌感染症による死亡率はリスク比0.86と減少した。

【考察】感染症専門医による診療により、緑膿菌の感受性率は改善し、カルバペネム耐性緑膿菌は有意に減少し、また細菌感染症死亡率も減少した。必要に応じて、抗菌スペクトラムの de-escalation を行ったことや不必要な抗菌薬の投与を中止させる活動が功を奏したものと考えられた。このような結果より、中規模病院においても感染症専門医が常駐する事は有意義であると考えられた。

092. 特定プラスミドの拡散による多菌種 CPE アウトブレイク事例の分子疫学的解析

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大森病院感染管理部²⁾、同 総合診療・急病センター(内科)³⁾、同 小児科⁴⁾

青木弘太郎¹⁾ 宮崎 泰斗²⁾³⁾ 澤 友歌⁴⁾
石井 良和¹⁾²⁾ 館田 一博¹⁾²⁾

【目的】約3カ月間に、当院の特定病棟に入院中の患者およびその病室環境から複数菌種のカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(CPE)が分離された。これら菌株の遺伝学的関連性を明らかにする目的で次世代シーケンサー(NGS)を用いた全ゲノム解析を行った。

【材料と方法】BD Phoenix(日本BD)による菌種同定および薬剤感受性検査の結果、メロペネムの最小発育阻止濃度が $\geq 2\text{mg/L}$ の腸内細菌科細菌、あるいは mSuper CARBA 選択培地(関東化学)上に発育し、かつ mCIM で陽性と判定された菌株を解析対象とした。対象株の全ゲノム配列はNGSのMiSeq(イルミナ)を用いて取得した。一部のプラスミドはPCRおよびダイレクトシーケンスで環状化してゲノム構造を比較検討した。

【結果】患者および環境から分離されたCPEはそれぞれ

Enterobacter 属菌が4株と3株, 肺炎桿菌が3株と4株, *Citrobacter* 属菌が2株と1株, *Klebsiella oxytoca* が1株と3株であった。大腸菌および *Serratia marcescens* は, 患者からそれぞれ1株が分離された。全23株は IncL/M プラスミドが陽性, うち22株が *bla*_{IMP-1} 陽性, 1株が *bla*_{IMP-11} 陽性だった。11株の *bla*_{IMP-1} と1株の *bla*_{IMP-11} 搭載 IncL/M プラスミドの環状化に成功し, これらのゲノム構造は酷似していた。

【結論】多菌種に跨ってCPEが短期間に検出された。その原因は, 特定の *bla*_{IMP}-搭載 IncL/M プラスミドが拡散したことに起因していた。

(非学会員共同研究者: 塚田真弓, 安井久美子)

093. Outbreak Database を活用した外来におけるアウトブレイクの特徴の把握

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¹⁾, 東北大学病院総合感染症科/検査部²⁾

牧野 祐子¹⁾²⁾ 金森 肇¹⁾²⁾ 徳田 浩一¹⁾²⁾

大江 千紘¹⁾²⁾ 馬場 啓聡¹⁾²⁾ 吉田真紀子¹⁾²⁾

大島 謙吾¹⁾²⁾ 青柳 哲史¹⁾²⁾ 賀来 満夫¹⁾²⁾

【背景】医療関連アウトブレイクの報告について, 外来や病棟など系統ごとに特徴をまとめたものは限られている。外来におけるアウトブレイクの特徴について調査した。

【方法】Outbreak Database (シャリテ・ベルリン医科大学によって管理されている) を用いて, 原因微生物や感染源, 導入された感染対策などについて, 系統ごとに情報を抽出した。

【結果】1967~2016年に36カ国から235報の外来における報告があり, 患者数は全体で8,223人, 感染による死亡は137人であった。原因となった微生物は, 肝炎ウイルスが76報 [HCV 41報, HBV 27報, HAV 7報, HGV 1報] (32%), 次いで抗酸菌24報 (10%) であった。感染源は不明が76報 (32%), 患者が62報 (26%) であった。伝播経路では侵襲的処置が88報 (37%), 接触感染が77報 (32%) であった。導入された対策は, 患者スクリーニング・サーベイランス101報 (43%), ケア方法や設備の変更83報 (35%), 人材育成36報 (15%), 手洗い・手指消毒31報 (13%) であった。

【考察】アウトブレイク終息のため導入された対策として, 人材育成や手指衛生 (手洗い, 手指消毒) などの割合は低く, 感染症予防につながる教育や標準的な感染症対策が十分ではない可能性が示唆された。アウトブレイクの全体像や要因の変化についてさらなる分析が必要と思われる。

094. Outbreak Database を活用した高齢者施設におけるアウトブレイクの疫学的特徴と傾向

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¹⁾, 東北大学病院総合感染症科/検査部²⁾

牧野 祐子¹⁾²⁾ 金森 肇¹⁾²⁾ 徳田 浩一¹⁾²⁾

大江 千紘¹⁾²⁾ 馬場 啓聡¹⁾²⁾ 吉田真紀子¹⁾²⁾

大島 謙吾¹⁾²⁾ 青柳 哲史¹⁾²⁾ 賀来 満夫¹⁾²⁾

【背景】高齢者施設におけるアウトブレイクは様々な施設や地域から報告されているが, 入所者や職員, 施設の形態などの特徴を踏まえた報告は限られていることから, 過去の世界的な報告をもとに, 同施設におけるアウトブレイクの特徴と傾向について調査した。

【方法】Outbreak Database (シャリテ・ベルリン医科大学によって管理されている) を活用して, 高齢者施設におけるアウトブレイクの原因となった微生物や感染源, 終息に向けた対策などについて, 疫学情報を抽出した。

【結果】高齢者施設におけるアウトブレイクの報告は, 1967~2015年では75報 (18カ国) であった。主な原因微生物は, インフルエンザ13報 (17%), *Streptococcus* spp. 12報 (16%), ノロウイルス9報 (12%) であった。感染源は不明37報 (49%) が最多で, 次いで患者25報 (33%) であった。伝播経路は, 接触40報 (53%), 不明18報 (24%) であった。終息に向けた対策は, 患者スクリーニング・サーベイランス39報 (52%) が最多であり, 基本的な対策として最重要といえる手指衛生は17報 (22%) であった。

【考察】原因微生物は多様であったが, インフルエンザとノロウイルスによるアウトブレイクを多く認めた。感染源, 伝播経路は不明が多く, 特定は困難と考えられた。今後は, さらにアウトブレイクの推移を分析し, 遷延する要因や改善困難な問題点を把握し, 対策を講じることが必要である。

095. 気管支鏡検査前クオンティフェロン TB ゴールド測定の有用性

昭和大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科

山口 史博, 三國 肇子, 眞鍋 亮

福田 陽佑, 桑原 直太, 宮田 祐人

平井 邦朗, 本間 哲也, 楠本壮二郎

山本 真弓, 鈴木慎太郎, 田中 明彦

大西 司, 相良 博典

気管支鏡検査は感染予防策を講じて施行することが推奨される。対象が肺結核であった場合, 気管支鏡検査後の排菌率は上昇することが判明しており, 院内感染対策上その予防は重要である。我々は気管支鏡検査を行う全症例に対しインターフェロン γ 遊離試験の測定を推奨しており, その有用性を報告する。

【対象】2016年1月~2017年3月にかけて昭和大学藤が丘病院呼吸器内科で気管支鏡検査を実施した入院患者204例 (緊急検査および外来実施症例は除く)。

【方法】気管支鏡検査施行前に各患者の末梢血を用いてクオンティフェロン TB ゴールド (以下 QFT-3G) を測定し臨床情報と照合した。統計学的解析には多重ロジスティック回帰分析および決定木分析を用いた (QFT-3G 未測定例は除く)。

【結果】男性125例, 女性79例で, 年齢の中央値は69歳であった。全症例のうち144例 (70.6%) に対し QFT-3G が測定されており, 陰性111例, 陽性18例, 判定不可9例, 判定保留6例であった。肺結核と診断したのは5例で

いずれも QFT-3G は陽性であった。多変量解析では QFT-3G および eGFR が肺結核症例と有意に関連しており、決定木解析では eGFR < 70 mL/min/1.73 m² がカットオフ値として示された。

【まとめ】気管支鏡検査前の QFT-3G および eGFR は結核の活動性を予測する可能性があり、院内での感染予防策に有用である。5 例の臨床経過と共に報告する。

(非学会員共同研究者：金子佳右，河原朋子，木村友之，神野恵美，大田 進；昭和大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科)

096. 手指衛生キャンペーンの効果と課題

群馬大学医学部附属病院感染制御部¹⁾，同 看護部²⁾

山田まり子¹⁾²⁾大嶋 圭子¹⁾²⁾馬渡 桃子¹⁾
奈良 誠人¹⁾徳江 豊¹⁾

【目的】当院では 2013 年より手指衛生サーベイランスを開始し，結果を各部署へフィードバックしてきた。一般病棟の 1 患者 1 日あたりの手指消毒回数は，2013 年の平均は 2.9 回，2016 年の平均は 4.3 回とわずかに上昇するが，十分な実施状況ではない。このため，新たな試みとして手指衛生キャンペーン（以下キャンペーン）により手指消毒回数が上昇する効果が得られるか検討する。

【方法】対象は，ICU，NICU を含む 17 部署で，今までのサーベイランス結果を基に，一般病棟 10 回，ICU 60 回，NICU 90 回と目標値を設定し，各部署で手指消毒回数向上に向け取り組んだ。2016 年の手指消毒回数平均と，キャンペーン時の手指消毒回数を比較した。

【結果】キャンペーン実施後，2016 年の平均と比べ一般病棟は，4.3 回から 7.1 回，NICU は，80.9 回から 83.5 回，ICU は，45.7 回から 88.5 回と全ての部署でキャンペーン時の手指消毒回数は増加した。目標値に対しては，一般病棟の内 1 部署と ICU のみ達成した。一方で，目標値に対し 50% 以下の部署が 5 部署あり病棟間での差が見られた。キャンペーン終了後は，多くの部署で手指衛生回数の低下がみられた。

【結論】手指消毒回数が増える結果となり，キャンペーンの効果はあった。しかし，目標を達成した部署は少なく，キャンペーン終了後は手指消毒回数の維持はできなかった。今後も手指消毒に対する意識向上のため，継続的な指導と教育が必要だと考える。

097. 救護施設で発生した血清型 19A による肺炎球菌性肺炎のアウトブレイク—入所者に対する咽頭保菌調査と予防的除菌療法の経験—

信楽園病院呼吸器内科¹⁾，国立感染症研究所細菌第一部²⁾

川崎 聡¹⁾山本 絢子¹⁾阿部 徹哉¹⁾
青木 信樹¹⁾常 彬²⁾

【背景】肺炎球菌性肺炎の多くは散発性に発生するが，施設などの閉鎖空間におけるアウトブレイクも報告されている。救護施設における血清型 19A による肺炎球菌性肺炎

のアウトブレイクを経験したので報告する。

【概要】X 年 1 月 15 日 (day1)，救護施設 (入所者 99 名，平均年齢 66.5 歳) 入所中の 72 歳男性が肺炎球菌性肺炎で当院に入院。day6 までにさらに 4 例，計 5 例の肺炎球菌性肺炎患者が同施設から発生した。4 例の喀痰から肺炎球菌が分離され (2 例は血液培養も陽性)，1 例は尿中抗原で診断した。

【調査および介入】同意の得られた入所者 93 名の咽頭ぬぐい液の培養検査を実施 (day5)。非発症者の 6 名から肺炎球菌が分離され，このうち 5 株と発症者から分離された全株が血清型 19A であった。制限酵素 SmaI を用いたパルスフィールド電気泳動でも相同性が確認された。この結果をふまえ，同意の得られた入所者 91 名と職員 42 名に対し，day8 から AMPC もしくは AMPC/CVA による予防内服を行った。新たな発症は認められず，保菌者全例の除菌も確認した。

【まとめ】本事例は救護施設で発生した肺炎球菌血清型 19A 同一株によるアウトブレイクである。非発症者への広がりも確認できた貴重な事例と考えられた。

(非学会員共同研究者：本間康夫，田端 篤，神田千尋，渡邊良子，佐藤孝江，町屋陽子，小林 元，今井由美子，山本一成)

099. ナショナルデータベース (NDB) を用いた全国の抗 CDI 薬処方件数と抗菌薬使用量との関連性に関する検討

三重大学医学部附属病院感染制御部¹⁾，京都薬科大学臨床薬剤疫学分野²⁾，国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター³⁾

田辺 正樹¹⁾山崎 大輔¹⁾村木 優一²⁾
田中 知佳³⁾日馬 由貴³⁾石金 正裕³⁾
大曲 貴夫³⁾

【目的】クロストリディオイデス・ディフィシル感染症 (CDI) は院内感染対策・抗菌薬適正使用の観点から重要な感染症である。ナショナルデータベース (NDB) を用いて抗 CDI 処方件数と抗菌薬使用量との関係性を検討することを目的とした。

【方法】2013～2016 年の 4 年間ににおける 47 都道府県別・3 年齢群 (0～14 歳・15～64 歳・65 歳以上) 別の各抗菌薬使用量・処方件数の NDB データを用いた。都道府県・年齢群別，経口薬・注射薬別に，1 日抗菌薬維持投与量 (DDD) を人口 1,000 人あたりで補正した DID を求め，抗菌薬使用量の指標とした。抗 CDI 薬 (経口メトロニダゾールと経口バンコマイシン) の都道府県・年齢群別に処方件数を抽出し，経口・注射用抗菌薬の全体使用量との相関を分析した。

【成績】2013 年～2016 年の年間抗 CDI 処方件数は，全国で約 27 万～31 万件であり，年齢群別の割合は，0～14 歳群が 1% 未満，15～64 歳が 52～53%，65 歳以上が 46～48% 程度であった。47 都道府県の抗 CDI 処方件数と抗菌薬全体 (経口薬・注射薬別) の使用量との相関については，注

射薬の15～64歳群($r=0.36\sim 0.47$)と65歳以上群($r=0.69\sim 0.78$)において、有意な正の相関を認めた。

【結論】日本の抗CDI薬は、概ね15～64歳群と65歳以上群において処方されていた。抗CDI薬処方件数は注射用抗菌薬使用量と正の相関を認めており、抗CDI薬処方件数は、注射用抗菌薬適正使用の評価指標の一つになりうる可能性が示唆された。

100. Clostridium difficile 感染症 (CDI) の重症度比較 岩手県立磐井病院感染管理室

高橋 幹夫, 秋元 仁志

【目的】CDIを腸管切除術発症群(術後発症群)と入院中に発症した院内発症群とをMN基準にて比較検討した。

【方法】2017年4月から2018年3月に当院で施行した腸管切除術症例のうち、術後下痢を発症し10日以内にGDH抗原陽性者5症例を術後発症群とした。過去3カ月以内の抗菌薬とプロトンポンプ阻害薬投与歴がなく、周術期予防投与にCMZを用いた症例を対象とした。そのうちCDトキシン陽性は2症例であった。院内発症群は来院時を含む入院中に下痢を発症し10日以内にGDH抗原陽性者6症例であり、そのうちCDトキシン陽性は3症例であった。なお、有意差検定はt検定を用いた。

【成績】術後発症群は平均値で年齢72.4歳、身長155.6cm、体重49.6kg、発症日は術後5.4病日、体温37.4℃、下痢回数5.8/日、WBC 8,420/ μ L、eGFR 79.3mL/分/1.73m²、アルブミン2.8g/mLであった。MNスコアは平均4.0の軽症であった。治療はMNZで行われ、全例が治癒退院している。院内発症群は平均値で年齢71.3歳、身長150.7cm、体重43.4kg、発症日は3.3病日、体温37.9℃、WBC 7,040/ μ L、eGFR 48.0mL/分/1.73m²、アルブミン2.3g/mLであった。MNスコアは平均8.5の中等症であった。治療はMNZで行われ1例以外は治癒退院している。有意差を認めた項目はeGFRとMNスコア($p<0.05$)であった。

【結論】術後発症群は軽症傾向であり、院内発症群は重症傾向が示唆され、重症化リスク因子としてeGFRが重要と思われる、今後も検討したい。

107. 一般市民の薬剤耐性 (AMR) に関する意識調査の 1年経過後の追跡調査

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¹⁾、同 国際感染症センター²⁾

藤友結実子¹⁾ 具 芳明¹⁾ 田中 知佳¹⁾
木村 有希¹⁾ 田島 太一¹⁾ 松永 展明¹⁾
日馬 由貴¹⁾ 石金 正裕¹⁾²⁾ 早川佳代子¹⁾²⁾
大曲 貴夫¹⁾²⁾

【背景】薬剤耐性 (AMR) 対策を推進するためには、AMRや抗菌薬に関する国民の理解が必要である。しかし現状は高い水準にあるとは言えない。2017年3月の「国民の薬剤耐性に関する意識についての研究」で、「風邪やインフルエンザに抗生物質は効果的だ」と答えたのは40.6%、「薬剤耐性」という言葉を聞いたことがあるのは41.6%であった。

【目的】前回の調査から1年が経過し、この間に各地でAMR対策や抗菌薬の適正使用に関する広報・教育活動が行われてきた。どの程度国民の知識や意識が変化したかを比較し、今後の普及啓発活動の課題を探る。

【方法】昨年同様、インターネットによるアンケート調査を行い、3,192人から回答を得た。

【結果】「風邪やインフルエンザに抗生物質は効果的だ」と答えたのは、昨年とほぼ同様の43.8%であった。「薬剤耐性」という言葉の認知度についても昨年とほぼ同様であった(今回42.7%)。

【考察】薬剤耐性や抗菌薬に関する一般国民の意識を変えるには大変時間を要することは想像に難くない。当センターではwebサイトを開設したり、ポスターやリーフレットを制作し配布するなど様々な活動をしているが、始まったばかりである。各地域でもAMR対策に関する普及啓発活動が行われているが、成果が現れるまでに数年かかると思われる。今後さらに多くの人々に知ってもらえるよう、情報の提供方法を工夫し活動を広げていく必要がある。

110. 血液培養陽性検体におけるナノポア型ポータブルシーケンサー MinION の病原微生物同定能の検討

埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科¹⁾、埼玉医科大学微生物学教室²⁾

酒井 純¹⁾ 樽本 憲人¹⁾ 今井 一男¹⁾
前田 卓哉²⁾ 前崎 繁文¹⁾

【目的】血液培養検査は感染症診療に必須の検査であり、菌種の同定結果が治療方針や予後を左右する。近年、新しいシーケンス検査法として、ナノポア型ポータブルシーケンサーであるMinIONが開発されている。我々は、グラム陰性菌の血液培養陽性検体において、MinIONを用いた同定結果と、従来法の同定結果を比較することで、MinIONでのシーケンス解析の実用性を検討した。

