

第70回日本感染症学会東日本地方会学術集会（後抄録）

会 期 2021年10月27日（水）～29日（金）

会 場 東京ドームホテル

会 長 四柳 宏（東京大学医科学研究所先端医療研究センター・感染症分野）

特別講演

河岡 義裕¹⁾²⁾³⁾

SL1. 腸内細菌による抗生物質耐性菌・ウイルス感染制御

慶應義塾大学医学部

本田 賢也

米国 Human Microbiome Project や欧州 MetaHIT プロジェクトなど、次世代シーケンサーを用いた大型プロジェクトが行われ、微生物叢研究の実施において必須な基盤情報の整備が進み、様々な疾患とヒト腸内細菌の状態との相関関係が見出された。さらに健康人の糞便を患者に移植する便移植治療の有効性が実証され、腸内細菌叢がマニピュレーション可能であることが明らかになり、腸内細菌叢に着目した治療法開発が加速している。そして現在、微生物叢と宿主の相関関係の解明から更に一步踏み込んで、詳細なメカニズムの理解を進め、微生物叢の制御、或いは宿主に作用する機能性分子に着目した予防、治療技術の開発を加速させるべきフェーズにある。我々は、微生物叢-宿主相互作用の理解を加速・深化し、健康・医療技術を創出するために、免疫システム増強・粘膜バリア維持という課題に焦点を当て、目的とする表現型を維持しながら出来るだけ腸内細菌叢を絞込み、最終的には本質的に重要な働きをする腸内細菌株セットの単離を試みている。そのため、「特定の腸内細菌だけを持つ動物を作成する技術（ノトバイオーム技術）」・「嫌気性菌培養技術」・「次世代シーケンサーによる腸内細菌叢解析（メタゲノム解析）」を組み合わせた統合的なアプローチにより、複雑な腸内細菌叢を細分・要素化し、宿主細胞の機能と明確に関係づける方法をとっている。ヒト腸内細菌叢の殆どを培養できる技術を用いることで、複雑な腸内細菌叢を培養菌株だけでマウスの中で概ね再現することができる。したがって、機能・表現型に紐づけられた腸内細菌株を得て、ノトバイオームマウスを作製することで、相関から更に踏み込んだ「Cause-and-Effect 関係」を明らかにすることが出来る。この方法によってこれまでに、制御性T細胞、Th17細胞、Th1細胞、CD8T細胞を特異的に誘導する腸内細菌種の同定に成功した。同定した細菌株カクテルを用いた臨床試験も始まっており、炎症性腸疾患・アレルギー・がんに対する新しい治療モダリティとして期待されている。本講演では、抗生物質耐性菌定着やウイルス感染防御にも影響を与える腸内細菌株について紹介する。

SL2. 新興感染症の征圧を目指して

国立国際医療研究センター¹⁾、東京大学医科学研究所²⁾、ウイスコンシン大学³⁾

インフルエンザウイルスは、毎年、冬に流行し乳幼児や高齢者において死亡の原因となるとともに、数十年に一度新たなウイルスが出現し世界的な大流行（パンデミック）を起こします。私達は、インフルエンザウイルスを人工合成する遺伝子操作系（リバース・ジェネティクス）を開発しました。この技術は、高病原性H5N1ワクチンの作製に使われています。この技術を用いてパンデミックウイルス出現のメカニズムについて研究を行っています。インフルエンザのコントロールにはワクチンと抗インフルエンザ薬が用いられます。しかし、ワクチンの有効性には限界があり、インフルエンザ薬も効果は高いものの、耐性ウイルスの出現が懸念されます。そこで私達は、新規抗インフルエンザ薬ならびにワクチンの開発を目指して研究を行っています。

一方、2013年の暮れに、西アフリカにおいてエボラウイルスの流行が始まりました。これまでに3万人以上の感染が報告されています。私達の研究グループでは、これまでエボラウイルスの基礎研究ならびにワクチンの開発を行ってきました。また、シエラレオネで研究活動も続けています。

また2019年の暮れには、中国武漢で新型コロナウイルスが出現し、これまで人類は未曾有の危機に晒されている。

本講演では、現在私達の研究グループで行っているインフルエンザ、エボラウイルス、そして新型コロナウイルスの研究について御紹介させていただきます。

教育講演 1. 診断に活かす臨床微生物検査

那覇市立病院医療技術部検査室

大城 健哉

近年、薬剤耐性菌による感染症が問題となっており、その対策には適切な抗菌薬使用が重要と考えられている。各施設においても抗菌薬適正使用支援（antimicrobial stewardship：AS）のチーム活動が推進され、われわれ臨床検査技師もその一端を担っている。さらに、効果的なASのためには診断支援（Diagnostic stewardship：DS）の実践が重要と考えられており、われわれ臨床微生物検査室の役割がさらに重要となる。DSはおもに検査前、検査、検査後に大別され、適正な検査のための検体採取方法や、迅速な検査の実施、検査結果の適宜・適時報告が求められている。

今回、診断に活かす臨床微生物検査について、当院におけるDSの取り組み事例を提示するとともに、DSの視点から提案させていただきたい。

当院のDS取り組み事例として、検査前のDSでは適切な検体提出を目的とし、透明尿については同時に実施された尿沈渣の結果で白血球および細菌が陰性の場合にキャンセル提案を行なっている。また、入院後3日以上経過後の便培養やプリストルスケール4以下の *Clostridioides difficile* トキシン（以下CDトキシン）検査、1週間以内に繰り返すCDトキシン検査、陰性確認のためのCDトキシン検査などについてもキャンセル提案を行っている。これらはあくまでも“提案”であって、上から目線にとられがちな“リジェクト”ではないことも、医師との良好なコミュニケーション維持に重要と考えられる。また、血液培養ボトルで胸水・腹水・髄液培養が提出された際、次回からは滅菌スピッツで提出いただくよう依頼している。検査のDSでは迅速検査として、血液培養陽性検出時に、陽性ボトル培養液の生鮮標本観察で得られる運動性の違いによる腸内細菌目細菌とブドウ糖非発酵 Gram 陰性桿菌やビブリオ科細菌との鑑別や、胆汁溶解試験直接スライド法による肺炎球菌と腸球菌の鑑別、MALDI-TOFMSによる直接菌同定などを行っている。また、混濁尿の培養の際にアストレオナムディスクを血液寒天培地に置くことで Gram 陰性桿菌と混在する Gram 陽性菌を効率的に分離でき、ESBL 産生菌などの耐性菌も推定可能となる。

検査後のDSでは迅速報告が重要になるが、ただ単に検査システムに入力するだけでは不十分であり、どんなに迅速に検査を実施しても情報が医師に伝わっていなければ無意味である。必要に応じて担当医へ直接電話連絡したり、カルテに記載したりすることも重要である。われわれ臨床検査技師がカルテに直接記載することは躊躇されがちであるが、チーム医療を担う立場として、責任を持って遠慮無く記載できる環境作りも重要と考える。

診断に活かす臨床微生物検査として、DSの視点から、適切な検体の提出や、迅速検査の工夫や環境整備と、的確に報告・発信できる環境作りが重要と考える。

教育講演 2. 骨・軟部組織感染症

川崎市立多摩病院整形外科（指定管理者：聖マリアンナ医科大学）¹⁾、聖マリアンナ医科大学整形外科科学講座²⁾

松下 和彦¹⁾ 秋山 唯²⁾ 仁木 久照²⁾

黄色ブドウ球菌は、宿主（ヒト）の細胞外のスペース（間質）のみで増殖できる細胞外寄生菌とされてきた。しかし、細胞内寄生菌である結核菌と同様に、黄色ブドウ球菌はヒトの細胞内にも侵入して寄生できる細胞内寄生菌でもあり、骨芽細胞内にも寄生するとの *in vitro* の報告が散見される。β-ラクタム系薬は、細菌の細胞壁の合成を阻害することで抗菌作用を発揮する。したがって、ヒトの細胞は細胞壁がないので、β-ラクタム系薬はヒトの細胞には作用せず安全性が高いとされてきた。その反面、β-ラクタム系薬は細胞壁のないヒト細胞内への移行が不良で、細胞内寄生菌に対する抗菌活性は劣るとされている。黄色ブドウ球菌が骨芽細胞内に寄生できるとすると、骨芽細胞内移

行性が悪い抗菌薬は骨芽細胞内の黄色ブドウ球菌に対して抗菌力を発揮できず、骨髄炎を完治させることができないことになる。また、感染が鎮静化したようにみえても、抗菌薬を止めると再燃する原因となり得る。

われわれは、黄色ブドウ球菌による腓骨開放骨折後の骨髄炎症例で、病巣部の骨を透過型電子顕微鏡検査で観察した。その結果、骨芽細胞内に入り込んで細胞分裂している黄色ブドウ球菌を確認した。臨床例でも黄色ブドウ球菌が骨芽細胞や骨細胞内に寄生することが証明された。

ヒト骨芽細胞内のMSSAに対する各種抗菌薬の抗菌活性を調べた報告によると、VCM、DAPでは生菌数は有意に減少せず、TEIC(p=0.002)、FOM、LZD、RFP、CLDM、OFLX（各p<0.0001）では有意に減少し、RFP、CLDM、OFLXで最も著明に減少している。これらの結果より、骨芽細胞内への移行性はVCM、DAPで不良、TEIC、FOM、LZDは移行性あり、RFP、CLDM、OFLXでは非常に良好と考えられる。RFPは細胞内・外で増殖する通性細胞内寄生菌である結核菌の治療薬であり、骨芽細胞内への移行性も良好と考えられる。LZDは多剤耐性結核菌の治療に使われており、RFPと同様にヒト細胞内へ移行することの裏付けと考えられる。また、ヒト好中球内への抗菌薬の移行性と好中球内での抗菌活性をまとめたレビューでは、ミノマイシン、ST合剤も良好としている。

骨芽細胞内移行性が悪い抗菌薬は、骨芽細胞内の黄色ブドウ球菌に対して抗菌力を発揮できず、骨髄炎を完治させることができないことになる。また、整形外科領域におけるブドウ球菌によるインプラント感染症治療のRCTで、RFPを併用すると有意に温存率が高まるとの報告がある。RFPを併用すると治療成績が向上する理由として、RFPは骨芽細胞内への移行性が良好であり、その作用による可能性がある。骨感染症では、従来の組織移行性の概念とは別に、骨芽細胞などのヒト細胞内移行性も考慮する必要がある。

教育講演 3. ニューモシスチス肺炎 up-to-date

弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学

田坂 定智

ニューモシスチス肺炎（Pneumocystis pneumonia；PCP）は真菌（子囊菌）の一種である *Pneumocystis jirovecii* による肺炎であり、HIV感染や造血幹細胞移植のほか、悪性腫瘍に対する化学療法、膠原病や臓器移植後に対する免疫抑制療法などで細胞性免疫が障害されている患者に起きる日和見感染症である。*P. jirovecii* は健常者を含む一般人口の気道・肺内に広く定着している。以前は成人のPCPは幼児期に感染した *P. jirovecii* による内因性再燃と考えられていたが、現在ではPCP患者や無症候性の保菌者が感染源となって周囲に空気感染し、その中から細胞性免疫が低下している一部の患者がPCPを発症するという外来性再感染説が有力になっている。免疫不全患者の集まる病棟などでPCPのアウトブレイクが報告されていること、PCP患者の周囲の空気サンプルからニューモシスチス

DNA が検出され、患者由来のものと同様に一致することから、院内感染の危険性や対策について検討が必要である。P. jirovecii は培養が困難なため、気管支肺胞洗浄液など呼吸器由来の検体から鏡検で菌体を証明することが診断の基本である。PCP では通常喀痰が少ないため喀痰からの菌体は困難だが、HIV 患者では肺内の菌量が多いため高調食塩水による誘発喀痰で菌体を認めることもある。PCR や LAMP 法によるニューモシスチス DNA の検出は感度、特異度ともに優れた検査だが、現時点で保険適用がなく、偽陽性も少なくない。高分解能 CT では、両側肺野に比較的均一なすりガラス陰影が見られるが気管支血管束に沿った浸潤影を認めることもある。血液検査では、深在性真菌症の血清マーカーである β -D-グルカンが PCP の診断や治療開始の判断に有用である。PCP の治療も他の感染症と同様、適切な抗菌薬を投与することが基本である。抗菌薬としては ST 合剤が第一選択であり、AIDS 患者では 21 日間、非 HIV 患者では 14~21 日間の投与を行う。ST 合剤の有効性は高いが、とくに AIDS 患者では副作用が多く、21 日間の治療を完遂できる者は半数に満たない。ST 合剤の用量設定についてはエビデンスが乏しく、より低用量での有効性が示唆されている。第二選択薬としてはペンタミジンがあるが、比較的軽症の患者では副作用の少ないアトバコンが用いられることも多い。また酸素化障害を伴うような症例では副腎皮質ステロイドを併用する。PCP 再発のリスクがある患者には予防投薬を行うことが推奨される。予防投薬の ST 合剤についても、より低用量での有効性が示され、また関節リウマチの患者についてはコホート研究からサラズスルファピリジンの予防効果が示唆されている。本講演では PCP の病態、診断、治療、予防に関して最新の知見を交えながら概説する。

教育講演 4. トラベラーズワクチン update

東京医科大学病院渡航者医療センター

濱田 篤郎

新型コロナウイルスの世界的な流行にともない、日本からの海外渡航者数は大幅に減少した。企業でも海外出張の中止や、駐在員退避などの対応がとられているが、流行の長期化にともない、コロナ流行の中での海外派遣が再開されつつある。また、コロナ流行の収束とともに、海外への観光旅行者数は今まで以上に増加するものと予想される。

今回の新型コロナの流行にあたっては、世界各国の保健医療関係者がその制圧に忙殺されており、コロナ以外の感染症の再燃も各地で発生している。たとえば、アフリカでは蚊の対策が疎かになりマラリアの流行が拡大している。東南アジアでは小児へのワクチン接種が滞り、麻疹などの再燃も見られる。このため、コロナ流行下ならびに流行後、海外に渡航する際には、コロナ以外の感染症についても今まで以上の予防対策が必要になる。ワクチン接種についても同様であり、滞在先でリスクのある感染症へのワクチン接種を出国前に十分に行っておく必要がある。

こうした海外渡航者のワクチン接種にあたっては、渡航者の年齢、滞在地域、滞在期間、滞在先でのライフスタイルなどを参考に判断する。発展途上国に滞在する場合は、滞在期間にかかわらず A 型肝炎ワクチンや腸チフスワクチンの接種が推奨されている。アフリカや南米の赤道周辺地域に滞在する場合は、黄熱ワクチンの接種も推奨される。さらに、コロナ流行により滞在先の医療環境が逼迫している場合は、破傷風トキソイドや狂犬病ワクチンなどの接種を出国前に受けておくことも必要である。滞在先で怪我をしたり、動物に傷を受けたりしても、現地の医療機関で処置を受けることが困難になるためである。さらに、仕事などで長期滞在先の場合は B 型肝炎、麻疹・風疹、日本脳炎、髄膜炎菌などのワクチン接種が推奨される。なお、デング熱についてはベクターワクチンが実用化されているが、流行地域の住民向けに使用されることが多く、旅行者用のワクチンとして使用されるまでには至っていない。

今回の講演では、新型コロナウイルス流行の影響も加味して、海外渡航時に接種が推奨されるワクチンについての最新情報を解説する。

教育講演 5. 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) と感染症

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

青柳 哲史

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) は、急性の肺の炎症と血管透過性亢進を特徴とし、その結果、肺におけるガス交換の障害を呈する疾患である。ARDS は肺炎や胃内容物の誤嚥による直接的肺傷害と、敗血症や膵炎や重症外傷などの全身性疾患に伴う間接的肺傷害に分けられるが、直接的 ARDS は間接的 ARDS と比べ予後が悪い。ARDS に対する治療法は限られており、死亡率も 40% 前後と非常に高い。ARDS に対して多くの基礎的・臨床的研究が行われているが、呼吸管理を除いて薬物治療による治療法は確立されていない。理由として、ARDS は症候群であり様々な原因によって引き起こされる低酸素血症であり、現在使用されている ARDS のクライテリアおよび重症度評価は呼吸状態に対する評価であり、背景となる疾患の重症度、その原因および病態生理が考慮されていない点にある。近年、ARDS にいくつかのフェノタイプが存在し、特に炎症性メディエーター (IL-6, TNF- α , IL-18 など) が上昇している例で予後が不良であることが報告されるようになった。COVID-19 の重症例において ARDS を合併し人工呼吸器管理を要し、このような例では死亡率が高いことが知られている。COVID-19 による ARDS ではステロイドや IL-6 受容体阻害薬、IL-1 受容体阻害薬などの投与による有効性が報告されている。しかし、これらの中でも炎症性メディエーターが上昇しサイトカイン放出症候群を合併する例で、予後が不良であることも知られている。COVID-19 剖検例においてマクロファージ・単球の異常活性化の生じる血球貪食像を肺の中で見られる報告が増え、COVID-19 の ARDS の重症化にマクロファージ・単球が深く関与していることが示唆される。本講演では、

ARDSの重症化に係ると考えられるマクロファージ・単球制御を中心とした病態生理とその治療戦略を中心について解説を行いたいと考える。

教育講演 6. 高血糖・下部尿路機能障害と尿路感染症の関連

札幌中央病院泌尿器科

市原 浩司

糖尿病の主要な合併症は微小血管および神経障害に伴うもので、古典的には神経症、網膜症、腎症が知られているが、自律神経障害の影響は全身に及び、心血管系、胃腸系および泌尿生殖器系の機能障害を引き起こす。主要な泌尿生殖器系合併症には尿路感染症が挙げられるが、糖尿病患者は全身の易感染性要因を有し、その尿路感染症は複雑性尿路感染症と分類される。すなわち再発を繰り返し、重症化しやすく、結果として抗菌薬耐性菌による感染症となりうる。臨床経験から糖尿病患者は尿路感染症を引き起こしやすい、との印象を受けるが、糖尿病の存在そのものと尿路感染症罹患率増加の直接的な関係性を証明した疫学研究は少ない。ではなぜ、糖尿病患者には尿路感染症が多いと印象付けられているのか。実際は、糖尿病患者で高率に認められる下部尿路機能障害の存在および管理不良が尿路感染症の惹起や持続に関与している可能性が高い。また、糖尿病で認められる高血糖の存在は下部尿路機能障害の要因でもあり、尿路感染症の要因ともなりうる。近年、糖尿病治療薬は目覚ましい進歩を認め、特に心・腎機能保護効果の可能性も示唆されているSGLT2（ナトリウム依存性グルコース輸送体担体：sodium glucose cotransporter 2）阻害薬が積極的に用いられているが、同薬剤は高濃度の糖を尿中に排出することで血糖を安定化させている。すなわち、下部尿路機能障害の増悪や尿路感染症の発症に多分な影響を及ぼす可能性を秘めている。本講演では、糖尿病によって引き起こされる下部尿路機能障害および尿路感染症の病態について解説を加え、高血糖がこれらに及ぼす影響について考察したい。

教育講演 7. 当院における COVID-19 パンデミック下における ECMO 管理

聖マリアンナ医科大学病院救急医学

藤谷 茂樹

重症 COVID-19 は、血管内皮細胞障害、micro thrombosis、サイトカインストームが3つの大きな病態生理となっている。更に人工呼吸器管理になると、高 PEEP、高 driving pressure など肺胞にストレスがかかり、さらに低酸素血症、AT-II など肺血管を収縮させることで右心負荷がかかる。このような状況では、rest lung をさせる目的で、ECMO が導入される。通常は、右大腿静脈（送血）、右内経静脈（脱血）に ECMO 用のカテーテルの挿入をする。COVID-19 自体で凝固能が亢進しているため、ヘパリン Na の持続静注が行われる。過度の呼吸努力があるため、鎮痛鎮静薬の大量の使用、48 時間の筋弛緩、そして抗凝固療法によるカテーテル周囲からの血液の woozing など、感

染症をきたしやすい環境下で治療が続く。さらには、ステロイド投与、免疫調整薬の tocilizmab など、易感染状態となる。COVID-19 による肺障害は細菌性肺炎との鑑別が困難で、多くの患者で抗菌薬を投与される。

我々は、2020年2月から2021年6月までに当院でVV-ECMO管理をされたCOVID-19重症患者を重症例での細菌感染症の合併と薬剤耐性菌の定着について後方視的に検討した。17例のCOVID-19患者がVVECMO管理を受けた。平均年齢は57歳で、男性が7例であった。1例を除き標準的ステロイド治療がなされた。VV-ECMO平均導入期間は12.2日、カテーテルはsingle lumenが10例、double lumenが7例、6例がトシリズマブを、3例がステロイドパルスを投与された。8例（47%）が入院時から、14例（82%）が入院後に抗菌薬を投与された。12例で人工呼吸器関連肺炎、6例でカテーテル関連血流感染症が疑われた。菌血症は10例（59%）で起こり、起因菌は緑膿菌が最多であった。7例（41%）で喀痰から薬剤耐性菌を検出し、内5例では起因菌として抗菌薬を変更された。VV-ECMO管理されたCOVID-19患者の約半数で菌血症を来し、約半数で薬剤耐性菌が定着した。免疫調整薬の投与方法や抗菌薬の適正使用を図り、いかに薬剤耐性菌の出現を防ぐ必要があるかについて概説する。

教育講演 8. コロナ禍で進むワクチン開発研究の破壊的イノベーション

東京大学医科学研究所感染免疫部門ワクチン科学分野

石井 健

コロナ禍において起きたワクチン開発研究の破壊的イノベーションは、ワクチンは小児科、感染症の実地医療、公衆衛生の一端であり、先端科学ではないという認識だった医学界、科学界、世間の意識を完全に過去に葬り去った。ワクチンは既に医薬品開発において温故知新の革新的モデルリティーとして再認識され、mRNA や DNA だけではなく、ウイルスベクター、組み換えタンパク、VLP、ペプチド、アジュバントなどの創薬が激しい勢いで進化しており、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。

この破壊的イノベーションは過去20年にわたる基礎研究の地殻変動、すなわちワクチン抗原の分子生物学、微生物学、構造生物学、そして自然免疫、粘膜免疫、腸内細菌などの基礎研究成果や、脂質ナノ粒子などのDDS研究、抗体医薬などのタンパク工学、さらにはヒト免疫学の進歩で感染、ワクチン接種後に機械学習から深層学習、AIを用いたバイアスのない網羅的解析があったから起きたといえる。この成果はすでにパンデミック以前に感染症のみならず、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たのである。

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核酸や脂質などの宿主成分が、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。

本発表では SARS-CoV2 に対する世界で起きたワクチン開発競争から mRNA ワクチンの開発研究と現状の課題をお伝えし、皆様と今後の展望に関し議論できれば幸いです。

ラボ HP <https://vaccine-science.ims.u-tokyo.ac.jp/>

参考文献

Kobiyama K, *et al.* Optimization of an LNP-mRNA vaccine candidate targeting SARS-CoV-2 receptorbinding domain BioRxiv March 4 2021

doi : <https://doi.org/10.1101/2021.03.04.433852>

教育講演 9. 感染症診断 Tm mapping 法

富山大学附属病院検査・輸血細胞治療部

仁井見英樹

【研究開発の目的】現在、感染症の重症度を反映するバイオマーカーとして、プロカルシトニン、プレセプシン、体温、白血球数、CRP などがある。これらのバイオマーカーは感染症の重症度とある程度は相関するが、必ずしもその時点での重症度を正確に反映している訳ではない。

この問題を解決するため、我々は独自開発した技術（細菌 DNA 汚染の無い eukaryote-made Taq polymerase, および敗血症起炎菌迅速同定法：Tm mapping 法、等）を応用して、患者検体中の未知の起炎菌を迅速に同定かつ定量する新たな技術を開発した。この新技術を用いると、「患者検体中の起炎菌数」を正確に測定することが出来、菌数を感染症の重症度を正確に判断するための新規バイオマーカーとして使用できるようになる。

本研究開発の目的とは、血液中の起炎菌同定と菌数（菌名&菌数/mL）測定を迅速（採血後4時間程度）・正確に行える独自開発の検査技術を臨床応用することである。

【菌数の有用性の評価】敗血症疑い 200 症例中、起炎菌が PCR 検出された 34 症例を迅速同定・定量検査した。その結果、重症度の高い症例、そして予後不良の症例は、菌数も多いデータを示した。つまり、菌数と重症度、およびその後の生存率とは明らかな相関を示した。

次に治療前に起炎菌が PCR 検出された 34 症例のうち、更に抗菌薬投与後 24 時間、および 72 時間で採血を行った 24 症例における菌数の経時的な推移を分析した。その結果、治療経過の良好な症例の多くが、治療後 24 時間で菌数が治療前の 50% 未満、72 時間では 25% 未満となった。逆に経過不良な症例では、治療後 24 時間に菌数の増加を認めた。

更に臨床経過で分類した 24 症例における菌数、白血球数、CRP、プレセプシン、プロカルシトニン、IL-6 の経時的な推移を比較・分析した。その結果、菌数は敗血症の治療経過良好を反映するが、WBC、CRP、PCT は治療 24 時間後において必ずしも治療経過良好とは一致せず、逆に上昇する場合が多かった。また、敗血症以外に他の炎症性

疾患を合併した場合、WBC、CRP、PCT、P-SEP は影響を受けるが、血中の菌数はその影響を受けず、敗血症の治療経過を正確に反映した。IL-6 は治療経過良好であれば治療後 24 時間に上昇することは無いが、治療経過不良の場合に菌数は治療後 24 時間で上昇するのに対し、逆に IL-6 は減少してしまう。以上の結果、菌数は敗血症の治療経過を最も迅速・正確に反映するバイオマーカーであることが強く示唆された。

【結語】菌数は重症度やその後の生存率と相関し、菌数の推移は他のどのバイオマーカーよりも治療効果を正確に反映する。従って「菌数」は新規バイオマーカーとして感染症治療に役立つと考える。

教育講演 10. 若年者の HPV 感染とワクチン普及の必要性

金沢医科大学産科婦人科

笹川 寿之

女性性器感染の中で子宮頸部・膣の高リスク型 HPV 感染が最も多い。HPV は不顕性に感染し、感染の 9 割は数か月以内に自然治癒するため、多くは感染に気づかない。感染後数年で細胞異常が誘発され、細胞分化と増殖の制限が破綻し、子宮頸部前がん病変（高グレード上皮異常；HSIL）となる。さらに 10 数年で癌化する。無症候性に進行するため、子宮頸がん検診を受けない限り発見できない。最近の我々の研究では、HPV18 型は低グレードの異常（LSIL）を経ずに癌化する *de novo* 発癌のパターンを取り、HPV16 型も一部そのようである。また、20 歳代の子宮頸癌のほぼすべてと 30 歳代の癌の 7~8 割は HPV16、18 型感染によるため、これらの感染では早期に癌化するようである。2013 年厚生労働省は重篤な副反応の疑いがあるとして HPV ワクチンの接種勧奨を中止した。現在の接種率は 1% 以下となっている。HPV ワクチンはウイルス粒子と全く同等の構造を持つ偽粒子（ウイルス様粒子）を抗原に用いた世界で初めてのワクチンであり、L1 蛋白単独で構成されており、ウイルスそのものを用いた生ワクチンに比べ安全のはずである。しかも HPV16、18 型の感染阻止率はほぼ 100% である。スコットランドでは 20 歳代女性の CIN3 は 9 割減少し、スウェーデンでは子宮頸癌の発生も防止されている。日本では、子宮頸癌は罹患率、死亡率ともに増加しており危機的状況である。HPV ワクチンは HPV16、18 型感染を予防できるため、若年女性の子宮頸癌発生防止のためには最も有効な手段と思われる。最近の論文では、このまま HPV ワクチン接種率低迷が続くと 1994~2004 年生まれ女性のうち約 25,000 人が子宮頸癌となり、そのうち 5,000 人が亡くなると予想されている。ワクチン接種率を上げるため、各学会はいろいろな声明を出してきたが効果は出ていない。政府が勧奨を再開しない限りは、接種率増加は望めないと嘆く医師は多い。問題は、国民のみならず医療関係者でさえ、本ワクチン接種後に起こったとされる多彩な症状が HPV ワクチンの副作用であると疑っていることかもしれない。これらの有害事象につ

いて、WHOはHPVワクチンとの因果関係を2度も否定しており、また日本で実施された2つの大規模研究でもワクチンとの関連性は示されていない。演者は、HPVワクチンの開発に関わった一人として、この副反応問題には科学的に納得できないことが多いと感じ、これまでの報告を再検討してきた。その結果、ワクチン接種と因果関係が否定できないのは約30名ほどである(10万人当たり1人)ことが判明した。しかも彼女たちに起こった多彩な症状は、思春期に多い起立性頻脈症候群(POTS)などに酷似している。HPVワクチンが直接これらを誘発する科学的根拠は見出せない。多くの医師、看護師、教師の多くにこれらの事実を認識してHPVワクチン再開に向けて行動していただきたいと願う。

教育講演 11. 各種ウイルス性肺炎の病態とマネージメント～COVID-19との比較から～

東北医科薬科大学医学部感染症学教室

関 雅文

今シーズンは歴史的なパンデミックとなった新型コロナウイルス感染症(COVID-19)を中心に、ウイルス性肺炎への対応が引き続き重要となる。ウイルス性疾患では、それぞれのウイルスの感染力(伝染性)と病原性(致死率)から病態を把握し、念頭において診療にあたるのが求められる。例えば、SARS-CoV-2は、条件によって特徴的で強力な感染力と病原性を示し、一見、感冒程度の感染力ととれる感染力:基本再生産係数(R0)が当初報告されたが、3密と呼ばれる特殊な状況では、「麻疹」に比肩する高い感染力が示唆された。これには、感染後1週間程度は無症状で、その間にヒトの免疫機構を逃れながら増殖する「HIV」にも似た巧妙な機序を有することが影響するかもしれない。一方、SARS-CoV-2の病原性に関しては、全体のCOVID-19の致死率はわが国で数%とされたが、季節性インフルエンザの致死率より十分高く、また、高齢者や糖尿病患者での重症化は顕著であり、油断できない。また、「インフルエンザ」では特に2次性細菌性肺炎の合併による重症化が知られているが、COVID-19では細菌感染の合併は少ないとされている。但し、MRSAなど黄色ブドウ球菌やグラム陰性桿菌を中心に、2次性細菌感染が合併したCOVID-19症例では、死亡率の上昇がみられ、治療中の抗菌薬処方が増える傾向にあるが、耐性菌抑制のために、より適切な診断と抗菌薬使用支援(Antimicrobial Stewardship)の実践が求められよう。基本的には、COVID-19の重症化病態は、インフルエンザなど他のウイルス感染症でみられる「原発性ウイルス肺炎」と共通であり、特にサイトカインストームからのARDS(急性呼吸器窮迫症候群)=肺水腫(Alveolar flood)、そして強い血管障害からの血栓症=臓器障害が強く、レムデシビルなどの抗ウイルス薬やステロイド、抗凝固薬が積極的に使用されるなど、ウイルス性肺炎診療は新たな進展を迎えた。今回はCOVID-19を中心に、各種ウイルス性肺炎の症例を比較、検討しながら、それぞれの病態と、それに則った治療戦略やワクチン

など予防・感染対策方法に関して考察、ご紹介したいと考えている。

教育講演 12. 集中治療領域のPK/PD

旭川医科大学病院薬剤部

中馬 真幸, 田崎 嘉一

PK/PD理論に基づく抗菌薬投与は様々な病態に有用であり、集中治療領域で治療機会の多い重症病態においても例外ではない。一方で、重症病態は急激かつ劇的な生理学的変動を呈するため、著しい薬物動態の変動を来す。したがって、PK/PD理論に基づく適切な投与設計を行うためには、薬物動態(PK)パラメータの変動とその要因となる病態を適切に把握する必要がある。

【1. クリアランス(CL)の低下】臓器不全により、CLは低下し、血中濃度は上昇する。水溶性抗菌薬は、集中治療領域において使用機会が多く、そのCLは、腎障害や低心拍出量によって低下する。特に急性腎障害(AKI)は、重症病態において高頻度に合併する臓器障害の1つであり、急激かつ劇的に腎機能の変動が起こるため、経時的な腎機能のモニタリングと用量調整が必要である。腎機能の標準的な指標として汎用されている血清クレアチニンは、重症病態下では糸球体濾過速度(GFR)と乖離することが知られており、血清クレアチニンをを用いた画一的な投与設計は避けなければならない。現在、AKI発症時に糸球体濾過速度(GFR)を正確に測定することは困難であり、様々な指標を用いた腎機能評価を行う必要がある。eGFR、クレアチニンクリアランス(CCr)や場合によってはシスタチンCなども有用な指標となる。

【2. CLの上昇】重症病態に伴う一連の生体反応により、しばしばCLが上昇する。臓器不全を伴わない場合、過大腎クリアランス(ARC: Augmented renal clearance)が発症しうる。ARCは、炎症反応や感染症による血管拡張、毛細血管漏出および心拍出量増加や輸液・血管収縮薬の使用などにより、腎血流量が増加し、腎クリアランスが増加する現象である。ARCにより主に水溶性抗菌薬のCLが上昇し、血中濃度は低下するためVCM、β-ラクタム系薬など水溶性抗菌薬の血中濃度低下に注意が必要である。

【3. Vdの上昇】毛細血管漏出・血管透過性亢進による体液漏出や輸液負荷による体液・輸液のサードスペースへの移行により主に水溶性抗菌薬のVdが上昇する。低アルブミン血症時には、タンパク結合率の低下による遊離型薬物の増加によりVdは上昇する。低アルブミン血症では、体液・輸液のサードスペースへの移行がより促進されるため、注意する必要がある。

当日は、集中治療の領域で注意すべきこれらのPK変化について概説するとともに、それを踏まえた投与設計についてもお話する。

教育講演 13. 日本紅斑熱

福島県立医科大学総合内科・臨床感染症学講座

山藤栄一郎

日本紅斑熱は感染症法第4類に指定され、ダニ媒介感染

症の一つである。同じ第4類のダニ媒介感染症である、つつが虫病よりは届け出数が少ないものの、近年日本紅斑熱の届け出数は増加傾向であり、2020年は初めて400例を超えた。治療可能な疾患であるが、死亡例が減少していないことは大きな課題で問題である。臨床診断がなぜ難しいのか、そして見逃さないために注意すべきことは何か、臨床的特徴である3徴の落とし穴とは何か。また、治療薬の選択と使用についても述べる。

教育講演 14. 潜在性結核感染症の診断と治療

千葉大学医学部附属病院感染制御部

猪狩 英俊

【潜在性結核感染症（LTBI）の診断】2019年の日本の結核登録率は10万対11.5まで低下した。結核低蔓延国の仲間入りが見えてきた。日本結核非結核性抗酸菌症学会では、LTBIの診断と治療は、結核低蔓延時代の結核対策として、重要な戦略的位置づけとして捉えている。これは、結核患者が発生するリスクが高いところに狙いを定めた対策である。そのため、リスク評価が重要になる。例えば、結核患者の接触者に接触した人は、感染後2年以内の発病は5%程度である。旧日本結核病学会の「潜在性結核感染症治療指針」では、結核に感染しLTBI状態にある人から、活動性結核を発症するリスクを分類した。積極的にインターフェロン γ 遊離試験（IGRA）でスクリーニングを行い、陽性者に対してLTBIの治療を勧奨しているのは、発病リスクが4を超える群である。活動性結核を発病するリスクが高く、これを治療することが有益である人が対象になる。強く推奨する対象は、1) HIV/AIDS、2) 臓器移植（免疫抑制剤使用）、3) 珪肺、4) 慢性腎不全による血液透析、5) 最近の結核感染（2年以内）、6) 胸部X線画像で線維結節影（未治療の陈旧性結核病変）、7) 生物学的製剤使用になる。

新型コロナウイルス感染症の流行に伴い、結核関連の健診が滞っている。接触者健診の低下の影響についても検討したい。

【LTBIの診断方法としてのIGRA】2000年にATS（American Thoracic Society、米国胸部疾患学会）から、LTBIの診断概念と、積極的に診断治療することを勧奨する声明が公表された。これが日本国内でも受け入れられていった理由として、IGRAの登場が大きい。IGRAはLTBIの診断方法としては極めて有効である。しかしながら、LTBIと活動性結核を鑑別できない、活動性結核の発病リスクを評価できないなど様々な課題があり、解決にむけた取り組みが行われている。

【LTBIの治療戦略】LTBIの治療は、INH（イソニアジド）の6から9カ月間の治療である。エビデンスに基づく治療方法ではあるが、肝機能障害や長期治療による治療完遂が困難であるなどの課題がある。最近の知見に基づけば、INHとRFP（リファンピシン）による3~4カ月治療など、あらたな治療方法が導入されようとしている。

【日本国内からの排除に向けた潜在性結核感染症の対策】

日本は確実に結核低蔓延化へ向かっている。もっと大きな視点に立てば、WHOが掲げる結核根絶のロードマップがある。国際社会の一員として、結核低蔓延化時代にふさわしい結核対策を描きたい。その中で、LTBIの診断と治療はメインの戦略であると考えられる。

教育講演 15. 各種 MRSA 感染症治療薬の特徴と選択時の考え方

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

2019年に日本化学療法学会・日本感染症学会よりMRSA感染症の治療ガイドライン改訂3版が公表されたが、現在、新たな改訂に向けて準備が進められている。改訂3版の主なポイントは、新規発売のオキサゾリジノン系薬テジゾリドの位置づけを明確にすることであった。この薬剤の適応症は皮膚・軟部組織感染症が主であり、同系薬のリネゾリドにある肺炎などの呼吸器感染症や菌血症は未承認となっている。教育講演ではわが国で発売後3年となるテジゾリドの特徴を改めて解説する。わが国で認可されている抗MRSA薬は、前述の2剤に加え、グリコペプチド系のバンコマイシンとテイコプラニン、アミノグリコシド系のアルベカシン、環状リポペプチド系のダプトマイシンの計6薬剤であり、その薬剤選択には、作用機序、薬物動態、組織移行性、特徴的な副作用などを考慮する必要がある。最近、TDM実施にあたりバンコマイシン投与の有効性と安全性を評価する指標が、従来の血中トラフ値から血中濃度時間曲線下面積（AUC）に変更された。MRSA感染症の治療ガイドラインの新規改訂は、これが軸になるだろう。本教育講演では、現行の抗MRSA薬6薬剤の特性を解説し、各種MRSA感染症における薬剤選択について概説する予定である。

教育講演 16. 深在性真菌症に対する薬物治療戦略

東京女子医科大学病院薬剤部

浜田 幸宏

平成30年度診療報酬改定では感染防止対策加算の上乗せ加算として、抗菌薬適正使用支援加算（100点）が新設され、antimicrobial stewardship（AMS）という概念が一般的になりつつある。抗菌薬に対するAMS同様に、抗真菌薬の適正使用支援（Antifungal stewardship；AFS）の概念も注目され、そのアウトカムとして医療費削減や有害事象の回避、TDMの実施率向上など報告されている。

近年、AFSを実施するにあたって様々なプロセス・アウトカム指標が報告され、真菌感染症治療ガイドラインの作成とその活用や、施設ガイドライン遵守を項目立てて抗真菌薬適正使用のプログラム化することを提唱している。本講演では、国内の最新のガイドラインも紹介しながら深在性真菌症に対する薬物治療の考え方を概説する。

教育講演 17. カルバペネム系薬耐性グラム陰性桿菌の特徴と新規治療薬の開発— β -ラクタマーゼと Hollow-Fiber Infection Model を中心に—

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

石井 良和

これまで我が国の抗菌薬の開発に、PK/PD パラメータを基に体内動態をシミュレーションして、細菌の消長を観察する Chemostat Model (CM) と呼ばれる装置が利用されてきた。この CM は、リザーバー内で細菌に抗菌薬を暴露するが、抗菌薬濃度を変化させる際に細菌を含む培地が希釈されること、システムが完全閉鎖系でないことなどの理由から 12 時間から 24 時間以上の検討は出来なかった。そこで、CM の供試菌株に抗菌薬を暴露するリザーバーに透析カートリッジを接続して、菌液の希釈と高い閉鎖性を有し、14 日間以上にわたり供試菌株の消長を観察することができる Hollow-Fiber Infection Model (HFIM) が開発された。このシステムは、既に欧米では、抗菌薬の投与量や投与法を決定することを目的の一つとして実施され、第 2 相の臨床試験を簡素化して、抗菌薬の開発を加速する目的で応用されている。一方で、欧米で汎用されている HFIM は 1-コンパートメントモデルのみのシミュレーションは可能であることと、半減期の異なる複数薬剤のシミュレーションができないなどの欠点を有していた。さらに、HFIM で用いる透析モジュールの分子量カットオフ値は 20 kDa と小さいことから、モジュール内の供試菌株が接種された限られたスペースで β -ラクタマーゼが濃縮されることは既に指摘されている。HFIM にはそのような欠点があるが、我が国でも導入すべき有用なシステムであると考えられる。

当教室では現行の HFIM の欠点である 2-コンパートメントモデルの再現を可能とすると共に、半減期が異なる複数薬剤の体内動態のシミュレーションが可能なシステムの構築を試みた。また、現在まで HFIM は標準化されたシステムではなく、それぞれの研究者が独自に工夫して構築したシステムである。さらに、 β -ラクタマーゼが HFIM で用いる国産の分子量カットオフ値が 70kDa~500kDa までのモジュールの開発に取り組んできた。

本講演では、カルバペネム系薬耐性グラム陰性菌の特徴を踏まえて、その感染症の治療薬の開発を目的とした HFIM の構築とその標準化に関する取り組みの概要について紹介する。

教育講演 18. 肺 NTM 症治療の現状と課題

複十字病院呼吸器センター¹⁾、同 臨床医学研究科²⁾

森本 耕三¹⁾²⁾

肺非結核性抗酸菌症 (肺 NTM 症)、特に肺 MAC 症および肺 *Mycobacterium abscessus* species 症 (肺 MABS 症) の有病者数は増加傾向が続いており、公衆衛生上重要な疾患と認識されている。本邦では、欧米諸国と比較して軽症者の割合が比較的大きいことが分かっているが、難治

例の累積から死亡者数も増加の一途をたどっており 2018 年には 1,980 例の死亡が報告されている。肺 MAC 症の治療に関しては、2012 年に発表された、日本呼吸器学会と日本結核・非結核性抗酸菌症学会による「肺非抗酸菌症化学療法に関する見解」において、クラリスロマイシン、エタンブトール、リファンピシンによる 3 剤併用療法が標準治療とされている。我々は、レセプト解析によって標準療法を開始された約 60% で 12 カ月以上治療継続ができていないことを明らかとした。さらに、治療変更された約 63% が、マクロライド耐性の原因となる処方内容 (EB 抜き、クラリスロマイシン単剤) への変更であった。以上から、連日療法の副作用による治療逸脱がマクロライド耐性など難治例の累積につながっていることが予想された。2020 年に米国胸部学会/欧州高級機学会/欧州微生物・感染症学会/米国感染症学会 (ATS/ERS/ESCMID/IDSA) の 4 学会合同のガイドラインが発表され、塗抹陽性や空洞例は早期に治療を開始すべき、など 2007 年ステートメントでは各医師の判断に委ねられていた診療に関わる疑問について比較的明確に推奨が記載されている。肺 MAC 症治療では、空洞のない、軽症 NB 型には週 3 回療法が推奨され、有空洞例や進行気管支拡張難治例にはアミノグリコシドを加えた 4 剤治療が推奨されている。さらに難治例 (治療開始 6 カ月以上培養陽性症例) に対しての推奨治療にリボソマルアミカシン吸入液などの記載が追記されている。肺 MABS 症は、亜種分離、誘導耐性および獲得耐性の有無の把握が重要である。しかし、質量分析法では亜種分類を行うことが現状困難であるため、感受性検査 (BrothMIC RGM 極東) により耐性パターンを把握することで治療方針を決定する。ガイドラインでは、耐性パターンから、アミカシン点滴、イミペネム (またはセフォキシチン)、チゲサイクリン、アジスロマイシン (またはクラリスロマイシン)、クロファジミン、リネゾリドの点滴 3 剤、内服 3 剤の中から、初期は 3~4 剤以上、維持治療では内服薬 3 剤にアミカシン吸入薬を加えた中から 2 剤以上の治療を推奨している。本講演では、いくつかの大規模臨床試験や臨床研究報告を交え、肺 MAC 症および肺 MABS 症治療の現状と課題について概説する予定である。

教育講演 19. ウィズコロナ時代の感染対策

聖マリアンナ医科大学微生物学¹⁾、聖マリアンナ医科大学病院感染制御部²⁾

竹村 弘¹⁾²⁾

令和元年 11 月下旬、中華人民共和国湖北省武漢市で、「原因不明のウイルス性肺炎」として新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の最初の症例が確認され、翌令和 2 年 1 月には日本を含む世界中の国と地域から患者が報告され、その後我々人類は坂を駆け落ちるよう未曾有のパンデミックへの道を歩むことになりました。これまで感染症の専門家であれば幾度かは頭の中で描いていたような最悪のシナリオが次々と現実のものとなり、しばし呆然とするような日常の中、我々は今まで経験したことがないような感

染対策を次々行うことを余儀なくされました。令和2年2月にダイヤモンドプリンセス号の乗員・乗客を受け入れて以降、情報共有会議を病院長中心に毎日定時に行うこととし、速やかな情報の伝達と対策の検討を可能にしたことが、病院における最も重要な感染対策上の変化であったと思います。この会議での話し合いをもとに、救命センター・夜間急患センターを改装して専用病棟・外来の設置し、内科医師を中心として院内COVID-19診療チームを組織し専用病棟を病院内にも設置するなどの大胆な対策を、次々と最も有効なタイミングで行うことができました。現在はICU入院中のCOVID-19の重症患者数によって規定された病院内のPhaseに従って、2回/週または毎日の開催で、3分院の院長を含めてリモート会議形式で昼休みの時間に連絡会議を行っています。大学としては、昨年は多くの学校、大学と同様に殆どの対面での講義、基礎実習を中止して、リモート講義・実習に切り替えましたが、基礎実習の中では微生物学実習、解剖実習など一部の実習及び病棟実習は、感染対策を十分に行った上で、対面で行うことができました。今年度は基礎実習を含むすべての実習は対面で行っており、講義も一部の学生は対面で行うハイブリッド形式で行っています。病院長、学長を中心に全職員が一丸となって、診療、感染対策にあたった結果として、令和3年7月現在、大きな集団発生を起こすことなく、地域の中核病院として、大学として、社会的責任を果たすことができていると思います。教職員・学生をはじめ国民へのワクチン接種が進む中、COVID-19の患者数は依然として減少しきらず、今後もさらに厳しい状況が続くと考えられます。COVID-19が無かった時代に比べ、各病院が複数の検査ツールを手に入れて、感染症検査診断のレベルは著しく向上しました。一方、重症患者などでPCR陽性が持続する患者に対する対応、無症状の入院患者や術前患者のスクリーニングにおける偽陽性の問題など難しい判断を迫られる局面も多くなりました。このようなまさにウィズコロナ時代の感染対策を、病院として、大学として考えて行くことが必要です。本教育講演では自施設の経験や対策について反省も含めて紹介しようと考えています。

教育講演 20. COVID-19 後遺症アップデート

大阪大学大学院医学系研究科感染制御学講座

忽那 賢志

COVID-19の急性期を過ぎた後も症状が遷延することも明らかになってきた。イギリスの国立衛生研究所(NIHR)では遷延する新型コロナによる症状を「LONG COVID」と呼んでいる。このLONG COVIDは、単一の病態ではなく、実際には1. 肺、心臓への恒久的障害、2. 集中治療後症候群(post intensive care syndrome: PICS)、3. ウイルス後疲労症候群(post-viral fatigue syndrome)、4. 持続するCOVID-19の症状、の4つの病態が複合的に絡み合った病態ではないか、と考えられている。日本からもLONG COVIDの実態が報告されている。新型コロナから回復した63人に電話インタビューを行ったところ、発症から60

日経った後にも嗅覚障害(19.4%)、呼吸苦(17.5%)、だるさ(15.9%)、咳(7.9%)、味覚障害(4.8%)があり、さらに発症から120日経った後にも呼吸苦(11.1%)、嗅覚障害(9.7%)、だるさ(9.5%)、咳(6.3%)、味覚異常(1.7%)が続いていた。また、急性期にはなく後から嗅覚障害が出現した人もおり、発症から92日経ってから嗅覚障害が出現した人もいた。また全体24%で脱毛がみられ、脱毛の持続期間は平均76日で、発症後30日くらいから出現し、発症後120日くらいまでみられた。心臓超音波検査では心機能に異常が見られない回復者でも、血中の高感度トロポニンTが長期間陽性となる事例が多く、病的意義はまだ明らかではないが、微小な心筋障害が遷延すると考えられる。また海外では、男性の回復者において精子の数、濃度が減少するといった報告もあり、今後の続報が待たれる。

教育講演 21. HIV 感染者の合併症管理

帝京大学医学部内科学講座

北沢 貴利

HIV感染症に対する抗レトロウイルス薬併用療法(ART)は、体内のHIV増殖抑制の持続、CD4リンパ球数の回復により、生命予後の改善に大きな貢献をもたらした。その結果、感染者の高齢化が進み、生活習慣病などの合併率も非感染者と同様、あるいはそれ以上にみられている。HIV感染者において合併疾患の早期スクリーニングと管理は重要性を増している。

腎障害においては、尿細管障害の要因となるTDFからTAFへの切り替えが進み、TDFの腎障害出現リスクを下げる成果も得られている。TAFの潜在的、長期的な影響についてはまだエビデンスが乏しく、海外のガイドラインにて大部分のHIV感染者に推奨されるレジメンであるDTGと3TCの2剤併用は腎機能保護の戦略の一つとなりうる。早期スクリーニングにより発見されたCKDの管理では、レニン・アンジオテンシン系抑制薬を基軸にした血圧コントロールがその進行を遅らせる。

骨密度減少においても、感染者が抱える喫煙などの一般的な危険因子に加え、HIV感染自体や抗HIV薬が複合的に関連し病態を進行させる。骨密度測定(DEXA)によるスクリーニングが重要となるが、加えて骨吸収マーカーと骨形成マーカーが補助的な指標となる。HIV感染者においても非感染者と同様のマーカーを用いつつ診療をすすめるが、骨形成マーカーでは骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)、骨吸収マーカーでは尿I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX)にて関連性がみられた。またリンの再吸収抑制に関与する線維芽細胞増殖因子2(FGF23)がHIV RNA検出症例で高値となる傾向が確認されている。通常の骨粗鬆症と同様にビスホスホネート、vit D3、カルシウム補充による改善効果が認められている。

性腺機能低下は、性衝動の低下、意欲減退、不眠などの精神的異常の出現とともに、高血圧や糖尿病の発症、骨塩量減少との関連も示されている。HIV感染者の合併症として注目度は低いですが、感染者の遊離テストステロンの低下

が約 50% にみられ、ART 開始後に遊離テストステロンに増加が認められており、管理の中心となると考えられる。

HIV 関連認知障害 (HAND) については、国内での多施設共同研究が実施され、統一神経心理検査バッテリーの使用、交絡因子の除外による解析の結果、25.3% の有病率が示された。軽度神経認知障害 (MND) と 2 領域以上の HIV 関連認知症 (HAD) は HIV 感染の診断以降、経過とともに高頻度に確認され、高齢患者では HIV 感染の初期段階で神経認知障害のリスクとなっている。管理については ART が唯一の治療とされ、髄液移行性の高い薬剤が選択されていたが、インテグラーゼを中心とする治療レジメンにより薬剤選択性の議論は少なくなっている。

本講演では、HIV 感染者のかかえる諸合併症の現状について基本的な部分からまとめていきたい。

教育講演 22. 診療報酬に繋げるための感染症領域の薬剤師業務

横浜総合病院薬剤部/感染制御室

佐村 優

現在、薬剤師が関わる感染領域の診療報酬には、抗菌薬適正使用支援加算、感染防止対策加算、抗菌薬の TDM などがある。また、広義の意味では病棟薬剤業務も感染領域の薬剤師業務と考えることが出来る。これらのうち、2020 年度の診療報酬改定では、医師の働き方改革、タスクシフティングの観点から、病棟薬剤業務実施加算の点数が上乘せされている。また、バンコマイシンの TDM についても適正使用の観点から点数が上乘せされている。

このような診療報酬に繋げるための感染症領域の薬剤師業務には、どのようにして現行の診療報酬に対応する業務を構築するかという視点と今後の診療報酬改定を見据えた業務計画の両面から考えていく必要がある。ただし、その際に診療報酬を獲得するための業務構築を行うと目だけの対応となってしまう場合がある。すなわち、診療報酬の内容に対応しながら、質の高い薬剤師業務を展開することを目的とした場合には、改定の基本方針をきちんと理解したうえで、その目的を達成するための業務構築を行っていくことが重要となる。また、感染領域の薬剤師業務の関する診療報酬点数を維持すること、今後の診療報酬改定の獲得に繋げるには、きちんとデータを提出すること、すなわちエビデンスを示すことによって、職能団体や学会が要望することが可能となり、既存や新たな業務の有用性を示すことができる。特に抗菌薬適正使用支援や抗菌薬 TDM ガイドライン改訂後のデータは今後の診療報酬改定にも影響を与える可能性がある。

本講演では、診療報酬に関連した感染領域の薬剤師業務をどのように構築し、どのようにエビデンスを発信していくかについて考えてみたい。

教育講演 23. AST 活動における業務時間の確保は不可欠な要素である：FTE による人的資源の評価と確保に向けて

昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

前田 真之

働きアリは、よく働く個体とあまり働かない個体で構成されている。この内よく働くアリだけを集めても、働かない個体が現れることが報告されている (J Ethol. 2013)。短期的には非効率のだが、持続可能性を高めるシステムを労働制御機構として取り入れている点は興味深い。これを単純に人間社会に当てはめることは困難だが、抗菌薬適正使用支援チーム (AST) の活動は短期間で結果が出るわけではないので、持続可能性を考慮した活動とその体制確保は重要である。

さまざまなプロジェクトのマネジメントにおいて人的資源配分を考える際にフルタイム当量 (full-time equivalent; FTE) という指標が用いられる。FTE は常勤職員換算の仕事量 (率) で、人的資源の標準化および定量化ができる。

多くの要因が人的資源の必要性に影響を与えるため (例えば、施設の規模、設備、活動の対象や範囲)、必要な FTE 合計値を一律に標準化することは困難である。各病院それぞれが FTE の現状値および必要値を明らかにすること、AST が行うべき主要な活動に必要な時間を分割して評価していく必要がある。そうすることで人的資源の状況が可視化されるので、管理者へ要望を出すことや、データが集積されれば全国的にある程度の指針を作成することが可能となる。持続可能な AST 活動に必要な人的資源に関する勧告が、米国をはじめいくつかの国から示されており、急性期の病床 100 あたりの換算で、医師 FTE=0.1、薬剤師 FTE=0.3 が推奨されている。

日本化学療法学会抗微生物薬適正使用推進検討委員会 (以下、委員会) は全国調査を実施し、病床規模ごとの FTE 現状値および理想値を明らかにしている。また、同調査の解析結果に基づき、病床規模ごとに確保すべき AST の医師および薬剤師の FTE 推奨値を作成・公表している。一方で、その FTE 値がどのような活動によって構成・配分されるかについては不明であり、今後の課題といえる。また、2018 年度診療報酬改定では、抗菌薬適正使用支援加算が新設された。施設要件の一つとして AST を設置し、メンバーの内 1 名は専従者 (FTE>0.8 相当) として配置することが求められている。ただし、この要件には ICT と AST の専従者は異なることが望ましいという但し書きがあるため、事実上、両チームの専従者は同一人物が兼務可能である。大規模病院では ICT と AST の専従の業務をこなすことは困難である。委員会調査では、加算算定施設において専従者の兼務の有無により、FTE に大きな差が生じていることが明らかとなっている。抗菌薬適正使用支援加算は、もともと専従者を配置可能な程度の人的資源を有している大規模病院における AS 推進に寄与したと推察されるが、多くの中小規模病院では算定すること自体が困難であり、要件の見直しが必要である。

本教育講演では本邦の AST 活動における人的資源の状況、解決すべき問題、今後の展望について述べる。

教育講演 24. 小児における感染症治療薬の投与設計を考える

日本大学薬学部薬剤師教育センター

辻 泰弘

小児を対象にした PK/PD に関する臨床研究は、成人における PK/PD 研究と比較して報告が少ない。この理由は明白であり、小児における不必要な薬剤の曝露や侵襲を可能な限り控えなければならないからである。従って、小児患者における薬物治療では PK/PD についての少ない情報をもとに、成人におけるデータを上手く外挿することで適切な投与設計を行う必要がある。ヒトは全ての生理機能が完全に備わった状態で生まれてくるわけではなく、生後の発達に伴い必要な生理機能を獲得する。成人を 100% とすると、腎機能の指標である糸球体濾過速度の成熟度は出生時点において成人の 40% 程度であるが、出生後 1 年で 90% 程度まで成熟し、出生後 2 年で成人と同程度となる。一般的に 12 歳以上における生理機能の多くは、成人とほぼ同程度とみなすことができる。抗 MRSA 治療薬のアルベカシンでは、小児への投与として 4~6mg/kg 日 1 回投与が承認されているものの、小児患者を対象とした PK/PD 研究の報告は少なく、成人における目標 C_{max} および C_{min} を基に投与設計を行う妥当性については検討が必要である。バンコマイシンでは、1 回 15mg/kg の 6 時間毎 (60 mg/kg/day) を基本に、年齢により細分化された投与量が推奨されている。テコプラニンでは、負荷投与として 10mg/kg を 12 時間ごとに 3 回投与した後、10mg/kg を 24 時間毎に投与することとされている。リネゾリドでは、12 歳未満の小児患者においては 1 回 10mg/kg を 8 時間毎に投与することとされている。小児患者を対象とした PK/PD 研究は少なく、治療上有益と成り得るエビデンスは不十分である。従って、目標薬物血中濃度や投与設計は、あくまで一つの目安であり、薬物血中濃度や各種検査値をモニタリングし、実際の病状や所見、患者の体格や各生理機能の成長等を総合的に考慮した投与設計を行う必要がある。本講演では、小児の成熟度と成人との体格の違いに着目し、“生物のサイズと成熟度”に関する基本的理論を述べた後、感染症に対する小児投与設計について概説する。

教育講演 25. ガイドライン作成のためのシステムティックレビュー及びメタアナリシスの実際

東邦大学医療センター大森病院薬剤部¹⁾、東邦大学薬学部臨床薬学研究室²⁾

花井 雄貴¹⁾²⁾

我が国では、公益財団法人日本医療機能評価機構が運営する医療情報サービス Minds が診療ガイドラインの作成支援や評価を行っている。この Minds では、診療ガイドラインを「健康に関する重要な課題について、医療利用者と提供者の意思決定を支援するために、システマティックレビュー (SR) によりエビデンス総体を評価し、益と害のバランスを勘案して、最適と考えられる推奨を提示する文書」として定義している。すなわち、診療ガイドライン

の推奨を作成するためには、存在する全てのエビデンスを科学的に活用することが望ましく、そのために SR は必要不可欠となる。

SR を行うためには、まずクリニカルクエスチョン (CQ) を PICO 形式に整理する。次に、CQ に関連する研究論文を網羅的かつ系統的に検索する。この際、文献データベースや検索キーワードの使い方で検索結果が大きく異なるため、CQ ごとに異なるデータベースの利用やリファレンスサーチの追加、キーワードには medical subject headings (MeSH) や「”」ダブルクォーテーションを活用するなど、検索が決して漏れることのないよう慎重に作業を進める必要がある。さらに、検索された一次研究に対して直接性・品質・精確性・バイアスリスクを評価し、SR の対象とする研究と除外する研究に分ける。対象研究については、対象・介入・対照・結果数値などを要約し、十分な数のデータが揃えばメタアナリシス (MA) の解析手法 (必要に合わせて感度解析やサブグループ解析等) を行い、結果をフォレストプロット形式でわかりやすくまとめていく。MA には様々な手法があるが、基本的には分散の値をもとに重み付け平均値を算出し、効果指標に沿って統合解析していくこととなる。最後に、SR 特有のバイアスとして publication bias を検証する。

本講演では、筆者がこれまで SR 及び MA を行ってきた経験を踏まえ、研究の作成過程に沿って基本的なところから具体的に解説させていただきたい。

教育講演 26. ウイルス感染症に合併する真菌症について

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

詫間 隆博

ウイルス感染症に合併する真菌症は大きく分けて 3 通りあり、ウイルスが免疫細胞に感染するもの、免疫抑制状態において混合感染するもの、ウイルスは免疫細胞に直接感染はしないが局所あるいは全身性免疫を低下させるもの、に分けられる。最初の免疫細胞が傷害されるタイプのものは、HIV による後天性免疫不全症候群、HTLV-1 による成人 T 細胞性白血病、EBV によるバーキットリンパ腫などが挙げられ、それらに対する治療薬による免疫低下が関与する場合もある。2 番目の免疫抑制状態としては、悪性腫瘍に対する抗がん剤治療、自己免疫疾患に対する免疫抑制剤治療などが挙げられる。本公演ではそれ以外の 3 番目のタイプである、一見免疫低下はきたさないように見えるのに、なぜか真菌感染を起こしてしまう場合について取り上げる。

特に基礎疾患がないのに、ウイルス感染症後に真菌感染症をきたすものとして知られているのは、ほとんどは呼吸器感染症である。特に有名なものは、インフルエンザ後の侵襲性アスペルギルス症であり、インフルエンザ A 感染後にリンパ球減少を伴い、既存の肺疾患を持っていない幅広い年齢層にも発症することが報告されている。同様に、重症熱性呼吸器症候群 (SFTS) や RS ウイルス感染後にも

アスペルギルス感染症が起こったとの報告もあり、気道感染を起こすウイルス感染は、糸状菌の感染を起こしやすくする可能性があるのかもしれない。近年では、重症のCOVID-19に関連したアスペルギルス症の報告があり、COVID-19関連肺アスペルギルス症 (COVID-19-associated pulmonary aspergillosis ; CAPA) という病態が提唱されている。

CAPAのメタ解析 (Mycoses 2021 : myc. 13292) によると、ICU入室COVID-19患者の10.2%にCAPAを発症し、死亡率54.9%であったと報告されており、頻度や重症度はインフルエンザ関連肺アスペルギルス症と類似しているといわれている。しかし、実際には気道に付着し、たまたま培養されただけの状態から、全身性に播種する病態まで様々な病勢のアスペルギルス症が存在するため、どういった基準でどこまでアスペルギルス症と診断するかが問題になっている。また、死亡率が高いとはいえ、どこまでアスペルギルスが死因に関与したかも考慮する必要がある。CAPA 186例中97例(52.2%)死亡したという報告 (Emerg Infect Dis 2021;27 : 1077-86) によると、アスペルギルスが死亡に関与したものに限定すると死亡は32例(17.2%)になり、COVID-19が関与しないアスペルギルス単独の死亡に限ると7例(3.8%)となり、アスペルギルス以外の問題も死因に大きく関与していることがうかがえる。このように、深在性真菌症の治療においては、真菌に対する治療のみならず、全身性のさまざまな問題に同時に対処していくことが重要である。

シンポジウム1 整形外科領域における感染症治療の基本

1. 整形外科領域感染症治療の基礎知識 (抗菌薬)

聖マリアンナ医科大学感染症学講座

國島 広之

近年、従来からのMRSAやMRSEなどの薬剤耐性菌感染症のほか、市中感染型MRSAや基質拡張型β-ラクタマーゼ産生菌 (ESBLs)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) など様々な薬剤耐性菌の増加ならびに、超高齢者や免疫不全を含めた易感染患者の増加に伴い、感染症のより適切な診断の治療が必要である。特に整形外科領域では、本来無菌的部位である骨・関節は感染防御機能が低いことが知られているとともに、人工物感染は術後長期にわたり感染リスクがみられる。手術部位感染が発生した場合は、患者QOLの低下ならびに侵襲性の高い再手術に至ることから、より確実な抗菌薬適正使用 (Antimicrobial Stewardship) が求められている。世界保健機関 (WHO) は、2011年4月のWorld Health Dayにおいて、世界的な薬剤耐性菌対策を求め、2016年に開催された伊勢志摩サミットでは薬剤耐性菌に対する世界的な取り組みが討議され、我が国では薬剤耐性 (AMR) アクションプランがスタートしており、One Healthを含めた抗菌薬適正使用に関わるAntimicrobial Stewardshipが展開されつつある。医療施設では感染症医、薬剤師などによる抗菌薬適正使用

支援チームの活動が行われ、2018年からは診療報酬においても抗菌薬適正使用支援加算が算定されている。整形外科医の丁寧な診断と治療は勿論のこと、多職種からなる活動により、患者予後のより一層の改善が期待される。

2. バイオフィーム感染症の基礎

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

整形外科領域では人工膝関節や人工股関節など各種インプラント治療が行われている。その一方で、頻度は極めて低いものの *Staphylococcus* 属による人工関節置換術後の感染事例も報告されており、その多くに原因菌におけるバイオフィーム形成の関与が指摘されている。*Staphylococcus aureus* が形成するバイオフィームの構成成分は extracellular DNA, surface protein, polysaccharide intercellular adhesion (PIA) などであるが、その構成比率がメチシリン耐性の有無で異なる。さらに最新の研究から *S. aureus* 野生株の中にバイオフィーム産生量が高いST合剤耐性 (SCVs) を含むSCVヘテロ耐性株が存在することが明らかになった。バイオフィームは消毒薬や抗菌薬などの透過を抑制し殺菌効果を減弱するため、その殺菌および治療として、抗菌薬投与期間の長期化など課題が残されている。本講演では、staphylococcal biofilmの特徴など基礎的部分を解説する予定である。

