

第84回日本感染症学会総会学術集会後抄録 (I)

会期 平成22年4月5日・6日

会場 国立京都国際会館

会長 上田 孝典 (福井大学医学部病態制御医学講座内科学 (I))

特別講演 1

嫌気性菌の薬剤耐性の現状

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

渡邊 邦友

嫌気性菌は外因性感染症の病原体として、さらに内因性日和見感染症の病原体として重要である。近年の細菌の分類は16S rRNAの塩基配列を指標として分類する系統分類へとシフトした。このシフトはヒトの皮膚や粘膜に生息する正常細菌叢、あるいは各種疾病における病的細菌叢の培養非依存法を用いた研究を推進させた。培養依存法では検出できなかった培養不能・難培養・難同定菌としての嫌気性菌の各細菌叢における姿が徐々に顕在化している。例えば、*Bacteroidetes* 門に属する細菌と *Firmicutes* 門 *Clostridia* 綱に属する細菌は下部消化管粘膜上の最優勢菌群である。*Firmicutes* 門 *Bacilli* 綱に属する細菌と *Fusobacteria* 門に属する細菌は、口腔、腔内粘膜上の最優勢菌群である。また、*Actinobacteria* 門に属する細菌と *Firmicutes* 門 *Bacilli* 綱に属する細菌は皮膚の優勢細菌である。一方嫌気性菌感染症では、*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Parabacteroides* の *Bacteroidetes* 門の細菌と嫌気性グラム陽性球菌群と *Clostridium* の *Firmicutes* 門 *Clostridia* 綱の細菌が多い。これらは、*Streptococcus milleri* group, *Gemella*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* など *Firmicutes* 門 *Bacilli* 綱の細菌、そして *Enterobacteriaceae* などの *Proteobacteria* 門 (γ -*Proteobacteria* 綱) の細菌とともに病巣から分離される。また、近年 *Clostridium*, *Veillonella*, *Dialister*, *Megaspheera*, *Acidaminococcus* などの *Firmicutes* 門 *Clostridia* 綱の細菌, *Sutterella*, *Bilophila*, *Desulfovibrio*, *Campylobacter* などの *Proteobacteria* 門 (β , δ , ϵ -*Proteobacteria* 綱) の細菌, *Actinomyces*, *Atopobium*, *Eggerthella* などの *Actinobacteria* 門の細菌など血流感染症を主体とした分離例が報告されるようになった。これらの中には難分離・難同定であった細菌が多く含まれている。ところで、嫌気性菌感染症の治療では、外科的な処置とともに抗菌化学療法が重要である。粘膜近隣の感染、検体の悪臭、塗抹標本における特徴的な菌体の存在などによる臨床的診断の下、分離菌の構成や薬剤感受性結果を詳細に知ることなく経験的に治療を開始する。嫌気性菌の薬剤耐性が、抗菌化学療法による臨床経過に悪影響を与え、致死率を増加させることは知られており、耐性の現状を把握しておくことは経験的治療を主とする嫌気性菌感染症において極めて重要

である。日本では、カルバペネム、セフメタゾール、クリンダマイシンなどが汎用される傾向にあるが、嫌気性菌の薬剤耐性に関する疫学的データは限られている。ここでは、主たる嫌気性菌 *Bacteroidetes* 門, *Firmicutes* 門の抗嫌気性菌薬剤耐性の現状を探る。また、難分離・難同定菌である *Proteobacteria* (δ) 門の細菌のカルバペネム低感受性についても述べる。

特別講演 2

発熱性好中球減少症のマネージメント

福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科

田村 和夫

造血器疾患や悪性腫瘍の治療経過中には好中球減少を伴う発熱にしばしば遭遇する。時として重症化することがあり、適切に対応することが求められる。

1) 発熱性好中球減少症 (FN) の定義：好中球減少 ($\leq 500/\mu\text{L}$ あるいは $< 1,000/\mu\text{L}$ で、 $\leq 500/\mu\text{L}$ に陥る可能性がある例) を伴う発熱 (腋窩温 $\geq 37.5^\circ\text{C}$) が生じ、薬剤、腫瘍、膠原病など明確な発熱原因のない病態を指し、その多くが抗菌薬により改善されることから、FNの原因の大半は何らかの感染症と考えられる。注意すべきは、FNが過小評価される病態として、副腎皮質ステロイド薬使用、好中球機能不全 (骨髓異形成症候群、コントロール不良糖尿病)、重症敗血症、甲状腺機能低下症がある。一方、治療経過中、新たに腹痛、意識障害、呼吸器症状が出現した例では、熱が無くとも経験的な抗菌薬の使用を検討する。

2) FNの臨床的特徴：炎症症状や所見に乏しく、起因菌の分離・同定が困難である。一方で適切な抗菌薬が速やかに開始されないと致死的になりうる。たとえば緑膿菌が原因菌である場合24時間以内に半数以上の例が死亡することから、血液・腫瘍領域では原則、FNを緊急事態として対処する。FNの中には数日以内に好中球が回復、解熱する低リスク群と、好中球減少が遷延し、臓器症状を伴い重篤な感染症に進展する可能性のある高リスク群が存在する。また治療にいったん反応しても再発熱がまれでないのも特徴である。低・高リスク群を分けるには、MASCCスコア (年齢、発熱時外来、症状の重症度、慢性呼吸器疾患・脱水・低血圧の有無、固形腫瘍/真菌症の既往の7項目) が有用である。

3) 起因菌：低リスク群では起因菌が分離されることはまれで、高リスク群、特に急性白血病寛解導入時や造血幹細胞移植ではFNをきたした10%未満の例で血液培養が陽性となり、肺炎など臨床的に感染巣が確認できる例が2~3割、残りが原因不明の発熱である。血液培養分離菌

ではグラム陽性菌（黄色ブドウ球菌，CNS）が優位であるが，一定の割合で緑膿菌をはじめとするグラム陰性菌とカンジダが検出され，また感染巣があきらかな例では，炎症部位からグラム陰性菌が検出されることが多い。

4) 経験的治療：2010年春に米国感染症学会の新ガイドラインが出される予定であるが，2004年日本FN研究会が提唱したガイドラインに沿って概説する。治療開始前に起原菌，感染巣の検索と全身状態，臓器機能の検査を行う。低リスク群は，経口のキノロン（CPFX，LVFX）±ABPC/CVAか，経口剤不耐用例や状態が不安定な症例では単剤で抗菌スペクトラムの広い静注抗菌薬（第4代セフェム，カルバペネム）を使用する。高リスク群では，これらの静注薬単剤か重症例ではアミノグリコシドとの併用が行われる。治療評価を3～5日目に行い，有効であればさらに数日同じ薬剤を継続しトータル7日間で終了する。無効の場合は，真菌を含む起原菌，感染巣の検索を再度行い，単剤開始例ではアミノグリコシドの併用を，併用療法で開始した例ではβ-ラクタム薬の変更を行う。ただ，状態が安定している場合は，同じ薬剤を使用することも可能である。48時間経過をみて無効であれば，抗真菌薬の追加が考慮される。

5) 臨床効果：日本のFN研究会で実施されたセフェムあるいはカルバペネム単剤による前向き無作為割り付け試験では，治療開始後3日，7日の奏効率はそれぞれ32～35%，49～53%であり，薬剤間で差はない。30日以内の死亡率は約3%で，基礎疾患の進行が死因の大半を占める。セフェムとアミカシンの併用療法でも同様の奏効率であった。

その他，フルオロキノロンによる予防投与の有用性と耐性菌出現の問題，顆粒球コロニー刺激因子や抗真菌薬の使用についても触れたい。

招請講演 1

Discovery of New Anti-HIV and Anti-Hepatitis Virus Agents

Yale University School of Medicine

Yung-chi Cheng

Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis Virus B and C (HBV and HCV, respectively) are major infectious health problems in the world. Antiviral drugs against each of those viral-associated diseases are currently in use for HIV and HBV or in development for HCV. Effective treatment of those viral-associated diseases is established for the treatment of HIV and HBV-associated diseases. Long term usage of antiviral drugs is needed, patient compliance and emerging of drug-resistant virus as well as delayed type toxicity are still issues. An anti-HBV drug with sustained antiviral response should be entertained. Clevudine, which was discovered by Professor C. K. Chu, University of Georgia and my laboratory, targeting on HBV DNA polymerase

was found to have sustained anti-HBV activity in approximately 60% of patients during Phase II studies for HBV chronic hepatitis by Bukwang Pharm. Ind. Co. Ltd of Korea. This could offer unique advantages over other anti-HBV drugs. Festinavir which was co-discovered by Professor Tanaka and Professor Masanori Baba of Japan, together with my laboratory was found to be potent against HIV due to its unique interaction with HIV polymerase, active against HIV resistant to other anti-HIV drugs, longer half-life of active metabolites in infected cells, and unable to isolate drug highly resistant virus in culture so far. It is possible Festinavir could be used alone or in a much similar combination with other anti-HIV drugs for the treatment of HIV-associated diseases with less compliance issues of patients. Phase I/II studies upon ten days daily treatment was carried out in the US and Europe by Oncolys Biopharma Inc. of Japan which indicated it is highly active with no undesirable toxicity. PE-Interferon plus Ribavirin is an effective treatment for a majority of patients with HCV, however, side effects of the treatment are still an issue. A number of anti-HCV agents are currently at different stages of clinical development. Combination of different anti-HCV drugs will be used eventually for the management of diseases. A new chemical, meso-tetrakis-porphyrin derivative with a target on unique topology of protein surface was discovered by Professor Andrew Hamilton and my laboratory to have potent activity against HCV-1b replicon in culture. It is anticipated that this chemical will be active against HCV-1b resistant to other antiviral drugs due to its unique design. In summary, new antiviral drugs will be needed to overcome some of the issues associated with currently used drugs (Supported by AI-03284 and CA-063477 from NIAID, NIH, USA).

招請講演 2

Clinical Management Issues for Patients with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection

Centers for Disease Control and Prevention

Timothy M. Uyeki

During the early spring of 2009, a novel influenza A (H1N1) virus of swine origin emerged in Mexico to cause human infections and respiratory illnesses. This novel virus (2009 H1N1) disseminated globally to cause the first influenza pandemic since 1968 and became the predominant influenza virus worldwide. Most 2009 H1N1 illnesses have been clinically mild, with the highest attack rates reported among children and young adults, and the pandemic has been characterized as mild overall, with case fatality estimated to be generally less than 0.5%. Some indigenous populations have been disproportionately im-

pacted. Clinical signs and symptoms range from mild afebrile acute upper respiratory tract illness, to febrile influenza-like illness with myalgias and gastrointestinal symptoms in up to 20–30% of cases, to more severe illness. Many hospitalizations have occurred among people worldwide, with outcomes including critical illness and death from complications, especially among non-elderly adults. Findings in more severe cases include fever, cough, dyspnea, shortness of breath, and hypoxia. This pandemic has resulted in an age shift in the epidemiology of severe disease from elderly with seasonal influenza to children and younger adults with 2009 H1N1. Risk factors for severe 2009 H1N1 disease appear to be similar to risk factors for severe seasonal influenza, including persons with chronic pulmonary, cardiac, metabolic, immunosuppression, renal, hematological, and other disorders. Notably, pregnant women, especially in the 2nd and 3rd trimesters, appear to be substantially impacted worldwide, and obese or morbidly obese persons have been over-represented among critically ill and fatal cases. Diagnosis is focused upon specific testing with real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay of respiratory specimens, with many diagnostic challenges. Antiviral treatment is focused upon early initiation of neuraminidase inhibitors. Circulating strains of 2009 H1N1 virus are sensitive to neuraminidase inhibitors, but oseltamivir resistance associated with a mutation in the neuraminidase (H275Y) has been reported in a number of countries, and is especially a concern during treatment of severely immunosuppressed patients. Zanamivir is the treatment of choice for oseltamivir-resistant virus infection. As of January 2010, no sustained community-wide transmission of oseltamivir-resistant 2009 H1N1 virus has been identified, but limited outbreaks among severely immunosuppressed (nosocomial) and among close contacts have been reported. High-dose corticosteroid therapy should be avoided if possible. Patients should be monitored closely for hypoxia with early administration of supplemental oxygen. Rapid clinical deterioration can occur. The most common clinical complications include bilateral pneumonitis, pneumonia, exacerbation of chronic conditions, respiratory failure, and development of severe ARDS with refractory hypoxemia. Septic shock, renal failure, vasopressor-dependent hypotension, myositis, rhabdomyolysis, encephalopathy and acute necrotizing encephalitis have been reported. Invasive bacterial co-infection with *Staphylococcus aureus* (MRSA or MSSA), *Streptococcus pneumoniae*, and *Streptococcus pyogenes* have resulted in severe and fatal outcomes. Some patients require invasive mechanical ventilation for

prolonged periods, and ventilator-associated nosocomial bacterial pneumonia is a concern. Infection control is essential to prevent nosocomial transmission. 2009 H1N1 vaccination is recommended for all health care workers and targeted at patients who are at high-risk for complications of 2009 H1N1 virus infection.

招請講演 3

Microbial biofilms : Evolution from the Bench to the Patient

Case Western Reserve University

Mahmoud A. Ghannoum

Device-related infections in most nosocomial diseases can be traced to the formation of biofilms (microbial communities encased within a polysaccharide-rich extracellular matrix) by pathogens on surfaces of these devices. *Candida species* are the most common causative agents of these infections, and biofilms formed by these fungal organisms are associated with drastically enhanced resistance against most antimicrobial agents. This enhanced resistance contributes to the persistence of this fungus despite antifungal therapy. Therefore, discovery of agents that are effective against candidal biofilm is badly needed. Towards this end, our group developed candidal biofilm models and used proteomics and identified alcohol dehydrogenase (ADH) as an important regulator of biofilms, using this knowledge and the fact that ADH catalyzes the conversion of acetaldehyde to ethanol and started a drug discovery program to discover antimicrobials that can inhibit biofilms and allow catheter salvage. Initially we showed that Adh was down-regulated in *Candida* biofilms. Disruption of *ADH1* significantly ($P = 0.0046$) enhanced the ability of *Candida albicans* to form biofilm. Furthermore, inhibition of *Candida* ADH enzyme using disulfiram and 4-methylpyrazole resulted in thicker biofilm ($P < 0.05$). Additionally, we found that 10% ethanol significantly inhibited biofilm formation *in vitro*, with complete inhibition of biofilm formation at ethanol concentrations of $>20\%$. Similarly, using a clinically relevant rabbit model of catheter-associated biofilm, we found that ethanol treatment inhibited biofilm formation by *C. albicans in vivo* ($P < 0.05$) but not by *Staphylococcus* spp ($P > 0.05$), indicating that ethanol specifically inhibits *Candida* biofilm formation. This data informed us that using ethanol to control bacterial and fungal biofilms will not be possible. However, since catheter-associated infections are caused by both bacteria and fungi, it is critical to identify solutions that cover both. Our research efforts were rewarded when we discovered a catheter-lock solution (we called it B-Lock) that has a broadspectrum activity that prevented and treated microbial biofilms both *in*

vitro and *in vivo* using our rabbit catheter-associated biofilm model. This solution is currently under development where clinical trials are to be initiated soon. Successful development of this solution may usher in new approaches for the management of patients with catheter-associated infections, and help salvage catheters instead of withdrawing them as currently advocated by the Infectious Diseases Society of the Americas.

招請講演 4

感染症診療・感染制御地域ネットワーク

東北大学大学院医学系研究科感染制御・検査診断学

賀来 満夫

公衆衛生の普及や優れた抗微生物薬の登場などにより一見制圧できたかに見えた感染症は再び私たちの前に大きな脅威として蘇ってきた。事実、MRSAなどの薬剤耐性菌による感染事例や結核菌による集団感染事例、炭疽菌を利用したバイオテロの発生、さらには世界的なアウトブレイクへと発展したSARS、加えて高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染伝播事例の急増、新型インフルエンザの発生と感染の蔓延など、新興・再興感染症として次々と新たな問題が出現してきている。これらの感染症の共通の問題点としては、感染症の“原因微生物の多様化”、そして感染症の“グローバル化”が挙げられる。すなわち、感染症の原因微生物を考える際に、動物由来や環境由来の微生物などを含めた多様性を常に考えていく必要があること、また、さらに人々の交流や交通の発達もあいまって単に個人や一医療施設だけの問題にとどまらず、地域・社会全体へ感染が伝播蔓延・拡大し、大きな影響を引き起こす可能性があること、などを考慮に入れていく必要がある。

現在、宮城県・東北地域では東北大学病院感染管理室や検査部、医学部の感染制御・検査診断学講座、臨床微生物解析治療学講座などが中心となって、感染症診療・感染制御の地域ネットワークが構築されつつある。このネットワーク構築を通じて、多くの施設で感染症診療や感染制御に関する情報の共有化がはかられ、医療施設間、医師会、地域自治体などとの連携協力、相互支援などが実践され、地域全体とともに感染症対策に取り組むという意識が高まり、地域における感染症対策のグローバル化が急速に進みつつある。現在、ネットワークの具体的な活動としては、1) 地域ネットワークフォーラムの定期的開催や情報共有化のためのウェブサイトの開設、2) 感染症診療、感染制御に関する資料の共通利用、3) ラウンドや各種研修会による医療関連施設間（病棟・病診・長期療養施設）の協力・連携や相互支援、4) 市民、小児向けのキッズ感染セミナーやメディアとの相互理解を深めるためのメディカル&メディアワークショップの企画開催、5) 感染症危機管理人材育成システムの構築、などが実践されつつある。このような背景をふまえ、ここでは、現在、東北地域において構築されつつある感染症診療・感染制御ネットワークの実際

を紹介するが、今後、自治体を含む地域ネットワークがさらに発展充実し、国立感染症研究所などのナショナルネットワーク、WHOや米国CDCおよびヨーロッパCDCなどの世界各国の感染症専門機関との間とのグローバルネットワークが構築され、常に情報の共有化がはかられ、リアルタイムに最新かつ最適な“感染症危機管理”が実践されることに大いに期待したい。

招請講演 5

ヒト腸内常在菌叢のゲノム科学

東京大学大学院新領域創成科学研究科附属オーミクス情報センター/情報生命科学専攻

服部 正平

土壌、海洋、ヒト腸内等の様々な自然環境下にはそれぞれに環境に適応した微生物が集団（微生物叢または細菌叢）を形成して棲息している。これまでの微生物研究では、このような細菌叢の菌種組成や生態系を解明するために、そこに存在する細菌を個々に純粋培養する方法が主にとられてきた。しかしながら、実験室で分離培養できる菌種は0.1から1%と見積もられており、優占する菌種が必ずしも培養可能である保証はない。また、PCRによる16Sリボソーム遺伝子配列を用いた分子生物学的手法は、菌種分類や同定を可能にするものの、機能に関する情報は得られない。さらに、細菌叢は宿主・環境との間や細菌間で相互に関係しながら群集として機能を発揮しているため、たとえ実験室で個々の細菌を分離・解析できたとしても、それらの宿主や環境中での実際の姿や機能を知ることは困難となっている。メタゲノムまたはマイクロバイオームは細菌叢を構成する各細菌のゲノムの集合体を言う。つまり、様々な種類の細菌ゲノムの混合物を意味し、メタゲノム科学（メタゲノミクス）は、メタゲノムのシーケンス（DNA塩基配列決定）によって獲得される塩基配列情報を情報学的に解析して、細菌叢のもつ遺伝子情報（＝機能）からその機能特性等を解明する新しいゲノム科学である。よって、培養操作を経ず、シーケンス解析を基盤としたメタゲノム科学は、大部分が培養できないという培養法の問題を克服するとともに、細菌叢全体の構造と機能の解明が可能となる。また、構成細菌種の遺伝子情報をバイアスなく獲得できるので、より定量的な解析も可能となる。すなわち、メタゲノム解析のもつ利点は、土壌や海洋細菌叢の細菌組成や代謝機能、昆虫の共生細菌、ヒト・動植物の常在菌等における宿主-細菌間の相互作用機構、グローバルな細菌進化と多様性の解明等の研究に新たな切り口を提供する。この他、多くの遺伝子情報が含まれるメタゲノム情報は、産業分野における新規または多様性に富んだ有用機能の探索にこれまでにない網羅性をもった遺伝子資源としても利用できる。

本講演では、ヒト腸内常在細菌叢のメタゲノム解析を中心としたゲノム科学研究を紹介する。ヒト腸内細菌叢を構成する菌種は1,000菌種以上と見積もられている。宿主ヒトの生理に対する腸内細菌の役割として、食事成分の代謝に

よるヒト細胞の栄養成分やエネルギー源の生産、免疫系の成熟化と恒常性維持、病原細菌に対する感染防御等の有益な機能が知られている。一方、クローン病等の炎症性腸疾患、大腸がん、肥満等の様々な疾病の有害要因でもある。しかしながら、これらの常在菌のもつ有益・有害機能に関わる分子種や分子機構の大部分はわかっていない。また、有益性を活用した様々なプロバイオティクスが開発されているが、それらの有効性に関わる分子機構も曖昧なままである。ヒト常在菌叢を網羅的に解読することを目指したヒト常在菌叢メタゲノム計画 (Human Microbiome Project) が2008年より日米欧中等の国際協力で始動した。この計画では数百名の健康及び病態患者の消化器系、鼻腔、口腔、皮膚、泌尿器系常在菌叢のメタゲノム解析、常在菌の個別ゲノム解析、菌種組成解析が進んでいる。とくに、超高速シーケンサーの登場は従来よりも数桁違う解析スピード、解析深度、定量性をもってゲノム・メタゲノム情報を獲得でき、上記した様々なヒト常在菌叢研究を著しく加速するとともに、常在菌の機能に基づいた新たな創薬戦略や予防法の開発も期待される。

招請講演 6

動物由来細菌感染症の分子疫学的研究

国立感染症研究所

渡邊 治雄

新興感染症の原因病原体の7割以上は動物由来といわれている。動物のうち特に家畜に疾患をおこすものは人畜共通感染症病原体として家畜伝染病法の対象となっており対策が取られるが、保菌されているだけのものはその対象から外されている。そのひとつの例が腸管出血性大腸菌 (EHEC) である。動物においては特に問題となる疾患をおこさないが、ひとたびヒトに感染すると最悪の場合には溶血性尿毒症症候群 (HUS) を引き起こし、死に至らしめることもある。本講演においては、動物由来感染症のうち感染研において病原体サーベイランスの対象としている腸管感染症の中から、腸管出血性大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターを中心に、その分子疫学的解析結果を紹介する。1) EHEC 感染症は、1996年の堺市における大規模集団事例以後、感染症法に基づく報告は毎年4,000人近くに上る。しかし原因食品が判明し、食品衛生法に基づいて報告される数は毎年200人ぐらいと少ない。潜伏期間が他の腸管感染症に比べ長く、かつ少量の菌によっても発症することによると考えられている。EHECはゲノムの構成が多様であるので遺伝型 (PFGEあるいはMLVA) を利用したサーベイランスに適している。我々は地方衛生研究所との間でゲノムベースの病原体サーベイランス (Pulse-Net) を構築しており、それは同一の汚染原因であるが発生時期および場所が異なる“いわゆる diffuse outbreak”の発見に威力を発揮する。最近発生したサイコロステキ“ドン”の事例を例に有用性を紹介する。2) 動物に抗菌薬を投与した結果選択される耐性菌が、人の健康に影響を及ぼす可能性が危惧されている疾患としてサルモネラ、カン

ピロバクターがある。WHO, OIE, FAOがその被害を減らすための戦略に苦慮している。わが国においても、厚労、農林関係の研究所間のネットワークの元に、耐性菌解析サーベイランスを構築し、動物-ヒト間の耐性菌および耐性遺伝子の伝播ルートの解明を目指している。その一環を紹介したい。

教育講演 1

C型肝炎ウイルスの病原性発現機構

福井大学医学部微生物学

定 清直

C型肝炎ウイルス (HCV) は肝臓に慢性炎症を引き起こして肝細胞癌を引き起こすほか、合併症として糖尿病などを引き起こすことが知られているが、詳細な分子機序については不明の点が多く残されている。本講演では、HCVのウイルスとしての特徴をご紹介した後、HCV蛋白質がどのようにして生体の仕組みをかく乱するのか、病原性の発現機構についての我々の最新の知見をご紹介したい。HCVの研究は長らく研究ツールの開発がネックとなっていたが、最近になってウイルスゲノムが複製可能なレプリコンシステム (サブジェノミックレプリコンやフルレンジス・レプリコン) や、組換えウイルスによるビリオン産生可能な実験系が次々に開発され、現在大きなプレイクスルを迎えている。我々は生化学研究を背景に、これら新しい実験系を用いて、HCVの発現により肝細胞内で起きている生化学的現象についての解析を進めている。HCVのゲノムは全長9.6kbの+鎖一本鎖RNAウイルスで、ウイルス蛋白質は大きく分けてコアやエンベロープなどの構造蛋白質と非構造蛋白質とに分けられる。われわれは、非構造蛋白質の一つであるNS5Aが非受容体型チロシンキナーゼの一つであるSykに会合し、その酵素活性を抑制することを明らかにした。Sykは主に血液免疫系の細胞に発現し、抗原受容体やFc受容体、ストレスなどに応じて活性化することが知られている。一方、乳がんやメラノーマでは癌抑制蛋白質としての機能があることが報告されている。よってNS5AによるSykの抑制は、HCV感染により肝細胞癌が発症するメカニズムの一つである可能性も考えられる。また、HCV感染細胞では、肝細胞へのグルコースの取り込みを行うグルコース・トランスポーター2 (GLUT2) の発現がプロモーターレベルで抑制されることが明かとなった。GLUT2の発現低下はHCV感染患者由来の肝組織においても認められ、肝細胞へのグルコースの取り込みの低下とそれによる高血糖を引き起こしていることが示唆された。

本研究は神戸大学大学院医学研究科堀田博教授との共同研究である。

教育講演 2

抗菌薬の考え方、使い方 2010年バージョン

神戸大学医学部感染症内科

岩田健太郎

ここ数年、抗菌薬の適正使用教育が広範に行われるよう

になってきた。グラム染色や2セットの血液培養の重要性、PK/PDを活用した抗菌薬投与といった基本的なコンセプトもだんだん定着してきている。感染症学習の教材も飛躍的に増え、今や日本のどこの医療機関にいても基本的な感染症の勉強は難しくない。そこで、今回は「感染症専門医のための」抗菌薬投与ということでアドバンスド・レベルの話をしてみようと思う。サンフォード・ガイドを開くだけではできない、難しい、悩ましい抗菌薬投与のあり方を取り扱ってみたい。まずは、不明熱を扱う場合の抗菌薬投与の基本を取り扱う。不明熱はコモンな現象だが、原因は多様でしばしばまれである。コモンな現象、まれな原因という二重構造が、患者へのアプローチを困難にしている。「とりあえず」抗菌薬を使ってみてCRPの反応を見る、という安易な対応を散見するが、このようなアプローチが成功をもたらす可能性はきわめて低い。では、どのような抗菌薬の使用が妥当であろうか。サンフォード・ガイドの第一選択薬が使えれば問題ない。第二選択薬でもよいだろう。問題は、両者が何らかの事情で使えないときだろう。感染症専門医は、どれだけコンティンジェンシープランをたくさんもっているかが大切になる。二の手、三の手、四の手、五の手とどのような患者がやってきてもお手上げにならず、それなりに対応プランを提示できることが、プロとアマとの違いであろう。次に、複数ある抗菌薬のどれを選択するのが妥当であるか、考える。抗菌薬の選択はしばしば「慣習」が形作る。いつも使っているから、今日も使うという論法である。しかし、目の前にA、B、Cという3つの抗菌薬を用いる選択肢がある場合、やはりベストな抗菌薬を採択したい。「Aでも治る」ではなく、なぜBでもCでもなく、他ならぬAなのか、その根拠をできるだけ明確にしたい。根拠は感受性試験や最小阻止濃度(MIC)だけが決定するわけではない。臨床の現場はしばしば複雑系に支配され、意思決定も複雑な要素を加味した総合的な判断になる。抗菌薬の選択においてもそうである。適切な抗菌薬を使用する阻害因子のひとつは、我々の心の中にある。「何となく不安だから」「とりあえず感染症をコントロールしたいから」「熱があるから」という理由で抗菌薬が選択される。自らの無知、バイアス、恐怖心、過去の成功体験、過去の失敗体験が我々の抗菌薬選択に影響を与えている。バイアスからまったく無縁でいることは不可能である。大切なのは「自分にバイアスがない」と頑迷に主張することではない。自分のバイアスに自覚的になり、謙虚にそのもたらす影響を自分の胸に問いかけながら真摯に一例、一例対峙していだけなのだ。単に感染症を診るのが好きな医師、感染症を診るのが得意な医師と、「感染症のプロ」との違いは、自分が正しい治療法を選択できるだけでなく、他人のやっている治療の妥当性を吟味できるかどうかにある。「俺はいつも〇〇を使っているのに、この人は違うことをやっている。おかしい」「アメリカではこういうとき皆〇〇するのに、ここでは違うことをやっている」しかし、「異なるアプローチ」と「間違ったアプローチ」は同一で

はない。自らのスタイルを確立させるのは大切だが、そのスタイル以外のあり方を尊大に否定するのは危険である。そして、我々は充実したトレーニングを受ければ受けるほどこの誤謬に陥りやすい。感染症で有名な〇〇病院ではこうやっている、私はこうやってきた... というのが〇〇病院でやっていることをやらないのは、間違い、という翻訳変換をされたとき、大きな大きなワナがそこには待ち受けているのである。これは、外国でトレーニングを受けたいわゆる「デハノカミ」がしばしば陥る誤謬である。

教育講演 3

感染症専門医は何名必要か？

日本感染症学会感染症専門医制度審議委員会¹⁾、
立大学法人横浜市立大学附属病院感染制御部²⁾

満田 年宏¹⁾²⁾

日本感染症学会では感染症専門医医師像として、「感染症の臨床を実践する医師の中で、特に感染症全般に精通し専門的かつ高度な知識・技術・判断力をもって国民の健康と福祉に医療を通じて貢献できる」としながら、(1)全身の系統的診療が可能、(2)感染症に関する診療経験、知識、技術、判断力を有する、(3)輸入感染症に対応できる、(4)耐性菌対策としての抗菌薬適正使用ができる、(5)医療安全、施設内感染対策、地域感染対策等に精通している、(6)感染症診療に関を専門としない医師を指導することができる医師であること、を求めている。一方、対象とする患者の年齢層や診療領域については限定していない。2004年4月6日に本資格制度が改正されたことにより、内科・小児科専門医に限らず社団法人日本専門医制評価・認定機構の指定する基本領域学会領域のいずれの専門医資格保持者でも感染症専門医資格取得の申請要件の1項目を満たすこととなった。我が国には病院が約9千施設、診療所が約9万6千施設ある(コンプロマイズドホストの診療を行う可能性の高い300床以上の医療機関は約1,500施設)。専門医の地域分布を考慮し3,000~4,000人程度の専門医が指導的な立場を含めて必要と専門医制度審議委員会では考えている。

本講演では、日本感染症学会が認定する感染症専門医、ICD制度協議会が認定しているICD、日本化学療法学会が認定している抗菌化学療法認定医に加え、我が国ではまだ確立されていない小児感染症専門医制度(現在日本小児感染症学会が検討委員会を立ち上げている)等を含めた役割や資格制度のあり方を含めその“適正数”についてレビューしてみたい。

教育講演 4

感染症治療薬の臨床薬理

同志社女子大学薬学部臨床薬剤学

森田 邦彦

感染症治療薬はその体内動態(Pharmacokinetics, PK)と原因菌に対する抗菌活性(Pharmacodynamics, PD)の特性、いわゆるPK-PDの特性から、1)点滴静注終了時のピーク血中濃度とMICとの比(C_{max}/MIC)、2)投与後

24時間の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC₂₄) と MIC との比 (AUC₂₄/MIC), 3) 投与間隔のうち血中濃度が MIC を超える時間が占める割合 (%T>MIC), のいずれかを奏効性能と密接に関連するパラメータとするタイプに大別される。感染症治療に際しては, 適切な抗菌薬を選択すべきことは言うに及ばず, これら PK-PD 理論を考慮した投与計画を立てることが早期治療を成功させるとともに, 耐性菌の増殖を防ぎ難治化を回避する上で必要不可欠な要素としてあげられ, これらの点については近年, 医療現場で次第に認識され, 実際の薬物療法に活用されはじめています。しかし, 例えばアミノグリコシド系薬に代表されるように, いくつかの抗菌薬の医薬品添付文書に記述されている「用法・用量」どおりでは用量不足で, 点滴静注終了時のピーク血中濃度が十分な濃度水準に到達せず奏効不良に陥るケース, さらに経口抗菌薬の場合, 処方された期間をとおして飲みきることを怠るノンコンプライアンス率が意外にも高率で, このことが耐性菌の蔓延をもたらす難治化に直結するケースなど, 感染症治療を遂行する上で横たわる我が国固有ともいべきさまざまな問題点については, 未だ十分に認識されているとはいえない。本講演の一つ目のテーマとして, まず従来の薬物血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring, TDM) で集積された多くの知見に基づいて上述の問題点を解説するとともに, mutant selection window (MSW) 理論による耐性菌の蔓延機序とその対策を論ずる。一方, 近年, PK-PD 特性をフルに発揮できるように, 製剤化の段階で工夫された感染症治療薬の開発が盛んである。レボフロキサシンの高用量製剤, アジスロマイシンの徐放性製剤, アムホテリシン B のリポソーム製剤はそれらの代表例である。いずれも濃度依存型の殺菌 (真菌) 作用を有することから, 従来型の製剤より 1 回用量を高く設定することで感染病巣に高濃度到達させて確実な殺菌 (真菌) 作用をもたらす一方, 高用量化にともなう副作用発現を軽減するための投与設計上の留意点が明らかにされ, また製剤設計上の工夫点が凝らされている。本講演の二つ目のテーマとして, アムホテリシン B リポソーム製剤の肺炎症部位への優れた移行性に関する演者らの研究成果も含め, これらの PK-PD 理論を応用した製剤の特性について紹介する。

教育講演 5

感染症の病理—感染症医療における病理診断の重要性と病理医の役割—

藤田保健衛生大学医学部第一病理学

堤 寛

世界的に, 多様な感染症はヒト疾患の中で最も重要な位置を占める。わが国の感染症は, 海外旅行やグルメ食の普及, 性風俗の変化, 高齢化, 化学療法やエイズによる免疫不全状態に続発する日和見感染症の増多などの要因により複雑・多様化している。病理学的に組織・細胞所見に遭遇するチャンスはどの病原体についてもありうる。正確で適切な感染症の病理診断には, 病理組織像や疾患の臨床疫学

に関する知識と経験が重要である。臨床医と病理医の連携プレイも必要不可欠である。感染症の病理診断名が肉芽腫性炎症や膿瘍では, 膿瘍の診断を上皮性悪性腫瘍とするのと同様である。次の 2 点から, 感染症の病理診断は癌のそれと同等に重要である。①正しい診断が患者の治療に直結する。②診断結果に社会性がある。新興・再興感染症, レジオネラ肺炎, MRSA 感染症, 性感染症 (STD) や多くの伝染性疾患では, 迅速な最終診断が社会秩序の保持に一役買う。梅毒やクラミジア症の適切な病理診断は性感染症の蔓延防止に貢献する。バイオハザード防止や院内感染防止対策にも病理医は積極的に関与すべきである。病理解剖は病変と病因の関係を明確化できる直接的かつ最終の機会である。

病理解剖の情報は院内感染防止対策や医療リスクマネジメントに活用されるべきである。剖検時に心臓血および肺組織から積極的に細菌培養を行う習慣づけが大切である。活動性結核症例の剖検におけるバイオハザード対策のポイントは, 結核病変の肉眼診断とバイオハザード防止に関する正しい知識である。

本講演では, 診断病理医の立場から, 以下の諸点に言及したい。

1. 感染症の臨床疫学に関する正しい知識の必要性
2. 病理形態所見と一般染色による起因病原体の推定
3. 日和見感染症の病理診断
～好中球減少症 vs. 細胞性免疫不全～
～肺炎の病理形態像からの起因病推定～
～エイズおよび造血幹細胞移植に続発する日和見感染～
4. 感染症の病理診断における免疫染色および *in situ* hybridization 法の有用性
～患者血清を利用した病理診断とパラフィン切片を利用した電顕観察～
5. 感染症の細胞診断
6. 院内感染防止・医療リスクマネジメントにおける病理医の役割
～MRSA 院内感染・結核業務感染の防止とバイオハザード対策～

ここでは, 膿瘍の病理診断の陰に隠れて, これまであまり重視されてこなかった感染症の病理診断に焦点をあてる。感染症の病理診断に関して, 病理医のこだわりによって, 何がわかり, 患者さんや地域社会にどのような貢献が可能なかを呈示したい。

参考資料

1. 堤寛, 「感染症病理アトラス」(文光堂, 2000, 絶版) →HP 上で復刻 <http://info.fujita-hu.ac.jp/pathology1/atlas/mokuji.htm>
2. Tsutsumi Y. Pathology of Infectious Diseases (2003) <http://info.fujita-hu.ac.jp/~tsutsumi/>
3. 堤寛, 細胞診でみつける病原体 (2001) <http://www.intercyto.com/infection1.htm>
4. 堤寛, 完全病理学各論 DVD 版 (2008), 学際企

画, 東京 http://info.fujita/hu.ac.jp/pathology1/bookintroduction_kanzen_dvd_kaisetsu.htm

教育講演 6

医療ケア関連肺炎 (Healthcare-associated pneumonia : HCAP)

倉敷中央病院呼吸器内科

石田 直

HCAP (医療ケア関連肺炎) は, 2005 年の ATS/IDSA の院内肺炎ガイドラインで提唱された概念で, ①過去 3 カ月以内の入院歴, ②ナーシングホームまたは療養施設居住, ③自宅で静注療法を受けている, ④長期透析, ⑤自宅での創傷処置を受けているのいずれかに該当する場合の肺炎とされている。HCAP は市中肺炎 (CAP) と院内肺炎 (HAP) の中間に位置する独立した entity として捉えられており, 日本呼吸器学会でも独自のガイドラインの作成が検討されている。ATS/IDSA の院内肺炎ガイドラインでは当初 HCAP も HAP と同等に扱い, 薬剤耐性菌のリスクがある群として対処するように奨めていたが, その後, 重症度, 薬剤耐性菌の頻度にかなりの幅があることが報告されている。

本邦では, Shindo らにより CAP と HCAP の臨床像の相違の詳細な報告がなされており, CAP とは異なる disease entity と考えるべきであること, 耐性菌のリスクを持つ症例において初回治療失敗が多いことや予後不良であることが示されている。我々の施設でも 2007 年 5 月~2009 年 5 月までの間に入院した CAP 484 例と HCAP 239 例について検討を行った。原因微生物では, HCAP 群では CAP 群でみられるような菌がみられる一方で, MRSA やグラム陰性菌も多く認められた。ATS/IDSA のガイドラインにおける重症肺炎での死亡率は 18.3%, 非重症群では 4.4% であった。非重症群では単剤の抗菌薬で改善した症例も多く認められた。

HCAP は, heterogenous な広いスペクトルをもった疾患概念であり, CAP に近いものから HAP 同等のものまでが含まれると考えられる。本邦では, 入院の基準が緩いこと, またナーシングホームが少なく自宅療養患者が多いことや病院の長期療養患者が多いため, 本邦の実情にあった定義づけを検討すべきである。重症度や危険因子により HCAP を CAP に準じた治療を行う群と HAP に近い治療を行う群に群分けして対処することも必要と思われる。

教育講演 7

感染症研究に必要な疫学の基礎知識—ワクチンと抗ウイルス薬を例として—

大阪市立大学大学院医学研究科

廣田 良夫

国内の感染症研究に見られる主要な問題点を以下に整理する。

1) 対象者の追跡観察 (follow-up)

ワクチンの有効性研究は, 健康人を対象とした予防効果の研究であり, 対象者全員を直接または間接に追跡観察し

なければならない。接種群と非接種群の全員を, 全流行期間を通じて, 等しい intensity で観察するということが必須要件である。

2) 疾病の誤分類 (disease misclassification)

インフルエンザ様疾患を測定すると, 希釈効果によりワクチン有効性を過小評価する。しかし, 通常そのような誤分類は non-differential misclassification であり, 結果の妥当性に影響はない。ウイルス分離にこだわり過ぎると, 結果指標の発現頻度が低くなり有効性を検出できない場合がある。

3) 交絡因子 (confounder) の調整

観察研究の手法で行われるワクチン有効性研究では, potential confounder に関する情報を得て, 解析の段階でそれらの影響を調整することが必要である。

近年, ハイリスク者への接種が進むに従い, 彼らが接種群に含まれるためワクチン有効性を検出しにくくなる傾向がある。

4) 選択バイアス (selection bias)

意思確認が困難な虚弱高齢者に対しては接種が避けられるため, 彼らは非接種群に含まれることになる。また彼らは, インフルエンザと関連しない肺炎や死亡が多い。この影響は解析の段階において調整が困難なため, ワクチン有効性を過大評価することになる。

5) 追従バイアス (obsequiousness bias)

収集される情報が研究実施者の気に入るような方向に変わってしまうことがある。研究実施者と調査対象者 (あるいは協力者) が親密すぎる場合, 調査に何らかの報酬が伴う場合, 調査対象者 (あるいは協力者) の利害や主義主張が絡む場合, などに生じる。

教育講演 8

好中球の殺菌作用—活性酸素の役割

京都大学医学部附属病院血液・腫瘍内科

山下 浩平

好中球は生体防御の第一次機構として中心的な役割を果たしており, その量的あるいは質的異常は易感染性を引き起こす。病原微生物が生体内に侵入すると, 好中球は炎症局所に近い血管から組織へ遊走し, 炎症組織において貪食・殺菌など種々の機能を発揮する。そして, 機能を終えた好中球は細胞死に陥り, 炎症は収束に向かうとされる。好中球の殺菌は, 病原微生物を貪食した刺激により NADPH 酸化酵素の活性化を介した活性酸素の産生や種々抗菌ペプチドの分泌などにより行われ, これらの作用は互いに協同して作用することにより相乗効果を発揮する。本講演では, 活性酸素に焦点を当て, その好中球における殺菌作用における役割について概説したい。貪食刺激により NADPH 酸化酵素が活性化され, 好中球は食胞内で酸素から活性酸素の一つであるスーパーオキシドを産生する。その後, 種々酵素の作用などにより, 過酸化水素, ヒドロキシラジカル, 一重項酸素といった活性酸素を生成する。近年, Lerner らは, 抗体が一重項酸素からオゾンを生産す

る触媒作用を有することを報告した。我々は、独自に開発した一重項酸素産生系を用いた検討から、抗体のオゾン産生作用が抗原非結合性であること、この作用機構として4種のアミノ酸 (Trp, Met, Cys, His) が一重項酸素からオゾンを産生すること、そして産生したオゾンがヒト好中球の殺菌作用に寄与することを明らかにした。これらのデータを紹介しながら、各々の活性酸素の殺菌における役割を解説したい。NADPH 酸化酵素を構成する因子の先天的欠損ないし異常である慢性肉芽腫症は、乳幼児期から重篤な細菌や真菌感染症に繰り返し罹患する疾患であり、その臨床的観察から活性酸素が生体防御に極めて重要であることが裏付けされた。我々も慢性肉芽腫症患者における重篤な感染症を経験しており、これら臨床症例の解析から殺菌における活性酸素産生の重要性について考察したい。さらに、最近、好中球の殺菌機構の一つとして、Neutrophil extracellular traps (NETs) が注目され、NETs による殺菌においても活性酸素が深く関与することが報告された。この NETs による殺菌機構についても言及し、活性酸素の役割について論じたい。以上のように、活性酸素は好中球の殺菌作用において中心的な役割を果たすと考えられる。本講演が、日常臨床において経験される易感染性を考える上で、少しでも有用な情報を提供できれば幸いである。

教育講演 9

日和見感染症から、セカンド・オピニオンを経て、医療崩壊・医療倫理へ

健保連大阪中央病院

平岡 諒

【骨髄移植に伴う日和見感染症とは】骨髄移植は治療を目指す治療法。日和見感染症は合併症。これで死亡すると、十分なインフォームド・コンセント (IC) をしても、医療ミス (誤った治療=「誤治」) を疑われやすい。1990年代後半の患者の考えは「医師の都合のよいデータを示して、医師の考えを押し付け、患者に自己決定を迫り、結果が悪ければ患者のせいにするのが、ICである」と。【ICを補うセカンド・オピニオン (SO) とは】医師にとっての SO とは患者を介した「医師間相互評価」である。「対診」とは直接の「医師間相互評価」である。「お任せの医療」から「自己決定の医療」への変化に伴い、「対診」が形を変えて IC となった。「対診」を求める、あるいは、患者に SO を勧めることは、「誤治」にならないための自戒の意味を持つ。【なぜ、職業倫理が必要か】医療の対象は only one の患者である。医療の本来の目的は人間的である。医学は only one の患者を、多くの患者の一人 one of them として扱う。患者の人権を蹂躪し得る。この可能性に陥らないために「医師の職業倫理」が必要となる。ヒポクラテスは、「祈祷の医術」から「技術としての医療」への転換を行い、自然治癒に根ざした西欧医学の基礎を築くことにより「医学の父」と呼ばれる。さらに「誓い」で最初に医師の職業倫理の重要性を説いたことにより「医聖」と呼ばれる。【医師の戦争犯罪から、世界医師会「マドリッド宣言」へ】世

界医師会は、1987年、マドリッド宣言を行った。いかなる権力にも屈することの無いように、医療界の「autonomy=自律」、すなわち professional autonomy の重要さを述べるとともに、「self-regulation=自己規制」を効果的かつ効率的に実行する責任を各国の医師会に求めた。残念ながら、現在の日本医師会はこの世界医師会の期待に答えていない。【「自律」と「自己規制」とは表裏一体である】「自律」を最初に述べたのはカントである。神 (理想) に近づくためには第一に、己が従うべき「道徳律」を持つこと。しかし神ではないので、その「道徳律」を踏み誤ることがある。そこで第二に、「絶えざる反省」をすること。踏み誤らないための「自戒」、踏み誤った時の「自省」である。その結果が「自律」であるとした。自戒・自省の自己規制なくして、自律はあり得ない。踏み誤ったとき、「自律」が無ければ、他が律する (「他律」) ことになる。カントの「道徳律」・「絶えざる反省」を医師集団に当てはめると「医師の職業倫理」・「医師間の健全なる相互評価=peer review」となる。「誤治」にならないように「自戒」するのが「対診」や SO と呼ばれる「他医の評価」である。世界医師会の患者の人権を守る宣言は「道徳律」に当たり、マドリッド宣言が「絶えざる反省」を意味する。【日本の医療界の現状と対策】「医療崩壊」の根底に医療不信がある。医療不信はどこからか。信頼を失う行為があった場合、他者から厳しく罰せられても (他律では) 信頼は回復されない。信頼回復には自らを律する (自律する) ことが必要である。日本においても関東軍 731 部隊による人体実験があっても殆ど講義されていない。日本最初の心臓移植においては、「医師の職業倫理」違反を日本弁護士連合会より指摘されても (「他律」)、日本の医療界は反省することが無かった。日本の医療界の閉塞状況を打破するためには、医療界の「自律」、すなわち「自己規制」のできる新たな「日本医師会」を作ることであろう。マドリッド宣言が求めているところである。

教育講演 10

Surgical Site Infection (SSI) サーベイランスの活用に見る医師と ICN のパートナーシップ

兵庫医科大学病院感染制御部

一木 薫

サーベイランスの実践を感染管理看護師 (infection control nurse ; ICN) が担っている施設は少なくない。血管カテーテル関連血流感染などのデバイス関連サーベイランスは、その管理を主に看護師が担当していることもあり、サーベイランスを ICN が中心となって行っていくことにそれ程困難はない。しかし、手術部位感染 (surgical site infection ; SSI) サーベイランスに関しては、SSI に影響する因子のいくつかは術中にあること、創傷管理は主に医師が担当していることから、外科医の協力が不可欠である。本講演では、このような観点からディスカッションされてきた、サーベイランスの実践から更に一步発展させ、SSI サーベイランスにより得られたデータの活用を、どのよう

に行っているのかについて、当院での具体例を述べることにする。

1. 新たな周術期管理導入時の SSI 発生率からみた検証

根拠のない管理の中止が、安全に行われているのか、また新たな SSI 対策を導入した際には、その有効性について、SSI 発生率から検証する必要がある。2007 年より予防抗菌薬投与期間の短縮化などを目的に、診療科別予防抗菌薬マニュアルを作成した。導入前に比べて、抗菌薬投与は 2.01 日 \pm 1.61 日から 1.42 \pm 0.68 日に有意に短縮化し、長時間手術における再投与率は 4 時間以上の手術で 46.3% から 97.4% に、3 回/日投与は 29.9% から 81.4% に上昇した。予防抗菌薬の短縮化による SSI 発生率の上昇は認めず、むしろ下部消化器外科では 16.8% から 4.7% に低下した。この結果をフィードバックすることにより、マニュアルの妥当性が再認識され、その後の遵守率の維持に繋がった。

2. 大腸手術における SSI リスク因子の検討

汚染、感染手術を除外した 562 例を検討した。皮切部 SSI 発生率は、大腸癌 5.6%、炎症性腸疾患 (IBD) 13.6% ($p=0.002$)、臓器体腔 SSI 発生率は、大腸癌 6.4%、IBD 2.7% ($p=0.03$) であった。多変量解析の結果、IBD 手術は OR 2.59 (95%CI 1.34~5.03, $p<0.01$) で皮切部 SSI の独立した危険因子であった。

3. SSI 発生率を endpoint とした無作為化比較試験

1) 強酸性水 (Electrolyzed strong acid water : ESAW) の閉腹時における皮下組織への使用の是非に関する検討：一般的に創部に消毒薬を使用することは推奨されていない。しかし ESAW に関してはエビデンスがないまま生体消毒に用いられてきた。そこで創閉鎖時における ESAW の SSI 予防効果ならびに創傷治癒への影響について 363 例を検討した。皮切部 SSI 発生率は生食 12.9%、ESAW 6.1% ($p=0.07$) と有意差はないものの予防効果が推察された。一方、創傷治癒障害 (創離開、腹壁癒痕ヘルニア) は多変量解析において、OR 2.28 (95%CI : 1.03~5.05, $p=0.04$) と ESAW 使用が独立したリスク因子となっていた。

2) 潰瘍性大腸炎 (UC) 手術における術前 1 日経口抗菌薬投与による腸管処置に関する検討：大腸手術では、腸管内細菌叢をコントロールすることにより術中汚染を防ぐ目的で、術前に経口抗菌薬が使用されてきたが、最近その必要性に関して否定的な意見がある。UC142 例、大腸癌 203 例を、それぞれ経口抗菌薬投与群と非投与群に割り当て SSI 発生率を検討した。UC 患者の SSI 発生率は経口抗菌薬投与群 4.2%、非投与群 28.6% ($p=0.0016$)、大腸癌患者では 4.0%、6.7% ($p=0.62$) であった。回腸嚢を作成する UC 手術では、術中汚染も高率で、術前 1 日経口抗菌薬投与による腸管処置の有用性が示唆された。

教育講演 11

腸管出血性大腸菌感染症の治療を目的とした志賀毒素中和剤開発に向けての基礎的研究

岐阜薬科大学生命薬学大講座微生物学研究室

森 裕志

腸管出血性大腸菌 (EHEC) の産生する志賀毒素 (Stx) は EHEC 感染症の重症化の主因とされている。大腸において EHEC から産生・分泌された Stx は血流を経て腎臓や中枢神経系などの標的臓器に達し、腎障害や中枢神経障害さらには溶血性尿毒症候群を引き起す。その治療を目的とした抗生物質の使用は、菌の破壊に伴ってペリプラズムに蓄積した Stx-1 が一時期に大量に放出されること、また、Stx-2 についてはフェージ誘導によって産生が促進されることから、むしろ HUS のリスクを高める場合のあることが報告されている (Wong et al. N Eng J Med, 342, 1930, 2000)。したがって、抗生物質の使用は感染初期に限られ、使用は慎重に行われる必要がある。かかる背景から EHEC 感染症の新たな治療薬の開発を目的として Stx 毒素活性を中和する Stx レセプター関連化合物やモノクローナル抗体あるいはワクチンについての研究が活発に行われてきた。

EHEC の産生する Stx には Stx-1 と Stx-2 があり、これらは約 60% の相同性を持つ。Stx は毒素としての酵素活性を示す 1 分子の A subunit と標的細胞表面レセプターへの結合活性を示す 5 分子の B subunit から成る (AB₅ タイプ毒素)。標的細胞表面のレセプターは Gb₂/Gb₃-Ceramide などの糖鎖脂質であり、レセプターに結合した Stx は細胞内に取り込まれてタンパク合成阻害による細胞傷害を引き起こす。Stx-1 は Stx-2 よりも Gb₂/Gb₃-cer への結合活性が強いが、*in vivo* では Stx-2 のほうが強い毒性を示すとされている。

我々は、Stx レセプターのミミックとして、Gb₂や Gb₃などの糖鎖を結合した種々の化合物を合成し、Stx 中和活性を検討してきた。また、Stx で免疫したニワトリの卵黄から得た抗体について Stx 中和活性を検討してきた。これらの成績から、Stx 中和剤の EHEC 感染症治療薬としての可能性を考察する。

<Gb₂/Gb₃誘導体>最初に、Gb₂/Gb₃アクリルアミド・コポリマーの中和活性を検討した。Stx は細胞膜上でクラスタリングした Gb₂/Gb₃レセプターに高親和性の結合を示すことが知られている。そこで、多価の直線状構造を持つアクリルアミド・コポリマーに種々の密度で糖鎖ユニットを結合させた誘導体について検討した結果、Stx-1 に対する中和活性は糖鎖ユニットの密度にほとんど依存しないが、Stx-2 の中和には高密度の糖鎖ユニットが必要であることが明らかとなった。次に、これらの誘導体の経口投与を可能とする目的で、腸内で酵素分解を受けにくい非天然型の Galacto-trehalose を糖鎖ユニットとする誘導体について検討した結果、Stx-1 に対する中和活性がみられた。さらに、ホスファチジル基に Gb₂/Gb₃を結合した誘導体について検討した結果、Stx-1 および Stx-2 の両者に対して強い中和活性を示した。ホスファチジル誘導体はリポソームとなり、高密度の砂糖ユニット構造を形成するため Stx-1 および Stx-2 のいずれとも強く結合すると考えられた。

<卵黄抗体>鳥類は血中の IgG を卵黄に蓄積する。こ

の抗体はIgYと呼ばれ、IgYは卵黄からの精製が容易で、安価かつ継続的に大量入手できることから、近年、家畜における種々の腸管内感染症の予防や治療に経口投与による応用が試みられつつある。我々はIgYの経口投与によるEHEC感染症治療の可能性を検討した。ホルマリンで不活化したStx-1またはStx-2 holotoxinでニワトリを免疫して得たIgYはそれぞれのStxを強く中和した。また、EHEC O157:H7の腸管内感染によるマウスの死亡モデルにおいてIgYの経口投与は致死を抑制した。

教育講演 12

救急で注意すべき感染症

福井大学医学部附属病院総合診療部

寺沢 秀一

救急車の受け入れ拒否が社会問題となった今日、救急診療には社会から厳しい目が向けられており、ER受診時に、早期診断できれば予後良好となる患者に関して対応を誤れば、医事紛争に巻き込まれやすい時代になりました。また、初期臨床研修が必修化されたのも全ての医師が救急初期対応能力を習得するためであることも異論のないところでしよう。特にERにおいて感染症は早期診断できた場合とそうでない場合の差が大きな領域と言えます。リスクマネジメント、そして初期臨床研修医の教育の両方の観点から、ER受診時の早期診断、及び対応能力が患者の予後を左右する感染症の事例をあげながら、早期診断のために重要なことを述べてみたいと思います。

事例 1

56歳、男性。

主訴：発熱、咽頭痛。

事例 2

65歳、女性。

主訴：発熱、側腹部痛。

事例 3

29歳、女性。

主訴：発熱、右上腹部痛。

事例 4

76歳、男性。

主訴：発熱、意識障害？

教育講演 13

結核の診断におけるクオンティフェロン検査の有用性

NHO近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター

鈴木 克洋

ツベルクリン反応（ツ反）は、結核菌分泌タンパクに対する遅延型アレルギー反応の強さから結核感染の有無を推定する検査法であるが、熱心にBCGを接種してきたわが国ではその有用性に限界があった。用いる抗原の大部分がBCGにも存在するためである。クオンティフェロンTB-2G（QFT）の開発により、本邦でも結核感染が比較的正確に判定可能となった。QFTは遺伝子工学的手法で作成されたBCGにはなく結核菌には存在する二つのタンパク抗原

