

第 85 回日本感染症学会総会学術集会後抄録 (I)

会 期 平成 23 年 4 月 21 日 (日)・22 日 (日)

会 場 ザ・プリンス パークタワー東京

会 長 小野寺昭一 (東京慈恵会医科大学感染制御部)

会長講演

わが国における性感染症サーベイランスから見えてきたもの

東京慈恵会医科大学感染制御部

小野寺昭一

わが国においてサーベイランスが行われている性感染症は 6 疾患であり, そのうち梅毒, HIV/エイズが全数届出, 性器クラミジア感染症, 性器ヘルペスウイルス感染症, 尖圭コンジローマ, 淋菌感染症の 4 疾患が定点調査により発生動向が調査されている。これらの疾患は何れも感染症法の第 5 類感染症として扱われている。

定点調査が行われている 4 疾患について最近 10 年の動向をみると, 性器クラミジア感染症, 淋菌感染症は男女とも 2002 年をピークにして減少しており, その傾向は 2009 年まで続いている。性器ヘルペス, 尖圭コンジローマについては, 2005 年頃までは横ばい状態であったが, 2006~2007 年頃から両疾患とも減少傾向がみられている。この減少の理由については必ずしも明確にはなっていないが, これがわが国の性感染症の実態を反映したものかどうかについても, それを検証する調査が行われていなかったため明らかにされていないのが実情である。

演者は, 2006 年度から厚生労働科学研究:「性感染症に関する特定感染症予防指針の推進に関する研究」の研究代表者として班研究を開始したが, そのなかでモデル県における性感染症全数調査を研究課題の 1 つとして取り上げた。その目的は, 感染症法の 5 類定点把握性感染症としての 4 疾患および梅毒について, 岩手県, 茨城県, 千葉県, 石川県, 岐阜県, 兵庫県, 徳島県の 7 県を対象として性感染症全数調査を実施し, 感染症情報センターが行っている性感染症サーベイランスを検証することである。この調査は日本医師会に調査協力の依頼を行い, 各モデル県の医師会や各臨床医会および STD 研究会の全面的な協力を得て実施している。対象は上に示した 5 種の性感染症で, 産婦人科, 泌尿器科, 皮膚科, 性病科を標榜するすべての医療機関に調査票を郵送し, 県ごとに調査票を回収した後, 調査票を感染症情報センターに送り解析を依頼した。

2006 年度は 4 モデル県において調査を施行, 2007 年~2010 年度までは 7 モデル県で全数調査を行ったため, この 4 年間の 7 県での調査結果を中心に述べてみたい。7 県を合計した報告数をみると, 発生動向調査, 全数調査とも減少していたのは男性の性器ヘルペス, 女性の淋菌感染症, 尖圭コンジローマなどであった。一方, 男性の性器クラミジア感染症では全数調査で増加傾向がみられた。この 7 県

の調査においては発生動向調査でみられたような性感染症全般の減少傾向はみられなかった。一方, 今回の全数調査の対象となった医療機関において定点医療機関が占める割合は各地域でバラツキが大きいことが明らかになり, 今後, 定点の見直しと設定基準を明確にする必要があると思われる。

特別講演 1

ナノバクテリア—その正体と自己増殖のメカニズム—

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学

公文 裕巳

ナノバクテリア (NB) は, 細胞壁を有し表層にアパタイトの外被を形成するナノサイズの細菌 (通常細菌の 1/100) として, フィンランドの研究グループから報告された (Kajander and Ciftcioglu: PNAS, 95: 8274, 1998)。特に, バイオフィルムを形成して増殖し, 尿路結石, 動脈硬化などの異所性石灰化の原因微生物として脚光を浴びた。しかし, 当初 NB に特異的と報告された 16S rDNA はコンタミネーションであったことが明らかになるとともに, 世界中での追試も必ずしも成功しなかった (Cisar et al.: PNAS, 97: 11511, 2000. ほか)。また, NB 様の石灰化粒子はバイオミネラリゼーションとして種々の条件下で形成されることも複数の研究グループから報告され (Matel & Young: PNAS, 105: 5549, 2008. ほか), NB が新規微生物である可能性はほぼ否定された。しかし, 現時点においても, NB が新種の生命体であり, 心血管系疾患, 悪性腫瘍, 慢性前立腺炎を含む慢性炎症性疾患など, いわゆる生活習慣病の病態形成に関与するという報告が相次いで発表されている (Shen et al.: J Urol, 184: 364, 2010. ほか)。

一方, 岡山大学では, 日本人 47 検体 (2001 年 3 月~2003 年 8 月), パラグアイ人 18 検体 (2003 年 1 月~2003 年 8 月) の各種尿路結石検体を用いて走査電顕による検出とフィンランドグループの原法に基づく 10% γ 線照射 FBS 添加 DMEM を用いての直接分離培養を実施した。その結果, NB 様の石灰化小球 (NLP) の結石断面での検出率は 61.7% (29/47), 66.7% (12/18), 分離培養陽性率は 20.6% (7/34), 20.0% (2/10) であり, 両国でほぼ同一の成績が得られた。9 株の分離に要したインキュベーション期間は 6~220 日 (中央値 36 日) と検体により差がみられたが, これらの NLP は, 報告されている NB と同様に極めて特徴的な増殖様式 (浮遊系と付着系の 2 相性) と形態学的特長を示し, 2004 年の時点では, 我々も NB が新規の微生物であると思った。

NLP の自己増殖と結石形成にかかわる分子メカニズム

について長く解析してきたが、検出された核酸断片、アルブミン、fetuin-Aなどの構成タンパク質は全て培養に使用されるFBS由来と考えられた。作製した各種のモノクローナル抗体についても、IgGクラスの抗体は全て既知のタンパク質に対する抗体であった。なお、現在、NB診断用に市販されている抗体Nb8D10、Nb5/3(Nanobac Oy, Kupio, Finland)は、ヒトとウシのアルブミンと交叉反応することが明らかになっており、この抗体を使用しての臨床データが問題を複雑化している。

近年、我々はNLPに対するモノクローナル抗体としてIgMクラスの抗体が多数取得可能であり、これらが強力な酸化ストレスにより酸化変性を受けた特定の酸化脂質を認識する抗体群であることを付きとめた。免疫電顕、分析電顕等での解析により、NLPの自己増殖はカルシウムキレート活性を有する酸化脂質で構成されるラメラ構造を足場として炭酸アパタイトの結晶（浮遊系でのナノサイズの基本小体）が形成され、この基本小体を核として二次的にアパタイトの結晶が成長して付着系での石灰化小球となることが明らかとなった。なお、NLP培養系における酸化脂質は、皮肉にもフィランドグループがNBのコンタミを避けるために推奨したFBSへの γ 線照射に由来するものであった。以上の成績より、NLPはいわゆる生活習慣病の発症因子ではなく、慢性炎症にともなう脂質過酸化の結果として形成され、病態の複雑化に関与するものと考えられた。

特別講演 2

我が国における性感染症の現状と課題—微小細菌感染症・クラミジア感染症を中心に—

性の健康医学財団¹⁾、札幌医科大学²⁾

熊本 悦明^{1,2)}

§ 性感染症は今や最大の生活環境感染症

“A：性のある所、感染あり”

“B：性感染症の無症候化と、その日常の性生活の中に秘かな浸透”

“C：一般人口内へ無症候性・性感染症の広がり、膨大な生活環境汚染

この3つのフレーズに、現在の性感染症の持つ現代的意義と問題点の全てがあるが、いまや全感染症の中で、最大の感染症例を持つジャンルと言ってよい。

にも拘らず、その深刻に見える問題点に、社会は勿論のこと、医学会ですらあまり注目していないのが不可思議とあってよい。更に云うならば、率直に言ってこの感染症学会でさえも、その研究と啓蒙の医学的中心であるべきなのに、殆どのメンバーの方々が、余り関心を持ってくだされない、それは何故？か、ということになる。

その根本は“性”に関することは、“Dirty problem”で、あまり触れたくないし、まして感染機会が個人の秘事に関連する為に、表面立って問題にし難い為といえるかもしれない。HIVを除いて余り生死に関係ないからともいえる。しかし感染症を学ぶこの学会の方々には、是非この“秘か

な大流行の性感染症の現状”に関心を持って戴きたいと願っている。今回その性感染症問題を特別講演として取り上げていただいた、小野寺会長の慧眼に心より敬意を表したい。

§ 性感染症の現代までの流れ

生物人間は、生命の永遠性の保持という宿命的命題により、性本能が与えられており、その日常生活の性的接触の中で、各種の病原微生物がひそかに伝播の輪を広げている。その感染症群は、その内容は時代と共に大きな変遷はしているものの、人間の記録の残るエジプト時代から連綿と続き、色々な深刻な問題を抱えつつ人類を脅かしている。

その長い感染史の中で、特記すべきはやはり梅毒の流行であったと言えるが、“Civilization イコール Syphylyzation”と云われた様に、人類文化の発達により社会的・個人的な人的交流が大きく広がるにつれ、その性感染症の拡散の広さは膨大となり、大変な難問を人類に投げかけている。

それが、深刻な問題として国際的に検討され始めたのは、1899年及び1991年ベルギーで開かれた国際 Venerial disease 会議からと言える。当初は性感染症は売春を中心とした所謂“花柳病”と看做されていたが、次第に一般人口へとさらに膨大な拡がりを見せるようになるにつれ、社会的な大問題となって来、命名も“性病”に変え、社会啓蒙に努力されたのは周知の通りである。しかしその努力も、遼原の火の様な性感染症流行は、1950年代の抗生物質出現迄は、殆ど収めえなかったのである。

§ 無症候の性感染症の隠れたる大流行時代到来

しかしその強力な化学療法も、“敵もさるもの”というか、抗生物質の網の目を潜り抜けるように、A群：より微細な病巣微生物、最微小の为リケッチアと間違えられたクラミジア感染症、そしてB群：Herpes, HPV, HIVなどのVirus感染症などを押えず、それらを、それまでの細菌感染症に変わって大きく流行しはじめてさせてしまっている。

それ新顔感染症は、著しく無症候化しており、殆どが無自覚のうちに罹り、罹されつつ、ひそかな更に大きな広がりを見せてきている。しかも、その上、“性の自由化”の風潮が国際的に広がり、梅毒の時代に考えられない急激な性的交流の活発化を起し、その症候感染流行を強く後押ししている。そのため（無症候化）×（性の自由化）＝（性感染症の大流行）と言う方程式が今や定着し始めている。その状況の中で、わが国では、特別な感染症と言う取り扱いから脱する為、性病と言う命名を現在の性感染症に変えた上、新感染症予防法の中で、他の一般感染症と同列で医学的行政的に広く対応されるように啓蒙を進めている。しかし自体はさらに深刻化するのみなのである。

そこで演者は、その新しく大流行をしている性感染症の内の、A群に属する“微小細菌感染症であるクラミジア感染症”に焦点を合わせ、それに纏わる社会的・医学的の現在の問題点を解説し、会員諸氏更なる関心を高めたいと切に願っている。

我が国における性感染症の現状と課題—性器ヘルペスと尖圭コンジローマ—

帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科¹⁾, 帝京平成看護短期大学²⁾

川名 尚¹⁾²⁾

ウイルス性感染症である性器ヘルペスや尖圭コンジローマでは、ウイルスを完全に排除できる薬物療法がなく、感染病理も細菌感染症より複雑であるためその制御のための戦略も違った観点から考える必要がある。ウイルス性疾患の予防にはワクチン戦略が最も効果的である。尖圭コンジローマについては4価HPVワクチンが開発されその有効性が認められつつあるが、性器ヘルペスについてはまだ開発途上である。

本講演では、これらの感染症の現状と課題について述べてみたい。

1) 性器ヘルペス

性器ヘルペスの動向を見ると総数では年間約7万例と推定され女性の方が多く、女性では性器クラミジア感染症に次いで第2位、男性では淋菌感染症に次いで第3位である。年次推移は漸増傾向にあったが、2006年以降減少傾向にあるが、これは再発例を登録しないことになったためであり性器ヘルペスの実数が減少したのではない。

性器ヘルペスは、単純ヘルペスウイルス (HSV) 1型 (HSV-1) と2型 (HSV-2) の感染によって発症する。HSVは、性器の皮膚・粘膜に感染後知覚神経を上行して腰仙髄神経節に潜伏感染し、時々再活性化され再び性器に出現するという独特な感染病理を示す。臨床的には初発と再発に分けられる。更に、初発は初感染と非初感染に分けられる。非初感染初発は発症は初めてではあるが既に無症候性に感染していたHSVの再活性化によるものであり、初発の中の20~40%を占める。HSVの型の分布をみると、初発は1型と2型がほぼ同じ割合であるが、再発は約90%は2型である。性器においては2型の方が1型よりもより潜伏感染しやすく再活性化されやすい。2型は神経向性が1型より強く髄膜炎や末梢神経障害などその病態のスペクトラムは広い。

性器ヘルペスの診断上大きな問題点は、精度の良い病原診断法がなかったことであるが、最近、LAMP法を用いた簡易診断キットが開発された。治療上の問題としては再発の抑制がある。バラシクロビルを用いた再発抑制療法が保険で行うことができるようになったが、本療法の恩恵を享受できる患者が本療法の存在すら知らないことも多い。一方、その適応の範囲、治療期間など新たな課題も生じてきている。

HSVの主な感染経路は接触感染であり、成人においては性的接触が重要である。特に最近、若い年齢層のHSV抗体保有率が減少してきていることから性器ヘルペスが増加する可能性もある。

2) 尖圭コンジローマ

ヒトパピローマウイルス (HPV) には150種以上の多

くの遺伝子型が知られているが、その中でも40種以上が性器に感染する。そのうちの6, 11型はLow Riskと云われ尖圭コンジローマを発症する。High Riskと云われる16, 18, 52, 58型などは子宮頸がんを発症する。

尖圭コンジローマは、年間約4万例と推定されている。HPVに感染しても発症するのはごく一部であるが感染は広く蔓延している。皮膚や粘膜の基底層に潜伏感染するらしく、免疫による完全な排除は難しいと考えられる。性経験のある若年女性の30%以上が感染していると報告されている。

子宮頸がん (16型, 18型) の予防に加えて、尖圭コンジローマ (HPV-6, 11型) の予防のための4価HPVワクチンが開発され多くの国で既に接種が開始されている。このワクチンの尖圭コンジローマの予防効果は100%に近い。4価HPVワクチンを既に2006年頃から若い女性に広く接種することを始めていたオーストラリアでは若年女性の尖圭コンジローマが急減しているデータが発表された。性感染症のワクチン戦略として注目したい。尖圭コンジローマやHPV-6, 11型によるその他の疾患を制御すべくわが国においても本ワクチンが早急に認可されることが望ましい。

2009年12月にHPV-16, 18型の感染を予防するワクチンが承認され「子宮頸がんワクチン」として接種されているが、このワクチンはHPV-16, 18型の感染を予防するものであって子宮頸がんそのものを予防するものではないことを啓発する必要がある。

特別講演 3

感染症の過去、現在、未来

長崎大学¹⁾, 愛野記念病院²⁾

松本 慶蔵¹⁾²⁾

感染症を対象に時代を考察する時の時代区分は簡単ではない。従って私は日本で現在消失している感染症をまず述べ先人の功績を讃えたい。

第一に天然痘であり、種痘をもとに世界的に撲滅したウイルス感染症である。続いて寄生虫症ではマラリアとフィラリア症があげられる。日本では昭和10年 (1935) にマラリアは2万名を超えており、昭和24年 (1949) に滋賀県を最後に消滅した。しかし朝鮮の38度線の北側ではマラリアはなお存続している。フィラリア症は明治時代に青森県から沖縄まで存在していたが、昭和37年 (1962) ごろ、防蚊対策とジエチルカルマバジン (スパトニン) の服用により、先ず九州から駆逐されたが、今や沖縄まで撲滅しえた。これらの研究には佐々学一門と九州の寄生虫学者の寄与するところが大きい。

1945年終戦時からの数年を含め敗戦後の混乱期まで、日本の成人死亡率は急性症で肺炎、慢性症で結核が其の中心をしめた。肺炎の起炎菌は肺炎球菌が最大で、溶レン菌、黄色ブドウ球菌がそれに続いた。

「魔法の弾丸」であるサルファ剤は耐性化により其の有用性は短時日にとどまったが、PC-Gの臨床への登場は当

時圧倒的であり、広い分野に及んだ。そのため肺炎の致死率は急落し、肺炎の莢膜型も変化し続けることになった。次のSMの登場は、結核に有効であったが、INHなど3者併用療法の確立まで真価は持ち越された感がある。更に現在のRFPを含む併用法は最重要の位置にある。

私が医師となった1956年当時の抗菌薬や抗生物質は、PC-G, SM, CP, TC, EM, トリコマイシン, サルファ剤の7薬であった。この当時から肺感染症、下痢症、性病、髄膜炎、敗血症等に有効であったため、感染症、組みしやすしとの誤解が広がり、一部の内科の教授までがそのような誤解をもった。

日本伝染病学会は大正15年に発会したが、会員数は2503名だったのに、1968年から1977年まで1,100名の最低会員数であった。現在の1万名を越す会員数と比較し、其の落ち込みはいちじるしかった。勿論当時次第に学会の数も増したことも考慮すべきであろう。

しかし赤痢や腸チフスなどの腸管感染症は昭和35から45年(1960-1970)頃まで続き、私もその流行を臨床的に経験した。水系感染や厨房感染による流行は、当時のCPやナリギクス酸により制圧できたが、少数の耐性菌も化学療法により生ずることを実感する時代でもあった。今や輸入感染症が主である。

感染症が、人一感染菌との関係であるが、医学の進展により宿主の易感染化が指摘され、このとき日和見感染症の重要性が指摘された。今まで感染菌としてまれであった、セラチア、緑膿菌、ノカルジア等の出現である。

1980年代のMRSAの出現は世界的であり、1990時代は肺炎球菌時代に入り、以後今日感染症はHIV, SIRS, H5N1や2009H1N1新型インフルエンザ等、人獣共通感染症も視野に入れるべき時代へと変貌し、高齢化したヒトと感染病原との関係に止まらず、環境と薬剤も加えた複雑な構造となっている。対策として抗ウイルス薬、ワクチン等の重要性も述べたい。最後に将来について私見をのべるが、ご批判を得たいと望んでいる。

特別講演 4

新型の多剤耐性グラム陰性桿菌の特長と動向

国立感染症研究所細菌第二部

荒川 宜親

2010年8月の初旬にLancet Infectious Diseases 電子版に、NDM-1という新型のメタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)を産生する多剤耐性の肺炎桿菌や大腸菌による感染症の患者が、英国内で複数確認され、多くはインドやパキスタン地域と関連性があるというショッキングな論文が掲載され、大きな話題となった。それを受け、8月中旬に厚生労働省は、NDM-1産生腸内細菌に対する注意喚起のための通知を、自治体を通じて医療機関に発出した。その後、北関東の大学附属病院で国内最初のNDM-1産生大腸菌が確認された。さらに、埼玉県の公的総合病院でも、2例目となるNDM-1産生肺炎桿菌が検出された。それと相前後し、9月3日に東京都内の大学附属病院から、大規模な多剤耐

性アシネトバクターのアウトブレイクの発生が発表され、医療関係者のみならず、一般の方々においても医療関連感染症や多剤耐性菌に対する関心が非常に高まっている。

1990年代より、多剤耐性を獲得した緑膿菌やアシネトバクターが出現し、2000年代に入ると、それらに加え、大腸菌や肺炎桿菌における多剤耐性株の出現と医療現場における蔓延が大きな問題となっている。海外では、特に、OXA-型のカルバペネマーゼを産生する多剤耐性アシネトバクター・バウマニ、KPC-型カルバペネマーゼを産生する多剤耐性肺炎桿菌、さらに、今回新たに問題視されている、NDM-1型MBL産生肺炎桿菌や大腸菌などの多剤耐性腸内細菌の出現や広がりが大きな関心事となっている。その理由としては、これらのグラム陰性桿菌の多剤耐性菌による感染症には、治療効果が期待される抗菌薬が極めて限られており、それらを想定した新薬も全く準備されていないことである。たしかにコリスチンなどは、有効性が期待されるが、既に認可されている韓国や米国などの国々では、コリスチン耐性株も出現し、一部ではかなりの広がりを見せており、我が国でもコリスチンが近々承認される方向で作業が続けられているが、使用法を間違えると、同じ轍を踏む危険性がある。

これらの多剤耐性株に関する遺伝子解析が進むにつれ、医療現場に広がりやすい特定の遺伝子型(MLST型)の存在が明らかとなりつつある。たとえば、多剤耐性アシネトバクター・バウマニについては、ST92(sequence type 92)やその近縁のCC92(clonal complex 92)と判定される株、KPC-型カルバペネマーゼ産生多剤耐性肺炎桿菌はST258、さらにNDM-1を産生する大腸菌ではST101など、特定のST型の株が、多剤耐性を獲得し医療現場に広がる能力を獲得していることが明らかとなりつつある。同様に、現在世界的に広がりつつあるセフォタキシム/セフトリアキソン耐性でかつフルオロキノロン耐性大腸菌は、ST131で血清型がO25:H4と判定される株であることが多い。他方、グラム陽性菌においても、クロストリジウム・ディフィシルでモキシフロキサシンやガチフロキサシンにも耐性を獲得した制限酵素切断型BI、バルソタイプNAP1、PCRリボタイプ027(まとめて、BI/NAP1/027)と判定される特定の株による重篤症例の増加が2000年代に入ると北米で勃発し欧州などへもこの種の強毒耐性株が広がりつつある。

以上述べたように、数ある細菌の種類の中で、全ての株が多剤耐性化して、しかも医療環境に蔓延するというのではなく、菌種毎に特定のST型の株が、医療環境で広がりやすく感染症を引き起こしやすい性質や能力を獲得しているということであり、日常的に効果的な感染制御を実施する上で、そのような点も考慮しつつ対応することが必要な時代となっている。

招請講演 1

パンデミックインフルエンザA(H1N1)2009の教訓

WHO Global Influenza Program

進藤奈邦子

2007年の暮から始まった2005年版WHOパンデミック準備計画の改定が終了し、まさに発表されようとしていた矢先、豚由来の新型インフルエンザ(Pandemic 2009)の世界的な流行は、突然、しかし満を持したように始まった。それまで世界各国は抗インフルエンザ薬の備蓄、ワクチン製造ラインの確保を中心にパンデミック準備計画を展開し、来るべき「その時」に備えていた。しかし、実際はPandemic 2009の圧倒的な伝播スピードを前に、WHOとその加盟各国はパンデミック対策の根本的かつ緊急な見直しを余儀なくされた。幸いなことに、Pandemic 2009ウイルスはノイラミニダーゼ阻害薬(オセルタミビル、ザナミビル)に感受性を示し、ウイルスの毒性はH5と比較すると低く、健康被害は1918年のスペインかぜに迫るものではなかった。WHOでは現在Pandemic 2009の世界的影響についてまとめを急いでいるが、人類史上初めての「準備されたインフルエンザパンデミック」であったことは今さら特筆すべきことでもない。世界各国のPandemic 2009による健康被害は、その流行状況、さらには保険制度や医療体制に依存するところも大きく、ひと括りに結論づけることは難しい。2005年版国際保健規約も初めてフルに実践活用されることになり、WHOはその半世紀以上の歴史を通して未経験であった「国際的に危惧すべき保健緊急事態」を宣言して加盟国に注意を呼びかけた。

Pandemic 2009は、季節性インフルエンザと大きく違う2つの疫学的特徴をもつ。一つは、シーズン外流行であり、二つめは死亡者が非高齢者、とくに成壮年に最も多くみられることである。血清疫学的に人口集団の圧倒的多数が感染防御に必要な免疫を保有しないことが確認されており、そのため、新型インフルエンザウイルスの感染は全年齢層に及んだ。とくに、集団生活や社会活動量の多い小児や青年層に感染が急速に蔓延し社会的に大きな影響を及ぼすこととなった。患者発生数や死亡者が高齢者に少ない理由を、米国では高齢者に交差抗体の保有率が高いためであると説明している。ウイルス側の因子としては、動物実験で下気道への親和性が強く肺炎を惹起しやすいという研究成果が発表されている。とくに、青壮年においては急速に進行する一次性ウイルス性肺炎で全身状態が急激に悪化する症例が世界各国から相次いで報告された。世界的に罹患者数と重症者数を考えると、重症化のリスク因子は、小児、妊産婦、および季節性インフルエンザと同様の基礎疾患群に加えて基礎疾患のない非高齢成人も考慮しなければならない。

Pandemic 2009が季節性インフルエンザに移行しつつある今、国際保健規約審査委員会による、WHOおよび世界のパンデミック対応についての総合的審査が行われている。この委員会の正式なレポートは本年5月のWHO保健総会に提出される予定である。

この審査の主な論点は、

1) パンデミックにおけるWHOの役割、世界各国の対

応(とくに国際対応)について、

2) コミュニケーションの重要性(展開しつつあるパンデミックの状況を不確実性を含めて、信頼を維持しつつどのように伝えるか、風評や批判的情報にどのように対応するか、など)

3) ワクチンが実施可能になるまでには数カ月~1年を要し、この間の対応は抗インフルエンザ薬、感染防御策、公衆衛生的対策、医療体制の強化による。

4) パンデミックのインパクトをどのように評価するか。たとえば重症度、その広がり、そしてそれに基づく適切な対応を、どのように決定すればよいのか。またその対応をどのように評価すべきなのか。

これらの論点に対する議論に基づき、すでにWHOパンデミック計画の改訂作業が始まっている。

招請講演 3

自然免疫の最近の進歩

大阪大学・WPI免疫学フロンティア研究センター

審良 静男

哺乳動物は自然免疫と獲得免疫の2つのタイプの免疫システムを持つ。自然免疫は、下等生物から高等生物まで共通に持つ基本的な免疫機構で、マクロファージ、白血球、樹状細胞などの食細胞が担当し、体内に侵入してきた病原体を貪食し分解する役割をもつ。獲得免疫は、おもにT細胞やB細胞が関与し、DNA再構成により無数の特異性をもった受容体が作られ、あらゆる抗原を認識する。脊椎動物特異的に存在する高次の免疫システムである。自然免疫は、従来まで非特異的な免疫反応と考えられ、哺乳動物においては獲得免疫の成立までの一時しのぎと考えられてきた。しかし、1996年に、獲得免疫を持たないショウジョウバエにおいても極めて特異的に真菌の侵入を感知し、その後抗真菌ペプチドを産生することによって対処すること、その真菌に対する防御に、Tollが必須であることがあきらかとなり、1908年のMechinikoffの食細胞の発見以降蔑ろにされてきた自然免疫がふたたび注目されるようになった。その翌年にはヒトではじめてToll-like receptor (TLR) がクローニングされ、哺乳動物におけるTLRの役割に興味もたれ、新規TLRの同定が行われた。現在、哺乳動物ではTLRは10数個のファミリーメンバーからなっている。ノックアウトマウスもすべて作成され、それらの解析からほとんどのTLRの認識する病原体構成成分があきらかとなっている。さらに重要なことは、TLRを介しての自然免疫系の活性化が、獲得免疫の誘導に関与することがあきらかになったことである。このため、従来の免疫理論の大幅な修正がせまられるようになり、感染症に対するワクチン、アレルギー疾患、癌免疫に対する考え方も大きく変化してきている。最近になって、さらにTLR以外にも病原体の侵入を感知する細胞質内に存在する受容体の存在もあきらかとなった。細胞質内にはRNAヘリケースに属するRIG-IとMDA-5と呼ばれる分子が存在し、ウイルス由来のRNAを認識して、タイプ1インター

フェロンを産生する。また、各種細菌成分も細胞質内で認識され、その後 Caspase-1 が活性化されると、最終的にインターロイキン 1 が産生されることがあきらかとなっている。このように、哺乳動物は、細胞膜受容体と細胞質内受容体の両方を用いて病原体の体内への侵入を感知していることがあきらとなった。本講演では、自然免疫系による病原体の認識機構と獲得免疫活性化への経路について概説してみたい。

教育講演 1

急性気道感染症の迅速診断

原小児科

原 三千丸

演者は、一次診療施設の小児科医である。勤務医時代より、長年に亘って迅速診断試験を駆使して、小児の感染症の診療を行っている。疑問点は、ウイルス分離培養、ウイルス遺伝子診断などにより解決してきた。また、これらの組み合わせによる多数の前方視的検討を行い、報告し続けている。

小児の外来診療では、高熱を伴う急性気道感染症小児に日常的に遭遇する。これらの患児を咳嗽の有無により、上気道および下気道感染症と大きく 2 群に分け、さらに、年齢と季節性を考慮して、原因病原体を推測しながら診療することは大切である。その上で、臨床現場で各種イムノクロマト法迅速診断キットを選択して使用することにより、診療の質は飛躍的に向上するはずである。

咳の無い発熱児を診た時には、アデノウイルス、化膿連鎖球菌（溶連菌）、各種エンテロウイルス、単純ヘルペスウイルス 1 型などによる上気道感染症を疑う。2 歳までの乳幼児であれば突発性発疹も念頭に置かなければならない。エンテロウイルス感染症（夏季に多い）以外は、通年性に発生する。アデノウイルス感染症と溶連菌感染症は、咽頭拭い液を検体として、迅速診断キットによる診断が可能である。39~40℃ の高熱が 1 週間近くも遷延するアデノウイルス感染症を、初期にキットで診断すれば、保護者は安心するであろう。溶連菌感染症では、1 週間以上の抗菌薬内服が必要であるので、典型例以外ではキットによる確定診断を行うべきであろう。

一方、咳を伴う発熱児では、RS ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ライノウイルス、パラインフルエンザウイルスなどによる下気道感染症やインフルエンザを疑う。インフルエンザは冬季に、RS ウイルスは 11 月から 2 月に、ヒトメタニューモウイルスは 2 月、3 月から初夏にかけて流行する。RS ウイルス、インフルエンザウイルス用には、迅速診断キットが存在する。ヒトメタニューモウイルス用キットは、発売申請中である。これらの迅速診断試験用検体として、鼻咽腔吸引液、鼻腔拭い液、咽頭拭い液が挙げられている。咽頭拭い液は、使用すべき検体ではない。演者は、トラップ付きの吸引カテーテルを吸引ポンプに連結して採取する鼻咽腔吸引液が最も優れた検体であると考えている。インフルエンザの迅速診断を例として挙げれば、

鼻咽腔吸引液は、トラップ内に検体を確認できて、感度が最も高く、かつ、再検やウイルス分離に使用できる。この吸引採取法は、他の採取法（適切に採取された場合）と比べ、被検者に与える苦痛は決して強いわけではない。さらに、一般細菌による肺炎やマイコプラズマ肺炎も、念頭に置かなければならないが、小児では、これらに対する迅速診断法はない。

最後に、成人の急性気道感染症の迅速診断について述べる。われわれは、インフルエンザ小児を対象として、鼻咽腔吸引液と優れたキットを用いた前方視的検討を続けてきた。その集積データでは、A 香港型の感度はほとんど 100%、A ソ連型で 90%~95%、B 型で 85%~90% であった。新型 A (H1N1) の感度は、A ソ連型と同等であった。次に、A ソ連型が主たる流行の 1 シーズンで、小児と成人の鼻咽腔吸引液を用いて、迅速診断試験の感度とインフルエンザウイルスコピー数を比較したが、有意差は無かった。しかし、吸引液の量は、明らかに小児のそれが多かった。言い換えると、成人でも適切な検体採取法を用いれば、小児と同等の高感度でインフルエンザを診断できる可能性がある。次に、外国論文では、老人施設内における RS ウイルスやヒトメタニューモウイルス感染症の流行の報告が続いてみられる。国内でもこのような研究が施行されることを望みたい。

演者の長年に亘る研究は、広島県立総合技術研究所保健環境センター（高尾信一、島津幸枝、福田伸治、谷澤由枝ほか）と共同で行った。

教育講演 2

C. 型肝炎ウイルス研究の進歩と展望

国立感染症研究所ウイルス第二部

相崎 英樹

現在、C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染者は、我が国には 100~150 万人、全世界にも約 1.7 億人もの感染者が存在すると推定されている。HCV 感染に伴って急性肝炎を発症した後、30~40% ではウイルスが検出されなくなり、肝機能が正常化するが、残りの 60~70% は HCV キャリアになり、その多くが 10~30 年という長期間を経て慢性肝炎から肝硬変へと進行し、高率に肝細胞癌を発症する。一方、C 型急性肝炎に関する疫学情報は少ない。本邦では、1999 年 4 月に施行された感染症法によりウイルス性肝炎を診断した医師は全例保健所へ届け出ることが義務づけられ、特に C 型急性肝炎は 5 類感染症に分類されその発生状況が監視されている。本講演の前半では、1999 年 4 月から 2009 年 12 月までの間に届け出された C 型急性肝炎 723 症例について年別発生状況、年齢別分布、都道府県別報告状況、症状、感染原因・経路等について解析したので、報告する。

HCV には効率の良いウイルス培養系と実験用の感染小動物が存在しなかったため、HCV の基礎研究の妨げになり、抗ウイルス薬やワクチンの開発が遅れてきた。しかし、1999 年に培養細胞で自律複製する構造領域を欠くサブゲ

ノムレプリコンが開発され、これを皮切りに HCV の複製に関する研究が精力的に進められてきた。さらに 2005 年、慈恵医大の劇症肝炎患者から単離された JFH-1 株のゲノム RNA を肝癌細胞由来の Huh-7 細胞に導入することにより、感染性ウイルス粒子を培養細胞で作製する技術が確立され、HCV の生活環（感染、翻訳、複製、ウイルス粒子形成・放出）のすべてが再現可能となり、HCV 研究を急速に加速させた。その研究成果から、HCV は宿主細胞の脂質代謝に影響を与えるだけでなく、宿主の脂質を巧み利用して増殖していることがわかってきた。すなわち、(i) HCV 粒子は脂質に富んだ生体膜を被って出芽する、(ii) 脂質に富んだ生体膜からなる小胞内で複製複合体を形成し、ウイルスゲノム複製する、(iii) 脂肪滴が感染性 HCV 粒子形成に必須、(iv) HCV 粒子はリポ蛋白分泌系を利用して放出され、(v) HCV 粒子はリポ蛋白を被っており、感染性に重要、(vi)、細胞の細胞膜の脂質も HCV 感染に重要など、HCV はその生活環の多くのステップに細胞の脂質を必要としていることがわかってきた。したがって、細胞内脂質代謝をコントロールすることでウイルス増殖を抑えられる可能性がある。実際に、C 型肝炎患者のインターフェロン (IFN) での治療の際にコレステロール値を下げる効果のあるスタチン製剤を併用させると HCV 治療効果を高めるという報告もある。HCV はゲノム配列が多様で、大変変異しやすいウイルスであり、IFN やリバビリンなどの薬剤に対しても耐性を持つウイルスが出現しやすいことが知られている。新たな抗 HCV 薬として、ウイルスプロテアーゼやポリメラーゼなどのウイルス複製に関与する酵素を標的とした薬剤の開発研究が盛んに行われているが、HIV と同様にこれらの薬剤についても HCV は耐性変異を獲得することが報告されている。宿主の脂質の産生系などウイルス生活環に関与する宿主因子を標的とし、感染した細胞側の働きを抑えてウイルス増殖を抑制する抗 HCV 薬の開発は耐性ウイルスが出現しにくい薬剤につながる期待がある。本講演の後半では、最近の HCV 基礎研究の進歩について解説するとともに、臨床への融合を目指した感染症制御へのさらなるチャレンジについて報告したい。

教育講演 3

大人へ向かっていく小児感染症—百日咳を中心に—

国立病院機構福岡病院

岡田 賢司

(1) 小児と成人の臨床像

ジフテリア破傷風百日咳三種混合 DTaP (a : acellular) ワクチン未接種児に認められる典型的な臨床像は、発作性に咳が始まり、連続性して咳きこむ (staccato) ため、吸気の際に笛声 (whoop) が聞かれる。白血球数が増加 (15,000/uL 以上)、リンパ球の割合も増加 (70%) していることも参考になる。ワクチン接種児や思春期・成人の臨床像は、非典型的な場合もあり、診断に苦慮することも多い。成人での発症は、周囲の乳幼児の感染源となることが問題となる。とくにワクチン開始前の生後 3 カ月未満児は、

致死的なこともあり、対策が必要である。

(2) 疫学の変化

1982 年以降の小児科の定点当たりの百日咳患者報告数は、DTaP ワクチンの接種率が高くなるにつれて報告数は少なくなってきたが、2005 年以降微増傾向にある。2008 年は全国的に報告数が増加している。近年、患者年齢に変化が認められる。2010 年 24 週時点では 20 歳以上の割合が半数以上になったが、この報告が小児科の定点医療機関からであることを注意して解釈する必要がある。

(3) 診断の目安

14 日以上のかげがあり、かつ 1) 発作性の咳込み 2) 吸気性笛声 (whoop) 3) 咳込み後の嘔吐の症状のうち 1 つ以上を伴う場合を臨床的百日咳とすることは、国際的にもコンセンサスが得られている。診断確定のための検査基準が確立されていないことが問題となっている。菌分離は今でも最も特異性が高く基本であり、小児科医が百日咳を疑った場合の分離率は 50% 以上ある。培養には特殊な培地が必要なことから、検査室に百日咳を疑っている旨を事前に伝えておくことが分離率を上げるポイントと考えている。PCR 法または LAMP 法を用いた遺伝子診断は感度も高く有用であるが、実施施設に限られている。早急に臨床現場で使えるようになることが期待される。血清診断が広く利用されている。健康成人での凝集素価分布では、10 倍未満の陰性者が全体の 15% 程度で、320 倍以上が約 20% との報告もあり、単血清では正確な評価はできない。確定にはペア血清で、東浜株か山口株の 4 倍以上の上昇を確認する必要がある。

(4) 予防接種と今後の対策

わが国は世界に先駆け、発熱など副反応の強かった全菌体百日咳ワクチンを改良し、有効成分のみを単離し、副反応は少なく効果も同等な無細胞百日咳ワクチンを開発し、ジフテリア・破傷風トキソイドと混合し、DTaP として 1981 年秋から開始し、25 年以上が経過した。接種率の向上とともに、小児の百日咳患者は著明に減少し、優れた効果を示してきた。

欧米での思春期・成人百日咳の増加はわが国より顕著で、対策として幼児期後半や学童期に DTaP の追加接種や新たらしくジフテリア、百日咳の抗原量を減らした思春期・成人用の三種混合ワクチン (Tdap) が導入されている。日本でも、増加してきた思春期・成人の百日咳対策が必要な時期となっている。わが国で開発された現行の DTaP ワクチンを工夫しての対策を紹介する。

教育講演 4

細菌の形成するバイオフィルム

東京慈恵会医科大学細菌学講座

水之江義充

細菌が留置カテーテルなどの医療材料上にバイオフィルムを形成し、難治性の慢性感染症を惹起し問題となっている。しかし、近年、異物の存在しない感染症でも感染部位にバイオフィルム様構造物を形成することが示されてきまし

た。バイオフィルムの定義は、いまだ確固たるものはありませんが、『微生物がなんらかの表面に付着し特徴ある構造の中で共同体を形成している状態』と言うのが最も受け入れられているものだと思います。

バイオフィルムの構造は、従来、平坦なシート状のものだと考えられていました。しかし、コンフォーカルレーザー顕微鏡や走査型電子顕微鏡などの観察により、バイオフィルムはキノコの様な複雑な形態をしていることがわかってきました。また、遺伝子の発現がバイオフィルム内の菌と浮遊細菌 (planktonic bacteria) とでは、大きく異なっている事もわかってきました。バイオフィルム内の菌は、薬剤耐性になることが知られています。ある薬剤に対しては1,000倍の耐性を示す事もあります。そのメカニズムは、バイオフィルムの膜を薬剤が通過できないことによる、つまり、機械的な防御によるものと考えられてきました。しかし、最近の研究により、バイオフィルム内では薬剤をトラップして汲み出す遺伝子が発現し、そのことが薬剤耐性獲得に重要な役割を果たしていることもわかってきました。以上の事より、今後、感染症の治療や予防法の開発に当っては、バイオフィルムの形成メカニズムを解明する事が非常に重要であると考えられます。

大腸菌、緑膿菌、コレラ菌などのグラム陰性菌では、バイオフィルム形成過程と形成に必要な因子について詳細な解析がなされています。菌は、まず鞭毛で遊走し固体・粘膜表面に付着します。その後、線毛を発現し強固に付着し増殖します。やがて菌体外多糖体を分泌しキノコ様のバイオフィルムを形成します。菌塊と菌塊の間には水チャンネルがあり、栄養や老廃物が行き来すると考えられています。このような過程をバイオフィルムの成熟と呼んでいます。

一方、代表的なグラム陽性菌であるブドウ球菌では、バイオフィルムの構成成分として、多糖体、タンパク、DNAなどが存在することが解っています。しかし、形成過程にどの様な因子が関与しているかの詳細な解析はなされていません。黄色ブドウ球菌は、軽微な表在性皮膚感染症から重篤な肺炎や心内膜炎、更には敗血症まで多彩な感染症を引き起こし得る病原細菌であり、多剤耐性の黄色ブドウ球菌 (MRSA) は、院内感染における主要な起因菌となっており、医療機関において大きな問題となっています。健康成人の約30%が鼻腔に黄色ブドウ球菌を保有しており、通常、健康者においては無症候であるが、免疫機能が低下した場合や大きな手術を受けたとき、自らの鼻腔に定着している黄色ブドウ球菌によって創傷感染や全身性の重篤な感染症を引き起こされることがあります。最近、我々は、表皮ブドウ球菌が産生するセリンプロテアーゼ (Esp) が、黄色ブドウ球菌のバイオフィルムを破壊し、その定着を阻害していることを見いだしました。このバイオフィルム破壊因子は、MRSAやバンコマイシン耐性菌にも有効であり、この破壊因子の作用機序や発現調節機構が解明されれば新規のバイオフィルム感染症の治療および予防薬の開発に繋がると考えられます。

教育講演 5

医学研究における COI マネージメント

日本医学会利益相反委員会¹⁾、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究²⁾

曾根 三郎¹⁾²⁾

平成7年度に制定されたわが国の科学技術基本法は、1980年に米国で制定されたBye-Dohl法と同様に、科学技術基本計画のもと産学連携による研究活動の原動力となっている。難治性疾患の診断法、治療法の開発には産学連携が不可欠であり、基礎的な医学研究にとどまらず、臨床研究 (治験、臨床試験を含む) では被験者の生命、安全の確保を基本原則として実施されなければならないし、得られた研究成果は学術的・倫理的責任を担保に発表され、社会へ還元 (公的利益) されなければならない。しかし、産学連携が活発になればなるほど研究者には企業からの金銭・地位・利権など (私的利益) の発生が必然的に起こり、研究者個人の社会的責務との間に conflict of interest (COI, 利益相反と和訳) 状態が生じてくる。例えば、自ら新薬 A の臨床開発に関わり、開発企業から多額の寄付金、講演謝金をもらっていた教授 B が、新薬 A の適正使用ガイドライン策定委員長に就任した場合、第三者から疑念が生じないか? また、同教授が新薬 A の臨床面について講演をする場合、講演内容にバイアスがかからないかどうか、そして企業との金銭的な関係を聴衆が知っていない場合に聴衆の理解や判断が適切にできるか? などの問題点が指摘されている。COI は「ヘルシンキ宣言」や「臨床研究の倫理指針 (厚生労働省)」、「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン (文科省検討班 2006年)」に明記され、産学連携に伴う COI 状態そのものは回避すべきものではないが、深刻な COI 状態を発生させないための適正なマネージメントが求められている。基礎・臨床の医学研究の実施や研究結果・成果の創出は医科系大学や医療機関でなされるが、それらの成果は関係学会等の学術団体・組織や専門雑誌等に公表される。それらの過程には研究者個人の自己申告制を基本に、企業などとの COI 状態を開示することによって透明性が確保され、説明責任も求められる。具体的には、臨床研究の実施において産学連携による企業との共同研究、受託研究、市販後調査 (PMS) 活動、特許の共同出願、講演などへの謝金や研究奨励のための寄付金、寄付講座の設置などを介して担当する研究者 (医師) や所属機関には直接的、間接的に利益がもたらされることから、基礎から臨床への橋渡し研究、治療法の標準化研究 (治験含)、新規の医薬品・医療機器・技術を用いた臨床研究などの学術活動は透明性、中立性を担保に適正に行われる必要があり、医療施設と同様に、学術団体においても、発表者が研究結果や成果を聴衆に対してバイアスがかからないように発表できる環境を作る責務があり、診療ガイドライン策定や学会運営なども公正に行われる必要がある。そのためには当該役員や発表に関わる研究者の COI 状態を自己申告制 (透明性) により開示させ、学術

