

第 86 回日本感染症学会総会学術集会後抄録 (I)

会 期 平成 24 年 4 月 25 日 (水)・26 日 (木)

会 場 長崎ブリックホール 他

会 長 河野 茂 (長崎大学病院院長)

会長講演

感染症学の未来を創ろう

長崎大学病院

河野 茂

第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会の開催にあたって、そのメインテーマを《感染症学の未来を創ろう》と設定しました。今回のテーマを選択したのは、時代が常に迎える転換点として未来への意思を示した今日が、正に新しい感染症学の未来を創る時だと考えたからです。

先人の知恵や業績によって医療は目覚ましく進歩しました。感染症の領域でも、原因微生物の探求はもとより、抗微生物薬の開発や予防医学、感染制御など多岐にわたり、感染症学が人類に果たした役割は大きかったわけですが、今後、この感染症学はどう発展していくのでしょうか。新規抗微生物薬の開発は滞っており、その点は危惧されるものの、分子生物学的な感染症研究はますます発展していくでしょう。一方、肺炎は日本人の死亡原因の第 4 位から第 3 位へ迫る勢いで増加しています。そのようなジレンマの中、私たちは、時代の岐路にたっていると考えます。

「感染症学の未来を創る」ためには、エビデンスの集積、研究者や臨床家を取り巻く制度の改革や新しい構築、多様な分野との連携、未開拓領域への進出など、いくつもの事項を解決しなければなりません。個人の発想だけを変えても解決しない事柄も多様性に伴って増えていきます。私たちは学会として支援などの役割も変わる必要があると考えています。本総会では、未来を創る個人、未来を創る組織、未来を創るインフラ、未来を創る制度、未来を創る次世代の教育など、すべての未来への道を模索したいと考えています。

医療の発展は多くの場合、多様性と細分化をもたらししました。専門性の高い領域では、順調に発展する時期には問題ありませんが、壁にぶつかったとき往々にして全く別の領域から革新的な技術が持ち込まれます。この縦への進展と横の領域との間に連携の糸を張り、格子状の骨格を作るあるいは作りやすい場を提供することが、求められる大きな役割と考えています。そして格子が帆船の帆のように風を受けて奔れるようになれば、未来は明るいものであるはずです。

本学会のポスターには港町長崎の風情をとりいれた帆船とコンパスを採用しました。私たちの船には必ずしも順風が吹かないかもしれませんが、風をどうよみ、時代の岐路に立った感染症学のかじ取りをどう進めていったらよいのか、学会の冒頭に当たり、「感染症学の未来を創る」ため

に企画したプログラムをレビューしながら、本学会に込めた私の思いについて述べてみたたく存じます。

招聘講演

New Insights into Effective Host Defense in Bacterial Pneumonia

Pulmonary Center, Boston University School of Medicine

Joseph P. Mizgerd

Acute lower respiratory tract infections, particularly bacterial pneumonia, are responsible for an extraordinary burden of disease. The outcome of these infections is determined by innate immune responses such as neutrophil recruitment and activation that are necessary for host defense but also contribute to lung injury. These innate immune responses require the coordinated expression of diverse mediators, including adhesion molecules, chemokines, cytokines, colony-stimulating factors, acute phase proteins, and more. NF- κ B transcription factors are absolutely critical to the gene expression programs directing innate immunity in the lungs, with RelA inducing innate immunity genes and p50 counteracting this gene induction. Organism-wide deficiencies of either protein have disastrous consequences during pneumonia, causing overwhelming infection in the absence of RelA or exacerbated inflammatory injury in the absence of p50. Other transcription factors also play important roles, such as STAT3 which both facilitates host defense and limits lung injury. Elucidating unique cell-specific roles for these transcription factors in lung innate immunity during pneumonia is a major ongoing effort. Innate immunity against pneumococcus in the lungs is initiated by RelA in alveolar macrophages, which drives the expression of the early response cytokines TNF and IL-1 that then activate alveolar epithelial cells. Alveolar epithelial cell NF- κ B is needed for optimal host defense against bacteria in the lungs, but the precise roles of specific epithelial cell-types and the NF- κ B target genes whose induction during pneumonia is specific to epithelial cells remains very poorly understood and a topic of ongoing research. Like NF- κ B, STAT3 is also critical during pneumonia in alveolar epithelial cells particularly, especially for preventing lung injury but also for stimulating host defense. The activation of STAT3 in epithelial cells re-

quires IL-6 family cytokines, especially IL-6 and leukemia inhibitory factor (LIF), each of which are independent determinants of pneumonia outcome. Beyond these lung cells, NF- κ B and STAT3 become activated outside of the lungs as well during pneumonia, including activation of NF- κ B and STAT3 in the liver from upstream TNF/IL-1 and IL-6, respectively. The liver transcriptome remodels remarkably during acute bacterial pneumonia, with expression of over a thousand genes significantly changing. The hepatocyte-specific mutation of RelA and STAT3 together abrogates this transcriptional response, which in turn prevents changes in the acute phase proteins in the blood, establishing the first ever model of acute phase response blockade. During pneumococcal pneumonia, this absence of the acute phase response leads to impaired humoral enhancement of macrophage opsonophagocytosis and excessive bacteremia and extrapulmonary organ infection. Thus, the acute phase response mediated by transcriptional remodeling in the liver forms a vascular shield which helps to compartmentalize infection and prevent dissemination from the lungs. These investigations reveal integrated cell-cell signaling networks that are complex, dynamic, and essential for effective host defense in bacterial pneumonia.

教育講演 1

新しいフラビウウイルスのワクチン開発に向けて

長崎大学熱帯医学研究所

森田 公一

蚊などの節足動物で媒介されるウイルスはアルボウイルスと総称され、熱帯地域を中心に多くの感染者が発生している。さらに近年の傾向として、地球温暖化にともなう媒介蚊の北上（南半球では南下）、熱帯・温帯地域の人口の増加、ウイルスが海を越えて大陸間を移動したりする現象によりアルボウイルス感染症は流行地域と患者数が拡大・増加傾向にありその対策は地球規模での今日的課題といえる。

アルボウイルスの中でも特にフラビウイルス属のウイルスはヒトに感染した場合に重篤な病態を引き起こすものが多い。黄熱ウイルス、日本脳炎ウイルス、デングウイルス、ウエストナイルウイルス（西ナイルウイルス）などがこれに属する。いくつかのウイルスに対しては有効なワクチンが開発された。かつて日本においても猛威を振った日本脳炎ウイルスについては、病原性のあるウイルスをそのまま用いてウイルス粒子を精製しホルマリン処理で感染性をなくした不活化ワクチンが実用化され、我が国では1980年代には十分に日本脳炎がコントロールされるようになった。また、古く黄熱病については、その偉業によりノーベル賞を授与されたマックス・タイラーによって、1937年に弱毒生ワクチン、17D株が開発され現在でも使用されており、接種者は優に4億人を超えている。このワクチンは

病原性のあるウイルスを継代培養を繰り返す、馴化という手法により生み出された初めての生ワクチンであり、その後この馴化により多くのウイルスの生ワクチンが実用化された。

しかし一方では、デングウイルス感染症（デング熱・デング出血熱）などは年間数千万人の感染者が発生しているにもかかわらずワクチン開発は遅れている。また日本脳炎ワクチンについても不活化ワクチンの価格は高く、開発途上国の人々が接種できる安価なワクチンの開発が遅れているのが現状である。これは熱帯を中心とした開発途上国に限局した感染症（いわゆる、Neglected Tropical Diseases）に対して先進国のワクチン研究開発があまり熱心でなかった結果でもある。

近年、このような現状を打破して新たなフラビウイルスワクチンを創出しようとする研究が加速している。その1つはリバースジェネティクスの技術を用いて作成するキメラウイルス生ワクチンであり、とくに安全性が高い17D株にデングウイルスやウエストナイルウイルス、日本脳炎ウイルスのウイルス粒子表面タンパク（PrM-Eタンパク）遺伝子を組み替えて生ワクチンを作製し、臨床試験が進んでいる。さらには、より高い安全性を目指した、レプリコンワクチン、疑似ウイルス粒子ワクチンも試作されている。本講演ではこれら、開発中の次世代ワクチンの現状をお伝えし、フラビウイルスワクチンの未来について考察してみたい。

教育講演 2

発熱性好中球減少症、現状と展望

帝京大学医学部附属溝口病院第4内科

吉田 稔

発熱性好中球減少症（Febrile neutropenia, FN）は好中球数が500/ μ L以下、または1,000/ μ L以下で急速に減少する状態で起こる37.5℃以上の発熱と定義される。FNの診断と治療については米国感染症学会（Infectious Disease Society of America, IDSA）のガイドライン（GL）が有用で、2011年2月に最新版が発表された（Clin Infect Dis 52: 427, 2011）。我が国のGLは現時点では2004年版が最新のため（Clin Infect Dis 39 Sup 1: S49, 2004）、やや実情とあわない部分が出てきている。本講演ではIDSAのGLを中心に、我が国の感染症データも加えて解説する。

1. FNの初期治療 IDSA-GLではFN患者の中から低リスク患者を抽出するスコアリングシステムが提唱されており、この考え方は我が国のGLでも採用されている。初期治療として高リスク患者では抗緑膿菌作用のある β -ラクタム薬の単独療法が推奨される。薬剤としてはセフェピム、セフトジデム、メロペネム、イミペネム/シラスタチン、ピペラシリン/タゾバクタムなどがある。アミノ配糖体、フルオロキノロン、バンコマイシンについては難治症例（低血圧や肺炎の存在）か上述の抗菌薬に対する耐性が確実または疑われる場合に使用する。初期経験的抗菌薬が単独療法とされた経緯は、 β -ラクタム薬の単独療法とそれにアミ

ノ配糖体を加えた併用療法のメタアナリシスで、両者の生存率が同等で、有害事象は単独療法で少ないためである。Japan Adult Leukemia Study Group の 2007 年の実態調査でも多くの施設が単独療法を行っていた。ただし FN といっても均一の集団ではなく敗血症や肺炎などでは併用療法の方がより安全と考えられる。低リスク患者の初期治療は高リスク患者と同様の注射剤か、経口薬のシプロフロキサシンとアモキシシリン/クラバン酸の併用が推奨される。2. 起因菌が判明した場合の対策 IDSA-GL では起因菌が明らかとなった敗血症や肺炎においてはアミノ配糖体やキノロン薬あるいは抗 GPB 薬との併用療法が推奨されている。これらは起因菌不明の FN に比較して重篤であり、治療効果を優先して併用療法が推奨される事は妥当である。3. 初期治療に不応時の対策と経験的抗真菌療法この時期に実施すべき検査として侵襲性糸状菌感染症の有無を確認するための胸部 CT 撮影が有用である。また侵襲性アスペルギルス症の診断のためのガラクトマンナン抗原や β -D-グルカンの測定も推奨される。高リスク患者で、4~7 日間の広域抗菌薬投与に反応しない場合には経験的抗真菌療法が推奨される。薬剤としてカスポファンギン、リボゾムアムホテリシン B、イトラコナゾール (ITCZ) およびボリコナゾールのいずれかが推奨される。我が国ではミカファンギン (MCFG) が使用でき、安全性も高いため第 1 選択薬の一つとしてよい。経験的抗真菌薬療法は主に高リスク患者が対象であり、低リスク患者では通常は必要ない。4. FN における感染予防と顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の使用高リスク患者では細菌感染症に対する予防としてフルオロキノロンが、真菌感染症の予防ではカンジダ症はフルコナゾールが、アスペルギルス症も含めては ITCZ の液剤や MCFG が推奨されている。また最近のトピックスとして GVHD を発症している造血細胞移植患者や、急性骨髄性白血病ではボサコナゾールが有用とされる。細菌感染や真菌感染の予防は低リスク患者においては原則的に必要ない。G-CSF は全ての FN 患者で抗菌薬治療開始と同時に投与する事の臨床的有用性は証明されておらず、IDSA-GL では初期からの同時投与はすべきでないとされている。高リスク症例では抗菌薬不応性の場合に投与を考慮する。また G-CSF は FN を起こす確立の高いレジメンでの予防投与が推奨されている。5. 我が国の FN ガイドラインの改訂現在臨床腫瘍学会で FN-GL の改訂作業が進行中であり、その内容についても紹介する。

教育講演 3

HIV 治療の将来像

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

岡 慎一

この 10 数年の治療法の進歩で、HIV 感染者の予後が飛躍的に改善されたことはよく知られている。これに伴い、HIV 感染症の治療は、今日・明日の救命をどうするかという疾患ではなく、目の前の患者の 20 年後、30 年後を見

据えた治療法の選択が求められるようになってきている。数年前より欧米では HIV 感染者の心筋梗塞が話題になり始めていた。当時、当院ではそのような合併症はほとんど無く、人種の違いであろうと考えていた。しかし、近年当院でも心筋梗塞や脳梗塞などの血管障害を併発する患者が増え始めている。もちろん患者の延命により高齢化し始めた部分もあるが、併発する高血圧、糖尿病、高脂血症をどうするかということの重要性がクローズアップされるようになってきている。当然、これらに対する薬剤の治療を行うことになるが、HIV 治療薬は相互作用が大きく非常に注意を払う必要がある。特に、key drug として使用される非核酸系逆転写酵素阻害薬とプロテアーゼ阻害薬は CYP を介した相互作用が逆になるため、HIV の治療薬を変更時に、併用薬の投与量にも細心の注意を払わなければならない。この点から考えると、長期治療をしていく上では、相互作用の少ない薬剤の選択と言うことも重要な因子となつてこよう。今後新しく開発されてくる抗 HIV 薬のポイントもこの点にフォーカスが当てられるであろう。もう一つの最近の HIV 治療に関する大きなトピックスは、治療で患者のウイルス量を下げることにより、HIV 感染の伝播を抑制できるということである。2011 年に報告された HPTN052 試験では、治療により感染が 96% 抑制できたというデータを報告し注目を集めた。HIV 感染症の病態自体もウイルスの抑制が必須であることを受け、治療開始の時期は今後ますます早まっていくことが予測されている。予防としての治療「Treatment as Prevention (T as P)」という合い言葉が使われるようになってきている。すなわち、抗 HIV 治療というのは、その患者本人に対するメリットにとどまらず、患者数拡大の阻止という社会全体のメリットにもつながってくるということである。この面から考えると、HIV 検査に対する敷居を下げ、いかに早く感染者を発見し医療に結びつけるかということが重要である。また、治療により感染が 96% 抑制できるという点については、感染者に STD の併発がなかった場合という前提があり、感染者にしばしば併発する STD を同時に治療していくことが重要であるということになってくる。

教育講演 4

未来の感染症診断

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

館田 一博

感染症診療において原因病原体の特定は極めて重要であるものの、実際の現場では多くの症例でその結果を待たずにエンピリックに治療が開始されていることも事実である。迅速性という点では、グラム染色による塗抹鏡顕が優れているが、感染病巣からの検体が前提、解釈に熟練が必要、あくまでも推定原因菌、などの問題がある。最近、病原体抗原を迅速に検出する方法、いわゆる免疫クロマトグラフィー法を用いた迅速検査法が普及し、尿中抗原としての肺炎球菌やレジオネラ、鼻腔・咽頭拭いを用いたインフルエンザなどで広く利用されている。しかし尿中抗原検査

では、肺炎球菌検査における小児偽陽性の問題、治癒後も長期間陽性が持続、レジオネラでは *Legionella pneumophila* 血清群 1 以外での偽陰性などの問題が知られている。このような状況の中で、病原体のリボゾーム L7/L12 蛋白を標的とする新しい免疫クロマトグラフィー法の開発が進んでいる。現在、マイコプラズマ、肺炎球菌感染症を対象とした臨床試験が実施された段階であり、マイコプラズマ感染症では感度は約 60% であるものの、特異度が 90% 以上という結果が得られており、臨床開発へ向けた検討が進行中である。また動物実験を用いた検討では、肺炎球菌感染モデルで莢膜型に関わらずに L7/L12 蛋白が陽性、鼻腔定着モデルでは陰性・肺炎モデルで陽性、肺内菌数に相関して L7/L12 蛋白量が推移、などの知見が得られている。さらにレジオネラ肺炎モデルでも、レジオネラの菌種や血清型によらずに L7/L12 蛋白が陽性になることが確認されている。これらの知見は、従来の免疫クロマトグラフィー法の短所が改善された結果となっており、その臨床的な有用性を示唆する成績である。さらに本方法では、定着菌として存在する場合には陰性、感染症の原因の場合には陽性となる可能性が示唆されている。この事実は重要である。例えば臨床現場で呼吸器検体から分離された MRSA が上気道における定着菌であるのか、実際に肺炎の原因となっているのかの判断に悩む症例も多い。もし、L7/L12 蛋白の検出で定着か感染かを鑑別することができれば、不必要な抗菌薬の使用を効果的に減らすことができる。L7/L12 タンパクを標的とする迅速診断法はそれ以外にも多くの病原体に応用可能であり、まさに次世代迅速診断法としてのポテンシャルをもった検査法の 1 つであろう。

本発表では未来の感染症診断をテーマに、現在進行形の新しい診断法から、まだ実際に臨床応用できるかどうかは未知数であるが、新しい発想に基づく近未来の感染症診断法の試みをご紹介したい。今後、5~10 年のスパンで感染症の診断法がどのように変化していくのか、ご参加の先生方とディスカッションできればと考えている。

教育講演 5

プリオン感染症への挑戦

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座
座感染分子解析学分野

西田 教行

認知症は今日の高齢化が進む先進国において緊急の社会的医学的課題の一つである。その認知症には発症後急速に悪化する疾患群があり、血管内リンパ腫、びまん性レビー小体病 (DLB)、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) などが含まれる。リンパ腫は抗がん剤投与により治療可能であるため、本疾患を見逃すことなく迅速に診断をすることが極めて重要であるが、その確定診断には脳生検を要する。しかし脳生検実施にはジレンマが存在する。欧米のいくつかの臨床研究では急速進行性認知症の原因疾患の 6 割が CJD と報告しており、脳生検を実施するということはプリオンによる手術器具や手術室の汚染、さらに二次感染の

危険があり、脳生検施行前に CJD であるか否かを判断することが極めて重要となるが、現段階では不可能とされている。プリオン病は致死的神経変性疾患であり治療法はない。ヒトの CJD、ウシの牛海綿状脳症 (BSE) などが代表的な疾患である。CJD は毎年 100 万人に 1 ないし 2 人が発症する稀な疾患であるが、1996 年には BSE 牛からの感染と思われる変異型 CJD が報告され、本邦を含め世界中での発生が認められている。また 1990 以降、本邦では 120 名を超える汚染硬膜移植による医原性 CJD が発生し、未だ終焉をみていない。また CJD サーベイランス委員会の報告によると、最近、他の疾患治療目的にて手術を施行後に CJD と診断された（あるいは発症した）例が数例発生し、手術後から診断までの間に手術器具の使い回しを受けた患者が 150 名ほど存在する（いまのところ未発症）。脳生検時のみならずこうした不慮の感染事故を防ぐためにも、CJD の迅速且つ確実な早期実験室診断法を確立することは、重要な課題の一つと言える。現在のプリオン病の補助診断法として、脳波検査は特異的ではあるが典型例は少なく感度に劣る。MRI 検査では、比較的早期に脳皮質と基底核に高信号を呈することが分かってきたが、診断は読影者の技量に左右される。検査機器と撮像条件の標準化が今後の課題である。一方 1996 年に CJD 患者髄液中の 14-3-3 蛋白が特異的に上昇しているとの報告があつてから、髄液中バイオマーカーについて世界的に研究が進められ、14-3-3 蛋白の他にタウ蛋白、S100 蛋白が生化学的マーカーとして有用であることが分かってきた。我々の検討では 14-3-3 γ アイソフォームと総タウ蛋白が CJD 患者髄液にて上昇しており、比較的高い検出感度を有していることを突き止めたが、残念ながら特異性に劣る。結局のところ、最終的な確定診断のためには脳生検もしくは剖検が必要で、あるいは異常プリオン蛋白を検出することが望ましい。生体材料からの異常プリオン蛋白の検出法開発が世界的に試みられてきた。髄液中に異常プリオン蛋白を検出できれば、診断の有力な手がかりとなるはずであるが、通常の ELISA 法、ウェスタンブロット法では検出できない。プリオンは遺伝子を持たない病原体として捉えられており、おそらくプリオンタンパク質のみで構成される。宿主の正常プリオン蛋白が高次構造変換を起こし異常アミロイド化することが病態の本質であると考えられている。我々は連続震蕩することで異常プリオン蛋白を効率よく短時間に試験管内にて増幅する方法を開発した (QUIC 法)。この反応系を改良し異常プリオン蛋白が“種”として混入した場合のみ増幅反応が起こる実験系の確立に成功し、患者髄液中の異常プリオン蛋白検出を試みたところ、34 例中 29 例で陽性を示した。一方アルツハイマー病など非プリオン病患者約 130 例の髄液ではすべて陰性を示し、特異性は 100% であった。昨年、Nature Medicine に掲載されたこれらの成果を中心に、今後の課題と最新の話題等について紹介したい。

教育講演 6

国内発症リケッチア症の現状と課題—多様化する紅斑熱群リケッチア症を中心に—

福井大学医学部附属病院感染症膠原病内科

岩崎 博道

わが国にみられるリケッチア症は、ダニ類媒介性の病種が重要であり、微小なツツガムシによるつつが虫病と、吸血性のマダニによる紅斑熱群が挙げられる。これまで、代表的リケッチア症として、つつが虫病 (*Orientia tsutsugamushi* 感染：近年の再興感染症) の存在が長く知られていたが、1984年に新興リケッチア症としての日本紅斑熱 (*Rickettsia japonica* 感染) が、四国にてはじめて確認された。日本紅斑熱は感染症法の4類感染症に指定されて以来、国内の報告数は右肩上がりで2009年には130例に達したほか、感染地域も南西日本からさらに拡大している。日本紅斑熱は極めてつつが虫病に類似するが、つつが虫病より重症化しやすい。両リケッチア症に共通することではあるが、診断には至らない症例の把握は困難で、軽症に経過する例もあれば、診断できずに死亡する例も存在する。実際、近年とくに、日本紅斑熱の死亡例の報告数が増えている。

感染症の重症化は本来、病態の顕在化であり、病原体に由来する病原性(毒性)に依存するが、重症化への進展は宿主側にもその要因がある。我々は感染に関与する生体防御機構としての宿主のサイトカイン産生制御に着目している。つつが虫病的診断が適切になされれば、多くはテトラサイクリンが著効することが知られている。しかし、日本紅斑熱の場合には早期にテトラサイクリンが投与されても有効性の得られない症例が散見され、救命のためには、テトラサイクリンとニューキノロンの併用が必要とされた症例の報告がなされている。サイトカインの異常活性化に至った症例は、cytokine stormあるいはsystemic inflammatory response syndrome (SIRS)を呈し、重症化すると考えられる。治療に用いられるこれらの抗菌薬のリケッチアに対する直接的な作用に加え、重症化の背景にあるサイトカイン産生を制御する可能性が推測されている。

日本紅斑熱は、最近東北地方、北陸地方および山陰地方で新たな病原体種 (*Rickettsia heilonjiangensis*, *Rickettsia helvetica* および *Rickettsia tamurae*) が確認された。このような多様化が治療反応性の問題も含め、日本紅斑熱群としての病態制御を難解なものとしている。真正の日本紅斑熱においてさえも、重症例に対する有効な治療法は未だ確定されるには至っていないことより、紅斑熱群としての病態解明への展開とともに、重症化回避のための治療法の確立が早急に求められる。

本講演では、我が国の抱えるリケッチア症の現状と課題について、具体例を示し紹介したい。

教育講演 7

わが国における輸入真菌症の実態とその対策—困難な症例にどう対応するか—

千葉大学真菌医学研究センター

亀井 克彦

輸入真菌症は輸入感染症としての真菌症を指す。その患者数は決して多くはないが、病原体はいずれも高度の病原性を持ち、さまざまな免疫不全患者はもちろんのこと、健康者にも容易に感染して重篤な疾患をもたらす。疾患の重篤性はもとより、院内の感染事故を防止する観点からも重要な疾患である。近年の増加に伴い、コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症、パラコクシジオイデス症といった「古典的」な輸入真菌症については医療従事者における認知度は高まってきている。その一方で、これらの以前からなじみの深かった疾患群に加え、近年ではマルネツフェイ型ペニシリウム症やガッティ型クリプトコッカス症など、これまであまり注目されてこなかった疾患が次第に目立つようになってきた。またわが国で上陸が確認されていないブラストミセス症も、流行地における患者数や重篤度においては無視できない存在である。

これらにみられる輸入真菌症の多くの症例では、認知度の高まりにより比較的スムーズに診断・治療に至るようになってきたと考えられるが、症例の増加に伴い、中には症状・所見が紛らわしく他疾患との鑑別が困難であったり、治療に難渋する症例も認められるようになってきた。輸入真菌症の多くは本来全身播種性の重篤な疾患であるため、対応によっては致命的な経過をたどりやすいため十分な注意が望まれるが、だからといってそれらの鑑別は必ずしも容易に行えるとは限らない。症例によっては他の肉芽腫性疾患や腫瘍性疾患などときわめて紛らわしい病態を呈する場合もある。また、スムーズに正診が得られても、かならずしも順調に治療が奏功するとは限らない。いずれの場合も診療の現場では難しい対応が求められることになる。

本講演ではわが国におけるコクシジオイデス症、ヒストプラズマ症などの代表的な輸入真菌症の実態を紹介するとともに、診断や治療に難渋した症例について検討し、これらの情報を今後の診療に供したいと考えている。

教育講演 8

非結核性抗酸菌症への挑戦

慶應義塾大学医学部感染制御センター

長谷川直樹

結核はその鈍化しつつも確実に減少しており、罹患率も10万対20を切るまでになった。しかし同じ抗酸菌でも水系や土壌などの環境菌である非結核性抗酸菌(nontuberculous mycobacteria: NTM)による感染症は、本菌が人から人に感染しないために公衆衛生上問題視されることは少なく、世界的にも正確な疫学情報に欠けるものの、臨床医は明らかな増加を実感している。人に感染症を興す原因菌は約20種類で、呼吸器感染症が最も多いが、皮膚、軟部組織病変や、HIV感染により高度の免疫機能低下状態に陥った場合には全身播種性の感染症が惹起される。国や地域、あるいは感染臓器により起因菌種や頻度が異なるが、我が国では2007年に米国より発表されたガイドラインを下に、呼吸器感染症が最も多いことを反映して2008年に

日本呼吸器学会と日本結核病学会から合同で肺非結核性抗酸菌症の診断、治療（暫定）、外科療法に関する指針が発表された。診断要件として症状が不問となり、主として胸部CTで本症に合致する病変を認め、喀痰から複数回菌が検出されれば診断が可能になったため軽症例が増えている。特に基礎疾患の無い中高年女性に肺の中葉と舌区を中心とした気管支拡張と小結節影を特徴的な画像所見とする肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の増加が実感される。現在、我が国ではNTM感染症の中でも臨床最上最も解決が望まれるのが本疾患であろう。肺MAC症について、環境、ホスト、菌の側面から感染や発病のメカニズムが積極的に検討され、新たな知見も集積されているまだまだ解決すべき問題点は多い。本疾患は年余におよぶ慢性経過をとるため、臨床経過、長期予後については不明点も多い、しかし、慢性経過を辿る中で進行が速く、呼吸器系の基本構造の破壊を伴い呼吸不全に陥る致死的な例が存在するため、画像や細菌学的評価以外に疾患の活動性を反映する有用なバイオマーカーの開発が望まれるが、近年血清診断が利用されるようになり期待されている。治療では14員環系マクロライドであるクラリスロマイシン (CAM) をkey drugとして、抗結核薬であるエタンブトール (EB)、リファンピシンの併用が一般的である。重症例や空洞病変を伴う例にはアミノグリコシド (AG) の併用も推奨されている。CAMの投与量、感受性が治療反応性に関連するとの報告もあるが、現在それ以外に薬剤の感受性と臨床経過との関連性は不明である。また排菌陰性化1年が治療継続期間の目安とされるが、適切な治療期間は不明である。一方高齢者も多く、大量、長期の抗菌薬治療に堪えられない場合もあり、現行の指針には治療開始時期を診断後、個別に判断することが記されている。長期治療になるため、EBやAGによる視神経、第8脳神経（聴神経、前庭神経）など生活の質に直結する感覚器系の副作用にも十分に留意する必要がある。また、昨今、抗TNF α 抗体など生物製剤が普及しているが、NTM感染症には抗TNF α 抗体は禁忌とされており、臨床現場では困難な判断を要する場面が増えている。慢性経過をとるが、症状の乏しい例も多くヒトからヒトへの感染はしないため、同じ抗酸菌感染症でも結核の影に隠れてしまいがちであるが、一般的には徐々に進行する例が多く、一旦診断されたら生涯定期的な経過観察が必要である。患者数は明らかに増加しており、病態の解明や診断に加えて適切な治療法の確立は今後の重要課題である。

教育講演 9

感染制御のシステム構築とリスク管理

金沢医科大学臨床感染症学

飯沼 由嗣

感染制御活動は、施設内で発生する感染症の発症を最小限に抑え、発生した感染症の予後を可能な限り良いものとするのがその目標である。この感染制御活動は、職員一人一人の意識と実践がリスク管理上極めて重要であり、施

設全体の意識向上を図り実践を管理するシステム構築が必要となる。

【組織】感染対策委員会や感染対策マニュアルの作成に加えて、実働部隊として感染制御の業務を担当する人材や組織（感染対策チーム、以下ICT）が必須である。医師と看護師、薬剤師、検査技師、事務職員などが主要メンバーとなるが、メンバー個々の専門的な知識の集結が感染制御の充実に極めて重要である。そのためにも、職種別の感染制御の認定を取得することが望ましい。加えて、院内各部門に感染対策リンク委員を任命するとよい。リンク委員は、感染制御活動の各部門の責任者となり、ICTでは目の届きにくい、日常的な感染制御活動の実践を行う。ICTからの情報や指示を、職員一人一人に周知徹底させる役割は、とくに大規模な病院において重要である。

【感染予防業務】(1)組織的な感染予防策：感染対策マニュアルの作成とマニュアルに基づく感染対策の実践が基本となる。医療現場での実践活動の評価及びフィードバックのため、ICTによる病棟ラウンドや感染症サーベイランス（デバイス関連、手術部位感染など）などの指標に基づき、介入指導を行う。また、全国サーベイランスへの参加により、自施設の客観的な評価を行うこともすすめられる。ICTからのニュースの発行や講演会の開催も重要事項の施設全体への周知のために有用である。(2)アウトブレイクの早期発見と収束：薬剤耐性菌や結核などの微生物検査室ベースの感染症と、市中感染症（呼吸器系、消化器系など）を中心とした、症状をベースとした感染症の両者の対応策が必要である。ともに、1例目から十分な対策をとり、病院内での感染拡大を防ぐことが重要である。特に、症状ベースの対応策は、職員からの情報収集が決め手となるため、つねに関係職員に周知徹底を促す必要がある。また、自施設では対応が困難なアウトブレイク発生時の地域支援体制についても構築しておくことが望まれる。

【感染症発生時の対応】感染症の予後の改善のために、感染症診療支援体制が必要である。感染症専門医が薬剤師や検査技師の協力のもと、個別の感染症診療支援を行うと同時に、施設全体の感染症診療レベルの向上につながる活動（講演会、勉強会など）を行う。

【病院管理部門の支援】感染制御活動の実践と職員全体の意識を高めるためにも、病院管理部門の理解と支援は重要である。可能ならば、感染制御部門としてのポスト創設と予算配分が望まれる。また、地域における感染制御のレベルアップのために施設が相互支援できる体制の確立が望まれる。

教育講演 10

鳥とヒトのインフルエンザ克服を目指して

北海道大学大学院獣医学研究科・人獣共通感染症リサーチセンター

喜田 宏

H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルス (HPAIV) はアジアで越冬中の渡り鳥にも伝播し、ユーラシアとアフリ

カ 62 カ国に感染が広がった。中国、ベトナム、インドネシアとエジプトで家禽にワクチンを接種し、摘発・淘汰が疎かになって、ウイルスの常在化を許したためである。2005 年以後、毎年春に、南中国などで越冬中にこのウイルスに感染し、シベリアの営巣湖沼に帰る途上に斃死した水鳥がユーラシア各地で見つかっている。中には、シベリアの営巣地までウイルスを持ち込む水鳥もいる。このウイルスが水鳥の営巣湖沼に定着すれば、毎年秋に渡り鳥がこれを運んでくる恐れがある。2010 年 10 月にシベリアから稚内に飛来したカモの糞便から初めて、H5N1 HPAIV が分離された。次いでこれと近縁なウイルスが 19 道県で 62 例の斃死野鳥から分離され、9 県 24 養鶏場に感染被害を起こした。アジアの家禽の HPAIV を一掃しない限り、毎年同じことが各国で起こるであろう。HPAI 対策の基本は、感染家禽の摘発・淘汰により、被害を最小限に食い止めるとともにヒトの健康と食の安全を守る。HPAIV の感染を家禽に止めることである。それには、4 カ国の HPAI 対策をワクチン頼みから摘発・淘汰に転換してもらわなければならない。次に、過去のパンデミックウイルスの出現にブタが関与したと考えられるので、ブタインフルエンザの疫学調査を、特に HPAI の多発地である中国、東南アジア、北・中米で不断に実施してパンデミックに備えることである。2004 年以来、これらを OIE、WHO、FAO と各国に働きかけているが、利害関係がからみ、時間がかかっている。H5N1 HPAIV のヒトへの感染は、15 カ国で合計 570 例 (2011 年 11 月 15 日現在)。うち 87% をワクチンを濫用している 4 カ国が占める。エジプトでは、ワクチンを使い始めた 2006 年から 151 名が感染している。一方、タイでは、2006 年まで 25 名が感染したが、タクシン首相 (当時) の英断により、2006 年にワクチンを禁止し、摘発・淘汰を徹底する対策に切り替えてから、家禽の被害は激減し、ヒトの感染は無い。2009 年 4 月、メキシコでブタの H1N1 ウイルスがヒトに伝播し、世界に感染が拡大した。WHO は 6 月に、パンデミックの段階に至ったと宣言した。日本ではこれを「新型インフルエンザ」と誤称し、流行防止を図ったが、対策に一貫性は見られなかった。そもそもブタのウイルスがヒトに伝播してすぐに、高い病原性を示すことはない。インフルエンザウイルスの病原性は、感染した宿主体内における増殖の速さと量によって決まるからである。ヒトからヒトに感染伝播を繰り返すうちに、ヒトでよく増殖する子孫ウイルスが選択される結果、ヒトに対して病原性を示すのである。したがって、パンデミックの第二波を起こすウイルスの病原性が高いのは謎ではない。アジア/57 (H2N2) 新型インフルエンザウイルスは 5 月に日本で最初の流行を起こし、香港/68 (H3N2) は 7 月に登場した。何れもその後、冬に季節性インフルエンザを起こしている。第二波はすなわち、季節性インフルエンザである。季節性インフルエンザウイルスこそヒトに対する病原性が高いのである。現に、2009 年のブタ由来 H1N1 パンデミックウイルスは、人々に免疫がないので、すぐに 214 カ国に

感染が広がった。一方、確認された死亡者は 16 カ月後でも 18,000 名余に止まった。すなわち、伝播性は強いが、病原性は弱い。病原性を伝播性と混同し、季節性インフルエンザ対策を放置して、新型、新型と大騒ぎしたのは、誤りである。昨今のインフルエンザ騒動は、俄専門家、行政とメディアの誤解と妄想に基づく大合唱によって引き起こされたものである。感染症の本質を踏まえた、筋の通った情報発信が欠けていた。危機管理とは一般市民に安全・安心を齎すための方策であって、徒に危機感を煽ることではない。

教育講演 11

わが国におけるバイオセキュリティ研究の課題

Current Perspectives of Biosecurity Research in Japan

長崎大学熱帯医学研究所

竹内 勤

バイオセキュリティとは感染性微生物からの社会の安全、と一般には捉えられる。歴史上、いわゆる細菌兵器の戦場での使用などでは、バイオセキュリティに関連する記録に残っている。一方、グローバリゼーション時代に立ち至った現代社会においては、種々のテロリズムが無作為の恐怖を与える手段として、より錯綜した背景をもって発生して来ている。その対策の困難さも当然増大しつつあるが、これらに対応するのに最も重要なのが科学技術開発、及びこの基本となる科学技術政策である事は言うまでもない。本講演では、特にわが国におけるバイオセキュリティに関する科学技術開発、関連政策の諸問題について、日米の差異などにも焦点を当てて論議したい。

米国では 2001 年の 9.11 同時多発テロをきっかけに大幅にバイオセキュリティを含む対テロ科学技術に投資が行われたと一般には認識される。事実米国のバイオセキュリティ (正確に言えばシビリアンバイオディフェンス) 関連投資は 2002 年に至り一躍 10 倍に増加している。しかし、実は 9.11 同時多発テロ以前に既に現代社会の脆弱性とテロリズムに関しては多くのレベルの注目を引いていた。例えば同年の 6 月に行われたジョーンズ・ホプキンス大、CSIS などによる天然痘テロのシミュレーションである “The Dark Winter” を見れば、米国が 9.11 以前にテロの脅威に注目していたのは確かである。

わが国では、2001 年 1 月の政府の対テロ初動措置の施行など、政策面では一部かなり早期より検討されていた。研究開発が促進されはじめたのは 2002 年前後であるが、本格的に科学技術開発を目指すきっかけとなったのは、2003 年に行われた「安全、安心な社会構築を目指した科学技術政策に関する懇談会」である。この懇談会は文部科学省科学技術・学術政策局主導のもとで第 3 期科学技術基本政策との擦り合わせをも念頭に置いて実施され、その中で「犯罪・テロ」は重点的な項目として論議された。以来、わが国では対テロ科学技術開発にそれなりに投資が行われ現在に至っているが、むしろ錯綜した問題を顕在化させつつある。例えば、わが国の医学・生物学研究からバイオセキュ

リティ分野をみると、疫学、病原体、病態、診断、治療の各分野において、優れた研究は散見される。天然痘ワクチン LC16m8 に関する研究開発等はその好例で、世界に通用するレベルに達しているという事が出来よう。しかし、わが国では、それらの成果がバイオセキュリティという社会安全に係る戦略目標にそって効率的、包括的に一元化されていない。感染症学そのものの裾野が、米国等に比べると狭く、薄いことを併せ考えると、課題とする所は多い。また最近、特にこの分野で課題となってきたのに科学技術の二重濫用、誤用の問題がある。米国ではフィンクレポートはじめ、優れたレポートが科学者のイニシアティブにより世に問われている。わが国では、一昨年演者が在籍した慶大グローバルセキュリティ研究所と文部科学省により遺伝子組み換えや人工遺伝子等についてのワークショップが、また昨年度は学会議によって類似の会議が行われているが、科学者の倫理という面からも徹底した議論が喫緊に必要であろう。同時に、現在さかんに BSL-4 に関する論議が行われているが、わが国では稼働中の BSL-4 はない。このあたりの議論についても言及したい。