を用いている点が革新的である。試験管内の検査のため副作用もなく判定のための再来院も不要。抹消血から採取したリンパ球を試験管内で刺激し、分泌されたインターフェロン γ を定量する事で判定する。結核感染の有無を直接判定する方法は現在も開発されていない。ゴールドスタンダードがない状況で、QFTの有用性を検討する必要がある。Moriを中心とする我々も含む全国的な研究グループは、陽性コントロールとして結核菌が培養された肺結核確定患者を、陰性コントロールとして看護学校1年生のボランティアを用いて、QFTの感染診断における有用性を検討した。ツ反の感度92%、特異度17%、QFTの感度89%、特異度98%という結果が得られている。QFTの感度はツ反と遜色なく、特異度は圧倒的に優れている。我々は当センター職員約260名にツ反とQFT検査を行い、結核感染診断における両検査の有用性を比較した。QFTが年代とともに陽性率が上昇するのに対して、ツ反応強陽性は30代をピークに、強反応は40代をピークにむしろ低下傾向を示した。結核治療・化学予防歴の有無と両検査の結果を比較すると、QFT陽性率は治療・化学予防歴のある者で有意に高いのに対して、ツ反強陽性・強反応率には有意差がない。以上の結果は、少なくとも当院職員の結核感染の有無の判定では、ツ反よりQFTの方が優れている事を示している。QFTの肺結核発病診断における有用性を当センターでの今までの成績から概観してみる。培養陽性結核患者のQFT陽性率は約70%、判定保留も陽性に入れて92%となる。また培養陰性の結核では、判定保留を含めてもたかだか82%の陽性率であった。したがって発病診断における感度はせいぜい70~80%と思われる。発病診断におけるQFTの特異度が感染診断に比べてかなり低いであろう事は概念的にも理解される。結核感染・未発病者が、肺がんなどの他疾患を合併する危険性のためである。肺に陰影がありQFTが陽性であった場合、肺結核の診断で誤診する危険性は、健常者の結核感染率によって異なってくる。2005年における推定結核感染率は20歳で1.4%、30歳で3.3%、40歳で6.7%と報告されている。この推定値が正しいとすると、40歳未満で肺に結核らしい陰影がありかつQFT陽性であれば、肺結核以外の病気を誤診する危険性は5%未満となり、臨床的な判断としては許容範囲となる。真に知りたい情報は、健常者の各年齢におけるQFT陽性率である。森らは40代で3.1%、50代で5.9%、60代で9.8%の健常者QFT陽性率を報告している。この数字から判断すると、60歳未満であればQFTを結核の発病診断に使用しても大きな間違いはないと考えられる。しかしQFTのみで診断するのではなく、レントゲン写真やCTなどでの、肺結核を強く示唆する画像所見の存在が前提である点を決して忘れてはならない。

教育講演 14

社会政策としての感染症対策

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科環境社会医歯学系専攻医療政策学講座政策科学分野

河原 和夫

西洋医学導入以来、感染症は急速に制圧されていった。しかし交通機関の発達や医学の進歩により克服されたと思われていた感染症は、急速に世界中に広まっていったり薬剤耐性を獲得するなどして、その様相を変えて再び現代社会の脅威となっている。また、これまで知られていなかった新型インフルエンザや SARS, vCJD などの新たな感染症も出現している。加えて、血液製剤による薬害エイズ事件や乾燥硬膜による CJD などに代表される医療行為を介した感染症も大きな問題となっている。輸血用血液製剤の安全性は飛躍的に向上したものの、現在でも感染の可能性はゼロではない。このように現代の医療課題は、高齢化に伴う疾患である、がん、心疾患、脳卒中などに加えて新興・再興感染症および医原性感染症対策が主たる柱となっている。振り返れば 20 世紀後半には「感染症は克服された」という認識が支配した時期があった。しかし、実際にはその後さまざまな感染症が出現していることは、既に述べたところである。新興・再興感染症という考え方が提唱された時代背景、大規模な感染症が成立するための条件に関する歴史的考察、グローバリゼーションと感染症などの問題に関して、我々は感染症に関する理解をなお一層深めていかねばならない状況に置かれている。感染症は医学的難題であると同時に、人類の抱える根深い社会矛盾（社会的脆弱性）を背景とする社会的難題でもあり、世界はまだ問題解決の展望を見出せずにいるのが実情である。感染症対策は、医学生理学的な観点から取り上げるのみでは不十分であり、医療体制の整備など発生時の的確な対応のみならず、社会保障制度や法制度等の整備による事前対応型対策の展開、発生時の健康危機管理体制の構築や交通運用対策や民生の安定化、国際協力の推進など行政が中心となり実施していく事項以外に、感染症が流行する社会背景や人間行動学的観点からの対策の立案など社会科学的側面から捉えることも重要である。新感染症の流行のごく初期には、政府担当機関と国民との間の情報伝達が不十分となるとともに不正確な感染や疫学情報、感染様式に関する情報が流布することもあり、リスクコミュニケーションの確立が対策の一翼を担っていると言っても過言ではない。医原性の感染症対策は、検査や製造工程、そして販売ルートの安全性の確保や医療機関での医療事故などの防止対策が重要となる。今回のブタ由来の新型インフルエンザを例にとると、わが国での流行の初発地である阪神地域では、人々は外出を控え、人が集うところは閑散とした。託児所は感染した児の預かりを拒否したり、学級閉鎖のために自宅待機している児童の世話のために親が仕事に行けない事態も報告されている。また、献血ルーム等では献血者が確保できず採血量が減少した。日本赤十字社の広域需給調整により医療現場への供給は難なく行われたが、全国的に流行する事態となれば、救急医療の混乱や待機手術の延期など医療提供体制にも少なからず影響が出てくる事態も想定される。一方、平素の感染症対策として、血液製剤の安全性を向上さ

せるための新技術の導入は、得られる便益に比して製造コストの多大な上昇を招いている。教育講演では、献血や血液製剤をめぐる感染症対策に焦点を当てて、人間生活の兼ね合いの中で多面的に対策を講じなければならない社会政策としての特性も有する感染症対策の問題を論じてみたい。

教育講演 15

細菌のバイオフィーム形成と治療薬の開発

筑波大学大学院生命環境科学研究科

野村 暢彦

緑膿菌は、免疫力の弱った患者に感染する日和見感染菌として問題となっている病原菌の一つである。近年、ほとんどの細菌は単一で存在するのではなく、シグナル化合物を介して互いにコミュニケーション (Cell-cell communication) をとりながらバイオフィーム (biofilm) という集団形態で存在していることが明らかになってきた。当菌も宿主細胞に Biofilm を形成して慢性的感染を引き起こすが、抗生物質耐性菌であり感染制御が困難であるため、その対策が必要である。その様な背景より緑膿菌をモデルとして、細菌の Cell-cell communication および Biofilm の研究が世界中で盛んに進められている。シグナル化合物としてグラム陰性菌でアシル化ホモセリンラクトンが発見され、その Cell-cell communication は Quorum-sensing (QS) と呼ばれている。緑膿菌の QS 研究では、感染因子・毒素因子等の二次代謝を中心に進められてきたが、我々は、QS が、生育に必要な呼吸 (一次代謝) に直接関与することを世界で初めて報告した (1, 2)。また、多くのグラム陰性菌は外膜で構成された直径 20~200nm の細胞外ベシクル (Membrane vesicles : MV) を分泌することが知られている。MV には病原因子が高密度に濃縮されており、MV は宿主や異種微生物へ病原因子を運搬するキャリアー機能を有する。緑膿菌の MV には、QS シグナルである *Pseudomonas quinolone signal* (PQS) のキャリアーとしての機能も有しており、微生物間の捕食—被食関係や同種間のシグナル伝達に重要な役割がある。我々は緑膿菌 MV 生合成経路について解析し、折りたたみが不完全な外膜タンパクのペリプラズムにおける蓄積が MV 生産を誘発することを明らかにした (3)。さらに、そこには外膜タンパク Opr86 (Omp85 ホモログ) が関与することを明らかにした。緑膿菌のワクチン抗原としてはいくつかの外膜タンパクにおいて研究されている。しかし、Biofilm 形成を制御するような外膜タンパクの抗原は現在のところ研究されていない。そこで、緑膿菌外膜タンパク Opr86 の Biofilm 形成におけるその免疫学的な抗原としての有用性を検討した。Opr86 のポリクローナル抗体を作製する事により、緑膿菌 PAO1 株及び種々臨床分離株の Biofilm 制御への適用を調べた。細胞表面に直接結合する抗体を得るために、Opr86 の細胞外領域 (o-Opr86) を抗原とした。免疫標識及び顕微鏡観察の結果、anti-o-Opr86 は Biofilm 形成の制御へ適用できる可能性が示された (4)。興味深いことに、anti-o-

Opr86は浮遊細胞の増殖には影響を与えないものの、Biofilm形成阻害効果のみを示した。そのBiofilm形成阻害機構を調べたところ、初期付着段階で起こっている事が示された。さらに、anti-o-Opr86は数種の緑膿菌臨床分離株においてもBiofilm形成を阻害する事が示された。また、Opr86は緑膿菌の種々の抗生物質耐性にも関与していることも示された(4)。

以上より、緑膿菌外膜タンパクOpr86はワクチンの標的として有用なターゲットとなりうるかも知れない。さらに、表層に突出している生育必須因子であることから、抗生物質等薬剤の標的としても期待される。

- 1) M. Toyofuku, et al., J. Bacteriol., 189 (13) 2007
- 2) M. Toyofuku, et al., J. Bacteriol., 190 (24) 2008
- 3) Y. Tashiro, et al., J. Bacteriol., 191 (24) 2009
- 4) Y. Tashiro, et al., J. Bacteriol., 190 (11) 2008

教育講演 16

HIV感染症の進歩と変化

国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター

岡 慎一

HIV感染症に対する治療法がこの10年格段に進歩したことは周知の事実である。私がエイズ診療を始めた1986年当時には、「エイズ=死」であった。治療薬など何もなく。初めの10年間は、苦しい時代が続いた。しかし、治療薬の開発と病態の理解が進み、10年後の1996年には劇的な治療効果をもたらす治療法が開発された。そして次の10年にも治療薬の開発はどんどん進み、今では患者の就労やエイズ以外による合併症、あるいは患者の高齢化が問題となるまでに至った。さらに、今でもHIV感染症に対する治療法は進歩を続けている。間違いなく、HIV感染症は適切な治療によりコントロールできる慢性のウイルス疾患になった。たった20年で隔世の感がある。HIV感染症を専門とすることにより、医科学の進歩を凝縮して体験できる幸運に恵まれ、その進歩にほんの少し参加できたのではないかと考えている。しかし、まだエイズとの闘いが終わったわけではない。まだ、HIV感染症は治らないのである。治療法が進歩を続けるということは、治療法が完成されていないことの証拠でもある。しかも、この20年でこの病気は世界中に広がり、感染者の多い途上国では国の存亡にかかわる瀬戸際まで来ている。先進国と途上国の格差が大きく広がり、いわゆる医療の南北格差がクローズアップされている。世界では、人類最大の敵とみなされ、その対策に多くの人が汗をかき流している中、日本におけるこの病気に対する関心の低さには寂しさを感じている。今後も治療法の進歩を止めてはならないのであり、若手の医師や研究者が、どんどんこの分野に入ってきてくれることを期待している。一方、ウイルスはどうなったのかというと、人類にとってはますます厄介な敵としての進化を遂げHIV感染症の病態は変化してきている。治療法の進歩により病態がマスクされてしまっているが、感染か

らエイズ発病までの期間すなわち病状の進行は、間違いなく早まっている。「感染から発病まで10年前後の無症候性キャリアの時期があり」と教科書には書かれているが、現在の日本では、おそらく3年程度までに短縮されている。日本では、今のHIV感染症は、海外から入ってくる感染症ではなく、日本人から日本人に感染している。HIVが、日本に入ってきた80年代初めは、このウイルスに対する免疫が働いていた。その中で、重要な免疫としてHLA拘束性の細胞性免疫が知られている。80年代初めに日本人として初めてHIVに感染した血友病患者ではHLA-B51が、病状の進行に抵抗性を示していた。しかし、HIVが同一人種を経ている間にHLA-B51に抵抗性を示す免疫逃避ウイルスが蔓延してしまったのである。すなわち、今の日本人には、日本で流行っているウイルスに対する免疫が期待できないという結果が出ている。もし治療法が間に合っていなかったら、恐ろしいことになっていたと思われる。エイズ発病前に発見されればエイズを発病することなく生活できるまでに治療法が進歩したが、エイズを発病してしまってからでは死の危険があることには変わりはない。発病までの期間が短いということは、HIV検査の重要性が高まっているということである。治療の進歩とウイルスの変化の戦いはまだ続きそうである。

教育講演 17

論理的創薬による人獣共通感染症の治療薬開発

岐阜大学人獣感染防御研究センター

桑田 一夫

プリオンやウイルスによって引き起こされる人獣共通感染症(ZOONOSIS)に対し、効果的に対処するため、論理的創薬法を考案し、プリオンやインフルエンザ・ウイルス等のウイルス感染症に対し適用を行っている。病原体を構成するタンパク質や核酸の立体構造が、毎年蓄積されて来ており、それらの病原性に対する役割も次第に解明されつつある。タンパク質の立体構造を原子分解能で決定する方法は、現在、NMR、X線回折、クライオ電顕が知られている。岐阜大学人獣感染防御研究センターでは、これらの立体構造を出来るだけ迅速に決定するため、NMR 3台(500, 600, 800MHz)、X線結晶解析装置(FR-E)、200kVクライオ電顕を戦略的に整備した。また、立体構造に基づき、一から薬を設計するため、300コアからなるクラスター計算機を配備した。創薬計算用のソフトは、当センターオリジナルのものを独自に構築した。さらに、有機合成施設、P3実験施設を併設した。従って、当センター1カ所で、病原体の遺伝子配列決定、立体構造決定、創薬計算、有機合成、生物試験を一連の流れ作業として行えるようになっている。具体的応用として、最初に抗プリオン薬の論理的設計を手掛けた。まず、NMR(CPMG緩和時間分散法、*in vitro* conversion法)を用い、プリオンタンパク質において構造変換初期過程に関わる部位を突きとめた。当該部位を標的として、*in silico*スクリーニング、量子化学計算、分子動力学計算、粗視化モデル計算を行い、リードの探索、

及び最適化を行った。その結果、ナノモルオーダーで有効であり、かつBBBを通り、脳に移行し得る低分子化合物を複数創製することができた。現在、非臨床安全性試験を行っているが、有効濃度で、特段の副作用は見られていない。次に、抗インフルエンザ・ウイルス薬の創製も並行して行っている。幸いなことに、インフルエンザ・ウイルスを構成するタンパク質（概ね10種類）の立体構造がかなり明らかになっているため、これら全てを標的として、上記論理的創薬を現在、行っているところである。新規抗ウイルス薬の実用化に関しては、治験まで含めると、約10年近くを要するため、既存の医薬品、自然食品等のなかに存在する天然物質も含めてスクリーニングを行っている。現時点において、幾つか有効なものが見出されて来ている現状にある。本講演では、論理的創薬法の概要を述べたあと、その具体的応用としてプリオン病とインフルエンザ・ウイルス感染症を取り上げ、創薬の現場の状況も含め、具体的に解説したい。

教育講演 18

抗酸菌感染症における感染制御の進歩

大阪市立大学大学院医学研究科細菌学

松本 壮吉

有史以前から、主要な抗酸菌感染症は、結核（症）とハンセン病であった。結核の痕跡は紀元前7,000年のミイラに残されており、ハンセン病については、エジプトの古文書や聖徳太子が撰じた三経義疏にも記載がある。昨今は、結核とハンセン病に加えて、非結核性抗酸菌症の問題も浮上している。AIDSの末期患者に頻発したことから日和見感染症と考えられてきたが、免疫不全を伴わない症例も多く認められる。ハンセン病に関しては、現在は正しく治療を行えば後遺症に患うことなく完治できる。原因菌であるライ菌の感染力は乏しく、むしろハンセン病患者やその家族に対する歴史上の差別や国策にからむ問題が残っている。疾患自体は11～12世紀に流行のピークをむかえその後減衰し、世界における年間の新規患者数は約25万人で、国内では数例未満の発症が認められるのみである。同じ抗酸菌である結核菌がヒトというニッチをライ菌から奪ったとみるむきもある。結核菌と人類は、アフリカの東岸でヒトの祖先が二足歩行を始めた時からのつきあいと推定されている。結核菌はヒトの寄生菌であり、人類の移動に伴って世界に広まった。結核が不治の病であった時代には、安静、栄養、空気の3要素が重視され、都市から離れた療養所の戸外に用意されたベッドで、日光浴に結核患者がいそしんだ時代もある。ストレプトマイシンの発見が化学療法の道を開き、標準的な療養、治療期間も年単位から試行錯誤を重ねて現行の直接監視下短期化学療法による6カ月にまで短縮された。一方、パスツール研究所のカルメットとグランによってBCGが作られ、これまでに最も多くの人に投与されたワクチンとなったが、小児結核には有効であるものの、インドやアフリカの大規模調査によって効果無しと判定されるなど、成人の肺結核に対する効果は疑

問視されている。現在、結核による死亡は年間約200万人を数え、結核は最大級の感染症として人類の脅威として再興している。この理由には、BCGの効果が十分でない、菌の伝播力が強い、途上国における治療薬の不足、多剤耐性菌の出現などがあげられる。行政対応に加え、BCGを凌駕するワクチンや、多剤耐性結核に対処すべく新しい結核薬を開発する必要がある。結核を制圧するには、発症者の治療に加え、潜在性結核の対処が鍵である。結核菌は人類の1/3に潜んでおり、既感染健常者の5～10%が内因性再燃により結核を発症する。患者のみに対応しても、永遠に続く“もぐらたたき”のように、解決には至らない。病気の源泉である、潜伏感染菌を駆逐すべきである。潜伏菌は休眠(dormant)状態にあり、現行のワクチンや抗菌薬では対処困難である。臨床試験段階にあるPA-824(Novartis)やOPC-67683(大塚製薬)は、増殖菌に加え休眠菌にも効果を示すことから、根本的な処置薬としての期待が大きい。強力なワクチンや複数の休眠菌殺傷薬を開発されれば、疾患の制圧も夢ではないだろう。非結核性抗酸菌症は、*Mycobacterium avium intracellulare complex* (MAC)などの生活環境に生息する抗酸菌による感染症である。2007年にアメリカ胸部疾患学会から治療のガイドラインが示されているものの、発症すると難治性であることが多い。この理由は、起因菌の薬剤感受性試験と治療成績が相関せず、化学療法に抵抗性であるからだ。特に中高年の女性に肺MAC症の増加傾向が認められており、治療法の確立は今後の重要な課題となっている。

教育講演 19

遺伝子解析技術を用いた感染症迅速診断の実践

岐阜大学大学院医学系研究科病原体制御学分野

大楠 清文, 江崎 孝行

近年、遺伝子解析技術は、分離菌株の迅速な菌種の同定のみならず、検体から直接、微量な病原体を検出・同定する際に追加の検査として利用されている。核酸増幅法の最大の利点は、ヒトに感染症を起こすほとんどすべての細菌、真菌、原虫、ウイルスを迅速かつ高感度に検出できることである。抗菌薬投与後あるいは投与中の細菌感染症、とりわけ髄膜炎や心内膜炎では、培養法で原因菌を検出できない場合においても病因診断が可能である。さらに、培養が困難な病原体、培養に長い時間を要する細菌の検出にも威力を発揮する。日常検査では鏡検で細菌が観察されたにもかかわらず、培養で生えてこない場合がある。このようなケースでは検体から直接broad-range PCR法で細菌のDNAを増幅後、産物をシーケンス解析することで菌種名を決定できるだけでなく、その細菌を分離するための培地の追加、温度やガス環境などの培養条件の変更、培養期間を延長することが可能となり、生菌を得ることに寄与する。演者らは、以上のような利点を有する遺伝子解析技術を実際に用いて、全国の病院において日常検査法で診断できなかった550症例以上の臨床検体を精査してきた。本講演では、「どのような状況で遺伝子検査を活用するのか」

を把握・認識してもらうべく、解析した代表的な症例の病態や診断名と原因微生物、病因診断までのプロセスを紹介する。遺伝子解析技術を用いた感染症の診断においても、臨床医との緊密なコミュニケーションにより得られた情報を熟慮しながら解析にあたるのが必須であることを強調したい。

教育講演 20

慢性真菌感染症, 最新の知見

長崎大学病院第2内科

掛屋 弘, 河野 茂

深在性真菌症は一般に高度な免疫不全状態患者に発症する感染症であるが、軽度の免疫不全状態に持続する感染症として慢性真菌症が挙げられる。

カンジダの持続感染に関わる要因のひとつが、バイオフィームである。特にカテーテル関連のカンジダ症では、バイオフィーム形成がその治療抵抗性に関わり、各種抗真菌薬の特性を理解した選択が重要である。アゾール系薬は、カンジダ浮遊菌では良好な抗真菌活性を示すが、バイオフィーム菌ではその抗真菌活性が低い。その機序としては、バイオフィーム菌内の薬剤排出ポンプの過剰発現が報告されている。一方、アムホテリシンBやそのリポソーム製剤(L-AMB)、ミカファンギン(MCFG)は、バイオフィーム菌にも高い抗真菌活性が期待できる。

近年、アスペルギルスもバイオフィームを形成することが報告されているが、そのバイオフィームはアスペルギロウマの菌塊には観察されるが、侵襲性アスペルギルスモデルは顕著でないことより、慢性型のアスペルギルス症の病態に関与していることが示唆されている。また、カンジダと同様にアスペルギルスのバイオフィーム菌では、浮遊菌と比較して各抗真菌薬の活性は低くなるが、抗真菌薬としてはアムホテリシンBの効果が期待される。

従来、慢性アスペルギルス症の治療に関する大規模な比較試験は乏しく、ガイドラインにおける各種抗真菌薬の推奨度も限られていたが、唯一わが国で行われたミカファンギン(MCFG)とポリコナゾール(VRCZ)の無作為化比較試験の結果では、両抗真菌薬の有効率は同程度で、その副作用はMCFGで明らかに低いことが報告された。わが国では欧米に比較して、肺結核後遺症患者が多く、今後慢性アスペルギルス症に関する更なるエビデンスの創出が期待される。

また、講演では慢性肺アスペルギルス症の病態説明および薬効評価等を目的として、アスペルギルスのバイオフィームおよびCOPDマウスを用いたマウス慢性肺アスペルギルス症モデル作成への試みを紹介した。

教育講演 21

感染症鑑別診断における臨床検査のポイント

虎の門病院中央検査部・臨床感染症部

米山 彰子

感染症の鑑別診断に役立つ臨床検査として、塗沫・培養検査の他に、抗体検査などの血清学的検査、抗原検査・遺

伝子検査などが用いられる。

1. 塗沫検査, 培養・同定検査

グラム染色は、起炎菌を短時間で評価し治療に反映させ得る点で有用である。また、起炎菌の検出に適した喀痰検体かどうかの品質評価、菌量による起炎菌かどうかの推定、白血球による炎症状態の評価、さらに治療効果の迅速な評価にも役立つ。検体提出の際は、採取法、容器や保存、輸送等を適切に行うことが重要である。培養結果の解釈にあたっては、検出された菌がすべて起炎菌とは限らないこと、起炎菌が必ず培養されるとは限らないことに注意し、他の情報をあわせて総合的に判断する。

2. ウイルス感染症の抗体検査

初感染の診断にベア血清による抗体価の増加やIgM抗体が評価されるが、IgM抗体は再活性化においても検出されること、発症ごく早期はIgM抗体がまだ上昇していない場合もあること、マイコプラズマではIgM抗体が半年以上陽性であることに注意を要する。また、EBVでは多種類の抗体を組み合わせることで感染時期等の診断を行う。

3. 真菌の血清学的検査

深在性真菌症は、検体からの起炎菌の証明が容易でない場合が多く、血清学的診断が用いられる。β-Dグルカンは、透折膜、アルブミン製剤やグロブリン製剤等による偽陽性や非特異反応に注意するとともに、クリプトコッカスでは陽性にならないことや測定キットにより感度、特異度、基準範囲が異なることも知っておく必要がある。アスペルギルスのガラクトマンナン抗原は侵襲性肺アスペルギルス症の診断への有用性が示された。

4. 抗原検査・遺伝子検査

イムノクロマトグラフィーや遺伝子増幅法の進歩により、迅速診断に汎用されている。感度や特異度の高い検査ばかりではないので、それぞれの特徴を知って利用することが大切である。保険収載されている検査ばかりでなく、新たな応用も期待される。

教育講演 22

ICTにおける技師と他職種(医師を含む)とのコラボレーション

大阪大学医学部附属病院感染制御部・検査部

浅利 誠志

これまで日本は、米国の標準予防策・感染経路別予防策などの感染防止対策を導入し10年以上が経過していますが、国内の多くの施設では病院関連感染が絶え間なく発生し薬剤耐性菌が新薬の開発を凌駕しているのが現状です。また、若い世代における麻疹や百日咳の集団発生、そして、医療スタッフの結核発症・死亡事故も途切れることなく報道され、新規結核罹患数も改善傾向にはあるもののG8諸国の中では最悪の状態が続いており世界から日本は感染対策後進国と認識されています。それでは、なぜ感染対策が徹底しないのでしょうか？ルールを守る勤勉な日本人の国民性と衛生国日本は、一体何処へ行ってしまったのでしょうか？もしかすると、医療の機能分化が著しく発達し日本

の7~10倍のスタッフで医療を行っている米国の3Lサイズの感染防止対策法が間違っているのでしょうか？対策法は間違っていないのですが、専任の感染管理者が配置されている3Lサイズの米国の感染対策は、専任感染管理者の少ないSサイズの施設が多い日本には大きすぎて「ブカブカ」なのです。米国や英国など感染制御先進国の感染対策を自施設に導入する際は、国内の医療背景、感染事情および自施設のサイズに応じた大まかなアルタレーションと細かなアレンジが必要です。しかし、残念ながら国内の医師・技師・看護師・薬剤師の教育において系統だった感染制御学に関する講義が行われている教育機関はほとんどありません。このため、専任者が複数名配置されている大学病院ですら十分なアルタレーションが来ている施設はほとんどなく、多くの施設で模索しているのが現状です。諸外国の各種ガイドラインを自施設の実状に合った内容にアルタレーションするのは主にICD (infection control doctor), ICMT (感染制御認定臨床微生物検査技師), ICN (感染管理認定看護師), BCICPS (感染制御専門薬剤師), ICP (感染管理実務者) 等の役割ですが、このためには職種間におけるコラボレーションが重要となります。異職種間の共通基本知識である手指衛生法やファシリティーマネジメント (FM) 等に関する職員教育は、知識を習得すれば各職種の何方でも出来ます。一方、現状に即した迅速なアウトブレイクの早期警鐘、針刺し事故時の検査対応、耐性菌発生頻度把握、抗菌薬の耐性化把握、内視鏡管理、透析管理および滅菌バリケーションなどの実践感染制御業務は、微生物検査室や血清検査室がフル稼働して初めて出来るものです。しかしながら、微生物検査技師数が3名以下の検査室が国内全体の83.5% (1,100施設) も占める日本の検査体制では、ICTが望む各種実践感染制御業務を満足に遂行することは困難です。このため、ICTにおける職種間のコラボレーションを図るには、医師、技師、看護師、薬剤師の役割分担・限界および背景 (人・物・金) をお互いが十分に理解し、第一に各々職種がICT業務に専念できるような体制を整え、次に施設内でICTが対応可能な項目と外部委託する項目を明確に決めstep by stepでICT活動を進めていくことが大切です。特にICMTに求められる感染制御業務は、複雑多岐にわたるためICTスタッフの理解と協力が欠かせません。本講演では、私が過去35年間にわたり構築してきました感染制御・診断・治療に関する具体例を簡単にご紹介します。今後のICT活動の向上とスタッフコラボレーションの参考としていただければ幸いです。

感染症レビュー 1

MDRP および VRE 感染症に対する対策

埼玉医科大学感染症科・感染制御科

前崎 繁文

感染制御の目的は感染症の発症を未然に防ぐための平時の感染制御と、何らかの感染症のアウトブレイクが発生した際にその拡大を防ぐための有事の感染制御がある。特に

有事の感染制御では極めて短時間に幾多の感染制御のための手法を行う必要があり、多忙を極めることになる。院内 (施設内) 感染の原因微生物にはウイルスから寄生虫まで種々の微生物がその感染症を発症するが、一般的には薬剤耐性菌なかでも多剤耐性菌感染症がその対象となることが多い。多剤耐性菌の中でも多剤耐性緑膿菌 (MDRP) やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) は発生報告が未だに少ないため、発生初期の段階で感染の拡がりを防ぐことが重要となる。MDRPは緑膿菌に本来有効であるアミノ配糖体、カルバペネム薬、フルオロキノロン薬に同時に耐性を獲得し、ひとたび院内感染症を発症すれば有効な抗菌薬がなく、難治性となり、予後も極めて不良である。MDRP感染症はその発症する臨床的な危険因子として、悪性腫瘍や術後など極めて重篤な基礎疾患を有している患者であり、また医原性要因としては抗がん剤の投与や、尿路カテーテル留置、人工呼吸器装着など感染症の治療において難治性となる要因を複数有している。また、MDRP感染症患者の多くは入院期間が長期となり、複数かつ多量の抗菌薬が投与されている。そのような臨床的背景から発症するMDRP感染症の予後も極めて不良であり、肺炎や敗血症を発症した患者では救命することは極めて困難である。VREは1980年代後半以降、欧州および米国において重症院内感染の原因微生物として問題となり、わが国でも1998年にはじめてvanAタイプのVREが報告され蔓延が危惧された。その後、幸いわが国では現在にいたるまでVRE感染症の症例は多くないものの、臨床的にVRE感染症を発症すると死亡率は高くなるため、VREが検出された場合には慎重な対応が求められるとともに、接触予防策を中心とした厳重な院内感染対策の実施が必要となる。今回、我々の施設では2006年と2007年にMDRPとVREのアウトブレイクを経験し、有事の感染制御を実施してきた。実際には外部の有識者からの意見や国立感染症研究所の感染症学実地専門家 (FETP) の調査結果から具体的な感染対策を企画立案してきた。その結果、MDRPおよびVREともに現在では制御可能なレベルとなり、平時の感染制御が実施されている。この事例を経験して振り返ってどのような感染対策を実施したかを検証するとCDCが提唱した7項目が実施されていた。このように多剤耐性菌のアウトブレイクに出会った際にはこれらの事項をすべて同時進行させてその感染拡大を防ぐことが重要となる。今回の講演では私たちが経験した事例を通じて、多剤耐性菌の感染制御を改めて考えることとする。

感染症レビュー 2

日本紅斑熱

馬原医院

馬原 文彦

はじめに：日本紅斑熱は、紅斑熱群に属するリケッチア感染症で、マダニ類により媒介される急性熱性発疹症である。本症は治療が遅れると重症化する。本症の特徴的な臨床症状 (高熱、発疹、刺し口) から日本紅斑熱を疑った場

合には、血清学的な診断を待たずに、早期からのテトラサイクリン系薬の投与が必要であり、重症例ではキノロン系薬との併用療法を行うことが肝要である。

日本紅斑熱の発見：1984年春、徳島県南部で高熱と紅斑を主徴とする3症例が発生した。これらの症例はβ-ラクタム剤などの抗生剤が殆ど効かない、全身に出現した発疹が全く痒くない、など普通の感染症とは異なる経過をたどった。「山に入った後で熱が出た」との訴えから、恙虫病の可能性が高いとしてWeil-Felix検査を依頼した。結果はOX2が陽性で、紅斑熱群リケッチア症を示唆するものであった。徳島大学や国立予防衛生研究所との共同研究による詳細な血清学的な検索の結果、我が国初の紅斑熱群リケッチア感染症であることが判明した。演者らは1984年西日本感染症学会、1985年日本感染症学会総会で発表。1987年日本感染症学会総会教育シンポジウムにおいて、馬原は臨床病名を日本紅斑熱 (Japanese spotted fever) とすることを提唱し、病原体は内田孝宏らにより1992年国際規約に基づき *Rickettsia japonica* とされた。

現況：日本紅斑熱は1999年施行の感染症法で第4類感染症に指定され、年間40例前後が報告されていたが徐々に増加し、2008年132例が報告された。発生地域も広がりをみせ、九州、四国では沖縄、香川を除く全域、本州では関東以西の比較的温暖な太平洋岸沿いに多く発生していたが、島根、鳥取や福井など日本海側、さらに東北地方でも発生が報告されている。また、近年遺伝子解析などの発達に伴い、日本紅斑熱とされた症例の中に、*R. japonica* の他に極めて稀であるが *Rickettsia helvetica*、*Rickettsia heilongjiangensis* などの混在も指摘されている。

臨床：本症はマダニ刺咬後2~10日の潜伏期を経て、高熱、悪寒戦慄を伴って急激に発症する。高熱、紅斑、刺し口が3徴候。臨床症状は恙虫病のそれと類似するが、詳細を見ると皮疹の性状、分布、刺し口の大きさ、形状等が異なっている。治療は、日本紅斑熱は恙虫病に比して重症化しやすく早期の有効治療が必要である。近年の重症例、死亡例の蓄積と共に治療法の再検討を行った結果、日本紅斑熱と診断した場合「テトラサイクリンを第一選択薬とするが、1日の最高体温39℃以上の症例では、直ちにテトラサイクリン薬とニューキノロン薬による併用療法を行う」ことを提唱している。

診断：確定診断はIP、IFA、PCRなどを行う。2004年新しい診断法として、刺し口、紅斑部の皮膚生検を用いた酵素抗体法を試み、血清学的に確定した全例で陽性所見を得た。今後、有用な一方法になりうると考える。

媒介動物：日本産マダニは約50種が存在しているが、紅斑熱群に属するリケッチアは *R. japonica* の他に5種類が4属11種のマダニから分離され、*R. japonica*、*R. helvetica*、*R. heilongjiangensis* が人に対して病原性を有することが証明されている。日本紅斑熱の媒介者としては、キチマダニ (*Haemaphysalis flava*)、フタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*)、ヤマアラシチマダニ (*Hae-*

maphysalis hystricis) の3種が確定している。しかし、マダニを巡る共通感染者もしくはリザーバーに関してはまだ十分に解明されていない。人獣共通感染症としてのペットや家畜の関わりに関する研究は今後重要な課題であると考えられる。

おわりに：日本紅斑熱の発見以来25年が経過するが研究課題は尽きない。2006年から厚労省科研費による全国的な研究 (代表者・岸本寿男) が進められており、成果が期待される。人と物がグローバルに動く時代にあって、第一線の医師は、原因不明の発熱のある症例では本症の存在に留意し、適切な治療が行われることを願っている。

感染症レビュー3

ノロウイルス感染症の現状と対策

藍野大学藍野健康科学センター (東京)

牛島 廣治

ノロウイルス感染症はロタウイルス感染症と同様にウイルス性下痢症として重要で、その10~20%をしめる。また途上国では年間約20万人が死亡している。食中毒とともに、施設内等でのヒト-ヒト感染が認められる。通常初冬に乳幼児を中心に流行し、それが食品媒介あるいはヒト-ヒト感染として冬季を中心にみられる。ノロウイルスの遺伝子型が調べられるようになり、GIIの色々な遺伝子型とともに遺伝子の組み換え、型内のクラスターがわかってきた。現在もGII/4の2006bが中心であるが、2004/2006、2006a、2006b、2007a、2008a、2008bなどのクラスターが見られる。同時にORF1とORF2の組換えウイルスが見られている。これらの流行は世界規模でほぼ同時に起きている。二枚貝、河川水、家畜のノロウイルス疫学がさらにわかってきた。診断法では、市販のキットを用いた迅速遺伝子診断、イムノクロマトが定着してきた。またmultiplex PCRとして同時に幾つかのウイルスを検出できる。ロタウイルスほどの頻度ではないが、けいれん、脳症などを伴うことがある。髄液、血液内に遺伝子が検出されることがある。GII/4は組織血液型抗原のA、B、Oに広く反応するので今後も主流をしめると思われる。新型インフルエンザ対策のおかげで、ノロウイルス対策にも有利に働いているが、医療従事者および食品取扱者からの感染、施設内感染が依然として見られる。さらなる対策が必要と思われる。ヒトノロウイルスはまだ細胞培養に成功していないことが最大の問題点であるかもしれないが、ワクチン、治療薬の開発研究も視野におくことが望まれる。マウスノロウイルスを用いた消毒薬の評価、ならびに現在行っているワクチン開発の基礎研究についても触れてみたい。教室の沖津祥子、Khamrin Pattara先生等、内閣府食品安全委員会の西尾治先生等の協力を得た。臨床検体は、菊田英明、山本あつ子、小林正明、田島剛、西村修一、杉田久美子、馬場常嘉先生等の協力を得た。

感染症レビュー4

嫌気性菌感染症レビュー

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

田中香お里

偏性嫌気性菌が関わる感染症は、主に *Clostridium* 属による外因性感染症と皮膚・粘膜上に常在する各種嫌気性菌による内因性感染症があり、日常的に見られる嫌気性菌感染症の多くを内因性感染症が占める。*Clostridium* による外因性感染症は、侵襲性や致死性の高い感染症、あるいは *Clostridium difficile* といった院内感染上重要な感染症など特徴的な感染症が含まれるためよく知られている。一方、内因性感染症では好気性菌との混合感染による複数菌感染が多く、関与する菌種の概要はある程度捉えられているものの、関与する菌種の全容や分離菌種の病原的意義、病原因子など解明が進んでいない部分も多い。従来、内因性感染症に関与する嫌気性菌としては、*Bacteroides fragilis* group, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., *Bilophila wadsworthia* といったグラム陰性桿菌や *Peptostreptococcus* spp., *Fingoldia magna*, *Micromonas micros* (*Parvimonas micra*), *Peptoniphilus* spp. などのグラム陽性球菌、*Clostridium* などが主要な属・菌種として知られている。これらの菌群は、臨床材料から分離・同定されてきた主要な属・菌種であるが、近年、培養・同定法の進歩により、*Atopobium* spp., *Desulfovibrio* spp., *Dialister* spp., *Solobacterium* spp., *Slackia* spp., *Eggerthella* spp., *Clostridium hathewayi*, *Clostridium tertium* など耳慣れない属・菌種が報告されるようになってきている。これらの属・菌種は、これまで分離が難しかったもの、同定困難あるいは同定不能菌として埋もれていたもの、遺伝子による系統分類及び同定法が導入されたことにより既存の菌群から新属・菌種として独立したもの等がある。また、培養に依存しない分子生物学的手法による菌叢解析の試みにより、感染症材料や常在細菌叢から分離されてこなかった属・菌種の疾患への関与、ヒトでの分布も示唆されるようになってきている。ここでは、比較的最近認識されるようになってきた嫌気性菌について紹介する。また、従来から主要な嫌気性菌感染症の菌種である *B. fragilis* についても、本邦ではあまり認識されていない enterotoxin 産生 *B. fragilis* (ETBF) に関して改めて紹介したい。

特別報告

「三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス事業」特別報告

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会委員長¹⁾、東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門²⁾

渡辺 彰¹⁾²⁾

2005年に始まった日本化学療法学会主導の公的サーベイランスは順調に進展し、初期の目的である抗菌薬適正使用の貴重な情報として活用できるまでに至った。2007年には日本化学療法学会・日本感染症学会・日本臨床微生物学会の合意が形成され、2009年から「三学会合同抗菌薬

感受性サーベイランス」に発展することになった。

【第1回合同サーベイランスの内容】

「市中肺炎 (CAP)、院内肺炎 (HAP)、慢性呼吸器病変の二次感染 (AECRD)」と「急性単純性膀胱炎、尿道炎」を対象としている。前者では *Streptococcus pneumoniae* や *Mycoplasma pneumoniae* を含む呼吸器感染症の主な原因菌の8菌種を対象に、CLSI微量液体法により最大43薬剤の抗菌力を測定するが、現在、全国約50施設から収集した原因菌の感受性を測定中である。「急性単純性膀胱炎」は *Escherichia coli* と *Staphylococcus saprophyticus*、「尿道炎」は *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* を対象に、前者はCLSI微量液体法で、後者は寒天平板希釈法及び液体希釈法により最大18薬剤の抗菌力を測定するが、2009年10月より全国12大学とその関連施設で菌株を収集中である。いずれも、患者背景別に分離菌の分布や感受性を集計するが、これらの成績は国内外の学会で発表し、内容は三学会のホームページに掲載する予定である。また、英文誌 (JIC) に論文を投稿する予定である。なお、2010年の第2回合同サーベイランスでは呼吸器領域と外科領域 (手術創感染) との2領域で検討する予定である。

【2006年～2008年の化学療法学会サーベイランス】

2006年～2008年の毎年、全国33～39施設の成人呼吸器感染症から *S. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* など7菌種、計2,982株を収集し、CLSI微量液体法により44薬剤の抗菌力を測定した。耐性株の分離頻度はMRSAがCAPで45.2%, HAP74.5%, AECRD31.3%であり、PRSPはCAP6.5%, HAP9.4%, AECRD6.3%, BLNARはCAP26.0%, HAP32.2%, AECRD33.3%であった。この3年間でこれらの耐性菌の増加傾向はなかった。2008年に全国28施設の複雑性尿路感染症から *Enterococcus faecalis* や *P. aeruginosa* など6菌種、計688株を収集し、CLSI微量液体法により39薬剤の抗菌力を測定した。キノロン系薬耐性の頻度は *E. faecalis* で約35%, *E. coli* で約30%であった。*P. aeruginosa* 114株中MBL産生株は株で、うち2株はMDRPであった。いずれの成績も国際学会で発表し、順次、JICに論文を投稿・掲載してきた。

会長シンポジウム

ヒト・微生物・薬剤関係からみた感染症、最新の知見

福井大学医学部内科学 (1)¹⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座²⁾

上田 孝典¹⁾ 河野 茂²⁾

感染症の成立ならびにその治療には、ヒト (宿主)、微生物 (病原)、薬剤の3者がかかわっている。言う迄もなく、この3者は各々独立して検討すべきものではなく、その相互関係についての十分な解析が必要である。この3者の関係を論じるのに、古典的には、ヒト (宿主) ⇄ 微生物の相互関係は、免疫 (→)・感染 (←) として、微生物 ⇄ 薬剤については、薬剤耐性 (→)・PD (抗微生物効果) (←) として、またヒト (宿主) ⇄ 薬剤の関係は、PK (薬物動態) (→)・PD (特に有害反応) (←) としてとらえられる。ま

た、この相互関係は、いわゆるサイトカインネットワークにより制御されるが、G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）の如く、サイトカイン製剤には一義的には宿主に作用し、そこを經由して病原微生物を標的とするものも認められる。近年においては、医療の高度化、新規薬剤の出現、病原微生物の薬剤耐性化に加え、分子生物学、分子薬理学の著明な進歩により、この3者の相互関係のとりえ方も大きく変貌し、それを十分理解した上での治療戦略が、益々重要なものとなりつつある。このような流れを受け、本シンポジウムでは、ヒト・微生物・薬剤相互関係の視点からみた感染症領域の最新の知見の発表を4名（6名）のシンポジストの方をお願いしている。まず斧康雄先生による宿主（ヒト）の立場からの報告では、宿主の感染防御能についての、特に好中球を中心とした食細胞の最新の臨床応用も可能な機能解析の知見を中心に発表頂く。ついで、柳原克紀先生、河野茂先生により病原微生物の立場から、耐性菌の遺伝子診断、細胞内寄生菌であるレジオネラの感染にみられる感染細胞死の機序の解明、インフルエンザ菌にみる病原菌に対する抗菌薬の作用、特に細胞内侵入病原菌への作用についての新知見を御紹介頂く。一方、谷川原祐介先生よりは薬剤の立場からとして、PK/PD理論が最も進んでいる領域である抗菌薬領域の最新の状況につき医薬品開発との関わりも含め講演頂くと共に、新しい手法としてのメタボローム研究についても触れて頂く。最後に、これら3者の相互関係には、広範なサイトカイン・ネットワークの形成が強く関連している。ここでは、岩崎博道、上田孝典よりその形成を担うヒト（宿主）の細胞の反応の病態による変動、各種微生物によるサイトカイン生成反応の強弱と病態の関連、各種抗微生物薬による単球系細胞等におけるサイトカイン形成の修飾作用について新たな治療戦略につながるものとして報告する。最後にはフロアーからの御発言も含めた総合討論も予定している。本シンポジウムにより、感染症がヒト・微生物・薬剤3者の相互関係の最新の知見を踏まえ総体としてダイナミックに理解され、そのことがより効果的・かつ患者にとっても円滑な感染症診療への一助となれば幸いである。

1. 宿主（ヒト）からみた感染症

帝京大学医学部微生物学講座

斧 康雄

近年の感染症の問題点は、易感染性宿主の増加とこれらに患者に発症する重症・難治性感染症である。特に、immunocompromised hostsに薬剤耐性菌（MRSA、PRSP、MDRPなど）が感染すると、さらに難治性になるだけでなく、急激に致死経過をとることも多い。これらの細胞外増殖菌による感染症制圧には、新規治療薬の開発やPK/PD理論に基づいた適切な抗菌薬療法および医療関連感染対策の徹底が重要である。宿主感染防御能を考慮に入れた抗菌薬療法や免疫補助療法を実施する際には、臨床現場で利用できる宿主の感染防御能を評価できる検査法の確立も急務である。今回、極微量の血液検体で、宿主の感染防御

能を、簡便に短時間に評価できる遊走能や殺菌能の測定法について紹介した。逆に、重症セブシスや重症肺炎などでは、好中球の過剰活性化が組織や臓器障害を惹起する場合もあり、好中球の活性化の程度を的確に評価し、それに応じた制御法の開発も必要と思われる。本シンポジウムでは、セブシスや重症肺炎における好中球遊走能低下の原因を、細胞レベルで解析するだけでなく、受容体、情報伝達系、遺伝子レベルでも解析した成績を報告した。また、遊走を制御するPI(3)K phosphatase and tensin homolog (PTEN)の話題や新たな殺菌機構であるNeutrophil extracellular traps (NETs)を紹介した。また、triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1)が、TLRと協調的に働くことで、炎症反応を増強することや、可溶性TREM-1は、感染症のマーカーとして有用であることを紹介した。Compromised hostsにおける好中球機能異常や血清オプソニン活性の低下、細菌感染症発症に伴う患者好中球の機能変化の解析は、宿主感染防御能を考慮に入れた抗菌薬療法や免疫調整療法を実施する上で重要と思われる。

2. 微生物の立場から

長崎大学病院

柳原 克紀、河野 茂

はじめに

耐性菌の蔓延や免疫不全宿主の増加に伴い、感染症の治療は困難になっている。感染症の病態を分子レベルで明らかにすることで、診断および治療に貢献できるものと思われる。

耐性菌の増加と遺伝子診断の進歩

呼吸器感染症を惹き起こす代表的な原因菌は肺炎球菌であり、グラム染色や尿中抗原で容易に診断可能である。これらの迅速診断法に基づく、適切な標的治療を実践することが必要である。一方で、肺炎球菌の多剤耐性化はきわめて深刻であり、迅速診断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、さらなる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、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。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。β-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*) および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*) 検出は数時間以内に可能であった。これらの成績から、肺炎球菌定量と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。

レジオネラ感染症の重症化と host-parasite relationship

レジオネラは重症肺炎の原因菌の一つである。細胞内寄生菌である本菌は肺胞マクロファージに感染し、殺菌作用を免れて細胞内で増殖する。近年、赤痢菌やサルモネラなどの研究で、細胞内の病原体を認識する細胞内パターン認

識受容体を介した、炎症を伴う細胞死の存在が注目されてきている。本研究では、レジオネラ感染で誘導される細胞死と重症化の関連性について解析した。

ヒトマクロファージ様細胞株 THP-1 へレジオネラを感染させると、菌量依存性に急速な細胞死が観察された。細胞死は、核の膨化や細胞膜の脆弱性といったネクローシス様の所見を呈し、リソソーム酵素であるカテプシン B の阻害剤によって抑制された。フローサイトメーターによる解析でも、ネクローシスを示唆する分画が増加し、カテプシン B 阻害剤によって抑制される結果が得られた。更にネクローシスの際に放出される炎症メディエーターである HMGB-1 は、感染細胞で著しく上昇し、カテプシン B 阻害剤処理群では抑制されていた。

以上のことから、レジオネラ感染で誘導されるネクローシス様細胞死は、カテプシン B が関与した細胞死であり、炎症を惹起することが明らかとなった。細胞死の機序を解明することは、抗炎症の観点からの新たな治療法の開発につながるものと考えられた。

In vitro と *in vivo* の乖離—抗菌薬の生体内における作用を再考する—

インフルエンザ菌の細胞内侵入機構はこれまで報告されており、 β -ラクタム薬の有効性低下や感染の遷延、再燃の一因になっている。一方、マクロライド系抗菌薬は細胞内移行が良好な薬剤として知られ、細胞内の病原体にも有効である。以上の背景に基づき、マクロライド耐性インフルエンザ菌に対するクラリスロマイシン (CAM) の効果を肺炎モデルで検討した。CAM 耐性インフルエンザ菌 (MIC=64 μ g/mL) を使用した。プラスチックチューブをマウスの気管内に挿入し 7 日後に、インフルエンザ菌を経気管的に感染させた。非治療群、40mg/kg、100mg/kg 経口投与の 3 群に分けて CAM による治療を行った。

100mg/kg 治療群では肺内生菌数、BAL 中のサイトカインならびに総細胞数は有意に減少し、病理像も改善していた。気道上皮由来の培養細胞を用いた解析で、細胞内侵入インフルエンザ菌に対する抗菌薬の効果が確認できた。

マクロライド耐性菌に対する CAM の有効性が認められ、*in vitro* の MIC と *in vivo* の成績は乖離していた。*In vivo* で効果が認められた理由として、細胞内侵入菌に対する効果が関与していることが示された。

おわりに

以上のように、微生物の立場からみた host-parasite-drug relationship のトピックスに関してご紹介する。ご参加の先生方のご意見をいただければ幸いです。

3. 薬剤の立場より

慶應義塾大学医学部臨床薬理学

谷川原祐介

ヒトに投与された薬剤の効果は、薬物濃度の時間推移 (Pharmacokinetics, PK) と治療標的の薬剤感受性 (Pharmacodynamics, PD) の両者に依存する。この両者を統合して用法・用量と効果・副作用の関係を考察する PK/PD

理論は、適切な薬剤選択と用法・用量の合理的設定に寄与する。臨床において PK/PD は、抗菌薬カテゴリー別の合理的投与法、重症感染症あるいは臓器機能低下時の用法・用量調節の指針、精密な個別投与設計を行う TDM、耐性化抑制をめざす投与法の科学的基盤となる。一方で、新薬開発や製造販売後の用法用量変更において、PK/PD は至適用量設定の根拠として活用される。

PK/PD は臨床薬理学の基本的枠組みであり、どの薬効領域にも応用できる考え方ではあるが、とくに抗菌薬領域では PK/PD 理論の臨床応用がもっとも進んでいる。これは薬理作用の標的が外来の細菌であるため、抗菌効果と薬物濃度の関係を *in vitro* あるいは動物実験で精密に測定できることによる。さらに近年では、微生物とヒトとの関わりに関して、メタボローム研究手法を駆使した新しい知見も見出されている。

細菌など病原性微生物の抗菌薬感受性を表す指標として最小発育阻止濃度 (MIC) が用いられる。臨床で抗菌薬が効果を発揮するためには、抗菌作用を発揮するために必要な薬物濃度まで到達させる用量・用法を設定しなければならない。抗菌薬の作用発現パターンとして、濃度依存性と時間依存性に大別され、前者ではピーク濃度 (Cmax)、Cmax/MIC、AUC/MIC などが薬効と相関する PK/PD パラメータとされ、後者では薬物血中濃度が MIC 以上持続する時間 (Time above MIC) が薬効と相関する。さらに、MSW (Mutant Selection Window) 並びに MPC (Mutant Prevention Concentration) の概念は、微生物の抗菌薬耐性化と薬剤曝露の関係を記述し、耐性化を阻止する薬剤使用法を考える基礎理論として近年重要視されている。

近年の PK/PD 研究により、キノロン系抗菌薬の臨床効果の指標として AUC/MIC が、一方で耐性化抑制の指標として MPC が有用であることが示されている。本邦でも繁用されるレボフロキサシンについて、従来の標準である 100mg \times 1 日 3 回から耐性化抑制に有利な 500mg \times 1 日 1 回投与へ用法・用量を切り替えた根拠は PK/PD 理論であった。また、ガレノキサシンは世界で初めて PK/PD に基づく一貫した臨床開発で至適用量の設定と検証を行った新薬である。さらに、抗 MRSA 薬アルベカシンの新しい用法と新剤の開発も PK/PD 研究成果が基盤となった。

PK/PD 理論は薬剤の至適投与法を設定するための有用な考え方であり、新薬開発から日常臨床に至るまで、とくに抗菌薬領域においては広く活用されている。ヒト・微生物・薬剤の関係を基礎研究段階から臨床使用まで一貫して捉える PK/PD は、今後さらに幅広く展開され感染症治療に貢献するものと期待される。

4. 3 者 (ヒト・微生物・薬剤) 相互関係とサイトカイン

福井大学医学部内科学 (1)

岩崎 博道, 上田 孝典

感染症の重症化には、病原体のみならず、宿主側にも要因があると考えられる。また、一部の抗微生物薬が宿主の

生体防御機構に直接影響を与えることも指摘され、私たちは感染に関連する生体防御反応としての宿主のサイトカイン産生制御に着目し、検討を行っている。白血球に関連するサイトカイン制御の観点より、ヒト、微生物、薬剤、3者の相互関連性を考察したい。たとえば、急性白血病において、多剤併用抗腫瘍化学療法が施行された後には、末梢血中の白血球数が著明に減少する。しかし、白血球減少期(nadir)に全ての症例が発熱(febrile neutropenia: FN)をきたすわけではなく、自己保有の細菌叢に暴露されながらも、顕在性感染症を発症せず白血球数が回復する症例も存在する。骨髄移植の際、移植後の骨髄にはマクロファージが優位に残存する時期があることから、nadirにおける生体防御は、広範に分布する比較的寿命の長いマクロファージに支えられていることが推測される。血中のIL-12p40値およびフェリチン値は、FN前後において比較するといずれも有意に上昇したことからもこのことが支持された。健常人でも同一病原体の感染において、宿主によって不顕性または軽症に経過することもあれば、重症化に至ることもある。国内発生のリケッチア症にてしばしばこのことを経験する。リケッチア症の重症化例の検討では、高率にIFN- γ 、IL-10、IL-12p40、TNF- α 等のサイトカイン血中濃度が上昇し、極端な場合、骨髄マクロファージ増殖が著明となったhemophagocytic syndrome (HPS)を合併する例を認める。サイトカインの過剰産生が生じた宿主は、cytokine stormやsystemic inflammatory response syndrome (SIRS)を呈し、重症化すると考えられる。一部のリケッチア症(Orientia感染症)ではテトラサイクリンが有効性を示すのは普遍的と認識され、病状が進行していても同薬剤が投与された後には、短時間に臨床症状が劇的に改善する。minocyclineがTNF- α 産生修飾に関与することが*in vitro*で証明され、本剤の臨床的有効性に関連することが示唆された。その他にも、抗微生物薬のなかには、本来期待される抗微生物活性の他に種々な作用を有し、宿主の生体免疫機構に影響を及ぼす作用があることが明らかになりつつある。我々の検討では、テトラサイクリン系薬剤(doxycycline)が、単球系細胞(THP-1)にTNF- α 産生の抑制作用を有することや、リンパ球系細胞(CCRF-CEM)にアポトーシスを誘導する能力があることが示された。この他にマクロライド系薬剤(azithromycin)においては、p38 MAPK pathwayおよびHSP-70産生系を介してTNF- α 産生を修飾していることも明らかになりつつある。さらに抗真菌剤でも一部のアゾール系薬剤(itraconazole)が*in vivo*においてIL-12p40産生を誘導することや、キャンディン系薬剤(micafungin)が、TNF- α 産生をmRNAレベルで抑制していることが明らかとなった。感染症の重症化への進展を抑制するため、抗微生物薬の有するサイトカイン産生の修飾能に着眼することも、新たな感染症治療戦略に繋がる可能性があると考えられた。

特別シンポジウム

新型インフルエンザについて

東京大学医科学研究所¹⁾、国立感染症研究所²⁾

岩本 愛吉¹⁾ 岡部 信彦²⁾

奇しくもちょうど1年前、第83回日本感染症学会総会の会期中に、人から人へと感染する傾向を獲得したブタ由来のインフルエンザがメキシコを中心に集団発生しているらしい、というニュースが飛び込んできた。抗原亜型はH1N1で、いわゆるヒトソリカゼのタイプだが、ブタで流行していたウイルスで、ヒトにとっては新型インフルエンザにあたるという。日本ではまもなく連体に入ったが、メキシコやニューヨーク、サンフランシスコ、バンクーバー等での集団発生が報じられた。

この時点まではほぼ世界中が、次の新型インフルエンザ候補となる蓋然性が高いものとして、アメリカ大陸を除く世界各地で感染が拡大している高病原性鳥インフルエンザ(HPAI)を、来るべき対応策の対象と考えていた。

発生当初は日本や中国では水際作戦が採用されたが、連休明けになると神戸などの関西地域で、海外渡航歴のない高校生等に流行が起これ、国内も流行期に入っていった。しかし、5月から6月の流行は、学級閉鎖や地域的な封じ込め策等で比較的小規模の流行で一時落ち着いたかのような現象が見えた。夏休み明けの学校での流行が懸念されたが、実際にはお盆明けくらいから流行が始まり、人の動きと相まって全国に拡大し、10月以降は本格的な流行期に入った。