【方法】当院の細菌検査室で、指定期間内にグラム陰性菌が培養陽性となった血液培養ボトルから、DNA抽出kitを用いてグラム陰性菌のDNAを抽出した後、各病原微生物のDNAをラベリング・混合し、MinIONにてシーケンス解析を行った。シーケンス解析にて菌種を分類同定し、PCR-シーケンスとMALDI-TOF MSでの結果と比較した。

【結果】培養陽性となった20検体中の18検体にて、MALDI-TOF MSの同定結果、従来のPCR-シーケンス解析結果と一致した。一方、共感染例等は誤判定となった。

【考察】血液培養ボトルから菌種同定をする従来の方法では、病原微生物の同定までに数日以上時間を要し、同定困難なケースが散見されるため、ブレイクスルーとなる検査法の開発が期待されている。MinIONは、短時間で多検体の同時処理・解析も可能であり、操作も簡素であったことから、血液培養ボトルから微生物の同定を簡便に行える新たな検査法として、今後の臨床応用と開発が期待される。

111. 敗血症診断に対するナノポア型シーケンサー MinION の有効性

埼玉医科大学病院中央検査部¹⁾, 埼玉医科大学感染症科・感染制御科²⁾, 同 微生物学³⁾

小棚 雅寛¹⁾ 樽本 憲人²⁾ 酒井 純²⁾
今井 一男²⁾ 河村 亨¹⁾ 前田 卓哉³⁾
村上 孝³⁾ 前崎 繁文²⁾

【目的】敗血症診断法のブレイクスルーとなる新たな診断技術の確立を目指し、ナノポア型シーケンサー MinION を用いた病原体同定を試みた。

【方法】当院細菌検査室において取得した血液培養陽性ボトルのうち、MALDI/TOF MS により菌種同定が行われた検体残余を使用した。さらに、5種類の *Candida* 属を含む 11 菌種の Type strain をナショナルバイオリソースより入手し、その抽出 DNA も解析に用いた。DNA の抽出は菌体のビーズ破砕後に QIAamp PowerFecal DNA Kit を使用した。細菌および真菌の同定を可能にするために、16S rRNA ならびに ITS1-5.8S-ITS2 rRNA を標的とする PCR 法を行い、シーケンスに供した。さらに、各 PCR プライマーに特異的バーコード配列を付加させ、多検体処理を実現した。なお、解析には 60 分と 48 時間のシーケンスで得られた FAST5 データを使用し、サンガー法による結果と比較することで、MinION の正確性を評価した。

【成績】60 分と 48 時間の解析データにおいても、すべての菌種で MALDI/TOF MS による同定結果と一致した。さらに、サンガー法によるシーケンス結果と 98.3~99.8% で一致しており、菌種判定が可能であった。

【結論】本方法は、短時間で多検体処理が可能であり、大型の機材を使用せずに実施できる検査であることから、敗血症診断への応用が可能であると考えた。

(非学会員共同研究者：蘆川彩瑛；埼玉医科大学保健医療学部、池淵研二；埼玉医科大学病院中央検査部)

112. MALDI-TOF MS を用いた A 群溶血性レンサ球菌の emm1 型株識別能の検討

慶應義塾大学医学部感染症学教室¹⁾, 国立がん研究センター中央病院感染症部²⁾

佐久間 恵¹⁾ 諸角美由紀¹⁾
生方 公子¹⁾ 岩田 敏²⁾

【目的】近年、A 群溶血性レンサ球菌 (GAS) を原因とする侵襲性感染症が増加傾向にある。その中でも emm1 型菌は病原性が高く、その侵襲性感染症は劇症型を呈する例が有意に多く、死亡率や後遺症残存率が高い。我々は、MALDI-TOF MS を用い、GAS を同定すると同時に、病原性の高い emm1 型とその他の型を識別する方法を検討した。

【方法】本研究では侵襲性感染症由来 GAS 株の中で、分離頻度が高い emm1 型株と emm12 型株、emm28 型株、emm89 型株を用いて検討した。GAS は血液寒天培地で 24 時間培養後、エタノール・ギ酸抽出を行い、シナピン酸をマトリックスとして用いて、AXIMA Performance (島津

製作所) で分析を行った。さらに B, C, G 群溶血性レンサ球菌を含む、咽頭炎・扁桃炎由来の 379 株を用いてブラインドテストを行った。

【結果】emm1 型株は m/z 10,930~10,945 の範囲で特異的なマススペクトルを示した。ブラインドテストでは、379 株中 emm1 型が 97 株あったが、本手法では 92 株 (94.8%) が emm1 型と判定され、高い陽性一致率であった。一方、emm11 型株 (n=1) と emm28 型株 (n=2) が emm1 型株と判定され、陰性一致率は 98.9% であった。

【考察】本手法は、病原性の高い emm1 型を短時間に識別でき、劇症型 GAS 感染症の治療に有用であると結論される。

113. MALDI-TOF MS で同定に至った *Capnocytophaga sputigena* 菌血症と *Capnocytophaga canimorsus* 菌血症の 2 例

総合病院国保旭中央病院感染症科¹⁾, 同 血液内科²⁾, 同 中央検査科³⁾

戸田 陽介¹⁾ 中村 朗¹⁾
渡辺 雄大³⁾ 田中 宏明²⁾

【症例 1】71 歳男性。再生不良性貧血 (Stage V) に対して、抗胸腺グロブリン、シクロスポリン、プレドニゾロン投与中、CRP 高値で採取した血液培養から *Capnocytophaga sputigena* が同定された。TAZ/PIPC による計 14 日間抗生剤投与し経過良好であった。

【症例 2】56 歳男性。5 日前からの右耳聴力低下、発熱、頭痛を主訴に受診され、髄液検査で多核球優位であり細菌性髄膜炎と診断した。血液培養から GNR 陽性となり、*Capnocytophaga canimorsus* と同定された。CTRX、MEPM による計 28 日間の抗生剤投与を行い治癒した。2 例とも MALDI-TOF MS で同定に至った。

【考察】当院での *Capnocytophaga* 属の検出と検出、同定状況を検討したところ、2006 年から 2018 年までに血液検体、喀痰の他、創部、膣などから *Capnocytophaga* 属を 93 回検出し、2017 年 11 月から 2018 年 8 月まで MALDI-TOF MS により *Capnocytophaga gingivalis* 9 種、*C. sputigena* 9 種、*Capnocytophaga ochracea* 2 種、*C. canimorsus* 2 種を同定した。

【結語】*Capnocytophaga* 感染症は、造血器疾患の化学療法に生じるヒト由来の内因性感染症と、動物咬傷による敗血症や髄膜炎を引き起こす外因性感染症があるが、種名まで含めて検討した報告は少なく、今後 MALDI-TOF MS により種の同定が可能となり、症例が集積することで臨床像が明らかになることが期待される。

(非学会員共同研究者：清水 亮；独立行政法人総合病院国保旭中央病院血液内科)

114. 院外発症肺炎におけるウイルス検出例に対するマクロライドの有用性—多施設レジストリーを用いた傾向スコア解析—

亀田総合病院呼吸器内科¹⁾, Adult Pneumonia Study Group-Japan²⁾, 長崎大学熱帯医学研究所臨

床感染症学分野³⁾

城下 彰宏¹⁾²⁾ 中島 啓¹⁾²⁾ 青島 正大¹⁾²⁾
鈴木 基²⁾³⁾ 森本浩之輔²⁾³⁾ 有吉 紅也²⁾³⁾

【目的】ウイルス PCR 陽性院外発症肺炎において、マクロライド投与が予後を改善するかを評価する。

【方法】千葉県、高知県、北海道、長崎県の4施設で前向きに登録された院外発症肺炎レジストリー (APSG-J: Adult Pneumonia Study Group-Japan) を用いて解析した。ウイルス PCR 陽性例のうち適切な抗菌薬投与が行われたと判断された患者を対象とした。多重代入法を用いて欠損値を補完したのち、マクロライド使用群と非使用群に分類し、ロジスティック回帰分析をもとに傾向スコアを算出し、1:1でマッチングを行った。マッチング後の患者群で多変量解析を用い、院内死亡率、抗菌薬投与期間を比較検討した。

【成績】APSG-J全登録患者3,817例のうち605人がウイルス PCR 陽性であった。不適切抗菌薬使用者112人と抗菌薬前投与歴のある137人を除外し、マクロライド使用者52人とマクロライド非使用群287人に対してマッチングを行い、マッチング後の解析で、マクロライド使用群72人と非使用群72人の間に、院内死亡率に有意な差はなかった (0% vs 4.5%, $p=1.0$)。抗菌薬投与期間はマクロライド使用群では非使用群と比較して有意に短かった (6.0日 vs 7.0日, $p<0.001$)。

【結論】本研究では、ウイルス PCR 陽性の肺炎においてマクロライド使用群とマクロライド使用群で院内死亡率に差は認めなかった。

115. 新しいA群β溶血連鎖球菌抗原迅速検出キット「FV StrepA」の検討

永寿総合病院¹⁾、座間小児科診療所²⁾、市川こどもクリニック³⁾

岡本 満希¹⁾ 山崎 雅彦²⁾
市川 正孝³⁾ 三田村敬子¹⁾

【目的】新しいA群β溶血連鎖球菌抗原検出キット「FV Strep A」(アリーアメディカル)は着色セルロース微粒子をコンジュゲートに用いた高い視認性、検体抽出試薬を1種類(分注済)とし、さらに検体抽出時の静置時間を必要とせず、簡便な操作を特徴とする。今回、本試薬と既承認品、培養法との相関性を評価した。また、McIsaacスコアと各検査法の相関をみた。

【方法】2017年5月～8月まで、国内6カ所の医療機関を受診し、A群β溶血連鎖球菌(GAS)の感染が疑われた患者の咽頭ぬぐい液170検体について、FV Strep A、既承認品としてラピッドテストストレップAおよび培養法を実施し、キットと培養法の判定不一致例に対して核酸検出法を実施した。

【結果】培養法を基準としたFV Strep Aの感度は98.8% (79/80)、特異度は91.1% (82/90)で、既承認品と同等の成績であった。FV Strep Aと既承認品の一致率は97.6%であった。一方、Score 4～5点の症例における培養陽性

率は61.5%であった。

【考察】FV Strep Aは、簡便性と迅速性に優れている上に、既承認品と同等の性能を有していた。既報のとおりスコアと培養法の一致率は必ずしも高くなく、キットはGAS感染診断への貢献が期待できると考えられた。

(非学会員共同研究者: 藤野高志、市川陽子; いちかわクリニック、柴田 徹; ふたばこどもクリニック、安倍隆; あべこどもクリニック、石崎昌実; 座間小児科診療所、廣橋涼子、原田典明; 公益財団法人ライフ・エクステンション研究所附属永寿総合病院)

116. O157以外の志賀毒素産生性大腸菌(non-O157 STEC)臨床分離株の分子疫学的解析

東北大学大学院医学系研究科感染制御・検査診断学分野¹⁾、ミヤリサン製薬株式会社東京研究部²⁾

馬場 啓聡¹⁾ 金森 肇¹⁾ 岡 健太郎²⁾
高橋 志達²⁾ 牧野 祐子¹⁾ 大江 千紘¹⁾
大島 謙吾¹⁾ 青柳 哲史¹⁾ 吉田真紀子¹⁾
徳田 浩一¹⁾ 賀来 満夫¹⁾

【背景】増加するO157以外の志賀毒素産生性大腸菌(non-O157 STEC)に対し我々は全ゲノム解析で地域におけるその分子疫学的特徴を調べた。

【方法】2017年に宮城県で分離のnon-O157株中多くを占めたO26株12株・O103株5株計17株(8株が発症者8株、保菌者由来9株)を用い、イルミナ社のMiSeqで得た全ゲノム配列データをCenter for Genomic Epidemiology ウェブサイトで解析した。系統解析にはMauveを用いた。

【結果】検出された32種の病原遺伝子中stx1は16株(94%)、eaeAは15株(88%)、stx2は2株(12%)が保有し、mchB、mchC、mchF、mcmAは発症者、espJ、gad、iha、nleAは保菌者由来株に多かった(何れも $p>0.05$)。薬剤耐性遺伝子はaph(3')-Ia、blaTEM-1b、dfrA5、strA、strB、sul2、tetA、tetBの8種を検出、5株(29%)がその一つ以上を保有していた。O26株は全てO26:H11 ST21の一方O103株はO103:H2 ST17とO103:H8 ST2836で、後者は系統解析でO26株のクラスターに分類された。

【考察】全ゲノム解析で発症者・保菌者由来のnon-O157株は病原・薬剤耐性遺伝子を複数保有することが明らかとなった為、今後の動向に注意が必要である。

(非学会員共同研究者: 工藤逸美、黒木靖敏、東 聖也; ミヤリサン製薬株式会社東京研究部)

117. バングラデシュの大学病院で分離されたNDM産生Klebsiella pneumoniaの分子疫学的特徴

東京医科大学微生物学分野¹⁾、国際医療福祉大学医学部感染症学講座²⁾

大神田 敬¹⁾ アノアルル ハーク¹⁾²⁾
大楠 清文¹⁾ 松本 哲哉¹⁾²⁾

【目的】我々は2015年よりバングラデシュの首都ダッカに所在する大学病院にて、サーベイランスシステムの構築を目的に疫学調査を実施している。本学会で我々は、当該施設

設で2015年および2017年に分離されたCPEの分離率や耐性機序を中心に報告してきた。本検討では、NDM産生*Klebsiella pneumoniae*の分子疫学的特徴を中心に報告する。

【方法】対象菌株は、2015年8月～10月(17株)および2017年8月～9月(12株)に入院患者から分離され起炎菌と判断された計29株である。プラスミドの不和合性(Inc)をPCRベースのレプリコンタイピングにより分類し、菌株の分類をPFGEおよびMLSTで行い、それぞれ非加重結合法およびeBURSTにより解析した。

【成績】IncタイプはIncFIIが21株、IncA/Cが3株、IncFIAが3株、分類できないタイプが2株であった。IncA/CおよびFIAタイプは、全て2017年の株から検出された。計29株のシーケンスタイプ(ST)は12種(主にST34およびST147)に分類されたが、それぞれに近縁性は認められなかった。これらはPFGEによる系統樹により、β-ラクタム系に加え4系統以上に非感性のA群(13株)と、2～3系統に非感性のB群(16株)に分けられ、それぞれ最も一般的なSTはA群がST147(5株)、B群がST34(11株)であった。

【結論】*bla_{NDM}*を有するIncFIIプラスミドST147 *K. pneumoniae*は、アジアを中心に報告数が増加傾向にあるため、今後、拡大を防止するための対策が急務と考えられる。

121. Xpert MTB/RIFを用いた多剤耐性結核の早期発見により適切な治療介入および感染対策を行うことができた1例

国立国際医療研究センター病院呼吸器内科

松林 沙知, 森野英里子, 草場 勇作
辻本 佳恵, 高崎 仁, 杉山 温人

【症例】33歳, 日本人男性。

【現病歴】18年前に結核治療歴あり。15カ月前に肺結核(全薬剤感受性)の診断に至り、isoniazid (INH), rifampin (RFP), ethambutol (EB), pyrazinamide (PZA)による2カ月の初期強化療法の後、再燃例のためINH, RFPの維持療法を延長し、計9カ月の治療を完遂した。しかし6カ月後の管理健診において陰影の増強を認め、気管支鏡検査を施行し、結核菌培養陽性となった。同日Xpert MTB/RIFでの検査を行いRFP耐性遺伝子陽性が判明し多剤耐性結核(MDR-TB)疑いで入院した。

【経過】INH, EB, PZA, levofloxacin (LVFX), kanamycin (KM), para-aminosalicylic acid (PAS), cycloserine (CS)による治療を開始した。診断から35日時点でINH, RFP, EB, PASの耐性が確認され、改めてMDR-TBと診断した。2日後にdelamanid (DLM)を追加し、治療の最適化を行った。培養ベースでの薬剤感受性確認前に培養は陰性化し、塗抹は治療経過で陽転化しなかった。画像上も改善を認め、現在も治療継続中である。

【考察】WHOガイドラインでは、RFP耐性の際はINHの感受性に関わらずMDR-TBとして治療を開始することが推奨されている。Xpert MTB/RIFを用いることで、早期

にMDR-TB(疑い)患者を同定し多剤併用療法を開始できる。初期治療による耐性獲得や治療遅延のリスクを軽減でき、順調な治療経過に寄与すると考えられた。また、塗抹陽性患者においては結核菌棟内感染制御の点でも有用であると考えられた。

(非学会員共同研究者: 橋本理生, 泉 信有; 国立国際医療研究センター病院呼吸器内科)

123. 進行直腸癌術後化学療法中に肺結核治療を行った2例

秦野赤十字病院総合内科¹⁾, 同 検査部²⁾
馬庭 厚¹⁾ 土田 孝信²⁾

【症例1】76歳男性。

201X年2月直腸癌に対し低位前方切除術施行。同10月に右肺上葉に肺転移を指摘され術後化学療法を施行。翌年3月同部位に肺結核を疑う所見を認めたため、内科コンサルトとなる。喀痰抗酸菌塗抹陰性、喀痰結核菌PCR陽性、IGRAS陰性。癌が予後規定因子と考えられ、抗結核療法9HRE(HBs抗原陽性のためPZAは併用せず)と術後化学療法を併用した。

【症例2】67歳男性。

201X年7月に直腸癌に対しハルトマン手術施行。初診時癌性腹膜炎と肺転移を指摘されていた。術後化学療法を施行中翌年2月に肺転移巣の増加及び形状の変化がみられ内科コンサルトとなる。喀痰抗酸菌塗抹陰性、喀痰結核菌PCR陰性、IGRAS陽性。気管支鏡検査を施行、TBLB標本で壊死組織と類上皮細胞肉芽腫を認めたがZ-N染色は陰性、気管支洗浄液の結核菌PCR陽性であった。明らかな肺転移は病理学的に認めなかった。癌の状態が予後規定因子と考えられ、抗結核療法2HREZ+4HRと術後化学療法と併用した。

症例1, 2ともに抗結核療法および癌化学療法を中断することなく施行し、経過観察中である。結論 癌診療の中で特に化学療法経過中に胸部異常影を認めた場合には、癌化学療法の効果判定とともにadverse eventを正確に把握するため、肺転移のみならず常に感染症の併発を念頭に置く必要がある。外来化学療法が普及している現在、中でも結核感染症は院内感染対策上最も重要視されなければならず、注意が必要と考えられた。

124. 結核性膝関節炎を先行発症した結核性胸膜炎の1例

札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

小林 智史, 本田 宏幸, 斎藤 充史
錦織 博貴, 黒沼 幸治, 高橋 弘毅

症例は74歳男性。骨髄線維症に対しJAK阻害薬を、特発性器質化肺炎に対しPSLを内服していた。20XX-1年9月より37℃台の発熱、右膝関節痛を認めたため、整形外科を受診した。画像検査では原因がわからず、膝関節炎および関節水腫として鎮痛薬や関節穿刺などで対症療法となった。20XX年1月、胸部レントゲンで左胸水貯留を認