本講演においては、以上のような観点に立ち、現在のわが国の有するバイオセキュリティ対策、特に生物テロ対策、に係る科学技術開発・政策の問題点を概観することを通して、それらの解決の重要性に言及したい。

教育講演 12

多剤耐性菌—未来への展望—

大阪大学医学部感染制御部

朝野 和典

薬剤耐性菌について議論するときに、市中で広がる細菌と院内で広がる細菌に分けて分析する必要がある。BLNAR、マクロライド耐性肺炎球菌などの市中における耐性菌の増加は顕著であるし、近年はマクロライド耐性マイコプラズマが問題になっている。マイコプラズマの耐性化に伴い、小児にフルオロキノロン系抗菌薬を使用する機会が増えれば、キノロン耐性肺炎球菌の増加も予測される。一方、院内感染のコンサルテーションを受けているときに、抗菌薬の選択に難渋する耐性菌が原因であることは少ない。はたして、なぜ院内感染では耐性菌で困ることが少ないのだろうか？「豊富なバリエーションの抗菌薬が手元にある」という状況ではないのは明らかである。なぜならば、耐性菌が出現しても、近年新しい抗菌薬の開発はほとんどなされなくなったからである。薬剤耐性菌の名前を列举しても、多剤耐性緑膿菌、バンコマイシン耐性腸球菌、多剤耐性アシネトバクターなど、現在わが国で使用可能なほとんどの抗菌薬が無効な耐性菌の名前が浮かぶ。しかし、そのような耐性菌が分離されることはきわめてまれである。MRSA は、多数分離されるが、さまざまな抗菌薬が存在する。すなわち、本当に大変な耐性菌の院内における分離頻度は極めて少ないのが現状である。一方、海外に目を向ければ、多くの国と地域で多剤耐性アシネトバクターが ICU の VAP を中心に拡散している。新たな耐性菌として

の KPC 産生菌、NDM-1 産生菌など、次々に強力な耐性菌が出現している。もちろん日本にもこのような多剤耐性細菌は侵入しているし、拡散する危険性は高い。それでも日本では院内感染による薬剤耐性菌の拡散を抑えている。これは、この 20 年間に到達した、日本の院内感染対策の充実が大きく寄与していると考えられる。日本の院内感染対策は、1990 年代から認識され始め、2000 年代になって、組織化され、普及してきた。また、それとともに法律（医療法、感染症法）や診療報酬（感染防止対策加算）によって、実施することの義務と動機づけが整備されてきた。さて、現状の認識を基に多剤耐性菌の今後の動向を考えてみたい。日本の院内感染対策は、これからも進歩してゆくことは確実である。これまでは、基幹病院を中心に院内感染対策が整備されてきた。これから求められるのは、地域全体の感染対策の質の向上である。そのキーワードとなるのが地域ネットワークであると考えられる。地域の中心となる基幹病院と保健所がそれぞれの地域の院内感染対策の質の向上に資する貢献をすることが求められる。もうひとつの問題がある。それは感染症の原因菌検索の不確実性である。特に抗菌薬を投与されることの多い呼吸器感染症の原因菌の確定は、ほとんど不可能である。喀痰の培養結果を基に抗菌薬を選択するしか方法のない呼吸器感染症の治療には大きな問題が残されている。すなわち、院内肺炎で分離される菌は、耐性菌の頻度が高いが、それが真の原因菌であることは少ない。それにもかかわらず、広域抗菌薬を投与せざるを得ない感染症診療の問題点が解決されていない。将来、感染症の診断方法の向上によって、真の原因菌を確定できるようになれば、さらに広域抗菌薬の使用が減少し、薬剤耐性菌の脅威も少なくなるだろう。以上、多剤耐性菌の未来への展望には、これまで以上に充実する院内感染対策とそれをさらに市中の抗菌薬使用や感染対策に拡大すること、およびより確実な感染症の迅速診断法の普及が不可欠であると考えられる。これからも恐るべき薬剤耐性菌が世界のどこかで次々に誕生し、日本にも侵入するであろうが、「患者を治す医療」ではなく、「国民を守る医療」という概念を感染症学会から提唱してゆくべきであろう。

教育講演 13

肺炎ガイドラインにより何が変わるか

筑波大学附属病院ひたちなか社会連携教育研究センター

寺本 信嗣

ガイドラインは、時代を映す鏡である。医療が、疾病を治癒する成果を求められている以上、その時代に理解されている、疾病原因、重症化のメカニズムなどは、必ずしも明確でなくても、疾病は治される必要がある。特に感染症は、治らなければ死に直結するので、治ることが必要である。いわゆるテキストとなる成書は、網羅的な記載になるのに対し、ガイドラインは一定の処方箋を示すことになる。ガイドラインを作ること自体では、何の変化も生じないが、これを検証することによって、臨床的な意義を付加するこ

とができる。ガイドラインが何かをなすわけではなく、ガイドラインに魂を入れることが、臨床家の役割であろう。肺炎診療について日本呼吸器学会は、市中肺炎ガイドライン、院内肺炎ガイドラインを発表して、検証を行ってきた。今回、あらたに医療・介護関連肺炎ガイドラインを策定した。これにより、肺炎ガイドラインに3種類の指針が存在することになった。まずは、この状況が良いのかどうか、議論がある。物理的に3冊のガイドラインを並べて置いておくことは、時間的にも物理的にも制限の大きい医療現場からは、歓迎されないと予測される。医療もWEB社会に変貌しているため、多くはinternetの情報源としてガイドラインを利用し、治療薬剤の選択などのためだけの実務版などに統一する考えもある。そもそもガイドラインは誰のためのものか。専門家のための標準的処方箋という考えた方もあるし、非専門医にもわかる処方箋を提示するという立場もある。この立ち位置によって、その考え方、表記の仕方は自ずと異なってくる。後者であれば、あまり煩雑なものは、却って判断を混乱させて、ガイドライン自体が浸透しない可能性が高い。また、受け入れる側の体制や知識の習熟度に大きく左右されるため、ガイドラインを示すことで、その時代の共通理解を深めていくという側面もある。したがって、どのようなガイドラインを策定すべきなのかは、本質的に各国の医療事情に大きく左右される。2010年にCID上にposition paperとしてIDSA/ACCP/ATS/SCCMが示した院内細菌性肺炎(HABP)と人工呼吸器関連細菌性肺炎(VABP)の望ましい臨床試験のデザインとして、非劣性試験において死亡率を主要エンドポイントするよう推奨している。優越性試験では、有効性のある抗菌薬に偽薬群と実薬群をadd-onすることを勧めている。また死亡率を主要評価項目にすることは、実臨床の目的や評価とは一致しないことを示している。このような臨床研究の枠組みを作れるのは、臨床研究先進国の矜持である。しかし、このような試験の結果も、そのまま日本に導入できるとは限らない。入院患者の原因疾患、ICUの入院基準などが米国とは、同一ではないため、病名が同じHABPやVABPであっても病態が異なっている可能性がある。また、誤嚥性肺炎のように、海外では、ひとつの疾患単位として認められていない分類もある。しかし、日本のガイドラインでは、VAPとほぼ同等の扱いで「誤嚥性肺炎」を取り上げている。誤嚥性肺炎をVAPのように独立して扱う意義は、現時点では不明であるが、最長寿国の日本で、多くの非「感染症専門医」の実感は、高齢者肺炎は、誤嚥性肺炎であるということだと思ふ。そうであれば、海外のガイドラインに準拠せず、それなりのposition guidelineを示しておくことは、時代の要請ではないかと思う。NHCAPガイドラインでも、一章を誤嚥性肺炎に充てている。この薄いガイドラインの中に、このように世界的に認められていない概念を導入する事は、きわめてchallengingであるが、介護医療の中に占める肺炎の重要性と誤嚥の病的意義を示すためには、有効な方法の一つと考えられる。

シンポジウム1

災害と感染症

済生会山形済生病院呼吸器内科¹⁾、東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野²⁾

武田 博明¹⁾ 賀来 満夫²⁾

2011年3月11日の地震(マグニチュード9.0)そして、その後に発生した巨大津波は、東北太平洋沿岸地域に我が国の歴史上かつてなかった規模の未曾有の被害をもたらした。発災後、外傷性疾患に引き続き1週目以降、破傷風やレジオネラ感染症などの環境由来微生物による感染症や、多数の人々が狭い空間のなかで生活を余儀なくされていた避難所などでは、インフルエンザ、ノロウイルスなどの感染性・伝播性の高いウイルスによる感染症がみられ、規模の大きな避難所ではインフルエンザのアウトブレイクの発生などがみられた。さらに、避難所では、周囲の衛生環境が悪いことに加え、水道や電気などのライフラインが途絶していたため、寒さや栄養不足、不十分な口腔衛生・誤嚥など、さまざまな要因が重なり、二次性の細菌性肺炎症例などが増加し、拠点病院に搬送される患者が急増することとなった。特に、今回の震災は被害があまりにも甚大で、本来、地域の一次医療を支えていた地域のクリニックや診療所などの医療施設に加え、二次医療を担当していた拠点病院も甚大な被害を受けるなど、地域医療そのものが崩壊した状態となった。また、被災初期には、避難所や医療施設への移動・訪問が困難な状況に加え、電話やインターネットなどの情報伝達手段が全く使用できず、連絡体制が十分でないため、感染症に関する疫学的な情報の収集が必ずしも十分できない状況であった。さらに、水が使えないため、手洗いや排泄物の処理が十分に出来ない状況や消毒剤などの感染防止用資材が不足した状況等、多くの医療従事者、公衆衛生担当者がこれまで経験したことがない特殊な状況の下で、感染症診療・感染症対策に取り組むことを余儀なくされた。

本シンポジウムでは、まず、実際に被災地での感染症診療・感染症対策に取り組まれた4名の先生方に御講演いただく。最初に、地域拠点病院において感染症・呼吸器内科専門医として診療にあたられた高橋 洋先生(坂総合病院呼吸器科)には「震災後の呼吸器感染症発症状況」についてのお話をいただく。また、感染症疫学の専門家として被災地の感染症サーベイランス支援活動に従事された加来浩器先生(防衛医科大学校防衛医学研究センター)には、IT機器を利用した「感染症サーベイランスの活用」についてお話しいただく。次に、救急医療・感染症の専門家として被災地の診療支援活動に従事された佐々木淳一先生(慶應義塾大学医学部救急医学教室)には、「救急医の立場で考える災害時の感染症対策」についてお話しいただき、続いて被災地の大学として地域の感染症対策の支援活動を行った國島広之先生(東北大学大学院感染症診療地域連携講座)には、発災後から現在に至るまでの「災害における感染症

対策」についてお話しいただく。また、最後に、日本感染症学会の「震災と感染症対策委員会」委員長の松本哲哉先生（東京医科大学微生物学講座）から、「日本感染症学会の取り組みと大学・拠点病院との連携・協力」についての追加発言をいただくこととしている。

今回のシンポジウムを通じ、未曾有な被害をもたらした東日本大震災において、特に、感染症診療、感染症対策という観点から、「どのような感染症が発生したのか、対応はどのようになされたのか、今後に向けた課題は何か」、等について討論し、再び起こることが確実視されている巨大地震の発生時に、より迅速で確実な対応が行われるよう、次の世代への貴重な提言の一助となるシンポジウムにしたいと考えている。多くの方々の御参加、そして活発な討論を期待したい。

1. 震災後の呼吸器感染症発症状況

坂総合病院呼吸器科

高橋 洋

当院は宮城県の沿岸部、仙台市の北に位置する災害拠点病院である。東日本大震災による病院周囲の被害は甚大だったが、幸運にも当院自体は浸水を免れ、自家発電システムと地下水の供給が保たれたことから病院全体および検査室機能は震災直後から維持されていた。震災後初期には多くの低体温症例や外傷患者が救急搬入となったが、その後は呼吸器疾患患者、とくに呼吸器感染症による受診例が急増した。震災後急性期のトリアージ期間においては成人の3割、小児の7割が何らかの感染症を伴った受診例となっており、なかでも肺炎、上気道炎、インフルエンザなどの呼吸器感染症患者の比率は感染症患者全体の4分の3を占めていた。成人の新規肺炎症例数は震災発生後2週間目をピークとして震災前の4倍近くまで大きく増加したが、とくに震災後3週間目までの増加が著しく、以後は緩やかな減少傾向を示していた。これらの症例の大部分は明白な膿性痰を伴う典型的な細菌性肺炎症例であり、初期3週間の起炎菌判明率は約80%ときわめて高率だった。起炎菌としてはモラキセラおよびインフルエンザ菌の増加が特徴的であり、成人喀痰検体における各菌種の分離頻度を震災前のベースラインと震災後とで比較してみると、インフルエンザ菌の分離率が震災前の約3倍、モラキセラの分離率が震災前の約7倍、と各々急激な増加を示していた。肺炎球菌の分離率も震災後急性期には若干増加したがその程度は前2者と比較すると軽度にとどまった。一方では大腸菌やクレブシエラなど腸内細菌の喀痰分離頻度については震災前後ではほとんど変動が認められなかった。今回の震災後に急増したモラキセラおよびインフルエンザ菌の由来を調べてみると当院周囲のほぼ全域から、そして避難所生活例からも自宅居住例からも広汎に分離されており、特定の避難所における限局的なアウトブレイク等ではなくとも地域内である程度普遍性をもった現象と推測された。検査室の協力のもとで可及的にこれらの菌株を凍結保存し、後日遺伝子解析（MLST）を施行したところ、やは

り急性期分離菌株における相同性はほとんど認められなかった。抗菌薬感受性に関しては震災後3週間目までの肺炎多発時期にはPRSPやBLPARは1株も分離されず、肺炎球菌のABPC感受性率は震災前の50%から75%、またインフルエンザ菌のABPC感受性率は82%から100%と明白な改善傾向を示した。他方では分離件数の増加が著しかったモラキセラに関しては震災前後では抗菌薬感受性の明らかな変化は認められなかった。肺炎症例の臨床像、患者背景を震災前後で比較すると、まず今回の震災後には成人肺炎症例数は震災前と比較して大幅に増加したが、その平均年齢や死亡率に関しては震災前後で明らかな変化は認められなかった。また発症から肺炎の診断までの期間も震災後であってもとくに遅延することはなく、診断の遅れが肺炎の発症頻度に強く影響した可能性は否定的と考えられた。一方では抗菌薬の前投与率は震災後急性期には低率となっており、こちらは震災後急性期の異常な起炎菌判明率の上昇に関連した可能性が示唆された。また急性期における避難所由来の肺炎例と自宅由来の肺炎例の病像を比較すると、肺炎の推定発症頻度自体は避難所例が自宅症例より約9倍高率だったが、生命予後に関しては両群に差は認められなかった。ウイルス感染症に関しては、まずインフルエンザは震災前の流行のピークは1月中旬であり、震災発症時には流行はすでに終息に向かっていたが、震災後には2週間目を頂点とした症例の一時的な増加が確認された。震災前と比較すると震災後には成人発症例の比率が増加し、とくに後期高齢者の頻度が2.2%から21.7%と約10倍に増加していたのが特徴的だった。また震災後急性期には成人RSウイルス肺炎症例が数例見いだされた。

2. 感染症サーベイランスの活用—スマトラ災害の経験を生かす—

防衛医科大学校防衛医学研究センター¹⁾、同 国際感染症学講座²⁾、岩手医科大学付属病院感染症対策室³⁾

加來 浩器¹⁾ 金山 敦宏²⁾ 櫻井 滋³⁾

東日本大震災の被災地では、医療機関と保健所がともに壊滅的となっただけでなく、水や電気の制限下で病原体検査がほぼ不可能となったため、感染症法に基づく感染症発生動向調査は機能停止状態に陥った。しかしながら、時間の経過とともに衛生環境が悪化する避難所では、インフルエンザや食中毒などの感染症がひとたび発生すると、施設や地域を越えたアウトブレイクへと進展することが憂慮されており、その兆候を早期から的確に把握し必要時に効果的な感染制御策を投入するという効率的なシステムの構築が求められていた。演者が2004年12月に発生したスマトラ島沖地震・津波災害の際に国際緊急援助隊の応急医療チーム隊長として参加した時には、WHOがインドネシア保健当局をサポートして、現地での感染症サーベイランス（症候群サーベイランス、一部疾病サーベイランス）を行っていた。これは、登録された医療チームが1週間分の診療実績を紙又はメールで報告し、週2回開催されるミーティ

ング時に地理情報として公表するというものである。公衆衛生に係る唯一有用な情報であったために、各支援団体はその内容を高く評価していた。しかしこれらのデータは、(1) 医療チームの数や活動性の影響を受ける、(2) 避難者の移住によって地域別発生状況が変化する、(3) 住民はある程度症状が進展しないと受診しない傾向がある、(4) 1人の患者が複数の施設を渡り歩くいわゆる“ドクターショッピング”の実態がある等の理由から、アウトブレイクの早期発見には限界があると言わざるを得ない。そこで本震災においては、岩手県に対して、避難所での疾病発生状況を日々把握するシステムであるDSOD (Daily Surveillance for Outbreak Detecting) の導入を提案し、岩手医科大学の櫻井滋医師が中心となって活動していただいた感染制御支援チーム (ICAT: Infection Control Assistance Team of Iwate) による感染制御活動を支援する仕組みを構築した。本システムは、避難所を中心に復旧作業を進めていたNTTドコモのスマートフォンを活用したもので、避難所ボランティアによって呼吸器症候群や消化器症候群などの患者数を入力すると、避難所毎の報告結果をスマートフォン上のグーグルマップで地図情報として確認できるというものである。我々が、いつもよりも多い発生数(率)を検知すると、その避難所の地区を担当しているICATメンバーに伝えられ、避難所へ電話で問い合わせるか直接訪問するかで確認した。すなわち、世界初のITを駆使した産官学共同のサーベイランスシステムであると言える。DSODでは、各避難所からのデータを1日に3回見直すことにして、適時性とデータの質管理に留意した。ICATの現場での活動では、(1) センサー、(2) トリアージ、(3) スクランブル、(4) アナウンスの4つの機能による活動を行った。これらの地道な活動が、やがて避難所のボランティアに認められ、サーベイランス参画意欲の維持に繋がっていった。4月13日から大規模避難所閉鎖の8月16日までの間に、延べ1,661施設・日(施設避難者延べ数232,149名)のサーベイランスを行い、ICATは、現地に延べ200施設への定期巡回指導を行った。結果的には、岩手県の避難所において30名程度の小規模な流行が2回発生したが、いずれも大規模で深刻なものに至らずに済んだことに、幾ばくか寄与したものと自負している。まさに、サーベイランスは疾病の予防と制御のために用いられる(Surveillance for Action)を文字通り実行できたものではないかと考えている。

3. 救急医の立場で考える災害時の感染症対策

慶應義塾大学医学部救急医学教室

佐々木淳一

大規模な自然災害が発生(発災)すると、今まで(平時)の生活環境が失われるため、可及的速やかに避難所が開設される。一般的には、発災後1週間以内までは外傷患者への対応が主になるが、発災後1週間以降は、基礎疾患の悪化への対応、肺血栓・塞栓症対策、被災後の心的ストレス反応などへの対応と共に、特に感染症への対策が重要になる。

感染症患者は、1週間以降から急増し2~3週間までは増加傾向にあるのが一般的である。被災地では、避難所など狭い空間に多くの人が集まるため、上気道炎、肺炎、インフルエンザなどの呼吸器感染症、感染性胃腸炎などの消化器感染症、劣悪なトイレ環境などによる尿路感染症の流行が問題になるのが主たる理由と言える。さらに、呼吸器感染症、消化器感染症などの内科的感染症以外に、いくつかの外科的感染症も問題になり、被災直後の外傷関連の感染症、特にがれき等の撤去作業などで受傷した際に問題になる破傷風、一般的な皮膚・軟部組織の創傷関連感染症、長期臥床に伴う褥瘡への2次感染などが代表的なものになる。しかし、発災後は平時と異なり、利用できるリソース(生活物資、医療資源など)は大きく制限されるため、その時に置かれた状況でのベスト・プラクティスを探ることになる。また、避難所では感染対策と共に衛生管理を推進していくことも、非常に重要な点である。「災害医療と救急医療は似て非なるもの」であることを肝に銘じ、教科書的な知識や対策に縛られず、利用できるリソースを最大限に活用して、臨機応変に対応していくことが全てと言える。本邦においては、1995年の阪神・淡路大震災で「防ぎ得た災害死」が多く存在したことにより、DMAT (Disaster Medical Assistance Team) が整備された。DMATとは「災害急性期に活動できる機動性を持ったトレーニングを受けた医療チーム」と定義されており、医師、看護師、業務調整員(医師・看護師以外の医療職及び事務職員)で構成され、大規模災害や多傷病者が発生した事故などの現場に、急性期(おおむね48時間以内)に活動できる機動性を持った、専門的な訓練を受けた医療チームのことである。その教育・運用においては、当初より地震等による大災害での「防ぎ得た災害死」、すなわち外傷患者を主たる対象としてきた。2011年の東日本大震災のような津波被害を主とした災害では、災害急性期、すなわちDMAT活動開始時点より感染対策を含めた公衆衛生対応は必要であると考えられるため、今後はDMATの教育・運用に際し、感染対策を含めた公衆衛生対応を盛り込む必要があると考えられる。また、各施設で行われる災害訓練等でも、感染対策等にも配慮しておくべきであると考えられる。

4. 災害における感染症対策

東北大学大学院感染症診療地域連携講座

國島 広之

2011年3月11日に日本で発生した東日本大震災および津波において、南北500kmに広範かつ甚大な被害が発生し、約2万人が死亡または行方不明となり、約30万人が避難所生活を強いられることとなった。従来、自然災害が発生した際には、衛生状態の悪化に伴う様々な感染症の流行が報告されており、おりしもインフルエンザの流行期でもあるとともに、高齢者の多い地域にて、不十分な栄養状態と劣悪な衛生環境のもと、感染症の爆発的な流行が危惧された。

被災地では、被災者やボランティアにより衛生に関する

積極的な取り組みがなされ、現地および派遣医療の奮闘、行政の尽力等が行われた。東北大学病院は、津波による避難者が最も多く見られた宮城県における三次医療機関として、感染症患者の転入院に対応するとともに、地域において行政とともに、被災地の感染症対策の支援を行った。

被災者・医療従事者に対して、行政や基幹病院とともに、感染症全般、清掃、がれき処理、避難所運営、インフルエンザ対応に関するポスターや指針の作成を行い、ウェブサイトに掲載し、併せて宮城県、仙台市、宮城県や仙台市医師会など、マスメディアなども通じて、被災地における啓発を行うとともに、宮城県とともに避難所の巡回評価と改善支援、好事例の共有を行い、現在でも継続的な活動を行っている。

被災地では今なお多くの方が仮設住宅を始め不便な生活を強いられており、沿岸部の医療を始めとする社会福祉の復旧はいまだ始まったばかりで、震災の傷跡が修復された状況ではないものの、様々な取り組みは、今後の災害においても活用できることが大きいと考えられるとともに、このような大規模災害にあたっては、日頃から地域における行政・医療機関・大学などの専門機関との連携が極めて重要であり、今後もより一層推進する必要があると考えられた。

追加発言：日本感染症学会の取り組みと大学・拠点病院との連携・協力

東京医科大学微生物学講座

松本 哲哉

シンポジウム 2

小児・成人の百日咳—現状の問題点とその対策—

大阪大学微生物病研究所

大石 和徳

幼児への予防接種が普及したことで乳幼児や小児における百日咳の報告例は減少したものの、思春期や成人における報告数が増加している。この現象はワクチン接種後の免疫の減衰に起因すると推測されている（Lancet Infect Dis, 11: 557—70, 2011）。呼吸器内科診療において咳漱を主訴とする疾患は多く、わが国でこれまで使用されてきた凝集素価をはじめとする現行の血清診断法には限界があることから、成人の百日咳の診断は困難な状況にある。一方、わが国において10歳代におけるDTをDTaPに変更することでその免疫原性が確認され、今後の成人百日咳対策に期待が寄せられている。本シンポジウムではわが国における百日咳をめぐる現状と問題点について小児科領域から岡田賢司先生、呼吸器内科領域から宮下修行先生にご講演をいただき、聴衆と一緒に今後の対策について議論したい。

1. 小児の百日咳

国立病院機構福岡病院

岡田 賢司

小児の百日咳は、年齢、DTPワクチン接種歴、抗菌薬の種類・開始時期・期間、移行抗体の有無など多くの因子

の影響で、多彩な症状を呈する。

1. DTPワクチン未接種児に認められる典型的な症状

1～2週間のカタル期後、痙攣期となる。特有な発作性の5～10回以上途切れなく続く連続的な咳込み（paroxysmal cough/staccato）で苦しくなり、大きな努力性吸気の際に狭くなった声門を吸気が通過するときに、whoopが聞かれる。一連の特有な咳は夜間に強く、咳込みによる嘔吐、チアノーゼ、無呼吸、顔面紅潮・眼瞼浮腫（百日咳顔貌）、結膜充血などがみられる。

合併症は、6カ月未満児に多く、米国では入院率63.1%、肺炎11.8%、痙攣1.4%、脳症0.2%、死亡0.8%であった。

2. 新生児、DTPワクチン接種児、思春期の百日咳

1) 新生児～3カ月未満

移行抗体の影響で症状が多彩。多くの3カ月未満児は入院率・死亡率ともに高く、無呼吸や痙攣が多く、特有な咳は少ない。患児の約50%が無呼吸、25%が肺炎、1～3%が痙攣、0.5～1%が脳症、1%が死亡している。

2) DTPワクチン接種児の百日咳

特有な咳は少ない。Yaariらは、5～30歳（平均8.9歳）のワクチン接種者の症状を報告している。咳の持続は4±3.6週間、診断までの日数は平均23日、典型的な症状はわずか6%で、平均白血球数 $8.7 \pm 2.6/\text{mm}^3$ リンパ球 $40 \pm 12\%$ であった。この群は、百日咳と診断されることが少なく、感染源となることが問題となる。発症1カ月以内の場合は、この群でも発作性の咳、咳き込み後の嘔吐、吸気性笛声など百日咳に特徴的な咳も認められることから、長引く咳の場合、本症も念頭に家族歴を含めた詳細な問診が大切となる。

3) 思春期の百日咳

診断・治療が遅れ、乳幼児への感染源となっている。ワクチン接種児と同じく発症1カ月以内の場合は、この群でも発作性の咳、咳き込み後の嘔吐、吸気性笛声など典型的な症状も認められる。Bisgardらは、乳児百日咳の接触者で7～20日前に咳があった者を感染源として調査した。母親が多く、次いで兄弟、父親、祖父母となっていた。この群も詳細な家族歴の問診が大切である。

3. 小児期の対策

1) 生後3カ月からの早期のDTPワクチン接種

重症化しないように生後3カ月以降、できるだけ早期のワクチン接種が勧められる。その際、Hibワクチンや小児用肺炎球菌ワクチンとの同時接種を小児科学会としても推奨している。

2) 2期接種でDTからDTPへの変更

欧米では10歳代への百日咳ワクチン追加接種が実施されている国々がある。わが国でも現行の2期定期接種において、DT 0.1mL接種をDTaP 0.2mL接種に変更することで、これまでと同等の安全性と百日咳に対する新たな免疫原性が確認され、思春期・成人の百日咳コントロールに有効な手段であると考えられる。

2. 成人百日咳の診断と治療の問題点

百日咳の診断方法として最も確実なのは菌の分離であるが、その陽性率は低く（10% 以下）、PCR 法でも陽性率は軽度上昇するのみである。また、痙攣期や回復期には菌の検出率はさらに低下する。したがって、現時点では血清抗体価測定が主である。百日咳菌の代表的な抗原は百日咳毒素（pertussis toxin : PT）、線維状赤血球凝集素（filamentous hemagglutinin : FHA）や線毛（fimbriae, pili）で、PT は白血球増多や相対的リンパ球増多をひき起こし、激しい咳を生じさせる。FHA は菌体表層に存在し、生体付着に関係し、現行の無細胞ワクチンの主要抗原である。抗 FHA 抗体はパラ百日咳菌など種々の微生物でも上昇するのに対し、抗 PT 抗体は特異度が高いため世界的に最も信頼されて頻用されている。ただし、PT は現行のすべての DTap ワクチンの主要抗原であり、ワクチン接種によって上昇する（わが国では 5 種類のワクチンがあるが、PT 含量は異なる）。そのため、ワクチン接種歴のある患者を診断する場合、DTP ワクチン歴を参考にすることがある。WHO ではワクチン接種から 3 年を経過した患者においてのみ本法の適用を推奨している。線毛は FHA と同様に生体への付着に関与し、凝集原とも呼ばれ、6 つの血清型に分類されている。わが国では凝集素価の抗原として使用されており、凝集原（1, 3, 6）を持つ流行株の山口株、凝集原（1, 2, 4）を持つワクチン株の東浜株である。健康成人の血清を対象とした抗 PT 抗体と凝集素価の比較成績では、抗 PT 抗体と山口凝集素価の相関係数は 0.371 と低く、抗 PT 抗体と東浜凝集素価の相関係数は 0.098 と相関しない結果となった。また、百日咳確定診断例を対象に感度と特異度を算出した結果、抗 PT 抗体が凝集素価に比べ有意に優っていた。すなわち、わが国では凝集素価が広く活用されてきたが、国際的に推奨されていないことが納得できる。血清抗体価測定は、あくまでも確定診断法の 1 つとして使用する方法であり、目の前の患者の治療選択には寄与しない。すなわち、実地医療では臨床像から咳嗽患者を鑑別する必要がある。しかし、急性咳嗽（3 週間以内の咳嗽）の鑑別は、遷延性、慢性咳嗽の原因疾患に加え感染症を考慮する必要がある。その鑑別は容易でない。実際の咳外来では、問診と検査データ、薬剤反応性から咳嗽息など遷延性、慢性咳嗽の原因を除外すること、すなわち陰性所見を拾い上げることが最も重要と考える。その後、百日咳に特異的ではないが比較的観察される所見を組み合わせることが日常診療の実際と考える。われわれは、以下の項目を組み合わせることによって薬剤を選択している。：1) 発症年齢が 10～40 代、2) 5 月～8 月に発症、3) 家族内など小集団内で同様の咳患者がいる、4) β 刺激薬への反応が悪い、5) NO 値正常、6) 咳の特徴（咳嗽後の嘔吐や whooping など）。実地医療では迅速診断（鑑別）法が有用であることは論をまたない。可能ならば検査キットを使用せず、臨床像から原因疾患や原因微生物を推測することが望まし

い。本シンポジウムでは咳外来における臨床的アプローチを紹介し、会場の先生方からご意見ならびに改定すべき点をご教示頂ければ幸いです。

文献 1) Miyashita N, et al. Outbreak of pertussis in a university laboratory. Intern Med, 50 : 879—885, 2011.

2) Miyashita N, et al. Evaluation of serological tests for diagnosis of *Bordetella pertussis* infection in adolescents and adults. Respirology, 16 : 1189—95, 2011.

シンポジウム 3

乳幼児期に接種するワクチンの現状と展望

川崎医科大学小児科¹⁾、長崎大学感染病態制御学²⁾

尾内 一信¹⁾ 森内 浩幸²⁾

今わが国は、予防接種に関して大きな変革の時を迎えている。変革の良い面として、欧米で開発された数々の新規ワクチンが導入され、長年続いたワクチンラグが全般的に解消されつつある。しかしその一方で、これらの大きな変化にわれわれが適切に対応できるかどうかの不安も抱えている。今回のシンポジウムでは、「乳幼児期に接種するワクチンの現状と展望」をいうテーマで、この領域を代表する 5 人の先生方にお話をうかがい、これらの変化に対応してわれわれが為すべき対応について会場の皆様とご一緒に考えてみたい。

まず「日本における予防接種の新しいトレンド」というタイトルで、国立病院機構三重病院小児科の庵原俊昭先生に、最近の予防接種の動向についてその背景と今後の展開について概略をまとめて頂き、それぞれの変化について現実的な対処法についてお話を頂く予定である。

「細菌性髄膜炎を予防するワクチン」に関しては、慶応義塾大学医学部感染制御センターの岩田敏先生に、ヒブワクチンと乳幼児結合型肺炎球菌ワクチンの特徴やワクチン接種助成後の変化と問題点、さらに今後の展望についてお話し頂く予定である。

「ポリオワクチン」に関しては、川崎医科大学小児科の中野貴司先生に、2012 年度中に計画されている生ポリオワクチンから不活化ポリオワクチンへの切り替えに関する背景や予想される混乱と対処法、さらに今後の展望について詳しくお話し頂く予定である。

「ロタウイルスワクチン」に関しては、札幌医科大学医学部小児科の堤裕幸先生に、昨年導入された 2 種類のロタウイルスワクチンについて、それぞれのワクチンの特徴と注意すべき事項、さらに今後の展望についてお話し頂く予定である。

「わが国の B 型肝炎予防における現状と予防」に関しては、済生会横浜市東部病院こどもセンター肝臓・消化器部門の乾あやの先生に、B 型肝炎の過去と現状、さらに今後必要と考えられるユニバーサルワクチン化への問題点、さらに今後の展望についてお話し頂く予定である。

今年は、生ポリオワクチンから不活化ポリオワクチンへの切り替え、予防接種法の改定、日本版 ACIP の模索など予防接種関連の動向において大きな変革が予想され、今後

のワクチン動向から目が離せない状況にある。このシンポジウムに参加することで、これまで以上にワクチンへの関心を高め理解を深めていただければ、このシンポジウムを企画したものとしてこの上ない喜びである。

1. 日本における予防接種の新しいトレンド

国立病院機構三重病院小児科

庵原 俊昭

近年、インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン (PCV)、ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン、1 価ロタウイルス (RV) ワクチンが認可され、本邦で接種できるワクチンの種類が増加した。この結果、臨床の現場で問題となっているのは、(1) 新たに認可されたワクチンを含め本邦で接種できるワクチンの約半数が任意接種であるため、いずれも接種率が低率であること、(2) 1 歳未満、特に 6 カ月未満に接種するワクチンの種類および接種回数が増加し、単独接種では発症予防が期待される時期までに必要なワクチンが必要な回数接種できないことである。2010 年公衆衛生審議会予防接種部会において、当時任意接種であった 8 疾患 9 ワクチンについて定期接種化についての検討が開始された。このワクチンは大別すると 4 グループに分類される。第一グループは、現行のワクチンを剤型の異なるワクチンに切り替えるグループであり、経口ポリオワクチン (OPV) から不活化ポリオワクチン (IPV) への切り替えと、2 期の DT を DPT に切り替える検討が開始された。OPV は西太平洋地域 (WPR) からのポリオ野生株排除に大きな貢献をしたが、OPV 接種により 100 万接種につき 1.4 人のポリオ麻痺 (VAPP) を発症させるため、早急な IPV 導入が進められている。なお、WHO は OPV による VAPP 予防のために移行抗体残存時期に 1 回目の接種を勧めている。DT を DPT に切り替えるには、本邦の百日咳対策をどのようにするかにかかっている。百日咳無細胞ワクチン (aP) は全菌体ワクチン (wP) と比べ接種時の副反応は明らかに少ないが、感染予防効果は劣っている。米国のように百日咳流行を抑制し、新生児からの百日咳発症を予防する対策をとるのか、現行の乳幼児重症化予防対策を継続するのかを検討する時期にきている。第二グループは、2010 年度から子宮頸がん等ワクチン接種推進事業に含まれた HPV ワクチン、Hib ワクチン、PCV である。この事業は 2 年の時限立法であったが、事業の継続が予定されている。第三グループは、以前からの任意接種である水痘ワクチン、ムンプスワクチン、B 型肝炎 (HB) ワクチンである。定期接種への道のりは第二グループよりも後ろの位置づけであるが、水痘ワクチン、ムンプスワクチンともに 2 回定期接種したとしても、医療経済効果は認められている。第四グループは、成人へのポリサッカライド肺炎球菌ワクチン (PPSV) である。5 年ごとの接種が期待されている。なお、ワクチンを定期接種するに当たっては、各ワクチン予防可能疾患の疾病負担、各ワクチンの有効性および安全性、および各ワクチンの医療経済性が問題となる。第二グループ、第三グループ、第四

グループのうち、本邦では Hib ワクチン、HB ワクチンには医療経済効果が認められていない。次の問題は同時接種の問題である。1 歳未満で接種するワクチンには、BCG、OPV、DPT、Hib ワクチン、PCV、RV ワクチンの 6 種類があり、実施規則上、安全上および当該疾患の好発年齢までに接種する必要上、生後 6 カ月までに BCG1 回、OPV1 回、DPT3 回、Hib ワクチン 3 回、PCV3 回、RV ワクチン 2 回の接種が期待されている。生後 2 カ月から少なくとも 2 種類以上の同時接種を行わないと、予防が必要とされる時期までの接種は困難である。Hib ワクチン、PCV、DPT、RV ワクチンのコンプライアンスを高めるために、OPV から IPV への切り替え、BCG、OPV の集団接種から個別接種への切り替え、BCG 接種の必要性の検討などが今後必要である。ワクチンは人に接種して始めて効果が発揮される。接種できるワクチンが増加すると、増加したワクチン数と接種回数に応じた現実的な対策が必要である。

2. 細菌性髄膜炎を予防するワクチン

慶應義塾大学医学部感染制御センター

岩田 敏

細菌性髄膜炎は、抗菌化学療法の進歩した今日においても治療に難渋することの多い重症感染症であり、発症した場合は早期診断・早期治療により適切な治療が行われても予後不良の場合が多いため、発症予防が重要なポイントとなる。細菌性髄膜炎の予防を目的としたワクチンには肺炎球菌結合型ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine ; PCV)、インフルエンザ菌 b 型ワクチン (*Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine ; Hib ワクチン)、髄膜炎菌ワクチンがあるが、国内で承認されているのは PCV と Hib ワクチンの 2 種類である。

PCV は肺炎球菌の莢膜由来サッカライドにキャリア蛋白としてジフテリア毒素の非毒性変異体である CRM197 (CRM : cross-reacting material) を結合させ、免疫原性を高めたコンジュゲートワクチンで、アジュバントとしてリン酸アルミニウムを含む。欧米をはじめとする各国では、2000 年以降 7 価 (莢膜血清型 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F を含有) の PCV7 の導入が進められおり、これまで 100 カ国以上で承認されている。また WHO は、2007 年 3 月に、PCV の世界各国での定期接種プログラムへの優先的な導入をサポートする姿勢を表明している。わが国においても 2009 年 10 月に承認、2010 年 2 月に発売となり、小児への接種が開始された。

Hib ワクチンは、ポリリボシルリプトールリン酸 (PRP) にキャリア蛋白として無毒化したジフテリアトキソイドを結合させたコンジュゲートワクチンである。世界の多くの国々で承認され、定期接種プログラムに組み込まれており、WHO もその有効性と安全性を評価して、1998 年に、すべての国に対して、このワクチンを定期接種プログラムに組み入れることを推奨している。わが国においては 2003 年に厚生労働省に承認申請がなされ、2007 年 1 月に漸く承認、2008 年 12 月に発売され小児への接種が開始された。

