

第 69 回日本感染症学会東日本地方会学術集会

会 期 2020 年 10 月 21 日（水）～ 23 日（金）

会 場 グランドニッコー東京 台場

会 長 宮崎 義継（国立感染症研究所真菌部/ハンセン病研究センター）

特別講演 1

SL1. 新興感染症の青史—薬剤耐性菌等—

国立感染症研究所

渡邊 治雄

近年, SARS, エボラウイルス感染症, MERS, コリステン耐性菌などの抗菌薬に耐性を示した薬剤耐性菌感染症, COVID-19 などの新興感染症の発生・伝播, および拡散により起こる健康危害の問題が, 医療だけではなく経済的・政治的にも取り上げられ, 地球規模の課題となってきた。感染症の発生には, 3 要因（微生物, 宿主, 環境）が絡み合っている。微生物側要因としては, 微生物の遺伝子の変化（突然変異, 遺伝子組み換えなど）による微生物感染の宿主域の拡大や病原性の増強, および抗微生物薬への耐性に関与する遺伝子変異や遺伝子獲得が挙げられる。宿主側要因としては, 各微生物に対する宿主側の感受性状況が感染に大きく影響する。宿主側が, 出現した微生物に対しての生体防御能（自然免疫, 獲得免疫など）を十分に獲得していなければ, 宿主生体内での微生物の増殖が強まる。環境側要因として, 気温・気候などの環境の変化が微生物の増殖・伝播等に大きな影響を及ぼす。また, 自然環境の破壊等により, ヒトが今まで遭遇してこなかった動物由来微生物に接触する機会が高まる。あるいは都市化による高人口密度化が微生物による感染の拡散速度を高めたりする。近年出現している EID を, それら要因の主な影響から下記の 4 つに分類してみた。(a) 病原体の遺伝子の変化によるものとして, 新型インフルエンザ A/H1N1pdm, SARS, MERS, COVID-19 が挙げられる。(b) 病原体遺伝子の変化はないが, 新天地（宿主感受性が高い地域）への拡散として, ジカ熱が挙げられる。(c) 開発等に伴う環境破壊により今迄遭遇していなかった動物由来病原体への暴露として, エボラウイルス感染症が挙げられる。(d) 新規抗菌剤に対する耐性の獲得として, カルバペネム耐性やコリステン耐性菌の出現が挙げられる。新興感染症の出現メカニズムとして上記のようにいくつかの例を挙げて示したが, 今後も新たな病原体の出現や既存の病原体の変異が続くことが予想される。どのようなものがいつ出現するかの予想は難しい。WHO は, 2019～2023 年の 5 か年間の方針書の中で 10 の重要対象疾患を挙げ, その半分を感染症（Global influenza pandemic, AMR, Ebola, Dengue, HIV）としている。世界の健康危機管理として感染症が最も重要であるとの認識である。また, 最近の研究成果によると地球上のウイルスの総数は 150 万種類以上で, その 99.9% 以上が動物由来であるが, そのうちヒトに感染するウイル

スは 260 ぐらいしか知られていないという。今後, 地球温暖化, 環境破壊などの地球環境の変化等により, ヒトの健康に危害を与える未知のウイルス等の病原体が発生する可能性は高い。それらに迅速に対応するためには, 世界規模のサーベイランスの強化と進展する科学技術を利用した, 対象疾患の検査法, 治療薬や予防法（ワクチン）の開発を迅速に進める基盤を構築しておくことが不可欠である。

特別講演 2

SL2. カルシウムシグナル機構—生理と病態—

日本大学医学部細胞分子薬理学部門

飯野 正光

細胞内カルシウム (Ca^{2+}) 濃度は, 細胞への信号入力に応じてダイナミックに変化し, 様々な細胞応答を引き起こす重要な細胞内シグナルである。受精・発生, 筋収縮, 分泌, 神経回路, 免疫など様々な機能を制御しており, Ca^{2+} シグナルが細胞機能に関与しない細胞はないと言っても過言ではない。病態においても重要な役割を果たし, 例えばウイルスに感染したり, 細菌の外毒素（膜孔形成毒素）に暴露されると, 細胞内 Ca^{2+} 動態が変化して感染に影響することが知られている。細胞内 Ca^{2+} 濃度は, 細胞外濃度（血中濃度にほぼ等しい）に比べて 1 万分の 1 以下に抑えられており, 濃度上昇には大きく 2 つの経路がある。一つは, 細胞膜を介した細胞外から細胞質への流入であり, もう一つは, 細胞内の Ca^{2+} 貯蔵庫（小胞体）から細胞質への Ca^{2+} 放出である。さらに, 二つの経路が相互作用するメカニズムもある。また, ミトコンドリア内腔の Ca^{2+} 濃度変化も細胞機能維持に重要であることがわかってきている。 Ca^{2+} シグナルは, 様々な蛍光インジケータを用いたイメージング法の開発によって詳細に解析されてきた。その結果, Ca^{2+} 濃度は細胞内で一様に上昇したり下降したりするだけでなく, 細胞内を波状に上昇する Ca^{2+} ウェーブや, 周期的な上昇・下降を繰り返す Ca^{2+} オシレーションなど, 極めてダイナミックな変化を示すことがわかってきた。このような複雑な Ca^{2+} シグナル動態の生理的意義についても明らかになってきている。さらに最近では, Ca^{2+} シグナルを生体内で細胞レベルで観測することも可能になっており, 生きた動物体内での Ca^{2+} シグナルの働きを目の当たりにして解析することができるようになっていく。本講演では, Ca^{2+} シグナル機構の基本メカニズムを概説するとともに, 最新のイメージング法によって明らかになってきた生理及び病態生理機構について紹介したい。

招請講演 1

IL1. β -lactamase problem, past, present, future

Centre for Protein Engineering, University of
Liege, Belgium

Galleni Moreno

One of the major success of the treatment against bacterial infectious diseases is the use of β -lactam antibiotics. There are effective against a large spectra of Gram positive and Gram negative bacteria and they are poorly toxic for eukaryotic cells. Unexpectedly, its use led to the emergence of resistant bacteria. For example, the first resistant *Staphylococcus* strain was isolated in 1940 after the extensive use of penicillins. The factor responsible for the resistance was an enzyme able to hydrolyse specifically and efficiently the β -lactam antibiotic. The first β -lactamase (Bla) was discovered. Since then, we know that β -lactamases, are the major resistance determinant for Gram-negative bacteria. The deep sequencing techniques coupled to phylogenetic studies indicated that their origins can be traced back millions of years ago. Structural and biochemical studies showed that their ancestors are presumably DD-peptidases (called Penicillin-Binding-Proteins) involved in the biosynthesis of peptidoglycan. They share a three-dimensional structure and they are mainly active-site serine enzymes.

Up to day, the Bla enzymes are divided in two major families: the active site serine enzymes and the metallo-beta-lactamases. Metallo- β -lactamases need one or two catalytically functional zinc ions. The currently numbering of the characterized Bla is more than 3000 unique proteins. It is likely (although not formally demonstrated) that they merged from environmental sources, most likely to protect a producing bacterium from attack by naturally occurring β -lactams.

The intensive use of β -lactams in human and veterinary medicine led to the selection of a large set of enzymes able to hydrolyse all the clinically relevant β -lactam antibiotics.

A major number of β -lactamase genes are located in transmissible and the Blas can hydrolyze recently approved cephalosporins, monobactams, and carbapenems.

Some of the most problematic enzymes in the community include extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) and the serine and metallo-carbapenemases. In addition, new enzyme variants continue to be isolated and making more difficult for clinicians and antibiotic researchers to address new challenges in the discovery of new efficient antibiotics.

招請講演 2

IL2. Emerging Candida Infection

Centers for Disease Control and Prevention,
USA¹⁾

Tom M. Chiller¹⁾

教育講演 1

EL1. HIV 感染症—最近の話題—

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⁾

四柳 宏¹⁾

1. HIV 感染症の疫学本邦においてはここ数年 HIV への新規感染者は減少傾向が認められる。医療機関に通院中の患者はほぼ全員が抗レトロウイルス療法 (ART) により良好にコントロールされていることが最も大きな要因と思われる。現在でもなお AIDS を発症して診断される患者が 3 割程度と変わらないことが大きな問題である。既に感染している人が検査を受けてもらえる環境の構築が重要である。2. HIV 感染症の病態通院中の患者の多くで HIV 感染症がコントロールされるようになり、HIV 感染症は一つの慢性感染症となっている。長期予後が改善されるにつれ、免疫の疲弊による悪性腫瘍・自己免疫性疾患、ライフスタイルの問題による各種生活習慣病、HIV-associated Neurocognitive Disorder などが問題になってきている。3. HIV 感染症の治療治療薬の進歩はめざましく、1 日 1 回 1 錠の薬に加え、1~2 カ月に 1 回の注射による治療も視野に入ってきており、治療効果も高い。効果の高い薬 2 剤の組み合わせにより薬剤の長期投与にともなう有害事象を減らす試みも積極的に行われつつある。4. HIV 感染症の予防 HIV のワクチンの開発が難しいことから “Treatment as Prevention” としてできるだけ多くの人に ART を行うことが行われ、日本も含めて多くの国で効果が上がってきている。ワクチンに関してもここ数年着実な進歩が認められる。5. COVID-19 の影響 HIV 感染者で COVID-19 感染症が重症化する報告はない。しかしながら社会の目を気にして生活する感染者、性行動のパターンを考えても感染が起きやすい集団であることは間違いない。COVID-19 感染者に対するスティグマの問題は HIV 感染症に対するものと本質的に同じものであり、社会的な理解・サポートが大切である。こうした点を中心に述べることにしたい。

教育講演 2

EL2. ゲノムレベルで再考する細菌学

国立感染症研究所細菌第一部

大西 真

私が学生の頃学んだ細菌学は (もちろん) 既に確立した学問であった。その時点においても、医学細菌学だけでも莫大な情報が記載されていて、その理解には適切な整理が不可欠であった。一方で、新しい技術を用いた解析アプローチや、細菌学の周辺領域の発展によって芽生えた視点が細菌学に付加され続けている。新しい技術的發展の一つとして、ゲノム情報解析があげられる。細菌のゲノムの塩基配

列情報を丸ごと読解することが可能となり、その情報量は莫大である。その情報を有効に活用して細菌学の捉え直すことが必要かもしれない。

ゲノム（つまり、生物の遺伝情報丸ごと）の塩基配列情報を、比較的簡便に手に入れることができるようになってきた。目的に応じて多様なゲノム解析機器を使うこと、また様々な解析プログラムを使うことで10年前には考えられない発想・着想で、細菌という生物を新しい視点で捉えることが出来るようになってきている。しかしながら、塩基配列、つまり ATGC の並びを眺めているだけではゲノム情報の全てを利用したことにはならない。これまで細菌学が蓄積してきた情報とうまく統合させていくことが、今後益々重要となっていくであろう。

個人的には、細菌学の最も重要な根幹を細菌の分類体系と捉えている。この分類体系をどのようにゲノム情報で捉えなおすことが出来るのであろうか。最もシンプルな活用法は菌種内の多様性の把握と考えられる。ゲノムレベルでの解析による菌株間の異同を把握すること、特に地理的・時間的な分離情報（疫学情報）を付加した時に、ゲノムレベルでの解析の威力が発揮することになる。また、これまでの細菌学で蓄積してきた情報との整合を実行することで、新しい血清型別法も考案されるようになってきているのも、新しい分類・整理に役立っている。

ゲノム情報で何がわかるのか、そしてそれらをどのように利用することが細菌学をさらにスマートな学問にすることに繋がるのか、本講演では整理してお話したいと考えている。

教育講演 3

EL3. 遺跡から発掘された人骨に残存する病原体 DNA の検出：ハンセン病の古病理学から分子人類学への挑戦

帝京大学医療技術学部臨床検査学科

鈴木 幸一

様々な疾患によって、骨にも明確なあるいは微細な痕跡が残る場合がある。遺跡から発掘された人骨に認められるそのような肉眼所見から生前の疾患を診断しようという学問領域は古病理学とよばれ、主に人類学分野で研究されてきた。

感染症もその例外ではなく、手元にある教科書の1つ（The Cambridge Encyclopedia of Human Paleopathology）には、結核などの肉芽腫性疾患だけでなく、細菌、ウイルス、真菌、原虫など実に50以上の病原体による感染症ごとに骨病変の記載がみられる。治療法が全くない時代は、一般の感染症でも凄まじい病態を示していたであろうことが想像される。

そのような知見のあるものは実際の患者の死後に調べられ、別のものは特定の疾患の患者が収容されていた記録のある寺院などの跡地から発掘された人骨を調査するなどして得られた。実に細部にわたる骨所見が記載されているが、脊椎カリエスのような明白なものを除き、骨の変化が示す疾患特異性の科学的根拠は充分とは言えなかった。

1993年に結核の痕跡を残す古人骨から、PCR法により結核菌DNAが証明された。分子人類学や分子考古学とも言われる研究領域の始まりである。それらの研究のほとんど全ては、中東からヨーロッパにおける比較的土中の骨の保存状態が良い地域で行われてきた。一方、日本のような火山性酸性土壌では骨の分解が早く、そのような研究は難しいとも思われたが、調べてみると古病理学的にハンセン病と診断された人骨が何例か保存されていることがわかった。

ハンセン病は抗酸菌であるらい菌による慢性肉芽腫性感染症であり、皮膚病変や末梢神経障害とともに、鼻腔や上顎骨が侵食されたり骨膜炎を呈することがある。許可を得てそのような所見が残る部位から微量の骨サンプルを採取し全ゲノム増幅（WGA）の後に綿密に条件を設定したPCRを行うことで、らい菌DNAを検出することに成功し塩基配列も確認した。非病変部からは検出されなかった。ハンセン病患者は古来からステイグマの対象となってきた歴史があるが、これらの患者は他の村人と同じ墓地に副葬品とともに手厚く埋葬されていた。

死者の頭に鉄鍋や掘り鉢を被せて埋葬する「鍋被り葬」は、ハンセン病などの死者から病気が甦ることがないようにするためだという伝承が一部に残っていたが、別の説もあった。我々は、ハンセン病特有の骨病変が認められる鍋被り葬例の病変部かららい菌DNAを検出し、この伝承が正しいことを確認した。おそらく目は兎眼により視力を失い、末梢神経障害で手足の指を失い自活は困難であったと想像される、骨にまで明瞭な病変を残すような進行した患者が存命していた事実は、周囲からの年余にわたる介護の存在を物語っていた。

教育講演 4

EL4. 外気温がインフルエンザウイルスに対する抵抗性に与える影響の解析

東京大学医科学研究所感染症国際研究センターウイルス学分野

一戸 猛志

インフルエンザは我が国では毎年冬に流行し、幼児での脳症や高齢者での肺炎が致死的であり問題となっている。また2019年に武漢で発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の年齢別の致死率は、50～59歳で1.3%、60～69歳で3.6%、70～79歳で8%、80歳以上で14.8%であり、高齢者における致死率が高いことが知られている（Wu et al. JAMA. 2020）。高齢者は筋力の低下などさまざまな原因で体温が低下することから、本研究では体温がインフルエンザウイルスに対する抵抗性に与える影響について解析した。マウスを4℃、22℃、36℃で飼育すると、22℃のグループと比較してマウスの体温が有意に低くまたは高くなることが分かった。次に4℃、22℃、36℃で飼育したマウスに致死量のインフルエンザウイルスを感染させると、外気温（体温）が低くなるにつれてインフルエンザウイルスに対する抵抗性も低くなることが分かった。さらに

このインフルエンザウイルスに対する体温依存的な防御効果はI型インターフェロンに依存していないこと、抗生物質で腸内細菌叢を死滅させると、マウスの体温とインフルエンザウイルスに対する抵抗性が低下することが明らかとなった。本講演では体温がインフルエンザウイルスに対する抵抗性に与える影響を解析した最新の研究データを紹介するとともに、さまざまなウイルス感染症で高齢者や基礎疾患を有する者の重症化リスクが高くなる理由について議論したい。

教育講演 5

EL5. 国立感染症研究所のBSL4施設における活動について

国立感染症研究所

協田 隆字

国内でBSL4病原体による感染症が発生した場合には、疑い例の診断、診断法や治療法の開発等の研究、人材の育成などの観点からBSL4施設の必要性が指摘されてきた。2014年には西アフリカでエボラウイルス病の大規模流行もあり、すでに国立感染症研究所に整備されていたBSL4施設の稼働が喫緊の課題となった。国立感染症研究所は、地元の理解を得ることに努め、2015年に一類病原体所持施設として厚生労働大臣の指定を受けた。さらに、2021年に延期となったが、東京オリンピック・パラリンピックのマスギャザリングイベントの開催に備え、輸入感染症対策の強化が求められている。本発表においては、国立感染症研究所BSL4施設における活動状況について概説する。

教育講演 6

EL6. バイオフィーム関連感染症の抗菌薬適正使用

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

病原性細菌におけるバイオフィームの研究は古くから実施されてきており、各種細菌が固体表面上に高密度に集合する際にQuorum-sensingが働き、菌塊周囲に形成されるものと考えられている。こうしたバイオフィーム形成状態にある細菌は消毒薬や抗菌薬などの暴露から免れることから、医療分野では、病院のシンクや排水管、浴室など水周り環境に長期間定着し、院内感染の原因として問題になっている。このため当初より*Pseudomonas aeruginosa* など環境に定着しやすいグラム陰性菌が研究対象となることが多かったが、その後*Staphylococcus aureus* や*Staphylococcus epidermidis* などのグラム陽性菌もバイオフィームを形成することが明らかになった。最近では、胃粘液層でしか生菌が確認されない*Helicobacter pylori* もその産生能を有することが報告され、多くの細菌が、それぞれ成分は異なるもののバイオフィームを形成することが明らかになっている。整形外科領域では、治療に人工関節などのデバイスをを用いることがあり、その置換術後に皮膚由来の*Staphylococcus* 属が混入し、デバイス関連感染が引き起こされることがある。しかしながら、こうしたケースの多

くは、培養検査で起因为菌が発育されないことがあり、そのためバイオフィーム形成状態が否かを特定することが困難となっている。一般に、各種デバイスの表面にバイオフィーム形成菌が定着すると抗菌薬が効きにくくなり、これにより引き起こされる感染症の治療に難渋する。*S. aureus* ではMRSAとMSSAがどちらも起因为菌となることが知られており、メチシリン耐性の有無で、形成されるbiofilmの成分が異なる。このように、デバイス関連感染症では菌の検出が困難かつ、バイオフィーム形成の有無が確認しにくいことから、empiricalな抗菌薬投与を実施せざるを得ない状況にある。こうした場合の抗菌薬選択は、*in vitro*の抗菌力に加え、抗バイオフィーム効果の基礎的成績、さらに各種抗菌薬の併用療法に関するRCTなどの臨床成績を総合的に考えなければならない。バイオフィーム関連感染症の薬物治療において、いわゆる薬の止め時を見極めるのも困難であり、その投与期間が長期化することも少なくない。抗菌薬の長期投与は耐性菌出現の可能性を高めることから、抗菌薬適正使用を推進する上でこうした問題点も解決していかなければならない。また、最新の研究から*S. aureus* 野生株の中にbiofilm産生量が高いsmall colony variants (SCVs) 含まれていることが明らかになっている。細菌検査室において、こうしたstaphylococcal SCVsの検出は困難であるが、我々はこれらの存在も考慮した抗菌薬の適正使用を考えていく必要がある。

教育講演 7

EL7. 血流感染

埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

光武耕太郎

感染症診療において「血流感染」は、いわゆる敗血症にともなって生じている病態を指すこともあれば、血管内留置カテーテルが原因となって起こる、狭義の血流感染を意味することもある。臨床的には一般的にみられるものであり、重篤な状態であるもしくは重篤となりやすく、注意深い対応が求められる。

敗血症では感染臓器（感染巣）を考慮し、原因微生物を想定して経験的治療を遅滞なく開始する。感染巣のコントロールが非常に重要であり、カテーテル関連の血流感染が考えられる場合にはできるだけ早期にカテーテルの抜去や入れ替えが推奨されている。

血流感染への対応を俯瞰的に見れば、まず予防が大事であり、血流感染を疑った場合の初期対応：1)救命救急・集中治療領域、2)血液培養提出方法を含む診断、抗菌薬の選択と投与方法—これらは主に感染症医やAST、微生物検査室などがかわる、臓器診断や原因菌診断が得られた時点のより適正な治療への修正や変更、逆に感染のコントロールが不十分な場合の対応など他領域・多職種スタッフがかわった集約的治療が求められる。

本講演では、血流感染の診療のポイントについてお話します。

教育講演 8

EL8. JANIS, その到達点と今後の展開

国立感染症研究所細菌第二部

柴山 恵吾

日本の薬剤耐性サーベイランスで国が実施しているものとして、厚生労働省院内感染対策サーベイランス (Japan Nosocomial Infections Surveillance, 以下 JANIS) がある。JANIS は統計法に基づく調査であり、感染症法に基づく調査とは別の事業である。薬剤耐性に関するサーベイランスである JANIS 検査部門は 2020 年現在 2,223 病院が参加している。国立感染症研究所が事務局として各病院から提出されるデータを集計、解析し、薬剤耐性菌感染症の発生状況や分離菌に関する情報をホームページ (<https://janis.mhlw.go.jp/>) で公開している。参加病院から提出されたデータのエラーをチェックし、さらに 1 カ月以内に同一患者から分離された同じ菌株は除外した上で、主な菌種について集計を行いアンチバイオグラムを公開している。アンチバイオグラムは全国の集計結果に加え、都道府県別、病床規模別、入院外来別の集計結果も公開している。またデータを国立国際医療研究センターに提供し、ホームページ(薬剤耐性ワンヘルスプラットフォーム, <https://amr-onehealth-platform.ncgm.go.jp/home>) で都道府県別、年齢群、検体別の集計結果を分かりやすい図で見られるようにしている。さらに国立感染症研究所ではこれらの元データをエクセルファイルで提供している (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-lab/2415-amrc/9201-janis-glass-excel-jp.html>)。薬剤耐性は人分野だけでなく、家畜や食品、環境分野でも大きな問題となっており、これらの分野の連携が重要である。2017 年以降、厚生労働省は、国内における人分野、家畜分野の主な薬剤耐性に関する動向調査の結果をまとめた薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書を作成し、ホームページで公開している (https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou_412188.html)。この報告書には、人分野では厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS)、動物分野では動物由来薬剤耐性菌モニタリング (JVARM) などのデータが集約されている。また、これらを見やすくするため、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がホームページ (AMR ワンヘルス動向調査, <https://amr-onehealth.ncgm.go.jp>) で薬剤耐性率の年次推移の図などを公開している。薬剤耐性菌は国境を超えて伝播することから、国際連携も重要である。WHO は薬剤耐性に関する国際サーベイランス Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) を立ち上げ、各国にデータの提出を求めた。日本からは JANIS のデータベースから必要なデータを抽出して提出している。現在、2017 年-2018 年のレポートが WHO のホームページで公開されている (<https://www.who.int/glass/en/>)。このセッションでは、JANIS などこれらの動向調査のデータを用いて我が国の薬剤耐性菌の状況を説明するとともに、今後の課題について述べたい。

令和 3 年 1 月 20 日

教育講演 9

EL9. JARBS (Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance) が目指すこと

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

鹿山 鎮男, 菅井 基行

2000 年より厚生労働省 院内感染対策サーベイランス (JANIS) 検査部門が開始されたことにより、検査日、診療科、年齢、性別など菌株分離時における基本的な情報および薬剤感受性試験結果が集計されている。しかし、菌体収集を伴わないことから得られる情報は限定的である。JANIS 収集データと紐付けされた菌体を収集・解析することにより、薬剤耐性遺伝子や病原性に関連した遺伝子、保有するプラスミドの探索、菌株の相同性比較などが実施可能となり、それらは薬剤耐性に関する包括的な病原体情報を得るために必要不可欠である。そこで、AMED 研究により 2019 年 4 月から国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター (AMR-RC) による薬剤耐性菌ナショナル・サーベイランス (Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance : JARBS) が開始された。収集対象菌は開始当初、第 3 世代セファロスポリン耐性大腸菌、第 3 世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌、カルバペネム非感性腸内細菌目細菌、カルバペネム非感性アシネトバクター属菌、血液培養から分離された黄色ブドウ球菌であったが、今年 4 月に string test 陽性肺炎桿菌、カルバペネム耐性緑膿菌、VRE が追加された。収集対象施設は、JANIS 検査部門に参加の 500 床以上の医療機関 (一部 500 床未満の医療機関も参加し、黄色ブドウ球菌の収集は国立病院機構のみ) に呼びかけた。参加表明機関から 2019 年 4 月~2020 年 9 月に分離される菌株を AMR-RC に収集し、薬剤耐性遺伝子等の解析を実施している。収集した全菌株について、PCR 法による薬剤耐性遺伝子の検出を実施するとともに、必要に応じて次世代シーケンサーを用いた全塩基配列の取得を実施中である。これらの菌株を用いて、国内の薬剤耐性菌の分子疫学解析、病原性解析を行うと共に各医療機関に薬剤耐性遺伝子に関するレポートを還元している。収集した菌株は感染研内に設置されている薬剤耐性菌バンクで管理され、日本の薬剤耐性菌パネルの作成に活用されると共にデータベースを公開する。菌株はアカデミアや製薬企業での新薬開発や診断方法の開発に広く利用されることを目指している。

教育講演 10

EL10. 線虫がん検査 N-NOSE の発明と実用化

HIROTSU バイオサイエンス

広津 崇亮

がんの撲滅に最も有効なのは、早期発見、早期治療である。しかし我が国のがん検診受診率は低いままである。それを打破するには、人々の行動を変革させるような新しいタイプのがん検査が必要である。そこで、簡便、安価、全身網羅的ながんリスクを判定する 1 次がんスクリーニング検査がスタートにあり、高リスク群が従来のがん検査を

受ける仕組みを発想した。しかし1次スクリーニング検査はこれまで存在しなかった。その大きな理由は、高精度と低コストの両立が難しいことにある。早期がんは組織が小さいため、画像やマーカーで捉えるためには機械のスペックを大きく上げる必要があり、結果として高価な検査ができてしまう。そこで低コストを追求するために簡易キットを作ると、今度は高精度を満たせない問題に直面する。そのジレンマを克服するために考案したのが、新コンセプト「生物診断」である。線虫がん検査 N-NOSE は、人工機器より感度が高い生物の嗅覚を利用し、飼育コストが低い線虫を使うことで、高精度と低コストの両立を可能としている。

マーカーとしては、がんの匂いに着目した。人工匂いセンサーは感度、選択性ともにまだ課題が多く、犬は飼育コストがかかって高価な検査になってしまうことから実用化は困難である。そこで我々は線虫 *Caenorhabditis elegans* に注目した。*C. elegans* は犬を上回る1,200個の嗅覚受容体を有する嗅覚の優れた生物であり、走性行動を指標として嗅覚の解析が容易である。さらに飼育コストが安価であり、雌雄同体のため掛け合わせの必要がなく、全ての個体が遺伝的にクローンであり、凍結保存により株が維持できる特長がある。我々は線虫 *C. elegans* ががん患者の匂いを尿で識別できることを発見した。その後の証明実験により、尿の中の匂いを感知していることが分かった。最初の精度検証実験では、既存の腫瘍マーカーと比較して感度が圧倒的に高く、早期がんでも感度が変わらないのが大きな違いであった。

線虫がん検査 N-NOSE は、尿を用いるため非侵襲、簡便、安価、高精度、がん種網羅的、早期発見可能といった、1次スクリーニング検査に適した特長を有する。

大学の最先端の技術を社会に広げるためには、発明者自身が先頭に立ち、ビジネスの論理で研究開発費を集め、スピーディーに実用化することが重要と考え、ベンチャーを起業した。実用化には臨床研究によって症例数を増やした時の精度検証が必須である。これまでに20近くの医療施設と共同研究を行い、基礎研究時点よりがん検体症例数は約100倍となり、多くのがん種に対して早期でも高感度である結果が得られている。また、解析効率アップのための自動解析装置の開発にも成功した。N-NOSEは2020年1月に実用化し、世界展開に向けた欧米での臨床研究も進んでいる。これら実用化に向けた取り組みについても紹介したい。

教育講演 11

EL11. アウトブレイク対応の実際

福島県立医科大学感染制御学講座

金光 敬二

院内アウトブレイクで特に問題となる微生物として、MRSA、CRE、VRE、クロストリジオイデス・ディフィシル、インフルエンザウイルス、ノロウイルスなどがある。初期にアウトブレイクを認知することは困難だが、感染者

3例で対応を開始するのと10例で開始するのでは、最終的な患者数、その後の対応する業務量、アウトブレイクの社会的なインパクト、終焉までの時間などかなりの差が生じる。よって、「早期に察知する力」においてはICTの手腕が試されるところである。このためには、ICTのメンバーが様々な情報を持ち寄りミーティングで議論することが重要である。最も有用なのが、細菌検査技師が持つ検査情報と看護師が把握する患者情報である。実際にはアウトブレイクを疑った時点で病棟に行き、直ちに感染対策を強化する。しかしながら、協力を得るためには、最低限のデータを収集し、アウトブレイクの疑いがあることを説明しなければならない。強化する感染対策の中には、標準予防策、感染経路別予防策、手指衛生、PPEの使用法、環境消毒、トイレの使用方法、患者の個室管理、あるいは患者の移動制限など事例に合わせて考えていく。同時並行的に、疫学曲線、ラインリスト、患者の入退院日、関連する患者の部屋の移動などの調査を行う。また、環境汚染がアウトブレイクに関連している時などでは環境培養も行われる。さらにアウトブレイクの範囲を調査するために、積極的疫学調査（アクティブサーベイランス）を行い感染源、感染経路を考える上で参考にする。収集された菌株についてはPFGE、MLST、POT法、WGSなどの疫学的マーカーで解析されるが、それぞれ一長一短がある。最近、新しいタイピング法としてIR バイオタイパーがあり若干紹介したい。感染制御のどこが破綻していたかが解明され、それに対する対策が適切に講じられれば理論的には患者数は減少するはずである。しかし、実際には種々の理由で結果が捗々しくないこともある。そのような時は、感染対策がどの程度遵守されているのか、保菌者がいないのか、汚染された環境はないかなど再調査になることもある。新たな患者が入院してくるような事例もあり、終焉宣言が出せるまで1年以上のこともある。最後にアウトブレイクコミュニケーションについて述べる。アウトブレイクが起こった時は、患者の不安を取り除き、社会に対して説明責任を果たす必要がある。そのためには、速やかな公表、率直な情報伝達、包括性、透明性が求められる。

教育講演 12

EL12. 南極の湖沼底に広がる特異な生態系

国立極地研究所

伊村 智

極限の低温環境というイメージのある南極だが、実は南極大陸が生物に乏しい直接の原因は温度ではない。低温により水が凍結するため、生物が利用できる液体の水がほとんど存在しないこと、つまり乾燥に原因がある。地球上の生命は水の存在を前提とした分子で体をつくり、水の存在下で機能する酵素で物質代謝を行う必要があるため、液体の水の存在の有無が、生命の存在を直接左右するのである。南極大陸のほとんどは厚い氷床で覆われており、わずかな陸地は乾燥した沙漠のような状況で、夏の雪融け水に依存したわずかなコケ植物や地衣類からなる植生しか見られな

い。そんななか、雪融け水が溜まった湖の底には、想像を絶するほどの豊かな生態系が存在することが明らかになってきた。湖の表面を覆う氷は2m程度の厚さにしかならないため、それ以上の深さがあれば通年で液体の水が存在することになる。湖底は、緑藻や珪藻などの藻類とシアノバクテリアのマットで覆い尽くされ、多様なバクテリアが生息している。その間隙には繊毛虫などの真核微生物や、クマムシ、センチュウ、ワムシなどが食植者として住みついている。ミジンコなどの捕食者はほとんど分布せず、また南極大陸全体で湖沼中には魚類は全く見つかっていない。これは、生態系ピラミッドの頂点である捕食者を欠く、極めて特異な生態系であると言える。南極の湖沼生態系を特徴付けるもう一つの構成員は、水生のコケ植物である。南極以外でも、高山の湧水地などの低温で栄養塩に乏しい水中には、コケ植物が群落を形成することはよく知られている。南極の湖沼もこれら同様、コケ植物が湖底を覆うように旺盛に生育していることが多いが、昭和基地周辺の湖沼底では、コケ植物が高さ80cmにも及ぶ塔状の大規模な植生構造を作っていることが明らかになった。この植生構造は「コケ坊主」と名付けられ、その構造や構成生物群、発達年代などが詳細に調べられてきた。今やコケ坊主は、内部で物質・エネルギー循環系を持つ一つの生態系として認知されるに至っている。近年、南極氷床の下に、もう一つの莫大な生命圏が存在することが明らかになった。氷床表面の気温は零下80℃にもなるが、厚い氷床が断熱材となり氷床下に冷気は及ばず、また岩盤からは地熱が供給されるため、氷床底部の温度は零度近くにまでなる。このため南極氷床底部は広い範囲で融解し、融け水の一部が岩盤のくぼみに溜まることで、各所に氷底湖と呼ばれる湖までもが形成されていることが明らかになっている。米国は、滅菌した水を用いた熱水ドリルを使い、2013年2月に小規模な氷底湖から湖水や湖底堆積物の試料を得て、多くの新規バクテリアを報告している。近い将来、南極氷床下のバクテリア生態系の全体像が明らかになってゆくことが期待される。

教育講演 13

EL13. 非結核性抗酸菌症—最近の話題—

慶應義塾大学医学部感染症学教室

長谷川直樹

我が国の結核罹患率は漸減を続けており数年で低蔓延国になることが予想される一方、同じ抗酸菌でも水系や土壌などの環境菌である非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteria：NTM）による感染症（NTM症）は人から人に感染しないが、近年各国の疫学調査にて増加が指摘され、特に我が国は世界で最も罹患率が高いとされる。NTMは約200種存在するが、人に感染症を惹起するものは約20種類で、呼吸器感染症が最も多いが、皮膚、軟部組織感染症や、HIV感染などにより免疫機能低下状態に陥った場合には全身播種性感染症を呈することもある。呼吸器感染症は2007年の米国ATS/IDSAからのStatementに従い、

胸部画像所見と喀痰培養（喀痰なら複数回、気管支洗浄液なら1回の菌検出）が診断の基準である。わが国では血清診断が利用できるもので、それを活かした診断基準も検討課題である。呼吸器感染症の起因菌種は国により異なり、わが国では *Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* が約90%を占める（肺MAC症）が、近年頻度は低いが難治性である *Mycobacteroides abscessus* complex 症の増加が実感される。肺非結核抗酸菌症の病態についてホストや菌の側面から新たな知見も報告されているが解決すべき疑問は多い。多くは年余に及ぶ慢性経過を辿るが、進行が速く致死的な例もあり、画像所見や培養検査以外に疾患活動性を反映するバイオマーカーの開発が望まれる。治療では一般的に肺MAC症にはマクロライドであるクラリスロマイシンをkey drugとして、抗結核薬であるエタンブトール、リファンピシンが併用されるが、重症例や難治例にはアミカシンなどのアミノグリコシド系薬が併用される。2019年にはアミカシンが、2020年にはアジスロマイシンが保健適用の下で使用可能となり我が国の治療は大きく進歩した。米国ではリボゾーム化AMKの吸入療法が難治例に実施されており、今後我が国での認可が待たれる。感染症である肺NTM症の治療効果判定には喀痰培養の陰性化が用いられてきたが、本症は、呼吸器疾患としては非可逆的慢性気道疾患である気管支拡張症を呈し、近年、肺NTM症は気管支拡張症の原因疾患と捉えられるようになってきた。また、治療で排菌陰性化しても環境常在菌である非結核性抗酸菌は再感染する場合も多く、最近では排菌状態に加えてQuality of lifeなど患者自身が評価する指標（patient reported outcome）が病状の把握や治療効果の評価に重要と考えられるようになってきた。肺NTM症は一旦診断されたら生涯経過観察を要するが、患者数は明らかに増加しており、病態解明と治療の開発は重要な課題である。

教育講演 14

EL14. AMR対策における薬剤師の貢献

公益社団法人日本薬剤師会

高松 登

昨年12月、改正医薬品医療機器等法が公布され、薬剤師の役割がより一層明確に示された。薬という「もの」の調剤と供給および管理が主たる業務であった過去から比べ、時代とともにニーズが変化し、現在、薬剤師が担う業務は、処方適正性の確認、処方提案、患者の特性に合わせた調剤、服薬指導、投与や服用後のフォローなど多岐にわたっている。今後は、患者のための薬局ビジョン達成、ものから人への転換を見据えて、個々の患者の薬物療法全般について責任感をもってより安全で適正に提供することが重要となってくる。例えば病院では多くの薬剤師が病棟薬剤管理業務を担い、医師の診断や患者の状態を把握して、抗生物質の選択、用量設定から効果判定まで関わるようになり、患者への適正な薬物療法の提供が可能になった。セントラル業務中心から病棟常駐にシフトすることによっ

て、患者に直接接するポジションで責任をもって業務を遂行するようになり、医師をはじめとする多職種から身近なチーム医療の一員として薬剤師の能力が評価され、信頼を得ることに繋がった。病院内の AMR 対策においては病院薬剤師が大きく貢献している。

一方、地域全体での AMR 対策を考えると、薬局薬剤師の関与はまだ低いと言わざるを得ない。カルテを共有し連携がとりやすい院内と異なり、処方箋の内容と患者からの聞き取りのみで抗生物質等の処方の適否を判断するには限界があり、不確実もしくは少ない情報では正確な判断ができない。

そこで現在、国は医療情報のネットワーク化を推進しており、外部の医療従事者が医療機関のカルテを閲覧可能とするモデル事業も行われている。この仕組みが今後広がれば、薬局薬剤師がデータを確認して AMR 対策にしっかり取り組むことが可能になる。但し、一朝一夕にその能力を身につけることは不可能であるため、抗菌薬に関する能力の向上を図ることが喫緊の課題である。抗菌薬のうち経口抗菌薬を扱う機会が多い薬局の薬剤師が AMR 対策に積極的に関与することで、ターゲットを絞った治療と服薬期間の短縮にも繋がる。

そして今年は「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020」の最終年となる。成果指数の目標達成が困難な状況にあるなか、ヒト、動物、食品及び環境等における薬剤耐性菌の問題については、適切な抗菌薬選択と適正使用、そして国民に対する AMR 対策の啓発等の推進が今後も必須である。地域の保健衛生にも幅広く関与し、住民の身近な存在である地域薬局薬剤師の行動が活性化することにより、AMR 対策にプラスの効果が生まれることを期待する。

教育講演 15

EL15. ロボットと人工知能で拓くライフサイエンスの未来

国立研究開発法人産業技術総合研究所

夏目 徹

少子化、バイオハザード、ミスコンダクト等々、ライフサイエンスを取り巻く状況は悪化の一途をたどる。本講演では、これらの問題を全て解決し、研究者の個人生産性を飛躍的に向上させる「汎用ヒト型ロボット技術」について講演する。ロボット化の目的は、単に人間が行ってきた作業を自動化することではない。ロボットの真の価値は、熟練者の技術を可視化・最適化することにより、最適化された技術が、再現共有されることによりロボットの価値は最大化する。近い将来、ロボットと人工知能が研究者を労働から解放する未来について議論する。

シンポジウム 1: 続 創薬物語

S1-1. タゾバクタム、タゾバクタム/ピペラシリン

T/P ISHIDA Consulting¹⁾、株式会社クリニカル・サポート・コーポレーション²⁾

石田 直文¹⁾²⁾

TAZ, TAZ/PIPC 誕生の物語である。1) どのようにして TAZ は発明されたか、何故 PIPC を配合相手に選定したか、2) 海外ではどのようにして普及したか、3) 日本でも普及したのは何故か、の 3 つのストーリーをお話する。

1980 年 1 月から β ラクタマーゼ阻害剤開発のプロジェクトが発足した。プロジェクトは、神戸女学院大学の故山辺茂先生、大鵬、カナダの故 Dr. Micetich との共同研究として始まった。当初は、研究の立案から合成、スクリーニングを 5 名程のチームで行った。出発原料を 6APA にしたことから、スルバクタムの 2 β メチル基への修飾に的を絞ったデザインにした。クロルメチル基を入れた化合物を特許出願したが、Bristol の先願となった。その時、合成できていたアジドメチル基にアセチレンを反応させてトリアゾール基を導入するというアイデアが出て、タゾバクタムが合成された。特許は 1983 年 2 月に出願したので、実質 3 年足らずで最終化合物に到達できた。83 番目の合成化合物で YTR830 と命名した。

何を配合相手にするのが良いか。当初は経口剤を中心に評価していたが、原末価格が高く、開発困難が予想された。帝京大学の故藤井良知先生を訪問した時に、ウレイドペニシリンと配合すれば 21 世紀になっても使用される薬剤ができるというサジェスチョンをいただいた。ロンドン病院大の故 J.D. Williams 先生、聖ヨゼフ病院の J. Acar 先生、ケースウェスタン大学の M. Jacobs 先生の研究室で、ESBL 産生菌を使用した評価をしていただいた。1985 年 6 月に京都で開催された国際化学療法学会の時に、データを持ち寄り配合相手を PIPC に決定した。

導出先は PIPC を海外で販売していた American Cyanamid (ACY) にした。1986 年、大鵬としては欧米の製薬会社への初の導出であった。TAZ/PIPC は 1992 年が国際誕生日である。その後 ACY を買収した Wyeth が育薬して、2007 年にはブロックバスター薬になった。1999 年に WHO が出した警告により、emerging pathogen に対するキャンペーンが広く行われた影響が大であったと思われる。

国内では 1:4 製剤であるタゾシン[®]を開発したが、肺炎の効能を取得できなかった。学会、PMDA とともに相談し、海外と同じ 1:8 製剤であるゾシン[®]を開発することにした。これは比率の変更というより、PIPC の用法・用量の変更である。PK/PD 理論に基づいて肺炎では投与回数を 1 日 3~4 回とし、PIPC の 1 回投与量をタゾシン[®]の 2 倍とした。21 世紀に入り、耐性菌対策、抗菌薬の適正使用の観点から ICT、AST の活動が本格的になり、欧米と同様のゾシン[®]の用法・用量を実践していただける施設が増えたことが、国内でも広く使用されることになった大きな力と考えている。

S1-2. 続創薬物語「ミカファンギン」

日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬事業部 (iD 3)

藤江 昭彦

ミカファンギン（商品名ファンガード）は、真菌細胞壁の主要構成成分である 1,3-β-グルカンの生合成を非競合的に阻害し、深在性真菌症の主要起因菌であるカンジダ属およびアスペルギルス属に対して抗真菌活性を示す。ミカファンギンの創薬研究は、藤沢薬品工業（現アステラス製薬）の研究陣によって、福島県いわき市の土壌より分離された真菌 *Coleophoma empetri* F-11899 株の培養液中より発見された化合物 FR901379 から始まった。この化合物を出発物質として積極的に誘導体合成を展開し、最終的にカンジダ症、アスペルギルス症に対して優れた効果を発揮するミカファンギンが開発され、2002 年、世界に先駆けて国内で販売が開始された。

我々が研究を開始した 1989 年当時、深在性真菌症の治療薬としては、amphotericin-B、5-fluorocytosine (5-FC)、アゾール系の miconazole (MCZ)、fluconazole (FLCZ)、itraconazole (ITCZ) のわずか 5 薬剤のみが使用可能であった。このため、薬効面や副作用面から医療ニーズを満たせる新しい薬剤の出現が強く望まれていた。

抗真菌剤の開発が難しい点は真菌と動物細胞が同じ真核細胞であり、選択毒性の期待される作用部位が限られる点にある。唯一、真菌細胞と動物細胞との大きな相違点は、細胞壁の有無にある。演者らは、細胞壁合成系が抗真菌剤のターゲットになると考え、天然物からスクリーニングを行い、echinocandin 様リボペプチド系化合物である FR 901379 物質群を単離した。これらは動物モデルで強い感染防御活性を示したが、同時に強い溶血活性を併せ持つことが判明したため、溶血活性に関係していると推察されるアシル側鎖を変換することで、副作用を克服し、より薬効を強めたミカファンギンの創出に成功した。

ミカファンギンは、国内発売後、小児への適応や造血幹細胞移植時の真菌発症予防の効能を追加取得し、2005 年には米国、2006 年には欧州で承認され、今や深在性真菌症における重要な標準治療薬として世界中で使用されていることは当時の関係者として嬉しく思う。

今回のシンポジウムを通じて、創薬研究の面白さに共感し、薬剤耐性菌に立ち向かってくれる仲間が増え、創薬研究が活性化してくれることを切に願っている。

S1-3. ノルフロキシサシン (Norfloxacin)

杏林製薬株式会社

平井 敬二

合成抗菌薬の歴史は、1935 年にドマークにより発見されたサルファ剤から始まった。サルファ剤の発見から約 30 年後の 1962 年に新しいクラスの合成抗菌薬として Leshner により Nalidixic acid (NA) が創製された。この NA の発見がキノロン薬と呼ばれる合成抗菌薬の歴史の始まりである。NA は大腸菌をはじめとする腸内細菌に良好な抗菌力を示し、主に泌尿器科感染症、腸管感染症に使用された。NA の開発以降、抗菌作用の増強、抗菌スペクトル、体内動態面での改良を目指した誘導体の研究開発が進み、Oxolinic acid, Piromidic acid, Pipemidic acid などのキノロ

ン系抗菌薬が見出された。杏林製薬でも 1975 年頃から新規キノロン系抗菌薬の創薬研究を開始し、構造活性相関研究によりキノリン骨格の 6 位にフルオロ基を 7 位にピペラジニル基を有する AM-715 (Norfloxacin : NFLX) を 1977 年に見出した。NFLX は NA をはじめとする従来のキノロン薬（所謂オールドキノロン）に比べ数十倍以上強い抗菌力を示し、グラム陰性菌およびグラム陽性菌に対しても幅広い抗菌スペクトルを有していた。また各種の感染症モデルにおいても強い抗菌力と良好な体内移行性を反映して経口投与で有効性を示した。安全性試験など各種前臨床試験を実施した後、1978 年後半から第 I 相の臨床試験を開始し、その後第 II 相～第 III 相の臨床試験を行った。NFLX は、これらの臨床試験においてその優れた抗菌力と主要組織への移行性の良さから尿路感染症、腸管感染症のみならず呼吸器感染症、耳鼻科感染症でも有効性を示し高い安全性も確認された。このように NFLX は従来のオールドキノロン薬とは異なる薬効プロファイルを示すことから、ニューキノロン薬（またはフルオロキノロン薬）と呼ばれるようになった。NFLX の発見がきっかけとなり世界中の製薬企業がキノロン薬の研究開発に参入し、数多くの優れたキノロン薬が次々と開発された。今回の講演では、ニューキノロン薬と呼ばれる感染症治療薬の先駆けとなった NFLX の創薬物語を NA から NFLX の発見に至るまでの創薬研究の経緯を中心に紹介し、さらに NFLX の発見がもたらした作用機構、耐性機構など基礎研究面での貢献についても多少触れる予定である。

シンポジウム 2：慢性疾患としての HIV 感染症～高齢化とどう向き合うか～

S2-1. 高齢化時代における感染症科医の役割

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

塚田 訓久

現在、日本では診断された HIV 感染者の多くが拠点病院に通院しているが、生命予後の改善に伴う高齢化により、拠点病院では対処が困難な合併症に遭遇する機会や、居住地から遠く離れた拠点病院への通院が困難となる事例が増加している。

拠点病院でない医療機関を HIV 感染者が「初めて」訪れると、たいてい大騒ぎになる。

抗 HIV 療法により安定している HIV 感染者の管理において、HIV 感染症に関する専門的な知識は必要ない。HIV に対しては標準予防策でよいことなんて、医学生でも知っている。それでも、「初めて」目の前にすると「できない」。

最前線の感染症科医の役割は、普段の「あたりまえ」を HIV 感染者の診療にもそのまま適用できることを、顔の見える関係の中で実演することにある。

S2-2. 薬剤師の取り組み—慢性疾患としての HIV 感染症—

国立病院機構東京医療センター

渡部 智貴

抗 HIV 薬の多剤併用療法が導入された 1996 年頃を境に、HIV 感染者の生命予後は飛躍的に改善した。月 1 回投与の長期作用型注射剤の登場で、多くの医療従事者が頭を悩ませていたアドヒアランスの確保に関わる問題に関しても解消されつつある。HIV 感染症がコントロール可能な疾患へと変化してきた一方で、慢性疾患としての管理が必要となり、HIV 感染者の高齢化とそれに伴う長期合併症や併発症への対応が必要となると共に、療養の場が変化しつつあるなどの社会的問題も生じている。変化する医療状況の中で、そのニーズを見据えた支援が求められる。

薬物療法に視点をあててみると、高齢者は併用薬の増加（ポリファーマシー）に伴う薬物相互作用のリスクは評価しなければいけない重要な項目の一つである。HIV 感染症領域の薬物相互作用の確認については古くより英リバプール大学のデータベース（HIV Drug Interactions, <https://www.hiv-druginteractions.org>）が活用されており、添付文書に記載のされていない薬剤に関しても相互作用の可能性を常に考慮して診療にあたってきた。肝炎治療薬との相互作用については、国立国際医療研究センター病院から日本語で簡便に調べられるシステム（<https://www.ddi.ncgm.go.jp>）が公開されており、積極的な活用を推奨している。現在その使用については肝炎治療薬に限定的是であるが、英リバプール大学のデータベースと類似のシステムで構築されており、より多くの医療従事者が活用するきっかけにして欲しい。薬物相互作用については、その他にも HIV/HCV Medication Guide や各種ガイドラインを活用するなど、継続して安全で効果的な薬物療法を提供できるよう体制を整えていく必要がある。

高齢化に伴う問題としては、療養の場が限られているという現状もある。HIV 感染症の診療にあたっては HIV/エイズ診療拠点病院が中心的な役割を担っていたが、HIV/エイズ診療拠点病院以外の病院での診療数は限定的で、訪問診療等を含めた様々な医療ニーズに対応できるよう体制を整えていく必要がある。それは保険薬局においても同様である。千葉県 HIV/エイズ診療拠点病院では、抗 HIV 薬を含む処方箋を応需可能な保険薬局の裾野を広げ、病薬連携を推進していくための調査を行った。回答が得られた 58% の保険薬局から応需に関する相談が可能と回答が得られ、そのリストを千葉県 HIV/エイズ診療拠点病院で共有することで HIV 感染者が自身の意志で保険薬局を選定できるよう支援を行っている。調査では保険薬局が抱える問題点（不安や悩み、知りたい情報等）に関しても抽出することができ、保険薬局のニーズに応じた患者情報の共有や勉強会の開催など、より質の高い医療を提供できるよう病薬連携を推進してきた。本演題では、慢性疾患として HIV 感染症に関わる上で必要となる薬物治療に関わる情報を共有すると共に、今後の展望と課題について考えていきたい。

S2-3. 一般医療機関における看護・感染管理

東邦大学医療センター大森病院感染管理部

塚田 真弓

総務省「人口推計」によると我が国は 65 歳以上の高齢者率 28.1% となり、介護・医療を受けている人口が増加している。HIV・AIDS 患者においても日本で初 AIDS 患者は 1985 年に報告されて 35 年が経過し HIV 感染症の治療により、患者の予後が改善され長期に治療を受けた患者の高齢化がおきている。高齢化にともなう問題の 1 つに生活習慣病が増加しているため、看護としては予防するための健康管理について指導を行っている。しかし、糖尿病や腎機能障害など起こしてしまうケースもあり、インシュリン注射や透析など治療状況によっては針を随時使用する医療を実施する場合もある。HIV 診療をおこなっている病院には針刺し粘膜暴露時の抗 HIV 薬は常備されているが、透析クリニックや高齢者施設などには準備されていないことがあるため、医療従事者が不安に感じて受け入れを拒否してしまう場合がある。当院でもそのような経験があり、近隣の病院にはかかれず遠方の病院に行かなければならないケースがあった。医療従事者の職業感染対策の支援体制を充実させ、どこの医療機関・高齢者施設・透析クリニックなどでも HIV・AIDS 患者への医療提供の継続を目指していける感染管理を目指していく必要がある。

S2-4. 地域連携における課題

都立駒込病院

小嶋 道子

HIV 感染症患者への支援が壁にぶつかる時、その背景には未だ解決していない疾患への無理解や偏見がある。そして今、HIV 感染症の高齢化、慢性化がいわれているが、地域においては課題が多い。

エイズ拠点病院以外の地域医療機関、療養型病床、人工透析が必要な方の受け入れなどが十分でない現状が未だ存在している。療養型病床や緩和ケア病床などでは抗 HIV 薬は出来高算定されるにも関わらず、様々な理由で受け入れをしない医療機関が多数ある。また福祉の現場では、特別養護老人ホームや介護老人保健施設等においても受け入れが十分といえず、一部の民間介護施設が施設ケアの役割果たしている面が大きい。