めた。胸水貯留による呼吸困難、長期間持続する発熱による全身消耗や右膝関節痛により ADL 低下をきたしていたため、精査を兼ねて入院加療とした。入院後胸腔穿刺施行、多核白血球有意の滲出性胸水で細菌性胸膜炎を示唆する所見であったが、胸水 ADA 高値、採血で IGRA 陽性が判明した。結核性胸膜炎が疑われたため、局所麻酔下胸腔鏡検査にて胸膜生検を施行した。肺外結核として結核性膝関節炎の合併を考慮し、関節液培養検査および関節滑膜生検を依頼した。胸膜および関節滑膜組織にて炎症細胞浸潤を伴う乾酪壊死巣を認めたため、結核感染症と考えた。抗結核薬治療を開始したところ解熱し、胸水減少および右膝関節症状が著明に改善した。後日胸水および胸膜、膝関節滑膜組織より結核菌が培養され確定診断となった。

肺外結核は肺などの初期感染病巣から出た結核菌が血行性あるいはリンパ行性に播種した二次感染と考えられるが、本症例では肺病変は認めなかった。結核性膝関節炎および結核性胸膜炎が合併した症例は稀であるため、文献的考察を加え報告する。

125. 膀胱癌に対し BCG 膀胱内注入療法を受け、14 年後に BCG による粟粒結核を発症した 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⁾、リウマチ科²⁾

長瀬 まき¹⁾ 鈴木 淳¹⁾ 大島 信治¹⁾
 武田 啓太¹⁾ 川島 正裕¹⁾ 赤司 俊介¹⁾
 井上 恵理¹⁾ 日下 圭¹⁾ 佐藤 亮太¹⁾
 島田 昌裕¹⁾ 鈴川 真穂¹⁾ 田下 浩之¹⁾
 鈴木 純子¹⁾ 山根 章¹⁾ 田村 厚久¹⁾
 永井 英明¹⁾ 當間 重人²⁾

59 歳男性。某院で膀胱癌に対し X-14 年 7 月から 9 月に BCG 膀胱内注入療法を施行した。その後 X-2 年 7 月に眼筋型重症筋無力症を発症し、プレドニン 20mg とタクロリムス 3mg で加療開始し、プレドニン 6mg とタクロリムス 3mg で維持治療が行われていた。X 年 5 月に持続する発熱が出現し、胸部 CT にて両肺全体に辺縁明瞭な微細粒状影がランダム分布を認めたため、粟粒結核が疑われ入院となった。尿抗酸菌検査にて G8 号、LAMP-Tb 陽性であったため、当院転院となった。当院での抗酸菌検査では喀痰、胃液、血液では菌を証明できず、尿抗酸菌検査にて塗抹 2+、TRC-Tb 陽性であった。なお T-SPOT は陰性であった。INH (H)、RFP (R)、EB (E)、PZA (Z) の 4 剤で加療開始したが 5 日後より薬疹が出現し内服中止とした後、HRZ3 剤で加療を再開した。E は減感作療法にて再導入行い、内服中止から約 1 カ月後に減量なく全量再開となった。その後結核菌培養陽性尿検体の遺伝子解析を行ったところ、Multiplex PCR 法にて BCG と同定された。また薬剤感受性検査にて Z 耐性を確認したため、現在 HRE で加療を継続している。これらより 14 年前に膀胱内に注入した BCG が膀胱組織内に残存し免疫抑制状態となった体内で増殖・播種し、粟粒結核を発症したと推察され、教訓的症例として報告する。

126. RFP 感受性を示した *rpoB* 遺伝子変異 Leu 511 Pro 陽性の肺結核の 1 例

複十字病院呼吸器内科¹⁾、結核研究所抗酸菌部²⁾、
 防衛医科大学校内科学講座 (感染症・呼吸器)³⁾

田上 陽一¹⁾³⁾ 佐々木結花¹⁾ 田中 良明¹⁾
 奥村 昌夫¹⁾ 尾形 英雄¹⁾ 後藤 元¹⁾
 御手洗 聡²⁾ 川名 明彦³⁾

【緒言】Xpert MTB/RIF はリアルタイム PCR 法により、RFP 耐性遺伝子 (*rpoB* 遺伝子) の変異を見つける方法である。近年、*rpoB* 変異があるにも関わらず、表現型薬剤感受性試験で RFP 感受性を示す場合があることが報告されている。

【症例】50 歳代のフィリピン人女性。若年時にフィリピンで肺結核の治療歴あり。慢性咳嗽を主訴に受診。2 年前に娘が肺結核 (INH 低濃度耐性) を発症した際に、感染源探索で胸部 CT を施行したが活動性陰影を認めず、喀痰抗酸菌検査は陰性であった。今回は左上葉に新規の散在性陰影を認め、喀痰抗酸菌塗抹陽性・TB-PCR 陽性の結果を得た。経過から多剤耐性結核が否定できず、INH 3 倍量、RFP、PZA、EB、LVFX、KM による治療を開始した。Xpert MTB/RIF を適用したところ *rpoB* 変異陽性が判明し、RFP を RBT に変更した。*rpoB* 遺伝子領域のシーケンズ解析で Leu 511 Pro (CTG→CCG) 変異を認め、薬剤感受性結果は小川培地比率法で INH 耐性、RFP 感受性、液体培地微量希釈法で INH 中間 (MIC 値 1μg/mL)、RFP 感受性 (MIC 値 ≤ 0.03μg/mL) であった。以上の結果を踏まえ、INH を中止し、RFP を再開した。

【考察】Leu 511 Pro 陽性の *rpoB* 変異は稀であるが、表現型で RFP 感受性を示す可能性があり、薬剤選択において注意が必要である。

(非学会員共同研究者：矢野量三、吉山 崇)

127. 頸部、縦隔、腹部に著明なリンパ節腫大を認めた外国出生の結核性リンパ節炎の 1 例

弘前大学医学部附属病院呼吸器内科・感染症科
 白鳥 俊博、糸賀 正道、田坂 定智

【症例】27 歳、女性。カンボジア出身。X 年 5 月頃に来日し、縫製業に従事していた。同年 11 月に咳嗽、喀痰が出現し、右頸部リンパ節腫大も自覚した。12 月の職場健診で縦隔陰影の拡大を指摘され、当科に紹介となった。CT 検査で頸部、縦隔、腹部に多発性の著明なリンパ節腫大を認め、右中葉の閉塞性無気肺、右肺に小葉中心性粒状影も指摘された。喀痰抗酸菌塗抹陰性、結核菌 PCR 陽性のため結核性リンパ節炎と診断した。12 月 19 日より HREZ で治療を開始した。初診時に高ガンマグロブリン血症、低アルブミン血症、貧血を認め、リンパ増殖性疾患から二次的に結核を発症した可能性も考えられたため、同月 26 日に右頸部リンパ節生検を施行した。病理は乾酪壊死性類上皮肉芽腫であり、経過中に T-SPOT 陽性、喀痰結核菌の培養陽性が確認された。治療開始後に paradoxical response と思われる一過性のリンパ節腫大、それに伴う右上中葉の

無気肺を認めた。X+1年9月に治療終了し、X+2年3月の画像では、右肺の粒状影、リンパ節病変が消失しており、治癒と判断した。

【考察】結核性リンパ節炎の多くは頸部リンパ節であり、本症例のように頸部、縦隔、腹部など広範に著明なリンパ節腫大を認めることは比較的稀である。また、20代の新規登録結核患者のうち外国出生者が占める割合は平成28年の集計で58.7%と高く、結核蔓延国出身の若年者のリンパ節腫大では常に結核を念頭に置く必要がある。

129. 軟部腫瘍が疑われた腋窩リンパ節結核の1例

杏林大学医学部附属病院臨床研修センター¹⁾、同感染症科²⁾

金澤 悠¹⁾ 倉井 大輔²⁾
佐野 彰彦²⁾ 河合 伸²⁾

【症例】生来健康の26歳男性。

【主訴】左腋窩腫瘍。

【現病歴】左腋窩に鶏卵大の柔らかい腫瘍を自覚、近医整形外科を受診した。同腫瘍には、軽度の圧痛もあるも熱感はない。外傷の既往はなし。

【既往歴】特記事項なし。

【生活歴】野生動物との接触・ペット飼育歴なし。

【臨床経過】MRI検査にて内部不均一な多房性の腫瘍を認め、腋窩の軟部腫瘍が疑われた。1カ月の経過で大きさは変化しないため、診断目的で同部位の生検が行われた。その際に排膿を認め、同部位の穿刺液から抗酸菌が塗抹陽性となった。後日培養検査にて結核菌が確定した。病理検査でも広範な壊死を認める類上皮肉芽腫を認めた。生検後の胸部CT検査でも肺結核に矛盾しない両上肺野に集簇する結節影を認めた。培養結果とこれらの画像検査から、腋窩リンパ節結核と肺結核と診断した。

【考察】上肢の外傷歴や感染がない腋窩の腫瘍性病変では、悪性腫瘍の頻度は高い。しかし、結核性リンパ節炎としても、頸部に次いで多い好発部位である。特に、若年成人で自覚症状の乏しい腋窩腫瘍を認めた場合には、結核も鑑別にいれて検査をすすめるべきである。

130. 結核感染における QFT Gold Plus, QFT Gold In Tube の残血漿中サイトカイン値の検討

東京病院呼吸器センター¹⁾、同 リウマチ科²⁾

鈴木 真穂¹⁾ 武田 啓太¹⁾ 赤司 俊介¹⁾
川島 正裕¹⁾ 大島 信治¹⁾ 井上 恵理¹⁾
日下 圭¹⁾ 佐藤 亮太¹⁾ 島田 昌裕¹⁾
田下 浩之¹⁾ 鈴木 純子¹⁾ 山根 章¹⁾
田村 厚久¹⁾ 大田 健¹⁾ 當間 重人²⁾
永井 英明¹⁾

【背景】我々はQFT Gold In Tube (QFT-3G) の残血漿中サイトカイン値が、結核感染診断に有用である可能性を報告した。最近、新たな検査としてQFT Gold Plus (QFT-Plus) が開発された。

【目的】活動性結核感染症において、QFT-3G および QFT-Plus の TB1, TB2 検体のサイトカイン値を比較すること。

【方法】対象は2017年6~10月に検査を行った活動性結核患者とした。各対象者において2種のIGRAを同時に施行し、8種類のサイトカイン値をMagpix法により測定した。3群間の値を1-way ANOVA, Tukey's multiple comparison test で比較した。

【結果】活動性結核患者22例は年齢60.3±20.3歳、男性は16名(72.7%)。TNF-α値は、QFT-3G 157.2±484.1pg/mLであり、TB2 106.4±240.0pg/mLより有意に高い値となった。また、CCL4/MIP-1β値は、QFT-3G 4,259±5,327pg/mLと、TB2 870.8±3,609pg/mLより有意に高い値となった。

【結論】結核感染に対する生体防御に重要なTNF-αおよびCCL4/MIP-1βは、QFT-3G検体中でTB2より高値であり、結核抗原に対する反応性異なることが示唆された。さらに症例数を加え発表する。

131. 肺外の迅速発育抗酸菌感染症に対する抗菌薬選択—臨床病態からの菌種・感受性・治療反応性の推定—

東京女子医科大学感染症科¹⁾、獨協医科大学病院臨床検査センター²⁾、獨協医科大学感染制御センター³⁾

吉田 敦¹⁾ 鎌田 啓佑¹⁾ 板倉 泰朋¹⁾
井口 成一¹⁾ 水島 遼¹⁾ 岡本 友紀²⁾³⁾
鈴木 弘倫²⁾ 奥住 捷子³⁾ 菱沼 昭²⁾
鶴澤 豊¹⁾ 菊池 賢¹⁾

【背景・目的】迅速発育抗酸菌(RGM)は菌種によって薬剤感受性が異なるが、それらの結果を得るには時間がかかる。本研究では臨床病態から菌種・感受性・治療反応性を推定できるか検討し、最適な治療へ早く切り替えるための方策について考察した。

【対象・方法】菌株について解析依頼のあった肺外RGM感染症例(76例, 93株)を対象とした。複数のhousekeeping遺伝子とerm41遺伝子で同定し、薬剤感受性試験は微量液体希釈法で行った。診断名、前投与抗菌薬・使用抗菌薬、治療反応性、予後について情報を得、後方視的に解析した。

【結果】蜂窩織炎・膿瘍、菌血症、腹膜透析関連腹膜炎、創部・処置部の感染症、耳感染症、デバイス感染症、骨髄炎を集積したが、免疫不全のない皮膚軟部組織感染症はMycobacterium fortuitumを特徴とした。一方、マクロライドやST合剤の先行投与歴、小児、デバイス感染、免疫不全の例はMycobacterium abscessus complexが主体で、Mycobacterium chelonaeが次いだ。M. fortuitumでは最終的に複数の選択肢から薬剤選択が可能であったが、後2者ではCAM、リネゾリドを含む現在利用可能な抗菌薬には多くが耐性であり、デバイス抜去や外科的介入を急ぐ必要があった。

【考察・結語】臨床背景・経過から原因菌種はおおよそ推定可能と考えた。質量分析やerm遺伝子でM. abscessusであるか否かの結果をすみやかに得ること、デバイス抜去を施行し、外科的介入を考慮しながらCAM誘導耐性の結

果を待つのが現実的と言えた。

132. 膿培養から *Mycobacterium mageritense* が検出された CAPD カテーテル感染の 1 例

埼玉医科大学総合医療センター総合診療内科・感染症科¹⁾、同 感染症科・感染症制御科²⁾

西田 裕介¹⁾ 山本 慧¹⁾ 酒井 純²⁾

岡 秀昭¹⁾²⁾ 大野 秀明²⁾

【症例】69 歳男性。慢性糸球体腎炎による末期腎不全のため 7 年前から腹膜透析を行っていた。定期受診時にトンネル部分の圧迫で排膿を認めたため、トンネル感染の診断で VCM 1g/日による治療を開始した。その際提出した開放膿培養から 1 週間未満で *Mycobacterium* spp. が検出されたため、迅速発育抗酸菌 (rapidly growing mycobacteria: RGM) によるトンネル感染と考えた。複数回同菌が検出されたため DDH 法で確認したところ *M. mageritense* が疑われた。LVFX+CAM で治療を開始し、腹膜透析カテーテルを抜去し経過は良好だった。遺伝学的検査で同菌と確定し感受性結果は CAM で低感受性であったため、治療開始 5 週目に LVFX+MINO へ変更して抗菌薬治療を合計 16 週間行い、中止後も再燃なく経過した。

【考察】本症例で検出された *M. mageritense* は皮膚軟部組織感染の原因菌となり得る RGM であるがその頻度は稀であり標準治療は定まっていない。通常 RGM は抗結核薬が無効であり、キノロン系、マクロライド系、カルバペネム系、アミノ配糖体などを併用して治療するのが一般的である。本症例では遺伝子の塩基配列解析により本菌と同定することができ、CAM で低感受性だったため LVFX+MINO へ変更した。変更前から経過は良好であったため結果的にはカテーテル抜去と LVFX のみで治療を完遂できた可能性があるが、難治例や重症例で本菌の関与が疑われた場合、菌の同定と薬剤感受性を確認することが有用である可能性がある。

133. 手指関節破壊を伴う骨髄炎を生じた非結核性抗酸菌感染症

筑波大学附属病院皮膚科

沖山奈緒子

74 歳女性。66 歳発症の抗 ARS (EJ) 抗体陽性間質性肺炎併発多発性筋炎に対し、プレドニゾロン内服加療が開始され、71 歳の当科初診時には 9mg 内服中であった。初診半年前より右中指遠位指節間関節が屈曲・腫脹し、背側に点状潰瘍を伴っていた。初診時、近位指節間関節部まで発赤が拡大して皮下膿瘍あり。切開排膿を行い、膿汁のチール・ニールゼン染色で抗酸菌が検出された。培養検査では、小川培地にて 4 週、液体培地にて 12 週で菌の増殖が見られ、DNA-DNA hybridization 法で *Mycobacterium chelonae* と同定。MRI では中節骨から DIP 関節、末節骨へ進展し関節を破壊する病変があり、T2 強調画像で一部高信号を呈した。当初はミノサイクリン内服と温熱療法を行ったが、右中指腫脹再燃のためにレボフロキサシン内服へ変更、初診 1 カ月後の培養同定より、クラリスロマイシン併

用を開始、8 カ月内服し、略治した。その 2 年後 (74 歳時) には、同部位で同症状を認め、塗抹検査にて抗酸菌が検出されたため、再燃例疑いとして、イミペネム・シラスタン点滴、トブラマイシン点滴、アジスロマイシン内服にて加療中である。*Mycobacterium chelonae* 感染症は、その多くが皮膚軟部組織と続発する骨感染症の病型を取り、特に播種型では免疫抑制状態の症例に認められる。早期診断と十分な抗生剤治療が重要である。

134. 臨床検体を用いた血中 (1-3)-β-D-グルカン測定キット国内外 4 種類の比較検討

新潟大学医学部呼吸器・感染症内科

永野 啓、番場 祐基、尾方 英至

袴田真理子、島津 翔、小泉 健

青木 信将、茂呂 寛、菊地 利明

【目的】海外で用いられる β-D-グルカン測定試薬 Fungitell と、国内 3 種の測定試薬の診断特性の違いを、臨床検体を用い明らかにする。

【方法】新潟大学医歯学総合病院において 2017 年 8 月から 2018 年 3 月にかけて β-D-グルカン検査が提出された入院患者を対象とし、以下の 4 キットを用いて測定を行った。

(1) ファンギテック G テスト MKII 「ニッスイ」、(2) ファンギテック G テスト ES 「ニッスイ」、(3) β-グルカンテストワコー、(4) Fungitell

【結果】患者 165 名が対象となった。新規に深在性真菌症を発症した患者は 11 名であった。各キットの測定結果は中程度から強く相関しており、カットオフ値における感度・特異度は (1) 100%, 90.8%, (2) 90.9%, 91.5%, (3) 100%, 96.1%, (4) 63.6%, 91.5% であった。ROC 解析を行うとそれぞれの AUC は (1) 0.991, (2) 0.972, (3) 0.991, (4) 0.807 であった。

【結語】検査キットの診断精度はいずれも高く、その測定結果には相関を認めた。一方で試薬それぞれの特徴にいくらか違いがあることも明らかとなり、β-D-グルカン測定結果の直接比較は困難であると考えられる。各キットの特徴を踏まえ、結果を解釈する必要がある。また測定結果が乖離した原因や偽陽性の要因についても考察を加え報告する。