日本感染症学会では、主に学会員の議論を活性化することを目的に、新型インフルエンザ対策委員会コアグループがまとめた「新型インフルエンザに対する提言」を2009年5月21日にホームページに掲載した。通常1日3万件くらいのヒット回数が、約10倍の34~35万件まで跳ね上がったそうである。9月には委員会として診療ガイドラインを掲載した。

第84回日本感染症学会はブタ由来の新型インフルエンザ(パンデミックインフルエンザH1N1 2009)発生から約1年が経過したところである。この1年間を特別シンポジウムでまとめ、議論する絶好の機会と考えた。ウイルスの特徴を国立感染症研究所の田代真人先生に、岡部信彦先生は実際に起こった流行の疫学を国際的視野で解説を担当すると考えた。臨床家の側からは、まず神戸地域で起こった国内初流行に際して現場で活躍された林三千雄先生に初期対応の経験と反省を、庵原俊昭先生には、新型インフルエンザワクチンの効果や安全性、接種対象者の選択に関する反省などを解説頂きたい。菅谷憲夫先生には、新型インフルエンザの診療上最も重要な抗ウイルス薬による治療の実際や今後の展望について解説頂きたい。最後に、日本感染症学会新型インフルエンザ対策委員会のまとめ役として提言を立案し、診療ガイドラインの作成に尽力された渡辺彰先生から、これまでの経過と今後の展望を話していただくこととした。多数のご来場と活発な議論を期待いたします。

1. 新型インフルエンザウイルスの登場とその病原性

国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター

田代 真人

【鳥インフルエンザと豚インフルエンザ】A型インフルエンザはカモなどの渡り鳥を起源とし、家禽、ブタ、ウマ、ヒトなどを自然宿主とする人獣共通感染症である。自然界の鳥ウイルスは弱毒型で腸管や呼吸器の不顕性局所感染にとどまる。しかし、H5とH7亜型では遺伝子変異によって強毒型に変化する場合があり、全身感染を起こしてほぼ100%の家禽を殺す（高病原性鳥インフルエンザ）。ブタは、鳥とヒトの両方のウイルスに感染しやすく、これらに起源をもつブタ型ウイルスを維持しており、さらに、ヒトの新型インフルエンザ出現過程で中間宿主の役割を果たしている。ヒトの季節性インフルエンザウイルスは、鳥由来の弱毒型ウイルスが直接またはブタを介し、遺伝子変異でヒト型に変化し、新型インフルエンザとして大流行したものの子孫である。ヒト型ウイルスはヒトにも弱毒型であり、「インフルエンザ」と言う呼吸器上皮に局限した急性感染症を起こす。

【高病原性H5N1鳥インフルエンザの流行】2003年後半に東アジアから始まった強毒型H5N1鳥インフルエンザは、東南アジア、中東、欧州、アフリカへと拡大を続け、HA遺伝子は遺伝的、抗原性で区別される10のクレードに分化している。ウイルスは超強毒性で、家禽以外にも野鳥、ネコ、トラなどの哺乳動物にも致死的全身感染を起こす。トリ型ウイルスなのでヒトへの感染は稀だが、500人の感染患者が確認されている。小児・若年成人が90%を占め、不顕性感染は殆どない。主な症例は重症肺炎だが、ウイルス血症で全身感染に至る。ウイルス感染に対する過剰防御応答により多臓器不全が生じ、致死率は60%を超える。H5N1鳥ウイルスのヒト感染症は、「インフルエンザ」とは異なる重症全身性疾患である。

【新型インフルエンザ大流行】トリやブタのインフルエンザウイルスがヒト型ウイルスに変化すると、世界的な大流行パンデミックとなり、大きな健康被害と社会的影響がでる。(H1N1)2009を含む過去の新型インフルエンザはすべて弱毒型鳥ウイルス由来で、病気は「インフルエンザ」だったが、1918年のスペインカゼでは世界人口18億人のうち約1億人が死亡した。現在地球人口は68億人に増加し、高速大量輸送など生活環境は大きく変化した。新型ウイルスは、短期間に集中的な大流行となり、膨大な健康被害と二次的な社会機能、経済活動の破綻が危惧される。特に、医療提供、交通、物流、食糧やエネルギー供給、治安維持などの社会機能の維持が問題となる。

パンデミック(H1N1)2009は季節性インフルエンザに相当する新型ウイルスによるもので、病気は「インフルエンザ」である。被害も比較的軽度で、アジアカゼや香港カゼ並みの中程度であると予想される。これに対し、H5N1鳥ウイルス由来の強毒性の新型インフルエンザが出現すれば、甚大な健康被害と社会的影響という最悪のシナリオと

なる可能性が高い。H5N1鳥インフルエンザは新型インフルエンザとは独立に流行を広げており、ヒトの患者も増えている。ウイルスは依然トリ型であるが、鳥との接触歴がなく、人-人感染による集団発生例もある。インフルエンザウイルスの遺伝子変異はウイルス複製回数に比例するので、鳥での伝播が拡大継続する限り、ヒト型に変身する危険が増える。既にヒト型化に対応する遺伝子変異も少なからず確認されている。また、ブタやヒトにH5N1とH1N1ウイルスが同時に感染すると、遺伝子交雑により強毒性の新型インフルエンザが出現する可能性も危惧されている。

最悪のシナリオで起こるパンデミックへの事前準備と緊急対応体制が不十分な場合には、甚大な健康被害と社会的影響が出る。行政、事業者から地域、家庭に至るすべてのレベルで、事前準備と緊急対応計画とその実施が必要である。

2. 新型インフルエンザについて対策1年目を振り返る

国立感染症研究所感染症情報センター

岡部 信彦

インフルエンザパンデミック対策の基本は、出来るだけ新型インフルエンザウイルスの発祥を遅くし、発祥した場合には疾病の拡大を遅らせ、また拡大した場合には健康被害と社会の混乱を出来るだけ少なくするところにある。またその対策は、医学・医療の分野だけではなく、公衆衛生的対応、そして社会における理解と取り組み、そしてこれらの組み合わせが必要である。さらに、これらの対策は新型インフルエンザパンデミック対策一つだけのためではなく、その他の新たな感染症あるいは既存の感染症のアウトブレイクへの対応に適用が可能であり、感染症対策全体の底上げとなるものである。

そのようにして準備が進められている中、今回メキシコにおいてこれまでに人類が経験したことがないインフルエンザウイルスが発生し、「新型インフルエンザ」とされた。このウイルス感染は、現在わが国を含め世界中に拡大している。幸いその症状の多くは季節性インフルエンザと変わらず、致死率などもスペイン型のような2%に達するようなものではないが、ほとんどの人は新型インフルエンザウイルスに対する免疫はないので、通常のインフルエンザの流行を超える多くの人か罹患する可能性があると考えられている。

したがって感染しても多くの人は軽・中等症であることが考えられるが、低い割合であっても多人数がかかるので重症者もかなり増えることになり、すでに国内でも死亡例や急性脳症発症例の報告が出ている。

しかし一方では、わが国における入院者や死亡者発生の状況は海外に比してかなり低くなっており(2009.12)、国際会議・国際学会などでも注目されているところである。これは決して自然にそうだったのではなく、関係者の努力、一般の人々の新型インフルエンザに関する関心の高さが大きな影響を与えているのではないかと考えている。

今回の新型インフルエンザA/H1N1pdm (pandemic) に

関し、本学会開催直前までに得られたわが国における流行の状況と対応、そしてこの1年間の対応策について振り返ってみたい。

3. 新型インフルエンザの5月前駆波と第一波の経験

神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科、
感染症科、感染管理室

林 三千雄

当院は病床数912床、10床の感染症病床を有する第一種感染症指定医療機関である。感染症診療の地域中核病院として院内マニュアルの整備、神戸市などとの演習、保健所や地域の病院との連携会議などの準備をして参りました。しかしながら十分とは言えないまでもかなり周到に準備をしていたにもかかわらず、5月17日深夜、新型インフルエンザの国内発症例の第一報にはじまった神戸でのアウトブレイクは大きな混乱を引き起こしました。疑い例を含む全例入院の政策により次々に見つかる新規症例は発生2日目で既に50名を越し、発熱相談センター相談件数は15回線まで増設し続けても、1日対応する人員を100名まで増員してもつながらず、10カ所程度しかない発熱外来には患者があふれ、突然のPCR件数の急増などにより地方衛生研究所からの報告が著しく遅れるなど、現場は混迷を極め、次第に疲弊していきました。H5N1を想定した発熱相談センターから発熱外来、そして疑い例まで含めた全例隔離入院の政策を適応した結果、これらの政策の問題点が明白となりました。その問題点とは、1) 発熱相談センター、発熱外来には大きな人的経済的負荷がかかり長期間の維持は不可能である。2) 発熱相談センターを通して受診するシステムでは実際の診察まで時間が非常にかかり重篤な疾患に置いては手遅れになりかねない。また発熱外来では応急の処置ができず、適切な処置を施せない。3) これらのデメリットを許容するためには新型インフルエンザの病原性が高い必要がある。これらの経験から第一波に向けて、神戸市では神戸市保健所や病院、神戸市医師会との連携を強め、発熱外来、相談センターをおかず、日常診療、救急システムが犠牲にならない新型インフルエンザ診療について継続的に議論を行っています。連携の柱は情報共有や外来あるいは病床の最適化としました。シンポジウム当日は第一波の振り返りを可能な範囲で行い、これらの地域連携の問題点と次年度への改善項目を整理します。

4. 抗インフルエンザ薬による治療と効果

神奈川県警友会けいゆう病院小児科

菅谷 憲夫

インフルエンザが疑われる患者には迅速診断を実施し、陽性の場合、oseltamivirあるいはzanamivirで治療するという、日本で確立したインフルエンザ診療を徹底して実施することが新型インフルエンザ2009(H1N1)に対する最善の対策である。加えて、今まで禁忌とされてきた妊婦、新生児を含めた乳児の治療も積極的に実施しなくてはならない。迅速診断の感度が季節性インフルエンザに比べて低いことが問題となっているので、検査が陰性であって

も、流行状況と臨床所見をみて、早期に治療を開始することが大切である。

5. 新型インフルエンザウイルスワクチンの免疫原性と安全性

国立病院機構三重病院小児科

庵原 俊昭

インフルエンザワクチンには、ウイルス全粒子を用いた全粒子型、発熱物質を含むエンベロープを取り除いたスプリット型、HAを精製したサブユニット型、ビロゾームにHAとNAを付着させたビロゾーム型などがある。また、ウイルスを増殖させる方法として、発育鶏卵を用いる方法と、Vero細胞またはMDCK細胞などの培養細胞を用いる方法があり、ワクチンの免疫原性を高めるためにアジュバントを加える方法がある。現在インフルエンザワクチンに用いられているアジュバントには、アルミ系アジュバントとスクワレンを含むoil-in-water(o/w)系アジュバントがある。

わが国の季節性インフルエンザワクチンは、アジュバントを含まないスプリット型ワクチンであり、接種に用いられる各株のウイルスHAタンパク量は15 μ gである。現在までのスプリット型ワクチンの評価は、安全性は優れ、免疫ブースター効果はあるが、免疫プライミング効果は弱く、交差免疫性が狭いことである。

新型インフルエンザウイルスパンデミック時に用いられるインフルエンザワクチンの期待される効果は、プライミング接種により高い抗体価と広い交差免疫を誘導し、発症予防または軽症化を図ることである。現行のスプリット型ワクチンで免疫プライミング効果を得るためには、45 μ g以上のHA量が必要である。少ないHA量で効果的な免疫プライミングを得るために、全粒子にアルミアジュバントを加えた型(アルミアジュバント加全粒子型)、スプリットにo/wアジュバントを加えた型(o/wアジュバント加スプリット型)などの新しいタイプのワクチンが開発された。わが国ではアジュバントとして水酸化アルミニウムを加えた全粒子型ワクチン(沈降インフルエンザワクチン)が開発された。初回接種においてホモの株に対してプライミング効果はあるが交差免疫の幅が狭いこと、prime and boostで接種すれば、anamnestic responsesが認められ、交差免疫の幅が広いこと、初回接種でも追加接種でも安全性の面では容認されることである。2009年4月に出現したインフルエンザウイルスは、1930年頃にヒトからブタに感染したインフルエンザウイルス由来であり、A/H1N1である。成人を対象としたオーストラリア(CSL:アジュバントを含まないスプリット型)および英国(Novartis:o/wアジュバントを含むスプリット型)の臨床研究の結果から、ほとんどの成人はA/H1N1pdmウイルスに対して免疫記憶は誘導されており、1回接種によりブースター効果を認める結果であった。この結果を受け、米国やオーストラリアでは妊婦や基礎疾患を有する者を含め、10歳以上の人には1回接種が行われることになった。本邦で使

用が開始された A/H1N1pdm ウイルスワクチンは、CSL と同じ組成のワクチンであり、医療従事者への 1 回接種で効果的な anamnestic responses が認められた。この結果を受け、オーストラリアや米国と同様に、13 歳以上の成人では 1 回の接種で効果的な免疫が誘導されると報告したが、2009 年 10 月時点でわが国の A/H1N1pdm ウイルスワクチンは、医療従事者を除いて 2 回接種と政治的判断が下された。

A/H1N1pdm ウイルスワクチンの結果から、A/H1N1pdm ウイルスは多くの人が免疫を持たない新型インフルエンザではなく、多くの人は免疫を持っているが、感染を防御するレベルの抗体価を持たないウイルスであり、2009 年 10 月には「novel」をはずして、A/H1N1 2009 インフルエンザウイルスと呼称されるようになっていいる。新型インフルエンザウイルスワクチンの免疫原性および安全性について報告する。

6. 日本感染症学会の「提言」と「診療ガイドライン」について

東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門
渡辺 彰

わが国における豚由来新型インフルエンザの発生と流行拡大を受けて日本感染症学会は平成 21 年 5 月 21 日に「緊急提言」を、9 月 15 日には「提言第 2 版」と「診療ガイドライン」とを学会ホームページ上に発表した。しかし、これを担当した「新型インフルエンザ対策委員会」は当初、「新型インフルエンザ対策ワーキンググループ」として平成 21 年 1 月に少数名で発足しており、今回の豚由来新型インフルエンザが出現する前に組織されたものである。平成 20 年秋以降に、高病原性鳥インフルエンザを次の新型と想定して作成されつつあったわが国の「ガイドライン」に対して提言すべく発足したものである。過去の新型インフルエンザとは異なってヒトの間で流行したことがなく、しかも発生後 12 年間で数百例しか確定診断例のない H5N1 ウイルスが次の新型になる可能性は極めて低く、たとえ新型となって流行したとしても、当時提示されていたその防護策が適切なのか？という疑問を発出することをも目的としていた。果たして、我々が予見したように、出現・拡大した新型インフルエンザは H5N1 によるものではなく、当時の厚生労働省が試算していたようにわが国で死亡者が 100 万人発生するようなものでもなかった。宇宙服のような厳重な防護服に象徴される当初のわが国の感染防護体制が適切なものであったのか？についても大きな疑問が残っている。「提言」と「ガイドライン」では、当初の被害が若年層に集中することや抗インフルエンザ薬の早期からの効果的な使用が被害を小さくすることを予見していたが、わが国の現実はそのように動いており、その結果、これらの「提言」と「ガイドライン」は臨床現場に広く受け容れられているが、シンポジウムではその検証を含めて考察してみたい。

シンポジウム 1

各種感染症への戦略—我が国と諸外国を比較して—

京都大学医学部臨床病態検査学¹⁾、佐賀大学医学部附属病院感染制御部²⁾

一山 智¹⁾ 青木 洋介²⁾

近年の医学医療の発展は目覚ましく、高度外科医療、抗がん化学療法、放射線治療など、いわゆる先進医療を広く国民に提供できるようになった。これらの先進医療が多くの患者の救命に貢献してきたことは事実である一方、その治療過程で免疫機能が低下し、感染症を発症しやすくなるという状況が生まれることは、ある意味避けて通れない現実でもある。

また、感染症の病原体は抗菌薬に対して耐性を獲得してきており、MRSA や耐性緑膿菌などによる感染症を発症すると治療に難渋する症例が増えてきている。このような状況で、いかにして感染症を早期に診断し適切な治療を行うか、また、これらの感染症の発生防止策はどうあるべきか、といった命題が医療の現場で重要な課題となっている。

感染症の診断と治療に関するテーマは、これまでも様々な学会などで取り上げられ活発に議論されてきたところである。しかしながら、依然として治療失敗例や抗菌薬耐性菌の出現を見ており、必ずしも我々は感染症を適切に診断し治療しているとは言いがたい。また若手臨床医、薬剤師、検査技師に対する教育も不十分であり、感染症学会や化学療法学会に課せられた責務は依然として大きなものがある。

最近までに欧米や我が国の感染症関連学会より様々な治療ガイドラインが刊行され、実地臨床医は大きな間違いをすることなく、ある程度の適切な治療戦略が計れるようになった。本学会総会のシンポジウムではこれらの状況を踏まえて、今後我が国に感染症に対する取り組みは如何にあるべきかを、諸外国とくに欧米の現状と照らし合わせて、様々な角度から論じていきたいと考えている。

1. 感染症診断への戦略

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

感染症診療における戦略で、本講演では診断への戦略について議論したい。わが国と諸外国でのアプローチの相違点は何かを考える機会になればと考える。感染症診療では、微生物学的な確定診断をつけることは最重要項目のひとつである。どの微生物による感染症かを明確にできないまま、いつまでもエンピリカルな治療を継続することは、さまざまな面で不利益が多い。患者にとってもっとも利益になることは、的確な診断がつき、それに対する標準的な治療を受けられることである。また医療経済学的にも、微生物学的な確定診断がつかない場合、広域抗菌薬などを長期に使用しなければならない状況となり無駄が生じる。さらに、公衆衛生および感染管理の観点からは、広域抗菌薬を長期に使用すれば、耐性菌を助長することとなり、社会全体への影響も大きい。ここでは、確定診断をつけるための検査で、わが国で頻用されるバイオマーカーと各種培養、生検、

病理組織診断の Pros, Cons などについて考えたい。これらについて、最良の感染症診療とはなにかを考えたい。そして、患者の意思・希望、日本人の国民性、文化、医療経済学的な背景を加味したうえで、最良の医療は考慮され、提供されることを前提に、日本での感染症診断における改善点はなにかを議論したい。

2. 肺炎

大阪大学医学部附属病院感染制御部

朝野 和典

肺炎の診療戦略は、他の感染症診療以上に、各国の医療制度に大きく影響される。肺炎は、院内肺炎 (Hospital-acquired Pneumonia : HAP)、市中肺炎 (Community-acquired pneumonia : CAP) に大きく分けられていたが、医療関連肺炎 (Healthcare-associated Pneumonia : HCAP) を新たに加えることが提唱されている。この HCAP の概念は、国によって定義が異なる。たとえば、米国におけるナーシングホームはわが国における長期療養型の病床を含んでおり、わが国ではこれまで HAP として分類されてきた患者を含んでいる。このように、HAP や CAP という概念そのものが、これまで国によって異なる患者集団を対象としてきたことを、理解することがまず第一に必要であろう。

対象とする患者が異なることから、肺炎の分類カテゴリそのものも異なった定義がされてきた。ATS/IDSA の院内肺炎ガイドラインと日本呼吸器学会の院内肺炎ガイドラインは、重症度分類を行うか否かにおいてすでに異なった立場をとっている。ATS/IDSA のガイドラインでは、院内肺炎は重症度にかかわらず、耐性菌の可能性の有無と発症時期を基準として2つの群に分けられるという非常にシンプルな構成になっている。しかし、先にも述べたごとく、日本では入院患者が米国よりも幅広く、これらを2つの群に分けるのみでは、対応できないため、重症度分類を行い、3群の群別分類を行っている。これも医療制度の相違によって、対象とする患者集団が異なることに大きく起因するものであろう。

一方、微生物の耐性率の相違から、抗菌薬の選択が異なる点もある。若年健常成人における市中肺炎の第一選択薬は米国、英国ではマクロライド系抗菌薬であるが、わが国では、細菌性と非定型病原体の鑑別を行うことを求めている。これは、肺炎球菌に対するマクロライド系抗菌薬の耐性率の違いに由来するもので、わが国では80%の肺炎球菌がマクロライド耐性であることから、細菌性肺炎への効果の弱さから、非定型にも有効なマクロライドを第一選択にできないためである。院内肺炎においては重症肺炎における *Acinetobacter* の分離頻度の相違がみられ、その原因は明らかではない。

さらに、薬剤のそのものの有無も診療戦略に大きな影響を与える。代表的な問題は、注射用のレスピラトリーキノロンとニューマクロライドが日本において使用できない点である。

検査法にも相違があり、ATS/IDSA の院内肺炎ガイドラインでは、VAP の診断に BAL あるいは PBS を用いた下気道由良検体の定量培養が推奨されているが、わが国では定量培養を行う施設は少ない。そのため、de-escalation の指標になる原因微生物の特定ができず、de-escalation の実施が困難である点も大きな障害である。

このように、日本における幅広い患者層の入院と、重症患者を中心とした入院が中心の米国との間に異なる肺炎診療戦略があるように、諸外国とわが国の肺炎診療の相違点は当然のことである。わが国の肺炎診療戦略の適切な進歩のためには、それらの相違点を理解したうえで、諸外国の肺炎診療戦略を学ぶことが重要であると考えられる。

3. 深在性真菌症

帝京大学医学部附属溝口病院第4内科

吉田 稔

深在性真菌症は従来、血液疾患や造血細胞移植患者に多い重篤な感染症であったが、近年の医療技術の高度化や新規治療薬の開発による新たな immunocompromised host の増加に伴いがん、膠原病領域や外科、救急領域でも重要性が増している。深在性真菌症の診断については2002年に発表された EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Myology Study Group) の診断基準が最も普及しているが、これは evidence が最も多く蓄積されている好中球減少患者と造血細胞移植患者が対象であった。2008年にその改訂が行われ、固形臓器移植患者にも適応出来る内容になった。将来的にはさらに対象領域を拡大する方針とされている。基本的な考え方として診断のカテゴリーを以下の3つに分けている。Proven fungal disease は病巣から培養または生検ないし病理組織で真菌が確認された確定診断例であるが、実際には侵襲的な検査が実施されない事が多いために症例は少ない。Probable fungal disease は宿主因子と臨床的基準と菌学的基準の3つが揃った症例で、臨床的には確定診断例にほぼ準じた症例である。Possible fungal disease は宿主因子と臨床的基準があるが、菌学的基準が証明出来ない症例である。これは2002年版では宿主因子があり、臨床的基準か菌学的基準のいずれかがある症例、とされていたが、より厳しく限定された。改訂版ではこの他に宿主因子の見直しと臨床的基準の簡略化、さらに菌学的診断基準に従来のアスペルギルスガラクトマンナンやクリプトコッカスのグルクロノキシロマンナンに加え、 β -グルカンが採用された事が重要な変更点である。治療については IDSA (Infectious Diseases Society of America) のガイドラインが有用である。2008年にアスペルギルス症の、次いで2009年にカンジダ症のガイドラインが改訂された。さらに近年増加傾向が指摘されている接合菌症についても2009年の Clin Infect Dis 誌に指針が発表されるなど深在性真菌症の診断と治療のガイドラインがひと通り update された感がある。侵襲性アスペルギルス症の治療はポリコナゾールやリボゾームアムホテリシン B が、カンジダ症ではフルコ

ナゾール, キャンディン系薬剤, リポゾームアムホテリシン B などが推奨される。発熱性好中球減少症において広域抗菌薬に不応の場合に経験的抗真菌療法が推奨されるが, この IDSA ガイドラインは 2010 年春に改訂される。薬剤ではキャンディン系薬剤, リポゾームアムホテリシン B, イトラコナゾールおよびボリコナゾールが推奨される。高リスク患者への予防投与については従来のフルコナゾール, イトラコナゾール, ミカファンギンに加えてボサコナゾールの評価が高い。我が国の真菌症の診断・治療ガイドラインは 2003 年に真菌症フォーラムから発表された。ここでは EORTC/MSG の考え方を参考に, 各領域別に確定診断例, 臨床診断例, 疑い例に分けて診断と治療の指針を示した事が特徴である。当時は β -グルカンが我が国でのみ診断基準に採用されていた事, 一方では使用できる抗真菌薬が欧米と比べ少ないために EORTC/MSG や IDSA とはやや内容が異なっていた。また必ずしも evidence based とはいえず, 我が国の実情に基づいたものであった。しかしその後我が国でもひと通り新規抗真菌薬が上市されたため, 2007 年の改訂版においては診断, 治療の両面において欧米との相違は少なく, 現時点でも十分に通用する内容といえる。今後検討すべき点として我が国では宿主因子に加え, 臨床的基準か菌学的基準のいずれかで真菌症疑い例としているが, 今回 EORTC/MSG は possible fungal disease の基準を臨床的基準のみに厳格化した。この変更が臨床的に有用かどうかについての検証が必要であろう。本講演では我が国と欧米のガイドラインの比較に加え, 今後の治療戦略の方向性についても考察を加える。

4. 感染症診療におけるグローバルゼーション—Pros and Cons—

愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学

三嶋 廣繁

公衆衛生の概念の普及や優れた抗菌薬の登場などにより, 一見制圧できたかに見えた感染症は, 我々人類にとって再び大きな脅威として蘇ってきていると言える。世界中がこのような状況にあるため, 感染症管理・感染対策は今や世界中のすべての医療関連施設における最重要課題となっている。現在は, 地球上の交通網も整備されており, ある地域で発生した感染症の各国への侵入を遅らせることはできても, 水際で完全に食い止めることは事実上不可能に近い。2009 年に始まった豚由来インフルエンザ A (H1N1) のパンデミックを各国が水際で食い止めることができなかったことは記憶に新しい。このような社会情勢を考慮すれば, 世界中どこの国にいても, 一様な医療を受けられるように努力することが必要であることは言うまでもない。

その一方で, 実際の医療現場で, 感染症管理・感染対策を効果的に実施し, 感染の伝播拡大を防いでいくためには, 感染源・感染経路・宿主感受性のそれぞれの要因に関する「リスク」を確実に把握・評価し, 科学的に立証された「エビデンス」に基づいた対応を実践していくことが不可欠で

ある。この目的を達成するために, IDSA (Infectious Diseases Society of America), ASM (American Society for Microbiology), CDC (Centers for Disease Control and Prevention) などで認められてきた主として米国の感染症管理が注目され, そこから我々は多くのことを学んできた。前述したように, 現在は, 政治・経済・学問を含め, 多方面でグローバルゼーション (国際化) の波は避けられない時代である。しかし, 小職は, 感染症の診療において, 日本の歴史・伝統を放棄してまで欧米一辺倒の管理を取り入れることに疑問も抱いている。感染症治療, 感染制御に関しては, 現在でも欧米から学ぶべきことも多いことは否定できない。その一方で, 日本における感染症の疫学と欧米の感染症の疫学は異なる点も多いことを考えれば, 日本発のエビデンスを一つでも多く産出して, 基礎領域, 臨床領域のいずれにおいても学会発表や論文発表活動などを通じて, 欧米と対等に議論していくことも必要であると考ええる。臨床医は, どんなに些細なことであっても, 日常診療の過程において, 「いつもと違う」と疑問に思ったことに関して問題を提起し, 解決しようと努力するという姿勢こそが重要であると考ええる。どんなに多忙であっても, 日常診療においても, 「これまでに解決したこと, これから解決すべきこと」を常に明らかにし, リサーチマインドを持って, 臨床・研究に励んでいくことが重要である。

例えば, 感染症の診療過程において, 日本では血清学的診断法の一つである CRP 値も比較的重要視する傾向があるが, 米国では CRP 値を測定する施設はきわめて少ない。一方, 日本の臨床現場では, 感染症診療において CRP 値を測定していない施設はほとんどないと言っても過言ではない。小職は, 議論は多いが, CRP 値の原理および欠点を理解した上でバイオマーカーとして使用することは, 臨床的にきわめて高い意義を有すると考えている。また, 血清 β -D-グルカン値は, 米国ではその臨床的意義について長い間, 否定的立場にあったが, 2009 年に IDSA が発表した「カンジダ症の治療実践の臨床ガイドライン」では, その臨床的有用性が認められて取り入れられており, これは日本が発信したエビデンスが欧米に取り入れた身近な例である。このように, 欧米も, 「try and error」を繰り返してより優れたエビデンスを構築してきていることを忘れてはならない。

シンポジウム 2

セプシスの治療はここまで進んだ

神戸大学大学院医学研究科¹⁾, 兵庫医科大学感染制御学²⁾

荒川 創一¹⁾ 竹末 芳生²⁾

過去, セプシス治療は各施設独自の方針で行われる傾向があったが, 2004 年に surviving sepsis campaign guideline が発表され, その標準化が図られた。Early goal directed therapy, 血糖管理, 輸血制限, 抗菌薬治療 (de-escalation), 低用量ステロイド, low tidal volume 管理, 低用量ドパミンの腎保護目的での使用の否定など各 bun-

dleがあり、これらのbundleを順守することにより死亡率が改善したとの報告も多い。しかしbundleにも挙げられているactivated protein Cを開発した製薬会社が、このキャンペーンをバックアップしたとの批判があったため、日本も含め各国のexpertが集まり2008年に改訂版が発表された。ただしこの領域のエビデンスは日々変わりつつあり、その一部は既に否定されたものになっている。さらに日本で実施されているポリミキシンB固定化ファイバーや持続的血液ろ過透析(CHDF)はセプシス治療手段としては取り上げられていないし、activated protein C以外のAT III製剤、FOYなどのセプシス治療薬は推奨されていない。このように日本で用いるには、いくつかの問題点を抱えたガイドラインであるが、エビデンスに基づいたセプシス治療の普及に大切な役割を果たしていることは間違いない。本シンポジウムでは、このガイドラインの内容を示すだけでなく、その後に発表されたエビデンスの紹介、さらにはガイドラインの問題点を議論したいと考えている。

1. セプシス救命キャンペーンガイドライン2008の概要と評価

兵庫医科大学感染制御学

竹末 芳生

Sepsisにより、世界で毎日1,400人が命を失っている。確かに個々のsepsis治療法は30年前と比べ進歩しているが、肝心の死亡率は未だ容認できるレベルではない。急性心筋梗塞においては、多くの診断・治療アプローチを組み合わせることにより、死亡率は1960年代の25~30%から2.7~9.6%に減少したが、sepsisにおいては現在でもその死亡率は28~50%ときわめて高い。そこでsevere sepsis患者に対する標準ケアを明確にすることにより、この5年間で死亡率を25%まで減少させる目的で「Sepsis救命キャンペーン」をEuropean Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Society of Critical Care Medicine (SCCM), International Sepsis Forum (ISF)が行っており、2008年にその改訂版が発表された。

1. 抗菌薬の治療：セプシス(臓器障害合併、ショック)や呼吸器関連性肺炎(VAP)などの重症感染症を対象としている。2stepで行われ、まずstep1として予後を改善するためにはinitial appropriate therapy(IAT, 起病菌に活性のある抗菌薬を使用)を行うために広域抗菌薬を遅延することなく開始することがあげられ、必要なら抗菌薬併用も行われる。Step2は耐性菌発生を最小限にするために、臨床経過が良好で、培養結果から狭域抗菌薬にも感受性があれば変更する(de-escalation)戦略である。Step1と2を併せde-escalationと呼ばれることもあるが、概念を正しく理解するためにはIATとde-escalationを別々に捉えることが勧められる。

2. 血糖管理：ICUの重症患者や感染症を既に発症している患者では、目標血糖値は先述の待機手術における感染予防と異なっており、またSSI予防だけでなく患者の生命

予後改善を目的としている。外科ICU患者を対象とし、血糖110mg/dL以上になれば直ちにインスリンを開始し、80~110mg/dLと正常血糖レベルでコントロールする強力インスリン治療の有効性について報告されている。この強力インスリン治療の有効性に関していくつかの追試が行われたが、6,104例を対象としたもっとも大規模な無作為比較試験NICE-SUGAR7では80~110mg/dLよりも140~180mg/dLでのコントロールの方が有意に高い生存率が得られ、40mg/dL以下の重症低血糖は強力インスリン治療で6.4%と通常管理の0.5%と比較し有意に高率であった。セプシス救命キャンペーンガイドラインでも150mg/dL以下での管理が推奨されている。ただし、これでも一般病棟では低血糖が問題となるので、あくまでもICU重症患者での目標値であり、頻回の血糖チェックが必要となってくる。

3. 輸血制限：Shorrら18は多変量解析で輸血は独立したVAPリスク因子で(OR 1.89, 95%CI 1.33~2.68)であり、とくに晩期発症VAPではより高いリスクとなっている(OR 2.16, 95%CI 1.27~3.66)。また輸血量との相関も証明されている。Bochicchioら19は外傷患者を対象とした検討で、全ての血液製剤はVAPの危険因子となったとしている(赤血球OR 4.41, 新鮮凍結血漿OR 3.34, 血小板OR 4.19)。一般にICU患者では、心臓疾患がなければヘモグロビン7mg/dL以下が輸血開始基準となっている。

4. Lower tidal volumesでの呼吸管理, 低用量ステロイド, Early goal-directed治療など

2. 敗血症における循環管理の進歩

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

仲村 将高, 織田 成人

【はじめに】近年、Surviving Sepsis Campaign guidelines (SSC guidelines)等の提唱により、敗血症治療は凄まじく進歩している。SSC guidelinesでも循環管理法は“initial resuscitation”として重要視されている。SSC guidelines以外でも、血液浄化法等、様々な循環管理に影響する治療法が広く行われている。今回、敗血症の中でもseptic shockに着目し、その循環管理法の進歩について呈示する。

【循環管理の指標】従来より、血圧、心拍出量、尿量などは循環管理に広く用いられた指標であった。近年では血中乳酸値や混合静脈血(上大静脈血)酸素飽和度等、shockの本態である組織酸素代謝失調(dysoxia)の程度を表す指標が用いられるようになった。これらの指標の進歩により、目標を持って循環管理が行い易くなった。【近年提唱されている循環管理法】また、septic shockに対する循環管理法のトピックスとして、Early goal-directed therapy (EGDT)が挙げられる。このEGDTは従来の平均血圧、中心静脈圧、尿量に加え、混合静脈血(上大静脈血)酸素飽和度といった項目にそれぞれ目標値を設定し、しかも治療開始6時間以内の早期達成を目指した循環管理法である。すなわちdysoxiaの早期改善を視野に入れた循環管理法である。このEGDTは2001年のRiversらのRCTで良

好な結果が得られた事がきっかけとなり SSC guidelines でも推奨されている。【dysoxia と hypercytokinemia の関与】一方, septic shock の病態生理には hypercytokinemia も重要な役割をなしている。我々はこの hypercytokinemia に着目し, dysoxia との関係を自験例 (n=114) で検討したところ, hypercytokinemia の指標である IL-6 血中濃度と dysoxia の指標である血中乳酸値との間に有意な正の相関が認められた ($r=0.65$, $p<0.001$)。つまり敗血症の病態生理において dysoxia と hypercytokinemia は互いに助長し悪循環を形成している事が考えられた。【Hypercytokinemia 対策としての血液浄化法】文献的にも septic shock の病態には hypercytokinemia といった各種 humoral mediator の過剰産生が指摘されている。この各種 mediator, 中でも cytokine の除去を企図した血液浄化法が, 国内外を問わず盛んに行われつつある。我々は PMMA 膜 hemofilter を用いた CHDF (PMMA-CHDF) を cytokine 除去目的で行っている。国内外ではそのほかにもポリミキシン固定カラムを用いた DHP (PMX-DHP) や high volume hemofiltration (HVHF) 等が mediator 制御を企図して行われている。【我々の経験】我々の施設では septic shock に対し EGDT と PMMA-CHDF を組み合わせた循環管理法を早期から行っている。Septic shock 43 例の検討では, PMMA-CHDF 施行により IL-6 血中濃度が有意に低下した。この 43 例の救命率は 79.1% であり, 先述した Rivers らの EGDT 単独群 (n=130) の救命率 69.2% に比較し有意に高かった ($p<0.05$)。また血中乳酸値低下の程度も EGDT 群に比較し著明であった。【循環管理のまとめと今後の展望】以上より, septic shock に対する循環管理法においては, 目標を dysoxia の早期改善に設定した EGDT と PMMA-CHDF 等による hypercytokinemia 対策の併用が重要と考えられる。これらの循環管理法が定着することに期待したい。一方で, これらの治療法に反応しない septic shock も時折経験する。今後はこの refractory septic shock も視野に入れた循環管理法の強化が望まれる。

3. 敗血症患者に対する血糖管理

岡山大学病院集中治療部

江木 盛時

敗血症患者では, インスリン抵抗性の増大により急性高血糖が頻繁に生じる。また, ブドウ糖輸液, ステロイド療法及びカテコラミン投与がインスリン抵抗性をさらに増悪させ, 急性高血糖を増強させる。高血糖が発生あるいは継続することにより, 多核白血球の貪食能・殺菌能・粘着能・走化能が低下し, 感染防御能が低下する可能性は 1970 年代より示唆されてきた。このため, 敗血症患者における血糖降下療法は重要と考えられてきた。しかし, その目標血糖値や管理法に関しては近年まで不明確なままであった。

2001 年に 1,548 名の外科系重症患者を対象に強化インスリン療法 (IIT) (目標血糖値 80~110mg/dL) の有効性を検討する 1 施設 RCT が行われた。この Leuven I study で

は, IIT は従来型血糖管理 (目標血糖 180~200mg/dL) と比較して, ICU 死亡率を 3.4% 有意に低下させ ($p=0.04$), 血液感染の発生率 (4.2% vs. 7.8% : $p=0.003$) および 10 日以上 of 抗生剤投与率 (11.2% vs. 17.1% : $p<0.001$) を有意に低下させた。しかし, 内科系重症患者 1,200 名を対象として 5 年後に行われた Leuven II study では, IIT の ICU 死亡率減少効果は軽微であり (IIT vs. 従来型 : 37.3% vs. 40.0% : $p=0.33$), 血液感染の発生率 (8% vs. 7% : $p=0.5$) および 10 日以上 of 抗生剤投与率 (21% vs. 24% : $p=0.02$) にも効果がなかった。この 2 つの Leuven study を Meta 解析した結果を受けて Surviving Sepsis Campaign guidelines (SSCG) は, 推奨される目標血糖値を 150mg/dL 以下としている。

このように現在の敗血症患者の血糖管理に関するガイドラインは, Leuven I study の華々しい結果を中心に決定されている。しかし, Leuven I study は, 1) 一施設研究である, 2) 盲検化されていない, 3) Early termination (研究の早期終了) が行われている, 4) 患者重症度と比較してコントロール群の死亡率が高い, 5) 入室直後からの高カロリー輸液を使用している, 6) 低血糖の発生率が増加するなど, 統計法, 研究法そして IIT そのものに問題点を抱えていた。このため, 他の研究で血糖降下療法の効果の是非を再確認する必要があった。2008 年, ドイツの SepNet により, 537 名の敗血症患者を対象に IIT の有効性を検討した RCT が報告された。この VISEP trial では, IIT により 90 日死亡は有意でないが 4.3% 上昇し ($p=0.31$), 40mg/dL 以下の低血糖の発生は患者死亡に有意に独立して関連した (ハザード比, 3.31 : $p<0.001$)。NICE-SUGAR trial は, 4 カ国 42 施設 6,022 名の集中治療患者を対象に IIT の有効性を検討した最大の RCT で, IIT は通常血糖管理群 (目標血糖値 : 144~180mg/dL) と比較して, 90 日死亡を 2.6% 有意に上昇させた ($p=0.02$)。NICE-SUGAR trial の IIT による低血糖発生リスク比は 13.7 であり, Leuven I study の 2 倍以上となっていた。このため, 近年, インスリン投与による低血糖の有害性について議論されている。

我々が行った 4,946 名の集中治療患者の低血糖を対象とした研究では, 重度低血糖 (40mg/dL 以下) の発生率は 2.1% で, 軽度低血糖 (81mg/dL 以下) の発生率はその約 10 倍の 22.4% であった。本研究では, 低血糖の重症度は患者死亡と有意に関与し, たとえ軽度な低血糖を生じた患者であっても, 低血糖を起さない患者と比べると有意に死亡率が高かった。現在, 敗血症患者にとって有害となりうる低血糖の閾値はいまだ不明確で, たとえ軽度低血糖であっても, 予後悪化に関与している可能性は否定できない。今後, NICE-SUGAR trial 以上の大規模研究が行われな限り, 敗血症患者に対する一般的な血糖管理は, 144~180 mg/dL を目標とする “安全な血糖管理” が推奨されるようになると考えられる。この安全な血糖管理を臨床で実現する方法の一つとして, 持続血糖測定と Closed loop 血糖

管理があり、より小型で正確な機器の開発が期待される。

4. セプシスに対するステロイド療法

名古屋大学大学院医学系研究科救急・集中治療医学分野

松田 直之

【はじめに】セプシス (sepsis, 敗血症) は、感染症を基盤とした全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) である。このようなセプシスは、炎症性サイトカイン血症を基盤とし、多臓器不全、ショック、播種性血管内凝固症候群を合併しやすい病態である。本邦においても、肺炎によるセプシスが死因の第2位となると予測されており、現在も集中治療領域の死因の第1位は重症セプシスや敗血症性ショックである。一方、セプシスにおけるグルココルチコイドは、抗炎症効果が期待できないばかりか、主要臓器の基幹細胞にアポトーシスを進行させる傾向を持つ。本シンポジウムでは、現在のセプシスにおけるステロイド療法の考え方を紹介する。【臨床研究の動向】かつてはショックに対してルーテインに行われていたメチルプレドニゾロン大量療法も、セプシス患者の生命予後を改善しないことが指摘され、現在はステロイドパルス療法の適応は減じられている。これに対してSSCGは、2002年にJAMAに掲載されたAnnaneなどの報告からカテコラミン反応性の乏しい敗血症性ショックにおいてのみ、少量グルココルチコイド療法を推奨している。グルココルチコイド投与においては、現在もさまざまな施設で、適応、タイミング、投与量、投与方法、投与期間に関する臨床研究が継続されている。【基礎研究の動向】基礎研究においてもグルココルチコイド受容体 (GR) の細胞内情報伝達機構の解析が分子レベルで進んでいる。セプシスではさまざまな炎症性分子や炎症性サイトカインが転写段階で過剰産生されるが、これらの産生にはさまざまな炎症性受容体の発現と、結果として活性化されるNF- κ BやAP-1などの転写因子活性が強く関与する。通常、GR α は細胞質内でHSP90、HSP70、イムノフィリンなどと結合し、グルココルチコイドの結合ポケットを形成している。このリガンド結合領域にGCが結合したGR α -GC複合体は、理論的にはNF- κ BやFosファミリーやJunファミリーなどと直接に結合し、NF- κ B活性やAP-1活性を減じることができる。また、核内へ移行したGR α -GC複合体はDNA上のglucocorticoid response elementと結合し、MAPK phosphatase 1, inhibitory- κ B, IL-1 receptor antagonist, lipocortin-1などの抗炎症分子の転写を高めることができる。以上の機序をふまえると、セプシスにおける抗炎症作用をグルココルチコイドに期待できるはずだが、主要臓器の基幹細胞でNF- κ Bなどの転写活性を高める炎症警笛細胞 (alert cell) にはGR α の発現が乏しく、さらにセプシスでは白血球系細胞を含めてGR α が激減する傾向がある。一方、集中治療領域で用いられる多くの鎮静薬は、直接に副腎抑制作用を持ち、セプシス自体が副腎にオートファジーやアポトーシスを誘導することも電子顕微鏡像

などで確認できる。このような観点より、グルココルチコイドにはセプシスにおける抗炎症作用を期待できないものの、長期化したセプシス管理にはステロイド補充としての少量グルココルチコイド療法が不可欠となる可能性がある。【おわりに】以上の内容を含めて、本シンポジウムではSSCGや臨床研究に照らしてステロイド療法の適応を論じ、セプシスにおけるグルココルチコイドの役割を再考したい。【参考文献】1) Dellinger RP, et al. Surviving Sepsis Campaign. Crit Care Med 2008; 36: 296—327. 2) 松田直之, など. 2) Surviving Sepsis Campaign guidelinesにおけるrelative adrenal insufficiencyの対策. 救急医学 2007; 31: 1362—70. 3) Kamiyama K, et al. Modulation of glucocorticoid receptor expression, inflammation, and cell apoptosis in septic guinea-pig lungs using methylprednisolone. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2008; 295: L998—6.

5. セプシスに対する抗菌薬療法—de-escalationを中心に—

京都府立医科大学集中治療部

志馬 伸朗

セプシス患者の治療戦略において、その原因感染症への対処は重要な因子であり、具体的には感染巣のコントロールに加え、適切な抗菌療法がその根幹をなす。Surviving sepsis campaign guidelines (SSCG) 2008に記載されている抗菌療法の概念は、de-escalating strategyである。これは、適切な微生物学的検査を行った上で、可及的早期に推定起炎菌を十分カバーする抗菌薬を投与し、のちにより狭域・単剤の薬剤に可及的に絞り込む (de-escalation) という抗菌薬の投与戦略である。セプシスをはじめとする重症感染症においては、早期の適切な抗菌療法 (のみ) が患者予後改善に結びつく最重要因子であること、一方で広域・多剤の抗菌療法の不適切な継続は耐性菌選択、抗菌薬副作用、コスト増大などに関与することを考慮したものである。SSCGでは具体的に、1) 抗菌薬開始前に迅速に細菌培養検査を行う (IC)、特に血液培養は2セット以上採取する (このとき中心静脈ラインが48時間をこえて挿入されていれば1セットはラインから採取する)。2) 起炎臓器診断を行うために画像診断を積極的に行う (IC)。3) 診断後1時間以内に抗菌薬を開始 (特にショック時) (IB) が必要あり、この際には想定起炎菌をカバーする十分広域なものを (IC)、想定フォーカスへ良い移行性のあるものを (IB) 選択する。4) 有効性、毒性、細菌耐性可、コストを考慮し日々投与について再検討し、可能であれば狭域の標的治療へと変更する (IC) などが推奨されている。しかし実際の臨床現場でこれらの推奨すなわち de-escalation strategy は未だ十分に普及していない現状があると思われる。とりわけ、1) 微生物学的診断の根幹をなす血液培養が積極的に行われない、2) 初期の経験的抗菌療法の適切性が高くない、3) 起炎菌判明後の de-escalation がなされない、などの障壁がある。演者の自施設データでは、血液

培養の実施頻度はまだまだ低く、とりわけ複数セットの施行割合は全体の2割に満たない現状である。また、菌血症患者を対象とした解析からは、適切な初期抗菌療法が適用されている確率は48%にすぎず、適用されなかった場合の死亡率は適用された場合に比較して有意に高いこと(オッズ比1.6 (1.0~2.5))、初期抗菌療法が適切であっても起炎菌が判明した後にde-escalationが適切に適用された割合は極めて低く、薬剤感受性菌に限定しても25%にすぎないことなどがわかっている。とりわけde-escalationの未実施の主因として考えられるのが、抗菌薬の変更、特に絞り込みによる予後悪化に関する主治医の懸念がある。つまり、うまくいっている治療は変更しがたい。これに関し我々は、薬剤感受性菌群(メチシリン感受性ブドウ球菌群、ペニシリン感受性連鎖球菌群、ESBL非産生大腸菌およびクレブシエラ)による菌血症症例のみを対象として、de-escalationの実施の有無が、予後にどのような影響を及ぼすかを更に詳細に検討した。その結果、de-escalationの実施により死亡率は変化せず、治療失敗率はむしろ改善する傾向が示された。つまりde-escalationは安全に遂行できると考えられた。本公演ではこれらデータを具体的に提示すると共に、de-escalating strategy そのものの問題点、de-escalating strategy 遂行上の問題点と解決策、などに焦点を当てて議論する予定である。

シンポジウム3

悪性腫瘍の成因となる感染症—予防と治療—

奈良県立医科大学感染症センター¹⁾、琉球大学医学部感染病態制御学講座(第一内科)²⁾

三笠 桂¹⁾ 藤田 次郎²⁾

会長が掲げられた本学会のテーマは「新しいヒト、微生物、薬剤関係」である。感染症には常に宿主と微生物、そして薬剤の問題が深く関わり合い、多くの病態形成に強く影響し、治療や予防までを決定づける。耐性菌や日和見感染症、あるいはワクチンの問題も同様である。医療が進歩してもこの関係は変化しない。また我々は多くの常在微生物を体内に有し、それらとも日々様々な葛藤を続けている。さらに感染症には急性感染症と慢性感染症があり、それ以外に潜伏感染、持続感染がある。

悪性腫瘍の領域においても、多くの悪性腫瘍に病原体が関与していることが判明しつつある。これらの悪性腫瘍の発生には、細胞の遺伝子変異が必要であると考えられるが、その遺伝子変異を惹起するのが、慢性感染症である。具体的には、B型肝炎ウイルス、およびC型肝炎ウイルスによる肝癌、Epstein-Barr virus (EBV)によるBurkittリンパ腫(African Burkitt lymphoma)、あるいは膿胸関連リンパ腫(pyothorax-associated lymphoma)、human papillomavirus (HPV)による子宮頸癌、human herpes virus-8によるKaposi肉腫とキャッスルマン病、human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)による成人T細胞性白血病、*Helicobacter pylori*による胃悪性リンパ腫、およびhuman immunodeficiency virus (HIV)による悪性

リンパ腫などがある。ヒトが初感染し以後終生にわたって体内に潜在または持続感染するヒト常在微生物があり、その一部は、さまざまな腫瘍・増殖性疾患や上皮系腫瘍と関連が示唆されている。特に、ウイルス感染症と発癌の関係には、以前から多くの事実が指摘され、B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスは全世界に多くの感染者が存在し、また高率に肝細胞癌の発生が認められる。HTLV-1やHIV感染症も一部の悪性腫瘍の頻度が高まることが知られている。HPVはすでに悪性腫瘍のワクチンが開発され、*Helicobacter*は胃がんとの関連が指摘され除菌治療が推奨されている。

これらの疾患の詳細を「ヒト、微生物、薬剤関係」の視点で捉えるとその病態はさらに複雑となる。例えばEBV関連腫瘍性増殖疾患の成因として、様々な原因によって免疫機構の異常が起こり、EBVの再活性化に伴って、B細胞が無限に増殖するリンパ増殖症を生じる(免疫不全関連リンパ増殖疾患immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorder)。具体的には、移植後における強力な免疫抑制剤(FK506、またはシクロスポリンAなど)の使用や自己免疫疾患に対するメソトレキセートの使用により細胞性免疫能が極度に低下し、EBV感染B細胞の腫瘍性増殖を来す。また前述したようにEBVはアフリカの小児に好発するBurkittリンパ腫、および膿胸関連リンパ腫の原因ウイルスである。EBVは、B細胞以外にもT細胞、NK細胞に感染し、T-NKリンパ腫などの原因となる。さらに上皮系細胞にも感染することが知られており、上咽頭がん、または胃がんなどの原因となる。このように同じウイルスでありながら多種多様な悪性腫瘍を惹起しうる。

悪性腫瘍と感染症に共通の戦略として化学療法とワクチン療法がある。しかしながら、これら微生物と発癌のメカニズム、あるいはそれに基づいた治療戦略や予防については未解決な点も多く解明の途上にあるといつてよい。本シンポジウムでは、これらの領域の最新の知見を紹介していただきながら、各々の微生物の感染症と発癌、そしてそれに関連して治療や予防について議論し、感染症の病態とその治療・予防の新たな一面を考えたい。

1. 肝炎ウイルスによる肝癌に対する分子標的治療

奈良県立医科大学第3内科(消化器・内分泌代謝内科)

吉治 仁志、野口 隆一、福井 博

【目的】我が国における癌の死因のうち肝癌(HCC)は男女ともに上位に位置しており、肝癌の制御は喫緊の問題である。肝癌の多くはHBV、HCVといった肝炎ウイルスが原因であり、ウイルス感染後数十年をかけて慢性肝炎から肝硬変、最終的に肝癌を発生する。現在、慢性B型肝炎およびC型肝炎(CHC)に対する治療ガイドラインが肝臓学会や各種研究班により作製され、以前に比べるとウイルス排除率は飛躍的に向上している。しかし、CHC治療において現在最も有効とされるペグインターフェロンと抗ウイルス剤の併用投与でもウイルス排除率は約半数の患

者さんに限られており、依然として新規HCC患者発生は年間約数万人に達している。HCCは古くから血管に富んだhypervascularな腫瘍として知られており、血管新生がHCCの発育・進展においてきわめて重要な役割をはたしていることが明らかとなっている。2009年5月、主要な血管新生因子である血管内皮増殖因子(VEGF)などを標的とした分子標的治療薬であるSorafenibが手術不能進行HCCに対して認可され、今後HCCの治療は新たな展開を迎えると思われる。しかしSorafenibには手足症候群や消化管穿孔などの重篤な副作用も多く、肝臓の大きな問題である再発予防などに対する長期間投与の安全性確認など解決すべき課題は未だ多く残されている。そこで我々はすでに臨床で使用され長期間の安全性が確立した薬剤のうち、血管新生阻害作用を有するACE阻害薬(ACE-I)、ビタミンK(VK)、分枝鎖アミノ酸製剤(BCAA)などを用いて基礎的・臨床的に血管新生・肝発癌抑制効果について検討した。【方法】(A)基礎的検討：ラット肝発癌モデルにおけるGST-P陽性前癌病変、血管新生、およびVEGF発現に対するACE-I、VK、BCAAの影響を検討した。(B)臨床的検討：ラジオ波焼灼療法などで局所制御し得たと判断した肝癌患者100名を対象とした。書面にて同意を得た後、VK+ACE-Iを連日投与し、投与後4年間の累積肝癌再発率について対照群と比較検討した。さらに、VK+ACE-I投与による血管新生因子の変化につきProtein Arrayを用いて検討すると共にVEGF関連因子による治療効果予測の可能性についても解析を加えた。【成績】(A)：VK、ACE-I、BCAAは共に血管新生、VEGF発現、前癌病変の発生に対して抑制効果を示したが、各併用投与は単独投与に比べてさらに強い抑制効果を示した。(B)：VK+ACE-I投与群の累積肝癌再発率は対照群に比べて低率で、併用投与は肝癌再発を有意に($p<0.01$)抑制した。なお、各薬剤の単独投与では有意な再発抑制はみられなかった。投与1年後のProtein Arrayによる検討で、対照群では血清VEGレベルが増加していたのに対し、VK+ACE-I投与群では著明に抑制されていた。さらに投与群のうち非再発患者においては投与数カ月以内にVEGFおよび可溶性VEGFR-2(sVEGFR2)が有意に減少していた。【結論】今後VEGFを中心とした血管新生に対する分子標的治療はHCC治療において重要な役割を果たしていくものと考えられる。既に臨床で広く使用されているACE-I、VK、BCAAの投与はVEGF阻害と共に肝発癌を抑制し、臨床的にもACE-IとVK併用投与が強い肝癌再発抑制効果を示したことから、肝臓に対するこれらの薬剤を用いたVEGFを標的とした効果予測に基づく分子標的治療の可能性が期待される。

2. HIVと悪性腫瘍

長崎大学病院感染制御教育センター

安岡 彰

HIV感染症はCD4陽性細胞を指標とする細胞性免疫の低下が慢性的に持続することから、特定の悪性腫瘍の合併

頻度が高いことが知られていた。AIDS発症と診断するための指標疾患が23疾患指定されているが、この中には悪性リンパ腫、原発性脳リンパ腫、カポジ肉腫、子宮頸癌の4つの悪性腫瘍が含まれている。悪性リンパ腫・脳リンパ腫はEBウイルス、カポジ肉腫はHHV-8(KSHV)、子宮頸癌はHPVが関連している場合が多く、STDとしてこれらのウイルスとの重感染のリスクが高いことや、持続免疫不全が罹患率を上昇させていると考えられている。日本では新たにAIDSを発症する患者が年々増加し、AIDS指標疾患の報告数も増えているが、その中でも悪性リンパ腫とカポジ肉腫は増加が顕著であり、HIV診療上問題となっている。また、強力な抗HIV療法(Highly Active Anti-Retroviral Therapy; HAART)によって感染者が長期外来通院するようになり、指標疾患以外の悪性腫瘍の増加も明らかとなってきた。2007年では年齢調整の罹患率で日本人の癌罹患率の約2.7倍であった。疾患では肝癌、肺癌、白血病の割合が高く、また肛門部癌や睾丸・精巣腫瘍も頻度が高かった。これらの悪性腫瘍は診療経過が長いHIV感染者で見られてきており、今後のHIV診療において癌の早期発見の取り組みが求められている。

