

## 第 82 回日本感染症学会総会学術集会後抄録 (I)

会 期 平成 20 年 4 月 17 日・18 日  
 会 場 島根県民会館/サンラポーむらくも  
 会 長 富岡 治明 (島根大学医学部微生物・免疫学講座)

## 特別講演 1

## 真菌感染症：問題の現状と研究の新展開

帝京大学名誉教授

山口 英世

真菌感染症のなかで発生率、死亡率の点で最大の問題となっているのは、いうまでもなくカンジダ症およびアスペルギルス症、とくにそれぞれの代表的な侵襲性病型として知られる播種性カンジダ症 (カンジダ血症) と侵襲性肺アスペルギルス症である。本講演では、こうした重篤な侵襲型の真菌感染症に焦点を合わせ、深刻化している現状の問題点を提示し、その改善を目指して進められつつある基礎領域並びに臨床領域における研究を俯瞰する。

この数十年の医真菌学諸分野にみられる研究面並びに応用面のめざましい発展は、真菌感染症の診断法および抗真菌薬療法に著しい進歩をもたらした。診断法の進歩は、画像診断、血清診断、遺伝子診断のいずれにもみられる。とくに血清診断法に関しては、真菌 (接合菌を除く) 共通の細胞壁多糖成分である (1,3)  $\beta$ -D-グルカン surrogate marker として利用した真菌感染症診断法や、*Aspergillus* 細胞壁の特異的多糖成分ガラクトマンナンを検出標的とするアスペルギルス症診断法の貢献が目される。また遺伝子診断法についても、基礎的研究が急速に進み、当研究センターで開発された PCR アッセイ系などが国内で製品化されている。それにも増して目を見張らされるのは、数々の新規抗真菌薬の登場であり、今世紀に入ってミカファンギン (2002 年) ホスフルコナゾール (2004 年)、ボリコナゾール (2005 年)、アムホテリシン B リポソーム製剤 (2006 年)、イトラコナゾール静注剤 (2006 年) が相ついで臨床導入され、抗真菌薬の品揃えはそれ以前の時代とくらべて格段に充実した。

こうした診断・治療両面での進歩は、当然ながら真菌感染症の治癒率の向上と死亡率の低下を予想させたが、実際には、その期待を裏切る疫学的データが日本病理剖検輯報の記載内容についての集計・解析 (久米 光博士ら) から得られている。その要点は以下にあげる。(i) かつて第 1 位を占めていたカンジダ症の検出頻度の低下傾向と、それに代わるアスペルギルス症検出頻度の上昇傾向 (2005 年の時点ではカンジダ症の 1.5 倍以上の例数) が続いている。(ii) 真菌感染症全体の頻度は過去 10 年 (1997~2005 年) にわたって 4.5% 前後とほとんど変わらないレベルで推移している。(iii) 接合菌症 (ムーコル症) の頻度はアスペルギルス症の 1/10 程度と低いものの、近年、上昇傾向にある。(iv) カンジダ症、アスペルギルス症、接合菌

症の各重篤型のおよその割合は 40, 60, 80% と順次高くなる。いずれの結果も真菌感染症対策の様々な問題点を明瞭に浮び上がらせるものである。このように、死因に直接的もしくは間接的に関与する最重要真菌感染症が今やカンジダ症からアスペルギルス症に変わり、しかも近い将来にはさらに接合菌症へと、より難治性でより重篤な疾患に向かってシフトする可能性まであることには大きな危機感を抱かざるをえない。

診断法や抗真菌薬に大きな進歩があったにもかかわらず、真菌感染症の問題がむしろ深刻化する事態を招いた原因は幾つも考えられる。第一にあげられるのは、血液悪性腫瘍患者をはじめとする高度免疫不全患者の増加であるが、それに加えて、真菌感染症とくに *Aspergillus* や接合菌を含む糸状菌による感染症における早期診断の困難さと不適切な治療法 (抗真菌薬の種類、投与方法、投与期間など)、さらには特定の限られた抗真菌スペクトルしかもたない抗真菌薬の汎用による不感性真菌感染症の菌交代的な増加も考えられる。

危惧すべき状況にある真菌感染症問題の改善、克服をはかるうえでは、遺伝子診断を中心とする糸状菌感染症早期診断法の開発、既存抗真菌薬の選択・使用法の最適化と新規抗真菌薬の創薬、免疫療法などの新しい治療・予防戦略の導入などが重要な課題となる。こうした目標に向って現在、様々な分野において基礎的、応用的研究への取り組みがなされている。

## 特別講演 2

## 呼吸器感染症治療の現況と将来展望

日本赤十字社長崎原爆諫早病院

斎藤 厚

呼吸器感染症診療にも治癒効率と経済性を加味した考え方が普及し、わが国においても市中肺炎治療のガイドライン (2000 年, 2005 年改定)、院内肺炎治療のガイドライン (2002 年, 米国 ATS, IDSA 合同院内肺炎ガイドライン 2005 年)、気道感染症治療のガイドライン (2003 年)、抗菌薬使用のガイドライン (2001 年, 2005 年改定)、深在性真菌症の診断・治療ガイドライン (2003 年, 2007 年改定)、嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン (2007 年) などが作成された。それに基づいたエビデンスが集積され、診断や治療法の進歩と新規抗真菌薬および抗菌薬使用法の改良などから数年毎の改訂作業が続けられているので、わが国の呼吸器感染症診療の実際のレベルは確実に上昇していると思われる。

適切な抗菌薬を如何に早期に使用するかが肺炎の予後に

大きくかかわっていることが明らかになり、エビデンスに基づいた早期の empiric therapy が治療の基本となったが、急性肺炎の生命予後に最も大きな影響を与える肺炎球菌とレジオネラの確実な迅速診断による target therapy の実現は肺炎診療に大きな福音をもたらした。呼吸器感染症の病原体はヒトに常在性が高いものが多いので、単なる抗原（遺伝子）検出法には限界があるとはいえ、定量化が可能な real-time PCR など検討されているので、主要な病原体に対する迅速診断法の早急な開発と普及には大きな期待が寄せられている。

新規抗菌薬開発の鈍化と耐性菌出現に対応して抗菌薬の PK/PD 理論に基づいた投与法が推奨されるが、抗菌薬以外の治療法の模索も試みられている。1984 年に見出された DPB に対する EM 少量長期投与法に端を発した研究は 14, 15 員環マクロライド系薬の多くの新作用を見出した。生体側では増加した炎症性サイトカインを正常化させる immunomodulate 作用や細菌側の多くの病原因子産生抑制作用などが見いだされた。近年ではマクロライド耐性肺炎球菌性肺炎に対しても  $\beta$  ラクタム系薬とマクロライド系薬の併用療法の有用性が報告され、さらに緑膿菌 quorum sensing 機構への抑制作用なども報告されるようになり、新しい感染症治療薬としての quorum sensing 阻害薬の開発の研究が始まっている。一方、肺炎の重症化因子として、cytokine-storm が注目され、重症マイコプラズマ肺炎ではステロイドの有効性が示されたが、重症細菌性肺炎におけるパルス療法（高用量ステロイドの短期投与）の有効性は長い間得られていなかった。近年になって低～中等量の比較的長期使用の有効性が報告されるようになったが、immunomodulate 作用と immunosuppressive 作用との違いを十分検討して最適な用量と使用期間に対するエビデンスが集積されることを期待する。持続的血液ろ過透析（CHDF）による炎症性サイトカインの除去や過剰の好中球エラストラーゼ阻害剤の有用性の報告もみられつつある。また、感染モデル実験段階である細菌の病原因子に対する抗体療法や病原因子発現抑制などの治療法の試みなどが国の研究者による成績も紹介したい。翻って、immunocompromised host や難治性感染症に対する cytokine 補充療法は、*in vitro/in vivo* レベルでの有効性は見られるものの普遍的な臨床応用までの進展はまだ見られていない。

世界的関心の的である新型インフルエンザの肺炎死者は相当数にのぼるとされているが、ワクチンや抗インフルエンザ薬以外の治療法に進展は見られているのだろうか。SARS と異なり若年者の死亡率が高いことから見ても、SARS におけるステロイド使用法が有用な evidence となり得るか疑問である。さらに新しい研究の進展を紹介しながら主題に対する責を果たしたい。

#### 招請講演 1

##### 結核免疫の昨日—今日—明日

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 名誉院長

露口 泉夫

結核は人類最古の感染症である。ヒトに感染した場合、そのまま発病にまで進むのは 5% であり（一次結核）、残りの 95% では結核菌は生涯にわたり persister として宿主体内に dormant 冬眠状態で残存する。高齢化や糖尿病、HIV 感染など免疫能が低下した際に、この冬眠菌が活性化し（内因性再燃）発病する（二次結核）。成人結核の大部分はこの形で発病するが、既感染者が生涯を通じて発病するのはせいぜい 10% である。現在、世界の人口の三分の一が結核既感染者であり、結核菌はヒトとのかかわりのきわめて大きい病原微生物といえよう。

1882 年に結核菌を発見したコッホは、予防ワクチンにより結核は速やかに征服されることを確信した。ところが今日、唯一実用化されている BCG ワクチンでさえ、成人結核の発病阻止には効果がないとされる。一旦結核から回復した個体にあっても終生免疫は期待できない。ツベルクリン反応が陽性であることは防御免疫付与の証左であるとともに、潜在感染の存在をも示唆している。

分裂増殖が他の細菌に比べて遅い結核菌は感染したヒト体内で細胞内寄生を余儀なくされる。細胞内殺菌から免れるためにその表層は糖脂質に富む強固な細胞壁で覆われている。この細胞壁構成成分は自ら強い Th1 サイトカイン誘導能を有し、本来、一感染症にすぎない結核の病態を極めて複雑にしている。

ヒト宿主は結核菌感染に際して Th1 指向性の細胞性免疫を発動して防御的に働くが、この細胞性免疫反応が過剰に起こり、本来菌を閉じ込めるべく形成された結核結節から空洞形成へと進み、ここに発病が成立する。この過剰反応（遅延型アレルギー）をもたらすのが上述の菌体細胞壁の主成分である糖脂質である。この場合、どこから遅延型アレルギーであるか、生体はそれを区別することなく一連の反応を起こしているだけであろう。結核空洞がこの遅延型アレルギーによることを、はじめてウサギで実証したのが故・山村雄一博士であった（1958 年）。

結核感染の初期にみられ、引き続き菌体蛋白特異的な Th1 反応の誘導に関係するのは「初期免疫、innate immunity」と呼ばれ、TLR (toll-like receptor) を介する分子遺伝学的メカニズムが審良静男博士らによって解明され、感染免疫学に大きなインパクトを与えた。それまでにはしかし、結核菌体の生物学的活性に関する数多の地道な研究がその歴史的背景にあった。

結核菌体は古来、免疫賦活剤、アジュバントとして知られてきた。結核菌の病原性物質として加藤充彦らが提唱した cord factor の本体は trehalose-dimycolate, TDM であり、強い TNF- $\alpha$  等の Th1 サイトカイン誘導能を有することは、矢野郁也博士により詳細に解析された。また、抗酸菌体 DNA にも IFN- $\gamma$ / $\alpha$  誘導能があることが、徳永徹、山本三郎両博士により明らかにされた。一方、その反応する細胞に関しては、野本亀久雄博士による primitive T cell

response 論が提唱され、一方、筆者らは、結核未感染の末梢血リンパ球を TDM で刺激すると、抗原非特異的な  $\gamma\delta$ T 細胞が増殖・活性化することを見出した。

感染症の根絶はすぐれたワクチンの開発にかかっている。結核にあって、それは感染防止か、それとも発病阻止を目指すべきか。潜在感染、宿主体内での冬眠状態とは何か。細胞性免疫と遅延型アレルギーの関係とそれに大きく関わっている菌体成分の特徴、これらをよく理解するところから、将来の結核防御方法が見えてくるであろう。免疫学的方法で、「内因性再燃」を起こすことなく、潜在感染の状態ですべての宿主が天寿を全うし得る方策は見出せないか、いわゆる結核における治療ワクチンである。マウスではないヒトの結核症の撲滅にあって、BCG を凌駕するワクチンの開発には大いなる発想の転換が必要かもしれない。

## 招請講演 2

### ウイルスの病原性発現機構

東京大学大学院医学系研究科微生物学

野本 明男

ウイルス病原性研究とは、1) ウイルスの種特異性の決定機構、2) ウイルスの特異的体内伝播機構、3) ウイルスの組織特異性の決定機構、4) 最終標的組織に対する毒性発現機構、などを分子レベルで明らかにすることであると解釈している。これらの研究過程から明らかになる病原性発現の基本原則を明らかにし、ウイルスと宿主の間に成立する感染現象の理解を深めることこそ、ウイルス感染症制御に至るのみではなく、先端生命科学へ大きく貢献する成果を生むことになると考えている。本講演では、私が長年主要な研究対象としてきたポリオウイルスについての病原性発現機構を中心に、上記の 1) ~4) についての解析結果とそこから生まれた病原性発現の基本原則を解説したい。

ポリオウイルス (PV) は、小児マヒの病因として知られている RNA ウイルスである。外被膜を持たず蛋白質の殻が一本のプラス鎖 RNA ゲノムを取り囲んでいる。ヒトに経口感染し、消化管で増殖した後、ウイルス血症となり、血液脳関門 (BBB) を透過して中枢神経系に侵入する。主に運動神経細胞で増殖し、その細胞機能を破壊する。その結果、感染者の四肢にマヒが生じる。骨格筋から逆行性神経軸索輸送により、中枢の運動神経に達する体内伝播経路 (neural pathway) が存在することも知られている。後者は provocation ポリオ発症に重要な経路である。PV 感染によるマヒ発症を予防するために予防ワクチンが開発されている。我が国では現在、経口生ポリオワクチン (Sabin 株) が使われている。Sabin 株は病原性を極端に低下させた PV 弱毒株である。

PV の自然宿主はヒトのみであるが、サルにも実験的に感染が成立する。すなわち霊長類には感染が成立する。その他の動物種には感染は成立しない。この PV の種特異性は PV 受容体 (CD155: Ig スーパーファミリーの一員) の存否で決定されていることを明らかにした。事実、ヒトの CD155 遺伝子を持つトランスジェニック (Tg) マウスは

PV に対し感受性となる。この Tg マウスの性状解析の結果、PV 病原性の発現機構を研究する良いモデル動物であることが判明し、以後の研究に用いた。また WHO も同様に認定し、現在は経口生ポリオワクチンの安全性試験に Tg マウスを使用することが認められている。

BBB 透過機構は、PV を尾静脈に接種し、ウイルスの体内動態を観察することにより解析した。その結果、この機構には CD155 は関与していないことが判明した。現在、マウスのどの分子が PV の BBB 透過に関与しているかを研究中である。またこの伝播過程は速く、接種した PV が複製することなく中枢の実質へと移行することを示した。

一方、neural pathway では、PV は神経細胞シナプス側の膜表面に存在する CD155 に吸着し、神経細胞内へエンドサイトーシスされた後、CD155 細胞質内領域が逆行性モータータンパク質である細胞質ダイニンと相互作用することにより、PV 含有エンドソームが神経軸索内を逆行性輸送されることを明らかにした。

PV には、強毒野生株と弱毒生ワクチン株が存在する。強毒株と弱毒株の間に、上記の体内伝播に関する差異は見いだせなかった。したがって、強毒株と弱毒株の違いは主に中枢神経系における増殖能力 (組織特異性) に違いがあると考えられた。この違いに関するウイルス RNA 上の強い決定基は、RNA の IRES (internal ribosome entry site) 領域にマップされた。すなわち、強毒株と弱毒株の中枢神経系における組織特異性の違いは翻訳開始能力の差にあることを強く示唆する結果である。この研究成果は、「IRES 依存性ウイルストロピズム」の概念に結び付くことになった。

神経細胞での PV の増殖を研究する過程で、神経細胞には PV 感染にตอบสนองして、PV 抵抗性を示す能力があることを明らかにした。すなわち、PV 感染後 7 時間で、PV 特異的翻訳を阻害し、その時間までに産生された細胞変性効果を持つ PV 蛋白質 (2A プロテアーゼ) を活躍の場である細胞質から核内へと輸送してしまうことを明らかにした。

## 教育講演 1

### 日本とアジアにおける新興感染症の現況と対策

大阪大学微生物病研究所・感染症国際研究センター

大石 和徳

1997 年に香港におけるヒト H5N1 鳥インフルエンザのアウトブレイクが発生し、その後 2003 年には中国から発生した SARS パンデミックが世界を震撼させた。さらに、ヒト H5N1 感染事例は 2004 年から 2005 年にかけてアジア諸国に広がり、引き続き 2006-7 年には中東諸国、中央アジア、アフリカへとさらに拡大している。ヒトと家禽が同一環境に居住する生活習慣が現在のトリ-ヒト感染経路を維持している。さらに、2005 年には中国四川省、2007 年には北タイで新興感染症としての豚レンサ球菌 (*Streptococcus suis*) によるアウトブレイクが発生している。一方、

再興感染症としてのデングは蚊媒介性ウイルス感染症であり、1990年以降アジアや中南米で劇的に増加している。2007年には、アジア地域では不十分な治療マネージメントによる多数の小児デング患者の死亡が問題となっている。

また、近年増加している呼吸器病原性菌の薬剤耐性も無視できない問題であり、2007年12月に開催された日米医学新興再興感染症会議でもメインピックスとして取り上げられた。肺炎球菌やインフルエンザ菌のペニシリン、マクロライド系抗菌薬に対する薬剤耐性は世界中でもアジア諸国で顕著である。また、多剤耐性結核は本邦では1.9%にとどまるものの、中央アジア諸国や中国では10~27%と高頻度であり、この対策としてWHOを中心としたDOT-Plus戦略が展開されている。

このような新興・再興感染症の発現状況から、世界保健機関(WHO)は新型インフルエンザのみならずアフリカにおけるウイルス性出血熱などのアウトブレイクの恒常的監視と緊急対応のために、Global outbreak alert and response network(GOARN)が構築している。2007年11月にはWHO西太平洋事務局(WPRO)によるGOARNメンバーの実施研修も実施され、着々とアウトブレイクレスポンスの準備が整いつつある。本邦においても2005年から文部科学省の委託事業として新興・再興感染症拠点形成プログラムがスタートしている。本プログラムは、相手国との協力のもとに、日本側研究者が常駐し研究する体制をつくり、医学・獣医学を包括する感染症研究を推進し、アジア、アフリカ地域の感染症アウトブレイクに対応できる即戦力として活躍できる人材育成を目的としている。2005年に設置された中国、タイ、ベトナムの3拠点を皮切りに、2007年にはインドネシア、インド、ザンビアが新拠点として追加され、フィリピンとガーナについても現在予備調査が実施されている。我々自身は、タイ拠点を中心に小児における急性呼吸器感染症(ARI)、*S. suis*感染症の研究プロジェクトを推進している。

一方、近隣のアジア諸国から新興・再興感染症が我が国に侵入する機会も高まっている。その1例が本邦で36年ぶりに発生した輸入狂犬病事例である。今まさに我が国の感染症専門医にアジア地域の新興再興感染症に対応できる即戦力としての知識、経験が求められている。このような医師教育の一環として長崎大学COEプログラム(熱帯病・新興感染症の地球規模制御戦略拠点)ではタイ、フィリピンにおいて海外研修を実施し、数多くの医師が熱帯・新興感染症の経験を積んでいる。今後もグローバル感染症に対応できる医師の養成を継続していく必要があり、多くの若手感染症医がインパクトのある海外研修を経験できる機会を提供していきたい。

## 教育講演 2

### 新しい敗血症の診断と治療

慶應義塾大学医学部中央臨床検査部

小林 芳夫

敗血症は血液中から菌を検出するいくつかの疾患を除いたいわば除外診断で起因菌は特定の菌種ではなく多種多様であり血液は本来無菌である。血液培養により菌が検出された状態を菌血症(bacteremia)と呼ぶ。これは広義の菌血症である。なお重症疾患に伴う菌血症は、肺炎球菌による肺炎や髄膜炎、あるいは髄膜炎菌による髄膜炎においても血液中より菌が検出される。しかしそれは、1)必ず検出されるわけではないこと、2)肺炎とか髄膜炎という臓器感染症に特有の症状や検査所見が前景にたつこと、3)起因菌が肺炎球菌とか髄膜炎菌といった菌種名それ自体が臓器感染症特有の名前を有すること、などの理由により敗血症の範疇には含めない。また腸チフスや粟粒結核は特定の菌を起因菌とすること、各疾患に特異的な病理所見を有することなどの理由によりそれぞれ独立した疾患名が名付けられている。

SIRSは全身性反応性症候群(systemic inflammatory response syndrome)の略である。sepsisはSIRSの原因が感染症である場合であるとされる。従って菌血症の存在は必ずしも必要とされない。即ち菌陰性の敗血症が存在することになる。従って相川の提唱に従いSIRSのsepsisは敗血症と訳さず敢えて片仮名でセプシスと記載すべきと考えSIRSのsepsisをセプシスと表記する。セプシスが真に菌陰性であるか否かの検討は今後の課題である。

次に血液中菌検出法の現況に触れる。

#### 1) 遺伝子検出法

##### (1) ISH (in situ hybridization) 法

本方法は細菌培養検査を施行せず非放射性のDNAプローブを用いたDNA-ハイブリダイゼーション法により血液中にある細菌を検出する方法である。In situ hybridization法(ISH法)と呼ばれるもので、大野らにより開発され扶桑薬品においてキット化されたものである。本法の特徴はSIRSの概念を導入し白血球に貧食された細菌を検出することを目的としたものであり培養の必要がなく迅速性にすぐれている。

##### (2) マイクロアレイ法

マイクロアレイ法は多数の反応サイト(probe)を並べたガラス板等の各サイト上でDNAまたはRNAをハイブリダイズさせてターゲットとする遺伝子を検出する方法である。この技術を応用した敗血症原因菌同定法が三菱化学ビーシーエル、日立ソフトエンジニアリングによって開発された。培養ボトルを約8時間培養後その一部を採取しDNAを抽出精製後、起因菌のターゲット遺伝子増幅を行い蛍光標識する。これをマイクロアレイ上でハイブリダイゼーションさせサイトと反応した蛍光シグナルを専用ソフトで読み込み、菌種名を決定する。

##### (3) Septi Fast (Real-time PCR 法)

本法はロシュダイアグノスティクスが敗血症原因菌の検出法として開発、キット化したものでヨーロッパでは既に臨床に応用されている。ハイブリダイゼーションを用いたリアルタイムPCR法を基本原理としDNA融解曲線分析

と複数の色素の組み合わせにより多数の菌種の検出を可能にしている。本法の特徴は血液培養を必要とせず、25菌種が検出可能であり、同定までの所用時間が4時間30分と迅速性に優れていることである。現在、本邦における臨床への応用に向けて数施設において検討が進められている。

## 2) 血液培養法

血液を培地に混注し培養により血中菌の検出を行う古典的方法である。検出率の向上を目的とし、震盪培養が行われているが、新たに米国トレック社において、培養瓶1本毎にスターラーを入れ攪拌する方法が開発された。当施設において検討に着手したばかりであるが、本法は震盪培養法より検出時間の短縮が可能となる感触を得ている。

## 教育講演 3

### ICT が取り組む手術部位感染 (SSI) 対策

兵庫医科大学感染制御学

竹末 芳生

全米で、手術ケアを改善することにより術後合併症(感染、心臓、深部静脈血栓症、呼吸器)を軽減する目的で surgical care improvement project (SCIP) が実施されている。これは医療保険制度の Medicare と Medicaid が CDC と協力して行ったプロジェクトで、最終的には予防しうる合併症に対して医療保険は支払いをしない姿勢で取り組まれている。感染症対策としては、予防抗菌薬使用法、術中保温、血糖管理、適切な除毛処置が挙げられている。これにより、Medicare 対象患者において、例えば予防抗菌薬では、24時間以内の投与や術前1時間以内の開始などが劇的に改善し、SSIも2001年の2.3%から2006年には1.7%と27%の減少が得られた。このようにガイドラインのみに頼らず、医療保険システムが直接手を下し、プレッシャーをかけることにより大きな成果が挙げられている。本教育講演ではこの内容を中心に、日本でもコンセンサスが得られ各施設で導入していただきたい SSI 対策について述べることにする。

1. 除毛処置：現在、除毛処置はバリカンで通常行われているが、バリカンで術当日朝に除毛を行った場合、前日夕と比較し感染率が低いことが報告され、CDCは術直前に除毛することを推奨しており、実際にはOP室で除毛処置が行われている。また手術の妨げにならないければ、除毛処置は行わないことが最も感染率を低下させるとされている。

2. 予防抗菌薬：抗菌薬投与のタイミングについては、執刀時に抗菌薬が十分な殺菌作用を示す血中・組織中濃度に達している必要があり、一般的には麻酔導入直後に抗菌薬の投与を行う。また、術中並びに閉腹後数時間、適切な抗菌薬濃度を維持しなければならないため、長時間手術においては抗菌薬の術中再投与が行われる。

3. 術中保温：感染率は低体温で有意に高率となることが報告されている。この理由として、低体温では血管が収縮し、創局所の血流が減少し、低酸素状態となる。その結

果、好中球の酸化的殺菌作用が低下し、感染が起きやすくなるという機序が推察されている。術中保温も重要な感染対策である。

4. 創に対する消毒薬使用の是非：消毒薬は皮膚への使用にとどめ、創面には直接用いない。開放創には生食で洗浄を行う。好中球、線維芽細胞、ケラチノサイトなどの創傷治癒に必要な因子に対して、消毒薬は有害とされている。米国に「眼に入れてはならないものを創に使用してはならない」という格言があり、そのような考えで消毒薬を使用することが勧められる。

5. 手術時手洗い：ブラシ使用は皮膚を傷害し細菌増殖の原因となり、爪、指間のみの使用に限る。最近では、ブラシを使用せず、擦式アルコール手指消毒薬によるラビング法が、日本でも徐々に普及しつつある。ラビング法を通常スクラブ法と比較し、手術部位感染は両群に差を認めず、皮膚刺激や乾燥はラビング法の方が有意に軽度であったことが報告されている。

## 教育講演 4

### 見逃してはならない重症婦人科感染症—骨盤腹膜炎、肝周囲炎をはじめとして—

愛知医科大学感染制御学

三嶋 廣繁

婦人科領域で見られる感染症は、軽症～中等症の一部のものでは、発熱を認めないものも多く、臨床検査所見でも、白血球数、CRP値等に異常を示さないものも多い。また、帯下の量および性状の異常、下腹部痛、外診および内診時の下腹部圧痛が典型的な内生殖器感染症の症状であるが、軽症～中等症の一部のものでは、定型的な臨床症状を示すものは少ないため、確定診断が困難である症例も多い。したがって、重症感染症と診断される症例はそれほど多いわけではないが、婦人科領域で問題となる感染症は特異的であり、将来重大な問題点を残すものが含まれている。生殖器ならびに骨盤内感染症では、卵管炎を含む子宮付属器炎の後遺症は卵管障害による不妊症を起すことがあり、それらの障害は、女性の本質的機能に関連する。産婦人科領域感染症の主要な原因微生物は、性感染症関連微生物を除くと、正常陰内微生物叢を構成するものが多い。さらに、婦人科感染症の多くは陰からの上行性感染により発症することが多い。女性生殖器感染症の多くは、好気性菌などの複数菌感染症として、嫌気性菌が関与する頻度が高いのが特徴である。臨床医にとって、嫌気性菌が関与する感染症は重症であるという認識も強いが、嫌気性菌は、好気性菌との複数菌感染によりその病原性が増強されることを認識するべきである。嫌気性菌感染症の多くは、通常、膿瘍形成のみであるが、壊死性筋膜炎やガス壊疽などのいわゆる重症例においては組織破壊も認められる。膿瘍形成、組織破壊を伴う症例の中には、嫌気性菌セプシスという病態があることも明らかにされてきた。性感染症のなかで最も頻度が高い *Chlamydia trachomatis* は、性的交渉により感染し、女性では、子宮頸管炎、骨盤内炎症性疾患、肝周囲炎、

咽頭感染、尿道症候群などを発症させる。最近ではクラミジアの持続感染も臨床問題視されている。女性の性器クラミジア感染症は、子宮頸管炎から、腹腔内に進展し、子宮付属器炎や骨盤内炎症性疾患も発展することもある。子宮頸管炎では、自覚的には、無症状である場合が多いが、放置すると将来の卵管障害や卵管性不妊症の原因となり得る。*C. trachomatis* の反復・持続感染による慢性卵管炎の組織障害は、卵管粘膜ヒダ構造の欠如、卵管分泌細胞の扁平化などを招き、卵管上皮下まで炎症が波及すると卵管上皮下間質に線維化を形成し、卵管内腔の狭窄、卵管蠕動運動の障害を招くことになる。*C. trachomatis* による卵管障害は、感染による直接的な組織障害によって発症するのではなく、*C. trachomatis* の外膜蛋白に存在する *Chlamydia* heat shock protein 60kDa (HSP60) が関与し、免疫学的な炎症が惹起されることも明らかにされている。子宮頸管炎からの上行性感染により骨盤腹膜炎をきたし、上腹部に及んで肝周囲炎にいたったものを肝周囲炎と呼ぶが、本症候群は、下腹部痛とそれに伴う右季肋部痛を主訴とし、激しい上腹部痛を初発症状とすることも多いため、内科・外科・救急などを受診することも多く、診断・治療が遅れ、患者に不要な苦痛を与えることになりかねない疾患である。また、近年では、性器結核と診断される症例もしばしば認められるが、診断が遅れることにより、重症化することも多いので注意を要する。これらの重症感染症の治療にあたっては、感染症の重症度を把握しておく必要があることは言うまでもない。特に、感染症による生体反応 (cytokine storm など) が著しいかどうかを重症度の分かれ目になることも忘れてはならない。

#### 教育講演 5

##### ピロリ菌感染症と酸関連疾患の治療

島根大学医学部第二内科

足立 経一

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染は、消化性潰瘍の発症に関与していることは周知の事実であるが、逆に *H. pylori* が産生するアンモニアは強力な酸中和物質であり、また日本人では長期の *H. pylori* 感染によって萎縮性胃炎が発症し酸分泌が低下してくることから、逆流性食道炎の発症に対しては予防的に働いているといった側面も存在する。現在、酸分泌がその発症に関与していると考えられる酸関連疾患には、逆流性食道炎などの胃食道逆流症 (GERD)、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化性潰瘍、functional dyspepsia (FD) などがあり、その治療にはプロトンポンプ阻害薬 (PPI)、H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 (H<sub>2</sub>RA) などの酸分泌抑制薬が主として用いられている。これら酸関連疾患の治療に PPI、H<sub>2</sub>RA を用いる場合には、*H. pylori* 感染の有無によってその有効性が大きく異なることに注意が必要である。

【H<sub>2</sub>RA による酸分泌抑制効果と *H. pylori* 感染】H<sub>2</sub>RA は、PPI に比べてその酸分泌抑制の立ち上がりが早く、胸やけなどの症状出現時に用いる薬剤として優れた薬剤であ

るが、長期に用いるとその酸分泌抑制効果が減弱する tolerance という現象がおこることが知られている。H<sub>2</sub>RA を経口で用いた場合には5日目頃からこの tolerance という現象がみられるが、この機序として胃内の H<sub>2</sub> 受容体が増加してくるためと考えられている。我々が24時間胃内 pH モニタリングにて検討を行ったところ、*H. pylori* 感染陰性者では H<sub>2</sub>RA 投与1日目に比して2週間後には有意に酸分泌抑制効果が減弱しており tolerance 現象が観察されたのに対して、*H. pylori* 感染陽性者では2週間後の H<sub>2</sub>RA の酸分泌抑制効果に減弱はみられず、H<sub>2</sub>RA の長期投与中にみられる tolerance 現象は *H. pylori* 感染陰性者のみにみられる現象であることが明らかとなった。

【PPI による酸分泌抑制効果と *H. pylori* 感染】PPI は、H<sub>2</sub>RA と異なり酸分泌の最終段階である壁細胞のプロトンポンプに結合し、長くその作用を抑制するため tolerance 現象は観察されない。PPI の酸分泌抑制効果に影響を与える因子として PPI の代謝酵素である CYP2C19 の遺伝的多型が知られているが、最も PPI の酸分泌抑制効果に影響を与えているのは *H. pylori* 感染である。PPI はその作用機序から24時間にわたって酸分泌を抑制可能と考えられてきたが、PPI 治療に抵抗する逆流性食道炎例においては PPI 投与中にも関わらず夜間の酸分泌がみられる nocturnal gastric acid breakthrough (NAB) という現象がみられることが報告されている。NAB のおこる機序については未だ不明であるが、我々がこの NAB と *H. pylori* 感染との関連について検討を行ったところ、NAB は *H. pylori* 感染陰性例において特徴的にみられる現象であり、*H. pylori* 陽性例においてはほとんど観察されない現象であることが明らかとなった。逆流性食道炎患者のうち、重症例では夜間の胃食道逆流が高頻度にみられており、また重症例では *H. pylori* の感染陰性例が多いことが明らかとなっており、逆流性食道炎の中でも重症例の PPI 治療の際にはこの NAB に注意が必要である。以上のように、*H. pylori* 感染の有無によって、H<sub>2</sub>RA、PPI の酸分泌抑制効果は大きく異なっており、今後人口の高齢化により逆流性食道炎例、NSAIDs 潰瘍例の増加など酸分泌抑制薬を投与する機会が増加していくと考えられるが、酸分泌抑制による市中肺炎の増加など酸を抑制しすぎることの弊害も一部では報告されており、*H. pylori* を考慮した薬剤の選択が必要となると考えられる。

#### 教育講演 6

##### 麻疹ウイルス研究の最前線

北里生命科学研究所周ウイルス感染制御

中山 哲夫

2006年4月から麻疹・風疹二混生ワクチンの2回接種がはじまり麻疹排除に近づくと思われたが、2007年3月から大学生を中心に成人層に麻疹が流行し社会問題となった。麻疹ウイルスは1954年に麻疹に罹患した Edmonston 坊やの血液から分離されこの株が世界中の実験室標準株として用いられている。現在、世界中で使用されている弱毒

麻疹生ワクチンの多くはEdmonston株から弱毒化されたものである。現在、野生流行株は8群23の遺伝子型に分類されその性状にも差が認められることや、中枢神経系に持続感染して亜急性硬化性全脳炎の原因となっている。こうした持続感染の機序、野生株とワクチン株の性状の違いに関わる分子機構は解明されてなかった。麻疹ウイルスは（-）センス一本鎖RNAウイルスで遺伝子操作ができなかったため、最近の分子生物学的手法の進歩により分子レベルで麻疹ウイルスの性状の解析が可能となり、更に多価抗原遺伝子を組み込んだキメラ麻疹ウイルスワクチンが考えられている。1)細胞融合能：麻疹ウイルス Hemagglutinin (H) タンパクは細胞の受容体に吸着し Fusion (F) タンパクとの共働作用により細胞膜融合することで感染が成立し、また隣接する細胞へ細胞膜融合を介して感染が拡大する。F、H 発現プラスミドを作成し種々の細胞に transfection し T7 RNA polymerase の存在下でタンパクを発現させ膜融合能を解析する。2) Mini-genome assay：麻疹ウイルスの転写・複製能は Nucleo (N), Phospho (P), Large (L) タンパクが担っており、転写・複製能を解析するためにウイルスタンパク翻訳領域をルシフェラーゼ遺伝子に置き換えた麻疹ウイルス Mini-genome を作製し、mini-genome RNA を合成後、N, P, L タンパク発現プラスミドとともにこれらを細胞に導入しルシフェラーゼ活性を測定することで転写・複製能を解析する。3) Reverse genetics：麻疹ウイルス全長 RNA を cDNA に変換し N, P, L 発現プラスミドと共に transfection し感染性ウイルス回収する。麻疹ワクチン AIK-C 株を基盤として感染性 cDNA を構築し構成蛋白遺伝子を野生株の遺伝子に置換したり、変異を導入したウイルスを作製しそのウイルスの性状を解析することが可能になった。4) 新たな展開：麻疹ワクチンは世界中でひろく使用されその有効性と安全性が確立されている。現在、有効なワクチンが開発されていない疾患や、SARS, West Nile 等の新興ウイルス感染症対策のワクチンとして、感染性 cDNA の中にこれらの感染防御抗原遺伝子を挿入することで外来タンパクを発現するキメラ麻疹ワクチンを開発するための生ワクチンウイルスベクターへの応用を研究している。

#### 教育講演 7

### ゲノム創薬をベースにした感染症治療薬の開発 感染症治療に向けた抗体創薬

東京理科大学薬学部

増保 安彦

ゲノム創薬という言葉が広く使われるようになってすでに10年近くなるだろう。現時点で、ゲノム創薬を基盤とした感染症治療薬は何かと問われると、私は答えを持っていない。確かにゲノム創薬を目指して、多くの研究者が新薬という目標に向かって邁進してきたが、創薬はきわめて学際的なサイエンスであり、1つのサイエンスだけでは決して目標を達成できない。そんなわけで、ゲノミクスを初めとする網羅的な研究はいろいろな場面で利用されてきた

が、それだけで進められた創薬という形にはならない。そこで、副題を付したように、感染症治療に向けた抗体医薬の現状と展望を述べて、本主題の代わりとさせていただきます。

がんおよび自己免疫疾患に対する治療用の抗体医薬は多いが、感染症治療抗体は少ない。血液製剤を除外すると、感染症治療用の抗体は、RSV に対する palivizumab しか認可されていない。臨床試験段階にある治療抗体薬としては、細菌では黄色ブドウ球菌や炭疽菌に対する抗体、ウイルスでは CMV, EBV, HIV, HCV に対する抗体が挙げられる。

ヒト生体内タンパク質をターゲットとするがんや自己免疫疾患の治療抗体に比べると、微生物に対する抗体の作製そのものはずっと易しい。前者ではしばしば免疫寛容のために免疫応答が起こらなかつたり、複数回細胞膜を貫通しているタンパク質では抗原の作製が困難であったりする。ところが、後者では十分な免疫応答が起こるし、抗原の作製も困難な分子は多くない。それでは、何が感染症治療抗体において課題となっているのか。

もっとも大きな課題は、病原体のターゲット抗原に多様性があるために、単一抗原エピトープにしか結合し得ないモノクローナル抗体では、同じ種の病原体のうちでも血清型が一致した病原体にしか効かないという問題が起こるのである。例えば、緑膿菌の血清型は14種類前後に分類されている。細菌だけでなく、ウイルスでも HIV やインフルエンザウイルスなどの変異が起こりやすい RNA ウイルスでは、広範なウイルス株を中和するモノクローナル抗体を得ることが高いハードルとなっている。元来、抗体は我々の体をこれら感染症から守っているわけであるから、抗体医薬の格好の適用症であるはずである。したがって、我々の血液中に存在するようなポリクローナル抗体であれば、この課題を克服できるはずであると予測される。

感染症治療用抗体の研究において一義的に重要な課題は、感染防御に有効な抗原エピトープの同定にある。どのようなエピトープに対する抗体がもっとも強い防御活性が得られ、かつ広範な防御スペクトラムを示すか。いろいろな細菌とウイルスでそれぞれ固有の分子が評価されている。変異の激しい HIV でさえも広い中和スペクトルを示すモノクローナル抗体が最近見つかってきている。

患者に投与しても抗原性のないヒト化抗体あるいはヒト型抗体を作製する技術はすでに確立している。抗体のエフェクター機能を向上させた改変体も開発されているし、多価抗体やオリゴクローナル抗体の開発も進められている。本講演では、私たちの研究結果を含めて、こうした研究動向と将来の展望について、ご紹介する予定である。

#### 教育講演 8

### O157 感染症の新規治療薬の創製

同志社大学生命医科学部医生命システム学科

西川喜代孝

大腸菌 O157 : H7 に代表される腸管出血性大腸菌の感染

は、下痢や出血性大腸炎をひき起こすばかりでなく、時に溶血性尿毒症候群 (HUS) や脳症を併発させ、むしろこれらの合併症が患者を死にいたらしめる大きな原因となっている。ペロ毒素 (Shiga toxin; Stx) は腸管出血性大腸菌の産生する主要な病原因子であり、血中に侵入した Stx による腎臓や脳の微小血管内皮の障害が上記合併症の原因と考えられている。従って、Stx 阻害薬は本感染症の有効な治療薬になると期待される。Stx は標的細胞膜上に存在している中性糖脂質、Gb3 (globotriaosylceramide; Gala (1-4)-Galb (1-4)-Glc1-Ceramide) に結合することにより細胞内に取り込まれる。このとき、Stx の B サブユニットは Gb3 の糖鎖部 (グロボ 3 糖) を特異的に認識する。さらに B サブユニット 5 量体では最大 15 分子のグロボ 3 糖を結合し、結合親和性を著しく亢進させている (クラスター効果)。従って、グロボ 3 糖をさまざまな核構造に高密度で集積させた化合物は、Stx に高親和性で結合し、その作用を阻害する Stx 阻害薬となりうる。我々はこれまでに、ケイ素を有する樹脂状分子、カルボシラン dendリマーを核構造としてグロボ 3 糖を 6 個集積させた化合物、SUPER TWIG (1) 6 を開発している。SUPER TWIG (1) 6 は、O157 感染実験において有効性が証明された初めての化合物であり、血中で Stx の毒性を強力に阻害する (K. Nishikawa et al., PNAS, 99, 7669, 2002)。また、SUPER TWIG が血中で有効に作用するため最適構造、ならびに Stx との結合様式についても明らかにしている (K. Nishikawa et al., J. Infect. Dis., 191, 2097, 2005)。SUPER TWIG (1) 6 をはじめ、これまで開発されてきた Stx 阻害薬は例外なくグロボ 3 糖を Stx 結合ユニットとして使用している。しかしながら、これらの Stx 阻害薬を臨床応用するにはいくつかの問題点がある。最大の問題は、グロボ 3 糖の化学合成は非常に困難でありコストがかかること、クラスターを形成させる前のグロボ 3 糖モノマーの Stx に対する Kd 値は 10<sup>-3</sup>M 程度にすぎないこと、の 2 点である。従って、臨床応用可能な治療薬開発のためには、グロボ 3 糖よりも結合親和性に優れ、かつ合成の容易な新たな Stx 結合ユニットの開発が必須である。最近我々は、それ自体がクラスター効果を発揮する多価型ペプチドライブラリーを開発し、本ライブラリーをスクリーニングすることにより新規ペプチド性 Stx 結合ユニットを同定することに成功した。同定したペプチドはグロボ 3 糖よりも Stx に対する結合親和性が高く、かつそれを 4 価としクラスター効果を発揮させたペプチド性 Stx 阻害薬 (PPP-tet) は、Stx の細胞毒性を強力に阻害した。さらに PPP-tet は、マウスを用いた O157 感染実験において、経口投与で極めて高い治療効果を示した (K. Nishikawa et al., FASEB J., 20, 2597, 2006)。また PPP-tet はペプチド合成装置を用いて簡便に合成することができる。以上のことから、PPP-tet は現在最も臨床応用に近い治療薬として期待されている。

#### 教育講演 9

効率的 *in vitro* 抗体作製システムの開発：感染症を含む

#### 疾患治療用抗体創製への展望

岡山大学大学院自然科学研究科細胞機能設計学

大森 斉

近年、抗体の疾患治療薬としての応用が進みつつあり、目的とする抗体を効率良く迅速に取得する技術の開発は益々重要となっている。生体内では抗体遺伝子の高頻度突然変異と抗原特異的 B 細胞クローンの厳密な選択に基づく親和性成熟機構によって、効率よく高親和性抗体が生み出されている。しかし、動物個体を免疫し、モノクローナル抗体を作成する場合、時間と労力を要するばかりでなく、免疫寛容などによる制限のために目的抗体が得られない場合も多い。抗体作製の効率化、迅速化、免疫寛容の回避を目的として phage display 法など *in vitro* の方法が開発されているが、これによる抗体取得の成否は、初期のライブラリーの質に依存しており、親和性成熟の機能は備わっていない。この欠点を克服するために、我々は抗体遺伝子の自発的変異機能を保持したニワトリ B 細胞株 DT40 を利用する *in vitro* 抗体作製システムを開発した。DT40 細胞は次のような有用な特性を持っている。1) 培養中に抗体遺伝子を変異させ、多様な抗体ライブラリーを形成する。2) 細胞表面に IgM 抗体を膜結合型として発現し、また分泌している。3) 動物細胞としては例外的に、外来遺伝子との相同組換え頻度が高いため、遺伝子ノックアウト、ノックインが容易に行える。DT40 細胞は AID (activation-induced cytidine deaminase) を構成的に発現しており、培養中に AID 依存的に抗体 V 遺伝子を多様化し続ける。この結果、長期培養した DT40 細胞集団は、広範な抗体ライブラリーを構成し、この集団から目的抗体産生細胞を単離すれば、迅速かつ効率的な抗体作製が可能となる。しかし、目的クローンを単離しても、その変異が持続していれば、更なる変異導入により抗原特異性が変化してしまう。これを回避するためには、抗体ライブラリーの形成時には、変異機能を ON にしておき、目的クローンが得られたら変異機能を OFF にして、その形質を安定化することが不可欠である。これを実現するために、変異導入に必須の役割を担っている AID の発現を、Cre/loxP システムを利用して可逆的に ON/OFF 制御できるデバイスを導入した新規細胞株 DT40-SW を樹立した。AID の対立遺伝子の一方をノックアウトし、もう一方には、互いに逆向きに配置した loxP 配列で AID cDNA を挟んだコンストラクトをノックインした。また、Cre リコンビナーゼはエストロゲン受容体との融合タンパク (Cre-ER) として発現させた。DT40-SW にエストロゲン誘導体 4-ヒドロキシタモキシフェンを与えると、Cre-ER が活性となり loxP により挟まれた AID 遺伝子が反転し、AID がプロモーターと順方向の場合は、発現が ON となり、逆方向の場合は OFF となる。このような DT40-SW のライブラリーから、抗原を固定した磁気ビーズによる物理的吸着や、蛍光標識した抗原を用いてセルソーターによって、抗原特異的細胞を単離し、クローニングすることができる。この方法によ



り種々のタンパク抗原，ハプテンに対する抗体を容易に得ることができ，ニワトリにとっての自己抗原である卵白アルブミンなどに対する抗体も得られた．単離したクローンの培養を続けて，変異と選択を繰り返し，抗体を親和性成熟させることも可能であった．最終的に得られたクローンはAIDをOFFにすることにより，その抗原特異性を安定化させることができた．この方法を用いて，病原体や癌などに特異的な抗原を標的として，疾患治療用抗体を効率よく作製するための検討を進めつつある．DT40に導入した非抗体タンパクの遺伝子も同様に変異を受けることが確認されたので，一般のタンパク分子の機能改変システムとしても，この細胞株の利用が可能である．

#### 教育講演 10

##### 市中感染型 MRSA (MRSA CAP をどう防ぐ)

新潟大学大学院医歯学総合研究科細菌学分野

山本 達男

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) は1961年以来院内感染の主要菌である．わが国では1980年代後半から1990年代前半にかけて深刻なMRSA深部感染症が多発，“MRSAパニック”を経験した．このようなMRSAは院内感染型MRSA (hospital-acquired MRSA, HA-MRSA) と呼ばれている．黄色ブドウ球菌に限られた回数だけ特定のメチシリン耐性領域 (SCCmec) が挿入されてMRSAが出現，それが世界中に拡大・流行して，現在我々が院内で目にするMRSA状況になったと考えられている．海外からみると，オランダはMRSA制御に成功した代表的な国であり，わが国や米国はMRSA蔓延国の代表に映る．一方，1997年から1999年にかけて，米国ミネソタ州とノースダコタ州でMRSAによる市中肺炎・敗血症による小児死亡例が連続，世界の注目を集めた．市中で感染を繰り返すこの新しいMRSAは市中感染型MRSA (community-acquired MRSA, CA-MRSA) と呼ばれている．市中感染型MRSAは「院内感染型MRSAのリスク因子が該当しない患者から分離されたMRSA」と定義され，過去1年以内に入院歴がない外来患者から分離されたMRSAを対象にする．入院患者の場合には入院後48時間以内に分離されたMRSAを対象にする．市中感染型MRSAにはPanton-Valentineロイコシジン (PVL毒素) 陽性の場合と陰性の場合があり，一般にPVL陽性例がより注目されている．PVL陽性の場合には，PVL陽性黄色ブドウ球菌に移動しやすいSCCmec (IV型やV型など) が挿入されて出現したと考えられている．市中感染型MRSAには，大陸特異的なタイプと世界中に分布するタイプが存在する．市中感染型MRSAは，小児や若年スポーツ選手などに皮膚・軟部組織疾患を惹起する．近年，米国CDCはインフルエンザ流行時に深刻な市中肺炎 (MRSA CAP) が発生した事例を紹介．2007年には米国感染症学会 (IDSA) と胸部学会 (ATS) が市中肺炎に関する2007年版ガイドラインで，初めて市中感染型MRSAをSARSやトリインフルエンザ

(H5N1) と同レベルに扱うべきであると勧告した．市中感染型MRSAの薬剤耐性化は深刻であり，院内への浸透も顕著になりつつある．MRSA CAPの治療には，リネゾリドがバンコマイシンより優れていると指摘されている．わが国でもPVL陽性と陰性の市中感染型MRSAが深刻化しつつある．内外の現状を報告し，今後の対策の基礎としたい．

#### 教育講演 11

##### 多剤耐性緑膿菌への対策

大阪大学医学部附属病院感染制御部

朝野 和典

1. 多剤耐性緑膿菌による院内感染の現状 緑膿菌は，弱毒菌であり，健康人に感染症を発症することは少ない．病院内においては，免疫の低下した宿主に重篤な感染症を発症する．わが国での多剤耐性緑膿菌 (multi-drug resistant *Pseudomonas*; MDRP) の定義は，緑膿菌に有効なキノロン系，アミノ配糖体系，カルバペネム系の3系統の抗菌薬に耐性の緑膿菌であり，さまざまな耐性機構を複数保持，獲得することにより多剤耐性となった緑膿菌である．そのため，感染症を発症すると，有効な薬剤がほとんどなく，宿主の易感染状態ともあいまって，重症，難治となる感染症である．この多剤耐性緑膿菌は，現在，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 以上に重要な院内感染の原因菌となってきている．多剤耐性緑膿菌の院内感染アウトブレイクがいくつかの特定機能病院で起こり，公表されている．一方このようなアウトブレイクの公表は，実は，多剤耐性緑膿菌院内感染全体の氷山の一角に過ぎず，認識されないままに広がっている可能性も指摘されている．MRSAに比較し，院内感染として認識することが難しく，またアウトブレイクが起こってもその原因の調査が難しいのが現実である．このような多剤耐性緑膿菌の病院感染における重要性和アウトブレイク対応について論ずる．2. 多剤耐性緑膿菌の臨床的特長 多剤耐性緑膿菌の院内感染の原因細菌としての意義は，MRSAと比較することでその特徴を理解しやすい．多剤耐性緑膿菌は，MRSAに比較し，(1) 感染力は弱く，(2) 宿主内で内因性に誘導されることもあり，(3) 有効な治療薬はほとんど存在しない，という特徴を挙げることができる．感染力が弱い場合，院内感染を起こした場合には，なんらかの特定の医原的な原因が存在すると理解して，その原因を速やかに検索することが必要である．内因性に耐性が誘導されるとしても，多剤耐性緑膿菌の大部分を占めるメタロβラクタマーゼの産生性は内因性に誘導されることはないので，メタロβラクタマーゼ産生多剤耐性緑膿菌はMRSAと同じ外因性の感染であると考え，院内感染の原因の調査をはじめることになる．多剤耐性緑膿菌は有効な治療薬が存在しないため，一旦感染症を発症すると，予後は極めて不良である．3. 多剤耐性緑膿菌による院内感染対策 多剤耐性緑膿菌が分離された場合，院内感染の可能性があるか否か，の調査をすぐに始めることが求められる．3剤耐性になってからで

は対応が遅れることがあるため、当院では2剤耐性の段階でpre-MDRPとして検査部から報告してもらうシステムとなっている。検査の履歴を閲覧し、緑膿菌がアミノ配糖体系以外の抗菌薬に段階的に耐性化している場合は、内因性の誘導として経過を観察する。同一部署で複数の多剤耐性緑膿菌が分離された場合には、患者間に共通の因子があるか否か、即座に調査を行う。4. 多剤耐性緑膿菌による院内感染の事例と取り組み方 これまでの耐性緑膿菌のアウトブレイクの原因として、風呂場のおもちゃ、あるいは渦流浴槽の機械の汚染、気管支鏡、蓄尿容器などが報告されている。部署としては、ICUでのアウトブレイクの報告が多い。院内感染が発生した場合、院内感染と気づき、原因を究明し、その原因を除去するまでに何例の症例から分離されるかで、その医療施設の感染対策の感度と機能を評価することができる。最少の検出感度は2例である。同一部署で2例の院内感染が発生した場合、迅速に対応し、最小値の2例でとどめるように努力する。しかし、現実には、原因の究明が必ずしも容易でないために、2例より多い患者数が報告されることがほとんどである。院内感染対策のレベルを認識するためにはこの感度がどの程度であるかを指標とし、最小値より増加した場合は、その原因を考察し、当該施設の院内感染対策システムの改善の目標として活用する。

#### 教育講演 12

##### 感染病予防のための粘膜ワクチン開発

東京大学医学研究所感染・免疫部門炎症免疫学分野

清野 宏

世界のボーダレス化、グローバル化は、我々人類にとって度重なる新興・再興感染症の驚異に曝される結果を生んだ。その対策に向けた一つの大きな予防戦略として、自然免疫・獲得免疫を駆使した次世代ワクチン開発が期待されている。また、益々激動する昨今の世界情勢の中で、バイオテロに対する抑止力・予防対策としてのワクチン開発も社会的重要な課題である。我々の生命維持に不可欠な生理的機能を果たす呼吸器、消化器に代表される組織・臓器は、常に外部環境に直接暴露され病原微生物の侵入門戸となっている。この表面を覆う粘膜には柔軟かつダイナミックな「粘膜免疫機構」が存在し、粘液と上皮細胞層による物理的バリア、そして、抗菌分子・ペプチド・TLR・NODなど豊富な自然免疫関連分子・物質を用いた粘膜特有なバリアを作動させることによって、第一線の防御機構としての役割を果たしている。さらには、腸管・呼吸器粘膜面に存在するパイエル板、鼻咽頭関連リンパ組織(NALT)は、抗原取込み細胞として知られているM細胞が存在するFAEと呼ばれる特殊な上皮細胞層に覆われており、獲得免疫誘導の場として知られている。このM細胞を起点とする粘膜関連リンパ組織(MALT)を中心とした抗原特異的免疫誘導システムを作動させることで、感染防御に必要な抗原特異的分泌型IgAや傷害性T細胞の誘導・制御

を行っている。さらにこのユニークな粘膜免疫誘導ネットワークを駆使・応用したワクチン投与は全身系にも効果的に抗原特異的免疫応答を惹起することから、粘膜ワクチンは生体免疫系が有している二段階構えの防御システムを効果的に作動させる事が出来る。一方、粘膜ワクチンの実現化に向けては1) 効果的な抗原送達法、2) 粘膜という環境での安定性、そして3) 有効な粘膜アジュバントなどの課題を克服しなければならない。そこで、我々の研究室では粘膜免疫の基礎的解明を進めながら、その課題克服を目指してM細胞標的型粘膜アジュバント内包ワクチンの開発を目指しており、その一部の成果を紹介する。

#### 教育講演 13

##### ライム病基礎研究の現状と将来展望

福山大学薬学部

福長 将仁

ライム病の名は米国コネチカット州の小さな町に由来する。現在では、この疾病が皮膚の遊走性紅斑(EM, erythema migrans)、関節炎、インフルエンザ様症状、心疾患、神経症状など複雑な病状を呈すること、北米のみならずヨーロッパ、アジアに広く分布していることが明らかにされている。しかし関節炎やEMについてヨーロッパでは100年近く前から報告例があったり、北米各地でも散発的に発生があったものの近年まで特に注目されることはなかった。ところが1975年、ライム地方における関節炎の流行が新聞やTVで報道されたことをきっかけに「ライム病」として人々の耳目を集めるようになった。イエール大学のA. Steereはライム病患者の病態や発病の背景を精査し、この地域に生息する吸血性のダニ*Ixodes scapularis*由来の病原によるのではないかと推定した。これを受けA. Barbour, J. Benach, W. Burgdorferが協力してこのダニからの病原スピロヘータの分離培養に成功した。ついでR. Johnson(1984年)がこの細菌をボレリア属の新種として、発見者の一人の名に因んで*Borrelia burgdorferi*と命名した。病原体確定以降、新しい感染症であることや複雑な症状を呈することなどから世界中で精力的に調査・研究が進められることとなった。国内では1987年に川端が初めてのライム病患者を診断確定するとともに、佐藤、宮本、柳原らがそれぞれ独自にシュルツェマダニ*Ixodes persulcatus*やヤマトマダニ*Ixodes ovatus*などからボレリアを分離培養した。その後の10年間に国内でもライム病が次第に認知されるようになるとともに、患者数が毎年100例近く報告されるようになった。しかし北米やヨーロッパの2万例近い患者数に比較すれば圧倒的に少なく、加えて関節炎や神経異常に進行する症例はほとんどなかった。このことから、国内の病原ボレリアは別の種なのではないか、あるいは人種によって抵抗性が異なるのではないかなどと推察されることもあった。その後も多くの新種ボレリアが発見され、多種類のマダニがそれぞれ遺伝的に異なるボレリアを保有していることなども知られるようになった。しかしヒトに病原性を有する種は上記の*B. burgdorferi*と

*B. garinii*, *B. afzelii* の3種のみで、北米には *B. burgdorferi* が、ヨーロッパには3種すべて、シベリアから極東にかけては *B. garinii* と *B. afzelii* の2種のみ生息していることも明らかにされた。国内の優占種である *B. burgdorferi* はヨーロッパの *B. garinii* と遺伝的差異があることが解ったが、このことの重症化との関連性や感染例が少ないことに対する確定的な答えは得られていない。ライム病の発生は、病原体媒介ベクターと自然界における保菌宿主（野鼠と野鳥）さらにそれらの生物が生息する環境などの要素がからみあった複雑な生態を背景としている。ライム病ボレリア標準株のゲノムは10年前に解明されたが、機能不明の多くの遺伝子の同定、すべてが偽遺伝子からなる分節染色体の存在の意味など、解決すべき事柄は多い。また感染予防ワクチンも開発されたものの現在は使用中止となっている。国内の症例数の少ないことも診断キットが欧米株用であり、日本に分布している遺伝種による感染を検出するためには適切でないという指摘もあって、ライム病はまだまだ解明途上の感染症であると言える。本講演では、ライム病発生の生態、ベクターと保菌動物のダイナミクス、ボレリアの特異なゲノム構成などを紹介しながらこの感染症制圧に向けての将来展望を述べたい。

#### 教育講演 14

##### 感染症法改正と結核予防法廃止後の感染症医療

独立行政法人国立病院機構東広島医療センター呼吸器科

重藤 えり子

「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律」は、1999年、伝染病予防法、性病予防法、後天性免疫不全症候群の予防に関する法律を統合してつくられた。近年、バイオテロに利用される可能性がある病原体等の管理体制の確立も必要となり2007年4月1日に改正法が施行された。結核予防法は独立した法律として存続してきたがこれを機に廃止され、結核も感染症法の下で2類感染症として総合的な対策を実施することとなった。

結核以外の感染症の分類の見直しも行われた。SARSはこれまでの知見を参考に、1類から2類に分類しなおされた。また、腸チフス等の腸管感染症は2類から3類に移り腸管出血性大腸菌と同一グループに位置付けられた。近年、日本では1類感染症と2類感染症のジフテリアとポリオの発生はゼロ、改正法では3類になったコレラ、腸チフス、パラチフス、細菌性赤痢の発生届出数が千に達していなかったが、結核は発生数2万6382（2006年）と質、量共に最大の感染症であることが改めて示される形となった。

結核は空気感染であり、特に喀痰抗酸菌塗抹陽性肺結核は感染性が高いため隔離が必要である。また、多くの感染症は急性疾患であり短期に解決できるが、結核は最短でも6カ月間、多剤耐性結核になれば2年間の治療を必要とし、超多剤耐性結核となれば一生感染性の状態が続くこともあるという、慢性の感染症である。隔離と治療も長期に

わたるため、人権の制限も大きくなる。このような結核への対策を感染症法の枠組みの中で行ってゆくには、多くの特別な対応が必要になる。法改正後、厚労省からの通知等が次々と出されているが、当日は臨床の現場で知っておくべき事項も述べる。

病原体の管理については、テロに利用される可能性、災害時の管理を中心に、対象となる病原体、管理区分が決められた。最も危険な一種から三種までの病原体等は所持等に関してそれぞれ原則禁止、許可、届出の規制がかかる。ワクチン等医薬品の研究や製造等に必要として指定された病原体は除外されるが、病原体によっては不必要な規制のため研究に支障が出るおそれもある。危険性がある病原体を適切に管理することは必要であるが、その条件整備の負担等から地方衛生研究所、大学、その他の病院等における研究や診断能力の低下も懸念される。

結核菌のうち多剤耐性菌は三種病原体として輸送規制もかかり、薬剤耐性の疫学的調査や薬剤感受性試験の精度管理、個々の患者診療のための菌株の送付が困難になることが予想される。患者から得られた菌がこれまでよりも早期に廃棄されてしまい、確認のための再検ができなくなることは避けたい。疫学的研究のための菌の輸送に多大な費用を必要とした例も既にある。いずれの病原体等でもそれを扱う機関、機会が減ることは、診療や研究レベルの低下につながるおそれがある。診療、研究に支障が出ないように管理の適正化等が行えるような援助も必要であるが、現在のところ対応はされていない。なお、病原体の所持については厚生大臣に届け出るものとされており、地域の保健所には情報は伝えられない。生物テロ、自然災害等の健康危機管理に際して国と地域との適切な連携が求められる。

今回の法改正においては、人権の尊重のため必要最小限の措置とすること、患者等に対する説明等の必要性、医療機関と保健所等との密接な連携も加えられている。医療機関においても必要最小限かつ十分な対応、治療や周囲への感染対応についての説明等難しい対応を求められる。未だに日常診療で遭遇する結核であるが、その患者発生から治療終了、感染対策まで保健所との連携を密接に行っていれば、他の重大な感染症発生時にも保健所との協力も容易になろう。バイオテロも新型インフルエンザもいつ発生してもおかしくない。法改正は、その備えのための一歩ととらえたい。

#### 教育講演 15

##### ヘルペスウイルスの潜伏感染と慢性疾患

東京慈恵会医科大学ウイルス学講座

近藤 一博

ヒトのヘルペスウイルスは、これまでに8種類発見されており、何れも潜伏感染・再活性化するという共通の性質を持つ。しかし、そのメカニズムはウイルスごとに異なり、各々のウイルスの生じる疾患と密接に関係している。また、ヘルペスウイルスによって生じる疾患は、初感染時と再活性化時に生じる疾患の多くが明らかにされているもの

の、潜伏感染時のウイルスが原因となって生じる疾患や、生体への影響が明らかにされているのは、 $\gamma$ -ヘルペスウイルスに属するエプシュタイン・バーウイルスとカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスに限られている。ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) は、サイトメガロウイルスと同じ $\beta$ -ヘルペスウイルスに属する。HHV-6の初感染による疾患は突発性発疹であり、臓器移植などの際に再活性化を生じて、サイトメガロウイルスの様な重篤な疾患は生じないことから、HHV-6と疾患との関係はこれまであまり注目されて来なかった。しかし、HHV-6は、マクロファージや脳内のグリア細胞といった、免疫や中枢神経機能の中心的な機能をもつ細胞に潜伏感染しているため、潜伏感染状態に異常が生じれば、免疫疾患や中枢神経系疾患を生じる可能性も考えられる。HHV-6の再活性化の仕組みには、他のウイルスには見られない特徴がある。HHV-6や近縁のサイトメガロウイルスでは、潜伏感染時に特異的に発現する遺伝子（潜伏感染遺伝子）が、ウイルス増殖の引き金となる前初期遺伝子タンパクをコードしている。潜伏感染時には、この遺伝子からのタンパク産生が抑制されているためにウイルス増殖が抑制されており、再活性化は、このタンパク産生抑制が解除されることによって開始される。つまり、HHV-6は潜伏感染時から再活性化の準備を行っていると言える。また、HHV-6には、この様な潜伏感染遺伝子発現が亢進している状態があり、我々は、これを「中間状態」と名付けた。中間状態は、比較的安定で活性の高い状態であるので、HHV-6は再活性化を生じることなく、潜伏感染状態のまま生体に影響を与える可能性がある。再活性化を誘導する因子は、ほとんどのヘルペスウイルスで不明であるが、最近我々は、ストレスや疲労がHHV-6を最も強く再活性化に導く因子であることを明らかにした。また、この時に働く調節機構は、upstream open reading frame regulationと呼ばれる酵母などのストレス応答で知られている遺伝子調節機構と良く似ていることも見出した。最近、HHV-6の再活性化に関連する疾患として、臓器移植後の脳炎や薬剤過敏症候群（DIHS）、慢性疲労症候群などが注目されているが、これらの疾患はHHV-6の潜伏感染部位やこれらの潜伏感染・再活性化機構と密接に関係して生じているものと考えられる。ここでは、HHV-6の潜伏感染・再活性化のメカニズムとストレス・疲労との関係を解説し、HHV-6の病原性、特に中枢神経系への影響について考察したい。

#### 教育講演 16

#### C型肝炎ウイルス感染と肝発癌

大阪大学微生物病研究所

森石 恆司, 松浦 善治

輸血ならびに血液製剤は近代医療に不可欠なものである反面、患者は常に感染症や免疫反応等の問題に曝される事になる。この様な感染症の典型がC型肝炎ウイルス (HCV) の感染であり、既に全世界で2億人、本邦だけでも2百万人もの感染者が存在する。バグ化インターフェ

ロンとリバビリンの併用療法により、慢性C型肝炎に対する著効率も5割程度までに改善されたが、副作用が大きな問題となっている。HCV感染の最も深刻な問題点は、惹起した肝炎が高率に慢性化し、持続感染したまま肝硬変、肝臓へと移行する点である。また、HCVを効率よく増殖できる培養細胞系も限定され、感受性を示す小型実験動物も存在しないことから、ワクチンや治療薬の開発は困難を極めている。HCVは約9.4kbのプラスの極性を持った(mRNAとして機能できる)一本鎖RNAをゲノムとして持ち、このRNAから約3,000アミノ酸からなる巨大な前駆体蛋白質が翻訳され、宿主やウイルス自身がコードする蛋白質分解酵素によって各ウイルス蛋白質に切断される。HCVは他の多くのRNAウイルスと同様に細胞質で複製するが、ウイルス粒子を構成するコア蛋白質を細胞に発現させると、細胞質だけでなく核内にも検出される。HCVに近縁な日本脳炎ウイルス (JEV) は、ブタの体内で増殖し、蚊の吸血によってヒトへ伝播されて、重篤な急性脳脊髄炎を発症させる。JEVに感染した細胞でもHCVと同様に、コア蛋白質の一部は核内に検出される。HCVやJEVのコア蛋白質は、複製の場ではない核でいったい何をしているのだろうか？ HCVやJEVのコア蛋白質で保存されている、42位のグリシンと43位のプロリンが、コア蛋白質の核移行に重要であることが明らかになった。これらのアミノ酸をアラニンに置換して、コア蛋白質が核に移行できなくなった変異JEVは、蚊の細胞での増殖性に変化はないものの、哺乳動物細胞での複製能が顕著に低下する。また、変異JEVをマウスの腹腔内に接種してもウイルスは脳に到達できず、病原性の著しい低下が観察される。これらの成績から、先祖ウイルスが節足動物から哺乳動物へと種の壁を超えて複製の場を拡大させる過程で、コア蛋白質を核に移行させて宿主遺伝子の発現を調節し、ウイルスの複製に適した細胞環境に改変してきたことが示唆される。一方、HCVでは細胞培養系や実験動物に制限があり、JEVの様な病原性の検討は現状では難しい。そこで、HCVのコア蛋白質を発現するトランスジェニックマウスを作製した。このマウスはC型肝炎患者で多く認められるインスリン抵抗性を示し、また、脂肪肝を経て肝細胞癌を発症する。このことから、HCVコア蛋白質が宿主細胞の機能を多様に調節して、慢性C型肝炎の病理発生に重要な働きを演じているものと考えられている。我々はHCVコア蛋白質と特異的に相互作用する宿主因子として、核内に局在するプロテアソーム活性化因子、PA28 $\gamma$ を同定している。コアトランスジェニックマウスとPA28 $\gamma$ 欠損マウスを交配して作製した、PA28 $\gamma$ 欠損したコアトランスジェニックマウスの肝細胞では、コア蛋白質が核内に集積するが、インスリン抵抗性や脂肪肝の発症ばかりでなく、肝細胞癌の発症も全く観察されなかった。これらの成績は、HCVコア蛋白質の一部が核に移行して、PA28 $\gamma$ と相互作用することがHCVの病原性発現に重要な役割を演じていることを示唆している。HCVはコア蛋白質を核

へ送り、PA28 $\gamma$ と相互作用させることによってヒトに馴化し、続性感染できる様に進化したのかも知れない。本講演では、HCV コア蛋白質とPA28 $\gamma$ の相互作用の感染論学的な意義を検証したい。

#### 教育講演 17

##### わが国におけるプリオン病の現況

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学

水澤 英洋

プリオン病とは、本来は正常に存在するプリオン蛋白が感染性をもつ異常プリオン蛋白に変換し中枢神経系に蓄積して神経機能を障害する致死性疾患であり、わが国では第5類感染症に分類されている。感染因子は核酸を含まない異常プリオン蛋白そのものであるとして、ウイルスのビリオンに対して蛋白性感染粒子という意味でプリオンと名付けられた。羊の scrapie など動物にも感染する人獣共通感染症であり、ヒトの変異型 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) は牛海綿状脳症の罹患牛からの感染と考えられている。ヒトのプリオン病はその成因により原因不明の特発性、感染が明らかな感染性、プリオン蛋白遺伝子の変異による遺伝性の3つに大別される。特発性とはいわゆる孤発性 CJD でその多くは古典型であり、感染性のものは1例の変異型 CJD 以外全て硬膜移植後 CJD であってこれは医原性 CJD とも言える。遺伝性プリオン病は孤発性 CJD と類似の症候を呈する家族性 CJD が最も多く、次いで脊髄小脳変性症様の症候を示す Gerstmann-Straussler-Scheinker 病、まれに視床型に類似の症状を呈する家族性致死性不眠症がみられる。わが国では厚生労働省のプリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班の中にサーベイランス委員会を組織し、各都道府県のプリオン病専門医と協力して全国のプリオン病症例を全て調査する努力を続けている。1999年4月から2007年9月までで累積973例がプリオン病と認定され、その内訳は孤発性78%、感染性7%、遺伝性15%である。分類上の重要な要素の一つがプリオン蛋白遺伝子のコドン129がメチオニン(M)かバリン(V)かという多型で、今一つが蓄積したプロテアーゼ抵抗性異常プリオン蛋白のウエスタンブロットのバンドが21kDの1型か19kDの2型かという蛋白型である。孤発性CJDはこの組み合わせによりMM1(古典型)、MV1(古典型)、VV1(認知症型)、MM2(視床型、皮質型)、MV2(失調型)、VV2(失調型)の6型に分類される。最も多い古典型CJDは、60歳代後半の発症で、当初は視覚異常や不定愁訴のような訴えから急速に進行する認知症、運動失調、ミオクローヌスを呈しパーキンソンズムや錐体路徴候も加わり、ふつう数カ月以内に無動性無言となり、やがて屈曲拘縮から肺炎等の感染症で死亡することが多い。MRI 拡散強調画像での大脳皮質や基底核の高信号、脳波の周期性同期性放電、髄液の14-3-3蛋白・タウ蛋白高値といった特徴的臨床像からその診断は難しくはない。しかし、MM2や家族性CJDの一部などはこれらの特徴的所見を欠くことがあり注意を要する。現在、蓄積するプリオン

蛋白を直接画像化する試みや体液中などの微量な異常プリオン蛋白を検出する protein misfolding cyclic amplification (PMCA) 法などが研究されている。プリオン病の研究は既に2人のノーベル賞受賞者を出すなど着実に進んではいるが、いまだプリオン蛋白異常化機構や神経変性機序はもちろん正常プリオン蛋白の機能さえ充分には解明されていない。治療についてもキナクリンやベントサンなどが試みられたが明瞭な効果は得られておらず、一刻も早く発症機序に基づく根本的治療法の開発が望まれる。英国で多発し世界を震撼させた牛海綿状脳症とそれによる変異型CJDは様々な対策により激減はしたが、未だ欧州を中心に発生が続いており英国では輸血による感染と未発症保因者の存在も疑われており二次感染予防が大きな課題となっている。わが国でも厚生労働省の二次感染予防対策検討会を中心に検討が進んでいるが、全ての対策や臨床研究は迅速かつ剖検まで含めた正確な診断が前提でありプリオン病に対する関心と理解を深めるためさらなる努力が必要である。

#### 教育講演 18

##### 自己炎症性症候群

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 (小児科)

原 寿郎

自己炎症性症候群は、全身性の炎症(発熱や関節炎、皮疹など)を繰り返す疾患で、その原因として感染症や自己免疫疾患がないものである。本症候群は新しい疾患概念であり、その背景には自然免疫機構が解明されてきたことが大きく貢献している。現在ヒトでは3つのインフラマソーム inflammasomes (NALP1, cryopyrin, Ipaf) が明らかになっている。その中の cryopyrin インフラマソームの cryopyrin の gain-of-function 変異で CAPS (Cryopyrin-associated periodic syndromes) が、cryopyrin と ASC の結合を抑制する pyrin の loss-of-function 変異で家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever, FMF) が、pyrin の機能を制御する CD2BP1 の変異で PAPA 症候群 (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne) が起こる。また自然免疫に関与する細胞質内レセプター NOD 蛋白質ファミリーの中の NOD2 の変異で Blau 症候群/early-onset sarcoidosis, Crohn's disease が起こる。しかし高IgD症候群 (hyper-IgD syndrome, HIDS), Majeed 症候群 (chronic recurrent multifocal osteomyelitis: CRMO) の原因遺伝子産物である mevalonate kinase, LIPIN2 の自然免疫における役割は明らかでない。自己炎症性症候群は、遺伝性があり周期性発熱を呈するものとして、TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome), CAPS, 家族性地中海熱 (FMF), 高IgD症候群, Majeed 症候群などが、遺伝性で周期性発熱を呈さない PAPA 症候群, Blau 症候群/early-onset sarcoidosis/Crohn's disease, Hereditary angioedema, 非遺伝性で周期性発熱を呈する自己炎症性症候群として PFAPA (syn-

drome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) などがある。自己炎症性症候群は多彩な症状を呈し、繰り返す発熱患者の診断・鑑別上、重要である。また最近使用可能となった抗サイトカイン療法：TNF- $\alpha$  阻害剤 (Etanercept), IL-1 レセプターアンタゴニスト (Anakinra) が TRAPS, CAPS でそれぞれ有用であり、我々が経験した TRAPS, CAPS, 家族性地中海熱, PFAPA の症例を提示しながら解説する。感染症, 免疫不全症, 自己免疫疾患, 悪性腫瘍, アレルギー疾患が除外され, CRP が著増しプロカルシトニンが軽度上昇する炎症を繰り返す場合は自己炎症性症候群を疑って精査を進める必要がある。

#### 教育講演 19

##### 感染症の適正な化学療法のためのガイドライン

財団法人淳風会倉敷第一病院呼吸器センター

松島 敏春

感染症の原因は病原微生物であり、治療（原因を取り除く）方法は化学療法である。病原菌の薬剤感受性、抗菌薬の各種病原菌に対する抗菌活性、抗菌薬の体内動態は *in vitro* で測定されている。すなわち、感染症の治療は本来科学的に行うものである。しかし現実には、病原微生物の判明率が低いこと、病原菌が変化すること、炎症反応の強弱や部位が異なること、抗菌薬の使用法が完全でないこと、宿主の条件により治療効果が異なることなどの、科学的な抗菌薬療法を妨げるいろいろの隘路が存在する。したがって、感染症治療のガイドラインが必要となるが、前述の科学的治療法を下敷きにして作成できるところに、感染症ガイドラインの大きな特徴がある。ただし、エビデンスを集めてガイドラインを検証し、改訂を繰り返してゆかねばならない。日本呼吸器学会は成人市中肺炎、院内肺炎、気道感染症の各々についてガイドラインを発表してきた。ガイドラインの冒頭には作成の基本理念を掲げ、それに挙げられた事柄を忠実に実行し、改訂の参考とした。市中肺炎は4年前に改正し、間もなく院内肺炎のガイドラインが改正される。市中肺炎改正を例にとり、その経過を詳しく述べた。適正な化学療法であるためには患者各々を確実、安全に治療する個人防衛、耐性菌を増やさない集団防衛、医療資源を有効に利用する社会防衛の3つの立場があるとされている。抗菌薬の十分量、短期間使用、抗菌薬の使用制限、使用順位の設定などを耐性菌、医療資源対策としたが、今後更にエビデンスを積み重ね、有用なものとしなければならない。肺炎の治療成績を上げるということは、誤嚥性肺炎の罹患年齢を更に高齢にもっていくことと、青壮年の超重症肺炎による死亡を防ぐことであると考え。前者は誤嚥予防であり、最近の生活習慣改善のキャンペーンが有用である可能性がある。後者では炎症反応の制御法の開発が期待される。

#### 教育講演 20

##### リケッチアおよび関連微生物の病原因子

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科感染症制御学

分野

小田 紘

リケッチアは偏性細胞寄生性の細菌で、分類上はリケッチア目が3科に分けられ、そのうちの2科5属にヒトへ病原性を示す菌が含まれており、全体としては多数の菌種が存在する。従来は生態学的特徴や、病原性を中心とした分類がなされていたが、最近16S rRNAの塩基配列を中心とする遺伝学的情報を重視した分類法が正式に取り入れられた結果、これまでリケッチアとして扱われてきたものの一部はリケッチアから除外されることになった。今回は、それらも含めて「リケッチアおよび関連微生物」として取りあげることとする（以後は便宜的に関連微生物を含めてリケッチアとよぶ）。

リケッチアの生物学的特徴として、偏性細胞寄生性であること、感染の伝播に節足動物ベクターを必須とする場合が多いこと、ヒトに対して重篤な熱性・発疹性の疾患をきたすことが多いことなどがあげられる。従って、リケッチアの病原因子としては、1) ベクターとの相互作用、2) ベクターを介した感染伝播に関する因子、3) 宿主細胞との相互作用、特に宿主細胞への侵入、細胞内での生残、細胞内および細胞間の移動、細胞内での増殖などに関わる因子、4) 生体防御機構からの回避に関わる因子、および、5) ヒトでの病巣や病態の形成に関わる因子などが主要なものであると考えられる。しかし、それらのいずれについても研究が非常に遅れており、個々のリケッチアごとに散発的な知見が示されているのが現状である。細胞内寄生細菌に特有な諸因子については、リステリア、エルシニア、赤痢菌など、詳細な研究が進んでいる通性細胞内寄生細菌で得られた知見を参考にしつつ研究が行われている状況である。

本講演では、リケッチアの生物学的特徴を踏まえて、ベクターとの相互作用、宿主細胞との相互作用、病態形成に関わる因子などのうち、比較的解明が進んでいるいくつかの例を紹介したい。また、現在はリケッチアから除外された細菌のうち、ネコひっかき病の病原体が所属するバルトネラ属について、我々のデータも交えて若干の考察を行う。

#### 会長講演

##### 抗抗菌感染症の化学療法薬開発と免疫補助療法の現況

島根大学医学部微生物・免疫学

富岡 治明

1999年のわが国での「結核緊急事態宣言」はまだ記憶に新しいが、2006年の厚労省の調査では、結核登録患者数は約7万人、年間の新登録患者数は約26,000人、死亡者数は約2,300人であり、わが国での結核根絶への道にはまだまだ険しいものがある。他方、地球規模で見ると、現在、年間の新患者数は約880万人、死亡者数は約160万人と推定されているが、多剤耐性結核 (MDR-TB や XDR-TB) の増加と HIV 感染者での難治性結核や *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の増加が、結核治療をますます

す困難なものにしている。ところが、治療期間の短縮と多剤耐性結核への対策に欠かせない新しい抗結核薬、特に潜伏感染宿主体内に生存している dormant type や、抗菌薬治療に应答して増殖能を極度に低下させるかあるいは欠如するに至った persistent type の結核菌に有効な抗結核薬、さらには MAC 症に著効を示すような抗菌薬の開発は遅々として進んでいない。因に、近年結核菌に対する抗菌活性を有する数多くの新規抗菌薬が報告されてきているが、このうちで実際に臨床試験に供されているのは、diarylquinoline TMC207, nitroimidazopyran PA-824, dihydroimidazooxazole OPC-67683, pyrrole LL-2858 といったほんの少数に過ぎず、その前途は明るいものとは言えない。結核治療レジメンにおける主要な課題としては、(1) DOTS と患者の服薬遵守を促進するための投薬間隔を長くすることの出来る薬剤の開発、(2) 投薬初期に高い殺菌活性を示す薬剤の使用による耐性結核菌の出現阻止、(3) 新しいタイプの抗結核薬を用いての休眠型や持続生残型の結核菌の殺菌、などが挙げられる。既存の抗結核薬のほとんどは persistent type の結核菌に対する殺菌力が弱く、結核の治療には長期間の化学療法が必要である。このことは、しばしば患者の服薬遵守に問題を生じ、ひいては多剤耐性結核菌増加の原因となる。さらに世界的には、約 17 億人が結核菌の曝露を受けており、こうした既感染者の体内に生存している dormant type 結核菌は、活動性結核発症の潜在的なリスクとなっている。特に発展途上国における既感染者からの二次結核の発症を防ぐことの重要性を考えた場合、dormant type 結核菌に対して殺菌作用を示す新しいタイプの薬剤の開発が急務である。こうした新規薬剤のデザインに当っては、結核菌の増殖能や病原性発現に必要な代謝系や膜透過・膜輸送系と言った細胞機能の発現に重要な役割を果す酵素や制御因子などに照準を当て、そうしたもののうち新しいタイプの drug target を設定して行くのが合理的な戦略と言える。既に結核菌の全ゲノムが解明され、結核菌をはじめとする抗酸菌の増殖能や病原性に関わる遺伝子に関する多くの知見も蓄積されてきており、新しい drug target に関する研究が近年精力的に進められている。さらに現在は、drug target として有望な蛋白質の立体構造を高分解能で解析することが可能になってきており、これらの drug target 蛋白に対する阻害剤の開発が進行中であるが、3D-QSAR analysis とのドッキングにより優れた抗結核薬の開発が加速されるものと期待される。本講演では、(1) 現在までの新規抗結核薬の開発状況、(2) 新しいタイプの抗酸菌症治療薬の開発に資するような drug target の探索、(3) 既存の抗菌薬の著効が期待しにくい難治性抗酸菌症の治療のための免疫補助療法について概説したい。

#### 緊急討論

新型インフルエンザを巡って、どう考え、どう対処するか

長崎大学名誉教授・伴師会愛野記念病院名誉院長

松本 慶蔵

高病原性 H5N1 鳥インフルエンザ（鶏ペスト）が香港に 1997 年に発生して、香港で 18 人の感染が人に生じ、うち 6 人が死亡して世界は騒然とした。それから 10 年の歳月がたつ。鶏や七面鳥が鶏ペスト同様の病態を持ちつつ、日本、韓国も含んで、中国や東南アジアに広がり今や中東、欧州、アフリカにまで拡大し、まだ止まっていない。その上、H7N7, H9N2 など鶏に感染し、これも鶏ペスト並みである。しかし多くの学者の関心は H5N1 に集中し、人への感染が直ぐにも起こり、スペイン風邪と対応する重大な新型インフルエンザが H5N1A 型によりひとに流行すると考えている学者と、そのようにはならず、病態も異なり、別の A 新型が発生する可能性を持つとの考えの学者がいる。(H2, H7, H9 など)

前者の考えの根本は、人に重症の肺感染症の例が鶏ペスト侵淫地に生じ、約 60% の致命率があることによる。しかし鶏ペストにさらされた人間の数からみてきわめて少ない感染者であることは事実である。

しかも今の段階（2007 年 11 月 15 日）では新型が起きてはいないので、あくまでも推測でしかない。

しかし WHO も厚生労働省も、新型 H5N1 を前面に出して対策を次々発表し、そのため県単位もその対策に大奮である。

鶏ペストと人の感染症とは私は全く異なると考えており、スペインかぜは文献的にしか知らないが、H2N2, H3N2A 型を基礎的臨床的に経験した私は、現在変化しつつある鳥型と人型のウイルスレセプターの変異を考えつつも、悲観的考え方の人とは考えが違っている。

私は喜田先生と田代先生のお考えをお聞きした上で、自己の率直な意見を述べ、いかなる新型インフルエンザが起ころうとも、その対処の仕方を具体的に述べたいと考えている。

お二人に 25 分の演説時間を厳守していただき、私は 10 分述べて討論の時間を設け、会員の発言を歓迎したいと願っている。

#### 1. 新型インフルエンザウイルスの出現に備えて

北海道大学大学院獣医学研究科疾病制御学講座

喜田 宏

H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染した家禽と野生水禽の被害が、アジア、中東、ヨーロッパおよびアフリカの 62 カ国に広がっている。その内 12 カ国では、計 320 余名のヒトがこの H5N1 ウイルスに感染し、6 割が死亡している。この H5N1 ウイルスがヒトからヒトへの伝播能を獲得し、次の新型ウイルスとして世界流行を起こす可能性が高いとして、先進各国では H5N1 ウイルスワクチンと抗ウイルス薬の備蓄を始めている。これで新型ウイルス対策は十分であろうか。20 世紀に新型ウイルスは 3 回出現した。一方、高病原性鳥インフルエンザは、野鳥を家禽化した古代から発生していたに違いないが、その原因ウイルスがヒトに伝播して、インフルエンザの大流行

を起こしたことを示す記録は見あたらない。過去の新型ウイルス出現のメカニズムを検証し、これから出現する新型ウイルスに備える対策を確立しておく必要がある。家禽、家畜とヒトのインフルエンザ A ウイルスの遺伝子はすべて水禽、特にカモの腸内ウイルスに由来する。自然宿主であるカモは、夏にシベリア、カナダやアラスカの北営巣湖沼でウイルスに水系経口感染し、結腸の上皮細胞で増殖したウイルスを糞便と共に排泄する。8月中旬、カモは南方に渡り始める。その後、湖沼水中のウイルスは凍結保存される。ブタの呼吸器上皮細胞には、ヒトのウイルスばかりでなく、鳥のウイルスに対するレセプターもあるので、ヒトのウイルスと鳥のウイルスがブタに同時感染すると、両ウイルスの遺伝子再集合体が生ずる。その中で、鳥のウイルスの HA 遺伝子を持ち、ヒトに伝播したものが新型ウイルスである。1968年の新型ウイルス A/Hong Kong/68 (H3N2) 株は、カモがシベリアの営巣湖沼から家禽に持ち込んだ H3 ウイルスと、ヒトに流行していた H2N2 ウイルスが豚に共感染して生じた遺伝子再集合体である。H2N2 ウイルスも 1957年に同様の経路で出現したものと推定される。1918年の H1N1 新型ウイルスは、北米系統の鳥インフルエンザウイルスを起源とする。その伝播経路も、カモ→家禽→ブタ→ヒトであろう。すなわち、カモのウイルスが家禽と家畜を介してヒトのインフルエンザウイルスと遺伝子を交換し、ヒトに伝播したものがこれまでの新型ウイルスである。H1-H15 何れの HA 亜型の鳥由来インフルエンザウイルスもブタの呼吸器に感染し、増殖する。したがって、何れの亜型の HA 遺伝子をもつ再集合体もブタの呼吸器で産生され、新型ウイルスとして出現する可能性がある。新型として出現した当時のウイルスの HA と NA 遺伝子は、現在もカモのウイルスに保存されている。従って、インフルエンザウイルスの自然宿主である渡りガモ、家禽、家畜（特にブタ）とヒトのインフルエンザのグローバルサーベイランスを不断に展開し、それぞれの宿主で優勢に分布するウイルスの亜型を明らかにするとともに、ウイルスの生態、宿主域、哺乳動物に対する病原性、生物性状およびヒトの免疫状態を精査した上で、H5N1 を含め、何れが新型ウイルスとして登場する可能性が高いかを評価、予測する必要がある。疫学調査で分離されるウイルスの中から、抗原性、生物性状と遺伝子の解析成績に基づいて全ての亜型のウイルス株を選出、保存しておけば、新型ウイルスの出現に際して、ワクチンと診断のための的確な株を直ちに提供できる。私達は、自然界のカモから分離したすべての亜型の非病原性インフルエンザ A ウイルス株および遺伝子ライブラリーを構築し、ウェブサイト (<http://virusdb.czc.hokudai.ac.jp/vdbportal/view/index.jsp>) に公開した。既に、国内外の 26 機関で、このライブラリーから供給したウイルス株がワクチン製造に、あるいは診断抗原として活用されている。

## 2. H5N1 高病原性鳥インフルエンザから新型インフルエンザへの危惧

1. 新型インフルエンザウイルスは、すべて鳥インフルエンザウイルスに由来しており、H1, H3 以外のすべての亜型が新型インフルエンザの候補である。

2. インフルエンザウイルスの宿主動物特異性と病原性（強毒型または弱毒型）は、それぞれ別の機序により規定されており、直接には関係ない。

3. 鳥型とヒト型ウイルスとの「種の壁」には、レセプター結合特異性と RNA ポリメラーゼの至適温度の違いが知られているが、いずれもアミノ酸 1~数個の置換で容易に変化する。しかし、それ以外の未知の要因も存在する。

4. 鳥ウイルスからの新型ウイルス出現機序は、点突然変異の蓄積と遺伝子分節再集合が考えられる。前者では、ウイルス RNA の複製回数に比例して変異が蓄積するので、鳥ウイルス流行が拡大継続する限り、新型ウイルス出現の可能性が高くなる。後者でも、ヒト型ウイルスとの重感染の機会が増えて可能性は高くなる。これらは確率の問題であり、いつ起こっても不思議ではない。

5. 鳥ウイルスで流行規模は H5, H9, H6 の順に大きいので、これらから新型インフルエンザが出現する可能性が高い。

6. H9N2 は東アジアのブタにも広く分布し、レセプター結合性は既にヒト型で、ヒト感染例も出ていて、新型インフルエンザとなる可能性は高い。しかし弱毒型なので、呼吸器感染に終始し、健康被害も大きくないであろう。ワクチン候補株がすでに準備されている。

7. H6 は中国のトリで広がっているが、弱毒型であり、新型インフルエンザとしての健康被害は大きくないと予想される。

8. H2N2 は多くの研究室に保存されている。感染事故が起こると、免疫を欠く 40 歳未満で流行する危険がある。しかし通常のインフルエンザであり、ワクチン株も直ぐに準備できる。

9. H5N1 はトリでの流行規模から、新型インフルエンザとなる可能性が最も高いと判断されている。ヒト型への変化機序と確率は弱毒型ウイルスの場合と同様であるが、既にレセプター結合特異性や RNA ポリメラーゼ至適温度がヒト型に変化したウイルスも出現している。

10. H5N1 は鳥強毒型ウイルスである。ヒトにおける病態も、主に若年者における全身感染とサイトカインストームで、「インフルエンザ」とは全く異なる重症疾患である。

11. H5 新型ウイルスには強い病原性が引き継がれる可能性が高いので、健康被害は弱毒型鳥ウイルスに由来した従来の新型インフルエンザを大きく超えるであろう。

・強毒性を規定する HA 開裂部位は H5 抗原決定基と同じ HA 遺伝子上にあるので、H5 新型ウイルスは全身感染を起こすであろう。レセプター結合特異性がヒト型になると、より広い標的細胞と強い病原性を持つことが危惧される。



・サイトカインストームやアポトーシスを規定する PB2 や NS1 遺伝子が、遺伝子分節再集合でヒト型ウイルスと置換すれば、これらの病態は軽減するかもしれないが、点突然変異の蓄積により新型ウイルスに変化すれば、これらの病原性は引き継がれるであろう。

12. 新型インフルエンザの出現時期、亜型、病原性の予測は不可能である。新型インフルエンザは危機管理問題であり、最悪のシナリオと、最も可能性の高いシナリオの両面から、十分な事前準備と行動計画を立て実施しておく必要がある。現時点では、流行の広がりから、H5 による新型インフルエンザの可能性が最も高く、いつ出現しても不思議ではない。その際には、「インフルエンザ」とは異なる重症疾患の大流行という最悪のシナリオも想定される。

13. H5 新型インフルエンザに対する十分な準備があれば、他の弱毒型ウイルスに由来する新型インフルエンザにも余裕をもって対応できる。これが WHO や我が国における新型インフルエンザ対策の基本的な考え方である。

#### シンポジウム 1

#### 耐性機構研究の Update—疫学・症例から耐性メカニズムまで—

東邦大学医学部微生物学・感染症学講座<sup>1)</sup>、北里大学<sup>2)</sup>

山口 恵三<sup>1)</sup> 井上 松久<sup>2)</sup>

新型インフルエンザや狂犬病、多剤耐性緑膿菌や多剤耐性結核菌などによる感染症がマスコミに大々的に取り上げられるものの、それは常に単発的であるため国民にとっては単に一時的な関心事に過ぎない。その点で国民の感染症に対する認識は極めて低い。一方、日本人の年間の海外渡航者数は 1,700 万人を超え、渡航者の現地での滞在日数の長期化や行動範囲の拡大傾向にある中で、予期せぬ感染症が国内に持ち込まれる危険性は常に考えておく必要がある。薬剤耐性菌問題も全く同じである。

高齢化社会では、限られた地域内での大病院と医院間を行き来する患者が増加し、それに伴って院内感染菌と市中感染菌が混在する傾向が進むものと考えられる。例えば、MRSA、PRSP、BLNAR などの分離率を指標にして調べてみると、大学病院と医院間での耐性菌の分離動向を比べると、耐性機構や耐性遺伝子に質的な違いが観られることが少なくなってきた。この背景には、大学病院と市中医院で使用する抗菌薬は、注射薬や経口薬の使用量の違いが観られるものの、質的には極めて近いため抗菌薬の耐性機構にも類似性が高いと推定できる。しかし、中には地域や国間によって耐性菌の分離率が異なるとか、耐性遺伝子に質的な違いが観られることも多々ある。当シンポジウムでは、薬剤耐性菌の現状とその基本的な体制機構及び耐性菌問題の将来展望を館田一博博士（東邦大学医学部微生物・感染症学講座）が解説し、医療現場での耐性菌による感染症の治療の実際を米山彰子博士（虎の門病院感染症部）から最新情報の提供をしていただく。次いで、柴田尚宏博士（国立感染症研究所・細菌第二部）からは世界規模で拡大

している種々の  $\beta$ -ラクタ系薬耐性に関する  $\beta$ -ラクタマーゼの多様性と新たな耐性機構によるアミノ配糖体やキノロン薬耐性の紹介がある。最後に、西野邦彦博士（大阪大学産業科学研究所、科学技術振興機構さきがけ）には、多剤耐性化のみならず病原因子の調節に抗菌薬等の排出機構が関わっている最新情報の提供と、今後の抗菌薬の新たな展開についての考え方を紹介していただく。