135. 多発結節影を呈した慢性肺アスペルギルス症の 1 例

伊勢赤十字病院呼吸器内科

伊藤 有平

【緒言】結節影を呈する慢性肺アスペルギルス症は少ないながら、ERS/ESCMID ガイドラインで *Aspergillus nodule* と命名された。慢性経過、組織で組織侵襲がみられないことが特徴とされる。

【症例】2 年前の CT で、気腫性変化以外に肺病変認めなかった。8 カ月前、関節リウマチと診断され、PSL 10mg/日が開始され、2 カ月前、関節痛悪化し、MTX 4mg/週が追加された。1 カ月前より労作時呼吸困難と倦怠感が出現し、2 週間前 CT で多発結節影を認め、症状改善しないた

め、当院に紹介。アスペルギルス沈降抗体陽性、アスペルギルス抗原陰性、MAC 抗体陰性、TSPOT-Tb 陰性であった。気管支鏡を行うも、確定診断得られなかった。PSL 2.5 mg に減量し、慎重経過観察としたが、3 カ月後 CT で改善せず、左上葉結節を確定診断のため、外科的に肺生検を行った。壊死結節は、小葉中心領域に存在し、内部にアスペルギルスに合致する菌糸を認め、周囲への組織侵襲は認めなかった。脱パラフィンした検体から DNA 抽出し、*Aspergillus fumigatus* と同定し、慢性肺アスペルギルス症 (*Aspergillus nodule*) と確定診断した。

【考察】本症例の慢性肺アスペルギルス症は次の3つの特徴がみられた、1) 多発結節影、2) 慢性進行性、3) 関節リウマチに合併。*Aspergillus nodule* の報告は少なく、その経過、治療方針はいまだ明らかではない。リウマチ結節にアスペルギルスが定着したとする既報はあるものの、本症例の肺組織では、リウマチ結節に合致する所見は認めなかった。

136. 壊死性気管支炎の病像を呈した気管支アスペルギルス症の2例

新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科¹⁾、新潟大学大学院医歯学総合研究科新潟地域医療学講座²⁾

尾方 英至¹⁾ 青木 信将¹⁾ 袴田真理子¹⁾
永野 啓¹⁾ 島津 翔¹⁾ 番場 祐基²⁾
小泉 健¹⁾ 張 仁美¹⁾ 佐藤 瑞穂¹⁾
坂上亜希子¹⁾ 茂呂 寛¹⁾ 菊地 利明¹⁾

【背景】気管支アスペルギルス症は *Aspergillus* の侵襲による潰瘍性、偽膜性気管支炎である。移植後、HIV 感染例など易感染例を中心に報告あり、侵襲性肺アスペルギルス症の5~10% とされる。今回特異な画像所見と広範な偽膜剥離による気道閉塞を合併した2例を経験したため報告する。

【症例】1. 42歳女性。SLEとして治療中。転院2カ月前血球貪食症候群を発症、ステロイド、免疫抑制剤にて加療されたが、敗血症性ショックを合併し人工呼吸管理を開始、当院へ転院した。気管内は広範な偽膜形成を認め生検組織は壊死性気管支炎であり、*Aspergillus fumigatus* が認められた。2. 62歳男性。入院3日前から発熱と倦怠感、咳嗽出現。入院時敗血症、呼吸不全の状態人工呼吸管理を開始した。気管から気管支にかけ広範な偽膜形成あり、偽膜剥離による気道閉塞を認めた。組織培養から *Aspergillus fumigatus* が検出された。

【考察】壊死性気管支炎は気管支壁に壊死性病変を伴う気管支炎の一病型である。小児人工呼吸器管理例で多く報告されるほか、虚血や熱傷、感染などが病因と考えられる。本例では培養や組織より *Aspergillus* が観察され、気管支アスペルギルス症が一因となったと考えられる。非常に稀な病態と考えられるが、偽膜剥離から気道閉塞を来しており、重症例や易感染例などで注意が必要と思われる。

(非学会員共同研究者：中枝武司、和田庸子、成田一衛；新潟大学医歯学総合病院腎臓膠原病内科)

137. 新生児アスペルギルス髄膜炎・脳室炎の1例

東京女子医科大学八千代医療センター¹⁾、千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野²⁾、同臨床感染症分野³⁾

廣瀬 翔子¹⁾ 石和田稔彦²⁾
亀井 克彦³⁾ 濱田 洋通¹⁾

【はじめに】皮膚が未熟で長期にわたる中心静脈カテーテル留置を要する超早産児において時に真菌感染症が問題となるが、新生児アスペルギルス感染症は稀である。新生児アスペルギルス髄膜炎・脳室炎を経験したため報告する。

【症例】23週0日547g緊急帝王切開で出生した。日齢10に頂部から左上背部に褥瘡を認め、*Aspergillus* sp.が検出された。MCFG 5mg/kg/dayを開始された。日齢18より脳室拡大が進行し、脳室内出血、出血後水頭症の診断で治療目的に日齢58に当院へ転院した。転院時、髄液細胞数355/3uL、髄液糖34mg/dL、髄液蛋白263mg/dL。皮膚・鼻腔・便・髄液培養いずれも真菌発育はなかった。日齢63にオンマイヤリザーバーを留置した。周術期はMCFGを10mg/kg/day増量し継続した。その後、脳室から採取した髄液では、髄液糖低下、β-D グルカン、アスペルギルス抗原高値を認めることからアスペルギルス髄膜炎を疑った。日齢91よりVRCZ 18mg/kg/day投与を開始し、繰り返し髄液培養を行った。日齢92に採取した髄液から *A. fumigatus* が発育した。髄液所見の改善を認めないため日齢104よりL-AMB 5mg/kg/dayを併用し、日齢106にオンマイヤリザーバー抜去、内視鏡下脳室洗浄、透明中隔開窓術を施行した。その後、髄液所見の改善を認めた。日齢181現在抗真菌薬投与を継続中である。

【結語】超早産時において皮膚アスペルギルス症から全身播種することがあり、注意が必要である。

(非学会員共同研究者：佐藤雅彦)

138. パラフィン包埋試料を用いた真菌 DNA 検出状況に関する検討

国立感染症研究所真菌部

壇辻百合香、中村 茂樹、東 祥嗣
阿部 雅広、上野 圭吾、梅山 隆
山越 智、宮崎 義継

【背景】真菌検査では確定診断を目的として培養検査が行われるが陽性率は低い。そのため、感染組織や膿などの病理標本に含まれる微量な真菌 DNA の検出が診断に有用な場合がある。

【方法】平成27年度から29年度の3年間に国立感染症研究所真菌部で、パラフィン包埋試料からの真菌 DNA 検出を試みた36例の解析を行った。

【結果】真菌検査件数は、平成27年度が41件、平成28年度が60件、平成29年度が57件であり、そのうちパラフィン包埋試料からの真菌 DNA 検出依頼件数は、それぞれ13件 (31.7%)、13件 (21.7%)、10件 (17.5%)であった。

臨床的または病理学的に疑われた真菌種は、アスペルギルス属、ムーコル、その他、であった。真菌 DNA の検出率は 55.5% (20/36) であり、臨床的または病理学的に疑われた真菌種との一致率は、85% (17/20) であった。

【考察】パラフィン包埋試料の真菌 DNA 検査は、ホルマリン浸漬による DNA 断片化や、標本作成過程における環境真菌の汚染などの影響を受け、結果の解釈は臨床経過と照らし合わせ総合的に行う必要がある。今回の検討では、検出感度の向上には、(1) 十分な脱パラフィン処理、(2) DNA 断片化の指標として GAPDH の PCR を同時に行い、できるだけ短い領域を増幅標的とする、(3) 真菌が十分量観察できる組織を試料とすること等が重要と考えられた。

(非学会員共同研究者：中山靖子，犬飼達也，名木 稔，高塚翔吾，星野泰隆)

139. *Candida albicans* 眼内炎マウスモデルの構築及び同モデルを用いた眼内炎発症機序に関する解析

国立感染症研究所真菌部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⁾，東京慈恵会医科大学細菌学講座³⁾，東邦大学医療センター大森病院病理診断科⁴⁾

阿部 雅広¹⁾²⁾ 金城 雄樹¹⁾³⁾ 上野 圭吾¹⁾
澁谷 和俊⁴⁾ 賀来 満夫²⁾ 宮崎 義継¹⁾

【背景】カンジダ真菌血症に続発する眼内炎は、重篤かつ難治性の合併症である。疫学的に *Candida albicans* 血流感染に眼内炎合併が多いと報告されるが、眼内炎発症に関与する細胞・因子に関する基礎的解析は寡少である。本研究では、*C. albicans* 眼内炎マウスモデルを作成し、眼内炎発症に関与する炎症細胞・因子に関して解析を行った。

【方法】野生型 C57BL/6J マウスに *C. albicans* を経静脈的に感染し、感染 3 日後の臓器（腎臓・眼球）内真菌数・病理、眼内サイトカイン・ケモカイン定量及び flow cytometry (FCM) を用いた眼球内炎症細胞数評価を実施した。*C. albicans* は標準株 (SC5314 株) 及び血液培養から分離された臨床分離株 (SF-30 株) を使用した。

【結果】両株とも感染後 72 時間で眼球内より真菌検出を認め、病理学的には網膜上の真菌浸潤・炎症細胞集積及び一部個体では硝子体への真菌浸潤を認めた。また、眼球内 IL-6, CXCL1, CXCL2, CCL2 の著明な上昇及び眼球内真菌数との間の強い正の相関を認めた。FCM 解析では、非感染コントロールに比して有意な好中球、炎症性単球数の増加を認めた。

【結論・考察】マウスモデル解析により、*C. albicans* は血流感染後に眼球内への浸潤を生じ、眼球内菌量に相関した炎症性サイトカイン・ケモカイン誘導及び好中球・炎症性単球遊走に伴う炎症所見を呈すると推察される。また、本マウスモデルは詳細な眼内炎発症機序解析や抗真菌薬治療評価実験に応用可能と考えられる。

(非学会員共同研究者：高塚翔吾；国立感染症研究所真菌部，定本聡太，篠崎 稔；東邦大学医療センター大森病院病理診断科)

140. カンジダ感染性心内膜炎の 1 例

自治医科大学附属さいたま医療センター総合診療科

吉田 克之，福地 貴彦，栗原 維吹
山下 武志，菅原 齊

【症例】75 歳男性。入院 8 カ月前に *Enterococcus faecalis* による自然弁の感染性心内膜炎で治療完遂後、弓部大動脈解離で Elephant trunk 法で弓部置換術を施行された。入院約 1.5 カ月前から右頸部および咽頭の違和感を自覚していたが、発熱や全身状態不良になることなく自宅で過ごしていた。入院当日の朝から、38℃ 台の発熱と軽度の意識障害を認めたため当院へ救急搬送となった。血液培養から *Candida albicans* が検出され、持続菌血症となり、また、結膜の点状出血や Osler nodules を認め感染性心内膜炎 (修正 Duke 基準：大項目 1, 小項目 3) の診断で、L-AMB + 5FC による治療を開始した。また、頭部 MRI では両側大脳に散在性に DWI で急性期脳梗塞の所見があり、MRA では右内頸動脈の完全閉塞を認めた。さらに、頸部造影 CT では、咽頭後壁に膿瘍を認め、右総頸動脈および内頸動脈の閉塞と周囲の脂肪織濃度上昇を認めた。これらの所見から *C. albicans* による感染性心内膜炎および *Candida arteritis* が考えられた。真菌性眼内炎はなかった。

【考察】カンジダ真菌症は致死的な疾患であり、感染性心内膜炎を合併した場合は報告にもよるが、死亡率 60% 以上と非常に高い。本症例はさらに、右総頸動脈の *Candida arteritis* を合併したと考えられた。*C. arteritis* は固形臓器移植では報告例がいくつかみられるが、非移植患者での報告例は非常にまれであり、これまでの症例報告と合わせて考察する。

141. 真菌が血液培養から検出され同定困難と判断された 23 例の検討

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⁾

藤田 裕晃¹⁾ 中村 造¹⁾ 高橋 英明¹⁾
坂上 真希¹⁾²⁾ 町田 征己¹⁾²⁾ 佐藤 高央¹⁾²⁾
小林 勇仁¹⁾²⁾

【背景】真菌菌血症は死亡率も高く、早期に治療が必要な疾患である。

【目的】血液培養から検出され、通常の微生物検査で同定が困難だった真菌について菌種同定を行い、感染症の臨床背景を解析する。

【方法】2013/6～2017/11 で血液培養検査から検出され、当院微生物検査室で菌名同定に至らなかった *Candida* 属及び酵母様真菌 23 症例。解析は国立感染症研究所に依頼し菌種同定を行った。診療録を調査し、年齢性別、感染症診断名、投与された抗真菌薬、臨床的転帰、広域抗真菌薬投与歴、免疫抑制薬投与の有無、腫瘍の有無を確認した。

【結果】年齢の平均は 68.7 歳、男女比は 17 : 6 で男性に多かった。真菌の菌種は多い順に *Candida parapsilosis* が 9 例、*C. krusei* が 3 例、*C. glabrata* が 2 例、*C. africana*、*C.*

albicans, *C. guilliermondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cyberlindnera fabianii*, *Lodderomyces elongisporus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Trichosporon montevidense* が 1 例ずつ検出された。感染症診断名は CRBSI 13 例 (57%)、腹膜炎 3 例 (9%)、胆管炎 2 例 (9%) の順に多かった。投与された抗真菌薬は MCFG が 17 例 (74%) と最も多く、臨床的転帰は 30 日以内死亡例が 10 例 (43%)、広域抗菌薬投与例は 19 例 (83%)、免疫抑制薬投与例は 7 例 (30%)、腫瘍がある症例は 9 例 (39%) だった。

【考察】人に感染することが稀な真菌も検出されたが、一般的な真菌も同定不能と判断されていた。文献的考察を含め発表予定である。

142. 多発空洞を呈し、L-AMB で軽快した肺ムーコル症の 1 例

埼玉医科大学総合医療センター感染症科・感染制御科¹⁾、同 呼吸器内科²⁾、同 総合診療内科³⁾、国立感染症研究所真菌部⁴⁾

酒井 純¹⁾³⁾ 山本 慧³⁾ 西田 裕介³⁾
中村 茂樹⁴⁾ 植松 和嗣²⁾ 宮崎 義継⁴⁾
大野 秀明¹⁾

【症例】50 歳、女性。

【主訴】乾性咳嗽。

【現病歴】200X 年 Y 月より SLE に対する PSL と免疫抑制剤を内服中に、肺アスペルギルス症を発症したため、VRCZ を投与されていた。200X 年 Y+2 月より乾性咳嗽が出現し、胸部 CT 検査にて気道散在性に粒状影と多発空洞影を認めた。VRCZ 使用中の肺病変のため、肺ムーコル症が疑われ、同月に当院呼吸器内科紹介入院となった。気管支肺生検を施行し、病理組織学的検査で肺胞腔内に直角に分岐した糸状菌を認め、肺ムーコル症が疑われた。入院日より免疫抑制剤の減量と L-AMB を開始され、治療 4 週間後に呼吸器症状は軽快し、治療 6 週間後には胸部 CT 検査上空洞は縮小消失した。経過良好であったことから計 12 週の治療で抗真菌薬終了され、再増悪なく経過した。後にパラフィン包埋の病理組織検体を用いて PCR を施行され、*Cunninghamella bertholletiae* の遺伝子を検出したことから、同菌による肺ムーコル症の診断となった。

【考察】肺ムーコル症は SLE 等の基礎疾患に加え免疫抑制薬を使用している症例では、急激な発症と進行にて死亡の転機となることが多い。一方、本症例は同様の基礎疾患と免疫抑制剤を使用し、急激な発症であったが、免疫抑制剤の減量と適切な抗真菌薬を早急に開始したことで、予後良好な経過であったことから、若干の考察を併せて報告する。

(非学会員共同研究者：小島章歳；埼玉医科大学総合医療センター呼吸器内科、大澤雄一郎；埼玉医科大学総合医療センター薬剤部)

143. 関節リウマチを基礎疾患に有し、COPD の増悪下で発症した *Rhodotorula mucilaginosa* による真菌血症の 1 例

青森県立中央病院薬剤部¹⁾、同 感染管理室²⁾、同

内分泌内科³⁾、弘前大学医学研究科臨床検査医学講座⁴⁾、青森県立中央病院総合診療部⁵⁾、国立感染症研究所真菌部⁶⁾、青森県立保健大学大学院健康科学研究科公衆衛生研究室⁷⁾、青森県立中央病院臨床検査部⁸⁾

平野 龍一¹⁾²⁾⁴⁾ 三橋 達郎²⁾³⁾⁵⁾ 中村 茂樹⁶⁾

宮崎 義継⁶⁾ 大西 基喜⁷⁾ 北澤 淳一²⁾⁸⁾

【はじめに】本邦では報告の乏しい *Rhodotorula mucilaginosa* による真菌血症を経験した。

【症例】関節リウマチ、COPD を基礎疾患に有する 81 歳男性。プレドニゾロン、サラゾスルファピリジン内服下で呼吸苦を伴う全身状態の悪化を認め、当院搬送。来院時の血液培養から酵母様真菌が 2 セット検出され、第 6 病日から MCFG 150mg/day が開始。VITEK 2 YST ID Card での同定結果が *Rhodotorula* 属であり、第 7 病日に主治医から AST に相談あり。L-AMB 3mg/kg/day への変更を提案、第 8 病日から変更された。第 10 病日に再検の血液培養で陰性化を確認。眼内炎の所見無く、17 日間の L-AMB で治療終了。第 63 病日に原疾患のコントロールに目途が立ち、転院。

微量液体希釈法で測定された各薬剤の MIC 値は、それぞれ AMB : 0.25μg/mL, FLCZ : 64μg/mL, MCFG : 16μg/mL であり、FLCZ と MCFG は酵母様真菌の感受性判定基準である CLSI M27-A3 の感性基準値を上回り、耐性を示した。後日、菌株 DNA を用いたシーケンス解析より *R. mucilaginosa* と同定された。

【考察】*Rhodotorula* 属による感染症の第一選択薬は L-AMB であり、エキノキャンディンは自然耐性を示す。本症例は AST からの情報提供により、治療の適正化に貢献した。本菌による真菌血症では多剤耐性を加味した治療が重要である。*Rhodotorula* 属による真菌血症の文献的考察を交えて報告したい。