PCV7 も Hib ワクチンもわが国ではまだ接種が開始されて間もないが、既に接種が開始されている諸外国では、ワクチンの普及とともに、ワクチンに含まれている血清型の肺炎球菌や Hib による髄膜炎・敗血症等の侵襲性感染症が激減しており、その効果は明らかである。一方、肺炎球菌においては、PCV7 に含まれない血清型による侵襲性感染症の増加が問題となっている。わが国においても両ワクチンの普及により、肺炎球菌や Hib による侵襲性感染症が減少する傾向が認められて始めているようである。

ワクチンにより肺炎球菌や Hib による細菌性髄膜炎の発症が予防できれば、細菌性髄膜炎に罹患しなくてすむ子供たちにとって大きなメリットになることは間違いないことであるが、もう一方では、細菌性髄膜炎の初発症状である発熱や嘔吐の小児を診なくてはならない小児科医や、わが子でそのような症状が見られた場合に、急いで医師の診察を受けた方が良いかどうかを判断しなくてはならない保護者にとっても、大きなメリットとなる。PCV や Hib ワクチンが接種してあることで、小児が熱を出した際でも細菌性髄膜炎の可能性をあまり心配しなくても済むようになることから、保護者は慌てずに対応できるようになるし、その結果救急外来に発熱で受診する小児の数が減少すれば、救急医療を担う小児科医の負担を軽減することができる可能性があるからである。

一方、PCV7 も Hib ワクチンも、乳児期早期から接種を開始し、生後 6 カ月頃までに初回接種のシリーズを終えておく必要があるため、接種率の向上を目指すには、他のワクチンとの同時接種や公費助成といった点に配慮する必要がある。またワクチンの効果を検証するためのサーベイランスの実施も今後の重要な課題である。

3. ポリオワクチン

川崎医科大学小児科

中野 貴司

ポリオを予防するワクチンには、経口生ポリオワクチン (OPV) と不活化ポリオワクチン (IPV) の 2 種類がある。米国では、まず IPV が 1955 年に認可された。1960 年、わが国は未曾有のポリオ大流行を経験し、麻痺による後遺症や、時に生命にも関わるこの病魔に国民は恐れおののいた。当時、試験接種として一部で用いられた IPV では、ポリオ流行を制御できなかった。そして、1961 年に当時のソビエト連邦やカナダから OPV が緊急輸入され、小児を対象として国内各地で一斉投与が行われた結果、流行は瞬く間に終息した。海外でも OPV の普及は目覚しく、一部の北欧諸国を除いて、OPV が世界におけるポリオ予防の主戦略となった。世界ポリオ根絶計画においても、OPV が果たしてきた役割はきわめて大きい。

ところが近年は、OPV を IPV に変更した国が増えた。その理由は、野生株ウイルスによるポリオ患者の減少に伴い、数百万投与に 1 例程度の頻度で発生する OPV の副反応、すなわち神経病理性復帰がもたらす麻痺が問題視されるようになったからである。弱毒ワクチン株によるワクチン

関連性麻痺 (VAPP) は、OPV 投与者に発症する以外に、糞便に排泄されたウイルスが周囲の者に感染し麻痺を起こす場合もある。麻痺は不可逆性で後遺症を残すため、軽視できない副反応である。OPV 初回投与、男性、B 細胞免疫不全者などは、VAPP 発症のリスク因子である。長年ポリオの流行が無く、OPV に比べて高価な IPV の予算確保が可能な先進諸国では、定期接種として IPV を用いる国が増えた。そんな中で日本は、現在も OPV を使用している。

IPV に含まれるポリオウイルスは不活化されており、血中抗体は接種後良好に上昇するが、腸管粘膜免疫の誘導はあまり期待できない。しかし、OPV の欠点である神経病原性の復帰がないことは大きな利点である。IPV を用いれば、VAPP の発生を零にすることができる。IPV は OPV より高価で注射が必要だが、近年は乳児期ワクチンの種類が、かつてと比べて格段に増えた。複数のワクチンを混合してひとつの製剤として接種するという、注射製剤の利点を活かしたい。海外では IPV と DPT、Hib、B 型肝炎などとの混合ワクチンがすでに使用されている。

海外の IPV は、野生強毒ポリオウイルス由来の株を不活化したものがワクチン成分である。開発されて半世紀になるが、濃縮精製工程や D 抗原定量法の導入により免疫原性の高いワクチンに改良され、開発当初の製剤よりも高い予防効果を期待できる。日本で開発中の IPV は、OPV のワクチン株である弱毒 Sabin 株から製造される。野生強毒株を用いる海外の IPV と比較して、製造施設の安全管理やバイオセーフティの点からも注目されている。Sabin 株を用いる場合、2 型、3 型のポリオウイルスの免疫原性が野生強毒株由来のものに比べて弱いとされ、含有する D 抗原の量も検討されている。

IPV が麻痺性ポリオを予防できる理論的根拠は、野生株ポリオウイルスに感染すると麻痺に先んじてウイルス血症が認められること、血中に中和抗体が存在すれば麻痺発症を予防できることである。規定回数の IPV を接種した場合、麻痺性ポリオを予防できる有効率は、現行の海外 IPV では 90% 以上とされる。欧米の定期接種スケジュールで IPV を 4~5 回接種した後は、血中の中和抗体価で判定すると初回免疫から 5~10 年以上は免疫が保持される。海外諸国では、IPV は生後 2 カ月から接種を開始し、1~2 カ月間隔で計 2~3 回の初期免疫を行い、6~12 カ月後の追加免疫により基礎免疫が完了する。小学校就学前や 10 歳代に追加接種を実施する場合も多く、定期接種スケジュールとしては計 4~5 回以上の接種がほとんどの国で規定されている。IPV の安全性については、世界で広く用いられてきた経験からは、安全なワクチンと位置づけられている。明らかに因果関係の証明された重篤な副反応は、特に問題となっていない。混合ワクチンを用いた場合でも、IPV の副反応が増強することはない。

4. ロタウイルスワクチン

札幌医科大学医学部小児科

堤 裕幸

乳幼児はロタウイルスに繰り返し感染するが、3度目の感染辺りからは重症例が見られなくなることから、弱毒経口生ワクチンによる重症化予防の可能性が考えられ、開発が進んだ。まず、ウシやサルなど動物のロタウイルスにより免疫を誘導するという、ジェンナー型のワクチン開発が行われたが、多くの血清型を有するヒトロタウイルスに対しては効果が低かった。続いて、サルロタウイルスのVP7遺伝子をヒトロタウイルスのものに置き換えた遺伝子組み換えウイルスワクチンが米国NIHで開発された。いわゆるロタシールドである。1998年から100万人という多数の乳児に投与されたが、僅かながら腸重積という重篤な副作用の発生があり、1年足らずで中止となった。最近、新しく開発された二種類の経口生ワクチンは大規模な第三相試験を経て、その効果の高さ、腸重積の発生を含めた副反応の低さから、WHOも最重要ワクチンの一つであると認定した。本邦には昨年暮れに導入されたが、現在これらのワクチンは世界100カ国以上で承認され、少なくとも20カ国で乳児の定期接種ワクチンとして導入されている。GSK社が開発したロタリクスはヒトロタウイルスG1P[8]株を親株とし継代培養を重ねて弱毒化した後、ブランク純化した株を成分とした単価ワクチンである。ヒトの腸管内でよく増殖するため少ない投与量で有効な免疫を誘導することができ、また、投与回数も2回で十分とされる。生後6週から24週に最低4週間空けて2回投与する。重症化予防という点では、ワクチン株であるG1P[8]株による胃腸炎に対してのみならず、P[8]を共有するG1, G3, G4, G9株によるものに対しても90%前後の有効性を示す。一方、血清型の交差性が低いG2P[4]株への有効性は80%前後にとどまり、ロタリクスの投与後に全体のロタウイルス胃腸炎は減少したものの、G2P[4]株の割合が高くなったというブラジルでの報告がある。次にMSD社の開発したロタテックはウシロタウイルスWC3株を親株とし、そのVP7遺伝子とVP4遺伝子を、ヒトロタウイルスのG1, G2, G3, G4, 及びP[8]に置き換えた、5種類の遺伝子組換えウイルスを成分とする5価ワクチンである。ウシのロタウイルスを母体としているため、ヒトの腸管内での増殖力は強くなく、ロタリクスの10~100倍のウイルス量を投与する。生後6週から26週、あるいは32週目までに、最低4週間空けて3回投与する。重症化予防については、どの血清型のロタウイルス胃腸炎に対しても90%以上と高い予防効果が認められている。両ワクチンとも生後6週から6~7カ月までに複数回の投与を行うことから、他の数種類のワクチンと接種時期が重なり、同時接種などを考慮する必要がある。諸外国における第III相試験においては、同時接種が問題無く行われた事が確認されているが、本邦においても同時接種の工夫、検討が必要である。

5. わが国のB型肝炎予防における現状と予防

済生会横浜市東部病院こどもセンター肝臓・消化器部門

乾 あやの

わが国ではHBe抗原陽性のキャリアから3歳以下にB型肝炎ウイルス（以下、HBVと略）の暴露をうけるとその多く（母子垂直感染では80%以上）がキャリア化し、それ以外の状況では、急性肝炎あるいは劇症肝炎を含む一過性感染が約10%にみられる。すなわち、成人でのHBV関連肝硬変、肝臓は乳幼児期の感染が原因である。近年の研究からHBV感染が成立した場合、たとえ急性肝炎で治療し、HBs抗体を獲得しても生涯肝細胞からHBV DNAは排除されないことも判明した。

わが国では旧厚生省によるB型肝炎母子感染防止事業により小児期のHBVキャリアは10分の1以上に激減した。一方、社会環境の変化、HBV母子感染予防の重要性の風化、などにより母子感染防止の不徹底が目立っている。その原因の一つには煩雑な接種方法と検査がある。また、母親以外のHBVスクリーニングは行われておらず、わが国でのHBVキャリアの把握は献血者からの推測でしかない。HBVキャリアの汗、唾液、涙からは血液中のHBV DNA量と同等のHBV DNAが検出され、しかも感染力がある。

B型肝炎は肝硬変・劇症肝炎の原因となり得るウイルスであり、HBワクチンは世界初の癌予防ワクチンである。乳幼児期のHBs抗体獲得率は成人に比べて高い。

1992年にWHOは1997年までに世界中の全出生児を対象にHBワクチンを接種すべきと勧告した（universal vaccination）にもかかわらず、この目標が到達されていないともコメントしている。これを踏まえ、WHOはB型肝炎は予防法がほぼ確立している重大疾病であり、2010年を目標に各国が国民の90%にHBワクチンの定期接種をするように勧告している。

現行の母子感染防止プロトコルを完遂するとともに、universal vaccinationによってHBVキャリアならびに非感染者のQOLの向上が期待できる。

シンポジウム4

研究をしませんか？—若手研究者からのいざない—

奈良県立医科大学感染症センター¹⁾、聖マリアンナ医科大学微生物学/感染制御部²⁾

三笠 桂一¹⁾ 竹村 弘²⁾

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、多剤耐性菌感染症の増加、高齢者を含むcompromised host（易感染宿主）やAIDS患者における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）など未解決の問題が多く残されています。このような難治性あるいは重症感染症への対応策を考えるにあたり、感染症の基本であるhost（宿主）、parasite（病原微生物）、antimicrobial agent（抗菌薬）の3要素を総合的に、現代医学に立脚して再考する必要があります。そのためには基礎的研究、疫学的研究、臨床研究など、様々な研究報告に興味を持ち、日常的にそれらの情報を自分の

概念に採り入れていく姿勢が重要です。

本シンポジウムでは、一步進んで、自ら研究を始めることについて考えてみたいと思います。すなわち感染症の領域のみならず医学全般における国際的な潮流を常に意識して、自分の仕事にとって価値がある研究を計画・立案し、実践してみるということです。参加者の多くは、臨床、教育、研究の3要素のうち、いずれかを仕事の中心にしていることと思います。しかし、本来この3要素は密接に関連しており、相互に応用させることによって、より充実した仕事を行うことができるはずで、研究というと敷居が高く感じる方もいるかと思いますが、難しく考える必要はありません。まずは日頃から疑問に思っていること、重要なものに見遇がされていると思うこと、そんな事象を手掛かりにして研究を計画すれば良いでしょう。この文頭で触れた世紀の大発見、ペニシリンの開発の発端は、細菌培養中に青カビ (*Penicillium* 属) が混入したこと、つまり実験の失敗であったことは有名です。最初は別の目的でやっていた研究が、意外な方向に伸びることはよく経験することですが、それこそが研究の醍醐味であると思います。日常的な経験を基にして気軽に、「これを研究に応用したらどうだろう」、「研究でこれを証明できたら面白い」といったスタンスで発想してみるこそが重要であると思います。

本シンポジウムでは、様々なお立場の4人の若手研究者に、医学研究の最先端の状況や研究と臨床の相互応用の現状などをご紹介します。研究を行うこと、あるいは自分の仕事を研究に応用できないかと考えることの楽しさが伝わってくるようなお話しがいただけると思います。司会である私達も、本シンポジウムでの議論を通じて学ぶことが、今後の研究活動のヒントになればと大いに期待しています。

1. 感染症学における研究—日本と米国で考えたこと—

奈良県立医科大学感染症センター

笠原 敬, 三笠 桂一

筆者は2009年4月から1年間、ペンシルバニア大学感染症科・臨床微生物検査室に留学する機会に恵まれた。同大学感染症科は40名近い faculty を擁する大所帯である。ほとんどの faculty は寄生虫、真菌、抗酸菌、HIV、移植感染、ウイルス感染などの subspeciality をもち、それぞれの領域で数多い publication をもっている。週1回開催される症例検討会ではこれらの faculty に加え、感染症を専門とする放射線科医や病理医、小児科医や皮膚科医なども参加し、非常に exciting な議論が行われる。

そこで筆者の希望により、ESBL 産生菌の耐性機序に関する基礎的研究と平行して感染症疫学の専門家と ESBL 産生菌の臨床的危険因子に関する共同研究を行った。同大学は CCEB (Center for Clinical Epidemiology & Biostatistics) という臨床疫学・統計を専門とする施設をもち、epidemiology で40名前後、biostatistics で30名前後の faculty がいる。それぞれの faculty には臨床医もおり、感染症や皮膚科などの臨床領域での subspeciality をもっている。一

般細菌感染症における研究に限っていえば、微生物検査室での細菌学的検討と、感染症科・疫学専門家による臨床的検討の役割分担がきれいに行われていて、非常に効率よく数多くの研究成果が得られている。もちろん、カルテからの情報抽出を専門に行うアシスタントも存在する。faculty は多額の研究費を申請し、こういったアシスタントを雇う人件費などもそこから捻出している。

一方で、これらの研究のほとんどは後ろ向きの症例対照研究で、多施設共同研究でも、前向き研究でもない。私たち日本の若手臨床医は、様々な臨床研究をみると、どうしても「多施設」「前向き」「盲検化」といったデザインが優れたものであると考えてしまう。そうする一方で、そのような考え方が自らが研究したいと思った時に重い足かせになっていることに気づいていないようである。

ペンシルバニア大学感染症科の症例検討会のレベルは、日本の学会の症例報告のレベルと同等かそれ以上である。ただ、彼らは「毎週」そのような検討会を行い、その上で、数多くの症例対照研究を行っている。もしかするとこれから10年後、その研究の多くはRCTになっているのかもしれない。しかし、少なくとも「いきなり」多施設のRCTが行われているのではないということは知っておく必要がある。日本でも、「研究の批判的吟味・評価」の風潮が根付いてきたことは歓迎すべきことである。しかし、同時に「目の前の患者のための」「日本人のための」「人類のための」研究の第一歩を、自らの足で、いま踏み出さなければ、いつまでも外国人のつくったデータで右往左往する状況から脱することはできない。

筆者は、私自身の病院で微生物のデータや患者のデータを収集し、私のできることから始めたい。その過程で、様々な人々に教を請い、協力を仰ぎたい。それが未来のより科学的で意味のある研究につながると信じるし、いきなり質の高い多施設研究などできないことを知っているからだ。そうする中で、若い医師たちが、そのような行為に意義を感じ、興味を持ち、自らの身を投じるようになれば幸いである。

2. 僻地医療での研究

国立病院機構三重病院呼吸器内科

丸山 貴也

私は、自治医科大学を卒業後、僻地診療の傍ら、呼吸器感染症の臨床研究を行ってきた。その研究活動の中で、23価肺炎球菌ワクチンの明確な予防効果を世界で初めて無作為化比較試験で証明することができ、2010年 British Medical Journal: BMJ に掲載された。一般的に、研究は大学や、専門の研究機関などで行うものという印象が強く、地域の病院や診療所に派遣されると、多忙な日常診療に明け暮れ、やむを得ず研究を諦める医師は多いと思われる。本シンポジウムでは、そのような状況でも、国際的な研究が可能である事を、自験例に基づいてお伝えしたい。自治医科大学では、卒業後9年間は出身県の僻地医療に従事する事が義務付けられている。私は初期研修終了後の3年目に、

三重県南端の僻地病院、紀南病院へ赴任した。当初は、日々の臨床に忙殺され研究ができる環境ではなかったが、入院してくる肺炎の症例数が非常に多い事に疑問を感じていた。そこで、地域の環境について調べてみたところ、高齢化が顕著で、周囲に多くの高齢者施設が設置されていた。周辺に入院可能な病院はないため、その地域で発症した肺炎は、ほぼ全例、紀南病院で治療していたのであった。また、高齢者肺炎の病態は明らかになっていないと知り、入院した全ての肺炎症例を対象に疫学調査を行った。その結果、高齢者施設で発症した肺炎（医療ケア関連肺炎：HCAP）と、病院で発症した肺炎（院内肺炎：HAP）とでは、原因微生物、生命予後が異なる事が判明したのだが、2005年のATS/IDSAガイドラインでは、HCAPはHAPと同様の原因微生物であり、全症例に多剤耐性菌に対する治療を要する事が推奨されていた。論文執筆の際には、上記ガイドラインの中心人物である、Prof. Niedermanの指導を賜り、その結果はRespiratory Medicineに掲載された（Maruyama T and Niederman MS et al, Respir Med, 2008）。その研究では、高齢者施設で発症する肺炎では、肺炎球菌性肺炎の頻度が非常に高いことも判明し、発症頻度は41人/1,000人・年と、米国の市中感染での肺炎球菌性肺炎2人/1,000人・年の約20倍であった。対策を講じる中で、23価肺炎球菌ワクチンについて調べてみると、当時、接種率は日本全国で3%未満、その医療圏の高齢者施設では0%という状況であると同時に、予防効果は無作為化比較試験で証明されておらず懐疑的であった。先行研究で得られた高い肺炎球菌性肺炎の発症頻度に基づき、3年間の無作為化比較試験に必要な症例数を統計学的に計算すると、700例という極めてコンパクトな集団で試験が成立する事が判明した。卒後6年目に赴任した僻地診療所での勤務の傍ら、保健行政の協力をいただき、三重県内23の高齢者施設に長期入所中の1,006例を対象に、二重盲検無作為化比較試験を行い、502例をワクチン群、504例をプラセボ群に無作為に割り付け、約3年間追跡した。主要エンドポイントは、1. 全ての原因による肺炎の発症、2. 肺炎球菌性肺炎の発症、副次エンドポイントは、1. 肺炎による死亡、2. 肺炎球菌性肺炎による死亡、3. 全ての原因による死亡とした。その結果、23価肺炎球菌ワクチンは高齢者施設入所者の肺炎球菌性肺炎を63.8%、肺炎全体を44.8%抑制し、肺炎球菌性肺炎による死亡率を抑制するという良好な予防効果が証明され、2010年BMJへ掲載された（Maruyama T et al, BMJ, 2010）。これら一連の臨床研究は、僻地医療に従事中に生じた、「なぜ、この地域ではこんなに肺炎が多いのか」という素朴な疑問から、解決策を得るために発展させたものである。また、日本では大規模な臨床試験が不足している現状を踏まえ、このシンポジウムが、地域医療に従事し、日常診療に明け暮れる医師の皆様が、日頃の臨床で得られた素朴な疑問を、臨床試験へと発展させるきっかけとなれば幸いである。

3. 感染症科医からみた臨床微生物学・耐性菌研究

がん研有明病院感染症科

原田 壮平

演者は卒後6年間、一般内科と感染症科の臨床業務に従事したのちに微生物学の基礎研究に携わる機会を得て、研究テーマとして「耐性菌」と「臨床微生物学」を選択した。下に述べるように、感染症科医としての経験を通じて微生物学の知識・技術を習得することで自らの感染症マネジメントの質の向上に寄与する部分があるのではないかと考えたことが基礎研究に従事するきっかけとなった。誤解を恐れずに言えば臨床的な動機で基礎研究に入ってしまったということになる。「*Enterobacter* sp.が膿瘍培養から分離された肝膿瘍において、第3世代セファロsporinを含む抗菌薬レジメンでの治療後にAmpCベータラクタマーゼ過剰産生クローンの関与によると思われる再燃をきたした症例」「ESBL産生*Klebsiella pneumoniae*菌血症における第4世代セファロsporin治療後の再燃例」を経験し、これらの耐性菌の耐性メカニズムとその臨床的意義について深く学ぶ機会を得たいと考えた。さらに「*Clostridium septicum*による非外傷性ガス壊疽の症例」においては起因菌の菌名同定が困難であったが16S rRNA遺伝子の塩基配列解析により最終同定を得られた。このような経験から臨床微生物学における分子生物学的手法の習得にも関心を持った。また、感染症科専門研修の期間中に1カ月間の微生物検査室ローテーションがあり、検査技師の指導の下に現場の微生物検査の経験を積ませていただいたことも微生物学を学びたいと思った大きなきっかけである。実際の研究内容としては多剤耐性グラム陰性菌の分子疫学や耐性遺伝子の伝播メカニズムに関する研究に主に従事した。その過程で細菌の数多くの耐性メカニズムについて学ぶ機会を得るとともに、「プラスミド性」「染色体性」と大まかにとらえていた耐性遺伝子の伝播メカニズムも実際はより複雑でダイナミックなものであることを学んだ。また、多剤耐性菌の疫学は国ごとに大きく異なり、さらに短期間に大きな変動を見せる場合もあるため、本邦でも耐性菌の継続的な疫学調査の体制を早急に確立する必要があるとの認識に至った。耐性菌の研究と並行して、興味深い感染症例における起因菌株の分子生物学的解析にも従事し、その中で台湾や韓国で流行している病原性の高い*K. pneumoniae*菌株であるK1-ST23株の家族内伝播、市中発症肝膿瘍の国内例を報告した。同一の菌名で一括りになっている微生物の中でも微生物側因子によりその病原性や臨床的ふるまいが大きく異なる場合があることを実感した。演者にとって微生物学研究は臨床での事象を観察するにあたっての視野を広げてくれるものであった。また、一流の研究者の話を聞くのは知的好奇心を刺激されて楽しいものである。その経験から「コテコテの臨床家」であっても微生物研究に携わる機会を持つのはなかなか良いものだと思っている。基礎の微生物学の新知見は未来の感染症診療を形作る材料であるが、「基礎研究で観察された事象と臨床で観察された事象の距離感」や「新しい臨床微生物学的手法の臨床現

場での意義づけ」を語るにあたっては臨床と基礎の両方の視点を持つ者の介在が必要ではないかと感じており、そのような仲間が増えることを願っている。

4. 薬物体内動態と薬効・毒性の関係解析に基づく臨床研究

同志社女子大学薬学部臨床薬剤学

松元 加奈

一般に薬物療法における用法・用量の設定は、従来、経験的かつ画一的になされる傾向が強かったが、今をさること30年前に薬物血中濃度モニタリング（TDM）が医療現場に導入され、今日では、科学的根拠に基づく個別化投薬へと変遷しつつある。しかし、本邦におけるTDMは、長らく毒性出現の回避を主たる目的として実施されてきたといっても過言ではなく、有効性の確保に向けたツールとしての認識は薄弱であったといえる。そのようななか、近年、特に感染症治療薬の領域でPK-PD理論に基づく投与設計がにわかに注目されはじめたことが契機となり、有効性を高めるためのツールとしてTDMが見つめ直されるようになった。

一方、感染症治療領域において特定薬剤治療管理料算定対象である薬物（TDM対象薬）はグリコペプチド系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬、アゾール系抗真菌薬のポリコナゾールであるが、これら限定的なTDM対象薬の投与設計だけでは、幅広い感染症治療に十分な科学的根拠を付与することはできず、先述のPK-PD理論の臨床応用の気運の高まりにともなって、さらに多種多様な感染症治療薬の体内動態解析が進められつつある。

演者は、β-ラクタム系抗菌薬や抗真菌薬等の主にTDM対象外の薬物の体内動態と薬効・毒性の関係解析に基づく臨床研究や感染組織移行性を考慮した投与設計法の確立を目指した研究を展開してきた。それらの研究を通して、数多くの驚くべき事実や実態に遭遇し、感染症治療薬投与方法の見直しの必要性を強く感じている。

シンポジウムでは、演者が取り組んできた研究の一部を紹介しながら、薬物体内動態解析と薬効・毒性の関係解析に基づく臨床研究の必要性について論じ、感染症治療領域における研究へといざないたい。

シンポジウム5

（各種）ガイドラインに求められること

東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門¹⁾、大分大学医学部総合内科学第二講座²⁾

渡辺 彰¹⁾ 門田 淳一²⁾

近年、わが国において感染症領域の診療ガイドラインが次々に刊行されている。欧米のガイドラインに比べてわが国ではガイドラインを構築する臨床的エビデンスに乏しく、その領域の専門家の意見に委ねているところが大きい。そのため、欧米のガイドラインを参考にする場合も多い。しかし感染症領域では、原因微生物、病態、宿主状態、抗菌薬の種類や投与方法、予防法、医療経済性など、さらには高齢化社会の到来やわが国特有の医療制度があり、欧米のエ

ビデンスやガイドラインをそのまま流用することは難しい。本シンポジウムでは、肺炎領域から市中肺炎、院内肺炎、医療・介護関連肺炎を取り上げるとともに結核と真菌についても取り上げ、わが国におけるガイドラインの現状と問題点を浮き彫りにし、今後の臨床的エビデンスの構築およびガイドライン改訂に向けての課題を議論したい。また、ガイドラインは専門医だけではなく、むしろ非専門医や一般開業医に対して理解しやすいものにしなければならないことから、ガイドラインの啓発・普及戦略についても言及してみたい。

1. 市中肺炎（CAP）ガイドラインに求められること

倉敷中央病院呼吸器内科

石田 直

日本呼吸器学会（JRS）の市中肺炎（CAP）ガイドラインは、2000年に最初に発表され2005年に改定され検証が行われている。次回改訂にむけての問題点や課題を考えてみた。

ガイドラインの活用率は、非会員では未だ低く、その性質上、非専門医へのアプローチが重要となる。また、新たに医療・介護関連肺炎の概念が生まれガイドラインが作成されるために、これとの重複部分をどう取り扱うかも問題となる。ガイドラインの究極の目的は肺炎の予後を改善することであるが、諸外国の報告ではおおむねガイドラインにより死亡率および在院日数の減少が認められているが、JRSガイドラインでの検証も必要である。

重症度については、2005年に取り入れたA-DROPシステムは、2000年ガイドライン重症度より適切になっていると考えられる。細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別では、若年者では有用なものの、高齢者において感度は低く今後の改訂に向けた課題である。また非定型肺炎を常に考慮する必要があるかについては海外の報告でもcontroversialであり、非定型肺炎というカテゴリーそのものを疑問視する意見もある。重症例における抗菌薬併用療法は、種々のエビデンスが報告されるようになり、これらを踏まえたものになる可能性がある。

肺炎治療の経済性については、今までのガイドラインの観点から欠如していた部分である。現在のDPCシステムでは、肺炎症例の大半は赤字となってしまう。しかしながら、本年4月にDPCの改訂があり、肺炎の期間分類が変わったことおよび誤嚥性肺炎が設けられたことにより、収益上やや有利になることが期待される。

その他、原因菌検索の推奨や画像所見の取り扱い、プロカルシトニンをガイドとした抗菌薬使用を取り入れるか、新規抗菌薬の位置づけなど、検討すべき課題は多い。

2. 院内肺炎（HAP）診療ガイドラインに求められること

長崎大学第二内科

今村 圭文

院内肺炎（HAP）は、市中肺炎（CAP）、医療・介護関連肺炎（NHAP）のなかで最も予後不良の肺炎群であり、

その診療はしばしば難渋する。そのように予後不良となる要因として、薬剤耐性菌感染の関与、宿主状態の不良があげられる。

肺炎を診療する臨床医に課せられた使命は、第一に患者を死の危険にさらさず、肺炎を治癒させることである。そのためには、抗菌薬の効きにくい耐性菌を考慮した治療を行わなければならない。一方で、耐性菌の蔓延や医療経済的な観点からは、全ての HAP 症例に対して、闇雲に広域抗菌薬、抗耐性菌薬を使用することは望ましくない。したがって、院内肺炎ガイドラインでは、「効果の高い治療」と「耐性化防止と医療資源の有効利用」を目指しており、特に後者を推進する上でガイドラインの存在は大きなものになるといえる。

専門医、非専門医によって、ガイドラインが意味するのは自ずと異なってくる。非専門医にとっては、ガイドラインは非専門領域の診療をまさにガイドするものであるが、専門医にとっては、自らが呼吸器・感染症領域のリーダーとして、エビデンスを生み出し創り上げていく存在でもある。多くの専門家が現在のガイドラインを、様々な角度で分析し、新たなエビデンスを生み出していくことで、常に現代の日本にふさわしい院内肺炎ガイドラインへと更新されていくことが求められている。

以上を踏まえて、本シンポジウムでは現在の院内肺炎ガイドラインの考え方や今後解決すべき問題点などについて解説していく。

3. ガイドラインに求められること—医療・介護関連肺炎—

名古屋大学高等研究院/名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学

進藤有一郎

【はじめに】日本呼吸器学会は 2011 年に「医療・介護関連肺炎（NHCAP：Nursing and Health-Care-Associated Pneumonia）」診療ガイドラインを発表した。かつて肺炎は、市中肺炎（CAP：Community-Acquired Pneumonia）と院内肺炎（HAP：Hospital-Acquired Pneumonia）の大きく 2 つのカテゴリーに分けられていた。しかし、市中（病院外）で発症する肺炎患者の中で医療ケア（前入院歴あり、施設入所中、透析中など）と関わりのある患者は医療ケア関連肺炎（HCAP：Health-Care-Associated Pneumonia）として CAP とは区別して抗菌治療を考慮するべきであると 2005 年に米国で提唱された。その根拠は HCAP では耐性菌の分離割合が高く、CAP と同様の抗菌治療戦略では不適切な初期抗菌治療がなされる割合が高くなり、不適切な初期抗菌治療がなされると患者予後が不良になることに基づいている。

本邦では海外との医療システムの差異を考慮し、米国発祥の HCAP の定義を修正した医療・介護関連肺炎（NHCAP）という概念が提唱され、ガイドラインが策定された。しかし、この HCAP、NHCAP 領域においては、施設や地域による多様性があるために抗菌治療戦略あるい

はその概念自体の必要性についても国内外で賛否が分かれ議論が絶えないのが現状である。本発表においては、現状のエビデンスと問題点を整理し、自験例も踏まえながら今後増える見込まれる HCAP、NHCAP 患者に対する診療ガイドライン改訂への提言を行うことを目的とする。

【ガイドライン作成方法に関する提言】NHCAP ガイドライン作成過程における反省点も踏まえ、以下の項目は今後のガイドライン作成過程に必要と考える：

1) 臨床判断に必要な重要事項・問題点は何か？を明確にする（クリニカル・クエスチョンの作成）

2) クリニカル・クエスチョンに対して、今どこまで明らかになっているか？を明確にする（エビデンス・レベルの分類）

※エビデンス・レベルのつけ方は介入研究か否かなど研究の種別により変える必要がある。

※全てのクリニカル・クエスチョンに対してエビデンス・レベルや推奨グレードが高いとは限らないため、今後の課題を明らかにすることもガイドラインの大事な役割である。

【HCAP、NHCAP 領域での重要なクリニカル・クエスチョン】適切な初期抗菌治療をする上で、HCAP、NHCAP 領域での重要事項は患者の「治療区分」をどうするか？という点である。現在のガイドラインは A から D の 4 群に区分されているが、今後も改訂を考慮すべき事項である。とくに以下の 2 点はクリニカル・クエスチョンの中でも重要項目に分類される：

1) 「重症」患者の判別方法はどうしたらよいか？

2) 耐性菌（例：緑膿菌、MRSA、ESBL 産生腸内細菌）のリスク因子は何か？

【おわりに】臨床医の多くは目の前の肺炎患者にどのような抗菌薬を選択すればよいのか、抗菌薬を使い分ける方法を知りたいはずである。そのステップの一つが、CAP、NHCAP、HAP という肺炎を分類することであるが、とくに NHCAP 領域には問題点や議論点が多く存在している。しかし、高齢化社会においてこれらの患者は今後増加していくことが予想され、重要な領域であることは間違いない。従って、肺炎診療のベストプラクティスを目指すためにも、我々は現状の問題点を明らかにして、エビデンスを蓄積していかなければならない。

4. 結核診療ガイドラインに求められるもの

JR 東日本健康推進センター呼吸器科

佐々木結花

結核は決して親しみやすい疾患ではない。感染症法 2 類に分類され、国レベルで対策を行っており、世界で蔓延している感染症である。

結核診療ガイドライン第一版は日本結核病学会診療ガイドライン作成委員会により編纂され、2009 年 6 月に発行された。ガイドライン作成委員会 山岸文雄委員長は、その序文において、最近の結核診療をめぐる話題が技術開発を含め豊富であること、厚生労働省編纂「結核医療の基準」

の対象は狭い範囲に限られること、日本結核病学会各種委員会は適宜声明を発表しているが、単発的なものであったこと、医学生、若手医師に十分な理解を得たい、等、経緯について紹介している。

今回の発表は、このガイドライン作成の経緯をふまえ、結核診療における問題点を整理することを目的とし、「ガイドラインに求められること」について検討する。

1) 結核はなじみにくい。

結核は過去に国民病と称されたように社会に与える影響が大きかったことから、結核予防法という疾患名を冠した法律の下で長く診療されてきた。空気感染による感染拡大、長期間隔離治療をされていた時代のイメージ、等から、親近感に乏しい疾患となった。現在結核患者は減少しており、並行して専門医療機関も減じ、一般医療機関における診断・治療が重視されている。現在は感染症法二類に分類され、届け出、医療費負担の申請等、法律の下で医療を行う必要があり、臨床の現場ではなじみにくい部分があり、解説が必要となる。

2) 感染と発病について、新しい技術を含め、適切な診断法を知りたい。

免疫低下を生じる疾患の治療時や、治療上やむをえず細胞性免疫を低下させる薬剤を用いる場合、過去に結核の感染を受けた「潜在性結核感染症」を有するか精査を行う必要がある。近年、結核特異抗原の発見により、Interferon Releasing Assaysが開発された。本検査法は結核感染の診断ではあるが、感染の時期や発病の有無を示すものではない。発病の診断は従来どおり検体からの菌の同定が確定診断となるが、画像検査等をあわせ総合的に行う場合もある。検査法の理解、選択、画像所見、等においてガイドラインが果たす役割は大きい。

3) 感染性結核患者と非感染性結核患者では対応が異なるので、理解したい。

現在、結核感染の拡大防止として入院を勧告される対象は喀痰塗抹陽性患者か、塗抹陰性であっても、喀痰・胃液・気管支鏡検体を用いた塗抹・培養検査または核酸増幅法のいずれかが陽性で、感染防止のために入院が必要であると判断される呼吸器症状を有するか、外来治療中に排菌量の増加が見られるか、不規則治療や治療中断により再発している、のいずれかに該当している場合である。感染性、非感染性の判断、およびその場合の対応について、理解が必要である。

4) 結核の治療は、副作用や相互作用が起こりやすいので、対応を知りたい。

抗結核薬は複数を大量に長期間用いねばならないが、抗結核薬は一般医療機関では日常投与される薬剤ではない。標準治療法、治療効果、副作用への対応、特殊な病態の場合の対応など、ガイドラインに期待される内容は多い。

5) 施設内に結核患者が発生した場合の対応を知りたい。

結核院内感染対策は、就労時の検診、環境管理等常時準備すべきこと、患者発生後に行うべきことがある。無防備

であった場合事後処置は難渋するため、院内感染対策を充実させていただくために、ガイドラインは必要となろう。

本邦の現在の蔓延状況から、日常診療の場で遭遇する可能性はあるものと考えられる。医療は進んでいく。今後も現場に即したガイドラインであるよう、努力し続ける必要がある。

5. 真菌感染症ガイドライン

国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科・造血幹細胞移植科

福田 隆浩

造血器疾患の治療においては、侵襲性真菌感染症 (Invasive Fungal Infection : IFI) のコントロールは極めて重要である。特に同種造血幹細胞移植後は、好中球減少と細胞性免疫低下により IFI の発症率が高く、IFI 発症後の予後も極めて不良である。近年、真菌マーカーや胸部 CT 検査による早期診断・早期治療開始が重要視され、様々な新規抗真菌薬が国内でも使用可能となり選択の幅が広がってきた。しかし、どのような場合に、どのような診断法を試み、どの抗真菌薬を用いるべきかに関する指針は、各種ガイドラインでも明確には示されていない。

血液領域における真菌感染症のガイドラインとして、海外では、1) IDSA、2) ECIL、3) 移植領域の合同ガイドラインの3つがよく知られている。IDSA ガイドラインは、アスペルギルス感染症、カンジダ感染症、発熱性好中球減少 (FN) に分かれている。ECIL は、化学療法後と移植後など場面に応じた薬剤の推奨度が記載され、定期的に改定されている (最新版は第3版)。移植領域のガイドラインは、欧米9つの団体合同で論文化されている。

本シンポジウムでは、本年中に日本造血細胞移植学会より公表される「移植後早期の感染管理ガイドライン・第2版」の真菌感染症の部分と、真菌症フォーラムが発行した「潜在性真菌症ガイドライン 2007」の血液領域を担当した経験を基に、海外の各種ガイドラインの特徴と、今後の真菌感染領域におけるガイドラインに求められることを概説する。

シンポジウム 6

めざせ感染症専門医

大阪大学感染制御部¹⁾、宮城県立循環器・呼吸器病センター²⁾

朝野 和典¹⁾ 平冨 洋一²⁾

われわれは、感染症の専門医として臨床にあるいは教育、研究に従事している。日本には、感染症科という診療科がこれまでになく、それぞれが自身の考える感染症診療を実践してきた。そのため、施設によって、指導者によって個性的な診療、教育が行われており、その中でも代表的な施設の先生方に集まっていただき、日本の感染症専門医の在り方および将来像について議論ができることに興奮している。