3. 化膿性脊椎炎に対する治療の基本

中野島整形外科

山田 浩司

骨関節感染症の治療で最も重要なのが、原因菌の同定である。原因菌不明の治療は、抗菌薬の選択が難しく治療に難渋する場合がある。特に脊椎の感染は、四肢と異なり切断という選択肢がなく、原因菌同定の重要性は高い。抗菌薬を投与する前に少しでも原因菌の同定確率を上げるため、あらゆる努力を惜しまず行う必要がある。血液培養は、必ず2セット以上採取することが重要である。画像評価で穿刺可能な膿瘍や組織があれば、イメージガイド下で組織生検を行う。CTガイド下、透視下、エコー下などの方法があり、状況に応じて最も有用な方法を選択する。得られた検体は速やかに培養や病理に提出する。培養結果の信頼性を上げるため、検体を採取する際はしっかりと消毒し、乾燥させてから、マスクや手袋をして行うべきである。全身状態が落ちついていけば、原因菌が同定されるまで可能な限り抗菌薬を中止するべきである。治療の基本は、適切な抗菌薬投与と局所安静である。初期は、荷重するだけで炎症所見が増悪するため、ベッド上安静を徹底し抗菌薬の治療判定を行うべきである。骨破壊が少なく、炎症が限局的な症例は、抗菌薬投与だけで十分に改善が見込める。原因菌として、国内ではMRSA感染の可能性もある。抗菌薬の選択は、感受性だけでなく骨移行性も含め総合的に判断していくことが重要であり、臨床的にしっかりと改善する抗菌薬を選択していく必要がある。一方、四肢の麻痺や

膀胱直腸障害（尿閉など）が出現した場合は緊急手術になることもあるので、速やかに整形外科、あるいは脊椎外科医に相談されると良いだろう。短すぎる投与期間は感染再燃リスクを伴う。再燃すれば最初から治療をやり直さなければならなくなり、手術加療が必要となる場合もあり患者負担は増大する。そのため、抗菌薬の投与期間は慎重に判断していく必要がある。

4. Infection control by Continuous Local Antibiotics Perfusion (CLAP) for orthopedic trauma

製鉄記念広畑病院整形外科

圓尾 明弘

【CLAPの概要】整形外科外傷の治療は、骨折部をインプラントで固定すること、損傷した軟部組織の再建を行う必要がある。しかし経過中に感染を合併すると治療に難渋する。その原因として病巣は血腫や死腔ができるので抗菌薬が届きにくく、インプラントの周囲にはバイオフィームが形成されて抗菌薬に耐性を示すことが挙げられる。そのため病巣に効率よく抗菌薬を届けるために局所に持続的に抗菌薬を移行させる Continuous Local Antibiotics Perfusion (CLAP) という概念を提唱した。骨髄内には intra medullary antibiotics perfusion (iMAP) として骨髄に留置する針から髄内に抗菌薬を注入し、軟部組織内には intra soft tissue antibiotics perfusion (iSAP) として皮下や筋肉内にダブルルーメンのチューブを配置して一方から抗菌薬を注入し一方から陰圧をかけて吸引し、これらを組合せて抗菌薬を局所に移行させる手法である。局所には、濃度依存性抗菌薬のゲンタマイシンを 1,200 μ g/mL で 2mL/h で注入している。これは耐性菌も死滅する mutant prevention concentration (MPC) を遥かに超えているため、耐性菌を誘導することなく、耐性菌も制圧できる濃度である。またバイオフィームを根絶する Minimal biofilm eradication concentration を目標としているためインプラントを温存しての感染制圧ができています。経過中は、ゲンタマイシンの血中濃度をトラフ値の 2.0 以下になるように投与濃度を調整する。【手術の基本的な手技】CLAP を構築する上で骨髄内に感染が波及した領域の辺縁に iMAP pin を設置する。そこから生理食塩水を注入し髄内を通過して感染巣に誘導されることを確認する。さらに骨折部周囲の死腔にチューブを配置して NPWT に連結して陰圧をかけると、骨と軟部の感染巣全体に薬液が灌流される。インプラントの種類が髄内釘、プレートなどによって CLAP の構築方法が変わるのでその方法を紹介します。術後は前述のレジメで抗菌薬局所投与を行い、感染が落ち着いたと判断するまでの約 2 週間継続する。抗菌薬全身投与は原疾患に準じて併用する。【臨床成績】感染のリスクの高い汚染が強い開放骨折には、予防的に CALP を介入させている。一般的には感染のリスクが高いとされる Gustilo III では感染率が 15.6% から 0% に下げることができたと報告している。また骨接合後の感染においては、インプラントを温存しながらの治療は困難とされるが、CLAP を併用することで 87%

がインプラントを温存して感染の制圧が可能であったと報告している。これまでは、整形外科外傷の感染制御においてインプラントが感染巣に存在することを回避してきたが、CLAP を介入する前提では骨折部の安定性が感染の制御にも有利に働くため、積極的にインプラントの内固定を優先する戦略が取ることができる。CLAP 構築の方法を習熟する必要があるが、外傷治療において整形外科医が知っておくべき手技になりうると考える。

5. 整形外科外傷患者における感染対策と陰圧閉鎖療法 (NPWT)

帝京大学医学部附属病院外傷センター

鈴木 卓

【背景】整形外科領域における感染対策では、通常の整形外科の待機手術とは異なった戦略が必要である。高エネルギー外傷では局所にとどまらない広範な骨軟部組織損傷があり、局所の血流障害を伴っている場合も少なくない。また、開放骨折では細菌が進入した前提での治療が必要である。骨折治療という性格上から手術施行可能時期の範囲が狭いため、受傷前より患者がもつ肥満、喫煙、糖尿病、MRSA 保菌などの精査・加療や皮膚の清浄化ができないなどの特殊事情がある。また、多発外傷患者ではさらに大量輸血、免疫力低下、ICU 入室による院内感染、呼吸器や尿路感染の併発などさまざまな問題がある。こうした手術部位感染 (SSI) の高リスク創をいかに感染させないか、感染した場合はどのように治療すべきか、様々な手段が必要となっている。【NPWT 1】感染予防策としては、例えば開放骨折であれば抗菌薬の早期使用開始、早期適切なデブリドマンと洗浄、軟部組織再建などがあり、それらを補佐する手段として NPWT が一般的となっている。我々の施設では、1 年間に平均で 100~150 部位の開放骨折を治療し、また、開放骨折だけでなく、感染が危惧される症例あるいは感染後の軟部組織再建の一助として、年間で約 100 症例の NPWT の経験がある。その適応は、外傷性裂開創、手術後離開創・開放創、四肢切断端開放創、デブリドマン後皮膚欠損創、が挙げられており、整形外科における感染予防と親和性が高い手段である。周囲環境からの隔離を図ることができ、新たな細菌の進入予防に役立っている。【NPWT 2】海外では初期の動物実験の結果から局所血流増加作用や、細菌・漿液成分・血腫等の減少作用が目玉され、さまざまな機能を備えた NPWT 機器が開発されてきた。近年、わが国でも NPWT 機能に加え、生食などの洗浄液を定期的に注入・貯留・排出し陰圧を付加する局所陰圧洗浄療法機能を有する治療システムが保険収載され使用可能となった。滲出液と感染性老廃物の除去を図って創傷治療を促進する方法であり、感染徴候のある創や汚染創がよい適応となる。これまで当施設では感染の成立した外傷創に 4 例使用し、いずれも最終的に感染制御が得られた。【NPWT 3】最近、SSI 予防のための専用機器である切開創管理システムが保険収載された。もともと、WHO (2016) の手術部位感染予防ガイドラインに、感染リスクの高い患

者のSSI予防のため一次縫合創上にNPWTを使用することが考慮されてもよい、と推奨されてきたものである。保険算定要件を満たすのは容易ではないが、感染創あるいは感染既往創の創傷に対する術後感染予防のためのNPWTとして2例に使用し、SSIを生じることなく創治癒が得られた。【結論】通常の開放創に用いるNPWT、洗浄機能が付いたNPWT、一次縫合創上へ用いるNPWTを適宜使用することは、整形外傷領域の感染予防と治療の手段として有用と考えられた。

6. 人工股関節周囲感染に対する治療の基本

北里大学医学部医学教育研究開発センター医療安全・管理学研究部門¹⁾、同 整形外科学²⁾、黒河内病院整形外科³⁾、北里大学病院感染管理室⁴⁾、北里大学医学部膠原病感染症内科⁵⁾、北里大学医療衛生学部リハビリテーション学⁶⁾、富山大学医学部臨床分子病態検査学⁷⁾、北里生命科学研究所感染制御研究センター⁸⁾

内山 勝文¹⁾ 福島 健介²⁾ 池田 信介²⁾
 小山 智久²⁾ 大橋 慶久²⁾ 森谷 光俊²⁾³⁾
 高山 陽子⁴⁾ 星山 隆行⁴⁾⁵⁾ 和田 達彦⁴⁾⁵⁾
 中村 正樹⁴⁾ 高平 尚伸⁶⁾ 高相 晶士²⁾
 仁井見英樹⁷⁾ 花木 秀明⁸⁾

【はじめに】人工股関節置換術および人工骨頭置換術後の感染は、術後合併症のなかで最も厄介なものであり、その制御・治療は困難である。その治療は、いかにして感染を診断・制御し、その後どのように関節機能を再建するかである。本発表では、整形外科領域の人工股関節周囲感染(PJI)に対する診断・治療の基本と治療の実際につき説明する。【診断】症状、血液検査、細菌培養検査、画像から診断する。術後1か月以内に発症する急性感染、3か月以上たってから発症する遅発性感染では経過が異なる。まずは原因菌を同定することが重要であるが、原因菌が不明なことも少なくない。感染の有無を判断するには様々なバイオマーカーが有用であるが、当院ではPCRを用いたTm mapping法より、原因菌の検索を行っている。【治療：人工物の抜去】感染の鎮静化には人工物の抜去が必要になる。術後早期に生じた感染で、インプラントがまだ固着していない場合、抜去は容易であるが、術後3か月も経過するとインプラントと骨は固着し始める。遅発性感染の場合、感染によりインプラントが弛んでいれば抜去は容易であるが、骨と固着している場合は抜去が困難であり、抜去時に骨折を生じさせないような工夫が必要である。【抗菌薬含有骨セメントスペーサー】抗菌薬の局所への高濃度の徐放を目的に人工物抜去後の死腔にセメントスペーサーを留置する。可能な限り高濃度で持続性のある抗菌薬の徐放が望ましい。当院ではスペーサーからの抗菌薬の徐放を促すためにリン酸カルシウムペーストを用いて独自のセメントスペーサーを作成している。最近では固着したステムを温存し、骨頭みのセメントスペーサーを作成、留置し感染の鎮静化をはかることもある。【再置換術】インプラントの抜去

とデブリドマンにより、骨欠損が生じることがある。小さい骨欠損には、抗菌薬を含有させた骨セメントを補填し、そこにインプラントを設置する。骨欠損が大きい場合は、当院の骨バンクから提供された同種骨を併用した再置換術を施行し、股関節機能の再建を目指す。【抗菌薬】原因菌が検出されれば、骨、関節への移行のよい感受性のある抗菌薬を静脈内投与するが、インプラント表面に形成されたバイオフィームにより、通常抗菌薬のみでは感染の鎮静化は困難である。瘻孔がない急性感染の場合には、一部のパーツを交換しインプラントを温存したデブリドマンを考慮する。この場合、最低6週間の抗菌薬治療が推奨される。インプラントを抜去した場合は、5~7日の静脈内投与の後、次の手術まで経口抗菌薬を継続する。当院では次の再置換術まで(6~8週後)抗菌薬を継続し、再置換術の後1~2週の静脈内投与の後、経口抗菌薬投与に変更する。感受性のある経口抗菌薬を最低術後3カ月は継続する。【今後】圓尾らはiMAP, iSAPにより骨髄炎、軟部感染症に対する良好な治療成績を報告しており、本法のPJIへの応用に期待する。

シンポジウム2 薬剤耐性真菌

1. 薬剤耐性カンジダ

帝京大学医真菌研究センター

横村 浩一

特定の真菌が特定の抗真菌剤に対して低感受性を示すカンジダの例は、*Candida krusei* (*Pichia kudriavzevii*) のフルコナゾール耐性等の例が知られており、菌種が同定できれば、感受性試験の結果を待たずして感受性の推定がある程度可能となる。それとは別に、本来当該抗真菌薬に対して感受性が期待される菌種内に出現する耐性菌株が臨床的に問題となっている。アゾール系抗真菌薬に対する耐性機序としてはエルゴステロール生合成経路の標的酵素に関連した遺伝子(*ERG11*, *ERG3*)変異が主因であり、また、キャンディン系抗真菌薬に対する耐性機序としては、細胞壁骨格を形成する1,3-β-D-グルカン生合成酵素に関連する遺伝子(*FKS1*, *FKS2*)変異が主因であるが、これに加えて当該薬剤に対する排出ポンプ系に関する変異が示されている。薬剤排出に関与する遺伝子としては、MSF(major facilitator superfamily)トランスポーターに属するMDR1(BENr)と、ABC(ATP-bindingcassette)トランスポーターのPDR familyに属する*CDR1*および*CDR2*の発現上昇が耐性に関与していることが示されている。次世代シーケンシングによる解析では、従来報告されていない遺伝子変異も認められている。さらに、新興病原カンジダは抗真菌薬耐性となる傾向が高い。そのような新興真菌の最右翼は、我が国で見出され世界初のパンデミック真菌として報告されている*Candida auris*である。本菌は、2005年に国内外耳道炎症例から見出され、2009年に新種記載された病原酵母である。本菌は高い環境生残性と抗真菌薬耐性傾向を示し、概ね2016年までに南極を除く地上全ての大陸において本菌によるアウトブレイクを生じた。現在

までに国内から分離された株は、一部に耐性傾向は示すものの外耳道炎または中耳炎原因菌に限られており、全身感染例は知られていない。今後インバウンドならびにメディカルツーリズム機会に海外からの汎世界流行株の流入に注意が必要である。また、今般の COVID-19 蔓延下に本菌のアウトブレイクが各国から方向されていることも併せて警戒したい。自然界における本菌のニッチは不明であるが、流行地においては広範囲の医療環境、並びに患者皮膚および粘膜上に広く生育しており、院内環境下に療養している患者に定着した後、不詳の経路により高率に真菌血症の原因菌となる。本菌の国内在来株（東アジア株 clade II）以外の型（パンデミック株：南アジア型 clade I, 南アフリカ型 clade III, および南アメリカ型 clade IV）が得られた場合は、次亜塩素酸等を使用して医療環境の消毒を徹底する必要がある。また、その他の新興カンジダとして近年インドから報告された *Candida blankii* もアゾール系抗真菌薬に耐性であり、アウトブレイク例が知られていることから注目したい。

2. 薬剤耐性アスペルギルス

国立感染症研究所真菌部

梅山 隆, 宮澤 拳, 高塚 翔吾
館野 円花, 星野 泰隆, 村長 保憲
山越 智, 村山 琮明, 宮崎 義継

アスペルギルス症は、環境中に浮遊している *Aspergillus* 属糸状菌の胞子・分子子を吸入することで生じる深在性真菌症のひとつである。侵襲性肺アスペルギルス症は、好中球減少症や造血幹細胞移植患者などに発症し、現在最も有効とされている治療薬を用いてもなお致死率が高い。ただでさえ治療に難渋する肺アスペルギルス症であるが、この10年以上、薬剤耐性アスペルギルスの出現が問題視され続けている。

アスペルギルス症に有効な抗真菌薬は主にアゾール系、ポリエン系、エキノキャンディン系の3クラスである。現状では経口抗真菌薬として承認されているのはイトラコナゾール・ボリコナゾールの2種類のアゾール系のみであり、長期投与が必要な外来治療において重要な役割を担っている。アゾール系薬はアスペルギルス症治療薬の中心であるため、アゾール耐性化により、さらに治療を困難にさせる可能性がある。アゾール系薬の標的である Cyp51A の変異やプロモーターの多重化による発現上昇が、*Aspergillus fumigatus* の主要な耐性化要因とされているが、近年、Hmg1 などの他の遺伝子変異の関与も示されてきている。耐性機序として、同一患者におけるアゾール薬の長期投与が1つの原因とされている。また、アゾール系薬と似た化学構造を持つ農薬の大量散布が、環境中のアスペルギルス属の薬剤耐性獲得に寄与している可能性が議論されている。

アスペルギルス症の主要病原体は *A. fumigatus* であるが、近縁種として *Aspergillus lentulus*, *Aspergillus virid-inutans*, *Aspergillus felis* などが近年報告されている。こ

れらの近縁種は *A. fumigatus* と比較してアゾール系薬やアンフォテリシン B に低感受性を示すことが知られており、治療薬の選択のためには正確な同定が必要とされている。

薬剤耐性の分子メカニズムの解明が薬剤耐性問題克服のために重要である。本シンポジウムでは、以上のような薬剤耐性の現状について解説するとともに、我々が取り組んでいる薬剤耐性アスペルギルスのゲノム解析・ゲノム編集技術による研究を紹介する。

3. 薬剤耐性真菌検出法の開発

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⁾ Khalifa Hazim¹⁾ 新居 鉄平¹⁾
亀井 克彦¹⁾²⁾

全般的に真菌は菌種同定に時間を要する。近年酵母では MALDI TOF-MS の発達によりその問題は解消されつつあるが、稀少な酵母では遺伝子解析による同定が求められる。糸状菌においても、隠蔽種を含めた近縁種との正確な鑑別のためには遺伝子同定が必要となるケースが多い。また真菌は感受性試験を行う際の判定時間が菌種によって異なる場合もあり、最終的な MIC 報告までかなりの日数が経過してしまうこともしばしばである。このような状況から、実際の医療現場ではまず形態学的観察や MALDI TOF-MS の援用等により菌種を推定し、その菌種における一般的な薬剤感受性パターンデータをもとに初期投与薬剤が決定されていることが多い。通常はその手順で「不適切な薬剤選択」等の問題が起きることはそれほど多くない。一方で、近年増加している真菌の獲得耐性はこの一般的な手順の妥当性を覆してしまいかねない問題である。とくに *Aspergillus fumigatus* のアゾール耐性、*Candida glabrata* のエキノキャンディン耐性、*Candida auris* の多剤耐性等は世界的に医療上の大きな懸念材料となっていることはすでに多く述べられている通りである。

獲得耐性の機序には薬剤標的タンパクや薬剤排出ポンプの過剰発現、標的タンパクの変異など様々なものが知られている。我々はこれまで主に遺伝子変異に由来する耐性機構について研究し報告をしてきた。その中で、*A. fumigatus* のアゾール耐性の原因となる Cyp51A タンパクの変異、*C. glabrata* のエキノキャンディン耐性をもたらす FKS タンパクの変異等について、ミスマッチ二重鎖切断酵素である Surveyor Nuclease (SN) を用いた簡易検出法を開発した。検出された菌株に対し本法を施行することによって遺伝子変異の有無を迅速に確認でき、耐性株である可能性を情報として主治医に提供できる。ただし SN はリファレンス配列に対する変異の有無を判定するものに過ぎない。Cyp51A や FKS といった耐性に関わるタンパクでは耐性を誘導する変異（いわゆる Hot Spot）と耐性に関与しない変異とがあるため、SN で変異陽性となったものが実際に耐性であるかどうかについては、さらに遺伝子配列解析とともに、実際に薬剤感受性試験が必要であることについても十

分説明をしておく必要がある。

本講演では右に述べたSNの他、現在ブラジルサンパウロ州立カンピーナス大学と共同で開発を進めているLAMP法による耐性遺伝子検出についても述べてみたい。

4. 耐性真菌感染症の診療の実際—慢性進行性肺アスペルギルス症での経験—

茨城東病院呼吸器内科¹⁾、同 臨床研究部²⁾

金澤 潤¹⁾ 岡田 悠太¹⁾ 小澤 優¹⁾

佐藤 裕基¹⁾ 山岸 哲也¹⁾ 野中 水¹⁾

平野 瞳¹⁾ 荒井 直樹¹⁾ 兵頭健太郎¹⁾

三浦由記子¹⁾ 林原 賢治¹⁾ 薄井 真悟²⁾

大石 修司¹⁾ 齋藤 武文¹⁾

慢性進行性肺アスペルギルス症 (chronic progressive pulmonary aspergillosis: CPPA) は陳旧性肺結核、肺炎腫など既存の肺病変を有する患者に発症する慢性進行性疾患である。治療は抗真菌薬投与であり、深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014ではミカファンギン (MCFG) とボリコナゾール (VRCZ) がCPPA初期治療の第一選択薬として推奨されている。抗真菌薬は通常6か月以上の長期投与が必要となり、維持療法としてVRCZ、イトラコナゾール (ITCZ) を使用する。治療の進歩にも関わらず5年生存率は50%程度で、未だ予後不良な疾患である。近年、治療抵抗因子として薬剤耐性アスペルギルスや関連種 (cryptic species) が注目されている。

1997年に初めてITCZ耐性 *Aspergillus fumigatus* が報告され、近年はオランダを中心としてアゾール耐性 *A. fumigatus* の増加が報告されている。その原因としてアゾール系農薬散布による環境中での耐性獲得とアゾール系抗真菌薬の長期投与に関連する耐性獲得が考えられている。ITCZの累積投与期間とITCZのMICに正の相関があることが報告され、抗真菌薬の長期使用が耐性化を誘導することが示されている。当院でもVRCZ投与中にVRCZ高度耐性株が検出されたCPPA症例を2例経験した。

【症例1】84歳男性。X-5年肺結核の治療歴あり。X年2月湿性咳嗽、体重減少、両肺上葉陰影が悪化し、アスペルギルス抗体陽性、喀痰、気管支洗浄液から *A. fumigatus* が検出されCPPAと診断した。MCFG、VRCZを投与し、一時的に改善するも再増悪し、VRCZ開始6か月の喀痰でVRCZのMIC 8 μ g/mLと高値の *A. fumigatus* が検出された。治療開始1年で死亡した。

【症例2】64歳男性。上葉優位型肺線維症で経過観察中

に咳嗽、両肺上葉陰影が悪化した。アスペルギルス抗体陽性、気管支洗浄液から *A. fumigatus* が検出されCPPAと診断した。X年5月よりMCFG、VRCZで治療するもCRP 5~10mg/dL程度で遷延し、両肺上葉の破壊が進行した。VRCZ開始7か月の喀痰でVRCZのMIC 4 μ g/mLの *A. fumigatus* が検出された。MCFG、アムホテリシンBリポソーム製剤で改善なく治療開始1年3か月で死亡した。2例ともアゾール系抗真菌薬の標的部位である14 α -デメチラーゼをコードするCYP51A遺伝子に変異が確認

された。

現在使用可能な経口薬はVRCZ、ITCZのみであり、注射薬である他抗真菌薬への変更は基本的に長期の入院を要する。症状が乏しい場合などは抗真菌薬変更の判断が難しいことを経験しており、薬剤感受性検査により適切な時期に抗真菌薬を変更することを可能にする。検査体制の整備が望まれる。

シンポジウム3 忘れてはならない寄生虫症

1. がんセンターにおける寄生虫症の経験

静岡県立静岡がんセンター感染症内科

倉井 華子

衛生環境が整い国内で寄生虫感染症を経験することは少なくなった。寄生虫疾患を鑑別に挙げることや診断技術が衰えてきている一面もある。ただ、がんに特化した専門施設であっても年間数例ではあるが寄生虫疾患を経験する。

がん専門病院で経験しやすい寄生虫症はいくつかのパターンに分かれる。最も多いのは偶発的に見つかるパターンである。がんセンターでは他院に比べ、内視鏡や造影CT、組織診断の閾値が低い。そのため画像の読影や病理部門で疑われ診断されるケースが多い。アメーバ症、蛔虫症などは内視鏡で診断されることが多く、住血吸虫症やアメーバ症などは病理部門で診断されることが多い。2つ目は免疫不全に伴う寄生虫感染症として、トキソプラズマや糞線虫症などがあるが自施設では経験が少ない。3つ目は感染症専門医がいるため多施設からセカンドオピニオンとして紹介されてくるケースである。

がん専門施設であっても寄生虫感染症は経験しうる。疾患を疑う目、自身で診断が難しい場合も、どの施設や人に相談すればよいのかネットワークを築いておくことがすべての感染症医師および臨床検査技師に求められる。

2. HIV診療における寄生虫症

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

渡辺 恒二

国内におけるHIV感染症は、主に性感染症として流行し、特に男性同性間性的接触が高リスクとなる。すなわち、HIV診療における寄生虫症とは、男性同性間性的接触者を中心に、性感染症として流行する寄生虫症と言い換えることが出来る。女性のHIV感染者が少ない日本では、性感染症として頻度の高い寄生虫症である膣トリコモナス症について、HIV診療で遭遇することは、極めて稀である。一方、腸管寄生虫赤痢アメーバによる感染症 (アメーバ赤痢) は、非常に多くみられる。感染経路は糞口感染であるが、男性間性的接触者では、複数人での性交渉を通じた肛門性交後のoral-penile sexや肛門を直接舐めるoral-anal sexにより、糞口感染が伝播する。アメーバ赤痢のほか、ジアルジアやクリプトスポリジウム症の原虫症、A型肝炎や細菌性赤痢なども、性感染症として伝播する。講演では、HIV感染者だけでなく、非HIV感染者や女性にも感染拡大が起こりつつある、アメーバ赤痢の疫学について述

べたのち、臨床像について解説する。アメーバ赤痢は、無症候性持続感染から致死感染症まで幅広い臨床像を呈し、症状は多彩である。最も注意する重症病態としては、大腸穿孔を来して死に至る劇症型アメーバ赤痢が挙げられる。劇症型アメーバ赤痢の病初期は、回盲部に病変が限局することが多く、下痢や血便などの消化器症状を伴わない。そのため、赤痢アメーバの感染が疑われることは少なく、虫垂炎と診断されて虫垂切除が行われることが多い。手術により、一旦は軽快を得るものの、赤痢アメーバへの抗菌療法が行われない場合、腸管穿孔を繰り返し、重症化してしまう。劇症型アメーバ赤痢では、生前未診断で、剖検により赤痢アメーバの同定が為される例も多く、国内の各施設から、毎年のように報告されている。すなわち、アメーバ赤痢では、早期診断の有無が予後を左右する。一方で、アメーバ赤痢に対する国内診断体制は、2017年末に間接蛍光抗体法試薬の製造中止、抗体測定が不可能となって以降、極めて脆弱である。演者らは、国内未承認かつ欧米では標準的とされる、糞便抗原検査(2020年薬事承認)、ELISAによる血清抗体検査、糞便PCR検査などの有用性を検証しているため、その進捗状況も交えて、国内診断体制についての展望を紹介する。また、臨床現場でのアメーバ赤痢をどのように診断するか、無症候性持続感染者に対する血清抗体スクリーニングと糞便PCR検査、腸炎患者での抗原検査と抗体検査、肝膿瘍患者への血清抗体検査、PAS染色による生検組織検体の赤痢アメーバ同定、など、実際の臨床現場で実践すべき診断方法について、解説した。

3. 市民病院で出会う寄生虫症

横浜市立市民病院感染症内科

吉村 幸浩

【症例1】30歳代ラオス人女性。2年前にHIV感染が確認されたが、CD4数500以上で全身状態良好なため、当時の基準で抗HIV導入はされていなかった。某日便から白い紐のようなものが出たとのことで便寄生虫検査を施行したところ、条虫卵および肝吸虫卵、糞線虫ラブリチス型幼虫を認めた。ガストログラフィン投与によって虫体が排泄され、無鉤条虫が確認された。その後イベルメクチン、ブラジカンテル投与によって駆虫に成功した。

【症例2】20歳代日本人女性。コンゴ民主共和国において4か月間看護活動に従事した。現地滞在中より皮下腫脹を繰り返していたが自然に軽快した。帰国後眼瞼に動くものを自覚したため来院。Loa loaによる皮膚爬行症と診断し、アルベンダゾールによって治療を行い、軽快した。

【症例3】50歳代、種子島出身の日本人男性。原因不明の胸膜炎、冠動脈ステント留置術後、SLE疑いにて通院治療中、6月よりメチルプレドニゾロンが開始されていた。7月に上旬に左側腹部痛を出現し、腹痛・嘔吐を繰り返すため、同月下旬に麻痺性イレウスの診断で入院。入院後SLE腸炎が疑われたためステロイドが増量されたが、症状は軽快しなかった。8月上旬に上部消化管内視鏡を施行したところ、

胃粘膜下生検にて糞線虫を認めた。そのため感染症内科に相談されたが、*Klebsiella pneumoniae* 菌血症を合併し、翌日に死亡した。

【症例4】40歳代日本人男性。10月にガーナとセネガルに2週間出張した。帰国7日後発熱が出現し、近医受診したが感冒疑いとされて自宅療養していた。発症6日目、意識障害が出現したため当院へ救急搬送された。マラリア迅速キット陽性、鏡検でも熱帯熱マラリア原虫を多数認め(寄生率23%)、重症マラリアの診断で入院となった。気管挿管後、キニーネ注射薬、アーテスネート/ルメファントリン合剤経鼻胃管投与、ミノサイクリン点滴にて治療を開始して集中治療を行ったが、発症7日目に脳浮腫が出現し、脳波はほぼ消失した。同日にショックとなり、発症8日目に死亡した。マラリアの予防内服は行っていなかった。

4. 日本国内のトキソプラズマ感染症

東京慈恵会医科大学感染制御科

保科 斉生

トキソプラズマ症は、*Toxoplasma gondii* の感染により引き起こされる原虫症である。トキソプラズマ症の病態は、宿主の状態により大きく変わることが知られており、主に免疫不全者と胎児の感染が問題になる。健康成人の感染はときに無症候であり、発症した場合の発熱やリンパ節炎も自然に軽快する。ただし、AIDS患者や臓器移植患者などの免疫不全者が罹患するトキソプラズマ症は、脳症や肺炎を来し、致命的な病態に進展することもある。このような症例の多くは、過去に感染した原虫が中枢神経などにブラディゾイトを形成し、宿主の免疫機能低下に伴いタキゾイトが再増殖するために起こる病態である。一方、先天性トキソプラズマ症は、妊婦の初期感染が問題であり、流産や水頭症、網膜炎などの症状を引き起こす。トキソプラズマに感染すると、長期間にわたり抗トキソプラズマIgG抗体の上昇が認められるが、抗体保有率は食事内容や年齢の上昇と相関することが知られている。国内の妊婦やHIV感染者を調査した報告によると、抗体の保有率は10%前後であり、他国と比較して低率である。つまり国内で発生するトキソプラズマ症は、比較的稀な疾患であると言える。しかしながら、先天性トキソプラズマ症は不可逆な病態であり、患児の生涯に関わる大きな問題である。また免疫不全者のトキソプラズマ症も、予後や神経学的後遺症が問題である。そして比較的稀な疾患であるがために、診断や治療が遅延する可能性を有している。ただし、トキソプラズマ症は感染症法に基づく報告義務がなく、その全体数は把握できていない。トキソプラズマの感染は、オーシストに汚染された水や野菜の摂取、食肉に含まれるブラディゾイトの摂取により成立する。オーシストはネコ科の動物の糞便に排出されるため、国内ではネコの感染率が問題になる。東京の保護猫の抗体保有率は5~6%程度であり、室内で飼育される飼い猫の抗体保有率はより低いものと推測される。一方、都市部以外の地域や諸島部の猫の抗体保有率は約10~47%とばらつきが大きく、感染のリスクについて

は地域差を考慮する必要がある。一方、家畜の調査では、牛や豚で抗体の保有が確認されており（家畜の抗体保有率にも地域差がある）、調理不十分な食肉の摂取は感染の原因となりうる。またジビエとして食肉になる猪や鹿でも抗体保有が確認されており、適切な加熱調理が必要である。国外では、二枚貝がトキソプラズマを媒介する可能性も報告されており、国内の調査が必要である。本シンポジウムでは、近年の国内におけるトキソプラズマ症の状況と、感染の原因やリスクについて紹介するとともに、国内で感染しうるトキソプラズマ株と病原性について考察したい。

シンポジウム4 市中病院におけるASP活動からエビデンスを創出しよう！—市中病院の薬学研究に関するtips—

1. 集中治療領域における薬学研究

済生会横浜市東部病院

今浦 将治

臨床では、エビデンスに基づいた医療が実践されている一方で、未だ多くの問題が解決されておらず、経験に基づいた医療が実践されているのも事実である。そこで、医療人に求められるのがエビデンスの創出である。ここ数十年で薬剤師の業務は大きく変わった。薬剤師の病棟常駐化が進み、薬物治療に関わる機会が多くなった。そんな今こそ、患者の薬物治療に還元できるエビデンスの創出が、薬剤師にも求められる。

「なぜ研究をするのか？」と質問されることがある。その答えは簡単で、ワクワク、ドキドキするからである。ひょっとすると、自分が抱いた疑問は世界初かもしれないし、誰かの役に立つかもしれない。そんなことを思いながら、研究の方法を考える。その考える仮定がまた楽しいのである。そして、世界初かもしれない疑問が、自分の手で、自分の目の前で明らかになる瞬間、最もワクワク、ドキドキする。そして、その研究成果が学術雑誌にアクセプトされた時、言葉では表現できないほどの喜びと達成感がある。この経験は、論文を書いた者にしかわかり得ないが、是非経験してほしいと思う。研究は、やらなければならないにならない。しかし、続けていれば必ずできるようになる。研究デザインとか、統計解析とか、不安はあるだろうが始めてみよう。始めれば、頭の中の不安は具現化され、やるべきことが明らかになる。はじめのうちは様々な問題に直面し、なかなか前に進まないだろう。私は未だにそうである。しかし、その一つ一つの積み重ねが、次の研究では活かされている。

さて、本題の集中治療領域の研究に話を移す。私はこれまでに、集中治療室（ICU）における抗菌薬治療に関する論文を数報執筆した。なぜ、論文を書いたのか。それは、集中治療が薬剤師にとって未開拓の地であり、薬剤師が解決すべき問題が山積しているからである。その中でも、薬の投与量は最たるものかもしれない。例えば、敗血症診療において、適切な抗菌薬治療が重要であることは周知の事実である。そして、適切な薬物治療には、薬の選択と投与

量が重要であることも明らかである。ところが、敗血症の病態では、血管透過性の亢進や臓器機能障害などによって薬物動態が大きく変動する。特に、敗血症の初期治療では輸液負荷などにより、水溶性抗菌薬の分布容積が増大するため、その投与量は過少になりやすい。その結果、抗菌薬を始めたにも関わらず有効な血漿中濃度が得られず、投与量の問題で治療が遅れていることがある。これこそ、薬剤師が解決すべき問題である。

本講演では、ICUを担当する薬剤師として、抗菌薬の初期投与設計にどのように関わってきたのか、私の研究を交えながら紹介する。私の話を聞いて、こんなやり方もありだなとか、自分ならこうするとか、何かを感じて考えて、明日に繋げて頂ければ幸いである。そして、皆様が研究するきっかけになれば幸甚である。

2. 病棟薬剤師のASP活動を通じたエビデンスの発信

横浜総合病院薬剤部

高田 啓介, 佐村 優, 廣瀬 直樹

倉田 武徳, 南雲 史雄, 石井 淳一

腰岡 桜, 内田 仁樹, 井上 純樹

抗菌薬化学療法において治療成績の向上と副作用や耐性菌などの有害事象を抑制することを目的として米国より Antimicrobial stewardship (AS) が公表され、本邦でも抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランスが発表された。そこでは、薬剤師が主要構成メンバーに含まれた Antimicrobial stewardship team の発足が推奨されている。一般的に、感染症専門医不在の施設では、AST の専従または専任薬剤師が中心となり AS 活動を展開することが多いが、プロセス指標やアウトカム指標を改善するには病棟薬剤師の役割も重要となる。横浜総合病院（以下、当院）は、300床の中規模病院であるが、常勤の感染症専門医は不在である。当院では、2012年度から感染症担当薬剤師を配置し、医師と病棟薬剤師が協働して、血液培養陽性例を対象に薬剤師の早期支援を開始した。また、病棟薬剤師を中心とした感染症治療の支援として、最適投与量、適正な抗微生物薬の投与期間、各種検査の提案なども行ってきた。一方で、自施設における薬剤師主導の AS 活動のプロセス指標、アウトカム指標の成果は検証できておらず、市中病院における薬剤師主導の AS 活動の報告も限られていた。そのため、このようなクリニカルクエスチョンを解決すべく、AS 活動前後における黄色ブドウ球菌菌血症ならびにカンジダ血症におけるバンドル遵守率などの検証を行い、薬剤師を中心とした AS 活動はプロセス指標や一部のアウトカム指標の改善を図ることが示唆された。病棟薬剤師は、その活動を通じて稀な症例に遭遇することがある。このような場合、既報を精査し、症例報告なども含めて対象患者への外挿を検討する。このように非常に報告の限られている症例では、症例報告として投稿することで、エビデンスを創出することが可能であり、病棟薬剤師の AS 活動を通じた発信となり得る。当院では、超高齢者で認められた *Edwardsiella tarda* による菌血症などの症例報告を通じて

AS活動の有用性を発信している。本シンポジウムでは、当院の取り組みを例に、中規模病院における病棟薬剤師主導のAS活動について、その内容を整理しながら、発信方法およびエビデンスの創出について考えていきたい。

3. しくじり社会人大学院生が伝えておきたい、大学との共同研究における tips～私のように ならないために～ 札幌北辰病院薬剤部

門村 将太

毎年、学会要旨集には読み切れないほど沢山の演題が発表されている。演題発表は、本学会の化学療法認定薬剤師の必須要件でもあることから、多くの学会参加者が経験されているだろう。しかしながら、そのうち論文化されるものはごく一部である。演者自身、過去に発表しただけでそのままPC内に眠ったままのネタがいくつもある。

なぜ論文化されないのか？その理由は、論文を書いたことがない、業務が忙しくて時間がない、レベルが低い（と思っている）、など様々だろう。そして、おそらく原稿にすらなっていないものが大半ではないかと思われる（少なくとも演者はそうだった）。

それでは、どうしたら論文にできるのか？それは最初から論文化をゴールに設定して研究計画を立てて研究を行う以外にない。しかしながら、それを最初から自分だけで出来れば苦労はないわけで、選択肢は、(1)独学でがむしゃらに頑張る、(2)施設内または施設外の共同研究者を頼る、あるいは、(3)大学で研究者から教わる、かのいずれかだろう。

演者は(3)の大学で学び直す道を選び、36歳で大学院の門を再び叩いた。入学時の業績は、薬剤師として10年以上勤めていながら、英文0、邦文2報（うち筆頭1報）のみであった。演者は、感染管理チームでASP活動に関わっていく上で過去にいくつかの演題発表の経験があったことから、piperacillin/tazobactamの副作用および相互作用をテーマとして臨床研究を開始した。当初は、あれもやりたい、これもやってみたい…と夢ばかり描いた計画を立てたものの、思うように時間捻出ができずにいくつかは出来ないままに終わってしまった。最終的には、自施設データを基に論文2報を掲載できたが、この結果は大学教員による指導があったからこそであり、原稿執筆、英文校正、カバーレター作成、投稿、査読、そして論文受理に至るまで継続的にサポートいただいたおかげである。

研究において、医療者の役割は臨床現場で起こっている事象からclinical questionを見出すことであり、一方で研究者の役割はそれをresearch questionに変換して論文という形にすることではないだろうか。そして、前者は市中病院でも可能である一方、後者は市中病院だけでは難しい場合が少なくないため、論文化が難しいのだろうと筆者は考える。したがって、論文化ができずに苦しんでいる市中病院の薬剤師は、論文を掲載する一つの方法として、アカデミアの大学教員とともに論文を作り上げていく、という選択肢を考えてみてはいかがだろうか。（もちろん、学費

がかかり経済的負担があるため、家族を養っている場合は家族の理解が必要だろう）

演者は、他の人よりも倍の年月を費やして、大学教員の力を借りて、ようやく学位論文発表にまで至った（執筆時点で論文提出中）、いわゆるしくじり事例である。この発表を聞いていただける方々には演者のようにしくじらないためのtipsをお伝えしたい。

4. 連携からいざなう多施設共同研究成功のための tips 下越病院薬剤課

三星 知

2021年7月時点で、私（達）はレターなども含めて45報（英21、和24）の実績があり、そのうち40%（20報）が多施設共同研究であった。このことから、私の研究実績は多くの他施設の先生方のご支援およびご協力に基づいていることがわかる。また、これらの多施設共同研究のうち15報は私以外が筆頭著者となっており、筆頭著者となった先生方と多くのディスカッションを重ねることで、得ることができた成果である。このことから、私の強みは「他施設の薬剤師と学び合いながら、論文を書いた経験が多いこと」だと思っている。本セッションでは、これから研究活動を活発化される若手の先生方に向けて、私の経験ベースのtipsを紹介する。当日は、これらのtipsの具体例を交えながら、中小病院の薬剤師が紡ぐ多施設共同研究の可能性を考えていきたい。

【Tips 1 まずは連携活動から】いきなり多施設共同研究と言われるとハードルが高くなりがちである。まずはメーリングリストなどを活用し、日々の連携を継続するなど、情報交換から始めるのがお勧めである。

【Tips 2 活発なディスカッションから研究へ】情報交換が多くされるようになると、エビデンスに基づいた議論が展開され、エビデンスのない領域に関しても共通認識が作られる。それを解決するための共同研究であれば、参加する側も当事者意識が出てくるため、参加意欲が向上すると思われる。

【Tips 3 育成の視点】研究に伴う学会発表や論文作成は、各種認定・専門薬剤師の認定要件になっていることが多い。せっかく研究するのなら、地域全体で薬剤師を育成していく姿勢も大切にしたい。また、多施設共同研究に参加することで、調査シートが入手でき、解析のプロセスなども共有することができるため、初学者にとっては研究を学べる絶好の機会となるだろう。

【Tips 4 既存のフレームワークを利用する】新しい研究グループを立ち上げるのは多大な労力を要する。感染系の地域連携のグループなども利用して、積極的に連携をすすめることは、多施設共同研究の実施の近道となる可能性がある。また、大学の研究室と連携して、遺伝子解析などの基礎研究も加えることで、研究の幅はさらに広がると考えられる。

【Tips 5 ディスカッションがイノベーションを生み出す】ディスカッションの中から素晴らしいアイデアが生み出す

れることを、しばしば経験する。研究計画や論文執筆時点でも、このようなプロセスは非常に重要である。

【Tips 6 経験者がサポートする】多施設共同研究の倫理審査や研究計画などは、初学者にとっては高いハードルとなるが、経験者が積極的に関わることで、ハードルを下げる事が可能である。自主性・自立性という観点も重要だが、仕事をしながら研究をするだけでも大変な労力である。それも多施設共同研究となると相当なプレッシャーとなる可能性もあるため、研究を完遂させるためには、周囲のサポートも非常に重要である。

シンポジウム5 広域抗菌薬における antimicrobial stewardship を推進するための戦略

1. 広域抗菌薬使用と薬剤耐性の状況を適切に評価/モニタリングする

兵庫県立尼崎総合医療センター小児科

日馬 由貴

薬剤耐性は国内外で医療、経済における重大な脅威であり、医療者はすべからず意識すべき問題である。薬剤耐性は抗菌薬による選択圧で増加するため、抗菌薬の無分別な使用を抑制することが薬剤耐性対策にとって重要である。特に、大きな選択圧を生じさせるカルバペネムやピペラシリン・タゾバクタムなどの広域抗菌薬は、患者にとって本当に必要な時に限って使用することが望ましい。このような背景から、病院には広域抗菌薬の使用状況や、その結果として生じる薬剤耐性菌をモニタリングすることが求められている。しかし、モニタリングは正しい手段で行わないと、その解釈が難しくなったり、他院と比較できなくなったりする。また、得られたデータは現場に意図をもってフィードバックされないと、「解析する」だけでは意味のないものになってしまう。これらのサーベイランスを実行するための既存のリソースとしては、WHOの提唱するATC/DDDシステム(抗菌薬の分類・標準化に関わる)や、JANIS、米国CDCの提唱するサーベイランス基準が挙げられるが、これらの内容を完全に理解することは、その領域の専門家でないとなかなか難しい。近年、厚生労働省委託事業である「AMR臨床リファレンスセンター」が作成した院内感染対策プラットフォーム「J-SIPHE」により、既存のデータを利用して半自動的に抗菌薬使用状況や薬剤耐性菌の発生状況が把握できるようになった。登録している病院は、共通の指標でお互いの抗菌薬使用状況や薬剤耐性菌発生状況を比較できるようになるため、病院間による薬剤耐性対策の推進にも大いに役立てることができる。今回は、抗菌薬のモニタリング指標、薬剤耐性菌の指標、ほかにもサーベイランス候補となるプロセス指標、アウトカム指標に触れ、よりよい院内感染対策の指標とはなにかを探っていきたい。

2. 昭和大学病院 AST における広域抗菌薬使用者ラウンドの現状とその評価

昭和大学薬学部病院薬剤学講座

内藤 結花

日本でのASTの歴史はまだ浅く、2016年伊勢志摩サミットでのAMR対策の提唱、2017年のASPs実践のためのガイダンスの公表、2018年4月より抗菌薬適正使用支援加算の新設などが実施されてきた。抗菌薬適正使用支援加算には、感染管理関連の加算要件では初めて、薬剤師の専従が認められた。ASTの活動は病院規模や施設特性により、重きを置く内容が異なると推察される。今回、500床以上の大学病院でのASTの活動を報告する。当院では2013年にASTを発足させ活動を行っている。当初は、週1回血液培養陽性者に対する病棟ラウンドと指定抗菌薬の長期使用者ラウンドを実施していた。しかし、血液培養陽性者ラウンドは血液培養を採取された患者しか対象にならず、広域抗菌薬の長期使用患者を分析すると、そもそも培養提出率が悪いことが分かった。そこで、広域抗菌薬開始前の各種培養提出を強化すると共に、2017年より広域抗菌薬使用患者全員を対象に新しいラウンドを開始することとした。現在ではASTの活動は、平日11時より4職種で血液培養陽性者、広域抗菌薬使用問題症例、耐性菌検出患者のミーティングを行い、午後から広域抗菌薬(カルバペネム系薬及びタゾバクタム/ピペラシリン)使用患者ラウンドを行っている。広域抗菌薬使用患者ラウンドでは、使用開始時、治療効果及び培養結果が出始める3日目、治療成功時は中止検診・治療効果不十分では全体的見直しが必要な7日目にラウンドを行っている。また10日を超える長期使用については必要性を検討している。広域抗菌薬ラウンドでの薬剤師の役割としては、届出書の管理、主治医に対する使用目的の確認、培養提出の依頼、de-escalationの依頼、患者の治療効果や状態の確認、培養結果の確認、培養結果判明後の変更抗菌薬の推奨などを実施している。各職種がそれぞれの情報を持ち寄り、主治医に対面または電話で直接介入をしている。このラウンドを開始した結果、培養提出率の上昇、de-escalation率の上昇や投与期間の短縮が認められた。また、変更後の抗菌薬についてASTが介入したことにより、より狭域な抗菌薬が選択されるようになった。また、大規模病院では抗菌薬使用患者が多いため、ASTと病棟薬剤師との連携が非常に重要である。当院では、耐性菌検出患者やASTラウンド介入症例について病棟薬剤師との情報共有を行っている。そのことにより、病棟薬剤師の感染症患者への介入ポイントの教育にも繋がると思われる。学生実習・臨床研修薬剤師(薬剤師レジデント)への教育も開始し、早い時期からの感染症教育を実施している。このようにASTは多職種で様々な視点から感染症治療を支援することで、さまざまなアウトカムに貢献できる。効果的なAST活動を行うためには、日々問題の抽出及び活動の評価を行い、改善していくことが重要と考えられる。

3. カルバペネムスペアリング

東京大学医学部附属病院薬剤部

山口 諒

近年、薬剤耐性菌の増加が世界的な問題となっている。

その中でもカルバペネム系抗菌薬に耐性を示すグラム陰性桿菌は公衆衛生上の脅威とされており、世界保健機関（WHO）が発表した新規抗菌薬が緊急に必要な薬剤耐性菌リストにおいて最高レベルの「CRITICAL」として位置づけられている。カルバペネム系抗菌薬の有効性は基質特異性拡張型βラクタマーゼ（extended-spectrumβ-lactamase：ESBL）産生菌を代表とする多くの場面で確立されてきている。その一方でカルバペネム系抗菌薬の過剰な使用と耐性グラム陰性菌の出現との関連性が報告されており、各国はカルバペネム系抗菌薬の使用量の増加に歯止めをかける戦略を検討している。

このような背景を踏まえて、耐性菌発現抑制の観点から、カルバペネム系抗菌薬の使用を世界的に減らす方法の一つとしてカルバペネムスペアリングと呼ばれる戦略が注目を集めている。カルバペネムスペアリングは有効性の確立されたカルバペネム系抗菌薬をあえて温存し、他の有効性が期待される代替薬を活用することでカルバペネム系抗菌薬の使用を回避する戦略である。特にESBL産生菌に対し治療上のゴールドスタンダードとされるカルバペネム系抗菌薬を使用せずに、セフメタゾールやフロモキシセフ、β-ラクタマーゼ阻害剤配合剤として繁用されているタゾバクタム・ピペラシリンなどの使用を試みた研究が複数報告されている。また、耐性グラム陰性桿菌を主なターゲットとした薬剤として、国内ではタゾバクタム・セフトロザンやレバクタム・イミペネム・シラスタチンなどが承認されており、カルバペネムスペアリングを遂行する上で重要な薬剤となりうる。一方で国外に目を向けると、セフトラジム・アビバクタムなど日本では未発売の治療薬も使用可能でありこれらの抗菌薬を活用した治療戦略も注目されている。

カルバペネムスペアリングを念頭に置いた耐性菌治療には、世界各国の研究結果やガイドラインを参考にすることが多いが、各研究における患者背景や国ごとの疫学、使用できる治療薬の選択肢などを総合的に考慮し判断していく必要がある。また、カルバペネムスペアリングを適切に実行するためには、教育、フォーミュラリーの作成、抗菌薬ラウンドの実施など、抗菌薬適正使用支援チームの活動も重要である。本講演ではカルバペネムスペアリング戦略の考え方、注意点、および代替薬の候補について概説する。

4. 広域抗菌薬からの de-escalation 戦略を支持するエビデンス

横浜市立大学附属病院感染制御部¹⁾、横浜市立大学医学部血液・免疫・感染症内科²⁾

加藤 英明¹⁾²⁾

抗菌化学療法の領域にあって、抗菌薬適正使用の理念は広く受け入れられつつあると考えられる。しかしながら、実際の臨床現場においては狭域抗菌薬への不安、使用経験の欠如、コスト意識の低下などの要素により、抗菌療法は結果論的に「治ってよかった」という結論に帰着してしまうことは多くの臨床医が経験していることである。de-

escalation は抗菌薬適正使用を推進するための方法の一つであり、それ自体に対する安全性、有効性の解析は少ない。しかしながら培養情報に基づいた de-escalation は抗菌薬適正使用を進めるための理論的かつ強力な方法の一つである。de-escalation の定義は一律に決まったものではないが、一般的には各種培養検体の採取のち経験的治療を開始し、培養検査結果が判明する 2～5 日後に抗菌薬を再検討する。起因为菌が判明することで抗菌薬は狭域化されることが多いため、抗菌薬を狭域化して安全かどうか、という臨床的疑問がある。しかし数少ない報告において de-escalation は安全に行うことが可能であり、長期的にも低い死亡率と関連する可能性が報告されている。人工呼吸器関連肺炎のような重症例においても de-escalation は推奨され、抗真菌薬においても耐性化を抑制する可能性がある。反面、de-escalation を進めるにあたっての障壁は、培養結果が得られにくい症例があること、また治療効果判定が困難な症例があることである。培養陽性を前提とした菌血症、培養の判明した疾患では行いやすいものの、複数菌感染を起因为菌不明の場合には実施困難である。そのためか集中治療領域では de-escalation の実施とアウトカムに相関はないという報告も複数みられ、重症例や免疫不全宿主などでの de-escalation に関して今後のデータ蓄積が必要である。医療施設内で de-escalation を進めるにあたってはアンチバイオグラムの作成、抗菌薬の院内マニュアルもその一助である。抗菌薬適正使用支援チームの活動実績は、臨床医の受け入れ率上昇、広域抗菌薬の使用量減少と相関する。医師だけでなく薬剤師や看護師からの抗菌薬適正使用介入も海外では議論されている。質量分析等のより迅速に結果が得られる微生物検査が広く行われるようになり、微生物検査提出から抗菌薬の変更までの時間短縮が可能になっている。いずれにしても介入とする場合には臨床医との対話のなかで行うことが必要であり、より臨床医、看護師、微生物検査、薬剤師を含む多職種連携が重要になっている。

シンポジウム 6 新型コロナウイルス感染症管理：感染症医と救急集中治療医とのコラボ

1. 国際多施設アダプティブ RCT 「REMAP-CAP」を通じた横断的な臨床研究体制について

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院

斎藤 浩輝

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的な流行により、医療分野においても様々な変化が起きたが、その一つが臨床研究のかたちといえる。新興・再興感染症の流行のたびに、効果的な治療手段をいかに効率的に見つけ出していかかが議論されてきた。新型コロナウイルスの発見から 1 年あまり、この間の治療法確立のためのエビデンス構築に大きく貢献した 2 つの要素を以下に取り上げる。

1 つ目は、国際的なコラボレーションである。これまでも大規模な国際臨床研究は一般的に行われてきたが、COVID-19 パンデミックにより、これだけ迅速に臨床研究に関わる医療者・研究者が一致団結し、短期間に成果を生

み出すだけのネットワークを構築するきっかけとなったのは、過去に類をみない事例であろう。

2つ目は、アダプティブ・プラットフォーム試験 (adaptive platform trial, APT) の存在である。APT は、単一の疾患に対し個別の治療介入の効果を検証し、その検証が終われば役目を終えるような一般的な臨床研究と異なり、より広範な疾病領域に対し複数の治療介入を同時に、継続的に検証する性格を持つ。

REMAP-CAP (Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) は上記2つの特徴を兼ね備え、COVID-19の各種治療法のエビデンス構築にも大きく貢献した。REMAP-CAPは2016年に重症市中肺炎を対象に開始された国際的なAPTだが、パンデミックを引き起こすような感染症に即応するためのプロトコルを事前に用意していた。結果的に、3カ月でステロイドに関する患者登録を終了し、2020年9月には有名査読雑誌にその成果を発表するなど、短期間で複数の成果を一つの国際的な臨床研究の枠組みの中で達成することができた。

単一の患者を複数の治療領域に渡る介入に割付することで実質的に複数のランダム化 (randomized) 比較試験を同時に実施可能とする (multifactorial) デザイン、蓄積されたデータに基づいて最も有望な介入に割り付けられるような重み付けのある (response-adaptive) ランダム化、通常診療に可能な限り落とし込む研究実施形態 (embedding)、それら効果的・効率的な特徴を持った研究を一つの基盤で実施するというプラットフォーム (platform) 研究がREMAP-CAPである。

日本はREMAP-CAPへの20カ国目の参加国となった。国際的には、REMAP-CAP内に14の治療領域に関するプロトコルが存在するなか、抄録登録現在、国内では、抗凝固薬、免疫調整薬、人工呼吸器管理、抗菌薬、マクロライドの5つの治療領域に関して検証可能であり、今後研究進捗状況に応じて、新たな治療領域や介入への参画も検討を進めていく。本発表では、感染症医、救急集中治療医を含む世界中の専門家集団がコラボするなかで大きな発展を遂げたREMAP-CAPを紹介するとともに、日本として新興・再興感染症に対応していくための臨床研究の発展性に関して議論する。

2. COVID-19 院内感染対策・ゾーニングについて

東京医科歯科大学医学部附属病院感染制御部¹⁾、東京医科歯科大学統合臨床感染症学分野²⁾、同医療イノベーション推進センター³⁾

貫井 陽子¹⁾ 具 芳明¹⁾²⁾ 小池 竜司¹⁾³⁾

COVID-19の院内感染事例は国内外から多数報告されている。患者から医療従事者への感染例のみならず、医療従事者から患者、医療従事者間の感染が疑われる事例も起きており、院内感染対策の実践は重要である。

院内感染対策で特に重要なのは、ゾーニングの遵守と個人防護具の適切な着脱である。ゾーニングとは、感染症患

者の入院病棟において、病原体によって汚染されている区域と汚染されていない区域 (清潔区域) を明確に区別することである。これは安全な医療を提供するとともに、感染拡大を防止するための基本的な考え方となる。スタッフの動線を確認し、個人防護具を着用していない医療従事者が曝露を受けたり、清潔区域に汚染が生じたりしないよう設定する必要がある。また個人防護具の脱衣の際に医療従事者が汚染されることのないように教育を行い、遵守状況を確認することも重要である。

本講演では非感染症指定医療機関である本学でゾーニングや個人防護具着脱をどのように工夫し、多くのCOVID-19患者の受け入れを行ってきたか実例を交えて紹介する。また適切なゾーニングが困難な場合に生じる問題点も含めて皆様方とディスカッションする機会としたい。

3. 重症 COVID-19 患者の感染管理：ECMO 管理

東京都立多摩総合ECMOセンター

清水 敬樹

現在、COVID-19が世界を震撼させている。重症化して重症肺炎に陥った場合に、人工呼吸器管理を経て呼吸ECMOを用いる橋渡しの対症療法が効果を示しており、特に我が国の成績は世界最高峰の結果を叩き出している。その理由として欧米のECMO導入は各地域の医療崩壊等が叫ばれている不十分な医療資源、人的資源、医療体制下での導入であり、それに比べると我が国は重症患者対応としては医療崩壊という危機的レベルではない状況下でECMO導入が可能であったことも好成績の一因と推察できる。

また、Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) は、COVID患者へのECMO導入に関して、「地域のECMO需要などを鑑みた医療資源、人的資源も重要視すべきであること」を強調している。

感染の観点からはECMO管理は、25Frから21Frという太いカニューレを血管内に長期間 (平均2週間程度) 留置することからCRBSIのハイリスクである。さらには基本的には大腿部と頸部の2サイトカニューレーション、つまり2か所から血管内に留置するため尚更リスクが高くなる。従来は、ECMO稼働が、つまり2か所からのカニューレーションが長期間に及んだ場合には真菌感染症で死亡するケースが散見される。基本的にはカニューレの抜去が理論上では正しい対応であるが、ECMOの場合には、そもそも呼吸の安定化にはECMOが必要である場合が多く、簡単にはカニューレを抜去できない場合が多い。そのため、刺入部の消毒等の対症療法や抗菌薬治療で凌ぐしか方法がない。本来ではECMOからの離脱は困難でも、途中で、24時間または48時間だけカニューレを抜去して、その後に再挿入してECMO稼働を行なうケースもある。この部分の治療戦略に関しては感染症内科医と集中治療医でいつも議論となる。

また、ステロイド治療も急性期のデキサメサゾン推奨度が高く、更には一部の内科医によってステロイドパルス

も施行される場合が多い。重症化してECMO治療となった場合にはこのステロイドの使用による二次感染のリスクも懸念される。またECMO治療から離脱のフェーズまたは離脱後の器質化肺炎治療へのステロイド投与の頻度も増加している。ステロイド使用の是非、投与量に関する議論は内科医と集中治療医という立場では立ち位置が異なり得る。

COVIDへの管理として多くの施設で腹臥位療法への取り組みをおこなっている。

ECMO導入前だけでなくECMO導入となった後でも腹臥位の有効性が示唆される報告は多い。この腹臥位療法では前胸部の皮膚の圧迫に伴う褥瘡形成で腹臥位の継続が困難になる場合も散見される。

今回、これらを踏まえた上で、感染症内科医と集中治療医との関りに関して議論していきたい。

4. 重症COVID-19患者の感染治療：感染症医の立場から

大阪大学大学院医学系研究科感染制御学講座

忽那 賢志

COVID-19の経過は、発症から1週間程度は風邪様症状や嗅覚・味覚異常などの症状が続く。この時期はウイルス増殖期と考えられるため、抗ウイルス薬・中和抗体薬によって増殖を抑えることが理にかなっていると考えられる。また、感染者の2割は肺炎が増悪し、炎症反応が過剰に起こることによって重症化する。この時期は過剰に起こった炎症を抑えるためにステロイドなどの抗炎症作用を持つ薬剤を使用するのが合理的と考えられる。つまり、現時点では新型コロナウイルス感染症の病期に合わせて「抗ウイルス薬・中和抗体薬」と「抗炎症薬」を組み合わせて行うという考え方がなってきた。発症早期では抗ウイルス薬の効果が期待されるが、重症化してからは効果は期待されない。一方、抗炎症薬も発症早期では効果は期待できず、重症化してからの使用が推奨される。重症患者では、デキサメタゾンなどのステロイドが中心となるが、これに加えてトシリズマブやバリシチニブを投与することで予後を改善するという報告が出てきている。一方でこれらの薬剤には副作用があり、特に二次性細菌感染症などのリスクが高くなることには留意が必要である。本稿では、現時点におけるCOVID-19の治療薬のエビデンスについて整理し、各薬剤の臨床的な役割について考察する。

5. 中等症COVID-19患者の感染治療：感染症医の立場から

東京ベイ・浦安市川医療センター感染症内科

織田 鎌太郎

COVID-19の流行が始まってから、1年半が経過した。当院は感染症指定医療機関として当初よりCOVID-19の診療に携わってきて、これまで診療体制や治療の変遷を経験してきた。

診療体制については、当初は感染症医が主治医で重症は集中治療科にサポートをお願いする形であった。しかし、

患者数の増加に伴い、病床も構造を変えてさらに多くの患者を受けざるをえない状況になった。この体制では感染対策業務を同時に抱える我々感染症医の継続性に無理があるということ、COVID-19の流行は今後も持続し内科医がcommon diseaseとして診療できるようにした方が良くだろうと考えた。結果として軽症・中等症は総合内科、重症は集中治療科が主治医となり、感染症医が受け入れ調整や薬物治療の選択などに集中できるような体制を構築することができた。

治療は当初は手探りであったが、臨床試験のデータが多く出てきて、重症度に応じた治療が確立されてきた。軽症は経過観察が主で、重症は集中治療の比率が大きくなるため、中等症は非集中治療医が診る患者集団として最も重要な集団である。中等症に対する薬物治療は、当初と比較し選択肢が増えてきたものの、当然ながら治療に反応して軽症・治癒へ向かう人もいれば、治療にも関わらず重症へ移行してしまう人もいる。重症化リスクは知られてはいるが、これらのリスクがない人も重症となることがある。重要なのは中等症になった時点で全ての患者が重症化しようと考え、臨床現場で注意深く観察して、適切な気管内挿管のタイミングを遅らせないために集中治療医と密に連携することである。そこで今回は中等症に対する治療の実際と集中治療医との連携について、自院の経験も交えながらお伝えしようと思う。

シンポジウム7 最新のワクチン開発事情

1. 新規インフルエンザワクチン開発に向けた最新研究

マウントサイナイ医科大学微生物学部門¹⁾、国立感染症研究所感染病理部²⁾

佐野 芳¹⁾ 鈴木 忠樹²⁾

インフルエンザはインフルエンザウイルスの呼吸器への感染によって引き起こされる急性呼吸器感染症である。現在日本で主に使用されている季節性インフルエンザワクチンは発育鶏卵内で増殖させたウイルスを精製・不活化して得られたウイルス抗原を筋肉または皮下に接種することにより免疫を誘導する注射型の不活化インフルエンザワクチンである。

現行のワクチンに含まれるウイルス株は、A型インフルエンザウイルスからA/H1N1亜型1株、A/H3N2亜型1株、B型インフルエンザウイルスから2株の合計4株であり、4価ワクチンとして製造されている。ワクチンを構成するウイルス株は固定されておらず、含まれるウイルス株は毎年異なっている。ワクチンに含まれるウイルス株は、WHOが流行状況調査の結果決定したワクチン推奨株に基づき、日本国内で最終的に決定される。注射型ワクチンにより血清中に誘導されるウイルスに対するIgG抗体は、ワクチン株と流行株の抗原性が一致又は非常に近い時は死亡率と罹患率を低下させる。一方、ワクチン株と流行株の抗原性が乖離した場合には、効果が著しく減少することが知られている。そのため、複数の抗原性の異なるウイルスに対応可能、すなわち交差防御能を有する抗体を誘導できる

ワクチンの開発に向けて現在様々なアプローチで研究が進められている。

また、現行の注射型インフルエンザワクチンが抱えるもう一つの問題として、注射型ワクチンはウイルスに対する粘膜免疫の主体を担うIgA抗体を誘導できないことが挙げられる。注射型ワクチンはインフルエンザの発症および重症化を抑制する効果はあるものの、上気道粘膜上皮細胞へのウイルス感染そのものを防ぐことはできず、予防効果は限定的と考えられている。一方、鼻腔からウイルス抗原の接種を行う経鼻接種型ワクチンは血液中のIgG抗体のみならず、上気道粘膜上にウイルスが上気道の粘膜バリアを突破する前にウイルスを中和できるウイルス特異的なIgA抗体を誘導することが可能である。また、経鼻ワクチンを接種されたヒトの鼻腔洗浄液から精製したIgA抗体は、抗原性の異なる複数のウイルス株を中和できる、すなわち交阻中和性を示すことが明らかになっている。このIgA抗体が有する交阻中和性は、IgA抗体に特徴的な多量体構造に起因するものであることが、組換えモノクローナルIgA抗体を用いた研究で明らかにされている。そのため、経鼻ワクチンはワクチン接種者において粘膜免疫を誘導するのみならず、ワクチン株とは抗原性の異なるウイルス株に対して防御反応（交阻防御性）をもたらす可能性があることが示唆されている。

本発表では、インフルエンザウイルスの抗原性変異に対抗する“ユニバーサルワクチン”の開発に向けて行われている研究、および上気道粘膜における免疫応答を誘導する経鼻インフルエンザワクチンの開発に向けて行われている研究について概説する。

2. 肺炎球菌ワクチンの現状と今後の展望

東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学分野¹⁾、同 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²⁾

佐藤 光¹⁾²⁾川上 和義¹⁾²⁾

肺炎球菌は多糖から構成される厚い莢膜を有し、成人の市中肺炎において最も検出頻度の高い起炎菌である。高齢者や基礎疾患を有する患者では重症化することも多く、ワクチン接種による予防が推奨される。

肺炎球菌の排除には好中球による貪食殺菌が中心的な役割を担い、その際に補体や抗体によるオプソニン化が重要となる。一方で、本菌は補体の活性化や活性化補体の菌体への結合を抑制し中球の貪食に抵抗性を示す。そのため、現行のワクチンは莢膜多糖体を抗原とし、莢膜に対する抗体を誘導することで好中球による貪食殺菌を促進する。現在わが国では、23価莢膜多糖体ワクチン(PPSV 23)と13価コンジュゲートワクチン(PCV 13)の2種類のワクチンが使用されている。PPSV 23は胸腺非依存性抗原であり、B細胞からの抗体産生にヘルパーT細胞を必要とせず、抗体の親和性成熟やメモリーB細胞の成立が期待できない。一方、胸腺依存性抗原であるPCV 13は、13価の莢膜多糖体に無毒性変異ジフテリア毒素を結合してお

り、ヘルパーT細胞の活性化を誘導することで抗体の親和性成熟やメモリーB細胞の成立が期待できる。現在、これら2つのワクチンが高齢者を対象に接種可能であるが、両ワクチンの使い分けに関する明確な基準はなく、ワクチンの免疫原性、臨床効果、安全性、費用対効果のデータ集積が進められている。

肺炎球菌の莢膜には90を超える血清型があり、現時点でカバーできる血清型は限定的である。そのため、ワクチン血清型の肺炎球菌が減少する一方で非ワクチン血清型が増加するserotype replacementが臨床的に問題となりつつある。現在、PCV 15やPCV 20などのより多価の肺炎球菌ワクチンの開発が進み、優れたワクチン効果が期待される一方で、カバーする血清型に限られることに起因する課題も浮かび上がっている。現在、血清型に左右されないユニバーサルワクチンの開発が進められている。

次世代肺炎球菌ワクチンの標的抗原は、血清型に影響されず、良好な免疫原性を有し、すべての肺炎球菌で保存されているタンパク抗原が望ましい。肺炎球菌の主な病原因子として、補体の活性化を阻害する、菌体表層に発現するコリン結合タンパク pneumococcal surface protein A

(PspA)及びPspC、表層タンパクであるenolase、産生毒素であるpneumolysin (ply)や、気道上皮細胞への菌体の付着に関与するpneumococcal surface adhesin A (PsaA)、pneumococcal choline-binding protein A (PcpA)、RrgA、polyhistidine triad protein D (PhtD)などが存在する。現在、これらのタンパク質を標的とした新規ワクチン開発が進められている。これらはPCVと同様に胸腺依存性抗原ではあるが、T細胞抗原が肺炎球菌由来である点が異なっている。

本講演では、免疫学的視点から現行の肺炎球菌ワクチンについて概説するとともに、開発が進められている新規肺炎球菌ワクチンについても紹介したい。

3. クリプトコックス症ワクチンの基盤研究から見えてきた肺常在性記憶型T細胞の重要性

国立感染症研究所真菌部

上野 圭吾、宮崎 義継

クリプトコックス症は、健常人が罹患する真菌症のひとつであり、主な原因菌は*Cryptococcus neoformans*と*Cryptococcus gattii*である。クリプトコックス症ワクチンは市販されていないものの、基礎研究において試験的ワクチンが開発されている。従来のワクチン研究は、莢膜多糖に対する抗体の誘導を目的としていたが、近年の研究では、菌体由来のタンパク質あるいは弱毒株そのものを抗原として用い、記憶型T細胞あるいは自然免疫記憶“Trained Immunity”を誘導するワクチンも開発されている。細胞性免疫を誘導するワクチンは、高病原性*C. gattii*に対しても有効な場合が多く、ワクチン研究を通して、*C. gattii*の感染制御に必要な免疫機構の一端が明らかになりつつある(Ueno et al., Biol Pharm Bull, 2020 PMID 32009111, Review).