司会者としてフロアの皆様との活発な討論を期待する。

#### 1. 耐性菌の動向と問題点—諸外国との比較の視点から—

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

館田 一博

1900 年代前半のサルファ剤、ペニシリンの発見から 20 世紀の抗菌薬療法の歴史がスタートした。これまでに  $\beta$  ラクタム剤、アミノグリコシド剤、マクロライド剤、キノロン剤など多くの薬剤の発見・合成を通して、我々は抗菌薬による多大な恩恵を享受してきた。今日、150 を超える抗菌薬が開発され、化学療法学は医学領域のみならず薬学、獣医学、農学、水産学など広範な分野でなくてはならない学問の 1 つとなっている。しかし一方で、その応用範囲が広がり、使用量が増加する中で、人類はこれまでにない危機的局面に直面している。耐性菌の出現とその蔓延の問題である。特に 1980 年代後半から、臨床的に重要な菌種の耐性化が急速に進行している。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）はその代表であり、最近ではペニシリン耐性肺炎球菌、多剤耐性緑膿菌、バンコマイシン耐性腸球菌などの話題が、医療従事者のみならず、一般人においても深刻な問題として取り上げられている。また世界的な視点で耐性菌の問題を考えると、本邦およびアジア諸国における耐性菌の増加と蔓延は、欧米諸国のそれとはいくつかの点で明らかに異なる動きをしているようである。グローバル化・ボーダレス時代が進行する中で耐性菌の問題も世界規模・視野で考えていく必要があろう。21 世紀の感染症学・化学療法学において“耐性菌との戦い”はもともと重要な研究テーマの 1 つであり、また残念ながらもともと苦戦を強いられる問題と考えるおかなければならない。今日、グラム陽性菌から陰性菌、嫌気性菌、抗酸菌まで実に多くの病原体において耐性菌がみられているが、その耐性メカニズムは基本的に次の 3 つに集約することができる。すなわち、(i) 抗菌薬不活化酵素の産生、(ii) 抗菌薬作用点の変化、(iii) 抗菌薬の作用点への到達阻害（抗菌薬透過性の低下、抗菌薬の能動的排出）である。自然界では突然変異や相同組み換えにより新しい遺伝子が常に創造されており、また、同種・異種細菌の間での耐性遺伝子のやり取りも高頻度に生じている。この微生物間での水平伝播による耐性遺伝子のやり取りには、プラスミド、ファージ、トランスポゾン、インテグロンなどの DNA 構造が重要な役割を果たしている。また、この特殊な表現型を持った変異株が感染症の原因菌として増殖してくるためには、抗菌薬による“選択圧”の存在が不可欠である。さらに、

個体レベルで増殖した耐性菌の community への蔓延は、ヒト-ヒト、ヒト-環境(医療機関では患者, 医療従事者, 医療器具・環境など) 伝播で生じることになる。さらに最近では, Qnr に代表されるような抗菌薬の作用点を保護することによる耐性, アミノグリコシド耐性化酵素がキノロン剤をも修飾するという事実が報告され, 細菌の耐性獲得のストラテジーに新しい展開がみられていることに注意しなければならない。まさに無限とも言える細菌進化の多様性には驚かされるばかりである。本発表では細菌の耐性獲得・耐性菌蔓延のメカニズムについて概説するとともに, 世界的規模で進行する抗菌薬耐性化の現状について報告させていただき, 耐性菌問題の将来展望についてご参加の先生方とディスカッションできればと考えている。

## 2. 耐性菌感染症治療の実際

虎の門病院臨床感染症部

米山 彰子

優れた抗菌薬が数多く開発され広く用いられるようになったが, 一方では MRSA, MDRP, VRE, PRSP, ESBL, BLNAR など薬剤耐性菌が増加している。また, 高齢者の増加や医療の進歩により, 疾患に伴うあるいは医療行為による種々の程度の免疫不全患者が増加しており, そのような患者では感染症が重篤になりやすく, 予後を左右する。本シンポジウムでは耐性菌感染症の治療の実際について, MRSA と MDRP を中心に紹介する。

MRSA は 1980 年代から 1990 年代にかけて病院感染の起炎菌として大きな問題になった。現在, 黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合は 50~70% と高率であるが, VCM, TEIC, ABK, LZD と抗 MRSA 薬が充実し, 通常の患者であれば治療しやすくなってきた。しかし, 種々の免疫不全患者では, 感染症が重篤化したり治療に難渋したりする場合があります。MRSA 感染症の臨床的重要性は高い。例えば, 当院において 1 年間に生じた MRSA 菌血症 27 症例中, 2 週間以内の死亡例(原疾患による死亡を含む)が 9 例あり, うち 5 例は造血器悪性腫瘍患者の移植を含む治療中で高度の好中球減少期, 2 例は造血器以外の悪性腫瘍患者であった。生存例についても, 手術後等で深部感染巣の存在が疑われる症例では VCM の TDM を行って十分な治療をしたにもかかわらず効果が不十分で, 他の薬剤への変更や薬剤併用療法を要したことがあった。MRSA 感染症治療にあたっては, 感染巣の把握, TDM による十分な有効濃度の確保と副作用の回避, 患者の病態に応じた薬剤の選択が重要である。

MDRP はカルバペネム系, アミノグリコシド系, フルオロキノロン系薬に耐性の緑膿菌であり, 感染症を生じると, 敗血症, 肺炎等はしばしば重症化, 難治化する。有効な治療薬がなく予後不良であることから, MRSA よりも危険な耐性菌といえる。施設内での伝播やアウトブレイクも問題になる。我が国における分離率は緑膿菌の 1 から数% と推定されており, 感染症法による「薬剤耐性緑膿菌」感染症としての定点あたりの年間報告数は 1999 年の 0.98

から増加し近年は 1.4 から 1.6 程度で推移している。MDRP の感染症には, 通常, 単剤での抗菌薬療法は奏効せず, 相乗効果を想定した薬剤併用, 海外からの輸入によるコリスチンの効果が期待されているところである。薬剤併用効果の *in vitro* の評価法として通常のチェッカーボード法は手間やコストの点から利用しにくい, 最近「ブレイクポイント・チェッカーボード・プレート (BC プレート)」が市販され, 実用可能になった。この方法では, 2 薬剤の S (sensitive) と I (intermediate) の濃度を組合せた 4 個の well で併用効果をスクリーニングするので, 1 枚のプレートで多数の薬剤の組合せについて検査が可能である。AZT や PIPC とアミノグリコシド系薬の併用効果が得られる場合があり, 実際に当院で治療に成功した症例を提示する。コリスチンはポリミキシン系の抗菌薬で, グラム陰性菌の細胞膜の透過性を増加させることにより殺菌する。1960 年代から 1970 年代にかけてグラム陰性菌感染症の治療に用いられたが, 副作用の頻度が高いこと, 他に安全性が高く有効な抗菌薬が開発されたことにより, 使用されなくなっていた。近年, MDRP 等の多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症の治療薬として見直され, わが国でも輸入して用いている場合がある。作用機序が細菌の代謝過程に依存しないので, 耐性を獲得しにくいとされ, MDRP も多くの場合感性である。海外では MDRP 感染症に対し 57~77% の有効率が報告されている。主な副作用は腎障害と神経毒性である。腎障害は急性尿細管壊死による蛋白尿, クレアチニン上昇で, 通常は可逆的で投与中止により回復する。注意深く経過観察すれば, 以前考えられたほど問題にはならないようである。

耐性菌については, 抗菌薬の適正使用, 施設内伝播の防止等の感染制御に力を注ぐとともに, 耐性菌感染症について効果的な治療を行うことが重要である。

## 3. 進化する $\beta$ ラクタマーゼ—最新知見と臨床的インパクト

国立感染症研究所細菌第二

柴田 尚宏

近年, 腸内細菌科やブドウ糖非発酵菌を中心に, 各種抗菌薬に耐性を獲得した菌の出現が問題となりつつあり, 様々な  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌が報告されている。特に基質拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBLs), クラス C 型  $\beta$ -ラクタマーゼやメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ (MBL) 産生菌は, 海外だけでなく, 我が国においても臨床的に問題視されている。ESBL に関しては, 我が国では, FEC-1 や臨床現場では, Toho-1 型が最初に発見されるなど, CTX に高い分解活性を示すものの CAZ などを殆ど分解できない CTX-M 型  $\beta$ -ラクタマーゼが多く分離される傾向がある。我々の調査では, CTX-M-2 型, CTX-M-3 型, CTX-M-14 型が多く存在することが確認されている。一方, 海外に比して稀であるが, TEM-, SHV-型 ESBL 産生菌も検出されており, 一部の医療機関では outbreak 例も報告されている。また, 我が国で発見された TEM-91, SHV-24 も報告されている。

一方、緑膿菌、セラチアなどでは、多剤耐性化が臨床的に問題となっている。特にメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ (MBL) 産生菌は、我が国で1991年伝達性のカルバペネム耐性菌として初めて報告されて以来、IMP-1型 MBLを中心に報告例が相次いでいる。さらに海外では、VIM-型、SPM-型、GIM-型、SIM-型というIMP-型と全く異なるタイプのメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌のoutbreakも報告されている。我々の調査でも、IMP-1型の新型バリエーションやVIM-型 MBL産生菌が医療機関から検出されていることが明らかとなっている。また、アミノ配糖体に高度耐性を付与する16S rRNAメチラーゼ遺伝子やキノロン耐性を付与するqnr遺伝子も、 $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子と同じプラスミドに担われているケースも報告されており、多剤耐性のメカニズムとして注目されている。このような耐性遺伝子は、インテグロン構造やISEcp1やISCR familyなどinsertion sequence (IS)などに担われていることが報告されており、薬剤耐性遺伝子獲得のメカニズムも明らかになりつつある。我が国の医療の高度化に伴い、グラム陰性桿菌における耐性菌の問題は重要になっており、こうした産生株が多くなりつつある事が確認されている現在、今後の分離動向を警戒しつつ、拡散防止対策の一層の推進が強く望まれる。

#### 4. 排出機構—多剤耐性化と病原因子のキー・プレイヤー

大阪大学産業科学研究所<sup>1)</sup>、科学技術振興機構さきがけ<sup>2)</sup>

西野 邦彦<sup>1)2)</sup>

近年、抗菌薬で治療することの出来ない細菌感染症が臨床現場や畜産現場で出現し、世界共通の深刻な問題となっている。よって感染症対策は今後もなお一層行っていかなければならない問題であり、薬剤耐性菌による感染症の振興を未然に防ぐ研究を行うことが必要である。薬剤排出ポンプは細胞内から抗菌薬等、細胞の異物となる物質を能動的に排出する。

薬剤耐性化における排出ポンプの役割を明らかにするため、細菌が持つ薬剤排出ポンプおよびその発現制御ネットワークをゲノムワイドに解析するレジストーム (網羅的薬剤耐性) 研究に取り組んだ。その結果、大腸菌やサルモネラ菌に数多くの薬剤排出ポンプが存在しており、これら排出ポンプは環境感知応答システムにより発現誘導され、薬剤耐性化が起こるといふ新規耐性機構が明らかとなった。

一方で、薬剤排出ポンプは薬剤だけではなく、代謝産物輸送や病原性発現に関与していることが分かってきた。サルモネラ菌を経口摂取させるとマウスは約6~10日で死に至るが、薬剤排出ポンプ欠損株はマウスに対しての致死能が消失した。このことから、薬剤排出ポンプは細菌病原性に関わる何らかの生理的基質を輸送していると考えられる。研究を進める中で、AcrDとMdtABCポンプが鉄キレーターであるシデロフォアを排出していることを見出した。この二つのポンプは通常、発現していないが、鉄欠乏

条件下で発現誘導が起こり、菌体外にある鉄を回収するためにシデロフォアを排出していることが分かった。また、これらのポンプは鉄恒常性維持を担うマスターレギュレーターFurによって発現調節されていることが分かった。鉄は細菌病原性発現に必要な因子であることから、薬剤排出ポンプによるシデロフォア排出が細菌病原性発現に関与していることが強く示唆される。その他にも、薬剤排出ポンプの新しい生理機能が明らかになりつつある。

薬剤排出ポンプが薬剤耐性および病原性に関与する点から考えて、排出ポンプを阻害できれば薬剤耐性化を克服しながら、病原性を軽減させることのできる新しい感染症治療法開発に役立つものと期待される。

#### シンポジウム 2

##### ゲノムからみた感染症

東京大学医科学研究所先端医療研究センター<sup>1)</sup>、  
山口大学大学院医学系研究科<sup>2)</sup>

岩本 愛吉<sup>1)</sup> 白井 陸訓<sup>2)</sup>

微生物のゲノム解析研究は小さなゲノムを有するウイルスに始まり、1980年代にはHCVやHIVなど多くの重要なウイルスの全ゲノムが解読された。その後、数々の技術革新によりゲノム解読のスピードや精度は飛躍的に進歩を続け、近年には大きな病原細菌ゲノムも解読が可能となり1995年インフルエンザ菌の全ゲノム配列が決定されたのをはじめとして、病原大腸菌O157、*Helicobacter pylori*、結核菌、コレラ菌、黄色ブドウ球菌など、主要な病原細菌の全ゲノムDNAの塩基配列が次々と決定されきた。欧米には遅れをとったが我国でも1997年に日本学術振興会未来開拓推進事業『微生物ゲノムプロジェクト』が山口大学医学部を本部として始まり肺炎クラミジア日本株全ゲノム解読が我国では第一号の病原細菌ゲノムの解読となった。現在までに500種類を超える微生物の全ゲノム解析結果が報告されている。これらの大部分は病原性微生物のゲノム解明であるが今後は産業有用菌のゲノム解明ラッシュも予想される。

これらの膨大なDNA塩基配列情報は大部分がインターネットを通じて利用することが可能であり、コンピュータによる遺伝子情報解析技術 (バイオインフォマティクス) で生物進化の理解や分子遺伝学的解明が進展するだけでなく、遺伝子情報の有効な活用のために病原性解明のためのデータマイニング、タンパク高次構造などの構造生物学、代謝マップなどの情報が提供され、トランスクリプトーム、インタラクトームなどの更なる医学・生命科学的情報を生み出している。

これらの病原性微生物ゲノム情報の臨床医学への貢献は、病原性関連遺伝子の同定とその機能解析から病原性の全容を明らかにし、感染症の予防や診断、治療に貢献できる知見を与えることであるが、それらの情報は、DNAマイクロアレイ技術を応用した遺伝子診断システムの開発に利用されているだけでなく、創薬研究においても盛んに利用されている。アレイ診断への利用として、ウイルスを含

めた病原微生物の検出をタイリング・マイクロアレイを用いて臨床応用しようとする試みもあり、一方、病原細菌のゲノム情報を利用して遺伝子変異による薬剤耐性化の判定や疫学的マーカーなども解析できる DNA マイクロアレイの開発も行われている。しかしながら、一般的な臨床現場での利用はまだ一部の微生物の遺伝子診断などに限られているのが現状である。

本シンポジウムでは病原性細菌とウイルスのゲノム研究と、そこから解明できた感染と制御の最新の成果を最先端の研究者に紹介して頂き、より広範囲の医療目的で利用されることを意図している。

今回のシンポジウムではウイルスとしては、まず肝炎ウイルスをとりあげ、五種類の肝炎ウイルス夫々の genotypes, 地域分布, 病原性の強弱や薬剤感受性, さらに抗ウイルス剤濫用による薬剤耐性変異株の問題を報告いただき、HIV, HPV についても話題を提供する。細菌についてはヒト常在フローラのメタゲノム研究の世界的な動向とその意義について、最新の研究成果を交えて紹介し、次にクラミジアについて、肺炎の原因だけでなく動脈硬化症との関係も示唆されている肺炎クラミジアの全ゲノム解明から感染と病原性の解明へどう進展があったのかを報告する。今後の臨床研究や診療の最前線への有用な情報提供ができれば幸いです。

## 1. 肝炎ウイルス・ゲノム考

東芝病院研究部

三代 俊治

従前五種類の肝炎ウイルス (hepatitis viruses : from A through E) が既知である。ヒト肝に炎症を惹起するという性質をば共有するものの彼等の出自は全くバラバラであって、A 型 (HAV) は *Picornaviridae*, B 型 (HBV) は *Hepadnaviridae*, C 型 (HCV) は *Flaviviridae*, E 型 (HEV) は *Hepeviridae*, 更に D 型 (HDV) に至っては viroid 的要素と satellite virus 的要素を併せ持つ珍無類のウイルスである。夫々の肝炎ウイルスには夫々の genotypes が内在して独特の地域分布を示すのみならず、病原性の強弱や薬剤感受性の高低にも顕著な差を齎す。斯様な「静的タイプ間差」の一方には「動的ゲノム変化」が存在し、今後は益々これを看過し得なくなる。例えば持続感染者に於ける HBV の経時的遺伝子変異は、つい数年前までは単なる自然現象でしかなかったが、抗ウイルス剤が次々に登場して来た今日「人為的な外圧による不自然な変異」が新たに追加された。抗ウイルス剤濫用は薬剤耐性変異株の跳梁跋扈に繋がる恐れがある。ゲノムの視点から云えば、皮肉にも治療剤の登場によって、肝炎ウイルス研究の歴史上初めて経験する「不気味な季節」が到来した。

## 2. 薬剤耐性 HIV の現状と課題

国立感染症研究所エイズ研究センター

杉浦 互

HIV/AIDS の治療は 1987 年の zidovudine を皮切りになんと新薬の開発実用化がすすめられ、今日ではスクレオ

シド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 8 種類, 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) 3 種類, そしてプロテアーゼ阻害剤 (PI) 8 種類合計 3 クラス 19 種類の薬剤が使用されている。これらの薬剤を 3 種類以上組み合わせた多剤併用療法が 1997 年頃より標準的な HVI/AIDS の治療法として行われている。この強力な治療法は HIV 感染症の進行を遅らせることに成功し、その予後を大きく改善してきた。しかし多剤併用療法を受けている HIV 感染者体内における HIV の減衰をその血中半減期をもとに推測した結果、体内の HIV を完全に排除するためには少なく見積もっても 60 年にわたる治療の継続が必要と算出され、多剤併用療法では HIV の根治は達成できないことが明確になっている。従って多剤併用療法は一度始めると生涯にわたり続けなければならず、これは服薬疲れ、薬の副作用そして薬剤耐性の獲得などの新たな問題に繋がっている。特に薬剤耐性の誘導は元々 HIV が易変異性という特徴を持っていることと、薬剤間の交叉耐性のためにその後の治療を大きく制約することから治療を進める上での深刻な問題となっている。国立感染症研究所エイズ研究センターでは平成 8 年 11 月より平成 18 年 3 月までの約 10 年間、全国の医療機関の依頼を受けて薬剤耐性検査を実施してきた。解析を行ったのは治療薬の標的である逆転写酵素とプロテアーゼの遺伝子であり、患者血清より HIV-RNA を抽出し RT-PCR による増幅後シーケンス解析に持ち込んだ。平成 18 年 3 月末までに解析を行った検体は 7,396 検体、1,659 症例であった。依頼のあった検体の多くは多剤併用療法で十分な治療効果が得られていない症例であった。全期間を通して検査検体の 30~50% が少なくとも 1 クラスの薬剤に対して耐性を獲得しており、またそのうち約 2/3 が 2 クラス以上の薬剤に対して耐性を獲得している多剤耐性症例であった。近年では多剤併用療法を受けている症例だけでなく、HIV/AIDS の感染が新たに診断され、未治療であるにもかかわらず既に薬剤耐性を獲得している症例が先進諸国を中心に報告されており問題となっている。これは抗 HIV 治療薬に曝露したことのある HIV 感染者からの薬剤耐性 HIV の伝播を明確に示しており、その頻度は調査された国・都市により差があるものの概ね 10-20% である。日本では新規 HIV 感染者数およびエイズ患者数報告数が毎年前年の記録を更新する勢いで増加しており、また治療を受けている患者数も増加を続けており、薬剤耐性 HIV による新たな感染のリスクが懸念される場所である。我々は 2003 年から 2006 年にかけて全国の治療拠点病院、衛生研究所等の協力のもとに新規 HIV/AIDS 診断患者を対象に耐性検査を実施した。対象症例は 03 年 : 267 例, 04 年 : 307 例, 05 年 : 429 例, 06 年 395 例であった。薬剤耐性を獲得した症例の頻度は 2003 年 : 4.5%, 2004 年 : 4.2% 年, 2005 年 : 4.5%, 06 年 6.3% であった。クラス別に見ると NRTI の頻度は 03 年 : 3.4%, 04 年 : 3.6%, 05 年 2.6%, 06 年 4.1% であった。この頻度は多剤併用療法が定着している他の先進諸国に比べるとまだ低いレベル

に留まっているが、この調査の結果を元に薬剤耐性の拡散を防ぐ有効な対策を検討することと、引き続き薬剤耐性症例の動向を十分監視することが必要であると思われる。HIVの耐性化機序については多くの研究が行われており、薬剤ごとに耐性変異もほぼ特定されている。また耐性変異の間には互いに干渉しあうものがあり、感染者体内における薬剤耐性ウイルスの選択・淘汰に大きく影響を及ぼしていることも明らかにされつつある。薬剤耐性化機序のより詳細な理解には前述の耐性検査・疫学調査で得られた遺伝子情報を統合・集積し研究に活用していくことが必要である。

### 3. 子宮頸部 HPV 感染症の疫学研究とワクチンによる予防

筑波大学・大学院人間総合科学科婦人産科産科医学

吉川 裕之

HPV 感染を VLP (ウイルス様粒子) ワクチンで予防し、子宮頸がんを撲滅することはいよいよ現実味を帯びてきた。しかし、子宮頸がんに関連する HPV は約 15 型あり、VLP ワクチンの免疫は型特異的なために、HPV16, HPV18 のワクチンだけでは子宮頸がんは撲滅できない。HPV 感染の多くは一過性の感染で、一部が持続感染、続いて CIN となるが多くは消失する。存続した CIN の一部が癌へ進展する。この経過については、HPV oncoprotein である E6E7 の function と HPV 感染細胞に対する免疫が重要な鍵を握っている。疫学研究におけるリスク因子も多くはこのいずれかに関係している。E6E7 の function については、質的には HPV 型、HPV 各型の variants、量的には mRNA 量、integration (E2 の repressor 作用の消失)、黄体ホルモンなどが研究対象である。細胞性免疫についてはヘルパー T 細胞が出すサイトカインや E7 に対する細胞障害性 T 細胞 (CTL) などが研究されているが、疫学研究としては進んでいない。ヘルパー T 細胞は、抗原提示細胞 (APC) において HPV peptide と HLA Class II が結合し、細胞膜に提示されたものを認識するので、HLA Class II も研究対象になっている。我々は横断的研究、症例対照研究に引き続いて、CIN1/2 の CIN3 への進展に関するコホート研究を行ってきた。対象は 570 例である。CIN 存続については、HPV 型、年齢 (感染の phase と関連)、喫煙、性活動性が有意なリスク因子であり、CIN 進展については HPV 型、HLA クラス II アレルが有意なリスク因子であった。人工的に作成した HPV16 と HPV18 のウイルス様粒子 (virus-like particle, VLP) が子宮頸がんの予防ワクチンとして用いられている。グラクソスミスクライン社は HPV16/18 の 2 価ワクチン (Cervarix) で、米国メルク社は HPV16/18 に尖圭コンジローマの原因ウイルスである HPV6/11 を加えた 4 価ワクチン (Gardasil) である。血清中和抗体を誘導するもので、HPV が細胞に感染する前に感染をブロックする。数万人の臨床試験で感染予防効果と CIN2/3 (前癌病変) 発生予防効果がほぼ 100% であり、重篤な有害事象はない。Gardasil は米国など 80

か国以上ですでに認可されており、Cervarix もオーストラリア、ヨーロッパなどで承認されている。本邦でも 2006 年 4 月に約 2-3 年予定の治験が開始された。臨床試験の対象は 9-26 歳であったが、11~12 歳の少女が主な対象として推奨されている。当面は女性だけが対象となる。方法は 3 回接種 (0, 1~2, 6 カ月)、筋注である。集団を対象にすれば、感染の機会を激減させ、子宮頸がんの減少は現実となる。このワクチンは HPV16/18 型特異的で、欧米で 70%、本邦で 60% の子宮頸がんの予防が可能になる。本邦でも 20~30 歳代に限ると 80% で、腺癌に限ると 90% である。若年子宮頸がん、腺癌は急速に増加しており、癌検診では rapid growth する癌や腺癌の発見に弱点があり、HPV ワクチンがそのような癌の発生自体を抑制することでその弱点をカバーすることが期待される。我々は国立感染症研究所の神田博士とともに L2 に着目して HPV 型共通のワクチン開発を行ってきたが、HPV 感染全体を対象にしようという狙いである。最近では、L2 の抗原性を高めるために VLP に多数の L2 を発現させたキメラ VLP ワクチンを開発中である。

### 4. ヒト常在フローラ研究の最前線

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分  
子細菌学分野

桑原 知巳

病原細菌のゲノム解析、特に全ゲノム配列の決定によって、従来から知られていた個々の細菌の病原性や生物性状が遺伝子レベルで裏付けられると同時に、これまで認知されていなかった新たな性状が数多く同定されるようになった。このようなゲノム情報を基盤とした網羅的な解析により、細菌の病原性について多くの知見が得られている。細菌の病原性の解明は感染症学における重要な課題であるが、一方でヒトは極めて膨大な数の細菌と常時相互作用し、共生関係を築いている。特に腸管内には 1,000 種類にも及ぶ細菌が存在すると言われており、ヒトにおける最大の常在菌叢 (常在フローラ) が形成されている。常在フローラは病原細菌に対する定着阻害、微量栄養素の宿主への供給や消化吸収補助作用を有する宿主にとって必須の存在である。しかしながら、菌種組成が複雑であり、また、それぞれの常在環境を再現する実験系が確立されていないなどの理由から常在菌と宿主との相互作用に関しては未知の部分が多い。ヒト常在菌の全ゲノム配列決定は病原細菌との比較対照として行われてきた感があるが、常在菌についてのゲノム情報が蓄積するにつれ、それぞれの常在菌の環境適応進化は多様であり、この多様性が常在フローラの生理機能の維持にとって極めて重要であることが明らかになりつつある。これまで常在フローラの解析は培養法にもとづいていたが、常在フローラの構成菌種の約半数は難培養菌であるため、常在フローラの全体像を把握することは困難であった。近年、16S rDNA 解析など培養を介さず DNA を標的とした解析が行われるようになり、常在フローラがどのような菌種によって構成されているか、その全体像の

把握が可能となった。さらに最近では、難培養菌や微量構成菌種を含めた膨大な種類と数の細菌から構成される細菌叢から直接 DNA を抽出し、一括してシーケンスを行うメタゲノム解析が様々な細菌叢を対象として世界的に推し進められている。メタゲノム解析ではそれぞれの常在フローラにどのような機能を有する遺伝子群が含まれているのかを評価することが可能であり、医療や産業に利用できる新たな有用酵素や代謝経路の発見に多大な期待が寄せられている。我々の研究グループもヒト最大の常在フローラである腸内フローラの生理機能に対する理解を深めるため、13人の健常者（成人7人、小児2人および乳幼児4人）から得た糞便サンプルのメタゲノム解析を行い、各年齢層における腸内フローラの特徴や機能に関する新たな知見を得ている。本シンポジウムではヒト常在フローラのメタゲノム研究の世界的な動向とその意義について、我々の研究成果を交えて紹介したい。

### 5. クラミジアの感染・病原性の解析

山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系学域  
生体情報医学ゲノム機能分子解析学分野

東 慶直, 白井 睦訓

クラミジアは動物細胞を宿主としてのみ増殖可能な偏性細胞内寄生細菌である。その感染増殖サイクルはユニークで、感染能を持つ基本小体 (EB) が宿主細胞に接着し貪食された後、その食胞膜を自らのタンパク質によって封入体膜として再構築する一方で、EBは増殖形態である網様体 (RB) に変化する。その封入体中で約10回2分裂増殖した後にRBは再びEBに形態変化し、封入体膜と細胞膜の部分的な破壊と共に宿主細胞外に放出される。クラミジアには代表的な種として性行為感染症クラミジア (トラコーマ) とオウム病原菌シッタシ、肺炎クラミジアがある。肺炎クラミジアは1989年になって同定・確立された比較的新しい細菌種だが、市中肺炎の約10%の原因となっている。小児から高齢者において広く感染が起り、抗体保有率は成人では60%に達する。疾患としては急性の上気道炎や気管支炎、肺炎、または慢性閉塞性肺疾患や喘息などの増悪があげられる。動脈硬化や虚血性心疾患、アルツハイマー病の増悪にも関与することが明らかになっている。当研究グループはクラミジアの病原性理解と感染の予防・治療に貢献すべく、日本学術振興会未来開拓推進事業の支援を受け肺炎クラミジア日本株とネコ・クラミジアの全ゲノム DNA 配列を決定した。現在までにクラミジア11菌種株についてその全ゲノム DNA 配列が報告されており、肺炎クラミジア群とトラコマティス群、人畜共通感染症クラミジア群の3群に分けた場合すべてに共通な遺伝子は約800存在する。その中には、外膜タンパク質遺伝子や封入体膜タンパク質遺伝子、真核生物型遺伝子など、クラミジアの持つ巧妙な感染機構の解明に重要で医療工学的応用に発展可能な分子が存在する。一方、それぞれの群に特異的な遺伝子が約100ずつ存在する。その多くが機能未知であるが、感染宿主 (もしくは臓器) や疾患の特異性を決

定する遺伝子が含まれると考えられる。我々はクラミジア遺伝子の情報学的な機能推定とその実験的証明を基盤として、クラミジアのユニークな感染増殖サイクルに関わる遺伝子のマップ化を進めている。例えば、DNA マイクロアレー法や定量的PCR法により、外膜タンパク質遺伝子群は遺伝子の多くが高い発現を示し、封入体膜タンパク質遺伝子では半数のみが発現することを確認した。他の遺伝子についても発現プロファイルを解析している。クラミジアのゲノム中に存在する約1,000遺伝子のうちおよそ50は細菌の遺伝子ではなく真核生物の遺伝子に類似すると分類される。そのうち、クラミジアのヒストン類似タンパク質 (Hc1) とヒストンメチル化酵素類似タンパク質 (SET) は感染サイクルの後期おこるRBからEBへの形質変化を担うと考えられ、実験的にクラミジアのSETがHc1をメチル化することとそれらの遺伝子発現時期が一致していることを証明した。また、情報解析的に重要な真核生物型の封入体膜タンパク質と予想された産物が実際に封入体膜状に局在し、感染時において宿主のアポトーシス制御に関与することが明らかとした。クラミジアのゲノム DNA 配列決定後の研究として、クラミジアの比較ゲノム解析に基づいたクラミジアの病原性・感染機構に関わる遺伝子マップの整理を進めるとともに、抗クラミジア薬やアポトーシス誘導遺伝子を用いた抗がん剤、動脈硬化抑制剤の開発に向けた基礎的研究を行っている。また、国内外の多くの研究者と連携し、肺炎クラミジアの検査試薬やクラミジアワクチンの開発を進めている。さらに、クラミジアと同様に偏性細胞内寄生性細菌である日本紅斑熱病原菌リケッチャ・ジャポニカなどのゲノム DNA 配列解読し、比較ゲノム解析によって細胞内寄生性としての病原性の解析を進めている。本感染症学会においてはこれまでの研究成果と今後の展開を紹介させていただき、ご議論いただきたい。

### シンポジウム3

#### ノロウイルス感染症の最前線

東京大学大学院医学系研究科・医学部国際保健学  
専攻国際生物医科学講座<sup>1)</sup>、国立病院機構東京医療センター小児科<sup>2)</sup>

牛島 廣治<sup>1)</sup> 岩田 敏<sup>2)</sup>

カリシウイルス科に属する小型のRNAウイルスであるノロウイルスは、カキをはじめとする二枚貝などが原因となる食中毒の原因ウイルスとして知られていますが、感染力が強く、少量のウイルスの経口摂取によっても感染して急性胃腸炎を発症するため、ヒト-ヒト伝播による家族内・施設内感染が大きな問題となっております。また最近では、絨毯等に付着した患者の吐物が塵埃となって空気中に漂い、その場に居たヒトが急性胃腸炎を発症した事例があることから、感染経路として接触感染以外に空気感染 (塵埃感染) も考慮しなければならないとされています。さらにノロウイルスは60℃程度の加熱、胃液酸度 (pH3) や飲料水に含まれる程度の低レベルの塩素、通常手指等の消毒に頻用されるアルコールや塩化ベンザルコニウムに対し

で、それぞれ抵抗性を示すことから、感染制御上きわめてやっかいなウイルスであり、施設毎の感染対策が行われているにもかかわらず、毎年高齢者施設や病院など施設内でのアウトブレイクが報告されているのが現状です。一方ノロウイルス感染症の病原診断は、従来糞便の電子顕微鏡による観察、PCR法によるウイルスゲノムの検出などにより行われていましたが、最近イムノクロマト法を用いた迅速診断キットが発売され、日常臨床や感染制御への利用が期待されています。

本シンポジウムでは、ノロウイルス感染症についてこれまでに解明されている点について、基礎、疫学、検査、臨床のそれぞれの立場から4名の先生方に解説していただき、問題点と今後の対策について考えていきたいと思えます。大勢の会員の皆様のご参加をお待ちいたしております。

### 1. ノロウイルス感染症の基礎

#### 国立感染症研究所ウイルス第2部

片山 和彦

1972年、アメリカのオハイオ州ノーウォークの小学校で発生した非細菌性急性胃腸炎の集団感染事例の検体から、ノロウイルスがその姿を電子顕微鏡によって捉えられて以来、すでに30年以上の月日が流れた。2002年に国際ウイルス命名委員会(ICTV)によりノロウイルス(Norovirus, NoV)と正式に命名されて以来、広く知られるようになり、昨今では冬季非細菌性急性胃腸炎やウイルス性食中毒の代名詞となるほど、知名度が上がっている。しかし、ノロウイルスの基礎研究は、その鍵となる培養細胞によるウイルスの増殖システム、感染モデル動物が存在しないことなどの理由により、研究者の努力にもかかわらず遅々として進んでいない。

近年、ノロウイルスに最も近縁なウイルスとして、マウスに感染するマウスノロウイルス(mNoV)が発見された。このウイルスはマウスの培養細胞を使い、増殖可能であるため、ノロウイルスの感染増殖モデルとして盛んに利用されている。また、最新のテクニックを駆使した取り組みにより、ヒトのノロウイルス(hNoV)のリバースジェネティクス、ジェノムレプリコン及び培養細胞を用いた増殖系は目覚ましい発展を遂げつつある。特に、メキシコのカンクーンで行われた第3回国際カリシウイルス会議では、数多くの研究成果が発表された。

本演題では、2006年から今年にかけて発表されたノロウイルスの増殖系に関する新知見を交え、ノロウイルスの細胞吸着から侵入、そしてウイルスの複製と増殖に至るライフサイクルについて概説する。また、昨年、我々と米国ベイラー医科大学Dr. Estesラボとの共同研究から得られた、NoVのリバースジェネティクスシステムについても紹介する。

### 2. ノロウイルスの疫学

#### 国立感染症研究所感染症情報センター

西尾 治

ノロウイルスは1997年に食中毒病因物質に加えられたことから、食中毒を起こすウイルスとの認識が強く、感染症は軽視されていた。ところが、2004年末から2005年の初めに、ノロウイルスによる感染性胃腸炎集団発生が高齢者特別養護施設において全国的に多発し、社会的にも大問題となった。当時、ノロウイルスが聞きなれなく、新たに出現したウイルス、殺人ウイルス如きの誤った情報が一部で言われた。2006年10月からノロウイルスによる流行が始まり、11月から12月にかけて、感染症発生動向調査で、全国の約3,000カ所の小児科からの感染性胃腸炎の報告数は過去10年間の最大で、例年に比べ1.6倍であった。同時期に小児科、学校、高齢者施設等でノロウイルスによる感染性胃腸炎のヒト-ヒト集団発生および食中毒事件が全国的に多発し、共に過去最大となった。国立感染症研究所・感染症情報センターに地方衛生研究所から2006年から2007年8月までに報告されたノロウイルスが検出されたのは1,226事例である。事例の推定感染経路は人-人伝播が疑われるものが754事例、食品媒介が疑われるものが236事例、感染経路が特定できず不明のものが236事例であった。2006年に厚生労働省に届けられたノロウイルスによる食中毒事件数は499件で、全体の32%を、患者数は27,616名で過去最大であり、全体の71%を占め、共に第1位であった。患者数が500人以上の食中毒事件は6件で、いずれもノロウイルスが病因物質で、5事例は弁当、1事例は学校給食であった。ノロウイルスの人-人感染症の集団発生は嘔吐物を介する事が多く、食中毒事件はノロウイルス感染者の手洗い不足で、食品を素手で触ることにより発生している。ノロウイルス感染症と食中毒は表裏一体であり、感染症と食中毒の両面からの対策が必要である。

### 3. ノロウイルス感染症の診断

#### 藍野学院短期大学藍野健康科学センター

沖津 祥子

ノロウイルス感染症の診断には多くの急性期感染症の診断と同様にウイルスを検出する必要がある。ノロウイルス検出法はウイルスの多様性とウイルス培養ができないこと、そしてノロウイルスの強い感染性のために微量のウイルスを測定する必要があることから開発が遅れた。ヒトに感染するノロウイルスは主としてgenogroup IとII(GI, GII)に分類され、GIとGIIはそれぞれがさらに複数のgenotypeに分類されている。このgenotype分類はノロウイルスのゲノムの3つのORFのうちカプシド蛋白をコードするVP1の核酸配列を基に行われ、この分類はウイルス抗原の特異性とも関連している。検出は古くは電子顕微鏡による観察に始まったが、現在はウイルス遺伝子の検出方法とウイルスの抗原蛋白を検出方法が行われている。1)ウイルス遺伝子の検出法：現在の主たる方法はRT-PCR法である。ノロウイルスはRNAウイルスであることから、検体からウイルスを抽出後、逆転写反応を行いORF1と2にまたがった最も保存された領域を増幅する方法で検

出を行う。さらに感度が求められる場合には2nd PCR法やreal-time PCR法が用いられる。流行疫学研究のため、また感染源の特定のためなどに流行株のgenotypeを調べたり、変異を調べたりする場合には、配列決定を行う。しかし、RT-PCR法には高価な機械と試薬、熟練した技術が必要であり、また時間もかかる。そのためより迅速、簡易で一度に大量処理できる方法が求められている。その解決手段としてRT-LAMP(RT-loop-mediated isothermal amplification)法やTRC(Transcription reverse transcription concerted reaction)法、Ampdirect法、NASBA(Nucleic acid sequence-based amplification)法などによるキットが発売されている。これらの方法は等温で核酸増幅を行うことができる(RT-LAMP法、TRC法、NASBA法)、抽出過程の簡易性(Ampdirect法)、判定の容易さ(RT-LAMP法、NASBA法を用いたスィフトジーン)などの特徴がある。しかし、これらの方法では核酸の抽出を行う必要がある。このためある程度の時間(1時間から4時間)が必要である。2) ウイルス抗原の検出法: ノロウイルス蛋白抗原を検出する特異抗体を作製するために、カプシド蛋白のみをbaculovirusに発現させたウイルス様粒子を作製し、免疫抗原として用いる。この方法で得た抗体を利用した酵素抗体法のキットが販売されている。大量の検体の処理ができるという利点があるもののRT-PCR法に比べて感度が低く、検体処理から検出まで3時間ほどかかるとともに特殊な機械の準備が必要である。そこで迅速・簡易で、被験者の傍らで検出できるイムノクロマトグラフィ法による検出法が開発された。この方法では30分以内で検出可能であり、特別な機械を必要としない。最も高頻度で検出されるGII/4とGII/3 genotypeと反応するモノクローナル抗体を利用したキットが研究用試薬として販売されている(アイピーノロ)。一方、我々の研究室では複数のgenotypeに対するpolyclonal抗体を組み合わせ、より広範なgenotypeに対応できるキットも開発中である。研究が進むにつれ、ひとつのgenotypeがさらに多様なクラスターに分類できることが指摘されており、一方、組換えウイルスや点変異が数多く発見されている。免疫学的検出法ではこのようなウイルスの変異に伴う抗原性の変異を追跡調査することが必要である。

#### 4. ノロウイルス感染症—その感染対策—

慶應義塾大学医学部小児科、慶應義塾大学病院感染対策室

新庄 正宜

2005年11月、小児A病棟で、医療従事者4名と患者2名が同日に嘔吐し、胃腸炎を発症した。その後、A病棟乳児室、離れた小児B病棟においても、胃腸炎患者が発生した。経過中、新入院患者の予期せぬ発生もあり、終息までに2カ月を要した。胃腸炎事例は合計81件(医療従事者28、患者家族53)。吐物や便検体31検体中21検体から、PCRでノロウイルスが検出された。感染経路として、食中毒は否定的であった。

本事例のようなノロウイルス感染症対策の問題点として、1) ノロウイルスは感染力が強く、標準あるいは接触予防策だけでは対応しきれないこと、2) 別の理由で入院した患者が、突然病棟内で発症し、しばしば共有スペースで嘔吐すること、3) できる限りの感染対策を実施していても、わずかな二次発症があると終息せず長期に対応し続ける必要があること、などが挙げられる。

1) に関して、ノロウイルスは微量でも感染する点が重要である。また、接触感染だけでなく、排泄物、主に吐物のしぶきに含まれる感染性粒子を吸い込むことによっても感染する。この粒子は1m以上舞い上がることもある。

2) に関しては、「胃腸炎」の診断で入院してきた患者に対しては、あらかじめ個室収容などの対応が可能であるが、別の理由で入院してきた患者(とくに小児患者)に対しては、患者が流行期入院前に感染し院内で発症する可能性を考えると、対応が困難である。廊下などで突然嘔吐した場合には、速やかに感染拡大する可能性がある。

3) に関しては、100%の感染対策はないため、わずかな二次発症からじわじわと感染が拡大し、終息しづらい傾向にある点が挙げられる。一方、感染対策を行わないと一気に感染が拡大し早期に終息するようにみえるが、再び感染源が持ち込まれた場合には同様のことが感受性者の間で繰り返される。また、今回、「最後の院内発症患者の胃腸炎症状が改善してから最低4日が経過していること」を終息と定義したが、移植後の免疫不全者が一度罹患すると、数週間にわたり下痢しつづけるため、この基準では終息に至らないことがわかった。このため、翌年から「最後に患者が発生してから、最低4日が経過していること」とした。すなわち、「潜伏期の2倍程度様子をみて次の発症がなければ、感染対策はとれている」、という意味である。

当院、とくに小児病棟では、このノロウイルスの事例を契機に感染対策を強化した。一般的にいわれている感染対策に加え、家族への指導や医療従事者への教育の強化、面会患者の感染症状のチェック(連日)の実施、マスク着用基準の強化(同一病棟で同一疾患が複数発生した場合には医療従事者全員が常時マスクを着用)を行った。2006年度には、2005年度に見られたような大きな院内流行はなかった。さらに、2007年度からは、次亜塩素酸、ガウン、手袋、ビニール袋、布などの入った容器を病棟に設置し、突然の嘔吐患者に対処できるようにした。

ノロウイルスによる院内感染拡大を食い止めることは非常に困難であるが、日頃から医療従事者や家族へ教育すること、院内発症をいち早く察知しすみやかにウイルスの感染経路を遮断すること、が大切である。

#### シンポジウム4

##### 感染症の迅速診断法の新しい展開

岐阜大学大学院医学研究科再生分子統御学講座病原体制御学分野<sup>1)</sup>、東北大学大学院内科病態学講座感染制御・検査診断学分野<sup>2)</sup>

江崎 孝行<sup>1)</sup> 平湯 洋一<sup>2)</sup>



PCR法を用いた遺伝子増幅による感染症の迅速診断が臨床応用されるようになって10年以上が経過する。PCR法による感染症の迅速診断は、その原理からは多くの微生物に適応可能であり大いに期待されたものの、現実には抗酸菌（結核菌群およびMACのみ）、淋菌、クラミジアなどの限られた細菌、および一部のウイルスを検出するシステムが保険収載されているのみである。

近年、感染症の迅速診断法は、遺伝子増幅と増幅産物をリアルタイムに検出するreal-time PCR法やPCR法以外の遺伝子増幅法を用いた遺伝子検査法、およびイムノクロマトグラフィーを用いた簡便な抗原検出法に二極化しつつある。

real-time PCR法は通常のPCR法と比較して、電気泳動が不要でより簡便でより早く、増幅結果をリアルタイムに観察でき、かつ定量的な解析が可能である。また、multiplex PCR法を組み合わせ、複数の遺伝子を1回の反応で検出することも可能である。たとえば、特定の感染性微生物の定量的検出に加え、薬剤耐性の情報が同時に得られれば、感染症の初期治療における薬剤選択に極めて有用である。一方で、想定外の病原体も検出できるbroad-range PCR法などによる網羅的解析も注目されている。

このような背景をもとに、「感染症の迅速診断法の新しい展開」のシンポジウムの座長を拝命した。シンポジウムの企画に際しては、この分野に精通した、臨床微生物、基礎細菌学などの4名の専門家をシンポジストとして厳選し、呼吸器感染症、腸管感染症、敗血症などの全身性感染症を中心に、各々の立場から最新の感染症の迅速診断法についての知見を発表して頂く。

まず、長崎大学の柳原克紀先生に、「呼吸器感染症における薬剤耐性菌の遺伝子診断」のタイトルで、大学病院で微生物検査室を指導する感染症専門医の立場から現在の感染症の迅速診断の問題点を明確にして頂いた後に、肺炎球菌の定量的検出および薬剤耐性の迅速な遺伝子診断を中心にお話し頂く。

次に同じ呼吸器感染症をテーマに、山口大学の福永肇先生から、「マイクロダイセクションを用いた喀痰中の病原体遺伝子解析」のタイトルで、気管支肺胞洗浄液などの呼吸器材料中において細菌を貪食した炎症細胞をマイクロダイセクション法で取り出し、微小サンプルからの肺炎の原因微生物をマイクロアレイで検出する方法についてお話し頂く。

さらに、島根県保健環境科学研究所の福島博先生からは、「細菌性食中毒のReal-time PCR法による網羅的迅速スクリーニング」のタイトルで、食中毒の原因菌8菌種を網羅した迅速スクリーニング法について、実際の事例における有用性を含めてお話し頂く。

最後に岐阜大学の太田清文先生から、「全身感染症の迅速遺伝子診断法」のタイトルで、種々の遺伝子診断法を駆使した全身感染症の迅速診断法について、実際の臨床例における有用性を含めてお話し頂く。

本シンポジウムにより、感染症の迅速診断の現状および今後の方向性・展望が明らかになるものと思われ、会場の先生方との積極的なディスカッションを期待したい。

## 1. 呼吸器感染症における薬剤耐性菌の遺伝子診断—肺炎球菌を中心に—

長崎大学医学部付属病院検査部

柳原 克紀

肺炎に代表される呼吸器感染症は臨床現場で遭遇することが多い疾患である。抗菌薬療法の進歩にも関わらず、依然として死亡率が高い危険な感染症でもある。呼吸器感染症は高齢になるほど罹患率ならびに死亡率が高いことが知られており、超高齢社会を迎える我が国ではますます重要となる。呼吸器感染症を惹き起こす代表的な原因菌は肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリス、ブドウ球菌ならびに緑膿菌であり、いずれもグラム染色で容易に診断可能である。また、肺炎球菌の尿中抗原や喀痰抗原の検出も迅速診断法として有用である。これらの迅速診断法に基づく、適切な標的治療（pathogen-directed therapy）を実施することが必要であり、ガイドラインにも推奨されている。一方、呼吸器感染症では、ペニシリン耐性肺炎菌（PRSP）などの薬剤耐性菌の増加が問題となっている。1990年以降、PRSPは急増し、現在では肺炎球菌全体の60%程度となっている。マクロライド耐性菌は70~80%を占め、その多くが*ermB*遺伝子を有する高度耐性株である。これらを克服すべくレスピラトリーキノロンが上市されたものの、ニューキノロン耐性菌も増加傾向にある。肺炎球菌の多剤耐性化はきわめて深刻であり、グラム染色による原因菌の推定だけでは適切な抗菌薬を選択できない可能性がある。広域抗菌薬が使用される傾向にあり、さらに耐性菌を誘導してしまうことが懸念されている。このような状況で、臨床診断や適切な化学療法の推進に貢献できる遺伝子診断法を開発中である。喀痰などの臨床検体を用いて、real-time-PCR法を用いて肺炎球菌の定量を実施したところ、培養検査とほぼ同等の成績が得られた。 $\beta$ -ラクタム薬耐性に関与するペニシリン結合蛋白遺伝子の変異（*pbp1a*, *2b*, *2x*）、マクロライド耐性に関わるリボソームのメチル化（*ermB*）と薬剤排出ポンプ遺伝子（*mefA*）ならびに肺炎球菌のキノロン耐性に関わる遺伝子変異（Quinolone Resistance Determining Region (QRDR)）の検出は数時間以内に可能であった。これらの成績から、喀痰中の肺炎球菌定量と薬剤耐性遺伝子の検出を併せて行うことで抗菌薬選択に大きく貢献できることが示唆された。また、インフルエンザ菌や緑膿菌の耐性化も呼吸器感染症治療における大きな問題である。インフルエンザ菌では、 $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌（BLNAR）が著しく増加しており、最近ではインフルエンザ菌全体の約30~50%を占めている。また、ニューキノロン耐性菌による症例も散見されており、今後増加していくことが懸念される。緑膿菌は、メタロ $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌や多剤耐性菌（MDRP）による院内肺炎は致死率が高く、迅速診

断に基づく適切な対応が求められる。これらの耐性菌に対しても、定量と耐性遺伝子を検出する real-time PCR を用いた迅速診断法を開発中である。このように、呼吸器感染症の遺伝子診断は大きな期待が寄せられている。解決すべき点として、非特異的 PCR 反応や PCR 阻害等の一般的な問題に加え、喀痰中の常在菌が有する耐性遺伝子の混入など呼吸器感染症特有の問題が挙げられる。遺伝子検査の導入については機器の必要性や高いコストを問題とする意見があるものの、耐性菌抑制効果や薬価などを加味して総合的に評価すると有用性の方が勝るかもしれない。呼吸器感染症分野では、耐性菌が蔓延しているため、治療に難渋する症例が多い。遺伝子検査を臨床応用することで耐性菌を迅速に診断し、適切な抗菌薬療法ができるものと期待される。本講演では、「呼吸器感染症における薬剤耐性菌の遺伝子診断」の現状と展望についてお話し、会場の先生方のご意見をお伺いしたい。

## 2. マイクロダイセクションを用いた喀痰中の病原体遺伝子解析

山口大学大学院医学系研究科ゲノム・機能分子解析分野

福永 肇, 水野 秀一, 白井 睦訓

肺炎はわが国だけで年間 10 万人の死因である。この疾患が 21 世紀になっても原因不明のまま治療が行われ、医療費が浪費されていることは早急に対処される必要がある。現在、肺炎原因菌検出のために用いられるサンプルは喀痰がほとんどであるが、口腔を経由して喀出されるために口腔常在菌による汚染が避けられない。このため喀痰サンプルを用いた培養検査における肺炎原因菌決定には、培養菌数と食食像が重要視されている。一方、迅速な感染症診断のために遺伝子増幅法を用いた体外診断薬が使用されているが、網羅的で定量性のある肺炎診断薬は存在しない。そこで我々は、肺炎患者の喀痰サンプルからの遺伝子抽出物を用いて、キメラプライマーとユニバーサルプライマーによる定量的マルチプレックス PCR で増幅法を考案し、肺炎原因菌 10 菌種が鑑別できるマイクロアレイで検出を行った。また、喀痰から口腔常在菌を除去することはできないが、喀痰に含まれる白血球細胞の内部にある細菌遺伝子は肺炎原因菌の可能性が高いと思われるため、グラム染色した喀痰塗抹標本に認められる白血球や炎症細胞をレーザーマイクロダイセクション法で取り出し、その微小なサンプルから遺伝子抽出したもので同様に肺炎原因菌遺伝子の検出を試みた。また、PRSP、BLNAR などの薬剤耐性遺伝子の検出を行い培養なしで耐性菌の迅速診断が実現できるかについて検討を試みた。それら成果を報告する。

## 3. 細菌性食中毒の Real-time PCR 法による網羅的迅速スクリーニング

島根県保健環境科学研究所

福島 博

食中毒集団発生時における微生物検査の目的は、その事

件の疫源を迅速かつ正確に検出し、その後の二次感染の発生および再発を防止するための的確な情報を提供することにある。集団事例では患者便や推定原因食品などが採取され、原因微生物が検査されるが、細菌性食中毒の検査は長時間にわたる煩雑な分離・同定作業を必要とするため、これまで検査法の改良をはじめ検査時間の短縮が試みられてきた。1990 年代に入り糞便からの食中毒菌の検査に PCR 法が、近年ではリアルタイム PCR 法が糞便だけではなく推定原因食品からの迅速検出に応用されるようになってきた。多くの菌種を対象とする細菌性食中毒検査では安価で簡便に同時検出できる方法が理想的であり、リアルタイム PCR 法は既存の分子生物学的迅速検査法のうちでこの目的に最も適している。リアルタイム PCR 法には二本鎖 DNA に特異的に挿入（インターカレート）して蛍光を発する色素（SYBR green）を用いる方法と、特異的な DNA 配列に蛍光色素を結合させた TaqMan プローブを用いる方法が広く用いられている。2001 年の炭疽菌によるバイオテロを契機に配備された LightCycler (Roche) の有効利用を目的に、食中毒菌の網羅的迅速スクリーニングシステムを開発した。食中毒の急性期患者 5 名の糞便（10 倍懸濁液）から QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen) を用い DNA を抽出し、食中毒菌 8 菌種を Duplex SYBR Green I PCR で 2 時間以内に検査し、次いで他のセットで陰性確認を行った。PCR 反応ガラスカピラリー中の DNA 量は糞便中の約 1/40,000 となり、本法の検出感度は  $10^4 \sim 10^6$  cfu/g であった。食中毒患者の急性期糞便には  $>10^6$  cfu/g の食中毒菌が含まれており、少量菌を保菌する健康保菌者との鑑別が容易であった。これまでにノロウイルス感染を除く食中毒または集団感染の 22 事例中、原因不明の 1 事例を除く 21 事例から食中毒菌が検出された。近年の食品媒介性疾病の増大に対応し、食の安全・安心の確保のため、食品媒介性微生物の迅速検出法の開発が望まれ、食品や環境材料からの病原微生物の検出法が検討されてきたが、食品中の大量で複雑なマトリックスやそこに生存する大量の微生物叢の中から少量の食中毒菌を検出することは極めて難しい。これまで、DNA ハイブリダイゼーションや酵素免疫法などが様々な方法が試みられたが、その検出菌量は最も効率がよいものでも  $10^3 \sim 10^4$  cfu/g で、推定原因菌の確証には更に増菌培養を必要とし、より優れた分別・濃縮技術の開発が期待されている。我々はその一方法として食品中の食中毒菌をろ過と低速および高速遠心で濃縮した後、密度勾配用媒体の Percoll (Amersham) を用いた浮遊法による食品マトリックスの除去と沈澱法による標的菌の分別・濃縮を食品の搬入後 2 時間以内に終了し、定量 SYBR Green I PCR 法により  $10^1 \sim 10^3$  cfu/g の食中毒原因菌を 1 時間以内に検出するシステムを開発した。食中毒 5 事例で推定食品の検査を行い、黄色ブドウ球菌による 2 事例で遺伝子を検出し、菌を分離したが、カンピロバクターによる 1 事例では  $-20^\circ\text{C}$  保存された食品から遺伝子のみが検出された。少数菌の暴露が推測される *astA* 陽性大腸

菌などの感染型食中毒 2 事例の検食からは遺伝子は検出されなかった。以上のことから、食中毒の急性期患者の糞便に排泄される  $\geq 10^6$  cfu/g の原因菌を Duplex SYBR Green I PCR 法により 2 時間以内に特定し、食品中で増殖し産生される毒素や大量菌の摂取により発生する毒素型および中間型食中毒と潜伏期間の短い感染型食中毒では、並行して推定原因食品から原因菌を分別・濃縮し、SYBR Green I PCR 法または TaqMan PCR 法により 1 時間以内に原因菌を検出することが可能である。しかし、少量菌(約  $10^1$  cfu/person) 摂取で潜伏期間が長い感染型食中毒においては、リアルタイム PCR 法により食品から原因菌を直接検出することは難しく、検査には増菌培養が必要である。

#### 4. 全身感染症の迅速遺伝子診断法

岐阜大学大学院医学系研究科

大楠 清文, 江崎 孝行

感染症の原因微生物検索における遺伝子学的診断法には、1. 臨床材料から直接、病原体に特徴的な遺伝子領域や病原因子に関わる遺伝子を検出する、2. 培養にて分離された菌株の菌種同定、もしくは病原因子や耐性遺伝子を検索する、の 2 つに大別される。前者の臨床検体から分離培養を経ることなく感染症の病原体を検出する系において、演者らは、全国の病院から培養法や免疫学的抗原検出法ほかの日常検査法で診断できなかった症例の検体解析を依頼されている。2007 年 11 月末までに約 180 症例の臨床検体を精査してきた。解析を依頼してきた背景を以下の a~e の 5 つのカテゴリーに分類して、代表的な症例を簡単に紹介したい。

##### a. 抗菌薬投与後の細菌性髄膜炎の病因診断

解析依頼の約 50 検体が塗抹、培養検査、迅速抗原検出にて診断がつかなかった細菌性髄膜炎疑いの症例であった。このようなケースでは、発症年齢や臨床経過も考慮しながら解析にあたるが、基本的にはインフルエンザ菌 b 型 (Hib)、肺炎球菌、GBS、大腸菌、リステリア菌、そして髄膜炎菌の 6 菌種に特異的な遺伝子の検出を考慮する。さらに、これら想定される菌種以外の細菌をカバーするために、どんな細菌でも 1 組のプライマーで検出できる broad-range PCR も同時に実施している。Hib 16 例、肺炎球菌 5 例、GBS 2 例、大腸菌 2 例が検出されて病因診断に至った。その他、解析手法の面から特筆すべきは、2 症例は *Streptococcus constellatus*, *Bacteroides fragilis* が各々起炎菌であったが、これらは broad-range PCR にて陽性、この DNA 産物をシーケンス解析して菌種を特定できたことである。この 2 症例は髄液の遺伝子解析による検出菌種の報告実施後に前者では中耳腔と髄腔との交通が示唆され、後者には腰仙部に先天性皮膚洞の存在が判明した。

b. 抗菌薬投与後あるいは投与中で培養陰性 (髄膜炎以外の病態)

感染性心内膜炎 (IE) : 僧帽弁の疣贅から broad-range PCR で黄色ブドウ球菌の遺伝子を検出。さらに *mecA* 遺伝子を検出する PCR では陰性であったため、MSSA の可能

性がきわめて高いと報告。その他の IE 症例では同様の解析法にて僧帽弁の疣贅から *Corynebacterium amycolatum* 検出 1 例, *Streptococcus mitis* 検出 1 例, 三尖弁から *S. sanguinis* 検出 1 例。

##### c. 細菌/真菌感染が疑われるも培養陰性

先天梅毒: 緑白色の混濁した羊水のグラム染色にて好中球が多数観察されるも培養検査も陰性とのことで精査依頼。前述の細菌性髄膜炎惹起の可能性のある 6 菌種はすべて陰性。同時に実施した broad-range PCR で増幅産物が得られ、シーケンス解析した結果、*Treponema pallidum* であることが判明。

d. 染色鏡検で細菌が観察されたが培養で生えてこない  
腹膜炎: 腹腔膿汁のグラム染色にて陰性桿菌が多数観察されるも培養陰性。*Prevotella melaninogenica* が検出・同定された。

##### e. ウイルス感染症の診断

新生児ヘルペス: 血清から HSV-1 の DNA を検出。その他、帯状疱疹後の髄膜炎症例にて VZV の DNA を髄液から検出。

上述の症例以外には、解析対象として検体そのものではないが (菌株そのものともいえない)、血液培養陽性のカルチャーボトルから適切な培地に継代培養しても発育しなかった 8 症例では、Hib (喉頭蓋炎 1 症例)、肺炎球菌 (敗血症 1 例)、淋菌 (播種性淋菌感染症 1 例)、*Mycobacterium kansasii* (敗血症 1 例)、*Campylobacter fetus* subsp. *fetus* (敗血症 1 例)、*Helicobacter cinaedi* (敗血症 3 例) が検出・同定され診断が可能となった。

以上、実際に経験した臨床検体の解析症例を提示しながら感染症診断における遺伝子解析技術の適応について紹介した。塗抹、培養検査、抗原検出法を主体とした日常検査の結果を中心として診断を行いながら、遺伝検査を活用するのはどのような症例もしくは臨床経過であるかを適切に判断したうえで、外注ラボやしかるべき研究室を利用すれば診断率の向上につながるであろう。

#### シンポジウム 5

##### ヒトと動物の共通感染症にどう対処するか? 現状と将来展望

東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門<sup>1)</sup>、国立感染症研究所ウイルス第一部第五室<sup>2)</sup>

渡辺 彰<sup>1)</sup> 岸本 寿男<sup>2)</sup>

ヒトが罹患する感染症の殆どが本来は動物の感染症であり、ヒトと動物との間で互いに感染・伝播を繰り返すものも多い。一方、ヒトの世界でのみ流行する感染症は数少なく、天然痘ウイルスや髄膜炎菌などわずかな病原微生物のみがヒトの世界で細々と生き長らえていたが、根絶は容易とも言える。存在を把握し易いヒトのみが防疫の対象だからである。ところで今日、ヒトと動物の共通感染症 (= 人獣共通感染症) の範囲は広く考えられてはいない。直接の感染源並びに感染経路がもっぱら動物由来である場合のみを指すからであるが、本来ヒトの感染症は動物由来である

ことを忘れてはならない。さて、狩猟採取時代のヒトが動物の感染症に罹患する機会は少なく、流行してもその規模は小さかった。山野を駆け巡って仕留めた動物がたまたま感染症に罹患していて、しかもヒトがその感染症に感受性を有する場合のみ感染・発症が起こるものの、この時代のヒトの集団の規模は小さく、その感染症はせいぜい数家族に広まるだけであった。ところが、ヒトが動物を飼い慣らし家畜化して遊牧生活に入るとヒトの集団の規模は大きくなる。さらに農耕技法を習得して定住生活に入ると集団の規模はさらに大きくなり、しかも殆どの場合、家畜化した動物を各家族が飼育するようになった。さらには酪農専門業者も現れた。動物とヒトが接触する機会は昔の狩猟採取の時代よりむしろ増えたのである。ヒトが家畜化し得た動物の種類は意外と少ない。多く飼われているのは牛、馬、豚、羊、山羊の5種類のみであり、鳥類では鶏、鴨、程度である。ペット(愛玩動物)とし得た動物はもっと少ない。犬や猫、数種類の鳥類を数えるのみである。それでも数多くの感染症がヒトの世界に持ち込まれた。ところが近年では、海洋生物を含めて種々の動物を家畜化しようという動きが盛んであり、ペットの種類は爬虫類などを含めて多種類を数えるようになった。近代になるほど動物の感染症がヒトの世界に持ち込まれる機会は多くなっており、現代では新興・再興感染症のかなり大きい部分を占めるようになってきている。このような現状を踏まえ、今総会の富岡会長のご推挙もあってこのシンポジウム「ヒトと動物の共通感染症にどう対処するか? 現状と将来展望」が企画されたのであるが、今回は時間の制約上、4名のシンポジストに講演をお願いすると共に、近年わが国でも増加しているペットからの感染症を主な対象としてシンポジウムを進めることとした。山田章雄先生からは、「ヒトと動物の共通感染症の現状と課題—特に愛玩動物からの感染症—」と題して総論的なお話を頂く予定である。社会生活が裕福となる一方で対人関係のストレスもあってペットを飼う現代人が増えているが、人獣共通感染症にはなかなか思いが至らず、思わぬ感染症に罹患している例が多い。その現状と課題について触れていただく予定である。高橋 洋先生からは「Q熱」についてお話をいただく。欧米では既に70年前から知られているが、わが国で認知されてからはまだ10年少々である。診断面の困難性が大きい、その問題点と展望について述べていただく予定である。安藤秀二先生からは「オウム病の現状と課題」について述べていただく。市中肺炎の中でも比較的重症化し易い同症は代表的な人獣共通感染症であり、豊富な知見を紹介していただく予定である。丸山総一先生からは「猫ひっかき病の現状と課題」についてお話をいただく。AIDS患者の増加に伴って実態が解明されてきた古くて新しい病気であるが、その最新知見を紹介していただく予定である。シンポジウムでは活発なディスカッションを期待したい。

#### 1. ヒトと動物の共通感染症の現状と課題—特に愛玩動物からの感染症—

平成20年9月20日

国立感染症研究所獣医科学部

山田 章雄

英語の Zoonosis に対応する日本語表現は動物由来感染症、人獣共通感染症、人畜共通感染症あるいはヒトと動物の共通感染症などと様々であるが、国際機関の定義では自然の状況においてヒトと脊椎動物が罹患する感染症とされている。動物との接触で病を発することはかなり古くから認識されており、人類が狩猟生活、更に動物を家畜化したことにより、様々な動物の微生物がヒトへのスピルオーバーが起きたと考えられている。中にはその後ヒトに馴化したためヒト以外の動物には最早感染できなくなった病原体も存在する。ヒトに病気を起こす病原体の61%は Zoonosis であるとされており、その97%は動物が本来の保有宿主動物である。また、新たに出現した感染症やかつて存在していたものが近年増加傾向にあるような感染症は新興再興感染症と総称されるが、その75%は動物由来感染症であるとされている。愛玩動物からの感染症を考えると、対象となる動物の中心はヒトと生活をともにしているイヌ、ネコ、トリなどが挙げられる。イヌやネコは家畜化されてからの歴史が長く、どのような感染症を有しているかについて知識の蓄積がある。しかしながら、近年の動物とのつきあいかたの変容によって、これら身近な動物からの感染症についても罹患する機会が増したり、あるいは罹患した場合に重症化する可能性が高まったりという状況がある。一方、海外の野生動物をペットとして飼育する愛好家も依然として存在する。これは我が国にとどまらず世界的な傾向であり、年間3億5000万匹(200億USドル相当)の生きた動物が世界中で取引されており、その1/4が非合法的に行われているといわれている。様々な人間活動により生じる生態系への干渉が、Zoonosisの新興感染症としての出現を加速しているが、野生動物の商取引も新興感染症発生を助長する可能性がある。このような視点からの Zoonosis 対策が重要であると思われる。

#### 2. 国内における Q 熱の現状と将来展望

坂総合病院呼吸器科

高橋 洋

【Q熱について】Q熱は、臨床医にとって「診断しにくい病気」「見逃しやすい病気」であることが英文の総説にはほぼ例外なく記載されている。この理由としては、1)非常に多彩な病型を呈する、2)症状や検査所見が非特異的であり、刺し口や皮疹などの特徴的な診断指標を有しない、といった点が臨床的には重要とされている。また疫学的な本疾患の特徴である、3)保菌動物が単一でなく多岐にわたる、4)エアゾルを介した経気道感染が成立するため発症背景としての動物との濃厚な接触機会は必須ではない、という点も、臨床側からみると病歴聴取時に動物由来感染症である可能性を積極的に考慮すべきかどうか的を絞りにくい一つの要因となっている。さらに国内の状況に限って言えば、診断上の問題点として、5)検査可能な施設が限られており、疑ったとしても簡単に検査できる状況

にはない、6) 迅速診断が困難である、といった点も現実問題として重要である。

【国内における Q 熱の現状】国内における Q 熱の発症状況としては、まず呼吸器領域に関してはこれまで宮城、岡山、千葉などのいくつかの地域、施設において Q 熱の疫学調査が試みられている。それらの成績をみていくと、国内における Q 熱肺炎の頻度は、積極的に検査を行った場合には欧米の成績と同様に市中肺炎の 1~2% 程度を占めているものと推測される。当院では過去 7 年間にわたって PCR 法も含めてかなり積極的に Q 熱肺炎の検査を施行してきたが、Q 熱肺炎の確定診断例はこの間に 12 例見いだされており、頻度的には同期間内における市中肺炎入院例のうち 2% 弱を占める結果となっている。一方では、呼吸器感染症以外の肝炎、不明熱、心内膜炎などの病型に関しては積極的な疫学調査を試みることが困難なこともあってか散发発症例の報告が中心となっており、したがって具体的な発症頻度などの情報に関しては未だ不明の点も多く残されている。我々がこれまで検討してきた範囲内の成績に限れば、肝炎症例に関しては、原因未確定の肝機能障害をきたした症例 70 例の保存血清を用いて Q 熱症例の検索を試みた成績では、70 例中 3 例が抗体価高値であり Q 熱肝炎であった可能性が高いものと判断された。また不明熱・慢性疲労症例に関しては、これまで 200 件程度の検査を試みたなかで 6~7 件程度の陽性例が見いだされてきている。我々がこれまでに経験あるいは診断に関与してきた Q 熱症例は約 70 例であるが、その内訳をみると、肺炎症例が 50% 以上、インフルエンザ様上気道炎と気管支炎症例を加えて呼吸器感染症例全体としてみると 8 割以上を占めており、その他の肝炎、不明熱、リンパ節炎などの症例は合わせても 20% に達しない比率となっていた。

【課題と将来展望】Q 熱に関して今後解決すべき課題は多いが、本症の疾患特性を考慮すれば、まずは国内における Q 熱の発症頻度およびその臨床像を、徒に過大評価することなく、また殊更に過小評価することもなくできるだけ正確に把握することが重要と思われる。具体的には簡易、迅速診断法の開発、普及およびそれと連携しての診断体制の整備、充実が目標となる。スクリーニング的な迅速診断法を標準法として広く普及させることができれば最も理想的といえるが、現存する海外の抗体価測定キットはその感度や特異性、再現性などに問題を有するものが多く、また PCR 法も臨床の現場でのスクリーニング検査として幅広く普及させることはあまり現実的ではない。したがってより簡便な抗体検査キットの新規開発、あるいは抗原迅速診断法の開発と実用化などが期待される所であり、一部は進行中である。Q 熱は潜在的にはアウトブレイクやバイオテロにも関与しうる病原体であるため、迅速診断系の開発はこれら日常臨床以外の用途を考慮したうえでも重要と思われる。

### 3. オウム病の現状と課題

国立感染症研究所ウイルス第 1 部

ヒトに病原性をもつ主なクラミジア種は、オウム病クラミジア *Chlamydia psittaci*、トラコーマクラミジア *Chlamydia trachomatis*、肺炎クラミジア *Chlamydia pneumoniae* の 3 種で、これらによるクラミジア感染症は、内科、小児科、産婦人科、泌尿器科、眼科等さらには獣医学の領域にわたり幅広い疾患像を呈する。これらクラミジア感染症の本邦での疫学については、1999 年の感染症法施行以前は全国的な把握が困難であったが、感染症法施行によってオウム病が全数報告義務疾患となり、他 2 疾患も定点報告疾患となるなど、それぞれの発生動向をある程度把握することが可能になった。本シンポジウムでは、ヒトと動物の関係でしばしば問題になるオウム病についてその現状と課題を概説する。オウム病は、*C. psittaci* による人獣共通感染症である。1957 年の国内初発例以後、散発的に報告されていたが、感染症法施行前は定点報告疾患の「異型肺炎」の中の一括されていたため、実態は不明であった。1999 年から 2006 年の 3 月までの期間に感染症法の元で報告されたオウム病は 254 例である。年間の届け出数を 2002~05 年の 4 年間でみると、鳥展示施設での集団発生を除き、年間 40 例前後である。集団発生としては、家族内のものを除き 2001 年に動物公園 (5 例)、2002 年に鳥展示施設 (17 例)、2005~06 年に鳥展示施設 (3 例) がみられている。性別でみると、男性 111 例、女性 143 例で女性にやや多い。年齢は、50 代をピークに幅広い年齢層にみられるが、30 歳未満では少なく、30 歳以上が全体のほぼ 90% を占めていた。性別・年齢群別にみると、男性では 50 代を、女性では 30 代をピークとしていた。発症日の記載があった 234 例について発症月をみると、4~5 月が多かった。これは従来からトリの繁殖期に患者が多いことと一致している。感染源・感染経路等が推定された 226 例中 206 例で、鳥類が推定され、鳥類の種類についてはインコが 141 例、ハトが 26 例、オウムが 14 例で、7 割近くがインコ類であった。また全体の 34.6% で周囲に同疾患または同様の症状を有する者がみられており、散发例でも家族内発生を疑う事例が多いことが伺われる。感染源となる主な宿主であるトリは、ほとんどの種が *C. psittaci* に感受性を持ち、また多数の哺乳類にも分布している。愛玩鳥の *C. psittaci* の保有状況を、PCR 法にて検討した結果、健康鳥ないし感染症が疑われた病鳥から、それぞれ 5.4% および 7.6% からクラミジアが検出されたと報告されている。オウム病の実験室診断では、従来より間接蛍光抗体法が血清診断における確定診断法である。補体結合反応では、IgM が測定できず、他のクラミジア感染症との鑑別が難しいなど、しばしば誤った結果が導かれることがある。また、他のクラミジア感染症にある ELISA のような簡便な血清診断法が開発されていないことが問題となる。抗原検出系や遺伝子検出系においても、他のクラミジア感染症に比べ開発が遅れている。しかしながら、テロ対策を考慮した感染症法の改正において 4 種特定病原体に指定されるなど、迅速、簡

便、高感度な診断法の開発が求められている。

#### 4. わが国のバルトネラ症の現状と課題—猫ひっかき病を中心として—

日本大学生物資源科学部獣医学科獣医公衆衛生学研究室

丸山 総一

バルトネラは一科一属のグラム陰性多形性単桿菌で、現在まで20種3亜種が知られている。人に病原性を有するものは10種(2亜種を含む)で、そのうち *Bartonella henselae*, *Bartonella clarridgeiae*, *Bartonella koehlerae* は猫, *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* は犬, *Bartonella elizabethae*, *Bartonella grahamii*, *Bartonella vinsonii* subsp. *arupensis*, *Bartonella washoensis*, *Bartonella alsatica* は野生齧歯目をそれぞれ病原巣とすることから、人獣共通感染症起因菌としての意義を有する。これらの菌の人に対する病態として、猫ひっかき病、細菌性血管腫、心内膜炎、視神経網膜炎などが知られている。

猫ひっかき病 (Cat-Scratch Disease : CSD) は、その名が示すとおり、猫による引っ掻き傷、咬傷を受けた後に発症し、主な症状は受症部皮膚の丘疹、膿疱、潰瘍形成、発熱、ならびに局所リンパ節の腫脹等である。病原巣である猫は不顕性感染し、ほとんど臨床症状を示さない。

CSD が1950年にフランスで初めて報告されて以来、本症は長い間病原体不明の疾病として推移してきた。1990年代、HIV感染や臓器移植などで免疫不全状態にある患者に猫が感染源となって発症したカポジ肉腫に類似した細菌性血管腫や肝臓・脾臓のペリオシス(紫斑病)が多発することが報告されるようになった。これらの患者から *B. henselae* が分離されたことが契機になって、本菌がCSDの主要な病原体であることが明らかとなった。その後、*B. henselae* の分離・同定法や本菌を抗原とした間接蛍光抗体法が開発され、CSD患者、感染猫の診断が可能となり、欧米諸国を中心として活発な疫学調査・研究が行われるようになった。

わが国では、平成18年現在、1,200万頭を超える猫が家庭で飼育されている。また、現代社会では、少子化やペットブームを反映して、猫は単なるペットというよりも家族の一員あるいはコンパニオンアニマルとして飼育されるようになってきているため、以前に比べより親密に人と接するようになった。このような状況下で、CSDの発生件数も増加し、人獣共通感染症の中でも最も多発する新興感染症として注目を集めるようになってきた。しかしながら、わが国の猫ひっかき病の疫学は全く不明の状態であったため、演者らはわが国の猫ひっかき病の疫学解明に関する研究を獣医学領域から総合的に進めてきた。

その結果、わが国の猫の感染率は細菌学的に7.2%、血清学的に8.8%であることを明らかにし、飼育猫は潜在的にCSDの重要な病原巣となりうることを示した。また、猫の感染率は沖縄県などの南の地方や都市部で高いこと、ネコノミの寄生を受けた猫や屋外飼育猫で高いこと、新種

の *B. clarridgeiae* も保菌していること、日本の猫の *B. henselae* の16S rRNA 遺伝子型は type I が主流であることなどの疫学特性を明らかにした。さらに、演者らは患者から本菌の分離にわが国で初めて成功し、分離株のゲノム解析の結果、当該患者は複数の異なるゲノムを有する *B. henselae* 株に重複感染していた可能性があったこと、分離株の16S rRNA 遺伝子型はわが国の猫に主流の type I であったこと等の事実を明らかにした。

“猫ひっかき病”とはいうものの、発症に猫が関与していない事例、犬が関与した事例、さらにその病態も様々であることが近年報告されるようになり、CSDの疫学はより複雑な様相を帯びてきた。本講演では、演者らがこれまで明らかにしてきた猫ひっかき病に関する研究成果を中心としてわが国におけるバルトネラ症の現状と課題について概説する。

#### シンポジウム6

##### 細菌毒素に関する先端的研究の現状と今後の展開

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病原細菌学<sup>1)</sup>、大分大学医学部微生物学講座<sup>2)</sup>

小熊 恵二<sup>1)</sup> 西園 晃<sup>2)</sup>

毒素には外毒素と内毒素があるが、いずれも菌の病原性発揮には重要である。遺伝子およびタンパク質やLPSの解析方法の進歩に伴い、両毒素の構造と作用機構の解析は飛躍的に進んだ。また、遺伝子発現の制御機構やタンパク質分泌機構も判明してきた。さらに、各菌の病原因子は特徴がある故に、その遺伝子を調べ、菌の同定や疫学的解析に利用することや、新しいワクチンの開発、毒素自体やその一部を治療に応用することも進められてきた。また、内毒素の新しいモデルも開発された。本シンポジウムではこのような毒素に関する広いテーマに注目し、それぞれの領域に於いて最先端の研究を進めている方々に講演を依頼した。近年、A型ウェルシュ菌の染色体の全塩基配列が金沢大学の清水先生らにより決定された。先生らは重要な病原遺伝子の発現が2成分制御系でコントロールされていることを発見し、その詳細を解析されているので、これらの点に関して説明して頂く。また、徳島文理大学の櫻井先生らは、この菌の産生する多種類の毒素の解析を進められているが、特にα毒素に関しては、構造の維持や作用発現に重要なアミノ酸残基を決定すると共に、毒素の組織破壊の機序や新規の治療法も提唱されているので、これらのデータを紹介して頂き、両先生の発表をもとに、ウェルシュ菌対策を徹底的に追求したいと思っている。タンパク質分泌機構としてはこれまで4~5種類(型)の分泌機構が判明している。外毒素はI, II, IV型機構(分泌装置)で分泌されるが、宿主細胞に影響を与えるエフェクターはIIIあるいはIV型装置により分泌される。百日咳菌の長期定着機構や腸管出血性大腸菌が誘導する下痢惹起も、エフェクターが関与することが判明してきた。III型分泌装置の機能、エフェクターがどのように感染に関与するのかについて、宿主側因子との相互作用も含めて北里大学の阿部先

生に説明して頂く。百日咳は、近年、高いワクチン接種率を維持する先進国でも増加してきた。百日咳菌も百日咳毒素を始めとする多様な病原因子を産生するが、近年の流行株にはそれらの遺伝子に多様性が認められている。国立感染症研究所の蒲地先生には百日咳の集団感染例の事例の紹介と共に、毒素（病原遺伝子）を利用した分子疫学、百日咳毒素のプロモーター領域に対する LAMP (loop-mediated isothermal amplification) プライマーを用いた遺伝子診断法、百日咳毒素 S1 の活性ドメインを遺伝子的に無毒化した DNA ワクチンの開発などを解説して頂く。最後に、愛知医科大学の横地先生らは、これまでの肝臓傷害を主病変としたエンドトキシンショックモデルに対し、 $\alpha$ -ガラクトシルセラミド ( $\alpha$ -GalCer) で前処置されたマウスにエンドトキシンを投与し、ヒトの敗血症ショックに類似した肺病変を伴ったショックモデルを開発されたので、このモデルで如何にして肺病変が形成されるかを紹介して頂く。以上、本シンポジウムでは毒素の構造と機能のみならず、外毒素ではその産生、分泌、応用に、内毒素ではヒト型の敗血症モデルに注目した。各演者には今後の展開にも言及して頂くが、これらのことにより、会員の皆様が現在進んでいる毒素に関する研究を広く、かつ、深く理解する一端と成り、少しでも今後の研究に応用されるものがあることを祈念している。なお、時間に余裕があれば、現在、小熊らはボツリヌス A 型神経毒素を用いて尿失禁の患者を治療する臨床自主研究を行っているので、その結果や、微量の毒素を検出する新規の方法などを紹介する予定である。

### 1. ウェルシュ菌ゲノム解析を基盤とした毒素産生調節機構

金沢大学医学系研究科感染症制御学

清水 徹, 大谷 郁

グラム陽性嫌気性桿菌、ウェルシュ菌 (*Clostridium perfringens*) はさまざまな毒素・酵素を産生することにより、ガス壊疽や感染型食中毒などの感染症を引き起こすことが知られている。近年のウェルシュ菌ゲノム解析により、定着因子や未知の細胞壁タンパクなど、これまで知られていなかったさまざまな病原因子が存在することが判明し、ウェルシュ菌の病原性に新たな展開をもたらしている。ウェルシュ菌の病原因子の産生制御に関しては、二成分制御系 VirR/VirS システムとその二次的調節 RNA, VR-RNA が重要な役割を果たしていることが明らかになってきたが、ゲノム解析により作製された DNA マイクロアレイを用いた解析により、少なくとも 100 を超える遺伝子群が本システムの制御下にあることが分かりつつある。このようなゲノムワイドな病原因子発現調節機構の解明により、本菌の病原性に新たな知見を加えることを目的として、現在以下の研究を行っている。ウェルシュ菌ゲノム配列の解析より黄色ブドウ球菌のクオラムセンシング（密度感知）機構を担う *agrB* と同様な遺伝子が 2 個同定され、そのうちの 1 つ、CPE1561 の下流に小さな ORF が存在し、これが黄色ブドウ球菌のクオラムセンシングに関与す

る *agrD* ホモログであることが判明した。*agrBD* 遺伝子の破壊株を作製したところ、毒素遺伝子の転写はみられず、毒素の産生もないことから、ウェルシュ菌の病原性発現制御に関与するものと思われた。さらに、*agrBD* の破壊株は細胞間シグナル物質である VAP (virulence activating pheromone) を分泌せず、野生株の VAP を受け取ると多数の毒素遺伝子の転写レベルでの発現が誘導された。VAP は 44 アミノ酸からなる AgrD が AgrB からのプロセッシングを受けてできる低分子ペプチドであることが考えられ、現在その性状を解析中である。また、宿主（ヒト）側因子の解析では、ヒト血清をウェルシュ菌に加えると病原因子であるシアリダーゼを含む多数の遺伝子の発現が変化することがマイクロアレイ解析により明らかになり、またこの血清中の誘導因子は分子量 10 万以上でタンパク性のもので推測された。現在、血清を分画して誘導因子の同定、およびこの因子に対するセンサータンパクの同定を試みている。よりゲノムワイドな解析としては、これまでに様々な条件下にて行った 250 枚の DNA マイクロアレイ実験の全データを情報解析し、様々な実験条件においても常に同じ発現変化のパターンを示す遺伝子群（オペロンなど）を抽出したところ、ゲノム上の位置は離れているものの常に同じ発現パターンを示す遺伝子群（レギュロン）が同じく抽出可能であることが判明した。このうちの 1 つの遺伝子群を調べたところ、以前に我々が同定した転写調節 RMA である *virX* によって様々な遺伝子群が調節されていることが示唆された。この遺伝子群への *virX* の影響をノザン解析により調べたところ、シアリダーゼ、3 種のヒアルロニダーゼ、プラスミド上の遺伝子群、さらに芽胞形成に関与する遺伝子群 (*spo0A*, *sigF*, *sigE*, *sigG* など) の発現を、*virX* が転写レベルで強く抑制していることが明らかになった。これらの結果は、従来毒素遺伝子の転写を正に制御すると考えられていた *virX* が、これまで不明であったウェルシュ菌の芽胞形成制御にも関与していることを示唆すると考えられる。さらにウェルシュ菌の芽胞形成は腸管毒素産生を誘導することが知られており、*virX* が芽胞形成を通じて食中毒の原因である腸管毒素の産生調節にも関与している可能性も考えられ、現在精力的に解析を進めている。

### 2. A 型ウェルシュ菌感染症に対する $\alpha$ 毒素作用の新しい展開

徳島文理大学薬学部微生物

櫻井 純

ウェルシュ菌は、元来、土壌菌で自然界に広く分布し、主要毒素の産生能により A から E 型菌まで 5 型に分類されている。ウェルシュ菌は、いずれの菌型も  $\alpha$  毒素を産生し、 $\alpha$  毒素のみ産生する菌を A 型菌という。自然界から単離される菌は、ほとんどが A 型菌でヒトの腸管内にも棲息する悪玉菌の一つである。壊死、血行不良などを有する組織の深部に A 型菌が感染すると、激しく増殖してガス壊疽を発症する。一般的なガス壊疽の臨床症状は、軽

症であれば蜂窩織炎、重症の時には、筋組織の壊死、ガスの貯留、さらに、疼痛、発熱、頻脈、頻呼吸、衰弱などを伴う全身的中毒症を併発し、ショックを起こし死に至ることもある。本感染症の病原因子は、 $\alpha$ 毒素遺伝子をトランスフォームした枯草菌をマウスの筋組織に感染させると、A型菌を感染させた場合と同様に、筋組織が破壊されてミオグロビンが消失すること、この感染実験において抗 $\alpha$ 毒素血清は、この症状を抑制すること、さらに、 $\alpha$ 毒素遺伝子をノックアウトしたウエルシュ菌は、筋組織の破壊を全く引き起こさないことから、 $\alpha$ 毒素と考えられる。 $\alpha$ 毒素は、致死、壊死、溶血、血小板凝集等多様な生物活性、さらに、ホスホリパーゼC (PLC) とスフィンゴミエリナーゼ (SMase) などの酵素活性も有し、細菌毒素の中で、最初に、酵素活性を有することが明らかにされた毒素である。さらに、近年報告されている高熱、激しい溶血、そして、全身性炎症を伴った高い致死性を示す感染症の原因毒素としても知られている。我々は、A型菌によるガス壊疽の激しい組織破壊、さらに、溶血を伴う全身炎症における炎症、及び、致死について解析を進めてきた。その結果、 $\alpha$ 毒素は、感染組織周辺部の細胞に作用して $\text{INF}\gamma$ を遊離し、血管内皮細胞からのP-セレクチン発現を抑制することにより、本感染症の特徴であるマクロファージや好中球など免疫系細胞の感染部位への浸潤を阻止すること、さらに、本感染症における周辺組織の破壊に関与することが推察される好中球に対し活性酸素遊離作用を示すことも明らかにしてきた。現在、A型菌が胆道系から血中内に移行し敗血症を引き起こす非外傷的で致死性の高い感染症が報告されている。そこで、 $\alpha$ 毒素をマウス静脈内投与すると、血中内に炎症性サイトカイン ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ) が遊離すること、また、抗TNF抗体処理により本毒素による致死を抑制すること、さらに、 $\text{TNF}\alpha$ -ノックアウトマウスに $\alpha$ 毒素を投与し、コントロールマウスの場合と比較すると、本毒素による致死が抑制されることが判明した。これらの結果より、ウエルシュ菌感染症において、 $\alpha$ 毒素は、感染症の成立から致死に至るまで重要な役割を演じている病原因子であることが明らかとなった。近年、マクロライド系抗生物質は、細菌感染症に対する抗菌剤としての使用ばかりでなく、呼吸器科、耳鼻咽喉科などの臨床領域で抗炎症効果を期待した薬剤としても使用されており、また、LPSや志賀毒素による炎症、及び、致死作用を抑制することが報告されている。そこで、A型ウエルシュ菌感染症治療の検索を目的とし、マクロライド系抗生物質に注目し解析した。14員環マクロライド系抗生物質であるエリスロマイシン、クラリスロマイシン及び、16員環マクロライド系抗生物質であるキタマイシン、ロキタマイシンをマウスの尾静脈内に前投与すると、本毒素によって引き起こされる炎症性サイトカイン ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{HMGB1}$ ) の遊離、及び、致死作用は、前者の場合、いずれも著しい阻止効果が認められたが、後者の場合、その抑制効果は、ほとんど認められなかった。従って、14員環マクロライド系

抗生物質は、本菌感染症の治療薬として使用できる可能性があるかと推察される。本講演では、ウエルシュ菌感染症の重症化メカニズム、そして、治療戦略に関して議論したい。

### 3. 病原細菌の分泌装置：その機能と病原性発揮のメカニズム

北里大学北里生命科学研究所

阿部 章夫

細菌は遺伝子発現のパターンを柔軟に変えることで、外界の変化にダイナミックに適応しており、その極端な例として感染現象があげられる。ヒトにとって無害な細菌が生体に取り込まれた場合、胃酸、ディフェンシンのような抗菌ペプチド、あるいはマクロファージや樹状細胞による貪食作用などで速やかに殺菌排除される。一方、病原細菌は上記のような生体の防御反応を巧妙に回避しながら宿主に積極的に定着することが知られており、例としてサルモネラ、赤痢菌、腸管出血性大腸菌、腸管病原性大腸菌、百日咳菌、ペスト菌などがあげられる。これら細菌の病原性については長い間不明であったが、ここ10年の間に急激な勢いで研究が進展し、病原性のかかなりの部分が解明されるようになった。このような病原因子論の急展開の背景にはIII型分泌装置と呼ばれる特殊な分泌装置の大発見があり、ゲノム解析の結果、この分泌装置はグラム陰性病原菌に高度に保存されていることが明らかとなった。さらに分泌装置欠損株を用いた *in vivo* 感染実験の結果より、III型分泌装置は病原性発揮に重要な役割を果たしていることが多くの病原菌で報告された。

III型分泌装置と分泌されるタンパク質の機能解析が大きく進展した理由として、1) 分泌装置の洗練された形態学的な特徴と、2) 分泌タンパク質の多様性に寄るところが大きい。III型分泌装置は細菌に運動性を与えるべん毛から派生したもので、細菌の内膜と外膜を貫通する基部構造(チャンネル構造)と、菌体外に突出したニードル構造より構成される。ニードル部分の長さは細菌によって異なり、さらにある種の細菌ではニードル先端部に伸長可能な鞘状構造が認められる。また、腸管病原性大腸菌の研究から、III型分泌装置は生体内を模倣した環境でしか発現せず、外界のシグナルを感知することで菌体外構造を大きく変換させることが報告されている。この分泌装置は菌体外のニードル部分が宿主細胞膜と接触すると、細菌由来の病原因子を宿主細胞に注入するという興味深い性質をもつ。ニードル内を通過して宿主内に移行した病原因子は宿主側因子と相互作用し、宿主のシグナル伝達機構を攪乱させることで感染成立に深く関与し、宿主移行性の病原因子は一般にエフェクターと総称されている。

エフェクターは広義において毒素と定義されるものの宿主細胞内に注入されない限り、その生理活性を発揮することができない。言い換えればエフェクタータンパク質を精製して培養細胞の培養液に添加しても、あるいは実験動物等に投与してもその生理活性を見ることができない。このようなエフェクターの特殊性は、III型分泌装置に依



存した細菌の病原性解析が大きく遅れた原因にもなった。しかしながら現在ではエフェクターの多くが宿主細胞内に移行することが明らかにされ、宿主内での機能が分子細胞生物学的に調べられている。これまで謎であった百日咳菌の長期定着機構や腸管出血性大腸菌が誘導する下痢惹起も、エフェクターの機能を解析することで徐々に解明されつつある。今回の講演では、III型分泌装置の機能について他の分泌装置の機能と比較しながら解説するとともに、エフェクターがどのように感染に関与するのかについて、宿主側因子との相互作用も含めて解説していきたい。

#### 4. 百日咳毒素一予防・診断・疫学への応用一

国立感染症研究所・細菌第二部

蒲地 一成

*Bordetella* 属細菌は多様な病原因子を産生するが、百日咳菌に特異的な病原因子は百日咳毒素 (PT) である。百日咳菌の近縁菌であるバラ百日咳菌や気管支敗血症菌も PT 遺伝子を持つが、プロモーターの変異により PT を産生することができない。そのため、PT が百日咳特有の病態、すなわち長期の咳を引き起こすものと考えられている。PT はコレラ毒素と同様に A-B 毒素に分類され、ADP-ribosyltransferase 活性を持つ S1 サブユニットと宿主細胞への吸着を担う B-oligomer から構成される。無毒化された PT は精製百日せきワクチンの主要抗原でもあり、世界の精製百日せきワクチンにはすべて PT トキシノイドが含まれる。近年、ワクチン効果が減弱した青年・成人層での罹患率が増加傾向にあり、わが国でも成人層での罹患率が急増している。このような百日咳再興を受けて、予防・診断・疫学に対する重要性は高まっている。分子生物学の進歩により細菌毒素を遺伝子レベルで理解することが可能となり、特に PCR は遺伝子診断に必須な技法となった。本シンポジウムでは、百日咳菌の病原因子、特に PT を用いた予防・診断・疫学への応用研究を紹介し、細菌毒素の利用法について論議したい。

予防：百日咳はワクチンによる予防が最も効果的であり、PT 遺伝子の決定とともに新規ワクチンの開発が進められた。当初、S1 サブユニットの組換えタンパク質が新規ワクチン抗原となることが期待されたが、組換えタンパク質では中和抗体を強く誘導できないという欠点があった。我々はこの問題を解決するため、DNA ワクチンの技術を用いて免疫防御に必須な領域を検索し、S1 サブユニットの毒素活性ドメインである C180 が高い抗原性を有することを見いだした。さらに、点変異により毒素活性を消失させた変異 C180 も高い抗原性を有することを明らかにした。我々の研究により、変異 C180 が次世代のワクチン抗原となることが示唆され、今後、ウイルスベクターなどを利用したワクチン開発が期待される。

診断：百日咳は菌分離が難しく、診断は主に臨床症状をもとに行われている。乳幼児では典型的な症状を呈するため臨床診断は容易であるが、青年・成人では症状が非典型的なため診断は困難である。近年、PCR 法が診断に

取り入れられるようになったが、設備などの点から一般の検査室で実施することは難しい状況にある。我々は簡便かつ迅速な百日咳診断系を開発するため、PT のプロモーターを標的とした LAMP (loop-mediated isothermal amplification) 法を確立した。この方法により、従来の PCR 法より高感度で特異性の高い遺伝子診断が可能となり、現在、地方衛生研究所の百日咳レファレンスセンターなどで活用されている。