団体として適切にマネジメント（説明責任）していくことが求められている。昨年、米国で医療保険改革法が制定され、その中のSunshine条項は、企業側に医師、機関・施設へ支払った金額などの情報を報告させ、webにて公開することを2013年度より義務化している。日本の製薬協もそのような対応を進めている。2010年度より、108分科会からなる日本医学会は産学連携にかかる医学研究のCOIマネジメントに関するガイドラインの策定を進めており、産学連携による医学研究推進の観点から、欧米との比較にてCOI開示の必要性和意義、本邦での問題点についてCOIマネジメントの観点から概説し、討議したい。

ベーシックレクチャー1

感染症の基礎知識

聖マリアンナ医科大学病院感染制御部、聖マリアンナ医科大学微生物学

竹村 弘

1940年代にペニシリンが臨床の場に登場して以来、さまざまな抗菌薬が開発され、感染症に対する治療は飛躍的に進歩しました。しかし、現実には多剤耐性菌の増加、高齢者を含むコンプロマイズドホストやAIDS患者の難治性の日和見感染症、近年新規に発見された微生物による感染症や再び増加している感染症（いわゆる新興・再興感染症）の対応などに未解決の問題も多く残されています。特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、緑膿菌、昨年話題になった多剤耐性アシネトバクターや様々なβ-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌などの薬剤耐性菌による感染症は、様々な疾患の予後に直接的に影響を及ぼす大きな問題であると言えます。これらの薬剤耐性菌の中には従来の薬剤感受性試験で評価する限り、現在わが国で使用可能なすべての抗菌薬に対して耐性を示す菌株も少なくありません。また医療の高度化に伴い、免疫機能が低下したコンプロマイズドホストが増加していますが、こういった症例は診断が難しい上に治療にも抵抗性である場合が多くみられます。このような難治性感染症への対応を考えるにあたり、感染症の基本であるhost（宿主）、parasite（病原微生物）、antimicrobial agent（抗菌薬）の三要因について再考し、施設内感染対策を含む効果的な予防策、正しい診断とそれに基づいた治療を行うことが求められています。例えば抗菌薬療法を開始する前に、患者が本当に治療すべき細菌感染症であるかどうかを再度評価することが重要です。一般に、発熱の原因疾患は非常に多様で、発熱やCRP等の炎症反応のみで抗菌薬投与が必要と考えるのは大変な誤解です。仮に熱の原因が感染症であっても細菌感染症ではない場合は、当然のことながら抗菌薬療法の適応にはなりません。さらに一般的に注意すべき事項として、細菌が検体から検出されたとしても、感染症であるとは限らず、感染症が発症していない場合（定着症例）は、抗菌薬療法の適応にはなりません。感染症であるか否かは、患者の症状、診察所見、血液・生化学的所見（炎症反応）、画像診断など

で総合的に判断する（細菌検査のみで判断しない）べきで、安易に抗菌薬を使用することは慎むべきです。すなわち、「予防的に」とか「念のために」といった投与は控え、少なくとも「この患者は〇〇が原因微生物の、××感染症なので、患者が△△になるまで抗菌薬を使用する」といった考えを持った上で治療を開始するべきです。

一般に細菌感染症の治療は、①患者の病態や感染症の種類から有効な抗菌薬を予想して治療するempiric therapy（経験的治療）と、②培養検査の結果から起炎菌を推定してその薬剤感受性に基づいて治療する方法に大別されます。empiric therapyは主に感染症の初期治療に用いられますが、培養検査、薬剤感受性検査の結果が判明する第3～5病日以降は、その結果とそれまでの治療効果を参考にして治療抗菌薬を再考することが必要です。この際、薬剤感受性だけを重視するのではなく、臓器移行性や体内動態、患者の状態や副作用の発現の可能性などを考えた上で抗菌薬やその投与法を決定するべきです。本講演では、このようないわゆる適正抗菌薬療法、感染症診断のあり方や難しさ、さらにその予防のための様々な取組みなどについて紹介私見を述べたいと考えている。

ベーシックレクチャー2

感染症の予防

千葉大学大学院医学研究院小児病態学

石和田稔彦

予防接種（ワクチン）は、ジェンナーの牛痘法の研究に始まり、パスツールをはじめとする多くの医学研究者の努力により進歩を遂げた。そして、その最も輝かしい成果として天然痘の撲滅があげられる。その後も、多くのワクチンが開発され、様々な感染症がワクチン予防可能疾患となった。

さて、本来ワクチンは、集団免疫というスタンスで、その地域の感染症流行状況に合わせ、柔軟に対応することが求められるものであり、その方法がうまくいけば、各ワクチンの効果を最大限に引き出すことが出来る。そのような点から考えると、これまでの日本の予防接種体制は、欧米に比べ大幅に遅れていたと言える。しかし、このような状況を打開すべく、予防接種に関して最近いくつかの新しい動きが認められている。定期接種のワクチンに関しては、麻しん・風しんワクチン（MRワクチン）の2回接種が導入され、麻しん排除に向けての活動が活発に進められている。安全性と安定供給が期待できる組織培養型日本脳炎ワクチンが使用可能となり、また、成人百日咳の増加に伴い、三種混合（DPT）ワクチンの第Ⅱ期接種をDTワクチンに代わり、DPTワクチンに変更すべく臨床検討が行われている。また、Hibワクチン、7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）が導入され、小児細菌性髄膜炎の予防が可能となった。子宮頸がん予防に効果があるとされるヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンも導入された。Hibワクチン、PCV7、HPVワクチンは任意接種のワクチンであるが、補正予算により公費助成が行われるようになり、接種

率の向上が期待される。またこれらの動きに伴い、海外では一般的に行われているワクチン同時接種が日本においても積極的に進む流れになりつつある。

本講演では、予防接種開発の歴史、日本の予防接種の現状、最近の話題について概説し、現状をご理解いただくと共に、今後取り組むべき課題についても述べた。

ベーシックレクチャー 3

感染症の診断

東京慈恵会医科大学感染制御部

堀野 哲也

感染症は、ある病原体が宿主に感染することによって発症する疾患であり、感染症の診断には感染した病原体と感染した臓器を同定あるいは推定することが非常に重要である。感染症の診断の過程では、問診や身体所見、検査によって、いかに適切な鑑別診断を上げることができるか、そしてどこまで疾患を絞り込めるか、確定診断に至ることができるかということが重要となる。このためには患者の病歴や身体所見を適切に把握することが重要であり、漠然と問診するのではなく、感染した病原体を推測しながら聴取しなければ聞き流してしまうことも少なくない。例えば、海外渡航歴について問診する際には渡航した国名だけでなく、その国のどの地域への渡航か、渡航の目的や渡航中の行動なども鑑別診断を上げていく上で非常に重要である。また、下痢を主訴に受診した症例の摂食歴を尋ねるときに「昨夜食べたものは？」だけでは原因となった食事も病原体も推定できない。

病原体を同定、推定するために様々な方法があり、それぞれの検査の特徴を把握しておく必要がある。例えば、ジアルジアを含めた腸管寄生虫症などでは糞便の検鏡によって確定診断に至ることができるが、抗原検査や抗体検査によってウイルス感染症を診断する場合は、window period などによる偽陰性や検査方法によっては偽陽性となる可能性があることを知っておく必要がある。一方、細菌や真菌感染症では、感染した病原体の同定に血液培養をはじめとする培養検査が非常に重要だが、培養の結果が出るには数日を必要とする。そのためグラム染色のほか酵素免疫測定法を利用した抗体検査や免疫クロマトグラフィー法を利用した抗原検査など、様々な検査が利用されている。これらの検査は初期治療を選択する上で有用であろう。しかし、これらの検査結果が過剰な薬剤投与の原因となったり、重要な疾患を見落とす原因となることもある。このような落とし穴にはまらないためには、これらの検査はあくまでも「補助」であって、結果が陽性であっても「確定診断ではない」、陰性であっても「否定されない」ということを認識していなければならない。特にバイオマーカーを当てにしすぎて、CRP・プロカルシトニンの上昇＝細菌感染症、 β -D-グルカンの上昇＝真菌感染症などと1対1で考えていると痛い目にあう。

培養検査の結果の解釈も非常に重要である。血液や髄液などの培養検査で陽性となった場合は、分離された細菌

が採取時の汚染ではないかということについて検討し、喀痰などから細菌が分離された場合には定着している菌ではないかということについても検討することで、分離された菌が疾患の原因菌なのか判断しなければならない。一方、抗菌薬投与後であれば、培養検査が陰性になってしまうこともある。また、当然のことながら、マラリアは血液培養では同定できないし、HIV感染症も診断できない。つまり、病歴や身体所見などからどのような病原体を疑うべきかを考えながら検査を行うことが重要である。

上述したことは、「感染症」と診断されたところから始まっているが、実際の臨床現場では患者の訴えている症状や認められる所見が「感染症かどうか」というところから始まる。そのためにも、何のために、あるいは何を疑って問診しているのか、身体所見をとっているのか、検査をしているのかを考えながら行うことが必要で、「熱があるから『とりあえず』CRPとプロカルシトニン」では感染症の診断には到底達することはできない。

ここでは、感染症の診断に至る過程について症例を呈示しながら解説し、参加された方々の日々の診療に少しでも役に立つようなセッションとしたい。

ベーシックレクチャー 4

感染症の治療

武蔵野赤十字病院感染症科

本郷 偉元

このレクチャーでは、医学生、研修医、若手医師を対象として、細菌感染症を中心に感染症治療の総論をお話する。

発熱患者や炎症反応高値の患者を目の前にしたときに、本当に抗菌薬の適応かどうかを考え、決定できることが重要である。この決定を行うためには、その患者に抗菌薬が必要な細菌感染症があるかないかを診断する必要がある。つまり、発熱患者に対していわゆる fever work-up を行い感染臓器を突き止め起因菌を推定する。fever work-up の根幹となるのは病歴と身体所見および微生物学的検査である。この fever work-up を初期研修時代にどれくらいの量と質で行うかがその後の医師人生における感染症診療の土台となる。

非感染症によって熱発していたり、炎症反応が高値なのであれば、抗菌薬は不要である。また細菌感染症が存在していたとしても、抗菌薬を用いなくてよいことも多い。例えば、急性下痢症ではほとんどの場合、抗菌薬は不要である。また成人における頸部リンパ節腫脹でもほとんどの場合抗菌薬は不要である。リンパ節が腫脹するのはその流域に炎症があり、それに対して反応性に腫脹することがほとんどであり、リンパ節自体に細菌が感染することは成人ではまれである。つまり、抗菌薬が不要な状況も知っておく必要がある。昨今の耐性菌の状況などを考えると、不要な場合は抗菌薬は決して用いないくらいの心構えが重要である。

病歴や身体所見から感染臓器を特定または候補として挙

げたら、次に行うのはそこからの検体のグラム染色と培養検査である。例えば尿路感染症を疑ったら中間尿をグラム染色と培養に供する。肺炎を疑ったら良質な痰をグラム染色と培養に供する。そして血液培養は2セット提出する。この「グラム染色、培養、血液培養2セット」を筆者は“感染症診断3点セット”と呼んでいる。

こうして臨床状況、感染臓器、グラム染色から起因为菌を予想できることも多い。例えば若い女性の腎盂腎炎において尿グラム染色で大腸菌のような菌が見えたら、多くの場合それは大腸菌による腎盂腎炎である。免疫不全ではない者の市中肺炎において喀痰グラム染色で肺炎球菌のような菌が見えたらそれは高確率で肺炎球菌肺炎である。

起因为菌を予想したら、そこで初めてどの抗菌薬を選択するかを考える。原則として培養提出の前に抗菌薬を始めてはならない。というのといったん抗菌薬を始めてしまうとその後提出した培養は結果が陰性になることが多く、その場合診断がつかなかったことになり、適切な抗菌薬治療を最後まで行えなくなることが多くなるからである。このように抗菌薬を始める前にはさまざまなステップがあり、これらを充分に行い、感染臓器や起因为菌の予想を絞りに絞った上で抗菌薬投与を始める。これが本当の意味でのエンピリック（経験的）治療である。

具体的な抗菌薬の選択方法であるが、これは治療の緊急性、host factor、local factor、患者の過去の培養結果や抗菌薬治療歴、などを考慮に入れ、感染臓器と起因为菌に対して教科書的または歴史的な第1選択薬を選択する。これを身に付けるのは、症例を通してよい指導者のもとで経験を積んでいくのが一番の方法である。

治療を開始したら治療経過をモニターする。モニターに適しているのは臓器特異的なパラメーターであり、グラム染色はその最たるものである。例えば肺炎球菌肺炎では肺炎球菌が治療開始後数時間でほぼ消失するのが喀痰グラム染色で分かる。また治療による回復パターンを各感染症で知っておく必要もある。これを知っておくと恐れることなく経過を追うことができるであろう。

治療期間は感染臓器と起因为菌によって決まっていることも多い。決まっていない感染症では、抗菌薬を開始した基準がクリアできたかどうかを中心に経過をモニターし、文献報告や自他の経験などを参考に、症例ごとに検討する。

シンポジウム 1

特殊環境（病態）下の多剤耐性菌感染症の治療と限界

産業医科大学泌尿器科¹⁾、東邦大学医療センター大橋病院外科・がんセンター²⁾

松本 哲朗¹⁾ 草地 信也²⁾

多剤耐性菌による院内感染はマスキミなどでも大きく報道されるように院内感染制御の上で極めて重要な問題となっている。多剤耐性菌による感染症が発症する患者さんは、がん化学療法による感染防御機序の障害、循環器疾患による循環不全、慢性閉塞性肺疾患や肺腫瘍、肺炎などによる呼吸不全、手術後合併症、外傷などの重症な原疾患の

治療を積み重ね、いくつかの重大な合併症をもつ予後不良の患者さんに多い。このような患者さんでは生命を維持する上で欠くことのできないデバイス（血管カテーテル、気管内挿管、バルーンカテーテル、胃瘻など）が存在し、易感染状態にある。そしてこのような状態では治療期間が長くなり、様々な感染症を起こしやすい。このため多くの抗菌薬化学療法が行われ、さらに多剤耐性菌が出現しやすい状況にある。特に日本では欧米に比較して“最後まで治療する”姿勢が強く、また、患者さん本人や家族、また、日本社会もこれを希望しており、多剤耐性菌の出現、感染症の危険性はさらに高まっているといえる。

このような原疾患によって末期的な状態の患者さんの最終的な死因の多くは感染症であることは我々医療人にとっては周知の事実である。しかし、それが多剤耐性菌であったら“院内感染による死亡”として過大報道されてしまい、また、患者さんの家族にとってはそれまでの医療側の長期にわたる献身的な治療への信頼を一瞬にして忘れさせることになりかねない。

このシンポジウムでは、“院内感染＝病院の責任”という社会一般の誤解を解くために、感染症の専門医が治療の適応と限界について共通の理解を得ることを目的とした。

今回、お話しいただく内容・演者は、栄養管理と感染症について帝京大学外科 福島亮治先生に講演いただく。また、呼吸器感染症の中でも重症なVAPについて大阪大学附属病院感染制御部 朝野和典先生に講演いただく。CA-UTI（尿路カテーテル関連感染）については産業医科大学泌尿器科 濱砂良一先生に講演いただき、緩和医療と感染症に関して東邦大学医療センター大橋病院 緩和ケアチーム 中村陽一先生、がん化学療法と感染症について東京慈恵会医科大学 血液・腫瘍内科 相羽恵介先生に講演を頂く。

このシンポジウムが、“最後まで治療する”という日本社会からのニーズに応えながらも医療従事者の日常の努力に報い、医療側から社会に発信する共通認識を確立することを願う。

1. 栄養管理と感染症

帝京大学医学部附属病院外科¹⁾、同 感染制御部²⁾

福島 亮治¹⁾ 川上小夜子²⁾ 松永 直久²⁾

多剤耐性菌の出現は抗菌薬治療の限界を示すものであり、そのような観点から、感染症の予防や治療に対する宿主対策が重要となってくる。栄養と感染が密接に関わっていることは古くから認識されており、エネルギー蛋白栄養不良症（PEM：protein energy malnutrition）は免疫能を低下させ、感染症を引き起こし、死亡原因の多くをしめることが、特に開発途上国の小児を対象とした多くの検討結果から明らかにされてきた。このような免疫低下には、エネルギー、蛋白質、脂肪酸などの不足のほかに各種ビタミンや微量元素（亜鉛、鉄、銅、セレンなど）の欠乏も関与しているとされる。当院の多剤耐性菌感染患者の栄養状態

を検討しても、多くで経口摂取が十分でなく、低アルブミン血症を伴い、BMIは低い傾向にあった。

一方、特別な栄養管理によって積極的に生体防御能を高める方法が注目され免疫栄養法 (immunonutrition) などと呼ばれている。具体的には、①経腸栄養による腸管や全身の免疫機能の維持・賦活、②特別な栄養成分を栄養学的必要量以上に投与して免疫反応を増強、あるいは過剰な炎症反応を調整することなどが含まれる。よく用いられる栄養素にはアルギニン、 ω 3系不飽和脂肪酸、グルタミン、核酸などがあり、他にも酸化ビタミンやセレンなどが注目されている。外科待機手術では、術前後にアルギニン、 ω 3系不飽和脂肪酸、核酸を強化した経腸栄養剤を投与すると(術前は5~7日、1日750mL~1,000mL)、術後の感染性合併症が約50%減少するという臨床研究結果が欧米で相次いで報告され、これらを集積したメタ解析も報告されている。我が国の報告例の検討からも、欧米とほぼ同じような感染性合併症の減少が確認された。一方、重症敗血症患者に対するアルギニンの投与に関しては controversial である。カナダのガイドラインでは、敗血症患者にアルギニンを含む栄養剤を投与すると死亡率が増す可能性があるとして、これを使用すべきではないとしている。一方、ESPENのガイドラインではAPACHE IIが15未満の比較的軽症例ではその使用が推奨されている。またアルギニンを含まず ω 3系脂肪酸や γ リノレン酸を強化し、抗炎症作用に主眼をおいた経腸栄養剤を敗血症患者に使用して、生存率の改善が報告され、各種ガイドラインでは特に呼吸不全をともなった場合にその使用が推奨されている。さらに、重症敗血症患者にグルタミンや ω 3系脂肪酸、セレン、酸化ビタミンを投与する臨床試験も欧米で進行中である。

2. VAP

大阪大学医学部附属病院感染制御部

朝野 和典

多剤耐性菌の院内感染がVAPとして広がる場合もある。特に多剤耐性アシネトバクターは世界的にはVAPの原因菌として重要な院内感染の細菌である。VAPは、いったん発症すると難治な感染症であり、緑膿菌、アシネトバクター、MRSAなど耐性菌が原因となることが多いと言われている。そのため、VAPが発生すると、広域の抗菌薬を併用で使うことがガイドラインでは推奨されている。しかし、VAPは予防可能な感染症であるという側面もあり、第一に行うべきは予防であることは明らかである。

1) 予防

VAPのサーベイランスを行うことで、発生率の低下を誘導することができるのはVAPが予防可能であることの表れである。VAPの予防にはいくつかのバンドルが提示されている。たとえば日本集中治療医学会ICU機能評価委員会からは、以下の5つのバンドルが掲げられている

1. 手指衛生を確実に実施する
2. 人工呼吸器回路を頻回に交換しない
3. 適切な鎮静・鎮痛をはかる。特に過鎮静を避ける

4. 人工呼吸器からの離脱ができるかどうか、毎日評価する

5. 人工呼吸中の患者を仰臥位で管理しない

以上のようなバンドルを遵守してできるだけ、VAPの発生率を低くすることが求められる。

また、時にはアウトブレイクも発生することがある。私たちも、人工呼吸器管理中の患者に発生した多剤耐性緑膿菌のアウトブレイクを経験し、その原因が気管支鏡の洗浄・消毒にあると考えられた事例があった。人工呼吸器管理中に気管支鏡を使用する場合には十分な適応の判断と、消毒方法の徹底が求められると考えている。

2) 発症予防としての先制攻撃的な治療

次に、有効な予防法として私たちは、グラム染色を利用した、先制攻撃的な治療を実施している。すなわち、肺炎の発症前、浸潤陰影が確認される前に、膿性痰、発熱、白血球の増多、CRPの上昇などが確認された場合、気管内吸引痰のグラム染色を行い、白血球の優勢な視野に存在し、かつ貪食が確認された細菌に対して有効と思われる抗菌薬を短期間(3~5日)投与し、経過を観察している。この場合多くは口腔内常在菌の気道内への流れ込みであり、活発な貪食像が特徴であり、ペニシリン系の抗菌薬を第一選択として使用している。この戦略によって、人工呼吸器関連肺炎の発症率は1/2に減少し、死亡率も1/5に減少した。その結果、広域抗菌薬の使用量も減少した。

3) 治療

米国のATS/IDSAのガイドラインでは、耐性菌の危険因子のあるVAPを含む院内肺炎に対しては、広域抗菌薬の投与を推奨している。広域抗菌薬とは、グラム陰性桿菌に対する2種類の抗菌薬と抗MRSA薬の3種類の併用である。特にグラム陰性菌用の2種類の薬剤とは、抗緑膿菌作用のある β ラクタム系抗菌薬にアミノ配糖体系あるいはキノロン系の抗菌薬を併用する方法である。しかし、最近このガイドラインを遵守した群が非遵守群に比べて予後が悪くなったという報告がなされ、大きな話題になっている。その一つの原因としてアミノ配糖体系などによる腎障害が予後に影響している可能性も指摘されている。このことは、広域抗菌薬の併用療法の限界が示されたことになる。

VAPでは、気管内吸引痰を得ることは可能であるから、緑膿菌をはじめとするブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌や黄色ブドウ球菌の有無をグラム染色や迅速な抗原検出方法などで確認し、より有効な抗菌薬を選択して投与する方法の開発および検証を進めるべきであると考えている。

3. CAUTI (尿路カテーテル関連感染)

産業医科大学泌尿器科

濱砂 良一

尿路カテーテル関連尿路感染症(catheter-associated urinary tract infections: CAUTI)は、院内感染症として最も頻度の高い疾患である。尿路にカテーテルを留置すると、留置とほぼ同時に細菌の侵入が始まると考えてよい。細菌は管内、管外より尿路へ侵入する。また、挿入に際して、

外尿道口周囲の細菌を尿路に押し込むこともまれではない。開放式のカテーテルでは挿入後4日、閉鎖式カテーテルでも30日後には100%の患者で細菌尿を認めるようになる。この細菌の侵入は、外尿道口を消毒薬で管理しても、防ぐことは困難である。このため、長期にカテーテルを留置している患者では、どのような状況でCAUTIの治療をすべきかが、問題となってくる。

無症候性のCAUTIは、原則的に抗菌薬による治療は行わない。長期に留置されるカテーテル周囲には、バイオフィームが形成されるため、抗菌薬による治療を行ってもその効果は低く、容易に再発する。また、種々の抗菌薬を使用続けることにより、耐性菌が選択され、さらに難治化することが考えられる。また、CAUTIにおける耐性菌は、院内感染のリザーバーとなりうる。European/Asian guidelineにおいては、以下の状況の無症候性CAUTIの治療は推奨している。泌尿器科手術、またはプロステーシスの挿入などの術前、病原性の強い菌による院内感染対策の一環として、CAUTIを治療する場合、免疫不全など種々の感染にハイリスクな患者に対して、セラチアなどの菌血症を引き起こしやすい一部の細菌が検出された場合である。

症候性CAUTI、特に発熱時には抗菌薬による治療を行う。しかし、CAUTIが発熱の原因であると判断するのは、難しい場合も多い。患者の状態が良く、高熱でない場合には、経過観察でよい場合もある。抗菌薬治療が最も推奨される場合は、CAUTIを原因とする菌血症、腎盂腎炎、精巢上体炎、前立腺炎の場合である。これらはカテーテルの閉塞が原因となることも、まれではない。また、7日以上、カテーテルが挿入されている場合、カテーテル表面にバイオフィームが形成されている可能性もあり、カテーテルの交換、抜去も考慮すべきである。Empiricalに治療を行う場合、各施設の感受性パターンを考慮した広域スペクトラムの抗菌薬を用い、尿、血液の培養、感受性をみて変更する。このため、治療前にはこれらの培養は必須となる。治療期間に関して、症候性CAUTIに関する研究は少ない。しかし、患者の状態、起炎菌に左右されるものの、ほぼ5~21日の間で、症候性のCAUTIは改善するといわれる。しかし、症状は改善するも、耐性菌は尿路に長期存在するか、すぐに再発する場合がほとんどである。CAUTIに伴う前立腺炎では、カテーテル抜去を行うか、膀胱瘻を作成してから、抗菌薬治療を行ったほうが良い。

4. がん緩和医療と感染症

東邦大学医療センター大橋病院緩和ケアチーム

中村 陽一

【はじめに】終末期がん患者での感染症管理、とくに抗菌薬使用に関しては議論のあるところであり、積極的に抗菌薬の投与を行う症例もあれば、投与を行わない場合もある。過去の報告では終末期がん患者の感染症に対して、抗菌薬による治療で自覚・他覚症状の改善を認めたとする報告もあるが、その一方、緩和ケア病棟では抗菌薬治療をほとんど行っていないという報告も複数ある。

【方法】当科では診断から治療（手術・化学療法）そして緩和医療までをシームレスに行っている。当院の緩和医療の体制は、緩和ケア病棟は無く、緩和ケアチームは存在するものの診療加算は行っていない。当院一般外科病棟で過去3年間にがんで死亡した症例の終末期感染症の実態と抗菌薬の使用状況をretrospectiveに検討した。悪性腫瘍の予後因子として着目されているinflammation-based prognosticscoreであるglasgow prognostic score (GPS)を用い、CRPとalbを入院時に測定していた134例を対象に感染症発症率と予後について検討した。

【結果】がん死亡症例は176例（胃癌46例、大腸癌43例、肺癌18例、膵癌17例、乳癌16例など）であった。Best supportive careとなってから死亡までの中央値は48日、最終入院期間の中央値は27日であった。122例(69.3%)、184回（重複あり）の感染症を認めた。感染症の原因としては肺炎53例、胆管炎20例、尿路感染症18例であった。感染症の発症時期を、①死亡から1カ月以上前、②1カ月から1週間前まで、③1週間前から2日前まで、④死亡から48時間以内の4期に分けて検討を行った。Karnofsky Performance Status (KPS)は病状の進行に伴い悪化していた。感染症原因検索のための検査の実施率は全体で血液検査76.6%、X線/CT56.6%、細菌培養40.2%であったが死亡直前期になるとこれらの検査実施率も低下していた。抗菌薬治療は全体の71.2%に実施され、死亡まで月単位から週単位の段階では（①91.5%、②82.1%）と高率に実施されていたが、死亡直前期には12.5%の症例に実施されたのみであった。抗菌薬の有効率は51.9%であった。抗菌薬によると考えられる有害事象は認めなかった。MRSA感染症は、原因菌検索がなされた74回の感染症のうち、肺炎6例、カテーテル感染症2例、尿路感染症2例、創感染・腸炎1例ずつの計12例(16.2%)であった。GPSについては入院時にCRP:0.5mg/dL以上、alb:3.5g/dL未満の両項目を満たすものを悪液質群とし78例、非悪液質群が56例であった。感染症の発症率は非悪液質群:71.4%、悪液質群:57.7%であった。入院後の生存期間中央値は非悪液質群:52日、悪液質群:20日であった。

【まとめ】終末期がん患者の感染症発症率は高率に生じていたが、全身状態の保たれた症例では感染症治療により症状改善が可能であった。抗菌薬投与の判断には、全身状態を把握し、予後予測を行うことが必須であると考えられる。悪液質を来している状態では感染症の発症はむしろ低率であったが、予後は日にち単位の状態と考えられ、積極的な治療を行うべきかその選択に悩むところである。「緩和ケアだから…」「終末期だから…」と一律に治療方針を決めるのではなく個々の患者さんを診て決定すべきであろう。

5. がん化学療法と感染症

東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科

相羽 恵介

悪性腫瘍患者では感染症のリスクが高い。担癌状態であることで直接的、間接的に生体防御能が低下している。対

象患者の病状病態，特に免疫細胞の疾病である造血器腫瘍とそれ以外のいわゆる固形腫瘍では免疫不全状態の程度のみならず，施行されるがん化学療法の治療強度が格段に異なっているため，結果として感染症発症リスクや治療関連感染症の様相は大きく異なる．がん化学療法に付随する好中球減少発現時は，一般にその早期には細菌感染症のリスクが高く，好中球減少症が長引けば次第に真菌感染症のリスクも高まる．好中球減少時の起炎菌あるいは原因真菌となり易い病原微生物にはおおその傾向があるものの，その医療環境によって少なからず変化し得る．よって施設内での感染症起炎菌や抗菌薬感受性，耐性菌の動向把握は重要である．近年は有用な新規抗がん薬の臨床導入が広く進展し，固形腫瘍といえども治療強度が相応に強化され，生存期間の延長など治療効果には有意な改善を認めているものの，発熱性好中球減少症発症率が20%を越えるがん化学療法も稀ではなく，一方造血器腫瘍でも免疫不全状態を助長する新規抗がん薬，抗体医薬の導入は勿論のこと，造血幹細胞移植などかつては特殊先端医療と考えられていた医療技術の普遍化により治療関連感染症の多彩化重篤化への対応は焦眉の急である．

好中球減少時の発熱に際しての検査は血液培養が必須である．2005年1月から2010年9月までの間に当科で施行された血液培養検体は7,050件であり，およそ100件/月であった．このうち824検体(11.7%)で培養陽性であり，同一のエピソードと思われる検体を除くと515エピソードであった．この内グラム陽性菌は66.8%，内訳は *Staphylococcus epidermidis* 33.3%，*Staphylococcus aureus* 6.4%，MRSA 4.0%，*Staphylococcus haemolyticus* 5.2%，*Streptococcus pneumoniae* 1.8%，*Streptococcus mitis* 4.0%，*Enterococcus faecium* 9.1%，*Enterococcus faecalis* 5.2% などであった．グラム陰性菌は33.2%であり，内訳は *Pseudomonas aeruginosa* 22.1%，*Escherichia coli* 13.5%，*Klebsiella pneumoniae* 12.3%，*Stenotrophomonas maltophilia* 11.0%，*Bacteroides fragilis* 3.7% などであった．これを患者エピソードとしてとらえると454(患者)エピソードであった．そして真菌・細菌の重複検出もあるため，このうち真菌血症が22検体，細菌性が434検体であった．さらにこの細菌性の内，グラム陽性菌は328検体であり，この150検体はコアグラゼ陰性ブドウ球菌(CNS)であった．また328検体のうち166検体はIPM耐性であった．グラム陰性菌は163検体であったが，この79検体がセフェム耐性であり，さらにこの内18検体が *S. maltophilia* であった．これらは15症例(AML 5例，ALL 3例，NHL 3例，MDS 2例，CMLと再生不良性貧血各1例)から検出されていた．*S. maltophilia* 感染症は頻繁に遭遇するものではないが，種々の抗菌薬に内因的に高度耐性であることから適切な時期に第一選択のST合剤の治療がなされることが重要である．同時期の当院他科での *S. maltophilia* 感染症の死亡率は67%(8/12)であった．悪性腫瘍患者における各種耐性菌感染症の背景，治療，予後などに検討

を加えたい．

シンポジウム 2

呼吸器感染症の検査診断法の再検討

奈良県立医科大学感染症センター¹⁾，長崎大学病院検査部²⁾

三笠 桂一¹⁾ 柳原 克紀²⁾

呼吸器感染症は，臨床医が遭遇することが多い感染症であり，その診断と治療は重要である．原因となる微生物を検出して適切な抗菌薬を投与することは，感染症治療の基本であるが，原因微生物が一般細菌，非定型病原体，抗酸菌，真菌ならびにウイルスと多岐に亘るため，その推定は容易ではない．同定されないままの治療は，初期治療の失敗につながり患者の予後に大きな影響を与える．また，エンピリック治療として広域抗菌薬が頻用され，耐性菌を誘導することになる．

このような見地から，本シンポジウムでは，呼吸器感染症の原因菌診断をどのようにすすめ，臨床に生かしていくかを再検討するために企画された．

喀痰の染色検査は，迅速かつ簡便であり，積極的に実施する検査である．検体採取や判定に関しては，実施者の技量に依存するため，医学生や若手医師への教育も併せて行っていくべきである．長崎大学の泉川公一先生には，喀痰検査の重要性と新しい検査として肺炎球菌喀痰抗原検出法についてお話しいただく予定である．

経気管吸引法(transtracheal aspiration: TTA)は感染局所に直接アプローチでき，上気道や口腔内の常在細菌叢の影響を回避できる優れた検査法である．奈良県立医科大学の前田光一先生は，自施設での1,400症例以上の解析に基づき，有用性をお示しいただく．

経皮肺穿刺法も正確な原因菌同定法である．琉球大学の比嘉 太先生は，肺炎および肺化膿症の原因菌同定における経皮肺穿刺法の実際について，御講演される．近年，議論されている呼吸器感染症における嫌気性菌の意義もお話しいただく予定である．

CTガイド下肺生検・穿刺は肺がんなどの肺悪性病変の診断に広く用いられている検査法であり，高い正診率が報告されている．本法は感染症の診断にも有用性が期待されており，虎の門病院の宇留賀公紀先生にご紹介いただく．検査を実施する際のコツとピットフォールや肺真菌症診断における成績についてもお示しいただく．

各検査法の長所や短所を明らかにでき，呼吸器感染症の診療に役立つシンポジウムになることを期待している．

1. 喀痰検査・迅速検査

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

肺炎を代表とする呼吸器感染症は，一般臨床医が日常よく遭遇するありふれた感染症である．呼吸器感染症に限らず，すべての感染症治療において，標的にする微生物に基づいた適切な治療を行うことは言うまでもない．治療前か

ら標的微生物，ならびに薬剤感受性が判明していれば，あとは適切な抗微生物薬を正しい使用法で用いるだけのことであるが，現実にはそう簡単ではない．医療の進화가著しいと言われて久しいものの，肺炎は日本人の死因の第4位をしめる重要な感染症であり，残念ながら，近年，予後が劇的に改善しているわけでもない．治療前に如何に病原微生物に迫れるか，長年にわたり，我々が挑戦してきたことであるものの，いまだに，経験的治療や数少ない迅速診断法に頼らざるを得ないのが現状である．また，呼吸器感染症の治療の面からの重要な問題点として，様々な新しい薬剤耐性菌の誕生と，それに相反して新規抗菌薬の開発が滞っている点あげられる．感染症の治療において抗微生物薬を使用することは，同時に，耐性菌を産み出す可能性を秘めている．耐性菌の産生（脅威）を如何に少なく治療を行うのか，我々の解決すべき重要な課題である．これらの背景から，メジャーな感染症である呼吸器感染症の正確な診断に基づく適切な治療（＝無駄な耐性菌を産む不適切な治療を抑制する）を行うことを強く意識していかなければならない．

呼吸器感染症の迅速検査としては，従来の喀痰のグラム染色や抗酸染色をはじめとした各種染色法が古典的な方法であり，さらに咽頭ぬぐい，喀痰，血清，尿などの各種臨床検体を用いた抗原，抗体検査が複数存在するのみである．たとえば，喀痰のグラム染色は，全行程が10分程度で完了し，ベッドサイドで比較的容易に施行できる迅速性，簡便性，経済性に優れた検査法である．また，炎症細胞の出現，ならびに病原微生物の貪食像なども確認することができ，上気道の常在菌と下気道感染症の原因菌とを鑑別することも可能となる．さらに，治療開始前の原因菌推定に限らず，治療中の菌交代現象の確認や，その後の培養検査結果の正当性なども検証することが可能となるなど，様々な利点がある．その一方で，実際に良質な喀痰が採取できる確率が低いこと，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，問題点も指摘されている．残念ながら，従来の方法から進歩した新しく，かつ誰でも同じ結果を得ることができるユニバーサルな染色検査は存在しないが，時代とともに進化する微生物（感染症）と対峙する際に，やはり，何らかの手がかりを得ることは重要であると考え．当科では，実習，研修を行う医学生，若手医師には，グラム染色法を習得させ，いかなる診療科でも積極的に施行することを推奨している．一方，喀痰検査の進歩の例として，喀痰中の肺炎球菌の抗原を検出できる診断法なども開発され臨床応用が始まった．本検査は，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，全行程が25～30分程度で完了する．我々の検討では，尿中抗原を検出する従来の方法の欠点を補うなど進化もみられる一方で，喀痰のquality controlが依然として求められるなど限界もある．感染症診療における正確な迅速診断法の開発は感染症医の夢であり，

挑戦は依然として続いている．本シンポジウムでは，現状の迅速診断法にスポットをあて，問題点を洗い直し，呼吸器感染症の診断について再考してみたい．

2. 呼吸器感染症診断におけるCTガイド下肺生検・穿刺

国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器センター内科

宇留賀公紀，高谷 久史，岸 一馬

CTガイド下生検・穿刺は肺悪性病変に対しては，85%以上と高い診断率が報告され，広く行われている検査手技である．しかし，これまでに肺感染症病変に関するCTガイド下生検・穿刺の報告は少ない．当科では，肺感染症が疑われる病変に対して，起炎菌検索のため積極的にCTガイド下生検・穿刺を施行しており，その現状を報告する．

CTガイド下肺生検・穿刺の良い適応は，喀痰検査で起炎菌が同定できず，末梢に病変があり気管支鏡など経気道的なアプローチが難しい症例である．具体的な疾患としては，肺真菌症，抗酸菌症，肺膿瘍などが挙げられる．

本検査の利点は，病巣から直接に菌の検出を行うことが出来るので，診断率が高く，コンタミネーションが少ないことである．また，嫌気性菌の検査を行うことが可能である．生検・穿刺検体により，病理学的に真菌症や抗酸菌感染症が疑われることもある．

検査手技で最も重要な点は，患者になるべく同じ吸気相で呼吸を停止させることである．まず，穿刺位置を決める為のスクリーニングのCTを行う．皮膚と壁側胸膜の手前まで局所麻酔を行った後，生検の場合には3mm程度小切開を加え，穿刺針の17Gの外筒をCTで位置を確認しながら進め，18Gの内筒により病変の検体採取を行う．穿刺の場合には，21GのPTCD針を病変まで進めた上で，注射シリンジを接続して吸引する．結節や浸潤影が主体の病変では生検を，肺化膿症など空洞性病変では穿刺を選択している場合が多い．検体採取後にCTを行い，出血や気胸の有無を確認する．また，検査終了後1～2時間に胸部単純X線写真を撮影し，再度合併症の有無を検査する．

本検査の相対的禁忌としては，British Thoracic Societyの経皮的肺生検のガイドラインでは血小板数10万/ μL 以下，APTT比またはPT比 >1.4 と記載されている．また血液や肝疾患などの基礎疾患により出血傾向のある患者に関しては，慎重に検査を行う．

これまでの報告では，Kleinらが肺感染症41病変に対してCTガイド下生検の診断率は，90.2%であったと報告している（Radiology. 1996；198：715-20）．また当科の検討では，診断率73.9%（17/23例）で，特にアスペルギルス症とムコール症については合わせて87.5%（7/8例）であった（第84回日本感染症学会総会）．これらは，従来の喀痰，気管支肺泡洗浄などの検査と比較して診断率が高い．

一方で，CTガイド下生検・穿刺の合併症としては，気胸，肺出血，空気塞栓，胸腔内への播種などの報告があり，いずれも許容できる範囲であるが十分に注意する必要がある．

る。

CTガイド下肺生検・穿刺は、肺真菌症、抗酸菌症、肺膿瘍などの呼吸器感染症診断に有用であり、安全に実施することが出来る。

3. 経皮肺穿刺による呼吸器感染症の起炎微生物の探索

琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学講座¹⁾、中頭病院感染症内科²⁾

比嘉 太¹⁾ 新里 敬²⁾

呼吸器感染症の起炎微生物の頻度は患者の生活環境によって、起炎微生物の頻度にも大きな相違がみられ、また背景にある基礎疾患の有無あるいは重症度に応じて異なる。これまでに多くの市中肺炎ならびに院内肺炎の起炎菌サーベイランスがなされてきており、臨床ガイドラインを構築する上でも必要不可欠のエビデンスである。一方で、これまでに多くの肺炎起炎菌サーベイランスが報告されているが、その殆どにおいて起炎菌不明例が半数近くに及ぶことにも留意する必要がある。

より正確な起炎菌同定法として、経気管的吸引法や経皮的肺穿刺による肺炎および肺化膿症の病原微生物の同定が行われる場合がある。我々の施設での肺炎および肺化膿症45例における肺穿刺吸引による起炎菌検出では、*Streptococcus milleri* group (現在は*S. anginosus* group) 6件、*α-streptococci* 7件、嫌気性菌22件 (*Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp.) などが検出された。肺炎における口腔内常在菌の重要性を支持する成績であり、その病態として不顕性誤嚥の存在が推察された。

不顕性誤嚥に伴う肺炎の起炎菌は口腔内常在菌あるいは一時的にせよ定着している微生物によるものと考えられ、喀痰培養のみでは起炎菌と口腔内細菌叢との鑑別が困難である。起炎菌不明例の中にはこうした口腔内常在菌が起炎菌として関与している可能性がある。実際に、高齢者における市中肺炎では高率に不顕性誤嚥が認められる。基底核領域の障害が肺炎発症率と関連することが判っている。高齢者の市中肺炎と誤嚥性肺炎は病態的に相似している。

近年、誤嚥性肺炎における嫌気性菌の関与が議論されている。1970~80年代の欧米の研究では誤嚥性肺炎患者から高頻度に嫌気性菌が分離されている。その一方、近年の報告では嫌気性菌の関与は少ないとする成績が提示されている。嫌気性菌の分離状況の違いが検査方法、技術的な差異、あるいは患者背景によるのかは今後の検証が必要である。

本シンポジウムでは呼吸器感染症診断における経皮的肺穿刺検査の有用性とその限界、呼吸器感染症における嫌気性菌の意義について考察したい。

4. 経気管吸引法 (TTA)

奈良県立医科大学感染症センター

前田 光一

経気管吸引法 (transtracheal aspiration : TTA) は、1959年に Pecora らによって始められた直接下気道から気道分泌物を採取する検査法である。方法は前頸部をポピドン

ヨードで消毒後甲状輪状靭帯部を1% リドカインで局所麻酔し、16Gのvenula 静脈留置針を穿刺し内針を抜去後に50mL注射器を接続して、下部気管内に存在する分泌物を吸引採取する。呼吸器感染症の診断において通常の喀痰検査は口腔内常在菌の汚染が避けられないが、TTAでは経皮肺穿刺と同様に上気道や口腔内に存在する多数の常在細菌叢の影響を回避でき、喀出痰よりも正確に呼吸器感染症の原因菌を検索できる。