これまでエイズ中核拠点病院は、医療機関や地域関係機関向けの研修企画やカンファレンスなどを通じ HIV 感染症の正しい理解と受け入れの推進に努めてきた。しかしこの 10 年間でみても理解と受け入れが推進したとは言いがたい。一方で、入院や入所がままならないこともあり、在宅療養の受け入れ基盤は整ってきた。例えば東京都では訪問看護ステーション向けの研修にも力を注いできた。現在では訪問診療・訪問看護などは HIV 感染症を理由に導入が行き詰まるということはほとんどなくなっている。

HIV 感染症患者は家族等周囲に病名を未告知であることが多い。例えば、配偶者には病名告知しても子供達には未告知である場合、病名は告知していてもセクシャリティーについては未告知である場合等、事情がそれぞれ異なっている。患者が「なにを誰にどの程度まで」告知して

いるのか、そして今後どうしていききたいのかを患者本人の意思を尊重し慎重に協議しなければならない。地域連携においては、特に病名やセクシャリティー告知の取り扱いは重要である。情報共有の目的と意義を十分に吟味し、本人の同意のもと連携を進めていかなければならない。

近年は合併症の増加も指摘されている。悪性リンパ腫等 HIV 関連の悪性腫瘍だけでなく非 HIV 関連悪性腫瘍の増加に注目したい。また高齢化に伴う ADL 低下は通院のアクセスを困難にし、認知力の低下は服薬管理、セルフケア能力を低下させる。HIV 感染症患者は地元医療機関を避け、遠方の拠点病院に通院していることが多いが、悪性腫瘍などの治療のために遠方の医療機関への通う治療は困難であり、地域医療機関との連携が重要である。

高齢化に伴う様々な課題について様々な立場での共有を図り、今後のどのように向き合っていくか考察検証が必要である。

S2-5. クリニックは何ができるか、何が（なぜ）できないか

柳沢クリニック¹⁾、国立国際医療研究センター国際医療協力局²⁾

柳澤 如樹¹⁾²⁾

「抗 HIV 薬の進歩によって、HIV 感染者の生命予後が劇的に改善した」と言われて久しい。多剤併用療法が臨床現場で本格的に使用されるようになってから約四半世紀経つが、この間に抗 HIV 薬の服用錠数や回数は劇的に減少し、今では1日1回1錠の内服が主流となった。一方、生命予後の改善は HIV 感染者の高齢化をもたらし、日常診療では感染症のコントロールだけでなく、心血管障害、非 HIV 関連悪性腫瘍、慢性腎臓病などの合併症にも注意することが重要となった。

東京都立駒込病院で約15年間 HIV 診療に携わり、その経験を地域に還元するため、2019年10月から新宿区内のクリニックで HIV 診療を開始した。今まではエイズ中核拠点病院のスタッフとして、医療機関や地域関係機関向けの研修企画やカンファレンスなどを通じ、HIV 感染症の正しい理解と受け入れの推進に努めてきたが、その経験はクリニックへのスタッフの教育等に変えて大変有用であった。診療面においては、治療薬の進歩に伴い、薬物相互作用や服薬アドヒアランスの説明も医師のみで現状では特段困る事例は浮上していない。また、通院患者の中には外国籍の患者も複数名いるが、英語圏の患者らは問題なく診療が可能であり、その他の言語の患者に関しては毎回友人が通訳として来院してくれているため、これも現状としては問題なく経過している。

その反面、大小さまざまな困難がある中で、これまで中核拠点病院で MSW をお願いしていたことで困ることが最も多い。特に免疫障害者手帳や自立支援の申請で浮上してくる様々な事案に関しては、ケースバイケースで対応せざる負えないことも多く、これまでのネットワークを最大限活用して、個別に対処しているのが現状である。また、現

在経験はないものの、心血管障害などに緊急に対処が必要な状況や、非 HIV 感染悪性腫瘍の治療などの場合は、中核拠点病院との連携が不可欠である。特に HIV 感染者では非 HIV 感染者よりもこれらの疾患を発症するリスクが高いことが報告されているため、地域中核拠点病院との連携を強化することが最も重要と考える。

クリニックで HIV 診療を開始して日が浅いため、現在は「HIV 診療の高齢化」という課題には直面していない。一方、都内5施設で実施した HIV 感染者2,135例を対象とした約10年前の横断研究では、既に通院中の約30%が50歳以上であった。現在は高齢化が更に進んでいることが容易の予想されるため、今後も様々な立場での情報交換と連携強化が肝要である。

シンポジウム3：人工物感染における保存的治療

S3-1. 心血管手術における人工物感染

亀田総合病院感染症科

細川 直登

心血管領域における人工物感染は他の部位の人工物感染と大きく異なる特徴が二つある。一つは血管内感染症であること、もう一つは基本的に人工物を置換せずに取り除くことができないということである。人工物感染に対する治療の基本は、人工物を取り除き抗菌薬治療を行うことである。血管内感染症では、起炎菌が血流中を流れて全身に分布するため、確実な殺菌の治療を行い、無菌の状態を取り戻す必要がある。心内膜炎に関しては、抗菌薬が存在しなかった時代では、死亡率は100%に達する病態であり、抗菌薬治療においては無菌の状態を達成する必要がある。そのためには、抗菌薬治療だけでなく、細菌が接着している人工物の除去が必須ともいえる。しかし、人工血管、人工弁に関しては手術侵襲も大きく、また、取り除くだけではなく、必ず新しい人工物に置換しなければならないため、人工物の除去が実現不可能な状況が起こりうる。そのような場合には抗菌薬治療のみで保存的治療をせざるを得ない。このような状況の場合、これで良い、という完全な治療方法は確立しておらず、感染症を起こした微生物や、人工物の状況、ホストの状況に応じて、ケースバイケースで治療戦略を立てる必要がある。

保存的治療は、起炎菌を同定し、感受性がある抗菌薬の中から第一選択となる標準的な抗菌薬で治療を開始し、血流中の菌の消失を確認し、最低4-6週間の静注抗菌薬治療を行う。それに引き続き多くの場合は再発（人工物に付着して残っている菌による感染症の再発生）を防ぐために chronic suppression と呼ばれる、長期の抗菌薬投与を行う。これは場合によっては一生抗菌薬を使用し続ける必要がある。

抗菌薬治療の期間が長期に渡るため、抗菌薬の選択には、微生物の同定が必須である。微生物の同定なしにこのような状況で治療を組み立てることは極めて困難である。初期治療が奏功しなかった時には次の方針を立てることができない。偶然うまくいったとしても、治療に引き続いて行う

chronic suppression では一生静注抗菌薬を使用することは事実上不可能であり、経口抗菌薬の中から有効なものを選択する必要があるが、起炎菌が不明な状態での選択は困難である。

ルーチンで行われる細菌検査で起炎菌が判明しない場合、broad-range PCR を利用した 16S rRNA のシークエンス解析など、特殊な方法で微生物が同定できることがある。これは感染症の専門家と微生物検査の専門家の協力が不可欠であり、そのための準備が必要である。検体が採取できなければ検査はできないため、外科や、放射線科との協力が不可欠である。

本シンポジウムでは保存的治療を行うために必要な検体採取、起炎菌同定、抗菌薬選択について絶対的な正解がない中での治療について議論する。

S3-2. 整形外科領域における人工物感染バンコマイシン局所投与の有用性と安全性について

東邦大学医療センター大森病院整形外科¹⁾、東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾

辻 健太郎¹⁾ 木村聡一郎²⁾ 関口 昌之¹⁾
飯田 泰明¹⁾ 石井 良和²⁾ 館田 一博²⁾
高橋 寛¹⁾

近年の整形外科手術の進歩はめざましく、低侵襲手技の確立、コンピュータや最新の機器を用いた手術の開発、人工物の改良により手術成績や患者満足度は格段に向上している。しかし人工物使用後の感染は、大きな合併症の一つであり、手術患者の高齢化、易感染性患者に対する手術件数の増加により感染数は増加傾向にある。術後感染が発生すると、抗生剤投与期間や入院期間の長期化、人工物抜去や二期的再置換術などの繰り返しの手術やリハビリテーションの遅れに繋がり、患者に対して精神的にも大きな不利益を与える。結果的に罹病率、死亡率、医療費の増加をもたらす。そこで人工物感染の予防として、抗菌薬の投与が推奨される。整形外科手術後の感染の原因菌として黄色ブドウ球菌や表皮ブドウ球菌が多いため、第一および第二世代セフェム系薬の抗菌薬が予防投与される。しかし、近年では MRSA の占める割合が大きく、バンコマイシン (VCM) の予防投与が推奨される。VCM の点滴による全身投与は、抗菌薬が局所に行き渡らないなどの問題点がある。現在、脊椎手術を中心に手術部位感染の予防を目的とした VCM 局所散布 (VCM パウダー) の有用性が広く検証されている。VCM パウダーは手技が容易であり、高い予防効果が期待され、多くの研究が行われるようになり、その有用性が報告されている。しかし、感染発生率に差がないとの報告もあり、その有用性については証明されていない。また VCM パウダーは、高濃度がゆえに有害事象についても報告されている。これまで報告されている有害事象には漿液貯留、腎障害、一過性聴覚低下やアナフィラキシー、骨形成阻害などがあるが、十分に解明されていないことが指摘され、エビデンスの質が低いことが報告されている。VCM パウダーの濃度は、十分に予防または治療で

きる濃度であると考えられるが、われわれ整形外科医が懸念していることは、成人脊柱変形や再手術などの多椎間固定手術で骨移植を要する手術に、VCM パウダーによる骨形成阻害で生じる偽関節の発生である。偽関節により人工物が折損し、疼痛や alignment 不良を引き起こす可能性がある。VCM パウダー量は、1~2g の報告が多く、中には 0.5g や 6g の報告もあり、濃度や投与量についての評価や報告は少ない。我々は、臨床で使用する VCM 濃度を設定し、ある濃度以上になると骨芽細胞へ細胞毒性を示すことを確認した。また、VCM による細胞毒性は、骨粗鬆症薬の活性型ビタミン D3 を併用することにより緩和することを確認した。本発表では、整形外科領域における人工物感染において VCM パウダーの有用性と安全性について言及する。

S3-3. 抗菌薬長期投与における問題点

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

抗菌薬治療には始まりがあれば終わりもある。始めたときに終わりが見えていることが望ましいのは言うまでもない。しかし、診断後に始まった感染症治療において、明確な投与期間が定められている疾患は少ない。そのため解熱したから、CRP が下がったからと抗菌薬の投与を超短期間で終えてしまう場合、再燃や再発が起こらないように継続を奨める。また再燃や再発の可能性を考えた結果が抗菌薬を漫然と継続する長期投与になるケースに対しては、薬剤耐性や副作用を未然に防ぐために終了を奨める。短すぎても長すぎても問題点が生じることになるが、近年は抗菌薬の投与期間を短期にする試みがある。

- ・市中肺炎は、3~5 日と 7~10 日で同等
- ・骨髄炎は、42 日と 84 日で同等
- ・軟部組織感染症は、5~6 日と 10~14 日で同等

上記の報告 (PMID: 29370317) のように、疾患ごとにある程度の投与期間の目安があればよいが、それがいない場合、「炎症反応が・・・」というアセスメントにより投与期間が左右され長期投与になっている症例を目にする。近年、前出の CRP に変わり PCT を指標にすることで、投与期間を短期化する検討がいくつか行われている。敗血症患者における PCT の測定は抗菌薬の投与期間を短期にすることにつながり、抗菌薬投与の可否の判断にもなると報告 (PMID: 28114931) されている。では、インターロイキン 6 の測定は何をもたらすだろうか。CRP、PCT、インターロイキン 6、どのバイオマーカーを用いれば適正な投与期間の治療となるだろうか今後の報告を待ちたい。

本題に立ち返るが、診断が正確でなければ治療期間が短期でよいのか定まらない。比較的良好血液培養で陽性になる腸球菌に NOVA スコアを用いることで感染性心内膜炎を否定できれば、抗菌薬の投与期間が短期化できることもある (PMID: 25381321)。また、人工関節や固定器具の感染を含む骨感染症に対して、感染症医がバイオアベイラ

ビリティや感受性結果を考慮して最適な抗菌薬を選択すれば、経口抗菌薬と静注抗菌薬で治療失敗に差はなく、投与期間は変わらないが入院期間は経口抗菌薬の方が短期でメリットが大きい (PMID: 30699315)。

女性の非複雑性腎盂腎炎やドレナージが効いている胆嚢炎は7日間の短期投与でもよいとされるが黄色ブドウ球菌の菌血症においては、やはり4週間の静注抗菌薬が必要とされる。抗菌薬が長期投与になる背景には短期で終了できない理由が潜むはずであり、投与期間が長期に及ぶと有害事象が増え耐性菌の検出に影響を及ぼす。

本シンポジウムでは抗菌薬を長期投与する理由、短期にできない理由、長期が必要な理由を挙げて適正な治療期間を考えてみたい。

S3-4. バイオフィーム感染症の制圧に向けた基礎研究と応用展開

東京慈恵会医科大学医学部細菌学講座¹⁾、東京慈恵会医科大学バイオフィーム研究センター²⁾

杉本 真也¹⁾²⁾ 金城 雄樹¹⁾²⁾

細菌は固相表面に付着し、核酸・多糖・タンパク質などから構成される菌体外マトリクスに覆われながらバイオフィーム (菌の集合体) を形成する。バイオフィームが体内留置型医療デバイスなどの表面に形成されると、内部の菌は抗菌薬に抵抗性を示し、生体の防御機構からも逃れやすくなる。そのため、バイオフィームに関連した感染症 (バイオフィーム感染症) の治療は困難であり、感染源であるデバイスを除去するほかに有効な治療法が存在しないのが現状である。米国 NIH によると、感染症のおおよそ80%にバイオフィームが関与すると推定されており、効果的な予防・治療法の開発が急務である。このようなバイオフィーム感染症を制圧するためには、バイオフィームの形成メカニズムを理解し、それにもとづいて、重要な因子を狙い撃ちにするといった効率的な制御法の確立が重要である。このような背景のもと、慈恵医大では、2015年にバイオフィーム研究センターが設立され、臨床講座と基礎講座が連携してバイオフィーム感染症の制圧に向けた研究を推進している。具体的には、(1) バイオフィーム形成における分子メカニズムの解析、(2) バイオフィームの新規観察技術の開発、(3) バイオフィーム阻害薬の開発に向けた創薬基盤研究を行っている。また、(4) 臨床において患者から摘出された医療デバイスに形成されたバイオフィームに含まれる細菌種を解析することで、バイオフィーム形成における各細菌の役割と疾患との関連性を解明し、バイオフィーム感染症に対する治療法・予防法の考案を目指している。本講演では、黄色ブドウ球菌と大腸菌などのバイオフィーム形成メカニズムとその制御法について、これまでの基礎研究で得られた最新の知見を紹介したい。

シンポジウム4: 研究的視点から再考する薬剤師業務

S4-1. 研究的視点から再考する薬剤師業務—大学 (大規模) 病院の立場から—

東京女子医科大学病院薬剤部

浜田 幸宏

日常の臨床業務の中で臨床 (薬剤師) 家として成長するためには、治療の成功または難渋した際など、参考書を読み、文献検索を行い、先輩や上司さらには他職種に報連相 (報告・連絡・相談) することを習慣づけることは重要なことである。この成長の中で発生する疑問や悩みがクリニカル・クエストであり、これらを解決するための手段にリサーチクエストを用いて構造化することで研究テーマが明確になる。これを“感染”に置き換えると治療と制御に大別できる。

本シンポジウムのトップバッターとして、薬剤師の臨床業務に活かすためのコツ、方法論、成果を大規模病院としての立ち位置も鑑みながら概説する。

INFECTION CONTROL, 28 (1) 75-78, 2019.

S4-2. 研究的視点からの薬剤師業務の再考—中規模病院における取り組み事例—

医療法人社団緑成会横浜総合病院薬剤科¹⁾、慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座²⁾

佐村 優¹⁾²⁾

研究的視点から薬剤師業務を再考して、質の高い業務体制を構築し、質の高い薬物治療を提供するためには、日々の業務で生じる何気ないクリニカルクエストをリサーチクエストとして具体化し、検証することが重要である。感染領域における薬剤師業務では、近年、特に推進の求められている抗菌薬適正使用支援が重要な役割を担っている。一方で、抗菌薬適正使用支援の現状と課題は各施設で異なるため、それぞれの状況に合致した対応が必要となる。そのような場合には、日々の業務におけるクリニカルクエストをリサーチクエストに落とし込み、関連するプロセス指標やアウトカム指標を数値化して分析し、その結果を用いて自施設の傾向や抗菌薬適正使用支援における薬剤師の介入効果を評価することで、自施設の改善すべき課題を明確化することができる。また、日々の抗菌薬適正使用支援を通じて、TDMの対象とならない抗菌薬の最適投与法、添付文書の用法用量の妥当性なども研究的視点から薬剤師業務を再考する機会となり得る。

横浜総合病院は300床の中規模病院で、感染症専門医が不在の施設である。当院では、2012年度から病院長の指示の下で薬剤師主導型の抗菌薬適正使用支援を開始した。また、その業務を通じた効果と課題を検証する目的で、黄色ブドウ球菌菌血症、真菌感染症に対するプロセス指標、アウトカム指標を検証し、学会発表、論文投稿を通じて、自施設に対応した業務の再考を行ってきた。

さらに、当院は高齢者の多い地域であるため、高齢者を中心とした特殊患者集団に対する添付文書の妥当性、抗菌薬の最適投与法に関する疑問を抱えていた。そのため、当院では、大学との共同研究の下で、2017年から高齢者の慢性腎臓病患者におけるダブトマイシンの薬物動態解析および最適投与法の検証を開始し、その結果をもとに自施設におけるダブトマイシンの投与方法の見直しを行い、質の

高い薬物治療の提供を試みている。

一方で、中小病院でこのような研究を行う場合、研究計画書の作成方法、学会発表、論文投稿などに精通した薬剤師がいない場合も多いため、ハードルが高くなる傾向にある。そのため、当院では、非常勤の感染症専門医や大学との共同研究を行うことで、問題解決を図っている。

本シンポジウムでは、このような当院での取り組みから、中規模病院でも実践できる研究的視点からの薬剤師業務の再考について考えていきたい。

S4-3. 研究的視点から再考する小児領域での薬剤師業務

東京都立小児総合医療センター薬剤科

諏訪 淳一

東京都立小児総合医療センター（当院）は561床を有する日本最大の小児専門病院である。39の診療科により様々な小児疾患に対して専門的な治療が行われており、薬剤師も病棟薬剤業務を中心に薬物治療に対して積極的な関わりを行っている。特に小児集中治療室（PICU）では、サテライトファーマシーが設置され人工呼吸器や体外式膜型人工肺（ECMO）、持続血液濾過透析（CHDF）などを必要とする重症小児患者に対して薬学的管理を行っている。また、病院全体を対象とした抗菌薬適正使用プログラム（ASP）を積極的に行っており、感染症科医、臨床検査技師、看護師などと協力して様々な取り組みを行っている。どちらの業務においても、薬剤師の役割の一つとして薬物治療モニタリング（TDM）が医師から求められており、特にバンコマイシン（VCM）のTDMに関するニーズが非常に高かった。薬剤師業務としてVCMのTDMを行うにあたり、開始当初は限られた担当者がソフトウェアに入力して得られた値をそのまま医師へ伝えるのみであった。しかし、より精度の高い提案を行うためには、小児におけるVCMの薬物動態の特徴を理解し、年齢、病態、腎機能など様々な要因を考慮したうえで医師へ提案することが必要であった。そこで、研究的視点に立ち、VCMの使用状況調査からはじめ、投与量と血中濃度の関係、腎機能障害の発現頻度、ソフトウェアの予測精度、治療効果と血中濃度、AUCの関係、ECMO、CHDF施行下での薬物動態の変化などを明らかにした。さらに、ソフトウェアで使用されている小児の母集団パラメーターは腎機能を反映していないという問題点があることから、大学研究室と共同で腎機能を考慮した母集団モデルの構築を行った。これらの結果を利用することにより、TDM業務は開始当初と比較してより精度の高いものとなり、また、どの薬剤師でも行うことができるものとなった。また、ASPの取り組みに関しても研究的視点から評価を行っており、病院全体における広域抗菌薬の削減と感染症死亡率、薬剤感受性率の関係を明らかにして報告している。また、血液腫瘍患者、PICU患者、外来患者など特定の小児患者群を対象としたASPの効果についても報告している。本シンポジウムでは、当院で取り組んできた薬剤師業務における問題点を研究的視点

から明らかにし、それを改善につなげていくプロセスについて実例をもとに紹介し、薬剤師業務を再考するきっかけを共有できればと考えている。

S4-4. 救急領域の立場から

東京医科大学病院薬剤部

添田 博

救急領域における感染症では、敗血症のように感染症そのものが重症な場合と外傷や熱傷などの重症な病態に感染症が合併する場合がある。このような重症病態における感染症の治療に際して考慮しなければならない因子として、高度な侵襲に起因した体内動態の変動が挙げられる。

重症病態に伴い、過大腎クリアランス（Augmented renal clearance；ARC）や急性腎障害（Acute kidney injury；AKI）だけではなく、分布容積の増大や低アルブミン血症などに伴うタンパク結合の低下により、 β ラクタム薬やバンコマイシンといった水溶性の腎排泄型抗菌薬の血中濃度が変動する。特にARCにおいては、抗菌薬の血中濃度が低下することから、治療効果が低下することが報告されている。そのため、バンコマイシンなどの既存のTDM対象薬剤以外にも、 β ラクタム薬の血中濃度測定が試みられている。

動態変化を捉える場合、患者の状態から推定していくことになるが、AKIは尿量の変動や血清クレアチニン値の推移により推定できることもある。一方で、ARCに関してはクレアチニンクリアランス $130\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上の状態とされており、いくつかの推定方法が提案されているが、ARCを正確に特定することについては、検討が続けられている。

このように、救急領域における感染症治療においては、病態に伴う薬物動態変動に対して、薬剤師として抗菌薬の投与量や投与方法をどのように設定するかがポイントとなる。

S4-5. 研究的視点から再考するTDM業務

日本大学薬学部薬剤師教育センター

辻 泰弘

臨床薬物動態学は、生化学的および生理学的な患者の情報（年齢、性別および血液検査値等）を定量的に組み込み、薬物の吸収、代謝、分布および排泄について、薬物速度論モデルを利用して予測・説明するものである。治療薬物モニタリング（Therapeutic drug monitoring）は、臨床薬物動態学が基本となっている。演者が薬剤師として勤務を始めた2000年前後では、複雑な公式やプログラムを理解できる薬剤師がTDMを担当することが多く、TDMは職人芸的な要素が強いと言われていた。一方、私たちは誰も体内に存在する「真の」薬物濃度を知ることは出来ない。得られる値は、各種分析機器を用いた定量分析による「測定値」だけである。測定値には、採血者による誤差、検体の保存方法による誤差、分析機器による誤差、測定者による誤差など、様々な誤差が含まれている。そこで、測定の精度を担保するために、バリデーションを行い、比較的精度

度よく測定できる濃度の最低値を定量下限 (Lower Limit of Quantification : LLOQ) として設定する。得られたデータの中には、定量下限以下の値 (Below the Quantification Limit of assay : BQL) が存在することがある。データに対して BQL が少ない場合、単純に無視してしまっても大きなバイアスは生じないが、BQL が多い場合には、測定値の分布において LLOQ より低値側だけを無視することとなり、バイアスが生じてしまう。精度よく解析を行うためには、得られたデータだけではなく、欠測値や BQL の取り扱いにも留意するべきである。すなわち、我々の扱う“データ”は、真値ではなく、必ずばらつきが含まれている。これは、予測値だけではなく定量分析による測定値も同様であり、得られたデータを臨床研究および個別化投与へ応用する際には、様々なばらつきを考慮した上で判断すべきである。これらのばらつきについて理解するためには、薬物血中濃度測定や PKPD 解析の基本的な原理や特徴についての知識が必要である。しかし、分析技術の向上や TDM ソフトの普及により、機械的作業により結果が得られるため、“結果が得られるまでの過程”に対する認識や基礎的知識が疎かになりがちである。私は TDM に携わる薬剤師にとって、感覚的な理解ではなく、科学的に理解することは重要であると考えている。本発表では、測定から投与設計シミュレーションまでの TDM に関わる基礎事項を一つ一つ振り返りながら、将来の TDM の在り方について私見を述べる。

シンポジウム 5 : 難治性感染症 私はこう治療する

S5-1. 小児急性脳症への免疫学的アプローチ—炎症から脳を護る—

東京医科大学小児科・思春期科学分野

山中 岳

小児の急性脳症は最も予後不良な疾患のひとつである。本邦では年間約 1,000 例の患者が発症し、決してまれな疾患ではないにもかかわらず、未だに確立した治療法がない。ウイルス感染に伴うものが多いが、細菌が原因となることもあり、これらの感染症を契機にけいれんや意識障害にて発症する。症候群分類としては、急性壊死性脳症、可逆性の脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症 (MERS)、けいれん重積型急性脳症 (AESD) などがあるが、4 割は分類不能である。急性壊死性脳症は、両側対称性の浮腫性壊死性病変を特徴とし、サイトカINSTームが主な病態とされる。多臓器不全を併発し、約 3 割は死亡し、6 割に後遺症を残す。MERS は脳梁膨大部の一過性病変を特徴とし、典型例は自然経過で治癒し、予後はきわめて良好である。急性脳症の中で最も頻度が高く、注目されているのが AESD である。発熱とともにけいれん重積にて発症するが、一時的に意識は改善傾向を示す。3~4 日後に再度けいれんが群発すると共に意識障害と脳 MRI 異常所見を呈す。病態は興奮毒性による大脳皮質神経細胞の遅発性細胞死が示唆されている。死亡率は 1% と低いが、後遺症を約 70% に残す。発症早期には熱性けいれん重積との鑑別は極めて困

難である。小児のけいれん性疾患の中で最も予後良好とされる熱性けいれんの発症率は 2~8% で、将来的に 0.5~1% はてんかんを発症する。一方、熱性けいれんの約 3 割を占める複雑型熱性けいれんでは 1~2 割にてんかんを発症する。また、有熱時けいれん重積を反復し、発達遅滞を呈する Dravet 症候群というてんかんもある。Dravet 症候群は感染や入浴などの熱がてんかん発作を誘発し、さらに急性脳症を合併しやすい。上述の通り、有熱時けいれんを主症状とする小児の代表的な中枢神経疾患として急性脳症、熱性けいれん、Dravet 症候群が挙げられるが、病態、予後は様々であり、疾患群内あるいは疾患群間の線引きも曖昧である。てんかんを来す熱性けいれんもあれば、後遺症のない急性脳症もある。演者らはこれらの鑑別に主眼を置き、診断の特異的バイオマーカーを探索してきたが確立したものは見出せなかった。重要なのは診断することではなく、後遺症を防ぐことである。診断することに拘らず、病態の把握に基づき治療することがより良い予後に結びつくかもしれない。現在演者は、これら疾患の共通の糸口のひとつとして「炎症」に注目している。炎症の過程で重要な役割を担うサイトカインは急性脳症だけではなく、てんかんや熱性けいれんにも関連することが明らかになりつつある。“炎”をいかに鎮めるかを探求することが後遺症の克服につながると信じている。本講演を通して、炎症の糸口となる「感染」の専門家である皆様に小児の中枢性疾患に興味を持っていただき、忌憚のないご意見を是非いただきたい。

S5-2. 非結核性抗酸菌症

国立病院機構東京病院呼吸器センター呼吸器内科

佐々木結花

非結核性抗酸菌 (Nontuberculous Mycobacteria : NTM) による感染症は、肺、リンパ節、皮膚、播種型など多くの臓器に及び、肺と肺外に大別される。汎用されている治療指針は、2012 年の日本結核・非結核性抗酸菌症学会非結核性抗酸菌症対策委員会及び日本呼吸器学会感染症・結核学術部会による「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012 年改訂」、2007 年の米国呼吸器学会・米国感染症学会による「Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Disease」、2017 年の英国呼吸器学会による「British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD)」である。

本邦では、NTM 肺感染症患者数が菌陽性肺結核患者数を超え、2014 年は人口 10 万人当たり 14.7 と推計できること、検査機関提出検体数から推定される 2012 年、13 年の有病率は 24.0 であること、レセプト解析より 2011 年の本邦の人口 10 万人当たりの罹患率は 8.6、有病率 29.0 と推定されることなど、疫学研究の成果で NTM 患者数の増加や特徴が明らかとなった。

本邦の治療指針には *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症、肺 *Mycobacterium kansasii* 症の標準化学療

法が示されている。日本結核・非結核性抗酸菌症学会の申請により、2019年にアミカシン（AMK）、2020年にアジスロマイシン（AZM）が審査事例という形であるが保険診療でNTM症に投与可能となり、標準化学療法への更新が期待されている。海外では、軽症肺MAC症患者に対し週3回隔日投与を行う3 times a week（TIW）therapyが行われている。現在、国立病院機構東名古屋病院呼吸器内科中川拓先生を中心として治験が進行中である。

現在 *Mycobacterium abscessus*（Mab）症治療に難渋する場合が少なくない。海外ガイドラインの基軸はイミペネム・シラスタチン（IPM/CS）、AMK、CAM ないしは AZM 投与であるが、IPM/CS は本邦では保険適応がない。また NTM 症のキードラッグである CAM の感受性は、Mab の亜種によって異なる。Mab は *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus*（*M. abscessus*）、*Mycobacterium bolletii*、*Mycobacterium masiliense* の3亜種に分類される。マクロライド耐性を誘導する *erm*（41）遺伝子を有する *M. abscessus* は、CAM 投与開始後に CAM 耐性が発現する。*erm*（41）遺伝子を欠失している *M. masiliense* および他 Mab は CAM 感受性を示す。ペプチジルトランスフェラーゼをコードする *rhl* 遺伝子の point mutation を獲得した Mab は治療開始前より CAM 耐性を示す。亜種分類や遺伝子検索は本邦の保険診療上認められておらず、治療開始後3日目、14日目に採取した菌の CAM に対する MIC を測定し CAM 投与可能か判断すると報告されている。現在の Mab 症の治療では、IPM/CS、AMK が経静脈的投与であり長期の治療期間を要するため、他経口抗菌薬に変更せざるをえないことが大きな問題である。

今回、海外ガイドラインの紹介、保険上の問題、治療薬の副作用も含め報告する。

S5-3. 慢性肺アスペルギルス症の治療

国立病院機構東京病院呼吸器センター

鈴木 純子

慢性肺アスペルギルス症（CPA）は多くは肺の構造破壊を呈する基礎疾患のある患者に発症する。典型的には結核の遺残空洞に発症したが、結核の罹患率が低下した近年は、吸入ステロイドや種々の免疫抑制剤の使用もあり、COPD、非結核性抗酸菌症、間質性肺炎などに合併する CPA 症例を多く認める。その場合初期には典型的な画像所見を呈さない例や、原疾患の陰影と区別が困難な例もあり、逆に気道検体から *Aspergillus* が検出されてもコロニゼーションの場合もあるため、CPA の治療開始は症状、画像変化、血清診断から総合的に判断する必要がある。

CPA の治療は日本（深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014）では初期治療の第1選択薬としてボリコナゾール（VRCZ）またはミカファンギン（MCFG）、第2選択薬としてカスポファンギン（CPFG）またはアムホテリシンBリボソーム製剤（L-AMB）、イトラコナゾール（ITCZ）とし、2016年 IDSA ガイドライン、ERS/ESCMID のガイドラインでは第1選択薬として ITCZ もしくは

VRCZ の経口投与を、代換え薬として L-AMB、エキノキャンディンとし、治療期間についてはいずれのガイドラインも6カ月以上と一定の目安を示しているが、治療終了の具体的な基準の記載はない。

近年アスペルギルス症治療薬として中心的な位置づけにある ITCZ、VRCZ などのアゾール系抗真菌薬に耐性の *Aspergillus* が世界的に問題となっている。日本では1.75～12.5% の *Aspergillus fumigatus* 耐性率の報告がある。*Aspergillus* は菌種により薬剤耐性傾向に違いがあるほか、耐性 *A. fumigatus* によるアスペルギルス症は、アゾール系農薬の使用により環境中の *A. fumigatus* の耐性化が誘導され、それを吸入し発症する欧州に多い耐性経路と、CPA 患者に多くみられるアゾール系抗真菌薬治療により耐性化が誘導されたと考えられる経路がある。日本では後者の経路が主とされるが、世界のグローバル化に伴い前者の経路による例が日本国内でも報告されており、今後菌種同定、感受性検査は重要である。また治療に際しては、耐性化を誘導しない抗真菌薬の使用を心掛ける必要がある。アゾール系抗真菌薬は薬物相互作用も多く、治療開始前に制酸剤やリファンピシン、免疫抑制剤等を使用中の患者では特に注意が必要であり、使用時の相互作用は熟知しておく必要がある。VRCZ については血中濃度測定が可能で、その代謝酵素の遺伝子に個体間で違いがあり濃度に差がでるほか、炎症の程度によっても代謝速度に変化がおり個体内でも変動が認められるため、適宜血中濃度測定を行い投与量の調整をする必要がある。

病変が局限している症例や内科的治療でコントロール困難な咯血例等は外科的治療も検討される。しかし CPA の手術は難度の高い侵襲の大きな手術となるため、その適応には慎重な検討が必要となる。本発表では最近の知見を踏まえ、肺アスペルギルス症の治療について解説する。

S5-4. 敗血症—私の戦略—兵は神速を尊ぶ—

国家公務員共済組合連合会虎の門病院

木村 宗芳

敗血症は「感染症」によって「重度の臓器障害」を来した状態と定義される。敗血症の治療は各種ガイドラインに記載されている通り、全身管理を適切に行いながら臓器障害の原因となっている感染症自体への治療も行うことである。今回のシンポジウムでは敗血症患者の治療に関してエビデンスに基づいた教科書的な解説をするだけに留まらず、臨床経験に根ざした治療薬の選択や治療戦略（ドレーナージなどの外科的処置の実施など）の立案のポイントなどについても解説する予定としている。特に演者が専門としている免疫不全患者やがん患者の敗血症へのアプローチについても取り上げていきたい。

シンポジウム6：検査の国際標準化を目指して～外部精度管理の重要性～

S6-1. 遺伝子関連検査の国際標準化と外部精度評価

東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学

宮地 勇人

遺伝子関連検査は、科学的根拠に基づく個別の計画的医療、患者負担軽減による医療の質や効率の向上に向けて、新規技術の応用と利用対象の拡大が続いている。安全で適切な医療提供の確保を推進するため、検体検査の品質・精度確保に係る医療法等の一部改正（改正法）とそれに伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令（改正省令）が2018年12月1日に施行された。改正省令による「臨床検査技師等に関する法律」の施行規則改正で、検体検査の一次分類に遺伝子関連・染色体検査が新設された。遺伝子関連検査等を実施する場合に設定する基準として、義務として求めるものには、標準作業書の作成、作業日誌・台帳の作成と保存、精度の確保に係る責任者の配置、内部精度管理の実施と適切な研修が挙げられた。省令改正による医療法施行においては、我が国の現状を踏まえて、外部精度管理調査の受検は努力義務となり、検査施設のISO 15189等の第三者認定は勧奨とされた。

遺伝子関連検査を実施する臨床検査室の客観性と信頼性を確保する上で、「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティスガイドライン」の求める国際水準を満たすことが求められる。そこで薬事未承認、特に検査室で独自に開発・運用する検査（laboratory-developed test：LDT）を対象としたISO 15189施設認定プログラム設置が必要となる。平成29-令和元年度AMED研究事業「バイオバンク及びゲノム医療に係る検査の品質・精度の国際的基準構築と実施、及びバイオバンクの連携体制構築に関する研究」では、「ゲノム等の情報の患者への還元も想定したバイオリソース（いわゆるクリニカル・バイオバンク）とその検査・解析の国際基準：TC212/ISO 15189」の研究課題において、遺伝子関連検査のためのISO 15189施設認定プログラム構築に必要な検討作業が行われた。その概要は、施設認定基準を明確化するためのガイダンス文書の作成、現地実技試験の開発さらに認定施設の能力モニタリングのための外部精度評価の仕組みの検討である。

本講演では、遺伝子関連検査のためのISO 15189施設認定プログラム構築におけるオンサイト外部精度評価としての現地実技試験の意義、さらに病原体核酸検査を実施する検査室を対象とした国際規格に基づく外部精度評価の仕組みに関する現状と課題取り組みについて述べる。

S6-2. 病理検査における外部精度管理の現状と問題点

東京都健康長寿医療センター病理診断科

新井 富生

病理組織検査ならびに細胞診検査の結果は診断や治療方針に大きな影響を与える。特に悪性腫瘍の場合、術前であれば治療方針の、術後であれば追加治療・経過観察の根拠となる。また、従来は良悪性、組織型、進行度を診断するのみで十分であったが、最近は分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの治療の適応を決めるための診断も求められるようになった。したがって、病院の病理検査室あるいは衛生検査所では標本作製や検査内容の精度管理に関して、以前にも増して注意を払う必要性が生じてきた。病

理組織検査における精度管理のうち施設内での標本作製および病理医による診断・報告過程などに関する内部精度管理は各施設にゆだねられている。一方、本邦のあらゆる医療施設において質の高い病理診断を行うためには、病理技術や診断基準の標準化およびこれに基づく外部精度管理が必要不可欠である。病理組織検査の精度管理に関しては、日本臨床衛生検査技師会（以下、日臨技）が1972年から全国レベルで精度管理事業を実施している。細胞診に関しても、日臨技や日本臨床細胞学会によって全国レベルの精度管理が行われている。しかし、全国一律の精度管理はフォトサーベイやバーチャルスライドを用いた方法に頼らざるをえない。東京都では都内に登録されている衛生検査所に対し、細胞診検査は1994年から、病理検査は2004年から聞き取り調査による精度管理が始まった。さらに2015年から実際に標本作製に関する精度管理事業も始まった。しかし、この精度管理は東京都の行政下での事業であり、全国的には実施されていない。また、2014年に日本病理精度保証機構が設立され、全国の多くの病理検査室が参加している。この機構による精度管理は実際の診断・治療に直結する乳癌のホルモン受容体、胃癌のHER2の免疫染色や、消化管GIST・悪性リンパ腫・肺癌・神経内分泌細胞腫瘍の鑑別に重要な免疫染色などを対象に実施されている。結果に対する講評と教育的講習会も定期的に開催し、試薬の種類により影響が出やすい検査なども紹介され、参加施設にフィードバックされている。さらに、病理組織検査は初回採取した検体が、何年か経過観察した後の治療法を決める時の検査対象となることがある。したがって、検体を良好な状態で保存することが求められている。日本病理学会は、2018年にゲノム診療用病理組織検体取扱い規約を定め、良好に検体が保存できる固定液や固定時間、保存方法などを提言している。諸外国では病理診断の外部精度評価が継続的、恒常的に行われ、適正な医療を提供するために不可欠な事業として実績をあげている国々も見られる。本邦においても多くの医療機関が参加できる外部精度管理体制を構築し、適正な医療の提供を維持することが今後さらに求められるだろう。

S6-3. 薬剤感受性検査の国際標準化

虎の門病院臨床感染症科

荒岡 秀樹

国際標準化機構（International Organization for Standardization：ISO）には「臨床検査及び体外診断検査システム」を扱う専門委員会（Technical Committee：TC）としてTC212があり、そのうち「微生物検査と分子診断」を扱うワーキンググループがWG4である。ISO/TC212/WG4のなかで、微生物検査に関しては、薬剤感受性検査に関する文書の改訂作業が進行している。この目的は、米国と欧州それぞれから出されている検査法を調和させることである。

微生物検査の中でも薬剤感受性検査の結果は、抗菌薬治療の選択に不可欠である。これまで微生物検査は検査技師

の技能による要素が大きく、標準化は困難であると考えられ、後回しの課題とされてきた。しかしながら今後は、各施設で得られた検査結果が国際間の比較に耐えうるものであるか、その検証が重要かつ必須なものであるという認識を私たちのなかで広めなくてはならない。

日本における薬剤感受性検査の国際標準化と外部精度評価の現状について、本シンポジウムでまとめたい。

S6-4. 改正医療法に見られる TDM の品質管理と今後の展開

国際医療福祉大学成田病院薬剤部¹⁾、(一社) TDM 品質管理機構²⁾、慶應義塾大学医学部臨床薬剤学³⁾

増田 智先¹⁾²⁾ 谷川原祐介²⁾³⁾

日本 TDM 学会では、日本移植学会、日本抗菌化学療法学会、日本てんかん学会、日本循環器学会との共同でそれぞれ免疫抑制剤、抗菌薬、抗てんかん薬、循環器治療薬の TDM 標準化ガイドラインを発表してきた。中でも抗菌薬 TDM 標準化ガイドラインは最も早期にまとめられ、すでに改訂版の発刊に引き続いて最近ではさらなる改訂版の発刊に向けた情報収集を進めている。日常診療におけるハイリスク薬を中心とした TDM 対象薬の適切な使用には、ガイドラインに記載されている用法、用量ならびに適切な血中薬物濃度測定タイミングなどエビデンスに基づいた TDM の実施が求められる。これまで、血中薬物濃度の測定については定められたガイドラインは存在しないだけでなく、診療報酬の請求においてもその測定方法、バリデーションなど測定結果そのものの品質管理は十分に議論されてこなかった。日本 TDM 学会では、日本移植学会と共同で血中薬物濃度測定の品質管理の維持・向上を目的に新たな法人である(一社) TDM 品質管理機構を設立し、まずは免疫抑制剤を対象として国内初の外部精度管理機関としての事業展開を開始した。その後、平成 30 年 12 月に施行された改正医療法では、これまでに対象とされてこなかった、血中薬物濃度の測定についても内部精度管理の実施や外部精度管理の受験が当面の期間は努力義務として定められた。これら法体系の整備を受けて、新法人では TDM の対象とされるすべての領域を対象に外部精度管理事業の展開へと踏み切った。昨年より、免疫抑制薬、感染症治療薬、抗がん薬、慢性疾患やく、抗てんかん薬の 5 領域を年に 3 回のサーベイ事業として構築し、機関内測定室に加えて外部受託機関も参加対象として事業を進めている。配布試料は感染性検体配布を回避するため、非感染性であることを証明された血液または血清を別途購入し、各薬物の標準品を添加したスパイクサンプルの配布として、それぞれ、3 種類の設定された濃度の薬物を配布し、参加者は日常診療で使用しているシステムにおいて測定結果を WEB システムに報告、法人が解析した結果との自主的な照合により個々の測定精度の程度、標準結果からの乖離具合を評価する仕組みとして運用している。本公演では、昨年 9 月に初めて実施された感染症治療薬(バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、アミカシン、ゲンタマイシン、ト

ブラマイシン、ボリコナゾール)の国内サーベイ結果を中心に結果お供覧し、今後の展望を議論したい。

シンポジウム 7: Think together! “AMR issue”

S7-1. Carbapenem resistance in Gram-negative opportunistic pathogens: local prevalence and characterization of carbapenemase-producers in an Italian teaching hospital

Dipartimento di Biotecnologie Mediche, University of Siena, Italy

Jean-Denis DOCQUIER

The prevalence of carbapenem resistance in Enterobacterales and non-fermenting Gram-negative clinical isolates has recently dramatically increased. A major mechanism of carbapenem resistance relies on the production of a carbapenemase, including the widespread active serine KPC-type, OXA-23-, OXA-40- or OXA-48-like variants, as well as metallo- β -lactamases, such as IMP-, VIM- and NDM-type enzymes.

In this work, the prevalence of carbapenemase-producing Gram-negative clinical isolates at the Siena (Tuscany, Italy) Teaching University Hospital (“Azienda Ospedaliera Universitaria Senese”) was analyzed over the last 24 months, revealing an overall increasing trend, especially of NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* that caused a regional outbreak during 2019, prompting increased patient screening and infection control procedures.

The broadest resistance profiles were observed among *K. pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* isolates. In addition, resistance to last-generation antibacterial drugs, such as ceftazidime-avibactam, was also detected in *K. pneumoniae* isolates and involved a variety of resistance mechanisms, including the production of a metallo- β -lactamase, or of a combination of ESBL and a KPC-type carbapenemase. Furthermore, there was an increased detection of isolates co-producing a serine-(KPC-type) and metallo-carbapenemase.

In conclusion, the increasing local prevalence of carbapenemase-producing Gram-negative isolates in our setting is worrisome and underlines the need for new antibacterial drugs active on XDR/PDR opportunistic pathogens.

S7-2. Current status and future prospects of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in Germany

Institute for Medical Microbiology and Virology, University of Oldenburg, Oldenburg, Germany¹⁾, Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University of Cologne, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany²⁾, DZIF (German Centre for Infection Research), partner

site Bonn-Cologne, Cologne, Germany³⁾

Axel Hamprecht¹⁾²⁾³⁾

The overuse and misuse of antibiotics in both the community and clinical setting has significantly contributed to a global emergence and dissemination of antibiotic resistance. In the clinical setting, the rise in antibiotic resistant bacteria seriously compromises medical therapy as the antibiotic drugs currently available become less effective, which leads to a higher use of last-resort therapies. In 2017 WHO published a list of pathogens for which new antibiotics need to be developed. Carbapenems represent the last-resort therapy for the treatment of many multidrug resistant Gram-negative pathogens. Resistance to carbapenems mediated by enzymes which hydrolyze carbapenems (carbapenemases) is the most worrisome. Carbapenemases can be found in Enterobacterales, *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. In Germany, resistance in Enterobacterales (carbapenemase producing Enterobacterales [CPE]) is the most clinically relevant. Even though CPE are still rare in Germany compared to many other European countries, numbers are slowly increasing. In 2008, carbapenem non-susceptibility in *Klebsiella pneumoniae* isolated from hospitalized patients was 0.1%, which increased to 0.6% in 2018.

OXA-48 and OXA-48-like carbapenemases are the most frequent carbapenemases in Enterobacterales, followed by VIM, NDM and KPC. In *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenemases are only found in one quarter of carbapenem-resistant isolates, with VIM, NDM, GIM or IMP representing the most common carbapenemases in this species. *Acinetobacter baumannii* is a rare pathogen in Germany. Carbapenem resistance in this species is usually caused by OXA carbapenemases, with OXA-23 and OXA-72 being the most frequent.

While the epidemiology of carbapenem resistant Gram-negatives is still favourable in Germany, additional measures have to be taken to prevent the further dissemination, e.g. additional screening and infection control, antibiotic stewardship and improved detection methods.

S7-3. Antimicrobial Resistance in Singapore

DUKE-NUS Graduate Medical School Head Department of Microbiology, Singapore General Hospital

Tse Hsien Koh

A laboratory-based antimicrobial resistance (AMR), and pharmacy-based antimicrobial consumption surveillance program, NARSS (Network for Antimicrobial Resistance Surveillance (Singapore)), was first established in Singapore in 2006 using research funding. This monitored the 6 most common nosocomial pathogens of inter-

est in all public sector hospitals : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus* spp, Ceftriaxone-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* species complex.

The surveillance program was eventually formally adopted by the Ministry of Health in 2011, and renamed NARCC (National Antimicrobial Resistance Control Committee) in 2014.

The National Strategic Action Plan against AMR was launched in end-2017 to engage the (AVA) Agri-Food and Veterinary Authority of Singapore, NEA (National Environmental Agency), and the PUB (Public Utilities Board) in a 'One Health' framework.

In my presentation, I will describe some of the major antimicrobial resistance problems in Singapore and our experiences in both the hospital and community setting. Singapore is at a trade-crossroads and is therefore exposed to human antimicrobial resistance problems in many countries, including both China and the Indian subcontinent. Because Singapore has limited land-area, it is dependent on imported food, and is therefore vulnerable to antibiotic abuse in farms overseas. Singapore is also water-scarce and recycles some of its sewage for reuse. These issues illustrate the importance of having a comprehensive approach to dealing with the problem of antimicrobial resistance in Singapore.

S7-4. The launch of "Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance (JARBS)"

National Institute of Infectious Diseases

Shizuo Kayama Motoyuki Sugai

One of the goals of "National Action Plan for Antimicrobial Resistance (AMR) 2016-2020" was to strengthen the surveillance and monitoring of AMR. In Japan, there are two types of National surveillance programs, the National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease (NESID) program is designed to monitor and curate information on infectious diseases in Japan with this data being collected pursuant to the Infectious Diseases Control Laws of this nation. In 2014, infectious diseases caused by CRE was included in notifiable disease category V, and they were added to the pathogen surveillance program monitoring AMR genes in 2017. The second AMR program in Japan is the Japanese Nosocomial Infections Surveillance (JANIS) program which is a voluntary system designed to monitor the occurrence of nosocomial infections in clinical settings throughout the country. The JANIS Clinical Laboratory (CL) division collects specimen-based AST data from any of the partici-

pating hospitals (approx. 2000) but it does not discriminate infection from colonization, nor does it collect genetic information for each of the isolates. These two systems are designed to be complementary but the JANIS CL division data lacks the underlying genetic information around antimicrobial resistance. To supplement the deficit in genetic information for AMR organisms (AMRO) in the JANIS data, we started a new AMR pathogen surveillance program linked to JANIS. This program, the "Japanese Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance (JARBS)" program, enables researchers to investigate the trends in AMRO more deeply by characterizing the spread of antibiotic resistance genes, virulence genes, plasmid composition, and MLST data using a whole genome sequencing approach. We started collecting a variety of antimicrobial resistant isolates from all over Japan in Spring 2019. These isolates and their genome sequencing data are deposited in the AR Bacterial Bank and will be distributed to academia and pharmaceutical companies to promote the development of novel methods for prevention, diagnosis, and treatment of resistant infections. We believe that this program could contribute to the development and promotion of countermeasures against AMRO and may help to solve the AMR issue in Japan.