私たちの経験を振り返ってみると、抗菌薬が次々に開発され、多数の治験が同時に実施されていた1980年代の化

学療法のパブル期から、抗菌薬の開発が低迷しはじめた1990年代後半、同時にその頃サンプォードガイドライン（熱病）やCDCガイドラインなどが紹介され、2000年代になりPK-PD理論の普及で、抗菌薬の投与量の変更がなされ、インターネットの普及で日本の感染症医療のガラパゴスの進化が明らかとなり、グローバル・スタンダードへの回帰が目指されてきた。一方、2000年以降薬剤耐性菌対策は感染制御の概念で多重的アプローチがなされるようになり、多剤耐性緑膿菌やアシネトバクター、VREなどの諸外国で問題となっている耐性菌が院内でまん延することはなかった。その反面、外来では相変わらずPRSPやBLNAR、キノロン耐性大腸菌、ESBL産生菌など耐性菌は右肩上がりで上昇を続けてきた。

感染症の教育に関して言えば、ほぼ独学であり、先輩の先生の言葉に耳を傾け、見よう見まねで抗菌薬を選択してきた。感染症に関する体系的教育を受けることは日本では困難であった。現在、各大学や特定機能病院には感染制御部などが設立され、そこに所属する医師は院内感染対策の一環として感染症のコンサルテーションを中心に活動している。少数の施設には感染症科があり、感染症診療を専ら行いながら人材育成を行っている。

さて、このような状況の中で、感染症専門医の存在意義（raison d'être）、これから向かうべき道にはいくつかの選択肢があると考ええる。

青木先生は、日本で感染症医としての成長を経験して、現在の感染症医療と教育について感染症診療を通して患者の全身状態を系統的に把握する魅力的roll modelとしての役割を伝えていただく。徳江先生はむしろ感染制御医として地域医療に展開するという社会的、公衆衛生的な方向性を示される。大曲先生は、日本の弱点である感染症診療に関する経験の狭さに対して、社会の要請に耳を傾け、多施設で共同して幅広い領域をカバーしながら次世代を育てるというビジョンを語られる。岩田先生は、日本発の感染症医のグローバル・スタンダードの創造を提唱されている。

本シンポジウムに参加し、それぞれの先生の思想と展望を聞き、議論し、これからの日本の感染症診療と研究の在り方、人材育成のより良い方向性を志向したい。

1. 感染症専門医の一つのroll model

佐賀大学医学部国際医療学講座¹⁾、佐賀大学医学部附属病院感染制御部²⁾

青木 洋介¹⁾²⁾

演者は卒後17年目まで呼吸器内科医であり、その後、一般感染症分野（診療部門）に転向してから現在まで10年である。この間、感染症専門医の先生に現場での診療指導を受ける機会はなかった。感染症トレーニングは「米国（主として）の成書や各種専門書、自施設の患者さんの日々の診療、および、それ以前の内科医としての自らの経験と学習」に依るところが大きい。日本感染症学会専門医資格を有し、感染症診療を専従とする立場であるため、感染症専門医を名乗って良い筈であるが、その一言で専門性を表現

してしまうと、少し違和感を覚える。移植感染症、熱帯感染症、HIVに伴う感染症等の診療経験が一般感染症ほど多くないためかも知れない。ちなみに、米国で感染症を専門とする医師の全てがこれらの領域を一人でカバーするのか、実感としては知らない。しかし、演者は内科診療の全般的基礎に加え、呼吸器内科と一般感染症をおそらく同じ程度に専門とするため、感染症を有する患者に対して、これら複数の専門背景を統合的に反映させた診療を行うことができているのではないかと考える。呼吸器内科時代にも肺炎、膿胸、結核の診療経験はあるが、肺・胸郭に視点が集中していた。感染症診療を通し再度全身を診る診療に携わるようになり、かつ全身疾患の視点から書かれた感染症テキストを読むことで、呼吸器時代とは異なる角度から呼吸器感染症を捉えることができるようになったことを実感する。感染症コンサルテーションの多くに「発熱」が関係する。当然ながら非感染症性発熱の十分な鑑別リストを想起できなければならないし、各病態の特徴や、非特異的であるが鑑別に有用な検査所見にも精通しておく必要がある。多くのテキストで各論を吸収し、それらを目の前の患者診療に探診的に応用することで、以前には解決できなかった異常所見の原因をprobableのレベルで想定し患者をフォローすることができるようになる。日常診療におけるこれらの繰り返しと蓄積が、幅広い発熱の鑑別や感染症の診療、あるいは抗菌薬適正使用を実践する基盤となっている。感染症が他の疾患と異なる点は、種々異なる基礎疾患を有する宿主と外因としての病原菌との相互作用で病像が形成されることである。従って、診断学は特に重要であり、特に診断推論の意義を理解し、正しく実践できることが要求される。個人的感想になるが、私は一般感染症を二番目のsubspecialtyとして研鑽を積んで本当に良かったと思う。臨床医としてのキャリアが始まって間もない先生のみでなく、既に特定領域の専門診療をなさっている先生にも、目の前の患者の感染症診療に果敢に挑戦して頂きたいと思う。患者プロブレムの系統的考察という、多くの臨床医がおそらく医学部卒業時に最も重視している基本的臨床能力を再度鍛錬する方策の一つとしても、感染症診療は大変有意義であると考えからである。米国で感染症が独立したsubspecialtyとして（親制度は米国内科専門医制度）認証されたのは40年前の1972年である。同時期に内分泌・糖尿病・代謝、血液、腎臓、リウマチの各科がsubspecialtyとして認証されていることを考えると、米国において感染症は確固たる立ち位置を有している。翻って、我が国で感染症専門医制度規約が制定されたのは平成7年であり、制度上の歴史として10数年、実臨床の歴史としては数年かも知れない。即ち黎明期が過ぎた時分である。我が国固有の医療制度に馴染む感染症診療の形が定まるまで、もう暫く時間を要するかも知れないが、自分自身の守備範囲においては、感染症という専門領域を通して患者全身状態を系統的に把握し、適切な診療を行うことができる臨床医のroll modelを演じることが重要であると考えている。

2. 地域における感染症専門医の役割

群馬大学医学部付属病院感染制御部

徳江 豊

感染症を志す医師が、少しずつではあるが確実に増加していることは喜ばしいことではあるが、地方においては、絶対的にその数は不足しており満足できる状況になっていない。そのため地域によっては、数少ない感染症専門医に感染症の治療や病院感染対策に至るまで多くの相談が寄せられる上、公衆衛生学的な政策にまで関与せざるを得ないのが現状である。さらに、本年6月厚生労働省は「医療機関等における院内感染対策に関する留意事項」についてとりまとめ、「医療機関等における院内感染対策について」として以下のように通知した。「アウトブレイクに対する感染対策を実施した後、新たな感染症の発症例を認めた場合は院内感染対策に不備がある可能性が有ると判断し、速やかに通常時から協力関係にある地域のネットワークに参加する医療機関等の専門家に感染拡大の防止に向けた支援を依頼する。必要に応じて医療機関の判断の下、保健所に連絡・相談することが望ましく、報告を受けた保健所は、当該院内感染発生事案に対する医療機関の対応が、事案発生当初の計画どおりに実施され効果を上げているか、また地域のネットワークに参加する医療機関等の専門家による支援が順調に進められているか、一定期間、定期的に確認し、必要に応じて指導及び助言を行うことを、医療機関等の専門家の判断も参考にすることが望ましい」。これは、多剤耐性菌などのアウトブレイク時の対応に特別な知識・経験を要することから、保健所と感染管理専門家の連携を求めたものと考えられる。このような状況のなかで、群馬県では県医師会や群馬大学を中心にして、地域に対して積極的に働きかけ、平成22年12月に群馬ICD連絡協議会を設立した。その活動の一環として、感染情報の共有化を図ることとともに、アウトブレイクの起きた病院に対して改善支援調査を行うこと、さらに県内病院において相互に感染対策チェックを行うこととした。また、国、県から第一種感染症指定医療機関の整備の依頼を受けたため、群馬大学医学部附属病院は平成23年4月1日にその指定をうけ、患者受け入れシミュレーションを行った。これらの活動について紹介することで、地域における感染症専門医の役割について考えてみたい。

3. 感染症専門医に必要な修練とは

国立国際医療研究センター国際疾病センター/感染症内科

大曲 貴夫

抗菌薬耐性菌の増加、新興・再興感染症の出現など感染症をめぐる状況は近年大きく変化しており、日本においても感染症専門医の必要性が高まっている。危機管理・安全管理としての院内感染対策の重要性が認識されるようになり、現場での実務の中心的役割を務めうる人材の必要性が高まっている。

感染症専門医育成カリキュラムには、現状では世界に共

通する基準は全くない。各国カリキュラムをみていくと、ある程度の共通点は見えて取れるものの、個性性も高い。その国々の社会的な事情や風土に根ざした感染症に対応していく必要があることがわかる。よって本邦においても、日本国内で必要とされる感染症医の像と、その像に基づく感染症医の育成が必要である。

本邦における感染症科医の使命については、日本感染症学会の専門医制度規則には、感染症専門医制度について「感染症に関する臨床医学の健全な発展普及を促し、感染症の知識と実践に優れた医師を育成することにより、人類の健康と福祉に医療を通じて貢献することを目的とする」とある。専門医を育てていく場合にはその像をさらに具体化し、求められる資質を明らかにし、修練に求められているものを明確にしていかなければならない。日本では直接の診療やコンサルテーションなどの臨床業務ばかりでなく、院内感染対策に関する相談もかなり多い。これは、本邦での感染症専門医は単に臨床だけをこなしているのでは不十分であり、現実には院内感染対策における大きな役割を期待されていることを意味する。

臨床感染症学の研修・院内感染対策・臨床微生物学・疫学・研究・教育活動と、感染症専門医に求められる修練は多彩で広範囲にわたっている。これらをこなすには課題も多い。なかでも現実的に大きな課題は、単一施設で経験できる患者層には限りがあるため、疾患によっては修練の期間中に多くの症例を経験できないことである。具体的にはHIV診療、輸入感染症、旅行医学、移植領域の感染症などである。これについては国内の多くの施設が同時に抱える問題であると思われる。というのも国内の感染症専門医の修練施設の状況を見渡しても、すべての領域の感染症を満遍なく経験できるという環境はきわめて希であるからだ。この解決のためには交流のある施設間での連携を行うことで、各プログラムの得意領域を交流し、自身のプログラムの弱点を補強などが考えられる。

感染症を専門とする医師は以前より存在し、感染症の診療および院内感染対策で重要な役割を果たしてきた。しかし近年、社会における感染症への関心が高まる中で、本邦における感染症専門医を取り巻く環境は変わり、感染症専門医に社会から期待されている役割は変わってきている。プロフェッショナルは、社会的な要請を満たすことによってその価値・存在意義がはじめて理解される。我々はその社会からの要請が何であるかを真摯に検討し、そのうえでどのような感染症医を育てていくかの像を明確にし、具体的にカリキュラムを組んでいくべきである。注意すべきは、感染症医のあり方を、我々が自分達の都合のみから考えてしまわないようにすることである。結果的に社会的な要請を満たすことはできない、すなわちプロフェッショナルリズムの失墜に陥りかねない。

専門職・プロフェッショナルとしての力量と存在意義は、あくまで社会の枠組みの中で評価される。感染症専門医においても、今後その存在価値は問われていく。「感染

症医たるもの、どうあるべきか」を常に問い続けることが必要である。

4. 未来の感染症医のあるべき姿

神戸大学病院感染症内科

岩田健太郎

先日亡くなったスティーブ・ジョブズはマーケティングをしなかった。今のニーズを掘り起こして製品を作っても意味がないと考えたのだ。彼は未来を見据え、未来の顧客を信じてマッキントッシュ、iPod、iPhone、iPadといった革命的な製品を次々と作り続けた。時代は彼のあとからついてきたのである。日本の感染症にのあるべき姿を考える。「今の」ではなく「将来の」である。どの産業でもそうであるがグローバル化が進んでいる。ギリシアの経済危機やタイの水害がもろに日本に影響を与える時代である。TPPが日本の医療にどのような影響を与えるのかは本抄録執筆時点では全く分からないが、ひとつだけ言えることがある。世界を無視した形でローカルに日本の医療を継続していくことは、もはや不可能であると。感染症の世界もそうである。外国の多剤耐性菌が容易に日本に入り込み、それが定着する時代である。逆に日本産の麻疹が外国に害を為す。ポリオ・ワクチンのあり方に、中国でのアウトブレイクが影響する。好むと好まざるとにかかわらず、我々はグローバル化の一途をたどっている。グローバル化とは、欧米の模倣のことではない。それは一番低質なグローバリゼーションである。模倣が本体を凌駕することはない。欧米を追いかけ、そのコピーを持ち込むだけの思考停止は厳に慎みたい。真のグローバル化とは、逆説的だが日本的であることである。ただし、閉ざされた、独りよがりな日本化ではない。外に開示される日本である。世界に先んじて、「これがあるべき姿ですよ」と指し示す、主体を持った日本である。現状分析とその対策に追われるのではなく、他国のコピーを繰り返すのでもなく、未来を見据え、他国のモデルとなる「日本モデル」を他国の眼に見えるような形で指し示すことである。未来を見据えることは、過去と決別することではない。無論、過去の「形」を模倣することでもない。過去の精神を受け継ぎ、その精神を新しい姿で示すことにある。我々にはチャンスがある。他国にはないリソースを持っているからだ。喜舎場朝和、青木眞、遠藤和郎（故人）が長年受け継いできた、アメリカが既に失ってしまった感染症診療の原則とスピリッツが生きているからだ。これをどう受け継ぎ、どういう形で未来に、そして他国に示していくかが我々の世代の責務となる。その話を、当日は行う。

シンポジウム7

生体防御機構、未来への展望

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科¹⁾、東京医科大学微生物学講座・東京医科大学感染制御部²⁾

山中 昇¹⁾ 松本 哲哉²⁾

感染症は病原体と宿主が相互に拮抗しあって起こる疾患

であり、病原体は各種病原因子を発揮することで宿主の体内に侵入し増殖を可能にしている。一方、宿主の側にとっては、さまざまな生体の防御機構を駆使して、病原体を排除するように働いている。近年、耐性菌の問題や免疫不全宿主の増加によって難治性の感染症が増加する傾向にあり、宿主側のリスクや免疫能の障害に視点を置きながら、今後の感染症診療を考えることも重要と考えられる。そこで今回、「生体防御機構、未来への展望」と題して、主に呼吸器系の感染にフォーカスをあてて議論するシンポジウムが企画された。各領域の専門家であるシンポジストを選任し、まず中村茂樹先生（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））からは「呼吸器病原体における感染症発症機構の解明」と題して、インフルエンザ後の肺炎球菌による二次性細菌性肺炎の病態解明やCOPD患者の下気道に定着した nontypeable インフルエンザ菌の耐性化についてご説明いただく予定である。さらに宮下修行先生（川崎医科大学 総合内科学1）には「高齢者肺炎と生体防御機構」と題して、近年、特に注目を集めている高齢者の誤嚥性肺炎に関して、発症機序や予防などを解説していただき、河村伊久雄先生（京都大学大学院医学研究科微生物感染症学）には「結核菌の抵抗性と宿主感染防御の発現制御」と題して、一般細菌とは免疫応答機序が異なる結核菌について、分子レベルでの解析を含めて解説を行っていただく。最後に保富宗城先生（和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科）には、「上気道感染症の難治化をきたすしたかな細菌の戦略」と題して、肺炎球菌とインフルエンザ菌による難治化の病態として、エスケープ機序などを含めた解説を行っていただく予定である。感染症における難治化は今後、さらに重要な課題となることが予想されるため、今回のシンポジウムが今後の感染症診療の“未来への展望”を生み出すきっかけとなれば幸いである。

1. 呼吸器病原体における感染症発症機構の解明

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）

中村 茂樹

感染症の発症を考える上で、病原体の病原因子と宿主免疫の関係性を無視することはできない。細菌による感染症発症の第一段階として、鼻咽頭を含む上気道への定着はきわめて重要である。肺炎球菌、インフルエンザ菌は市中肺炎の主要な原因菌であるが、これらの細菌は上気道に定着した後に増殖し、肺炎や髄膜炎などの侵襲性感染症を発症する。宿主には自然免疫機構が存在し、様々な外来微生物に対し、迅速かつ強力な防御能を発揮する。病原体が感染症を発症するには、この自然免疫を克服することが不可欠である。肺炎球菌は莢膜を有しており、周囲の環境によって莢膜の性状を変化させ、食細胞による貪食や補体殺菌機構へ抵抗性を示すことができる。さらに肺炎球菌は、インフルエンザ後の二次性細菌性肺炎の原因菌として最も重要であり、その機序の解明が世界中で行われている。近年、I型インターフェロン（IFN）が細菌感染症においても産生

され、感染症の病態に大きな影響を及ぼしていることが明らかとなり注目されている。我々はマウスを用いた肺炎球菌鼻咽頭定着モデルを用いて、肺炎球菌定着に対しI型IFNが産生されるメカニズムを明らかにした。さらに、インフルエンザを重複感染させると相乗的に過剰なI型IFNが産生され、肺炎球菌の鼻咽頭定着が促進されることも発見した。本研究によって、これまで不明であった鼻咽頭増殖微生物である肺炎球菌とインフルエンザの相関性を明らかにするとともに、二次性肺炎球菌性肺炎の発症予防として鼻咽頭の定着菌制御の重要性が証明された。さらに、インフルエンザ菌も同様に成人市中肺炎の重要な原因菌である。特に非莢膜株(Nontypeable *Haemophilus influenzae* : NTHi)が呼吸器感染症において重要である。本菌は莢膜を有しないため、肺炎や中耳炎など局所感染に留まることが多いが、Hib ワクチン普及後、NTHiによる侵襲性感染症の増加が報告されている。さらに、本菌は慢性気道感染症の原因菌でもある。気道で長期間生存し慢性気道感染症を成立させるためには、宿主自然免疫を回避する必要がある。NTHiでは、バイオフィルムの形成や細胞内への侵入などによる自然免疫回避機構の報告がなされているものの、依然として不明な点が多い。慢性気道感染症は、一旦感染が成立すると完全に菌を除去することは困難であり、抗菌薬の長期投与の原因になりやすく、薬剤耐性菌の増加や医療経済的にも重要な問題である。気道の炎症に対しては感染局所に血漿成分が滲出し、この中に含まれる補体が自然免疫の第一線として殺菌作用を発揮するため、病原体が気道内で生存するためには、まず補体耐性を獲得する必要がある。今回、我々はCOPD患者の下気道に定着したNTHiの補体耐性率を検討したところ、約半数以上が補体耐性菌であった。さらに分子生物学的手法を用いて、新規補体耐性関連遺伝子を発見し、その耐性機序を明らかにした。近年、新規抗菌薬の開発が滞っており、さらに抗菌薬の乱用によって薬剤耐性菌が急速に増加している。また、医療の発展と高齢化社会の進行に従って感染症も多様化し、難治性感染症症例の増加も懸念されている。感染症は抗菌薬で治療するといった固定観念から脱却し、宿主免疫を利用した新しい感染症治療戦略の確立を目指すため、細菌の病原性獲得のメカニズムや、病原体に対する宿主免疫応答の研究を行うことはきわめて重要と思われる。本講演では、肺炎球菌およびインフルエンザ菌という二大呼吸器病原体と宿主自然免疫との関係について、現在までに明らかにできたこと、および現在、当科で進行中である抗菌薬に依存しない感染症制御に関する研究について解説する。

2. 高齢者肺炎と生体防御機構

川崎医科大学総合内科学 1

宮下 修行

肺炎は日本人の死亡原因の中で第4番目であり、肺炎死亡の90%以上は65歳以上の高齢者で占めている。さらに高齢になるにつれて、肺炎の罹患率、死亡率ともに急速に上昇する。高齢者では、自然免疫、獲得免疫のいずれも減

弱しており、食事や運動なども加齢に伴う免疫反応の低下に影響している。免疫応答細胞の機能に関しては、マクロファージ、樹状細胞など抗原提示能や、単球、マクロファージ、好中球の遊走、接着、貪食能は、比較的加齢の影響を受けにくいと考えられている。液性免疫に関しては、抗体の親和性の低下など機能の低下があるとされている。また高齢者では、循環するT細胞の数はそれほど減少しないが、T細胞が調節する免疫応答は減弱するといわれている。高齢者の肺炎の原因は何か？その発症機序は若年者と異なり複雑であるが、主な原因として、インフルエンザ後の二次性細菌性肺炎、透析などの血管内治療による耐性菌性肺炎、免疫抑制剤や抗癌剤による治療中に発症した日和見感染としての肺炎、などがある。高齢者で入院治療を必要とした肺炎を対象に嚥下機能を評価した研究では、70歳以上の肺炎患者で80%以上が誤嚥であったとする報告がある(Teramoto S, et al. J Am Geriatr Soc 56: 577—579, 2008)。われわれの医療・介護関連肺炎を対象とした検討では、大学病院で56%、市中病院で65%が誤嚥性肺炎であった。全例に嚥下機能評価をできていないことを考慮すると、その実頻度は80%を超えることが予測された。すなわち、高齢者の肺炎を診たら、常に誤嚥性肺炎を考慮する必要がある。嚥下反射、咳反射低下の原因疾患として最も重要なのは脳梗塞である。とくに大脳基底核の不顕性脳梗塞が高齢者肺炎の基礎疾患として重要である。大脳基底核の梗塞によってドパミン作動性神経の機能低下を生じ、これに連なる迷走神経知覚枝の機能が低下するため、咽頭や気管支粘膜の刺激を受けた迷走神経知覚枝からサブスタンスPの遊離・放出が減少する。このため、嚥下反射低下と咳反射低下を生じ、誤嚥と気管支・肺内の細菌増殖が誘発され、肺炎が惹起される。脳梗塞以外に、胃食道逆流、認知症、意識障害、加齢、反回神経麻痺、鎮静薬、葉酸欠乏などが誤嚥の原因となる。脳梗塞に伴う高齢者肺炎発症機序にはサブスタンスP放出低下が関与することから、生体防御機構の活性化による高齢者肺炎の予防にはサブスタンスP濃度を増加して嚥下反射・咳反射を正常化する作用が要求される。さらに口腔ケアが重要であることは論をまたない。高齢者肺炎は誤嚥による発症のほか、液性および細胞性免疫能低下も関与する。このため栄養補給やワクチン(肺炎球菌、インフルエンザ)は有効な予防手段である。本シンポジウムでは大学病院と市中病院における高齢者肺炎の現状と対策を紹介し、会場の先生方からご意見ならびに改定すべき点をご教示頂ければ幸いです。

文献 1) Miyashita N, et al. Clinical features and the role of atypical pathogens in nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCAP): differences between a teaching university hospital and a community hospital. Intern Med, 2012.

3. 結核菌の抵抗性と宿主感染防御の発現制御

京都大学大学院医学研究科微生物感染症学

河村伊久雄

現在、我が国における結核の発症率は先進諸国の中では比較的高く、低蔓延状態が持続している。また、抗結核剤の使用は超多剤耐性菌を出現させ、高齢化社会の到来と社会のグローバル化に伴う国際的な人的交流が、治療困難な結核症の流行の引き金を引く可能性がある。結核の問題点は、その原因となる結核菌の強い抵抗性にある。結核菌は宿主に感染後、主にマクロファージに取り込まれるが、常在性マクロファージでは殺菌処理することができない。一方、結核菌感染後3~4週間目には防御免疫が発現し、抗原特異的T細胞から大量のIFN- γ やTNF- α が産生されてマクロファージの殺菌活性が著しく亢進する。しかし、この場合でも菌の増殖を抑えることはできるが、体内からの菌の排除は容易ではない。このように結核菌は宿主感染防御に対して強い抵抗性を示すが、その一方で結核による死亡率はそれほど高くない。これは結核菌がヒトを宿主とすることに成功を取めたことを意味しており、菌は感染後長期間に渡り宿主体内で生存し続ける。結核に対する新たな治療や予防戦略を構築するためには、菌が有する宿主感染防御に対する抵抗性と、それに対する宿主応答機序を分子レベルで明らかにすることが重要となる。これまでに菌の病原性に係わる多くの因子が報告されてきた。その中で、結核菌ゲノム上のRD1領域が菌の病原性に重要な役割を果たすことが明らかにされている。RD1領域には、ESX1あるいはtype 7 secretory systemと呼ばれる結核菌の分泌装置およびその分泌因子がコードされている。このRD1領域を欠損した変異株を用いた解析から、RD1は感染後にみられる感染局所の細胞死や組織障害の誘導、あるいはサイトカイン産生応答に関与することが示されている。また最近、RD1類似の分泌装置であるRD5が宿主応答の制御に関わることが明らかとなった。一方、結核に対する感染抵抗性を司るT細胞の分化や機能発現には、様々な因子が関与することが知られている。その中で、CD28/CTLA-4ファミリーに属する新たな分子としてprogrammed cell death 1 (PD-1)が、持続的なT細胞の活性化を制御して組織傷害を抑えるための重要な役割を果たすことが示された。そこで、結核菌に対する感染防御におけるPD-1の役割を調べたところ、PD-1欠損マウスは結核菌感染に感受性で、肺において菌の増殖をコントロールできないことが示された。組織学的解析を行ったところ、結核菌感染4週後のPD-1欠損マウスの肺では、多数の結核菌が観察され、その内部ではマクロファージや好中球を中心とした炎症性細胞の浸潤と壊死を伴う領域が多数認められた。さらに、各種炎症性サイトカインやケモカイン産生の亢進も観察された。これらの結果から、結核菌感染後早期の肺では、PD-1を介したシグナル経路の活性化による過剰な免疫応答の抑制が感染防御を正常に発現させるために必要であることが示された。また、BCG感染後のPD-1欠損マウスの免疫応答を調べたところ、正常マウスに比べてPD-1欠損マウスでは、感染後期においてもCD4⁺T細胞のTh1型サイトカイン産生応答が高いレベルで維持され

ており、菌の排除も亢進していることが明らかとなった。これらの結果から、PD-1シグナル経路を制御することでBCGワクチンの効果を亢進できる可能性が示された。本発表では、特にRD1が関与する結核菌の抵抗性機序と宿主感染防御の制御におけるPD-1の役割を中心に、結核感染とそれに対する宿主応答に関する最新の情報を提供したい。

4. 上気道感染症の難治化をきたすしたたかな細菌の戦略

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科頭頸部外科

保富 宗城, 山中 昇

上気道感染症の難治化の主な原因として、起炎菌の薬剤耐性化が注目されてきたが、近年の様々な研究から、上気道感染の難治化には起炎菌の持つ巧妙な感染と抗菌薬や宿主の攻撃から逃れる機序が関与していることが解明されてきている。本発表では、上気道感染症の重要な起炎菌である肺炎球菌とインフルエンザ菌のしたたかな感染およびエスケープ機序と難治化の病態について考える。1. 細菌のバイオフィーム形成：上気道感染症の起炎菌であるインフルエンザ菌は、バイオフィームを形成することが知られている。急性中耳炎患児鼻咽腔から分離されたインフルエンザ菌のバイオフィーム形成は、アモキシシリン治療非改善例分離株では、改善例分離株に比べて有意に高値であった。また、バイオフィームを形成したインフルエンザ菌(Bacteria in biofilm, BIB)の殺菌には、最小発育阻止濃度(MIC)以上の抗菌薬濃度が必要となる(最小バイオフィーム抑制濃度: Minimum Biofilm Eradication Concentration)。これらのことから、インフルエンザ菌がバイオフィームを形成することにより、感染の遷延化を引き起こすと考えられる。2. 細菌の組織内侵入：小児急性中耳炎患児より分離されたインフルエンザ菌臨床分離株をChamber slideにて培養したDetroit562細胞に添加したところ、経時的に細胞内に侵入、通過することが認められた。この細胞内侵入インフルエンザ菌に対しては β ラクタム系抗菌薬は無効であり、抗菌薬添加後も細胞内インフルエンザ菌は増殖することが認められた。インフルエンザ菌は、細胞内に侵入することにより宿主の免疫学的排除あるいは抗菌薬による殺菌から逃れると考えられる。3. 細菌の病原因子の変化：肺炎球菌は、粘膜上皮に定着する際に異なる2種類のコロニー形態(Phase Variation)をとる。急性中耳炎患児の鼻腔洗浄液中より検出される肺炎球菌の多くは、莢膜が薄いTransparent型であるのに対して、中耳貯留液より分離される肺炎球菌の多くは莢膜が厚いOpaque型であった。マウスにおける感染実験では、鼻咽腔洗浄液中にはTransparent型株が、鼻粘膜組織中にはOpaque型株が有意に検出された。このように肺炎球菌は、局所において病原性を変化させ戦略的に感染すると考えられる。以上のように、上気道感染症の難治化には、起炎菌側、宿主側の様々な要因が複雑に関与すると考えられ、これらの要因を考慮した治療戦略が重要となる。

シンポジウム 8

免疫抑制と感染症

琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学
(第一内科)¹⁾, 産業医科大学呼吸器内科学²⁾

藤田 次郎¹⁾ 迎 寛²⁾

シンポジウム 8 のテーマは、「免疫抑制と感染症」である。

医療の進歩に伴って、抗腫瘍薬、分子標的療法、および免疫抑制剤も目覚ましく進歩している。これらの治療法の進歩とともに、様々な疾患の治療成績は飛躍的に向上しつつあるものの、同時にこれまで想定しえなかった感染症も経験するようになった。すなわち医療の進歩に伴う二次的な免疫抑制状態に続発する感染症が増加しており、かつその病像は複雑化していると実感している。また診断技術の進歩とともに、新たに注目されるようになった感染症も多い。

本シンポジウムでは、まず「抗酸菌感染症」を取り上げる。わが国における肺結核の臨床的重要性はいうまでもないが、糖尿病、および糖尿病に合併する慢性腎不全患者に発症する肺結核の増加が注目されている。さらにクオントリフェロンの導入に伴って結核（粟粒結核も含む）の診断法も大きく変化してきた。免疫抑制状態に伴う播種性抗酸菌感染症は予後が不良であることから、その早期診断は臨床的に重要な課題である。またステロイドや TNF- α 阻害薬の使用とともに、既感染の抗酸菌感染症へ如何に対処するかが、大きな臨床的課題となっている。特に非結核性抗酸菌症（特に肺 *Mycobacterium avium intracellulare* complex, 肺 MAC 症）の増加が注目されている。肺 MAC 症が増加している理由は不明であり、またなぜ中年・女性の肺 MAC 症が増加しているのかも謎のままである。またその治療法も未だ満足のいくものではない。近年、特に膠原病領域の分子標的療法の進歩とともに、膠原病患者と同様の性・年齢を有する患者に発症する肺 MAC 症の管理法が重要な課題になっている。

HIV 感染症の増加とともに、「HIV と日和見感染症」の臨床的重要性も増す一方である。HIV による免疫不全に伴う感染症の適切な診断も重要な課題であることはいうまでもないものの、治療の進歩とともに免疫再構築症候群への理解が必須となってきた。すなわち HIV 感染症の予後が HAART の目覚ましい進歩により改善してきたために、感染症の病像もより複雑なものへ変貌しつつあり、免疫再構築症候群としての感染症の診断・治療に習熟することが強く求められるようになってきた。

「ウイルス感染症」に関しては、免疫抑制をもたらすウイルス感染症、または免疫抑制時に発症する日和見感染症としてのウイルス感染症に分けて考えることが有用である。前者には HTLV-1 感染症、および HIV 感染症があり、これらのウイルス感染症に伴って、様々な感染症が発症するのみならず、同時に一般的な感染症の病像までもが修飾される。また後者の、免疫抑制時の日和見感染症として、

様々なウイルス感染症が発症する。特に HBV キャリアに対する免疫抑制下に HBV の再活性により発症する肝炎（de novo 肝炎）はその予後がきわめて悪いことから、臨床的に重要であり、今後の治療法の確立が求められる。様々なウイルス感染症に対する抗ウイルス薬も進歩しているものの、耐性誘導や副作用の問題もあり、治療のタイミングを正確に判断することが重要な課題となっている。

最後に「臓器移植における感染症」を取り上げる。近年、臓器移植を実施する症例の増加と共に臓器移植後の免疫抑制下で発症する感染症が増加している。特に進歩しつつある免疫抑制療法との関連性で感染症の病像を把握することが重要である。

本シンポジウムの演者は比較的若手の、また第一線で感染症診療に従事している先生方である。それだけに実際の症例の経験を通し、苦労話も含めた具体的な講演内容になるものと期待している。このシンポジウムが聴衆の今後の感染症診療の一助になれば司会者としても幸いである。

1. 抗酸菌感染症

長崎大学病院第二内科

山本 善裕

抗酸菌感染症は細胞性免疫抑制状態で特に注意する必要があることは良く知られている。細胞性免疫が低下する代表的疾患は HIV 感染症であり、薬剤としては副腎皮質ステロイドや TNF α 阻害薬を中心とする生物学的製剤が重要である。

抗酸菌感染症は大きく「結核」と「非結核性抗酸菌症」に分けられる。結核に関して、わが国の罹患率は減少傾向が続いているが、未だに年間 2 万人以上の新規患者が発生している。2007 年によく人口 10 万対 20 を下回ったところであり、世界的にみると依然として「結核中まん延国」である。また、新規患者のうち 70 歳以上の高齢者が半数以上を占めるようになってきた。一方、若い成人の結核も相対的に拡大しており、その原因の一つは外国籍結核患者の増加と考えられている。2007 年から HIV 感染の有無に関する疫学データがあり、2007 年～2008 年の HIV 合併新登録結核患者数は 124 人（男性 110 人、女性 14 人）であった。外国籍患者の割合は男性が 13.6% と低いのに対し、女性は 71.4% と高く注意が必要である。糖尿病もリスク因子であり、結核患者に占める割合は男性 15.0%、女性 9.2% であった。最近では関節リウマチ等において使用される TNF α 阻害薬を中心とする生物学的製剤の使用により、結核をはじめとする様々な感染症が問題となっている。日本リウマチ学会より TNF 阻害療法施行ガイドラインが発行されている。胸部 X 線撮影やインターフェロン γ 遊離試験（クオントリフェロン；QFT）を施行し、リスクが高い場合は潜在性結核感染症としてイソニアジド内服を推奨している。しかし免疫抑制状態の患者においては QFT 応答が抑制され、結核感染を受けていても陰性または判定保留となる可能性があることを認識しておく必要がある。

一方、非結核抗酸菌（NTM）症は、近年増加傾向を示している。肺 NTM 症の菌種ごとの罹患率は国や地域によって異なり、1970 年代から 1980 年代にかけては東日本で *Mycobacterium avium*、西日本で *Mycobacterium intracellulare* が優位と報告されていたが、近年地域ごとの差は小さくなっている。しかし、わが国における近年の疫学情報は少なく、その病態も不明な点が多い。さらに治療法（治療薬、治療期間）についても十分に確立されていないのが現状である。今回、2001 年 1 月から 2010 年 2 月までに長崎県内の 11 医療機関の呼吸器内科を受診した 601 症例（男性 182 例、女性 419 例）を対象に臨床的検討を行った。平均年齢は 71.2 歳。主な原因菌種は *M. avium* が 257 例（43.6%）、*M. intracellulare* 255 例（43.2%）、*Mycobacterium kansasii* 8 例（1.4%）であった。原因菌種は、県内でも地域差が見られた。罹患率に関しては、2008 年、2009 年でそれぞれ 9.09/10 万、8.52/10 万と、従来の報告よりも高い値であった。また、今回の検討では HIV 感染者は認められなかった。確定診断の後、直ちに化学療法が導入された症例は 46% で、CAM を中心とした多剤併用療法が多くを占めており、1 年後には約 80% の症例で病勢コントロールが得られていた。その他、長崎県内における肺 NTM 症の臨床的特徴について、疫学的観点も踏まえ報告する。

2. HIV と日和見感染症

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

藤井 毅

免疫抑制剤投与や骨髄・臓器移植術、悪性腫瘍などによる免疫抑制患者と異なる HIV 感染者における日和見感染症の特色のひとつとして、発症時に HIV 感染が判明しておらず背景にある免疫抑制状態がわからないために診断が困難な場合が少なくないという点が挙げられる。HIV 関連日和見感染症のなかで最も頻度の高いニューモシスチス肺炎は画像所見を含めた臨床像が他の様々な間質性肺炎と類似しているため重篤な呼吸不全に対する初期治療として大量のステロイド治療が単独でなされていたり、トキシプラズマ脳症や進行性多巣性白質脳症などの中枢神経合併症では脳外科手術や抗精神病薬の投与がなされたりした後に、病状が悪化してからようやく HIV 感染が判明して、われわれの施設に紹介されてくる症例もしばしば経験する。一般的な血液・生化学的検査からは、HIV 感染に伴う CD4 陽性 T リンパ球の減少による細胞性免疫不全を察知することは難しい。一方、問診による他の性感染症（急性 B 型肝炎や梅毒など）や免疫抑制に関連した疾患（帯状疱疹など）の既往や合併の聴取、および、口腔カンジダや毛嚢炎などの身体所見が診断のための重要な糸口となりうる。少しでも HIV 感染症の可能性を疑った場合には、積極的に HIV 検査を実施することが基本的に重篤な HIV 関連日和見感染症の予後改善のために重要である。もうひとつの特色としては、抗 HIV 療法開始後にしばしばみられる免疫再構築症候群の問題が挙げられる。これは、免疫能の改

善によって体内の病原微生物等に対する免疫応答が誘導されるために日和見疾患等が発症、再発、再増悪する病態と理解されている。原疾患に対する治療に加えて、ステロイドの併用や一時的な抗 HIV 療法の中断などを要する場合もあり、その対応には十分な注意が必要である。本シンポジウムでは、特に“いきなりエイズ”症例の早期診断・治療の重要性、および、免疫再構築症候群に対する対応に重点をおき、実際の症例提示をまじえながら概説する。

3. ウイルス感染症

琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座（第一内科）

比嘉 太、前城 達次

健山 正男、藤田 次郎

免疫抑制とウイルス感染症との関係は二つの側面から論じることができる。第一には免疫抑制をもたらすウイルス感染症、第二には免疫抑制時に発症する日和見感染症としてのウイルス感染症である。いずれにおいてもウイルス感染が実地医療において大きなインパクトをもたらしている現状があり、その対応が必要とされている。前者の例として、HIV 感染および HTLV-I 感染が挙げられる。HIV 感染は宿主の CD4 リンパ球減少などによる細胞性免疫低下をもたらす。HTLV-I 感染は沖縄・九州を中心にみられ、ATL および HAM/TSP の病因ウイルスとして知られているが、HTLV-I 感染そのものが宿主の易感染性と関連する報告もなされている。稀に ATL 発症前にニューモシスチス肺炎などの日和見感染を合併することが経験される。私達の検討では HTLV-I 感染は糞線虫症のリスク因子であるのみではなく治療効果に悪影響を及ぼす。また、市中肺炎のリスクとなりうる事も確認された。一方で、宿主の免疫抑制状態においては、不顕性あるいは慢性のウイルス感染症の再燃が認められる。HIV 感染では免疫不全の進行に伴い、帯状疱疹・水痘ウイルス、サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス、EB ウイルス等の感染再燃による臓器障害やウイルスによる発がんが問題となる。臓器移植ではサイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス、帯状疱疹・水痘ウイルスなどによる感染再燃の制御が極めて重要となる。HBV キャリアに対するステロイド投与や抗がん化学療法などによる免疫抑制では HBV の再活性化による肝炎（de novo 肝炎）がみられる。本病態は劇症化する傾向が強く、致死率が高いことも明らかになっている。こうしたウイルス感染症の臨床診断は抗体検査から抗原検査、血清診断から遺伝子診断へと確実に進歩しているが、ウイルス量と疾患活動性との関連など明らかにすべき点はまだ多い。抗ウイルス薬についても耐性誘導や副作用の問題もあり、治療のタイミングを決定するのは必ずしも容易ではない。免疫抑制におけるウイルス感染症の管理、診断、および治療について、自験例の紹介および文献考察をまじえて報告を行い、実地臨床におけるウイルス感染症への対応に関する議論の礎としたい。