我々の施設でのべ1,416例に行ったTTAの検討では微生物分離率は68.7%で、分離菌の内訳は好気性グラム陰性菌が49.4%、好気性グラム陽性菌が37.4%、嫌気性菌が7.7%、真菌が2.1%であった。呼吸器感染症の病態別の分離菌としては、市中肺炎では肺炎球菌、急性気管支炎ではインフルエンザ菌が最も多く、さらに慢性下気道感染症持続感染ではインフルエンザ菌・緑膿菌、急性増悪ではインフルエンザ菌・肺炎球菌の頻度が高かった。

TTAでは喀出痰検体に比べて肺炎球菌やインフルエンザ菌の分離率が高く、分離菌の陽性率は肺炎や急性気管支炎と比べて慢性下気道感染症で高かった。また全体として単独菌分離の頻度が複数菌分離よりもやや多かった。TTAで嫌気性菌を検出した呼吸器感染症の検討では、嫌気性菌は肺膿瘍だけでなく市中・院内肺炎や慢性下気道感染症急性増悪を含めた多くの病態での関与がみられた。また、TTAでは*α-Streptococcus* 属菌や *Neisseria* 属菌なども分離されたが、これはいわゆる上気道・口腔内常在菌の下気道への落下を防御・排除できない宿主要因に起因するものと考えられる。

今回これまでの検討結果から呼吸器感染症における検査診断法としてのTTAについて考察する。

5. 気管支内視鏡検査

長野県立須坂病院感染症科・呼吸器内科

山崎 善隆

微生物は経気道的に侵入して、肺胞・細気管支に炎症を惹起して、肺炎を発症する。気管支内視鏡は肺炎を診断するのに有用といわれているが、実際に適応する疾患、手技、そして結果の判断については迷うことが多い。

喀痰検査では検体に含まれる起炎菌の菌量が少なければ、同定することは困難になる。なぜなら鼻・咽頭や口腔には多くの常在菌が多量に定着しているからである。一方、気管支内視鏡は声帯や気管支を通過し、感染部位に到達することで、痰を局所から直接採取できるメリットがある。しかしながら、気管支内視鏡を挿入する際に鉗子孔を通して唾液や痰、粘液を吸引するので多量の常在菌がコンタミネーションしてしまい、その後に吸痰や気管支肺胞洗浄を施行しても、採取された検体には常在菌が圧倒的に多く、起炎菌を決定できないというデメリットもある。

市中肺炎の日常診療に気管支内視鏡検査を適応することはほとんどない。この場合の起炎菌は良質な喀痰を採取して塗抹・培養検査し、適切な抗菌薬投与による治療の診断が可能であるので、気管支内視鏡検査を用いた起炎菌同定

は不要だからである。

一方、院内肺炎では、免疫低下状態や誤嚥、人工呼吸器装着などが発症リスクとなる。起因菌としては、クレブシエラなど腸内細菌、嫌気性菌などが多い。米国の IDSA/ATS 院内肺炎ガイドラインでは気管支内視鏡検査を積極的に施行することを推奨しているが、日本では積極的に行われていないのが現状である。しかし、広域スペクトラムの抗菌薬投与が有効でない場合には、気管支内視鏡を施行して起因菌を同定することは重要である。なぜなら、この場合の起因菌は、細菌では緑膿菌や MRSA、細菌以外ではアスペルギルスやニューモシスティス等、適切な抗菌薬選択を行わないと致命的となりうるものが多いからである。

つまり、気管支内視鏡検査は院内肺炎治療において決め手となるのである。しかしリスクとして、咳嗽反射による低酸素血症や血圧上昇、迷走神経反射による徐脈、血圧低下、さらに、全身状態悪化による出血傾向による気管支出血などがあることをよく理解する必要がある。よって施術者は理解と共に手技に通じることが非常に重要である。

今回のシンポジウムでは、肺炎診断時の気管支内視鏡検査による起因菌を同定する適応や手技(気管支肺胞洗浄法、シース付ブラシ法、さらにマイクロサンプリング法)について解説したい。

シンポジウム 3

基礎と臨床の融合

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¹⁾、千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野²⁾

渡邊 邦友¹⁾ 亀井 克彦²⁾

医療の進歩は基礎と臨床との密接な研究ネットワークにより成り立っており、感染症もその例外ではない。基礎研究は常にその方向性を意識していないと自己目的化し、ともすれば感染症制圧という目標から遠ざかってしまう危険性を秘めている。一方、臨床のみでは基礎理論に基づいた大きな飛躍は望めない。臨床から基礎へ常に問題と時には解決のヒントを提示し、基礎はしっかりとした理論的知見に基づいた問題解決の seeds を臨床へと提供していくことによりネットワークが成立し、感染症医療の進歩がもたらされていく。このような観点から本シンポジウムでは基礎と臨床との融合と、それに伴う研究の状況を第一級の先生方に示していただき、討議する場を提供したいと考えた。

幸いなことに、細菌感染症の迅速かつ高感度の診断法、最新手法を用いた結核の疫学的解析、輸入真菌症としてその重要性が急速に高まっているデング熱・マラリアの基礎および臨床研究、そして先進国の宿命とも言える深在性真菌症の発生メカニズムおよびその応用と、現在、感染症診療で問題となっている多くのテーマにおいて第一線で活躍中の演者に発表いただく機会を設けることができた。

診療ではマニュアルやガイドラインが盛んに発表、出版され、医学とは「出来上がった(誰かが作った)手順を覚

えて実践すれば良いもの」という意識が広まりつつあるように感じられる。医学部では基礎研究を志す医師が減少し、大学院も活動が低下しつつあるという。このままでは、基礎のみならず臨床の研究活動も低下し、相互ネットワークの弱体化から医療の提体をもたらす虞れがあると危惧している。このシンポジウムを最新の知見に触れる機会にすると同時に、感染症研究における基礎と臨床の意義について再考する場としたいと考えている。

1. 感染症診断における基礎解析技術の動向とその臨床への応用

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

感染症の診断技術に関する新たな潮流を紹介するとともに、これらの基礎的解析技術を臨床感染症の診療に今後どのように活用していくかを中心に概説したい。

1. 基礎生命科学における技術革新の歴史と変遷

まずは、分子生物学の誕生からゲノム時代そしてポストゲノム時代の歩みを簡単に振り返ってみたい。1953年にワトソンとクリックによる DNA の二重らせん構造の発見、1960年代に遺伝子組換え技術が登場した。1970~80年代はサンガーとギルバートによって DNA の塩基配列を決定する(シーケンシング)技術が確立され、さらに DNA を人工的に単離する(クローニング)技術が発展した時代であった。1990年代に入ると当時シータス社のマリスによって PCR が発明された。PCR は遺伝子工学を飛躍的に発展させて、基礎生命科学の分野だけでなく、感染症や様々な疾患の診療にも現在、頻用されている。1995年に *Haemophilus influenzae* の全ゲノム配列が報告されて以来、種々の細菌の全ゲノム配列が明らかにされ、「ゲノム時代」が到来した。ゲノム配列の情報を集積した GOLD (Genomes Online Database) によれば、既に 850 を越える細菌のゲノム全配列が決定されている。客観的なゲノム情報が菌株レベルで蓄積されるにつれ、病原性細菌の菌種内での株間あるいは類縁菌種間での遺伝子情報の比較が容易となった。すなわち、「ポストゲノム時代」の今日、次世代型シーケンサーの台頭により数日間で細菌の全ゲノムの配列を決定・比較できるようになったのである。さらには 2009年 Pacific Bioscience 社によってリアルタイム 1 分子 DNA シーケンシング技術が開発され、第 3 世代シーケンサーの時代が到来している。

2. 細菌の同定における新しい技術の実用化

前項に登場した人物はすべてノーベル賞の受賞者である。ここでも基礎的研究が新しい理論や技術を生み出し、社会や産業を一変させる成果へと進展した姿を見ることができる。2002年にノーベル化学賞を受賞した田中耕一博士(島津製作所)が開発した技術「タンパク質の質量分析法と核磁気共鳴分光法」である。この成果を発端としているマトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析計(MALDI-TOF MS)による細菌の新しい同定法が注目を集めている。本同定法の原理を解説し、臨床検査の現場に

おける実用化について紹介したい。

3. 感染症の診断における遺伝子検査の潮流

遺伝子検査の基本的なステップは、①検体採取と搬送、②核酸 (DNA/RNA) の抽出、③増幅反応、④増幅産物の検出、⑤結果の判定と報告、の5つから成る。各ステップの特徴と解析技術の新たな潮流を概説したい。とりわけ、注目されている増幅産物の検出法として、液相ではフローサイトメトリーと原理をとる蛍光マイクロビーズアレイ法、固相ではマイクロアレイ法があげられる。前者はLuminex システムが利用可能である。本測定システムは、ビーズ表面にレーザー光を照射してビーズを識別しながら、蛍光量を測定する。1本のマイクロチューブ内で最大100種類の反応を同時に測定できる。一方、マイクロアレイ法では、米国Nanosphere社によって開発されたVerigene システムが実用化されている。この全自動装置は、標識に金ナノ微粒子を用いてシグナル増幅した後、各プローブのシグナルを光分散によって検出する。光分散による検出は、これまでの蛍光法より1,000倍以上感度が高い。本システムの最新動向についても取り上げたい。

4. 遺伝子解析技術の感染症診断への適応と実践

臨床感染症の現場で遺伝子検査を適応するケースあるいは遺伝子解析技術に頼らざるを得ない菌株や検体について、具体的な症例を提示しながら紹介したい。

2. Variable Number Tandem Repeats (VNTR) 法による結核の疫学

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床研究部/感染症センター

松本 智成

結核菌分子疫学解析は、比較する結核菌同士のある特定の配列に着目し、それに基づき結核菌が同じ菌株か否かを判断する方法である。シークエンサーにて全遺伝子配列全体の塩基配列を比較し同じか否かを判断するのが将来的な姿であるが、現段階では不可能である。ここで重要な事は、分子疫学解析にて違う菌株と判断されれば解析手法の間違いがなければ違う菌株であるといいきれるが、同じ場合、確率論的に同じと判断しているのであって、別の手法で判断したら異なる場合もありえる。

1990年代後半から実用可能になった。結核菌の分子疫学解析は21世紀を迎えて大きな変革の時期を迎えた。それまでの結核菌分子疫学解析はInsertion Sequence 6110 Restriction Fragment Length Polymorphism (IS6110 RFLP) 解析が中心であったが、IS6110 RFLPは、解析時間が結核菌自体の増殖の遅さに依存する、解析に熟練を要する。さらに施設内、施設間における再現性の低さという問題を抱えていた。

そのような状況下の結核菌の分子疫学分野において Polymerase Chain Reaction (PCR) を利用した Variable Numbers of Tandems Repeats (VNTR) が導入されると、VNTRは、その迅速性に並びに再現性の高さにより世界中において IS6110 RFLP に取って代わられるようになった。さら

に、VNTRはおのおのの国において全国結核菌タイプングデータベース構築がすすんでいる。

また、VNTRは結核菌の系統解析にも用いられる場合がある。トルコで多くみられるLAM7-TUR株と日本人にしか認められていない結核菌株T3-Osaka株はスポリゴタイプングでは全く異なる系統の菌株であるが、12MIRU-VNTRでは全く同じである事よりSNPs解析にてこれらの菌株を比較検討した。するとSNPs解析ではこれらの菌株が同系統にあることが明らかとなり12MIRU-VNTRにて結核菌の系統進化を追える可能性があることを明らかにした。

さらにVNTRを中心としたPCRを利用した結核菌分子疫学解析を利用することにより今まで疫学解析が中心であった結核菌分子疫学解析も臨床応用することが可能になってきた。

結核治療を行った患者が、再排菌したときに、内因性の再燃 (内因性再燃) か、他の菌に再び感染し (外来性感染) 発病したのかの判断が可能になった。内因性再燃ならば結核治療の治療期間、投与量を含めてなにか問題があった可能性があるし、外来性再感染であれば治療後に新たに結核に暴露される環境にいたということになり公衆衛生的な対応が必要となってくる。

また、結核菌排菌患者と接触歴のある患者が、発病し排菌した時に喀痰から直接VNTR解析を行うことにより接触歴と関連性があるか否かが数日で判断でき、特にMulti-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) 排菌患者やeX-tensively Drug Resistant Tuberculosis (XDR-TB) 排菌患者と接触歴のある場合に、もともと感染していた結核菌が発病したのか、問題となる接触歴のあるMDR-/XDR-TBが感染発病したかいないかの判断に有用である。MDR-/XDR-TB感染による発病が判明し迅速に対応することにより、さらなる感染拡大を防ぐことができる。また、順調良く治療が行われ一旦、結核菌排菌陰性化した患者が再排菌した時に治療開始時の結核菌が再排菌した場合、治療が失敗したのか、MDR-/XDR-TBの外来性再感染発病が起こったのか、はたまた検査室のコンタミネーションにより擬陽性であったのかの判断が迅速に出来、不必要な入院延長が回避出来、医療費削減にも役立てることが出来る。

3. デング熱の基礎と臨床

国立感染症研究所ウイルス第一部

高崎 智彦

我が国のデング熱輸入症例は増加しており、2010年は243例が報告された。輸入症例の多くは東南アジアからであるが、中南米や太平洋島嶼国からの症例も増加傾向にある。またアフリカからの輸入症例も報告されるようになってきた。デング熱はデングウイルス1, 2, 3, 4型の感染によって引き起こされる急性熱性疾患である。突然の発熱で発症し、頭痛、眼窩痛、腰痛、筋肉痛、関節痛が主症状であり、悪心、食欲不振、腹痛、嘔気、下痢、脱力感、全身倦怠感、肝機能異常を伴う。麻疹様発疹が第3~5病日

に軀幹、顔面に出現し四肢に広がる。二峰性発熱を示すことが多い。また、血小板は急激に減少し、 $100,000/\text{mm}^3$ 以下になることが多い。

重症化すると出血熱の病態を呈し、デング出血熱と呼ばれる。さらにショック症状が現れた場合には、デングショック症候群とも呼ばれる。我が国の輸入症例についても年間2~3例の重症例が報告されている。デング出血熱は解熱時に発症することが多く、その本態は血漿漏出であり、その病態の主体は血管の脆弱化、透過性亢進、循環血液量減少と血液凝固系の異常である。患者は不安、興奮状態になり、発汗がみられ四肢は冷たくなる。

デングウイルスはフラビウイルス科フラビウイルス属のウイルスで、1~4型ウイルスの遺伝子配列のホモロジーは約60%であるが、いずれの型のデングウイルスも同様の症状を起こす。蚊（ネッタイシマカ；日本には生息しない、ヒトスジシマカ；北海道を除く日本国内に生息する）によって媒介され、ヒト-蚊-ヒトで感染環が成立する。ヒトがデングウイルスに感染した場合、同じ型のデングウイルスに対しては終生（防御）免疫が成立するが、異なる型のデングウイルスに対する防御免疫は短期間で消失するため、他の型のデングウイルスには感染し発症する。ただし3度目以降の感染はまれである。デング出血熱の発症原因については、ウイルス説や免疫説などがあるが、出血熱は2度目の感染時に発生率が初感染と比べて高くなることが疫学的に報告されている。これは、抗原（ウイルス）抗体複合物がFcレセプターを介して感染が成立する抗体依存性感染増強効果（ADE）によるとする説が有力である。我々はBHK細胞にFcγレセプターを発現させたBHK-Fcγ細胞を作成し、患者血清中のADE活性を測定する方法を確立した。その結果、たとえばデングウイルス1型に感染した患者血清が、Fcレセプターを有しないVero細胞やBHK細胞を用いて得られた2型、3型に対する交叉中和抗体価と比較すると、BHK-Fcγ細胞を用いた場合、抗体価は低下することが判明した。このことは、交差中和抗体が陽性であってもヒトの体内には多くのFcレセプター発現細胞が存在することから感染が防御されない可能性が高いことが示唆された。またBHK-Fcγ細胞は、血中の感染性ウイルス粒子とウイルス+抗体複合物の両方を検出することにより、患者血清中の感染性ウイルス力価が従来のVero細胞、BHK細胞で測定されたものより、10倍以上高いことを見出した。BHK-Fcγ細胞は、今後デング出血熱の臨床、病態解析に非常に有用である。

4. マラリアの臨床応用を目指した基礎研究

国立国際医療研究センター研究所熱帯医学・マラリア研究部

狩野 繁之

マラリアは、あらゆる感染症の中で初発から重症化までの時間をもっとも短く、特に熱帯熱マラリアでの致死率は極めて高い。すなわち、マラリアの基盤研究は、つねに早期診断・早期治療に繋がる臨床研究へと開かれている必要

がある。本報告では、マラリアの臨床応用を目指した私たち国立国際医療研究センター（NCGM）における基礎研究成果を紹介する。

1) 熱帯熱マラリア原虫（Pf）の薬剤耐性遺伝子の解析
マラリア原虫の薬剤耐性を規定する遺伝子変異が次々と解明されつつあり、具体的には、Pfの食胞に局在するトランスポーター（*Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter : PfCRT）をコードする遺伝子 *pfprt* の単塩基変異（SNP）により（Lys76Thr）、食胞からのクロロキン排出が促進される。また、ピリメタミンの標的分子は、Pfのジヒドロ葉酸還元酵素（dihydrofolate reductase : DHFR）で、Pf耐性株では、DHFRの活性部位にアミノ酸置換（Ser108Asn）が起こり、ピリメタミンの結合能が低下する。さらには、タイ・ミャンマー国境地域で分離されたメフロキン耐性Pf株のトランスポーター遺伝子（*pfmdr1*）が、Cys1034Ser, Asp1042Asn, Tyr1246Aspのアミノ酸変異を起こしているとの報告がある。特に重症化を起こしやすいPfのSNPを検出するシステムの構築が、患者の管理に有用となっている。

2) 三日熱マラリア原虫（Pv）の遺伝的集団構造の解明
Pvミトコンドリア（mt）DNA全塩基配列に基づく分子系統解析を行うことで、輸入三日熱マラリア患者検体は、患者の渡航先由来のPv集団を含むクラスターに含まれる。すなわち、患者がPv感染した地域を特定し、治療や治療後のフォローアップに役立てることが可能な疫学情報（薬剤耐性、再発周期など）を医師に提供することができる。

3) アーテミスニン誘導体の治療研究

中国で少なくとも2千年前から開発されてきた生薬アーテミスニン（中国名：青蒿素/チンハオスー）は、多剤耐性マラリア原虫に有効で、重症な臨床症状の快復に即効性を持つ。このアーテミスニンに対する耐性を原虫が獲得することを防ぐために、他の抗マラリア薬との併用療法（ACT : artemisinin-based combination therapy）が推奨されている。NCGMでは、ACT注射薬による治療効果、副作用頻度、血中濃度HPLC解析、薬剤耐性遺伝子解析など、世界の最先端の基礎研究を臨床に応用している。

5. 一類感染症への対応を視野に入れた輸入マラリアの臨床研究

国立国際医療研究センター国際疾病センター

加藤 康幸

マラリアは感染症診療の醍醐味を味わえる疾患である。発熱した旅行者を前にして、渡航地などの問診によりマラリア感染リスクを評価し、光学顕微鏡で原虫を末梢血中に確認し、適切な抗マラリア薬を使用して患者の回復を待つという簡素な過程の中に診療の要点が凝縮されている。

すべての感染症専門医がこのような経験を持つことが望ましいが、わが国のマラリア年間報告数は海外旅行者の増加にも関わらず、2000年をピークに漸減傾向である。常在地での罹患率減少、マラリア予防内服の普及などが背景

にあると考えられるが、当センターのような紹介施設をとっても国内で経験するマラリア症例はさきわめて少なくなっているのが現状である。一方で、受診・診断・治療の遅れによる重症マラリアの問題は残り続けており、このような患者に少なくともすべての都道府県で適切な医療が提供されるのは喫緊の課題である。

また、関連した問題として、一類感染症に指定されるウイルス性出血熱の輸入症例の報告が2000年以降、とくに欧州で目立つようになってきている。疾患の常在地がマラリアと重なる場合が多く、初期症状も似ていることから、患者がウイルス性出血熱に罹患しているかのリスク評価には、マラリアの評価が欠かせない。わが国でラッサ熱の患者が入院することになる第一種感染症病室の数が増えても、あまり顧みられない点である。

マラリア治療の経験をもつ感染症専門医を1人でも多く育成していきながら、現在の限られた医療環境の中で、マラリアを始めとする重症熱帯感染症を効率よく診療し、一類感染症の発生にも備えていくという視点も求められている。そのために解決すべき、輸入マラリアをもつ希少疾患に共通する課題（国の承認を経ない対外診断薬、治療薬の使用など）をとりあげ、基礎と臨床、そして、疫学、公衆衛生などを視野にいたした当センターの取り組みを紹介する場にさせていただきたい。

6. アスペルギルス症の成立メカニズム解明とその応用

千葉大学真菌医学研究センター¹⁾、同 医学部附属病院感染症管理治療部²⁾

渡辺 哲¹⁾²⁾ 豊留 孝仁¹⁾ 亀井 克彦¹⁾²⁾

医療の先進化・高度化により、いわゆる免疫低下宿主が増加している。とくに血液悪性疾患領域、臓器移植領域においてそれは顕著である。とくに深在性真菌症は極めて大きな問題である。原因菌として最も多いのはアスペルギルス属菌であるが、近年の複数の新規抗真菌薬の上市にも関わらずアスペルギルス症の重篤性と致死率の高さは未だに極めて深刻な問題である。本症の原因菌として最も頻度の高いのは *Aspergillus fumigatus* であり、その病原因子、生体内での菌の防御機構などが徐々に明らかにされてきている。そのような状況から、既存の抗真菌薬による治療とは別の観点で本症をコントロールする可能性を探る研究も行われはじめているが、本菌の感染成立・進展に関わるメカニズムについてはいまだに不明な点が多いのが現状である。

病原因子の候補として最も有名なものの一つが本菌の二次代謝産物である gliotoxin である。gliotoxin の産生に関わる遺伝子クラスターはすでに明らかにされており、遺伝子破壊株を用いて本物質の病原性への関与が検討されている。その他の病原因子の候補として各種プロテアーゼ、カタラーゼなどが挙げられており、多くの研究成果が集積されている。

一方、本菌の防御機構として、本菌が菌糸の伸長を開始する際に、宿主側からの本菌の認識を回避するメカニズム

などがあきらかになってきている。また最近、我々の研究で本菌がある条件下で菌体外マトリックスを伴うバイオフィルムを形成することが明らかとなった。このバイオフィルムによって宿主の炎症細胞や投与された薬剤などの攻撃から自らを防御している可能性が示唆され、バイオフィルム産生を抑えることが新たな抗真菌療法の標的となりうると期待している。

本シンポジウムでは本菌の病原因子・防御因子の探索における我々のこれまでの取り組みについて紹介したい。

シンポジウム 4

尿路性器感染症ガイドライン

神戸大学医学部附属病院手術部・感染制御部¹⁾、東京慈恵会医科大学青戸病院泌尿器科²⁾

荒川 創一¹⁾ 清田 浩²⁾

日本感染症学会は日本化学療法学会と合同で、既刊の「抗菌薬使用のガイドライン（2005年版）」を改訂し、感染症治療ガイド（2010年度版）として出版する作業を進めている。2011年1月現在では本学会が開催される4月～5月ごろの出版を目標として、パブリックオピニオンの聴取も予定されている。本ガイドが扱っている13領域の感染症の中の尿路性器感染症と性感染症のセクションについて本シンポジウムでは作成担当者のうち5名の泌尿器科医が概説する。膀胱炎を山本新吾先生（兵庫医大）、腎盂腎炎を石川清仁先生（藤田保健衛生大）、前立腺炎および精巣上体炎を田中一志先生（神戸大）、性感染症のうちの淋菌性尿道炎と性器ヘルペスを濱砂良一先生（産業医大）、そして性器クラミジア感染症とヒトパピローマウイルス感染症を高橋聡先生（札幌医大）にお願いする。

このうち性感染症の治療ガイドは、日本性感染症学会が2年毎に改訂作成し刊行する「性感染症診断・治療ガイドライン」と共通する担当者により作成されており、本ガイドは性感染症学会のガイドラインとの整合性をとっている。わが国では尿路性器感染症治療の学会主導のガイドは過去にはなく、今回が初のものとなる。いずれの感染症も欧米のガイドラインも参考に、わが国での尿路性器感染症分離菌の薬剤感受性サーベイランス成績などを念頭において、エキスパートオピニオンとして作成されている。

本シンポジウムが、臨床現場で活用される治療ガイド普及の一助になればと考えている。

1. 膀胱炎

兵庫医科大学泌尿器科

山本 新吾

単純性膀胱炎に対して本邦でよく使用されている抗菌薬はニューキノロン系薬と新経口セフェム系薬である。ニューキノロン系薬については、3日間投与が7日間投与に比較して、有効率、再発率いずれにおいても差がないことが証明されている。一方、ペニシリンを代表とするβ-ラクタム系薬は3日間投与では不十分と考えられているが、新経口セフェム系薬の多くは本邦や近隣アジア諸国で販売されているのみであり、それゆえ質の高い大規模な研

究が行われていない。そのため、新経口セフェム系薬において、本当に7日間投与が必要なのかは明らかではない。現時点において、日本感染症学会・日本化学療法学会「抗菌薬使用のガイドライン」では、ニューキノロン系薬は3日間、新経口セフェム系薬は7日間の投与が推奨されている。

従来、経口抗菌薬はニューキノロン系薬、経口セフェム系薬などいずれの種類においても、1日に3回分割投与することが推奨されていた。しかし、近年PK-PD理論が広まるにつれ、抗菌薬の種類によって投与方法を変える必要があると考えられるようになった。例えば、 β -ラクタム系薬は時間依存性であり、PK-PD indexとしてはtime above MICが使用され、1日3~4回に分割投与するのがよいとされている。ニューキノロン系薬やアミノグリコシド系薬は抗菌薬を除去しても一定時間細菌の増殖を抑制する効果(PAE: post antibiotic effect)がある濃度依存性であり、それぞれPK-PD indexとしてAUC/MIC ratioとCmax/MIC ratioが使用され、1日1回高用量を投与する方が有効とされている。すでに、欧米のガイドラインではニューキノロン系薬は1日1回高用量投与が一般的であり、本邦でも、この理論に基づきレボフロキサシン500mg製剤が開発され、一般使用できるようになっている。

単純性膀胱炎に罹患する患者の多くは、性的活動期の女性であり、若年男性に発症することはまれである。男性の場合は複雑性尿路感染症を考慮し、尿路や全身性の基礎疾患の有無の検索が必要である。閉経後女性における膀胱炎は治療率が低く再発率が高く、3日間の抗菌薬投与期間では不十分との意見もあるが、CPFX 3日間投与と1週間投与を比較して有効率、再発率に差がなかったと報告されている。妊婦では、急性膀胱炎のみならず、無症候性細菌尿も積極的な治療が推奨されている。通常ペニシリン系薬やセフェム系薬が推奨される。使用を避けるべき抗菌薬は妊娠初期でニューキノロン系薬、テトラサイクリン系薬、トリメトプリム、妊娠後期ではサルファ剤とされている。投与期間については、3~7日間とガイドラインによって違いが見られる。

複雑性尿路感染症の起炎菌は多岐にわたり、過去の頻回の抗菌薬治療により各種抗菌薬に耐性を示す菌が分離されることも多く、キノロン系耐性菌、ESBL産生菌、metallo- β -lactamase産生菌、MRSAなどの存在に注意が必要である。尿路や全身に基礎疾患を有する場合、尿路感染症を起こしやすく、再発・再燃を繰り返しやすい。エンピリカルセラピーには新経口セフェム薬やニューキノロン系薬の経口薬など抗菌スペクトルが広く抗菌力に優れている薬剤を選択する。難治性感染症においては、入院加療とし注射薬も考慮する。通常7日~14日間の治療期間が必要であるが、症例によってはより長期の投与も必要となる。複雑性尿路感染においては、尿路や全身の基礎疾患の正確な把握と適切な尿路管理が必要であり、抗菌薬治療はむしろ補助的となる。

2. 腎盂腎炎

藤田保健衛生大学腎泌尿器外科

石川 清仁

(1) 急性単純性腎盂腎炎(思春期~閉経期の女性)

急性単純性腎盂腎炎に罹患する患者の多くは単純性膀胱炎と同様に性的活動期の女性である。臨床症状は発熱、倦怠感などに加え、腰背部痛、肋骨・脊椎角部圧痛などがみられる。検尿により膿尿や細菌尿がみられ、尿培養・薬剤感受性試験は必須となる。血液検査では、白血球増多、CRP上昇などの炎症所見をみる。敗血症の懸念がある場合は血液培養検査も必要となる。ショック症状を伴うことがあり、血行動態にも注意が必要である。原因菌も基本的には急性単純性膀胱炎と同様である。

①軽症、中等症の病態(外来経口薬治療): Empirical therapy(第一選択は経口キノロン薬・新経口セフェム薬)で3日目無効なら、初回提出尿培養・薬剤感受性成績により、definitive therapy(感性薬の中で最も安全、安価な薬剤)に切り替える。

②重症の病態(入院注射薬から外来経口薬へ): 入院にて注射薬の静脈内投与(第一選択は、セフォチアム(パンスポリン)・フロモキシセフ(フルマリン)・セフトジチム(モダシン)・セフトリアキソン(ロセフィン)1~2g 静注1日3回、第二選択は、アミカシン(硫酸アミカシン)200~400mg 筋注または静注1日1回・パズフロキサシン(パズクロス・パシル)500mg 静注1日2回)を行う。解熱など症状寛解後48時間を目処に経口薬(軽症・中等症の薬剤でdefinitive therapyを考慮する)にスイッチし、外来治療とし合計で14日間投与する。なお、腸球菌などグラム陽性菌の場合、一般的な第一、第二選択薬への感受性が劣ることがあるので、治療において抗菌薬の選択に注意を要する。

(2) 高齢女性(閉経後)の急性腎盂腎炎

閉経後の女性では、尿路感染症の頻度が増加し、再発も多い。治療法は閉経前の女性と原則的には同様であるが、投薬期間は若干長期とする。

(3) 妊婦の急性腎盂腎炎

妊娠直前の無症候性細菌尿については、妊娠により尿路感染症を発症しやすくなるが、無症候性細菌尿を治療することにより、妊娠中の尿路感染症を20~40%程度予防できるとの報告があり、妊娠直前の無症候性細菌尿の治療は推奨されている。基本的には急性単純性腎盂腎炎の治療と同様だが、投薬期間は若干長期とする。

(4) 複雑性腎盂腎炎(カテーテル非留置症例)

自覚症状は急性に比して軽いが、基礎疾患の存在する限り、再発、再燃を繰り返す。治療方針としては、症状を欠く場合は抗菌薬の適応とならず、症状を有する急性増悪時に抗菌薬の投与がなされる。とくに水腎症、膿瘍形成、気腫性などは早急かつ確に診断し、必要に応じて泌尿器科の処置を行い、腎機能の保持に努めなければならない。複雑性尿路感染症の起炎菌は多岐にわたり、培養検査を行

わなない限り、推定困難である。頻回の抗菌薬治療により、各種抗菌薬に耐性を示す菌が分離されることも多い。

①軽症、中等症の病態（外来経口薬治療）：Empirical therapy（急性単純性腎盂腎炎の項を参照）で3日目無効なら、初回提出尿培養・薬剤感受性成績により、definitive therapy（急性単純性腎盂腎炎の項を参照）に切り替える。

②重症の病態（入院注射薬から外来経口薬へ）：入院にて注射薬の静脈内投与（第一選択は、フロモキシフ・セチタジチム・セフトリアキソン・ピペラシリン/タゾバクタム（ゾシン）4.5g 静注1日3回、第二選択は、アミカシン・パズフロキサシン・イミペネム（チエナム）・メロペネム（メロベン）1g 静注1日3回・ドリベネム（フィニバックス）0.5g 静注1日3回）を行う。解熱など症状寛解後48時間を目処に経口薬（上記の薬剤でdefinitive therapyを考慮する）にスイッチし、外来治療とし合計で14日間投与する。

3. 前立腺炎・精巣上体炎

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

前立腺炎、精巣上体炎は男性副性器感染症とも呼ばれる。これらの急性症はそれほど頻度は高くないものの、早期に診断、抗菌化学療法を行わなければ重症化して膿瘍形成あるいは敗血症へ進展するものもあり、注意が必要である。

1) 急性前立腺炎

38℃以上の発熱、全身倦怠感などの全身症状と排尿痛、頻尿、尿意切迫感、排尿困難、会陰部不快感、会陰部痛などの局所症状を呈する。検尿では膿尿と細菌尿を認め、血液検査では末梢血白血球増多とCRP上昇、血沈亢進などの炎症所見を認める。特に男性で膿尿を認めた場合本疾患を念頭においておく必要がある。直腸診では圧痛と熱感のある腫大した前立腺を触知する。尿培養・薬剤感受性試験は必須で、菌血症や敗血症の懸念がある場合は血液培養検査も必要である。原因菌の約6割は大腸菌で、他のグラム陰性桿菌が2割、残り2割がグラム陽性球菌である。治療は抗菌薬の投与が中心となるが、時に尿閉を来すことがあり、その際には超音波ガイド下に膀胱瘻（恥骨上）を増設するのが理想であるが、無理な場合は尿道カテーテルを留置する。推奨される薬剤として、ニューキノロン系薬は前立腺への組織移行に優れており第一選択となりうる。また急性感染時にはβラクタム薬も良好な移行性を示ことから同薬剤も推奨される。軽症、中等症の病態（38℃以下の発熱、重篤感がない、比較的軽微な臨床症状）であれば経口抗菌薬のみで治療可能である。重症の病態（38℃以上の発熱、重症感があるもの、尿閉例）では点滴による抗菌化学療法を行う。Empirical therapyで3日間治療し、その後初回提出尿培養・薬剤感受性成績によりdefinitive therapyに切り替える。症状寛解した段階で経口抗菌薬にスイッチを行う。

2) 急性精巣上体炎

一般細菌によるものとクラミジアによるものに大別される。自覚症状として陰嚢の腫脹と同部の強い疼痛を認め、通常発熱をとまなう。膀胱炎あるいは尿道炎を伴うときには検尿で膿尿を認める。血液検査では、白血球増多、CRP上昇、血沈亢進などの炎症所見を認める。起炎菌は尿道から精管を経て精巣上体に到達するため、尿路感染症と同様に尿培養・薬剤感受性試験を行う。原因微生物は青壮年期にはSTIとしてのクラミジアが多く（時に淋菌性の場合もある）、それ以外では大腸菌が多くなる。一般細菌では重症時には精巣まで炎症が波及し、精巣上体精巣炎となる。また、膿瘍を形成し抗菌薬投与のみでは治療できず外科的摘出、ドレナージが必要になる場合がある。抗菌化学療法としては、クラミジア性は軽症例が多いことから、軽症から中等症ではニューキノロン系、テトラサイクリン系薬が中心となり、重症例（38℃以上の発熱、腫大・疼痛高度）では第三世代、第四世代セフェム系、βラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬が中心となる。前立腺炎同様、empirical therapyで3日間治療し、その後初回提出尿培養・薬剤感受性成績によりdefinitive therapyに切り替える。症状寛解した段階で経口抗菌薬にスイッチを行う。

4. 非淋菌性尿道炎・尖圭コンジローマ

札幌医科大学医学部泌尿器科

高橋 聡

非淋菌性尿道炎

非淋菌性尿道炎の起炎微生物は、報告により異なるが、5割程度が*Chlamydia trachomatis*、1~2割程度が*Mycoplasma genitalium*と*Ureaplasma urealyticum*とされており、その他にも様々な微生物の関与が推測されている。臨床現場で、起炎微生物の検出が可能なのは*C. trachomatis*のみであり、*M. genitalium*と*U. urealyticum*については、保険適用の検出キットはない。非淋菌性尿道炎では、従来は*C. trachomatis*を標的とした治療が推奨されてきた。実際、*C. trachomatis*に対する治療が*U. urealyticum*にも有効であるとされている。しかし、*M. genitalium*を検出した臨床研究では、キノロン系抗菌薬のlevofloxacinとテトラサイクリン系抗菌薬の治療不成功例が報告されている。その意味からは、いずれの起炎微生物に対して有効な抗菌薬の投与が理想的ではある。将来的には、以上の点を考慮した抗菌薬選択が研究され、実践されるべきである。

非淋菌性尿道炎の主要な起炎微生物である*C. trachomatis*が原因となるクラミジア性尿道炎に対する治療としては、一部のマクロライド系、テトラサイクリン系、ニューキノロン系抗菌薬が良好な治療効果を示す。*C. trachomatis*に対する耐性菌に関しては、臨床分離の報告が散見されるものの臨床的には問題となっていない。したがって、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、レボフロキサシン、トスフロキサシンが有効な抗菌薬である。いくつかの報告では、*U. urealyticum*に対しても同様の治療で有効であるとされている。

*M. genitalium*に対しては、アジスロマイシンが有効で

あるが、海外では高度耐性株の報告が散見されている。この点に関しては、注意が必要ではあるが、現状では最も有効な治療である。前述したようにレボフロキサシンやテトラサイクリン系抗菌薬では治療不成功例が比較的高い頻度であるとされているため、推奨されない。

非淋菌性尿道炎に対する治療法は、起炎微生物が様々であることから、以前よりは容易ではなくなりつつあるが、現状での推奨治療をまとめたい。

尖圭コンジローマ

尖圭コンジローマの治療の最終的な目標は、疣贅の消失と非再発である。治療としては、従来は、液体窒素による凍結療法、外科的切除や電気焼灼など医師が行う治療のみであった。しかし、イミキモド5%クリームが保険適用となり患者自身が行う治療が可能となった。イミキモド5%クリームは、液体窒素による凍結療法に劣らない非再発率を示すなど、その有効性は高い。外科的治療の後にイミキモド5%クリームを塗布することにより、外科的治療単独よりも再発率を下げるができる。しかし、いずれの治療によっても、残念ながら、再発率をゼロにすることは困難である。尖圭コンジローマについては、再発率も含めて、推奨治療をまとめたい。

5. 淋菌感染症、性器ヘルペス

産業医科大学泌尿器科

濱砂 良一

性感染症に対して、日本性感染症学会より「性感染症診断・治療ガイドライン」が発行され、2年毎にup dateされている。今回、日本感染症学会/日本化学療法学会より新たなガイドラインが発行される運びとなったが、最も重要なことは両ガイドラインの整合性をはかることであった。日本性感染症学会の2011年版に合わせた本学会のガイドラインを解説する。

淋菌はヒトに対して尿道炎、子宮頸管炎のほか、精巣上体炎、骨盤内感染症 (PID)、肝周囲炎、直腸炎、咽頭炎、結膜炎などの感染症を引き起こす。また、まれではあるが播種性淋菌感染症といった全身感染症も報告されている。淋菌感染症の診断には、淋菌の存在の確認が重要であり、検鏡法、培養法または核酸増幅法を使用する。子宮頸管検体では検鏡法での淋菌の確認は困難であるため、培養法が重要である。核酸増幅法ではSDA法、TMA法が有用であるが、PCR法は口腔内 *Neisseria* 属と交差反応があることを認識すべきである。わが国では多剤耐性淋菌が増加しており、薬剤感受性が可能な培養法の重要性が増している。淋菌の耐性化は顕著であり、ペニシリナーゼ産生淋菌は数%であるが、 β -ラクタム系抗菌薬の標的であるペニシリン結合蛋白 (PBP) の変異株が90%以上を占める。さらに、第3世代経口セフェムに対しても耐性が進んでおり、淋菌に強い抗菌力を示すセフィキシムでも、わが国では多数の無効例が報告されている。また、ニューキノロン、テトラサイクリンに対する耐性も70~80%である。保険適用を有する確実な治療法は、咽頭淋菌にも有効なセフトリ

アキソン1gの点滴静注であり、尿道炎、子宮頸管炎、咽頭炎に対しては単回投与で十分である。また、セフトジウム1gの点滴静注、スペクチノマイシン2g筋注が使用可能である。重症例ではこれらの抗菌薬を複数回、数日間投与する必要となる。アジスロマイシン2gの単回投与は、わが国では臨床試験が行われていないため、有効性は不明であり、ガイドラインでは取り上げない。治療を受けた患者のパートナーの治療は重要である。特に女性では自覚症状に欠ける場合があり、放置すると子宮外妊娠、不妊、母子感染の可能性があり、注意を要する。

性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1)、2型 (HSV-2) による感染症であり、性器に浅い潰瘍や水疱を形成する。さらに、HSVは性器に感染すると神経を上行し、主として腰仙骨神経節などに潜伏感染する。免疫低下時や、紫外線など何らかの刺激により再活性化し再び皮膚、粘膜に病変を形成する。診断の主体は視診である。水疱底の塗抹標本を用いて蛍光抗体法によりHSV抗原を証明することもできるが、やや感度が落ちる。初めて症状が現れた場合を「初発」、初めての感染を「初感染」とよぶ。初感染は、陰部または口唇周囲からHSVが放出されているセックスパートナーより感染する。初発ののち、再び症状が現れた場合を「再発」または「再感染」とよぶ。初感染例において、HSV-1とHSV-2の検出割合は半々であるが、性器ヘルペスにおいて再発例のほとんどはHSV-2による。治療はアシクロビル錠200mg5回/日またはバラシクロビル500mg2回/日の経口投与を中心とする。初発時には5~10日間投与する。重症例では注射用アシクロビルを使用する。再発時には上記2剤を5日間経口投与する。軽症例では3%ピラダピン軟膏または5%アシクロビル軟膏を持いてもよい。年に6回以上の再発を繰り返す症例に対しては、バラシクロビル500mg1回/日の再発抑制療法が保険適用となっている。

シンポジウム5

多施設感染症臨床研究推進の基盤作り

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部¹⁾、東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾

一山 智¹⁾ 館田 一博²⁾

医学領域における多施設臨床研究の重要性が大きくクローズアップされている。症例数の確保はもちろんのこと、質の高いエビデンス構築、海外に向けて発信できるデータの集積には多施設臨床研究が効果的であるのは疑いない。しかし一方で、感染症領域においてその推進が困難な状況が存在し、他領域に比べて実施が遅れていることも事実である。感染症疾患においては、(1)病原体の種類が多様であり原因の特定に時間がかかることが多い、(2)急性の経過を示す疾患を対象とすることが多く、症例の組み入れ・除外判断が難しい、(3)診療科横断的に症例がみられる、などの要因がその実施の障壁になっているようである。また、多施設臨床研究を行う上での基本的かつ根本的な問題として、目的を共有できる施設・集団・ネットワークの構

築の難しさ、さらにはその研究の実施に伴うインセンティブの問題が常に議論される。感染症学会として多施設臨床研究の推進に向けてどのような関与が必要であるのか、現状と問題点、さらには今後の方向性を議論しておくことは極めて重要な問題と思われる。

このような背景の中で、本シンポジウムでは感染症領域の多施設共同研究の実際を体験した5人の先生方からご講演をいただく。京都大学の高倉先生からは大学病院・感染制御部としての院内感染症の多施設研究に関して、深在性カンジダ症を例に成功例と失敗例についてお話しただけ。また長崎大学の柳原先生からは、大学病院と関連施設を含め地域ネットワークを利用した臨床研究の実際についてお話しただけ。長崎は感染症に関する臨床研究が効果的に実施できている地域の1つであるが、その背景、工夫、取り組み方などについて参考となる情報をいただけるものと思う。静岡がんセンターの大曲先生からは、一般病院における臨床研究に焦点をあて、症例の中に隠されたresearch question 発掘の重要性、それをどのように多施設臨床研究に発展させていくのか、先生が実際に取り組まれた血液培養に関する研究を例にお話しただけ。また豊中病院外科の清水先生からは、外科領域手術部位感染サーベイランスを中心に、2003年から実施されている臨床研究の一端をお話しただけ、その中で経験された多くの問題点、解決法、新しい工夫などをご紹介いただけるものと思う。最後に東京医科歯科大学の小池先生には、臨床試験管理センターの立場から、学会あるいは行政との連携の必要性・重要性、感染症領域の多施設臨床研究の特殊性などについて大局からお話しただけものと考えている。