疫学：百日咳菌の分子疫学にはパルスフィールドゲル電気泳動が用いられるが、その解析には分離菌が必須である。成人患者からの菌分離はほとんど期待できないため、いままで成人百日咳の分子疫学は実施不可能であった。しかし、百日咳菌の病原因子 (*ptxS1*, *prn*, *fim3*) には多様性が認められることから、これらの allelic variant の組み合わせから流行株の MLST (multilocus sequencing typing) が可能である。そこで、この MLST を患者検体から直接タイピングすることにより、分離菌に依存しない解析方法を確立した。我々は大学で発生した集団感染事例に本法を取り入れ、流行株の MLST が単一であること、さらには近県の流行株とは異なることを明らかにした。本法により科学的根拠に基づく疫学調査が可能となり、今後成人百日咳の実態解明が進むものと考えられる。

#### 5. 肺病変を伴う新しいエンドトキシンショックモデルの解析

愛知医科大学医学部微生物免疫疫学講座

横地 高志, 小出 直樹

敗血症ショック、特にエンドトキシンショックの動物実験モデルは多数作製されているが、どのモデルも肝傷害を主病変としている。たとえば、D-ガラクトサミン、カラゲナン、*Propionibacterium acnes* などと共にエンドトキシンを投与すると、急性肝壊死を伴う致死的ショックが誘導される。しかしながら、ヒトの敗血症ショックは、呼吸不全を特徴としており、肺病変を伴った敗血症ショックモデルの開発が求められてきた。我々は、NKT 細胞を活性化する  $\alpha$ -ガラクトシルセラミド ( $\alpha$ -GalCer) で前処置されたマウスに微量のエンドトキシンを投与すると、肺病変を伴った致死的なエンドトキシンショックを導くことを見出した。この致死的ショックは、肺への著明な細胞浸潤、組織傷害など著しい肺病変を伴っていた。ヒトの敗血症ショックに類似し、呼吸不全を伴った優れた実験モデルと考えられた。今回、この肺病変を特徴とする新しいエンドトキシンショックの致死メカニズム、さらに肺病変の形成メカニズムについて報告したい。

1 $\mu$ g の  $\alpha$ -GalCer を C57BL マウスに投与し、3-24 時間後に 1 $\mu$ g の LPS を投与すると全例のマウスが 24 時間以内に死亡した。BALB/c マウスは、5 $\mu$ g の LPS の投与を必要とした。死亡したマウスの病理組織学的変化を調べたところ、肺は著しい炎症性細胞の浸潤、出血、細胞死が認められたが、肝臓では軽微な細胞浸潤のみであった。 $\alpha$ -GalCer で前処置された NKT 細胞欠損マウスに LPS を投与して

も、死亡しなかった。しかしながら、LPSを単独で1mg投与すると、NKT欠損マウスも対照BALB/cマウスも死亡した。α-GalCer前処置マウスでは、血中に高いγインターフェロン(IFN-γ)が検出され、さらにLPS投与によって多量な腫瘍壊死因子(TNF-α)が誘導された。LPS投与前に抗IFN-γ中和抗体を投与することによりこの致死のショックは阻止された。抗TNF-α中和抗体でも有意な予防効果が認められたが、TNF-α欠損マウスでは完全に致死のショックを阻止できた。

ついで、肺病変の形成メカニズムについて調べた。α-GalCerを投与すると肺のNKT細胞が増加し、活性化し、肺局所でIFN-γを産生することが明らかになった。その後、各種接着因子の発現が認められたが、とりわけVCAM-1の血管周囲での発現が著明であった。抗IFN-γ中和抗体によりこのVCAM-1の発現は抑制された。さらに、肺でVCAM-1のカウンターパートであるVLA-4陽性細胞の著しい増加が認められた。抗VCAM-1抗体によりこの致死のショックの半数は阻止できた。LPS投与により肺でのTNF-α、IL-6など炎症性サイトカインが産生され、血管透過性の亢進、血管傷害、細胞死も誘導された。

α-GalCerで感作されたマウスでは、肺のNKT細胞が活性化され、IFN-γが産生され、VCAM-1を主体とする接着因子が発現し、VLA-4陽性細胞が浸潤する。おそらく、この炎症性細胞の浸潤が、LPS投与に対する準備状態と考えられる。LPS投与は、これらの浸潤細胞から炎症性サイトカイン、メディエーターの誘発を導き、血管内皮傷害、血管透過性の亢進、細胞死が起こり、呼吸不全となり、致死のショックに陥ると推測された。

## シンポジウム7

### 多剤耐性菌における分子疫学的解析の最前線

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床研究部<sup>1)</sup>、岡山大学病院中央検査部<sup>2)</sup>

松本 智成<sup>1)</sup> 草野 展周<sup>2)</sup>

多剤耐性菌は臨床的に問題になることが多く、施設内での感染対策が重要となっているが、近年は施設内だけでなく、施設を越えて、地域での類似クローンによる感染拡大が認められるようになってきている。拡散防止対策としては各種の感染予防策が実施されているが、アウトブレイク時には疫学的解析が重要となっている。従来はPFGEを中心とした解析が実施されてきたものの、MRSA以外にも多くの菌種で多剤耐性傾向が認められ、拡散も地域から国際間も含めた拡がりをみせている。また、複数の耐性機序を有することから、より解像度の高い手段が必要になっており、種々の分子疫学的解析の方法が検討されている。そこで、本シンポジウムでは京都薬科大学の後藤直正先生に多剤耐性菌の中でもわが国で増加が著しい多剤耐性緑膿菌(multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; MDRP)について、その多彩な耐性機序と発生防止にも役立つ知見を講演して頂き、次いで、岡山大学の狩山玲子先生には、欧米の流行に後れてわが国でも増加の傾向にあるバンコマ

イシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant enterococci; VRE)におけるわが国での現状と新しい知見なども講演して頂く。最後に、国際的な拡がりを認め、全国的な対策が必要になりつつある多剤耐性結核、特に高度多剤耐性結核(extensively drug resistance-tuberculosis; XDR-TB)について、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターの松本智成先生にわが国における現状と今後の対策を踏まえて講演を頂き、多剤耐性菌における耐性機序を含めた分子疫学的解析の今後について討論したい。

### 1. 多剤耐性緑膿菌(MDRP)の分子系統解析と抗菌薬耐性

京都薬科大学薬学部微生物・感染制御学分野

後藤 直正

抗菌薬や消毒薬に自然耐性を示す緑膿菌による感染症の抗菌薬治療は困難であったが、1970~1980年ごろから抗緑膿菌活性の高い抗菌薬の開発が始まり、現在ではカルバペネム、第4世代セフェム、フルオロキノロンやアミノグリコシドが揃っている。しかし、これらの抗緑膿菌性抗菌薬にさえ耐性を示す臨床株が出現し、さらにはすべてに耐性化した多剤耐性緑膿菌(multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; MDRP)の出現に至り、臨床で大きな問題となっている。MDRP感染症の問題点のひとつは、治療に有効な抗菌薬がほとんどないこと、またMDRPに有効な新規抗菌薬の開発も目処が立っていないことにある。このような状況で求められることは、MDRPの出現と蔓延の防止である。緑膿菌におけるカルバペネム、キノロンやアミノグリコシド耐性の機構とその原因遺伝子について次の機構が明らかになっている。カルバペネム耐性は、カルバペネムが外膜透過の際に利用する孔を形成するOprDタンパク質の減少や欠損(染色体性*oprD*の変異)やClass Bメタロβ-ラクタマーゼの産生(外来性*bla<sub>IMP</sub>*や*bla<sub>VM</sub>*の獲得)やClass Cβ-ラクタマーゼ(染色体性*ampC*の制御変異)の過剰産生により、キノロン耐性はキノロンの作用標的であるDNA gyraseやTopoisomerase IVの変化(染色体性*gyrA*や*parC*の変異)や排出システムの発現亢進(染色体性の制御遺伝子の変異)により、またアミノグリコシド耐性は不活化酵素の産生(外来性修飾酵素遺伝子の獲得)によって起こる。このような耐性機構は他のグラム陰性菌でも見られるものであり、緑膿菌に特有の耐性機構ではない。緑膿菌で耐性株の分離頻度が高いのは、抗緑膿菌活性が高い抗菌薬といえども、緑膿菌の感受性はブレイクポイント付近であり、少しの耐性機構が働いても容易にブレイクポイントを越えるところにあると考えられる。MDRPではこれらの耐性機構のすべてが起こっているのではなく、いくつかの機構が重複しているのが実態である。上に列挙した耐性機構のうち、多くのものは染色体性遺伝子の変異によるものである。変異(塩基置換)はDNA複製時にランダムな箇所(遺伝子)に起こる。一方、その変異を修正するシステムを細菌も含めた生物はもっているが、修復は完全には起こらず、変異は残される場合がある。

この変異が偶然にも抗菌薬耐性に関与する遺伝子に起こった株では抗菌薬の選択圧に耐えることができ、耐性菌として臨床で問題になる。また、この変異は複製によって子孫に伝えられる。したがって、変異 (SNPs) を調べることによって染色体性遺伝子の変異が多い MDRP を系統的に分けることができるのではないかと考えられた。そこで、私どもは緑膿菌の生存に必須であることから安定性の高い House-keeping 遺伝子群の塩基配列を決定し、MDRP を含めた約 250 株の臨床分離緑膿菌の Multilocus-sequence typing (MLST) 分子系統解析を行い、抗菌薬感受性および耐性機構との相関を調べた。またクロナールな株を調べるために Pulse-field gel electrophoresis による染色体断片の解析も併せて行った。MLST および抗菌薬感受性の結果から、緑膿菌臨床分離株には系統的に異なる少なくとも 4 つの MDRP クラスターが存在することが明らかとなった。また、そのクラスターでの耐性機構を調べたところ、キノロン耐性に寄与する DNA gyrase や Topoisomerase IV の変化や排出システムの発現がクラスター間で異なっていることを見出した。以上の結果から臨床で発生した MDRP は単一のものではなく、発生系統が異なるものが存在することが推察された。これらの知見は MDRP の発生防止などに役立つものであると考えている。

## 2. 日本で分離されたバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の分子疫学的解析

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学  
狩山 玲子

日本でのバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 感染症および保菌者の報告数は必ずしも多くはないが、全国各地に拡散していると考えられる。1996 年に日本の病院で初めて VRE が確認され、1998 年には岡山大学病院に VanA 型 *Enterococcus faecium* が腸内に定着した患児が入院した。当時、日本で入院患者から VRE が検出された例は数例しかなく、我々は VRE の問題点を自験例から学習し、その対応策としての研究に着手した。特に、岡山大学病院で分離された VanA 型 *E. faecium* がヨーロッパ産豚由来株と同一のトランスポゾン Tn1546 型 2 を保有することを確認して以来、Tn1546 関連遺伝子群の解析を VRE の分子疫学的検討における重要な研究課題として位置づけた。Tn1546 関連遺伝子群は、VanA 型のバンコマイシン (VCM) 耐性を担うトランスポゾンであり、転移に必要な遺伝子、VCM 耐性の誘導発現に関与する調節遺伝子 (*vanR*, *vanS*)、VCM 耐性のための構造遺伝子 (*vanH*, *vanA*, *vanX*) などを含む。このトランスポゾン Tn1546 は、*E. faecium* BM 4,147 株のプラスミド上にコードされており、世界で初めて全容が明らかにされた VCM 耐性遺伝子群である。その後の研究により、この遺伝子群は非常にバリエーションに富んでいることが明らかとなっている。VanA 型 VCM 耐性を担う遺伝子群の多くは、同菌種間あるいは異菌種間を伝達するプラスミド上に存在するため、分離菌株の遺伝子型 (パルスフィールドゲル電気泳動法による PFGE 型)

を調べるだけでは疫学的に十分な情報は得られない。本シンポジウムでは、日本で分離された VRE 株の Tn1546 関連遺伝子群を解析した成績を報告する。

一方、2002 年 5 月に北九州市の病院において、日本では初めての VanA 型 VRE のアウトブレイクが明らかとなった。日本での VRE のアウトブレイク事例では、懸命な対策を講じての終息が報告されているが、それらの事例において収集された VRE 株は、院内感染対策を考える上で貴重な研究対象である。北九州市の病院でのアウトブレイク発覚を契機に、比較的近接する 3 施設で分離された VRE 株の分与を受け、分子疫学的解析を行った。検討した VRE 株の多くは、菌種ならびに PFGE 型は異なるもののトランスポゾン型は同一であり、VCM 耐性遺伝子が菌株間を伝達した可能性が示唆された。それらの成績は、2003 年の本学術総会において報告した。その後 VanA 型 *E. faecalis* に着目して、バイオフィーム形成能や薬剤耐性遺伝子の伝達性などに関して検討を重ねた。その結果、VCM 耐性遺伝子をコードしているプラスミドは、ゲンタマイシン耐性遺伝子をコードしている高頻度伝達性プラスミドに伴って、高頻度に伝達していることが推察された。バイオフィーム形成能が高く、高頻度伝達性プラスミドを保有する VRE 株に対しては、院内感染対策上、特に留意する必要がある。

腸球菌のプラスミドは、供与菌 (プラスミド保有) から受容菌への接合伝達様式の違いにより、2 種類 (液体培地中で伝達可能・不可能) に大別される。*E. faecalis* が保有する比較的大きい (サイズ 45kb 以上) プラスミドは、液体培地中で高頻度に接合伝達する。この接合伝達では、供与菌が受容菌の生産する性フェロモン (アミノ酸 7~8 個のペプチド) に反応して凝集物質を菌体表面に発現し、受容菌との接合が誘発されることから、種々の薬剤耐性遺伝子を担うプラスミドの伝達が可能となる。我々は、VanA 型 *E. faecalis* が保有する高頻度伝達性プラスミドを中心に、VRE 株のプラスミド解析を進めているので、本シンポジウムにおいて、その成績を報告する予定である。

また、VRE の拡散に関する世界的位置づけを検討するために、最近 housekeeping 遺伝子を用いた multilocus sequence typing (MLST) が行われるようになった。我々が分与を受けた日本での分離株について MLST 解析 <<http://www.mlst.net/>>を進めているので、その成績についても併せて報告する予定である。

## 3. 多剤耐性結核菌の分子疫学解析の最前線 XDR-TB 蔓延防止の為に

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床研究部

松本 智成

多剤耐性肺結核は、薬剤感受性結核菌に比べ適切な治療法が無いばかりではなく治療費が高く、さらに入院日数も長い。また、治療終了後も社会復帰が難しく、患者本人だけではなく社会的にも経済的損失が大きい。従って、現時

点では治療法よりもいかに感染を防ぐかという公衆衛生学的手法に依存することの大きい疾患である。多剤耐性結核は不適切な治療にて作らない事が大前提の一つであるが、四剤による標準化学療法への提唱ならびに啓蒙にて新たな耐性化は減少している。それよりも今後は多剤耐性結核そのものの感染による初回多剤耐性結核が問題になってくると予想される。不適切な加療による多剤耐性結核菌は耐性度も低い事が多く、まだ加療が成功する可能性があるが、初回多剤耐性菌は、多剤耐性結核と判明した時点で耐性度が高く使用出来る薬剤がほとんどない場合が多い。

2006年、高度多剤耐性結核 (eXtensively Drug Resistance-Tuberculosis : XDR-TB) が報告され世界的に問題になって来ている。XDR-TBとは、当初はINH, RFP耐性以外に、主要な2次抗結核薬6グループ (aminoglycosides, polypeptides, fluoroquinolones, thioamides, cycloserine, and para-aminosalicylic acid) のうち少なくとも3グループが耐性のMDR-TBと定義され<sup>1)</sup>。さらにINH, RFP耐性以外に、Fluroquinolone耐性と注射薬であるcapreomycin, kanamycin, amikacinのうち一つ耐性を満たす耐性結核菌と再定義された<sup>2)</sup>。

さらに中国、ロシア、東ヨーロッパ、東南アジアにおける多剤耐性結核の広がりや国際化を考慮すると多剤耐性結核菌の外国株の国内流入も予想され、今後ますます増えてくると判断する。今後多剤耐性結核感染ならびにその発病サーベランスが今までに増して要求されると考える。その一つの方法が結核菌分子疫学解析法である。

結核菌分子疫学解析は、比較したい結核菌どうしが同じか否かを判定する方法である。本来ならば、全結核菌遺伝子配列比較がもっとも確実な方法であるが実際は不可能である。そこで、現在行われている方法の多くは結核菌遺伝子上のいくつかの着目部位が同じであるか否かで、菌が同じであるか異なるかを判別する。従って、ある解析方法で異なれば、検査上のミスがなければ異なる菌種と断言出来るが、同じ場合、別の解析法では異なる事もあり得る。つまり実際のところは全結核菌遺伝子配列の比較をしなければ同じとは言えないが、確率論上同じと見なす事が出来るとしていることを常に念頭におかなければならない。また同じ結核菌から由来した菌株群についても、いつの時点までを同じで、いつから異なると判断するのも難しい問題ではある。

結核菌の分子疫学解析の中心的役割を果たしたIS6110 RFLPならびに、最近多用されはじめたVariable Numbers of Tandems Repeats (VNTR) による多剤耐性結核の分子疫学解析の結果から多剤耐性結核菌、特にXDR-TBは、治療の失敗ではなく感染により蔓延している事が明らかになった。また、分子疫学解析は迅速性を得た事より臨床応用が可能になった。

多剤耐性肺結核、特にXDR-TBは、感受性結核菌に比べ適切な治療法が無いばかりではなく、現時点では治療法よりもいかに感染を防ぐかという公衆衛生学的手法に依存

することの大きい疾患である。全国規模の多剤耐性結核菌VNTRデータベースを構築し感染様式を系統的に解析把握し、感染源の検出、感染源となっている客観的な根拠を明らかにする事により、行政的に多剤耐性結核のさらなる感染拡大を防ぐ事ができる。

- 1). CDC. MMWR. 2006 Mar 24 ; 55 (11) : 301-5.
- 2). WHO. Wkly Epidemiol Rec. 2006 Nov 10 ; 81 (45) : 430-2.

## シンポジウム 8

### 感染症の卒前・卒後教育—感染症専門医育成のためになすべきこと—

北里大学北里生命科学研究大学院感染制御科学府<sup>1)</sup>、東京女子医科大学感染対策部感染症科<sup>2)</sup>

砂川 慶介<sup>1)</sup> 戸塚 恭一<sup>2)</sup>

近年、新興・再興感染症や耐性菌による院内感染が社会問題として注目され、臨床における感染症教育の重要性が注目されている。

日本感染症学会では1995年から内科医を対象とした専門医制度を立ちあげ、翌年には対象を小児科医に広げた。2004年には多くの領域の学会が参加するようになり、現在879名の感染症認定医が感染症に関わる診療に活躍している。

一方、院内感染対策に従事するインフェクションコントロールドクターの認定も1999年よりICD制度協議会によりはじまり現在5,813名が認定され活躍している。

しかし感染症専門医の地域分布を調査すると、5名に満たない地域が7県あり、専門医の約18%が東京に在住しているなど大きな偏りが見られている。

平成15年度厚生労働科学研究補助金(厚生労働科学特別研究事業)「今後の感染症診療のあり方に関する研究」で感染症専門医の在籍する施設ならびに大学病院にアンケート調査をした結果によると、スタッフや研修医に対する感染症教育ならびに抗菌薬適正使用の教育はいずれも1~5時間という回答が最も多く、大学ならびに卒後の感染症診療の教育に対して不十分との回答が67%を占めていた。現在、日本感染症学会では日本感染症学会認定指導医制度、認定研修施設の認定を行っており、さらに専門医制度について見直しをはじめ「感染症専門医の医師像」や「専門医適正数」の検討を開始したところである。

本シンポジウムでは学会として感染症治療に関わりの深い抗菌薬の適正使用を含めた感染症の卒前・卒後教育の現状について、我が国の臨床の現場から、海外における現状、ならびに日本感染症学会専門医制度審議委員会での検討事項についてお話を頂き、日本化学療法学会で計画している抗菌薬使用の教育についても現状をお話いただき、最後に医学教育・病院の管理の立場からの特別発言をいただき、今後学会として何をなすべきかを検討してみたいと考えている。

### 1. 臨床現場から考える、感染症の卒前・卒後教育—感染症専門医育成のためになすべきこと—

岩田健太郎

2004年から、亀田総合病院にて感染症フェローシップを立ち上げている。立ち上げ当時は2年間のプログラムであったが（これは米国の多くのプログラムと同じ）、現在は感染症学会認定研修施設になったために学会規定に合わせて3年間のプログラムになっている。この抄録執筆段階で既に2人の修了生を出し、学会時には3人目の修了生が出ている予定である。すでに、累積5人のフェローを選抜、現在2008年度のフェローを選抜途中である。選抜基準としては、内科認定医レベルの内科全般の臨床力を備え、臨床感染症を勉強する意欲を持ち、コミュニケーション能力に優れ、医師にふさわしい人柄を備えていることである。当初、臨床感染症を研修できる施設は日本では皆無に近かった。特に、後期研修、専門家養成コースを持っていた施設はゼロであったと良い。しかし、現在は臨床感染症を教育できる施設は徐々に増えつつある。私見だが、現在、10程度の施設では臨床感染症をきちんと教育できる、後期研修のできるレベルにあると考える。臨床感染症のプロになるということは、単に微生物や抗菌薬についての大量の知識を備えている、という意味ではない。まず、患者を診る、という基本的な技術を必要とする。患者やコンサルティーターたる他科の医師と共同し、協調し、必要に応じて説得するメンタリティーやモラルティーの高さ、コミュニケーション・スキル、ネゴシエーション・スキルを必要とする。リスクと利益を天秤にかけることのできるリスク管理能力とバランス感覚を必要とする。複雑な臨床現場でのコンテクストを理解し、「空気を読む」ことのできる感受性を必要とする。こういった事物をひっくるめて教えることができ、初めて臨床感染症の研修施設であると公明正大に名乗ることができる。亀田での必須モジュールは、「臨床微生物学」「臨床薬理学」「臨床感染症学」「倫理・コミュニケーション」「感染症コントロール」の5つで、これらすべてについて口頭発表、文書発表、そして試験に合格しないとフェローシップを修了できない。日本感染症学会は、すでに数百の認定研修施設を設けるに至った。研修施設なしで専門医を作っていた時代を考えると、英断である。しかし、上記のような本当の意味での臨床感染症医を育てることができる施設は、はたしていくつあるだろうか。また、指導医の条件などには不透明さが残る。未だに所属年数重視（年功序列）、能力無視の指導医や研修施設の基準は古いパラダイムから抜け出せていない古い学会のイメージが抜けない。これでは、日本感染症学会が世界のスタンダードに追いつくことはまだまだ先の話になってしまう。認定施設ができてしまったが故に迷惑を被っている真面目な優秀な診療医にも思いを馳せるべきである。現状のシステムでは、これまでがんばってトレーニングを受けてきた医師が生涯専門医資格を取れない、というリスクが生じてしまう。真に実力ある医師が専門医資格を取れない場合、その資格の価値をそのものが下がってし

まう。もちろん、室の担保は重要である。寝ていてもとれるICDのような、ふざけた制度の二の舞になっても、いけない。日本の感染症業界には未来がある。米国ほど金の原理が蔓延していない。コメディカルは優秀で、真摯で、誠実である。若い医師達は感染症の理解、学習に熱心である。諸外国でトレーニングを受けた感染症医が日本で活躍できるような土壌も生まれつつある。10年前、20年前のような封建的な雰囲気はそこにはない。今がチャンスである。このチャンスを生かすも殺すも、私たちの理性と勇気にかかっている。

## 2. 米国における卒前・卒後の感染症教育の現状

自治医科大学臨床感染症センター感染症科

矢野（五味）晴美

感染症領域の専門分野は、非常に多岐にわたるが、大きく3つに分類できる。つまり、感染症診療、感染対策・病院疫学、臨床微生物学である。さらに、これらを包括する形で、Public health (=Population-based medicine)で、集団を扱う形になる。本講演では、演者が米国で研修した経緯もあり、米国を中心として、卒前・卒後の感染症教育の現状について報告する。米国では、医学部の臨床前教育で、Problem-based learning (PBL) が多く採用されており、ケースを通して、微生物学、免疫学、薬理学（抗菌薬など）、病理学などが、感染症領域として教育される。各大学で、教育方法は多様であるが、一環して、「臨床医を育てる」ことを目的としているため、3年目からのクラークシップに備え、実践的な教育がされている。クラークシップでは、内科は8週間程度ローテーションすることが多く、この間に、感染症にも多数遭遇し、担当患者（1日に1例程度は、新しい患者を担当）やチームが担当する患者を通して、実践的な診療を身をもって学んでいく。卒業後は、各科のレジデンシー研修が始まるが、そこでも、基本的な感染症へのアプローチはほぼ全員が実践できる程度の知識は持っている。つまり、発熱時には、Fever work-up というのが、血液培養2セット（4本）、尿検査・尿培養、胸部X線は、自動的に、常識的にオーダーされる。これは、全米共通で、外科系、内科系、そのほかのマイナー科によらず、ほぼ全病的に、同じアプローチがなされている。感染症科に、選択科目として、内科または小児科レジデンシー中にローテーションする者もいる。さらに、感染症科の専門医のフェローシップがあり、2~4年間のトレーニングある。フェローシップでは、リサーチにも重点がおかれ、将来的に大学勤務、開業、そのほかに進むかどうかで、研修中のリサーチの度合いが決定されている。一般医向けにも、特に内科または小児科専門医では、生涯教育の一環として、感染症領域は、専門医更新試験にも必須であるため、継続した教育がなされている。内科、感染症科の専門医資格は、10年ごとの更新のため、生涯継続し、最新の治療を実践していくためのインフラ整備がなされている。

## 3. 感染症専門医制度：現行制度と将来への課題

佐賀大学医学部附属病院感染制御部

青木 洋介

日本感染症学会専門医制度は、「感染症に関する臨床医学の健全な発展普及を促し、感染症の知識と実践に優れた医師を育成することにより、人類の健康と福祉に医療を通じて貢献することを目的とする」ことを趣旨として平成七年に初めて制定された。これまでに6回の改定を経て現行の制度に到っている。本制度は主として感染症専門医の資格認定業務を執り行う専門医制度審議会により所掌され、本審議会では専門医資格認定に関連する指導医認定、研修施設認定に関する検討も重ねられている。以下に現行の専門医制度各項の概略を紹介する。

**【専門医資格】** 基本領域学会（17学会）の専門・認定医資格取得までの期間を含む6年間の研修を行った臨床医が資格試験を受験できる（感染症研修施設認定を受けた医療機関での3年間の研修履歴が条件：平成22年度より）。資格認定は筆記試験の成績および研修歴評価の両者によりなされる。

**【認定指導医資格】** 専門医資格取得後5年を経過し、専門医研修カリキュラムを指導できる医師は指導医として認定される。

**【認定研修施設基準】** 指導医が勤務し、200床以上を有することが施設認定の基準となる。上記各種資格基準に基づき、本抄録作成時点（平成19年11月）においてわが国では837名の感染症専門医（学会員のおよそ1割）、および533名の指導医（専門医の6割）が認定されており、施設認定を受けた医療機関は150を数える。我が国の感染症医療発展のためには「充分数の感染症専門医・施設」が必要であるが、同時に「専門医は一定レベルの感染症診療を実践すること」、および「専門的感染症診療が日本の医療においても必要と真に認識されること」が重要である。専門医増員のためには指導医数を増員することで専門医資格条件に関する研修施設の数を増やすことは可能であるが、専門医制度は良質の専門医診療を社会に提供するためにまず在るべきで、因数制に偏ってはこの本来の目的を十分に果たし得ない。感染症は臓器を選ばない全身疾患であり得るため、専門医は全身状態を系統的に把握することのできる臨床能力を備えているべきで、この条件が専門医資格にも適正に反映されなければならない。臨床細菌学や化学療法学、あるいは感染制御学と多くの接点を有しながらも一線を画する、一患者の全身を診る臨床的専門性が本来高く要求されるべきである。現行では17の基本領域学会による二階建制をとる本専門医制度であるが、資格基準の解釈が広義すぎると感染症専門医資格は必然的に2nd specialtyの性格を帯び、数は充足するが医療社会において結局は感染症の真の専門性が認識されないままになることも危惧される。専門医数および専門医資格の質のいずれを優先すべきか、あるいは両者のバランスをとるべきか、差し迫った課題と考えられる。また、専門医と指導医の資格をどのような基準で区別するか、感染症モデル診療施設をどのよう

に審査し、専門医制度の中でどのように位置付けるかについても検討が必要である。一方、感染症は診療科横断的に発生するため、真の専門医診療が機能するには診療科間の良好なコミュニケーションが基盤にあることが前提である。各種専門診療分野にどのように支援を開始して行くか、未だ専門科としての位置付けが不確定な感染症分野に携わる医師には自らの良質な専門性を以って新しい診療機能を自らの医療機関に展開してゆく戦略的スキルも求められる。本学会ならびに感染症診療に従事する医師が果たすべき役割は大きい。

#### 4. 日本感染症学会専門医制度について—日本化学療法学会の抗菌薬適正使用の教育も含めて—

奈良県立医科大学感染症センター

三笠 桂一, 古西 満, 笠原 敬

現在、日本には879人の日本感染症学会認定の感染症専門医が存在し、毎年約50人の感染症専門医が誕生している。感染症学会では平成10年度より試験制度を導入し、18年度から指導医制度導入とともに全国で180箇所の研修施設を認定し、専門医の育成体制の構築に尽力している。しかし、その反面、未だ満足のいくべきものではなく、感染症に興味をもった若い医師を名実ともに全面的に受け入れる受け皿が存在しないのも事実であり、感染症診療の教育、特に専門医の育成は教える側も教わる側も重要な課題であることは認識しながら未だ手探りの状態が続いている。また、わが国には別にICD制度があり、ICD協議会認定ICDが5,300名以上存在する。ICDの役割は病院感染の実態調査（サーベイランス）、病院感染対策の立案と実施、対策の評価および対策の見直し、職員の教育・啓発、病院感染多発（アウトブレイク）時の対応、伝染性感染症発症時の対応などがあげられ、医療関連感染を主な対象とするのに対し、感染症専門医は「感染症に関する臨床医学の健全な発展普及を促し、感染症の知識と実践に優れた医師を育成することにより、人類の健康と福祉に医療を通じて貢献することを目的とする」とされ、医療関連感染はもとより広く良質な感染症診療を行える医師である。感染症は全ての臓器に起こりうることで、多岐に及ぶ原因微生物が存在すること、最大の効果を得られる薬剤を選択しなければならないことなどはもちろんのこと、それ以外にエイズの増加や新型インフルエンザなどの新興感染症や輸入感染症への対応など社会的な側面も有し、感染症専門医は現在の臓器別や疾患別に細分化された他の専門医とは内容を異にする。したがって良質な感染症専門医を育成するために独自の教育制度の確立を急がなければならない。一方、感染症診療においてはその診断と治療という面から抗菌薬の適正使用は切っても切り離せないのは周知の事実である。耐性菌の増加や医療資源の確保のために抗菌薬適正使用が叫ばれる中、その実現と社会的な啓発活動は日本化学療法学会の使命である。しかし、それに関して今まで系統的な活動はなかったが、平成19年度から医師・歯科医師・薬剤師などを広く対象とした教育活動を立ち上げ、同時に抗

菌化学療法認定医制度を導入し教育活動に本腰を入れ始めた。今後は厳しくなる医療環境の中で効果的で良質で有意義なセミナーを継続できるように学会間の連携を有効に生かし日本を代表できる真の「感染症専門医」の育成に努めなければならない。

## シンポジウム 9

### HIV 感染症治療の最前線

東京慈恵会医科大学感染制御部<sup>1)</sup>, 広島大学病院輸血部<sup>2)</sup>

小野寺昭一<sup>1)</sup> 高田 昇<sup>2)</sup>

つい 20 年前は、エイズになったら死ぬ病気だったのに、今や HIV 感染症は糖尿病のような慢性疾患だと言われるようになりました。感染症臨床の領域で、HIV 感染症ほど急速な変貌を遂げている領域は珍しいでしょう。

本シンポジウムでは、まず「日本のエイズの歴史を振り返る」というタイトルで広島大学病院の高田 昇先生が報告します。日本のエイズは薬害 HIV という医療の中で起こった不幸なできごとで始まりになりました。血友病医療の中で巻き込まれた演者は、HIV 抗体検査と CD4 細胞数の測定だけで診療を行っていました。その意味で第一世代に属します。その後の科学的な進歩、治療環境の変化、社会との対応などで、HIV 感染症は典型的な慢性疾患に変貌しました。これまでどのような流れをたどってきたのか、年表のようなかたちで、人や、ものや仕組みを振り返ります。

HIV 感染症の臨床は、まさに体内で活発に増殖を続け、免疫系や神経系を疲弊させる HIV との戦いです。HIV の増殖には、感受性細胞への接着、膜の癒合、細胞内への導入、RNA の逆転写、プロウイルス DNA の核内への運搬、宿主 DNA への組み込み、mRNA への転写、翻訳、蛋白修飾、集合、成熟という一連のメカニズムがわかってきました。いくつかのステップを効果的に阻止する抗 HIV 薬の開発は、この疾患の自然歴を変えました。一方で、副作用と薬剤耐性の問題や治療が長期化することによる問題と向き合う必要があります。今、何が解決され、何が解決されずにいるのかを国立国際医療センター・エイズ治療研究開発センターの湯永博之先生がレビューします。

エイズの特徴は何と言っても日和見疾患です。CD4 陽性細胞の減少と機能不全が原因で、次々に現れる感染症や悪性腫瘍の多彩ぶりに驚かされます。また抗 HIV 療法による回復過程で、くすぶっていた日和見疾患に免疫系が攻撃をかけることによって生じる、免疫再構築症候群にも十分な配慮が必要です。東京都立駒込病院の今村顕史先生は、代表的な疾患の診断と治療のうち、ほぼ定式化できたもの、まだ問題が大きいもの、まったく歯が立たないものなどを述べ、今後の課題を提示します。

エイズは新しい疾患である上に、社会的歴史的な背景から、診療体制をどう作り上げるか様々な苦労がありました。多彩な全身疾患であるため感染症科を持たない医療機関では、どの診療科が取り組むべきなのか混乱もありまし

た。ほぼゼロの状態から医師、歯科医師、看護師、薬剤師、理学療法士、栄養士、心理士、ソーシャルワーカーなどのスタッフを集め、自分たちで教育ツールを作り、診療をしながら情報を発信し、他の疾患にもモデルになるようなチーム医療が育ってきました。国立病院機構大阪医療センターの白阪琢磨先生は、患者数の急速な増加から、診療体制は質的な向上とともに量的な広がり的重要性を指摘します。

HIV 感染症診療の最前線では、これらの医学的な問題の他に、患者の社会背景や人間関係、外国人の問題、セクシャリティーの問題、違法ドラッグの問題、差別の問題、医療政策の問題など、エイズ医療をとりまく問題と格闘しています。各演者の発表のあとに総合的な討論をしたいと思えます。

### 1. 日本のエイズの歴史を振り返る—地方都市広島の高田 昇から—

広島大学病院輸血部

高田 昇

【目的】人類の歴史の中でエイズの歴史は始まったばかりである。広島大学病院での経験を中心にしながら、日本のエイズの歴史を概観する。

【第 1 期：1983～1987 年】1981 年 6 月の症例報告を受けて、アメリカ CDC は 1982 年にエイズの定義と報告制度を策定した。1983 年、本院小児科の大学院生は研究試薬のモノクローナル抗体を用いてリンパ球の観察を行い、血友病患児に見られる免疫異常に気づいた。同年、アメリカ、フランスで病原体が発見され、後で HIV と命名された。1984 年、凝固因子加熱製剤の臨床試験が始まった。1985 年に米国で認可された HIV 抗体検査キットは、1986 年 4 月に日本で導入され、本院で診療していた血友病患者の 40% が陽性と判明した。都立駒込病院がエイズ患者受け入れ開始を公表。1986 年、松本、神戸、高知など一連の社会的パニックが始まった。1987 年 3 月、満屋らによって開発された最初の抗 HIV 薬アジドチミジンは、8 月に日本でも使用可能となったが、1985 年に発病していた血友病患児は 2 カ月後に本剤を服用することなく死亡した。1987 年 6 月、エイズ予防財団設立。同年 12 月、第 1 回エイズ研究会が京都で開催。"カリニ肺炎"で発病した成人血友病患者は、ST 合剤の副作用に耐えられず、熱帯病治療薬として保管されていたペンタミジンによって改善した。この年末、本院の累計患者数は 16 人であった。

【第 2 期：1988～1996 年】1988 年にアフリカ帰りの日本人男性の受診、欧州帰りの男性が食道カンジダ症で紹介入院で、性感染症としてのエイズ診療が始まった。同年、エイズ予防法の強行採決。1989 年、血友病患者が製薬会社と厚生省に対し民事訴訟を提起した。1989 年に厚生省のエイズ研究班（山田班）が全国の血友病診療施設を中心に組織され、中国地方の分担研究を本院小児科が引き受けることとなり、演者は研究協力者になった。1991 年にジダノシンが発売されるまで、AZT の単剤治療が続き、併用療

法の時代になったが、効果よりも毒性の方が強かった。播種性 MAC 症、全身性 CMV 感染で患者が次々と発病・死亡し、根本的治療がないエイズの受け入れに拒否的なムードが医療機関に広がり、医療者の燃え尽きも話題となった。1993 年にパソコン通信で情報発信を開始した。1994 年に横浜で第 10 回国際エイズ会議が開催され、1995 年に本院はエイズ拠点病院として病院名を公表した。1996 年に最初のプロテアーゼ阻害剤であるインジナビルの臨床試験に加わり、ウイルス量の減少が CD4 細胞数の回復につながることを初めて経験した。累計患者数は 50 名になった。

【第 3 期：1997～現在】1996 年に薬害 HIV 訴訟は和解となり、国は要求された治療薬の確保と早期承認、情報提供、研究体制、福祉制度の整備、感染症法・血液法の改正を順次実現した。1997 年からエイズの医療体制は国立国際医療センター・エイズ治療研究・開発センター（ACC）を中心に、ブロック拠点病院、拠点病院というピラミッド構造をとることになった。本院は中国四国地方ブロック拠点病院として全科対応、病院間の連携、カウンセリング事業、教育・研修・情報提供、研究などの役割を担うこととなった。第 3 期には多くの抗 HIV 薬が市販され、有効性・安全性・利便性が改善され、治療指針が毎年改訂されている。患者の生活も致命的な病気から慢性疾患に変貌した。生存期間が延長した上に新規患者の来院が増え、2007 年 10 月末の累計患者数は 138 人になった。

【まとめ】わが国の現状はこれまでのエイズ対策が失敗であったことを示している。近未来、HIV 感染症の制圧は難しい。2010 年には 40,000 人の患者が受診すると予測される。発病前に HIV 感染を診断し治療導入できる体制に切り替える必要がある。

## 2. 進化した抗 HIV 療法と残された問題

国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター

湯永 博之

1996 年頃、プロテアーゼ阻害剤が相次いで臨床導入され、多剤併用による抗 HIV 療法が可能となり、HIV 感染症の臨床像は大きく変わった。それ以前は、AZT や ddI などの核酸系逆転写酵素阻害剤しかなく、これらを単剤あるいは 2 剤併用で治療していたのであるが、効果はあったとしても一時的で、容易に薬剤耐性ウイルスが生じていた。しかし、プロテアーゼ阻害剤を含む多剤併用療法を行うことで、多くの症例で血中 HIV 量を検出限界以下に抑えることが可能となった。現在の多剤併用療法は更に進化し、非核酸系逆転写酵素阻害剤の投与も可能となり、プロテアーゼ阻害剤投与時にはリトナビルブーストを行うことで血中濃度を安定させることが一般的となり、抗 HIV 効果については、薬剤耐性変異が生じる余地すら与えないレベルに到達しているものと思われる。残念ながらこれほど強力な多剤併用療法をもってしても、すべての症例で HIV 量がコントロールできるわけではなく、治療失敗に至る例

が少なからず存在する。一つは、血友病患者に代表される長い治療歴を持つ感染者で、今では禁忌とされている単剤投与を新薬が登場するたびに繰り返し受けてきているため、多剤耐性 HIV が生じてしまっている症例である。このような症例には、新規のプロテアーゼ阻害剤であるダルナビルや、全く作用機序の異なるインテグラーゼ阻害剤や侵入阻害剤などの新規薬剤の投与が必要となってくる。もう一つは、比較的治療歴が短いにもかかわらず、不十分な服薬のために、短期に薬剤耐性変異が蓄積してくる症例である。どんなに強力な抗 HIV 療法も、耐性変異の出現を防ぐには高度なアドヒアランスが必要であるが、医療者側の説明や服薬指導が不十分と思われる例も多く、注意が必要である。一方、どんなに長期間、血中 HIV 量を検出限界以下にコントロールしても、抗 HIV 療法を中断すれば、必ず HIV 量がリバウンドして免疫不全の進行が再び始まることがわかっている。従って、一度開始した抗 HIV 療法は、生涯継続しなければならないと考えられている。高度なアドヒアランスを保って一生治療するというになると、今度は長期治療に伴う副作用が問題となってくる。核酸系逆転写酵素阻害剤、特に d4T や ddI は、ミトコンドリア毒性を持つため、長期内服によって、肝細胞の酸化リン酸化反応が阻害され、高乳酸血症、なかにはラクティックアシドーシスを来たしてくる症例もある。ミトコンドリア毒性が比較的低いとされるテノホビルやアバカビルには、それぞれ腎障害や過敏症の問題がある。強力な非核酸系逆転写酵素阻害剤であるエファビレンツは、血中濃度の個人差が大きく、濃度の高い患者ではふらつきや集中力障害などの中枢神経系の副作用が頻繁に伴う。プロテアーゼ阻害剤の長期毒性としては、高脂血症や耐糖能異常などの代謝障害が問題である。様々な抗 HIV 薬が使用可能になってきたが、それぞれの薬剤の特性を十分理解したうえ、個々の感染者に応じて、多剤併用療法の組み合わせを考える必要がある。

## 3. HAART 時代における日和見疾患診療の問題点

東京都立駒込病院感染症科

今村 顕史

HAART の進歩により HIV 感染症の予後は大きく改善してきた。HAART により免疫が回復することで、死亡の原因となる重篤な日和見疾患の発症を防ぐことができるようになったことが、この予後改善における要因である。しかし一方、この HAART を開始した後の免疫賦活化時に、潜在している合併疾患が発症する例が多く報告されるようになり、免疫再構築症候群 (Immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) と呼ばれるようになった。IRIS によって発症する疾患は多くあり、免疫状態により発症する病態も多彩である。どの程度合併疾患の治療を行ってから HAART を開始すべきかなど、その対応が決まっている疾患はわずかであり、サイトメガロウイルス感染症、非結核性抗酸菌症、そしてクリプトコッカス髄膜炎など、症例の経過に応じて個々の症例について、経験など



をもとに判断せざるをえないという状況が続いている。

また、HAARTをより安全にすすめるためには、重篤な日和見感染症や、カポジ肉腫や悪性リンパ腫などの悪性腫瘍発症を発症する前にHIV感染症を早期発見することが重要であるが、現在の我が国では、いまだにエイズを発症してから医療機関を受診して、そこではじめてHIV感染症であることが判明するという例が多いというのも現状である。この場合には、発症して受診する病院が、HIV感染症の専門医療機関以外の一般医療機関受診であることも多い。さらに、HAART時代となったことで重篤な合併日和見疾患の診療を経験する機会も少なくなり、たとえエイズ拠点病院であっても日和見疾患の診断・治療に不安を感じる医師が増えているという問題もかかえている。

HIV感染症では、免疫低下が高度になることで複数の疾患が合併することも多く、その診断や治療もより複雑となってくる。さらに各々の疾患治療に使用する薬剤による副作用、抗HIV薬との相互作用など、注意すべき点も多くあり、教科書的な知識のみでは対応できなくなることも多く経験される。したがって、今後のHIV診療には日和見疾患の診療についての教育も大きな課題となってくるであろう。

HAARTが進歩しても、合併する日和見疾患の重要性は変わらない。日和見疾患からみた現在のHIV診療の問題点、その対策についてまとめていきたい。

#### 4. HIV感染症の医療体制の現状と今後

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター

白阪 琢磨

HIV感染症/AIDSは、わが国の少なくとも大都市においては決して稀な疾患ではない。エイズ動向委員会の報告によれば、期毎の新規感染者の報告数は増加を続け、他の先進諸国で減少傾向にある年間AIDS発病者数も、わが国の都市部さらには地方でも増え続けている。HIVの感染予防は容易と考えられがちであるが、多くの国で拡大を続けている事実を見れば、効果的予防がいかに難しいかわかる。AIDSの最初の報告から27年が経過し、この間にHIV感染症の治療は大きく進歩した。今ではHIV感染症の進行を阻止でき、AIDS発病も遅延できる時代となった。一方、今世紀、アジアで起こっているHIV感染爆発の波は日本にも押し寄せて来るだろう。私たちは、わが国で増加すると予想されるHIV陽性者の診療体制を今後どう確立し、HIV感染の拡大を、どうくい止めるかという重大な局面に直面していると言っても過言ではない。わが国では非加熱凝固因子製剤によるHIV感染被害、いわゆる薬害HIV訴訟と和解に基づく恒久対策の一環としてエイズ診療体制が構築されてきた。その基本姿勢は患者の“原状復帰”と“患者の権利に基づいた医療の実現”にある。エイズ診療における拠点病院（以下、拠点病院）に加え、エイズ診療ブロック拠点病院、エイズ治療研究開発センターが診療提供を開始した。各拠点病院はHIV診療環境を整備し、職員教育など院内の診療体制を確立した。多剤

併用療法の登場は和解後であったが、以後、毎年のように新薬が登場し、HIV感染症治療のガイドラインも毎年のように改訂されてきた。HIV担当医師の多くはHIV以外の各自の専門疾患の診療に追われながら、HIV感染症の診療にも従事してきた。しかも、目まぐるしく進歩する治療を習得するのは大変だったと思われる。HIV感染症診療は最近ようやく確立した感があるが、まだ日々の進歩がある新しい分野でありHIV感染症/AIDSを専門とする医師は限られている。他疾患に比べ、感染症はヒトの行動に深く結びついているが、とりわけHIV診療では患者である“人間”の理解が欠かせない。医師、看護師のみならず、薬剤師、心理職、ソーシャルワーカーといった各専門的知識と技能を有する専門職によるチームでの医療提供が重要であり、その支援が例えば患者自身の適切な長期服薬による治療成功の鍵となる。わが国のHIV感染症/AIDSを繞る状況が大きく変わる中、HIV感染症/AIDSに対する医療体制は今後、どうあるべきであろうか？拠点病院への患者集中はHIV診療の専門性を高める結果に結びついたが、一方でHIV陽性者の診療は拠点病院にしかできないという誤解を一部で生み出した。院内感染対策の観点からは、HBVに対する感染対策が出来ている施設ではHIVの診療は可能である。HIV陽性者への診療提供は、HIV感染症/AIDSの専門的診療と一般診療に大別できる。前者はHIV感染症への多剤併用療法やAIDSの日和見疾患の診断と治療であり、拠点病院などで診療経験が豊富な医師の診療能力が高い。後者は、例えばHIV陽性者の感冒、急性虫垂炎、花粉症、アトピー性皮膚炎、白内障、胃潰瘍、慢性C型肝炎、胃癌、肺癌などの診療であり、診療はHIV専門医より、むしろ、それぞれの分野の専門医の診療が必要である。ただ、中にHIV感染症に特徴的な合併症があるので、HIV診療医との連携が望ましい。従って、今後の患者数増加を考えれば、HIV陽性者の一般診療は拠点病院に限られず広く行われることが必要となってくるだろう。HIV診療の実施には市民の理解が必要との声もある。そのためにも医師はHIV/AIDSの正しい知識を市民に伝え偏見と差別を是正する努力が必要だろう。HIV感染症の早期診断は本人の予後の改善と二次感染予防の観点から重要であり、一般医も含めてHIV感染症合併頻度の高い性感染症などの診断時にHIV抗体検査を患者に勧める事も重要である。シンポジウムではHIV感染症の医療体制の現状と課題と今後を期待する事を述べる。

#### ミニ特別講演

##### 私達の研究は今

杏林大学医学部第一内科<sup>1)</sup>、久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門<sup>2)</sup>

後藤 元<sup>1)</sup> 渡邊 浩<sup>2)</sup>

この度の感染症学会総会で、ミニ特別講演として「私達の研究は今」というテーマで現在活発なご研究をなさっている10名の若手・中堅の先生方に講演をして頂くこととなった。講演内容はヒト・メタニューモウイルス感染症(ウ

ウイルス学的性状および集団感染), 深在性真菌症の血清診断 ( $\beta$ -D グルカンを中心に), 酸化ストレスマーカーの現状と今後の展開, 劇症型溶血性連鎖球菌感染症の発症機序, 肺真菌症の診断と治療, 小児肺炎の PCR による細菌とウイルスの網羅的検索, 樹状細胞と感染免疫応答, パルスフィールドゲル電気泳動を用いた肺炎球菌の分子疫学的解析, わが国における播種性トリコスポロン症の疫学的研究, 変わりゆく連鎖球菌感染症 (B 群連鎖球菌・G 群連鎖球菌感染症を中心に) などウイルス, 細菌, 真菌などの様々な病原微生物や宿主の免疫・生体応答などを題材とし, 診断, 治療, 疫学などの臨床的なものから基礎的なものまで幅広い研究が選ばれている。元来, 感染症は感染巣が全身あらゆる場所におよぶ可能性があり, 病原体もウイルス, 細菌, 真菌, 原虫, 寄生虫など様々で, それぞれの微生物で薬剤耐性が問題となることも少なくない。また高齢者, 担癌患者あるいは AIDS などの免疫不全宿主が増加している現状においては微生物と宿主免疫のバランスも考慮しなくてはならず, 感染症の研究は幅広いものである。本ミニ特別講演で精力的な研究をされている若手・中堅の先生方に最新の研究成果を講演して頂くことにより, 我々が感染症研究の進歩を実感でき, かつ他の感染症研究を行っている先生方の活性化につながることを大いに期待している。

### 1. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の発症機序

国立感染症研究所細菌第一部<sup>1)</sup>, 同 免疫部<sup>2)</sup>

池辺 忠義<sup>1)</sup> 渡邊 治雄<sup>1)</sup> 阿戸 学<sup>2)</sup>

川端 寛樹<sup>1)</sup> 山本 紀一<sup>2)</sup> 竹森 利忠<sup>2)</sup>

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は, 免疫不全などの重篤な基礎疾患をほとんど持っていないにもかかわらず, 突然発病する例が多い。初期症状としては, 四肢の疼痛, 発熱, 血圧低下などで, 発病からの病状の進行が急激かつ劇的で, いったん発病すると数十時間以内には壊死性筋膜炎, ショック症状, 急性腎不全, ARDS, DIC, 多臓器不全などを起こし, 死に至る可能性の高いことが知られている。この感染症を引き起こす主な原因菌は, 咽頭炎や猩紅熱などを引き起こす A 群レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) である。しかしながら, 劇症型溶血性レンサ球菌感染症を引き起こす A 群レンサ球菌と咽頭炎などを引き起こす株との違いは, 明らかでない。劇症型溶血性レンサ球菌感染症は, 1987 年に米国で最初に報告され, その後ヨーロッパやアジアからも報告されている。日本における最初の典型的な症例は 1992 年に報告されており, 現在までに 300 人を超える患者が確認されている。そして, このうち約 40~50% が死亡しており, きわめて致死率の高い感染症である。

*S. pyogenes* は, 抗原性の違いから 100 以上もの *emm* 型に分類される。この中で, 劇症型溶血性レンサ球菌感染症は主として *emm1* 型の *S. pyogenes* によって引き起こされることが日本ばかりでなく, 世界中で報告されている。しかしながら, 近年, 日本において, この *emm1* 型が減少し, 1990 年代に劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者から分離

されなかった様々な *emm* 型が, 2000 年以降分離されている。この中で, 2000 年以降, 日本において *emm49* 型の *S. pyogenes* による劇症型溶血性レンサ球菌感染症が増加している。

我々は, この *emm49* 型の *S. pyogenes* による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の増加は菌側に変化が生じたのではないかと考え, 2000 年以降増加している *emm49* 型の劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株について調べた。その結果, 劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株のストレプトキナーゼ遺伝子 (*ska*) の発現量が, 非劇症型患者分離株のそれより有意に高いことを発見した。この発現の上昇は, 二成分制御因子のセンサータンパク質をコードする *csrS* 遺伝子を介していることが判明した。それぞれの菌株について *csrS* 遺伝子の塩基配列を決定した結果, 劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株において, *csrS* 遺伝子に突然変異がおきており, 膿由来などの非劇症型感染症分離株では, この遺伝子に変異がおきていないことが判明した。この変異の影響を調べるため, 病原性遺伝子の発現を調べた結果, この変異により, その下流に支配されている様々な病原性遺伝子の発現が上昇していることが判明した。この変異の影響は, マウスを用いた動物実験でも証明された。非劇症型感染症患者分離株よりも劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株のほうが, マウスの LD<sub>50</sub> の値が低いことから, この変異により, 致死性の上昇がみられることが明らかとなった。それぞれの菌を接種した 1 日後の血液中の菌数を調べたところ, 非劇症型分離株では菌が検出できなかったが, 劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株では, 10<sup>2</sup>–10<sup>5</sup>/0.1mL の菌が検出された。病理組織検査から, *csrS* 遺伝子の変異により腎臓や肺において障害を引き起こすことが示された。また, 劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株では, ヒトの白血球に対する機能抑制を促しており, その効果は, *CsrS* の制御下にある毒素の影響であることが判明した。我々はこの研究により, 外界の環境を感知するレンサ球菌上のセンサー遺伝子に変異が起これば, それによって支配される多くの病原性遺伝子の発現の上昇が起これば, それが劇症型発症の引き金になっている可能性を示した。

### 2. 樹状細胞と感染免疫応答

東北大学病院遺伝子・呼吸器内科

菊地 利明

樹状細胞は, 抗原特異的な獲得免疫応答の成立において, 中心的な役割を担っている抗原提示細胞である。樹状細胞は未成熟な状態で全身に広く分布して, 病原微生物の体内への侵入を常時監視している。そして感染が成立した際には, 樹状細胞はその病原微生物を捕食し, 活性化・リンパ組織への遊走を経て, 病原微生物由来の抗原を T 細胞などのリンパ球に提示し, 病原体特異的な獲得免疫応答を誘導している。一般に, 感染防御における樹状細胞の役割は, このように理解されており, 種々の細菌, ウイルス, 真菌, 原虫に対する樹状細胞の貪食作用が報告されてい

る。そして、その大部分の病原微生物では、捕食した樹状細胞は活性化することが知られている。しかし、一部の病原微生物では、捕食した樹状細胞の活性化が逆に阻害されることも報告されており、病原微生物が感染宿主の免疫応答を回避する一つの機構と考えられている。われわれも、緑膿菌やレジオネラ菌に対する樹状細胞の免疫応答をこれまで調べてきており、その研究結果を含め、感染防御における樹状細胞の重要性について概説する。

### 3. 呼吸器感染症に対する real-time PCR 法による細菌とウイルスの網羅的検索

北里大学大学院感染制御科学府

長谷川恵子

市中肺炎 (CAP) の原因微生物は、ウイルスを始めとして、肺炎球菌、インフルエンザ菌、*Mycoplasma pneumoniae* (マイコプラズマ)、*Chlamydia pneumoniae* (クラミドフィラ) などさまざまである。CAP では多くの場合、ウイルスによる原発感染後の続発感染として細菌が関与するといわれる。臨床においては、症例の胸部 X 線像、臨床経過、呼吸数や有熱状態などの臨床所見、血液検査値、および年齢等から原因微生物が推定され、治療抗菌薬がエンピリックに選択されることが多い。その理由は、原因微生物の特定に数日を必要とするためである。一方、原因となる細菌の急速な薬剤耐性化に伴い、エンピリックに使用される抗菌薬の適正使用が強く求められるようになり、関連学会においていくつかのガイドラインが作成されている。しかし、適切な抗菌薬療法のためには、各症例の入院時に採取された検査材料に対して起炎微生物が短時間に検索され、その結果に従って選択されることが望ましい。私達の研究室では迅速診断を目的として、CAP の原因となる主要な細菌とウイルスとを網羅的に検索できる real-time PCR 法を構築し、小児 CAP 例由来の検査材料に対して検討を重ねてきた。本法は、プライマーの他に蛍光色素化合物を結合させたプローブを用い、発色量の増加で DNA の増幅を定量するものである。結果判明までの所要時間は 1.6 時間弱、従来の conventional PCR に比べ、感度・特異度に優れ、定量性があり、省力化されていることが特徴である。同時検索の可能な細菌は、肺炎球菌、インフルエンザ菌、β 溶血性レンサ球菌 (2 種の検索遺伝子で *S. pyogenes* とその他を区別)、マイコプラズマ、クラミドフィラ、そして *Legionella pneumophila* (2 種の検索遺伝子でその他の *Legionella* 菌と区別) である。黄色ブドウ球菌やグラム陰性桿菌のように、陽性反応を示しても即原因菌とは判断できないものは除外している。ウイルスについては、RSV (subgroup A と subgroup B)、Influenza virus A と B、Parainfluenza virus 1, 2, 3, Adenovirus, Rhinovirus, Enterovirus, Coronavirus, human metapneumovirus, Human bocavirus の 12 種を同時に検索できる系を確立した。本法は、ARD (Acute Respiratory Diseases) 研究会に参加する小児科医より送付された小児 CAP 例 (n=1,900) から採取された検査材料に対して実行され、細菌

についてはその感度と特異度が培養成績と比較された。対象は 0 歳から 19 歳までの小児科外来受診例のうち、胸部 X 線で肺浸潤影が認められ、肺炎と診断された症例である。Real-time PCR 法の成績、ならびに血液検査値等から推定された原因微生物は、細菌が 21.4%、細菌とウイルスの混合感染が 15.2%、マイコプラズマ単独感染が 12.1%、クラミドフィラが 0.9%、ウイルス感染が 27.9%、不明が 22.6% であった。混合感染も含めて陽性反応を示したウイルスは、Rhino (14.5%)、RSV (9.4%)、hMPV (7.4%)、PIV 1, 2, 3 (7.1%)、HBoV (2.9%)、Adeno (1.8%) 等が多かった。混合感染を含め、細菌では肺炎球菌が最も多く、次いでインフルエンザ菌であった。本方法は成人肺炎例由来の喀痰に対しても使用できることが既に確認されている。肺炎や化膿性髄膜炎等の重症感染症例に対する適切な抗菌薬療法のためには、迅速で網羅的な微生物検索が有用であろうと考える。

### 4. 深在性真菌症の血清診断 (β-D-グルカンを中心に)

昭和大学医学部臨床感染病学

吉田耕一郎

深在性真菌症の確定診断は病巣から直接無菌的に採取した検体で原因真菌を分離・同定するか、組織に浸潤する真菌を病理学的に確認することで得られる。しかしながら宿主の抱える大きな障壁から、早期に確定診断を得られない症例が多いのが現状である。そこで本邦では血清診断法を補助的に用い、深在性真菌症を臨床診断して早期治療に結びつける工夫がなされてきた。血清診断法には抗原・抗体反応を用いる免疫学的検査法のみならず、真菌の代謝産物および (1→3)-β-D-グルカン (β-グルカン) などの真菌細胞構成成分を検出する方法も含まれる。β-グルカン測定法はわが国で開発され、広く臨床使用されてきた血清診断法であるが、米国 FDA が新しい β-グルカン測定法を 2004 年 5 月に承認し、米国の臨床現場でも日常診療に用いることができるようになった。また EROTC/MSG の深在性真菌症診断ガイドライン改訂版でも β-グルカン測定が microbiological criteria の 1 つに組み込まれ、アスペルギルスとカンジダによる probable invasive fungal disease の診断に用いることが推奨されている。1995 年、最初の β-グルカン測定キット、ファンギテック G テスト (生化学工業、東京) がわが国で開発され、優れた感度で深在性真菌症の早期診断に有用と評価された。その後 4 つのキットが開発されてきたが、現在はファンギテック G テスト MK (MK 法: 生化学工業、東京)、β-グルカンテストワコー (ワコー法: 和光純薬工業、大阪)、β-グルカンテストマルハ (マルハ法: マルハ、東京) の 3 種類のキットが国内の臨床現場で使用可能である。各々の仕様が異なることから MK 法は 20pg/mL、ワコー法とマルハ法は 11pg/mL の基準値が採用されており、得られる測定値は必ずしも一致しない。また検体によっては測定キット間で測定値のみならず判定結果にも不一致が生じ、感度・特異度など検査の性能に少なからず差違があることも明らかにされてき

た。またβ-グルカン値測定は様々な要因で偽陽性を生じ得る。これには、真菌以外のβ-グルカン汚染による偽陽性とβ-グルカン以外の非特異的な反応による偽陽性、さらに原因不明のものがある。臨床所見や経過と合致しないβ-グルカン値が手元に戻ってきた場合には、採血、検体移送、また宿主の状態や基礎疾患なども考慮してβ-グルカン値を吟味する必要がある。一方、米国FDAが2004年5月に承認した新しいβ-グルカン測定キットFungitell™はMK法と同様、検体をアルカリ法で前処理し、発色合成基質カイネティック法でβ-グルカン値を測定するキットである。しかし本法ではリムルス反応に用いるカプトガニは北米産の*Limulus polyphemus*を用いるのに対し、MK法ではアジア産の*Tachipleus tridentatus*を用いている。したがって両キットの同一標準品であるパキマンとの反応性が各々に異なっており、Fungitell™では80pg/mLが基準値として採用されている。Fungitell™の臨床成績は既に欧米からいくつか報告がある。現在、国内で3種、海外で1種のβ-グルカン測定キットが使用可能になりキットの選択肢は増えた。しかし国内外で3種類の基準値が設けられており、各々の数値を単純に比較することは不可能であり、今後、国際的なβ-グルカン測定の標準法の確立が求められる。本講演ではβ-グルカン測定を中心に血清診断法の現状と問題点を浮き彫りにし、臨床現場で如何にその有用性を引き出すかを考察してみたい。

#### 5. 酸化ストレスマーカーの現況と今後の展開

福井大学医学部小児科

塚原 宏一

酸化ストレスとは、内因性・外因性に生じた活性酸素・フリーラジカルを生体が十分に処理できない状態のことである。過度の酸化ストレス負荷は生体のストレス応答を修飾し、脂質、蛋白質、核酸、糖質などの生体分子を傷害する。酸化ストレスは、感染症をはじめとする急性・慢性炎症性疾患群の病態生理に深く関与する。最近、生体の酸化還元環境を感度よく特異的に評価できる酸化ストレスマーカーがELISAなどの手法を用いて簡便に計測されるようになった(Curr Med Chem 2007)。脂質酸化物のacrolein-lysine、核酸酸化物の8-OHdG、糖質酸化物のpentosidineなどは代表的マーカーである。内因性抗酸化物質であるビリルビンの酸化物はbilirubin oxidative metabolites (BOM)であるが、これも酸化ストレスマーカーとして利用できる。NO関連のマーカーとしては、nitrite/nitrate (NOx-)、nitrotyrosine、asymmetric dimethylarginine (ADMA)があるが、後2者の方が酸化ストレス負荷をより反映する。さらに、NO、CO、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>などの呼気中濃度を計測することにより呼吸器系での酸化還元環境も評価できる。酸化ストレスマーカー計測の利点を以下に示す。

1. 複数マーカーを継続的に計測して、各患者の病態と治療効果の状況を生体応答観点から非侵襲的に評価できる。“生体応答修飾薬剤”が臨床現場で使用される機会が多くなったが、酸化ストレスマーカーの推移を評価するこ

とにより、この種の薬剤の有用性の生化学的エビダンスを得ることができる。2. 複数マーカーを計測して、各患者で得られたパターンをもとに鑑別診断を進めたり、新しい疾患を発見したり、多様な疾患群を生体応答的に分類しなおしたりすることができる。私たちが得た結果の一部を以下に示す。1. 健常小児ではacrolein-lysine、8-OHdG、pentosidine、NOx-の尿中濃度は若年者ほど高かったが、それらは年齢が長じるにつれて低下し、10~12歳で一定レベルに達した(Free Radic Res 2006)。酸化ストレスマーカーの基準値が年齢にともない変化することに注意する必要がある。2. 黄色ブドウ球菌による膿痂疹を合併し皮膚病変が急性増悪したアトピー性皮膚炎(AD)患児では、病初期には尿中acrolein-lysine、8-OHdG濃度が有意に増加したが、それらは病状の改善とともに低下した。尿中BOMは有意な高レベル、尿中NOx-は正常レベルを推移した(Life Sci 2003)。一方、病状の安定したAD患児では、尿中8-OHdGの有意な増加と尿中NOx-の有意な低下が認められた(Life Sci 2001)。AD患児では持続的に酸化ストレスが亢進すること、急性増悪期にはheme oxygenase系が活性化されること、慢性期ではNO合成系が抑制されることが示唆された。3. 適度のNO産生はO<sub>2</sub>-を消去することで抗酸化作用を発揮する。慢性的にNO合成系を阻害されたラットでは尿中8-OHdG排泄の増加が認められた(Redox Rep 2000)。NO過剰状態のみならずNO欠乏状態もまた、生体の酸化還元環境を破綻させることが示唆された。4. 細菌性髄膜炎患児では、病初期にはCSF中acrolein-lysine、8-OHdG、NOx-濃度が有意に増加したが、それらは病状の改善とともに低下した。CSF中BOMは高レベルを推移した(Life Sci 2002)。細菌性髄膜炎患児では、急性期に酸化ストレスが亢進することともに、heme oxygenase系も活性化されることが示唆された。以上のデータを紹介しながら、酸化ストレスマーカーの現況と今後の展開について述べる予定である。

#### 6. 肺真菌症の診断と治療

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座 (第二内科)

泉川 公一、河野 茂

日進月歩の医療現場において、臓器移植、化学療法などの医療技術や資材の進歩はめざましい。様々なデバイス、治療法の発達に伴う治療効果の向上が目指される一方で、宿主はより容易に免疫不全に陥りやすく、日和見感染症を来しやすい状況にある。呼吸器科領域における日和見感染症は、結核、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎など多岐にわたるが、なかでも真菌感染症はきわめて重要な疾患である。深在性真菌症の3大原因真菌は、アスペルギルス、カンジダ、クリプトコックスであるが、近年、呼吸器を侵入門戸とするアスペルギルス感染症の増加は著しい。特に血液悪性腫瘍などを基礎疾患にもち、好中球減少症が遷延する場合などに発症することの多い侵襲性肺アスペルギルス症は、きわめて予後不良である。予後

改善するには、早期の正確な診断と、それに基づく適切な抗真菌治療が必須であることはいうまでもない。しかしながら、感染症診断のゴールドスタンダードともいべき培養検査について、時間を要する欠点のほか、その結果判定については、常にアスペルギルスのコンタミネーションの可能性を注意する必要がある。また、肺局所からの検体採取は診断精度の向上には寄与するが、気管支内視鏡検査などの検査は、患者に対する侵襲が強い検査であり、状態の悪い患者には、その施行を躊躇するケースも多い。患者に対する侵襲が軽度で、かつ、特異度、感度の高い優れたアスペルギルス感染症の迅速検査法の開発は、臨床現場において急務である。アスペルギルスのガラクトマンナン抗原をELISA法で検出する方法は、日常臨床で頻回に使用されているが、十分に信頼できるレベルの特異度、感度を有していないのが現状である。我々は、患者血清を用いた臨床プロテオミクスにて、迅速診断のための新たな対象抗原を模索中であり、その研究の一部を紹介する。肺結核後遺症後やCOPDなど肺の器質的疾患を有する患者で、空洞内に菌球を形成するアスペルギローマや、その空洞周囲に進展する慢性壊死性肺アスペルギルス症などの、いわゆる慢性肺アスペルギルス症は、数週間から数カ月単位、場合によっては年単位で慢性的に緩徐に進行する。本疾患の診断基準や分類に関しては、様々な提唱がなされているものの、世界的なコンセンサスが得られていないのが現状であり混乱がみられる。また、治療についても、抗真菌薬の選択、治療開始・中止基準、期間に関してもエビデンスのある確立した方法は確立されていない。本邦は、結核やCOPD患者が多いといった背景から、今後の慢性肺アスペルギルス症患者数も少なくないと予想される。世界レベルでのコンセンサスを得るためには、早急にその発症機序、病態解析などを行う必要がある。そこで、我々は、COPDマウスモデルに着目し、実際の臨床像に準じたアスペルギルス感染COPDマウスモデルを作成する試みを行っている。本モデル作成は、局所におけるアスペルギルスの感染病態の解明に繋がるばかりでなく、抗真菌薬の治療効果や併用作用などについても有益な情報が得られると思われる。本研究は、まだ、スタートを切ったばかりであるが、現在までに分かっている知見について紹介したい。以上、本ミニ講演では、特に肺アスペルギルス症の診断と治療に関する臨床的問題をとりあげ、それに対する我々のアプローチについて発表する予定である。

#### 7. 変わりゆく連鎖球菌感染症 B群連鎖球菌・G群連鎖球菌感染症を中心に

獨協医科大学病院感染総合対策部、臨床検査医学講座

吉田 敦

Lancefield分類でA群、B群、C群、F群、G群に属する溶血性連鎖球菌による感染症が、臨床的にも微生物学的にも重要な疾患カテゴリーであることはいうをまたないが、一方でこれら連鎖球菌の微生物学的特徴や、感染症の

臨床像、ならびに抗菌薬への感受性については、これまで他菌に比べ、変化が少ない印象が持たれていた。しかしながら近年、溶血性連鎖球菌感染症には驚くほどの変化が生じているといえよう。まずA群連鎖球菌(GAS)によるものがあるであった劇症型感染症や敗血症については、G群連鎖球菌(GGS)やC群連鎖球菌(GCS)によるものが増加し、我々の施設でも2005年以降、GGSによる劇症型感染症・敗血症を年数例は経験するようになった。GGSやGCSは従来、成人の呼吸器から常在菌として分離されることがほとんどで、侵襲性の感染症を生じることはまれとされてきたものである。GGS敗血症は高齢者に多く、軟部組織病変を伴うものの、GAS敗血症より予後がよい。また皮膚・軟部組織や血管内カテーテルを侵入門戸とする場合もあるが、それが特定できない場合も相当数存在する。我々の施設ではさらに、マクロライド耐性GGSによる敗血症例を経験したことから、GGSの薬剤耐性についても解析を行った。エリスロマイシンないしクリンダマイシンに耐性を示すGGSは少なくとも2001年から認められ、それぞれ全体の8%、3%に達した。はっきりとした増加傾向はなかったが、多くみられる年がある。高齢者と若年成人がほぼ同数であるといった特徴があった。GGS、GCSはGASとゲノム上関係が深いといわれている。つまりGGS、GCS、GASは共通した病原因子や抗菌薬の耐性遺伝子を高頻度で保有しており、直接的ないし間接的にゲノムの水平伝播を生じている可能性がある。今後は経年的に病原遺伝子がどのように広まっていったのかに注目し、GGS、GCS感染症の出現・増加の背景を探りたいと考えている。一方、B群連鎖球菌(GBS)については、我々はフルオロキノロン(FQ)耐性株が近年、急速に増加していることを見出した。自施設では1999年は7%であったものが、2005年には26%となり、母子や、尿路に基礎疾患を持つ高齢者、血液疾患などFQの長期投与を行われている者から広く分離されていた。GBSの血清型をみると、FQ感受性株ではV、Ia、III型が多く、IVを除くすべての型に分かれたのに対し、FQ耐性株では95%がIb、残り5%がNT6で、Ibに大きく偏っていた。またFQ耐性株では、解析を行ったすべての株において、*gyrA*遺伝子の81番アミノ酸がTCAからTTAに、*parC*遺伝子の79番がTCCからTTCに、81番がATCからATTに変異していた。さらにパルスフィールド電気泳動法(PFGE)を用いて制限酵素断片を比較すると、感受性株と異なって、耐性株は極めて近縁なクラスターを形成していた。したがってこの数年間に、同一ないし近縁な耐性株が市中で広まった可能性を考えている。血清型IbのFQ耐性株はまた、高齢者の髄膜炎や腸腰筋膿瘍、糖尿病性壊疽+敗血症、尿路感染症、妊婦の前期破水・新生児多呼吸といった感染症を生じており、血清型IIIと並び、病原性の高さがうかがわれた。III、Ia、Ibの血清型は*cps*遺伝子の変異により相互に変化するとされており、Ibの増加が*cps*遺伝子の変異によるものかどうか研究を進める予定である。溶

血性連鎖球菌は我々の予想よりはるかにダイナミックに変化し続けているのかもしれない。それに伴い、感染症の臨床像や抗菌薬への感受性もさらに変化していく可能性がある。さらなる解析と動向の監視がますます重要になってくるといえよう。

#### 8. ヒト・メタニューモウイルス感染症—ウイルス学的性状および集団感染—

久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門

原 好勇, 渡邊 浩

呼吸器ウイルス感染症の原因ウイルスには、ライノウイルス、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、コロナウイルス、RSウイルスなどがある。しかし、未だ同定できないウイルスが十数%存在している。2001年、新しい呼吸器感染症の原因ウイルスとしてヒト・メタニューモウイルス (HMPV) が発見された。本ウイルスはパラミクソウイルス科 (ニューモウイルス亜科, メタニューモウイルス属) に分類され、多くの点がRSV (respiratory syncytial virus) に類似している。インフルエンザウイルス、RSVの流行と入れ替わるように春 (3~5月) に流行する傾向がみられ、10歳までにほとんどが感染し抗体を獲得するといわれている。飛沫、接触により経気道感染し、4~5日の潜伏期の後、成人では上気道症状を呈するが軽快する。一方、乳幼児、高齢者、免疫不全者では下気道症状が重症化 (肺炎、細気管支炎、喘息様気管支炎など) する危険性があり特に注意を要する感染症である。HMPVは当初、集団感染を起こすとはあまり認識されていなかった。しかし、最近の我々の研究から、高齢者での集団感染が見出された。2005年1月、福岡県の高齢者収容施設において病原体不明の肺炎を含む呼吸器感染症の集団発生を経験した。病原体の検索を試みたところ、まず細菌は否定された。迅速診断キットおよびRT-PCRによる検査を行ったが、パラインフルエンザウイルス (1~4型)、エンテロウイルス、ライノウイルス、インフルエンザウイルス (A, B)、RSV全てにおいて陰性であった。そこでHMPVのF遺伝子を標的としてRT-PCRを行ったところ、呼吸器症状を示す18名のうち8名の鼻腔拭い液よりHMPV遺伝子が検出された。そのうち7名はペア血清において4倍以上の抗体価上昇がみられ、HMPV感染が確定し、はじめての集団感染の論文報告となった。その後、同様の報告が増えてきており、2006年4月にはついに高齢者の集団感染者の中から死亡者が報告されるにいった。そのため高齢者収容施設ではインフルエンザばかりでなくHMPVに対しても感染対策が重要であることが分かってきた。小児ではHMPV感染は呼吸器ウイルス感染症の5~10%を占め、RSV感染に次ぐ頻度で、1~2歳に多くみられる (RSVは6カ月未満優位)。乳幼児では初回の感染では十分な免疫が得られないため再感染を繰り返すと推測されている。そこで我々は、乳幼児でのウイルス再感染の仕組みを明らかにするため、HMPV単独感染者において抗体の変動を追跡している。これまでのところ、乳

幼児ではウイルス感染後、抗体の産生は見られるが、早期に抗体価が低下することが分かってきた。この産生された抗体がウイルス中和抗体であるのか、また母親からの移行抗体は感染防御にどう関わるのか現在検討中である。さらにこれらの現象が、乳幼児の免疫系が十分発達していないことによるのか、HMPVに特徴的な現象なのか今後検討する必要がある。

#### 9. 進化する薬剤耐性肺炎球菌

奈良県立医科大学附属病院感染症センター<sup>1)</sup>、同細菌学教室<sup>2)</sup>、同中央臨床検査室<sup>3)</sup>

笠原 敬<sup>1)</sup> 三笠 桂一<sup>1)</sup>

喜多 英二<sup>2)</sup> 佐野 麗子<sup>3)</sup>

本邦における薬剤耐性肺炎球菌の増加は周知の通りである。耐性菌出現のメカニズムには、抗菌薬作用部位の突然変異、プラスミドによる耐性遺伝子の獲得など様々なものがある。それでは、耐性肺炎球菌はどのようにして増加したのだろうか。

我々は、まず血清型と薬剤感受性、そしてペニシリンおよびマクロライド耐性遺伝子の有無を総合的に検討するところからはじめた。すると、血清型3型の肺炎球菌のほとんどが正常の*pbp1a*、*pbp2b* 遺伝子をもちペニシリンに感受性である一方、*pbp2x* 遺伝子は変異しており、また*erm* 遺伝子をもちマクロライドに高度耐性を示した。またほとんどの血清型19F型の肺炎球菌は*pbp1a* 遺伝子の変異してペニシリンに耐性で、かつ*mef* 遺伝子をもちマクロライドに中等度耐性であることが分かった。

当時、パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) はMRSAなどによる院内感染の疫学調査などに頻用されていたが、肺炎球菌のような市中感染症起炎菌では一般的には行われておらず、欧米でサーベイランスが始まったところであった。我々が上記の株のPFGEを行うと、驚くべきことに全く関連のない外来患者から得られた3型肺炎球菌や19F型肺炎球菌はそれぞれほとんど同じPFGEパターンであった。さらに19F型肺炎球菌については、欧米や台湾で流行していたTaiwan 19F-15というクローンと同じものであった。

その後、経年的にサーベイランスを継続しているが、PFGEではほとんど変化がないにもかかわらず、*pbp1a* 遺伝子の変異によりペニシリン耐性を獲得した3型肺炎球菌や、*mef* 遺伝子に加えて*erm* 遺伝子も獲得したTaiwan 19F-15クローンなどが出現してきている。さらに当院では血清型35型の肺炎球菌が3%前後分離されており、このPFGE解析により、これがUtah35B-24というアメリカを中心に増加しているクローンと同一であることもわかった。このクローンは (1) ペニシリン耐性である、(2) 侵襲性病変を来しやすい、(3) 現行の肺炎球菌ワクチンでカバーされていない血清型である、などの特徴があり、非常に問題視されている。さらに問題なのは、当院で分離される35型の肺炎球菌のほとんどは*mef* 遺伝子を持ちマクロライドに耐性で、さらに近年キノロン耐性をも獲得した株

が分離されている！

以上から、我々が日常遭遇する薬剤耐性肺炎球菌は、「突然変異」で出現しているものではなく、「はじめから耐性をもっている」薬剤耐性肺炎球菌クローンが大多数であることが分かる。また以上の結果から推察されるように、おそらくこれらのクローンはヒトの鼻腔に常在し、抗菌薬の使用による“Antibiotic selection pressure (抗菌薬選択圧)”により耐性菌のみが残り、他人へ伝播していくことが増加の主因であると考えられる。PFGEと耐性遺伝子を組み合わせて検討することにより、これらのクローンが新たに薬剤耐性遺伝子を獲得し、さらに「環境に適応した」クローンに進化していることが分かる。35B型肺炎球菌は「高い侵襲性」と「高い耐性獲得能」をもち、「肺炎球菌ワクチンでカバーできない」脅威のクローンなのである。

今後の本邦の耐性菌対策を考える上で、このような基礎的検討は是非とも継続していかねばならないと考えている。

#### 10. 我が国で発生した播種性トリコスポロン症とその分離真菌に関する大規模疫学研究

大分大学医学部感染分子病態制御講座（内科第二）<sup>1)</sup>、北九州市立医療センター総合診療科<sup>2)</sup>、明治薬科大学微生物学教室<sup>3)</sup>、京都大学医学部附属病院感染制御部<sup>4)</sup>、国立がんセンター中央病院幹細胞移植科<sup>5)</sup>、福岡大学医学部内科学第一<sup>6)</sup>、深在性トリコスポロン症研究会<sup>7)</sup>

時松 一成<sup>1)7)</sup> 串間 尚子<sup>1)</sup> 岩田 敦子<sup>1)</sup>  
 梅木 健二<sup>1)</sup> 石井 寛<sup>1)</sup> 岸 建志<sup>1)</sup>  
 白井 亮<sup>1)</sup> 緒方 正男<sup>1)</sup> 平松 和史<sup>1)</sup>  
 門田 淳一<sup>1)</sup> 真柴 晃一<sup>2)</sup> 杉田 隆<sup>3)7)</sup>  
 高倉 俊二<sup>4)7)</sup> 福田 隆浩<sup>5)7)</sup> 高田 徹<sup>6)7)</sup>  
 田村 和夫<sup>6)7)</sup>

【目的】深在性真菌症の一つである播種性トリコスポロン症は院内感染症として発症することが多く、早急に、発症のリスクファクターや感染経路を解明する必要がある。本症の死亡率は高いにもかかわらず、血液培養検査以外に確立された診断法はない。臨床症例の詳細な解析がされていないため、標準的な治療方法が確立されていない。近年、多剤耐性トリコスポロンの報告も見られるが、その動向に関する十分な検討もない。以上のように、本真菌症は、今まで大規模な疫学研究がなかったため、臨床的に謎の部分が多かった。我々は、本症に関する全国的な疫学調査を行い、1. 本症の臨床背景やリスクファクター、ブレイクスルー感染症の有無、2. 起炎真菌種の同定、3. 薬剤感受性、4. 有用な治療薬剤、5. トリコスポロン株の分子疫学、6. 本症におけるβ-D-グルカンの感度の検討を行った。

【方法】日本の500床以上の医療機関の細菌検査室、および血液内科専門医に対し、2000年1月から2008年3月までの間に経験した深在性トリコスポロン症（血液からトリコスポロンが検出された症例）の臨床背景・治療法・転帰等について、レトロスペクティブな症例登録形式のアン

ケート調査を行った。また、その期間に血液から分離されたトリコスポロン株の菌種同定、薬剤感受性、遺伝子学的なタイピングの検討を行った。本研究の方法については大分大学医学部疫学倫理委員会の承認を得た。

【結果】本研究会に2007年11月までに34施設から54例の報告があった。基礎疾患は血液疾患が47例（87%）と最も多かった。54例のうち半数以上において副腎ステロイド剤が投与され、末梢血白血球数が500個/μL以下であった。1年間を通じて発生がみられるが、6～7月に多く発生する傾向がみられた。西日本で多く発生しており、東北や北海道地域での発生は少なかった。また同一施設において複数例の発生報告の事例があった。血液からトリコスポロンが分離される前に何らかの抗真菌薬が投与されていた症例は43例あり、内訳は、ミカファンギン（MCFG）が最も多く29例であった。β-D-グルカンが測定された42例中34例（81%）でグルカン値が陽性であった。死亡例は42例（77.8%）であった。生存症例の治療方法では、ボリコナゾール（VRCZ）単剤4例、アゾール系薬剤とアムホテリシンB（AMPH-B）併用5例あった。54例の解析の結果、血液から本真菌が分離された後にアゾール系抗真菌薬を使用することで、有意に生存期間を改善することが明らかになった。この研究により2007年7月までに29株のトリコスポロンが収集されたが、遺伝子学的な菌種同定の結果、28株が*Trichosporon asahii*であった。真菌株のMIC50はAMPH-B 2μg/mL、フルコナゾール（FLCZ）8μg/mL、VRCZ 0.13μg/mLであったが、VRCZに対してMICが8μg/mLを示す高度耐性と思われる株も検出された。

【考察】本症の基礎疾患は血液疾患が多く、副腎ステロイド剤の投与、好中球機能低下が主な発症リスクであった。MCFGの長期投与中にブレイクスルーしたと思われる症例が多かった。遺伝子型の検討では同一施設では一致したタイピングの株が検出される事例があり、地域や医療施設内での伝播が推測された。本症ではβ-D-グルカン値が上昇することが明らかになった。薬剤感受性ではVRCZには良好な感受性を示していたが、アゾール系抗真菌薬に多剤耐性を示す株が同一施設より検出され、薬剤の使用状況が本真菌の感受性に影響を及ぼしていることが推測された。本症は重要な深在性真菌症であるが、比較的稀な感染症であるため、その病態の解明が遅れていた。症例や真菌株に関する情報の集積や解析は、希少だが重要な感染症の解明に有用な研究方法と思われる。

#### ワークショップ1

##### 感染症に伴う生体反応

杏林大学医学部総合医療学教室

河合 伸

感染症に伴う生体反応は、広く炎症という生体防御反応として考えられます。これら炎症反応の進展過程には、炎症を促進するサイトカインが重要な因子となっていますが、一方でほぼ同時進行的に炎症を制御しようとする作用

が働きます。さらに炎症局所においては、その進展は一定でなく強い炎症反応を起こしている部分があれば、一方で治癒過程に至ろうとする部分が混在しているものと考えられます。

これら炎症反応は、基本的には生体を病原微生物から守るための反応であります。過剰炎症から生体を守ろうとする機構を伴っていることを理解することが感染免疫を考えるうえで極めて重要であろうかと思われます。これら炎症の制御機構においてはサイトカンのみならず血球系のアポトーシスなどが関与していることも知られており、さらに炎症収束には、成長因子などの関与が知られています。

本ワークショップでは、これら感染症における病原微生物の定着に関する病態や感染に伴う炎症の進展と収束にかかわる病態さらに今後の治療的展望などについて議論できましたら幸いです。

時間的にややタイトなスケジュールですが、実のあるワークショップにしたいと思っておりますのでよろしくお願ひ申し上げます。

### 1. 2次元電気泳動を用いたインフルエンザウイルス感染後の重症細菌性肺炎における好中球由来プロテアーゼの関与に関する検討

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座 (第二内科)

関 雅文, 小佐井康介, 柳原 克紀  
栗原慎太郎, 泉川 公一, 掛屋 弘  
山本 善裕, 田代 隆良, 河野 茂

【目的】インフルエンザウイルス感染後の細菌性肺炎においては、ウイルスと細菌の相乗効果によって肺炎の著しい増悪が見られる。今回我々は、インフルエンザウイルスと肺炎球菌が重複感染した重症肺炎マウス肺において、各々の単独感染による軽症肺炎マウス肺と比較し、2次元電気泳動を用いて、特異的に発現している蛋白の同定を試みた。また、関連酵素の活性測定を行ったので報告する。

【方法】インフルエンザウイルスを先行感染させた後に肺炎球菌を感染させ、重症肺炎を惹起したマウス肺と、各々の単独感染マウス肺のホモジネートをプロテインチップおよび2次元電気泳動により解析した。両群間の泳動パターンの比較より、重複感染群において特異的に発現しているタンパクの同定を試みた。さらに、検出されたプロテアーゼに関連した好中球由来の酵素活性を測定した。

【結果】プロテインチップを用いた解析では、単独感染群と比べ、重複感染群において特異的な強いピークが認められた。2次元電気泳動でも、重複感染群において強いバンドが数箇所認められ、PMF解析により、宿主由来プロテアーゼ (alpha-antitrypsin) が同定された。関連する好中球由来のプロテアーゼとして、エラスターゼ、Myeloperoxidase, lysozyme の活性を測定したところ、重複感染群にて、極めて強い活性の上昇が観察された。

【結論】インフルエンザウイルスと細菌の重複感染による

重症肺炎の惹起に、これらの好中球由来のプロテアーゼが強く関与している可能性が示唆された。好中球を中心としたこれらの酵素の解析が病態の解明に有用であると考えられた。

### 2. *Haemophilus influenzae* の気管支上皮細胞への侵入メカニズム

信州大学医学部附属病院内視鏡診療部<sup>1)</sup>, 同臨床検査部<sup>2)</sup>, 同 呼吸器・感染症内科<sup>3)</sup>

山崎 善隆<sup>1)2)</sup> 牛木 淳人<sup>3)</sup> 田名部 毅<sup>3)</sup>  
安尾 将法<sup>3)</sup> 久保 惠嗣<sup>3)</sup>

*H. influenzae* と気管支上皮細胞との相互作用について研究を行った。まず *H. influenzae* が気管支上皮培養細胞 (BEAS-2B) へ侵入できるか Invasion assay 用いて検討した。すなわち *H. influenzae* を BEAS-2B 細胞を培養した組織培養プレートに接種して3時間感染させ、HBSS で洗浄後に gentamicin (gentamicin は BEAS-2B 細胞内へ透過しにくい) を添加した培地で2時間培養し、細胞外に浮遊、付着した菌を殺菌し、最終的には細胞内に侵入した菌のみをコロニーカウントした。高度侵入株 (BR49 strain) は  $\beta$ -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) strain で、侵入率は  $10.14 \pm 2.12\%$  であった。この BR49 株を用いた DNA array の解析では、コントロールに比し、IL-8, IL-6, IL-1 $\alpha$  が有意に発現した。また電子顕微鏡上、菌体は BEAS-2B 細胞から伸びた microvilli が菌体を取り囲み、さらに細胞内に取り込むマクロピノサイトーシスが観察された。さらに感染後6時間で上皮細胞障害を認めた。慢性気道感染症において、*H. influenzae* 株が惹起する気道上皮細胞障害に注目していく必要がある。

(非学会員共同研究者: 信州大学医学部附属病院臨床検査部 岡部忠志, 鈴木剛史, 春日恵理子, 塩原真由美, 塩谷美保)

### 3. 細菌感染症に伴う好中球の遺伝子発現変化に関する検討

帝京大学医学部微生物学講座

祖母井庸之, 丹生 茂, 斧 康雄

【目的】敗血症などの重症細菌感染症においては、高サイトカイン血症がみられ、その刺激を受けた好中球もまた炎症反応やショックなどの病態形成に深く関与している。急性期細菌感染症患者の好中球機能解析に関する報告はあるが、炎症性サイトカイン産生のシグナルに関与する受容体遺伝子や炎症性サイトカイン遺伝子、ケモカイン受容体遺伝子の感染に伴う発現変化の報告は数少ない。今回、比較的重症細菌感染症発症時 (急性期) における患者病態と好中球内遺伝子発現変化の関連について検討した。

【材料・方法】肺炎13例、重症肺炎2例、敗血症及び敗血症性ショック10例の計25例について検討した。患者及び健康人の末梢血より分離した好中球より total RNA を抽出し、cDNA に逆転写後 LPS 受容体 (TLR4, CD14), 炎症性サイトカイン (TNF $\alpha$ , IL-6), 及びケモカイン受容体 (IL-8RA/B, MAC1) 遺伝子について real-time PCR にて



発現解析した。

【成績】細菌性肺炎 11 例では、検討した 6 種の遺伝子の全てが健常人よりも発現が上昇していた。重症肺炎でステロイドが併用された 1 例においては、*CD14*, *TNF $\alpha$* , *IL-6* の遺伝子発現が減少していた。一方、敗血症患者 4 例では 1~3 種の遺伝子発現が健常人よりも増加していたが、その他の遺伝子発現は減少する傾向がみられた。敗血症でステロイド併用した 1 例とエンドトキシンショックの 1 例では、解析した全遺伝子の明らかな減少がみられた。

【結論・考察】今回発現解析した 6 種の遺伝子に関しては、年齢や性別、体温、WBC、CRP、起炎菌による顕著な違いは認められなかった。しかし、一般に肺炎では遺伝子発現が亢進し、症例数は少ないが高齢者の重症肺炎、エンドトキシンショック例やステロイド治療群で遺伝子発現が減少する傾向がみられた。炎症反応に深く関与する好中球の遺伝子発現における新知見の集積は、今後好中球をターゲットとした炎症反応の制御にも役立つと思われる。

#### 4. 敗血症病態における IL-8 の血管内皮細胞に対する作用についての検討

京都大学医学研究科血液・腫瘍内科学<sup>1)</sup>、同 医学部医学研究科人間健康科学<sup>2)</sup>、滋賀大学保健管理センター<sup>3)</sup>

三好 隆史<sup>1)</sup> 山下 浩平<sup>1)</sup> 伊藤 洋志<sup>2)</sup>  
山本 孝吉<sup>3)</sup> 笹田 昌孝<sup>2)</sup>

【目的】グラム陰性桿菌からのリポ多糖類 (LPS) の作用により敗血症病態が形成されるが、その病態は未解明な点が多い。LPS 刺激により単球や血管内皮細胞などが産生する IL-8 は、強力な好中球活性化作用を有し、活性化した好中球が組織傷害性の強い活性酸素 (ROS) や酵素を放出して血管内皮細胞傷害を引き起こす。しかし、敗血症病態における IL-8 自体の血管内皮細胞に対する作用についての報告は少ない。我々は、LPS 刺激による血管内皮細胞の ROS 産生に対する IL-8 の作用を検討することにより、敗血症病態における IL-8 の血管内皮細胞傷害に対する役割を解明することを試みた。

【方法】血管内皮細胞はヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いた。HUVEC に発現する ROS 産生酵素 Nox の mRNA 発現を IL-8 投与前後で検討した。IL-8 刺激による HUVEC からの ROS 産生は DCFH を用いたフローサイトメトリーにて解析した。LPS 刺激により HUVEC から産生される IL-8 の作用を検討するため、IL-8 に特異的な siRNA を HUVEC に導入し、その後の LPS 刺激による ROS 産生ならびに組織因子の mRNA 発現を検討した。

【結果と考察】HUVEC は Nox-2, 4 を恒常的に発現し、IL-8 刺激により Nox-1 が誘導された。IL-8 刺激により HUVEC から ROS 産生が認められ、Nox 阻害剤 DPI 処理により完全に阻害されることから、ROS 産生は Nox を介することが明らかとなった。また、IL-8 に特異的な siRNA を導入した HUVEC では、LPS 刺激による ROS 産生が部分的に抑制され、且つ LPS 刺激による組織因子の発現が

低下することが示された。これらの所見から、LPS 刺激により HUVEC が産生する IL-8 が ROS 産生に部分的に関与し、さらに血管内皮細胞傷害による微小血栓形成に寄与することが示唆された。

#### 5. 実験的敗血症マウスの生体からの菌排除における IL-6 trans-signaling の重要性

杏林大学保健学部免疫学

小野川 傑, 田口 晴彦

【目的】敗血症の病態形成には、炎症反応と抗炎症反応の不均衡が影響している。抗炎症反応でさえ過剰亢進は好中球機能を低下させ、感染防御面で不利な状況が導かれる。IL-6 は炎症増悪因子とされている一方で、IL-6KO 感染マウスでは菌排除が遅延し、重症化する。

これまでに実験的敗血症マウスへの可溶性 IL-6 レセプター投与により、菌排除が亢進することを明らかにした。しかし、その機序については不明な点が多い。そこで、炎症-抗炎症反応の均衡の面から、IL-6 signaling による敗血症マウスの菌排除亢進機構について検討した。

【方法】感染実験: *Staphylococcus aureus* を腹腔内接種し、3 時間後にリコンビナント IL-6 レセプター (rIL-6R) を投与した。その後 1.5 時間ごとに 9 時間目まで体温 (皮膚温) 測定と腹腔内洗浄を実施した。腹腔洗浄液を用いて、IL-6, IL-10 および *TNF- $\alpha$*  を ELISA で定量した。また、食細胞機能として活性酸素種 (ROS) をフローサイトメーターで検出した。