144. CT 検査が決定的であった蝶形骨洞炎 3 症例の臨床的検討

横浜市立市民病院感染症内科¹⁾、自衛隊横須賀病院内科²⁾

佐々木裕明¹⁾²⁾ 澤木 賢司¹⁾ 堀内 弘司¹⁾

宮田 順之¹⁾ 吉村 幸浩¹⁾ 立川 夏夫¹⁾

【症例 1】42 歳男性。9 日前から頭痛、発熱が出現。近医にてセフカペンピボキシル、レボフロキサシンを処方されるも改善なく受診。局所初見は乏しく、CT で蝶形骨洞内の液体貯留を認めた。血液培養は陰性。スルバクタム・アンピシリンで治療開始し、9 日間の抗菌薬治療で軽快した。

【症例 2】67 歳女性。8 日前から拍動性頭痛持続し、その後悪寒が出現したため受診。局所初見は乏しく、CT で蝶形骨洞内の液体貯留を認めた。血液培養から *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus constellatus* が検出された。セフアゾリン+バンコマイシンで治療開始し、4 週間の抗菌薬治療で軽快した。

【症例 3】56 歳男性。3 日前から頭痛、その後動眼神経麻

痺が出現し受診。傾眠傾向で右眼球の外側偏位あり。CTにて蝶形骨洞の液体貯留を認めた。蝶形骨洞炎から髄膜炎への波及を疑い、メロベネム+バンコマイシン+アムホテリシンBで抗菌薬治療を開始のうえ、副鼻腔ドレナージ術を実施した。血液培養から *Streptococcus intermedius* が検出された。髄液培養陰性、蝶形骨洞培養陰性であった。5週間の抗菌薬治療で軽快した。

【考察】蝶形骨洞は頭蓋骨の最深部に位置するため、炎症の局所所見が出にくく、培養検体採取も困難である。進行すると、近傍の脳神経や海綿静脈洞、頭蓋内へ波及しやすく、重篤化する。局所初見の乏しい頭痛、発熱では蝶形骨洞炎を早期に疑い、副鼻腔CTによる診断と、血液培養による起菌菌同定が有用と考えられた。

146. EBVによる歯周病発症の可能性—LMP1はNF- κ Bを活性化し歯肉上皮細胞からの炎症性サイトカイン産生を誘導する—

日本大学歯学部歯科保存学第3講座¹⁾、同 細菌学講座²⁾、同 総合歯学研究科生体防御部門³⁾

渡辺 典久¹⁾²⁾ 今井 健一²⁾³⁾

【目的】歯周病が、肺炎や糖尿病など様々な全身疾患の誘因となる事も報告されているが歯周病の発症機序は未だ解明されていない。近年、新たな病原因子としてEBVが注目されているが、EBVがどのように歯周病の発症と進行に関与しているかは不明である。最近、EBVが歯肉上皮細胞にも感染していること、EBVの膜蛋白遺伝子LMP1の発現と歯周ポケット深さとが関連していることが示された。そこで今回、LMP1は炎症性サイトカインを誘導することで、歯周病の発症に関与しているのではないかと推察し実験を行った。

【結果及び考察】歯肉上皮細胞株にLMP1を導入した結果、IL-1 β 、IL-8及びTNF- α のmRNA発現上昇が認められた。特に、IL-8のmRNAの発現は顕著で、LMP1の導入量及び時間依存的に大量のIL-8産生が誘導された。また、LMP1はNF- κ Bを活性化すること、DN型I κ B α がLMP1誘導性IL-8産生を抑制することが解った。さらに、 Δ LMP1を用いた実験から、LMP1のTRAFとTRADD結合領域がLMP1によるIL-8産生に必須であることが明らかとなった。今回の結果から、LMP1誘導性の炎症性サイトカインが破骨細胞形成を促進する等により歯周病の発症に深く関与していることが示唆された。EBV関与機構の解明は、これまで細菌感染のみでは説明が困難であった歯周病発症機序の解明に繋がる可能性がある。

147. 誤嚥性肺炎発症における口腔細菌の役割—歯周病原菌による呼吸器系上皮細胞からの炎症性サイトカイン誘導—

日本大学歯学部細菌学講座¹⁾、同 総合歯学研究科生体防御部門²⁾

今井 健一¹⁾²⁾ 神尾 宜昌¹⁾²⁾ 田村 宗明¹⁾²⁾

【目的】口腔細菌が誤嚥性肺炎の原因となること、口腔ケアがその予防に有効であることは広く知られるようになっ

た。しかし、口腔細菌がどのように誤嚥性肺炎を引き起こすのか、なぜ予防に口腔ケアが有効なのかは未解明のままである。肺炎の発症と進展において、炎症性サイトカインは中心的な役割を担うことが知られている。そこで、誤嚥した口腔細菌が呼吸器上皮細胞に作用し炎症性サイトカインを誘導、肺炎を惹起するのではないかと考え本研究を企画した。

【方法と結果】咽頭、気道及び肺の上皮細胞に代表的な歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* を添加した結果、量と処理時間依存的に炎症性サイトカインの遺伝子発現が強く誘導された。ELISA解析から、好中球浸潤や組織破壊等に関わるIL-8とIL-6の産生が顕著であった。他の歯周病原菌 *Treponema denticola* 等によってもサイトカイン産生が誘導されたが、その量は肺炎球菌によるものと比較し数倍以上の値であった。同様の現象がマウスを用いた実験においても認められた。

【考察】口腔衛生状態が悪い人は、 10^{12} 個以上の細菌を日々嚥下しているが、歯周病原菌が炎症性サイトカイン産生の誘導を介して肺炎の発症に深く関与していることが示唆された。我々は、歯周病原菌が肺炎球菌等のレセプターの発現を誘導することも見出しており(別途発表)、肺炎予防に口腔ケアが有効であることを分子レベルで提示できたと考える。

148. 歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* はPAFRの発現誘導を介して肺炎レンサ球菌の肺細胞への付着を促進する

日本大学歯学部細菌学講座¹⁾、同 総合歯学研究科生体防御部門²⁾

田村 宗明¹⁾²⁾ 神尾 宜昌¹⁾²⁾ 今井 健一¹⁾²⁾

【目的】口腔細菌が誤嚥性肺炎の原因となること、口腔ケアがその予防に有効であることから、特に周術期の患者に対して医歯連携による口腔管理が行われている。しかし、口腔細菌がどのように肺炎の発症に関与しているのか、その機序は未解明のままである。この点を明らかにするために、肺炎球菌や緑膿菌等のレセプターとして機能しているPlatelet-activating factor receptor (PAFR)に着目し実験を行った。

【方法と結果】*Porphyromonas gingivalis* (*P.g*)等の培養上清で肺上皮細胞を刺激した結果、上清の量依存的mRNAと蛋白レベルでPAFR発現が増加した。ルシフェラーゼアッセイの結果から、*P.g*は転写レベルでPAFRの発現を誘導していることがわかった。また、*P.g*刺激により肺炎球菌の細胞への付着が増加すること、付着がPAFR阻害剤で抑制されることが認められた。

【考察】歯周病原菌はPAFRの発現を誘導、肺炎球菌の定着・感染を促進することで肺炎の発症に関与していることが示唆された。実際にPAFR KOマウスでは肺炎による死亡率が減少することが知られている。我々は歯周病原菌が種々の呼吸器細胞から炎症性サイトカイン産生を誘導することも見出しており(別途発表)、誤嚥性肺炎発症機序

の一端を分子レベルで解明できたと考える。

149. *Listeria monocytogenes* 感染症 12 例の臨床的検討

東北大学大学院医学系研究科感染制御・検査診断学分野

馬場 啓聡, 金森 肇, 牧野 祐子
大江 千紘, 大島 謙吾, 青柳 哲史
吉田眞紀子, 徳田 浩一, 賀来 満夫

【背景】*Listeria monocytogenes* (以下 LM) は食品を介し高齢者や免疫不全者に重篤な感染症を引き起こすが、高齢化の進む本邦では今後増加が懸念される。今回我々は当院の過去の LM 感染症例について検討を行った。

【方法】2006～2017 年に東北大学病院で血液や髄液・膿等の臨床検体より LM が検出された症例について後ろ向きに調査した。

【結果】全 12 症例中感染源不明の菌血症が 4 例 (33%)、髄膜炎と感染性腹部大動脈瘤 (IAAA) が各 3 例 (25%)、化膿性脊椎炎と絨毛膜羊膜炎が各 1 例 (8%) であった。患者年齢は中央値 71 歳 (0～90 歳) で、IAAA 全例を含む 8 例 (73%) が 65 歳以上の高齢者であった。全例で原因食物の摂取歴は確認できなかった。7 例 (58%) に関節リウマチ、糖尿病等の基礎疾患があり 4 例 (33%) がステロイド服用者であったが、全例が PSL 換算で 20mg/日未満の投与量でありニューモチスチス肺炎予防目的の ST 合剤は内服していなかった。初期治療薬は 2 例に使用された LM に無効のセフェム系抗菌薬の他は LM に感受性を有するものであった。死亡例はなく LM の中枢神経感染による寝たきり等の重度後遺症が 2 例 (17%) に残っていた。

【考察】高齢者やステロイド服用者は LM 感染のリスクであり、特に高齢者では基礎疾患がなくとも IAAA を中心とした LM 感染を起こす可能性があり注意が必要である。

151. 胆嚢炎と見誤った急性心筋炎の 1 例

トヨタ記念病院救急科

西川 佳友, 笠原 大輔

【症例】特に既往のない 40 歳男性。受診前日にお腹の張りや 38℃ 台の発熱を自覚した。発熱が続き心窩部に重い感じが出現したため当院救急外来を受診した。

【現症】意識清明、体温 37.3℃、脈拍 72 回/分、血圧 84/56 mmHg (普段の血圧も 80 台)、呼吸数 18 回/分、SpO₂ は室内気で O₂ 97%。心窩部右側に再現性のある圧痛を認め、肝叩打痛も認めた。腹部エコーならびに腹部単純 CT では著明な胆嚢壁肥厚を認めたが、結石は同定できなかった。採血では WBC 7,000、AST 78、ALT 31、T-Bil 0.9、CRP 1.1 と炎症反応は落ち着いていたが、発熱を伴う心窩部痛と画像所見から急性胆嚢炎と診断し、外科に手術加療も考慮し相談した。MRCP が追加された後に結石が認めないこともあって抗生剤保存的加療目的に入院となった。入院時の心電図では ST 変化は顕著でないものの R 波増高不良を認め、心機能評価を追加したところ、EF 40% 程度と落ち込んでいた。冠動脈造影では狭窄所見を認めず、状況か

ら心筋炎が疑われ循環器科転科となり、入院 9 日目に経過良好で退院となった。

【考察・結語】肝鬱血に伴う peri-portal collar sign は、時に胆嚢炎と見間違えられるほど胆嚢周囲に浮腫像を来すことがある。今回も画像所見に大きく揺さぶられ胆嚢炎と見誤った。特徴的な画像所見を経験したため共有としたい。

152. 国際的に脅威となる感染症に対応する人材育成—厚生労働省感染症危機管理専門家養成プログラム (IDES) の有用性についての検討—

国立国際医療研究センター病院国際感染症センター¹⁾、厚生労働省健康局結核感染症課²⁾

小玉 千織¹⁾ 氏家 無限¹⁾

井手 一彦²⁾ 野田 博之²⁾

【背景と目的】昨今のエボラ出血熱や新型インフルエンザなど国際的に脅威となる感染症に対する危機管理には、感染症領域の専門性だけでなく行政マネジメント能力、国際的な調整能力等、総合的な知識と能力が求められる。厚生労働省は、国際的に脅威となる感染症危機管理対応で中心的な役割を担う人材を育成するため、関係機関がネットワークを作り平成 27 年より IDES を開設している。

【考察】IDES 1 年目は厚労省など国内関連機関で行政経験を積み、2 年目は国際機関等で健康危機管理関連の業務を担当し国際経験を積む。演者は 2 年目に世界保健機関 (WHO) 本部に派遣となり、IDES 修了後は国際機関で得た経験とネットワークを通して WHO に採用となった。約 1 年間エチオピアのコレラアウトブレイク対応や現地政府の保健システム構築に携わり、現在は国内医療機関で臨床に従事している。IDES 修了者は「感染症危機管理専門家」として厚生労働省結核感染症課に登録され、国内外を問わず感染症危機管理の事案が発生した際には、政府から要請があれば対応する。現在、修了生は臨床・行政・研究機関など異なる分野で活躍しており、入り口は一つでも研修後には多彩な道が開かれている。

【結語】感染症危機管理分野におけるキャリア構築の一つの選択肢として IDES プログラムは有用であり、また、国際的に脅威となる感染症に対応し得る人材への需要は今後も高まることが予想される。

154. 岩手県における肺炎球菌ワクチン接種率増加後の高齢者における肺炎死亡率の推移

滝沢中央病院¹⁾、介護療養型老人保健施設圭友²⁾、岩手医科大学呼吸器・アレルギー・膠原病内科³⁾

山内 広平¹⁾²⁾ 長島 広相³⁾

【目的】2011 年東日本大震災後、70 歳以上の高齢者に無償で 23 価肺炎球菌ワクチン (PPV) が接種された。岩手県においては、2010 年まで PPV 接種率が数%以下であったが、2012 年以降は 70 歳以上の高齢者の接種率が 46% を超えた。2010 年から 2012 年の急激な PPV 接種率の上昇が高齢者の肺炎死亡率 (PMR) に影響を与えたかどうかを検証する。

【方法】本研究は後方視的観察研究である。岩手県の 70 歳

以上の高齢者の人口及びPMRは岩手県統計情報に基づいて求めた。2006年から2010年までのPPV接種率が数%以下と低かった5年間(VLP)と2012年から2016年までのPPV接種率が46%を超えた5年間(VHP)の70歳以上の高齢者のPMRをポアソン回帰分析にて比較した。

【成績】VLPでの70歳以上高齢者の平均PMRは397.2(対10万人)、VHPでは297.5と有意にVLPに比べVHPで低下していることが示された($p<0.001$)。

【考察及び結論】2011年に東日本大震災後の被災地住民に対して施行された70歳以上高齢者に対する無償のPPV接種は急激な接種率の上昇につながった。2012年以降の70歳以上高齢者のPMRは震災以前のそれに比べ有意に低く、PPV接種率の上昇がPMRの低下につながった可能性があり、70歳以上高齢者に対するPPV接種はPMRを低下させることが示唆された。

155. 非PCV13対象血清型に限定した、肺炎球菌ペニシリン耐性率に関する検討

横浜医療センター小児科¹⁾、横浜南共済病院小児科²⁾、島根県立中央病院小児科³⁾

矢内 貴憲¹⁾²⁾成相 昭吉³⁾

【緒言】小児領域において、肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)の導入後、上咽頭定着の肺炎球菌は非PCV13対象血清型(以下、非PCV13型)が9割を占めることとなった。その耐性率は直近5年間で改善傾向にあるとされる。しかし、これらの検討はPCV7、13型が含まれ、非PCV13型のみの報告は少ない。以上から、今回、非PCV13型の耐性率を検討した。

【方法】対象は2010年1月から17年8月の期間、横浜南共済病院で下気道感染症と診断された6歳以下の児。診断時に上咽頭ぬぐい液を採取し培養した。分離された菌株の血清型は、国立感染症研究所細菌第一部に送付し、莢膜膨化法で特定した。耐性率はベンジルペニシリン(PCG)について検討した。CLSI経口薬基準を用いて判定し、PISP+PRSPをPCG耐性と定義した。

【結果】検討対象の肺炎球菌は712株。うち非PCV13型は471株(66%)。PCG耐性率は、全肺炎球菌では2010年70%、13年49%と減少した($p<0.001$)。非PCV13型に限ると、耐性率は10年59%、13年54%、15年31%、17年50%と有意差はなかった($p=0.34$)。PCV7型の耐性率は79%と高かった($p<0.001$)。非PCV13型のうち、15A、35Bの耐性率は約80%と有意に高かった($p<0.001$)。

【考察】近年の肺炎球菌のPCG耐性率の改善は、PCV7型が排除された影響がある。非PCV13型に限ると耐性率は7年間で不変である。ワクチン接種の推進のみでは耐性率の改善に限界があり、より一層の抗菌薬の適正使用に向けた啓発が望まれた。

157. 小児インフルエンザワクチンの効果 2017~2018年シーズン

慶應義塾大学医学部小児科¹⁾、慶應小児インフルエンザ研究グループ²⁾、けいゆう病院小児科³⁾

新庄 正宜¹⁾²⁾菅谷 憲夫²⁾³⁾古市 宗弘¹⁾²⁾
大西 卓磨¹⁾²⁾山口 禎夫²⁾三田村敬子²⁾
吉田菜穂子¹⁾²⁾橋本 敦²⁾前田 直則¹⁾²⁾
岩田 敏¹⁾²⁾

【目的】小児の不活化インフルエンザワクチン効果を調査する(今回で5年目)。

【方法】対象は、2017~18年シーズンに、38℃以上の発熱で受診した小児(生後6カ月~15歳)。関連施設において、インフルエンザ迅速抗原検査を用いて、negative case-control designにより解析。シーズン中は隔週で全施設にその時点における集計結果を報告した(慶應義塾大学医学部の倫理審査承認番号20130216)。

【成績】今年度の流行は、B型およびA(H1N1)pdm09(後半のA型はH3N2)。20施設からの症例4,958例(A型878例、B型1,421例、陰性2,659例)を解析。ワクチン効果(年齢、基礎疾患の有無、地域、発症時期で補正)は、A型51%(95%CI:42~58%)、B型38%(28~46%)。A型における年齢別の効果(基礎疾患の有無、地域、発症時期で補正)は、6~11カ月(N=188)で60%(-22~87%)、1~2歳(N=1,045)で72%(59~80%)、3~5歳(N=1,018)で55%(39~66%)、6~12歳(N=1,095)で29%(7~46%)、13~15歳(N=191)で50%(-16~79%)となった。B型でも同様に1歳~5歳までの幼児において高い効果を示した。

【結論】過去5シーズンにおける不活化インフルエンザワクチンのおおよその効果は、A(H1N1)pdm09で60%、H3N2では30%、B型では25%から4価ワクチンになり35%に上昇した。本シーズンにおいても乳児への効果は確認できなかった。

なお、本シーズンの成績を、第50回日本小児感染症学会学術集会でも報告予定である。

158. 成人のインフルエンザワクチン効果—2017/18シーズン B型を中心に—

けいゆう病院内科¹⁾、ななしまクリニック²⁾、けいゆう病院小児科³⁾

関 由喜¹⁾小野瀬 輝²⁾菅谷 憲夫³⁾

【背景・目的】2017/18シーズンのインフルエンザはB型とA型の混合流行となった。B型の流行は近年では珍しく、B型のワクチン効果(Vaccine Effectiveness: VE)をより正確に算出することができると考えられた。本シーズンのみでなく、過去の5シーズンのB型VEについても検討した。

【対象・方法】2017年11月1日から2018年3月31日のインフルエンザシーズン間にインフルエンザが疑われた成人患者を対象とした。方法:患者のワクチン接種歴と、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。