感染症領域において、多施設臨床研究の促進は急務である。臨床医がいかに多施設共同研究に関わっていくか、関わっていけるような環境を作り上げられるかが重要である。医療機関における協体制作り、学会・行政のサポートとインセンティブ創出、さらには個人・チーム・地域レベルでの意識改革など、多くの問題が残されているように思われる。本シンポジウムでは、5人の演者の先生方のご発表ののち、上記問題点についてご参加の先生方と忌憚のない意見交換ができればと考えている。

1. 大学病院・感染制御部としての院内感染症の多施設研究

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

高倉 俊二

我々は2002～2003年にカンジダ血流感染を対象とした多施設共同の後ろ向き研究を行った。これによって156施設から535例の検出菌株より深在性カンジダ症確定例の菌種と抗真菌薬感受性を、75施設から326例の臨床背景情報からフルコナゾール耐性予測因子を、242例の臨床経過情報から予後予測因子を得ることができた。この研究の成果は深在性カンジダ症における診療の質向上への可能性を我が国の実状に基づいて明示したものとなり、これに平行して京大病院で感染制御部が開始していた院内感染症への

介入によるカンジダ血流感染の予後改善効果の証明につながる一成功例であったと考えている。これは、多数の施設の参加がえられたこと（学会のシンポジウムとしての企画であった、収集する臨床情報を限られた範囲に限定した）、そして血液培養陽性に対象を限定することで診断を確認する労力が避けられたことが大きかったと考えている。

しかしその一方で、これを弾みにして行おうとしたカンジダ血流感染に対する抗真菌薬治療のランダム化比較試験は京都大学病院関連を中心として参加を募り44施設の参加で開始にこぎ着けることはできたが、web上にて重症度を調整して無作為割り付けするシステム構築に300万円以上を費やして開始したものの、1年間でエントリー5例のみしか集まらず、途中で断念するという惨憺たる結果に終わった。感染症治療への介入は診断後短時間で速やかに行わねばならず、多施設研究に適するよう安全性に配慮しエントリークライテリアを厳しくしたことで対象患者の選択は複雑化してしまった。また、感染症専任医が十分にいない施設ではタイミングよく候補症例を見つけて主治医の理解を得て介入するという迅速なエントリー作業が現実的に困難であったし、具体的なインセンティブもなかった。特定の診療科に集中することもなく頻度の高くないカンジダ血流感染は対象として不適当であったかもしれない。

本シンポジウムで紹介する、この成功例と失敗例を含む我々の経験から、具体的なインセンティブがない限り目的の一つにする集団としての帰属意識のような動機付けが重要であること、そして、治療介入研究は診療科単位を越えて発症する感染症ではかなり難しいことを強く感じている。一方で、我々の現状を客観的に確認することが質の向上につながり、後ろ向き研究であっても多施設からのデータを集約することがそれを可能にすることも実感できた。入院診療に合併する院内感染症は基礎疾患が重篤であるほど、治療が高度侵襲的であるほど発症の危険度が上がるが、一方で予後に与える感染症以外の要因が多いために診療の質の予後に与える影響はわかりにくく、評価が実は困難である。だからこそ大学病院、そして感染制御部・ICTがこれらの診療のあり方を呈示するべく臨床研究を推進する原動力やリーダーシップを積極的に担うべきであろう。

2. 地域ネットワークの活用と今後の展望

長崎大学病院検査部

柳原 克紀, 河野 茂

長崎大学病院と関連施設は地域ネットワークを生かした呼吸器感染症の臨床研究を推進しており、その現状と展望についてご紹介したい。以前は抗菌薬の開発が盛んであり、臨床治験を幅広く展開していた。最近では新薬の開発は滞ってきたため、新しいエビデンスの確立を目的とした自主研究を推進している。常時5～6プロトコルが進行しており、それぞれの医療機関の状況に合わせて参加をお願いしている。中等症以上の肺炎症例を対象としたものは、中規模病院の呼吸器あるいは感染症の専門医にお願いしている。経口抗菌薬が投与される軽症～中等症の感染症患者

は、大病院でなく一般開業医などの小規模医療機関を受診することが多い。従って、症例確保には、一般開業医を含めることが重要と考えられる。しかしながら、急変時への対応が問題となるため、高次医療機関へ紹介・入院させるシステムを整えることで、安心して臨床研究に参画いただけるようになった。このような工夫を行ったことで年間100~150例程度の症例がエントリーされるようになった。インターネットで割りつける方法も数年前から導入しているが、全体の進捗状況を把握するのに有用である。臨床試験を推進するためには、情報の伝達や施設間での情報共有が重要となる。当グループでは、2カ月毎に興味ある症例の検討および治験に関するミーティングを行い、治験の推進を行っている。症例エントリーのポイントや問題点などが明らかになることも多い。症例登録は医師のモチベーションに依存する部分が大きいため、CRCを派遣するなどの工夫を行い、雑務を減らすことが大事である。

従来は抗菌薬の比較試験が中心であったが、最近ではスイッチ療法やインフルエンザに対するマクロライド療法など研究的要素を含めた臨床研究も増えつつある。好中球エラスターゼやプロカルシトニンといった炎症マーカーに関する研究も進めている。

本シンポジウムでは、地域ネットワークを利用した臨床研究の推進について具体例含めてご紹介したい。会場の先生方と問題点や展望につき討論できれば幸いである。

3. 関西地域における多施設共同手術部位感染サーベイランスおよび臨床研究の経験

市立豊中病院外科¹⁾、消化器外科共同研究会リスクマネジメント分科会²⁾、国立病院機構大阪医療センター外科³⁾、大阪大学大学院消化器外科⁴⁾、大阪厚生年金病院外科⁵⁾

清水 潤三¹⁾²⁾宮本 敦史²⁾³⁾梅下 浩司²⁾⁴⁾
山崎 誠²⁾⁴⁾小林 省吾²⁾⁴⁾赤丸 祐介²⁾⁵⁾
水島 恒和²⁾⁴⁾伊藤 壽記²⁾⁴⁾森 正樹²⁾⁴⁾
土岐祐一郎²⁾⁴⁾

消化器外科共同研究会リスクマネジメント分科会では、大阪大学消化器外科関連施設における消化器外科手術の手術部位感染 (SSI) の現状を明らかにすることおよびSSI予防に関するevidenceを示すことを目的としてKSSG (Kansai SSI surveillance Study Group) という下部組織を結成し、2003年7月より多施設共同SSIサーベイランスを開始するとともに、4つの臨床試験を実施してきた。その経験について報告する。

SSIサーベイランス：大阪大学消化器外科関連施設21施設において2003年7月から2010年9月の間に24,839症例を集計した。データは1年に2回の頻度でフィードバックを行った。胃手術、肝胆膵手術においてはサーベイランスの開始当初から術式を細分化して実施し、術式によってSSIに大きな差がある事を示した (関西地区における多施設共同手術部位感染サーベイランス 日消外会誌39 (4) : 435~439, 2006年)。SSIは経時的に低減傾向を認

めている。また年齢がSSIに発生に関する独立した因子であることも確認された (Utsumi M, et al, Age as an independent risk factor for surgical site infections in a large gastrointestinal surgery cohort in Japan. J Hosp Infect. 2010 75 (3) : 183-187.)。

臨床研究：予防的抗菌薬の投与日数短縮に関する第2相試験を胃全摘術、肝切除術、結腸切除術において実施した。いずれの術式においても同時期のサーベイランスデータと比較して差を認めなかった。3つの術式において術後投与を短期化することの認容性が確認された (Multicenter prospective randomized phase II study of antimicrobial prophylaxis in low risk patients undergoing colon surgery Surg Today. 2010 40 (10) : 954-957.)。

現在、消化器外科手術の皮膚閉鎖において真皮縫合がSSIを含む創合併症について低減効果があるかどうかに関する多施設共同無作為化試験を対象症例数1,060例として実施中である。

多施設共同SSIサーベイランスを開始するにあたり、1カ月から2カ月に1回の頻度でmeetingを実施し、意義のあるサーベイランスとするための話し合いを行った。meetingでは多忙な外科医全員が集まることは困難であり、meetingをビデオで撮影し、各施設の担当者に配布した。また議事録をメールで配信した。常に情報を共有できるような工夫は有効であったと思われる。多施設共同研究においては単施設では実現できないような症例数を短期間に集積できることから臨床の問題解決には重要な意味を持つと考えられる。研究の質を担保する意味からSSIの判定はできるだけ外科医以外が行うべきであり、参加施設のナースを対象とした講演会などを実施し、SSIサーベイランス実施の円滑化だけでなく、臨床試験の質の向上にも寄与したと考えられた。真皮縫合に関する臨床試験は非常に大規模な臨床試験であり症例数の確保と技術の均一化を目的として研修医を対象とした真皮縫合の実技を評価するコンテストを実施した。コンテストを実施した後に登録症例数の増加を認めた。多施設共同研究においては参加における動機付けについても配慮が必要と考えられた。

4. 現場での research question 発掘から多施設共同研究にどうつなげていくか？—血液培養に関する多施設共同研究を例に—

静岡がんセンター感染症内科

大曲 貴夫

医療現場での診療が業務の中心である臨床家にとっても、研究は大きな意義がある。その一つに、自らの実践から事実を導き出し科学的知見として得られた結果が、翻って臨床側に還元されて、医療の質の向上をもたらすというものがある。加えて、臨床現場で得られた研究的事実から生じた仮説が、その検証のために実験系での研究へと繋がっていくこともある。本邦でも臨床研究には力が入れられるべきである。

しかし現実には、実際に第一線で臨床に関わる者にとっ

て臨床研究は敷居が高く感じられがちである。これが多施設共同研究ともなると、さらに困難と思われてしまう。

第一に、日々の実践の内容を元に研究の形にまとめ上げていくことは、難しく考えられがちである。自身の実践の気づきのなかから問いを導き出し、それを過去の知見との検討を経て research question の形に洗練させ、実際に研究へと進んでいくことが必要である。しかし忙しい臨床の中では、解決すべき問題が生じて、取り急ぎ困らない程度の知見・指針を二次資料などに求め、臨床判断のもとに現場の問題に適用していくことが殆どである。しかし現場で生じた質の高い疑問も、研究心を持った取り組みがなされていなければ、やがて突き詰められずに流れていくことが多い。

第二に、多施設共同研究という枠組みそのものがまた臨床現場の人間にとっての研究の敷居を高くする。科学的な知見の意義は、検討された施設が単施設か多施設かで決まるものではない。しかし施設間の特殊性の違いを克服した一般性の高い結果を導き出すには、多施設研究の方法論を使うことは有用である。しかし、多施設研究の構築に慣れていない現場の医療者にとっては、その手順そのものが難しく思ってしまうものである。

この状況を打破するには様々な方法が考えられる。一つ参考になるのは、身近な事例を探ることである。事例があれば、現場の医療者もイメージを抱きやすくなり、なおかつその方法・過程を学ぶことも可能である。

今回私達は、臨床家のグループ内で自然発生的に起こった血液培養に関する議論から、そもそも本邦における血液培養のあり方を議論するにはその基本的統計が必要であることに気づき、アンケート調査の形で多施設共同研究までこぎ着けた。遂行の課程では様々な学びがあり、課題も浮かび上がってきたが、まずは実行してみることに大きな意味があったと考えている。

臨床現場から生まれる research question をどのように形にしていけるか？ どう多施設研究につなげていけるか？ 臨床現場からのアプローチという観点から、臨床グループ由来の研究の進め方を一つの例として提示し、医療現場からの臨床研究の推進の仕方について、皆様の忌憚ないそして建設的な御意見を頂きたいと考えている。

5. 感染症臨床研究推進のための組織戦略

東京医科歯科大学医学部附属病院臨床試験管理センター/感染対策室

小池 竜司

医学の進歩のためには基礎医学研究だけではなく、ヒトを対象とする臨床研究結果の蓄積が必須である。そして臨床研究は、その結果を直接実地診療に反映させることができる、きわめて実務的で重要な科学研究である。本邦では長らく基礎医学研究のみが偏重され、臨床研究は世界から大きく遅れをとってきた。

本邦特有の医療環境として、諸外国に比して小さい中規模の医療機関が多いことが指摘されている。そのため各

施設の基本的なマンパワーが脆弱であり、臨床研究に参加するだけの余力がない上に情報の集積を困難にしている。さらに、歴史的に疾患ベースの登録システムやデータベースが構築されず、これらについても医療機関の主体性に依存してきた。こうした特徴は、特に多施設による大規模な臨床研究の遂行をより困難にし、本邦における臨床研究遅滞の背景に存在していたと推測される。

いっぽう感染症領域では新規抗菌薬の開発が停滞しており、診療レベルの進歩のためには既存のリソースの再利用や有効利用の必要性が増大している。さらに診断技術や支持療法といった周辺領域も視野に入れる必要がある。このような新規薬剤の開発以外による診療技術向上のためには、企業ではなく医療者が主体となって臨床研究を計画し遂行していくことが不可避である。すでに多くの領域において多様な臨床研究が進行しているが、感染症診療においては未開拓の部分が大きく、そのためには領域独自の問題点や特徴を意識した計画策定や推進戦略を考慮する必要がある。

感染症診療には多くの特殊性が存在するが、特に臨床研究との関連性から考えると以下のような例が挙げられる。

1. 臓器横断的であり、主体となる診療科が特定しづらい。
2. 急性発症が多く、組み入れや割り付け作業が時間外となりやすい。
3. 検査や薬剤など中央診療部門に依存する部分が多い。
4. 予防や環境整備などの多彩な診療プロセスが対象となりうる。
5. 防御具や消毒薬など、診療コストに含まれないツールが対象となりうる。

このような特殊性は、臨床研究の成否に大きく影響する問題であり、事前の十分な検討と綿密な実施戦略を策定する必要がある。

さらに臨床研究は科学性と倫理性の両立という問題を包含している。近年になり行政主導による臨床研究実施のための倫理指針が整備されてきた。これらは研究計画や実施体制の透明性と公正性を担保するものであるいっぽうで、既存の医療現場に後から導入されたことにより混乱や困惑を生じさせている。その内容に多くの問題点が存在することも明らかであるが、大多数の医療従事者はそれ以前に内容の理解が不足しており、その根底に法制や倫理的問題に対する苦手意識や傍観者意識が存在することも否めない。

以上より感染症臨床研究推進のためには、臨床研究全般における問題点と感染症診療特有の問題点を認識し、それぞれを考慮しつつ計画を策定し遂行していかなければならない。また遂行のプロセスにおいて、施設、診療科、職種を超えた横断的で組織的な戦略を構築する必要がある。さらにすべての医療者が臨床研究実施のための倫理的基盤とその背景を深く理解し、現実の医療や研究遂行と擦りあわ

せていかなければならない。その理解は盲目的な順守を意味するのではなく、現実や必要性に合わせて改訂や変更を自らが提案できることも含んでいる。

このような現状と問題点を踏まえ、特に感染症の臨床研究推進のために整備すべき環境、医療機関の体制や意識変革などについて論じるとともに、今後の方向性について展望してみたい。

シンポジウム 6

HIV. 治療ガイドラインを受け、現場では治療薬をどう選択しているのか？

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科¹⁾、国立国際医療研究センター病院エイズ治療研究開発センター²⁾

藤井 毅¹⁾ 照屋 勝治²⁾

最初の AIDS 症例の報告は 1981 年であり今から 30 年前に遡る。その後 1987 年に最初の HIV 治療薬が臨床に登場し、以後も新規薬剤が開発されたが、HIV 感染者の予後を改善するには至らなかった。ブレイクスルーは 1996 年に 3 つ以上の HIV 治療薬を用いた多剤併用療法 (HAART) が行われるようになってからである。以来、HIV 感染症の予後は劇的に改善し死亡者数も激減した結果、現在では HIV 感染症は長期管理が必要な「慢性疾患」に位置づけられるに至っている。

HAART は HIV の増殖を持続的に抑制することにより患者の免疫能を回復保持させるが、現在でも HIV 感染症を「根治」することは出来ず、終生にわたり内服治療を続けなければならない。この点においては HAART が始まって 15 年目となる今日に於いても、全く変わっていないといえる。しかしながら、より強い作用を持つ HIV 治療薬の登場、耐性ウイルスに有効な薬剤の開発、副作用の少ない薬剤、アドヒアランス改善のための 1 日 1 回処方の方模索などにより、HAART はその「質」の点で現在もダイナミックな進歩を続けており、そのめまぐるしい変化は「HIV の治療ガイドライン」がほぼ毎年のように改訂されている点からも伺えよう。このような抗 HIV 治療の進歩の側面として、心血管系の合併症や腎障害、骨代謝異常など長期間にわたる治療が影響を及ぼしていると考えられる様々な問題点もクローズアップされている。

一方、現在の日本の HIV 患者の 3 割は AIDS 発症後の診断であり、AIDS 発症例では救命できない例があることから、患者の予後をさらに改善するためには、早期診断が今後の重要な課題となっている。HIV 患者は AIDS 発症前にさまざまな理由で医療機関を受診していることが多く、この時点で HIV 感染症を疑い、積極的に HIV 検査を実施することにより、HIV 感染の早期診断に繋がる可能性がある。

本シンポジウムでは、以上の点を踏まえながら、HAART の「これまでの進歩と変遷」、「現在推奨されている治療」、「長期的副作用の問題」について、そして「早期発見を念頭においた日常診療における手がかり」を 4 人の演者に解

説いただく予定である。現在の HIV 感染症治療の到達点と、残された問題点に関する最新の情報提供の機会となれば幸いである。

1. ガイドラインに反映される HIV 治療の進歩と変遷

独立行政法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

塚田 訓久

ひとたび HIV 感染が成立すると、ウイルスを人為的に体内から排除することは現時点では不可能である。現在の抗 HIV 療法は、ヒト体内に組み込まれた HIV 遺伝子から完成 HIV 粒子が産生され未感染細胞に感染することを抑制しているに過ぎない。1987 年に登場した逆転写酵素阻害薬 (NRTI) により抗 HIV 療法時代が幕を開けたが、単剤あるいは 2 剤併用療法で HIV の長期抑制を達成することはできなかった。1990 年代後半に行われるようになった、2 剤の NRTI にプロテアーゼ阻害薬 (PI) あるいは非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) を追加した多剤併用による強力な抗 HIV 療法、いわゆる HAART (highly active antiretroviral therapy) は、HIV 感染症の位置付けを「死の病」から「慢性疾患」に変えた。2000 年頃には治療薬の進歩により「苦勞して何とか HIV を抑制する」時代から「薬を飲めれば大丈夫」な時代へと変わり、早期に診断され適切な管理下にある HIV 感染者においてニューモシスチス肺炎など古典的な日和見疾患を目にする機会はほとんどなくなった。しかし当時の治療薬には多数・頻回の内服を必要とするものが多く、また副作用も比較的高度であった。2004 年以降 1 日 1 回内服による治療が可能となったが、治療薬の長期毒性の問題は残存した。抗 HIV 薬への暴露期間短縮を目的として治療による CD4 数回復後に治療を中断する試み (SMART 試験) は、総死亡の増加という予想外の間解結果を受けて中止された。HIV 感染症を未治療の状態に放置することが心血管障害や非エイズ悪性腫瘍の増加につながる事が明らかとなり、これは他の大規模コホートの解析結果からも裏付けられた。非エイズ死亡の少なくとも一部は持続的ウイルス血症に伴う慢性炎症や血管内皮障害と関連していると考えられ、無症候期 HIV 感染者の治療の目標は「エイズ発症予防 = CD4 陽性 T リンパ球数維持」から「慢性炎症状態の改善 = 血中 HIV-RNA 抑制」に変化している。

これら非エイズ合併症に加え、未治療の HIV 感染者における認知機能障害や骨障害のリスク増加の認識、さらに集団全体としての HIV 負荷を軽減することにより感染爆発に歯止めをかけようという考えもあって、ガイドラインで推奨される初回抗 HIV 療法開始時期は早期化する流れにある。2011 年 1 月現在、多くの先進国のガイドラインは CD4 数 500/mm³での治療開始を推奨しており、現在行われている臨床試験の結果によってはこれが更に前倒しされる可能性もある。しかし治療早期化と生命予後改善に伴い、それぞれの感染者の服薬期間は今後さらに長期化する。抗 HIV 薬を 30 年以上の長期にわたり内服した者はこれま

でなく、早期内服開始のメリットが長期毒性や薬剤耐性蓄積のデメリットを超えるのかについては、今のところ誰にもわからない。今後のガイドラインの方向性として、治療早期化の流れは当然変わらないであろう。服薬の簡便性に関しては、1日1回1錠での治療を目指した薬剤の開発がさらに進むであろう。薬剤選択に関しては、現在一般的とされる抗 HIV 薬の組み合わせに必ず含まれる NRTI の長期毒性が問題とされつつあり、2007年に登場したインテグラーゼ阻害薬 (INI) を核とした、既存の枠組みにとられない組み合わせが主流となる日が来るかもしれない。

2. ガイドラインで推奨されている薬剤について—その用法, 選択のポイント—

横浜市立市民病院感染症内科

立川 夏夫

最近のガイドラインで推奨される薬剤は限られてきている。特に以下の薬剤を中心に説明する。

(1) backbones は TDF (tenofovir)/FTC (emtricitabine) が選ばれる

最初の抗 HIV 薬は AZT であり、その後継として多くの薬剤が開発された。AZT/ddI, AZT/ddC, d4T/3TC, d4T/ddI, ABC/3TC 等複数の組み合わせが試され、複数の臨床試験と臨床経験の後に選択された組み合わせが TDF/FTC であった。1日1回かつ食事とは無関係に内服可能である。

特に TDF は内服時の自覚症状も少なく、薬剤耐性の獲得が遅い。抗 B 型肝炎ウイルス効果も持つ。しかし、①非常に稀に急性の腎障害を発症する場合がある、②長期の内服により 1~4% で腎機能障害 (特に尿管障害) を導く可能性がある、③長期の内服では骨代謝異常 (骨粗しょう症) を導く可能性がある、に注意しなければならない。

FTC は 3TC にフッ素が加えられた薬剤で、ほぼ同等の薬剤である。やはり 1日1回食事は無関係である。FTC (または 3TC) は全抗 HIV 薬の中で最も副作用の少ない薬剤であり、長期内服の有害事象もほとんど知られていない。しかし M184V という 1カ所のアミノ酸変異でまったく無効となる。単独使用では 2週間で耐性を誘導する可能性があり、必ず他剤と併用して使用する。

(2) EFV (efavirenz) について

米国で最も選択されている薬剤が EFV+TDF/FTC である。1日1回食事は無関係である。不思議なことに米国ではそれほど問題となっていないが、日本においては「中枢神経症状」が問題となる。悪夢、睡眠障害、興奮、不安神経症、うつ傾向などに注意が必要であるが、特にそのような症状がない場合には、非常に優れた薬剤である。

(3) ATV (atazanavir)/RTV (ritonavir) について

RTV は当初抗 HIV 薬として発売されたが、現在では薬剤代謝酵素 (主に CYP3A4) の強力な阻害剤である。RTV を併用することで ATV の血中濃度が保たれることとなる。ATV 自体は、副作用の少ないプロテアーゼ阻害剤である。しかし、時に肝障害や尿中薬剤性結晶が問題となる。

(4) DRV/RTV について

DRV (darunavir) は現在使用可能な抗 HIV 薬のなかで最強の薬剤である。現在の抗 HIV 療法に楽観論を与えてくれる最大の後ろ盾がこの DRV である。抗ウイルス効果の強さは抽象的な表現であるがいくつかの条件から推定が可能となる。①他の抗 HIV 薬がウイルス学的に失敗した後も抗 HIV 効果を発揮するか? ②他の抗 HIV 薬と比較して、高い HIV RNA 量 (10万 copies/mL 以上) でも有効か? ③薬剤耐性ウイルスを誘導しにくいのか?

DRV は上記の条件をどれも満たしている。

(5) RAL について

RAL (raltegravir) は新しい薬剤にもかかわらず、強い抗 HIV 効果と少ない有害事象から、発売後すぐに第 1 推奨薬として位置づけられることとなった。ただし、内服が不十分な場合には、早期に薬剤耐性を獲得する可能性があり、要注意である。特に前述の AIDS 発症例では、抗 HIV 療法開始後に免疫再構築症候群等で治療が中断されることがあり、そのような不安定な状況では勧められない薬剤である。

3. 懸念される HIV 療法の問題点—長期治療の問題点— 名古屋医療センターエイズ治療開発センター

横幕 能行

HIV 感染者診療に従事する中で、抗 HIV 療法の HIV 感染者の長期予後改善によって、HIV 感染症を慢性感染性炎症、免疫異常症としてとらえるべきではないかと感じる事が多くなった。抗 HIV 療法によりたとえ血漿中のウイルス量が検出限界未満に抑制された条件下でも、感染後長期間が経過した後に HIV の持続感染状態の寄与が想定し得る全身の様々な臓器障害の発生が想定される。

また、HIV 感染症は性感染症でもある。HBV, HCV 重複感染は HIV 感染者の最も重要な予後規定因子の一つであり、積極的な治療介入を要する。また、梅毒トレポネマ、パピローマウイルスをはじめ多種多様な性感染症の合併、再燃を繰り返す事例が多い。

HIV 感染症治療は、優れた抗 HIV 剤開発による確実な HIV 複製制御と副作用軽減等によるアドヒアランス改善で、以前に比べると容易になった。長期にわたる抗 HIV 療法継続が可能となり良好な免疫再構築が得られるようになったことから、多くの HIV 感染者が HIV 非感染者と同様の社会生活を送ることが可能になった。その結果、HIV 感染者は様々な職種、勤務形態で社会資本貢献できるようになり、結婚、育児を希望する感染者も増加しつつある。

一方で、長期予後改善の結果、臨床試験段階から予想されたこと以外にも、抗 HIV 剤の様々な副作用が予後に深刻な影響を与える可能性があることが指摘されはじめている。

また、HIV 感染症は決して若年層のみの疾患ではない。高齢者が手術前検査で HIV 感染症と診断される例が増加している。また、現在抗 HIV 療法を行っている感染者が加齢に伴い HIV 非感染者同様に様々な疾病に罹患するこ

とが予想される。

上記のような状況を考えると、現代のHIV感染症治療では、治療開始時から感染者の全人的な理解に基づく長期予後改善を考慮した治療方針の構築、長期予後改善を目的とした薬剤変更の必要性や重要度が増している。すなわち、HIV感染症は、他の多くの診療科と協働による全身の慢性疾患管理が必要な疾患となった。

優れた抗HIV剤の開発は、初回治療時の選択肢を増したばかりでなく、長期予後改善を目的とした積極的な薬剤変更をも可能とした。現在では、HIV感染症以外の合併疾患が予後規定因子であることが多くなり、結果として合併症治療を容易かつ確実にを行うために抗HIV剤の変更を行う事例も珍しくなくなっている。

HIV感染者の予後改善の絶対的最優先事項はHIV複製抑制である。従って、HIV専門医はさらに強力にHIV複製抑制を目指した治療方法開発に努力しなければならないが、同時に、HIV複製抑制と合併症治療を確実かつ安全に実施可能な薬剤選択を行う知識、技量が求められる時代となった。

今回はHIV感染者の日常診療で長期治療に伴い問題になることが多い、糖・脂質代謝障害、骨代謝障害、慢性腎臓病、心血管病、エイズ非関連悪性疾患を中心に、懸念されるHIV療法の問題点について述べる。

4. 日常診療で遭遇するHIV関連疾患を見逃さない—合併疾患がある場合の抗HIV療法—

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科

今村 顕史

抗HIV薬による多剤併用療法（HAART）の進歩によって、HIV感染症の予後は大きく改善した。早期に発見すれば、免疫低下の進行を防ぐことができ、重篤な日和見感染症の発症を避けることも可能となっている。しかし一方、まだ日本における社会や医療現場への予防啓発は不十分であり、新規HIV感染者の約3割がAIDS発症をきっかけにしての発見となっているというのが現状である。治療が進歩した現在においても、AIDS指標疾患を発症してからでは、重篤な日和見疾患によって死亡する例や、後遺症を残してしまう例もある。また、長期入院が必要となることも多く、それまで安定して続けていた就労を中断せざるをえなくなるなど、患者自身の社会復帰においても問題を残す可能性が高くなってしまふ。

日和見疾患を合併してからでは、治療上も様々な難題をかかえてしまうこととなる。合併疾患の治療においては、副作用の出現頻度が高い薬剤を併用しなければならない場合も多い。さらに、免疫低下が進行した例では複数疾患の併発例も多く、その場合の治療はより複雑になっていく。

日和見疾患の治療のみでなく、HAARTを開始する場合にも、合併疾患の治療薬との相互作用には注意が必要である。結核、悪性リンパ腫などでは相互作用を避けるために抗HIV薬の選択自体にも制限がでてくるなど、発症した疾患によってはHAARTへも大きな影響を与えてしま

う。

さらに、HAART開始後においても、免疫の賦活化に伴い起こってくることもある免疫再構築症候群（IRIS）にも注意が必要となる。IRISは様々な疾患で起こる可能性があり、その診断や治療に難渋することも多い。また、IRISを考慮したHAARTの開始時期については、いまだに明確な基準が定められておらず、現在も議論がすすめられている状況が続いている。

以上のように、AIDS発症後の受診となつては、患者への不利益も多く、治療上も様々な悪影響をもたらす要因が加わってきてしまうことは明かである。だからこそ、より早期にHIV感染症を発見していくことが必要となり、その診療の中心となるのは拠点病院以外の一般医療であることを知っておきたい。一般医療において早期発見をすすめるためには、「軽度免疫低下して発症する疾患」「他の性感染症」そして「関連する身体所見」の3つのヒントに注目するとよい。「軽度免疫低下して発症する疾患」としては、帯状疱疹と口腔内カンジダ症が多い。「他の性感染症」では、男性同性愛者に多い性感染症として、梅毒、B型肝炎、赤痢アメーバ症などの発症、そして、これらの疾患の既往歴があることもHIV検査のきっかけとなる。「関連する身体所見」としては、治療抵抗性の伝染性軟属腫、脂漏性皮膚炎、掻痒性丘疹、乾癬などの皮膚所見が多くみられるのも特徴である。

HIV患者は、AIDS発症前にさまざまな理由で医療機関を受診していることが多く、一般医療における診断数の増加が、早期発見への重要な課題となってきている。抗HIV療法が進歩してきた現在だからこそ、ちょっとした疑うコツやヒントを知って、日常診療の中でHIV感染者を早期に発見していく努力を積み重ねていくことが求められてきているのである。

シンポジウム7

中枢神経感染症の実際

東京都立墨東病院感染症科¹⁾、宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野²⁾

大西 健児¹⁾ 岡山 昭彦²⁾

我が国の中枢神経系の感染症のなかで、髄膜炎は重要な地位を占めている。小児、成人のいずれにおいても、病原体別にはウイルス性が最も多くウイルス性髄膜炎は日常の臨床現場で遭遇することの多い疾患である。細菌性髄膜炎は直ちに治療を必要とする緊急性の高い疾患であり、正しく診断し可能な限り早期に適切な抗菌薬の投与が必要とされている。従って、ウイルス性、細菌性髄膜炎の知識は臨床医にとって必須のものである。今回は大阪市立総合医療センター感染症センターの塩見先生に小児と成人のウイルス性髄膜炎に関し、主として診断や対処方法について、旭川厚生病院小児科の坂田先生に小児の細菌性髄膜炎に関し、主として診断と治療法について、日本大学医学部神経内科の亀井先生に成人の細菌性髄膜炎に関し、主として診断と治療法について、それぞれ具体的かつより臨床的な内

容でお話をいただく予定である。インフルエンザ脳症は本邦で多く報告があり、その病態についても多方面から解析がなされている。本疾患の病態解析の進歩を中心に宮崎大学小児科の布井先生にまとめていただく。さらに本邦におけるヒトリンパ向性ウイルス1型 (HTLV-1) 感染は西南日本のものと考えられていたが、最近の調査で大都市圏を中心に感染が拡大していることが判明し、全国で母子感染阻止の取り組みが行われることになった。このウイルスによる中枢神経疾患である HTLV-1 関連脊髄症について鹿児島大学難治ウイルス研の出雲先生に解説をお願いしている。本シンポジウムにおいてコモンなあるいは本邦に特徴的な中枢神経感染症について概括を行い、それを明日からの実臨床に役立てていただければ幸いである。

1. ウイルス性髄膜炎

石井記念愛染園付属愛染橋病院小児科

塩見 正司

【はじめに】ウイルス性髄膜炎 (VM) は、原因ウイルスとしてエンテロウイルス (EV)、ムンプスウイルスが多く、小児ではよくみられる病気である。臨床現場では EV の検出が困難であり、鑑別疾患として、細菌、結核、真菌による感染性髄膜炎、膠原病や薬剤による髄膜炎、急性散在性脳脊髄炎、単純ヘルペスウイルス (HSV) 2 型、水痘帯状疱疹ウイルスや日本脳炎ウイルス (JEV)、免疫不全ウイルス (HIV) などのウイルスを考慮すべきである。小児と成人の VM について、報告する。

【小児】大阪府医師会勤務医部会では 2007 年まで、主に有志の小児科医の報告による脳炎・脳症、細菌性髄膜炎 (BM)、無菌性髄膜炎 (AM) の症例を調査してきた。脳炎・脳症は年間 40 例前後、b 型インフルエンザ菌 (Hib)、肺炎球菌 (SP)、B 群連鎖球菌による BM は年間 20 例前後報告されたが、AM は年間 80~1,400 例と変動があった。AM が 400 例を超える年はエコーウイルス 30 (E30) の流行した、1991、1997、2003 年のみであった。2000 年は E9、2002 年は E13 の流行により AM の報告数が多かった。ムンプスは 2001 年 159 例が最高で 40~80 例で推移していた。年齢分布はムンプスを除く AM では 0 歳と 4~5 歳の 2 峰性分布、ムンプスは 5 歳前後の 1 峰性分布である。また、ムンプスワクチン後の AM は MMR ワクチンに関連して 1989~1992 年に 67 例あり、その後も単独ワクチン後に少数ながらみられる。現在、EV 感染症で最も重要な病気は EV71 による菱脳炎で、中国では毎年数百例の死亡例があると報道されている。本調査では手足口病合併 AM として 1997、1998、2003、2007 年に少数の報告があり、当院では 1997 年に EV71 菱脳炎 (疑い含む) の 3 死亡例があった。当院における EV 感染症のその他の重症例としては E3 による新生児劇症肝炎、コクサッキーウイルス (CB) 5 による新生児の血球貪食症候群、軽症の EV71 菱脳炎、などがみられた。

【成人】成人の VM では EV、ムンプス以外に HSV2 や VZV が多いとされる。ここでは、急性 HIV 感染 (aHIV) に伴

う VM について報告する。aHIV は当院では 2008 年以後は年間 6~8 例の受診がある。有症状者の 10~20% に髄膜炎をみとめる。髄膜炎症例は全例男性、年齢は 23~43 歳で中央値は 29 歳で、発熱・頭痛以外に多くが頸部リンパ節腫脹、発疹、咽頭炎、肝脾腫などもみられた。aHIV にみられる VM は白血球数減少、肝機能異常、STD 関連の梅毒反応、HB 肝炎マーカーなどの検査異常や多彩な症状からも疑うことが可能と思われる。梅毒、結核などの髄膜炎との鑑別のためにも髄液検査が必要である。診断では HIV 抗体がウィンドウ期のこともあり、注意が必要である。

【考察】急性髄膜炎の中で AM の多くは VM であり、軽症である。小児では 2011 年 Hib と 7 価 SP ワクチンの公的補助が認められ、将来は BM の減少が期待されるが、それまでは BM の鑑別対象として VM を正しく診断することが大切である。また、ムンプスワクチンの接種が望ましいが、いっそうの普及にはワクチンの改良が必要であろう。成人の髄膜炎では結核を含め、原因微生物や膠原病など、より慎重に鑑別を要する。VM の原因として EV71、HIV、地域によっては JEV も存在しており、感染症専門家には地方衛生研究所の協力もえながら、ウイルスの検出努力が求められるであろう。

2. 細菌性髄膜炎 (小児) について

旭川厚生病院小児科

坂田 宏

小児の細菌性髄膜炎の動向について、2004 年 4 月 23 日から 2007 年 1 月 31 日までに 108 の調査協力施設で診療したすべての細菌性髄膜炎 464 例のうち、検討委員会を設けて臨床経過や治療効果を評価した 342 例を検討した成績を用いて紹介する。

【年齢分布】1 歳未満が 160 例 (46.8%) で最も多く、1 歳が 75 例 (21.9%)、2 歳が 38 例 (11.1%) と年齢が高くなるほど患者数は減少した。

【原因菌】*Haemophilus influenzae* が 217 例 (63.5%)、*Streptococcus pneumoniae* が 52 例 (15.2%)、*Streptococcus agalactiae* が 23 例 (6.7%) であった。

【初期症状】発熱が 99.7%、髄液刺激症状が 55.5%、顔色不良が 52.7%、嘔吐が 48.6%、意識障害が 44.5%、痙攣が 31.7% に認められた。顔色不良は 1 歳未満、意識障害は 1 歳以上、嘔吐は 2 歳以上、痙攣は 4 カ月以上から 2 歳までに頻度が高かった。髄膜刺激症状は 4 歳以上の児では 81.8% に認められたが、生後 4 カ月未満では 20.4% で認められたにすぎなかった。

【主要な検査所見】生後 4 カ月未満群では、白血球数は 5,000/ μ L 以下の例が 34.7% と多く、15,000/ μ L を越える例は 12.2% と少なかった。他の年齢群における 15,000/ μ L 以上の白血球増加例は 28~50% を占めており、生後 4 カ月未満群では有意に白血球数は少なかった。

【初期治療薬】1 剤で治療したのが 84 例 (24.6%)、2 剤併用が 251 例 (73.4%)、3 剤以上併用が 6 例 (1.8%) であっ

た。1剤では meropenem (MEPM), ceftriaxone (CTRX) の使用頻度が高かった。2剤併用では carbapenem 系薬と cephalosporin 系薬の併用が212例 (61.9%) と半数以上を占めていた。最も多かったのは panipenem/betamipron (PAPM/BP) と CTRX の併用であった。carbapenem 系薬は小児例の80%以上で用いられていた。

【投与期間】7日以内が6例 (1.8%), 8~14日が114例 (48.2%), 15~21日が94例 (27.6%), 21~28日36例 (10.6%), 29日以上が40例 (11.8%) であった。

【予後に影響する因子】予後不良は発症後約3カ月の調査で四肢麻痺、難聴、てんかんなどの後遺症を有していた例とし、43例 (12.7%) が該当した。年齢や原因菌によって有意差はなかった。予後不良例では予後良好群と比較して有意にCRP値が高く ($p<0.05$), 髄液糖値が低かった ($p<0.001$)。発症から治療までの期間が4日を越えるとそれ以前に治療開始した例に比べて有意に予後不良例が多かった。治療薬と予後不良率はPAPM/BPとCTRX併用が64例中4例 (6.4%), MEPMとcefotaxime (CTX) 併用が57例中6例 (10.5%), MEPMとCTRX併用が50例中7例 (14.0%), CTRX単剤は23例中0例であった。MEPMは42例中11例 (26.2%) で予後不良率が高く、PAPM/BPとCTRX併用、MEPMとCTX併用、CTRX単剤の治療方法とそれぞれ有意差を認めた ($p<0.05$)。MEPMの単独での初期治療は単独投与より併用療法を行うことが望ましいと考えられた。

【考察】これらの成績のように、小児の細菌性髄膜炎はいかに早期に診断し、適切な抗菌薬を投与するかが重要である。ただ、急激なショック状態や意識障害で発症する小児も少なくなく、予防対策が大きな課題である。その意味で Hib ワクチンと肺炎球菌の普及、新生児早発型 *S. agalactiae* 髄膜炎防止のための垂直感染防止対策が必要である。

3. 細菌性髄膜炎 (成人) の診断と治療

日本大学医学部内科学系神経内科学分野

亀井 聡

本邦成人例の年間発症者数は約400~500名。転帰は、死亡率および後遺症率も未だ満足すべき成績ではない。本症は Neurological emergency であり、数時間で亡くなることもあり分刻みの対応が求められる。

診断上の留意として、神経放射線検査で抗菌薬開始が遅れてはならない。また、脳ヘルニアは症状・症候から評価する。塗抹・培養は未治療では検出率が高いが、部分的治療例では低い。細菌抗原は迅速診断として有用で、部分的治療例でも検出する場合がある。PCRは部分的治療例でも検出でき、かつ耐性菌か否かも判別できる。

本症の抗菌薬選択は、患者の持っているリスクと年齢階層別の起炎菌頻度、耐性化率を考慮して選択される。本邦成人例の市中感染で最も頻度の高いのは肺炎球菌であり、院内感染ではブドウ球菌が多い。耐性化率は米国と同様に高い。16歳以上ではインフルエンザ菌は少ないが、欧米より多く、耐性化している。リステリア菌は高齢者・消耗

性疾患患者で考慮する。リステリア菌は第3世代セフェム系抗菌薬が無効であり、初期抗菌薬選択からは重要。副腎皮質ステロイド薬併用は、抗菌薬投与直前のデキサメサゾン投与が考慮される。

転帰影響要因の多変量解析はオランダから報告があるが、耐性菌が極めて低値であり、耐性菌が半数以上でみられる米国や本邦での報告はなかった。最近、自施設の市中感染71例の多変量解析結果を報告した。治療開始時の意識障害の程度と血小板数の減少が有意な要因であった。この結果から考えられる本邦成人例の治療戦略として、急性期のステロイド併用によるサイトカイン・ケモカインカスケードおよび酸化窒素の抑制とDICなど凝固異常に対する早期からの治療が重要である。

本邦のワクチンとして7価肺炎球菌結合型ワクチンの導入が挙げられる。ワクチン接種率の高い国では患者数減少が報告されている。今後のワクチン接種率向上が課題である。

4. 急性脳症と臓器障害—インフルエンザ脳症を中心に—

宮崎大学医学部附属病院小児科

布井 博幸

【はじめに】急性脳炎・急性脳症では、ウイルスやマイコプラズマなどの感染症を契機に急性の脳障害が生じる。臨床的には発熱、痙攣、意識障害が多く例で認められる。

急性脳炎は脳実質にウイルスが直接侵入、増殖し、白血球の浸潤を伴う炎症で、一次性脳炎と二次性脳炎とに分類される。日本では一次性脳炎の病原として単純ヘルペスウイルスが多く、脳内にウイルスが存在し、時にウイルス封入体を形成する。脳実質細胞の壊死、血管の破壊を伴う強い炎症を生じやすい。二次性脳炎の誘因としては、インフルエンザなどのウイルスやマイコプラズマの感染、ワクチン接種が多く、アレルギー・自己免疫が主たる病態で、その典型は急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) である。主に脳の白質、神経細胞の髄鞘を障害して脱髄性炎症をおこすことが多い。

急性脳症では脳内に白血球の浸潤などの炎症がないにもかかわらず、脳実質細胞の広範囲の脳浮腫が生じる。臨床経過や画像所見等から急性壊死性脳症 (ANE), 痙攣重積型急性脳症など多くの病型に分類されている。ANEなどでは炎症性サイトカインの過剰な産生 (サイトカインの嵐) に伴う多臓器障害が病態の中心を占めると考えられる。急性脳症の誘因となる感染はインフルエンザ、ヒトヘルペスウイルス6型などウイルスが多い。アスピリンなどの薬剤が、Reye 症候群、ANE, 痙攣重積型急性脳症の増悪因子として関与すると推測されている。これに対し遅発性・限局性・細胞性の脳皮質浮腫をとる病型 (痙攣重積型) では興奮毒性による遅発性神経細胞死が主病態と推測される。