3. HTLV-1と発癌

琉球大学大学院医学研究科微生物学・腫瘍学講座

森 直樹

HTLV-1はヒトで初めて発見されたレトロウイルスであり、母乳を介してCD4⁺T細胞に感染後、60年の潜伏期間を経て、2~5%の感染者に予後不良の白血病・リンパ腫である成人T細胞白血病(ATL)を引き起こす。ATLの発症年齢分布に基づき、その発症は、ほぼ独立した5つの事象の蓄積によるとする多段階発癌モデルが提唱されているが、具体的な事象に関してはいまだ不明である。HTLV-1によるT細胞の不死化にはTax遺伝子が不可欠である。しかしながら、Taxタンパク質は細胞傷害性T細胞の標的となることから、HTLV-1はRex, p30, HBZというウイルスタンパク質を介して、Taxタンパク質の発現を抑制する。感染初期に発現されるTaxタンパク質はT細胞の不死化以外にもp53タンパク質やDNA修復酵素の不活化を誘導し、宿主遺伝子に変異を導入しやすい環境を整えると考えられている。実際、ATL症例の腫瘍細胞(ATL細胞)には高度な染色体異常が存在し、またp53などの癌抑制遺伝子の点突然変異も認められる。我々は、この宿主遺伝子の変異導入に遺伝子編集酵素であるactivation-induced cytidine deaminase(AID)の関与を考えた。AIDは活性化B細胞に発現を認め、シトシンをウラシルを介してチミンに変化させることで、免疫グロブリンのクラススイッチ組換えや体細胞突然変異に必須の役割を果たしている。一方、*H. pylori*感染による慢性胃炎からの胃癌発生やC型肝炎ウイルス感染による慢性肝炎からの肝癌発生にAIDが深く関与していることが報告されている。ATL細胞でもAIDの恒常的な発現を認め、T細胞株ではAIDの発現はTaxの発現に依存しており、TaxはNF- κ B

と CREB の活性化を介して、転写レベルで AID の発現を誘導した。AID 遺伝子のプロモーター領域には Tax に応答する NF- κ B 結合配列が存在し、興味あることに p50 と Bcl-3 の複合体がこの配列に結合した。bcl-3 遺伝子も Tax により発現が誘導され、Tax 発現 HTLV-1 感染 T 細胞株では、p50 と Bcl-3 が結合していることを免疫沈降法により証明した。今後は、AID の発現誘導が実際に宿主遺伝子変異を誘導するのかを証明する必要があるが、AID トランスジェニックマウスで T 細胞性悪性リンパ腫が発生するという事実は、AID のもつ DNA 変異活性が HTLV-1 の発癌に関与している可能性を示唆する。

ATL の発症には環境要因も重要である。亜熱帯沖縄には糞線虫が存在する。糞線虫感染が ATL の発症を促進するという疫学的データもある。しかしながら、実験的検証はほとんど行われていないことから、我々は糞線虫抗原の T 細胞に及ぼす影響を検討した。マイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現解析とパスウェイ解析により、非感染 T 細胞株に糞線虫抗原を作用させると TNF- α /NF- κ B シグナルの活性化が誘導されることがわかった。糞線虫抗原は *in vitro* で T 細胞の増殖を促進し、免疫不全マウスに HTLV-1 感染 T 細胞株を移植後、糞線虫を感染させると有意に腫瘍増殖の促進効果が認められた。これらの結果は糞線虫感染の ATL 発症促進効果を示唆させる。

4. ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) と癌—その予防ワクチンを含めて—

神戸大学大学院医学研究科

荒川 創一

ヒト乳頭腫ウイルス (human papillomavirus : HPV) は 100 種類以上の遺伝子型別に分類されている。そのうち、高リスク型 (子宮頸癌に結びつくものとして 16 型と 18 型とがよく知られる)・中間リスク型と低リスク型とで、本質的相違がある。前者でその感染の一部が癌化につながるからである。HPV が疣贅を形成するという事は、以前より知られていた。手足や顔面の皮膚に疣を作るのは低リスク型の中でも皮膚型 HPV である。性交渉で伝播され、外陰部や生殖器粘膜に尖圭コンジローマを作るのは低リスク型の HPV6 型あるいは 11 型である。ときに、皮膚型 HPV による疣贅が外陰部にみられることもある。これらは良性の疣である。尖圭コンジローマ以外にも外陰部に生ずる HPV 感染症として、ポーエン様丘疹症がある。これは HPV 16 型 (高リスク型) によることが多い。HPV16 型などの高リスク型 HPV は癌の一種である性器 Bowen 病を形成することもあり、これらでは手術的切除が必要である。良性疣である尖圭コンジローマも放置すれば巨大化することもあり、なるべく早く治療するべきである。従来、外科的切除または液体窒素による凍結療法が一般的に行われてきた。近年、イミキモドクリーム塗布が新たな治療法として選択肢の一つとなっている。

さて、全女性の 60% が性交渉により高リスク型 HPV の感染を受け、その中の 0.2% が 10 数年前後経ってから

子宮頸癌を生じるという報告がある。子宮頸部の HPV 感染病変は、低リスク型では乳頭腫状の病変を形成することがあるが、高リスク型・中間リスク型 HPV に感染すると、扁平な病変を形成する。この病変は上述のように多くが一過性で治癒するが、一部の感染者では持続し、やがて子宮頸癌に向かう一連の病変として、徐々に悪性度を増し、最終的には癌に至る前癌病変として retrospective に見た場合には認識される。その組織形態は異型や細胞の分化異常によって異形成 (Cervical Intraepithelial Neoplasia : CIN) として Grade 1, 2, 3 に分類される。上皮内癌も CIN3 に含まれる。特に 16 型と 18 型の HPV が問題であり、これらに対するワクチンの開発が行われてきた。わが国でもそのうちの 1 種類が 2009 年 10 月に製造承認を取得した。一般には思春期前の小学生高学年女子が対象になると考えられ、半年の間に 3 回のワクチン接種が必要である。尖圭コンジローマの原因となる低リスク群の 6 型や 11 型も含めてカバーするタイプのワクチンも 2009 年 11 月時点で製造承認申請中である。これらのワクチンは、海外ではすでに使用されており、子宮頸癌撲滅キャンペーンを張っているところもある。

HPV16 型と口腔癌との関係を示唆する報告もあり、その他、全身の上皮癌における HPV の関与が検討されている。以上、HPV と癌との関係について、概括的に述べる。

5. ヘリコバクターと胃癌

大分大学医学部環境・予防医学講座¹⁾、同 医学部総合診療部消化器内科²⁾

山岡 吉生¹⁾ 藤岡 利生²⁾

Helicobacter pylori 感染者がすべて消化性潰瘍や胃癌になるのではない。しかも欧米の一部の国やアフリカ諸国では *H. pylori* 感染率は高いにもかかわらず、胃癌の発症率は、東アジア諸国に比べかなり低い。さらに同じ東アジア内でも、南方にいくほど胃癌の発症率は低くなる。このような疾患パターンの地域差は何に起因するのであろうか？さらに *H. pylori* 感染は、胃癌と十二指腸潰瘍という対極にある疾患のどちらにも関与すると考えられているが、その理由は何に起因するのであろうか？この 2 つの謎を解明するため、*H. pylori* の病原因子 : *cagA*, *vacA*, *oipA*, および *dupA* に注目して概説する。1 つ目の謎を解く鍵は *dupA*, もしくは *dupA* および下流遺伝子が形成する新しい IV 型分泌機構である可能性が示唆される。さらに *cagA* 遺伝子の後半部分に存在する 2 種類の繰り返し配列のうち、2 番目の繰り返し配列の種類と数が胃癌の進展に関与する可能性も考えられる。2 つ目の謎を解く鍵は、東アジア菌は、ほとんどが *cagA* 陽性、*cag PAI* 陽性、*vacA s1* タイプ、*oipA* “on” といわゆる病原性が高いタイプである事実であることが示唆される。さらに *vacA m* 領域に関しては、同じ東アジアでも北部では *m1* が多く、南部に行くにつれて *m2* が多くなり、この領域が東アジアにおける胃癌の地域差に関与している可能性も示唆される。実際には、菌側因子のみならず、宿主側の要因、感染期間、環

境因子などが、複雑に絡み合っていると考えられるが、菌側因子が疾患を規定する重要な要因であることに異論はなく、今度もさらに病原因子の同定、機能の特定を進めていく必要がある。

さて *H. pylori* は人類に広く蔓延し胃炎、消化性潰瘍ならびに胃癌を引き起こす病原菌であるが、世界各国において遺伝子型が異なり、*H. pylori* の遺伝子型を解析・分類することによって、世界の諸民族がどのような経路をたどって移動してきたかを科学的に推測することができる。*H. pylori* の分子疫学研究は、医学研究にとどまらず、人類学的な視点から世界の諸民族の歴史を科学的な手法を用いて明らかにする研究にも貢献できるのである。現在 *H. pylori* の2つの病原遺伝子：*cagA* および空胞化毒素遺伝子 *vacA* の遺伝子型が人類学的研究に用いられている。さらに複数遺伝子の塩基配列から *H. pylori* を分類する手法：MLST (Multilocus Sequence Typing) が開発され利用されている。*H. pylori* の遺伝子は人のそれに比べ突然変異率が高いので、特に短期間(数千年～数万年)における詳細な変化を知ることができる。特にMLSTを用いた解析で、*H. pylori* は人類と共に今から約58,000年ほど前にアメリカを旅立ち、その後人類の進化と同様に進化してきたことが判明された。おそらく各地で適応できるタイプへと進化してきたと考えられる。現在、近代化が進み、衛生状態がよくなり、除菌療法も世界中で施行されており、*H. pylori* 陽性率は激減してきている。さらに民族の移動、他民族との交流も頻繁になっており、*H. pylori* を用いた人類学的研究は今、詳細に行わなければいけない。

シンポジウム4

我が国における渡航医学の現状と問題点

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野¹⁾、
関西医科大学公衆衛生学講座²⁾

亀井 克彦¹⁾ 西山 利正²⁾

近年、我が国では最近急速に経済発展している中国やインド、その他東南アジアの諸国に向かって、ビジネスチャンスを求めたり、安価な労働力を求めて各種物作り企業の海外進出が著しい。また、円高を基軸とした邦人海外旅行者の急速な増加も著しい。更に、これらとは逆に訪日外国人を増やし我が国の外貨獲得を目指した、国土交通省が積極的に行っている Visit Japan キャンペーンに乗って韓国、中国、台湾などから我が国に旅行に来る外国人が増加傾向にある。この様な増加する海外渡航者に対し、近年、我が国では渡航医学 (Travel Medicine) が芽生え、学問的体系化がなされてきている。

渡航医学はその中に感染症学をはじめとして、産業医学、救急医学、航空医学、医療情報学、移民医学、医療政策学等を包含し、国際保健学の一分野として位置づけられている。この渡航医学の中で感染症学は、海外渡航者への啓発、予防接種の接種率向上により、旅行者特有の疾患の発症リスクを抑えることから、渡航医学の中で重要である。

今回、我々は渡航医学総論、渡航者が注意すべき真菌症、

渡航者の下痢症、カ媒介性疾患、渡航者に必要な予防接種について概略と最近の話題について紹介する。

1. 渡航医学の概要と日本での現状

労働者健康福祉機構海外勤務健康管理センター

濱田 篤郎

海外に渡航する日本人の数は近年になり急増しており、2008年の海外出国者数は約1,600万人、海外長期滞在者数は約75万人にのぼっている。海外渡航者の健康状況については、1980年代にヨーロッパで大規模な調査が行われており、途上国に1カ月間滞在した渡航者の50～60%が何等かの健康問題をおこし、20～30%が実際に疾病に罹患するという結果が報告されている。疾病の種類としては、環境の変化に由来する時差症候群や高山病とともに、旅行者下痢症やマラリアなどの感染症が多くみられる。

こうした海外渡航者の健康問題を扱う医療としてトラベルメディスン(渡航医学)がある。渡航医学の定義は「国際間の移動に伴って発生する健康問題や病気を究明し予防する医療」になる。その対象者は海外旅行者、海外勤務者(出張者、駐在員)、移住者、難民と幅広いものである。この医療は1960年代に欧米で発祥し、世界的な海外渡航者の増加とともに急速な発展をみせてきた。欧米各地には渡航医学の専門医療施設であるトラベルクリニックが数多く設置されており、国民は海外渡航をする前にこのクリニックを受診し、旅先での健康指導やワクチン接種などを受けることが習慣となっている。こうしたトラベルクリニックでの医療が、1980年代になり渡航医学として体系化された。その後も欧米では渡航医学が拡大をつづけており、2003年にヨーロッパの空港で行われた調査によれば、海外渡航者の半数以上が旅行前に健康指導を受けたと回答している。

日本の医学界でも1990年代から渡航医学の重要性が認識されるようになり、日本渡航医学会など学術団体の創設や、国の研究班の発足など、様々な動きがみられている。また、トラベルクリニックの設置も国立病院を中心に進行している。さらに日本の旅行業界でも近年になり、渡航医学を積極的に取り入れようとする考えが普及しつつあるが、これには、2005年4月の旅行業法の改正が大きく影響している。この改正により旅行者は、旅客に滞在先の健康情報を提供することが、義務づけられようになった。

それでは日本国内に渡航医学がどれだけ浸透しているかと言うと、この医学の存在を知る国民はまだ少数であり、トラベルクリニックの数も極めて少ないのが現状である。たとえば、国際渡航医学会のホームページに登録されているクリニックの数は、米国がニューヨーク州だけで40施設以上なのに対して、日本では10施設にも満たない状況にある。今後は、医療関係者に対する渡航医学教育を充実させるとともに、提供する医療サービスについても、日本の医療環境に合致した内容を検討する必要があるだろう。さらに、国民に向けても、旅先での健康問題とその予防法に関する啓発を行い、トラベルクリニックへの受診を促す

ことが求められている。

このように、急増する海外渡航者の健康問題に対処するためには、日本国内でも渡航医学を広く浸透させ、健康面で安全な旅を国民に提供することが緊急の課題となっているのである。

2. 海外渡航に伴う真菌症とその現状

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

亀井 克彦

海外渡航に伴って感染する真菌症としては、コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症などのいわゆる輸入真菌症があげられる。いずれも危険度分類でレベル3に分類される高度病原性真菌を原因とする感染症である。

我が国におけるこれらの輸入真菌症の件数は、過去1990年代の半ばから急速に増加してきている。このうち、感染地はコクシジオイデス症では米国のカリフォルニアとアリゾナが多く、ヒストプラズマ症ではタイを中心とする東南アジアや中南米が多いが、いずれも出張や留学、旅行などで流行地を短期間訪問した基礎疾患のない健康人が罹患しているという点が共通している。これらの患者が来院した場合、いずれも特異的な症状、所見に乏しいため、積極的に疑わないと診断に遅延などにより重篤な病態に陥る場合が少なくない。

これらの疾患の診療で最も大切な点として、

1) 該当する地域への訪問歴の聴取がきわめて重要であり、しかも再燃が見られることから、出生以降のすべての時期にわたって詳細に聴取することが必要。2) 多少なりとも疑いが生じた場合は、血清診断(特異抗原および抗体)および病理診断が重要。3) 培養により感染力の強い胞子を大量に飛散させるので、感染事故の原因となるため、培養は原則的に禁忌、などが挙げられる。

これらの疾患の特徴の一つに多彩な病像をとることがあげられるが、時には好酸球性肺炎、間質性肺炎、肺線維症、サルコイドーシスなどといった疾患に酷似した病像を示す場合もあり、免疫抑制剤が使用されて不幸な転帰をとる例も知られている。

輸入真菌症はもはやまれな疾患とはいえなくなってきた。鑑別診断の一つとして、これらの高度病原性真菌症も考慮することを忘れてはならない。

3. 我が国における渡航医学の現状と問題点、渡航者下痢症の現状と問題点

東京都保健医療公社荏原病院感染症内科

角田 隆文

発展途上地域に滞在すると1カ月あたり30~80%の頻度で下痢をおこすとされる。経口感染症あるいは食中毒と考えられ、飲食に対する注意が肝要である。治療は経口補液療法がよいが、スポーツ飲料と混同せずにORSなどが適する。水1リットルに対して砂糖40g、食塩3g、クエン酸ソーダ2.9g、塩化カリ1.5gである。食中毒菌に対する厳重な対応が求められる職業においては除菌を目的にLVFXやAZMなどが投与される。キノロン耐性菌が増加

してきているため培養、薬剤感受性試験が欠かせない。

腸炎起炎病原体では、従来のものに加え、先進国でもノロウイルスの増加がみられ、病原大腸菌、サルモネラ菌、コレラ菌、腸炎ビブリオに加えカンピロバクターが増加している。原虫性下痢症は便培養では診断できない。赤痢アメーバ、ジアルジア、クリプトスポリジウムが、蠕虫類では毛頭虫、糞線虫、住血吸虫、異型吸虫などがみられるので、便鏡検、集卵法、シヨ糖勻配法、などオーダーし易くしておく。

コレラでは発熱がなく、小腸から分泌される大量水様便となる。胆汁分泌は充進しないので白色下痢となる。抗菌薬は菌排泄期間を短縮するだけで、補液と電解質補充が肝要であり、PPIやH2ブロッカー服薬時にはしばしば重篤となる。一方赤痢菌は大腸菌と同じであるから大腸炎を起こし、渋り腹を呈し、大腸の壁=腸策に触れる。赤痢毒素では38~39℃の発熱が先行する。ヒトヒトに接触感染しやすいことも特徴である。カンピロバクターは、40℃弱の発熱、腹痛の他、血便を伴うことがある。便の観察と随伴症状を見極めて、さらに問診を進めるとよい。

コレラや赤痢が、長い伝染病の時代に忌避的に扱われ、経験が無いための敬遠、また逆に知識がなく全く無効な抗菌薬を処方されるというのが現状である。検疫の対象でなくなったことも関心を乏しくしている。これが現状ではないだろうか。

4. 輸入蚊媒介性発熱疾患の現状と問題点

関西医科大学公衆衛生学講座

西山 利正

わが国では円高の影響もあり、海外渡航者数は増加してきている。こうした状況から、今後わが国でも輸入感染症が蔓延する可能性が示唆されている。一般臨床の場で問題となるカ媒介性渡航者感染症はマラリア・デング熱・日本脳炎・西ナイル熱(4類感染症)、チクングニア熱(感染症法指定外)などがあげられる。

マラリアは、カ媒介性渡航者感染症の中で最も重要な疾患の一つである。わが国に輸入されるマラリアは三日熱マラリアと熱帯熱マラリアが多く、報告例の概ね90%を越える。マラリア原虫はハマダラカにより媒介され、主症状は発熱、貧血、脾腫などである。診断は問診によりマラリア流行地への渡航歴の有無を聞き出すことが重要であり、確定診断は末梢血塗抹ギムザ染色標本の寄生虫学的同定にある。補助診断法として、最近末梢血を用いた簡易迅速診断キット、PCR法による診断が可能になった。外来受診時の末梢血血小板数の減少、血清LDH値の上昇、CRP高値などはマラリアを疑う発端となる。治療は三日熱マラリア、卵形マラリア、四日熱マラリアに対してはクロロキンが有効であるが、熱帯熱マラリアや一部の三日熱マラリアは抗マラリア薬に対する耐性が認められるので、推定感染地から適切な薬剤を迅速に選択する必要がある。

デング熱は、フラビウイルスに属するデングウイルスがネッタイシマカやヒトスジシマカによって媒介される。本

疾患は東南アジア、南アジア、中南米、サハラ以南アフリカに分布し、発展途上国の都市部の近代化が流行に拍車をかけている。デングウイルスは血清型が1~4型の4種類があり、複数回の感染も起こり得る。症状は4~7日の潜伏期の後、発熱、頭痛、眼窩部痛、筋肉痛、関節痛などが出現し、第3~4病日に胸部から始まり顔面、四肢に広がる非特異的な発疹が出現する。重症化するとデング出血熱を引き起こすことがある。簡易迅速診断キットで診断可能であるが、感染初期にはPCR法が有用である。治療は対症療法である。解熱剤はアセトアミノフェンを用い、これ以外は血小板減少を助長することなどがあり禁忌である。

日本脳炎はフラビウイルスに属する日本脳炎ウイルスがコガタアカイエカによって媒介される。本疾患は東南アジア、東アジア、南アジアに広く分布し、渡航者感染症としては重要な疾患の一つである。

西ナイル熱はフラビウイルスに属する西ナイルウイルスがイエカやヤブカによって媒介される。本疾患はアフリカ、北米、オセアニア、中央アジア、ヨーロッパなどに分布している。北米ではカラスなどの鳥類が本ウイルスの増幅動物として報告されている。症状は発熱、頭痛、関節痛、胸背部の丘疹などであり、時に脳炎を起こすことがある。先進国で感染する渡航者感染症として重要である。

チクングニア熱はチクングニアウイルスがネッタシマカやヒトスジシマカによって媒介される。本疾患はサハラ以南アフリカ、南アジア、東南アジアなどで報告されている。症状は発熱、頭痛、羞明、斑状丘疹、関節痛、全身倦怠感などがある。本疾患は感染症法に指定されていないが、今後わが国の輸入感染症として重要な疾患の一つと思われる。

これらの渡航者感染症はわが国で経験する機会が少なく、一般臨床の場で診断を誤ることがあるので注意が必要である。

5. 渡航者に対する予防接種の現状と問題点

国立病院機構三重病院小児科

中野 貴司

途上国では日本国内よりも感染症罹患のリスクが高く、厳しい生活環境や乏しい医療資源と相まって、しばしば生命に関わることもある。長期滞在はもちろん、短期旅行においても、楽しい旅を辛い思い出にしないために万全の準備を心がけたい。しかし日本人は、海外への渡航に際してワクチンで病気を予防することについては、往々にして無頓着である。欧米諸国と比較すると、予防医学の重要性が認知されていないとも言える。海外で渡航者用に広く使用されているが、国内では認可されていないワクチン製剤が多いこともそれを裏付けている。また、黄熱や髄膜炎ワクチンなど、入国条件として接種を要求されるものがあるが、わが国で渡航者に対する便宜が十分に図られているとは言いがたい。

先進国への渡航時にも、予防接種が必要な場合は多い。欧米での現地校編入学や留学する際に、その国のスケ

ジュールに沿ったワクチンを済ませていることの証明書提出を義務づけられる。当該国とわが国の予防接種スケジュールとの間に差異があると、日本で定期接種をすべて完了していても追加接種が必要である。わが国は他の先進諸国と比べて、定期接種されるワクチンの種類や回数が概して少ないので、必ず心得ておかねばならない事項である。その一方で、BCGはわが国ではすべての乳児に接種されるが、米国では用いられていない。日本人が米国へ留学する際に、ツベルクリン判定の結果解釈に誤解が生じることがある。日本国民では通常陽性となるツベルクリン反応だが、米国では結核菌感染を意味するというを知っておく必要がある。

渡航医学の領域において予防接種は欠かせない存在であるが、わが国の渡航者に対するワクチンを取り巻く環境は、まだまだ改善の余地がある。例えば、渡航が決まってから出発までの期間が短い場合は多く、一度の受診機会に異なる部位に複数のワクチンを接種すなわち同時接種で対応するのが海外では通常である。しかし、わが国はもともと同時接種が一般的ではなく、接種する側・される側ともに戸惑うことが多い。また、未認可ワクチンの問題もしばしば取り上げられる。個人防衛の観点から、あるいは渡航先の規定により、腸チフスや髄膜炎菌ワクチンの接種を行おうとしても、国内では認可された製剤がない。個人輸入で対応している医療機関も一部あるが、接種後に万が一健康被害が発生した場合のことも考えて、医療訴訟など法律的問題への備えが必要となる。医師に過失があれば、医師賠償保険などで対処するが、医師に過失がなければ国内認可の医薬品であれば「医薬品医療機器総合機構法に基づく救済制度」が適応される。しかし、国内未認可の輸入ワクチンに対しては、本制度は適応外である。

対象は渡航者の場合でも、予防接種を実施するに際しては、国内で定められた各種法律や規定（予防接種法、予防接種実施規則、予防接種実施要領、予防接種ガイドラインなど）や個々のワクチンの添付文書に添って行うことが原則となる。現場での運用上は、渡航者の実情に合った指針があれば有用であろう。日本渡航医学会によるトラベルワクチンガイドラインについても紹介する。本ガイドラインは、(1) 渡航者の健康を守るために予防接種が有効かつ安全に実施されること、(2) 国内諸規定に則ったトラベルワクチン接種について解説すること、(3) わが国では未認可・適応外・適応対象が制限されているワクチンについて世界の標準的指針に関する情報提供を行うこと、(4) トラベルワクチンに関する法律的事項について情報提供を行うこと、(5) 上記(1)~(4)によりトラベルワクチンが社会に普及することを目指すこと、を目的として作成されたものである。

シンポジウム5

ダニ関連細菌感染症、特にリケッチア症の新たな展開

福井大学医学部¹⁾、岡山県環境保健センター²⁾

高田 伸弘¹⁾ 岸本 寿男²⁾

本学会総会においてリケッチア症全般にわたるシンポジウムが開催されたことは近年記憶になく、今回、リケッチアを中心としたダニ関連細菌感染症の臨床、診断、疫学、感染環の新たな研究の展開をテーマに、それぞれの分野の専門家によるシンポジウムが開催されることは、以下の点からタイムリーで意義深いことと考える。まず、つつが虫病は感染症法の4類感染症のうち2番目に多い疾患であり、数百例を維持し、重症例もみられている。日本紅斑熱では報告症例の急増や、相次ぐ死亡例発生で社会的な関心が高まっている。また、新型紅斑熱リケッチア症の存在、ヒトアナプラズマ症の本邦初確認、発疹熱の輸入例などが確認され、それらの実態や病態の解明、ならびに対策の必要性が明らかとなった。一方、*Orientia tsutsugamushi*、*Rickettsia japonica*などのゲノム情報を利用した新たな疫学研究や病原性の解析、診断ツールの開発そして治療、予防法への応用等も可能な状況となりつつある。もちろん、媒介種ダニ、動物等の生態系に内在するリケッチア類について、その存在様式や多様性を解明し感染リスク度を測る仕事も急展開している。そこで今回はこれらの分野での最近の研究成果や現状を発表いただき、リケッチア症を中心としたダニ媒介性細菌感染症の総合対策へ向けて議論を交わしたいと考えている。

まず前半の3題は臨床面での話題として、岩崎博道先生からリケッチア症例にみられる重症化について、サイトカインの動態等、患者の免疫応答と治療についてお話しいただく。次に診断についての話題として、安藤秀二先生にダニ関連病原体遺伝子の症例試料からの検出の意義や血清診断の課題について述べていただく。さらに大橋典男先生から本邦におけるアナプラズマ症の確認と診断における課題について述べていただく。引き続き後半の3題は感染環の話題として、矢野泰弘先生からダニとリケッチアの相互関係を見える情報として電顕による微細構造学をお示しいただく。次いで田原研司先生からは島根半島をモデルとして日本紅斑熱の感染環につき特に動物相や社会環境を含む多発要因を分析いただく。最後に、藤田博己先生からダニ類が保有する紅斑熱リケッチアの多様性、特に最近知られた新型紅斑熱の実態を明らかにしていただく。

以上、6つのご発表を基に、演者、司会ならびにフロア間で時間の許す限り活発な議論がなされることを期待するとともに、ご参加の方々に、今では我国のどこでも見出し得る常在感染症としてのリケッチア症について、認識を新たにさせていただく機会になれば、本シンポジウムの目的はほぼ達せられることになろう。

1. リケッチア感染症の病態とサイトカイン動態から何がみえてくるか

福井大学医学部内科学(1)¹⁾、同 医学部医動物学²⁾

岩崎 博道¹⁾ 高田 伸弘²⁾ 上田 孝典¹⁾

感染症の重症化は本来、病態の顕在化であり病原体由来する毒性に依存するが、重症化への進展は宿主側にもそ

の要因があることが指摘されている。我々は感染に関連する生体防御反応としての宿主のサイトカイン産生制御に着目し、検討を行っている。健康人でも同一病原体の感染において、宿主によっては軽症に経過することもあれば、重症化に至ることもある。国内発生のリケッチア感染症にてしばしばこのことを経験する。たとえば、近年再興しているつつが虫の重症化例の検討では、高率にサイトカイン血中濃度が上昇する。サイトカインの異常活性化が生じた宿主は、cytokine stormあるいはsystemic inflammatory response syndrome (SIRS)を呈し、重症化すると考えられる。極端な場合、骨髄のマクロファージ増殖が著明となり、自己血球を貪食することによる血球減少症を示す血球貪食症候群を合併する例を認める。他方、過去に実施された一般住民の抗体保有状況調査において、不顕性感染の存在を示唆する報告も存在する。つつが虫病(*Orientia tsutsugamushi*感染)ではテトラサイクリンが有効性を示すのは普遍的と認識され、病状が進行していても同薬剤が投与された後には、診断が誤っていなければ短時間に臨床症状が劇的に改善する。テトラサイクリンが抗リケッチア作用に加え、重症化症例の背景となっているサイトカイン産生制御に係る可能性に着目し、単球・マクロファージ系細胞(THP-1)を用いた*in vitro*実験系において検討した結果、テトラサイクリンがTNF- α 産生修飾に関与することが示唆された。一方、1984年に確認された新興感染症である日本紅斑熱(*Rickettsia japonica*感染)はつつが虫病と比較し、重症化の頻度が高く、致死症例の報告も散見される。つつが虫病と日本紅斑熱の臨床経過の差異は、治療として投与されるテトラサイクリンに対する反応性の違いにあらわれるが、詳細は未だ明らかではない。抗微生物薬の一部には、本来期待される抗微生物作用の他に、宿主の生体防御機構に影響を及ぼす作用があることが明らかになりつつある。我々は抗菌剤では、テトラサイクリンのほかにマクロライドにおいて、さらに抗真菌薬の一部においても、サイトカイン産生修飾能があることを明らかにしている。感染症から生体を防御する際に、マクロファージが重要な役割を担うと考えられるが、場合によってはその活性化が顕著となりcytokine stormが惹起され、重症化へ進展すると考えられる。このような場合、サイトカイン産生の制御が、新たな感染症の治療戦略となる可能性がある。

2. ダニ関連細菌感染症における遺伝子検出の意義と課題

国立感染症研究所ウイルス第一部

安藤 秀二

ダニ関連細菌感染症においても、遺伝子検出技術の進歩は実験室診断、疫学調査、また基礎研究の分野で大きな役割をはたしている。ここではリケッチア症を中心に、医療、公衆衛生、各種調査研究での遺伝子検出の意義と同時に、併せ持つ課題について概説する。

リケッチア症では、日本に常在のつつが虫病、日本紅斑熱に加え、ロッキー山紅斑熱、発疹チフスが感染症法にお

ける届出でも実験室診断を必須とし、輸入感染症としても様々なリケッチア症への対応が求められる。その実験室診断は間接蛍光抗体法や間接免疫ペルオキシダーゼ法などによるペア血清での抗体上昇やIgM抗体の確認が従来からのGold Standardであったが、複数の型の診断用抗原の準備や交差反応性への考慮が必要であり、新たな種が世界中で報告され続けるリケッチア種すべてに対応するための抗原の準備と維持をすることは難しい。また、血清診断においては急性期のみではリケッチアに対する抗体が検出されないことも多々あり、ペア血清をそろえてからの検査では、治療後の確認となることから、検査結果を待たずに治療を開始しなければならない。

血清診断に対し、PCR法など遺伝子の増幅・検出技術は、迅速、特異的、高感度など多くの恩恵をもたらした。すべての菌株を維持し、すべての陽性コントロールとする必要もなく、血清診断に比べ多くの施設で実施可能である。近年でも、急性期の血液、刺し口の痂皮、紅斑部生検などの材料が遺伝子検出に供され、輸入リケッチア症例、*Rickettsia japonica* 以外の紅斑熱群リケッチアによる国内における感染例、感染推定地域として報告のなかった沖縄県でのつつが虫病の確認にも大きく貢献した。また、日本紅斑熱患者の確認の増加にも貢献していると考えられる。さらにReal time PCR法は、診断のみならず、多種多量の検体処理を行なう疫学調査などでも有効である。

しかし、遺伝子検出の特異性、高感度という利点は、欠点やリスクも併せ持つ。高い特異性は遺伝子の変異や脱落、標的とする配列と異なる遺伝子配列を持つ新たなものは検出できない。また高感度検出系は、わずかなコンタミネーションで誤った結果を導く危険性もある。さらに、リケッチアは人体の中で血管内皮細胞を標的としているため、急性期であっても循環血中にリケッチアが存在する時期は限られる。個人差もあり、高感度であるために、血液を用いたPCRの結果が陰性の場合、「リケッチア症ではない」と判断されてしまう場合もある。これらのことから、遺伝子検出による診断にも限界があり、血清診断等と併せて実施を行うことが重要である。

また、遺伝子検出は、あくまでも病原体の遺伝子断片の検出であり、生きた菌でのみ可能な生物学的性状の解析や薬剤耐性試験もできない。リケッチアでは、偏性細胞内寄生細菌であることから、ウイルスなどで進んでいる遺伝子を再構築するリバーズジェネティック技術による生きた菌体の再構築もできない。遺伝子検出の限界や課題を理解せずにリケッチアの実験室診断、調査研究が進められると、生きたリケッチアを分離・培養するという基本的な技術の重要性が置き去りにされることになりかねない。リケッチアの遺伝子がどのように生きたリケッチアの中で生物性状として発現しているか、病態発現の機序を解析するためにも、生きたリケッチアを得ることによって可能となることを忘れてはならない。

以上のことから、遺伝子検出に関する意義と課題は、実

験室診断の結果、調査研究の結果の解釈においても十分な理解と注意をもって行う必要がある。

3. 最近本邦でも確認されたアナプラズマ症、その実態と今後の課題

静岡県立大学食品栄養科学部微生物学研究室

大橋 典男

1994年、米国で発生した発熱患者の末梢血好中球中に、封入体を形成し、その中で増殖する細菌が見つかった。その後、1996年に、その病原体の分離報告がなされ、この細菌はヒト顆粒球エーリキア症病原体(Human Granulocytic Ehrlichiosis [HGE] agent)と呼ばれるようになった。そして2001年、この細菌は *Ehrlichia* 属から *Anaplasma* 属へと配置換えされ、そこで初めて *Anaplasma phagocytophilum* という学名が付された。それに伴って、病名もヒト顆粒球アナプラズマ症(Human Granulocytic Anaplasmosis [HGA])に変更されている。アナプラズマ症(Human anaplasmosis)は、マダニ媒介性の新興感染症であり、その病原体は上述のように偏性寄生性の *A. phagocytophilum* である。生体内に侵入した *A. phagocytophilum* は顆粒球(特に好中球)に特異的に感染し、細胞質中に独自の寄生性空胞を形成する。そして、その空胞内で増殖して、特徴的なマイクロコロニーをつくる。このコロニーは、「桑の実」に類似することから、モルラ(morula: mulberry)のラテン語が語源と呼ばれている。自然界では、*A. phagocytophilum* は媒介マダニと保菌動物の間を、マダニの咬着を介して、交互に移動する生活環を有している。*A. phagocytophilum* の媒介マダニは、北米では *Ixodes scapularis* (クロアシマダニ) および *I. pacificus* (西部クロアシマダニ) で、保菌哺乳動物はシロアシネズミと考えられている。また、欧州での媒介マダニは *I. ricinus* (ヒツジマダニ) である。アナプラズマ症の臨床症状としては、*A. phagocytophilum* を保有するマダニに刺されると、5~10日の潜伏期を経て、発熱、頭痛、筋肉痛、倦怠感、下痢、白血球減少、血小板減少などの症状が現れる。発疹が現れる症例は少ないようである。治療にはテトラサイクリン系抗生物質が有効であるが、治療が遅れた場合やHIV感染者のような免疫力が低下している場合は、持続性発熱、腎障害、DICなどに陥り、死亡する場合がある。日本国内では、我々のこれまでの研究で、*A. phagocytophilum* が検出されたマダニの生息地域とそのマダニ種は、静岡県、山梨県、青森県、岩手県ではシュルツェマダニ(*Ixodes persulcatus*)とヤマトマダニ(*I. ovatus*)、三重県、和歌山県では、フタトゲチマダニ(*Haemaphysalis longicornis*)とヤマトマダニ(*I. ovatus*)、鹿児島県ではタカサゴキラマダニ(*Amblyomma testudinarium*)、長崎県五島列島ではタカサゴチマダニ(*H. formosensis*)とオオトゲチマダニ(*H. megaspinosa*)、沖縄県与那国島ではフタトゲチマダニ(*H. longicornis*)であることが判明している。このように、様々な地域で異なるマダニ種が *A. phagocytophilum* を保有しているが明らかとなり、このことは我が

国の *A. phagocytophilum* は媒介するマダニの種類を制限せず伝播していることを示唆している。つまり、問題となるのは、媒介するマダニの種類よりも *A. phagocytophilum* を保菌する野生動物の種類とその分布にあると考えられる。我々は、最近、過去に日本紅斑熱が疑われた2症例の血液から、*A. phagocytophilum* に特異的な遺伝子の検出に成功し、国内にもアナプラズマ症患者が存在する可能性を強く示唆した。その内の1例は日本紅斑熱リケッチア (*Rickettsia japonica*) との混合感染の可能性が高いと考えている。欧米では、*A. phagocytophilum* を媒介する *Ixodes* 属マダニが「ライム病ボレリア」も媒介するため、*A. phagocytophilum* とボレリアの混合感染が問題となっている。しかし、欧米では *Rickettsia* spp. との混合感染の症例は少ない。ところが、我が国では、西日本地域を中心に日本紅斑熱が発生しており、それらの地域にも *A. phagocytophilum* を保有するマダニが生息している。したがって、今後は、日本紅斑熱リケッチアを含む *Rickettsia* spp. と *A. phagocytophilum* の混合感染を視野に入れた大規模な患者探索が望まれる。

4. 形態学からみえてくるリケッチアのマダニ共生微生物としての存在様式

福井大学医学部病因病態医学講座

矢野 泰弘

偏性細胞内寄生体であるリケッチア類の形態に関して、培養細胞を使った実験系で詳細に研究されている。それに比べて、媒介動物であるダニ類の体内におけるリケッチアの形態に関する報告は少ない。ところで、マダニ媒介性リケッチア症の感染環を決定する際には、保菌動物からのリケッチアの分離状況や遺伝子の検出結果が大きな根拠となる。我々はマダニ体内におけるリケッチアの存在様式の解明も同様に重要と考え、特にマダニ細胞に自然感染したリケッチア類に注目し、電顕による検出と観察を行ってきた。今回はこれまでの研究成果について紹介し、大方の議論を求めたい。

今回はタイワンカクマダニとタカサゴキララマダニを材料とし、その唾液腺、中腸、マルピーギ管、卵巣および中央神経塊を構成する細胞内で紅斑熱群リケッチアを確認した。細胞内に遊離して存在するリケッチア菌体は、その周囲に halo zone と呼ばれる電子密度の低い周辺域を有していた。細胞壁は紅斑熱群リケッチアに特有の明瞭な三層構造を呈していた。リケッチアに感染している宿主細胞には形態的に顕著な障害は確認できなかった。なお、タイワンカクマダニに見られた紅斑熱群リケッチアはヘモリンフテストの結果から日本紅斑熱リケッチアと思われた。一方、タカサゴキララマダニの保有するリケッチアは直近の遺伝子解析から新種の紅斑熱群リケッチア *Rickettsia tamurae* と命名・同定された試料であった。

マダニ類は病原微生物の他にも体内の組織に共生リケッチア様微生物をも保有している。実際、演者らがこれまで電顕観察を行ったマダニ類の卵巣、特に卵巣上皮細胞に

はしばしばリケッチア様の共生微生物が観察された。例えば、タカサゴキララマダニとタイワンカクマダニでは不定形な共生微生物の数個体が球状の集合体を形成し、細胞質のほとんどを占有していた。また、キチマダニとフタトゲチマダニでは短桿状の微生物1-2個体が集合体を形成していた。これらマダニ類に存在する共生微生物はいずれも宿主細胞の空胞膜で覆われており、菌体の中央部に電子密度の高い核封入体と、数層からなる波状の細胞壁を持っていた。これらの微細構造学的特徴は *Coxiella* 属のそれと類似しているように思われた。一方、ヤマトマダニとシュルツェマダニでは上述の微生物の形態とは異なる桿状の共生微生物を認めた。これらは宿主の細胞膜に覆われることなく細胞質内に遊離して存在し、また宿主細胞の核内への侵入像も確認できたため、紅斑熱群リケッチアに近い種類かと思われた。

近年、マダニからの病原体分離・培養技術の発達および分子生物学的手法の開発によって、マダニ類の共生微生物の同定が試みられ、新知見が得られつつある。すなわち、これまでマダニの共生微生物とされてきた *Wolbachia* は *Francisella* 属に近縁であること、ある種のマダニ類から *Coxiella* 属と近縁な微生物の遺伝子が発見されること、また、日本産マダニ類から遺伝子学的に異なる数種の紅斑熱群リケッチアが検出されることが知られるようになった。今後、形態学と分子生物学との協調によって、マダニとリケッチアの種特異的な親和性、ひいては宿主細胞との反応性などの検討へ研究の発展が期待される。

5. 日本紅斑熱の感染環の実態—島根半島をモデルとして—

島根県保健環境科学研究所¹⁾、富山県衛生研究所²⁾

田原 研司¹⁾ 山内 健生²⁾

島根県北東部に位置する島根半島(東西約70km, 南北5~10km)では、毎年10数例の日本紅斑熱患者が発生している。患者の多くは、島根半島西部に位置する弥山山地(東西約15km, 南北5~6km)に集積がみられる(102/11例中; 2009.9末現在)。生物多性情報システム(<http://www.biodic.go.jp/J-IBIS.html>)における島根半島の野生動物の分布相を参照したところ、日本紅斑熱患者の発生地域がニホンジカの分布域とほぼ一致した。これに対し、アナグマ・イノシシ・ニホンザル・ツキノワグマ・キツネの分布域とは一致していなかった。

そこで、病原体の *Rickettsia japonica* を媒介するとされるマダニの島根半島における生息相を2001~2005年にかけて調査(成虫3,400個体:2属8種を捕集;フラッグ法)した結果、島根半島に生息しているニホンジカの分布域と相関が認められた。すなわち、ニホンジカが多数生息している弥山山地では、フタトゲチマダニ、ヒゲナガチマダニ、オトゲチマダニが多数捕集され、ニホンジカの生息が希薄になる島根半島東部に行くに従い、これら3種のマダニの捕集割合は減少した。また、2005年4~6月に害獣駆除のため捕獲された弥山山地に生息するニホンジ

カ 61 頭に寄生していたマダニを無作為に 796 個体 (成虫 361, 若虫 434, 幼虫 1) 捕集したところ, 86% がフタトゲチマダニであった。

次に, 2001~2005 年にかけてフラッキング法で捕集したマダニ, 成虫 3,400 個体のうち 1,703 個体について, *R. japonica* 遺伝子 (17kDa) の検出*を試みた。結果, マダニの *R. japonica* 遺伝子検出率は, 弥山山地で 1.4%, その東側地域で 0.6%, 島根半島東半分地域で 0% となり, 患者の集積地域との相関が認められた。また, *R. japonica* 遺伝子はフタトゲチマダニとヤマトマダニのみから検出された。フタトゲチマダニからの *R. japonica* 遺伝子検出率は弥山山地で 4.2%, その東側地域で 1% となったのに対し, ヤマトマダニが弥山山地で 8.3%, その東側地域で 1.9% であった。すなわち, この地域における生息数の絶対的の多さから鑑み, フタトゲチマダニが *R. japonica* の主要なベクターと推定された。

一方, 2001, 2002 年に害獣駆除のため捕獲された弥山山地に生息するニホンジカ 52 頭の血清を用い, 紅斑熱群リケッチアに対する抗体の有無を間接蛍光抗体法で検査した結果, 49 頭 (94.2%) が陽性となった。

以上のことから, 島根半島で多発する日本紅斑熱は, *R. japonica* の主要なベクターであるフタトゲチマダニが多数生息している地域で多くの患者が集積し, そこにはマダニの生活環に不可欠な野生動物, 特に大型で体表面積の大きいニホンジカの生息が大きく関与していると示唆された。

このような宿主動物とベクターの相互関係は, 他の日本紅斑熱多発地域においても, 島根半島とはやや異なるにせよ, 根底にあるものと思われる。

*17kDa 遺伝子検出方法; Furuya Y. et. al 1995 (J.C.M) primer R1/R2 (約 540bp) 領域をダイレクトシークエンスにて確認

6. 本邦におけるリケッチア症の多様性—特に新型紅斑熱の出現による新たな展開—

大原総合病院附属大原研究所

藤田 博己

1984 年の日本紅斑熱発見以後, マダニ媒介性リケッチアの探索が活性化したこともあって, 本邦に分布するリケッチアの多様性が明らかになってきた。ヒト病原種を含む紅斑熱群においては, 主にマダニ類から日本紅斑熱病原体を含む多数のリケッチア種が見いだされている。これまでの分離例だけからも, 紅斑熱群 10 種, チフス群 (暫定的分類) 1 種, その他の不明 3 種などが知られる。これらリケッチアのヒト病原性については不明な部分が多いものの, 病原種として確実なのは, 日本紅斑熱病原体 *Rickettsia japonica*, 福井県での症例の起原種とされる *Rickettsia helvetica*, そして最近, 東北地方の宮城県から症例が見いだされた *Rickettsia heilongjiangensis* の紅斑熱群 3 種である。*R. japonica* は南方系のヤマアラシチマダニから検出される頻度が高く, 他にはフタトゲチマダニやキチマダニ

などのチマダニ属が主な保有種となっている。本リケッチア種の分布範囲は, 千葉県以西の本州, 四国, 九州本土域におよぶ。*R. helvetica* は, ヨーロッパに共通する種類で, 国内のリケッチア保有例がマダニ属の数種に見いだされていて, とくにヒトツゲマダニとシュルツェマダニに多い。これらのマダニ種が, 高いリケッチア保有率 (50% 以上) を示す地域もある。したがって, *R. helvetica* 感染症例は国内各地に潜在しているものと推測される。国内における本リケッチアの分布は, 礼文・利尻両島を含む北海道北部を北限に, 本州, 四国, 九州 (熊本県が現在の確認南限) にまでおよぶが, 主要媒介種ヒトツゲマダニの分布南限にあたる屋久島からも見つかる可能性がある。*R. heilongjiangensis* による極東紅斑熱 (仮称) は, 比較的最近発見された疾患であるが, これまでは中国東北部とロシア極東部が主な発生地域として知られていた。主要媒介種のイスカチマダニは北方系の種類で, 国内からは佐賀県の未確認例とともに, 北海道東部, 青森県東南部および岩手県北上川流域での分布記録があったが, 2008 年の宮城県仙台市における *R. heilongjiangensis* 感染症例の発生を受けた調査から, 仙台市街地を含む宮城県内にも広く分布し, 当該リケッチア種の保有も確認された。イスカチマダニは, 他の多くのマダニ種が森林内に生息するのは対照的に草地環境を好み, 都市部の市街地内やそれに隣接する河川敷などにも生息可能な種類である。青森県で 2007 年に発生した症例については, 地理的に見て *R. helvetica* あるいは *R. heilongjiangensis* 感染が有力視されるが, まだ特定できていない。他にも, 国内には紅斑熱の発生が確認されながら, リケッチアの種類や媒介種が特定できていない地域がいくつかある。南西諸島の徳之島と奄美大島では, これまでに血清診断で確定された症例が見つかっていて, *R. japonica* の感染が有力視されるが, まだ特定には至っていない。最近, 沖縄本島と宮古島からは *R. honei* 類似あるいは同種と推定されるリケッチアが見つかった。*R. honei* は Flinders Island spotted fever やタイ・マダニチフスの病原体であり, 本邦における当該疾患の新たな潜在も予感される。ヒト刺咬例の多いタカサゴキラマダニに特異的な *R. tamurae* は, ヒト病原性が不明で, リケッチア保有マダニの分布域にあたる南西諸島と日本本土域南西部一帯における紅斑熱症例との関連性の解明が待たれる。

シンポジウム 6

ICT が介入したい手術部位感染対策

藤田保健衛生大学坂元種報徳會病院耳鼻咽喉科¹⁾,
愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学²⁾

鈴木 賢二¹⁾ 三嶋 廣繁²⁾

感染のリスクが比較的高いとされる「手術」という医療行為においては, 100% 感染を防止する方法は現在なく, 手術部位感染 (Surgical Site Infection: SSI) の発症確率が 0 ではないことを承知した上で医療が施行される。医療現場においては, SSI のリスクを低コストで, 最小限に抑えることが重要である。そのために必要な周術期の SSI 対

策については、多くの施設で CDC の Infection Control and Hospital Epidemiology Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999 が基本とされている。

外科系手術に関して対象となる SSI は切開部感染と臓器/体腔感染である。その一方で、創外感染または遠隔臓器感染症とは、呼吸器感染、尿路感染、カテーテル感染を含め手術補助療法によって発症してくる感染症を意味する。日本での一般的な考え方をまとめた日本化学療法学会「術後感染発症阻止抗菌薬の臨床評価に関するガイドライン—1997年版—」では、これらすべてを含めて『術後感染症』と考えるべきであるとしている。しかし、欧米では、術後感染とは「手術部位感染」のみを指し、術後感染発症阻止抗菌薬の効果を多くは「手術部位感染のみの防止効果」として評価している。

ちなみに、手術部位感染を減少させる方法は、術後感染発症阻止抗菌薬の使用法・選択に留まるものではない。患者の合併症、消毒、手術室環境、医療従事者の消毒・感染管理など、手術全体に注意を払う必要がある。

本シンポジウムでは、神戸大学の荒川創一先生から手術医学と感染制御学との接点について、NTT 東日本関東病院外科の針原康先生から SSI 対策の基本となる SSI サーベイランスに基づいた周術期感染対策のあり方について、山形大学の森兼啓太先生から外科医の立場を尊重した感染対策への助言のあり方について、武蔵野赤十字病院の山崎隆志先生からは清潔手術において SSI 対策は具体的にどうあるべきかについて、三重大大学の小林美奈子先生から SSI 対策に ICT が介入するにあたっての理想的な姿と現実の問題点について講演いただいた後、参加された先生方と今後の ICT の手術部位感染対策の方向性について考えてみたい。

1. 手術医学と感染制御学との接点を求めて

神戸大学大学院医学研究科

荒川 創一

手術医学とは何であろうか？日本の国立大学には未だに手術医学講座あるいは分野という独立した学問体系を示す領域はない。ただし演者の調査不足であれば、ご寛容いただきたい。そういった部署で、手洗いや周術期管理などのスタンダードを決めていただければ、あまり議論の余地はないかもしれない。一方で、全国的に感染制御学の教室は私立大学で先行して、次第に生まれ始めている。演者は、この7年あまり、国立大学病院で手術部長と感染制御部長とを併任するという立場に身を置いていた。その7年数カ月を総括する形で話をさせていただきたい。

2002年に手術部長となった折には、手術時手洗いはブラシを使用していた。その年に CDC が手洗いのガイドラインを発刊して、ブラシによるスクラビングとアルコール擦式消毒中心のラビング法との同等性に言及した。演者は1990年代前半にドイツでラビング法が標準法であることを経験していたので、時至れりとして、さっそく自施設でデータ取りをした。その結果、従来のスクラビング法よりもブ

ラシを使用しないラビング法の方が、手洗い後1時間での手指菌数が少ないという結果を得た。このデータをもって、外科系の各診療科に相談したところ、意外に反対はなく、2003年にブラシ廃止し（ディスポブラシは置くが、原則非使用）ラビング法を本格導入した。以後、毎年1回、4月から7月の間に、当院のこの標準手洗いを全外科および外科系構成員（麻酔科を含む）に対しチェックするということを続け、規定どおりの十分なラビングを習慣づけるよう、注意喚起している。

一方、2002年に当院手術部は改修の真っ最中であった。それが終わって、新しい居住区域および手術室に入ったときに、違和感を感じた。構造上、手術部スリッパに履き替える必然性が認められなかったからである。にもかかわらず、各方面の意見を聞きつつ、約2年間スリッパ採用を続けた。しかし、その温水洗浄等のコストがかなりな額になること、手術用スリッパが血だらけになるのは仕方なしという外科・外科系医師の誤った常識を変えなくてはならないと考えようになった。2005年の大久保班の厚生労働科学研究の報告が後押しをしてくれた。手術部で履物を変える必然性はない、床の無菌性を追求すべきではないと明言されたからである。日本医療設備協会基準の2004年改定も床に対する考えに改革を与えてくれた。手術室の床は一定程度汚れていると考えて対処する方が、誤解して消毒状態にあると思ひ込むよりむしろ安全である。医療者が手洗いを励行するからである。2005年に、当院手術部連絡会議での数カ月にわたる議論を経て、スリッパを廃止した。ただし、手術用のマイシューズを使用することは容認し、下駄箱も提供した。

このような合理性を追求することが、翻って患者にも益すると考えている。麻酔指導医等が患者急変時に、控え室から一足飛びに手術室に入っていける。今では、手術患者が点滴台を自分で押して独歩入室するのが標準となった。メンタル面でメリットがあると考えている。

今後は手術部でのコストベネフィットやアメニティにも考慮して、かつ周術期感染制御を達成できるシステム作りを、各医療機関で進めていくことが求められよう。それが手術医学と感染制御学の融合ではないだろうか。

2. SSI サーベイランスと周術期感染対策

NTT 東日本関東病院外科

針原 康, 小西 敏郎

医療関連感染が一旦起こると、新聞、テレビなどで大きく報道され、各医療施設の感染制御に対する姿勢が厳しく評価されるようになっている。手術後の患者は手術侵襲により免疫力が低下し、易感染状態にある。術後合併症が起こった場合に、これを複雑化して治療を難渋化させる原因の多くは今日でも感染症の併発である。外科診療の場で、安全で、質が高く、かつ適正なコストの医療を提供するためには、各医療施設において十分な感染対策の体制を整えることが必要である。周術期感染症は、創感染や腹腔内膿瘍など手術操作が直接加わった部位にみられる手術部位感

染 (SSI, 術野感染) と肺炎, 尿路感染, カテーテル血流感染など術野とは離れた部位に生じる術野外感染 (遠隔部位感染) とに分けられる。この二つは原因も起因菌も異なるので, 対策についても分けて理解することが必要である。術野外感染の起因菌のほとんどは病院環境の汚染菌であり, 病院スタッフの手などを介した交差感染が原因である。したがってその対策としては標準予防策の遵守すなわち手指消毒と手袋の着用, 適切な PPI の使用が重要である。手指消毒の遵守率が高まると, 病院内交差感染の代表的な原因菌である MRSA 新規患者の発生率が低下することが知られている。一方, SSI の原因はすべて術中の汚染であり, その起因菌の多くは患者の消化管内や皮膚の常在菌である。そのため術中に術野を汚染させない手技を忠実に行う必要がある, 外科医の担う役割が大きい。1999 年に発表された CDC の SSI 防止のためのガイドラインはわが国の周術期感染対策に大きな影響を与えた。剃毛の廃止, 予防的抗菌薬の術前投与, 術後 2~3 日以降の創被覆不要など, エビデンスに基づいた各種推奨内容は, 古い習慣に基づいていたわが国の周術期管理を瞬間に一変させたといえる。このガイドラインには, 術中に汚染が起りにくいように術前準備する対策 (感染症治療, 除毛, 入浴, 入院期間の短縮, 腸管前処置など), 術中の術野汚染を防ぐ対策 (手洗い, ガウン, リネン, 手術室環境, 消毒, 止血, 手袋交換, 縫合糸, 異物, 死腔, 皮下洗浄, ドレーンなど), 多少の汚染があっても SSI が発症しないように, 患者の抵抗力を高める対策 (予防的抗菌薬, 禁煙, 血糖値コントロール, 保温など) が述べられている。また SSI サーベイランスの重要性も強調されており, SSI サーベイランスは常に SSI の発生について注意を向け, 防止対策を実践していく積極的な感染対策の活動と考えるべきである。このガイドラインが発表されて 10 年が経過したが, 新しいガイドラインが作成される予定はないとのことである。これには SSI 防止対策は実は単純で, ガイドラインを改定するほどの新しいエビデンスがもう見当たらないことが背景にあると思われる。SSI 防止の基本はすでに明らかとなった対策を確実に行う best practice の実践に尽きる。「本来はそうすべきなのだが,」というような考え方を排除して, 常に best practice を行うことが必要である。特に, 術中には外科医チームは器械出し看護師と協力して, 汚染された器械を峻別して, 術野が汚染されないように注意を払い続けなければいけない。その意味でも感染対策の要は教育と周知であるといえる。感染対策の難しさは, 例えば 100 回処置が必要な場合, 100 回とも確実に対策が守られて, はじめてその効果が得られることである。1 回でも不適切な処置があると, それ以外の 99 回の努力は無駄となる。最近ではスタッフの入れ替わりが激しい施設が多いので, 特に新しいスタッフに対する教育・周知を繰り返し替えていくことが重要と考えられる。

3. 外科医の立場を尊重した感染対策への助言

山形大学医学部附属病院検査部・感染制御部

森兼 啓太

手術部位感染 (SSI) 防止対策は, 外科臨床の側面と感染制御の側面を持ち合わせている。その意味で, 外科系の医師や病棟看護師・手術室看護師などのスタッフと, ICT メンバーが協力することが最も重要である。その協力における「共通言語」は CDC ガイドラインと SSI サーベイランスであろうが, それらの発祥の地であるアメリカにおける SSI 防止対策はどのような状況であろうか。