シンポジウム 8：教えて先輩 感染症キャリアの作り方 S8-1. 臨床ウイルス学・予防接種学

国立感染症研究所感染症疫学センター

多屋 馨子

医学部を卒業後、小児科学講座に入局し、勤務医として感染症診療に従事した。特に、卒後3年目に勤務した病院は、大阪では歴史ある感染症専門病院で、多数の重症例が入院していた。3カ月間に100人近くの麻疹患児が入院し、風疹流行時は血小板減少性紫斑病と風疹脳炎の主治医を経験した。その後、大学病院の小児科病棟で血液疾患、悪性腫瘍、免疫疾患のヘルペスウイルス感染症、日和見感染症の臨床に従事した。外来では、基礎疾患を有する子ども達への予防接種を学んだ。

小児科医として研鑽を積む中で、自分のサブスペシャリティを持つ必要があり、その時に選択したのが「感染症・ワクチン」である。移植後のヘルペスウイルス感染症の診断・治療とともに、研究室では抗体価測定、ウイルス分離、抗原血症の診断、PCR法によるウイルス遺伝子の検出、NASBA法でmRNAの検出等、ウイルス感染症の研究を行った。日本初の心臓移植の患者さんのサイトメガロウイルス感染症のフォローに取り組まさせていただいたことも、貴重な経験である。外来では、移植後の感染症診療に加えて、基礎疾患を有する子ども達に積極的にワクチンを接種した。予防に勝るものはないという考えはこの時にたたき込まれた。ワクチン外来は、時に朝から夕方まで及ぶ日もあっ

た。臨床経験を8年程積んだ後、基礎の微生物学講座にうつり、2年あまり基礎のウイルス学を学びながら、臨床ウイルス学を研鑽した。毎日ベンチに向かい、クリニカルクエストを研究の題材としてその機序を研究した。「ヒトヘルペスウイルス7がもう一つの突発性発疹の原因ウイルスである。」が学位論文である。ヒトヘルペスウイルス6が染色体に組み込まれる形で親から子に遺伝することを腎移植患者の親子で発見したことも懐かしい思い出である。その後、小児科に戻り、病棟指導医、学生教育を担当した。

15年間を大阪で過ごした後、国立感染症研究所感染症情報センター（現在の感染症疫学センター）に異動した。感染研では、サーベイランスを学び、厚生労働省とともに様々な予防接種施策に取り組んだ。急性脳炎の原因病原体検索や、EV-D68の流行と麻痺例の多発では、臨床・基礎・疫学のコラボを体験した。麻疹と風疹には力を入れていたので、2015年3月に日本の麻疹排除状態が認定された日のことは今も忘れられない。すべては臨床から、ラボ経験から、サーベイランス経験から発展させてきた臨床ウイルス学、予防接種学である。患者さんから学び、疑問を解決するために研究をして、サーベイランスで監視をしながら、感染症を早期に探知し、大規模な流行になる前に対策を行う。最も大切なことは平時からの予防である。ご指導いただいた恩師への感謝を忘れず、一緒に走ってくれている同僚にエールを送りたい。キャリアと呼べる程のものはないが、一貫して、感染症に関わってきたこの35年に後悔はない。

S8-2. 新型コロナウイルスの数理モデル—日本人モデラーがやったこと—

京都大学大学院医学研究科環境衛生学分野¹⁾、北海道大学大学院医学研究院衛生学教室²⁾

小林 鉄郎¹⁾²⁾

2019年末に中国・武漢で発生した新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)は、瞬く間に世界中に広がり、2020年6月7日の時点で700万人の感染者が報告された。日本国内においても、同年1月16日に初の感染者が報告されて以来、6月7日の時点で17,000人以上の感染者が報告された(輸入例含む)。SARS-CoV-2は1人の感染者が生み出す二次感染者の平均値(基本再生産数)が2.5程度と比較的高いことや、極端に多い数の二次感染者を生むsuper spreaderが一定の確率で存在することが一般的な風邪(インフルエンザなど)ではみられない特徴である。これらの特徴を刻一刻と感染者が増えている中でいち早く掴み、リアルタイムに、かつ効率的にウイルス流行を封じ込める方法を考えることが我々数理モデラーには求められた。当シンポジウムでは、私自身が数理モデラーチームの一員として厚生労働省のクラスター対策班で行ったことを紹介しつつ、臨床医学とは全く異なる感染症数理モデルの世界を解説する。

S8-3. 熱帯医学

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

齋藤 真

熱帯医学と聞いて、古めかしいあるいは日本とは関係のないと思われる方が多いと想像する。殊、臨床疫学研究と組み合わせられればそれは現在の日本の感染症研究では「王道」とは言い難いかもしれない。確かに熱帯医学は古めかしい、否、伝統がある一分野であり、北里柴三郎、志賀潔をはじめ古くから日本人も多くその臨床や研究に貢献してきたし、そうした先人たちの努力や社会環境の整備により三日熱マラリア・日本住血吸虫症・リンパ系フィラリアなどのいわゆる熱帯病が日本から根絶されたこともまた事実である。また一方で、昨今のグローバル化、即ちモノと人とが容易に、大量に、直接、そして短時間で行き交うことができるようになったことで、従来熱帯・亜熱帯地方や一部地域でのみ見られていた感染症がいくともたやすく国境を超えるようになってきたことは、2014年東京でのデング熱のアウトブレイクの他、現在進行形で進む新型コロナウイルス感染症からも明らかである。過去も現在も、日本国内で臨床を行う上でも熱帯感染症が全く関係ないとは言いきれないのである。

他方、熱帯地域、あるいは低所得国（発展途上国）と言い換えてもよいだろう、これらの地域では感染症のコントロールが進み、いわゆる生活習慣病が増えてきており、それもまた新たな問題を生じている。言い換えれば、熱帯地域の疾病的な先進国化は進んできており、日本が「お金」以外に果たすべき、あるいは貢献することができることも増えてきている。

私は日本での内科医・感染症科医としてのトレーニングを経て、英国ロンドン衛生学熱帯医学校において熱帯医学修士を経て、疫学修士課程で学んだ。一部が得た経験や知を他が利用可能な形にすることができる臨床疫学という科学は、一般的に利用可能な資源が限られていることが多い熱帯医学と非常に親和性が高く、自身としては自然な流れであった。その後二つの学びを統合する形で、オックスフォード大学でマラリアの臨床疫学研究を行った。

既に熱帯医学分野で道を築き上げられた諸先生方がいらっしゃる中で、未だ日本で右往左往する身でお話するのはなほだ恐縮であり、私自身果たしてこの道に進んだことがよかったのかどうかは未だ全くもって分からない。しかし、僅かではあるが実際に経験した困難や気づき、喜びを共有することで、熱帯医学に関わらず、勇気をもって「道」を踏み外そうとする意欲ある若者の背を、少しでも押すことができれば幸いである。

S8-4. 感染制御学の魅力

信州大学医学部附属病院感染制御室

金井信一郎

感染制御部門は感染対策チーム（Infection Control Team：ICT）の中心として、患者や職員の安全を図るた

め、専門的な知識に基づいて医療関連感染を予防し、治療に必要な情報を提供する。以前はICT活動として抗菌薬適正使用支援活動を行ってきたが、昨今では抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team：AST）が独立して活動している。ICTとASTが別に活動している施設もあるかもしれないが、もともとは同じチームで、メンバーも重複して活動していることも多く、ICTとASTが病院の感染制御推進の両輪を担っている。普段は病院の経営に目に見えるような貢献をすることは少なく、むしろアウトブレイクが起ころうものなら針のむしろである。本来はアウトブレイクを起こさないのが第一であるが、皮肉なことに存在感をアピールできるのがアウトブレイクでもある。さらにはパンデミックである。私は2009年の新型インフルエンザとまさに今COVID-19を経験しているが、針のむしろどころか矢面に立たされている気分である。責任がある反面、充実していることは確かである。

現在、感染制御学を担っている先輩方をみると最初から感染症医をしているのは少数派で、もともと内科系、外科系と非常に多岐に渡る診療科で研鑽を積んだ後に感染制御を行っている方が多い。私自身は検査部に所属して、病理医をしていたが、臨床検査を学ぶ機会を得て、微生物学、感染症学、感染制御学の見えない道を選んだが、感染症の分野はどのような分野からでもいつでも参入できるのが魅力だ。私の話で少しでも感染制御学に興味を持っていただけなら幸いである。

シンポジウム9：野生生物とダニ媒介性疾患

S9-1. ダニ媒介性感染症における東日本と全国との比較—リケッチア症を中心に—

国立感染症研究所

安藤 秀二

日本におけるダニ媒介性感染症は、2000年初頭まで、北海道における1例のダニ媒介性脳炎の他は、日本紅斑熱とライム病が知られていた。しかし、いずれも年間数十例の患者報告で、いわゆる希少感染症であった。ところが、日本紅斑熱は2000年代に入り患者数は増加の一途をたどり、近年では年間300例を越す患者が、確定、報告されている。また、関東以西の温暖な地域を発生地としていたものが、近年、石川県、新潟県、栃木県、茨城県、福島県でも、その報告自治体を感染推定地域とする患者があり、日本紅斑熱の発生地域は徐々に北上しているものとみられる。日本紅斑熱の病原体 *Rickettsia japonica* は紅斑熱群リケッチアに分類され、ヤマアラシチマダニ (*Haemaphysalis hystrix*)、フタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*)、キチマダニ (*Haemaphysalis flava*) など様々なダニ類から分離、検出され、リケッチアを保有するダニ類の刺咬により感染、発症（発熱、発疹、刺し口の3主徴）する。これらのダニ類に限らず、従来、温暖な地域を生息地とするダニ類が東北地域でも確認されており、媒介者であるダニ類の分布域を拡大する要因が患者発生地域の拡大につながっていると思われる。

東北地方では、ツツガムシが媒介するつつが虫病が風土病として江戸時代から記録され、秋田県、山形県、新潟県の河川域で夏季に発生する地域性の強い重篤な熱性疾患として知られてきたが、1960年代までに急速に減少した。しかしその後、春～初夏、秋～初冬の二つの季節性ピークを示す患者発生が報告されるようになっていく。つつが虫病と日本紅斑熱は臨床症状が似ており、また発生時期が重複する地域もある。いずれの疾患も有効な抗菌薬は共通であるものの、日本紅斑熱はより重篤と考えられており、これまで報告のない地域において発生した場合、対応が遅れると、不幸な転帰をむかえることが危惧される。

さらに、国内のリケッチア症、特に紅斑熱群リケッチア症は、日本紅斑熱以外にも宮城県での極東紅斑熱 (Far eastern spotted fever) (2008 年) をはじめ複数種が報告されている。福井県の 1 例 (2004 年) は欧州で患者報告がある *Rickettsia helvetica* 感染の可能性が示唆され、島根県 (2009 年) では *Rickettsia tamurae* が患者から検出されている。2013 年に重症熱性血小板減少症候群が確認され、ライム病類似の新興回歸熱 (*Borrelia miyamotoi* 感染症) も 2011 年以降に発生していたと報告されるなど、日本のダニ媒介感染症が多様化している。鑑別対象となる様々な感染症それぞれの特徴も理解し、俯瞰、網羅的に対応するため、情報の共有と連携がより重要となっている。ここでは、日本紅斑熱を含むリケッチア症を中心としながらも、東日本で遭遇しうるダニ媒介性感染症について、全国状況と比較、概説したい。

S9-2. 野兔病の概要と野生動物からの感染リスクについて

福島県立医科大学感染制御学講座¹⁾、馬原アカリ医学研究所²⁾、福島県農業総合センター畜産研究所³⁾、福島県環境創造センター野生生物共生センター⁴⁾

仲村 究¹⁾ 藤田 博己²⁾ 門馬 直太¹⁾
壁谷 昌彦³⁾ 稲見 健司⁴⁾ 原田 莉衣¹⁾
原 靖果¹⁾ 金光 敬二¹⁾

ダニ媒介感染症は地域に生息するダニ類の分布状況や密度、病原体の保有率等により発生リスクはそれぞれ異なり、適切な鑑別診断を行うためにも地域におけるリスクを予め把握することが重要である。このため、地域における症例の集積およびリスク因子の解析に加え、ダニ類とその吸血源となる宿主としての野生動物の生態等、総合的な調査が必要となる。ダニ媒介性疾患に含まれる野兔病は、野兔病菌 (*Francisella tularensis*) による人獣共通感染症であり、福島県を中心に戦前から患者発生が報告されている。野兔病は 2003 年 11 月に感染症法で 4 類感染症の全数報告対象に指定され、診断した医師は直ちに届出が必要となった。特徴的な臨床所見として、感染部位の潰瘍病変形成や周辺リンパ節の化膿性炎症などがある。多くの場合、感染源との接触から 3 日をピークとした 1 週間ほどの潜伏期を経て、発熱、悪寒、戦慄、頭痛、筋肉痛、関節痛などの非特

異的な感冒様症状として発症し、リンパ節型、潰瘍リンパ節型、眼リンパ節型、扁桃リンパ節型、チフス型、肺炎型の病型に分けられる。チフス型を除いて、病原体の侵入部位に関連した所属リンパ節の腫脹と疼痛が出現する。我々は 2015 年に福島県で診断された野兔病症例を契機に、野生動物に寄生するマダニ類を介する野兔病菌感染のリスクについて福島県内の調査を行ってきた。2016 年 8 月から 2019 年 11 月にかけての調査では、捕獲されたタヌキやアナグマ、イノシシ、カモシカ、ツキノワグマ、オオタカ、フクロウなどから、キチマダニ、フタトゲチマダニ、ヤマトマダニ、オオトゲチマダニ等が採取された。イノシシ 44 個体とツキノワグマ 36 個体から採取された血清からは、前者の 2.3%、後者の 2.8% が野兔病抗体陽性であった。このデータは野兔病菌を保有している可能性のある野生生物が一定数存在することを示している。現在、さらに調査を継続し、地域による感染リスクの相違等の検討を行っている状況であり、本発表ではそれらについて述べていく。

S9-3. 新興感染症-アナプラズマ症の疫学的知見

東京大学大学院農学生命科学研究科・動物医療センター¹⁾、こまち動物病院²⁾

猪熊 壽¹⁾ 福井 祐一²⁾

アナプラズマ症の病原体として、獣医学領域では牛赤血球に感染する *Anaplasma marginale* および *Anaplasma centrale* が古くから知られているが、他にも犬の周期性血小板減少症病原体 *Anaplasma platys* および牛の熱性感染症をおこす *Anaplasma bovis* がある。*Anaplasma phagocytophilum* は 1990 年代に米国において人の感染症として最初に報告され、その後欧州でも患者が発生した新興感染症病原体である。*A. phagocytophilum* は米国では馬顆粒球性エーリキア症の原因菌としても知られている。さらに、同じ病原体が欧州では反芻動物の「放牧熱」を引き起こす。最近では犬の感染症例が米国と欧州で増加している。*A. phagocytophilum* はマダニ刺咬により動物に感染後、骨髄由来細胞に侵入して増殖する偏性細胞内寄生細菌である。通常、感染動物は無症状であるが、感染に継発するサイトカインストームが生じることで発症することがあり、急性の発熱、血管炎、重篤な肺炎等が発現し、元気消失、食欲不振等の非特異的臨床症状の他、血小板減少症を引き起こす。アジアでは 2000 年台初頭に中国と韓国で *A. phagocytophilum* 遺伝子断片が検出されたことから、2005 年以降、日本でも調査が開始され、牛、野生反芻動物 (ニホンジカ) 及びマダニから *A. phagocytophilum* の DNA 断片が検出された。その後、高知県で人の *A. phagocytophilum* 感染症患者が確認されたほか (Ohashi 2013)、獣医学領域では茨城県の犬に本症発症犬が報告された (福井 2016)。その後、犬症例発生地であるつくば市周辺では、犬の症例が続発しており、日本株の病原性やベクター等の疫学性状についてのデータが蓄積されている。これまでの知見としては、我が国の犬感染種は欧米の人 *A. phagocytophilum* 感染症病原体と極めて近縁であり、犬のみならず

人への感染性を有する可能性があること、また、茨城県内には *Anaplasma* 属細菌に不顕性感染している犬が存在することが明らかにされている。さらにマダニの病原体保有状況調査からは、茨城県内のフタトゲチマダニ幼ダニから *A. phagocytophilum* 遺伝子断片が検出された。現在、本病原体の保菌動物を明らかにすべく、茨城県内の小哺乳動物の保菌状況を調査中である。

S9-4. 哺乳動物と SFTS のリスクについて：ペットとしてのネコやイヌからの感染リスクと治療・予防法開発 国立感染症研究所

西條 政幸

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）が中国で流行する致死率の高い新規ウイルス感染症として報告されたのが 2011 年のことである。2013 年 1 月には日本で SFTS 患者が報告された。それから約 7 年が経過した。これまで約 500 名の超える患者が、多くは西日本で発生し、その約 30% の患者が死亡している。原因となる SFTS ウイルスは、フェヌイウイルス科（旧、ブニヤウイルス科）パンダウイルス属（旧フレボウイルス属）に分類される RNA ウイルスである。自然界では、哺乳動物（シカ等）とマダニの生活環で維持されている。SFTS 患者の多くは、ウイルスを有するマダニ（フタトゲチマダニ、タカサゴキララマダニ）に咬まれて SFTS ウイルスに感染して発症しているが、理論的にはウイルス血症を伴う哺乳動物に接触することで SFTS ウイルスに感染して SFTS を発症することがあり得る。SFTS 様症状を呈したネコに咬まれて SFTS を発症した事例や、SFTS ウイルス感染が証明されたイヌとの濃厚接触により SFTS ウイルスに感染して SFTS を発症した事例が確認された。ネコが SFTS ウイルスに感染して、SFTS 様症状を呈し、死亡する場合が比較的多きことが明らかにされた。さらに獣医師や獣医療関係者が患畜（ネコ）から SFTS ウイルスに感染して SFTS を発症した事例も報告されている。このように野生動物ではないが、ペットとして飼育しているネコやイヌから SFTS ウイルスに感染する事例があることも明らかになっている。本講演では、SFTS の流行状況、SFTSV の自然界における存在様式、ヒトへの SFTS ウイルス感染におけるペットの役割、そして、治療法やワクチン開発の現状について解説する。

シンポジウム 10：Into the Influenza world～基礎から臨床まで～

S10-1. インフルエンザウイルスの特徴-今後のインフルエンザ流行への影響は

横浜市衛生研究所微生物検査研究課

川上 千春

インフルエンザという病気はかなり古い時代から知られており、世界的流行（以下パンデミック）が何回も起こったことは各国の記録に残されている。1918 年から 1920 年に猛威を振ったスペインインフルエンザは、当時は病原体がわからず世界中で多数の犠牲者をだした。ウイルスと判明したのは 1933 年のヒトインフルエンザウイルス分離

であり、発見されてからまだ 100 年もたっていない。その後出現メカニズムが詳細に解明され、トリ、ブタ、ヒトそれぞれのウイルスが遺伝子再集合し、パンデミックが発生することがわかった。その間、季節性インフルエンザとして連続変異を繰り返す。21 世紀最初のパンデミックは、2009 年のブタインフルエンザ由来の A/H1N1pdm09 ウイルスであったが、翌シーズンからは季節性インフルエンザとして数年おきに流行している。このような全世界で流行するインフルエンザ対策としてワクチンや治療薬が開発され、世界規模のサーベイランスが実施されており、ウイルスの変異を常時監視している。

インフルエンザウイルスは RNA ウイルスであり、抗原変異が速いと言われるが、本来の宿主である水禽やブタインフルエンザウイルスの抗原変異は穏やかである（保存されている）。ヒトインフルエンザウイルスの抗原性に関わる HA 遺伝子 NJ 系統樹をみると、1700bp あまりの塩基はランダムに変異しているが、アミノ酸置換を伴う変異は数個である。このうち抗原性を左右するアミノ酸変異は数年に 1 カ所あるかないかであり、ヒトの免疫を回避したウイルスのみが選択される。現在循環しているヒトインフルエンザウイルスの種類が A 型 2 種類、B 型 2 種類と流行状況を複雑にしているが、基本的には感受性集団（主に小児）がある程度増えないと大きな流行にはならない。毎シーズン世界中で数億人（人口の 10～20%）規模の流行を起こすインフルエンザは、現代人の往来スピードアップとともに抗原変異も速くなっていると言える。前回パンデミックを起こした A/H1N1pdm09 ウイルスは 2019/20 シーズンまでに 7 回流行があったが、まだ大きな抗原変異による流行は起きていない。しかし、免疫を回避する糖鎖の付加や抗原変異株が徐々に増えており注視する必要がある。スペインインフルエンザは 1930 年代にイタリアインフルエンザとして大流行した過去があり、季節性インフルエンザウイルスのサーベイランスは継続していかなければならない。

新型コロナウイルスによるパンデミックが発生し、各国が鎖国状態となったことからインフルエンザウイルスの循環も地域限定となっている。この新しいウイルスの出現が季節性インフルエンザの流行にどう影響を及ぼすかは未知数である。流行状況を把握するためにもその他呼吸器ウイルスを鑑別する必要がある、ウイルスサーベイランスはさらに重要と考える。

S10-2. インフルエンザウイルスに対する宿主核内応答

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

今井由美子

ウイルスは宿主因子を利用・略奪して増殖します。インフルエンザウイルスは RNA ウイルスですが、宿主の核内でウイルスゲノムの転写・複製を行うので、宿主の核内システムはインフルエンザウイルスの増殖やウイルス感染症の病態形成に重要な役割を担っていると考えられます。私たちは、核内の RNA 輸送や宿主染色体の構造変化に焦点

を当てた研究を行っています。今回私共の最近の研究をご紹介します。これらを基にした創薬の可能性について言及させていただきます。

S10-3. 2019/20 年シーズンにおける抗インフルエンザ薬の感受性および臨床効果の状況

リチエルカクリニカ¹⁾、日本臨床内科医会インフルエンザ研究班²⁾

池松 秀之¹⁾²⁾

日本では、抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬を用いて発症 48 時間以内の早期よりインフルエンザの治療を行うことが一般的になっている。さらに、パロキサビル マルボキシル (以下、パロキサビル) が 2018 年 3 月より使用されるようになった。日本におけるこれらの薬剤に対する耐性ウイルス分離状況は、国立感染症研究所のホームページに公開されている。また、これとは別に、日本臨床内科医会インフルエンザ研究班では、2010/11 年から 2018/19 年シーズンでの、NA 阻害薬の感受性の指標である IC₅₀ を測定した成績を報告している。その成績では、オセルタミビルに対して IC₅₀ が標準株の 100 倍以上を示す株が、分離された A (H1N1) pdm09 の 1~4% にみられている。これらの A (H1N1) pdm09 は、ペラミビルに対する IC₅₀ も上昇する。A (H3N2) および B では臨床的に問題となるような耐性ウイルスの出現はみられていない。ラニナミビルとザナミビルにおいては、臨床的に問題となるような耐性ウイルスの出現は確認されなかった。薬剤感受性についてのサーベイランスの成績の報告はあるが、各薬剤の臨床効果についての継続的なサーベイランスの成績の報告はみられていない。ラニナミビル投与後の解熱時間および症状持続時間の観察研究では、2012/13 年シーズンの観察開始以来、臨床的に重要と思われるような年度間の差はみられず、日本におけるラニナミビルの一般的な使用にもかかわらず、その臨床効果は保たれていた。パロキサビルでは、その感受性が低下すると考えられる PA/I38X 変異株が投与後に出現することが指摘されている。国立感染症研究所の報告では、2018~19 年シーズンに分離されたウイルスでの PA/I38X 変異株の出現率は、A/H1N1pdm09 で 2.3%、A/H3N2 で 8.0%、B は 0% と報告している。日本臨床内科医会インフルエンザ研究班の 2018/19 年シーズンの成績では、パロキサビル投与後に分離された A/H3N2 株中 4 株が PA/I38X 変異株であったが、PA/I38X 変異株の出現による解熱時間の遷延は明らかではなかった。今回、これらの成績に加え、2019/20 年シーズンに治療前に分離された A (H1N1) pdm09 と B の IC₅₀ と、抗インフルエンザ薬 (NA 阻害薬、パロキサビル) 投与後のウイルス残存率、ウイルス残存および耐性ウイルスの出現の解熱時間への影響について出来る限り紹介したい。

シンポジウム 11: 感染症診断・治療への応用が期待される新素材

S11-1. 木材細胞壁からセルロースナノファイバー、そして電子デバイスへ

大阪大学産業科学研究所

能木 雅也

みなさんは、木材と聞いて何を思い浮かべるでしょうか? 森林でしょうか? 丸太でしょうか? 板でしょうか? これまで私達は、森の樹を切って、丸太や板をつくり木造建築物を作ったり、パルプ繊維にして紙を作ったり、化学的に溶かしてセロハンなどプラスチックを作ったりしてきました。これら材料をサイズで比較すると、丸太や板はメートルレベルの材料であり、パルプ繊維は数十ミクロンレベルの材料であり、化学的に溶かしたセルロース系プラスチックはオングストローム (分子) レベルの材料です。そして、それら材料を歴史で比較すると、丸太や板は人類の誕生から使われています。しかしパルプ繊維 (紙) は、有史の頃から麻など植物繊維から作られおり、木材からパルプ繊維や紙が製造できるようになったのは 19 世紀中頃です。そしてセルロース系プラスチックも 19 世紀中頃にセルロイドが製造され、人類初のプラスチックと言われています。

さてセルロースナノファイバーですが、これも木材から製造されます。そのサイズは、その名の通りナノレベルの材料で、その登場は木材からの紙やプラスチックから 200 年近く遅れ、21 世紀でした。木材からミクロンレベルの材料とオングストロームレベルの材料を 19 世紀に製造していたのに、その中間であるナノレベルの材料を作るのに、何故 200 年近い時が必要だったのでしょうか? それは、セルロースナノファイバーが木材細胞壁という微細な構造の中で化学的に結合しながら、物理的に絡まりあっていたからです。

私達は、木材細胞壁からセルロースナノファイバーを取り出す技術を研究し、そのセルロースナノファイバーをフィルム状に再構築し「透明な紙」を作りました。そして、銀ナノワイヤやカーボンナノチューブといった先端材料を活用し、「電気の流れる透明な紙」や「紙の太陽電池」、「ペーパーメモリ: 記憶する紙」など電子デバイスへの応用を行ってきました。また最近、透明な紙のうえに電子回路を設計し、湿度をセンシングできる「ペーパーセンサ」も開発しました。これらペーパーデバイスは、土中に埋めると 1 カ月程度で土に還るため、生活を彩る植物や花のようにどこにでも設置できます。すなわち、ペーパー IoT デバイスは、従来のプラスチックを使用した IoT デバイスとは異なり、自然のサイクルと調和した環境モニタリングを実現します。

S11-2. 紙ベースのマイクロ分析チップと感染症検査への応用可能性

東京大学工学系研究科バイオエンジニアリング専攻

三宅 亮 笠間 敏博 シンジュンチャン

自動分析装置は、その高い分析精度や、自動化性能のおかげで、医用診断には欠かせない装置となっている。一方、近年、マイクロ加工技術を利用して作製するマイクロ分析チップが、全体を小型化でき、使い捨てでの利用が期待できることから、上記装置を補完する、あるいは代替する装置技術として注目されている。現状、このマイクロ分析チップの基材としては、半導体素材であるシリコン基板や、プラスチック、シリコンエラストマーなどが使われているが、使い捨てにする場合、材料コストの点や廃棄性の点で課題がある。そこで我々は、極めて安価、焼却性に優れている「紙」を基材としたチップを提案している。また紙ベースの分析チップをシート状にし、インクジェットプリンタ形式の自動分析装置のコンセプトも併せて提案している。これらを実現するための技術課題として、紙基材上に精度のよい流路を作製する加工技術、紙チップ上で液体の流れを制御する技術、さらに試薬反応による変化を紙面上で検出する技術等を新たに開発する必要がある。本発表では、我々が今まで実施してきた上記の課題への対応策について紹介する。また無害化が容易な紙ベースの分析チップは、感染症患者からの検体試料を安全に廃棄する上で極めて有利である。この点を踏まえて、近年取り組んでいる研究内容についても紹介する。

S11-3. 錯体化学に基づく創薬研究の新展開—新規治療薬の創出を目指して—

理化学研究所生命機能科学研究センター

和田 章

鉄・亜鉛・銅・コバルトなどに代表される「金属元素」は、化学反応を触媒する金属酵素の活性中心として働くだけでなく、金属タンパク質の立体構造を形成する補因子として利用されるなど、分子レベルの生命活動において必要不可欠な役割を担っている。これまでに本演者は、金属酵素及び金属タンパク質の構造と機能を理解するため、それら金属活性部位の立体構造と分子反応を試験管内で再現する「錯体化学研究」に取り組んできた。そして近年、錯体化学に基づく創薬戦略を発想し、代謝系の亢進に伴う「がん細胞内の金属元素の動的変動」に注目した「がんの創薬研究」へと展開した。例えば、天然化合物ライブラリーの中から、各種がん細胞のアポトーシスを誘導する金属親和性化合物を見出すと共に、金属元素の細胞内制御により抗がん活性が発揮される分子メカニズムの解明に至っている。さらに、直近では、感染症を引き起こす病原微生物に焦点を絞り、哺乳類細胞の仕組みと異なる“感染性原虫の金属元素の収集と利用”に着目した「原虫感染症の創薬研究」へと発展している。その1例として、熱帯熱マラリア原虫の増殖を抑制する金属親和性化合物の探索では、マラリア原虫内の特定の金属元素と相互作用することで顕著な増殖抑制効果を発揮する新規化合物を見出している。さらに、致死性マラリア原虫を感染させた動物モデルへの投与による治癒・延命効果を評価することで、既存の治療薬と

の比較、薬理効果の検証などに取り組んでいる。

以上、本講演では、「錯体化学に基づく創薬研究の新展開」として、生物活性を発揮する金属親和性化合物の探索をはじめ、それら化合物の作用機序解析と薬効評価、新規治療薬としての可能性と将来展望などについて紹介・議論する。

S11-4. 遺伝子指向性ケージド化合物の設計と合成

東邦大学理学部生物分子科学科

古田 寿昭

システムとしての生命現象の理解に資することを目的に、光遺伝学とケミカルバイオロジー両者の利点を併せ持つ新規分子ツールの開発を目指して研究している。光機能性ケミカルプローブとして、任意の細胞種および組織にターゲティング可能なケージド化合物を合理的に設計・合成することで、細胞、組織、生物個体の各階層において、低侵襲かつ高い時空間分解能で任意の生理機能を光制御可能と期待している。ケージド化合物とは、光解離性保護基で修飾して、機能をマスクした分子のことである。紫外・可視光照射で瞬時に元の機能を取り戻す、光スイッチ付きの分子と考えることができる。ケージド化合物の開発は、目的に適う光分解性保護基の設計と合成に読み替えることができるので、その性質の改善を指標にして、主に化学的な側面から新規ケージド化合物を開発してきた。現状でも培養細胞あるいは組織サンプルを使う実験であれば、他の研究者の求めに応じて任意の生理現象を光制御するケージド化合物を提供可能である。細胞、組織の次は当然個体の制御ということになる。システムとしての生命現象を理解するには、自由に動く生物個体を用いてミリ秒の時間分解能と1細胞レベルの空間分解能を達成する制御技術が必要と考えている。しかし、この用途に使えるケージド化合物は報告されていない。それどころか、個体の行動制御にケージド化合物を利用した報告も数例に限られている。ケージド化合物の個体利用を妨げるのは、ターゲティング能の欠如が最大の要因と考えた。遺伝子でコードされていない小分子性有機化合物には、目的の組織や細胞だけで機能発現させることが困難という本質的な欠点がある。この問題を解決しない限り、たとえ赤外光で励起できたとしても、光制御のユニークかつ得難い特徴の一つである空間分解能の高さが個体では失われてしまう。そこで、ケージド化合物の利点を維持したまま、光感受性タンパク質の使いやすさを実現するために、遺伝子指向性(Gene-directed targeting)のコンセプトをケージド化合物に応用して、任意の細胞に集積可能にすることを着想した。2つのアプローチでこの実現を図っている。一つ目は、リガンド/プローブペアを利用する方法で、ターゲティング能を付与できる“多機能モジュール型”ケージンググループも複数開発済みである。多機能型に展開できるケージド抗がん剤を合成し、光照射の有無でその活性を制御することも報告している。二つ目は基質/酵素ペアを利用する方法で、特定の酵素存在下で光活性化能を獲得する“Lock-and-Key”型ケージ

ンググループを複数種類開発済みである。これを用いて細胞種選択的に働くケージドセカンドメッセンジャーや各種阻害剤を合成し、哺乳動物培養細胞を用いる実験で期待通りに機能することも確認している。

シンポジウム 12：環境からヒトの生活に侵入する病原微生物

S12-1. 家庭内 One-Health：伴侶動物由来耐性菌と人臨床検体由来耐性菌の比較

札幌医科大学医学部微生物学講座¹⁾、札幌医科大学附属病院検査部²⁾、札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学³⁾

佐藤 豊孝¹⁾ 高橋 聡²⁾ 横田 伸一¹⁾

犬や猫などの伴侶動物（ペット）は人間社会と密接に関わりあう動物である。伴侶動物は人と同様に正常細菌叢を有し、時には各種感染症に罹患し動物病院にて治療を受ける。細菌性感染症においては人医療と同系統の抗菌薬が伴侶動物にも使用される。「環境からヒトの生活へ侵入する病原微生物」を考える上で、伴侶動物の関わりは大きいものと考えられる。特に現在人医療で問題となっている薬剤耐性菌は伴侶動物を含めた獣医領域においても共通の問題であり、人と伴侶動物間での薬剤耐性菌の伝播の可能性も考えられるためより詳細な解析が求められている。我が国における伴侶動物由来薬剤耐性菌の発生状況に関する報告はこれまで散在的であったが、2017年に農林水産省の動物由来薬剤耐性菌モニタリング JVARM (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring) に伴侶動物由来薬剤耐性菌が組み込まれ少しずつではあるが、我が国全体での伴侶動物由来薬剤耐性菌の発生状況が明らかになりつつある。本演題では「伴侶動物由来薬剤耐性菌が人の健康危害にどのように影響を与えているのか」をテーマに、伴侶動物由来薬剤耐性菌のうち人の医療上重要な ESBL 産生大腸菌やフルオロキノロン耐性大腸菌を中心に、分子疫学的解析手法を用いた解析およびその結果と解釈について紹介していきたい。また、これまで得られている日本での伴侶動物由来薬剤耐性菌の発生状況が諸外国とはどのような類似性と差異が認められるのについても合わせて報告したい。ESBL 産生大腸菌においては、我が国の犬または猫の臨床検体由来大腸菌の 25~40% 程度の割合で第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬に耐性を示すとの報告がある。過去（2005 年）の我々の調査では、犬・猫の糞便由来大腸菌の第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬への耐性率は 15% 程度であったが、最近の調査（2019 年）では 20~30% 程度となっている。注目すべきは過去の調査では認められていなかった ST131 クローンが伴侶動物由来検体から相次いで報告されてきている。ST131 は現在人の医療現場で世界的に流行している腸管外病原性大腸菌であり、フルオロキノロン耐性かつ高頻度に ESBL 産生性 (CTX-M 型) を有するという特徴をもつ。我々の最近の研究結果からも人由来株と共通の CTX-M 型を持つ ST131 が伴侶動物の糞便から検出されている。以上から、伴侶動物由来耐性菌

の調査とその詳細な解析は伴侶動物医療の向上に重要であると同時に、人とその飼い犬・猫双方の健康の維持といった公衆衛生上においても大きな意味を持つと考える。「家庭内 One-Health」の観点からも人および伴侶動物との双方向での耐性菌の広がりを評価していくことがこれからも重要であると考ええる。

（非学会員共同研究者：田村 豊；酪農学園大・動物薬教育研究センター）

S12-2. 人獣共通感染症としての結核と非定型抗酸菌症

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター

中島 千絵、鈴木 定彦

結核は現在でも世界中で年間約 1 千万人の新規患者が発生し、150 万人が亡くなっているという最も恐るべき感染症の一つである。起因菌である結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) は宿主がほぼヒトに限定されるが、牛型結核菌として知られる *Mycobacterium bovis* は広い宿主域を持つため、蔓延地域では警戒が必要である。これらの感染症の撲滅は主として途上国における大きな課題となっているが、日本を含む先進国では類似の病態を示す非定型抗酸菌症、取り分け *Mycobacterium avium* complex (MAC) による肺炎が近年増加し、問題となっている。*M. avium* は、牛や鳥といった特定の動物種に強い病原性を示す亜種を含むが、この菌の人獣共通感染症起因菌としての側面や感染源については、未だ不明な点が多い。これらの病原菌がヒトに与える影響について、One Health の観点から述べてみる。

S12-3. 病院排水中の耐性菌のモニタリングー都市下水との比較で分かること

山形大学農学部食料生命環境学科¹⁾、山形大学大学院農学研究科生物環境学専攻²⁾、東北大学大学院医学系研究科³⁾

渡部 徹¹⁾ 西山 正晃¹⁾ 澁木 理央²⁾

森 祐哉¹⁾ 金森 肇³⁾ 馬場 啓聡³⁾

都市下水にはそこに住む人々の排せつ物が日々集まるため、この下水を定期的にモニタリングすることによって、病院を訪れない一般の市民が保有する薬剤耐性菌を調査することができる。我々は、仙台市内の下水処理場に流入する都市下水（集水域によって 1 系と 2 系に分かれる）と協力病院で採取した病院排水を対象として、耐性菌のモニタリングを 2019 年 2 月に開始した。モニタリングを行った耐性菌は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、多剤耐性アシネトバクター (MDRA)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、ESBL 産生腸内細菌科細菌 (ESBL) の 6 つであった。2020 年 2 月までの 1 年間に渡るモニタリングの結果を以下にまとめる。

(1) 都市下水のモニタリングでは、対象とした全ての耐性菌が検出された。CRE, MRSA, ESBL ならびに MDRA の耐性菌の割合は、MDRP と VRE と比較して高かった。また、都市下水における CRE と ESBL の検出率（サンプ

リング回数に対する陽性回の割合)は100%であり、それぞれ普遍的に下水中に存在していた(同一菌種の中での耐性菌の割合はCARBAで5.1~8.0%, ESBLで4.9~7.0%)。対象とした耐性菌は国内外の院内感染で重要視される菌種であるが、これらの耐性菌は一般の人々の間でも蔓延していることが明らかとなった。

(2) 病院排水からはVREを除く5種類の耐性菌が検出された。病院排水中の緑膿菌のうちMDRPの割合は40.8%であり、都市下水(1系:0.3%, 2系:0.5%)と比較して高かった。MDRPは日本で院内感染の報告例の多い耐性菌であり、このモニタリング結果にもその傾向が反映されていた。

(3) 都市下水からの検出率は、MDRPを除く5種類の耐性菌で、病院排水からの検出率よりも高かった。同一菌種の中での耐性菌の割合もまた、院内感染の舞台となる病院から排水ではなく、一般の生活環境からの都市下水で高かった。この結果は、病院外に存在する耐性菌のリスクを下水処理場でモニタリングで検知することの有効性を示している。

上記のモニタリングによって都市下水と病院排水から分離された菌株のうち、ESBL産生大腸菌に対しては薬剤耐性の評価とそれに関わる耐性遺伝子の調査も行っている。さらに、難治性多剤耐性菌感染症治療において切り札となるコリスチンに耐性を示す細菌についても分離して詳細な調査を行っているが、これらに関する結果は当日の講演で紹介したい。

S12-4. 水環境におけるノロウイルスの汚染実態

山梨大学大学院総合研究部附属国際流域環境研究センター

原本 英司

水系感染性の病原微生物であるノロウイルスは、感染者に下痢や嘔吐、発熱等の様々な症状を引き起こし、糞便中に高濃度で排出される。下水処理場が普及している地域では、処理区域内に居住するすべての人から排出される糞便を含む下水が下水流入水として下水処理場に集積されるため、下水処理場はノロウイルスのみならず、水系感染性の病原微生物の水環境中への負荷を低減し、循環サイクルを遮断する上で重要なコントロールポイントとして位置付けられる。通常の下水処理では2~3 log (90~99.9%)程度でノロウイルスの低減(除去あるいは不活化)が期待されるが、一部は残存し、河川や海域へと放出される。

環境中ではノロウイルスは増殖することはできないものの、感染力が非常に高いため、水浴場やプール等での親水行為の際の水の誤飲や、水道水源となる河川水等に含まれるノロウイルスを浄水処理工程で十分に低減できなかった場合、ノロウイルスのヒトへの再感染が生じる可能性がある。特に、ノロウイルスは牡蠣の中腸腺に特異的に吸着して濃縮されるため、牡蠣を生あるいは加熱不十分で喫食することによる再感染経路はよく知られている。

一般に、水環境中においてノロウイルスは低濃度で存在

しているため、その検出のためには濃縮操作が必須となる。これまでに、陽・陰電荷膜へのウイルス粒子の吸着と誘出に基づく手法や、限外ろ過法、超遠心法等の濃縮法が開発され、国内外の様々な水試料中におけるノロウイルスの汚染実態が明らかとなってきた。

日本を含む世界的な傾向として、疫学的流行期である冬期に下水流入水中のノロウイルス濃度が大幅に上昇することが知られており、下水処理場の処理区域内の感染者数の増加に起因するものと考えられている。興味深いことに、疫学データ上では処理区域内に感染者が存在しないような非流行期(夏期)においても、下水流入水からはノロウイルスが常時検出されており、疫学データでは把握されていない不顕性感染者等の感染者が年間を通じて存在していることが示唆されている。このことから、下水流入水を定期的に採水してウイルスを測定することで、処理区域内の真の感染流行状況を把握できる可能性があり、「下水疫学調査(Wastewater-based epidemiology)」として近年注目を集めている。

本発表では、ノロウイルスを中心とした腸管系ウイルスを対象に、水環境における汚染実態や水処理法による低減効果、新たなウイルス管理指標の開発等に関する研究の最新知見を紹介する。

シンポジウム13: 身の回りに潜む耐性菌~犬猫、魚から環境まで~

S13-1. 身の回りで何が起こっているのか~犬猫、魚から環境まで~ (オーバービュー)

国立感染症研究所獣医科学部

前田 健

1. 2020年になってSARS-CoV-2が猛威をふるっています。私見ですが、SARS-CoV-2はコウモリ由来だと思われます。今後も、このような感染症はインフルエンザをはじめとして出現してくることが予測されます。

2. 2020年5月に14年ぶりに狂犬病のヒトでの発生がありました。世界で最も脅威となっている人獣共通感染症です。国内に発生がないからと言って安心してはいけません。

3. 2012年末に国内で初めて報告されたマダニ媒介感染症である重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルスは、2017年に世界で初めてイヌやネコに重篤な病気を引き起こすことが国内で分かりました。更には発症動物からヒトへの感染が発生しています。マダニ感染症に関して、もっと理解を深める必要があります。

4. E型肝炎は水系感染し、途上国の病気と考えられていました。しかし、2003年に日本でシカ肉の喫食による患者発生が報告されて以降、先進国における食品媒介感染症であることが明らかになりました。

5. 2009年にヒラメの生食による粘液胞子虫が原因のクドア食中毒が世界で初めて報告されました。ヒラメを刺身とする食習慣がある日本で発見されました。

6. ツボカビ病をご存知ですか? 1999年に新種記載され、

OIE のリスト B に指定され世界中で脅威となっている両生類の致死性真菌感染症です。しかし、詳細を解析すると日本を含むアジアの起源といわれています。日本から新たな感染症が発生する恐れもあります。

上述のように、様々な病原体が新たな感染症の原因として報告されています。日本は島国であり、感染症の侵入を検疫などで防ぐことが比較的可能です。その検疫網をかくぐってヒト・動物・食品などを介して侵入してくるリスクはあります。また、まだまだ国内にも未知の病原体が多く存在します。今回の SARS-CoV-2 の流行から学ぶように、人と人の接触機会減少と手洗いの励行、更に食品の加熱・節足動物の予防などで多くの感染症を防ぐことができます。人間活動により感染症の発生も地球規模の蔓延になってきましたが、我々はそれらに対応すべく診断・検査・治療ならびに対策を常に準備してきています。感染症との戦いは今後も続くと思いますが、冷静に情報を収集・解析し、何をすべきかを考え行動することが重要であり、そのための基礎データを研究者が蓄積し、それを還元していくことが重要だと考えています。今回のシンポジウムでは、小動物・水産・環境系の感染症の専門家に我々の身の回りにおける感染症を紹介していただきます。

S13-2. 小動物臨床での薬剤耐性菌の現状

むらた動物病院¹⁾、東京農工大学農学部附属国際家畜感染症防疫研究教育センター²⁾

村田 佳輝¹⁾²⁾

近年、動物においても抗菌薬療法の発達により、薬剤耐性菌・薬剤耐性真菌が多く見られるようになってきた。現在、獣医学小動物領域（犬・猫）においては薬剤耐性菌としては、MRS（4 菌種）、ESBL（3 菌種）、MRSA（1 菌種）の 3 種が検出されている。近年多くの動物病院においては、通常診療において重症感染症以外でも広域抗菌薬や長時間作用型抗菌薬の使用が多く、これが原因と考えられるメチシリン耐性ブドウ球菌（MRS）、基質拡張型 β ラクタマーゼ（ESBL）産生菌の増加が多くみられるようになり、問題視されている。

動物での薬剤耐性菌の材料・疾患別の分離頻度についてまとめたところ、尿路感染症・敗血症、特にウロセプシスでは MRS、ESBL 共に高い分離頻度を示している。小動物臨床での尿路感染症は、その症状の複雑性と耐性菌の出現から、原因菌分離同定・薬剤感受性試験が最も必要とされ、分離菌の MRS 保率は *Staphylococcus intermedius* group（*S. intermedius*、*S. pseudintermedius*、*S. sheraiferii*）57.5%、Coagulase-negative *Staphylococci* 66.7%、ESBL 保有率は *Escherichia coli* 40.8%、*Klebsiella pneumoniae* 65.3%、*Proteus mirabilis* 17.5% であった。治療においてニューキノロン、第 3 世代セファロsporin 系動物用抗菌薬の使用例が多いため、このことが、MRS や ESBL 産生菌の高い検出の一因にもなり得ると推察された。またメーカーの呼びかけを無視した長時間作用型のセファロsporin 系の周術期予防的投与も増加の原因と

なっていると考えられる。この薬剤を適正に使用している病院と使用していない病院では、アンチバイオグラムを比較したところ、セフェム系抗菌薬の耐性率に明らかな差がみられていた。現在のところ、動物では、ヒトでの多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、多剤耐性アシネトバクター パウマニー (MRAB)、新型の多剤耐性菌である NDM-1（ニューデリー・メタロ・ β ・ラクタマーゼ）産生菌、CP（カルバペネマーゼ）産生菌は分離されていない。

真菌感染症においては、カンジダ症は、*Candida albicans* とされていたが、近年人と同様に動物においても *non-albicans Candida* を原因菌とする症例が多く、耐性を獲得しているものもある。さらに犬で *Candida glabrata* による敗血症で多剤耐性菌がみられており今後の増加も懸念される。

今回 One Health の理念より、小動物臨床での薬剤耐性菌の増加を緊急事態と考え薬剤耐性菌の減少に努める試みを行った。4 年間 1 地方小動物病院において第一世代抗菌薬を第 1 選択薬とし、フルオロキノロン、ロングターム抗菌薬の使用を制限したところ、病院内アンチバイオグラム（薬剤耐性率）が向上し、特にテトラサイクリン系の向上が見られ、さらに MRS、ESBL の検出率が減少した。今後この試みは、小動物診療での耐性菌を減少させる対策の指針となると考えている。

S13-3. 養殖魚介類における薬剤耐性菌について

東京海洋大学海洋生命科学部

廣野 育生

我が国の食資源としての魚介類は動物性タンパク質の重要な供給源となっており、全動物性タンパク質供給の約 4 割を占めている。魚介類には機能性に富んだ物質が多く含まれており、その栄養価は畜肉や乳製品に勝れとも劣らないものである。養殖魚介類の生産量は、我国のみならず世界各国で年々増加して来ており、食用水産物の総生産量の 5 割を超えるに至っている。人口増加に対する食料供給源として、養殖による更なる増産が世界的課題となっている。世界各地の養殖場では、生産規模が拡大するとともに種々の微生物感染症が発生している。このような微生物感染症を克服するために承認されたワクチンや抗菌剤が使用されている。しかし、養殖場で抗菌剤が使用されるとともに耐性菌の出現がするようになった。魚病細菌の耐性菌は養殖産業の持続的な発展を阻害する要因となっている。発展途上国の養殖魚介類は輸出産業として重要であるが、抗菌剤の残留や薬剤耐性菌がヒトへの健康被害に及ぼす影響が懸念されている。

我が国においては養殖場における細菌感染症の治療を目的として 13 種類の抗菌剤が 6 分類魚種（スズキ目、ニシン目、コイ目、ウナギ目、カレイ目、フグ目）で発生する 14 種類の細菌感染症に対して承認され使用されている。養殖場で抗菌剤が使用されるようになってしばらくしてから 2000 年頃までは抗菌剤の使用頻度が増加するに連れて多剤耐性菌が出現し、抗菌剤による治療が困難であった。し

かし、水産用のワクチンが開発されて使用されるようになった2000年頃から魚病細菌の多剤耐性菌はみられなくなっている。

我が国の養殖場において2000年頃までにみられた多剤耐性菌は種々の魚病細菌からみつかった。これら多剤耐性菌の機序は、伝達性Rプラスミドによるものと染色体の変異によるものとがみられた。多剤耐性菌が多くみられた年代では、ある種の魚病細菌では80%以上が多剤耐性菌で、伝達性Rプラスミドによるものがほとんどであった。これらRプラスミドの基本構造骨格は、ヒト、家畜あるいは食品から分離されるRプラスミドと類似の構造を有することがわかっている。薬剤耐性遺伝子の配列はヒト、家畜あるいは食品から分離される細菌が持つものとほとんど同じこともわかっている。近年、養殖魚介類や動物由来の薬剤耐性菌が公衆衛生に及ぼす可能性について関心が持たれているが、食品や環境の様々な要因が複雑に関与し、難しい問題であることも認識されている。また、現時点で薬剤耐性菌の伝播に関する詳細な情報および知見等が集積されているとはいえない。我が国をはじめ世界各地では、魚病細菌に限らず養殖魚介類の環境や魚介類自体に付着あるいは共生している細菌の薬剤耐性菌のモニタリングが行われている。これらの基礎的な研究やデータが人の健康に対するリスク評価やリスク管理に近い将来利用されることが期待される。

S13-4. 環境関係：とくに水圏環境における薬剤耐性遺伝子の動態

愛媛大学沿岸環境科学研究センター

鈴木 聡

薬剤耐性菌 (antibiotic resistant bacteria, ARB) が人・獣医療で発生すると大きな問題として扱われるが、耐性遺伝子 (antibiotic resistance genes, ARGs) の起源は医療現場だけではない。自然環境にも多種多様な ARGs が分布し、自然起源の ARGs も知られている。例えば、土壌等の抗生物質産生菌は自身を守るために ARGs を持っており、これが他の菌種に伝達して拡散したことは周知のとおりである。環境では臨床・人間生活圏起源の ARGs と自然環境起源の ARGs が入り混じり、これらが組替えや伝達因子の乗り換えを繰り返して環境に拡散していると考えられる。

環境 ARGs のリスクを考える場合には、まず ARGs のプールサイズと多様性の情報が必要である。臨床・農場由来の ARB (病原菌や腸内菌) や ARGs は水を介して環境に広がり、その過程で ARB は捕食・分解・希釈で減少するが、ARGs は細菌と挙動を共にするとは限らない。環境常在菌に伝達した場合はそのまま環境に残存し、さらに増加する場合もある。実際に、養豚場排水から河川・海までの ARGs を定量してみると、起源の養豚場から河川の下流に至るまで ARGs のコピー数 (濃度) は変わらない場合が見出される。環境細菌に ARGs が伝播してプールサイズが維持されているのである。

河川水の終着点は海であり、陸起源 ARB は海に流入すると多くは消滅する。しかし、ARGs は水平伝達によって海洋細菌に受け継がれ、残存するものもある。海洋細菌の99.9% 以上は培養できないことを考慮すると、海洋細菌における ARGs の研究では、非培養法による研究の必要性が理解できるであろう。近年研究例が増えているレジストーム解析は一つの方法であり、海水からも多様な ARGs がみついているが、まだ ARGs と細菌種の対応ができない。また、網羅的とは言っても、対象になる遺伝子の範囲はデータベース (DB) に依存する。つまり、DBにある ARGs のほとんどは培養された菌から得られたものであるため、結局は培養依存ということである。今後、レジストームの先を行くアプローチが必要である。

近年、進化的に古い菌群である Chloroflexi から発見されたサルファ剤耐性遺伝子 *sul4* は、我々の研究では、海洋細菌も多く保有していた。一方、臨床菌からの報告はない。既知の *sul3* も臨床報告は少ないが、海の非培養菌は保有することが分かっている。*Sul* 遺伝子群は薬酸合成系のジヒドロプロテイン酸合成酵素のアナログタンパク質をコードするが、これら *sul3*, 4 などは太古の海洋細菌の酵素かも知れない。

また、海は貧栄養環境であり、この条件下では遺伝子の接合伝達率は低い。しかし、有機物が負荷されたり、ある種の金属が存在すると接合が促進されることがわかった。排水の流入、養殖場での給餌、高頻度の船舶往来などのある沿岸環境では、思いのほか ARGs 動態は活発なのかも知れない。海が人間環境へ ARGs をもたらすソースにならないか、注視する必要がある。

シンポジウム 14：極限環境に生息する病原体

S14-1. 南極低温環境における *Legionella* 属の多様性

東京医科歯科大学医歯学総合研究科統合呼吸器病学¹⁾、東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾

島田 翔¹⁾²⁾ 青木弘太郎²⁾

石井 良和²⁾ 館田 一博²⁾

南極大陸はその表面の98% が氷で覆われ恒常的に低温、乾燥に晒されているため生物が生息するには厳しい環境だ。一方で、その中では比較的生物が多い地域もある。日本南極地域観測隊の活動拠点である昭和基地周辺などに存在する露岩域と呼ばれる地域だ。それら地域には無数の氷河湖が点在しており、これらの湖底は年間を通して凍結せずコケや藻類の他に多様な微生物の生息の場となっている。しかし、病原性微生物に関して言えば、ヒトの生活環境も限られており、自然環境を介した感染の報告はない。

そういった中、我々は以前に日本の観測隊により持ち帰られた昭和基地内の水やぬめり及び周辺砂礫試料を解析し、*Legionella* 属由来の DNA が PCR 法により繰り返し検出されることを確認した。肺炎の原因となる *Legionella* 属は、自然界では淡水、土壌に広く分布しているが、通常中温性細菌とされ、南極大陸で *Legionella* が分離された報告はなく、環境試料の非培養法による解析での報告例が

少数あるのみである。しかしこの結果から、南極環境に生息している *Legionella* が基地内へ混入した可能性を調査するため第60次日本南極地域観測隊に参加した。

調査では昭和基地周辺の湖沼から水および湖底堆積試料を収集し、16S アンプリコン解析および分離培養実験を行った。16S アンプリコン解析では、*Legionella* 特異領域をターゲットとして解析を行った。その結果、各試料から多数の *Legionella* 属由来の配列が検出され、多様な *Legionella* が南極湖沼環境にも生息していることが明らかになった。一方、得られた配列の99%以上はデータベース上の既知の株とは同一性が低く、未知の *Legionella* と考えられた。

また分離培養実験では *Legionella* 選択培地を用いて複数の温度条件下で湖底堆積物から *Legionella* の単離を試みた。結果、昭和基地から約50km 離れ人為的影響のない湖の試料から25℃以下の培養条件でのみ発育する耐冷性の *Legionella* 属を分離した。分離した株は完全長ゲノムを解読し、同定のため公共塩基配列データベース (GenBank) で16S rDNAの同一性検索及びANI (Average Nucleotide Identity) 解析を行ったが、それぞれ既知の種と97.5%, 78%以下の同一性しか示さず、*Legionella* の新種と考えられた。