我々は、急性脳症患者 (0歳~15歳の小児174症例、うち急性脳症例が49例、対照症例が125症例) を対象に、ミ

トコンドリアから放出され、アポトーシスに関わるとされるチトクロムCを電気化学発光免疫法で測定した。その結果、血清中のチトクロムCは、他の臓器マーカーより早期に上昇し、高い感度で急性脳症の診断補助として有用であること、また血清中のチトクロムCの上昇は急性脳症の本態が急速に進行するサイトカインの嵐による臓器アポトーシスの結果である可能性を示唆するものと考えられた。

これまで、インフルエンザ脳症の原因遺伝子としては、アミノ酸代謝に関わるCPTIIの温度変異とMAT1のSNPs変異が、また米国からは家族性ANEでRNABP2変異が、欧州の家族性単純ヘルペス脳炎では自然免疫に関わるUNC-93B変異などが報告されている。我々は、10名のインフルエンザ脳症患者でRNAウイルスに対する初期免疫機構に参与するTLR3, 7, 8, 9, RIG-Iについて網羅的な塩基配列決定を行い、1名でTLR3の機能異常を伴う遺伝子変異を確認し、サイトカインの嵐の一部の原因ではないかと報告した。

この他、多臓器不全を伴う、インフルエンザ脳症、血球貪食症候群、若年性皮膚筋炎、若年性関節リュウマチ、新生児虚血性脳症、横紋筋融解症などでも血清中のチトクロムCが病気の重症度をよく反映していた。これらの事から、急性脳症だけでなく、急性臓器不全でもアポトーシスの病態が関与していること、また、血清中のチトクロムCがSIRS (systemic inflammatory response syndrome) から多臓器不全への移行を知る一つのよいマーカーになることを示していると考え、現在検討中である。

協力者：細矢光亮（福島県立医科大学）・塩見正司（大阪市立総合医療センター感染症センター）・市山高志（山口大学）・後藤善隆（熊本地域医療センター）・浜田恵亮（県立宮崎病院）・徳弘悦郎（小田原市立病院）・西川和夫（名古屋掖済会病院）・原紳也（トヨタ記念病院）・西原重剛（熊本赤十字病院）・横田俊平（横浜市立大学）・森島恒雄（岡山大学）・遠藤文夫（熊本大学）、三光純薬株式会社（エーディア株式会社へ社名変更）

5. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)

鹿児島大学医歯学総合研究科難治ウイルス病態制御研究センター分子病理病態研究分野

出雲 周二

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は鹿児島大学で見いだされ、1986年に納らが一疾患単位として報告した疾患概念である。時期を同じくしてカリブ海沿岸、コロンビアなどで熱帯性瘧疾患者 (TSP) の一部でもHTLV-1の関与が明かとなり、HAM/TSPとよぶことがWHOにより提唱されている。HAMの発見以降、内外で膨大な研究の蓄積がなされ、その臨床像や疫学的背景が明かとなり、さらに病態・発症機構の解明が進んでいる。これまでに蓄積された知見をふまえて、疫学、臨床像、病理像、発症病態について概説したい。

疫学：2009年の全国調査では約800例の患者が登録さ

れ、有病率は10万人あたり約3名と推定された。最近10年間に毎年約30名が新規にHAMを発症している。患者の分布は九州・四国、沖縄に多いが、関東、近畿などの大都市圏では増加している。世界的にはカリブ海沿岸諸国、南アメリカ、アフリカ、南インド、イラン内陸部などに患者の集積が確認されており、ヨーロッパ諸国、アメリカ合衆国などでも患者が報告されている。HTLV-1の感染経路として母子間垂直感染と輸血、性交渉による水平感染が知られているが、そのいずれでも発症する。発症は中年以降の成人が多く、男女比は1:2程度と女性に多い。

臨床像：中核症状は緩徐進行性の両下肢痙性不全麻痺で、下肢の筋力低下と痙性による歩行障害を示す。膝蓋腱反射、アキレス腱反射は亢進し、明瞭なバビンスキー徴候がみられる。通常、両上肢は筋力低下などの自覚症状を欠いているが、深部腱反射は亢進していることが多い。感覚障害はしびれ感や痛みなど、自覚的なものが多い。一方、自律神経症状は高率で、排尿困難、頻尿、便秘は病初期よりみられ、主訴となることも多い。下半身の発汗障害、起立性低血圧、インポテンツなども認められる。これらは脊髄の傷害を示唆しているが、運動失調、眼球運動障害、あるいは軽度の痴呆を示し、病巣の広がりや想定される例もある。通常、病態は緩徐進行性で慢性に経過し、長期経過例では、症状の重症度に関わらず進行がほとんどみられない例も多い。

病理像：脊髄、特に胸髄中・下部に強調されて、T細胞主体の炎症細胞浸潤がみられ、髄鞘や軸索の変性脱落を伴っている。炎症が終息した部では強いグリオシスと血管周囲の線維性肥厚が見られる。炎症病巣の分布は特徴的で、脊髄中・下部に強調されており、生理的に血流の停滞しやすい部位により強い炎症が見られる。もう一つの特徴は長期間炎症が持続していることで、にもかかわらず組織の破壊は徐々にしか進んでいないように思われる。特定の神経構造物、抗原をターゲットとして起こっている炎症、例えば多発性硬化症やポリオ、日本脳炎などは基本的に異なっている。

発症病態：この特異な炎症病変の形成へのHTLV-1の関与を探るために、病巣におけるウイルスの局在を検討した。病巣のプロウイルス量は炎症細胞浸潤の程度と比例し、血管周囲に浸潤しているT細胞のみに局在している。すなわち神経細胞やグリア細胞など神経組織自体に感染しているのではなく、本来の宿主細胞であるT細胞に感染し、接着因子を介しての浸潤という形で脊髄組織に持ち込まれていることが推定される。一方、ウイルスの解析からは、HAM患者のウイルスもATLのそれと基本的に同じウイルスであること、HAMでは末梢血中プロウイルス量が健常キャリアーより増加し、その変動は病勢と関連している。これらの結果をふまえて、我々はHAMの発症機序として、HAMで増加している感染T細胞が脊髄の血流の停滞しやすい部位に接着因子を介して浸潤し、それを排除しようとする細胞性免疫に巻き込まれて周囲の髄鞘・軸索の変性破

壊が起こる、いわゆる by-stander 機序を想定している。

病院感染対策シンポジウム 1

感染経路別対策の実際

東邦大学医療センター佐倉病院¹⁾、慶應義塾大学
医学部感染制御センター²⁾

辻 明良¹⁾ 岩田 敏²⁾

病院感染対策は、医療安全の面からも医療経済の面からも、その重要性については認識されているところです。最近では新しい多剤耐性菌の出現や、vaccine preventable disease (VPD) に対する成人の免疫の低下など、新たな問題も出現し、益々その重要性は増してきております。病院感染対策の基本は感染を伝播させないこと、すなわち感染経路を遮断することであることは誰もが理解していることであり、そのための対策に関しては、総論としては色々な取り決めがそれぞれの施設のマニュアル等により決められていることと思います。しかしながら、実際の臨床現場では、その時の状況によってできることとできないことがあるため、当然具体的な感染防止対策は個々の事例によって最も効果的な方略を考えていく必要があります。感染防止対策に関して、現場では常に応用問題が出され、それに対する解答が求められることになるという訳です。本シンポジウムにおいては、感染経路別の感染防止対策を取り上げ、実際の疾患や病原微生物の特徴と感染防止対策上のポイントを明確にした上で、対策の実際と曝露後の対応について、実例を挙げながら整理していきたいと考えております。

実際に取り上げる疾患としては、発疹性ウイルス性疾患であり VPD でもある麻疹、風疹、水痘、腸管感染症として問題となるクロストリジウム・デフィシル腸炎、ウイルス性胃腸炎、呼吸器感染症の結核、インフルエンザ、そしてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、多剤耐性グラム陰性桿菌などによる耐性菌感染症を予定しております。また、感染経路別対策を実施するためには、実施しやすい環境、実施しにくい環境があると思いますので、感染経路別対策を念頭においた環境整備の実際についても、テーマとして取り上げてみました。

それぞれのテーマに関しては、現在第一線で病院感染対策に取り組んでいらっしゃる感染制御のエキスパートの先生方から、ご自身の経験とエビデンスに基づいて、分かりやすく解説していただきます。感染経路別感染防止対策のエッセンスと隠し味が詰まったこのシンポジウムに参加して、日頃感じている感染経路別対策の疑問点を整理してみませんか？

1. 発疹性ウイルス疾患対策の実際 (麻疹、風疹、水痘)

慶應義塾大学病院感染制御センター¹⁾、慶應義塾
大学医学部小児科²⁾

新庄 正宜¹⁾²⁾

院内では、しばしば予期せぬ麻疹、風疹、水痘の発生を認める。発端者は状況が許せば退院するが、退院ができな

ければ隔離される。

医療従事者に対しては、これらの疾患に対する事前免疫獲得が必要である。免疫獲得ができていない状態で麻疹や水痘患者と接した医療従事者に対しては、ワクチン等による接触後予防 (曝露後予防) を考慮するが、風疹患者と接した医療従事者に対しては、予防できない。また、場合によっては、勤務しないよう指導する。

一方、個々の入院患者に対しては、事前の免疫獲得を徹底することができない。麻疹、水痘などが院内で発生すると、しばしば接触した患者に対し、ワクチンあるいは抗ウイルス薬、グロブリン製剤による予防や、隔離が必要となる。

2. 腸管感染症対策の実際 (クロストリジウム・デフィシル、ウイルス性胃腸炎)

東邦大学医療センター大森病院感染管理部

吉澤 定子

Clostridium difficile は抗菌薬関連腸炎の主要病原体であるが、近年、原因不明の白血球増多を呈す不明熱患者における本菌の関与や、toxin A, B に続く第3の toxin としての binary toxin の存在、病原性の強い BI/NAP1/027 株の出現など、注目を浴びている微生物の一つである。当院では、*C. difficile* の検出状況を把握する目的で入院患者から提出された便培養検体には全例 CCMA 培地を用いて *C. difficile* の検出を試みている。当院における入院患者由来便培養検体数は年間 2,000 検体前後であるが、2008 年から 2010 年の *C. difficile* 培養陽性率はそれぞれ 18.4%、16.4%、14.8% で、徐々に陽性率は低下しているものの平均して 17% 程度の陽性率となっている。月平均 25 人の陽性者が検出され、うち約半数は入院後新規に検出されており (入院 48 時間以降の検出、過去検出歴なし)、入院から検出までの期間は平均 46 日と長期入院患者に検出される傾向がみられた。病棟別 *C. difficile* 検出数としては小児科系の病棟が最も多く、次いで血液内科系病棟で多く見られた。一方、2008、2009 年度に便培養陽性となった 544 検体のうち *C. difficile* toxin 検査は 33% (177 件) で施行されており、陽性率は 62% であった。われわれは以前 2004 年 12 月～2005 年 2 月に当院で分離された *C. difficile* 48 菌株 (重複検体を除く) について、*C. difficile* toxin A 産生の有無を ICT 法 (ユニクイック) により調査したが、21 菌株 (44%) において toxin A が陽性であった。この結果をふまえ、toxin 検査が施行されなかった 67% の検体においても同様の確率で *C. difficile* toxin 産生株が検出される可能性が考えられた。一方、2006 年 1 月から 6 月に分離された *C. difficile* 49 株に対して、PCR により toxin A 産生遺伝子 (tcdA)、toxin B 産生遺伝子 (tcdB)、binary toxin の遺伝子とされる cdtA、cdtB の有無について検討を加え、ユニクイックおよびエルナスによる検査結果と比較した。その結果、tcdA 陽性が 24 株、tcdB 陽性は 10 株、いずれも陰性のものが 15 株で、cdtA、cdtB を持つ株が 1 株認められた。ユニクイックによる toxin A 陽性株 (19 株) は

全例 tcdA を保有していたが、tcdA 陽性でユニクイック陰性が5株認められた。さらに、ユニクイック陰性30株中、tcdB を持つものが10株認められた。エルナス陽性株 (toxinA か toxinB が陽性) 30株の内訳は、tcdA 陽性が22株、tcdB 陽性が8株であった。tcdA または tcdB 陽性でエルナス陰性であった株はそれぞれ2株であった。これらの結果から、ICT法で陰性であっても、遺伝子は陽性である可能性があり、疑われる場合は複数回検査に提出する事の重要性が再確認された。

臨床的特徴としては、軽症の下痢症からイレウス、さらに toxic megacolon や類白血病反応など様々な症状を呈す事が知られている。当院で toxin A が陽性となった41例の検討では、下痢は平均7回認め約3割の症例で白血球数15,000/ μ L以上であった。また、6例で抗菌薬の投与歴を認めなかった(6週間以内)。再発は6例で認められた。

一方、*C. difficile* は芽胞形成菌で通常の消毒薬の効果が乏しく、しばしば感染対策に難渋する。CDCの隔離予防策のガイドラインでは、接触感染予防策の実施期間は「症状が消失するまで」とされている。当院の検出状況では全例への対策は困難であり、便失禁や排泄介助等が必要な患者を個室隔離もしくはコホーティングの対象とし、接触感染対策を励行している。*C. difficile* 感染症が発症すると約3,000ドル/例のコスト増加となるといった報告もみられ、医療経済的にもさらに監視、対策を強化する必要がある疾患の一つと思われる。

3. 呼吸器感染症対策の実際

慶應義塾大学病院感染制御センター

長谷川直樹

感染防止対策の基本は、1) 感染源対策、2) 感染系路遮断、3) 微生物に対する感染抵抗力の向上、であるが、現場で感染拡大防止を効率よく実施するためには2) が最も重要になる。標準予防策に加えて病原微生物の感染系路により空気感染予防策、飛沫感染予防策、接触感染防止策、を併用する。本講演では飛沫核感染(空気感染)の飛沫感染の代表的病原体であるインフルエンザ、空気感染の代表的病原体である結核、を例に空気を介する感染拡大防止策について論じる。

空気を介する感染症の防止には感染源および感受性が共にマスクを着用することが重要であるが、飛沫感染防止には距離も重要で、1m以上の間隔を確保できれば飛沫はその重力により落下してゆき吸入を防ぐことができる。しかし、インフルエンザ流行シーズンに人が集まり距離を確保できない場合には自らが感染源にならない、感染しない、との観点からはサージカルマスク着用が必須である。一方、空気感染は距離では防げず、飛沫核を含む飛沫の飛散を防止するため感染源にはサージカルマスクを使用し、感受性者には、N95マスクの装着が必要である。それぞれのマスクの機能を十分に理解し正しい装着法とともに、正しい外し方を習得することが感染対策上で重要である。サージカルマスクはその外側に感染源を捉えて感染を防止するもの

であり、感染性の微生物に汚染されている外面の扱いに気をつけて破棄することが重要である。

欧米ではサージカルマスクの効果に否定的な見解もあるが、その根拠として、文化の違い、マスクを常時着用することは現実的ではない、子供からの見栄えがよくない、などの非科学的な指摘がある一方で、実際には微生物で汚染した手で口周囲を直接触れる事を防ぐ効果は指摘されており、飛沫感染を防止するためにはサージカルマスクをできるだけ長く着用することであると認識もあるようである。

空気感染の代表である結核の感染防止にはN95マスクの着用が必要であるが、実際にマスクを使用した装着の実習と吸気、呼気を利用したシールテストだけでは不十分であり、フィットテストを体験し正しい装着法を修得することが望まれる。また、SARSやトリインフルエンザのような経気道感染が想定される新興感染症が問題になった時には、飛沫感染に加えて空気感染の可能性を否定できないためN95マスクの着用が推奨されるが、長時間装着することは現実的ではなく、実用性を重視した改良も必要であろう。

感染系路遮断による感染症対策には対象疾患の潜伏期、感染源となる時期・期間、治療(予防的治療)を行った時および無治療の場合の経過、病原微生物の生体外での生存期間などに関する知識も重要である。インフルエンザなら発症者は発症前日から感染源になるため、インフルエンザシーズンでは自覚症状がなくても医療従事者にはサージカルマスクの着用が勧められる。結核なら曝露をうけても直ちに発症することはない。

インフルエンザや結核は感染症対策には公衆衛生的な視点に加えて、病原体とホストとの関係を踏まえた感染症に対する総合的な知識の必要性を実感させてくれるよい例である。

4. 多剤耐性菌対策の実際

順天堂大学大学院感染制御科学

堀 賢

多剤耐性菌にはさまざまな菌種と定義があるが、当院臨床で問題が続くような耐性菌は、多剤耐性緑膿菌(multi drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: MDRP)である。MDRPとは、代表的な広域スペクトラム抗菌薬である3系統の薬剤(カルバペネム系、アミノ配糖体系、フルオロキノロン系)に対して耐性化した緑膿菌と定義され、治療不可能な感染症(untreatable infection)のひとつとして知られている。本邦では2000年代のごろから分離報告がされるようになり、近年は大規模病院を中心に増加しつつある。緑膿菌は湿潤環境(風呂場、流し台、洗面所、トイレなど)の常在菌として広く分布しており、人体から落下しても長期間生存することが可能である。医療施設においては環境整備、特に尿処理に伴う処置で水平伝播をきたすことが多いため、手指衛生、標準予防策、および環境整備など適切な感染予防策を継続的に実施することが必要である。またMDRPは、広域スペクトラム抗菌薬が多量

に処方されている医療施設で分離頻度が高くなるので、抗菌薬処方の適正化も重要である。特にカルバペネム系抗菌薬を加水分解する酵素 (metallo- β -lactamase: MBL) は、遺伝子がプラスミドによって運ばれ、緑膿菌以外の菌種へも自在に遺伝子が拡散していく性質がある。この株の周囲でカルバペネム系抗菌薬が大量に処方されると、MBL 産生菌のみが残存し、かえって MDRP 感染症を惹起する可能性が高まる。逆に、処方されるカルバペネム系抗菌薬の絶対量を削減すると、MBL の遺伝子が脱落しやすくなり、耐性菌は減少していく。これからは個々の患者だけをみて抗菌薬を処方するのではなく、病院全体の環境への影響を考えながら処方をするよう、診療方針の意識改革も必要である。

本講演では、MDRP 対策を例にとりながら、抗菌薬の適正処方による耐性菌選択の防止、および水平伝播対策を具体的に示しながら、背後にある科学的理論と合理性を紹介する予定である。

5. 感染経路別対策を念頭においた環境整備の実際

東京女子医科大学感染対策部

大友 陽子

医療施設にて感染対策を推進していく上で、環境整備の適正化を図ることは大変重要である。結核菌や薬剤耐性菌、*Clostridium difficile* 感染症など、療養環境の汚染を介して伝播しうる微生物に対して、手指の触れる機会が多い設備部分を中心に清浄化を維持、徹底することや、室内空調を適正に管理することは、院内伝播、拡大を阻止するために欠かせない対策といえる。しかしながら、経費削減方針や「環境から感染するリスクは低い」という考え方に過度に甘んじて、院内の日常清掃において立面清掃を縮小、廃止する傾向もあり、良好な環境整備の維持に経費をかけない現状が散見される。感染経路の遮断という目的達成のために環境整備の果たす役割は大きいのだが残念なことである。

本シンポジウムでは、医療施設における環境整備のポイントとそれを阻害する病院設計・設備上の課題にも焦点をあててご報告したい。感染対策推進のための検討材料にして頂ければ幸いである。

病院感染対策シンポジウム 2

デバイス感染対策

川崎医科大学小児科¹⁾、県西部浜松医療センター
感染症科²⁾

尾内 一信¹⁾ 矢野 邦夫²⁾

病院機能において院内感染対策は、非常に重要なテーマである。院内感染対策にはさまざまな局面があるため、今回のシンポジウムではポイントを絞るためにデバイス感染対策が企画された。病院における近代的な医療行為にデバイスの使用は身近で不可欠なものとなっているが、一方で感染対策が不十分であると、デバイスを使用した患者に重篤な感染を引き起こすばかりでなく集団感染も発生することがある。また、感染対策を徹底すればするほど医療経済

性の観点から困難な問題も発生する。

このような現状を踏まえて、八木哲也先生には、内視鏡・気管支鏡の感染対策をお願いした。日本環境感染学会・日本消化器内視鏡学会・日本消化器内視鏡技師会から出された、「消化器内視鏡の洗浄・消毒マルチソサイエティガイドライン」などを参考にして、内視鏡・気管支鏡を使用する場合の標準予防策や滅菌と消毒、さらに定期的な点検の重要性についてお話していただく。

藤田直久先生には、血管内カテーテル・ポートの感染対策をお願いした。カテーテル関連血流感染症を予防するために必要な消毒法やポートの無菌的管理に加えて、デバイスの問題点など血管内カテーテル・ポートを使用する場合に留意すべき感染対策についてお話していただく。

堀井俊伸先生には、尿道留置カテーテルの感染対策をお願いした。28年ぶりに改訂された CDC の尿道留置カテーテルに関する診療ガイドラインなどを参考に、留置カテーテルが対象となる患者など日常診療のなかで留意しておくべき対策についてお話していただく。

満田年宏先生には、single use device による感染対策をお願いした。普遍的な話題であるが、Single use device と病院経済性を含めた話をしていただく。

本シンポジウムでは、会場の先生方からも忌憚のないご意見をいただき、デバイス関連感染を防止するために日常診療のなかで留意しておくべき対策について、皆様と考えたい。

1. 内視鏡・気管支鏡

名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

八木 哲也

今日、気管支鏡は生検や気管支肺胞洗浄などの検査や、吸痰、異物除去やレーザー治療などの治療目的で広く使用されている。気管支鏡操作後に生じる合併症は1~3%の頻度で生じると報告されているが、その中で感染症に関連する合併症には、①患者の体内での感染の拡大 (distal spread in the same patient)、②医療従事者や近くの患者への病原菌の伝播 (airborne transmission)、③汚染された内視鏡やその付属部品などによる病原菌の伝播 (cross contamination) が挙げられ、それぞれ注意が必要である。

①は正確な頻度は不明であるが、この中には上気道の菌で下気道を汚染すること、肺内で感染を広げること、血行性に感染を遠隔臓器に播種させることが含まれる。いずれも気管支鏡検査手技そのものの問題であり、本講演の主旨からは外れる。

感染対策上重要なのは、②と③による伝播である。気管支鏡検査や検査前の咽頭麻酔操作は咳を誘発する処置であり、空気感染する病原体の伝播を生じる恐れがある。その代表例は結核であり、過去に腎移植病棟などでのアウトブレイクが報告されている。したがって、気管支鏡検査室は、陰圧設定が可能で十分な換気がなされ (1時間当たり14回以上)、独立排気となっていることが望ましい。他にも気管支鏡検査施行医へのアデノウイルスの伝播も報告され

ており、検査施行者は標準予防策を遵守しマスク、ガウン、手袋、アイシールドを着用して検査を行うことが自己防衛のためにも重要である。

③の交差感染は気管支鏡の汚染により直接的に、またはその付属部品の汚染により間接的に生じる伝播であり、結果として真の感染症と偽感染症が生じ得る。偽感染症であっても、いったん生じれば余分な治療が必要となったり、真の感染症の診断が遅れたり、真の感染症と区別するために追加の検査を必要となるなど問題が多い。これまでには、緑膿菌、*Serratia marcescens*、結核菌や *Mycobacterium chelonae* をはじめとする非結核性抗酸菌による報告が多いが、発見が遅れたり、困難である場合もあり、実際より過少に報告されていると考えられる。その原因は、不適切な内視鏡の消毒によるもの、洗浄や消毒の届かない内視鏡のチャンネル内の損傷部や付属部品の汚染、ならびに自動洗浄機の汚染、消毒薬耐性菌やバイオフィーム形成菌による汚染、消毒後のすすぎによる再汚染が挙げられる。こうした交差感染を防止するためには、内視鏡再使用の全てのプロセスの quality control、定期的な内視鏡の点検が重要である。また、アウトブレイクを早期に検出するために、気管支鏡検査施行者と細菌検査室は、気管支鏡検査に関連する培養結果の動向をモニターすることが重要であり、内視鏡の使用履歴管理も必要である。こうした対策の中でも、適切な気管支内視鏡消毒を含めた内視鏡再使用プロセスの院内での標準化が重要である。我が国には気管支内視鏡洗浄・消毒のガイドラインは未整備であるが、日本環境感染学会・日本消化器内視鏡学会・日本消化器内視鏡技師会から出された、「消化器内視鏡の洗浄・消毒マルチソサイエティガイドライン」が参考となる。当院では複数の診療科が気管支内視鏡を所有しており、消毒を含めた管理法もまちまちであったが、一昨年に関連する診療科をメンバーとするワーキンググループを立ち上げ、昨年より一元管理を開始した。当院での試みを紹介し、適切な気管支内視鏡洗浄・消毒についても解説したい。

2. 血管内カテーテル・ポート

京都府立医科大学附属病院感染対策部

藤田 直久

カテーテル関連血流感染症 (CR-BSI) における微生物の侵入門戸としては、輸液の汚染、カテーテル・ポート、カテーテル刺入部などがあるが、なかでもカテーテル・ポート (以下ポート) は重要な侵入門戸である。したがって、ポートの無菌的管理は極めて重要である。ポートは、日本では過去には三方活栓が一般的に使用されていたが、米国で針刺し事故防止のためにポートのニードルレス・システムの開発がきっかけとなり、日本にも導入された。当時、日本では針を使用したポートの使用はまれであり、三方活栓は、フタを取ると直接外界に暴露されるために「開放式」と呼ばれ、ニードルレス・システムは「閉鎖式」と呼ばれ、CR-BSIの予防に有効であるとのことで、さまざまな形態や構造をもつポートが海外から導入され、あるい

は日本でも独自に開発されてきた。ポートは、無菌的に管理する必要があり、またその維持管理が容易でなければならぬ。したがって、①アクセス部分が汚染されにくい、②アクセス部分の消毒が容易で確実に実施される構造である、③ポート内に薬液が残存しない構造である (死腔が少ない、残存した薬液が自然に流れるなど)、④バイオフィームが形成されにくい材質である、が必要と考えられる。一方で、アクセス部分の消毒方法 (イソプロピルアルコールとクロルヘキシジン・グルコン酸塩)、消毒薬含浸スポンジ使用のアクセス部分のキャップなど、新たな報告もある。また構造の違いによる CR-BSI の発生率の差も報告されている。しかしながら、どの種類でどのような構造のポートが CR-BSI 発生予防に効果があるのかについて、一定の結論にまでは至っていない。その理由は、ポートの構造や管理方法の違いなどの多くの因子が大きく影響しているものと考えられる。

本シンポジウムでは、CR-BSIの予防におけるポートの感染対策とその重要性について、多面的に解説する。

3. 尿道留置カテーテル

鳥取大学医学部附属病院感染制御部・高次感染症センター

堀井 俊伸

尿道留置カテーテル関連尿路感染症 catheter-associated urinary tract infection (CAUTI) は、日常診療で遭遇する頻度の高い医療関連感染症である。尿道留置カテーテルの留置期間が長くなるにつれ、症候性尿路感染症やこれにとまなう血流感染症などを発症するリスクが高くなる。そのため、必要な患者に限定して尿道留置カテーテルを挿入すること、留置の必要がなくなり次第速やかに抜去すること、尿道留置カテーテルの適切な挿入手技ならびに維持管理など、CAUTI対策の実践が日常診療のなかで求められている。また、CAUTIのおもな起因菌として、腸内細菌科細菌、腸球菌、緑膿菌、カンジダ属などが挙げられるが、近年では、多剤耐性緑膿菌や基質拡張型β-ラクタマーゼ extended-spectrum β-lactamase (ESBL) 産生菌のような抗菌薬耐性菌が関与することも少なくない。尿道留置カテーテル留置患者に対して抗菌薬の予防的投与 (抗菌薬を用いた膀胱洗浄を含む) を避けることは、抗菌薬耐性の出現を抑止するうえで大切なことである。

2011年2~3月に中国地区で実施させて頂いたCAUTIの防止に向けた取り組みに関するアンケート調査の結果 (有効回答数: 35医療機関) から、尿道留置カテーテルの使用 (適応患者や留置期間) を適正化することは有効なCAUTI対策の一つであると考えている医療機関が多く、留置期間を必要最小限とする取り組みとして、周術期に使用したときの24時間以内の抜去、留置の必要性についての定期的なアセスメント、看護師が担当医に抜去を促すこと (reminder)、代替法 (間歇的導尿など) への積極的な切り替えといった対策を講じていることが明らかになった。また、尿から細菌が検出されても、症候性尿路感染症でな

ければ抗菌薬を投与していない医療機関が大部分であった。

今回、アンケート調査にご協力賜りました中国地区の医療従事者の皆様ならびに集計にご協力くださいました皆様に紙面をお借りして厚くお礼申し上げます。

4. シングルユース器材 (single use device, SUD)

公立大学法人横浜市立大学付属病院感染制御部

満田 年宏

医療環境では様々な診療器材が使用されている。医療の高度化とともに衛生管理と再生処理の手間を省く目的でシングルユース器材 (single use device, SUD), すなわち診療器材の単回使用 (使い捨て) が添付文書上明記された製品が数多く医療の現場では消費されている。しかし、これら SUD は我が国の保険診療からみて、必ずしも採算性を十分に考慮され診療点数が付与されている製品ばかりではない。

2005年3月に厚生労働省は診療器材をリスクによってクラス1~4まで分けているが、SUDであることが添付文書上明記されている製品を再生することについて、国内ではその運用のためのガイドラインや、再生処理を行う施設の定期的な行政監査や、不適切な処理を行っていた際の処罰規定はない。つまり現状我が国ではSUDを再生し使用しても法的には問題にはならず、SUDとして添付文書上単回使用がうたわれているにも関わらず再生処理をして使用した場合には、これに伴ういかなるリスクも各医療機関の自己責任として取り扱われている。

米国では、2000年代初頭よりFDAによるSUDの再生処理に関する国の規制が強化されたため、院内でのSUDの再生処理は激減している。

こうしたルーチンのSUDの再生処理とは全く別次元の課題として、人為的なSUDのリユースによる感染アウトブレイクが報告されている。しかしこれら報告されている事例は、氷山の一角と考えられる。国内では、心臓カテーテル検査に伴うHCV感染アウトブレイクの事例が最近報告されたが、SUDである動脈圧モニターとシリンジを一体で不適切に使用した可能性が指摘されている。

真空採血に使用されるホルダーの目視上での血液汚染、血糖測定目的の微量採血のための穿刺器具の誤作動による血液で汚染された状態での再使用なども問題となった。経管栄養や各種吸引チューブや注射器の再使用による細菌汚染も医療環境における大きな課題である。

眼圧測定のために汎用されるアプラーネーショントノメーターのチップは、測定精度の高い高価な製品と、測定精度の低いSUD製品がある。しかし、測定精度の絡みで必ずしも安価なSUDが汎用されている訳ではない。高価な製品でも滅菌処理の忍容性が低く、再生処理を行う上で課題を残している。

歯科用のリーマーやファイル、手術用手袋やシリンジや針など再生処理が対安全性や対コスト上も見合わない製品もありSUDの運用に関する国内におけるルール作りが課

題である。

SUDのうちハイリスク群に分類される診療器材については、再生処理を控えるべきであろう。また、複数回の再生処理を行う場合には診療器材の機能面での耐久性を考慮した運用が課せられるべきである。

病院感染対策シンポジウム3

医療関連感染 (VAP, SSI) 対策

兵庫医科大学感染制御学¹⁾、京都府立医科大学集中治療部・感染対策部²⁾

竹末 芳生¹⁾ 志馬 伸朗²⁾

1. 手術部位感染 (surgical site infection : SSI) : 1999年にCDCがSSI予防のためのガイドラインを発表し、日本でもこの影響を受け、周術期管理は大きく変貌した。しかしこのガイドラインも論文化され既に10年以上が過ぎ、その間にいくつか新たなエビデンスが報告され、記載された内容の修正も必要になってきている。また米国でSurgical Care Improvement Project (SCIP) が国家的な規模で行われており、その遵守率の増加に伴い、SSIの減少なども報告されている。本シンポジウムでは、今行っている標準的SSI対策を大阪市立大学の久保正二先生に解説いただき、術後感染予防抗菌薬に関して三重大学の小林美奈子先生に述べていただく、引き続きSSI対策のトピックスとして術後患者の血糖管理を山中温泉医療センター外科 大村健二先生に、MRSA術後感染に対しPCRによるMRSA迅速検査を用いた対策を兵庫医科大学の高橋佳子先生にお願いした。

2. 人工呼吸器関連肺炎 (ventilator-associated pneumonia : VAP) : VAPは、挿管下人工呼吸患者に発症する最頻の院内感染症で、発生率9~27%、寄与死亡率推定33~50%とされる。JANIS統計では実死亡率20.5%、重症度補正後死亡率は未発症者の1.3倍という。VAPを含む院内肺炎に関して、2005年米国ATS/IDSAが、2008年英国化学療法学会が診療ガイドラインを報告し、関連知見の集積が急速に進んでいる。しかし、予防、診断、治療の各分野においてまだまだ解決すべき問題が残されている。予防のバンドルケアが重要視されているが、その内容には議論がある。診断にゴールドスタンダードは存在せず、手法により発生率が容易に変化する。耐性菌の関与は抗菌治療難治性を高めている。これらVAP管理にまつわる知見を整理頂くとともに、各々の現場での問題点や、工夫に関してもご発表頂き、討論したい。

1. VAP 予防のバンドル

公立陶生病院救急部¹⁾、愛知医科大学病院高度救命救急センター²⁾

長谷川隆一¹⁾²⁾ 丹羽 雄大¹⁾²⁾ 植村 佳絵¹⁾²⁾
市原 利彦¹⁾²⁾ 中川 隆¹⁾²⁾

米国では、医療安全意識の向上を受けて国をあげての「100k lives」キャンペーンが2006年より開始され、その成功事例や実際に死亡率の改善につながったことが示された。その中で人工呼吸器関連肺炎 (ventilator-associated

pneumonia : VAP) の予防を目標として発表されたのが、VAPバンドルである。この中には、①ベッド頭部の挙上、②毎日の鎮静中断と人工呼吸器からの離脱評価、③消化性潰瘍の予防、④深部静脈血栓症の予防、の4つの目標が示されており、IHI (医療の質改善研究所) のホームページからはバンドルの使い方を示した“How to guide”も入手可能である。非常に有名なバンドルであるが、③と④はVAP予防との関連が明らかでなく、いわば「人工呼吸ケアバンドル」と捉えるのが適切と考えられている。

これに対して2010年に欧州から発表されたバンドルは、これまでの論文などに示されたデータを点数化し、高得点を得た対策をバンドルにまとめている。①問題なければ人工呼吸器の回路交換はしない、②アルコール製剤を用いた手指消毒、③適切なスタッフ教育、④鎮静調節とウィニングのプロトコルの実践、⑤クロルヘキシジン液による口腔ケアの実施、の5項目からなり、よりVAP対策に重点がおかれたものとなっている。VAP予防において、口腔内や気管チューブに細菌を定着させない、量を増加させないことが重要であるが、そこには免疫機能といった患者要因、胃pHの上昇、胃から栄養をしていない、口腔衛生の欠如、無動化、不十分な感染対策の実施、など多岐にわたる問題点が存在する。さらに国際的にはクロルヘキシジン液による洗浄の有用性が示されているが、これは本邦では禁忌である。一方歯ブラシを用いたプラークコントロールは単独では有用性が証明されておらず、本邦の実情を勘案して検討すべき課題も含まれている。

本邦では、日本集中治療医学会が以前発表したバンドルを2010年に改訂し、5つの目標を掲げているが、欧米のエビデンスに基づいており類似した内容となっている。それぞれの項目は、①手指衛生を確実に実施する、②人工呼吸器回路を頻回に交換しない、③適切な鎮静・鎮痛を図る、特に過鎮静を避ける、④人工呼吸器からの離脱が可能か、毎日評価する、⑤人工呼吸中の患者を仰臥位で管理しない、というものである。手指衛生については、2009年にWHOから医療関連感染症の減少を目指してガイドラインが出版されており、現在国際的にかなり重点がおかれた対策といえる。

VAPバンドルを導入する場合には、その後の評価が必須であるが、すでに厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) によるVAPのサーベイランスに加わっている施設もあると思われる。しかしVAPの診断は難しく、単一の検査値や培養結果、一枚のレントゲンで解決するものではないため、サーベイランスの結果の妥当性には注意が必要である。実際に当施設でも、看護師のみでサーベイランスを行っていた2008年はVAP発症率が1,000人工呼吸日あたり7.5人であったが、医師が検討に加わった2009年は18.5人、2010年は12.2人と発症率は2倍に増加した。これは実際にVAP発症が増加したわけではなく、臨床的にVAPと診断し、典型的な所見でなくても抗生剤治療を行い結果的にVAPと診断した症例を含めた結果であ

る。一方で、VAP治療は重症患者では“まったなし”であり、中には十分な鑑別診断を待たずに治療が開始されるケースも多い。診断の正確性、診断に有用なツール、オーバートリアージに関する検討なども今後重要な課題であると思われ、本邦から新たにVAP予防に関するデータを発信して、現在のバンドルが本邦の実情に即したものであるとしていつかバージョンアップできることを期待したい。

References

1. IHI. “Protecting 5 million lives from harm” campaign. Prevent ventilator-associated pneumonia. <http://www.ihl.org/IHI/Programs/Campaign/VAP.htm>
2. Rello J, et al. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Medicine* 2010; 36: 773-780.
3. 日本集中治療医学会 ICU機能評価委員会. 人工呼吸関連肺炎予防バンドル2010改訂版. <http://www.jsicm.org/pdf/2010VAP.pdf>

2. VAP管理の実際—救命救急センターでの取り組み— 日本医科大学千葉北総病院救命救急センター

齋藤 伸行

当救命救急センターでは、年間約500件以上の外傷患者入院があり、入院患者に占める割合も高く、その重症度も高い。一般的に外傷患者では、人工呼吸器関連肺炎 (ventilator-associated pneumonia : VAP) 発症率が高いとされ、当センターでも代表的な重症疾患群である重症敗血症と比較して外傷では有意にVAP発症率が高い (VAP発症率; 外傷38.0%, 重症敗血症24.5% : $p=0.03$, 2007~2009)。VAPは外傷患者において人工呼吸期間やICU滞在日数の延長と関連し、医療費を増加させるとされており、当センターでも積極的なVAP予防策を実施している。今回、我々は外傷患者のVAP発症について現状を分析し、その問題点について検討した。

【目的】外傷患者におけるVAP発症との関連因子を明らかにし、発症率減少につなげること。

【対象・方法】2006年4月から2010年4月に当センターで72時間以上人工呼吸器管理を行った外傷連続187例を対象とし、VAP群と非VAP群に分け比較検討した。VAPは臨床症状と細菌培養検査により診断した。単変量解析で差を認めた因子を抽出し、多変量解析により独立したVAP関連因子を決定した。

【結果】年齢、injury severity score (ISS) の中央値 [四分位] はそれぞれ50 [32~67], 29 [22~39] であった。鈍の外傷90.9%, 頭部外傷合併46.0%, 院内死亡率12.3%であった。VAP発症は、70例 (37.4%) で認め、発生頻度は27.5/1,000人工呼吸日であった。VAP群では非VAP群と比較して、ARDS発症率が高く ($p<0.05$), 人工呼吸期間、ICU滞在日数、在院日数が有意に長かった (各々 $p<0.05$)。死亡率には両群間に差を認めなかった ($p=0.06$)。総入院医療費は、VAP群で有意に多かった (VAP群4,716,670円 vs 非VAP群3,983,710円 ; $p<0.05$)。多変量

解析により明らかとなった独立したVAP関連因子は、以下の通りである：ISS>25（以下オッズ比：5.0）、胸郭外傷（2.5）、心不全（8.9）、慢性閉塞性肺疾患（5.9）、筋弛緩薬使用（5.2）、病院前挿管（4.7）、経鼻胃管（6.5）、ハローベスト固定（9.0）。VAPの起原因菌は、ブドウ球菌21例（30.0%、うちMRSA 9例）、緑膿菌12例（17.1%、うち多剤耐性菌1例）、*Klebsiella* 属12例（17.1%）、*Enterobacter* 属14例（20%）であった。VAP発症例における死亡関連因子には、ISS、MRSA感染、頭部外傷合併であった。

【考察】当センターにおける外傷患者のVAP発症率は37.4%と高く、転帰悪化や医療費増加と関連していた。現在までに、我々は様々なVAP予防策を集中治療室スタッフと共に講じてきた。医療スタッフ教育に始まり、VAPバンドルの導入、抗菌薬の適正使用、積極的監視培養、声門上吸引気管チューブ使用、早期気管切開、胸郭外傷患者に対する胸部硬膜外ブロックなど、現時点で可能な限りの方策を行っている。しかし、VAP発症率は高いままであり、成果が挙がっていないのが現状である。重症外傷患者の緊急挿管では、血液や吐物により口腔内が汚染した状態で挿管する機会が多く、これがVAP発症の一因となっている。加えて、外傷では疾病と比較して蘇生のための輸液・輸血が多く、蘇生後に水分過多となりやすい。このため口腔内分泌物は増加し、気管内へ細菌が侵入しやすい状況が発生していると推察される。本検討結果では、病院前挿管や胃管挿入が関連因子であり、VAP発症成因からみても妥当であったといえる。加えて、咳嗽反射を制限させる胸郭外傷や筋弛緩薬使用、ハローベスト固定が関連因子であり、気管内へ侵入した分泌物の除去が直接障害されることがVAP発症へより影響することも明確となった。これを踏まえて今後は、ハイリスク群の層別化に加え、VAP成因からみた上気道浄化のための追加対策や気管内固定段階での積極的治療を検討していかなければならないと考えられた。

【結語】当センターの重症外傷患者におけるVAP発生率は顕著に高く、実効性のある対策が必要である。

3. VAPの診断と治療

聖マリアンナ医科大学救急医学

藤谷 茂樹

高度医療の発展と、高齢化社会を迎えて、人工呼吸器管理を要する患者は必然的に増加傾向にある。人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia：VAP）の臨床面、経済面における影響は、ICU在院日数、死亡率、抗菌薬使用量など、欧米と比較してICU病床数の比率の少ない日本において深刻な問題となっている。抗菌薬の不必要な投与は多剤耐性菌を産生し、ICUを含む病院全体へ悪影響を与えてしまう。また、抗菌薬の初回の不適切投与は、後に抗菌薬の適正投与に変更しても予後の改善は認められない。その様なジレンマの中で、VAPの診断を早期に適正にすることは、集中治療医にとって重要な使命であ

る。過去数十年の間、VAPの診断についての研究は多数行われているが、いまだにVAP診断のgold standardは存在していない。そのため各施設により、VAPの診断法が異なるのはいうまでもない。現在、IDSA/ATSガイドラインでは、気管支鏡下の定量培養による診断が（Level I）で推奨されており、アクセスできない場合には、臨床的診断を推奨している。VAP診断の歴史的背景と、最近のVAPに対する診断方法についてのエビデンスを含めた知見を解説する。

昨今の多剤耐性菌の増加に伴い、抗菌薬治療に関して、重症患者特に敗血症性ショックの患者に対しては診断、治療が時間との戦いになってくる。CLSIによるセフェム系抗菌薬の腸内細菌に対するMICの変更や、PIPCの緑膿菌に対するMICの変更により、PK-PDに基づいた抗菌薬の選択が必要になってきている。グラム陽性球菌の代表としてMRSAが挙げられるが、バンコマイシンのMRSAに対してMICの上昇が問題となり臨床的効果の低下が問題となっている。MRSA肺炎に対しての治療方法の変遷についても述べる。下気道感染症において、PK-PDの観点から、抗菌薬の持続投与が間欠投与より優れていることが推測できるが、実際の臨床アウトカムに基づいた有用性について最新の知見を述べる。最後に、長期間論議されている抗菌薬の“ダブルカバー”に関しての最新の知見を述べる。