アメリカの病院で感染制御を担当する医師は Hospital Epidemiologist (病院疫学者) と呼ばれるが, その多くが感染症科医, つまり感染症の診断治療を兼務している。彼らは非常に聡明であり, 感染症および感染制御に関する様々な知識を持っており, かつ実行力がある。しかし, 感染症科は基本的に内科系診療科であり, 外科系診療科における医師としての経験に乏しいのも事実である。彼らと話していて, SSI 対策の理屈やガイドラインは熟知しているが, 「外科系医療の現場を知らないで発言している」と感じるがよくある。また, ICP と呼ばれる感染制御担当者 (多くが看護職) は SSI サーベイランスを行っているが, 病棟を訪問して SSI を発生した疑いのある患者の状態を見て判定しているという話を聞いたことがない。アメリカでここ数年, Surgical Care Improvement Project などのキャンペーンが大規模に張られて CDC ガイドラインの遵守を半ば強制し, 公的保険である Medicare や Medicaid が一部の SSI に対して診療報酬の償還を拒否するようになったことなどを見ると, アメリカにおけるここ数年の SSI 防止対策が必ずしもうまくいっているとは思えない。

日本では, アメリカにあまりみられない ICT という仕組みが根付いてきた。そのメンバーは医師をはじめ様々な職種である。ICT に医師が数名はいることもしばしばあり, 外科系医師が ICT のメンバーであることも少なくない。このような環境であれば ICT の SSI 防止対策への関与も困難ではなからう。しかし内科系診療科の ICD のみの場合は, 外科系診療科における標準予防策や経路別予防策の遵守などに頭を痛めているが, 内科系出身であるが故に介入がしにくいという話をしばしば聞く。演者は消化器一般外科の出身であり, 本当の意味で内科系診療科の ICD の気持ちが分からないのかもしれない。しかし, まず必要なことは, 外科医にとって最も有益な感染制御は何かを考えることではないかと思う。

演者は外科医時代に SSI サーベイランスを ICT の活動として行い, 科の内部と外部の両方から SSI 防止対策に対する外科系医師の意識を垣間見ることができた。その経験から述べれば, 外科系医師は標準予防策や経路別予防策には無頓着であることもしばしばある。これは, 彼らが無頓着であっても一向に困らないからである。それに対して SSI は, 彼ら自身が直接影響を受ける術後合併症である。彼らの SSI の現状を把握する SSI サーベイランスや, SSI 防止対策で困っていることがないかどうか, まずは彼らのためになる感染対策を ICT として実施していくことが, 外

科系診療科と ICT の協力の第一歩であると考え。

4. 清潔手術における SSI 対策

武蔵野赤十字病院整形外科 ICT

山崎 隆志

【はじめに】整形外科、脳外科、心臓血管外科などの清潔手術においては、皮膚を消毒し、滅菌した布でおおいドレープをはった術野は清潔とみなし手術は行われている。しかし、その術野が完全には無菌ではないので SSI が発生する。清潔手術における SSI 対策として、標準的に準備された術野をさらに清潔にすることが必要である。当科では、体内に入れる内固定具や移植骨の保管は必ず蓋やカバーをする、それらを術野には置かない、術野を時々イソジン消毒する、などの簡便な SSI 対策を手術室で行っている。本発表ではその根拠と考え方を紹介する。【方法】1：椎弓切除時に採取した局所骨の一部（約 1cm³）を 4cc の生食を浸した直径 8cm のシャーレに置き、術野に放置し、蓋をした場合と蓋をしない場合で術後細菌検査を行った。また局所骨の代わりに寒天培地の入ったシャーレを術野に置き蓋をした場合と蓋のない場合で菌の発生状況を 10 例で調査した。2：創周囲の術者が頻繁に触れる約 30cm×30cm の術野を手術終了時に 20 秒間培養用の綿棒で擦過し、細菌培養に提出した。10 例で行った。創周囲をイソジンで消毒し 30 分後にイソジンが完全に乾燥している部位を同様に擦過し培養した。イソジンは消毒効果とともに細胞毒性があるので創内は行なわなかった。【結果】1：蓋をしない局所骨からは 10 例中 6 例 (MRSE 2, *Staphylococcus epidermidis* 3, *Bacillus* sp. 1) で菌が検出され、蓋をした場合は 10 例中 1 例 (*S. epidermidis*) からの検出であった。(Fisher の直接確率計算法で $p=0.019$ と有意差があり)。蓋をしない寒天培地では 10 例中 6 例 (MRSE 2, *S. epidermidis* 4) でコロニー数は最小 5 から最大 17 であった。蓋をした寒天培地からは菌の検出はなく、コントロールとなり得た。2：消毒を行わなかった術野からは手術終了時には 10 例中 8 例 (MRSE 3, *S. epidermidis* 5) で菌が検出された。イソジン消毒した場合は 10 例中 2 例 (*S. epidermidis* 1, *Bacillus* sp. 1) の菌の検出であった。 $p<0.01$ で有意に消毒群の菌検出が低かった。【考察】異物の無い筋組織ではブドウ菌感染が起こるためには 10 万個の菌数が必要だが、縫合糸が存在する場合は 100 個で感染が発生するとされる。CDC が予防的抗菌薬の投与を術前から術後 3 時間までを推奨していることは、SSI 原因菌の創内への侵入が術中に発生していると想定している。したがって、整形外科や心臓血管外科など異物を入れる手術では、清潔手術であるとはいえ、手術中に創内に侵入する菌数をさらに減らすことが SSI 防止に必要である。術者と異なり、準清潔手術にも参加する手術室ナースや術後感染で苦労したことのない若手医師は標準的清潔度での行動を行っていることが多いが、本実験の結果を示すことにより手術中での清潔行動が向上した。術野を汚染するのは落下菌であり、それを手術室内に持ち込み拡散させるのは主に医療者であ

るので、手術室出入りの制限や手術室床を触れないなどの努力も行った。これらの努力により、実際に SSI 抑制に有効とのエビデンスは得られていないが、人的経済的コストをかけずに確実に術野の清潔度を上げ、また、スタッフの SSI 防止のモチベーションも向上させた。SSI サーベイランスはその監視効果により、行うだけで術後感染は減少するとされている。SSI 防止には、スタッフのモチベーションを上げ、このように清潔度を上げる行為を積み重ねることが重要である。【まとめ】準備された術野を清潔とみなさず、さらに清潔度を向上させる様々な努力が SSI 防止には必要である。

5. SSI 対策への ICT の介入

三重大学大学院医学系研究科先端的外科技術開発学

小林美奈子, 毛利 靖彦

大北 喜基, 楠 正人

1998 年日本環境感染学会の学会事業として、手術部位感染 (Surgical site infection : SSI) サーベイランスが開始され、1999 年には CDC が SSI 予防対策ガイドラインを発表したことにより、本邦の周術期管理はエビデンスに基づいた管理へと変化してきた。一方 Infection control team (ICT) は、2002 年の診療報酬改定で「院内感染防止対策未実施減算」が実施されたことにより、各医療施設で設置されるようになった。ICT の活動は多岐にわたり、SSI 対策を行っている施設は多いと思われる。しかし、手術は専門性が高いため ICT で SSI サーベイランスを行っても、実際の対策立案にまで立ち入ることが難しいのも事実である。ICT は患者の感染を管理するだけでなく、スタッフである医療従事者の感染管理を行うことも重要な任務である。術中は針刺し事故や血液汚染など多くの感染性微生物に接触する機会があるため、これらから医療従事者を守ることは ICT として取り組むべき課題で、具体的にはゴーグルや鈍的縫合針の導入、二重手袋の推奨、各術式に見合ったバリア性を保持したガウンの使用を明確にすることにより、医療従事者への血液暴露の機会を減らすことが可能である。これらを導入することにより患者だけでなく医療従事者の安全管理を行い、外科医達と良好な関係を築きつつ、更なる SSI 対策を手術の専門である外科医と感染の専門である ICT が一緒に考え、SSI 低減に繋げていくことが ICT として理想的な SSI への介入であると思われる。

シンポジウム 7

日本のエイズ対策は失敗しているのか

東京通信病院¹⁾、独立行政法人国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター²⁾

木村 哲¹⁾ 白阪 琢磨²⁾

この度、学会長より「日本のエイズ対策は失敗しているのか」と言う単刀直入なシンポジウムテーマを頂きました。確かに途上国を含めた全世界の統計を見ても 1996 年以降、新規 HIV 感染者数が緩やかに減少し、2008 年には 1996 年比で 30% も減少している中で (UNAIDS : AIDS epi-

demic update 2009), 日本では絶対数は少ないものの, HIV 感染新規報告者数 (エイズ未発症), エイズ発症新規報告者数いずれの数字も毎年増加を続けており, 異例な推移を辿っています。2008年の確定値では HIV 感染新規報告者数 (エイズ未発症) 1,126名, エイズ発症新規報告者数 431名, 合計 1,557名で, これまでの最高値を記録しました。しかも注意すべきは, この数字は抗体検査を受けて陽性と判明した人数であって, 真の感染者数ではない点です。最近, 感染者のわずか 13% しか抗体検査を受けていないとの推定が報告されました (橋本ら, 日本エイズ学会誌 11: 152—157, 2009)。実際の新規感染者数は報告数の約 8 倍に達することになります。

このような状況は「エイズ対策」の失敗の結果なのか, あるいは「エイズ対策」が功を奏しているからこの程度で済んでいるのか判定が難しいこともあり, これまで評価が曖昧にされてきました。確かに, 予防啓発が充分行われ, 検査を受け易い環境が整備されており, 検査で陽性と判った人々をケア・支援し医療に結びつけて行くことができているならば, 新たなエイズの発症と新しい HIV 感染がもっと防げていたと思われます。ここでこれまでの成果と今後の課題を整理しておくことは, 今後の対策・施策のあり方を考える上で大変有益なことと思われ, 今回, このような機会を頂いたことに深く感謝致しております。

そこで, このシンポジウムでは 5 つの側面からこれまでの「エイズ対策」の評価と課題を論じて頂くこととしました。橋本氏 (藤田保健衛生大学衛生学) には「疫学あるいは抗体検査による補足率」の側面から, 厚生労働省健康局疾病対策課難波課長には 3 年前から始まった「自治体の施策の評価」の側面から, 市川氏 (名古屋市立大学看護学部) には特に患者・感染者が多いにもかかわらず, アプローチの難しい「MSM」を対象とした対策の現状と課題について, 池上氏 (ぶれいす東京) には患者・感染者を支援する「NGO」の立場から, 白阪氏 (国立病院機構大阪医療センター) には「検査や医療体制」の側面からの評価と課題についてそれぞれお話し頂きたいと考えています。

「日本のエイズ対策は失敗しているのか」どうか, Yes or No の明確な回答にはならないかも知れませんが, このシンポジウムでの議論が「日本のエイズ対策」の在り方について改めて考えるきっかけとなり, HIV 感染症/エイズの流行阻止に繋がって行くことを期待しています。

1. HIV/AIDS の動向と発見率

藤田保健衛生大学医学部衛生学講座

橋本 修二

日本の HIV/AIDS の動向と発見率について議論する。エイズ発生動向調査をみると, 1985 年の第 1 例から 2008 年末までに, 累計で HIV 感染者 10,552 人と AIDS 患者 4,899 人が報告されている。近年の主な傾向としては, HIV/AIDS とともに急増していること, 同性間性的接触による感染の増加が顕著であること, 20~39 歳が多いこと, 国内感染がほとんどであること, 地域的に拡大していることなどであ

る。ただし, これらが報告数であって, 未診断の HIV 感染者を含んでいないことに注意を要する。

報告された HIV 感染者は AIDS 発病前に HIV 検査で発見・診断された者であり, その動向には新たな HIV 感染者の発生状況と HIV 感染者発見率に関する。新たな HIV 感染者の発生状況には主な感染源である未発見 HIV 感染者数の動向とその性行動が関係する。一方, 報告された AIDS 患者は未発見の HIV 感染者が潜伏期間を経て AIDS を発病した者がほとんどであり, その動向は HIV 感染者のかなり以前の発生状況を反映している。また, HIV 感染者発見率が向上して, AIDS 発病前に多くの HIV 感染者が発見され, 有効な抗 HIV 治療を受ければ, AIDS 患者報告数は低下することになる。

ここで, HIV 感染者発見率とは, AIDS 未発病の HIV 感染者が一定期間内に HIV 検査で発見される割合とする。これは未発見 HIV 感染者数が得られないと直接には求められない。2002 年に実施された調査によると, 受療中の HIV 感染者 66 人の中で, HIV 感染から 1 年未満に発見された者が 62%, 1~2 年が 21%, 3 年以上が 17% であり, 経過年数とともに低下している。HIV 感染者発見率には未発見 HIV 感染者の HIV 検査受診状況が関係する。HIV 検査体制は整備・強化され, 保健所等の実施件数が 1999 年の 4.8 万件から 2006 年の 11.7 万件まで直線的に増加し, 2007 年以降では 15 万件以上になっている。

システムモデルに基づく試算によると, 2007 年の HIV 感染者発見率は 1 年未満が 34%, 1~2 年が 12%, 3 年以降が 9% である。未発見 HIV 感染者数を感染後の経過年数別に見積もって, 2007 年 1 年間の発見 HIV 感染者数の割合を計算すると 13% となる。HIV 感染者発見率が 2007 年以降で不変と仮定すると, HIV 感染者報告数, AIDS 患者報告数と未発見 HIV 感染者数は 5 年先の 2012 年には 2007 年の 1.5 倍前後に増加すると見積もられる。一方, HIV 感染者発見率が 2007 年の 1.5 倍に向上すると仮定すると, 不変の場合に比べて, 2012 年の HIV 感染者報告数が増え, AIDS 患者報告数が減り, また, 未発見 HIV 感染者数は 2007 年以降ほぼ横ばいと見積もられる。これらの試算は様々な仮定に基づき, 不確実性がきわめて大きいものの, エイズ対策によって HIV 感染者発見率が向上すれば, HIV/AIDS の動向が大きく変化する可能性を示唆している。今後, より精密に観察・評価することが重要であろう。

2. わが国のエイズ対策のあゆみと施策の現状

厚生労働省健康局疾病対策課

難波 吉雄

【あゆみ】昭和 56 年に初めてアメリカで報告された後天性免疫不全症候群 (エイズ) であるが, わが国のエイズ対策は昭和 60 年代に薬害問題で始まる。時間が経つにつれ, 性的接触による感染の増加など, 新たな局面を迎えたため, 平成元年, 後天性免疫不全症候群の予防に関する法律 (エイズ予防法) が成立した。この法律の下, わが国では人権に配慮しつつ, 患者との信頼関係に基づく医師の指導を感

染予防の主眼と位置づけ、国・地方公共団体、国民および医師についての責務を定め、一体となってまん延防止に努めてきた。平成10年の感染症法成立によってエイズはその対象疾患の1つとなったため、エイズ予防法は廃止され、平成11年に「後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針」（エイズ予防指針）が告示された。平成18年にはエイズ予防指針が改正され、この指針では、国・地方自治体・医療関係者・患者組織を含むNGOがともに連携して、予防と医療に係る総合的施策を、患者の人権を十分に尊重しつつ、エイズが「不治の特別な病」から「コントロール可能な一般的な病」へと疾患概念が変化したことを踏まえた施策をうたっている。特に、感染の可能性が疫学的に懸念され、特別な配慮を必要とする個別施策層（青少年と同性愛者）への重点化、重点指導の対象となる都道府県等の選定など、重点的・計画的な施策を行うことの必要性が指摘されている。【施策の現状】わが国におけるHIV感染者、エイズ患者の発生動向は、昭和59年のサーベイランス開始以降、先進国と比べて罹患率は低いが、依然として増加が続いている。平成20年のHIV感染者報告数は1126件、エイズ患者報告数は431件と過去最高となっており、依然として予断を許さない状況である。近年の特徴としては、地域拡散化がみられること、20~30代の占める割合が高いこと、男性間性的接触が増加していることが挙げられる。エイズの治療については、平成9年に標準的治療法として多剤併用療法（highly active anti-retroviral therapy: HAART）が導入されてから、予後は大きく改善し、エイズは慢性疾患の1つとなりつつあるが、未だ根治的な治療法や予防薬は開発されていない。また、薬剤耐性ウイルスの出現や肝疾患の合併、非エイズ関連悪性腫瘍を原因とした死亡者の増加が指摘されている。こうした背景を踏まえて、国は「エイズ予防指針」に基づいて対策を推進しているところであり、発生の予防及びまん延の防止を図るため、国、地方公共団体、医療関係者及びNGO等が連携して、1. 正しい知識の普及啓発及び教育を行うこと、2. 保健所等における検査・相談体制を充実させること、3. 人権を尊重した良質かつ適切な医療を提供すること、を3本柱としてエイズ対策に取り組んでいる。研究については、厚生労働科学研究（エイズ対策研究事業及びエイズ対策研究推進事業）において、最新の治療法の開発や治療ガイドラインを作成したり、人権を含めた社会的側面や政策的側面にも配慮した医学的・自然科学的研究を進める等、エイズに関する基礎医学、臨床医学、社会医学的な観点から総合的に研究を推進している。今後もエイズ問題の解決に向けて、エイズ予防指針の見直しや研究の推進、医療体制の整備等に積極的に取り組む予定であり、今回、日本感染症学会総会において、国のエイズ対策について紹介し、多くの専門家の先生方と意見交換を行うことで、わが国のエイズ対策が更に充実したものになることを期待している。

3. 男性同性間のHIV感染に対する予防と検査の啓発について

名古屋市立大学大学院看護学研究科・感染症学
市川 誠一

1. わが国の男性同性間のHIV感染の動向

厚生労働省エイズ動向年報によれば、男性同性間の性的接触によるHIV感染者/AIDS患者の報告数は1996年以降増加が続き、2008年報告ではHIV感染者の69.2%、エイズ患者の43.9%を占めている。東京では1996年頃から、大阪では1998年頃から、愛知では2001年頃から増加が見られ、最近では他の地域でも増加の兆しにある。また、HIV検査を受検したMSM（Men who have Sex with Men）における陽性率は、大阪地域では2000年-2002年の調査で3%前後、2004年-2006年の調査で3.9%~4.7%、名古屋地域では2001年から実施しているMSM対象のHIV検査会で1.2%~4.7%である。

2. 男性同性愛者ボランティア団体（ゲイNGO）による啓発普及とその効果評価

厚生労働省エイズ対策研究事業によるMSMを対象としたHIV感染対策の研究では、男性同性愛者を中心としたNGOによる啓発普及活動が進められている。男性同性愛者等が利用するバー等の商業施設やメディアなどとネットワークを構築し、コンドーム等の啓発資材の配布や啓発イベントなど、コミュニティベースの啓発普及を展開している。厚生労働省は、2003年に男性同性愛者を対象としたエイズ対策推進事業を財団法人エイズ予防財団に委託し、東京、大阪にコミュニティセンターakta、およびドロップインセンターdistaを設置した。その後、名古屋、福岡にも設置され、地域のゲイNGOがセンターの運営を担っている。男性同性愛者が自由に利用できるコミュニティセンターは、効果的な啓発活動を継続していく上で重要な拠点となっている。また、2006年から5ヵ年計画でエイズ予防のための戦略研究が始まり、首都圏、阪神圏のMSMを対象とした課題も設定された。検査件数を2倍に増やし、エイズ発症患者を25%減少させることがアウトカムとされており、対象地域のゲイNGOと一部の保健所やSTDクリニックとの共同により、HIV関連情報や検査情報の普及啓発と早期検査の受検促進が展開されている。行動疫学調査、社会学的調査により、HIV感染対策のニーズの把握、啓発プログラムの評価が行われている。大阪地域のクラブイベントに参加したMSMの調査によれば、過去1年間のHIV検査受検率は、1999年19%から2008年には45%に上昇し、コンドーム購入率も2003年35%から2008年67%まで上昇している。しかし、バー顧客調査等では40歳代後半以上の年齢層では受検行動が低いことが示されている。

3. MSMへのエイズ対策は失敗したのか

日本国籍エイズ患者の報告数は、25~49歳の年齢層ではこの3年間の推移が横ばいもしくは減少傾向にある。この年齢層は、ゲイNGO活動の認知が高く、受検行動が向上した年齢層である。さらに啓発対象地域や年齢層を拡大したゲイNGOの取組みが必要と思われるが、学生や勤労

者のボランティアスタッフに依存していること、ゲイ NGO 活動を支持する公的基盤が脆弱であること、これまでの MSM へのエイズ対策が試行的な段階であること、などの課題がある。コミュニティセンターを中心とした啓発活動を維持するための一層の施策展開が望まれる。HIV 検査を受けた MSM の 3~5% が陽性であることや、MSM を中心に HIV 感染者やエイズ患者の報告が増加している現状からみれば、わが国の HIV 感染対策はまだ成功しているとは言えない。

4. NGO の立場から

特定非営利活動法人ぶれいす東京

池上千寿子

ぶれいす東京は 1994 年から HIV/エイズに係わる活動を展開し、四半世紀がたちました。20 人のスタッフでエイズ電話相談（予防啓発）とバディ派遣（直接支援）から始めました。現在では、HIV 陽性者のための個別相談事業だけで年間 2,000 件以上の相談をうけ、相談してくる陽性者の実人数は 400 人を超え、そのうち半数以上が新規の相談者となっています。HIV 感染については治療がすすみ医学的には慢性疾患のひとつといわれますが、これは陽性告知から HIV と共に生きる生活があらたに始まることを意味し、陽性者個人個人が多様で複雑な課題を抱えることでもあります。しかも他の慢性疾患と違うのは、HIV 陽性であることを安心して開示し相談ができる環境が職場にも学校にも地域社会にも整っていないということです。このことは 25 年間であまり変わっていません。25 年間で変わったこと、それは陽性者自身が予防やケアの活動において積極的に参加し、貴重な仲間となっていることです。NGO は、25 年前の日本では医療や行政からまったく信頼されていなかったのですが、横浜国際エイズ会議を契機として認知されエイズ対策研究に参加し、エイズ予防指針の作成や見直しにも参加しました。陽性者相談活動はようやく昨年厚生労働省委託事業として無料電話を開設できました。直接支援活動をとおして医療との信頼関係もできてきました。これは 25 年間で大きな変化です。一方、変わらないことはエイズ対策を担当する関係者の顔が数年で入れ替わることです。以上、活動の現場から現状分析を行い課題を整理し、NGO としてのエイズ対策との関わりという視点からも現状分析と課題を整理し、日本のエイズ対策を考察します。

5. 医療体制、長期療養問題などについて

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
HIV/AIDS 先端医療開発センター

白阪 琢磨

近年、わが国のエイズ対策は平成 11 年の感染症法に基づき作成された「エイズ予防指針」に沿って講じられ、平成 18 年 4 月からは、エイズ動向の変化等を踏まえて大幅に見直された現指針が適用されている。現指針で取り組むべき施策に「普及啓発及び教育」、「検査・相談体制」に加え、「医療提供体制の再構築」が掲げられている。わが国

においては平成 9 年頃に登場した多剤併用による抗 HIV 療法によって、HIV 感染症は医学的管理の出来る慢性感染症と位置づけることが出来る様になった。しかし、治療は未だになく、HIV 陽性者への医療とケアの提供は依然として重要であり、エイズ対策における医療体制の整備は必要と考える。本稿では、医療体制が構築された歴史と現状を述べ、長期療養問題などの課題について触れる。

1) 医療体制の整備。A) 薬害 HIV 訴訟の和解以の HIV 医療体制 AIDS の歴史は 1981 年に米国の報告に始まる。当時は治療薬が無く、AIDS を発病すれば約 2 年で死を意味していた。当時、原因不明の致死性の疾患であった AIDS のマスコミ報道は市民に AIDS に対する恐怖と嫌悪の念を煽ったとも言えよう。各地で市民の AIDS に対する過剰反応としてのエイズパニックが発生した。その後の医学の進歩にも関わらず、当時のエイズに対するイメージが多くの市民の脳裏に植え込まれたままの様にさえ思われる。このような社会的背景の中でエイズを診る病院としてエイズ治療の拠点病院が選定されていった。B) 和解以降の医療体制

平成 8 年の薬害 HIV 訴訟の和解に基づく恒久対策の一環として医療体制の整備が進められた。エイズ治療の拠点病院の整備に加え、東京の国立国際医療センターにエイズ治療・研究開発センターが新設され、全国 8 ブロックにエイズ治療のブロック拠点病院として 14 施設が選定された。その後の患者数の推移を、ブロック拠点病院が選定された平成 9 年の前後 10 年間で比較してみた。エイズ動向委員会によると、HIV 感染者報告数は前期（昭和 62 年から平成 8 年まで）の 2,094 件から、後期（平成 9 年から平成 18 年まで）の 6,250 件と 2.98 倍に増え、AIDS 患者報告数は前期の 794 件から後期の 3,245 件と 4.09 倍に増加していた。いずれも性的接触による感染が主であり、報告地は東京、大阪などの大都市が多いものの、全国に分布していた。

これらのエイズ動向の推移から、現指針では各都道府県に 1 施設以上のエイズ診療における中核拠点病院の選定が唱われ、現在のエイズ医療体制が構築されたと言える。医療の体制ではハード面だけでなく、合併疾患に対する診療科同士の連携や、職種間のチーム医療の推進などソフト面の改善も進められてきた。今後の患者数増加を考えれば、現指針で唱われている様に、国と自治体が役割分担をし、医療体制においても自治体が担うべき役割は一段と大きくなると言えるだろう。

2) 医療体制の課題。医療体制のハード面とソフト面で段階的に整備されて来たと言えるが、多くの課題がある。エイズを専門的に診療してきた病院に患者が集中し、それぞれの施設の診療機能が麻痺し、医療従事者の疲弊がある。その改善には病病連携や病連連携も視野に入れた新たな診療体制の構築が必要である。その中には歯科診療ネットワークも含まれる。次に自立困難症例への支援体制の構築がある。CMV 網膜症や進行性多層性白質脳症などで重度障害を遺した症例や、高齢者などに対する介護等の福祉サービスの提供である。これには今後、医療と福祉の相互

コミュニケーションが重要と考える。その他、HIV 担当医療従事者の育成も課題に掲げておきたい。

振り返るとわが国の医療体制は、エイズ対策という見地から、それなりに整備されて来たと言えるが、今後、現存する課題の解決に加え、患者の数的増加と質的变化を踏まえた新たな課題を解決して行く必要があると考える。

パネルディスカッション 1

感染症の遺伝子診断の進歩と今後の方向性

藍野大学 藍野健康科学センター（東京）¹⁾、東邦大学 医学部微生物・感染症²⁾

牛島 廣治¹⁾ 館田 一博²⁾

DNA プローブ法、PCR 法に始まった感染症の遺伝子検査はここ 10~20 年で格段の進歩を遂げてきた。その共通した方向性は、如何に感度・特異度を高めるか、どれだけ短時間にしかも簡便・安価に実施できるかであり、特殊施設に限られていた研究的検査から一般の医療施設にまで広がったルチン検査法として開発されつつある。また、未知の病原体を網羅的に検出する方法や、病原体の生死を鑑別する方法などが考案され、さらに新しい遺伝子診断法としての展開も報告されている。このような状況の中で、本シンポジウムでは「感染症の遺伝子診断の進歩と今後の方向性」をテーマに、4 人の先生からご講演いただく。

国立感染症研究所ウイルス第一部の水谷哲也先生からは、未知のウイルスの迅速検出法としての RDV 法についてお話しいただく。これまでの遺伝子検査では、既知の病原体の遺伝情報をもとにプライマー設計することが必要であったが、本方法を用いると未知の病原体ウイルスの存在を推定することができる。臨床で遭遇する症例の中にはまだまだ未知の病原体による感染症が多数存在していることが考えられ、この点で本法の臨床検体への応用とその成果が期待される。また、国立感染症研究所・感染症情報センターの藤本嗣人先生からは、ウイルス感染症の遺伝子診断を中心に、遺伝子増幅時間の短縮、あるいはベッドサイドで実施可能な遺伝子診断、その開発の方向性などのお話しを伺う。現在、病原体抗原の検出による迅速診断法としてイムノクロマトグラフィー法を用いたレジオネラ症あるいは肺炎球菌感染症の診断法が広く普及している。迅速性・簡便性という視点で、クロマトグラフィー法を超える遺伝子診断法の開発が期待される場所である。一方、岐阜大学の江崎孝行先生からは、糞便中の培養できない病原体を対象とした遺伝子検査法についてご講演いただく。無数の菌が存在する腸管の中で、ある種の菌の存在が思いもよらない疾患と関連している可能性が指摘されている。クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患はもちろんのこと、最近では川崎病と腸内フローラ菌との関連が注目されている。最後に、より臨床開発を意識した遺伝子診断法として、北里大学の高橋孝先生よりお話しいただく。呼吸器感染症においては、細菌やウイルスはもちろんのこと、マイコプラズマ、クラミジア、真菌などその原因病原体は多彩である。Multiplex real time PCR 法を用いた検査法が

どこまで進んでいるのか、その応用の可能性・臨床的インパクトなど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。

1. 未知のウイルスの迅速検出法 (RDV 法)

国立感染症研究所ウイルス第 1 部

水谷 哲也

医療の現場ではウイルス感染症が強く疑われながらも原因ウイルスを特定できない場合が多く、医師にも患者にも不満が残る。また、日本で SARS のような新興ウイルス感染症が起こったとき、迅速に原因を究明して感染ルートを特定できるだろうか。このように、我々が知らないウイルス（未知のウイルス）を迅速に検出することは、たとえワクチンや治療薬を緊急に用意することができなくても、迅速診断法の開発により感染拡大を防ぐなど社会的に重要と考えられる。最近、我々はウイルスを網羅的に迅速に決定する方法として、Rapid Determination system of RNA/DNA viral sequences (RDV 法) を開発し、発表した（水谷ら, Emerg. Infect. Dis. 2007）。RDV 法は培養上清や血清を対象として、わずか 2 日間の作業でウイルスゲノムの一部の塩基配列を決定できる方法である。また、ウイルス核酸を非特異的に増幅しながらも、ダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定できるという特徴をもつので、遺伝子配列のわからない未知のウイルスの同定に適している。通常検査されないような希少ウイルスの特定にも有用である。これまでに RDV 法を用いて、鳥インフルエンザ疑いの患者から世界で第 3 例目となるオルソレオウイルスの発見、無菌性髄膜炎の患者から日本で初めての報告となるヒトカルジオウイルスの検出、コウモリの新しいアデノウイルスやヘルペスウイルス、蚊から新しいブニヤウイルスの発見などを学術誌に発表してきた。RDV 法は、DNA ウイルス検出用・RNA ウイルス検出用・高感度検出用・簡易検査用など、6 種類のバージョンが用意されている。さらに、サブトラクション法を RDV 法と組み合わせることにより、ウイルス感染細胞や組織からの迅速診断にも挑戦中である。RDV 法は基本的に PCR と電気泳動の装置があれば、大学院の学生から実施できるようにデザインされている。また、増幅に関する分子生物学的手法を多く取り入れているので、その原理を学びながら実験できる。RDV 法では 150-500 塩基のウイルス遺伝子情報しか得られないので、ウイルスゲノムの全長を知るために効率の良いゲノムウォーキング法を開発すると同時に、次世代型シーケンサーによる解析も併用している。このように未知・希少ウイルスの迅速検出法を開発する一方で、既知のウイルスを取りこぼしなく検出することの重要性にも改めて気がついている。たとえば、小児医療の現場では呼吸器ウイルス感染症の迅速診断キットは、インフルエンザウイルス・アデノウイルス・RS ウイルスに限られているので、細菌の迅速診断陰性や CRP などが正常の場合には、「何かのウイルスに感染」しているという診断になってしまう。もし、ヒトコロナウイルスやメタニューモウイルス、ライノウイルス

ス、パラインフルエンザウイルスなどの迅速診断キットが使えれば、もう少し原因がはっきりする症例が増えるかもしれない。原因ウイルスがわかれば、次回に同じような症例にあたったときの参考にもなる。つまり、医療の現場では、既知のウイルスを取りこぼしなく迅速に診断することは、未知のウイルスを検出するのと同じくらい重要なことである。また、未知のウイルスの検出を依頼される場合にも、既知のウイルスについてあらかじめスクリーニングすることで、RDV法を実施しなくても解決することがある。現在取り組んでいる既知のウイルスのスクリーニングも含めて、既知・未知のウイルスの検索全体をRDV法と呼んでいる。現在、我々は原因不明の疾患の究明に取り組んでいる。年間1万人の小児が発症する川崎病も対象のひとつである。また、対象をヒトに限らず家畜・伴侶動物・野生動物・魚類・昆虫にも広げている。未知のウイルス検索という研究は、意外な発見があり、勉強になる。我々が得た最新の知見をできるだけ紹介したい。

2. ウイルス疾患（アデノウイルスなど）の迅速診断

国立感染症研究所感染症情報センター

藤本 嗣人

近年、迅速診断という用語はウイルス疾患の場合、免疫クロマトキットを利用した臨床検体中の病原体の迅速な同定を意味することが多い。しかし、ウイルスの迅速診断は抗原（蛋白）を特異的に検出するだけでなく、目的ウイルスの特異的な遺伝子配列を検出する遺伝子診断等も包含する。抗原を検出する迅速診断は、患者の生体内で大量に増殖したウイルス粒子およびウイルス蛋白を利用している。たとえば、アデノウイルス免疫クロマトキットはウイルスおよび大過剰に合成される構造蛋白（ヘキソン蛋白）を直接に抗原抗体反応で検出する。免疫クロマトキットの検出感度は、ウイルス分離を基準として約70%程度とされ、現在の検査原理を使用する限り、偽陰性の問題はどうしても避けて通れない。そのため、免疫クロマトの感度向上の様々な取り組みがなされている。また、偽陽性の問題も存在する。これに対して、遺伝子診断法は一般的に臨床検体中のウイルス遺伝子を抽出したのち、そのウイルス遺伝子の特異的領域をポリメラーゼ連鎖反応（PCR）等で増幅してから検出する遺伝子増幅検査法が最も多用されている。遺伝子増幅検査法は、例えばアデノウイルス検査でウイルス分離よりも感度が通常は高い。迅速診断法の究極的な理想は、ベッドサイドで利用可能なことである。そして、治療方針の決定や患者のケア、感染拡大防止に役立つことである。今のところ普通、ウイルス遺伝子診断法はそのレベルまで達していないが、近い将来にその理想が達成されることが期待される。ウイルスはDNAまたはRNAを遺伝子として持つ。いずれの場合も、臨床検体からウイルス遺伝子を抽出する過程が必要である。遺伝子増幅検査法の前の段階の遺伝子抽出時間の短縮は重要な問題であり、いくつかの手法が開発されつつある。また、遺伝子抽出を必要としない（又は遺伝子抽出が極めて短時間ですむ）遺伝子増幅法

も報告され始めているが、臨床検体には様々な遺伝子増幅阻害物質が含まれているので、その標準化は簡単ではなく、ウイルス感染症の遺伝子診断にとって共通の課題と考えられる。遺伝子増幅検査法の代表はPCRであり、リアルタイムPCRの登場によってウイルス遺伝子の簡便かつ正確な定量が可能となった。また、PCR以外にも日本で開発されたLAMP法をはじめとした様々な検査法が実用可能なレベルに達している。実際に核酸同定および定量検査法はHIV、HBV、HCVなど一部のウイルスについて保健収載され、また、保険適用外の微生物検査としてアデノウイルスをはじめ、いくつかのウイルス検査にPCRが使用されている。遺伝子増幅検査において、例えば検体採取用の綿棒の種類、ウイルス遺伝子抽出キットの種類により、結果に差が出る。適切な手技で、適切な検体採取器材を使用した検体採取が重要である。そのための手法の標準化および臨床現場と検査現場との緊密な情報交換が重要と考える。現在、我々は通常2時間程度かかるPCRおよびリアルタイムPCRの時間を20分以内に短縮する手法（Hyper-PCR）の開発に取り組んでいる。この手法を用いることで、PCRの大幅な時間短縮をすることが出来るものと考えている。遺伝子による迅速診断の共通の課題として、ウイルス分離と異なって生きているウイルスを検出しているか否かが通常の手法では不明なことである。診断結果の判定は臨床診断等とあわせて総合的になされるべきである。

3. 直接培養法で検出できない少数の糞便細菌の迅速な遺伝子検査法

岐阜大学大学院・医学系研究科・病原体制御分野

江崎 孝行, 林 将大, 吉田 滋

窪田佐代子, 大楠 清文, Van Hung Pham

Jiwei Zhang

保菌者レベルの少数の糞便内病原体の迅速な遺伝子検査法の作成

目的と背景：糞便には常在菌が通常1兆個/g以上いるのが、下痢をしている場合は病原体数が百万個/g以上に増加しているのが多い。糞便から直接DNAを抽出してPCR法を行えば病原体が検出できる。ところが保菌者あるいは回復期になると菌数は低下するので、糞便から直接遺伝子検査しても検出できないことが多い。抽出した核酸の大部分は常在菌のDNAであり、そのごく一部しか遺伝子検査に使用できないことも、低レベルの菌数を検出できない原因になっている。下痢症の病原体は*Clostridium*や*Campylobacter*を除けば好気条件で良く発育する。そこで糞便を短時間好気条件で培養し、好気性菌を1000倍以上に増加させ、遺伝子検査を実施すれば、低レベルの病原体のシグナルを捕捉できるので高感度な検査法が構築できる。

材料と方法：糞便を20倍量のL brothに懸濁し、4時間の振盪培養を行った。0時間培養と4時間培養液からDNAを抽出し、腸内フローラ96種類と*Escherichia*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Vibrio*,

Clostridium の変動を realtime PCR 法で計測した。

結果：4時間培養する事で腸内フローラの優位を占める *Bacteroides*, *Eubacterium* のシグナルは10~100倍低下した。一方、下痢の病原体である *Bacillus*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Aeromonas*, *Yersinia* 等は1,000倍から10,000倍に増加していた。この条件ではシグナルは10~100倍低下しており、4時間の振盪培養で明らかに核酸の量が減少していた。

結論と課題：保菌者検査では選択培地に糞便を塗布する前に、通常は増菌培地を使用してきた。この方法は10時間から一夜の増菌時間が必要になり、さらに選択培地を利用する必要があるためコストと時間がかかる。今回、実施した方法では非選択培地をである L broth を使用して、4時間という短時間で主要な腸管病原体の菌数が1,000倍以上に上がることを確認した。また、逆に主要なフローラを形成する嫌気性菌のシグナルが低下していた。このことから高価な選択培地を使用しなくとも好気性の下痢病原体のシグナルを増加させることができた。

一方、*Campylobacter* や *Clostridium* の検査にはこの方法は適しておらず、選択増菌培地を使った短時間の増菌が必要であった。

4時間という短時間の好気培養でも嫌気性菌の多くは死滅するため、抽出したDNAをDNaseで分解し、生きた菌のmRNAを検出する方法を採用すれば、フローラを形成する主要な嫌気性菌のシグナルはさらに低下すると推測されるので、病原性の好気性菌をより高感度に検出できる。この方法についても実験データを提示したい。

4. 呼吸器細菌感染症の迅速診断

北里大学大学院感染制御科学府感染症学研究室
高橋 孝

細菌に対する迅速検査としてはグラム染色・鏡検が一般的であり、臨床現場において実践されている。しかしながら、鏡検の習熟度や検査の感度といった課題が存在する。そこで、より検査感度の高い微生物検出法として菌種特異的な遺伝子の増幅検査法が注目されている。例えば、loop-mediated isothermal amplification (LAMP) という方法があり、迅速検出の点で有用である。ただ、1種の遺伝子を増幅するために6種の primer を設定しなければならず、同時に複数の標的遺伝子を増幅することが困難であるという点が挙げられる。また、polymerase chain reaction (PCR) という伝統的な遺伝子増幅法があるが、増幅産物の確認作業を行うために結果が得られるまでに多少の時間を必要としている。近年、これらの問題点を解決する検査法として、Multiplex real-time PCR 法が導入されている。即ち、同法の長所として、(1) 同時に進行可能な複数の遺伝子増幅 (例えば、レジオネラ菌における2種の遺伝子、即ち、16S rRNA と *mip* 遺伝子を増幅させることにより、レジオネラ属菌とレジオネラ・ニューモフィラを鑑別することができる)、(2) 検体処理から遺伝子増幅の判定まで約1時間30分で結果が得られるという迅速性の2点が挙

げられる。このような検査法は、既に本邦において市中肺炎に関与する微生物の網羅的 (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* といった細菌6種と Respiratory syncytial virus A/B, influenza virus A/B, parainfluenza virus 1/2/3, rhinovirus, enterovirus, human metapneumovirus, human bocavirus, adenovirus を含む気道ウイルス12種を網羅している) な迅速検出法 (J Clin Microbiol 44: 1440-6, 2006; J Infect Chemother 13: 305-13, 2007; J Infect Chemother 14: 424-32, 2008) として確立されている。一方、米国においても multiplex PCR とマイクロビーズアレイを組み合わせた20種類の気道系ウイルスを検出する技術が承認されている。この方法の長所としてインフルエンザウイルスA型の亜型 (H1・H3・H5) まで鑑別できる点が挙げられるが、欠点として (1) 1検査で5時間を要する点と (2) 肺炎球菌といった重要な気道細菌の検出を網羅していない点が存在する。このような網羅的 real-time PCR 法の課題として、各感染症の分野毎に網羅すべき微生物の範囲の検討や検査費用 (1検査で実費約1万)・機器 (約360万) の設置が必要であるが、微生物の遺伝子迅速検査をぜひ診療現場へ導入したいものである。本セッションでは、市中肺炎の診断として網羅的 real-time PCR 法が有用であった高齢者でのマイコプラズマ肺炎 (J Infect Chemother 15: 243-7, 2009) や肺炎球菌とRSウイルスの混合感染 (J Am Geriatr Soc 57: 1711-3, 2009) およびレジオネラ肺炎を自験例として御紹介したい。

パネルディスカッション 2

デバイス関連感染；予防から治療まで

兵庫医科大学感染制御学¹⁾, 大阪大学医学部附属病院感染制御部²⁾

竹末 芳生¹⁾ 朝野 和典²⁾

病院内感染でデバイス関連性感染は重要な位置づけとなる。本シンポジウムでは、その中でもとくにポピュラーな、尿路カテーテル感染、カテーテル関連性血流感染、人工呼吸器関連肺炎を取り上げた。いずれもサーベイランスを実施している施設が増えてきており、関心は高まっている。バイオフィーム形成が病態に関わっており、ICUなどの重症患者で発症しやすいため難治化する傾向があり、予防対策も重要なポイントで、学会等から各種ガイドラインが発表されている。また多くの無作為比較試験やメタ分析が報告されている領域なので、新しい知見も得られるのではないかと期待する。本シンポジウムは同一のデバイス関連性感染で2人の演者に予防策と、治療策について各々述べていただき、2人の発表が終わるたびにディスカッションしていただきたいと考えている。治療に関しては、抗菌薬治療のみに限らず、デバイスにより抗菌薬以外の治療方針も特徴があり、比較していただくと興味深いと思う。あまり深いディスカッションは時間の都合上難しいかもしれな

いが、ICTに属する感染症学会の会員が、この際まとめてデバイス関連性感染を勉強するよい機会になればと考え、このシンポジウムを企画した。

1. カテーテル関連血流感染；予防

兵庫医科大学病院感染制御部

一木 薫，竹末 芳生，土田 敏恵

中心静脈カテーテル（central venous catheter；CVC）は、現在すでに確立された栄養治療法として多用され、高カロリー輸液のみならず悪性腫瘍に対する化学療法や骨髄移植における抗癌剤の投与、中心静脈圧測定やカテコラミン投与など種々の目的で使用されるようになった。特に後者では、長期間にわたり中心静脈へのアクセスが必要になる場合もあり、一日に何度もカテーテルの操作が行なわれる。さらに、緊急的な状況では複数のカテーテルが挿入され、無菌操作が徹底されていない場合もある。このようなケースでは、カテーテル関連血流感染（Catheter-related bloodstream infection；CRBSI）の可能性が高く、特に院内で獲得した耐性菌感染の危険性も高い。その結果、局所的な感染のみならず、敗血症・血栓静脈炎、心内膜炎、肺膿瘍、骨髄炎、など全身的な合併症の危険性もある。

CDCをはじめとした、各種ガイドラインでは下記に示す対策が推奨されている。近年、わが国の各施設では、これらのガイドラインを基に、積極的にCRBSI対策に取り組み、感染率を“0”で維持している施設もある。しかしガイドラインで推奨されている全ての対策を導入するには困難な現状があり、また導入されたとしてもその徹底には苦慮している施設も少なくないのではないと思われる。当院では、最も効果的な対策である「不必要なCVカテーテル留置は決して行わない。」「経過中CVカテーテル留置の必要性を繰り返し評価し、不要ならすみやかに抜去する。」等について、つい「安心のために…」と徹底されていない現状がある。

今回、当院で行っているCRBSIサーベイランスを基にした、これらのBSI防止対策の取り組みについて紹介する。

中心静脈カテーテルの感染対策

1 中心静脈栄養法（total parenteral nutrition；TPN）の適応

栄養療法が必要な場合は可能な限り経腸栄養を用いる。

静脈栄養は経腸栄養または経口摂取が不可能または不十分な場合、中心静脈栄養法は静脈栄養の長期化が予測される場合に用いる。

2 中心静脈カテーテル選択の基準

必要最小限の内腔数のカテーテルを選択する。

長期使用が予想される患者では、長期留置用のカテーテルを選択する。

3 カテーテル挿入部位

感染防止のためにはカテーテル挿入は鎖骨下静脈穿刺を第一選択とする。（挿入時の合併症の危険性と感染のリスクを評価すること）

4 高度バリアプレコーション

中心静脈カテーテル挿入時は高度バリアプレコーションを行う。

5 カテーテル挿入部位の消毒

2% クロルヘキシジンベースの消毒薬、70% アルコール、ヨードホール、ヨードチンキを選択する。

2. カテーテル関連血流感染；治療

医療法人川崎病院外科

井上 善文

カテーテル関連血流感染（CRBSI）は、予防が重要であることは言うまでもない。しかし、CRBSIを発症してしまつた場合には治療しなくてはならないことも言うまでもない。CRBSIに対する治療の基本はカテーテルの抜去である。いたづらに抗菌剤による治療を継続し、カテーテルの抜去が遅れることになってはならない。また、かつて、48時間の経過観察時間をおくことが推奨されていたが、患者管理上必要であれば、この方針に従う必要はないと考えている。CRBSIに対しては、以下のような治療法が行われている。(1) 抗菌剤による治療：通常は、カテーテルを抜去することにより解熱し、臨床症状は消褪する。しかし、真菌が原因である場合には、真菌性眼内炎を疑って眼科的診察、治療が必要であるだけでなく、深在性真菌症の可能性を検索しつつ、抗真菌剤による治療が必要となる場合も多い。原因菌の検索および全身的な検索を行いながら治療効果を判定する必要がある。(2) ガイドワイヤーを用いたカテーテル交換による治療：本法の目的は、CRBSIとの確定診断がつき難い場合、あるいは、カテーテル以外に感染巣が存在する可能性がある場合に、ガイドワイヤーを用いて留置されているカテーテルを新しいカテーテルに入れ換え、カテーテル先端の培養を行ってCRBSIであったかを診断することである。同時に、CRBSIに対する治療となる可能性があると考えられている。1980年台に多くの検討がなされている。その意義が広く認められているわけではないが、留置されているカテーテルを抜去して新しくカテーテルを挿入する際の合併症が予防できることから、診断に重きをおいた方法としての意義が考えられている。(3) 抗菌剤ロック：対象となるカテーテルは、いわゆる急性期に用いるカテーテルではなく、長期留置用カテーテルのBroviac/Hickman catheter、完全皮下埋め込み式カテーテル（ポート）である。カテーテルからの逆血培養を行い、感受性のある抗菌剤をカテーテル内に一定時間充填する方法で、その有効性を示している報告もある。しかし、カテーテル内に形成されているslimeの状況などによっては無効な場合もあるので、その適応は慎重でなければならない。抗菌剤の代わりにエタノールを用いたカテーテルロックも一つの方法として実施している場合もある。(4) カテーテル周囲に形成される線維性鞘を用いたカテーテル入れ換え：長期留置用カテーテルにおいては、長期間（どの程度の期間が必要であるかについての一定の見解はない。個人的な経験では少なくとも1カ月以上が必要。）留置すれば、

カテーテル周囲に線維性鞘が形成される。長期留置用カテーテルの場合は、皮膚および皮下の状況によってカテーテル外表面に感染があるかが判断できるが、そこに問題がないCRBSIではカテーテル内腔に原因があるものと判断できる。こういう場合、カテーテル周囲に形成された線維性鞘を用いてカテーテルを入れ換えてCRBSIの治療とすることができる可能性がある。良性疾患に対する在宅静脈栄養法（HPN）施行症例10例に対して施行し、良好な成績が得られている。（まとめ）CRBSIの治療としては、短期用カテーテルにおいてCRBSIが強く疑われる場合にはカテーテルの抜去を躊躇しないことが重要である。他の感染巣が疑われる場合にはガイドワイヤーを用いたカテーテルの入れ換えという方法もある。長期留置用カテーテルの場合には抗菌剤ロック、エタノールロック、カテーテル周囲に形成された線維性鞘を用いた入れ換え法などがある。いずれにせよ、やはり、CRBSI対策としては、実は、予防につまことを理解しておくことが重要である。

3. 尿路カテーテル関連感染症；予防

神戸大学大学院医学研究科外科系講座腎泌尿器科学分野

田中 一志、藤澤 正人

尿路感染症は院内感染（医療関連感染）のなかで最も多い感染症で、急性期病院の感染の30%以上を占めている。医療関連尿路感染症は主に尿道カテーテルなどの尿路の操作によるものである。カテーテル関連尿路感染症は直接もしくは間接的に、罹患率、死亡率、入院費の増加、入院期間の延長に関係している。加えて細菌尿は不要な抗菌薬の投与につながり、集尿バッグは耐性菌の温床となり、耐性菌による院内感染、アウトブレイクの原因となりうる。このように、尿路カテーテル関連感染の予防は、尿路感染症の発症予防という観点だけでなく、院内感染、耐性菌増加の予防および医療費の抑制という点からも非常に重要と言える。

尿路カテーテル感染の感染源は大別すると、患者本人の外尿道口、直腸、陰の付着菌による内因性のものと医療従事者の手や医療機器の付着菌からの外因性のものに分かれる。感染ルートは、カテーテルの表面を通るカテーテル外のルートとコンタミネーションを来した集尿バッグやカテーテルの接合部からカテーテルの内腔を通るカテーテル内のルートの2つが存在する。このためカテーテル感染予防にはカテーテル表面（外）と内腔（内）の2つのルートとも予防する必要がある。しかしながら、カテーテル留置患者の細菌尿の出現率は1日で3~10%増加し、30日経過するとほぼ全員が細菌尿を呈することから、長期留置患者では細菌尿は必発である。さらに長期間留置した場合その多くでカテーテル表面にバイオフィームが形成される。このため交差感染の予防などのカテーテル管理も重要となってくる。具体的な予防策としては、1) カテーテル留置が必要な患者のみに可能な限り短期間に使用すること、2) 適切なカテーテル挿入法の実施、3) 適切なカテーテル

管理、4) カテーテルの改良、5) カテーテル挿入・管理の教育および環境整備、6) サーベイランスの現場へのフィードバック、などがあげられる。

4. 尿路カテーテル関連感染症の予防と治療

兵庫医科大学泌尿器科

山本 新吾

尿路感染症は院内感染の約40%を占める重要な感染症のひとつである。その原因の約80%は、手術、集中治療などにおける尿路管理を目的として尿路へ留置されるカテーテルに起因するものとされている。尿道カテーテルを留置すると無症候性細菌尿は1日に2~7%の割合で増加する。そのため、無症候性細菌尿を予防するためには、術後や検査終了後に可能な限り早く尿道カテーテルを抜去する必要がある。細菌は尿道カテーテルが挿入されると同時に尿路へ侵入を開始する。細菌の侵入経路はカテーテルの管腔内と管腔外が考えられる。細菌が管腔内に沿って尿路内へ侵入するには約32~48時間、管腔外に沿って侵入するには約72~168時間かかる、といわれている。このため、特に短期留置の場合には、カテーテルとドレナージュチューブの取り外しや尿バッグの開閉の際に閉鎖式システムの内部に細菌を侵入するのを避けることは極めて重要である。尿が体内に逆流しないように尿バッグは患者の膀胱より低い位置に置き、かつ床に直接置かないよう注意する。尿を検体として検査に提出する場合には、採尿は採尿ポートから清潔手技により行うべきである。尿を回収したり破棄したりする場合には必ず手袋を使用し、前後に手指衛生を行う。患者をケアする場合においても、医療従事者は、衣類等の汚染により他の患者に細菌を伝搬することを防ぐため、プラスチック手袋とプラスチックエプロンを着用し、患者一人のケアが終わるごとに、手袋とエプロンを交換する。カテーテルが血塊や浮遊物で閉塞する可能性があるときには、膀胱洗浄を行うこともあるが、その際は、滅菌されたシリンジ、滅菌生理食塩水を使用する。頻回の膀胱洗浄が必要な場合には、3ウェイの膀胱洗浄用カテーテルを使用するほうが望ましい。尿道カテーテル長期留置症例のほぼ100%が無症候性細菌尿をきたすが、この細菌尿は抗菌薬予防投与によっても防ぐことができない。そればかりか、むやみに抗菌薬を予防投与することは耐性菌による再感染の危険を高くするだけである。尿道カテーテル長期留置症例における細菌尿は、痛みや発熱を伴う症候性に対してのみ抗菌薬投与が必要である。抗菌薬で治療する場合には、抗菌薬の投与開始前に尿道カテーテルを交換したほうが、治癒も早く、感染症の再発率も低いことが報告されている。親水性銀コーティングカテーテルや抗菌薬コーティングカテーテルの有用性に関してはいまだ賛否両論あるが、集中治療室のような状況における短期間の使用にのみ有効性がある、と考えられている。細菌尿のスクリーニングに関しても、一般病棟における意義は低いと考えられているが、重症患者や易感染性患者を多くケアしている集中治療室においては、多剤耐性菌のアウトブレイクを予測し

未然に防ぐためにスクリーニングが有用である、とされている。

5. 病院感染サーベイランスを活用した人工呼吸器関連肺炎予防

NTT 東日本関東病院

木下 佳子

人工呼吸器関連肺炎 (Ventilator associated Pneumonia: VAP) 患者の死亡率は 30~80% といわれており、集中治療室 (以下 ICU) において VAP 予防対策は重要な課題である。そこで、当院 ICU では、1999 年から中心静脈カテーテル由来血流感染と尿路カテーテル由来尿路感染とともに VAP の病院感染サーベイランスを継続的に行っている。サーベイランスは、NHSN (National Healthcare Safety Network) の方法に準拠して行っている。開始当初は、サーベイランスのための集計用紙や個人シートなどを使用していたが、2000 年当院の電子診療録への移行に伴い、サーベイランス支援システムを構築し、電子診療録上でデータの入力、収集、検索、感染率の算出ができるようにした。また、感染者を特定するために ICU の看護師と病院内の感染対策看護長と定期的に判定会議を行っている。その結果、1,000 日間デバイス使用に対する感染率の半年毎の平均値は、最大値 13.4 (2008 年 4 月~2008 年 9 月) 最小値 2.4 (2008 年 10 月~2009 年 3 月) と NHSN のデータにほぼ近似した値で推移している。サーベイランスデータの還元として、私たちは感染率をモニタリングしながら、ケアの改善活動を行ってきた。まずは、VAP 予防のために人工呼吸器装着患者のケアを見直し、標準化した。次に、文献などで再検討し、標準化したケアに改善を加えた。ケア改善の内容は、加温加湿器から人工鼻への変更、ディスプレイ回路への変更、定期的な回路交換の中止、口腔ケアの改善、閉鎖式吸引装置の導入などである。その改善の結果を継続的なサーベイランスにより、評価し更なる改善へとつなげている。今回は、このような 10 年間の経験を踏まえ、サーベイランスの継続とケア改善活動への有効活用のための方略について紹介する。

6. 人工呼吸器関連肺炎：治療

大阪大学医学部附属病院感染制御部

朝野 和典

“感染症を病態としてとらえるのではなく、プロセスとしてとらえる”ことを提唱したい。

人工呼吸器関連肺炎 (以下 VAP) は、人工呼吸器関連気管-気管支炎 (以下 VAT) から発生するとい概念が提唱されている。気管内吸引痰のグラム染色を行うと、高率に口腔上皮が混入している。これは、人工呼吸器管理中の患者では、挿管チューブのカフの側面を通り、口腔内の分泌物が常時下気道へ向かって流れ込んでいることを示している。このとき、口腔内の常在細菌叢を含む細菌が気道に流入する。通常は、これらの細菌は数が少なかったり、病原性が低かったりするために、感染症を惹起することは少ない。しかし、菌数が多かったり、病原性細菌が有意であっ

たりすると、好中球の浸潤がおり、炎症を惹起する。これが VAT である。多くの場合、気道に流れ込んだ口腔内細菌叢は、好中球の活発な貪食を受け、肺炎にまでは発展しない。しかし、そのうち少数は VAP まで発症することが起こっているものと思われる。