C. gattii R265 株などの北米流行型高病原性株は、動物実験でも高病原性を示し、感染後の肺では炎症を惹起しない。従って、通常の感染実験で得られる免疫学的所見が乏しく、本菌に対する生体防御機構は不明な点が多い。我々は基礎研究の立場から、本菌の免疫回避機構 (Ueno *et al.*, *Eur J Immunol*, 2021 PMID 33728652) や本菌に対する生体防御機構の包括的理解を目指しており、ワクチンの基盤研究を通して感染制御に有効な記憶型 T 細胞の特定を試みている。

我々が最初に報告したワクチンは、樹状細胞 (dendritic cells : DC) ワクチンである (Ueno *et al.*, *Infect Immun*, 2015 PMID 25644007)。このモデルでは、マウスの骨髄由来 DC に *C. gattii* 莢膜欠損株の死菌を貪食させ、その DC を静注する。DC ワクチン投与群では、感染後の肺内菌数や生存率は有意に改善し、この病態改善作用はワクチン投与 6 カ月後も維持されていた。この持続的な感染防御効果に寄与する記憶免疫を探索した結果、ワクチン投与後の肺に長期間存在する特殊な記憶型 Th17 細胞を見出した (Lung-resident memory Th17 cells : Lung TRM17)。その後の検証で、この Lung TRM17 は、再感染に速やかに応答して IL-17A を産生し、好中球の誘導や活性化、肉芽腫形成に寄与していると推定された (Ueno *et al.*, *Mucosal Immunol*, 2018 PMID 30279512 : *Med Mycol*, 2019 PMID 30668754)。

新規ワクチン抗原の開発 (Ueno *et al.*, *PLOS ONE*, 2019 PMID 31398236) を契機に、第二世代のワクチンとして、細胞移入に頼らない新規経鼻ワクチンを開発した。この経鼻ワクチンは、DC ワクチンと同様に、肺常在性記憶型 T 細胞を誘導し感染後の生存率及び臓器内菌数を有意に改善した。ワクチン投与群の T 細胞を回収し Rag-1 欠損マウスに移入したところ、T 細胞対照移入群と比較して、感染後の肺内菌数は有意に減少した。この結果は、肺常在性記憶型 T 細胞が高病原性 *C. gattii* の感染制御に有効であることを示唆している。

本講演では、高病原性クリプトコックス症に対する生体防御機構やワクチン開発の可能性について考察したい。

シンポジウム 8 薬剤耐性研究の最前線

1. グラム陽性菌における薬剤耐性の現状

名城大学薬学部微生物学研究室

輪島 文明

薬剤耐性菌による感染症は、わが国のみならず世界中で脅威となっている。CDC の 2019 年のレポートによると、グラム陽性菌における薬剤耐性菌には 'Urgent threat' に位置するものは認められないが、'Serious threat' には、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、薬剤耐性肺炎球菌が、'Concerning threat' には、マクロライドやクリンダマイシン耐性 group A Streptococci や group B Streptococci がリストされている。一方で、日本では、先進諸国と比較し MRSA やペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の割合が多い。そのため、AMR

対策アクションプランでは、これらを減少させることが課題の一つとなっている。この中で肺炎球菌を例にとると、1980 年代までは他のレンサ球菌属菌と同様 β -ラクタム系薬が奏効した。しかしながら、ペニシリン結合タンパク (PBP) の β -ラクタム結合モチーフにアミノ酸置換を持つことで耐性化した株が出現した。耐性化には、肺炎球菌の自然形質転換能により、口腔内レンサ球菌 (α レンサ球菌) に由来する PBP 遺伝子が取り込まれ、組み換えが起こったことが関与したといわれている。これはペニシリンに対抗した肺炎球菌側の進化の一つであるといえる。最近では、小児への肺炎球菌莢膜結合型ワクチンの導入とともにワクチン型株が減少し、非ワクチン型株の顕在化が報告されている。一方、成人においては、ムコイド形態を示しワクチンの効果が弱いといわれている 3 型が依然として多く存在している。従来ペニシリン非感受性株はワクチン型の中で 6B, 19F, 23F 型に多く、3 型や非ワクチン型には非常に少なかった。ところが、最近 3 型において非感受性株の出現が報告され、この株を、ゲノムレベルで解析すると、菌株のバックグラウンドが 23F 型であり、莢膜型を規定する領域のみが 3 型に置換されていることが明らかとなった。さらに、莢膜領域を持たない無莢膜株も認められるようになった。すなわち、耐性菌が莢膜領域を置換させたと考えられ、現在においても菌側はワクチンに抵抗するかの如く変化 (進化) を遂げているといえる。これらの事実を、薬剤耐性菌の理解には、病原体の変化 (進化) の可能性も考慮に入れる必要があることを示している。本シンポジウムでは、病原体の変化 (進化) という観点から、わが国におけるグラム陽性菌の耐性化の現状、特徴について論じる。加えて、最近演者らが解析した新規多剤耐性 α レンサ球菌についても最新の情報をもとに紹介する。

2. グラム陰性菌

聖マリアンナ医科大学微生物学教室

大神田 敬

2015 年の世界保健機構 (WHO) 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により、AMR は国際的な公衆衛生上の重要課題として広く認識されるようになった。以前は AMR といえばグラム陽性球菌が中心であったが、近年では腸内細菌目細菌を中心に多種多様なグラム陰性菌が問題となっている。WHO は 2017 年に治療の困難度を指標とした 3 段階の AMR 対策優先度リストを発表し、そこに 12 菌種 15 種類の耐性菌をリストアップした。これら 12 菌種のうち 8 種類がグラム陰性菌であり、最も緊急性が高いとされる 3 菌種はすべてグラム陰性桿菌である。元来、グラム陰性菌の外膜は水溶性低分子を通過させない性質を有するため、これを通過できる抗菌薬の開発はグラム陽性菌よりも困難である。AMR に対して最も有効な対処法に新規抗菌薬の開発が挙げられるが、莫大なコストをかけて開発しても利益が上がらないことなど様々な理由から多くの製薬会社が開発事業から撤退した。そのため、21 世紀に入ってからでは新規抗菌薬開

発が停滞する一方で新たな AMR が続々と誕生し、ついには使用可能な抗菌薬全てに耐性を示す耐性菌まで出現した。近年は 10×20 initiative プロジェクトや AMR アクションファンドなどの影響もあり、最も緊急性が高いとされるカルバペネム耐性グラム陰性菌に抗菌活性を示す複数の新規抗菌薬が開発され諸外国ではすでに臨床で使用されている。しかし、それらのうち本邦で臨床使用できるのはごく一部に限られている。このような背景から、既存の抗菌薬の適正使用の推進、感染予防対策の改善、新規抗菌薬開発の活性化などを政策的に進める働きが世界中で広がっている。本講演ではグラム陰性菌の AMR に対する治療戦略を、新規抗菌薬、既存の抗菌薬、その他の方法の3つについて最新の知見を交えて講演したい。

3. カンジダ属における薬剤耐性の現状と新規薬剤耐性機構に関する研究

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター¹⁾、同真菌部²⁾

名木 稔¹⁾²⁾

現在国内で承認され、深在性真菌症治療に使用されている薬剤は、アゾール系、キャンディン系、ポリエン系、ピリミジン系の4クラスに限られている。カンジダ属菌の中には、もともと特定の抗真菌薬が効きにくい一次耐性（自然耐性）をもつ菌種が存在しており、それに加え、二次耐性（獲得耐性）が生じた場合、治療結果に深刻な影響を及ぼす。

抗真菌薬耐性サーベイランスは、カンジダ属菌において最も多く行われてきた。全世界的に行われている SENTRY 抗真菌薬耐性サーベイランスのデータによれば、カンジダ属の各抗真菌薬に対する感受性の傾向に顕著な変動はなく、高度耐性株の出現頻度も低く保たれている。しかし、キャンディン系薬の使用量が多いと推測される欧米では、キャンディン耐性 *Candida glabrata* の報告が他のカンジダ属と比較して顕著に多い傾向が認められる。日本国内の院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) のデータにおいても、キャンディン耐性 *C. glabrata* と *Candida krusei* の登録例は多く、アゾール系薬に低感受性を示す両菌種のキャンディン耐性化は、カンジダ症治療の大きな問題となり得る。また、2009年に本邦で分離された *Candida auris* は、世界各地で院内アウトブレイクを引き起こし、他菌種と比較して多剤耐性の発生頻度が高いことが問題となっている。

発表の後半では、発表者のグループが行った、*C. glabrata* の新規薬剤耐性機構に関する研究成果を紹介する。病原真菌 *C. glabrata* はアゾール系抗真菌薬（ステロール合成阻害）に対する耐性発生頻度が高く、原因の一つとして、細胞外からステロールを取り込む機構が報告されている。通常、ステロール取り込みは好気条件では抑制されており、嫌気条件で活性化する。ところがカンジダ症の患者から分離された *C. glabrata* の一部菌株では、好気条件でもステロール取り込みが活性化していた。薬剤耐性におけるステ

ロール取り込みの役割を明らかにするために、同一患者から経時的に分離された、好気条件ではステロールを取り込まない株 (L999 株) と好気条件でもステロール取り込みが活性化している株 (73,246 株) を用い、ステロール取り込みが薬剤感受性に及ぼす影響を調べた。コレステロール (Chol) または真菌特有ステロールであるエルゴステロール (Erg) 添加条件のフルコナゾールの MIC を調べたところ、L999 株はステロール添加の有無に関わらず 16 μ g/mL であったが、73,246 株では、Chol, Erg のどちらを添加した場合でも 1,016 μ g/mL 以上を示した。また、真菌細胞膜 Erg を標的としたアムホテリシン B に関しては、73,246 株において、Erg 添加条件では 0.125 μ g/mL と感受性であったが、Chol 添加条件では 7.81 μ g/mL であり、取り込むステロール種によって感受性が大きく変化することがわかった。

4. 抗インフルエンザ薬耐性ウイルスの出現と性状

東京大学医科学研究所¹⁾、国立国際医療研究センター研究所国際ウイルス感染症研究センター²⁾

今井 正樹¹⁾²⁾

インフルエンザに対する治療薬として、国内では、A 型インフルエンザウイルスの M2 蛋白質のイオンチャンネル活性を阻害する薬剤 (アマンタジン)、ならびに A 型と B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ (NA) 活性を阻害する薬剤 (オセルタミビル, ザナミビル, ラニナミビル, ペラミビル) が認可されている。さらに、2018 年からは A 型と B 型インフルエンザウイルスの PA 蛋白質のキャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性を阻害する薬剤 (バロキサビル・マルボキシル) の使用が始まった。一方、インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼ活性を阻害する薬剤 (ファビピラビル) が 2014 年に認可されたが、副作用の問題から、その使用はパンデミック発生時のみに限られている。これらの薬剤はいずれもウイルス蛋白質を標的としていることから、遺伝子が変わりやすいインフルエンザウイルスでは耐性株の出現は避けられない。事実、アマンタジンは海外での乱用により、現在では A 型季節性インフルエンザウイルスの流行株全てが耐性を獲得している。一方、NA 阻害剤では、オセルタミビルに耐性を示すソ連型インフルエンザウイルス (A/H1N1) が過去に世界中に広がり大きな問題となった。さらに、バロキサビル・マルボキシルが国内で本格的に使用された 2018/2019 のインフルエンザ流行シーズンでは、同薬剤に対して感受性低下を示す変異ウイルスが高い割合で検出された。

本シンポジウムでは、バロキサビル低感受性インフルエンザウイルスの性状解析から得られた成果を紹介するとともに、現行の抗インフルエンザ薬が抱える課題について議論する。

シンポジウム9 (日本環境感染学会とのジョイントシンポジウム) 薬剤耐性菌感染制御の Up to date

1. 薬剤耐性菌の疫学動向

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

菅井 基行

わが国は2015年にWHO総会で「薬剤耐性 (AMR) に関するグローバル・アクションプラン」が採択されたことを受け、2016年「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2016~2020)」(NAP) を関係閣僚会議で決定し、AMR対策を積極的に支援して来た。薬剤耐性研究センター (AMR-RC) はNAPに基づき、2017年に感染研に設立されたが、その役割の一つはAMRの動向調査・監視である。AMR-RCは医療施設での検査情報を元にした院内感染対策サーベイランス (JANIS) 事業の実施母体であり、感染症発生动向調査事業 (NESID) に基づいた薬剤耐性菌の動向調査も実施している。

JANISによれば医療施設で検出された細菌の中で今まで分離率1位であった黄色ブドウ球菌が2018年、トップの座を大腸菌に明け渡した。JANISが監視している耐性菌の中ではMRSAが依然として分離率1位 (6.41%) であるが、分離率は2008年以降、漸減傾向にある。一方、フルオロキノロン耐性大腸菌 (2位, 5.22%)、第三世代セファロスポリン耐性大腸菌 (3位, 3.72%) は2008年以降漸増傾向が続いている。第三世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌 (0.71%) も分離率は同大腸菌に比べて低いが漸増傾向が続いている。また多剤耐性緑膿菌 (0.03%)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) (0.31%)、多剤耐性アシネトバクター属、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) (0.04%) は低値で推移している。(上記%は2020年JANIS年報値)

フルオロキノロン耐性大腸菌、第三世代セファロスポリン耐性大腸菌の増加はCTX-M型ESBLを産生し、フルオロキノロンに同時耐性を示すパンデミッククローンST131の増加を示唆している。一方、NESIDに基づくCRE感染症患者数は近年、年間約2,000名が報告されている。遺伝子検査を実施したCRE株のうち約18%がカルバペネマーゼ産生株で、IMP型が85.5%、次いで多いのが海外型のカルバペネマーゼNDM型 (11.1%) であった。海外型カルバペネマーゼを産生するCREが全国各地で渡航歴のない患者から分離されており、懸念される。VREは前述したように分離率は極めて低いがJANISによる経年変化を見ると2019年以降分離患者数が約1.7倍 (697→1,176) に跳ね上がり、それを追うようにNESIDでは2020年にVRE感染症の届出が約1.7倍 (80→135) に増えた。直近3年間では100名以上のVRE分離患者を出したアウトブレイク事例や国内最大規模の院内感染・地域内拡散事例が認められ、VRE感染症の様相が異なってきていると感じている。

このように時代とともに薬剤耐性菌の動向はどんどん変化しており、継続して監視を続け、先手の対策を講じる必

要があると思われる。

2. 薬剤耐性菌の検出法

東邦大学医療センター大森病院臨床検査部

山田 景士

2016年、世界保健機構 (WHO) が薬剤耐性 (AMR) に関するグローバルアクションプランを発表して以降、世界的に「AMR」への関心が高まっている。2019年から世界中でパンデミックが続いている新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の影響もあり、国境を超えたヒトの往来が制限されているが、COVID-19が収束したのちには、ヒトの往来が再開される。ヒトの移動が活発化すればするほど、薬剤耐性菌もそれに呼応するかのように拡散する可能性は否定できない。われわれのように現場で働く医療人は、現在のCOVID-19との戦いが終了しても、薬剤耐性菌問題と対峙しなければならない。現在、世界的に問題となっている薬剤耐性菌は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌、カルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (CPE) /カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) など、その種類は多い。当初は検出数が少なかったESBL産生菌も、この数年でほぼ毎日のように目にするのが現状である。病原細菌は生き物であり、日々刻々と進化している。単為生殖であるが故に一度に進化するバリエーションこそ少ないが、極端に短い世代時間と外部からのプラスミドを介した耐性因子の獲得など、その変化速度には驚かされる。まさに、この領域では人間社会ではありえない事が日常的に起こっているのである。「こんな耐性菌が日本で流行する事はない」と決めつけるのではなく、実際に流行する可能性があると考えて耐性菌を理解する事が重要である。新型コロナウイルスも誰がこれほど流行すると予想しただろうか？病原体の種類や拡散速度こそ異なるが、薬剤耐性菌も我々の想像をはるかに超えた速度で拡散するのかもしれない。まさに「有り得ない事はアリエナイ」のである。本稿では、臨床現場ではたらく立場として、薬剤耐性菌の検査について、検査前のプロセス、検査プロセス、検査後のプロセスを中心に概説したい。

3. 高齢者施設における薬剤耐性菌の感染制御

東京医療保健大学大学院医療保健学研究科感染制御学

菅原えりさ

高齢者施設に入所する利用者の多くは基礎疾患を持っており、多かれ少なかれ病院で治療を受けてのち施設に入所することが多いと思われる。現在、JANISによると薬剤耐性菌の中でMRSAの新規発症患者数は全報告数の93.35% (2019年) で、そのほとんどはMRSAであり、MRSAを保菌し施設に入所する可能性は容易に考えられる。一方、高齢者施設で感染制御の課題となるのは、インフルエンザやノロウイルス感染症そしてCOVID-19のような感染性のウイルス感染症である。しかし、今回のパンデミック下において、感染対策の基本である標準予防策と感染経路別

対策が適切に実行されていない施設が多くあることが明らかとなった。Before コロナ時代から高齢者施設の感染対策には課題があることは言われていたが、優先されるのは医療施設であったが、COVID-19の経験から、高齢者施設での感染対策の充実が喫緊の課題であることは間違いなく、それは、密かに存在している薬剤耐性菌対策にもつながることは言うまでもない。今回、2020年に発刊された多剤耐性グラム陽性菌感染制御のためのポジションペーパー第1版の紹介しつつ、ポストコロナ時代の高齢者施設の感染制御の課題を共有したい。

4. 薬剤耐性菌アウトブレイク対応の実例

横須賀共済病院

下川 結花

アウトブレイク対応は、平成26年12月19日付け医政発1219第1号「医療機関等における院内感染対策について」通知において、「1例目の発見から4週間以内に、同一病棟において新規に同一菌種による感染症の発病症例が計3例以上特定された場合又は同一医療機関内で同一菌株と思われる感染症の発病症例（抗菌薬感受性パターンが類似した症例など）が計3例以上特定された場合を基本とすること。ただし、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黄色ブドウ球菌（VRSA）、多剤耐性緑膿菌（MDRP）、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）及び多剤耐性アシネトバクター属の5種類の多剤耐性菌については、保菌も含めて1例目発見をもって、アウトブレイクに準じて嚴重な感染対策を実施すること。」とされている。

横須賀共済病院（以下当院）は、病床数740床、職員約1,400人を擁し、横須賀・三浦半島の高度急性期病院として機能している。当院は、2015年10月、初めてバンコマイシン耐性腸球菌（以下VRE）検出、2病棟より同時期検出を契機にアウトブレイクを経験した。2015年12月、20病棟中5病棟から累計13名検出、同月、全病棟を対象に監視培養検査を行った結果、新たに8名検出された。20病棟中13病棟、累計21名となりマスコミ公表した。VRE保菌者対策、標準予防策や環境清掃強化、全病棟・入院時監視培養検査による保菌者早期発見、職員や市民への周知・情報共有を行った。結果、2016年6月21日収束宣言、2015年10月～2016年6月まで34名検出された。以降、VREは散発で検出されているが拡大することなく経過している。引き続き、アウトブレイクから学んだ感染対策を継続していく事、監視培養検査体制維持に関する検討が課題である。

アウトブレイク防止は、手指衛生を中心に日頃の標準予防策の実施が重要である。しかし、発生した場合は、薬剤耐性菌検出者に対する嚴重な経路別予防策、患者コホーティング、職員の専従化、監視培養検査、使用物品専用化、環境管理などの対策を迅速に行う事、組織一丸となって拡大防止にむけて取組む事が必要である。

シンポジウム10 新生児から高齢者まで～腸内細菌叢からみた院内感染対策

1. 新生児の腸内細菌叢からみたNICUにおける院内感染対策

千葉大学医学部附属病院小児科

菱木はるか

新生児は無菌状態で生まれてくるが、母体や周囲の環境の細菌が容易に常在菌となる。新生児の腸内細菌叢は、母乳栄養や母体皮膚などを介して確立していく。最初に *Enterococcus* などの通性嫌気性菌が定着し、腸内の嫌気度が高まるにつれ、*Bifidobacterium* や *Bacteroides*, *Clostridium* などの偏性嫌気性菌が定着し、正常新生児では生後2週間程度で *Bifidobacterium* が最優勢となる。しかしながら、新生児集中治療室（Neonatal Intensive Care Unit: NICU）に入院する早産・低出生体重では正常細菌叢が確立しにくい。これらのハイリスク児における腸内細菌叢の構成は、分娩方法（帝王切開または経陰分娩）や栄養法（母乳か人工乳）の違い、抗菌薬使用の有無などにより変化する。異常な腸内細菌叢は、壊死性腸炎や遅発型敗血症のリスクにもなることから、母子皮膚接触、母乳育児、プロバイオティクス（*Bifidobacterium* 菌等）やプレバイオティクス（オリゴ糖等）投与による正常細菌叢を確立する試みが行われている。

NICUにおける院内感染は他の年齢層と同様、MRSA, ESBL 産生腸内細菌, CRE, 緑膿菌などの薬剤耐性菌が問題となる。さらに新生児においては産道由来のB群溶連菌, カンジダ属も重症感染症の起因菌となるため重要である。このうち最も問題となるのがMRSA保菌で、鼻腔から検出される児では糞便からも検出され、長期間定着する。新規の薬剤耐性菌保菌者を増やさないための抗菌薬の適正使用が重要な点はいうまでもないが、新生児の重症細菌感染症は初期症状に乏しい場合もあり、治療開始の遅れは予後に直結する。感染巣の検索、施設のアンチバイオグラムの活用、適切な投与量の設定、細菌検査室との連携などが重要である。

NICUにおいては、それぞれの児が持つ常在細菌叢を混在させないような管理が重要となる。院内感染の多くは医療者の手指を介した水平感染であることから、医療者が児のケアを行う際の適切な接触感染予防策が重要となる。演者の施設ではMRSAのアウトブレイクを経験したことから、新規の薬剤耐性菌保菌者を増やさないために以下のような院内感染対策を行っており、一定の予防効果をあげている。

1) ゴーニング（ベッド配置、看護師）：感染源を隔離すると同時に、極低出生体重児などハイリスク児の予防的隔離（逆隔離）を行う。各ベッドにゴミ箱を配置する。2) 個人防護具：患者ごとに手袋を装着しケアを行う。耐性菌保菌者、およびハイリスク児にはガウンを装着する。3) 手指衛生：各スタッフ・各ベッドに速乾性アルコールを常備する。4) スタッフの感染対策行動の定期的なチェック（直接監視法およびビデオによるチェック）5) 週1回の児の

監視培養（鼻腔，便）

一旦薬剤耐性菌を保菌すると長期間定着するが，NICU退院後は栄養や環境により腸内細菌叢が正常化していく。感染対策のゴールは，院内感染を起こすことなくNICUを無事に退院させることといえる。

2. 小児

慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室

古市 宗弘

小児の腸内細菌叢は，新生児期から乳児期，幼児期と成長するにつれて大きく変化することが知られている。分娩形式，出生週数，母乳・人工乳，家族構成，離乳食など，様々な因子が腸内細菌叢に影響を与えており，離乳食が完了し成人と同じ様なものを摂取するようになるにつれて成人の腸内細菌叢に近い組成に変わってくる。腸内細菌叢は免疫系，代謝系などに重要な役割を果たしているため，この間の腸内細菌叢の異常は，さまざまな小児疾患の発症リスクにつながる。腸内細菌の多様性の減少・単純化や，少数菌種の異常増加などは，dysbiosisと呼ばれ，アレルギー疾患，炎症性腸疾患，糖尿病，肥満，自閉症などとの関連が示唆されている。一方で，正常の腸内細菌叢にはこうした疾患の予防・治療効果があることが想定されるため，糞便移植（FMT）を用いた臨床研究が主に成人領域で行われており，再発性 *Clostridioides difficile* infection（CDI）や炎症性腸疾患，腸管 GVHD などの患者に対して行われている。中でも再発性 CDI に対する FMT の劇的な効果は広く知られており，正常細菌叢による病原細菌の定着を阻害する仕組みは Colonization resistance と呼ばれている。この Colonization resistance は *C. difficile* に対してのみにみられるものではなく，カルバペネム耐性腸内細菌科細菌やバンコマイシン耐性腸球菌などの腸管内に定着する耐性菌に対してもみられる現象であり，耐性菌感染症に対する正常腸内細菌叢を用いた抗菌薬に頼らない新たな予防・治療戦略が期待されている。

3. 成人/高齢者における腸内細菌叢からみた院内感染対策

兵庫県立尼崎総合医療センター小児科

日馬 由貴

院内感染対策における薬剤耐性への対応は，これまでは抗菌薬の適正使用と水平伝搬の防止が二大柱であった。しかし，ここにはヒトの腸内における薬剤耐性遺伝子の伝搬や，保菌から感染への移行プロセスを防止するという観点が抜け落ちている。これらの観点で院内感染対策を考察するためには，腸内細菌を理解することが必要となる。ヒトの腸内細菌は小児期に確立されて以降，個体内における組成は比較的安定する。しかし，食生活の変化や抗菌薬，プロトンポンプ阻害薬の投与によりその多様性は減少することがわかっており，多様性の減少は，結果としてコロニー形成への抵抗性（colonization resistance）を低下させる。ニッチを巡って争うべき相手がいなくなると，*Clostridioides difficile* や多剤耐性菌が腸管内へ保菌しやすくなり，こ

れらの保菌は個体の感染リスクを上昇させるだけでなく，腸管内に生息する細菌同士のプラスミド伝搬などを通じて薬剤耐性菌増加にも寄与する。これは，ひいては社会における薬剤耐性拡大の要因となる。また，感染症の発症にも腸内細菌叢における多様性の維持が重要と言われている。多様性は前述の外的要因だけでなく，加齢によっても減少し，腸内細菌叢の瓦解（dysbiosis）を引き起こす。dysbiosis は二次胆汁酸の減少や，粘液免疫の減少による物理的バリアや抗菌ペプチドの弱体化を引き起こし，これらの現象は結果として，*C. difficile* 感染症，腸管からの菌の移行による菌血症を発生させるリスクを増加させる。さらに，腸内細菌はワクチンにおける自然のアジュバンドとしても機能していることが知られており，dysbiosis はワクチン効果にも影響を及ぼす可能性がある。腸内細菌叢の維持のために，プレバイオティクス，プロバイオティクス，糞便移植などの方法が試みられているが，これらのいくつかは（*C. difficile* に対する糞便移植を筆頭に）ヒトにおける臨床試験でも効果をあげている。今後，いかに患者の腸内細菌叢を維持するかが，院内感染対策のひとつとして注目される時代が来るかもしれない。

シンポジウム 11 COVID-19 臨床検査の視点から～検査法の評価と活用法

1. SARS-CoV-2 抗原定性検査（イムノクロマト法）

千葉大学医学部附属病院検査部

村田 正太

COVID-19 の診断に必要な検査は，2020 年はじめの感染拡大期に衛生研究所や保健所が国立感染症研究所の病原体検出マニュアル 2019-nCoV を参考に遺伝子検査を立上げ行政検査として開始された。遺伝子検査は簡単に実施できる検査ではなく，多くの病院はイムノクロマト（IC）法を利用した SARS-CoV-2 抗原検査の発売によって院内で COVID-19 の迅速診断が可能となった。この SARS-CoV-2 抗原検査は測定機器を用いた化学発光酵素免疫測定法（CLEIA）と迅速診断キットである IC 法に大別され，前者は抗原定量検査，後者は抗原定性検査である。IC 法は point of care testing として，インフルエンザウイルス抗原検査など従来から多くの病院で利用されている。各種検査法の感度はターゲットを増幅して検出する遺伝子検査が最も高く，ターゲットを増幅しない CLEIA 法，IC 法の順となる。IC 法の特長は簡便で迅速性に優れる点である。現在では有症状者のウイルス量の多い発症初日から 9 日目までの期間において PCR 法との一致率が高く確定診断が可能となっている。PCR 法の検査時間は一般的に数時間かかるが IC 法は 15 分から 30 分と短く，結果が短時間で報告されるので外来患者に活用でき，有症状かつ COVID-19 疑い患者には積極的な検査が有用である。従来からある IC 検査にはラインの判定が目視だけでなく，読取り機に対応したキットが増えており，SARS-CoV-2 抗原定性検査にも早期対応が望まれる。検査工程における感染対策ではウイルスのエアロゾル発生の危険性から個人防護具（PPE）に

加え、安全キャビネット内での操作が求められている。安全キャビネットが無い施設では検体採取時のPPE装着状態での検査を実施していると考えられるが、検査における感染対策がどの程度必要か、具体的な基準に乏しく、求められるところである。IC法は感度が低く、スクリーニング検査には適さない。しかし、ウイルス量の多い有症状者を数十分で迅速診断し、迅速な隔離処置からウイルス拡散を早期に防ぐことを可能とするIC法は感染対策に有用である。わが国はIC法を飲食店利用者、大学や高校、企業などでの積極的な活用の考えを示した。検体採取、感染対策を考えた検査体制や検査頻度、陽性時の対応など多くの課題を乗り越え、確かな適応の選択が必要ではあるが、感染者を早期診断し感染拡大を減少化する一つの手段となり得ると考える。最近ではインフルエンザウイルスとSARS-CoV-2を同時検出するIC法がある。検体は鼻咽頭ぬぐい液なので一般の医療機関における検体採取が必要である。今後は未知のウイルスも考え、検体採取環境の改善や安全キャビネットの設置など感染対策を重視した体制を構築すれば医療従事者の安全とIC法の活用が進み、早期診断とウイルス拡散の早期防止が可能になると考える。

(非学会員共同研究者：宮部安規子，齊藤知子，瀬川俊介，堀田恵海，山下晃司，松原未来，鈴木真，川崎健治，西村基，松下一之)

2. SARS-CoV-2 抗原定量検査の有用性について

東邦大学医療センター大森病院臨床検査部

石井 利明

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) による新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は2020年3月WHOからのパンデミック宣言をはじめ、我が国においては本年に至るまで緊急事態宣言、まん延防止等重点処置が発出されるなど健康を脅かすだけでなく社会を揺るがす事態を招いている。昨年、流行に伴いCOVID-19の早期診断が強く求められていたが、当時、診断のための手段は病原体核酸検査 (PCR検査) のみであった。そのため従来からPCR検査が整備されていた検査室は対応可能であったが、未整備である多くの検査室は行政による検査や外部委託検査に頼らざるを得ない状況が続き、検査結果を得るまでに時間を要した事実がある。これが自宅やホテルでの待機、入院などの遅延を招いた可能性は否定できない。2021年6月現在、流行から1年以上経過した時点ではPCR検査だけでなく、新たに抗原定性検査、抗原定量検査が開発され認可に至っている。各施設では必要に応じた検査法を選択し、検査体制の整備は完了しているのではないだろうか。東邦大学医療センター大森病院におけるPCR検査のスタートは昨年3月で当時臨床検査部ではPCR検査を行っていなかったため、実際の検査は本学医学部微生物・感染症学講座が担当した (8月臨床検査部にて運用開始した)。また7月には臨床検査部において抗原定量検査を運用開始した。運用開始にあたり臨床検査部は感染管理部と連携して抗原定量検査がPCR検査と陽性一

致率が高いこと、夜間・休日問わず24時間迅速に対応できることを診療サイドへ積極的にアナウンスした。その結果、当院では7月以降SARS-CoV-2検出検査は第一選択として抗原定量検査、第二選択としてPCR検査となった。当院で導入した抗原定量測定試薬はウイルスヌクレオカプシド抗原を化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA法) により検出する定量的抗原検出試薬ルミパルスSARS-CoV-2 (ルミパルス；富士レビオ株式会社) で、分析装置はG1200システムを使用した。本システムはCLEIA法を主とする全自動化学発光酵素免疫測定システムとしてそのほかの免疫検査項目を測定することが可能である。そのため従来から本システムを運用している施設であれば、ルミパルスSARS-CoV-2抗原定量検査導入には容易に対応可能である。また、PCR検査を導入する際に課題となったマンパワーやスキルに関する問題が生じないメリットがある。本シンポジウムでは、流行第2波に相当する2020年8月から9月に当院で実施した抗原定量検査とPCR検査を比較した知見を報告したい。現在、後発となる他社のCLEIA法、ECLIA法による抗原定量検査が診療現場に導入されてきている。これらの性能評価などの情報があれば当院の知見と併せて、抗原定量検査の有用性について論じたい。

3. SARS-CoV-2 全自動機器における核酸検出検査の評価と活用方法

国立国際医療研究センター病院中央検査部門

黒川 正美

2019年12月、世界最初の新型コロナウイルス感染症の症例が報告されてから1年以上が経過した。日本国内においては、2020年1月16日に最初の新型コロナウイルス患者が報告されてから、現在まで約80万例、死亡者数約15,000名、東京都では4回目の緊急事態宣言の発令と今現在もなお猛威を振るっている (2021年7月8日現在、厚生労働省報告)。

SARS-CoV-2における核酸検出検査は、国立感染症研究所がリアルタイムRT-PCR用の検査試薬を医療機関等に配布をして始まった。当初は設備の整った限られた施設でのみ検査対応ができなかったため、結果の判明まで時間を要し、医療現場では感染症診断や感染対策に苦慮していた。また、検査サイドでも核酸抽出・精製、試薬調整などの煩雑な操作や検査者の安全性の担保など、様々な検査プロセスでの苦労があった。その後、多くの試薬・機器メーカーより核酸検出検査用の体外診断医薬品が開発・販売され、現在大小様々な規模の医療機関、衛生検査所、地方衛生研究所等で実施されている。その中でも全自動機器では、核酸抽出から増幅産物の検出まで検査材料をセットするだけで結果報告ができるようになり、検査現場の負担軽減、検査件数の増加、診断の迅速性、適正な感染対策に効果を発揮している。しかし、各測定試薬、測定機器によって検出性能に差があり、各施設での性能評価を実施せずに導入している施設も少なくない。また、検査精度の確保に関する精度管理方法については、陽性コントロール、陰性コント

ロール測定の重要性に関しては触れられていない現場任せの場合が多く見られる。本講演では、当院で導入している自動機器を中心に検出限界、精度管理、結果解釈などの運用について述べていき、各現場で活用できれば幸いである。

4. SARS-CoV-2 検査診断への利用法

がん・感染症センター都立駒込病院感染制御科・臨床検査科

関谷 紀貴

新型コロナウイルス感染症の診断において、事前確率に応じた適切な診断検査の選択と実施は極めて重要である。2021年7月7日時点で厚生労働省の承認を受けている体外診断用医薬品は、核酸増幅法34品目、抗原検査法26品目にのぼる。新型コロナウイルス感染症対策分科会は、カテゴリー分けされたリスクベースの検査戦略を提唱しており、優先度の高い検査対象（有症状者、感染リスク及び検査前確率が高い無症状者）に対する検査提供体制は、流行初期と比較して大幅に改善されている。必要な診断検査に対するアクセスが容易になった一方で、検査実施のセッティング（医療関連施設の規模、外来・入院）、検査対象（確定患者、疑い患者、一般患者）、検査目的（診断・スクリーニング、患者診療・感染対策）に対する整理が不十分な場合、適切な検査選択および結果の解釈と対応が期待されるものにならないリスクを自覚しておく必要がある。例えば、入院時ユニバーサルスクリーニングを導入した一方、入院後の症状観察と臨床的評価が不十分となり新規患者の発見が遅れる、といった事例は非常に教訓的である。新型コロナウイルス感染症の対応において、患者診療と感染対策の両面から、検査選択と結果の解釈を含む一連のフロー構築は必須である。しかし、対応フローの遂行が目的化することで、基本的な検査前確率が十分考慮されない、認知バイアスの影響を受けた結果の解釈と対応が取られる場合も散見される。また、新型コロナウイルス感染症か否かの評価が中心となり、基本的な呼吸器症状や発熱の鑑別が不十分となっている場合にも留意が必要である。新型コロナウイルス感染症の診断を考えることは、診断過程の適正化を目指す diagnostic stewardship に繋がる。各検査を一連のマネジメントのなかでどう位置付けることが患者対応の改善につながるのか、現場で標準化出来る内容は何か、個別支援が必要な内容は何か、状況によって最適解は異なるはずである。本セッションでは、医療関連施設における診断検査の適正利用という観点から、SARS-CoV-2 検査の利用法について考えてみたい。

シンポジウム 12 芽胞菌による感染症の最前線

1. 病院内感染症における *Bacillus cereus* の特徴

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

青柳 哲史

Bacillus cereus はグラム陽性桿菌で水系や土壌など環境中に広く存在し、食中毒の原因微生物として重要である。一方、*B. cereus* は医療環境中にも広く存在し、過去10年間本邦を中心に院内感染アウトブレイク事例の報告が多

くされるようになってきた。*B. cereus* による病院内感染の多くは末梢カテーテルを中心としたカテーテル血流感染症であり、血液悪性腫瘍を基礎疾患に有する例で髄膜炎や脳出血等の中枢神経合併症を引き起こし、重症化することが知られている。しかし、これまで病院内感染症を引き起こす *B. cereus* の病原性に関して不明な点が多い。*B. cereus* の中に *Bacillus anthracis* の持つ病原因子を有し、致死的な感染症を引き起こす菌株が存在することが知られている。*B. cereus* と *B. anthracis* は遺伝学的に近縁であることが知られており、*B. anthracis* の染色体遺伝子である *Ba813* (277bp) の有無でこの二つを判別してきた。しかし、近年 *Ba813* 遺伝子を有する *B. cereus* の報告が増え、これらが院内感染アウトブレイクに関与していたとの報告もある。そこで、我々は *Ba813* 保有 *B. cereus* に着目し、病院環境における特徴と、感染病態に与える影響を検討した。病院環境中から分離される *B. cereus* の多くは食中毒毒素 (emetic toxin, enterotoxin) を有さない *B. cereus* であり、その多くが *Ba813* 保有 *B. cereus* であった。特徴として、MLST 解析で遺伝学的に *B. anthracis* と非常に近縁であること、バイオフィーム産生能や swimming 能がその他 *B. cereus* より高いことから、環境に適応しやすい特徴があると考えられ、時に病院内感染症の原因になることが分かった。一方、*Ba813* 保有 *B. cereus* による菌血症自体は予後には影響を与えない可能性を明らかにしてきた。このように、病院内感染症を引き起こす *B. cereus* は食中毒のそれとは病原性は異なり、*Ba813* 保有 *B. cereus* は病院環境中に適応しやすい能力を有していると考えられ、院内感染対策を実施していくうえで注視すべき菌株であると考えられた。

2. 炭疽の克服を目指して一途上国における炭疽の実状—

北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所

東 秀明, 古田 芳一

炭疽はグラム陽性芽胞形成桿菌である炭疽菌の感染により発症する。ヒトでは皮膚、呼吸器及び消化器に組織傷害を引き起こし、呼吸器および消化器における炭疽を放置した場合、致死率は90%を超える。日本国内では公衆衛生の向上により、近年感染例が報告されていないが、アフリカ諸国、東南アジアでは野生動物、家畜及びヒトへの感染が未だ頻発している。また先進国においても、2001年にアメリカで発生したバイオテロリズムのような人為的な炭疽の発生事例が危惧されている。北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所は、ザンビア共和国にBSL3施設を伴った研究拠点を有し、ザンビア政府機関およびザンビア大学と協力し炭疽疫学調査を実施している。ザンビア及びその周辺国では、毎年乾季になるとカバや象などの野生動物の不審死が数多く確認され、また、不審死をした動物に接触したヒトが皮膚炭疽と疑われる症状を起こすことが知られていた。私達は、炭疽分子診断法を同国へ導入するとともに、不審死した野生動物及びその周辺土壌より、炭疽菌遺

伝子の検出並びに菌体を単離することで、ザンビアの炭疽菌感染の状況を明らかにし、同国の炭疽対策に協力してきた。これまでの疫学調査において、場所、宿主ならびに分離年それぞれが異なる条件下で、複数の炭疽菌が分離されている。そこで、分離株を用いて炭疽菌ザンビア株間の遺伝子多様性を解析し、ザンビア国内の炭疽菌の伝播経路を検討した。炭疽菌における遺伝的多様性は他の細菌に比べ低いことが知られているが、解析の結果、ザンビア国内の炭疽菌は地域ごとに大きく3つのグループに分けられ、そのうちの1グループは特異的な遺伝子領域が欠失しており、その遺伝子欠失が抗菌剤感受性に影響を及ぼしていることが明らかとなった。ザンビア国内の同一地域で散発的に発生する炭疽菌集団感染に関して、物流などを介した発生地域への炭疽菌の持ち込みが一つの原因と考えられていた。今回、分離株間の遺伝子に地域性が確認されたことから、環境中に停留する芽胞がその原因であることが強く示唆され、今後の炭疽対策を考えていく上で有用な情報と考えられる。

3. ウエルシュ菌による下痢症と pCW3-like および pCP13-like 接合伝達性プラスミドの下痢症への関与

大阪健康安全基盤研究所微生物部細菌課

余野木伸哉

ウエルシュ菌 (*Clostridium perfringens*) はヒトや動物の腸管内の常在細菌の一種である他に、下水、河川水、土壌などの環境中や食肉や魚介類等の食品にも広く存在している。ウエルシュ菌はこれまでに20種類以上の毒素を産生することが報告されており、これらのうち6種類の毒素、 α , β , ϵ , ι , *C. perfringens* Enterotoxin (CPE), necrotic enteritis toxin B (NetB) を産生する能力に応じて、A から G の毒素型に分類される。産生する毒素の組み合わせは菌株によって異なり、この違いによって様々な病態を起こすことが知られている。CPE を産生する菌は食中毒や高齢者施設などで発生する感染型下痢症、抗生物質関連性下痢症の原因となる。CPE 遺伝子は染色体 (染色体型) あるいはプラスミド (プラスミド型) にコードされている。プラスミド型はさらに CPE 遺伝子の近傍に挿入配列 IS1151 (IS1151 型) あるいは IS1470-like (IS1470-like 型) を有する菌に細分され、CPE 産生菌の多くはこれら3つに分類される。染色体型の菌は芽胞の耐熱性が高く、ウエルシュ菌による集団食中毒のほとんどはこの菌が原因と考えられていた。プラスミド型の菌は芽胞の耐熱性が高低様々であり、主に感染型下痢症に関与すると考えられていた。ところが、2012~2019年の間に当所で検査した集団食中毒事例のうち3割は IS1151 型の菌が原因であり、この菌による事例が一定の割合を占めていた。CPE はこれまでウエルシュ菌による食中毒の発生に必須と考えられていたが、演者らは2009, 2010年にウエルシュ菌が原因菌であると強く疑われるが、CPE が検出されない事例を経験した。演者らは当該事例の分離菌から新たな下痢症の病因物質として *C. perfringens* binary enterotoxin (BEC) を同

定した。接合伝達性プラスミドは多くの菌種において病原性や薬剤耐性に関与することが報告されている。ウエルシュ菌の主要なプラスミドとして、これまでに3種のファミリー (pCW3-like, pCP13-like, pIP404-like プラスミド) が報告されている。pCW3-like プラスミドは Tcp conjugation locus をコードする接合伝達性プラスミドであることが以前から知られていた。一方で、pCP13-like と pIP404-like プラスミドは Tcp を保有しておらず、接合伝達しないと考えられていた。ところが、2019年に TD Watts らは接合伝達実験によって pCP13-like プラスミドが高頻度に伝達することを確認・報告している。これまでの報告からプラスミド型の CPE 遺伝子は pCW3-like プラスミドに、演者らの研究から BEC 遺伝子は pCP13-like プラスミドにコードされていることが明らかとなっている。本演題では食中毒を中心とするウエルシュ菌による下痢症と新規毒素である BEC, 下痢症と接合伝達性プラスミドとの関わりについて解説する。

4. *Clostridium botulinum* が引き起こすボツリヌス症の発症機序解明および治療法開発に向けた解析

金沢大学医薬保健研究域医学系細菌学

松村 拓大

グラム陽性偏性嫌気性細菌 *Clostridium botulinum* 等が産生するボツリヌス毒素は神経麻痺を特徴としたボツリヌス症を引き起こす。ヒトにおいては、毒素を経口的に接種することにより起こる食餌性ボツリヌス症 (ボツリヌス食中毒) と本菌芽胞が腸管内で発芽・増殖し、毒素が産生されることで起こる腸管ボツリヌス症が大半を占めている。腸管ボツリヌス症は主に一歳未満の乳児で起こり、これは乳児ボツリヌス症と呼ばれる。いずれの場合も、発症には毒素が腸管から吸収されることが必須であるが、強固な腸管上皮細胞バリアを通過する機構については未知な点が多く残されていた。我々は、この腸管吸収過程を解析し、毒素が腸管内に存在する特殊な細胞の機能を利用することにより腸管上皮細胞バリアを突破する非常に巧みな侵入機構を持つことを明らかにした。また、腸管 (乳児) ボツリヌス症は、腸内細菌叢が破綻もしくは未熟であることが腸管感染の原因であると考えられているが、その詳細は不明である。我々は、抗生剤を用いて腸内細菌叢を攪乱させた腸管ボツリヌス症のマウス感染実験系を構築し、生体内での菌の増殖および毒素産生の解析を可能にした。本感染モデルを用いて発症の抑制・増強に関わる宿主側および菌側の因子を同定すべく解析を進めている。本発表では、ボツリヌス症の発症機序に関する我々の研究成果及び現在実施している研究内容について紹介する。

また一方で、我々はボツリヌス症の治療に関する研究も進めている。現在、ボツリヌス症の治療にはウマ抗血清が使用されるが、これはヒトにとって異種タンパク質であるためアナフィラキシー等の重篤な副作用を引き起こす可能性がある。乳児ボツリヌス症においてはこのリスクを回避するためにウマ抗血清による治療はなされていないのが現

状である。また作製にはウマへの免疫が必要であることから、長期間を有し、生産性の面でも問題が指摘されている。我々は、安全で生産効率の良いヒトモノクローナル抗体の開発・実用化を目指し、その基盤研究を行っている。その研究についても紹介したい。

シンポジウム 13 性感染症診療～尿道炎の診断と治療～

1. 性感染症診療—診断法の現状

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座
高橋 聡

性感染症である尿道炎において、特に代表的な性感染症の原因微生物であるクラミジア・トラコマティスでは、高感度の核酸増幅法を用いた検査法が普及してはいるが、結果の報告までに数日を要する。これは、現状では、大型の検査機器により多くの検体を各医療機関から集めて検査をすることが効率的であり、結果の正確性など精度保証も担保されているからである。結果として、迅速性に欠けることになるが、我々も核酸増幅法を用いた検査法の普及時から、検査をそういうものとして受け入れてきた。しかし、本来は、検査結果に応じた適切な治療や効果的な感染対策を検討すべきであることから、迅速な検査法の登場が待たれていた。この迅速診断法として使用が可能となったのが、小型の迅速核酸増幅法検査機器である。この小型の迅速核酸増幅法検査機器の現状と今後の展望について解説する。尿道炎におけるマイコプラズマ・ジェニタリウムの意義は、既に十分に議論されてきており、原因微生物としても確立されている。しかし、保険適用の検査法が存在しない現状では、臨床現場からの臨床研究が進展することはなく、あくまで一部の研究結果が示されるノミであった。そのため、臨床所見や治療不成功に関わる情報の集積が不十分であり、このことが尿道炎治療を難しくしている一面もある。国内外の要望を受けて、マイコプラズマ・ジェニタリウムを核酸増幅法によって検出する検査試薬が開発され、一部は海外において既に使用可能となっている。この検査法についても、最新の情報をお伝えしたい。

2. 尿道炎治療の現状

あいクリニックあ

伊藤 晋

【はじめに】尿道炎の原因菌として確立しているのは淋菌、*Chlamydia trachomatis* (CT)、*Mycoplasma genitalium* (MG) であるが、他にも *Haemophilus influenzae* やアデノウイルスなどの関与が指摘されている。原因微生物毎にその最適治療は異なると考えられ、治療開始時にそれを正しく診断することが最適な治療の第一歩となる。しかし、現状で可能なのは鏡検によるグラム陰性双球菌（≡淋菌）の診断および、淋菌・CTの迅速検査だけであり、後者は実臨床の場に普及しているとは言い難いため、多くの尿道炎症例は鏡検による淋菌性（GU）と非GU（NGU）の鑑別だけで診療を受けることとなる。

【GU】淋菌はこれまでその治療に用いられてきた多くの抗

菌薬に耐性を獲得し、最も薬剤耐性が深刻な細菌の一つに挙げられている。このため性感染症診断・治療ガイドライン 2020 (GL) では第一選択として CTRX1g 単回静注、第二選択として SPCM2g 単回筋注を推奨している。AZM 徐放製剤は保険適応があるため実臨床において用いられていたが、治療失敗例が報告されており、本年3月で発売終了となった。GU症例の30%程度にCTないしMGの重複感染が報告されているが、治療開始時の鑑別は迅速核酸増幅検査以外に困難であり、通常は再診時にCT等の治療を追加することとなる。

【NGU】NGUの約半数にCTの、20%弱にMGの関与が認められる。前述のように治療開始時には迅速核酸増幅検査以外にCTの診断は行えず、通常治療開始時にNGUと診断された症例はCTを念頭においた抗菌治療を行うこととなる。CT性NGUに対しGLではAZM、CAM、MINO、DOXY、LVFX、TFLX、STFXが推奨されており、CTのこれら薬剤に対する感受性は良好であり、治療失敗はまれと考えられる。しかしMGは以前から難治性尿道炎との関連を指摘され、LVFX等による治療失敗例が報告され、STFXが有効とされていたが、近年STFXによる治療失敗例も報告されている。GLでは第一選択としてAZM 1g 単回、DOXY (7日) を、治療失敗例に対しSTFX (7日)、DOXY (14日以上)、MINO (14日以上) を推奨しているが、MGの検査に保険適応がなく診断が困難な状況もあり、本邦の近年のMG治療成績を示すデータは乏しい。既存の抗菌薬単独では十分な効果が期待できないことも予想され、複数の抗菌薬の併用も含めた検討が望まれる。【結語】尿道炎症例に最適な治療を行うためには正しい診断が不可欠であり、治療開始時にGU/NGUの鑑別にとどまらず、迅速核酸増幅検査によるCT診断、さらには（迅速）MG診断が可能となることが望まれる。さらに難治例が増加しているMG尿道炎に対して、治療法のさらなる検討が必要である。

3. 診療における問題点

札幌中央病院泌尿器科

市原 浩司

中規模民間市中病院の泌尿器科で勤務する一臨床医として、尿道炎診療の問題点を考えてみる。第一は診断手法である。尿道炎が疑われた場合、現行ガイドラインではグラム染色による迅速診断を行うこと、とされている。感染症診療におけるグラム染色の意義および有用性は誰もが認めるところだが、当院の実状はグラム染色の施行は不可である。このため、臨床経過や診察所見から淋菌感染の可能性を推察するしかない。淋菌感染の確定にはクラミジア同時感染を考慮して、淋菌・クラミジア同時検出可能な核酸増幅法を行うか、クラミジアは核酸増幅法にて同定し、淋菌は培養検査による同定となる。この際、地域差はあるものの保険診療上の原則から同一微生物を2方法で検出することは認められず、同一検査を2部位で行うことは出来ないため、核酸増幅法で淋菌を診断すると肝心な薬剤感受性を

知することは出来ず、咽頭培養を提出しなければ最大3割に認める咽頭同時感染を知ることは出来ない。また、非淋菌性尿道炎と考えた場合、マイコプラズマ・ジェニタリウム感染を確定させる保険収載された検査法が存在しない。マイコプラズマは近年薬剤耐性化が進んでおり、存在診断の有無は治療成否に関わる。第二は効率の良い治療法である。淋菌性尿道炎にクラミジアを主とする非淋菌性尿道炎を併発している場合、初診時に淋菌とクラミジアを対象に同時治療を行うことは効率的だが、必ずしも推奨された治療法ではなく過剰治療にもなりうる。とはいえ、段階的な治療を選択した場合、尿道炎患者の再診率が必ずしも高くないという問題に直面する。また、ガイドラインでは尿道炎治療後に原因微生物の消失を確認することが求められるが、やはり多くの患者が症状改善により再診しない現実がある。第三はHIV検査実施の要否である。厚労省通知では性感染症の罹患が疑われるものに対するHIV検査実施を推奨しているが、実臨床でこうした検査を行うタイミングが難しいと感じている。以上、尿道炎の実臨床で感じる3つの問題点を皆さんに提示し、解決策を議論することで日常診療の一助にしたいと考えている。

4. 耐性化のメカニズムと今後の防止策・治療法

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

安田 満

現在男子尿道炎原因菌として認知されているのは *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* および *Trichomonas vaginalis* である。このうち臨床上薬剤耐性が問題となっているのは *N. gonorrhoeae* と *M. genitalium* である。*N. gonorrhoeae* に対する治療薬は penicillin 系抗菌薬に始まり、tetracycline 系、macrolide 系、aminoglycoside 系、fluoroquinolone 系抗菌薬まで幅広い抗菌薬が推奨されたきたが、これら多くの抗菌薬に対し耐性を獲得している。一方 *M. genitalium* に対しては macrolide 系、fluoroquinolone 系抗菌薬が推奨されてきたが、これもまた薬剤耐性を獲得している。

Macrolide 系抗菌薬に対する主な耐性機構としては Macrolide 系抗菌薬の結合部位である 23S rRNA の点突然変異がある。*N. gonorrhoeae*, *M. genitalium* 共にこの 23S rRNA の点突然変異により耐性を獲得しているが、*M. genitalium* は 23S rRNA をコードする遺伝子は1コピーしかなく、容易に耐性を獲得する。Fluoroquinolone 系抗菌薬に対しては *gyrA* および *parC* 遺伝子の点突然変異が主な耐性機構である。*N. gonorrhoeae* であれば *gyrA*, *M. genitalium* であれば *parC* から変異しこれらが蓄積されることにより高度耐性化する。*N. gonorrhoeae* の cephalosporin 耐性は *penA* 遺伝子のモザイク様変化による。いくつかの変異が知られており、2009年に京都で分離された ceftriaxone 耐性株は penA-37.001 の変異を持つ。

これら薬剤耐性の防止策としては原則として最新のガイドラインに従い治療を行う事である。*N. gonorrhoeae* に関しては現在のところ ceftriaxone が尿道および咽頭の感

染に有効である。一方 *M. genitalium* に関してはまずはガイドラインに沿って治療を行うべきであるが治療に失敗した場合の治療法にはエビデンスが無いため専門家に治療を委ねる事も考慮すべきである。*N. gonorrhoeae* および *M. genitalium* の治療薬は限定されており、今後これらの抗菌薬にも広く耐性を獲得する可能性がある。これに対抗するためには新規抗菌薬の開発や薬剤感受性(表現型あるいは遺伝子型)を確認できる POCT を用いた既存抗菌薬による治療法の確立が必要である。また同時に感染を予防するための教育・啓発活動も重要である。

シンポジウム 14 新生児から高齢者まで～皮膚軟部組織感染症の臨床(細菌, 真菌, ウイルス)

1. 新生児, 小児

慶應義塾大学医学部小児科

新庄 正宜

成人が皮膚軟部組織感染症を発症すると、内科ではなく主に皮膚科を受診します。ショックを伴うほど重篤であれば、救急診療科に対応してもらうことになります。

小児が皮膚軟部組織感染症発症した場合、皮膚科を受診することがあります。しかし、発熱など全身症状を伴っていると、小児科を受診することが多いと推察されます。日常診療では、重篤な皮膚軟部組織感染症は多くありません。

本シンポジウムでは、新生児から小児期にみられる皮膚軟部組織感染症について、教科書的な分類に沿って、自験例(写真)を中心に総合的にトピックを加えてお伝えします。また、発疹を伴う感染症についても少し触れさせていただきます。

皮膚所見の他、流行状況や予防接種歴、環境などから、皮膚軟部組織感染症なのか、全身感染症の皮膚所見であるのか、あるいは実は感染症ではないのか、など、悩む場面も多く経験します。そのような面でも、聴衆の皆さんと経験を共有したいと思います。

2. 成人

亀田総合病院感染症科

細川 直登

皮膚軟部組織は人体の中で最も大きな臓器とも言われ、病原微生物に対する防御機構として重要な役割を果たす。免疫機構としての働きを持つ組織であり、その連続性に破綻がなければ本来感染症に抵抗する性質を持つ。しかし実際は目視できないような微細な傷などから細菌の侵入を許し感染症を発症することがしばしばある。特に血流障害や、リンパ流障害による浮腫などが存在する部位ではこの傾向が強い。また、外傷、人や動物に傷、手術などの医学的な侵襲を誘引として感染症を発症することもある。

成人における皮膚軟部組織感染症で、もっとも臨床的に重要な疾患となるのは壊死性筋膜炎(necrotizing fasciitis)であろう。細菌が関与する皮膚軟部組織感染症のうち、最も予後不良の転機を取りうる重篤な感染症である。予後左右する重要な因子として治療介入のタイミングがあげられる。発症早期では予後の良い蜂窩織炎との鑑別が重要で

あるが、鑑別が難しい場合がしばしばある。しかし、ポイントを押さえることで鑑別することは可能と考えられる。ポイントは3つ、バイタルサインと痛みの強度・範囲と進行の速度である。これらの3つのポイントを注意して、疑った場合は積極的な皮膚切開を伴う軟部組織・筋膜生検検体のGram染色、培養検査で危険な状態を鑑別することが可能と考えられる。本シンポジウムでは実際の症例写真を提示し、これらのポイントについて検討する。

真菌は通常の免疫状態のホストに深部感染を起こすことは極めて稀であり、何らかの免疫機構の破綻が存在する場合に発症することがほとんどである。免疫状態に問題がないホストの場合はほとんどが皮膚の表在性感染症であり、皮膚科的な視診とKOH法などを用いた直接鏡検による診断と、外用薬による治療が主なものとなる。深在性の皮膚真菌症については皮膚黒色真菌症(Chromomycosis)などがあげられるが、多くは皮膚科領域の疾患として扱われる。

ウイルス性皮膚軟部組織感染症は、ヘルペス属ウイルスの感染症について全身性の播種性感染症などとの関わりにおいて重要である。水痘帯状疱疹ウイルスは全身感染を起こした場合、空気感染予防策が必要となる。しばしば血液内科病棟などの免疫不全者が療養する病棟で発症するため、これを正しく早期に診断することは院内感染対策場も非常に重要である。注意すべき皮疹、皮膚所見のポイントを理解しておくことが感染症医、感染制御担当医として期待されることと考えられる。

そのほかのウイルスについては多くは、全身のウイルス感染に伴う皮膚症状としてみられるものであり感染部位が皮膚軟部組織に現局しないことがウイルス感染症の特徴でもある。

本シンポジウムを通して、成人における皮膚軟部組織感染症の臨床について、共有し、議論することで明日からの臨床に生かせる知見を共有することができれば幸いである。

3. 高齢者における皮膚軟部感染症の臨床細菌感染症を中心に

東京都立墨東病院

沢田 泰之

高齢者の皮膚軟部感染症について、その臨床、検査、治療について解説する。高齢者の皮膚軟部感染症の特徴は生体からの反応が弱いことにある。また、糖尿病や動脈硬化による影響が臨床をより判りにくいものになっている。最も浅い皮膚軟部感染症は丹毒である。真皮から皮下脂肪織浅層にかけての炎症で、臨床的に境界明瞭な堤防状に隆起する鮮紅色局面である。これは炎症に伴う血管拡張、浮腫、細胞浸潤を0.2mm程度の表皮を透かして直接見ているためである。鑑別診断には虫刺症(乳児)、植物などの接触皮膚炎などがある。高周波超音波検査は診断に有用である次に、真皮深層から皮下脂肪織におよぶ皮膚軟部感染症を蜂窩織炎と呼ぶ。丹毒に比して境界はやや不明瞭で、な