【結果・考察】研究対象患者数は1,344例。年齢中央値は44歳(四分位範囲:23.1to64歳)で男性/女性616/728例だった。患者数は5週目にピークとなり、昨年と比較して流行

のピークが遅かった。インフルエンザ迅速診断検査結果では陽性患者 (case) / 陰性患者 (control) それぞれ 511/833 例だった。検査陽性患者のうち A 型陽性、B 型陽性が 195 例 (38.2%) / 317 例 (62%) であり、B 型陽性例が半分以上を占めた。2017/18 シーズンの VE はインフルエンザ全体 (A 型+B 型) では 41.3% (95%CI: 25.2to54) で A 型に対する VE は 37.5% (12.2to55.6)、B 型に対する VE は 42.9% (1.6to56.1) だった。過去 5 年間の B 型の VE は毎年安定して 50% 前後の VE を認めていた。5 シーズンを通じた VE は 45.1% (28.3to58) だった。subtype による VE の変動が大きい A 型と比較して B 型は subtype に関わらず VE が安定していた。

159. 小児非侵襲性感染症由来肺炎球菌の莢膜血清型と表層タンパク質 A (PspA) 遺伝子の分布

札幌医科大学医学部衛生学講座

川口谷充代, 小林 宣道

【目的】PCV7 導入以後、ワクチン非含有血清型 (NVT) の肺炎球菌による感染症が増加していることから、本研究では莢膜血清型と新規ワクチン候補抗原として考えられている肺炎球菌表層タンパク質 A (PspA) 遺伝子の分布と特徴を解析した。

【方法】2016 年 5~11 月に北海道各地の医療機関から分離収集された小児非侵襲性肺炎球菌 678 株を研究対象とし、全菌株に対して莢膜型別 (連続多重 PCR 法)、PspA 型別 (PCR 法) を行った。この結果から、優勢な血清型における 16 薬剤に対する MIC を Dry Plate (栄研) を用いて測定し、各 NVT から選択した 71 株に対して PspA の Clade-defining region (CDR) および MLST 解析を行った。

【結果】全菌株中 87.9% が NVT で、同定された血清型は多い順に、NVT の 15A, 35B, 15C, 23A, 10A, 15B 等で、優勢な血清型 15A の 96.9%、35B の 81.3%、23A の 100% がペニシリン非感受性であった。全菌株中 99.5% が PspA を発現し、全ての NVT 23A, 10A, 34, 24, 22F/22A, 33F, 23B は family 1 に、一方 NVT 35B, 15C, 15B, 11A/11D は family 2 に属していた。PspA family 3/clade 6 がムコイド型 NVT 37 において検出され、これらは ST447 または ST7970 に属していた。CDR のシーケンス解析において、同じ Clade 内では $\geq 90\%$ の一致率を示し、一方異なる Family 間においては 53~69% の一致率であった。

【結論】ワクチン非含有血清型株と PspA の分布状況および優勢な NVT における薬剤耐性化が明らかとなった。

160. 膿胸を合併した MRSA による肋骨骨髓炎の乳児例

新潟市民病院小児科

山中 崇之

肋骨骨髓炎は非常にまれな疾患であり、とくに乳児では診断が困難である。今回、膿胸を合併した MRSA による肋骨骨髓炎の乳児を経験した。生来健康な 6 カ月の男児が 5 日間続く発熱と 3 日間続く咳嗽のために当院受診 1 日前

に肺炎の診断で前医に入院したが、症状が改善しないために当院へ搬送となった。診察では陥没呼吸、鼻翼呼吸、シーソー呼吸を認め、胸部 X 線では右肺野全体に透過性が低下していた。胸部超音波検査では胸水の穿刺は困難で、肺炎随伴性胸水あるいは膿胸の診断でセフトリアキソン投与を開始したが、入院 6 日目に前医の血液培養から MRSA が検出された。同日撮影した胸部造影 CT では右胸腔内への液体の貯留と右第 6 肋骨に沿った液体貯留および右第 6 肋骨前方での骨破壊像を認めた。MRSA による肋骨骨髓炎と膿胸の合併と診断し、バンコマイシンの投与と胸腔ドレナージで治療を行った。バンコマイシンは 14 日間投与し、その後クリンダマイシンに変更して胸腔内の膿瘍が消失するまで合計 8 週間治療を行った。後にとりなおした問診で母は発熱早期から抱きかかえると嫌がることを認識していたことがわかった。検出された MRSA は USA300 であることが判明した。肋骨骨髓炎は診断が困難であるが、丁寧な問診や診察で早期に疑うことができると考えた。また、わが国でも USA300 の増加により市中における MRSA の侵襲性感染症が今後増加するかもしれない。

161. 同時期に発症した百日咳の 3 症例—感染源から考える今後の課題—

横浜医療センター小児科

小林 孝輔, 矢内 貴憲, 小林 慈典

【背景】百日咳はワクチン未接種の乳児は重症化するが、学童以降では症状が軽く、診断に至らないまま感染源となる。今回、同時期に発症した百日咳を経験したため、感染源の考察とともに報告する。

【症例】症例 1: 日齢 21, 女児無呼吸発作疑いのため入院。咳嗽によるチアノーゼ発作が頻回となり、入院 3~19 日まで人工呼吸管理を必要とした。その後は呼吸状態安定し、入院 25 日目に退院。家族内に長引く咳嗽症状あり。症例 2: 日齢 44, 女児頻回の咳嗽のため入院。痙咳症状は徐々に改善し、入院 14 日目に退院。明らかな家族内症状なし。症例 3: 日齢 48, 女児咳嗽による顔色不良のため入院。咳嗽によるチアノーゼ発作があったが、酸素投与のみで徐々に呼吸状態安定し、入院 12 日目に退院。母に長引く咳嗽症状あり。

【考察】今回の 3 症例は同じ病院で同時期に出生していた。退院後の外来での接触もあったため、1 つの感染源からの感染拡大も考えられたが、同居家族にも長期間の咳嗽を認めており、潜伏期間から推察しても局所的な流行による家族内感染の可能性が考えられた。百日咳は発生動向の正確な把握のため 5 類感染症の全数把握疾患となったが、学童・成人では症状が軽く、流行状況を把握できない可能性がある。ワクチン未接種児の感染を防ぐためにも流行そのものの制圧が必要であり、学童期・成人・妊婦へのワクチン接種を考えていく必要がある。

163. エンテロウイルス D68 感染症の流行時期に発症した小児急性弛緩性麻痺 2 例の予後について

栃木医療センター臨床研究部感染アレルギー科

山口 禎夫

【目的】2018年5月より全例届出となった小児急性弛緩性麻痺でエンテロウイルス D68 (EVD68) の分離報告が相次いでいる。EVD68 感染症流行時期に弛緩性麻痺を認めた2例を報告する。

【症例1】12歳女児。2010年10/1、発熱、頭痛、両側大腿の筋肉痛を認めた。10/2、40℃台の高熱とともに生後初めて全身性強直性けいれんを30秒程度認め、意識回復まで30分程度要し、手足の脱力、感覚異常を伴った。10/5以降解熱するも脱力、感覚異常は変わらず、プレドニゾロン0.5mg/kg/日、ビタミンB12内服を開始した。頭部造影MRI、MRA、脊髄単純MRI、脳波で異常所見を認めなかった。数日の経過で手の握力は右8→18kg(普段24kg)、左6→18kg(普段21kg)に、両側足裏の感覚異常、右第2趾、左第2、4趾の位置覚異常は回復し、内服薬を中止した。同年12月に無熱性全身強直性けいれんを2分認め、脳波でrt>lt F中心にspike&waveを認め、抗てんかん薬バルプロ酸を5年間内服した。

【症例2】9歳女児。2015年9/7、頭痛を認め、10秒程度の全身性強直間代性けいれんを2回繰り返す。発語なく呼吸が低下し、30分後に37.6℃の微熱を認めた。同日髄液は正常所見で、ジアゼパム10mg挿肛した。9/8、全身の脱力、膝痛を伴い、頭部MRIで異常所見なく、過呼吸賦活脳波でC~P中心にslow wave burstの所見を認めた。9/10に頭痛、脱力、膝痛は消失した。10月の脳波は正常で以降再発は認めていない。接触のあった叔父、伯母、叔母、従兄に発熱、脱力を認めた。

164. 麻疹ワクチン株による麻疹感染症の1例

東京医療センター

前田 直則、森 伸晃
青木 泰子、込山 修

【症例】1歳女児。

【主訴】発熱、発疹。

【既往歴】特記事項なし。

【生活歴】保育園通園中、流行疾患なし。

【現病歴】MRワクチン接種8日後から38℃前後の発熱を認め、接種9日後に顔面に散在する紅斑が出現。その後体幹、下肢へ拡大し一部は癒合を認めた。前医へ受診し血液検査や胸部単純写真で異常を認めず帰宅した。接種11日後に解熱したが鼻汁が出現した。接種12日後に39℃台の発熱を認め、紅斑が全身に出現した。前医で川崎病を疑われ、加療目的に当科へ入院した。当科受診時には軽度の発熱と全身に癒合傾向のある紅斑を認め、その他の川崎病症状を認めなかった。血液検査では炎症反応、肝逸脱酵素、LDHの軽度上昇を認めた。ガンマグロブリンは投与せず対症療法と熱型観察のみ行い、麻疹抗体価、咽頭ぬぐい液PCRを提出した。入院当日から解熱あり、発疹は経時的に改善した。麻疹IgM、IgGは共に陽性で咽頭ぬぐい液PCRよりA型ワクチン株を検出し、麻疹ワクチン株による麻疹感染と診断した。入院3日目に全身状態良好で退院

した。

【考察】MRワクチン接種8日後から二峰性の発熱と発疹を認め、ワクチン株により発症した麻疹症例を経験した。本症例では母子手帳によるワクチン接種歴の確認が同疾患を疑う契機となった。また、ワクチン接種直後のIgG、IgM抗体による感染有無の判断は困難であり、麻疹罹患を疑う場合はPCR検査の提出が有用であると考えた。

165. パリビズマブ投与時期に関する神奈川県取り組み

藤沢市民病院臨床検査科¹⁾、横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学²⁾清水 博之¹⁾ 伊藤 秀一²⁾

【緒言】パリビズマブはRSVの重症化を予防するためのヒトモノクローナル抗体であり、本邦では流行時期に、ハイリスク児に限定されて毎月1回投与される。ところが近年、全国的にRSVの流行開始が初秋から夏にシフトしており、パリビズマブ投与前に罹患して重症化する児の増加が懸念されている。そこで神奈川県では早期の流行開始に対応するため、パリビズマブ投与開始を従来の9月から8月に変更することを勧奨した。

【目的】小児科学会神奈川県地方会を通して投与時期前倒しを勧奨した結果、パリビズマブ適応児のRSV感染症による入院抑制効果、投与時期変更に伴う現場の問題点について明らかにすること。

【方法】地方会に会員登録されている160施設を対象とした。2017年5月から10月までのRSV入院患者数、パリビズマブ投与状況、投与開始を早めるにあたり困ったこと等について、郵送による記名式アンケート調査を2018年1月に実施した。

【結果】有効回答率は26.3% (42/160施設)。例年より早めた施設は85.7%で、その多くが8月上旬であった。対象期間中のRSV入院患者数は1,539名。うち投与前のパリビズマブ適応児は13名であり、前シーズンの48名より大幅に減少した(0.002)。また、家族への連絡・説明や予約変更に時間を要し、苦勞したとの声が多かった。

【結論】地方会を通じた勧奨によって、多くの施設で投与時期の変更を実行できた。その結果、パリビズマブ適応児で投与前に罹患して入院した児が減少した。

(非学会員共同研究者：今川智之；神奈川県立こども医療センター感染免疫科)

166. 当院におけるMRSA (特にCA-MRSA) 菌血症例に関する検討

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター感染制御部¹⁾、同中央検査部²⁾、同泌尿器科³⁾、同感染制御チーム⁴⁾、東京慈恵会医科大学感染症科⁵⁾吉川 晃司¹⁾⁴⁾ 坂本 和美²⁾⁴⁾清田 浩³⁾⁴⁾ 堀 誠治⁵⁾

【目的】近年CA-MRSA感染症例の増加が指摘され臨床現場で実感されるが、発生動向は不明な点が多い。CA-MRSAの細菌学的判定には遺伝子型測定が必要だが、多数の株を

検査することや検出動向の調査は研究機関に限られ、一般病院では困難である。我々は薬剤感受性結果をもとに CA-MRSA を簡易判定し、CA-MRSA 菌血症例と HA-MRSA 菌血症例を比較検討した。

【対象と方法】MRSA 株の MIC は当院細菌検査室で MicroScan WalkAway 96 Plus にて測定し、諸文献を参考に IPM の MIC \leq 4 μ g/mL を示す株を CA-MRSA 疑い株とした。2011 年 4 月～2018 年 6 月に血液培養から MRSA が検出され原因菌と判断した 46 例を対象とし、発生動向、臨床的特徴を検討した。

【結果】MRSA 菌血症例 46 例のうち 23 例 (50.0%) が CA-MRSA 疑い株であった。2011～14 年は HA-MRSA 菌血症例が多くを占めたが、2015 年以降の 18 例は全て CA-MRSA 菌血症例であった。CA-MRSA 菌血症例は外来及び入院 48 時間未満の採取検体で診断された市中例が 43.5%、入院 48 時間以降の採取検体で診断された院内例が 56.5% であった。CA-MRSA 菌血症例の年齢中央値 74 歳、60 歳以上が約 8 割で、診療科は内科と外科で 78.3% を占め、HA-MRSA 菌血症例に類似していた。CA-MRSA 菌血症例の 80% 以上が侵入門戸として皮膚が疑われ、感染巣はカテーテル関連血流感染が最も多かった。

【考察】CA-MRSA 菌血症例において院内例が多かった要因として、入院 48 時間以降の採取検体での検出から院内例と判定した症例中に持込例が含まれていた可能性や、病院内に CA-MRSA 株が定着している可能性などが考えられた。CA-MRSA 検出例は小児や若年層、市中に多いとされるが、CA-MRSA 菌血症例は高齢が多く、院内例が半数以上を占めた。菌血症の継続的な調査に加えて、菌血症以外の感染症についても調査が必要と思われた。

(非学会員共同研究者：出雲正治、松澤真由子)

167. 東京都内単施設における MBL 産生 *Enterobacter* spp.アウトブレイク株の分子生物学的特徴と検出例の臨床像

藤田医科大学医学部感染症科¹⁾、東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾、有明病院感染症科³⁾

原田 壮平¹⁾²⁾³⁾ 青木弘太郎²⁾

羽山ブライアン³⁾ 大串 大輔³⁾

土井 洋平¹⁾ 石井 良和²⁾

【背景】MBL 産生 *Enterobacter* spp.の分子疫学や臨床像は十分には解明されていない。

【方法】東京都内単施設において 2014～2017 年に MBL 産生 *Enterobacter* spp.(MBL-Ent) が新規に検出された患者の臨床情報を診療録より後ろ向きに抽出し、MBL-Ent 保存菌株の全ゲノム解析、接合伝達実験を施行した。

【結果】18 患者から MBL-Ent が検出され、うち 17 例は 2014 年 7 月～2015 年 10 月の期間に集積していた。検出時入院診療科は 6 科にわたっていたが、うち 15 例は 3 科に集積していた。16 例で検出から 30 日以内の抗菌薬投与歴があり、12 例で 30 日以内の手術歴があった。感染症発症例は 5 例で他は保菌のみ(うち 4 例は監視培養による検出)

であった。検出株は全て *bla*_{IMP-1} を保有しており、17 株は *Enterobacter cloacae* complex (ECC) でありそのうち 14 株が ST78 に属していた。SNP 解析により ST78 株は 3 つの clade に分類された。Clade と検出時入院診療科は一部で一致していなかったが、過去の入院歴と同一 clade 株の獲得との関連が見出された。ST78 株のうち接合伝達に成功した 9 株は全て *bla*_{IMP-1} が IncHI2 プラスミド上に存在していた。

【結論】複数クローンが関与した *bla*_{IMP-1} 保有 ECC の施設内アウトブレイクが確認された。

170. 抗菌薬の不適正使用から ESB� 産生 *Escherichia coli* 感染を経て慢性経過をたどった膀胱炎・膣炎の 1 例

国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院産婦人科

荻野 満春

【緒言】今回抗菌薬の不適正使用で ESB� 産生 *Escherichia coli* (ESBL_{EC}) による膀胱炎・膣炎に進展、治療に苦勞した症例について報告する。

【症例】患者は 58 歳、1 妊 1 産。急性膀胱炎で A 医を受診、2015/4 から 32 週間で断続的に計 15 週間にわたり抗菌薬 (CCL・CFDN・TFLX・CFPN-PI・LVFX) を処方された。この間感受性試験 (CLSI)・治療効果評価は全く実施されていない。患者は症状が反復し軽快しないことから B 病院を受診、実施された細菌検査で ESB�_{EC} が同定され、MINO (S) で軽快したが症状は慢性化。2016/8 反復性膀胱炎・帯下増量を主訴とし当科を受診、カテ尿 (U)・頸管膣分泌物 (CVS)・直腸スワブで ESB�_{EC} を検出した。症状が重度でないため抗菌薬不使用で、十分な水分摂取とした。同時に probiotics (*Biofermin*) を開始、2 週間後全ての試料で ESB�_{EC} 陰性・*E.coli* 陽性となった。7 カ月後、全ての試料で *Escherichia cloacae* を検出、ABPC (S) を使用するも改善せず NA (S) に変更で (U) 培養陰性となった。CVS は 9 カ月後、乳酸菌様 GPR (-) から (+) に改善し、以降乳酸菌 dominant となった。

【要約・考察】本症例では、温水洗浄便座使用により ESB�_{EC}、*E.coli*、*E. cloacae* 等の腸内細菌が飛散して反復性膣炎・膀胱炎を惹起したと考えられる。本症例から、①治療当初から CLSI 評価による適正抗菌薬選択の必要性、② probiotics の ESB�_{EC} に対する有効性及び、③ probiotics が CVS の細菌叢改善に資することが確認された。

(非学会員共同研究者：中西美紗緒、矢野 哲、大石 元)

171. 過粘稠性 *Klebsiella pneumoniae* による肝膿瘍および敗血症を引き起こし、敗血症性肺塞栓症を合併した 1 症例

新潟市民病院医療技術部臨床検査科¹⁾、同 感染制御室²⁾、同 感染症内科³⁾

松永 悠里¹⁾ 麻生さくら¹⁾²⁾

手塚 貴文²⁾³⁾ 塚田 弘樹³⁾

【はじめに】組織侵襲性 *Klebsiella pneumoniae* は、髄膜炎、敗血症、眼内炎などを惹起し、病原性が高く、糖尿病は重症化のリスク因子であり、迅速に菌の同定、過粘稠性試験結果を報告することが重要である。今回、過粘稠性 *K. pneumoniae* による肝膿瘍および敗血症を引き起こし、敗血症性肺塞栓症を合併した症例を経験したため報告する。

【症例】69歳、男性。近医でのCTにて肝膿瘍、悪性肝腫瘍が疑われ、両肺野には腫瘤影が散在していた。肝機能障害および炎症反応高値、DICも呈しており、当院へ救急搬送され、培養検体採取後すぐにMEPM 1g×2/d開始された。

【細菌学的検査所見】翌日、血液培養陽性となり、質量分析装置で直接同定実施し、*K. pneumoniae*であった。グラム染色では厚い莢膜を有するGNRが観察された。単一コロニーを得られる前であったがstring test陽性を確認し、主治医、ASTに、組織侵襲性 *K. pneumoniae* の疑いがあり、抗菌薬の種類、投与量等に注意が必要である旨を報告、MEPM 1g×3/dに変更された。

【考察】過粘稠性 *K. pneumoniae* は病原性が高く、迅速な診断が重要である。string testは、迅速かつ簡便に行えるスクリーニング検査として有用である。本症例ではstring test陽性を確認後、すぐに報告したことにより抗菌薬の増量につながった。組織侵襲性の可能性があり、病原性が高いこと、抗菌薬の選択、投与量にも注意を要する等の情報を臨床へ報告する必要がある。

172. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* による肝膿瘍を発症した14歳男児例

埼玉県立小児医療センター感染免疫科

佐藤 智

A 14-year-old otherwise healthy boy presented with right-sided back pain following high fever. Abdominal computed tomography scan showed a large liver abscess. *Klebsiella pneumoniae* (KP) was detected from peripheral blood by using the melting temperature mapping method. He was diagnosed with pyogenic liver abscess caused by KP on the day of admission. The KP was the hypervirulent (hv) clinical variant (string test positive, serotype K1, sequence type 23, rmpA and magA positive). After intravenous antibiotic therapy and drainage of the abscess, his condition resolved. The highlights of this case report are the rapid and accurate identification of the pathogenic microorganism and initiation of effective medical treatment. The diagnosis of liver abscess due to hvKP should be considered even if patients are healthy children or live in developed countries.