4. 臓器移植における感染症

埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

光武耕太郎

2010年7月の改正臓器移植法施行により、ドナー数はそれまでの数倍に増えた。国内では、1人のドナーから5件以上の臓器移植が行われるため、全体として臓器移植件数はさらに増えることになる。また、実際の件数は少ないものの小児への移植も可能となった。臓器移植はより身近な医療となりつつある。

臓器移植における感染症は、免疫抑制療法を含む術前・術後管理の進歩にともなって、以前とは様相を変えている。しかしながら、急性期の拒絶反応とともに移植後の患者管理の重要項目のひとつであることに変わりはない。感染対策は、術前移植待機中や周術期、術後を通じて長期にわたる対応を必要とする。とくに移植術後間もない時期は、移植されたグラフトの機能不全や拒絶反応と並んで、感染症の合併が集中治療や再入院のおもな原因となっておりクリアすべき重要課題である。また、移植後の急性期の管理についてある程度の成績が得られている現状では、移植患者の生活の質を落とさないようにするため、急性期に加えて慢性期に重点を置いた管理が求められている。退院後は日和見感染よりむしろ市中感染のほうが多くなる。さらに慢性期には、サイトメガロウイルスのように、移植されたグラフトの慢性拒絶（びまん性の冠動脈狭窄）に関わる感染もある。サイトメガロウイルス対策は急性感染症候群としてのみならず、慢性拒絶反応対策としても重要視されている理由である。

さて、臓器移植後の免疫抑制療法として、心臓移植を例にとれば、カルシニューリン阻害薬（cyclosporinとtacrolimus）と代謝拮抗薬であるmycophenolate mofetil（MMF）、ステロイドによる3剤併用療法は標準的治療法となっている。最近、mammalian target of rapamycin阻害薬のeverolimusが国内でも承認された。抗腫瘍効果のあるeverolimusは、腫瘍免疫の抑制された移植後患者のがんの発生を抑え長期予後を改善する効果が期待されている。また、前述の心臓移植の慢性期におこるびまん性の冠動脈狭窄を呈する移植心冠動脈病変に対する効果も期待されている。everolimusはサイトメガロウイルス感染症を減少させるという報告があるので、この点関連していると推測される。このような利点はあるものの、everolimus投与群で細菌感染症が増加するという報告もある。長期予後改善を目的に導入された新しい薬剤による免疫抑制療法は、感染症を修飾する可能性があることに留意する必要がある。

移植患者の予後を改善した感染対策のひとつとして、抗微生物薬投与による予防法の進歩がある。単なる周術期の抗菌薬投与ではなく、発症すると治療に難渋することの多いサイトメガロウイルスや真菌対策として、予防的な抗ウイルスや抗真菌薬の投与は効果的である。

移植医療は多職種が関わるチーム医療の最たるものであ

り、きめの細かい患者対応が海外の成績と比べても遜色のない成績につながっていると考えられている。感染症の観点からみた臓器移植を概説する。

シンポジウム9

難治性真菌症への挑戦

国立感染症研究所真菌症担当部（生物活性物質部）¹⁾、長崎大学第二内科²⁾

宮崎 義継¹⁾ 掛屋 弘²⁾

我が国の剖検輯報を参考にすると、右肩上がりに増加していた深在性真菌症総数は、近年、横ばいからやや低下傾向を示している。それにはガイドラインの普及や抗真菌薬の選択肢が広がったことが寄与していると考えられるが、未解決の難治性真菌症も多い。本シンポジウムでは4つの領域の難治性真菌症の診断や治療に関して、未来に向けた挑戦を企画した。

呼吸器領域ではアスペルギルス症を取り巻く問題点について泉川公一先生に発表頂く。慢性肺アスペルギルス症は、肺の既存疾患を有する患者に発症する真菌症であるが、海外では我が国と異なる診断分類を行っている。その適切な治療法も確立しておらず、現行のガイドラインでは、エビデンスが少ないため各抗真菌薬の推奨度は低かったが、近年わが国から慢性肺アスペルギルス症に対する初めてのRCTの結果が公表され、新たなエビデンスが加わった。しかし未だに治療の適応や治療期間など未解決の課題も多い。さらに薬剤耐性のアスペルギルスの話題や今後の新たなエビデンス作りへの基礎としてのチェックリスト利用の提案など、次世代のアスペルギルス症の診断・治療戦略について発表して頂く。

免疫不全患者にみられる予後の悪い真菌症としてトリコスポロン症についてわが国の現状を含め、その診断・治療への挑戦を申間尚子先生に発表いただく。全貌が明らかとはいえない本症に関し、わが国において全国規模のプロスペクティブスタディーを実施し情報発信する貴重な内容と考える。また、播種性トリコスポロン症とカンジダ症との病態の相違や診断・治療について解説して頂く。

臓器移植の領域は、深在性真菌症のリスクが最も高い医療の一つである。移植臓器や免疫抑制剤などによりリスクが異なると考えられるが、移植の現場における真菌感染症マネージメントについて高倉俊二先生に発表頂く。近年は、臓器移植患者の予後改善がみられるが、それには抗真菌薬の予防投与や早期経験的治療の導入が予後向上に貢献したものと考えられる。しかし、確定診断がなされる症例は少なく、疫学情報を含めたエビデンスの集積に関して問題点を残している。さらなる予後向上を目指すため、真菌症の「診断」への挑戦についても言及して頂く。

かつては真菌症のアウトブレイクの報告は極めて限られたものであったが、近年病院の改修や改築に関連して、血液悪性疾患患者に真菌症の院内アウトブレイクが報告され、感染制御の観点から院内の環境整備が求められている。一方、近年の海外渡航者の急増に伴う輸入真菌症において

も旅行者に集団発生した事例が報告されている。感染制御チームは院内環境をどう制御すべきか、また我が国では輸入真菌症に精通する医師は少なく、その基礎知識の普及が求められる。渡辺哲先生には、真菌症のアウトブレイク発生の要因とその対処法について講演を頂く。

以上のように、呼吸器疾患、血液疾患などに伴う免疫不全、臓器移植、真菌症のアウトブレイクについて現状を認識し、難治性真菌症の今後の対策や方向性について議論する予定である。

1. 難治性肺真菌症—特にアスペルギルス症を取り巻く問題点について—

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座（第二内科）

泉川 公一，河野 茂

アスペルギルスは、少なくとも 100 種類以上の種が確認されている糸状真菌であり、深在性真菌症の主要な原因真菌である。深在性真菌症の発症頻度として、カンジダ症の頻度は依然高いが、カンジダ症に比較して、死亡率が高く、難治性である点からアスペルギルス症はきわめて重要な感染症であり、アスペルギルスによる感染症の征圧は、諸外国においても重要課題として取り上げられている。例えば、好中球減少に伴う侵襲性アスペルギルス症の予後は著しく不良である。臓器移植や化学療法などの進歩に伴って、移植成功率や寛解率は向上しているにも関わらず、後々のアスペルギルスによる感染症で不幸な転機をたどるケースは少なくない。最近の 10 数年で、新しい抗真菌薬が登場し、治療選択の幅が広がったものの、十分な治療効果を得られていない状況にある。一方、陳旧性肺結核、気管支拡張症、COPD などの肺の既存構造が破壊されるような基礎疾患を有する患者に発症する慢性肺アスペルギルス症は、完治が得られない慢性疾患である。肺の既存構造が破壊され、局所における正常な免疫応答によるアスペルギルスの排除が困難となり、アスペルギルスの定着、腐生、慢性感染がおこるものと思われる。呼吸器科領域でよく見られる緑膿菌の慢性気道感染症患者の感染コントロールが困難であることと同様に、アスペルギルスの慢性感染症のコントロールは困難を極める。最近のトピックスとして、アスペルギルスの薬剤耐性が挙げられる。感染症領域における薬剤耐性は、細菌やウイルス、真菌でもカンジダなどに限られた研究が行われてきており、アスペルギルスについては、従来、問題視されていなかった。しかし、2008 年以降にアスペルギルスの薬剤感受性試験方法が確立されて以来、アゾール系抗真菌薬に耐性の *Aspergillus fumigatus* が、我が国をはじめ世界中で報告されている。興味深いことに、アゾール耐性を獲得する分子生物学的解析は進んでいるものの、耐性を獲得する機序については、まだ十分に解明されていない。過去の報告から、アゾールの長期曝露によって患者体内で産生される可能性や、農作物の疾病対策で使用する肥料（抗真菌薬を含む）の曝露が環境中のアスペルギルスの薬剤耐性を招き、その胞子を吸入してヒトに感

染する、とする報告もあり、基礎研究の観点から注目されている。実臨床において、アゾール耐性 *A. fumigatus* は我々、臨床医にとって脅威と言わざるを得ない。特に、長期にわたる治療が必要とされる慢性肺アスペルギルス症においては、外来で利用できる経口抗真菌薬はアゾール系抗真菌薬に限られるために、異なる治療戦略を産み出す必要がある。本シンポジウムでは、アスペルギルスの薬剤耐性の世界の現状から、肺アスペルギルス症の診断、治療、さらに耐性菌による感染症マネジメントにフォーカスをあて、次世代のアスペルギルス症の診断、治療戦略について紹介する。

2. 播種性トリコスポロン症の診断・治療への挑戦—カンジダ症との相違を含め—

大分大学医学部総合内科学第二講座

串間 尚子，時松 一成

トリコスポロン属は自然界に広く分布し、ヒトの喀痰や皮膚、尿からもときに分離される酵母様真菌である。わが国では、家屋に発生したトリコスポロンをヒトが吸入し、感作されることで発症する夏型過敏性肺炎の原因として知られている。一方、本菌は、主に好中球減少をきたした易感染性宿主において、致死的な深在性真菌症をきたす。このことから、トリコスポロンは、アレルゲンとしてのみでなく病原性真菌としても注目され、2003 年にわが国で発表された「深在性真菌症の診断・治療のガイドライン」では、本菌による真菌症が紹介された。2007 年の同ガイドライン改正版にも、血液疾患領域の主要な深在性真菌症の原因真菌であるカンジダ、アスペルギルス、接合菌に次ぐ「その他の真菌感染症」の項に組み入れられた。この改訂版のガイドラインでは、トリコスポロンは、フサリウムやスケドポリウムなどと同様に、従来稀とされた真菌による全身感染症の増加傾向を受け、重要な位置に置かれている。播種性トリコスポロン症の死亡率は 60~80% とされ、真菌症の中でも最も難治性感染症の一つである。このように我が国において重要な感染症であるにもかかわらず、トリコスポロン症の臨床像については不明な点が多い。特にその診断法や治療法の開発・解明が急務である。私達は、播種性トリコスポロン症の発症リスクは長期にわたる好中球減少であること、ヒトに比較的親和性のある真菌であることより、発症要因や感染経路は、播種性カンジダ症と類似していることを明らかにしてきた。過去、病理診断にてカンジダ症と診断された症例がトリコスポロン症であったこと、本菌は血液から培養される真菌としては、カンジダ属に次いで多いことも報告してきた。しかし、今でも「トリコスポロン症」が、病理検査室からは「カンジダ症の疑い」、細菌検査室からは「カンジダ属以外の酵母」として同定されないまま臨床に報告されてしまうこともあると思われる。担子菌系酵母であるトリコスポロンは、クリプトコックス同様、キャンディン系抗真菌薬には無効である点がカンジダ症とは異なる。また、キャンディン系抗真菌薬の長期投与中に発症する報告が多く寄せられている。我々はア

ゾール系抗真菌薬が本真菌の播種性感染症へ進展を予防するという *in vivo* の結果を報告した。一方、トリコスポロンは、カンジダ属に比べ、アゾール系抗真菌薬に対する耐性化が容易に起こり得ることを *in vitro* の研究で明らかにした。また、従来は血液領域に多いとされていたトリコスポロン症だが、近年は、カンジダ症同様、外科・救急領域からの報告も増加してきている。従来、トリコスポロンやカンジダは内因性感染とされてきたが、両者とも、一部には病院内環境真菌による外因性感染もあるのではと想定される。私達は、播種性トリコスポロン症という稀ながら極めて難治性真菌症の研究を通じて、それよりもはるかに多いと思われるカンジダ症に新たな視点からの病態解明、診断、治療を目指してきた。本シンポジウムでは、播種性トリコスポロン症とカンジダ症の病態の相違や診断・治療のパラドックスを整理する。

3. 臓器移植に伴う真菌症のマネージメントと予後

京都大学医学部附属病院感染制御部

高倉 俊二

免疫抑制的治療の進歩、治療薬ラインアップの充実、予防投薬の拡大といった診療の変化は真菌感染症の疫学に必然的な変化を与え続けている。臓器移植術後の日和見感染症は移植に伴う細胞性免疫の低下のみではなく、手術に伴うドレーン・カテーテル類の留置や解剖の改変に関連した細菌感染症も多く、拒絶反応とそれに対する免疫抑制剤の調節とのバランスによって診断や治療効果判定が複雑化することがさらに真菌感染症の診断を難しくしている。

現在、臓器移植患者においては糸状真菌（アスペルギルス、接合菌）が主な侵襲性感染症の原因真菌である。糸状真菌の分生子（孢子）は吸入すると肺の末梢領域にまで達する。健常人では食細胞と粘液線毛クリアランスによって処理されるが、遷延する高度の細胞性免疫不全の下では定着から侵襲性感染症を発症する。そのため、発症抑制のためにはいかに病室内空気中の分生子を減らせるかがポイントとなる。病院の改修・改築工事期間はとくに病院としての防塵対策をとらなければ発症頻度は2倍以上増加してしまう。細胞性免疫抑制にて再活性化するサイトメガロウイルス感染症は真菌感染症の発症頻度を高くすることが解っている。このように臓器移植後の感染症発症にはさまざまな因子が相互に関連していることを理解した上で感染症医として包括的なアプローチを行わないと足をすくわれる結果になる。

近年発症率が増加傾向にある接合菌症は、アスペルギルス症より診断困難かつ難治性であるがゆえに取り残された形で増加しているのは必然かもしれない。仮定ではあるが、発症率10%、死亡率50%のアスペルギルス症をボリコナゾールの予防投薬で50%抑制できたとしても死亡率80%の接合菌症の発症率がわずか3%増加するだけでその効果は相殺される。ミカファンギンやリボソーム化アムホテリシンBの使用で播種性トリコスポロン症が増加すればもたらされる結果はやはり同様である。このような現実の下

で患者の予後向上を目指すには、より効果的な診療を「原因真菌別に」明らかにしていかなければならず、そのためにまず第一には「診断」こそ追求しなければならない。それなしでは適切な治療薬を選択できないばかりか、治療失敗の原因もわからず、疫学情報もえられず、後ろ向き症例検討すらできない。予後の向上のために抗真菌薬の予防投薬や早期経験的治療のみが注目されてきたが、それ以上に診断に対する貪欲さが伴っていなければ、診療レベルの向上も救命もおぼつかないことを再認識しなければならない時期に入ったと言えるだろう。

4. 深在性真菌症のアウトブレイク発生の要因とその対処法

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臨床感染症分野²⁾

渡辺 哲¹⁾²⁾ 亀井 克彦¹⁾²⁾

Aspergillus 属菌をはじめとする糸状菌感染症の原因菌は自然界に遍在する。我々は常にそれらに曝露され続けているにもかかわらず感染を起こすことはほとんどない。その理由は、呼吸などにより体内に入った孢子は菌糸伸長や組織侵入を起こす前に様々な防御機構により速やかに殺菌・排除されるためである。一方全身的・局所的な防御能が低下しているような宿主は、これらの孢子曝露により感染が成立してしまうというリスクを有する。病院はまさにそのような患者が数多く存在している場所であり、ゆえに病院内環境のアセスメントは糸状菌感染症の制御のために重要なプロセスである。医療機関における深在性真菌症のアウトブレイク事例は数多くの報告があり、その要因としては病院の改修、改築や空調システムの不備などが挙げられている。原因菌としては *Aspergillus* 属菌が最も多いが、接合菌や *Scedosporium* 属菌によるアウトブレイクも報告されている。言うまでもなく、血液悪性疾患患者に代表される免疫低下宿主における深在性真菌症の発症を完全に防ぐことは不可能である。入院患者に深在性真菌症が発症した場合であっても、原因菌に曝露された時期が入院前だったのか入院中であるのかを正確に把握することは困難であることが多く、陳旧性の感染病巣からの再燃も考慮すべきであろう。しかし上述したような要因との因果関係が強く疑われるようなアウトブレイク事例では病院の対応が適切であったかどうか問われる可能性がある。このような場面での感染制御チームの責任は重大である。一方病院外に目を移せば、近年の海外渡航者数の急増に伴う輸入真菌症症例数の増加は大きな懸念材料である。本疾患はその存在が少しずつ周知されてきつつあるものの、いまだにその理解は十分であるとは言えない。原因真菌は *Coccidioides* 属菌をはじめ極めて感染力が高いものが多く、旅行者に集団発生した事例も報告されている。本シンポジウムでは病院内での深在性真菌症のアウトブレイクを未然に防ぐために、感染制御チームが取るべき方策について、また輸入真菌症の集団発生とその要因について、各種ガイドラインや文献を交えながら分析してみたい。

シンポジウム 10

抗インフルエンザ薬と新しいインフルエンザワクチン

国立感染症研究所感染症情報センター¹⁾、東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座²⁾

岡部 信彦¹⁾ 山谷 睦雄²⁾

わが国ではインフルエンザの予防策として毎年ワクチンが接種されている。また、現在4種類のノイラミニダーゼ阻害薬、ザナミビル、オセルタミビル、ペラミビル、ラニナミビルが患者の状態に合わせて治療薬として使用されている。アマンタジンとノイラミニダーゼ阻害薬の登場によりインフルエンザの治療は対処療法から抗ウイルス療法に変換した。アマンタジンは耐性化して現在は使用されていないが、2009年に流行した新型インフルエンザの死亡率がわが国で低かった理由の一つにノイラミニダーゼ阻害薬を用いた早期からの治療が有効であったと考えられている。インフルエンザワクチンの評価は時代とともに変遷しているが、発病防止・重症化防止効果に加えて、集団免疫効果を再評価する知見も発表されている。新型インフルエンザ流行期にはリスク群等を選択して優先順位をつけ、ワクチン接種が実施された。また、肺炎球菌ワクチンのインフルエンザ感染における二次性細菌感染の予防効果・重症化抑制効果が期待されている。

本シンポジウムではインフルエンザの流行サーベイランス、ワクチン、治療法に関して最新の知見を専門家の先生方に発表して頂く。

多屋先生には、わが国で実施されているインフルエンザに関するサーベイランスに関して概説して頂く。また、2011/2012シーズンのインフルエンザに関するサーベイランス情報、およびインフルエンザ予防対策におけるこれらのサーベイランス情報の有効活用に関してご紹介して頂く。

小林先生は、インフルエンザの死亡原因のひとつである急性呼吸不全の病態をウイルス性肺炎、細菌性肺炎、過剰免疫反応に伴う肺胞傷害に分類し、治療に際してウイルス自体の駆逐が重要と指摘されている。現在実施されている抗インフルエンザ療法に関して、耐性化の状況および耐性化誘導しない治療法、ハイリスク群に対する治療、新規抗インフルエンザ薬を中心に講演を頂く。

池松先生は、ノイラミニダーゼ阻害薬の新型インフルエンザ流行時の効果、解熱作用、B型インフルエンザに対する効果の差異、耐性ウイルスと遺伝子変異、耐性ウイルスに対するノイラミニダーゼ阻害薬の有効性等に関してご講演を頂く。

大石先生はマウスにインフルエンザウイルスを感染させて肺内ウイルスを測定され、結果、肺炎球菌を感染させた後、肺内ウイルスの増加を認めた。新型インフルエンザウイルス pH1N1 感染ではウイルス量および炎症性サイトカインの増加と肺炎の重症化を認めた。これらのインフルエンザウイルス感染と肺炎球菌肺炎の関係と、pneumococcal

surface protein A (PspA) の肺炎予防効果を報告して頂く。

菅谷先生には重症化した患者の年齢とインフルエンザウイルス株の関係、ノイラミニダーゼ阻害薬の使用法と重症化症例における留意点、インフルエンザワクチン接種の集団免疫効果における再評価の知見を紹介して頂く。また、インフルエンザワクチンの発病防止・重症化防止効果、集団免疫効果における役割に関してもご講演を頂く。

本シンポジウムを通じて、サーベイランスを通じたインフルエンザ流行の検知と対策、およびワクチン接種と効果、インフルエンザ治療法に関しての最新の知見を専門家の先生方に発表して頂くとともに、今後の対応策を討論して頂く予定である。

1. わが国のインフルエンザサーベイランス

国立感染症研究所感染症情報センター

多屋 馨子

わが国のインフルエンザに関するサーベイランスには、1. 感染症発生動向調査に基づく患者サーベイランス、2. インフルエンザウイルス（病原体）サーベイランス、3. 感染症流行予測調査に基づく血清抗体保有状況サーベイランス、4. 学校欠席者サーベイランス、5. 保育園サーベイランス、6. 薬局サーベイランス（抗インフルエンザウイルス薬処方数）、7. インフルエンザ関連死亡サーベイランス、8. インフルエンザに伴う異常行動に関するサーベイランス、9. 外来患者数のサーベイランス（ML インフルエンザ流行前線情報DB）など、数多くのサーベイランスが毎年、実施されている。

上記以外にも、国内外で多数のインフルエンザに関するサーベイランスが行われているが、本シンポジウムでは、その中から一部のサーベイランスの結果について紹介し、学会総会の時期にはおそらく流行のピークを過ぎつつあると予想される2011/2012シーズンのインフルエンザに関する国内のサーベイランス情報をまとめてみたい。

流行前に、国民の抗体保有状況を知ること、抗体保有率の低い年齢群を知り、それらの年齢群へのワクチンの接種の推奨など、予防対策に繋がられる。流行が始まったら、その規模、年齢分布、流行地域、流行しているウイルスの型・亜型等、そのシーズンの流行の特徴を迅速に知ること、予防に繋がられる。

流行規模、ピークの時期、流行するウイルスの型・亜型は異なるものの、インフルエンザは、世界中で毎年流行する。インフルエンザに関するサーベイランスは、毎年実施されており、それらの情報を迅速に提供することにより、関係者の理解を深め、迅速な対策に繋がられるよう、有効活用に関心したい。

2. 抗インフルエンザ療法の考え方

杏林大学保健学部看護学科医療科学

小林 治

インフルエンザによる死亡原因のひとつである急性呼吸不全は、ウイルス性肺炎、細菌性肺炎の他、過剰免疫反応

に伴う diffuse alveolar damage, DAD などに分類される。その病態はウイルス感染に伴うサイトカインストームの関与、ウイルス感染に細菌感染が合併した事によるシナジー効果によるサイトカインやケモカインの過剰発現と炎症細胞の過剰活性化とまとめられるが、いずれにせよこれらはウイルス感染に伴う生体反応によってなされたものである。従って、インフルエンザ治療は炎症反応を抑制することよりも疾患の発端であるウイルス自体を駆逐することが本幹といえよう。現在、日本におけるインフルエンザ治療薬として M2 蛋白阻害薬（アマンタジン）、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビルの 4 種類のノイラミダーゼ阻害薬（Neuraminidase inhibitors, NAIs）が市販されている。アマンタジンは近年耐性化によりインフルエンザ治療薬として現時点では不適切である。アマンタジンに対して耐性化を獲得しづらいとされていたオセルタミビルは 2004 年には H3N1 の 18% に耐性化が報告され、2007/08 シーズンには NAIs の使用頻度がそれほど高くないと考えられるノルウェーの野生株から H1N1 の H275Y 変異株が報告された後に世界中に蔓延し、08/09 シーズンには日本における H1N1 野生株の 100% がこれを有していた。最近はいりリスク群に対する NAIs 治療の死亡例も報告されており、新規抗インフルエンザ薬の市販が望まれている。ファビピラビルは日本企業が独自に開発中の抗インフルエンザ薬である。細胞内酵素によって変換されたファビピラビル三リン酸化体がインフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼを直接攻撃することにより抗ウイルス活性を有する。この活性は A 型、B 型、C 型の季節性インフルエンザの他、A (H5N1) 型を用いた検証実験でも有効であり、その抗ウイルス活性が安定かつ広域である事を示している。またウイルスの耐性化誘導に関しては、A 型インフルエンザウイルス株を用いた基礎研究において、ファビピラビルの存在下で 30 継代培養後の EC99 は変化が見られなかった。In vivo の検討では、H5N1 をマウスに感染させた際の肺組織の抗炎症作用が濃度依存的に高かった。インフルエンザの重症化を考慮した場合、治療薬の抗ウイルス活性に着目する事は重要であり、治療によるウイルス耐性化を視野に入れた処方望まれる。本講演では、抗ウイルス活性と耐性化誘導しない抗インフルエンザ療法について議論したい。

3. 抗インフルエンザ薬の臨床効果

九州大学先端医療イノベーションセンター臨床試験部門

池松 秀之

現在日本では 4 種のノイラミダーゼ阻害薬、ザナミビル、オセルタミビル、ペラミビル、ラニナミビルが使用可能である。オセルタミビルは経口、ペラミビルは静注、ザナミビルとラニナミビルは吸入で使用される。ペラミビルとラニナミビルは 1 回投与でインフルエンザの治療が完結する。この 4 種のノイラミダーゼ阻害薬が日常臨床に頻繁に使用されている国は日本だけである。

抗インフルエンザ薬が投与された場合、初回投与から 37.5℃ 未満が 24 時間以上継続するまでの時間として定義された解熱時間は、発症から初回投与までの時間にかかわらず、平均 30 時間前後である。解熱時間に影響を及ぼす因子としては、ウイルスの型・亜型、患者の最高体温が重要な因子である。IC₅₀ 値や 2010~11 年流行期の 4 剤の治療成績から、ノイラミダーゼ阻害薬は B 型への効果が A 型への効果より弱い傾向があることが示唆されている。A (H1N1) pdm09 例では、4 剤とも解熱時間が H3N2 に比較して短い傾向がみられている。

ノイラミダーゼ阻害薬治療例から出現した耐性ウイルスの感染拡大は現時点で確認されていない。2008~09 年流行期に H275Y 変異を有した H1N1 が日本でも流行し、オセルタミビル使用例の解熱時間の平均値は、前年度に比較して有意に延長していた。2010~2011 年流行期にはオセルタミビルへの IC₅₀ 値が著しく上昇した A (H1N1) pdm09 が 185 株中 2 株 (1.1%) 分離され、ペラミビルへの IC₅₀ 値も上昇していた。この 2 株は H275Y 変異を有していた。

抗インフルエンザ薬の選択において、患者の年齢や病態と薬剤の投与経路と共に、ウイルスの型や亜型が重要と思われる。耐性ウイルスの出現や、新たなパンデミックウイルスの出現に備え、臨床効果に対するモニタリングを継続することは非常に重要であると思われる。

4. インフルエンザ二次性細菌性肺炎の重症化とワクチンの展望

大阪大学微生物病研究所

大石 和徳

【目的】パンデミック H1N12009 (pH1N1) インフルエンザ感染に伴う二次性細菌感染は重症化や死亡のリスク因子である。その原因菌として化膿性レンサ球菌、cMRSA の報告もあるものの、肺炎球菌はその主要原因菌である。今回、我々はマウスを場としたインフルエンザ後二次性肺炎球菌性肺炎モデルを構築し、1) インフルエンザ A/H1N1 New Caledonia (NC) 株と pH1N1 株間の二次感染の重症化の機序の違いと、2) pneumococcal surface protein A (PspA) ワクチンの交差反応性の高い肺炎予防効果について報告する。

【方法】1) C57BL/6 マウスにインフルエンザウイルス A/New Caledonia 株 (H1N1) を経鼻感染させ、5 日後に肺炎球菌 WU2 株 (血清型 3) もしくは D39 株 (血清型 2) を経鼻感染させ、マウス生存率、肺内・血中菌数の動態、肺組織像を検討した。2) PspA family 1 および family 2 のリコンビナント融合 PspA 蛋白質を CpG ODN と併用で週 1 回 (計 3 回) 免疫し、その後の血中特異 IgG 抗体価を測定し、マウス IgG の肺炎球菌臨床分離株との結合性、致死的肺炎に対する予防効果を検討した。

【結果】1) インフルエンザ NC 株 103 pfu 感染 5 日後に WU2 株もしくは D39 株を感染させると有意に生存率が低下した。肺内菌数は二次感染 16 時間後に肺内菌数は顕著に増加し、72 時間後に菌血症も認めた。pH1N1 株 40 pfu を経

鼻接種した5日後にD39株105 cfuを感染させると同様に肺内菌数は二次感染16時間後に増加した。二次感染時の肺内ウイルス量はNC株では感染5日後には減少するのに対し、pH1N1は感染から7日後にかけて増加した。また、二次感染後のNC株の肺内ウイルス量は48時間後まで増加は認められないのに対し、pH1N1の肺内ウイルス量は48時間まで100倍以上増加した。NC株感染後の二次感染に比較して、pH1N1感染後の二次感染の肺内炎症性サイトカイン（TNF α , IL-1 β , IL-6, MIP2, KC）やIFN β , IFN γ の産生は顕著に増加した。肺内のIL-10などの抑制性サイトカイン産生はpH1N1株ではNC株よりも低値もしくは同等であった。2) 融合PspA+CpGを皮下接種後に血中に高い特異IgG抗体誘導が確認された。また、融合PspA+CpG接種のWU2株による致死性肺炎マウスに対する効果を検討したところ、融合PspA+CpG接種によりマウス生存率は有意に改善した。さらに、融合PspA+CpGでマウスを免疫して得られた抗血清は幅広い臨床分離株と交差反応性を示し、また致死性肺炎に対する予防効果を示した。

【考察】インフルエンザ後の二次性肺炎では、NC、pH1N1のいずれのウイルス株でも肺内の菌数の増加は二次感染後に顕著であった。一方、肺内ウイルス量はpH1N1においてその増加が顕著であり、炎症性サイトカインの顕著な増加を伴う重症肺炎像を呈した。また、PspAワクチンによる広域な臨床分離株に対する肺炎予防効果が示唆された。

5. これからのインフルエンザ対策、ワクチンと抗インフルエンザ薬

神奈川県警友会けいゆう病院小児科

菅谷 憲夫

日本で確立した迅速診断とノイラミニダーゼ阻害薬治療の有効性は、H1N1/2009によるパンデミックでの日本の極端に少ない死亡率で証明され、同時に、世界各国からはノイラミニダーゼ阻害薬治療の遅れが死亡・重症化の最大要因であることが報告された。新型インフルエンザH1N1/2009は、今後、季節性インフルエンザとして扱われるが、依然として十分な警戒が必要である。病毒性が弱まったわけではない。今回の新型流行では、高齢者の罹患が少ないため各国での死亡は低いレベルとなっている。通常、季節性インフルエンザの死亡は高齢者がほとんどを占め、インフルエンザは、「人生の最後の灯火を消す病気」であるが、今回のパンデミックの死亡例では、各国ともに30代から50代が中心となり、この現象はage shift（死亡者年齢の移動）と称された。米国の報告では、H1N1/09の死亡者数は7,500例から4万4,100例と計算された。死亡例の平均年齢は37歳であった。米国では季節性インフルエンザによる死亡は毎年2万以上と報告されているので、死亡者数自体はさほどの増加はない。問題は死亡例の平均年齢が37歳と、季節性インフルエンザの76歳に比べて、極端に若年層に移動していることであった。日本でも、H1N1/09の流行を経験し、多くの人々がH1N1/09に対する防御抗

体を保有したため、今後はH1N1/09に抗原変異が起きてくることになる。人の免疫による圧力により、突然変異ウイルスが選択されるためである。変異が起これば、高齢者の持つ抗体が効かなくなり罹患しやすくなる。スペインかぜの経験からは（スペインかぜでは今回のH1N1/09と同様に高齢者には免疫があった）3年から7年で、高齢者がインフルエンザ死亡の90%以上を占める、本来の季節性インフルエンザのパターンに戻っていく。その時こそが、真のパンデミック終了時期と考えられる。臨床的にみれば、まだ新型インフルエンザは終わっていない。抗インフルエンザ薬で、日本で適応が認められているのは、ノイラミニダーゼ阻害薬のオセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビルの4種類である。Long-actingとして登場した静注ペラミビルでは、重症例での再投与の必要性、吸入のラニナミビルでは吸入を失敗した場合の対処が問題となる。各薬剤の適切な使用法を確立していく必要がある。日本は、1960年代から社会防衛を目的として、学童集団接種を進めてきたが、集団免疫効果はないとされ1994年に中止となった。その後は、日本も欧米と同様に、高齢者とハイリスク患者を中心にワクチン接種を勧奨してきた。ところが、2001年にNew England Journal of Medicine誌上で、日本の学童集団接種は、集団免疫効果により、高齢者の死亡を低下させていたことが明らかにされた。さらに2005年には、学童集団接種は、幼児のインフルエンザ死亡も抑えていたことも報告された。学童のワクチン接種率低下が原因となり、1990年代に約800名の1~4歳児が死亡し、その多くは脳症が原因となったと考えられた。さらに昨年、学校流行を抑える効果がないとされた学童集団接種が、実際には小学校での欠席や学級閉鎖防止に有効であったことが報告された。これらのデータは、インフルエンザワクチンは、個人の発病防止・重症化防止効果と共に、Indirect Protection（いわゆる集団免疫効果）に高い有効性と重要性があることを示している。

Meet the Expert 1

病院感染対策において医師に期待される役割

長崎大学感染制御教育センター

安岡 彰

病院感染対策はいまや病院のリスク管理として重要な位置を占めるに至っており、診療報酬においても入院料算定の基本要件であり、追加の取り組みの評価も充実してきている。そのなかで、感染症医は感染制御においても専門家としての役割が期待されている。しかしながら、感染症の診断・治療と感染制御は必要となる知識・技能に、幾分かの相違があるのも事実である。本セッションでは、感染症の専門家が感染制御も担当するに当たって期待される役割と、必要となる知識・態度について、ご参加の方々と議論できれば幸いである。

Meet the Expert 2

乳幼児におけるフォーカス不明の発熱に対するマネジメントの変遷

国立成育医療研究センター感染症科

宮入 烈

乳幼児における発熱性疾患は、発熱以外の明らかな症状や身体所見を伴わないことが多いが、重症細菌感染症の初期段階である可能性をはらんでいる。1980年代より米国では生後3カ月から36カ月の小児で起こるフォーカス不明の発熱を総じて fever without source (FWS) と呼び、これに対する疫学や臨床研究が行われるようになった。FWSのうち6カ月以下の男児の2~8%、1歳以下の女児の6%が尿路感染症であると報告されている。一方で臨床的には細菌感染症が疑われないにもかかわらず血液培養で菌を分離することが5~10%にあり、感染巣のあるものを除外したものを occult bacteremia と呼ぶようになった。Occult bacteremia で分離される菌は肺炎球菌、インフルエンザ桿菌が多く、乳幼児の莢膜多糖体に対する液性免疫能の低さを反映していると考えられている。本邦におけるFWSや occult bacteremia の臨床報告は比較的少ないが、本邦の小児においても比較的頻度の高い状態であることが一部確認されている。当院における occult bacteremia 症例の検討では、従来の報告と異なり熱性痙攣を主訴とする例が約半数に確認されるなど特有の予測因子の存在が示唆された。米国同様に末梢血白血球数の中央値は21,225/ μ Lと高値である一方で、CRPの中央値は1.7mg/dLと比較的低値でありこれを指標とする診療の限界を示している。

その後の米国における調査の結果、occult bacteremia は一過性で自然軽快することもあるが、抗菌薬の投与を受けなかった occult bacteremia 症例のうち5~10%は髄膜炎になり、10%は局所細菌感染を起こし、30%は熱が続き持続的な菌血症の状態を伴うことが確認されている。したがって occult bacteremia は重症感染症の前駆状態として適切な措置が必要とされる状態と考えられるにいたった。リスクファクターの検証がなされ、occult bacteremia のリスクが高い症例に対してセフトリアキソンを投与することで、重症感染症を予防できる可能性が示された。1993年に Pediatrics 誌に掲載されたFWSガイドラインで「生後90日から36カ月の小児は39℃以下の発熱でかつ元気な場合は精査の必要なし。白血球数15,000以上かつ39℃以上の場合血液培養を行った上で抗菌薬を投与する。生後6カ月未満の男児と2歳未満の女児は尿培養を行う。」という診療が提示された。比較的わかりやすい基準で重症細菌感染症を予防する方策が立ったことで、一般小児科医には広く受け入れられたガイドラインであったが、当初よりこれに懐疑的な意見もあり、当時の疫学でも1件の重症感染症を予防するために、計算の上ではセフトリアキソンを数百人に投与する必要性が生じることになる問題も指摘されていた。

インフルエンザ桿菌b型(Hib)ワクチンの導入によりインフルエンザ桿菌感染症は非常に稀な疾患となり、また、肺炎球菌の菌血症も7価そして13価肺炎球菌結合型ワクチンの出現によって頻度が下がった。今現在、FWSに対

して血液培養を行っても、肺炎球菌やインフルエンザ桿菌が検出される確率は1%未満となり、陽性検体は殆どがコンタミネーションという状況になっている。米国の小児感染症診療の中で重要な位置を占めた occult bacteremia の診療であったが、検査前確率が重要となる疫学主導の方策であり、現在ではワクチン未接種の子供にのみ適応される診療となっている。米国におけるエンピリック診療の変遷からも、本邦における小児感染症診療の未来はワクチンによる予防やリスクファクターを加味した個別の対応で築いていく必要があると思われる。