VAPの治療期間については、最低8日間の投与が推奨されているが、昨今、プロカルシトニンが、市中肺炎、重症敗血症、敗血症性ショックに対して臨床アウトカムに影響を与えずに、抗菌薬投与期間を短縮できることが示唆されている。そこで、VAPにおけるプロカルシトニンの有用性について解説する。

4. 今行っている標準的SSI対策

大阪市立大学肝胆膵外科

久保 正二

手術部位感染（SSI）には多くの因子が関与していることが報告されており、それらに応じた対策が講じられてきた。当科においても、CDCのガイドラインや種々の報告を参考にし、SSI対策の改良を重ねてきた。

肝胆膵外科領域を中心に、当科で現在までに得られた知見は（1）大量出血のリスクや下大静脈などの操作がない症例では中心静脈ラインは必要ない、（2）胆汁中細菌とSSIとの間に関連がみられる、（3）膵頭十二指腸切除術においては低栄養とSSIが関連する、（4）手術時手洗いにおいてブラッシング法とtwo-stage scrub法でSSI発生頻度に差はみられない、（5）術野をイソジンドレープで覆うことにより創感染発生頻度が低下する、（6）予防抗菌薬の長期投与はSSI発生頻度を増加させる、（7）開放式ドレーンに比較し閉鎖式ドレーン使用例でのSSI発生頻度が低い、（8）ドレーンの長期留置は逆行性感染のリスクを増加させる、（9）吸引糸の皮下埋没縫合によってもSSIは増加しない、（10）胆汁漏や膵液漏、消化管縫合不全が発生すると術後

感染のリスクが著明に増加する、などである。

そこで、現在行っている肝胆膵外科領域を中心とした一般的な SSI 対策は下記のとおりである。(1) 喫煙者に対しては喫煙指導を行う。(2) コントロール不良の糖尿病を有する場合、糖尿病専門医を受診し、血糖コントロールを行う。(3) 術前入院期間の短縮をできるだけ図るが、前医を含めて長期入院患者においては、術前監視培養を行い、潜在的感染症に注意する。(4) 胆道ドレナージ施行例では胆汁細菌培養を行う。(5) 低栄養患者の場合、術前から NST などと協力し、栄養状態の改善を図る。(6) 不必要な中心静脈ラインなどの挿入は避ける。(7) 術前の剃毛・除毛は行わない。(8) 手術時手洗いは原則 two-stage scrub 法により行っているが、擦式アルコール手指消毒薬を単独に使用するラビング法を行うこともある。(9) 長時間手術においては術野をイソジンドレープで覆う。(10) 予防抗菌薬は麻酔導入直後に投与し、術中は3時間毎に追加投与、術当日を含めて1ないし3日間とする。(11) 術中保温対策を行う。(12) 腹腔内操作において、できるだけ吸引系を使用する。(13) 胆汁漏や唾液漏、消化管縫合不全など術後感染に直結する合併症対策を講じる。それらに汚染された場合、腹腔内を生理的食塩水で洗浄する。(14) 創閉鎖においては、吸引系をできるだけ使用し、筋層縫合終了後、創部を生理的食塩水で洗浄する。さらに、皮下埋没縫合およびフィルム材を貼付する。(15) 術後、ガーゼ交換はせず、創部観察のみとする。(16) 必要に応じて閉鎖式ドレーンを用い、ドレーン挿入部はフィルム材で覆い、ドレーンではできるだけ短期間に抜去する。(17) 術後早期に経口摂取を開始する。

上記のような対策の結果、たとえば当科の肝切除例における SSI 発生頻度は減少し、特に MRSA 感染は激減した。

5. 術後患者の血糖管理

山中温泉医療センター外科

大村 健二

高血糖は、術後の感染性合併症を増加させる要因として広く認められている。侵襲下では、counter regulatory hormone の分泌亢進によって糖新生経路が賦活化されるとともに、解糖系は抑制される。その結果、生体は外因性のグルコースを利用しにくい状態に傾き、血糖値は上昇する。一方、周術期管理の大きな目的の一つに、手術侵襲による筋蛋白の崩壊を可及的に抑制することが挙げられる。術後早期のグルコース投与には明白な蛋白節約効果があり、グルコース投与と血糖管理については多くの議論がなされてきた。

術後早期に生体が消費するグルコース量は、その大半が中枢神経系におけるものである。安静時の骨格筋や脂肪酸は主として脂肪酸を燃料とし、肝もグルコースを燃料に用いない。したがって、その時期に生体で消費されるグルコース量は、体格や性別に関係なく 200g/日前後と推定される。また、侵襲下で亢進する内因性のグルコース産生を完全に抑制することは不可能である。そのため、侵襲が加わった

直後に投与すべきグルコースの量はさらに少量である。その至適投与量を上回るグルコース投与に対し、生体はインスリン分泌の上乗せで対処する。しかし、インスリン分泌能の限界を超えると、術前の耐糖能が正常であった症例も高血糖状態に陥る。そのような場合の外因性インスリンの便益について明確なエビデンスはなかった。

Van Den Verghe らは、ICU 入室患者の血糖を 80~110 mg/dL に維持す強力インスリン療法群 (IT 群) と 180~200 mg/DL に維持する従来法群 (CT 群) に分けた RCT の結果を報告した。いわゆる first Luven study である。それによると、IT 群では CT 群と比較して ICU 在室死亡率、在院死亡率ともに低かった。

その後、Van Den Verghe らの主張には多数の反論がなされた。まず、侵襲の程度を勘案すると CT 群の死亡率が高すぎる事が指摘された。また、研究を主導している単一の施設で心臓手術を施行された症例が大多数を占めていることも問題視された。さらに、重症症例に対して PN が高頻度で使用されており、他の施設における栄養管理と異なっていた。加えて、盲検試験が不可能な study design であることも指摘された。

これらの反論を背景に施行された臨床研究が NICE SUGAR trial である。その結果は first Luven study と全く異なるものであり、血糖を 81~108mg/dL に保つ強力インスリンコントロール群では、血糖を 180mg/dL 以下に保つ従来法群と比較して有意に死亡率が高かった。

術後の蛋白節約効果については、アミノ酸がグルコースと同等、もしくはそれ以上であるとの報告もある。Cori サイクル、あるいはアラニンサイクルによって糖原性アミノ酸がグルコースに変換される経路は、インスリンを必要としない。腎の窒素排泄能に問題がない症例では、グルコースの代用物としてアミノ酸を投与する選択肢も考えられる。

消費量を越えたグルコースの供給が引き起こす高血糖にインスリンの投与で対処すれば、脂肪新生が促進される。first Luven study では、ICU 入室初日は静脈栄養のみで 200~300g/日のグルコースが投与されている。さらに、翌日以降は完全静脈栄養または静脈栄養と経腸栄養の併用で 20~30kcal/kg/日の非蛋白カロリーと 0.8~1.6g/kg/日のアミノ酸が投与されている。ICU 入室直後の生体にみられる内因性のグルコース産生を勘案すると、この栄養投与量は明らかに過剰である。その結果生じた高血糖に高用量のインスリンで対処し、血糖を 110mg/dL 以下に抑えるという医療行為そのものに問題があった。一方、NICE sugar trial で管理開始後 14 日間に投与された栄養量は IGC 群、CGC 群ともに約 11kcal/kg/日である。これら pivotal studies の結果と基礎的な生化学の知見から、感染性合併症の減少と筋蛋白の崩壊抑制の双方を期待できる血糖管理について述べる。

6. 術後感染予防抗菌薬

国立大学法人三重大学大学院医学系研究科生命医

科学専攻病態修復医学講座先端的外科技術開発学¹⁾、同 消化管・小児外科学²⁾

小林美奈子¹⁾ 毛利 靖彦²⁾ 大北 喜基²⁾
大井 正貴¹⁾ 楠 正人¹⁾²⁾

術後感染予防抗菌薬は、手術部位感染 (surgical site infection : SSI) を予防するために使用され、遠隔部位感染 (remote infection : RI) は対象とされていない。術後感染予防抗菌薬は、欧米諸国のガイドライン等では、①執刀の30~60分前に投与すること、②投与期間は術後24時間までとすること、が示されている。一方本邦では、2001年と2005年に日本感染症学会と日本化学療法学会が合同で発刊した「抗菌薬使用のガイドライン」があり、その中で、投与開始時期は欧米諸国のガイドラインと同様であるが、投与期間に関しては、清潔手術では2日以内、準清潔手術では術後4日以内を原則とすることが明記されており、欧米諸国に比し長期投与となっている。また、下部消化管手術においては、術前非吸収性経口抗菌薬による術前腸管処置が米国では推奨されているが、本邦のガイドラインにおいては明記されておらず、術前非吸収性経口抗菌薬投与を行わないことでコンセンサスを得ている。

これらの違いより、当科では多施設共同RCTを行ってきたので、その結果を報告する。

【胃癌手術】当科および関連病院10施設にて、胃癌待機手術症例を対象に、SBT/ABPC術中投与群、SBT/ABPC術中・術後投与群、CEZ術中投与群、CEZ術中・術後投与群の4群に無作為割付し、SSIの発症に関し検討した。その結果、症例登録はSBT/ABPC術中投与群121例、SBT/ABPC術中・術後投与群122例、CEZ術中投与群122例、CEZ術中・術後投与群121例であった。SSI発生はSBT/ABPC術中投与群11/121例(9.1%)、SBT/ABPC術中・術後投与群10/122例(8.2%)、CEZ術中投与群12/122例(9.8%)、CEZ術中・術後投与群11/121例(9.1%)であり、SBT/ABPCはCEZと同等の術後感染予防効果があることが示された。また、予防的抗菌薬投与は術中のみの投与でも術後数日間投与と術後感染予防において同等であることが示された。

【大腸手術】当科および関連病院10施設にて、結腸直腸癌待機手術症例を対象に、経静脈的予防抗菌薬はCMZを2g/day、4日間投与とし、機械的腸管処置はpolyethylenglycol (PEG) 溶液2L服用とした。非吸収性経口抗菌薬による術前腸管処置法はKM 3g/dayとEM 1,200mg/dayを、術前日投与したA群と、投与を行わなかったB群に単純無作為割付法で2群に分け、SSIとRIの発症に関し検討した。その結果、登録症例は、A群:242症例(結腸120例、直腸122例)、B群:242症例(結腸121例、直腸121例)であった。SSI発生はA群17例(7.0%)、B群26例(10.7%)、RI発生はA群22例(9.1%)、B群20例(8.3%)と有意差は認められなかった。手術部位別に比較検討を行ったところ、結腸手術ではSSI発生はA群8例(6.7%)、B群7例(5.7%)、RI発生はA群11例(9.2%)、B群9

例(7.4%)と有意差は認められなかったが、直腸手術ではSSI発生率はA群9例(7.4%)、B群19例(15.7%) ($p=0.0464$)、RI発生率はA群11例(9.0%)、B群11例(9.1%)と、直腸手術のSSI発生率に有意差が認められた。直腸手術SSIを創感染と腹腔内感染に分け比較検討すると、術前の非吸収性経口抗菌薬投与は ($p=0.0837$) と創感染減少に関連する傾向が認められた。

7. PCRによるMRSA迅速検査を用いた術後感染予防対策

兵庫医科大学感染制御部¹⁾、兵庫医科大学病院薬剤部²⁾

高橋 佳子¹⁾ 竹末 芳生¹⁾ 中嶋 一彦¹⁾
一木 薫¹⁾ 辰己 純代²⁾ 植田 貴史²⁾
木村 健²⁾

【目的】黄色ブドウ球菌術前鼻腔内保菌は術後感染のリスク因子である。そのため、MRSAの術前保菌を確認し陽性者には除菌や予防抗菌薬の変更、接触予防策が行われている。MRSAの除菌は、以前からのムピロシン軟膏鼻腔内塗布に加えてクロルヘキシジン石鹸によるシャワー浴が行われている。MRSA保菌の検査は最近ではreal-time polymerase chain reaction (PCR) 法が用いられており、米国や英国では国レベルで実施され、大規模サーベイランスでMRSAによる中心静脈カテーテル血流感染の減少が報告されている。今回、隔離が困難な日本におけるPCRを用いたMRSA術後感染予防効果について2年間のprospective studyの途中経過を報告する。

【方法】2009年11月~2010年9月の期間でA病棟では肝胆膵疾患(胆摘を除く)、B病棟では炎症性腸疾患(IBD、肛門手術を除く)の待機的手術患者を対象にPCRによるMRSA迅速検査を実施した。対照はPCR導入前の2008年11月から2009年9月とした。入院前または入院時に鼻腔内MRSA保菌者と確認された場合、①除菌プロトコールとしてムピロシン軟膏による鼻腔内除菌+抗菌石鹸(グルコン酸クロルヘキシジンスクラブ、商品名:ヒビスクラブ)によるシャワー浴を5日間実施、②通常の予防抗菌薬に加えて手術当日のバンコマイシンの予防投与、③他の患者への伝播対策として接触予防策を行った。術後は退院まで1週間に1回の間隔でPCR検査を継続し、入院中に陽性転化(院内伝播)した場合は、①と③を実施した。

【結果】入院前または入院時MRSAの保菌患者はA病棟で8/150例(5.3%)、B病棟19/176例(10.8%)であった。入院中MRSAが陽性転化した患者はA病棟7/142例(4.9%)、B病棟30/157例(19.1%)とIBD手術患者で有意に多くみられた ($p<0.001$)。陽性転化した時期は、術後2週間までの獲得がA病棟で4例、B病棟19例であった。入院後のMRSA伝播が少なかったA病棟ではMRSAによる術後感染は15/140(10.7%)→6/144(4.2%)へと減少傾向を示した ($p=0.060$)。MRSAによる手術部位感染をPCR実施前後で比較するとA病棟6/140例(4.3%)→4/144例(2.8%)、B病棟11/279例(3.9%)→19/256

例 (7.4%) と有意な差は認めなかった (各々 $p=0.532$, 0.092).

【結語】PCRを用いた今回の対策では、病棟における差が認められた。肝胆膵手術では術後感染低下傾向が示された。一方IBD手術では有効性は証明されなかったが、これはステロイド、生物学的製剤の投与や低栄養などIBDにおける宿主免疫能低下またはB病棟における標準、接触予防策の低い遵守率が原因と推察した。

病院感染対策シンポジウム 4

薬剤耐性菌のアウトブレイクへの対応

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診療学¹⁾、東京慈恵会医科大学感染制御部²⁾

賀来 満夫¹⁾ 吉田 正樹²⁾

病院感染対策の重要性が認識されるようになって長い年数が経過している。しかし、依然として薬剤耐性菌によるアウトブレイクは繰り返し、報告されているのが現状である。特に、薬剤耐性菌の問題は今や病院感染のみにとどまらず、市中感染としての問題点も指摘されており、地域社会での蔓延・拡大に伴う医療施設への持ち込み事例の増加など、病院だけでなく診療所、高齢者施設、在宅など、医療が実践されるすべての場所に関連する、いわゆる医療関連感染としての問題が大きくクローズアップされてきている。また、薬剤耐性菌の場合は無症候保菌者として必ずしも早期に検出されず、わからないうちに施設内で拡がり、アウトブレイクがしばしば見落とされる場合があることに加え、標準予防策や接触感染対策の徹底など、当面の感染拡大防止に向けての対応は確実に実践されながらも、隔離室の確保や病院環境の管理を含めたハード面での限界のため容易に感染拡大を抑制できない場合もあるなど、いまだに多くの課題があることが指摘されている。特に、アウトブレイクの発生初期には、さまざまな対応に追われ、有効な要因分析や効果的な介入が出来ないことも多い。そのため、さまざまな施設で発生したアウトブレイク事例や実際の対応のしかたなどの情報を得て、どの施設でも、いつでも起こりえる薬剤耐性菌のアウトブレイクに備えていくことは極めて重要である。

このような背景から、今回は特に病院感染対策シンポジウムの企画として、いまだ多くの課題がある「薬剤耐性菌のアウトブレイク」を取り上げ、これまでに実際にアウトブレイクへ対応してこられたエキスパートの方々にお話しいただくこととした。

最初に1)アウトブレイク時の調査、介入、さらには要因と介入の効果分析などの「アウトブレイクへの対応」について、自治医科大学附属病院・感染制御部の森澤雄司先生に御講演をいただく。続いて、薬剤耐性菌のアウトブレイクの実際として、2)「多剤耐性アシネトバクターのアウトブレイクへの対応」について帝京大学医学部附属病院・感染制御部の松永直久先生に、さらに、3)「MDRPのアウトブレイクへの対応」について東京医科大学附属病院・

感染制御部の松本哲哉先生に、最後に、4)「ESBL産生菌のアウトブレイクへの対応」について愛知医科大学病院・感染制御部の三嶋廣繁先生に御講演を頂くことにしている。

今回のシンポジウムはいまだ課題が多い薬剤耐性菌のアウトブレイクに対応するためにはどうすべきか、薬剤耐性菌はけっしてゼロとはならない現実、医療そのものが感染症発症に関わる内在されたりリスク要因となることなど、多くの課題を前にして、これまでの事例より多くの貴重な情報を得て、今後の感染対策に役立たせることを目的としている。多くの方々にお集まりいただき、アウトブレイク対応に関する情報の共有化をはかるとともに、感染対策の意識・知識を高め、アウトブレイクを如何に要因分析し、効果的に介入することができるかについて、活発で実りのある討議がなされることに期待したい。

1. アウトブレイクの対応

自治医科大学附属病院感染制御部¹⁾、同 感染症科²⁾、同 感染免疫学³⁾

森澤 雄司¹⁾²⁾³⁾

アウトブレイクの定義は困難である。包括的なサベイランスから特定の疾患のベースラインとしての発生率が把握されている場合、+2SDに及ぶ増加が認められれば、アウトブレイクであると考えてよいであろう。また、新興・再興感染症については1例でも発生すれば対応が必要であるかもしれない。アウトブレイクに最初に気づくのは注意深い臨床医であったり、感染制御看護師や現場の感染制御リンク・ナースであったり、細菌検査技師であったりするし、場合によっては患者自身がアウトブレイクを疑うこともあるかもしれない。アウトブレイク調査の最も重大な目的は、感染源を早期に解明することによって、さらに多くの患者が発生しないようにすることにある。感染源が解明されなければ、なお多くの患者が曝露される状態が継続するかもしれない。また、実際には調査が始まる段階でアウトブレイクが自然経過で終息していたとしても、アウトブレイクの要因を疫学的に解析することにより将来的なアウトブレイクの予防戦略に繋ぐことが出来る。アウトブレイクに関する疫学調査は一般的な意味での疫学調査と実質的に大きく異なるわけではないが、しかし、より多くの制約に遭遇することに注意するべきであろう。すなわち、アウトブレイクへの対応を考える上で調査には緊急性があり、多くの場合、まだアウトブレイクが進行中であるにもかかわらず対策を立てなければならないような状況が生じる。社会的な背景から調査を迅速に進めるべく強く要求される場合がまれでなく、一方、アウトブレイクの認識が遅くなれば調査に有用なサンプルが得られなくなっている場合も多い。臨床検体は破棄されているかもしれないし、時間が経過してしまった状況で環境調査に意味づけすることは難しい。また、本質的に調査対象となる症例数がそれほど多くないため統計学的な判断に限界がある場合が多い。調査の結論については、たとえば医療関連感染症のアウトブレ

イクで患者からの訴訟があった場合などは、法的根拠として採用される可能性もある。

アウトブレイク調査は、まずアウトブレイクを疑う症例を定義することから始まる。問題となっている症例が症例定義に合致しているかを個別に確認して、本当にアウトブレイクが生じているのかを確認する必要がある。適切な部署への連絡から必要な協力を要請して、見逃されている症例がないか、などの探索を開始する。診療録や検査結果記録から該当症例を遡って拾い上げることとなる。患者、場所、時間を明らかにしたアウトブレイクの経過表を作成して、その全体像を把握する。そして文献的検索やアウトブレイクの状況から要因を推測して暫定的な仮説を作成し、その仮説を統計学的な手法により因果関係を確認する。データが仮説を支持しなければ、他の可能性を考えて調査を進める必要がある。そして、このような調査からアウトブレイクの要因が発見された後は具体的な介入策によりアウトブレイクの終息を図ることになる。

アウトブレイクを制圧するための介入策を講じた後も、もちろん、疫学調査を継続して、さらに新しい症例の発生はないか、策定した介入が有効であったか、引き続いて検討する必要がある。場合によってはさらなる介入策を要求されることもあり、調査が長期間に及ばざるを得ない状況も考えられる。最終的には要因分析と介入策の効果について報告書をまとめ、病院長や病院内委員会、あるいは保健所などの公的機関、必要な場合にはマスメディアまでも報告書を配布することとなる。

医療現場における感染対策担当者に必要なアウトブレイク対応の基本的な知識をまとめることとしたい。

2. 多剤耐性アシネトバクター (MRAB) 集団発生事例の報告ならびに対応について

帝京大学医学部附属病院感染制御部¹⁾、帝京大学医学部内科学講座 (感染症)²⁾

松永 直久¹⁾²⁾

多剤耐性アシネトバクター (MRAB) については、欧米では 2000 年頃から報告数の増加が問題となっていたが、本邦ではこれまで多発事例はまれであった。

この度当院では多剤耐性アシネトバクターの集団発生事例を認め、国立感染症研究所実地疫学専門家養成コースならびに国立感染症研究所感染症情報センターの協力も得ながら、実態の把握ならびに対応を行ったので、当シンポジウムで報告したい。

発生当時、当院では多剤耐性アシネトバクターの定義をカルバペネム系 (イミベネムまたはメロベネム)、アミノグリコシド系 (アミカシン)、フルオロキノロン系 (シプロフロキサシンまたはレボフロキサシン) の 3 系統すべての抗菌薬に耐性を示す株と定義した。

また、症例定義を 2009 年 5 月 1 日から 2010 年 9 月 30 日の期間に入院歴があり、第 3 入院日以降の入院中の培養検体から上記に示す形のカルバペネム系、アミノグリコシド系、フルオロキノロン系の 3 系統の抗菌薬に耐性のアシ

ネトバクター・バウマニが初めて分離されたものとした場合、58 名で MRAB が検出された。遡って調査した結果、Index case は 2009 年 8 月に検出された症例と考えられた。

過去の国内外の報告では、検出病棟が集中治療室など特定の病棟に集中していたものも多いが、当院での事例では内科系病棟を中心として検出病棟が多岐に渡ったことが特徴的であった。感受性検査では、第 4 世代セフェム系に関しては感性を示す株が多かったのも特徴的であった。環境調査では、床頭台、洗面台など患者周辺環境や処置台、血液ガス分析器などからも MRAB が検出された。また、全病院的に能動的な監視培養を行った結果、新たな検出患者も認めた。対応策としては、MRAB 患者を一つの病棟にコホートし、スタッフも専従化しての診療、委託職員も含めた全職員に向けての感染対策教育の徹底、日常業務における感染対策の見直しおよび改善策の策定と実行、患者入院時における監視培養の施行、感染対策ならびに感染情報の周知徹底を図るための人員・システムの充実化を行った。

水平感染については、医療従事者や環境を介しての伝播が示唆されてはいるが、明確な原因特定には至っていない。また、院内での水平感染という観点から説明しにくい事例もあり、今後は地域間での多剤耐性菌に関する情報共有や対策についての協力体制も必要になるかと考えられる。

当シンポジウムでは、それまでに分析されているものについて改めて整理し、報告するようにしたい。

3. MDRP のアウトブレイクへの対応

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⁾

緑膿菌は国内の医療施設において、耐性菌の中で MRSA に次いで高い頻度で分離されており、院内感染の病原体としても重要な位置を占めている。耐性度がさらに高くなった多剤耐性緑膿菌 (multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: MDRP) は、カルバペネム系、フルオロキノロン系、およびアミノ配糖体系の薬剤に耐性を示す緑膿菌である。

現在、MDRP に対して単独で有効な薬剤は国内で販売されておらず、コリスチンあるいはポリミキシン B を海外からの輸入することが必要である。抗菌薬の併用療法も選択肢のひとつであるが、菌株による感受性の差が大きいため、館田らによる“ブレイクポイント・チェッカーボード法”を用いて薬剤の組み合わせを調べる方法が有用である。一般的に MDRP に対して相乗効果が期待される組み合わせは、アズトレオナムとともにアミカシンあるいはアルベカシンのどちらかの組合せなどが考えられる。

当院では平成 18 年に MDRP の感染および保菌例が相次いで発見され、さらに死亡例も出たことから、病院として緊急に対応を行った。まずどの程度この病棟内で MDRP が広がっているのかを確認するために、同病棟の入院患者全例を対象に保菌調査を実施した。それと併行して病棟内

の環境調査を実施した。患者より分離された菌はパルスフィールドゲル電気泳動による解析によって近縁の株である可能性が考えられ、院内での伝播が疑われた。その後、各種解析を行って伝播ルートの解析を試みたが、残念ながら明かな感染源の特定には至らなかった。その後、外部調査委員会を設立し、感染対策全般に関してアドバイスをいただいた。

MDRP のアウトブレイクがきっかけとなって当院では感染制御部が設立され、以後、感染対策により積極的に取り組んでいる。広域抗菌薬の投与がMDRPを含めて院内における多剤耐性菌の感染リスクを高めるため、カルバペネム系抗菌薬を始めとする長期投与例を病棟ラウンドの対象に含め、担当医に個別に指導を行っている。その後、当院ではMDRPはまれにしか分離されない状況となっている。

MDRPの感染対策上重要なのは、本菌を保菌した状態では何の症状も示さないため、入院患者が保菌した状態で入院する、いわゆる菌の持ち込み例がある点である。これについては対象症例を見極める必要があるが、アクティブサーベイランスの適応も考えられる。さらに個別の症例への対応だけでなく、病院全体の抗菌薬の選択圧を下げたり、アウトブレイクが起こった場合の迅速な対応が必要になる。特に白血球数が減少しやすい患者が多く発生する病棟においては、これら各種の対策を実施していく必要がある。

4. 基質拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌によるアウトブレイクから学んだこと

愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学

三嶋 廣繁

基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase : ESBL) は、ペニシリンなどのβ-ラクタム環を持つ抗菌薬を分解する酵素である。ESBLは、*Klebsiella pneumoniae* や *Escherichia coli* などが保有する伝達性プラスミド (R プラスミド) 上にコードされているβ-ラクタマーゼ産生遺伝子 (TEM 型, SHV 型) が、突然変異により分解可能な薬剤の種類を広げ、第三世代のセフェム系 (CTX, CAZ など) をも分解するβ-ラクタマーゼを産生するようになったものである。ESBL産生遺伝子はRプラスミド上にコードされているため、同菌種間はもとより、腸内細菌科の異なる菌種間に伝達される。このため、ESBL産生菌は、主に *K. pneumoniae*, *E. coli* の報告が中心であったが、最近では *Serratia* 属, *Enterobacter* 属, *Proteus* 属など多菌種に広がってきており、この菌種は今後さらに増えてくる可能性がある。ESBL産生菌は健康な人の糞便からも2%程度に検出される。我々の2010年の調査でも、健康成人の糞便からESBL産生菌が2.5%検出されている。

ESBL産生菌による医療施設内感染由来の菌株は、原因菌のパルスフィールド電気泳動法 (PFGE) による泳動パターンが必ずしも一致しないことがしばしばある。これは、Rプラスミドにより薬剤耐性遺伝子のみが伝達されること

もあるためである。また、それぞれの菌株が遺伝子上に保有している薬剤耐性遺伝子にESBLの薬剤耐性が加わるため、薬剤感受性パターンも一致しないことも多い。このため、MRSAや緑膿菌などのようにESBL産生菌による集団感染事例を疑う場合の解析方法については確立されていない。

愛知医科大学病院においても、2009年6月にESBL産生 *Klebsiella oxytoca* のアウトブレイクを経験している。微生物的検討により、特定のESBL産生 *K. oxytoca* の院内伝播であることが明らかになったが、看護師への業務手順の改善や標準予防策遵守の働きかけだけでは終息せず、医師を含めた再教育およびESBL産生 *K. oxytoca* 検出患者の徹底した個室隔離を行うことで対応したが、完全な終息までに16カ月という長期間を要した。

感染予防策の遵守は言うまでもなく必要であるが、医師を含めて病棟全体としてアウトブレイクに取り組むことが重要である。我々の経験から、耐性菌管理の上では、啓発効果も高い患者の個室隔離はきわめて有効な手段であることも明らかになった。

一般演題

O-001. 銀増幅を用いた高感度イムノクロマト法によるインフルエンザ迅速診断システムの検討

市川こどもクリニック¹⁾、永寿総合病院小児科²⁾、座間小児科診療所³⁾、川崎市衛生研究所⁴⁾、横浜市衛生研究所⁵⁾

市川 正孝¹⁾ 三田村敬子²⁾ 山崎 雅彦³⁾

石崎 昌実³⁾ 清水 英明⁴⁾ 石丸 陽子⁴⁾

川上 千春⁵⁾

【目的】銀増幅イムノクロマト法は、銀塩写真の現像原理を応用した新規の迅速検査法で、標識に用いる金コロイド粒子の大きさを約100倍に増幅して専用機器により判定する。この検査システムでは、従来のイムノクロマト法と同様の簡便な操作と15分以内の反応時間で検査を行い、より高感度にインフルエンザウイルスを検出することが可能である。本研究では、この方法を用いた銀増幅インフルエンザ迅速検査システム(富士フィルム)の臨床的検討を行った。

【方法】2009/10および2010/11シーズンのインフルエンザ様疾患患者から鼻腔ぬぐい液を採取し、本システムと既存の迅速検査キット(エスプライン インフルエンザA&B-N)のウイルス分離培養およびリアルタイムRT-PCRとの一致率を求めた。

【成績】本システムの判定結果をウイルス分離およびリアルタイムRT-PCRの結果と比較した感度は、(H1N1)2009ウイルスについては81.1%(60/74)、B型インフルエンザウイルスについては94.4%(17/18)で、いずれも対照キットの感度より良好な数値であった。特異度は98.9%(91/92)であった。

【結論】本システムは、既存キットよりも高感度であり、発症初期患者の診断率を向上させることが可能であると考

られた。

O-002. (H1N1) 2009 インフルエンザウイルスに対する迅速診断キットの反応性および感度の比較検討

横浜市衛生研究所¹⁾, 座間小児科診療所²⁾, 市川こどもクリニック³⁾, 川崎市衛生研究所⁴⁾, (財)ライフ・エクステンション研究所永寿総合病院⁵⁾

川上 千春¹⁾ 七種美和子¹⁾ 山崎 雅彦²⁾
市川 正孝³⁾ 清水 英明⁴⁾ 三田村敬子⁵⁾

【目的】AH1pdm インフルエンザウイルスは2009年の春に登場し、秋からは単独流行となったが、2010年夏以降他の季節性A型インフルエンザやB型インフルエンザと混合流行しており、季節性インフルエンザとして循環しはじめている。迅速診断簡易キットのこれまでの基礎検討では、各ウイルス株により反応性の違いがみられており、AH1pdm ウイルスに対する反応性および感度を比較検討した。

【方法】感染価ウイルス量を測定したインフルエンザウイルスワクチン株および横浜分離株10株を用いて、15種類の迅速診断キットについて最小検出感度を測定した。また、AH1pdm ウイルス株の希釈液を用いてRNAを抽出し、リアルタイムPCR(国立感染症研 病原体検出マニュアルH1N1 新型インフルエンザ Ver.2)による検出感度と比較した。

【結果】AH1pdm, AH1N1, AH1N2, AH3N2, Bウイルス株の感染価ウイルス量は 2.1×10^7 から 8.3×10^7 pfu/mLであり、最もよい迅速診断キットの最小検出感度は1,000倍希釈まで検出された。リアルタイム遺伝子検査ではAH1pdm ウイルス株で 10^6 倍希釈まで検出可能であった。各迅速診断キットの感度差をウイルス株別でみると、AH1pdm 株以外のインフルエンザウイルス株については10倍と同じであったが、AH1pdm 株は20倍の差があった。どの株に対しても検出感度が同じであるかを比較したところ、5.2倍から19.8倍までとキットによりウイルス株に差がみられた。AH1pdm のみを検出するキットではAH1N1, AH1N2, AH3N2 株の高いウイルス希釈濃度で陽性となった。

【考察】AH1pdm に対する迅速診断キットの検出感度はこれまでの基礎検討と変わらず、1,000pfu/テスト以上のウイルス量が必要であり、これらを考慮した診断が重要であると思われた。

O-003. 当院における新型インフルエンザ(A/H1N1)パンデミック時の迅速診断試験結果と臨床的疫学的特徴の解析

帝京大学医学部内科学講座

古賀 一郎, 藤崎 竜一, 松永 直久
北沢 貴利, 西谷 肇, 太田 康男

【背景】新型インフルエンザ(A/H1N1)の診断時には季節性インフルエンザと同様に診断時に多くの症例でインフルエンザ迅速診断試験(IRDT)が用いられているが、過去の文献ではIRDTによる新型インフルエンザ(A/H1N1)

診断で100%近い特異度、陽性的中率の報告があるが感度は高いものでも70%程度に留まる。

【方法】2009年9月から翌年2月までに当院を受診した37度以上の発熱、呼吸器症状を有する10歳から94歳の1,586名(男性743名, 女性843名)を対象とし、富士レリオ社のエプスラインインフルエンザA&B-N;による迅速診断の結果(陽性467名(29.4%))と問診票、診療録からIRDT陽性、陰性患者の臨床的特徴、疫学的特徴の解析を行った。

【結果】高いIRDT陽性率の因子として29歳以下、咳嗽あり、鼻汁あり、8日以内のインフルエンザ様疾患(ILI)患者との接触歴、発症翌日から翌々日の受診が挙げられた。ILI症状の二条件(37.8度以上かつ呼吸器症状(咳嗽または咽頭痛))を満たす患者の陽性率(54.1%)は二条件を満たさない患者(17.4%)と比べて有意に高いが、ILIの二条件を満たす患者でも、30歳未満(62.5%、30歳以上32.9%)、鼻汁あり(65.7%、なし46.0%)、発症2日後(67.4%、当日37.6%、4日以降9.1%)など追加条件により陽性率が大きく異なった。

【考察】ILIの二条件の有無をはじめ、年齢、鼻汁の有無、ILI患者との接触歴、発症からの日数によりIRDT陽性率は大きく異なる。30歳未満、特に20歳未満ではILIの二条件を満たしていなくても高い陽性率を示す一方で、30歳以上、鼻汁の訴えなし、発症当日または4日以降の受診例は低い陽性率を示した。IRDT陰性症例の診断にはこれらの傾向を踏まえた上での総合的な判断を要すると考えた。

(非学会員共同研究者: 倉橋一成)

O-004. 高感度インフルエンザウイルス抗原検出システムの評価

神戸大学医学部附属病院検査部¹⁾, 同 感染制御部²⁾

木下 承皓¹⁾ 直本 拓己¹⁾ 大沼健一郎¹⁾
中村 正邦¹⁾ 徳野 治¹⁾ 吉田 弘之²⁾
阿部 泰尚²⁾ 荒川 創一²⁾

【目的】インフルエンザウイルス抗原を検出するための迅速診断キットが普及し、これが臨床現場でのインフルエンザの初期診断に大きく貢献している。しかし、これらキットのウイルス検出感度は必ずしも十分ではなく、発症から半日前後を経過しないと感染の判定が難しい場合がある。今回、イムノクロマト法と写真現像プロセスに用いられる銀増感技術を組み合わせた新しい測定原理によりイムノクロマト法の標識物の視認性を大幅に向上させ、出現するラインを専用機器にて自動的に検出するシステムが開発されたので、ウイルス分離株の希釈列試料を用いた感度評価を行った。

【対象および方法】ウイルス分離株は大阪府立公衆衛生研究所で分離培養したワクチン株6株(AH1型2株, AH3型2株, B型2株)及び臨床株6株(AH1pdm型3株, AH1型1株, AH3型1株, B型1株)を用いた。各分離株を原液とし生理食塩水により2n希釈系に調製し、測定操作法に従い測定して最小検出感度を評価した。対照法として

以前の我々の各種インフルエンザ迅速診断キットの評価（感染症誌 83：525～533, 2009）において最も高感度であったイムノクロマト法と酵素免疫法を組み合わせたキットを用いて最小検出感度の比較を行った。

【結果と考察】 昨シーズン流行の AH1pdm 型、及び過去の同様の評価において検出感度が低いと考えられた B 型においては対照法と比較して 8 倍高い検出感度が得られ、全てのウイルス分離株において本システムが対照法より高い検出感度を示した。昨シーズンの新型インフルエンザ流行期は発症初期の患者が多数を占め、迅速診断キットの感度が十分ではないと指摘があった。新しい測定原理による本システムは発症初期の患者やウイルス量が少ない咽頭ぬぐい液を検体としても診断効率を高める可能性が示唆された。今回の検討では各試料中のウイルス量（RNA コピー数）も real time RT-PCR 法により測定したので、ウイルス量を指標として報告する。

O-005. 新型インフルエンザ 2009AH1pdm 遺伝子検査の臨床的検討

日本赤十字社長崎原爆諫早病院呼吸器科¹⁾、長崎大学熱帯医学研究所ウイルス学分野²⁾、長崎大学国際連携研究戦略本部³⁾、同 感染免疫学講座⁴⁾、サンレモリハビリ病院⁵⁾

福島喜代康¹⁾ 久保 亨²⁾³⁾ 井手昇太郎⁴⁾
江原 尚美¹⁾ 松竹 豊司¹⁾ 森田 公一²⁾
河野 茂⁴⁾ 齋藤 厚⁵⁾

【目的】 2009 年 4 月下旬に新型インフルエンザ 2009AH1pdm がメキシコで発生し、世界的な流行が始まった。本邦では 2009 年 5 月初旬に新型インフルエンザ感染が確認され、夏季から流行した。2009AH1pdm 感染の確定診断には、遺伝子増幅検査 PCR 法で行われるが、近年、高い特異性と高い増幅効率を持ち、簡易な新しい遺伝子増幅法 LAMP 法が開発された。今回、インフルエンザ疑い症例の遺伝子検査を施行し臨床的検討を行った。

【対象・方法】 対象は 2009 年 7 月から 2010 年 2 月までに 48 医療機関にてインフルエンザ疑いで簡易迅速キット施行された 422 例（男 233 例、女 189 例；平均 18.4 歳）の鼻腔/咽頭ぬぐい液。遺伝子検査には LAMP 法および PCR 法を用いた。

【結果】 遺伝子検査で確定した AH1pdm2009 の 311 症例のうち、10 歳代 45%、10 歳未満 32%、40 歳以上 8.5% であった。鼻腔ぬぐい液と咽頭ぬぐい液の同時検体採取 32 例での遺伝子検査陽性率は鼻より咽頭ぬぐい液が高かった。さらに、迅速簡易キット A 陰性で臨床的にインフルエンザと診断され抗インフルエンザ薬で治療された 154 例では、AH1pdm 陽性は LAMP 法 44%、PCR 法 60% であった。他の陰性 43 例では、急性上気道炎 29 例、急性扁桃炎 4 例、急性胃腸炎 3 例、肺炎 3 例であった。また、2010 年 7 月末の分離株の HA 遺伝子配列は 1 年前の株と全長 1,701 塩基中 11 塩基が変異していた。

【考案と結語】 簡易キット陰性例の約半数弱に AH1pdm

が検出され、簡便な遺伝子検査法である LAMP 法は有用であった。また、臨床診断には限界があることが再認識された。2010 年 8 月 10 日 WHO は新型 AH1N1 のパンデミック終息宣言を発表したが、今後も一部変異した AH1pdm 感染が発生する可能性があり、簡便な LAMP 法は有用と考えられた。

O-006. 新型および季節性インフルエンザ迅速鑑別診断のための RT-LAMP 法パネルの開発と、その臨床応用について

長崎大学熱帯医学研究所ウイルス学分野¹⁾、日本赤十字社長崎原爆諫早病院²⁾、国立病院機構仙台医療センター臨床研究部ウイルスセンター³⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座⁴⁾

久保 亨¹⁾ 福島喜代康²⁾ 西村 秀一³⁾
河野 茂⁴⁾ 森田 公一¹⁾

【目的と意義】 2009 年の新型インフルエンザパンデミックの第一波では、我が国においても多数の患者が発生した。治療方針の選択や院内感染制御のために、また正確な地域サーベイランスを継続して行っていくためにも、迅速・簡便なインフルエンザ鑑別診断法の開発は有用と考えられた。今回我々は新型および季節性インフルエンザの迅速鑑別診断のための RT-LAMP 法パネルを開発し、その臨床応用について検証した。また、この系を用いて 2010 年度冬季に長崎県内で行ったインフルエンザのサーベイランスの結果についても報告したい。

【材料と方法】 GenBank に登録されている新型および各季節性インフルエンザウイルス（A/H1N1, A/H3N2 および B 型）の遺伝子配列を解析し、それぞれに特異的な、計 4 種類の RT-LAMP プライマーセットを設計した。これらの RT-LAMP 法と、既存のリアルタイム PCR 法との検出感度の比較を行い、またそれぞれの RT-LAMP 法が他のサブタイプや他の呼吸器疾患ウイルスと交差反応を示さないか検証した。次に計 408 の臨床検体より直接抽出した RNA の増幅について検証した。

【結果】 新型および各季節性インフルエンザ特異的 RT-LAMP 法は、他のサブタイプや他の呼吸器疾患ウイルスとの交差反応を示さなかった。また臨床検体由来 RNA の増幅に関し、既存のリアルタイム PCR 法と比較した場合の感度は、それぞれ 95.5%、100%、100%、100% であり、特異度はすべて 100% であった。2010 年 4 月から 11 月初めまでに長崎県県央部で発生した新型、A 香港型、B 型インフルエンザ症例に関しても正確に診断を行うことができた。

【考察】 今回開発された新型および季節性インフルエンザウイルス RT-LAMP 法パネルは、インフルエンザの迅速確定鑑別診断のために非常に有用であると考えられた。

（非学会員共同研究者：L. Q. Mai；NIHE, Vietnam, 吾郷昌信, 吉川 亮, 山口顕徳, 平野 学；長崎県環境保健研究センター, 長谷部太；長崎大学ベトナム拠点）

O-007. A型インフルエンザウイルス遺伝子複製酵素の亜型間親和性を決定するアミノ酸の解析

久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門
原 好勇, 柏木 孝仁, 渡邊 浩

【目的】新型インフルエンザウイルスは、遺伝子再集合により異なる種類のインフルエンザウイルスの遺伝子分節が入り交じり生じる。しかしその詳細な分子機構については明らかにされていない。我々は遺伝子再集合にはウイルス複製の中心として働く遺伝子複製酵素（RNAポリメラーゼ）が重要な役割を担っていると考え、RNAポリメラーゼと遺伝子再集合との関連を調べている。RNAポリメラーゼはPB1, PB2, PAの3つのサブユニットからなり、酵素活性の発現には全サブユニットが必須である。昨年度本総会では、A型インフルエンザウイルスの異なる亜型間で各サブユニットを組み合わせたところ、酵素活性が顕著に増加、または逆に低下する組み合わせがあることを報告した。特にA/NT/60/68(H3N2) [NT株]のPA(NT-PA)が、H1N1またはH5N1のポリメラーゼに入ると著しく活性が低下したことから、PAはサブユニット間親和性の決定に重要であると考えられた。そこで本研究では、サブユニット間親和性の決定に関与しているアミノ酸を特定するため、NT-PAにアミノ酸変異を導入し酵素活性を調べたので報告する。

【方法】NT-PAにおいてWSN-PA(A/WSN/33 H1N1)と異なる14カ所のアミノ酸を、WSN-PAのアミノ酸へと順次置換した。これらの変異NT-PAをWSN株のPB1, PB2, NPおよびNA遺伝子とともに293T細胞内で核酸タンパク質複合体(RNP)として発現させポリメラーゼ活性を測定した。

【結果および考察】NT-PAのN末側領域の4カ所のアミノ酸(86, 91, 184, 383)をWSN-PAのアミノ酸に置換すると、WSN-PAの場合と同程度までポリメラーゼ活性が上昇した。反対にWSN-PAの同一箇所のアミノ酸をNT-PAのアミノ酸に置換すると活性が顕著に低下した。このことから、PAのこれら4カ所のアミノ酸は、他の亜型とのサブユニット間親和性の決定に重要であることが示唆された。

(非学会員共同研究者：中園陽子；久留米大・医・臨床感染)

O-008. A型インフルエンザウイルス遺伝子複製酵素から見た温度への適応について

久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門
柏木 孝仁, 原 好勇, 今村 宜寛
濱田 信之, 渡邊 浩

【目的と意義】様々な体温の宿主を持つインフルエンザウイルスは効率的な増幅を行うため、異なる体温に適応する必要があると考えられる。インフルエンザウイルスは3つのサブユニットを含む遺伝子複製酵素を独自に持っており、この酵素はウイルス複製のための中心酵素であると同時に、最適温度が存在する。すなわち、インフルエンザウ

イルスの温度適応には、遺伝子複製酵素の関係が示唆される。その中で、PB2サブユニットは低温馴化を含め温度感受性に関わっていることが良く知られているが、温度感受性に関する他のサブユニットの役割についてはよく知られていない。

【材料と方法】温度感受性に関する各サブユニットの役割を調べるために、様々な株(A/WSN/33(H1N1), A/HK/156/97(H5N1), A/NT/60/68(H3N2), A/Vietnam/1194/2004(H5N1), A/Kurume/K0910/2009(H1N1))の遺伝子複製酵素複合体を細胞内に構築し、温度ストレスを加えながら遺伝子複製酵素の活性を解析した。

【結果】使用した株ごとに温度に対する遺伝子複製酵素の感受性が全く異なることが分かり、特にPAサブユニットが温度特性の変化に重要な役割を担っていることが判明した。また2009パンデミック株に由来するA/Kurume/K0910/2009(H1N1)は温度変化に対して寛容な遺伝子複製酵素を持ち、様々な温度に幅広い活性を得ることができた。一方で、A/WSN/33(H1N1)は明らかに低温に順応した活性を持ち、高温条件では直ちに遺伝子複製が低下し、A/Vietnam/1194/2004では逆に顕著に高温に適応していた。

【考察】株ごとに遺伝子複製酵素の温度特性が異なり、サブユニットの入替えによって、温度特性が大きく変化する事から、宿主体温の違いに適応するために、遺伝子再集合によって、遺伝子複製酵素の構成を変化させていることが示唆された。また、温度変化への適応に関して、遺伝子複製酵素複合体を構成するPAサブユニットの重要性が示された。

O-009. 麻黄湯による抗インフルエンザ・ウイルス作用の検討

福岡大学病院総合診療部

鍋島 茂樹, 増井 信太
鱒坂 和彦, 武岡 宏明

【目的】昨年の当学会にて、漢方薬の麻黄湯は成人の季節性インフルエンザの治療において、オセルタミビル、ザナミビルと同等の解熱・症状改善効果、ウイルス消失率を有することを発表した。しかし、麻黄湯が抗ウイルス作用を有するのか、症状改善作用のみなのかははっきりとわかっていない。そこで*in vitro*で麻黄湯がインフルエンザ・ウイルスの感染・増殖を阻害する作用を有するかどうかを、ヒト細胞株を用いて検討した。

【方法】ウイルスはinfluenza virus A/H1N1/PR8を、細胞株はA549細胞(ヒト肺胞上皮由来)を使用した。培養液中の感染性ウイルス量はMDCK細胞のTCID50を測定して解析した。麻黄湯は、構成生薬である麻黄・桂皮・杏仁・甘草の抽出液を乾燥粉末化し(ツムラ社提供)、培養液で溶解後にフィルターを通して使用した。培養液はD-MENを用いた。ウイルス感染(感染期培養)は、MOI=0.5となるようにウイルスを添加し、1時間静置した後に細胞をPBSで洗浄、再び培養液を加えて24時間培養した

(増殖期培養).