そこで、VAP をプロセスとしてとらえれば、VAP の治療とは VAT の治療を含み、VAT の治療から始めるべきであることに気づく。実際にグラム染色でオリエンテーションしながら、肺炎の発症前に、喀痰が膿性になり、末梢血白血球が増加し、発熱のみられる患者で、レントゲン上肺炎のみられない状態で抗菌薬を投与する「先制攻撃的治療」を行うと、VAP の発症率、肺炎から発症する ARDS および、死亡率が有意に抑制されることを確認している。このように、VAP をプロセスとしてとらえ、VAP の前段階の VAT を治療することによって VAP の発生を抑制することができると思えば、この「先制攻撃的治療」も VAP の治療の一環といえる。

一方、VAP が発症した場合の治療戦略には、大きな障害が存在する。それは、原因微生物の診断が困難である点である。気管内採痰によって得られた検体の培養によっては、真の原因菌の同定は困難であるとされており、気管支肺胞洗浄法や protected specimen brush (PSB) の使用による侵襲的な検査方法を用いて採取された検体を、定量培養することで診断されるとされている。VAP は、重症の肺炎に分類され、初期治療には広域抗菌薬の併用療法で開始することが推奨されている。そのため、治療後速やかに必要な抗菌薬に変更する de-escalation 療法の実施が必要であるが、de-escalation の実施にはよりの確な原因細菌の細菌学的同定が必要である。侵襲的な検査を実施する機会が少なく、かつ侵襲的検査方法で得られた検体を定量培養を行うことが困難な、わが国の検査室の現状では、VAP の治療戦略はエンピリック治療の継続を行うしかない現状である。このような問題点を解決する検査方法の開発が求められる。

一方、VAP の治療は、初期には、緑膿菌を含めた抗菌薬の選択が不可欠であり、それに、アミノ配糖体系やニューキノロン系抗菌薬を追加して、治療を行う。初期から広域抗菌薬の高容量、併用療法を行うため、気管内採取痰の培養は、確定診断に至らなくとも重要な情報源となる。すなわち、グラム染色で、明らかなブドウ球菌が認められなければ、VCM 等の抗 MRSA 薬の選択は行わない。緑膿菌が認められなければ、抗緑膿菌活性のある 3 世代、4 世代、カルバペネム系薬などの広域抗菌薬は不要であることが示唆されるため、良質痰のグラム染色や培養所見を参考に、減少させてよい抗菌薬を決定してすることも、モディファイした de-escalation の実施のために重要である。これらを行うには、グラム染色によって、ブドウ球菌とレンサ球菌、緑膿菌と腸内細菌群の相違を確認する訓練が必要である。

パネルディスカッション 3

予防接種の現状と今後の課題

神戸市立医療センター中央市民病院小児科¹⁾、川崎医科大学小児科学講座²⁾

春田 恒和¹⁾ 尾内 一信²⁾

20世紀に抗菌薬が開発され、人類の感染症治療に著しい貢献をしたことは記憶に新しい。しかし、抗菌薬の使用に伴い耐性菌が現れ、新規抗菌薬の開発の歴史は常に耐性菌との戦いの歴史と言っても過言ではない。近年、免疫機構の研究が進みワクチンの開発が進んでいる。21世紀は予防の時代と言っても過言ではない。成人ばかりでなく乳幼児の細菌感染症、さまざまなウイルス感染症、さらには癌の予防や治療までワクチンが利用されようとしている。ワクチンで細菌感染症が予防できるようになると人類は感染症との戦い、さらに抗菌薬の開発と耐性菌との戦いにも力強い援軍を得ることになる。

本パネルセッションでは、日本でも最近認可され使用されているインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンと小児用肺炎球菌ワクチンの細菌感染症予防ワクチンばかりでなく、インフルエンザワクチン、ロタウイルスワクチン、B型肝炎ワクチン、パピローマワクチンといったウイルス感染予防ワクチンを取り上げた。B型肝炎ワクチン、パピローマワクチンについては、性感染症の予防という役割に加えて、癌予防ワクチンとしての意義がある。それぞれのワクチンに詳しいオピニオンリーダーの先生方に、それぞれのワクチンの特徴、有効性、安全性、期待される効果、課題などについて概説していただく予定である。

日本は、定期接種の種類など先進諸国と比べると見劣りする面が多い。また、かなり解消されてきたとはいえ、ワクチンラグも依然問題である。今後さらに優れたワクチンが世界で開発され使用できることが予想される。このような状況の中で優れたワクチンの恩恵を日本人も甘受できるように、早急な対策が必要である。ワクチンの効果や副反応に対する社会の正しい認知を高める啓発活動ばかりでなく、たとえばACIP導入などシステムの改良などにも取り組む必要がある。課題は山積みである。

総合討論では、それぞれのワクチンの効果や課題を互いに確認し、ワクチン共通の課題や予防接種がさらに普及する方策について会場の先生方と共に考えたい。

1. インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院小児科

西 順一郎

インフルエンザ菌b型(*Haemophilus influenzae* type b, Hib)は、乳幼児の細菌性髄膜炎、敗血症、急性喉頭蓋炎など重症感染症の原因となる。2008年12月、ようやく日本でもHibワクチンが発売され、任意接種として接種できるようになった。欧米では1980年台後半から導入され、すでに世界の100か国以上の国で用いられ、有効率は90%以上と劇的な効果を示している。Hibワクチンは、Hibに特有な莢膜多糖体(PRP, polyribosil ribitol phosphate)に破傷風トキソイドを結合しており、多糖体抗原

のみでは免疫誘導できない2歳以下の乳幼児にも抗PRP抗体が作られる。鼻咽腔での保菌率を減少させる効果もあり、保育所等での菌の伝播機会を減らすことで、間接的にも疾患を減少させる(herd immunity)。

生後2カ月までは母体から移行する抗PRP抗体が感染予防に有効である。生後3カ月過ぎから18カ月にかけて、感染防御レベル以下となり、その後はHibの不顕性感染や大腸菌などの交差反応により5歳ごろには上昇する。したがって、乳児期早期から5歳未満が接種対象となる。接種回数は、初回免疫が生後2~6カ月のあいだに3回、追加免疫がおおむね1年後に1回とされているが、追加接種は1歳になって早めの接種が望ましい。

乳幼児の細菌性髄膜炎は、小児科医でも早期診断は難しく、特にHib髄膜炎は、発熱第1病日では白血球数の上昇がみられず見逃されることが多い。経口抗菌薬は発症予防には無効であり、予防はワクチン以外にはない。細菌性髄膜炎の約60%はHibが原因であり、Hibワクチンの普及により細菌性髄膜炎の半数以上の減少が期待されている。わが国では細菌性髄膜炎は国により全数把握されていないため、罹患率・死亡率が正確にわかっていない。鹿児島県では全数調査を継続しているが、過去8年間で127名(2001~2008年)、合併症・後遺症をきたした患者は22名(17.3%)、死亡者は5名(3.9%)であった。原因菌が判明した中の63%がHibを原因としていた。前方視的調査を行った2007~2008年の5歳未満人口10万あたりのHib髄膜炎罹患率は12.0であり、厚労科研費補助金による1道9県全数サーベイランス(代表研究者神谷齊先生)では他県に比べ最も高かった。Hibワクチンの効果を示すためには、今後も正確な全数調査が重要である。

2008年4月から、鹿児島市や宮崎市などがHibワクチン費用の公的補助を全国に先駆けて開始した。

2009年にはさらに全国43市町村に広がっている。4回接種で約3万円が保護者の負担となるため、公的補助は接種率向上に大きな効果がある。さらに、各自治体で緊急の課題になっている小児救急医療にも貢献できる上に、後遺症患者の疾病負担額や医療費助成額などを考慮すると、各自治体の財政にとっても費用削減効果が期待できる。

Hibワクチンの安全性は海外ではすでに確立しているが、日本では初めての経験であり、安全性の監視が重要である。我々は鹿児島県の30医療機関の協力で、接種後2週間の観察後に保護者に有害事象の有無を確認する前方視的調査研究を行っている。2009年10月現在3,681接種回数で、後遺症が見られるなどの重篤な健康被害は認められない。現在残念ながらワクチン供給不足のため接種が滞っているが、接種希望者は多く今後の接種率向上に期待している。「ワクチンで防げる病気で命を失わない」ことは、子どもに本来備わった権利である。本ワクチンを定期接種に導入し、将来を担う子どもたちに公平に接種の機会を与えるのは大人の責任であると思う。

2. 小児用肺炎球菌ワクチン

千葉大学医学部附属病院小児科

石和田稔彦

肺炎球菌は、小児から成人まで様々な感染症を惹起する。全ての肺炎球菌は莢膜を持っており、その莢膜のタイプにより90以上の血清型に分類される。

肺炎球菌ワクチンは莢膜多糖体ワクチンと結合型ワクチンの2つに分けられる。莢膜多糖体ワクチンは、23の血清型の莢膜多糖体を含み、日本ではすでに市販されている。しかし、このワクチンは2歳未満の乳幼児では抗体反応は不十分であり、使用が認められていない。一方、新しく日本へ導入された7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)は、4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23Fの7つの血清型の莢膜多糖体を、ジフテリア毒素の変異蛋白(ジフテリアCRM197)に結合させた結合型ワクチンで、乳児にも十分な免疫が誘導できる「小児用肺炎球菌ワクチン」であり、生後2カ月から9歳まで接種可能である。

海外におけるPCV7導入の効果を見ると、ワクチン含有血清型肺炎球菌のよる全身感染症を激減させることが明らかになっている。また、肺炎や中耳炎に対する予防効果や、肺炎球菌の保菌を減らした、耐性肺炎球菌感染症を減らしたといった報告もなされている。さらに肺炎球菌の保菌を減らすことで、間接的な効果として高齢者など、ワクチンを受けていない人の肺炎球菌感染症をも減らす効果も認められている。

PCV7の日本への導入効果を推測するためには、本邦で分離された肺炎球菌の血清型分布を知ることが必要である。国内の肺炎球菌に関する疫学調査結果からみると、ワクチンに含まれる血清型の分離頻度は70~80%と高く、本邦においてもワクチンを導入し、普及した場合、海外と同様な効果が得られることが期待される。

PCV7は、任意接種として導入されたが、その恩恵を全てのこどもたちが受けられるようになるためには、早期の定期接種化が強く望まれる。

3. インフルエンザウイルス

国立病院機構三重病院小児科

中野 貴司

2009年、豚由来のA型H1N1ウイルスがヒト〜ヒト間で流行伝播する新しいインフルエンザウイルスとして出現したことにより、予防手段であるワクチンに関する議論は大いに高まった。パンデミック発生直後は、新型ウイルスで製造したワクチンに限られた量しか供給できないであろうことは、前もって当然予期されていた。その対処策として、診療機能の維持と罹患による重症化リスクが高い者を守ることを目的に接種者の優先順位が定められたが、流行の拡大に対する社会の不安も影響してワクチン接種を希望する者は多く、当初はワクチン不足による混乱が起きた。より多人数分のワクチンを早期に確保する目的で実施されたことではあるが、昨今はほとんど使用されていなかった10mLバイアル仕様の製剤が流通したことも、現場の戸惑いに拍車をかけた。国内生産で不足する分を輸入ワクチン

で補うことも政策決定されたが、これまで経験のない製造法やアジュバントを含有するワクチンの導入について、副反応への危惧を含めて盛んに議論が行なわれた。わが国ではそれまで一般的には実施されていなかった妊婦への接種や2種類のワクチンの同時接種に関して、諸規定が取り決められた。ある意味においては、過去には議論の舞台にも上がってこなかった事項が、日本中で広く話題となりさらには実践導入されたことも、新型インフルエンザの発生がもたらした影響であった。

現行の不活化HAワクチンについては、長年季節性インフルエンザワクチンとして使用されてきた歴史の中で、有効性や安全性に関してすでに多くの報告が成されている。わが国や海外の研究結果からは、発症予防あるいは入院や死亡回避など重症化予防について、一定の割合で有効なワクチンであることは明らかである。しかしその一方で、克服すべき課題もいくつか残されている。ウイルス変異への対応、気道粘膜免疫の誘導、プライミング効果などに関して、不活化HAワクチンに弱点が存在することは事実である。新型インフルエンザとそのワクチンを取り巻く喧騒の中で、私たちはそれをしっかりと認識した上で、より効果のあるワクチンを開発するための継続努力を今後も怠ってはならない。今回発生した新型インフルエンザでは、ウイルス性肺炎によると考えられる呼吸器合併症が目立つという病像の特徴があり、それを不活化HAワクチンでどの程度予防できるのかについても是非とも知りたいところである。

誰もが罹る可能性のあるインフルエンザという疾患に対しては、予防から治療にいたるまで総合的な対策が必要である。その中で、疾患特異的な予防手段であるワクチンは不可欠な要素のひとつである。しかしそもそもわが国において、感染症対策における予防接種の位置付けは決して国際水準に合ったものではない。パンデミック発生を機にインフルエンザワクチンで私たちが得た教訓を、わが国の予防接種体制全般の整備にも活かすことが大切と考える。

4. ロタウイルス

独立行政法人労働者健康福祉機構大阪労災病院小児科

川村 尚久

ロタウイルスは、ほとんどの小児が2~3歳までに感染し、小児の重症下痢症の原因として最も頻度が高い。全世界の5歳未満児において、1年間に下痢症のエピソードが1.1億回、入院が240万件、死亡が約60万人(全死亡の約5%に相当)発生していると推定されている。死亡のほとんどは開発途上国で起こっているものの、先進国における入院は年間22万件で、5歳までの入院率は年間50人に1人と推定されている。ロタウイルス感染症は途上国では高い乳幼児死亡、先進国では高い経済的な負担をもたらすことから、早くからワクチンの必要性が論じられ開発が進められてきた。

1998年RRV-TV(RotashieldTM)が米国で承認された。

これはサルロタウイルス RRV 株 (G3) と、RRV の VP7 遺伝子をヒトロタウイルスのそれ (G1, G2, G4) に組み換えた遺伝子再集合体 3 種類は合わせた 4 価ワクチンであったが、1999 年に腸重積への関与が示唆されたために使用、開発が中止されることとなり、ロタウイルスワクチン開発の歴史のなかで深い傷跡を残した。

2006 年に入りヨーロッパとアメリカで、1 価弱毒化ヒトロタワクチン (RotarixTM: GSK 社) と 5 価ヒトウシロタウイルス組み換えワクチン (RotaTeqTM: Merck 社) の 2 つのワクチンが承認された。RotarixTM (ワクチン株: RIX4414) は抗原型 G1P [8] (HRV でもっとも高頻度に見られる型) の HRV 株を、組織培養により継代し弱毒化したもので、経口 2 回投与である。RotaTeqTM はウシロタウイルス WC3 株をベースに、VP7 または VP4 遺伝子のみを組み換えた 5 種類のウイルス (それぞれ G1, G2, G3, G4, P [8] を有する) を合わせたもので、経口 3 回投与である。

いずれも世界中で被験者 6 万人を超える大規模な臨床試験を終え、乳幼児の重症ロタウイルス感染に対する明確な有効性があること、腸重積発生のリスクを高めないこと等の安全性が確認された。本邦においても両ワクチンの臨床治験が実施され、RotarixTM については第 III 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同試験を終え、昨年末に承認申請されている。本邦におけるロタウイルス感染症が高い経済的な負担をもたらすことおよび、本ワクチンの必要性について述べる。

5. 性感染症におけるワクチン

東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科

清田 浩

性感染症のうち尖圭コンジローマ、A 型および B 型肝炎がワクチンによって予防可能な疾患である。これらのうち尖圭コンジローマはヒトパピローマウイルス (HPV) の感染によりで発症する。HPV は 100 種類以上のサブタイプがあり、6/11 型をはじめとする低リスク群は尖圭コンジローマを、そして 16/18 型をはじめとする高リスク群は子宮頸癌の原因となることが知られている。HPV ワクチンは現在 HPV6/11/16/18 型に対する 4 価 (子宮頸癌と尖圭コンジローマの予防) と HPV16/18 型 (子宮頸癌の予防) に対する 2 価があり、両者ともに既に世界 100 カ国以上で認可されているが、わが国では後者はすでに平成 21 年 12 月に発売され、前者は現在申請中である。

両者ともに性交経験前の 11~13 歳の女性が対象となり、わが国では任意接種となる。これらのワクチン接種の問題点としては、保護者の理解が必要となること、任意接種のため保護者への経済的負担が生ずること、性感染症ではなく子宮頸癌予防という形での啓蒙活動がされているため男性における関心が低くなる可能性があることなどが挙げられる。したがって、公的助成による定期接種とすることが理想的である。現在の国および自治体の厳しい財政状況下での公的補助は難しいが、15 都道府県、29 市区町村で全

額か一部助成が今春から開始される予定であり、今後さらに他の市区町村でも助成が拡大されることが望まれる。

パネルディスカッション 4

耐性菌をめぐる諸課題—医療のみの問題か—

酪農学園大学獣医学部食品衛生学¹⁾、東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾

田村 豊¹⁾ 石井 良和²⁾

抗菌薬耐性菌の医療機関や市中における蔓延が、医療のみならず、社会的にも大きな問題であることは述べるまでもない。抗菌薬耐性菌の出現の遺伝的メカニズムは、プラスミドなどの伝達性遺伝因子の獲得や染色体性遺伝子の変異によるが、これらの遺伝学的イベントは稀な頻度 (10^{-4} ~ 10^{-8}) でしか起こりえない。この稀にしか起こりえないイベントにありながら大きな問題であるのは、抗菌薬使用によって耐性菌が選択され、病院等の環境に拡がることにある。これは、抗菌薬の使用量を減少させれば、まれにしか出現しない耐性菌は圧倒的多数の感受性菌の集団のなかで淘汰されることを期待させる。しかし、抗菌薬という選択圧が働かない野生動物からも耐性菌が分離されるという事実が報告されたことから、耐性菌の蔓延は抗菌薬の選択により蔓延する」という単純な図式ではないことが想像される。したがって、医療領域での感染制御だけでは耐性菌出現の拡がりを抑制することは不十分であるということが考えられる。

本パネル討論では、抗菌薬による選択圧が常に働いている医療および家畜現場での耐性菌の実態について、石井良和 (東邦大学医学部) と浅井鉄夫先生 (農林水産省動物医薬品検査所) から、ペットにおける状況を田村豊先生 (酪農学園大学獣医学部) に、さらには抗菌薬選択圧の乏しい野生動物環境や養殖場を含めた海洋環境での耐性菌の現状について、福士秀人先生 (岐阜大学応用生物科学部) と野中理沙先生 (獨協医科大学) にお話しいただくことによって、「耐性菌の出現と蔓延」に関する科学的な理解を医療現場だけではなく、多種環境での状況を認識し、それらを基盤にした防止策についてディスカッションすることを企図している。

感染症領域に属する私たちにとって、医療現場以外で活躍の先生方を交えた討論の場は多くはないと思われる。是非とも、医療現場でご活躍の先生方に参集していただき、活発な討論の場となること、さらに、これを契機として、新しい感染制御の方策が見出されることを期待し、本討論を企画した。

1. 医療領域における抗菌薬耐性菌

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

石井 良和

これまで院内感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (HA-MRSA) や多剤耐性を示す緑膿菌などのブドウ糖非発酵菌、腸内細菌科に属する菌種など、耐性菌による感染症の多くは入院中の患者を中心に発生する。そのため、抗菌薬の使用制限や感染症の標準予防策の徹底が、耐性菌に

よる院内感染の発生あるいは拡散防止のために有効である。しかし、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) や 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 (BLNAR) は、外来患者からも分離されることは知られている。これらは、市中において β -ラクタム系薬の作用点である細胞壁合成酵素 (penicillin-binding protein: PBP) が変化して耐性を獲得した菌株である。BLNAR は PBP に突然変異が蓄積することにより出現した耐性菌である。一方、PRSP はペニシリン感性肺炎球菌がペニシリンに自然耐性を示す連鎖球菌の PBP をコードする遺伝子を取り込み、自身の PBP との間で組み換えを起こし、ペニシリンとの親和性が低い PBP を作り出した菌株である。これらの耐性菌も抗菌薬の選択圧の下で出現してきた耐性菌である。さらに、2000 年以降になるとヨーロッパを中心に基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (extended-spectrum β -lactamase: ESBL) 産生大腸菌による市中感染が拡散し、大きな社会問題となっている。その中でも CTX-M-15 を産生し、ST131-O25:H4 という疫学マーカーを有する大腸菌が原因の尿路感染症や血流感染、肺炎などが市中に広がっている。本耐性菌が急速に拡散した背景は良く分からないが、英国やスペイン、フランスなどでは、食品や家畜を介した可能性などが考えられている。また、特定の疫学マーカーや特定のレプリコン型のプラスミドを有する菌株が多く認められることから、これらの菌株が保有する共通の病原因子の存在などが考えられている。

また、米国では 200 年以降、KPC-型と命名された、カルバペネム系薬加水分解酵素を産生する肺炎桿菌による市中肺炎が多発している。この肺炎桿菌に対しては、ポリミキシン B やコリスチンを除き、有効な抗菌薬がほとんどないのが現状である。本発表では、本邦と諸外国で検出される今後注視すべき抗菌薬耐性菌について議論する。

2. 家畜における薬剤耐性菌の分布

農林水産省動物医薬品検査所

浅井 鉄夫

獣医師は、家畜の健康を維持し、安全な畜産物を安定して供給する重要な道具の一つとして抗菌性物質製剤を使用してきた。しかし、その使用は、薬剤耐性菌の選択圧となって、薬剤耐性菌の分布に影響を与えている。さらに、家畜に分布する薬剤耐性菌は、畜産物を介して人に食品媒介性感染症を引き起こす危険性を孕んでいる。そのため、畜産分野での薬剤耐性菌のコントロールは、獣医師に与えられた重要な使命となっている。1. 家畜における薬剤耐性菌の発現状況調査 1969 年に「畜産および獣医療における抗生物質使用に関する共同委員会」の報告書(スワン・レポート)が英国議会に提出されて以来、世界各国で家畜に使用した抗菌性物質によって出現する薬剤耐性菌の発現状況調査や抗菌性物質の使用規制措置が講じられてきた。その後、1990 年代に入り、WHO (世界保健機関)、FAO (国連食料農業機関)、OIE (国際獣疫事務局) などの国際機関によって、薬剤耐性菌の問題が取り上げられる中、国内では

1999 年に家畜における薬剤耐性の継続的なモニタリング体制 (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System: JVARM) が構築された。以後、JVARM は、第一期 (2000~2003 年度)、第二期 (2004~2007 年度) が終了し、現在第三期 (2008~2009 年度) に至っている。調査対象薬剤は、各国のモニタリング状況、薬剤の流通量と抗菌作用機序に基づいて、 β -ラクタム系、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系、キノロン系薬剤などが選定されている。この調査で得られた成績は、食品安全委員会での薬剤耐性菌の食品健康影響 (リスク) 評価の審議やそのリスク評価結果に基づくリスク管理に利用されている。2. 家畜へ抗菌剤の使用と耐性菌の出現・分布 国内の抗菌剤の動物別の使用量は、豚で際立って多く、水産 (養殖)、ブロイラー (肉用鶏) の順となっている。カンピロバクター、サルモネラ、大腸菌及び腸球菌における耐性菌の発現状況も、豚やブロイラーから分離される菌株で耐性率が高く、牛や採卵鶏由来株で低い傾向がある。これは、牛では個体治療されるのに対し、豚や鶏では群 (集団) 治療されることや産卵中の鶏には投薬されないなど、薬剤の使用状況が関係すると考えられている。家畜で最も多く使用されているテトラサイクリンに対する耐性は、カンピロバクター、サルモネラ、大腸菌及び腸球菌において高率に分布している。その他、家畜から分離される病原細菌においてもテトラサイクリン耐性は比較的高率である。一方、家畜における薬剤耐性菌の分布は、抗菌剤の使用との関係が認められない場合がある。例えば、ブロイラー鶏から分離された大腸菌やサルモネラの中に、第 3 世代セファロスポリンに対する耐性菌が存在する。セファロスポリン系抗菌性物質は、鶏用の薬剤がなく、飼料添加物としても許可されていない。また、フルオロキノロン耐性カンピロバクターは、フルオロキノロン剤が使用されていない農場で飼育された家畜から分離されている。3. 薬剤耐性菌のコントロールに向けてこれまで、動物用抗菌性物質製剤は、法的規制の下で適正使用が図られてきた。薬剤耐性菌の問題がクローズアップされる中、その出現防止を考慮した「獣医療における抗菌剤の責任ある慎重使用」が国際的な認識となっている。JVARM において、国内の家畜における耐性菌の発現実態を明らかにし、抗菌性物質の使用と耐性菌の分布との関係の解析に努め、これらの情報を提供してきた。今後、使用されていない抗菌性物質に対する耐性菌が家畜に分布する原因を明らかにするため、薬剤の使用による影響とともに耐性菌の伝播ルートや感染環を含めた調査が必要と考えている。

3. 伴侶動物における薬剤耐性菌の分離状況

酪農学園大学獣医学部食品衛生学

田村 豊

近年、犬や猫等の伴侶動物はヒトと共通の場で生活する機会が多く、ヒトとの接触頻度は極めて高い状況にある。また、獣医学技術の進展や動物福祉への関心の高まりを背景として、伴侶動物に対してヒトと遜色のない獣医療が求

められるようになった。その結果、伴侶動物に対しては人体用医薬品の使用が一般化しており、人体用抗菌薬が伴侶動物に繁用されている。したがって、家庭内で飼育される伴侶動物に人体用抗菌薬が使用されて出現する薬剤耐性菌が容易にヒトや食品に伝播し、ヒトの健康に影響を与える可能性が指摘されてきた。そこで我々は、これまでほとんど調査されていない伴侶動物における薬剤耐性菌の保菌状況を、腸管に普遍的に生息し薬剤耐性の指標細菌といわれる大腸菌と腸球菌を中心に調査してきた。また、ヒトの医療で重要視されるフルオロキノロン (FQ) 耐性菌に注目し、犬由来 FQ 耐性大腸菌とヒトの臨床材料由来 FQ 耐性大腸菌の各種性状を比較することにより、犬からヒトへの伝播の可能性を検討した。

酪農学園大学付属動物病院と江別市内の 8 カ所の動物病院に来院した犬の糞便から大腸菌と腸球菌を分離した。大腸菌では 46% の株に耐性が認められ、ほとんどが多剤耐性株であった。この内、ヒトの医療で重要視される第三世代セファロスポリンと FQ に対する耐性株が高頻度に分離された。一方、腸球菌では、ほとんどの株が供試薬剤に耐性を示し、多剤耐性株も多い傾向にあった。特に *Enterococcus faecium* では高頻度に FQ 耐性株が認められた。なお、バンコマイシン耐性腸球菌は認められなかった。

同じく猫の糞便から分離された大腸菌では、28% の株に耐性が認められ、ほとんどが多剤耐性株であった。この内、第三世代セファロスポリンに対する耐性株が 8% に、FQ に対する耐性株が 7% に認められた。一方、腸球菌ではほとんどの株が供試薬剤に耐性を示し、多剤耐性株も多い傾向にあった。

次いで、犬由来 FQ 耐性大腸菌とヒト由来 FQ 耐性大腸菌の性状を比較した。耐性株のキノロン耐性決定領域の塩基配列を比較したところ、供試株全てで GyrA と ParC の同一カ所に点変異を認める以外、株ごとに点変異箇所が異なっていた。O 群血清型別では、犬由来株は O1 型が、ヒト由来株で O25 型が主なものであった。また、パルスフィールドゲル電気泳動による遺伝子型別では、同じ血清型を示した犬由来株とヒト由来株で 95% 以上の相対率を示す株は認められなかった。

以上の成績から、伴侶動物由来大腸菌と腸球菌の耐性率が極めて高く、ヒト医療で重要視される抗菌薬に対する耐性菌も多く認められた。しかし、今回供試した犬由来耐性菌とヒト由来耐性菌の各種性状は異なり、犬とヒト間での直接的な伝播の証拠を得ることはできなかった。

4. 野生動物が保有する耐性菌

岐阜大学応用生物科学部獣医微生物学研究室

福士 秀人

野生動物が保有する薬剤耐性菌については古くから研究がなされてきた。しかし、その実態については未だに不明な点が多い。我々は中部山岳地帯の希少種であるライチョウの生態調査から始まり、北海道、沖縄、青森県下北などの野生動物における薬剤耐性菌の保有状況を調べている。

この調査においては対象細菌を大腸菌にしぼった。また、初めから抗生物質含有選択培地を用いるのではなく、大腸菌の保有をまず検索し、分離された大腸菌株について薬剤耐性を調べるという方針で望んでいる。これは当初の研究において、野生動物検体すべてから必ずしも大腸菌が分離される訳ではなく、分離頻度そのものも人間活動の影響を受けている可能性が示されたためである。また、薬剤耐性菌ではなくても、野生動物から分離された大腸菌の遺伝学的性状を知ることにより、宿主そのものの生態学的な性状解析に結びつく例もみられている。さらに、大腸菌の遺伝学的性状と耐性スペクトルや耐性プラスミドの性状解析から、野外における耐性遺伝子の動態を知る事も可能となる。野生動物そのものに由来する耐性菌の問題に加え、救護された野生動物から分離される耐性菌についても問題がある。本発表では我々の最近の調査成績として野生動物の耐性菌保有状況および救護施設における薬剤耐性菌の検出について紹介したい。

1. 岐阜県、青森県および鹿児島県に生息する野生動物由来薬剤耐性菌の保有状況

青森県下北半島と岐阜県の山間部と集落周辺、および鹿児島県屋久島の世界自然遺産登録地で野生動物の糞便を採取した。下北半島と岐阜県は野生動物による農林業被害が問題になっており、人と野生動物間の細菌伝播の可能性がある地域として、屋久島の自然遺産登録地は人と野生動物間の細菌伝播の可能性が低い地域として、調査地に選んだ。下北半島はサル、カモシカの分布の北限、屋久島は島嶼のため本土とは異なる生態系を形成しており、これらの地域は生態学的にも特に重要な地域である。動物種毎の大腸菌分離率はサル (49.1%)、シカ・カモシカ (83.3%)、ウサギ (30%)、タヌキ (25%) であった。これらについて薬剤耐性大腸菌をディスク法により検索したところ、下北に由来する大腸菌のみに耐性がみられ、37 検体中 4 検体が耐性菌であった。他の地域由来大腸菌では耐性菌は検出されなかった。耐性は OTC 耐性 3 検体、多剤耐性 (ABPC, NA, NFLX, OFLX) 1 検体であった。

2. 傷病治療を目的とした保護鳥からの基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌の検出

傷病を理由に保護・治療された野鳥および飼育ネコの新鮮糞便から分離され、ABPC および CEZ に対する MIC が $512\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示した飼育ネコ 7 個体由来大腸菌 8 株とハクチョウ、ツルクイナ、アカショウビン、オオシロハラミズナギドリ、アマサギおよびコミミズク由来大腸菌各 1 株についてディスク法により AZT, CTX および CAZ に対する感受性を検討した。すべての大腸菌が CTX および AZT に中間または耐性、CAZ に感受性から耐性を示し、CTX および CAZ 耐性がクラバン酸で阻害された。また、すべての株から CTX-M 型遺伝子が検出され、コミミズク由来株からは CTX-M2、他の株から CTX-M1 グループの遺伝子が検出された。RAPD 法による解析で、同一施設の異なる動物から分離された複数の菌株が同一のバ

ターンを示した。このように、傷病治療を目的とした保護鳥から基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (extended-spectrum beta-lactamase : ESBL) 産生菌が検出された。保護鳥にセフェム系薬剤の投薬歴はなく、ネコには第三世代セフェムの投薬歴があった。また、同一施設内の異なる個体由来する分離株で RAPD パターンが一致し、ESBL 産生菌が院内感染している可能性が推察された。

(共同研究者：小川恵子，山口剛土，中谷裕美子，五藤友香里，細川美里，橋本直幸，大屋賢司)

5. 海洋における薬剤耐性遺伝子の分布とその伝達メカニズム—養殖場からペンギンまで—

獨協医科大学医学部微生物学講座

野中 里佐

耐性菌は水産分野においても重要な問題である—海産魚介類は私達日本人の食卓には欠かせない存在であり、その安定した供給に重要な役割を果たしている水産養殖業は、我が国の食文化を支える重要な産業と位置づけられる。現在、養殖魚介類に対しては約 30 種の抗菌薬の使用が認可されているが、耐性菌の出現は産業的被害と密接に関係するため深刻な問題となっている。養殖場では抗菌薬はエサにまぜて直接イケスへ投与される。したがって散逸した薬剤が周辺の海水や底泥中の細菌に与える影響が懸念されるが、薬剤の投与が環境中の細菌に与える影響や耐性遺伝子の分布・動態に関する研究は極めて少ない。【薬剤投与にともなう耐性菌率の変化、*tet* (M) の分布およびその伝達メカニズム】そこで我々のグループでは、まず、薬剤投与に伴う耐性菌率の変化を調査した。また、臨床現場をはじめ畜産環境および食品など多様な陸上の細菌が保有することが知られているテトラサイクリン耐性遺伝子 *tet* (M) をターゲットにその分布を明らかにした。その結果、養殖場底泥ではオキシテトラサイクリン投与に伴い、顕著な耐性菌率の上昇がみられ、投与終了後 3 カ月目には元のレベルにまで低下したものの、*tet* (M) を保有する菌は年間を通じて養殖環境中に存在していることが明らかになった。またこれらの *tet* (M) 保有菌の種は非常に多様であり、広い細菌種に *tet* (M) が分布していることが明らかになった [Nonaka *et al.*, *Microb. Environ.*, 2007]。さらに、これらの菌の一部は伝達性の巨大プラスミド (約 200 kb) を有し、接合体の全塩基配列解析から本プラスミド上は 5 剤に対する 8 つの耐性遺伝子をコードする多剤耐性プラスミドであることが明らかになった。加えて、必要とされている *tra* 遺伝子群全てがコードされていたことから、本プラスミドの伝達はグラム陰性菌のタンパク・DNA 分泌システムのひとつである、type IV secretion system を介して行われていることが強く示唆された。次に人間活動の影響が極めて小さいと考えられる環境についても *tet* (M) の分布を調査した。その結果、東京湾、相模湾および外洋 (水深 2,000m) の底泥 [Rahman *et al.*, *Environ. Sci. Technol.*, 2008] や南極ペンギンの腸内容物 [Rahman *et al.*, *Antimicrob. Chemother.*, 2008] からも耐性菌および *tet*

(M) 保有菌が分離され、テトラサイクリン耐性菌および *tet* (M) はヒトによる抗菌薬の使用とは無関係に、自然界の広い細菌種に普遍的に存在していることが示唆された。以上の結果から、養殖環境における抗菌薬の使用はもともと自然界に存在する耐性菌を選択し、少なくとも一時的には環境中の耐性菌や耐性遺伝子を増加させていると考えられた。また養殖環境中には伝達性の多剤耐性プラスミドを保有する細菌が存在し、異種細菌間での遺伝子伝播により魚介類病原細菌を含む環境中の多様な細菌種が耐性を獲得していることが強く示唆された。抗菌薬投与がこのような細菌間の遺伝子伝達にどのような影響を与えているかを明らかにしていくことは今後の課題である。【耐性遺伝子の分化時期の推定】上述のように *tet* (M) が普遍的に自然界に分布するという事実ヒントを得て、我々は *tet* (M) を含むリボソーム保護タンパク (RPP) の分子系統学解析を行い、その分化時期を推定した。その結果、RPP の分化時期は生物界三大ドメイン (真正細菌、古細菌、真核生物) の分化時期前後—つまり起源が非常に古いことが予測された [Kobayashi *et al.*, *J. Mol. Evol.*, 2007]。このことはテトラサイクリンの産生菌の出現の遙か以前から耐性遺伝子が存在していたことを示唆しており、近年多くの研究者も指摘するように耐性遺伝子に未知の機能があるという仮説を支持するものである。

パネルディスカッション 5

敗血症病態における種々細胞の役割

帝京大学医学部微生物学講座・内科感染症診療¹⁾、
京都大学医学部附属病院血液・腫瘍内科²⁾

斧 康雄¹⁾ 山下 浩平²⁾

敗血症 (セプシス) は感染に対する過剰な生体防御反応 (全身性炎症反応症候群) であり、凝固異常や臓器障害をきたして重症化し、血圧低下を伴って敗血症性ショックに陥った場合の死亡率は 40~70% に達すると報告されている。近年、セプシス救命キャンペーンガイドラインが提唱され、抗菌化学療法や循環管理など多角的な視点から治療指針が示されているが、臨床現場においては未だ治療に難渋することが多く、さらなる治療指針のエビデンスの確立や新規治療の開発が切望されている。

敗血症に伴う種々の病態は、過剰な炎症反応により惹起される。この過程では、細菌・真菌から放出されるリポ多糖類などの菌体成分に反応して単球・マクロファージなどから産生される炎症性サイトカインが重要な役割を果たしている。そして、これらのサイトカインが好中球や血管内皮細胞など種々の細胞に作用してさらなる炎症反応を促進することにより、制御困難な全身性炎症反応症候群をもたらす。敗血症の治療において、この一連の病態形成の反応を制御することが極めて重要であると考えられる。

免疫学をはじめとした近年の基礎研究の発展により、菌体成分による Toll 様受容体や細胞内 NOD 様受容体を介した炎症細胞の活性化機構やサイトカインなどによる細胞機能の発現・制御機構の詳細が明らかとなっている。そして、

これらの成果を敗血症に応用することにより、敗血症病態をより深く理解することが可能となりつつある。

本パネルディスカッションでは、敗血症病態に重要な役割を果たす単球・樹状細胞、好中球、血管内皮細胞のそれぞれの細胞の視点から、敗血症病態における各々の細胞の役割についての研究成果を最新の知見を含めてご発表いただく予定である。また、サイトカインを中心とした液性因子を標的とした敗血症治療の現状についてご講演いただき、現在の治療効果や問題点・限界などを整理したい。そして、現在進められている基礎研究の成果を、今後の敗血症治療における新たなエビデンスの確立や新規治療法の開発に向けてフィードバックする上で、その現状や問題点についてディスカッションを展開したいと考える。このパネルディスカッションが、本感染症学会の主題である「新しいヒト・微生物・薬剤関係」を考える上で一助となる情報を提供することができれば幸甚である。

1. 敗血症における液性因子とそれをターゲットとした治療効果の検討

岩手医科大学医学部救急医学講座

遠藤 重厚, 鈴木 泰
小鹿 雅博, 高橋 学

進化の過程において、人類は多くの病原性微生物に対処しなければならなかった。つまり、我々が生き延びるためには有効な宿主防御メカニズムの発達が必要であった。微生物の侵入に対する反応におけるこれら防御メカニズムには、炎症性液性因子としても知られている内因性蛋白および細胞の放出と活性化が介在している。これらの液性因子は、微生物の体内への侵入を防御し、その効力を消滅させる。死滅および損傷した細胞は除去され、組織修復が開始する。遺伝的または後天的な炎症性液性因子の欠乏は感染リスクを増加することから、宿主防御メカニズムの重要性が強調されている。しかし現代社会において、人類は宿主防御メカニズムの不適切な、または過剰な活性化から生じるさらに多くの疾患に対処しなければならない。典型的な例が敗血症であり、これは内因性炎症性液性因子の過剰な全身性放出と活性化により誘発されると一般に考えられている。炎症性液性因子には局所および循環系へのエンドトキシンやサイトカインの放出、好中球、単球、マクロファージ、内皮細胞、血小板および他の細胞の活性化、補体、凝固、線維素、接触系などの血漿蛋白カスケード系の活性化、組織損傷プロテアーゼの放出、エイコサノイドおよび血小板活性化因子などの脂質メディエータの形成、酸素および窒素ラジカルの生成が挙げられる。さらに宿主防御反応中に、抗炎症性サイトカイン、可溶性サイトカインレセプター、プロテアーゼインヒビター、ストレスホルモンを含む急性相蛋白など、炎症反応を鈍化させる多くの物質が放出される。これまでこれらの液性因子を標的にした敗血症に対する多くの薬剤の開発が行われてきたがそのほとんどが失敗に終わっている。今回はこれらの問題点について述べるとともに今後の新しい展開の可能性について述べた

い。

2. 敗血症の病態形成における単球、ならびに樹状細胞の役割

防衛医科大学校外科¹⁾, 防衛医学研究センター外傷研究部門²⁾

辻本 広紀¹⁾ 小野 聡²⁾ 平木 修一¹⁾
坂本 直子¹⁾ 矢口 義久¹⁾ 山本 順司¹⁾
長谷 和生¹⁾

【緒言】敗血症などの重症感染症は依然死亡率が高く、これらの救命率向上には、病態形成の詳細なメカニズムを解明し、それに沿った方策の確立が急務である。そこで、今回我々は、腹部重症感染症の病態形成における自然免疫系細胞、特に単球と樹状細胞の役割について臨床的、実験的に検討した。また臨床場において、敗血症に施行されているPMX-DHP療法の効果発現のメカニズムについて、免疫担当細胞のmodulationの観点から検討した。【対象と方法】1. 腹部感染症患者15例(Sep群), 腹部待機手術術後患者34例(Surg群), 健康人13例(C群)を対象とし、単球上のTLR-2, TLR-4, CD14, CD16, HLA-DR発現をflow cytometryにより測定し、単球上のTLRsの発現、ならびにCD16+単球の割合を検討した。さらに各群の単核球を 1×10^6 /mLに調整の後、LPSを添加し、24時間培養後の培養上清中のTNF α 濃度をELISA法で測定した。2. Sep群におけるPMX-DHP施行中の臨床症状の推移や、単球分画ならびTLRsの発現の推移を検討した。3. C57/BL6マウスを盲腸結紮穿孔法(CLP)により腹膜炎を作成し、発症24時間後の腸間膜、膝窩、鼠径リンパ節を採取し、樹状細胞数、apoptosis割合を単開腹マウスと比較した。4. マウス骨髓球由来の樹状細胞を培養し、各々TLR ligandを添加培養し、microarray法により遺伝子発現を比較した。【結果】1. Sep群, Surg群のいずれにおいても、C群と比較してTLR-2, TLR-4の発現が有意に増加していた(Sep: 204, 102, Surg: 307, 102, C: 112, 624)。Sep群では、CD16+単球の割合がSurg群, C群と比較して有意に増加していた(Sep: 35%, Surg: 13%, C: 14%)。特にSeptic shockを伴っていた症例ではCD16+単球の増加が顕著であった(shockあり: 41%, shockなし: 22%)。Surg群ではCD16-単球上のHLA-DR抗原の発現が低下していたのに対し、Sep群ではCD16+単球, CD16-単球のいずれの分画においてもHLA-DR抗原の発現低下が認められた($p < 0.05$)。またTNF α 産生能は、Surg群でSep群とC群に比べて有意に高値を示した(Sep: 1.8, Surg: 4.2, C: 2.1ng/mL)。C群では、CD16+単球割合とTNF α 産生との間に正の相関を認めたのに対し、Sep群ではそれらの相関を認めなかった。2. PMX-DHPの施行により、平均血圧の上昇、尿量の上昇、カテコラミン使用量の減少など、臨床症状の改善を認めた。またPMX-DHPの施行後には、単球上のHLA-DR抗原発現が有意に上昇し、TLR-4発現が有意に減少した。またPMX-DHP施行中には、CD16+単球割合が施行前の70%程度まで減少し

た。3. 腹膜炎マウスでは単開腹マウスと比較していずれのリンパ節においても樹状細胞数の減少を認めた。また腹膜炎マウスでは、24時間後に腸間膜、鼠径リンパ節における樹状細胞のapoptosisの割合が有意に増加していた。

4. Microarrayによる各TLR ligandに特異的なgeneは45101中、2022geneが選択された($p=0.001$)。TLR ligand刺激によるgene発現パターンを解析すると、TLR2とTLR9、およびTLR4、TLR5に各々強い類似性が認められた(neighbor joining method)。【結語】腹部感染症患者の末梢血単球の特徴として、TLRsが強発現し、CD16陽性単球の著明な増加が認められ、サイトカイン産生が減弱していた。また、これらの本来の機能を有さない単球の除去が、PMX-DHPの効果発現に関与している可能性が示された。また、敗血症時には全身リンパ節での樹状細胞の数的減少が動物実験で示された。各TLRsの刺激によって樹状細胞の遺伝子発現に相違がみられたことから、敗血症に対する治療戦略には、細菌が有する病原関連分子パターンを考慮に入れた治療法を確立する必要があると考えられた。

3. 敗血症病態における好中球の病態生理—好中球内免疫関連遺伝子の発現変化を中心に—

帝京大学医学部微生物学講座

祖母井庸之、斧 康雄

敗血症の病態は、サイトカインの過剰産生(サイトカインストーム)に起因することも多く、炎症性サイトカインによって過度の刺激を受けた好中球もまた重篤な炎症反応や臓器不全などの病態形成に深く関わっている。しかしながら敗血症患者の好中球を中心とした研究は、遊走能や貪食殺菌能などの機能解析、及び膜表面抗原の発現解析がほとんどで、炎症性サイトカイン産生のシグナル伝達に係わ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細菌感染に伴う発現変化についての報告はあまりない。こうした背景から我々は、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との関連について、敗血症、敗血症性ショック、及び肺炎の患者抹消血より分離した好中球内のパターン認識受容体遺伝子(TLR-2, TLR-4, CD14)、炎症性サイトカイン遺伝子(TNF α , IL-6)、ケモカイン受容体遺伝子(IL-8RA/B, CD11b/CD18)、及びGタンパク質共役受容体キナーゼ遺伝子(GRK-2)に関してreal-time PCRによる発現解析を行っている。これまで解析した遺伝子群では、年齢や性別、体温、起炎菌による顕著な違いは認められなかったが、一般に軽症の肺炎では遺伝子発現が健常人より亢進し、エンドトキシン血症やステロイド大量投与群で遺伝子発現が抑制される傾向が認められている。

一方我が国では、白血球数とその分画、及びCRP(C反応性タンパク質)の定量値が感染症の炎症マーカーとして用いられているが、近年呼吸器感染症患者の血清中にTREM(Triggering receptor expressed on myeloid cells)-1の発現が上昇してくることが報告されている。TREM-1

は細胞外増殖菌に対する感染防御の中心的役割を担っている好中球の細胞膜上受容体であると同時に、TLRと協調的に作用することにより炎症反応を増強する特徴を有することから、敗血症、及び肺炎患者における好中球内のTREM-1遺伝子発現について同様に定量解析を行った。敗血症では、TREM-1の遺伝子発現量は平均で健常人の0.3倍まで減少していた。敗血症患者のうち回復期におけるTREM-1遺伝子の発現量を検討したところ、平均値で健常人のおよそ0.8倍まで改善していた。肺炎患者のうち重症例ではTREM-1の遺伝子発現量が平均で健常人の0.1倍まで減少しており、肺炎中等症例においてはTREM-1の遺伝子発現量は健常人の0.5倍に抑制されていた。肺炎軽症例では、TREM-1の遺伝子発現量の変動は健常人の0.7~2.1倍で平均1.1倍であった。今回の解析で感染症患者の好中球内におけるTREM-1の遺伝子発現量自体は、健常人と比較した場合病態が重症なほど抑制されていること、並びにTREM-1の遺伝子発現量は病態の改善に応じて回復してくる症例があることが明らかとなった。これらの結果からTREM-1の遺伝子発現量は、敗血症や呼吸器感染症の病態を反映している可能性が示唆された。

更に合成TREM-1の健常人由来好中球に対する遺伝子発現変化を*in vitro*で解析した結果、TLR-4, IL-6, CD11b/CD18などは濃度依存的に上昇していたことから、感染症病態に関連した遺伝子発現カスケードに関与している可能性が考えられた。

こうした感染症発症時の患者病態に深く係わる好中球の生物学的機能や遺伝子発現変動に関連した新知見の集積は、今後好中球を標的とした炎症反応の制御にも役立つと期待される。

4. 敗血症病態における血管内皮細胞障害

名古屋大学大学院医学系研究科救急・集中治療医学分野

松田 直之

【はじめに】セプシス(sepsis, 敗血症)は、感染症を基盤とした全身性炎症反応症候群(SIRS: systemic inflammatory response syndrome)である。このような敗血症病態では、炎症性サイトカインが過剰に産生され、それらの受容体シグナルを介して、多臓器不全、ショック、播種性血管内凝固症候群(DIC: disseminated intravascular coagulation)が誘導されやすい。本邦においても、肺炎による敗血症が死因の第2位となると予測されており、現在も集中治療領域の死因の第1位は重症敗血症や敗血症性ショックである。このパネルディスカッションでは、敗血症に合併する血管内皮細胞障害を、敗血症性ショック進展のメカニズムとともに論じる。【講演内容】敗血症性ショックの初期は血管拡張物質の産生による体血管抵抗の減弱したwarm shockを特徴とするが^{1,2)}、既にwarm shockの時期から心臓の陽性変力作用は低下していることが知られている³⁾。また、敗血症に伴う頻脈は心房筋独自の炎症にも起因することが確認できるが⁴⁾、刺激伝導系の

陽性変時作用も敗血症進行の初期より減じられており、さらに敗血症進行により心房筋内における微小血管内皮細胞障害が進行することが基礎研究で確認できる。このような敗血症性ショック初期の主病態は、好中球、マクロファージ、樹状細胞などの免疫担当細胞のみならず、血管内皮細胞を含めた主要臓器の inflammatory alert cell (警笛細胞)⁵⁾ の炎症性シグナルの活性化を本体とする。これらの血管内皮細胞を含む主要臓器の警笛細胞は、Toll-like 受容体、tumor necrosis factor 受容体、interleukin 受容体、さらにそれらの細胞内情報伝達蛋白を機能分子として持ち、nuclear factor- κ B (NF- κ B) や activator protein-1 (AP-1) などの転写因子を活性化させ、ケモカイン、接着分子、誘導型 NO 合成酵素 (iNOS)、誘導型シクロオキシゲナーゼ (COX2)、組織因子などを過剰産生することができる⁶⁻⁸⁾。また、警笛細胞は上記炎症性分子などの放出の後に、オートファジーやアポトーシスを起こす傾向があり、このような状況において Fas-associated death domain (FADD) を含む Death 受容体シグナルが活性化されている⁹⁻¹¹⁾。血管内皮細胞にオートファジーやアポトーシスが進行することにより、血管内皮細胞に依存する血管拡張性が損なわれ、敗血症病態の心収縮性は心後負荷の増大により著明に減退し、warm shock より cold shock に移行する傾向となる。以上を含めたこれまでの研究により、敗血症病態の進展に伴う多臓器不全を阻止するためには、血管内皮細胞障害をターゲットとした治療戦略が極めて大きな意義を持つと考えられるようになった。【おわりに】本パネルディスカッションでは、以下のこれまでの研究結果に照らして、敗血症における血管内皮細胞障害の病態を論じる方針とする。

【参考文献】1) Matsuda N, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2003 ; 307 : 175—81. 2) Matsuda N, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 ; 319 : 1348—54. 3) Matsuda N, et al. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 1465—73. 4) Matsuda N, et al. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002 ; 366 : 513—21. 5) 松田直之. *麻酔* 2008 ; 57 : 327—40. 6) Matsuda N, et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004 ; 287 : L1248—55. 7) Matsuda N, et al. *Mol Pharmacol* 2005 ; 67 : 1018—25. 8) Matsuda N, et al. *J Smooth Muscle Res* 2007 ; 43 : 117—37. 9) Matsuda N, et al. *Cardiovasc Res* 2007 ; 76 : 132—40. 10) Matsuda N, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 79 : 806—15. 11) Matsuda N, et al. Increased death receptor pathway of apoptotic signaling in septic mouse aorta : effect of systemic delivery of FADD siRNA. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010 in press.