Meet the Expert 3

尿路性器感染症—泌尿器科医の視点から考える—

神戸大学大学院医学研究科外科系講座腎泌尿器科学分野

田中 一志, 藤澤 正人

尿路感染症は、腎盂腎炎、膀胱炎など日常診療で比較的良好に遭遇する疾患である。その大部分は外来で治療可能であるが、腎盂腎炎などで重症化した場合は入院加療による全身管理が必要である。原因微生物として単純性尿路感染症の場合、大腸菌が約7割を占め従来抗菌化学療法への反応は良好であったが、近年キノロン耐性大腸菌を初めとする耐性菌が問題となっている。また、複雑性尿路感染症では、ESBL産生菌、MDRPなどの耐性菌も問題となってきた。こうしたことから抗菌薬の適正使用は重要であり、日本感染症学会・日本化学療法学会が感染症治療ガイドを作成することになり、現時点ではほぼ最終段階になりつつある。本セッションではこのガイドを中心に他のガイドラインと比較しながら尿路性器感染症治療について解説する。次に、重症感染については前述した全身管理が必要である一方、気腫性腎盂腎炎、フルニエ壊疽などの特徴的な画像所見、臨床所見を示す疾患が存在する。これらの重症感染症では泌尿器科的ドレナージなどの処置が必要となる場合が多い。このような特殊病態を呈する疾患について神戸大学病院での症例を提示しながら解説する。(1) 尿路性器感染症ガイド膀胱炎、腎盂腎炎、無症候性細菌尿・カテーテル関連尿路感染症、Urosepsis、前立腺炎・精巣上体炎等の各疾患別に分かれて記載され、それぞれの項目は、これまでの日本のガイドラインおよび欧米のガイドラインを参考に、我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の成績などを念頭において作成されている。1) 膀胱炎急性単純性膀胱炎の治療は、フルオロキノロン薬の3日間投与または新経口セフェム薬の5~7日間投与が推奨される。複雑性ではフルオロキノロン薬または新経口セフェム薬の7~14日間投与が推奨される。2) 腎盂腎炎急性単純性腎盂腎炎では、軽症~中等症の場合フルオロキノロン薬の7~14日間投与または新経口セフェム薬の14日間投与が推奨される。重症の場合注射用抗菌薬(セフェム系薬、アミノグリコシド、フルオロキノロン)の投与を行い、解熱など症状寛解後48時間を目処に経口抗菌薬にスイッチし、合計で14日間投与する。複雑性では、

ニューキノロン系薬剤に耐性の細菌が増加し、ESBL 産生菌やメタロ-β-ラクタマーゼ産生菌の増加がみられているので、注意を要する。投与期間は14日間が原則である。3) 無症候性細菌尿・カテーテル関連尿路感染症無症候性細菌尿を治療しても症候性の尿路感染症を減らすことは証明されていないが、妊婦と泌尿器科処置前は例外であり、これらは抗菌化学療法への適応となる。カテーテル関連尿路感染症の治療は、β-ラクタマーゼ配合ペニシリン、セフェム系薬、カルバペネム薬、アミノグリコシド、フルオロキノロン薬を7~21日間投与する。4) Urosepsis ウロセプシスは尿路感染症により生じた敗血症と定義され、全敗血症の約25%とされている。Empirical therapy, Definitive therapy は原疾患となる尿路性器感染症の治療が推奨される。5) 前立腺炎・精巣上体炎急性前立腺炎、精巣上体炎では軽症の場合フルオロキノロン薬、重症であれば注射用セフェム系薬が治療の中心になる。(2) 重症尿路性器感染症腎膿瘍、腎周囲膿瘍、膿腎症、気腫性腎盂腎炎、黄色肉芽腫性腎盂腎炎などの重症腎感染症では抗菌薬のみでの治療は困難で、泌尿器科的な処置が必要である。特に気腫性腎盂腎炎では、急激に尿路敗血症から多臓器不全に至る場合もあり、適切な時期に泌尿器科処置が必要である。また、重症性器感染症であるフルニエ壊疽では抗菌化学療法同様に緊急でのデブリードマン、ドレナージが必要で、抗菌化学療法の発達した現在でも致死率は10%程度と報告されている。これら(1) 尿路性器感染症ガイド、(2) 重症尿路性器感染症を中心に泌尿器科医の立場から尿路性器感染症について広く議論したい。

Meet the Expert 4

自然リンパ球による感染防御—感染免疫における NKT 細胞の役割とワクチンへの応用の可能性—

国立感染症研究所生物活性物質部第三室

金城 雄樹

私達には、身体に侵入した病原微生物を速やかに認識して排除する免疫機構が存在する。その免疫機構がうまく働かない場合や高病原性の病原微生物の感染の場合などに、重篤な感染症に陥る。感染症の罹患や重症化を予防する方法や新しい治療法を模索する上で、病原微生物に対する免疫機構を解明することは重要である。病原微生物の生体への侵入をいち早く感知し、免疫応答を惹起する細胞として、好中球、マクロファージや樹状細胞などの食細胞があげられる。最近、これらの細胞のみならず、自然リンパ球とよばれる細胞群が、感染初期の免疫応答に重要な役割を担うことが明らかになってきた。

自然リンパ球には、Natural killer (NK) 細胞、ガンマデルタ T 細胞、B-1 細胞、Natural killer T (NKT) 細胞などが含まれ、通常の T 細胞や B 細胞と異なり、速やかにエフェクター機能を発揮できることから、特に自然免疫応答で重要な役割を担う。NKT 細胞は、NK 細胞の特徴を併せ持つ T 細胞であり、様々な微生物に対する免疫応答に関与する。私達はマウスモデルでの解析から、NKT

細胞が肺炎球菌などの細菌感染やクリプトコックスなどの真菌感染の防御に重要な役割を担うことを明らかにした。

NKT 細胞の重要な特徴として、均一な T 細胞抗原受容体を発現し、糖脂質抗原を認識することがあげられる。しかし、これまで、NKT 細胞の T 細胞抗原受容体が微生物の構成成分を認識するのか明らかになっていなかった。私達は、NKT 細胞がその抗原受容体を用いて、特定の細菌の糖脂質を認識することを初めて明らかにした (Nature 2005)。さらに最近、肺炎球菌感染マウスモデルにおいて、NKT 細胞が肺炎球菌糖脂質を認識し、菌の排除に重要な役割を担うことを明らかにした (Nat Immunol 2011)。NKT 細胞は肺炎球菌など特定の微生物の感染初期において、抗原受容体にて病原微生物を感知することで免疫応答を誘導し、感染防御に重要な役割を担うと考えられる。ヒト NKT 細胞もマウスと同様に、肺炎球菌糖脂質を認識してサイトカインを産生することから、NKT 細胞が発現する均一な T 細胞抗原受容体は、このような重要な役割を担うために長い進化の過程で保存されてきたと推察される。

NKT 細胞は糖脂質抗原にて活性化されると、インターフェロンガンマなどのサイトカインを産生し、抗原提示細胞などを刺激することで、獲得免疫の増強をもたらす。このことから、NKT 細胞は自然免疫応答のみならず、自然免疫と獲得免疫の橋渡し役を担うと考えられている。この特徴を活かして、マウスモデルにて、糖脂質による NKT 細胞の活性化がインフルエンザワクチンの効果を増強する (アジュバント効果) ことが報告されている。

本発表では、私達の研究成果を含め、これまでに明らかになった感染防御における NKT 細胞の役割について解説すると共に、NKT 細胞の活性化を介したワクチン開発研究の現状についても紹介したい。

(共同研究者：東北大学大学院医学系研究科；川上和義、ラホヤ免疫アレルギー研究所；Mitchell Kronenberg、国立感染症研究所生物活性物質部；宮崎義継)

Meet the Expert 5

造血器疾患患者における真菌感染症の実態とその治療戦略—前向き疫学研究 JASPER-HESTIA の結果も含めて— 虎の門病院臨床感染症部・臨床感染症科

荒岡 秀樹

造血器疾患患者における真菌感染症の実態とその治療戦略と題して、臨床症例を提示しながら問題点を解説する。

1. 疫学上の問題点

造血器疾患患者における真菌感染症を理解する上で、酵母様真菌として、non-albicans *Candida*, *Trichosporon*, 糸状菌として *Aspergillus*, *Mucor*, *Fusarium* などの微生物が重要である。これら比較的稀とされる真菌感染症の疫学的検討は十分ではない。特に日本におけるデータは不足してきた。そこで、造血幹細胞移植領域における *Aspergillus* 属およびその他の糸状菌による侵襲性真菌感染症の日本における現状を調査し、その発症率、死亡率およ

び現在の治療法を明らかにすることを目的として、前向きコホート研究（Japan Aspergillosis surveillance program-Hematopoietic stem cell transplantation infection frequency assessment for filamentous fungi : JASPER-HESTIA）を行った。現在、解析中であるが、その結果を中心に酵母様真菌感染症も含めた疫学上のポイントを述べてみたい。

2. 診断へのアプローチ

これらの感染症のマネジメントにおいて、最も重要な概念は早期診断、早期治療である。造血器疾患患者は高度な免疫不全（好中球減少・細胞性免疫不全・液性免疫不全・粘膜バリア障害）のために、病状の進行が早く、診断の遅れが許されない。まず疾患を想起し、適切なアプローチを施行する必要がある。近年、血清学的検査や画像検査の有用性が期待されるようになってきているが、その感度・特異度、偽陽性・偽陰性因子の存在を理解する必要がある。これらのみに依存する診療は危険である。可能な限り侵襲的な検査も含めた積極的な組織採取を試み、正確な診断を目指すことが重要である。早期に適切なアプローチを行うことで、最終的には患者へ根拠に基づいた適切な治療を提供し、治療に導く可能性が高まる。

3. 治療戦略

微生物毎の第一選択薬を理解するとともに、抗真菌薬のスペクトラム・PK-PDを理解することで近年増加しつつあるとされる breakthrough infection に対応可能である。

上記を中心に、総論・各論別に臨床症例を提示しながらまとめたい。また、造血器疾患患者特有の事情にも触れ、侵襲的検査、外科的治療の有用性と限界など、未だ明確になっていない部分も議論できればと考えている。

Meet the Expert 6

外科的感染症とその制御法

藤田保健衛生大学医学部救命救急医学講座

武山 直志

救急集中治療領域では、多発外傷、急性腹症をはじめとした様々な疾患、病態に感染症を併発する機会が少なくない。重症敗血症は臓器不全の発症、医療費の増大を招き、予後も左右するため、その管理、治療には多大な労力が払われている。本講演では敗血症から多臓器不全に陥る病態生理に関する最近のトピックスを述べるとともに、敗血症に対する治療法を概説する。生体に感染、外傷などの侵襲が加わると、侵襲によって攪乱された内部環境を守り生体の恒常性を維持するための生体防御反応が生じる。古くは神経内分泌系を介する生体反応が主に論じられてきた。最近ではこの古典的反応に加えて細胞間液性情報伝達システムであるサイトカインの炎症、免疫系に及ぼす役割が明らかにされ細胞レベルにおける生体反応の解明が急速に進んでいる。侵襲に対する生体反応は極めて緻密に制御された修復、防御システムでありホメオスタシス維持のために必須である。侵襲によって損傷を受けた組織の修復、微生物除去に必要な炎症反応も過剰になれば健常組織を傷害す

る。逆に炎症が不十分な場合には、微生物除去も不完全になるばかりか、全身の免疫能低下を招き、感染巣の拡大を招く。局所の炎症を最大限に機能させ、かつ周辺組織に対する炎症の飛び火を最小限に抑える、「適切な炎症反応」が望まれる。救急集中治療領域では炎症過剰状態、すなわち SIRS の症例のみならず、免疫抑制状態 (immunoparalysis) に陥っている症例も少なくない事が明らかにされつつある。炎症は凝固系の亢進を招き DIC による微小循環障害を惹起する。Protein C, endothelial protein c receptor, thrombomodulin, PAI-1 系は血管内皮上における凝固炎症線溶系の重要な調節因子である。敗血症下ではこれら調節因子に異常が認められ臓器障害の原因になっているためその解析が急がれる。好中球は従来細胞内に細菌を貪食することによりその殺菌作用を発揮すると考えられていた。最近の報告によると好中球はその内容物である DNA, エラスターゼ等を細胞外に放出して細菌を捕捉する neutrophil extracellular trap (NET) という新しい殺菌手段を有していることが明らかになりつつある。敗血症における NET の生理的、病理的意味合いが徐々に明らかにされている。重症敗血症、敗血症性ショックの際には可及的速やかに治療を開始し臓器不全の重症化を防ぐ必要がある。感染巣に対する処置、組織灌流の維持、広域抗菌薬投与をはじめとした Surviving sepsis campaign ガイドラインに沿った治療が通常行われている。本邦ではそれに加えてリコンビナントトロンボモジュリン製剤、蛋白分解酵素阻害剤も使用される機会が多い。急性血液浄化療法は施設により適応が異なるものの、私どもの施設では敗血症治療の一環として mediator 対策目的で PMMA-HDF, PMX を積極的に行っている。敗血症治療に対する急性血液浄化の意味合いとして、血液中の mediator 濃度を低下させ生理的濃度に近づける、適切な血液組織間濃度勾配の維持、組織中濃度低下などがあげられている。今回の発表は、1) 侵襲を受けた生体において均衡のとれた炎症、免疫反応が侵襲からの回復にとって重要であること、2) ひとたびこの均衡が崩れると細胞障害は急速に進行し最終的に多臓器不全に陥ること、3) 均衡のとれた炎症、免疫反応を維持するための治療法、を基礎、臨床の両面から検討した。

Meet the Expert 7

インフルエンザと関連する肺炎の病態とマネージメントについて

大阪大学大学院医学系研究科感染制御学

関 雅文

2009 年にはいわゆる新型インフルエンザウイルス：パンデミック (H1N1) 2009 の出現が現実のものとなり、新たな抗インフルエンザ薬の開発の必要性がいよいよ急速に高まった。インフルエンザにおいては、合併する肺炎や脳炎・脳症による重症化が大きな問題である。特に、高齢者では肺炎による死亡者の増加が指摘されており、高齢化社会が進むわが国において、インフルエンザに合併する肺炎への理解と対応は重要となる。今年発表された新たな肺炎

の概念：医療・介護関連肺炎（NHCAP）に関するガイドラインでも、インフルエンザ・肺炎球菌性肺炎の高齢者介護における重要性がクローズアップされた。インフルエンザに合併する肺炎は、インフルエンザウイルスそのものによるとされる原発性ウイルス性肺炎と二次的な細菌感染によるものの大きく2つに分けられる。前者は、比較的稀ではあるが、きわめて急速かつ重症化することが多く、宿主側の過剰免疫の惹起（＝サイトカインストーム）の関与が示唆される。後者は、1918年のスペイン風邪においても、その死亡原因の大部分を占めたと考えられ、抗菌薬の開発が進んだ現在でも、インフルエンザ関連死の多数を占める。2009年のパンデミックでも、死亡例における細菌の重複感染の関与が、わが国のみならず、世界中から報告された。症例数としては、高齢者を中心に原発性ウイルス性肺炎より一般的に多く、かつ、通常見られる細菌性肺炎よりも重症化している症例が多いと言えよう。こういったインフルエンザ肺炎患者には、投与後速やかに高い血中薬物濃度を得ることができる非経口薬の使用が望ましいのは言うまでもない。静注薬や局所への吸入薬を用いることによって、感染部位に十分量の薬物を到達させ、効率の良い治療が可能となると考えられる。また、わが国では特にオセルタミビル（タミフル）をはじめとするノイラミニダーゼ阻害剤の消費量が多く、インフルエンザウイルスの、特にオセルタミビルに対する耐性化の進行が元々懸念されていた。そのため、ノイラミニダーゼ阻害以外の新たな作用機序を有する新規抗インフルエンザ薬の開発も待たれていたことも事実である。こうした状況を背景に、新規の抗インフルエンザウイルス薬としてまずペラミビル静注薬の開発が進められ、わが国での臨床試験もほぼ終了し、2010年1月に商品名ラピアクタとして上市された。その後、ラニナミビル吸入薬（商品名イナビル）、そしてファビピラビル経口薬が相次いで上市された。速やかに標的部位への移行し、長く留まることで、ウイルス増殖をより早く抑制することが可能とすると同時に、少ない投与回数（単回投与）で十分な効果が得られるために、耐性ウイルスの発現のリスクを抑えることが可能となったとも言える。既存の抗インフルエンザ薬同士や新規の薬剤との併用療法による、より効率的な治療やより効果的な耐性ウイルス出現の抑制の可能性もあり、これらを臨床研究などで今後さらに確認することも期待される。今回はインフルエンザによる肺炎の重要性と新規の抗インフルエンザ薬を紹介し、今後の具体的な治療や予防などの対応について考えたい。

Meet the Expert 8

非結核性抗酸菌症一菌ゲノム解析からわかったこと一

東北大学病院呼吸器内科

菊地 利明

非結核性抗酸菌症は、結核菌群とライ菌を除いた抗酸菌（非結核性抗酸菌）による疾病で、その多くは慢性呼吸器感染症の病態を呈する。非結核性抗酸菌は、これまで100種類以上の菌種が報告されている。そのうち本邦で感染が

報告されているのは20菌種ほどで、その8割強は、*Mycobacterium avium* あるいは *Mycobacterium intracellulare* によるものである。この二菌種は性状が似ていることから、*M. avium* complex（MAC）と一括され、これによる肺感染症は「肺MAC（マック）症」と呼ばれている。肺MAC症は中高年女性に好発して、その患者数は増え続けている。その臨床経過は概して穏やかで、10年近く胸部画像が不変のものもある。しかし、緩徐に進行する症例も多く、クラリスロマイシンを中心とした薬物療法に抵抗性を示す症例にも少なからず遭遇する。肺MAC症は致死性病変へと進展しうる慢性呼吸器感染症である。また非結核性抗酸菌とくに *M. avium* は、吸入抗原となって過敏性肺臓炎（外因性のアレルギー性胞隔炎）を起こす。欧米で「hot tub」（温水浴槽）の使用者が、そこに生息する *M. avium* を吸入して過敏性肺臓炎を発症したことから、*M. avium* による過敏性肺臓炎は「hot tub lung」とも呼ばれている。

このように非結核性抗酸菌症には、アレルギーと感染症の二つの側面があり、感染症の病勢や治療反応性も一定しないことから、臨床医にとって対応に困る疾病の一つである。そこでわれわれは、非結核性抗酸菌症の様々な病態は、菌自体の多様性を反映しているのではないかと考え、variable numbers of tandem repeats（VNTR）型別法にて、臨床分離菌株のゲノム解析を試みた。本講演ではこれらの解析結果も踏まえ、菌ゲノムから非結核性抗酸菌症の多様な臨床病態を考えてみた。

Meet the Expert 9

HIV 感染症の現状と将来の展望

国立国際医療研究センター

湯永 博之

エイズ動向委員会の報告によると、本邦で新規に診断されたHIV感染者数は2008年まで著しい増加傾向にあったが、その後、2009年・2010年と横ばいである。しかしながら、エイズを発病してから診断される感染者数は2010年が最高であり、診断されるタイミングが遅くなっている可能性が懸念されている。強力な抗HIV療法が可能となった現在においても、HIV感染の診断の遅れは、治療の妨げとなるばかりか、場合によっては、致命的となることすらある。更に近年、早期治療を導入することにより、その感染者からの二次感染を高率に予防できることが明らかになった。すなわち、早期に診断することは、その感染者本人のエイズ発病を防ぐことのみにとどまらず、感染者の増加を防ぐことにつながり、結果として、多くのエイズ発症例を未然に防ぐことになる。HIV感染者の早期発見が強く望まれるわけであるが、医療機関で適切な検査が行われているかという点、残念ながらそうではない。様々なHIV感染を疑わせる症状や既往歴がありながら検査されず、ついには日和見感染症を発症してからようやくHIV感染が診断されるケースも後を絶たない。感染者を正しく疑って検査・診断に結びつけるには、本邦におけるHIV感染症の疫学を理解する必要があるであろう。もう一つの

問題として、薬剤耐性 HIV の問題が挙げられる。不適切な抗 HIV 療法や不十分な抗 HIV 薬の内服を行った場合、HIV が薬剤耐性変異を獲得して、薬剤耐性 HIV が出現し、治療が失敗することがある。しかし、近年、まだ治療を受けたことがない HIV 感染者に薬剤耐性変異が見いだされることがあり、注意が必要である。主治医が「必ず効くはずだ」と疑いもなく導入した初回の抗 HIV 療法が、既存の薬剤耐性変異のために失敗し、更なる薬剤耐性変異の出現をもたらすことになりかねない。未治療感染者に薬剤耐性 HIV が認められるのは、治療失敗により耐性 HIV を生じた感染者が、他の人に感染させているために起こる現象である。新規診断症例のうち薬剤耐性 HIV に感染している感染者の割合は徐々に増加してきている。この割合は地域にもよるが、欧米では 20% を超える報告もあり、本邦でもほぼ約 10% に到達している。治療歴がなくても、HIV の薬剤耐性検査が必要な時代になってきたといえるであろう。1 日 1 回 1 粒の治療薬が近日中に本邦でも臨床導入される予定である。この「手軽さ」が早期治療導入を促進することが期待される。しかし、不適切な服薬により薬剤耐性 HIV を出現させてしまわないよう、服薬指導はますます重要性を帯びてくると思われる。二次感染を防ぐつもりで導入した早期治療が耐性 HIV を蔓延させてしまった、という最悪のシナリオに陥らぬよう、注意が必要である。

Joint 特別講演 1

A new pathogenic *Aspergillus* that causes invasive disease refractory to antifungal therapy

National Institutes of Health, Bethesda Maryland, USA

K. J. Kwon-Chung, Janyce A. Sugui, Stephen W. Peterson
Lily. P. Clark, Glenn Nardone, Les Folio
Gregory Riedlinger, Christa S. Zerbe, Adrian M. Zelazny
Steven M. Holland

Patients with Chronic Granulomatous Disease (CGD) suffer from recurrent life threatening bacterial and fungal infections due to dysfunctional phagocytic cells resulting from genetic defects in structural components of the NADPH oxidase complex. The most common fungal infection encountered by CGD patients is invasive aspergillosis (IA) and this disease has been the most important cause of mortality in these patients. The genus *Aspergillus* contains over two hundred species, eight of which have been documented in clinical cases of IA in CGD patients: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus udagawae* (*Neosartorya udagawae*), *Aspergillus viridinutans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus quadrilineatus* (*Emericella quadrilineatus*) and *Aspergillus niger*. Among these, *A. fumigatus* is by far the most common cause of IA followed by *A. nidulans*, while the remaining six species have rarely been reported. Susceptibility of these species to antifungals var-

ies *in vitro*, regardless of their morphological similarity. For example, most strains of *A. fumigatus* are susceptible to amphotericin B, triazoles and caspofungin, while its morphologically similar sister species, *A. udagawae*, is more resistant to these antifungals and tends to cause refractory infection. *Aspergillus nidulans* is more resistant to amphotericin B but more susceptible to caspofungin compared to *A. quadrilineatus* which is similar in appearance. Correct identification of the *Aspergillus* species, therefore, is essential for appropriate patient management. We describe here a new pathogenic species of *Aspergillus* that causes refractory invasive disease in which the clinical manifestations are distinct from typical IA caused by *A. fumigatus*. The fungus spreads from lung to multiple organs. The new species named *A. tanneri*, is the first zoopathogenic species belonging to the *Aspergillus* section *Circumdati*. Its sterility in routine culture media and the lack of available DNA sequence in the database has caused this species to most likely be treated as a "sterile mold". Our study will assist future diagnosis of *A. tanneri* infection and help patient management.

Joint 特別講演 2

生態学的感染症理解—適応・進化・共生の視点から—

長崎大学熱帯医学研究所

山本 太郎

100 年近く前の新型インフルエンザ「スペイン風邪」は、世界中で数千万人の死者を出した。現在は人口も増えて都市も高密度化（満員電車という高効率の感染カプセルもあります）、さらに数時間で感染者を地球のあちこちに運ぶ航空機ネットワークにより、地球規模のパンデミック（感染爆発）のリスクが 100 年前とは比較にならないほど高まっている。また、結核あるいはエイズなど、感染症は人類社会にとって重要な課題となっている。近代医学は「病原菌の撲滅」と衛生環境に邁進してきた。が、21 世紀の感染症対策として「共生」という考え方がキーワードの一つとなると考える。地球環境（生態系）と人間社会と病原体を「共生系」として捉え、その共生のバランスを探ろうというポスト近代の思想といえるかもしれない。また、ヒトへある種の適応を果たした病原体の存在は、新たな病原体に対する「防波堤」の役割も果たす可能性がある。一方で私たちは共生という言葉を使うとき、共生がもたらす「コスト」と呼ぶべき対価を考える必要がある。そんなことを紹介していきたい。

Joint 教育講演 1

周術期感染対策の現状と展望

広島大学病院感染症科

大毛 宏喜

手術部位感染率を低下させるための対策は 2 つある。一つは術野を汚染する菌を減少させることであり、手術室環

境、消毒薬、抗菌薬、手術手技などが含まれる。もう一つは宿主の免疫を強化する、もしくは免疫低下を最小限に抑えることで、周術期の栄養管理、体温管理、血糖管理などである。現在各種ガイドラインでは、この2つの方向性に基づき、エビデンスがある複数の対策を組み合わせる手法が取られている。本講演では、近年明らかになったこと、いまだ明らかでないことなどを通じて、周術期感染対策の今後を考察する。

術野の汚染菌が創縁に付着しないように、創縁を保護する発想は以前からあった。しかし、その感染予防効果は報告によって様々で、必ずしもコンセンサスが得られているわけではない。現在頻用されている創縁保護具を使用した、待機的大腸外科手術のRCTが最近報告され、創縁保護群の手術部位感染率が有意に低率であった。術野の菌から創縁を隔離することはできないものの、創の乾燥や挫滅を防ぐ点で、有効であると考えられる。

術中使用する器具、手袋等の汚染対策として、閉創用器械の用意や手袋交換を行っている。いずれも汚染度が高く、術野に及ぼす影響が大きいと考えられるが、関連するエビデンスに乏しい。例えば手袋交換では、最も汚染が起きる消化管吻合の直後に交換するのか、それとも腹腔内洗浄の後に交換するのかは、術者によって異なる。これらは今後の検討が期待される点である。

術野や閉創時の洗浄には生理食塩水が用いられることが多い。かつてはポビドンヨードを生理食塩水で希釈したお湯で洗浄していたが、消毒剤の細胞毒性を懸念して、現在ではほとんど用いられていない。ところが、近年になって汚染度の高い手術に限っては、むしろ消毒剤で創洗浄した方が、手術部位感染率が低いことが明らかになってきた。消毒剤は今後状況に応じて上手く使い分ける考え方が求められる。

創の閉鎖方法は未だに議論の多いところである。腹部正中切開の筋膜閉鎖法のポイントは、①連続縫合か結節縫合か、②縫合糸は何を使用するか、③腹膜を閉鎖するか、一括閉鎖か、筋膜のみの閉鎖か、④縫合の取り幅と間隔はどの程度か、の4点である。

連続か結節縫合かについては複数のメタアナリシスでそれぞれ異なった結果が出た経緯があったものの、最終的には連続縫合の方が術後早期の創離開も晩期の腹壁癒着ヘルニアも低率であった。使用する糸は吸収糸の方が非吸収糸より有利である。吸収糸にはモノフィラメントとマルチフィラメントがあり、前者の方が長期間にわたって張力を維持するため、多くの検討で良好な結果が出ている。また近年では抗菌コーティングを施した糸もあるが、手術部位感染予防効果の有無は結論が出ていない。

筋膜を腹膜と別々に創々縫合するか、一括して縫合するかでは後者の方が術後合併症下低率である。腹膜縫合は癒着防止のために慣例として行われることが多いが、癒着防止効果はないことが報告されている。組織の取り幅と間隔は、創の長さに対して使用する糸の長さが4倍以上あるこ

とが求められる。大きく取って広い間隔で縫うか、細かく取って短い間隔で縫うか、いずれの比は4倍以上得られるものの、後者の方が張力に強いことが知られている。

以上のように手術手技一つとっても、多くの議論があり、必ずしも結論に至っていない。各種ガイドラインにより手術部位感染予防は完成に近いものと捉えられがちだが、今後も更なる成績向上のための積み重ねが必要である。

Joint 教育講演 2

尿路感染症のガイドライン—「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011」を中心に—

兵庫医科大学医学部泌尿器科

山本 新吾

国外の尿路感染症のガイドラインとしては、無症候性細菌尿については IDSA guidelines (1)、カテーテル関連尿路感染症については European and Asian guidelines (2)、IDSA guidelines (3) などがある。また IDSA は単純性膀胱炎および腎盂腎炎について 1999 年に単独でガイドラインを発表しているが (4)、最近になって European Society for Microbiology and Infectious Diseases と共同で International clinical practice guidelines として update 版 (5) を発表した。このように、尿路感染症にかぎらず多くの感染症についてのガイドラインは IDSA 主導によって構築されてきたという歴史がある一方、最近ではヨーロッパ、アジアを含めて世界的にハーモナイズすることが重要であることが認識されつつある。

国内では、現在、日本感染症学会と日本化学療法学会が 2005 年に合同で発刊した「抗菌薬使用のガイドライン」の改訂作業が進行しており、それに先んじて 2012 年にはポケット版「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011」が発刊される予定である。「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011」における改訂のもっとも大きな特徴は、海外のガイドラインと同様エビデンスに基づいて具体的な薬剤、用量、1 日投与回数、投与日数を推奨していることである。

たとえば、2005 年版では単純性膀胱炎の治療に推奨される抗菌薬および投与方法として、1) ニューキノロン系薬：通常量 3 日間、2) 新経口セフェム系薬：通常量 7 日間、とのみ記されているにすぎなかったが、「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011」では、1) LVFX 500mg 経口 1 日 1 回 3 日間、2) CFDN 100mg 経口 1 日 3 回 3～7 日間というように、より具体的に記載されている。

本講演においては、限られた時間のなかではあるが、これらいくつかのガイドラインのエッセンスを紹介する。また、「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011」と IDSA 最新版「2010 update」(5) との共通点と相違点を対比しながら、今後の尿路性器感染症領域における抗菌薬治療のあり方について考察する。

1) Nicolle LE et al : J Infect Dis 2005 ; 50 : 643—6542), Tenke P, et al : Int J Antimicrob Agents 2008 ; 31 Suppl 1 : S68—5783), Hooton TM et al : Clin Infect Dis 2010 ; 50 : 625—6634), Warren JW, et al : Clin Infect Dis

1999; 29: 745—758), Gupta K, et al: Clin Infect Dis 2011; 52: e103—120

Joint シンポジウム 1

感染性心内膜炎の治療ストラテジー

杏林大学総合医療学教室感染症科¹⁾, 岡山大学病院中央検査部²⁾

河合 伸¹⁾ 草野 展周²⁾

感染性心内膜炎は、細菌や真菌などによる心内膜や弁膜の感染症であり、疣贅の形成およびそこから派生する細菌により持続的な菌血症をおこし、また診断の遅延や不適正な治療により心不全や多臓器への塞栓や転移性の膿瘍を合併し重篤な病態に至ることが稀ではない疾患であります。病原菌は、従来から緑色レンサ球菌、ブドウ球菌が主たるものですが、近年、MRSA やコアグラエゼ陰性ブドウ球菌さらに腸球菌などが問題となっております。これに対し、適正な抗菌治療がガイドライン等によって示されておりますが、ダプトマイシンなど新しい治療薬が登場しており、その位置づけなども検討すべき課題となっております。一方、外科的治療は、本疾患の治療において極めて重要な位置を占めるものですが、外科的治療を行う時期やその方法については、未だ一定の見解が得られていないのが現状と考えられます。

これらを踏まえ本シンポジウムにおいては、感染性心内膜炎の予防、診断、適切な抗菌薬選択、合併症の早期発見と外科的治療のあり方を議論し、感染性心内膜炎の治療戦略を内科系および外科の立場から考えてみたいと思います。

菊池 賢先生には、感染性心内膜炎の起因菌の特徴と病原性を中心に現状での病原菌の動向などについて報告していただきます。光武耕太郎先生には、感染性心内膜炎の抗菌薬治療について抗菌薬の適正な使用法、耐性菌感染症時の抗菌薬選択や新薬の位置づけ等を解説していただく予定です。また外科治療に関しては、小林順二郎先生には感染性心内膜炎に対する外科治療について、治療時期や治療法の選択など幅広い外科療法の解説を期待しております。江石清行先生には、外科治療の中でも僧帽弁活動期感染性心内膜炎に対する弁形成術の役割についてお話しいただく予定です。本シンポジウムの目標は、4名の先生方のご発表をもとに、感染性心内膜炎に対する治療戦略の問題点、対応策、将来的展望をご参加の先生方と共有することだと考えております。本シンポジウムは、感染症学会・化学療法学会のジョイントシンポジウムという新しい試みでもあり、河野会長と松本会長の強い思い入れにもとづいた企画であると思われます。本シンポジウムが両会長の期待に応えるものになるよう演者の先生はもとより、ご参加の先生方の積極的なご発言を心より期待しております。

1. 感染性心内膜炎に対する外科治療

国立循環器病研究センター心臓血管外科

小林順二郎

感染性心内膜炎 (IE) に対する外科治療の適応として、

従来は、1) 内科的治療に抵抗する進行性の心不全、2) 敗血症、3) 再発する塞栓症、4) 可動性の高い vegetation の存在があげられていた。これらの適応は、現在も当てはまるが、脳梗塞を発症したり、弁輪部膿瘍を形成した場合の成績が不良であることから、早期の積極的外科治療が推奨されるようになっていく。

IE の予後を決定する危険因子としては、高齢、脳塞栓、敗血症、PVE、重症心不全、弁輪部膿瘍、非連鎖球菌感染、診断より手術までの期間、長時間の人工心肺があげられる。抗生剤による内科治療か外科治療に踏み切るかを的確に判断する必要がある。3～5日の抗生剤治療によっても解熱傾向がない場合には、起炎菌が同定されない場合でも積極的に外科治療に踏み切るべきである。従来、脳梗塞を発症した患者においては、ヘパリンを大量に使用して体外循環を行うと、出血性梗塞をおこすため、脳梗塞発症より1カ月程度待機すべきであるとの考えが一般的で、通常の人工心肺下の手術は危険とされていた。しかしながら、このような患者では、可動性の高い疣贅が存在することが多いために、手術待機中に再度脳梗塞を発症したり、重症心不全や弁輪部膿瘍をおこす危険性も高い。術後の脳卒中は、出血性梗塞と関係し、脳梗塞が出血性でなければ、梗塞後1～2週間以内でも、手術が比較的安全に行えるとの報告もある。江石らの報告でも、脳梗塞後2週間を超えると、まず安全に手術が行える。脳動脈瘤の存在自体も、術後脳合併症と関係せず、心臓手術と抗生剤治療により瘤が縮小するとの考え方が一般的である。大きな出血性梗塞では、最低3～4週間程度は、待つ必要があるが、出血性梗塞をおこした、脳梗塞の範囲が小さければ、疣贅の不安定さ、心不全の程度、弁輪部膿瘍の存在を考慮して、早期に手術を行うことも考慮しなければならない。

弁逆流が無く、疣贅のみを認めるIEでは、その大きさと可動性により手術時期を決定すべきである。脳塞栓症は、疣贅の大きさが10mmを超える場合には、10mm以下の疣贅に比べて、2倍以上の脳梗塞発生率と言われている。従って、10mm以上の疣贅あるいは可動性の高い疣贅が認められた場合は、緊急手術を行う必要がある。また、弁逆流が高度である場合も、疣贅の大小によらず、緊急手術を行うべきである。非連鎖球菌感染は危険因子の一つである。黄色ブドウ球菌は、組織破壊性が強く、MRSAでは、弁輪部膿瘍を起こしやすいので、早期の外科治療が必要である。

手術後2カ月以内に発症する早期PVEでは、術中の人工弁汚染や術後感染症によるとされ、コアグラエゼ陰性の表皮ブドウ球菌、MRSAを含む黄色ブドウ球菌によるものが多い。遠隔期PVEでは、通常のIEの起炎菌に加え、表皮ブドウ球菌・黄色ブドウ球菌が多い。内科治療の成績は死亡率60～80%、外科治療にても、30%以上の手術死亡率である。PVEの手術適応として、明らかに疣贅があるもの、あらたに人工弁の弁周囲逆流が発生した場合には、積極的に再弁置換術を行う必要がある。黄色ブドウ球菌に

よる感染では、診断がつくと同時に緊急手術を行うべきであると言っても過言ではない。PVE では、疣贅が無かったり、人工弁の動揺がないにもかかわらず、心筋内に感染が進展し、PR 間隔の延長、右脚ブロックの出現することがあり、心室中隔あるいは刺激電動系、三尖弁への感染の進展を示すものであり、緊急的な外科治療を行う必要がある。

IE の治療法としては、近年僧帽弁形成術が注目されているが、急性期では僧帽弁組織が脆弱で切除縫合、あるいは人工腱索再建も組織の cutting を起こす危険性も強い。大動脈弁 IE では、弁形成術の可能性は極めて低く、早期に弁置換術を行うメリットが高い。年齢や患者背景に応じて、機械弁、異種生体弁を選択し、若年者や弁輪部膿瘍を有する患者に対しては、Ross 手術あるいは大動脈基部置換が選択される。

2. 僧帽弁活動期感染性心内膜炎に対する弁形成術の役割

長崎大学病院心臓血管外科

江石 清行

外科医は経験を積み、不測の事態に幾たびか遭遇するにつれて、保守的な傾向がみられるようになる。無症候性僧帽弁閉鎖不全症の適応などについても、警告されてきた突然死よりも、不測のオレンジの逆流モザイクが外科医の脳底に切なく灯影する。それでも活動期感染性心内膜炎では時期を逸してはならない。病巣の拡大、脳塞栓は病態を重症化させ、患者の ADL を大きく損なう。抗生剤治療はめざましい進歩を遂げているが万能ではない。抗生剤治療中にも感染は拡大する可能性もある。開心術は感染を必ずしも増悪させるものではなく、感染巣の廓清が感染制御に極めて効果的である。感染巣廓清を行ってから抗生剤治療をしっかりと行うという方針は極めて合理的である。感染制御を完了してから開心術をして、また抗生剤治療を行うのなら、早期に開心術で感染巣廓清を行ってから抗生剤治療を並行して行うことは安全性がたかいたとも考えられる。感染制御ができれば心臓手術が必要でない病変もあり、この場合は抗生剤治療に専念する意義は高い。

3. 感染性心内膜炎の抗菌薬治療と課題

埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

光武耕太郎

感染性心内膜炎の臨床経過は、患者の年齢や腎機能、自己弁の発症か人工弁の発症か、原因となった菌種やその抗菌薬感受性、心不全や塞栓症など合併症の有無によって大きく異なる。死亡率に関して、心内膜炎全体の院内死亡率は 10~20% だが、Viridans group streptococcus では数% に対して、黄色ブドウ球菌では約 20%、prosthetic valve endocarditis (PVE) においてはさらに高率である。最も治療に難渋するのは MRSA による PVE であり、本菌の場合は内科的治療のみではコントロール困難なため、外科的治療をまず考慮すべきである。

連鎖球菌 (Viridans group streptococci) : 国内では原因菌として最も頻度が高い。ペニシリン G が第 1 選択薬で、ゲンタマイシンを併用することもある。ゲンタマイシンの併用は、従来分割投与が推奨されていたが、Viridans group streptococcus や *Streptococcus bovis* の場合 1 回投与も行われる。