らかな腫脹を認める。色は淡紅色だが、これは1~3mm程度の真皮を透かして、炎症に伴う血管拡張、浮腫を見ているためである。このため、真皮上層に炎症がおよぶと鮮紅色の局面を形成する。鑑別診断には結節性紅斑、深部静脈血栓症、硬化性脂肪織炎などがあり、多くは治りにくい蜂窩織炎として紹介されてくる。超音波検査が重要で真皮の肥厚、皮下脂肪織の敷石状変化、血流増加から診断する。浅層筋膜を中心に感染の主座を置くは壊死性筋膜炎である。表皮・真皮・皮下脂肪織を透かして炎症を捉えるため、初期には淡紅色の淡い潮紅と病変部全体の腫脹を認めるのみである。時に、非常に強い痛みを訴える。血液検査、訴えに比して、臨床所見が軽いことが特徴である。鑑別疾患としてはネフローゼ症候群などの浮腫、筋膜下出血などがある。CTで筋膜上に広範囲に広がる、いわゆる溜まりを見つけて、試験切開で筋膜の変性を確認して診断する。超音波検査でも筋膜の変性或皮下脂肪織の血栓による虚血を捉えることで診断を助けることができる。フルンケル、カルブンケルは毛包・脂腺組織を中心とした化膿性疾患である。糖尿病などの合併症がある患者では成人頭大の膿瘍を形成する。炎症性粉瘤との鑑別は進行すると難しいが、超音波検査で粉瘤の起源となる瘻孔を捉えることで可能である。ガス壊疽は壊死性筋膜炎とならぶ、重症な皮膚軟部感染症である。CT肺条件または超音波検査でガス像を捉えて診断する以上の症例について、事例の臨床写真を含め供覧する。

シンポジウム 15 ムンプスワクチンの定期接種化への現状と課題

1. 予防接種行政の現状とおたふくかぜワクチン定期接種化の検討状況について

厚生労働省健康局健康課予防接種室

井本 成昭

【はじめに】昭和23年に予防接種法が制定されて以降、予防接種法は感染症の流行状況や社会情勢等に応じて多くの改正がなされてきた。予防接種行政の現状を俯瞰した上で、おたふくかぜワクチンの定期接種化に向けた検討の現状および課題について説明を行う。

【予防接種行政の現状について】平成21年の新型インフルエンザ感染症の発生を受け、新興感染症に対する緊急的な対応が求められると共に、他の先進諸国とのワクチン・ギャップの解消も課題となってきたことから、平成25年に予防接種法の改正が行われ、HPV感染症、小児の肺炎球菌感染症、Hib感染症が定期接種の対象疾患となった。その後、水痘、高齢者の肺炎球菌感染症、B型肝炎、ロタウイルス感染症が定期接種の対象疾患と位置づけられ、さらに令和2年10月には接種間隔のルールの変更も行われた。また、新型コロナウイルス感染症への対応として、令和2年12月には、予防接種法の臨時接種に関する特例を設けるための一部改正が行われた。

【おたふくかぜワクチンの経緯と検討状況】我が国では、任意の予防接種として昭和56年より国産おたふくかぜワク

チンが使用されている。平成元年より麻しんワクチンの定期接種時にMMRワクチンを選択することが可能となったが、接種による無菌性髄膜炎が問題となり、平成5年に国産MMRワクチンの定期接種は中止された。以降は単味のおたふくかぜワクチンが任意接種として使用されてきたが、平成24年5月に厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会の提言において、「広く接種を促進していくことが望ましい」ワクチンの1つとされたことを受け、定期接種化について、安全性・有効性・費用対効果等の観点から技術的な議論がなされ「新たなMMRワクチンの開発が望まれる」と結論づけられた。その開発を待つ間の対応として、既存の単味ワクチンを定期接種に用いる場合の安全性についての議論もされたが、単味ワクチンの接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度に関して、現在あるデータは不十分であるとされたことから、現在、おたふくかぜワクチン接種後の副反応に関する全国調査が行われているところである。

【おたふくかぜワクチン定期接種化に向けた課題】上述のように、おたふくかぜワクチンの定期接種化については、新たなMMRワクチンの開発状況を確認しつつ、単味おたふくかぜワクチンの安全性についての評価を進めている状況となっている。本シンポジウムでは、おたふくかぜワクチンの定期接種化に向けて検討すべき課題について詳述する。

2. ムンプスの臨床と疫学

川崎医科大学小児科学

中野 貴司

国内のサーベイランスでは0歳のムンプス患者は少なく、年齢とともに増加し4~5歳がピークで以降は減少する。半数以上が3~6歳である。これまで数年~5年程度の周期で全国的な流行が認められた。

唾液腺腫脹の前後1週間程度は唾液からウイルスが検出されるが、感染源となりやすいのは、腫脹数日前から腫脹後5日目頃までである。不顕性感染者は20~30%で乳児では比率が高い。不顕性感染者もウイルスを排出する。

気道粘膜、所属リンパ節で増殖したムンプスウイルスは、ウイルス血症を起こして全身に散布される。唾液腺、中枢神経、内耳、精巣、卵巣、膵臓、腎臓、心筋、乳腺などに親和性がある。

潜伏期間は2~3週間で、唾液腺の腫脹と仏痛、発熱が主症状である。耳下腺の腫脹が代表的で、発症3日目頃をピークとし7~10日で軽快する。両側の耳下腺腫脹、あるいは耳下腺と顎下腺の腫脹を認めればムンプスの可能性は高い。ただし、片側の耳下腺腫脹のみの場合もある。頬粘膜の耳下腺管(Stensen's duct)開口部に発赤や拡張を認めればムンプスを強く示唆する。唾液腺腫脹を認めずに合併症のみが出現する場合もある。

中枢神経合併症はよく知られている。患者の約50%で髄液細胞数は増多し、頭痛や項部強直を呈する無菌性髄膜炎の頻度は1~10%とされ、予後は良好である。脳炎を合

併する頻度は1%未満だが後遺症や生命に関わる。小脳失調の報告もある。

内耳感覚神経が障害され、難聴をきたす。片側性が多いが、後遺症につながる高度の難聴である。欧米では患者約2万人に1例の頻度との記載が多いが、わが国では患者約1,000人に1例の頻度という調査がある。2015~16年の流行では日本耳鼻咽喉科学会により300例以上の難聴患者が報告された。年少児の難聴はすぐに気付かれない場合も多い。

精巣炎や卵巣炎は、思春期以降の罹患で合併しやすい。精巣炎の頻度が高いが、多くの場合は片側性で不妊をきたすことはまれである。その他の合併症として、膵炎、腎障害、心臓障害、関節炎、乳腺炎、甲状腺障害などがある。

唾液、尿、髄液などの検体からムンプスウイルスの分離、またはウイルス遺伝子の検出(RT-PCR法、LAMP法)により確定診断できるが、健康保険適用外である。血清学的診断は、酵素免疫(EIA)法によりIgM/IgG抗体を測定する。急性期のIgM抗体陽性、2週間程度の間隔で採取したペア血清によるIgG抗体の有意な変動を認めれば確定診断となるが、ワクチン歴を有する者が罹患した場合IgM抗体陰性のことがある。

抗ウイルス薬は無く、対症療法を行う。学校保健安全法では第2種感染症に分類され、「唾液腺の腫脹後5日を経過し、かつ、全身状態が良好となるまで」は出席停止期間と定められている。弱毒生ワクチンは1歳から接種可能で、定期接種化の議論が継続されている。

3. ムンプスの合併症

国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科

守本 倫子

ムンプス感染による合併症状としては耳下腺や顎下腺腫脹が6割程度に認められる他に、辜丸炎、膵炎、無菌性髄膜炎と難聴が知られている。以前からムンプス流行時期にあわせてムンプス難聴が増加していたものの、難聴は一側のみが多いため問題として取り上げられていなかった。そこで、日本耳鼻咽喉科学会では2015~2016年のムンプス流行時にムンプス難聴と確定診断された症例の全国調査を行った。その結果その2年間に少なくとも335人以上がムンプス難聴と診断されており、うち15人は両側高度難聴であったことが判明した。また、発症年齢は5~10歳および子育て世代の二峰性になっており、免疫のない幼小児が就園、就学後に集団感染し、さらに家庭にもちかえって養育者や兄弟にも二次感染させたことにより、子どもだけでなく20~40歳台の子育て世代にムンプス難聴が多く発症したことも明らかになった。治療前後の経過を追うことのできた220例について聴力の推移を比較したが、少しでも聴力が改善したのはたった11例のみであり、むしろ徐々に増悪していた。このため、ムンプス難聴に罹患すると聴力は予後不良であることも明らかになった。

一側のみ難聴であっても、教室などの騒音下での言葉の聞き取り能力が格段に低下するため、学習やコミュニ

ケーションに大きな支障をきたす。また音がどこから聞こえてくるのか方向感がなくなるため、車の運転中の追い越しなどで危険なこともある。難聴の程度も多くは高度～重度であるため、補聴器で十分に補うことは困難であり、人工内耳植込み術が必要となる。しかし、現在はまだ一側難聴に対する人工内耳植込み術は保険適応もないため、通常は健聴耳のみで過ごすことを余儀なくされている。

2010年～2020年までに当院を受診したムンプス難聴例は16例であった。うち10例は先行して強いめまいを主訴にして入院していた。耳下腺腫脹が見られたのは10例であり、多くは腫脹後約6～10日でめまいや難聴を発症していた。16例のうちワクチン接種の既往があったのは2例であり、1例は米国でMMRを接種した症例であったが、もう1例は接種直後の発症であった。接種しなかった患者の多くは「おたふくかぜは任意なので接種しなくてよい、ということだと思っていた」と情報がなかったことに怒りをぶつけている。特に母親は子どもが難聴になったことについて、自責の念にかられていることも少なくない。小児科医会の調査によるとムンプス難聴の発症頻度は1000人に1人と報告されており、決して少ない頻度ではない。次のムンプス流行でまた難聴患者が増加するだろう、と手をこまねているべきではないと考える。

4. ムンプスワクチン

北里大学大村智記念研究所ウイルス感染制御

中山 哲夫

ムンプスウイルスはパラミクソウイルス科、ルブラウイルス属の(一)センス一本鎖RNAウイルスで現在12の遺伝子型に分かれている。第二次大戦中ムンプス精巣炎の合併症が戦闘活動に支障を来すことからワクチン開発が望まれていた。1945年にウイルスが分離されると孵化鶏卵で培養し紫外線不活化ワクチンやカニクイザルに感染させ耳下腺乳剤をホルマリン不活化ワクチンが開発されたが効果は十分ではなかった。1963年にJeryl Lynn (JL) 株はしょう尿膜腔7代、ニワトリ胎児胚細胞で10代継代し開発されたが当初ワクチンへの関心は高くなかった。1971年にはJL株はMMRとして世界中で広く使用され、RIT4385株をはじめJL由来株も広く使用されている。JL株、RIT4385株の遺伝子型はgenotype Aに属する。一方、わが国で独自に開発され現在使用されている株は鳥居株と星野株でgenotype Bに属する。野生流行株はその地域、時代により遺伝子型が異なっており現在世界的に流行しているウイルスはgenotype Gが主流である。ワクチン株は弱毒化されているとはいえ親株の性状をひきついでいることから鳥居株、星野株ともに無菌性髄膜炎の頻度はJL株に比較して10倍程度の差が認められることが定期接種に向けての課題となっている。星野株は当時の流行株からニワトリ胎児胚細胞で22代継代し弱毒株を樹立したものである。麻疹ワクチンと比較すると1/4程度短い継代歴で弱毒株が樹立されており継代が進むと免疫原性が低下し副反応の頻度は軽減する。こうした従来の方法で安全性と有効性

のバランスのとれた弱毒株を樹立することは困難と思われる。弱毒のマーカについて幼若Lewisラットやマーマセットの脳内接種による脳室の拡大の程度により評価されておりJL株においてその程度が小さいことが報告されている。JL株、RIT4385株は10万接種機会に1例前後の無菌性髄膜炎の頻度であると報告されている。免疫原性に関してはJL株を用いたMMRを2回接種している欧米においてgenotype Gの流行が報告されている。我が国において流行してきたgenotype B, J, G, Lの野生株に対してgenotype AのEnders株で作成した免疫血清は星野株で作成した免疫血清より中和活性が低いことを報告した。RIT4385株はJL株からクローニングされた株であるが生物学的性状は異なっており世界でもMMRとして使用されており日本のMRワクチンとRIT4385株を用いたMMRを製造しPhase I/II臨床試験を行いgenotype Gに対しても星野株よりも良好な免疫原性を示したことを報告しており、現在Phase IIIの臨床試験が終了したところである。

シンポジウム16 ニューノーマル時代の敗血症診療

1. 敗血症に関する最近のトピック

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

高橋 希, 中田 孝明

敗血症は感染症によって重篤な臓器障害を引き起こされる状態と定義されるが、これは細菌のLPSなどに由来した外因性のPathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) や細胞内のHMGB1などに由来した内因性のDamage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) に惹起されたTLRsなどの自然免疫が高humoral mediators血症を引き起こすことで臓器障害に至るという病態を反映したものである。したがって敗血症では感染の診断や適切な抗菌薬の使用のみならず臓器障害に対するアプローチも重要であり、これらを時間軸に沿って体系的に行う必要がある。

本年発表された日本版敗血症ガイドライン2020では、診療フローに従って敗血症に関する各CQ (Clinical Question) を確認できるように構成されており、時間軸を意識しながら診断と治療を進めることができる。また、循環や呼吸管理だけでなく各種支持療法や栄養療法などについてもエビデンスに基づいた情報を提供しているほか、より臨床での実際の活用を想定してスマートフォンアプリも開発され公開されている。

また、敗血症における臓器障害の評価ではSOFA (sequential organ failure assessment) scoreが使用されるが、一方で臓器障害に至る前に早期にそれを察知して治療介入することも重要である。臓器障害を起こす高humoral mediators血症の代表的なサイトカインとしてInterleukin-6 (IL-6) がある。IL-6の経時的変化のパターンは急性期疾患の初期診療のバイオマーカーとして適しており、また最近の研究からICU入室時のIL-6はその後のSOFA score最大値と関連しており臓器不全の出現を的確に予測し得る

ことや、多臓器障害との有意な関連が分かっている。本邦では2021年1月から全身性炎症反応症候群の重症度判定に対して保険適用とされており、今後広く測定、活用され臓器障害の早期発見および介入につながる事が期待される。

これらの敗血症に関する最近のトピックについて、最新の研究や知見を交えつつ紹介する。

2. 敗血症診療における迅速微生物検査技術の進歩

筑波大学医学医療系感染症内科学

鈴木 広道

敗血症は、「感染症によって重篤な臓器障害を引き起こされる状態」であり、迅速な治療を要し、適切な抗微生物薬治療の遅れは予後の悪化と相関する。敗血症診療における検査は、血液検査（バイオマーカーを含む生化学的・免疫学的検査）、画像検査、血液培養検査などの微生物検査がある。敗血症診療領域における微生物検査の迅速診断としての役割は、グラム染色検査などの直接塗抹検査が一般的であり、ガイドラインにおいてもエキスパートコンセンサスとして弱く推奨されているが、不適切な検査手技、不十分な検鏡経験などによる偽陽性・偽陰性により、不適切な抗菌薬選択のリスクがある。

また、原因菌としてMRSAやESBL産生腸内細菌科細菌などの薬剤耐性菌が増加しており、感染症治療に際しては菌の推定・同定に加えて薬剤耐性の情報が必要となる。しかしながら、従来法では血流感染症の場合で、血液採取より薬剤耐性の判明まで早くとも約2日を要し、急性期に結果を得ることが困難である。髄液検査において、ヘルペス属などのウイルスが原因の場合、外注検査により結果報告までに約1週間を要する場合がある。

敗血症診療に対する迅速微生物検査に対して、全自動遺伝子検査装置を用いた迅速検査が海外では幅広く普及しており、急速な進歩を遂げている。わが国でも、血液培養陽性検体から核酸増幅検査を用い、菌名及び薬剤遺伝子を迅速に検出する手法が、体外診断用医薬品として認可を受け、保険診療で実施することが可能となっており、最近になり、髄液・糞便から直接、ウイルス・細菌・真菌・寄生虫を約1時間で網羅的に検出する技術が体外診断用医薬品の認可を取得した。COVID-19診療への対応のため、各医療機関に全自動遺伝子検査が設置されており、今後、これらの技術を活用した敗血症診療の進歩が期待される。

本シンポジウムでは、2021年秋の時点における、敗血症診療における迅速微生物検査技術の進歩及び臨床の有用性について解説する。

3. ニューノーマル時代の敗血症診療：ECMO

済生会宇都宮病院栃木県救命救急センター救急・集中治療科

小倉 崇以、萩原 祥弘、藤田 健亮
 鯉沼 俊貴、三角 香世、木村 拓哉
 角谷 隆史、笠原 道、藤井 遼

我が国のECMO診療供給体制は、極めて脆弱である。

ECMOに習熟した医師や看護師等の医療スタッフも少ないことに加え、症例数として少ないECMO患者を集約化し、多数の症例からECMOの診療スキルを学び、その技術を広く一般化してゆく診療体制には程遠いところにある。その結果、本邦ではECMOを用いた重症患者管理の治療成績は向上せず、ECMOは一般的な治療として普及してこなかった。2009年の新型インフルエンザパンデミックの際にも、欧米がECMO患者の救命率70~90%を達成している一方で、我が国のECMO患者の救命率は36%にどどまった。

日本呼吸療法医学会および日本集中治療医学会は、2009年のインフルエンザパンデミックにおけるECMOの治療成績を受け、ECMOプロジェクトを立ち上げ、我が国のECMO治療の成績の向上を目指して活動した。そして2020年のCOVID-19パンデミックに際し、同学会に加えて日本救急医学会が参画し、三学会の協力を得て、有志団体である日本COVID-19対策ECMOnetが結成された。2020年から2021年にかけて、日本COVID-19対策ECMOnetは1. 電話相談窓口の開設、2. 緊急時医師版権システムの確立、3. 重症患者搬送サービスの提供、4. 質の高いECMO治療の普及を目的とした講習会事業の全国展開、等の活動を行い、日本全国のCOVID-19ECMO症例の救命に尽力した。2021年7月の時点で、COVID-19ECMO症例の救命率はおおよそ70%であり、他国と比較しても遜色ないものとなっている。

2009年の新型インフルエンザパンデミックから2020年のCOVID-19パンデミックに至るまでの10年間で、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）に対するECMO治療の位置付けが大きく変わってきた。過去にECMOは「生命予後を改善する治療法ではない」との位置付けであったが、EOLIA Trial等のRCT結果を受け、徐々に「ARDS患者の予後を改善するもの」という位置付けへと昇格してきた。それは敗血症診療におけるECMOでも、同様である。従来、敗血症性ショック患者におけるVA-ECMOは禁忌とされてきたが、症例を適切に抽出することにより、VA-ECMOにより救える敗血症性ショック患者が一定数存在することも解明されてきた。本セッションでは我が国のニューノーマル時代の敗血症診療の代名詞として、ECMO治療の実際とそのエビデンスを紹介する。

4. 血清療法による感染症治療例の紹介

聖路加国際病院救急部・救命救急センター¹⁾、香川大学附属病院救命救急センター²⁾

一二三 亨¹⁾ 岡崎 智哉²⁾

黒田 泰弘²⁾ 大谷 典生¹⁾

血清療法とは、人工的に作られたポリクローナル抗体（ヒト、他の動物）を含む血清（抗毒素・抗血清とも呼ばれる）を投与して治療することと定義されている。その歴史は、1890年に北里柴三郎とエミール・ヘーリングが連名で執筆した論文「動物におけるジフテリアと破傷風の血清療法について」において、血清療法の発見を発表したことによ

り始まる。その功績によって1901年に第1回ノーベル医学・生理学賞を血清療法は受賞している。近年、*Clostridium* 属による四肢にガスを伴った筋肉の壊死を伴う古典的ないわゆるガス壊疽の頻度は低下した。その一方で、非*Clostridium* 属によるガス壊疽の頻度は高齢化や糖尿病などの併存症との関連で増加している。そのため、主に*Clostridium perfringens* (*C. perfringens* Type A, *Clostridium septicum*, and *Clostridium oedematiens*) に対して製造されたガス壊疽抗毒素のガス壊疽に対する使用の頻度は低下している。古典的ガス壊疽とは異なり、内因性の*C. perfringens* による肝膿瘍などの敗血症が増加している。これは*C. perfringens* による α 毒素によって血管内溶血と重症貧血、DIC、多臓器不全を急激に呈して死に至る。Van Bunderenらはこの*C. perfringens* 敗血症による血管内溶血を来して数時間で死に至る症例を集積して報告し、その死亡率は80%を超えると報告している。抗菌薬投与と感染巣のドレナージは治療の大原則ではあるが、それに加えて*C. perfringens* に対するガス壊疽抗毒素の投与がその病態から検討され始めている。我々は動物モデルを確立した上でその効果を証明した。さらに、世界で初めて*C. perfringens* 敗血症患者に対してガス壊疽抗毒素を使用し、良好な経過を経た経験を得たのでその詳細を報告するとともに、様々な感染症に対する血清療法について紹介する。

5. 敗血症患者の凝固フェノタイプとリコンビナントトロンボモジュリンの治療効果

東北大学大学院医学系研究科救急医学分野

工藤 大介, 久志本成樹

【背景と目的】敗血症は、感染に対する制御不能な生体反応により生命を脅かす臓器障害を伴う病態である。敗血症患者では凝固線溶反応も生体防御反応を逸脱し、臓器障害に繋がる。これまで、検査値のカットオフ値を用いたスコアリングにより敗血症に併発する凝固障害、治療対象としてのDICを診断し、抗凝固療法の効果が検討されてきた。しかし、有効性は証明できず、効果の期待できる治療対象となる敗血症サブグループも同定できていない。本研究では、(1)凝固マーカーによる敗血症フェノタイプを同定すること、

(2)抗凝固薬であるリコンビナントトロンボモジュリン(rhTM)の効果フェノタイプ別に調べることを目的とした。

【方法】Sepsis-2による重症敗血症患者を対象とした3つの既存研究データセットを用いた。モデル作成として2つの研究データセットを用いて、ICU入室時の凝固系6つのマーカー(血小板数、INR、フィブリノゲン、FDP、D-dimer、アンチトロンビン活性)を変数としたk-meansclusteringによりフェノタイプ分類モデルを作成した。さらに、1つの研究データセットを用いてモデル分類の妥当性を検証した。各フェノタイプにおいて、一般化推定方程式により院内死亡に対するrhTMの効果推定を行った。

【結果】モデル作成群(3,811例)より4つのフェノタイプを得た。フェノタイプdA、dBは血小板数(6万、8万/ μ L)が低く、院内死亡率(47、48%)は高かった。dAではFDP、D-dimerが120、52 μ g/dLと高いという特徴があったが、dBのFDP、D-dimerは16、7.7 μ g/dLと高くなかった。フェノタイプdCは軽度の凝固異常があり、dDは凝固異常なしで、ともに低死亡率(31、24%)であった。フェノタイプdAでのみrhTM投与と低い院内死亡率が関連した(調整リスク差-18%、95%CI [-28, -8])。モデル検証群(1,184例)から得たフェノタイプも作成群と同様の特徴があることを確認できた。フェノタイプvAでのみrhTM投与と低い院内死亡率が関連した(調整リスク差-31%、95%CI [-55, -7])。

【結論】敗血症患者において凝固マーカーによる4つのフェノタイプが同定された。敗血症患者に対するrhTM投与は、特定のフェノタイプのみで有効となる可能性がある。

6. 敗血症診療における免疫調節療法と新規バイオマーカーに対する期待

慶應義塾大学医学部救急医学

垣内 大樹, 本間康一郎, 佐々木淳一

これまで、敗血症診療は様々な変遷を遂げてきたが、最新の報告では敗血症の死亡率は18.4% (Tulloch LG, J Intensive Care Med 2017)、敗血症性ショックの死亡率は38% (Vincent JL, Crit Care 2019)であり、未だ死亡率は高い。治療の基本は“感染のコントロール”及び“循環動態の安定化”であり、それに加え“補助療法 (adjunctive therapies)”として免疫調節療法 (Immunomodulation) があり、敗血症性ショックに対する低容量ステロイドや劇症型溶血性連鎖球菌感染症に対する免疫グロブリン療法 (IVIG) が推奨されている。

一方、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の診療は基本的に non-COVID-19 の敗血症診療を踏襲しているものの、COVID-19 に特徴的な治療として、抗ウイルス薬 (Remdesivir) とともに、ステロイド (Dexamethasone) やIL-6阻害薬 (Tocilizumab Sarilumab)、JAK阻害薬 (Baricitinib) などの免疫調節療法の有効性が報告され、現在では世界的に広く用いられており、当院でも中等症や重症例に施行し良好な転帰を得ている。

このCOVID-19で有効性が示された免疫調節療法は今後敗血症領域でも検討が進む可能性がある。ただし、敗血症に対する抗TNF α 療法やIL-1阻害薬などの免疫調節療法は臨床試験で有効性を示せておらず、IL-6阻害薬に関しても動物の敗血症モデルにおける結果は矛盾している。しかし、IL-6シグナル選択的遮断 (sgp130Fc) や、IL-6mRNA安定化蛋白 (Arid5a) の拮抗などの研究は行われており、この他の免疫調節療法として、COVID-19で治験中のアドレノメデュリンやIgMIgA-enriched IVIG、壊死性軟部組織感染症に対するReltecimod (CD28Tリンパ球受容体模倣ペプチド) など新規治療候補として考えられる。

また、COVID-19への免疫調節療法は重症例においてIL-6等のサイトカイン異常を認めたことが端緒となって研究が開始されており、近年はこのようなサイトカインを初めとするバイオマーカーが敗血症診断や重症化予測、治療指標として臨床で活かされる報告が散見される。本邦でも2021年1月にIL-6の測定が保険適用され、またCOVID-19においてはIFN- λ 3やTARCといったバイオマーカーの測定も可能となり、今後の発展が期待される。

さらに、COVID-19に対するIL-6阻害薬の臨床研究の変遷を見ると、奏功するタイミングや患者層の選択が有効性を証明するために重要である。この観点からすると、有効性が示されなかった治療法(抗TNF α 療法やPMX等)でも有効性を見出せる可能性はあり、そのためにもバイオマーカーを臨床現場で即時的に利用することが重要となってくると思われる。

以上を踏まえて本シンポジウムでは、ニューノーマル時代における敗血症診療としての免疫調節療法と新規バイオマーカーの可能性について言及したい。

シンポジウム17 エビデンス構築に基づいた抗菌薬TDMガイドライン2021

1. バンコマイシン

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

松元 一明

バンコマイシンは黄色ブドウ球菌による好中球減少マウス大腿部感染モデルを用いたPK/PD解析によりAUC/MICに相関することが示されている。一方、ラットを用いた研究により、バンコマイシンの腎障害マーカーである尿中KIM-1濃度の上昇とAUCまたはトラフ値との相関関係を検討した結果、AUCの方が高い相関関係を示すことが明らかとなっている。我々はAUC/MIC 400($\pm 15\%$)を閾値としてメタ解析を行い、AUC/MIC ≥ 400 で治療失敗率が有意に低くなることを明らかにした(オッズ比0.28, 95%CI 0.18~0.45)。腎障害発現についてはAUC600($\pm 15\%$) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ を閾値としてメタ解析を行い、AUC > 600 で有意に高くなることを示した(オッズ比2.10, 95%CI 1.13~3.89)。次に、トラフガイドTDMとAUCガイドTDMの有効性及び安全性に関するメタ解析を実施した。有効性については論文数が少なく解析できなかったが、腎障害についてはAUCガイドの方が低い傾向にあった(オッズ比0.54, 95%CI 0.28~1.01)。また、近年トラフ値がAUCの代替指標にならないことが報告されている。以上の結果より、バンコマイシンのMRSAに対するMICはほとんど $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であることを考慮し、有効性と安全性を考慮した目標AUCは $400\sim 600\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ と設定された。このことに伴い、日本化学療法学会抗菌薬TDMソフトウェア開発ワーキンググループによってPractical AUC-guided TDM for vancomycin (PAT)が開発された。本ソフトウェアにはYasuharaらの母集団薬物動態パラメータが組み込まれ、ベイズ推定により初日、2日目、定常状態のAUCが算出される。AUCの推定に関しては、ト

ラフ値1点で正確に推定できれば簡便で経済的である。しかし、トラフ値1点ではソフトウェアに組み込まれている母集団と類似の薬物動態を示す患者であれば正確にAUCを算出できるが、母集団から外れる症例では正確な値は算出されず指標とはならない。ピーク値は分布容積さらにトラフ値との差により半減期を規定しており、AUCを算出する上ではトラフ値とピーク値の2点採血した方が正確に推定できる。例えば、腎機能障害患者で1日1回投与される患者ではトラフ値1点ではベイズ推定によって算出されたAUCは不正確となることが示されている。このような患者では2点採血が必須である。

以上、バンコマイシンのTDMガイドラインについて、エビデンスを示しながら再改定のポイントを説明する。

2. AUC-guided TDMにおけるソフトウェアの活用

東京女子医科大学病院薬剤部

木村 利美

VCMはAUCを指標とした投与設計が推奨されている。AUCを算出するには、台形法および実測値と母集団薬物動態(PopPK)パラメータから確率論的にAUCを算出するベイズ推定法がある。ベイズ推定法は、1ポイントの血中濃度においても、PKパラメータを算出できる手法であり、簡便なソフトウェアを用いた場合、極めて利便性が高いが、得られる結果は、使用するPopPKパラメータと採血ポイントに大きく影響されていることを理解しておかなければならない。

特定の患者群(母集団)においては、PKを規定するクリアランスや分布容積が、ある平均値から一定のバラツキ(変動・誤差)をもった分布を示している。年齢・体重・腎機能・重症度など同様の背景をもつ母集団にVCMを投与した場合、血中濃度はあるバラツキを持った同様の推移を示すことが容易に推察できる。このバラツキを個体間変動と呼ぶ。また患者から実測血中濃度を得た場合、この実測値にもバラツキ(誤差)があり、真値から「ずれ」を生じている。同じ個人に複数回投与した場合でも、毎回、全く同じ血中濃度推移が得られる訳ではなく、真値を求めることは困難である。同様の患者背景の場合、患者血中濃度はPopPKパラメータから得られる推移の分布の中にある可能性は高く、その確率から、患者の実測血中濃度の「ずれ」を確率論的に推定し、真値を推定する手法がベイズ法である。このことは、ベイズ推定は、実測血中濃度がPopPKパラメータとの確率論によって補正されることを意味する。仮に使用するPopPKパラメータが本来の患者背景と異なる病態であった場合には、逆に真値から離れてしまうこともある。使用にあたっては患者背景とPopPKパラメータが提示された背景をよく比べて使用する必要があり、理論値と実測値がずれている場合には、何故ずれているのかを、よく考えることが重要となる。

また1ポイント採血で算出された患者のPKパラメータの意味を理解しておく必要がある。求めなければならない患者のPKパラメータはクリアランスと分布容積の2つの

未知パラメータである。本来、2ポイントの採血がなければ2つの未知パラメータを求めることは出来ない。しかしながら、ベイズ推定では1ポイントの採血でPKパラメータを算出することが出来る。例えばトラフ値のみの採血において、患者の血中ピーク値をどのように算出するのであるか。50kgの患者において0.7gのVCMが投与されていた場合、VCMの平均分布容積を0.7L/kg×体重とすれば35L程度の分布容積があり、トラフ値よりも20mg/L高いピーク値である可能性が高い。仮に血管透過性が高まっている患者であっても、その要因がPopPKパラメータに反映していなければ、真値と異なる患者パラメータとして算出することとなる。病態変動の激しい患者においては、1ポイント採血での精度はかなり低下することとなる。

3. テイコプラニン

東邦大学医療センター大森病院薬剤部¹⁾、東邦大学薬学部臨床薬学研究室²⁾

花井 雄貴¹⁾²⁾

テイコプラニン (TEIC) は、治療効果と相関性の高いパラメータとして AUC が知られており、その目標値は $\geq 700\sim 900\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ となる。しかし、バンコマイシン (VCM) とは異なり AUC-guided TDM に関するエビデンスは不十分であるため、代替指標として「トラフ濃度」がガイドライン改定後も推奨される。一方で、その目標濃度に関しては、一般的な非複雑性 MRSA 感染症では $\geq 10\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、心内膜炎や骨髄炎などの複雑性 MRSA 感染症では $\geq 20\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ とする報告もみられるが、これまでガイドラインでは $15\sim 30\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ が推奨されてきた。TEIC は VCM より安全性の高い薬剤であるため、国内ではガイドライン推奨のトラフ濃度を指標とした臨床投与がなされ、その目標濃度へ早期に到達させるための負荷投与レジメンなどの検討も行われてきた。しかし、これまでは目標トラフ濃度に関する検証が不十分であったことから、臨床的有用性及び安全性の根拠を示すために、新たにシステムティックレビュー及びメタアナリシス研究を実施した。その結果、有効性に関しては、目標トラフ濃度 $15\sim 30\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ の群では $15\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 未満の群と比べて治療成功率が有意に上昇することが明らかとなった (OR=2.68, 95%CI: 1.14~6.32, P=0.02)。また、対象患者の背景は全て MRSA 陽性、かつ呼吸器・腹腔内・皮膚軟部組織・血流などの感染症が大半を占めた。有害事象に関しては、腎機能障害発現率 (OR=0.91, 95%CI: 0.49~1.69, P=0.76) 及び肝機能障害発現率 (OR=0.67, 95%CI: 0.18~2.44, P=0.54) の双方の面から $15\sim 30\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ の安全性が確認された。以上より、ガイドライン改定後では非複雑性 MRSA 感染症の目標トラフ濃度は $15\sim 30\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ とすることが強く推奨された。

一方、心内膜炎や骨髄炎などの複雑性感染症では、さらに高濃度のトラフ濃度 $\geq 20\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ を目標とすることが必要であり、前回ガイドラインでは TDM 実施後に 2 step で到達させることを勧告した。しかし重症な複雑性

感染症に対しては、より早期からトラフ濃度 $\geq 20\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ を達成する必要があることから、新たな臨床研究結果に基づき、通常の負荷投与レジメンより高用量となる「強化負荷投与レジメン (enhanced loading dose)」を記載した。ガイドライン改定後では3日間で $12\text{mg}/\text{kg}$ を5回投与する (計 $60\text{mg}/\text{kg}$) が推奨される。

TEIC は蛋白結合率が高く、低アルブミン血症患者においては遊離型分率が増加して血中濃度が低下してしまう。しかし、低アルブミン血症時には総濃度 (全血中濃度) が低下しても効果や副作用と関係する遊離型濃度は変わらないため、臨床効果は必ずしも劣るわけではない。すなわち、低アルブミン血症の患者では、正常患者と比べてより低い目標トラフ濃度の設定が必要となるため、ガイドライン改定後では新たにアルブミン値別の全血中濃度からみた予測遊離型濃度を表としてまとめ、目標とすべきトラフ濃度の勧告を行った。

4. アミノグリコシド系薬

札幌医科大学附属病院薬剤部

藤居 賢

現在、世界的に薬剤耐性菌が増加しているなかで、アミノグリコシド系薬は耐性グラム陰性桿菌に良好な抗菌活性を示すことが多いことから、アミノグリコシド系薬を使用する機会が増えてきている。アミノグリコシド系薬を安全かつ効果的に使用するために、PK/PD に基づいた投与計画および TDM の実施が重要となる。アミノグリコシド系薬は1日1回投与法と複数回投与法を比較したメタアナリシスが既に複数報告されている。最近では、2019年に Bhatt らが嚢胞性線維症患者における1日1回投与法と複数回投与法を比較したメタアナリシスを報告している。さらに、Oda らが行ったアルベカシン (ABK) のメタアナリシスでは、1日1回投与法の1日2回投与法に対する治療失敗率のオッズ比は0.47 (95%信頼区間0.23~0.94, 2報の解析)、腎障害発現率のオッズ比は0.52 (0.16~1.66, 2報の解析) であった¹⁾。これらのメタアナリシスを総合的に判断すると、1日1回投与レジメンが理論的だけでなく、臨床的にも優れていると言える。また、アミカシン (AMK)、ゲンタマイシン (GM)、トブラマイシン (TOB) の血中濃度と有効性・安全性を比較した文献の検索を行ったが、既報のほとんどが1日複数回投与法の報告であり、2016年改訂版 TDM ガイドラインで推奨する目標血中濃度に対するメタアナリシスは困難であった。Yamada らは1日複数回投与法における既報についてメタアナリシスを行った結果、AMK トラフ濃度低値群 ($<10\mu\text{g}/\text{mL}$) の高値群に対する腎障害発現率のオッズ比は0.05 (0.01~0.21, 2報の解析)、GM/TOB トラフ濃度低値群 ($<2\mu\text{g}/\text{mL}$) の高値群に対する腎障害発現率のオッズ比は0.19 (0.1~0.37, 5報の解析) であった²⁾。1日1回投与法にすることにより、トラフ濃度を下げることができることからも、1日1回投与における目標トラフ濃度は2016年改訂版ガイドラインから変更せず、AMK $<4\mu\text{g}/\text{mL}$ 、GM/TOB $<1\mu\text{g}/\text{mL}$ と

した。また、ABKのトラフ濃度低値群 (<2 μ g/mL) の高値群に対する腎障害発現率のオッズ比は0.46 (0.16~1.35, 6報の解析) であり、統計学的には有意ではないもののトラフ濃度高値群 (\geq 2 μ g/mL) は低い腎障害発現率を示した¹⁾ことから、ABKについても目標トラフ濃度 <2 μ g/mL からの変更は行わなかった。しかしながら、1 μ g/mL を指標とするべきとの報告もあることから、今後更なる検証が必要と考える。

本邦においてアミノグリコシド系薬の使用頻度は低く、新規エビデンスが非常に限られている現状からも本ガイドラインの再検証が必要である。

1) Oda K, Fujii S, Yamamoto T, Mayumi T, Takesue Y. *J Infect Chemother*. 2021 Jan ; 27 (1) : 26-31.

2) Yamada T, Fujii S, Shigemi A, Takesue Y. *J Infect Chemother*. 2021 Feb ; 27 (2) : 256-261.

5. エビデンス構築に基づいたポリコナゾール TDM ガイドラインの改訂

東京女子医科大学病院薬剤部¹⁾、東邦大学医療センター大森病院薬剤部²⁾、常滑市民病院感染症科³⁾、兵庫医科大学感染制御学⁴⁾

浜田 幸宏¹⁾ 花井 雄貴²⁾ 竹末 芳生^{3,4)}

ポリコナゾールの改訂版を作成するにあたり、以下の点(抜粋)を明確にすることが課題となり、クリニカルクエスション (CQ) を設定し検証した。

旧ガイドライン 2016

1. 目標濃度 (成人) : 有効性の面から目標トラフ値を \geq 1~2 μ g/mL とし、安全性の面から目標トラフ値を \leq 4~5 μ g/mL

2. 目標濃度 (小児) : 明記なし

3. TDM を用いた antifungal stewardship の重要性 : 明記なし

新ガイドライン 2021

1. CQ : 成人で推奨される TDM の目標濃度は ?

・VRCZ トラフ濃度は、有効性の面から 1 μ g/mL 以上、安全性の面から 4 μ g/mL 未満をカットオフ値とすることを推奨する。一方、安全性を最優先する場合や、Child-Pugh C の重症肝機能低下患者では 3 μ g/mL 未満を目標濃度とすることも考慮する。(*J Fungi* 2021 ; 7 (4) 306)

2. CQ : 小児における TDM のタイミング、目標トラフ値、投与設計は ?

・小児では、有効性の面から目標トラフ濃度を 1 μ g/mL 以上とし、安全性の面から、小児では明確なカットオフ値は示されないが、アジア人では 3~4 μ g/mL 未満を推奨する。(*J Infect Chemother* 2021 ; 27 (2) : 151-160)

3. CQ : VRCZ 治療患者に対する TDM を用いた antifungal stewardship (AFS) は有用か? (抜粋)

・初回 TDM による投与量の調節を行うことで、目標濃度範囲への達成確率は向上する。

・TDM を用いた AFS による肝障害予防効果が認められている。

・肝障害発現時において TDM を用いた用量調節により VRCZ 継続投与が可能となる。(*Mycoses* 2020 ; 63 (8) : 779-786)

本シンポジウムでは改訂ガイドラインで新たにエビデンス構築したものを中心に解説する。

シンポジウム 18 臨床薬学研究最前線—今日から使えるエビデンスを公開—

1. 造血器腫瘍患者における *Candida* 血症の現状調査およびアゾール系抗真菌薬予防投与の個別最適化

横浜市立大学附属病院薬剤部

坂本 靖宜

侵襲性カンジダ症のリスク因子として造血器腫瘍があり、罹患後の死亡率は高い。そのため、移植や化学療法を行う造血器腫瘍患者では、抗真菌薬の予防投与が推奨されている。ミカファンギン (MCFG) は有効性及び安全性が高いため、治療投与のみならず予防投与においても使用されている。しかし、MCFG の使用過多は *Candida parapsilosis* のブレイクスルーや *Candida spp.* の低感受性化を引き起こす可能性が考えられる。そこで、血液培養から検出されたカンジダ菌種とその MIC 分布を調査し、抗真菌薬使用との関係を検討した。2010~2018 年に横浜市立大学附属病院 (以下、当院) において血液培養から *Candida spp.* が検出された患者を対象とした。10,000patient-days あたりの診療科別 *Candida* 検出数は、造血器腫瘍 3.0 件、外科 1.4 件、内科 0.8 件であった。検出菌種は *Candida albicans* が最も多く、*Candida parapsilosis*、*Candida glabrata* と続いたが、造血器腫瘍では *C. parapsilosis* が最も多く、*C. glabrata*、*Candida famata* と続いた。*C. parapsilosis* 発現のリスク因子として、MCFG の事前投与が示された。Non-*parapsilosis Candida spp.* の MIC > 0.06 μ g/mL のリスク因子としても MCFG の事前投与が示された。MCFG は侵襲性カンジダ症治療の第一選択薬であり、重要な位置付けである。そのため、MCFG の使用過多は侵襲性カンジダ症の予後不良因子の 1 つとなると考え、MCFG 以外の予防投与薬としてアゾール系抗真菌薬に注目し、次にその適正使用に関する研究を行った。

国内におけるフルコナゾール (FLCZ) の予防投与は、経験的に 200mg/日で行われることが多い。しかし PK/PD に基づく投与法の検討は行われておらず、200mg/日の予防投与が適切かどうかは検討されていない。そこで、造血器腫瘍患者における FLCZ の母集団薬物動態 (PPK) 解析を実施し、MIC=2 μ g/mL に対して $f \text{ AUC/MIC} \geq 50$ が得られる投与量を検討した。当院において、FLCZ が投与された造血器腫瘍患者 54 名から 119 サンプルを取得し PPK 解析を実施した。クリアランス (CL) の共変量に CCR、分布容積 (Vd) に体重を加えた 1 次吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルが最適であり、CL (L/hr) = 1.03 · (CCR/5.2)^{1.05} · e^{0.16}、Vd (L) = 62.3 · (体重/58)^{1.06}、Ka (/hr) = 0.34 となった。作成したモデルを用いた Monte Carlo Simulation では、200mg/日は予防投与量として不

十分であり、初日は400~600mg/日、2日目以降は200~400mg/日が必要であることが明らかとなった。

本研究より、MCFGの事前投与は*C. parapsilosis*のブレイクスルーやMCFGに対する低感受性化のリスク因子となるため、MCFGが使用過多とならないようにFLCZ等のアゾール系抗真菌薬による予防投与は重要であると考えられた。また、FLCZの個別最適化投与法を明らかにすることができた。今後、推奨投与量の有効性を前向きに検討し、イトラコナゾールやボサコナゾールに関する研究も進めていきたいと考えている。

2. ダプトマイシンの最適投与法の検討と副作用発現に関する要因解析

横浜総合病院薬剤部/感染制御室

佐村 優

ダプトマイシン (DAP) は主にMRSA菌血症、感染性心内膜炎、骨髄炎などに使用され、近年では8~10mg/kgの高用量投与も推奨されている。DAPは蛋白結合率が90%と高く、主に腎臓から排泄される。一方で、高齢者では、血清アルブミンの低下による総濃度の低下の可能性、筋肉量の低下によるクレアチンクリアランスの過大評価の影響から、過量投与となる危険性がある。

DAPの代表的副作用に、クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 上昇がある。DAPによるCPK上昇は濃度依存的であり、スタチン系薬、抗ヒスタミン薬の併用などもCPK上昇のリスク因子となり得る。一方で、トラフ値 (C_{min}) と他のリスク因子との影響度合いやそのリスクを回避するための方法を検証した報告はない。

今回、これらのクリニカルアクションに対応するため、以下の研究を実施した。

1. 高齢者を対象とした蛋白非結合型濃度によるDAPの母集団薬物動態解析と最適投与法の検討

横浜総合病院で2017年9月以降にDAPが投与され、血中濃度測定に同意の得られた65歳以上の患者を対象とし、蛋白非結合型血中濃度を用いて母集団薬物動態 (PPK) 解析を実施した。最適投与法にはモンテカルロシミュレーション (MCS) を用い、有効指標を定常状態における蛋白非結合型血中濃度-時間曲線下面積/最小発育阻止濃度 ≥ 66.6 として、目標達成確率 $\geq 90\%$ を満たす投与量を最適投与法とした。対象患者は25名であり、137サンプルを用いたPPK解析の結果、クリアランスの共変量にスタチンCによる推算糸球体ろ過量 (eGFR_{crs}) と年齢を加えた2コンパートメントモデルが最適であった。また、MCSの結果、eGFR_{crs} 20~60mL/minにおける最適投与量は、200~500mg q24hであった。本結果から、一部の患者は添付文書用量で不足することが示唆された。

2. DAPによるクレアチンホスホキナーゼ上昇のリスク因子に関する検討と予測ノモグラムの構築

当院で5日以上DAPを投与された患者を、DAP投与中のCPK値に基づき、CPK正常群とCPK上昇群に分類した。単変量および多変量解析にてCPK上昇の要因を特

定するとともに、発生率は、Kaplan-Meier法を用いて評価し、併用薬によって層別化した。さらに、CPK上昇の確率を予測するノモグラムを作成した。CPK正常群とCPK上昇群は、それぞれ175名と23名であり、多変量解析の結果、スタチンの併用、抗ヒスタミン薬の併用、 $C_{min} \geq 19.5\mu\text{g/mL}$ がCPK上昇の有意なリスク因子であった。また、DAPとスタチン単独または抗ヒスタミン薬との併用により、CPK上昇のリスクが有意に高まることが示された。本結果から、DAPとスタチン単独または抗ヒスタミン薬との併用は、DAPによるCPK上昇のリスクに強く影響することが示唆された。

本講演では、これらの研究結果をもとにDAPの最適投与法の検討と副作用発現に関する要因解析について、考えていきたい。

3. 抗微生物薬の適正使用に向けたデータマイニング手法の活用と未来への展開

北海道大学大学院薬学研究院

今井 俊吾

抗微生物薬などによる副作用の要因分析に用いられてきたロジスティック回帰分析は、副作用発現に関連する独立因子を同定できる利点を有するが、複数の因子間の相互関係を吟味することは難しい。決定木 (decision tree; DT) 分析はデータマイニングの代表的な手法の一つであり、マーケティング等の分野で汎用されている。本手法の最大の特徴は、予測する従属変数 (例: 副作用あり/なし) と関連の強い順に独立変数 (例: 昇圧薬の併用あり/なし) が抽出され、ツリー状のモデルが形成される点である。つまり、利用者は構築されたフローチャートの質問に回答していくだけで、「複数の要因の組み合わせによる相互関係」を考慮した副作用発現割合を簡便かつ定量的に推定できる。このことから、DT分析は抗微生物薬の副作用リスク推定にも応用できる可能性がある。

演者らの研究グループでは、これまでバンコマイシン (vancomycin; VCM) による腎機能障害発現割合推定モデルやガンシクロビルによる好中球減少症・血小板減少症のリスク推定モデルを構築し、DT分析の有用性を検証してきた。例えば、演者らが構築したVCMによる腎機能障害リスク推定モデルでは「トラフ値15mg/L以上かつ昇圧薬併用あり」の患者群では、その発現割合が70%と極めて高値である一方、モデルで抽出されたリスク因子をいづれも持たない患者群では5.2%と、比較的低値であることが明らかとなっている (J Eval Clin Pract. 2019; 25: 163-170)。さらに、最近ではDTモデルの予測する変数を「副作用あり/なし (名義変数)」から「薬剤投与量 (連続変数)」に置き換えることで、薬物動態に関連する様々な因子の影響を考慮した薬剤投与設計アルゴリズムが構築できる可能性を見出している。実際、演者らが構築したVCMの初期投与設計アルゴリズムの活用により、従来の手法よりも高精度な初期投与設計が可能であることが示唆されている (Biol Pharm Bull. 2020; 43: 188-193) (注: AUC

ベースの投与設計には対応していない)。

このように、DT モデルの活用は抗微生物薬の適正使用に向けたエビデンス創出のための新たなアプローチとなる可能性を秘めている。一方、その臨床応用にはいくつかの乗り越えなくてはならない課題がある。本講演では演者らのこれまでの研究成果とともに、過去の研究の問題点を打破するために取り組んでいる「新たな展開」についても紹介する予定である。

本講演を通じて、抗微生物薬の適正使用に寄与するエビデンス創出のための「解析アプローチの未来」について、参加者と議論していきたい。

4. 抗菌薬適正使用支援プログラムの評価におけるベンチマークの確立に関する研究

昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

前田 真之

抗菌薬適正使用支援プログラム (antimicrobial stewardship program; ASP) を医療機関で実践していく上で、その活動評価は重要である。多くの医療機関において ASPs の評価として抗菌薬使用のモニタリングが実施されており、defined daily doses (DDDs) や days of therapy を入院患者のべ日数 (patient-days; PD) で補正したものが指標として用いられている。特に、カルバペネム系薬は広域スペクトルを有し、その有効性および安全性の高さから各種重症感染症のみならず経験的治療においても頻用されることから、過剰使用による耐性菌の増加が懸念されるため継続的な使用モニタリングによる評価が必要な薬剤である。

DDDs/PD は簡便に集計可能であり、その経時的な変化をモニタリングすることで、対策の効果を測定することができる。簡便な一方で、本指標の最大の問題は、施設内で使われた薬剤量の総和を患者数で除したものに過ぎないため、入院患者背景、病院の特性にも大きく影響を受けてしまうことからベンチマークとして機能させることが困難な点にある。この問題は、施設間比較はもとより、単施設の経時変化の解釈をも困難なものとしてしまう場合がある。例えば、カルバペネム系薬をはじめとする広域抗菌薬は使用される病態や疾患 (適応症) が限定されるため、入院する患者の背景や疾患に変化があると使用量も変化する。また、DDD 設定値の変更、病床稼働率や平均在院日数の変化といった抗菌薬適正使用とはほぼ無関係の要因によって DDDs/PD が増減するということが起こりうる。

米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention) は standardized antimicrobial administration ratio (SAAR) という指標を新たに開発・運用している。SAAR は、集計された抗菌薬のナショナルデータに基づいて算出され、抗菌薬の系統ごとに病院および病床の特性を加味した標準化/予測使用量と、実際に使用された量の比をとることで、抗菌薬使用の多寡が評価できるという指標である。当然ながら、米国の使用量データを元に算出された SAAR を本邦でそのまま適用することは困難で

ある。そこで本研究では、本邦における病院の特性や入院患者の背景を加味した抗菌薬使用評価指標の確立を目的とし、診療群分類包括評価 (DPC) データを用いて、医療機関の特徴を反映させた標準化カルバペネム使用メトリクス構築を行った。内容については発表時に詳述したい。

シンポジウム 19 ウィズコロナ時代の呼吸器感染症マネジメント

1. 肺炎全般

防衛医科大学校病院医療安全・感染対策部¹⁾、防衛医科大学校内科学講座 (感染症・呼吸器)²⁾

藤倉 雄二¹⁾²⁾

2020 年になり急速な勢いで世界中に拡散した COVID-19 は、日常における肺炎診療に大きな影響を与えている。

2020 年 (令和 2 年) の人口動態統計 (概数) をみると、肺炎による死亡は大きく減少している。2020~21 シーズンはインフルエンザの流行もなく、徹底した感染予防策がウイルス性肺炎や一部の細菌性肺炎の発症自体を大きく減らしたことにより、肺炎による死亡が大きく減少した可能性が考えられる。また、肺炎による入院も減少したことが報告されている。特に軽症例での入院減少が著しい。受診控えによる入院機会の減少や、病床利用制限のため軽症の肺炎を外来で管理する症例が増えたことなどが考えられる。

診断の面でも COVID-19 流行により変化が見られた。一般社会に PCR という言葉が定着し、広く PCR が実施できる環境が整ったことから、自施設の診療現場でも PCR を実施する機会がこれまで以上に増えている。既に複数病原体の遺伝子を対象として、全自動で同時検出できる検査機器が活用されているが、今後このような全自動型の検査機器が臨床現場でより広く活用されることが予想される。遺伝子を検出することにより、これまで容易には同定できなかった微生物も検出されうることから、肺炎の病原微生物疫学の常識が今後大きく変化する可能性がある。

実臨床において、COVID-19 肺炎治療の際には細菌性肺炎の合併を危惧し抗菌薬を empirical に併用することがある。ところが、複数の研究において COVID-19 における細菌感染の合併は (病初期には) 多くないことが報告されており、抗菌薬適正使用の観点から、漫然とした抗菌薬投与を制限する動きがある。実際に臨床所見や検出微生物に基づいた抗菌薬適正使用プログラムを導入したことで、臨床転帰に影響を与えることなく抗菌薬の使用を減らすことができたという報告もある。COVID-19 流行は、その副産物として、通常の肺炎診療における診断、治療を再考する機会を与えている。本講演では COVID-19 流行が肺炎診療に与えた影響や今後のマネジメントの展望を概説する。

2. ウイルス性肺炎 (RSV, HMPV など)

坂総合病院呼吸器科

生方 智

2020 年以降、新型コロナウイルスが全世界的に流行・まん延している中、2020/2021 年シーズンはインフルエン

ザウイルス, RSウイルス (RSV), ヒトメタニューモウイルス (HMPV), 旧型コロナウイルスなどの感染者数は激減しました。考えられる理由として, 世界的な人流の抑制に加えて, これらのウイルスはエンベロープを有する気道病原性ウイルスであり, アルコールに弱い特徴を有していることから, 新型コロナウイルス感染対策が副次的効果を及ぼしたことが挙げられます。しかし, 2021年春以降の動向としてはRSV感染が乳幼児を中心に流行しており, その現象は日本のみならず欧米においても認められています。元来ウイルスは細菌と比較して感染効率がよいという特性がありますが, 新型コロナウイルスワクチンの普及により昨シーズンと比べるとソーシャルディスタンスが変化してきたことなども誘因と考えられます。この事象は社会集団の中で免疫を有さない個体が多くなった場合どのウイルスも流行しうる可能性を示唆しており, 今シーズンのインフルエンザウイルスの動向にも注目する必要があります。

新型コロナウイルス感染症に対するマスコミの報道や医療者側からの啓発活動などをきっかけにして, 世間におけるウイルス感染症全体に対する関心や知識が深まっています。さらに診断の面からも高感度の迅速抗原検査や簡便なPCR法機器が開発され日常臨床で利用されるようになった結果, 風邪≒ウイルス感染症といったあいまいな時代から, 各ウイルスを個別の感染症として考える社会の趨勢が出てきているのではないのでしょうか。一般市民に対する感染対策や啓発, さらに各ウイルス感染の治療の個別化の観点からも, 引き続き各ウイルスを鑑別していく傾向は続いていくことが予想されます。

気道病原性ウイルスに対する治療としては, 新型コロナウイルスに対する特定の抗ウイルス薬は確定しておらず, 重症例においてはステロイドを中心とした抗炎症・免疫抑制治療が有効です。他方, その他のウイルス性肺炎に対するステロイド治療の有効性は証明されていません。抗ウイルス薬は, インフルエンザウイルスにはすでに存在しますが, RSVに関しては発展途上であり, HMPVなどの多くの気道病原性ウイルスに対しては対症療法が中心です。一方, 新型コロナウイルス肺炎以外の成人ウイルス肺炎症例において, インフルエンザ, RSV, HMPVでは細菌感染合併例も多いことから, 特に高齢者に対しては抗菌薬が使用される状況は多いと考えられます。

ウイルス性呼吸器感染症からみたウィズコロナ時代は, 各種検査技術の発展により, 多様なウイルスが目に見えるような形で混在した時代とも考えられます。今回のシンポジウムでは当院データや国内外のデータに文献的な考察も加えて述べさせていただきます。

3. ウィズコロナ時代の結核への対応

山形県立中央病院感染症内科¹⁾, 同 感染対策部²⁾, 同 呼吸器内科³⁾

阿部 修一¹⁾²⁾ 森谷 和則²⁾ 鈴木 博貴³⁾

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が流行してか

ら, 特に発熱や呼吸器症状を有する患者を診療する場合, これまで以上に感染予防策を意識したマネージメントが求められるようになっていく。COVID-19では無症状や軽症の患者が多く, さらに発症前から感染する事例もあることから, 適切な感染予防策がなされなければ, 容易に感染拡大を引き起こしかねないからである。

これまでのCOVID-19以前の呼吸器感染症の診療では, 肺結核の対応が問題となることが多かった。結核菌は飛沫核感染 (いわゆる空気感染) により感染伝播するため, 活動性肺結核が疑われる状況では標準予防策に加えて空気予防策による対応が必要である。しかし, 仮に活動性肺結核にもかかわらず空気予防策が適切に実施されなかった場合, 知らないうちに結核の感染が拡大してしまうということが十分起こり得る。事実, これまでも結核の集団感染事例はいくつも報告されている。

このような結核の感染の拡がりを防ぐには, 何よりも「診断の遅れ」をなくすこと, すなわち早く確実に結核を診断することが重要である。肺結核の典型的な自覚症状としては, 咳や痰, 微熱, 体重減少, 倦怠感などが挙げられる。その時の自覚症状だけではCOVID-19を含む呼吸器感染症との鑑別は困難かもしれない。しかし, 他の多くの呼吸器感染症と異なり, 一般に肺結核は急性ではなく慢性の経過をたどることが多い。したがって, まず病状の経過を正確に聞き取ることが結核を想起するための手がかりとなるだろう。また, 肺結核の診断には胸部X線写真や胸部X線CTなどの画像検査やELISPOTやQFTなどのインターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) などが有用である。一方, 肺結核の感染性の有無を判断するためには, 画像検査やIGRAだけではなく, 喀痰抗酸菌検査, 特に塗抹検査の情報が必須である。ただし, 感染対策を考えた場合, どうしても喀痰を採取する行為そのものが飛沫感染やエアロゾル感染のリスクをはらんでしまう。現在のようにCOVID-19が蔓延している状況下では, 常に無症候性のCOVID-19の可能性を排除できない。したがって, 実際にはまずCOVID-19の除外診断をしてから, 肺結核を含む呼吸器感染症の診断を進めていく方が現実的であると思われる。

山形県の2018年の人口10万人あたりの結核罹患率は6.0であり, 山形県は「低まん延」地域となっている。その一方で, 例えば若年者や外国籍の人が結核に罹患するようなケースも最近目立っている。全体としては確かに結核は少なくなってきたが, 決して消えたわけではない。引き続きCOVID-19の感染拡大が続いている中で, 呼吸器感染症を見たときに「COVID-19ではなかった」で終わりにせず, その中から数少ない結核をいかに確実に見つけ出すかという姿勢が大切であろう。

4. 肺非結核性抗酸菌症のマネージメント up to date

東北大学病院呼吸器内科

山田 充啓

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は SARS-CoV-

2による新興感染症である。本症録を作成時点において、ワクチン接種は進行しているが、致死率を大幅に改善する治療薬は確立しておらず、変異株の問題もあり、依然全世界的な公衆衛生上の問題となっている。演者が調べた限り、非結核性抗酸菌症 (NTM) 患者は、重症化など COVID-19 に関連するリスク因子としては指摘されていない。しかしながら、病状が進行し、肺機能が低下している NTM 患者は他の呼吸器疾患と同様に、COVID-19 罹患時の予後リスクは高いことが想像される。ウィズコロナ時代においては、これまで以上に NTM による慢性進行性の肺構造の破壊、機能低下を防止することに留意したマネージメントが必要と考える。

COVID-19 の蔓延と時期を同じくして、肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症を中心とした肺 NTM 症の管理について、2つの注目すべき動きがあった。一つ目は、米国胸部疾患学会 (ATS) および米国感染症学会 (IDSA) による肺 NTM 症のガイドラインが、2020 年、13 年ぶりに改訂され、ATS/欧州呼吸器学会 (ERS) /欧州臨床微生物感染症学会 (ESCMID) /IDSA の合同ガイドラインが発表されたことである。本ガイドラインでは、肺 MAC 症以外にも、肺 *Mycobacterium kansasii* 症や肺 *Mycobacterium abscessus* 症を含めた 22 のクリニカルクエスト (CQ) に対する推奨がその推奨度とともに示されている。例えば、肺 MAC 症に関する治療に関して、マクロライド感受性肺 MAC 症患者では、クラリスロマイシン (CAM) を含んだレジメンよりもアジスロマイシン (AZM) を含んだレジメンで治療することを、条件付きとして推奨している。この推奨は、治療効果に差異がないものの、AZM が 1 日 1 回投与であること、CAM に比し、薬物相互作用の問題が少なく、特にリファンピシンによる肝薬物代謝酵素の誘導作用により CAM は血中濃度が低下する一方、AZM はその影響がより軽微であることが理由とされている。ただし、本 CQ も含め、推奨の大部分は条件付き推奨であり、今後、欧米と日本の違いも含め、継続的に吟味する必要があると思われる。

二つ目は、上記、新ガイドラインにも記載されている、アミカシンリポソーム吸入懸濁液 (ALIS) が本邦でも製造販売が承認されたことである。菌陰性化率を有意に改善させる効果を認めた、CONVERT 試験の結果を基に、標準的薬剤併用療法による治療が効果不十分であった肺 MAC 症患者が適用対象となっており、標準的多剤併用療法に ALIS を追加して使用する。これまでのアミカシン注射薬との比較試験は行われていないこと薬価が高額であるなど、今後の検討課題はあるものの、肺 MAC 症治療の新しい選択肢として今後の動向が注目される。一方で、結核におけるリファンピシンのように、肺 MAC 症に対する画期的な効果を示す薬剤は未だ登場しておらず、ウィズコロナ時代を踏まえ、NTM 症に対する粘り強い新規薬物の探索、開発が必要と考える。

5. 真菌症

東京病院呼吸器センター

武田 啓太

肺真菌症は様々な背景肺疾患や免疫抑制下に生じる難治性真菌感染症である。コロナ禍では COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA) やムーコル症合併が重症 COVID-19 感染症による死亡率を更に高める疾患として注目されている。そのほか HIV、移植後患者などの免疫抑制患者、COPD などを基礎疾患に持つ COVID-19 患者では、Invasive pulmonary aspergillosis (IPA)、クリプトコッカス症、ムーコル症などの肺真菌症を合併する可能性があり、その診断の遅れは致命的となりうる。

ECMM/IHSAM による CAPA の診断基準が公表された。肺アスペルギルス症としては IPA に分類される。病変部におけるアスペルギルス属の組織侵襲、培養、PCR が重要であり、その他 Lateral Flow Assay、気管支肺胞洗浄 (BAL) の galactomannan 抗原、血清の galactomannan 抗原・β-D グルカン、画像所見、臨床所見が補助診断として使われ、Proven/Probable/Possible の診断に分けられる。アスペルギルス属の検出率は比較的高いが、菌検査だけでは真の感染か colonization かの判別が出来ない。BAL の galactomannan 抗原の感度は高いとされる。一方で血清学的診断の陽性率は 10~20% であり、一般的な IPA と比較し低い。この理由として colonization 例の overdiagnosis の可能性に加え、airway invasion はあるものの血管侵襲までは至っていない状態 (non-angioinvasive) が影響していると推測する。ICU 下の重症 COVID-19 患者において CAPA の発生率は約 10% とされるが、CAPA を合併することで死亡率は 50% を超えることを考慮すると早期の診断治療が望まれる。治療は、本邦のアゾール耐性率は高くないため、アゾール系抗真菌薬が第一選択となりうる。適正な治療期間は現時点では検討が十分でない。

他疾患に合併する肺真菌症と比較し、コロナ下では、気管支鏡検査が院内感染制御の観点から頻回の検査を行うことが難しい点が診断に関する limitation として挙げられるが、診断治療の流れは我々がこれまで肺真菌症診断を行ってきた過程と大きくは変わらない。

背景疾患においては、免疫不全宿主でない患者においても侵襲性肺アスペルギルス症が発症することはインフルエンザに伴う二次性感染でもともと知られていた。また COVID-19 の重症肺炎から回復後、肺の構造破壊を伴う呼吸器疾患に合併する慢性肺アスペルギルス症にも注意が必要な点は COPD や間質性肺炎患者と同様である。

一方、肺アスペルギルス症患者においては、咯血や増悪時の器質化肺炎の際にスリガラス影を呈し、画像上は COVID-19 肺炎の合併を鑑別する必要があることが多い。臨床経過が異なる場合が多いが、感染対策上、COVID 検査結果に治療経過を加えての総合判断が必要になる。