パネルディスカッション 6

4 学会 (臨床微生物, 環境感染, 化学療法, 感染症) の連携を考える

東京慈恵会医科大学¹⁾, 神戸大学大学院医学研究科²⁾

柴 孝也¹⁾ 荒川 創一²⁾

標記の 4 学会は、発展してきているが、手を携えていると言えるだろうか… ここでは、4 学会の更なる発展のために、連携はいかに在るべきかを導きたい。臨床微生物学会が医師・臨床検査技師、環境感染学会が医師・看護師、化学療法学会が医師・薬剤師、感染症学会が医師・看護師・臨床検査技師に負うところが大きくなっている。まとめ役として、医師がその責務を負うが、看護師、コメディカルの役割もどんどん大きくなってきている。また、2013 年 6 月には、松本哲朗会長 (産業医科大学泌尿器科教授) のもとに横浜市で第 28 回国際化学療法学会が開催されるが、4 学会および日本性感染症学会、日本外科感染症学会が加わっての共催が予定されている。松本会長のもとで、28 年ぶりに日本で開催される国際化学療法学会では 6 学会が全面的に協力して成功させることが、更なる連携につながるのではないだろうか。4 学会の連携を考えると、最も会員数が多い日本感染症学会がそのリーダーシップを果たしていくべき領域も多いと考える。今後 4 学会が年 1 回程度、合同セミナーを行うというのがひとつの方向を提示してくれるように思える。それぞれの学会が、認定制度や教育制度などをどのように独自に発展させていくかということも重要である。このパネルの演者には、理事長から指名された学会誌編集あるいは教育関係の委員・理事を務めておられる方々すなわち、臨床微生物学会からは松本哲哉、環境感染学会からは満田年宏、化学療法学会からは岩田敏、感染症学会からは清田浩の先生方に御登壇いただくことになっている。協調性と独自性との織り交ざった論議ができればと思っている。4 学会理事長懇談会が以前から続いており、今後さらに具体的に協調体制が取れるよう、実りある討論を展開したい。

1. 日本臨床微生物学会から

東京医科大学微生物学講座¹⁾, 東京医科大学病院 感染制御部²⁾

松本 哲哉¹⁾²⁾

日本臨床微生物学会は微生物検査に携わる臨床検査技師が会員の多くを占める学会である。そこで本学会が他の 3 学会と協調性を保ちながら、その独自性を模索していく上では、臨床検査技師がどのように感染症診療に関わっていくべきか、ということを考える必要があると思われる。例えば院内感染対策などの感染制御の分野では、チーム医療の重要性が強調されるようになっており、医師や看護師だけでなく、薬剤師や臨床検査技師などすべての医療従事者が、感染対策に参画することが望まれている。すなわち、臨床検査技師はその専門性を生かして他の職種と一緒に感染対策に取り組むことで、より有効な感染対策が可能となる。感染制御の領域における専門性を認定する制度については、インфекションコントロールドクター (ICD)、感染管理看護師 (ICN)、感染制御専門薬剤師 (ICPH) などがすでに運用されている。臨床検査技師についても、感染制御認定臨床微生物検査技師 (Infection Control Microbiological Technologist : ICMT) という名称で、本学会が

認定を行っている。ICMTとして認定を受けるための条件は、1) 臨床検査技師の資格を有し、5年以上微生物検査に従事し、学会発表や筆頭論文などの学術活動があること、2) 認定臨床微生物検査技師の資格を有すること、3) 日頃の感染制御活動を所属長が評価し推薦すること、が挙げられている。安易な認定を行わないように認定のハードルが高く設定されているため、全国でまだICMTの認定を受けた人は400名程度に過ぎない。今後、臨床検査技師が感染対策チームの一員としてさらに活発に活動できるようになるためには、ICMTを増やすことも重要であるが、臨床検査技師が感染対策において果たすべき役割を広く認識してもらうことも必要だと思われる。その意味においても、日本感染症学会、日本化学療法学会、日本環境感染学会の各学会とうまく連携し、職種間の連携についてさらに踏み込んだ議論を行いながら、さらなる協力体制を築くことが課題になると思われる。日本臨床微生物学会は今年、ようやく20周年を迎えることができ、会員数も少しずつ増加傾向にあるが、他の3学会に比べるとまだ若く小規模の学会と言わざるを得ない。これからも各関連学会のさらなるご協力を願うとともに、相互の密な連携を希望する次第である。

2. 日本環境感染学会から

公立大学法人横浜市立大学附属病院感染制御部
満田 年宏

日本環境感染学会は、我が国における医療関連感染対策について学術・教育・社会啓発の中心的な活動を行っている団体である。第1回総会は1986年に開催され、その後の医療環境の変化に伴い、院内感染～病院感染～医療関連感染と中心軸の呼称も変化してきた。医療を提供する環境下における感染症の予防と制御を中心に、学会は発展を遂げてきており、ここ数年の総会出席者は5千人を優に超える勢いである。昨今の耐性菌の台頭とともに抗菌薬の適正使用、エビデンスに基づく診断と治療としての臨床微生物検査の重要性は言うまでもなく、4学会はもとより医療関連感染対策の面からは関連資格発行団体との緊密な連携が欠かせない。

日本環境感染学会は、会員構成において看護師の占める割合が高く、総会においても実務に直結する演題の発表や討議が多い。一方で日本環境感染学会は現段階では法人格を有しないととも資格発行団体でもないが、感染対策における他職種間連携の要的な役割を担っている(米国・英国では医療関連感染対策に関する学術組織が医師[SHEA, HHS]・看護師[APIC, IPS]で別々に存在している)。

我が国における数多くの感染症の予防と制御、適正な治療等を推進するためには、本パネルディスカッションの4学術団体間の緊密な連携の必要性は言うまでもない。対社会あるいは対厚生労働省への働きかけにおける協力体制構築に向け現在、4学会理事長による懇談会が定期開催されている。

米国では10年に1度IDSA/SHEA/APIC/CDCが合同

カンファランス(Decennial International Conference on HAIs)を開催しており、2010年の開催で5回目となる。我が国でも今後10年に1度程度の4団体共催によるこうした合同カンファランス(感染症週間)の開催の可能性についても、本ディスカッションで討議してみたい。

3. 日本化学療法学会から

独立行政法人国立病院機構東京医療センター
岩田 敏

日本化学療法学会が設立されたのは1953年であり、以後わが国における感染症治療、抗微生物薬の開発、がん化学療法の研究に深く関わってきた。日本医学会の分科会でもある本学会の目的は、「化学療法の発展を図り、広くこの方面の研究の促進、知識の交流および普及を図る」ことであり、①化学療法学に関する研究及び調査、②学術講演会、研究会の開催、③学会誌、その他の出版物の刊行、④研究の奨励及び研究業績の表彰、⑤内外の関連する学術団体との連絡及び協力、⑥感染症及びその治療に関する一般の啓発及び普及活動、⑦新薬臨床試験(市販後調査を含む)に対する提言、などの事業を行っている。会員の中核をなすのは基礎および臨床医学に携わる医師・薬剤師であるが、化学療法薬の開発に関わる学会であることから、製薬企業に所属する会員数の多いことも特徴である。学会として扱う主なテーマは、前述のとおり感染症に対する化学療法および悪性腫瘍に対する化学療法であるが、後者に関しては、研究者の活動の中心は、むしろ日本癌治療学会や日本臨床腫瘍学会などの悪性腫瘍を主に扱う学会にあり、当学会で扱うテーマは感染症に対する抗微生物療法の関するものが中心となっている。日本感染症学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会とは、感染症学、微生物学をキーワードに連携しており、共通の会員も多い。特に日本感染症学会とは、英文誌である「Journal of Infection and Chemotherapy」を共同で発刊しており、またその他にも「抗菌薬適正使用ガイドライン」の共同編集、本学会東日本支部総会の日本感染症学会東日本地方学術集会との合同開催を実施するなど強く連携し活動している。また、三学会合同サーベイランス事業においては、日本感染症学会、日本臨床微生物学会と協力して、本邦における各種臨床分離細菌の薬剤感受性サーベイランスを行っている。

現在本学会が定めている認定制度には、抗菌薬臨床試験指導医・指導者制度、抗菌化学療法認定医・指導医認定制度、抗菌化学療法認定歯科医師認定制度、抗菌化学療法認定薬剤師制度があって、臨床試験、抗菌化学療法の専門家養成に努力しており、4学会の連携を考える中においては、化学療法薬の開発と適正使用の分野でリーダーシップを発揮できるものと確信している。今後は他学会との連携をさらに深め、医師・薬剤師・臨床検査技師・看護師をはじめとする医療従事者を対象に、幅広い人材育成に努めていきたい。

4. 日本感染症学会における関係学会との連携

東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科

清田 浩

社団法人日本感染症学会は日本医学会の分科会で正15年8月25日に日本伝染病学会として設立され昭和49年7月11日に現在の学会名に改名された。現在会員数は10,500名で内科、小児科、外科、産婦人科、泌尿器科、臨床検査医学などの臨床系、そして細菌学、ウイルス学、寄生虫学、などの基礎系からなる横断的な学会である。本学会の目的は急性伝染病及びその他の感染症に関する学術の進歩向上を図り、斯学の発展に寄与することであり、主な事業としては急性伝染病及びその他の感染症に関する、①調査研究並びにこれらの援助、②学術講演会の開催、③学術図書及び機関誌の刊行、④関係学術団体との連絡協調などがある。これらのうち関連学会との合同事業として三学合同抗菌薬感受性サーベイランス（日本化学療法学会、日本臨床微生物学会との合同）、英文誌である Journal of Infection and Chemotherapy (JIC) の発行（日本化学療法学会と合同）、JIC Award（日本化学療法学会と合同）、地方会総会（東日本は毎年、中日本と西日本は適宜）の合同開催、感染制御ドクター（ICD）制度（日本化学療法学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会など22団体との共催）がある。日本感染症学会独自の資格認定制度としては感染症専門医があり、資格継続のための教育セミナーが総会、地方会総会で開催されている。本学会の会員には関連学会に所属し関連学会の資格を取得することが少なくないため、学会への参加、資格継続のための教育セミナーへの出席の効率化を図るためには総会、地方会をできるだけ関連学会と合同あるいは継続開催することが望ましいと考えられる。

パネルディスカッション7

簡易検査法の利点と限界

昭和大学医学部臨床感染症学¹⁾、長崎大学病院²⁾

吉田耕一郎¹⁾ 柳原 克紀²⁾

優れた検査法は、感染症の診療に大きな進歩をもたらした。特に、特別な機器を必要としない簡易検査法は診療所でも実施可能であり、治療法の決定等に大きく貢献している。簡易検査の多くは免疫クロマト法を用いた抗原検出キットであり、インフルエンザウイルスの迅速診断ならびに肺炎球菌やレジオネラの尿中抗原検出法として広く普及している。

簡易検査法はこれらの他にも数多く用いられ、臨床現場において不可欠なものになっている。しかしながら、問題点もある。簡便であるがために、感度や特異度が十分でない検査もある。また、採取時期や検体の質により、陽性率が異なることも指摘されている。「検査陰性」でも病原微生物が存在する可能性があることも知っておかなければならない。このような背景で、本パネルディスカッションは、簡易検査法の利点と限界を理解し、上手に活用していくことを目的として企画された。

亀田総合病院総合診療・感染症科臨床検査科の細川直登先生には、「現在使用されている簡易検査法の現況」とい

うタイトルで、簡易検査の overview をお話いただく。臨床現場でよく利用されている迅速検査の現況と、検査の感度、特異度、検査前確率を考慮に入れた、これらの検査の利用法について述べていただける予定である。

JR 札幌病院小児科の成田光生先生には、「マイコプラズマ IgM 抗体迅速検出キットの有用性と限界」と題して、マイコプラズマ特異的 IgM 抗体を検出することの意義や検査結果の解釈を含めて、免疫カード (IC) マイコプラズマ抗体の有用性に関してご講演いただくことになっている。

永寿総合病院小児科の三田村敬子先生には、抗原検出法の利点と限界を中心に、インフルエンザ診断のポイントについてご解説いただく。

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）の泉川公一先生には、肺炎球菌尿中抗原検出法の問題点につきお話しいただくとともに、近日中に上市予定である喀痰を検体とする新しい肺炎球菌迅速診断法をご紹介いただく。

簡易検査法はこれからもますます普及し、有用性も高まることが予想される。本パネルディスカッションが、感染症診療および微生物検査に携わる先生方に有益な情報を提供できれば幸いである。

1. 現在使用されている簡易検査法の現況

亀田総合病院総合診療・感染症科臨床検査科

細川 直登

感染症の診断とは病原微生物を特定することに他ならない。微生物そのものを同定する検査として、細菌においては培養検査が、ウイルスにおいてはウイルス培養検査が Gold standard として存在する。これらの検査は目に見えない微生物を人為的に増殖させ、目で見える形で直接取り扱うという点で重要であることに異論はないであろう。しかし、微生物が増殖するには時間が必要であり、迅速性に欠ける欠点がある。そのため感染症の治療は微生物同定の結果を待たずに開始する必要があり、微生物を“予測”して抗微生物薬を選択、投与することになる。これによりしばしば、本来必要とする以上の抗微生物スペクトラムを有する薬剤の選択や、結果的に不必要な抗微生物薬の投与が避けられない。

抗菌薬投与前に原因微生物に関する情報が得られればこのような不必要な抗微生物薬投与を行う機会が少なくできる。近年、病原微生物を特定する方法として、分子生物学的な手法を用いて遺伝子を利用した検査が実用化されている。これはウイルスをはじめ培養が困難な微生物の同定について、非常に強力なツールとなるが、コマーシャルベースで行われるものはごく一部の微生物に限られる。また、現時点では培養と同様に感受性を判定できるものは少ない。検査結果が得られるまでの時間も、研究者の努力によってかなり短縮されてきてはいるものの、現実的に臨床家が利用する検査としては十分に早いとはいえない場合が多い。

上記のような欠点を補うべく、簡易検査法としていくつかの微生物の迅速抗原検査が開発、利用されている。迅速検査の多くは immunochromatography 法を用いた抗原検出キットであり、いわゆる POCT (Point of Care Testing) として利用可能なものである。これらは検体から直接微生物の抗原をバッファと共に担体にしみこませ、拡散する途中で固定された抗体との反応を利用して視覚的に判定できるように工夫されたものである。測定に機器を必要とせず、操作に熟練を要することもないために、外来などの診察現場で利用可能なものとして開発されている。代表的なものとしてはインフルエンザ、アデノウイルスなどのウイルス抗原検出キットや、肺炎球菌、レジオネラの尿中抗原を検出する細菌抗原検出キットがあげられる。他に、多くは検査室で行われているが、*Clostridium difficile* 関連腸炎診断のための CD toxin 同定キットや、HBV、HIV などの針刺し事故の時などに利用されるウイルス抗体検出キットがあげられる。

これらのキットを利用する際には各々の、疾患診断における感度、特異度を良く理解し、その特性を知った上で利用することが重要である。ややもすると検査が陽性であれば疾患あり、検査が陰性なら疾患はないと、単純に判断されてしまう懸念がある。今回は現在臨床現場でよく利用されている迅速検査の現況と、検査の感度、特異度、検査前確率を考慮に入れた、これらの検査の利用法について述べてみたい。

2. マイコプラズマ IgM 抗体迅速検出キットの有用性と限界

JR 札幌病院小児科

成田 光生

【キットとしての性能】イムノカード (IC) マイコプラズマ抗体 (Meridian, 米国—テイエフビー) はマイコプラズマ抗原を固相化させたろ紙に被検血清を添加し、抗原抗体反応から発色反応までをおよそ 15 分以内で終わらせる簡易イムノクロマトグラフ法のキットである。その感度であるが、演者が IC と ELISA (Medac・IgM テスト, ドイツ, 抗原は P1 蛋白) の感染急性期における診断可能性を比較検討した結果では、Medac・IgM テストは発熱から 7 日以内に得られた 42 検中 24 検体 (57%) が陽性、IC でも 20 検体 (48%) が陽性となり、IC の感度は悪くないものと考えられた。一方特異性であるが、マイコプラズマの抗体検査法においては菌体のどの成分を抗原として用いるかは重要な問題であり、IC では明らかにされていない。筆者が IC と微粒子凝集 (PA) 法 (抗原は全菌体からの粗抽出物) および ELISA (Zeus・IgM テスト, 米国, 抗原は全菌体からの粗抽出物) を比較検討した結果、IC の反応性はこれら全菌体からの粗抽出物を抗原としている検査法の結果をよく反映していた。単純比較はできないが PA 法で抗体を検出し得る 40~80 倍を「陽性」とした場合その特異度は 90% 前後であることから、IC の特異度も同程度と推測される。【健康人におけるマイコプラズマ抗体保有

率】基本的には一生に 1 度程度しか罹らず、かつ一般集団の中に常に存在しているわけではない麻疹や風疹などのウイルス感染症においては、健康人の血清中に IgM 抗体が存在する期間は罹患後数カ月間の範囲に限定されており、IgM 抗体を検出することの急性期診断としての診断的意義は大きい。一方このようなウイルスとは異なりマイコプラズマは一般集団の中に普遍的に存在している細菌であり、顕性・不顕性にかかわらず一生の間に繰り返しヒトに感染し、その都度 IgM 抗体が産生されている。マイコプラズマ感染症の診断においては、このウイルス感染症との相違点を認識することが重要である。そして感染回数が増えれば確かに反応の程度は弱まるものの IgM 抗体は、いったん産生されると、少なくとも半年程度かあるいはそれ以上血中に存在している。このような理由でマイコプラズマにおいては IgG 抗体のみならず IgM 抗体に関しても、健康人の中に一定の割合で「抗体保有者」が存在している。したがってこれらの「抗体保有者」が被検者であった場合、他の感染症であっても急性期血清で IC は陽性となる。その IgM 抗体保有率であるが、筆者による健康成人における検討では、IC には 25 例中 9 例 (36%) が陽性 (Medac・IgM テストでは全例陰性) であった。小児においては全くの健康小児多数例を検討した報告は現在のところ無いが、病児ではあるが無作為という意味では、発熱あるいは呼吸器症状を有する小児 1033 例全例を対象に肺炎の有無にかかわらず IC を施行したところ、348 例 (33.6%) が陽性であったという報告、あるいは小児の肺炎で補体結合法にてはマイコプラズマ感染が否定的であった 146 例中 43 例 (29.5%) が IC にて陽性であったとする報告などがある。これらの数字から推測すると、IC により検出される抗体の健康集団における保有率は、30% 前後であると考えられる。【まとめ】マイコプラズマ特異的 IgM 抗体を定性的に検出するという目的での IC の性能は悪くない。ただしマイコプラズマの IgM は健康人集団にも抗体保有者が一定の割合で存在しているため IC は、決して「偽陽性」という意味ではなく、他の感染症においても一定の割合で陽性に出る可能性が有る検査法であることを念頭に置く必要が有る。急性期単一血清による IC の陽性結果は必ずしもマイコプラズマ感染症を確定するものではないので、IC はあくまで補助診断法として使用して戴きたい。

3. インフルエンザ迅速診断法の現状と今後

永寿総合病院小児科

三田村敬子

常に時間を意識せざるを得ない感染症の診療において、的確な診断をいかに迅速に判断するかは、非常に重要なポイントである。インフルエンザウイルスは、遺伝子変異を繰り返してヒトの免疫をかいくぐり、短い潜伏期で急速に感染が広がり、国内で毎シーズン数百万以上のインフルエンザ患者発生をみる。インフルエンザの迅速な診断は、患者の治療方針決定をスムーズにするだけでなく、診断に基づく感染防止策によって新たな患者を救うことにもつなが

る。

インフルエンザの診断検査は、血清学的な診断法とウイルス検出法とがある。ウイルス検出の方法は、従来のウイルス分離培養法だけでなく、nested RT-PCRなどの遺伝子検出法、ウイルス抗原検出法が広く行われるようになった。ウイルス抗原検出法は、わが国では1999年にA型インフルエンザウイルス抗原検出試薬が発売されて以来、簡易迅速診断検査いわゆる迅速診断キットとして急速に普及し、最近では毎年1,000万テスト以上が供給されている。2009年の新型インフルエンザの流行時には、1,600万人以上の患者発生が推計されているが(2009年12月現在)、既存の迅速診断キットは、パンデミックインフルエンザウイルスH1N1にも反応性を有し、多くの臨床現場で使用された。

臨床現場での唯一の検査ともいえる迅速診断キットの有用性は明らかである。しかし「検査すればわかる」と画一的に受け止められていたキットによる診断の限界が、今回の新型インフルエンザの中で広く知られることになった。キットによる検出率は、ウイルスの型・亜型、患者の病態、検査時期、キット毎の性能の差、検体採取部位、検体採取の手法など、様々な条件に左右される。最少検出感度以上のウイルス抗原量がないと陽性判定できないのであるから、一定の率で偽陰性が出るのは免れず、状況によっては臨床診断の方が正しい場合もあり、検査の必要性を見極めることも重要である。

「迅速診断」と言っても、必要な「迅速性」の程度は場合によって異なるが、遺伝子検出検査も、ある程度迅速検査としての役割を果たすことができる。リアルタイムPCRやLAMP法では、比較的短時間に結果を得る。遺伝子を検出できた場合、臨床的な意義については、従来のウイルス分離と比較して十分検討されているとはいえないが、検査可能な施設も増えており、今後さらに普及していくことが予想される。

4. 肺炎球菌抗原検出法の臨床的意義

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

市中肺炎の原因菌として肺炎球菌はもっとも検出頻度が高い。また、髄膜炎の合併や重症化する頻度も少なくなく、市中肺炎の死亡率とも密接に関与している。さらに、ペニシリン、マクロライド、キノロン系薬などに耐性を示す薬剤耐性肺炎球菌も増加傾向にあり臨床的に問題となっている。このような背景から、肺炎球菌性肺炎の早期の正確な診断とそれに基づく適切な抗菌薬選択はきわめて重要である。感染症診療の原則は、原因菌の同定とそれに基づく治療であるものの、ゴールドスタンダードである培養検査は迅速性に劣り、呼吸器領域に限らず、臨床現場における迅速診断法に対するニーズはきわめて高い。呼吸器領域においては、感染症診断の迅速診断として、喀痰などの呼吸器検体のグラム染色をはじめとした染色法は、簡便、安価で、原因菌推定、感染・定着の判別などに有用であると思われ

る。一方、グラム染色は検出率が低く迅速診断に向かないという報告や、検体処理の過程や判定などは、実施者の技量、能力に依存することも大きいことなども指摘されており、迅速診断として短所があることも理解できる。肺炎球菌感染症の迅速診断キットであるBinax NOW *Streptococcus pneumoniae* は、迅速簡易検査法として、現在、臨床で最も頻用されている検査キットである。本法はイムノクロマトグラフィー法による肺炎球菌莢膜多糖体の検出キットであり、尿と髄液が検査対象となる。尿を使用する場合は非侵襲性であり、反応時間は15分で完了するため、簡便な検査であり、成人患者における感度は50~80%程度、特異度は90%以上で有用な検査といえる。しかし、肺炎球菌性肺炎治療後でも、長期間にわたって陽性所見を示す場合や、小児においては上気道における常在肺炎球菌により擬陽性を示すことが報告されている。さらに、肺炎球菌ワクチン接種後は、擬陽性を示す可能性もある。簡便である一方、こういった限界があることも考慮する必要がある。また、近年、喀痰を臨床検体とする新しい肺炎球菌迅速診断法も開発されている。肺炎球菌の莢膜抗原であるC-polysaccharide (C-ps) を特異的に認識する抗肺炎球菌C-psポリクローナル抗体を用いた方法であり、イムノクロマトグラフィー法にて全行程が25~30分で完了する。我々の成人下気道感染症160症例あまりを対象とした検討では感度89.1%、特異度95.3%と好成績を示し、同時に尿検体が採取できた症例において、Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* とを比較したところ、特異度はほぼ同等であったが、感度が有意に上昇しており有用性の高い検査となりうることが示された。本セッションでは、これらの新しい知見も含め、肺炎球菌抗原検出法の臨床的意義について発表する。

ワークショップ1

W1-1. 新規呼吸器ウイルス感染症のフィリピンにおける疫学調査

東北大学大学院医学系研究科微生物学分野

古瀬 祐気, 鈴木 陽, 押谷 仁

【目的】近年、呼吸器感染症の病原体となる新たなウイルスが立て続けに発見されてきている。しかしながら、これらのウイルスの熱帯地方における疫学情報は明らかにされていない。そこで、これらのウイルスに対する分子疫学的研究をフィリピンにおいて行った。

【方法】2006~2007年にフィリピンの機関病院を、インフルエンザ様症状を呈し受診した患者を対象とした。同意の下に咽頭ぬぐい液を採取し、ウイルス分離を行った。陰性であった検体に対して、PCR/RT-PCR法にてさまざまな病原体ウイルスの探索を行った。

【成績】ヒトメタニューモウイルス、ヒトボカウイルス、コロナウイルスHKU1、KIウイルス、そしてWUウイルスを、フィリピンにおいて初めて確認した。マラカウイルスに関しては、その存在を確認できなかった。また、これらウイルスの季節性は温帯地方で報告されているものとは異

なっていた。

【結論】 近年発見されたウイルスの多くはフィリピンにおいても存在していたが、その疫学的特徴は異なるものである可能性が示された。また、マレーシアにおいて発見されたマラカウイルスが、近隣国であるフィリピンから検出されなかったことは興味深い。

W1-2. 肺膿瘍における予後影響因子の検討

亀田総合病院呼吸器内科

安藤 克利, 中島 啓, 浅井 信博
岩崎 拓也, 安井 大策, 三沢 昌史
金子 教宏

【目的】 肺膿瘍は早期診断と適切な治療によって治癒する感染症であるが、一方で治療に難渋し再発や手術を要する症例も存在する。これらの予後因子を調べることで臨床上の注意点を浮き彫りにしたいと考えた。

【方法】 2004年6月～2009年5月の5年間に当院で肺膿瘍と診断され入院加療を行った44例を対象とし、治療成功例(n=32)と治療不成功例(治療難渋例もしくは死亡例:n=12)に分け比較検討を行った。併存疾患は、Charlson Co-morbidity Index (以下CCI)を用いて検討した。また治療成功例(n=32)と治療難渋例(再発例もしくは手術例:n=5)の比較も行い再発などの予測因子についても検討した。

【結果】 治療不成功例の平均年齢、CCIは、80.8歳、3.25と成功例の64.1歳、1.25と比較して有意に高かった(p<0.01)。両群で男女比、病変部位、喫煙歴、初発症状、初診時白血球数とCRP値、治療期間には有意差を認めなかった。また起炎菌が確定された症例数(24/32, 10/12:p=0.70)、空洞病変の有無(21/32, 6/12:p=0.49)、病変の大きさ(59.8mm vs 68.7mm:p=0.25)も同様に両群で統計学的有意差を認めなかった。治療難渋例は、治療開始3カ月後における病変部位の最大径縮小率が13.9%と治療成功例の69.9%と比較して有意に低かった(p<0.01)。

【結論】 肺膿瘍の予後に与える影響として年齢や併存疾患の重要性が示唆されたが、起炎菌の同定や病変部位の性状、大きさには有意差を認めなかった。本邦では高齢化に伴い、複数の併存疾患を有する高齢者の肺膿瘍が増加することが予想され注意が必要である。また病変部位の縮小率は再発などの予測因子となることが示唆され、診察所見のみではなく胸部CT検査を含めた画像での経過観察が重要となる。

(非学会員共同研究者: 大国義弘, 松沼 亮)

W1-3. Healthcare-associated pneumonia の背景による臨床像の差異の検討

市立島田市民病院呼吸器内科¹⁾, 浜松医科大学第2内科²⁾

小清水直樹¹⁾ 千田 金吾²⁾

【背景】 Healthcare-associated pneumonia (HCAP) は、IDSA/ATSの定義では4つの患者群からなるが、それぞれの群における重症度、原因菌や予後の違いは明らかでは

ない。

【目的】 HCAPの重群における臨床像の差異を明らかにする。

【対象と方法】 対象は2006年から2008年に当院に入院したHCAP 183例。A群:90日以内に2日以上急性期病院に入院していた患者、B群:施設入所患者、C群:最近抗菌剤・癌化学療法を受けていた患者、30日以内に創傷感染への治療歴のある患者、D群:透析患者について、患者背景、原因菌、重症度、予後などを比較検討した。重症度の判定には日本呼吸器学会の市中肺炎ガイドラインを用いた。

【結果】 各群の内訳は、A群103例、B群47例、C群23例、D群10例であった(重複あり)。平均年齢は、A群76.2歳、B群83.6歳、C群73.8歳、D群74.0歳で、C群、D群と比べB群では有意に高齢であった(p<0.01)。A群での前回入院理由は肺炎が63例と最多であった。肺炎の重症度については、軽症/中等症/重症/超重症の例数は、A群9/70/20/4、B群1/27/11/8、C群7/12/3/1、D群0/8/2/0であり、C群よりB群で有意に重症例の割合が多かった(p=0.02)。原因菌の上位2菌種は、A群緑膿菌・肺炎球菌、B群肺炎球菌・緑膿菌、C群肺炎球菌・モラクセラカタラーリス、D群MSSA・緑膿菌であった。基礎疾患は、呼吸器疾患/非呼吸器疾患の数は、A群84/58、B群19/52、C群13/12、D群0/15で(重複あり)、A群は、B群、C群と比べ有意に呼吸器疾患を持つ患者が多かった(p<0.01)。B群は認知症、長期臥床の患者が多かった。死亡例は、A群9、B群6、C群4、D群1であり、各群に有意差はなかった。

【考察】 A群は呼吸器疾患を基礎にもち、肺炎での入退院を繰り返す患者が多かった。B群は高齢でADLの低い患者が多く、重症例が多かった。C群は重症度が低く、原因菌は市中肺炎に類似していた。

【結語】 HCAPは各群により患者背景や重症度に違いがある。

(非学会員共同研究者: 井上裕介, 伊藤靖弘, 岩嶋大介, 斉藤好久, 松井 潔, 菅沼秀基, 斉藤正男, 小林 淳, 高嶋義光, 須田隆文)

W1-4. Health care-associated pneumonia (HCAP) におけるプロカルシトニン測定の有用性の検討

倉敷中央病院呼吸器内科

伊藤 明広, 石田 直, 橋本 徹
有田真知子, 橘 洋正, 吉岡 弘鎮
生方 智, 岩破 将博, 仲川 宏昭
福山 一, 伊賀 知也, 國政 啓
西山 明宏, 小西 聡史, 興梠 陽平
坪内 和哉

【目的】 市中肺炎におけるプロカルシトニン(以下PCT)測定の有用性を検討した報告はあるが、health care-associated pneumonia(以下HCAP)におけるPCT測定の有用性を検討した報告はない。HCAPにおけるPCT測

定の有用性を検討した。

【対象と方法】2007年4月から2009年9月までに当院に入院したHCAP患者272例中、PCT測定を実施した135例を対象とした。PCT値をI：0.5ng/mL未満、II：0.5～2ng/mL未満、III：2～10ng/mL未満、IV：10ng/mL以上の4つの階級に分け、各階級における死亡率と各肺炎重症度分類との相関について検討を行った。

【結果】男性87例、女性48例。平均年齢78.73歳(27歳～99歳)。PCT階級I：58例、II：29例、III：33例、IV：15例であった。各階級別の死亡率はそれぞれ10.3% (6/58)、6.9% (2/29)、12.1% (4/33)、26.7% (4/15)であり、PCTの階級と死亡率の間に有意な相関は認めなかった ($p=0.266$)。各階級別のCURB-65：3点以上の割合はそれぞれ36.2% (21/58)、41.4% (12/29)、57.6% (19/33)、73.3% (11/15)であり ($p=0.033$)。ATS重症肺炎の割合はそれぞれ34.5% (20/58)、51.7% (15/29)、66.7% (22/33)、86.7% (13/15)であり ($p=0.001$)、ともに有意な相関を認めた。それに対して、A-DROP：3点以上の割合、PSI classIV以上の割合とはそれぞれ相関を認めなかった。

【考察】PCT測定値は、肺炎重症度分類によっては相関がみられたが、死亡率とは相関しない可能性が考えられた。今後さらに症例を蓄積し検討する必要があると思われる。

W1-5. 成人と小児における百日咳保菌量の差異について

国立感染症研究所細菌第二部¹、聖マリアンナ医科大学小児科²、国立病院機構福岡病院小児科³、国立成育医療センター⁴

中村 幸嗣^{1,2)} 蒲地 一成¹⁾ 豊泉 裕美¹⁾
大塚 菜緒¹⁾ 齋藤 良一¹⁾ 鶴岡純一郎²⁾
勝田 友博^{2,4)} 立山 悟志²⁾ 徳竹 忠臣²⁾
中島 夏樹²⁾ 岡田 賢司³⁾ 加藤 達夫^{2,4)}
荒川 宜親¹⁾

【目的】わが国を始めとする先進国では、青年・成人層における百日咳感染が新たな問題となっている。成人百日咳の臨床像は非典型的であり、その感染状態は小児のものと異なることが強く示唆されるがまだ明確となっていない。本研究では、成人と小児における百日咳感染の実態を明らかにすることを目的に、real-time PCR法を用いて成人と小児患者における百日咳保菌量を解析した。

【方法】百日咳LAMP法により確定診断された百日咳患者59名〔成人19名(平均年齢43.3歳)、小児40名(平均年齢6.0歳)〕の鼻腔スワブDNAを供試し、陰性対照にはLAMP陰性者24名(成人6名、小児18名)の鼻腔スワブDNAを用いた。Real-time PCRは挿入配列IS48Iを標的としたTaqMan probe法により実施し、測定にはABI 7500 FastリアルタイムPCRシステムを用いた。検量線には百日咳菌東浜株DNA (IS48I, 238コピー/ゲノム)を用い、検出されたIS48Iコピー数から検体中の菌量を推定した。

【成績】成人と小児患者の平均 C_T 値(Threshold Cycle)は

それぞれ34.9、27.2を示し、成人では小児よりも有意に検体中に含まれる菌DNA量が少ないことが判明した ($p<0.001$)。東浜株に換算した場合、鼻腔から綿棒で採取される菌量は成人患者で 320 bacterial cells (1SD範囲、 $32\sim 3.2\times 10^3$ cells)、小児患者では 8.2×10^4 bacterial cells (1SD範囲、 $1.2\times 10^3\sim 5.4\times 10^6$ cells)と算出され、成人の保菌量は小児よりも250倍ほど低いことが指摘された。なお、成人患者は病週に関わらず低い菌量を示し、病期による有意差を認めなかった。

【考察】成人患者の百日咳保菌量は小児患者の1/250程度であり、この低い保菌量が成人百日咳の非典型的な臨床像ならびに低い診断率の原因になっているものと考えられた。成人患者の診断には、LAMPやreal-time PCRといった高感度な遺伝子検査の実施が必要である。

[本研究は厚労科研「成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応に関する研究、研究代表者：加藤達夫」により実施した。]

ワークショップ2

W2-1. マイコプラズマ肺炎診断における迅速診断法の比較

川崎医科大学呼吸器内科¹、同 小児科²

宮下 修行¹⁾ 黒瀬 浩史¹⁾ 河合 泰宏²⁾
山口 徹也²⁾ 尾内 一信²⁾ 池田 征樹¹⁾
阿部 公亮¹⁾ 杉生 忠昭¹⁾ 清水 大樹¹⁾
大藤 貴¹⁾ 大植 祥弘¹⁾ 毛利 圭二¹⁾
尾長谷 靖¹⁾ 小橋 吉博¹⁾ 岡 三喜男¹⁾

感染症診断に関して実地医療の現場で求められるのは迅速性であり、検査結果が抗菌薬の選択に役立つことが理想とされる。臨床現場においてその効力を発揮しているのは、インフルエンザ抗原検出法や尿中抗原検出法などである。マイコプラズマもイムノカード法が迅速診断法として期待されたが、急性感染の診断法としては多くの問題が浮き彫りにされた。マイコプラズマは他の細菌と異なった臨床的特徴を多く持っており、実地医療の現場においては、その診断は臨床的になされている場合が多い。

マイコプラズマは臨床像において細菌とは異なった特徴を持つことから、日本呼吸器学会の市中肺炎ガイドラインでは抗菌薬選択に際して非定型肺炎(主にマイコプラズマ肺炎)と細菌性肺炎の鑑別を試みている。これはわが国のガイドラインの特徴の一つであり、ガイドライン公表後の数々の前向き臨床研究でも鑑別は有用とする報告が多い。しかしこの診断基準を用いても、しばしば非定型肺炎と細菌性肺炎の鑑別が困難なことがある。さらに胸部画像所見を詳細に解析すると、病原体によって様々な特徴がある。中でもマイコプラズマ肺炎は、(1)気管支肺動脈周囲間質陰影の拡大と気管支壁の肥厚、(2)細気管支中心性の粒状影、が画像上の特徴とされている。ただし、胸部画像は典型的なマイコプラズマ肺炎を診断するには迅速かつ有用な検査法と考えられるが、胸部CTを早期に撮影可能な施設でしか診断できず、開業医など一般外来診療での有用性は

低いといえる。マイコプラズマは日常診療で遭遇しやすい微生物であるが、確実に迅速に診断できる検査法のないことが現在の問題点である。したがって、現時点における上述の迅速診断法の有用性を比較検討した。

W2-2. マイコプラズマ肺炎と咳嗽/気管支喘息の発症について—成長因子、ロイコトリエンの関連についての検討—

東海大学医学部附属八王子病院呼吸器内科¹⁾、杏林大学保健学部免疫学教室²⁾

渡邊 秀裕¹⁾ 角田 篤郎¹⁾ 宇留間友宣¹⁾
石井 博司¹⁾ 田崎 巖¹⁾ 近藤 哲理¹⁾
田口 晴彦²⁾

【目的】：マイコプラズマ肺炎は日常の診療においてしばしば遭遇する市中肺炎の代表であるが、呼吸不全やDICを来するような重症例、続発性の自己免疫合併症例、神経系合併症の発症例が報告されてきており、その臨床経過の観察には十分な注意が必要と思われる。臨床的に40%程度に強い乾性咳嗽をきたし、気管支喘息の発症・増悪の原因になっていると考えられる。乾性咳嗽-気管支喘息への関与の観点から、臨床例を通常経過で寛解した群を寛解群とし、臨床検査値が改善（炎症反応の正常化）してもなお乾性咳嗽が続く症例と気管支喘息を合併した症例を合わせて咳嗽/喘息群とし両群を比較検討した。

【対象と方法】：抗体の上昇が認められ確定診断のついたマイコプラズマ肺炎20例を対象とした。（ステロイド加療・呼吸管理の必要な重症例はなかった。）臨床検査値が正常に改善したが咳の継続・喘息様症状が認められたのは5例であった。寛解群15例、咳嗽/喘息群5例とした。また検査の趣旨に同意していただいた症例において、サイトカイン、組織成長因子、LTB4の測定を行い胸部Xp所見についても比較した。

【結果および考察】：臨床検査値では、白血球数、抗体価、CRP、IgEなど両群間での優位な差は認められなかった。これは重症例が含まれていないためと思われる。サイトカインの測定では、寛解群でIFNの高値が示された。胸部Xpでは咳嗽/喘息群で陰影が遷延している傾向にあったが、TGF、HGF、EGFの組織成長因子は寛解群に比し高値が示された。LTB4値は初診時で咳嗽/喘息群において寛解群に比し高値が示された。咳嗽/喘息群では初診時のIFN/TGF比が低く、LTB4値の高値が認められた。以上の成績からマイコプラズマ肺炎後の咳嗽/喘息をきたす症例について感染初期に予測できる可能性が示唆された。抗LT薬の早期からの追加治療の可能性も期待されると思われた。

W2-3. ヒト細胞標準化 real-time PCR 法を用いた呼吸器感染症の起炎病原体スクリーニング検査

埼玉医科大学呼吸器内科¹⁾、関越病院²⁾

平間 崇¹⁾ 田中 政彦²⁾ 嶺崎 祥平¹⁾
山口 剛史¹⁾ 金澤 實¹⁾ 萩原 弘一¹⁾

【目的】 病原体検出においてPCRは有用な検査法である

が、呼吸器感染症領域では普及していない。PCRは肺炎球菌や緑膿菌のような定着型病原体（無症候で気道に存在しうる病原体）が検出されても起炎菌と確定できないためである。そこで我々は、ヒト細胞と定着型病原体との細胞数比を real-time PCR を用いて表現することに成功し、定着型病原体が検出された場合、治療対象（起炎菌）と非治療対象（常在菌）とに cutoff 値を用いて鑑別できた（特願2008-52399, PCT/JP2009/053976）。またマイコプラズマや結核菌のような非定着病原体（検出のみで起炎菌と確定できる病原体）もあわせてPCRを実施することで、20種類の病原体に対して、一括に起炎菌同定ができる迅速診断法（HIRA-TAN system）を開発した。

【方法】 HIRA-TAN を使用しての連続登録された全肺炎の起炎菌検出率、また定着病原体に設定した cutoff 値を検証する臨床試験を実施した。

【成績】 調査期間に肺炎174例で集積を終え、HIRA-TANでは174例中121例（70%）で治療対象となる病原体を同定した（既存の診断法での検出率：55%）。また肺炎球菌肺炎、インフルエンザ菌肺炎、緑膿菌肺炎について、HIRA-TANによる起炎菌同定率は各々93%、93%、100%であった。また肺炎球菌、インフルエンザ菌、緑膿菌が検出されても起炎菌として否定できる能力（陰性的中率）は各々>90%であった。

【結論】 定着病原体が検出された場合、HIRA-TANでは既存の検査で起炎菌であるものは逃さず診断でき、またPCRで検出されても起炎菌として否定できる能力も証明された。定着型病原体（cutoff 値）と非定着病原体（PCR 検出）をあわせた本検査法は、呼吸器感染症の起炎病原体スクリーニング検査になりえる。

W2-4. 呼吸器感染症に対するシタフロキサシンの有効性と安全性の検討

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

萩原 恵里、椎原 淳、松嶋 敦
榎本 崇宏、関根 朗雅、土屋 典子
馬場 智尚、篠原 岳、遠藤 高広
西平 隆一、小松 茂、加藤 晃史
小倉 高志、高橋 宏

【目的】 比較的新しい抗菌薬であるシタフロキサシン（STFX）の、呼吸器感染症に対する有効性と安全性を日常臨床での使用状況下で検討する。

【方法】 軽症から中等症の肺炎患者20例と慢性気道感染症の感染増悪患者10例に対し、STFX 100mg または200mg/日を2回に分けて投与し、その有効性と安全性を前向きに検討した。

【成績】 男性21例・女性9例、年齢中央値65歳（29～84歳）、軽症21例・中等症9例、外来24例・入院6例にSTFXを投与した。抗菌薬の前投薬は7例に行われており、全例無効または効果不十分のためSTFXに変更されていた。30例中20例は100mg/日、10例は200mg/日の投与であった。投与期間中央値は8日で、26例が10日以内の

投与であった。起炎菌は、肺炎球菌4例、緑膿菌3例、インフルエンザ菌2例、モラキセラ2例、肺炎桿菌2例、ブドウ球菌1例であった。27例で有効、3例（肺炎1・慢気2）で無効であり、有効率は肺炎で95%・慢気で80%であった。緑膿菌の検出された3例のうち2例で菌消失が得られた。有害事象として臨床検査値異常が3例に認められた。

【結論】STFXは呼吸器感染症に有効であり、安全に使用しうる。

W2-5. 当院集中治療室における人工呼吸器関連肺炎の検討

昭和大学医学部臨床感染症学¹⁾、同 呼吸器・アレルギー内科²⁾

小司 久志¹⁾ 詫間 隆博¹⁾ 大西 司²⁾

吉田耕一郎¹⁾ 二木 芳人¹⁾

【背景】昭和大学病院ICUでは2004年から人工呼吸器関連肺炎（VAP）のサーベイランスを実施している。ICUにおけるのべ人工呼吸器装着患者数に対するVAP発症率は比較的高水準であるため、今回VAP発症の要因を検討する目的で後ろ向き調査を行った。

【方法】2009年4月から2010年2月までにICUに入室し、評価可能であった239例を対象とした。評価項目は患者背景、ICU入室前の全身状態や検査所見、緊急手術の有無、手術時間、人工呼吸器装着期間、絶食期間、嘔吐の有無とし、VAP群11例と非VAP群228例で解析した。

【結果】単変量解析では手術時間（ $p=0.0030$ ）、人工呼吸器装着期間（ $p=0.0369$ ）、絶食期間（ $p=0.0237$ ）で有意差を認めた。ロジスティックモデルを用いた多変量解析では手術時間（Odds比1.404：95%信頼区間1.125-1.873、 $p=0.003$ ）のみが有意差を認めた。VAP発症と呼吸器装着期間の関係を Kaplan-Meier 曲線で示したところ、日数が増えるにつれ、VAP発症の割合が増加を認めた。また全症例を手術時間8時間以上（ $8 \leq$ ）と未満（ $8 >$ ）で分類し解析した。8 \leq 群では装着10日目からVAP発症が増える傾向を認めた。（ $p=0.0816$ ）

【考察】これまでに報告されているVAPと人工呼吸器装着期間の解析はVAPの影響で延長された装着期間も含まれているため、バイアスの多くかかったデータと思われる。本調査では従来の解析方法に加え、全人工呼吸器装着期間からVAP発症後の期間を差し引いたVAP発症するまでの期間も解析したところ、やはり心血管系手術や手術時間がVAP発症へ影響を及ぼすことが示唆された。今後もさらに症例を蓄積・解析し、VAP発症予防に努めていく予定である。

（非学会員共同研究者：高野 洋）

ワークショップ3

W3-1. 当院における非 *Candida* 属酵母様真菌血症症例の検討

京都大学附属病院感染制御部

山本 正樹、高倉 俊二、樋口 武史

松村 康史、白野 倫徳、松島 晶
長尾 美紀、伊藤 穰、飯沼 由嗣
一山 智

【背景】酵母様真菌（YLF）菌血症の約5%を占める非 *Candida* 属菌血症では治療薬選択に注意を要する。2006年～2009年に経験した非 *Candida* 属 YLF 菌血症症例を検討した。

【症例】<1>61F. 入院・肝移植後。敗血症。血培2日後 YLF. MCFG 開始。4日後 *Cryptococcus neoformans* 判明し L-AMB 開始。5日後死亡。<2>71F. 入院・SLE・ステロイド。開頭術後9日目に敗血症。血培2日後 YLF. FLCZ 開始。C. *neoformans* 判明。生存。<3>75F. 糖尿病・腎不全・結核。入院時の血培2日後 YLF. 形態で *Cryptococcus* 推定し L-AMB 開始。生存。<4>63M. 入院・Crow-Fukase 症候群・ステロイド。敗血症。血培2日後 YLF. FLCZ 開始。Trichosporon *asahi* 判明。軽快するも腸管穿孔にて10日後死亡。<5>52F. 甲状腺クリーゼ・肝不全・ステロイド。入院時より敗血症。Aspergillus 抗原陽性で VRCZ 開始。血培 YLF（後 T. *asahi*）、7日後死亡。<6>30M. ベーチェット病・長期入院・免疫抑制剤。敗血症にて MCFG 開始。血培2日後 YLF. 形態で Trichosporon 推定し（後 T. *asahi*）、FLCZ に変更。生存。

【結果】調査期間の YLF 菌血症 71 例中非 *Candida* 属は C. *neoformans*、T. *asahi* が計 6 例（9.2%）みられた。全例 *Candida* 血症の危険因子を有し、背景から真菌種は推定困難であった。Ta 菌血症例の 3 例では尿<4><5>や喀痰<6>から検出歴があったが、C. *neoformans* 菌血症例では他部位からの検出は認めなかった。C. *neoformans*・T. *asahi* 菌血症例で β -D グルカン 0/3 例・3/3 例、*Cryptococcus* 抗原 3/3 例・0/1 例陽性。有効薬投与が 2/日遅れた C. *neoformans* 菌血症早期死亡例<1>を含め 50% が 1 カ月以内に死亡していた。

【考察】YLF 菌血症の治療最適化のために、各菌種別の臨床背景、血培所見、血清検査等の評価を進め、とくに診断困難で予後不良な非 *Candida* 属例の早期推定・鑑別の可能性を探る必要がある。

W3-2. non-*albicans* の検出状況および薬剤感受性成績（外科系と血液内科の比較）

兵庫医科大学臨床検査部¹⁾、同 感染制御部²⁾

村上 泰章¹⁾ 竹末 芳生²⁾ 和田 恭直¹⁾²⁾

吉本 浩子¹⁾ 山田久美子¹⁾ 高辻加代子¹⁾

窪田 敦子¹⁾ 高橋 佳子²⁾ 一木 薫²⁾

中嶋 一彦²⁾ 小柴 賢洋¹⁾

【目的】今回、当院の *Candida* 属の検出状況および抗真菌薬の薬剤感受性検査において、外科系と抗真菌薬の予防投与が行われる血液内科について比較検討した。

【対象および方法】2005年～2008年の4年間に、当院入院患者から分離された *Candida* 属、外科系 1,179 株と血液内科 266 株の計 1,445 株を対象とした。菌種同定は CHROMagar *Candida* 培地、api20CAUX を用い、同定の難しい稀な

Candida spp.については外部機関に委託して遺伝子解析により菌種同定を行い、薬剤感受性検査はフローズンプレート酵母様真菌 FP “栄研”を使用した。

【結果】non-*albicans* の検出率は、4年間の平均で外科系39.5%、血液内科49.6%、 $p=0.001$ で血液内科が高率であった。そのうち*Candida glabrata*はそれぞれ298株(25.3%)、83株(31.2%)、 $p=0.047$ であったが、稀な*Candida* spp.はそれぞれ37株(3.1%)、26株(9.8%)、 $p<0.001$ と血液内科から高率に検出された。さらに稀な*Candida* spp.についての外部機関による菌種同定成績では*Candida guillemondii*、*Candida lusitanae*、*Candida dubliniensis*、*Candida intermedia*などが同定された。また、薬剤感受性成績は、FLCZ(フルコナゾール)およびMCFG(ミカファンギン)でMIC₉₀、MIC₅₀のそれぞれの比較において、*C. glabrata*および稀な*Candida* spp.とも血液内科で低感受性を示した。

【結語】non-*albicans* の検出率は血液内科の方が外科系より高く、薬剤感受性においても*C. glabrata*、稀な*Candida* spp.は血液内科の方が耐性傾向を認めた。

W3-3. 慢性肺アスペルギルス症に対するイトラコナゾール注射剤と高用量経口剤による維持療法の多施設共同研究

神戸市立医療センター西市民病院呼吸器内科¹⁾、神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科²⁾、西神戸医療センター呼吸器科³⁾、神鋼病院呼吸器科⁴⁾、国立病院機構兵庫中央病院呼吸器内科⁵⁾

富岡 洋海¹⁾ 金田 俊彦¹⁾ 金子 正博¹⁾
藤井 宏¹⁾ 林 三千雄²⁾ 富井 啓介²⁾
多田 公英³⁾ 鈴木雄二郎⁴⁾ 狩野 孝之⁵⁾

【背景】肺アスペルギローマや慢性壊死性肺アスペルギルス症などの慢性肺アスペルギルス症の治療については、手術適応は限られ、抗真菌薬による内科的治療が行われる場合が多い。イトラコナゾール(ITCZ)注射剤からの切り替えにより、ITCZ経口剤400mg/日の高用量による維持療法が可能となり、この高用量を維持療法として用いることで、本症に対する有効性が期待される。

【目的】慢性肺アスペルギルス症に対するITCZ注射薬と高用量ITCZ維持療法の有効性、安全性を多施設共同研究で検証する。

【試験デザイン】単群、非盲検化、非ランダム化試験

【方法】ITCZ注400mg/dayから開始、3日目以降は200mg/dayとし、14日以内にITCZカプセル薬400mg/dayに変更し、計12週間投与する。主要評価項目は、12週後のCT所見にて、改善、不変、悪化の3段階で評価、治療開始2.4週目にITCZ血中濃度(ITCZ+OH-ITCZ)を測定した。

【結果】昨年12月まで、19例(男/女=16/3、平均年齢64歳)が登録、治療開始2.4週目ITCZ血中濃度は 5116 ± 3279 ng/mL、 5424 ± 3252 ng/mLと良好な値を維持していた。2例が有害事象(心不全)で投与を中止、1例が基礎疾患増

悪で死亡、残り16例で12週後の有効性評価を行った。主要評価項目は、改善8例、不変7例、悪化1例で、副次的評価項目の臨床症状については、発熱、喀痰、血痰が有意に改善した。有害事象は11例(57.9%)、低K血症、肝機能障害、心不全であり、心不全の2例はITCZ中止し、対症療法で軽快した。有害事象発現の有無とITCZ血中濃度との間には有意な関連はみられなかった。

【結論】本治療法は、副作用として心不全の発現に注意する必要があるものの、慢性肺アスペルギルス症に対して有効と考えられた。

W3-4. 当院にて経験した肺クリプトコッカス症10例の臨床的検討

独立行政法人国立病院機構長良医療センター呼吸器内科

鱸 稔隆、加藤 達雄

【目的】当院にて経験した肺クリプトコッカス症10例について検討した。

【対象】平成12年4月から平成21年9月までに、当院にて肺クリプトコッカス症と診断された10例。

【結果】男性7例、女性3例で、平均年齢62.0歳(36~83歳)。原発性が3例、続発性が7例で、続発性の基礎疾患として、糖尿病が6例、間質性肺炎が2例、サルコイドーシスが1例、粟粒結核が1例(重複症例あり)で、糖尿病症例での平均HbA1cは7.35(6.0~9.1)であった。ステロイド剤使用中の症例が3例あり、HIV感染者は確認されなかった。全例で血清クリプトコッカス抗原が陽性であり、診断確定に有効であった。画像所見ではびまん性陰影、多中心性陰影、腫瘍影など様々な所見を認めた。また、気管支鏡検査を行った8例の内、組織生検もしくは気管支洗浄液培養で菌を検出できたのは3例であった。髄液検査は6例で施行されており、全例で髄液中のクリプトコッカス抗原は陰性であった。治療として全例でフルコナゾール(FLCZ)により治療がされていたが、FLCZ継続困難であった1例でボリコナゾール(VRCZ)が投与されたが効果なく、最終的に手術療法にて治療されていた。予後は全例軽快・治癒を認めている。治療が終了し追跡可能であった7例の平均投薬期間は6.1カ月間(3~12カ月間)で、治療終了時に血清クリプトコッカス抗原が陰性化したのは3例であった。

【結論】肺クリプトコッカス症の診断に血清クリプトコッカス抗原は有効であった。続発性肺クリプトコッカス症の原因疾患として糖尿病が最も多かった。治療はFLCZが第一選択薬である。

(非学会員共同研究者：大西涼子、小林瑞穂、安田成雄、佐野公泰)

W3-5. イムノクロマトグラフィー法による白癬診断

福井大学医学部病理学

法木 左近

【緒言】白癬(通称：水虫)は白癬菌(*Trichophyton rubrum*、*Trichophyton mentagrophytes*など皮膚糸状菌)

の感染が原因の皮膚真菌症である。診断は容易と思われがちであるが、肉眼診断では、湿疹、皮膚炎、汗疱、掌蹠膿疱症など治療法の異なる疾患との鑑別はときに困難である。現在、白癬診断の検査は、患部からの鱗屑を水酸化カリウム (KOH) で融解して顕微鏡で白癬菌の菌糸を観察する KOH 鏡検法が主体である。このため、顕微鏡による菌糸の確認ができないと診断が困難である。一方、感染症の検査においては、インフルエンザ診断などに、イムノクロマトグラフィ法を用いた迅速診断法が開発されてきている。そこで、我々は白癬をイムノクロマトグラフィ法により診断する方法の開発を行った。

【方法と対象】今まで白癬菌アレルゲン溶液を免疫原として白癬菌に対するモノクローナル抗体を作製し、その特性について報告してきた。さらに、この抗白癬菌モノクローナル抗体をニトロセルロースシートに線状に固相化し、金コロイド標識した二次抗体をガラス繊維不織布に含浸させたテストストリップを作製した。爪白癬と診断された20例と健康人ボランティア17例とから採取された爪を試料とした。試料は加熱・冷却後、上清120 μ Lをテストストリップに添加し、5分後に判定した。

【結果と結語】爪白癬患者爪は、20例中19例で陽性。健康人ボランティア爪では、17例中1例で陽性であったが、この1例はKOH鏡検法で白癬菌が検出された。このイムノクロマトグラフィ法による爪白癬診断は、手技が簡単であり有用な方法と考えられた。また、このテストストリップの感度についても検討したので併せて報告する。

(非学会員共同研究者：石田久哉(いしだ皮膚科クリニック)・梶谷和生(東洋紡(株)・敦賀バイオ研究所)・若本裕晶(チッソ(株)・横浜研究所)

ワークショップ4

W4-1. 80歳以上の高齢者発熱緊急入院症例に対する初期治療に関する検討

福岡県済生会八幡総合病院救急医療センター総合診療部

末廣 剛敏, 齊藤 学

【はじめに】わが国で高齢化が進むにつれ高齢者の受診が急激に増加してきている。高齢者の入院の多くは緊急入院でありその症状として発熱が最も多い。今回、当院における発熱で緊急入院した患者の中で80歳以上の高齢者に関して調査した。

【対象】最近1年間で発熱にて緊急入院となった80歳以上の高齢者を対象とした。背景、発熱の原因、使用抗菌薬、経過について検討した。

【結果】この1年間の入院総数は1,241例で、80歳以上の発熱緊急入院症例は96人131例(10.6%)であった。男性38人51例、女性58人80例、平均年齢84.2歳。再入院31例(23.7%)、施設入所者116例(88.5%)、認知症合併は96人中58人(60.4%)であり、25人(26.0%)が死亡退院であった。原因は呼吸器感染症91例(69.5%)、尿路感染症36例(27.5%)、その他4例であり、全体を呼吸

器群、尿路群、その他の3群に分け比較検討した。呼吸器群、尿路群、その他群における受診時の体温はそれぞれ38.4、39.5、37.9 $^{\circ}$ Cと尿路群で高い傾向にあり、動脈血酸素飽和度はそれぞれ91、95、94%と呼吸器群で低い傾向にあった。採血結果では、白血球数がそれぞれ12,189、11,747、10,330/mm³、CRP値がそれぞれ8.5、8.7、7.5mg/dLとは各群間で差はなかった。使用抗菌薬はセフトリアキソン63例(48.1%)、アンピシリン・スルバクタム57例(43.5%)の2剤で92%を占めており、呼吸器感染症でアンピシリン・スルバクタムが、尿路感染でセフトリアキソンが主に使用されていた。入院時の状態は尿路群より呼吸器群で悪い傾向にあり、死亡症例は呼吸器群が多かった。

【まとめ】80歳以上の高齢者の発熱緊急入院症例について検討した。高齢者の発熱緊急症例の原因として呼吸器感染症が70%を占め、重症度が高く死亡症例も多かった。抗菌薬はセフトリアキソンとアンピシリン・スルバクタムで92%を占めていた。また、施設入所者、認知症合併症例が多く、発見が遅れて重症化している可能性が考えられた。

W4-2. 高齢者施設で発生した下痢症事例から分離されたエンテロトキシン産生性ウエルシュ菌の特徴

東京都健康安全研究センター微生物部

門間 千枝, 金子 誠二, 小西 典子
尾畑 浩魅, 下島優香子, 仲真 晶子
甲斐 明美

【目的】高齢者施設で発生した集団下痢症患者等から分離されたエンテロトキシン(CPE)産生性ウエルシュ菌を対象に、血清型及びエンテロトキシン遺伝子(*cpe* 遺伝子)の存在部位を検討した。その結果、これらのウエルシュ菌には特徴があることが判明したので報告する。

【方法】1990年~2009年3月に高齢者施設で発生した食中毒等の集団下痢症患者、及び対照としてその他の施設で発生した集団下痢症患者等から分離されたCPE産生性ウエルシュ菌、合計298株を供試した。CPE産生性はRPLA法とPCR法で、*cpe* 遺伝子の存在部位は、MiyamotoらのMultiplex PCR法で調べた。血清型別はHobbs型別法とTW型別法を併用して行った。

【結果と考察】高齢者施設で発生した食中毒9事例中7事例(77.8%、13血清型)では、*cpe* 遺伝子はプラスミド上に存在していた。また、ノロウイルス集団感染と確認された29事例においてもその7事例(24.1%)から、CPE産生性ウエルシュ菌が高率(42.9~80.0%)に分離され、分離株の*cpe* 遺伝子はすべてプラスミド上に存在していた。院内感染4事例等由来株(5血清型)においても、*cpe* 遺伝子がすべてプラスミド上に存在していた。一方、通常の食中毒事例(54事例)由来株では、79.6%(43事例)がクロモゾーム上にあり、高齢者施設で発生した事例で分離されたウエルシュ菌の*cpe* 遺伝子がプラスミドにあることは、高齢者施設での事例由来株の特徴の一つと考えられた。また、これらのウエルシュ菌の血清型は、通常の食中

毒由来株と異なり、TW62, TW47, TW2, TW25 が多く認められ、このことも高齢者施設での事例由来株の特徴と考えられた。

貴重な菌株を御分与頂きました東京都健康長寿医療センター稲松孝思先生、国立感染症研究所和田昭仁先生に深謝致します。

(非学会員共同研究者：上原さとみ、新井輝義；都健安研)

W4-3. 高齢臥床患者における発熱前臨床情報の活用と抗生剤の適正使用について

国立病院機構あわら病院内科¹⁾、同 看護課²⁾

桐場 千代¹⁾ 北川 智子²⁾ 津谷 寛¹⁾

【目的】 高齢臥床患者では身体・精神的、経済的な制約により精査が限定されるので、感染症診断が不十分なままエンピリック療法が実施されやすい。一方、同患者の感染症は慢性病態に起因することが多く特定の臨床症状を経時的に観察することにより存在診断は容易と考える。われわれは発熱前からの臨床症状の情報を発熱時感染症診断クリティカルパスに加えることにより抗生剤が適正使用できたかを後方視的に検討した。

【方法】 同パスは医療型療養病床に入院中の 38℃ 以上の発熱患者に用いたもので、I 期 (2007 年 9 月～11 月) では発熱時に白血球数・分画、CRP、胸部レ線、尿沈渣、胆道系酵素の検査を、II 期 (2007 年 12 月～2008 年 3 月) では前述の検査に加え、発熱前から看護師による咳嗽、喀痰の量・性状、尿の性状、腹痛、下痢、皮膚の発赤・びらん、カテーテルの挿入の有無など肺炎、尿路・胆道・腸管・皮膚およびカテーテル感染症に関わる臨床症状を観察記録しパスに臨床情報として加えた。担当医は発熱時にこれらの情報を得て細菌感染症の初期診断および抗生剤の適応を決定した。発熱の最終診断は転帰後 1～2 週間で担当医を含むパスチームにより総合的に判断して下された。評価項目は抗生剤使用率とした。