加熱死菌投与実験: 炎症下での食食反応を検討する目的で、10% ペプトン投与によりあらかじめ好中球を誘導したマウスに、FITC 標識 *S. aureus* 加熱死菌とともに rIL-6R を投与した。30 分後に細胞を回収し、食食能をフローサイトメーターで検討した。

【結果および考察】*S. aureus* 接種後の対照群の体温は、3 時間目以降に低下が目立ち始め、6 時間目以降 IL-10 量との間に負の相関が認められた。IL-10 高値例では IL-6 と *TNF- $\alpha$*  についても高値であり、炎症-抗炎症均衡の乱れが推測された。rIL-6R 群ではいずれのサイトカイン量も減少した。菌接種 9 時間目の ROS は対照群より rIL-6R 群で陽性細胞率が増加した。FITC 標識加熱死菌を用いた食食能は、ペプトン対照群で細胞あたりの菌取込みが低下したが、rIL-6R 群では回復していた。

以上のことから、IL-6 signaling は菌排除を促進しており、敗血症の炎症制御において重要な役割を演じることが推測された。

#### ワークショップ 2

##### 麻疹の診療と疫学

国立感染症研究所感染症情報センター

多屋 馨子

日本を含む WHO 西太平洋地域では、2012 年に麻疹を排除することが目標である。わが国では、2007 年春に 10-20 代を中心とする麻疹全国流行を経験したが、これを機に国の麻疹排除計画は大きく始動し、「麻疹に関する特定

感染症予防指針」の厚生労働大臣告示がなされる。また、2008年1月1日から、予防接種歴と共に実験室診断を求めた麻疹及び風疹の全数サーベイランスが開始される。また、2回（1歳と就学前1年間）の予防接種率を共に95%以上にすることが目標であり、2008年4月1日から、5年間の時限措置で、定期接種として中学1年および高校3年「相当世代」に対して2回目の麻疹、風疹ワクチンを接種することが予定されている。更に、95%以上の予防接種率の達成・維持のための取り組みとして、任意接種ではあるが、1. 医療従事者、2. 学校の職員、3. 福祉施設等の職員、4. その他の学生、1) 教育・医療・福祉に関連する大学の学部・専修学校の実習の機会、2) 海外への修学旅行等、学校として海外渡航を行う機会、5. 医療機関受診者の初診の機会に麻疹含有ワクチンの接種を推奨するよう求められている。

麻疹対策で最も重要なのは、「麻疹患者が1名発生したら、すぐ対策を講じること」である。数名だからと様子を見てみると、数十名規模の集団発生が起こる。麻疹に関しては、診断後24時間以内に最寄りの保健所に報告することが求められており、公衆衛生・行政機関では、それに迅速に対応する必要がある。

麻疹は、死亡あるいは重症化のリスクがあるだけでなく、周りの人に感染させる可能性があることを忘れずに、対応したい。中1、高3相当年齢の者への95%以上の接種率確保が大きな課題である。国民1人1人が麻疹、風疹に対する認識を変えなければ、排除は困難である。2008年春の本学会中に、国内で麻疹の流行が起こっていないことを願いつつ、このワークショップが麻疹排除に大きく貢献することを期待したい。

### 1. 小児の麻疹の臨床

及川医院

及川 馨

麻疹は予防接種の導入で流行のパターンが変化し、現代では未接種者、1回接種者、2回接種者、修飾麻疹などが混在するようになった。中途半端な予防接種率が続く、流行は縮小してきたものの、日本から排除するには様々な問題点を抱えている。麻疹を診た事がない若い小児科医も増えており、まして他科の医師は水痘を麻疹の鑑別もできない場合もある。麻疹を嫌というほど診てきた年配の医師も、現代の修飾麻疹の存在には十分な情報を持ち合わせていないこともしばしばである。典型例が多い時代は一瞥で診断がつくことも多く、臨床診断にさほど困難はなかったが、非典型例や軽症例など判断に迷う例が多くなってきた今日では臨床診断だけでは診断が不確実となる。さらには麻疹診断の決め手と思われていた麻疹IgMも近年感度があがり、他の発疹性疾患をも交差反応で陽性となったりして、慎重な判断が必要となる。2012年までに国内から麻疹排除を実施することを国際的に公約しており、2008年度から5年計画で中学1年と高校3年相当にMRワクチンが実施されることになった。人口の95%以上が発病阻

止レベル以上の免疫を保有することが排除には必要条件となるが、ワクチンへの不信感や些細な副反応を嫌うことなどから、目標の95%ラインに到達することは並大抵のことではない。2007年関東での麻疹流行は地方都市へと波及し、10代後半から20代あるいは30代の年齢層がターゲットとなってくすぶり続けている。自分を守ることとともに周囲への感染源とならぬように積極的な接種が求められる。

### 2. 2007年に多発した成人麻疹の臨床的検討

東京都立墨東病院感染症科

大西 健児, 相野田祐介, 中村 造

中村ふくみ, 古宮 伸洋

【目的】2007年に関東地方を中心に成人麻疹が大流行し、多数の患者が都立墨東病院感染症科へ入院した。その現状を解析する。

【方法】2007年2月から9月までに都立墨東病院感染症科へ入院した15歳（中学生は除く）以上の麻疹患者の診療録を分析した。

【結果】患者数は59人（男性29人、女性30人）で、15～19歳（10代後半）が13人、20～24歳（20代前半）が22人、25～29歳（20代後半）が14人、30～34歳（30代前半）が5人、35～39歳（30代後半）が5人であった。4月下旬から6月下旬の発症が全体の73%を占め、コプリック斑は55人に認められ、血清の麻疹IgM抗体は53人中53人で陽性であった。肺炎を合併した患者は6人（20代前半が5人、30代前半が1人）で、そのうち3人のマイコプラズマIgM抗体が陽性であった。髄膜炎が1人にみられた。肺炎と髄膜炎をのぞいた52人の有熱期間は、10代後半が $8.0 \pm 1.2$ 日、20代前半が $8.1 \pm 2.0$ 日、20代後半が $7.7 \pm 2.1$ 日、30代前半が $8.0 \pm 4.2$ 日、30代後半が $7.8 \pm 1.3$ 日であった。入院時あるいは入院翌日に血清CKが測定された57人中24人でCK上昇が観察され、その内訳は10代後半が13人中5人、20代前半が21人中10人、20代後半が14人中6人、30代前半が4人中2人、30代後半が5人中1人であった。母子手帳で麻疹ワクチン接種歴を確認できた患者は19人で、接種歴ありが3人、なしが16人であった。

【考察】今回の症例分析では、各年代で有熱期間、血清CK上昇者の占める割合に明らかな差はなく、年齢が高くなるにつれ重症化する傾向は見出せなかった。ワクチン接種の有無が明らかな症例では接種歴なしが大多数を占めて、麻疹ワクチンの重要性が再確認された。

### 3. 麻しん 地域発生の現況把握と短・長期流行予測アルゴリズムの検討

北海道立衛生研究所企画情報室

長谷川伸作

【麻しん流行の現状】麻しんの地域流行パターンは様々で、隣接地域とは相似相同する場合もあるが、必ずしも一致しない。ずれたり、全く発生しない地域も生じる。概して、人口集中地区人口比、県内居住従業・修学者に対する流入

者割合 (%) 等が高いと、毎年の流行をみて、低い場合は4~5年の循環周期をもって流行する。また、ワクチン接種状況が流行周期の延伸に作用している場合も観察される。発生動向調査2001年の全国的流行から、2005・06年には大きく減少したが、2007年には大学での発生が相次いで増加し、定点からの報告数で3~4千人と予想される。未だ発生は続き、循環周期に伴う流行が出現すると考えられる。麻疹流行の観察には、全国・都道府県の集計ではなく、第二次医療圏もしくは保健所単位でのレベルで、各地域毎の状況の把握ならびに短・長期的流行予測が必要である。

【流行予測のアルゴリズム】1981年からの小児科定点から収集される麻疹、都道府県別・保健所別患者数を用いた。(1) 短期的状況把握は、(a) 好発週の設定、(b) 4週報告数の当該年8週報告数に対する比、(c) 4週報告数の過去5年間報告数(前、当該、後の各4週×5年間)に対する比(CPEG)、(d) 当該週の過去5年間報告数(当該週を含む前5年間)における標準化変量、(e) 当該週を含む前5年間報告数のベースライン95、(f) 当該週を含む前5年間報告数のベースライン68等によった。現況把握および1~4週間の流行シグナル発令のアルゴリズムを設定した。(2) 長期流行予測(1年間)では、過去24年間における長期趨勢変動、季節変動周期、循環変動周期、年間発生(流行)パターンおよび過去流行年などを踏まえ、合成分析、類似ベクトルの当てはめ、ARIMA FORECAST等のアルゴリズムを作成し、予測値を算出した。

【参考】1) 地域におけるウイルス感染症流行の把握。小児内科、37,22-30(2005)

#### 4. 東京都教育委員会の麻疹対策

東京都教育庁都立学校教育部学校健康推進課

寺西 新

【目的】東京都では、2007年3月から学校での麻疹の流行がみられた。東京都教育委員会では、都立学校での麻疹流行を抑制するため、サーベイランス、臨時休業、緊急予防接種等の対策を行ったので報告する。

#### 【方法】

##### 1. 公立学校麻疹サーベイランス

東京都教育委員会は2006年12月から公立学校麻疹サーベイランスを始め、2007年1月から9月までに小学校221校、中学校140校、高等学校等177校から計1,238人の麻疹患者が報告された。サーベイランス情報は「学校感染症情報」として適宜発行し、都立学校、区市町村教育委員会及び東京都医師会等に周知し、情報共有をした。

##### 2. 臨時休業

2007年4月から8月までに、高等学校で学校閉鎖8校(9課程)及び学年閉鎖2校、特別支援学校で学校閉鎖2校の臨時休業を行った。

##### 3. 緊急予防接種など

5月上旬までに学校閉鎖に至った都立学校のうち、緊急予防接種により接触者の麻疹発症を抑えられる可能性が

あった4校で、計1,395人に緊急予防接種を行った。また、5月15日、上記4校を除く全都立学校生137,083人及び教職員5,611人に予防接種歴調査を行い、未接種・未り患の児童・生徒7,722人及び教職員403人のうち、児童・生徒4,121人(53%)及び教職員273人(68%)に予防接種を行った。

【結果・考察】緊急予防接種を行った学校では、集団の免疫力を高めることができたと考え、臨時休業期間内に患者発生がみられても学校を再開したが、その後の二次感染は報告されなかった。全都立学校生への接種については、都立学校における6月中旬以降の麻疹発生は明らかに減少し、通常の流行終息の時期とも重なるが、小・中学校からの報告に比べて高等学校での減少傾向が大きく、流行抑制に寄与したと考えられた。しかし、麻疹流行下にあっても接種率の向上は困難であり、今後も麻疹対策を継続していく必要性が残った。

#### 5. 2012年の国内麻疹排除に向けた今後の麻疹対策

国立感染症研究所感染症情報センター

岡部 信彦

2007年我が国では麻疹の流行があり、大学や高校の休校、海外への持ち出しなど、社会的に大きな話題になった。麻疹ワクチン導入以来、「皆が罹る重い病気、はしか」は順調にその発生数が減少したが、2001年20-30万人の患者発生を見た。この時の流行は幼児に多く、ワクチン接種率が50%と低い1歳児を対象に「1歳のお誕生日には麻疹ワクチンのプレゼントを」というキャンペーンが全国的に展開された。ほどなく1歳児の麻疹ワクチン接種率は80-90%となり2006年までに麻疹の発生数は1万人を切るまでになったが、2007年10-20代を中心に麻疹の流行が発生した。小児の麻疹は2001年をはるかに下回ったが、15歳以上で届けられる成人麻疹の報告数は2001年を上回った。この流行は、麻疹ワクチン未接種で未罹患者、麻疹ワクチンを接種したが免疫獲得が出来なかった者、麻疹ワクチンによる免疫が減衰した者が学校という場で集団生活する中に麻疹ウイルスが入り込んだことが要因として考えられ、彼らの行動範囲の広さが流行を拡大させたものと考えられる。2007年11月現在流行は治まりを見せているが、小規模発生は続いており、このまま何も対策を取らないでいると同じことが再び起きる可能性が十分考えられる。今回の麻疹流行をきっかけに、国内での麻疹対策はすすみ、2006年6月から導入された麻疹(および風疹)ワクチンの2回接種法(1歳児、小学校入学前1年間)に加えて、中学1年、高校3年相当年齢も対象とした補足的接種を5年間行なう方針となった。接種率が上がれば5年後には発生もなくなる。また麻疹は「定点」報告ではなく全患者の届出と改められる方向にある。発生の把握とそれに基づいた対策実施のために、全数報告のサーベイランスに変更する方針となり、我が国において麻疹の排除(elimination)を大きい目標とすることが決定された。今年の流行が麻疹対策に結びつき、社会全体のレベルアップにつながることを願う

て止まない。

### ワークショップ3

#### 細胞内寄生菌感染症と宿主免疫応答

九州大学大学院医学研究院細菌学分野

吉田 眞一

広辞苑によると、ワークショップ (WS) とは所定の課題についての事前研究の結果を持ち寄って、討議を重ねる形の研修会、とあります。私はそれに加えて我々が直面する課題を討議し解決への方向性を見出すのが WS の本来の目的であると思います。会長が設定した本 WS へは多数の応募がありましたがその中から宿主の防御免疫のフロンティアである上皮細胞、マクロファージと細胞内寄生性細菌 (今回はレジオネラ、リステリア、抗酸菌を取り上げた) との出会いで生じる現象に関する研究を5題とり上げました (従って獲得免疫に関する演題はとり上げませんでした)。炎症が病態形成であると同時に生体防御であるというパラドキシカルな現象であることが示すように、病原体と生体防御の関係にも一見矛盾した概念が共存します。例えば、病原因子であるとともに感染防御抗原ともなる分子がある、病原体による細胞傷害は個体の防御反応でもある、などです。現在研究が進んでいる細胞のアポトーシスやオートファジーが、生体防御に役立っているのかどうかの評価がむずかしいのもこれらが病原体と生体のそれぞれにとって有利にもなるし不利にもなるという両面を同時にもっているからではないかと考えられます。これら両義的な現象の解決を病原体と生体との共進化に求めることもできましょう。しかし現象の一部を切り取った研究を今後も続け、単純で直接的な因果関係で生命現象が説明できるでしょうか。新たなパラダイムが見い出せないか、これが現在、研究者が直面しているアポリア (難問) のように思います。WS の演者には細かいデータの提示よりも研究成果を要領よくまとめ、それが病原体にとって、同時に生体にとってどのような意味をもつのかを解説していただきます。微生物が引き起こす細胞レベルの現象から個体レベルの発症と治癒までを、どのように理解するか、討論を深めたいと考えています。

#### 1. ヒト肺上皮細胞における *Legionella pneumophila* が誘導する CCL20 発現機構

琉球大学大学院医学研究科病原生物学分野<sup>1)</sup>、同医学研究科分子病態感染症分野<sup>2)</sup>

照屋 宏充<sup>1)2)</sup> 赤嶺 盛和<sup>2)</sup> 比嘉 太<sup>2)</sup>  
古堅 誠<sup>2)</sup> 原永 修作<sup>2)</sup> 屋良さとみ<sup>2)</sup>  
小出 道夫<sup>2)</sup> 健山 正男<sup>2)</sup> 藤田 次郎<sup>2)</sup>  
森 直樹<sup>1)</sup>

*L. pneumophila* は通性細胞内寄生菌であり、感染後、肺胞マクロファージに貪食されるが、その殺菌機構を逃れて、ファゴソーム内で増殖する。*L. pneumophila* は肺上皮細胞にも感染するが、その役割は不明である。一方、CCL20 は未熟樹状細胞や皮膚・腸管指向性メモリー T 細胞を遊走させるケモカインであり、皮膚や腸管の炎症誘導にお

いて重要な役割を担っている。そこで、レジオネラ症における肺上皮細胞の役割について CCL20 発現という観点から検討した。レジオネラ症症例の血清 CCL20 値は健常人と比べ、有意に高値であった。*L. pneumophila* は 2 型肺胞上皮細胞株 A549 や気道上皮細胞株 NCI-H292 に感染後、速やかに CCL20 mRNA の発現を誘導し、その発現は感染 24 時間後まで続いた。一方、4 型分泌機構を欠損した *L. pneumophila* では CCL20 の発現は一過性であり、flagellin を欠損した *L. pneumophila* では CCL20 発現が感染 16 時間と明らかに遅れていた。CCL20 発現の誘導は転写活性の亢進であり、-92/-83 bp にある NF- $\kappa$ B 配列が重要であった。さらに、優勢抑制変異体を用いた解析では、NIK や IKK の活性化も必要であった。最近、炎症誘導における Hsp90 の重要性が報告されているが、Hsp90 阻害剤処理により *L. pneumophila* 感染による CCL20 の発現誘導は抑制され、その機序は IKK $\alpha$  と IKK $\beta$  のプロテアソームを介した分解による NF- $\kappa$ B シグナルの阻害であった。以上の結果、*L. pneumophila* は肺上皮細胞に感染後、NIK や IKK の活性化を介して NF- $\kappa$ B 依存性に CCL20 発現を誘導し、そのシグナル伝達には Hsp90 も重要であること、また、菌側の病原因子として、4 型分泌機構と flagellin が関与していることが明らかとなった。

#### 2. リステリア感染マクロファージで誘導される IL-18 産生における listeriolysin O の関与

京都大学大学院医学研究科微生物感染症学

原 英樹, 光山 正雄

*Listeria monocytogenes* (LM) は、マクロファージに貪食されても膜傷害タンパクである listeriolysin O (LLO) を産生して食胞膜を破り、細胞質へとエスケープする細胞内寄生菌である。この LM 感染に対して、宿主は強い IFN- $\gamma$  産生応答を示す。この IFN- $\gamma$  は、自然免疫系を活性化するだけでなく、LM 特異的な Th1 防御免疫の誘導にも重要な役割を果たしている。一方、同属の *L. ivanovii* (LI) も LLO 類縁タンパクである ivanolysin O (ILO) を産生して食胞から脱出するが、その IFN- $\gamma$  産生誘導能は弱い。このことから、感染後の IFN- $\gamma$  産生誘導において LLO と ILO に機能的な違いがあることが考えられる。そこで、この LLO の IFN- $\gamma$  産生誘導における関与を直接的に比較するために、LLO 遺伝子 (*hly*) を欠損させた LM 株 ( $\Delta hly$ ) に LLO または ILO 遺伝子を導入して LLO および ILO 産生 LM 株 ( $\Delta hly::hly$  および  $\Delta hly::ilo$ ) を作製し、それらの IFN- $\gamma$  産生能及びその誘導機序について調べた。 $\Delta hly::hly$  と  $\Delta hly::ilo$  の食胞からのエスケープ能および感染初期の細胞内増殖は、ほぼ同程度であった。一方、 $\Delta hly::hly$  の IFN- $\gamma$  産生能は、野生株とほぼ同程度であったが、 $\Delta hly::ilo$  では弱い産生しか認められなかった。さらに、IFN- $\gamma$  誘導因子である IL-12 と IL-18 について検討したところ、 $\Delta hly::hly$  と  $\Delta hly::ilo$  の IL-12 産生は、ほぼ同程度であるのに対して、IL-18 産生は、 $\Delta hly::hly$  では強く誘導されるのに対して、 $\Delta hly::ilo$  では弱い産生し

か認められなかった。そこで、IL-18の成熟化に重要な caspase-1について調べたところ、 $\Delta hlyy::hly$ では caspase-1が強く活性化されるのに対して、 $\Delta hlyy::ilo$ では弱い活性化しか認められなかった。以上の結果から、LM感染におけるIFN- $\gamma$ 産生誘導には、菌が食胞からエスケープするだけでは不十分であり、さらにLLOがcaspase-1を活性化させることによって、IL-18産生を誘導する必要があることが示された。

### 3. ピコリン酸およびATPによるマクロファージ抗 *Mycobacterium avium* complex 活性増強作用とアポトーシス連動性

鳥根大学医学部微生物・免疫学<sup>1)</sup>、神戸女子大学<sup>2)</sup>、鳥根大学医学部皮膚科<sup>3)</sup>、同 医学部耳鼻咽喉科<sup>4)</sup>

多田 納 豊<sup>1)</sup> 清水 利朗<sup>1)</sup> 安元 剛<sup>1)</sup>  
佐藤 勝昌<sup>2)</sup> 赤木 竜也<sup>3)</sup> 佐野 千晶<sup>4)</sup>  
富岡 治明<sup>1)</sup>

【目的】我々のこれまでの検討で、ピコリン酸 (PA) を *Mycobacterium avium* complex (MAC) を感染させた THP-1 マクロファージ (M $\Phi$ ) に作用させた場合には、細胞内局在 MAC 菌に対する抗菌薬の抗菌活性を強化する作用が認められているが、マウス骨髄由来 M $\Phi$  の場合には、PA による MAC 感染 M $\Phi$  の殺菌能増強作用は M $\Phi$  アポトーシス誘導作用に連動したものであることが報告されている。また、M $\Phi$  の細胞内局在菌に対する殺菌能の誘導とアポトーシスとの連動性については、ATP により MAC や結核菌を感染させた M $\Phi$  を刺激した場合についても報告されているが、これらの連動性については明らかになっていない。そこで今回は、PA や ATP により誘導される M $\Phi$  の殺菌能増強作用とアポトーシスとの関係について知見を得ることを目的とした。

【結果と考察】(1) PA で処理した THP-1 M $\Phi$  の Annexin V 法による検討では、MAC (*M. avium* N-444 株) の感染または非感染の有無にかかわらず、Annexin V 反応性の増強と言う早期アポトーシスに特徴的な現象が誘導されることが明らかになった。DNA ladder 法による検討では、MAC 感染または非感染の何れの場合においても、PA 処理によって中・後期アポトーシスに特徴的な DNA の断片化が強く誘導されるような傾向は認められなかった。

(2) ATP で処理した MAC 感染マウス腹腔 M $\Phi$  についての DNA ladder 法による検討では、ATP 添加後 4 時間ですでに顕著な DNA の断片化が観察された。しかしながら、1 日間 ATP 存在下で培養を行っても、MAC 感染マウス腹腔 M $\Phi$  の細胞内 MAC 菌に対する顕著な抗菌活性増強作用は認められなかった。以上の成績より、THP-1 M $\Phi$  においては、PA の M $\Phi$  の抗 MAC 抗菌活性増強作用は、PA により誘導される M $\Phi$  アポトーシスの早期プロセスに何らかの形で関係している可能性が考えられる。他方、ATP の処理により誘導されるマウス腹腔 M $\Phi$  アポトーシスと殺菌能増強作用は連動していない可能性が示唆され

た。

### 4. *Legionella pneumophila* の活性酸素産生系を活性化しないマクロファージ侵入について

静岡県立大学薬学部免疫微生物学分野

三宅 正紀

これまでに我々は、*L. pneumophila* 野性株のマクロファージ (M $\Phi$ ) 感染では、食細胞 NADPH オキシダーゼ (NOX) による宿主活性酸素種の産生性が抑制される一方、IV 型分泌系 Icm/Dot 欠損株の感染ではそのような現象が見られないことを見出した。また、NOX の活性化は、細胞 (小胞) 膜上に局在する酵素本体シトクローム  $b_{558}$  と、細胞質サブユニット p47<sup>phox</sup> などによる複合体形成が必須であるが、野性株を含む小胞への p47<sup>phox</sup> の集積性は低いことを明らかにした。p47<sup>phox</sup> の膜移行は、ホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸 (PI (3,4,5) P<sub>3</sub>) の SHIP による脱リン酸化により産生される PI (3,4) P<sub>2</sub> によって介在される。この PI (3,4,5) P<sub>3</sub> は、一方で、細胞の貪食及び食胞形成に必要なシグナル伝達物質である。今回、我々は、*L. pneumophila* 貪食の際に起こるシグナル伝達について、菌及びシグナル分子の局在性を免疫蛍光染色法により評価した。ヒト GRP1 蛋白質の PH ドメインを蛍光蛋白質 DsRed との融合体として発現させたヒト M $\Phi$  様細胞 U937 を構築し、*L. pneumophila* 取り込み時における PI (3,4,5) P<sub>3</sub> の挙動を観察したところ、Icm/Dot 欠損株の場合、菌周囲への PI (3,4,5) P<sub>3</sub> の一過的な集積が観察されたが、野性株においては、その集積がほとんどみられなかった。また、細胞骨格制御系の PI (3,4,5) P<sub>3</sub> 下流に存在すると考えられる Rac1 に関しては、野性株及び Icm/Dot 欠損株いずれの貪食においても菌の周囲に一過的な集積がみられた。このことから、*L. pneumophila* 野性株は、活性酸素産生に必要な PI (3,4,5) P<sub>3</sub> 産生を抑制する一方で、自身の貪食を完了させるために Rac1 の菌体周囲へのリクルートメントを PI (3,4,5) P<sub>3</sub> 非依行的に行うことが推察された。現在、Rac1 の活性化を触媒するグアニンヌクレオチド交換因子 Vav の挙動、一連の現象を *L. pneumophila* 感染特異的な現象として調節する新規 *L. pneumophila* エフェクター蛋白質の存在について検討している。

(非学会員共同研究者：原田俊彦)

### 5. レジオネラ感染防御における小胞体ストレスの重要性

九州大学大学院医学研究院細菌

藤井 潤, 吉田 真一

【背景】*L. pneumophila* Philadelphia-1 (Lp-1) は A/J マウス腹腔マクロファージ (M $\Phi$ ) 内で細胞内増殖するが、M $\Phi$  培養液中への 2-deoxy-D-glucose (2dG) 添加により、Lp-1 の細胞内増殖が抑制される。マイクロアレイを用いて 2dG が A/J M $\Phi$  に及ぼす影響を調べた結果、小胞体ストレス (ER ストレス) やアポトーシス誘導関連遺伝子が 2dG の Lp-1 細胞内増殖抑制効果に重要であることが示唆された。ER ストレスはアポトーシスのみならず、生存のため

に必要なオートファジーをも誘導することが知られている。2dGによるLp-1の排除が、アポトーシスによるものか、オートファジーによるものかを決定したので報告する。

【方法】1) チオグリコロート培地をA/Jマウスにi.p.して得られたA/JMΦにLp-1をmoi 10で感染させ、2dGを1mM、または10mM培養液に添加して次の実験を行った。すでに2dGが誘導することが判明しているcaspase-3、caspase-4のインヒビターを培養液に加えて、2dGのLp-1増殖抑制に与える影響を調べた。2) 2dGがA/JMΦに直接オートファジーを誘導するか否かを調べるためにオートファジーのマーカーであるmicrotubule-associated protein 1 Light Chain 3-I (LC3-I) からLC3-IIの変換が行われているかを調べた。

【結果】1) caspase-3やcaspase-4のインヒビターは2dGのLp-1抑制効果に影響を与えなかった。2) 2dGはA/JMΦにオートファジーを誘導した。

【考察】Lp-1がMΦ内で増殖するとき、Legionella-containing vacuoleが小胞体の膜を獲得して細胞内増殖すると考えられている。宿主はLp-1をERストレスとして感じ、2dGはこのERストレスをさらに増強させ、オートファジーをも誘導してLp-1を排除すると結論した。

#### ワークショップ4

##### 生物製剤使用に伴う感染症

九州大学医学部病態修復内科学

下野 信行

免疫異常からなる代表的な炎症性疾患として関節リウマチが挙げられるが、最近、関節リウマチに対する治療が大きく変化してきた。強力な抗リウマチ薬による治療を早期に行うことが重要となり、抗リウマチ薬の中でも炎症の根源である腫瘍壊死因子(TNF)の働きを抑える生物製剤に注目が集まっている。その中には、キメラ型モノクローナル抗体であるインフリキシマブ、完全ヒト型モノクローナル抗体であるアダリムマブ、TNF受容体IgGフュージョン蛋白であるエタネルセプトの3種類の製剤が存在するが、本邦では現在インフリキシマブとエタネルセプトが承認され、アダリムマブは治験終了後申請中の段階である。いずれの製剤においても非常に高い有効性を示すが、感染防御の上において大きな役割を示すTNFの作用を遮断するために、感染症の発症が重篤な副作用として懸念され、十分な配慮が必要となる。感染症の種類としては、肺炎、結核、ニューモシスティス肺炎などの呼吸器感染症が最も多いとされるが、敗血症や髄膜炎などの重症感染症も起こりうる。生物製剤による副作用としてのこのような呼吸器およびその他の種々の感染症に対する、発症頻度、リスク、症状、経過、予後については注目していくべきであろう。また、今後さらに生物製剤が積極的に使用されていくことが予想され、リウマチ専門医のみでなく、感染症医や一般内科医としても現状を把握し、またその対策を考えていくことは極めて重要であると考え、このワーク

ショップを企画した。

本ワークショップでは、5つの施設からご発表いただくが、活発なディスカッションを期待したい。

#### 1. 生物製剤投与下の関節リウマチ患者における感染症発症危険因子の検討

河北総合病院内科

岡井 隆広, 角田 裕美

【目的】関節リウマチ(以下RA)に対する生物製剤導入によって、治療成績が飛躍的に向上する一方、種々の感染症の合併例も増加している。今回、生物製剤投与時の感染症発症の危険因子を検討した。

【方法】当院で生物製剤を4カ月以上投与を受けたRA患者につき、入院を要する感染症を発症した群と、非発症群に分け、患者背景、RA活動性・治療効果、検査データ、胸部画像所見、RA治療薬を比較した。

【結果】患者は22例(感染症発症群3例、非発症群19例)、平均観察期間は12.3カ月、生物製剤はインフリキシマブ(IF)15例、エタネルセプト(ET)5例、IF→ET移行が2例であった。感染症発症は全例IF患者で、うち2例はIF投与開始早期(平均4カ月後)に細菌性+カリニ肺炎混合感染1例、帯状疱疹1例を発症。他の1例はIF投与開始34カ月後に細菌性肺炎、41カ月後に腸管感染を発症した。全例ともに抗菌剤(ST合剤含む)、あるいは抗ウイルス剤で治癒した。非感染群との比較では、年齢(感染症群79.0歳vs非感染群59.7歳)が感染症発症の危険因子であった。有意差はなかったが、低アルブミン血症、ADL低下患者、PSL量の多い患者に感染症が発症しやすい傾向がみられた。

【考察】生物製剤全国調査によると感染症の合併は約9%にみられ、細菌性肺炎の合併が最も多く、既存に肺病変を有する例、高齢者、DM患者がハイリスクといわれている。今回の我々の検討は症例が少なく、今後の症例の集積が必要であるが、特に高齢RA患者に対する生物製剤導入は慎重に行う必要があると思われた。

#### 2. 当院における生物製剤投与下の感染症症例について

九州大学病院免疫・膠原病・感染症内科<sup>1)</sup>、国家公務員共済組合連合会千早病院内科<sup>2)</sup>、国立病院機構福岡病院リウマチ科<sup>3)</sup>

藤 健太郎<sup>1)</sup> 木本 泰孝<sup>1)</sup> 三苦 弘喜<sup>1)</sup>

赤星 光輝<sup>2)</sup> 小野 伸之<sup>1)</sup> 押領司健介<sup>1)</sup>

三宅 典子<sup>1)</sup> 塚本 浩<sup>1)</sup> 堀内 孝彦<sup>1)</sup>

吉澤 滋<sup>3)</sup> 赤司 浩一<sup>1)</sup>

関節リウマチなどの炎症性疾患において、従来の治療に抵抗性を示す病態に対してインフリキシマブ、エタネルセプトなどの生物製剤が導入され、臨床的に高い効果が得られている。一方で、このような炎症の中核を担うTNFαの働きを抑制する生物製剤投与下での重篤な合併症としては感染症が重要であり、細菌性肺炎や結核などの呼吸器感染症が注目されている。当院および関連施設における各種感染症発症の頻度を報告するとともに、今回注目すべき経

過や感染を引き起こした症例を経験したので報告する。

【症例1】78歳女性。10年来の治療抵抗性の関節リウマチに対し、2007年8月21日よりエタネルセプト投与を開始した。11月7日夜より発熱が出現。8日に腹痛、9日に嘔吐、下痢が出現した。特に筋性防御などの所見は認められなかった。10日には血圧低下出現し、腹部単純写真でfree airを認め、憩室炎に伴う消化管穿孔・細菌性腹膜炎と診断した。当院に搬送され、腹腔ドレナージ・人工肛門造設を施行し軽快した。

【症例2】25歳男性。治療抵抗性のWegener肉芽腫症に対し、2006年1月よりインフリキシマブ投与を開始した。2007年1月より乾性咳嗽・喀痰が出現し、2月の胸部CTにて右上葉に多数の粒状影を認めた。喀痰および気管支肺洗浄液の抗酸菌塗抹、結核菌PCR検査はいずれも陰性であったが、非結核性抗酸菌であるMycobacterium gordonaeが検出され、非結核性抗酸菌症と診断した。生物製剤の使用に伴って、このような典型的な臨床症状のにくい症例や病原性の低い細菌による稀な感染症の発症も念頭におき、さらなる注意と検討が必要であると考えられた。

### 3. 生物学的製剤使用後に感染症を併発した関節リウマチ患者の検討

亀田メディカルセンターリウマチ膠原病アレルギー内科

中下 珠緒, 本島 新司

関節リウマチの治療は生物学的製剤(抗TNF- $\alpha$ 製剤)の登場により大きな変革をもたらされた。疾患活動性の高い難治性の関節リウマチに対し、これらの生物学的製剤は適応となっているが、TNF- $\alpha$ は感染防御に重要な役割を果たしていることから、治療により感染症の併発が危惧されている。今回、我々は経過中に感染症を併発した関節リウマチ患者について検討したので報告する。

【対象と方法】対象は2004年3月から2007年10月までの期間に、当科通院中の関節リウマチ患者で生物学的製剤(インフリキシマブ或いはエタネルセプト)を使用した124人(男性40人、女性84人)のうち、経過中に感染症を併発した患者。対象について、関節リウマチのstage/class、罹病期間、治療薬剤、感染症以外の合併症を調べた。次に併発した感染症の診断名、発見動機、診断の根拠、治療薬剤、予後を検討した。

【結果】感染症を併発した患者は11人(8.9%、男性5人、女性6人)、年齢は62歳~82歳、平均年齢70.6歳であった。感染症は、細菌性肺炎5人、異型肺炎1人、ニューモシスチス肺炎2人、肺クリプトコッカス症2人、尿路感染症1人であった。呼吸器感染症を併発した患者10名中8名は肺に基礎疾患を有していた。結核の発症はみられなかった。細菌性肺炎の病原微生物は、肺炎球菌(PSSP)1人、H.influenzae1人、起炎菌不3人)であった。ニューモシスチス肺炎は生物製剤使用開始後間もなく発症した。結核が発症しなかった理由はINHの予防投与にあると思われる。死亡者はなかった。

【結語】生物学的製剤の使用により、8.9%に感染症が併発したが、ニューモシスチス肺炎、肺クリプトコッカス症の発症率は一般人より高率であった。結核の発症はINHの予防投与によりほとんど抑制できると思われるが、今後ニューモシスチス肺炎に対する予防や早期発見の方法の確立が重要である。

### 4. 免疫抑制的治療中の結核感染症の治療成績

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

山口 統彦

【背景】当院アレルギー内科は大規模な結核病床を持つ病院でのリウマチ・膠原病診療を過去に行っていた経緯から、膠原病の免疫抑制的治療中に発症した結核について多くの症例を経験してきた。それらの症例の結核発症時期や形態については過去に日本結核病学会で報告してきたが、今回それらの症例についての結核治療成績について検討したので報告する。

【結果】培養陽性により診断確定できた例だけを選び、INH、RFPいずれかに耐性のある症例は除外した。現在58例まで集計できている。治療失敗は4例あり、排菌陰性化せずに死亡が2例、排菌陰性化したが粟粒結核起因のARDSによる死亡が1例、排菌陰性化したが治療終了半年後に再排菌した唯一の再発例が1件あった。それ以外はすべて排菌陰性化し隔離解除したが、退院前に卵巣癌と癌性腹膜炎で1例ずつ死亡された。残りの52例はすべて退院している。紹介元への再紹介は退院直後(治療中)が11例、治療終了直後が15例、治療終了後6カ月から3年の経過観察後が13例あり、積極的な追跡はしていないが再受入れの要請は1件もなく治療成功した可能性が高い群となっている。当院外来で経過観察中に他疾患で死亡された例が2例あるが、長期間抗結核薬なしで結核自体は再発を認めなかった。当院で現在も加療している11例は抗結核薬なしで免疫抑制的治療を継続しながらも再発は認められていない。

【考察】唯一再発した症例はPZAを含まない6カ月治療であり不十分であったと考えられ、逆に標準治療以上の抗結核化学療法を行った場合には再発例はなく、十分な結核治療終了後であればある程度の免疫抑制的治療を用いても抗結核薬予防内服は不要である可能性が高いと考えられた。これらのデータを重ねることで生物学的製剤開始時の予防内服の要不要をさらに詳細に設定できるかもしれない。

### 5. 当科で抗TNF製剤を使用したRAで認められた重篤感染症の臨床的特徴

埼玉医科大学総合医療センター

天野 宏一, 竹内 勤

【目的】当科でインフリキシマブ(INF)またはエタネルセプト(ETA)の抗TNF製剤を使用した関節リウマチ(RA)患者に認められた重篤感染症(入院例)の実態を調査し、その臨床的特徴を明らかにする。

【対象】対象は2007年4月末までに抗TNF療法を開始し

たRA 延べ422例 (INF 222, ETA 200). 男性72例 (INF 37, ETA 35), 女性350例 (INF 185, ETA 165). 治療開始時年齢はINFは平均53.1 (16~83)歳, ETAで平均57.5 (11~82)歳. 投与期間はINFが平均17.4±11.6 (1~48)カ月, ETAで平均14.4±8.5 (1~30)カ月. 2007年10月までの全観察(投与)期間は, INFが3,854患者・月, ETAで2,875患者・月.

【結果】重篤感染症はINFで17件(16例). 内訳はListeria敗血症1, 髄膜炎1, 肺炎6 (*Haemophilus influenzae* 1, 菌不詳5), ニューモシスチス肺炎(PCP)3, 肺MAC症1, 口腔内膿瘍1, 喉頭蓋炎1, 腸炎1, 胆嚢炎1, 蜂窩織炎1. ETAでは15件(14例)あり, 敗血症1, 髄膜炎1, 肺炎3 (菌不詳), PCPI, 脱水を伴う上気道炎1, 腎盂炎1, 腸炎2, 胆管炎1, 蜂窩織炎3, EBV再活性化1. 感染症発症までの投与期間は, INFで平均13カ月 (1~40カ月), ETAは平均4カ月 (1~11カ月). 重篤感染症例の抗TNF療法開始時年齢はINF 57.2歳, ETA 67.3歳と高齢にシフトし, 患者背景ではETAで間質性肺炎5例, 気管支拡張症2例, ステロイド併用はINF 14例, ETA 11例.

【結論】抗TNF製剤使用例の重篤感染症発生頻度はINF, ETAで1,000患者・月あたりそれぞれ4.4, 5.2で内容的にも両者に差はない. 全例市販後調査と同様, 重篤感染症例は, 高齢で, ステロイド併用が多く, ETAでは既存肺病変を有する例が多かった.

#### ワークショップ5

##### 海外旅行者の感染症対策

川崎医科大学小児科

尾内 一信

海外旅行者は年々増加し, 毎年1,700万人を超える日本人が先進国や途上国を旅するようになった. 近年特に開発途上国への渡航者が増えているが, その感染症対策は欧米の渡航者に比べてかなり遅れている. 本ワークショップでは, 海外旅行者の感染症対策をテーマとして演題をお受けしたところ, 予想以上に数多くの演題を応募頂きました. いずれもすばらしい内容でしたが, その中で, 海外渡航者の渡航先・目的と疾病構造の変化, 海外旅行外来の現状と問題点, 渡航者用未認可ワクチン(腸チフスワクチン, 髄膜炎菌ワクチン)の臨床研究, 電子メールを利用した海外渡航者用健康相談に関する4つの演題を本ワークショップでは選ばせて頂きました. それぞれのテーマは, 海外旅行者の感染対策としてはトピックスであり, 日本人海外旅行者の感染症対策の現状と対策について参加者の皆さんと考えたい.

#### 1. 久留米大学病院における海外旅行外来の現状と問題点

久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門

渡邊 浩, 後藤 憲志

【目的】近年本邦の海外渡航者の数は増え続け, 加えて渡航先や旅行形態にも変化がみられ, 海外渡航者が様々な疾患に罹患する危険性が増している. 欧米ではトラベルクリ

ニックが普及しており, 海外渡航者に対する健康指導, 予防接種, 予防内服の処方などが行われているが, 日本ではこの様なクリニックはまだ数少ないのが現状である. 当院では2007年4月より海外渡航者を対象とした海外旅行外来を開設したので, これまでの現状と問題点について報告する.

【方法】2004年4月より10月の間に述べ176名が当院の海外旅行外来を受診した. 受診者を対象に年齢, 本外来を知った方法, 渡航先, 渡航期間, 受診目的などについて検討した.

【結果】受診者の平均年齢は32.2歳 (1~78歳)で, 本外来を知った方法としてはホームページが70名と最も多かった. 渡航先は東南アジア38%, 東アジア23%, アフリカ16%の順で多く, 渡航期間は6カ月以上85名, 1カ月以上6カ月以内20名と多くは長期の海外赴任あるいは出張であった. 受診目的は予防接種が90%以上と最も多かった.

【結論】これまで当院の海外旅行外来を受診しているのは比較的長期の海外赴任あるいは出張者が多く, 主な受診目的は予防接種であった. またホームページを通じて本外来の存在を知り受診した方が多かった. しかし, 渡航までに十分な予防接種を行う時間がなく, 渡航先の医療機関での予防接種の追加が必要な場合が多くみられるのが現状であった. 今後, 旅行医学の啓蒙とともに国内でもトラベルクリニックが普及し, 日本人の海外渡航者が受診できる現地医療機関とも連携をとることが重要と考えられる.

#### 2. 日本人海外渡航者の渡航先・渡航目的と疾病構造に関する検討

在ベトナム日本国大使館<sup>1)</sup>, 国立国際医療センター国際疾病センター<sup>2)</sup>

水野 泰孝<sup>1)2)</sup>加藤 康幸<sup>2)</sup>岩瀬 敬佑<sup>2)</sup>

金川 修造<sup>2)</sup>川名 明彦<sup>2)</sup>工藤宏一郎<sup>2)</sup>

【目的】日本人海外旅行者数は増加の一途をたどり, 2006年には1753万人となった. 我が国でもトラベルクリニックにおける海外旅行者の健康管理が定着しつつあるが, 帰国後患者の診療を積極的に行っている施設は未だ少なく, 特に渡航先や渡航目的と疾病構造の関連性は不明な点が多い. 今回我々は, 当センターにおける帰国後患者の疾病構造について, 渡航先や渡航目的を考慮し, 比較検討したので報告する.

【方法】2005年1月より2006年12月までに国立国際医療センター国際疾病センターを受診した海外渡航者で, 帰国後に何らかの健康上の問題点があった者345名(男性200名, 女性145名, 平均年齢34.2歳)を対象とし, 臨床診断名を渡航先, 渡航目的などによって分類した.

【成績】渡航目的は休暇(45.8%), 就労(42.9%), 知人訪問(8.7%), 渡航先はアジア(75.4%), アフリカ(30.4%)の順であった. 最も多かった疾病は消化器系疾患(75.4%)で, 呼吸器系疾患(12.8%), 動物咬傷(8.1%), 皮膚疾患(5.8%)と続いた. 発熱を主訴として来院した125名の



疾病構造では、旅行者下痢症 (24.0%)、呼吸器疾患 (18.4%)、マラリア (10.4%)、デング熱 (9.6%) であった。また入院を要した者は 31 名 (9.0%) で残りは外来で診療を行った。

【結論】帰国後患者の疾病構造は渡航先や渡航目的によって多種多様である。したがって帰国後患者の診療を行うに当たっては、臨床症状だけではなく渡航先や渡航目的なども考慮に入れることが重要である。さらに欧米人とは渡航形態も異なることから、疾病構造を検討するに当たっては海外のデータとは別に、日本人独自のデータの集積を図る必要もある。

### 3. 渡航者に対する未認可ワクチン接種の臨床研究～腸チフスと髄膜炎菌ワクチン

国立病院機構三重病院・研究班髄膜炎菌ワクチン事務局<sup>1)</sup>、長崎大学・研究班腸チフスワクチン事務局<sup>2)</sup>、海外渡航者に対する予防接種のあり方に関する研究班<sup>3)</sup>、川崎医科大学・研究班主任研究者<sup>4)</sup>

中野 貴司<sup>1)</sup> 宮城 啓<sup>2)</sup> 石崎有澄美<sup>3)</sup>  
市村 宏<sup>3)</sup> 庵原 俊昭<sup>3)</sup> 岩田 敏<sup>3)</sup>  
岡田 賢司<sup>3)</sup> 金川 修造<sup>3)</sup> 高山 直秀<sup>3)</sup>  
西山 利正<sup>3)</sup> 萩原 敏且<sup>3)</sup> 濱田 篤郎<sup>3)</sup>  
春田 恒和<sup>3)</sup> 宮津 光伸<sup>3)</sup> 渡邊 浩<sup>3)</sup>  
尾内 一信<sup>4)</sup>

【目的】腸チフスや髄膜炎菌感染症は、国内での発生頻度は低いが途上国を中心に流行が見られ、渡航を控えた国民からワクチンのニーズがあるがわが国では未認可である。渡航者の健康管理に有用な医療環境整備を目的に、これらワクチンの安全性と有効性を検討する臨床研究を計画した。

【対象と方法】厚生労働科学研究「海外渡航者に対する予防接種のあり方に関する研究」において、健康成人と 2 歳以上小児の接種希望者を対象とした。腸チフスワクチンは「TYPHIM Vi」、髄膜炎菌ワクチンは「Menomune A/C/Y/W135」、ともに Sanofi Pasteur 社製のポリサッカライドワクチンを輸入した。重篤な有害事象発生に備えて、賠償責任保険に加入した。

【結果】約 1 年間で腸チフスワクチン 189 例 (うち血清採取症例 146 例)、髄膜炎菌ワクチン 197 例 (同 131 例) の接種を完了した。有効性は 1 カ月後の血清抗体獲得率、安全性は観察日誌による有害事象の発生頻度と程度を解析中であるが、現状では重篤な副反応の報告はない。本臨床研究実施の過程で苦心した点についても報告する。

【考察】輸入通関手続きは煩雑で、髄膜炎菌ワクチンは国際流通市場における品薄の影響を受け、ワクチン入手に時間と手間を要した。ワクチン、血清抗体測定、賠償保険などに要する費用は相当な高額であった。メーカー、卸業者、保管運搬業者など関係者間で前もって打ち合わせたにもかかわらず、髄膜炎菌ワクチンの各医療機関への配送に際して冷蔵管理品としての取り扱いが十分に成されなかったこ

とが発覚し再輸入した。温度記録用モニターを同時梱包していたからこそ気付くことができたが、よい教訓となった。

(非学会員共同研究者：岡田純一、松本高明)

### 4. 東京大学医科学研究所病院における電子メールを活用した海外渡航者に対する健康相談と、旅行医学への取り組み

東京大学医科学研究所感染症国際研究センター<sup>1)</sup>、東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>

前田 卓哉<sup>1)</sup> 松村 武史<sup>2)</sup> 坂本 勇一<sup>2)</sup>  
菊池 正<sup>2)</sup> 鯉淵 智彦<sup>3)</sup> 遠藤 宗臣<sup>2)</sup>  
藤井 毅<sup>3)</sup> 小田原 隆<sup>2)</sup> 岩本 愛吉<sup>1)2)3)</sup>

当科では、2004 年 2 月よりホームページ上で海外渡航者や輸入感染症診療に従事する医療関係者に向けて、主に輸入感染症に関する情報を発信するとともに、電子メールアドレスを公開し、渡航前後の健康問題に関するメール相談を行っている。また、住血吸虫症に関する臨床研究も 2005 年から開始し、マンソンおよびビルハルツ住血吸虫症等を疑う渡航者にも相談窓口を開設しており、必要に応じて受診を促し、積極的に血清診断および虫卵検査を勧めてきたほか、主要な血液検査、流行地での活動に関するアンケート調査も実施してきた。

2007 年 10 月末までの集計では、75 件のメール相談があり、そのうち 36 件が渡航前相談であり、3 件を除きすべてマラリア予防内服および各種予防接種に関する相談であった (平均年齢 34.5 歳、渡航までの日程平均 25.8 日)。渡航後の相談は 39 件であり、発熱を主訴とする相談が 24 件と最も多く (平均年齢 31.1 歳、帰国後平均 9.1 日)、渡航中の治療に関する相談 3 件、虫刺症 2 件、動物咬傷 2 件、嘔吐下痢 1 件等があった。住血吸虫症に関しては 8 件の問い合わせがあり、全例で血清、糞便および尿検査を実施したところ 4 例で血清抗体が陽性となり、うち 1 例で糞便中にマンソン住血吸虫卵を検出した。

熱帯地域への渡航者数は年々増加し、中高年層にまで広がりがつつある。我々のメール相談では若年層が大半を占め、期間的にも余裕ある相談が多く、すべての渡航者に対する啓蒙には未だ不十分と考えた。一方、渡航後相談では消化器症状に比べ発熱の相談がはるかに多く、その後マラリアと診断されたケースもあったことから、熱帯地域への渡航者に対する発熱時の対応に関する啓蒙活動も今後の重要課題である。この他、住血吸虫症に対する臨床検査結果やアンケート調査結果もふまえ、本症の感染初期スクリーニング方法に関するアセスメントについても報告したい。

### 5. 日本の海外進出企業における新型インフルエンザ対策に関する追跡調査

労働者健康福祉機構海外勤務健康管理センター<sup>1)</sup>、関西医科大学医学部公衆衛生学講座<sup>2)</sup>

古賀 才博<sup>1)</sup> 西山 利正<sup>2)</sup> 濱田 篤郎<sup>1)</sup>

【目的】過去 SARS の流行等により新興感染症が企業活動の継続に影響を及ぼすことが明らかとなった。海外へ進出している日系企業がどのような新型インフルエンザ対策を行っているか調査を行い、1年前に行った調査結果と比較検討する。

【方法】2007年10月、東洋経済新報社発行の海外進出企業総覧2006年度版に掲載されている日系企業2,469社を対象に新型インフルエンザ対策に関する調査票を送付し、新型インフルエンザ対策の有無とその内容、新型インフルエンザが発生した場合の対応等について調査を行った。またその結果と1年前に行った調査結果を比較した。

【結果】解析可能な有効回答は380社であった。新型インフルエンザに関し、197社(51.8%)が何らかの対策があると回答した。海外派遣社員への対策としては、多いものから咳エチケットなどの衛生教育の実施(59.4%)、対策マニュアルの作成(48.7%)、抗インフルエンザ薬の備蓄(31.5%)、担当部署の設置(31.0%)、通信手段の整備(24.9%)、日常生活物資の備蓄(24.4%)、流行時の在宅勤務などの実施計画(22.8%)であった。新型インフルエンザが発生した場合の海外派遣者への対応では、早期に退避(37.6%)、一部社員のみ退避(21.8%)、現地に残留(6.1%)、その他、不明(34.5%)であった。

【考察】1年前と比較し、新型インフルエンザ対策を有する企業は、38.3%から51.8%と増加しており、海外派遣者への対策として咳エチケットや手洗いなどの衛生教育の実施や通信手段の整備、流行時の在宅勤務の実施計画を有する企業も増加している。新型インフルエンザ発生時に早期の退避を計画する企業が増加しているが、日常生活物資の備蓄などの対策を有している企業は未だ少数であり、交通機関の運航停止や地域封鎖などにより現地に残留しなければならない状況への対応が望まれる。

#### ワークショップ6

##### 尿路・後腹膜腔感染症の画像診断

神戸大学医学部附属病院手術部・感染制御部

荒川 創一

尿路感染症は、細菌感染の中では最も頻度が高いものであるが、その病態にはかなりの幅がある。通常の尿流があれば、重症化することは少なく、抗菌化学療法の反応も良好である。しかし、上部尿路通過障害が生ずれば、膿腎症をきたすリスクとなり、その治療には、ドレナージという、泌尿器科的介入が必要となる。その際に、超音波断層(エコー)、CTによる腎および後腹膜腔の観察が肝要である。膿腎症のみならず、腎膿瘍、急性巣状細菌性腎炎、後腹膜膿瘍、気腫性腎盂腎炎、黄色肉芽腫性腎盂腎炎などの特殊あるいは重症の尿路・後腹膜腔感染症では、迅速かつ適切な画像診断が必須である。その画像所見から必要な治療手段へと進めていく。上記の泌尿器科的介入とは、状況に応じて、逆行性の尿管カテーテル留置や、経皮的腎瘻造設により、腎盂内圧を下げ、菌血症の全身感染への進展を阻止することをいう。後腹膜膿瘍では、早期の経皮的膿瘍ドレ

ナージが求められる。本ワークショップでは、これらに関する興味ある症例の紹介2題をはさんで総説的な解説の2題、計4題の発表をいただき、20分程度の総合討論の時間を持ちたい。腎盂腎炎を診断したら、必ず、即時に腎エコーにて腎およびその周囲の状況を見て、重症な病態ではないかどうかを確認し、場合によっては、緊急的にCTにより、腎を中心とした後腹膜腔の状況を確認する。その中における画像診断の重要性を再認識したい。

抗菌化学療法と病巣ドレナージとを平行して考えていかなければならないが、それでコントロール不可の場合、腎摘除術を余儀なくされることもある。

これら病態における診断、治療のガイドラインが求められているともいえ、その契機となるようなワークショップを展開したい。

#### 1. ドレナージ後の転帰が異なった感染性腎嚢胞と後腹膜膿瘍症例

札幌医科大学医学部泌尿器科

高橋 聡、塚本 泰司

腎・後腹膜の感染性疾患に対する診断法としては、CTが簡便・迅速で病変の広がりをつかえることも可能である。われわれは、感染性腎嚢胞と後腹膜膿瘍をCTにて診断し、エコーガイド下での経皮的ドレナージを施行した症例を経験したので、その画像的特徴も含めて報告する。症例1は、70歳代の女性で、子宮癌肉腫の診断で、抗癌化学療法を施行していた。治療中に発熱があり、CTにて感染性腎嚢胞と診断した。CT上、左腎実質は造影効果不良で嚢胞壁が厚く周囲には炎症の波及を示唆する毛羽立ちを認め、経皮的腎嚢胞穿刺にて発熱するも尿量の減少を認めず、尿路との交通が生じたものと考えた。自然閉鎖とならず、無水エタノールやミノサイクリンによる嚢胞壁固定にても改善せず、ドレナージステントのクランプにて発熱や膿排出をみるため、左腎摘除術施行となった。症例2は、70歳代の女性で、発熱と腰痛を主訴に前医を受診し、左後腹膜膿瘍を認めた。治療目的に当科転院となった。第12胸椎から第2腰椎間の椎体左側に大腰筋、腰方形筋も巻き込んだ膿瘍の所見であった。その周囲には、ring enhancementの所見もみられ、周囲への炎症の波及も示唆された。緊急にエコーガイド下でのドレナージを施行し、後腹膜膿瘍は著明に改善した。泌尿器科領域の腎・後腹膜の感染性疾患としての膿瘍の所見としては、ring enhancementや周囲への毛羽立ちなど特徴的な所見がある。発熱や炎症反応などの所見と合わせて迅速にドレナージなどの対応が必要となる。本症例の画像所見の変化や臨床経過について、詳述したい。

#### 2. 尿路・後腹膜腔感染症の画像診断—その実際と臨床的対応—

神戸大学腎泌尿器科

中野 雄造

【目的】近年、糖尿病、高齢者などの全身的免疫能障害がある患者が増加しており、しばしば感染治療に難渋する症

例を経験する。このように compromised host 例や急性尿路感染症の治療が不十分な場合などにおいて、強い感染が腎実質に波及、さらに腎組織の壊死、融解や腎周囲膿瘍の形成を認め重症感染症に至ることがある。代表的疾患として、急性巣状細菌性腎炎、気腫性腎盂腎炎、膿腎症、黄色肉芽腫性腎盂腎炎、腎周囲膿瘍、後腹膜膿瘍などが挙げられる。自験例での画像解析をまじえながら、臨床経過・治療法について述べる。

**【疾患】** 1) 急性巣状細菌性腎炎 (AFBN) : 一般に急性単純性腎盂腎炎の重症化したもので、腎実質内に巣状に強い感染巣が認められる病態である。画像診断 (CT, US) で腎実質内に不均一な限局性病変を認める。2) 気腫性腎盂腎炎 : 腎実質の壊死を伴う重篤な感染症であり、CT 所見でガス産生をとともなう腎の破壊像を認める。3) 膿腎症 : 水腎症に細菌感染を合併した病態であり、US, CT にて拡張した腎杯を認める。4) 腎膿瘍 : CT では、初期には腎の腫大と円形の mass を認める。その後内部の壊死性変化と炎症性被膜の形成を認め、内部は low density で周囲は造影効果を認める被膜を有する mass を形成する。5) 腎周囲膿瘍 : 血行性、もしくは腎盂腎炎からの感染の波及による腎筋膜下の膿瘍である。

**【治療】** これらの重症感染症は糖尿病に合併することがしばしば認められ、必要に応じて血糖値、HbA1c により糖尿病の有無を調べる必要がある。もし糖尿病であれば、血糖コントロールが不十分な症例に多く、感染症の治療に加え糖尿病の治療も必要である。重症化し敗血症に移行する前に迅速かつ適切な治療が求められ、抗菌化学療法のみでは寛解させえない病態も多く、可及的早期に泌尿器科的ドレナージ処置を併用することが肝要である。

### 3. 感染性流産治療後、画像診断にて腎膿瘍が判明した1例

京都市立病院産婦人科

藤原葉一郎

**【症例】** 35歳、女性、家族歴、妊娠歴：特記すべきことなし、既往歴：27歳時急性膀胱炎、その後DM、31歳時両卵巣腫瘍手術、主訴は発熱、下腹部痛、性器出血、USTGにて子宮内にGSを確認、尿妊娠反応陽性にて、不全流産と診断。血液検査ではWBC：10,500/ $\mu$ L、CRP：30.0mg/dL、BS：230mg/dL、HbA1c：12.0%。内診にて外子宮口の開大がみられたことから進行流産、感染性流産の疑いで入院となり、FMOX 1g $\times$ 2/日の投与、血糖のコントロールを開始した。後日、入院時の血液培養、膈分泌物培養、子宮内分泌物培養からE.coliが検出されたことから（この時点での中間尿培養では陰性）、感染性流産と確定、入院4日目に子宮内容除去術を施行した。内容物は好中球の多数の浸潤を認め、感染性流産に合致する所見であったが、術施行翌日より、再度発熱がみられ増悪傾向がみられた。このため術後4日目に、子宮以外の感染巣の検索目的で腹部、骨盤部CTを施行したところ、右腎上極背側に周囲の淡い造影効果を伴った不整形のLADがみられた。USTGでの

精査でも同腫瘍が確認されたことから腎膿瘍と診断した。ただし、画像所見から腎腫瘍の破裂や、外傷による腎裂傷に伴う尿瘤も疑われたことから、患者への問診をしたところ、33歳時に転倒による右肋骨骨折の既往が明らかとなった。また再度発熱した時点で、抗菌薬をFMOXからCTRXに変更していたが、薬疹と考えられる発疹が出現していたことから、PZFX 500mg $\times$ 2/日に変更、その後発熱、炎症所見は正常化し、LVFX経口投与とした。

**【考察】** 推測ではあるが、今回の症例では、右肋骨骨折の際に、右腎に軽度の裂傷を生じ、その後、コントロール不良のDM、感染性流産が合併したことから同部に膿瘍を形成したと考えられた。感染性流産の治療後も、炎症所見の再燃をみたことから子宮以外の感染巣の検索を行なったが、その際にCT造影検査がとても有用であった。

### 4. 尿路・後腹膜感染症の術前画像診断の有用性

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院泌尿器科

石川 清仁

尿路・後腹膜感染症の術前画像診断で外科的治療に難渋する症例であるかどうかの検討を試みた。腎実質の感染は、尿細管間質病変と糸球体病変に分けられる。気腫性腎盂腎炎は急性尿細管間質性腎炎であり、黄色肉芽腫性腎盂腎炎は慢性尿細管間質性腎炎である。一方、溶連菌感染後急性糸球体腎炎や感染性心内膜炎による腎炎は糸球体病変の代表と言える。演者は尿細管間質病変を中心に述べる。

**【気腫性腎盂腎炎】** 腎実質と周囲にガスを産生する腎化膿性炎症である。糖尿病を背景にもつ症例が多く、早期に適切な治療が行われないと致死率の高い重篤な感染症である。

**【黄色肉芽腫性腎盂腎炎】** 慢性腎盂腎炎の特殊型で、黄色剖面を有する腫瘍を形成し、悪性腫瘍と間違われることもある。2/3はサンゴ状腎結石による尿路閉塞が関与している。肉眼的に黄色を呈するのは脂肪を貪食したマクロファージ（泡沫細胞）のためである。

**【腎周囲膿瘍・後腹膜膿瘍】** 腎被膜とGerota筋膜との間に形成される膿瘍で、血行性播種あるいは逆行性尿路感染症に続く膿腎症や腎膿瘍などの化膿性病変からの波及により発症する。藤田保健衛生大学病院で過去5年間に膿腎症・後腹膜膿瘍のため7症例に腎摘出術が施された。病理結果より黄色肉芽腫性腎盂腎炎と診断されたのは2例であった。全例が亜急性もしくは慢性期に、無機能腎あるいは感染コントロール目的で行われたが、観血的治療の難渋する症例も多かった。難易度の高い手術を強いられた症例の特徴は、術前CTやMRIで膿瘍が下大静脈や腸腰筋に及んでいるもの、慢性の経過をたどり腎全体が膿瘍に置き換わっているもの、サンゴ状結石を伴うもの、病理学的所見で黄色肉芽腫性腎盂腎炎を呈するものがあげられた。起炎菌や病期による影響は少なかった。術者はいずれの症例であっても十分な術前画像情報を得たうえで、万全の体制で臨むことが大切である。

ワークショップ7

## マイコプラズマ感染症の今日的話題

札幌鉄道病院小児科

成田 光生

「マイコプラズマ感染症は身近で症例数が多いにもかかわらず、その方法論の限界から研究が難しい分野であった。今回は基本的に診断と治療に分け、それぞれに関して基礎医学と臨床医学の話題をご提供戴き、マイコプラズマ研究の今日的な方向性を模索したい。」との主旨で演題を募集したところ、予想をはるかに超える応募を戴き大変感謝しております。ただ時間の制約が有ることから、ワークショップとしての演題相互の関連性を重視しつつ診断と治療、基礎と臨床、所属あるいは施設、成人と小児、などがバランス良く配分されるよう考慮した結果4題を選ばせて戴きました。最初に早期診断の可能性をテーマとしました。現在の日本では微粒子凝集法が用いられる場合が多く、最近ではイムノカード法も広く用いられるようになっておりますが、これらの方法は本当に満足すべきものなのか、欧米ではすでにマイコプラズマ診断の標準法として定着しているELISA法を用いての検討結果を田中先生に発表して戴きます。さらに近未来の診断法として、ELISAの抗原として蛋白ではなく脂質を用いた革新的な診断法の臨床への応用性につき、松田先生に報告して戴きます。次に発症機構に基づく治療の話題を取り上げました。マイコプラズマ感染症の発症機構には、肺炎にしても肺外発症にしても、宿主の免疫応答が大きく関与しています。この点は近年注目されている薬剤耐性菌の問題とも無縁ではありません。まず治療の基本となるマイコプラズマ肺炎の発症機構に関する基礎医学的研究成果につき、田口先生に発表して戴きます。そして最後に大石先生にはこの免疫発症を踏まえて、マイコプラズマ肺炎における重症化予測因子としてのIL-18の意義について報告して戴きます。今日的方法論の研究的可能性と臨床への応用性について気軽に討論しつつ理解を深める場となることを企図しておりますので、多くの皆様のご来場を期待しております。

### 1. 成人マイコプラズマ呼吸器感染症の初期血清診断における *Mycoplasma pneumoniae*-ELISA medac キットの有用性

札幌医科大学医学部第三内科<sup>1)</sup>、大道<sup>2)</sup>、災害医療センター呼吸器科<sup>3)</sup>、札幌鉄道病院小児科<sup>4)</sup>

田中 裕士<sup>1)</sup> 林 伸好<sup>1)</sup> 大道 光秀<sup>2)</sup>

上村 光弘<sup>3)</sup> 成田 光生<sup>4)</sup> 高橋 弘毅<sup>1)</sup>

【目的】マイコプラズマ (Mp) 感染症の初期診断は、血清抗体の上昇が感染初期には軽度である点、疑陽性の点が問題となっている。本邦では微粒子凝集 (PA) 法が多く用いられ、単一血清の場合640倍以上かペア血清で4倍以上の上昇が必要である。これまでの血清診断は、IgM、IgG抗体の測定が主体であったが、既感染でも長期にわたりIgG抗体が陽性となることが知られているため、感染初期の診断にはIgM抗体、さらに成人ではIgA抗体の上昇が重要と考えている。本検討ではELISA法によるIgA抗体

を併用した場合の測定感度、特異性について検討する。

【対象・方法】38℃以上の発熱と咳嗽を発症日とし、発症14日以内にPA法で診断がついた成人Mp呼吸器感染症38例および非Mp肺感染症44例を対象とした。血清はMp呼吸器感染症の69検体、非Mp感染症例の64検体で検討した。*M. pneumoniae* ELISA-medac (Medac, ドイツ) でIgG、IgM、IgA抗体を測定し、IgM抗体をイムノカード (Meridian, 米国) を用いて測定した。

【結果】Mp感染症38例中、*M. pneumoniae*-ELISA-medacでは全例を診断 (IgMまたはIgA抗体が陽性で診断) することができたが、イムノカードでは36例しか診断 (陽性で診断) できなかった。発症7日目以内でELISA-MedacのIgM陰性IgA陽性であったのは、44血清検体中7検体 (16%) であった。発症から7日以内の診断の感度、特異度、一致率は、ELISA-MedacでIgMまたはIgA抗体が陽性とした場合それぞれ、52.3%、97.5%、74%、一方イムノカードでは56.8%、77.5%、66%であった。発症8日~14日までの検討ではELISA-Medacで68%、95.6%、81.2%、イムノカードでは60%、68.1%、63.8%であった。

【総括】ELISA-medacキットを用いIgA抗体測定を併用することは、成人Mp呼吸器感染症における初期診断での疑陽性を著明に減少させ、感染病態を把握するのに有用と思われた。

【謝辞】日本凍結乾燥研究所・大塚勝次氏の研究協力に感謝します。

### 2. マイコプラズマ脂質抗原を分子基盤とした診断—治療法の開発

(独) 産業技術総合研究所臨海副都心センター<sup>1)</sup>、  
エム バイオ テック株式会社<sup>2)</sup>、札幌鉄道病院小児科<sup>3)</sup>

松田 和洋<sup>1)2)</sup> 成田 光生<sup>3)</sup>

マイコプラズマ・ニューモニエは肺炎の原因菌のひとつとして知られている微生物であるが、感染により免疫異常を引き起こし、喘息及び慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 等の下気道疾患や多発性硬化症などの神経疾患の原因微生物になっていると考えられている。また、マイコプラズマ・ファーマンタンスは、関節リウマチやその他のリウマチ性疾患の原因の一つではないかと報告されてきている。特に、小児において早期に診断—治療することは非常に重要であるが、従来の血清診断法であるマイコプラズマ抗体測定法は、培養したマイコプラズマ・ニューモニエからの粗抽出物を用いた測定法であるため特異性・検出感度・定量性が不十分であり、マイコプラズマ感染を早期に特異的に判断することが困難であるという問題があった。マイコプラズマは特異な脂質抗原をもち、また、脂質抗原はNKT細胞を介して免疫調節機構に働き感染症・自己免疫疾患・がん免疫において重要な役割をしている。私たちは、この脂質抗原を発見し、構造決定および合成に成功し、マイコプラズマ感染症の高感度診断法の開発と病態解明を行っている。マイコプラズマ・ニューモニエからは、GGL Glc-type

と GGL Gal-type, また, マイコプラズマ・ファーマンテンスからは GGPI-I および GGPI-III を発見しこれらの脂質抗原の構造解析をした. GGPI-I および GGPI-III はグリセロ型の糖脂質を基本骨格に持ちホスホコリン基を有する高次な構造であった. これらの脂質抗原を用いて, マイコプラズマ・ニューモニエおよびマイコプラズマ・ファーマンテンス感染による抗体価を測定する方法を確立した. マイコプラズマ・ニューモニエ感染症については, 既存の診断薬に比べて, 特異性・感度とも高いことがわかってきた. この特異的・高感度・定量的な診断システムによりマイコプラズマ感染症の分子機構が明らかになり, 新しい診断—治療法につながると考えられる.

### 3. マクロライド耐性 *Mycoplasma pneumoniae* 感染モデルにおける抗マイコプラズマ薬の有効性

杏林大学保健学部免疫学研究室<sup>1)</sup>, 同 医学部感染症学講座<sup>2)</sup>, 国立感染症研究所細菌第二部<sup>3)</sup>

田口 晴彦<sup>1)</sup> 蔵田 訓<sup>2)</sup>

佐々木次雄<sup>3)</sup> 神谷 茂<sup>2)</sup>

【目的】 マイコプラズマ肺炎の治療には, 通常, マクロライド系抗菌薬が用いられるが, 耐性菌の出現も認められる. また, 臨床面では, 耐性菌によるマイコプラズマ肺炎にマクロライド系抗菌薬が投与された場合, 有熱期間の延長が報告されている. 今回, 肺炎マイコプラズマノートバイオート (M.p-GB) をマクロライド耐性株で作成し, clarithromycin (CAM), minocycline (MINO), ciprofloxacin (CPFX) の有効性について解析した. また, 抗マイコプラズマ薬の抗炎症作用について検討した.

【方法】 菌株: マクロライド感受性 M.p (MS-M.p) および耐性 M.p (MR-M.p) を用いた.

動物: IQI 系無菌マウス, および BALB/c 系マウスを用いた.

感染・感作: 無菌マウスに MS-M.p および MR-M.p を鼻腔感染させた. BALB/c マウスには超音波破砕菌体抗原を吸入させた.

抗菌薬: 7日間連続で CAM, MINO, CPFX をそれぞれ経口投与した.

*in vivo* 解析: 肺内生存菌数の測定と病理像の解析を行った.

*in vitro* 解析: 肺胞上皮細胞 A-549 を, CAM, MINO, CPFX 存在下, 菌体抗原により刺激し, 産生される IL-8 量を比較した.

【結果および考察】 CAM は MS-M.p-GB において良好な抗菌活性を示すが, MR-M.p-GB では, MINO および CPFX に比べ劣った. MS-M.p-GB における肺の炎症像は, CAM, MINO, CPFX の間で差は認められなかった. 菌体抗原吸入マウスにおける肺の炎症像は, CAM は MINO, CPFX に比べ炎症を軽減させた. CAM は培養細胞から分泌される IL-8 量を濃度依存的に抑制した. これらの結果より, マクロライド系抗菌薬の免疫調整能は肺炎修復に役立っていることが示唆された.

### 4. 小児マイコプラズマ肺炎における血清 IL-18 値の検討

新潟県立新発田病院小児科<sup>1)</sup>, 札幌鉄道病院小児科<sup>2)</sup>

大石 智洋<sup>1)</sup> 田口 哲夫<sup>1)</sup> 成田 光生<sup>2)</sup>

【目的】 小児マイコプラズマ肺炎の病態のさらなる解明のため, 肺炎の形成への関与が示唆されている IL-18 について, 小児マイコプラズマ肺炎罹患児における血清濃度を測定した.

【方法】 平成 18 年 2 月より平成 19 年 9 月の間に, 新潟県立新発田病院小児科を受診し, 胸部レントゲンおよび血清マイコプラズマ抗体 (PA 法) にてマイコプラズマ肺炎と診断された小児に対し, 血清 IL-18 を測定し, レントゲン所見その他の臨床所見との関連性につき検討した.

【成績】 対象となった児は 27 例で, 平均年齢 (±SD) は 7.2 (±3.4) 歳, 血清 IL-18 は平均 (±SD) 489 ± 396 pg/mL であった. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007 における胸部レントゲン陰影の分類により軽症 (陰影が一側肺の 1/3 まで) 14 例と中等症以上 13 例とに分けると, 血清 IL-18 の平均 (±SD) はそれぞれ 294 (±171) pg/mL, 700 (±464) pg/mL と, 中等症以上の群で有意に高値であった. 年齢は 2 群間で有意差を認めなかった. 特に血清 IL-18 が高値であった 2 例 (1314 pg/mL, 1808 pg/mL) では, レントゲンやその他の臨床所見の改善が悪くステロイド投与が必要であった. その他, 入院時の臨床所見からステロイドを投与した後に血清 IL-18 を測定した例が 2 例あったが, IL-18 が 223 pg/mL, 206 pg/mL と, レントゲン所見に比し低値であった.

【結論】 血清 IL-18 は, レントゲン所見の重症度と相関があり, 小児のマイコプラズマ肺炎の形成に深く関与していると思われる. また, IL-18 が特に高値の例でステロイドが使用され, かつステロイド使用後では IL-18 が高値でなかったことより, 小児マイコプラズマ肺炎の治療におけるステロイドの有効性ならびに血清 IL-18 がステロイドを使用する際の指標になりうる可能性が示唆された.

#### ワークショップ 8

#### HIV の母子感染

三重県立総合医療センター産婦人科

谷口 晴記

趣旨: 現在, 本邦における HIV 感染妊娠女性への対策は, 母体への抗ウイルス薬投与, 選択的帝王切開, 新生児への抗ウイルス薬投与および断乳となっている. その結果 HIV 母子感染率が 1% 以下に抑えられることが報告されている. しかし, 感染成立例の中には十分な感染予防対策がなされていたにもかかわらず, 新生児のウイルス血症がみられ胎内感染が強く疑われる症例の存在も明らかになってきた. 選択的帝王切開が母子感染のリスクを下げるために効果的であることはすでに確立しているが, 経膈分娩を希望される例も報告されている. 新生児期の抗ウイルス薬投与についての議論もある. また低開発国における母乳保

育についての可否について可とする考えも存在する。どのような条件が胎内感染や産道感染、新生児期への対策および母乳感染の基礎的事項についていまだ判明していないことが多い。このワークショップでは HIV の母子感染対策を考える上で重要な基礎的な事柄に関し議論してみたい。

### 1. HIV 垂直感染における胎盤関門の解析

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野<sup>1)</sup>、横浜市立大学情報システム予防医学<sup>2)</sup>、Vaccine Research Center/NIAID/NIH<sup>3)</sup>、獨協医科大学産婦人科<sup>4)</sup>、国立感染症研究所エイズ研究センター<sup>5)</sup>

相澤志保子<sup>1)5)</sup> 泉 泰之<sup>1)5)</sup> 長縄 聡<sup>2)</sup>  
本多 三男<sup>3)</sup> 北村 勝彦<sup>2)</sup> 稲葉 憲之<sup>4)</sup>  
山本 直樹<sup>5)</sup> 早川 智<sup>1)5)</sup>

HIV 垂直感染の予防は、人類保健上重要な課題の一つである。わが国の HIV 感染者の数は少数ではあるが、依然として増加傾向にある。幸いなことに、ここ数年、垂直感染は 1% 以下にコントロールされているが、HAART による副作用や新たな耐性ウイルスの出現などの問題が生じている。一方、HIV 陽性妊婦における子宮内の胎児は典型的な暴露非感染者と考えられ、いわゆる胎盤関門の主体である脱着膜胎盤局所における免疫応答は極めて興味のあるところである。

当初、演者らは、臍帯血リンパ球は HIV 感染に対して抵抗性があるのではないかと考え、臍帯血を用いた感染実験を行ったが、感染効率成人と差が見られなかった。そこで、ヒト胎盤・脱着膜のモデルとして絨毛癌細胞株ならびに CD56 陽性大顆粒リンパ球細胞株を用い、1) *in vitro* で、絨毛細胞は CD4 非依存的に HIV に感染するが、リンパ球に比較してウイルス複製効率が著しく低いこと、2) 細胞株内におけるウイルス複製が TLR を介したシグナルによって調節を受けること、3) HIV が持続感染する CD56 陽性大顆粒リンパ球株 KHYG を培養すると、ウイルスを複製しないままアポトーシスに陥ることを明らかにした。この結果より、脱着膜に存在する CD56 陽性の顆粒リンパ球が HIV に感染した絨毛細胞を破壊すると同時に、それ自身が HIV のターゲットとなり、慢性感染の reservoir になりうる可能性が示唆された。胎児血中に存在する何らかの因子によって、胎児循環中に流入した母体脱着膜由来の CD56 陽性大顆粒リンパ球がアポトーシスに陥り、いわば自然のワクチンとなる可能性がある。

胎盤・脱着膜における HIV 感染と局所免疫機構の解析により、確実な垂直感染の予防法が確立できると同時に、HIV 陽性母から生まれた HIV 陰性児における免疫応答の解析により、ワクチン開発の新たなリソースとなることが期待できる

### 2. 妊婦における頸管粘液中 HIV-1 ウイルス量測定の意義

獨協医科大学産科婦人科学教室

大島 教子, 林田 志峯, 根岸 正実  
庄田亜紀子, 岡崎 隆行, 西川 正能

渡辺 博, 稲葉 憲之

【目的】 HIV-1 感染妊婦における血中 HIV-1 ウイルス量 (HIV-VL) の高値は、HIV 母子感染成立の主要なリスクファクターである。妊娠中の抗 HIV 療法で HIV-VL を可及的に減少させ、選択的帝王切開分娩を導入する事により、現在、先進国において HIV 母子感染率は 2% 以下に抑えられている。一方、血中 HIV-VL が 1,000copies/mL 以下の妊婦に対する選択的帝王切開分娩の有益性に関する十分なエビデンスは得られていない。我々は HIV-1 感染妊婦の頸管粘液中 HIV VL を同定、血中 HIV VL との関連を調べ、低 HIV-VL の HIV-1 感染妊婦における分娩方法選択の指標となりうるかを検討、文献的考察を含め報告する。

【方法】 対象の HIV-1 感染妊婦 34 人の初診時の頸管粘液中および血中 HIV VL を ultra sensitive PCR 法で測定 (cut off value < 25 copies/mL)、統計処理にはスピアマン順位相関係数およびスチューデント t 検定を用いた。

【結果】 初診時、対象妊婦の 85% が抗 HIV 療法を受けていなかった。血中の 85% および頸管粘液中の 68% より HIV-1 ウイルスが検出され、また両群間における HIV VL に統計的有意な相関を認めた。HIV 以外の性感染症の合併の有無で、血中および頸管粘液中の HIV VL 相関を検討したが関連は認めなかった。5 人 (15%) の頸管粘液中 HIV VL が血中 HIV VL を上回り、このうち 2 人の血中 HIV VL は 1,000copies/mL 以下であった。

【結論】 相関しない症例も一部みられたが、大部分の症例において頸管粘液中 HIV VL は血中 HIV VL を反映しており、頸管粘液中 HIV VL の測定は分娩方法の選択に際し、重要な因子になる可能性が示唆された。

### 3. 新生児白血球中の HIV-1 プロウイルス定量の意義

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

金田 次弘, 伊部 史朗  
星野 伸, 井上 孝実

現在、母子感染成立の有無は血中 HIV-1 RNA 定量により判定しているが、この方法は、“現在の感染の有無をモニターする”のには効力を発揮するが“過去に感染した歴史を有するか”のモニターには適さない。この目的には HIV-1 プロウイルス定量により感染のアーカイブを検出するのが最適である。我々は、この研究とは別に HAART 著効症例を対象に CD4 陽性 T リンパ球中の残存プロウイルス量とその転写活性性能が治療中断の指標に成るかの検討を行なっているがそこで用いている高感度定量 PCR 法 (検出限界は 2 コピー/10<sup>6</sup>) を新生児に対して応用してみた。2005 年度より研究を開始して 12 例の測定を行なった。全例で、出生時のみならず 2 週から 2 年の追跡を行っているが、全時点の検体で血中 HIV-1 RNA は陰性であった。従来の基準で言い換えれば、全例 HIV-1 非感染の挙児に成功したといえる。さて、問題のプロウイルス量に関してであるが、出生当日にプロウイルス陽性と判定されたのは 10

例中2例(177と9コピー)であった。出生当日に陰性と判定された6例でもその後(1カ月から2年)極わずかの量のプロウイルスであるが(8~33コピー)検出された。短期間のフォローのみの3症例のうち1例は陽性判定、2例は陰性判定であった。この研究結果から、HIV-1感染妊婦より出生した児の多くはプロウイルスの形成という視点から見ると、極微弱であるが感染した形跡があった。しかし、一旦感染しかかったものの母親や児に対する治療により真の感染へと発展しえなかったと想像できる。現時点でのフォローの最長期間は2年であるので、確定的な結論を得るには更なる長期間のフォローが必要と思われる。また、母子感染成立の可否を決定する一般的判定基準としては従来どおりの血中HIV-1 RNAの定量で十分であると思われる。

#### 4. 母乳マクロファージ上に発現したDC-SIGNを介したHIV-1の垂直感染

日本医科大学産婦人科教室<sup>1)</sup>、同 微生物免疫学教室<sup>2)</sup>

里見 操緒<sup>1)</sup> 高橋 秀実<sup>2)</sup> 竹下 俊行<sup>1)</sup>

【はじめに】母児感染の経路としては、経胎盤感染、産道感染、そして母乳感染が存在するが、HIV-1感染ではそのすべての経路を介して感染が成立すると考えられている。

東南アジアやアフリカ諸国におけるHIV-1母児感染の30-50%は、母乳を介したものと推定されている。こうした母乳感染を阻止するため、我々は初乳中に散見されるマクロファージに着目し、母乳を介したHIV-1感染伝播の機序を探った。

【方法】正常分娩褥婦よりインフォームドコンセントを得た上で初乳を採取後、母乳細胞を分離・採取し、その細胞表面マーカーをFlow Cytometryで解析した。また母乳細胞を種々のサイトカイン存在下で培養し、表面マーカーの変化を追跡するとともに、HIV-1に対する感受性をHIV-1 p24抗原産生能により検討した。また、他の細胞への感染伝播力を、HIV-1感受性株MAGIC-5を用いて検討した。

【成績】母乳細胞中の大多数の細胞はCD14陽性マクロファージであり、その大半はCD4陽性であった。またこれらの細胞上には、HIV-1感受性を決定するCCR5、CXCR4、ならびにHIV-1捕捉能を有するDC-SIGN分子が発現していた。これら母乳細胞はIL-4刺激によりDC-SIGNの発現が著明に増強したものの、ケモカインレセプターの発現は低下した。そこで、この細胞にHIV-1を感染させたところ、ウイルス産生能は未刺激群に比べ低下したが、MAGIC-5株への感染伝播力は増強し、この伝播は抗DC-SIGN抗体によりブロックされた。

【結論】HIV-1は母乳細胞に発現したウイルス捕捉蛋白DC-SIGNを介して感受性のある細胞へ伝播されることが判明した。このDC-SIGNの発現は、乳腺炎など細菌感染時に放出されるIL-4により増強することから、抗菌剤による母体感染コントロールならびにDC-SIGN発現抑制法の開発が、HIV-1垂直感染の予防につながるものと考えられ

る。

#### ワークショップ9

#### 小児科外来診療において問題となる感染症の現状と対策

島根県立中央病院小児科

菊池 清

生活環境の改善、医療の進歩、国民皆保険制度などにより感染症で不幸な転帰となる子供の数は非常に減ったが、感染症は昔も今も小児科領域で最も多い疾患である。その中でも呼吸器感染症、消化器感染症、皮膚感染症は小児科外来診療において患者数の多さで上位を占める。

今回のワークショップでは、皮膚感染症としては伝染性膿痂疹とMRSAについて、消化器感染症としては腸管出血性大腸菌感染症の集団発生とその対応について、呼吸器感染症としては非典型的の百日咳の蔓延とインフルエンザワクチンの有効率の問題をとりあげた。演者らの優れた研究成果や貴重な経験を共有し、これからの外来診療のあり方について議論したい。今回の内容は、小児科医だけでなく、臨床現場で働く多くの方々にとって役立つものと考えている。

#### 1. 小児伝染性膿痂疹症例から分離された原因菌の種類とその薬剤感受性から選択する抗菌薬療法

横浜南共済病院小児科

成相 昭吉

【緒言】伝染性膿痂疹は乳幼児に夏に多く認められ、原因菌として黄色ブドウ球菌が重要である。近年、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の分離頻度の増加が報告されており、以前当院(小児科・皮膚科)でも、約20%に認められた(渡辺, 成相他. 小児科臨床 57:2079-2084 2004.)。

【目的】小児の伝染性膿痂疹症例から分離された主要原因菌の分離頻度および薬剤感受性を検討し、伝染性膿痂疹に対する適切な経口抗菌薬の選択を図る。

【方法】当科で2002~2006年の間に経験した伝染性膿痂疹症例を対象に分離菌を調べた。培養は、病巣皮膚を滅菌綿棒で擦過し血液寒天培地およびマンニット食塩培地を用いて好気培養を行った。分離株の薬剤感受性は微量液体希釈法でMICを測定し、CLSIの基準により判定した。

【結果】5年間で156例(男児81例/女児75例, 平均3.2歳)に培養を施行した。黄色ブドウ球菌は119例(76.3%)から分離され、MSSA107例(68.6%), MRSA12例(7.7%)であった。A群βレンサ球菌(GAS)は17例(10.9%)から分離され、このうち14例はMSSAとともに分離された。分離例の平均年齢は、MSSA3.3歳, MRSA1.7歳, GAS4.0歳で、MRSA分離例が有意に低かった。MSSA株は、CEZ/FOM/MINOに100%感性であったが、MRSA株はCEZには全て耐性、MINOには70.6%が感性で29.4%が中間耐性、FOMには64.7%が感性で他は耐性であった。GMにはMSSA株の58.8%, MRSA株の64.7%が耐性であった。一方、GAS株はFOMに中間耐性または耐性であった。

【考察】MSSA>>GAS>MRSAの順で分離され、MRSA分離例は多くなかった。したがって、横浜南部地域で選択すべき抗菌薬はMSSAとGASを念頭にペニシリナーゼに安定なセフェム系薬をまず3日間選択し、無効例ではFOMまたはMINOに切り替えればよいと考えられた。GM含有軟膏は選択すべきでないと考えられた。

## 2. 平成19年夏に経験した腸管出血性大腸菌O-157感染症の集団感染と感染防止対策についての検討

財団法人田附興風会医学研究所北野病院小児科<sup>1)</sup>、同 感染症科<sup>2)</sup>、同 臨床検査部<sup>3)</sup>

羽田 敦子<sup>1)2)</sup> 本田有衣子<sup>1)</sup> 西田 仁<sup>1)</sup>  
塩田 光隆<sup>1)</sup> 宇野 将一<sup>2)</sup> 堂後 鈴子<sup>2)</sup>  
浅田 薫<sup>3)</sup> 藤川 潤<sup>3)</sup> 秦 大資<sup>1)</sup>

【背景】平成19年夏「大阪市は市内保育施設に通う園児5人が病原性大腸菌O-157に感染し、うち女児1人が死亡したと発表した。」との報道がなされ、当病院への関係者の受診が急増した。

【目的】腸管出血性大腸菌O-157感染症流行時の感染拡大防止対策について自験例を通じ、より適切な対処策を考案する。

【対象と方法】対象は当該園児5名を含む入院患者7名。6名は保育施設A通園児、残り1名はA通園児の妹であった。全員便培養より腸管出血性大腸菌O-157が検出されている。6名の児に対して抗菌薬(FOM)を投与し、その臨床経過をみた。A通園児1名は他2施設にも通園されており、計3施設の関係者が当院外来を受診された。大腸菌O157抗原キット「キャピリアO157」を用いて便の迅速診断を行い、陽性患者のうち観察入院を要する患者を選定し、感染防止対策を講じた。

【成績】7名の入院患者のうち、1名は溶血性尿毒症候群(HUS)で死亡、残り6名のうち1名は軽度のHUSを発症するも軽快退院した。抗菌薬投与は6名に行われたが、うち1名はその後3カ月保菌状態で、母への家族内感染を認めた。なおO-157を疑って来院された21名の外来患者に対し、迅速診断を行ったところ、陽性は6名でこのうち実際に便培養でO-157が検出されたのは1名であった。

【結論】保育施設への預け入れ再開のため、最終的に抗菌薬投与がなされた。迅速診断キットの感度は100%、特異度は75%で、偽陽性が多く有用とはいえなかった。

【考察】抗菌薬投与について文献的にも未だ議論のあるところであるが、今回の事例を含め、必要事例に限って投与すべきであると考えられた。迅速診断は症例を選択した上での使用が望ましいと考えられた。多施設での感染症発生時には、院内の小児科、他科医師間の連携のみならず、保育施設や行政・保健所との連携が重要であると考えられた。

## 3. 当院で経験した非典型的百日咳130例について

浜町小児科医院

遠藤 徳之

【目的】現在、非典型的百日咳が蔓延している。非典型的

百日咳には、明らかな診断基準がないため日常診療で速やかに診断することが困難である。患者の臨床症状、検査成績などについて調査し、まとめたので報告する。

【方法】2007年2月から10月までの8カ月間に当院に受診した2週以上の咳患者を調査対象とした。診断基準は、咳症状を認め、かつ下記のいずれかが陽性のものとした。

(A)DPTワクチン未接種児：山口株10倍以上。(B)DPTワクチン接種児または不明。[単血清] a)山口株：10歳未満320倍以上・10歳以上40倍以上、b)山口株：10倍以上(凝集素価を含まないDPTワクチン接種者)、c)山口株/東浜株比：4倍以上。[対血清]山口株4倍以上の上昇。

【成績】年齢は、3カ月から77歳。4歳が最も多く、次いで1歳の順で幼児の占める割合が多い。DPT接種を行っている者がほとんどである。6月・10月に多い傾向があり、陽性者数(陽性率)は、130人(55%)となった。特異な痙咳は、1割弱にしか出現せず、早期抗生剤投与により有症状期間が短縮するものが多い。早期投与に関わらず1カ月間以上続く者は、10歳以上に多い傾向がある。東浜株(ワクチン株)がペア血清で最大16倍の上昇を認めた。

【結論】海外のデータでは、7日以上咳で全体の56%を百日咳が占めると言われているが、当院でも近い結果となった。咳喘息と診断されることが多い。早期に鑑別し、適切な治療・感染拡大予防が必要。DPT接種により感染防止は出来ないが、症状軽減は望める。10歳以上に長期化する多い傾向があり10代でのDPT接種の必要性を感じた。東浜株がペア血清で4倍以上上昇する者もあり、変異株が出ている可能性もあると同時に、診断基準にペア血清で東浜株4倍以上の上昇を加える必要性も生じてくる。

## 4. 福島県相馬地区における6歳未満の全小児を対象としたインフルエンザワクチンの接種率と有効率

公立相馬総合病院小児科<sup>1)</sup>、福島県立医科大学医学部小児科学講座<sup>2)</sup>

片寄 雅彦<sup>1)</sup> 川崎 幸彦<sup>2)</sup> 細矢 光亮<sup>2)</sup>

【目的】福島県相馬地区におけるインフルエンザワクチンの接種率と有効性を検討した。

【方法】2002年から5年間、相馬地区医師会の全面的な協力を得て、インフルエンザワクチンを接種した6歳未満の全小児を登録した。毎年の流行期間に、突然の38℃以上の発熱を認め地区内の医療施設を受診した全小児に対して、迅速診断キットを用いてインフルエンザの病原診断を行った。各医療機関のインフルエンザ患者発生数と患者情報を集計した。ワクチンの接種率、ワクチン非接種群と2回接種群における発病率、インフルエンザによる入院率と熱性痙攣の合併率を求めた。

【結果】対象地区の6歳未満の総人口に対するワクチン接種者数(接種率)は2002/03年が968人(38.1%)、2003/04年は1,101人(43.7%)、2004/05年は1,245人(46.8%)、2005/06年は1,212人(49.8%)、2006/07年は1,134人(46.6%)であった。02/03年と04/05年はAH3型とB



型が、03/04年と05/06年はAH3型が、06/07年はAH3型とAH1型が主に流行した。発病率は02/03年では非接種群はAが15.1%、Bが16.2%、接種群はAが5.3%、Bが7.0%、03/04年では非接種群は22.5%、接種群は11.8%、04/05年では非接種群はAが14.3%、Bが23.3%、接種群はAが8.9%、Bが10.8%、05/06年では非接種群は14.8%、接種群は8.0%、06/07年では非接種群は19.4%、接種群は8.0%であった。ワクチンの有効率はAが38~65%、Bは54~57%であった。インフルエンザ発症者の入院率（非接種群/接種群）は02/03年では9.7%/3.2%、03/04年では11.7%/11.7%、04/05年では8.6%/5.7%、05/06年では4.5%/1.0%、06/07年では10.9%/5.6%であった。インフルエンザ発症者の熱性痙攣合併率はAH3型が約3%、B型が約1.5%であった。脳症の発症はなかった。

【結語】インフルエンザワクチンの接種率は約50%、インフルエンザ発症を指標とした場合の有効率は40~60%、入院率を低下させた。共同研究者；山口英夫、羽根田隆、相馬市医師会。

#### ワークショップ 10

#### 上気道・耳鼻咽喉科感染症の難治化の病態と対策

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸科外科

林 達哉

肺炎球菌、インフルエンザ菌の薬剤耐性株の急増を主因とした小児急性中耳炎の難治化が臨床の現場で大きな問題となっている。このような耐性菌の増加には抗菌薬の不適切な使用が関わっていることが指摘されてきた。一方、急性中耳炎と共通の起炎菌を持つ小児急性副鼻腔炎は、急性中耳炎と同時に増悪することも多く、そのコントロールは難治性中耳炎治療の鍵とも言える。しかし同時に、小児副鼻腔炎の起炎病原微生物がウイルスなのか細菌であるのかの鑑別一つを取っても必ずしも容易ではなく、このことがこの疾患に対する抗菌薬の適正使用を難しくしているという点も見逃すことはできない。本ワークショップでは上気道・耳鼻咽喉科感染症を取り巻く様々な要因を踏まえ、その難治化の病態の解明とその対策について実践的で有意義な討論を展開したい。

#### 1. 乳幼児の急性中耳炎、細菌性結膜炎—中耳炎症候群における鼻汁の重要性について

医療法人社団順風会杉田耳鼻咽喉科<sup>1)</sup>、和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科<sup>2)</sup>、同 耳鼻咽喉科<sup>3)</sup>

杉田 麟也<sup>1)</sup> 山中 昇<sup>2)</sup> 保富 宗城<sup>3)</sup>

乳幼児期は免疫力が不安定であり、さらに最近では生後数カ月から保育所などでの集団生活をすることが多くなったため施設内で子供間の交差感染が生じ、しばしば上気道感染が起り鼻汁や咳がでるようになる。乳幼児は鼻水が出ていることが当たり前であり鼻水を停止する必要はないとの考えもある。しかし、鼻水は後鼻漏となり機関に流れ込み湿性咳の原因となったり、目脂や耳痛の原因となる。反復性難治性中耳炎は2歳未満が95%以上を占める。IgG