【成績】感染期・増殖期に麻黄湯を添加すると、コントロールに比し濃度依存性に培養液中の感染性ウイルス量が減少する(最高約4log)ことがわかった。また、感染期のみ、または増殖期のみに麻黄湯を添加することでも、それぞれウイルス量が減少することがわかった。この抗ウイルス効果はアマンタジンとほぼ同等であった。

【結論】麻黄湯は、*in vitro*においてinfluenza virus A/H1N1/PR8の感染・増殖を阻害することが示された。麻黄湯の成分であるephedra herbはインフルエンザ・ウイルスのMDCK細胞への侵入を阻害する可能性が示唆されているが、麻黄湯そのものではまだ報告がない。現在、その機序を解析中である。

O-010. 新型インフルエンザ A (H1N1) 2009 罹患小学生に対する桂枝湯とオセルタミビルの有効性の検討

かわむらこどもクリニック (富士市)

河村 研一

【目的】2009/10 シーズンに流行した新型インフルエンザに対する桂枝湯およびオセルタミビルの治療効果を小学生で検討した。

【方法】2009年7月から2010年3月までに、インフルエンザ迅速診断キット検査でA型インフルエンザウイルス陽性と判定し、発熱後48時間以内に治療が開始できた7~11歳以下の110例を対象とした。治療薬の選択は本人の意思により、桂枝湯0.2g/kg/d/3×またはオセルタミビル4mg/kg/d/2×の投与を行った。

【成績】解熱時間は、桂枝湯群(N=67)が 28.5 ± 23.8 時間、オセルタミビル群(N=43)が 20.2 ± 10.4 時間であった。発熱期間は、桂枝湯群が 48.4 ± 23.5 時間、オセルタミビル群が 40.8 ± 12.0 時間であった。インフルエンザに対する治療が有効であったと判断できる目安の、治療後48時間以内に解熱した症例の割合は桂枝湯群が89.6%、オセルタミビル群が97.7%であったことから2剤とも新型インフルエンザに対して有効であった。治療開始時間を発熱後0~24時間以内と24~48時間以内に分けて発熱期間(平均)を検討すると、桂枝湯群は48.9時間と47.3時間で変わりはないが、オセルタミビル群は36.0時間と49.0時間で変化を認めた。オセルタミビル群は、治療開始が早いと治療効果が高かった。治療開始が発熱後24~48時間以内の症例では、桂枝湯群とオセルタミビル群は同等の解熱効果を示した。

【結論】1. 発症後24時間以内に治療を開始した場合には、解熱時間および発熱期間で桂枝湯群がオセルタミビル群に劣るものの、桂枝湯とオセルタミビルはともに、新型インフルエンザに対して有効な治療手段である。2. オセルタミビルは、発熱早期に治療を開始したほうが、発熱期間が短かった。

(非学会員共同研究者: 山田俊博, 川森文彦, 杉山寛治; 静岡県環境衛生科学研究所微生物部)

O-012. 小児科医師における新型インフルエンザワクチ

ンの免疫原性

(財)田附興風会医学研究所北野病院小児科¹⁾, 大阪府立公衆衛生研究所²⁾, 国立感染症研究所³⁾

羽田 敦子¹⁾ 高橋 和郎²⁾ 大日 康史³⁾
中田 昌利¹⁾ 西田 仁¹⁾ 塩田 光隆¹⁾
秦 大資¹⁾

【目的】2009年度流行の新型インフルエンザに対し、厚生労働省の方針に基づき、医療従事者に優先的にワクチン接種がなされた。新型インフルエンザワクチンを当院小児科医師に接種し、その免疫原性について調査した。

【方法】新型インフルエンザ未罹患の当院小児科医師(年齢27~49歳(平均33.8歳)、男性10、女性6)16名に平成21年10月に新型インフルエンザワクチン(化血研)標準量を1回接種した。接種前と接種3週間後、および5カ月後に血液を採取し、新型インフルエンザに対するHI価を測定し、EMEA評価基準により評価した。

【成績】HI抗体価は、接種前 $<10 \sim 40$ 、接種後 $<10 \sim 80$ 、5カ月後 $<10 \sim 160$ 倍であった。接種前に40倍を示した者が1名おり、不顕性感染と思われた。抗体保有(HI ≥ 40)率は、接種前6.3%(1/16)から接種後31.3%(5/16)、抗体陽転率は26.7%(3/15)であった。35歳以上は陽転化(0/6)せず、34歳以下のみ陽転化し、同群の陽転率は44.4%(4/9)だった。全員に発熱など全身性の副反応はみられなかった。

【考察】健常成人に接種した国立病院機構の研究では、HA蛋白量15 μ gのA(H1N1)ワクチン1回接種後の抗体保有(HI抗体 ≥ 40)率は接種前8.2%から接種後78.6%、抗体陽転率73.5%と報告されている(庵原俊昭: ウイルス60: 69-78, 2010)。本研究での抗体陽転率は27%、95%CI [0.01318, 0.5201534]で、国立病院機構の成績の0.3652968倍、95%CI [0.1565039, 0.8526418]と有意に低かった。

【結論】本研究では、同量1回の接種で十分な反応があるとはいえなかった。35歳以上では陽転化せず、ワクチンに低応答であった。対象人数は少ないが、十分な免疫原性がみられず、接種には注意が必要であると考えられた。

O-013. パンデミック (H1N1) 2009 の学校におけるウイルス伝播

日本臨床内科医会¹⁾, 原土井病院臨床検査部²⁾, 国立病院九州医療センター³⁾

廣津 伸夫¹⁾ 岩城 紀男¹⁾ 河合 直樹¹⁾
池松 秀之²⁾ 柏木征三郎³⁾

【目的】パンデミック(H1N1)2009(pdmH1)では、18歳以下の若年層が全罹患者の80%を占める中、学童の罹患率は40%を超し、学校感染の重要性を認識した。学校内における流行拡大を阻止するため、ウイルスの伝播のしくみを検討し、学校閉鎖の効果を考察した。

【対象と方法】過去2シーズン(2003年~04年)の小学校6校と今シーズンの2校との学校内感染を比較した。さらに、これらの観察データをもとに、ウイルスの伝播能力、潜伏期間、抗体保有率、接触確率、等のインフルエンザ伝

播に与える因子を想定し、インフルエンザウイルス伝播モデルを構築した。

【結果】 過去2シーズンの小学校での平均罹患率は、それぞれ19.6%、10.3%で、学校内に初感染者が出現した日から7日後の罹患率は、それぞれ3.9%と4.5%であった。一方、今シーズンの罹患率は43.5%と高く、しかも初感染者出現7日後の罹患率は平均17.5%と、ウイルスが急速に学校内に蔓延していた。また、流行初期に集団感染を認めた小学校で、学校閉鎖の4日後にも発症者が出ていたことより、pdmH1は潜伏期が長いと思われた。さらに、学校内のインフルエンザ伝播モデルのシミュレーションを実施したところ、実際に観測された発症者数の推移（罹患率35.2%）と同様の期待発症者数の推移（期待罹患率34.5%）が得られた。また、実際に行われた3日間の学校閉鎖の効果を評価するため、学校閉鎖をしなかった場合を想定し、シミュレーションを行った結果、期待発症者数が増え、期待罹患率は52.1%となった。

【考察】 pdmH1では、学校内感染が流行拡大に大きく影響したが、本研究において学級閉鎖は学校内のウイルス伝播を抑える有効な方法と考えられた。しかしながら学校閉鎖の開始時期および、閉鎖期間についての合意は得られていない。調査校を追加し、インフルエンザ伝播モデルを用いてインフルエンザ伝播に影響を与える因子をさらに検討し、これらを明らかにする予定である。

O-014. パンデミック (H1N1) 2009 の家庭におけるウイルス伝播

日本臨床内科医会¹⁾、原土井病院臨床検査部²⁾、国立病院九州医療センター³⁾

廣津 伸夫¹⁾ 岩城 紀男¹⁾ 河合 直樹¹⁾
池松 秀之²⁾ 柏木征三郎³⁾

【目的】 これまで、季節性インフルエンザ A (FluA) の家族内感染を分析し、乳幼児の重要性を報告した。しかし、パンデミック (H1N1) 2009 (pdmH1) では、父母からの感染が多く、家族内感染はFluAより少なかった。この違いについて検討した。

【対象】 過去8シーズン(2002年~09年)のFluAにおける罹患患者1,646名を含む1,271家族4,844名とpdmH1の罹患患者753名を含む611家族2,404名で、家族をF(父)、M(母)、C1(0~6歳)、C2(7~12)、C3(13~18)、C4(19歳以上)の年代層に分類し、家族構成が家族内感染に及ぼす影響を検討した。

【結果】 初発患者が出現した家族で続発感染が生じた感染家族の発生率はFluA(21.6%)よりpdmH1(18.4%)の方が低く、家族内で初発感染者から感染を受けた家族構成員の割合(家族内感染率)もFluA(10.5%)よりpdmH1(7.9%)の方が低かった。これらへの初発患者の年代層の影響を検討した結果、FluAの家族発生率は、C1で最も高く(26.7%)、父母がそれに続き(22.5%、19.6%)、子供では若年になるに従い家族発生率は高かった。一方、pdmH1では父母が初発患者となった場合に高かった

(39.1%、30.8%)。また、家族内感染率は、FluAではC1から最も高く(13.4%)、pdmH1では父母からが高かった(22.1%、12.7%)。

【考察】 pdmH1では、成人の罹患患者がFluA(37.2%)に比べてpdmH1(20.8%)と少なく、続発感染を受けた父母の割合もFluAの5.5%に比しpdmH1(3.8%)と小さく、pdmH1では成人は感染を受けにくかったと言える。また、複数の罹患患者を認めた家族はFluA(24.4%)、pdmH1(28.5%)であったが、pdmH1では、そのうちの26.8%は初発患者から続発患者の発症まで10日以上経過しているため家族内感染とは言えず、実質の家族内感染は20.9%となり、家庭内では初発患者からの感染防御対策が功を奏していたと思われた。これらのことがpdmH1で、家族内感染を少なくした原因と思われるが、さらに、pdmH1で成人の感染が少なかった背景についても考察する。

O-015. 石川県立中央病院における2009/2010シーズンにおける新型インフルエンザ診療と今後の課題

石川県立中央病院呼吸器内科

西 耕一

【目的】 石川県立中央病院における2009/2010シーズンの新型インフルエンザ診療を総括し、2010/2011シーズンに向けての課題を見いだす。

【方法】 2009.4.17にメキシコから報告された新型インフルエンザの発生を受けて、2009.5.13から石川県立中央病院では発熱外来を開設し、外来対応を行った。また、入院適応のある症例に対しては、接触感染対策を講じつつ、入院加療を行った。また、職員や患者に対して新型インフルエンザワクチンを各々希望者や優先接種対象者に接種した。

【成績】 発熱外来受診者は2,370名に達し、そのうち新型インフルエンザ感染者は1,076名であった。発熱外来では11月の3連休中に362人が受診するなど、夜間・休日に受診が集中したことが問題となった。また、入院患者は計62名(小児51名、成人11名)で、多くが3歳以上12歳未満のいわゆる乳児~学童で、呼吸器系感染症合併による入院であった。新型インフルエンザワクチンは職員775名、患者2,026名に対して接種を行った。職員の感染者は33名、入院患者の感染者数は65名であった。

【結論】 発熱外来、入院加療とも日常診療に大きな破綻をきたすことなく対応できた。また、院内感染は一部の病棟で小規模にみられたが、病院機能に障害が生じるような大きな問題とはならなかった。しかし、2009年11月21日~23日の3連休では362人が受診しており、今後の課題としては、夜間・休日の診療体制があげられた。

O-016. 外来尿路感染患者におけるアシネトバクター属菌の検討

柏市立柏病院泌尿器科

鈴木 理仁、神田 敏博

【目的】 多剤耐性アシネトバクター菌による院内感染の現状をうけ、当院における尿路感染症のアシネトバクター属菌の実態調査を行った。

【方法】平成14年5月～平成22年3月まで、当院泌尿器科外来を受診した尿路感染症患者1,359例（男性347例（平均64.8歳）女性1,012例（平均61.0歳））を対象とし、検出菌数3,188株におけるアシネトバクター尿路感染症を検討対象とした。

【方法】症状及び検尿所見で尿路感染症を診断し、尿沈渣で5WBCs/hpf以上の膿尿があり、尿培養により10⁵CFU/mL以上あるものを細菌尿とした。感受性検査はビー・エム・エルによるディスク法で判定し、感受性はS：感受性、I：中間、R：耐性で評価した。

【成績】評価可能であったアシネトバクター属菌は47株（1.5%）であり、そのなかで、大半のペニシリン系、セフェム系薬剤、またニューキノロン系薬剤（TFLX, LVFX）、カルバペネム系薬剤（IPM, DRPM）に耐性であった多剤耐性菌を1株（2.1%）（2006.10.30）認めた。

【結論】アシネトバクター菌による尿路感染症患者は、低率であるが、多剤耐性菌は出現していた。

O-017. 尿中分離β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌の動向と臨床像についての検討

兵庫県立尼崎病院泌尿器科

三浦 徹也

【目的】β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌は増加傾向であり、特に腸内細菌におけるESBL産生菌や緑膿菌におけるMBL産生菌は多剤耐性菌となることが多く問題となっている。そこで今回、当院で過去5年間に尿中で分離されたESBLおよびMBL産生菌について年次的分離状況と薬剤感受性および臨床像について検討した。

【対象】2005年から2009年に尿中でESBLまたはMBL産生菌が分離された症例を対象とした。ESBL産生菌分離患者を76例認め、入院患者が64例であり平均入院日数は55.4日であった。菌株は、*Escherichia coli* 68株、*Klebsiella pneumoniae* 5株、*Proteus mirabilis* 4株であった。MBL産生菌分離患者を12例認め、他院からの持込が4例あり、当院入院中に分離された8例の平均入院日数は58.5日であった。菌株は、*Pseudomonas aeruginosa* 9株、*Pseudomonas putida* 2株、*K. pneumoniae* 1株であった。

【結果】*E. coli* におけるESBL産生菌の割合は増加傾向であり、2009年度は13.1%と過去最高であった。薬剤感受性率は、CMZ 96.4%、FMOX 97.6%、IPM 100%、AMK 100%、GM 82.3%、MINO 82.3%、LVFX 25.8%、ST 55.3%、FOM 83.5%であった。尿路カテーテル留置例を43例（56.6%）に認めた。感染発症を27例（35.5%）に認め、そのうち18例は初期抗菌薬からの変更を余儀なくされた。1例が敗血症にて死亡した以外は全例治癒可能であった。MBL産生菌の薬剤感受性率は、PIPC 25%、AZT 41.7%、AMK 25%、MINO 33.3%、LVFX 0.8%、ST 0.8%であり、MDRPを4例（33.3%）に認めた。全例尿路カテーテルを留置されており、感染発症を2例（16.7%）に認めた。1例はMDRP感染症であったが、ABK+AZTにて治癒し得た。また、2008年度には泌尿器科病棟においてMDRP

のアウトブレイクを経験した。

【考察】ESBLおよびMBL産生菌分離患者は長期入院例、尿路カテーテル留置例が多く、院内感染対策の徹底が重要であり、またさらなる耐性化を防ぐための抗菌薬の適正使用および感染発症時の迅速かつ適切な抗菌薬の選択が重要であると考えられた。

O-018. 当院で入院加療を行った乳児尿路感染症例とその転帰について

藤沢市民病院こども診療センター

佐藤 厚夫, 船曳 哲典

【背景】尿路感染症（UTI）は乳児の重症細菌感染症としてもっとも多い。その30～50%に膀胱尿管逆流現象（VUR）をともっており、腎機能保護のために適切な診断と長期管理が重要である。今回われわれは当院で入院加療を行った乳児初発UTI症例とその転帰についてまとめたので報告する。

【対象】対象は平成16年11月から22年8月までに初発UTIの診断で入院加療した乳児128名。UTIの診断は原則としてカテーテル尿の培養検査にて起因菌が10⁴CFU/μL以上検出されるか、単一菌が10⁴CFU/μL検出され他の疾患が否定されたものとした。

【結果】対象患者の男女比は103：25。入院時月齢は75.8%が5カ月未満で、起因菌は79.7%が大腸菌であった。71.9%は入院時尿白血球反応が3+であったが、-～±の症例も13.3%認めた。腹部超音波検査（US）は施行された118例中32例（27.1%）に異常を認めた。経静脈的抗菌薬は82.8%でセファゾリン単剤が投与され、そのうち94.3%で有効であった。128名中124名に対し排尿時膀胱尿道造影検査が施行され、28名（22.6%）にVURを認めた（15名は両側）。VUR陽性の患者のうちUSで異常所見を認めていた患者は半数以下（48.0%）であった。VUR陽性の患者は1例をのぞき退院後抗菌薬の予防投与を受けており、平均投与期間は13カ月であった。13名に対しては最終的に逆流防止手術が施行されていた。平均手術施行月齢は11.7カ月で、1例をのぞきVURIV度以上の症例だった。全体の再発率は27.5%だった。

【結語】尿白血球反応陰性はUTIを否定する根拠にはならず、VURに対するUSの感度は高くなかった。IV度以上のVURでは抗菌薬の予防投与にもかかわらずbreak-through UTIを起こし、手術を施行される症例が多かった。

O-019. 結核性胸膜炎の臨床像及びスコアリングを用いた診断に関する検討—細菌性胸膜炎との比較—

杏林大学医学部付属病院呼吸器内科

皿谷 健, 石井 晴之, 田村 仁樹
小出 卓, 高田 佐織, 長友 禎子
渡辺 雅人, 横山 琢磨, 和田 裕雄
後藤 元

【目的】結核性胸膜炎（TP：tuberculous pleuritis）の臨床像は非特異的で治療的診断となることが多い。本研究で

は胸水穿刺前の診断の予測スコアを作成し、細菌性胸膜炎と比較検討した。

【対象及び方法】2006年から2010年現在までに当院外来を受診し、TPと診断、治療された25例及び細菌性胸膜炎(non-TP群)29例をretrospectiveに比較検討した。

【結果】TP群は25例で60±21.1歳(男20例,女5例),non-TP群は29例で66.7±14.3歳(男22例,女7例)で同等であった。胸痛はPearsonの χ^2 乗検定では、TP群で6例(23.1%),non-TP群は11例(37.9%)であり($p=0.272$)TP群で少ない傾向にあった。症状出現から当院来院までの日数は有意にTP群で長く(TP 23.4±19.2日 vs non-TP 7.2±7.4日, $p=0.001$)、相対リスクは0.62倍であった。呼吸不全はnon-TP群で12例(41.9%)でTP群1例(4%)より有意に多かった($p=0.01$)。相対リスクは16.9倍であった。発熱はnon-TP群で有意に高かった(38±1.7°C vs 37.1±0.9°C, $p=0.024$)。末梢血のWBC,CRPも有意にnon-TP群で高く、胸水量、胸水中のADA及びリンパ球分画はTP群で有意に高値を示した。前述のパラメータを用いて胸水穿刺前の予測スコアリングを作成した。発熱は37度以下(2点),37.1度~38.0度(1点),38.1度以上(0点)、来院までの日数を1日~6日(0点),7日~14日(1点),15日~30日(2点),31日以降(3点)、CT上の胸水量0~30mm(0点),31~50mm(1点),51mm以降(2点)、末梢血WBCは9,999以下を1点,1万以上を0点、末梢血CRPは0~5mg/dL(2点),5.1~10(1点),10.1以上(0点)で定義した。それぞれの合計の4点以上を結核性胸膜炎のカットオフ値とした場合、感度は96%、特異度86.2%、PPVは85.7%、NPVは96.2%と良好な値を呈した。肺病変の有無に関わらず胸水を認める症例では、胸水穿刺前の本スコアリングが4点以上の場合、TPの可能性を考慮する必要があると考えられた。

(非学会員共同研究者：田中康隆)

O-020. ADA 低値結核性胸膜炎の診断法の検討

近畿大学医学部附属病院安全管理部感染対策室¹⁾,
近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科²⁾

宮良 高維¹⁾ 綿谷奈々瀬²⁾ 宮嶋 宏之²⁾
塚本 敬造²⁾ 忌部 周²⁾ 山藤 啓史²⁾
西川 裕作²⁾ 佐野安希子²⁾ 佐藤 隆司²⁾
牧野 靖²⁾ 西山 理²⁾ 佐野 博之²⁾
岩永 賢司²⁾ 富田 桂公²⁾ 中島 裕一²⁾
久米 裕昭²⁾ 東田 有智²⁾

【背景】胸水中ADA値と単核球比有意は結核性胸膜炎の診断に用いられているが、基になっているデータは1980年代以前の海外のデータである。結核の診断手段がより強力となればADAのcut off値は低下すると考えられる。

【目的】ADA低値結核性胸膜炎症例の診断法について検討する。方法：2002年~2009年に当科で、(1)結核菌が検出されたか、(2)病理で結核に矛盾しない肉芽腫が得られ抗結核治療で改善した16例の診断手段を検討する。

【結果】(1)培養に関しては、最終的に胸水、喀痰、胃液

のうちいずれかの呼吸器検体での陽性例は、14例(87.5%)で、PCR陽性は9例であった。(2)胸水のADA値を45IU/L以上と未満で分類した場合に、未満は4例でADA値平均27.3IU/Lであったが、3例で培養陽性であった。また、他の1例では胸膜生検で類上皮肉芽腫が証明された。(3)45IU/L以上は12例で平均70IU/Lであったが、菌陰性例が1例(8.3%)だが、胸膜生検で類上皮肉芽腫が証明されQFT陽性であった。

【考察】海外の報告においてcut off値とされるADA 45IU/Lでは、9/12例(75%)しか診断できず、PCRなど強力な診断法が存在する現在のわが国では、これまでのADAのcut off値の適応には注意が必要と考えられた。

O-021. LAMP法を用いた結核菌群簡易迅速検出キットの臨床評価

結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部¹⁾、国立病院機構東京病院呼吸器内科²⁾、結核予防会複十字病院呼吸器内科³⁾

御手洗 聡¹⁾ 豊田恵美子²⁾ 奥村 昌夫³⁾

【目的】結核は現在も重要な感染症であり、感染制御上迅速な診断が必須である。栄研化学が開発したLAMP法による結核菌群簡易迅速検出キット(LAMPキット)は、Procedure for Ultra Rapid Extraction (PURE)法と組み合わせにより、検体受領から1時間以内で検査が終了する。同キットの臨床的有用性を評価した。

【方法】結核予防会複十字病院と国立病院機構東京病院にて結核疑いの患者より喀痰検体を2日連続で採取した。PURE法により喀痰を直接(未処理検体)あるいはNALC-NaOH処理した検体(前処理検体)から核酸を抽出し、LAMPキットによる結核菌群検出を行った。同じ検体について蛍光抗酸菌塗抹検査も実施した。前処理検体はMGIT 960(ベクトンデッキンソン)と小川培地(極東製薬)を使用して培養に供した。抗酸菌培養陽性の場合、菌種を同定した。同じ前処理検体を使用し、アンプリコアマイコバクテリウムツベルクローシス(ロシユダイアグノスティックス)及びTRCRapid M.TB(東ソー)でも核酸増幅検査を実施した。

【結果】160名の患者から320検体を収集した。LAMPキットを未処理検体に用いた場合、塗抹陽性・培養結核菌陽性検体における診断感度は98.2%(95%CI:94.9~99.4)であった。同様に塗抹陰性・培養結核菌陽性検体では55.6%(95%CI:43.4~68.0)であった。これらの診断感度はアンプリコア及びTRCRapid M.TBと同等であり、有意な差を認めなかった。

【考察】LAMPキットは現在一般に使用されている核酸増幅法と比較しても遜色ない結核診断感度を有していた。喀痰を直接検査することが可能となれば、抽出が簡易で試薬調製も不要であるため、迅速性と簡易(利便)性の点で優れていると考えられた。

O-022. 当院にて診断された結核症の検討

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科

佐々木秀悟, 柳澤 如樹, 菅沼 明彦
今村 顕史, 味澤 篤

【背景・目的】当院は、悪性腫瘍、HIV 感染症などの診療を重点的に行っており、結核を発症する危険性が高い患者群の診療を行っている。今回、当院において結核症が診断された症例について検討を行ったので報告する。

【方法】2005 年から 2010 年に *Mycobacterium tuberculosis* が抗酸菌培養検査より分離された症例を対象とした。対象については、診療録を用いて調査を行った。調査項目は、性別、年齢、基礎疾患、結核症の病型、培養検査に供された検体の種類、抗酸菌塗抹検査及び PCR 法の結果とした。

【結果】対象は 207 例（男性 142 例、女性 65 例）、平均年齢 60.3 歳（23～92 歳）であった。肺結核 154 例、肺外結核 38 例、両者の合併が 15 例であった。肺外結核における病変部位は、リンパ節 17 例、胸膜 12 例、粟粒結核 5 例、腹膜 5 例、骨・関節 5 例、腸 4 例、その他 7 例であった（重複あり）。基礎疾患は 114 例（55.1%）に認め、悪性腫瘍 65 例、糖尿病 38 例、HIV 感染症 19 例、腎不全（eGFR<15 mL/min/1.73m²）6 例等であった（重複あり）。培養陽性検体は、計 312 検体であり、肺結核 248 検体、肺外結核 64 検体であった。培養陽性検体における抗酸菌塗抹検査及び PCR 法の陽性率はそれぞれ、肺結核にて 50.8%、75.3%、肺外結核にて、26.0%、43.2% であった。

【考察】当院にて診断された結核症は、悪性腫瘍合併例を多く認めた。肺外結核は、結核性リンパ節炎や結核性胸膜炎の頻度が高かった。肺外結核では、抗酸菌塗抹検査及び PCR 法の陽性率が低く、その診断において注意を払う必要がある。

O-023. 肺結核と肺ノカルジア症を合併した 1 例

国立国際医療研究センター呼吸器科¹⁾、同 国際疾病センター²⁾、同 研究所感染症制御研究部³⁾

山内 悠子¹⁾ 森野英里子¹⁾ 高崎 仁¹⁾
小林 信之¹⁾ 工藤宏一郎¹⁾ 竹下 望²⁾
切替 照雄³⁾

肺ノカルジア症は、その臨床経過や画像所見が肺結核と類似しているため、しばしば誤診される。我々は肺結核と肺ノカルジア症を合併した稀な 1 例を経験した。また分離された *Nocardia elegans* は 2005 年より認識されるようになった。文献的考察を含めて検討したので報告する。

【症例】48 歳男性。

【主訴】発熱。

【基礎疾患】糖尿病。

【現病歴】2010 年 3 月から発熱、腹部膨満感が出現し 5 月 13 日に入院となった。

【現症】体温 38.4℃、腹部が著明に膨満している以外に異常所見なし。

【検査所見】血液検査：WBC 4,380/uL、CRP 10.81mg/dL、肝腎機能、電解質に大きな異常なし、胸部 X 線：右上中肺野に径約 10mm の結節影が多発、右胸水あり。

【入院後経過】喀痰および腹腔鏡下に採取した腹膜より *My-*

cobacterium tuberculosis が分離され肺結核、結核性腹膜炎と診断した。抗結核薬 4 剤を開始したが胸部 X 線で右上肺野に均一な浸潤影が出現した。プレドニゾロン 60mg/日を併用したが浸潤影は拡大し呼吸不全が進行した。喀痰から *N. elegans* が分離された。静注 ST 合剤 15mg/kg 分 4 を開始したところ症状は速やかに改善した。静注 ST 合剤を 8 週間投与し、経口 ST 合剤 10mg/kg 分 2+MINO 200mg 分 2 に変更し継続した。抗結核薬は 4 剤を 3 カ月投与した後、2 剤に減量し継続した。

【考察】本症例は入院当初は空洞を伴う結節影がみられ 20 病日より右上葉に均一な浸潤影を伴うようになった。入院時の喀痰からは *M. tuberculosis* のみが分離された。肺病変は一元的に結核で説明可能と考えられたが抗結核薬開始後も発熱が持続し喀痰培養で *N. elegans* が分離され ST 合剤により速やかに改善した。臨床経過と画像所見から *M. tuberculosis* と *N. elegans* がともに感染していたと考えられた。臨床的に改善しない肺結核は喀痰一般細菌培養を再検討すべきと考える。*N. elegans* は 16SrRNA の解析により 2005 年から認識されるようになった。今後、*N. elegans* についてさらに知見を集積する必要があると考える。

（非学会員共同研究者：寺田純子、飯倉元保、島田佳世）

O-025. Infliximab 使用中関節リウマチ患者での末梢血 IFN-γ アッセイを用いた潜在性結核感染診断の妥当性についての検討

札幌医科大学第一病理¹⁾、同 第一内科²⁾

重原 克則¹⁾ 高橋 裕樹²⁾

【目的】TNF-α 阻害薬の臨床応用により関節リウマチ (RA) の治療成績と患者 QOL の改善が認められるが、結核をはじめとする感染症罹患のリスクが増大している。Infliximab (IFX) 使用中の RA 患者の潜在性結核感染を末梢血 IFN-γ アッセイ (QFT) で検出可能か検討した。

【方法】RA 患者では TNF-α 阻害薬使用以前にメソトレキセート (MTX) やステロイド剤 (ス剤) を使用している症例が多い。今回、1 群：MTX+ス剤+IFX (5 回以上) 8 例、2 群：MTX+ス剤+IFX (5 回未満) 5 例と 3 群：MTX+ス剤 13 例に群分けし、細胞性免疫の指標となる QFT の phytohemagglutinin (PHA) における IFN-γ 産生を検討した。健常対照者として 30 例を用いた。また、IFX の継続使用 7 例における 6 カ月間の前後における IFN-γ 産生も検討した。

【成績】RA 患者では健常対照者と比べ IFN-γ 産生は有意に低下していた (p=0.0188)。3 群ですでに健常対照者と比べ低下傾向を認めた。各群間で有意差は認めなかった。また、IFX 継続使用 (6 カ月間) 前後における IFN-γ 産生は有意差を認めなかった。

【結論】MTX+ス剤使用によりすでに IFN-γ 産生は低下しており、免疫抑制はある程度あると考えられた。IFX 使用による IFN-γ 産生は MTX+ス剤より軽いと考えられた。IFX の継続使用で IFN-γ 産生低下は認めなかった。抗 RA 薬使用による RA 患者の免疫抑制はある程度認められ

るが、IFX 使用前後での PHA おける IFN- γ 産生を検討し、既往歴、結核接触歴、年齢を考慮することで判定保留や陰性例でもある程度結核感染の可能性を指摘できると考えられる。

O-027. 陸上自衛隊における結核集団感染事例の検討 (第一報) —クオంటィフェロン TB-3G と胸部 CT の意義—

自衛隊中央病院内科

三村 敬司, 藤井 達也, 三好 和康
富岡 鉄平, 高橋 亮太, 五十嵐正巳
田村 格, 藤岡 高弘, 酒井 正雄

【背景】2009年9月以降5カ月間に、陸上自衛隊東部方面管内で4例の結核性胸膜炎と1例の結核性腹膜炎を含む計6例の結核患者が相次いで報告された。その後の疫学調査により、6例全員が2009年4~6月の間、某駐屯地で実施された新隊員教育修了者であることが判明、2010年3月より臨時健康診断(健診)を実施した。

【目的】結核の集団感染事例において、従来の臨時健診に加えてクオంటィフェロン TB-3G (QFT-3G) および胸部 CT を導入し、それらの意義について検討した。

【方法】対象は、前述の新隊員教育に参加し、離職した86名を除く全891名。臨時健診では問診・診察と胸部 X 線 (CXR) に加えて QFT-3G を全員に実施、CXR の有所見者と QFT 陽性者には全て胸部 CT を実施した。疫学的蓋然性から、胸部 CT 上肺結核に合致する所見を示し市中肺炎が除外できた例は肺結核と診断、異常所見を認めず肺外結核ではない QFT 陽性者は潜在性結核感染症 (LTBI) と診断した。全ての肺結核患者と LTBI 症例は、計6カ月間の標準的治療を実施後、再度胸部 CT で所見を確認した。

【結果・考察】891名中、すでに発症していた6名を除く885名に対して QFT-3G 検査では、陽性95 (10.7%)、判定保留36 (4.1%)、陰性754 (85.2%)であった。胸部 CT を実施した125名中、27名 (21.6%) は結核に合致する所見を認めた。うち、有症状例は2例 (7.4%)、12例 (44.4%) は CXR で異常を指摘できなかった。結核症例全33例中、11例 (33.3%) で臨床検体から結核菌が分離された。計6カ月間治療後の評価と分離された菌株の遺伝子型検査は現在実施中である。今回、集団感染事例に QFT や胸部 CT を導入することで、比較的早期に肅々と全対象の3%の結核患者と11%の LTBI 症例を診断しえたことは有意義であると考え報告する。

(非学会員共同研究者: 藤川 章)

O-028. 陸上自衛隊における結核集団感染事例の検討 (第二報) —抗結核薬による治療の効果と副作用—

自衛隊中央病院内科

三好 和康, 藤井 達也, 富岡 鉄平
高橋 亮太, 五十嵐正巳, 田村 格
三村 敬司, 藤岡 高弘, 酒井 正雄

【目的・方法】2009~2010年の陸上自衛隊における結核集団感染事例において、計33例が活動性結核 (aTB)、98

例が潜在性結核感染症 (LTBI) と診断された。うち当院等において aTB 30例に対して INH, RFP, EB, PZA の4剤 (4剤治療群: 19~25歳 平均21歳 全男性)、LTBI 98例に対して INH (あるいは RFP) 単剤による治療 (1剤治療群: 19~35歳 平均22歳 全男性) を開始し、いずれも計6カ月投薬した。分離された11例の結核菌の薬剤感受性検査では、いずれの抗結核薬に対しても耐性は認めなかった。加療された全例に対して定期的な診療と治療終了後に再度胸部 CT を実施し、その治療効果と副作用について調査・検討した。

【結果・考察】計6カ月投薬後、4剤治療群では全例画像所見の改善を認めた。1剤治療群では、胸部 CT 上2例 (2.6%) で新たな陰影を認め現在精査中である。4剤治療群では、高尿酸血症を29例 (96.7%) で認め、その他肝機能異常 (7例)、倦怠感 (2例)、発疹 (1例) を認めたが、いずれも治療薬を変更することなく改善した。1剤治療群76例では、自覚的に何らかの副作用を37例 (48.7%) に認めた。その内訳は、倦怠感17例 (22.4%)、GPT 上昇10例 (13.2%)、頭痛7例 (9.2%)、眠気5例 (6.6%)、悪心・嘔気、めまい、および発疹が各3例 (3.9%) であった。LTBI に対する INH 治療では、肝障害 (3.2%) とそれ以外の副作用 (2.5%) により治療を中断/中止されている (伊藤ら, 2007年)。我々の調査でも、INH 単剤治療により発疹と高度な眠気による交通事故が各1例、重度の肝機能障害1例、発疹および顔面の浮腫1例の計3例 (3.9%) で RFP への変更を要した。最終的に、両治療群ともに治療の脱落は1例も認めなかった。

(非学会員共同研究者: 藤川 章)

O-029. 陸上自衛隊における結核集団感染事例の検討 (第三報) —集団が複数の都道府県にまたがる際の問題—

自衛隊中央病院内科

富岡 鉄平, 藤井 達也, 三好 和康
高橋 亮太, 五十嵐正巳, 田村 格
三村 敬司, 藤岡 高弘, 酒井 正雄

2009年9月以降5カ月間に、陸上自衛隊東部方面管内で計6例の結核患者が相次いで報告された。その後の疫学調査により、6例全員が2009年4~6月の間、某駐屯地で実施された新隊員教育修了者であることが判明、2010年3月より臨時健康診断(健診)を実施した。集団感染を察知した時点で、健診対象とすべき隊員の多くは集団感染が発生した場所からすでに離散しており、調査を実施した駐屯地は合計35、対象者は891名に及んだ。同教育に参加しながら、その後離職した者は86名であった。健診および複数の医療機関における診療の結果、最終的に33例の活動性結核と98例の潜在性結核感染症を診断し、10都県22保健所に届け出たが、同一保健所への患者届け出数は2例が最多であり、各自自治体における集団感染の認識は薄かった。日本では感染症対策の主体は自治体ごとが基本であり、米国の CDC のごとき全国規模のアウトブレイクに自主的・能動的に対処する専門機関は存在しない。結核は感染

症法で二類感染症であり、同第12条で直ちに最寄りの保健所長を経由して都道府県知事に届け出ることが規定されている。他方、結核の「接触者健診」は同第17条を根拠とし、地方自治体に規定する「法的受託事務」として都道府県、保健所を設置する市または特別区が処理することとされている。最終的に、集団感染が発生した駐屯地を所轄する横須賀保健所等の尽力により、自衛隊と保健所の連携がなされ事態は収束した。しかしながら今回の結核集団感染事例の経験から、その行政的対応とサーベイランスを含めた感染症対策に関して、集団が複数の都道府県にまたがる際の連携と統合を図る主体の不在、自治体ごとの大きな温度差や健診方法の齟齬、離職者に対する追跡調査などの問題、診療機関における膨大なペーパーワークの負担に直面したので、提言とあわせて報告する。

(非学会員共同研究者：藤川 章)

O-030. 抗酸菌に対する食塩水電気分解産物の消毒効果 大阪医科大学微生物学教室

中野 隆史, 山本とも代, 青木 宏明
大井 幸昌, 呉 紅, 佐野 浩一

【目的】食塩水電気分解産物には殺菌効果があることが知られている。中でも強酸性水は消毒薬抵抗性微生物に対する消毒効果が示されていることから、抗酸菌の消毒に用いることが考えられる。しかし定量的な殺菌効果あるいは詳細な殺菌条件を明らかにした研究は少ない。今回、抗酸菌に対する強酸性水の詳細な殺菌条件について検討した。

【方法】強酸性水は0.1%食塩水を有隔膜電気分解装置で電気分解して作製した。強酸性水と *Mycobacterium bovis* (BCG Tokyo 株), *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium terrae* (以上標準株), *Mycobacterium tuberculosis* その他非結核性抗酸菌 (臨床分離株) (約 $1 \times 10^6 \sim 8 \times 10^7$ CFU/mL) を一定時間接触させ生菌を検出した。強酸性水の作用の解析には *M. bovis* を用いた。

【結果】定量的な培養法にて、30ppm以上の遊離塩素を含む強酸性水は *M. bovis*, *M. smegmatis* を3分以内、*M. terrae* を5分以内に殺菌することが明らかになった。定性的な培養法にて、30ppmの遊離塩素を含む強酸性水は結核菌を含む抗酸菌 (臨床分離株) を5分以内に殺菌することが明らかになった。強酸性水に接触させた *M. bovis* を抗酸菌染色した結果、接触時間に依存して抗酸性が減弱し、走査型電子顕微鏡観察では細胞壁に明らかな形態変化がみられた。また接触時間に依存して菌体内酵素は不活化されたが、ゲノムDNAは検出された。

【考察】定量的および定性的な培養法の結果、30ppmの遊離塩素を含む強酸性水は比較的短時間の接触で抗酸菌を殺菌できることが明らかになった。強酸性水は抗酸菌の細胞壁に障害を与え細胞内酵素を不活化することで抗酸菌に対して殺菌効果を示すが、ゲノムDNAの変性は必須でないものと考えた。強酸性水は自然界で容易に不活化され環境負荷も少ない。今回の結果から、強酸性水は臨床現場における消毒に有用であると考えた。

(非学会員共同研究者：太田理恵；大阪医大・微生物, 山口雅輝, 清水光秀；(株) カイゲン)