今回の結果から、南極の低温環境にもまだ未知の多様な *Legionella* が存在することが明らかになり、分離した株同様それらも寒冷適応した種の可能性が考えられる。これらの種が既知の種同様にヒトに対して病原性があるかは不明だが、*Legionella* 属は従来考えられていたよりも、様々な温度環境に適応する多様な種を内包し、地球上の様々な環境に広範に分布しているのかもしれない。

S14-2. 海洋

琉球大学

木暮 一啓

海の大部分は低栄養 (有機態炭素濃度として約1mg/L)、高塩分、低温、高圧の世界である。海は一つの水塊からなり、その平均的な深さは3,800mで、およそ2000年程度のスケールで循環していると考えられている。細菌類は水の動きに比して遊泳力が小さいため、海流に乗ってあらゆる海域そして深度まで運ばれうる。一般にヒトへの病原体は高濃度の栄養存在下で高密度化して病原性を発揮するが、こうした海水中でどこまで増殖、生残しうるか、あるいは有機物濃度の高い場 (マリンスノー、海洋生物など) に定着しうるかが海での分布を決める大きな要因である。海に生存する病原菌は陸に由来して海に流入する一群、海固有の一群に分けられる。前者の代表例は腸内細菌科の病原菌であり、基本的には海洋環境での生残は難しく、定着することなく死滅すると見られる。後者の代表例はコレラ菌、腸炎ビブリオなどに代表されるビブリオ科の細菌である。ビブリオ科の細菌は海の動物群からしばしば分離されることから、その体内や体表を生息域としている可能性が高い。また、その起源についてはまだ十分な知見が得ら

れていないが、外洋から緑膿菌が分離された報告もある。これらの知見はいずれも分離株が得られる細菌群によるものだが、今後、海水中の病原因子を遺伝子レベルで直接検出していくアプローチにより病原因子自体についての新たな知見が得られることが期待される。一方、これらの海の病原菌の分布に影響を与える要因として、近年の温暖化による海水温の上昇と沿岸域の汚濁による有機物濃度の上昇が挙げられる。これについてはコレラ菌の例について概説する。

S14-3. 半砂漠地帯に生息する病原真菌

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野¹⁾、

千葉大学医学部附属病院感染症内科²⁾

渡邊 哲¹⁾²⁾ 亀井 克彦¹⁾²⁾

コクシジオイデス症は砂漠熱 (desert fever) との異名ももつ、半乾燥地域の土壌に生息する *Coccidioides posadasii* あるいは *Coccidioides immitis* を起因菌とする真菌症である。本菌は年間平均降水量が15~70cm程度の高温地帯で、アルカリ性土壌を好んで生息している。侵淫地域は限局されており、最も患者が多いのがアリゾナ州中南部である。その他、カリフォルニア州中部および南部、ニューメキシコ州南部、テキサス州西部、ネバダ州、ユタ州の一部も流行地域とされている。米国以外にも、メキシコ南西部、グアテマラ、ホンジュラス、ニカラグア、コロンビア、ベネズエラ、アルゼンチン、パラグアイ等の中南米諸国の一部にも流行地域が存在する。本菌は生育環境により酵母形・菌糸形のいずれの形態もとる二形性真菌であり、主に環境中で形成される分節型分生子を吸入することにより感染が成立する。極めて感染力が強く、基礎疾患を持たない旅行者や流行地域に居住する住民での感染がしばしば認められる。米国においては、土木工事に伴う集団感染、地震による丘陵地帯の土砂崩れや強風などによる土埃の飛散後の集団感染なども報告されている。様々な病型が知られているが、我が国において輸入真菌症として最も頻度が高いのが肺に単発の結節もしくは空洞影を呈する慢性肺コクシジオイデス症である。我が国では2018年までに約120例の報告があり、ヒストプラズマ症と並び最も頻度の高い輸入真菌症の一つである。本菌は検査室等の通常の培養条件下では菌糸形をとり、容易に分節型分生子を形成する。我が国では本菌は国立感染症研究所パイオセーフティレベル3に分類されており、通常設備の検査室での取り扱いを行うことができない。米国においても、臨床検査技師などの検査室内感染の事例が多数報告されている。コクシジオイデス症は特異的な症候に乏しく、診断への足がかりが詳細な渡航歴の聴取のみの場合が多い。本症を少しでも疑う症例では、培養検査をオーダーする前に国立感染症研究所真菌部や千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野等の専門機関に相談することが望ましい。

S14-4. 宇宙

帝京大学大学院医学研究科医真菌学

横村 浩一

日本実験棟「きぼう」が国際宇宙ステーション (ISS) に設置 (2008 年) され、独自の宇宙輸送船「HTV (このとり)」の運用が成功 (2009 年) して以来、我が国にも宇宙の利用主体としての有人宇宙環境が開かれた。さらに我が国は 2030 年前後に月面基地を設営し、ヒトを生活させる計画を発表した。そこにヒトがいる限り、常在菌として、あるいは環境菌としての真菌との関係を断ち切ることは出来ない。これら真菌叢が、宇宙におけるヒト生活環境において機器の健全性に影響を及ぼす事例が報告されている。今後想定される宇宙環境利用の一般化を踏まえて、今後はヒトの健康に対する影響も考慮しなくてはならない。常在真菌叢の構成は、宿主であるヒトの免疫と様々なストレスによって、大きく変動することが明らかにされている。そこで、ISS 乗員の常在菌叢の構成とその変遷を明らかにすることにより、乗員に与えられるストレスを加味した宿主・寄生体関係の解析を可能にし、以て日和見感染対策に資することも期待できる。宇宙環境における微生物研究プロジェクト研究は、演者らの研究グループによって 1998 年の地上研究から継続的に行われており、2009 年以降は宇宙航空研究開発機構 (JAXA) との共同研究として ISS における環境微生物叢に関する研究 (Microbe-I~IV) および常在微生物叢と宇宙飛行士の健康障害に関する研究 (Myco) が施行された。また、有人宇宙環境をはじめとした人工的有人環境において問題となっている環境および常在微生物による健康障害の管理等、宇宙環境医学上の学際的研究・開発を推進する上で、その対照として院内環境等の地上における人工的有人環境をフィールドとした研究も行われている。我々の研究から示されているように、現状において宇宙ステーション「きぼう」環境は清浄に保たれている。その一方で既に「きぼう」に持ち込まれた真菌は、限られ「偏った」真菌叢であることも明らかになっており、人工的有人閉鎖環境において、これら菌叢の管理に係る研究と開発も求められている。また今後は、人工閉鎖環境由来サンプルの解析を行うと共に、自然環境と隔絶した限られた生態系の中における真菌群集のあり方とヒトおよび機器の健全性に与えるインパクトを明らかにする必要がある。すなわち、菌側要素として見るならば、宇宙基地等の有人閉鎖環境において微生物学的多様性は縮小し、適応した特定の菌種群のみが優占種として発育することは想像に難しくなく、また宿主側から見れば、免疫を刺激すべき多様な微生物と抗原に曝露されない状況が持続する事によって、宿主-寄生体関係は大きく変化し、従来の地球環境では考えられなかった健康問題が生じる可能性が危惧される。適切な微生物および宿主評価法を開発すると共に、長期宇宙滞在を見据えた微生物管理を考えたい。

シンポジウム 15：肺炎球菌ワクチン

S15-1. オーバービュー

国立感染症研究所感染症疫学センター

多屋 馨子

1988 年 11 月に国内での接種が始まった 23 価肺炎球菌

莢膜多糖体ワクチン (以下、PPSV23)、2010 年 2 月に国内での接種が始まった沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (以下、PCV7)、2013 年 10 月に国内での接種が始まった沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (以下、PCV13)、これらの肺炎球菌ワクチンのうち、PCV7 は 2013 年 4 月から、PCV13 は 2013 年 11 月から小児の定期接種に導入され、PPSV23 は 2014 年 10 月から高齢者の定期接種に導入された。

ワクチン導入前後での侵襲性肺炎球菌感染症の発生動向の変化や、血清型置換等については、この後の演者が詳しく紹介するため、オーバービューでは、肺炎球菌ワクチンの有効性と安全性について概説する。

まず、予防接種法に基づいて実施されている感染症流行予測調査事業の紹介と、この事業に基づく肺炎球菌感染症について紹介する。また、同じく予防接種法に基づいて実施されている予防接種後副反応疑い報告による安全性の評価について、制度の紹介と、報告制度の概要、報告された PCV13、PPSV23 接種後の副反応疑い報告について、紹介したい。

S15-2. 基礎

東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学分野¹⁾、同 感染制御インテリジェンスネットワーク 寄附講座²⁾

川上 和義^{1,2)}

肺炎球菌は厚い莢膜を有するグラム陽性双球菌であり、莢膜多糖に加えて細胞表面及び細胞内に各種病原因子が存在する。菌が産生する neuraminidase は、気道上皮を被覆する粘液の粘性を低下させることで、上皮表面の platelet activating factor receptor, polymeric immunoglobulin receptor などを露出させ、pneumococcal surface adhesin A や choline-binding protein A などのアドヘジンとの接着を容易にする。一方、IgA1 protease は、粘液中の IgA1 を分解することで免疫防御への抵抗性を示す。pneumolysin は、細胞膜に孔を開けることで、気道上皮細胞や血管内皮細胞を傷害し、菌の組織への侵入や血流への移行に関与する。

肺炎球菌は細胞外で増殖し、その排除には好中球による貪食・殺菌が中心的な役割を担う。好中球による効率的な貪食には活性化された補体成分による菌のオプソニン化が重要である。補体の活性化により産生された C3b を付着した菌が好中球の補体受容体に結合することでオプソニン活性を示す。肺炎球菌の pneumococcal surface protein C や enolase は C3 convertase 活性を低下させ、菌体表面への C3b の沈着を抑制する。さらに、PspC は H 因子を活性化することで C3b の分解を促進する。このように、肺炎球菌は補体活性化、特にオプソニン化を阻害することで好中球の貪食・殺菌から回避する機構を有することが知られている。

肺炎球菌が肺胞に侵入すると、肺胞マクロファージや上皮細胞から産生される炎症性サイトカインやケモカインに

よって好中球が血管内から集積し炎症反応が惹起される。好中球による効率的な貪食には、活性化された補体成分や抗体による菌のオプソニン化が必須である。前述したように、肺炎球菌は補体の活性化を抑制することで好中球による貪食に抵抗性を示すことが知られている。そのため、莢膜多糖に対する抗体がオプソニンとして重要な機能を有する。抗体がオプソニン活性を発揮するには好中球表面のFcγ受容体に結合することが必須である。IgG サブクラスの中で、IgG1 と IgG2 は本受容体への親和性が高く強いオプソニン活性を示すため、好中球が肺炎球菌を貪食する際に重要な役割を担う。

肺炎球菌感染の予防にはオプソニンとして機能するIgG産生を誘導するワクチンが重要となる。現在、23 価莢膜多糖ワクチン (PPSV23) と 13 価コンジュゲートワクチン (PCV13) が接種可能であるが、両ワクチンは抗原特性に相違があり、B 細胞からの抗体産生機序が大きく異なる。そのため、両ワクチンの免疫原性を十分理解することで、それぞれの特性を活かした接種が望まれる。本シンポジウムでは、肺炎球菌ワクチンの基礎として、それぞれの免疫特性の相違点について解説する予定である。

S15-3. ワクチン導入に伴う肺炎球菌感染症の疫学変化

国立感染症研究所感染症疫学センター

新橋 玲子, 多屋 馨子, 鈴木 基

本セッションでは、2 種の肺炎球菌ワクチンが定期接種に導入されて以降の肺炎球菌感染症の疫学の変化、および今後の検討課題について考える。肺炎球菌感染症は、菌が本来無菌的な血液、髄液等から検出される侵襲性感染症 (Invasive pneumococcal disease ; IPD) と、非侵襲性感染症に大別される。IPD は致死性の疾患であり、軽快した場合も後遺症を残すことがあるため、予防が重要な疾患である。また、非侵襲性感染症に分類される菌血症を伴わない肺炎は高齢者において多い病型であり、高齢化が進む日本において、公衆衛生対策が重要な疾患と考えられる。現在、肺炎球菌感染症予防のために定期接種に導入されているワクチンは、沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine ; PCV13) と 23 価莢膜多糖体ワクチン (the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine ; PPSV23) である。PCV は、2009 年 10 月に小児に対する沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine ; PCV7) の使用が承認され、2010 年 2 月から国内での接種が可能となった。また、2011 年には多くの自治体で公費助成が開始された。2013 年 4 月から PCV7 は小児の定期接種ワクチンとなり、同年 11 月に PCV13 への切り替えが行われた。PPSV23 は、1988 年に承認され 1992 年に脾摘患者に対する接種の健康保険適用が認められた。2014 年 10 月から高齢者の定期接種ワクチンに追加された。小児の IPD 強化サーベイランスにおける IPD 罹患率は、PCV 導入前の 2008~2010 年と比較して 2013 年に 57% 減少し、PCV13 への切り替え以降 2017 年にかけて漸増傾向であった。

血清型別では、PCV 導入後に PCV 型 IPD は減少した (PCV7 型 : -98%, PCV13-PCV7 型 : -97%) 一方、非 PCV 型 IPD の割合は増加し、2017 年の非 PCV13 型肺炎球菌の分離割合は 96% であった (菅ら, IASR. 39 : 112-114, 2018.)。成人の IPD 強化サーベイランスに報告された症例の原因血清型のうち、PCV13 型の割合は 2013~2015 年 (45%) から 2016~2017 年 (31%) にかけて減少した。成人の肺炎球菌性肺炎サーベイランスにおいて、原因血清型の割合は 2012 年時点で PCV13 型が 54%, PPSV23 型が 67% であったが、2016 年以降はそれぞれ 32%, 49% に減少した (森本ら, IASR. 39 : 117, 2018.)。PCV 型肺炎球菌感染症の減少と非 PCV 型感染症の増加という疫学変化をうけ、あらたに検討が必要な課題がある。英国では、PCV 型肺炎球菌による IPD や保菌の減少等を根拠に、2020 年 1 月 1 日以降に出生した児への PCV13 接種回数を、これまでの初回免疫 2 回、追加免疫 1 回から初回免疫 1 回、追加免疫 1 回へ変更することを決めた。日本においても、現状の適切な PCV 接種回数について、議論をすすめていく必要がある。また、非 PCV 型感染症の増加への対応として、より多種類の血清型を含む新規ワクチン (PCV15, PCV20) 導入の可否について考える必要がある。

S15-4. 臨床へのインパクト

国立がん研究センター中央病院感染症部

岩田 敏

肺炎球菌は、菌血症・細菌性髄膜炎などの侵襲性感染症、細菌性肺炎、中耳炎などの起因菌として極めて重要な細菌である。肺炎球菌の菌表層の莢膜多糖体は最も重要な病原性因子で、莢膜があることにより肺炎球菌は好中球やマクロファージなどの貪食細胞による貪食に抵抗性を示す。このため肺炎球菌の病原性が強く、抗菌化学療法が進歩した今日においても、侵襲性感染症や肺炎を発症した場合致死的可能性がある。本菌感染症に対する宿主側の主要な感染防御機構は莢膜に対する血清型特異抗体によって誘導される補体依存的オプソニン活性であり、現在使用されている肺炎球菌ワクチンはこの莢膜多糖体を抗原としている。

現在国内で使用されている肺炎球菌ワクチンには、23 価肺炎球菌多糖体ワクチン (PPSV23) と 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) がある。PPSV23 は現在高齢者に対して定期接種として使用されているが、2 歳未満の小児に対する PPSV23 の免疫原性は弱く、小児領域において PPSV23 は 2 歳以上の脾臓摘出術を受けた小児や、免疫抑制作用を有する治療が予定されている小児に対して接種されてきた。一方肺炎球菌結合型ワクチン (PCV) に関しては、わが国においては、2010 年 11 月に 5 歳未満の小児に対する 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) の公費助成が始まり、2013 年 4 月から定期接種ワクチンとして広く接種が行われるようになった。PCV7 は 2013 年 11 月から PCV13 に切り替えられ現在に至っている。小児における PCV 導入のインパクトは極めて大きく、公費助成

による PCV7 の普及に伴って、PCV7 に含有される血清型の肺炎球菌による侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の罹患率は著明に減少した。それに伴って PCV7 非含有の血清型 19A による IPD が一時増加したが、その後の PCV13 の導入により、19A による IPD も減少傾向にあり、IPD の罹患率は PCV 導入前と比較して 60% 程度減少している。このインパクトは IPD の中でも特に細菌性髄膜炎の症例で大きいように思われる。また同時にワクチン含有血清型に多くみられるペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の分離頻度は減少しており、薬剤耐性 (AMR) 対策としても役立っていると考えられる。こうした傾向は、直接 PCV の接種が行われていない成人においても間接効果として認められている。PCV13 は、これまで国内では 6 歳未満の小児と 65 歳以上の高齢者に対してのみに適応が認められていたが、すべての年齢層の肺炎球菌感染症に罹患するリスクの高い小児及び成人に対する使用が 2020 年 5 月 29 日に承認された。6 歳未満の小児以外は任意接種となるが、今後の接種拡大と肺炎球菌感染症のさらなるコントロールが期待されている。一方で、PCV13 に含まれていない非ワクチン血清型 (NVT) 肺炎球菌による IPD は減少しておらず、むしろ増加傾向にあることが最近の国内のサーベイランスにより明らかとなっており、このような NVT 肺炎球菌による感染症への対策が今後の課題となっている。

シンポジウム 16：国際感染症対策における多様なキャリアパスと派遣を促進するための体制整備のあり方

S16-1. 国際感染症分野対策におけるキャリアパスの多様化

国立研究開発法人国立国際医療研究センター国際感染症センター

大曲 貴夫

我が国の「国際的に脅威となる感染症対策の強化に関する基本計画」において国際感染症等対応人材の育成や派遣の推進が掲げられている。独立行政法人国際協力機構 (JICA) は、日本の ODA を一元的に行う実施機関として、開発途上国への国際協力を行っている。ODA による緊急援助の 1 つの形態として国際緊急援助隊 (JDR) があり、「国際緊急援助隊の派遣に関する法律」に基づき派遣している。これまで JDR は国外で発生した自然災害等に対して災害医療を専門とした医療チームとして支援を行ってきたが、2014 年-2015 年に西アフリカで流行したエボラ出血熱への支援経験から感染症アウトブレイクに対して自己完結型のチームとして支援できる体制を整えるため、2015 年 10 月に国際緊急援助隊感染症対策チーム (以下、感染症対策チーム) が設立された。本チームは、コンゴ民主共和国における 2016 年の黄熱、2018 年のエボラ出血熱のアウトブレイクに対して支援を行った。世界的な感染症対策チームとして GOARN (地球規模感染症に対する警戒と対応ネットワーク) があり、これまで複数の日本人も GOARN に登録し派遣されているが、その数は限られている。GOARN ミッションへの派遣には、GOARN 研修を受けた経験、国

際的なアウトブレイク対応の経験が重視される。しかし、現状では国内人材の登録は進められているものの、各専門分野の研修や実際の派遣には十分につながっていない。このように国際感染症対策に専門家として参加するための道筋はある。これ以外にも、厚生労働省をはじめとした政府機関に勤務し国際保健の分野で経験を積む、WHO などの国際機関に勤務してキャリアを積むなどの方法もある。このように国際感染症対策に関わることを望む者には、様々なキャリアパスが開かれている。感染症医を例に取れば、従来の臨床感染症医のキャリアパスとしては地域の医療機関に所属し感染症診療及び院内・地域の感染症対策であったものが、今やこのように国際感染症対策にも大きな道が開かれており、本人の思い次第で如何様にも進むことが可能である。これは、他の職種でもそうである。筆者自身も国内対策からキャリアを開始したが、いつの間にやら国際感染症対策に関わるようになり、その重要性を痛感している。他の多くの感染症に関わる専門家の人々に参加を勧める次第である。

S16-2. 国際感染症対策における多様なキャリアパスと派遣を促進するための体制整備のあり方

国立研究開発法人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, 野本 英俊, 大曲 貴夫

2014 年に西アフリカ諸国で発生したエボラウイルス病や、2019 年に中国で発生し 2020 年現在、世界的パンデミックとなった新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) など、国際的に脅威となる感染症に対して、国際社会の枠組みによる緊急対応は非常に重要性を増している。世界的な感染症対策チームとして GOARN (Global Outbreak Alert and Response Network) があり、これまで複数の日本人も GOARN に登録し派遣されているが、その数は限られている。日本における国外の健康危機発生時に対応できる人材に必要な人材の育成支援の取り組みとして、「国外の健康危機発生時に対応できる人材に必要なコンピテンシーの分析及び人材を増強するための研修プログラムの開発のための研究 (厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業)」では、WHO 本部の GOARN、WHO 西太平洋地域事務局 (WPRO)、GOARN パートナー機関、厚生労働省、本研究班の連携により人材育成プログラムを開発し、GOARN 派遣時に必須研修の 1 つである WHO の公式 GOARN Tier1.5 研修を、約 10 年ぶりに 2019 年 12 月 5 日 (木) ~6 日 (金) の 1.5 日間のプログラムとして、50 名を対象に東京都で実施した。研究班では、GOARN Tier 1.5 研修に参加した全日本人 47 名対象のアンケート調査を用いて GOARN 派遣を促進するための因子を明らかにするための研究を行い、GOARN 派遣の経験を有する日本の専門家 3 名に GOARN 派遣に要求される能力等について体験談を依頼し国外の健康危機発生等対応のキャリアパスを明らかにするための研究を行った。さらに、日本の専門家の GOARN 派遣を促

進するための体制整備に関する研究も実施した。研修終了後には、研修参加者より、34名を国内初となるGOARN Japan ロースターへ登録し、登録者へGOARN派遣に役立つ情報提供も開始した。その結果、COVID-19のアウトブレイクに対して、1名が感染予防管理の専門家としてWHO フィリピン国事務所へ、1名がInformation and PlanningとCountry supportの業務で、WPROおよびWHOカンボジア国事務所へGOARN派遣となった。研究班では、WHO本部、WPRO、国内の専門家とのネットワークをもとに、日本人専門家の国際感染症等対応人材の育成やGOARNの枠組みでのアウトブレイク対応派遣の推進を行い、国外の感染症危機時に派遣できる国内体制を構築していく。本シンポジウムでは、これらの研究班の活動を通じてえた成果、および課題について共有する。

(会員外共同研究者：李 祥任；国立国際医療研究センター国際感染症センター)

S16-3. IDES, WHO GOARN, 厚生労働省・検疫所での経験から

厚生労働省東京検疫所東京空港検疫所支所¹⁾、厚生労働省健康局結核感染症課²⁾

井手 一彦¹⁾²⁾

近年、交通手段の発達と経済活動の活発化に伴い国際的な人や物の往来は増加し、世界全体の国際観光客数は14億人に達していたが、一つのウイルスによって状況は一変し、国際的な公衆衛生の問題の対策を実行することが一筋縄ではないことも再認識されている。

国際保健の分野においては、2007年6月より施行された改定版国際保健規則(IHR2005)に基づき、国際的な共同体制による健康危機管理のあり方が、世界保健機関(WHO)加盟国・地域内および国際的な場で議論され、環境が整えられてきたところだが、案件が発生するたびに、それを取り巻く時代、政治、経済環境が異なることから、マニュアル通りに対処できていないのが現状である。

同じ国際感染症の分野でありながら、避難・難民キャンプや他国における感染症対策支援活動では、予算も物資も限られた条件で、現地のキャパシティや持続性を鑑みながら、文化や宗教といった機微に触れる課題も理解して活動していかなければならない。

SARS-CoV-2で注目されている入国地点における検疫とは、日本国内に常在しない病原体が国外から進入することを抑制するために、船舶及び航空機(乗客・乗員を含む)への対策を実施することとされている。しかしながら、社会機能への影響を避けるために移動や流通の制限を最小限にすることが求められる中、病原体の感染様式や潜伏期間の存在による伝播リスク、渡航時間の短縮化による拡散リスク更に社会からの要望などが重なり、一国による単純な方策だけでは対応不足となる。

国際的な感染症の流行時には、迅速かつ的確な医学的対応が求められると同時に、保健・公衆衛生の分野だけでは解決できない課題を、それぞれの専門家に感染症を理解さ

せていながら対策を進めていく必要がある。だからこそ、医療に関わる専門家や研究者として医学や感染症の知識と経験を有している人材が欠かせず、医学的課題に専門家として直接対応することのみならず、その能力を駆使して情報を収集・分析・評価すること、他分野の専門家または一般の方に簡易で正確な知識を伝えること、対策や施策の立案・検証を行うことなど多岐にわたるスキルが求められる。

危機管理において事案発生時に適切かつ迅速に対応するためには、平時にいかに準備を行うことこそが重要である。それには複数の視点から情報と状況を評価し、対応のリーダーシップを発揮できる人材が求められている。大学卒業から約15年、臨床とウイルス学研究を行った後に感染症危機管理専門家(IDES)となり、WHOジュネーブ本部、WHO GOARNでの海外派遣、厚生労働省、検疫所での勤務で得た自らの経験を共有しつつ、国際感染症対策の現状やその分野でのキャリアパスに興味を持つ皆さんへ情報提供を行いたい。

S16-4. 日本赤十字社の経験から

日本赤十字社和歌山医療センター

古宮 伸洋

日本赤十字社(以下、日赤)は人道の実現という理念に基づき活動を行っており、国内での医療活動とともに国際活動も重要なミッションの一つです。私は普段は市中病院の感染症医として勤務する傍ら、海外での赤十字活動としてこれまでにエボラ(リベリア)、コレラ(ソマリア、ジンバブエ)、ジフテリア(バングラデシュ)などのアウトブレイクの臨床、感染管理対応に関わりました。また自然災害や人的災害への支援においても感染症対応が必要になることが多く、緊急災害支援チームの一員としてもいくつかの活動に参加してきました感染症への対応は臨床と公衆衛生分野での活動に大きく分けられますが、現場の業務は両方の要素を含むことが多く明確に切り分けられるものではありません。WHOの専門家派遣などある特定分野に特化した高度な専門性が要求されるような任務もありますが、災害対応などで現地で活動する場合には専門家の数も限られていることが多く、治療と予防に関する幅広い知識と経験が必要とされます。臨床と公衆衛生での経験を得たいと考えた時、国内の病院で公衆衛生に関する経験を得る機会は限られているため、一定期間は臨床を離れて大学院、国立感染症研究所FETP、IDESなど公衆衛生を学ぶ事が多いと思います。しかし、こうして臨床と公衆衛生を学んだ後に両方の経験を生かせる仕事は多くないのが問題となっています。日赤は全国5カ所の赤十字病院を国際救援拠点病院と定めて国際活動のための予算を割り当てており、各職員が国際活動に参加しやすい環境を整えています。拠点病院以外の日赤施設職員であっても海外派遣に関わる費用、派遣期間中の給与は日赤本社より補填されるため、派遣元施設の金銭的な負担はありません。さらに派遣者のために国内、海外研修を数多く行っており、業務の一部と

してこうした研修に参加できるようにしています。派遣中の安全保障等に関しても日赤本社に担当部署があり、赤十字ネットワークを通じて現地情勢などを分析しています。臨床でフルタイムに国際活動へ参加することを考えた場合には NGO などへ参加するのが一番良いのですが、活動を長期的に継続するには収入面や家族の生活等を考えた場合にはハードルが高いと感じる方が多いのも事実です。日赤では国際活動のみを業務とすることは出来ませんが、国内の病院に勤務しながらタイミングが合えば海外出張として国際活動に参加できるような体制を構築しています。

S16-5. WPRO, NIID, FETP の経験から

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

山岸 拓也

国際的な対応が必要な感染症事例対応では、災害対応に準じ Incident Management System (IMS) が立ち上がることが多く、IMS の各分野のニーズに貢献ができる人材や IMS を統率できる人材は、国際機関の中で様々な貢献の機会がある。世界保健機関 (WHO) では、加盟国で起こった事例の規模に応じ、国事務所、地域事務局、本部が対応を行っている。既に紹介された GOARN の枠組みは WHO 本部で運営しているが、本部対応事例にはならないような中小規模の事例では国事務所や地域事務局が外部支援要請を含め対応を行っており、技能や経験を磨いておけば、そこで採用される可能性もある。国立感染症研究所 (NIID) の実地疫学専門家養成コース (FETP) では、アウトブレイク対応、サーベイランス、リスク評価、疫学研究を実地で2年間学んでいる。FETP 活動は国内事例の対応支援が中心であるが、直接国事務所や地域事務局の要請を受け国際的な支援を行うことがある。国際的な事例対応支援では、海外 FETP と一緒に活動することが多く、現場ではこのネットワークが想像以上に役立つ。ある意味、FETP 強化が国際感染症対応時の派遣を促進する確実な方法であると言える。本パネル討論での自分の発表では、海外派遣で役立つ FETP の研修内容を中心にご紹介する。

シンポジウム 17: ガイドラインから一歩踏み込む真菌症診療

S17-1. 持続真菌血症

埼玉医科大学医学部感染症科・感染制御科

樽本 憲人

真菌血症の多くは酵母であり、臨床で遭遇するその大半はカンジダ属により引き起こされる。カンジダ血症の合併症として眼内炎やその他臓器への播種が知られているため、血液培養の陰性化確認を含めマネジメントには注意を要するが、持続陽性となる患者は、全体の 8~15% 程度と報告され、稀ではない。抗真菌治療開始後の持続的真菌血症が治療失敗や予後の悪化と関連するとする報告もあるが、菌血症とは異なり、その臨床的意義が定まっていないのが現状である。

持続カンジダ血症のうち、特に多いと考えられているのは、中心静脈カテーテル (CVC) に代表されるカテーテ

ル関連感染症 (CRBSI) である。特に、カテーテルへの真菌の付着およびその周囲へのバイオフィルムの形成は、持続陽性のリスクと考えられている。集中治療室で管理が必要な重症患者や、さまざまな問題に起因する栄養ルートが血管内留置カテーテルに限定される患者では、長期のカテーテル留置が必要となるため、CRBSI は一定の確率で引き起こされる。発症した場合には、早期にカテーテルを抜去し、それまで抗真菌薬の全身投与で様子をみるのが一般的である。ここで最終的には抜去をせず、抗真菌薬で一旦は軽快できる可能性はあるが、バイオフィルムが形成されていた場合には、バイオフィルム内の真菌に対する抗真菌薬の効果が薄れ、再発して最終的には持続陽性になってしまうリスクがあるため、注意が必要である。ただし、必ずしも、早期のソースコントロールは、持続陽性を予防できるとは限らねえとする報告もあり、そのほかの因子も持続陽性に関与していると考えられる。なお、カテーテルロック療法で、これらは予防できる可能性はあるが標準的な方法は定まっていない。

CVC 以外に関連するリスクとして、全身状態不良、好中球減少の存在、悪性腫瘍や血液疾患、抗真菌薬への薬剤耐性であったり、薬剤の投与量が少ないこと、感染性心内膜炎を含む血管内感染や深部組織における膿瘍の存在、および体内の人工物関連感染症が挙げられている。新生児では、*Candida parapsilosis* の持続陽性が知られているが、成人では *Candida tropicalis* が最も多かったとする報告がある。

治療としては、バイオフィルムに対してエキノキャンディン系抗真菌薬やポリエン系抗真菌薬が有用ではないかと推察されている。さらなる抗真菌薬適正使用推進活動の重要性が問われている。

当日は、持続真菌血症に対しての最近のマネジメントについてまとめ、情報共有する予定である。

S17-2. 眼科領域における真菌感染症

杏林大学医学部眼科学教室¹⁾、倭成病院眼科²⁾

重安 千花¹⁾²⁾

眼科領域における真菌性感染症の主要なものは、2014 年真菌症フォーラムより公開された「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」に記載されている通り、真菌性角膜炎と真菌性眼内炎である。

眼科領域において酵母様真菌感染の大半を占めるカンジダ属は、真菌性角膜炎と真菌性眼内炎の起炎菌である。結膜嚢内に常在菌として数%の頻度で分離されるため、長期にわたる抗菌薬点眼および副腎皮質ステロイド点眼の治療は常在率を高めると報告されている。臨床において角膜移植術後は、抗菌薬およびステロイドの点眼を長期に必要とし、また縫合糸という異物の存在により物理的に感染リスクが上昇するため、真菌性角膜炎を発症することがある。また全身疾患の日和見感染症として、皮膚から侵入し留置カテーテルにバイオフィルムを形成して血行性に網脈絡膜に感染を生じ、真菌性眼内炎を発症する。

糸状菌感染はフザリウム属やアルテルナリア属、アスペルギルス属が起炎菌となり、主に真菌性角膜炎を生じる。古典的には植物による突き眼による外傷が発症の契機となるが、近年はコンタクトレンズ装用に伴う感染性角膜炎の起炎菌としても重要である。

眼科領域では得られる検体量が少ないため、診断に苦慮することもあり、また真菌性角膜炎の治療に際し保険適用薬はピマリシン点眼と軟膏のみであり、多様な真菌に対応するために全身投与薬から自家調剤点眼を作成して治療に用いている。眼局所で用いる抗真菌薬は角膜上皮細胞へ毒性が強いものが多く、またその組織への移行性は明らかでなく、効果が限定される場合は薬物治療とともに外科的治療（角膜搔爬や治療的角膜移植、硝子体手術）による病巣切除を行う。その際に、「視機能を守る」ために組織破壊を最小限にとどめつつ、真菌を排除することが必要である旨は眼科領域における特徴といえよう。カンジダ属は一般的に抗真菌薬に対してある程度の感受性を示す一方で、糸状菌の中でも特にフザリウム属は抗真菌薬に対して治療抵抗性を示し、外科的に病巣切除を併用してもなお視機能の温存が困難な症例も少なくない。

本講演では、眼感染症として真菌性角膜炎と真菌性眼内炎の臨床例を中心に紹介する。特に真菌性眼内炎を治療する上では全身状態の考慮を要し診療科同士の連携が重要であり、本シンポジウムを通して連携を深めることができ嬉しく思う。

S17-3. 血清マーカーの有用性・偽陽性

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

時松 一成

深在性真菌症の診断は無菌検体から原因真菌を分離・同定することで確立する。しかし、宿主の基礎疾患の重篤さや易感染性、出血傾向から積極的に無菌検体や組織検体を採取することが困難な症例も多く、そこで、臨床現場では原因真菌の菌体成分や抗原、抗体などを検出する方法が補助診断として利用されている。現在、活用が可能な主な血清マーカーは、 β -D-グルカンとアスペルギルスガラクトマンナン（GM）抗原である。 β -D-グルカンはカンジダやアスペルギルス症などの多くの病原性真菌の細胞壁の主要な構成成分である。特に侵襲性カンジダ症（IC）の補助診断には有用性が高く、ICのリスク因子を有する患者においては、コロニゼーションと併せて経験的治療開始のマーカーとしているガイドラインもある。しかし、 β -D-グルカン値測定は様々な要因で偽陽性を生じる。これにはガーゼなどの医療材料、アルブミン製剤などに含有される β -グルカン汚染による偽陽性と、高度溶血検体や高 γ グロブリン検体など β -グルカン以外の非特異的反応による偽陽性がある。アスペルギルス GM 抗原検査は、侵襲性アスペルギルス症（IA）に対する血清診断法として信頼性の高い検査法である。しかし、綿素材による検体汚染、遠心分離用チューブの段ボール汚染、誤嚥性肺炎、新生児や乳児での偽陽性の報告がある。また、抗アスペルギルス活

性を有する抗真菌薬の使用中的感度の低下にも留意する必要がある。近年、IAの診断法において気管支肺泡洗浄液（BALF）中のGM測定の有用性を報告する論文が多く、米国感染症学会（IDSA）のガイドラインでも推奨している。しかし、カットオフ値やBALF採取法の標準化など統一されたものではなく、課題を残している。以上の血清マーカーの値と病態や重症度の関連は、いくつかの論文で示唆されるものの、その明らかな相関に言及したガイドラインはない。しかし、クリプトコックスのグルクロノキシロマンナン（GXM）抗原検査の抗原値は、肺炎像の広がり、あるいは、髄膜炎の合併など、重症度を反映する可能性も示されている。演者のデータにおいてもトリコスポロン症の予後と β -D-グルカン値は相関を示しており、同じ真菌症であっても、担子菌類と子囊菌類ではマーカーの意味づけも違う可能性も考えられる。これらの血清マーカーは、補助的に用いるものであり、真菌学的・組織学的検査法の代替検査となり得るものではない。治療指標にははいけないことも各種ガイドラインでは述べている。補助診断法の有用性と限界を知り、患者背景やその他の臨床所見、検査所見を総合的に判断して臨床応用することが重要である。

S17-4. 遺伝子検査の臨床応用

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野¹⁾、

千葉大学医学部附属病院感染症内科²⁾

渡邊 哲¹⁾²⁾ 亀井 克彦¹⁾²⁾

地球上に存在する真菌は150万種以上と言われている。その中でヒトに病原性を有するものは400~500種程度である。真菌はヒトと同じ真核生物であり、ゲノムサイズは細菌と比較すると10~60Mbと極めて大きい。種を決定するために配列解析が行われる遺伝子領域には多くの真菌種で汎用されているD1/D2 26S rDNA領域やITS領域などもあるが、種によっては特異的な領域の配列解析が必要なものもある。近年はMALDI TOF-MSによる分析法の発達でかなり多くの真菌種を正確に同定できるようになってきているが、分離頻度が低く、データベースの充実していない菌種などでは種の判定が不正確な例も報告されている。また、深在性真菌症の原因菌としてよく知られている *Aspergillus* や *Fusarium* などはMALDI-TOF-MSでの正確な種同定は限界があろう。その要因のひとつとして、多くの真菌にはその性状や形態等の表現型がお互いに酷似していて通常の検査法では鑑別することが極めて難しく、遺伝子配列解析を要するcryptic species（隠蔽種）が存在することが挙げられる。代表種（たとえば、*Aspergillus fumigatus*）による感染症と、そのcryptic species（たとえば、*Aspergillus lentulus* や *Aspergillus felis* 等）による感染症とは病態に相違がみられる場合があるとの報告があるのに加え、ときに薬剤感受性が異なることも知られているため、治療戦略上鑑別が必要となる場合もある。さらに最近では *Candida* や *Aspergillus* などで抗真菌薬に対する耐性を獲得した株の検出頻度が世界的に増加しているとの報告が見られている。我が国も例外ではなく、難治例など

では耐性に関与する遺伝子の検索を行うことが求められることもある。以上のように、現時点では通常のルーチン検査業務の中で遺伝子検査を必要としない場合が多いが、報告例が少ない菌種と判定された場合や臨床経過が思わしくない症例などでは遺伝子検査を検討することが薦められよう。

シンポジウム 18：本邦の周術期感染症対策の現状と今後の展望

S18-1. 本邦の感染対策の歩み―諸外国と比較して―

東京慈恵会医科大学感染制御科

吉田 正樹

メチシリンが、1959年に登場した2年後の1961年にはMRSAが検出された。本邦では1980年代になってMRSAの分離率が増加し、1987年にはMRSAの分離頻度は50%を越えるようになった。MRSAによる病院感染が急激に増加するに至った背景には1981年からの第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用の増加が引き金になっていると推察されている。このMRSA感染対策が、本邦の病院感染対策の始まりと言っても過言ではない。MRSAの出現が、接触予防策や手指衛生などの感染対策の強化に繋がり、また抗菌薬の適正使用に繋がった。1981年にエイズ患者が報告されて、1983年にHIVが分離され、エイズの原因にウイルスと同定された。HIV感染の予防策として、すべての血液、体液が感染性があるものとして取り扱うユニバーサルプリコーションが作成され、さらにスタンダードプリコーションへと改良された。2019年11月に中国武漢で、新型コロナウイルスが発生したことから、スタンダードプリコーション、接触予防策、飛沫予防策や手指衛生の重要性が再認識されている。このように新興再興感染症の発生とともに感染対策は進歩し、徹底されていくものである。感染対策に係わる学会の歩みとしては、米国のCenters for Disease Control and Prevention (CDC)で、国際院内感染シンポジウムが行われていたのを参考に、1983年から東八幡平シンポジウムが開催された。この東八幡平シンポジウムが母体となって、1985年5月に日本環境感染学会が設立された。1980年に英国でHIS、米国でSHEAが設立されており、欧米に遅れること5年で、病院感染を主題とした学会が設立されたことになる。さらに、1988年には、日本外科感染症研究会(のちの日本外科感染症学会)が開催され、周術期感染症対策は発展してきた。本シンポジウムでは、本邦における感染対策の歩みを、感染症の発生、学会の活動を通して考えてみたい。

S18-2. 感染対策の現状と実際：消化器外科領域

日本医科大学多摩永山病院外科¹⁾、日本医科大学付属病院消化器外科²⁾

丸山 弘¹⁾ 牧野 浩司¹⁾ 吉田 寛²⁾

近年、CDC、WHOにおいて術後SSI発症予防を目的としたガイドラインが改定された。日本においても2018年に日本外科感染症学会から「消化器外科SSI予防のための周術期ガイドライン」が示され臨床現場で利用されている

と考える。日本における消化器外科全体のSSI発症率の推移をJANISのデータを見ると集計表記が変わった2012年以降では、減少傾向にあるが大きく減少していない。既知のように、消化器外科手術においては侵襲の少ない鏡視下手術が積極的に取り入れられSSI減少に大きく寄与している。鏡視下手術は術後感染の発症率を減少させる報告が多いが、難易度の高い食道癌手術では症例数の多い施設ではSSIは減少させているが習熟度の低いと考えられる症例数の少ない施設では鏡視下手術の優越性は認めなかったとする報告がなされている。他の臓器においてもがんセンターなどの多数の症例を経験している施設の報告と大学病院など様々な病態の患者を取り扱う病院ではSSI発症率に差が出ている。したがってSSI対策は施設や患者の特性を鑑みて行う必要が有る。ところで消化器外科の特徴は起炎菌となる術野汚染菌は腸管由来の腸内細菌である。その菌種と菌量は手術部位により異なるために臓器ごとに周術期感染対策は違う。特に腸内細菌が多数かつ大量に存在する大腸手術では、術前腸管処置として下剤による機械的腸管処置と経口抗菌薬による化学的腸管処置が古くから行われてきた。現時点でSSI減少の観点からみると、機械的腸管処置に加え化学的腸管処置を行う事が、日本のガイドラインでもエビデンスレベルBで推奨されている。しかし今後も患者、手術手技を含めた背景をそろえて検討されるべきと考える。このようにSSIに関しては、SSIの定義をCDCが明確にしたことにより研究が進んでいる。しかし術後の遠隔部位感染症はいまだその定義も明確にされておらず、研究は少ない。特に術後肺炎は重症化すると予後が悪く対策が必要である。欧米でもその点は注目されており術後肺炎に関するガイドラインが開始している。しかし内科系の雑誌に掲載されており、本邦とは医療体制の違いが考えられる。今後は、日本においても術後重篤な肺炎になれば集中治療室において内科医師や救命医師がその管理をするものと考えられるが、現状では外科医が管理している施設が多いと考えられる。2015年に日本外科感染症学会で行った多施設共同研究において遠隔部位感染を含めた術後感染性合併症全てのサーベイランスを行った。その結果、遠隔部位感染は3.7%の発症していた。またSSIと遠隔部位感染症を重複して発症している症例もあることが示されている。今後の日本における周術期感染対策はSSIのみではなく遠隔部位感染症も含めてサーベイランスを行い、術後感染性合併症全体を減少させる検討が必要と考える。

S18-3. 周術期感染対策の実際：脳神経外科領域

東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科¹⁾、同院内感染対策室²⁾

中山 晴雄¹⁾²⁾

遠隔感染を含む周術期感染が発生することにより、1. 耐性菌や抗菌薬による直接的有害事例や、2. 入院期間延長やコスト増加による間接的有害事例が問題となる。特に、開頭術に代表される脳神経外科領域の術後感染は、合併症罹患や死亡のリスクが増大することが指摘されている。

従って、厳重な周術期感染対策が必須な外科感染症医の活躍が望まれる領域である。しかしながら、未だ一般外科領域と比較して周術期感染のまとまった知見に乏しい。そこで、本検討では開頭術を中心とした脳神経外科領域における周術期感染の実態を明らかにすることを目的とした。対象は、2015年4月から2018年3月までの36カ月間に東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科において施行された567件の手術症例である。これらの対象症例について、診療録を用いた後方視的検討を行った。検討項目は、1. 手術部位感染の有無、2. 周術期予防抗菌薬投与の有無と種類、3. SSI 予防対策の有無と種類、4. 遠隔感染の有無、5. 耐性菌発現の有無、6. 入院期および増減費（包括報酬額/出来高換算報酬額）である。結果、1. 臓器/体腔 SSI が4例（0.7%）、2. 全例に周術期予防抗菌薬投与がなされており、薬剤アレルギーなどの理由がない症例は全例がセファゾリンが選択されていた。3. SSI 予防対策としては、特に人工物を挿入する手術では全例に手術前日にヒビテンシャワーを使用し、皮膚切開線の短縮と挿入するシステムを筋膜で被覆する対策を実施していた。人工物を挿入しない手術ではこれらの対策は実践されていなかった。4. カテーテル関連血流感染症の感染率が4.7であった。5. 耐性菌発現は MRSA が1件、また、6. 入院期間及び増減費については、臓器/体腔 SSI を来した4例は明らかに入院期間が延長しており、増減費も低下していた。この結果からは、脳神経外科領域では特に人工物を挿入する手術において周術期感染予防に注意がなされており、ヒビテンシャワーや皮膚切開線の短縮、デバイスの筋膜による被覆は SSI の発生予防に寄与したと推察された。今後、清潔手術である脳神経外科手術においても遠隔感染を含めた術後感染の減少に寄与する様々な対策を確立する必要があると考えられた。

S18-4. これからの周術期感染対策を考える-感染症専門医、抗菌薬化学療法認定薬剤師、ICMT、ICN とともに-
東邦鎌谷病院外科

草地 信也

日本では消化器外科における手術関連死亡率は欧米の1/5-1/10であり、耐性菌による周術期感染症の発症率も極めて少ない。本来、このような国際比較を行うには共通なプロトコールのもとに多施設共同前向き試験が必要だが、実行には多額の費用と労力が必要となり、行っても日本にとってあまり意義がない。外科臨床経験がない方、全てを論文で判断せざるを得ない研究者にとってはご理解いただけないと思いますが、日本の外科医は、例えば周術期感染症で重症となりやすい腹腔内感染症治療においては、Source control を繰り返し徹底的に最後まで行い、エビデンスが十分ではなく欧米では未承認の治療（エンドトキシン吸着、持続的血液ろ過透析など）も応用しながら、各施設が手術症例数を分母とした成績を競い合って高めてきた。すなわち日本の外科医にとって真の Specialist には、欧米のエビデンスやガイドラインに詳しい人ではなく、そ

の領域の臨床研究を熟知し、未だ明確なエビデンスが確立されていない治療法であっても日本で承認されている治療であれば自らの施設で検証し、成績を示し、将来的な方向性をも考えて治療することが求められます。しかしながら、このような成績、診療姿勢が十分に理解されず、MRSA/黄色ブドウ球菌比やカルバペネム使用量など、非常に大まかな数字でしか評価されず、カルバペネム使用量を何%にする、など指摘されては困惑するばかりです。周術期感染対策は、その発症率や耐性菌感染の頻度、抗菌薬使用料を手術症例数を分母にすべきで、患者の重症度や感染症の種類によっても検討されるべきです。そもそも、抗菌薬適正使用と言いながらも、日本よりも多くの耐性菌を出し、CD 腸炎も多い欧米の抗菌薬療法を、耐性菌が少なく、CD 腸炎もなかった日本に当てはめようとするのは問題です。この点は海外の研究者からも驚かれています。さて、近年、外科医の減少から、手術診療をあきらめて慢性期病院へ移行する施設も出ています。このような施設では、感染症専門医も集中治療医も感染管理薬剤師も細菌検査室も不要になります。急性病院の維持には、外科医を術後管理から解放する体制が必要となるでしょう。そのためには、感染症科医、集中治療医、薬剤師、臨床検査技師、看護師の方々の協力が不可欠です。特に、若い感染症科医の方々は前期研修で外科医の周術期管理、外科医の意識をご理解いただいている方が多いことと思います。また、日本の薬剤師さん、看護師さん、臨床検査技師さんは真面目で、勤勉です。日本外科感染症学会が作成中の周術期感染症管理マニュアルで学んでいただき、各々の御施設の中でのお立場を築いて頂き、周術期感染治療・管理をお願いできることを期待しております。また、電子カルテから誰でも臨床データは集積できます。日本の周術期感染の成績を示し、活用して世界に羽ばたいて頂きたい。

シンポジウム 19：抗菌薬適正使用に向けた取り組み～AMR 制御に何が必要か？～

S19-1. AMR 対策における薬局の役割—使用状況調査への取り組みを中心として—

公益社団法人日本薬剤師会

宮崎長一郎

2015年5月の世界保健総会において、薬剤耐性（AMR）に関するグローバル・アクション・プランが採択され、加盟各国は2年以内に薬剤耐性に関する国家行動計画を策定することが求められた。これを受けて、我が国でも2016年4月5日、関係閣僚会議において、「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン2016-2020」が決定された。成果指標としてヒトの抗菌薬の使用量を2020年（対2013年比）で全体では33%減、経口セファロsporin系薬、経口フルオロキノロン系薬、経口マクロライド系薬では50%減、静注抗菌薬は20%減と定めている。抗微生物薬の約9割は経口抗菌薬との報告があるが、経口抗菌薬を調剤する割合が高い薬局における使用量の実態は明らかにされていない。院外処方箋発行率が約74%に達している中で、薬局

での抗菌薬を調剤した患者への対応や抗菌薬の調剤動向の把握について検討する必要がある、薬局における取り組みについて考えてみたい。

1. 患者・住民への啓発：いわゆる「風邪」といわれる症状の原因はウイルスが多く、抗菌薬は初発症状には効果がないことと二次感染した場合の受診という2点の知識を普及させることである。

2. 抗菌薬処方患者への対応：有害事象が生じない限り、処方されたら処方日数を飲みきることをPK/PDの理論を背景に指導する。1日の服薬回数の差や服薬期間が感染症によって異なる点を説明し、確実な服薬を促す。

3. 地域における抗菌薬使用状況の把握：抗菌薬の使用状況調査は、薬局でほとんど行われておらず、外来薬物療法における抗菌薬使用実績に関する指標は決まったものはない。そこで、演者は薬局における抗菌薬使用状況の指標として推定抗菌薬調剤指数（eDOTi）を提案している。

推定抗菌薬調剤指数 $eDOTi = [\text{調剤数量} \cdot \text{力価}] / \text{DDD} / \text{処方箋受付回数}$

1) 自験例：演者の関係する6薬局で2013年から2018年の5年間について調査した。これらの期間で、抗菌薬の調剤状況は、セファロスポリン系、マクロライド系及びフルオロキノロン系で年度によって異なるが、8～9割を占めていた。eDOTiにおいて、2018年は2013年と比較すると約25%の減少が認められた。月ごとの変化は、冬が高く、6月付近が最低となった。診療科によっても相違が認められた。

2) 日薬におけるパイロットスタディ：北海道から九州までの98薬局から、2013、2017、及び2018年の1月及び6月の抗菌薬調剤情報を収集した。その際に、各種薬局の属性、処方箋枚数や診療科の集中率等を収集した。その結果、2018年は2013年に比較すると約28%の減少が認められた。薬局毎における違いは、応需診療科の属性によると推察された。

今後は、地域毎で抗菌薬の使用状況を把握し、行政や医師会へ提供することによって抗菌薬の適正使用に貢献できると思われる。

S19-2. AMR対策における地域連携—大学病院の果たすべき役割—

東邦大学医療センター大森病院感染管理部¹⁾、同薬剤部²⁾

大谷真理子¹⁾²⁾

2015年5月の世界保健総会で採択された薬剤耐性（AMR）に関するグローバルアクションプランが採択されて、5年が経過した。我が国では2016年4月の国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議にて独自のAMR対策アクションプランを策定し、抗微生物剤の適正使用として2020年までに抗菌薬使用量を2013年の2/3に減らすことを目標としている。今年はアクションプランで定めた最後の年であり、その結果が注目されている。

AMR対策の推進に向けて、2018年度の診療報酬改定で

は「抗菌薬適正使用支援加算」が新設され、抗菌薬適正使用支援チーム（AST）による活動が本格的に始動した。一方で、人員不足等の問題からASTを組織することが困難な施設も多く存在する。抗菌薬適正使用支援加算の施設基準には、ASTが当該加算を算定していない医療機関から抗菌薬適正使用の推進に関する相談等を受ける体制を整備していることが求められており、AMR対策における地域連携の重要性が読み取れる。