本シンポジウムではウィズコロナ時代の肺真菌症として

主にCAPAの知見に加え、これまでの肺真菌症診療の経験から学んだ肺真菌症を見逃さないためのポイントを提示する。

6. ウィズコロナ時代の呼吸器感染症マネージメントにおけるワクチンの重要性と総括

東京慈恵会医科大学細菌学講座¹⁾、東京慈恵会医科大学バイオフィーム研究センター²⁾、東北大学感染制御インテリジェンスネットワーク³⁾、富山県衛生研究所⁴⁾

金城 雄樹¹⁾²⁾³⁾ 大石 和徳⁴⁾

呼吸器感染症は本邦および世界中で主な死因の一つであることから、呼吸器感染症マネージメントは重要であり、ウィズコロナ時代においてさらに重要性が高まっている。呼吸器感染症をおこす病原体の中でワクチンの適応があるものは限定的であるが、適応となる感染症においてはワクチンの接種により発症または重症化を防ぐ効果をもたらす。成人においては、幅広い年代にて新型コロナウイルスワクチンおよびインフルエンザワクチンの接種、65歳以上では肺炎球菌ワクチンの接種も重要である。

肺炎球菌はグラム陽性の双球菌で、成人の市中発症肺炎の起炎菌として最も頻度が高く、インフルエンザウイルス感染に続発する細菌性肺炎の原因菌としても重要である。肺炎球菌は菌体表層に存在する莢膜ポリサッカライドの構造の違いにより100種類の血清型に分類される。現行の肺炎球菌ワクチンはポリサッカライドベースワクチンであり、65歳以上成人では23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(PPSV23)、小児では13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)が定期接種に用いられている。近年、肺炎球菌の血清型置換により非PCV13および非PPSV23血清型による侵襲性肺炎球菌感染症の増加が懸念されているものの、引き続き、現行ワクチンの接種は重要である。

本発表では、成人におけるウィズコロナ時代の呼吸器感染症マネージメントに重要なワクチンについて、特に肺炎球菌ワクチンを中心に紹介したい。また、最後に本シンポジウムの総括を試みたいと考えている。

シンポジウム 20 免疫不全患者の呼吸器感染症

1. 免疫不全患者の呼吸器感染症：細菌感染症

虎の門病院臨床感染症科

荒岡 秀樹

「免疫不全患者」というカテゴリーを紐解き、理解することは容易ではない。臨床感染症学の成書であるMandell第9版では、総論の部分で免疫不全を以下に大別し、それぞれ感染を起こしやすい原因微生物を列挙している。それらは、好中球減少、障害された粘膜、細胞性免疫障害、液性免疫障害、臓器機能低下、新規薬剤(BTK阻害剤、JAK-STAT阻害剤、PI3K阻害剤)である。本シンポジウムの前半では、各免疫不全の要因において、呼吸器感染症の原因となりうる細菌を整理する。

シンポジウムの後半では、いくつかの細菌をとりあげ、特徴的な病態と最新の治療法について考察する。Pseudo-

monas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Viridans-group streptococciを予定しているが、時間が許せばCOVID-19後やインフルエンザ感染後の2次性細菌感染についても触れてみたい。

2. 免疫不全患者における肺真菌症の診断と治療

亀田総合病院呼吸器内科

中島 啓

肺真菌症は免疫不全患者に発症する日和見感染症として、早期診断と治療が重要な疾患である。免疫不全状態としては、HIV陽性患者、悪性腫瘍患者(特に血液悪性腫瘍)、ステロイドや生物学的製剤を投与中の患者などが挙げられる。代表的な微生物としては、アスペルギルス、クリプトコックス、接合菌、ニューモシスチスがあり、そのほか、多彩な真菌によって生じる。

免疫不全患者に発症する肺アスペルギルス症として、特に血液悪性腫瘍患者で問題となる侵襲性肺アスペルギルス症が重要である。白血病や抗がん治療による骨髄抑制、ステロイド大量長期療法、免疫抑制薬や生物学的製剤投与などの状態を有する患者で、広域抗菌薬が無効な胸部異常陰影を認めた場合に侵襲性肺アスペルギルス症を考慮する。症状としては、急激な発熱、全身倦怠感などの全身症状を認め、呼吸器症状を伴う場合もある。胸部画像では、単発性あるいは多発性の結節影、浸潤影、あるいは空洞性陰影を呈する。血清診断では、β-D-glucanやアスペルギルスGM抗原を用いるが、近年はBALF中のアスペルギルスGM抗原の有用性が報告されている。確定診断は、病理組織学的診断または無菌検体や肺生検組織からの培養陽性で行う。近年アゾール耐性のAspergillus fumigatusの増加も報告されており、侵襲性肺アスペルギルス症は、肺接合菌症や免疫学的異常で起こる器質化肺炎との鑑別も必要である。よって、状態が許せば気管支鏡検査で確定診断を試みる事が重要である。当院では、積極的に気管支鏡検査を行っており、自験例を示して診断と治療について解説する。

ニューモシスチス肺炎は、細胞性免疫が障害された免疫不全患者に発症する日和見感染症である。免疫不全患者が呼吸器症状を呈し、両肺にびまん性のスリガラス影や浸潤影を認めた場合は、ニューモシスチス肺炎を疑う。非侵襲的補助診断としてβ-D-glucanが有用である。確定診断には、誘発喀痰やBALFを用いて、Diff-Quik染色やGrocott染色など鏡検でニューモシスチスを検出する必要がある。しかし、非HIV-PCPの場合は病変部の菌量が少なく、鏡検による確定診断が難しく、実臨床ではPCR法やLAMP法を用いて検出を行うことが多い。治療の第一選択薬はST合剤である。非HIV-PCPに対するステロイドの使用については議論のあるところだが、近年は肯定的な報告も増えており、非HIV-PCPの炎症反応の強さを考慮すると、個人的には適切なステロイドの使用が重要と考えている。ST合剤は有害事象が多く治療継続が困難な場合も少なくないが、近年は、本邦を主体に有害事象が減らすためにST合剤の低用量治療の報告も出ている。

免疫不全患者の肺真菌症は、進行すると重篤になることが多く、早期診断と治療が重要である。自験例を交えながら、肺真菌症のマネジメントについて考察する。

3. 免疫不全者の抗酸菌感染症

慶應義塾大学医学部感染症学教室

南宮 湖

抗酸菌は結核菌・らい菌・非結核性抗酸菌 (NTM) から構成される。日常臨床の中で、免疫不全者に合併する抗酸菌感染症として結核・NTM が重要となる。免疫不全者の抗酸菌感染症を考えるポイントとして1 免疫不全の病態に抗酸菌感染症が合併する場合と2 抗酸菌感染症を契機に宿主の免疫不全が判明する場合が挙げられる。1 免疫不全の病態に抗酸菌感染症が合併する場合免疫不全を来す病態として、疾患により免疫不全を来す場合と医療行為に伴い免疫不全を来す場合に大別される。目の前の患者が「免疫不全」を有していると考えた場合に「物理的なバリア障害」「好中球減少 (好中球機能低下)」「細胞性免疫不全」「液性免疫不全」に分類して病態を整理して考えることが重要である。細胞内寄生菌である抗酸菌は細胞性免疫不全が最もリスクとなり、次に好中球減少・液性免疫不全がリスクとして挙げられる。細胞性免疫はT細胞が中心的な役割を果たし、細胞性免疫不全の代表的疾患としてHIV/AIDSが挙げられる。細胞性免疫不全を来す医療行為として骨髄移植や免疫抑制薬が挙げられる。特に、近年の治療法の発展に伴い、免疫に影響を及ぼす多様な治療法が開発されている。従来から抗酸菌感染症のリスクとして報告されていたステロイドや殺細胞性抗がん剤や生物学的製剤に加えて、近年では、免疫チェックポイント阻害薬による抗酸菌感染症の発症・増悪も報告されている。PD-1阻害薬等の免疫チェックポイント阻害薬の投与によりT細胞応答が活性化し、感染防御免疫能が増強され、抗酸菌感染症に対して保護的に作用されることも期待されていた。しかし、結核がPD-1阻害薬の新たな副作用として認識されるようになり、今後、さらなる病態の解析が待たれる。2 抗酸菌感染症を契機に宿主の免疫不全が判明する場合1に比較して、頻度は稀であるものの、抗酸菌感染症を契機に宿主の免疫不全が判明する場合がある。特にTh1を中心とする細胞性免疫の一連のシグナル伝達に先天的に異常が生じるメンデル遺伝型マイコプラズマ肺炎 (MSMD) が背景疾患として隠れている場合がある。MSMDを起こす責任遺伝子として、IFN- γ IL-12に関連する遺伝子が報告されている。これらは先天性疾患であるため、多くは小児科領域で発見されるが、GATA2異常症などは稀に、成人発見例もあるため、非典型的な臨床病型に遭遇した場合には専門家へのコンサルトが望ましい。従来、成人で発症する播種性NTM症はHIV/AIDS患者に発症するものが大多数であると理解されていたが、近年、明らかな免疫不全を有さないにも関わらず、播種性NTM症を発症した患者の一部から抗IFN γ 中和自己抗体が検出されることも多く報告されている。本シンポジウムでは、上記を中

心に免疫不全者の抗酸菌感染症に関する最新知見をレビューする。

4. 臓器移植/免疫抑制状態におけるウイルス感染症

東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野

平間 崇

癌化学療法の普及、生物学的製剤の適応拡大、基礎疾患を有する者の増加により、免疫抑制状態にある患者を診察する機会は増加傾向にある。本シンポジウムでは、臓器移植におけるウイルス感染症の治療と予防について事例を踏まえて説明する。

臓器移植後に最も多いウイルス感染症はサイトメガロウイルス (CMV) 感染症である。いったん発症すると治療に難渋するケースもあるが、移植後においてはリスク層別化がなされ予防投与や先行治療が標準化しつつある。一方、EBウイルスは臓器移植後にリンパ増殖性疾患に関与するため、潜伏感染するB細胞を標的とした治療を行う。

免疫抑制には原発性免疫不全症といった疾患と臓器移植のように免疫抑制療法によって免疫抑制状態を意図的に維持されているものがある。抗ウイルス薬は新規薬剤が次々に開発されているものの、全てのウイルスに対応できるわけではない。そのため、免疫抑制療法中のウイルス感染症では、免疫抑制剤の減量を検討する。また、薬剤相互作用に注意した治療法、ウイルス感染症に合併する細菌感染症や真菌感染症の対応も行う。

臓器移植におけるウイルス感染症の予防は、治療法が確立されていないことから、重要な位置付けとなっている。しかし、世界的流行に至った新型コロナウイルス COVID-19 ワクチンは、mRNA ワクチンという従来の常識を覆しての開発であるため未知数な部分が多く、免疫抑制剤を要する臓器移植患者ではその安全性や有効性はわかっていない。そのため、臓器移植のなかでも最も免疫抑制剤を多く服用する肺移植患者において、COVID-19 ワクチンの有用性と安全性を調べる臨床試験を実施についても報告する (jRCT 1021210009)。

シンポジウム 21 非結核性抗酸菌症—長期管理の時代へ

1. 慢性下気道感染症と非結核性抗酸菌症

複十字病院

古内 浩司

本邦を含む多くの国において、特に中葉舌区の気管支拡張を特徴とする結節気管支拡張型の肺非結核性抗酸菌 (Nontuberculous mycobacteria ; NTM) 症が中高年女性を中心に増加していることが報告されている。気管支拡張症が肺NTM症の原因となるとともに、画像所見の長期観察より、肺NTM症自体も気管支拡張の発症・進展に寄与する可能性が示唆されており、両者は密接に関係していると言える。また、本邦の死亡統計解析により、女性の気管支拡張症の死亡増加の時期に一致して、気管支拡張症による死亡数も増加していることが明らかとなっており、肺NTM症後の気管支拡張症が問題となっている可能性が示

唆される。本邦において、この「肺 NTM 症による気管支拡張症」は今後注目していくべき病態であるが、今回のテーマである慢性下気道感染と肺 NTM 症との関連を考える上でも重要な概念と思われる。慢性下気道感染は、気管支拡張症の病態を説明する vicious cycle 仮説において、中心的な位置づけにある。様々な一般細菌感染による定着、慢性感染が起こりうるが、特に重要と考えられているのが緑膿菌であり、緑膿菌による慢性感染は気管支拡張症において肺機能や健康関連 QOL の低下、頻回の増悪や予後不良などと関連することが報告されている。また、近年は 16 srRNA の検索などによって従来の培養法では検出されない細菌種を含めた網羅的な解析が可能となっており、この細菌叢のバランスが宿主の免疫細胞との相互作用を介して疾患の経過に影響している可能性が示されている。日常診療において、肺 NTM 症の経過中においても多彩な慢性下気道感染を併発することが経験される。肺 NTM 症の診療において、定期的な一般細菌検査は必ずしもされていないため、その全体像は明らかではないが、本邦からの報告では、肺 MAC 症患者 275 例のうち 45.1% (124 例) で慢性感染を認め、原因菌としては MSSA、緑膿菌、アスペルギルス属の順で多いことが示されている。また、慢性緑膿菌感染を有する肺 MAC 症患者では、気管支拡張の重症度スコアが高いこと、そして健康関連 QOL が低下していることが報告されている。以上より、肺 NTM 症においても高頻度に慢性下気道感染を認めること、そして、肺 NTM 症による気管支拡張と関係していることが推測されるが、その臨床的意義ははっきりしていない。本シンポジウムでは、これらの点について、他の文献や当院のデータも踏まえて考察したい。

2. 肺非結核性抗酸菌症患者に合併する肺アスペルギルス症

東京病院呼吸器科

鈴木 純子

肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症の推定罹患率は今や結核の罹患率を超え、呼吸器感染症の中では外来診療で遭遇する機会も多い疾患となった。しかし、診断後標準治療を行うことで多くが治癒する結核とは異なり、肺 NTM 症は菌の検出と同時に治療開始とならない例も多く、また、ガイドラインで示される治療法をおこなっても完全治癒は困難であり、治療に反応して治療を終えても再発や再感染も多く、治療開始以降も長期にわたる管理が必要な感染症である。肺 NTM 症の経過で発症してくる肺アスペルギルス症の多くは慢性肺アスペルギルス症 (CPA) に分類され、その合併頻度は 3.9~11% と報告されている。合併のリスク因子は患者側要因として、男性、高齢、肺気腫、線維空洞型、有空洞例、低アルブミン、low body mass index、菌側の要因として、*Mycobacterium kansasii* 例、*Mycobacterium abscessus* 例、経過として持続排菌例に多いとの報告がある。診断は他の肺疾患を基礎疾患に持つ症例と同様であるが、CPA の画像所見として多く見られる空洞や浸

潤影は肺 NTM 症にも認められる所見であり、肺 NTM 症患者の喀痰培養で *Aspergillus* が検出されても、colonization もあるため確定診断とはならない。NTM 合併 CPA は、喀痰抗酸菌所見に合致しない症状や画像の変化、アスペルギルス抗体なども参考に、総合的に判断することが必要となる。CPA 合併の肺 NTM 症は肺 NTM 単独例に比較し予後が悪いとする報告が多く、合併を診断した後は CPA の治療を導入する必要がある。NTM 治療で用いられるリファンピシン (RFP) は CYP2C19/CYP3A4 誘導することから、CPA の治療の中心となる Voriconazole (VRCZ) や Itraconazole (ITCZ) などの Azole 系抗真菌薬の濃度を著しく低下させるため、RFP と VRCZ は併用禁忌、ITCZ は併用注意となっており、CPA 治療を開始する例では、事前に RFP は中止する必要がある。NTM 症に合併の肺アスペルギルス症として、CPA の報告はこれまでも日本からははじめとして多くあるが、当院では近年、NTM 症に合併のアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) 例を複数例経験している。NTM 症の増加に伴い、アレルギー素因を持つ患者などでは、NTM 症に合併する肺アスペルギルス症例の病型として ABPA も考慮すべきと考えられる。本シンポジウムでは自験例を示しながら、文献的考察を交えて、NTM 症に合併する肺アスペルギルス症の管理のポイントを考えてみたい。

3. 非結核性抗酸菌症と間質性肺炎

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

萩原 恵里

肺非結核性抗酸菌症 (NTM 症) は近年では基礎疾患のない中高年女性の割合が多くなっているが、COPD や気管支拡張症等の先行呼吸器疾患が NTM 症リスクとなることも知られている。間質性肺炎 (IP) においても、NTM 症の発症リスクを高めるという報告もあるが、IP に合併した NTM 症の報告は少なく、発生頻度や患者背景、臨床経過に関しては依然明確にされていない。IP は、以前から病態に基づく分類が複雑で、近寄りにくいという印象をもたれることも多かったと思うが、近年治療薬の登場により、進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (PF-ILD) という概念が確立してきて、病因・病態に関わらず疾患挙動に基づいて進行性線維化 IP をまとめて PF-ILD と呼び治療対象としようという動きになってきている。我々の施設の 5 年間での PF-ILD に合併した NTM 症 20 例の特徴をみると、頻度は約 1% で平均 68.8 歳、男性：女性 2：3、BMI は 20.3kg/m² であり、年齢や BMI は NTM 症全体と同等であったが、男性割合や喫煙割合がやや高かった。特発性肺線維症 (IPF) が 6 例、特発性非特異性 IP (NSIP) 1 例、分類不能型 IP6 例、上葉優位型 (PPFE) 2 例、膠原病関連 IP が 5 例と病態に関わらず合併を認めた。これら 20 例の最大の特徴は、NTM 症のいわゆる NB 型・FC 型の分類に属さない、分類不能な画像所見を示すことであり、嚢胞周囲や牽引性気管支拡張周囲の軽度な consolidation やすりガラス陰影など、病変の部位や拡がりも明確に特定す

ることが困難な例が半数を占めた。これらの陰影は、見逃されやすい上にIPの悪化や肺癌、また肺アスペルギルス症など他感染症との鑑別を要し、注意が必要と考えられる。既報告でも、IPFでのNTM症合併頻度は約2%との報告があり、明らかに一般人口の頻度よりも多いと思われる。陰影も非典型的なことが多いとの報告がみられ、症例報告では多発腫瘤影を呈したりする陰影なども報告されている。実際、IPに合併する肺結核でも陰影はconsolidationが中心の非典型的なものが多いと言われており、今後は肺結核よりもNTM症の合併の問題がより重要になってくると思われる。60歳未満のPF-ILDでは脳死肺移植の適応となる場合もあり、NTM症合併は移植の周術期リスクに大きく影響するだけでなく移植肺にも感染がおよびグラフト機能が損なわれる恐れがあるため、完全に管理されていることが必要であり、適切な診断と治療が大変重要になる。今までこの分野の報告は少なかったものの、ここ数年で症例報告を中心に増えてきており、今回は自験例の提示も含め、PF-ILDを主とするIPを基礎疾患としたNTM症の特徴についての報告をまとめて共有したい。

4. 慢性閉塞性肺疾患と抗酸菌症

新潟大学医歯学総合病院感染管理部

茂呂 寛

慢性閉塞性肺疾患（COPD：chronic obstructive pulmonary disease）の病態においては、慢性炎症に伴う気道壁の肥厚や気道内腔の狭小化により、気流の閉塞に結びつくほか、粘膜上皮や気管支腺の杯細胞増殖による気道分泌物の増加が認められる。こうした肺の構造的損傷や機能障害により、環境中の微生物を含む気道分泌物の除去が困難となることから、COPDは肺非結核性抗酸菌（NTM：nontuberculous mycobacteria）症の重要な危険因子になり得るものと予想される。Al-Houqaniらの2012年の報告によると、肺NTM症を対象とした既報告18編中、COPD合併例の比率は11%から69%と報告により大きな幅が見られた。このうち、対象症例数が最大を占めたPrevotsらによる米国からの報告では、肺NTM症1,812例のうち背景疾患としてCOPDの併存を28%で認めていた。国内における疫学調査では、COPDの有病率は高齢者になるほど高くなる傾向が示され、また未診断の症例が多く含まれることが示唆されている。一方、肺NTM症の発症頻度は増加傾向にあり、やはり本人が気づかないまま健康診断などの機会でも偶然発見される場面もしばしば経験されることから、潜在的にこれらの病態を併せ持つ症例が多数存在している可能性も否定できない。COPDと肺NTM症はいずれも慢性の経過を辿るが、長期におよぶ消耗性の病態として、咳嗽、喀痰、全身倦怠感や体重減少など、両者に共通の症状も多く認められる。さらに、肺NTM症において、一部の菌を除き確実な治療効果を期待できるような抗菌治療法が確立されていないことから、これら二つの病態の併存は、長期管理において大きな負担となることが予想される。両者を同時に治療の対象とした場合、COPDに対し

て用いられる吸入ステロイド薬やマクロライド系薬の単剤投与などの治療法は、肺NTM症の経過に好ましくない影響を及ぼす可能性も考えられ、また肺NTM症に対する複数薬による抗菌治療が副作用や他剤との相互作用で問題となる場面も予想される。このように、高齢化社会を迎え、肺NTM症の発症頻度が増加傾向にあるわが国においても、これら二つの病態の関係を改めて捉え直すことは、重要な課題と考えられる。本講演では、既報告の紹介や自験例の提示を交え、肺NTM症における長期管理の課題を再考する機会としたい。

5. ウイルス感染症と抗酸菌症

防衛医科大学校内科学講座（感染症・呼吸器）

君塚 善文

ウイルス感染症と抗酸菌症との関係は、一方向的ではなく「ウイルス感染症により抗酸菌症の発症・増悪への影響があるか」という視点と「抗酸菌症によりウイルス感染症の発症・増悪への影響があるか」という2つの視点が存在する。

前者として代表的なものは、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）やヒトT細胞リンパ腫ウイルス（HTLV-1）感染症であろう。これらのウイルス感染症による細胞性免疫不全を介して日和見感染症が高率に出現し、有意に抗酸菌感染症を起こしやすくなることが知られている。教科書的にはこの病態における非結核性抗酸菌症は全身播種性や複数菌種の同時感染症などを呈することが知られているが、現在の治療の進化や免疫不全の程度によって頻度や臨床像は多様であり、今後病態の傾向も変遷していくことが予想される。抗酸菌症の長期管理の時代においてはこれらのウイルス感染症のスクリーニングは必ず検討されるべきであろう。

一方、後者において、特に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的な流行を背景に、抗酸菌症あるいは気管支拡張症がCOVID-19などのウイルス感染症への罹患や重症化のリスクになるかは懸念すべき点であるが、現時点で抗酸菌症の罹患が既存のウイルス感染症の発症や増悪へ影響を与えるという明確な報告はされていない。ただし、抗酸菌症に続発する呼吸機能低下や低栄養、るい瘦といった病態は罹患や増悪に悪影響を及ぼすおそれがあり、引き続き慎重な観察を要するであろう。また、2020年にはウシ型結核菌（*Mycobacterium bovis*）から作られるBCG（カルメット・ゲラン桿菌）の小児への定期接種の有無、使用する株の状況によって、COVID-19による感染者数および死者数に国ごとに違いがみられるという報告がされ、にわかに抗酸菌抗原を用いた免疫能の賦活化技術について注目が集まっている。

以上のように、ウイルス感染症と抗酸菌症との関係は複雑、かつ大変興味深いものであり、本講演ではこれまでの知見をまとめる。

シンポジウム 22 コロナ禍における HIV 感染症

1. コロナ禍における HIV 検査の受診状況について

東京都新宿東口検査・相談室

城所 敏英

【HIV 検査の意義】2014 年国連合同エイズ計画 (UNAIDS) は、2030 年までにエイズの流行を終結させるために、90-90-90 ターゲットを掲げた。

90-90-90 とは、HIV 感染者の 90% が自らの感染を知り、HIV 感染を知った人の 90% が抗レトロウイルス治療を受け、治療を受けている人の 90% が体内のウイルス量が低く抑えられているということである。この最初の 90 を担っているのが HIV 検査である。

HIV 感染症の特性として、感染から AIDS 発症までの期間が長期にわたる。感染をより早く知り治療につながることは、感染者の予後を大きく向上させる。また、感染拡大防止にとっても大きなメリットである。

【HIV 検査と COVID-19 の流行】検査の機会、保健所及び特設会場、医療機関、郵送検査などの自己検査がある。

COVID-19 流行前の 2019 年の HIV 感染者 (AIDS 未発症) 報告数は 903 件だったが、保健所等での HIV 検査陽性数は、431 件と 47.7% を占めている (ただし、これは報告数 (届出数) に占める割合ではない)。

ここでは、保健所及び特設会場での HIV 検査の受診状況について、COVID-19 流行による影響をみていく。

保健所等での HIV 検査は、エイズ動向委員会の報告によるとここ 10 年間では年間 10 数万件で推移してきた。2019 年は 142,260 件であった。これに対し COVID-19 の流行が始まった 2020 年は 68,998 件と半減した。

その要因として、COVID-19 流行による受診控えもあるが、実施機関の保健所が HIV 検査を中止したことが大きいと思われる。委託業務として保健所職員が直接関与することが少ない特設会場と保健所を比較すると、保健所をみの件数は 2019 年 105,859 件→2020 年 46,901 件、特設の件数は 36,401 件→22,097 件で、減少率は保健所の 44.3% に対し、特設は 60.7% と減少幅が少なかった。このことは、COVID-19 対応のため保健所職員が HIV 検査に関与できなかったことを示している。

また、検査を実施した施設でも、密を避けるため検査定数を縮小するなどしていた。

【これからの HIV 検査の課題】これからの HIV 検査を進めていくうえで、医療機関での検査の充実、増加している郵送検査のプレテストとしての意義を高め確認検査に結び付ける仕組みの整備が求められている。こうした取り組みの拡充とともに確認検査の場として、匿名・無料で実施されている保健所等での HIV 検査の役割も重要となる。

COVID-19 の流行で地域の感染症対策の拠点として保健所の存在が改めて認識され、充実・強化が求められている。HIV 検査においてもそのことが強く求められる。

参考：平成 2 年度 HIV 検査受診勧奨に関する研究班 (土屋班) 報告

2. HIV 陽性者の生活習慣について

東京医科大学病院臨床検査医学科

四本美保子

HIV 陽性者の生活習慣について、EACS (European AIDS Clinical Society) ガイドラインには Lifestyle Interventions という独立した章が設けられており、食事カウンセリング、運動の奨励、禁煙の 3 点について詳細に記載されている。言うまでもなくこれらは全て、生活習慣病の予防の目的である。HIV 陽性者は、実際の高齢化に加えて治療の毒性、喫煙などのライフスタイル、持続的な免疫機能失調などの影響を受けて、老化が早まり様々な合併症を若年から合併することが指摘されている。HIV 陽性者と HIV 陰性者の余命予測の差は抗 HIV 療法の進歩によって縮まったものの、合併症のない期間の差は 16 年間と 2003 年から変わらないことが報告されている。最近の抗 HIV 薬は効いて当たり前、長生きできる予測も当たり前、という中で、いかに健康に歳をとるかということが QOL や生命予測に関わる重要な課題となっている。抗 HIV 療法の副作用として体重増加が注目を集め、糖尿病や CVD の増加が懸念されている中で、生活習慣の改善は重要なポイントである。コロナ禍において HIV 陽性者の生活習慣がどのように変化したかについては一概に傾向をいうことはできないが、重要な生活習慣である服薬に関しては概ね保たれているようである。様々な制限を受けた生活がどのくらい続くかにかかわらず、日々の生活習慣に気を配り「自分の健康を自分でコントロールすること」をサポートすることが、定期的に HIV 陽性者とかかわる医療従事者の重要な役割の一つとなってきている。

3. HIV 感染予防のトピック：PrEP について

国立国際医療研究センター病院

水島 大輔

世界の HIV 予防では、HIV 曝露前予防投薬 (pre-exposure prophylaxis : PrEP) が注目され、その取り組みが進んでいる。PrEP は、抗 HIV 治療薬のテノホビル・ジソプロキシルフル酸塩/エムトリシタピン (TDF/FTC) の合剤を HIV 感染の高リスク者が一日一回一錠内服を継続する予防法で、アドヒアランスが良好であれば HIV 感染をほぼ 100% 予防できる。近年では、公衆衛生的なレベルでの新規感染者の明らかな減少が PrEP の普及とともに報告されており、WHO でも PrEP を HIV 新規予防法の重要な戦略に位置付けている。PrEP の内服法・薬剤についても研究が進み、男性間性交渉者 (men who have sex with men : MSM) においては、性行為の 2~24 時間前に 2 錠の TDF/FTC を内服し、その 24 時間、48 時間後に 1 錠ずつ内服し、これを性行為のたびに繰り返す on demand PrEP が国・地域によって推奨されている。薬剤に関しても TDF/FTC の副作用を軽減したテノホビル・アラフェナミドフル酸塩 (TAF) /FTC を用いた一日一回一錠の daily PrEP の TDF/FTC も 2020 年に米国で PrEP 用の使用が承認されている。世界の PrEP

の進展と比較して、日本における PrEP の取り組みは周回遅れの状態にある。日本エイズ学会が 2018 年に TDF/FTC の PrEP 用の使用に関して公知申請を行ったが、現時点では承認に至っていない。一方で、PrEP の認知度は近年国内でも MSM を中心に急速に高まっており、TDF/FTC や TAF/FTC の安価なジェネリック薬をインターネットで購入し自己判断で PrEP を行う MSM が急増している。HIV 感染者が PrEP を行うと薬剤耐性ウイルスが生じる可能性があるため、PrEP の開始前および 3 か月毎に HIV 感染を否定する必要があるが、検査を受けない“自己” PrEP 実施者の増加により、薬剤耐性ウイルスの報告も散見されており、正しい PrEP の情報提供が必要である。2020 年 5 月より PrEP のジェネリック薬を HIV/性感染症検査および副作用モニタリングの腎機能検査とセットで処方する民間クリニックが出現し、以後、同様のサービスを提供するクリニックが複数出現しており、PrEP の実施者はさらに急増している。このようなクリニックによる PrEP の普及は、適正な PrEP の利用を促すものとして期待され、特に、前述のクリニックで提供されるオンライン診療による PrEP (tele-PrEP) は、地域による PrEP 提供の偏りも解消する可能性を秘めている。本発表では、PrEP のエビデンスと臨床のトピックを紹介するとともに、日本における PrEP の現状を概観する。

4. ポストコロナにおける HIV 研究の今後

国立国際医療研究センター臨床研究センター

杉浦 互

3 大感染症と言われる HIV だが、我が国では諸外国と比して罹病率が低いこともあり国民の関心はさほど高くない現実がある。COVID-19 禍では、さらに関心が薄れるとともに平時には見えてこなかった諸課題が顕在化しており、そのことを踏まえて、いずれは迎えるポストコロナ時代に求められる HIV 対策や研究について考察したい。

SARS-CoV-2 と HIV-1 どちらも一本鎖プラス鎖 RNA ウイルスであり、mRNA 構造を持つことが知られている。この 2 つのウイルスは、標的とする細胞、宿主免疫応答そして病態、その全てにおいて異なっている。しかし両者の生活環を見ると、いずれも mem brane fusion による標的細胞への侵入から始まり、構造タンパクの合成には protease が、核酸の複製には RNA polymerase (HIV は DNA/RNA dependent) を必須とする点は類似している。このこともあり COVID-19 禍初期においてはいくつかの抗 HIV-1 薬が COVID-19 の治療薬候補として期待されたが、有効性は実証できていない。しかし、35 年に及ぶ抗 HIV 薬開発で培われた知見は間違いなく COVID-19 の治療薬開発に有用であるとともに、SARS-CoV-2 の生活環や病態の解析研究からの学びは更なる HIV の病態の理解や根治・根絶の研究に繋がることと期待される。

COVID-19 禍では従来 HIV の診断を担っていた保健所が COVID-19 対応業務で荷重な負担がかかっていることと、感染リスクを恐れて検査希望者が訪問を避けたことな

どから、保健所における HIV 検査数が大きく落ち込み、診断の遅れに繋がる事態を招いている。これは保健所を核とした現行の検査体制の脆弱さを露呈しており、この学びからポストコロナに向けて HIV 検査体制の見直しをする必要がある。例えば様々な制約から日本は自己診断キットが承認されていない。また郵送検査についても相当に時間をかけて「検討」はされているが、いまに至るまで結論もなく、承認されてもいない。一方実社会では郵送検査の需要は高まっており、そこには理想と現実の大きな乖離が生じている。COVID-19 禍はこのような形骸化した現状を見直す良い機会であるが、それはしっかりとした evidence に基づくことが重要である。これは治療においても同様であり、人流や対面での交流が制限されるなか、従来の規制や概念に囚われずに遠隔医療や IoT の活用を加速することが必要であろう。

シンポジウム 23 節足動物が媒介する感染症

1. つつが虫病

福島県立医科大学医学部感染制御学講座¹⁾、北福島医療センター²⁾、沖縄県立中部病院感染症内科³⁾

仲村 究¹⁾ 藤田 博己²⁾ 成田 雅³⁾

原 靖果¹⁾ 丹野 大樹¹⁾ 金光 敬二¹⁾

つつが虫病は *Orientia tsutsugamushi* を起因菌とするリケッチア症であり、ダニの一種であるツツガムシによって媒介される。農作業中などに草むらでツツガムシの幼虫に吸着され感染することが多く、ダニの発生時期と人間の活動が重なる時期に患者が多く発生する。アカツツガムシ、タテツツガムシ、およびフトゲツツガムシの 3 種が *O. tsutsugamushi* を媒介し、それぞれのダニの 0.1~3% が病原体を保有するとされている。フトゲツツガムシは寒冷な気候に抵抗性を有し、東北・北陸地方の患者発生は、幼虫孵化期の秋に加えて、越冬後の春~初夏にもおよぶ。また、タテツツガムシも秋~初冬に孵化し、この時期に関東~九州地方を中心とした患者発生に関係している。ツツガムシは一世代に一度だけ、卵から孵化した後の幼虫期のみ宿主動物に吸着する。その後の発育期は土壤中で昆虫の卵などを摂食して生活する。つつが虫病の血清型には、Kato, Karp, Gilliam, Irie/Kawasaki, Hirano/Kuroki, Shimokoshi の 6 標準型が存在する。商業的検査機関による検査では旧標準 3 型の Kato, Karp, Gilliam に対する抗体価の測定を実施しているが、これらの以外の血清型についても測定が必要な症例が存在する。つつが虫抗体陽性 69 例の検討では、半数程度の症例で旧標準 3 型よりも Irie/Kawasaki 型、Hirano/Kuroki 型、Shimokoshi 型のいずれかの抗体価のほうがより高値となっていた。また、一部の症例は旧標準 3 型が陰性であり、つつが虫病の診断に至らない可能性が示唆された。これと合わせて、痲疲の PCR 検査による病原体遺伝子の直接検出も可能である。特に、複数の血清型に対する抗体価が同程度高値となっているような症例では最終的な感染病原体の型別判断のため、痲疲 PCR 検査は重要である。課題としては痲疲 PCR 検査を実

施出来る施設が一部の地域の衛生研究所などに限られ、診療医の随時の判断による検査提出が難しいことがある。上述の6血清型の抗体価測定および痲痲PCR検査が可能な施設が増えることは、今後のつつが虫病の正確な診断および治療に繋がると考えられ、本発表では実際の症例を示しながらこれらについて述べたい。

2. デング熱の最近の話題

東京都立墨東病院感染症科

岩淵千太郎

蚊媒介感染症は、媒介蚊の生息環境により世界中で診られる感染症である。日本国内もインバウンドの増加や、媒介蚊の生息域の北限が拡大することにより大きな注目を集めている。

その中でも、デング熱は2014年に、東京都の代々木公園を中心に国内流行が拡大したことは記憶に新しい。

その後のチクングニア熱、ジカ熱の流行と共に、蚊媒介感染症は、2020年に開催予定であったオリンピック、パラリンピック2020東京大会では多数の来日者に伴って流行が懸念される疾患として注意がされていた。

しかし、2019年末からのコロナウイルス流行により、国内国外の移動が極端に制限される状態となった。人流が制限されることでデング熱の国内届出数も減少した。2020年の感染症法に基づく届け出数は43件と例年に比べて非常に少なかった。

国外の流行状況は変わらず、注意すべき疾患であることには変わらない。今後、コロナウイルスの制圧と共に、国内外の交流が復活することで、また国内のデング熱患者が増加すると考えられる。

本シンポジウムでは、デング熱の診断、治療と、国外でのデング熱自体のコントロールについて報告したい。

3. 日本紅斑熱の知っておくべき臨床像

千葉大学医学部附属病院感染症内科

谷口 俊文

日本紅斑熱は *Rickettsia japonica* が原因となるリケッチア感染症の1つであり病原体を保有するマダニに刺傷されることで感染する。近年は4月～10月の間に発生が見られるが発生時期に地域差やその年の天候などにも影響を受けるため、春から秋にかけての長い期間注意が必要となる。感染症発生動向調査では2007～2019年には2,726例の届出があり、三重県が最多で、次いで広島、和歌山、鹿児島、島根、熊本である。近年では、福島、新潟、栃木、茨城、石川、滋賀、奈良等でも報告されており、感染地域も広がっていると考えられる。媒介マダニとして、これまでに3属8種がリストアップされており *R. japonica* の分離は、タイワンカクマダニ、ツノチマダニ、キチマダニ、ヤマアラシチマダニおよびフタトゲチマダニの5種から、遺伝子検出のみはタカサゴチマダニ、オオトゲチマダニおよびヤマトマダニの3種からとされている。野山に入ったときにこれらのマダニに刺傷され、感染する。

潜伏期間は2～8日間で、発熱、発疹を主訴として、多

くの患者にマダニの刺し口、黒色痲痲 (eschar) がみられる。発疹は四肢から体幹に広がり、手掌や足底にもみられる。他には肝機能障害、頭痛、そして播種性血管内凝固症候群 (DIC) も2割程度報告されている。

検査は遺伝子検出と、血清診断 (ペア血清) がある。遺伝子検出では、刺し口の痲痲がもっとも検出がよく、次いで紅斑部生検、そして劣るが急性期血液となる。刺し口の痲痲は刺傷部位の痲痲をピンセット等ではがす。県衛生研究所などに保健所を通して検査の依頼をする。

日本紅斑熱の治療にはテトラサイクリン系の抗菌薬が著効を示す。注射薬ではミノサイクリン、経口薬ではミノサイクリンやドキシサイクリンを用いる。テトラサイクリン系の抗菌薬が服用できない場合には、キノロン系抗菌薬の有効性が報告されている。日本紅斑熱を疑った場合には検査結果を待たず、直ちに抗菌薬の投与が推奨される。

4. SFTS について

東北医科薬科大学医学部感染症学教室

今井 悠

・はじめに重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome : SFTS) は、SFTS ウイルス (SFTSV) によるマダニ媒介感染症である。2013年1月に日本におけるSFTS患者が報告されて以降、25の都府県で580程度の症例が報告されている (2020年12月30日時点) が、その多くは西日本からの報告である。東日本での報告例は東京都の1例のみで長崎県での感染が疑われる患者である。しかし報告がない地域でもリスクがあり、SFTSについて知っておく必要がある。・特徴国内での発生は毎年5～10月に多い。潜伏期間は主に5～14日間で、主な症状は発熱や消化器症状、頭痛、筋肉痛である。さらに意識障害等の神経症状や出血症状 (歯肉出血や下血等) を合併することがある。身体所見では表在リンパ節腫脹や上腹部の圧痛がみられることがある。血液検査では白血球減少や血小板減少、生化学検査ではAST、ALT、LDH等の上昇がみられる。主な鑑別疾患はリケッチア症や成人スチル病、血管内リンパ腫などである。病態は未だに不明なところも多いが、高炎症性サイトカイン血症による血球貪食症候群や多臓器障害が本態である。生存例では発症から1週間程度で改善傾向となり2週間程度で治癒する。死亡例では呼吸循環不全、播種性血管内凝固症候群などの多臓器不全をきたす。予後不良因子は高齢と中枢神経障害、SFTSV量高値、診断と治療の遅れが挙げられる。治療法で確立されたものはないが、ファビピラルの効果も期待されている。リバビリンは効果が期待された薬剤であったが、治療効果はないとされる。ステロイドの有効性に関しては議論があり、使用による侵襲性肺炎アスペルギルス症などの二次感染の合併症が増えうる。有効なワクチンは存在しないが、開発が進められている。・動物におけるSFTSV感染とヒトへの感染事例 SFTSVは経卵性伝播と水平性伝播により、自然界で維持されている。現時点でヒト、イヌ、ネコ以外の発症動物はみつかっていないが、野生動物では

イノシシ・シカ・アライグマや家畜ではウシ・ブタ・ヒツジ・ヤギ・ウマ等の感染が明らかとなっている。ネコやイヌが感染して発症すると SFTS に特異的な症状を呈する。これらのネコやイヌとの接触で SFTSV に感染し発症したヒトの事例が確認されている。無症状の動物が SFTSV の感染源になるかは不明だが、感染予防のためには体調不良のネコやイヌには直接触れないことが重要である。私も飼っている猫がおり、留意する次第である。最後に SFTSV が自然界に存在する地域で生活する人々は感染のリスクにさらされている。マダニ媒介性感染症ではあるが、動物による SFTSV の感染拡大は公衆衛生上の問題である。SFTSV は様々な生物を巻き込んだ感染症であり、各分野の研究者が協力して総合的な対策を検討する必要がある。

5. ダニ媒介脳炎とダニ媒介脳炎ワクチン

長岡赤十字病院総合診療科¹⁾、市立札幌病院感染症内科²⁾

尾玉 文宏¹⁾²⁾

ダニ媒介脳炎 (TBE) は、主にマダニ刺咬により感染するダニ媒介脳炎ウイルス (TBEV) 感染症である。非特異的な症状後に治癒する軽症から、髄膜脳炎から致死的な経過をたどる重症まで様々な経過をとる。TBEV の遺伝子型はヨーロッパ型、シベリア型、極東型の主に 3 種類に分類され、極東型による TBE では致死率 20% 以上とされている。日本国内では 1993 年以降、北海道において 5 人の TBE 患者の発生が報告されており、うち少なくとも 2 人が死亡している。また過去には北海道において確定診断に至っていなかった TBE 患者の存在が示唆されている。

ヨーロッパでは年間 2,000~3,000 人前後の発生が報告され、TBE 感染予防のワクチンとして FSME-IMMUN と Encepur が一部の国々において使用されている。オーストリアなどでは集団予防接種の開始とともに TBE 患者の減少を認め、免疫原性に加え実際の感染予防効果が確認されている。日本国内では海外での感染予防を目的として一部のトラベルクリニックにて未承認薬として接種が行われている。

ヨーロッパ製のワクチンにより、極東型に属する北海道の TBEV への感染予防効果が期待されている。市立札幌病院では 2016 年に国内 2 例目となるダニ媒介脳炎患者を診療したことを受け、2017 年 4 月より主に北海道内での感染の予防を目的として FSME-IMMUN の接種を開始し、16 歳以上に対する FSME-IMMUN の有効性と安全性の評価を目的とした研究を実施した。ワクチン 2 回接種後の抗 TBEV 中和抗体価が得られた 106 人のうち、89 人 (84.0%) にワクチン接種後の抗体陽転化を認めた。ワクチン接種後の局所反応は 47.6%、全身反応は 17.4% に認めた。重篤な副反応は認めなかった。

国内では北海道において TBEV が常在し、マダニ媒介感染症の病原ウイルスとなりうる。FSME-IMMUN は日本人においても有効で安全なワクチンであり、北海道で発

見された TBEV 株に対する感染予防に有効と考えられる。

シンポジウム 24 One Health の視点からみた食品媒介寄生虫症

1. 国内のアニサキスおよびクドアによる食中毒

東京都健康安全研究センター微生物部

鈴木 淳

2013 年にアニサキスやクドアなど一部の寄生虫に関する項目が食中毒事件票の病因物質・種別欄に独立し、食中毒統計において個別に集計されるようになった。その結果、アニサキスを原因とした食中毒 (アニサキス食中毒) は、2013 年に 88 件であった国内報告数が 2020 年には 387 件に増加した。さらに 2018 年以降では、カンピロバクター、ノロウイルスによる食中毒件数を超え最多件数となり、これまで以上にその対策が求められるようになってきた。一方、2011 年に食中毒原因物質に指定された主にヒラメに寄生する *Kudoa septempunctata* に関しては、事業者によるヒラメの出荷前検査などの管理が行われるようになり、本クドアを原因とする食中毒は減少傾向である。

都内のアニサキス食中毒事例では、約 78% の事例で魚介類の喫食後 12 時間以内に発症しており、検査に供した 94.0% の虫体が *Anisakis simplex sensu stricto* と同定されている。さらに、ほとんどの事例が患者 1 名の孤発事例で、他の細菌やウイルスによる食中毒と異なり家庭内での食中毒事例も多い。原因食品は、都内ではサバの喫食による事例がほぼ毎月発生し、特に「しめさば」の喫食による事例が 2011 年から 2017 年では 32.8% を占めていた。また、例年、秋に生サンマの喫食によるアニサキス食中毒の増加により、報告数は 9 月または 10 月に最多となる傾向が認められているが、2018 年は初カツオを原因食品としたアニサキス食中毒により 5 月が最多報告数となった。一方、*K. septempunctata* による食中毒の特徴は、ヒラメの喫食後 4、5 時間後に一過性の下痢と嘔吐で、症状が一過性であることからクドアがヒトの腸管に寄生しないと考えられている。本症の原因究明には患者が喫食したヒラメの検査を行うのが最も確実で、喫食後 5 日を経過した糞便検査による *K. septempunctata* 遺伝子の検出は困難な場合が多い。また、近年、メジマグロに寄生する *Kudoa hexapunctata*、カンパチに寄生する *Unicapsula seriolae* などによる下痢症が散発的に発生し、その対策が課題となっている。

海産魚に寄生するアニサキスとクドアは海中で生活環が回っていることから、陸上養殖魚でない限り、これら寄生虫の魚への感染を防ぐことは極めて困難である。そのため食中毒防止には冷凍・加熱により死滅させることが最も有効である。しかしながら、冷凍処理や加熱調理に向かない魚介類も存在することから、食中毒のリスクを把握するために継続した寄生調査も必要と考えられる。

2. 食肉・ジビエから感染する寄生虫

熊本県阿蘇保健所¹⁾、岐阜大学応用生物科学部²⁾

松尾加代子¹⁾²⁾

食肉を介して人に感染する寄生虫は数多く知られている

が、我が国における現状は報告も少なく、実態が広く知られているとはいえない。そもそも家畜がどのように飼育され、と畜の際にどのような検査を受け、食肉として流通していくのか、獣医師であっても説明出来る者は限られてくる。医療者であればその情報量は市井の消費者と変わらないと考えられる。一口に家畜と言っても、牛と豚では飼育方も出荷までの肥育期間も異なるし、牛であっても最初から肥育牛として育てられるか、乳牛や肉牛繁殖用として使役の後、廃用され食肉となるのかで外界での寄生虫との接触期間は大きく変わってくる。鶏肉にしてもブロイラーと地鶏では飼養環境が違う。最近まで知られていなかった生の馬肉の摂食によって起こる住肉胞子虫（サルコシステイス）による食中毒にしても、海外で住肉胞子虫に感染した馬が輸入され、国内で肥育の後、と畜、流通することで生じたと考えられる。食肉流通、食生活の変化に伴って寄生虫症も遷ろう。家畜・家禽由来食肉ですらそのような状況の中、昨今では増え過ぎた野生鳥獣をいわゆるジビエとして食肉利用しようとする動きが推進されている。野生鳥獣であれば、種、食性、環境によって寄生虫相も多種多様であると考えられるが、詳細が不明であるため人への影響についても未知の領域であると言わざるを得ない。

食肉の生食リスクについては、平成23年に焼肉店で発生した出血性大腸菌 O-157 による子供を含む5名の死者を伴う食中毒事件を受け、厚生労働省が生食用牛肉の規格基準として、肉塊の表面から深さ1cm以上の部分までを60°で2分間以上加熱と定めたが、この方法では筋肉深部に潜む寄生虫は無傷で残る。家畜であれば、と畜時に1個体ずつと畜検査員（獣医師）による検査が行われるが、基本的に肉眼検査であるため外観に異常が無ければ筋肉内部の寄生虫はここでも見逃される事になる。野生鳥獣の解体においては、検査すら義務ではなく、現場でどのような病変、寄生虫が検出されているのかもわからないことが多い。古くから狩猟獣肉として食されてきたイノシシ肉やシカ肉などが近年になって肺吸虫症の原因食品となることが明らかになるなど寄生虫学的にもジビエについては看過できない状況である。

演者がこれまで経験してきた家畜、ジビエの人獣共通寄生虫症（住肉胞子虫、トキソプラズマ、肝蛭、肺吸虫など）の現状について報告するとともに食肉の生産、流通についても紹介したい。

3. わが国における食品媒介条虫症

国立感染症研究所寄生動物部

森嶋 康之

日本国内における寄生虫症の発生状況は、感染症発生動向調査（四類：エキノコックス症・マラリア、五類：アメーバ赤痢・クリプトスポリジウム症・ジアルジア症）および食中毒統計調査（病因物質としてクドア・サルコシステイス・アニサキスのほか、「その他の寄生虫」にクリプトスポリジウム・サイクロスポラ・肺吸虫・旋尾線虫・条虫を例示）によって把握されることになっている。しかし、前

者は届出制度が周知されたが、後者に関しては食品媒介寄生虫を病因物質として食中毒事例を届け出ることへの認識が十分普及しているとはいえず、個々の食品媒介寄生虫症の発生状況を統計から知ることは難しい。

そこで各研究グループは、自他の検査データや収集しえた症例報告数に基づく発生推定を試みてきた。たとえば2010～2014年、感染研が医療機関から依頼を受けて分子同定したテニア症（無鉤条虫・有鉤条虫・アジア条虫のテニア属3種のいずれかによる腸管感染症）は平均12例/年、裂頭条虫症（日本海裂頭条虫などによる腸管感染症）は平均18例/年であった。同じ期間、医中誌 Web で検索された症例を数えると（ここでは診断から発表までの時間差を無視している）、テニア症は平均4.2例/年、裂頭条虫症は平均17例/年であった。いうまでもなく、検査数は一施設での実績であり、発表症例数もバイアスの存在を否定できない。したがって、我々がこれらを用いて標準的な発生状況を推定した際は、上述バイアス（さらにテニア症に関しては、当該期間内に予期しない原因種の一時的流行が発生している）を考慮し、テニア症は20例以下/年、裂頭条虫症は100～200例/年という数値を採用した（IASR2017：38：69-70）。

最近ではレセプトデータベースを用いた推計もおこなわれている。医療機関を受診した寄生虫症例にはユニークな傷病名コードが付与されるので、これを抽出することでその疾患の発生動向を把握しようとするものである。比較的利用しやすい商用データベースである株式会社JMDCのレセプトデータベースから上記と同じ期間の発生数を推計すると、テニア症は平均571例/年、裂頭条虫症は平均190例/年となり、テニア症の推定結果に大きな乖離が認められた。レセプトデータベースは疾病の発生動向を推定するためのパワフルなツールではあるが、記載された診断名は絶対的なものでなく、感染源などの背景情報も付随しない。そのため従来の見解とのあいだに差異が生じた場合、推定値には複数の解釈が成立してしまう。

本発表ではこれまで感染研で取り扱ってきた症例を中心に、文献検索により得られたデータも踏まえながら、わが国における食品媒介条虫症の発生状況を紹介する。

4. 寄生虫症血清診断の現場からみた食品媒介寄生虫症

宮崎大学医学部感染症学講座寄生虫学分野¹⁾、宮崎大学産業動物防疫リサーチセンター²⁾

丸山 治彦¹⁾²⁾

宮崎の寄生虫研究室が抗寄生虫抗体検査を手広くやっているそもそものきっかけは、今をさかのぼる35年前、肺吸虫症やアニサキス症などの免疫診断の方法を寒天ゲル内二重拡散法（オクタロニー法）から multiple-dot ELISA 法に変更したところ、早く結果が出ると依頼した担当医に喜ばれ、院内から院外、さらに宮崎県外九州外へと、検査を依頼する医療機関が広がったからである。現在は、プライマリスクリーニングは株式会社エスアールエル、精査が宮崎大学という分業体制ができています。そういう経緯で、

宮崎大学医学部寄生虫学分野で実施している検査のほとんどが血清抗体検査で、一部に形態学的同定、パラフィン切片 DNA からの遺伝子診断が含まれる。対象の虫種は蠕虫、いわゆる「によろよ系」で、中でも虫体や虫卵が容易に検出できないものが中心である。具体的には、肺吸虫症、トキソカラ症、顎口虫症、マンソン孤虫症、肝蛭症などである。そしてこれらはすべて、食品由来の人獣共通感染症である。近年のこれらの疾患の傾向をまとめると、顎口虫症、マンソン孤虫症、肝蛭症は症例数に増減のトレンドはないが、肺吸虫症とトキソカラ症は低下傾向にある。肺吸虫症では日本人症例が減ったために外国人症例が目立つ結果になっており、しかも出身国が多様化する傾向にある。2020年には同一事業所で研修しているカンボジア人技能実習生にウエステルマン肺吸虫症の集団感染が報告された。今後も同様の症例が発生するおそれは高いと考えられる。トキソカラ症でも外国人症例が散見され、輸入感染症が疑われる症例も存在する。肝蛭症は、症例数に有意の増加傾向はないが、かつて主要なリスクファクターとされていた「小規模ウシ肥育農家」の比重が低下し、「感染野生シカ」による環境汚染の重要度が増していることを示唆する症例が出てきている。わが国のシカはニホンシカもエゾシカも高率に肝蛭に感染しているため、これからも肝蛭症は発生し続けることは間違いない。講演では、肝蛭症治療薬であるトリクラベンダゾール錠（国内未承認）の使用経験についても発表する。

共催シンポジウム 1 SARS-CoV-2 とインフルエンザ～私達は どう 挑む～

1. われわれは新型コロナウイルス感染から何を学んだのか？

大阪大学免疫学フロンティア研究センター

宮坂 昌之

2. インフルエンザと新型コロナはどこが違うのか？—臨床医の立場から—

廣津医院

廣津 伸夫

共催シンポジウム 2

多職種連携で解決する NTM 症～antimycobacterial stewardship の実践へ向けて

肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症は環境常在菌である NTM による慢性感染症で、無症状者から肺機能障害を伴い時には死に至る重症者まで様々な臨床像を呈します。近年の疫学調査にて、本邦における肺 NTM 症の罹患率や死亡者数は結核を上回っていることが報告され注目を集めています。2020年にはATS/ERS/ESCMID/IDSAにより肺NTM症に関する診療ガイドラインが発表され診断や治療の指針が示されているものの、質の高いエビデンスが乏しい分野であり、解決すべき課題も指摘されています。一般的に肺NTM症の薬物治療には、①診断が確定しても明確な治療開始基準がない、②年単位の長期間にわたる複数薬剤の使用を要する、③同じ薬剤でも病状により使用法が異

なる、④薬剤による副作用が多い、⑤必ずしも治療効果が高いとは言えない、⑥治療期間が明確に定められていない、などの特徴があり、一旦開始されれば患者への負担は大きいものになります。また、治療開始後も治療効果の判定や副作用の評価、薬剤耐性の確認のために定期的な喀痰検査や受診は必須です。近年、一般細菌による感染症診療では Antimicrobial Stewardship が注目され、その実践に医師、薬剤師、臨床検査技師、看護師などが多職種からなる Antimicrobial Stewardship Team を結成し、それぞれの専門的な知識や技能を活かして取り組むことの有用性が明らかにされてきました。本シンポジウムではチーム医療としての取り組みが必ずしも進んでいるとは言えない、慢性難治性感染症である肺 NTM 症の診療において、多職種連携による Antimycobacterial Stewardship の可能性を探るため、医師、臨床検査技師、薬剤師、それぞれの立場から肺 NTM 症へかかわるポイントについて発表いただき、連携の意義やそのあり方について討論いただきます

第 367 回 ICD 講習会

1. COVID-19 の病態

防衛医科大学校病院医療安全・感染対策部¹⁾、同内科学講座（感染症・呼吸器）²⁾

藤倉 雄二¹⁾²⁾

COVID-19 では、ウイルスによる直接障害と、それに引き続き起こるサイトカインストームや血栓症が病態を形成する重要な因子となる。一部の症例では発症後肺炎を呈し、さらにその一部で重篤な呼吸不全や多臓器不全のため集中治療を要する。高齢者、慢性呼吸器疾患、肥満や糖尿病などいくつかの基礎疾患では重症化リスクが上昇することが知られており、病態を理解する一助となる。

COVID-19 がどのような機序でサイトカインストームを惹起するのか、また致命的経過をたどる時にはどのような分子機構が働いているのか、完全には明らかになっていない。しかし、抗 IL-6 受容体抗体が重症化抑制に一定の効果がみられること、また COVID-19 では、肺障害に対し保護的に作用する ACE2 を標的として感染することから、これらの分子はサイトカインストームの形成に大きく関与している可能性がある。また、これらの強い炎症反応により産生させる液性因子は T 細胞の疲弊を誘発する可能性があり、より SARS-CoV-2 の排除が困難となり、さらなる炎症増強の原因となりうる。これらの過剰な免疫反応は臨床的には ARDS として表現され、さらに微小血管障害を伴う血栓を併発しやすい点で、より重症な呼吸不全を生じると考えられる。

COVID-19 に伴う肺炎・肺障害の臨床経過において特徴的なのは、画像上の異常所見や肺コンプライアンスの変化に比例しない極度の低酸素血症であり、かなり進行するまで呼吸困難を訴えにくい症例があることである。いわゆる happy hypoxia (silent hypoxia のほうがより適切な用語だろうか) として知られる現象であり、これが COVID-19 の (特に在宅・宿泊療養施設での) 管理を非常に難しくし

ている。Happy hypoxia について現在まで明確な説明がなされていないが、微小血栓による広範囲の換気血流不均等とそれに伴う低酸素血症にも関わらず、初期には肺コンプライアンスが保たれることによって換気量はむしろ増大し、CO₂貯留が起りにくいことが一因と考えられている。

本講演では、その時点でわかっている内容をふまえ、COVID-19 の病態についての概説を試みる。

2. COVID-19 診断のための検査

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

石井 良和

COVID-19 の診断には主として遺伝子検査が用いられている。我が国では、遺伝子検査を微生物検査に積極的に活用してこなかった。しかし、COVID-19 の診断に対する RT-PCR などの遺伝子検査の有用性が広く認識され、医療機関や衛生検査所などで広く利用されるようになった。ただ、これまで遺伝子検査のことを良く理解していなかった検査技師が、急に遺伝子検査の担当になることも少なくなかったのは事実である。COVID-19 は RNA ウイルスということもあり、一度 DNA に逆転写した後に遺伝子を増幅する工程に入らなければならない。RNA は DNA と比較すると物理的および科学的に不安定で、その取り扱いには熟練が必要であるとされている。また、当初は陽性コントロールの入手が困難で、検査結果の評価ができなかった。現在では、フルプロセスコントロールを含め、様々な陽性コントロールの入手が可能となっている。これら陽性コントロールを適切に使い分けることによって、検査工程を段階ごとに評価・検証することができるようになっている。

我が国では、COVID-19 の診断に SARS-CoV-2 の nucleocapsid protein などのタンパク質に対する抗体を用いた抗原検査も利用されている。抗原検査は定性的および定量的検査に分類できる。定性検査は POCT として使うことができるが、その感度は遺伝子検査と比較すると劣ることが知られている。一方、定量検査は専用の機器を必要とするが、遺伝子検査にほぼ匹敵する感度を有している。ただ、遺伝子検査と異なり、2021年6月22日時点で抗原検査用のフルプロセスコントロールが市販されていない。このことは ISO 15189 が求められている、1年間に複数回の外部精度管理の受審ができず、認定施設に不利益が生じかねないことが危惧される。

また、体外診断用医薬品として認められていないが、抗 SARS-CoV-2 抗体による検査法も利用可能である。抗 SARS-CoV-2 抗体検査も定性的および定量的検査法が開発されている。定性検査は POCT として、定量的検査は抗 SARS-CoV-2 抗体の変動を調べることができる方法である。

私たちは SARS-CoV-2 の検出に関する様々な検査法に関する検討を進めてきた。本講演では、私たちのこれまでの検討結果もとに、COVID-19 の診断に関する各検査法の特徴と応用に関して注意が必要な点に関して解説する。

3. COVID-19 の治療

大阪大学大学院医学系研究科感染制御学講座

忽那 賢志

COVID-19 の経過は、発症から1週間程度は風邪様症状や嗅覚・味覚異常などの症状が続く。この時期はウイルス増殖期と考えられるため、抗ウイルス薬・中和抗体薬によって増殖を抑えることが理にかなっていると考えられる。また、感染者の2割は肺炎が増悪し、炎症反応が過剰に起こることによって重症化する。この時期は過剰に起こった炎症を抑えるためにステロイドなどの抗炎症作用を持つ薬剤を使用するのが合理的と考えられる。つまり、現時点では新型コロナウイルス感染症の病期に合わせて「抗ウイルス薬・中和抗体薬」と「抗炎症薬」を組み合わせで行うという考え方になってきている。発症早期では抗ウイルス薬の効果が期待されるが、重症化してからは効果が期待されない。一方、抗炎症薬も発症早期では効果は期待できず、重症化してからの使用が推奨される。本講演では、2021年10月時点における COVID-19 の治療薬のエビデンスについて整理し、各薬剤の臨床的な役割について考察する。

4. ワクチンの現状と問題点

聖マリアンナ医科大学感染症学講座

國島 広之

2019年末、COVID-19 が中国湖北省武漢市で確認され、以降国内外を含めてパンデミックとなり、2021年8月までに2億人を超える罹患者数と400万人以上の死亡者数が報告されている。わが国では2020年には、医療施設での感染対策にも関わらず、多くのクラスターが発生し、多くの人命が失われた。そのようななか、多くの研究者らの懸命の努力により、通常では考えられないスピードで COVID-19 に対するワクチンが開発・上市された。先行する欧米の効果を鑑みながら、わが国でも医療従事者や高齢者から優先接種が行われ、罹患者ならびにクラスターの減少に大きな効果がみられている。

現在、主に接種されている COVID-19 ワクチンは、mRNA ワクチンのほか、ウイルスベクター、組み換えたんぱく質などを用いたワクチンがあり、それぞれの有効性と副反応については、慎重に評価する必要がある。一方で、個々のワクチン接種の判断において、誤った情報に基づくワクチン忌避にならないように社会全体で丁寧に情報共有を行う必要がある。また、ワクチンの有効性は明らかなものの何れのワクチンと同様にブレークスルー感染がみられることから、医療施設においてはワクチン接種の有無に関わらず、日ごろからの感染対策を継続することが重要である。

今後、中長期的な COVID-19 ワクチンの有効性や副反応の確認、新たな新興・再興感染症に対するワクチン開発も重要となる。COVID-19 は人間開発指数からも人類にとって大きな影響がみられ格差拡大に繋がっていることから、社会全体で感染症対策を考える必要がある。

5. ポストコロナ時代にむけて感染対策の課題～高齢者介護施設の現状と今後～

東京医療保健大学大学院医療保健学研究科感染制御学

菅原えりさ

COVID-19のパンデミック下で、医療施設内のクラスターを多く経験した。とりわけ、高齢者介護施設のクラスターは多く発生し、2021年6月で約3倍の発生数(厚労省)が報告されている。高齢者介護施設の感染対策については、介護保険法に基づいた基準で委員会の設置や担当者の専任、そして年2回の研修会の実施、さらには「施設外の感染管理等の専門家を委員として積極的に活用することが望ましい」とされていた。元より高齢者介護施設に有資格の感染制御担当者が常勤していることはまれで、医療施設に従事するICNやICDが関連する施設や地域連携の枠組みの中で連携している場合もあるが、少数派であったと考えられた。感染対策の基本は言うまでもなく標準予防策と感染経路別対策の実行であるが、高齢者介護施設では今回のパンデミック下でこれらの基本が正しく実行されていないことが露呈したとともに、基本が脆弱なところにCOVID-19対策を求められ、混乱と不安の中での日々を送ったのである。一方、高齢者介護施設は家庭的であることが重要視され、医療施設で実施される感染対策がなじまない場合もある。しかし、ポストコロナ時代は、高齢者介護施設の特長も踏まえた上で、基本的な感染対策を身に付け定着させることが課題であることに間違いはない。この春の介護報酬改定でも、3年をめぐりに感染防止への取り組みについて強化が求められ、具体的な動きとなることが予想される。高齢者介護施設の感染対策の質向上のためにやるべきことは多く、ICDやICNはその役割を期待されるが、熱意や使命感だけに頼ることのない仕組みが求められる。

一般演題

004. 千葉県におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)感染症患者数の推計

国立感染症研究所¹⁾、千葉県衛生研究所²⁾、千葉県院内感染対策地域支援ネットワーク³⁾、千葉大学医学部附属病院⁴⁾

門倉 圭佑¹⁾²⁾ 山岸 拓也¹⁾ 松井 真理¹⁾
菅井 基行¹⁾ 柴田 幸治³⁾ 村田 正太⁴⁾
猪狩 英俊⁴⁾

【目的】近年、国の感染症発生動向調査において、千葉県内の医療機関から報告されたカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: CRE)感染症の患者報告数が増加しており、当該感染症の患者数が真に増加しているか調べるため、県内におけるCRE感染症患者数推移の推計を行った。【方法】2015年1月～2018年12月までに感染症発生動向調査システム(NESID)に報告された県内の医療機関におけるCRE感染症患者およびCRE感染症への対応や発生状況に関する質問紙を作成