2低下を伴う症例も少なくないが難治性反復性中耳炎症例に共通していることは鼻後漏の存在である。中耳炎が改善しているときは鼻汁も後鼻漏も消失しているが、中耳炎再発時は後鼻漏が再度流出している。たかが鼻水ではあるが鼻後漏のコントロールが中耳炎の治療には不可欠と考える。

#### 2. 小児急性中耳炎起炎菌の耐性化の推移と課題

旭川医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

林 達哉, 上田 征吾, 高原 幹

坂東 伸幸, 原測 保明

近年、反復性中耳炎の増加など小児急性中耳炎の難治化が大きな問題となっている。この現象には様々な要因の関与が指摘されているが、直接的には起炎菌に占める薬剤耐性株の増加が最大の要因とされる。特に我が国における中耳炎起炎菌の耐性化の進展が我が国特有の抗菌薬の処方態度によるとの反省から、2006年発行の「小児急性中耳炎診療ガイドライン」においては、ペニシリンを中心とした薬剤選択が採用された。

我々の北海道根室市における中耳炎起炎菌の検討の結果からも、セフェム系中心の処方態度をペニシリン中心に切り替えることにより、一度増加した耐性肺炎球菌は減少しうることが明らかとなった。しかし、一方で耐性遺伝子を保有する肺炎球菌株の割合は減少していない、インフルエンザ菌では耐性遺伝子を複数保有する高度耐性株はむしろ増加傾向にあるなど、新たな課題が浮かび上がってきた。このような厳しい環境の中で、しかも限られた持ち駒を用いて、いかに難治性中耳炎に相対するか、耐性菌の動向から検討する。

#### 3. 小児上気道感染症患児の鼻咽腔から検出された *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* の薬剤耐性化の変化

宇野耳鼻咽喉科クリニック

宇野 芳史

小児上気道感染症、特に急性中耳炎および急性副鼻腔炎の主なる起炎菌である *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の薬剤耐性化がいわれて久しい。そのため、従来は、抗菌薬の投与で問題なく治癒していたこれらの疾患の治療に難渋している。また、その薬剤耐性化については、今まで様々な施設から報告されているが、それらの報告の大半は、中大規模病院およびいくつかの施設が集まって行っている研究グループからのものであり、一次治療後の症例も含まれるため、その結果にはある程度のバイアスがかかっている可能性もある。今回、市中の一耳鼻咽喉科診療所での *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の薬剤耐性化について、薬剤感受性の結果に基づいた薬剤耐性の年次変化と遺伝子変化の結果に基づいた耐性の年次変化での検討を行った。対象は、2003年から2007年の5年間に当院を受診した、小児急性中耳炎および小児副鼻腔炎症例のうち、他院での治療が行われていない症例の鼻咽腔から検出された *S. pneumoniae* および *H. influenzae* である。薬剤感受性測定

は、MicroScan Walk Away を使用し、*S. pneumoniae* では MicroFAST のストレプトコッカス属の薬剤感受性試験用パネルを、*H. influenzae* では MicroFAST のヘモフィルス属の薬剤感受性試験用パネルを用いて行った。また、遺伝子変化については、PCR 法を用い、ペニシリン結合蛋白 (*pbp1a*, *pbp2x*, *pbp2b*) の変異およびマクロライド耐性遺伝子 (*mefA* および *ermB*) の検出し検討を行った。検討した項目は、各年次の *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の PcG あるいは ABPC に対する薬剤感受性および耐性遺伝子の出現状況とこれらの相関、主な抗菌薬に対する薬剤感受性、またこれらの経年的な変化についてである。以上の結果について、従来の報告と比較検討し報告する。

#### 4. 小児中耳炎の重症度と抗菌薬およびワクチンの有効性の検討

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

保富 宗城

急性中耳炎は幼小児期において最も頻回に罹患する上気道感染症の1つであり、生後1歳までに15~50%の、生後2歳までに22~74%の、さらに生後3歳までに50~71%の小児が少なくとも1回の急性中耳炎に罹患するとされる。その臨床経過は従来までは良好とされ、ペニシリン系抗生剤の投与にて比較的短期間に症状が改善し治癒していた。しかし近年、急性中耳炎の臨床像が多様化し、従来まで抗生剤治療により容易に治癒していた中耳炎の中に抗生剤の投与にもかかわらず改善しない例や中耳炎を繰り返す例など治療に苦慮する例が増加している。中耳炎の難治化の要因には、ペニシリン耐性肺炎球菌、βラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌など起炎菌の薬剤耐性化の関与が注目されており、薬剤耐性菌が鼻咽腔に長期に存在するのみでなく菌株が変化しながら頻回に感染を繰り返すと考えられている。一方、難治性中耳炎は2歳以下低年齢児に多く認めることから、乳幼児期における免疫学的な未成熟も中耳炎の難治化に深く関わっている。これらのことから、急性中耳炎の難治化に対しては、重症度に合わせた抗菌薬選択および治療選択を行う必要がある。また、効果的な予防法の開発、すなわちワクチンによる急性中耳炎の難治化の予防が重要となる。とりわけ、免疫学的に未成熟な乳幼児期に特異的免疫応答を誘導することが重要である。

#### ワークショップ 11

##### 移植に伴う感染症

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 (小児科)

楠原 浩一

移植医療の発展とともに、移植に伴う感染症の診療も急速に進歩してきた。特に抗原検出や定量 PCR などの診断技術の向上は先制治療や治療効果のモニタリングを可能とし、予後の改善に寄与している。一方で、予防、診断、治療の困難さから移植患者の生命や QOL を脅かす感染症も依然として多く存在する。移植に伴う感染症における新し

い知見や重要な臨床報告の発表の場として企画した本ワークショップでは、新しく開発された CMV RNA 検出法 (transcription-reverse transcription concerted reaction [TRC]) の移植後 CMV 感染モニタリングにおける有用性を検討した演題、特徴的な症状と画像所見を呈する症例の存在が注目されている造血幹細胞移植後の HHV-6 脳炎の臨床的背景の解析を行った演題、移植後に生ずる重篤な EBV 感染症である移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) の発症頻度、予後、危険因子等を腎移植症例で検討した演題、病棟全体に HEPA フィルターを設置した無菌病床への転移後にアスペルギルス症の新規発症者が減少した事例を報告した演題、の4つが発表される予定である。これらの興味深い発表に対して活発な議論が行われ、移植に伴う感染症の診療の進歩につながることを期待したい。

#### 1. サイトメガロウイルス RNA の定量検査

東北大学医学部保健学科<sup>1)</sup>、東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座血液・免疫病学分野<sup>2)</sup>、東ソー株式会社<sup>3)</sup>、東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野<sup>4)</sup>

石井 恵子<sup>1)</sup> 張替 秀郎<sup>2)</sup> 林 俊典<sup>3)</sup>

川上 和義<sup>1)</sup> 賀来 満夫<sup>4)</sup>

【目的】 サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は移植成績に大きな影響を与える。しかし、信頼性の高い検査とそれに基づく治療により発症を制御することが可能である。CMV 抗原血症を検出するアンチジェネミア法は迅速診断法として広く利用されるが、操作が煩雑で判定に熟練を要する。一方、定量 PCR 法は感度が高すぎる点や標準化に問題がある。Transcription-reverse transcription concerted reaction (TRC) 法は簡便かつ迅速な RNA 定量検査法であり、試薬と機器の供給により標準化が可能である。本研究では CMV RNA 検出用 TRC 試薬を開発し、移植後 CMV 感染の検査における有用性を検討した。

【材料と方法】 1. 東北大学病院で骨髄移植および臓器(心、脾臓、肝)移植を受けた患者10名より、同意を得て経時的に末梢血を採取した。CMV 抗原検査はビー・エム・エルで行われた。2. ヘルペス科ウイルス感染細胞は宮崎大学、岡山大学および名古屋大学より分与された。3. CMV β27 RNA を増幅するプライマーとプローブを設計し、CMV-TRC 反応試薬を調製した。4. 検体より RNA を抽出し、CMV-TRC 試薬を用いて CMV RNA の定量検出を行った。5. 検体より DNA を抽出し、US17 遺伝子を増幅するプライマーおよび TaqMan プローブを用いて定量 PCR を行った。

【成績】 1. CMV-TRC 試薬は、HSV-1, HSV-2, EBV, HHV-6, HHV-7 の RNA を増幅しなかった。2. TRC による RNA 検出は PCR による DNA 検出およびアンチジェネミアによる抗原検出の結果におおむね相関した。3. 検出開始時期の比較が可能であった2例において、RNA および DNA は抗原よりも早期に検出された。4. RNA 陰性かつ DNA 陽性の検体の2/3が抗原陰性であった。

【結論】迅速で簡便な TRC 法は PCR 法と同程度に早期検出が可能であり、かつ感度が高すぎないことから、CMV 感染のモニタリングに有用であると考えられる。

(本研究は東北大学病院検査部、心臓血管外科、移植・再建・内視鏡外科との共同研究である。)

## 2. 同種造血細胞幹移植後に合併した HHV-6 脳炎の 6 例

京都大学医学部附属病院感染制御部<sup>1)</sup>、同 血液腫瘍内科<sup>2)</sup>

齋藤 崇<sup>1)</sup> 山下 浩平<sup>2)</sup> 白野 倫徳<sup>1)</sup>  
松島 晶<sup>1)</sup> 長尾 美紀<sup>1)</sup> 藤原 尚子<sup>1)</sup>  
高倉 俊二<sup>1)</sup> 伊藤 稜<sup>1)</sup> 飯沼 由嗣<sup>1)</sup>  
一山 智<sup>1)</sup>

【はじめに】同種造血細胞移植後の HHV-6 脳炎の発生頻度は 0.1% - 6.5% と報告されている。当院における同種造血細胞移植後に合併した 6 例の HHV-6 脳炎例の臨床的背景を検討した。

【対象と方法】2006 年 1 月～2007 年 10 月に同種造血細胞移植を受けた 56 例のうち、髄液の HHV-6 DNA 量を測定した 13 例を対象とした。HHV-6 脳炎は神経症状があり、髄液の HHV-6 DNA 量が陽性 (>100copies/mL) となった症例と定義した。

【結果】HHV-6 脳炎と診断された症例は 6 例であった。平均年齢は 61 歳 (範囲: 47～64 歳)、男性が 5 例、全例が急性骨髄性白血病の症例であった。移植源は骨髄が 2 例、臍帯血が 4 例であった。非骨髄破壊的移植が 4 例、HLA 不一致移植も 4 例であった。神経症状の出現は移植後平均 26 日 (範囲: 18～33 日) で、生着前に 1 例、生着後に 5 例であった。その症状は発熱 (5 例)、失見当識 (2 例)、意識障害 (2 例)、異常行動 (2 例)、呼吸抑制 (2 例) であった。MRI 検査は 5 例において実施されたが、いずれの症例においても脳炎を示唆する所見は認められなかった。神経症状出現から髄液検査までに平均 4 日 (範囲: 0～13 日) を要した。診断時の髄液の HHV-6 DNA 量は中央値 2,400copies/mL (範囲: 570-1,300,000copies/mL) であった。1 例は治療開始前に死亡したため、治療は 5 例において行われ、4 例がホスカルネット、1 例がガンシクロビルであった。5 例は臨床症状が改善し、1 例は HHV-6 脳炎が死因と考えられた。

【結論】同種造血細胞移植後早期に神経症状が出現した場合には、HHV-6 脳炎を念頭におき、髄液検査などを積極的に実施し早期診断・治療につなげていくのが重要であると考えられる。

## 3. 腎移植 1,042 例における EBV 陽性移植後リンパ増殖性疾患の検討

名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター  
後藤 憲彦

【背景】移植後 Epstein-Barr virus (EBV) 感染症は、移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) に進展し、致死的になる可能性がある。多くの治療法が trial として検討されているが、

最良の治療法は未だ不明である。移植専門医にとって PTLD 発症をいかに抑えるかということは大きな問題点として残っている。

【方法】2007. 3. 31 までに当院で施行した腎移植患者 1,042 名に対して PTLD の発症頻度、予後、危険因子等を検討した。

【結果】11 名 (1.1%) にリンパ増殖性疾患を認めた。B cell リンパ腫 8 名、T cell 由来 1 名、NK/T cell 由来 1 名、形質細胞腫由来 1 名であった。免疫染色にて組織内に EBV を認めた PTLD は 6 名で原発は頸部リンパ節 2 名、腹腔内リンパ節 1 名、膀胱 1 名、前立腺 1 名、小脳 1 名であった。移植から発症までの期間は 35±43 (2～126) カ月で、6 名中 4 名は多クローン性、2 名は単クローン性であった。移植から 27 カ月以内の発症はすべて多クローン性であった。生存 3 名、死亡 3 名であったが、生存者は移植から平均 14.7 カ月の発症、死亡者は平均 54.3 カ月の発症であった。生存者のうち 1 名はシクロスポリン中止のみで CR、1 名はタクロリムスをシクロスポリンに変更して CR、もう 1 名はミコフェノール酸モフェチル中止、シクロスポリン減量に加え、リツキサン+CHOP+放射線療法にて PR となっている。6 名中 4 名で移植前の EBV 抗体価が測定されていて、3 名が EBV 未感染、1 名が EBV 既感染であった。

【結論】移植後早期発症の PTLD は多クローン性で治療に反応する可能性高い。術前 EBV 未感染レシピエントは high risk であり、術後のウイルス量や過剰免疫抑制状態をきちんとフォローする必要がある。組織内 EBV (+)、CD20 (+) であれば、リツキサンにある程度反応すると文献もあり、早期診断して迅速な対応が必要である。

## 4. 新しい無菌病棟におけるアスペルギルス感染症サーベイランス

九州大学医学部病態修復内科学

前原 依子、土持 典子、門脇 雅子  
江里口芳裕、長崎 洋司、内田勇二郎  
下野 信行

【目的】アスペルギルスは広く自然界に存在するが、易感染宿主に予後不良の侵襲性アスペルギルス症 (IA) を惹起するため、その感染予防が重要である。これまでに環境要因とアスペルギルス症発症との関連が示唆され、造血細胞移植時などの好中球減少期が遷延する状態では、HEPA フィルターによる空調管理が推奨されている。今回我々は、病棟全体に HEPA フィルターを設置した新無菌病棟に移転した。移転に伴う環境変化が、IA の発症に影響を及ぼしたかを検討するため調査を行った。

【方法】2004 年 4 月から 2006 年 9 月までの期間に、当科でアスペルギルス感染を疑い血清ガラクトマンナン抗原を測定した症例を抽出した。この 148 症例 773 検体を retrospective に解析した。EORTC の改訂診断基準に従い、Proven, Probable, Possible IA に判別した。ガラクトマンナン抗原値は基礎疾患に関わらず、0.5 をカットオフ値

とした。EORTCの診断基準を満たす症状、画像所見、検査所見のいずれかが最初に出現した日時をretrospectiveに同定し、発症日時とした。その発症日時が、入院後10日以降で認められたものを院内発症と定義し、10日以内に発症したものは院外もしくは同定不能とした。

【結果・考察】新規発症者数は2005年10月以降減少し、新病棟移転後は認められなかった。Proven症例はなく、院内発症Probable IAの発生率は2004年4月から6カ月間毎に1,000患者・入院日あたり1.26, 1.22, 1.36, 0.73, 0.00であった。新規発症者数減少に寄与する因子として、侵襲性アスペルギルス症に奏効率の高い新規薬剤の導入と、移転に伴う環境対策の充実が考えられた。その後についても同様に解析中であり、併せて報告する予定である。

#### ワークショップ12

#### *Clostridium difficile*による病院感染の現況とその対策

春日井市民病院

山本 俊信

*C. difficile*は抗菌薬の投与に伴い腸内細菌叢が乱れることにより容易に腸管内で増殖し、産生される毒素により腸炎を発症する。偽膜性腸炎や抗菌薬関連腸炎/下痢症(CDAD)の原因菌である。*C. difficile*は偏性嫌気性グラム陽性桿菌であるが環境下に存在すると芽胞を形成し、長く存在することが可能となるため、病院感染の原因菌のひとつとして注目されている。しかし、本邦では*C. difficile*による感染症への関心は決して高いとはいえず、適切な検体採取および細菌学的検査がなされずに見過ごされている症例も多いと考えられていた。

一方、欧米ではCDADへの関心が高く、*C. difficile*による院内での集団発生事例の報告は多い。今回本邦での*C. difficile*による病院感染の現況を明らかにし、病院感染対策を行っている先生方の関心を高める目的で、富岡会長にお願いし、「*Clostridium difficile*による病院感染の現況とその対策」という公募でのワークショップを企画したところ、14題もの演題の応募があった。この事実から、本邦においても*C. difficile*の感染症に対する関心はすでに高まっており、ワークショップの一番の目的は達成できたのではないかと思われた。

今回のワークショップでは、一般病院、癌専門病院、大学の附属病院で病院感染対策を行っている5名の先生方から、*C. difficile*による病院感染の自施設での現況について報告を受け、本邦における病院感染対策上の問題点について討議していきたい。是非、多くの先生方にも参加していただき実りあるワークショップにしたいと考えています。

#### 1. *Clostridium difficile*の院内伝播に関するパルスフィールドゲル電気泳動を用いた検討

石心会狭山病院ICT<sup>1)</sup>、同 呼吸器内科<sup>2)</sup>、同 看護部<sup>3)</sup>、同 薬剤室<sup>4)</sup>、先心会狭山病院臨床検査部<sup>5)</sup>

青島 正大<sup>1)2)</sup>佐藤 逸<sup>1)3)</sup>石塚 明美<sup>1)3)</sup>

大木 孝夫<sup>1)4)</sup>矢部 恭代<sup>1)5)</sup>

当院は349床の地域の中核病院で、2007年4月からの3

カ月間で院内の慢性期病棟(以下A病棟)で連続して6例で便から*C. difficile*が分離され、6月からICTが介入を行った。病院全体で下痢の患者に対し積極的に*C. difficile*の検出を試みることを推奨し、便やオムツの取り扱いに関しては標準予防策+接触感染対策を行うことを指示。*C. difficile*分離例に対しては可能な限りコホーティングを行った。これらによりA病棟からの分離は一応終息を見たが、積極的な*C. difficile*培養検査の結果、他の病棟でも*C. difficile*の検出を認め、10月末までの時点で、計15例で便から*C. difficile*が分離され、A病棟以外でも5つの急性期病棟で*C. difficile*が分離された。これら分離例のうち9例はA病棟の入院歴を有する患者であったが、このうち2例はA病棟入院前から*C. difficile*が検出されていた。

7月以降の*C. difficile*分離例では伝播経路の検討のため可能な限りパルスフィールドゲル電気泳動(以下PFGE)による解析を試みた。PFGEはBMLに依頼した。*C. difficile*単クローンを培養し菌体をアガロースに包埋し、溶菌、蛋白分解を行い、*Sma*IでゲノムDNAを切断し電気泳動を行った。PFGEを施行しえたのは8例で、うち6例で同一の株(A株)を、2例ではそれぞれ別の株(B1, B2株)を認めた。A株6例中4例はA病棟入院中に初めて下痢が出現し*C. difficile*が分離された例で、残り2例はA病棟への入院歴がない患者であった。B1, B2株を認めた例はA病棟への入院歴がなく持ち込みと考えられた。

A株は*C. difficile*の院内伝播と判断したが、A病棟入院歴のない患者にA株*C. difficile*が検出されたことや、A病棟でも8月以降下痢を有し*C. difficile*陽性例がない状況下でA株*C. difficile*が再び検出されていることから、無症候性キャリアの存在が想定される。現在さらに症例を追加して検討中であるが、今後は院内伝播を遮断するためにはこれら無症候性キャリアに対する対応が必要になると考えられる。

#### 2. 当院における*Clostridium difficile*施設内感染

岐阜赤十字病院内科<sup>1)</sup>、国立感染症研究所細菌第二部<sup>2)</sup>

伊藤陽一郎<sup>1)</sup>中村 俊之<sup>1)</sup>加藤 はる<sup>2)</sup>

【目的】本邦では欧米に比べ*C. difficile*関連下痢症(*C. difficile*-associated diarrhea, 以下CDAD)の院内集団発生に関する報告が少ない。一方、当院では2005年1月以降CDADが増加し、再発例も増加してきた。そこで、我々は細菌学解析を加えて当院における施設内感染について検討した。

【対象と方法】対象は2005年1月から2007年9月までにCDADと診断され、細菌学的検討ができた29例である。細菌学的検討として再発時を含めて*C. difficile*の分離培養を行い、分離菌においてPCRによる毒素産生パターンの同定及びタイピング解析を行った。なお当院は2006年12月に新病棟移転のため病床数310から352となり、病棟数は6から8となった。

【結果】27例の入院病棟は、のべ8病棟にわたっていた。

2005年1月から5月までと、2006年9月から2007年2月までの間に症例数の増加のピークが認められた。最初の症例数増加ではPCR ribotype smz 菌株が優勢で、2病棟の入院4例から分離された。二番目の症例数増加では、同一タイプのtoxin A陰性toxin B陽性菌株が優勢で、最初の症例数増加時と異なる2病棟に入院した9例から分離された。また再発例5例のうち4例は再燃、1例は再感染と判明したが、再発例とPCR ribotypeとの関連性はなかった。2005年には、北米流行株PCR ribotype 027株が1症例から分離され、再発が認められたが、他の症例からは分離されなかった。

【考察】当院で検討した2年9カ月間においてCDAD症例数増加には2回のピークがあり、優勢となった菌株が異なっていた。症例が一病棟に集中していても多発する場合は、病院感染の可能性が高く、ハイリスク患者を重点に早期発見に努めることが重要であると考えられた。

(非学会員共同研究者：松下知路、高橋裕司；岐阜赤十字病院内科)、林晃司、森田恵理；岐阜赤十字病院中央検査室)

### 3. *Clostridium difficile* 関連下痢症多発時における臨床細菌学的検討および院内感染対策の課題

千葉県がんセンター臨床検査部<sup>1)</sup>、千葉県こども病院検査科<sup>2)</sup>、国立感染症研究所細菌第二部<sup>3)</sup>、千葉県がんセンター腫瘍血液内科<sup>4)</sup>

里村 秀行<sup>1)</sup> 尾高 郁子<sup>1)</sup> 佐藤 洋子<sup>2)</sup>  
加藤 はる<sup>3)</sup> 酒井 力<sup>4)</sup>

【はじめに】当センターの腫瘍血液内科患者の入院を中心とした病棟において*C. difficile* 関連下痢症 (CDAD) の多発事例の発生時に、感染対策の分析と強化を行ってきた。今回我々は、多発時の臨床細菌学的検討を実施し、強化した感染対策の効果と課題を述べる。

【対象】2005年1年間に当センター(341床)で分離された*C. difficile*80株(50症例)のうち、当該病棟(48床)での検出は47株(30症例)であった。そのうち菌株が保管され検証が可能であった34株(24症例)について、毒素産生能の同定およびPCR ribotypingによる解析を行った。

【結果】検討した34株における毒素産生能は、A+B<sup>+</sup>15株、A+B<sup>-</sup>11株であった。また、PCR ribotyping解析にて、A<sup>-</sup>B<sup>+</sup>菌株は全て同一のtypeを示し、A<sup>+</sup>B<sup>+</sup>菌株は11株が同一typeであった。

【考察】我々は2001年に当該病棟で*C. difficile*による多発事例を経験し、担当看護師の専任化、患者専用ポータブルトイレの使用、ケア時の手袋・ガウンの着用など、対策を強化していた中で2005年にも多発事例を経験した。全患者に対する手袋の着用や、1ケア1手袋の徹底など、2005年時に更なる対策を開始したが即効はせず、数カ月のちに終息した。院内感染対策の強化が十分な効果が得られなかった理由として、対策の強化が開始されたときには既に、当該病棟の*C. difficile*による環境汚染に加え*C. difficile*

感染症症例および無症候性保菌者が多く入院しており感染のリザーバーになっていたためではないかと考えられた。また、当該病棟では再入院・再々入院の患者が多く、菌が定着した患者の入院を契機にして新たな院内感染が広がることが考えられる。根本的にこの事態を改善するためには、抗菌薬の適正使用をはかるなど抜本的院内感染対策が必要であると思われた。

### 4. 当院における *Clostridium difficile* 関連腸炎の集団発生例の検討

京都大学医学部附属病院感染制御部

長尾 美紀、飯沼 由嗣、白野 倫徳  
松島 晶、藤原 尚子、齋藤 崇  
高倉 俊二、伊藤 穰、一山 智

【目的】当院の*C. difficile* 関連腸炎 (CDAD) 症例より分離された*C. difficile* の細菌学的特徴を明らかにする。

【対象と方法】2005年9月から2006年3月にかけて、当院のある一病棟で13例のCDAD症例を経験した。そのうち、便培養で陽性となり、菌株の保存が可能であった7株について細菌学的な検討を行った。13例はいずれも血液悪性腫瘍が基礎疾患にあり、11例で発症1カ月以内にβラクタム系抗菌薬が投与されていた。残り2例は1カ月以内の抗菌薬曝露はなかったものの、抗癌剤による化学療法の治療中であった。13例のうち12例で便検体から*C. difficile* が培養されたが、クロストリジウムデフィシルトキシンA迅速検査「ユニクイック」(関東化学)が陽性となった症例は5例(42%)であった。便培養とユニクイックがいずれも陰性であった1例は、剖検による病理検査でCDADと診断された。PCRでトキシン遺伝子の保有の有無を確認したところ、ユニクイック陰性症例から得られた7株のうち3株でトキシンA、Bともに陽性、また3株でトキシンBのみ陽性であった。毒素遺伝子の保有状況などから、複数のストレインが今回の集団発生に関与していると考えられた。

【考察】トキシンAを保有しない*C. difficile* によるCDAD症例や迅速検査で偽陰性を呈した症例が6例(46%)あった。日本を含め各国でトキシンBのみ陽性の*C. difficile* によるCDADの報告が相次いでいることや迅速検査における偽陰性の問題などを考慮すると、CDADを疑う症例には、迅速検査のみならず便培養も併用することが重要と考えられた。

### 5. 佐賀大学附属病院における *Clostridium difficile* 関連疾患の現状と臨床的検討

佐賀大学医学部附属病院感染制御部<sup>1)</sup>、佐賀大学医学部内科<sup>2)</sup>、同 医学部検査部<sup>3)</sup>

福岡 麻美<sup>1)</sup> 永田 正喜<sup>1)</sup> 青木 洋介<sup>1)</sup>  
長澤 浩平<sup>2)</sup> 永沢 善三<sup>3)</sup> 草場 耕二<sup>3)</sup>  
中島由佳理<sup>3)</sup>

【目的】*C. difficile* は抗菌薬関連下痢症/腸炎の主要な原因菌であると同時に、医療関連感染の原因菌の1つであり、病院内集団発生を引き起こすことが知られている。*C.*

*difficile*-associated disease (CDAD) は近年全世界的な増加傾向が報告されているが、本邦においてはまだ認識が低く、感染の実態について把握できていない。当院における CDAD 発症の現状を把握するため、分離菌株とその患者背景について検討を行った。

【対象】2007年7～9月までの3カ月間に CD toxin 検査が提出された73症例のうち、toxin 陽性、LAMP法による toxin B 遺伝子陽性、便培養陽性のいずれかを満たした17症例。

【結果】17例のうち10例は A<sup>+</sup>B<sup>+</sup> 株、5例は A<sup>-</sup>B<sup>+</sup> 株、2例は培養のみ陽性であった。診療科は8つにわたり、病院内14病棟のうち7病棟で発症していたが、6例は1病棟に集中していた。年齢は31～99歳(平均66.9歳)、男性10名、女性7名。入院から CDAD 発症までの期間は5～253日(平均68日)で、全例抗菌薬投与歴があり、1症例平均3.8剤の投与を受けていた。使用薬剤はセフェム系21例、ニューキノロン系13例、ペニシリン系6例、カルバペネム系6例、グリコペプチド系6例などであった。また抗癌剤投与が7例(41%)、PPI または H2-blocker の投与が12例(71%)、消化管内視鏡検査歴が9例(53%)に認められた。基礎疾患は悪性腫瘍4例、血液悪性腫瘍3例、慢性腎不全、心不全、炎症性腸疾患、糖尿病などで、11例はステロイドの投与を受けていた。5例は抗菌薬中止のみ、10例はメトロニダゾール、2例は VCM で治療され、メトロニダゾール投与群の1例は効果なく、2例に再発を認めた。A<sup>+</sup>B<sup>+</sup> 株症例と A<sup>-</sup>B<sup>+</sup> 株症例において、臨床像に明らかな差は認められなかった。

【考察】CDAD は今後 MRSA と並んで最も重要な医療関連感染の原因となることが予想され、高リスク群の見極め、抗菌薬使用の工夫、嚴重な感染対策を行っていくことが重要であると思われる。

#### ワークショップ 13

##### 血球貪食症候群

島根大学医学部地域医療教育学講座

熊倉 俊一

血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome ; HPS あるいは hemophagocytic lymphohistiocytosis ; HLH) は、骨髄、肝臓、脾臓、リンパ節など網内系における組織球、マクロファージによる自己血球の貪食を特徴とし、発熱、汎血球減少、凝固異常、肝機能障害など多彩な臨床症状を呈する。発症メカニズムの詳細については明らかでないものの、宿主の免疫制御機構の破綻に起因し、T細胞やマクロファージに由来する高サイトカイン血症が病態形成に関与していると考えられている。

HPS は、一次性(原発性)と基礎疾患に起因して発症する二次性(反応性)HPS に分類される。一次性 HPS は、小児に発症し、その大部分は、家族性血球貪食性リンパ組織球症 (FHL) であるが、その他、Chediak-Higashi 症候群、Griscelli 症候群や X-linked lymphoproliferative disorder (XLP) などが知られている。二次性 HPS では、感染

症、悪性腫瘍あるいは自己免疫疾患を基礎疾患として発症する 경우가多く、感染症に続発する場合は、感染(症)関連血球貪食症候群 (infection-associated hemophagocytic syndrome ; IAHS) と呼ばれ、ウイルスをはじめ細菌、真菌、リケッチアなど種々の病原性微生物による感染症に起因して発症することが知られている。

IAHS は、良好な経過を示す症例も存在する一方、一般的には難治性であり、急激な経過を辿り死に至るものも少なくない。治療は、感染症に対する特異的療法のみにて改善する症例から、強力な免疫抑制療法あるいは造血幹細胞移植療法を要するものまで様々である。

本ワークショップでは、感染症に関連した HPS の症例及び臨床研究を報告いただき、IAHS の診断と治療戦略について新たな方向性を示したい。

#### 1. 日本紅斑熱における血球貪食症候群：骨髄および血液学的検討

山田赤十字病院内科<sup>1)</sup>、三重大学医動物教室<sup>2)</sup>

坂部 茂俊<sup>1)</sup> 東 澄<sup>1)</sup> 柴崎 哲典<sup>1)</sup>

山村賢太郎<sup>1)</sup> 白井 英治<sup>1)</sup> 谷口 正益<sup>1)</sup>

玉木 茂久<sup>1)</sup> 谷川 元昭<sup>1)</sup> 辻 幸太<sup>1)</sup>

安藤 勝彦<sup>2)</sup> 鎮西 康雄<sup>2)</sup>

【背景】昨年の本学会で、1：志摩半島に日本紅斑熱が流行すること、2：血球貪食症候群合併例を経験したことを報告した。リケッチア感染症と血球貪食症候群の合併は、報告レベルでは散見するが、まとまったものはない。当院の日本紅斑熱症例における血球貪食を検討した。

【方法】日本紅斑熱の診断には、血液および皮膚 PCR、ペア血清抗体、皮膚抗原検査を用い、確定診断が得られた13例を対象とした。日本紅斑熱は流行と臨床経過から診断が容易で、全例に骨髄検査を施行することは倫理的に問題がある。病初期に同疾患と診断できなかった3例は骨髄検査を施行したが他の10例は血液学的検討のみおこなった。

【結果】骨髄検査を施行した3例：1) 29歳女性、2) 76歳、3) 46歳女性では血球貪食像が見られ、有核細胞に占める貪食細胞は順に1) 2.6%、2) 1.6%、3) 2.0% だった。13例の血液学的検討では、急性期血液検査で血小板数 79,000/ $\mu$ L (33,000-259,000)、リンパ球数 631/ $\mu$ L (220-2074)、Alb 値 2.9g/dL (2.1-3.9)、Na 値 133mEq/L (122-140) の減少があった。AST 値 83IU/L (36-215)、ALT 値 63IU/L (25-179)、LDH 値 377IU/L (260-672)、フェリチン値 452ng/mL (212-2126) は上昇を示した。Hb は正常だった。凝固検査では PT 14.5sec. (12.9-21.5) 延長、FDP 13.3 $\mu$ g/mL (3.9-85.2) 上昇があったが、DIC 傾向を伴うものと、全く伴わないものに分かれた。また腹部 CT、エコーが施行された症例ではすべて肝脾腫を認めた。

【考察とまとめ】骨髄検査した3症例は血球貪食症候群と診断した。13例の血液学的検討では全体に血球貪食症候群の傾向を示した。

【考察】骨髄に血球貪食を認めた3例と、他の10例に臨床経過及び血液検査所見に大きな差はなかった。日本紅斑熱

では殆どで血球貪食を生じる可能性が示唆された。しかし今宿らの提唱する診断基準（1994年）には及ばず、赤血球の減少がないなど、一般的な血球貪食症候群とは若干異なる。今後症例を蓄積する必要がある。

## 2. 血球貪食症候群および Paradoxical Reaction を伴った粟粒結核の1例

東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科<sup>1)</sup>、同薬害監視学講座<sup>2)</sup>、東京医科歯科大学医学部付属病院臨床試験管理センター<sup>3)</sup>

金子佳代子<sup>1)</sup> 小池 竜司<sup>3)</sup> 針谷 正祥<sup>2)</sup>

症例は38歳男性。難治性の皮疹の精査目的に当院皮膚科に入院中、高熱、汎血球減少および意識障害が出現。皮膚生検組織所見でループスバンドテスト陽性を認め、汎血球減少については血清LDH高値（1,405IU/L）およびフェリチン著明高値（14,755ng/dL）を認めたことから血球貪食症候群を疑った。中枢神経症状に血球貪食症候群を伴った全身性エリテマトーデスと診断し、当科転科の上でパルス療法を含むステロイド大量療法およびシクロファスマミドパルス療法にて治療を開始した。その後一旦症状は軽快したが、2カ月後に血球貪食症候群の再燃と共に肺野全体に広がる粟粒陰影が出現し、胃液、骨髓穿刺液より *Mycobacterium tuberculosis* が検出されたことから粟粒結核と診断した。抗結核薬（INH・RFP・EB・PZA）にて治療を開始し、培養検査で薬剤感受性が確認された。しかしその後治療経過中に血球貪食症候群の再燃を反復し、さらに7週間後には肺陰影の増悪と局所から *M. tuberculosis* の検出を伴う左上腕骨骨髓炎を併発し、いわゆる paradoxical reaction に相当すると考えられた。Paradoxical reaction は免疫再構築症候群と類似した病態が推測され、本症例においても全身状態の改善や免疫抑制状態からの回復過程が発症の引き金になった可能性が考えられる。さらに本症例の全経過は粟粒結核のみでは説明困難な多彩な症状を伴っており、結核菌感染と宿主防御機構を検討する上で興味深い症例と考えられたことから、文献的考察を加えて報告する。

（非会員共同研究者：高田和生，南木敏宏，上阪等，宮坂信之；東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科）

## 3. 水痘肝炎から血球貪食症候群を続発した重症成人水痘の1例

名古屋記念病院総合内科

井口 光孝，水野 泰志，西岡 弘晶

【患者】43歳男性

【主訴】発疹，腹痛

【既往歴】特記すべき疾患なし。水痘罹患歴・ワクチン接種歴不明。

【職業歴】カメラマン

【家族歴】免疫不全・自己免疫疾患なし。

【現病歴】入院3週間前に不特定多数の子供に接触する機会あり。入院3日前より間欠的な腹痛，2日前より体幹を中心とした発疹と発熱が出現。水痘の診断で valaciclovir

処方されるも全身状態悪化し入院。

【身体診察所見】体温39.1℃，心拍数66回/分，血圧120/60mmHg，呼吸数16回/分。意識清明。頭皮を含め全身に痂皮・水疱・膿疱・丘疹が混在。Tzank smear test で ballooning cell あり。心窩部に自発痛あり。肝脾触知せず。

【検査所見】WBC：4.4×10<sup>3</sup>/μL，Plt：2.6×10<sup>4</sup>/μL，AST：613U/L，ALT：550U/L，LDH：1,406U/L。

【経過】成人水痘と診断。HIV抗体陰性。valaciclovir 内服継続するも39-40℃が持続。入院第3病日AST：4,375，ALT：2,610，LDH：7,326，PT：52.8%と著しい肝機能障害及びPlt：1.1×10<sup>4</sup>と血小板減少を認め水痘肝炎を伴った重症水痘と診断。aciclovir 静注に変更。第4病日全身状態・肝機能は改善傾向もWBC：1.9×10<sup>3</sup>（好中球50%，異型リンパ球23%），Plt：0.4×10<sup>4</sup>となり以後適宜血小板輸血施行。第7病日まで発熱持続したため dexamethasone 開始し解熱，血小板上昇・肝機能障害軽快を確認。第13病日WBC：0.6×10<sup>3</sup>，Hb：8.8g/dL，Plt：1.5×10<sup>4</sup>と汎血球減少を認め骨髓穿刺施行。macrophage の集簇及び血球貪食像あり Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) と診断。フェリチン21,311ng/mL。ステロイドパルス療法を施行したが黄色ブドウ球菌敗血症を併発。多臓器不全から第15病日永眠。病理解剖は行われなかった。varicella-zoster virus (VZV) IgM/IgG は入院当日は陰性，第13病日陽性であった。

【考察】水痘肝炎及びVZV-associated HLHの症例報告は散見されるものの、その二つが免疫正常者に続発した症例として非常に貴重であると考え報告する。

## 4. EBV感染後に致死的な血球貪食症候群をきたしたX連鎖リンパ増殖症候群の1家系

島根大学医学部附属病院輸血部<sup>1)</sup>，島根大学医学部小児科<sup>2)</sup>，島根県立中央病院小児科<sup>3)</sup>，富山大学医学部小児科<sup>4)</sup>

竹谷 健<sup>1)</sup> 金井 理恵<sup>2)</sup> 津村 久美<sup>3)</sup>

浅井 康一<sup>3)</sup> 金兼 弘和<sup>4)</sup> 山口 清次<sup>2)</sup>

【はじめに】X連鎖リンパ増殖症候群（XLP）はEBVに対する特異的免疫応答が欠損する先天性免疫不全症である。XLPの原因遺伝子としてSAP遺伝子が同定された。我々はXLPの1家系3症例を経験し、そのうち2例は血球貪食症候群を発症して死亡したため、1例はEBV罹患前に造血幹細胞移植を行った。これら3症例の臨床経過を報告して、XLPの臨床像や治療について考察したい。

【症例】症例1：1歳10カ月男児。伝染性単核球症で入院。PSLを投与したが汎血球減少を認めEBVAHSと診断した。その後、免疫グロブリン、ステロイドパルスを行ったが病状が悪化した。CyA・VP16を投与したが、MOF、DICのため第30病日に死亡した。死後、保存骨髓細胞からSAP遺伝子異常が同定された。症例2：2歳5カ月男児。症例1の弟。1か月前より感染を繰り返しており、発熱および肝脾腫を認め、好中球減少および血小板減少をきたした。EBVAHSと診断し、ステロイドパルスの後、DEX・CyA・

VP16で症状は改善したが、血球減少は持続していた。第30病日に発熱および癱瘓重積が出現し、脳炎を発症した。その後、化学療法によって神経症状は一時的に改善したが第49病日に再燃して第55病日に死亡した。同胞の病歴からXLPを疑いフローサイトメトリーおよび遺伝子解析により診断に至った。症例3：症例1と2の弟。生下時の臍帯血の検査によってXLPと診断された。生後3カ月より免疫グロブリン定期補充を開始した。生後8カ月に骨髄バンクから骨髄非破壊的同種骨髄移植を行った。移植後SAP遺伝子発現を認め、移植後5年が経過した現在無病生存中である。

**【考察】**致死的な経過を呈するXLPをEBV感染前に診断し、発症前に造血幹細胞移植を行うことが重要である。

#### ワークショップ 14

##### クオンティフェロン検査の臨床と基礎

聖マリアンナ医科大学微生物学<sup>1)</sup>、聖マリアンナ医科大学病院感染制御部<sup>2)</sup>

竹村 弘<sup>1)2)</sup>

近年、新しく開発された結核菌感染の検査法であるクオンティフェロン TB-2G (QFT) の有用性が、国内外で注目されている。QFTの原理は、特異性が高い結核菌由来抗原 (EAST-6/CFP-10) の刺激によって、結核菌感作リンパ球が産生するインターフェロン $\gamma$ を検出することで、その結果はBCG接種に影響されない。このため、わが国のようにBCG接種率が高い集団においても、結核菌感染の有無を評価することが可能である。2006年1月に保険適応が認められて以来、多くの施設で検査が可能になり、様々な臨床応用の報告がなされている。周知のように2007年4月の感染症法改正で結核は二類感染症に指定された。この届出基準や、行政によって新しく提案された「改正感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き」においても、QFTが非常に重要視されている。また胸部画像所見で肺結核が疑わしいが、くり返し喀痰検査を試みても適切な検体が採取できない症例などでは、補助的な検査としてMAC症と結核症の鑑別に有用である (*M. kansasii*, *M. szulgai* などによる非結核性抗酸菌症では陽性になる場合がある)。

一方、1) グレーゾーンである「判定保留」をどう判断するのか、2) 治療すべき潜在性結核と治療不要な陳旧性結核の鑑別をどうするか、3) ステロイド薬や免疫抑制剤で治療中の患者などの明らかな免疫不全患者の結果をどう判断するか (「判定不能」でなければ、陰性の結果を信用してよいのか)、4) 小児にも適応可能であるかなど、今後とも継続して検討すべき課題も多い。

本ワークショップでは、QFT検査の有用性、結果に対する解釈、今後の方向性などについて、健診や様々な結核性疾患の診断における応用例を中心に明らかにし、上記のようなQFTの問題点についても議論を進めたいと考えている。

#### 1. クオンティフェロン検査は結核症診断に有用か？

聖マリアンナ医科大学微生物学<sup>1)</sup>、聖マリアンナ医科大学病院感染制御部<sup>2)</sup>、同 呼吸器・感染症内科<sup>3)</sup>

竹村 弘<sup>1)2)</sup>井上 健男<sup>2)3)</sup>峯下 昌道<sup>3)</sup>  
宮澤 輝臣<sup>3)</sup> 嶋田甚五郎<sup>1)</sup> 中島 秀喜<sup>1)</sup>

近年BCGに影響されない結核感染診断検査クオンティフェロン TB-2G (QFT) が、国内外で注目されている。接触者健診や医療従事者の入職時健診におけるQFTの有用性は明らかだが、結核症の臨床診断における有用性については、いまだ定まった見解がない。本発表では、QFTが何らかの形で臨床診断に関与した症例を紹介し、その有用性、問題点などを提議したい。

**【症例1】**28歳・女性。主訴は右側胸部の皮下腫瘍。胸部X線、CT上右側胸部に皮下膿瘍、肺野に浸潤影があり、繰り返し喀痰の抗酸菌検査を行うも陰性。QFT検査陽性 (E 6.3, C 1.3, M 13.27) で、肺結核、結核性膿瘍の診断となった。

**【症例2】**24歳・女性。主訴は右側胸部痛、胸部X線、CT上右胸水あるが、肺野に陰影なし。胸水、喀痰から抗酸菌は検出されず。QFT検査陽性 (E 0.65, C 0.58, M 8.16) で、結核性胸膜炎の診断となった。

**【症例3】**49歳・女性。2~3年前より関節リウマチでPSL、MTXなどで治療中。左舌区に気管支拡張像、空洞形成を認めMAC症を疑い、繰り返し喀痰の抗酸菌検査を行うも検出されず。QFT検査陰性 (E 0.00, C 0.01, M 12.11)。その後気管支鏡検査を行いBAL液のPCR、培養でMACを検出した。

**【症例4】**38歳・男性。健診で左上肺野に空洞形成、浸潤影を指摘され来院。抗酸菌検査を行い、塗抹検鏡陽性でPCR陰性。QFT検査陽性 (E 0.06, C 2.15, M 8.05)。 *Mycobacterium kansasii* 症の疑いで治療開始。その後同菌培養陽性が判明。

**【症例5】**52歳・女性。2年半前から右上肺野に陰影があり、繰り返し喀痰の抗酸菌検査を行うも陰性であった。当院に紹介時も自覚症状がなく喀痰の抗酸菌検査は陰性。QFT検査陽性 (E 3.59, C 0.99, M 12.62)。その後気管支鏡検査を行い、BAL液のPCR・培養で結核菌を検出した。

#### 2. 当院におけるQFT検査の臨床的検討

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター感染症研究部<sup>1)</sup>、同 内科<sup>2)</sup>

露口 一成<sup>1)</sup> 吉田志緒美<sup>1)</sup> 鈴木 克洋<sup>1)</sup>  
大塚 淳司<sup>2)</sup> 坂谷 光則<sup>2)</sup>

**【目的】**当院でのQFT検査結果につき検討し、その臨床的有用性を評価する。

**【方法】**2006年9月から2007年8月までの1年間に当院においてQFT検査を行った803症例につき、QFT結果と、細菌学的検査およびその他の検査から得た最終診断、年齢、基礎疾患等につき集計し、臨床診断上におけるQFTの有用性、問題点につき検討した。



【成績】803例のうち、QFT陽性は202例、陰性は471例、判定保留は107例、判定不能は23例であった。疾患ごとの陽性率（カッコ内は判定保留を陽性としたときの陽性率）は、排菌陽性結核67.4%（89.5%）、排菌陰性結核60.6%（81.8%）、陈旧性肺結核26.1%（65.5%）、*Mycobacterium avium* complex症7.1%（11.9%）、*Mycobacterium kansasii*症17.4%（47.8%）、肺腫瘍24.2%（54.5%）、間質性肺炎0%（14.3%）、サルコイドーシス0%（20.0%）であった。また陈旧性肺結核での陽性率を結核罹患からの期間別でみると、2年以内40.0%（80.0%）、3-20年40.0%（60.0%）、21-40年33.3%（66.7%）、41年以上0%（60.0%）であった。

【結論】結核では感度は60%程度であったが判定保留を陽性とする80%程度となる。ただしその場合肺腫瘍でも陽性率が50%を超えるなど特異度が低下する。陈旧性肺結核では陽性率は低くなり、QFTはある程度活動性を反映していると考えられた。

### 3. TNF- $\alpha$ 阻害剤使用による関節リウマチ患者における QuantiFERON-TB 2G を用いた結核感染診断の妥当性の検討

札幌鉄道病院感染予防科<sup>1)</sup>、札幌医科大学第一病棟<sup>2)</sup>、同 第一内科<sup>3)</sup>、独立行政法人国立病院機構札幌南病院<sup>4)</sup>

重原 克則<sup>1)2)</sup> 高橋 裕樹<sup>3)</sup>  
網島 優<sup>4)</sup> 鎌田 有珠<sup>4)</sup>

【目的】TNF- $\alpha$ 阻害剤使用で関節リウマチ（RA）患者の結核の高頻度発症が報告されている。最近、結核菌特異的なESAT-6とCFP-10で末梢血を刺激し、産生されるIFN- $\gamma$ を測定するQuantiFERON-TB 2G（QFT）が開発され、結核の感染診断に非常に有用である。しかし、TNF- $\alpha$ を阻害するための免疫抑制が生じると推測され、同法による結核感染の正確性が懸念されている。今回、同法を用いTNF- $\alpha$ 阻害剤使用中のRA患者の結核感染診断に適用可能か検討した。

【方法】Infliximab（IFX）使用中RA患者14名と正常対照者29名を対象とした。RA患者にQFTが結核感染診断適用可能か検討するため、PHA刺激のIFN- $\gamma$ 産生を患者群と正常対照群で比較した。さらに、2名の結核患者の末梢血をIFX $10^{-1}$ – $10^3$  $\mu$ g/mLの濃度で前処置し、未処置群と前処置群をQFTのシステムを使用し（生理食塩水、ESAT-6、CFP-10、PHAを添加し培養）、IFN- $\gamma$ 産生を比較した。また、IFX使用中に結核を発病した1名を呈示する。

【成績】1) 結核発病者はIFX投与後1カ月でのQFT測定であったが、明らかにESAT-6陽性であった。2) PHA刺激によるIFN- $\gamma$ 産生はRA患者群と正常対照群では有意差はなかった。3) 結核患者のIFX前処置群と未処置群でESAT-6、CFP-10、PHAにおけるIFN- $\gamma$ 産生に差はなかった。

【結果】今回の検討で、IFX使用におけるRA患者での免疫抑制の指摘があるが、我が国でIFX使用中のRA患者

における結核感染の診断に（他の薬剤も使用されているが）QFTは適用可能と考えられる。

### 4. QuantiFERON TB 第二世代の院内感染対策への応用 定期検診と定期外検診

千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部

猪狩 英俊、渡辺 哲  
戸来 依子、佐藤 武幸

【背景】結核罹患率の低下に伴い、医療機関・学校など若年者の集団における結核集団感染事例の報告が増えてきている。従来、ツベルクリン反応検査（ツ反応）による定期検診・定期外検診が実施されてきたが、乳幼児期をはじめとしてBCG接種率が90%を越える日本においては、二段階ツ反応など、この弱点を補う方策もとられたが、個々の症例の結核感染を診断するには限界である。QuantiFERON TB 第二世代（QFT）は、過去のBCG接種に影響されず、結核感染を診断するツールとして注目されるようになった。

【目的】ツ反応とQFTの性能を比較し、院内感染対策への効果的運用を検討する。

【方法】1) 医学部6年生の定期検診での二段階ツ反応とQFT（二段階ツ反応の両方で実施）を比較する。2) 医療従事者定期外検診でのツ反応とQFT、および新採用時ツ反応（ベースライン）

【結果】定期検診 1) 医学部6年生のQFT陽性率（第1回）は97名中5名（5.2%）であった。2) 硬結15mm以下のQFT陰性者を対象に二段階ツ反応+QFT（第2回）を実施したところ、33名中5名が陽性になった。3) ツ反応のプースターは必ずしもQFT結果を反映したものではなかった。定期外検診 1) ベースライン（新採用時のツ反応）との比較で、定期外検診のツ反応変動の大小はQFTを反映したものではなかった。2) ツ反応陰性者も含め、QFT陽性者がいた。

【考察】医療従事者の結核プレバランスは一般の集団より高いと考えられる。新採用時、もしくは、医学実習前にベースラインとなるQFT結果を押さえておく必要がある。QFTに先行してツ反応を実施した場合、QFTのプースター現象が出現する可能性を考慮する必要がある。3) 二段階ツ反応等によるベースライン値を参考に、定期外検診のツ反応を解釈する根拠は乏しく、QFTを積極的に採用すべきである。

#### 一般演題

#### 001. 市中肺炎におけるグラム染色の有用性—大学病院での検討—

川崎医科大学呼吸器内科<sup>1)</sup>、同 小児科<sup>2)</sup>

宮下 修行<sup>1)</sup> 清水 大樹<sup>1)</sup> 尾内 一信<sup>2)</sup>  
川崎 浩三<sup>2)</sup> 織田 慶子<sup>2)</sup> 河合 泰宏<sup>2)</sup>  
杉生 忠昭<sup>1)</sup> 大藤 貴<sup>1)</sup> 大植 祥弘<sup>1)</sup>  
毛利 圭二<sup>1)</sup> 矢木 真一<sup>1)</sup> 尾長谷 靖<sup>1)</sup>  
小橋 吉博<sup>1)</sup> 岡 三喜男<sup>1)</sup>

【背景と目的】市中肺炎の原因微生物の確定診断は培養や

血清学的検査によるが、結果が得られるまでに長時間を必要とするため初期治療選択には不向きである。しかし、抗菌薬の適正使用の原則は原因菌を推定し、その原因菌に効果のある狭域な抗菌薬を選択することで、耐性菌の出現抑制にもつながる。したがって、本邦の市中肺炎ガイドラインでは迅速診断法として喀痰グラム染色や尿中抗原検出法を推奨している。しかし、喀痰グラム染色は施行者や評価者によって結果や解釈が異なり、欧米のガイドラインでは市中肺炎における喀痰グラム染色の有用性を疑問視している。今回、我々は大学病院に入院した市中肺炎患者を対象に喀痰グラム染色を施行し、その有用性を検討した。

【方法】2004年1月から2007年7月まで、川崎医科大学附属病院に入院した市中肺炎患者のうち喀痰グラム染色と培養、尿中抗原検出法、血清抗体価測定法が行われた347例を対象とした。なお、評価を一定とするため、夜間に入院した患者は除外した。

【結果】喀痰が得られた症例は216例(62%)、そのうち良質の喀痰は124例(36%)であった。グラム染色で有意な菌がみられた症例は80例で、このうち培養陽性は70例(88%)であったのに対し、グラム染色で有意な菌がみられなかった44症例では培養陽性が17例(39%)と有意に低かった( $p < 0.0001$ )。培養とグラム染色を比較した場合の感度と特異度は、肺炎球菌でそれぞれ68%と94%、インフルエンザ菌で76%と100%、グラム染色でグラム陽性双球菌やグラム陰性短桿菌が観察された場合は高い特異性を示した。

【結論】微生物検査室を有し、継続的にトレーニングを受けた技術者のいる大学病院では、喀痰グラム染色は市中肺炎の23%に有用であった。

## 002. 腸球菌 呼吸器検体 培養陽性例の臨床的検討

JR 東京総合病院呼吸器内科

成田 裕介, 山口 哲生

【緒言】腸球菌属は常在性のグラム陽性球菌で病原性が非常に低い。最近では入院患者の感染症に認められる菌として頻度が高いと報告されている。今回我々は当院での呼吸器検体(喀痰・気管内吸引液・気管支洗浄液・胸水)で腸球菌が検出された症例の臨床的背景について検討した。

【対象】2002年4月から2007年3月までの5年間において呼吸器検体での腸球菌培養陽性の75症例を対象として、年齢、性別、基礎疾患、検出菌、臨床診断、治療、転帰などについて retrospective に検討した。

【結果】症例は75例で、男52例、女23例、35歳から95歳で平均年齢は73歳、60歳以上が89%を占めた。基礎疾患の内訳は、悪性腫瘍31例(41%)、ステロイド使用17例(23%)、肺気腫・陳旧性肺結核・間質性肺炎を含めた呼吸器系疾患12例(16%)、脳血管性障害6例(9%)などであった。腸球菌が検出された検体の内訳は喀痰62例、気管支洗浄液2例、気管内吸引液10例、胸水1例であった。検出菌は、*Enterococcus faecalis* 73例、*Enterococcus faecium* 2例であった。院内発生例は69例(92%)であった。

院内発生例は肺炎として抗生剤投与が施行されており腸球菌が検出されるまでに50例(68%)にセフェム系が投与されていた。腸球菌による呼吸器感染症として治療されたものは20例で、18例はバンコマイシン・ニューキノロン・ベネム系のどれかが追加もしくは開始されていた。2例はペニシリン系が使用されていた。20例の転帰は、9例は軽快したが11例は原疾患の悪化に伴い死亡した。

【結語】培養陽性例は基礎疾患を有する高齢者でセフェム系抗生剤使用例に多く認められた。培養陽性であっても全身状態不良例が多く、呼吸器感染症の起原菌として明確に同定することが困難であり、治療に難渋する症例が多かった。

(非学会員共同研究者：田中健介、漆山博和、富樫佑基、在間未佳、河野千代子、天野裕子、山田嘉仁)

## 003. 小児呼吸器感染症における咽頭及び上咽頭(鼻腔)同時培養の比較検討

国立病院機構栃木病院臨床研究部<sup>1)</sup>、北里研究所抗感染症薬研究センター<sup>2)</sup>、北里大学北里生命科学研究所<sup>3)</sup>

山口 禎夫<sup>1)2)</sup>花木 秀明<sup>2)</sup> 砂川 慶介<sup>2)3)</sup>

【目的】小児感染症の原因菌の推定として、一般に咽頭培養は上気道炎、上咽頭培養は下気道炎及び中耳炎の原因菌を反映することが知られている。我々は両培養の関連について、比較検討したので報告する。

【方法】当院小児科に入院した呼吸器感染症100例(咽頭炎13、気管支炎30、肺炎57)で、入院時に咽頭、上咽頭培養を同時に採取した。検出菌は、インフルエンザ菌(I)、肺炎球菌(P)、モラクセラ・カタラーリス(M)、ブドウ球菌(S)、A群溶連菌(A)、その他の常在菌(N)に分類した。

【検出率成績】(N)を除く上記菌が98例で検出された。そのうち咽頭のみからの検出が8例、上咽頭のみが27例、両培養とも検出が63例であった。咽頭からは(I)55例、(P)5例、(M)1例、(S)26例、(A)5例、上咽頭からは(I)35例、(P)49例、(M)45例、(S)12例、(A)1例であった。両培養で検出された63例のうち、同一の菌が検出されたのは31例((I)21例、(P)3例、(M)0例、(S)6例、(A)1例)で、完全に検出菌が一致したのは9例であった。32例で異なる菌が検出され、そのうち咽頭(I) + 上咽頭(P) + (M)が7例、咽頭(I) + 上咽頭(P)が7例、咽頭(I) + 上咽頭(M)が7例、他11例であった。同一部位に複数菌が検出されたのは59例(咽頭16、上咽頭43)で、咽頭で(I) + (S)が12例、(I) + (P)が2例、(I) + (A)が1例、(I) + (P) + (S)が1例であった。上咽頭で(P) + (M)が19例、(I) + (P)が14例、(I) + (M)が5例、(I) + (S)が4例、(I) + (P) + (M)が3例、(P) + (M) + (S)が3例、(M) + (S)が1例であった。尚、ペニシリン耐性菌をBLNAR 35例(57%)、PISP + PRSP 41例(87%)、MRSA 6例(19%)で認めた。

【考察】咽頭からは (I) と (S)、上咽頭からは (P) と (M) の検出率が高かった。両部位からの検出菌が一致したのは 31/63 例と約半数で、上気道分離菌が必ずしも下気道感染の原因菌を反映していないことが示唆された。同一部位に検出された複数菌は、咽頭では (I) + (S) の組み合わせが 12 例 (75%) と多く、上咽頭では (P) + (M) 19 例 (44%)、(I) + (P) 14 例 (33%) の組み合わせが多かった。

#### 004. 肺炎症例における喀痰中の肺炎球菌抗原迅速検出キット (ODK0501) の検討

倉敷中央病院<sup>1)</sup>, Japanese Streptococcal Pneumonia Study Group/ODK0501 Evaluation Team<sup>2)</sup>

石田 直<sup>1)2)</sup> 西條 容子<sup>2)</sup> 高柳 昇<sup>2)</sup>  
 中村 茂樹<sup>2)</sup> 井上 祐一<sup>2)</sup> 福島喜代康<sup>2)</sup>  
 東山 康仁<sup>2)</sup> 澤井 豊光<sup>2)</sup> 吉村 邦彦<sup>2)</sup>  
 中浜 力<sup>2)</sup> 大道 光秀<sup>2)</sup> 角川 智之<sup>2)</sup>  
 西岡 安彦<sup>2)</sup> 青木 信樹<sup>1)</sup> 河野 茂<sup>2)</sup>

【背景】市中肺炎において肺炎球菌は感染率が高く、罹患率、死亡率の高い原因菌の一つである。現在、肺炎球菌迅速診断検査として尿中肺炎球菌抗原検出キット (Binax NOW *Streptococcus pneumoniae*) が使用されているが、感染初期には検出されないなどの問題点も指摘されている。今回我々は、イムノクロマト法により、喀痰から直接肺炎球菌抗原を検出する迅速キット (ODK0501) を用いて、肺炎患者での有用性を検討した。

【対象および方法】2006年2月～2007年3月に全国14施設で肺炎と診断されインフォームドコンセントを取得できた196例を対象とした。各々の症例において喀痰および尿を採取し、喀痰培養、ODK0501、Gram染色、real time PCR、尿中肺炎球菌抗原検査を実施した。各検査法と ODK 0501 を比較し、有用性を評価した。

【結果】肺炎患者196例中肺炎球菌が検出された症例は56例であった。ODK0501の、喀痰培養と比較した場合の感度は87.5% (49/56)、特異度は92.9% (130/140) であり、同一エピソードで前治療があった群となかった群に分けた場合、感度はそれぞれ77.8%、91.1%。Binax NOWは88.9%、57.8%であった。

【結語】ODK0501は治療の有無にかかわらず喀痰培養との一致率が高く、肺炎球菌抗原の迅速検査として有用である可能性が示唆された。

#### 005. カクテル増幅法を使った肺炎病原体の網羅的検出法の作成

岐阜大学大学院医科学系研究科病原体制御分野  
 江崎 孝行

【目的】肺炎の病原体は多岐にわたるため、多種類の病原体を検出するプライマーを混合し1本の反応チューブで増幅するカクテル増幅法を作成した。従来のマルチプレックスPCR法では混合するプライマーの混合数を増やすと一般に感度が低下するという問題があるため、10～50種類混合しても感度が下がらないカクテル化技術を使うこと

により、この課題を行った。

【材料と方法】呼吸器感染症のカクテルを細菌性市中肺炎用 (レジオネラ、マイコプラズマ、コクシエラ、結核菌、MRSA、インフルエンザ桿菌、リケッチア、クラミジアなど16種)、細菌性院内肺炎用 (大腸菌、セラチア、クレブジエラ、緑膿菌、腸球菌など12種)、ウイルス性肺炎用 (インフルエンザ、RSウイルス、SARS、アデノウイルス、メタニューモウイルスなど16種類) およびカビ用 (アスペルギルス、カンジダ、クリプトコッカス、ムコールなど8種) の4つのカクテルを作成した。気管支採痰および洗浄液から回収した核酸をカクテルプライマーを使用し、RT-PCR法で増幅する方法を作成した。

【結果】気管支洗浄液から核酸を物理破砕で抽出する行程は30分以内、Realtime RT-PCR法はRocheのLightCyclerを使用して50分で増幅作業が完了した。現在、増幅産物の識別はTm測定、電気泳動による識別、Luminex beadsによる測定、およびアレイによる測定を比較しているが、この確認の行程には方法によって10分から1時間かかるため、全体では1.5時間から2.5時間かかった。

【考察】カクテル増幅法により網羅的なスクリーニング方法を作成し、増幅にかかる試薬コストを大幅に削減したが、増幅産物の確認の手法の迅速化に課題が残されており、われわれの取り組みを紹介する。

#### 006. 標準化半定量 Real-time PCR を用いた総括的病原体検索による呼吸器感染症起炎菌診断

埼玉医科大学病院呼吸器内科<sup>1)</sup>, 同 中央検査部<sup>2)</sup>  
 平間 崇<sup>1)</sup> 中畑亜希子<sup>1)</sup> 高橋 俊<sup>2)</sup>  
 舘 良美<sup>2)</sup> 橋北 義一<sup>2)</sup> 金沢 実<sup>1)</sup>  
 萩原 弘一<sup>1)</sup>

【目的】呼吸器感染症においてその起炎菌を同定することは、診断確定、治療方針決定のために非常に重要である。気道感染の原因となりうる病原体の多くに関し、気道分泌物を同時にPCRで検索すれば、喀痰中の病原体検出率は既存の検査以上に向上する。しかしPCRは高感度であるが故の問題点もある。気道感染を起こしうる病原体が上気道にcolonizationしている場合、また喀痰中に起炎菌だけでなく下気道にいる病原体が混在した場合には、たとえ病原体が検出されても起炎菌と判定できない。呼吸器感染症の症状が出現する時点では、生体の免疫系はすでに活動を開始している。また、そのために症状が出現するとも言える。そこで我々は喀痰中の炎症細胞 (上皮細胞も含む) と検出された病原体との細胞数比を取ることで、検出された病原体のなかから起炎菌を同定できるという仮説をたて、それを検証した。

【方法】臨床検体は外来・入院の患者から得られた240の喀痰。抗生剤使用または受診から3日以内の喀痰のみを利用した。検出頻度の高い21種類の病原体について、SmartCyclerを用いてmultiplex real-time PCRを施行した。

【成績】*Streptococcus pneumoniae* でみていると240の喀痰のうち70例で検出された。そのうち臨床診断で肺炎球菌

と診断された症例をもとに、起炎菌/非起炎菌とのカットオフ値を設定し仮説を検討した。そのカットオフ値をもとに起炎菌 19 例、定着菌 50 例とした。*Haemophilus influenzae* や *Pseudomonas aeruginosa* でも同様の手法でカットオフ値を設定した。この結果、Real-time PCR で病原体を高感度・高特異度で検出できることが明らかとなった。

【結論】炎症細胞数を内部コントロールとした半定量 PCR による起炎菌と定着菌の鑑別は、我々の仮説を肯定するものであった。我々の導入した手法は、病原体分子生物学的診断の有力な手法になると考えられる。

(非学会員共同研究者：宮澤仁志、西原冬実、嶺崎祥平、岸悦子、小林国彦、永田真)

#### 007. SYBR Green Triplex Real Time PCR による呼吸器マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ感染の診断

大阪大学微生物病研究所タイ感染症共同研究センター<sup>1)</sup>、同感染症国際研究センター<sup>2)</sup>、National Institute of Health, Miscellaneous Bacteriology, Nonthaburi, Thailand<sup>3)</sup>、東北大学医学部保健学科学基礎検査学講座病原検査学分野<sup>4)</sup>

内田 隆一<sup>1)2)</sup> Anusak Kerdsin<sup>3)</sup> 川上 和義<sup>4)</sup>  
大石 和徳<sup>2)</sup>

【背景と目的】*Mycoplasma pneumoniae*、*Chlamydia pneumoniae*、*Legionella* 属は市中肺炎の重要な起炎菌だが迅速診断が困難である。PCR は迅速診断として有用だが、個々に行うと時間とコストを要し実用的でない。我々は迅速かつ安価な SYBR Green Triplex Real Time PCR を用いて三者の同時検出に成功したので報告する。

【対象と方法】*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*、*Legionella* 属、各々に対して、P1, ompA, 16SrRNA 遺伝子をターゲットに Primer を設計し、Full Velocity QPCR (Stratagene) を用い、7500Fast Real Time PCR System (Applied Biosystems) にて、SYBR Green Real Time PCR を施行した。PCR 陽性判定基準を「特定の CT 値を与える増幅曲線を示し、かつ、増幅産物の融解温度分析において特異的なピークを示す」とし、以下の項目について検討した。1) 112 株 (68 菌種) の他種細菌に対する PCR 反応の交叉性。2) *C. pneumoniae*、*M. pneumoniae*、*Legionella pneumophila* Serogroup 1 に対する検出限界の測定。3) *M. pneumoniae* 2 株 (12 replicates)、*C. pneumoniae* 2 株 (13 replicates)、*Legionella* 属 25 株 (19 菌種) を用いた、融解温度分析による 3 菌の鑑別。

【結果】1) 他の菌との交叉反応は認めなかった。2) 各菌の検出限界は各々 0.001 IFU/uL、57.5fg/uL (65 ゲノム・コピー)、15.5fg/uL (4.23 ゲノム・コピー) だった。3) 3 菌の増幅産物の融解温度 (平均±SD, °C) は 82.1±0.339, 79.9±0.270, 84.4±0.485 であり、三者は有意に異なっていた (p=5.1×10E-9, Tukey HSD 検定)。

【考察】本法は *M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*、*Legionella* 属の 3 者を高い信頼度をもって弁別し、検出限界も良好であり、迅速、高精度かつ低コストな診断が可能である。

(非学会員共同研究者：タイ NIH : Surang Dejsirilert, Pathom Sawanpanyalert, 大阪大学微生物病研究所タイ感染症共同研究センター : Chris Verathamjamras, Parichart Puangpatra)

#### 008. 肺炎クラミジア迅速診断法の評価

川崎医科大学呼吸器内科<sup>1)</sup>、同小児科<sup>2)</sup>、久留米大学小児科<sup>3)</sup>、杏林大学保健学部臨床検査学<sup>4)</sup>、国立病院機構東京医療センター小児科<sup>5)</sup>、川崎医科大学分子生物学<sup>6)</sup>

宮下 修行<sup>1)</sup> 尾内 一信<sup>2)</sup> 織田 慶子<sup>2)</sup>  
河合 泰宏<sup>2)</sup> 津村 直幹<sup>3)</sup> 坂内 久一<sup>4)</sup>  
岩田 敏<sup>5)</sup> 岸 文雄<sup>6)</sup> 岡 三喜男<sup>1)</sup>

【背景と目的】肺炎クラミジア感染症の診断には、分離培養法や遺伝子診断法、免疫組織法、血清抗体価測定法があるが、実地医療で一般に用いられている検査は血清抗体価測定法のみである。クラミジアでは免疫グロブリンのサブクラスのうち IgM と IgG 抗体価が測定されており、このうち IgM 抗体価は感染 2~4 週目に上昇することから比較的早期の診断に有用とされている。最近、IgM 抗体を迅速に検出用するキット (マイセット) が開発され、今回その有用性について検討した。

【対象と方法】川崎医科大学呼吸器内科、川崎医科大学小児科、久留米大学小児科、杏林大学保健学部臨床検査学研究室および国立病院機構東京医療センター小児科で集積された肺炎クラミジア感染症確定 41 例および非肺炎クラミジア感染症 99 例の 140 検体を対象とした。血清抗体価は MIF 法および AniLab EIA 法で測定し比較検討した。

【結果と考察】経時的に採取された肺炎クラミジア肺炎症例の抗体価推移は、MIF 法および AniLab EIA 法と一致しており、MIF 法で陰性となった時点でもマイセットは陽性を示した。呼吸器感染症血清 140 検体を対象としたマイセット法の測定結果は陽性 48 検体、陰性 92 検体、MIF 法および AniLab EIA 法との陽性一致率 100%、陰性一致率 93% と世界標準法と高い相関性がみられた。以上よりマイセットの高い感度と特異性が証明され、臨床的有用性が示唆された。現在、前向き多施設共同臨床研究を行っている。

#### 009. 2005 年の千葉市における小児肺炎および血液培養陽性肺炎球菌性肺炎に関する調査

千葉大学大学院医学研究院小児病態学<sup>1)</sup>、千葉市立海浜病院小児科<sup>2)</sup>、千葉県立こども病院感染症科<sup>3)</sup>、千葉市立青葉病院小児科<sup>4)</sup>、国立病院機構千葉医療センター小児科<sup>5)</sup>、千葉労災病院小児科<sup>6)</sup>、千葉県済生会習志野病院小児科<sup>7)</sup>

荻田 純子<sup>1)</sup> 石和田稔彦<sup>1)</sup> 黒崎 知道<sup>2)</sup>  
有馬 聖永<sup>3)</sup> 阿部 克昭<sup>2)</sup> 深沢 千絵<sup>1)</sup>  
菱木はるか<sup>1)</sup> 星野 直<sup>3)</sup> 武田 紳江<sup>2)</sup>  
会沢 治朗<sup>4)</sup> 大嶋 寛子<sup>5)</sup> 石川 信泰<sup>4)</sup>  
鈴木 宏<sup>6)</sup> 寺嶋 周<sup>7)</sup> 河野 陽一<sup>1)</sup>

【はじめに】肺炎はその罹患率の高さから人口にもとづく

発症頻度は調査が困難で、国内からは未だに報告がない。現在、2歳未満小児にも有効なワクチンとして肺炎球菌結合型ワクチンが開発され、非侵襲性感染症である肺炎にも予防効果があることが報告されている。日本では近い将来の導入が期待されている。肺炎球菌結合型ワクチンの導入は肺炎球菌性肺炎を含む市中肺炎の発症率に影響を及ぼすと予想される。今回我々は肺炎球菌結合型ワクチン導入前の基礎調査として、人口に基づく小児市中肺炎の発症頻度および血液培養陽性肺炎球菌性肺炎の発症頻度について調査を行った。

**【対象と方法】** 千葉市内の患者が入院する可能性のある千葉市内小児科入院施設10施設11科、および千葉市周辺の小児科入院施設9施設9科において、2005年1月1日から12月31日までに入院した小児市中肺炎の患者数および血液培養陽性肺炎球菌性肺炎の患者数についてアンケート形式で後方視的に調査した。なお、2005年の千葉市の推定人口92万人、5歳未満人口4.3万人であった。

**【結果】** アンケート回収率は100%であった。2005年の千葉市在住小児の市中肺炎患者は984名で、このうちの893名(91%)は千葉市内の入院施設に入院していた。5歳未満例は854名で、5歳未満小児人口千名あたりの市中肺炎発症率は19.7人/年であった。血液培養陽性の肺炎球菌性肺炎は5例あり、うち4例が5歳未満であり、発症率は5歳未満人口10万人あたり9.2人/年であった。

**【考察】** 先進国から出された小児市中肺炎の発症率に関するいくつかの最近の報告と比較して、今回の結果は高いものであった。血液培養陽性肺炎球菌性肺炎の発症頻度は既報と同程度であった。ただし、各国より出されたいずれの報告も症例診断基準や集計方法が一定ではなく、結果の比較には注意を要する。より正確に他国のデータと比較するためには同一の診断基準を用いて集計することが必要と考えられた。

#### 010. 小児気管支喘息発作と呼吸器感染症及びその病原微生物の関連性についての検討

独立行政法人国立病院機構東京医療センター小児科<sup>1</sup>、北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室<sup>2</sup>、同 感染症学研究室、大学院感染制御学府<sup>3</sup>

岡田 隆文<sup>1</sup> 朝貝 省史<sup>1</sup> 松島 崇浩<sup>1</sup>  
松原 啓太<sup>1</sup> 込山 修<sup>1</sup> 岩田 敏<sup>1</sup>  
千葉菜穂子<sup>2</sup> 長谷川恵子<sup>2</sup> 諸角美由紀<sup>2</sup>  
生方 公子<sup>2</sup> 砂川 慶介<sup>3</sup>

**【目的】** 呼吸器感染症は小児気管支喘息の発症や増悪因子として重要であるが、これまでに気管支喘息発作とその病原微生物の関連性について年間を通し、且つ網羅的に原因検索を行った報告は少ない。我々は、小児気管支喘息発作と呼吸器感染症及びその病原微生物の関連性について検討したので報告する。

**【対象と方法】** 2005年1月から2006年12月の2年間で発熱、呼吸器症状を主訴に当院を受診し、上咽頭拭い液を採

取した入院患者694症例を対象とし、気管支喘息発作と呼吸器感染症及びその病原微生物の関連性について後方視的に検討した。

**【結果】** 入院患者694症例中、気管支喘息発作により入院を要した患者数は104症例(15.0%)であった。喘息患者数は5月と10月を中心にピークを認めた。喘息患者において病原微生物を推定し得たのは63症例(60.6%)で、そのうちウイルスによるものと考えられたのは44症例(42.3%)であった。病原微生物と考えられたウイルスではrhinovirus (RhV)が26症例(25.0%)、respiratory syncytial virus (RSV)が8症例(7.7%)、parainfluenzavirusが7症例(6.7%)、human metapneumovirus、influenzavirus、human bocavirusが各1症例(1.0%)であった。その他、*Mycoplasma pneumoniae*が5症例(4.8%)、細菌感染症によるものと推定したのは14症例(13.5%)であった。分離された病原微生物を比較するとRhV ( $p < 0.001$ )は喘息患者で、RSV ( $p < 0.05$ )と細菌 ( $p < 0.001$ )は非喘息患者で有意に高い分離率を示した。

**【考察】** 気管支喘息患者数の季節性の変動には呼吸器感染症が関与しており、増悪因子として特にRhV感染症が重要であると考えられた。

#### 011. ジフテリア毒素が抗原と考えられたアレルギー性肺炎の1例

亀田総合病院臨床検査部<sup>1</sup>、北里研究所抗感染症薬研究センター<sup>2</sup>、社会保険中央総合病院呼吸器内科<sup>3</sup>、岐阜大学大学院病原体制御学分野<sup>4</sup>、亀田総合病院総合診療・感染症科<sup>5</sup>

大塚 喜人<sup>1,2</sup> 松井 秀仁<sup>2</sup> 笠井 昭吾<sup>3</sup>  
大楠 清文<sup>4</sup> 細川 直登<sup>5</sup> 花木 秀明<sup>2</sup>  
徳田 均<sup>3</sup>

**【目的】** 近年、ジフテリア菌以外のジフテリア毒素産生菌として *Corynebacterium ulcerans* が話題となっている。わが国での報告は本例を入れて6例目であるが、本症例はジフテリア症としての症状は乏しく、アレルギー性肺炎と考えられた本邦では初めての症例である。

**【症例】** 37歳女性。2006年3月、咳嗽、発熱を訴えて近医受診、右肺炎にて経口抗菌薬投与にて軽快していた。(詳細不明)同年5月、再び咳嗽と38.5度の発熱出現し、右胸部痛を訴え近医受診した。右中葉肺炎を指摘され社会保険中央総合病院呼吸器内科紹介受診となった。外来にてmoxifloxacin 400mg/day 処方されるも軽快せず、6月5日精査加療目的にて入院となった。入院後、経過、胸部X線所見、好酸球増多、IgE 4.993IU/mLなどからアレルギー性気管支肺アスペルギルス症を考え prednisolone 30mg/day を開始した。

**【微生物学的検査】** 6月9日、気管支鏡を施行し気管内吸引痰を採取、喀出痰とともに各種培養を実施したところ両材料から *C. ulcerans* を純培養状に検出した。検出菌からはジフテリア様毒素に特異的な遺伝子を認めた。

**【アレルギー検査】** ジフテリア毒素を特異抗原としIgG、

IgA, IgM, IgE の抗体測定系を作製し、本症例の保存血清、健常者血清、IgE 高値血清を用いて検討したところ、本症例ではジフテリア毒素に特異的な IgE が上昇していることを確認した。

【まとめ】われわれの検索し得た範囲では、欧米ではジフテリア毒素によるアレルギー性肺炎は報告されていない。また、わが国で報告された *C. ulcerans* 感染症はアレルギー性肺炎とは異なっており、新たな病態として今後も注意してゆきたい。

#### 012. 市中病院における Health care-associated pneumonia (HCAP) : 市中肺炎 (CAP) との比較研究

名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学<sup>1)</sup>、  
半田市立半田病院呼吸器内科<sup>2)</sup>

進藤 一郎<sup>1)</sup> 佐藤 慎二<sup>2)</sup> 小川 雅弘<sup>2)</sup>  
丸山 英一<sup>2)</sup> 伊藤 理<sup>1)</sup> 橋本 直純<sup>1)</sup>  
近藤 征史<sup>1)</sup> 今泉 和良<sup>1)</sup> 久米 裕昭<sup>1)</sup>  
長谷川好規<sup>1)</sup>

【背景・目的】HCAP は 2005 年の ATS/IDSA のガイドラインでその概念が記載され、初期治療において広域抗菌薬の使用が推奨されている。しかし本邦では HCAP に対する疫学研究が乏しい。今回我々は CAP と比較することにより HCAP の臨床背景・検出菌・予後を明らかにし、本邦における HCAP に対する治療は今後どうあるべきかを提言したい。

【方法】対象は 2005 年 11 月から 2007 年 1 月までに半田市立半田病院に入院した肺炎患者。院内肺炎を除いた HCAP と CAP 患者を後ろ向きに両群の臨床背景・喀痰培養等からの検出菌・予後等を比較した。とくに検出菌・入院死亡は A-DROP スコアにより 3 つの重症度（軽症、中等症、重症）に分け検討した。

【結果】HCAP 141 例、CAP 230 例の全 371 例が解析された。CAP 群より HCAP 群では有意に重症例が多く、また死亡例も多かった。重症度別にみると、入院死亡割合は重症例では両群に有意差はなかった (HCAP : 33.8% vs CAP : 28.8%,  $p=0.563$ ) が、中等症例において CAP 群より HCAP 群で有意に高かった (11.1% vs 1.7%,  $p=0.005$ )。また多剤耐性 (MDR) 菌 (MRSA, *Pseudomonas* 属, *Acinetobacter* 属, *Stenotrophomonas maltophilia*, ESBL 産生腸内細菌属) の検出割合も重症では有意差がなかった (13.8% vs 9.6%,  $p=0.484$ ) が、中等症では HCAP 群で有意に多く検出された (11.1% vs 0.9%,  $p=0.001$ )。

【考察】HCAP の救命率を上げるためには中等症例に対する治療戦略が key になることが示唆された。さらなる疫学研究や前向き試験が必要であるが、CAP と異なり HCAP では中等症から MDR 菌も標的にした広域抗菌薬選択も考慮されるべきかもしれない。

(非学会員共同研究者：大橋能理、佐藤俊哉)

#### 013. 市中肺炎における重症度判定基準の検討

琉球大学感染症態制御学講座 (第一内科)

比嘉 太, 那覇 唯, 原永 修作

玉寄 真紀, 照屋 宏充, 仲村 究  
古堅 誠, 日比谷健司, 玉城佑一郎  
屋良さとみ, 健山 正男, 藤田 次郎

【目的】市中肺炎は多様な病態を呈し、重症度に応じた適切な対応が必要とされる。IDSA/ATS 市中肺炎診療ガイドラインでは重症度分類として pneumonia severity index (PSI) および CURB-65 を推奨している。一方、我が国では日本呼吸器学会の改定に伴い、新たな重症度分類 (A-DROP) が示されている。今回、私たちの施設における入院患者について種々の重症度分類の妥当性について検討を行ったので報告する。

【方法】琉球大学医学部第一内科に入院した市中肺炎症例 125 例を対象に臨床症状および所見、検査成績、治療、転帰について retrospective に検討した。HIV 感染例は除外した。

【結果】市中肺炎症例の性別は男性 78 例、女性 47 例。平均年齢は 62.5 歳であった。入院時のバイタルサインの平均値は、脈拍 99.6/分、収縮期血圧 124mmHg、呼吸数 23.1/分、体温 37.37°C であった。また、102 例 (81.6%) に基礎疾患の合併が認められた。治療判定基準と比較して A-DROP システムではより軽症に判定し、PSI に一致する傾向が確認された。一部の症例に PSI と A-DROP 判定結果に乖離があり、これらは重篤な基礎疾患を有する症例であった。入院時の呼吸数と PaO<sub>2</sub> は有意な逆相関が認められたが、各々による呼吸不全の有無の判定は一致しない場合も多く認められた。A-DROP と CURB-65 システムの比較では後者がより軽症に判定する傾向が示された。

【結論】今回の検討では、CURB-65 および治療基準と比較して、A-DROP システムがより PSI に相関する結果が得られたが、基礎疾患などのリスク因子について検出能が低い可能性が示され、特に基礎疾患を有する患者群では留意する必要がある。

#### 014. 市中肺炎重症度分類 (A-DROP) の有用性の検討—IDSA/ATS ガイドラインとの比較—

川崎医科大学呼吸器内科<sup>1)</sup>、広島赤十字・原爆病院呼吸器科<sup>2)</sup>、高松赤十字病院呼吸器科<sup>3)</sup>

清水 大樹<sup>1)</sup> 宮下 修行<sup>1)</sup> 杉生 忠昭<sup>1)</sup>  
大藤 貴<sup>1)</sup> 大植 祥弘<sup>1)</sup> 毛利 圭二<sup>1)</sup>  
矢木 真一<sup>1)</sup> 尾長谷 靖<sup>1)</sup> 小橋 吉博<sup>1)</sup>  
岡 三喜男<sup>1)</sup> 有田 健一<sup>2)</sup> 梶原 俊毅<sup>1)</sup>  
手塚 敏史<sup>3)</sup>

【背景と目的】市中肺炎の治療場所を決定する米国感染症学会が推奨する PORT 危険度算出システム (PORT 分類) は、煩雑である。このため 2007 年に公表された米国感染症学会/米国胸部学会合同コンセンサス・ガイドラインでは英国胸部学会の CURB-65 score (CURB 65) を PORT 分類と共に推奨している。わが国では CURB-65 をもとに重症度分類が作成され (A-DROP) ているが、PORT 分類と比較した場合、とくに中等症例 (score 1 と 2) に不一致例がみられることを報告してきた。

今回、我々はA-DROPの有用性を検討する目的で前向き多施設共同研究による重症度分類比較を行い、不一致例の解析を行った。

【対象と方法】2004年1月以降、広島赤十字原爆病院、高松赤十字病院、川崎医科大学附属病院に入院した市中肺炎患者200例を対象とし、肺炎重症度をPORT分類、CURB-65、A-DROPで比較した。

【結果と考察】PORT分類とCURB-65の重症度一致率は94%と高率であったのに対し、PORT分類とA-DROPの重症度一致率は65%と低率であった。もっとも不一致例の目立ったA-DROP score 1と2で、A-DROP score 1の中にPORT分類クラスIVとV（入院適応例）が多く含まれていることが問題と考えられた。したがってA-DROPで中等症の場合、重症例を見逃さないためさらなる入院適応の基準が必要と考えられた。現在、症例数を増やし不一致例の解析を行っている。

（非学会員共同研究者：高松赤十字病院呼吸器科；林章人、山本見義）

#### 015. 市中肺炎重症度分類（A-DROP）の有用性の検討 2—入院適応の新たな指標—

川崎医科大学呼吸器内科<sup>1)</sup>、広島赤十字・原爆病院呼吸器科<sup>2)</sup>、高松赤十字病院呼吸器科<sup>3)</sup>

清水 大樹<sup>1)</sup> 宮下 修行<sup>1)</sup> 杉生 忠昭<sup>1)</sup>  
大藤 貴<sup>1)</sup> 大植 祥弘<sup>1)</sup> 毛利 圭二<sup>1)</sup>  
矢木 真一<sup>1)</sup> 尾長谷 靖<sup>1)</sup> 小橋 吉博<sup>1)</sup>  
岡 三喜男<sup>1)</sup> 有田 健一<sup>2)</sup> 梶原 俊毅<sup>2)</sup>  
手塚 敏史<sup>3)</sup>

【背景と目的】わが国の成人市中肺炎診療ガイドライン肺炎重症度分類（A-DROP）は、米国感染症学会/米国胸部学会合同コンセンサス・ガイドラインの推奨するPORT危険度算出システム（PORT分類）と比較した場合、中等症例（score 1と2）に不一致例がみられる。

今回、我々はA-DROP中等症例の入院適応の新たな指標について検討する目的で多施設共同研究を行った。

【対象と方法】2004年1月以降、広島赤十字原爆病院、高松赤十字病院、川崎医科大学附属病院に入院した市中肺炎患者200例を対象とし、様々な危険因子について解析を行った。

【結果と考察】A-DROP score 1では男性、呼吸数の増加（ $\geq 25$ /分）、P/F ratioの低下（ $< 250$ ）例でより重症となり、score 2ではK値の上昇（ $> 4.0$  mEq/L）、Cre値の上昇（ $> 1.0$  mg/dL）例でより重症となる傾向がみられた。現在、症例数を増やし検討を続けているが、少なくともscore 1ではSpO<sub>2</sub>より呼吸数を優先すべきと考えられた。

（非学会員共同研究者：高松赤十字病院呼吸器科；林章人、山本見義）

#### 016. 市中肺炎診療ガイドラインの初期治療と予後に及ぼす影響

中頭病院内科・感染症科<sup>1)</sup>、ちばなクリニック内

科<sup>2)</sup>、琉球大学感染症制御学講座（第一内科）<sup>3)</sup>

新里 敬<sup>1)</sup> 仲松 正司<sup>1)</sup> 伊志嶺朝彦<sup>1)</sup>  
新垣 紀子<sup>2)</sup> 藤田 次郎<sup>3)</sup>

【目的】当院では2005年4月より市中肺炎初期治療の教育啓蒙を開始し、診療ガイドラインを導入した。ガイドライン導入が初期治療と予後に及ぼした影響について検討した。

【対象と方法】対象：中頭病院（326床、市中病院、2004年より臨床研修管理型病院）に市中肺炎で入院した患者。ガイドライン導入前（2004年4月～2005年3月）と導入6カ月後（2006年10月～2007年9月）に分け、年齢、性別、pneumonia severity index (PSI) score、起炎微生物、初期治療の抗菌薬、致死率等について、レトロスペクティブに検討した。

【結果】導入前578名、導入後709名の市中肺炎患者が解析対象となった。年齢（平均60歳と55歳）、両群間で基礎疾患（CODP、糖尿病、うっ血性心不全、悪性腫瘍の順）、PSI score（class IV以上が40%）、起炎微生物（肺炎球菌21%）では両群間での差は認められなかった。ガイドライン導入後は初期治療での推奨治療薬が適正量で使用されていた。導入後の重症群での死亡率は低下傾向にあり、特に敗血症性肺炎球菌性肺炎では不適切な治療は有意に減少した。軽症例（Class I, II）では、導入後の平均在院日数（5.6日）は導入前（6.7日）と比較し有意に減少した。

【考察】市中肺炎診療ガイドラインの導入は、初期治療における抗菌薬使用の適正化を推進し、致死率を減少させることが示唆された。また、軽症例での在院日数も減少させた。市中病院での肺炎診療には非専門家も携わる機会が多く、診療ガイドラインは必要不可欠と考えられた。

#### 017. 薬剤感受性試験からみる日米院内肺炎ガイドラインの検討

東京女子医科大学東医療センター内科<sup>1)</sup>、杏林大学医学部附属病院中央臨床検査部<sup>2)</sup>、杏林大学第一内科<sup>3)</sup>、狭山病院<sup>4)</sup>、杏林大学総合医療学<sup>5)</sup>

武田 英紀<sup>1)</sup> 岡崎 充宏<sup>2)</sup> 佐野 彰彦<sup>3)</sup>  
青柳 佳樹<sup>4)</sup> 山元 正之<sup>3)</sup> 加地 秀生<sup>3)</sup>  
河合 伸<sup>5)</sup> 後藤 元<sup>3)</sup> 大塚 邦明<sup>1)</sup>

【目的】日米院内肺炎ガイドラインにおける初期治療の検討

【方法】平成15年2月から平成17年7月まで杏林大学医学部附属病院で行った5回（計40週間）の血液培養サーベイランスにおいて、入院48時間以降に胸部エックス線上新たな肺炎像がみられ、血液および気道から検出した細菌の薬剤感受性が一致、パルスフィールド電気泳動にて同一のパターンを示したものを院内肺炎症例とした。薬剤感受性試験より日米ガイドラインのエンピリック治療の有用性につき検討した。

【成績】検出菌478株、有意菌279株、249症例であった。院内発症195症例のうち、院内肺炎は16症例（8.2%）で、検出菌はMRSA 8株、*Pseudomonas aeruginosa* 3株、*Serra-*

tia spp. 3 株, *Klebsiella pneumoniae* 1 株, *Enterobacter aerogenes* 1 株であった。日本呼吸器学会ガイドラインの分類では誤嚥が6例, 人工呼吸器関連肺炎5例が多く, 初期エンピリック治療指針に従うと, 誤嚥と分類された症例のうちMRSAによる3例はクリンダマイシン, カルバペネムで加療された場合, グリコペプチド系薬が選択されることはなく初期治療は不成功となる可能性があった。その他の症例は薬剤感受性試験からは的確な選択となっていた。一方, 米国ガイドラインに従うと, 全例が薬剤耐性リスク因子があり, 3剤によるエンピリック治療となる。MRSAを含めた治療的確な選択となっていた。

【考察】診断, 起因菌の同定の難しさより, 本邦における院内肺炎の検討は少ない。今回は16例のみの検討であるが, 本邦ガイドラインでは誤嚥と診断したMRSAで治療が不成功になり, 他の分類でも必ずしもグリコペプチド系薬が選択されないことがある。本邦ガイドラインのエンピリック治療では, 起因菌として多くを占めるMRSA肺炎に対するに注意が必要と考えた。

#### 018. 健常人糞便中 *Helicobacter pylori* の検出とその病原因子遺伝子型の解析

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻生体情報科学講座分子微生物学研究室

平井 到, 山本 容正

【目的】*H. pylori* の持続的感染は胃・十二指腸潰瘍のみならず, 胃癌形成に直接的に関与している事が示唆されている。本菌の感染率は感染者の年齢と正の, 衛生環境の改善と負の相関を示すことが報告されている。しかしながら, 世界人口の50%以上が感染していると考えられており, その感染機序等を含めた詳細な研究が急務である。本菌の主要な病原性因子, 細胞空胞化毒素関連蛋白CagAは大きく欧米型, 東アジア型に分類することが出来, 実験的に東アジア型が胃癌発症により深く関与すると考えられている。一方, 健常人に感染棲息している*H. pylori*の実態は, 従来の研究手法では困難なため不明であった。そこで, 本研究では, 近年新たに開発された糞便中*H. pylori*抗原検出法と抗原陽性糞便検体からの*H. pylori* DNA抽出とそのcagA遺伝子型解析手法を用い, 健常人の*H. pylori*感染率ならびに, cagA遺伝子型の解析を行った。

【材料と方法】O大学職員検診を受診した40歳以上の健常人を対象として, 研究に参加を希望した300名からアンケートによる背景調査ならびに糞便検体の提供を受けた。糞便中の*H. pylori*抗原の検出はラピッドテスト(Becton Dickinson)にて行った。バクテリアDNAの抽出はQIAamp DNA Stool Mini Kit (QIAGEN)を用いた。*H. pylori*の16S rRNA, ureAの検出と定量をTaqMan real-time PCRにて行った。cagAの遺伝子型はPCRならびに塩基配列の解析により行った。

【結果と考察】現在までに健常人糞便181サンプル中82サンプルが*H. pylori*抗原陽性であった。これら陽性サンプルからバクテリアDNAを抽出し, *H. pylori*の遺伝子型解析

を実施した結果, *H. pylori*陽性サンプルの約70%から*H. pylori*の16S rRNA, ureAが, 約85%からcagAが検出され, そのほとんどは東アジア型であった。これらの結果と糞便サンプル収集時に得たアンケートから疫学的な解析を行ったのでその結果についても報告したい。

(非学会員共同研究者: 佐々木正大, 藤本沙織, 紀本愛, 福田泰隆, 守山敏樹)

#### 019. 北九州地区におけるヘリコバクター・ピロリ菌に対する抗菌薬の2002年度から2006年度の耐性率の検討 新小倉病院内科<sup>1)</sup>, 九州大学病院総合診療部<sup>2)</sup>

野村 秀幸<sup>1)</sup> 前田 基<sup>1)</sup>

古庄 憲浩<sup>2)</sup> 林 純<sup>2)</sup>

【目的】我々は, 2002年度からヘリコバクター・ピロリ(HP)抗菌薬の感受性について検討を行っている。今回北九州地区の抗菌薬3剤の耐性率について2002年度から2006年度にかけて検討を行ったので報告する。