東邦大学医療センター大森病院（以下、当院）では2018年4月よりASTを組織し、抗菌薬の適正使用に向けた支援業務を行っている。当院は東京都大田区に位置する地域の基幹病院であり、近隣病院から感染症診療や感染制御に関する相談を随時受けている。大田区では2011年から年2回「大田区入院医療協議会院内感染対策専門部会」を開催し、毎回違ったテーマで情報交換を行っている。感染防止対策加算の基準に定められた合同カンファレンスの対象ではあるが、加算を算定していない医療機関や老人保健施設からの参加も呼び掛けている。その他の地域連携活動に、2012年から毎月開催している「微生物・感染症地域連携症例検討会」がある。本検討会には東邦大学医学部微生物・感染症学講座ならびに大田区内外の病院の医師、看護師、薬剤師および臨床検査技師らが参加し、持ち寄った症例の治療等に関して毎回白熱した議論を交わしている。

本シンポジウムではAMR対策における地域連携について、当院の取り組みを紹介するとともに、大学病院の果たすべき役割について過去の事例を交えて述べたい。

S19-3. ASPの実践に感染対策連携共通プラットフォーム J-SIPHE を活用してみよう

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⁾

遠藤 美緒¹⁾ 早川佳代子¹⁾²⁾ 田島 太一¹⁾

坂口みきよ¹⁾ 藤井 直樹¹⁾ 松永 展明¹⁾

大曲 貴夫¹⁾²⁾

J-SIPHE（Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology）は、2019年1月より稼働した全国の医療機関を対象とするAMR対策のためのWebシステムである。参加申請は随時受け付けており、2020年5月現在、参加医療機関数は500施設を超えている。

参加医療機関は、在院患者延数や病床数など施設の基本情報の登録に加え、1) 感染症診療・ASP（Antimicrobial Stewardship Program）活動情報、2) AMU（Antimicrobial Use）情報、3) ICT（Infection Control Team）関連情報、4) 医療関連感染症情報、5) 微生物・耐性菌関連情報の5つの大項目から、1項目以上選択しデータを登録する。

登録後のデータは、共通の評価指標を用いてシステム内で速やかに計算、可視化され確認することができる。多施設集計値と比較できることから、ベンチマークとしての活用も可能である。特に、半自動的に入力できるAMU情報、微生物・耐性菌関連情報については、既存の手作業での集

計に比較してより簡便で能率的にデータの集計や可視化ができると考える。また、ASP 活動情報では、TDM 実施状況や特定抗菌薬の採用状況・適正使用の取組み状況を登録することで、J-SIPHE 参加医療機関における TDM 実施率や特定抗菌薬への介入状況が確認できる。多施設集計値を活用して、自施設での ASP の目標設定等の際の参考にすることも可能である。

本システムのもう一つの特徴としては、グループ作成機能を有することである。感染防止対策加算の連携施設ごとの基本グループに加え、参加医療機関内で任意のグループを作成することで施設規模や特性に合わせた情報を共有することができる。地域連携カンファレンスや地域連携の枠を超えた感染対策の取り組みへ活用していただければ幸いである。

AMR 臨床リファレンスセンター内の J-SIPHE 事務局では、問い合わせ対応に加え、より利用価値の高いシステムとするための検討や集計データの作成などを実施している。本講演では、J-SIPHE の概要やデータ登録状況および今後の展望などを概説し、ASP 実践の一環としての本システムの活用方法について検討したい。

S19-4. 愛玩（伴侶）動物における薬剤耐性の現状と対策—抗菌薬の慎重使用—

農林水産省

川西 路子

抗菌薬は人医療においてはもちろんのこと、愛玩（伴侶）動物にとっても獣医療上欠くことの出来ない薬剤です。将来に渡って抗菌薬の効果が維持できるよう抗菌薬の使用は慎重に行う必要があります。

2016 年 4 月に策定された薬剤耐性（AMR）対策アクションプランでは、これまで日本で実施してきた食用動物における薬剤耐性に関する動向調査に加え、「愛玩動物における薬剤耐性に関する動向調査・監視体制の確立」が、取り組むべき戦略の一つとされました。

そこで、農林水産省では 2017 年度から病気の犬及び猫由来細菌のモニタリング、2018 年から健康な犬及び猫由来細菌のモニタリングを開始しました。愛玩動物の治療には、動物用抗菌剤だけでなく人用抗菌剤が活用されています。愛玩動物の診療施設に向けた動物用抗菌剤の販売量については、2001 年から動物用抗菌剤の製造販売業者からの報告に基づき動物用医薬品検査所において集計していますが、人用抗菌剤の販売量については報告制度がありません。そのため、2016 年から飼育動物診療施設に販売された人用抗菌剤の量について集計を開始しました。

これらの愛玩動物における薬剤耐性に関する調査結果より、疾病に罹患した愛玩動物由来細菌では、人医療上重要なフルオロキノロン系抗菌剤や第三世代セファロスポリン系抗菌剤に対する耐性率が高いこと、また、愛玩動物の治療には人用抗菌剤が半数近く使われていることがわかりました。

このような状況を踏まえ、愛玩動物の治療において、抗

菌薬の慎重使用を進めていく方策を、専門家の方々に意見を聞いて検討するため「愛がん動物における抗菌剤の慎重使用に関するワーキンググループ」を設立しました。当ワーキンググループで 1) 抗菌剤の使用可否や選択等について、獣医師判断を助ける基本的な手引きと 2) ポスター等の普及啓発ツールを検討頂き、これらを今年の 4 月に全国の愛玩動物の診療に従事する獣医師会会員に送付するとともに農林水産省の HP に掲載しました。

本シンポジウムでは、農林水産省における愛玩動物における薬剤耐性に関する動向調査の概要と「愛玩動物における抗菌薬の慎重使用の手引き」等の抗菌薬の慎重使用を推進するための取組を紹介いたします。

シンポジウム 20：地域でできる感染症化学療法の薬薬連携を考える

S20-1. 保険薬局における経口抗菌薬の使用量動向調査および抗インフルエンザ薬の使用量推移とインフルエンザ患者数推移の相関について

シップヘルスケアファーマシー東日本株式会社

平間 千里

2016 年に示された AMR 対策アクションプランにおいて、わが国で使用頻度の高い経口のセファロスポリン系、フルオロキノロン系及びマクロライド系抗菌薬の人口千人あたりの 1 日使用量を、2013 年の水準から 2020 年までに 50 パーセント削減するという成果指標が示された。この成果指標を達成するために重要なのは、医療機関における抗菌薬使用量の動向を把握することである。医療機関における抗菌薬の使用量（AMU）に関する動向調査は、抗菌薬の使用量に関する指標（AMR 指標）の把握と、「院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）」などの薬剤耐性動向調査データとの連携によって、各医療機関における抗菌薬の適正使用（AMS）に関する量的・質的な評価に用いることができる。しかしながら、現時点での病院の入院部門における抗菌薬の使用量（AMU）に関する動向調査は実施されているものの、処方 9 割を占める外来部門や、クリニック・診療所や高齢者施設において使用される経口抗菌薬の実態は、販売量を除きほとんど把握されていない。一般に保険薬局が受け付ける処方箋の多くは、外来診療で受診した患者に対し発行されていることから、保険薬局における抗菌薬使用量調査は、AMR 対策アクションプランにおける経口抗菌薬の動向調査をより正確に反映できると思われる。今回、当社の医薬品管理システムを用いて、セファロスポリン系、フルオロキノロン系及びマクロライド系の経口抗菌薬および宮城県内での抗インフルエンザ薬の使用量年次推移をまとめ、報告する。さらに抗インフルエンザ薬に関し、定点医療機関の報告をもとに作られた宮城県感染症発生動向調査情報におけるインフルエンザ患者数との相関についても述べる予定である。

S20-2. 院外処方における経口抗菌薬適正使用に向けた薬薬連携の構築と課題

札幌医科大学附属病院薬剤部¹⁾、同 感染制御部²⁾

藤居 賢¹⁾²⁾

2016年に日本化学療法学会が中心となり感染症関連の7学会が共同で作成した抗菌薬の適正使用に向けた8学会提言「抗菌薬適正使用支援(Antimicrobial Stewardship: AS)プログラム推進のために」を発表した。さらに、2017年に8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会から、ASの実践がどのような形で取り組まれるべきかのガイダンスである「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス」が公表された。また、同年には厚生労働省が薬剤耐性対策における抗微生物薬の適正使用推進のために、「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」を公表し、2019年には、3カ月以上の乳幼児から学童期までの小児における急性気道感染症、急性下痢症、急性中耳炎について追記した「抗微生物薬適正使用の手引き 第二版」を公表した。医療機関の薬剤耐性(AMR)対策への取組みは院内だけでなく、外来で処方される抗菌薬についても適正使用を推進しなければならない。

札幌医科大学附属病院では、外来処方における抗菌薬使用の適正化と保険薬局との情報共有化を目的として、2019年度より近隣保険薬局を対象として薬業連携セミナーの継続開催を開始した。セミナーでは「AMR」についての講義を行い、さらに、「AMR」、「抗微生物薬適正使用の手引き」、「抗微生物薬トレーシングレポート運用」についてアンケート調査を行った。第1回セミナー参加者数は67名、アンケート回収率97%(保険薬局薬剤師32名)であった。保険薬局薬剤師の約70%程度が「抗微生物薬適正使用の手引き」を認知していたが、ほとんどの薬剤師が実際に使用したことがないことが判明した。また、約90%の薬剤師が「抗微生物薬」の処方において疑義照会まではしないが、「処方内容に疑問を持つことがある」と回答し、約60%の保険薬局薬剤師が「抗微生物薬トレーシングレポート」の運用を希望すると回答した。アンケート結果より、保険薬局薬剤師のAMRや抗菌薬適正使用に関する関心は高いが、業務で活用されていないことから、AMR対策におけるセミナーの継続および抗微生物薬トレーシングレポートの運用を開始した。本シンポジウムでは、保険薬局への啓発活動と情報共有化の充実を図ることを目的とした外来処方抗菌薬の適正使用推進への当院での取り組みについて紹介する。

S20-3. 地域における抗菌薬適正使用への取り組み—情報共有化による地域連携強化—

大館市立総合病院

中居 肇

薬剤耐性(AMR)に関する国家行動計画「AMR対策アクションプラン2016-2020」の目標を達成するにはさらなる対策が必要だとし、2020年度診療報酬改定では抗菌薬適正使用を強化する点数改定がおこなわれた。特に外来における抗菌薬適正使用をさらに推進する観点から、「外来の急性気道感染症および急性下痢症の患者数と当該患者に対する経口抗菌薬処方状況を把握する」ことが新設され

た。この改定は、本邦で使用される抗菌薬のうち約90%は外来診療で処方される経口抗菌薬であり、セファロsporin系薬、マクロライド系薬、フルオロキノロン系薬などの広域経口抗菌薬の使用割合が極めて高いという背景がある。

一方、患者が退院してからも充実した医療を受けることができるように地域連携は重要である。また、地域において継続的に安全かつ効果的な薬物治療をおこなうために、抗菌薬適正使用についての教育や情報共有化は重要となってくる。具体的には、1. 保険調剤薬局向けの勉強会を開催、2. 地域における医師・薬剤師を対象とした抗菌薬講演会の増加、3. 腎機能別経口抗菌薬投与法の作成と配布、4. 急性気道感染症および急性下痢症に使用されている経口抗菌薬処方状況の把握と地域への情報提供等をおこなっている。

AMR対策アクションプランの目標値を達成するためには、地域での抗菌薬適正使用への共通認識を持ち、不適切な投与を見直すことにより使用量を減少させることが重要である。本シンポジウムでは、病院薬剤師から地域への情報提供と情報の共有化がもたらす影響について考えてみたい。

S20-4. 大学病院の感染症医が調剤薬局薬剤師に期待すること

群馬大学医学部附属病院感染制御部

徳江 豊

大学病院では感染防止対策加算1および抗菌薬適正使用支援加算を取得し、病院感染対策に加え薬剤耐性(AMR)対策の推進に重点を置いて活動している。院内紹介による感染症治療に関するコンサルテーション、血液培養陽性者および広域抗菌薬使用患者のスクリーニングを行い抗菌薬適正使用の推進を図っている。「抗微生物薬適正使用の手引き」の第一版は「学童以上の小児・成人の気道感染症、急性下痢症」が対象だったが、2019年12月に公表された第二版では、「乳幼児の気道感染症、急性下痢症、急性中耳炎」も対象としている。日本で使用される抗菌薬のうち約90%は外来診療で処方される経口抗菌薬であり、抗菌薬販売量は減少傾向にあるものの、セファロsporin、キノロン、マクロライドの使用割合が極めて高いという背景がある。薬剤耐性に関する国家行動計画「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン2016-2020」の目標を達成するにはさらなる対策が必要だとし、2020年度診療報酬改定で、外来での抗菌薬適正使用に向けた要件強化に関する点数改定が行われることになった。外来における抗菌薬適正使用をさらに推進する観点から、院内研修等は「抗微生物薬適正使用の手引き」を踏まえた取り組みとする、病院の外来における、急性気道感染症・急性下痢症に対する経口抗菌薬の使用状況についても把握することが必要とされている。入院中の抗菌薬使用状況や適正使用支援は比較的管理しやすいが外来での経口抗菌薬については対策が十分とはいえない。そのような状況において、経口抗菌薬の使用量動向

を市中で調査することは地域の調剤薬局の重要な役割になり得る。個別の薬局では対応が困難であるが、地域ネットワークを利用し各地域から全国的に広げることによって抗菌薬を含む処方箋の枚数など多くの調査が可能となる。院外処方箋の経口抗菌薬の使用量の実日数について動向調査を実施し、感染症の週報と相関について検証することも期待される。例えば A 型溶連菌の流行期やウイルス感染症が流行している時期・地域での、使用される抗菌薬の調査などは抗菌薬の適正使用の指標となると考える。今後の抗菌薬適正使用の推進には医師や患者の抗菌薬使用の意識を変える事が必要であり調剤薬局薬剤師が重要な役割を担っている。一方、病名や処方意図が分からないために疑義照会しづらいことや、病院では届出制が導入されている抗菌薬でも在宅医療現場ではその使用に制限がないことなど、AMR 対策推進に向けて解決すべき課題は多い。患者や病態や疾患名が不明であり、なぜなどで抗菌薬が明らかに不要だと思われる処方に対して疑義照会できていないことや、患者の希望によって抗菌薬が処方されていることもあり、今後は病名、処方意図、体重、腎機能などの情報共有化の環境を整備することも必要である。

シンポジウム 21：研究デザインからアプローチする AST 活動の科学的な評価

S21-1. 後ろ向き研究を AST 活動の評価に活かす

那須赤十字病院薬剤部¹⁾、同 感染管理室²⁾、同 検査部³⁾、同 看護部⁴⁾、同 呼吸器内科⁵⁾

高野 尊行¹⁾²⁾ 倉井 由香¹⁾ 小祝 梓¹⁾
薄井啓一郎²⁾³⁾ 仲澤 恵²⁾⁴⁾ 阿久津郁夫²⁾⁵⁾

後ろ向き研究は感染症の分野でしばしば用いられ、その代表的な研究デザインとして後ろ向きコホート研究や症例対照研究があげられる。後ろ向きコホート研究は治療薬など効果の調査に、症例対照研究は危険因子など要因の調査に用いられる。

本演題では、後ろ向き研究を抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team : AST) 活動に適用した例として、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (Extended spectrum β -lactamase : ESBL) 産生菌の治療とクロストリディオイデス・ディフィシル感染症 (*Clostridioides difficile* infection : CDI) の危険因子を取り上げる。

まず、近年第 3 世代セファロスポリン系のセフォタキシムに耐性の大腸菌が増加していることが報告されており、このことから ESBL 産生の大腸菌も増加していることが推測される。ESBL 産生の大腸菌が増加した場合、尿路感染症、胆嚢炎、胆管炎、発熱性好中球減少症、術前予防抗菌薬投与などの各種診療ガイドラインの経験的治療や第 1 選択薬にカルバペネム系抗菌薬の投与が推奨される可能性がある。その結果、カルバペネム系抗菌薬の使用量が増加し、その結果カルバペネム耐性菌の増加を引き起こすことが懸念される。

次に、*Clostridioides difficile* は抗菌薬関連下痢症の主な原因菌であり、CDI 発症は患者への負担のみならず、入

院期間の延長や医療費の増加をもたらす。CDI 発症の危険因子には抗菌薬投与が挙げられ、不必要な抗菌薬投与を抑制できれば CDI 発症もおおのずと低下すると考えられる。

ESBL 産生菌の治療にカルバペネム系以外の抗菌薬はどのような場面で用いることができるか、また CDI 発症を低下させるための抗菌薬投与の抑制にはどのような方法があるか、過去の後ろ向きコホート研究や症例対照研究の論文を参考に、当院の AST 活動とその評価を提示する。

S21-2. 当院の *Clostridioides difficile* infection (CDI) 診療における重症度判定 MN 基準の現状とこれから：縦断研究

名古屋市立大学病院感染制御室¹⁾、同 薬剤部²⁾
朝岡みなみ¹⁾²⁾ 中村 敦¹⁾
堀田 康弘²⁾ 木村 和哲²⁾

【背景】*Clostridioides difficile* は医療関連感染を起こす嫌気性菌で最も多く、下痢症や偽膜性腸炎などの多様な症状を示す。*Clostridioides difficile* infection (CDI) は重症化して死亡に至るケースもあることから、予後予測や治療薬の選択において精度の高い重症度判定が必要となる。しかし各国ガイドラインが提唱する既存の判定法では陽性項目数が少なく、CDI 症例のほとんどすべてが重症の基準を満たしてしまうことが指摘されている。このような現状を打破すべく、2017 年に本邦初の CDI 重症度スコアリングシステム MN 基準が提唱された。臨床・検査・画像データ 8 項目を組み合わせたスコアリングは、先行研究および各国ガイドラインを参考に、かつ日本の現状を考慮して作成されたが、国内症例による検証が必要とされている。

自施設の AST 活動において、これまでの限定された取り組みを拡充するために、MN 基準を活用した介入支援を計画した。そのために、まず CDI 診療の実態調査と MN 基準の検証を行い、その精度およびスコアリングに用いる項目の妥当性について検討した。

【検証方法】自施設において 2015 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日に CD toxin 陽性となった 66 症例 (18 歳未満、再発例を除く) を対象とし、診療録から後方視的に調査した。28 日以内の死亡、結腸切除、ICU 管理を、臨床的重症イベント (以下、イベント) とし、1) MN 基準で分類された群のイベントに対する感度/特異度を検証した。また、2) MN 基準でスコア化した 8 項目の説明変数とイベントの関係性について、単変量および多変量解析を行った。

【結果】1) イベントに対する感度/特異度は、劇症群は 0.50/0.91、重症・超重症群は 1.00/0.89 であった。2) イベントに対する Cramer の連関係数は、血清アルブミン値 (0.824) が最も高く、次いで白血球数 (0.797) であった。さらに、数量化 2 類および変数選択により、この 2 つの項目でイベントを説明できることが示唆された。CDI の重症化を予測する上で、血清アルブミン値や白血球数の変動が重要な要因であることが示された。

【考察】本調査では MN 基準は重症・超重症群の感度/特異度が高く、重症度判定ツールとしての有用性が示唆され

た。一方で、本調査の限界として、重症度の判定に必要なデータが欠損している症例が少なくなかった。また選択された治療薬が、重症度判定結果から導き出されるガイドラインの推奨薬と異なる症例も散見された。現在、観察や検査体制を整備し、正確な重症度判定に基づいた治療薬選択の支援を目指している。CDI診療での介入支援の精度を上げるため、今年度から更なる取り組み改善をしている。その成果についても併せて報告する。

S21-3. 分割時系列分析によるカルバペネムを対象としたAST活動評価

国立国際医療研究センター病院薬剤部

赤沢 翼

抗菌薬適正使用支援チーム（AST）活動には、「感染症治療の早期モニタリングとフィードバック」が有効な手段として推奨されており、さらに「抗菌薬適正使用に係る評価」を行うことも含まれている。評価のプロセス指標として抗菌薬使用量（AUD）や抗菌薬使用日数（DOT）があり、病院であればAMR臨床リファレンスセンターが主体となり厚生労働省委託事業として運用されている感染対策連携共通プラットフォーム（J-SIPHE）などを活用することで、比較的簡便にAUDやDOTの集計及び継続的なグラフを作成することができ、他施設のデータとの比較も可能である。

AST活動の評価として、一定期間における活動実施前後のAUDやDOTを比較する場合、月単位などでの平均値を検定すれば、統計学的有意差をもって増減したのかを評価できる。しかし、この方法ではAUDやDOTが時系列にどのように変化したかを評価することができない。そこで用いられるのがこの時間の経過を含めて分析できる分割時系列分析であり、EZRなどの無料の統計解析ソフトでも行うことができる。分割時系列分析は、AST活動の評価を院内だけでなく院外へ情報発信をする際にも有用な分析手法であると考えられる。

当院でのAST活動に関しては、感染症専門医による感染症コンサルテーションから始まり、カルバペネムを対象としたICTによる使用状況のモニタリングとメールによる医師へのフィードバックを経て、ASTによる処方後監査とフィードバックという段階的な取り組みを行ってきた。この処方後監査とフィードバックという手段により他の抗菌薬の使用の増加を引き起こすことなく、カルバペネムのDOTが減少に転じた。そこでカルバペネムのDOTを指標に分割時系列分析によるAST活動の評価を後方視的に行った。本講演では、分割時系列分析の概要とAST活動の評価について紹介したい。

S21-4. 分割時系列分析を用いた抗菌薬適正使用支援チームの活動評価

昭和大学藤が丘病院薬剤部¹⁾、昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門²⁾

鈴木 絢子¹⁾²⁾

分割時系列分析（interrupted time series analysis：

ITSA）は介入前後でアウトカムがどのように変化するかを分析する準実験的研究の1つである。近年、抗菌薬適正使用支援（Antimicrobial Stewardship：AS）の加算が取得できるようになり、抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team：AST）の活動が高まっている。そのためAST活動の介入が診療に及ぼす影響を調査する必要がある。昭和大学藤が丘病院では2018年4月にASTを開始した。カルバペネム系薬を使用している患者に関して診療録より適正使用を評価しフィードバックを行った。数日後に確認し、順守の得られない主治医には直接電話介入を行った。それらの前後で使用量としてdays of therapy per 100 patient-days（DOT）の変化について分割時系列分析を用いて評価した。AST介入前1年間（pre-AST）と、介入後1年間（post-AST）について毎月のDOTデータを収集した。DOTは12カ月間の平均値としてpre-ASTでは3.57であったのに対してpost-ASTでは2.95に減少した。またITSAを用いると、pre-ASTの期間においてDOTは増加傾向であり（ $\beta_1 = 0.101$, $p = 0.007$ ）、介入時における減少と（ $\beta_2 = -0.686$, $p = 0.049$ ）、post-ASTにおける継続的な減少傾向（ $\beta_3 = -0.211$, $p < 0.001$ ）が確認され、より具体的な介入効果の評価につながった。ITSAを使用した解析を行った際のデータの収集、データシートの作成、結果、グラフについて説明する。ITSAはAST活動の評価するツールのひとつとして活用できると考えられた。

ミニシンポジウム1：歯科を“薬剤耐性菌のパンドラの匣”としないために今日からできること

MS1-1. 歯科領域における抗菌薬の使い方—基本編—

医療法人社団松和会池上総合病院口腔外科

金子 明寛

1. 歯科処方の実態 2016年の歯科レセプト情報・特定健診等情報データベース（歯科NDB）情報に基づく歯科処方に関する石金の報告¹⁾によると

1) 歯科における抗菌薬処方量は医科処方量の10%である。

2) 歯科では98.4%が外来経口処方、院内処方の占める割合が74.4%と高い。

3) 医科に比べて抗菌薬の使用量は少ないが、セファロスポリン系薬の使用割合は医科が23.1%に対して歯科では65.1%を占める。同様にマクロライド系薬では歯科18.9%、医科36.9%、ペニシリン系薬は歯科5.5%、医科29.2%およびキノロン系薬は歯科8.7%、医科8.1%であった。

4) 歯科では第三世代セファロスポリン系抗菌薬の占める割合が高く、院内処方薬として多く使用されていた。

5) 歯科において一般的に適切な処方と考えられるアモキシシリン、アモキシシリン/クラバン酸およびクリンダマイシンの処方は少なかった。

2. 今後の歯科処方 口腔レンサ球菌などのグラム陽性球菌が標的菌である歯科では基本抗菌薬はアモキシシリン

である。菌性感染症治療薬の選択では嫌気性菌を含め標的菌とする。Prevotella 属の産生するβ-ラクタマーゼはペニシリンおよび第三世代を含むセファロスポリンおよびペニシリンを分解するがクラブラン酸およびスルバクタムに阻害される。そのため、感染症治療薬としてはβ-ラクタマーゼ阻害剤とアモキシシリンの合剤が中等症以上の菌性感染症では第一選択となる。ペニシリンアレルギーの患者に対してはクリンダマイシンが第一選択薬となる。

3. 予防抗菌薬の過剰使用を改める ペニシリン系薬または第一世代のセフェム系薬を術前1時間前から服薬し術前服薬のみの単回投与にすることが望ましい。抜去歯等の状態においては単回投与のみでは困難と思える時には継続処方をするが2日間までが望ましい。

1) 石金正裕：歯科外来における抗菌薬使用量の実態と課題。薬局 71：2264-2269, 2020

MS1-2. バイオフィルムの基礎

SUBARU 健康保険組合太田記念病院¹⁾、東海大学医学部付属八王子病院専門診療学系口腔外科学²⁾

中西 康大¹⁾²⁾坂本 春生²⁾

バイオフィルムと聞くと「細菌の塊」とか「ヌメヌメしている」等とイメージされる方々も多いと思います。ではなぜ、細菌は塊を作り、ヌメヌメしているのでしょうか。そんなこと考えたことない！方もいらっしゃるかもしれませんが、細菌が集団になって、細胞外マトリクス成分を産生することでヌメヌメさせていると答えられる方は多いと思われます。ただ、細菌は塊を作ると、内部に位置する細菌は栄養が少なく、飢餓状態になりやすいですし、外部に位置する細菌は環境ストレスに曝されやすい状態になってしまいます。では、細菌は集団のどの位置に自分が存在しているかを把握し、集団で遺伝子発現をコントロールしているとしたらどうでしょうか。

近年、細菌はバイオフィルム内で、細菌間コミュニケーションを行うことにより、遺伝子発現がコントロールされ、集団を形成している可能性が研究されてきています。つまり、興味深いことに、バイオフィルムをスイミーに例えると、細菌自身は、自分は目玉の役割をすべきなのか、背びれの役割をすべきなのかを、細菌間コミュニケーションにより把握し、その場所で生き延び易いような遺伝子制御している可能性があるのです。

さらに、バイオフィルムは、臨床では単一細菌種より複数菌種で構成されていることが主とされます。複数の構成細菌種によって、バイオフィルム内の局在性が変化し、外部ストレスの耐性能が変化することもわかってきています。抗菌薬を使用する際に、嫌気性菌などターゲットとしたい細菌が実はバイオフィルムの内部に局在しており、血流が乏しいためにバイオフィルム感染症の治療に難渋すること多いかもしれません。抗菌薬を投与することも必要ではあると思われますが、バイオフィルム感染症の治療＝抗菌薬となってしまうと、ターゲットとする細菌にはあまり効果がなく、多剤耐性菌を生み出しやすくなります。

では、どのようなことが必要なのでしょう。バイオフィルム全体に抗菌薬が到達し易い環境を作ることも必要だと思います。ドレナージはこの一役を担ってくれます。ドレナージにより細菌数の減少や酸素化がはかれるだけでなく、バイオフィルムの内部に位置する嫌気性菌などの局在や、細菌間コミュニケーションを乱すことができます。ドレナージにより内外の細菌の局在が混ざること、バイオフィルム集団制御の破壊につながる可能性が考えられます。

現在、バイオフィルム感染症の治療薬は、抗菌薬の使用が中心ではありますが、抗菌薬は、血流が介在している部分に存在する全身の常在菌に平等に作用してしまいます。これが、多剤耐性菌の出現につながることは事実です。バイオフィルムの集団制御研究がさらにすすみ、集団制御に関与するシグナルを応用できるようになれば、効かせたい細菌を選択できるようになり、多剤耐性菌の出現減少につながるかもしれません。

MS1-3. 口腔細菌叢のリプレースメントセラピー

鶴見大学歯学部探索歯学講座

花田 信弘

歯周病菌の *Porphyromonas gingivalis* の反復経口投与が回腸の腸内微生物叢の変化を介してエンドトキシン血症を誘発することが動物実験で明らかにされた。*P. gingivalis* の経口投与は、腸の透過性に関与する遺伝子発現を下方制御する。この現象には歯周病菌の Outer membrane vesicle (外膜小胞 (OMV)) が関与していることが考えられる。*P. gingivalis* には多数の OMV が存在している。*P. gingivalis* の OMV は、リポ多糖類 (LPS)、線毛およびジンジパインを含む広範囲のビルレンス因子を含む。*P. gingivalis* 以外にも OMV を放出して、腸管に悪影響を与える歯周病菌が多数含まれている。また、*Fusobacterium nucleatum* の Fap2 タンパク質は、T 細胞免疫受容体との結合によって NK 細胞媒介性腫瘍死滅を阻害する。このような機構により口腔の *F. nucleatum* は大腸がんに関連するのであろう。さらに、口腔の *Klebsiella pneumoniae* は、抗菌薬による腸内微生物叢の乱れがあると、腸管内に定着し TH1 細胞の過剰な活性化による炎症を引き起こす。口腔細菌叢の構成細菌を共生細菌、病原性共生細菌、病原性の鍵を握る病原体の3種に分類することができる。鶴見大学歯学部附属病院では病原性の鍵を握る病原体（キーストーン病原体）を口腔から除菌し、共生細菌に置換する外来診療を実施している。外来で実施している細菌置換療法（リプレースメントセラピー）は病原性の鍵を握る病原体をカスタムトレーと歯面消毒剤で一時的に除菌し、プロバイオティクスや唾液中の共生細菌で置換する医療技術である。唾液細菌検査には BML, GC 両者の委託検査を利用しているが、モバイル PCR での検査技術の確立にも努めている。口腔での病原性の鍵を握る病原体として *Porphyromonas gingivalis* と齲蝕細菌 *Streptococcus mutans* の2菌種を中心に患者口腔内からの除菌を目指している。リプレースメン

トセラピーを実施すると、もともと平均 300 菌種いた細菌種が平均 150 菌種に減少した。減少した細菌種を調べると、大幅に減少したのは *Fusobacterium nucleatum* であった。一方で口腔常在菌のなかでも共生細菌と考えられる *Streptococcus salivarius* はその数を著しく増大させた。口腔は腸管とは異なりプロバイオティクス単独では、歯や舌の表面のバイオフィルムを除去できない。口腔微生物叢と腸内微生物叢の改善のために、歯科医療と連携したリプレイメントセラピーが必要だと思われる。

ミニシンポジウム 2：ワクチンを科学する

MS2-1. ウイルスとは

大阪大学微生物病研究所

松浦 善治

人類の歴史は感染症との戦いであり、致死性の高いウイルス感染症が幾度となく出現し、新大陸に麻疹や天然痘が持ち込まれて先住民の半数は死亡した。近年のグローバリゼーションや自然破壊等の人的要因によって感染症の様相は大きく変容し、地球温暖化によって感染症の媒介蚊の生息域が拡大し、デング熱、黄熱、ジカ熱等の熱帯感染症の発生域が拡大している。2003 年の重症急性呼吸器症候群ウイルス、昨年末に中国武漢で発生した新型コロナウイルス、ニパウイルス、そして、エボラウイルスはコウモリが自然宿主であり、人類の脅威となる新興ウイルス感染症の多くは人獣共通感染症である。特に、新型コロナウイルスのパンデミックは全世界で猖獗を極め、人類がいかにウイルス感染症に無防備であるかを改めて思い知らされた。しかしながら、病気を起こすウイルスはほんの一握りであり、ほとんどのウイルスは宿主と平和に共存している。ウイルスは細菌と違って、生きている細胞にしか感染できず、また、どんな生き物にも必ずウイルスが検出される。自分の設計図だけを小さな殻に詰め込んで、細胞間を渡り歩きながら命を繋いでいるウイルスは、健気で逞しい生命体である。本講演では、そのようなウイルスを概説したい。

MS2-2. ワクチンによる免疫応答の基礎的解説

東京慈恵会医科大学細菌学講座¹⁾、同 バイオフィルム研究センター²⁾、東北大学感染制御インテリジェンスネットワーク³⁾、国立感染症研究所真菌部⁴⁾、同 ハンセン病研究センター⁵⁾

金城 雄樹¹⁾²⁾³⁾ 宮崎 義継⁴⁾⁵⁾

ワクチンは Vaccine Preventable Diseases (VPD) の感染予防において有用である。特定の病原体に対するワクチンを接種することにより、ワクチン抗原に対する特異的な免疫応答が誘導されると、その病原体による感染症を予防する効果が期待される。免疫応答には自然免疫と獲得免疫が存在するが、ワクチンの効果は、抗原特異的な免疫応答である獲得免疫をしっかりと誘導できるかどうか、また記憶免疫を誘導できるかどうかが鍵になる。一方で、獲得免疫の誘導には自然免疫も重要な役割を担っており、効率良く獲得免疫を誘導するためのアジュバントも重要である。

ワクチンによってもたらされる免疫応答の基礎を再確認

することは、免疫学的視点から現行ワクチンの効果と課題を再認識することに繋がるとともに、さらに有効なワクチンの開発について考える機会になると思われる。本講演では、ワクチンによって誘導される免疫応答、特に肺炎球菌感染症と肺炎球菌ワクチンを例にあげて、抗体産生誘導および抗体を介する感染防御機構を中心に解説したい。

MS2-3. アジュバント開発研究の新展開；ポストコロナ時代を見据えた新次元ワクチン研究へ

東京大学医科学研究所¹⁾、医薬基盤健康栄養研究所²⁾

石井 健¹⁾²⁾

新型コロナウイルスのパンデミックは、人類がいまだ感染症を克服できていない事実を我々に突き付け、ワクチン研究の必要性を浮き彫りにした。世界中で巨費を投じ、一刻を争う形でワクチン開発が行われているが、有効性の予測は不可能であり、また個人の免疫反応の多様性からその効果が個々の事例で異なるなど、多くの問題を孕んでいる。現行の方法で果たして有効なワクチンが生まれるのか、ポストコロナ時代のワクチン開発研究はいかにあるべきか、答えを知るものはいない。本発表で我々がやっているワクチン開発研究の一端をお話できればと考えている。一方で、ワクチンは既に医薬品開発において温故知新のモダリティーとして知られ、将来はがんやアレルギー、各種免疫「関連」疾患に対する先制医療の一翼を担うと考えられている。過去 20 年にわたる自然免疫、樹状細胞に関する基礎研究成果が、感染症のみならず、生活習慣病やがん、アレルギーなどの発症メカニズムの解明や、ワクチン、免疫療法などの臨床応用研究へ広がりを見せているためである。基礎免疫研究分野でも新たな潮流の変化が見られている。病原体の認識機構の研究で勃興した自然免疫の領域では、宿主細胞自体のストレス、ダメージ、細胞死によって放出される宿主成分が、病原体に対する免疫反応やワクチンのアジュバントの作用機序の一端を担っていることが明らかになりつつある。時間が許せば、新規のワクチン、アジュバントの開発研究の成果、安全性の研究にも通じるトランスクリプトーム解析によるアジュバントデータベース、細胞死による核内サイトカイン、細胞外核酸によるアジュバントの作用機序、免疫学的意義に関する我々の研究室の新たな知見を発表したい。

ミニシンポジウム 3：ワクチン update

MS3-1. ポリオ根絶計画の最終段階

国立感染症研究所ウイルス第二部

西村 順裕

ポリオ（急性灰白髄炎）は小児麻痺とも呼ばれ、急性弛緩性麻痺を主徴とする。ポリオウイルスは主として糞口感染により伝播し、国内では 1960 年に大流行を起こした。しかし、非常に有効な弱毒化経口生ポリオワクチン (oral poliovirus vaccine : OPV) により制圧され、1980 年の患者を最後に野生株によるポリオ症例は報告されていない。一方、世界においては 1988 年の WHO 総会にて世界中のポ

リオ根絶を目指す決議が採択され、そのゴールは2000年に設定された。その後WHOが中心となり推進された世界ポリオ根絶計画ではOPVが功を奏し、野生株によるポリオ症例は激減した。しかし、当初の目標から20年が経過した現在においても、未だ三カ国（アフガニスタン、パキスタン、ナイジェリア）が野生株流行国に指定されている。さらにワクチン接種率の低い地域では、OPVが長期間伝播して変異し、野生株と同様に麻痺を起こす強毒なワクチン由来ウイルス（vaccine-derived poliovirus：VDPV）によるポリオ流行が頻発している。

ポリオウイルスには血清型が三種類あり、1型、2型、3型に分類される。2型および3型の野生株はそれぞれ2015年と2019年に根絶宣言され、残る野生株は1型のみである。しかし、現在大きな問題となっているのは2型VDPVである。2型野生株は1999年を最後に検出されていなかったため、2016年に従来使用されていた三価OPVから二価OPV（1型と3型のみで、2型を含まない）への切り替えが世界的に実施された。しかしその結果、それまで潜在的に伝播していたと考えられる2型VDPVがワクチン接種率の低い国や地域で顕在化し、ポリオの再流行を引き起こしている。

WHOはポリオ根絶の最終段階を見据え、「ポリオウイルス病原体バイオリスク管理に関する世界的行動計画」を2014年に公開した。この計画では、ポリオウイルスが根絶された後、ポリオウイルス取扱施設（ワクチンメーカー・研究機関など）から社会へのポリオウイルス再侵入のリスクをなくすための厳格な管理を求めている。特に、最も早く根絶された2型ポリオウイルスについては、1型・3型に先立って封じ込めが進行している。

本講演では、世界ポリオ根絶計画の進捗状況と、ポリオウイルス封じ込めの準備状況を概説する。

MS3-2. ロタウイルスワクチンの定期接種導入

国立感染症研究所感染症疫学センター

神谷 元

ロタウイルスは、国内では例年12月から5月にかけて流行する急性胃腸炎の原因ウイルスであり、感染力が非常に強い。たとえ衛生状態が改善されている先進国でもウイルスの感染予防はきわめて難しく、事実上生後6カ月から2歳をピークに、5歳までに世界中のほぼすべての児がロタウイルスに感染し、胃腸炎を発症するとされている。ロタウイルス感染による胃腸炎は重症化しやすく、世界中で多くの5歳以下の小児がロタウイルス感染症により死亡しており、社会的なインパクトは大きい。

感染しやすく、また疾病負荷の大きいロタウイルス胃腸炎に対し、ワクチン接種による予防は非常に有効な手段である。現在では世界的に2つのロタウイルスワクチン（経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン：RV1、5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン：RV5）が認可、承認されており、100カ国以上で使用されている。日本においてもようやく2020年10月1日よりロタウイルスワクチンが定期接種と

して接種されることになった。

今回はロタウイルスワクチン定期接種化までに得られた国内のロタウイルスに関連する知見や定期接種後注意すべき点などについてご紹介する。

MS3-3. 成人・高齢者における任意接種ワクチン

東京ベイ・浦安市川医療センター

織田錬太郎

本邦では依然として「ワクチンはこどものためのものである」と考える人が多い。しかし、本来はVPD（Vaccine Preventable Diseases）は小児だけに存在しているわけではない。むしろ小児に対する予防接種が近年、定期接種となるワクチンが増加し環境が改善している一方で、成人に対するワクチンはまだまだ認知度が低い。麻疹・風疹・ムンプス・水痘に対するキャッチアップ接種の課題は残されたままで、特に麻疹・風疹は海外からウイルスが持ち込まれる度に流行を繰り返して同じ過ちを繰り返している。また、高齢者や妊婦などの体の弱いワクチンで守るべき対象に対するワクチン接種の普及も課題である。具体的には高齢者では肺炎球菌・带状疱疹・破傷風など、妊婦には百日咳などに対するワクチン接種を検討すべきだが、実際には課題も多い。限られた時間であるが、本邦での現状と臨床の実際、今後の展望・課題について述べようと思う。

ミニシンポジウム4：海外における感染症アウトブレイクと対応の実際

MS4-1. WHO GOARNの派遣経験の紹介

東京都保健医療公社豊島病院感染症内科

足立 拓也

世界保健機関（WHO）のGlobal Outbreak Alert and Response Network（GOARN）は、国際的な緊急対応を要する感染症が発生した際に、現地調査を行い対応策を立案できる即戦力人材を募集するネットワークである。演者はこれまで、シエラレオネにおけるエボラ出血熱の流行（2014～2015年）、バングラデシュ・ミャンマー国境の難民キャンプにおけるジフテリアの流行（2017～2018年）、イエメンにおけるコレラとジフテリアの流行（2019～2020年）の計5回にわたり、GOARN短期コンサルタントとして現地に派遣され、現地対策チームの一員として活動した。国際的なアウトブレイク対策チームへの参加を通して、国内では得難い貴重な経験を積むことができ、演者にとって大きな成長の糧となった。GOARNの人材育成、応募のプロセス、安全対策、現地活動について、紹介する。

MS4-2. JICAの立場から（国際緊急援助隊での活動を通して）

岡山県保健福祉部¹⁾、国立国際医療研究センター国際医療協力局²⁾

市村 康典¹⁾²⁾

エボラ出血熱は、エボラウイルスによる感染症である。ウイルスの種類によっては、致死率80～90%と報告されている重篤な疾患であり、主に患者の体液等に接触した際に粘膜等感染し、初期症状は発熱、倦怠感等がみられ、そ

の後、嘔吐、下痢等の腹部症状がみられることがある。重症例では、神経症状、出血症状などがみられ、死亡する場合もある。アフリカ中央部を中心にこれまでに20回以上の流行が報告されている。2013年末から2014年夏には、西アフリカ（ギニア、リベリア、シエラレオネ）で爆発的に流行し、世界保健機関（WHO）が「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（Public Health Emergency of International Concern：PHEIC）」を宣言している。

なかでも、コンゴ民主共和国では、1976年に同国で初めてエボラ出血熱が発見されてから、これまでに11回のエボラ出血熱の流行がみられている。

同国の流行のうち、直近のものでは、本年6月1日に世界保健機関（WHO）から、同国北西部に位置する赤道州においてエボラ出血熱に係る患者が新たに6人確認され、うち4人が死亡していることが発表され、現在対策が進められている。

その前回にあたる10回目の流行では、2018年8月、同国保健省及びWHOによって北東部の北キブ州での患者発生が宣言された。以後、北キブ州内の小さな町から感染が周囲の街に広がり、ブテンボという人の出入りの多い商業都市に広がったことでさらに感染が拡大した。また、ルワンダとの国境に近い東部の都市ゴマや、隣国のウガンダでも感染者が認められたことを受けて、WHOは2019年7月18日にPHEICを宣言した。

これらの状況を踏まえ、独立行政法人国際協力機構（Japan International Cooperation Agency：JICA）は、コンゴ民主共和国のエボラ出血熱の流行対策を支援するため、2019年8月10日から調査チームを同国へ派遣した。その調査結果及び同国政府からの要請を受け、国際緊急援助隊・感染症対策チームの派遣が決定された。私は、チームの2次隊として、2019年8月23日から9月9日までコンゴ民主共和国に派遣される機会を得た。本チームでは、首都キサンガニと、流行地域の隣接州であるチョボ州において、主にラボ機能・診断機能の評価、医療従事者向けの感染管理研修、検疫機能の強化が実施された。これらの活動内容を紹介するとともに、同国でのエボラウイルス病の制圧に時間を要している要因についても検討を加え、報告する。

MS4-3. 国境なき医師団のCOVID-19流行への対応について

国境なき医師団¹⁾、金沢クリニック²⁾

平井亜由子¹⁾²⁾青池 望¹⁾

国境なき医師団（以下MSF）は1971年に設立された民間の非営利医療援助団体であり、独立・中立・公平な立場で医の倫理に則って活動している。MSFは紛争、感染症の流行、自然災害、医療からの疎外など、さまざまな理由で医療ニーズと供給のマッチしていない、70以上の国と地域で医療を提供している。チームには医療従事者、物流、人事/財務などの専門家が所属し、多くが現地で採用されたスタッフである。

COVID-19は我々の活動現場でも多くの影響を及ぼしており、MSFはそれらへの対応に迫られている。

MSFのCOVID-19に対する3つの優先事項：

1. 保健当局をサポートし、感染者へのケアを提供
2. 弱い立場、リスクの高い人々を援助
3. 既存の医療活動を維持

上記の他に医療従事者の安全を確保しワクチンや治療薬の普及にも努める。

MSFの活動には常に課題が多いが、新型コロナウイルス感染症の流行によって難民キャンプや紛争地、HIV/エイズや結核が問題となっている国々、はしかの流行地などにおける活動はさらに困難なものとなっている。

以上を踏まえ、MSFは下記の活動を実施している。

医療活動：検査を含めた医療提供、医療物資の提供、感染予防対策の研修、疫学調査など

活動を支える後方支援活動：交通機関の確保、ITシステムの構築、ガイドラインの作成、広報活動など

本発表ではMSFのCOVID-19に対する対応について報告する。

ミニシンポジウム5：基礎研究で直面した壁と乗り越えた時の喜び

MS5-1. 膜小胞体

順天堂大学医学部附属浦安病院呼吸器内科¹⁾、東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾

南條友央太¹⁾²⁾

膜小胞体は微量粒子やmicroparticleとも言われる、直径が約50μmから1μm程度の大きさの粒子である。ある種の刺激によって細胞が活性化状態になったり、アポトーシスが誘導されたりすると、その細胞から遊離されてくることが知られている。膜小胞体にはmRNAやさまざまなサイトカインが含まれており、生体の恒常性維持において重要な役割を担っている。膜小胞体の研究はさまざまな分野で行われており、特に血小板由来の膜小胞体についてはアテローム血栓などとの関連で研究が盛んである。

感染症では起炎菌はさまざまな刺激を宿主細胞に与えることが知られている。そのため、留学先の研究室ではこの膜小胞体に注目し、様々なサイトカイン、特にIL-1サイトカインファミリーで近年新たに発見されたIL-36との関連について研究し、Aoyagiらはインフルエンザウイルスで感染した細胞から抽出された膜小胞体からインフルエンザウイルスを検出することを報告している。我々は、細胞内寄生菌である*Legionella pneumophila*でのマクロファージ由来の膜小胞体含有物の経時的変化などを検討し、帰朝後も研究室でこのテーマで研究を継続している。しかし、留学先で使用していた機械や試薬が異なっていたりなかったりすることにより、同様のステップを踏んでも膜小胞体思うように回収できないことがあった。さまざまな試行錯誤を行い、現研究室でも回収可能となった。留学を通じて得られた手技を持ち帰って、異なる実験施設でどう同じようにやっていくのか、どこでつまづいたか、

どう克服していったのかなどを提示していきたいと考えている。些細ながらも一臨床医が経験した基礎研究の困難さ・面白さを伝えることができ、一人でも多くの若手臨床医の先生に基礎研究に興味を持っていただけることができれば幸いである。

MS5-2. 新しい治療概念の構築を目指す基礎研究の重要性

東京都済生会中央病院内科

吉藤 歩

私は糖尿病および慢性腎不全患者の低免疫に伴う感染症に興味を持ち、その病態を解明したいという思いから、臨床だけでなく、基礎研究も行うこととした。

まず、学位論文としてのテーマは「慢性腎不全が腸内環境に与える影響」であった。慢性腎不全で増加する尿毒性物質は腸内細菌により産生されること、腸内には免疫が深く関与していることから、慢性腎不全の治療法に新たな風穴を開けたいという思いから研究はスタートした。慢性腎不全ラットモデル（5/6腎摘）を用いて、腸内環境について検討し、慢性腎不全では、*Lactobacillus* 属が低下し、腸内環境に変容をもたらす、尿毒性物質が増加、腸の tight junction が低下、leaky gut となり、全身性炎症を引き起こし、慢性腎不全の増悪につながる。*Lactobacillus* を補充により tight junction の発現が改善し、全身性炎症を抑え、慢性腎不全の増悪を抑制させることを明らかにした。本研究では、実験のセットアップ、無菌ラットモデルの作成法など多くの苦労があったが、私たちの立てた仮説を証明することが出来た時の喜びは非常に大きかった。

その後、留学先では、Uromodulin という蛋白について研究することとなった。Uromodulin は腎臓で産生され、尿中に最も多く存在する蛋白質で、血圧、尿酸のコントロールの他、尿路感染症の防御に重要なメカニズムをもつといわれている。Uromodulin は大腸菌の鞭毛構造 FimH と結合することで、大腸菌が膀胱表面に存在する Uroplakin receptor と結合し、感染が成立するのを防御する役割を持つ。ヒトのゲノム解析により、Uromodulin の遺伝子のリスクアレルの違いにより、Uromodulin の産生量が異なることが分かった。このリスクアレルが尿路感染症の発症に与える影響について検討するため、Uromodulin の Knockout mouse, Wild type mouse, Transgenic mouse に経尿道的に様々な病原性大腸菌を投与し、膀胱への定着の数を比較検討した。菌種により Uromodulin の効果が異なった。そこで大腸菌の鞭毛構造を生物物理学のグループと共同研究し、タンデム質量分析計を用いることで、原因となる鞭毛の構造の違いを証明することができた。本研究は一見すると単純な研究であるが、感染症領域に Precision medicine の概念を取り入れるという点で興味深いものとなった。また、違う分野の研究者と共同研究することは、今まで全く知らなかった世界を知ることが出来る喜びがある。

基礎研究は失敗の連続である。それでも誠意をもち、粘

り強く諦めずに継続することで、新しい知見をもたらす、疾患概念を変化させ、新しい治療、エビデンスの構築につながる事が出来るかもしれない。また、研究を通じて得られたアカデミックな思考は患者の病態生理の把握に大いに役立つと考えている。臨床での疑問を基礎に、基礎からの研究を臨床にという両輪が医学の発展には重要である。

MS5-3. 肺炎球菌ワクチンの基礎研究を通じて経験した葛藤と乗り越えた時の喜び

埼玉医科大学総合医療センター総合診療内科

三村 一行

医学部を卒業後、臨床医として働く中で、特に感染症および呼吸器分野に興味を持ち、その分野の様々な学術論文を読むことに悪戦苦闘してきた。その中で感じたことは、学術論文が医学部生時代に書いていたレポートとは異なるということであった。それは、レポートは自分が勉強した内容や苦勞を教師という一人の査読者にのみ伝えればよいが、学術論文はその分野に興味を持つ研究者や医療従事者など、一人でも多くの読者に、できる限り長く読み継がれることを目的としているということだ。そして、その目的のためにはできるだけ多くの先行研究に目を通し、しっかりとしたデータを開示し、合理的で丁寧な論証を行った上で、その論文の限界を表明することが必要であることも感じていた。臨床に携わる中で、私もいつか研究を行い、学術論文を書いてみたいという思いを秘めていたところ、東邦大学医学部微生物・感染症学講座において、大学院生として研究を行うという貴重な機会を得ることができた。

私の主な研究テーマは、インフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎における肺炎球菌結合型ワクチンの効果についてであった。色々つらいこともあったが、努力しても報われない経験や葛藤を通して、自分なりに考えたことや事後的に得られたことについて、本ミニシンポジウムを通して述べてみたい。

初心者のための入門講座 1

BL1. 臨床研究法と人を対象とした医学系研究に関する倫理指針入門

東邦大学医学部臨床研究支援センター¹⁾、同 微生物・感染症学講座²⁾

吉澤 定子¹⁾²⁾ 石井 良和²⁾ 館田 一博²⁾

臨床研究を実施する上で、「倫理委員会への申請」はやや敷居が高く、「倫理申請書類の作成」は難解で可能な限り関わりたくない作業に感じられる。しかしながら、コツを掴めばそれほど難解ではない可能性がある。臨床研究は、大別すると次の3つがポイントとなる；1. 前向きか後ろ向きか、2. 介入の有無、3. 侵襲の有無。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」によると、介入とは、「研究目的で人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因の有無又は程度を制御する行為」と定義される。すなわち、健康の保持増進につながる行動や、傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査、看護ケア等について、意図的に変化させる、又は変化させないようにすることを指す。具