ブドウ球菌 : 欧米では、原因菌として Viridans group streptococcus より分離頻度は高く、国内でもブドウ球菌による心内膜炎が増加傾向にある。心内膜炎において、ブドウ球菌性であること、とくに MRSA は予後悪化因子である。また、黄色ブドウ球菌に比べ病原性が高くないとされていた coagulase-negative staphylococcus (CNS) も、治療に難渋するなど問題点が指摘されている。抗菌薬の選択は、メチシリン感受性菌では第 1 世代セフェム薬であるセファゾリンや、ペニシリン系薬のスルバクタム/アンピシリンを選択する。海外で第 1 選択薬とされるオキサリリン (単剤) やナフシリンは国内では使えない。ゲンタマイシンの併用に関する有用性は確定していない。

MRSA による感染性心内膜炎では、抗菌薬の選択は限られる。バンコマイシンが第 1 選択だが、ダプトマイシンが選択されることもある。PVE ではゲンタマイシンの併用が推奨されているが、実際は根拠となるエビデンスに乏しい。また最近、MRSA 血流感染において MRSA 株がバンコマイシンに感受性 ($MIC \leq 2 \mu g/mL$) であっても、 MIC が $1 \mu g/mL$ を越えると治療成績が低下する、いわゆる MIC creep が問題となっており、心内膜炎においても懸念されている。その他の抗 MRSA 薬として、リネゾリドは国内で心内膜炎は適応症となっておらず、国内外のガイドラインで第 1 選択薬として推奨されていない。ダプトマイシンは、海外で心内膜炎を含むグラム陽性菌感染症の治療において有効性が評価されており、今後国内でも検討されていくと思われる。

感染性心内膜炎における抗菌薬治療とその課題について考えてみたい。

4. 感染性心内膜炎の起因菌の特徴と病原性

順天堂大学医学部感染制御科学・細菌学・総合診療科学

菊池 賢

感染性心内膜炎 (IE) は長期に及ぶ抗菌薬治療を必要とし、塞栓症や感染性動脈瘤破裂、各種血管炎など、様々な合併症を伴い、緊急手術を要するケースも珍しくなく、その死亡率は決して低くない。各起因微生物に対する抗菌薬治療は *Coxiella* などの一部を除けば、ほぼ確立しているが、手術が難しい症例の治療をどうするか、培養陰性心内膜炎の治療をどうすべきかなど、現場での対応に困ることもしばしば経験する。まだまだ感染症診療に携わる者にとっては手強い疾患である。

起因微生物としては viridans group streptococci (VGS) ブドウ球菌、腸球菌などのグラム陽性球菌が多く、グラム陰性菌では口腔に常在するいわゆる HACEK group (*Hae-*

mophilus, *Actinobacillus*→現在 は *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*), *Neisseria* の他に *Brucella*, *Bartonella* などが知られている。更には人工培地で発育できない *Coxiella burnetii*, *Tropheryma whippelii* や *Candida*, *Histoplasma* などの真菌も起因菌となるなど、培養陰性の場合に想定せねばならない微生物は多い。

これらの起因微生物の多くは我々の常在菌叢を構成する菌である。VGS や HACEK の侵入門戸としては、口腔が重要視され、抜歯などの歯科処置時には抗菌薬の予防投与が行われてきた。しかし、我々は普段の生活の中で、咀嚼や歯磨き時に菌血症を起こしていることが明らかになるにつれ、BSAC や AHA が相次いで予防投与不要に舵を切っている。

ここで、私は大きな疑問を感じた。常時、菌血症を起こしている割には、IE の頻度は決して高くない。IE を起こしている菌は本当に口腔から来たものであろうか。また、IE を起こした菌と口腔で常在菌叢を構成する菌は果たして同じものなのであろうか。IE 由来の *Streptococcus mutans* 株では齲歯由来株のほとんどを占める血清型 c 型はほとんど認められず、表面抗原を作る glycosyltransferase が欠損していることが知られている。近年、家畜の病原菌としてよく知られ、しばしばヒトにも感染を起こす *Streptococcus suis* についても IE 由来株では血清型 non-type のものが多いことが明らかになった。我々の検討でも同様のことが IE の起因菌として頻度の高い *Streptococcus sanguinis* にみられた。皮膚や鼻前庭に常在するコアグラゼ陰性ブドウ球菌でも似たことが起こっている。鼻腔由来 *Staphylococcus capitis* 株と IE 由来株では collagen-binding protein, fibronectin-binding protein の構造が異なっているのである。どうも常在菌叢にいる菌と IE を起こす菌は同じ菌種でも違いがあるようだ。こうした菌がどこに分布しており、どのような経緯で侵入するのか、疫学的なことはまだこれから解明せねばならない課題であるが、少なくとも IE の予防・治療を考える上で、IE を起こしやすい菌の排除などの対策をどのようにすれば良いのか、考慮する必要が出てきた。本シンポジウムでは我々の最近の VGS, ブドウ球菌の研究内容から、IE を起こす菌側からみた要素について紹介してみたい。

Joint シンポジウム 2

グローバル時代の感染症

長崎大学熱帯医学研究所免疫遺伝学分野¹⁾、熊本大学大学院生命科学研究部先端生命医療科学部門 感染・免疫学講座²⁾

平山 謙二¹⁾ 原田 信志²⁾

輸送や通信領域の発達によってあらゆるものがグローバル化という言葉で表される国境を越えた動きを示している。その動きは一個人が認識できるレベルをはるかに超えており、個人や家族、社会、国家の安心安全を確保するうえで、必要十分な情報を常に身近に確保する必要性に迫られている。ユビキタス情報社会の出現である。感染症は

ヒトの疾患の中でもとりわけグローバル化の影響を強く受けている。病原体は主にヒトや動物に寄生した状態で国境を越えるし、フラット化した地球はどこに行っても同じような環境を提供し流行の素地を拡大している。ここでは、いわゆる国際感染症の御三家と呼ばれる結核、マラリア、エイズ、さらに我々にとって身近で深刻な新興感染症であるピロリ菌感染症について国内のトップの先生方に示唆に富む最新のトピックスをお話いただき、理解を深めるとともに今後の展望について議論したいと考えている。

1. 多剤耐性結核の現状と改良 BCG ワクチン開発

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床研究部¹⁾、同 感染症センター²⁾

松本 智成¹⁾²⁾

1943 年の日本での結核死亡率は人口十万人対 235 で、2010 年の約 120 倍と高く、結核はかつては死の病もしくは、亡国病として恐れられていた。しかしながら標準化学療法の実立により結核患者数は 1980 年まで大きく減少し、一時は「結核の流行は終わった」といわれるまでになった。一方において世界では、その発生数は増加している。

結核の増加と共に問題となっているのは、耐性結核の出現である。多剤耐性結核 (MDR-TB) は、結核治療に重要な抗結核薬であるイスコチン (INH)、リファンピシン (RFP) にともに耐性である結核菌と定義される。最近、さらにフルオロキノロンおよびアミノグリコシド系の抗結核剤にも耐性であり、さらに治療困難である超多剤耐性結核 (XDR-TB) が世界的に広がっており上述の結核の増加の原因になっている。

日本における MDR-/XDR-TB の問題点は、MDR-TB は感染しづらいという考え方が根強く存在した事であった。結核菌分子疫学解析の大きな成果は、MDR-TB、特に XDR-TB は日本において主に感染によって広がっている事を提示できた事で、つまり、MDR-/XDR-TB は医療機関内感染だけではなく市中感染によっても広がっているということである。2011 年 9 月 14 日には、世界保健機関 (WHO) が、従来の薬が効かない MDR-TB や XDR-TB の感染が欧州・中央アジア地域で急速に拡大しており、保健当局が阻止できなければ多くの死者が出ると警告した。有効な治療法が少なく、かつ莫大な治療経費を必要とする MDR-/XDR-TB 対策には、DOTS のみならず、結核菌分子疫学解析を駆使しながら感染拡大を防止する事、さらに新規抗結核薬、ワクチンの開発が重要な手段となる。ワクチンの候補として、種々の BCG ワクチン、DNA ワクチンが考案されている。

BCG は 20 世紀初頭に牛型結核菌から開発され、1921 年に初めて接種され第二次大戦後多くの国々で集団接種が始まった。阪大肺病科における実験結果等から日本で初めて人に接種されたのは 1929 年である。BCG は全世界でのべ約 30 億人が接種を受けた実績のあるワクチンであり、その有効性については、1921 年に初めて人に投与されて以来、数多くの試験が行われた。代表的な試験は、ノルウェー

の Heimbeck 等や日本の今村等によって行われた業績である。また、1994 年米国ハーバード大の Colditz らはメタアナリシスを用いて BCG の再評価を行った。今村等が大阪帝国大学医学部附属病院の看護婦・看護学生に対して行った研究では、1 年おきに BCG 接種をする年と接種しない年を設けて、それぞれの年に採用した看護婦の結核発病を調べ、ツ反陰性者で BCG 非接種者からの 2 年以内の発病が 11.1% であるのに対して、BCG 接種者からの発病は 5.5% であること、さらにもう一步進めて、1936 年からは、同じ年に採用する看護婦を全く無作為に接種者と非接種者に分けての比較も行い、結核発病は非接種者の 33.3% に対し接種者 12.5%、結核死亡は非接種者では 6.7% にみられたのに対して、接種者では 1 例もみられなかったなどの成績を報告している。今村等の研究成績は、結核発病抑制に対する BCG の有効性をしめしたものである。有効な抗結核薬が皆無に等しい XDR-TB が出現した現在、BCG ワクチンへの更なる改良によって結核発病を抑制し感染拡大を防止できるという考えの根拠ともなっている。

2. マラリア原虫のアキレス腱を標的とする SE36 マラリアワクチン開発

大阪大学微生物病研究所分子原虫学分野

堀井 俊宏

マラリアは熱帯・亜熱帯地域を中心に流行し、その犠牲者は年間 70 万人にのぼる。種々の薬剤耐性マラリア原虫の出現により有効な抗マラリア薬が枯渇しつつある。マラリア流行地域住民は幼児期に幾度も感染を繰り返し、ようやく重症化を免れる程度の免疫を獲得し慢性感染の経過となる。幼児期を過ぎてもなお多くの住民はマラリア原虫を体内に宿し、また、成人してからもマラリア発症することは稀ではない。一度の感染で防御免疫を獲得できる麻疹や天然痘との大きな違いは、マラリア原虫の遺伝子がヒトの免疫防御を回避する方向に寄生適応してきたことである。我々はこれまでに熱帯熱マラリア原虫の SERA 5 (Serine Repeat Antigen 5, 120kD) という抗原分子に着目してワクチン開発を進めてきた。種々の動物実験の結果、SERA 分子の中でもその N-末端ドメイン (47kD) に対する抗体がマラリア原虫の増殖を阻害することを見出した¹⁾。マラリア防御免疫を獲得することは容易ではないが、感染を繰り返した後に防御免疫が確立することは知られている。SERA がこのような防御免疫の標的抗原であるかどうかを調べるために、アフリカ中央部に位置するウガンダのマラリア高度流行地域に住む児童を対象として疫学調査を行った。その結果、SERA の N-末端ドメインに対する抗体価を持つ児童は全く発熱をしておらず、児童の血中マラリア原虫率と抗 SERA-IgG 抗体価に極めて明瞭な負の相関関係が認められた^{2,3)}。しかし、流行地域住民における SERA の N-末端ドメインに対する抗体価の陽性率を年齢別に比較してみたところ、10 歳以下の年齢層では抗体保有者が 10% 以下であり、成人を見ても 50% に満たない。これらの結果から、SERA 抗原の N-末端ドメインがマラリア原

虫の「アキレス腱」ともいふべき隠された重要な標的抗原であることを強く示唆する⁴⁾。我々は SERA 抗原の N-末端ドメインを若干改変した組換え SE36 蛋白質を大腸菌で発現させた SE36 マラリアワクチン臨床治験製剤を (財) 阪大微生物病研究会と協力して生産した。本治験製剤を用いて行ったリスザルによるワクチン試験において、ワクチン接種によって抗体価が十分に上昇したリスザルでは対照群のリスザルに比べて 80% 程度の原虫抑制効果が認められた⁴⁾。平成 18 年に国内においてヒトに対する安全性を調べる第 I 相臨床試験が終了した。その結果、安全性とともにワクチン接種者で 100% の抗体陽転が認められた⁴⁾。さらに 2010 年から 2011 年にかけてウガンダにおいて 132 名の被験者が参加した第 Ib 相臨床試験を実施した。

参考文献 1) Sugiyama T., Suzue K., Okamoto M., Inselburg J., Tai K. and Horii T. Production of recombinant SERA proteins of *Plasmodium falciparum* in *E. coli* by using synthetic genes. *Vaccine* 14 : 1069—1076, 1996. 2) Okech BA, Nalunkuma A, Okello D, et al : Natural human immunoglobulin G subclass responses to *Plasmodium falciparum* serine repeat antigen in Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 65 : 912—917, 2001. 3) Aoki S, Li J, Itagaki S, et al : Serine repeat antigen (SERA5) is predominantly expressed among the SERA multigene family of *Plasmodium falciparum*, and the acquired antibody titers correlate with serum inhibition of the parasite growth. *J Biol Chem* 277 : 47533—47540, 2002. 4) Horii T, Shirai H, Jie L, et al : Evidences of protection against blood-stage infection of *Plasmodium falciparum* by the novel protein vaccine SE36. *Parasitol Int* 59 : 380—386, 2010

3. ヘリコバクター・ピロリ感染症と毒素病態学的研究アプローチ

長崎大学熱帯医学研究所細菌学分野

平山 壽哉

ヘリコバクター・ピロリ (ピロリ菌) は地球全人口の約半数、熱帯地域を含む発展途上国においては約 80% 以上のヒトに持続感染している新興感染症原因菌のひとつであり、胃炎、消化性潰瘍、胃癌、MALT リンパ腫など各種消化器疾患の起病性が明らかになっている。とくに 1994 年には、WHO は「喫煙と肺癌」の関連と同様に、「ピロリ菌感染と胃癌」との明確な関わり合いを認め、また、国際癌研究機関 (IARC) はピロリ菌を発がん性があるとするグループ 1 に分類している。本邦においても、ピロリ菌感染者は、5,000 万人以上と推定されている。しかし、消化性潰瘍の患者数は約 100 万人、胃がんの総患者数は約 10 万人にすぎず、感染者のほとんどは無症候性の胃炎を起こすのみである。したがって、これらの疾患の発症とその後の臨床経過には、本菌の病原因子とそれに対する宿主側の免疫を始めとする生体防御反応がどのように関わってくるかが重要であり、疾患の病態生理の理解に基づく適切な治

療が必要な感染症である。

1997年に本菌のゲノム解析が完了し、本菌がゲノムレベルできわめて多型性に富むことが明らかにされた。すなわち、本菌は個々の臨床分離株間でその性状が大きく異なり、この差異が菌株間の病原性の差として反映される可能性が大きい。さらに、最近の研究により、本菌感染と発症に関わる多くの病原因子が報告されている。中でも4型分泌装置で直接宿主細胞に注入されるエフェクター分子CagAと細胞に空胞変性を引き起こす蛋白毒素、空胞化毒素(VacA)を産生する菌株は病原性が高く、上記の消化器疾患との関連が強く示唆されている。事実、CagAは胃癌発症との関連が示されていて、本菌感染を契機としてCagA病原遺伝子群に依存的に胃上皮細胞での遺伝子編集酵素(Activation-induced cytidine deaminase: AID)の異常発現を促し、癌関連遺伝子変異の生成と増幅に機能することも明らかにされている。VacAを経口投与すると胃炎や胃潰瘍などが発症する。さらに、2003年にはVacA毒素がT細胞の機能を抑制することが報告され、本菌の持続感染は他の感染症発症の素地を作り出している可能性も指摘されている(VacAがHIVウイルスのT細胞感染に影響することが報告されている)。そして、その関わりの詳細については不明ではあるが、ピロリ菌の除菌治療により上記の胃疾患だけでなく特発性血小板減少性紫斑病、慢性蕁麻疹、鉄欠乏性貧血などの全身性疾患の改善がみられることから、本菌の持続感染によって生じる病原因子とこれらの疾患との直接あるいは間接的な関連を究明する新たな課題も生じている。

我々は、VacAの毒素病態学的研究によりVacAの本菌感染における役割を解析し、本菌の持続感染が引き起こす広範多岐な疾患・病態とこの細菌毒素との関連を理解する分子基盤の確立をめざしている。ここでは、そのための戦略の一つとして毒素受容体の機能と構造に焦点をあてて究明してきたこれまでの知見とVacAの多様な毒性発現について概説したい。とくに、VacAは、胃上皮細胞にある2種の受容体型チロシンホスファターゼ、RPTP α とRPTP β 、に結合するが、そのうちRPTP β が胃粘膜障害に必須な受容体であることが判っている。また、3つ目の細胞膜上にあるVacA結合蛋白質としてp500を精製して解析したところ、VacAが示す広範な生理機能の攪乱に関わっていることが最近判ってきたのでその一部を紹介する。

4. 耐性 HIV の現状とワクチン開発

熊本大学エイズ学研究センター

松下 修三

抗ウイルス薬の多剤併用療法(HAARTまたはART)によって、HIV-1による免疫不全の進行は、阻止できるようになりました。しかし、HIV-1を排除することはできないため、抗ウイルス薬の長期継続は避けられない状況が続いています。長期治療の過程では薬剤耐性ウイルスや慢性毒性が出現し、薬剤の変更を余儀なくされる症例も増えて

いました。このような状況の中、2007年以降次々と使用可能になった新規薬剤は、治療困難例のサルベージ療法として有用であるばかりでなく、いまや初回療法の中心的薬剤となりました。これらの薬剤は、これまでのものと効果は同等ですが、副作用が少なく、耐性になりにくいという特徴を持っています。しかし、問題が解決したわけではありません。治療の長期化に伴い、これまでHIV-1感染症とは無関係と考えられてきた癌や心血管系の合併症が増加してきたと報告されています。その原因として、残存するHIV-1の増殖やHIV感染に関連した慢性炎症の影響が示唆されています。一方、HIV-1に対するワクチン開発の領域では、タイにおけるRV-144という臨床試験において、部分的ですが感染阻止効果が認められ、エンベロープに反応する抗体の活性と相関すると報告されました。ワクチン開発における抗体の役割は最近見直されていますが、これを誘導する抗原(ワクチン)の開発はやっと緒についたところ です。

5. HIV in the Era of Globalization : Experience from Northern Thailand

Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Romanee Chaiwarith

Globalization involves simultaneous strengthening and weakening of HIV/AIDS epidemic. The epidemic is, at least, related to population mobility and cultural changes which may promote some risk behaviors. In the other hand, advances and modern technology offer huge possibilities for improving treatment including new drugs development. Funding support in the area of research and policy maker is increasing. In Thailand, we do have a nationwide antiretroviral therapy program providing combination antiretroviral therapy (cART) and care to people living with HIV/AIDS. The outcomes at Chiang Mai University are summarized below.

From 2002-2007, there were 1,039 HIV-infected adult patients under medical care at the Department of Medicine, Faculty of Medicine. Of those, 858 patients initiated cART: 471 were females (54.9%), and the mean age was 37.9 ± 8.4 years. The median CD4 cell count at the time of cART initiation was 58 cells/mm³ (IQR 24-130), 65% initiated cART at CD4 cell count < 100 cells/mm³. Of the 858 patients, 452 patients had AIDS-defining illness before cART initiation. First cART regimens were 2 NRTIs + NNRTI (810 patients, 94.4%), followed by PI-based regimen (48 patients, 5.6%). At the median follow-up time of 3.63 years, 9.6% developed virological failure with the incidence rate of 2.8 cases per 100 person-years. In multivariate analysis, factors associated with virological failure were adherence of < 95% [OR 86.49 (31.2-

239.81), $p < 0.001$] and age < 40 years [OR 2.28 (1.22-4.25), $p = 0.04$]. We observed that the majority of patients presented late in the course of HIV infection, i.e. low CD4 cell counts. The next challenge is to early detection of cART naïve HIV-infected patients in order to promptly initiation of cART if indicated, to prevent them suffering from opportunistic infections, and to prevent transmission to others.

Joint シンポジウム 3

多剤耐性菌への挑戦

京都薬科大学微生物・感染制御学分野¹⁾, 小倉記念病院感染管理部²⁾

後藤 直正¹⁾ 宮崎 博章²⁾

1929 年, フレミングによりペニシリンが発見され, 1942 年にペニシリン G の臨床応用から始まった抗菌薬の開発から, 我々は, 感染症を克服したかの幻想に浸った時期があった。しかし, メチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) の出現から, その神話は瞬く間に崩れ去り, いまや人類は, ペニシリン発見以前の抗菌薬がない暗黒の時代に逆行している可能性がある。1990 年代から多剤耐性緑膿菌 (MDRP) が多くの大学病院を始めとした本邦の医療機関で席巻して, 現在の院内感染対策の一因となったことは記憶に新しい。特に, MDRP とカルバペネム系抗菌薬との関連が指摘され, 多くの施設で抗菌薬管理がなされているきっかけともなった。しかし, これら MRSA や MDRP は依然として, 院内感染対策の重要な細菌であるが, この数年来に, 新たな耐性菌が問題となっている。一つは, MRSA の特効薬であるバンコマイシンに対して中等度の耐性を有するとされている MRSA である。特に, バンコマイシンの MIC が $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示す株では, バンコマイシンの効果が低いという報告が増加している。抗 MRSA 薬の MIC 測定における菌液調整は, 各自動細菌検査装置でばらつきが知られている。また, MRSA のバンコマイシンに対する耐性機序は複雑であり, 難解であるが, リネゾリドやダブトマイシンが登場して, MRSA 感染症に対してバンコマイシン以外の抗菌薬の選択という新しい時代に突入したともいえる。いわゆる, バンコマイシン低感受性 MRSA 現状と対策について花木先生に解説をいただく。

また, ほとんどの抗菌薬の効果がない MDRP が社会問題となり, 最近では多剤耐性アシネトバクター (MDRA) が大きく報道された。これらを契機に, カルバペネム系抗菌薬の適応が見直される一方, カルバペネム系抗菌薬が特効薬である ESBL (extended-spectrum β -lactamase) 産生菌がこの数年で世界的にアウトブレイクしている。これらの耐性遺伝子は, この数年多くの遺伝子タイプが同定され, 特に, CTX-M-15 型酵素を有する大腸菌は, 世界的な広がりを見せており, 本邦でも例外ではない。近年, 院内感染だけでなく, 市中感染化されていることが深刻な問題となっている。臨床で大きな問題は, 大腸菌やクレブシエラ属は, セフトジジムが有効であるが, ESBL 産生菌では,

セフトジジムに耐性を示す。抗菌薬治療で, カルバペネム系抗菌薬を選択せざるを得ない機会が増加し, MRRP や MDRA など他の多剤耐性菌による院内感染が懸念される。ESBL 産生菌の最新の情報を石井先生に述べていただく。

また, 多くの抗真菌薬が登場して, 臨床現場で, 治療薬としての選択が可能となったが, アゾール系抗薬に対する, カンジダ属の耐性が重要な問題となっている。特にフルコナゾール耐性 *Candida glabrata* や *Candida krusei* の耐性化は深刻な問題である。現在, キャンディン系薬に対する感受性は良好であるが, 今後その動向に注意する必要がある。また, 一部のアスペルギルス属が, AMPH やアズノール系薬に耐性が認められ, 注目を集めている。これらの分野では, 宮崎先生に解説をお願いした。

上記の耐性菌の動向は, 個々の環境により変化する。抗菌薬選択において, 院内のみならず地域での薬剤感受性試験の結果が, 極めて重要である。野村先生には, 東海アンチバイオグラム研究会の成果について御講演をいただく。

今後, 新たな抗菌薬が出てくく, さらなる耐性菌の複雑化が, 高齢化した日本の医療現場に深刻な問題となってくる。しかし, 感染症, 感染対策に携わる者として, 耐性菌のなんたるかを知り, 多くの職種が連携して, 多剤耐性菌に対して挑戦する気持ちを持ってシンポジウムに臨みたい。

1. MRSA

北里大学抗感染症薬研究センター

花木 秀明

MRSA に VCM は汎用されてきた。実に 20 年以上にわたって VCM に暴露され続けてきた事になる。この環境の中で VCM に抵抗を示す MRSA が出現することは, ある面で自然な事と理解できる。その現象が, MIC が徐々にあがってる MIC creeping (ヘテロ VISA) であり, 臨床上では VCM が無効な VCM 中程度耐性 MRSA (VISA) の出現である。最近では, VCM の MIC が $2\text{mg}/\text{L}$ の株も効きにくいことが多々報告されている。PK-PD 理論からも, この株に対する治療は困難であることが推察される。しかし, VCM の MIC が $1\sim 2\text{mg}/\text{L}$ 間では各社の自動微量液体希釈法によって微妙な差が生じている。この差は培地, 接種菌量, 判定方法によると考えられるが, MIC が $2\text{mg}/\text{L}$ と出た場合は, さらに E-test による確認等が必要と考える。いずれにしても, VCM の治療域は $1\text{mg}/\text{L}$ 以下の MRSA と考えられる。さらに, β -ラクタム薬によって VCM 耐性が誘導される MRSA (BIVR) も存在する。この BIVR に VCM と β -ラクタム薬が併用されれば VCM の効果が減弱される。VCM と同系統で同じ作用機序を有す TEIC は全く逆の作用を示す。つまり, β -ラクタム薬によって耐性は誘導されず, 逆に強い相乗効果を示す。TEIC は VCM 同様に Lipid-P 末端の D-Ala-D-Ala に結合して細胞壁合成を阻害するが, 上記現象から TEIC には未知の作用機序が存在すると思われる。また, これらの誘導現象は VRE の vanB タイプと同じであることは興味深い。VCM と

TEICの短時間殺菌力は弱いABKは強い。ABKは蛋白合成を阻害して殺菌する。その作用機序からTSST-1やHaemolysin, Enterotoxin等の蛋白毒素の産生も抑制する。ABK耐性株はSCCmec type Iに多いがtype IIには少ない。30年前のtype Iは院内で多かったが、今ではHM-RSAの主流であるtype IIに置き換わっている。ABKは、投与量の少なさと投与間隔の問題があって本来の力が出せない状態が続いてきた。現在は1日1回200mg投与で投与間隔は改善されたが、Cmaxを20mg/Lに近付ける投与量には達していない。ABKと同様にLZDも蛋白合成を阻害するが、その短時間殺菌力は弱い。しかし、蛋白合成工場となる30S Ribosome, mRNA, 50S Ribosome, fMet-tRNAの合体を阻害する特異な作用機序を有するため他の抗菌薬との交叉耐性はない。しかし、極僅かであるがLZDの長期使用によりLZD耐性MRSAも検出されている。LZDの分子量はVCMの1/5程度で油水分配係数のバランスも良いため組織移行性が優れている。肺内移行は血中の4.2倍に達しているため、肺炎に対してVCMよりも有意に優れた臨床効果となっている。さらに、VCMやTEIC, ABKは腎臓に対して厳しいが、LZDにその厳しさはない。しかし、LZDの2週間以上の投与は血小板減少の頻度が高くなる事、さらにMOA阻害薬、特に選択的セロトニン取り込み阻害薬(SSRI)との併用でCNS中毒の可能性があるので注意を要する。LZDに5年遅れた2011年にDAPが認可された。本邦では新薬であるが欧米では10年前に認可された歴史ある抗菌薬であり、既に110万人以上に投与され臨床効果と安全性は確立されている。このDAPの作用機序は膜障害でありCa⁺⁺依存性である。DAPはCa⁺⁺と結合してミセルを形成する。このミセル体が細胞膜を貫通しミセル内を通過できるK⁺等が溶出されて死滅する。DAPの抗菌力はCa⁺⁺依存性なので、MIC測定時のMH-broth内Ca⁺⁺が一定(50mg/L)でなければ正確な値は得られない。この点は注意すべきである。DAPは極めて増殖の遅い、もしくは静菌状態の菌を殺菌することができる。これはDAPの最も重要な特徴であり、今まで難治性であった感染性心内膜炎や骨髄炎にも期待できる。DAPが1日複数回で投与された時は骨格筋障害(CPK上昇)であったが、1日1回投与変更後はほとんどおきていない。抗MRSA薬は5薬剤となった。それぞれ特徴があり臨床症状に応じて使い分けるべきだが、同一抗菌薬の長期投与は耐性菌出現を増長させるので望ましくない。今後は「知恵」で対応すべき時代と考える。

2. ESBL産生菌の変遷と最新知見

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

石井 良和

基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(Extended-Spectrum β-lactamase: ESBL)は、ペニシリン薬のみを分解していた狭域スペクトルの酵素(別名ペニシリナーゼ)が、オキシイミノセファロsporin薬にまで、その分解できるβ-ラクタム薬の種類(基質)を増した酵素の総称である。

1983年、CTX, CFX, CMDおよびCMXに耐性を示す伝達性の因子を有する臨床材料から分離された肺炎桿菌およびセラチアが発見された(Infection. 11:315)。その後、これらの菌株が保有する耐性因子は、狭域スペクトルのβ-ラクタマーゼであるSHV-1に生じたアミノ酸置換が基質特異性の拡張に寄与したことが明らかとなった。その後、TEM-1あるいはTEM-2を起源酵素とするESBLが多数報告された。2012年1月10日現在、アミノ酸置換を伴うβ-ラクタマーゼの数はSHV-1が143種、TEM型が196種に上っている。

CTX-M-型酵素は、1990年、CTXに耐性を示す伝達性因子であるβ-ラクタマーゼが、臨床材料から分離された大腸菌から発見され、本酵素はCTX-M-1と命名された(Infection. 18:294)。しかし、それから遡ること2年、1988年に日本の製薬会社の研究所で抗菌薬の投与を受けていた犬の糞便から分離された大腸菌から、CFX, CTX, CMXおよびCTRXを分解するβ-ラクタマーゼを発見し、FEC-1と命名されて報告されていた(Antimicrob Agents Chemother. 32:1243)。しかし、これらの酵素のDNAの塩基配列は報告されていなかったため、このグループに属する酵素の命名に関して混乱が生じていた。CTX-M-型酵素の塩基配列が初めて明らかにされたのは1995年のことである(Antimicrob Agents Chemother. 1995:2269)。現在までにCTX-M-型酵素として、124種類の塩基配列が報告されている。

臨床材料から分離されるESBL産生菌は2006年以降、日本でもCTX-M-型の酵素を中心に、急速にその頻度が高くなっている。過去、欧米では主要なESBLは、TEM-型あるいはSHV-型が中心であったが、2000年を境にCTX-M-型の検出頻度が高くなっている。

ESBL産生菌による感染症治療に対しては、その重症感染症の第一選択薬となるカルバペネム薬以外にも、薬剤感受性検査からセファマイシン薬、β-ラクタマーゼ阻害剤とペニシリン薬との配合製剤などの有効性が示唆されている。しかし、ESBL産生菌は入院患者のみならず外来患者からも分離されることから、市中において発生する感染症に対して、外来治療に用いることができる抗菌薬がほとんど存在しないのが現状である。本発表ではESBL産生菌の何が問題なのか、最新の疫学情報や知見を整理して解説する。

3. 薬剤耐性真菌—基礎研究の最前線と臨床への応用—

長崎大学病院第二内科

宮崎 泰可

深在性真菌症は免疫不全患者に発症することが多く、診断や治療の遅れから致死的な経過をとることも少なくない。さらに、臨床使用可能な治療薬は極めて限られており、現在わが国で深在性真菌症の治療薬として承認されているのは、ポリエン系、フルオロピリミジン系、アゾール系、エキノキャンディン系(キャンディン系)の4系統の抗真菌薬のみである。新規抗真菌薬の開発が停滞している中、

既存抗真菌薬への耐性化あるいは自然耐性株の選択的増加は重大な問題であり、さらに多剤耐性病原真菌の出現は人類にとって大きな脅威である。

病原真菌における抗真菌薬耐性機序は、カンジダを中心に研究が進められている。例えば、細胞膜エルゴステロールの合成を阻害するアゾール系薬では、薬剤標的である Erg11p (lanosterol demethylase) の変異による薬剤親和性の低下や薬剤排出ポンプの活性化による細胞内薬剤濃度の減少などが耐性機序として知られている。また、細胞壁 β 1,3-グルカン合成阻害剤であるキャンディン系薬では、薬剤標的である FKS 遺伝子の変異が主要な耐性機序である。Hsp90-カルシニューリン経路などによるストレス応答機序はアゾールおよびキャンディン耐性の両者に関与している。また、バイオフィルムを形成すると、特にアゾール系薬の抗真菌作用は著しく減弱する。

上記のような機序で耐性化した株は、同系統の薬剤に対しては交叉耐性を示すことが多い。これまで、複数系統の薬剤に耐性を示す、いわゆる“多剤耐性”株の報告は少ないが、近年、アゾール系薬とキャンディン系薬の両者に耐性を示す多剤耐性 *Candida glabrata* の増加傾向が指摘されている。キャンディン系薬はその優れた抗真菌活性と安全性から、カンジダ症に対して第一選択として使用されることも多い。現時点ではそれほど問題視されていないが、今後キャンディン耐性株あるいは多剤耐性株の増加には十分注意しておく必要がある。

一方、アスペルギルス属においては、フルコナゾールを除き、抗真菌薬に対する耐性獲得は比較的稀とされている。ただし、ヨーロッパの一部でアゾール耐性アスペルギルスの増加が報告されるなど、地域の疫学情報は適切な抗真菌薬の選択、特にエンピリック治療の際に重要である。本発表では、長崎で臨床分離された *Aspergillus fumigatus* 196 株の解析結果も併せてご紹介したい。

耐性真菌の問題を考える上で、簡便で信頼性の高い抗真菌薬感受性試験の普及と適切なブレイクポイントの設定、グローバルおよび地域ごとの疫学情報が必要不可欠である。基礎研究分野では、薬剤耐性機序や病原性の更なる解明を進め、新規薬剤標的分子の発見や既存抗真菌薬の有効利用を目的とした併用薬の開発が期待される。また、宿主の免疫能も重要な因子であり、これらは最終的に、感染宿主の状態に応じた Host-Pathogen-Drug Interaction へ集約されていくと考える。これまでに Hsp90 阻害剤などの臨床使用が試みられてきたが、*in vitro* で有効な新規薬剤を実地臨床に応用するまでには、依然として困難な問題が多く存在している。本シンポジウムでは、基礎研究の成果を今後いかに臨床応用していくか、また、臨床現場の状況から、今どのような基礎研究が必要とされているかについて、ご参加の先生方とディスカッションできれば幸いである。

4. 地域における薬剤感受性動向調査について

富山化学工業株式会社総合研究所第三研究部¹⁾、愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学²⁾

野村 伸彦¹⁾ 三嶋 廣繁²⁾

ペニシリンの発見以降、サルファ剤、 β -ラクタム、アミノグリコシド、マクロライド、テトラサイクリン、キノロン、オキサゾリジノンなど多くの有用な抗菌薬が開発され感染症治療の進歩に寄与してきた。その一方で、抗菌薬の使用が各種薬剤耐性菌増加のひとつの要因となり、近年では、各種薬剤耐性肺炎球菌、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR)、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌、マクロライド耐性マイコプラズマ、さらには市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) などに加え、緑膿菌やアシネトバクターなど一部の分離菌における多剤耐性化が大きな問題となっている。耐性菌に有効な新薬の創製が年々難しくなっているなか、耐性菌増加を回避するためにも抗菌薬の適正使用が求められている。抗菌薬を適正に使用するためには、臨床分離菌の各種抗菌薬に対する感受性動向を把握することが重要となる。現在、全国レベルのサーベイランスは実施されているが、分離菌の薬剤感受性は、地域や病院施設ごとに特性があり、それぞれにおける感受性動向を把握することに加え、有効な防止対策を講じるためにも地域に根ざしたサーベイランスが必要になる。特に、近年では、患者の往来により、各感染症の原因菌は一病院・施設内にとどまらず、病院間や地域単位で拡散していることから、地域全体を視野に入れた感染制御を行う体制が求められ、さまざまな地域で感染症・感染制御に関する地域ネットワークが構築されてきている。また、地域全体でのサーベイランスの強化は、薬剤感受性動向の共有化につながり、地域全体での医療現場における適正な抗菌薬の使用に反映されていくことが期待される。1994 年に岐阜大学が中心となり、岐阜県下の主要な基幹病院にて分離された原因菌に対する薬剤感受性サーベイランスを行う研究会として、「臨床細菌研究会」が発足し、2004 年には、愛知県下の主要な基幹病院も加わり、「東海アンチバイオグラム研究会」として東海地区におけるサーベイランス研究を実施してきた。本研究会では、各種分離菌における薬剤感受性動向を調査するとともに、一部の菌の薬剤耐性機序に関する検討も行ってきた。最近では、2007 年度及び 2010 年度にはセフテム耐性グラム陰性菌を、2007 年度には MRSA を、2008 年度には緑膿菌及び肺炎球菌を、2009 年度以降も肺炎球菌及びインフルエンザ菌を収集し検討した。本シンポジウムでは、これまでに行ってきた東海アンチバイオグラム研究会の研究成果について報告するとともに、地域における薬剤感受性動向調査の重要性について述べたい。

Joint シンポジウム 4

院内感染対策の最前線

東邦大学医療センター大橋病院外科¹⁾、東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野²⁾

草地 信也¹⁾ 賀来 満夫²⁾

公衆衛生の普及や優れた抗微生物薬の登場などにより一

見制圧できたかに見えた感染症は再び私たちの前に大きな脅威として蘇ってきた。世界保健機関 WHO は 1996 年、「我々は今や地球規模で感染症による危機に瀕している。もはやどの国も安全ではない。」との警告を発したが、事実、MRSA や多剤耐性緑膿菌・多剤耐性アシネトバクターなどの薬剤耐性菌による院内感染事例の多発、41 年ぶりとなるパンデミックインフルエンザ、ハイブリッド化した大腸菌による腸管感染症のアウトブレイク、ノロウイルスによる感染性胃腸炎の多発、アデノウイルスによる流行性角結膜炎や *Clostridium difficile* 関連腸炎の院内感染事例など、さまざまな新興・再興感染症が次々と出現し、今や院内感染症対策は“危機管理”として、世界中のすべての医療関連施設における最重要課題となっている。

特に、院内感染症の問題点としては、医療の進歩に伴う高齢化・易感染性宿主の増加、感染症の“原因微生物の多様化”，そして感染症の“グローバル化・ボーダーレス化”などが挙げられる。このため、院内感染症対策をより迅速かつ確実に実践していくためには、宿主のリスク要因を常に考慮に入れつつ、感染症の原因微生物の多様化、地域への感染伝播の拡大など、さまざまな要因を考慮に入れ対応していく必要がある。すなわち、このような“感染症の危機的状況”に的確に対応していくためには、リアルタイムに“最新情報の収集・共有化”をはかり、それらの情報を基に“連携・協力”して対応していくことが重要で、施設内での“コンプライアンスの向上やプロセス管理の徹底”などのガバナンスにつとめるとともに、地域における医療関連施設相互の連携・協力の推進、患者や一般市民、メディア、行政などを含めた、“ネットワーク”構築を図っていく必要がある。