【方法】2002年度から2006年度にかけて新小倉病院で上部消化管内視鏡検査を受けた, 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍で, HP除菌未治療の790症例を対象とした。平均年齢は57.5歳, 男性569例, 女性221例であった。各年度の症例数は, 180例, 63例, 196例, 197例, 154例であった。上部消化管内視鏡検査前に患者へインフォームドコンセントを行い, 同意が得れた患者の胃体部から生検を行い, 迅速ウレアーゼ検査でHP陽性症例のみ培養を行った。培養後クリンダマイシン(CAM), アンピシリン(AMPC), メトロニダゾール(MNDZ)の3剤の抗菌薬に対する感受性検査を行った。CAM, AMPC, MNDZのMICがそれぞれ1.0以上, 0.5以上, 8以上を耐性とした。2001年から2006年までに除菌を行った745症例の除菌率についても検討した。

【成績】2002年から2006年までのCAM, AMPC, MNDZの耐性率はそれぞれ24.5%, 0.2%, 2.6%であった。CAMの2002年から2006年までの耐性率はそれぞれ24.4%, 27.0%, 20.4%, 31.0%, 22.7%であった。同様にAMPCとMNDZの各年の耐性率はそれぞれ0%, 0%, 0.5%, 0.5%, 0.6%と1.7%, 7.0%, 4.1%, 3.6%, 1.9%であった。HPの除菌率は, 2002年75.3%, 2003年81.9%, 2004年77.8%, 2005年75.2%, 2006年79.8%であった。

【結論】3剤の耐性率はCAMが最も高く, AMPC, MNDZなどの耐性率は低く年度差はみられなかった。除菌率の低下もみられなかった。

#### 020. *Helicobacter pylori* 除菌療法後消失した胃MALTリンパ腫の1例

みわ記念病院

宗田 憲治, 柚木 昌

症例は77歳・女性。2006年5月にスクリーニングの胃カメラで胃悪性リンパ腫を疑われるも生検所見からMALTリンパ腫(B cell, small-diffuse type)と診断。便ピロリ抗原陽性のためピロリ除菌療法施行。2カ月後に便ピロリ抗原は陰性化し肉眼的にも病理組織でもMALTリ



ンパ腫は消失した。さらに1年後も便ピロリ抗原陰性であり、生検組織にも再発がみられず寛解の維持を認めた。胃などの本来リンパ組織を持たない臓器においても慢性炎症によってリンパ組織が発生することがあり、1983年 Isaacsonらはこのようなリンパ腫を MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) と提唱、MALT から発生するリンパ腫を MALT リンパ腫 (MALToma) と命名した。MALT リンパ腫は、REAL 分類で末梢型の B 細胞性非ホジキンリンパ腫の一つに分類される辺縁層 B 細胞リンパ腫のうち節外性腫瘍と位置づけられている。臨床病理診断には Lugano 国際病期分類が用いられ、胃 MALT リンパ腫は限局期が約 8 割を占め、進行期のものは少ない。1993 年、*H. pylori* 除菌により胃 MALT リンパ腫が改善するという Wotherspoon らによる画期的報告があり、後に 60~80% の胃 MALT リンパ腫が *H. pylori* 除菌で消失することが明らかにされた。現在では、限局期胃 MALT リンパ腫に対する治療法的第一選択は *H. pylori* 除菌療法とされる。今回 *H. pylori* 除菌が著明に奏効した胃 MALT リンパ腫の 1 例を経験したので文献的考察を含め報告する。

#### 021. 胆汁検体よりの *Helicobacter hepaticus* の検出

岡山大学保健学科<sup>1)</sup>、岡山大学大学院医歯薬総合研究科病原細菌学<sup>2)</sup>

横田 憲治<sup>1)</sup> 綾田 潔<sup>2)</sup>  
申 蓮花<sup>2)</sup> 小熊 恵二<sup>2)</sup>

【緒言】*Helicobacter pylori* の発見以来、ヒトの胃以外にも多くの *Helicobacter* 属の菌が分離同定されてきた。また、炎症性腸疾患や肝臓疾患への関与が示唆される腸管 *Helicobacter* 属も報告されている。そこで、今回、ヒト胆汁中の腸管 *Helicobacter* 属である *H. hepaticus*、*Helicobacter bilis* 存在について検討した。

【対象と方法】対象検体は、胆嚢炎、胆石、胆管炎、胆嚢ガン、胃ガンで手術または内視鏡下で採取した胆嚢胆汁 (126 検体) を用いた。MagExtractor にて DNA を抽出し、nested-PCR により *H. hepaticus*、*H. bilis*、*Helicobacter rappini* の 16SrRNA に対するプライマーを用いて検出を行った。また、*hepaticus* の 16SrRNA に対する蛍光プライマーを作製し、胆汁 100 $\mu$ L をニトロセルロース膜に固定し、in situ hybridization を行った。一方、*H. hepaticus* 及び *H. pylori* を抗原として、10 倍に希釈した胆汁検体を Western Blotting 法で作用させ、胆汁中の IgG 抗体を検出した。

【結果と考察】PCR では 126 検体中、16 検体 (17.5%) に *H. hepaticus* の遺伝子が検出された。また今回の検討では *H. bilis* 遺伝子は検出されなかった。in situ では、25 例陽性。Western Blotting では、17 例陽性であった。それぞれの方法で陽性が一致する率は低かった。少なくとも 1 つの方法で陽性になった場合をその検体陽性と判定すると、*H. hepaticus* は、胆石症 (41%) や胆嚢炎 (36%) で高率に検出されることが判明した。

#### 022. 腸管病原性大腸菌の局在性付着関連遺伝子 *bfpA*

#### の多型と表現型解析

東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科<sup>1)</sup>、国立感染症研究所<sup>2)</sup>、富山県衛生研究所<sup>3)</sup>、大阪府立公衆衛生研究所<sup>4)</sup>、宮崎県衛生環境研究所<sup>5)</sup>、大分県日田玖珠県民保健福祉センター<sup>6)</sup>、神奈川県衛生研究所<sup>7)</sup>

飯田真里子<sup>1)2)</sup> 鈴木理恵子<sup>7)</sup> 磯部 順子<sup>3)</sup>  
勢戸 和子<sup>4)</sup> 河野喜美子<sup>5)</sup> 成松 浩志<sup>6)</sup>  
伊藤健一郎<sup>2)</sup> 岡部 信彦<sup>2)</sup> 岡村 登<sup>1)</sup>

【目的】腸管病原性大腸菌 (EPEC) は腸管粘膜上皮細胞に対して細胞骨格障害と局在性付着を生じる毒素非産生菌である。典型的な EPEC は局在性付着に関与する線毛遺伝子 *bfpA* をコードする EPEC adherence factor (EAF) プラスミドと細胞骨格障害に関わる *eae* を有し、このプラスミドを欠くものは非典型的 EPEC と定義される。*eae* および *bfpA* には多型が存在し、我々は以前 *bfpA* の遺伝子型を 5 種類 (7 亜種) に分類したが、今回新たな遺伝子型を報告する。各遺伝子型について表現型の比較を行った。

【材料と方法】タイと日本で下痢症患者から分離された典型的な EPEC55 株を対象とし、Heteroduplex Mobility Assay (HMA) で *bfpA* の型別を行った。表現型は自己凝集能、細胞付着性、コンタクトヘモリシスで検討した。*bfpA* の機能に必要な遺伝子 (*bfpF*、*perA*、*perC*、EAF プラスミドマーカ) の保有状況は PCR 法で確認した。

【結果と考察】*bfpA* 遺伝子型の 2、3、6 型に属する株は、自己凝集反応試験では肉眼で明らかな凝集を示した。1、4 型株は自己凝集の強さは中程度から弱いものまで混在した。自己凝集能は + と - で判定されてきたが株によって様々な大きさの凝集塊が観察されるので 4 段階の Index を作成した。細胞付着性、コンタクトヘモリシスでも自己凝集能反応試験と同様の傾向が見られ、遺伝子型と表現型は相関していると思われる。4a 型株に属し、いずれの表現型も示さない 2 株は、*bfpF*、*perA*、*perC*、EAF プラスミドマーカを欠損していた。表現型の解析法として自己凝集能試験を用いることは有効である。

(非学会員共同研究者：Orn-Anong Ratchtrachenchai；タイ国 NIH、伊豫田淳；国立感染症研究所)

#### 023. 非典型的な性状を示す志賀毒素産生性大腸菌 O157

大阪府立公衆衛生研究所感染症部

勢戸 和子、田口 真澄

【目的】志賀毒素産生性大腸菌 (STEC) O157 はソルビトール (SOR) 遅分解、 $\beta$ -グルクロニダーゼ活性 (GUD) 陰性といった特徴的性状が、培養検査における鑑別性状に利用されている。しかし、ヨーロッパを中心に SOR 陽性 O157：HNMG が、アメリカや北海道では GUD 陽性 O157 が分離されていることから、大阪府内においても非典型的な性状株の出現を監視してきた。これまでに GUD 陽性株とリジン脱炭酸反応 (LDC) 陰性株が分離されたので、その特徴を精査した。

【材料と方法】GUD 陽性株は 1998 年に 2 事例 4 名と 2000

年に1名から、LDC陰性株は2007年に1事例2名から分離された。供試菌株は常法にしたがって生化学的性状と志賀毒素(Stx)産生性を確認し、ディスク法を用いた薬剤感受性試験とPFGE型別を実施した。

【結果】GUD陽性株は5株ともO157:H7, Stx1 Stx2陽性で、12薬剤に感受性であった。Xba I切断パターンの特徴で5株は近似度92%を示した。LDC陰性株はO157:HNM, Stx1 Stx2陽性で、ampicillin, chloramphenicol, gentamicin, kanamycin, streptomycin, sulfamethoxazole-trimethoprim, tetracyclineの7薬剤に耐性を示した。

【考察】GUD陽性株は、発色基質や発光基質を用いた選択分離培地やCLIG培地で鑑別する際に見落とす可能性がある。LDC陰性株は、コロニーを鑑別する上での影響はないが、確認培地(TSIおよびLIM)で選別する際に注意が必要である。いずれにせよSTECを検出する際には、non-O157 STECも考慮に入れStxの検出を主にした検査法にすべきである。またLDC陰性株は多剤耐性を示しており、今後の発生動向に注意が必要である。

#### 024. 赤痢菌および腸管出血性大腸菌の薬剤耐性の状況とESBL産生性赤痢菌

神奈川県衛生研究所

石原ともえ, 伊東久美子, 黒木 俊郎

【目的】抗菌薬に耐性を示す菌が増加しており、近年、従来のβ-ラクタマーゼに安定な第3世代セフェム剤や広範囲のβ-ラクタム薬を分解する基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)の広がりが懸念されている。本邦では、肺炎桿菌や大腸菌から検出される場合が多いが、2006年には赤痢菌での検出事例が報告されている。今回、神奈川県衛生研究所に送付された赤痢菌と腸管出血性大腸菌(EHEC)について薬剤感受性試験を実施した。

【材料および方法】2005~2007年に送付された赤痢菌23株とEHEC 152株についてABPC, CTX, CP, CPF, FOM, GM, KM, NA, NFLX, SM, STおよびTCの12薬剤についてディスク拡散法により感受性試験を実施した。また、CTXに耐性を示した菌株については、クラブラン酸添加感受性ディスクを用いたダブルディスク法によりESBL産生菌の確認を行った。

【結果および考察】薬剤感受性試験の結果、EHEC O157では3剤耐性(ABPC・SM・ST)、2剤耐性(ABPC・SM, ABPC・TC)および単剤耐性(ABPC, SM)のパターンが認められ、EHEC O26では食中毒1事例における分離株のすべてがSM耐性でFOMに中間値を示した。CTX耐性株は認められなかった。一方、赤痢菌では多剤耐性菌が検出され、このうち、中国渡航歴を有する患者と国内感染者から分離された計2株からCTX耐性株が検出された。ダブルディスク法によるESBL確認試験の結果、クラブラン酸によるβ-ラクタマーゼ阻害効果が認められたことから、ESBL産生性が確認された。EHECに関してはCTX耐性株は認められなかったが、赤痢菌では海外渡航

者および国内感染者からESBL産生性が認められたことから、今後も、薬剤耐性の動向に注目していきたい。謝辞  
菌株を提供いただきました藤沢市保健所保健予防課の方々に深謝いたします。

#### 025. 富山県における腸管出血性大腸菌感染症の疫学的解析(1996~2007)と集団事例の特徴

富山県衛生研究所

磯部 順子, 木全 恵子, 清水美和子

嶋 智子, 倉田 毅, 綿引 正則

【目的】腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症が1999年に3類感染症と位置づけられた。感染予防に対策が講じられていると聞かすが、依然として事例報告数は減っていない。富山県のこの3年間の発生事例数・患者数の増加傾向は著しい。その感染源および伝播経路の解明が急務である。それら事例について疫学的解析を行い、近年の特徴を考察したので報告する。

【方法】富山県で1996~2007年に発生したEHEC感染症265例について、感染症発生動向調査票と病原体検出情報調査票および厚生センター(保健所)の調査結果から疫学解析を行った。

【結果と考察】EHEC感染症の発生状況は、事例数265件(O157:191件, 72%)、患者数751名であった。事例数は2001年(45例)を除き、1996~2004年には10~20例/年を推移していた。しかし、2005~2007年にかけて事例数および患者数ともに増加し、その感染経路として焼肉店での喫食が疑われた。集団感染の発生場所は89例中、家庭内が50例(56.2%)、保育関連施設が17例(19.1%)と高かった。調査の中で、家庭内および定期検便で検出される感染者に無症状の人が多くいることが判明した。また、多くの事例で感染源は明らかにならなかったが、2005年(1事例)、2007年(4事例)には患者が生レバーを喫食していた事や、2006年には、保育園における発生で患者74名中34名(45.9%)が発生前の1カ月間にバーベキューや焼肉を食べていた事がわかっている。これらの結果から、生レバーや生肉の取り扱い方とそれを喫食する食習慣がEHEC感染症の感染源のひとつとして、事例増加に大きく影響していると思われる。加熱喫食は当然であるが、食材の汚染問題の解決は緊急課題であろう。

#### 026. 見落とされている、途上国で罹患した下痢原大腸菌感染症

神戸市環境保健研究所

飯島 義雄

腸管毒素原性大腸菌(ETEC)、腸管侵入性大腸菌(EIEC)、腸管凝集接着性大腸菌(EAEC)といった下痢原性大腸菌は、途上国で罹患することが多い。しかしながら、これらの下痢原性大腸菌は、常在菌である大腸菌と簡単に識別できないため、ほとんどの場合が適切に検査できていない。迅速で適切な検査方法を普及させ、途上国での感染の実態を把握し、感染対策を確立させることを目的に、上記の3種の下痢原性大腸菌に加え、腸管出血性大腸

菌 (EHEC) と腸管病原性大腸菌 (EPEC) の下痢原因菌を、リアルタイム PCR で検出する系を確立した。それぞれ、LT/STh/STp, ipaH, aggR, stx1/stx2/eaeA, eaeA をターゲットとして、プライマーと TaqMan プローブをデザインした。胃腸炎症状で来院した 803 名の便検体を、MacConkey 寒天培地で一晚培養し、形成されたコロニーの密集した部位を掻き取り (コロニースweep)、上記の遺伝子の検出を試みた。ETEC, EIEC, EAEC, EPEC, EHEC が、それぞれ 2.0%, 0.5%, 2.7%, 4.5%, 0.4% 検出された。ETEC は 75% (12/16), EIEC は 50% (2/4), EAEC は 41% (9/22), EPEC は 11% (4/36) が途上国を旅行していた。一方、EHEC 感染者 3 名は、渡航歴がなかった。さらに、大腸菌の中に含まれる下痢病原性大腸菌の割合を調べたところ、59% の検体において下痢病原性大腸菌が 10% 以下しか含まれていなかった。特に、発症から 48 時間以内は下痢病原性大腸菌の菌量は少なかった。また、単離した下痢病原性大腸菌の 56% が市販の病原大腸菌抗血清で凝集しなかった。以上の結果は、従来の釣菌と抗血清に依存した検査では、見落とされていることを示唆している。今回報告するような検査体制の整備が急務と考えられる。

## 027. 市販のミシシippアカミミガメおよびクサガメの *Salmonella* 保有状況

神奈川県衛生研究所微生物部

黒木 俊郎, 石原ともえ, 伊東久美子

【目的】 ペット用カメ由来の *Salmonella* 感染症が 1970 年代に注目されたが、近年同様の感染症が発生し、未だに有効な対策は取られていない。そこで、市販のミシシippアカミミガメ (以後アカミミガメ) とクサガメにおける *Salmonella* の保有状況を調査した。

【方法】 アカミミガメは、米国から輸入されて 20 店舗で販売されていた幼体 100 個体を、クサガメは国内で生産され、6 店舗において販売されていた幼体 40 個体を対象とした。肝臓および腸管とその内容物は Buffered peptone water にて 36°C、20~22 時間前培養後、ハーナ・テトラチオン酸塩培地に接種し、42°C で 18~20 時間選択増菌培養し、SS 寒天培地および ES サルモネラ培地 II にて 36°C で 20~22 時間培養した。Salmonella 様集落を生化学的性状により同定し、血清型別を実施した。血清型別不能菌はキット等により亜種の鑑別を行った。

【結果と考察】 アカミミガメでは 100 個体中 74 個体 (74%)、クサガメでは 40 個体中 15 個体 (37.5%) から検出された。検出された店舗数はアカミミガメでは 20 店舗中 19 店舗、クサガメは 6 店舗中 4 店舗であった。アカミミガメとクサガメではそれぞれ亜種 I が 50 個体と 10 個体から検出され、おもな血清型は *S. Montevideo* (25 個体), *S. Litchfield* (5 個体), *S. Newport* (8 個体), *S. Schwarzengrund* (4 個体), *S. Poona* (4 個体), *S. Typhimurium* (3 個体), *S. Thompson* (2 個体), および *S. Braenderup* (6 個体), *S. Litchfield* (2 個体), *S. Anatum*

(2 個体) であった。本調査により、市販のカメがヒトに病原性を有する *Salmonella* 亜種 I を高率に保有していることが改めて確認された。

(非学会員共同研究者: 麻布大学獣医学部病理学研究室; 宇根有美)

## 028. ミドリガメが感染源と考えられる小児サルモネラ感染症の 1 例

川崎医科大学小児科<sup>1)</sup>, 同 呼吸器内科<sup>2)</sup>, 川崎医科大学附属病院中央検査部<sup>3)</sup>, 岡山県環境保健センター細菌科<sup>4)</sup>

河合 泰宏<sup>1)</sup> 織田 慶子<sup>1)</sup> 川崎 浩三<sup>1)</sup>

寺田 喜平<sup>1)</sup> 尾内 一信<sup>1)</sup> 宮下 修行<sup>2)</sup>

河口 豊<sup>3)</sup> 中嶋 洋<sup>4)</sup>

【背景】 カメ等の爬虫類は糞便中のサルモネラ保菌率が 50~90% と高く、サルモネラ感染症の感染源として公衆衛生上、十分周知すべき問題である。

今回、当科で経験したミドリガメが感染源と考えられる小児サルモネラ感染症事例を報告する。

【症例】 5 歳男児。生来健康であった。平成 19 年 6 月 14 日から 39°C 台の発熱、嘔吐、水様性下痢を認めた。2 日後には解熱したが、その後も水様性下痢が 1 日 20 回以上続くため当科受診し、整腸剤を処方された。排尿回数減少し、活気がなくなってきたため 6 月 20 日当科に入院した。自宅でミドリガメ (2 匹) 飼育、母が水槽の掃除を行い患児はカメに接触していなかった。入院時身体所見は顔色不良で口腔・口唇の乾燥、皮膚ツルゴール低下を認めた。腹部は平坦で軟、腸蠕動低下を認めた。入院時血液検査で WBC 5,400/μL, CRP 1.50mg/dL, Cr, 1.24mg/dL, BUN 82mg/dL, UA 15mg/dL, Na 114mEq/L, K 3.0mEq/L, Cl 81mEq/L。便検査で *Salmonella* spp. を認めた。血清型は O4:i:-, フェージ型は該当なしであった。カメのふきとり検査で同様の *Salmonella* spp. を認めた。著明な低 Na 血症および脱水を認めたため、補液で循環血漿量と低 Na 血症の補正を行った。入院翌日には低 Na 血症、脱水所見は改善し 6 月 30 日退院した。

【考察】 サルモネラ感染症では脱水、低 Na 血症をきたしやすい。著明な低 Na 血症をきたした原因は、下痢と水分摂取不良が要因と考えられた。

周囲で下痢の流行はなく、細菌学的検討から自宅のミドリガメが感染源と考えられた。

## 029. 健常男児に発症したサルモネラ脾膿瘍の 1 症例

独立行政法人国立病院機構東京医療センター

難波早耶香, 朝貝 省史, 岡田 隆文

松原 啓太, 松島 崇浩, 込山 修

岩田 敏, 荘司 路

今回我々は Ga シンチが診断に有用であった *Salmonella* (*S.*) *Senftenberg* による脾膿瘍の症例を経験したので報告する。

【症例】 生来健康な 14 歳の男児。

【現病歴】 2007 年 8 月 27 日から下痢を認め、38°C 台の発

熱が出現した。左側腹部痛も出現したため28日に近医を受診しlevofloxacinを処方されたが改善しなかった。29日に血液生化学検査で炎症反応が高値であったため当科に紹介され入院となった。

【入院後経過】体温38.5℃、診察上、左側腹部に限局する圧痛及び反跳痛を認めた。WBC 13,800/μL、CRP 22.7mg/dL。入院時の血液培養は陰性で便培養でも有意菌は認めなかった。腹部造影CTで脾臓に一部石灰化を伴う直径7cm大の嚢胞を認めた。30日からmeropenemの投与を開始したが解熱を認めなかった。9月7日にGaシンチを行い辺縁に活動性炎症を伴う脾上極嚢胞性病変を認め、脾膿瘍と診断した。外科的切除は困難なため嚢胞穿刺後、ドレナージtubeを留置した上でclindamycinの追加投与を行った。その後速やかに症状の改善を認めたが、穿刺液の培養からS. Senftenbergが検出されたため、12日からceftriaxoneに変更した。血液生化学検査上で炎症反応の改善を認めたためceftriaxoneは7日間投与で終了し、levofloxacin内服を7日間行った。21日にGaシンチの再検査を行い炎症の活動性の低下を確認し、9月26日に退院となった。以後外来で膿瘍の再燃に関してフォローアップ中である。

【考察】S. Senftenbergによる脾膿瘍を形成した症例は稀である。本症例では鑑別診断にGaシンチが有用であった。また感受性を有する抗菌薬の投与でも改善を認めなかったがドレナージの併用により速やかな症状の改善を認めた。

### 030. 関節炎を伴ったサルモネラ感染症の1例

獨協医科大学心肺内科<sup>1)</sup>、同 小児科<sup>2)</sup>、同 感染防止対策課<sup>3)</sup>

北川 善之<sup>1)</sup> 市川 剛<sup>2)</sup> 吉田 敦<sup>3)</sup>

サイパン旅行の後、断続的に発熱が持続したため来院し、その後肩関節の運動障害を呈した非チフス性サルモネラ感染症の12歳女児例を経験した。発症時は、発熱とともに嘔吐、下痢などの消化管症状を認めていたが、数日で発熱以外の症状は軽快し、当院来院時は発熱を認めるのみであった。その後、便培養よりSalmonella sp (O-7群)を認め、非チフス性のサルモネラ感染症と診断したが、腸管外症状認めなかったため経過観察とした。しかしその後肩関節炎を呈し、化膿性関節炎が考えられたため、第3世代セフェム系点滴、ニューキノロン内服にて治療し、順調に改善した。治療後、便培養にてサルモネラは陰性化しており、その後症状の再燃も認めていない。消化管症状のない不明熱でも海外渡航歴のある症例では特に、サルモネラを鑑別疾患に入れる必要があると考えられた。

### 031. 千葉県におけるチフス症の発生状況—35年間の推移と分離菌の解析によって分かったこと—

千葉県衛生研究所細菌研究室

依田 清江

【はじめに】千葉県では1971年以後、県内におけるチフス症の患者および健康病原体保有者（保菌者）の発生状況調

査と分離菌の解析を行ってきた。2006年までの35年間にSalmonella Typhi 229株とS. Paratyphi A 79株が検出され、チフス症の感染源、感染経路、症状・病態の変化、菌の検出・同定における問題点等が明らかになったので報告する。

【方法】県内の医療機関でチフス症患者が発生すると、管轄の保健所によって発生状況調査、保菌者検索等が実施される。患者および保菌者から分離された菌を当所に集め菌種の同定、必要に応じて細菌学および分子疫学的解析を行った。

【結果および考察】通常、チフス症の発生は年間10例以内に止まり、10年来減少傾向にある。この減少は国内感染例の減少と連動していた。保菌者は70代以上の女性に多く、また感染源が特定・推定された事例の6割は70代以上の女性であった。女性保菌者が高齢となり死亡するに伴って国内感染例が減少したと推定された。現在のチフス症は海外輸入例と外国籍者発症例が9割以上である。

チフス症は時により流行や集団発生があった。1993年から1998年にかけて発生した流行・集団発生は、分離されたS. Paratyphi Aをバルスフィールドゲル電気泳動法で解析した結果、1つの感染源から31人に伝播したことが推定された。

従来、チフス症は下痢を伴うことはなかったが、過去7年間の症例で8割以上が発熱とほぼ同時に下痢を伴っていた。発症当初、下痢症の様相があるため検便が実施されるが、菌は検出されず、診定に困難を来した症例が多かった。そこで、便からの検出に一般的に用いられる贈菌培地や分離培地を検討したところ、S. Typhi株の一部やS. Paratyphi A株の約4割は検出困難であることが分かった。血液からの検出は比較的容易であるので、海外渡航後に持続あるいは間歇的な発熱と下痢を伴う症例は血液培養を実施するのが最善かつ必須と思われる。

### 032. 感染性腸炎の動向—2007年度調査成績—（感染性腸炎研究会 大西健児）

都立豊島病院感染症科

濁川 博子

【目的】感染性腸炎研究会参加施設に2007年に入院した感染性腸炎患者の動向を調査する。

【方法】感染性腸炎研究会参加の都市立感染症指定医療機関（札幌市立病院、仙台市立病院、千葉市立青葉病院、東京都立豊島病院、東京都立駒込病院、東京都立墨東病院、東京都立保健医療公社荏原病院、川崎市立川崎病院、横浜市立市民病院、名古屋市立東市民病院、京都市立病院、大阪市立総合医療センター中央市民病院、神戸市立医療センター中央市民病院、広島市立舟入病院、北九州市立医療センター、福岡市立こども病院・感染症センター、国立感染症研究所・感染症情報センター）へ、2007年1月1日から12月31日までに入院した感染性腸炎症例全例を対象として原因微生物検出状況、原因微生物ごとの臨床症状、抗菌薬感受性、推定感染国などを、マークシート方式で国立

感染症研究所に集計し、解析する。

【結果】抄録作成の段階では、集計中である。

### 033. 腹痛・下痢が遷延した *Edwardsiella tarda* 胃腸炎の1例

恩賜財団済生会横浜市東部病院こどもセンター<sup>1)</sup>、同 内視鏡センター<sup>2)</sup>

十河 剛<sup>1)2)</sup> 乾 あやの<sup>1)</sup>

小松 陽樹<sup>1)</sup> 藤澤 知雄<sup>1)</sup>

*E. tarda* は亀、魚、ペリカン、ワニ、オットセイ、蛇などより分離されるグラム陰性桿菌で、ヒトへの感染は観賞魚、ペットの亀、蛇、ナマズなどが感染源として報告されているが、ヒトからヒトへは直接は感染しない。熱帯、亜熱帯気候地域での感染が多く、本邦での報告例は少ない。

我々は約1カ月下痢と腹痛が遷延した *E. tarda* 胃腸炎の1男児例を経験した。

【症例】13歳男児。10歳時に髄膜炎に罹患した以外、生来健康であった。20日前より嘔気があり、18日前より腹痛と下痢が出現した。近医で整腸剤等を処方されていたが、症状軽快せず、当科受診となった。家族歴では双子の同胞が1週間前に同様の症状があったがすぐに軽快していた。初診時、身長158.5cm、体重43.6kg(発病前47kg)、身体所見では腸音が亢進していた以外に特記すべきことなし。ペット飼育歴は約半年前まで金魚を飼っていた。WBC 5,000/ $\mu$ L、Hb 13.5g/dL、Plt  $35.6 \times 10^4$ / $\mu$ L、CRP < 0.10mg/dL、ESR 5mm/hr と炎症反応を認めなかった。腹部超音波検査では腹水のみと認め、回盲部の腸間膜リンパ節腫脹がみられた。発症から34日目には下痢は改善していたが、腹痛が残っていたために下部消化管内視鏡検査を施行したが、回盲弁がやや腫大し、リンパ濾胞が目立つ以外は明らかな異常はなく、病理組織所見でも炎症所見は見られなかった。35日目には腹痛も消失し、便培養で *E. tarda* が検出されたことが判明した。

【考察】*E. tarda* 腸炎はときに赤痢様の激しい症状がみられることが報告されているが、self-limited と言われている。本症例では血便はみられず、排便は1日3~4回程度であったが、約1カ月にわたり腹部症状が遷延し、体重も3kg以上減少していた。基礎疾患に免疫不全や肝疾患があると sepsis を発症し、重症化することが知られているが、本症例では基礎疾患は認められない。

【結語】遷延する下痢と腹痛では、まれではあるが、*E. tarda* 胃腸炎も考慮する必要がある。

### 034. 高齢者医療施設に見られた *Clostridium perfringens* による腸炎集団発生事例の解析

国立感染症研究所細菌第一部<sup>1)</sup>、東京都老人医療センター研究検査科<sup>2)</sup>、同 感染症科<sup>3)</sup>

和田 昭仁<sup>1)</sup> 柴崎 澄枝<sup>2)</sup> 安中めぐみ<sup>2)</sup>

樋口 浩<sup>2)</sup> 安達 桂子<sup>2)</sup> 森 伸晃<sup>3)</sup>

石川 貴敏<sup>3)</sup> 増田 義重<sup>3)</sup> 稲松 孝思<sup>3)</sup>

エンテロトキシン(CPE)産生性 *C. perfringens* は食中毒ばかりではなく、食品を原因としない腸炎も引き起こ

す。我々は、高齢者医療施設において発生した腸炎集団発生事例の起炎菌として分離された *C. perfringens* の解析を行った。

【材用及び方法】2006年2~3月に集団発生が見られたW10病棟から14例、2006年7~8月に集団発生が見られたW08病棟から16例、同時期にW10病棟にみられた4例、他の病棟の散発例から5例、計39例の解析を行った。便中CPEの検出はRPLAにより、また、分離株のCPE遺伝子 *cpe* の検出はPCRにより行った。分離株を *Sma*I または *Not*I で切断後、PFGEによる比較を行った。異なる菌株間のプラスミドを比較するために、プラスミド全体をプローブとし、*Pvu*II で消化したゲノムDNAに対しサザンハイブリダイゼーション解析を行った。

【結果】患者便39検体中、29検体(74.4%)でCPE陽性となった。これらの検体より分離された *C. perfringens* 39株(1検体あたり1株)のうち、28株(71.8%)が *cpe* を保持していた。これらの検体から *C. difficile* を含む他の病原細菌は分離されなかった。W10およびW08病棟由来の *cpe* 陽性集団発生株の *Sma*I PFGE パターンは類似していたが、4本のバンドに泳動度の差が見られた。7月から8月にW10病棟から分離された株と散発例由来の株のPFGEパターンは均一ではなかった。*cpe* 遺伝子は、染色体由来 *Sma*I 断片上にはなく、*Not*I 切断部位をもつ75kbのプラスミド上に存在した。染色体PFGEパターンが異なる菌株であっても、このプラスミドの *Pvu*II 切断パターンは区別することができなかった。院内で分離された異なる菌株間で、*cpe* を持つ同一プラスミドの伝達が起こっていることが示唆されたが、その伝達が、どこでどのようにして起こったかについては不明であった。また、*cpe* 陽性の分離菌はアンピシリン、クリンダマイシン、シプロフロキサシンに感受性を持ち、抗生剤関連腸炎の集団発生ではないと考えられた。

### 035. *Clostridium perfringens* 肝膿瘍から血管内溶血を来し、急激な経過をたどった1例

災害医療センター救命救急センター

一三三 亨、霧生 信明、落合 香苗

雨森 俊介、村田 希吉、原口 義座

井上 潤一、本間 正人、辺見 弘

【緒言】著明な血管内溶血を伴う *C. perfringens* 肝膿瘍は非常に稀であるが、その死亡率は70%以上に上ると言われている。今回我々は、*C. perfringens* 肝膿瘍から血管内溶血を来し、急激な経過をたどり死亡した1例を経験した。

【症例】89歳、男性。自宅トイレ内で意識障害の状態で家人に発見され、救急搬送された。糖尿病の既往があり、SU剤を内服していた。ADLは入浴時以外は自立していた。来院時、意識レベルはGCS E3V4M5。血圧115/46mmHg、脈拍156/min、体温39.1°C、SpO<sub>2</sub> 99% (10l/minリザーバマスク下)であった。身体所見上、右上腹部に圧痛を認めた。血液検査結果上、WBC 14,600/uL、Hb 11.9g/dL、

T-bil 13.0mg/dL, AST 343IU/L, LDH 760IU/L で肝酵素の上昇と、炎症反応の高値を認めた。腹部 CT を施行したところ、肝 S8 に最大径 30mm の限局した気種を認め、総胆管下部に総胆管結石、また胆嚢内に胆石と胆嚢壁の肥厚、その周囲の浮腫性変化を認めた。気腫性肝膿瘍と胆石胆嚢炎と診断し、膿瘍ドレナージと PTGBD を試みたが、ドレナージは困難であり PTGBD のみ施行した。抗菌薬として MEPM を投与し、輸液負荷、そして気管挿管のもと人工呼吸器管理とし、ICU に入院した。DIC 治療とともにカテコラミンの投与を行ったが、ICU 入室後 4 時間後では、Hb 7.3mg/dL, T-bil 19.7mg/dl LDH 5,807IU/L と著明な溶血性貧血を認め、その後血圧が徐々に低下し、ICU 入室後 18 時間で死亡した。

【考察】後日培養結果が判明し、血液からは *C. perfringens*、胆汁からは *E. coli* が検出された。治療法について自らの反省とともに文献的な検討を加え報告する。

### 036. *Aspergillus fumigatus* 成長に血清が与える影響についての解析

千葉大学真菌医学研究センター真菌感染分野<sup>1)</sup>、同 生態分野<sup>2)</sup>、千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部<sup>3)</sup>

豊留 孝仁<sup>1)</sup> 渡辺 哲<sup>1)3)</sup> 落合恵理<sup>1)</sup>

田口 英昭<sup>2)</sup> 亀井 克彦<sup>1)</sup>

*A. fumigatus* は我が国において最も重要な病原真菌であり、免疫能が低下した宿主において侵襲性の疾患を引き起こす。侵襲性肺アスペルギルス症では肺の血管内に *A. fumigatus* が侵入している像が認められ、より重篤な播種性アスペルギルス症では血行性に多臓器へと菌が播種する。また、感染局所では出血を伴うことも多く、*A. fumigatus* と血液は感染過程において多くの接点を有している。これまでの研究で免疫担当細胞を含めて、様々な血液成分が *A. fumigatus* 感染に対する抵抗因子として働くことが明らかとなっている。一方で、アルブミンや鉄イオンが *A. fumigatus* に対して成長促進などの正の影響を与えることが報告されているものの、いまだこのような研究は少ない。そこで我々はウシ胎児血清及び健常成人ヒト血清を用いて *A. fumigatus* 成長への影響について検討を行った。

*A. fumigatus* IFM 49,896 株の分生子を用いて、ウシ胎児血清もしくはヒト血清を含有した DME 培地及び血清不含 DME 培地において 30 時間静置培養を行った。その結果、血清添加により *A. fumigatus* 成長が著しく促進されることを確認した。またバイオフィーム様構造物を形成すると思われたため、ファンギフローラ染色を行った結果、血清添加条件下では菌糸周囲に *A. fumigatus* 由来と思われる糖鎖成分をまとめている様子が観察された。さらに血清含有 DME 培地にて培養した菌体を走査型電子顕微鏡で観察を行った結果、膜状の構造物が見られた。これらの結果から菌体外多糖を含むバイオフィーム様構造を構築していることが明らかとなった。

このような成長促進やバイオフィーム様の成長は抗真菌

薬の効果に大きな影響を与えることが考えられ、現在、さらに詳細な解析を進めている。

(非学会員共同研究者：千葉大学真菌医学研究センター真菌感染分野；佐藤綾香、岩崎 彩、千葉大学真菌医学研究センター機能形態分野；山口正視、川本進)

### 037. 肺アスペルギルス感染マウスに対する抗真菌剤の併用効果の検討

九州大学病院医学研究院病態修復内科<sup>1)</sup>、同 中央検査部<sup>2)</sup>

長崎 洋司<sup>1)</sup> 江里口芳裕<sup>1)</sup> 前原 依子<sup>1)</sup>

門脇 雅子<sup>1)</sup> 土持 典子<sup>1)</sup> 内田勇二郎<sup>2)</sup>

下野 信行<sup>1)</sup>

【目的】近年の数々の新規抗真菌剤の登場には目を見張るものがある。その一方で医療技術の進歩に伴い易感染宿主の増加が真菌感染症の発症の増多の一因となっている。特に侵襲性肺アスペルギルス症は未だに致死率の高い疾患であり、その治療法は確立されていないのが現状である。このような状況の中でより治療効果を高めるため抗真菌剤の併用投与に関する *in vitro*, *in vivo* での報告がなされるようになってきた。一般的に併用投与する理由としては相乗効果やスペクトラムが広がることが考えられる。今回われわれは免疫抑制状態下のマウスに対し経気管支肺感染モデルを用い抗真菌剤の併用投与を行った。なお、抗真菌剤は異なる作用機序の 2 剤、すなわち細胞壁に作用する micafungin (MCFG) と細胞膜に作用する liposomal amphotericin-B (LAmB) を用い検討した。

【方法】4 週齢メスの ICR マウスに感染 4 日前と当日に cyclophosphamide (200mg/kg) を皮下投与し、*Aspergillus fumigatus* の菌液を経気管支的に肺へ注入した。感染 2 時間後より MCFG (1mg/kg), LAmB (1mg/kg) を経静脈的に単剤あるいは併用投与した。併用投与に関しては始めから併用する群と始め単剤投与で途中より併用する群に分けた。生存率、肺内菌数、galactomannan (GM) 値の検討を行った。

【結果および考察】コントロール群に比して始めから併用投与した群では高い生存率が認められた。また、肺内菌数、GM 値を含め詳細は当日報告する。本研究から作用機序の異なる抗真菌剤を併用投与することで有効性が認められれば、今後侵襲性肺アスペルギルス症に対する治療の一助となると考えられる。

### 038. *Stachybotrys chartarum* による肺動脈病変の形成におけるマウス系統差について

千葉大学真菌医学研究センター<sup>1)</sup>、千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学<sup>2)</sup>、千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部<sup>3)</sup>、東邦大学大森病院病理科<sup>4)</sup>

落合 恵理<sup>1)</sup> 亀井 克彦<sup>1)</sup> 永吉 優<sup>1)2)</sup>

渡辺 哲<sup>1)3)</sup> 豊留 孝仁<sup>1)</sup> 渋谷 和俊<sup>4)</sup>

*S. chartarum* は土壌やヒトの住環境から分離される真菌である。我々はこれまでに、本菌を経気道的に 3 カ月間反

復投与した ddY マウスにおいて肺動脈壁の内膜および中膜の著しい肥厚、右室肥大が誘発され、肺高血圧が惹き起されることを明らかにした。今回の研究では、マウスの系統の相違による *S. chartarum* に対する反応の差を検討することを目的として、これまでに用いてきた ddY マウスに加え、ICR マウス、C57BL/6J マウス、BALB/c マウス（オス）に本菌を反復投与した場合の肺動脈病変の形成を検討した。麻酔下で各マウスの気管内に挿管し、*S. chartarum* IFM 53,637 の孢子懸濁液  $1 \times 10^4$  spores/mouse を注入した。孢子投与は4、5日間隔で1カ月にわたって計6回反復し、投与終了7日目の肺を病理組織学的に検討した。この結果、ddY、ICR、C57BL/6J マウスでいずれも肺動脈壁の著しい肥厚が確認された。一方、BALB/c マウスでは肺動脈壁の肥厚は認められなかった。いずれの投与群においても肺内における孢子の発芽は確認されなかった。また、肝、腎、脾で動脈の異常は認められなかった。今回の検討から、*S. chartarum* による肺動脈病変の形成にはマウスによる系統差があることが示された。これらの要因については今後更に検討を重ねる必要があると考えられる。

（非学会員共同研究者：千葉大学真菌医学研究センター；佐藤綾香）

#### 039. 慢性壊死性肺アスペルギルス症の臨床病理学的検討

東邦大学医療センター呼吸器内科<sup>1)</sup>、同 大森病院病理<sup>2)</sup>

杉野 圭史<sup>1)</sup> 宮崎 泰斗<sup>1)</sup> 佐野 剛<sup>1)</sup>  
後町 杏子<sup>1)</sup> 鏑木 教平<sup>1)</sup> 岩田 基秀<sup>1)</sup>  
山崎 陽子<sup>1)</sup> 石田 文昭<sup>1)</sup> 佐藤 大輔<sup>1)</sup>  
阪口 真之<sup>1)</sup> 草野英美子<sup>1)</sup> 磯部 和順<sup>1)</sup>  
坂本 晋<sup>1)</sup> 高井雄二郎<sup>1)</sup> 長谷川千花子<sup>2)</sup>  
渋谷 和俊<sup>2)</sup> 本間 栄<sup>1)</sup>

【目的】慢性壊死性肺アスペルギルス症（以下 CNPA）は、いまだ明確な診断基準がなく、さらに厳密に区別できない症例も多く存在する。そこで CNPA の臨床ならびに病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。

【対象および方法】過去8年間に当院で剖検あるいは外科的肺切除により CNPA と確定診断された10症例を対象に、臨床所見、病理所見、治療ならびに予後について検討した。

【結果】症例は男性8例、女性2例、平均年齢：68±9歳であった。肺先行病変は、肺結核後遺症/肺気腫/肺癌/特発性肺線維症/肺分画症による肺切除後がそれぞれ6/2/1/1例であった。合併疾患は、肝硬変/糖尿病/拡張型心筋症がそれぞれ2/2/1例であった。また、ステロイドが4例で使用されていた。臨床症状は、咯血が10例中7例にみられ、その他発熱、咳嗽等が認められた。胸部CT所見は、全例上葉に菌塊を伴う空洞病変を有し、空洞壁肥厚、空洞周囲の浸潤影、気道散布性病変が認められた。治療および予後は、肺切除術が施行された5例では全例治癒、生存していたが、非手術例では全例死亡（咯血死：3例、呼吸不

全死：2例）した。病理組織学的（手術：5例、剖検：5例）には、共通所見として既存の空洞壁は、1) 潰瘍・壊死 2) 肉芽組織 3) 線維組織の3層構造から成っており、菌は空洞内の菌塊のほか、壁の壊死層内に存在していた。また空洞壁の壊死の程度は個々の症例で異なっており、壊死層の脱落により血管の露出および破綻が認められた。また、空洞周囲の浸潤影ならびに気道散布性病変は、病理学的に気管支肺炎、器質化および肉芽腫であり、明らかな菌の組織侵襲は認められなかった。

【考察】CNPA 症例における咯血や呼吸不全などの臨床症状の相違は、病理組織学的に壊死の程度および空洞外病変の拡がりの差によって規定されており、治療として空洞病変を含む外科的肺切除が有効であった。

#### 040. 当院における血液培養真菌陽性例の検討

トヨタ記念病院統合診療科<sup>1)</sup>、同 呼吸器科<sup>2)</sup>、同 感染症科<sup>3)</sup>

朝枝由紀子<sup>1)</sup> 杉本 賢文<sup>1)</sup>  
杉野 安輝<sup>2)</sup> 川端 厚<sup>3)</sup>

【目的】当院における過去4年間の血液培養真菌陽性例の実態を明らかにする。

【対象と方法】当院において2004年4月～2007年9月に血液培養で真菌が検出された20例について、真菌の種類、患者背景、血清診断、治療法、転帰などを電子カルテを用いて調査した。

【結果】患者の年齢は59歳～94歳（平均70歳）で、男性11例、女性9例であった。菌種は、*Candida albicans* 12例、*Candida glabrata* 4例、*Candida tropicalis* 2例、*Candida parapsilosis* 1例、*Trichosporon asahii* (*Candida albicans* と異時性重複例) 1例であった。基礎疾患として悪性疾患を有する患者は12例（消化器癌6例、造血管系悪性腫瘍5例、肺癌1例）あり、1例を除いて血管内カテーテルが留置されていた（中心静脈カテーテル17例、末梢ルート2例）。β-D グルカン（ファンギテック G テスト MK）は16例で検査されており、14例（88%）でカットオフ値以上の陽性を示した。そのうち8例は300pg/mL<の著明高値を示した。陰性の2例は *C. albicans* と *C. tropicalis* が1例ずつであった。眼底検査が行われた患者は9例で、そのうち2例（22%）が真菌性眼内炎と診断された。抗真菌薬は15例で使用され、使用された薬剤は、FFLCZ/FLCZ 11例、MCFG 6例、AMPH-B 3例、VRCZ 2例（薬剤変更による重複あり）に使用されていた。8例が死亡の転帰をとった。

【考察と結語】血液培養から検出された真菌はほとんどがカンジダ属で non-albicans は37%であった。17例が中心静脈カテーテル関連であり、末梢ルート2例を加えると、血管内カテーテルに関連していないものは1例のみであった。半数以上に悪性疾患が基礎疾患としてあり予後不良であった。今回の症例の大部分でβ-D グルカンが著明に上昇しており、培養で証明される前に先行治療を開始する根拠となる可能性が示唆された。

#### 041. 当院における真菌分離状況と注射用抗真菌薬の使用動向

千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部<sup>1)</sup>、千葉大学真菌医学研究センター<sup>2)</sup>、千葉大学医学部附属病院検査部細菌検査室<sup>3)</sup>、同 薬剤部<sup>4)</sup>

渡辺 哲<sup>1)2)</sup> 猪狩 英俊<sup>1)</sup> 渡辺 正治<sup>3)</sup>  
中村 安孝<sup>4)</sup> 村田 正太<sup>3)</sup> 長谷川 敦<sup>4)</sup>  
戸来 依子<sup>1)</sup> 佐藤 武幸<sup>1)</sup> 亀井 克彦<sup>1)2)</sup>

【目的と方法】当院は2005年2月より2007年10月まで現病棟に近接して新棟の建築を行った。2001年4月から2007年3月までの患者検体のうち、糸状菌が検出されたもの全てと無菌的検体から酵母が検出されたものを対象とし、真菌検出状況を検討した。さらに「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007」に準拠して診療録より感染の有無を判定した。また、院内で使用された注射用抗真菌薬の使用状況の動向を併せて検討した。

【結果】検討期間中、のべ検体数、検出症例数に大きな変化は見られなかった。*Candida* spp.では*Candida albicans*の検出数がもっとも多かったがその数は減少傾向を示し、*Candida glabrata*、*Candida parapsilosis*の検出数が増加していることが明らかとなった。実際の感染症例では*C. albicans*によるものが最も多くかつ増加傾向であり、また non-*albicans Candida*による感染症例数も増加していた。一方 *Aspergillus* spp.では *Aspergillus fumigatus* が検出数でもっとも多く、*Aspergillus niger*、*Aspergillus terreus*、*Aspergillus flavus* がそれに次いだ。実際の感染症例は *A. fumigatus* による感染が最多であったが、新棟建築の期間中も含め増加傾向は認められなかった。また、抗真菌薬の使用動向と原因菌種の変遷との間には関係性を認めなかった。

【結論】当院においては non-*albicans Candida* の検出件数および感染症例増加が見られたが抗真菌薬使用との明らかな関連は認められなかった。さらに新棟建設にともなう糸状菌感染症例数の増加も見られなかった。以上より少なくとも糸状菌に関しては深在性真菌感染に対する対策、治療が適切に行われていたと考えられる一方で深在性カンジダ症に対してはさらなる対策が必要であることが明らかとなった。

#### 042. 奈良県立医科大学附属病院におけるカンジダ属の分離状況と抗真菌薬感受性

奈良県立医科大学附属病院感染症センター<sup>1)</sup>、同 総合診療科<sup>2)</sup>、同 臨床微生物検査室<sup>3)</sup>

米川 真輔<sup>1)</sup> 宇野 健司<sup>1)</sup> 笠原 敬<sup>1)</sup>  
中川 智代<sup>1)</sup> 善本英一郎<sup>1)</sup> 前田 光一<sup>2)</sup>  
古西 満<sup>1)</sup> 三笠 桂一<sup>1)</sup> 佐野 麗子<sup>3)</sup>  
小泉 章<sup>3)</sup>

【背景】カンジダ属は皮膚や消化管内に常在する真菌であるが、近年、造血器腫瘍やHIV、免疫抑制剤を使用している患者などにおける深在性真菌症の原因真菌として注目されている。またいわゆる Non-*albicans Candida* と呼ばれる抗真菌薬の感受性が悪いカンジダ属の増加も指摘され

ており、注意が必要である。今回、我々は当院におけるカンジダ属の分離状況とその臨床的背景について検討したので報告する。

【方法と対象】当院にて2007年1月～8月に、培養検査で分離されたカンジダ属144株について、その種別、抗真菌薬感受性、臨床的背景について検討した。

【結果】分離されたカンジダ属のうち、最も多かったのは *Candida albicans* (72.8%) で、ついで *Candida glabrata* (13.7%)、*Candida tropicalis* (7.5%)、*Candida parapsilosis* (5.4%)、*Candida krusei* (0.6%) の順であった。カンジダ属が分離された検体の種別は喀痰が57症例(39.6%)、舌苔が49症例(34.0%)と多く、尿が17例(11.8%)、腹腔ドレーン排液4例(2.8%)、血液が3例(2.1%)、耳漏、膿が各2例(各1.4%)、胸腔ドレーン排液、便が各1例(各0.7%)、その他8例(5.5%)であった。*C. albicans* は99.1%がFLCZに感受性であったが、*C. glabrata*、*C. tropicalis*、*C. krusei* は耐性株が多く見られた。一方、AMPHおよびMCFGは全てのカンジダ属で感受性を示した。なお、血液より検出されたのは3例(*albicans*、*parapsilosis*、*tropicalis* が各1症例ずつ)であった。

【考察】カンジダ属のうち、最も分離頻度の高かったのは *C. albicans* であった。従来 *C. albicans* にはFLCZが第一選択であり、感受性検査でもほぼ100%が感受性であった。また Non-*albicans Candida* では、*C. parapsilosis* はFLCZへの感受性が比較的高かったが、*C. krusei* や *C. tropicalis*、*C. glabrata* では感受性が悪く、これらの治療薬としてはAMPHやMCFGを選択すべきと考えられた。発表ではこういった真菌がどのような患者から分離されやすいか等、臨床的背景の検討も加え報告する。

#### 043. 当院で分離された *Trichosporon asahii* の検討と院内環境調査

北九州市立医療センター総合診療科<sup>1)</sup>、同 臨床検査科微生物<sup>2)</sup>

真柴 晃一<sup>1)</sup> 前田 貴子<sup>1)</sup>  
渡辺 英明<sup>2)</sup> 石田 雅己<sup>2)</sup>

【目的】深在性トリコスポロン症は、易感染性宿主に発症する日和見感染症の一つとして注目されている。当センターで分離された *T. asahii* について検討し、院内の環境調査を行った。

【方法】当センターで2002年9月より2007年10月までに *T. asahii* が分離された13症例と分離株を対象とした。院内環境を調査した。

【結果】2003年7月から2007年9月までの異なる時期に13症例から分離された。全例血液疾患で、同一病棟に入院していた。内訳は、急性骨髄性白血病5例、多発性骨髄腫、骨髄異型性症候群、悪性リンパ腫の各2例、急性リンパ性白血病、再生不良性貧血で、年齢は27歳～76歳。8例に骨髄移植治療歴あり。分離された検体は、血液15検体、糞便4検体、カテ先、尿各1検体であった。検出時11例でIVHカテーテルが挿入されていた。検査所見では、β-D-



グルカンが8症例で陽性であった。菌検出時 AMPH-B が4例, MCFG が2例で投与されていた。2006年8月環境調査にて院内78カ所より拭い検査を行い, 病室汚物処理槽貯留水から *T. asahii* が検出された。臨床分離8株と環境から検出された菌株の遺伝子を明治薬科大学微生物学教室に依頼しRAPD解析したところ全てに相同性を認め, rRNA 遺伝子型は全て1型を示した。

【考察】分離された *T. asahii* は, 同一病棟に入院していた血液疾患患者から検出された。臨床分離株と環境分離株の遺伝子型は, 全て一致した。 *T. asahii* は, 血液疾患患者の重要な日和見感染症の一つでもあり, 環境にも配慮が必要であると考えられた。

(非学会員共同研究者: 大野裕樹, 杉尾康浩, 青木健一)

#### 044. 肺アスペルギルス症診断における喀痰アスペルギルスガラクトマンナン抗原測定の有用性

亀田総合病院血液・腫瘍内科

木村 俊一, 青木 孝友, 末永 孝生

【背景】低侵襲で検査可能な喀痰中GM抗原測定の肺アスペルギルス症診断における有用性を検討した。

【方法】2006年12月から2007年9月の期間で, リスクファクターを持つ患者で肺アスペルギルス症を疑った場合に喀痰中GM抗原を測定した。全例で血清GMを同時に測定し, 可能な限り気管洗浄液(BLF)中GMも同時に測定した。51名のうち10名が除外され, 最終的に41名について解析した。EORTCの基準に若干の修正を加えた診断基準を用い, 患者をA群(Proven IPA), B群(Probable IPA), C群(Possible IPA), D群(それ以外)に分け, 喀痰GM, BLF中GM, 血清GMについて解析した。

【結果】基礎疾患は血液悪性腫瘍が95%(39名)であった。年齢の中央値は68歳(36~84歳)で, 男性75%(31例), 女性25%(10例)であった。分類の結果, A群1例, B群4例, C群4例, D群32例となった。D群のうち, 診断されたのは24例, 原因不明が8例であった。A・B群の5例でのGMの中央値はそれぞれ, 喀痰3.9(1.2-5), BLF0.8(2例で測定され, 0.2と1.4), 血清0.9(0.2-2.1)であった。C群の4例でのGM中央値は喀痰0.85(0.1-5), BLF0.1(2例で測定され, いずれも0.1), 血清0.6(0.1-1.4)であった。D群の診断例24例でのGM中央値は, 喀痰0.5(0.1-5), BLF0.2(0.1-0.4, 8例で測定), 血清0.2(0.1-1.4)であった。D群のうちで原因不明であった8例でのGM中央値は, 喀痰1.5(0.2-5), BLF0.15(2例で測定され, 0.1と0.2), 血清0.4(0.1-1.1)であった。A・B群をアスペルギルス症例, D群の診断例を非アスペルギルス症例として, それぞれの感度, 特異度を求めた。ROC曲線からカットオフ(CO)値を決定した。喀痰GMは, CO値を1.2とすると感度100%, 特異度67%であった。BLF中GMはCO値を0.5とすると感度50%, 特異度100%であった。血清GMは, CO値0.5とすると感度80%, 特異度92%であった。

【結論】喀痰GMは肺アスペルギルス症の診断において高

い感度を有する。

#### 045. *Candida intermedia* によるカンジダ血症の1例

さいたま赤十字病院呼吸器内科<sup>1)</sup>, 千葉大学真菌医学研究センター真菌感染分野<sup>2)</sup>

長谷島伸親<sup>1)</sup> 山元 正之<sup>1)</sup> 小田 智三<sup>1)</sup>  
松島 秀和<sup>1)</sup> 竹澤 信治<sup>1)</sup> 亀井 克彦<sup>2)</sup>

カンジダ血症の多くは *Candida albicans* によるが, 近年 non-*albicans Candida* の割合が増加している。また抗真菌薬の感受性は *Candida* の種により異なり, 種の同定の必要性が高まっている。今回我々は, *C. intermedia* によるカンジダ血症を経験した。若干の考察を加え報告する。

【症例】65歳 男性 国籍は中国。数年前より高血圧, 糖尿病, 狭心症で中国で治療していた。2006年9月上旬に来日。9月26日より血痰, 9月28日より, 発熱, 呼吸困難が出現し, 9月28日受診。呼吸不全と胸部レントゲンで両肺に浸潤影を認め肺炎を疑いDRPMなどの抗菌剤を使用するも, 発熱は続き, 呼吸不全は悪化し10月2日, 人工呼吸器管理となる。肺出血も疑われ, mPSL 1g 3日間, その後PSL 60mg/日よりの後療法を行う。下熱し血痰は止まり, 呼吸不全も軽快し人工呼吸器を10月12日に離脱した。しかし10月9日と12日に39°Cの発熱があり, 血液培養を行った。両日とも酵母様真菌が検出され, ID32Cアピ(日本ビオメリュー)で *Cryptococcus humicolus* と判定された。しかしβ-D-グルカンが1390pg/mLと高値で *Cryptococcus sp.* としては, 非典型的で千葉大学真菌医学研究センターで遺伝子解析を行い *C. intermedia* と同定された。抗真菌剤(順次FLCZ→F-FLCZ→L-AMB→FLCZと変更)と中心静脈カテーテルの抜去にて, 軽快し10月31日退院した。

【考察】 *C. intermedia* は酵母様真菌のなかでも, オレンジジュースや, サイロ貯蔵のトウモロコシの貯蔵初期など, 医学領域外のある状態で, 高頻度に検出されたとの報告がある。またHIV感染者の口腔内の, *Candida* 属の1.1%が *C. intermedia* であったとの報告もある。 *C. intermedia* の感染症としての報告は我々の検索しえた範囲で海外で6例, 本邦においてはなかった。それらはすべて, カンジダ血症であった。

(非学会員共同研究者: 高山明子<sup>2)</sup>, 佐藤綾香<sup>2)</sup>)

#### 046. 播種性トリコスポロン症における血中β-D-グルカン検査の臨床的検討

大分大学医学部感染分子病態制御講座(内科第二)<sup>1)</sup>, 明治薬科大学微生物学教室<sup>2)</sup>, 京都大学医学部附属病院感染制御部<sup>3)</sup>, 国立がんセンター中央病院幹細胞移植科<sup>4)</sup>, 福岡大学医学部内科学第一<sup>5)</sup>, 深在性トリコスポロン症研究会<sup>6)</sup>

串間 尚子<sup>1)</sup> 時松 一成<sup>1)6)</sup> 緒方 正男<sup>1)</sup>  
平松 和史<sup>1)</sup> 門田 淳一<sup>1)</sup> 杉田 隆<sup>2)6)</sup>  
高倉 俊二<sup>3)6)</sup> 福田 隆浩<sup>4)6)</sup> 高田 徹<sup>5)6)</sup>  
田村 和夫<sup>5)6)</sup>

【目的】β-D-グルカン検査は深在性真菌症のスクリーニン

グ検査として位置づけられている。しかし本検査は、クリプトコックス症では上昇しにくく、接合菌症では上昇しないことが知られている。トリコスポロン症は、その原因となる *Trichosporon* 属は *Cryptococcus* 属と同様の担子菌類に属するため、本症における本検査の意義付けが明らかにはされていない。今回、我々は、わが国で発症したトリコスポロン血症の症例の  $\beta$ -D-グルカン検査結果をレトロスペクティブに検討したので報告する。

【方法】 深在性トリコスポロン症研究会による「わが国における播種性トリコスポロン症の疫学研究」に登録された症例をもとに検討した。解析は2000年1月から2007年11月までの間に血液からトリコスポロン属が検出された症例のうち、血液培養で本真菌属が検出された日から前後1週間以内に  $\beta$ -D-グルカン検査が行われていた42例とした。測定方法やカットオフ値は各施設の方法によった。

【結果】 トリコスポロン血症42例中34例が  $\beta$ -D-グルカンが陽性を示し、感度は81%であった。1,000pg/mL以上の高値を示した症例は4例、100-999pg/mLが9例、カットオフ値-99pg/mLが21例であった。測定時に陰性の症例の中で、その後グルカン値が上昇したとされる症例が2例あった。

【考察】 一般的に  $\beta$ -D-グルカン検査の感度はカンジダ症で90%、アスペルギルス症で60-80%とされているが、トリコスポロン症でもこれらの真菌症と同等の陽性率を示すことが明らかになった。本症のリスクファクターは好中球減少とされており、このような病態で  $\beta$ -D-グルカン検査が陽性であれば、本症も念頭においた診療が必要であると思われる。

#### 047. ニューモシスティス肺炎における血中 $\beta$ -D グルカン値と臨床パラメーターとの関連性について

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科<sup>1)</sup>、  
東京大学医科学研究所感染症国際研究センター<sup>2)</sup>、同 先端医療研究センター感染症分野<sup>3)</sup>

坂本 勇一<sup>1)</sup> 藤井 毅<sup>3)</sup> 前田 卓哉<sup>2)</sup>  
鯉淵 智彦<sup>3)</sup> 遠藤 宗臣<sup>1)</sup> 小田原 隆<sup>1)</sup>  
岩本 愛吉<sup>1)2)3)</sup>

【背景】 ニューモシスティス肺炎 (PCP) は、*Pneumocystis jirovecii* の感染により HIV 感染やステロイド長期使用などの免疫不全状態で発症する重篤な肺炎である。*P. jirovecii* の主要な細胞壁構成成分である  $\beta$ -D グルカンは、PCP 患者の末梢血中において高率に上昇し非侵襲的補助診断に有用であることが知られているが、その血中濃度がなにを反映しているのかについては不明である。そこで今回われわれは、PCP 患者の血中  $\beta$ -D グルカン値といくつかの臨床パラメーターとの関連性について検討した。

【対象と方法】 治療開始前に血中  $\beta$ -D グルカン値を測定した HIV 感染症に合併した PCP 患者 10 名。全例男性で、発症時の CD4 陽性リンパ球数は平均 31 cells/mL、HIV-RNA 量は 125,000 copies/mL。1) 発症から診断までの期間、2) LDH、3) CRP、4) AaDO<sub>2</sub>、および、5) 胸部 CT

像について  $\beta$ -D グルカン値との関連性を調べた。

【結果】 血中  $\beta$ -D グルカン値は全例でカットオフ値 (<11 pg/mL) 以上であったが、40~2,620pg/mL (中央値 466pg/mL) と非常に広範囲に分布していた。治療経過に伴って  $\beta$ -D グルカン値は減少し、前値が高いものほどカットオフ値未満に復するのに長期間を要したが、全例とも PCP は順調に軽快した。治療前の  $\beta$ -D グルカン値と上記 1) ~5) の臨床パラメーターとの間には、いずれも明らかな相関関係や一定の傾向はみられなかった。

【考察】  $\beta$ -D-glucan は、様々な免疫担当細胞から炎症性サイトカインなどの産生を誘導することが動物実験や *in vitro* の実験で示されていることから、PCP の病態に関与していることが推測されている。しかしながら今回の検討結果からは、血中  $\beta$ -D グルカン値は少なくとも PCP の重症度とは関連しない可能性が示唆された。

#### 048. 臨床検体から分離された緑膿菌の Swimming, Swarming および Twitching motility の検討

大分大学医学部感染分子病態制御講座

岸 建志、岩田 敦子、甲斐 直子  
串間 尚子、雨宮 由佳、大谷 哲史  
森永亮太郎、梅木 健二、石井 寛  
白井 亮、時松 一成、平松 和史  
門田 淳一

【目的】 緑膿菌菌体が移動する能力としては、1、鞭毛の働きに依存して液体内を移動する swimming motility (SiM)、2、主に鞭毛の働きにより、菌が集団で半固形上を移動する swarming motility (SaM)、3、鞭毛の働きに依存せず、type 4 線毛の働きにより硬質表面を移動する twitching motility (TM) が知られている。今回我々は、臨床検体から分離された緑膿菌 118 株について各株の SiM、SaM および TM を測定し相互の関係について検討した。

【方法】 菌株は2004年1月から2006年12月の3年間に臨床検体より分離された緑膿菌株から無作為に抽出した118株を用いた。SiMの測定は tryptone+0.3% agar プレートを作成し、SaM では nutrient broth+0.5% agar プレートを作成し、菌をプレート中央に接種した後、30℃、18時間培養して菌接種部位よりプレート表面に形成される swimming あるいは swarming zone 外縁の最長直径を計測した。TMの測定は2mm厚の Luria-Betani broth+2% agar プレートを作成し、菌をプレートの中央底に接種後、37℃、48時間培養して菌接種部位より agar とプレートの間に形成される twitching zone の最長半径を計測した。

【成績】 TMが10mm以上の株60株 (TM+群) と10mm未満の株59株 (TM-群) の2群に分けて比較したところ、SiMは TM+群 31±9mm、TM-群 21±13mm で有意に TM+群の方が高かった (p<.0001)。一方、SaMは TM+群 19±14mm、TM-群 18±18mm で両群間に有意差は認めなかった。さらに SiM と SaM との関連を検討してみると、SiMの亢進した菌株では SaM も高い傾向にあっ

た。

【考察】今回の臨床株を用いた検討で菌株間での SiM, SaM, TM には相関が認められた。これら菌の移動能は各々異なるメカニズムで働いていることが知られているが、こうした3つの移動能を菌は最適に活用し生存しているものと考えられる。

#### 049. シュードモナス属が血液培養で検出された症例の臨床的解析

宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野免疫感染病態学分野<sup>1)</sup>、同 感染制御チーム<sup>2)</sup>

高城 一郎<sup>1)2)</sup> 梅北 邦彦<sup>1)</sup> 楠元 規生<sup>1)</sup>  
上野 史朗<sup>1)</sup> 甲斐 泰文<sup>1)</sup> 黒木 昌幸<sup>1)</sup>  
長友 安弘<sup>1)</sup> 島田 雅巳<sup>2)</sup> 岡山 昭彦<sup>1)2)</sup>

【目的】緑膿菌を代表とするシュードモナス属は健康人に感染症を発症することはまれであり、代表的な日和見感染症の一つである。近年多剤耐性緑膿菌の分離頻度が増加しており、特に高度先端医療をなう病院においてアウトブレイク発生も危惧されている。今回我々は当院におけるシュードモナス属による菌血症の実態について検討した。

【方法】2006年5月から2007年12月までの20カ月間に、当院(616床)において血液培養からシュードモナス属が検出された18人を対象として、患者背景、分離菌の性状、感受性検査、治療、転帰、予後因子などについて、後ろ向きに検討した。

【結果】血液培養施行例は3,042例、そのうち659例(21.7%)が培養陽性で、シュードモナス属は全体の5.1%(18人)で検出された。基礎疾患は、悪性新生物・脳神経障害が4例と多く、医療行為に関連したリスク因子として、ステロイド使用4例、抗癌剤使用2例、中心静脈留置8例、尿路カテーテル挿入12例が見られた。分離菌はほとんどが *Pseudomonas aeruginosa* であり、血液侵入門戸は、不明が8例と約半数を占め、尿路4例、呼吸器3例から同時に検出された。薬剤感受性では、AZTは低く、PIPC, CZOP, AMKは良好であった。多剤耐性緑膿菌(MDRP)が1人で見られた。6例(33.3%)は死亡しており、抗癌剤使用例、中心静脈留置例、CRP高値例、血清alb低値例、長期入院例が死亡群で有意差があった。血液培養による菌の同定、感受性検査の結果は抗菌薬のその後の選択に影響を与えていなかった。

【結論】*P. aeruginosa* による菌血症例では、抗癌剤使用、中心静脈留置、CRP高値、血清alb低値、長期入院が有意の予後不良因子であった。血液培養による菌の同定、感受性検査の結果は抗菌薬のその後の選択に影響を与えていなかった。

#### 050. *Streptococcus sanguis* 培養ろ液の緑膿菌に対する殺菌作用

長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野(熱研内科)<sup>1)</sup>、同 病原因子機能解析分野<sup>2)</sup>、同 病原発現機能解析分野<sup>3)</sup>、同 共同研究室電子顕微鏡部<sup>4)</sup>

渡邊貴和雄<sup>1)</sup> 江原 雅彦<sup>2)</sup> 千馬 正敬<sup>3)</sup>  
一ノ瀬昭豊<sup>4)</sup> 土橋 佳子<sup>1)</sup> 黒木 麗喜<sup>1)</sup>  
古本 朗嗣<sup>1)</sup> 宮城 啓<sup>1)</sup> 森本浩之輔<sup>1)</sup>  
有吉 紅也<sup>1)</sup>

【目的】緑色溶血性連鎖球菌の内 oral ビリダンスの1菌種である *S. sanguis* の培養ろ液中に緑膿菌の発育を抑制する作用を見出した。この抗緑膿菌物質の作用機序を明らかにすることを目的に以下の検討を行った。

【材料及び方法】*S. sanguis* は病原性を有さない患者喀痰由来株である。緑膿菌20症例20株の疾患背景は殆んどが慢性呼吸器疾患を有する患者喀痰分離株である。緑膿菌20株中2株はMDRP(多剤耐性株)、5株はムコイド型菌を含む。*S. sanguis* を Todd<sup>^</sup>Hewitt broth にて一夜培養後遠心(3,600r・p・m 30分)し、その上清を0.2μmのフィルターを通したものをろ液とした。緑膿菌は Muller Hinton broth にて一夜培養後、生理食塩水にて適宜希釈し *S. sanguis* ろ液中で10<sup>5</sup> CFU/mLになるように調整。実験当日をスタートとし、1日後、3日後、4日後、6日後の4pointにおける生菌数を定量培養法にてカウントした。また、緑膿菌以外の菌種として黄色ブドウ球菌、コアグラゼ陰性ブドウ球菌(CNS)、*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Citrobacter freundii*, *Proteus* group 及び *Acinetobacter baumannii* の9菌種を用いた。更に、ファージの検出を緑膿菌に対してのみ行っている。

【成績】緑膿菌20株中MDRP 2株、ムコイド型菌4株を含む19株(95%)に4日後より菌の検出が見られず殺菌的作用が確認された。また、*A. baumannii* は10株中6株(60%)に殺菌作用が見られた。一方、黄色ブドウ球菌、CNS及びブドウ糖発酵性グラム陰性桿菌の各菌種に対して殺菌作用はほとんど見られなかった。ファージの検出は緑膿菌10株中2株にプラークとテンプレートファージが認められるにすぎなかった。

【考察】*S. sanguis* の培養ろ液中にある抗緑膿菌物質については現在精査中である。一方、緑膿菌感染症におけるMDRPに対する対策として有効な方法のない現状にあっては本物質が臨床の場で有用な薬剤となりえるものと考えている。

#### 051. 緑膿菌によるバイオフィルム感染症に対するガリウム治療の試み

国立感染症研究所生物活性物質部<sup>1)</sup>、長崎大学第二内科<sup>2)</sup>

金子 幸弘<sup>1)</sup> 宮崎 義継<sup>1)</sup>  
柳原 克紀<sup>2)</sup> 河野 茂<sup>2)</sup>

【目的】緑膿菌によるバイオフィルムの形成は、感染症の難治化に大きく影響しており、新たな治療法の開発が求められている。最近の研究により、バイオフィルムの形成には十分な鉄が必要である事がわかってきた。このことから、細菌の鉄代謝を阻害することが新たな治療法に結びつくと考えた。その試みとして、鉄の類似物質であるガリウム(Ga)が、細菌の鉄代謝を阻害することを期待し、*in vi*

tro および *in vivo* における効果について検討を行った。

【方法】試験管内で培地（1%TSB）に各種濃度の Ga を加え、緑膿菌の増殖抑制効果を検討した。次に、バイオフィルムの形成を、共焦点顕微鏡を用いて観察した。また、臨床分離緑膿菌株の Ga に対する感受性のスクリーニングを行なった。*in vivo* での効果を確認するため、2種類のマウス感染症モデルを作成し、Ga の効果について検討した。

【成績】Ga は菌の増殖を濃度依存的に抑制した。バイオフィルム形成の初期段階に低濃度の Ga を添加することにより、バイオフィルムの形成が抑制された。また、バイオフィルム形成後に高濃度の Ga を添加することにより、バイオフィルム内の細菌が殺菌された。臨床株のほとんどが、標準株と同程度以上に Ga に対する感受性を有していた。急性致死性肺感染症モデルにおいて、Ga はマウスの生存率を改善させ、バイオフィルム感染症モデルにおいて、Ga は肺内生菌数を減少させた。

【結論】Ga は *in vitro* において、抗菌及び抗バイオフィルム作用を示した。*in vivo* では、2つの異なる感染症モデルにおいて良好な効果を認めた。臨床分離株のほとんどが Ga に対して感受性であると考えられ、これまでの抗菌薬とは機序の異なる治療法の一つとして、多剤耐性菌に対しても効果が期待できると考えられる。

（非学会員共同研究者：Singh Pradeep）

#### 052. 多剤耐性緑膿菌に対する aztreonam と arbekacin による併用療法

順天堂大学医学部感染制御科学

菊池 賢, 星 最智, 佐々木 崇  
堀 賢, 平松 啓一

【目的】メタロ β-ラクタマーゼ産生多剤耐性緑膿菌に対する治療の選択肢として、aztreonam と arbekacin の併用効果を明らかにする。

【方法】順天堂医院で平成 18~19 年に分離されたメタロ β-ラクタマーゼ産生多剤耐性緑膿菌 7 株に対し、各種薬剤の MIC, aztreonam と arbekacin の checker board 法による相乗効果を測定し、aztreonam 1g X4+arbekacin 400mg X1 の投与方法での PK/PD をそれぞれの単独時と併用時で *in vitro* simulation model を用いて検討した。菌の遺伝的な背景については PCR によるメタロ β-ラクタマーゼの型別、インテグラーゼの型別を行った。実際に、メタロ β-ラクタマーゼ産生多剤耐性緑膿菌による腎盂腎炎—敗血症を起こした 2 症例につき aztreonam 1g X4+arbekacin 400 mg X1 の投与を行った。

【結果・考察】多剤耐性緑膿菌 7 株はすべて、IMP-1 を含む integron-1 を保有していた。gentamicin, netilmicin, amikacin, astromycin, streptomycin, tobramycin の MIC はすべてに >256mg/L の高度耐性を示したが、arbekacin では 32-128mg/L とやや低い値を呈し、aztreonam の MIC は 8-128mg/L であった。aztreonam と arbekacin 併用時の FIC index は 0.38~0.62 を呈した。polymyxin B, colistin にはすべて感受性であった。*in vitro* simulation model で

は arbekacin, aztronam 単独に比べ、併用で初期の 2 時間の殺菌が明らかに優れており、24 時間後の生菌数も有意に低かった。この両者の併用で急性腎盂腎炎—敗血症の 2 症例を治療したところ、いずれも速やかな菌の陰性化、臨床所見の改善を認め、治癒できた。メタロ β-ラクタマーゼ産生多剤耐性緑膿菌感染症に対する治療として、aztreonam と arbekacin の併用は考慮に値する新たな選択肢の一つと考えられた。

#### 053. HIV 暴露後予防に対する臨床的検討

都立駒込病院感染症科

味澤 篤, 柳澤 如樹  
菅沼 明彦, 今村 顕史

【目的】HIV 感染症は HAART により慢性疾患と変化しているが、感染者の増加とともに暴露後予防（PEP）が必要となるケースが増加している。日本における PEP の報告は少なくその実態も不明である。今回われわれは都立駒込病院における PEP について検討したのでここに報告する。

【方法】対象は 1998 年から 2006 年に HIV 汚染血液により職業暴露を受け、抗 HIV 療法を行った当院職員。診療録より調査を行った。

【結果】20 人に HIV 暴露があり、うち 17 人に PEP を行った。PEP の方法は、拡大 PEP が 11 例、基本 PEP が 6 例であった。拡大 PEP 11 例中 2 例は副作用で中止した。1 例は 1 回のみで中止し、1 例は基本 PEP に変更した。副作用は 10 例にみられ、下痢 5 例、嘔気 3 例、その他 2 例が認められた。HIV 感染は認められなかった。

【結論】PEP における副作用の頻度は多く、特に拡大 PEP 例では 2 例が中止した。

#### 054. 所謂“いきなりエイズ”の 1 例

福岡徳洲会病院総合内科

児玉 亘弘, 岡本 文宏

52 歳男性。来院約 1 カ月前に発熱、咽頭痛あり A 病院、B 医院受診。異型肺炎の診断で外来加療を受けた。その後他県に出張し、体動時呼吸苦を主訴に C 病院を受診。特発性間質性肺炎の診断で入院。ステロイドパルス療法などを受けた。レントゲン上改善を認めた為、当院に紹介転院となった。来院時体動時呼吸苦あり、安静時大気下で SpO<sub>2</sub> 90%、体動時大気下で SpO<sub>2</sub> 80%、両下肺野に fine crackle を聴取した。病歴、既往歴、生活歴などは本人の協力が得られず聴取困難で、本人の同意の元 A 病院、B 医院に病歴を確認したところ、初診時に口腔内に白苔を認め抗真菌薬を処方していた事が判明した。生来健康な男性で、亜急性に進行する労作時呼吸困難、間質性肺炎、口腔内カンジダ症などからニューモシスチス肺炎を想定し患者に AIDS の可能性を説明したが、家族に知れるのを恐れて生活歴の聴取や HIV 抗体検査は頑なに拒否された。喀痰の Grocott 染色、ニューモシスチス PCR は陰性だったが、BAL 液での Grocott 染色で虫体を認め PCR 陽性であった。ニューモシスチス肺炎と診断し ST 合剤（スルファメトキサゾール

ル・トリメトプリム), ステロイド併用治療を開始したが, 白血球数減少症を併発し, 当院に ST 合剤の代替薬がない為転院となった. 転院先で HIV 抗体陽性が確認された. 間質性肺炎といった日常診療では比較的ありふれた疾患だが, 当症例にはいくつかの通常ではない問題点があり, それらを追求する事で診断に至った. 今後 HIV/AIDS は身近な感染症となる可能性が高く, 専門医以外の一般医も十分周知しておくべきと考える.

#### 055. HIV 感染者の初診時の病期と生存期間

広島大学病院輸血部<sup>1)</sup>, 同 エイズ医療対策室<sup>2)</sup>, 同 血液内科<sup>3)</sup>, 同 薬剤部<sup>4)</sup>

高田 昇<sup>1)2)</sup> 藤井 輝久<sup>1)</sup> 齊藤 誠司<sup>2)3)</sup>  
藤田 啓子<sup>4)</sup> 畝井 浩子<sup>4)</sup>

【目的】 HIV 感染症の自然歴は平均 8 年の無症候期 (AC) の後, 指標疾患 (AIDS) を発症し平均 2 年で死亡するとされている. 発症前に体重減少・慢性リンパ節腫脹・血小板減少症・帯状疱疹・口腔カンジダなどのエイズ前駆期 (ARC) があると言われる. 広島大学病院の HIV 感染者で, 初診時の病期と生存期間との関連を検討した.

【対象と方法】 1986 年 4 月から 2007 年 8 月までに受診した 136 人の HIV 感染者から, 転出例を除いた 94 人の生存期間について, 初診時病期を AC, ARC, AIDS に分類して Kaplan-Meier 法で解析した.

【結果】 1) 感染経路別人数と観察日数を示す. 観察日数の範囲と平均±標準偏差は, 血液製剤感染では 30 人, 36~8,765 日, 2,911±2,624 日であった. 異性間性的接触は 16 人, 114~5,236 日, 1,781±1,678 日であった. 同性間性的接触は 47 人, 15~5,045 日, 878±1,090 日であった. 母子感染は 1 人で 55 日であった. 2) 初診時病期別の検討では, すでに AIDS あるいは経過中に AIDS 発症したのは, それぞれの感染経路別群で 18 人, 8 人, 14 人, 1 人の合計 42 人であった. 死亡はそれぞれの群で 14 人, 4 人, 2 人, 1 人の合計 21 人であった. 3) 初診時病期群別の生存期間は, AC 群 45 人の 5 年生存率, 10 年生存率は 95.2%, 88.4% であった. これに対し ARC 群 27 人では 78.3%, 47% であり, AIDS 群 22 人では, 5 年生存率 19.5%, 50% 生存期間は 41 カ月であった.

【結論】 日本の HIV 感染は血液製剤による感染から, 同性間の性的接触に移行してきたが, 異性間の性的接触や母子感染も発生している. 生存期間は治療薬や治療方針により左右されるが, いわゆる”いきなりエイズ”は予後不良である. HIV 感染症は AC 期に発見し医学的ケアを提供するべきである.

#### 056. 当院で最近経験した AIDS 関連カポジ肉腫の 2 例 愛媛大学医学部大学院生体統御内科学<sup>1)</sup>, 愛媛大学医学部総合臨床研修センター<sup>2)</sup>

井上 淳<sup>1)</sup> 村上 雄一<sup>1)</sup> 高田 清式<sup>2)</sup>  
河野 政志<sup>1)</sup> 東 太地<sup>1)</sup> 長谷川 均<sup>1)</sup>  
安川 正貴<sup>1)</sup>

当科で最近経験した AIDS 関連カポジ肉腫の 2 例を報告

する.

【症例 1】 37 歳男性. 2007 年 8 月に微熱と全身倦怠感にて近医を受診し, 心嚢液貯留を認め, 穿刺液中に異型細胞の存在を疑われて, 当科に 9 月 3 日入院した. 転院後は, 心嚢液は消失していたが, 血液検査にて CD4 陽性リンパ球数が 11/μL と著減しており, HIV 抗体陽性が判明した. 上部消化管内視鏡検査にて, 胃および十二指腸下行脚に, 血管腫様の直径 20mm までの紅色に隆起した複数の腫瘍を認め, 生検にてカポジ肉腫と診断した. HIVRNA は 7.2×10<sup>6</sup>copies/mL と高値であった. 9 月 11 日より HAART 療法 (ATV, RTV, TDF, FTC) を開始し, 経過観察中であつたが, 11 月に胸水貯留が出現. 胸水穿刺では, 空胞を有するリンパ芽球様の異型細胞を多数認めた.

【症例 2】 33 歳男性, 過去に交際した女性が HIV に感染していることを知り, 同年 9 月 28 日に当科を受診した. HIV 抗体陽性で, 両側頸部と単径にリンパ節腫脹を認め, リンパ節生検にてカポジ肉腫と診断した. CD4 陽性リンパ球数が 80/μL, HIVRNA は 5.5×10<sup>4</sup> copies/mL であった. 肺には多発性結節影があり, 現在精査中である. 合併するサイトメガロウイルス性網膜炎の加療を HAART 療法に先行して行っており, リンパ節および肺病変は, 経過観察中である.

【考察】 2 例とも CD4 陽性リンパ球数が著減した状態でカポジ肉腫が判明した. 皮膚病変を欠いたことが, 発見を遅らせた原因であると考えられる. HHV-8 はカポジ肉腫のみならず Primary effusion lymphoma (PEL) も引き起こすが, 症例 1 では PEL の合併が疑われる. カポジ肉腫と PEL は, HAART 療法による免疫再構築後の改善例の報告があり, まずは HAART 療法を先行させて経過観察する方針である.

#### 057. HIV 感染症に合併したサルモネラ菌による腸腰筋膿瘍の 1 例

東京都立駒込病院感染症科

村松 崇, 柳澤 如樹, 菅沼 明彦  
今村 顕史, 味澤 篤

【緒言】 HIV 感染症の患者においてサルモネラ菌感染症はその頻度と多彩な症状のため重要な細菌感染症であると考えられ, 菌血症を繰り返す場合は AIDS 発症指標疾患の一つともなっている. 今回我々は, HIV 感染症に合併したサルモネラ菌による腸腰筋膿瘍の 1 例を経験したので報告する.