体的には、作為又は無作為の割り付けを行うことや盲検化等を行うことを指し、単一群に対して対象者の健康に影響を与えると考えられる特定の要因を設定する場合も含まれる。なお、能動的に医療介入を行った場合でも、通常の診療の一環として行った場合は介入ではなく、前向きの観察研究となるが、研究目的で医療を行った場合は介入となる。一方、侵襲とは、「研究目的で行われる、穿刺・切開・薬物投与・放射線照射・心的外傷に触れる質問等によって、研究対象者の身体又は精神に障害又は負担が生じること」と定義される。その中でも、投薬、CT・PET検査、腰椎穿刺、心的外傷に触れる質問等は「軽微な侵襲を超える侵襲」とみなされる。採血などの一般健康診断で行われる範疇の検査や、研究のために通常検査に上乗せして検体採取する等は、「軽微な侵襲」とみなす。「介入あり、軽微な侵襲を超える侵襲あり」の研究を実施する際には、臨床研究保険への加入など、研究に係る有害事象への補償のための措置をとる必要があり、モニタリングの実施、臨床試験公開データベースへの登録が必要である。新たな治療法の開発においては、基礎研究により疾病の病態を明らかにし、開発された医薬品の有効性安全性を段階的に検証していくことが必要不可欠である。しかしながら、2019年末に突如出現し瞬時に世界的に蔓延したCOVID-19のように、可及的速やかに有効な薬剤が必要となる場合には、ドラッグ・リポジショニングも含めた最適な治療法を探索する必要性が生じる。実際に様々な薬剤の抗ウイルス作用が期待され、使用されたが、これらは未承認薬、適応外使用に該当し、研究目的である場合には、「特定臨床研究」と判断される。2018年4月に施行された臨床研究法では、適応外、未承認医薬品等や製薬企業の研究資金を受ける研究を「特定臨床研究」と位置づけ、法を遵守した研究の実施が必須となる。認定された臨床研究審査委員会において審査（有料）される必要があり、治験同様の実施レベルが求められる。本講演では、倫理指針、臨床研究法の要点を踏まえて臨床研究を立案・実施する上でのポイントについて概説する。

初心者のための入門講座2

BL2. グラム染色入門

東邦大学医療センター大森病院臨床検査部

佐々木雅一

デンマークの細菌学者ハンス・クリスチャン・グラムが1884年に考案した細菌を染め分けるグラム染色は、1世紀の時を経て変わることなく感染症診療に利用されている。ヒトの細胞と異なり、一部を除いて細菌は細胞壁を有する。この構造の違いにより、グラム陽性（青色）、グラム陰性（赤色）と染め分けることができる。この染め分けが、抗菌薬使用の一つの指標となる。染色性だけではなく、菌の形態や配列により菌種レベルまで推定出来る場合がある。ここまで推定出来ればより最適な抗菌薬を選択することが可能となる。細菌だけではなく、白血球や上皮などの細胞成分の観察、特に貪食像などは起因菌であるか否かの

重要な所見の一つとなる。このように、そのメリットは大きいものである。しかし、落とし穴も存在するため注意が必要である。

少し硬い出だしとなりましたが、本セッションは「初心者のための入門講座～グラム染色入門」です。これからグラム染色を始める方を対象とした内容を準備しています。グラム染色に興味を持ってる薬剤師や看護師、医師の方など職種を問わず気楽に参加して頂ければ幸いです。

初心者のための入門講座3

BL3. PK-PD はじめの一步—抗菌薬を“最も効果的”に使う方法を考える—

東邦大学医療センター大森病院薬剤部¹⁾、東邦大学薬学部臨床薬学研究室²⁾

花井 雄貴¹⁾ 松尾 和廣²⁾

草野 歩¹⁾ 西澤 健司¹⁾

感染症治療は、いかに原因となっている病原微生物を特定し、それに最も有効な抗菌薬を投与することが肝要です。しかし、病原微生物が多岐にわたるように、抗菌薬もさまざまな種類があり、薬剤ごとに異なる特性を有しています。そのため、感染症治療に抗菌薬を用いる場合は、その特性を十分に理解するとともに、適切な用法・用量を設定して有効性を高める必要があります。また、抗菌薬もそれぞれ副作用を有しているため、投与方法の工夫によってなるべく副作用を軽減した形で投与することも重要です。近年、「抗菌薬の適正使用」というキーワードをよく耳にしますが、最適な抗菌薬と適切な用法・用量を決定し、できるだけ短期間に投与することで、最良の臨床効果を得るだけでなく、副作用の軽減や薬剤耐性菌の出現を抑制することが期待されています。

この抗菌薬の適正使用において、重要な学問の一つに薬物動態学(Pharmacokinetics: PK)、薬力学(Pharmacodynamics: PD)があります。2016年に発表された「薬剤耐性(AMR)アクションプラン」においても、戦略5.3で「抗微生物薬を最適に投与するために必要な最近の薬物動態学/薬理学理論等に基づいた用法・用量設定」が明記されています。しかし、これらの学問は薬学部ならではのものですが、基本的なことを忘れてしまったり、新しい考え方を知らなかったりすることで、PK-PDに基づいた薬の評価や、患者、医師、看護師などからの質問に難渋することがあります。また、数学的知識や専門知識が必要であり、「難しくてよくわからない」として拒否反応を示す方も少なくないかもしれません。

そこで、本講演では抗菌薬領域において、PK-PD理論の中でも臨床現場で特に頻用される知識について解説します。「PK-PD理論って何？なぜ薬や患者さんで用法・用量がそんなに異なるの？」などのように日頃よく思う疑問を解決するため、また、抗菌薬治療を理解する力を養うためのはじめの一步にしてみませんか。

初心者のための入門講座 4

BL4. 感染症対策へのゲノム編集技術の応用—CRISPR/Cas9 システムによる新規の細胞株の創出—

国立感染症研究所細胞化学部¹⁾, 同 ウイルス第三部²⁾

中村 (桶本) 優子¹⁾ 染谷 健二²⁾ 齊藤 恭子¹⁾
山地 俊之¹⁾ 竹田 誠²⁾ 花田賢太郎¹⁾

近年のゲノム編集技術の発展はめざましく、基礎研究分野のみならず作物育種など多方面における応用例が報告されており、また、様々な疾患の治療応用に対する期待も大きい。本発表では、ゲノム編集技術の一つである CRISPR/Cas9 システムの基礎とともに、これを感染症対策の基盤整備に活用した我々の最近の研究成果を紹介したい。

世界保健機関 (WHO) では急性灰白髄炎 (ポリオ) の根絶に向けた取り組みを推進しており、日本においても生ポリオワクチンの定期予防接種にかわり不活化ポリオワクチンの定期接種が導入されたことは記憶に新しい。さらに、WHO の定める「野生株ポリオウイルスの型特異的根絶および経口ポリオワクチン使用の段階的停止後におけるポリオウイルス取扱い施設関連リスクを最小化するための WHO 世界的行動計画第 3 版 (GAPIII)」においては、ポリオウイルス (PV) を含む可能性のある研究室材料や検体等の適正管理が強く求められ、PV の拡散を防ぐ措置がこれまで以上に必要とされている。我々は、過去に採取された検体由来試料、あるいは現在もポリオ (生ワクチン由来ポリオも含む) の流行が続く地域で得られた検体材料からウイルス分離・増殖操作を行う際、意図せず PV を増殖・拡散させてしまう危険性を危惧した。そこで、GAPIII に対応できるウイルス分離細胞株として、PV 増殖能を欠損させた Vero 細胞由来の新規細胞株を CRISPR/Cas9 を用いて樹立することとした。

Vero 細胞は広汎なウイルスに対して高い感受性を示し、ワクチン産生株としても用いられる有用なウイルス分離細胞株の一つであるが、PV の受容体である CD155/Poliovirus receptor (PVR) を発現しており、PV に対する感受性も高い。そこで、CD155/PVR をコードするゲノム領域を CRISPR/Cas9 により欠失させ、CD155/PVR 完全欠損細胞株を樹立したところ、PV の感染性および増殖性が消失した。また、日本脳炎ウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルスなどに対しては、いずれも親株である Vero 細胞と同等の高感受性を示すことも確認された。すなわち、PV に対する感受性は消失しながらも他のウイルスへの高感受性は維持した Vero 由来の新規ウイルス分離細胞株が樹立され、その有用性に期待している。

このように、ゲノム編集技術を用いることで、特定のウイルスなど病原体に対する感受性を変化させた細胞株あるいは動物モデル等を作成することが可能である。また、病原体の感染機構に関与する因子の検索・同定を行うことも可能であり、ゲノム編集は今後も多に期待される技術である。

初心者のための入門講座 5

BL5. 感染症分野のためのオートファジー入門—新たにわかってきた肺炎球菌のしなやかな生存戦略—

国立感染症研究所

小川 道永, 大西 真

真核細胞のタンパク質分解系は主に、エンドサイトーシス、ユビキチン-プロテアソーム系、そしてオートファジーから構成される。エンドサイトーシスは細胞外から取り込んだ物質を、ユビキチン-プロテアソーム系は細胞内のタンパク質を分解対象とするのに対し、オートファジーは細胞内のミトコンドリアや小胞体などのオルガネラを対象とする。さらに、オートファジーには、アミノ酸飢餓時にアミノ酸を調達する自食作用であるという特徴がある。このことから、オートファジーは「自分の足をたべる蛭」に例えられることが多い。このように、オートファジーはアミノ酸飢餓により誘導されるが、富栄養条件下においても低レベルではあるが観察され、生体の恒常性維持に役立っている (恒常性オートファジー)。例えば、私達は日々の食事から 60~80 グラムのタンパク質を摂取しているが、体内ではその 2 倍以上の 160~200 グラムのタンパク質が恒常性オートファジーによって日々分解され、再び合成されている。

オートファジーの発見は 1963 年のド・デューブによる報告まで遡ることができるが、電子顕微鏡が唯一の解析方法であったため、その分子メカニズムは長い間不明であった。しかし、1992 年以降に大隅先生のグループにより、酵母のオートファジーに必須の ATG 遺伝子 14 個が見出され、さらに哺乳類細胞においてもホモログが多数見つかったことをきっかけに、オートファジー分野は爆発的な発展を遂げ、1990 年には年間 60 報程度であったオートファジーに関連する論文数は、2019 年度には年間 8,000 報以上にまでに増加した。

オートファジーが誘導されると、隔離膜と呼ばれる三日月状のひしゃげた小胞が出現し、それが伸長しながらその周囲にあるオルガネラを含む細胞質成分を無差別に取り囲みながら「周囲から切り取り」が行われ、最終的に特徴的な 2 重膜 (◎のような形) からなるオートファゴソームが完成し、オートファゴソームがリソソームと融合することで内容物が分解されオートファジーは完了する。酵母での研究が主流であった時期にはオートファジーは非選択的なバルク分解であると考えられてきた。しかし、近年、細胞に侵入した病原細菌、傷害を受けたオルガネラ、変性タンパク質凝集体等を異物として選択的に認識・分解する「選択的オートファジー」が見出され、その認識機構の解析が盛んに行われてきた。とりわけ、病原体に対する選択的オートファジーは「ゼノファジー」と呼ばれ、サルモネラ、A 群レンサ球菌、リステリア、赤痢菌、レジオネラ等に対して、その認識・誘導機構が精力的に解析されている。一方で、病原細菌の中にはゼノファジーによる分解・殺菌を巧妙にかいくぐる、しなやかな細胞内生存戦略を有している

菌がいることも明らかになってきた。

本講演では、肺炎球菌が誘導するゼノファジーに関する研究成果を紹介しながら、オートファジーに関する基礎的な知識を概説する。

初心者のための入門講座 6

BL6. リキッドバイオブシー入門

東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科

門田 宰

リキッドバイオブシーとは、組織検体ではなく、血液や尿、唾液といった体液検体を対象とし、がん領域を始め様々な疾患の診断、治療効果予測や予後予測を行う検査を指す。組織生検と比較し患者に低侵襲であること、経時的な複数回の検体採取が可能であること、全身状態を反映することから、組織採取の困難な患者でも診断や治療薬選択の可能性が広がることや、継続した治療効果のモニタリングができることが利点として挙げられる。主な解析対象としては、血中循環腫瘍細胞（circulating tumor cells：CTC）、cell free DNA（cfDNA）、血中循環腫瘍細胞由来 DNA（circulating tumor cell free DNA：ctDNA）、エクソソーム、マイクロ RNA などが挙げられる。これらのうち、血中 cfDNA は、非小細胞肺癌患者の EGFR-TKI 投与前の初回検査と EGFR-TKI 治療耐性後の二次的 T790M 変異検査において、すでに保険収載され臨床応用されている。その一方、少量の検体しか得られない場合が多く微量検体の検査精度が低いことや、測定法の標準化などの課題点も存在する。本講座では、リキッドバイオブシーの現状を最新の知見や我々の研究結果を含めて概説すると共に、今後の臨床応用に関しても考察したい。

初心者のための入門講座 7

BL7. 深在性真菌症に関与する病理診断の役割と問題点

東邦大学医学部病院病理学講座

澁谷 和俊

感染症の診断では、培養検査の結果が最も重視されるべきである事に異論を挟む余地はない。しかし、一般最近と比較して真菌感染症では、直接鏡検や生検で菌体が確認されているにも関わらず、培養が不成功に終わってしまうケースが少なくない。このために真菌症診断の現場では、遺伝子検査や病理診断等の補助診断法の役割が大きく取り上げられてきた。特に深在性真菌症に係る病理診断は、我が国では多くの泰斗が活躍し、世界的にもユニークな発展を遂げてきている。元来、病理学はがん細胞等、哺乳類の細胞（動物細胞）やその集合単位である組織の形態を詳細に観察する事で、病態や疾病を明らかにする研究・診断領域であった。ウイルスや細菌は、動物細胞との大きさが桁違いであるが、同じ真核生物である真菌は、動物細胞とほぼ同じ大きさである。従って病理学領域で蓄積された観察・解析方法をそのまま当てはめることが可能な場合が多く、感染症の中では病理組織学領域での診断や研究に最も適した病原体だと理解している。本講演では、真菌症に対する病理学の関わり代表的な深在性真菌症の病理診断や病

態解析の事例を紹介すると同時に病理診断の限界や問題点についても考えてみたい。

初心者のための入門講座 8

BL8. 真菌感受性検査入門

帝京大学医療共通教育研究センター¹⁾、帝京大学大学院医学研究科医真菌研究室²⁾

田村 俊¹⁾²⁾

真菌の感受性試験は細菌の感受性試験に比べると検査室で実施される頻度が低くなっている。さらに酵母様真菌については臨床検査試薬の販売がなされているが、糸状菌の感受性試薬については体外診断薬として検査法が確立していないという問題もある。真菌感受性試験が普及しない原因としていくつかの原因が考えられるが、一つは検査法が細菌に比べ煩雑であることが考えられる。特に終末点の判定には細菌と比べると判断に悩むところがあることは否めない。そのため判定機器の自動化も進んでおらず検査室への普及の妨げになっているものと思われる。また、臨床サイドから見ると使用できる抗真菌薬の種類が少なく、エンペリックセラフィーで十分対応が可能であると判断している向きもある。しかしながら近年アゾール耐性菌やカンディン耐性菌の出現も見られるため、真菌の感受性試験は重要性を増してきている。特に皮膚科領域では近年良好な抗真菌剤がいくつも上市されているが、現状でこれらの抗真菌剤の感受性測定を行うことは、検査試薬が存在しないため非常に困難である。さらに皮膚科領域では長期に抗真菌剤の投与が行われるため、時には効果のない薬剤を長期にわたって投与するといった問題も生じている。国内では感受性試験の普及を図るため、今まで検査法の標準化を進めてきた。日本医真菌学会、CLSI などから操作法、判定法について基準が出されており、幾度かの改訂を重ね、酵母様真菌は現在 CLSI 法 M27-A4 が最新の基準であるが、臨床現場では M27-A3 での実施が一般的となっている。また、糸状菌は CLSI 法 M38-A3 が最新の基準となっているが普及しているとはいえない。今回真菌感受性試験が今までどのように標準化されてきたかを酵母様真菌と糸状菌の操作法の違いを比較しながら振り返るとともに、今後の方向性についても考えてみたい。

初心者のための入門講座 9

BL9. 海外の遺伝子資源へのアクセスと利用における名古屋議定書への対応

東京都立大学理学研究科

江口 克之、菊地 波輝、村上 哲明

2010 年 10 月に愛知県名古屋市で開催された生物多様性条約第 10 回締約国会議において「遺伝資源の取得の機会及びその利用から生ずる利益の公正かつ衡平な配分（ABS）に関する名古屋議定書」が採択され、日本は翌年 5 月に署名をした。その後、第 193 回通常国会（2017 年 1 月招集）において議定書の締結について承認されたことにより、財務省、文部科学省、厚生労働省、農林水産省、経済産業省及び環境省は 2017 年 5 月に 18 日に名古屋議定書

の国内担保措置である「遺伝資源の取得の機会及びその利用から生ずる利益の公正かつ衡平な配分に関する指針」(ABS 国内指針)を公布した。それにより、日本の研究者が海外の遺伝資源にアクセスし利用する場合、遺伝資源提供国の ABS 関連法規を遵守し、遺伝資源提供国のカウンターパート機関と MAT (Mutually Agreed Term: 資源提供者等との相互に合意する条件)を交わすことと、相手国政府の責任ある機関から PIC (Prior Informed Consent: 遺伝資源の利用に係る提供国政府等との事前同意)を取得することが求められることとなった。一方で、遵守すべき ABS 関連法規が整備されている遺伝資源提供国はまだ多いとは言えない。また、遺伝資源提供国における共同研究機関の研究者も自国が名古屋議定書の締約国なのかどうか、自国に ABS 関連法規が整備されているのかどうか、理解していない場合が多い。本公演では、ベトナムでの野生生物(遺伝資源)の取得と、ベトナムの研究機関との共同研究を具体例として挙げつつ、遺伝資源提供国の共同研究機関の研究者の協力のもとで、どのように ABS への対応を進めていけば良いのか、について紹介したい。なお、AMED・ナショナルバイオリソースプロジェクトの支援を受けて、国立遺伝学研究所に「国立遺伝学研究所 ABS 学術対策チーム (http://nig-chizai.sakura.ne.jp/abs_tft/)」、東京都立大学内に「牧野標本館 ABS 学術支援チーム (mak-abs@tmu.ac.jp)」を立ち上げ、国内の研究機関・研究者に対して、ABS への対応に関するアドバイスや支援を行っているので、利用していただきたい。

初心者のための入門講座 10

BL10. プレート上に生育した微生物コロニーの種類を人工知能で識別する

山梨大学生命環境学部生命工学科¹⁾、山梨大学工学部コンピューター理工学科²⁾、山梨大学³⁾

山村 英樹¹⁾ 安藤 英俊²⁾ 早川 正幸³⁾

プレート上に生育する微生物コロニーを識別している皆さんは、どのようにしてコロニーを識別しておりますか？私が考える人間がコロニー種を識別するためには、(1) プレート上のどこにコロニーがあるのかを把握し、(2) コロニーの質感からコロニー同士が単一種類か複数種類かを判断します。その後、(3) コロニーの質感から過去に自分が学習したコロニーと似ているかを推定して、確度の高い順から候補を挙げ、識別していきます。ここでいう「コロニーの質感」とは大きさや色調、光沢、周縁や表面の形状などが挙げられ、それぞれは視覚を通じて複合的な情報として脳が受け取ります。人間の脳は比較的にこういった情報を学習し、推論を導くことが得意なため、いわゆる職人技と呼ばれる技術を身につけることができます。

ここ数年、人工知能という言葉がニュースなどで話題になることが多くなりました。そもそも人工知能という言葉は 1956 年に開催されたダートマス会議で「人間のよう考える機械」として初めて使われるようになり、それ以降、いくつかの技術的な課題が徐々に解決されていき、ついに

はディープラーニングの登場によって人工知能を活用した技術がより実用的なものになってきました。特に人間が発する情報・認識する情報は複合的な情報であるにも関わらず、驚くほどの進化を見せており、生活の一部になりつつあります。

微生物コロニーを仕分ける作業は、前述の通り、複合的な情報です。私達の研究室では抗生物質等の生理活性物質を探索するため、微生物の中でも放線菌に着目して自然界から分離を行っています。私自身が放線菌を分離する際、どの放線菌コロニーを分離すべきかで悩んでいます。その原因はプレート内における放線菌の重複コロニーはどれか、ユニークなコロニーがどれかを判別しているためです。経験を積みればある程度は識別スピードの向上が見込めますが、人間の記憶力の限界や判断基準の曖昧さによって、結果的に株の重複や偏りが出てきてしまいます。そこで、私達はディープラーニングを用いて放線菌コロニーを自動識別するシステムの開発を目指しました。最初に放線菌コロニーの撮影条件を確立し、そして学習用のデータの作成と学習と評価を行います。プレートの撮像条件とその手段、照射光源についてコロニーの表面色および基底菌糸の色を比べた結果、照射光は高演色性をもつ LED ライトまたはブラックライトの 2 パターンを使い、透過光有りの条件が撮影に適していることが分かりました。なお、今回使用しなかった紫外線カメラを用いた撮影では、肉眼では観察しにくいコロニーの検出に成功しています。次いで、プレート上に生育したコロニーをそれぞれ放線菌や一般細菌、カビとしてラベリングします。その後、YOLO と呼ばれる物体検出ネットワークで画像とラベルを学習させた結果、再現率や IoU といった指標は人間の評価と遜色ない精度を示しました。

初心者のための入門講座 11

BL11. 酵素の機能を理解するための構造生物学

新潟薬科大学応用生命科学部応用生命科学科

井深 章子

化学反応を触媒するタンパク質「酵素」の解析には、様々なアプローチが存在する。酵素の活性測定をベースとした速度論的解析は、酵素研究において古くから行われてきた分析法であり、現在でも酵素の触媒能力や基質特異性の解析には不可欠である。速度論的解析では、酵素の触媒能・基質特異性の特徴を明らかにすることができる。しかしながら、それぞれの酵素が「なぜ」そのような特徴を備えているのか、その理由を説明することは困難である。

このような疑問に明確な答えを出しうる解析方法の 1 つが立体構造解析である。立体構造解析とは、原子レベル(あるいはそれに近いレベル)で分子の立体構造情報を得る解析を指す。この解析により、1 つ 1 つの酵素の性質を裏付ける構造的な特徴が明らかになる可能性がある。

生体高分子(タンパク質、核酸など)の立体構造を決定する主な方法としては、X 線結晶構造解析法、NMR (核磁気共鳴)法、クライオ(低温)電子顕微鏡が挙げられる。

X線結晶構造解析は、1950年代にミオグロビン・ヘモグロビンの立体構造が決定されて以来、多くの生体高分子の構造決定に用いられている。ワトソンとクリックによるDNA二重らせんモデルの提唱にも、DNAのX線回折実験データが重要な役割を果たしたことは有名である。近年では測定・解析の自動化や大規模施設の整備により、構造決定の手間と時間が短縮され、分解能も向上している。解析対象の分子量に制限がないため、巨大複合体など大きな分子の構造解析が可能である一方、試料の結晶作成が必須であり、結晶化しにくい試料は解析ができない。NMR法も生体高分子の立体構造解析手法の1つとして確立されており、こちらは水溶液状態で構造解析ができるが、解析可能な分子量に上限がある。クライオ（低温）電子顕微鏡は他の方法と比較すると分解能が低いが、巨大分子複合体の立体構造解析に適している。特に、多数の粒子の画像から立体構造を再構築する手法は非常に有効であり、近年大きく進化した。タンパク質の立体構造データベースであるProtein Data Bankへの登録データ数が急増している。

これまでに多くのタンパク質の立体構造解析が行われ、薬剤ターゲットとなる分子の場合は、その構造解析結果はドラッグデザインにも利用される。今回は、X線結晶構造解析の方法と結果について、一般的な解析例にも触れながら、主に演者が行った酵素β-ラクタマーゼを例に挙げて解説する。また、データベースに登録された構造データの利用についても基礎的な事項を紹介する。

初心者のための入門講座 12

BL12. 感染症の臨床疫学入門：予測と因果

国立感染症研究所感染症疫学センター

鈴木 基

この疾患の特徴はなにか、何が悪化の原因なのか、どの治療薬を選択するのがよいのか。医療者にとって臨床現場はリサーチクエストの宝庫である。そこから若手の医療者が自分の担当する患者のデータを使って研究をしてみようとするのは自然の流れだ。昨今は臨床研究をするには大変に便利な世の中である。電子カルテを開けば短時間で沢山のデータを集めることができるし、フリーの統計ソフトをダウンロードして、ネット上の教材を探せば流行りの手法を使って解析することだってできる。ところが、いざ結果を人に説明しようとする、とたんに自分が何を言いたいのかわからなくなった、そんな経験をしたことはないだろうか。臨床研究で大切なことは「よい」リサーチクエストをたてることだとよく言われる。しかし何が「よい」リサーチクエストなのかを見極めるのは意外と難しい。

本セッションでは、予測と因果という視点から、感染症の臨床研究におけるリサーチクエストの立て方について整理したい。

初心者のための入門講座 13

BL13. 遺伝子診断入門

山梨大学医学部附属病院検査部¹⁾、同 感染制御

部²⁾

荻原 真二¹⁾²⁾井上 修²⁾

遺伝子検査（遺伝子診断）は、遺伝子を構成する4つのアルファベット（A, T, G, C）DNA塩基の順序を調べる検査である。DNA塩基はヒト、微生物には必ず持っているものであり、DNA塩基にはその生物特有の順序が存在する。遺伝子検査は、生物もしくは遺伝子特有の順序を目印にして、DNAを人工的に増やすことで病原体やがん遺伝子の存在を証明することができる。

遺伝子検査は3つの工程「核酸抽出・増幅・検出」からなる。核酸抽出は細胞膜、細胞壁に囲まれている核酸を取り出し、増幅工程で阻害となりうる物質を除去する工程である。核酸増幅は、新型コロナウイルス検査でも話題となったPCR法が最も利用されている。PCR法では、2分以内に3つの温度変化（95℃、55℃、72℃：1サイクル）をさせることで、ターゲットDNAを2倍にすることができる。2時間で30～40サイクルまで温度変化させるとターゲットDNAは約10億個に増幅することができる（あくまで計算上である）。またターゲットDNAの目印（プライマー）は、人工的に作られたDNA塩基で2つの約20個のDNA塩基から作製される。ターゲットDNAの順序が一致する確率は、4³⁰（約1兆）×4³⁰のうちの1つであるため、特異度も極めて高い。これらのことから遺伝子検査は様々な疾患で確定診断として使用されている。検出は増幅工程後にゲルを使用した方法と増幅工程内に蛍光色素を加えてサイクルごとに蛍光強度を検出する方法がある。これら3つの工程は、検査目的によってそれぞれ適した方法があるため、知識を持って選択する必要がある。

微生物検査領域における遺伝子検査は、様々な場面で活用されている。結核菌などの遅発育菌の病原体検出や従来法同定困難菌もしくは耐性遺伝子の同定、分子疫学解析などがある。入門講座では、当院で実施している遺伝子検査をわかりやすく紹介したい。

第341回ICD講習会：“With コロナ”時代のインバウンド感染症とその対策

ICD-1. Mass Gatheringにおける感染症対策

慶應義塾大学医学部救急医学

佐々木淳一

「Mass Gathering（マスギャザリング）」とは、一般的には「事前に計画された、あるいは組織化されたイベント」と定義される。本邦においては、「一定期間、限定された地域において、同一目的で集合した多人数の集団（およそ1,000人以上が目安）」と定義されている。WHOのMass Gatheringに関するガイドラインの中で、スポーツ行事（オリンピック、スーパーボールなど）、文化的行事（コンサート、展示会など）、宗教的行事（巡礼など）、政治的行事（集会、デモなど）を事前にその対応準備が可能であるものに分類している。また、Mass Gatheringの期間中は、様々な感染症に対してサーベイランスを行い、そこで患者発生の危険性が疑われた場合に症候に応じた適切な対応が行わ

れることも重要である。この Mass Gathering に対して医療体制を構築することを「Mass Gathering Medicine」というが、通常の災害医療対応と異なり、マスギャザリング・イベントの多くは日程・場所が事前に決まっているため、予め準備が可能である。感染症対策も例外ではない。我々は 2020 年という with コロナ時代を経験し、after コロナ時代に向けて、感染症対策は各種の事業継続計画（BCP）を策定しておく上でも最重要課題の一つと言える。社会的に影響の大きい感染症患者の早期検知を可能とし、適切な感染防止対策を行い、生じ得る種々の問題を最小限に封じ込めることが、「Mass Gathering における感染症対策」の大きな柱である。

ICD-2. 新型コロナウイルス感染症の現状

国立国際医療研究センター国際感染症センター

忽那 賢志

新型コロナウイルス感染者（COVID-19）は SARS-CoV-2 による呼吸器感染症である。これまでにコロナウイルス感染症として 4 種類のヒトコロナウイルス、SARS コロナウイルス、MERS コロナウイルスが知られてきたが、SARS-CoV-2 はヒトに感染する 7 つ目のコロナウイルスとなる。2019 年 12 月から武漢で流行が始まった新型コロナウイルス感染症は、またたく間に世界中に拡大し、2020 年 6 月 2 日現在、世界中で 6,246,042 人の感染者が報告されており、日本では 16,908 人の感染者が報告されている。現時点では日本国内では緊急事態宣言が解除され新規報告数は減少しているが、集団免疫が獲得されたわけではなく、また海外から持ち込まれる事例は今後も後をたたないと考えられるため、第 2 波の発生については引き続き警戒が必要である。日本で 2020 年 3 月から 5 月にかけてみられた第 1 波の流行では様々な課題が浮き彫りとなった。マスクをはじめとした個人防護具（PPE：Personal Protective Equipment）の不足は全国の医療機関で深刻な問題となり、適切な感染対策が行えないまま新型コロナウイルス感染症の診療を余儀なくされた医療機関も存在する。また PCR 検査体制についても国民を挙げての議論が行われた。過度に PCR 検査を推進するような意見が一部で見られた一方で、確かに PCR 検査数が不足していた時期もあったことから、今後第 2 波に備えての検査体制の拡充は必要と考えられる。また PCR 検査以外にも、LAMP 法や抗原検査キットなど様々な検査を上手く使い分けながら診療を行うことが求められる。治療についてもこれまでは対症療法が中心であったが、2020 年 5 月には新型コロナウイルス感染症に対する唯一治療効果が確認された薬剤としてレムデシビルが特例承認となったが、今後もさらなる治療薬の開発が望まれる。2020 年 6 月の時点では、日本国内における新型コロナウイルス感染症対策は、欧米諸国と比較すれば上手くいっているものと考えられるが、ワクチン開発により集団免疫が獲得されるなど劇的な進歩が訪れるまでは、継続的に新型コロナウイルスと対峙していかなければならない。本講習では、2020 年 10 月時点における世界、日本で

の新型コロナウイルス感染症の流行状況、新しい知見、治療薬の現状などについて整理を行う。

ICD-3. いま改めてワクチン・予防接種について考える

国立感染症研究所

神谷 元

2019 年 12 月、中華人民共和国湖北省武漢市において確認され、2020 年 1 月 30 日、世界保健機関（WHO）により「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（PHEIC）」を宣言され、3 月 11 日にはパンデミック（世界的な大流行）の状態にあると表明された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、2020 年 7 月 8 日時点で感染者数が世界 190 カ国・地域で 1 千万人を超え、死亡者数も 50 万人を上回っている。

COVID-19 に対して現時点（2020 年 7 月中旬）では有効性の確実な治療薬やワクチンがなく、徹底した飛沫・接触感染対策の実施のみが積極的に介入できる対策となっている。徹底的な渡航制限や Social Distancing は一定の効果が出た半面、経済的、社会的なインパクトが大きく、半永久的に実施できるものではないことは多くの方が同意される事実であろう。COVID-19 とどのように向き合っていくのか、今後我々に突き付けられた課題である。

一方で、COVID-19 パンデミックはいくつかのことを我々に教えてくれているようにも感じる。例えば、接触、飛沫感染で毎年流行する疾患は今年軒並み患者発生数が少なく、また海外からの感染者がきっかけで流行していた麻疹や風疹もめっきり減少している。今後これらの感染症対策において何が重要なのか、ヒントがあるように感じる。そして何より我々が学ばなければいけないことは、疾病を予防できることがいかに貴重かつ恵まれていることであるか、ということ認識することである。

今回いただいたこの貴重な機会に、疾病予防の一つの柱であるワクチン・予防接種についてぜひ皆様と考えてみたいと思う。

ICD-4. インバウンドと感染予防策

東京都立墨東病院感染症科

中村（内山）ふくみ

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行に伴い、外国人の日本への入国が原則禁止されていたが、感染状況が落ち着いている国々からの入国制限が段階的に緩和されている。中国人やタイ人を対象にした調査で、新型コロナウイルス感染症収束後に行きたい国は、日本が第 1 位でありインバウンド回復は時間の問題であろう。

インバウンドが持ち込む感染症といえばエボラ出血熱、中東呼吸器症候群（MERS）、デング熱、マラリアなど日本には存在しない感染症が真っ先に浮かぶかもしれない。しかし季節性インフルエンザは亜熱帯地域では通年性に流行しており、渡航歴のある発熱患者の鑑別に挙がる感染症である。かつてはありふれた感染症であった麻疹は国内では排除状態であり、最近の流行はインバウンドが持ち込み、日本人感受性者の間で広まったものである。したがってイ

ンバウンド感染症は、熱帯・亜熱帯地域に限られた感染症だけでなく、“common”あるいは“cosmopolitan”な感染症も鑑別に含まれるのである。

感染症を疑うインバウンド患者の診療で最初に評価すべきは「重篤な疾患を見逃さないこと」と「適切な感染対策をとること」である。鑑別診断を考えるうえで「どこからいつ来日したか」は必須の問診事項であり、例えば発熱を主訴に受診するマラリアは、西アフリカから来日したことを聴取しなければ「風邪」と誤診され、診断の遅れが重症化や死につながる。同じ症状でも東南アジアから来日して間もない発症、という経過であればデング熱が鑑別の上位になる。感染症の流行情報をすぐに参照できるようにしておくが良い。このほか現地での感染症患者との濃厚接触歴、入院歴、動物との接触歴、淡水暴露歴なども重要な情報となる。

感染対策は患者の来院時から始まる。診断がついていない状況では、症状から考えられる疾患に対する経路別感染対策（syndromic and empiric transmission-based precautions）をあらかじめ行うため、病院入口の掲示や予診票を活用して渡航歴と症状を把握することが早期対応の一策である。また患者に標準予防策（咳エチケット、マスク着用、手指衛生など）の協力を呼びかけると良い。診療には患者の動線、待合場所、診察室や感染対策に適切なPPEを決めておく。万が一、ウイルス性出血熱やMERSなどの可能性がある場合には、保健所や感染症指定医療機関との連携が必要になる。院内外への連絡経路をあらかじめ確認しておく。With コロナ時代には医療従事者だけでなく、受付の事務職員や守衛なども含め患者に対応するすべての職員が標準予防策を遵守することが重要である。

With コロナ時代の今こそ、COVID-19の感染対策とともにインバウンドの感染予防策を整える絶好の機会である。職員への感染対策教育と実践や設備面の整備など、施設ごとで可能な予防策を検討、準備しておくと考えられる。

一般演題：Antimicrobial stewardship 1

004. 日本製薬工業協会（製薬協）制作の薬剤耐性（AMR）対策啓発動画「STOP AMR」視聴者に対するAMR意識調査結果について

日本製薬工業協会（製薬協）・国際委員会・グローバルヘルス部会・感染症グループ・スチュワードシップワーキンググループ¹⁾、クオール株式会社²⁾

吉田 博之¹⁾ 舘林 智子¹⁾ 上野 理恵¹⁾
有吉 祐亮¹⁾ 高橋 渉²⁾ 長沼 美加²⁾

製薬協にて制作したAMR対策啓発動画について、動画視聴者を対象に、AMRに対する意識調査を実施し、当該動画によるAMR対策普及啓発の効果について考察した。

【方法】2019年9月11日～11月30日に当該動画を全国のクオール薬局（266店舗）のデジタルサイネージにて1日約32回/店舗再生し、AMR対策推進月間（11月1～30日）の動画視聴者で協力頂けた方からGoogle Formを用いて

アンケートを収集した。

【結果】回答者3,012名の背景は男性34.2%、女性65.8%、医療関係者16.1%、それ以外83.9%、0～14歳；0.9%、15～24歳；4.6%、25～44歳；32.0%、45～64歳；26.6%、65歳以上；36.0%であった。

AMRに関して、全体の55.8%の方がこれまで「知らなかった」と回答し、当該動画を視聴することにより、52.6～85.2%の方がAMRに関する理解を深められた。さらに啓発動画のメッセージである抗菌薬を「飲み切る」、「他人にあげない・貰わない」、「予防しましょう」に関して、85%以上の方が「実践する」と回答し、60%以上の方がこれらのメッセージを「周りの人に伝える」と回答した。情報の入手先は、薬局（薬剤師）が最も多く、全体の54.8%であった。

【考察】今回の意識調査結果から、「STOP AMR」啓発動画は一般人に対するAMR普及啓発に有効な手段と考える。

（共同研究者：梅本恭子、浦上修平、川上勝浩、栗原栄子、栢田和佳、丸山潤美、平原好文、俵本保典）

014. 局所感染症例と保菌症例における *Streptococcus agalactiae* 莢膜型と種々の要因との疫学解析

新潟大学大学院保健学研究科¹⁾、新潟市民病院臨床検査科²⁾

麻生さくら¹⁾²⁾ 渡邊香奈子¹⁾

【序文】*Streptococcus agalactiae*（GBS）の莢膜は主要な病原因子である。新生児侵襲性感染症例では莢膜血清型との関連がみられるが、成人の侵襲性感染症例や局所感染症例、保菌症例と莢膜血清型との関連は明確でない。今回、成人非侵襲性感染症例の分離株について、年齢や材料等の莢膜血清型との関連性を検討した。

【対象と方法】2018年3月～2019年8月までに臨床検体から分離されたGBS 261株に対して、10種類の莢膜血清型をPCR法で判定した。分離株のうち成人局所感染症例76株、妊婦を除く保菌症例56株について、Fisher正確確率検定もしくはカイ二乗検定を行った。

【結果】症例の年齢を20-59歳と60歳以上の2群に分け、局所感染症例と保菌症例との比較を行った。60歳以上では、VI型は局所感染症例からの検出率が高く（ $p=0.03$ ）、NTは検出率が低かった（ $p=0.02$ ）。20-59歳では検出率に有意差はみられなかった。また、材料種における両症例の莢膜血清型検出率にも差は見られなかった。

【考察】局所感染症例および保菌症例を併せた莢膜血清型検出率は、本邦の過去の成人侵襲性感染症例の莢膜血清型検出率をある程度反映していた。したがって、成人侵襲性感染症の莢膜血清型は、先行する局所感染症例および保菌症例の菌により惹起されることを両症例の莢膜血清型検出率が示しているものと考えられた。VI型は60歳以上では局所感染症例のほうが保菌症例よりも多かったことから、高齢層の局所感染症および侵襲性感染症からの検出動向に注視したい。

015. 80歳以上の高齢者における感染性心内膜炎の臨床的検討

埼玉医科大学国際医療センター感染対策室¹⁾, 同
感染症科・感染制御科²⁾, 埼玉医科大学総合医
療センター感染症科・感染制御科³⁾

川村 隆之¹⁾²⁾³⁾ 唐牛 春香¹⁾ 光武耕太郎¹⁾²⁾

【はじめに】近年、感染性心内膜炎においては高齢者の占める割合が高くなっている。高齢者は何らかの合併疾患を有することが多く、年齢は予後悪化に関連する因子の1つである。

【目的】当院の80歳以上の高齢者における感染性心内膜炎について臨床的特徴を検討した。

【対象と方法】当院で入院加療を行った感染性心内膜炎(確定例)のうち、80歳以上の症例を対象として、患者背景、原因微生物、手術の有無、予後について診療録をもとに後ろ向きに検討した。

【結果と考察】10年間で21例の患者を抽出した。女性9例、男性12例で、平均年齢は82歳だった。8割以上に何らかの基礎疾患を有しており、糖尿病、慢性腎不全、悪性腫瘍の割合が高かった。原因微生物は緑色連鎖球菌、黄色ブドウ球菌、腸球菌の割合がそれぞれ32%と同等であり、通常の年齢の患者層と比較して腸球菌の割合が多かった。手術を実施したのは12例であり、いずれも院内死亡例はなかったことから、生存率と手術施行に一定の相関関係を認めた。腸球菌による感染性心内膜炎には6例中5例でABPCとCTRXの併用療法がおこなわれており、これらについては抗菌薬の副作用による中断は見られず、アミノグリコシド系抗菌薬の併用と比較して、忍容性が高い可能性がある。以上のことから、80歳以上の高齢者の感染性心内膜炎においては基礎疾患(とくに糖尿病、慢性腎不全、悪性腫瘍)が背景にあることがほとんどであり、原因微生物として腸球菌の占める割合が高くなっていることが分かる。また、手術適応のある症例に対して手術を施行することは生存率改善と関係があるかもしれない。腸球菌による感染性心内膜炎の場合は、腎不全などの副作用も考慮し、ABPCとCTRXの併用をより積極的に検討する必要がある。

017. 当院における腸球菌菌血症の検討

公立昭和病院循環器内科¹⁾, 同 感染症科²⁾

森下 圭¹⁾ 小田 智三²⁾

一ノ瀬直樹²⁾ 横沢 隆行²⁾

【背景】腸球菌は尿路感染症や胆道感染症、感染性心内膜炎(以下、IE)などを引き起こす腸内細菌である。病原性は低いが無効抗菌薬に限られ、治療に難渋することがある。当院における腸球菌菌血症の現状を検討した。

【方法】2013年8月から2019年7月の間に当院にて採取された血液培養で腸球菌属菌が検出された149症例のうち基準を満たした145例を対象に、臨床的背景、感染症診断、治療、予後及び薬剤感受性を診療録より後方視的に検討した。

【結果】全145例のうち *Enterococcus faecalis* が79例、*Enterococcus faecium* が33例、その他の腸球菌属菌が36例であった。70例が入院中の発症で、市中発症75例中37例は半年以内の入院歴があった。88例で1カ月以内の抗菌薬投与歴があり、種類別ではセフェム系が47例で最多であった。感染巣は胆道感染が50例と最多で、次いで尿路感染が26例であった。IE評価目的に心エコー検査が施行されたのは22例、うち1例で疣贅を認めた。IEの診断がついたのは3例であった。34例で2カ月以内死亡を認め、菌種は *E. faecium* が16例で最多であった。

【考察】直近の入院歴や抗菌薬投与歴などが多く見られ、病歴聴取が重要である。抗菌薬投与歴の中では特に、腸球菌に無効であるセフェム系抗菌薬の投与歴に注意が必要である。既存の報告では腸球菌菌血症のIE合併率は10~20%とされているが、今回の検討では約2%であった。心エコー検査の施行率が低かったことによる影響も考えられる。

(非学会員共同研究者: 田中茂博)

018. 電撃性紫斑病を呈した荚膜型23B株による肺炎球菌性髄膜炎の1例

昭和大学医学部救急・災害医学講座¹⁾, 慶應義塾大学医学部総合診療教育センター²⁾

柿 佑樹¹⁾ 加藤 晶人¹⁾ 香月 姿乃¹⁾

中村 元保¹⁾ 原野 康平¹⁾ 杉本 達也¹⁾

生方 公子²⁾ 土肥 謙二¹⁾

【はじめに】今回我々は多糖体肺炎球菌ワクチン(PPSV23)既接種者において、ワクチンに含まれない荚膜型(NVT)株による侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)例を経験したので報告する。

【症例】60歳の男性。脾腫と悪性リンパ腫が既往にあり脾臓摘出後であった。2年前にPPSV23を接種していた。意識障害を主訴に救急搬送され、血圧低下と四肢末端の暗紫色変化を認めた。髄液、血液等の培養から肺炎球菌を分離、肺炎球菌性髄膜炎による敗血症性ショックと診断した。治療介入後も四肢末端の変色は徐々に増悪し乾性壊死となり、電撃性紫斑病を呈した。集中治療を行ったが状態は改善せず第14病日に死亡した。

【考察】本例ではPPSV23に含まれない荚膜型23B株が検出された。本邦ではこのタイプによるIPDの報告はまれであるが、欧州においては増加傾向にあるとされる。近年、小児への13価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)の普及に伴い、成人のIPDも減少しているとされるが、本症例のようにPPSV23に含まれないNVT株による感染症が増加している。肺炎球菌感染症では電撃性紫斑病を呈するという報告も散見され、本症例のように致死的となりうる。PPSV23接種者であっても、宿主側のリスク因子によってはNVT株によるIPDを惹起、電撃性紫斑病などを呈し重篤化する可能性のあることを念頭に置く必要がある。

(非学会員共同研究者: 中島靖浩, 前田敦雄, 森川健太郎, 永倉良美)

019. Pilus 遺伝子を保有する肺炎球菌血清型 35B の遺伝子型および薬剤感受性の特徴

東京医科大学微生物学分野¹⁾, 国立感染症研究所細菌第1部²⁾, 済生会横浜市東部病院臨床検査部³⁾, 国際医療福祉大学医学部感染症学講座⁴⁾

宮崎 治子¹⁾ 常 彬²⁾ 渋谷 理恵³⁾
犬飼 達也¹⁾ 柴田 岳彦¹⁾ 高田美佐子¹⁾
大楠 清文¹⁾ 生方 公子¹⁾ 松本 哲哉⁴⁾
中村 茂樹¹⁾

【目的】肺炎球菌結合型ワクチンの導入後、ワクチンに含まれる血清型の肺炎球菌感染症が減少するとともに非ワクチン血清型 (NVT) による感染症の割合が次第に増加している。2014～2018 年の 1 施設の臨床分離株では NVT の 35B が最も多く分離されていた。この血清型 35B の特徴を把握するため遺伝子学的検討を行った。

【方法】全年齢層の臨床検体から分離された肺炎球菌 785 株 (血液 25, 髄液 4, 喀痰 636, 気管支痰 58, 鼻咽頭ぬぐい液 53, 耳漏 4, その他) の血清型を決定し、さらに 2 種の pilus 遺伝子 *rrgC* (*pilus-1*) と *sipA* (*pilus-2*) の保有の有無を PCR により解析した。さらに血清型 35B 株について sequence type (ST) と penicillin-resistant genotype を調べた。

【結果】血清型 35B は分離株の 11.0% (86) を占め、その 80.2% は pilus 遺伝子保有株であった。しかし侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 例からの分離は認めなかった。35B 型には CC558 (67), CC2755 (17), ST473 (1) 及び ST15073 (1) のクローンが含まれた。77.9% を占める CC558 は 98.5% が *rrgC* 陽性でしかも 98.5% が gPRSP であった。一方 CC2755 は *sipA* 陽性が 1 株のみで全株が gPISP であった。

【考察】pili は付着因子であることから、35B/CC558 はその易定着性によってワクチン導入後の 35B 分離率増加に関与しているのではないかと考える。血清型 35B は、全国の IPD の報告ではその頻度は少ないものの増加傾向にある。またペニシリン非感受性の割合が高く、今後注視すべき血清型である。

021. 気管支喘息患者の喀痰より分離された *Streptococcus pseudopneumoniae* の 1 症例

東邦大学医療センター大森病院臨床検査部¹⁾, 東邦大学医学部微生物感染症学講座²⁾

村上日奈子¹⁾ 佐々木雅一¹⁾²⁾ 山田 景士¹⁾²⁾
今井 和花¹⁾ 石井 良和²⁾ 館田 一博¹⁾²⁾

【はじめに】*Streptococcus pseudopneumoniae* は集落形態が *Streptococcus pneumoniae* と類似するため鑑別が難しい菌であり、COPD や CF 等の呼吸器疾患患者からの検出が報告されている。今回、気管支喘息患者の喀痰より *S. pseudopneumoniae* を分離した症例を経験したので報告する。

【症例】60 歳代、男性。主訴は呼吸困難。当院で右尿管癌の化学療法中の患者。入院 2 日前より感冒症状と呼吸困難

感があり、呼吸困難の増悪を認め当院受診、気管支喘息発作の診断で入院となった。第 2 病日に提出された喀痰より *S. pseudopneumoniae* が検出された。治療はステロイドと CTRX の投与で軽快し、第 10 病日に退院となった。

【微生物学的検査】喀痰の肉眼的所見 Miller & Jones 分類は P2。Gram 染色所見は白血球 >25 個/F、扁平上皮 <10 個/F の Geckler 5 群。GNR 1+, GPC 4+, *S. pneumoniae* を疑う所見を認めた。5%CO₂培養 1 日目で、*S. pneumoniae* 様の集落が 10⁵CFU/mL の発育を認め、TOF-MS で *S. pseudopneumoniae* と同定された。確認で行ったオプトヒン試験は好気条件下では阻止円 11mm で 5%CO₂条件下では 0mm、胆汁溶解試験は陰性であった。

【考察】近年、ワクチンの影響で典型的な形態を示さない *S. pneumoniae* が増えている。*S. pneumoniae* の同定の際、オプトヒン試験で僅かな阻止円が見られた場合や胆汁溶解試験が陰性の場合には好気条件下でのオプトヒン試験を確認し、*S. pseudopneumoniae* を考慮する必要がある。

022. ひきこもりが背景にある *Streptococcus sanguis* による感染性心内膜炎の 1 例

自治医科大学附属さいたま医療センター

川村 愛, 渡辺 珠美, 菅原 斉

【背景】感染性心内膜炎は疣贅を形成し、菌血症や塞栓症など様々な臨床症状を呈する全身性敗血症性疾患である。今回、ひきこもりから菌磨きできなくなり、齲歯に由来する *Streptococcus sanguis* による感染性心内膜炎を発症して死亡した 1 例を経験したため報告する。

【経過】症例は 56 歳男性。2 年前に定年退職してからは自室にひきこもっていた。10 日前から左側に転倒したり、飲水時に左口角から水をこぼすようになった。発熱し体動困難となり、救急搬送された。来院時、BT 38.4℃。多数の齲歯があり、心尖部に拡張期雑音を認めた。左口角下垂と左の協調運動障害があり、独歩可能だが左に傾いた。血液検査は、WBC 12,020/μL, CRP 2.79mg/dL。経食道心臓超音波検査で大動脈弁に疣贅をみとめた。頭部 CT と MRI で多発脳梗塞の所見あり。血液培養から *Streptococcus sanguis* が検出された。感染性心内膜炎と診断した。抗菌薬は Penicillin G200 万単位 q4h, Gentamycin 50mgq8h とし、待機的手術の方針となった。第 9 日に齲歯を抜歯し、第 12 日に大動脈弁置換術を施行した。術後、腎梗塞、脾梗塞、非閉塞性腸管虚血を発症し、第 16 日に死亡した。

【考察】ひきこもり患者では菌磨きなどのセルフケアが難しくなる。本症例は母親と二人暮らしで社会的支援はなかった。ひきこもり患者に対しては社会的介入やセルフケアの確認も必要と考えさせられた症例だった。

023. 繰り返す腹痛で化膿性連鎖球菌が血液培養で検出され感染性腹部大動脈瘤の診断に至った 1 例

埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

唐牛 春香, 光武耕太郎

【症例】70 歳代、男性。

【主訴】胸背部痛。

【既往歴】高血圧、胆石胆嚢炎 アルコール多飲。

【現病歴】11月25日午後、急に胸背部痛出現した。悪寒戦慄をとめない体動困難となったため救急要請し当院入院となった。同年8月から腹痛により近医に2回の入院歴があるが、胆石胆嚢炎として加療されていた。

【現症】意識：E4V5M6 血圧：196/96 脈拍：90/分 呼吸数：30/分 体温：39℃ 呼吸音・心音：清、腹部：平坦、軟、圧痛なし 背部：全体的に痛みを訴えるが肋骨脊椎角叩打痛ははっきりせず。皮膚・粘膜に異常認めず。検査データ上は、末梢血白血球17,200、血小板18万、FDP15、D-ダイマー6.4と上昇していたが、肝胆道系酵素は正常であった。

【経過】入院後、感染源検索を行い、胸腹部CTで腎動脈分岐部直下に大動脈瘤を認めた。入院時の血液培養で化膿性連鎖球菌が検出され、ガリウムシンチの所見もあわせて感染性腹部大動脈瘤と考えられた。アンピシリンの4週間投与により症状は軽快し、手術適応はないため、退院後は心臓血管外科に定期通院となった。

【考察】感染性大動脈瘤は比較的な疾患であるが、画像検査上動脈瘤があり発熱（とくに感染源不明）を認めた場合は、鑑別のひとつに挙げて積極的に検索すべきである。

024. *Streptococcus pyogenes* による悪性外耳道炎を契機とした菌血症・髄膜炎の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・感染制御科²⁾

白井 絢子¹⁾ 川村 隆之²⁾ 野崎 由迅¹⁾
小野 大輔¹⁾ 三村 一行¹⁾ 大野 秀明²⁾
岡 秀昭¹⁾

【症例】50歳代男性

【現病歴】20XX年2月Y日、発熱・意識障害を主訴に当院受診され、腰椎穿刺施行したところ好中球優位の細胞数増加・糖低下を認め細菌性髄膜炎の診断となった。髄液塗抹検査にて連鎖状のグラム陽性球菌を認めCTRX 2g12時間ごとが開始となり、耳鼻科の診察にて左側の悪性外耳道炎が指摘された。その後、髄液培養・血液培養ともに *Streptococcus pyogenes* が同定され、耳漏培養でも同微生物が同定されたため、*S. pyogenes* による悪性外耳道を契機とした細菌性髄膜炎と診断した。入院5日目にCTX 2g8時間ごとに変更した。その後のMRI検査で硬膜下膿瘍も指摘されたため合計6週間の投与とし、以降は外来にて管理とした。その後は再燃なく経過している。