173. K2 serotype ST25型 Hypermucoviscosity *Klebsiella pneumoniae* による気腫性椎体炎の1例

埼玉医科大学臨床研修センター¹⁾、埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科²⁾、埼玉医科大学微生物学教室³⁾

横山 立¹⁾ 今井 一男²⁾ 酒井 純²⁾

樽本 憲人²⁾ 前田 卓哉³⁾ 前崎 繁文²⁾

【背景】気腫性椎体炎は稀な病型の椎体炎である。今回、*Klebsiella pneumoniae* による気腫性椎体炎に腸腰筋膿瘍、敗血症性塞栓を発症した1例を経験したので報告する。

【症例】基礎疾患に2型糖尿病を持つ63歳女性。発熱・立位困難を主訴に、当院に緊急入院した。画像精査では、L4/5の気腫性椎体炎、左腸腰筋および下大静脈内にガス像、肺内に多発結節影を認めた。血液培養より、Hypermucoviscosity *K. pneumoniae* が検出され、同菌による気腫性椎体炎、左腸腰筋膿瘍、敗血症性塞栓症、空気塞栓と診断した。抗菌薬加療にて全身状態の改善を認めた。血液培養から検出された *K. pneumoniae* の菌株解析の結果、K2 serotype, rmp 遺伝子陽性であり、MLSTではST25型に分類された。

【考察・結論】K2 serotype ST25型の Hypermucoviscosity *K. pneumoniae* は市中発症の肝膿瘍など侵襲性感染症を引き起こす起因菌として知られているが、今回市中発症の気腫性椎体炎という稀な病型を経験した。また本症例では気腫性椎体炎の経過中に敗血症性肺塞栓症および空気塞栓を合併した症例である。気腫性椎体炎の経過中における急激な右心負荷症状及び呼吸状態悪化に注意が必要である。

174. 過粘稠性肺炎桿菌感染症に感染性大動脈瘤を合併した1例

川崎幸病院初期臨床研修センター¹⁾、同 感染制御科²⁾、同 病院安全管理室³⁾

川崎真生子¹⁾ 根本 隆章²⁾ 村上 弘之³⁾

【症例】69歳、男性。

【主訴】左下腿痛。

【既往症】糖尿病（未治療）。

【起始経過】受診3日前より左下腿の疼痛・腫脹が認められ歩行困難となり救急外来を受診。左下腿蜂窩織炎の診断で治療開始されたが改善認められず第6病日に当科へ相談となった。

【現症】意識清明、体温37.7℃、左下肢腫脹・熱感・発赤あり。白血球26,300/μL、CRP15.03mg/dL。

【入院後経過】左下腿蜂窩織炎の診断で血液培養採取の上、セファゾリン3g/日を開始。血液培養よりstring test陽性の *Klebsiella pneumoniae* が検出された。過粘稠性肺炎桿菌感染症を疑い、全身造影CTを施行した結果、肝膿瘍・感染性大動脈瘤・左下肢皮下膿瘍・敗血症性肺塞栓を認めた。肝膿瘍・左下肢皮下膿瘍に対してドレナージを施行し、感染性大動脈瘤は短期間で急速増大を認めたため下行大動脈置換術を施行した。感受性を有する抗菌薬の経静脈的投与を行い、感染症の再燃は認められず、第142病日に退院となった。

【考察】過粘稠性肺炎桿菌感染症は、アジア人の糖尿病患者に多く、眼、髄膜の他に肺、筋骨格系、皮膚軟部組織に感染巣を形成する事が報告されている（Lancet Infect Dis 2012；12：881）。本例では感染性大動脈瘤も合併してお

り、複数の合併症が存在するにも関わらず、積極的な外科治療の併用により良好な経過を認めた。本疾患では早期の合併症検索及び外科的介入が重要であると考えられ、文献的考察を加えて報告する。

175. 当院で経験した過粘稠性 *Klebsiella pneumoniae* 感染症 4 例の検討

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¹⁾、斜里町国民健康保険病院内科²⁾、獨協医科大学埼玉医療センター集中治療科³⁾、国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター⁴⁾

高村 典子¹⁾ 石岡 春彦²⁾
多田 勝重³⁾ 矢野 晴美¹⁾⁴⁾

【緒言】過粘稠性 *Klebsiella pneumoniae* による感染症は、台湾から報告されて以降東アジアを中心に侵襲性感染症として報告が増加しているが、本邦における疫学についての報告は少ない。

【対象】当院で2017年11月から2018年1月までの間で、血液または膿瘍などの無菌検体から *K. pneumoniae* が検出された症例のうち、重症感染症を呈した4症例を対象とした。

【方法】string test で確認後、荚膜型遺伝子タイピング及び粘稠性関連遺伝子 *rmpA* の検出をPCRで行った。また各症例について患者背景および臨床経過を後方視的に確認した。

【結果】血液培養陽性3例、膿瘍のみ陽性1例で、うち血液培養1例を除く3例でstring test 陽性であった。遺伝子検査では、K1型が1株、K2型が2株、非K1/K2型が1株であり、粘稠性関連遺伝子 *rmpA* は全例で陽性であった。患者背景として、糖尿病を3症例、アルコール多飲歴を1症例に認め、いずれもリスク因子を有していた。全例で *K. pneumoniae* に対する抗菌薬の感受性は保たれており経過良好であった。

【考察】水戸地域においても過粘稠性 *K. pneumoniae* の発生が認められ、リスク因子も合致していることが確認された。近年国内での重症化症例も散見されており、今後さらなる疫学調査が必要と考える。

謝辞：遺伝子検査を施行して頂きました東邦大学の館田一博先生、石井良和先生、青木弘太郎先生及びご関係者の皆様にお礼申し上げます。

176. 当院における市中感染型 MRSA (CA-MRSA) の臨床的検討

東京医科大学病院感染症科¹⁾、東京医科大学大学院医学研究科微生物学講座²⁾

佐藤 高央¹⁾ 坂上 真希¹⁾²⁾ 町田 征己¹⁾
藤田 裕晃¹⁾²⁾ 小林 勇仁¹⁾²⁾ 中村 造¹⁾
渡邊 秀裕¹⁾

【背景】CA-MRSA は、好中球溶解毒素の一種である Panton-Valentine leukocidine (PVL) を産生する PVL 遺伝子が陽性であることが多く、重症化との関係が報告され

ている。CA-MRSA は IV 型メチシリン耐性遺伝子領域 (SCCmec) を有することが多い。

【方法】2014年1月から2017年12月までに当院で血液培養より分離された MRSA を対象にした。SCCmec 解析を行い、SCCmec type I, II と SCCmec type III, IV に分け比較検討を行った。

【結果】103例中、CA-MRSA は45例(43.6%)、HA-MRSA は58例(56.3%)であった。両者の30日後死亡率、血液培養持続陽性率(72時間以上)には差がなかった。感染巣は、カテーテル血流感染症(CRBSI)、肺炎、皮膚軟部組織感染症、術後感染症など認めたが、CRBSI が最多であり CA-MRSA では17例(37.8%)、HA-MRSA では17例(29.3%)認めた。CRBSI を起こした症例で血栓形成を合併した5例のうち4例が CA-MRSA による症例であった。

【考察】今回 CA-MRSA, HA-MRSA での重症度の違いはなかった。しかし CA-MRSA による CRBSI では有意に血栓形成率が高く、治療期間の延長や、再燃などが懸念され注意が必要と考えられる。

177. メチシリン感受性黄色ブドウ球菌によるカテーテル関連血流感染症の Oral Switch Therapy—プロペンシテイスコア分析—

静岡県立静岡がんセンター感染症内科¹⁾、東京医科歯科大学医学部付属病院感染制御部²⁾

伊東 直哉¹⁾ 羽田野義郎²⁾ 齋藤 翔¹⁾
明貝 路子¹⁾ 倉井 華子¹⁾

【背景】黄色ブドウ球菌によるカテーテル関連血流感染症(CRBSI)は長期の静注療法が推奨されているが、現場では困難なことも多い。この研究の目的はがん患者のメチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)によるCRBSIにおいて静注抗菌薬から経口抗菌薬への変更(Oral Switch Therapy)の有効性を評価することである。

【方法】2005年4月から2016年3月31日の期間で、当院におけるMSSAによるCRBSI患者の後ろ向き観察研究を実施した。有効な静注抗菌薬を最低10日間投与し静注のみで治療した患者(IV群)もしくは有効な静注抗菌薬を最低10日間投与した後に有効な経口抗菌薬に切り替えた患者(PO群)を登録し、両群を比較した。主要評価項目は90日死亡率とした。

【結果】MSSAによってCRBSIを発症した60人の患者を同定した。IV群は32人(53.3%)でPO群は28人(46.7%)であった。IV群、PO群の治療期間の中央値は、それぞれ17日、33日であった。90日死亡率はIV群、PO群で、それぞれ53.1%、10.7%であった。単変量ロジスティック回帰モデルにおけるPO群の90日死亡率のオッズ比は0.106(95%信頼区間[CI]:0.027~0.423;p=0.001)で、プロペンシテイスコアで調整した多変量ロジスティックモデルでは、0.377(95%CI:0.037~3.884;p=0.413)であった。

【結論】がん患者におけるMSSAによるCRBSIにおいて、経口抗菌薬への変更は死亡率に影響を及ぼさなかった。

OSTはMSSAによるCRBSI患者の治療オプションになる可能性がある。

178. 黄色ブドウ球菌菌血症に続発したIgA血管炎により維持透析に至った1例

山梨県立中央病院総合診療科・感染症科

秋山裕太郎, 日向 佑樹, 三河 貴裕

【症例】70歳, 男性

【現病歴】突発性難聴に対してプレドニン全身投与を受け, 外来でプレドニンを漸減中であった。入院する3日前から腰痛と発熱を自覚し当院を受診。CT検査でL3/4椎間板膿瘍, 両側腸腰筋膿瘍を認めた。血液からMSSAが分離されたため, セファゾリンで治療を開始した。来院時に右第3指MP関節・DIP関節部の腫脹と疼痛を認めたが, この時点では原因不明だった。第22病日, 腹痛と鮮血便を認めた。造影CT検査でS状結腸から直腸まで粘膜浮腫を認め虚血性腸炎と考え絶食とした。第27病日, 呼吸苦とSpO₂の低下が出現した。CT検査で肺水腫を認めた。数日前から乏尿と血清Cre値上昇を認めており, 急性腎不全に伴ううっ血性心不全と考えた。集中治療室に移り人工呼吸器管理を開始。同時期に両下腿にpalpable purpraが多発しており, 同部位の生検を実施。病理像でleukocytoclastic angitisと血管壁にIgAの沈着を認めた。腹痛・消化管出血, 関節痛, 糸球体腎炎を示唆する所見と合わせIgA血管炎と診断した。腎障害に対してステロイド投与を検討したが, 感染を増悪させる可能性があり実施しなかった。

フロセミド静注で尿量が増えず, 除水目的に透析を開始した。感染症の治療完遂後に退院したが, 透析の離脱は不可能だった。

【考察】成人IgA腎症に対するステロイド治療の有効性を示したランダム化比較試験は存在する。しかし黄色ブドウ球菌関連IgA血管炎の腎症に対するステロイド治療の効果は不明確である。医中誌によると黄色ブドウ球菌関連IgA血管炎は7例報告されており, ステロイド治療で腎機能が改善したのは4例であった。黄色ブドウ球菌関連IgA血管炎の腎症に対するステロイド治療の効果を検証するため, さらなる症例の蓄積が必要である。

179. 副鼻腔炎から生じた肺炎球菌性髄膜炎, 心内膜炎の1例

自治医科大学附属さいたま医療センター総合診療科

山下 武志, 吉田 克之

福地 貴彦, 菅原 齊

【背景】肺炎球菌はまれに感染性心内膜炎(IE)を発症する。肺炎球菌によるIE, 肺炎, 髄膜炎の合併はAustrian症候群として知られるが, 肺炎球菌による副鼻腔炎から髄膜炎とIEを発症した1例を経験したので報告する。

【症例】70歳女性。3カ月前に肺炎球菌ワクチン接種あり。入院1週間前から頭痛, 40℃の発熱出現。4日前に前医で解熱薬が処方された。入院当日, 頭痛増悪, 意識障害も出現し, 当院救急搬送。来院時E3V2M5であり, 髄液は初

圧110mmCSF, 糖1mg/dL以下, 多核球優位の細胞数25/3上昇。細菌性髄膜炎の診断でデキサメサゾン, セフトリアキソン, バンコマイシン投与開始。血液, 髄液培養で*Streptococcus pneumoniae* (PSSP)が検出され, ペニシリンGに変更。副鼻腔CTにて蝶形骨洞に液体貯留を認め副鼻腔炎の診断。内視鏡下副鼻腔手術を施行しPSSP検出。また心エコーにて僧帽弁に9×4mmの可動性疣贅を認め, Duke診断基準でmajor 1項目, minor 2項目でIE possible。合計6週間の抗菌薬治療で, 意識は改善し, 自力歩行で退院したが, 両側難聴が残存した。アモキシシリン1カ月間追加投与を行い再燃なく経過。今後人工内耳埋込予定。

【考察】副鼻腔炎は髄膜炎を契機に発見されることがある。本症例は肺炎球菌ワクチンを接種にもかかわらず髄膜炎, IEを発症しており, ワクチン接種後も肺炎球菌による重症感染症は起こりうる。未治療で経過した侵襲性肺炎球菌感染症の際はIEの検索も重要である。

180. 健康成人に発症した肺炎球菌による腸腰筋膿瘍・化膿性脊椎炎・硬膜外膿瘍の1例

坂総合病院呼吸器内科

生方 智, 木村 望, 神宮 大輔

庄司 淳, 高橋 洋

【症例】特記すべき既往歴のない58歳男性。1週間続く激しい腰の痛みと3日前からの悪寒を伴う38℃台の発熱を主訴に当院内科外来を受診した。採血では高度の炎症反応上昇と造影CTにて左大腰筋にわずかなlow density areaを認め, 同部位の膿瘍と診断した。入院時に採取した血液培養が2日目に2セット陽性となり, 肺炎球菌(PSSP, 血清型10A)が分離された。抗菌薬治療にて入院して3日目に解熱したが, 腰椎MRI検査では腰椎L2-3に脊椎炎の所見と硬膜外膿瘍の所見を認めた。一方で経胸壁心エコーでは感染性心内膜炎の所見はなく, 胸部CTでも異常所見は認めなかった。また血清学的にも宿主の免疫抑制を支持する所見は認めなかった。治療は抗菌薬の点滴に加えて高圧酸素療法を併用した。当初は疼痛により離床もできない状態であったが抗菌薬の点滴治療にて徐々に症状は改善し, 新規の神経障害は出現しなかった。血液培養の陰性化と腰椎MRIにて病変の拡大のないことを確認し, 抗菌薬を内服に切り替えて合計8週間の治療を行った。治療終了後にも症状や画像所見の再燃のないことを確認し経過観察を終了した。

【考察】侵襲性肺炎球菌感染症の稀な感染のフォーカスとして脊椎炎を呈した症例であり報告した。また, 肺炎球菌による化膿性脊椎炎は文献的には宿主における各種の免疫不全状態が影響することが多く, 約半数に先行する気道感染症状を呈すると言われるが, 本症例はそのいずれにも該当しなかった。

181. *Streptobacillus notomitis* 菌血症と多発反応性関節炎を認めた1例

東京医科大学病院感染症科

高橋 英明, 福島 慎二, 渡邊 秀裕
中村 造, 小林 勇仁, 藤田 裕晃
佐藤 高央, 町田 征己, 坂上 真希

【症例】44歳男性.

【主訴】全身関節痛, 歩行困難.

【現病歴】X-14日に自宅で鼠に足を咬まれている. X-4日より嘔気が出現し, X-2日より全身の関節痛を認め, 歩行困難となった. X日に救急要請し, 当院救急搬送となった. 来院時 vitalはJCS 0 BP 140/83 HR 83 BT 37.8°Cであった. 両側膝関節, 足関節, 手関節, 肘関節の関節痛, 腫脹と熱感を認め, その他の局所所見は認めなかった. 血液検査上も炎症反応の上昇を認めているものの, 造影CT検査上では明らかな感染巣を認めなかった. 第4病日に血液培養(BD BACTECTM)より嫌気ボトル2セットより多様性のある細長いグラム陰性桿菌が検出されたため, SBT/ABPC 3g q6hによる加療を開始した. 関節液の培養では明らかな細菌は検出されなかった. 細菌は, 48時間後に好気環境とCO₂添加血液寒天培地でα溶血様の微小コロニーを形成したが自動同定器と同定キットでは同定出来なかった. 第11病日に, 血清のPCR検査を施行し *Streptococcus notomys* が同定された. 抗菌薬加療は25日間行い終了としている. 関節痛も改善を認め, 退院時には左手関節に軽度残存するのみとなり, 第41病日に退院となった.