し、県内医療機関へ呼びかけを行い、賛同した98医療機関から得られた同期間のCRE感染症患者の情報をを用い、Capture-Recapture法(以下C-R法)を応用し、県内全体のCRE感染症患者数を推計し、NESIDの感度を算出した。【結果】質問紙調査ではCRE感染症患者数は2015年から2017年まで28から66へ増加し、2018年には56と前年より減少していた。C-R法では、県内全体の推計CRE感染症患者数は80から110へ増加しており、NESIDの感度は毎年80%～88%と算出された。【考察】千葉県内の2015年から2018年の推計CRE感染症患者数は毎年80例～110例ほどであり、年々増加している可能性が考えられた。また、C-R法により推計したCRE感染症患者数から算出したNESIDの感度は概ね80%で年によるばらつきが乏しく、安定した傾向が認められた。この報告割合とNESID報告から、今後数年間は千葉県内のCRE患者数推計が可能であると考えられた。

005. 第三世代セフェム耐性大腸菌と肺炎桿菌のFaropenem感受性の検討

東京医科大学微生物学分野¹⁾、聖路加国際病院感染症科²⁾、順天堂大学医学部³⁾

石川 和宏¹⁾²⁾ 上原 由紀²⁾³⁾ 犬飼 達也¹⁾
森 信好²⁾ 中村 茂樹¹⁾

【目的】ESBL、AmpC産生腸内細菌科細菌に対してディスク法の感受性をもとにFaropenem(FRPM)を使用することがある。本研究ではFRPMのディスク法とMICの相関を求め臨床効果を検討した。【方法】2020年1月1日～6月30日の間に当院で検出された第3世代セフェロsporin耐性大腸菌と肺炎桿菌を用い、微量液体希釈法によりFRPMのMIC測定及びディスク法との相関を求めた。FRPM使用例の臨床効果をチャートレビューした。【結果】菌の内訳は大腸菌45株(ESBL40株、AmpC5株)、肺炎桿菌9株(ESBL8株、AmpC5株)、検体は尿(33株)、血液(13株)、喀痰(5株)、創部(3株)だった。FRPMのMIC分布はESBL産生菌でMIC \leq 1 μ g/mL(76%)、MIC2 μ g/mL(13%)、MIC>2 μ g/mL(11%)、AmpC産生菌はMIC \leq 2 μ g/mL(83%)、ESBL/AmpC産生菌はMIC8 μ g/mL(100%)だった。ディスク径とMICの相関関係はr=-0.83で比較的良好だった。FRPM使用は13人で全例とも他剤から変更されていた。年齢中央値82歳、男性46%、膀胱炎2例、前立腺炎または腎盂腎炎10例(菌血症合併4例)、菌血症1例で全てESBL産生大腸菌でMIC \leq 2 μ g/mL(100%)だった。治療期間の平均は29日間でFRPM使用は22日間だった。臨床的再燃は28日以内(0例)、90日以内(2例)で膀胱炎、腎盂腎炎でMICは0.5、1 μ g/mLだった。【結語】ESBL単独産生株のFRPM感受性は良好で、ディスク法でも臨床判断に影響はないと思われた。一方AmpC産生株や投与終了後の再燃については注意が必要と考えられる。

008. 20～30歳代の抗菌薬の捉え方・受療行動に関する調査

国立研究開発法人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⁾、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合臨床感染症学分野²⁾、国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院国際感染症センター³⁾

藤友結実子¹⁾ 具 芳明²⁾ 大曲 貴夫¹⁾³⁾

【目的】薬剤耐性 (AMR) は不適切な抗菌薬使用が原因の1つと考えられている。レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) に基づいたサーベイランスでは、どの年代も男性よりも女性の方が抗菌薬の使用量 (DDD/1000 住民/日) が多く、特に20～39歳の女性の使用量が多かった。この理由を探るため、抗菌薬の捉え方や受療行動に関する調査を行った。【方法】20～29歳、30～39歳男女別に各1,000例、合計4,000例を対象にインターネット調査を2021年2月に実施した。【結果】この1年間に病院やクリニック (歯科を含む) を6回以上受診したと回答したのは、男性22.6%、女性36.1%であり女性の方が受診回数が多かった。受診時に抗菌薬を処方されたと回答したのは、男性38.6%、女性38.4%であった。抗菌薬を処方された理由がかぜと回答したのは男性40.2%、女性24.3%であった。病院やクリニックで抗菌薬の処方を希望したことがあるのは男性22.2%、女性18.3%であった。かぜをひいた時にすぐに受診するのは男性11.6%、女性8.4%、体調が悪い時はがまんせずに薬を飲んだ方がよいと思うのは男性31.2%、女性39.8%であった。【考察】調査結果から、1回あたりの受診で抗菌薬を処方される割合に男女差はなく、受診回数の違いが抗菌薬の使用量の男女差の原因と考えられた。より効果的に抗菌薬適正使用を進めるためには、感染症や抗菌薬の捉え方、受療行動も考慮したメッセージを検討する必要がある。

010. 気道感染症に対する経口抗菌薬処方割合の変化 (2014～2019年度) : レセプトデータを用いた後向きコホート研究

東京大学医学部附属病院感染症内科¹⁾、自治医科大学附属病院総合診療内科²⁾、同 感染症科³⁾

橋本 英樹¹⁾²⁾ 神田 直樹²⁾ 畠山 修司²⁾³⁾

【背景】2016年策定のAMRアクションプランにより抗菌薬の適正使用が推進されている。本邦の抗菌薬処方動向の経時変化について、過剰処方リスク因子別の検討は少ない。【方法】三重県と岐阜県の国民健康保険・後期高齢者医療制度のレセプト情報 (2014～19年度) を用い、急性気道感染症病名 (感冒・咽頭炎・副鼻腔炎・気管支炎) を抽出し、病名開始日に処方された経口抗菌薬を紐づけた。病名毎に年齢・施設規模別の処方割合を算出し、経時変化をみた。【結果】三重の経口抗菌薬処方回数は2015年度 (595/千人) から2019年度 (417/千人) で30%減少、岐阜では2014年度 (692/千人) から2018年度 (582/千人) で16%減少した。急性気道感染症に対する抗菌薬処方割

合 (各病名の平均) は、三重では2014年度 (39%) から2019年度 (29%) にかけて減少し、若年者 (0～9歳: 38% から22%, 10～19歳: 46% から35%, 20～64歳: 44% から35%, ≥65歳: 36% から28%), 小規模施設 (診療所: 43% から32%, 20～199床: 31% から22%, 200床-499床: 23% から21%, ≥500床: 25% から23%) で減少が顕著であった。疾患別では、咽頭炎 (53% から40%), 気管支炎 (44% から34%), 感冒 (25% から16%) の順に処方割合の減少率が大きかった。岐阜でも同様の傾向がみられた。【結論】経口抗菌薬処方回数や気道感染症への処方割合は、AMR対策前後の期間で減少がみられ、特に小児・青年層と小規模施設で顕著であった。

(非学会員共同研究者: 佐藤淳平, 合田和生, 満武巨裕)

022. リネゾリドにより高度の乳酸アシドーシスをきたした1例

亀田総合病院感染症科¹⁾、金沢大学附属病院感染制御部²⁾、同 リウマチ膠原病内科³⁾、慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座⁴⁾

藤井 元輝¹⁾ 松田 直也¹⁾ 高橋 芳徳²⁾³⁾
松元 一明⁴⁾ 細川 直登¹⁾

【症例】80歳男性。3日前からの体動困難で入院した。入院翌日に発熱し、セフトリアキソンが開始された。解熱なく、入院3日目に腰椎穿刺で好中球優位の髄液細胞数上昇、MRIで副鼻腔、硬膜外に液体貯留を認めた。副鼻腔炎からの波及による細菌性髄膜炎、硬膜外膿瘍と診断し、メトロニダゾールとバンコマイシンを追加した。血液・髄液培養は陰性でドレナージは困難と評価された。解熱し、膿瘍は縮小傾向であったが、薬剤性食欲不振と薬剤熱の疑いでセフトリアキソンとメトロニダゾールをレボフロキサシンに変更し、薬疹でバンコマイシンをリネゾリド内服 (600 mg 1日2回) に変更した。以降も膿瘍は縮小傾向であった。リネゾリド変更後33日目に急性腎障害、その翌日に頻呼吸、頻脈を認めた。動脈血液ガス分析でpH 7.075、HCO₃ 4.4 mmol/L、乳酸 15.0 mmol/Lと高度の乳酸アシドーシスを認めた。リネゾリドによる乳酸アシドーシスを疑い、リネゾリドを中止した。血液浄化療法は希望されず、翌日にアシドーシスの進行により死亡した。リネゾリド投与34日目のリネゾリドのトラフ濃度は33.9 μg/mLと非常に高値であった。【考察】リネゾリドによる乳酸アシドーシスは5～33%で発症し、死亡率の高い有害事象である。長期間投与と高齢者、腎障害は血中濃度上昇、乳酸アシドーシスのリスクとなり、これらの症例では血液ガス分析、乳酸値のフォロー、可能であればTDMを行うことが望ましいと考えられる。

026. 原因不明の頭痛から、口腔内膿瘍からの播種が判明した頭部膿瘍例

セコメディック病院¹⁾、新松戸中央総合病院²⁾

宇藤 薫¹⁾²⁾ 中尾 安秀²⁾ 高嶋 英樹²⁾

【症例】38歳女性・中国人【主訴】頭痛【既往歴】なし【現病歴】X-16日に左頭痛、発熱が出現した。X-15日に当

院内科受診し左顔面に膿瘍疑われCAM200mg2T2×処方を受けた。X-12日に症状改善なく再受診し、胸部CT施行して肺野に小結節が散在していた。次第に開口障害も出現し、顔面CTで左頭蓋底から側頭筋にかけた膿瘍形成がみられ、X日に脳外科入院した。分布的に放線菌感染症が考慮され当科にコンサルトされた。【身体所見】JCS0, BT 37.1℃, HR68/分, RR18/分, BP118/79mmHg, 左上大白歯から浸出・膿汁右あり【検査所見】頭部～顔面CT：左蝶形骨髄炎あり、左下顎から側頭部に膿瘍形成あり【経過】SBT/ABPC3.0g/6h投与を行い、左側頭筋の膿瘍に対して手術にてドレナージ治療を行った。連日の血液培養および、歯牙から膿汁培養を行った。これまで抗生剤投与されており、血液培養は陰性であった。膿汁培養から *Prevotella species* が検出された。確定診断まで経過が長く、入院負荷で抑うつ状態を発症した。X+18日にCRP陰性化がみられ、本人の精神状態を考慮して外来通院に切り替えた。X+2か月後に外来で治癒を確認した。【考察】口腔内の放線菌や *Prevotella* により、顔面、頭部の皮下膿瘍や胸部病変など多発性に病変が播種し、診断治療に時間を要した疾患を経験した。文献的考察を踏まえ、ここに報告する。

027. ノカルジアによる眼窩蜂巣炎の1例

群馬大学医学部附属病院感染制御部¹⁾, 同 眼科²⁾

柳澤 邦雄¹⁾ 戸所 大輔²⁾

加藤 寿光²⁾ 徳江 豊¹⁾

【緒言】ノカルジアは呼吸器、中枢神経など全身に感染巣を形成するが、眼科領域の感染症は希である。今回我々はノカルジアによる眼窩蜂巣炎を経験したので報告する。【症例】74歳男性。左眼加齢黄斑変性症に対し他院で硝子体内注射およびテノン嚢下注射後、膿性眼脂を伴う結膜炎を発症し、眼脂培養でノカルジアが検出されていた。抗菌薬点眼を3か月間行ったが改善せず、当院眼科を紹介受診した。左眼の強膜充血、眼瞼腫脹、眼球運動制限を認め、眼脂のグラム染色では分岐する形態のグラム陽性菌を認めた。全身CTおよび脳MRIにて他の感染巣は認めず、ノカルジアによる眼窩蜂巣炎としてスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤 (ST合剤) の内服を開始した。第7病日に耳側結膜下の黄白色塊を切除し、週2回のアミカシン結膜下注射を追加した。悪心・嘔気のためST合剤はセフトリアキソン点滴静注へ変更し、第26病日に再び耳側結膜下に黄色腫瘤を切除した。ST合剤を再開したが腎機能障害のため再び中止し、イミペネム・シラスチン点滴静注に変更した。初診から約2か月で眼瞼腫脹は消失し、現在外来経過観察中である。【まとめ】眼疾患の局所治療後にノカルジアの眼窩蜂巣炎を合併した1例である。ノカルジアに対して有効なST合剤に不耐容で治療選択に難渋したが、複数抗菌薬の静注および眼部局所治療を併用することで、改善を得ることができた。

028. 小児における Melting Temperature (Tm) mapping法の有用性：新規細菌同定法

国立成育医療研究センター免疫科¹⁾, 東京慈恵会医科大学小児科学講座²⁾, 国立成育医療研究センター感染症科³⁾, 同 救急診療科⁴⁾, 埼玉県立小児医療センター感染免疫・アレルギー科⁵⁾, 富山大学学術研究部医学系臨床分子病態検査学講座⁶⁾

石川 尊士¹⁾²⁾ 庄司 健介³⁾ 宮入 烈³⁾

多賀谷貴史⁴⁾ 上島 洋二⁵⁾ 仁井見英樹⁶⁾

和田 靖之²⁾ 河合 利尚¹⁾²⁾

【緒言】Tm mapping法(TM)は、血液から直接細菌DNAを鋳型としたPCRを行い、短時間で菌種を同定する細菌検出方法である。TMの小児における有用性を検討する目的で、小児病院において臨床検体を用いてTMと血液培養(BC)を比較検討した。【方法】2018年4月-2021年3月で菌血症と診断もしくは疑われた患者を対象に、血液検体でTMとBCを同時に施行した。【結果】113例の年齢は中央値4.1歳であった。TM陽性の30検体のうちBC陽性の24検体と同定菌が一致し(陽性一致率80%)、TM陰性の83検体のうちBC陰性の79検体と結果が一致した(陰性一致率95%)。TM解析は4.7時間で、検体量は1.9mLで同定し得た。不一致検体の内訳は、菌属が一致も菌種が異なる2検体、TM陽性/BC陰性4検体、TM陰性/BC陽性4検体があり、そのうち複数菌による混合感染の1検体はTMでは陰性であった。大腸菌を用いたTMの同定限界は50CFU/mLであったが、臨床血液検体では、TM陽性/BC陰性検体は陽性一致検体と同等に16S rDNAが存在し、残存細菌DNAによりTMでは同定できた。【結論】TMはBCとの一致率が高く、少量でより短時間で同定できるため、小児において有用と考えられる。TMにより早期に適切な抗菌薬への変更や不必要な抗菌薬を減らすことが期待される。

029. 新規超高速PCR機器GeneSoCを使用した血液培養ボトルからグラム陽性球菌検出の迅速同定法の評価

東邦大学医学部微生物・感染症学講座¹⁾, 東北大学大学院医学系研究科総合感染症学分野²⁾, 東北医科薬科大学感染症学講座³⁾

青柳 哲史¹⁾²⁾ 吉田真紀子²⁾ 石井 良和¹⁾

館田 一博¹⁾ 賀来 満夫²⁾³⁾

【目的】血液培養(BC)ボトルより黄色ブドウ球菌(SA)およびメチシリン耐性(MR)遺伝子を新規超高速PCR機器GeneSoC(GS;杏林製薬株式会社)で検出し、従来の培養同定・薬剤感受性検査と比較しその有用性を検討した。【対象および方法】2019年12月~2020年8月に東北大学病院にてBC検査の検鏡で集塊塊のグラム陽性球を確認した100検体を対象とした。菌株の培養同定はMALDI-TOF MS(シスメックス・バイオメリュー)、薬剤感受性試験はマイクロスキヤンWalk Away(ベックマン・コールター)で行った。BCボトルからスピカラムで遺伝子を抽出し、*femA*(SA遺伝子)および*mecA*遺伝子(MR

遺伝子)をターゲットにGSで遺伝子の有無を評価した。【結果】培養検査でMRSA11検体, MSSA26検体, MR-コアグラウゼ陰性ブドウ球菌(CNS)49検体, その他(MS-CNS, *Enterococcus* sp.など)14検体が検出された。培養検査に対するGSの*femA*および*mecA*遺伝子に対する感度・特異度・陽性一致率・陰性一致率は, 97.3%/96.7%/94.7%/93.8%および93.3%/87.5%/91.8%/89.7%であった。GSによるMRSA, MSSA, MR-CNSに対する検出の感度・特異度は90.9%/98.9%, 96.2%/98.8%, 93.9%/92.2%であり, 培養検査とGSの完全一致率は89%であった。【考察】GSは11分と短時間でSAおよびMR遺伝子の同定が可能であった。今後, 感染症診療における遺伝子検出ツールの一つとして有用であると考えられた。共同研究者 勝見 真琴, 千葉 美紀子, 藤巻 真一

030. 血液悪性疾患患者における *Stenotrophomonas maltophilia* 菌血症診断のスコアリングシステムの開発

国家公務員共済組合連合会虎の門病院臨床感染症科¹⁾, 同 血液内科²⁾

酒匂 崇史¹⁾ 木村 宗芳¹⁾ 小倉 翔¹⁾
森島 雅世¹⁾ 谷口 修一²⁾ 荒岡 秀樹¹⁾

【緒言】血液悪性疾患患者でしばしば発生する *Stenotrophomonas maltophilia* 菌血症(SM)と緑膿菌菌血症(PA)は治療法が異なるが, 臨床像とグラム染色像が類似するため早期の鑑別が困難である。【方法】2011年1月から2018年6月までに虎の門病院で血液悪性疾患患者に生じたSMとPAを後方視的に抽出した。それぞれをリスク抽出コホートと検証コホートに2:1にランダムに割り付け解析した。【結果】期間中に88例のSMと85例のPAを抽出した。リスク抽出コホート(59例対57例)でロジスティック回帰分析を行い, 3カ月以内に緑膿菌の検出歴がないこと(OR35.8), β-ラクタム系抗菌薬投与中であること(OR28.5), 中心静脈カテーテル挿入中であること(OR7.16), ST合剤予防投与中でないこと(OR4.7)の4因子をSMの独立したリスク因子として抽出した。続いて回帰分析を用いて4因子にそれぞれ2点, 2点, 1点, 1点を配点したSM予測スコアリングシステムを開発した。これを検証コホートで解析した結果, 5点以上(感度65.5%, 特異度85.7%)で陽性的中率82.6%, 陰性的中率70.6%でSMをPAと区別できた。全SM88例中2点以下は0例, 5点以上は64例(72.7%)だった。【結論】新たなスコアリングシステムでSMは2点以下では除外でき, 5点以上では高確率で検出できた。簡便に収集可能な臨床情報からSMに対して早期に適切な抗菌薬投与が可能となることが示唆された。

(非学会員共同研究者: 星野純一, 山内真之)

031. 血清抗体を用いた無症候性赤痢アメーバ感染スクリーニングに関する検討

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

渡辺 恒二, 柳川 泰昭, 青木 孝弘

水島 大輔, 湯永 博之, 菊池 嘉岡 慎一

【目的】赤痢アメーバ症は, 腸管原虫による糞口感染症である。近年, 国内では性感染症による急拡大が, 問題となっている。このような状況では, 感染者の大半を占める無症候性持続感染者が, 感染源となることが指摘されている。本研究では, 将来的な感染制御を目標とし, 無症候性持続感染者のスクリーニング法についての検証を行った。【方法】当院のSexual Health外来(非HIV)感染MSM対象の性感染症検査外来)通院被験者312人を対象に, 血清抗赤痢アメーバ抗体検査(ELISA法)を行った。血清抗体陽性者に対して, 糞便赤痢アメーバPCR検査を行い, 無症候性持続感染の診断を行った。【結果】全被験者の赤痢アメーバの血清陽性率は6.7%(21/312)であった。特に, トレポネーマ抗体(TPHA法)陽性者やB型肝炎ウイルス既感染者(HBc抗体陽性者)では, 赤痢アメーバ血清陽性率が, 高い傾向にあった。血清抗赤痢アメーバ抗体陽性者21人のうち20人(1名は検査提出拒否)で糞便検査を行ったところ, 40%(8/20)で, 赤痢アメーバPCR陽性となり, 無症候性赤痢アメーバ持続感染と診断された。【結語】血清抗体陽性者の約4割で, 無症候性持続感染者が同定され, 今回の対象集団に対しては, 38件の血清スクリーニングを行うことにより, 1人の無症候性赤痢アメーバ感染者を同定することが可能であることが証明され, その有用性が示唆された。今後は, 対象集団を拡大し, 更なる検討を行う予定である。

(非学会員共同研究者: 高野 操)

032. TIA, 脳血栓を経て診断に至った若年者の感染性心内膜炎

セコメディック病院¹⁾, 新松戸中央総合病院²⁾

宇藤 薫¹⁾²⁾ 中尾 安秀²⁾ 高嶋 英樹²⁾

【症例】22歳男性【主訴】発熱, 右片麻痺【既往歴】片頭痛【現病歴】X-1日に右片麻痺が出現してA病院受診。頭部CTで特記所見なく, 症状改善して帰宅。X日朝に右片麻痺が再燃し, 38度の発熱が出現し, 当院へ救急搬送。【身体所見】JCS0, BT 39.2°C, HR 110/分, RR 18/分, BP 138/84mmHg, SpO₂99%, 肺音clear, 心音RRR【検査所見】ECG: 洞調律, HR110/分, 頭部MRI: 左MCAMIに血栓あり【経過】急性期脳血栓にて緊急で血栓回収を行った。不明熱がみられており血液培養2セット採取。X+2日に循環器科コンサルトしたがUCGで特記所見なく, 脳血栓原因は不明であった。同日に血液培養でGPC陽性検出あり, 当科へコンサルトを受けた。身体所見で2RSBに駆出性雑音, 2LSBに逆流性雑音が聴取された。詳細診察で手指にJaneway結節と思われる所見が見られた。再度のUCG検査で僧帽弁に菌塊がみられ, 感染性心内膜炎(IE)と診断し, SBT/ABPC 3.0g/6hで治療を開始。X+6日に *Abitrophia defectiva* が原因菌と判明しPCG400万U/4h+GM120mg/日加療を行い治癒した。【考察】血管リスクのない患者で脳血栓と不明熱が合併していた場

合、感染性心内膜炎 (IE) は念頭に置くべきである。IE の検査特性を理解した上で、詳細な診察を行い確定診断に導く必要がある。本症例のように *A. defectiva* は一般病院では感受性まで検出できないことが少なくなく治療も難渋する為、ここに診断と治療経過の報告を行う。

033. コロナ禍で複数回の発熱・血栓症が生じ、複数回受診するも見逃されていた感染性心内膜炎の診断検証

セコメディック病院¹⁾、新松戸中央総合病院²⁾

宇藤 薫¹⁾²⁾中尾 安秀²⁾高嶋 英樹²⁾

【症例】85歳女性【主訴】胸痛【既往歴】高血圧症、大動脈弁 TAVI 術後【現病歴】X-3か月に発熱が出現し当院発熱外来を受診。特記所見なく、対症療法にて帰宅した。その10日後に右橋脳血栓でA病院に約4週間入院した。退院後も発熱が間欠的にでていた。X-17日に再度、当院発熱外来を受診。諸々の検査を受けるもCOVID-19否定的で対症療法で帰宅した。X-15日再度の脳血栓発症しA病院に再入院。原因不明な発熱が続き、血液培養で *Streptococcus salivarius* 陽性と判明し抗生剤治療を受けた。X日2時に急な胸部不快感を訴え、当院へ転院搬送された。【身体所見】JCS3, BT 37.3°C, HR 68/分, RR 21/分, BP73/56mmHg, SpO₂97% (1L), 肺音 clear, 心音 RRR, 2RSB に駆出性雑音 Levine2/6【検査所見】ECG と UCG で下壁血栓疑われた。右心拡大著明でA弁に異物疑われた。【経過】右室血栓が判明するも冠動脈の再灌流困難であった。また、肺動脈血栓症と左腎血栓も合併していた。再度 UCG で大動脈弁に4mmの疣贅が判明した。ICU で全身管理を行うもX+7日に永眠された。【考察】繰り返す発熱・脳血栓に対し感染性心内膜炎 (IE) が見逃されていた。未治療のIEにより多数の臓器血栓を生じて不幸な転帰に至った。コロナ禍においても、適切な感染対策のうえで診断に導く必要がある。本症例について、コロナ禍における診察経過について検証を行っていき、適性診断に導く方策を検証する。

034. 感染性心内膜炎にて加療を要した HIV 感染症の二例

順天堂大学医学部総合診療科学講座

鈴木 麻衣, 後藤 研人, 福井由希子

乾 啓洋, 内藤 俊夫

【緒言】HIV 感染症は感染性心内膜炎の危険因子の一つであり特に薬物静注者で罹患率が高いことが報告されているが本邦では薬物静注よりも菌性疾患や高齢化の影響が大きい傾向にある。今回我々は HIV 感染者における感染性心内膜炎の二例を経験したので報告する。【症例1】67歳男性主訴：倦怠感、体重減少現病歴：1999年発症の HIV 感染症で他院通院加療されコントロール良好であった。2か月前から倦怠感と体重減少を認め1週間前の定期外来で施行した血液培養から α -*Streptococcus* が検出され僧帽弁に疣贅を認めたことから感染性心内膜炎の確定診断となり ABPC+GM で治療開始した。【症例2】42歳男性主訴：発熱、呼吸苦現病歴：2004年発症の HIV 感染症で当院通

院加療されコントロール良好であった。来院前日から発熱と呼吸困難を自覚し改善しないため救急外来を受診した。低酸素血症、心不全を呈しており緊急入院。心臓超音波検査で僧帽弁のひらひらエコーを新規に認め、先行抗菌薬投与あり血液培養は陰性であったが感染性心内膜炎に準じて治療を開始した。【考察】HIV 感染者における感染性心内膜炎は、薬物静注者、黄色ブドウ球菌由来の報告が散見される。本症例は、薬物静注の既往なく長年服薬アドヒアランスも良好であった。一方で肥満、糖尿病、高齢といった HIV 感染以外の危険因子を複数有していた。【結語】HIV 感染者の感染性心内膜炎は多様な危険因子が存在することを念頭におくべきである。

036. 良好な経過をたどった過粘稠性肺炎桿菌による感染性腹部大動脈瘤の1例

順天堂大学総合診療科¹⁾、同 抗菌薬委員会²⁾、同 救急科³⁾

幅 雄一郎¹⁾²⁾³⁾鈴木 麻衣¹⁾²⁾

福井由希子¹⁾²⁾内藤 俊夫¹⁾

【緒言】近年高い粘稠性をもつ肺炎桿菌 (hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* : hvKP) が臨床上問題となっている。【症例】64歳男性【主訴】発熱腰痛両大腿痛【既往】Af HT HUA【現病歴】受診15日前頭痛と発熱を認め、11日前近医受診しCFPNや解熱剤を処方された。一時的に改善傾向であったが、1日前から発熱が再燃し、膿尿、腰痛、大腿痛も認め、尿路感染と診断されLVFXを処方された。受診日の朝から立位保持困難になり当院に紹介された。【経過】初診時、意識清明BT37.3 BP151/94 HR 85 RR25 腰部正中に叩打痛並びに両臀部・大腿部に圧痛を認めた。画像では腎下部の腹部大動脈に36mm大の嚢状動脈瘤と周囲の炎症を認めた。椎体/椎間板炎は認めなかったが両大殿筋に軽度浮腫を認めた。感染性動脈瘤切迫破裂と診断し緊急に人工血管置換術を行った。初診時の血液培養1/2セットからhvKPが検出され、手術時の切除検体培養でも同一菌が検出された。感受性結果を受けMEPM+VCMからCTRにde-escalationし良好な経過で退院した。【考察】本症例では尿路感染症から血行性に腹部大動脈に感染したと考えられる。hvKPは強く組織に付着し洗浄されにくく増殖が容易で、そのため抗菌薬治療が奏功しにくい。本症例では外科的介入が迅速であったため順調な経過をたどったと考える。【結語】hvKP感染症は重篤化することが多く迅速な対応が必要である。

*本発表は院内倫理委員会の審査を受けている。

037. *Tsukamurella ocularis* によるカテーテル関連血流感染症の1例

国立国際医療研究センター病院総合診療科¹⁾、同 国際感染症センター²⁾

川島 亮¹⁾²⁾稲垣 剛志¹⁾長島 麻希²⁾

鈴木 哲也²⁾中本 貴人²⁾忽那 賢志²⁾

大曲 貴夫²⁾

【症例】69歳、女性【主訴】腹痛、嘔気【現病歴】腹膜痛

疑い（多発肺転移，恥骨部転移，大網腫瘍）で当院かかりつけ。開腹生検は希望されず，Best Supportive Care の方針となっていた。3カ月前にPICCを挿入し，在宅で使用していた。来院1日前から腹痛，嘔気を訴え，腹膜播種に伴う麻痺性イレウスの診断で入院とし，胃管挿入と補液による保存的加療を行った。末梢静脈とPICCからの血液培養より *Tsukamurella* 属菌が検出され，PICCを抜去した。第7病日よりIPM/CS，LVFXを計14日間投与し，血液培養の陰性化を確認した。16S rRNA 遺伝子解析では複数菌種が密接に関連し，菌種を同定できなかった。3種類のハウスキーピング遺伝子（groEL，secA，rpoB）の配列を解析し，*Tsukamurella ocularis* と同定した。【考察】*Tsukamurella* 属菌は土壌，水など環境中に広く生息する偏性好気性弱抗酸性放線菌で，免疫不全者において血流感染症を引き起こす。在宅患者でカテーテル関連血流感染症を確認した際は生活環境に生息する菌も考慮する必要がある。また *T. ocularis* は結膜炎の患者の結膜スワブより2018年に検出された新菌種である。本菌による菌血症は過去に報告されていない。今後の症例の蓄積により，臨床病態の解明が望まれる。

038. 末梢静脈カテーテル関連血流感染症に合併した化膿性血栓性静脈炎に関する検討

東京医科大学病院感染症科

崔 麻那，高橋 英明，佐藤 聡子
渡邊 裕介，竹下 宗佑，竹林 康幸
福島 絢奈，土屋 真希，藤田 裕晃
小林 勇仁，中村 造，渡邊 秀裕

【背景】静脈内血栓症の多くは静脈内カテーテルによるものとされているが，末梢静脈カテーテル関連血流感染症（peripheral venous catheter-associated bloodstream infections：PVC-BSIs）による化膿性血栓性静脈炎の臨床的特徴は現在明らかにされていない。【方法】東京医科大学病院で2016年6月1日から2021年5月31日に血液培養および末梢静脈カテーテル先端培養が陽性かつ両者が菌名が一致しPVC-BSIsと診断された症例のうち，エコーでカテーテル抜去部に静脈内血栓が確認された症例を化膿性血栓性静脈炎と定義し，検討を行った。【結果・考察】症例数は9例であった。性別は男性6例，女性3例と男性に多く，平均年齢は76.2歳と高かった。基礎疾患は高血圧症4例，悪性腫瘍3例，2型糖尿病，虚血性心疾患が2例ずつ，脳仙塞，慢性C型肝炎，間質性肺炎が1例ずつであり，1例を除き何らかの基礎疾患を有していた。カテーテル挿入部位は前腕8例，下腿1例であった。起原菌はCoagulase-negative Staphylococci，*Klebsiella pneumoniae* が2例ずつ，Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*，*Bacillus cereus*，*Escherichia coli*，*Klebsiella oxytoca*，*Serratia marcescens*，*Citrobacter koseri*，*Candida albicans* が1例ずつと様々であり，複数菌検出例を2例認めた。昇圧剤を要した症例は2例であり，播種性血管内凝固を1例で合併した。20日以内での死亡例はなかった。平均カテー

テル留置期間は3.3日と比較的短期間であり，平均抗菌薬投与期間は25日と比較的長期であった。

039. *Candida rugosa* によるカテーテル関連血流感染症の1例

杏林大学医学部付属病院臨床検査部¹⁾，杏林大学保健学部臨床検査技術学科²⁾

本間慎太郎¹⁾ 米谷 正太²⁾
井田 陽子¹⁾ 荒木 光二¹⁾

【はじめに】*Candida rugosa* による真菌血症はきわめて稀であり，海外における大規模サーベイランスにおいては，*Candida* 血症の0.1~1%程度とされている。今回我々は，*C. rugosa* によるカテーテル関連血流感染症（CRBSI）を経験したので報告する。【症例】80歳代，男性。肺炎及び心不全の増悪に対し，TAZ/PIPCによる抗菌薬化学療法及び血液透析導入中の患者で，CV・FDLカテーテルが挿入されていた。第12病日に炎症反応の上昇認め，各種培養提出。第16病日に血液培養1/4本が陽転化し，酵母様真菌の発育を認め *C. rugosa* と同定された。CV・FDLカテーテルを抜去し，MCFGを開始。翌日にはFDLカテーテルが再挿入された。第16病日に施行した血液培養は陰性であったが，第23病日透析後の夜間に再度発熱。血液培養より再度同菌が検出された。第26病日にFDLカテーテルを抜去。第28病日施行の血液培養で陰性が確認された。MCFGは血液培養陰性化後2週間（計25日間）投与され，再燃の兆候なく，眼内炎の併発も認めなかった。【微生物学的検査】MALDI-TOF MSによる分析により，同定スコア2.247で *C. rugosa* と同定された。真菌感受性キットASTYを用いた薬剤感受性試験では，FLCZのMICは4.0 µg/mLであった。【考察】本菌のFLCZ耐性率は40%を超えると報告されており，本症例においてもFLCZに対し低感受性傾向であったことと合致していた。今後，稀な *Candida* 属菌による真菌血症症例の蓄積が望まれる。

非学会員共同研究者：大西宏明

040. 肺出血を呈し，LAMP法遺伝子検査により診断した *Legionella pneumophila* serogroup 2 による重症肺炎の1例

宮城厚生協会坂総合病院呼吸器科

神宮 大輔，矢島 剛洋，高橋 夏衣
佐藤 幸佑，生方 智，庄司 淳
高橋 洋

【緒言】レジオネラ肺炎の診断には尿中抗原検査が有用で，*Legionella pneumophila* serogroup (SG) 1の臨床情報は集積されてきたが，抗原陰性例やSG1以外の臨床例の報告は限られている。【症例】77歳，男性。発作性心房細動のため抗凝固薬内服中。3カ月前から暗赤色痰を認め，2カ月前より労作時呼吸困難が出現した。1週間前より全身浮腫が出現し，血痰も増加した。受診当日より発熱も認めため，当院救急外来を受診した。精査にて両肺に浸潤影を認め，同日当科入院となった。心不全合併肺炎と判断し，レジオネラ尿中抗原迅速も含め精査したが，起炎菌の同定

には至らず、心不全治療およびセフトリアキソン投与を行うも症状改善に乏しかった。原因検索のため第2病日に気管支鏡検査を実施し、肺胞出血で矛盾しない所見を確認した。しかし、肺胞洗浄液でLAMP法遺伝子検査が陽性となった。レボフロキサシンに抗菌薬を変更したところ、病状改善し、第37病日に自宅退院となった。後日、肺胞洗浄液からの分離株と自宅の浴槽からの分離株が一致し、SG2が同定された。【結語】尿中抗原陰性でLAMP法で診断されたSG2のレジオネラ肺炎例を経験した。SG2の詳細な臨床経過は未解明であり、自験例をもとに文献的考察を含め、報告する。

041. LAMP法による早期診断が有用であった重症レジオネラ肺炎の1例

弘前大学医学部附属病院呼吸器内科・感染症科¹⁾、
同 検査部²⁾、八戸市立市民病院呼吸器科・内科³⁾
糸賀 正道¹⁾²⁾ 白鳥 俊博³⁾
牧口 友紀¹⁾ 田坂 定智¹⁾

【緒言】レジオネラ症の症例数は年間千例を越えており、尿中抗原検査での診断が大半を占めている。尿中抗原検査は特異度の高い検査であるが、*Legionella pneumophila* 血清群1しか検出できないのが弱点である。LAMP法は全てのレジオネラ菌を検出可能である。【症例】80歳男性。1日40本40年間喫煙していた。直近に循環式浴槽の使用はなかった。X年12月咳嗽・胸痛・血痰を主訴に、心室細動で通院中の当院循環器内科を受診した。胸部X線で浸潤影・右胸水を認め当科紹介となり、肺炎・肺胞出血疑いで入院となった。入院時のレジオネラ尿中抗原検査は陰性。心不全・腎不全・呼吸不全にて集中治療室管理が必要であり、持続緩徐式血液濾過透析(CHDF)導入・人工呼吸器管理とした。TAZ/PIPC・AZM、ステロイド投与を開始したが、CT所見からレジオネラ肺炎が疑われたため、気管支鏡検査を行った。肺内吸引物のレジオネラ属菌LAMP法検査が陽性であり、レジオネラ肺炎と診断した。抗菌薬をLVFXへ変更し、ステロイドは漸減・中止した。酸素化改善し第9病日に抜管し、自尿が得られ第11病日にCHDFを離脱した。第15病日には一般病棟へ転棟し、リハビリテーション目的に第33病日近医転院となった。【考察】病歴や画像所見などからレジオネラ肺炎が疑われ、尿中抗原陰性の場合にはLAMP法などによる早期診断を試みるべきである。

042. 肺炎球菌性肺炎と侵襲性肺炎球菌感染症の臨床背景、血液所見および血清型の比較

東京医科大学病院感染症科¹⁾、東京医科大学微生物学分野²⁾、済生会横浜市東部病院臨床検査部³⁾、国立感染症研究所細菌1部⁴⁾、国際医療福祉大学医学部感染症学講座⁵⁾

土屋 真希¹⁾²⁾ 宮崎 治子²⁾ 高田美佐子²⁾
渋谷 理恵³⁾ 常 彬¹⁾ 中村 造¹⁾
松本 哲哉⁵⁾ 生方 公子²⁾ 中村 茂樹²⁾

【目的】侵襲性肺炎球菌感染症(Invasive pneumococcal

disease: IPD)は、抗菌薬が潤沢に使用できる現状においても、高い死亡率を呈する疾患の1つである。本研究の目的は、肺炎球菌性肺炎(Pneumococcal pneumonia: PP)あるいはIPDと診断された症例を対象とし、その臨床的背景および血液所見を比較することによって、早期にIPDを予測し、予後不良の改善を図ることである。【方法】2011年から2017年の間に、東京医科大学病院と済生会横浜市東部病院でPPもしくはIPDと診断された18歳以上の患者について、電子カルテによる症例の臨床的背景、受診時血液検査および分離菌の血清型の後方視的研究を行った。【結果】対象は、PP79例、IPD53例の計132例である。それぞれ65歳未満は25%vs36%、男性は71%vs53%であり、いずれの疾患も基礎疾患を有する患者が大多数を占めていた(97.4%vs88.7%)。予後不良率は、PP2.5%、IPD28.3%と明らかな有意差を認めた。またPPと比較しIPDでは、PLT<162,000/ μ L(17.7%vs52.8%)、CRP \geq 17mg/dL(32.9%vs71.7%)の症例が有意に多かった。またIPDにおいて、PCV13に含まれる血清型による発症が有意に多かった(32.9%vs58.5%)。【結論】CRPを含め解析結果で有意差のみられた項目を認める症例は、IPDが疑われる。急速に進行し、予後不良となりやすいIPDは、迅速に推定して治療を開始することが必要である。基礎疾患を有する症例は予防としてワクチン接種が重要である。

044. 肺炎関連死と死亡診断書上の「原死因」

坂総合病院呼吸器科

高橋 洋、佐藤 幸佑、矢島 剛洋
神宮 大輔、生方 智、庄司 淳

2012年~2015年の4年間における当院の16歳以上の死亡診断書記載例の中で、市中肺炎(CAP)ないし医療・介護関連肺炎(NHCAP)を契機とした、または入院経過中に院内肺炎(HAP)を随伴した症例の頻度、および死亡診断書上の「原死因」を分析した。総死亡例2,278例の中でCAP契機の死亡は129件、NHCAP契機の死亡が284件、入院時に肺炎は関与しないが経過中にHAPを随伴した死亡が263件確認された。合計すると死亡診断書記載例2,278例のうち約30%においてはなんらかの形で肺炎が関与していた。一方ではそのなかで死亡診断書上の「原死因」が肺炎とされた症例はCAP群では51例(約40%)、NHCAP群では99例(約35%)、HAP群では35例(約13%)とかなり低率であり、終末期肺炎では癌などの原疾患が、また高齢者肺炎では明白な肺炎急性期死亡であっても老衰などが原死因として選択されていることが多かった。外来死を除いた入院死亡例1,758例でみると経過中の肺炎関与率は約38%、「原死因」が肺炎の症例は約10%となった。年齢別でみると肺炎関連死は60歳未満では17%、70~79歳で33%、80歳以上では42%と高齢者ほど高率となった。死亡診断書に反映される肺炎は全死亡のうち10%程度であるが、実際には主病あるいは合併病態として全死亡の30%、入院高齢者死亡では40%以上に関与しており、肺炎の予後や全体像を評価分析するうえでは

注意が必要である。

045. 生体肝移植後に *Nocardia exalbida* による肺ノカルジア症をきたした症例

東京大学医学部附属病院感染症内科

片山 真穂, 橋本 英樹, 兼松 葵
大谷 天人, 脇本 優司, 大藪 竜昇
十菱 大介, 岡本 耕, 奥川 周
森屋 恭爾

【症例】C型肝硬変に対して生体肝移植術後4カ月, メチルプレドニゾロン, タクロリムス, ミコフェノール酸モフェチル内服中の70歳男性。定期外来の血液検査で炎症反応上昇, CTで左肺下葉・右上下葉に最大32mmの多発結節影があり, 精査加療目的に入院となった。第9病日に気管支鏡検査を施行され, 気管支肺胞洗浄液の培養でノカルジア属が検出された。発育した株の16S rRNA遺伝子の塩基配列決定より *Nocardia exalbida* と同定した。頭部MRIで中枢神経病変はなく, 第11病日より経験的治療としてST合剤とイミペネム/シラスタチンを開始した。嘔気のため第19病日よりST合剤を中止し, リネゾリドに変更した。第35病日に血小板減少のためリネゾリドを中止し, ST合剤を再投与したが腎機能障害が増悪したため第42病日よりミノサイクリンに変更した。第50病日にイミペネム/シラスタチンを終了し, 以後は外来でミノサイクリンを継続し, 経過良好である。【考察】ノカルジア症は長期間の治療を要し, 有害事象による薬剤変更が想定される。菌種間の薬剤感受性の相違があるため, 菌種同定および薬剤感受性検査が重要である。*N. exalbida* による感染症は1996年に本邦で初めて報告されており, 症例報告は本症例をいれて11件と稀少である。

(非学会員共同研究者: 長谷川潔, 赤松延久, 三原裕一郎, 星野泰隆)

046. 肺癌との鑑別を要した孤立性肺アスペルギルス症の1例

成田記念病院呼吸器内科

小林 花神

症例は71歳, 男性。かかりつけ医での健診胸部X線検査で左中肺野結節影を指摘され精査目的で当院に紹介となった。胸部CT上, 左S3にspiculaを伴う16mm大の結節を認め, 肺癌を疑いTBLBを施行したが, 確定診断が得られなかった。PET-CTでも同部位が後期相で集積亢進しており肺癌を疑い, 左上葉切除術を施行した。摘出病理組織ではアスペルギルス菌塊が充満した気管支中心性肉芽腫を認め, 肺アスペルギルス症と診断した。病変は完全切除されたため抗真菌薬の追加治療は行わず外来にて経過観察中である。本症例は気腫性変化が著明で, 結節影はspiculaを伴い術前に肺癌を否定するのは困難であった。今回, 孤立した結節影を呈し, 肺癌との鑑別を要したアスペルギルスによる気管支中心性肉芽腫の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

(非学会員共同研究者: 長谷川森一, 志賀 守, 堀口高

彦)

047. 結核治療後 *Aspergillus niger* による慢性進行性肺アスペルギルス症を発症した1例

帝京大学医学部附属病院感染症内科¹⁾, 同中央検査部²⁾

中山 津¹⁾ 若林 義賢¹⁾ 山本 藍¹⁾
石垣しのぶ²⁾ 古川 泰司²⁾ 北沢 貴利¹⁾

【症例】50歳男性。48歳時に肺結核の治療歴がある。当院を受診する10日前から倦怠感と食思不振を認め, 前医を受診した。黄疸と肝胆道系酵素の上昇を認め, 当院を受診し精査目的に入院した。Child-Pugh分類でC相当の肝予備能の低下を認めた。禁酒で肝胆道系酵素の改善を認め, 多量の飲酒歴等よりアルコール性肝障害と診断した。入院前より発熱が持続し, 胸部単純CT検査にて, 右上葉空洞性病変と壁肥厚を認めた。血清アスペルギルス抗原の上昇を認め, 喀痰培養で *Aspergillus niger* が発育したため, 慢性進行性肺アスペルギルス症 (CPPA) と診断し, 第10病日からVRCZ静注を開始した。VRCZによる肝機能障害を認めず, 治療後より解熱し, 血液検査, 画像所見の改善が得られた。第27病日にVRCZ内服に変更し, 第35病日に退院し, 以後外来で加療継続の方針とした。【考察】*A. niger* は黒色のコロニーを形成し, 自然環境中に広く生息する真菌である。CPPAは, *Aspergillus* 属菌によって引き起こされる糸状菌感染症で, 呼吸器系疾患や免疫不全の患者の発症が多い。CPPAの原因菌として *Aspergillus fumigatus* が最も多く報告されている。*A. niger* も病原性を有し, CPPAの原因菌になりうるが報告は少ない。*A. niger* が培養検体から分離される場合, 多くは定着やコンタミネーションであることが多いが, 患者背景や身体・画像所見, 血清学的検査を踏まえ, 原因菌か否かを判断する必要がある。

048. 急性リンパ性白血病加療中に発症した肺ムコール症の手術症例

旭川医科大学呼吸器センター

北田 正博

【はじめに】肺ムコール症は日和見感染症として発症し, 致命的な転帰をとる事もある真菌感染症である。早期診断と積極的な治療が必要であるが, 診断困難のため剖検により診断されることもある。急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法中に発症した肺ムコール症の1例を経験したので報告する。【症例】症例は30歳女性, 感冒症状, 貧血症状を起因とし精査, 急性リンパ性白血病と診断された。寛解導入療法中に, 左肺尖部に腫瘤性病変, 肝, 腎, 脾に膿瘍を疑う所見を認めた。肺ムコール症と診断され, 薬物療法施行するも, 発熱継続, 左肺尖部の病変は増大傾向にあり, また, 骨髄移植を予定しているため, 切除目的に当科紹介となった。職業は獣医師である。Xp, CT上, 左上肺野に空洞+筋球形成, 腫瘤影を認める。一部, 肺尖部への浸潤所見も認めた。手術は, 左上葉切除, 肺尖部壁側胸膜切除を行った。術後当初は発熱継続していたが, 徐々に沈静

化, 30 病日, 白血病治療のため紹介病院へ転院となった。本症は, 血管侵襲や血栓, 組織壊死の影響により抗真菌薬は病変部に到達しにくくなるため, 感染コントロールがつかない症例においては, 手術による病変部の切除は有効とされる。本症例も, 高リスク, 日和見感染症例であるが, 抗真菌薬投与による病巣コントロールが困難であり, 手術を施行したが, 病変部切除により, 感染の鎮静化が得られ, 骨髄移植等の治療を進めることが可能となった。

049. 難治性皮膚潰瘍より診断した播種性クリプトコッカス症の 1 例

筑波大学医学医療系皮膚科¹⁾, 同 医学医療系感染症内科²⁾

沖山奈緒子¹⁾ 竹内 優都²⁾ 加藤 幹朗²⁾

84 歳女性. 初診 2 カ月前に, 左下腿に有痛性の紅斑を生じ, その後水疱形成から潰瘍化した。蜂窩織炎として抗生剤投与するも潰瘍は拡大したため, 当院へ転院となった。潰瘍辺縁の皮膚生検病理組織では化膿性肉芽腫性炎症所見中に円形胞子状の構造物が認められ, PAS 染色で赤紫色, Grocott 染色にて黒褐色, Alcian Blue 染色にて青色に染色された。また, 血清クリプトコッカス抗原陽性であり, 胸部 CT で両肺に空洞を有する巨大結節影を多数認めた。気管支洗浄液でも, Grocott 染色にて黒褐色に染色される円形胞子状構造物を確認した。以上より, 肺クリプトコッカス症から皮膚皮下組織に散布された播種性クリプトコッカス症と診断した。中枢神経病変は認められなかった。基礎疾患として, 気管支喘息にてプレドニゾロン 5mg/日持続内服しており, また糖尿病を併発していた。アムホテリシン B リポソーム製剤とフルシトシンの 3 週間投与にて寛解導入療法を行い, その後ホスフルコナゾールにて維持療法を行い, 皮膚潰瘍は著明に改善した。

050. 右耳術後の乳突腔/外耳道に生じた *Candida auris* による耳真菌症の 1 例

国家公務員共済組合連合会虎の門病院臨床感染症科¹⁾, 国立感染症研究所真菌部²⁾

岸田 季之¹⁾ 小倉 翔¹⁾ 酒匂 崇史¹⁾
木村 宗芳¹⁾ 阿部 雅広²⁾ 山越 智²⁾
宮崎 義継²⁾ 荒岡 秀樹¹⁾

【緒言】*Candida auris* は 2009 年に日本で耳漏から初めて同定され, 耐性傾向が強く医療関連感染症を引き起こす可能性があり, 近年世界的に問題となっている真菌である。

【症例】30 歳代, 女性. 右真珠腫性中耳炎に対して鼓室形成術の既往があり, 術後は外来フォローされていた。術後 4 年頃経過した後より右耳漏が出現し, 前医で洗浄ドレナージや抗真菌薬投与を施行されたが改善はみられなかったため, 当院耳鼻咽喉科を紹介受診した。耳漏の培養からカンジダ属が検出されたが定着菌と判断し, 右乳突洞裂開術と外耳道形成術を施行し経過をみられていた。しかし, その後も耳漏や耳痛が持続し, 再びカンジダ属が検出された。質量分析を行ったところ *C. auris* と判明し, PCR および塩基配列分析にて *C. auris* が同定された。*C. auris* による

耳真菌症の可能性を疑い, 薬剤感受性検査結果に基づいて micafungin による外来点滴での治療を開始した。治療開始後, 耳漏と耳痛は明らかな改善を認め, 治療経過は良好であった。治療経過中に itraconazole の内服に変更した。点滴と内服合わせて約 8 週間の治療を行い, 耳症状と耳鼻咽喉科診察での耳内所見が改善したことを確認して治療を終了した。【考察】*C. auris* による耳真菌症の報告は少数であり, 抗真菌薬による治療や選択に関して定まったものはない。これらに関して文献の考察を加えて報告する。

(非学会員共同研究者: 星野泰隆, 橋本ゆき)

051. *Clostridium perfringens* による脾臓のガス壊疽を発症した 1 例

静岡県立総合病院臨床検査科

古谷 賢人, 伊藤 健太

【症例】74 歳女性. 【主訴】呼吸苦, 左側腹部痛. 【現病歴】入院 7 日前, 転倒し左側胸部を強打したが皮下に入るような傷は認めなかった。入院 1 日前より呼吸苦と左側胸部痛の増悪とを認めたため当院へ救急搬送された。【経過】搬送時体温 36.8°C, 呼吸数 22 回/分, SpO₂ 89% (室内気), 診察上左側腹部に著明な圧痛を認めた。血液検査では CRP 32.2mg/dL と炎症反応が高値であり, 造影 CT 検査では左胸水貯留, 脾臓内のガス産生像, 液面形成像を認めた。入院時に採取した血液培養からは *Clostridium perfringens* が検出され, 同菌による脾臓のガス壊疽と診断した。ペニシリン系・セフェム系にアレルギーがあり使用できず入院 1 日目よりメロベネムを開始し, 入院 2 日目に緊急脾臓摘出術を施行した。術中には脾臓周囲出血を認め, 採取した脾臓組織からも同菌が単独で検出された。抗真菌薬は入院 8 日目にメトロニダゾールへ変更, 入院 15 日目に終了した。今後外来で消化管内視鏡, 肺炎球菌ワクチン接種を予定している。【考察】*C. perfringens* は皮膚軟部組織感染症におけるガス壊疽の原因菌として有名であるが, 脾臓のガス壊疽は検索し得た限り 5 例報告されているのみで非常に珍しい。本症例は外傷による脾臓の皮下血腫形成部に消化管粘膜面からの菌血症を介して感染が成立しガス壊疽に至ったと考えている。既報では 2/4 例が死亡 (1 例は転帰不明) し死亡率が高い疾患だが, 本症例は迅速に脾臓摘出術を施行し救命できた。

052. 過粘稠性 *Klebsiella pneumoniae* による侵襲性肝膿瘍症候群の 2 例

社会医療法人近森会近森病院臨床研修部¹⁾, 同 消化器内科²⁾, 同 感染症内科³⁾

浅羽 直¹⁾ 田島 萌夢²⁾ 北岡真由子²⁾
榮枝 弘司²⁾ 石田 正之³⁾

【症例】95 歳男性 【主訴】意識障害 【臨床経過】体動困難で近医に搬送され, 高血糖と炎症反応高値を認め, 腹部 CT で肝膿瘍があり抗真菌薬 (TAZ/PIPC) を開始された。翌日意識レベル低下し, 右上下肢に痙攣様不随意運動がみられ, 頭部 MRI で脳仙塞が疑われて当院へ搬送された。MRI でクモ膜下腔と脳室内に高信号を多数認め, 化膿性髄膜

炎・脳室炎の所見で、髄液も混濁し細菌性であった。肝膿瘍からの細菌性髄膜炎、敗血症と診断し、MEPMとVCM併用を開始した。翌日血液と髄液培養からstring sign陽性の過粘稠性 *Klebsiella pneumoniae* が検出され、VCM中止しMEPMにCTRを併用したが死亡された。過粘稠性の関連遺伝子は *magA* 陰性、*rmpA* 陽性であった。【症例】58歳男性【主訴】発熱【臨床経過】発熱が続き当院受診し、WBC 20,200/ μ L、CRP 26.8mg/dL、血糖 466mg/dLと高値で、CTにて肝後区域に膿瘍と右肝静脈血栓を認め、血液培養でstring sign陽性の *K. pneumoniae* を認め、入院5日目のCTで両肺下葉に楔状の浸潤影を認めた。胸水培養でも *K. pneumoniae* が検出されたが、抗菌剤継続にて軽快した。関連遺伝子は *magA* および *rmpA* が陽性であった。【考察】過粘稠性を示す *K. pneumoniae* は、肝膿瘍から髄膜炎や眼内炎など全身性に多発膿瘍を来すことが知られ、侵襲性肝膿瘍症候群と呼ばれ重篤な経過を辿ることが多い。過粘稠性の確認には細菌検査室の培地上で簡便に行えるString testが有用である。

053. 当院のCOVID-19症例における肝機能障害の検討 東京大学医学研究所先端医療研究センター感染症分野¹⁾、東京大学医学研究所附属病院感染症免疫内科²⁾

堤 武也¹⁾²⁾ 齋藤 真¹⁾²⁾ 永井 博之²⁾
山本 真也¹⁾²⁾ 池内 和彦¹⁾²⁾ 安達 英輔²⁾
古賀 道子¹⁾²⁾ 四柳 宏¹⁾²⁾

【目的】COVID-19では、しばしば肝機能障害が合併することが知られている。今回我々は、当院にCOVID-19の診断で入院した症例について、肝機能障害の頻度、ならびにそれに関わる因子について検討を行った。【方法】2020年3月から2021年1月までに当院に入院した321例（年齢中央値45歳、男性230例）について、入院中に一度でもALT値が40以上となった症例を肝機能障害ありと定義した。臨床データや検査値については入院中で最も上昇あるいは低下したデータを使用し、ロジスティック回帰分析にて解析を行った。【成績】肝機能障害は136例（42%）に認められた。肝機能障害のある症例はない症例に比べて男性が多く、BMIが有意に高かった。また、肝機能障害例は、体温が高く、D-dimer値を含め、検討したほぼ全ての臨床データ値が有意に悪かった。また酸素投与を必要とする中等症例も多かった。多変量解析では、BMI、白血球数、フェリチン値が有意な独立因子であり、D-dimerもその傾向が認められた（ $p=0.09$ ）。【結論】COVID-19による肝機能障害には、全身的な炎症が強く関与していると考えられ、また一部の症例では、肝臓内微小血栓形成による血流障害も関与している可能性が示唆される。

054. 当院における肝炎ウイルスラウンドの評価

帝京大学医学部附属溝口病院第四内科¹⁾、秋田大学大学院医学系研究科総合診療・検査診断学講座²⁾

藤岡ひかり¹⁾ 菊池健太郎¹⁾ 大谷津 翔¹⁾

成山 倫之¹⁾ 守時 由起²⁾ 幸山 正¹⁾
吉田 稔¹⁾

【目的】術前・入院時に肝炎ウイルス検査が行われているが、その結果が一部受検者に正しく伝えられていない可能性がある。当院では陽性の場合Infection Control Teamが電子カルテに専門医への紹介依頼を記載している。今回その効果を明らかにし工夫すべき点を考察する。【方法】過去1年に術前・入院時の検査でHBs抗原陽性、HCV抗体陽性（C.O.I.1以上5未満は偽陽性疑いとして除く）であった例のうち肝疾患による受診歴や治療歴が不明な例を対象とした。紹介を依頼した後の専門医への紹介数、実際の受診数と受診後の経過を調査した。【成績】HBs抗原陽性92例中29例の紹介を依頼した。そのうち17例が紹介され自院に13例、他院に3例が受診し1例は未受診であった。自院に紹介された非活動性キャリア12例と慢性肝炎1例のうち2例に抗ウイルス治療が開始された。HCV抗体陽性の78例中18例の紹介を依頼し、14例が紹介され自院に10例、他院に3例が受診し1例は未受診であった。自院に紹介された無症候性キャリア6例と慢性肝炎3例のうち4例に抗ウイルス治療が開始され治療に至り、肝硬変・肝癌の1例は肝癌治療が行われた。【結論】HBs抗原陽性の29例とHCV抗体陽性の18例を専門医へ紹介依頼し、それぞれ16例（55.2%）、13例（72.2%）を受診につなげることができた。より受診率を上げるため具体的に簡明な紹介依頼の記載、本活動の周知と放置した場合のリスクの共有が必要と考えた。

055. *Odoribacter splanchnicus* 菌血症を合併した化膿性虫垂炎の1例

東京大学医学部附属病院感染症内科

兼松 葵、岡本 耕、大谷 天人
片山 真穂、脇本 優司、大藪 竜昇
十菱 大介、橋本 英樹、奥川 周
森屋 恭爾

【症例】生来健康な48歳男性。嘔気を伴う腹痛が半日の間に増悪したため救急外来を受診した。来院時の造影CTで化膿性虫垂炎と診断されたため、血液培養を採取した上でセフメタゾールの点滴静注が開始され、緊急手術となった。術後経過は良好であったが第6病日に来院時の血液培養からグラム陰性桿菌が発育し、MALDI-TOFにて *Odoribacter splanchnicus* と同定された。抗菌薬をアモキシシリン・クラバン酸内服へ変更し、第14病日まで継続して治療を終了したところ、感染の再燃はなかった。【考察】*O. splanchnicus* は以前 *Bacteroides splanchnicus* と呼ばれていた *Bacteroides* 属類縁菌種の嫌気性グラム陰性桿菌である。ヒトの腸管常在菌叢の一部として知られ、壊疽性虫垂炎の検体より検出されたという報告もあるが、ヒトにおける菌血症の報告は本症例で2例目と極めて稀であり、文献的考察を加えて報告する。

056. 市中感染型クロストリディオイデス・ディフィシル感染症 (CACDI) の伝播様式の解明

東邦大学医学部臨床検査医学講座¹, 同 微生物・感染症学講座², 同 小児科学講座³, 東邦大学医療センター大森病院臨床検査部⁴, 独立行政法人国立病院機構東京医療センター⁵

吉澤 定子¹⁾²⁾⁴⁾ 小森 光二²⁾ 澤 友歌³⁾
佐々木雅一⁴⁾ 青木弘太郎²⁾ 森 伸晃⁵⁾
石井 良和²⁾ 館田 一博²⁾

【目的】CACDI患者から分離された *Clostridioides difficile* の全ゲノム配列を解析し, 伴侶動物, 土壌, 家畜から分離されたものと比較する。【方法】2020年10月から2021年6月に家畜, 伴侶動物, CACDI患者とその家族の糞便検体, 土壌検体より *C. difficile* を分離した。 *C. difficile* のドラフト全ゲノム配列は, MiSeq (イルミナ) を用いて解析し, MLST, 毒素遺伝子, 耐性遺伝子を網羅的に解析した。【結果】期間中に321検体を採取した。 *C. difficile* 検出率は猫7.1% (2/28検体, いずれもTOX-), 犬50% (15/30検体, TOX+5検体), 牛11% (15/135検体, TOX+9検体), 土壌66.7% (10/15検体, TOX+9検体)であった。家禽 (56検体), 豚 (40検体) からは検出されなかった。CACDI患者11例由来12株のMLSTはST100 (2株), ST203 (2株), ST42, ST37, ST224, ST81, ST28, ST47, 判定不能2株であり, ST42, ST100, ST203は犬, 土壌, 患者で共通して検出され, ST28は犬と患者で共通して検出された。牛からはST11, ST15, ST2, ST58, ST101が検出された。ST42が検出されたCACDI症例1例は生来健康な1歳11か月女児で, 家族から *C. difficile* は分離されず, 患者近隣公園の土壌から検出された *C. difficile* とSNPs解析で近縁株であることが示唆された。【結語】CACDI伝播様式として, 患者生活環境との関連性が示唆された。

057. PCR-based ORF Typing 法を用いた *Clostridioides difficile* の分子疫学解析の検討

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子病原体検査学¹, 東京医科歯科大学医学部附属病院感染制御部², 同 検査部³

太田 悠介¹⁾ 貫井 陽子²⁾ 小池 竜司²⁾
東田 修二³⁾ 齋藤 良一¹⁾

【目的】 *Clostridioides difficile* は抗菌薬関連下痢症・腸炎の主要な原因菌であり, 環境中に残存しやすく強い伝播性を示すことから院内感染対策が重要となる。 *C. difficile* の集団感染の解析には遺伝子型タイピングが有効であり, multi-locus sequence typing (MLST) などの様々な分子疫学的手法が活用されるが, 手技が煩雑で結果の報告に時間を要することから, 一般的な検査施設での日常的な分子疫学解析は困難である。近年, 迅速且つ簡便な分子疫学解析が可能なPCR-based open-reading-frame typing (POT) 法が新たに開発された。本研究では, *C. difficile* の分子疫学解析におけるPOT法の有用性を, MLSTの結果と比較

することで評価した。【方法】 *C. difficile* R20291と2012年4月から12月の間に東京医科歯科大学病院において別患者より分離された *C. difficile* 107株を使用した。POT法にはCica Geneus *C. diff* POT Kitを使用し, 増幅バンドの有無を確認することでPOT番号を算出した。Simpson's indexを求めることで, POT法とMLSTの菌株識別能を比較した。【成績】本検討株は, POT法では60種類, MLSTでは31種類のST型に分類された。Simpson's indexは, POT法では0.970, MLSTでは0.916であった。【結論】 *C. difficile* の分子疫学解析において, POT法はMLSTと比べて高い菌株識別能を示したことから, POT法は *C. difficile* 感染症の院内感染対策に有用と考えられた。

(非学会員共同研究者: 本郷夏音)

059. 生体肝移植後, 酪酸菌製剤内服中に *Clostridium butyricum* を含む複数菌種の菌血症を発症した1例

東京大学医学部附属病院感染症内科

大藪 竜昇, 岡本 耕, 兼松 葵
片山 真穂, 脇本 優司, 大谷 天人
奥川 周, 森屋 恭爾

【症例】バッド・キアリ症候群による非代償性肝硬変に対して生体肝移植を施行された43歳男性。術後, 急性拒絶反応が疑われ大量ステロイド療法が施行されていたが, その後は経過良好で推移していた。術後2日目より下痢が出現していたため酪酸菌製剤の内服が開始されていた。術後18日目, 発熱・悪寒戦慄を伴う血圧低下があり, 敗血症性ショックの診断でメロベネム, テイコプラニン, ミカファンギンの投与が開始された。同日採取された血液培養から *Clostridium butyricum*, *Klebsiella aerogenes*, *Streptococcus anginosus* が発育した。内服していた酪酸菌製剤は *C. butyricum* 菌血症との関連性が否定できず内服中断となった。その後抗菌薬による保存的加療で全身状態は軽快し, 術後64日目に退院となった。【考察】酪酸菌製剤をはじめとしたプロバイオティクスは, 一般診療で頻繁に用いられる比較的安全性の高い薬剤である一方, 造血幹細胞移植後患者, 炎症性腸疾患患者などでは, その使用と菌血症との関連を指摘する報告も複数ある。固形臓器移植後患者における報告は極めて稀であり, 微生物学的解析に文献的考察を加えて報告する。