【症例】 53 歳男性. HIV 感染症, 慢性 B 型肝炎に対し抗 HIV 薬による多剤併用療法 (Highly active anti-retroviral therapy: HAART) としてラミブジン (3TC), テノホビル (TDF), ホスアンプレナビル (FPV), リトナビル (RTV) を内服し外来通院されていた. 肝細胞癌に対し 9 年前に肝左葉切除術を施行していた. 受診 10 日前より 39.4℃ の発熱, 右鼠径部の疼痛が出現した. 夜間の発熱, 疼痛の増悪を認めたため, 当科外来受診し入院となった. 受診時の CD4 細胞数は 513/μL, HIV-RNA は 50copies/mL 未満, HBV-

DNAは2.6lc/mL未満で安定していた。入院後実施したCT検査において、右腸腰筋内に8cm×6cmの膿瘍を認めた。ドレナージの適応と判断し、切開排膿したところ赤褐色泥状な内容物200g排出し、培養の結果 *Salmonella* O9群と同等されシプロフロキサシン投与で軽快退院した。

【結論】腸腰筋膿瘍の原因としては黄色ブドウ球菌や連鎖球菌が多く知られているが、腸管由来のグラム陰性桿菌の報告も認められる。本症例は腹部手術後であり片側性の膿瘍であったため、腸管からの移行が疑われた。HIV感染症において、サルモネラ菌感染症は免疫正常者に比べ腸管外病変を呈することが多い。今回経験した症例に文献的考察を加えて報告する。

#### 058. サルモネラ菌血症による感染性腹部大動脈瘤を合併したHIV感染症の1例

独立行政法人国立病院機構九州医療センター免疫感染症科

安藤 仁, 南 留美  
高濱宗一郎, 山本 政弘

【はじめに】近年、サルモネラ感染症の報告は増加しており、HIV感染者などの免疫機能低下例ではサルモネラ菌血症を来すことが多いといわれている。また、サルモネラ菌血症を繰り返すものは、AIDS指標23疾患の1つともなっている。今回我々は、サルモネラ菌血症による感染性腹部大動脈瘤を合併したHIV感染症の1例を経験したので報告する。

【症例】64歳男性。平成11年HIV感染と診断、平成15年より当科加療中。平成19年8月中旬より間欠的左腰部痛を自覚、市販の鎮痛薬を内服していたが、8月下旬に疼痛は単径部に広がったため同日当院救急センター受診した。翌日発熱し、血液培養から *Salmonella* sp. が検出された。その後精査により一部破裂した腹部大動脈瘤を認め、疼痛はサルモネラ菌血症による感染性腹部大動脈瘤の破裂に伴うものと考えられた。手術適応を含め検討した結果、動脈瘤は腎動脈分岐部に存在し、感染を抑え全身状態改善後に適応を検討していく方針とし、疼痛及び血圧コントロールを行い感染症の治療を継続した。

【考察】サルモネラ菌血症が腹部大動脈瘤の診断の契機となった症例を経験した。サルモネラ菌血症による感染性大動脈瘤は報告されているものの、その多くは腎動脈分岐部以下に形成されることが多い。本症例は上腸間膜動脈下に形成されており、診断時点で既に一部破裂を認めていた。稀な部位であり、術中術後管理を考慮して全身状態の改善を優先した。サルモネラ菌血症では血管の傷害部位に動脈瘤を形成しやすいとされ、高血圧を有するサルモネラ菌血症症例では積極的に心血管系の合併症を検索する必要があると考えられた。またHIVとの関連についても文献的考察を加えて報告する。

#### 059. AIDS患者にみとめられたnon-*Cryptococcus neoformance*による髄膜炎の2例

琉球大学大学院医学研究科感染病態制御学講座分

子病態感染症学分野（第一内科）

田里 大輔, 仲村 秀太, 原永 修作  
比嘉 太, 健山 正男, 藤田 次郎

【症例1】56歳、男性。2006年12月にサイトメガロウイルス網膜炎でAIDSを発症（CD4 84/μL, HIV-RNA  $1.5 \times 10^6$  copy/mL）。治療中に「何となく頭の重たい感じ」を自覚することがあり、血清 *C. neoformance* 抗原は陰性であったが、髄膜炎などの除外目的に腰椎穿刺を施行。墨汁染色で薄い莢膜を有する酵母様菌体を多数みとめた。培養も陰性であったが non-*C. neoformance* による髄膜炎と診断し、L-AMPB+5-FCにて治療を開始。経過中、腎機能障害によりVRCZへ変更したが墨汁染色は陰性化し、計8週間治療した後にFLCZによる2次予防を継続しながらHAARTを導入。免疫再構築症候群（IRIS）の発症はなく経過良好である。

【症例2】27歳、男性。2007年3月に献血でHIV抗体陽性が判明し7月に当院紹介受診（CD4 164/μL, HIV-RNA  $2.0 \times 10^5$  copy/mL）。髄膜刺激症状を含め身体所見では特記すべきものなし。血清 *C. neoformance* 抗原は陰性であったが、スクリーニング目的で施行した髄液検査にて、墨汁染色で薄い莢膜を有する酵母様菌体を多数みとめた。髄液 *C. neoformance* 抗原は陰性で培養も陰性であったが、non-*C. neoformance* による髄膜炎と診断。全身状態良好であったため、VRCZで加療したところ2週目には墨汁染色陰性となった。経過中、高熱、皮疹などの副作用により薬剤をFLCZやITCZへ変更したが治療は奏功し、8週経過後にITCZによる2次予防を継続しながらHAARTを導入。IRIS発症はなく経過は良好である。

【考察】*C. neoformance* による髄膜炎はAIDS患者において重要な中枢神経感染症である。しかしながら、頭痛、発熱などの症状を伴わない例もあり、HAART導入後に重篤なIRISをきたすことも考慮すると、確実に診断し治療をおこなうことが必要とされる日和見感染症の1つである。血清および髄液の *C. neoformance* 抗原が陰性であり、症状をみとめない場合にも non-*C. neoformance* による髄膜炎を考慮する必要があると考えられたため、文献的な考察も含め報告する。

#### 060. サイトメガロウイルス感染症を合併し死亡したエイズ、ニューモシスチス肺炎の2例

山田赤十字病院内科<sup>1)</sup>, 同 病理部<sup>2)</sup>

坂部 茂俊<sup>1)</sup> 辻 幸太<sup>1)</sup>

平山 淳也<sup>1)</sup> 矢花 正<sup>2)</sup>

消化管出血を合併した重症ニューモシスチス肺炎（PCP）を経験した。症例1：50歳代男性。臨床経過：乾性咳嗽と体重減少が数カ月間続き前日に入院後すぐに人工呼吸器管理になった。複数の抗生剤投与、ステロイドパルス療法を受けた後、HIV抗体陽性が判明し当院に転院した。肺のCT所見は淡いすりガラス陰影から巨大なブラ形成を伴う収縮陰影へ変化していた。来院後大量の下血が続いた。上部消化管にびらん性病変があり、びまん性に出血

を認めた。血液中サイトメガロウイルス (CMV) 抗原高値であったため CMV 感染による消化管出血の可能性を考え抗 CMV 薬を投与し抗原値は低下したが出血は改善せず転院 32 日に目死亡した。病理解剖所見：PCP および肺、消化管、副腎に少数の CMV 封入体が認められた。症例 2：50 歳代男性。既往歴：アルコール性肝硬変。臨床経過：感冒様症状があり数か月以上自宅で療養していたが呼吸困難が強くなり前医に入院した。PCP、AIDS と診断され当院に転院した。腎不全、肝不全があった。入院後すぐに人工呼吸器管理となった。治療困難な消化管出血が出現し入院 45 日目に死亡した。血液中 CMV 抗原高値で抗 CMV 薬を投与したが出血は改善しなかった。病理解剖所見：腸管はびまん性に潰瘍形成していたが CMV 封入体は明らかでなく CMV 感染は証明されなかった。考察：一般的に AIDS で CMV は網膜炎、消化管穿孔などの原因になるものの肺炎の合併は少なく、血液中抗原陽性のみで治療の適応にならないとされる。2 例ともに消化管出血との関与を考え抗 CMV 薬を投与し、抗原値は改善したが出血は改善しなかった。症例 1 で CMV 封入体は大腸に一部認められたのみで、抗ウイルス効果にも関わらず腸管粘膜が不可逆的な障害をうけた可能性を考えた。PCP に対しプレドニン併用を要したことも CMV 悪化の一因と考えられた。医療機関への受診があまりに遅れたことが死亡の最大要因と考えられた症例だが、ART 前に CMV を治療することは困難だった。

#### 061. 抗 HIV 療法中の HIV-1 感染者に発症した自己免疫性膵炎の 1 例

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科<sup>1)</sup>、  
東京大学医科学研究所先端医療研究センター<sup>2)</sup>

遠藤 宗臣<sup>1)</sup> 前田 卓哉<sup>1)</sup> 鯉淵 智彦<sup>2)</sup>  
藤井 毅<sup>2)</sup> 小田原 隆<sup>2)</sup> 岩本 愛吉<sup>1)2)</sup>

症例は 65 歳男性の HIV-1 感染者。'98 年より抗 HIV 療法が開始され、'06 年より ABC/3TC+EFV にて CD4 数 1,000/μL 前後、HIV-RNA 量 50copies/mL 未満で推移していた。'07 年 3 月、下痢、腹痛のため近医を受診した。採血にてアミラーゼ、CRP の上昇、CT にて膵頭部腫脹、膵管拡張を認め急性膵炎と診断され当院入院となった。抗 HIV 薬による急性膵炎と考え抗 HIV 薬を中止したところ、血清アミラーゼ値の低下傾向が認められたが、画像上は膵頭部腫瘍の増大が認められた。腹部造影 CT では腫瘍形成性膵炎に合致する所見であった。MRCP では、膵頭部腫大を認めるものの体尾部との信号強度の差を認めず、主膵管は腫大した膵頭部では狭小化しているが通過性は保たれ、画像上は腫瘍形成性膵炎が疑われた。しかし、DUPAN-2 830U/mL、SPAN-1 109U/mL、CA19-9 114U/mL と上昇が認められ、画像上膵頭部腫瘍の増大傾向が見られる事より膵癌の可能性を否定できなかったため、膵頭十二指腸切除術を施行した。病理組織所見は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis であった。膵臓画像所見、高 IgG4 血症 (676mg/dL)、病理組織所見より自己免疫性膵

炎と診断された。その後、無治療にて再発なく、良好な経過を認めている。自己免疫性膵炎は、本邦で '92 年に初めて報告され約 150 例の報告があるに過ぎない。また、検索し得た範囲で本症例の様な HIV 感染者における発症例の報告は認めなかった。自己免疫性膵炎はステロイド療法にて改善するが、本症例の様に画像所見上膵癌との鑑別が難しく、手術後に診断される場合も少なくない。今回我々は、HIV 感染者に発症した自己免疫性膵炎の症例を経験したので報告する。

(非学会員共同研究者：小柳津直樹)

#### 062. HAART 経過中に HIV 脳症を発症した 1 症例

東京都立駒込病院感染症科

今村 顕史、柳澤 如樹  
菅沼 明彦、味澤 篤

【症例】40 代男性。平成 18 年 5 月 22 日に他院にてサイトメガロウイルス網膜炎と診断され紹介入院。Ganciclovir による治療後、Valganciclovir による維持治療を行っていた。9 月 16 日、CD4 陽性リンパ球数 73μL、HIV-RNA 8.8 x10<sup>3</sup>copies/mL にて Truvada (TDF/FTC) + Atazanavir (ATV) + Ritonavir (RTV) による抗 HIV 薬の治療 (highly active antiretroviral therapy : HAART) を開始。治療開始 4 週目には CD4 陽性リンパ球数 180μL、HIV-RNA <400 copies/mL となり外来治療を継続していた。平成 19 年 9 月上旬より気分の落ち込みを自覚。9 月 11 日に精神科を受診、うつ病が疑われたが、10 月 3 日に手足のふるえ、動作緩慢、発語不良が出現し入院となった。入院時の CD4 陽性リンパ球数 248/μL、HIV-RNA 9.4x10<sup>3</sup>copies/mL、髄液中の HIV-RNA 9.4x10<sup>3</sup>copies/mL であった。本例では、約 1 年前に行った頭部 MRI で異常所見は認めず、入院後に行った頭部 MRI の所見により HIV 脳症の発症と診断された。また、発症時に測定した ATV の血中濃度は、投与前 0.42μg/mL、4 時間後 3.67μg/mL であった。HIV 脳症診断後の 10 月 12 日からは、Epzicom (ABC/3TC) + Kaletra (LPV/RTV) へ HAART を変更し、その後は症状も改善傾向となっている。

【考察】HAART の進歩により HIV 脳症の予後も改善してきており、治療後新たに HIV 脳症を発症することも稀となっている。本例では、ATV の血中濃度は有効濃度に達していたが、薬剤の髄液移行性がさらに重要な発症要因となったことが予想された。本例のように HAART 開始後のウイルス量のコントロール不良例においては、髄液移行性も考慮し HIV 脳症の合併に注意すべきであると考えられた。

#### 063. HAART 開始時の血清 IgE 値と予後との関連について

奈良厚生会病院内科<sup>1)</sup>、奈良県立医科大学感染症センター<sup>2)</sup>

善本英一郎<sup>1)2)</sup> 古西 満<sup>2)</sup> 小川 拓<sup>2)</sup>  
中川 智代<sup>2)</sup> 米川 真輔<sup>2)</sup> 笠原 敬<sup>2)</sup>  
前田 光一<sup>2)</sup> 三笠 桂一<sup>2)</sup>

【目的】我々はこれまで HIV 感染者ではその経過中にしばしば高 IgE 血症を認めることから、血清 IgE 値と HIV 感染症の臨床病態との関連について注目してきた。一方、最近 HAART の導入で HIV 感染症の臨床経過は変化し予後は改善しつつある。今回我々は HAART 開始時の血清 IgE 値が HIV 感染者の治療効果や予後と関連しているかを観察し若干の検討を行ったので報告する。

【対象・方法】当科通院歴のある HIV 感染者のうち 2001 年 6 月～2007 年 1 月までに HAART を行った 30 例を対象とした。男性 23 例・女性 7 例で、感染経路として非加熱血液製剤 1 例・異性間性的接触 15 例・同性間性的接触 14 例で、臨床病期は AIDS 16 例・AC 14 例であった。HAART 開始時の血清 IgE 値と CD4 陽性リンパ球数・HIV-RNA 量を測定し、その後の経時的変化を観察し検討した。

【結果】① HAART 開始時の血清 IgE 値により IgE 正常値群 11 例・IgE 軽度上昇群 11 例・IgE 高値群 8 例の 3 群に分けた。②血清 IgE 値が高い群ほど CD4 陽性リンパ球数は低値で HIV-RNA 量は多かった。③ HAART 開始後、IgE 高値群の血清 IgE 値は徐々に低下傾向を示していた。④ IgE 正常値群は全例で 1 年後には CD4 陽性リンパ球数が 200/μL を超えたが、他の群では 200/μL 未満の症例が少数含まれ、IgE 高値群で CD4 陽性リンパ球数の回復が遅れる症例がみられた。⑤各群で HIV-RNA 量が検出限界以下になる期間に大きな差がなかった。

【考察】HAART 導入後、血清 IgE 値の上昇は明らかな予後にかかわる因子とはなりえていない。しかしその病態を示す指標として免疫状態の改善の早さを予測する指標の一つとなりえる可能性も考えられた。

#### 064. HIV-1 感染者における BED アッセイに対するウイルス量と抗 HIV-1 治療の影響

国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター

林田 庸総、湯永 博之、田沼 順子  
本田 元人、後藤 耕司、菊池 嘉  
岡 慎一

【目的】BED アッセイ (Calypte HIV-1 BED Incidence EIA) とは総 IgG 中に占める HIV 特異的 IgG の比から算出される ODn (normalized optical density) という値が、HIV 感染から数年間は上昇し続けるという特徴を利用して、ODn<0.8 ならばセロコンバージョンから 155 日以内の新規感染であると推測する研究目的の手法である。海外では既に BED アッセイによるサーベイランスが行われており、その有用性について議論が起こっている。今回我々は BED アッセイの結果に対する、ウイルス量と抗 HIV 治療が与える影響について調べた。

【方法】国立国際医療センターにおける HIV-1 感染者のうち、ウェスタンブロットのバンドの増大が見られ新規感染と考えられた 14 例、感染判明から 2 年以上無治療で経過した 11 例、2 年以上治療を続けた 7 例について BED アッ

セイを行った。新規感染者のうちの 11 人については複数時点の保存検体を用いて ODn の推移を調べた。そのうちの 7 人は無治療で、4 人は戦略的治療中断 (STI) を行っていた。

【成績】新規感染者 14 例の ODn の中央値は 0.06 であった。感染後 2 年以上経過した無治療者 11 例の ODn は 1.85 であったのに対し、2 年以上治療を続けた 7 例の ODn は 0.63 と有意に低かった ( $p<0.001$ , Kruskal-Wallis 及び Scheffe 検定)。無治療者 7 人の ODn の推移については、ウイルス量の特に低い 3 人 (中央値 1,200 copies/mL) は感染後 1 年以上経っても ODn<0.8 とカットオフ値より低く、新規感染と誤判定され続けた。また STI を行った 4 人の ODn の推移については、治療の中断・再開によるウイルス量の動きと平行するように ODn が上下した。

【結論】以上より ODn はウイルス量の影響を受けると推測された。ウイルス量が少ない患者の BED アッセイの結果の解釈には特に注意が必要かもしれない。BED アッセイを用いたサーベイランスにおいて抗 HIV-1 治療経験者を除くことは、新規感染者数の過大評価を防ぐために重要であると思われる。

#### 065. 当院における HIV 合併妊娠に対する抗レトロウイルス療法

国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター<sup>1)</sup>、同 小児科<sup>2)</sup>、東京ミッドタウンクリニック<sup>3)</sup>

田沼 順子<sup>1)</sup> 大金 美和<sup>1)</sup> 矢崎 博久<sup>1)</sup>  
本田美和子<sup>1)</sup> 湯永 博之<sup>1)</sup> 照屋 勝治<sup>1)</sup>  
立川 夏夫<sup>1)</sup> 菊池 嘉<sup>1)</sup> 岡 慎一<sup>1)</sup>  
瓜生 英子<sup>2)</sup> 山中 純子<sup>2)</sup> 国方 徹也<sup>2)</sup>  
宮澤 廣文<sup>2)</sup> 松下 竹次<sup>2)</sup> 源河いくみ<sup>3)</sup>

【背景・方法】当院で出産した HIV 症例 29 例において、HAART の内容と効果を報告する。

【結果】1997 年から 2007 年 10 月に、5 例の AIH・体外受精による妊娠を含む 29 例の HIV 合併妊娠を経験した。妊娠以前に HIV 感染が確認された 15 例では、9 例は妊娠前から、6 例は平均 17 週で ART (AZT/3TC/NFV) が導入された。妊娠を契機に HIV 感染が判明した 14 例は、平均 27 週で治療が導入された。妊娠中に治療を開始した 20 例の CD4 数 (中央値) は、治療前 210/μL (48-786)、出産前 272/μL (101-786) であった。HIV-RNA は、治療前 4.25 log<sub>10</sub>/mL (2.56-5.32) で、出産前 50c/mL 未満に達していたのは 9/20 例であった。出産時 HIV-RNA 4.0log<sub>10</sub>/mL 以上の 3 例は、HIV 診断と ART 導入の遅れによる影響と考えられる。AZT 単剤の 2 例と NVP 単剤 1 例を除き ART が実施され、核酸系逆転写酵素阻害剤は、AZT/3TC : 21 例、d4T/3TC : 3 例、ABC/3TC : 1 例、AZT/ddI : 1 例、であった。AZT/3TC 以外の 5 例は、薬剤耐性が疑われた症例であった。残りの薬剤は、NFV : 20 例、LPVr : 3 例、NVP : 2 例、SQV+RTV : 1 例であった。AZT 点滴下での予定帝王切開と出生後 6 週間の児への AZT 投与



を併用し、垂直感染は1件もない。母体における重篤な副作用は認められていないが、児に口唇裂・口蓋裂1例、複耳1例、関節欠損1例が確認されている。

【まとめ】概ね良好な抗ウイルス効果を得ているが、児合併症とARTの関連性について、更なる情報の蓄積と検討が不可欠と考えられる。

【謝辞】浅田和豊先生、定月みゆき先生、榎谷法生先生、五味潤秀人先生、箕浦茂樹先生はじめ、当院小児科・産婦人科の先生方の多大なるご協力に感謝致します。

#### 066. HIV プロテアーゼの形成ダイナミクスの解析と新規の抗 HIV 剤：プロテアーゼ 2 量体化阻害剤の開発

熊本大学大学院医学薬学研究部血液内科学・感染免疫診療部

関 康博, 満屋 裕明

【目的】HIV プロテアーゼ (PR) は二量体 (homodimer) を形成 (dimerization) して酵素活性を発揮, HIV の複製, 増殖に必須とされる。HIV PR dimerization は以前より新規の薬剤標的部位と考えられており, 我々は, HIV PR dimerization 形成ダイナミクスの解析を試みた。

【方法】蛍光色素 CFP, YFP タグ付き PR を有する組み換え感染性 HIV クローン pNL-PR<sub>WT</sub><sup>CFP</sup>, pNL-PR<sub>WT</sub><sup>YFP</sup> plasmids を作成し, ある蛍光分子の他分子への励起エネルギーの移動する現象で, 細胞内で起こる蛋白質間の相互作用や分子レベルでの事象を検出する手段となりうる fluorescence resonance energy transfer (FRET) の系を用いて PR dimerization を検出する系を確立した。

【結果】HIV PR dimerization に重要とされる PR の活性中心部位, N-, C-末端の種々のアミノ酸 (Leu-5, Thr-26, Asp-29, Arg-87 等) 置換を有する CFP/YFP タグ付き組み換え感染性 HIV クローンを作成, FRET-HIV 発現系を用いてこれらのアミノ酸置換が PR dimerization を阻害することを明らかにした。更に, この FRET-HIV PR 発現系を用いて, PR dimerization を阻害する一群の新規低分子化合物 (PR dimerization inhibitors; PDIs) を同定, 我々が開発, 2006 年に FDA に認可された多剤耐性 HIV に対して高い活性を発揮する新規のプロテアーゼ阻害剤 darunavir が成熟 PR 活性の阻害効果のみならず, PR 前駆体が成熟するために必須の過程である二量体化をも阻止するというところを見いだした。

【結論】今回の結果は, HIV PR dimerization 形成ダイナミクスに対する新たな知見を与え, HIV PR dimerization を阻害する新規化合物のデザイン, 開発に寄与するものと考えた。

(非学会員共同研究者: Arun K. Ghosh; Purdue University)

#### 067. Bis-tetrahydrofuranylurethane (bis-THF) 構造を有する新規の HIV プロテアーゼ阻害剤 (PI), GRL-98065 の開発と耐性機序の解析

熊本大学大学院医学薬学研究部血液内科学感染免疫診療部

天野 将之, 関 康博, 満屋 裕明

【目的】耐性変異株に有効でかつ耐性獲得に抵抗する抗 HIV 剤の開発が急務となっている。我々は bis-THF 構造を有する新規の PI, GRL-98065 を同定, 抗 HIV 活性を検討した。

【方法】抗 HIV 剤の活性検討は MT2 を用いた MTT assay と PBMC, MT4 を用いた p24 assay で行った。併せて 065 と HIV プロテアーゼ (PR) との相互作用について結晶構造解析を行った。

【結果】MTT assay で, 065 は野生型 HIV-1 に対し強力な活性を発揮 (IC<sub>50</sub>: ~0.5nM), 細胞毒性は軽度で (CC<sub>50</sub>: 35.7μM), SI (CC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>) は 71,400 であった。2 種類の HIV-2 株に対し良好な活性を示した (IC<sub>50</sub>: ~5nM)。MT4/p24 assay で, 既存の PIs (SQV, RTV, IDV, NFV, ATV, LPV) に高度耐性変異株に対しても強い活性を示した (IC<sub>50</sub>: 1.5~7.5nM)。他方, PBMC/p24 assay では複数の多剤耐性臨床分離株に対して, 強力な抗 HIV 活性を示し (IC<sub>50</sub>: 2~6nM), 種々の subtype の HIV-1 に対しても同様に高い活性 (IC<sub>50</sub>: 0.2~0.5nM) を示した。試験管内での 065 耐性誘導において, 50% 前後のクローンで PR 領域に特徴的な A28S 変異を認め, 野生型 PR subunit と A28S 変異 PR subunit 同士が heterodimer を形成することで, PR の酵素活性を維持しつつ薬剤に対する耐性を獲得する機序が考えられた。また試験管内誘導 065 耐性 HIV-1 は, 複数の既存 PIs に対して感受性を維持していた。bis-THF 構造が PR 活性中心部位 (Asp29, Asp30) の主鎖と強固に結合し, 対側の benzodioxole 構造が PR flap 部位の Gly48 と相互作用することが結晶構造解析で判明, この事が広いスペクトラムの HIV 変異株に対する 065 の高い活性に関連していると解された。

【結論】065 では bis-THF 構造が PR 活性中心部位へと結合, 更に benzodioxole 構造が flap 部位に作用して薬剤の結合を安定化することで, 多剤耐性変異株を含めた広いスペクトラムの抗 HIV 活性を発揮すると考えられ, 薬剤耐性 HIV 感染例の有望な治療薬となる可能性が示唆された。

(非学会員共同研究者: Arun K. Ghosh)

#### 068. 名古屋地区における M46I 変異を保有するプロテアーゼ阻害剤耐性 HIV-1 の出現, 伝播, 遺伝子特性

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

伊部 史朗, 服部 純子, 藤崎誠一郎

伊藤 和代, 横幕 能行, 間宮 均人

金田 次弘

【目的】治療中症例と未治療症例におけるプロテアーゼ阻害剤耐性 HIV-1 の出現傾向を把握することを目的とした。また, 治療中症例に出現した耐性ウイルスが未治療症例に伝播したかを検討した。

【方法】1997 年 5 月から 2007 年 10 月の期間に当院を受診した治療中患者 127 症例 (246 検体) と未治療患者 545 症

例 (590 検体) を対象とした。HIV-1 薬剤耐性遺伝子型検査で検出した薬剤耐性アミノ酸変異の推移を把握すると共に、塩基配列を用いて系統樹解析を行った。

【結果】治療中症例においては D30N 変異が最も多く、13 例に検出された。次いで、L90M 変異が 12 例、M46I/L 変異が 6 例に検出された。一方、未治療症例においては D30N 変異は検出されず、L90M 変異も 3 例にしか検出されなかった。これに対し、M46I/L 変異は 21 例と最も多く検出された。系統樹解析の結果、19 例の未治療患者に検出された M46I 変異保有ウイルスがクラスターを形成した。未治療患者に検出された残り 2 例の M46I/L 変異保有ウイルスは、それぞれ系統樹上の異なる場所に分散した。治療中患者から検出された 6 例の M46I/L 変異保有ウイルスは系統樹上に分散しており、未治療患者に伝播した M46I/L 変異保有ウイルスの起源と疑われるウイルスを突き止めることはできなかった。

【結論】治療中患者で高頻度に検出された薬剤耐性アミノ酸変異が、必ずしも未治療患者で高頻度に検出される訳ではなかった。おそらく複製能の大きな低下を余儀なくされた耐性ウイルスは薬剤非存在下では増殖が困難になったものと思われる。系統樹解析の結果、未治療患者に特定のクラスターを形成する M46I 変異保有ウイルス群の存在が明らかになった。しかし、治療中患者に出現した薬剤耐性ウイルスが伝播したという確証は得られなかった。

#### 069. 名古屋地区における K103N 変異を有する薬剤耐性 HIV-1 の出現、伝播、遺伝子特性

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

服部 純子, 伊部 史朗, 藤崎誠一郎  
伊藤 和代, 横幕 能行, 間宮 均人  
金田 次弘

【目的】薬剤耐性アミノ酸変異, K103N, G190S/A, Y181C/I などが NNRTI 治療 HIV-1 感染症例で主として出現したことを我々は既に報告した。今回、これらの治療失敗症例に出現した薬剤耐性アミノ酸変異が未治療症例に伝播されるのかを明らかにすることを目的とした。特に、K103N 変異保有 HIV-1 に関して重点的に研究を行った。

【検査対象及び方法】1997 年 5 月から 2007 年 10 月までに当院を受診し、薬剤耐性検査を実施した HAART 治療中患者 127 症例 (246 検体) より NNRTI 投与患者を抽出した。また、未治療患者 545 症例 (590 検体) も対象とした。薬剤耐性検査により得られた塩基配列を用いて系統樹解析を行い、治療失敗症例に出現した薬剤耐性アミノ酸変異保有 HIV-1 が未治療患者へと伝播したかも検討した。

【結果】K103N 変異保有 HIV-1 は治療中症例 13 例と未治療症例 7 例に検出された。系統樹解析により 1 例の治療中症例に検出された HIV-1 が未治療症例 5 例の起源ウイルスと判明した。このウイルスの特徴は、p24 領域内の H87Q 変異の存在と p6 gag 領域 PTAPP 上流の “SRPE”, “PRPE” のインサージョンの存在であった。

【結論】治療失敗例で高頻度に検出された薬剤耐性アミノ酸変異が必ずしも未治療患者で高頻度に検出される訳ではなかった。おそらく複製能の大きな低下を余儀なくされた耐性 HIV-1 は薬剤非存在下では増殖が困難になったものと思われる。即ち、K103N 変異は NNRTI 治療失敗症例で最も出現しやすいアミノ酸変異であると同時に、複製能に大きな低下をもたらさない、未治療患者への伝播が容易なアミノ酸変異であると思われた。更に、p24 領域内の H87Q 変異や p6 gag のインサージョン変異により、このウイルスの未治療患者への伝播が容易になったとも考えられる。

#### 070. M1 型 *Streptococcus pyogenes* の増殖に及ぼす *Streptococcus salivarius* の効果と SIC タンパク質の関与 名古屋市立大学医学部細菌学<sup>1)</sup>, 名古屋大学医学部細菌学<sup>2)</sup>

南 正明<sup>1)</sup> 太田美智男<sup>2)</sup> 長谷川忠男<sup>1)</sup>

【目的】*S. pyogenes* による感染症発症の一端として常在細菌の関与に着目した。咽頭常在菌 *S. salivarius* は他の連鎖球菌に抑制効果があると報告があり、一方 M1 型 *S. pyogenes* は抗菌ペプチドに対する SIC 蛋白質を有することが知られている。本研究では *S. salivarius* の菌体外産生因子と SIC 蛋白質を産生する M1 型 *S. pyogenes* との関係について検討した。

【方法】菌株は SIC 蛋白質陽性の M1 型 *S. pyogenes* SF370, 1529, GT01, MDMH 株、そしてこれらの菌株から相同組み換えにより得られた、SIC 蛋白質欠損株を使用した。また *S. salivarius* は JCM5707 株を使用した。抑制効果試験は Tagg らの BLIS テストに準じて行った。

【結果】*S. salivarius* JCM5707 は、検討した *S. pyogenes* 全ての株に対して増殖抑制効果を示した。また JCM5707 による *S. pyogenes* 野生株と SIC 蛋白質欠損株との比較では、SIC 蛋白質欠損株で有意に抑制効果が増強した。

【考察】今回の検討で、咽頭常在細菌 *S. salivarius* の産生因子が *S. pyogenes* の増殖に関して抑制効果を有しており、さらにこの因子に対して M1 型 *S. pyogenes* に特徴的な SIC 蛋白質が阻害効果を示すことが示唆された。今後この *S. salivarius* の産生因子の同定や、SIC 蛋白質の作用機序についての更なる検討が必要であると考えられる。

#### 071. 反復する A 群溶連菌感染症の小児から検出された A 群溶連菌の性状

旭川厚生病院小児科<sup>1)</sup>, 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室<sup>2)</sup>

坂田 宏<sup>1)</sup> 輪島 丈明<sup>2)</sup> 生方 公子<sup>2)</sup>

【目的】A 群溶連菌感染を反復した小児において、初回と反復した時の A 群溶連菌の性状を比較した。

【対象と方法】2006 年 6 月～2007 年 3 月に旭川市内の小児科 12 施設を受診し、咽頭培養から A 群溶連菌を検出し、A 群溶連菌感染症と診断された小児 350 名を対象とした。その中で、A 群溶連菌感染症を反復した小児が 11 名 (反復例) 含まれていた。これらの小児から初回および反

復時に検出された A 群溶連菌について T 血清型, PCR 法による *emm* 型別, PFGE を検討した。

【成績】反復例の年齢は 4 歳から 11 歳までで, 6 歳が 5 名と最も多く, この年齢の 9.1% が反復例であった。男女比は 9:2 であり, 非反復例では 177:162 で, 反復例で男児が多かった。反復例で初回時に検出された株で, 血清型は 12 型 6 株, 1 型 2 株, 4 型・28 型・型別不能それぞれ 1 株であった。*emm* 型では 12 型 6 株, 1 型 2 株, 4 型・28 型・102 型それぞれ 1 株であった。11 名中 5 名は初回と 2 回目の株が T 血清型, *emm* 型, PFGE いずれも同一であった。血清型, *emm* 型は 12 型 3 株, 1・28 型がそれぞれ 1 株であった。この 5 名は初回と 2 回目の間隔 29~58 日間, 血清型などが異なっていた 6 名のうち 2 名は 19 日と 32 日であったが, 4 名は 79 日~221 日間とかなり間隔があいていた。

【考案】反復例 11 名中 5 名は同一菌株であり, 6 名が異なっていた。同一であった 5 名は初回感染から 8 週以内に発症しており, 保菌者化した後に再燃, 異なっていた 6 名は初回感染から 8 週以上経過していることが多く, あらたに再感染と考えられた。血清型, *emm* 型で再燃あるいは再感染が多い特異的な型は認めなかった。

#### 072. 子宮内膜細胞診後に GAS 感染による骨盤腹膜炎を認めるも, 適切な抗生剤投与にて外来管理で完治しえた 1 症例

赤穂市民病院産婦人科

東田 太郎

症例は 62 歳女性。平成〇年 8 月 6 日水様性帯下を主訴に来院した。内診所見は, 膣内は少量の白色帯下のみで異常なし。子宮腫大無く可動性良好で付属器も触知せず。超音波所見では子宮体部に液体貯留無し。子宮頸部の頸管腺肥大(所謂悪性腺腫)もなし。付属器の腫大もなかった。綿棒で子宮膣部細胞診。エンドサイトにて子宮内膜細胞診を施行した。採取操作は円滑に行い採取後の下腹部痛も特に無かった。クラミジア検査を同時に施行するも陰性だった。診察翌日 8 月 7 日, 黄色の帯下と下腹部痛そして 38.8℃ の発熱を主訴に来院した。膣内には琥珀色の膿汁様の帯下を認め, 昨日にはなかった子宮の可動時痛を明らかに認めた。子宮内膜は超音波で不明瞭。エンドサイトにて子宮内腔から膿汁を排出し, 細菌培養検査に提出し GAS (A 群溶連菌) 3+ を認めた。また同日の血液検査では WBC 34,900, CRP 3.41 と骨盤内感染を疑い, 同日より IPM/CS (チエナム) 0.5g/日, CLDM (ダラシン 600mg/日) を外来にて連日投与開始した。投与開始 4 日目 (8 月 10 日) には症状は発熱を含めすべて軽快し, 血液検査も WBC 6,000, CRP 1.47, 同日の膣分泌物細菌検査は陰性となった。その時点で抗生剤を終了した。投与開始 10 日目 (8 月 16 日) 血液検査は WBC 5,800, CRP 0.07 と正常値になり, 再度の膣分泌物細菌検査でも陰性だった。結語: GAS は一般的に重症化するので入院加療を必要とするケースが多いと思われるが, 今回の抗生剤の組み合わせ投与では外

来での経過観察による治療が可能であった。

#### 073. 化膿性仙腸関節炎を伴った劇症型溶血性レンサ球菌感染症の 1 例

済生会横浜市東部病院こどもセンター

小松 陽樹, 十河 剛  
乾 あやの, 藤澤 知雄

仙腸関節炎は稀な疾患であり, 起因菌として本邦では溶連菌の報告はほとんどない。劇症型溶連菌感染症 (STSS) と考えられた化膿性仙腸関節炎を経験した。

【症例】12 歳男児

【主訴】発熱, 右下肢の疼痛, 不穏

【現病歴】7 月 15-16 日頃に咽頭痛と発熱があったが自然に軽快した。7 月 20 日より発熱と左下肢痛が出現した。翌日も発熱が持続し, 意味不明の言葉を話すようになったため救急車で来院した。

【入院時現症】体温 40.1℃, 血圧 112/60, 痛みを強く訴え, 会話はときどき成り立つが, 意味不明の言葉を発し, 著しく興奮した状態であった。下肢はどこをさわっても激しく痛がったが, 特に左大腿後面から臀部にかけて疼痛あり。同部位の皮膚に発赤や熱感はなし。

【入院時検査所見】WBC 161,100 $\mu$ /mL (N 90.6% L 5.5%) CRP 22.0mg/dL 咽頭培養と血液培養: A 群  $\beta$ -Streptococcus (+)

【入院後経過】化膿性股関節炎や仙腸関節炎などを疑ってカルペニンの投与を開始した。骨盤部 CT にて左仙腸関節炎が疑われ, MRI を施行したところ, T2 強調画像で仙腸関節と骨盤内組織に高信号領域がみられ, 左仙腸関節炎, 左骨盤壁蜂窩織炎と診断した。入院 3 日目から解熱傾向がみられ, 感受性試験から, 入院 5 日目に抗生剤をカルペニンからピクシリンへと変更した。症状は次第に軽快傾向となり 8 月 22 日に退院した。

【考察】感染症法による STSS 診断基準ではショック症状が届け出に必要な臨床症状となっており, CDC の診断基準でも血圧が明確に数字で示されている。本例では明らかな血圧低下はみられなかったが, 来院時の状態を early septic shock (warm shock: hyperdynamic state) と考えて診断し, 保健所への届け出を行った。さらに, 本例では来院時に不穏な状態が強く, 乱暴かつ好戦的な態度が目立った。“confusion” “combativness” は STSS の特徴的な臨床症状の 1 つであり, 本例のこのような症状も STSS を強く示唆するものと考えられた。

#### 074. *Streptococcus mitis* 由来ヒト血小板凝集因子 (Sm-hPAF) と Cytolytic pore-forming bacterial toxins に関する研究

メデカジャパン・ラボ総合研<sup>1)</sup>, 日本医科大微生物免疫<sup>2)</sup>

大国 壽士<sup>1)</sup> 留目 優子<sup>2)</sup>

大塚 広樹<sup>1)</sup> 高橋 秀実<sup>2)</sup>

【目的】これ迄に川崎病患児の口腔内より分離した *S. mitis* の産生する Sm-hPAF の組換え体 (rSm-hPAF) を作成し,

その性状につき検討してきた。本因子は血小板凝集活性と同時に溶血作用を持ち、アミノ酸配列の上で他の溶血毒と30-50%程度の相同性を示した。今回はrSm-hPAFの刺激による血小板からのLDH並びにPGE<sub>2</sub>の遊離、電子顕微鏡による形態学的性状につき検討し、併せてSLOをはじめとする他の溶血毒の血小板に対する作用についても検討したので報告する。

【方法】一定濃度のrSm-hPAFを血小板浮遊血漿（PRP）に添加し凝集鏡によりその凝集を観察すると共に、rSm-hPAFで刺激後、その遠心上清のLDHとPGE<sub>2</sub>を測定した。電顕試料は刺激後、血小板を固定、包埋し、超薄切片を作成し、観察した。また、SLOをはじめ他の溶血毒の血小板に対する作用も検討した。

【成績と結論】血小板からのPGE<sub>2</sub>の放出は対照群で23pg/ml、Sm-hPAFの刺激で2,400pg/mLを示す一方、LDHの遊離は陽性対照群を100%としたとき、Sm-hPAFは19.5%であった。このことは血小板がこの因子により溶解されていないことを示している。電子顕微鏡所見でも刺激された血小板は互いに凝集し、多くの偽足が観察され、electron denseな顆粒の消失が認められ、血小板の破壊像は観察されなかった。他の溶血毒-pneumolysin, intermedilysin, perfringolysin-Oなどにも血小板凝集活性が認められたことが注目された。

（非学会員共同研究者：徳島大；長宗秀明）

#### 075. 新生児GBS敗血症/髄膜炎発症株と非発症株における血清型別と薬剤感受性試験の比較検討

愛知医科大学看護学部<sup>1</sup>、名古屋市立大学大学院看護学研究科<sup>2</sup>、名古屋市立大学病院中央臨床検査部<sup>3</sup>、獨協医科大学病院感染総合対策部<sup>4</sup>、同医療安全管理部<sup>5</sup>、千葉県こども病院検査部検査科<sup>6</sup>、新潟県厚生農業共同組合連合会刈羽郡総合病院<sup>7</sup>

脇本 寛子<sup>1,2</sup> 脇本 幸夫<sup>3</sup> 矢野 久子<sup>2</sup>  
吉田 敦<sup>4</sup> 奥住 捷子<sup>5</sup> 佐藤 洋子<sup>6</sup>  
澤田 恭子<sup>6</sup> 土井まつ子<sup>1</sup> 宮川 創平<sup>7</sup>  
溝上 雅史<sup>3</sup>

【目的】Group B *Streptococcus*（以下GBS）により新生児が敗血症や髄膜炎を発症すると重篤になることが多く予防が重要である。米国CDCはGBS保菌妊婦に対してPenicillin系抗菌薬の予防投与を推奨しているが、Penicillin耐性GBS株や低感受性傾向の報告がある。そこで、新生児GBS感染症発症株と非発症株における血清型別と薬剤感受性の比較検討を行った。

【対象と方法】1999年～2007年10月に5施設でGBSと同等された、新生児GBS感染症発症18株（以下発症株）、新生児保菌15株（以下非発症株）、妊婦保菌140株を対象とした。血清型別はB群溶血レンサ球菌型別免疫血清「生研」（デンカ生研）を用いた。薬剤感受性は、MicroScan MICroFAST 3J（DADE BEHRING）を用い、PCG、ABPC、SBT/ABPC、CTX、EM、CAM、CLDM、TC、

CP、VCM、CFPM、CZOP、LVFX、MEPMに対してMIC値を測定した。

【結果】血清型別は、発症株はIb型5株、Ia、III型各4株、非発症株はIb型4株、VI型3株、II型、III型、VIII型各2株、妊婦保菌株はVI型40株、VIII型22株、Ib型18株であった。薬剤感受性は、発症株と非発症株共にPCG $\leq$ 0.03～0.06（ $\mu$ g/mL）、ABPC $\leq$ 0.06～0.12（ $\mu$ g/mL）であった。EM耐性13株（発症1株、非発症2株、妊婦保菌10株）、CLDM耐性2株（非発症、妊婦保菌各1株）であった。

【考察】薬剤感受性試験では、Penicillin系の感受性は良好であり、分娩時に適切に抗菌薬を予防投与することは新生児GBS感染症予防に繋がると考えられた。ペニシリンアレルギーの代替薬として推奨されているEM、CLDMは耐性株があり投与時は感受性の動向に注意が必要と考えられた。

（非学会員共同研究者：千葉県こども病院新生児未熟児科；相澤まどか、名古屋市立大学病院分娩生育先端医療センター；鈴木悟、名古屋市立大学医学研究科新生児・小児医学；戸莉創）

本研究は名市大特別研究奨励費の助成を受けた。

#### 076. 当院における成人B群溶血性レンサ球菌菌血症の検討

トヨタ記念病院感染症科<sup>1</sup>、同 統合診療科<sup>2</sup>、同呼吸器科<sup>3</sup>

川端 厚<sup>1</sup> 朝枝由紀子<sup>2</sup>  
杉本 賢文<sup>2</sup> 杉野 安輝<sup>3</sup>

【背景と目的】B群溶血性レンサ球菌（以下GBS）はこれまで新生児敗血症・髄膜炎の起炎菌として重要視されてきたが、近年成人症例が増加している。そこで当院におけるGBS感染症の実態を明らかにするため血液培養でGBSが検出された症例につき検討した。

【方法】2004年4月から2007年11月までの期間で血液培養陽性率は16%でGBSが検出されたのは陽性検体の1.2%にあたる12例であった。うち小児は新生児敗血症の1例のみだった。成人患者症例11例について背景、感染巣、臨床経過、抗菌薬感受性などを電子カルテを用いて調査した。

【結果】11例中3例（27%）は血液培養で同時に他の菌（*Proteus mirabilis*, MRSA, *Enterococcus faecalis*）が検出されており、これらの菌の方が病態へより強く関与していた。GBS単独の8例は男性5例、女性3例で年齢は34～85歳（平均61歳）。7例が市中感染で基礎疾患として糖尿病、非代償性肝硬変などが見られたが、4例には特に基礎疾患は無かった。臨床診断は椎体炎2、肺炎1、髄膜炎1、褥創感染1で、残りの3例はfocus不明だったが、全員男性でいずれも強い腰痛を訴えていた。混合感染例では3株すべて、GBS単独菌血症では2株がlevofloxacin耐性であった。GBS感染症による死亡は無かった。

【考察と結語】今やGBS菌血症は小児よりも成人の疾患で

ある。混合菌血症の症例はGBS以外の細菌がより病態に関与することが多く、GBS単独の症例とは区別して考える必要がある。GBS単独菌血症はほとんどが市中感染で、基礎疾患の無いものにも発症しうる。focus不明の3例には共通点が多く、自覚症状からは画像診断で特定できない椎体炎であった可能性も考えられた。またlevofloxacin耐性の増加が懸念されており今後も注目していく必要がある。

#### 077. 当院における *Streptococcus equisimilis* の動向について—血液培養結果を中心に—

沖縄県立中部病院内科<sup>1)</sup>, 同 臨床検査部細菌検査室<sup>2)</sup>

椎木 創一<sup>1)</sup> 遠藤 和郎<sup>1)</sup> 八幡 照幸<sup>2)</sup>

【背景】当院は救命救急センターを擁する病床数550床の急性期地域基幹病院である。年間約12,000セットの血液培養検査を施行し、検出菌株数は1,200株前後。その中で増加しつつあるように見える *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (*S. equisimilis*) に注目した。

【目的】*S. equisimilis* による菌血症症例の臨床像を解析する。

【方法】2000年～2006年に当院の血液培養検査にて *S. equisimilis* が検出された55名の患者のうち、コンタミネーションを疑う2名を除く53名について、診療録を元に調査を行った。当院細菌検査室では形態と生化学的性状で抽出したG群連鎖球菌について同定キットを用いて *S. equisimilis* を検出している。

【結果】血液培養から検出された全8181株のうち11%を *Streptococcus* spp. が占めた。肺炎球菌(35%)、B群連鎖球菌(18%)、*S. equisimilis* (9%) と続き、*S. equisimilis* の検出数は年々増加している。*S. equisimilis* 菌血症を発症した患者の平均年齢は77歳で女性に多い。ほとんどが院外発症患者であり、64%が蜂窩織炎(下腿が多い)、次いで感染巣が不明な敗血症(19%)であった。基礎疾患として糖尿病(28%)や脳血管障害(25%)が多く、担瘤、大腿骨頸部骨折がそれに続いた。

【考察】G群連鎖球菌から *S. equisimilis* が確実に抽出されるようになったことが、検出数増加の一因であると考えられる。高齢者、基礎疾患を持つ患者の下腿蜂窩織炎において *S. equisimilis* が菌血症を起こすことが多かった。患者の重症度に関わらず血液培養陽性となることがあり、蜂窩織炎でも血液培養を積極的に採取する意義を感じている。

#### 078. *Legionella pneumophila* Philadelphia 1株のグルコース代謝変異株の病原性について

九州大学大学院細菌学分野<sup>1)</sup>, 同 胸部疾患研究施設<sup>2)</sup>

原田 英治<sup>1)2)</sup> 猪島 一期<sup>2)</sup>

中西 洋一<sup>2)</sup> 吉田 真一<sup>1)</sup>

【目的】*L. pneumophila* はグルコースを利用しないとされているが、グルコース代謝の報告は過去に少数ながらあり、Entner-Doudoroff (ED) 経路の重要性が指摘されて

いる。我々も本菌によるグルコースの消費を確認したが、今回はグルコース代謝が細胞内増殖に与える影響について、ED経路の遺伝子ノックアウト(KO)株を用いて検討した。

【方法】*Legionella pneumophila* Philadelphia 1株から、ED経路の酵素の一つである phosphogluconate dehydratase (PGD) KO株 (polar effectにより glucokinase 活性も欠損) を作成し、親株と以下の各項について比較した。1) 0.2% グルコース加BYE液体培地における増殖と培地中のグルコース濃度の変化、2) グルコースの取り込みとリン酸化に関わる phosphotransferase system と glucokinase の活性測定、3) <sup>14</sup>C グルコース加培地から酸不溶性画分への放射活性の取り込み、4) ヒト肺胞上皮由来 A549細胞、J774.1細胞、*Acanthamoeba culbertsoni* 内での細胞内増殖。

【結果と考察】Philadelphia 1株のグルコースの取り込みとリン酸化は、phosphotransferase system でなく glucokinase の関与によって行われていることが示唆された。一方、PGD KO株はグルコースの消費と放射活性の取り込みは認めなかったが、培地中での増殖に親株との差はみられなかった。しかしながら、A549細胞、J774.1細胞、*A. culbertsoni* 内での細胞内増殖はKO株で低下していた。以上より、グルコースの取り込みとED経路を阻害することで細胞内増殖が低下することが示され、本菌の細胞内増殖にグルコース代謝が関与していることが示唆された。

(非学会員共同研究者：中山宏明)

#### 079. Q熱起因菌日本分離株の特異抗原遺伝子のクローニングと解析

北里研究所・生物製剤研究所<sup>1)</sup>, 岐阜大学応用生物科学部<sup>2)</sup>, 天使大学<sup>3)</sup>

小宮 智義<sup>1)</sup> 鈴木 知晴<sup>1)</sup> 鳥庭 弘子<sup>1)</sup>

福士 秀人<sup>2)</sup> 平井 克哉<sup>3)</sup>

【緒言】ヒトのQ熱は、偏性細胞内寄生菌 *Coxiella burnetii* によって起こる人獣共通感染症で、特徴的な臨床症状がないため、血清学および病原学的に確定診断されている。我々は昨年の本学会で、日本分離株にのみ特異的反応する血清の存在を明らかにし、我が国にも抗原性の異なる本菌の可能性を報告した。そこで、今回、より特異的なQ熱の診断を確立する目的で *C. burnetii* 日本分離株の主要抗原の探索を行い、同定した特異抗原について報告する。

【材料と方法】*C. burnetii* 日本分離株406株から抽出したゲノムDNAをλ-ZAP vectorに組み込み、挿入DNA sizeが平均約2kbpのゲノムライブラリーを作製した。これを *in vivo* excisionにより pBK-CMV phagemid に変換し、ウサギ免疫血清によるスクリーニングを行った。得られた陽性クローンの塩基配列を解析し、BLAST検索により発現タンパク質を特定した。また、同血清を用いて、クローン含有大腸菌体のウェスタンブロットによる解析を行った。

【結果および考察】約5,000クローンをスクリーニングに供し、22個の陽性クローンを得た。このうち、ウェスタンブロットで約12kDaのバンドが検出され、約2kbpの

DNA が挿入されているクローンについて、この全塩基配列を決定し、予想される遺伝子を発現ベクターにリクローニングした。これらのクローン含有大腸菌体に対して行ったウェスタンブロットの結果から、このタンパク質は ribosomal protein の 1 種である L7/L12 protein と推定された。また、患者保存血清を用いたウェスタンブロットにおいても、反応が認められた。我々は、日本分離株から初めて *C. burnetii* の主要特異抗原分子として L7/L12 protein を同定した。今回、得られた患者血清に反応するタンパク質は、より特異的な Q 熱血清診断の確立に有用であると考えられた。

#### 080. *Coxiella burnetii* 感染 (QFS) 患者の抑うつおよび自殺の傾向に関する研究

日本大学医学部臨床検査医学系臨床検査医学分野<sup>1)</sup>、同 医学部内科学系統合和漢医薬学分野<sup>2)</sup>、北里研究所生物製剤研究所<sup>3)</sup>、日本大学生物資源学部獣医公衆衛生学<sup>4)</sup>、同 医学部臨床検査医学系臨床検査医学分野<sup>5)</sup>

荒島 康友<sup>1)</sup> 矢久保修嗣<sup>2)</sup> 小宮 智義<sup>3)</sup>  
丸山 総一<sup>4)</sup> 熊坂 一成<sup>5)</sup>

【背景】本邦の自殺者は近年9年間に年間3万人を越し、国は2006年に『自殺対策基本法』を成立させ、「自殺総合対策大綱」を決定した。自殺の原因には“うつ病”が大きく介在すると考えられている。我々はQ熱の慢性型であるPost Q fever fatigue syndrome (QFS: *C. burnetii* の感染による微熱、倦怠感等の不定愁訴を呈す慢性型Q熱)の患者の診断・治療を行い報告<sup>1)</sup>してきた。この過程で、うつ病の関与が強く疑われた次の2症例を経験した。1) 都立病院精神科で典型的うつ病と診断し加療したが改善せず、後に当院でQFSの診断・治療後、改善した症例(当院初診直前に遺書を作成)、2) QFSの診断後、抗生剤と、抑うつ傾向を認め抗うつ薬を処方したところ、後日自殺した症例。

【目的】最終的に自殺対策に役立てるための基礎情報の一つとする目的で、QFS患者の抑うつの傾向に関する検討を行った。

【対象・方法】QFS患者15人(男性2人、女性13人)を対象に、日本版自己評価式抑うつ性尺度(SDS: Self-rating Depression Scale)により、抑うつ状態の程度、自殺の傾向について検討した。

【結果・結論】SDSが40点台の軽度抑うつ性は5例(33.3%)、中等度以上の抑うつ性は7例(46.7%)、計12人(80%)に抑うつ状態を認めた。また、死を考えたことが確認できた患者は6人(40%)であった。大塚等<sup>2)</sup>の報告による一般住民のSDSによる調査結果では、4,334人中40点以上は1,871人(43.2%)であり、我々の調査の数は少なかったものの、QFS患者では、抑うつ状態となる可能性が高いと思われた。以上より、今後、さらに本研究を進展させてゆくことが急務と考えられた。

【文献】1) Arashima Y, et al. Intern Med. 2004 Jan; 43

(1): 49-54. 2) 大塚耕太郎, 他: 精神神経学雑誌, 2007 特別, PageS162 (2007.05)

#### 081. *Coxiella burnetii* 感染による抑うつ状態から自殺した1例

日本大学医学部内科学系統合和漢医薬学分野<sup>1)</sup>、同 医学部臨床検査医学系臨床検査医学分野<sup>2)</sup>、同 生物資源科学部獣医公衆衛生学<sup>3)</sup>、北里研究所生物製剤研究所<sup>4)</sup>

矢久保修嗣<sup>1)</sup> 荒島 康友<sup>2)</sup> 熊坂 一成<sup>2)</sup>  
丸山 総一<sup>3)</sup> 小宮 智義<sup>4)</sup>

【はじめに】最近、*C. burnetii* 感染による慢性疲労症候群様の症状を呈する Post Q-fever fatigue syndrome (QFS) の存在が注目されている。QFSには、耐え難い疲労感ばかりでなく、睡眠障害、理性を失った怒り、集中力と精神力の欠如などの精神症状の存在が指摘されている。当院における症例にも抑うつ傾向を認めるものも多い。今回、我々は罹病期間もそれほど長くなく、かつ全身状態も重篤とは考えられなかったが、心理テストで抑うつ状態が推測され、自殺してしまった症例を経験したので報告する。

【症例呈示】症例: 53歳、男性主訴: 口腔の異常感、咽頭痛、現病歴: 来院4カ月前に飲食店で酔って犬とキスをし、犬の牙で自分の舌に傷がついた。翌日より、咽頭部の不快感や全身倦怠感が出現し、10日後には舌の痛みなども伴い、近くの耳鼻咽喉科を受診した。13日後、全身倦怠感のため近くの内科を受診し、血液検査では異常がないと言われた。1カ月後も咽頭痛は持続し、嘔声、咳嗽も伴った。2カ月後の健康診断でも異常がなかったが、体重減少(6kg/2カ月間)した。3カ月後には全身倦怠感のため、点滴を2回ほど行ったが仕事は継続していた。既往歴: 小児期に虫垂炎の手術。身体所見: 174cm, 58kg。血圧140-90mmHg, 脈拍70bpm, 右下腹部に手術痕, 他, 異常を認めず。リンパ節を触知せず。血液検査: *C. burnetii* のPCR-陰性, IgG×256, IgM×16他, 血液一般検査には異常所見はみられない。心理テスト(SDS): 61点治療経過: IgG高値よりQFSと診断し、ニューキノロン系抗生剤、漢方薬などを処方した。その10日後、再受診。睡眠障害などがあり抗うつ剤、睡眠導入剤を処方したが、その5日後に自宅で縊死したという連絡があった。

【結語】血液検査等からQFSと診断し、SDSで高値という抑うつ状態を疑わせる所見があり、自殺してしまった症例を経験した。QFSでは抑うつ状態や自殺予防という観点からも治療を行う必要も考えられた。

#### 082. *Bartonella henselae* 感染症診断における間接蛍光抗体法の抗原について一なぜVero細胞共生培養菌により感度が向上するか?—

山口大学大学院医学系研究科保健学専攻<sup>1)</sup>、山口大学<sup>2)</sup>

常岡 英弘<sup>1)</sup> 柳原 正志<sup>1)</sup>  
梅田 昭子<sup>1)</sup> 塚原 正人<sup>2)</sup>

【目的】*B. henselae* 感染症(猫ひっかき病: CSD)の診断

には間接蛍光抗体 (IFA) 法による血清 *B. henselae* 抗体価測定法が有用である。本法は IgG 抗体価測定の感度向上のために抗原には Vero 細胞との共生培養 *B. henselae* が使用されている。しかし本細胞を使用することがなぜ感度上昇につながるのか未だ明らかでない。この点を明白にすることは新たな高感度な血清学的診断法の開発に繋がるものと考えられる。そこで種々の培養条件下で培養した *B. henselae* 抗原を使用し、その抗原性について検討した。

【方法】以下の 1) ~4) の各種抗原を作成し、CSD 患者血清を用いて IFA 法を行った。1) チョコレート寒天培地に発育した *B. henselae* で作成した抗原 (寒天単独菌)、2) Vero 細胞、HeLa 細胞および A549 細胞と共生培養した各抗原 (共生菌)、3) Vero 細胞と同培養液内で液体成分のみの通過が可能な条件下で培養した抗原 (隔離菌)、4) 液体培地のみで培養した抗原 (液体単独菌)。

【成績】各種細胞による共生菌ではいずれの細胞においても同様な抗体価が得られ、細胞の種類による差は認めなかった。また隔離菌と液体単独菌の場合も共生菌と同様な抗体価を示し、寒天単独菌とは明らかに異なった高い抗体価を示した。SDS ゲル電気泳動によるこれら菌体の抗原蛋白解析ではいずれも差は認めなかった。しかし LPS 解析では隔離菌・液体単独菌・共生菌はいずれも寒天単独菌と比べ、著しい側鎖の縮小がみられた。

【結論】*B. henselae* を液体培地で培養することにより *B. henselae* の LPS 側鎖が縮小し、それに伴い、*B. henselae* 抗体との反応性がより高まることが示唆された。Vero 細胞共生培養菌による感度向上は必ずしも Vero 細胞による特異的な作用ではない。

### 083. 当院における小児の市中尿路感染症 (CA-UTI) の入院例についての検討

独立行政法人国立病院機構東京医療センター小児科<sup>1)</sup>、同 研究検査科<sup>2)</sup>

松原 啓太<sup>1)</sup> 朝貝 省史<sup>1)</sup> 岡田 隆文<sup>1)</sup>  
松島 崇浩<sup>1)</sup> 込山 修<sup>1)</sup> 岩田 敏<sup>1)</sup>  
荘司 路<sup>2)</sup>

【目的】当施設における CA-UTI 症例の特徴、及びセフェム系薬の低用量投与による再発予防法の有用性について明らかにする。

【対象及び方法】1999 年 9 月から 2008 年 3 月に国立病院機構東京医療センター小児科に入院した CA-UTI の 70 例を対象とした。症例の背景因子、検査所見、VUR の有無、予防内服の有効性について後方視的に検討した。

【結果】男児が 52 例、女児が 18 例であり生後 5 カ月以下の男児が多数を占めた。また平均罹患年齢は男児が 0.9 歳、女児が 3.5 歳で有意差を認めた。起因为 *Escherichia coli* 単独感染が 47 例 (67.1%) と最多で、混合感染も併せると 53 例 (75.7%) であった。単純性尿路感染では *E. coli* の割合が 88.4%、複雑性では 57.9% で両者間に有意差を認めた。62 例に VCUG を実施し 19 例 (30.6%) に VUR を認め、特に生後 5 カ月以下の男児に多かった。IVP や腎

エコーは VUR 陽性群の約半数にしか所見が得られず、VUR 診断に対する有用性は低いと考えた。初診時の白血球数、CRP 値、発症から初診時までの日数や初診時の体温、白血球尿の程度と VUR 所見には相関性はなく、初診時の所見で VUR の有無を予測することはできなかった。また当科で実施しているセフェム系薬の低用量予防投与は単純性で 51/52 例 (98.1%)、複雑性でも 8/11 例 (72.7%) と十分な結果が得られた。

【結語】①男児が 74.3% を占め、また生後 6 か月未満が 64.3% と多数を占めた。②起因为 *E. coli* が多いものの、単純性及び複雑性尿路感染で有意な差を認めた。③VCUG を実施した症例の 30.6% に VUR を認めた。④VUR の有無や重症度と臨床症状や検査所見の間に有意な相関性は見られなかった。⑤VCUG は IVP や腎 US と比較し有用な検査であった。⑥セフェム系薬の低用量投与は UTI の再発予防に有用であった。

### 084. 内科での入院患者における市中尿路感染症についての検討

独立行政法人国立病院機構東京医療センター内科<sup>1)</sup>、同 研究検査科微生物室検査室<sup>2)</sup>

保阪由美子<sup>1)</sup> 青木 泰子<sup>1)</sup> 鈴木 亮<sup>1)</sup>  
鄭 東孝<sup>1)</sup> 荘司 路<sup>2)</sup>

【背景】市中尿路感染症は内科の日常診療にて頻度の高い疾患であるが、一部が菌血症を起こしてショックなどの重篤な病態に至る。今回当院内科に入院を要した市中尿路感染症症例について、背景などを検討し院内における適切な抗菌薬使用について考察した。

【対象】2006 年 4 月から 2007 年 3 月までに当院内科系各科に市中尿路感染症にて入院した 89 例。

【方法】年齢、性別、基礎疾患、経過中の最高 WBC、及び CRP、起因为菌 (尿培養、血液培養)、使用抗菌薬、カテーテル留置の有無、予後等について retrospective に検討を行った。

【結果】患者内訳は女性 60 例、男性 29 例であり、70 歳以上は 74% (66 例) を占めた。基礎疾患を 73 例 (80%) に認め、その内尿路通過障害が明らかだったのは 13 例、残りの症例では約 4 分の 1 が脳神経疾患、それ以外は糖尿病、悪性疾患等であった。血液培養は 85 例にて施行され contamination を除くと 29 例で陽性、尿培養は 86 例で施行され 68 例にて陽性であった。起因为菌が同定された 69 例 (78%) の内訳は *Escherichia coli* が 48 例と 70% を占め内 LVFX 耐性株が 4 株 (1 株は ESBL 産生)、*Pseudomonas aeruginosa* が 6 例で内 1 株は LVFX 耐性、*Klebsiella oxytoca* が 5 例で内 2 株が ESBL 産生、*Klebsiella pneumoniae* が 4 例であった。尿培養陰性で血液培養陽性の症例を 4 例認めた。抗生剤はセフェム系が 60 例と 68% を占め、ペニシリン系、ペニシリン系がそれに続いた。予後は 4 例 (4%) が死の転帰を辿った。

【結語】内科に入院する市中尿路感染症患者は 70 歳以上が 7 割以上であり、基礎疾患を有する例は 8 割に及んだ。32%

に菌血症を認めたものの96%が治癒しており、適切な抗菌薬選択にて救命可能であったが、今後も耐性菌の動向にも注意すべきと考えられた。

#### 085. 赤色色素産生 *Serratia marcescens* 臨床株から出現した色素産生株の性状について

京都薬科大学生命薬科学系微生物・感染制御学分野

横田 好子, 奥田 潤, 後藤 直正

*S. marcescens* は prodigiosin という赤い色素を産生する株も存在するが、近年では色素産生株の分離頻度が減少しているといわれている。私どもは *S. marcescens* の色素産生株から色素非産生株（以下、非産生株と略す）が出現することを見出し、その性状を解析した。

-80℃で保存中の色素産生株を HI-agar 上に塗抹培養したところ赤色コロニーが優勢に発育している中に白いコロニー（非産生株）が発育している株が14株中3株にみられた。この赤色コロニーをカジトン培地に穿刺培養し白色コロニーの出現頻度を検討した結果、培養9日目まで4/14株から白いコロニーが出現し、2カ月経過後には10/14株にふえ、かつ出現頻度も増加した。色素産生株（親株）から出現した非産生株（各11株）の病原性を親株と比較した結果、以下の成績を得た。1. プロテアーゼ活性は色素産生株と非産生株間で顕著な差異が認められ、色素産生株は明らかに強い活性を示したのに対し非産生株は活性を示さないか、あるいは弱い活性であった。一方、脂質分解活性および DNA 活性は両タイプ間に差異はなく、共に強い活性を示した。運動性（0.5% 寒天加 LB 培地、30℃、24h 培養）は、色素産生株 10/11 株が Swarming と Swimming でシャーレいっぱいに遊走したのに対し非産生株 4/11 株は運動性一、残りの株は Swimming による遊走であった。ヒト新鮮血清 10% 中で 37℃、3h 反応による殺菌性は、非産生株は明らかに血清に殺菌されやすかった。2. prodigiosin 産生遺伝子群 (PigA, PigE, PigH, PigN) を PCR で検出した結果、非産生株も、また、非産生の臨床分離株 13 株もこれらの遺伝子を保有していた。これらの結果から、非産生株は生体内では殺菌されやすいことが推定されるが、一部の株は臨床分離株中に混入している可能性が示唆された。

（非学会員共同研究者：石川こず枝、上羽美穂、佐藤晴南）

#### 086. Nontypeable *Haemophilus influenzae* が産生するバイオフィームに対する各種抗生物質の効果に関する研究 久留米大学

後藤 憲志, 渡邊 浩

【目的】近年  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin (ABPC)-resistant (BLNAR) 株の増加に伴い、Nontypeable *H. influenzae* (NTHi) 感染症の難治化が問題となっている。我々は NTHi が産生したバイオフィームに対する各種抗生物質の効果について検討した。

【対象と方法】 $\beta$ -lactamase-negative ABPC-susceptible

(BLNAS) 株及び BLNAR 株を 48 時間培養後、ABPC, cefotaxime (CTX), erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), levofloxacin (LVFX), gatifloxacin (GFLX) を 0.1, 1, 10 MIC の濃度で加え、Microtiter biofilm assay を行った。また continuous flow cell chamber 内に BLNAR 株を 48 時間培養し、ABPC, CTX, EM, GFLX を 0.1, 1, 10 MIC の濃度で加え、生育菌数および confocal laser scanning microscopy によるバイオフィームの観察を行った。

【結果】Microtiter biofilm assay では BLNAR 株に対し、ABPC, CTX, EM, CAM では 10 MIC でもバイオフィームの抑制効果はみられなかったが、LVFX は 1 MIC 以上、GFLX は 0.1 MIC 以上で抑制効果がみられた。continuous flow cell chamber を用いた検討ではバイオフィームの性状には抗生物質間の違いはみられなかったが、GFLX は 1 MIC で優位な菌量の減少がみられ、10 MIC では菌の生育は認めなかった。

【結論】LVFX, GFLX は NTHi が産生するバイオフィームの中に浸透し、バイオフィーム内の菌を殺菌する効果が高いことが示唆された。

#### 087. 当院における *Haemophilus influenzae* type b による化膿性関節炎の検討

福岡大学医学部小児科

宮本 辰樹, 太田 栄治  
米倉 順孝, 田中 美紀

【はじめに】*H. influenzae* type b (Hib) による化膿性関節炎は、局所所見の出現前に上気道炎や中耳炎を先行することが多く、予後は比較的良好なことが特徴とされる。また、欧米ではかつて 2 歳未満の化膿性関節炎の起病菌の第一位が Hib であったものの、Hib ワクチン導入により激減している。

【対象と方法】2000 年 4 月から 2007 年 3 月までに当院で経験した Hib による化膿性関節炎 5 症例を対象として、後方視的な検討を行った。

【結果】5 例の発症年齢は生後 6 カ月から 1 歳 10 カ月で全例が 2 歳未満であり、性別は男児 2 例、女児 3 例であった。罹患関節は股関節が 3 例、膝関節が 2 例であった。初発症状は発熱が 3 例と最も多く、オムツ交換時の啼泣 1 例、不機嫌 1 例であった。関節液培養陽性例は 5 例中 3 例 (60%) で、血液培養陽性例が 4 例中 3 例 (75%) であった。また、中耳炎合併例はなく、髄膜炎合併は 1 例 (20%) のみであった。薬剤耐性に関しては、BLNAS 2 例、BLNAR 2 例、BLPACAR 1 例であり、ABPC 耐性株が 5 例中 3 例 (60%) を占めた。BLNAS の 1 例は、発症翌日に外科的処置を施行し、MEPM を投与したにもかかわらず、再発がみられ長期の骨 X 線所見の異常と下肢長差による歩行不安定を残した。

【考察】今回の検討において、Hib の ABPC 耐性株が 60% を占めていた。また、後遺症を残した 1 例 (20%) が BLNAS であったことから、Hib による化膿性関節炎は必ずしも予後良好であるとはいえない。以上より、今後の Hib ワク



チン導入による効果が期待される。

(非学会員共同研究者：廣瀬伸一)

#### 088. 鼠咬症原因菌 (*Streptobacillus moniliformis*) の検出方法の確立と、クマネズミ咬傷により鼠咬症が疑われた症例からの同定

国立感染症研究所獣医科学部<sup>1)</sup>、山梨大学医学部皮膚科<sup>2)</sup>、イカリ消毒(株)技術研究所<sup>3)</sup>

木村 昌伸<sup>1)</sup> 中込 大樹<sup>2)</sup> 谷川 力<sup>3)</sup>  
鈴木 道雄<sup>1)</sup> 今岡 浩一<sup>1)</sup> 山田 章雄<sup>1)</sup>

*S. moniliformis* は、グラム陰性、非運動性、多形性桿菌で、齧歯目、主にラット (*Rattus* sp.) の口腔に存在するとされる。*S. moniliformis* による鼠咬症は、世界中で発生しており、保菌ラットによる咬傷や搔傷、あるいは排泄物に汚染した水や食物の摂取により感染し、Rat-bite fever や Haverhill fever として知られている。我々は、*S. moniliformis* 特異的 PCR を開発し、国内における野生ラットの保菌状況を調査した。その結果、ドブネズミ (*R. norvegicus*) は 92%、クマネズミ (*R. rattus*) は 58% が保菌し、16S rRNA 遺伝子のシーケンスの結果から、それぞれ異なるタイプの *S. moniliformis* を保有していることが確認された。今回、自宅でクマネズミに咬まれ、発熱、四肢末梢部の紅斑、関節痛を呈し、鼠咬症が疑われた症例を検討する機会を得た。血液培養および患部からの菌の分離は出来なかったが、我々の開発した PCR 法により咬傷部痂皮から *S. moniliformis* 特異的遺伝子を検出した。また、同患者検体及び、患者宅で捕獲されたクマネズミの口腔スワブより増幅した 16S rRNA 遺伝子配列を比較したところ、100% 一致 (1,400/1,400bp) した。さらに、*S. moniliformis* の ATCC 株、ドブネズミ分離株、クマネズミ分離株との配列の比較では、クマネズミ分離株の 1 亜系と 100% 一致した。ドブネズミ咬傷による鼠咬症例は、2003 年の米国での 2 例の死亡例をはじめ複数報告されているが、クマネズミ咬傷及びクマネズミ保菌株と鼠咬症の関連については、その病原性も含めて詳細は定かではない。今回、クマネズミ咬傷並びにその保有する菌株による鼠咬症患者の発生を見た。屋内に生息し、ドブネズミよりもヒトと接触する機会が多いクマネズミも *S. moniliformis* 感染源、鼠咬症原因動物としての注意が必要である。

(非学会員共同研究者：出口順啓、矢ヶ崎晶子、原田和俊、芝垣直孝、島田眞路；山梨大学医学部皮膚科)

#### 089. *Capnocytophaga canimorsus* の検出法の開発と敗血症・多臓器不全を呈したイヌ咬傷感染症例における菌の同定

国立感染症研究所獣医科学部<sup>1)</sup>、東京女子医科大学東医療センター小児科<sup>2)</sup>

鈴木 道雄<sup>1)</sup> 鈴木 葉子<sup>2)</sup> 木村 昌伸<sup>1)</sup>  
今岡 浩一<sup>1)</sup> 山田 章雄<sup>1)</sup>

*C. canimorsus* はイヌ・ネコの口腔内に存在するグラム陰性桿菌であり、ヒトは主にイヌ・ネコに咬まれた際に傷口から感染する。症状としては発熱のほか、敗血症、腎不

全、髄膜炎や播種性血管内凝固症候群 (DIC) など起こし死に至る例もある。世界的に症例の報告は多くないが、重篤な転帰を辿ることが比較的多く、発症した場合の死亡率は約 30% とされている。これまで国内での報告例は極めて少ない。我々はこれまで、*Capnocytophaga* spp. に対する PCR 法などを用いた特異的な検出法の開発を行うとともに、国内のイヌについて同菌保有状況の調査を行ってきた。その結果、イヌの 96% が *Capnocytophaga* spp. を保有しており、うち重篤な感染症を引き起こす *C. canimorsus* の保有率は約 78% であった。今回、自宅の飼育犬に左手を咬まれ、意識障害、チアノーゼの出現および各検査所見から敗血症、多臓器不全と診断された症例について、その原因菌を同定する機会を得た。この患者血液から分離されたグラム陰性桿菌について *C. canimorsus* 特異的 PCR 検査、16S rRNA 遺伝子の塩基配列のシーケンス解析および生化学的性状検査などを行った結果、*C. canimorsus* と同定された。咬傷の原因となった飼育犬の口腔内拭い液についても調査し、菌の分離はできなかったが PCR 検査によって *C. canimorsus* 特異的遺伝子を検出した。カブノサイトファーガ感染症は稀な疾患ではあるが、重篤な症状を呈する例も多いことから、イヌ・ネコによる咬傷・搔傷事例においてはその感染・発症の可能性にも留意すべきであると考えられる。

(非学会員共同研究者：高橋春樹、中川隆雄；東京女子医科大学東医療センター救急医療科)

#### 090. 血液培養にて検出された *Bacillus* group の臨床的検討

岐阜大学医学部附属病院生体支援センター<sup>1)</sup>、愛知医科大学感染制御部<sup>2)</sup>

山田 俊樹<sup>1)</sup> 深尾あゆみ<sup>1)</sup> 三嶋 廣繁<sup>2)</sup>  
丹羽 隆<sup>1)</sup> 後藤 千寿<sup>1)</sup> 大瀧 博文<sup>1)</sup>  
澤村 治樹<sup>1)</sup> 村上 啓雄<sup>1)</sup>

【目的】好気性グラム陽性桿菌である *Bacillus* group は、芽胞を形成するため悪環境下でも生存し、アルコール等にも抵抗性を示すことから、細菌検査時には汚染菌とみなされることが多かった。しかし近年の医療の高度化による免疫抑制患者の増加に伴い、*Bacillus* group の感染症起炎菌としての重要性が見直されている。当院では 04 年 6 月の新築移転以降、移転前にはほとんど見られなかった血液培養からの *Bacillus cereus* を含む *Bacillus* group の検出が増加している。今回これらの症例について臨床的検討を行ったので報告する。

【対象および方法】対象は 04 年 6 月～07 年 10 月の血液培養陽性 1,356 検体中、*Bacillus* group が陽性となった 96 検体、80 名。年齢 0-91 歳 (中央値 66)、男：女 = 54：26 であった。細菌検出はバクテアラート 3D 及び SA、FA 培養ボトルを用い、分離には羊血液寒天培地を用いて 35℃、24h 培養を行った。同定は VITEK 及び *Bacillus* 属同定カードを用いて行った。

【結果】*Bacillus* group 陽性の 96 検体の内訳は、86 イベン

ト80名で、入院での陽性が76イベント、外来は10イベント。1イベントで同時に2回血液培養検体を採取したのが53イベント、1回のみ採取が33イベントであった。同時採取検体で2回陽性が53イベント中7イベント、また1回陽性かつ中心静脈カテーテル先端陽性が2イベントあり、これらのうち3イベントが他に感染巣および原因菌と思われる培養結果なく、臨床的に *Bacillus* group による菌血症と思われた。なお、この3イベント3名の原疾患は、リンパ芽球性リンパ腫、熱中症、多発外傷で、臨床経過は結果的に使用していた抗菌薬 (MEPM, CFPM, ABPC) にて速やかに軽快した。菌血症の原因として清拭タオルの汚染も考えられ検討中である。

【結論】ほとんどのイベントがコンタミネーションと思われたが、実際に菌血症に陥っていると思われる症例もあり、血液培養にて *Bacillus* group が検出された場合、菌血症の可能性も考慮し慎重に判断する必要があると思われた。

#### 091. 生魚の喫食が原因と考えられた *Shewanella algae* 化膿性椎体炎・椎間板炎の1例

京都市立病院感染症科

清水 恒広, 松村 康史

【緒言】*S. algae* は主として海洋環境の細菌で、臨床検体からの分離は稀である。今回我々は、生魚の喫食により、菌血症から椎体炎・椎間板炎を発症したと思われる *Shewanella* 感染症の1例を報告する。

【症例】80歳代男性。

【既往歴】僧房弁閉鎖不全症、感染性心内膜炎、急性心筋梗塞、膀胱癌、慢性腎不全など。

【現病歴】2007年8月の入院4日前に店舗で調理された海鮮丼を購入して食べた。入院前日より背部痛、食欲不振があり近医を受診。鎮痛薬は無効であった。入院当日に38℃台の発熱出現し当院救急外来を受診した。腹部超音波検査で胆石及び胆嚢の軽度腫大を認め、急性胆嚢炎を疑われ入院となる。

【入院経過】身体所見上、収縮期心雑音と左背部臍レベルでの叩打痛あり。血液検査上はWBC 12,700/ $\mu$ L, T. Bil 2.7 mg/dL, CRP 18.63 mg/dLであった。入院時よりSBT/CPZを2g, 12時間毎で開始した。結局、腹部CTでは慢性胆嚢炎と判断された。その後、入院時の血液培養よりグラム陰性桿菌が検出され *Shewanella* spp. と同定された。背部痛の原因検索に椎体のMRI撮影を施行した所、Th8, Th9に椎体炎、Th7/8, Th11/12に椎間板炎を認めた。感受性結果を参考に抗菌薬をCTRX 1g, 24時間毎に変更した。背部痛、叩打痛は入院後1~2週間で軽快消失したが、高齢者の椎体炎・椎間板炎であることを考慮し、画像所見を参考にCTRXを3週間、ついで経口のLVFX 300mg, 24時間毎に切り替え、全治療期間は8~9週間とした。検出菌の16S rRNA遺伝子の塩基配列結果より *S. algae* と確定した。

【考察】肝胆道疾患や悪性疾患患者では生魚の喫食が *S. al-*

*gae* 菌血症の原因となる。自動同定機器には本菌のデータはなく、正確な同定には遺伝子解析などが必要である。

#### 092. *Helicobacter pylori* 感染と small dense low-density lipoprotein -cholesterol および動脈硬化の関連について

九州大学病院総合診療部 (感染環境医学)

古賀 恒久, 古庄 憲浩, 大西 八郎  
前田 晋至, 武岡 宏明, 豊田 一弘  
村田 昌之, 貝沼茂三郎, 澤山 泰典  
林 純

【目的】Low-density lipoprotein -cholesterol (LDL) の亜分画の small dense LDL (sdLDL) は動脈硬化性疾患との強い関連が指摘されている。私共は、本学会総会において *H. pylori* 感染が、Total cholesterol および LDL の上昇を来とし、脳梗塞との関連もあることを報告した。今回、一般住民において、*H. pylori* 感染と sdLDL との関連について検討した。

【方法】対象は福岡県粕屋町2007年住民検診を受けた1,678例 (男性494例, 女性1,184例, 26~78歳) で、本人の同意の下、血清HP抗体 (ELISA法), LDL, sdLDL (デンカ生研) を測定し、動脈硬化評価として頸動脈エコーで総頸動脈の最大および平均 intima-media thickness (IMT) を測定し、*H. pylori* 感染との関連を検討した。

【成績】全体の *H. pylori* 抗体陽性率は41.0%で、加齢とともに上昇し、男性の抗体陽性42.7%は女性の40.4%に比べ高率であったが、性差はなかった。*H. pylori* 抗体陽性例のLDL値  $125.1 \pm 33.3$  mg/dL, sdLDL  $34.7 \pm 17.8$  mg/dLは、陰性の各々  $119.2 \pm 32.8$  mg/dL,  $31.6 \pm 18.2$  mg/dLと比べ、有意に高値であった (性・年齢補正後)。sdLDL値4分位分類において、*H. pylori* 抗体陽性率は、下位から上位の33.4%, 42.4%, 38.6%, 48.8%とsdLDL上昇と伴に有意に上昇した (Cochran-Armitage検定)。*H. pylori* 抗体陽性と陰性間で、中性脂肪, HDL, 血糖, インスリン, HbA1c, 尿酸, BMI, 血圧において差はなかった。*H. pylori* 抗体陽性例の最大および平均IMT  $0.82 \pm 0.37$  mm および  $0.59 \pm 0.11$  mm は、陰性例の各々  $0.75 \pm 0.32$  mm および  $0.58 \pm 0.11$  mm に比べ有意に肥厚していた。

【結論】*H. pylori* 感染は、脂質代謝に影響し、LDLおよびsdLDLを介して、動脈硬化の進展に寄与する因子であることが示唆された。HP除菌により高脂血症や心血管イベント発症の予防が期待される。

(共同研究: Schaefer EJ; Atherosclerosis Jean Mayer Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University)

#### 093. 口腔内からの硫酸還元細菌の分離

岐阜大学生命科学総合研究支援センター嫌気性菌研究分野<sup>1)</sup>, 愛知医科大学感染制御部<sup>2)</sup>

市石 卓<sup>1)</sup> 仲尾 賢一<sup>1)</sup> 田中香お里<sup>1)</sup>  
三嶋 廣繁<sup>2)</sup> 渡邊 邦友<sup>1)</sup>

【目的】異化性硫酸還元細菌 (SRB) は、硫酸塩を電子受

容体として発酵菌が産生する有機酸を利用しエネルギーを得る嫌気性菌群で、 $H_2S$ を放出する。 $H_2S$ は生体に有害な作用をもたらすことから、Nicheにおける異常増殖は疾病と関連すると予想される。口腔粘膜にはこのSRBが存在することは知られているが、通常の培養法で分離困難なため、口腔内由来のSRBに関する細菌学的情報は限られている。そこで、ヒト口腔内のSRBの各種感染症における病原的役割を知る目的で口腔内SRBの分離培養を試みた。

【方法】口腔ケアの必要な65歳以上の高齢患者70例の舌背部を綿棒で数回拭い、嫌気環境が維持できるHungate型試験管内の希釈液に先端部を入れ、密栓した。検体を嫌気チャンパーに搬入し攪拌後、定量希釈した。希釈液0.1 mLをClostridial count agar (日水, 以下CCA)に塗布し、7日間嫌気培養を行った。CCA上に発育した黒色集落を計数した後、純培養し、得られた黒色集落形成菌について、同定と薬剤感受性試験を行った。

【結果と考察】70例中30例で黒色集落が発見され、これらの集落を分離培養したところ、発育しなかった群と分離に伴い黒色が消失した群、分離後も黒色を維持した群に分かれた。黒色を維持した群は6例で、分離株はSRBである*Desulfovibrio desulfuricans* 4株および*D. fairfieldensis* 2株と同定された。SRBは歯周炎患者の歯周ポケットから分離されているが、それらは専ら*D. fairfieldensis*で、今回の検討で舌背から分離した*D. desulfuricans*が発見されたという報告はみあたらない。歯周ポケットは既によく検討されており、舌背から本菌が分離されたことは口腔内に複数種のSRBが存在し、その分布に相違がある可能性を示唆している。薬剤感受性についても、*D. desulfuricans*は、キノロンとカルバペネムに感受性、*D. fairfieldensis*はそれらに耐性傾向を示しており、菌種により相違がみられた。

(非学会員共同研究者：国立長寿医療センター；角 保徳)

#### 094. *Fusobacterium nucleatum* による細菌性心外膜炎の1例

松阪中央総合病院循環器内科<sup>1)</sup>、三重大学大学院医学系研究科血液腫瘍内科学<sup>2)</sup>

杉本 匡史<sup>1)</sup> 鈴木 圭<sup>2)</sup> 中村 智昭<sup>1)</sup>

【症例】83歳、女性

【現病歴】某年7月上旬、下顎前歯部歯周炎にて抜歯(抗生剤不使用)、9月上旬より嘔気、嘔吐出現し、体動時の胸痛、呼吸困難も出現。同月中旬安静時の胸痛・呼吸困難にて当院受診。心嚢水貯留、心膜肥厚を認め、心電図にて1, 2, aVF, V4~V6誘導でST上昇を認めた。WBC 44,600/ $\mu$ L, Hb 11.7g/dL, Plt 40万/ $\mu$ L, PT-INR 1.44, APTT 29.0 sec, Fib 917mg/dL, TP 6.4g/dL, AST 23IU/L, ALT 19 IU/L, LDH 298IU/L, CK 85IU/L, BUN 59mg/dL, Cr 3.55mg/dL, CRP 33.5mg/dL。

【経過】心外膜炎による心嚢水を疑いエコーガイド下で心嚢穿針施行。淡黄や混濁で滲出性の心嚢水を認め細菌性

心外膜炎と診断し、心嚢ドレーン留置、ceftriaxone 2g/dayにて治療開始。嫌気培養にて*F. nucleatum*を検出したためampicillin/sulbactam 6g/dayおよびclindamycin 2,400 mg/dayへ変更し奏効した。経胸壁心エコー、経食道心エコーで感染性心内膜炎の所見を認めなかった。

【結語】*F. nucleatum*は歯周病の原因菌となるグラム陰性、嫌気性、紡錘状菌であり感染性心内膜炎の起原菌として報告されている。我々は抜歯2カ月後に診断され、心嚢ドレーンおよび抗生剤投与にて治療に成功した*F. nucleatum*による細菌性心外膜炎の1例を経験したので報告する。

#### 095. 食肉中の腸管病原性ウェルシュ菌の存在と性状 和歌山県立医科大学・医学部・微生物学教室

三木 康弘, 金子 郁子

宮本 和明, 秋本 茂

ウェルシュ菌はヒトや動物の重要な病原体である。ヒトでは、食中毒などの消化管疾患が最も頻繁にみられる。ヒトの消化管病原性は、芽胞形成時に産生するエンテロトキシン(CPE)が主要な要因であると考えられている。以前の本邦での調査で、食肉の0~4%にこのCPEを産生するウェルシュ菌が認められた。このCPEの遺伝子(*cpe*)は、染色体上に存在する株とプラスミドに存在する株の2種類が知られている。この2種類の株は、*cpe*の存在場所により芽胞の熱、pH、塩濃度に対する抵抗性が異なり、*cpe*が染色体に存在する株は抵抗性が高いことが報告されている。今回、食品中に存在するウェルシュ菌と*cpe*を持ったウェルシュ菌について、その存在頻度と*cpe*の存在場所について検討した。

【材料と方法】食肉200サンプルを調べた。菌の分離にはTGCCII培地を用いた。PCR法で*cpa*と*cpe*の存在を検討した。分離株は、遺伝子型と*cpe*の存在をPCR法で調べた。*cpe*の存在場所が染色体かプラスミドかについて以前に報告したPCR法を用いて検討した。CPEの産生はRPLA法で確認した。芽胞の熱耐性はD値を用いて検討した。

【結果と考察】培養、PCR法において71%にウェルシュ菌が認められた。PCR法で8サンプルに*cpe*が認められた。*cpe*が認められたサンプルに存在する*cpe*陽性株のすべてが*cpe*をプラスミドに保有すると考えられ、染色体にもつものは確認できなかった。食肉分離*cpe*陽性3株は、*cpe*をプラスミドにもつ食中毒由来株と同様にCPE産生が認められたが、芽胞の熱耐性は、染色体に*cpe*をもつ食中毒分離株よりかなり低かった。

【結語】食肉中に一部の食中毒で分離されるような*cpe*をプラスミドにもつ株が認められたが、芽胞の熱耐性は低くこれらの株による食中毒は汚染過程が異なると考えられた。

#### 096. ノロウイルス集団感染症発生時に高率に検出されたエンテロトキシン産生性ウェルシュ菌について

東京都健康安全研究センター微生物部

門間 千枝, 柴田 幹良, 下島優香子

小西 典子, 尾畑 浩魅, 高橋 正樹

横山 敬子, 仲真 晶子, 甲斐 明美  
柳川 義勢, 矢野 一好

【目的】最近, 特に高齢者福祉施設におけるノロウイルス感染症発生時に, 高率に同一血清型のエンテロトキシン (Ent) 産生性ウエルシユ菌 (Ent-C.p.) が検出される事例が認められている. このような事例における Ent-C.p. の病原学的意義については, 未だ不明な点が多い. 今回著者らは, 同一敷地内にある高齢者福祉施設 2 施設で相次いで発生した 2 集団事例を経験し, さらに約 2 年後にこれらの施設で再検査する機会を得, 細菌学的な検討を行ったので報告する.

【方法】2005 年 2 月～3 月都内の高齢者福祉 2 施設 (A, B) の事例の患者ふん便, 患者居室等の拭き取り, 食品等計 350 件を対象に検査した. さらに, 2006 年 12 月, これら 2 施設の入居者 (健康) ふん便, 拭き取り等 148 件を対象に再検査を行った. ウエルシユ菌の分離は常法に従い, Ent 産生能は RPLA 法と PCR 法で調べた. 血清型別, パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 法等により疫学解析を行った.

【結果と考察】2005 年の 2 事例は, 患者症状及び検査結果からノロウイルス感染症とされた. 事例 A では, 患者ふん便 24 件中 10 件, 吐物 2 件中 1 件, 従業員ふん便 21 件中 3 件, 拭き取り 25 件中 15 件, 食品 107 件中 1 件 (煮魚) から Ent-C.p. 血清型 TW47 が検出された. 事例 B では, 患者ふん便 20 件中 11 件, 従業員ふん便 35 件中 3 件, 拭き取り 44 件中 13 件, 浴槽の湯 1 件中 1 件から Ent-C.p. 血清型別不能 (Rough 型) が検出された. 2006 年再検査の結果, 施設 A では, 入居者ふん便 15 件中 4 件, 拭き取り 47 件中 2 件から Ent-C.p. 血清型 TW47 が検出された. 本分離株は PFGE 法で 2005 年の TW47 菌と同じ泳動パターンを示した. 施設 B では, 入居者ふん便 15 件中 1 件, 拭き取り 49 件中 9 件から Ent-C.p. 血清型 TW2 が検出された. 両施設共トイレ, 汚物処理室等に汚染が認められた. 今後, さらに事例を重ね検討する予定である.

(非学会員共同研究者: 東京都健康・微生物; 上原さとみ, 松田純子; 八王子市保健所)

#### 097. 宮崎県におけるレプトスピラ症の発生とその対応 宮崎県衛生環境研究所<sup>1)</sup>, 国立感染症研究所感染症情報センター<sup>2)</sup>, 同 実地疫学専門家養成コース (FETP)<sup>3)</sup>, 同 細菌第一部<sup>4)</sup>

塩山 陽子<sup>1)</sup> 山本 正悟<sup>1)</sup> 岩切 章<sup>1)</sup>  
佐藤 弘<sup>2)</sup> 中島 一敏<sup>2)</sup> 大山 卓昭<sup>2)</sup>  
谷口 清州<sup>2)</sup> 岡部 信彦<sup>2)</sup> 鈴木 智之<sup>3)</sup>  
高橋 亮太<sup>3)</sup> 小泉 信夫<sup>4)</sup>

宮崎県では平成 18 年 8 月から 9 月に 8 例のレプトスピラ症患者が発生した. このため, 本事例の全体像の確認, 感染経路・感染源・感染危険因子を特定するための積極的疫学調査と動物の調査を実施したので報告する.

【方法】ヒトの疫学調査では, (1) 臨床症状・生活環境・行動調査等患者情報の収集, (2) 積極的症例探索, (3) リ

スク因子確認のための症例対照研究, (4) 過去 3 年間の発生状況調査を行った. 動物の疫学調査では, (1) 野生動物のレプトスピラ保菌状況, (2) 過去 3 年間のイヌの本症発生状況を調査した.

【結果】積極的症例探索の結果, 新たな患者は確認されなかった. 8 例中 7 例は県北部, 1 例は県中部に居住し, 男女比 5:3, 年齢 53 歳～77 歳 (中央値 62.5 歳) であった. 症例の居住地は広域に分布し共通の行動場所はなく, 居住地域毎に異なる 4 血清型のレプトスピラ感染が示唆された. 症例対照研究の結果, 感染の危険因子は農作業時・野鼠接触時の防護具の未使用, 接触皮膚面の創傷であることが示され, 感染源は山に近い農地における汚染された土・水と野鼠, それらへの直接接触等が感染経路と考えられた. 患者の居住地・農地付近で捕獲された野鼠, 県北部で捕獲されたイノシシ (4/39 頭), シカ (12/52 頭), タヌキ (1/1 頭) の腎臓から *flaB* 遺伝子が検出された. また, ほぼ県内全域の臨床獣医師より愛玩犬及び狩猟犬での発生が報告された.

【まとめと今後の取組】8 症例は, 単一の感染源による集団発生ではなく, 慢性的な地域流行の一部と考えられ, 本症は把握されている以上に存在していることが示唆された. また, 動物や生活環境が広い範囲でレプトスピラに汚染されていることが示唆され, 県内全域で感染する可能性があることが推定された. 宮崎県では, これらの調査結果から県民への啓発, 医療従事者・獣医師等に対する講演会等を実施した. また, 平成 19 年度はヒトとイヌの強化サーベイランスを実施し, 本症への感染予防に取り組んでいる.

#### 098. 当院で経験したレプトスピラ症の 3 例

東京慈恵会医科大学感染制御部<sup>1)</sup>, 同 臨床検査医学<sup>2)</sup>, 国立感染症研究所細菌第一部<sup>3)</sup>

坂本 光男<sup>1)</sup> 加藤 哲朗<sup>1)</sup> 佐藤 文哉<sup>1)</sup>  
堀野 哲也<sup>1)</sup> 中澤 靖<sup>1)</sup> 吉田 正樹<sup>1)</sup>  
小野寺昭一<sup>1)</sup> 河野 緑<sup>2)</sup> 保科 定頼<sup>2)</sup>  
小泉 信夫<sup>3)</sup> 渡邊 治雄<sup>3)</sup>

【目的】レプトスピラ症は熱帯・亜熱帯地方に広く分布する発熱性疾患であり, 旅行者感染症として重要である. 当院でこれまで経験したレプトスピラ症の 3 例を報告する.

【症例 1】27 歳, 男性. 沖縄県西表島旅行後発熱, 頭痛をきたし当院受診. 沖縄では川で泳いだ. 身体所見上結膜の充血, 下腿筋の把握痛を認めた. 病原体は検出できなかったが, 顕微鏡下凝集試験 (MAT) にて *Leptospira interrogans* serovar Gryppothyhosa に対する抗体が陽性であった.

【症例 2】33 歳, 男性. インドネシアバリ島旅行後発熱, 頭痛をきたし当院受診. インドネシアではプールで泳いだり, 芝生の上を裸足で歩いたりしたが, 川や湖などでは泳いでいない. 身体所見上結膜の充血, 下腿筋の把握痛を認めた. 末梢血の暗視野顕微鏡下の観察でらせん状で運動性のある病原体を認め, MAT にて *L. borgpetersenii* serovar Sejroe に対する抗体が陽性であった.