【考察】通常、悪性外耳道炎の原因は緑膿菌であることが多いが、稀な原因である *S. pyogenes* による悪性外耳道炎の1例を経験した。本症例は有意な免疫不全がない中で、細菌性髄膜炎/硬膜下膿瘍に急速に進展しており、悪性外耳道炎に侵襲性感染を随伴したときには、原因微生物として *S. pyogenes* の関連を検討すべきである。

027. スコアリングは個室隔離およびRT-PCR提出のふり分けに関して有用である

自治医科大学附属さいたま医療センター総合診療科

福地 貴彦、吉原 花子
栗原 維吹、菅原 斉

【はじめに】COVID-19流行期に当たり、疑い患者をどのように扱うかは、各医療機関で大きな差異があった。当センターは三次救急指定医療機関でありながら、感染症指定病床を有していない。また自施設でのPCR検査施行は困難であり、保健所と検査会社への外注に依存している。さらに陰圧個室はごく少数であり、個人防護具は慢性的に不足していた。そのため、他院からの疑い症例の紹介や、ERの発熱ないし肺炎患者の院内感染対策に関して適切なふり分けが要求された。

【方法】2020年3月から発熱、肺炎像がある入院を必要とする症例に対して、スコアリングを行った。項目は、

〈臨床経過〉接触歴・渡航歴、悪寒戦慄、治療に反応しない肺炎、味覚・嗅覚障害、うっ血性心不全

〈検査〉リンパ球数、白血球数、プロカルシトニン、LDH、血液培養、尿中抗原

〈CT画像〉GGO (Grand Glass Opacity) の分布、縦隔リンパ節・胸水

13項目にそれぞれ重み付けをし、スコアの高値～低値で4つに分類し、入院する部屋を陰圧個室、通常個室、通常通りの3段階、個人防護具も3段階、PCR提出を保健所、外注、外注を考慮、不要の4段階に振り分けた。

【結果】可能性例では外注で130例PCRを提出し、そのうち1例のみ陽性であった。研究期間中院内感染は生じなかった。不要とした患者に、その後陽性判定はでなかった。

【結論】経過、検査、CT画像を元にしたスコアリングは、病室・個人防護具・PCRの適正使用に有用であった。

028. 新型コロナウイルス感染症 (SARS-Cov-2) に対する抗体検査による防護具の有効性評価

横浜市立市民病院感染管理室¹⁾、同 感染症内科²⁾
岡崎 悦子¹⁾ 吉村 幸浩²⁾ 立川 夏夫¹⁾²⁾

【背景】新型コロナウイルス感染症の個人防護具 (PPE) については、国立感染症研究所や日本各学会は、サージカルマスク、ゴーグル等の眼の防護具、長袖ガウン、手袋の装着とし、エアロゾル発生可能性がある場合はN95マスクの着用を推奨している。タイベック®等の全身保護や足袋は不要とされている。

【目的】当院は日本における学会版と強化版 (タイベック®防護具、長靴・足袋) の2段階のPPEを使用している。SARS-Cov-2抗体測定にてPPE2段階方式の適切さを検討する。

【方法】PPEは確定症例に直接接する者は強化版、非直接接触または疑い症例は学会版で対応した。抗体検査は国立感染症研究所免疫部にて測定していただいた。定量ELISA法で対応部位はウイルスSタンパクRBDに対するIgG抗

体濃度 (ug/mL) とした。

【結果】2019-nCoV 遺伝子検査陽性者を合計 63 名に対応した 20 年 4 月中旬時点で、当院看護師・医師計 83 名の抗体検査を実施した。陽性 3 検体は 13.6, 17.0, 38.3, 健常者 12 例では平均 0.12, 範囲 0.03~0.27 であり、当院職員 83 例は平均 0.16, 範囲 0.06~0.48 であった。暫定的な正常範囲を 0.5 未満とすると、全員陰性であった。

【結論】推奨される内容以上に PPE 着用を実施したが、抗体検査結果から PPE と対策が有効と評価できた。

029. 当院における COVID-19 院内オンライン診療システムの構築と実際

公立昭和病院脳神経内科¹⁾, 同 感染症科²⁾, 同 感染管理部³⁾

深尾 絵里¹⁾ 高野 哲史²⁾ 一ノ瀬直樹³⁾

本間 温¹⁾ 小田 智三²⁾

COVID-19 の感染拡大・患者数増加は感染症に従事する医師のみでの診療が早急に限界を迎えることは明白であった。一般患者の診療と COVID-19 患者の診療を並行して行うことは、医療者の感染リスクのみならず、医療者がベクターになる危険性を大きく孕むこととなる。また、内科医のみならず院内のすべての診療科医師が診療に参加することで、通常診療を可能な限り継続し、医療崩壊を最小限に抑えることが可能になると考えられた。

これらの対策として、当院では 2020 年 3 月、都内の 1 日当たり新規陽性患者数が一桁であった比較的早期の時点で、COVID-19 院内オンライン診療システムを構築・運用開始し、様々な診療成果を上げる事ができたので、報告する。

iPad での非対面診療を基本とし、必要な身体診察・処置以外はオンラインで行う。問診やバイタルサイン・画像診断が特に重要な本疾患ならではの診療形式の特徴もこのシステムに合致している。主たる利点として、(1) 感染リスクの低減 (2) 防護服の温存 (3) 防護服着脱の時間短縮 (4) 患者との円滑なコミュニケーションなどが挙げられる。また当院での試みは広く他医療機関でも導入され今後の感染症診療の一つの軸となることが期待される。

030. 当院発熱外来における COVID-19 PCR 陽性例の特徴

公立昭和病院呼吸器内科¹⁾, 同 感染症科²⁾

高橋 秀徳¹⁾ 岩崎 吉伸¹⁾ 渡邊 崇靖¹⁾

一ノ瀬直樹²⁾ 深尾 絵里²⁾ 横沢 隆行²⁾

小田 智三²⁾

【背景】当院は東京都北多摩北部の第二種感染症指定医療機関である。令和 2 年 4 月中旬頃より都内での COVID-19 感染症増加の報告がされ、同時期より発熱、倦怠感など、COVID-19 を疑う患者数が増加し、通常の外来のみでの発熱患者の対応が困難となったことから、4 月 16 日より病院敷地内に胸部レントゲンおよび鼻咽頭 PCR 検査をできる診療ブース (発熱外来) を設置した。対象患者は SpO₂ ≥94% かつ呼吸数 ≤25/分の軽症例のみとした。

【目的・方法】発熱外来を受診した患者の年齢・性別・PCR 検査の結果・画像所見・症状を抽出し、軽症患者での PCR 陽性例の特徴を後方視的に検討する。

【結果・考察】令和 2 年 4 月 16 日~30 日まで、発熱外来の患者数は 102。年齢は 12~88 歳 (平均 41.3)。男性 48 例。全例で胸部 Xp を行い肺炎像は 7 例認めた。92 例に PCR を実施し陽性は 9 例。陽性例の年齢は 29~86 歳 (平均 54.9)。男性 4 例。胸部 Xp での肺炎像は 4 例認めた。主訴は咳・息切れ・呼吸困難感 4 例、倦怠感・食欲低下 3 例、頭痛 2 例 (重複含む)、無症状 2 例であった。陽性例は陰性例より年齢が高い。胸部 Xp の肺炎像を呈する例は陰性例では 83 例中 3 例と少なくスクリーニングに有用と考えられた。陰性例でも呼吸器症状を訴える例は 26 例と多く主訴からの鑑別は困難と考えられた。

032. 新型コロナウイルス感染症に対するヒドロキシクロロキン、アジスロマイシン、シクレソニド併用療法の臨床経過

横浜市民病院

佐々木裕明, 堀内 弘司, 宮田 順之

吉村 幸浩, 立川 夏夫

【目的】世界規模での感染の流行が続くコロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する治療法の確立は急務である。in vitro で抗ウイルス活性が示された薬剤は複数あるが、いずれも単剤投与での臨床的効果は確実には示されていない。治療法検討の一助として、当院にてヒドロキシクロロキン、アジスロマイシン、吸入シクレソニドの 3 剤併用療法を実施した症例の臨床経過を報告する。

【症例】2020 年 3 月から 4 月にかけて当院に入院した COVID-19 患者のうち、17 症例に対して、ヒドロキシクロロキン、アジスロマイシン、吸入シクレソニドによる併用療法を実施した。いずれも SARS-CoV-2 の PCR 陽性例で、画像検査で肺炎像を認めた。8 例は入院時に呼吸不全を呈した。5 例で全身ステロイドを併用し、3 例で他の抗ウイルス薬も追加した。入院 7 日目には 15 例で症状が軽快傾向であったが、1 例で呼吸状態が増悪し人工呼吸器管理を要した。4 週目時点で死亡例はなかった。2 例で肝障害を認めたが、致死性不整脈を含め、重篤な有害事象は認めなかった。

【考察】ウイルス感染症治療において、抗ウイルス効果増強や耐性獲得予防の観点から、多剤併用療法が時として考慮される。ヒドロキシクロロキン、アジスロマイシン、吸入シクレソニドの 3 剤を併用した当院の COVID-19 の症例では、比較的早期に症状が軽快した一方で、重篤な有害事象は認められなかった。本併用治療は COVID-19 の治療法として重要な選択肢になりうる。

033. 完全剖検を施行した COVID-19 の 1 例

横浜市民病院

堀内 弘司, 佐々木裕明, 宮田 順之

吉村 幸浩, 立川 夏夫

【概要】COVID-19 重症例では acute respiratory distress

syndrome の状態となり致死的になるが、COVID-19 症例の完全剖検例の報告は 2020 年 4 月の時点で数例のみであり肺の病理像に関しては不明な点が多い。今回我々は COVID-19 により死亡したと考えられる症例に対して完全剖検を施行した。肺は背側末梢優位の器質化した diffuse alveolar damage の状態であったが、隔壁に依存した区域性の時相の異なる病変が共存しており肺胞上皮の変性が認められた。また、他臓器には認められなかった血栓が肺に複数認められた。

【症例】 高血圧症、狭心症などの既往がある 90 歳代女性。前医搬送 11 日前より咳嗽あり。前医搬送当日に自宅ベッドから転落したため前医に救急搬送された。明らかな骨折は認められず CT 検査で両側末梢優位のすりガラス像を認め肺炎疑いで入院となった（第 1 病日）。入院時採取の鼻腔ぬぐい液の PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性と判明し第 5 病日に当院に転院となった。転院後に Favipiravir, hydroxychloroquine, ciclesonide の投与および methylprednisolone によるステロイドパルス療法を施行したが第 10 病日に永眠された。

【考察】 COVID-19 に対して確立した治療法は現時点では存在しないが、病態を考慮すると cytokine storm を防ぐ免疫抑制療法や血栓予防療法などが有効である可能性がある。本症例の様な完全剖検症例の蓄積により病態の理解が進み、病勢に合わせた治療法の確立が望まれる。

034. 横浜市民病院内における新型コロナウイルス感染症 50 例の臨床的解析

横浜市民病院内感染症内科

吉村 幸浩, 佐々木裕明, 堀内 弘司

宮田 順之, 立川 夏夫

【目的】 新型コロナウイルス感染症がパンデミックを生じ、世界的な脅威となっている。重症例と非重症例を比較検討し、適切な診断・治療につなげる。

【方法】 2020 年 3、4 月に横浜市民病院内を受診した新型コロナウイルス感染症例について、重篤例と非重篤例の 2 群に分け、後方視的に比較解析を行った。

【結果】 全 50 例のうち、重篤群/非重篤群はそれぞれ 13/37 例で重篤例のうち 4 例が死亡した。平均年齢は 69/56 歳、女性数は 3/16 例、女性の割合は 23%/43%、非喫煙者の割合は 59%/54%、平均 Charlson comorbidity index は 0.75/0.89、発症から入院までの平均日数は 7.5/7.3 日、呼吸苦を有した割合は 62%/32%、入院時の血液検査所見において LDH 454/279IU/L、CRP 12.3/5.4mg/dL、フェリチン 1,857/479ng/mL、d ダイマー 4.8/1.9 mcg/mL であり、発症から最後に同ウイルスの PCR が陽性となるまでの日数は 22/19 日だった。このうち統計学的に有意差がみられた項目は、年齢 ($p=0.034$)、LDH ($p<0.01$)、CRP ($p<0.01$)、フェリチン ($p=0.035$) だった。

【考察】 重篤例では、平均年齢および炎症系マーカーがより高くなっていた。これらの指標をもとに重篤例をより早期に抽出できる可能性が示唆された。

035. 血清 SP-A と SP-D による COVID-19 肺炎重症度の予測

札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座¹⁾、同 感染制御・検査医学講座²⁾

黒沼 幸治¹⁾ 齋藤 充史¹⁾ 小玉賢太郎¹⁾

小林 智史¹⁾ 錦織 博貴¹⁾ 藤谷 好弘²⁾

高橋 聡²⁾ 高橋 弘毅¹⁾

【背景】 肺特異的な血清バイオマーカーである SP-A、SP-D および KL-6 は間質性肺疾患 (ILD) の診断に臨床的に使用されているが、COVID-19 での役割は明らかではない。

【目的】 SP-A、SP-D、および KL-6 の血清レベルが、COVID-19 の重症度と関連するかを、臨床症状および HRCT 所見で判断する。

【方法】 札幌医科大学附属病院に入院した 46 人の COVID-19 患者を登録した。血清 SP-A、SP-D、および KL-6 を測定し、重症例と非重症例の間で比較した。さらに、これらのマーカーと胸部 HRCT 画像で示される疾患の重症度を比較した。

【結果】 血清 SP-A は肺炎の初期段階から有意に上昇した。さらに、血清 SP-A および SP-D は、非重症例よりも重症例の場合に有意に高かった。KL-6 も重症の場合には有意に高かったが、その平均値は ILD のカットオフ値以下だった。COVID-19 患者の重症例を検出するためのカットオフ値と AUC は、SP-A 94.9ng/mL で 0.796、SP-D 116ng/mL で 0.827、KL-6 275U / mL で 0.640 だった。HRCT 画像の重症度スコアは、SP-A ($p = 0.5996$, $p<0.001$)、SP-D ($p = 0.6268$, $p<0.001$) と中程度の相関を示し、KL-6 とは弱い相関 ($p = 0.3489$, $p<0.001$) を示した。肺炎が非重症から重症に悪化した患者の典型的な経過では、血清 SP-A および SP-D 値は臨床所見および HRCT 画像とほぼ並行して増加した。

【結論】 SP-A および SP-D の血清値は、COVID-19 肺炎の重症度のバイオマーカーとして役立つ可能性がある。

036. COVID-19 肺炎の早期 CT 像をとらえたと考えられる 1 例

裾野赤十字病院内科

馬庭 厚

症例は 30 歳代男性 非喫煙者 気管支喘息で SABA を屯用で使用。妻と未就学児 2 名の子供合計 4 名で同居生活をしていて、2020 年 X 月仕事で東京へ出張し、約 4 時間狭い会議室で東京在住者 4 名と合計 8 名で会議を行って同日夜間に帰宅した。その後発熱、咳嗽が出現し当科受診。来院時 37.8℃ の発熱、頻回の咳嗽と胸部の苦しさを訴えていた。同居する未就学児 1 名が既に 3 日前より 38℃ 台の発熱があった。当院で患者本人の鼻咽腔ぬぐい液 SARS-CoV2 PCR 検体採取後に画像所見を確認し、COVID-19 疑似症として入院管理とし翌日に結果陽性が判明し確定した。同居の妻発熱と呼吸困難及び有熱未就学児 1 名を含め合計 3 名が本人の診断確定当日夜間当院に救急搬送された。他救命救急センターの協力で広域搬送を行い 3 名の診

療を引き継いだ。有熱未就学児1名のSARS-COV2 PCR陽性がのちに判明した。行動歴からは、本患者潜伏期間中の子への家族内感染と臨床上考えたが、妻ともう1名の子供の感染に関しては、複数回のPCR検査でもって臨床的に否定された。結論 COVID-19は全世界に多数の患者が報告されその感染経路、臨床経過は多岐にわたる。本症例は初期のCOVID-19肺炎と考えられるCT像をとらえたケースと考えられた。また確定診断前に社会的背景から早期に疑似症として入院治療を勧告したことで、家族内感染を最小限にとどめられたと考えられたため本疾患の初動の重要性を痛感した貴重な症例と考えられた。

037. 軽症 COVID-19 患者の嗅覚・味覚障害は診断時 PCR の低 Ct 値と PCR 陰性化期間遷延に関連する

慶應義塾大学医学部呼吸器内科¹⁾、慶應義塾大学病院臨床検査科²⁾、同 感染制御部³⁾

中川原賢亮¹⁾ 正木 克宜¹⁾ 上糞 義典²⁾
内田 翔³⁾ 宇野 俊介³⁾ 朝倉 崇徳¹⁾
石井 誠¹⁾ 長谷川直樹³⁾ 福永 興孝¹⁾

【目的】嗅覚・味覚障害 (OTD) を発症した軽症 COVID-19 患者の臨床像を明らかにする。

【方法】2020 年 3 月 28 日から 4 月 23 日に当院に入院した肺炎・臓器障害のない COVID-19 患者 57 人の臨床症状を、入院前から PCR 陽性確認 30 日後まで追跡した。

【結果】年齢は 35.4 ± 13.7 歳 (平均 $\pm$ 標準偏差, 以下同) で 32 人 (56.1%) が女性であった。PCR 陰性化期間は 10.2 ± 5.2 日で、PCR の Ct 値 (N1, N2) と有意な逆相関が認められた ($p < 0.01$)。28 人 (49.1%) は無症状であり、有症者では OTD 10 人 (17.5%), 発熱 15 人 (26.3%), 咽頭痛 11 人 (19.3%), 頭痛 7 人 (12.3%), 咳嗽・喀痰 8 人 (14.0%), 鼻汁・鼻閉 4 人 (7.0%), 下痢 1 人 (1.8%) であった。OTD は発熱や咽頭痛に遅れて発症し、持続期間は他の症状より長く、その中央値は 9 日、四分位範囲は 4.5~16.3 日、最長で 40 日以上であった。OTD 発症群 (O 群) は非 OTD 発症有症状群 (N 群) や無症状群 (A 群) と比較し Ct 値が低く (N1 は O 群 23.7 ± 7.2 , N 群 31.8 ± 9.2 , A 群 35.6 ± 7.7 , $p < 0.05$, N2 は O 群 15.6 ± 5.8 , N 群 28.4 ± 12.7 , A 群 31.0 ± 9.9 , $p < 0.05$)、陰性化期間が長かった (O 群 17.4 ± 4.8 日, N 群 10.3 ± 5.3 日, A 群 8.3 ± 3.5 日, $p < 0.01$)。重回帰分析により年齢・性別・各種症状で補正後も OTD は Ct 値、陰性化期間と有意に相関した ($p < 0.01$)。

【結語】軽症 COVID-19 患者の OTD は他の症状よりも遷延し、有熱者では発熱に遅れて出現する。さらに OTD の存在はウイルス負荷が多く PCR 陰性化に長期間を要することを示唆する。

039. 新型コロナウイルス PCR 検査のピットフォール—二度目の PCR 検査で診断確定に至った COVID-19 の 1 例—

別府医療センター総合診療科

久保 徳彦, 児玉真由子

【緒言】新型コロナウイルスによる感染症 (COVID-19) が全世界で流行し、当院でも感染疑い症例を診察し 4 例が PCR 陽性であったが、このうち二度目の PCR で陽転し診断確定に至った 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

【症例】46 歳, 男性。患者が勤務する会社の上司が数名で 3 月 10 日から 14 日まで海外へ行き、同行者一名が 27 日に PCR 陽性と判明した。他の同行者も全員直ちに PCR を行ったが、全て陰性であった。患者は 3 月 28 日より発熱が続き、上司が COVID-19 患者の濃厚接触者であったため、31 日に当院受診となった。来院時は発熱のみで咳や痰はなく、嗅覚・味覚障害もなく、血液学所見は白血球数正常 (分画正常), CRP=0.25, インフルエンザ, マイコプラズマ, 肺炎球菌, レジオネラの迅速検査は全て陰性であった。胸部 CT 画像で右下肺野に網状影を認め、PCR を提出したが陰性であった。しかしその後も解熱せず (他の症状なし) 4 月 2 日に再受診、胸部レントゲン写真で右下肺野の網状影が拡大しており、再検査では PCR 陽性と判明した。上司は再度 PCR を行ったが結陰性であった。

【結語】PCR には偽陰性が存在し、本症例のように症状が改善せず感染を完全に否定できない場合は、PCR を含めた再評価が必要と思われた。PCR は陰性でも感染を否定できず現場が混乱することがあり、陰性であることで感染防御が疎かになり、さらには感染が拡大するリスクもあることから、慎重に行うべきであると考ええる。

041. 軽 症 coronavirus disease 2019 (COVID-19) 患者の臨床的特徴

東京都立墨東病院感染症科¹⁾、同 呼吸器内科²⁾

佐久間美帆¹⁾ 大藪 竜昇¹⁾ 児島 裕樹¹⁾
三池 慧¹⁾ 小坂 篤志¹⁾ 鷺野 巧弥¹⁾
阪本 直也¹⁾ 小林 正芳²⁾ 岩渕千太郎¹⁾
中村 (内山) ふくみ¹⁾

【背景】COVID-19 では約 80% が軽症で経過するが、その臨床的特徴と経過の報告は限られている。

【目的】都立墨東病院感染症科に入院した軽症 COVID-19 患者の臨床的特徴と経過を明らかにする。

【方法】2020 年 2 月 7 日から 5 月 21 日に入院した軽症 COVID-19 患者 65 名を対象とし、単施設後ろ向きコホート研究にて検討した。

【結果】患者の年齢中央値は 49 歳 (IQR: 34~63 歳), 男性が 24 (37%) であった。症状は発熱 55 (85.9%), 咳嗽 39 (60.9%), 倦怠感 31 (48.4%), 頭痛 20 (31.3%), 下痢 26 (26.6%), 咽頭痛 16 (25.0%), 味覚・嗅覚障害 15 (23.4%) であった。喫煙歴は 16 (25%) にあった。画像診断で 35 (54.7%) に肺炎が認められた。基礎疾患は 31 (47.7%) に見られ、呼吸器疾患が 12 (18.8%), 循環器疾患が 14 (21.9%), 代謝疾患が 13 (20.3%) であった。発症から退院基準 (PCR2 回陰性化) を満たすまでの期間は中央値 16 日 (IQR: 14~19 日) であった。退院基準を満たすまでの期間は、男性で有意に延長が見られ (中央値;

男性 17 日, 女性 15 日, $p=0.025$), 年齢, 症状, 基礎疾患, 肺炎, 喫煙歴などの因子による短縮, 延長は見られなかった。

【結論】軽症 COVID-19 患者は女性が多く, 下痢症状が比較的多く見られた。退院基準を満たすまでの期間に影響を与える唯一の因子は性別であった。女性の COVID-19 軽症患者では発症から 15 日目に, 男性では 16 日目に陰性確認検査を開始するのが良いと考えられた。

042. 新型コロナウイルス感染症が疑われ入院した患者における菌血症

日本赤十字社医療センター

赤木 雄, 馬渡 桃子, 上田 晃弘

【背景】2020 年 2 月より日本で新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行が見られた。COVID-19 は発熱や呼吸器症状などの非特異的な症状を呈し, 流行期においては発熱患者の鑑別疾患の一つとなる。一方で菌血症も発熱患者における重要な鑑別疾患である。COVID-19 流行期に当院で新型コロナウイルス感染症が疑われた患者に占める菌血症の割合と治療, 予後について明らかにする。

【方法】2020 年 2 月 1 日から 2020 年 5 月 17 日までの間, COVID-19 が疑われて当院に入院した患者について, 血液培養結果, 使用抗菌薬について記述する。

【結果】入院時に COVID-19 が疑われた患者は 130 名で, そのうち 34 名が COVID-19 と診断された。その他の 96 名中, 血液培養が陽性となった患者は 15 名だった。主な発育菌は *Staphylococcus aureus* 4 例, *Klebsiella pneumoniae* 3 例, *Escherichia coli* 3 例だった。入院時に最も多く選択された抗菌薬はセフトリアキソンだった。菌血症患者のうちエンピリックな抗菌薬が無効だった患者は 1 名だった。

【結論】COVID-19 流行期において COVID-19 が疑われて入院となる患者の中には菌血症などの重大な感染症を有する患者が含まれており, 慎重な診察のもと感染症の治療が遅れることのないよう注意する必要がある。

043. 当院で経験した成人発症の従来型コロナウイルス関連肺炎 7 例の臨床像

坂総合病院¹⁾, 独立行政法人国立病院機構仙台医療センターウイルスセンター²⁾

高橋 洋¹⁾ 佐藤 幸佑¹⁾ 神宮 大輔¹⁾

矢島 剛洋¹⁾ 生方 智¹⁾ 庄司 淳¹⁾

西村 秀一²⁾

SARS-CoV2 以外の HCoV-229E, OC43, HKU1, NL63 の 4 種のコロナウイルスはカゼ症候群の主要病原体として国内に広く分布しているが, 成人肺炎症例におけるこれらの病原体の関与状況や臨床像に関しては十分な情報が得られていない。新型コロナウイルス感染症が今後どのような形で人類と共存, あるいは駆逐されていくのかは現時点では明らかでないが, 従来型のコロナウイルス関連肺炎の病像を再確認しておくことは新型コロナウイルス感染症の病態を評価するうえでも有意義なものと思われる。

2013 年 11 月~2014 年 10 月までの 1 年間で, 当院を受診した成人肺炎症例 295 例に関して Multiplex-RT-PCR を用いて各種気道病原性ウイルスの検索を試みたところ, 従来型のコロナウイルス陽性の肺炎症例が 7 例 (2.2%) 見いだされた。株は OC43 が 2 例, HKU1 が 3 例, NL63 が 2 例で, 発症月は 12 月から 5 月までに 6 例, 7 月に 1 例となっていた。平均年齢は 81.1 歳 (51~90 歳) と他のウイルス関連肺炎と比較してかなり高齢者主体の分布を示し, 3 例が認知症や脳血管障害を背景とした施設入所例, 残る 4 例は喘息, DMなどを基礎疾患とした市中発症例だった。市中発症例 4 例のうち 2 例では家族内感染が示唆されたが, 残る 2 名の感染経路は不明だった。また 7 例中 4 例が肺炎球菌, インフルエンザ菌などの細菌感染を合併したが, 生命予後は良好で 7 例全例が生存していた。

044. SARS-CoV-2 診断キットの比較検討

帝京大学医学部附属病院中央検査部¹⁾, 帝京大学医療技術学部臨床検査学科²⁾, 帝京大学医学部微生物学講座³⁾, 帝京大学医学部附属病院臨床検査医学⁴⁾

石垣しのぶ¹⁾ 松村 充²⁾ 浅原 美和¹⁾

厚川 喜子¹⁾ 斧 康雄³⁾ 古川 泰司⁴⁾

【背景】日本では, SARS-CoV-2 PCR 検査の実施件数が少ないと言われ検査数を上げるよう求められており, 迅速で短時間に検出できる多くの検査キットが短期間に上市されている。今回, 短時間で検査が可能な 2 種類のキットについて検討を行った。

【方法】2020 年 4 月から 5 月までに, COVID-19 疑いの患者および COVID-19 と診断され陰性確認のため提出された患者の鼻咽頭または喀痰を対象とした。検査キットは, 新型コロナウイルス検出試薬キット (島津法: 島津製作所), Loopamp 2019-nCoV 検出試薬キット (LAMP 法: 栄研化学) を使用し, RNA の抽出・精製を有する Light-MixR Modular SARS and Wuhan CoV (ロ シ ュ 法: ロ シ ュ・ダイアグノスティックス) の結果を基準とし比較を行った。

【結果】50 件中, 島津法との一致 44 件 (88.0%), LAMP 法との一致 40 件 (80.0%) であった。検査目的別で比較すると, 初回検査 33 件中, 島津法, LAMP 法はともに 33 件 (100%) 一致したが, 陰性確認では, 島津法 6 件 (35.3%), LAMP 法 10 件 (58.8%) が偽陰性となった。

【考察】今回の検討で, 島津法, LAMP 法ともに初回検査で用いる場合にはロシユ法と同等の感度を有していたが, 陰性確認ではキットにより大きな差が見られた。よって, PCR 検査はキットごとの感度も考慮し, 自施設で使用している検査キットについて理解したうえで検査結果を見ることが重要である。

045. 横浜市民病院内に入院した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者に対するステロイド使用状況

横浜市民病院感染症内科

Nobuyuki Miyata Yukihiko Yoshimura Hiroshi Horiuchi

Hiroaki Sasaki Natsuo Tachikawa

【目的】COVID-19 に対するステロイド全身投与が予後を改善するかどうかを確認すること。

【方法】2020 年 2 月から 4 月の期間に、横浜市衛生研究所で施行された PCR 検査で SARS-CoV-2 が確認され、当院に入院した成人患者を後方視的に検討した。

【結果】該当症例は 63 例、平均年齢は 65.3 歳、男性 35 人、女性 28 人、日本人は 52 人、外国人は 11 人、無症候性病原体保有者は 4 人だった。症状出現から診断までの平均日数は 6.9 日。入院中に酸素投与が必要だった患者は 29 人で、うち高流量酸素投与システムを使用した患者は 1 人、人工呼吸器を使用した患者は 4 人だった。ステロイドの全身投与を受けた患者は 22 人で、うちステロイドパルス療法を受けた患者は 12 人だった。退院または転院できた症例は 47 例、入院中なのは 11 例、死亡例は 5 例で、死亡例はすべてステロイド使用群であった。PCR 陰性化までの日数が確認できた症例は 43 例で平均日数は 17.0 日。ステロイド投与群は平均 20.0 日、ステロイド非投与群は 16.3 日だった。

【考察】未だ SARS-CoV-2 に対する有効な抗ウイルス薬がない中、免疫抑制薬も注目されている。通常 ARDS に対してのステロイド全身投与は長期予後を改善しないとされるが、COVID-19 に対して経験的には有効な手段になりえる可能性があると考え、より多くの症例を今後も集積していきたい。

047. 漢方薬による緑膿菌の病原因子の抑制についての検討

文京学院大学大学院保健医療科学研究科

水内 裕友、眞野 容子、古谷 信彦

緑膿菌は易感染者に日和見感染症を引き起こすことから、院内感染の課題となる菌種ある。また、緑膿菌病原因子は感染症重症化に関わることから、病原因子を減弱させる薬剤を探索していくことは緑膿菌感染症治療において重要であると考え、緑膿菌の病原因子に対する漢方薬の影響は報告が少ないことから、本研究では緑膿菌の total protease, Biofilm, motility について漢方薬の効果を検討することを目的とした。共試菌株は PAO1, MDRP, 使用漢方薬は麻黄湯、三黄瀉心湯、大建中湯、苓桂朮甘湯を用いた。結果は PAO1 の total protease にて、麻黄湯と三黄瀉心湯は 100%、大建中湯、苓桂朮甘湯は 32%、15% の抑制を示した。Biofilm は三黄瀉心湯では PAO1 で 14.7%、MDRP で 12.3% の抑制、swarming motility は麻黄湯で 66% 抑制した。結果より、各種病原因子に抑制を示した漢方薬中の生薬や成分が抑制に関与すると示唆された。また、宿主の補体や自己鞭毛の溶解により宿主免疫系を回避することで感染症の重症化や慢性化の要因となる緑膿菌の protease において麻黄湯と三黄瀉心湯は特に高い抑制率を示した。さらに麻黄湯は Biofilm 形成に関与し感染症難治化の要因である motility でも抑制を示した。病原因子抑制を示した漢方薬は緑膿菌感染症治療における重症化予防

の一助となる可能性が示唆された。

049. 肺炎予防を目的とした *in vitro* における洗口剤有効成分の効果検討

文京学院大学大学院保健医療科学研究科¹⁾、文京学院大学保健医療技術学部臨床検査学科²⁾

刈田 綾美¹⁾ 眞野 容子¹⁾²⁾ 古谷 信彦¹⁾²⁾

洗口剤を用いた口腔ケアにより、肺炎の発症リスクが低下したとの報告が海外では多数みられる。しかし、それらの洗口剤の一部有効成分はわが国の洗口剤の粘膜適応濃度の上限よりも高いものが存在する。また、洗口剤本来の目的は口腔疾患予防であり、肺炎とは原因菌が異なる。本研究では、洗口剤で用いられる様々な有効成分が肺炎起炎菌に対して十分な殺菌効果を提供できるかを調査した。方法は欧州標準規格 EN1040 に軽微な変更を加えて実施した。グルコン酸クロルヘキシジン (CHG)、塩化セチルピリジニウム (CPC)、及び 1,8-シネオールを、洗口剤で一般的に用いられる濃度に調整した。対象菌を 18 時間前培養、ブロスにて 18 時間増菌培養し、PBS で洗浄後、OD660 にて $1-1.5 \times 10^8$ CFU/mL に細菌懸濁液を調整した。懸濁液を洗口剤有効成分と 10, 20, 30, 及び 60 秒間反応させた後、中和及び希釈した各混合液を寒天培地に塗抹、35°C で 18 時間培養した。その後、菌数算定を実施した。洗口剤に用いられる濃度において、CPC は肺炎起炎菌に有効であった。加えて、CPC は洗口剤で用いられるよりも低濃度で十分な殺菌効果を発揮することが明らかとなった。CHG は、製品の推奨含嗽時間を遵守することで、肺炎起炎菌に対して有効であった。また、CHG は既報濃度 (0.12~0.20%) よりも低濃度において有効であることが分った。

050. 同種造血幹細胞移植患者におけるコリネバクテリウム菌血症の臨床・微生物学的特徴に関する後方視的解析

国家公務員共済組合連合会虎の門病院臨床感染症科¹⁾、亀田総合病院臨床検査部²⁾、国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科³⁾

阿部 雅広¹⁾ 大塚 喜人²⁾ 渡 智久²⁾

小倉 翔¹⁾ 木村 宗芳¹⁾ 高木 伸介³⁾

谷口 修一³⁾ 荒岡 秀樹¹⁾

【緒言】コリネバクテリウム菌血症は、同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) 患者でしばしば認められる。本研究では、allo-HSCT 患者におけるコリネバクテリウム菌血症の臨床・微生物学的特徴に関して、後方視的に解析した。

【対象・方法】2013 年 4 月~2018 年 6 月の期間中、虎の門病院本院でコリネバクテリウム菌血症を発症した allo-HSCT 患者を後方視的に解析した。コリネバクテリウム菌血症は、血液培養 2 セット以上から本菌が検出された症例とした。統計学的解析は R で実施した。

【結果】期間中、allo-HSCT 患者でコリネバクテリウム菌血症は 112 例 (*Corynebacterium striatum* 94 例, *Corynebacterium jeikeium* 14 例, *Corynebacterium resistens* 2 例, その他 2 例) 認められ、そのうち 89 例が単一菌血症であった。カテーテル関連血流感染症 (CRBSI) の確定診

断例は21例(19%)であり、また、64例(57%)で口腔粘膜傷害、68例(61%)で下痢症状を認めた。Pitt bacteremia scoreの中央値は1(0-11)であり、30日後粗死亡率は29%であった。薬剤感受性試験結果では、全ての菌がバンコマイシン、リネゾリドに感性であったが、ダプトマイシン耐性株を4株認めた。その他、患者情報等も合わせて報告する。

【結論】CRBSI確定診断例は19%と低い一方、半数以上の患者で口腔・腸管粘膜傷害症状を認めており、感染源としてカテーテル以外もありうると考えられた。また、ダプトマイシン耐性株を少数ながら認めており、薬剤選択にも注意が必要と考えられた。

051. *Stenotrophomonas maltophilia* 肺炎から心外膜炎、心タンポナーデを来した1例

日本医科大学付属病院

土蔵太一朗

症例は69歳男性。既往の骨髓線維症で血液内科に外来通院中であった。40℃の発熱と倦怠感を認めたため、救急外来を受診した。右大腿に発赤・熱感を認める以外に特記すべき身体所見はなかった。WBC 1,700, Hb 7.8, PLT 0.5万, CRP 9.7, 頸部～下肢CTで右大腿蜂窩織炎疑い以外に特記すべき所見はなかった。発熱性好中球減少症の診断で、蜂窩織炎等の皮膚軟部感染症も考慮し、PIPC/TAZ+VCMで治療を開始した。治療後は解熱し、身体所見、炎症反応の改善も認め、治癒に向かっていると考えられたが、第12病日に38.5℃の熱発とSpO₂の低下を認めた。CTで新規の右中葉肺炎の診断となった。その後VRCZ, CPFG等を追加するも解熱を認めず、気管支鏡検査を施行した。培養結果から*Stenotrophomonas maltophilia*が検出され、同日からSTを開始したが、同日午後急死された。剖検の結果から肺炎が心臓に波及し、心外膜炎を呈していた。また心嚢液貯留も認め、心タンポナーデが死因と考えられた。*Stenotrophomonas maltophilia*肺炎から心タンポナーデに移行することは珍しく、文献的考察を加えて報告する。

(非学会員共同研究者：砂川美香、岡本宗雄、山口博樹)

052. 院内感染による重症化した*Stenotrophomonas maltophilia*肺炎の1例

総合高津中央病院

竹井 達郎

【症例】74歳男性。

【主訴】呼吸困難。

【現病歴】入院数日前から感冒様症状を認め、抗生剤の内服にて経過観察されていた。その後、呼吸困難が出現し当院救急外来を受診した。感冒を契機としたうっ血性心不全と診断し入院となった。

【入院後経過】心不全に対して非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)を含めた治療を開始した。各種検査から細菌性肺炎の合併も考えCTR_Xの投与を行った。利尿も得られ心不全の改善を認めたためNPPVを終了した。その後、胸部レントゲン所見の再増悪を認め心不全や肺炎の悪化を考

慮し、利尿薬の増量と抗生剤の変更(PIPC/TAZ)を行った。第14病日に38.5℃の発熱を認め、抗生剤をMEPMに変更している。CTでは心不全が示唆されたが右心カテーテル検査からは否定的であった。抗生剤変更後も発熱が持続、全身状態も悪化したため侵襲的人工呼吸・持続的血液濾過透析を行った。連日採取していた喀痰培養から多剤耐性菌である*Stenotrophomonas maltophilia*が検出され感受性の良好なMINOを開始したところ肺炎の改善を認め人工呼吸器の離脱に成功した。その後の経過は良好で退院に至っている。

【考察】広域抗生剤に反応しない院内発症の肺炎を認めた場合は本疾患を念頭に置く必要がある。

【結語】重症化した*S. maltophilia*肺炎の1例を経験したので報告する。

055. 抗レトロウイルス療法(ART)により改善し得た、HIV感染症を伴う水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)髄膜炎の1例

防衛医科大学校内科学講座(感染症・呼吸器)¹⁾、
自衛隊中央病院内科²⁾

佐野 友哉¹⁾ 藤倉 雄二¹⁾ 横 陽平¹⁾

和泉 香織¹⁾²⁾ 末松 良平¹⁾ 渡邊 智恵¹⁾

宮田 純¹⁾ 君塚 善文¹⁾ 川名 明彦¹⁾

【症例】47歳、男性。繰り返す帯状疱疹を契機に、前医でHIV抗体陽性と判明し、X年4月に当科紹介となった。WB法でHIV-1陽性、CD4陽性細胞数は83/μL、HIV-RNA定量は1.4×10⁵copies/mLであった。受診1週後に頭痛を認め、精査目的で5月に入院された。髄膜刺激徴候はなく、頭部MRIでは占拠性病変を認めなかった。髄液検査で細胞数増加(9/μL、単核球96%)、蛋白増加(65mg/dL)、糖低下(45mg/dL)を認め、細菌・抗酸菌培養や細胞診は陰性、髄液中VZV DNAがPCR法で3.1×10²copies/mLであり、VZVによる無菌性髄膜炎と診断した。

【経過】過去にaciclovir投与によるアナフィラキシーショックを認めており、抗ヘルペスウイルス薬の投与は困難であった。頭痛が自然軽快していたことも考慮し、5月13日よりDTG+TAF/FTCによるARTのみを導入し、その後経過観察したが、頭痛を含め神経症状の出現や増悪は認めなかった。X+1年2月に髄液検査を再施行し、細胞数・蛋白・糖の正常化、VZV DNA量の低下(<1.0×10²copies/mL)を確認した。

【考察】VZVは、帯状疱疹以外にも髄膜脳炎などを合併し重症化することがある。免疫抑制患者では主にaciclovirによる標準治療が行われるが、HIV患者においては標準治療で治癒しない報告例もある。本例のように抗ヘルペスウイルス薬の使用が困難な場合には、ARTによる細胞性免疫能の回復を期待し、経過観察することも有用と思われる。文献的考察を加えて報告する。

(非学会員共同研究者：佐々木寿)

056. 両側肺野多発嚢胞性病変を呈したAIDS合併ニューモシスチス肺炎の1例

札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

高橋由季乃, 小林 智史, 齋藤 充史
錦織 博貴, 黒沼 幸治

【症例】35歳男性, 生来健康であった。半年間で5kgの体重減少, 1カ月前から続く全身倦怠感, 咳嗽を主訴に前医を受診した。胸部CTで両側肺野に多発する嚢胞性病変および両側気胸を認めた。原因精査および加療目的に当院転院となった。胸部画像所見や採血で β -Dグルカンが著明高値であることからニューモシスチス肺炎が鑑別に挙がった。また基礎疾患としてHIV感染症の合併を疑った。採血でHIV抗体およびHIV-1 RNA PCR陽性が判明, 喀痰の*Pneumocystis jirovecii* PCRが陽性であり, AIDS合併ニューモシスチス肺炎の診断となった。ST合剤およびステロイドに加え, ART療法を併用し治療を行った。右気胸に対して胸腔ドレーンを挿入し胸膜癒着療法を施行するも改善せず, 胸腔鏡下肺瘻閉鎖術が施行された。治療開始5カ月後には両側肺野の多発嚢胞性病変はほぼ消失し, 気胸の再発もなく経過良好である。現在もHIVに対してART療法を継続している。

【考察】AIDS合併ニューモシスチス肺炎における胸部CTの典型的な所見は, びまん性すりガラス陰影とされている。海外の報告では, 嚢胞性病変はおよそ10~34%の症例で認めるとされているが, 本症例のように嚢胞性病変が多発し, 両側気胸を呈する症例の報告は稀である。

【結語】両側肺野多発嚢胞性病変を呈したAIDS合併ニューモシスチス肺炎の1例を経験したため報告した。

057. HIV感染者におけるHAワクチン(エイムゲン®)の効果及び影響を与える因子の後方視的検討

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⁾, 東京大学医科学研究所附属病院感染症免疫内科²⁾, 東京大学医学部附属病院感染制御部³⁾

古賀 道子¹⁾ 堤 武也¹⁾ 池内 和彦¹⁾
安達 英輔²⁾ 菊地 正²⁾ 林 阿英²⁾
齋藤 真¹⁾ 奥新 和也³⁾ 鯉渕 智彦²⁾
四柳 宏¹⁾²⁾

【目的】HIV感染者におけるA型肝炎ワクチン(HAワクチン)接種による抗体獲得率を算出し, 抗体獲得に寄与する因子を検討した。

【方法】当院に通院中のHIV感染者に対し, HAワクチン(エイムゲン®)を標準的に三回接種し, 1~6カ月後にHA抗体価(HA-IgG)を測定, 抗体獲得率及び二回接種後の抗体獲得因子を検討した。

【結果】接種前HA抗体陰性で, ワクチンを少なくとも一回接種した対象者は141例, 全て男性, 1人を除き抗HIV療法中であった。一回目接種時における中央値年齢46歳, 同CD4数615/ μ L, HIV-RNA量50copies/mL未満97%であった。抗体獲得率は一回接種後24%, 二回接種後

71.1%, 三回接種後98.6%であった。二回接種後の抗体価が得られた114例で, 獲得に寄与する有意因子はHIV診断後年数($p=0.01$), HIV治療年数($p=0.02$), CD4数($p=0.04$)であった。

【考察】エイムゲン®三回接種の検討では, HAVRIX®等を使用した海外の報告より獲得率が高い結果が得られた。その要因は, 本対象者のCD4数が高く, 回数を含めワクチン自身が異なることが考えられた。又, 二回接種後は, 健常者と比べ抗体獲得率は低く, 獲得寄与因子は, 海外の報告とほぼ同様であった。

【結語】HIV感染者は, 抗HIV療法を継続しCD4数を維持すること, かつ三回接種を行うことが, 抗体獲得に重要である。

059. アンピシリンで治療を完遂した髄液浸潤を伴う先天梅毒の新生児例

佐久医療センター小児科

蓮見 純平

【症例】在胎37週1日, 2,902g, アプガースコア1分9点, 5分10点で出生した女児。出生後間もなく呼吸数増多が目立ち始め, 酸素投与が必要となったため, 生後1時間の時点で入院となった。体温38.5℃, 呼吸数80/分, 心拍数170/分で, パイタルサイン以外に特記すべき異常は認めなかったが, 血液検査でWBC 24,900/ μ L, CRP12.25mg/dL, プロカルシトニン20.81mg/dL, IgM 343mg/dLと異常高値で, 髄液細胞数の増多も認めた。

【診断と治療】細菌感染症を疑い, ABPCとCTXをそれぞれ髄膜炎量(260mg/kg/day)で開始し, 破水から5分での出生であったため, 経胎盤感染を疑ってTORCHのスクリーニングを行ったところ, 日齢0のうちに梅毒RPR陽性が判明した。梅毒RPR定量も250倍と高値, 母体のスクリーニングも陽性で, 児の血清FTS-ABS IgMが陽性であったことから, 先天梅毒と確定診断した。また, 髄液培養陰性の最終報告を待って, 日齢7からABPC単剤とし, 計14日間の治療を行った。治療経過は良好で, 生後4カ月時点で再燃を認めていない。

【考察】先天梅毒の化学療法にはPCGが推奨されており, ABPCで治療していた場合はPCGにスイッチする旨の推奨も見られるが, 実際には, ABPCによる治療症例の蓄積が少ないため, ABPCの適否を判断しかねる現状もあるものと思われる。今回, 途中までCTXと併用ではあったが, 良好な経過の為, ABPCで治療を完遂した症例を経験したので, 文献的考察を交えて報告する。

060. 副腎不全と両側副腎腫大を契機に結核の診断を得た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 感染制御科・感染症科²⁾

山下 裕敬¹⁾ 佐藤 央基¹⁾ 川村 隆之²⁾
酒井 梨紗¹⁾ 西田 裕介¹⁾ 白井 絢子¹⁾
山本 慧¹⁾ 金澤 晶雄¹⁾ 野崎 由迅¹⁾
小野 大輔²⁾ 三村 一行¹⁾ 岡 秀昭¹⁾

大野 秀明²⁾

【症例】当科受診3カ月前にめまいを主訴に当院救急外来を受診した。低ナトリウム血症が認められたことを契機に原発性の副腎機能低下を指摘され、当院内内分泌科でヒドロコルチゾン投与されていた。精査目的に撮影したMRIで両側副腎腫大を認め、放射線科の読影上ヒストプラズマ症を疑う像であるとのことで当科外来を紹介受診した。問診上特記すべき海外渡航歴はなかった。T-SPOT 陽性であり、以前に当院呼吸器内科で精査されていた左下葉の腫瘤影が増大傾向を認めていたため同部位のCTガイド下生検を施行し、組織学的に類上皮肉芽腫の所見を認めた。肺結核・副腎結核を考えてisoniazid・リファンピシン・エタンブトール・ピラジナミドによる抗結核療法を開始した。治療開始2カ月後に再検した胸部CTで腫瘤影の縮小傾向を認めたが、副腎腫大の改善は乏しかった。現在はisoniazid・リファンピシンによる2剤治療を継続中である。

【考察】副腎結核は結核菌の血行性播種によって生じるが、一般的に症状を呈するのは慢性的な感染が進行し、副腎のかなりの部分が破壊されてからである。治療は通常の肺結核と同様に計6カ月の標準治療を行うのが一般的であるが、適切な治療を行っても副腎機能は回復しないことが多い。今回、副腎不全を契機に副腎結核を診断した1例を経験したため、報告させていただく。

062. 潜在性結核治療後に結核性脊椎炎を発症した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・感染制御科²⁾

西田 裕介¹⁾ 山下 裕敬¹⁾ 山本 慧¹⁾
川村 隆之²⁾ 金澤 晶雄¹⁾ 野崎 由迅¹⁾
小野 大輔²⁾ 酒井 梨紗¹⁾ 三村 一行¹⁾
岡 秀昭¹⁾²⁾ 大野 秀明²⁾

【症例】30歳代男性。2年前に接触者検診により潜在性結核を指摘され、isoniazid9カ月間の治療を受けた。半年前から左前胸部の疼痛を自覚したため他院受診し精査を受けたが原因不明だった。1カ月前に前医受診し、胸椎病変が疑われMRI検査を受けたところ、第6胸椎にSTIR法で高信号の病変を指摘され当院整形外科と当科紹介受診した。診断目的に椎体生検を依頼し施行したところ、結核PCR検査陽性で結核性椎体炎と診断した。潜在性結核の治療歴があり、isoniazid耐性の可能性を考え、初期治療はisoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamideにlevofloxacinを加えた5剤で開始した。治療開始2週間後に背部痛の悪化があったが神経障害など手術適応はなく、入院の上保存治療を継続した。薬剤感受性結果はすべて感受性であったため、治療開始8週間後にisoniazid, rifampicinに変更し、合計9～12カ月治療予定である。

【考察】本症例では潜在性結核に対してisoniazid単剤での治療歴があったため、isoniazid単剤耐性の可能性を考慮する必要があった。isoniazid単剤耐性の場合rifampicin, ethambutol, pyrazinamide, levofloxacinの4剤で治療を

完遂する選択肢があるが、本症例では検体を採取することができ感受性結果を確認できる可能性があったこと、一般的なレジメン以外での結核性脊椎炎の治療期間のエビデンスが少ないことなどを考慮し、5剤での経験的治療を開始し、良好な結果を得た。

063. 肺炎球菌性髄膜炎・中耳炎による意識障害を契機に指摘された、肺 *Mycobacterium kansasii* 症の1例

国立国際医療研究センター病院総合感染症科¹⁾、同呼吸器内科²⁾

奥濱 絢子¹⁾ 石金 正裕¹⁾ 鈴木 哲也¹⁾
高崎 仁²⁾ 大曲 貴夫¹⁾

【症例】72歳男性。路上で倒れているところを救急搬送。細菌性髄膜炎のため入院。胸部CTで両側上葉の空洞と周囲の浸潤影を認め、活動性肺結核の合併を疑い、同時に空気予防策を実施。喀痰抗酸菌塗抹1+であったが、菌の形態は結核菌の典型像と異なり、結核菌群・*Mycobacterium avium* complex (MAC) の核酸増幅検査 (PCR) はいずれも陰性。第4病日に液体培地で抗酸菌培養陽性と判明。コード形成を認め、培養液でのキャピリアTB[®]陰性。結核菌群及びMACのPCR陰性から、MAC以外の非結核性抗酸菌症と診断し、第9病日に空気予防策を解除。髄膜炎は、第2病日に髄液と耳漏より感受性良好な肺炎球菌を検出。頭部CTで頭蓋底骨髄炎・乳突蜂巣炎の合併を考え、合計6週間の抗菌薬投与を予定。当初開始したバンコマイシン、メロペネム、アンピシリンを第2病日にバンコマイシン、セフトリアキソンへ変更。第3病日から12日間アンピシリン投与後、第15病日にアモキシシリンに切り替え、第23病日に自宅退院。本抗酸菌は退院約2カ月後にDDH法にて*Mycobacterium kansasii*と同定された。

【考察】空洞を有する塗抹陽性非MAC非結核性抗酸菌症は、肺結核合併の可能性の除外までに長期の空気予防策を要することがある。しかし複数の抗酸菌検査所見を総合的に解釈することで、結核菌と区別し院内感染対策に役立てることが可能である。

(会員外共同研究者：原 愛徒、新井憲俊、竹内壮介；国立国際医療研究センター病院神経内科)

064. 同種造血幹細胞移植時におけるHHV-6感染と長期予後

JCHO 札幌北辰病院小児科¹⁾、札幌医科大学附属病院小児科²⁾、北海道済生会西小樽病院みどりの里³⁾

稲澤奈津子¹⁾ 川崎 幸彦²⁾ 堤 裕幸³⁾

【背景】造血幹細胞移植後は全身放射線照射や大量抗がん剤投与を含む前処置、移植後の免疫抑制剤投与、GVHD発症などにより、さまざまな合併症をきたすことが知られている。また、ウイルス感染症を発症するリスクが高く、なかでも移植後早期のHHV-6感染が臨床問題となる。HHV-6感染と様々な合併症の関連が報告されているが、移植後早期のHHV-6感染による長期的な予後の報告は少ない。今回我々は、前研究として、2010年9月から2012年