O-031. *Streptococcus pyogenes* による acute phlegmonous gastritis の1例

手稲溪仁会病院総合内科・感染症科¹⁾, 順天堂大学医学部感染制御科学²⁾, 亀田総合病院臨床検査部³⁾

中島健三郎¹⁾ 岸田 直樹¹⁾ 菊池 賢²⁾
小栗 豊子³⁾ 浦 信行¹⁾

Acute phlegmonous gastritis は稀な疾患で50%は健康者に発症するとされる。起因菌としては *Streptococcus* 属の頻度が高いが、その疫学、病因、感染経路などはよくわかっていない。本邦ではこれまでに11例の報告がみられている。今回、我々は *Streptococcus pyogenes* による acute phlegmonous gastritis の1例を経験したので、報告する。

【症例】44歳男性。入院10日前から発熱、咽頭痛を自覚。入院5日前から心窩部痛を認めていた。症状改善しないため入院当日に近医受診し、A群溶連菌迅速抗原検査を施行し溶連菌性咽頭炎の診断となったが、心窩部痛の精査目的にて当院紹介受診となった。

【入院後経過】*S. pyogenes* による咽頭炎に対して amoxicillin 内服を開始した。また、腹部CTでは全周性の胃粘膜肥厚を認めた。入院2日目のGFにて胃粘膜に白苔の付着を認めた。先行する咽頭炎の経過から、起因菌としては *S. pyogenes* による acute phlegmonous gastritis を疑い penicillinG 静注へ変更した。抗菌薬開始後も発熱持続したため、入院6日目にGFにより、biopsy とともにドレナージを施行。計3回ドレナージを施行したが解熱を認めなかった。入院18日目にESDによるドレナージを施行し、入院20日目より絶飲食および抗菌薬を meropenem に変更し解熱した。各種培養は陰性だったが、胃粘膜生検検体でPCRを施行したところ *S. pyogenes* の *speB* が検出され、咽頭の迅速抗原検査と合わせ、*S. pyogenes* による acute phlegmonous gastritis と診断した。急速進行性で死亡率が高いとされるが、本症例では胃全摘せずに抗菌薬と内視鏡的ドレナージにより救命することができた。

O-032. 剖検にて *Salmonella ajio* による多発肝嚢胞感染と診断し得た常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) の1例

聖隷浜松病院腎臓内科¹⁾, 同 総合診療内科²⁾, 同呼吸器内科³⁾, 同 ICT⁴⁾

姫野亜紀裕¹⁾ 鈴木 広道^{2,4)} 鈴木由美子¹⁾
川口 宏¹⁾ 中村 秀範^{3,4)} 磯崎 泰介¹⁾

【症例】77歳女性。

【既往歴】臍ヘルニア手術。

【現病歴】生卵の食習慣あり。難治性腹水 (精査にて原因不明)、ADPKDによる慢性腎臓病 (CKD, 血清Cr 2.5mg/dL) で近医通院中だった。入院3日前より下痢・発熱が出現・持続、血清Cr値 5.25mg/dL と腎不全悪化あり当院

腎臓内科に緊急入院。

【経過】WBC 10,030/μL, CRP 35.8mg/dL, 尿中白血球多数/HPF を認め、血液培養で *Salmonella* spp, 血液・尿培養で *Klebsiella pneumoniae* が検出された。感染性腸炎・尿路感染・敗血症と考え、MEPM 0.5g/日と MFLX 400 mg/日を開始。無尿となり血液透析ろ過 (HDF) 導入し、エンドトキシン吸着療法 (PMX) を併用した。全身状態改善し、第 10 病日より PZFX 300mg/日単剤に変更、第 23 病日に中止したが、WBC・CRP は完全には正常化せず。腹部超音波、造影 CT、椎体 MRI、ガリウムシンチでは無数の肝・腎嚢胞のみで、明らかな炎症の focus は同定できなかった。第 51 病日に再び発熱・悪寒を認め、血液培養より *Salmonella ajiobo* が分離された。感受性検査に基づき MEPM を再開し PMX を再度施行したが、第 66 病日に死亡。剖検にて無数の肝嚢胞内膿瘍を認め、*S. ajiobo* が分離された。

【考察】高齢・CKD による免疫能低下と生卵食習慣を背景とし、*Salmonella* による急性腸炎から菌血症・嚢胞内感染を生じ、肝嚢胞内持続感染から再度菌血症に至ったと考えられた。*Salmonella* は食中毒を起こすが、肝嚢胞への感染は稀である。*S. ajiobo* による多発肝嚢胞内感染は検索し得た限り報告がなく、希少例と考えられた。

O-033. 便培養検査から検出される耐性菌の動向調査

大腸肛門病センター高野会くるめ病院

神山 剛一

日常診療において腹痛、発熱、下痢と言った胃腸炎症状に対して抗生物質を投与するケースは決して少なくないと思われるが、安易な処方や不必要な継続は耐性菌を増加させる原因となりうる。一方で、耐性菌に関する詳細な検討は困難であり、そこで、当院における便培養検査より検出された菌の種類や耐性獲得の状況を検討した。2007 年 4 月から 2010 年 3 月までに当院における便培養検査の結果にて、分離された菌種の分布と薬剤感受性について、年度毎に比較した。2007 年度に提出された 833 検体を菌種別に見てみると、*Escherichia coli* が 63%, *Enterobacter cloacae* が 7%, *Citrobacter freundii* が 6%, *Enterococcus* sp. が 5%, *Klebsiella pneumoniae* が 4% であった。一方 2008 年度は 981 検体の提出があり、*E. coli* が 53%, *C. freundii* が 9%, *K. pneumoniae* が 8%, *E. cloacae* が 7%, *Enterococcus* sp. が 4% であった。さらに 2009 年度は 1,135 検体と増加し、*E. coli* が 59%, *K. pneumoniae* が 8%, *C. freundii* が 5%, *E. cloacae* が 5%, *Enterococcus* sp. が 4% であった。便培養で検出される半数以上は *E. coli* であるが、*K. pneumoniae* の分離率が年々上昇しており、菌交代現象に伴うものと考えられた。感染性腸炎の原因菌としては *Salmonella* が各年度に 4, 3, 5 件ずつ、出血性大腸菌は 2007 年に 4 件、腸炎ブドウ菌は 2008 年に 4 件見られた。また *Campylobacter* は 16, 20, 21 件と増加傾向にあり、これらのうち CAM に対する耐性菌が 0, 1, 8 件と出現頻度が高くなっている。当院では多剤耐性菌の分離は現

時点では見られていないが、ESBL 産生大腸菌が 0, 7, 11 件と年々増加傾向にあり、中でも広域伝播のリスクのある O25 の検出もあり、今後の動向に注意する必要があると思われた。便培養から分離される菌を追跡調査することによって疫学的に有用な情報が得られ、さらに、抗菌薬の適正使用の指標にもなると考えられた。

(非学会員共同研究者：荒木靖三，野明俊裕，鍋山健太郎，小篠洋之，岩谷泰江，高野正博)

O-034. 大阪府における STEC O157 クレード 8 の分離状況

大阪府立公衆衛生研究所感染症部¹⁾，国立感染症研究所細菌第一部²⁾

勢戸 和子¹⁾ 田口 真澄¹⁾ 河原 隆二¹⁾

伊豫田 淳²⁾ 寺嶋 淳²⁾

【目的】志賀毒素産生性大腸菌 (STEC) O157 の系統解析を行うため、米国の研究グループによって 96 遺伝子座の塩基置換を基にした MLST (multi-locus sequence typing) 法が開発され、この手法ではこれまでに米国で発生した集団事例由来株は 9 つの系統 (クレード 1~9) に分類されること、クレード 8 に属する株による集団事例では HUS 発症率が高いことが報告された。そこで、大阪府分離株におけるクレード 8 の分布状況を調べ、臨床症状やこれまで用いられてきた遺伝子型別法との関連性について解析した。

【方法】1999~2009 年に大阪府内の感染者から分離された STEC O157 (1,678 株) から、分離年、毒素型に偏りがないうよう 381 株を選び、症状や HUS、血便の有無で分類した。クレード 8 に特異的な SNP を検出する MAMA-PCR 法でクレード 8 とそれ以外に型別し、パルスフィールド・ゲル電気泳動 (PFGE) 法による PFGE 型および IS-printing System (東洋紡) を用いた IS 型と比較した。

【結果と考察】クレード 8 は HUS 患者では 41 株中 15 株 (36.6%)、血便患者では 220 株中 48 株 (21.8%)、無症状保菌者では 81 株中 8 株 (9.9%) と、HUS 患者や血便を呈した患者で有意に多く分離されていた。クレード 8 の PFGE 型は 43 タイプに分かれたが、2007 年から広域で分離され東京都の大規模集団事例の原因菌となった c47 や、2008~2009 年に広域で分離され 2010 年に三重県の大規模集団事例の原因菌となった c57 がクレード 8 であった。IS 型では 23 タイプに分かれたが、クレード 8 以外の株でクレード 8 と同じ IS 型に型別される株はみられなかった。以上より、クレード 8 は病原性や感染性が高いと推察され、他のクレードに属する株との違いについて解明する必要がある。また、近畿の地方衛生研究所で共有している「近畿ブロック IS データベース」を活用してクレード 8 の分離状況を迅速に把握することが可能である。

(非学会員共同研究者：原田哲也)

O-035. 多種類の PFGE パターンを示す腸管出血性大腸菌 O157 による diffuse outbreak について

東京都健康安全研究センター微生物部

小西 典子, 尾畑 浩魅, 齊木 大
門間 千枝, 仲真 晶子, 甲斐 明美

【目的】腸管出血性大腸菌による食中毒では、外食チェーン店を原因施設として、比較的広域で患者が発生する事例 (diffuse outbreak) が多く報告されている。特にセントラルキッチン方式の導入により、ひとたび食品中に食中毒起因菌の混入があれば、患者が広域に広がる危険性も増加した。2009年11月～12月に東京都を中心とした6自治体で、焼肉チェーン店を原因施設としたO157による食中毒が発生した。その概要をPFGE解析結果に基づいて報告する。

【方法】食中毒患者から検出されたO157株15株および食品から分離した2株についてベロ毒素産生性試験および制限酵素Xba Iを用いたPFGE法による分子疫学解析を行った。

【結果および考察】流行1:11月10日～12月12日にA焼肉チェーン店(4店舗)で喫食した7名からO157(VT2)が検出された。患者から分離されたO157についてPFGE解析を実施した結果、6名中5名のPFGEパターンが一致した。1名は5名由来株とバンド1本違いであったため同一クローン由来株と判断し、これらはA焼肉チェーン店を原因施設とした食中毒と断定した。流行2:12月1日～28日に同じA焼肉店チェーン(計12店舗)の利用者12名からO157(VT1+VT2)が検出された。9店舗を利用した患者からの分離株9株は4種類のPFGEパターンに分類された。「牛サガリ(内臓肉)」2検体からもO157(VT1+VT2)が検出され、これらのPFGEパターンは、一部の患者と同じパターンおよび患者由来株とは全く異なるパターンの2種類であった。これまで経験したO157のdiffuse outbreakの多くは患者由来株間のPFGEパターンは一致する事例であった。しかし、流行2は多種類のPFGEパターンが認められ、更に患者は多数の自治体にまたがっていたため、その店舗を原因とする食中毒と判定するのが困難であった。このような事例では自治体間での記述疫学やパルスネットを通じたPFGE解析情報等の共有化が非常に重要である。

O-036. 腸チフス・パラチフス患者についての臨床的検討—2009～2010年調査成績—

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科¹⁾, 感染性腸炎研究会(会長:大西健児)²⁾

浅畑さやか¹⁾²⁾ 今村 顕史¹⁾²⁾

【目的】感染性腸炎研究会の参加研究機関のうち、2009～2010年に都市立感染症指定医療機関へ入院した腸チフス・パラチフス患者の疫学的事項、臨床症状、検査成績、細菌学的事項、治療などについて調査し報告する。

【対象および方法】2009年1月～2010年12月までの2年間に都市立感染症指定医療機関に入院した腸チフス・パラチフス患者全例について、調査票に記入された事項を集計し検討した。また、ファージ型別の判定は国立感染症研究所で行った。

【結果】すでに集計が終了した2009年は、腸チフス1名(男

性1名)で、渡航歴のない国内発症例であった。一方、パラチフスは7名(男性6名, 女性1名)で、国内発症例はなかった。診断根拠は、腸チフス1例は血液からの検出、パラチフスは5例は血液から、2例は血液と便からの検出であった。初発時臨床症状は、パラチフスでは1病週以内の下痢を7例中6例で認め、例年より多かった。パラチフス7例中1例で便中への再排菌を認めた。初発時臨床検査(14病日以内)は、高熱が持続するにも関わらず白血球数正常で、またALT中等度上昇を認めることが多かった。推定感染国は全8例中インドが4例と最も多かった。抗菌薬療法については、ナリジクス酸耐性でニューキノロン系の抗菌薬に低感受性の例が増えていた。このため、以前はニューキノロン系の抗菌薬による治療が中心であったが、セフトリアキソンやアジスロマイシンなどを選択せざるを得ない症例が増えてきた。2010年については現在集計中であり、この結果も加えて、診断根拠、年齢、性別、推定感染国、臨床経過、合併症、治療、分離株の薬剤感受性などについて報告する。

O-037. Immunochromatography test for *Campylobacter* in diarrheal stool sample

藍野大学藍野健康科学センター

デイシュブラ 西村 修一

牛島 廣治

Background: *Campylobacter* are one of the most frequent causes of foodborne gastroenteritis in developing as well as developed countries. *Campylobacter* have fastidious growth requirements, making conventional detection and identification procedures problematic. Rapid and reliable detection procedures are required. Therefore, a new immunochromatography (IC) assay for the detection of *Campylobacter* (STAT CAMPY) was developed to serve as a rapid method for the identification of *Campylobacter* from stool samples directly.

Materials and Methods: A total 22 specimens (previously positive for *Campylobacter* by conventional culture methods) were collected from infants and children who had been suffered from acute gastroenteritis in Maizuru, Japan. To evaluate the sensitivity and specificity of this Immuno Card (STAT CAMPY) test kit, all of the specimens were tested for *Campylobacter* by the IC kit and by a multiplex-PCR method.

Results: We obtained same results by Immuno Card (STAT CAMPY) kit and PCR. All 18 (18/22) samples were positive by IC kit and PCR. Therefore, the sensitivity and specificity of this IC kit is similar to PCR. Therefore, the sensitivity and specificity of this kit is very high and fulfill the satisfactory label and will be useful for rapid detection of these organisms.

Conclusion: These results demonstrated the Immuno Card (STAT CAMPY) kit could be used as an alternative

method for the detection of *Campylobacter* in stool specimens and may be practical for screening of *Campylobacter* during outbreaks of food-borne and person to person transmission.

O-038. ヘリコバクターピロリ持続感染が脂質代謝及びインスリン抵抗性に及ぼす影響

九州大学病院総合診療科

岡田 享子, 古庄 憲浩, 澤山 泰典
大西 八郎, 村田 昌之, 貝沼茂三郎
林 純

【目的】ヘリコバクターピロリ (HP) 感染と心血管疾患との関連については多くの報告があるが、脂質代謝及び糖代謝に及ぼす影響については結論が出ていない。今回、HP 感染が脂質、糖代謝に及ぼす影響について食事負荷試験を用いて検討したので報告する。

【方法】当院に通院中の50歳未満の非糖尿病男性91名(18~49歳)に対し、負荷試験食(糖質75g, 脂質28.5g, 蛋白質8g, エネルギー592kcal)を摂取してもらい、食前及び食後1時間2時間に採血を施行した。またHP抗体検査及び頸動脈超音波検査を施行した。

【結果】HP陽性者は18例(HP陽性群)で、73例が陰性(陰性群)であった。両群間において、年齢、BMI、血圧値、総コレステロール値、LDL-C値、HDL-C値、食前及び食後1時間2時間血糖値、頸動脈IMT値は、有意差を認めなかった。一方、負荷前及び食後1時間2時間の中性脂肪(TG)値、RLP-C値、及び中性脂肪面積(AUC-TG)は、陰性群に比べHP陽性群において有意に高値であった(AUC-TG (mg・Eh/dL): 447.5 vs. 310.4, $p < 0.05$)。また、インスリン抵抗性指標であるHOMA-R値、インスリン面積(AUC-IRI)もHP陽性群において有意に高値であった(HOMA-R: 2.76 vs. 2.10, $p < 0.05$, AUC-IRI ($\mu\text{g} \cdot \text{Eh}/\text{dL}$): 113.5 vs. 86.9, $p < 0.05$)。

【結論】HP持続感染は、脂質代謝の中でも、中性脂肪とRLP-C代謝異常に関連し、また、インスリン抵抗性を惹起する可能性について示唆された。

O-039. わが国において分離された赤痢菌の菌種および血清型と薬剤耐性菌の出現状況(2009年)

東京都健康安全研究センター微生物部¹⁾, 同 多摩支所²⁾, 感染性腸炎研究会³⁾

河村 真保¹⁾³⁾ 松下 秀²⁾³⁾ 高橋 正樹¹⁾³⁾
尾畑 浩魁¹⁾³⁾ 横山 敬子¹⁾³⁾ 仲真 晶子¹⁾³⁾
甲斐 明美¹⁾³⁾

【目的】感染性腸炎研究会では、協力機関で分離された赤痢菌を対象に、由来、菌種、血清型及び薬剤耐性菌の出現状況について、その動向調査を行っている。今回は、2009年の分離菌株の成績を報告する。

【方法】供試菌株: 2009年に分離されたヒト由来赤痢菌48株(輸入事例由来35株, 国内事例由来13株)を供試した。血清型別試験: 常法に従い、市販の診断用抗血清で行った。また提案中の新血清型については、東京都健康安全研究セ

ンターで調製した抗血清を用いた。薬剤感受性試験: CP, TC, SM, KM, ABPC, ST, NA, FOM, NFLX, CTXの10種薬剤についてKBディスク法で実施した。NA耐性株についてはフルオロキノロン系薬剤(NFLX, OFLX, CPFX, LVFX)に対する最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

【結果】菌種別検出頻度は *Shigella sonnei* が最も高く28株(59.6%)、次いで *Shigella flexneri* 18株(38.3%)であった。*Shigella dysenteriae* は1株(2.1%)検出された。*Shigella boydii* は検出されなかった。また、新血清型赤痢菌が3株(全て *S. flexneri* 88-893)認められた。薬剤感受性試験では、48株中45株(93.8%)がいずれかの薬剤に対して耐性であった。薬剤別では、ST(81.3%)、TC(79.2%)、SM(79.2%)、NA(56.3%)、ABPC(41.7%)、CP(22.9%)、NFLX(20.8%)、CTX(12.5%)の順で耐性率が高かった。KMおよびFOMに対する耐性株は認められなかった。耐性パターンは20種認められ、TC・SM・ST・NA(耐性株の15.6%)、TC・SM・ABPC・ST(同8.9%)、CP・TC・SM・ABPC・ST・NA(同8.9%)が主要なものであった。NA耐性株は27株認められ、これらはフルオロキノロン系薬剤に対して耐性あるいは低感受性であった。CTX耐性株は6株検出され、いずれもESBL産生菌であることが確認された。

O-040. 当院における *Clostridium difficile* トキシン産生の割合と抗菌薬の使用状況

広島大学病院診療支援部¹⁾, 同 感染管理室²⁾, 同 検査部³⁾

原 稔典¹⁾ 小野寺 一¹⁾ 城市由美子¹⁾
板羽 秀之¹⁾ 大毛 宏喜²⁾ 横崎 典哉³⁾

【はじめに】*Clostridium difficile* は、抗菌薬関連下痢症や腸炎を起こす院内感染の原因菌である。また *C. difficile* が産生する毒素産生の有無や診断には糞便中の毒素検出や *C. difficile* 分離培養検査が行われている。今回我々は下痢症状のある患者を対象に *C. difficile* の毒素陽性率と抗菌薬使用状況等の検討を行った。

【方法】対象は、当院入院患者で2007年1月から2010年9月までに毒素抗原検査依頼で提出された糞便検体870検体をtoxinAならびにtoxinBを同時に検出可能な試薬TOX A/B QUIK CHEK [ニッスイ]を用いて検査を行った。*C. difficile* 分離培養検査にはCCMA培地(日水製薬)を用いて72時間嫌気培養を行った。

【結果】2007年は *C. difficile* toxin陽性が41/167件(24.6%)、2008年は50/258件(19.4%)、2009年は24/229件(10.5%)、2010年(9月30日まで)は20/215件(9.3%)で *C. difficile* 毒素検査依頼は年々増加してきているのに対し、陽性率は減少していた。また、*C. difficile* toxinと *C. difficile* 分離培養が共に陽性だった件数は33/717件(4.6%)と少なかった。また、*C. difficile* トキシン産生患者の108/135人(約80%)がβ-ラクタム系薬またはキノロン系薬を治療薬として選択していた。*C. difficile* toxin

陽性時の抗菌薬使用状況では、vancomycinが82/135件(60.7%)、metronidazoleが28/135件(20.7%)、vancomycinとmetronidazoleの同時使用が1/135(0.74%)、metronidazoleからvancomycinへの抗菌薬変更が3/135(2.2%)、抗菌薬使用なしが21/135件(15.6%)だった。今回の*C. difficile* toxin陽性135例に関して、重症*C. difficile*腸炎はなくvancomycinやmetronidazole使用後の治療経過はいずれも良好であった。

【まとめ】*C. difficile*毒素検査依頼は年々増加してきているのに対し、陽性率は減少傾向にあった。Vancomycinとmetronidazoleの間に治療効果の差は認めなかった。

O-041. 迅速診断キット・培養を用いた*Clostridium difficile* infection診断法の検討

佐賀大学医学部附属病院感染制御部¹⁾、同 検査部²⁾

福岡 麻美¹⁾ 福富由美子²⁾ 宇木 望²⁾
草場 耕二²⁾ 永沢 善三²⁾ 曲淵 裕樹¹⁾
永田 正喜¹⁾ 青木 洋介¹⁾ 長澤 浩平¹⁾

【目的】*Clostridium difficile* infection (CDI) の診断において、迅速・簡便かつ最適な感度と特異度を有する臨床検査は未だ存在しない。CDトキシン迅速検査キットは最も一般的に行われているが、その感度は十分とは言えない。CDIの診断率向上のため、CDI検査法の評価と改善策について検討した。

【対象】2009年4月～2010年8月までの17カ月間に、便のCDトキシンおよび培養検査が実施された725検体について検討した。CDトキシンキットはTOX A/B QUICK CHECK、培養はCCMA培地を使用した。

【結果】725検体のうちトキシン・培養ともに陽性が61検体、トキシン陽性・培養陰性が54検体、トキシン陰性・培養陽性が47検体、トキシン・培養とも陰性が563検体であった。臨床的にCDIと診断され治療を受けた症例の検体を真の陽性とした場合、トキシン検査は感度61%、特異度98%、培養検査は感度43%、特異度93%であった。臨床的CDIにおけるトキシンと培養検査の一致率は61%であった。1回目のトキシン検査が陰性であり、1週間以内に再検された83検体のうち陽性となったのは9検体(11%)であった。トキシン陰性・培養陽性の47検体において、培養コロニーを用いてトキシン検査を実施したところ、26検体(55%)が陽性であり、LAMP法によるToxin B遺伝子検出検査の結果とほぼ一致していた。しかし便のトキシン検査に便培養コロニーのトキシン検査を加えても感度67%、特異度95%であり、臨床像との一致率は53%であった。

【考察】当院における現行のトキシン、培養検査の感度は不十分であり、繰り返すトキシン検査、便培養コロニーのトキシン検査を実施しても、診断率の著明な向上には繋がらなかった。迅速・簡便で、より感度の高い診断法について今後さらに検討が必要である。

O-042. *Clostridium difficile* infection (CDI) 78症例

の臨床的検討

東京医科大学感染制御部¹⁾、同 微生物学講座²⁾、東京医科大学病院薬剤部³⁾、同 検査部⁴⁾

中村 造¹⁾ 清水 博之¹⁾ 福島 慎二¹⁾
山口 哲央¹⁾²⁾ 水野 泰孝¹⁾ 佐藤 久美¹⁾
添田 博¹⁾³⁾ 千葉 勝己¹⁾⁴⁾ 松本 哲哉¹⁾²⁾

【方法】2009年1月1日～2010年9月30日の期間にCDIと診断された78症例(患者数61人)を対象とし、症例定義は(1)CD toxin陽性で、腸炎症状が見られた症例。(2)CD toxin陰性であるが腸炎症状がありCDI治療により改善した症例とした。toxin検査はTOX A/B QUICK CHECK「ニッスイ」で行った。

【結果】症例定義(1)による診断例72例、(2)による診断例6例であった。平均69.8歳(30～94歳)、男52.5%、女47.5%であった。2カ月以内の抗菌薬投与歴は94%の症例で見られたが、6%では無かった。発症回数は1回が60例(80%)、2回が12例(13%)、3回以上が5例(7%)であった。初診時の重症度分類(CID2007;45:302-7)による重症度は軽症41例、重症37例であった。中毒性巨大結腸症やショックなどの劇症型は認めなかった。発熱なしが28例、不明8例。37.0度以上は41例に見られ、そのうち38℃以上は16例であった。検査は白血球が平均11,585.9/μL(100～84,900/μL)、CRPが平均7.6mg/dL(0.3～40.9mg/dL)であった。治療は抗菌薬中止のみが3例(軽症3例)、メトロニダゾールMTZ7例(軽症3例、重症4例)、バンコマイシンVCM68例(軽症36例、重症32例)であった。治療に免疫グロブリンIVIgを併用した例は8例で、3例は有効(重症2例、軽症1例)であったが、2例は無効、3例が判定不能であった。転帰は64例が回復、14例が原病の経過に影響し死亡したが、CDIが直接的な死因となった例は無かった。3回以上再発した4例のうち1例は、6週間の長期VCM内服治療を行った。別の1例はIVIgを投与した。

【考察】重症度、発症回数、発熱の程度、血液検査結果は症例毎にかなり多様でありCDIは幅広い疾患であることを示した。軽症例でもVCMで治療されており、MTZへの変更が可能と考えられた。重症例・再発例ではIVIgが治療の選択肢になりうると考えられた。劇症例やCDIによる直接的な死亡は無かったが、CDtoxin検査を施行せず診断される前に死亡している可能性もあった。

O-043. CD toxin陽性のリスクファクターの検討

健和会大手町病院感染症内科

八板謙一郎、小松 真成
大城 雄亮、山口 征啓

【背景】*Clostridium difficile* 感染症は、抗菌薬投与による重要な有害事象である。従来の研究では対象群として無症状の症例を選択し、*C. difficile* 関連下痢症症例との比較をされることが多かった。

【目的】CD toxin検査を施行された症例を抽出し、CD toxin陽性となるリスクファクターを明らかにすることである。

【方法】2010年4月～2010年7月の間に当院に入院もしくは外来受診した症例の中で、CD toxin 検査を施行した症例 (n=117) を抽出し、症例対象研究を行った。性別、入院前の所在、ADL、基礎疾患、発症前1カ月以内の内服薬、栄養形態、水様便、抗菌薬使用の有無、抗菌薬の数、種類について χ^2 検定 (Yatesの補正) を用いた。年齢、体温、白血球、CRP、アルブミン値についてはt検定 (等分散でない場合はWelchのt検定) を用いた。

【結果】CD toxin 陽性群が24人、CD toxin 陰性群が83人であった。オッズ比が有為に高かった項目は、プロトンポンプ阻害薬 (OR 2.94 95% 信頼区間 1.11～7.76 p=0.01)、キノロン系抗菌薬 (OR 4.375 95% 信頼区間 0.94～9.20 p=0.002) の2項目であった。過去にリスクファクターとして報告されたアルブミン、経管栄養、緩下剤、H2拮抗薬、ペニシリン系、セフェム系、クリンダマイシンに関しては有意差を認めなかった。

【結論】当院のCD toxin 陽性者を検討した結果、プロトンポンプ阻害薬、またキノロン系抗菌薬使用がリスクファクターであった。C. difficile 感染を疑われる症例でこのようなリスクファクターを有すれば、積極的にCD toxin 検査を行うべきである。

(非学会員共同研究者：永原千絵、橋口 亮、石田佳子)

O-044. 院内関連性下痢症における *Clostridium difficile* の臨床的解析

日本大学医学部病態病理学系病理学分野

砂川 恵伸

【背景および方法】高度先進医療施設では抗微生物薬治療は感染症予防および治療において欠かす事ができない。しかし抗微生物薬投与中の下痢症では *Clostridium difficile* による偽膜性腸炎の合併頻度は高く、問題となる。また抗微生物薬治療を投与されていない患者においては、C. difficile の芽胞伝播による院内感染が指摘されており、院内感染管理の面からも重視されている。今回、我々は日本大学附属板橋病院では2010年4月～10月でCDトキシン迅速診断検査 (以下CDトキシン検査) が陽性であった43例について、その臨床的背景を中心に retrospective に検討した。

【結果】43例は平均年齢65.0歳、男女比は18:25であった。平均抗菌薬使用種類数は3.3 (1～11)、CDトキシン検査陽性例の治療は全て初回治療はメトロニダゾールで行われていた。便の形状は硬便、軟便、水様便が7:24:12であった。患者基礎疾患は悪性腫瘍が最も多かった。臨床的事項として発熱 (37.5度以上) が6人、腹痛は2人に認められた。下痢/日の平均回数は6.4回 (2～18回/日)、末梢血白血球数は7,929/mm³ (200～20,200/mm³)、C反応性蛋白は6.77mg/dL (0.1～29.73mg/dL) であり、転帰は7例が死亡した。偽膜性腸炎が直接死因と言えるものは示唆されなかった。

【考察】CDトキシン検査陽性例において、偽膜性腸炎の患者背景、危険因子などを明らかにする事により、診断・

治療の向上に寄与できると考える。更に症例を累積し検討中である。

O-047. *Scedosporium* 症5例の検討

千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部¹⁾、千葉大学真菌医学研究センター²⁾

渡辺 哲¹⁾²⁾猪狩 英俊¹⁾

矢口 貴志²⁾ 亀井 克彦¹⁾²⁾

【背景】*Scedosporium* spp.は自然界に遍在している糸状菌である。免疫低下宿主における肺感染が専ら知られており、侵襲性アスペルギルス症との鑑別が困難とされている。健常人においては通常、外傷後の皮膚軟部組織感染が多く、肺炎はまれである。今回我々は明らかな全身的な免疫低下のない患者に発症した *Scedosporium* 症5例を検討することができたので文献的考察を加えつつ報告する。

【症例】患者はすべて女性で、平均年齢は73.2歳 (53～82歳) であった。肺感染例4例は全例基礎疾患として気管支拡張症を有し、そのほか非結核性抗酸菌症を2例に合併していた。いずれの症例も明らかな肺炎はなく、拡張した気管支部位にやや辺縁不明瞭な結節影や腫瘤影などが存在していた。1例は急性真菌性副鼻腔炎で全身状態の悪化をきたし死亡していた。

【考察】本菌は免疫低下宿主における感染では肺感染より全身播種にいたる例が多いが、全身的な免疫低下がない患者では限局性の感染に止まる例が多い可能性が示唆された。本菌は同定が必ずしも容易でないため、多くの施設において“汚染菌”として判断されている例も少なからずあると思われる。今後詳細な疫学調査が必要であろう。

(非学会員共同研究者：大川徹；千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科、江渡秀紀；NHO千葉医療センター呼吸器内科)

O-048. カンジダバイオフィームにおけるストレス応答とその阻害効果

国立感染症研究所生物活性物質部

金子 幸弘、大野 秀明、宮崎 義継

【目的】カンジダ症の主たる原因菌である *Candida albicans* は、抗真菌薬ミカファンギン (MCFG) による細胞壁 β -1,3-グルカンの減少を補うため、代償的にキチンの合成を促進する。これまでの検討から、この代償機構は、ストレス応答に関連している可能性が示唆され、バイオフィームにおける治療抵抗性にも寄与している可能性がある。今回、我々は、カンジダバイオフィームにおける代償機構と治療抵抗性の関連を解明し、治療に応用することを目的として、関連遺伝子の発現とストレス応答阻害剤の効果を検討した。

【方法】菌株は *C. albicans* SC 5314 株を用いた。代償機構の解明のため、シリコンディスク上にバイオフィームを形成させ、MCFG 治療4時間後に、全RNAを抽出し、RT-PCR法で、キチン合成・分解、ストレス応答に関連した遺伝子の発現を測定した。また、Hsp90阻害剤 radicicol (Rad)、カルシニューリン阻害剤 cyclosporine A (CsA)、

キチン合成酵素阻害剤 Nikkomycin Z (NZ) を添加・非添加の条件で、MCFG による治療効果を検討した。

【成績】MCFG 投与下では、全てのキチン合成酵素遺伝子 (CHS1, 2, 3, 8) の発現が上昇し、キチン分解酵素は4つのうち CHT2, CHT3 遺伝子のみが低下、ストレス応答関連では UTR2 および CRZ2 が上昇していた。また、Rad, CsA, NZ は、いずれも MCFG の作用を増強した。

【結論】バイオフィームでは、MCFG の暴露による細胞壁の脆弱性を補強するために、キチン合成を促進するだけでなく、キチン分解を抑制する方向に遺伝子発現を調整していることが明らかとなった。また、ストレス応答の阻害が MCFG の抗バイオフィーム効果を増強したことから、ストレス応答と代償機構の関連が示唆された。これらのことから、カンジダバイオフィームに対する新たな治療として、ストレス応答阻害の有用性が期待された。

O-049. 遺伝子増幅法を用いた土壤中に生息するヒストプラズマ属検出の試み

国立感染症研究所生物活性物質部

大野 秀明, 田辺 公一, 金子 幸弘
梅山 隆, 山越 智, 宮崎 義継

【背景】ヒストプラズマ症は世界的に広く認められる地域流行型真菌症であり、その感染はコウモリや鳥類の糞中で増殖し大気中に浮遊する菌を吸入することで成立する。一方、感染源の追及に際し環境検体中のヒストプラズマ属の証明は必須であるが、一般的に環境からヒストプラズマ属の分離は困難であるとされることから、その存在を検証するため遺伝子増幅法を応用し検討した。

【方法】対象として、タイ・チェンマイ近郊で採取されたコウモリの糞を含む土壌と、わが国の西日本で採取された同様の土壌検体を対象とした。土壌検体は PBS に懸濁し、DNA 抽出処理を経て 26S リボゾーム遺伝子、2 種類の *Histoplasma capsulatum* 特異的遺伝子配列を標的とする nested PCR 法に供した。また同時に *H. capsulatum* の分離培養も施行した。これらの検討は日本とタイでそれぞれ同じプロトコルで施行した。

【結果】タイで採取された土壌検体では 21 検体中 4 検体で、わが国で採取された検体では 15 検体中 1 検体で再現性をもって PCR 法陽性が確認された。これらの増幅産物の塩基配列を BLAST で確認したところいずれも *H. capsulatum* の遺伝子と 97%~100% の相同性を有していた。一方、*in vitro* での分離培養法では両者とも *H. capsulatum* の発育は認められなかった。

【考案・結論】今回の検討で *in vitro* の培養では菌を証明することは出来なかったが、高い相同性を有した遺伝子が検出できたことは *H. capsulatum* が土壌検体中に存在することを示唆しており、感染経路解明に遺伝子増幅法も有用ではないかと考えた。一方、日本で採取された検体からも遺伝子が確認されたことは、わが国でのヒストプラズマ属生息の可能性を示しているが、更なる検討が必要である。

(非学会員共同研究者: Pojana Sriburee)

O-050. わが国における接合菌症の現状—アンケート調査から—

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症¹⁾, 同医学部附属病院感染症管理治療部²⁾, 長崎大学医学部第2内科³⁾, 国立感染症研究所生物活性物質部⁴⁾, 東邦大学医学部病院病理学⁵⁾

亀井 克彦¹⁾²⁾ 渡辺 哲¹⁾²⁾ 掛屋 弘³⁾
宮崎 義継⁴⁾ 渋谷 和俊⁵⁾

【目的】近年、各国で接合菌症の増加が指摘されている。わが国でも各地で報告が散見されるが、その実態は全くわかっていない。そこで接合菌症の実態把握を目的として全国の医療施設を対象にアンケート調査を行った。

【方法】全国の 500 床以上及び血液内科を有する病院を主たる対象に郵送にてアンケート調査を行い、接合菌症の症例数及びその症例の情報を収集した。

【結果】回収は延べ 60 施設で得られた。回答のあった施設のうち接合菌症の経験があるとした病院は 51% で、症例数は 28 例であった。発症時期は 1993 年から 2010 年で、うち 2006 年以後が約 70% を占め、過去 5 年間の増加が際立っていた。患者年齢は 0 歳から 79 歳 (平均 52.4±21.4 歳)、男女比は 19/8 (記載なし 1 名) であった。基礎疾患としては血液悪性腫瘍 17 例、糖尿病 4 例、その他の悪性腫瘍 4 例等であり、血液悪性腫瘍が大部分を占めた。病型は肺型が最多で 13 例、播種型 5 例、副鼻腔 (一脳型) 4 例などであった。原因菌の培養・同定が可能であった症例は 20 例あり、菌種としては *Mucor* spp., *Cunninghamella* spp., *Rhizopus* spp., *Absidia* sp. の順となった。抗真菌薬投与中の breakthrough と判断された症例は 22 例あり、fluconazole, voriconazole, micafungin, itraconazole がほぼ同数で特定の傾向は見いだせなかったが、amphotericin B/AmBisome 投与中の breakthrough 症例は見られなかった。転帰では治療中や他病死などを除き接合菌症との関連が判定できた 23 例のうち 14 例 (60.9%) が死亡に至っていた。

【結論】接合菌症の高い死亡率が再認識されるとともに、わが国でも症例が急速に増加していることが確認され、今後の対策が急務と考えられた。

O-051. 感染症科のない地域の基幹病院におけるカンジダ血症への取り組み

佐久総合病院カンジダ血症対策チーム

村上 穰, 藤川 祐子, 岡田 邦彦

【背景】当院は地域の基幹病院であるが感染症専属の医師がいない。このためカンジダ血症を始めとする院内感染への対応は各科の担当医に委ねられており、必ずしも適正な診療が行われていない。

【目的】内科, 外科, 胃腸科, 救命救急センターに所属する医師, 看護師, 臨床検査技師, 薬剤師, 事務職員によるカンジダ血症対策チームを結成した。血液培養陽性例に介入しカンジダ血症診療の質を向上させることで予後の改善が得られるか検討した。

【対象と方法】2009年11月から2010年10月までの1年間にカンジダ血症と確定診断された全14例にカンジダ血症対策チームが介入した。チーム介入後の予後を介入前のカンジダ血症43例の予後と比較検討した。

【結果】抗真菌剤の投与率は介入前の77% (33/43例) から介入後は100% (14/14例) に、中心静脈カテーテルの抜去率は68% (23/34例) から82% (9/11) にそれぞれ上昇した。28日後の死亡率は33% (14/43例) から14% (2/14例) に低下した。カンジダ眼内炎の検索を目的とした眼科紹介率は介入前の42% (18/43例) から介入後は93% (13/14例) に上昇した。眼内炎の合併率は39% (7/18例) から23% (3/13例) に低下し、眼内炎の治癒率は29% (2/7例) から100% (3/3例) に上昇した。

【考察】当院においてもカンジダ血症対策チームを結成し、血液培養陽性例に積極的に介入することで予後の改善を認めた。チームの活動が奏功した要因として、カンジダ血症を合併しやすい複数の診療科およびコメディカルがチームに参加し、病院全体で取り組んだことが考えられた。

【結語】感染症科のない地域の基幹病院においてもカンジダ血症を始めとする院内感染に対して適正な診療が行える体制を定着させてゆく必要がある。

(非学会員共同研究者：秋山岳，伊藤健太，國枝献治，土屋留美，井出京子，杉山昌秀，駒村祐治)

O-052. 静脈血から分離された *Phialemonium* 属菌の系統解析

三菱化学メディエンス感染症検査部

藤原恵利子，三川 隆，鈴木 真言
雑賀 威，渋谷 俊介，長谷川美幸
池田 文昭

【目的】*Phialemonium* 属は工業用水，活性汚泥，食品などから分離されるが，近年ヒトの深在性真菌症の原因菌としても注目されている。今回，我々は静脈血から *Phialemonium* 属を分離したので，本菌株の分子系統解析を実施した。

【材料と方法】静脈血から分離した *Phialemonium* 属菌と推定される菌株を対象に28S rDNA および ITS-1, -2 領域の遺伝子の塩基配列を解析し，*Phialemonium* 属菌標準菌株と比較検討した。PCR-RFLP 解析は対象菌の28S rDNA および ITS 領域の PCR 増幅断片を4種類の制限酵素で消化して得られたバンドパターンを解析した。各種抗真菌薬に対する感受性は CLSI M38-A2 に準じて微量液体希釈法で測定した。

【結果】対象菌株の28S rDNA および ITS 領域の塩基配列解析を行った結果，*Phialemonium curvatum* CBS 367.61 株の28S rDNA と100%の相同性，*P. curvatum* CBS 490.82 株の ITS 領域と99%の相同性を示した。PCR-RFLP 解析において *P. curvatum* は28S rDNA および ITS 領域

で特徴的なバンドパターンが見られ近縁菌と判別することが可能であった。対象菌株は，amphotericin B, fluconazole および micafungin に感受性を示したが，5-FC には耐性であった。

【考察】28S rDNA および ITS 領域の解析により，静脈血より分離された真菌は *P. curvatum* であることが判明した。また，28S rDNA および ITS 領域の PCR-RFLP 解析によって *Phialemonium* 属菌の迅速かつ正確な判別が可能であった。

(非学会員共同研究者：藤川和也，武久洋三；博愛記念病院，田中千津子，山本真理子；三菱化学メディエンス)

O-053. 当院におけるカンジダ血症の臨床的検討

国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター¹⁾，同 国際疾病センター²⁾，同 臨床検査部³⁾

橋本 亜希¹⁾ 竹下 望²⁾ 照屋 勝治¹⁾
加藤 康幸²⁾ 目崎 和久³⁾

【背景】カンジダ血症は一般に予後不良の疾患とされ，早期診断と早期の抗真菌療法が必要である。また近年，利用可能な抗真菌薬の種類が増え，経験的治療における薬剤選択も重要な問題となってきた。

【方法】当院において2008年6月1日から2009年12月31日までの間に，血液培養でカンジダ属が検出された41例を対象とした。分離された菌種，感染源，危険因子，合併症，死亡率などをレトロスペクティブに検討を行った。

【結果】菌種は *Candida albicans* が66%と最も多かったが，fluconazole に低感受性の *Candida glabrata* や *Candida krusei* は合計24%を占めていた。中心静脈カテーテル留置例は34例(83%)と高率であり，平均留置期間は15.5日であった。眼科的評価は32例(78%)で行われ，眼内炎が7例(17%)見られた。2008年に1例カンジダ性脊椎椎間板炎となった症例を認めた。治療が行われたのは，血液培養の結果が出る前に死亡した2例を除く39例(95%)であった。カンジダ血症発症後，14日以内に死亡した症例は7例(17%)であった。

【考察】当院でのカンジダ血症の症例では，他施設の報告と同様に *C. albicans* が半数以上を占めていたが，fluconazole 低感受性の菌種が24%で見られ，経験的治療の第一選択薬として fluconazole よりも micafungin の方が安全と考えられる。また，CVC の14日以上長期留置例が多く，CVC の管理には十分留意し，カンジダ血症の可能性を十分考慮した血液培養の実施と CVC 抜去，カテ先培養の実施が必要と思われる。眼内炎は失明の恐れがあるためカンジダ血症の診断後，早期に眼科医の診察を受けることが望ましい。カンジダ血症治療を検討するうえで，適切な抗真菌薬投与，カテーテル抜去，眼科受診を評価していくことが必要である。