060. 移行期年齢の患者に認められた菌血症の4例

慶應義塾大学医学部小児科学教室¹, 同 微生物学・免疫学教室²

八木沼瑞紀¹⁾ 古市 宗弘²⁾ 新庄 正宜¹⁾

【背景】体内留置デバイスが感染源となる菌血症は年齢を問わず, 緊急性および重篤性という観点から重要な疾患である。自宅での清潔手技の巧拙やケアの頻度が菌血症の予防に関わっていると考えられるが, 保護者による見守りを脱した思春期・若年成人世代 (AYA; Adolescent and Young Adult) ではこれらの処置が疎かになることが预见される。【症例】当院に通院し, 体内に長期留置デバイスを有する発症当時17歳から26歳の4名の菌血症患者を経

験した。4名のうち2名は中心静脈カテーテルを挿入し、ほか2名はそれぞれペースメーカーと血管塞栓コイルを留置していた。4名とも留置デバイスに感染をきたしており、熱源と考えた。本人の問診からは、デバイスの脱落や発熱症状などの合併症に対する危機意識の不足や、デバイスの清潔ケア不足など、適切な感染予防行動を取っていないことが伺えた。また、保護者から患者自身に管理が移行するAYA世代特有の心理的、社会的事情が背景にあることを確認した。【結論】長期デバイスの管理は、保護者から自立する年齢に差し掛かるAYA世代の患者では、特有の要因によってエラーが起こり得ることを認識すべきである。成人領域とは異なる管理方法へのアプローチが一層必要になると考えられた。

061. 超高齢者リステリア菌血症5例の検討

山梨県立中央病院総合診療科・感染症科

吉川美佐子, 三河 貴裕

【背景】リステリア菌血症は65歳以上の基礎疾患を持つ者に多く死亡率は46%と高く、予後因子として基礎疾患や抗菌薬の種類等がある。当院で見られた5例について後方視的に予後とそれに関わる因子を検討した。【症例】2015年11月～2021年1月に血液培養で *Listeria monocytogenes* が陽性となった入院患者5例の診療録からデータを収集した。平均年齢は86歳、5例中4例が免疫不全状態であった。2例が髄膜炎であった。empiric therapy のうち4例は第3病日までに ABPC+GM を投与されていた。平均投与期間は ABPC が16.2日間、GM が11日間であった。3例が自宅退院、2例がリハビリテーション病院へ転院した。入院後30日時点で全例が生存していた。【考察】リステリア菌血症の死亡の危険因子として進行癌・多臓器不全・敗血症性ショック・意識障害等が、予後を改善する因子として有効なβラクタムの投与・βラクタムとアミノグリコシドの併用等が挙げられている。今回の症例はほぼ全例で第3病日までに ABPC+GM を投与開始したことが、基礎疾患を持つ超高齢者にも関わらず30日間生存し得た要因と考える。当院では全自動遺伝子解析装置により血液培養陽性から極めて短時間で微生物が同定できる。早期の definitive therapy を行うにはグラム染色と臨床像からリステリア菌血症を想起する事も必要だが、今回2例は第2病日に菌名まで同定し適切に治療できておりこうした機器も良好な転帰の一助となっていると考える。

062. セフトリアキソンを髄膜炎用量で使用したが多発脳膿瘍を来し、メロペネムで軽快した侵襲性過粘稠性クレブシエラ感染症の1例

さいたま市立病院

河瀬京太郎, 川田 真幹, 佐藤 秀樹

感受性良好な過粘稠性 *Klebsiella pneumoniae* による多発膿瘍を来し、セフトリアキソン投与で下で脳膿瘍に進展したためメロペネム投与で軽快した1例を経験したので報告する。症例は71歳の男性。体動困難、38℃台の発熱を主訴に当院へ搬送された。単純CTで肝、肺に多発結節を認

め、敗血症性塞栓を疑いピペラシリン・タゾバクタムで治療を開始した。血液培養から string test 陽性の過粘稠性 *K. pneumoniae* を検出した。体幹部造影CTでは、肝、腎、前立腺に膿瘍を認め、眼科診察で左眼内炎を指摘された。頭部単純CTで粗大な脳膿瘍は認めなかった。肝膿瘍をドレナージし、感受性良好のため、微小脳膿瘍の可能性も考慮して第9病日よりセフトリアキソン2g12時間毎へ de-escalation した。CTフォローで体幹部の膿瘍は縮小していたが、第22病日より JCS 100 程度に意識レベルが低下し、頭部造影MRIでテント上下にリング状の造影効果を多数認めた。髄液培養、血液培養再検で微生物は検出なかったが、過粘稠性 *K. pneumoniae* による脳膿瘍、髄膜炎と考え、メロペネム2g8時間毎へ変更した。MRIフォローで病変は縮小しており、第40病日より会話可能な程度まで意識レベルは改善、第76病日まで約7週間メロペネムを投与してリハビリテーション目的に転院した。侵襲性過粘稠性 *K. pneumoniae* 感染症では、中枢神経系への感染波及を想定した抗菌薬投与下でも、その出現、増悪を認めることがあり、注意が必要と考えられた。

063. 溶血性尿毒症症候群と鑑別を要し、不良な転帰を辿った後天性血栓性血小板減少性紫斑病の1例

東京医科大学病院感染制御部感染症科

竹下 宗佑, 藤田 裕晃, 竹林 康幸

崔 麻那, 福島 絢奈, 高橋 英明

土屋 真希, 佐藤 聡子, 渡邊 裕介

小林 勇仁, 中村 造, 渡邊 秀裕

【背景】血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) は、全身の微小血管に血栓を形成する重篤な疾患である。TTP は溶血性尿毒症症候群 (HUS) と共に、血栓性微小血管障害症 (TMA) に分類される類似疾患であり、臨床症状による鑑別は困難とされる。それぞれの予後は異なり、特に TTP は高い致死率を有することで知られる。【症例】特筆すべき既往歴のない50歳女性。3日前から腹痛と下痢が出現した。溶血性貧血、血小板減少、腎機能障害、便潜血を認め HUS が疑われた。初診時に合併症はなく、補液療法を開始したが第2病日に急速に意識障害が進行した。血漿交換療法 (PE) を予定するも開始前に原因不明の心停止に至った。初期対応に反応せず、経皮的心肺補助装置 (PCPS) を確立し集中治療室へ入室、次第に自己心拍再開を認めた。第3病日に PE を開始した。志賀毒素産生腸内細菌は検出されず、HUS は否定された。心機能は徐々に回復し、第5病日に PCPS を離脱した。しかし離脱後、出血性ショックを呈し再び心停止、同日死亡に至った。第6病日に ADAMTS13 活性1%未満、ADAMTS13 インヒビター高値の結果が得られ、後天性 TTP と確定診断した。病理解剖では多臓器の微小出血、後腹膜血腫を認めた。【考察】本症例は下痢などの消化器症状が先行し HUS が疑われた。TTP も同様に消化器症状を呈しうる疾患であり鑑別は難しい。TMA に対し TTP を想定し即日 PE を行うべきか、経過を観察すべきか明確な判断指標はなく、当面の課題で

ある。

064. 繰り返す大腸菌菌血症における、遺伝的相同性の有無による臨床的・微生物学的特徴の検討

東京大学医学部附属病院感染症内科¹⁾、同 感染制御部²⁾

小林 竜也¹⁾ 池田麻穂子¹⁾²⁾ 岡田 雄大²⁾
日暮 芳己²⁾ 奥川 周¹⁾ 森屋 恭爾¹⁾²⁾

【背景】大腸菌は菌血症を引き起こす頻度が最も高い病原体であり、大腸菌菌血症の3~28%が複数回の菌血症を繰り返すと報告されている。繰り返す菌血症の原因となる大腸菌は遺伝的相同性の有無により2群に分けられるが、遺伝的相同性の有無による違いは明らかにされていない。【方法】当院で2013年4月から2019年3月の間に大腸菌菌血症を起こした740例のうち、大腸菌菌血症を繰り返し、かつ菌株が入手可能であった70例を対象とした。遺伝的相同性の有無によりこれらを2群に分け、臨床的・微生物学的特徴について検討した。【結果】70例のうち、49例(70%)が遺伝的相同性ありと判定された。遺伝的相同性がある群とない群の患者背景を比較したところ、前者で腎不全、後者で悪性新生物がそれぞれ有意に多かった。大腸菌の phylogenetic group および sequence type についても2群間で有意差がみられた。遺伝的相同性のある群で、8つの病原因子の保有率が有意に高く、またVF scoreも有意に高かった。抗菌薬感受性やバイオフィーム形成能は2群間で有意差がなかった。【結論】本研究は繰り返す大腸菌菌血症のみを対象とした研究の中では、過去最大の症例数を対象とした研究である。大腸菌のもつ病原因子が菌血症の再発にどのように関与しているかに関しては、今後さらなる研究が必要と考えられる。

※本研究の内容を含む発表を、World Microbe Forum 2021 (2021年6月20日~24日)で行った。

065. *Pasteurella multocida* 感染による敗血症性心筋症に対してVA-ECMOを導入して救命した1例

北里大学病院医学部麻酔科学教室¹⁾、北里大学医学部附属新世紀医療開発センター²⁾

永井 亜依¹⁾ 安達 健¹⁾
黒岩 政之¹⁾ 新井 正康²⁾

Pasteurella multocida は多くの動物の口腔や鼻腔内に常在するグラム陰性嫌気性短桿菌で、基礎疾患のない成人にとっても犬や猫などの愛玩動物に由来する感染症の起原菌として重要である。*P. multocida* は時に重症感染症を引き起こすが、今回、我々は*P. multocida* による敗血症から敗血症ショックに至り、さらに経過中に敗血症性心筋障害による心原性ショックとなったが、補助循環を導入することで救命できた症例を経験した。敗血症性心筋障害は現時点で確立した治療法はないものの、難治症例に対しては補助循環の導入が有用である可能性がある。本症例は、*P. multocida* 感染症から敗血症性ショックとなり、敗血症性心筋障害を併発したため、難治性の循環不全を来し、機械的循環補助を導入することで救命することができた症例で

ある。*P. multocida* を起原菌とする敗血症性心筋障害に至った患者をVA-ECMOを用いて救命した報告はこれまでに見当たらない。愛玩動物との接触が時に健康成人に対して*P. multocida* による重篤な感染症を引き起こすことがあり、患者の生活歴にも注意して治療にあたる必要がある。また、*P. multocida* は頸部蜂窩織炎を引き起こすことがあるが、重症蜂窩織炎でなくても非常に重篤な敗血症となることがある。敗血症はしばしば心筋障害を引き起こし、治療抵抗性の敗血症性心筋障害症例に対してVA-ECMOは有用な治療オプションである可能性がある。

066. 緑膿菌菌血症に合併したG-CSFによる薬剤性血管炎の1例

東京医科大学病院感染制御部・感染症科

福島 絢奈, 小林 勇仁, 竹下 宗佑
竹林 康幸, 崔 麻那, 高橋 英明
土屋 真希, 佐藤 聡子, 渡邊 裕介
藤田 裕晃, 中村 造, 渡邊 秀裕

【背景】顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤による副作用として血管炎は稀であるが、時に急性の経過で大血管に炎症を生じる。【症例】77歳男性、肺神経内分分泌腫瘍に対し、カルボプラチン、エトポシドで3日間の初回化学療法が実施された。化学療法終了後11日目に好中球の減少を認め、G-CSF製剤が3日間投与された。12日目より発熱し、発熱性好中球減少症(FN)の診断でセフェピムの投与が開始された。血液培養から緑膿菌の検出があり、セフトラジジムへ変更し血液培養は陰性化した。後に血圧の低下を認めメロペネムとバンコマイシンに変更された。培養検査や心臓超音波検査、胸部レントゲン検査などを実施したが感染巣は不明であった。一方、深部膿瘍などを考慮し施行された造影CTで大動脈弓から腕頭動脈にかけて血管壁の肥厚を認め、G-CSFによる薬剤性血管炎が疑われた。21日目よりプレドニゾロン60mgの内服を開始したところ解熱し、再検の造影CTも改善傾向であった。プレドニゾロンは合計6週間で20mgまで減量し、療養型の病院へ転院し治療継続の方針となった。【考察】FNは感染症を発症し抗菌薬加療を必要とする例も多く、本症例も感染巣不明であったが緑膿菌菌血症を生じた。G-CSFを投与しているFN症例において炎症が遷延する場合は、鑑別診断の一つとしてG-CSFによる薬剤性血管炎を想起する必要がある。造影CTやMRI、PETなどによる画像評価の閾値を下げることも考慮すべきかもしれない。

068. 回腸導管造設術後の腎盂腎炎における本邦の原因微生物および治療マネジメントの検討

筑波大学附属病院感染症科¹⁾、静岡県立静岡がんセンター感染症内科²⁾

寺田 教彦¹⁾ 倉井 華子²⁾

【背景】回腸導管術後の合併症として腎盂腎炎がある。回腸導管造設術後の腎盂腎炎における本邦での原因微生物の種類や適切な治療期間を検討した報告は乏しい。【目的】回腸導管造設術後の腎盂腎炎の症例定義を定め、定義を満た

す患者データを集積する。データをもとに、原因微生物の種類や頻度、適切な抗菌薬治療期間の検討を行う。【方法】2013年9月1日から2019年12月31日までの間に、静岡県立静岡がんセンターで、回腸導管から採取した尿培養が提出された患者について、後ろ向きに症例を集積した。回腸導管術後の腎盂腎炎の定義を満たす患者データから、腎盂腎炎の原因微生物と治療期間を検討した。【結果】本研究では、回腸導管造設術後の腎盂腎炎の症例は69例認められた。治療経過中に腎盂腎炎以外の熱源となる合併症を認めた症例は5例、再燃予防目的の長期内服を要した症例は6例だった。合併症や再燃予防不要の症例の治療期間の中央値は14日で、腎盂腎炎に伴う治療後30日以内の死亡は認めなかった。合併症やドレナージを要しない症例では、適切な抗菌薬投与後72時間以内に解熱を認めた。【結論】回腸導管造設術後の腎盂腎炎では、原因微生物として、大腸菌などの腸内細菌や腸球菌に続き、緑膿菌も検出された。回腸導管造設術後の腎盂腎炎は7~14日間程度の治療を要すると考えられた。治療開始72時間経過後も解熱しない患者では、合併症の検索やドレナージ術の追加を考慮する必要がある。

069. 再発を繰り返す慢性前立腺炎の1例

東京医科大学病院感染症科

竹林 康幸, 渡邊 裕介, 長 盛親
中村 造, 渡邊 秀裕

【背景】慢性前立腺炎は機能的または解剖学的な尿路異常、膀胱カテーテル留置、前立腺生検、不十分な急性前立腺炎の治療がリスクとされる。慢性前立腺炎に対する第一選択薬はフルオロキノロン系だが、特にESBL産生菌に対する抗菌薬選択及び治療期間はまだまだエビデンスに乏しい。【症例】39歳男性。4歳時に尿道下裂に対して手術を施行した。20代の頃に慢性前立腺炎と診断され、抗菌薬治療を度々行っていた。2年前、半年前にESBL産生 *Escherichia coli* 及び *Enterococcus faecalis* による前立腺炎を繰り返し、ホスホマイシン (FOM) 500mg 6錠分3とアモキシシリン 250mg 6錠分3で6カ月間の内服を行った。しかし1カ月後に *Klebsiella pneumoniae* による急性前立腺炎の再発で入院した。原因精査として尿道造影、造影MRIを施行したが軽度の尿道狭窄を認めるのみであった。セファゾリン 2g 8時間毎で2週間治療しセファレキシシン (CEX) 250mg 6錠分3で退院とした。現在はCEX内服を続け、今後尿道形成術を予定している。【考察】本症例では繰り返す慢性前立腺炎の原因として仮性包莖による尿うっ滞以外に尿道狭窄があるが軽度であり、尿道形成術後の経過を注意して観察する必要がある。ESBL産生菌による慢性前立腺炎に対してFOMの有効性を示す文献はいくつか報告されている。本症例でもFOMを選択し、治療期間は文献により6週間から9カ月とばらつきがあるが6カ月とした。その後ESBL産生 *E. coli* による再発はなく経過している。

071. 左精巣上体炎と精子数減少をきたしたCOVID-19の1例

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター総合診療部¹⁾, 同 感染制御部²⁾

河井 基樹¹⁾ 筒井 健介¹⁾ 吉川 晃司²⁾

【症例】31歳男性【主訴】左陰嚢痛、咳嗽【現病歴】X-7日咳嗽と呼吸困難を自覚。X-6日38.0℃の発熱を認め、X-5日に近医受診。解熱薬とラスクフロキサシン75mg/日(4日間)を処方されたが症状改善せず、X-3日に前医受診。SARS-CoV-2PCR検査陽性からCOVID-19と診断された。軽症のため自宅療養となったが、X日朝に左陰嚢痛が出現し、仏痛から歩行困難となり当院に入院要請となった。入院時に左精巣上体の圧痛があり、COVID-19に関連した精巣上体炎を考えた。胸部CT検査で肺炎像を認めたためレムデシビルの投与を開始。X+1日に37.9℃の発熱を認めたが、その後解熱し呼吸器症状も改善した。左陰嚢痛は徐々に軽快しX+5日退院。X+14日に精液検査を行い、乏精子症には至らないが精子濃度や運動精子数の低下を認めた。MRIでは左精巣上体の腫大と高信号を確認した。【考察】COVID-19に精巣上体炎を合併した症例は複数報告されている。精巣上体炎では通常精子数の減少を認めないが、SARS-CoV-2が結合するアンギオテンシン変換酵素2 (ACE2) 受容体は精巣や精巣上体に発現しており、精巣炎の症状に乏しくても生殖器機能に影響を及ぼすことが指摘されている。なお、精子数減少の他の原因として、レムデシビルによる生殖器の障害は、検索し得た限り報告されていなかった。本症例は発症2か月前に不妊検査を行っており、COVID-19感染前後の精液所見を比較できた貴重な症例であり報告する。

072. 横浜市立市民病院に新型コロナウイルス感染症で入院した透析患者に対する検討

横浜市立市民病院感染症内科¹⁾, 同 呼吸器内科²⁾

宮田 順之¹⁾ 吉村 幸浩¹⁾ 佐々木裕明¹⁾

宮崎 和人²⁾ 立川 夏夫¹⁾

【目的】新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に罹患した透析患者の予後を検討すること。【方法】2020年2月から翌年4月にPCR検査でCOVID-19と診断され当院に入院した血液透析を行っている成人患者を後方視的に検討した。【結果】期間中に入院したCOVID-19患者は502例で、うち血液透析を行っていた症例は7例だった。平均年齢は75.0±10.7歳、男性5人、ペルー出身の一人を除き、ほか日本人だった。厚生労働省の重症度分類での重症は1例、5例が中等症II、1例が軽症だった。全例一つ以上の基礎疾患を有していた。症状出現から入院までの日数は中央値1 (0~2.5) 日、入院時のSpO₂/FiO₂は中央値461.9 (452.4~466.7)、酸素を使用した症例における入院中のSpO₂/FiO₂最低値は中央値365.2 (330.7~390.6)、入院日数は中央値34 (11.5~36.5) 日、入院中に追えたPCRの陽性期間は中央値9 (9~33) 日だった。ステロイドを使用した症例は5例で、使用期間は中央値23 (5~30) 日

だった。2例は入院中に死亡し、1例はニューモシスチス肺炎、1例は汎発性腹膜炎が原因だった。【考察】直接COVID-19肺炎による死亡例はいなかった。しかし発熱の持続やステロイド中止後の肺炎の再燃によりステロイドの使用期間が20日を超える症例が半数以上を占め、それにより敗血症やPCPなどの新たな合併症を引き起こし死亡する、または入院期間が長くなっていた。透析患者に関しての治療には、細心の注意が必要と考えられた。

073. 中心静脈カテーテル感染症後に発症し治療に難渋した MRSA 敗血症、椎間板炎の1例

地域医療機能推進機構金沢病院内科

大畑 欣也

【症例】59歳男性。X年1月に意識障害を主訴として中枢神経原発性リンパ腫を発症、X年2月から大量メトトレキサート、リツキシマブによる化学療法を施行された。X年4月化学療法継続目的に皮下埋め込み型CVポートを挿入された。翌週発熱を認め、血液培養よりMRSAを検出した。CVポート感染症を強く疑われ、発熱の翌日CVポートを抜去された。バンコマイシン投与が開始されたが感受性よりダプトマイシンに変更された。肺敗血症性塞栓、肺炎を発症し、リネゾリドが追加された。経過中腰痛を認めたと原因不明であった。血液培養、炎症反応の陰性化を確認後X年8月、約3か月の抗MRSA薬投与を終了した。中枢神経リンパ腫は化学療法後に部分寛解となり全脳照射を施行された。抗MRSA薬終了5日後に発熱を認め、血液培養より再度MRSAを検出した。発熱と同時に強い腰痛を認めたため椎間板穿刺を施行したところ、穿刺液の培養からもMRSAを検出した。MRSA敗血症、椎間板炎によるMRSA感染再燃に対してリネゾリド、リファンピシン、バンコマイシンを3か月投与後、テジゾリド内服に変更した。X+1年5月の時点でMRSA感染は改善を維持している。【考察】MRSAによる椎間板炎は抗MRSA薬の長期治療を要する。3か月の抗MRSA薬治療終了後早期に再燃した症例に対して、再度抗MRSA薬を投与し長期継続することでMRSA椎間板炎の治療を行うことができた症例であった。

074. 化膿性脊椎炎42例の内訳と入院治療期間短縮の可能性についての検討

山梨県立中央病院総合診療・感染症科

神宮寺敦史, 三河 貴裕

【目的】化膿性脊椎炎はIDSAガイドラインにて最低限行うべき治療期間の目安などは示されているものの、詳細な全治療期間や内服への移行基準までは明記されていない。また長期治療を必要とする疾患であるため、入院期間が長くなることでのADL低下をはじめとした様々な問題点も存在する。今回、化膿性脊椎炎42例の内訳とともに入院期間短縮の可能性について検討したので報告する。【方法】当院総合診療・感染症科において2015年4月から2020年12月までに化膿性脊椎炎として初回入院治療を行った症例を後ろ向きに解析した。【結果】期間中に化膿

性脊椎炎と診断された症例は42例で、そのうち36例は細菌培養検査にて起因菌(MSSA 17例, MRSA 5例, MRCNS 1例, 連鎖球菌 9例, 腸球菌 1例, その他 3例)が同定された。黄色ブドウ球菌が最も多くみられ、また治療失敗や再燃例もすべて黄色ブドウ球菌によるものであった。全体のうち28例は静注治療で開始した後に内服治療へ移行することで、静注治療のみと比較して平均入院期間が短い結果であった。静注のみで治療を行った14例のうち5例は起因菌不明、2例は感受性結果より内服選択根拠がなかったためであった。【考察】化膿性脊椎炎の起因菌を同定することは治療の内容や期間を決めることに加え、内服移行による入院期間短縮を行う際の薬剤感受性結果のためにも非常に重要であるため、治療開始前にできる限りの起因菌同定が必要とされる。

075. 酪農家に発症した *Mannheimia varigena* による化膿性脊椎炎、腸腰筋膿瘍、化膿性関節炎の1例

佐久総合病院佐久医療センター救急救命センター

嶋崎 剛志

【症例】慢性心不全、大動脈弁狭窄症の既往のある酪農家の70歳男性が、呼吸困難、左手関節痛を主訴に他院を受診、慢性心不全増悪の診断で当院へ紹介搬送された。来院後の診察で左手関節の腫脹、熱感があり血液検査上CRPの上昇を認めた。手関節の関節穿刺では膿汁が引け、化膿性手関節炎、慢性心不全増悪の診断で入院、血液培養を採取してVCM, CTRXの投与を開始した。翌日に血液培養2セット、関節液から院内で同定不能のグラム陰性桿菌が検出された。感受性試験ではCTRXに感受性があり、VCMを中止しCTRXのみ継続した。入院後に腰痛の訴えがあり、腰椎MRIで第4、5腰椎に椎体椎間板炎、両側腸腰筋膿瘍を疑う所見を認めた。第10病日に腸腰筋膿瘍のドレナージ術を実施しCRPは順調に低下、第28病日に腰椎の後方固定術を実施した。感受性結果から抗菌薬の内服以降を目的にABPCへ変更したが薬疹の出現があり、LVFXへ変更した。起炎菌であるグラム陰性桿菌は質量分析でも同定がつかず、16SrRNA遺伝子解析で*Mannheimia varigena*と同定された。【考察】*M. varigena*は牛に呼吸器感染を引き起こす*Mannheimia haemolytica*から1999年に16SrRNA遺伝子解析により分離同定され、仔牛の肺炎、流産、髄膜炎、敗血症などの報告がある。患者は仔牛業に従事する酪農家で仔牛からの感染が示唆され、また*M. varigena*のヒトへの病原性を持つ可能性が示唆される。本症例は*M. varigena*のヒトへの感染の世界で初めての報告である。

076. 肺化膿症と前立腺膿瘍で発症し、治療に苦慮したメリオイドーシスの1例

練馬光が丘病院総合救急診療科総合診療部門

島田 侑祐, 大西 翼

【症例】タイ王国中部在住の70歳代日本人男性。2週間前に一時帰国した。5日前から息切れが出現し、悪寒と意識障害を生じたため、当院を紹介受診した。【入院時現症】

GCSE3V4M6, 体温 39.2℃, 呼吸数 20 回/分, SpO₂95% (室内気). 右上肺野に crackles あり. WBC 8,030/μL, CRP 18.5mg/dL, HbA1c 6.8%. CT 検査で右上葉に浸潤影あり. 【入院後経過】市中肺炎の暫定診断で CTRX+AZM が開始されたが改善に乏しく, メリオイドーシス(類鼻疽)の臨床診断で第 5 病日より MEPM に変更した. のちに入院時の血液および尿培養検体より *Burkholderia pseudomallei* が培養同定され, 確定診断に至った. 経過中の造影 CT 検査で前立腺膿瘍の合併が判明し, 第 16 病日に ST 合剤併用とした. 第 32 病日に軽快退院し, ST 合剤単剤を継続したが, 第 51 病日に肺炎像の増悪を認めたため CVA/AMPC を追加した. その後, 皮疹のため ST 合剤を MINO に変更し, 第 60 病日に日本を出国した. 【考察】メリオイドーシスは本邦で 18 例の輸入感染例が報告されている. 肺・前立腺膿瘍はメリオイドーシスに特徴的であり, 再燃例が多いため長期の抗菌薬治療が推奨されている. 本例は出国時期が決まっていた中でマネージメントに苦慮したため, 臨床経過および抗菌薬選択について文献的考察を加えて報告する.

077. COVID-19 パンデミックにおけるベトナムの狂犬病の状況と今後

日赤和歌山医療センター感染症内科¹⁾, 国際保健機関ベトナム国事務所²⁾

大津 聡子¹⁾²⁾小林謙一郎¹⁾

古宮 伸洋¹⁾久保 健児¹⁾

【目的】ベトナムは 2020 年新型コロナが世界で報告されるや, 直ちに国を挙げてその制圧に取り組み, 感染拡大抑制に大成功を取めている. 半面, ベトナムでは毎年狂犬病が報告されており, 2020 年は全国で合計 78 例が報告された. この合計数は新型コロナ対策の影響も考えられている. 世界的に狂犬病は, 2030 年までに犬咬傷による死者をゼロにする目標を掲げており, ベトナムでも狂犬病へのさらなるモニタリングと対策強化が求められている. 【方法】国の狂犬病データベースをもとに狂犬病対策担当官らと協議し, 今後の対応策について検討した. 【成績】2020 年は 63 省中 35 省から狂犬病報告を認めた. 以前は特定省からの報告が多かったが, 近年南部や中部省からも狂犬病報告を認めている. 報告地域が拡大した原因は定かではなく, 新型コロナ対策が狂犬病報告数に影響を与えたかは現在検討中である. 狂犬病暴露後ワクチン接種の可否は, ワクチン供給の問題や暴露後接種に対する意識の違いなどにより地域でばらつきがある. 地域での啓発活動も行われているが, 改善の余地がある. 動物への狂犬病ワクチン接種は決して高くなく, 問題は山積している. 【結論】新型コロナ対策のように国を総動員した対応を狂犬病に取ることは現実的に困難である. 狂犬病暴露後接種が確実にできる環境整備, 学校や地域での啓発活動, 動物対応担当省庁との協力など, 包括的かつ継続的な狂犬病対策強化が必須である.

078. *Leptospira interrogans* serogroup Hebdomadis による菌血症を起こした 1 例

国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

稲田 誠, 石金 正裕

早川佳代子, 大曲 貴夫

【症例】生来健康な 26 歳男性【現病歴】観光のため来院 13 日前から 4 日間沖縄県に滞在し, 11 日前に西表島でカヤックや滝つぼ内での遊泳をした. 来院 1 日前に発熱, 頭痛, 腰痛, 筋痛を認め当科受診した. 【経過】病歴よりレプトスピラ症が疑われ, 全身状態が良好で臓器障害がみられないことからドキシサイクリン 200mg/日×7 日間による外来治療を行った. 抗菌薬内服後に悪寒戦慄を認めたが翌日には解熱し経過良好であった. 初診時の全血の PCR でレプトスピラの佃毛遺伝子 *flaB* が増幅され, コルトフ培地での血液培養から *Leptospira interrogans* serogroup Hebdomadis が発育し同菌によるレプトスピラ症と診断した. 血清学的には初診時にレプトスピラの各血清型の抗体価が 50 倍未満であったが, 1 か月後にペア血清で *L. interrogans* serovar Hebdomadis, serovar Kremastos の 2 種の抗体価が 200 倍と陽転化した. 【考察】本症例は Jarisch-Herxheimer (J-H) 反応を認めたものの, 重症化せず経過した. 重症化しなかった理由は, 本例が基礎疾患のない若年者であったこと, 発症から 1 日で早期治療ができたこと, 最重症型の Weil 病を起こす血清型でなかったことが考えられた. レプトスピラ症における J-H 反応はペニシリンを投与した際に頻度が高い事が報告されているが, 本症例のようにドキシサイクリン投与後でも起きるので, 注意を要する現象と考えられた.

(非学会員共同研究者: 小泉信夫; 国立感染症研究所細菌第一部)

079. 菌種同定に難渋した *Mycobacterium abscessus* 中耳炎の 1 例

東邦大学医療センター大森病院総合・急病センター感染症科¹⁾, 東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾, 国立感染症研究所ハンセン病研究センター感染制御部³⁾

柏木 克仁¹⁾ 前田 正¹⁾ 山口 哲央²⁾

吉澤 定子²⁾ 佐藤 高広¹⁾²⁾ 塩沢 綾子²⁾

宮崎 泰斗¹⁾ 星野 仁彦³⁾ 石井 良和²⁾

館田 一博²⁾

【症例】27 歳女性, 入院 10 か月前から左耳漏を認め, 近医で左中耳炎の診断となった. 左側中耳炎は改善と悪化を繰り返し, 以降右側についても中耳炎の所見を認めるようになり点耳薬で対応されていた. 経過中特に誘因なく両側内果付近に圧痛発赤を伴う結節が出現したが自然に消退するエピソードを認め, その後入院 2 か月前に左鼓膜穿孔, 両耳とも肉芽様腫瘍性病変が出現し, 改善しないことから難治性中耳炎として当院耳鼻咽喉科紹介となった. 当院での生検の結果, 両側中耳から *Mycobacterium abscessus*

complex が同定された。

左耳については入院後外科的ドレナージを行い、CAM + AMK + IPM/CS の3剤を併用し加療を行った。当院における質量分析による診断で *M. abscessus* complex とは判明し、以降の亜種の鑑別のため PCR 検査を依頼したが判別がつかず最終的に全遺伝子解析を行い *M. abscessus* massiliense と判明した。【考察】非定型抗酸菌感染症については免疫不全者に生じやすいと考えられていたが、近年健常者の報告が増加している。*M. abscessus* については亜種により感受性が異なり、また治療期間も非常に長期になることから亜種までの同定が必要とされる。今回 PCR 検査では同定できず、全遺伝子解析を行い菌種が判明した。*M. abscessus* 感染症については近年検査法の進歩で詳細な情報を得ることが可能となっており、文献的考察を交えながら考察する。

(非学会員共同研究者：深野華子)

080. 抗 IFN- γ 自己抗体陽性免疫不全症に伴う *Mycobacterium arupense* と *Mycobacterium avium* による重複播種性感染症の1例

自治医科大学附属病院総合診療内科¹⁾、同感染症科²⁾

神田 直樹¹⁾ 鈴木 貴之²⁾ 畠山 修司¹⁾²⁾

【症例】長崎県出身の68歳男性。3か月続く発熱と多関節痛、頸部リンパ節腫脹で受診した。右肺上葉の結節が2週間で増大し、縦隔リンパ節腫脹も出現した。HIV 抗体陰性。HTLV-1 抗体が陽性だったが、生検した頸部リンパ節に腫瘍細胞を認めず(プロウイルス DNA 陰性)、キャリアと判断された。頤下リンパ節、喀痰、骨髓血の培養で *Mycobacterium arupense* が検出された。クオンティフェロン検査で陽性コントロールが検出不可で、抗 IFN- γ 自己抗体は陽性であった。播種性非結核性抗酸菌 (NTM) 症と診断し CAM, EB, RFB を開始したが、直前に再採取した末梢血、骨髓血、頸部リンパ節からは *Mycobacterium avium* が検出された。緩徐に解熱し多関節炎は寛解した。治療開始2か月時点で播種性帯状疱疹を発症したが、リンパ節と右肺の陰影は縮小傾向である。【考察】*M. arupense* は Runyon III 群に属し、ごく稀に筋骨格系の感染症が報告されているに過ぎず、抗 IFN- γ 自己抗体陽性免疫不全における感染症の報告はない。本免疫不全は2012年に概念が確立された疾患で、他に免疫不全のない播種性 NTM 症の37例中30例に本抗体を認め、起因菌は *M. avium* complex が26例と最多で、6例は抗酸菌の重複感染であったことが本邦から報告されている。本免疫不全では、稀な NTM による重症感染症や、NTM の重複感染にも注意を要する。

謝辞 抗 IFN- γ 抗体を測定いただいた熊本大学坂上拓郎先生に深謝する。

082. 血清 has-miR-346 測定による肺結核症の疾患活動性評価

慶應義塾大学医学部感染症学¹⁾、慶應義塾大学保

健管理センター²⁾、川崎市立井田病院呼吸器内科³⁾、同感染症科⁴⁾、慶應義塾大学医学部臨床検査医学⁵⁾

宇野 俊介¹⁾ 西村 知泰²⁾ 西尾 和三³⁾

中島由紀子⁴⁾ 上糞 義典⁵⁾ 長谷川直樹¹⁾

【背景】has-miR-346 (以下 miR-346) は循環型の microRNA で肺 *Mycobacterium avium* complex 症における疾患活動性を反映するバイオマーカーとして有用である。本研究は肺結核症においても miR-346 が疾患活動性を反映するバイオマーカーとして有用かを検討した。【方法】ヒト末梢血単核球由来マクロファージに結核菌を感染させ、感染させた菌量による上清中の miR-346 量の変化を観察した。また、川崎市立井田病院で診断された治療前の肺結核症患者と健常人で血清中の miR-346 量を比較した。最後に、川崎市立井田病院で診断された排菌のある肺結核症患者において、抗結核治療による血清中の miR-346 量の推移を1か月毎に測定した。【結果】ヒトマクロファージから分泌される miR-346 量は、結核菌の感染菌数が増えるに従って有意に増加した。また、肺結核症患者および健常人の log miR-346 の平均値は、それぞれ-15.48, -16.12 であり健常人よりも有意に高かった。また治療開始から経時的に測定したところ、喀痰塗抹もしくは培養で改善が得られた患者においては、2か月後に有意に低下した。【結論】miR-346 は肺結核症の疾患活動性を反映するバイオマーカーとなりうる。

(非学会員共同研究者：香坂亜沙美, 田水映子, 中野泰, 加行淳子, 荒井亮輔, 長谷川華子, 荒川健一, 柏村祥子, 石井亮太, 宮崎直己)

084. 市中3次救急病院単施設における結核診断の疫学 名古屋医療センター総合内科

濱田 博史, 安野 史人, 林 雅

【目的】日本では、結核登録者情報システムがあり、医師は結核を診断した場合、最寄りの保健所にその情報を即時届け出なければならない。情報の内容は、肺結核であるか肺外結核であるか、排菌(塗抹陽性/培養陽性)しているかなどである。県単位などの規模のデータはあるが、単施設での結核のまとまったサーベイランスの報告は少なく今回単施設での調査を行った。【方法】2011年4月から2016年4月までの5年間の後ろ向きでの活動性結核と診断された患者の調査を行った。【成績】201名が結核の診断を受け、患者の平均年齢は67歳であった。男女の割合は男性139名(69%)、女性62名(31%)であり、肺結核が163名(81%)、肺外結核が38名(19%)であった。また結核の診断となった患者のうち、塗抹陽性であったものは、そのうち111名(55%)であった。呼吸器内科所属の医師が診断を行った人数は82名(41%)、その他内科および耳鼻科などの所属の医師が診断した患者数は119名であった(59%)。【結論】この結果は同期間の全国のサーベイランスと比較すると、肺結核と肺外結核の割合は全国のサーベイランスでは76%、24%と当院の結果と大きくは変わら

ず、塗抹陽性の割合は全国では32%と当院の結核診断群の方が高かった。また診断においては呼吸器科以外の医師の診断が多く、幅広い診療科において結核の診断の重要性を再認識する必要があると考え、今回の結果を報告する。

085. COVID-19の流行による結核院内感染対策の遵守状態の変化

東邦大学医療センター大橋病院院内感染対策室¹⁾、
東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科²⁾

中山 晴雄¹⁾²⁾

2020年1月末、世界保健機構（WHO）は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の発生を受けて、国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態を宣言した。大学付属病院は、その病院特性からCOVID-19の受け入れだけでなく、結核感染・発病のハイリスク者が多く結核感染・発病には相当の注意と対策が必須である。このため当院では、入院症例に対して、「結核テンプレート」による結核院内感染対策を行ってきた。従来、当院におけるこの入力率は病院全体で約60%程度に留まり接触者検診が必要となるような症例は年に1例程度発生し、そのような症例は「結核テンプレート」の入力漏れを伴っていた。しかし、今春のCOVID-19の流行に伴いこの入力率は年度を通じて70%を超えるように上昇した。結果、今年度入院後に接触者検診が必要となるような症例は1例も認めていない。COVID-19の流行により呼吸器疾患に対する注力が向上し結核院内感染対策に有益であった。

086. 当院のHIV感染者における新型コロナウイルス感染症の罹患状況

東京慈恵会医科大学感染制御科

保科 斉生、宮本 智美、澤木 賢司
坂本 洋平、宮島真希子、李 広烈
中拂 一彦、保阪由美子、堀野 哲也
中澤 靖、吉田 正樹

【目的】COVID-19に罹患したHIV感染者が増加していると予想されるが、その詳細は明らかではない。HIV感染者におけるCOVID-19の罹患率やその特徴を明らかにすることは、HIV診療において重要な情報である。【方法】当大学附属病院（当院）に通院中のHIV感染者のうち、2020年1月から2021年6月までの期間に、COVID-19に罹患した記録がある患者を抽出し、その集団の特徴や転帰について調査した。【結果】606例中11例にCOVID-19の罹患が確認できた。性別は全て男性（全てMSM）で、年齢の平均値は45.8歳（35～62歳、SD±7.6）であった。いずれもARTを開始している症例であり、CD4陽性リンパ球数の平均値は631/mcl（247～989、SD±216）であった。観察期間を3期（[1]2020年1月～6月、[2]7月～12月、[3]2021年1月～6月）に分割し、発症日別に集計したところ、各期間の罹患者は[1]0例、[2]7人、[3]4人であった。全例が軽症・中等症で、集中治療を要した症例、死亡した症例はなかった。入院を要したのは6例（当院3例、他院3例）、ホテル療養1例、自宅療養3例、不明1例であっ

た。【考察】当院に通院するHIV感染者におけるCOVID-19の罹患率は約1.8%であり、東京都の調査における頻度と相違ない結果であった。自宅療養や他医療施設での対応が可能な症例が半数以上を占めており、柔軟な対応が可能であることが示唆された一方で、隔離期間中に抗HIV薬が不足した場合の対処について体制の整備が必要と考えられた。

087. COVID-19患者のCD4+T細胞及びCD8+T細胞数の変化

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科¹⁾、
東京都健康長寿医療センター呼吸器内科²⁾

安達 英輔¹⁾ 永井 博之²⁾ 池内 和彦¹⁾
山本 真也¹⁾ 齋藤 真¹⁾ 古賀 道子¹⁾
堤 武也¹⁾ 四柳 宏¹⁾

【背景】COVID-19は罹患時に血中リンパ球数が減少することが知られているが、T細胞のサブセットは測定されることがなく報告も少ない。本研究はHIV感染者を対象とし、T細胞サブセットのCOVID-19罹患前後の変化を検討することを目的とする。【方法】本研究は当院に通院するHIV感染症患者を対象とする後ろ向き観察研究である。2020年3月から2021年5月に病原体検査によりCOVID-19と確定診断され、発症から10日以内、発症前と治癒後にCD4+T細胞数を測定していた患者を対象とした。P値は対応のあるt検定による。【結果】期間中のHIV感染症合併COVID-19患者は26例で、対象となったのは15例で、男性13例、女性2例（1例TGW）年齢中央値は53（IQR45-57.5）中等症以上であったものは6例であった。T細胞サブセットはそれぞれ、罹患前、罹患時、回復後で、CD4（/μL）：679, 475, 710（p=0.0009）、CD8（/μL）：819, 587, 839（p=0.0125）、リンパ球数（/μL）：2,192, 1,624, 2,090（p=0.0016）、CD4/CD8比：0.97, 0.89, 1.00（p=0.156）であった。白血球数（/μL）：6,693, 5,801, 5,905（p=0.208）で有意な変化を認めなかった。【考察】後ろ向き研究であり、入院適応のある中等症が多く含まれている。リンパ球数の減少はCD4数の減少を伴い、一過性のものではあったが、CD8数も同様に減少しており、CD4/CD8比は変化しなかった。COVID-19のリンパ球減少はT細胞総数の減少である可能性を示唆する。

088. インフルエンザ様疾患におけるFilmArray呼吸器パネル2.1の有用性の検討

東京都健康安全研究センター微生物部ウイルス研究科¹⁾、同 微生物部²⁾

北村有里恵¹⁾ 長島 真美²⁾ 熊谷 遼太¹⁾
鈴木 淳¹⁾ 貞升 健志²⁾

【目的】感染症発生動向調査で搬入されたインフルエンザ様疾患（ILI）の患者検体を用い、FilmArray呼吸器パネル2.1の有用性を検討する。【材料および方法】2020年1月から2021年2月までに感染症発生動向調査事業等の一環で、東京都健康安全研究センター（都健安研）に搬入されたILI患者検体（咽頭拭い液）64件を対象に、ウイル

ス核酸増幅検査と FilmArray 呼吸器パネル 2.1 (ピオメリー) を比較・検討した。【結果および考察】ILI の患者検体 64 件のうち、13 件がウイルス核酸増幅検査の結果と FilmArray の結果が一致した (ヒトライノウイルス (HRV) / エンテロウイルス (EV) : 10 件, アデノウイルス (ADV) : 3 件)。また核酸増幅検査 (インフルエンザウイルス, EV および ADV) で検出されなかった 51 件のうち、31 件では FilmArray においても病原体遺伝子が検出されなかったが、20 件で病原体遺伝子が検出された (RSウイルス : 1 件, AH1pdm09 : 1 件, HRV/EV : 3 件, ADV : 1 件, ヒトコロナウイルス (hCoV) : 8 件, *Mycoplasma pneumoniae* : 3 件等)。感染症発生动向調査のウイルス核酸増幅検査では、検査項目を絞って実施するため、対象の病原体が存在しない場合には「陰性」と判定されてしまう。今回、HRV/EV と ADV の検出結果の一致率が高いこと、検査陰性例の 39.2% から病原体が検出されたことから、ILI の調査に FilmArray を使用することで、さらに有用な疫学データが得られることが示唆された。

089. 8 シーズンにわたる小児への抗インフルエンザ剤治療効果

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野¹⁾、川島内科クリニック²⁾、国保多古中央病院小児科³⁾、しまだ小児科⁴⁾、おの小児科⁵⁾

孫 宇陽¹⁾ 我妻 奎太¹⁾ 李 佳銘¹⁾
川島 崇²⁾ 齊藤 匡³⁾ 島田 康⁴⁾
小野 靖彦⁵⁾ 齋藤 玲子¹⁾

【背景】新規抗インフルエンザ剤であるバロキサビル (BA) の臨床効果に関する報告が限られているため、過去 8 シーズンのインフルエンザ罹患小児の臨床データを用いて従来のノイラミニダーゼ阻害剤であるオセルタミビル (OS)、ザナミビル (ZA)、ラニナミビル (LA) との解熱効果を比較した。【方法】対象は 2012~2020 年に北海道、新潟、群馬、東京、千葉、京都、山口、熊本、長崎の 9 都道府県 10 医療施設を受診したインフルエンザ迅速診断キット陽性の 19 歳以下の患者合計 1,687 人である。投与された薬剤の種類ごとの解熱時間を単変量生存中央値ログランク検定と、年齢、性別、ワクチン歴、発症から受診までの時間で調整した多変量 Cox 比例ハザードモデルで型/亜型別に解析した。【結果】解熱時間の中央値は、A/H1N1 群では BA : 22 時間、OS : 25 時間、ZA : 25 時間、LA : 25 時間 (生存中央値 $p=0.07$)、A/H3N2 群では BA : 20 時間、OS : 19 時間、ZA : 21 時間、LA : 21 時間 (生存中央値 $p=0.40$)、B 型群では BA : 20 時間、OS : 33 時間、ZA : 34 時間、LA : 34 時間 (生存中央値 $p=3.00 \times 10^{-4}$) であった。多変量解析の結果、A/H1N1 群と A/H3N2 群では、各薬剤間の解熱時間に有意差はなかった。B 型群では、BA と他の 3 剤を比べての解熱が 50% 有意に速かった (全 $p < 0.01$)。【結論】BA は、他の 3 剤と比べて B 型インフルエンザに対して解熱効果が高い可能性が示唆された。

(非学会員共同研究者 : 角谷不二雄, 湊 通嘉, 幸道直

樹, 鈴木英太郎, 北野昭人, 佐藤 勇)

090. 抗インフルエンザ剤治療後のウイルス RNA 量変化

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野¹⁾、よいこの小児科さとう²⁾、川島内科クリニック³⁾、国保多古中央病院小児科⁴⁾、しまだ小児科⁵⁾、おの小児科⁶⁾

李 佳銘¹⁾ 我妻 奎太¹⁾ 孫 宇陽¹⁾
佐藤 勇²⁾ 川島 崇³⁾ 齊藤 匡⁴⁾
島田 康⁵⁾ 小野 靖彦⁶⁾ 齋藤 玲子¹⁾

【目的】新規抗インフルエンザ剤バロキサビル (BA)、ノイラミニダーゼ阻害剤ラニナミビル (LA)、オセルタミビル (OS)、ザナミビル (ZA) 投与後のウイルス RNA 量減衰速度を比較した。【方法】2013/14~2019/20 シーズンに 9 都道府県の 11 医療機関を受診し、A/B 型インフルエンザに罹患した小児および成人患者に 4 剤いずれかを IC 取得後に投与し、投与前後で鼻腔・咽頭検体を二回採取した。検体から RT-PCR 法でウイルス RNA 量を測定し、日ごとの RNA 減衰速度を推定した。年齢、薬剤別、ワクチン接種歴別の減衰速度を A/B 型別に算出して 2 群間は t 検定、3 群間は分散分析を用いて単変量解析し、線形回帰分析を用いて多変量解析を行った。【結果】合計 587 例中、A 型 (79.7%)、年齢は 6~18 歳 (75.7%)、薬剤は BA 群 (39.5%) と OS (39.9%) 群が多かった。単変量解析の結果、A 型 6~18 歳は 0~5 歳より RNA 減衰速度が速く ($p=0.016$)、BA 群は OS 群より減衰速度が速かった ($p=0.00042$)。B 型 BA 群の減衰速度は、LA 群や ZA 群より速かった ($p=0.05$, $p=0.026$)。多変量解析では、6~18 歳は RNA 減衰速度が速かったが (対 0~5 歳, $p=0.009$)、B 型は遅く (対 A 型, $p=0.006$)、OS と LA は遅かった (対 BA 群, $p=0.017$, $p=0.0007$)。【結論】BA 投与後のウイルス RNA 減衰速度は OS や LA 投与後より早い可能性があり、さらに年齢や型によっても減衰速度は異なった。

(非学会員共同研究者 : 角谷不二雄, 長田伸夫, 湊 通嘉, 幸道直樹, 鈴木英太郎, 北野昭人)

091. インフルエンザウイルス感染による COPD 増悪機構

文京学院大学大学院保健医療科学研究科¹⁾、東京医科大学微生物学分野²⁾、東邦大学医療センター大橋病院呼吸器内科³⁾

細谷 育央¹⁾ 柴田 岳彦²⁾
中野 千裕³⁾ 中村 茂樹²⁾

【目的】慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪の約 50% はウイルス感染によるもので、その中でインフルエンザウイルスは約 25% を占める。本研究は、インフルエンザウイルス感染による COPD 増悪の免疫学的メカニズムの解明を目的とした。【方法】Elastase 誘導性肺気腫マウスモデルを作製し、インフルエンザウイルス (PR8) を感染させた。ウイルス感染 4, 14, 21 日後に気管支肺胞洗浄液 (BALF) および肺を回収した。BALF 中の細胞数のカウント、肺

の mRNA 発現量の定量および病理学的評価を行った。【結果】PR8 感染 4 日後に Elastase+PR8 群では、PR8 群および Elastase 群と比較して *Mmp12* 発現の上昇がみられた。同時に、BALF 中のマクロファージとリンパ球数の増加と、活性化マクロファージのマーカーである *Arg1* と *Nos2*, そして *Ifng* の上昇が認められた。さらに HE 染色による病理学的観察では、感染 21 日後の Elastase+PR8 群は、Elastase 群と比べて気腔の拡大および炎症の増強がみられた。【考察】一般的に MMP-12 は肺気腫の形成と炎症に関与することが知られている。本研究結果から、PR8 感染は MMP-12 と IFN- γ 発現の亢進を誘導し、気腔拡大と炎症の持続をもたらす可能性が示唆された。今後、肺気腫の促進と炎症の増強に関わる責任細胞の同定をマクロファージとリンパ球に焦点を合わせて実施し、MMP-12 と IFN- γ との関連性を検討する予定である。

092. 造血幹細胞移植患者のアスペルギルス感染症に対する L-AMB 投与中に生じた腎機能障害の原因が BK ウイルス腎症であった 1 例

日本医科大学付属病院血液内科¹⁾, 横浜南共済病院²⁾

土蔵太一朗¹⁾²⁾

症例は 65 歳男性。2019 年診断の骨髄異形成症候群に対して、他家末梢血幹細胞移植の準備をしていた患者。

2020 年 X 月 5 日に右眼窩周囲部痛と 40.3 度の発熱で入院となり、精査で判明した右蝶形骨洞真菌症に対して、菌塊切除を行い、培養で *Aspergillus fumigatus* が検出され、L-AMB 2.5mg/kg の投与を継続した。その後小腸出血、右大腿筋内出血、*Clostridioides difficile* 感染症、*Toxoplasma* 脳症などを生じ、白血球化するも X+2 月 30 日 (Day0) に息子をドナーとした HLA 半合致移植を行った。移植前処置は FLU+BU2+TBI4Gy, GVHD 予防は TAC+MMF+ATG とした。白血球、赤血球は生着し、Day30 の骨髄検査では完全寛解であった。時折の右眼窩周囲部痛は持続し、CT では右副鼻腔に菌塊が残存、Day32 の組織培養でも陽性で定期的に処置洗浄を継続した。Day34 から腎機能障害が生じてきたため、TAC の濃度調整等で対応した。しかし腎機能障害が改善せず、Day57 の尿細胞診で decoy cell が検出され、Day58 の BK ウイルス-PCR 検査で 2×10^9 copy/mL 認め、BK ウイルス腎症の診断となった。以降は CPFx の投与を開始し、TAC の濃度を低めにコントロールしつつ、MMF を減量する事で腎機能障害が改善された。

造血幹細胞移植後患者では免疫抑制薬の長期使用や腎機能障害を引き起こす薬剤の投与が多くなるが、免疫抑制薬を減らすことが治療の一環となりうる稀な BK ウイルス腎症を念頭に置いておく事が重要であり、文献的考察を踏まえて発表する。

094. 新潟市における新型コロナウイルス感染症流行初期の疫学的特徴とゲノム解析

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分

野¹⁾, 新潟県保健環境科学研究所調査研究室ウイルス科²⁾, 国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター³⁾

我妻 奎太¹⁾ 田村 務²⁾

黒田 誠³⁾ 齋藤 玲子¹⁾

【目的】我々は新潟市保健所が実施した新型コロナウイルス患者の積極的疫学調査とゲノム解析の結果から患者の特性と感染経路を分析した。【方法】2020 年 2~5 月に新潟市保健所で確認された新型コロナ患者 63 症例について積極的疫学調査で得られた情報から、患者の年齢・性・臨床症状と、感染経路の特徴を解析した。検出された SARS-CoV-2 ウイルスから、全ゲノム塩基配列を決定し、遺伝子系統樹解析とハプロタイプネットワーク解析を実施した。【成績】患者の平均年齢は 47.9 歳 (標準偏差 22.3) であり、男女比は 0.96 (31/32) であった。臨床症状は、発熱 (65%, 41/63), 倦怠感 (51%, 32/63) が半数以上を占めた。2020 年 2~3 月の第 1 波では、96% (27/28) に疫学リンクが確認されたが、4~5 月の第 2 波では、疫学リンクが確認できない症例 (36%, 12/33) が多かった。海外からの輸入症例は 3 例であった。発端者から、屋内スポーツ、高齢者施設、保育施設、家族、親戚、同僚などの密に接する環境下で主に感染が広がっていた。第 1 波のウイルスは、中国由来の S クレードであり、第 2 波は欧米系統の GR クレードに属していた。【結論】新潟市の流行の初期段階では、中国や欧米から、異なる時期に少なくとも 2 つの異なる系統が導入され、感染拡大に寄与していた。

(非学会員共同研究者: 佐藤諒介, 岩谷雅子, 山崎 哲, 高橋善樹, 関塚剛史, 阿部貴志, 松本晴樹)

095. 大学病院付属 PCR センターにおける新型コロナウイルス検出例の分子疫学的解析

昭和大学病院 PCR センター¹⁾, 昭和大学遺伝子組換え実験室²⁾, 昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門³⁾, 昭和大学薬理科学研究センター⁴⁾, 昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門⁵⁾

石川 文博¹⁾²⁾ 石野 敬子¹⁾³⁾ 小山田英人¹⁾⁴⁾

宇高 結子¹⁾⁴⁾ 時松 一成⁵⁾ 木内 祐二¹⁾⁴⁾

【目的】昭和大学および関連病院で発生した COVID-19 陽性患者由来 SARS-CoV-2 分離株の系統解析および集団感染(クラスター)発生事例の感染リンクの推定を行った。【方法】2020 年 7 月から 2021 年 1 月までに PCR 陽性となった患者 32 名から得られた SARS-CoV-2 株について、次世代シーケンサーで全ゲノム配列解析 (WGS) をを行い、1 塩基変異 (SNV) を指標に分子系統樹解析およびハプロタイプネットワーク解析を行った。【結果・考察】今回の研究の対象となった全ての分離株は、Spike タンパク質に D 614G 変異を有しており、3 月以降に欧州を經由して流入した株を祖先とすることが示された。また、8 月までの分離株は B.1.1.284 株が主流だったが、9 月以降の分離株は B.1.1.214 株が主流となった。この傾向は関東地方全体の傾向と一致していた。さらに、WGS-SNV を用いたハプロタ

イブネットワーク解析から、同一病棟で12月から翌年1月初旬まで継続したクラスターは、独立した2系統のウイルスによって構成されている可能性が示された。今回の研究から、WGS-SNVを用いたハプロタイプネットワーク解析は、病院内の感染リンクの解明に有用であり、感染経路の特定等を介した適切な感染対策に応用できることが示唆された。

096. 埼玉医科大学病院において検出された SARS-CoV-2 の遺伝子型および変異株の推移

埼玉医科大学大学院¹⁾、埼玉医科大学病院中央検査部²⁾、同 感染症科・感染制御科³⁾

小野寺 梓¹⁾ 折原 悠太²⁾ 川村利江子²⁾

今井 一男²⁾³⁾ 樽本 憲人³⁾ 前崎 繁文³⁾

前田 卓哉²⁾

抄録作成時において、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の感染拡大はいまだ収束せず、B.1.1.7やB.1.617 などの変異株の急速な拡大が報告される。病態や再感染にもたらす影響については未だ不明であり、ワクチン接種の効果に及ぼす影響も計りし得ない。

当院では2020年3月の第1例患者の発生以降、中央検査部に提出されたすべての検体、および同一法人内で発生したクラスター患者から採取したすべての検体に対し、NGS解析を実施している。さらに、同年12月以降に国内で流行した変異遺伝子について、PCR法による変異検出もあわせて実施している。現在、これらの集積した情報の臨床的意義は不明ではある。今後、集積した調査結果をもとに、COVID-19の病態に及ぼす影響、ならびに埼玉県西部地域におけるゲノム疫学情報とその特徴について検証する。現在進行形の調査となるため、発表時最新の解析情報を提供する。

097. SARS-CoV-2 B.1.1.7 変異株と従来株の潜伏期間の比較

愛媛県立中央病院感染症内科¹⁾、同 呼吸器内科²⁾、

松山赤十字病院腎センター³⁾、愛媛県衛生研究所⁴⁾

本間 義人¹⁾ 鶴田 寛二¹⁾ 上田 茉世¹⁾

井上 考司²⁾ 岡 英明³⁾ 四宮 博人⁴⁾

【背景】2021年3月中旬、愛媛県松山市の繁華街においてB.1.1.7変異株の集団感染が発生し、3月だけで約200人の陽性者が報告された。大半の患者が深夜営業のバーや飲食店など3密環境で感染していた。B.1.1.7変異株に感染した患者はほぼ全員が入院隔離されたため、詳細な病歴を得ることが可能であった。病歴聴取の中で我々はB.1.1.7変異株の潜伏期間は従来株よりも短い印象を抱いた。【目的】2つの医療機関に入院した患者を対象に、B.1.1.7変異株と従来株の潜伏期間を比較した。【方法】B.1.1.7変異株患者30名と従来株患者42名の潜伏期間および3密環境で感染したB.1.1.7変異株患者28名と従来株患者20名の潜伏期間についてポアソン回帰分析を用いて検討した。【結果】B.1.1.7変異株の平均潜伏期間は3.53日(中央値3.0日)、従来株の平均潜伏期間は5.71日(中央値5.0日)だった。

B.1.1.7変異株の潜伏期間は従来株に比べて0.66倍短かった(95%CI: 0.38, 0.71)。3密環境においてもB.1.1.7変異株の潜伏期間は従来株に比べて0.63倍短かった(95%CI: 0.504, 0.797)【考察】B.1.1.7変異株の潜伏期間は従来株よりも有意に短かった。SARS-CoV-2は発症2日前から感染力を有しているため潜伏期間が短くなったことで聞き取り調査による囲い込みに失敗し感染拡大につながったと推測した。変異株の流行を抑えるためには流行の初期段階での人流の抑制、若い世代へのワクチン接種を推進する必要があると考えた。

098. 銀増幅イムノクロマト法を用いた富士ドライケム IMMUNO AG カートリッジ COVID-19Ag 及び FluAB の評価

東海大学医学部附属病院院内感染対策室¹⁾、東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学²⁾、東北大学大学院医学系研究科環境医学分野³⁾

谷津 亮祐¹⁾ 浅井さとみ¹⁾²⁾ 柿添 英文²⁾

梅澤 和夫¹⁾ 赤池 孝章³⁾ 宮地 勇人²⁾

【はじめに】新型コロナウイルス感染症の初期症状は、インフルエンザウイルス感染症の症状とも類似しており、両者の鑑別が必要である。臨床現場では簡便かつ、短時間で結果が得られる抗原定性検査の活用が期待される。近年、抽出液を共用とすることで、1度の検体採取で両者の抗原定性検査が可能なキットが登場している。今回、抽出液の共有が可能なイムノクロマト法のキットを比較検討した。【対象・方法】対象試薬は、IMMUNO AG カートリッジ COVID-19、IMMUNO AG カートリッジ FluAB (富士フイルム株式会社) で、対照試薬はインフルエンザと新型コロナウイルス抗原定性検査で抽出液の共用が可能である検査キット3社製3製品を用いた。それぞれについて分離ウイルス株を用いて希釈感度試験を行った。【結果】本試薬は、新型コロナウイルス、インフルエンザの両者において、対照試薬と比較して高い検出感度であった。【考察】本試薬は、従来の対照試薬と比較して新型コロナウイルス、インフルエンザウイルスにおいて検出感度が高いことが判明した。また、結果判定は専用機器にて自動判定されるため、目視判定による個人差が回避できる。さらに結果を院内の電子カルテに自動入力できることから、入力ミスを回避することができ医療安全上も優れていると考えられる。

099. 銀増幅イムノクロマト法を原理とした SARSCoV-2 抗原高感度検出キットの臨床的有用性に関する検討

筑波大学附属病院感染症科¹⁾、筑波メディカルセンター病院感染症内科²⁾、同 呼吸器内科³⁾、筑波大学医学医療系感染症内科学⁴⁾

栗原 陽子¹⁾²⁾ 喜安 嘉彦¹⁾²⁾ 明石 祐作²⁾

竹内 優都¹⁾²⁾ 石川 博一³⁾ 鈴木 広道¹⁾²⁾⁴⁾

【目的】COVID-19の検査法は、RT-PCR法が標準検査であるが特殊な機器を要し検査時間も長いため、簡便で短時間で結果が得られる検査法が望まれている。銀増幅イムノクロマト法を用いたデジタルイムノアッセイにより、検出

感度の向上を図った抗原検査の臨床的有用性について前向き観察研究を行った。【方法】2021年2月から2021年3月までに68の診療所及び保健所から紹介された患者を対象とした。同一対象から2つの鼻咽頭ぬぐい液を採取し、抗原検査としてクイックチェイサー Auto SARS-CoV-2、基準検査として感染研法に準拠したリアルタイム RT-PCR にそれぞれ用い、抗原検査の性能を評価した。また他の抗原検査を対照に、陽性2検体を用いて検出限界試験を行った。【結果】解析対象患者は1401名（有症状者861名、無症状者540名）だった。リアルタイム RT-PCR 法で83名（5.9%）が陽性で、36名（43.4%）が有症状者であった。抗原検査の感度74.7%、特異度99.8%、陽性一致率96.9%、陰性一致率98.4%であった。感度は有症状者では88.9%、CT値30未満の検体では98.3%であった。検出限界は34~120 copies/testであった。【結論】本検討では、クイックチェイサー Auto SARS-CoV-2は有症状者やCT値30未満の検体で高い感度を示し有用性を認めた。

100. 鼻腔検体を用いた新型コロナウイルス抗原検査の診断性能と鼻咽頭採取と比較した鼻腔採取の咳・くしゃみや痛みの特徴

筑波大学附属病院感染症科¹⁾、筑波メディカルセンター病院感染症内科²⁾、同 呼吸器内科³⁾、筑波大学医学医療系感染症内科学⁴⁾

竹内 優都¹⁾ 明石 祐作²⁾
石川 博一³⁾ 鈴木 広道¹⁾²⁾⁴⁾

【背景】鼻腔採取は鼻咽頭採取と比べて痛みが少なく、咳・くしゃみの発生も少ないことが期待されるが、鼻腔検体を用いた新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）抗原検査の診断性能やそれらの特徴は十分に評価されていない。【方法】2020年10月7日から2021年1月9日までに97の診療所および保健所から紹介された患者を対象とした。鼻咽頭用のFLOQ スワブで鼻腔検体および鼻咽頭検体を採取し、鼻咽頭検体を用いたRT-PCRを基準検査として、鼻腔検体を用いた抗原検査（クイックナビ™-COVID19 Ag）の診断性能を評価した。また、鼻腔採取および鼻咽頭採取に伴う、咳・くしゃみの発生と痛みの程度を評価した。【結果】解析対象は862名で、このうちRT-PCRで51名（5.9%）がSARS-CoV-2陽性であった。鼻咽頭検体でのRT-PCRを基準検査とした場合、鼻腔検体を用いた抗原検査の感度は72.5%（95%CI：58.3%-84.1%）で、特異度は100%（95%CI：99.3%-100%）であった。咳・くしゃみの発生は784名で評価され、鼻咽頭採取と比較して鼻腔採取で有意に咳・くしゃみの発生が少なかった（ $p<0.001$ ）。痛みの程度は90名で評価され、鼻腔採取で有意に痛みが少なかった（ $p<0.001$ ）。【結論】本研究では鼻腔検体を用いた抗原検査で偽陽性は確認されなかった。感度は鼻咽頭検体を用いた過去の研究と比べて低かったが、鼻腔採取は鼻咽頭採取と比較して有意に咳・くしゃみの発生や痛みの程度が少なかった。