【症例3】24歳、男性。マレーシアボルネオ島旅行後発熱、頭痛をきたし当院受診。マレーシアではジャングルトレッキングをしたり、川で泳いだりした。身体所見上結膜の充血、下腿筋の把握痛を認めた。末梢血液の位相差顕微鏡下の観察にてらせん状で運動性のある病原体を認めた。PCR法にてレプトスピラの遺伝子が検出され、培養からは *L. interrogans* が検出された。MATにて抗体の上昇は確認されたが、血清型は検査中である。

【考察】当院で経験したレプトスピラ症の3例はすべて軽症型であった。診断には臨床症状のほか流行地への旅行歴が参考になった。最終診断は血清抗体価の上昇やPCR法によったが、2例では末梢血液の直接鏡検により病原体を確認できた。熱帯地方への旅行後に高熱を呈した場合にはレプトスピラ症の鑑別のために末梢血液の直接鏡検は重要であると考えられた。

#### 099. マダニ刺咬例調査によって見いだされた新しいボレリア感染症

国立感染症研究所細菌第一部<sup>1)</sup>、岐阜大大学院連合獣医新興感染症<sup>2)</sup>、国立感染症研究所ウイルス一部<sup>3)</sup>、大原総合病院附属大原研究所<sup>4)</sup>、愛知学院大学薬学部微生物学<sup>5)</sup>、大垣市民病院<sup>6)</sup>、愛知医科大学<sup>7)</sup>、獨協医科大学熱帯病寄生虫病センター<sup>8)</sup>

川端 寛樹<sup>1)2)</sup> 高野 愛<sup>1)2)</sup> 安藤 秀二<sup>3)</sup>  
花岡 希<sup>3)</sup> 坂田 明子<sup>3)</sup> 藤田 博己<sup>4)</sup>  
河村 好章<sup>5)</sup> 清島真理子<sup>6)</sup> 角坂 照貴<sup>7)</sup>  
千種 雄一<sup>8)</sup> 渡邊 治雄<sup>1)2)</sup>

マダニ媒介性動物由来感染症の迅速診断法、特に抗体検査によらない早期診断法の開発を目的とする。これは、抗体検査法では、ライム病等の抗体検索では、抗体上昇までに2ないし3週間の期間を要すること、感染病原体種によっては限られた施設以外では検査が行えないこと等の問題点があるためである。過去3年間に国内医療機関より検査依頼のあったヒト刺咬マダニについて病原体検索を行った。検査に使用した刺咬患者症例数および症例由来マダニ個体数は各年度別に、14例14個体(H17年度)、19例19個体(H18年度)、19例21個体(H19年度)、計52症例54個体である。内、海外での刺咬例は3例(H17年度)、2例(H18年度)、1例(H19年度)であった。これらのヒト刺咬マダニは、形態同定後、生存個体については解剖し、唾液腺、中腸、その他の臓器に分け、それぞれについてDNA抽出を行い試験に供した。結果1：刺咬症例における寄生マダニは、3属9種からなり、タカサゴキララマダニが24例で最も多かった。これらマダニからの病原体検出において、52例(54個体)中3例で寄生マダニよりボレリアDNAが検出された。また、紅斑熱群リケッチア、エーリキア、アナプラズマについても各々1~8例で病原体DNAが検出された。結果2：南西諸島から中国、韓国、東南アジアに広く分布する *Borrelia valaisiana* 近縁種による世界で初めてのライム病症例を見出した。結果3：これまで米国で報告されていた回帰熱ボレリアに近縁のボレリ

ア種による、新しいボレリア感染症 Southern tick-associated rash illness (STARI) が国内のキチマダニによって媒介される可能性を初めて示した。本ボレリア感染症については、国内での存在が知られていなかったことから、検査法の開発、環境モニタリングによるリスク評価などを早急に開始する必要がある。

(非学会員共同研究者：馬場俊一；ばば皮ふ科医院、和田康夫；赤穂市民病院、斎藤幹；東大病院循環器内科)

#### 100. 回帰熱ボレリアの ddRT-PCR 法による遺伝子発現解析

福山大学薬学部分子微生物学研究室

田淵 紀彦, 福長 将仁

【目的】アフリカ東部では、風土病として *Borrelia duttonii* が起因菌となり回帰熱を発症する。この地域ではマラリアについて、*B. duttonii* 感染による回帰熱発症例が多く、また有効なワクチンが無いことから乳幼児の主要な死亡原因のひとつとなっている。現在、国内では回帰熱発症例の報告はなされていないが、輸入感染症に対する備えとするうえで、ワクチン候補となる抗原を同定することが重要である。そこで、この菌体の宿主体温とベクターダニ体温(環境温度)での遺伝子発現を differential display RT-PCR (ddRT-PCR) 法で比較することにより、宿主体温特異的に発現する遺伝子の同定を試みた。

【方法】回帰熱患者から単離した *B. duttonii* Ly 株を BSK 培地で増殖させ、37℃ および 24℃ で培養後、それぞれの菌体から total RNA を抽出した。ランダムプライマーにより cDNA を作成後、これらを鋳型として、18種類の FITC 標識ランダムプライマーと 24種類の未標識プライマーの組合せ(432通り)で ddRT-PCR 法を行った。37℃ 特異的発現 PCR 産物を回収、塩基配列を決定し、Real-Time PCR により 37℃ 特異的 mRNA の発現を確認した。

【結果】ddRT-PCR 法の結果、131個の 37℃ 特異的発現 PCR 産物を得ることができた。これらの塩基配列をデータベース (DDBJ, blast) 検索したところ、蛋白コード領域に類似性があり機能既知のものが17個、機能未知のものが10個、残りの104個は蛋白コード領域以外に類似性が認められた。これら131個の PCR 産物について Real-Time PCR を行った結果、37℃ 特異的に *Borrelia hermsii* 28 kb プラスミド上の機能未知の蛋白に類似性のある mRNA の有意な発現が認められた。現在、この蛋白をコードする遺伝子クローニング中であり、その結果を報告する。

#### 101. 日本紅斑熱の病原菌リケッチア・ジャポニカの比較ゲノム解析

山口大学大学院医学系研究科<sup>1)</sup>、国立感染症研究所ウイルス第一部・第五室<sup>2)</sup>

松谷峰之介<sup>1)</sup> 小川 基彦<sup>2)</sup>

岸本 寿男<sup>2)</sup> 白井 陸訓<sup>1)</sup>

日本における紅斑熱群リケッチア症の病原体である *Rickettsia japonica* はダニ類をリザーバーおよびベクターと

する細胞内寄生性のグラム陰性細菌である。紅斑熱群リケッチア症は広く世界に分布し、北米大陸にみられるロッキー山紅斑熱、地中海沿岸にみられる地中海紅斑熱、オーストラリアにみられるクインズランドダニチフス、シベリアから中国北部でみられるシベリアチックチフスなどが代表的なものである。1984年に国内で初めて紅斑熱群リケッチア症が確認され、その病原体は *Rickettsia japonica* と命名された。ロッキー山紅斑熱の原因菌 *Rickettsia rickettsii*、地中海紅斑熱の原因菌 *Rickettsia conorii*、シベリアチックチフスの原因菌 *Rickettsia sibirica* については既に全ゲノム配列が決定されている。

本研究では、日本紅斑熱の病原性の理解やワクチン開発のための基礎的知見の提供を目的として、*R. japonica* の全ゲノム配列の決定および他の紅斑熱群リケッチア属ゲノムとの比較ゲノム解析および病原因子の探索を行っている。高知県において分離された *R. japonica* VR-1363株からゲノムDNAを調製して約2kbインサートサイズのショットガンライブラリーを作成した。15500リードのシーケンシングを行い、ドラフト配列を決定した。その *R. japonica* のドラフト配列からゲノムのサイズは約1.2Mb、GC含量は約30%で予想され、1605個の遺伝子候補が存在した。リケッチア属ゲノム間の共通遺伝子群の比較から1,135個の遺伝子候補および約470個は偽遺伝子であると推定され、紅斑熱群リケッチア属ゲノムの縮小進化が現在も進行中であることが示唆された。

(非学会員共同研究者：東 慶直，吉岡里美)

## 102. 宮崎県南部における日本紅斑熱のベクター

宮崎県衛生環境研究所<sup>1)</sup>，国立感染症研究所<sup>2)</sup>

山本 正悟<sup>1)</sup> 岩切 章<sup>1)</sup>

安藤 秀二<sup>2)</sup> 岸本 寿男<sup>2)</sup>

【目的】日本紅斑熱は、*Rickettsia japonica* を原因とする急性熱性発疹性疾患で、病原体を保有するマダニによって媒介される。宮崎県においても、年間数例の感染例が確認されており、2007年7月にも宮崎県南部で患者が確認された。このため、感染地区におけるベクターを推定することを目的に、マダニの調査を実施したので報告する。

【方法】2007年9月初旬および10月初旬に、患者が感染したと推定される畑周辺と住居近くの竹林で、フランネル布を用いた旗振り法により、植生上からマダニを採取した。採取したマダニをイソジン加エタノールで消毒した後、1個体ずつ滅菌したガラス棒でつぶして内容物をphosphate-glutamate-sucrose液に取り出し、その一部を単層培養したL929細胞に接種して、*R. japonica* の分離を試みた。分離株は、*R. japonica* の17kDaタンパク質をコードする遺伝子の断片を特異的に増幅するPCR法により、*R. japonica* であることを同定した。また、リケッチア属の17kDaタンパク質遺伝子を増幅するプライマーを用いてPCRを行い、ダイレクトシーケンス法により増幅産物の塩基配列を決定し、標準株(YH株)と比較した。

【結果および考察】タカサゴキララマダニ、ヤマアラシチ

マダニ、キチマダニ、タカサゴチマダニ、フタトゲチマダニの2属5種のマダニが採取され、宮崎県で通常見られるマダニ相であった。また、これらのマダニのうち、ヤマアラシチマダニの若虫からリケッチア様の短桿菌が分離され、特異的なPCR法及び17kDaタンパク質遺伝子の塩基配列から、*R. japonica* であることが確認された。これらの結果から、調査地区におけるベクターはヤマアラシチマダニであることが示唆される。

## 103. 和歌山県古座川町における日本紅斑熱の検討

古座川町国保明神診療所<sup>1)</sup>，大原総合病院附属大原研究所<sup>2)</sup>，馬原医院<sup>3)</sup>

森田 裕司<sup>1)</sup> 藤田 博己<sup>2)</sup> 馬原 文彦<sup>3)</sup>

【初めに】古座川町は本州最南端の串本町の北隣に位置する。和歌山県での日本紅斑熱は、届け出制度の始まった1999年から2007年で30例の届け出があり、そのうち、古座川町は10例である。今回、それ以外にも日本紅斑熱が疑われながら確定診断が保留されていた症例について、抗体検査を実施した。また、患者発症地区の地理的特徴も検討した。さらに、確定診断には到らなかったが、日本紅斑熱の可能性のある死亡2症例も提示する。

【対象と方法】1997年から2007年に日本紅斑熱の確定が保留されていた7症例につき *Rickettsia japonica* 抗原に対する抗体価を免疫ペルオキシダーゼ法で測定した。抗体検査でIgG、IgM抗体のいずれかが40倍以上の陽性を示した症例を有意と判定した。今回新たに見いだした陽性群と届け出群を合わせた症例の発症地点を、地図上にプロットした。

【結果と考察】新たな陽性数は、5例であった。また、町外においても、1999年以前にも3例の報告があるので、和歌山県内の日本紅斑熱は38名が発症していることになり、そのうち古座川町は15名であった。県で最初の発症は1994年であり、古座川町は1997年である。発症者の地図上プロットでは、町内では全て海岸より10km以内で、それより山奥に位置する七川地区では発症はなかった。町外でも、不明な田辺地区を除いては、全て海岸地区での発症であった。町内で確定診断された中には死亡例はなかったが、町内在住の72歳男性と76歳男性がそれぞれ2003年11月と2006年9月に町外の医療施設において、発熱や紅斑の症状を呈してから約1週間後に死亡した。これらでは高いCRP値、肝機能障害、血小板減少などが見られ、セフェム系の抗生物質が無効であった。これら2症例は日本紅斑熱が強く示唆された。

## 104. 志摩半島における日本紅斑熱の流行

山田赤十字病院内科<sup>1)</sup>，三重大学医動物教室<sup>2)</sup>，三重県保健環境研究部<sup>3)</sup>，山田赤十字病院臨床検査部<sup>4)</sup>，三重県立志摩病院<sup>5)</sup>，南伊勢町立病院<sup>6)</sup>，伊勢市保険所<sup>7)</sup>

坂部 茂俊<sup>1)</sup> 谷村 忍<sup>4)</sup> 東 澄<sup>1)</sup>

柴崎 哲典<sup>1)</sup> 玉木 茂久<sup>1)</sup> 辻 幸太<sup>1)</sup>

安藤 勝彦<sup>2)</sup> 鎮西 康雄<sup>2)</sup> 赤地 重宏<sup>3)</sup>

吉村 平<sup>5)</sup> 豊嶋 弘一<sup>6)</sup> 田畑 好基<sup>7)</sup>

【背景と目的】昨年の本学会において、1. 2000年から2006年までに三重県伊勢市の朝熊山を中心とする半径約10kmの限局した地域にリケッチア感染症が流行し総数は40例に及んだこと、2. 一部の症例を複数の研究機関に依頼し検査したところ、多くが日本紅斑熱であったことを報告した。2007年は検査体制を整えリケッチアの確定および流行状況を把握することを試みた。

【方法】三重大学医動物教室と三重県保健環境研究部で日本紅斑熱とツツガムシ病の血液、皮膚PCR検査と血清抗体検査ができる態勢を整えた。県内の医療機関で臨床経過からリケッチア感染症が疑われる症例の血液と、刺し口の痂皮または周辺の皮膚を採取した。

【結果】伊勢保険所管内で5月3日から10月末までに19例の疑い例が発生し、16例が血清抗体価の上昇から日本紅斑熱と確定した。当院における9例はすべて日本紅斑熱だった。当院の症例は全て60歳以上で、発生地域は南西へ拡大する傾向があった。市内を流れる宮川以北にはみられなかった。刺し口を特定できない症例が複数存在したが、刺し口が明らかな症例では皮膚PCR検査が有効だった。

【考察】宮川を越えない原因は気候の影響やダニを媒介する動物の行動と関係するものと考えられる。症例毎に血清抗体価にばらつきがあり、治療の早かったもの、重篤なものは抗体産生が少ない可能性が示唆された。

【総括】この地域に流行するリケッチア感染症が日本紅斑熱であることがほぼ確定された。局地的な発生だが流行は拡大しつつある。皮膚PCR検査はすぐれた感受性を示し臨床応用が期待できる。症例を蓄積できれば血清抗体価など既存の検査法を評価することも可能と思われる。

#### 105. 意識障害を伴い興味ある頭部MRI像を認めた日本紅斑熱の1例

市立宇和島病院内科

金子 政彦, 寺岡 裕貴, 片山 均

日本紅斑熱は1984年に徳島県で発見された比較的新しい感染症で、発熱、発疹、刺し口が本症の3兆候とされる。ニューキノロン系抗生物質とテトラサイクリン系抗生物質を併用することにより予後良好とされるが、診断、治療が遅れると重篤な状態に陥り死亡例も報告されている。重篤化する症例には髄膜炎様の中枢神経症状をきたす症例が存在する。今回我々は意識障害出現時に興味ある頭部MRI像を示した日本紅斑熱の1例を経験した。症例は73歳、女性。既往歴として脳梗塞あり。平成19年5月12日に高熱と全身倦怠感が出現し13日に近医より紹介され入院した。当初は気管支肺炎の診断にてSBT/ABPCの投与が行われたが発熱は続き、第3病日にはDICが進行し、第7病日にJapan Coma Scale 10の意識障害と中等度の四肢脱力が出現した。頭部MRI (DWI) では右後下小脳動脈と右内頸動脈領域、および左前大脳動脈領域に多発する5mm前後の高信号病変を認めた。MRAおよび頸動脈エコーで

は狭窄は認めず、心電図は正常洞調律で経胸壁心エコーでも血栓は認めなかった。両下肢にバラ疹と右手首に刺し口を認めたため日本紅斑熱と診断しMINOとLVFXの併用投与を開始したところ、神経症状、および発熱などの全身症状は劇的に改善した。日本紅斑熱経過中に認める中枢神経症状の原因を示唆する所見として文献的考察を加えて報告する。

#### 106. 日本紅斑熱の臨床経過の検討：テトラサイクリン、ニューキノロンを併用すれば36時間から48時間で解熱する

山田赤十字病院内科<sup>1)</sup>, 三重大学医動物教室<sup>2)</sup>

坂部 茂俊<sup>1)</sup> 辻 幸太<sup>1)</sup>

安藤 勝彦<sup>2)</sup> 鎮西 康雄<sup>2)</sup>

2000年頃から志摩半島に日本紅斑熱と思われるリケッチア感染症が流行し、2007年にはあらたに20例以上の発生があった。当院で確定診断を得た13例の患者背景と臨床経過を検討した。

【結果】患者は29歳から92歳で平均68.6歳だった。11例には入山歴があった。ムシに刺されたと申告したものが5例あったがダニと断言したものはなかった。ヒルと主張したものが1例、ムカデと主張したものが2例あった。刺し口の大きさは様々で5例は来院後に全身検索しても刺し口を同定できなかった。体幹に比べ四肢に目立つ紅斑と、全身性の圧痕を伴わない浮腫が全例に認められた。本疾患に特徴的とされる手掌紅斑は経過中すべての症例に出現したが、全身の紅斑と比較し比較的短時間で消失するものが多かった。表在リンパ節腫脹が認められたものは1例だった。すべての症例が臨床診断された時点でミノサイクリン (MINO)、ニューキノロン (LVFX、重症例はCPFX静注)を併用投与された。免疫グロブリン製剤の投与はなかったが、副腎皮質ホルモンを投与されたものが1例あった。この1例を除く治療開始後の有熱期間 (37.5度以上と定義)は平均46.7時間で、24時間未満のものはなく、72時間を越えたものは1例のみだった。薬剤の量はMINO 150mg~200mg/日 LVFX 300mg~400mg/日で、全例14日間投与された。解熱までの時間は患者の重症度、薬剤の量とは相関しなかった。症状が再燃したものはなかった。

【考察とまとめ】日本紅斑熱は流行時には特徴的な症状から容易に診断される。しかしダニ刺傷は自覚症状が乏しいため本症の除外根拠にはなり得ない。とくに孤発例の診断においては注意を要する。治療経過に関しては患者背景、重症度、薬剤投与量にかかわらず治療後の有熱期間がほぼ一定であり、本疾患において感染あるいは治療に対する特異的な生体反応が存在する可能性が示唆された。

#### 107. 剖検で判明したムーコル症の3例

大分県立病院血液内科<sup>1)</sup>, 同 呼吸器内科<sup>2)</sup>, 大分大学医学部第二内科<sup>3)</sup>

佐分利能生<sup>1)</sup> 水之江俊治<sup>2)</sup> 山崎 透<sup>2)</sup>

時松 一成<sup>3)</sup> 門田 淳一<sup>3)</sup>

【はじめに】血液疾患に合併する真菌感染症のなかでムー

コル症はまれな感染症であり、対応に遅れをとることが多い。今回剖検によって判明したムーコル感染症を血液疾患3例経験した。

【症例】症例1：60歳，男性。慢性B型肝炎で通院中。H18年7月から出血傾向あり，汎血球減少のため近医に入院。7月中旬に左肺異常陰影が出現し，当院へ入院。骨髓穿刺で最重症型再生不良性貧血と診断し，無菌室入室し抗生剤，FLCZが投与されていたが，アスペルギルス症を疑い，AMPH-B，MCFGに変更された。左肺病変は増大し，病変は右肺にも出現し死亡。剖検で左肺はムーコル，右肺はアスペルギルスが判明。症例2：80歳女性。平成18年2月より左膝蜂窩織炎にて当院整形外科で加療中，6月にCRP上昇あり再入院。入院後貧血が急速に進行し，骨髓検査で再生不良性貧血と診断。9月5日より高熱を認め当科転科。G-CSF，抗生剤に，β-D グルカンの上昇より，FLCZの投与を行った。9月15日より右上肺野に肺炎を認め，呼吸不全にて死亡。剖検にて食道カンジダ症，肺ムーコル症と診断。症例3：64歳女性。H16年12月発症のALL.H18年3月に再発し入院。化学療法で寛解後再発。9月中旬に意識障害があり，乳酸アシドーシスと診断。メイロンにて意識は改善したが，10月下旬より再び意識の低下があり死亡。剖検で脳，肺，心臓にムーコルによる血栓形成を認めた。

【考察】ムーコル症では血液疾患患者でも実施可能な非侵襲的な検査法が確立されておらず，生前診断は難しい。今回の3例は剖検でムーコル症が判明したが，生前にムーコルの関与は考えられていなかった。しかし当科で気管支鏡により，確定診断に至り治療し得た症例を経験しており，今後血液疾患の治療中に真菌感染症合併の一つとしてムーコル症も考慮し，積極的に対応する必要がある。

(非学会員共同研究者：大分県立病院血液内科；宮崎泰彦，大塚英一，同 病理；卜部省悟)

#### 108. 当科における慢性肺アスペルギルス症13例の検討

長崎大学医学部歯学部附属病院第二内科<sup>1)</sup>，長崎大学医学部保健学科<sup>2)</sup>，長崎大学医学部歯学部附属病院臨床検査部<sup>3)</sup>

高園 貴弘<sup>1)</sup> 泉川 公一<sup>1)</sup> 原田 陽介<sup>1)</sup>  
小佐井康介<sup>1)</sup> 西條 知見<sup>1)</sup> 山本 和子<sup>1)</sup>  
小林 奨<sup>1)</sup> 関 雅文<sup>1)</sup> 掛屋 弘<sup>1)</sup>  
山本 善裕<sup>1)</sup> 柳原 克紀<sup>3)</sup> 田代 隆良<sup>2)</sup>  
河野 茂<sup>1)</sup>

【目的・対象】深在性真菌症のうち，肺アスペルギルス症は増加の一途にある。今回，当科において慢性肺アスペルギルス症と診断した13例（肺アスペルギローマ2例，慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）11例）について，後ろ向きに臨床背景，症状，診断，治療，転帰について検討した。

【結果】年齢は，55～79歳（平均70.2歳）で，男性11例，女性2例。症状として，血痰・咯血が最も多く6例に認め

られた。呼吸器系の基礎疾患としては，陳旧性肺結核7例，呼吸器疾患術後が4例，COPDが3例，間質性肺炎2例，非結核性抗酸菌症2例であった。また，全身性疾患としては，糖尿病6例，ステロイド投与2例，血液悪性腫瘍1例，前立腺癌が1例に認められた。検査所見として，血清アスペルギルスELISA抗原値0.2～9.381（平均2.8，1.5以下が6例，0.5以下が1例），β-D-グルカン9～73.9pg/mL（平均24.6pg/mLで，9例が基準値以下）であった。また，原因真菌としては *Aspergillus fumigatus* が7例，*Aspergillus niger* が1例で分離同定された。初回治療薬（注射治療薬）として，9例でMCFGを使用し，VRCZ，AMPH-B，L-AMBを各1例に使用していた。転帰として，軽快3例，不変4例，悪化または死亡例が4例であった。維持内服療法として，ITCZを4例，VRCZを2例に使用していた。

【考察】慢性壊死性肺アスペルギルス症やアスペルギローマなどの慢性肺アスペルギルス症について，血清診断は補助的なものであり，臨床症状などを含めた総合的な診断が必要である。また，治療に関しても十分なエビデンスはなく，十分な効果は得られていない。今後の無作為化比較試験などエビデンスの蓄積が必要である。

#### 109. 肺非結核抗酸菌症に合併した肺アスペルギルス症の臨床的検討

国立病院機構松江病院呼吸器内科

石川 成範，矢野 修一，小林賀奈子  
池田 敏和，竹山 博泰

【目的】近年肺非結核抗酸菌症（NTM）症の増加傾向に伴い，その治療経過中に肺アスペルギルス（Asp）症の合併例が認められるようになった。そこで今回われわれは，肺NTMに合併した肺Asp症の治療の現状について後ろ向きに検討した。

【対象】1995年3月から2007年8月までの間に，当院において肺NTM症と診断された257名（男性45% 女性55%）。

【結果】肺NTM症に肺Asp症を合併したのは10例（3.9%）（男性8例，女性2例）であった。基礎疾患は，陳旧性肺結核が5例，肺気腫が5例であった。全例肺NTM症が先行し，平均847日後に肺Asp症と診断された。肺Asp症診断時にNTM排菌継続していたのは5例で，5例は排菌を認めなかった。肺NTM症の病型は空洞形成型6例，小結節・気管支拡張型4例であった。続発した肺Asp症はアスペルギローマ4例，慢性壊死性肺Asp症6例であった。略痰よりAspを検出したのは3例。1例は気管支鏡により検出した。分離菌種は *Aspergillus fumigatus* 3例，*Aspergillus flavus* 1例であった。Asp抗原は3例，β-Dグルカンは1例が陽性であった。Asp抗体は3例で陽性であった。肺Asp合併に対し化学療法が施行されたのは9例であった。減量や中止を要す副作用（薬剤性肺炎，顆粒球減少，肝障害，視力障害など）が5例で認め，うち3例では薬剤変更や減量等により投与続行し画像等の改善を認めた。全体では6例（67%）に有効性が確認できた。



(ITCZ ; 2例, VRCZ ; 3例, MCFG ; 1例).

【まとめ】最近, 有効な新規抗真菌剤の登場により, 治療の選択が広がっている. 今回われわれは, 肺 NTM 症に合併した肺 Asp 症に対する当院での治療について検討した. 抗真菌剤による高率な副作用を認めながら, 比較的高い有効率が確認された. 今後, 肺 NTM 症に合併する肺 Asp 症の増加が考えられるが, 副作用対策など治療法について更なる症例の蓄積, 検討が必要と考え報告する.

#### 110. 海外渡航歴のないヒストプラズマ感染症の1例

天理よろづ相談所病院

橋本 修嗣, 石丸 裕康

症例は59歳男性. 3年前に胃潰瘍を保存的に加療した以外は特に既往歴はなし. 職業は企業管理職. 昭和50年にハワイ, 昭和55年にオーストラリア, 昭和58年にバリ島への旅行歴があるが, 以後海外渡航歴なく, 洞窟等への侵入歴もない. 偏食なし. 数年前から4~5日に一度37℃台の発熱があり. 平成19年3月から心窩部不快感, 4月中旬から食欲低下が出現. 嘔吐や下痢の症状はないが, 1カ月で10kgの体重減少が出現したため5月中旬に前医にて入院精査を施行. 上部消化管内視鏡では特に異常は認めなかったが, 下部消化管内視鏡にて計7つのポリープを認め, 同検体からGrocott染色陽性の球状真菌を認めたため, 5月末に当科紹介受診となる. 身体所見では37.0℃の発熱と肝腫大を認める以外特記すべき所見なし. 血液検査にてβ-Dグルカンが82.5pg/mLと上昇しておりCRPも2.4mg/dLと陽性. CTでは, 肺野には重力効果でも説明可能かと思われる淡い間質影を認める以外異常認めず, 肝脾腫と両側副腎の著明な腫大を認めた. 前医の大腸ポリープ検体において粘膜の間質領域に菌体を貪食した組織球が多数認められ, 菌体の中心部はGrocott染色陽性で周囲にhaloを有し形態的にヒストプラズマ症が疑われITCZ経静脈投与を開始した. HIV抗体は陰性であった. 後に, 千葉大学真菌医学研究センターに依頼した大腸標本からからのPCRにてヒストプラズマのsequenceと一致した. ITCZ投与後は, しばらくβ-Dグルカン上昇したが, その後低下傾向となり炎症反応も陰性化. 現在, ITCZの経口投与を継続している. 最近の海外渡航歴なく, 免疫不全状態にもない患者に発症したヒストプラズマ症であり, 大腸標本がなければ診断は非常に困難であったと考えられる.

(非学会員共同研究者: 八田和夫, 郡 義明)

#### 111. 進行する肝脾腫と腹水貯留にて受診した1例

亀田総合病院総合診療・感染症科<sup>1)</sup>, 同 臨床検査室<sup>2)</sup>, 順天堂大学大学院医学研究科感染制御科学<sup>3)</sup>

大路 剛<sup>1)</sup> 山本 舜悟<sup>1)</sup> 井本 一也<sup>1)</sup>  
古村 絵理<sup>2)</sup> 小杉 伸弘<sup>2)</sup> 細川 直登<sup>1)</sup>  
大塚 喜人<sup>2)</sup> 菊池 賢<sup>3)</sup> 岩田健太郎<sup>1)</sup>

症例は54歳男性, 2カ月ほど前から進行する発熱, 腹部膨満と胸水貯留にて紹介受診. 入院3週間前から熱っぽさと全身倦怠感が出現した. 来院1週間前に近医を受診

し, 肝酵素上昇を指摘され, CTにて両側胸水と軽度の脾腫を認め, 精査目的にて同科入院となった. その後, 前縦隔腫瘍を認めたため, 呼吸器内科転科かつ当科コンサルトとなった. 骨髄生検, 穿刺では造血器腫瘍は否定的で, PETでも前縦隔のみに集積を認めた. ミシシッピーへの数年前の渡航歴が数回あったためDisseminated histoplasmosisを疑い, 血清PCRと血清抗体を提出した上でLiposomal AmphotericinBを開始した. 急速に腎不全は改善し, 肝障害も改善した. H. capsulatum PCRが陽性となったことから, Disseminated histoplasmosisと確定診断した. 現在, Liposomal AmphotericinBを2週間投与の上, 7カ月Itraconazoleを投与終了し現在経過観察中である. 免疫正常者かつ曝露時期が不明であったことから診断が遅れたことは教訓的であると考えられたので報告する.

#### 112. 原発性肺クリプトコッカス症23例の検討

NHO 姫路医療センター内科

河村 哲治, 望月 吉郎, 中原 保治  
佐々木 信, 宮川 倫子, 岡田 秀明

【対象】1986~2007年の21年間に当院で経験した原発性肺クリプトコッカス症23例.

【結果】男性18例, 女性5例, 年齢23~81歳(平均46歳). 発見動機は, 検診16例, 有症状5例, 他疾患経過中2例. 画像所見は, 単発結節影8例, 多発結節影11例, 多発結節浸潤影3例, 大葉性肺炎1例. うち空洞を有するもの7例. 診断根拠は, 抗原陽性7例, 気管支鏡4例, 経皮穿刺6例, 胸腔鏡下手術6例. 血清クリプトコッカス抗原陽性18/20例(90%). 治療は, 手術6例, 抗真菌剤18例, 経過観察のみ2例. 転帰は全例軽快.

【結語】原発性肺クリプトコッカス症は, 検診発見例が多く, 単発ないし多発性の結節影が多い. 空洞形成は約3分の1に認めた. 血清抗原が診断に有用で, 治療に反応しやすく予後良好である.

#### 113. *Schizophyllum commune* (スエヒロタケ) によるアレルギー性気管支肺真菌症の1例

大分大学医学部感染分子病態制御講座(内科学第2)

両宮 由佳, 岩田 敦子, 甲斐 直子  
申間 尚子, 大谷 哲史, 森永亮太郎  
梅木 健二, 石井 寛, 白井 亮  
岸 建志, 時松 一成, 平松 和史  
門田 淳一

症例は55歳, 男性. 4年前より喀痰, 咳嗽症状があり, 肺炎にて2回近医入院歴があった. 平成17年から当院外来にて中葉舌区症候群として通院加療されていた. 平成19年8月末より37℃台の発熱, 膿性痰, 咳嗽が出現し, 胸部X線検査にて左上肺野に新たな浸潤影を認めたため, 肺炎の疑いにて当科入院となった. 入院時, 体温37.4℃, 呼吸音は正常で喘鳴は聴取されなかった. 検査所見では白血球数と好酸球割合の増加, CRP, IgEの上昇を認めた. アスペルギルスに対するIgE-RAST陽性であったが, 沈

降抗体は陰性であった。画像所見では左上葉，右下葉に新たな小葉中心性の浸潤影，中枢性気管支拡張，粘液栓を認めた。気管支鏡検査では左B1+2気管支入口部から多量の喀痰が吸引され，培養にてアスペルギルスとは明らかに異なる白色綿状の真菌が分離された。専門機関に依頼したところ，*S. commune* と同定された。Rosenberg の診断基準よりに照らし，アレルギー性気管支肺真菌症（ABPM）と診断し，その原因として *S. commune* が最も疑われた。気管支鏡による喀痰除去後も咳嗽症状や末梢血好酸球増加が継続するため，プレドニゾロン 30mg/日に加え抗真菌薬イトラコナゾール 400mg/日の投与を開始したところ，症状，画像ともに速やかに改善し，その後外来にて治療継続中である。原因不明の ABPM の中には，本菌種が多く含まれていると推測されているが，その詳細な報告は少ない。*S. commune* による ABPM は再発，再燃も多いとされ，除菌が必要と思われるが，従来の抗真菌薬に対しては一定の評価は得られていないうえ，イトラコナゾール 200mg/日の投与では再燃したとの報告もみられる。今回高用量のイトラコナゾールによる治療により本症例の再発が阻止できるか詳細は不明であるため，慎重な経過観察が必要である。

#### 114. ポリコナゾール+インターフェロン $\gamma$ 治療が奏効した慢性肉芽腫症に合併した侵襲性肺アスペルギルス症の1例

京都大学医学部附属病院血液腫瘍内科<sup>1)</sup>，京都大学大学院医学研究科人間健康科学<sup>2)</sup>，滋賀大学保健管理センター<sup>3)</sup>

山下 浩平<sup>1)</sup> 三好 隆史<sup>1)</sup> 伊藤 洋志<sup>2)</sup>

山本 孝吉<sup>3)</sup> 笹田 昌孝<sup>3)</sup>

【症例】26歳男性。乳幼児期から感染を繰り返し，遺伝子検査にて *gp91phox* (CYBB) に G252A スプライス変異を認めるバリエーション型慢性肉芽腫症 (CGD) と診断された。平成 19 年 8 月 22 日産廃処理の仕事をした頃より呼吸困難を自覚。8 月 26 日には発熱を認め，呼吸苦，咳嗽が増悪したため 8 月 29 日に当科受診。理学所見上，両肺野にラ音を聴取し，低酸素血症を認めた。血液検査では WBC 12,800/ $\mu$ L，CRP 25.6mg/dL と炎症所見を認め，胸部 X 線写真で両肺野に浸潤影を認めたため，緊急入院となった。

【入院後経過】問診，理学・検査所見から侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) を疑い，直ちにポリコナゾール (VRCZ: 300mg/日) を開始した。入院後の胸部 CT 写真では両側びまん性に小粒状影を認め，粟粒結核が最も疑われたため，気管支鏡検査，胃・骨髓液培養を施行したところ，結核菌は検出されなかった。一方，BAL の PCR にてアスペルギルスが  $3 \times 10^5$  コピー/mL 検出され，培養の結果 *Aspergillus fumigatus* が同定された。血清学的には  $\beta$ -D グルカン 10.95pg/mL，アスペルギルス抗原 (ELISA 法) 陰性であった。治療開始 2 週間後，臨床，検査所見上著明な改善を認めたため，9 月 11 日退院となった。また入院後，

インターフェロン $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) 投与 (25 万単位/ $m^2$ ，週 1 回) を併用したところ，好中球活性酸素産生能の増強が認められ，これが症状改善に寄与した可能性が示唆された。その後，外来にて治療を継続し，画像上ほぼ陰影の消失を認めている。

【考察】IPA は CGD における最大の死因であり，早期診断・治療の開始が重要である。我々は，早期に IPA と診断し，VRCZ+IFN $\gamma$  治療が奏効した CGD に合併した IPA 症例を経験したので，文献的考察を含めて報告する。

#### 115. Fluconazole (FLCZ) と Micafungin (MCFG) の併用療法が有効と考えられた HIV 感染者における *Candida albicans* 脊椎炎の 1 例

国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター

柳沢 邦雄，本田 元人，湯永 博之  
仲村 秀太，後藤 耕司，渡辺 恒二  
神村麻穂子，渡辺 珠代，塚田 訓久  
田沼 順子，矢崎 博久，本田美和子  
照屋 勝治，立川 夏夫，菊池 嘉  
岡 慎一

【症例】70 代男性。HIV 感染者。

【既往歴】胃癌，胆管癌，带状疱疹，ニューモシスチス肺炎 (PCP)，バクテリアアレルギー，慢性腎不全 (Ccr 40 程度)，胸部大動脈瘤。

【経過】X 年 4 月 PCP が再発し，前医にてペナンバック点滴による加療を受けた。経過中腹痛と炎症反応の増高があり 5 月 2 日精査目的に当院へ転院となった。急性肺炎および上部消化管穿孔と診断し，禁食，抗生物質にて保存的に加療した。その後 6 月末より著明な腰痛の訴えあり，MRI 上第 4 腰椎に脊椎炎の所見を認めた。血液培養から MRSA が検出されたため，Vancomycin，Teicoplanin，Linezolid，Rifabutin を含んだ抗生物質投与を計 8 週間行ったが，画像所見，発熱，炎症所見の改善を認めなかった。9 月 14 日に CT ガイド下腰椎生検を実施し，塗抹および病理所見にて *C. albicans* の菌糸が検出された。腎機能低下を考慮して FLCZ を当初 200mg，その後 400mg に増量して計 3 週間投与した。しかし，腰椎 MRI 像では，むしろ悪化し，腸腰筋へも炎症が波及している状況であった。Amphotericin B (AMPH-B) の併用を考えたが，腎機能低下があるため MCFG 300mg を併用することとした。併用後 3 週間後頃から解熱，炎症反応低下を認め，腰椎 MRI 上も炎症巣の拡大がなくなった。抄録提出時 FLCZ と MCFG の加療を継続中である。

【考察】難治性の *C. albicans* 脊椎・骨髄炎に対して FLCZ と AMPH-B の併用が有効であった報告はあるが，本症例は腎機能低下があるため，MCFG の併用を行った。文献検索上，*C. albicans* 脊椎炎に FLCZ と MCFG の併用療法が有効であった報告はなく，希少と考えられるため報告する。

#### 116. Micafungin 投与後に播種性クリプトコッカスを発

## 症し致死経過をたどった全身性エリテマトーデス (SLE) の1剖検例

三重大大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学<sup>1)</sup>,  
松阪中央総合病院内科<sup>2)</sup>

鈴木 圭<sup>1)2)</sup>伊野 和子<sup>2)</sup>菅原由美子<sup>2)</sup>  
関根 隆夫<sup>2)</sup>中瀬 一則<sup>1)</sup>

症例は67歳女性、1年前にSLEと診断された。ループス腎炎を発症し、ステロイドパルス療法を受け、プレドニゾロン (PSL) 内服による維持療法を施行され経過良好であった。PSL維持療法中に発熱を来し、ミカファンギン (MCFG) の投与による治療を受けた後にクリプトコッカスによる髄膜炎を発症した。フルコナゾール (FLCZ) による治療が開始されたが、効果なく死亡した。剖検所見では播種性クリプトコッカス症に加え、侵襲性アスペルギルス症の併発が明らかとなった。MCFGは、カンジダ属、アスペルギルス属に対して高い抗真菌活性をもつ深在性真菌症治療剤で、安全性が高く2002年に本邦で使用可能となって以来広く使用されている。しかし、トリコスポロン属やクリプトコッカス属のようないくつかの真菌に対しては抗真菌活性を有さない。特に、白血球など血液疾患を有する患者でMCFGが投与された際に、*Trichosporon asahii* がbreakthrough感染を起し、その多くが致死経過をたどることが報告され問題となっている。本例はSLE患者に対し、MCFG投与後に*Cryptococcus neoformans* がbreakthroughする形で髄膜炎を発症した。SLE患者におけるクリプトコッカス症は、頻度は高くないものの重要な深在性真菌症で、致死的となることも少なくなく、クリプトコッカスをカバーしないMCFGの使用中には特に注意を要する。また、稀ではあるが本例の如く侵襲性アスペルギルス症を併発することもあり、肺炎の合併例などでは両者をカバーできる抗真菌剤の使用考慮も検討されるべきであると考えられる。

## 117. イトラコナゾールシロップの母集団薬物動態解析—深在性真菌症予防としての至適用量の検討—

京都府立医科大学附属病院薬剤部<sup>1)</sup>, 大阪大学大学院薬学研究科医薬情報解析学分野<sup>2)</sup>, 京都府立医科大学大学院血液病態制御学<sup>3)</sup>

神林 祐子<sup>1)2)</sup>野村 憲一<sup>3)</sup>  
高木 達也<sup>2)</sup>谷脇 雅史<sup>3)</sup>

【背景】造血器悪性腫瘍に対する化学療法後の好中球減少時にみられる侵襲性アスペルギルス症は、致死率50%とわけて予後不良である。アスペルギルス属にも高い活性を示し、吸収率も改善されたイトラコナゾールシロップ (ITCZSr) は、予防効果が期待できる薬剤である。薬理学的には、深在性真菌症予防にはトラフ値が250ng/mL以上あれば有効、とされている。しかし、個々の患者の薬物代謝速度は異なることから、適正な初期投与量の設定はまだされていない。日本人母集団に対する深在性真菌症予防としてのITCZSrの至適投与方法を確立するために、患者の血中濃度に基づいた母集団薬物動態解析を行った。

【患者と方法】京都府立医大附属病院の血液・腫瘍内科で化学療法を受けた入院患者7名について、ITCZSr 200mg/回/日を予防目的で投与し、定常状態での血中濃度を測定 (24ポイント) した。薬物動態パラメーターを算出し、用法・用量別に薬物代謝を解析、検討した。

【結果】CL, Vd, KAはそれぞれ13.4L/hr, 524L, 0.838 hr<sup>-1</sup>であった。ITCZSr 200mg/日投与では97%の患者が、300mg/日投与では99.7%の症例が、トラフ250ng/mL以上であると予測された。100mg 2回投与方法でも薬物血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は変わらないことも確認した。

【考察】日本人のITCZSrの母集団薬物動態パラメーターを明らかにした。この結果により、投与量・用法別のシミュレーションが可能となった。真菌感染症は、ITCZSr 200-300 mg/日の投与で予防でき、服用困難な症例では、分割投与も同等の効果が期待できると予想された。母集団薬物動態解析は、抗菌薬の至適投与方法の確立に必須といえる。

(非学会員共同研究者: 藤本佳子, 岡本晃典)

## 118. Japan Antifungal Surveillance Program (JASP) による真菌臨床分離株の抗真菌薬感受性に関する調査報告 帝京大学医真菌研究センター

西山 彌生, 内田 勝久, 山口 英世

【目的】国内における深在性真菌症原因菌の薬剤感受性の現状と動向を知る目的で全国12施設の参加のもとに「JASP研究会」を組織し、2001年、2003年および2005年の3回にわたって臨床分離菌株の収集および抗真菌薬感受性試験を実施してきた。今回は第3回 (2005年) 試験の成績を中心に、前2回の試験成績を合わせて報告したい。

【方法】参加施設において深在性真菌症原因菌の可能性が推定または確定された臨床検体分離株を対象とし、菌種の同定は日常検査に使用されている方法に従って行い、一部の菌株については遺伝子同定を行った。抗真菌薬感受性試験は、酵母菌株はFLCZ, ITCZ, voriconazole (VRCZ), および5-FCを対象とし、CLSI M27-A2に準拠して、また糸状菌株についてはITCZおよびVRCZを対象に日本医真菌学会提案法に従って、各々行った。

【結果と考察】収集菌株の総数576株のうち、酵母は558株を占め、糸状菌は18株にとどまった。酵母の最多菌種は*Candida albicans*であり、続いて*Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*の順であった。収集菌株の分離源は、前2回試験と同様に、喀痰、気管肺胞洗浄液などの気道由来検体が最も多く、尿がこれに続いた。収集菌株の薬剤感受性についてみると、*C. albicans* に対するFLCZの90%MICは1μg/mLであり、耐性株はまったく検出されなかった。他剤を含めて*C. albicans* の今回の成績は前2回試験と大差なかったが、*C. glabrata* はアゾール系3薬剤すべてに対して感受性の低下傾向を示した。

(共同研究者: 高橋長一郎, 川島千恵子, 林 和, 川

上小夜子, 安達桂子, 奥住捷子, 三澤慶樹, 小栗豊子, 沖村幸枝, 北澤俊美, 堀 雅子, 戸坂雅一: 抗真菌薬感受性サーベイランス研究会)

#### 119. 岩手医科大学附属病院における包括的抗菌薬適正使用策の効果 (2) —導入後4年間の薬剤耐性菌分離と医療経済に及ぼす影響—

岩手医科大学附属病院医療安全管理部感染症対策室<sup>1)</sup>, 同 院内感染対策委員会<sup>2)</sup>

小野寺直人<sup>1)</sup> 櫻井 滋<sup>1)</sup> 小林誠一郎<sup>2)</sup>

【目的】岩手医科大学は大学附属病院全体の注射用抗菌薬処方間接的に制御し, 耐性菌誘導の抑制に資する目的で, 採用薬剤全てを対象とした包括的抗菌薬適正使用策 (GL) を立案し, 2003年4月に導入した。GL導入直後の2003年度における注射用抗菌薬の使用量とMRSA分離数は, GL導入前と比較して有意な減少が認められ, 本学会で報告した。今回はGL導入後4年を経過したことから, GLの導入効果を再検証する目的で, GL導入後4年間における抗菌薬使用量の推移と, 薬剤耐性菌分離数と医療経済に及ぼす影響について検討した。

【方法】GLは医師の処方権制限による不利益を回避するために, 特定の薬剤を対象とした処方制限は行わず, 当院採用の全注射用抗菌薬を対象とし, 以下の方法で実施した。1) 適正使用の原則をガイドラインとして配布, 2) 抗菌薬を抗菌スペクトラム毎に独自の4群にレベル分類, 3) レベル毎に理由書提出等の義務化, 4) 細菌検査室の薬剤感受性迅速報告の一部制限を行った。評価は, GL導入前 (2002年度) とGL導入後 (2003年度~2006年度) における注射用抗菌薬の使用量 (払出バイアル数) と購入額, さらに薬剤耐性菌分離数を調査した。

【結果・考察】注射用抗菌薬全体の使用量は, GL導入前の186,213本から, 導入後4年間は153,689本, 152,560本, 158,189本, 158,220本と有意に減少した。特にレベル2 (第3, 4セフェム系とカルバペネム系など) の抗菌薬は, 導入前との比較で各年35.2%, 38.4%, 40.0%, 35.2%減少した状態で推移した。また, 抗菌薬の購入額はGL導入後, 年間約6,000万円減少の経済効果を維持している。耐性菌, 特にMRSA分離数は月平均で, GL導入前の76.9株からそれぞれ, 64.2株, 53.4株, 35.8株, 33.2株と減少した。以上の結果から, 当院独自の包括的抗菌薬適正使用策は短期的効果に留まらず, 中長期的にも抗菌薬使用量の削減とMRSA分離数の減少, さらには医療経済効果に寄与していると考えられた。

#### 120. 抗菌薬の使用届出制導入による抗菌化学療法の適正化への取り組み

島根大学医学部附属病院感染対策室<sup>1)</sup>, 同 薬剤部<sup>2)</sup>, 島根大学医学部地域医療教育学講座<sup>3)</sup>

西村 信弘<sup>1)2)</sup> 磯部 威<sup>1)</sup> 森木 省治<sup>1)</sup>

熊倉 俊一<sup>1)3)</sup> 山口 清次<sup>1)</sup>

【目的】抗菌薬の不適切な使用は, 耐性菌出現の誘導・蔓延等への影響が大きく, 感染制御の目的でICTの介入が

必要とされる。そこで, 本院では, ICTによる積極的な抗菌化学療法への介入を進めるため, 平成19年5月より指定抗菌薬の使用届出制を導入した。今回, 導入による影響を検討したので報告する。

【方法】(1) 届出システム: 当院電子カルテシステムの注射薬オーダーリング機能に連動した届出登録システムを構築した。(2) 対象薬: 抗MRSA薬, カルバペネム系薬, キノロン系薬, 第4世代セフェム系薬を指定抗菌薬として届出登録を必須とした。(3) 届出登録内容: ICTにより届出情報の確認を行い, 必要に応じて介入を行った。(4) 投与日数: 届出登録日から8日以上経過した場合は再登録を義務付けた。また, 症例ごとに全ての注射用抗菌薬の投与期間をモニタリングし介入を行った。(5) 導入効果: 導入後 (平成19年6月~9月) における抗菌薬使用量 (AUD), 投与日数および緑膿菌に耐性化状況を調査し, 届出制導入の影響について, 前年同期間と比較検討した。

【結果】届出制導入後は, 指定抗菌薬の使用状況 (感染症名, 使用目的等) を的確に把握し, 介入することが可能となった。導入後4カ月間の抗菌薬使用量は前年に比較して, 第4世代セフェム系薬で約20%, カルバペネム系薬で約25%の減少が認められた。また, 前年に比較して平均投与日数に変化は観察されなかったが, 抗菌薬使用症例数の減少が認められた。さらに, 細菌の薬剤耐性化の指標となる緑膿菌のアミノグリコシド系薬, キノロン系薬, カルバペネム系薬に対する薬剤耐性率は低下する傾向が観察された。

【結論】以上の結果から, 抗菌薬の使用届出制の導入と, 投与日数モニタリングによるICTの介入により, 抗菌化学療法の適正化の推進に一定の効果があることが示唆された。

#### 121. 人工呼吸器管理を要した重症市中肺炎の検討

倉敷中央病院呼吸器内科

岩破 将博, 石田 直, 三枝 美香

福山 一, 横山 俊秀, 山本 正樹

林 秀敏, 野山 麻紀, 永井 宏樹

時岡 史明, 吉岡 弘鎮, 橋 洋正

有田真知子, 橋本 徹

【目的】市中肺炎ガイドラインによる重症度分類は治療の選択と決定に有用である。しかし, 軽症・中等症群の中にも人工呼吸器管理を要する重症例がみられる。われわれは当院で経験した人工呼吸器 (MV: mechanical ventilation) を要した重症成人市中肺炎症例を対象にその臨床像と重症度の指標について検討した。

【対象】1994年7月~2008年1月の期間に当院へ入院した市中肺炎患者1694症例のうち入院後24時間以内にMVを要した症例71例を対象とした。

【方法】MV群と非MV群で患者背景, 基礎疾患, 予後などを比較検討し, 次いで人工呼吸器装着群において予後因子の検討を行った。

【結果】MVは, 平均年齢は68.8歳, 男性55例, 女性16

例. 転帰は回復 39 例, 死亡 32 例であった. 基礎疾患を 47 例で認め, 糖尿病が 10 例で最も多かった. 非 MV 群との比較では, 喫煙者・多葉性病変がリスク因子であり, 死亡率も有意に高値であった. MV 群は, 各種重症度分類にて PSI: V-44 例, IV-23 例, III-2 例, II-1 例, I-1 例, CURB-65: 5-4 例, 4-21 例, 3-25 例, 2-14 例, 1-4 例, 0-2 例, A-DROP: 5-7 例, 4-15 例, 3-19 例, 2-24 例, 1-5 例であった. 重症に分類される症例が多かったが, 中等症に分類されるものも多数認めた. 入院時所見において予後因子を検討したが, 高 BUN 血症 (30mg/dL 異常) が有意であったのみであった.

【結語】人工呼吸器を要する肺炎は重症であるが, A-DROP/CURB-65 では中等症群となる可能性が示された. また, 予後因子は高 BUN 血症で有意差を認めたが, 他の因子については今後症例の蓄積と検討を要するものと考えられた.

## 122. 人工呼吸管理を要した ALI/ARDS 症例における BALF による細菌学的評価—NPPV と IPPV での比較—

公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

加藤 景介, 横山 裕, 小林 大介  
木村 元宏, 村田 直彦, 龍華 美咲  
麻生 裕紀, 阪本 考司, 片岡 健介  
西山 理, 木村 智樹, 近藤 康博  
谷口 博之

【背景】挿管人工呼吸管理の合併症として人工呼吸器関連肺炎 (Ventilator Associated Pneumonia: VAP) が知られているが, VAP 発症の回避には気管内挿管での侵襲的人工呼吸管理 (Invasive Positive Pressure Ventilation: IPPV) よりマスクによる非侵襲的人工呼吸管理 (Noninvasive Positive Pressure Ventilation: NPPV) の方が望ましいとされている.

【対象と方法】1994 年 4 月より 2006 年 3 月までに当科に入院し NPPV による人工呼吸管理を要した ALI/ARDS 症例において, 導入時 BAL が施行しえた症例 66 例の細菌学的評価の結果を retrospective に解析した. その後 NPPV のみで管理した群 (N 群 35 例) と IPPV に移行した群 (I 群 31 例) の二群間の比較検討も行った.

【結果】対象 66 例は男性 54 例, 女性 12 例, 平均年齢 68.9 歳, 人工呼吸管理開始時の PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> は 225.4 であった. また呼吸管理導入時の BALF による評価で 66 例中 14 例 (21.0%) に有意菌が検出され, N 群は 10 例 (28.6%), I 群は 4 例 (12.9%) であった. N 群 35 例と I 群 31 例において 48 時間以上人工呼吸管理後に BALF にて再評価されたのは各々 12 例 (34.3%) と 13 例 (41.9%) であったが, 再評価の BALF は N 群においては NPPV 導入 12.8 日後に, I 群においては IPPV 導入 8.3 日後 (NPPV 導入 10.6 日後) に実施されていた. 各群で有意菌が検出されたのは 2 例 (16.7%) と 5 例 (38.5%) であったが, N 群の 2 例における検出菌は初期の BALF での検出菌と同一菌であった. 一方 I 群 5 例では Methicillin-resistant *Staphylococcus*

*aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterococcus faecium*, *Enterobacter cloacae* が新たに検出された.

【考察】BALF 評価にて 48 時間以上の人工呼吸管理後に新たな菌が検出されたのは I 群のみであり, 挿管管理が VAP の誘因となる可能性が示された.

## 123. 重症市中肺炎に対する NPPV 使用例の検討

東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

佐野 剛, 岩田 基秀, 後町 杏子  
山崎 陽子, 石田 文昭, 阪口 真之  
宮崎 泰斗, 磯部 和順, 坂本 晋  
本間 栄

【背景・目的】重症呼吸不全に対する非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 療法は, 気管内挿管を回避させ, 二次感染などの合併症の発症率を減少させるなど有用性が高い. しかし, 慢性呼吸器疾患のない重症市中肺炎に対する NPPV の使用は, 有用性が不明であり推奨されていない.

【方法】過去 5 年間に入院を要した市中肺炎症例のうち NPPV を使用した症例について, 患者背景・臨床症状・検査所見・重症度・予後などについて臨床的検討を行い, さらに気管内挿管を施した市中肺炎症例との比較検討を行った.

【結果】NPPV 使用例は, 男性 1 例, 女性 2 例の計 3 例で, 平均年齢は 71.0 歳, 基礎疾患として慢性呼吸器疾患を有する症例は認めなかった. 挿管例は, 全 15 例で男性 10 例, 女性 5 例, 平均年齢は 67.6 歳で, 20% が慢性呼吸器疾患を有していた. NPPV 使用例では意識障害は全例認めておらず, 挿管例では 33.3% が意識障害を有していた. NPPV 導入前の PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比は, 76.9 であり, 導入 1 時間後の P/F 比は 161.8 と上昇を認めた. 一方, 挿管前の P/F 比は 109.1 と NPPV 例と差は認めなかった. 重症度は, PSI は, それぞれ 104, 127.1 と有意差を認めなかったが, APACHE-II スコアは 16.3, 20.4 と挿管例で高い傾向があった. 肺炎の起炎菌は, NPPV 例では *Legionella longbeachae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* が各 1 例ずつであり, 挿管例では約 90% が *Streptococcus pneumoniae* であった. NPPV 使用期間は平均 6.7 日で, 全例軽快退院しており, 平均在院日数は 25.0 日であった. 一方, 挿管例は, 死亡率 26.7%, 平均在院日数 29.4 日であった.

【結語】慢性呼吸器疾患のない重症市中肺炎症例においても, 意識障害がなく, 喀痰の自己咯出が可能であること, また, NPPV 導入により速やかな P/F 比の改善がみられる症例では, NPPV が有用である可能性が示唆された.

## 124. 肺炎による COPD 急性増悪に対して NPPV 治療が奏功し, 挿管を回避しえた 3 例

板橋中央総合病院呼吸器科

井上 智治, 箱田 有亮, 埜平 孝夫  
善家 義貴, 高尾 匡

【症例 1】67 歳男性. 慢性肺気腫治療中に両側下葉に肺炎を併発. 来院時, 酸素 2L カヌラで PaO<sub>2</sub> 69.0 Torr, PaCO<sub>2</sub>

71.5Torr, P/F ratio 246.4. NPPV (BiPAP Vision) 管理下に, CMZ 2g/day 開始し CPR 2g/day に変更した. 起炎菌は *Haemophilus influenzae* (BLNAR) であった. NPPV は 6 日間施行, 抗生物質は 14 日間投与し, 肺炎, 呼吸不全ともに軽快した.

【症例 2】82 歳男性. 慢性肺気腫, 慢性呼吸不全で在宅酸素療法に右中下葉に肺炎を併発. 来院時, 酸素 2L カスラで PaO<sub>2</sub> 59.5Torr, PaCO<sub>2</sub> 54.8Torr, P/F ratio 212.5. NPPV (Nip nasal) 管理下に, SBT/ABPC 6g/day を開始した. 起炎菌は *Klebsiella pneumoniae* であった. NPPV は 8 日間, 肝機能障害が出現したため抗生剤を CTM 2g/day に変更, 合わせて 14 日間の投与で肺炎は軽快したが, 2 型呼吸不全は残存した. 在宅 NPPV は希望されず退院された.

【症例 3】70 歳男性. 感冒を契機に呼吸困難が出現. COPD 急性増悪, 2 型呼吸不全, 右下葉肺炎の診断で入院した. 酸素 8L マスクで PaO<sub>2</sub> 69.0Torr, PaCO<sub>2</sub> 93.6Torr, P/F ratio 115. NPPV (BiPAP Vision) 管理下に, CLDM 1,200mg/day, CPR 2g/day 開始した. 起炎菌は *H. influenzae* であった. NPPV は 3 日間施行, 抗生物質は 10 日間投与し, 肺炎, 呼吸不全ともに軽快した.

【考察】Confanonieri らの前向き無作為比較試験によれば, 基礎疾患に COPD を有する場合には肺炎による呼吸不全に対する NPPV の効果は非使群に比べ, 有意に気管内挿管率が低く, ICU の滞在期間が短く, 2 カ月後の死亡率が低値であったと報告している. 侵襲的な気管内挿管を必要とするような高齢者の肺炎患者は予後不良となる例が多く, 早期の段階より NPPV の導入や, ALI/ARDS に効果が期待される好中球エラスターゼ阻害薬などを含めた積極的な治療が有効であると考えられる. 当院における肺炎に伴う COPD の急性増悪例で NPPV 治療が奏功し, 挿管が回避できた 3 例を経験したので文献を交えて報告する.

#### 125. 市中病院における後期高齢者市中肺炎の死亡率および死亡背景因子の検討

近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科<sup>1)</sup>, 山陰労災病院呼吸器内科<sup>2)</sup>, 松江赤十字病院呼吸器内科<sup>3)</sup>, 鳥取大学医学部分子制御内科<sup>4)</sup>

富田 桂公<sup>1)</sup> 宮良 高維<sup>1)</sup> 佐野 博幸<sup>1)</sup>  
東田 有智<sup>1)</sup> 加藤 和宏<sup>2)</sup> 福谷 幸二<sup>2)</sup>  
徳安 宏和<sup>3)</sup> 河崎 雄司<sup>3)</sup> 千酌 浩樹<sup>4)</sup>  
清水 英治<sup>4)</sup>

【目的】後期高齢者 (75 歳以上) の市中肺炎の死亡率および肺炎関連死を予想する因子について検討したので報告する.

【方法】3 カ所の市中病院へ市中肺炎の診断にて入院した 75 歳以上 124 症例 (年齢 84.2±10 歳; 男性 63 例, 女性 61 例) を対象とした. 市中肺炎の重症度は, 日本呼吸器学会による JRS2005, 米国感染症学会による pneumonia severity index (PSI), 英国呼吸器学会による CURB-65, およ

び CRB-65 の各指標を用いた. また, 抗菌薬による初期治療不応を, 入院後点滴使用 3 日以内の発熱等の症状改善, もしくは末梢血白血球数の減少により評価した. 肺炎関連死を予想する因子の解析には, Cox 比例ハザードモデルを用いた.

【結果】124 症例中 16 症例 (13%) が肺炎関連死にて死亡した. JRS スコア 4 以上の超重症者 13 症例中 7 症例 (54%) が死亡した. PSI スコア・クラス 5 の重症者 42 症例中 12 症例 (29%) が死亡した. CURB-65 スコア 4 以上の重症者 45 症例中 11 症例 (24%) が死亡した. CRB-65 スコア 3 以上の重症者 34 症例中 7 症例 (21%) が死亡した. 初期反応失敗は 27 症例であり, その内 13 症例 (48%) が死亡した. Cox 比例ハザードモデルを用いて, 年齢, 性別にて調整したハザード比 (HR) は, 初期治療不応 HR 11.7 (p<0.01), JRS スコア超重症 HR 4.6 (p=0.045), PSI スコア重症 HR 3.6 (p=0.03), CURB-65 重症 HR 3.1 (p=0.04), CRB-65 重症 HR 2.3 (p=0.12) であった. 初期治療の抗菌薬の違いは肺炎関連死による死亡の予想とならなかった.

【結語】後期高齢者における市中肺炎による肺炎関連死による死亡率は 13% であった. また, 入院患者では, 初期治療不応が肺炎関連死を最も予想する因子と考えられた.

(非学会員共同研究者: 矢島浩樹)

#### 126. 琉球大学附属病院産婦人科病棟改装後の水系からのレジオネラ検出

琉球大学大学院医学系研究科感染制御学専攻感染病態制御学

小出 道夫, 古堅 誠, 仲宗根 力  
原永 修作, 比嘉 太, 健山 正男  
藤田 次郎

【目的】琉球大学附属病院産婦人科病棟のシャワー水やシンクタップ水からは *Legionella anisa* が散発的に分離されていた. 2003 年 7 月から 8 カ月間, 新生児室改装工事を行い, さらに 2005 年 3 月ボイラーシステムを交換したので, その影響を評価するためレジオネラの調査を行った.

【材料と方法】2005 年 3 月と 5 月に, 産婦人科から 13 検体, 産婦人科以外の病棟から 11 検体の合計 24 検体の水を採取した. 検体 200mL を遠心法で 1mL に濃縮し, 等量低酸処理をした 0.1mL を BCYE $\alpha$  培地および MWY 培地に塗抹し, 培養同定した.

【結果と考察】改装した新生児室からの 8 検体のうち 3 検体から *Legionella pneumophila* serogroup 1 (そのうち 1 カ所からは同時に *L. anisa* も検出) を分離した. また産婦人科の改装していない場所からの 5 検体のうち 4 検体から *L. pneumophila* serogroup 1 を分離した. レジオネラの検出されたシャワー, シンクタップは 55°C の熱湯処理を継続し, 3 月後の調査でレジオネラ不検出になった. *L. anisa* は *L. pneumophila* の指標菌になるとの Mee-Marquet らの提唱にも合致した.

#### 127. 入浴施設に関連したレジオネラ症発生時の浴槽水

## の菌濃度調査

神奈川県衛生研究所微生物部<sup>1)</sup>，国立感染症研究所細菌第一部<sup>2)</sup>

黒木 俊郎<sup>1)</sup> 伊東久美子<sup>1)</sup>  
石原ともえ<sup>1)</sup> 倉 文明<sup>2)</sup>

【目的】入浴施設におけるレジオネラ症発生時の菌濃度の情報の蓄積は，浴槽の衛生管理手法の確立や感染リスクの減少，予防対策の策定あるいは浴槽水中のレジオネラ属菌数の基準の策定に必要である。レジオネラ症の発生時には，感染症法に基づく積極的疫学調査として地方衛生研究所等において浴槽水からのレジオネラ属菌分離の試み，浴槽水由来株と患者由来株の比較による感染源の特定が実施される。そこで，全国の地方衛生研究所が個々に保有する情報ならびにデータに基づいて，感染発生時の菌濃度等の情報を収集・解析した。

【方法】情報を収集するための質問票および Excel の回答票を作成して電子メールにて配付し，回収した。質問の内容は疫学調査を実施した症例の有無，患者の年齢，症状，利用施設，菌分離の有無，PFGE 解析の有無等とした。得られた回答は Excel シートの機能を利用して集計した。

【結果および考察】全国の 76 地方衛生研究所から回答が寄せられ，入浴施設の関連が推定される事例は 35 衛生研究所の 101 事例に昇った。このうち患者からレジオネラ属菌が分離されたのは 25 事例であり，施設から菌分離があったのは 19 事例で，患者由来株と施設分離株の PFGE パターンが一致して最終的に原因施設の特定に至ったのは 14 事例であった。これらの事例の浴槽水等での菌濃度は 90~140,000CFU/100mL であった。菌濃度が低い状況での感染事例には，肝機能障害，糖尿病，高血圧といった易感染性要因がみられた。レジオネラ症の発生につながる浴槽水における菌濃度の情報が収集でき，今後のレジオネラ症発生予防の策定に活用されることが期待される。

本調査には全国の地方衛生研究所のご協力をいただきました。ここに深謝いたします。

### 128. 敗血症を合併した重症レジオネラ肺炎の 1 例

山田赤十字病院内科<sup>1)</sup>，同 呼吸器内科<sup>2)</sup>

坂部 茂俊<sup>1)</sup> 松尾 皇<sup>1)</sup>  
谷川 元昭<sup>2)</sup> 辻 幸太<sup>1)</sup>

ほぼ同時期に老人ホームの入浴サービスを利用した 3 名の高齢者に，重症異型肺炎(2 名はレジオネラ感染を証明)が発生し 2 例が急激な経過で死亡した。生存した 1 名に敗血症の合併を認めたため報告する。

【症例】80 歳代男性。既往歴：高血圧症。2005 年に化膿性脊椎炎，肝膿瘍でそれぞれ入院。退院後も当院に通院。現病歴：2007 年 3 月末，数日間続く倦怠感を訴え当院救急外来を受診した。来院までに近医からクラリスロマイシンを投与されていた。意識は清明であったが 39 度台の発熱，血圧低下があり血液検査では著名な低酸素と代謝性アシドーシス，DIC，肝障害，腎障害を認めた。画像検査では，胸部 CT で両側下肺野に浸潤影を認めたが症状の割に異常

陰影は狭い領域に留まっていた。腹部 CT，心エコーなどは異常所見を示さなかった。病歴より肝膿瘍の再発などによる敗血症性ショックに肺炎を合併したものと考えドラベネム，ミノサイクリンを投与した。大量輸液およびカテコラミン投与などで翌日に血圧は上昇したが低酸素血症は悪化したため，経験的に異型肺炎により有効と考えるテリスロマイシンを投与したところ翌日から解熱し低酸素血症も改善した。入院時の血液培養で耐性の強い *Enterococcus faecalis* と *Staphylococcus epidermidis* が検出された。肺炎に関してはレジオネラ血清抗体価の上昇(124 倍未満→1,024 倍)があった。また便から同じ耐性パターン of *E. faecalis* が培養された。老人ホームの環境検査でレジオネラは検出されなかったが 1 週間浴場を閉鎖した。同施設で再発はなかった。

【考察】レジオネラ肺炎に他の細菌感染が合併した報告は複数存在するが，すべて呼吸器感染の合併である。レジオネラ肺炎では適切な治療を行っても致死経過をとるものがある。本症例のような生体バリアの障害に起因するとと思われる敗血症の合併も重症化の一機序となりうると思われ。

### 129. MXFX で治療したレジオネラ肺炎 4 例の検討

春日井市民病院呼吸器科

高桑 修，川合 淳郎  
鳥居 正芳，山本 俊信

MXFX はレジオネラ肺炎に対する有効性が期待できるが，本邦での報告は稀である。我々は平成 19 年 3 月から同年 11 月までに 5 例のレジオネラ肺炎を経験し，このうち 4 例で MXFX を含む治療を行ったので臨床経過を報告する。4 例中男性は 3 例で，年齢は 43 歳から 76 歳(平均年齢 60 歳)であった。レジオネラ肺炎の診断は 4 例とも尿中レジオネラ抗原検出キットで陽性であったことを根拠とした。既往歴および危険因子として，4 例中 2 例で糖尿病と糖尿病性慢性腎不全を認めた。1 例は大酒家で COPD と胃癌，直腸癌，膀胱癌の手術歴を認めた。他の 1 例では得記すべき既往を認めなかった。生活歴から推定された感染経路は，温泉施設とガーデニングが 1 例ずつで他の 2 例は不明であった。日本呼吸器学会・成人市中肺炎診療ガイドラインに準拠した重症度分類では 1 例が軽症，2 例が中等症，1 例が重症と判定された。治療は全例入院で行った。入院時に意識障害を認めたのは 1 例で JCSI-1 であった。嘔吐，下痢を認めた例はなく全例で水分摂取が可能であった。血液検査では腎機能障害を 2 例，横紋筋融解症を 1 例，130mg/dL 以下の低ナトリウム血症を 2 例に認めた。胸部 CT の画像所見は 4 例とも air bronchogram を有する浸潤影を主体とした大葉性肺炎パターンであった。抗菌薬は 4 例とも MXFX 400mg/日経口内服と βラクタム系抗菌薬点滴を併用した。治療経過は，3 例が初期治療薬の継続で軽快したが，1 例は入院翌日に意識状態が悪化したため MXFX を PZFX に変更し軽快を得た。治療変更を要した 1 例は，胃癌などの手術歴と COPD の既往があり入院時

に意識障害を有した症例であった。比較的重症のレジオネラ肺炎に対してMXFXが有効だった症例が経験され、治療選択肢の一つとして期待できると考えられたが、ニューキノロン系注射薬との使い分けが重要な課題と考えられた。

### 130. わが国における成人の百日咳感染症の疫学

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

山口 統彦

【目的と方法】近年国内外で成人の百日咳患者が多数に上がることが指摘されているが、日本国内での百日咳の疫学はいまだ確立されていない。当院アレルギー内科は画像検査で異常所見のない咳患者が多数受診されるが、それらについて積極的に百日咳菌凝集素に対する抗体価（東浜株、山口株いずれか1,280倍以上、またはペア血清で4倍以上の上昇で陽性）、抗PT抗体価（100単位以上で陽性）、抗FHA抗体価を測定することによりわが国での百日咳の流行状況を調べた。

【結果】咳症状のない患者群の半数以上で40倍以上の抗体価が得られた。咳症状のある患者群では40倍以上は全体の3分の2、160倍以上は3分の1、1,280倍以上も1割前後に見られ、いずれも咳症状のない患者群と比べて強い有意差が得られた。上昇した百日咳菌凝集素に対する抗体の上昇は東浜株、山口株同程度に見られた。最近の百日咳感染症と診断された症例で典型的な百日咳症状を呈したのは4分の1程度であり、全く咳症状の無い不顕性感染も見られた。

【結論】日本国内では相当数の百日咳菌が循環しており、成人の過半数が既感染しており、また成人の急性・遷延性咳の一部に百日咳が関与しているものと考えられる。

### 131. 成人百日咳の臨床像

名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍免疫内科学<sup>1)</sup>、愛知県立循環器呼吸器病センター呼吸器科<sup>2)</sup>、旭労災病院呼吸器科<sup>3)</sup>

中村 敦<sup>1)</sup> 岩島 康仁<sup>1)</sup> 加藤 宗博<sup>1)</sup>

杓名 健雄<sup>1)</sup> 前田 浩義<sup>1)</sup> 佐藤 滋樹<sup>1)</sup>

上田 龍三<sup>1)</sup> 森田 博紀<sup>2)</sup> 加藤 高志<sup>3)</sup>

【目的】本年わが国では複数の大学における百日咳の集団発生事例が発生した。百日咳菌は伝播力が強く、施設内や家族間の感染が問題となる。一方、成人の百日咳は症状が非定型的であり、「長引く咳」症状を呈してから受診する例が多いこと、成人百日咳についての医師側の認識が低いこと、迅速かつ的確な診断法が確立されていないことなどから診断や治療が遅れる場合が少なくない。今回私どもは成人の百日咳についてその臨床像を明確にする目的で自験例の検討を行った。

【方法】2004年6月から2007年10月の3年4カ月間に名古屋市立大学病院を受診され、百日咳凝集素価が陽性（東浜株あるいは山口株のいずれかが40倍以上）を示した例は159例であった。このうち凝集素価が1,280倍以上の高力価、あるいは複数回の検査で4倍以上の有意変動を示し

た例を対象として臨床像を検討した。

【成績】対象は男性13名、女性19名の計32名（年齢21～80歳、平均45.6歳）で、全例が咳嗽を主訴に受診していた。合併症として気管支喘息、胃食道逆流症、中薬症候群が各4名、アレルギー性鼻炎、慢性過敏性肺臓炎が各1名であり、喘息症例の中には百日咳感染が喘息発作を誘発した可能性のある例も存在した。凝集素価が高力価を示した群は21名、有意変動を示した群は18名、高力価かつ有意変動を示した群は7名であった。有意変動のない例を百日咳と診断するか否か迷う例が少なからず存在した。19例にマクロライドが投与されていたが改善度はさまざまであった。対象の中に看護師が2名含まれており、1名は百日咳患児との接触がみられたが咳嗽は無治療で自然軽快し、他の1名はマクロライド投与により改善した。明らかな施設内感染はみられなかった。

【結論】成人百日咳の臨床像は複雑であり、さらなる症例の積み重ねに基づく診断基準の作成、治療法の確立が望まれる。

### 132. 高齢成人百日咳の1症例

さこう医院<sup>1)</sup>、(株)江東微生物研究所<sup>2)</sup>、順天堂大学医学部感染制御科学<sup>3)</sup>

酒匂伸一郎<sup>1)</sup> 大塚 正之<sup>2)</sup>

菊池 賢<sup>3)</sup> 平松 啓一<sup>3)</sup>

【背景】百日咳は百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) の感染によって起こる急性呼吸器感染症であり、特にワクチン未接種の乳幼児感染では重篤化し易く注意を要する。患者数はワクチンの普及に伴い激減したが、今なお、世界各地で散発的な流行が報告されている。近年、日本においても集団発生事例が報告されており、再興感染症の一つとして注目されている。今回、我々は、76歳の成人百日咳症例を経験したので報告する。

【症例】76歳、男性。（主訴）咳および痰が増えた。（既往歴）鼻茸、高血圧症、水頭症、脳血栓症、高コレステロール血症、気管支炎、小脳腫瘍。（現症）体温：36.8℃、血圧：136/70mmHg、脈搏：82/m（整）、口腔内・後咽頭部・前頸部・視触診および胸部聴診上、特記すべき所見なし。

【経過】胸部レントゲンおよび血液検査では特に異常な変化は見られず、喀痰の一般培養：*Haemophilus parainfluenzae* +、抗酸菌塗抹検査：陰性であった。しかし、5日後の百日咳菌専用培地に *B. pertussis* を疑わせる集落の発育が認められ、後日、陽性になった。塩酸テトラサイクリン24日間投与を行い、咳は消失した。菌にはerythromycin, tetracycline, fluoroquinolone などへの耐性は認められなかった。

【考察】成人百日咳は臨床像が多彩で、診断率も低く見逃されるケースが多い。また、感染症動向調査事業では、小児の定点疾患となっているため把握されていないのが現状である。日本においても米国同様、15歳以上の患者数が増加しており今後再興感染症として注目すべき疾患の一つといえる。今回の症例のようにたとえ高齢者であっても、



長引く咳の鑑別には百日咳を考慮する必要があると考えられた。

### 133. 当院における近年のMRSA感染、保菌状況

JA 高知病院内科

吉田 成二

【目的】近年、市中MRSA感染症の出現といった問題がクローズアップされてきており、MRSA感染に対する入院時の感染、保菌状況の把握が重要と思われる。そこで、当院での最近5年間における入院症例について、MRSAの感染、保菌状況の推移について検討をした。

【方法】2002年3月1日から2006年12月31日までの当院入院症例で、何らかの症状があり細菌検査が施行されて、検体よりMRSAの検出された258症例について検討した。

【結果】持込107例のうち、保菌57例、感染50例で、約47%が感染であった。院内発生133例のうち、保菌33例、感染100例で、約75%が感染であった。

【考察】持込のうち約半数が、感染である理由として、次のような理由が考えられた。1 前医で既に抗生剤を使用されている場合、処方された抗生剤によるMRSAへの菌交代現象を来し、MRSAが感染性を有した可能性がある。2 高齢者の入院の増加で、感染に対して抵抗力が低下している宿主で、MRSA保菌から感染を発症してしまう場合がある。3 MRSA変異により、他の細菌の淘汰を必要とせずに、単独で病原性を発揮する。

【結論】持込症例でもMRSA感染が成立している場合が半数近くあり、症例毎の対応が必要である。

### 134. 当院におけるMRSA関連病棟巡視の現状およびMRSAの検出頻度

杏林大学医学部付属病院検査部<sup>1)</sup>、同 薬剤部<sup>2)</sup>、同 看護部<sup>3)</sup>、杏林大学医学部感染症科<sup>4)</sup>

岡崎 充宏<sup>1)</sup> 福川 陽子<sup>1)</sup> 西 圭史<sup>2)</sup>

高橋 陽子<sup>3)</sup> 中村貴枝子<sup>3)</sup> 小林 治<sup>4)</sup>

河合 伸<sup>4)</sup> 渡邊 卓<sup>1)</sup>

【目的】本邦では1980年代より、各施設内において積極的にMRSA感染対策が講じられている。当院では2004年10月よりMRSA検出の有無に関わらず、抗MRSA薬が投与された患者を対象とし、本薬の投与が中止されるまで1週間毎にICTによる病棟巡視を実施している。尚、病棟巡視における主な内容は、TDMの実施の指示及び結果の評価、抗菌薬のコンサルトおよびMRSA感染症発症の判断等である。今回、我々は当院でのMRSAの検出状況について調査を行ったので報告する。

【方法】MRSAの年次毎の検出状況は2004年1月から2007年10月までの当院入院患者を対象とした。MRSA検出率 = [MRSA検出患者数(1患者1菌株)/総検査患者数(1患者1検体)]とし、年次毎の検出率を統計学的に比較した。

【結果及び考察】年次毎におけるMRSAの検出率は、2004年：14.4%(628/4357)、2005年：13.6%(551/4041)、2006

年：13.8%(579/4192)および2007年：10.7%(457/4272)と減少傾向を示した。2007年の検出率の低下は2004年、2005年および2006年の各年に比し有意差(p<0.001)を認め、2007年のMRSA検出率の明らかな減少が認められた。これはICT病棟巡視開始2年後にあたる本活動とともに、院内感染防止に関する啓発活動、入院日数の減少など多面的な要因が影響しているものと考えられた。これらMRSA検出率の減少に対するICT病棟巡視における評価について、抗菌薬の使用状況、TDMの施行率、その他病棟巡視中に行われた諸因子について検討した結果を含め学会発表時に報告する。

### 135. MRSA感染症におけるASC(Active Surveillance Culture)について

東北大学大学院内科病態学講座感染制御・検査診断学分野<sup>1)</sup>、仙台厚生病院ICT(感染対策チーム)<sup>2)</sup>

國島 広之<sup>1)2)</sup> 本田 芳宏<sup>2)</sup> 小林 隆夫<sup>2)</sup>

平湯 洋一<sup>1)</sup> 賀来 満夫<sup>1)</sup>

【目的】MRSAは我が国の医療施設においてもっとも多く分離される多剤耐性菌であり、社会的にも関心の高い病原微生物である。近年では、MRSA感染対策として、ASC(Active Surveillance Culture)の有用性が指摘されているものの、我が国における状況は明らかではない。今回我々は、MRSA感染症におけるASCについて検討したので報告する。

【方法】対象は病床数383床の地域支援病院におけるすべての新規入院患者とした。2006年7月から入院時に鼻腔スワブを用いて、MRSAを対象とした微生物検査を行った。MRSA感染症に対しては個室隔離を含む接触感染対策を行ない、MRSA保菌者に対しては、ICTによる標準予防策遵守指導をその都度行った。2007年6月までの12カ月間および、2005年7月から2006年6月までの12カ月間におけるMRSA感染症発生率について、比較検討を行った。

【結果】MRSAのASCを行った期間におけるMRSA感染症発生率は、0.66/1000入院患者、行わない期間においては0.92/1000入院患者であり、両期間におけるMRSA感染症発生率の検討では、RI 0.71(95%CI 0.30-1.69)にて有意差はみられなかった。

【考察】MRSAを対象とした鼻腔のASCを行うことにより、院内におけるMRSAの状況を明らかにすることはできるものの、MRSA感染症発生率に対する効果は明らかではなかった。MRSA分離率の高い我が国においては、保菌者を含めた接触的な隔離予防策は困難であるとともに、MRSA感染症は、院内伝播だけでなく、地域内伝播の要因も大きいと考えられた。また、多くのMRSA保菌者がみられることから、感染症の適切な診断も重要である。今後も我が国におけるMRSAのASCについては更なる検討が必要であるとともに、地域における感染対策の向上が必要であると考えられた。

(非学会員共同研究者：千葉潤一)

### 136. 救急領域における MRSA アクティブサーベイランス有用性の検討

東京医科大学救急医学講座<sup>1)</sup>, 同 微生物学講座<sup>2)</sup>, 東京医科大学病院感染制御部<sup>3)</sup>, 同 薬剤部<sup>4)</sup>, 同 細菌検査室<sup>5)</sup>

田口 博一<sup>1)</sup> 松本 哲哉<sup>2)</sup> 石川 裕樹<sup>2)</sup>  
腰原 公人<sup>3)</sup> 添田 博<sup>4)</sup> 千葉 勝己<sup>5)</sup>

【目的】救命救急センターは慢性疾患の急性増悪患者も受け入れている。MRSA を保菌した状態で入院する場合も想定される。入院時から MRSA の保菌を把握し、適切に感染管理を行うために、救急領域におけるアクティブサーベイランスの有用性を検討した。

【対象・方法】東京医科大学病院救命救急センターに2007年7月から4カ月間に入院した患者193名を対象とし、入院時および1週間ごとに鼻腔検体を採取した。培養とともに、PCR (BD GeneOhm™MRSA, 日本ベクトン・ディッキンソン) を用いて MRSA 検出を行った。

【結果】入院時 PCR または培養で MRSA が検出された症例は27例 (14.0%) であった。このうち PCR のみ陽性13例、培養のみ陽性1例で、両方陽性は13例であった。入院時に MRSA 陽性であった27例は、全例何らかの既往疾患を有しており、通院歴のある症例は21例 (77.7%)、寝たきり状態あるいは他院よりの転送例は11例 (40.7%) であった。なお27例中8例 (30%) は入院経過中、MRSA による感染症を発症し、抗 MRSA 薬の投与を行った。なお入院時に MRSA 陰性であった180例の中で、13例 (7%) が入院経過中に MRSA 陽性となった。

【結論】救命救急センター入院時にすでに MRSA を保菌している例が14%認められたことから、救急領域においても感染対策上、アクティブサーベイランスを活用し、MRSA の保菌の有無を把握しておくことが感染対策上有用であると考えられた。

(非学会員共同研究者：香掛悦子，三島史朗，行岡哲男)

### 137. 新生児室における MRSA の Aerosol 伝播の調査

順天堂大学医学部 COE 感染制御科学<sup>1)</sup>, 同 医学部小児科<sup>2)</sup>, 信州大学医学部附属病院臨床検査部<sup>3)</sup>, 北里大学医学部臨床検査診断学<sup>4)</sup>, 東京女子医科大学小児科<sup>5)</sup>

金井信一郎<sup>1)3)</sup> 高山 陽子<sup>1)4)</sup> 荘司 貴代<sup>1)5)</sup>  
近藤 陽子<sup>1)</sup> 菊池 賢<sup>1)</sup> 堀 賢<sup>1)</sup>  
久田 研<sup>2)</sup> 平松 啓一<sup>1)</sup>

【はじめに】MRSA の主たる伝播様式として、接触感染が言われているが、当院新生児室で起きた MRSA のアウトブレイクは、手指衛生などの接触感染対策を徹底したにもかかわらず、制御不能であった。MRSA の感染経路として aerosol による伝播の可能性を考え、エアースAMPLING を行った。

【方法】MRSA 選択培地をセットしたエアースAMPLER (500L, 5分) 3台を用いた。サンプリング部位は児から1.5m離れた天井に近い部位、児のベッドの高さ、床上の

3点を1セットとして同時に採取を行った。採取部位は9カ所で、合計27分画の採取を行った。同一分画で午前中と夜間の2回測定を行った。培地は35℃で24~48時間培養し、マンニト分解、卵黄反応陽性のコロニーにつき、Latex凝集法による黄色ブドウ球菌の同定、MRSA スクリーニング寒天によるメチシリン耐性の確認を行った。同日に新生児室に入院中だった患児21人の鼻腔、会陰部の MRSA の保菌状況、カルテや指示表などの環境 (20カ所) に付着する MRSA の有無も調査した。

【結果】午前6分画、夜間8分画で MRSA のコロニーが分離された。MRSA が特に多く分離された分画では口腔内吸引やおむつ交換などの処置が行われていることが多く、ベッドの高さ、床上よりも天井近くでコロニー数が多い傾向があった。また、13人の児から MRSA 保菌が確認された。環境中の MRSA は確認されなかった。検出された MRSA の薬剤感受性は様々で、遺伝子学的背景も多様であった。

【結論】MRSA の拡散様式として、処置にともない、保菌者から大量の MRSA aerosol が放出され、菌は天井へ向かって上昇し、室内の空気の流れに従って拡散することが推察される。今回のような MRSA 保菌者が濃厚にいる環境の MRSA 感染対策には接触感染対策のみならず、aerosol 対策を考慮に入れる必要があると考えられた。

(非学会員共同研究者：森本正一)

### 138. 酸素吸入時のカニューラ、鼻腔の細菌汚染

近畿大学医学部堺病院呼吸器科<sup>1)</sup>, 同 看護部6B病棟<sup>2)</sup>

家田 泰浩<sup>1)</sup> 笠原 利枝<sup>2)</sup> 魚住 真生<sup>2)</sup>  
杉浦 孝宗<sup>1)</sup> 保田 昇平<sup>1)</sup> 長坂 行雄<sup>1)</sup>  
中山 千代<sup>2)</sup> 竹埜さやか<sup>2)</sup> 大宅 志穂<sup>2)</sup>

【目的】呼吸器病棟に呼吸不全状態で入院し酸素吸入を要する例は多く、院内感染としての肺炎を発症する例も稀でない。院内感染の媒体として医療器具も重要であるが、酸素カニューラの細菌汚染についての検討は少ない。酸素カニューラは一見乾燥して細菌汚染が少ないかに見えるが、常在細菌叢の多い鼻腔粘膜と接し、外した時などにベッドや携帯用酸素機器、床に触れ、院内の汚染菌と接して感染の媒体となる可能性がある。入院後の時間経過とともに鼻粘膜および酸素カニューラにはどのような細菌が付着し変化していくかを検討した。

【方法】入院後鼻カニューラによる酸素吸入を必要とした25例を対象とした。酸素カニューラ装着後1日目、7日目の患者の鼻粘膜スワブと2日目、4日目、7日目のカニューラ先端 (鼻腔内に接触する部分) をスタンプ法で培養し、検出された細菌を検討した。

【成績】鼻粘膜スワブからは CNS などの *Staphylococcus* 群、*Staphylococcus aureus*, その他のグラム陽性球菌、*Moraxella catarrhalis* が検出された。7日目後にも大きな細菌叢の変化はなかった。カニューラのスタンプからはこれらの細菌叢のほか *Bacillus cereus*, MRSA, *Corynebacterium* が

検出された。

【結論】酸素カニューラからは院内感染の原因菌となりうる最近が装着後に検出されている。この調査期間中にも在宅酸素療法中で肺炎による肺炎が一旦改善した例で *B. cereus* による敗血症性ショックとなった重篤な院内感染肺炎が1例発症した。酸素カニューラは一見乾燥し清潔に見えるが、実際は鼻腔粘膜とも接触しており院内感染の媒体となる可能性もある。酸素カニューラ汚染を介する院内感染にも十分な注意が必要である。今後、酸素カニューラの細菌汚染に関してもどのような対策が有用で実行可能かを検討する必要がある。

### 139. 高齢入院患者の MRSA 感染症の臨床的検討

国立長寿医療センター ICT 呼吸器科<sup>1)</sup>, 同 ICT<sup>2)</sup>, 同 呼吸器科<sup>3)</sup>

八木 哲也<sup>1)</sup> 前川 裕子<sup>2)</sup> 藤崎浩太郎<sup>2)</sup>  
西川 満則<sup>3)</sup> 千田 一嘉<sup>3)</sup> 中島 一光<sup>3)</sup>

【目的】我が国のように医療現場で MRSA が検出されることが多い状況では、認知障害や身体機能の低下があり、より医療従事者のケアが必要な高齢者の MRSA 感染をコントロールすることは重要な、しかし困難な問題である。今回我々は、高齢入院患者の多い A 施設において MRSA 感染症の臨床的解析を行った。

【対象】平成 18 年 8 月から平成 19 年 7 月の 1 年間に発生した 65 歳以上の高齢 MRSA 感染症例。

【結果】調査期間中の MRSA 検出症例数は 203 例で、入院症例は 169 例、そのうち感染症例は 54 例 (33.1%) であった。その内訳は男性 32 例、女性 22 例、平均年齢は 81.1 歳であった。感染症診断名は、肺炎 47 例、敗血症 5 例、手術部位感染症 3 例、下肢壊疽 3 例、カテーテル関連血流感染症 1 例、感染源不明 1 例、複合感染例 4 例であった。MRSA 以外の菌との混合感染例は 34 例にみられ、検出された菌は緑膿菌、*Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* が多かった。治療薬には、バンコマイシンが 41 例に、タゴシットが 17 例に、ハベカシンが 3 例に、リネゾリドが 2 例に使用されていた。同一の抗 MRSA 薬を複数回使用した例が 11 例、2 種類以上の抗 MRSA 薬を使用した例が 7 例みられた。バンコマイシン使用例 41 症例中、30 例 (73%) で薬物血中濃度測定 (TDM) が行われていた。

【考察】A 施設では、高齢 MRSA 検出入院患者のうち約 3 分の 1 が感染症をきたし、その大部分が肺炎であった。混合感染が多く、喀痰中の MRSA が保菌か感染の原因菌かの判断を困難にしている可能性があると考えられた。抗 MRSA 薬の安全かつ有効使用のため、使用時の TDM 活用のさらなる徹底が必要と考えられた。

(非学会員共同研究者：鈴木奈緒子、北川雄一、芝崎正崇)

### 140. 当院における過去 5 年間の血液培養検出菌の傾向と背景の検討

東京医科歯科大学医学部附属病院感染対策室<sup>1)</sup>,

同 臨床試験管理センター<sup>2)</sup>, 同 検査部<sup>3)</sup>

小池 竜司<sup>1)2)</sup> 東條 尚子<sup>3)</sup>

【目的と方法】血液培養からの検出菌はしばしば重篤な感染症の起炎菌であり、その傾向を把握することはエンピリックな治療方針の設定上重要な情報となる。また感染症の起炎菌は診療圏や患者背景による影響を受けることから、医療機関ごとに調査、把握することが必要である。そこで東京医科歯科大学医学部附属病院における過去 5 年間の血液培養結果を調査し、診療状況や患者背景との関連について考察を行った。

【結果と考察】2002 年度から 2006 年度の 5 年間の結果について、総検体数・検出菌株の種類と数・提出診療科を調査し、集計した。総検体数と検出頻度は 2002 年度 388/2092 件 (18.5%)、2003 年度 310/2008 件 (15.4%)、2004 年度 325/2057 件 (15.4%)、2005 年度 420/2470 件 (17.0%)、2006 年度 426/2746 件 (15.5%) であった。2006 年度は救急診療科 (ER センター) の開設に伴って検体数が増加していたが、検出頻度は増加していなかった。検出菌はほぼ毎年 *Staphylococcus epidermidis* が最多で、次いで *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* が多い傾向にあった。*S. aureus* のうち 42.6~83.5% が MRSA であったが、検出数・割合とも必ずしも増加傾向は認められなかった。診療科別の集計では、内科系診療科からの検体数が増加傾向にあるのに対して、外科系では減少傾向にあり、対象疾患や診療状況を反映している可能性が示唆された。さらに検出菌種ごとの集計および診療科との関連についても調査し、関連要因についての考察を行う。

(非会員共同研究者：喜納由美子、小野和代、長澤正之；感染対策室、萩原三千男、澤辺悦子；検査部)

### 141. Genetic Analysis of *Streptococcus pneumoniae* Isolates Indicating Possible Nosocomial Transmission Routes in Japan

久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門<sup>1)</sup>, 長崎田上病院内科<sup>2)</sup>, 長崎大学熱帯医学研究所臨床感染予防治療分野 (臨床)<sup>3)</sup>

秦 亮<sup>1)</sup> 真崎 宏則<sup>2)</sup> 渡邊貴和雄<sup>3)</sup>  
古本 朗嗣<sup>3)</sup> 渡邊 浩<sup>1)</sup>

A clinical study has been designed to study *S. pneumoniae* isolated from a community hospital in Japan from April 2001 to November 2002. Total 73 isolates were defined as inpatient, outpatient, and hospital staff groups. The results of minimal inhibitory concentration (MICs) showed that 20 strains (27.4%) were susceptible to penicillin G (PCG), 39 strains (53.4%) showed the intermediate resistance, and 14 strains (19.2%) appeared the full resistance. Low susceptibility was also detected in macrolides. 32.9%, 32.9%, and 34.2% of whole strains were resistant to erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), and azithromycin (AZM), respectively. 30 strains (41%) were resistant to at least two different kinds of antibiotic. 19

disparate serotypes have been detected besides 2 non-typeable strains, and the predominated serotypes were 19F and 23F. Pulsed field gel electrophoresis (PFGE) Pattern A was dominating in serotype 19F group, which was similar to the international clone Taiwan 19F. Total 10 different patterns have been detected in 23F group, which were distinguishable to the international clone Spain 23F and Taiwan 23F. Pattern b strains were identified in the same ward, and pattern d strains were found in both nosocomial pneumococcal infection (NPI) patients and outpatients. In conclusion, drug-resistant *S. pneumoniae* was spreading rapidly, especially in serotype 19F and 23F groups. PFGE data revealed the intra-patients transmission, and suggested that there might be some association between NPI patients and outpatients.

#### 142. 消化器外科病棟における中心静脈カテーテル関連血流感染 (CA-BSI) アウトブレイクの対応

兵庫医科大学病院感染制御部<sup>1)</sup>, 兵庫医療大学看護学部<sup>2)</sup>, 兵庫医科大学病院薬剤部<sup>3)</sup>

一木 薫<sup>1)</sup> 土田 敏恵<sup>2)</sup> 竹末 芳生<sup>1)</sup>  
中嶋 一彦<sup>1)</sup> 和田 恭直<sup>1)</sup> 高橋 佳子<sup>3)</sup>  
日野 恭子<sup>3)</sup>

【目的】2007年5~6月に消化器外科病棟でCA-BSIのアウトブレイクを経験した。日常行っているサーベイランスやその他のデータを具体的に提示し、フィードバックすることにより、終息し得たので報告する。

【方法】NNIS System (NHSN) の診断基準に基づき行ったBSIサーベイランスを、2007年1~4月を対象期、2007年5~6月をアウトブレイク期とし、感染率、使用比、留置日数、側注回数、ヘパリンロック日数、起因菌等を比較検討しフィードバックした。フィードバック後の評価は、2007年8~9月を介入後期としてアウトブレイク期と比較した。

【結果】アウトブレイク期の感染率は15.7/1,000device dayで、対象期6.0と比べて有意に高く ( $p=0.0002$ )。特に炎症性腸疾患 (IBD) 患者における感染率が25.9 (癌:0, その他:0) と高かった。またアウトブレイク期の側注回数が、BSI発生群  $46.9 \pm 49.0$  回、BSI非発生群  $29.8 \pm 30.9$  回でBSI発生群が有意に多かった ( $p=0.02$ )。その他の留置日数や使用比では差を認めなかった。対象期の起因菌はMRSA, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, グラム陰性桿菌がそれぞれ1件ずつだったが、アウトブレイク期はMRSAが最多の6件35.7%であった。そこでIBDグループを中心にデータをフィードバックし、対策としてカテーテル挿入留置機会の減少、側注の見直し、挿入部位の検討、手指衛生の徹底を提示した。フィードバック後の感染率は6.5 ( $p=0.01$ ) と有意に低下した。

【結語】BSIサーベイランスに基づき早期にフィードバックを行い感染率は有意に低下した。継続したサーベイランスはアウトブレイクの早期認知が可能であり、自部署の

データに基づく改善策の提示が行え介入時の手段として有用である。

(非学会員共同研究者: 萩尾 京, 波々伯部公美)

#### 143. *Stenotrophomonas maltophilia* による院内感染の1事例

九州大学病院感染制御部<sup>1)</sup>, 同 免疫・膠原病・感染症内科<sup>2)</sup>, 同 総合診療部<sup>3)</sup>, 同 検査部<sup>4)</sup>

土持 典子<sup>1)2)4)</sup> 下野 信行<sup>1)2)4)</sup> 前原 依子<sup>1)2)</sup>  
小川 栄一<sup>1)3)</sup> 金本 陽子<sup>1)3)</sup> 村田 昌之<sup>1)3)</sup>  
内田勇二郎<sup>1)4)</sup> 林 純<sup>1)3)</sup>

*S. maltophilia* はグラム陰性のブドウ糖非発酵菌で、水周りに多く、院内で多く分離される。また染色体上にメタロβラクタマーゼ産生遺伝子を有しており、多くの抗菌薬に耐性であるとともに、カルバペネム系抗菌薬の使用とともに増加する可能性がある。これまで通常は非病原性と考えられてきているが、血液疾患患者の好中球減少期には重篤な日和見感染を引き起こし、無効な抗菌薬が多いために致死的となることもあり、抗菌薬の適正使用を含め、注意が必要であるとされる。われわれは、平成19年6月から8月にかけて血液疾患を診療する無菌病棟において、*S. maltophilia* の分離が通常より増加し、特に6月には2名の血液培養からの分離 (6月7, 8日) に加え、計5名の患者から分離された。担当医より報告があり、感染制御部が6月18日に環境調査を施行し、病棟の流し、トイレ、浴室などを中心に検体を採取した。浴室などの水周りから*S. maltophilia* が分離されたが、それらに関して、パルスフィールド電気泳動を施行したところ、血液から分離された2つの菌株と自動おしぼり作成器のタンク内から分離された菌が同一菌株と考えられた。伝播経路を明らかにすることはできなかったが、おしぼり作成器の水が何らかの関与をしていることは否定できなかった。易感染宿主の多い病棟においては、通常は病原性の低いブドウ糖非発酵菌が感染症を引き起こすことも多く、水や水を含む物品の管理には特に注意を払うべきであると考えられた。

(非学会員共同研究者: 権藤多栄)

#### 144. 感染性胃腸炎サーベイランスの有用性について

大阪警察病院感染管理センター<sup>1)</sup>, 同 消化器内科<sup>2)</sup>, 同 臨床検査科微生物検査室<sup>3)</sup>, 大阪警察病院附属臨床検査センター微生物検査室<sup>4)</sup>

水谷 哲<sup>1)</sup> 寺地つね子<sup>1)</sup> 坂口 喜清<sup>1)</sup>  
岡田 章良<sup>2)</sup> 田中 直美<sup>4)</sup> 浦島 良江<sup>4)</sup>  
赤木 征宏<sup>4)</sup> 澤 佳奈<sup>3)</sup>

【はじめに】入院患者および職員の感染性胃腸炎を早期発見し対応することは医療関連感染対策上重要である。今回当院における感染性胃腸炎サーベイランスで確認された感染性胃腸炎発症者を分析したので報告する。

【方法】期間: 2006年10月から2007年9月。対象 (症例定義): 感染性胃腸炎症状 (下痢, 嘔吐, 腹痛など) のある患者 (入院時および入院中, 小児科入院を除く) または職員 (委託業者, 病院実習生を含む)。症候性サーベイル

ンス：主治医，病棟管理者，リンクナースから感染管理センターへ報告。

【結果】感染性胃腸炎発症者数：職員 167 人，入院患者 112 人。検出された原因微生物：職員ではノロウイルス (Noro) 34 例 (20.4%)，カンピロバクタ (Camp) 12 例 (7.2%)，病原性大腸菌 9 例 (5.4%，うち O157 1 例)，サルモネラ 1 例。職員集団食中毒 2 件 (Camp 1 件，病原性大腸菌疑い 1 件) を含む。入院患者では Noro 34 例 (30.4%)，クロストリジウム・ディフィシル 5 例 (4.5%)，Camp 1 例，O157 1 例。検出時期：Noro は 11 月 12 月に集中したが，職員 Camp は 1 年通じて認められた。Camp の原因食材：職員発症 12 例中，原因食が判明した 8 例全員，牛生レバー，ユッケ，鳥生肝，鳥生肉のいずれかを発症 2 日～9 日前に摂食していた。

【考察】入院患者，職員ともに冬季には Noro に注意を要する。職員は集団で会食する機会が多く食事メニューには，生レバーや生肉を入れない教育が重要である。

【結論】感染性胃腸炎サーベイランスは医療関連感染対策や食中毒の早期発見，早期対応に有用である。

#### 145. 知的障害者施設内における細菌性赤痢のアウトブレイク

埼玉医科大学医学部感染症科・感染制御科<sup>1)</sup>，埼玉医科大学病院中央検査部<sup>2)</sup>

樽本 憲人<sup>1)</sup> 橋北 義一<sup>2)</sup>

山口 敏行<sup>1)</sup> 前崎 繁文<sup>1)</sup>

【概要】複数の知的障害者施設において，職員を含め計 54 名から *Shigella sonnei* が検出されたので概要を報告する。

【事例】2007 年 4 月 6 日に施設 A の入所者 21 名が同時に発熱を伴う頻回の下痢を生じ，当院を受診した重症者のうち 4 名の便から *S. sonnei* が検出された。入所者全員 (49 名) が発症し，入所者 12 名と職員 2 名の計 14 名が陽性であった。感染経路として，食事，渡航歴，環境，衣服などから検索されたが不明であった。治療には感受性が保たれていた LVFX などキノロン薬と FOM が使用され，入所者の外出制限，面会制限，コホート管理，環境消毒などが行われた。5 月 11 日入所者全員の陰性が確認された。しかし，6 月上旬より近隣の 2 施設から *S. sonnei* が検出されたため有症状者に LVFX を，無症状者に FOM を一斉投与した。施設間の交流もほぼなく，感染経路は不明であった。また，施設 A にて無症状保菌者が散発的に検出され，陽性者は 8 月末までに 3 施設で計 54 名にのぼった。PFGE より 3 施設にて検出された菌は同じであることが判明した。LVFX が投与された者は以後菌が検出されず，対策として LVFX の一斉投与が行われたが，薬剤の耐性化は認められず，以後菌は検出されなかった。

【考察】施設 A の 4 月のアウトブレイクは食品や環境を介した感染の可能性が高いと考えられた。菌の検出が続いた原因として，手洗いの遵守が困難なこと，感染経路が不明なこと，確実なコホート管理が困難なこと，無症状保菌者の存在が感染制御をさらに困難にしていることなどが考えられた。FOM 使用後も菌が検出された原因として，効果が静菌的であり，投与量も少なかったことが考えられた。感染制御が困難な施設におけるアウトブレイク下では，抗菌薬の一斉投与による除菌も感染対策の一つの方法と考えられたため報告する。

#### 146. 病院内で発生するノロウイルス感染症への迅速対応についての検討

大阪府立公衆衛生研究所感染症部

山崎 謙治

【目的】国の政策医療に含まれるウイルス性感症のモデル研究としてノロウイルス (NV) の院内感染への病院検査科の対応についての調査を行った。

【方法】2007 年 10 月に独立行政法人国立病院機構に属する全国 146 の病院検査科に対してアンケート調査を実施した。また希望機関に NV 検出試薬キットと急性胃腸炎患者糞便材料を送付し，NV 検出試薬の性能評価を依頼した。

【成績】アンケートは 126 病院 (86%) から回答を得た。何らかのウイルス抗原・抗体検出迅速診断を実施している検査科は 97% に上った。37% が遺伝子検査を導入しており，大半がコバスアンプリコアを用いた結核菌の検出であった。院内感染発生時の検査対応は 65% が民間の検査機関に委託していた。検査科での対応は 4% にすぎなかった。NV 検査の必要性は 77% が認識していたが，必要でない理由として 57% は保険点数が導入されていないことを挙げた。NV の検査が不可能であるとしたのは 91% に上ったが，簡便な方法が開発されれば可能になると回答したものが 75% あった。病院検査科で測定された NV 検出成績を厚労省通達に準じた RT-PCR 法と比較すると，遺伝子を検出する方法は 4 種類共に 100% 一致した。EIA 法は陽性一致率が 67%，全体の一致率は 80% であった。イムノクロマト法は陽性一致率が 78～33%，全体の一致率は 90～65% であり，特に陽性一致率が低い傾向にあった。

【考察】NV 検査の必要性は認識されているが検査導入が進んでいない。NV 簡便検査法が開発されたが診断的価値を十分に満たしているとは言えない。RNA 抽出等の習熟を成すことにより NV 遺伝子検査を行うことは充分可能である。入院医療費削減のため，積極的に検査の導入を進める必要がある。