10月の間に、北海道内の各施設で行った造血幹細胞移植の患者105名を対象とした、移植後ウイルス感染症の網羅的PCRの結果をもとに、HHV-6単独陽性であった48例とウイルス非検出の30例の予後を後方視的に比較検討したので報告する。

【結果】HHV-6感染の48例のうち33例が急性GVHDを発症し、このうち20例では急性GVHD発症前にウイルスの再活性化による感染が生じていた。また、HHV-6感染群のうち2例がHPSを発症し、生着不全となった。HHV-6感染と生命予後への影響は認められなかった。

【考察】HHV-6は単球とCD4陽性T細胞に感染し、様々な免疫反応や免疫再構築に影響を与えることより、造血幹細胞移植後のHHV-6感染は急性GVHDの発症リスクとなると考えられた。一方、HHV-6感染は慢性GVHDとは関与しておらず、生着日数や生命予後への影響を認めなかった。しかし、HHV-6感染に伴いHPSを合併した例は、生命予後に影響すると考えられた。

066. 免疫抑制療法中の潰瘍性大腸炎患者に発症した非HIVニューモシスチス肺炎に続発したサイトメガロウイルス肺炎の一部検討

国立国際医療研究センター病院呼吸器内科

川島 亮, 山口 曜
高崎 仁, 杉山 温人

【症例】81歳、女性。

【主訴】呼吸困難。

【現病歴】入院2カ月前に重症潰瘍性大腸炎全結腸型と診断された。5-ASA製剤、ステロイド（PSL 60mg/日から漸減）、生物学的製剤（ゴリムマブ）による加療が開始されたが、ニューモシスチス肺炎（PCP）の予防投薬はなかった。外来受診時にSpO₂ 72%、動脈血液ガス分析にてPaO₂ 44mmHgと低酸素血症を認め、胸部X線、単純CTからPCPの疑いで入院した。入院2日目に喀痰にてPCR P. jirovecii陽性と判明した。入院日よりST合剤を開始し、重症呼吸不全合併のためステロイドパルス療法（mPSL 1g/日を3日間）を併用した。以後PSL（PSL 1mg/kg）による後療法を実施した。5日目に一時改善を認めたが、その後徐々に酸素化は悪化し、IVCYやタクロリムスを投与するも改善しなかった。15日目より再度増悪を認め、CMVアンチゲネミア陽性細胞数の増加および血中Aspergillus抗原陽性のため、GCV、VRCZの投与を開始した。20日目には血液、喀痰、尿から腸球菌が検出され、VCMを開始した。しかし25日目に徐々に血圧低下を認め永眠された。死後、病理解剖を施行し、両肺全体に核内封入体を認め、PCPや真菌は検出されず、死因はCMV肺炎および腸球菌による敗血症性ショックと診断した。

【考察】non-HIV PCPが重症化しやすいことはよく知られているが、ST合剤と全身ステロイドで改善した後に、CMVによる続発感染により死亡した稀な病態として重要な症例である1例を報告する。

067. 麻疹の1例報告と、麻疹症例で当院が学んだこと 森山記念病院循環器内科¹⁾、同 内科²⁾

羽田 朋人¹⁾ 寺本亜紀子²⁾ 森山 徹¹⁾

【症例】25歳女性。

【現病歴】1週間前より39℃の発熱、咽頭痛を認め、5日前より顔面に皮疹を認めた。4日前に近医を受診し対症療法で経過観察となったが、発熱が持続するため当院を受診し麻疹疑いで入院加療となった。

【既往歴】なし。麻疹罹患歴なし・予防接種歴なし。

【現症】口腔内にKoplik斑を疑う白苔が散在。咽頭発赤・腫大あり。顔面→上肢→体幹→下肢の順で拡大する紅斑を認めた。

【経過】臨床経過より麻疹を疑い陰圧室管理とした。麻疹の臨床診断例に該当するため保健所に麻疹発生届を報告し、咽頭拭い液のPCR検査を提出し第3病日に麻疹陽性と確認した。対症療法にて経過観察を行い、第5病日に軽快退院となった。

【考察】麻疹の典型的な経過をたどった1症例を経験した。麻疹症例の入院に際して、接触した職員の抗体価や予防接種歴を確認したところ、有効な抗体価や予防接種歴が確認できた職員は20.5%（8/39人）のみであった。抗体価未確認・ワクチン接種歴不明のスタッフ（計18人）に対してMRワクチンの緊急接種を実施した。接触者は3週間の健康観察を行い二次感染者は発生しなかった。病院として、職員の抗体価やワクチン接種歴を管理しておらず、今回の経験を機に入職時を含めた全職員の麻疹・風疹・流行性耳下腺炎・水痘の予防接種歴または抗体価の確認を行い、基準を満たさないスタッフに対しては予防接種を実施する体制を整備した。

（非学会員共同研究者：宗像健彦、野池博文、渡会昌広）

068. 小児インフルエンザワクチンの効果 2019～2020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⁾
小林 健²⁾ 八木沼瑞紀¹⁾²⁾ 山田 剛²⁾
倉持 由²⁾ 前田 直則²⁾ 檜林 敦²⁾
亀井 聡信²⁾ 吉田菜穂子¹⁾²⁾ 山口 禎夫²⁾
三田村敬子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7年目）。

【方法】対象は、2019～2020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、test 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、A型（A（H1N1）pdm09）が主であった。19施設からの約3,000例のうち、A型が1,000例、B型が200例、陰性が1,800例。ワクチン効果（概算）

は、A 型 50% (95%CI: 45~60%), B 型 50% (95%CI: 30~60%) であった。

【結論】本シーズンの不活化インフルエンザワクチンの効果は過去 5 シーズンと同様であった。

【備考】新型コロナウイルス対策の影響により、現時点(2020 年 5 月 11 日)で、データ詳細の回収と解析が行われていない。当日は、解析できた範囲で、年齢、基礎疾患の有無、地域、発症時期で補正したデータを示す予定である。

069. アゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* に対する pitavastatin と itraconazole の併用効果に関する検討

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野¹⁾,
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合呼吸器病学²⁾

馬嶋 秀考¹⁾²⁾ 新居 鉄平¹⁾

渡邊 哲¹⁾ 亀井 克彦¹⁾

Aspergillus fumigatus のアゾール耐性は臨床上問題となっており、これを克服する新規治療戦略が求められている。脂質異常症の治療薬であるスタチンはアゾール感性の *A. fumigatus* に対し抗真菌作用を持つことが報告されている。しかし通常用量での血中濃度では抗真菌作用が乏しく、単剤での有効性に限界があるため、抗真菌薬との併用による相乗効果が期待されている。今回、比較的高い血中濃度が得られる pitavastatin (PIT) と itraconazole (ITCZ) の併用効果について検討を行った。種々の遺伝子変異をもつアゾール耐性株 10 株を用い、CLSI M38Ed3 に基づいてチェッカーボード法により併用効果を検討した。その結果、5 株 (Cyp51A^{G448S} 3 株, Hmg1^{S269Y} 1 株, Hmg1^{S269F} 1 株) において相乗効果を認めたが、その他 (Cyp51A^{TR46/Y121F/T289A}, Cyp51A^{G54W}, Cyp51A^{P216L}, Cyp51A^{M220V}, Cyp51A^{M220I} 各 1 株) では認めなかった。相乗効果を認めた PIT の濃度は 1~4μg/mL であり通常用量でのヒト血中濃度よりも高かった。今回の検討ではアゾール耐性株のうち、Cyp51A^{G448S}, Hmg1^{S269} を持つ株でいずれも PIT と ITCZ の相乗効果を認めた。少数株の検討ながら、相乗効果を示した株が特定の遺伝子変異を有していたことから、相乗効果発現の機序の解明に結びつく可能性が示唆され、*in vivo* への応用も視野に入れつつ検討を進めたい。

(会員外共同研究者：宮崎泰成：東京医科歯科大学)

070. *Aspergillus fumigatus* B11b 破壊株の増殖能に影響を及ぼす血清中成分の同定

東京医科大学微生物学分野¹⁾, 国立感染症研究所真菌部²⁾

犬飼 達也¹⁾ 星野 泰隆²⁾ 柴田 岳彦¹⁾

高田美佐子¹⁾ 生方 公子¹⁾ 宮崎 治子¹⁾

大楠 清文¹⁾ 宮崎 義継²⁾ 中村 茂樹¹⁾

【背景・目的】肺アスペルギルス症の主な原因菌である *Aspergillus fumigatus* の病原性に関与すると予想される血清存在下での生育機構に着目し、新規治療標的としての可能性を探索している。これまでの研究により、血清存在下での生育能が著しく低下する B11b 破壊株を取得している

ため、今回は、B11b 破壊株が血清中のどの成分によって生育阻害を受けるのかを明らかにすることを目的とした。

【方法】B11b 破壊株の生育を阻害する FBS (ウシ胎児血清) から、生育阻害物質を単離する方法として、FBS をクロロホルム/メタノール混合液を用いて水層及び脂質層に分画した。それぞれの画分を適宜添加した DME 液体培地を用いて B11b 破壊株を培養した後、生育能に及ぼす影響を実体顕微鏡で観察した。次に、得られた生育阻害活性画分を用いて、HPLC を用いたさらなる分画精製を行い、NMR 及び質量分析により生育阻害物質の同定を試みた。

【結果・考察】FBS を有機溶媒により分画し、それぞれの画分の B11b 破壊株に対する生育阻害効果を観察した。その結果、水層画分を溶解した培地条件において、B11b 破壊株に対する阻害効果が確認され、生育阻害物質は水溶性であることが考えられた。生育阻害活性を有した水層画分を用いて、HPLC 等を用いたさらなる分画精製を行い、NMR 及び質量分析を行った結果、特定の核酸が同定された。今後、特定した核酸と菌体との相互作用を明らかとし、増殖制御としての可能性を探る。

071. マウスモデルを用いた腸管からの *Candida glabrata* 播種に関する腸内細菌叢の解析

国立感染症研究所真菌部¹⁾, 同 病原体ゲノム解析研究センター²⁾

阿部 雅広¹⁾ 黒田 誠²⁾ 宮崎 義継¹⁾

【背景】本研究では、ステロイド投与下の腸管からの *Candida glabrata* 播種マウスモデルを用い、種々の抗菌薬を投与し変化させた腸内細菌叢が *C. Glabrata* 播種に与える影響を解析した。

【方法】野生型 C57BL/6J マウスに *C. Glabrata* 感染 1 週間前より抗菌薬入り飲料水を与えた後、*C. Glabrata* (CBS 138 株) を胃内接種し、腸管内に定着させた。投与抗菌薬は 1. 抗菌薬カクテル群 (vancomycin/metronidazole/kanamycin/gentamicin/colistin), 2. グラム陽性菌群 (1-vancomycin), 3. グラム陰性菌群 (vancomycin/metronidazole) の 3 群を設定し、また、*C. Glabrata* 接種前日より 3 日間連続で cortisone acetate 225mg/kg を皮下注射した。*C. Glabrata* 播種は感染 7 日・14 日後の肝臓・腎臓内真菌数、腸内細菌叢は抗菌薬投与前、*C. Glabrata* 感染前および感染 14 日後の便・腸管内容物の次世代シーケンス解析で評価した。

【結果】肝臓・腎臓内真菌数は、感染 7 日・14 日後では、グラム陰性菌群と比較し、抗菌薬カクテル群・グラム陽性菌群で有意に多く、また、感染 14 日後の肝臓内真菌数は、抗菌薬カクテル群と比較し、グラム陽性菌群で有意に多かった。次世代シーケンス解析では、嫌気性菌 (*Bacteroides* 属・*Parabacteroides* 属・*Faecalibaculum* 属) および腸球菌が *C. Glabrata* 播種個体で優位である結果を認めた。

【結論】腸管からの *C. Glabrata* 播種では、嫌気性菌・腸球菌が促進的に作用する可能性が示された。今後は、共感

染マウスモデルなどで、これらの細菌と *C. Glabrata* の相互作用につき解析を進める。

(非学会員共同研究者：関塚剛史)

074. High β -lactam Resistance in Gram-Negative Bacteria Associated with Pets' Respiratory Infections in Egypt

Department of Infectious Diseases, Graduate School of Medicine, International University of Health and Welfare, Narita¹⁾, Division of Clinical Research, Medical Mycology Research Center, Chiba University, Chiba, Japan²⁾, Department of Microbiology St. Marianna University School of Medicine, Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki, Japan³⁾

Hazim Khalifa¹⁾²⁾ Takashi Okanda³⁾ Yasuyuki Kato¹⁾

Tetsuya Matsumoto¹⁾

This study is the first report to elucidate the antimicrobial resistance (AMR) mechanisms associated with Gram-negative bacteria responsible for dogs' and cats' respiratory infections in Egypt. A total of 1,378 pet animals were examined for respiratory infections and nasal and conjunctival swabs were collected from 76 diseased animals. In this study, 74 Gram-negative bacteria were recovered and tested phenotypically and genotypically for wide range of AMR mechanisms. Our results showed that 27% of the isolates were multidrug-resistant with a high resistance rate to β -lactams. Phenotypic ESBL and AmpC productions were detected in 40.5% and 24.3% of the isolates, respectively. Genotypically, ESBL- and AmpC-encoding genes were identified in 33.8% and 10.8% of the isolates, respectively. Furthermore, several antimicrobial resistance determinants were identified for the first time from pets in Africa, such as CTX-M-37, CTX-M-165, SHV-11, ACT-23, ACT25/31, DHA-1, and CMY-169. Our results demonstrated that pets are potential carriers for pathogenic microbes with unique resistance mechanisms that can disperse to the human environment with the development of severe untreatable infections.

075. GES-5 カルバペネマーゼ産生 *Serratia marcescens* 院内発生 7 例への対応

浦添総合病院呼吸器センター

名嘉村 敬

【背景】本邦ではカルバペネマーゼ産生腸内細菌 (CPE : carbapenemase-producing Enterobacteriaceae) の発生例が散見されるが、GES (the Guiana extended spectrum) 型の CPE の報告は少ない。今回、当院で 2016 年 11 月から 2017 年 11 月までに GES-5 の *Serratia marcescens* 7 例の発生を経験したので、患者背景と講じた対策について報告する。

【患者】患者は 7 例、全員男性。年齢中央値は 56 歳 (19～

77)。基礎疾患は大腸癌 2 例、クローン病 2 例、肺癌 1 例、膝頭部癌 1 例、くも膜下出血 1 例であった。検体は喀痰が 2 例、腹腔ドレーン排液が 3 例、胆汁が 1 例、血液が 1 例であった。7 例中 6 例が保菌で、1 例が菌血症を発症し、シプロフロキサシン、ミノマイシンで 14 日加療し軽快した。【感染対策】2016 年 11 月に 1 例目 (保菌) が発生、2 例目 (保菌) が 2017 年 4 月に発生した。2 例が滞在歴のある病棟の環境培養で、排水溝より *S. marcescens* (GES-5) が分離された。同病棟の全清掃、複数回の環境培養、同病棟患者の便スクリーニング (全て陰性)、医師への回診時の接触予防策介入を行った。同年 11 月までに 7 例発生したが、その後患者、環境から同菌は検出されていない。

【考察】1 例目の患者でカルバペネムの長期使用歴があり、耐性化したセラチアが出現、環境に残存する事で、同病棟で保菌者が増加したと考えられる。CPE はプラスミドを介して他菌にも伝播しうるが、患者、スタッフ、環境に積極的に介入することで収束しえた。

076. 上部尿路感染症患児から分離された ESBL 産生大腸菌の非カルバペネム系抗菌薬感受性と酵素型に関する検討

昭和大学江東豊洲病院こどもセンター¹⁾、昭和大学医学部小児科学講座²⁾、昭和大学病院臨床病理診断科³⁾

金澤 建¹⁾ 阿部 祥英¹⁾ 涌嶋 理那²⁾

佐藤 義剛²⁾ 上條 香織¹⁾ 松橋 一彦¹⁾

福地 邦彦³⁾

【目的】上部尿路感染症患児から分離された基質拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌に対する非カルバペネム系抗菌薬の有用性と ESBL 酵素型を解析する。

【方法】対象は当院で診療した ESBL 産生大腸菌による上部尿路感染症患児 6 例である。発熱を認め、カテーテル尿で 10^4 CFU/mL 以上、クリーンキャッチ尿で 10^5 CFU/mL 以上の菌が検出された場合を上部尿路感染症と診断した。臨床情報は診療録から後方視的に得た。抗菌薬感受性は米国臨床検査標準化委員会 (CLSI) に準拠した。CTX-M 型 ESBL 遺伝子 *bla*_{CTX-M} は PCR で検出して産物の塩基配列を決定し、検出された CTX-M 型の頻度を既報と比較した。

【結果】男女比は 1 : 1 で、平均月齢は 6.8 ± 6.1 であった。菌血症例は無く、カルバペネム系抗菌薬の投与を要した例も無かった。分離された菌株の非カルバペネム系抗菌薬の感受性に関して、全株ともセフメタゾール (CMZ)、フロモキシセフ (FMOX)、アミカシン (AMK) に感性で、4 株 (67%) はホスホマイシン (FOM) にも感性であった。分離菌の CTX-M 型 ESBL 遺伝子は、M-3、M-14 がそれぞれ 1 株、5 株で M-14 が最多 (83%) であり、我々の関連病院 2 施設の検討でも M-14 が最多であったが、世界的に M-15 が多いとする既報と相違を認めた。

【結論】小児の菌血症を伴わない ESBL 産生大腸菌による UUTI では非カルバペネム系抗菌薬で治療できる可能性があり、カルバペネム系抗菌薬への変更は必ずしも要さない。

ESBL 産生大腸菌の酵素型は地域や施設により検出頻度が異なり、酵素型と抗菌薬感受性との関連があるかは今後の継続的な研究が求められる。

(非学会員共同研究者：三川武志)

081. ヒト好中球の PRRs と炎症増強因子 *TREM1* 遺伝子発現との関わり

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, 佐藤 義則, 斧 康雄

【背景・目的】感染初期において好中球 (PMN) の pattern recognition receptors (PRRs) は様々な pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) を認識し、炎症性サイトカインなどの遺伝子発現を誘導している。我々はこの変動が PMN 内の炎症増強因子 triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (*TREM1*) 遺伝子発現量とも連動することを明らかにしてきたが、どのような PAMPs と相互作用するかやその発現機構は未だよくわかっていない。今回種々の PAMPs を用いて PMN 内 *TREM1* 遺伝子発現変化を *in vitro* で解析した。

【方法】PMN (5×10^6 cells/mL) に種々の病原体由来 PAMPs を添加後、37°C で加温し *TREM1* 遺伝子発現を定量した。

【結果】リボ多糖 (LPS) やリボテイコ酸 (LTA) で PMN を刺激すると、*TREM1* 遺伝子発現量が濃度依存的に増加した。さらに PMN を HIV-1 由来 recombinant gp120 で刺激したところ、*TREM1* 遺伝子発現が濃度依存的に増加し無刺激群と比較して平均で 2.4 倍になった。また、結核菌やカンジダ、マラリア由来の PAMPs 刺激でも、*TREM1* 遺伝子発現が濃度依存的に変化した。

【考察】受容体でもある TREM-1 は、様々な PAMPs を立体構造の違いによって直接的、あるいは間接的に認識し遺伝子発現が変動することから、*TREM1* 遺伝子発現の定量は感染症診断用バイオマーカー、さらには感染をはじめとした炎症制御の標的分子としても有用であると考えられる。

082. レジオネラ肺炎病態形成に関わるガンマデルタ T 細胞の役割

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

梶原 千晶, 館田 一博

【背景・目的】レジオネラは自然環境に広く生息するグラム陰性桿菌で、ヒトの肺炎や熱性疾患の原因菌である。我々の研究室は過去にレジオネラ感染防御には IL-17 が重要な役割を果たしていることを報告した。しかし、WT マウスに比べて IL-17AF 欠損マウスの生存率は有意に低下する一方で肺内菌数には大きな差は認められないことから、菌数以外に肺炎病態を悪化させる因子が存在するものと考えられた。今回、レジオネラ感染後に IL-17AF 欠損マウスの肺内でガンマデルタ T 細胞が顕著に増加していることを見出し、肺炎病態形成への関与について検討した。

【方法・結果】レジオネラを経気管的に感染させた WT マ

ウスおよび IL-17AF 欠損マウスの肺を解析した結果、IL-17AF 欠損マウスでガンマデルタ T 細胞数が顕著に増加していることがわかった。この細胞の機能を調べるため細胞内染色法で解析した結果、細胞障害性物質であるグランザイム B を産生していた。レジオネラ感染と同時に IL-17AF 欠損マウスに抗ガンマデルタ TCR 抗体を投与すると、肺組織病理切片の HE 画像において明らかに組織障害性が軽減し、さらに TUNEL 染色の結果アポトーシス細胞数も減少していた。

【考察】以上の結果から、レジオネラ感染後の IL-17 欠損マウスの肺内ではガンマデルタ T 細胞が増加し、組織障害を誘発することで生存率に悪影響を及ぼすことが示唆された。

083. RS ウイルス感染が誘導する Gas6/Axl シグナルは二次性細菌感染を容易にする

東京医科大学微生物学分野¹⁾、国立感染症研究所免疫部²⁾、東邦大学大学院理学研究科³⁾、国立感染症研究所感染制御部⁴⁾

柴田 岳彦¹⁾²⁾³⁾宮崎 治子¹⁾大楠 清文¹⁾

犬飼 達也¹⁾阿戸 学⁴⁾中村 茂樹¹⁾

呼吸器気感染症をひき起こす RS ウイルスは、ほぼ 100% の乳幼児が 2 歳までに感染し、健康な成人であれば感冒程度で済むことが多い。一方、乳児や高齢者は重症化リスクが高く、肺炎が誘発されることがある。実はこのような重症患者では、RS ウイルスそのものではなく細菌感染による肺炎がしばしば見受けられる。しかし、RS ウイルス感染による細菌感染の誘発機構は解明されていなかった。そこで本研究では、マウスに RS ウイルス感染させた後に肺炎球菌を感染させることにより二次性細菌感染モデルを作製し解析を行った。結果、RS ウイルス感染は肺炎球菌感染に伴う炎症性サイトカイン産生や免疫細胞の浸潤など免疫応答を抑制した。具体的には、RS ウイルスの感染に伴い気道上皮細胞やマクロファージから産生される growth arrest specific 6 (Gas6) がマクロファージの Axl を介して M2 様マクロファージを誘導することを見出した。このマクロファージは IL-18 や CXCL2 産生能が低いため、NK 細胞の IFN- γ 産生や好中球浸潤をほとんど誘導できず、肺炎球菌が爆発的に増えることがわかった。一方、RS ウイルス感染後でも阻害剤により Gas6/Axl シグナルを遮断すれば、適切な炎症応答により排菌が正常化し、重症化を防いだ。我々の発見は RS ウイルス感染に伴う二次性細菌性肺炎の新しい予防・治療法の開発につながることを期待される。

(非学会員共同研究者：牧野愛璃、高橋宜聖)

085. グルコシルセラミドを標的としたクリプトコックス症のワクチン開発を目指した基礎研究

東北大学大学院医学系研究科感染制御インテリジェンスネットワーク寄附講座¹⁾、同 感染分子病態解析学分野²⁾

笠松 純¹⁾佐藤 光¹⁾北井 優貴²⁾

石井 恵子²⁾ 川上 和義²⁾

【目的】クリプトコックス症は難治化することが少なくないため、新たな予防法の開発が望まれる。グルコシルセラミド (bGC) は本真菌の表面に存在する糖脂質であり、菌体の増殖や病原性に重要な役割を担う。クリプトコックス症患者では抗 bGC 抗体の産生が認められ、抗 bGC 抗体はマウスを *Cryptococcus neoformans* 感染から防御するとの報告がある。したがって、bGC は有望なワクチンターゲットであるが、bGC の単独あるいはフロイントアジュバント下での免疫では十分な抗体産生がみられない。本研究では、本真菌のワクチン開発を目指した基礎研究を行った。

【方法と結果】*C. neoformans* を抗 bGC 抗体 (Del Poeta 教授より供与) 存在下で培養すると増殖が抑制された。加えて、*C. neoformans* だけではなく高病原性 *Cryptococcus gattii* においても有意な増殖抑制効果が認められた。bGC の発現条件をいくつかの株で解析したところ、低 pH-PPMI 培地、24 時間培養で高い発現誘導が認められた。

【考察】本研究では抗 bGC 抗体が *C. neoformans* や *C. gattii* の増殖抑制効果を持つことを明らかにした。したがって、抗 bGC 抗体は生体内で菌体の増殖を抑制することが示唆される。加えて、本研究では bGC 高発現 *C. neoformans* を作成する培養系を確立した。今後は、bGC 高発現 *C. neoformans* を用いることで効果的な抗体産生を誘導する全粒子ワクチンの開発を目指したい。

086. Epigenetic control facilitates ORC binding onto the *Saccharomyces cerevisiae* replication origin

秀明大学看護学部

神崎 秀嗣

Chromatin structure has been implicated in the regulation of DNA replication but the molecular mechanism involved is unclear. In this study, we observed that binding of the transcription factor Abf1 to the replication origin ARS1 facilitated the association of the origin recognition complex (ORC) with ARS1 using genetic interaction analysis and ChIP assay. The histone acetyltransferases (HATs), Gcn5 and Esa1, were also loaded onto ARS1 in an Abf1 site-dependent manner, where they were then responsible for acetylating histone H3 lysine 18 (H3K18) and histone H4 lysine 12 (H4K12), respectively. Interestingly, Abf1 interacted with Gcn5, while ORC interacted with Esa1. Indeed the B3 element showed genetic interaction with Gcn5 and Rpd3 not with Esa1, Act3 and Tra1. These data suggest that Gcn5, which is recruited by Abf1, alters chromatin structure via histone acetylation and facilitates the loading of ORC. We therefore propose that transcription factors regulate chromatin structure at replication origins by recruiting chromatin-modifying proteins, such as HATs, to load the initiator. なおこの研究の大部分は、京都大学ウイルス研究所 (当時) で行われ

た。

088. 百日咳菌メンブレンベシクルに含まれるタンパク質の網羅的解析

杏林大学医学部感染症学

花輪 智子, 米澤 英雄

大崎 敬子, 神谷 茂

【背景・目的】百日咳ワクチンは接種後 10 年程度で効果が減弱することに加えて発症を抑えても定着を阻止できないことなどが指摘されており、新たなワクチンの開発が求められている。メンブレンベシクル (MV) は細菌が放出する直径 10-400 μm の小胞であり、病原因子が含まれているなどからワクチンとして注目されている。MV についてはこれまで超音波処理などで放出されるものについて解析されているが、菌本来の機構により分泌される MV を詳細に検討した報告はない。そこで本研究では浮遊菌およびバイオフィルム (BF) 形成菌より分泌される MV に含まれるタンパク質を比較するためプロテオーム解析を行った。

【方法】百日咳菌の培養上清から遠心とろ過により細菌を除去し、超遠心により MV 画分を得た。さらに OptiPrep 密度勾配遠心法により精製して Nano LC-MS/MS 分析で得られたデータを Proteome Discoverer 2.4 (Thermo Fisher Scientific) を用いて解析した。

【結果・考察】浮遊菌由来および BF 由来 MV には補体阻害因子である Vag8 および BrkA 等が含まれていた。また、定着に関わる因子、毒素などが複数検出された。浮遊菌由来の MV に特異的に含まれる病原因子は FimB および BopD の 2 種であった。一方 BF 由来 MV に特異的なタンパク質には繊維状赤血球凝集素 (FHA)、アデニル酸シクラーゼ毒素 (ACT)、FhaS および SphB1 など、主として付着因子が含まれており、浮遊菌由来の MV との違いが見られた。MV に含まれる病原因子の違いは、それぞれの MV の病原性発現における役割を考察する上で重要と考えられ、BF 由来の MV は本菌の定着に関与していることが示唆された。

090. 血液培養から検出された MRSA の薬剤感受性と分子疫学的検討

埼玉医科大学国際医療センター中央検査部¹⁾, 同感染症科・感染制御科²⁾

小山 幸枝¹⁾ 渡辺 典之¹⁾ 唐牛 春香²⁾

田地 功忠¹⁾ 光武耕太郎²⁾ 海老原康博¹⁾

【はじめに】メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は、HA-MRSA と CA-MRSA に分けられる。近年、市中感染型の CA-MRSA が医療施設内で増加傾向を示しており、院内感染対策上、両者を区別することは重要である。今回、当院にて血液培養から検出された MRSA の分子疫学的解析による相同性評価と薬剤感受性検査について検討したので報告する。

【対象と方法】2014 年 4 月から 2019 年 7 月の間に血液培養から検出された MRSA66 株を対象とし、PCR-based

open reading frame typing (POT) 法解析による SCCmec 型と IPM, CEZ, CLDM の薬剤感受性結果を検討した。

【結果】SCCmec 型は I 型 2 株, IIa 型 25 株, IV 型 39 株であった。SCCmec I と IIa 型は HA-MRSA, IV 型は CA-MRSA と推定し, 薬剤感受性結果を検討すると, CA-MRSA では IPM $\leq$ 8 μ g/mL, CEZ $\leq$ 16 μ g/mL, CLDM $\leq$ 0.5 μ g/mL がそれぞれ 92.3%, 87.2%, 94.9% を占め, HA-MRSA では IPM $>$ 8 μ g/mL, CEZ $>$ 16 μ g/mL, CLDM $>$ 2 μ g/mL がそれぞれ 96.3%, 96.3%, 92.6% を占めた。【考察】HA-MRSA と CA-MRSA を区別するには遺伝子検査が必要であるが, 薬剤感受性結果からもある程度推定することが可能であると考えられた。

095. BD Phoenix を用いた抗菌薬感受性試験成績による CA-MRSA の推定

東邦大学看護学部感染制御学

金坂伊須萌 吉田 直美 谷川 聡子

大野 章 勝瀬 (金山) 明子 小林 寅結

【目的】CA-MRSA と HA-MRSA は遺伝学的特徴とは別に, 各種抗菌薬感受性パターンが異なる傾向を示すことが知られている。今回, 臨床より分離された MRSA を対象に BD Phoenix による抗菌薬感受性試験を実施し, その感受性プロファイルから CA-MRSA の推定が可能か検討を行った。

【方法】臨床より分離された MRSA 62 株を対象とした。PCR 法により SCCmec type を決定し, type IV および V を CA-MRSA, type II および III を HA-MRSA とした。抗菌薬感受性試験は BD Phoenix を用いて実施し, CA-MRSA 推定の指標となる抗菌薬候補 (IPM, MINO, GM, LVFX 等) により両者の分類を行った。

【結果】SCCmec typing の結果, CA-MRSA 31 株 (type IV : 28 株, type V : 3 株) および HA-MRSA 31 株 (type II : 31 株) に分類された。CA および HA-MRSA に対する薬剤感受性試験の結果, IPM, CLDM および MINO の 3 薬剤において, IPM 耐性率 (HA-MRSA : 81%, CA-MRSA : 10%), CLDM 耐性率 (HA-MRSA : 84%, CA-MRSA : 0%), MINO 耐性率 (HA-MRSA : 84%, CA-MRSA : 16%) と耐性率が大きく異なっていた。多くの株が耐性を示す CLDM および MINO に対して感受性を示した HA-MRSA (SCCmec type II) 5 株は, subtype IIa 以外の type であった。

【考察】BD Phoenix による薬剤感受性結果から, IPM, CLDM および MINO を Key-drug として, 感受性プロファイルより CA-MRSA を推定することが可能であると考えられた。さらに, SCCmec subtype について検討を追加し報告する。

097. 細胞外 RNA は黄色ブドウ球菌のバイオフィルムの構成成分である

東京慈恵会医科大学医学部細菌学講座¹⁾, 東京慈恵会医科大学バイオフィルム研究センター²⁾

千葉 明生¹⁾²⁾ 金城 雄樹¹⁾²⁾

黄色ブドウ球菌は, 健康者の約 3 割に常在する細菌であ

る。その一方で, 高いバイオフィルム形成能を有し, 血管内留置カテーテルや心臓の人工弁などの生体内に挿入された人工物にバイオフィルムを形成するため, 難治性感染症を引き起こす。この感染症に対する新規の予防・治療法の開発には, バイオフィルム形成の分子基盤の理解が重要である。黄色ブドウ球菌が形成するバイオフィルムの構成成分として, 多糖, タンパク質, DNA については, これまでに多くの解析がなされている。我々は, 本学附属病院の臨床検体から分離された MRSA の MR10 株を用いて, RNA がバイオフィルムの構成成分であることを見出した。本研究では, MR10 株の多糖産生量が多いことに着目し, 多糖と RNA の関係について, 共焦点レーザー顕微鏡による局在観察と表面プラズモン共鳴法による相互作用解析を行った。その結果, RNA は細胞外多糖と結合することでバイオフィルム内に局在していることが分かった。また, 血管内カテーテルを模した *in vitro* のモデルで, ヒト血液から抽出した RNA によりバイオフィルムの形成量が促進することを見出した。以上の結果は, 黄色ブドウ球菌が血管内カテーテルなどの感染において, ヒト由来の RNA を利用しバイオフィルムをより強固にしている可能性が示唆された。

098. Sequence type 1223 に属する *Staphylococcus argenteus* による細菌性角結膜炎症例

東邦大学医療センター大森病院臨床検査部¹⁾, 東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾

今井 和花¹⁾ 山田 景士¹⁾ 佐々木雅一¹⁾

村上日奈子¹⁾ 青木弘太郎²⁾ 山口 哲央²⁾

石井 良和¹⁾ 舘田 一博²⁾

【はじめに】*Staphylococcus argenteus* は黄色ブドウ球菌から新たに分類された白色の集落を特徴とするブドウ球菌である。生化学的性状や集落が *Staphylococcus aureus* に類似しており, 16S rRNA 遺伝子解析を用いても鑑別は困難である。今回我々は, 日本で初めて眼科領域より起炎菌として *S. argenteus* を検出したので報告する。

【症例】60 歳代男性, 既往歴は糖尿病性網膜症で, 難治性角結膜炎のため当院を受診した。眼から採取した膿性分泌物のグラム染色から, 多核白血球に貪食されたグラム陽性ブドウ球菌を認めた。培養検査では β 溶血性の白色集落が観察され, 質量分析ではスペクトルスコア 1.95 で *S. argenteus* と同定された。ANI を用いた比較解析で基準菌株と高い相同性 (>96%) が認められ, MLST では sequence type (ST) 1223 と同定された。*S. aureus* に類似する多数の病原遺伝子も検出された。治療経過はレボフロキサシン点眼薬で症状が改善せず, バンコマイシン点眼薬へ変更したところ軽快した。

【考察】ST1223 は世界的流行クローンとして知られているが, 我が国における眼科症例はこれまでに報告されていない。質量分析装置のデータベース拡充により本菌種の鑑別が可能になりつつあり, 今後の *S. argenteus* の疫学解析が期待される。一方で, *S. argenteus* は生化学的特徴に

加え病原性も *S. aureus* に極めて類似している事から、*S. aureus* complex としての認識を持つ必要がある。

100. 腎盂腫瘍患者から分離された *Veillonella atypica* による菌血症の1例

東邦大学医療センター大橋病院臨床検査部¹⁾、同
院内感染対策室²⁾

伊藤 志昂¹⁾²⁾ 中山 晴雄²⁾

大塚 昌信¹⁾²⁾ 松瀬 厚人²⁾

【はじめに】 *Veillonella* 属は嫌気性のグラム陰性球菌であり、通常ヒトや種々の動物の口腔内や腸管内に常在している。今回我々は腎盂腫瘍患者の血液培養から *Veillonella atypica* を分離した症例を経験したので報告する。

【症例】70歳代女性。既往歴：大動脈弁狭窄症、三尖弁閉鎖不全症、慢性心不全、高尿酸血症。左腎盂の悪性腫瘍のため入院中。第14病日に悪寒と発熱(39.3℃)を認め、WBC 14,700/μL, CRP 7.38mg/dL, BUN 67mg/dL, Cr 2.55mg/dL, 尿定性にて比重1.017, NIT (-), WBC3+, RBC3+を認めた。血塊による閉塞を疑いステント留置術を行った。血液培養と尿培養が提出され、CTRX 2g/dayの投与が開始された。

【微生物学的検査】提出された血液培養が51時間後に2セット中嫌気ボトル1本が陽性となり、グラム陰性球菌を検出した。好気培養では発育が認められず、嫌気培養にてグラム陰性球菌の発育を認め *Veillonella atypica* と同定された。同時に提出された尿培養からは本菌は検出されなかった。

【考察】発熱後すぐにCTRXを5日間投与し、CDTR-PI 200 mg/day 7日間に変更し軽快した。*Veillonella* 属は通常、気道口腔内から分離される事が多いが、口腔内の衛生環境は保たれており尿路の閉塞に伴う菌血症と考えられた。本菌による菌血症例は非典型的であるが、培養状況に応じ適時臨床側へ報告を行う事が重要である。

101. *Bifidobacterium breve* による壊死性筋膜炎・菌血症を発症した1例

帝京大学医学部内科学講座¹⁾、帝京大学医学部附属病院中央検査部²⁾

山本 藍¹⁾ 中山 律¹⁾ 三須 恵太¹⁾

若林 義賢¹⁾ 吉野 友祐¹⁾ 北沢 貴利¹⁾

石垣しのぶ²⁾ 古川 泰司²⁾

【背景】*Bifidobacterium breve* は腸内常在菌の一つであり、新生児の腸内細菌叢に主に存在し腸の発達を助ける役割がある。現在ではプロバイオティクスとして利用されているが、稀に乳幼児や免疫不全者で感染症の原因菌となりうる。今回我々は、右下腿壊死性筋膜炎のため緊急入院し、血液培養・創部組織培養より *B. breve* が検出された1例を経験したため報告する。

【症例】43歳女性。10年前より耐糖能異常を指摘されていたが放置していた。来院11日前より発熱し、その後右下肢腫脹が出現し近医で抗菌薬が処方されるも改善を認めなかった。来院当日に両側上肢失調を認め、近医を受診し頭

部MRIで小脳梗塞を認め当院に緊急搬送・入院となった。同日のCT検査で右下腿から右踵まで皮下、筋間にガス貯留を認め、壊死性筋膜炎と診断し緊急デブリードマンが施行された。入院後よりMEPM, CLDMの投与を開始し、入院時の組織培養・血液培養から *B. breve* が検出され、第12病日よりMEPM単剤に変更した。第15病日に右下腿切断術を施行し、MEPMは43日間投与し終了、第68病日に他院に転院となった。

【考察】*B. breve* は有益な生理機能が報告されている病原性の低い菌であるが、乳幼児や免疫不全患者、腹部術後患者などで菌血症の報告がある。*B. breve* による壊死性筋膜炎の報告はなく、極めて稀な症例であり、文献の考察を加えて報告する。

102. 化膿性肩関節炎を伴った *Klebsiella oxytoca* 菌血症の1症例

山形県立中央病院検査部¹⁾、同 感染対策部²⁾

茜谷 大輔¹⁾ 鈴木 裕¹⁾ 阿部 修一²⁾

【症例】80歳代男性。既往歴は糖尿病および入院5カ月前に上行結腸癌に対して右半結腸・S状結腸切除術である。入院1週間前より左肩の疼痛を自覚し、挙上困難であった。前医で肩関節周囲炎の診断となり、入院1週間前・2日前に左肩に関節注射がなされた。その後も疼痛が続き38℃台の発熱も認められたため、再度近医を受診した。炎症反応の著明高値が認められたため、当院の救急外来を受診したところ、CTでは肩峰下滑液包内から関節内、上腕骨後方にかけて液体貯留を認めた。化膿性肩関節炎、および前医での関節内注射にともなう感染性疾患が疑われ入院となった。同日に採取された血液培養・尿培養・肩関節液からは、いずれも *Klebsiella oxytoca* が分離された。薬剤感受性から第4病日にセフォゾランが投与され、その後薬疹が出現したため第17病日にホスホマイシンに変更となった。また3度にわたる関節洗浄と、第21病日に鏡視下デブリードマンが行われ、第48病日に退院した。

【考察】化膿性関節炎の起因菌としては、*Staphylococcus aureus* などのグラム陽性球菌が多く、*K. oxytoca* の報告は稀である。*K. oxytoca* は胆道感染症、尿路感染症、菌血症の原因菌として広く知られているが、本症例は尿路感染症から菌血症に至り、血行性に化膿性肩関節炎を生じたと思われた。感染症の起因菌検索とAMRを踏まえた適切な抗菌薬選択のために、病状に合わせた検体採取は極めて重要である。

103. *Aeromonas hydrophila* による重症壊死性筋膜炎の1例

地方独立行政法人国保旭中央病院感染症科

梶尾 知信、中村 朗、古川 恵一

【症例】63歳男性。

【主訴】発熱・血圧低下・右下腿疼痛。

【現病歴】X年6月ワゴン車に乗車中に他車と衝突、右脛骨開放骨折・右脛骨・外顆骨折、骨盤骨折の診断で当院整形外科に緊急入院となった。事故時体は車外に投げ出され、

水田の水で傷口は汚染されていた。入院当日開放骨折に対し洗浄・観血的骨折整復を行い、ABPC/SBT投与を開始した。第4病日、発熱・血圧低下・右下腿疼痛・臭気のある浸出液を認め、壊死性筋膜炎・敗血症性ショックの診断にて、右大腿骨脛骨上部切断術及び抗菌薬変更（MEPM+DAP）を行った。同日血液培養にて *Aeromonas hydrophila* 陽性であり、ABPC/SBTに耐性で PIPC/TAZ, CTX, CFPM, MEPM, LVFX, GM, ST に感受性あり、抗菌薬を LVFX+ABPC+CLDM に変更。その後壊死組織のデブリドマンを追加し、LVFX を計8週間投与して治癒した。

【考察】*A. hydrophila* による重症壊死性筋膜炎の1例を経験した。*A. hydrophila* は淡水・土壌に存在するグラム陰性桿菌で、壊死性筋膜炎・筋炎・ガス産生を起こしうる。本症例では入院当日の手術で壊死組織は同定されずデブリドマンを行わなかったが、壊死性軟部組織感染症の十分なデブリドマンは困難を要し、平均3回以上行われたとの報告もある。また検出されない起因菌との混合感染・多剤耐性の可能性から抗菌薬選択も慎重に行わなければいけない。本症例を踏まえ *Aeromonas* 属及び重症壊死性筋膜炎のマネジメントについて文献的考察を行う。

105. 当院で経験した *Clostridioides difficile* 感染症のアウトブレイクに関する感染経路の推定及びリスク因子の検討

東京警察病院感染制御部¹⁾、東京医科大学病院感染症科²⁾

日當 悟史¹⁾ 折茂 香織¹⁾ 満下 恵¹⁾
橋口 淳子¹⁾ 莊子久美子¹⁾ 渡邊 裕介²⁾
佐藤 昭裕²⁾ 金井 尚之¹⁾ 丸茂 一義¹⁾

【背景】*Clostridioides difficile* 感染症（CDI）は、医療従事者の手指を介した接触感染だけではなく、汚染された患者環境を介して感染することで拡大することが知られている。当院で2017年に1カ月間でCDI患者が7名発生するアウトブレイクが発生した為、感染のさらなる拡大を予防するため、感染経路を推定する必要がある。【対象・方法】CDIを発症した7名と、同期間に同病棟で入院していた患者24名を対象に症例対照研究を行った。検討因子として、排泄、吸引、吸入、透析、経口摂取、経管栄養、シャワー浴、清拭、スタッフステーション収容、口腔ケア、中心静脈カテーテル留置、末梢静脈カテーテル留置、車いす使用を設定し、CDI患者群と非CDI患者群の2群に対してフィッシャー直接確率検定を行った。また、感染伝播の関連を明らかにするためにCDI患者7名を対象にパルスフィールドゲル電気泳動（PFGE）法を行い、菌の同一性を調べた。【結果】検討の結果、排泄処理に伴う感染経路、口腔ケアに伴う感染経路の2つが重要であることが分かった。またPFGE法から4例が同一、また他のパターンで2例が同一であることが判明し、2つの水平感染が同時期に生じていることが分かった。【考察】接触予防策を確実に実施する上で、施設の課題を抽出し適切に介入を行

うことは非常に重要である。

106. Toxigenic Culture (TC) 法を用いた小児における *Clostridium difficile* (*C. difficile*) の毒素保有率

東邦大学医療センター大森病院小児科¹⁾、同 臨床検査部²⁾、東邦大学医学部微生物感染症学講座³⁾

澤 友歌¹⁾ 吉澤 定子³⁾ 佐々木雅一²⁾
松裏 裕行¹⁾ 石井 良和³⁾ 館田 一博³⁾

【背景】*C. difficile* は、成人で *C. difficile* infection (CDI) の原因となる。乳幼児のCDIは稀だが、*C. difficile* 分離率は高いことが知られている。

【目的】当院で診療した小児患者の便から分離された *C. difficile* の毒素保有率をTC法により調査し、CDIと診断された症例の発生状況について検討を加える。

【方法】2016年1月～2018年12月の3年間に当院を受診した16歳未満の児から採取した便検体1,409件のうち、選択培地(CCMA培地)を用いて *C. difficile* が分離され、TCを施行した96株（症例重複なし）について検討した。入院中または過去12週以内に入院歴ありを院内感染、それ以外を市中感染とした。

【結果】96件のうち2歳未満が42件（43.8%）であった。TC陽性は、2歳未満16/42件（38.1%）、2歳以上25/54件（46.3%）、市中感染29/62件（46.8%）、院内感染15/34件（44.1%）であった。下痢を認めた36件のうちTC陽性15件（41.7%）で、CDIと診断された1例は院内感染で、治療された。

【結語】*C. difficile* 分離率は2歳未満で高かった。毒素保有率は約半数で、多くはCDIの診断とならなかったが、院内で診断されたCDIもあり、小児でも感染対策が必要と考えられた。

107. 臨床検体を用いた *Clostridioides difficile* 遺伝子検査法についての検討

福島県立医科大学

原 靖果、仲村 究、金光 敬二

【背景および目的】*Clostridioides difficile* (CD) 感染診断のため、イムノクロマト法を用いた迅速GDH抗原およびトキシシン検査、PCR法などの遺伝子検査(Nucleic acid amplification test, 以下NAAT)、および培養検査が現在実施可能である。NAATは数時間で結果が得られるものの、専門的な検査手技が必要な場合や、機器導入のための初期費用などが、検査導入にあたって制限事項となり易い。現在、我々は企業と連携し、トキシシンB遺伝子を検出する新たなNAATキットの開発研究を行っており、これによる検査結果についてイムノクロマト法、既承認のNAAT2種類、および培養法との比較検討を行った。

【結果】初めに、開発中のNAATキットとイムノクロマト法、培養結果とを比較した。培養による分離コロニーでトキシシン陽性となった8件のうち、4件はイムノクロマト法が陰性となった。それらについて開発中のNAATキットでは全て陽性であった。既承認のNAAT2種類と、開発中のNAATキットとの比較では48件中47件の結果が

一致した。不一致となった検体は培養結果でも陽性であったが、既承認の NAAT のうち 1 機種では陰性と判定された。

【考察】本検討にて開発中の NAAT キットは、便検体を直接抽出液に懸濁しテストカートリッジに滴下するワンステップ操作で簡便性が高い。今回の検討においてもイムノクロマト法のみでは偽陰性になってしまう検体があり、今後の NAAT の必要性が示唆された。

109. 日本紅斑熱における好酸球減少についての検討 市立伊勢総合病院内科

山崎 晃裕

【背景】近年、ダニ類の刺咬による感染症が全国的に多発している。三重県ではその代表例である日本紅斑熱 (JSF) が数多く報告され、その殆どが当院のある伊勢志摩地域からの報告であった。JSF は治療開始が遅れると重症化しやすいと言われ、早期診断が重要である。一方で、確定診断に用いられる PCR 検査や抗体検査は結果が出るまで時間を要し、早期診断には向いていない。

【方法】2011～2019 年に JSF と確定診断した 23 例の臨床的検討を行った。

【結果】性比は男 11 例、女性 12 例、年齢中央値は 72 歳であった。三徴候のうち、37.5℃ 以上の発熱を 22 例 (95.7%) で、発疹を全例 (100%) で、刺し口を 18 例 (82.6%) でそれぞれ初診時に認めた。検査所見では白血球数が 4,700～18,200/μL (平均値 8,839)、好酸球数は 0～10/μL (平均値 1.48) で、19 例で 0/μL であった。播種性血管内凝固を発症したのは 11 例 (47.8%) で、そのうち 1 例で多臓器不全を併発し、死亡した。PCR 検査では血液検体が陽性であったのは 11 例 (陽性率 47.8%)、刺し口の痂皮検体が陽性であったのは 13 例 (陽性率 76.5%)、血液検体、痂皮検体ともに陽性であったのは 2 例であった。PCR 検査は陰性、回復期の抗体検査が陽性であった 1 例とあわせ、計 23 例を JSF と確定診断した。

【考察】今回の症例のすべてで初診時に好酸球の消失もしくは減少を認めた。JSF の流行地域で発熱、発疹を伴って受診された場合、著明な好酸球減少は JSF の早期診断の一助になり得ることが示唆された。

110. タイより帰国後に急激な転帰をたどった Melioidosis の 1 例

亀田総合病院卒後研修センター¹⁾、同 呼吸器内科²⁾、同 感染症科³⁾、同 臨床検査部⁴⁾

青島あずさ¹⁾ 伊藤 博之²⁾ 大澤 良介³⁾

細川 直登³⁾ 大塚 喜人⁴⁾ 青島 正大²⁾

中島 啓²⁾

【背景】Melioidosis はグラム陰性桿菌である *Burkholderia pseudomallei* による人獣共通感染症であり、日本では輸入感染症例のみ少数報告がある。

【現病歴】75 歳男性で狭心症とコントロール不良の糖尿病

があった。当科へ入院する 3 カ月前からタイのパタヤに滞在、2 カ月前より同地区の病院に入院した。一時 ICU に入室したが、帰国可能な状態まで改善したため、6 週間程前に前医を退院し帰国した。当科入院の 1 週間程前より食欲低下と血痰を自覚したため、当院の救急外来を受診した。意識レベルの低下と SpO₂ 90% (O₂ 5L マスク) と呼吸不全を認め、救急外来にて施行された胸部 CT で多発粒状影と空洞影を認め、細菌性肺炎ならびに肺結核疑いの診断で当科入院となった。

【経過】入院時より PIPC/TAZ+AZM で治療を開始されたが、急激に呼吸状態が悪化し翌朝永眠された。タイの病院の診療情報提供書から、患者が Melioidosis の診断で入院加療を受けていたこと、服用を指示されていた ST 合剤を服用していなかったことが後日判明した。また入院時に採取された喀痰培養および血液培養から *B. pseudomallei* が同定された。

【考察】Melioidosis は画像所見が結核と類似しており、流行地に渡航歴のある患者では鑑別疾患として重要である。剖検所見と合わせて報告する。

111. 海外渡航歴はないが、臨床像より診断に至ることができた国内発症コレラの 1 例

東京ベイ・浦安市川医療センター¹⁾、杏林大学附属病院呼吸器内科²⁾

荒井 翔也¹⁾ 野田 晃成²⁾ 織田鍊太郎¹⁾

【症例】66 歳男性。

【主訴】嘔吐、下痢。

【現病歴】来院 5 時間前から、頻回の嘔吐と水様下痢が出現し、両下肢の筋痙攣も伴い当院救急搬送となる。

【経過】急性下痢症として、まず輸液を開始し経過観察したが、15 回/日以上の水様下痢が改善せず、体重も 2 日間で 5kg 減少した。身体所見では皮膚ツルゴール低下、眼窩陥凹があった。血液検査では Hct 上昇 (59.1%)、クレアチニン上昇 (4.58mg/dL) を認めた。海外渡航歴はなかったが、便性状と重度脱水を伴う下痢症からコレラの可能性を考慮し、積極的な乳酸リンゲル液の投与 (5L/日) と、静注抗菌薬 (パズフロキサシン) を開始した。後日、便培養から *Vibrio cholerae* が検出され (血清群: O1, 生物型: El Tor 型・小川型)、コレラと診断した。感染経路は不明であった。治療に伴い、便の状態と腎機能は改善した。第 9 病日に輸液は終了とし、第 15 病日に退院した。

【考察】コレラは主にアフリカ、インド、東南アジアなどで発生している。本邦では近年年間 10 例未満の報告で非常に稀な感染症であり、そのほとんどが輸入症例である。このような疫学状況で海外渡航歴のないコレラを鑑別疾患とするのは難しいが、一方で治療では適切な輸液が重要となるため、早期診断が求められる。よって本症例のように、重度の脱水・腎障害のある急性下痢症では便の性状なども参考にコレラの可能性を考慮する必要がある。