101. 鼻腔拭い液検体を用いた SARS-CoV-2 新規抗原検査キットの臨床性能の検討

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⁾、青梅市立総合病院呼吸器内科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⁾

西田 裕介¹⁾ 日下 祐²⁾ 小野 大輔³⁾
浅井 緋花里¹⁾ 落合 祐典¹⁾ 川村 繭子³⁾
佐藤 央基¹⁾ 白井 絢子¹⁾ 山下 裕敬¹⁾
山本 慧¹⁾ 川村 隆之³⁾ 金澤 晶雄¹⁾
酒井 梨沙¹⁾ 三村 一行¹⁾ 岡 秀昭¹⁾³⁾
大野 秀明³⁾

【背景】COVID-19の診断は鼻咽頭検体のRT-PCRがゴールドスタンダードだが、検者の曝露、機器、検査時間、費用などの制限がある。簡便な検査の繰り返しによる迅速な隔離が感染対策上有効とする報告もあり、被検者自身で採取可能な鼻腔検体を用いた抗原検査の有用性が期待されている。【目的】COVID-19患者の鼻腔拭い液中に含まれるSARS-CoV-2検出を目的として、迅速抗原検査キットであるアルソニック COVID-19 Ag（アルフレッサファーマ株式会社、以下本キット）の臨床性能を検討するため前向き観察研究を行った。【方法】2021年3月31日から5月21日に青梅市立総合病院、埼玉医科大学総合医療センターに入院したCOVID-19疑いまたは確定診断された47人の患者から93検体（1~3検体/人）を得た。滅菌綿棒で鼻腔拭い液を採取し本キットとRT-PCR用の試料を調整し、ウイルス量別のRT-PCR結果を基準として本キットの陽性、陰性一致率を評価した。【結果】93検体のうち50検体がRT-PCR陽性（53.7%）で、本キットとの陽性、陰性一致率は各々86.0%、90.7%だった。高ウイルス量（400コピー/テスト以上）検体では本キットの陽性一致率は100%だった。【結論】ウイルス量の多い鼻腔拭い液検体では本キットとRT-PCRの陽性一致率は高く、発症早期の診断における有用性が示唆された。

102. 地域 PCR センターにおける新型コロナウイルス迅速抗原検査キットの検討

筑波メディカルセンター病院感染症内科¹⁾、筑波大学附属病院感染症科²⁾、筑波メディカルセンター病院呼吸器内科³⁾、筑波大学医学医療系感染症内科学⁴⁾

喜安 嘉彦¹⁾²⁾ 明石 祐作¹⁾ 竹内 優都¹⁾²⁾
石川 博一³⁾ 鈴木 広道¹⁾²⁾⁴⁾

【背景】新型コロナウイルス感染症に対する迅速抗原検査キットは場所を選ばず簡便で迅速な結果が得られるため、様々な場面・用途での使用が検討されている。今回、新型コロナウイルスに対するイムノクロマトグラフィ法を用いた迅速抗原検査キットであるクイックナビ™-COVID19Agについて、臨床検体を用いた性能評価を行った。【方法】筑波メディカルセンター病院に設置された地域PCRセンターで、2020年10月7日から2021年1月9日の期間、保健所・近隣医療機関97施設から検査目的に紹介された対

象者および当院職員から同意を得た後、臨床情報とともにフロックスワブ (COPAN) を用いて鼻咽頭ぬぐい液2本を採取した。1本は迅速抗原検査としてクイックナビ-COVID19Ag (デンカ株式会社) に使用し、もう1本は感染研法に準拠したリアルタイム RT-PCR を行い基準検査法として迅速抗原検査の評価を行った。【結果】1,881人から採取した1,933検体 (有症状者からの検体: 861件、無症状者からの検体: 1,072件) 中、RT-PCR法で188件から SARS-CoV-2 を検出した。全検体での迅速抗原検査の感度80%、特異度100%、一致率98%だった。有症状者での感度は89.3%、Ct値<30の検体での感度は96.7%だった。【結論】臨床検体を対象としたクイックナビ-COVID19Agの性能評価を行い、感度80%、特異度100%という結果が得られた。特に有症状者、Ct値<30の検体では感度が高かった。1,933検体中偽陽性を認めなかった。

103. 感染流行期に、新型コロナウイルス抗原定量検査は入院時スクリーニングとして有用か

国家公務員共済組合連合会虎の門病院臨床感染症科

森島 雅世, 木村 宗芳, 酒匂 崇史
山室 亮介, 小倉 翔, 荒岡 秀樹

【目的】新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の院内感染を防止するため、当院では全ての新規入院患者に対し、入院当日に SARS-CoV-2 抗原定量検査を実施し、症状と COVID-19 患者との接触歴を問診した。今回、入院時スクリーニング目的の抗原定量検査の有用性につき検討する。【方法】2020年12月3日から2021年3月20日に、当院で鼻咽頭拭い液を用いたルミパルス SARS-CoV-2 Ag を受けた全ての成人患者のうち、検査当日に入院した症例を対象にした。陽性または判定保留となった患者については、診療録を基に症状、核酸検出検査実施等を後方視的に検討した。また入院後7日以内に当院で SARS-CoV-2 核酸検出検査を受け、入院時抗原検査と結果が一致しなかった例を解析した。【結果】対象5,297例中、陽性54例、判定保留21例であった。抗原陽性で COVID-19 確定例と診断され、入院時に症状の申告がなかったのは3例、無症状者は1例であった。判定保留の20例に核酸検出検査が行われ、3例が陽性だった。抗原陰性で入院後の核酸検出検査陽性例は2例あったが、いずれも入院時の問診結果から疑似症として隔離対応された。上記期間に院内感染は生じなかった。【考察】抗原定量検査は核酸検出検査に比べ簡便で短時間に結果が得られ、スクリーニングに適する。研究期間は第3波といわれた流行期で、症状の乏しい COVID-19 患者を早期発見するうえで抗原定量検査は有用であった。

104. GENEUCUBE HQ SARS-CoV-2 および GENEUCUBE FLU A/B の前向き性能評価試験

筑波メディカルセンター病院感染症内科¹⁾、筑波大学附属病院感染症科²⁾、筑波メディカルセンター病院呼吸器内科³⁾、筑波大学医学医療系感染症内科学⁴⁾

明石 祐作¹⁾ 喜安 嘉彦¹⁾²⁾ 竹内 優都²⁾
石川 博一³⁾ 鈴木 広道¹⁾²⁾⁴⁾

【背景】SARS-CoV-2 やインフルエンザウイルスの検出は核酸増幅検査が基準となる検査であるが、従来法では結果判明までに時間を要する。今回、迅速全自動遺伝子解析装置 GENEUCUBE の新規試薬である GENEUCUBE HQ SARS-CoV-2 および GENEUCUBE FLU A/B の分析性能を前向きに評価した。【方法】本試験では、フロックスワブで採取した鼻咽頭検体を対象とした。GENEUCUBE HQ SARS-CoV-2 の評価では、2020年12月から2021年1月まで筑波メディカルセンター病院の PCR センターで採取した検体を用いた。GENEUCUBE FLU A/B の評価では、2017~2018年の凍結保管検体を使用した。両試薬の結果を、国立感染症研究所による PCR 検査法 (感染研法) と比較した。【結果】SARS-CoV-2 は1,065検体中、81検体 (7.6%) で感染研法 (N2 遺伝子) 陽性であった。GENEUCUBE HQ SARS-CoV-2 と感染研法は3検体で不一致を示した。両者の全体一致率は99.7%、陽性一致率は100%、陰性一致率は99.7%であり、不一致を示した検体は全て、感染研法で陰性/GENEUCUBE HQ SARS-CoV-2 および他の遺伝子検査試薬で陽性であった。GENEUCUBE FLU A/B では、全体一致率99.5%、陽性一致率100%、陰性一致率99.1%であった。【結論】GENEUCUBE HQ SARS-CoV-2 および GENEUCUBE FLU A/B は、共に良好な分析性能を示した。GENEUCUBE は同時に12検体を短時間で処理できるため、診療現場の迅速診断に貢献できると考えた。

(非学会員共同研究者: 杉山明生; 東洋紡)

105. 医療機関での新型コロナワクチン接種管理におけるビジネス用 SNS の活用

報徳会宇都宮病院¹⁾、介護老人保健施設陽南²⁾

石川 玄子¹⁾²⁾

【目的】コロナ禍にあって、情報通信技術 (ICT) を用いた情報交換が頻用されるようになってきている。本研究は、医療現場での SARS-CoV-2 ワクチン接種管理における ICT の有用性を検証することを目的としている。【方法】ビジネス用 SNS に施設のアカウントを設定し、全職員に登録を促した。それを用いて、COVID-19 やワクチン関連の情報提供、ワクチンの接種希望調査、ワクチンの副反応に関する被接種者からの報告などを行い、内容や方法に関するアンケートを行った。【成績】職員523名中487名 (93%) が SNS アカウントに登録し、ワクチン接種希望調査は、2日間の回答期間で円滑に実施できた。非登録者には紙ベースで行い、集計に4日間を要した。副反応の有無や症状 (接種後3日以内) は、1回目に登録者の97.4%、2回目に96.8%が回答し、提供した情報への満足度も高かった。別途、看護職者245名にアンケートを実施したところ (回答率96%)、97%が「デジタル化は必要である」と答えた。一方、「ICTに苦手意識がある」との回答も72%あった。【結論】ビジネス用 SNS の活用により、ワクチン接種希望調査や副反応の発生状況把握を迅速に行うことができた。情

報提供のツールとしても受容度は高く、医療安全の観点からも有意義と思われる。ICT 嫌いや苦手意識についてどのように対応していくかが今後の課題である。

106. 横浜市立市民病院における SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価

横浜市立市民病院感染症内科¹⁾、同 呼吸器内科²⁾
吉村 幸浩¹⁾ 佐々木裕明¹⁾ 宮田 順之¹⁾
宮崎 和人²⁾ 立川 夏夫¹⁾

【目的】SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価の推移を明らかにすること。【方法】2021年に横浜市立市民病院において医療従事者に対して行った BNT162b2 の接種前後において、血液中の抗スパイク蛋白抗体 (QT) および抗ヌクレオ蛋白抗体 (NG) を Abbott 社のキットを用いて測定した。【結果】同意が得られた被検者は 104 名で、年齢中央値 39 歳、男性 24 名、女性 80 名、COVID-19 罹患歴が 4 名にあった。このうち 102 名が同ワクチンの接種を 2 回受けた (1 回のみ接種の 2 名は除外)。接種前、接種後 7 日、14 日、35 日における平均の QT は 45.2, 1,219, 2,845, 23,489 AU/mL、また平均の NG は 0.2, 0.21, 0.22, 0.19 S/C だった。接種後 35 日においては、90 例中 90 例において QT がカットオフ以上に達していた。また接種前に QT がカットオフ以上だった 7 例では、接種後 7 日において QT が有意に上昇していたが、接種前に QT がカットオフ以下の例においては、接種後 7 日では 1 例もカットオフ以上に上昇していなかった。【結論】接種後 35 日において全例で QT はカットオフ以上であり、BNT162b2 の免疫原性は良好だった。一方で NG は接種前後で大きな変化がなく、同ワクチン接種による影響をうけないものと考えられた。

107. 免疫機能異常者の SARS-CoV-2 抗体陽性率の経時的変化について

東京大学医科学研究所感染症分野
古賀 道子、齋藤 真
堤 武也、四柳 宏

【背景】2020年12月東京の SARS-CoV-2 抗体陽性率は 1.35% と報告されている。免疫機能異常である血液腫瘍、膠原病、HIV 感染症を罹患した患者を対象とし SARS-CoV-2 抗体陽性率の経時的変化を報告する。【方法】2020年1月~2021年1月まで、当院外来で採血した上記疾患罹患患者を対象に前向きコホートとして、血清中 SARS-CoV-2 の S 蛋白質レセプター結合領域、S 蛋白質細胞外領域、N 蛋白質の IgG を ELISA にて解析、抗体陽性率を算出した。【結果】対象は、A: 血液疾患 (悪性リンパ腫など) 120 人のべ 648 検体、B: 膠原病 (関節リウマチなど) 265 人のべ 1,233 検体、C: HIV 感染症 545 人のべ 2,061 検体であった。累積陽性率は A 群 0.8%、B 群 0.4%、C 群 2.9% であった。C 群では、各期間中の累積陽性率では 2020 年 1~5 月: 第 1 波 0.2%、2020 年 6~10 月: 第 2 波 1.8%、2020 年 11 月~2021 年 1 月: 第 3 波 (途中) 1.4% であった。また全期間中で、陽性後、陰転化を確認したのは 3 名

だった。【考察】血液疾患・膠原病罹患者に比べ、HIV 感染症群の抗体陽性率が高く、感染曝露、抗体獲得能が高いことが推測された。HIV 感染症罹患患者では、第 2・3 波で抗体陽性率が増加し、同頃の感染が推測された。

(非学会員共同研究者: 山吉誠也, 石坂 彩, 水谷壮利, 永井悦子, 西山直子, 久保田めぐみ, 久保奈津子, 萩原小夏, 小西隆介, 今井陽一, 安井 寛, 川俣豊隆, 山本元久, 長村登紀子, 河岡義裕)

108. 医療従事者を対象とした新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 罹患後の後遺症と SARS-CoV-2 抗体の維持に関する研究

青梅市立総合病院あ

日下 祐

【背景と目的】COVID-19 回復後に症状が遷延する例が多く、また抗体維持についても長期的な評価は不明である。さらに医療従事者については報告が限定的である。【方法】2020年8月から10月において COVID-19 を発症した当院職員を対象に、回復後の後遺症や陰影残存の有無、脳 MRI を用いた脳血管障害の有無、抗体推移を発症 3 か月後、6 か月後に検討した。【結果】35 人が研究に参加し、年齢中央値は 39 歳、男性 8 人、女性 27 人。職種は医師 6 人、看護師 24 人、その他 5 人。重症度は軽症 32 人、中等症 3 人。発症 3 か月後において胸部 CT ですりガラス影が 3 例に残存し、脳 MRI では脳血管障害の新規発症はなし。後遺症状として、発症 3 か月後に 80%、発症 6 か月後に 71.4% に何らかの症状を有していた。頻度の高い症状として、発症 3 か月後において、疲労感 (60.0%)、倦怠感 (54.3%)、頭痛 (37.1%)、気力減退 (34.3%)、脱毛 (31.4%)、嗅覚障害 (31.4%) であり、発症 6 か月後においては、疲労感 (51.4%)、倦怠感 (42.9%)、嗅覚障害 (31.4%)、頭痛 (28.6%) であった。抗体については、SARS-CoV-2 IgG 抗体陽性例は発症 3 か月後で 77.1%、発症 6 か月後で 42.9% であった。【結論】後遺症状は長期化しており、COVID-19 診療を行う医療従事者の身体的、精神的フォローが必要だと考えられる。

(非学会員共同研究者: 井上拓也, 藤井伸哉, 佐藤謙二郎, 矢澤克昭, 大場岳彦, 磯貝 進)

109. COVID-19 ワクチン接種による接種ストレス関連反応に関する検討

聖マリアンナ医科大学病院感染症学講座

高野 知憲, 山崎 行敬, 國島 広之

【目的】従来、世界保健機関 (WHO) は、ワクチン接種に伴うストレスが関連して生じた副反応を十分に評価できていないと指摘しており、2019年には同機関からストレスに関連した症状を漏れなく含めるために、immunization Stress-Related Response (ISRR) という概念が新たに提唱された。本研究では、ワクチン接種後 ISRR を含めた副反応についてリスク因子等の評価を行うことを目的とした。【方法】当院教職員の新型コロナワクチン接種者に対して Google フォームを用いて副反応のアンケート調査を

行った。アンケートは一回目と二回目のワクチン接種から1週間後に行った。アンケート結果から得られたデータを使用して、WHOの定義に基づきISSR発生を従属変数とする一般化線形モデルによるリスク検討を行った。【結果】回答人数は一回目が2,074人、二回目が1,857人であった。ISRRは1回目55人、2回目33人にてであった。ISRRの発生リスクとして従来の報告の通り、ワクチン接種前の不安感や性別などの因子が関与していた。また、ソーシャルネットワークの利用時間やワクチンに対する事前の知識もISRR発生に関与している傾向がみられた。【考察】新型コロナワクチン接種推進は、COVID-19の収束のための重要な課題である。特に新規のワクチン接種ではこのISRRを含めた副反応の理解は、幅広い年代により効果的なワクチン接種活動を行うにあたり重要となる。

110. 自衛隊東京大規模接種センターにおける「COVID-19 ワクチンモデルナ筋注」接種後の急性期副反応に関する解析

自衛隊東京大規模接種センターワクチン副反応調査グループ¹⁾、陸上自衛隊対特殊武器衛生隊²⁾、自衛隊中央病院内科³⁾

江崎 詩¹⁾²⁾ 名倉 まゆ¹⁾³⁾ 青野 茂昭¹⁾³⁾
阿部信次郎¹⁾²⁾ 今井 一男¹⁾²⁾³⁾

【背景】COVID-19 ワクチン接種後の急性期副反応への対処は、大規模ワクチン接種における最重要課題である。しかし、ワクチン接種後の急性期副反応に関する十分な国内データは報告されていない。今回我々は、自衛隊東京大規模接種センターにおいて、「COVID-19 ワクチンモデルナ筋注」接種後の急性期副反応の頻度と詳細を明らかにする事を目的とし、後方視的研究を実施した。【方法】令和3年5月24日から6月12日までの間、同施設にてワクチン接種が行われた成人を解析対象とした。接種後に出現した症状に対して施設内救護所で対応を要した場合を急性副反応と定義した。アナフィラキシーの診断はブライトン分類に基づいて実施した。【結果】研究期間内に同施設にて178,142人(平均69歳、男性55%、女性45%)がワクチン接種を受けた。最大30分の接種後経過観察中に、349名(平均69歳、男性27%、女性73%)に急性期副反応を認めた。79名(23%)に皮膚症状を認め、1名をアナフィラキシーと診断した。薬剤または食材に対するアレルギーの既往は、全接種者の約7%、救護所受診者の約30%に認めた。【考察、結語】女性とアレルギーの既往がある接種者は急性期副反応を示すリスクが高い傾向にあった。現時点では海外データと比較し、アナフィラキシーの発生頻度は同等と考えられた。なお、発表時には更に蓄積したデータを追加解析し、発表する予定である。

111. Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA ワクチン接種後に遅発性局所反応を生じた1例

平成の森・川島病院内科

河野千依子、松村 内久

【緒言】世界中で進められているCOVID-19に対するワクチン接種が本邦においても医療従事者から接種開始され、

当院でも職員、地域医療従事者にワクチン接種施行した。今回Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA ワクチン接種後に遅発性局所反応を生じた1例を経験したので、報告する。【症例】63歳、女性。医療従事者。既往歴：脂質異常症、アレルギー性鼻炎。Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA ワクチン1回目を接種し、翌日に接種部位の疼痛が出現したが2日間程で症状は消失した。接種後9日目に接種部位の皮膚発赤と軽度の呼吸苦感が出現したため、10日目に当院外来受診となる。初診時ワクチン接種部位の上腕に発赤、熱感、軽度膨隆、軽度掻痒感を伴った大型の紅斑(径9.4cm×4.6cm)が認められた。他の理学的所見や採血・胸部画像検査で異常所見はなかった。抗ヒスタミン薬内服投与と局所の冷却を施行した。翌日には紅斑が消退傾向を示し症状出現後6日目に紅斑は消失、経過中に呼吸状態、全身状態は安定しておりその他の症状出現はみられなかった。2回目の接種は本人の希望にて施行しなかった。【考察】COVID-19 mRNA ワクチン接種後、数日から約1週間後に接種した部位の掻痒、疼痛、紅斑等がみられることがあり、通称“Moderna arm”、“COVID arm”と呼ばれている。大きな紅斑だが、重篤な反応はみられず、2回目の接種は可能とされている。COVID armはModernaワクチンのほうが頻度が高いがPfizer-BioNTech ワクチンでもまれに認められる。文献的報告では両者の皮膚病理組織所見は類似し、免疫組織化学検査ではB細胞はまれでT細胞が多くみられた。【結語】今回Pfizer-BioNTech ワクチン接種後の接種部位側上腕に出現した遅発性局所反応(COVID arm)の経時的な変化を観察する機会を得た。その成因はT細胞介在型の過敏反応が指摘されているが詳細は不明である。

112. 新型コロナワクチン S-268019 の動物モデルにおける免疫原性

塩野義製薬株式会社医薬研究本部イノベーティブ医療研究所¹⁾、同 医薬開発本部メディカルサイエンス部²⁾

大本 真也¹⁾ 園山 拓洋²⁾

【目的】S-268019は、SARS-CoV-2のスパイク(S)を改変した組換え蛋白及びアジュバントを含有した、臨床開発中の新型コロナワクチンである。本研究は、動物モデルにおけるS-268019の免疫原性の評価を目的とした。【方法】マウスにおいて、S-268019を筋肉内に2週間隔で2回投与し、その14日後に血清中の抗S蛋白質IgG抗体価をELISA法で、SARS-CoV-2武漢株に対する中和抗体価をマイクロタイター法により測定し、液性免疫の誘導を評価した。また、脾臓細胞を用いて抗原刺激後のサイトカイン産生をELISPOT法により測定し、細胞性免疫の誘導を評価した。カンクイサルにおいても、筋肉内に3週間隔で2回投与し、その14日後に血清中のS蛋白特異的IgG抗体価、及び中和抗体価の測定を行い、また末梢血単核球を用いて抗原刺激後のサイトカイン産生をELISPOT法により

測定した。【結果】マウスおよびカニクイサルにおいて、S-268019の2回目投与後によりIgG抗体価の上昇が認められ、血清中の中和抗体価は回復者血清と同等レベルにまで上昇した。また、マウス脾臓細胞、及びサル末梢血単核球において、抗原刺激によりIFN γ の産生細胞数の増加が認められた。【考察】S-268019は回復者血清と同等レベルにまで中和活性を有する液性免疫を誘導すること、また細胞性免疫を誘導することが示された。

114. 新型コロナウイルス感染症流行前後における広域抗菌薬使用量の推移

日本赤十字社医療センター感染症科

上田 晃弘, 馬渡 桃子, 赤木 雄

【背景】抗MRSA薬やカルバペネム系抗菌薬などの広域抗菌薬の適正使用は薬剤耐性菌対策において重要な要素の一つである。我々の施設では2017年6月より感染症コンサルテーション業務を強化し、広域抗菌薬の使用量の減少が認められてきたが、2019年12月に発生した新型コロナウイルス感染症の流行に伴う感染症科の業務量の増加が、抗菌薬適正使用に与える影響が懸念される。【方法】新型コロナウイルス感染症の流行前後におけるAST活動や抗菌薬適正使用への影響を検討するため、月当たりの感染症科コンサルテーション件数と抗MRSA薬とカルバペネム系抗菌薬の使用量(DOT)について検討した。2019年1月から2019年12月までを新型コロナウイルス感染症流行前、2020年1月から2021年2月までを流行後とした。【結果】新型コロナウイルス感染症流行前の1000入院患者日数あたりのコンサルテーション数の1か月あたりの平均値は1.92、流行後は1.24であった。流行前の抗MRSA薬の1か月あたりのDOTの平均値は23.4、流行後は26.5であった。流行前のカルバペネム系抗菌薬の1か月あたりのDOTの平均値は28.6、流行後は31.2であった。【考察】新型コロナウイルス感染症流行前に比べて流行後は、感染症科コンサルテーション数が減少し、広域抗菌薬の使用量が増加する傾向が見られ、新型コロナウイルス感染症の流行下において抗菌薬適正使用の推進が妨げられる可能性が示唆された。

117. 宮城県東部地域におけるCOVID-19患者の傾向

東北医科薬科大学感染症内科¹⁾, 同 総合診療科²⁾

島田 大嗣¹⁾ 藤川 祐子²⁾ 清家 一生¹⁾

今井 悠¹⁾ 鈴木 潤¹⁾ 遠藤 史郎¹⁾

関 雅文¹⁾

【背景】宮城県ではCOVID-19患者の増加は一時顕著であり、仙台中心部のみならず東部郊外地域において脅威となったため、その実情を検討することは有用と考えられた。【方法】2020年4月から2021年3月において石巻市立病院で対応した軽症・中等症123名と東北医科薬科大学病院でICU入室した10名を対象とし後方視的に比較解析した。【結論】中等症以上では年齢層は高く、多くに基礎疾患が存在し、採血検査においてはFerritinの上昇を認めた。ICU入室の10名全てに両側性のすりガラス陰影を認

めた。【考察】COVID-19の病態はウイルス性反応相から宿主免疫反応に経時的に移行することが知られている。基礎疾患の存在は重症化リスクとなるが、Ferritinは治療介入の指標になると考えられる。

118. 新型コロナウイルスのPCRで偽陽性と判断された1例

坂総合病院呼吸器科

高橋 夏衣, 佐藤 幸佑, 矢島 剛洋

神宮 大輔, 生方 智, 庄司 淳

高橋 洋

新型コロナウイルス感染症の診断上は現状ではPCRが標準検査法であり、市販の診断系における特異性は概ねかなり高いが、それでも臨床の現場ではときに偽陽性と判断せざるをえない症例に遭遇する場合がある。今回の症例は28歳、X月16日から微熱、咽頭違和感出現し翌17日に当院受診、所見は急性扁桃炎で矛盾はなかったが念のため鼻咽頭粘液でPCR(GENE XPERT)を施行したところ陽性判定となった。臨床的には可能性がかなり低いケースであり、またCt値が42.3と高かったことから翌日も検体を採取してPCRを同機種で再検したところ今度は陰性判定となった。偽陽性の可能性を念頭において文献を検索したところ、GENE EXPERTではE遺伝子陰性、N2遺伝子弱陽性(Ct値>40)の場合は再現性が乏しく、偽陽性と解釈すべきケースが多いことが報告されており、(Falacsá, et al. JCV 133 (2020) 104660)、本症例もこれの典型例に該当するものと判断し保健所と相談のうえ届け出は取り下げとした。本症例はその後のPCR追跡でも陰性が再確認されており、同居のパートナー含め周囲の濃厚接触該当者も全員が検査陰性だった。また約40日後(ワクチン接種前)の抗体検査でもIgG, IgMともに陰性であったことから、無症候性の先行感染の回復期にたまたま陰性化するタイミングで検体を採取した可能性も非常に低いものと思われる。

119. 重症呼吸不全を呈した高齢COVID-19患者の1救命例

裾野赤十字病院内科¹⁾, 同 外科²⁾

馬庭 厚¹⁾ 芦川 和広²⁾

75歳男性。過去喫煙者。2020年11月発症、新型コロナウイルス鼻咽腔PCR陽性、発症5日目38度発熱で入院。体温38.2度、血圧132/80、心拍数110回/分、呼吸数12回/分、SpO₂87%、WBC4,600、Hb14.7、PLT6.8、CRP1.6、D-dimer0.9、PCT0.11、HbA1c11.3。両肺広範囲磨りガラス影を認めた。高齢者糖尿病合併COVID-19中等症と診断。院内承認COVID-19治療レジメをDAY1からトシリズマブ、イベルメクチン、カモスタット、IVIgにて治療を開始。全身ステロイド投与は行わなかった。DAY7にはO₂リザーバーマスク10L/分にてSpO₂90%以下となり、両肺にARDSパターンの画像所見高容量酸素投与、トシリズマブをDAY8、DAY15にも投与、P/F比約70程度から改善傾向となりDAY27同鼻咽腔PCR陰性、DAY

31 一般病棟に転棟し包括的リハビリテーションを開始。ADL：FULL，ルームエアにてDAY82 独歩退院。考察 COVID-19 のいわゆる国内第3 波の時期に，高齢者糖尿病合併重症相当で非侵襲的治療のみで病態，ADL がベースラインまで回復し得た貴重な症例と考えられる。良好な転帰の為にチーム医療が重要である。

(非学会員共同研究者：堀籠秀樹；医療技術部，木戸靖子，櫻井真理子；看護部)

120. 重症 COVID-19 肺炎の治療経過中に緑膿菌による二次性壊死性肺炎を併発した 1 例

山形県立中央病院臨床研修センター¹⁾，同 感染症内科²⁾，同 呼吸器内科³⁾，同 感染対策部⁴⁾

渡辺 真秀¹⁾ 阿部 修一²⁾⁴⁾ 相澤 貴史²⁾³⁾
太田 啓貴³⁾ 麻生 マリ³⁾ 野川ひとみ³⁾
鈴木 博貴³⁾ 森谷 和則⁴⁾ 鈴木 裕⁴⁾
茜谷 大輔⁴⁾

【症例】症例は73 歳男性。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) による肺炎のため当院に入院した。レムデシビル，メチルプレドニゾロン，未分画ヘパリンの投与が開始されたが，呼吸不全が悪化したため第5 病日から気管内挿管下での陽圧人工呼吸管理が開始された。また，同日からバリシチニブ，SBT/ABPC も併用された。第8 病日に人工呼吸管理から離脱したが，第15 病日に右肺上葉に空洞形成を伴う壊死性肺炎の画像所見が認められたためTAZ/PIPC が開始された。なお COVID-19 肺炎の陰影は索状化していた。喀痰培養で緑膿菌が分離されたため，薬剤感受性も考慮してLVFX および TOB の併用に変更された。臨床症状は徐々に改善したが，その後の喀痰培養でムコイド型のフルオロキノロン耐性緑膿菌が分離されたため，CAZ および EM の併用に変更された。引き続き再増悪の徴候なく経過している。【考察】COVID-19 による肺局所および全身での炎症を抑えるため，現在はステロイドの他に JAK 阻害薬などの免疫抑制薬も投与される。このような強力な免疫抑制治療は COVID-19 に有効であるが，その一方で二次性細菌感染症を惹起するリスクも高くなっている。本症例も COVID-19 の免疫抑制治療中に緑膿菌による二次性壊死性肺炎を併発したと考えられた。【結語】COVID-19 の二次性細菌感染症についてのエビデンスはまだ限定的であるが，相対的に発症リスクが大きくなっており，より適切な診断と治療が求められる。

121. X 連鎖無ガンマグロブリン血症患者における COVID-19 の 1 例

東京慈恵会医科大学附属病院

宮島真希子，吉田 正樹，中澤 靖
堀野 哲也，保科 斉生，中拂 一彦
李 広烈，坂本 洋平，澤木 賢司
宮本 智美

【緒言】日本における X 連鎖無ガンマグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia；XLA) 患者数は推計 250 名程度で，成人期移行の患者は 150 名程度とされる。XLA

患者における COVID-19 合併例の報告は少なく，臨床経過や予後の情報は不足している。今回，XLA に COVID-19 を合併し，退院後に症状が増悪した症例を経験したため報告する。【症例】20 代，男性【主訴】発熱【現病歴】XLA で定期的にグロブリン製剤を補充している。発熱を主訴に当院外来を受診し，SARS-CoV-2PCR 検査が陽性で COVID-19 と診断されたため，当科に入院した。入院時の胸部 CT で明らかな肺炎像はなく，呼吸状態も良好で自然に解熱も得られたため投薬なく経過観察した。血清 IgG の低下のため，入院中 (発症 7 日目) にグロブリン製剤を補充し，発症 10 日目に自宅退院した。しかし，発症 12 日目より咳嗽の増悪および発熱を認め，発症 15 日目に再受診した。同日の胸部 CT で COVID-19 に伴う肺炎像の拡大を認めた。呼吸状態は保たれていたため外来で経過観察し，5 日間程度で症状の自然軽快および胸部 CT の改善を認めた。【結語】XLA と COVID-19 合併例は重症化や再燃のリスクが少ないとの報告があるが，本症例のようにグロブリン製剤投与後に肺炎や症状が増悪する可能性があり，注意が必要である。

122. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) における遅発性の増悪を予測するバイオマーカーの探索

昭和大学医学部内科学講座内科学部門呼吸器アレルギー内科

佐藤 春奈，宮田 祐人，井上 英樹
三國 肇子，藤原 明子，福田 陽佑
平井 邦朗，本間 哲也，山本 真弓
楠本社二郎，田中 明彦，相良 博典

【目的】日本では 2021 年 6 月現在，4 回の大きな COVID-19 の感染者数の増加を認めている。その間，軽症と診断された患者はホテルまたは自宅で療養することが勧められていたが，療養後に増悪を認め，入院となる症例や死亡する症例が認められた。この研究では，入院時には酸素を投与していない患者を対象にその後の酸素投与が必要となる増悪を予測するためのバイオマーカーの探索を目的とする。【方法】入院時に酸素投与を行っていない 193 名の COVID-19 患者を本研究に登録した。入院後に酸素投与を行った 43 名と行わなかった 150 名の 2 群に分け，血液検査を比較し，入院後の酸素投与に関連するバイオマーカーを検索した。【結果】入院後の酸素投与に関連する各種バイオマーカーの ROC 曲線を作成したところ，血清シスタチン C および CRP の AUC は，他のバイオマーカーよりも高値であった (シスタチン C：0.84，CRP：0.83，LDH：0.82，フェリチン：0.77，D ダイマー：0.75，クレアチニン：0.74，WBC：0.65)。カットオフ値は血清シスタチン C が 0.90mg/L，CRP が 2.75mg/dL だった。多変量解析では，高齢者，肺炎，血清シスタチン C および CRP の上昇が，入院後の酸素投与と関連していることが示された。【結論】酸素投与を行っていない COVID-19 患者の血清シスタチン C，CRP の上昇は，その後に酸素投与が必要となる遅発性の増悪と関連していた。

123. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の予後予測因子としての RNA 血症の重要性

横浜市立市民病院感染症内科¹⁾, 同 呼吸器内科²⁾, 国立感染症研究所治療薬・ワクチン開発研究センター³⁾

佐々木裕明¹⁾ 宮田 順之¹⁾ 宮崎 和人²⁾

吉村 幸浩¹⁾ 松村 隆之³⁾ 立川 夏夫¹⁾

【目的】新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) において, SARS-CoV-2 の RNA 血症の有無が予後に与える影響を検証する。【方法】2020年3月から2021年1月に横浜市立市民病院に入院した COVID-19 患者のうち, 18歳未満と妊婦を除いた患者を対象にした。まず入院時の RNA 血症の有無と, 年齢・性別, 臨床所見との関連性を検討した。続いて, RNA 血症の有無による死亡率, 重症化率の違いを検討し, 他の臨床所見の予後に与える影響と比較した。【結果】92名の入院患者のうち, 14名(14.9%)で RNA 血症を認めた。RNA 血症は高齢, より高い LDH, CRP, D-dimer, およびより低いリンパ球数, 鼻咽頭 PCR での Ct 値と関連していた。RNA 血症を有した患者 14名のうち, 12名(85.7%)が重症であり, 6名(42.9%)が死亡した。一方で RNA 血症を有しない患者 78名のうち, 重症例は 6名(7.7%)であり, 死亡例は 3名(3.8%)であった。RNA 血症は年齢と並ぶ予後不良因子であり, 重症化の調整オッズ比は, 125.7であった。【考察】COVID-19 における RNA 血症の存在は, 強力な予後不良因子と考えられ, 入院の可否決定, 病床の選択や治療方針検討の参考になりうる。

(非学会員共同研究者: 三木祥治, 鈴木忠樹, 高橋宜聖, 侯野哲朗, 立川 愛; 国立感染症研究所)

124. 当院 COVID-19 入院症例における IFN- λ 3 値の重症度予測因子としての有用性の検討

東京女子医科大学東医療センター内科

桜井 彩奈, 小野 拓哉

【背景】COVID-19 症例において, IFN- λ 3 は重症化の数日前に高値となることから, 重症化の予測因子として有用であると報告されている。【目的】東京女子医科大学東医療センター (以下, 当院) COVID-19 入院症例における IFN- λ 3 値の重症化予測因子としての有用性を検証する。【方法】対象は 2021年1月から6月の間に当院に入院した COVID-19 症例で, 入院時は軽症または中等症 I であった 81 例 (平均年齢 62 歳)。入院中に測定した IFN- λ 3 の最大値を説明変数, 重症化の有無を目的変数として, ロジスティック回帰分析を行い, ROC 曲線を作成して IFN- λ 3 の重症化予測に適したカットオフ値を求めた。【結果】全 81 例中, その後の経過も軽症または中等症 I であった軽症群は 62 例, 中等症 II または重症となった重症群は 19 例であった。ROC 曲線の曲線下面積 (AUC) は 0.77 (95% 信頼区間: 0.59~0.89, $P < 0.001$) であり, 重症化予測のための IFN- λ 3 の最適なカットオフ値は 11.5mg/dL であった。このカットオフ値による重症化予測の感度, 特異度,

陽性的中率, 陰性的中率はそれぞれ 73.7%, 82.3%, 44.0%, 91.1% であった。【結論】IFN- λ 3 は COVID-19 の軽症入院例が多い当院においても, 重症化予測因子として有用である可能性が示された。

(非学会員共同研究者: 青鹿佳和, 小笠原知子, 小笠原壽恵, 佐倉 宏, 小川哲也, 内湯安子)

125. 重症新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) における血清 ST2 値と病態との関連

昭和大学医学部呼吸器アレルギー内科

井上 英樹, 福田 陽佑, 三國 肇子

佐藤 春奈, 宮田 祐人, 平井 邦朗

本間 哲也, 山本 真弓, 楠本壮二郎

田中 明彦, 相良 博典

【背景】COVID-19 は SARS-CoV-2 による感染症であると同時に全身性炎症性疾患でもある。ST2 は IL1 受容体ファミリーに属し, 血管内皮細胞, リンパ球, 気道上皮細胞などから産生され, 血清 ST2 値は間質性肺炎や敗血症など炎症性疾患で上昇する。COVID-19 における血清 ST2 の役割は明らかでない。【方法】2020年3月から2021年1月に当院入院 COVID-19 症例につき, ELISA 法で測定した血清 ST2 値を横断的に検討した。入院時及び入院後の血清 ST2 値と臨床指標との関連を検討した。【結果】中等症 20 例, 重症 26 例において入院時の血清 ST2 値は, 重症例において中等症よりも高値だった (9.02 ± 4.93 vs 5.79 ± 5.00 ng/mL, $P < 0.05$)。ICU 入室症例 (8.91 vs 5.78 ng/mL, $P = 0.044$)。侵襲的人工呼吸症例 (9.53 vs 6.15 ng/mL, $P = 0.02$) で有意に血清 ST2 値が高値だった。血清 ST2 値は白血球数と正相関を示した ($R = 0.473$, $P < 0.05$) が, CRP や血清フェリチン値との相関は認めなかった。入院後, 中等症において血清 ST2 値の低下を認めたが, 重症例では高値が持続した。侵襲的人工呼吸管理について, ROC 曲線で評価した血清 ST2 値の AUC 値は 0.756。カットオフ値は 6.86ng/mL であり, CRP (0.652), 血清フェリチン値 (0.678) の AUC より良好だった。【結論】重症 COVID-19 では入院時血清 ST2 値が高値であり治療介入後も高値が持続していた。血清 ST2 値は侵襲的人工呼吸管理を予測するマーカーとして有用である可能性が示唆された。

126. COVID-19 入院例の重症化を防ぐ薬物等の因子: 近似 PaO₂/FiO₂ 比による受信者操作特性解析

下関市立市民病院感染管理委員会¹⁾, 九州大学病院免疫・膠原病・感染症内科²⁾

吉田 順一¹⁾ 大谷 和広¹⁾ 白石研一郎²⁾

【Introduction】Because the treatment for COVID-19 is in progress, we investigated factors preventing its exacerbation using receiver-operating characteristics (ROC) analysis using approximated PaO₂/FiO₂ ratio (P/F).

【Methods】A consecutive series of 150 in-patients underwent ROC analysis for preventing the exacerbation. Clinical factors included age, gender, body mass index, co-morbidity, P/F, heparin, steroids, favipiravir (n=15),

and remdesivir (n=50). Primary endpoint was to see factors preventing the exacerbation. Likewise, secondary endpoint intended to identify preventing factors in a subgroup of P/F at cutoff point or lower. Internal Review Board approved the study. Results : Exacerbations included two deaths and one tracheal intubation. Primary endpoint analysis showed that age (P=0.048) and P/F (P=0.004) were significant. Secondary endpoint analysis for subgroup of P/F at 350 or lower (n= 51) revealed that remdesivir (P=0.022) alone was an efficacious drug. Thereby two (4.0%) developed adverse events of Grades 3 and 4, but fully recovered.

【Conclusion】 Remdesivir given at P/F of 350 or lower may prevent exacerbation of COVID-19.

(In press for Jpn J Clin Exp Med, July 2021)

127. COVID-19 予後予測スコアの妥当性について

防衛医科大学校内科学講座（感染症・呼吸器）¹⁾，
防衛医科大学校病院医療安全・感染対策部²⁾，名
古屋市立大学大学院医学研究科次世代医療開発学
分野³⁾

谷垣 智美¹⁾ 藤倉 雄二¹⁾²⁾ 芹沢 悠介¹⁾
野村 祥加¹⁾ 末松 良平¹⁾ 渡邊 智恵¹⁾
佐野 友哉¹⁾ 榎 陽平¹⁾ 長 盛親¹⁾
宮田 純¹⁾ 君塚 善文¹⁾ 間辺 利江³⁾
川名 明彦¹⁾

【目的】 COVID-19 では医療提供体制の逼迫が問題となった。限られた医療資源を適正に分配するためにも、精度の高い予後予測スコアを利用しトリアージを行うことが重要である。既存の市中肺炎予後スコアに加え、COVID-19 を対象とした予後予測スコアが考案されていることから、どの予後予測スコアが有効であるかを検証することとした。

【方法】 2020年2月から2021年3月までの間に当院においてCOVID-19で入院加療を行い退院した患者を対象として、電子カルテ上を参照し各種予後予測スコアを算出した。また、重症化マーカーとして知られる一部の検査値も同時に収集し、主にRを用いて統計解析を実施した。【結果】 125例の患者情報を解析した。4C mortality scoreでは既報と比較し実際の死亡率が若干低い結果となったが、AUC0.86 (95%CI0.78~0.93)であり、A-DROPやCURB 65と比較しても良好に適合した。一方、重症化マーカーとして知られるD-ダイマーやLD、クレアチニンも生存例/死亡例で有意差を認めた。【考察】 当院においては4C mortality scoreは比較的良好な適合を示しており現状でも十分予後予測に有効であると考えられる。また、一部の重症化マーカーは予後予測にも有効である可能性が示された。

(非学会員共同研究者：神崎裕二)

128. オープンデータを用いた SARS-CoV-2 感染による死亡リスクの遺伝的要因の探索

上智大学大学院理工学研究科理工学専攻数学領域¹⁾，株式会社スタージェン²⁾

佐藤茉莉香¹⁾ 上辻 茂男¹⁾²⁾

【目的】 新型コロナウイルス感染症に関するオープンデータ、ゲノム研究データベースを活用し、SARS-CoV-2 感染による遺伝的死亡リスクを同定するための遺伝統計学的手法を開発した。【方法】 2019年12月30日から2021年4月21日まで236か国のSARS-CoV-2感染者数と死亡者数をWHOから取得し、Allele Frequency Net Databaseに登録されたHLA遺伝子(HLA-A, B, C, DPB1, DQB1, DRB1)の112データベース、3,777アレルの頻度データを用いた。HLA遺伝型の浸透率を推定する手法を開発し、SARS-CoV-2感染による遺伝的死亡リスクを同定した。【成績】 本研究では10個の関連候補アレルが同定された。その中でDRB1*09:01は日本人陽性患者の重症化リスクとして報告があり、非保有者の死亡率は0.017 (P<0.0001)、アレル保有ごとの死亡率が3.27倍 (P=0.0035) 増えると推定された。またB*46:01は結合ペプチド数が少なくリスクアレルの可能性として報告があり、非保有者の死亡率は0.0016 (P<0.0001)、アレル保有ごとの死亡率が6.37倍 (P=0.0075) 増えると推定された。【結論】 オープンデータから遺伝統計学的手法によってSARS-CoV-2感染による遺伝的死亡リスクが同定できる可能性を示唆した。

(非学会員共同研究者：鎌谷直之)

129. COVID19 関連嗅覚障害に対する漢方治療の有効性

東北大学病院総合地域医療教育支援部漢方内科
小野 理恵，有田龍太郎，高山 真
菊地 章子，石井 正

【背景】 COVID-19 関連嗅覚障害は、頻度が高く他の症状と関連無く生じる特徴がある。多くは1カ月以内に消失する一方、長期残存する症例もある。我々は、漢方薬を使用して嗅覚障害が速やかに改善した症例を経験しており、漢方治療がその改善に及ぼす影響について検討した。【方法】 後ろ向き観察研究。対象は18歳以上のCOVID-19患者(軽症から中等症1)で、療養施設で往診を受け、Numerical Rating Scale (NRS) ≥7の嗅覚障害を訴えた者。感冒症状に対し、漢方薬を使用して治療した患者群(漢方群)と、西洋薬治療または経過観察した患者群(対照群)とで診察後1, 2週間後の嗅覚障害NRSを比較し、1週間後にNRS 5以上改善することに関連する因子をロジスティック回帰分析で解析した。【結果】 漢方群54例，対照群36例。年齢は対照群で若年傾向であった(42.1±12.4vs36.8±11.3歳，p=0.05)。性別、喫煙歴、鼻炎の既往、感冒症状の合併頻度、発症日からの日数、初診時の嗅覚障害の程度に有意差はなかった。1週目，2週目のNRSの減少量は、漢方群で中央値6 (-2~10)，8 (0~10)，対照群で3 (0~10)，7 (0~10)と、漢方群で有意に多かった (p=0.03, 0.04)。また、漢方薬の使用、糖尿病がないことがNRS改善に関連していた。使用した漢方薬は荊芥連翹湯16例，葛根湯加川きゅう辛夷12例などであった。【考察】 漢方薬は早期のCOVID-19 関連嗅覚障害の早期改善に関連する可能性がある。

131. 当院におけるレムデシビル投与患者の転帰と副作用発現に関する報告

青梅市立総合病院薬剤部¹⁾, 同 呼吸器内科²⁾

奥隅奈都希¹⁾ 日下 祐²⁾

【背景】レムデシビルは、2020年5月に重症COVID-19治療薬として特例承認され、翌年1月には肺炎のあるCOVID-19患者に適応が拡大された。承認から1年が経過したが、その有効性や安全性に関する情報は限定的である。

【方法】2020年11月1日から翌年5月31日までに当院でレムデシビルを投与した患者47名を投与1～5日群（22名）と6～10日群（25名）に分け、各群の治療後の転帰と副作用発現について後方視的研究を行った。【結果】レムデシビル投与患者の生存率は1～5日群で90%、6～10日群で87%であった（2021年6月20日時点で入院中の患者を除く）。副作用発現頻度は、レムデシビル投与患者全体で60%、1～5日群で50%、6～10日群で68%であった。高頻度の副作用は、1～5日群では白血球数増加（23%）、血小板数増加（18%）、吃逆（14%）、肝障害（9%）、肺炎（9%）で、6～10日群では肺炎（28%）、血小板数増加（20%）、白血球数増加（12%）、血小板数減少（8%）、徐脈（8%）であった。また、1～5日群には腎機能障害（5%）、ビリルビン増加（5%）により投与中止となった症例が各1件含まれている。【結論】1～5日群と6～10日群で生存率に差は認められなかった。副作用発現頻度は6～10日群で高く、中でも肺炎、血小板数減少、徐脈は1～5日群と比較して頻度が高かった。腎機能障害やビリルビン増加により投与中止となった症例もあり、レムデシビル投与患者ではこれらの副作用に特に注意する必要がある。

132. 当診療所における発熱外来のとirikumi一発熱外来の意義は入院が必要な患者を適切に診断することである一

さいわい診療所¹⁾, 埼玉西協同病院²⁾

関口由希公¹⁾ 吉野 肇²⁾

【はじめに】新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）の流行に伴い、当診療所では2020年4月1日から発熱外来を開いた。本報告では、発熱外来の概要と患者の特徴を提示し、発熱外来の意義について考察する。【発熱外来について】発熱外来の対象者は、37.0℃以上の発熱がある人とした。まず事務が電話で予約をとり、診療所に到着したら車などで待機。看護師が携帯電話で問診をとり、体温、酸素飽和度を計測。続いて医師が、携帯電話で問診を行い、隔離室で診察。必要に応じて唾液によるPCR検査を行った。翌日、電話で検査結果を説明して、完全に症状が改善してから会計に来てもらった。【方法】2020年4月1日～2021年3月31日に受診した患者のうちCOVID-19（疑い）の診断名が付いている患者を抽出し、電子カルテから後方視的に調査した。【結果・考察】発熱外来の受診者は412名で、年齢の中央値が44歳と若く、初診が173名（42.0%）だった。その内243名（59.0%）にCOVID-19のPCR検査を行い、うち34名（14.0%）がCOVID-19感染症と診断された。また、COVID-19感染症以外で、病院へ紹介し

た患者が31名（8.2%）で、入院した患者は13名（3.4%）だった。【まとめ】発熱外来の意義は、COVID-19感染症を診断するだけでなく、肺炎や腎盂腎炎などの入院が必要な患者を適切に診断することだと考える。

133. 地域中核病院における発熱外来受診患者の傾向と入院患者の臨床像に関する単施設後方視的検討

一般財団法人神奈川県警友会けいゆう病院

関 由喜

【背景・目的】当院では2020年3月に発熱外来を開設した。今回地域中核病院における発熱外来受診患者・入院患者の傾向と臨床像について検討した【デザイン】単施設後方視的観察研究【期間・対象】2020年4月から2021年4月において発熱外来・帰国者接触者外来を受診した全患者【方法】発熱外来受診患者数の経時的推移、検査数、COVID-19検査陽性率の検討。検査陽性患者、検査陰性患者（疑似症患者）、検査未施行患者それぞれの臨床像の検討【結果とまとめ】2020年4月から2021年4月において当院発熱外来受診患者は3291名。そのうち一般外来患者は1959名、保健所から依頼のあった「帰国者・接触者センター」からの患者は1323名だった。また陽性確定例で地域のクリニックや高齢者施設から入院目的で受診した患者は37名だった。受診患者数は2021年1月が最も多く458名（一般外来236名、接触者外来187名）、陽性患者数は2020年12月が最多の74名（一般外来15名、接触者外来59名）だった。この時期は横浜市の第3波に相当する時期であった。検査陽性率は2020年4月の30.4%（当時は検査制限あり）が最も高く次いで2021年1月（20.7%）だった。一般外来から受診した発熱外来患者で検査陽性患者は87名（入院26名）、陰性（疑似症）患者は704名（入院164名）。検査を行なわなかった患者は1168名（217名）だった。発熱外来患者数は地域のCOVID-19流行状況と良く関連していたが、検査未施行患者数とその入院患者数は相関がなかった。

134. 呼吸器内科病棟で発生した新型コロナウイルス感染症の集団感染の臨床的検討

市立釧路総合病院呼吸器内科

矢部 勇人, 北村 康夫

【目的】当院呼吸器内科病棟で発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）について予後不良因子を検討する。【方法】2020年11月の当院呼吸器内科病棟におけるCOVID-19の院内感染発生時の入院患者37人、そのうちCOVID-19診断となった14人について生存例と死亡例について後方視的に検討した。【結果】入院患者37人の内、28人が肺癌であり基礎疾患の大半を占めていた。COVID-19の診断となったのは入院患者37人中14人だった。院内感染が収束する40日後までにその14人の内9人が死亡した。死亡例では生存例と比較して、COVID-19感染明時のECOGパフォーマンスステータス：PS（ $p=0.043$ ）、白血球中のリンパ球比率（ $p=0.04$ ）の低下と、好中球数（ $p=0.031$ ）の増加、好中球比率（ $p=0.037$ ）の上昇を認めた。

【結論】入院を必要とする呼吸器疾患を背景とした COVID-19 は致死率が顕著に高くなる可能性が示唆された。死亡例では有意な PS の低下や好中球の増加、リンパ球比率の減少を認めた。

135. 同一保健所管内における COVID-19 発生事例について

茨城県衛生研究所¹⁾, 国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター²⁾

後藤 慶子¹⁾ 永田 紀子¹⁾ 黒田 誠²⁾

【背景】当所では日頃より SARS-CoV-2 PCR 検査陽性検体について全ゲノム解析を実施し、積極的疫学調査の補足情報として、活用している。今回、同一保健所管内で、同時期に複数施設において COVID-19 の発生があり、それらの関連性の解析に全ゲノム解析結果が有効であったため、その概要を報告する。【方法】同一保健所管内 3 施設の SARS-CoV-2 陽性検体の抽出 RNA を用い、糸川らが開発した方法に準じてライブラリーを作製後、次世代シーケンサーにより全ゲノム解析を行った。ゲノム配列は、国立感染症研究所が提供する Web アプリケーションを用いて決定した。【結果】2021 年 1 月から 2 月に COVID-19 の発生があった 3 施設で PCR 検査による SARS-CoV-2 陽性者は A 病院 27 名、B 病院 45 名、C 施設 2 名であった。そのうち、全ゲノム解析を実施した計 36 検体（A 病院 11 検体、B 病院 24 検体、C 施設 1 検体）の結果、A 病院および C 施設は全て Pangolin 系統 B.1.346 であり、B 病院は全て B.1.1.214 であった。【考察】今回、関連性が疑われた 3 施設のうち、2 つの医療機関では、異なる系統の SARS-CoV-2 が検出されたことから、施設間の関連性は低いことが示唆された。積極的疫学調査に基づき、加えてゲノム解析結果を還元することは、詳細な疫学調査の一助となることから、引き続き、関係機関へ情報提供を図っていきたい。

136. クラスタ病院から～77 人の感染者の中で得られた感染対策の教訓

医療法人社団清幸会行田中央総合病院理事長

川島 治

【はじめに】令和 2 年 12 月 31 日療養型病棟で看護師 2 名の陽性が確認されて以来 3 月 14 日の終息までの 2 カ月半の間に、感染者を患者 59 名（死亡者 20 名）・職員 18 名計 77 名を認めた。これだけ長期間大規模になった原因分析とそこから得た教訓を、明らかにすることで他施設の参考になる事を期待し報告する【経過】当初院内感染対策審議会を中心に対応を行い、翌 1 月 1～3 日にかけて全入院患者 130 名・職員 260 名の PCR 検査を行い、当該病棟の入院患者 22 名と看護師 2 名の陽性を確認した。広範な蔓延に対して、ゾーニングも不可能であった。当院はコロナ患者受け入れ病棟を持たず治療薬その他物資の十分な備えがなく、県に陽性者の転院を要請するも拒否され、当院独自の対応を余儀なくされた。試行錯誤の中で感染者死亡者が膨れ上がる中、県より感染認定看護師 2 回、コロナ対策チーム「COVMAT」の派遣を受け収束の契機となった。

【考察】入院患者背景が、高齢・担癌・透析などハイリスクかつ症状の訴求ができない方が大部分であり、各種培養等普段の感染症対策の検査等が不十分であったことがこれだけの蔓延と長期間に及んだ要因と考えられた。また大規模な蔓延が、適切なベッド移動・経過の推測なドクタースター収束に向けての対策を困難にしたこと、ゾーニングを始めとする環境整備、個人防護具の着脱等の対策、管理者の情報の発信等課題が提起された。

137. 高齢者総合福祉施設で発生した COVID-19 アウトブレイクの検討

住友病院総合診療科¹⁾, 同 感染制御部²⁾

張本 健仁¹⁾ 林 三千雄²⁾

【背景】2021 年 4 月 30 日、我々は高齢者総合福祉施設で発生した COVID-19 アウトブレイクの対応について、施設側から支援依頼を受けた。5 月 1 日、施設を訪問した時点で、感染者は 2 階フロアで入所者 8 人、職員 10 人、3 階フロアで入所者 1 名であった。当施設の感染対策として、感染確認された入所者をコホーティングし、PCR 陰性の入所者はそれぞれ個室に収容して、2～4 日毎に PCR 検査を繰り返した。2 階フロアの職員は全員、就業停止として、関連医療機関から職員を補充して対応した。記述疫学においては、流行曲線で 5 日間隔の 3 つの峰が認められた。【目的】施設で行われていた介助行為と感染リスクの関係を明らかにする。【方法】4 月 15 日から 4 月 19 日に行われた様々な介助行為の感染リスクをそれぞれ職員、入所者についてコホート研究で調査した。【結果】最終的に入所者 20 名中 15 名が PCR 陽性者となった。PCR が陽性にならなかった入所者では全例トイレ介助・吸引が行われていなかった。トイレ介助・吸引に対する相対リスク比（95% 信頼区間）はそれぞれ 1.63（1.05～2.49）、1.38（1.04～1.84）であった。職員では介助行為との関連は認められなかった。5 月 12 日に入所者が PCR が陽性となった後、潜伏期間の 2 倍である 4 週間の間、感染者が認められなかったことから、6 月 9 日に収束したと判断した。【考察】入所者におけるトイレ介助・吸引は COVID-19 のリスクであったが、それは入所者の ADL と関連している可能性がある。

138. 紫外線照射した N95 マスクの再利用における効果と安全性について

杏林大学医学部呼吸器内科学¹⁾, 同 総合医療学²⁾

中本啓太郎¹⁾ 皿谷 健¹⁾ 嶋崎 鉄兵²⁾

倉井 大輔²⁾ 石井 晴之¹⁾

【背景・目的】COVID-19 によるパンデミックの影響で N95 マスクが不足している。そのため CDC や厚生労働省から N95 マスクの再利用について発表された。紫外線照射（UVGI）などによる除染についても言及されているが、N95 マスクの再利用における性能や安全性を検討した報告は乏しい。そこで UVGI を実施した N95 マスクが安全に再利用可能かを検証した。【方法】まず UVGI 後の N95 マスクの性能を、粒子補修効率と通気抵抗を測定して評価した。そして N95 マスクの性能評価後、医療従事者を対象

に研究を実施した。医療従事者は勤務中 N95 マスクを使用し、使用後の N95 マスクは UVGI 後に紙袋で保管。1 週間間隔をあけて再利用した。UVGI は 1 回あたり 1J/cm² 照射した。N95 マスクは初回利用から計 4 回まで使用できるプロトコルとし、再利用前は毎回フィットテストを実施して安全に装着できているか確認した。【結果】N95 マスクは、UVGI を計 10 回 (10J/cm²) 実施後も性能は低下しなかった。そして N95 マスクの再利用研究には 43 名 (医師 18 名看護師 25 名) が参加した。女性 30 名、年齢中央値は 33 歳。全員が 1 回目の再利用前のフィットテストをクリアし、最終的に 39 名 (90.7%) がプロトコルを完遂できた。【結論】UVGI 後の N95 マスクは、短期間では安全に再利用できることが示唆された。

(非学会員共同研究者：石川 周成, 吉田 悠貴, 三倉 直, 福川 尚克, 種岡 貴子)

139. パンデミックとリーダーシップ

東京都保健医療公社豊島病院感染症内科

足立 拓也

新型コロナウイルス感染症の流行により、前例のない規模の病床確保と患者受け入れが、各医療機関で行われている。筆者は診療科の責任者として、病院各部門の調整役となっている。大きなチームのかじ取りを、覚悟を決めて引き受けたわけだが、振り返れば、競合相手の少ない感染症臨床の分野で、たまたま人より長く診療経験があったというだけで、リーダーの資質が客観的に証明されたわけではない。

長期化したパンデミックでは、チームの目標と職員個人の価値観は常に一致するとは限らない。小さなチームなら対話を重ねて乗り切ることができても、病院全体で目標を共有し続けることは容易ではない。一人の強力なリーダーがすべてを管理するより、組織内の小チームごとにリーダーがいた方が、職員の納得の度合いが上がり、全体として機能するというのが実感である。

難易度は高いとは言え、本来は保健医療の問題であったはずの新型コロナウイルス感染症が、いつの間にか政治・経済・社会問題へと変質するにつれ、内外の指揮系統の様々なレベルで、当事者間の微妙な利害のずれが浮き彫りになっている。中間管理職である筆者は、直感的な気づきを自分の言葉で語り、関与することが許されるのか、職務権限の範囲は常に意識している。

診療能力があり、善良な人間であるだけでは解決しない、パンデミック時のリーダーが直面するジレンマ、理想と現実のギャップについて、考察を交えて報告する。

142. The B2 element of ARS1 of *Saccharomyces cerevisiae* is important for CMG complex

秀明大学看護学部専門基礎分野

神崎 秀嗣

ARS1 of *Saccharomyces cerevisiae* is one of the best-defined origins of replication in eukaryotes. We have researched the B2 element of ARS1. The B2 element is an

A/T rich region that can easily be unwound and is referred to as a DUE (DNA unwinding element). However, the precise function of the B2 element remains unclear. In this study, we found that the B2 element is involved in the formation of the replication fork. In the ChIP assay, we used a B2 mutant (mB2), in which the B2 element was replaced with an XhoI linker. In the B2 mutant, Mcm4 (a subunit of replicative helicase Mcm) and Rfa (Replication Factor A, a single-stranded DNA-binding protein) are loaded onto the ARS1 at the same timing as in wild-type cells. Furthermore, the association of Mcm4, Rfa, Cdc45 and Pol2 with the B2 mutant ARS was weaker than those in the wild-type ARS1 (using T testing, $p < 0.05$). In contrast, the loading of Pri1 (a subunit of Pol α -primase) was significantly delayed in the B2 mutant. These results show that the B2 element is important for the efficient loading of Pol α -primase onto ARS1. なお、この研究は演者が京大ウイルス研究所 (当時) 在籍時に行った。科研費のサポートを一部受けている。

143. 多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* のバイオフィルムに対するコリスチン/チゲサイクリンの併用効果

帝京大学医学部微生物学講座¹, 帝京平成大学健康メデイカル学部²

佐藤 義則¹ 祖母井庸之¹ 永川 茂¹

西田 智¹ 上田たかね¹ 佗 康雄^{1,2}

吉野 友祐¹

【目的】人工呼吸器関連肺炎などを引き起こす *Acinetobacter baumannii* は、病原性の一つとしてバイオフィルム形成能を有しているが、多剤耐性 *A. baumannii* (MDRA) の治療薬として用いられるコリスチン (CST) やチゲサイクリン (TGC) のバイオフィルムに対する効果は、あまり解析されていない。そこで、MDRA バイオフィルムに対する CST や TGC の単独および併用時の殺菌効果について解析した。【方法】臨床分離の MDRA (2 株) を用いてバイオフィルムを形成後に、CST および TGC を単独または併用でそれぞれ作用させ、バイオフィルムから遊離する菌とバイオフィルム内の菌に対する抗菌薬の抑制・殺菌効果およびバイオフィルム形成量を解析した。【結果】バイオフィルムから遊離した菌に対して、16 μ g/mL の CST + 高濃度の TGC では殺菌に対する併用効果が認められたが、16 μ g/mL の CST + 低濃度の TGC では殺菌効果が減弱した。バイオフィルム内の菌に対して、16 μ g/mL の CST + 高濃度の TGC では殺菌に対する併用効果が認められたが、16 μ g/mL の CST + 低濃度の TGC では殺菌効果が減弱した。また低濃度の CST + 2 μ g/mL の TGC では、バイオフィルム形成の増加が認められた。【結論】MDRA バイオフィルムに対しては、CST + 高濃度の TGC で殺菌に対する併用効果が認められた。しかし、CST + 低濃度の TGC では殺菌力の低下が認められることから、抗菌薬の組み合わせとそれらの濃度による殺菌効果の変化に注意す

る必要があることが示唆された。

147. 血流感染症患者由来メチシリン耐性 *Staphylococcus epidermidis* におけるゲノム解析

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子病原体検査学¹⁾、東邦大学医療センター大森病院臨床検査部²⁾、東邦大学医学部地域連携感染制御学講座³⁾、東京医科歯科大学医学部附属病院感染制御部⁴⁾、同 検査部⁵⁾

山田 華代¹⁾ 太田 悠介¹⁾ 山田 景士²⁾
 萩原 真二³⁾ 貫井 陽子⁴⁾ 小池 竜司⁴⁾
 東田 修二⁵⁾ 齋藤 良一¹⁾

【目的】 *Staphylococcus epidermidis* において、メチシリン耐性を付与する SCCmec がアルギニン代謝や重金属耐性に関わる可動遺伝子要素と複合体を形成する報告はあるが、本菌の薬剤耐性等の特性を深く理解するには未だゲノ

ム情報の集積は不十分である。本研究では MRSE の SCCmec とその周辺領域に着目してゲノム解析を行った。

【方法】 東京都内 2 病院の血流感染症患者由来 MRSE 76 株を用いた。MLST および SCCmec 型別を既報に準じて実施後、SCCmec 型が分類不能であった株は完全ゲノム配列を決定した。【結果】 MLST 解析では ST2 (26%) が最も多く、次いで ST5 (22%) であった。既報の SCCmec 型別で分類可能な株は 45 株で、そのうち type IV (2B) が最も多くを占めた。完全ゲノム配列を決定した 15 株では特に *ccr* 領域が遺伝的に多様であり、また一部の株では ACME や *ars*, *cop* オペロン等が SCCmec の周辺領域に存在した。【結論】 MRSE における SCCmec は多様な因子と複合体を形成するが、これらの領域は今後も外的環境への適応に際しゲノム再編が起こることが示唆された。

(非学会員共同研究者：Alafate Ayibieke)