【結果】 パス運用患者のうち 28 名 (男性 12 名、女性 16 名、年齢 55～97 歳 (中央値 85 歳)) が臥床者で、計 87 回 (I 期 28 回、II 期 59 回) を解析対象とした。I 期・II 期とも最終診断での細菌感染症患者は 75% を占めていた。抗生剤使用率は、I 期の非細菌感染症患者では 100% となり、発熱者全体でも 95% と高値を示した。一方、II 期の非細菌感染症患者では 13% と有意に低く ($p < 0.001$)、発熱患者全体でも 56% であった。なお、全例を通して死亡例は見られなかった。

【結論】 発熱前の臨床症状を診断情報に加えることにより、高齢臥床患者におけるより適正な抗生剤のエンピリック療法がもたらされると考えられた。

W4-4. 高齢者における肺炎の治癒期間と CD4 リンパ球数および他因子との相関関係

日本鋼管病院内科¹⁾、慶應義塾大学呼吸器内科²⁾

宮尾 直樹¹⁾ 原田 尚子¹⁾ 阿部 純久¹⁾

稲垣 恭孝¹⁾ 鈴木 修¹⁾ 石坂 彰敏²⁾

【目的】 高齢者 (60 歳以上) の肺炎の治癒期間の差に CD4 リンパ球数や他因子との相関関係があるか検討をした。

【方法】 平成 17 年 10 月より日本鋼管病院に入院された 6 歳以上の肺炎患者 87 人を対象に、CD4 リンパ球数を測定し、抗生剤の投与期間あるいは CRP 陰性化までの期間 (肺炎治癒期間) の差に相関関係があるか検討した。また肺炎治癒期間と他の採血項目との相関関係も検討した。

【結果】 死亡群 (11 人) の CD4 リンパ球数 ($206 \pm 152/\mu\text{L}$) は肺炎治癒群 (76 人) の CD4 リンパ球数 ($512 \pm 326/\mu\text{L}$) と比較して有意に低下していた ($p = 0.005$)。しかし治癒群での CD4 リンパ球数と治癒期間との相関関係はなかった ($p = 0.09$)。一方死亡群の血中 Alb 値 ($2.67 \pm 0.32\text{g/dL}$) は治癒群 ($3.26 \pm 0.64\text{g/dL}$) と比較して有意に低下していた ($p = 0.0005$)。治癒群と死亡群の血清 Alb 値は、健常者群 ($3.97 \pm 0.32\text{g/dL}$) と比較し、ともに有意に低値であった ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$) また治癒群での血中 Alb 値に対する肺炎治癒期間に関しては相関関係があった ($p < 0.0001$)。また CD4 リンパ球数と血清 Alb 値は相関した ($p < 0.0001$)。

【考察】 CD4 リンパ球数が低値である場合、肺炎は重症化しやすく、血清 Alb 値が低値の場合は肺炎治癒期間の遷延と肺炎が重症化する可能性が考えられた。

W4-5. 高齢者施設の入所者に対する肺炎球菌ワクチンの予防効果—二重盲検無作為化比較試験—

三重大学医学部附属病院呼吸器内科¹⁾、同 消化器肝臓内科²⁾、三重大学医学部生体防御医学講座³⁾

丸山 貴也¹⁾ 田口 修¹⁾ 小林 裕康¹⁾

竹井 謙之²⁾ ガバザエステバン³⁾

【背景】 高齢者施設の入所者にとって、肺炎球菌性肺炎は発症頻度、死亡率が高い疾患であり、23 価肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている。しかしながら、無作為化比較試験で、23 価肺炎球菌ワクチンの予防効果は未だ証明されていない。

【方法】 1,006 名の高齢者施設の入所者を対象に、502 名を 23 価肺炎球菌ワクチン、504 名をプラセボ (生理食塩水) に無作為に割り付け、約 3 年間追跡した。主要エンドポイントは、1. 肺炎の発症 2. 肺炎球菌性肺炎の発症、副次エンドポイントは、1. 肺炎による死亡、2. 肺炎球菌性肺炎による死亡 3 全ての原因による死亡であった。

【結果】 肺炎はワクチン群 502 例のうち 63 例、プラセボ群 504 例のうち 104 例、発症した。肺炎球菌性肺炎はワクチン群で 14 例、プラセボ群で 37 例、発症した。肺炎、肺炎球菌性肺炎は共に、ワクチン群ではプラセボ群より有意に低く発症した。肺炎球菌性肺炎での死亡は、ワクチン群でプラセボ群より有意に低かった。なお、全ての原因による死亡は両群共に同等であった。

【結語】 高齢者施設の入所者に対する 23 価肺炎球菌ワクチンの接種は、肺炎球菌性肺炎の発症、肺炎球菌性肺炎による死亡を抑制する。

ワークショップ 5

W5-1. HIV 感染患者におけるニューモシスチス肺炎の診断に対する血清 (1→3) β-D-グルカン値の有用性

国立国際医療センター戸山病院エイズ治療研究開発センター¹⁾、熊本大学エイズ学研究センター流行阻止分野²⁾、長崎大学医学部歯学部附属病院感染制御教育センター³⁾

渡邊 珠代¹⁾²⁾ 安岡 彰³⁾ 本田 元人¹⁾
矢崎 博久¹⁾ 田沼 順子¹⁾ 塚田 訓久¹⁾
本田美和子¹⁾ 瀧永 博之¹⁾²⁾ 照屋 勝治¹⁾
菊池 嘉¹⁾ 岡 慎一¹⁾²⁾

【目的】ニューモシスチス肺炎 (PCP) の診断には気管支鏡検査での *Pneumocystis jirovecii* の同定が必要であるが、侵襲性が高いため、より侵襲性の低い検査が求められる。(1→3) β-D-グルカン (β-D-グルカン) は、*P. jirovecii* のシストの主要な構成要素であり、PCP の疑いのある患者で測定される。今回、我々は、HIV 感染患者における PCP の診断に対する血清 β-D-グルカン値の有用性に関する解析を行ったので、報告する。

【方法】1997 年 4 月から 2007 年 7 月までの間に当院で PCP と診断・治療を行った HIV 感染患者を患者群、同時期に血清 β-D-グルカン値が測定され、PCP が除外された HIV 感染患者をコントロール群として、後視的に解析を行った。血清 β-D-グルカン値に加え、年齢、性別、HIV 感染経路、CD4 数、血清 LDH、CRP、肺胞気動脈血酸素分圧較差 (AaDO₂) も調査した。

【結果】患者群の 111 名とコントロール群の 425 名で解析を行った。患者群はコントロール群に対して有意に β-D-グルカン値が高かった ($p < 0.001$)。β-D-グルカン値のカットオフを 23.2 pg/mL とした場合、感度 96.4%、特異度 87.8% であった。また、β-D-グルカン値と、AaDO₂、LDH、CRP といった他のパラメータとの相関は認めなかった。治療前後で血清 β-D-グルカン値が測定されていた 42 名での解析では、治療終了時に β-D-グルカン値が正常化していたのは 7 名のみであり、9 名では症状の改善にも関わらず、β-D-グルカン値の上昇を認めた。

【考察】HIV 感染患者における PCP の診断に対し、血清 β-D-グルカン値は非常に有用であることが示唆された。しかし、PCP の重症度や治療効果の評価に対しては、β-D-グルカン値は有用ではなかった。

W5-2. 本邦における HIV 感染症に合併した HBV 感染の実態—全国調査の結果から—

東京大学医学部感染症内科¹⁾、同 医学部消化器内科²⁾、国立国際医療センター・エイズ治療開発センター³⁾、名古屋大学医学部付属病院輸血部⁴⁾

四柳 宏¹⁾ 菊池 嘉³⁾ 塚田 訓久³⁾
高松 純樹⁴⁾ 森屋 恭爾¹⁾ 小池 和彦²⁾

【目的】HIV 罹患例は現在まで約 16,000 人が報告されており、そのかなりの割合が肝炎ウイルスに重複感染している。今回、HIV/HBV 重複感染の現状に関する調査を行った。

【方法】HIV/AIDS ネットワークに登録された 372 施設

中、207 施設からの報告に基づいて HBs 抗原の陽性率、感染経路の割合を算出した。また、発表者らの施設における重複感染例の詳細についても検討した。

【成績】(1) HIV 感染症として全国から報告された症例 5,998 例のうち、HBs 抗原陽性の症例が 377 例 (6.3%) あった。このうち 122 例 (32.4%) に ALT の異常が認められた。(2) 377 例の推定感染経路 (HIV) は MSM 267 例 (70.8%)、異性間性交渉 77 例 (20.4%)、血液製剤 30 例 (8.0%)、IV drug user 3 例 (0.8%) であり、HIV/HCV 重複感染例の主な感染経路 (86%) が血液製剤により感染していたのとは異なっていた。(3) このうち上記 6 医療機関には 252 例が通院していた。初診時 HBV DNA 量が 1,000,000 copy/mL 以上の症例が 69% を占めた。(4) HBV 遺伝子型は type A 79%、type B 4.1%、type C 9.6%、その他 3.3% であった。(5) CD4 陽性 T 細胞数が 200/μL 未満の例は、初診時には 221 例中 82 例 (37%)、最終観察時では 211 例中 37 例 (17%) であった。(6) 抗レトロウイルス療法は 175 例に対して行われ、うち 158 例で抗 HBV 作用を有する薬が使用されていた。平均観察期間 3.9 年で血清アルブミン値、ビリルビン値、血小板数の変化を見たところ、HAART 施行例では抗 HBV 効果、抗 HIV 効果は共に良好であったが、ALT は 23% の症例で、総ビリルビンは 30% の症例で増悪が見られ、HAART、特にプロテアーゼ阻害薬による副反応が主因と考えられた。(7) 腹水・脳症の合併が 3 例、肝細胞癌の合併は 1 例に認められた。

【結論】HIV 感染例に合併する B 型肝炎の症例は、Genotype A の MSM の症例に多い、積極的な抗ウイルス療法が HIV のみならず HBV 感染症の予後を改善させる可能性がある。

(非学会員共同研究者：加藤道夫、髭 修平、茶山一彰)

W5-3. 当センターにおける AIDS 関連クリプトコッカス髄膜炎 17 例の検討

国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター

青木 孝弘、矢崎 博久、田沼 順子
塚田 訓久、本田 元人、渡邊 珠代
渡辺 恒二、柳沢 邦雄、西島 健
水島 大輔、本田美和子、照屋 勝治
瀧永 博之、菊池 嘉、岡 慎一

【目的・方法】当センターが開設された 1997 年から 2009 年 10 月までに当センターで診断・治療を行った AIDS 関連クリプトコッカス髄膜炎 17 例を後ろ向きに検討し、解析したので報告する。

【結果】診断時の年齢は中央値で 37 (22~72) 歳で、男性 15 例、女性 2 例であった。CD4 数は中央値で 16 (1~241)/μL で、CD4 数が 100/μL 以下の症例が 14 例 (82.4%) であった。1 例を除き髄膜刺激症状・頭痛・嘔気・発熱などの症状を有していた。全例で脳脊髄液中にクリプトコッカスの菌体が検鏡上で証明され本症と確定診断された。血液

培養は、14例中7例(50%)で陽性であった。クリプトコッカス抗原は髄液および血清共に全例で陽性であった。髄液の初圧は14例中7例(50%)で20cmH₂Oを超えており、中央値で19.5(6~35)cmH₂Oであった。導入治療として、7例でAMPH-B(1例で5-FC併用)、8例でL-AMB(1例で5-FC併用)、1例でFLCZ、1例でVRCZが選択されていた。地固め治療としては、導入治療でVRCZを使用した症例ではVRCZを継続していたが、残りの症例ではFLCZが選択された。維持治療は全例FLCZ内服で行われていた。HAART導入は10例で確認でき、3例(30%)で免疫再構築症候群(以下IRIS)による本症の再燃を認めた。IRISによる本症再燃までの期間は、4日間、3カ月、5カ月で、意識変容などの症状と髄液圧・クリプトコッカス抗原の上昇などの所見を認めた。髄液の墨汁染色ではクリプトコッカスの菌体を認めたが培養ではクリプトコッカスは増殖しなかった。当センターにおける本症の生存率は、12週時点では84.6%(11/13)、48週時点では69.2%(9/13)であった。

W5-4. AIDS合併ニューモシスチス肺炎治療中におけるサイトメガロウイルスアンチゲネミア値の臨床的意義に関する検討

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科¹⁾、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²⁾

今井健太郎¹⁾ 菊地 正¹⁾ 鯉淵 智彦¹⁾
古賀 道子²⁾ 中村 仁美²⁾ 三浦 聡之²⁾
藤井 毅¹⁾ 岩本 愛吉¹⁾²⁾

【背景】AIDSに合併したニューモシスチス肺炎(PCP)の治療中に、サイトメガロウイルスアンチゲネミア(CMV-Ag)値が上昇することはしばしば経験される。PCPとCMV肺炎は臨床像の鑑別が困難なこともあり、CMV-Ag値の上昇のみから両疾患の合併と診断されて抗CMV薬が併用されることも少なくない。

【対象と方法】当院で2003~2008年までに経験したAIDS合併PCP症例のうち、治療開始時より経時的にCMV-Ag(C10, C11抗体法)が測定されていた12例(男性11例、女性1例、平均年齢41.4、平均CD4数36.3個/μL)を対象とし、CMV-Ag値の変動と臨床経過などの関連についてレトロスペクティブに検討した。

【結果】PCP治療薬としてはST合剤、PentamidinもしくはAtovaconが使用され、うち10例では低酸素血症のためプレドニゾロン(PSL)が併用されていた。全例において経過中にCMV-Agが陽性となり、CMVpp65抗原陽性細胞数のピークの平均値は47.8個(5~134個)であった。CMV-Agが陽性となった時点で定期的に眼底検査を行ったが、CMV網膜炎の発症はみられなかった。PCP治療中にCMV感染症を発症した症例はなかったが、PCP治療終了直後に1例がCMV食道炎を、別の1例がCMV大腸炎を発症した。全経過を通じてCMV肺炎の発症はみられなかった。

【考察】CMV肺炎は極めて重篤な病態であるため、CMV-Agが陽性になった場合に抗CMV薬を投与すべきかどうかの判断は容易ではない。しかしながら、抗CMV薬でしばしばみられる骨髄抑制などの副作用によってPCPの治療が難渋する可能性を考えると、できるだけ積極的に臓器病変の有無を確認し、抗CMV薬の併用は慎重におこなう必要があると考えられた。

W5-5. 遷延性食思不振と低酸素血症を呈し、脳症と肺臓炎の合併が疑われた急性HIV感染の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

西島 健、照屋 勝治、本田美和子
湯永 博之、菊池 嘉、岡 慎一

【症例】40代男性。

【現病歴】200X年8月下旬に39度台の発熱・食思不振・皮疹で発症。近医にて、Western Blot法陰性、HIV-RNA 1.1×10^7 copies/mLが判明し急性HIV感染症と診断された。2週間の経過観察を経て症状が改善しないため当院へ転院となった。

【現症】身長167.2cm、体重54.5kg(-3kg/2週)、JCS 0、体温39.2度、顔面・体幹・四肢に紅斑あり、項部硬直を認めず、眼球結膜に黄染あり、両側下肺野にcoarse crackle聴取、その他神経学的に異常所見なし。

【入院後経過】39度台の発熱および肝機能異常(T-Bil 2.7mg/dL、AST 382IU/L、ALT 249IU/L、LDH 4527IU/L)を認めた。入院時より悪心、嘔吐や味覚異常の訴えがないにも関わらず、重度の食思不振が持続した。頭部MRIでは異常所見を認めず、上部消化管内視鏡検査では食道カンジダ症を認めたのみで、FLCZによる治療後も食欲の改善は全く見られなかった。入院後17日でさらに4kgの体重減少が見られたため、高カロリー輸液による栄養管理を必要とした。また低酸素血症(PaO₂ 67.1mmHg、SaO₂ 93%)を認め、胸部CTの所見から細菌性肺炎の併発を疑いCTRによる治療を行ったが、治療後も陰影の改善を認めず、低酸素血症が持続した。気管支肺胞洗浄等の各種検査でも起炎菌は同定されなかった。入院後13日目に抗HIV療法を開始したところ、解熱とともに食欲の回復と低酸素血症の速やかな改善が認められた。

【考察】本症例で認められた遷延性食思不振と低酸素血症は、臨床経過からそれぞれ急性HIV感染に伴う脳症と肺臓炎の合併である可能性が考えられた。極めて示唆に富む症例であるため、文献的考察を含めて報告する。

ワークショップ6

W6-1. 結核合併関節リウマチ患者8名に対する抗TNF製剤投与の安全性

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床研究部¹⁾、同 結核内科²⁾

松本 智成¹⁾ 田村 嘉孝²⁾
永井 崇之²⁾ 阿野 裕美²⁾

【はじめに】抗TNF製剤により関節リウマチの加療は大

大きく変化し早期導入にて寛解が期待され今後ますます使用されると予想される。しかしながら抗 TNF 製剤の代表であるレミケードとヒュミラは結核発症率を上昇させることが知られている。世界の人口の3分の1が結核感染していることを考慮すると結核感染関節リウマチ患者に安全な抗 TNF 製剤投与法を確立することは大切である。

【目的】当センターにて結核加療を行った関節リウマチ患者にレミケードで加療しその安全性を評価する。

【患者と方法】レミケード、ヒュミラにて結核発症した患者4名を含む活動性関節リウマチ患者8名。結核加療を継続しながらレミケードを投与した。

【結果】最長5年経つが結核再燃はない。

【結論】感受性のある結核薬の元では再発なしにレミケードで加療できる。

W6-2. ANCA 関連血管炎の治療中に大量下血で発症したサイトメガロウイルス腸炎の1例

帝京大学医学部微生物学講座¹⁾、同 内科²⁾

菊地 弘敏¹⁾²⁾丹生 茂¹⁾上田たかね¹⁾
祖母井庸之¹⁾越尾 修¹⁾斧 康雄¹⁾

症例は30歳代の男性。10月下旬より39℃の弛張熱が出現し、近医にてセフカペンとアセトアミノフェンの処方を受けるも改善せず、両側下腿の浮腫と咳嗽も出現したため11月下旬当院へ転院。入院時現症では、体温39.6℃と洞性頻脈、両鼠径部にリンパ節を触知、両側下腿に圧痕性浮腫、右陰囊の発赤と腫脹を認めた。陰囊の腫脹はMRIにて両側精巣上炎と診断。左正中神経領域と右下腿腓腹神経領域に運動・感覚障害を認め、神経伝導速度検査にて多発性単神経炎と診断。血液検査ではWBC 12,500/μL、Hb 1.27g/dL、CRP 12.42mg/mL、MPO-ANCA 23EU。各種培養検査とウイルスペアー血清で有意な抗体価の上昇は認めなかった。その他の画像検査ではGaシンチで両側の耳下腺と両側精巣に集積像、副鼻腔CT検査にて両側上顎洞壁に接して結節性病変を認めた。生検同意は得られず組織学的検討は未施行であるが、抗生物質に不応で、MPO-ANCA 62EUまで上昇したためANCA関連血管炎と診断。第20病日より水溶性プレドニゾン(PSL)80mg/日を開始。解熱はするも神経症状が悪化したため第28病日よりγグロブリン大量療法を施行。しかし第33病日突然の黒色便を認め、血液検査にてHb 7.4g/dLまで低下。輸血を施行しながら緊急内視鏡検査を施行した。上部内視鏡検査では明らかな異常所見はなく、下部内視鏡検査にて結腸に浅い多発潰瘍病変を認めた。組織学検査の結果、サイトメガロウイルス(CMV)感染を疑う核・細胞質の膨化した細胞を認め、免疫染色にてCMV陽性細胞を確認した。さらに血液中のCMV抗原も陽性よりCMV腸炎と診断。ガンシクロビル300mg/dayの14日間静脈内投与にてCMV抗原の陰性化と臨床症状の改善がみられ、PSLを30mg/dayまで漸減し退院。CMV感染症は発症予測が困難で、予防も出来ないため、免疫抑制薬投与下での発熱・肝障害・消化管出血を認めた場合には、CMV感染症を疑い積極的な

精査・治療を進める必要があると考えられた。

W6-3. 伝染性単核症に合併した細菌性壊死性筋膜炎ならびに肺炎

名古屋大学医学系研究科分子病原細菌学

太田美智男、山田 景子

【はじめに】EBウイルスと考えられる感染による伝染性単核症に合併した細菌性壊死性筋膜炎ならびに肺炎の1症例を報告する。

【症例】22歳女性。特記すべき既往ならびに基礎疾患は無く生来健康であった。軽度発熱で近医受診、その後1週間37~39℃の発熱が持続し救急外来を受診した。頭痛、関節痛、貝頭痛があり、顎下リンパ節の軽度腫脹と圧痛があった。来院時38.6℃、CRP 1.6mg/dL、WBC 6,100/μL、PLT 84,000/dL、AST 34IU/L、ALT 378IU/L、LDH 738IU/L、ALP 1,009IU/Lで、WBC中lymphocyte 66.7% (atypical lymphocyte 29%)であったので伝染性単核症が疑われた。血液像ならびに肝機能の異常が継続していたが全身状態は良好に経過していたところ、入院16日目にCRP 14.1mg/dL、好中球8,610/μLと急激な上昇が見られ、細菌感染が疑われた。胸部画像より肺炎が疑われ、翌日血液培養でGNRが陽性となり、*Citrobacter freundii*ならびに緑膿菌が同定された。また右前腕の点滴刺入部周囲に痛みを伴う皮疹が見られた。CTX投与を行ったが肺炎症状改善せず、また前腕の腫脹も増悪したので3日後にMEPMに変更された。さらに喀痰および前腕皮下膿瘍からも同じ菌株が培養された。膿瘍部位を切開しデブリドメントを行ったところ筋膜の壊死が見られた。その後肺炎ならびに前腕病巣が改善し、血液データも顕著に改善したので、入院後34日目に退院となった。なお、入院直後の検査でEBVCA IgG 80倍、EBVCA IgM 40倍と陽性を示しEBウイルス感染と思われたが、EBNAは3カ月後も陰性であった。CMV抗体は陰性であった。

【考察】EBウイルス感染による易感染状態が重症細菌感染の合併をもたらしたと考えられる。

W6-4. 非ホジキンリンパ腫に対するリツキシマブ併用CHOP (R-CHOP) 療法に伴う日和見感染の解析

福岡大学病院腫瘍・血液・感染症内科¹⁾、同 感染制御部²⁾

後藤 敏孝¹⁾高田 徹¹⁾²⁾
佐藤 栄一¹⁾²⁾田村 和夫¹⁾

【目的】近年、リツキシマブ(R)併用CHOP(R-CHOP)療法はCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫初回治療や濾胞性リンパ腫の維持療法として急速に普及している。リツキシマブはその作用機序により副反応としてBリンパ球減少を伴うが、R-CHOP療法に伴う日和見感染症の合併頻度、種類については余り知られていない。今回、同療法が施行された例の日和見感染症の合併について検討・解析を加えた。

【方法】2002年1月より2009年8月まで福岡大学病院腫瘍・血液・感染症内科にて、治療としてリツキシマブ

CHOP療法が施行された非ホジキンリンパ腫143例を対象とした。日和見感染発生の有無とその種類について後方視的に解析した。

【結果】143例の内訳は男性76例、女性67例、中央値は54歳(19~90歳)であった。1患者当たりのR-CHOP施行回数は、計832コース(中央値6コース)で、R-CHOP療法を6コース以上行った症例が79例であった。発熱性好中球減少症を発症した患者は26例、ニューモシスチス肺炎(PSP)合併例が3例、間質性肺炎発症が7例であり、これらの例は全て3コース以上のR-CHOP療法が行われていた。PSPを合併した3例は全て21日毎のR-CHOP施行例でリンパ球が $1000/\text{mm}^3$ 未満であった。また、以上の合併症により直接死亡したと考えられた例は1例も無かった。

【結論】R-CHOP療法によるリンパ球減少例はBリンパ球減少のみならず、細胞性免疫不全によるPCPの合併リスクがある。施行前のリンパ球数 $1000/\text{mm}^3$ 未満の減少例にはST合剤の予防内服を考慮するべきである。

(非学会員共同研究者：福岡大学病院腫瘍・血液・感染症内科 勝屋 弘雄)

W6-5. 悪性リンパ腫化学療法におけるG-CSF予防投与の有効性に関する後方視的検討

福井大学医学部第一内科

高木 和貴, 岩崎 博道, 岸 慎治
山内 高弘, 吉田 明, 浦崎 芳正
上田 孝典

【背景】悪性リンパ腫など癌を抗がん剤で治療に導く為には、有効な治療レジメンを減量・延期することなく完遂する事が必要条件である。この様に治療レジメンが予定通りに完遂された時、抗がん剤のRelative Dose Intensity (RDI)は $\text{RDI}=1.0$ となるが、化学療法中に発熱性好中球減少症(FN)や敗血症等感染症が一旦併発した場合コースの治療延期は $\text{RDI}<1.0$ となり、癌を治療に導く点でリスクであるがしばしばこの様な症例を目にする。

【目的】がん患者に於いてFN等感染症予防目的、もしくはRDIの維持の為にG-CSF予防投与の有効性を検討する。

【方法】2006年8月~2009年7月までの期間で当科においてCHOP療法が行われた全ての非ホジキンリンパ腫初診患者23人を対象とした。対象患者をG-CSF投与の開始時期により、通常通りの好中球減少時から投与群(通常投与群, A群)と、好中球減少前からの投与群(予防投与群, B群)に分けて後方視的に検討した。

【結果】A群vs B群:患者数(人), 13 vs 10;平均年齢(歳)61.4 vs 62.8;CHOPコース数, 60 vs 37;病型(人), 瀰漫性B細胞型(9), 濾胞型(1), 血管芽球T細胞型(2), 末梢性T細胞型(1) vs 瀰漫性B細胞型(8), 濾胞型(2);病期(人), I(2), II(2), III(2), IV(7) vs I(0), II(1), III(3), IV(6);治療レジメン(人), CHOP(4), R-CHOP(9) vs R-CHOP(10);治療後抗がん剤減量(人),

3 vs 1;G-CSF平均投与期間(日)4 vs 7.8 ($p<0.0001$);FN発症頻度, 9人(69%) vs 3人(30%) ($p<0.0001$);FNの期間(日), 1.2 vs 0.3 ($p=0.041$);抗生剤投与, 8人(62%) vs 1人(10%) ($p<0.0001$);平均抗生剤投与期間(日), 1.1 vs 0.1 ($p=0.022$);好中球減少期間(日)3.9 vs 2.3 ($p=0.002$).

【考察】G-CSF予防投与群で有意にFN発症頻度, 抗生剤投与を減らせる事が可能であった。我々が示したFN等感染症に対する有効性に加えて, G-CSF予防投与は医療経済性・抗がん化学療法の安全性・RDI維持等総合的な有効性が期待され今後検討を要する。

ワークショップ7

W7-1. 生体肺移植術を施行した嚢胞性線維症における耐性緑膿菌の感染コントロール

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)¹⁾, 長崎大学病院検査部²⁾

泉川 公一¹⁾ 田中 章貴¹⁾ 永吉 洋介¹⁾
三原 智¹⁾ 高園 貴弘¹⁾ 小佐井康介¹⁾
山本 和子¹⁾ 栗原慎太郎¹⁾ 今村 圭文¹⁾
宮崎 泰可¹⁾ 関 雅文¹⁾ 掛屋 弘¹⁾
山本 善裕¹⁾ 柳原 克紀¹⁾²⁾ 河野 茂¹⁾

嚢胞性線維症は本邦ではきわめて稀な遺伝性疾患であり、病勢の進行に伴い、慢性気道感染症を合併し、原因菌も黄色ブドウ球菌から緑膿菌、あるいは薬剤耐性緑膿菌に変化していく。本症における感染コントロールは、予後の改善にはきわめて重要であるが困難である。欧米においては、根治的な治療として肺移植が適応されるケースが多いが、難治性緑膿菌感染症を合併したまま、肺移植に至るケースも少なくなく、移植前後の感染コントロールは重要であるものの、コントロールについて一定のコンセンサスは得られていない。今回、我々は、嚢胞性線維症診断後約10年の経過で、耐性緑膿菌感染症を合併し肺移植を行った症例を経験した。症例は24歳、男性。15歳時に嚢胞性線維症と診断された。慢性気道感染症の急性増悪を繰り返し、気管支拡張、嚢胞性病変も増悪、喀痰からは黄色ブドウ球菌に続いて緑膿菌も検出され、薬剤耐性化も進んだ。呼吸不全も進行してきたため、両側生体肺移植術施行となった。移植前の喀痰検査で繰り返し検出される耐性緑膿菌に関しては、きめ細かく薬剤感受性を検討し、TAZ/PIPC、ISPおよび感受性が期待されたコリスチンなどを併用投与した。また、慢性副鼻腔炎に対しても、移植前に待機的に副鼻腔開窓術を施行、副鼻腔洗浄を連日行って対応した。移植後は、喀痰、咽頭ぬぐい、副鼻腔粘液のグラム染色を連日施行し、薬剤感受性も同時にモニタリングしながら、TOBの吸入や副鼻腔洗浄を行いコントロールし、術後、順調に経過することができた。慢性気道感染症における耐性緑膿菌感染症の感染コントロールはきわめて困難であり、肺移植術などの免疫学的にも侵襲の強い治療に際しては、細心の注意が必要である。

W7-2. 腎移植希望患者に対する腎不全早期からのワク

チン接種の必要性 (腎移植 1,200 例における術前 HBV キャリアーと術後 HBV 感染の検討)

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】HBV 感染している腎移植レシピエントは生命予後、移植腎予後とも悪い。最近の免疫抑制療法の進歩により、拒絶反応により移植腎機能廃絶に至る例は少なくなってきた。Death with functioning graft (移植腎機能良好で死亡する) をいかに防ぐかが重要になってきている。

【方法】1972 年から 2008 年 12 月 31 日までに当院で施行した腎移植 1200 例のうち、術前 HBV キャリアー 17 名と、術後 HBV 感染した 7 名を検討した。次に HBc 抗体を測定し始めた 2003.7 以降の連続した 363 名において、術前ワクチン接種の割合と術後抗体価の推移、未接種患者の接種後抗体獲得率を検討した。

【結果】17 名中、肝疾患にて死亡した患者は 5 名。4 人は肝不全で 1 人は肝癌であった。死亡までの中央値は 150 カ月 (7 から 236 カ月) 肝癌発症患者は e 抗原陽性キャリアーであった。移植腎生着患者 9 名中、1 名は移植後 1 年で、HBV 量増加に伴い急性肝不全になったが、抗ウイルス剤 (ラミブジン) 投与により現在は肝機能、HBV 量ともに安定している。残り 8 名のうちの 3 名は経過中に HBV-PCR 上昇に伴い、肝機能上昇を認めたため、抗ウイルス剤 (エンテカビル) を開始し、肝機能、HBV 量ともに安定している。残り 5 名は肝機能正常で安定している。術後 HBV 感染した 7 名はすべてキャリアーとなった。6 人は s 抗体を持っていなかった。7 人目は移植前ワクチン接種により s 抗体を持っていたが、移植後の免疫抑制療法により抗体価が低下したタイミングで感染した。術前にワクチン接種していた患者は 20 名 (5.5%) のみであった。また当院初診から移植までに時間的余裕があり、当院にてワクチン接種した患者の抗体値の獲得率は $9/14=64\%$ であった。術前抗体獲得者 30 名中、移植後 6 カ月に抗体価が 10mIU/mL 以下へ下降した患者は 7 名 (23%) であった。

【結論】本邦でも HBV ワクチンの定期接種化が望まれる。腎機能の低下とともに抗体獲得率は低下するため、移植希望者には腎不全早期からのワクチン接種によりキャリアー化を防ぐことが重要である。

(非学会員共同研究者: 打田和浩, 平光高久, 渡井至彦)

W7-3. 心臓移植後に発症した播種性クリプトコックス症

九州大学病院免疫膠原病感染症内科

萱島 愛子, 長崎 洋司, 斧沢 京子

井上 靖, 下田 慎治, 下野 信行

症例は 58 歳, 男性。主訴は発熱, 頭痛, 意識障害。2008 年 5 月 14 日に低心拍出症候群に対して当院心臓外科にて心臓移植を施行され, 免疫抑制剤の投与を受けていた。移植後, 拒絶反応などは認めていなかったが, これまでに顔面の帯状疱疹, サイトメガロウイルス抗原血症を発症し入院を繰り返していた。2009 年 4 月 20 日より発熱, 頭痛

が出現し, 25 日に近医へ入院した。意識レベルの低下を認め, 27 日に当院循環器内科に転院した。入院時の髄液所見よりクリプトコックス髄膜炎と診断し, 当科に転科した。胸部レントゲンでは両肺に肺炎像を認め, クリプトコックス肺炎に合併した髄膜炎と診断し liposomal amphotericin B (L-AmB) と flucytosine (5-FC) の併用療法を開始した。治療開始後より意識レベルは徐々に改善を認めたが, 本菌が血液, 皮膚より分離され, さらに眼, 甲状腺, 鎖骨上・縦隔リンパ節, 脾臓への播種を認めた。その後, 髄液中の菌量は減少するものの, 培養で陰性化しないため, L-AmB, 5-FC, fos-fluconazole による 3 剤での治療を 4 週間行った。しかし, 腎機能障害, 血小板減少, 貧血の進行を認めたため, 維持療法としては腎毒性を軽減するために FLCZ に代えて voriconazole を投与した。固形移植において本疾患はカンジダ症, アスペルギルス症に次いで 3 番目に頻度の多い疾患と考えられている。また, 移植の種類においては腎臓, 肝臓に次いで 3 番目に位置している。死亡率は 30~50% と考えられており, 一度発症すると致死率の高い疾患である。本症例ほど全身に播種した症例の報告はなく, 病勢のコントロールが困難であったため標準的治療ではなかったが 3 剤併用療法を行い救命することができた。

W7-4. 臍帯血移植後, 胸部 CT にて reversed halo sign を呈した *Cunninghamella bertholletiae* 肺炎の 1 例

国家公務員共済組合連合会虎の門病院臨床感染症科¹⁾, 同 血液内科²⁾

木村 宗芳¹⁾ 荒岡 秀樹¹⁾ 内田 直之²⁾

和氣 敦²⁾ 谷口 修一²⁾ 米山 彰子¹⁾

【はじめに】接合菌感染症は主として高度免疫不全患者に認められ, 致死的な経過をたどることが多い。今回我々は急性骨髄性白血病の臍帯血移植後再発症例に対して, 2 回目の臍帯血移植後に胸部 CT 上 reversed halo sign を認めた *Cunninghamella bertholletiae* による肺炎を経験した。臨床経過および胸部 CT, 病理解剖の結果を含めて考察する。

【症例】53 歳女性。急性骨髄性白血病に対して 2 年半前に臍帯血移植を受けたが再発したため, 今回 2 回目の臍帯血移植を実施した。臍帯血移植 2 日前に RS ウイルスによる肺炎を発症した。真菌感染の予防目的に voriconazole 400 mg/day の投与を実施していたが, 移植後 12 日目に血痰が出現し, 胸部 CT にて中心部の grand glass opacity をリング状の浸潤影が囲む所見として示される reversed halo sign を左肺上葉に認めた。抗真菌薬を liposomal amphotericin B 2.5mg/kg/day に変更したが肺病変は徐々に悪化した。移植後 20 日目に血球生着したが呼吸状態の悪化を認め, 肺胞出血を合併し 25 日目に永眠された。病理解剖の結果, 左肺の病変付近を中心に接合菌感染の所見を認め, 遺伝学的検索にて *Cunninghamella bertholletiae* が同定された。

【考察】Reversed halo sign は近年接合菌感染症に特異性

の高い画像所見であり、発症早期に認める可能性があるとの報告がある。血液疾患、特に造血幹細胞移植患者において胸部CT上、同所見を認めた場合は、早期に接合菌感染症を鑑別の上位にあげて liposomal amphotericin B + micafungin の投与に加え、病変の外科的切除を考慮することが重要であると考えられる。以上について文献的考察を含め報告する。

ワークショップ 8

W8-1. 大腸癌術後創感染の危険因子の解析

北里大学医学部外科

中村 隆俊, 小野里 航, 井原 厚
内藤 正規, 池田 篤, 小澤 平太
佐藤 武朗, 渡邊 昌彦

大腸癌の待機手術は汚染手術であり、術後創感染は3~26%の症例に認められている。術後創感染の危険因子としては、肥満、糖尿病、輸血、体重減少、高齢者、ステロイド、喫煙などが報告されている。創感染を合併をした場合は、患者に苦痛をあたえるほか、入院期間が延長し医療経済的にも大きな負担となる。そのため、大腸癌術後の創感染の危険因子を明らかにすることを目的とした。対象は、2004年から2008年にかけて北里大学病院、北里東病院で施行した大腸癌手術1,018例（緊急手術、非切除例を除く）とした。創感染の危険因子として、性別、年齢（64歳以下、65歳以上）、占居部位（R, T, L, R）、ASAスコア（1, 2:3, 4）、BMI（24kg/m²以下、25kg/m²以上）、手術法（開腹手術、腹腔鏡手術）、手術時間（179分以内、180分以上）、出血量（49mL以下、50mL以上）、創閉鎖法（高圧洗浄+真皮縫合、他の創閉鎖）、抗生物質（CMZ、その他）、腫瘍径、病期（0, 1, 2:3, 4）の計12項目について検討した。結果は、創感染が6%（63/1,018例）に認められた。単変量解析では、創閉鎖法（高圧洗浄+真皮縫合以外 $p=0.001$ ）、出血量（50mL以上 $p=0.001$ ）、ASAスコア（3, 4 $p=0.001$ ）、BMI（25kg/m²以上 $p=0.039$ ）に有意差を認めた。多変量解析では、創感染の独立した危険因子として創閉鎖法（高圧洗浄+真皮縫合以外 $p=0.001$ ）、出血量（50mL以下 $p=0.007$ ）、性別（女性 $p=0.019$ ）の3因子が抽出された。結論は、術後創感染の危険因子としては、女性、出血量が50mL以上の症例であった。創閉鎖については、創部の高圧洗浄+真皮縫合を行うことが創感染を予防すると考えられた。

W8-2. 大腸癌手術における宿主の免疫栄養学的因子が術後感染症に与える影響

三重大学大学院先端的外科技術開発学¹⁾、同 医学系研究科消化管・小児外科²⁾

毛利 靖彦¹⁾ 小林美奈子¹⁾ 楠 正人¹⁾²⁾

【目的】術後感染症は大腸癌手術において、一度発生すると、その後の治療計画に影響を与えたり、入院期間が延長するなど患者に与える負担は大きい。今回、宿主の免疫栄養学的因子が術後感染症に与える影響を検討し報告する。

【方法】当科にて手術を施行し、術前に明らかな感染症が

なく、CRP値、Alb値を測定した268例を対象とした。免疫栄養学的指標であるCRP、Albを用いて、CRP<1.0、Alb \geq 3.5をA群、CRP>1.0、Alb \geq 3.5あるいはCRP \leq 1.0、Alb<3.5をB群、CRP>1.0、Alb<3.5をC群とし、各群における術後感染症の発生率について検討した。また、各群における腫瘍組織におけるサイトカイン濃度を測定した。今回の検討では、創感染および縫合不全、腹腔内膿瘍を手術部位感染とし、肺炎、尿路感染、術後腸炎、カテーテル感染を遠隔部位感染とした。

【結果】術後感染症は31%認められ、手術部位感染症は21%、遠隔部位感染は12%認められた。免疫栄養学的因子で群別すると、術後感染症の発生率はA群で25%、B群で36%、C群で47%とC群で有意に発生率の増加を認めた。手術部位感染症では、各群で発生率に差は認められなかったが、遠隔部位感染の発生率はA群8%、B群17%、C群24%とC群で有意に発生率の増加を認めた。腫瘍内のIL-6の濃度はA群と比較してB群およびC群で有意に高値を示した。

【結論】CRP高値およびAlb低値症例では腫瘍組織におけるIL-6活性が上昇し、宿主自身の生体防御能低下が惹起されていると考えられた。こうした症例に対しては、手術部位感染対策に加え、遠隔部位感染予防を含めた対策として、術前に栄養管理およびEPA等の抗炎症治療を加えるなどの個別化対策が必要であると考えられる。

W8-3. 臍頭十二指腸切除術・周術期における Endotoxin Activity Assay 測定の意義

秋田大学大学院医学系研究科消化器外科学講座¹⁾、同 医学系研究科基礎看護学講座²⁾、同 医学系研究科臨床看護学講座³⁾

久米 真¹⁾ 水沼 秀夫²⁾ 浅沼 義博¹⁾³⁾

【背景】Deitchは腸間膜リンパ装置における bacterial translocation (BT) がサイトカインネットワークを活性化し肝障害や肺障害を誘発する gut origin sepsis の概念を提唱した。臍頭十二指腸切除術 (PD) 周術期は閉塞性黄疸、胆管炎、腸粘膜透過性亢進、臓器血流障害、縫合不全など様々な要因がBTを誘発し得るため周術期感染症のリスクが高い。EtはTLR4, CD14を介してサイトカインネットワークとリンクする重要因子であるが、従来の Limulus Amoebocyte Lysate Assay (LAL) は臨床所見との乖離が常に問題とされてきた。

【目的】PD周術期の血中Et推移を Endotoxin Activity Assay (EA) で検討しその意義を明らかにする。

【方法】2008年4月からの14カ月間にPDを施行した14人（男9女5、平均64.8歳、臍癌1、臍IPMN3、胆管癌8、乳頭癌2）を対象とした。術前と術後7日間の末梢白血球数（/ μ L）、CRP (mg/dL)、ALT (IU/L)、総ビリルビン (BIL) (mg/dL)、Etを測定した。

【結果】EAはCRP、BILと正の相関を示した。術前減黄不良でBIL2.0以上であった2例は術前EAも基準値0.4を超えて高値を示した。PD術後は2~5日目をピークとす

るEA上昇を認めたがLALは陰性であった。術後腹腔ドレーンからグラム陰性桿菌が検出された4例(膵液瘻2,胆汁漏1,肝膿瘍1)はEA 0.4以上が術後7日以上持続した。表層切開部SSI(1例)の創からグラム陰性菌が検出されたがEAは7日以内に正常化した。肝硬変症1例はグラム陰性菌が検出されなかったがEA高値が遷延した。

【結論】EAによって周術期血中Et変化を鋭敏に捉えられる。術前EAとBILの関係は術前減黄の意義を示唆する。PD術後は一過性Et血症を認めるが感染性合併症を伴わなければ術後7日以内にEAは前値に復する。しかし、グラム陰性菌による臓器・体腔SSIが発生するとEA高値が遷延する。EAはグラム陰性菌による周術期感染症の指標として有用である。

W8-4. 集中治療を要した深頸部膿瘍患者の周術期管理の検討

自治医科大学麻酔科学集中治療医学講座集中治療医学部門

田中進一郎

深頸部膿瘍は頭頸部の疎性結合組織で形成される間隙に生じた感染症であり、多くは上気道感染や菌性感染の直接的波及により発症する。上気道閉塞や降下性壊死性縦隔炎に進展して致命的な経過をとり得る緊急性の高い疾患であり、抗菌薬の普及した現在でもしばしば治療に難渋する。適切な抗菌薬投与、気道確保および病巣のドレナージが治療の中心であり、耳鼻咽喉科医、口腔外科医、麻酔科医、集中治療医、ときに胸部外科医まで含めた診療連携が必要となる。2004年9月から2009年10月にかけて当院ICUで管理した16名の深頸部膿瘍患者の背景因子、原因、起炎菌、転帰などにつき検討した。症例の平均年齢は61.5歳(27歳~97歳)、男性9名、女性7名。11例(68.8%)になんらかの背景疾患を認め、高血圧が5例(31.3%)、認知症ないし精神発達遅滞が4例(25.0%)、糖尿病が3例(18.8%)、腎不全(慢性透析中)、肝硬変、脳梗塞後遺症が各1例(6.3%)。原因は菌性感染症が10例(66.7%)、扁桃炎が4例(25.0%)。合併症は降下性壊死性縦隔炎を3例(18.8%)に認めた。起炎菌は溶連菌が9例(56.3%)、ブドウ球菌が3例(18.8%)、嫌気性菌が6例(37.5%)で、混合感染が7例(43.8%)に見られた。ICU期間は平均12.4日(3~51日)、人工呼吸器期間は平均12.8日(0~77日)に及んだ。周術期の死亡例はなかった。気道確保に際しては、CTや喉頭ファイバースコープなどで上気道狭窄を事前に評価し、必要に応じて気管支鏡などの補助下に、過剰な鎮静を避けながら慎重に行い、抜管も術後に炎症所見と気道浮腫の十分な消退を確認した上で行った。一般に降下性壊死性縦隔炎は稀な合併症であるが、発症した場合の死亡率は極めて高いとされている。その診断には胸部造影CTが有効であった。速やかに開胸下で胸腔、縦隔の十分なドレナージを追加することで良好な転帰が得られたと考えられる。

W8-5. 整形外科領域における手術部位検出菌と抗菌薬

使用状況の関連

鹿児島大学医歯学総合研究科運動機能修復学講座整形外科学¹⁾、鹿児島大学医学部・歯学部附属病院インфекションコントロールチーム²⁾、同薬剤部³⁾、同検査部⁴⁾

川村 英樹¹⁾ 徳田 浩一²⁾ 松元 一明²⁾³⁾
宮之原弘晃²⁾⁴⁾ 西 順一郎²⁾

整形外科領域では手術部位感染に対する予防や治療を目的とする抗菌薬使用が多い。

【目的】整形外科領域における手術部位検出菌と抗菌薬使用量の関連を調べ抗菌薬適正使用について検討する。

【方法】2004年7月から2008年12月に当科術後患者の創部から分離された菌を対象とした。抗菌薬使用量の antimicrobial use density (AUD) を算出し、6カ月毎に菌の分離状況と抗菌薬使用量の関連を統計学的に検討した。

【結果】分離菌株(323菌株)中、メチシリン感受性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌(MSCNS)が最も多く(19.2%)、以下メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)(14.2%)、*Corynebacterium*属(13.0%)、メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌(MRCNS)(10.5%)、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)(5.9%)、レンサ球菌群(4.6%)と続いた。系統別抗菌薬使用頻度は第1世代セフェム系薬が最も多く(29.2%)、以下グリコペプチド系薬(20.1%)、ペニシリン系薬(12.4%)、第2世代セフェム系薬(10.8%)、アミノグリコシド系薬(8.9%)、カルバペネム系薬(7.3%)と続いた。術後感染発症阻止抗菌薬として用いる piperacillin (PIPC)、cefazolin (CEZ)、cefotiam (CTM)、flomoxef (FMOX) に対する CEZ の割合と、総検出菌数に対する MSCNS、MSSA、レンサ球菌群の検出率に負の相関($r = -0.73$, $p = 0.04$)を認めた。また第3・4世代セフェム系薬、カルバペネム系薬、注射用キノロン系薬の総使用量とブドウ球菌群におけるメチシリン耐性率に正の相関($r = 0.80$, $p = 0.02$)を認めたが、CEZの使用量とは相関を認めなかった($r = 0.55$, $p = 0.12$)。

【考察】術後感染発症阻止抗菌薬としてのCEZ使用は、耐性菌検出頻度を高めず薬剤感受性菌による手術部位感染予防につながると考えられた。広域抗菌薬の使用は耐性菌の選択圧を高めており、広域抗菌薬の適性使用が薬剤耐性菌感染予防につながることが示唆された。

(非学会員共同研究者: 茂見茜里, 善明美千久, 小宮節郎)

ワークショップ9

W9-1. *Staphylococcus capitis* による感染性心内膜炎の病態

順天堂大学医学部感染制御科学¹⁾、榊原記念病院内科²⁾

菊池 賢¹⁾²⁾ 平松 啓一¹⁾

【目的】*S. capitis*による感染性心内膜炎(IE)の病態を*Staphylococcus epidermidis*によるIEと比較することで明らかにする。

【方法】榊原記念病院で2005～2009年に血液ないし疣贅培養で *S. capitis* 及び *S. epidermidis* の証明された感染性心内膜炎各14例、10例を対象に、患者背景、リスク因子、治療内容、転帰、再燃などを調査した。菌種は *sodA* の PCR-direct sequence により同定した。各種薬剤の MIC については broth microdilution ならびに Etest で測定した。

【結果・考察】両者の間の年齢、男女比、基礎疾患などの患者背景に有意の差は認められなかった。一方、*S. capitis* による IE14 例中13例が人工弁心内膜炎 (PVE) で、*S. epidermidis* による IE では10例中5例と有意差が見られた。*S. capitis* による IE は *S. epidermidis* によるものに比べ、複数の弁を侵す症例 (14例中6例 vs 10例中1例)、再発例が多く (14例中4例 vs 10例中0例)、再発回数ものべ18回に及んでおり、より難治性であることが示唆された。検出された *S. capitis* は全てメチシリン耐性であり、エリスロマイシン、クリンダマイシン、ゲンタマイシン耐性頻度が有意に *S. epidermidis* よりも高かった。世界で報告されている *S. capitis* による IE は未だに20例に満たないが、菌の性状が *S. epidermidis* に非常に近く、過小評価されている可能性が高い。実際、今回、遺伝子診断で *S. capitis* と同定された菌株には従来法で *S. epidermidis* と同定されていた数株が含まれており、*S. capitis* による IE は稀な疾患ではないと考えられた。同じコアグラゼ陰性ブドウ球菌の中でも *S. capitis* による IE はその難治性と再発率の高さから区別して扱われるべきであると考えられた。

(非学会員共同研究者：榊原記念病院手賀みちる、長山雅俊、新本春夫、高梨秀一郎、福井寿啓、村上保夫)

W9-2. 外傷患者の入院後感染症に対する危険因子と発症状況についての検討

岐阜大学医学部高度救命治療センター

白井 邦博, 豊田 泉, 吉田 省造
竹田 啓, 山田 法顕, 中島 靖浩
谷崎隆太郎, 小倉 真治

【緒言】大手術後や熱傷、肺炎など非感染性の重症 SIRS 患者は、sepsis の合併率が高いと報告されている。今回、非感染性 SIRS の発症要因である外傷患者の、入院後感染症合併に対する危険因子と、感染発症状況について検討した。

【対象】入院を要した外傷患者 501 例のうち、3日以上入院した 316 例を対象とした。

【方法】以下の項目を検討した。(1) 危険因子の統計学的検討：年齢、性別、Injury Severity Score (ISS)、SIRS 持続期間、SIRS 項目数、7 以内の最高 CRP 値、入院時血糖値 (BS)、入院時 GCS、ショックの有無、緊急輸血の有無、緊急外科治療の有無、入院 3 日以内の抗菌薬投与の有無、既往症の有無。(2) 起炎菌と感染部位について。

【結果】全感染率は 19.2%、対象例の感染率は 30.4%、感染による死亡率は 4.5% であった。平均年齢は 50.3 歳、平均 ISS は 18.1 で重症例が多かった。(1) 単変量解析で有意差を認めた因子は、年齢、ISS、最高 CRP 値、SIRS 項

目数、SIRS 持続期間、ショック、緊急輸血、緊急外科治療、抗菌薬投与であった。多変量解析では SIRS 持続期間と ISS、輸血が感染症発症の有意な危険因子であった。(2) 起炎菌は、グラム陰性菌 (60 株) がグラム陽性菌 (31 株) に比して多く、複数菌感染率は 34.9% であった。このうち、MRSA や *Enterobacter cloacae*、*Pseudomonas aeruginosa* などの耐性菌が多かった。感染部位は肺、尿路、創部が多く、重複感染発症率は 39.5% であった。

【結語】SIRS 持続期間と ISS、輸血の 3 因子が感染症発症の危険因子であった。このため、SIRS 持続期間が長期化する例や、ISS が高い重症例では、感染症合併の危険性を考慮した治療を行う必要があると考えられた。また、耐性菌と感染症の再発を制御する必要がある。

W9-3. 敗血症低体温時における抗炎症状態の早期離脱にむけた IL-6 シグナルの有用性

杏林大学保健学部免疫学¹⁾、京都大学大学院医学研究科初期診療・救急医学分野²⁾

小野川 傑¹⁾ 松田 直之²⁾ 田口 晴彦¹⁾

【目的】敗血症では全身の組織の細胞が様々な炎症性メディエーターを産生し、多様な急性炎症反応が強く惹起される。ところが低体温を示す例があり、その予後は発熱例と比べて不良であることが知られている。しかし、低体温になる原因については未だ明確にされていない。そこで今回、敗血症モデルマウスを作製し、低体温例に免疫学的解析を試みた。

【方法】ddY マウス (5 週齢、25～27g) の盲腸結紮穿孔により、腹膜炎敗血症モデル (CLP 群) を作製した。CLP 後 3、6、9 および 24 時間に体温 (皮膚温) を測定し、それぞれの時間において心臓採血を行った。血液は白血球数測定後に遠心し、血漿を IL-6、可溶性 IL-6 レセプター (sIL-6R) および IL-10 測定試料として使用した。また、CLP 後 3 時間にリコンビナント IL-6 レセプター (rIL-6R) を腹腔内投与した群 (IL-6R 群) についても同様に試料を回収した。

【結果および考察】CLP 群の体温は術後 3 時間で術前より平均 1.5°C 低下、術後 6 時間で平均 3.5°C 低下し、その後 24 時間まで術前体温以下で推移した。抗炎症性作用を発揮する IL-10 は術後 3 時間、発熱に関与する IL-6 が遅れて術後 9 時間をピークとする動態を示した。しかし、そのレセプターである sIL-6R はこの時間帯に低下していた。そこで IL-6R 群について検討したところ、IL-6 のピーク時間が術後 6 時間に早まり sIL-6R のピーク時間と一致した。このためか体温の上昇が認められ、術後 6～9 時間の sIL-6R 濃度と体温の間に正の相関が認められた。一方 IL-10 は減少し、特に術後 6～9 時間の IL-10 濃度と体温との間に負の相関が認められた。以上のことから CLP 群に見られた低体温は、sIL-6R の不足による IL-6 シグナルの減弱が原因で、それに伴い IL-10 を中心とした抗炎症性反応が過剰に生じている可能性が推測された。したがって、敗血症の低体温時期における rIL-6R 投与による IL-6 シグナルの増

強は、抗炎症状態からの早期離脱に有用であることが推測された。

W9-4. ESBL 産生菌による院外発症敗血症の危険因子について

中頭病院感染症内科¹⁾, 同 検査科²⁾, ちばなクリニック内科³⁾, 琉球大学感染病態制御学講座 (第一内科)⁴⁾

新里 敬¹⁾ 伊志嶺朝彦¹⁾ 金城 正樹²⁾
古謝 幸恵²⁾ 新垣 紀子³⁾ 仲松 正司⁴⁾
藤田 次郎⁴⁾

【はじめに】近年, 市中における基質特異性拡張型βラクタマーゼ (ESBL) 産生菌による感染症が認められるようになり, 増加傾向にある。院外発症のESBL産生菌による敗血症症例について, 危険因子の検討を行った。

【対象と方法】2006年1月から2009年12月までの4年間に当院での血液培養陽性例のうち, ESBL産生腸内細菌科細菌と同定された患者を対象とした。年齢, 性別, 罹患時期, 居住場所などをマッチしたESBL非産生菌による敗血症症例を対照群として, ESBL産生菌群 (症例群) との比較を行った。ESBLの検出は, VITEKグラム陰性感受性カードでESBLが疑われた細菌をセフポドキシム (CPDX), セフトジジム (CAZ), アズトレオナム (AZT) のいずれかに耐性を示した場合, クラブラン酸 (CVA) を添加した確認試験を実施。CAZとCAZ/CVA合剤, CPDX

とCPDX/CVA合剤を比較し, CVAとの合剤の薬剤感受性が増した場合 (耐性の程度が減じた場合) をESBL産生菌と判定した。

【結果】ESBL産生菌による院外発症の敗血症は2006年で0.5%, 2009年は1.7%と増加傾向にあった。25例の症例群の解析では, 23例 (88%) が70歳以上の高齢で, 17名 (68%) は老健施設に滞在していた。23例 (88%) が基礎疾患 (尿路系疾患, 糖尿病, 脳血管障害後遺症の順), 感染巣は22例 (84%) が尿路感染症であった。1年以内の抗菌薬の曝露歴は22例 (84%) にあり, うち77% はセファロsporin系抗菌薬が使用されていた。2例が死亡した (8%)。25例の症例群と74例の対照群との比較検討において, 単変量解析では, 泌尿生殖器系の基礎疾患, 細菌感染症の既往, セファロsporin系抗菌薬への曝露歴, 1年以内の入院歴が院外発症のESBL産生菌による敗血症と関連していた。多変量解析では, セファロsporin系抗菌薬への曝露歴および1年以内の入院歴が有意に関連していた。

【結語】当地域での院外発症のグラム陰性桿菌による敗血症では, 1年以内の入院治療歴およびセファロsporin系抗菌薬の曝露歴がある場合には, 特に老健施設の高齢者においては, 初期治療の際にESBL産生菌を考慮したほうがよい。