【考察】今回, 鼠咬を契機とした *S. notomys* による菌血症の症例を経験した. 報告が散見される *S. moniliformis* 感染症と臨床所見での区別は困難であり, 遺伝子検査を要する. *S. notomys* による菌血症は極めて稀であり報告する.

182. 髄膜炎菌敗血症による電撃性紫斑病の1例

東京西徳洲会病院外科¹⁾, 同 感染対策室²⁾, 湘南鎌倉総合病院感染対策室³⁾

飯島 広和¹⁾ 片渕 盛将²⁾
長谷川 翠²⁾ 佐藤 守彦³⁾

症例は48歳の男性. 急性発症の腰背部痛の主訴にて当院へ救急搬送された. 腰背部痛の原因精査を行うも確定的な診断は得られなかった. 血液検査にて血小板値の著明な低下を示し, 凝固線溶系の亢進を認めたため, 感染を契機とする播種性血管内凝固(DIC)の状態を考え, 抗菌薬と抗凝固療法を開始した. 数時間の経過でショック多臓器不全となり, 集中治療室での管理を行った. 血液培養から *Neisseria meningitidis* が検出された. 入院翌日より四肢末梢に紫斑が出現し, 顔面体幹へと広がっていった. *N. meningitidis* 敗血症による電撃性紫斑病と診断した. 電撃性紫斑病は発症すると死亡率が高く, また救命し得たとしてもその病態の特徴から四肢の切断を余儀なくされることが多い. 今回我々は, 急性感染性電撃性紫斑病に対して, 早期に適切な抗菌薬治療と支持療法を行った結果, 四肢切断に至らず救命しえた症例を経験したため, 若干の文献的考察を踏まえて報告する.

(非学会員共同研究者: 中川将規; 久留米大学外科学講

座, 河野伸次, 宮田 惟, 渡部和巨, 数納祐馬, 高木睦郎; 東京西徳洲会病院外科, 前田祐子; 東京西徳洲会病院感染対策室, 菱川敬規; 東京西徳洲会病院初期研修医)

183. *Helicobacter cinaedi* の菌血症を伴う肝嚢胞感染

国立国際医療研究センター国際感染症センター

鈴木 哲也, 忽那 賢司, 坪井 基行

太田 雅之, 早川佳代子, 大曲 貴夫

【症例】73歳女性.

【主訴】発熱, 腹痛, 嘔吐.

【現病歴】統合失調症のために精神科病院に長期入院中であり, 1カ月前に小腸閉塞に対して手術を受けていた. 来院2日前から発熱, 腹痛, 嘔吐を認め, 当院を紹介受診した. 腹部に軽度の圧痛と反跳痛を認め, 血液検査で炎症反応が上昇していたが, 肝障害は認めなかった. 入院時の造影CTでは少量の腹水を認め, 既知の肝嚢胞が1カ月前よりも増大していた. 腸閉塞の所見は認めなかった. 入院時に採取した血液培養が入院5日目に陽性となり, *Helicobacter cinaedi* と同定された. 同日のCTでは肝嚢胞がさらに拡大しており, 肝嚢胞感染を疑いエコーガイド下にドレナージチューブを挿入したところ, 約100mLの膿が流出した. 膿のPCRでも *H. cinaedi* が同定されたため, *H. cinaedi* の菌血症を伴う肝嚢胞感染と診断した. 抗菌薬治療とドレナージを継続して症状は改善した.

【考察】*H. cinaedi* はさまざまな感染症を引き起こすことが知られており, 市中発症の症例も院内発症の症例もどちらも報告されている. また, 免疫不全の有無にかかわらず症例が報告されており, その臨床症状も多岐にわたっている. 本症例は, 免疫不全のない長期入院中の患者であり, *H. cinaedi* が肝嚢胞感染を引き起こすことを示した最初の報告である. *H. cinaedi* 感染症の臨床的特徴や疫学情報を把握するためのさらなる研究が望まれる.

184. *Helicobacter cinaedi* が検出された22症例の検討

千葉大学医学部附属病院感染制御部

高柳 晋, 猪狩 英俊

山岸 一貴, 谷口 俊文

Helicobacter cinaedi はグラム陰性らせん菌で腸管などに棲息することが知られている. 血流感染の原因菌となり, 下痢や蜂窩織炎などの原因となることがある. 千葉大学医学部附属病院では2010年より2017年の間に *H. cinaedi* が22症例において検出された. 検出検体は全て血液であった. 年齢は中央値57.5歳(29~77), 男性15例(68.1%), 女性7例(31.9%)であった. 基礎疾患は2例を除く20例で認めており, 大半が基礎疾患を有していた. 基礎疾患は固形腫瘍10例(45.5%), 自己免疫性疾患4例(18.2%), 血液疾患2例(9.1%), 臓器移植後1例(4.5%), その他3例(13.6%)であった. PSLや免疫抑制剤は7例(31.8%)で投与されており, 投与されていない15例のうち2例は発熱性好中球減少症であった. 蜂窩織炎は12例(54.5%), 下痢は3例(13.6%)で認め, 症状が発熱のみであった患

者は8例(36.4%)であった。再発が5例(22.7%)で確認された。*H. cinaedi* 感染症は比較的稀な疾患であり報告例が少ない。若干の文献的考察を交え報告する。

185. がん患者における *Clostridium* 属菌血症の臨床的特徴

静岡県立静岡がんセンター感染症内科

山本 泰正, 伊東 直哉, 倉井 華子

【目的】*Clostridium* 属菌血症は、基礎疾患に消化器病変をもつ患者に多いが、がんに関連した報告は少ない。本研究の目的はがん患者における *Clostridium* 属菌血症の臨床的特徴を明らかにすることである。

【方法】2004年3月から2018年5月の期間で、静岡県立静岡がんセンターにおいて血液培養から *Clostridium* 属が検出された症例を対象とし、臨床情報を収集した。

【結果】対象症例は53例で、そのうち種名が同定できた40症例を検討した。菌血症の原因として、胆道系感染・肝膿瘍13例、腸管病変からの菌血症・腸炎13例、腹膜炎7例、その他7例であった。基礎のがんは大腸、直腸がん9例、膵臓がん8例、胃がん6例、血液悪性腫瘍3例、胆道がん3例、その他11例であった。消化器系の腫瘍が70%を占めていた。*Clostridium* の種名は *Clostridium perfringens* が24例(60%)で最も多く占めていた。*Clostridium* 属の単一菌血症は15症例(うち4症例で先行抗菌薬の投与あり)、複数菌血症は25症例で認めた。*Clostridium* と同時に検出された菌は、腸内細菌科細菌が25例、その他に連鎖球菌、嫌気性菌などが検出された。*Clostridium* 菌血症の40症例中、血液悪性腫瘍の3症例を除いた37症例で消化器悪性腫瘍、腹膜播種、腸管浸潤といった消化器病変を認めた。

【結論】がん患者においても、非がん患者と同様に消化管が *Clostridium* 属菌血症の主な感染源で *Clostridium* 属と同時に検出される細菌の多くは、腸内細菌科細菌であった。

191. 第3次医療機関の救急外来における内服抗菌薬処方現状と不適切処方に関与する因子の検討

東京都立多摩総合医療センター感染症科・感染対策室¹⁾、順天堂大学大学院医学研究科感染制御科学²⁾

田頭 保彰¹⁾²⁾ 上原 由紀²⁾

平松 啓一²⁾ 本田 仁¹⁾

【目的】救急外来は、抗菌薬が頻繁に処方されている部署の1つであり、不適切に抗菌薬が処方されている可能性がある。しかし、救急外来における内服抗菌薬の処方の現状に関する日本国内の研究は少ない。本研究では、救急外来における抗菌薬適正使用プログラムに取り組む上で重要な、処方の現状の把握を目的とする。

【方法】東京都第3次医療機関の救急外来において1年間に内服抗菌薬が処方された患者を後方視点的研究に抽出し、抗菌薬が処方された患者背景、受診時の状況、処方の内容を明らかにする。さらに感染症医2名で後方視点的研究に処方の適切性を評価し、さらに不適切な抗菌薬処方に

関与する因子を患者、医師、それ以外の因子に分けて多変量解析を行った。

【成績】研究機関中の総受診患者数は36,308人であった。その中で1,555人に内服抗菌薬が処方されていた。肺炎が18.2%(283人)と最も多く処方された疾患であった。52.9%(852人)の処方是不適切であった。不適切な処方に関与する因子は、10年目以上の医師、外科系の医師、深夜帯での処方、肺炎・COPD急性増悪・動物咬傷以外の処方病名であった。

【結論】救急外来における内服抗菌薬の処方のうち、半分以上は不適切な処方であった。不適切処方に関与する因子として処方医側の因子が複数特定され、今後介入を検討する上での重要な結果であると考えられる。今後、適切な抗菌薬処方を促進する方策を立案していく。

207. Levofloxacin 血中濃度と髄液濃度を確認できたキノロン関連脳症の1例

神戸市立医療センター中央市民病院総合内科

西久保雅司, 井本 寛東

金森 真紀, 西岡 弘晶

【症例】馬蹄腎、腎硬化症による慢性腎臓病(G4A3)のある69歳男性。発熱、浮腫があり、入院13日前よりLVFX 500mgと利尿薬を7日間内服し改善した。入院2日前から意識障害が出現し、救急搬送された。搬送時、E3V2M5、深部体温27.9℃で徐脈、ショックを認めた。復温後速やかに、徐脈、ショックは改善し、偶発性低体温症と思われた。しかし意識障害は改善せずミオクロームスを認め入院した。検査所見はBUN 82.3mg/dL、Cre 3.84mg/dL、Na、Ca、血糖、ビタミンB1は正常、抗サイログロブリン抗体陰性、髄液細胞数0/μL、頭部CT/MRIは異常所見なし。脳波は全般性の徐波を認め、てんかん性放電なし。入院後もE3V2M5の意識障害が遷延し、キノロン関連脳症を疑い、入院3、5日目に血液透析を施行したところ、5日目にE4V4M6、8日目にE4V5M6に意識は改善した。随時LVFX血中濃度(μg/mL)は入院当日:16.9、2日目:16.2、4日目:2.44、6日目:0.606で、入院当日の髄液中濃度は6.81μg/mLであった。

【考察】キノロン関連脳症の多くは除外的に診断され、実際にキノロン血中濃度や髄液中濃度を測定した報告は稀である。添付文書上の健康成人に対するLVFX 500mg単回投与後のC_{max}は8.04±1.98μg/mLである。本症例ではキノロン関連脳症を疑う患者のLVFX血中濃度を実際に測定し、意識障害と血中濃度高値が関連している可能性を示した。キノロン関連脳症を疑う場合に薬物血中濃度測定が有用であると思われた。

209. 四日熱マラリアと診断、治療された後、熱帯熱マラリアの混合感染が判明した1例

国立国際医療研究センター病院¹⁾、国立国際医療研究センター研究所熱帯医学・マラリア研究所²⁾

西 晃¹⁾ 守山 祐樹¹⁾ 脇本 優司¹⁾

早川佳代子¹⁾ 狩野 繁之²⁾ 大曲 貴夫¹⁾

【症例】18歳女性.

【主訴】発熱.

【現病歴】入院64日前にカメルーンから来日した. 入院18日前頃から間欠的に発熱症状が出現し, 近医にてSitafloxacin 処方されるも倦怠感が持続していた. 入院5日前に近医で行ったマラリア迅速検査が陽性となり, 当院を紹介され入院となったが重症マラリアの基準は満たさなかった. 当院のBinaxNowMalariaでT2(+), 顕微鏡による形態診断では種の鑑別は困難であったが, nested PCRで四日熱マラリアと診断した. 寄生率は0.025%であった. 入院初日よりアトバコン250mg・プログアニル100mg 配合錠4錠分1, 3日間の治療を行い, 第5病日で退院となった. 退院後, 入院中に採取した検体を用いてLAMP法によるDNA増幅を行ったところ熱帯熱マラリア原虫のバンドも陽性となったため, サイクル数を増やしたnested PCRを用い, ダイレクトシーケンスを施行したところ四日熱マラリア及び熱帯熱マラリア原虫のDNAが検出された.

【考察】四日熱と熱帯熱マラリアの混合感染を来した1例を経験した. 熱帯熱マラリアは一般的な潜伏期を大幅に超過しておりsubmicroscopic parasitemiaと考えた. 近年, submicroscopic parasitemiaがマラリア根絶に向けての課題となっているが, 非流行国である本邦での意義については十分な議論がなされていない. しかし, このような渡航者が今後増えていく可能性があり, submicroscopic parasitemiaへの対応の議論の必要性が示唆された.

210. ローストしたクマ肉の喫食により感染した旋毛虫症の事例

市立札幌病院感染症内科¹⁾, 同 皮膚科²⁾, 岐阜大学大学院医学系研究科分子・構造学講座寄生虫学・感染学分野³⁾

児玉 文宏¹⁾ 永坂 敦¹⁾

高島 有香²⁾ 長野 功³⁾

【背景】旋毛虫症は *Trichinella* spp. を含む食肉を摂取することにより感染し, 北海道ではクマ, タヌキなどから検出されている. 2016年茨城県にて旋毛虫による集団食中毒が発生し, 厚生労働省から喫食に際し野生鳥獣肉(ジビエ)を十分加熱調理するように周知が行われた.

【症例1】特記すべき既往歴のない北海道在住の40歳代男性. ハンターから2018年4月末に譲渡された狩猟直後のクマ肉を1週間程度冷蔵保存後, 自宅でロースト調理して喫食した. 喫食22日後に発熱にて発症し, その後掻痒を伴う全身発疹, 咳嗽, 呼吸苦, 口唇腫脹, 四肢筋肉痛が出現した. 喫食31日後のWBC 9,100/ μ L (好酸球30%), 喫食37日後の抗旋毛虫抗体は陽性であった. 旋毛虫感染症としてアルベンダゾール, プレドニン内服による治療後, 症状は消失し好酸球数もほぼ正常化した. 喫食翌日より冷凍保存されていた同一個体のクマ肉から旋毛虫が検出された.

【症例2】30歳代女性. 症例1と同日に同じクマ肉のロー

ストを喫食し, 喫食20日後よりほぼ同様の症状で発症した. 採血結果, 薬物治療, 治療後の経過とも症例1とほぼ同様であった.

【考察】近年, ジビエの認知が高まっているが, 喫食による感染症のリスクやその予防方法が広まっていない可能性がある. 今後, 一般の消費者への更なる啓蒙が必要と思われる.

213. 病歴から診断がついたオウム病の1例

春日部市立医療センター総合診療科/血液内科¹⁾, 順天堂大学大学院医学研究科感染制御科学/総合診療科²⁾

福井早矢人¹⁾ 上原 由紀²⁾

【症例】43歳, 男性.

【主訴】発熱.

【既往歴】特記すべきことなし.

【現病歴】来院3日前から39°C台の発熱を認めた. 感冒薬を内服するも40°Cを超える発熱と頭痛を認め, 改善しないため救急搬送された.

【入院時現症】バイタルサイン: JCS 0, 体温39.8°C, 血圧118/72mmHg, 脈拍86回/分, 呼吸数16回/分, SpO₂ 98% (room air), 身体所見: 項部硬直なし, 呼吸音は清, 心雑音なし.

【入院時検査】WBC 8,450/ μ L, Hb 17.8g/dL, Plt 17.8万/ μ L, CRP 17.86mg/dL. 胸部X線: 右背側に浸潤影を認める.

【入院後経過】市中肺炎と判断しアンピシリン/スルバクタムで加療を開始するも解熱せず, 他の臨床所見も改善しなかった. 再度の病歴聴取で鳩の保護歴が判明したため, オウム病を疑いミノサイクリンで14日間加療し, 自覚・他覚所見の改善を認め退院した. その後 *Chlamydophila psittaci* 抗体価 (CF法) がペア血清で4倍以上上昇し, オウム病の確定診断に至った.

【考察】オウム病は本症例のように頭痛や比較的徐脈を認め, 白血球数が正常なままでCRPが上昇することが多い. 診断が遅れると重症化し死亡する場合もある. 本邦での2016年のオウム病報告数は6例であるが, 診断にはペア血清での抗体価上昇が用いられ迅速診断法がなく, 確定診断されていない症例が多いと予想される. β -ラクタム薬で改善しない肺炎では, 病歴聴取や臨床所見からオウム病を鑑別診断に挙げ迅速に加療を開始することが重要である.

214. ミノサイクリン予防内服後に発症したと思われる新興回歸熱 *Borrelia miyamotoi* 感染症の1例

市立札幌病院感染症内科¹⁾, 同 リウマチ・免疫内科²⁾

児玉 文宏¹⁾ 永坂 敦¹⁾ 向井 正也²⁾

【症例】北海道在住の52歳女性.

【主訴】発熱, 右上肢疼痛.

【既往歴】脳動脈瘤コイル塞栓術, 両側手根管症候群術後.

【現病歴】犬の散歩以外に野外活動歴はなかったが, 5月

中旬右上腕にマダニ刺咬に気づき同日自分自身で除去を試みた。刺咬3日後に前医受診し生検にてマダニ頭部と皮膚を切除された。同日よりライム病感染予防目的にてミノサイクリン200mg/日を5日間内服した。刺咬10日後に悪寒を伴う発熱、全身倦怠感、頭痛、右上肢痛、四肢のこわばりが出現したため、翌日ミノサイクリン内服が再開された。刺咬12日後に当科初診時、体温37.3℃、マダニ刺咬部位含め皮膚に発疹は認めなかった。

【検査所見】WBC 8,800/ μ L, Plt 324,000/ μ L, CRP 5.71mg/dl, AST 73U/L, ALT 104U/L。刺咬12日後のライム病と *Borrelia miyamotoi* のPCRは陰性。ライム病IgMと

IgGは陰性。*B. miyamotoi* のIgMとIgGはともに陽性。

【経過】ドキシサイクリンを14日間内服し発熱や疼痛は消失した。

【考察】PCRは陰性であったものの、潜伏期間、特異的なGlpQ抗原を用いたウエスタンブロット法でのIgMとIgG陽性から新興回帰熱 *B. miyamotoi* 感染症と診断した。一般的に *B. miyamotoi* 感染症に対しテトラサイクリン系抗生物質が治療に有効であるが、ライム病と異なり抗生物質による感染予防の適応、有効性はこれまで評価されていない。本症例では患者自身による不適切なマダニの摘出操作、抗生物質開始の遅延が発症の一因と考えられた。