本シンポジウムでは、感染症対策の専門家である 4 名の先生方にシンポジストとして御参加いただき、院内感染症対策に関してさまざまな分野・領域における最新の話題や課題について発表していただく。最初に、平松和史先生(大分大学医学部附属病院感染制御部)には、「内科領域における院内感染対策の課題と展望」についてのお話をいただく。また、田崎 修先生(長崎大学病院救命救急センター)には、「救命救急センターにおける感染制御」についてのお話をいただく。次に、山岸由佳先生(愛知医科大学病院感染制御部)には、「ウイルスの院内感染制御」についてのお話をいただく。続いて、國島広之先生(東北大学感染症診療地域連携講座)に「*Clostridium difficile* 関連腸炎の予防と対策」についてのお話をいただく。最後に、高田 徹先生(福岡大学病院感染制御部)に「耐性菌アウトブレイクへの対応：多剤耐性アシネトバクターの施設内感染事例が教えてくれた事」についてお話いただくこととしている。

今回のシンポジウムを通じ、院内感染症に関して「今、どのような感染症が問題となっているのか、対応はどのようにすべきか、今後に向けた課題は何か」、等について討論し、院内感染発生時により迅速かつ確かな対応が行われるよう、知的情報(インテリジェンス)の共有化をはかり

たいとと考えている。多くの方々の御参加、そして活発な討論を期待したい。

1. 内科領域における院内感染対策の課題と展望

大分大学医学部附属病院感染制御部

平松 和史

1980 年代に MRSA による院内感染が大きな社会問題となり、その後も基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌、バンコマイシン耐性腸球菌や多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクターなどの様々な耐性菌が院内感染の重要な病原体として次々と登場している。一方で 2009 年に世界的流行を来したインフルエンザや 2003 年には SARS コロナウイルスの流行が認められた。さらに昨年はヨーロッパ各地において腸管出血性大腸菌と腸管凝集性大腸菌の性質を有する高病原性的大腸菌が流行し、世界中を震撼させた。また NDM-1 や KPC 産生グラム陰性桿菌も検出され、その拡散が懸念されている。このような新たな病原体の急速な伝播は世界的交通網の発達によって瞬く間に広がる可能性があり、こうした新興感染症の動向に留意することは極めて重要である。そのためには世界各地における病原微生物や耐性菌の情報収集が重要であり、さらに狭域に考えるとその地域での連携が必要であると言えることができる。一方で各医療機関内での感染制御を考えてみると、内科領域における重要な疾患としては肺炎がある。これまでの肺炎は市中肺炎と院内肺炎に分類されていたが、昨年日本呼吸器学会から医療・介護関連肺炎ガイドラインが提唱された。医療・介護関連肺炎では市中肺炎に比較し、MRSA などの院内感染対策の対象となる耐性菌が原因菌となることが多く、その大多数は入院による治療が必要となることが多いことからその院内伝播の防止は重要である。こうした院内での伝播防止のためには標準予防策の徹底が重要であることは言うまでもないが、その監視や管理には限界がある。またこうした感染症の治療をいかに適切に行っていくかということも院内感染対策上重要な課題である。2011 年に米国感染症学会から MRSA に対する新しい治療ガイドラインが提唱され、その中ではバンコマイシンの投与量を多くし、血中濃度を高値とすることでより高い治療効果が得られ、こうした治療が推奨されている。このような抗菌薬の適正使用の啓発も院内感染対策として重要である。さらにある部署において院内感染症が発生していないか、あるいは耐性菌が多く検出されていないかを評価していくサーベイランスを実施していくことも、院内感染対策を実施していく上では肝要な事項である。内科領域では血管内留置カテーテル関連感染症や尿路留置カテーテル感染症の発生動向を把握するためサーベイランスが主として行われる。当院においても継続的な血管や尿路留置カテーテル関連感染症のサーベイランスを実施している。また耐性菌検出状況のサーベイランスを実施し、その検出動向を注視し必要に応じて診療科に対する介入を行っている。細菌学的なサーベイランスは内科、外科など診療科を問わず極めて重要であるが、現在主として用いられている耐性菌の定義

は CLSI の定義であり、こうした院内感染において重要な耐性菌の定義は、日本感染症学会や日本化学療法学会などが主導し、我が国独自の定義付けを考えていく必要があるかもしれない。本シンポジウムにおいては内科領域における院内感染対策について当院での状況を含めて紹介し、その課題や今後の展望などについて議論したい。

2. 救命救急センターにおける感染制御

長崎大学病院救命救急センター

田崎 修

医療関連感染は、患者の病期期間が延長するばかりでなく、重症患者では予後にも悪影響を与える。救命センターにおいては、入院前の保菌状況のチェックができないことや医療スタッフと患者の接触機会が多い等の理由から、医療関連感染が起こる可能性は一般病棟に比較して極めて高率となる。これに対し様々な感染対策が試行されてきたが医療関連感染の抑制は容易ではない。その一因として、上記特徴に加えスタッフの業務が激務であり感染対策をたててもスタッフがそれを遂行できないという点が挙げられる。そして、感染対策を強化すればするほど感染対策が順守されないという悪循環に陥る可能性がある。すなわち、救命救急センターでは、感染対策の業務を可能な限り簡素化し効率化していく必要がある。我々は感染対策を効率化するため、救命センターに入院する症例のうち入院後医療関連感染（MRSA 感染）を起こした症例を後方視的に解析し、そのリスク因子を明らかにした。そして「挿管」に着目し、MRSA の保菌の有無に関わらず挿管患者全例に対し標準予防策に加え接触予防策を導入した。この感染対策では、症例が MRSA を保菌していた場合に MRSA が他の患者に伝播しないように、そして MRSA を保菌していない場合には他の症例から MRSA が伝播しないようにすることを目的とした。これを「先制攻撃的接触予防策」（preemptive contact precautions）と称した。非挿管例に対しては、標準予防策のみを行った。この結果、挿管患者の MRSA 感染は、12.2% から 5.6% まで低下した（ $p < 0.05$ ）。一方、対策を立てなかった非挿管患者においては MRSA 感染の率に変化はなかった。最終的に、入院患者全体の MRSA 感染率は 3.6/1,000 patient-day から 2.3 まで有意に低下した。また、抗 MRSA 薬の使用量、およびコストも減少した。このように、救命救急センターでは、サーベイランスデータから医療関連感染の高リスク患者を抽出し、その症例に対して集中的に感染対策を行うという効率的感染制御法が有用と考えられる。

3. ウイルスの院内感染制御

愛知医科大学病院感染制御部

山岸 由佳, 三嶋 廣繁

小児科領域で遭遇する頻度の高い流行性ウイルス感染症は、しばしば院内感染で問題となり得る。成人での初感染例への診断の遅れや、潜伏期間中の症例が入院後発症し院内感染として問題となることもある。ウイルスによる院内感染は、抗菌薬投与とは関係なく、ワクチンで予防可能で

ある疾患が存在するという点で耐性菌や *Clostridium difficile* などの場合とは異なる。

院内感染と関係するワクチンで予防可能なウイルス性疾患には麻疹、風疹、水痘、ムンプス、B 型肝炎、インフルエンザがあげられる。2009 年に日本環境感染学会から発行された「院内感染対策としてのワクチンガイドライン第 1 版」は、医療従事者に対するワクチンの重要性を再認識させる契機となったが、予防接種法による水痘、ムンプス、B 型肝炎は定期接種対象ではないこと、抗体検査費や接種費用、抗体陰性者への再接種の実施率、接種法など施設によって格差があることも問題である。愛知医科大学病院では、2011 年に産科病棟で面会者の持ち込みによる水痘発症例を経験した。入院中患者、暴露期間中に入院していた症例ですでに退院していた患者、職員、新入院患者について、罹患歴確認、抗体検査実施、抗ウイルス薬の予防投与などを実施した。それ以降、妊婦、面会者、医師を中心とした医療従事者への教育・啓発を強化している。

ワクチンがないウイルスではとくに感染性胃腸炎（ノロ、ロタ、アデノ）や流行性角結膜炎（アデノ）、伝染性紅斑、手足口病、RSV などがしばしば問題となる。RSV は医療従事者の軽い感冒症状が乳幼児や基礎疾患のある患者に重篤な呼吸器症状をもたらす危険性もあることを認識することが重要である。当院では 2007 年 12 月にノロウイルスによる感染性胃腸炎の集団発生を経験した。深夜に感染性胃腸炎の診断で緊急入院した 20 代の女性と考えられたが、この患者への初期対応が不十分であったことがアウトブレイクの最大の原因であると考えられた。早期からノロウイルスの感染を疑い ICT により介入し対策を実施したが、アウトブレイク終息までに 2 週間という期間を要した。2011 年には医療現場におけるノロウイルス胃腸炎のアウトブレイク予防と制御のための CDC ガイドライン 2011 が発表され、アウトブレイク中には患者は症状が解消してから少なくとも 48 時間は接触予防下におくことが推奨されている。しかし、少量のウイルスでも感染可能であること、ウイルスの長期排泄と環境汚染の可能性を考慮し、特に乳児では症状消失後 5 日まで延長することを考慮すべきエビデンスがある（II）ことにも言及している。手指衛生については流水と石けんによる手洗いをを行うが、消毒薬のノロウイルスの不活化にエタノール製剤は優れた活性を持つ成分であることが *in vitro* では検討されているが十分な臨床的エビデンスはない。環境には、高頻度接触環境表面・器具のルーチンの清掃が推奨（IB）されており、ノロウイルス感染症と思われる医療従事者の休暇についても言及している（IB）。

当院では、流行性ウイルス疾患患者に暴露した可能性がある場合には、ウイルス感染者の確実な隔離、暴露者への積極的抗体確認、希望者に対する抗体非陽性者に対する薬剤投与などを実施している。流行性ウイルス感染症のアウトブレイクが起きた場合には、積極的な隔離、消毒、検査、環境調査を実施している。一方、日頃からワクチン接種率

の向上と各地域のウイルス感染症の流行を理解しておくことは重要である。また、ICT 構成員がウイルス感染症の症状や皮膚所見などを理解しておくことも必要である。本シンポジウムでは院内感染におけるウイルス疾患の重要性について考える契機としたい。

4. *Clostridium difficile* 関連腸炎の予防と対策

東北大学大学院感染症診療地域連携講座

國島 広之

Clostridium difficile は、抗菌薬投与後に下痢症をおこす原因菌として知られている。現在、多くの患者が抗菌薬を投与されていることを始め、院内の下痢症においては、常に *C. difficile* 感染症 (*C. difficile* Infection: CDI) の可能性を考慮する必要がある。重症感染症においては早期からの広域抗菌薬や、高用量、併用投与が行われることがあり、また熱傷患者や好中球減少患者など宿主状態により長期の投与期間を余儀なくされることがある。感染症の適切な診断と治療について、感染症診療部門との連携も含めて対応する必要がある。CDI の検査診断は、培養検査は感度が良好であるものの時間を要し、トキシン検査は迅速性に優れるものの感度は約 60~90% と必ずしも十分ではない。*C. difficile* は入院患者では無症候性保菌者がみられ、保菌者に対する除菌の効果は確立されていないため、トキシンや培養検査の経時的な実施についての有用性は少ない。CDI は接触感染予防策が適応され、個室隔離と適切な个人防护具の着用が必要である。芽胞を形成するためアルコールによる消毒が無効であり、環境を伝播経路とすることもことから、環境清掃が重要な病原微生物の一つである。*C. difficile* は下痢症状が改善した後も、糞便から検出されるものの、保菌者も多い *C. difficile* の無症候者に対して接触感染予防策は適応されないことから、通常は下痢が改善するまでを適応とすることが多い。その際にも標準予防策の遵守が重要である。繁忙な医療現場では、感染対策のコンプライアンスは低下することが指摘されており、特に *C. difficile* を含め日和見感染症の原因菌は必ずしも発症しないこともあり、日ごろからの手指衛生を始めとする交差感染対策の評価・検討が必要である。加えて、近年では抗菌薬の適正使用や、交差感染対策など基本的な感染対策のほか、モノクローナル抗体やプロバイオティクス製剤など新たなアプローチによる感染対策も期待されている。

5. 耐性菌アウトブレイクへの対応—多剤耐性アシネトバクターの施設内感染事例が教えてくれた事—

福岡大学病院感染制御部

高田 徹

近年、世界各地でカルバペネム系抗菌薬など各種抗菌薬に薬剤耐性を示すアシネトバクター・バウマニ（以下 MDRA）による施設内アウトブレイクが公衆衛生上の重大な問題となっている。特に東アジア諸国ではその分離率は既に逆戻りができない程の高い分離率に達している地域が少なく無い。MDRA による施設内感染の特徴として、比

較的規模の大きなアウトブレイクを招きやすい事、医療器具や環境に定着しやすい為、一旦拡がると完全な排除に困難を伴う点が挙げられる。本シンポジウムでは我々の施設での MDRA アウトブレイク事例の経験を通じてみえた感染対策上の課題について紹介したい。

1. 耐性菌の早期認知上の課題

1) 積極的培養検査/薬剤感受性試験対象の設定

アウトブレイクの認知は、積極的な検査と認知による耐性菌検出があつてはじめて可能となる。国内でアウトブレイク事例を報告した施設は何れも専任の細菌検査技師を擁する大学病院であった事は偶然の一致では無い。元々、アシネトバクターの様な環境常在菌の場合、検体中の菌量が少なく定着が疑われる際には同定や薬剤感受性試験が実施されない事も一般的である。費用対効果を勘案した積極的培養検査、薬剤感受性試験の範囲とは何か、今後の検討が待たれる。

2) 薬剤耐性と易伝播性のギャップ

菌株の特性としての易伝播性と薬剤耐性は同一の特徴ではない。即ち、当初 MDRA の定義を満たさないクローン株であっても、医療環境に定着し、抗菌薬の選択圧下で MDRA に置き換わるという事がありうる。したがって、必ずしも MDRA の基準を満たさなくとも、治療の切り札となるカルバペネムを含む耐性株の拡がりには一定の注意が必要となる。

2. 病院環境の消毒と整備

アシネトバクターの特徴として、湿潤な環境を好む一方、乾燥した無機物表面においても長期間生存可能な事が挙げられる。当院の事例では、流し台などの水回り、ベッド柵、床頭台など手指の高頻度接触部位、包交車など複数部位から MDRA が検出された。一次閉鎖したユニットの再開に当たっては、徹底的な清拭による環境消毒を行いアウトブレイクの完全な制圧を得た。環境がリザーバーとなりやすい MDRA の対策においては従来の耐性菌以上に環境の整備、消毒に配慮が必要となる。

3. 再生使用する医療器具の管理

医療器具表面に接着しやすいアシネトバクターの感染管理において、再生・共用する医療器具の適正な消毒、品質管理は極めて重要である。当院の事例において人工呼吸器管理を受ける患者間の媒介と推定されたりザーバーはバイトブロックであった。バイトブロックの表面には傷が確認され、同部に定着した菌が十分な消毒効果が得られなかったことが事由と考えられた。

4. 複数の医療従事者の連携を必要とする処置における適正な接触予防策

保菌部位となる開放創や難治性褥瘡などの、複数の医療従事者による複雑な手順を要する処置においては、医療従事者間の適正なコミュニケーションによる段取りを想定した適正な接触予防策が不可欠である。

5. 適正な情報共有と教育

気づきの無いままに大規模で持続的な伝播が起こりやす

いMDRA施設内感染の収束にあたっては、関連する全ての職員、医療従事者、病院管理者、事務職員、面会者の協力とタイムリーで適正な情報共有が重要となる。単独施設の努力のみでは長期的な感染制御の達成は困難であり、菌検出履歴のある患者の転棟時、転院時、再入院時の情報共有も大切である。

6. 海外からの持ち込み例への対策

当院事例のインデックスケースは海外からの持ち込み事例であった。海外からの耐性菌持ち込み防止に向けての基準作りも方策の一つとなる。

Joint シンポジウム 5

徹底比較—サンフォード熱病と感染症治療ポケットガイド—

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター泌尿器科¹⁾、
奈良県立医科大学感染症センター²⁾

清田 浩¹⁾ 三笠 桂一²⁾

日本感染症学会と日本化学療法学会は合同で抗菌薬使用のガイドライン（2005年）を実地医家の診療のために刊行した。その後、各感染症の原因菌の薬剤感受性が変化していること、新規抗菌薬の上市あるいは用法・用量の変更が行われていることなどがあり改訂が必要となった。一方、臨床の現場ではサンフォード・ガイドラインが広く利用されているが、このサンフォード・ガイドラインではわが国で使用できない抗菌薬や、わが国では適応外となるような抗菌薬の使用法が掲載されており、必ずしもわが国の実情とは合わない点が少なくないことが問題点となっていた。

このたび、日本感染症学会/日本化学療法学会感染症治療ガイド2011を改訂版として発刊する運びとなったが、旧版とは異なり、13の領域の感染症に限定し、サンフォード・ガイドラインを意識してポケット版にしたという経緯がある。本シンポジウムではその13領域の中で、(1)肺炎・気道感染症、(2)発熱性好中球減少症、そして(3)髄膜炎・心内膜炎の3領域を取り上げ、各々の領域のガイド作成に携わった笠原敬先生（奈良県立医科大学感染症センター）、大曲貴夫先生（国立国際医療研究センター国際疾病センター）、松永直久先生（帝京大学附属病院感染制御部）の3名のシンポジストにより本治療ガイドとサンフォード・ガイドラインとの相違点について徹底比較する予定である。

本シンポジウムが会員各位にとって少しでも参考になれば幸いである。

1. 肺炎・気道感染症

奈良県立医科大学感染症センター

笠原 敬、前田 光一、三笠 桂一

サンフォードガイドは1969年にJay P. Sanfordにより初めて出版されて以来ほぼ毎年版を重ね、2012年には第42版が出版される予定である。日本語や中国語など諸言語に翻訳され、ポケット版やデスク版、さらにはPCはもちろん、iPadやスマートフォンなどでも使えるアプリケーションとしても発売され、文字通り世界中で最も使われている

感染症治療ガイドといっても過言ではないだろう。一方、JAID/JSC感染症治療ガイド（以下感染症治療ガイド）は、その名前の通り、日本感染症学会と日本化学療法学会が合同で作成したもので、今回が「初版」となる。両者は言語も、歴史も、背景も全く異なっており、その内容は異なっていて当たり前である。しかしたった一人の医師によって生まれたにも関わらず、40年もの間、世界的に評価を受けてきたサンフォードガイドとの相違点を検討することは、感染症治療ガイドをより洗練したものにしていくために非常に重要なことであろう。

例えば咽頭炎の項では、感染症治療ガイドでは推定される微生物として *Streptococcus pyogenes* を挙げ、第一選択薬としてアモキシシリンを、第二選択薬には11種類もの経口抗菌薬が挙げられている。一方、サンフォードガイドでは、原因微生物には *S. pyogenes* 以外に淋菌や各種ウイルス（HIVも含む）なども挙げ、第一選択薬はペニシリンVとセフジニルを併記している。感染症治療ガイドでは耳鼻科コンサルテーションのタイミングなどに言及し、サンフォードガイドではリウマチ熱や溶連菌感染後急性糸球体腎炎などに触れている。感染症治療ガイドでは全ての抗菌薬に用法・用量が併記されているが、サンフォードガイドでは、用法・用量の記載のあるものとなないものがある。参考文献の記載はサンフォードガイドの方が豊富である。

サンフォードガイドで推奨される抗菌薬の中には、gemifloxacinやbenzathine penicillin、ticarcillin clavulanateなど日本では使用できない抗菌薬も含まれている。逆に感染症治療ガイドにはpazufloxacinやbiapenemなど日本でしか使用できない抗菌薬が含まれる。

「ガイドライン」と異なり、「マニュアル」や「ガイド」は、より使用者の立場を考慮した内容が望まれる。そういう意味では、日本の医療事情を反映した「日本版サンフォード」の登場が期待されるのは当然のことであろう。サンフォードガイドをみたとき、最も大切なことは、「絶え間ない評価と改善」であると実感する。そういう意味では感染症治療ガイドも「世に出た瞬間」から「次への改善」のプロセスが始まっていると考えねばならない。本シンポジウムではこのような視点から主に肺炎・気道感染症の項について評価・検討してみたい。

2. 発熱性好中球減少症 敗血症

独立行政法人国立国際医療研究センター国際疾病センター・感染症内科

大曲 貴夫

敗血症について：諸外国のガイドライン・診療マニュアルでは、全身支持療法についての記載は厚いが、エンピリックセラピーの具体的な選択に踏み込んで記載しているものは少ない。そこで本診療ガイドではエンピリックセラピーの選択まで踏み込んで記載した。具体的には患者の背景を市中と院内発症・免疫不全に分けて治療を示した。市中発症の場合 *Escherichia coli*（腎盂腎炎・胆道感染など）、

Streptococcus pneumoniae (肺炎・髄膜炎など), *Staphylococcus aureus* (皮膚軟部組織感染, 骨関節感染, 心内膜炎, 原発不明菌血症など) による感染の頻度が高い。これらの適切なカバーが必要である。ただし耐性菌の増加なかでもESBL産生菌(*E. coli*, *Klebsiella* spp. など)の検出率の上昇と共に治療選択が難しくなっている。院内発症・免疫不全時の敗血症の場合, コアグラゼ陰性ブドウ球菌, Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)などのグラム陽性球菌に加えて, *Pseudomonas aeruginosa*などのグラム陰性桿菌および*Candida*が問題となる。医療関連感染という形で発症するので, 治療の選択においては多剤耐性菌の関与を考慮する必要がある。MRSA感染のリスクもさることながら, 近年は多剤耐性グラム陰性桿菌感染症が医療機関で問題となっている。自施設のアンチバイオグラムを参考として微生物の動向を正確に把握したうえで, 抗菌薬治療を組み立てることが重要である。発熱性好中球減少症(febrile neutropenia: FN)について: FNとは抗がん剤治療などの結果, 好中球が減少し患者が発熱している状態である。この状態の患者では50%前後の患者で実際に感染が起きているといわれる。緑膿菌をはじめとしたグラム陰性桿菌, MRSA・コアグラゼ陰性ブドウ球菌などのグラム陽性球菌, 時として*Candida*, *Aspergillus*などが原因微生物となる。感染症を発症している場合, 治療開始の遅れが患者の予後を悪化させる。よってFNを診た場合には血液培養などの検体採取のちに速やかに抗菌薬を開始することが必要である。本診療ガイドにおいては正岡らによる本邦の2004年度発酵のガイドライン, 米国感染症学会の2010年版ガイドライン, ドイツのガイドラインを参考に, 本邦の実情にあわせて編集を行った。なかでも本邦における耐性菌の事情を考慮し, 初期経験的抗菌薬治療選択では各施設のローカルファクターを参考とし, 耐性グラム陰性桿菌の多い施設では, 感受性が保たれている抗菌薬を初期から2剤併用することも選択肢として示した。また抗菌薬適正使用の観点からカルバペネム系抗菌薬の濫用に対して注意を喚起する, など抗菌薬の選択に関して本邦ならではの記載を盛り込んでいる。

3. 感染性心内膜炎・細菌性髄膜炎

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⁾

感染症診療の基本は, どこに(感染部位), 何が(原因微生物)感染を引き起こしているのかを探っていくことから始まる。そして, 感染性心内膜炎が疑われたり, 細菌性髄膜炎と診断されると, 治療をどうするかという流れとなる。そのような状況で用いるためのポケットガイドとして, サンフォード熱病はすでに認知度を上げつつある。そして, この度, 感染症治療ポケットガイドが出版されることになった。

他の疾患では, 起因微生物や薬剤感受性の結果が分からない段階での治療を意味する empirical therapy のみの記

述にならざるを得ないものもあり, どちらのポケットガイドであっても, 使いこなす際に自分で definitive therapy をしっかり意識しないと, 漫然と広域抗菌薬を投与してしまうようなケースもある。一方, 感染性心内膜炎や細菌性髄膜炎に関しては, empirical therapy, definitive therapy の両方について, 詳しい記述がある。

サンフォード熱病は, コンパクトながら, 各項目部分に参考文献が付記されており, 疾患を深く理解したいときの手がかりを得ることができる。一方, 感染症治療ポケットガイドは疾患の総論やポイントの記述が簡潔にまとめられており, 疾患の概要をつかみやすくなっている。

ただし, サンフォード熱病は米国での診療を意識しているため, 日米の考え方の違いや入手可能な薬剤の違いが, 感染症治療ポケットガイドとの違いとなって表れている。

感染性心内膜炎では, メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)が原因微生物の場合の治療薬が異なっている。米国では nafcillin, oxacillin, cloxacillin などの抗ブドウ球菌ペニシリンが利用できる。しかし, わが国では数年前に cloxacillin が製造中止となり, MSSA による感染性心内膜炎の治療薬としてはセファゾリンが使用されることが多い。しかし, セファゾリンに関しては, 殺菌力が抗ブドウ球菌ペニシリンに比べ弱く, β -ラクタマーゼ過剰産生により分解され, 実際に治療失敗例が報告されているという点については意識しておかなければならない。また, 人工弁の感染性心内膜炎に関しては, サンフォード熱病をみると, empirical therapy ならびにブドウ球菌が原因微生物の場合に, リファンピシン経口1回300mg 1日3回を含んだ投与方法が書かれている。しかし, わが国でのリファンピシンの適応菌種はマイコバクテリウム属菌であり, 一般細菌を標的とした治療は必ずしも一般的ではない。ただし, 日本循環器学会などによる感染性心内膜炎のガイドラインには, empirical therapy については記載がないが, ブドウ球菌が原因微生物の場合, リファンピシン経口1日450~600mgを追加してもよいという形で記載されている。これを参考にした形で感染症治療ポケットガイドでは掲載されている。

細菌性髄膜炎では, 特に2カ月以降の小児で両ポケットガイド間の違いがある。サンフォード熱病では, セフトキシム(もしくはセフトリアキソン)+バンコマイシン+デキサメサゾンという記述となっている。一方, 感染症治療ポケットガイドでは, 上記のバンコマイシンがパニペネム・ベタミプロンもしくはメロペネムに置き換わった形での記述となっている。小児科以外の領域からは理解しづらい選択と思われるが, わが国における小児細菌性髄膜炎治療の歴史的背景が反映されている。このような選択薬の違いについての, 今後の議論の動向については, 注目していきたいところである。

サンフォード熱病は40年余りに渡って改訂を積み重ねて今に至っている。一方, 感染症治療ポケットガイドは今回が初版であり, 日本の診療を意識した記述という最大の

利点を活かし、今後いろいろな意見を取り入れながら、発展していくものと考えている。

いずれのポケットガイドを用いるにしても、ポケットガイドの記述を鵜呑みにして思考停止するのではなく、グラム染色や培養の結果から、より狭域に、しかし効果の見込まれる薬剤への変更などを常に意識しながら、個々の患者の診療にあたることが大切となる。

ICD 講習会

医療安全と感染制御

宮崎大学医学部医学科内科学講座免疫感染病態学分野¹⁾、山形大学医学部附属病院検査部²⁾

岡山 昭彦¹⁾ 森兼 啓太²⁾

日本における医療関連感染の制御は近年、長足の進歩を遂げている。黎明期に見られた情報不足からくる日本独自の感染制御から、CDC ガイドラインをはじめとする海外の情報を盲信しそれに押し流された時期を経て、今我々は海外のエビデンスを上手に活用し、自らエビデンスを発信し、日本の医療体制にふさわしい独自の指針を策定するに至っている。さらに、感染制御そのものの重要性が、医療安全とともに広く医療従事者の間で周知されている。医療機関では専門の部署がおかれ、ここ数年多くの大学で感染制御部が新設されている。制度もそれを後押ししている。すなわち、2010 年には感染防止対策加算が新設され、1996 年以來の「感染制御に努力した者は報われる」診療報酬体系となった。2012 年 4 月の本講習会実施時にはこの加算がさらに充実しているはずである。感染制御に関心をもつ医療従事者も増えて裾野が広がり、感染対策実務に関する平易な書物や雑誌も多数発行されている。病院の感染対策実務担当者にとっては、かつてない追い風が吹いている。

本講習会ではそのような現状に至った経緯を振り返りつつ、今後の日本の感染制御の方向性を考える上で必要と考えられる様々な要素を、4 人の演者に解説して頂く。

相馬先生には、医療安全の専門の立場から、本講習会のタイトルでもある医療安全と感染制御の関わり合いの歴史を概観して頂き、確立された感染制御の方法論が活用できない阻害要因に関しても解説して頂く。

栗原先生には、逆に感染制御の立場から見た医療安全と感染制御の関連性について述べて頂く。両者に共通するのは、ヒューマンエラーに代表される「ヒト」の要因であり、感染制御でこの要因をどうとらえ、どう制御していくかを述べて頂く。

加來先生にはさらに違った切り口として、医療関連感染のアウトブレイクの際に我々感染制御に従事する者が最も嫌な思いをしがちなマスコミとの関係等について、リスクコミュニケーションの概念からご教示を頂く。

最後に入江先生からは、医療関連感染対策に関して厚労省が行っている様々な施策や法整備についてお示し頂く。

本講習会が、受講者の方々の明日からの感染制御に役立てば幸いである。

1. 医療安全と感染制御

東京医科大学医療安全管理学

相馬 孝博

歴史的に振り返ると、我が国では院内感染対策は、医療安全管理より一足早く進められてきており、部門の設置も先行している。ただし世界的にみると感染制御は患者安全における組織活動の一環として捉えられている。

2001 年に米国の AHRQ（医療質研究庁）から、「医療をより安全に（Making Health Care Safer）」という報告書が出された。これは 20 世紀中の患者安全方策に関する論文を網羅的に渉猟し、EBM（Evidence-Based Medicine）手法により論評したものだが、全 59 章中の第 12～17 章が感染管理に費やされている。本報告書において、これまで常識と考えられていた患者安全方策が実は十分なエビデンスがなかったり、あるいは日本ではほとんど省みられなかった方策の存在も明らかになった。本書で「患者安全に明確に寄与する」あるいは「今後研究に値する」というランク付けされた方策は、総計 20 項目程度しかなく、感染制御に関する方策はそのうち 8 項目であった（下記）。

- ・中心静脈カテーテル留置時のマキシマム・プリコーションによる血流感染予防
- ・抗生剤の術前投与による周術期の感染予防
- ・声門下腔の持続吸引による人工呼吸器関連の肺炎予防
- ・抗生物質コーティングした中心静脈カテーテルの使用による血流感染予防
- ・周術期の血糖コントロールによる感染予防
- ・周術期の酸素投与による感染予防
- ・抗生剤の使用制限による薬剤耐性菌の発生予防
- ・銀合金コーティングした尿道カテーテルによる尿路感染予防

また WHO（世界保健機関）も、すべての医療職の卒前教育のために、患者安全カリキュラム指針：多職種版を 2011 年に公表し、プロフェッショナルにとって基本とすべき概念であることを強調した。11 項目の各論があり、その 9 番目に「感染症の予防と管理」が挙げられている。現代においては、医療機関における標準的な感染制御は、もはや確立されていると言って良いが、院内感染は今なお主要な障害や死亡の一因となっている。そのため医療分野の学生は、患者が感染症にさらされる各種リスクの特定と、感染予防のための適切な措置について卒前から学ぶことを要請されている。

国内行政においても、組織的な感染防止対策については、診療報酬上の誘導がなされている。すなわち組織的な医療安全対策に加えて、感染防止対策のチームを設置し、院内感染状況の把握・抗菌薬の適正使用・職員の感染防止などの活動を行うと、感染防止対策加算が得られる仕組みである。体系化されるエビデンスに遅れない現場の努力は、それなりに報われているといえる。

しかし重要なエビデンスであっても、日本で使用できない例もある。たとえば 2002 年の米国 CDC（疾病予防管理センター）の血管内カテーテル関連の感染予防ガイドライ

ンでは、10% ポビドンヨードよりも2% クロルヘキシジンアルコールが推奨されており、最近の論文でも手術部位感染における優位性が報告されている。クロルヘキシジンは、ポビドンヨードやアルコールと異なり、皮膚消毒に用いた場合には数時間にわたる殺菌効果があり、血液などのタンパク質を含む状態でもほとんど影響を受けず、繰り返しの使用によっても、耐性菌の報告はほとんど見られていない優れた消毒薬である。我が国では1980年代に高濃度製剤を粘膜や創傷部位に使用した場合に、アナフィラキシーショック発症が少なからず報告された経緯があったためか、現在ではクロルヘキシジンアルコールは0.5% 製剤のみしか販売されていない。薬価が抑えられている現状で、安価な消毒薬の製造販売に躊躇せざるを得ないとすれば、現場の必要な要望をとりまとめて、大きな声として届けるのも重要な学会活動の一つではないだろうか。

2. 感染対策と医療安全—感染対策の立場から—

長崎大学病院感染制御教育センター

栗原慎太郎

感染症診療の対象となる微生物は細菌に限らず、真菌・寄生虫・ウイルスなど幅広く、加えてそれぞれの長い歴史のなかで培われてきた多様な防御と防御戦略を新しく獲得する期間が短く、後手に回ること多い。さらに、ここ数年をみても新興感染症や再興感染症の原因となる新たな微生物の発見や新たな耐性菌のまん延など話題の事欠かず、我々は毎年のように対策の変更を迫られている。感染症診療だけでなく、感染対策も同様の微生物に抗さねばならず、日々発展を求められていることは事実である。ただし、感染対策において微生物は多くの場合観察の対象であって、つまり指標であって、直接排除する対象となるのは限られた場面だけである。では感染対策にとって最も重要な因子は何かと考えると「人」の行動を対象とすることにある。例えば、標準予防策に代表されるような簡潔で効果的な対策を講じることは、「人」の行動変容を容易にし、結果として指標としての微生物の減少をもたらし、感染対策を成功に近づけることになる。簡潔であることの重要性や普遍的に共通する対策は「人」が実施主体となるよう求めていく医療行為には共通の事項である。医療に関連する遵守すべき規約や規範の種類は数多く、すべての項目に、すべての職員が能動的に行動することを期待し、促していくだけでは行動を得られないことも多い。職員が受動的に行動を実施する際にはできるだけ敷居を低くするべきである。可能であればリスクそのものをなくしてしまうことが理想であろう。能動的にしても、受動的にしても多くの医療に関連する行為には、職員個人が意識せずとも優先順位を付けている可能性がある。この優先順位をつける場合に影響する因子は、経営者や上司、社会通念、流行などであり、つまり病院の文化である。一見とらえどころのない病院の文化を患者に有益なものへ導く先導役として、近年は感染対策部門や医療安全部門のような分野横断的組織が特に役割を果たすべく期待されている。人あるいはその行動を分析

の対象とし、患者個人に付随する疾患群といった縦の連携に対して、患者からみて横断的な対応を行うことは近年社会が要請してきた大きな課題であり、感染対策と医療安全はその矢面に立ち続けている。しかし両部門は、これを機会に様々な制度や保険点数等による保障を得て、多くの病院やその経営者の理解や賛同のもと組織として整備されてきていることも事実であり、今後は組織として存続するためになにをすべきか検討すべき時期に来ていると考えられる。感染対策は、感染症診療の方向を向いて微生物を対象に検討することも可能ではあるが、これからは加えて医療安全のように横断的な組織との相違点についても検討し、リスクマネジメント的な視点からも、実行している感染対策の有効性を判断し、立案していくようなPDCAサイクルを回転させなければならない。今回のICD講習会のように、感染症に関連する学会で、医療安全の専門家や制度設計、リスクコミュニケーションの専門家が一堂に会して講習を行うことは比較的少ないと考えられ、感染対策の立場からもより建設的な議論になるよう、分析対象が「人」であることを意識している。今後は各横断的組織が持つ論理と対応策をお互いに取り込んで、新たな発展を遂げるようなシステムが必要であると考えられる。

3. リスクコミュニケーション—メディア対応—

防衛医学研究センター

加来 浩器

【リスク・コミュニケーションとは】リスク・コミュニケーションとは、従来の対応では乗り越えることができない規模の危機管理事態が発生又は発生することが予測される時に、行政や地域住民に対して安全対策や許容できるリスクについて相互の意思疎通を図るために行う情報伝達と定義されている。ここで言う危機管理事態とは、戦争・地域紛争、テロリズム、大規模自然災害(地震、津波、洪水等)、原子力発電所事故等が挙げられるが、新興・再興感染症である新型インフルエンザや口蹄疫等や、食の安心安全にかかわる問題である産地偽造、品質表示改ざん、毒入り餃子事件、広域の腸管出血性大腸菌食中毒事件等も含まれると言えよう。最近では、各種薬剤耐性菌の医療施設内での発生に関して、医療側が提供すべき情報と国民が求める情報とが共有・共感されることが重要であり、そこにはマスコミを介した情報発信が重要となることから、リスク・コミュニケーションは今後の医療従事者にとって必要とされるスキルの一つであると言えるだろう。

【記者会見場の現場とマスコミ対応】記者会見会場でのマスコミは、(1) 真実を報道するのだという責任感、(2) 他社よりも話題性のある形にして報道したいという希望、(3) 視聴者を代表して質問しているとの自負、(4) 報道の自由が保障されていると言う思い込み等から、攻撃的な質問形態となることがしばしばである。また現場では、(1) カメラが回りフラッシュがたかれる、(2) 次から次へと質問攻めにあう、(3) 直接関係ないことを時には暴力的な言葉で執拗に聞かれる、(4) 答えに窮した時や表情の変化がクロ

ズアップされて放送されるということが、起こりがちである。このような状況下に、十分なメディア対応訓練を受けていない者が記者会見に臨むと、(1) ある種のトランス状態となり思っていないことをつい喋ってしまう、(2) 余裕がなくなり専門語を使ってしまう、(3) 感情的になる、(4) 言葉の誤解からマスコミが意図する方向に議論が進められてしまうことに陥りがちである。記者会見時に留意すべきことは、(1) カメラを見ないで記者の目を見て話をする、(2) 感情的にならずに冷静に対応するよう心がける、(3) 患者・家族の視点に立って事実関係のみ答える、(4) 質問の意味が分からない時にははっきりと聞きなおす、(5) 専門用語の用語集を作成しておき記者に配布する、(6) 記者会見の要旨などを文章にしてすべての記者に配布する、(7) 記者会見の司会者がその場をリードする、などをあげることができる。

【マスコミとの連携】マスコミは、情報発信の大きな能力・ツールを持っているが故に、医療の抱えている諸問題を正しく認識し、社会全体に正しく伝え、引いては危機管理事態が発生した場合に国民がパニックに陥らぬよう世論をリードすることを期待したい。そのために常日頃から、マスコミ関係者に対して、正しい知識を教育・啓発することが重要で、医療機関、保健行政機関、大学・研究機関、医学の諸学会などが中心となって、地域のマスコミ関係者を招いた勉強会や意見交換会を定期的に開催することが重要であると言える。

4. 最近の施策の動向について

厚生労働省九州厚生局医事課

入江 美美

院内感染対策に関する、医療法や医療法施行規則などの法令における規定、また、厚生労働省医政局長通知や医政局指導課長通知など、医療機関等における院内感染対策の体制整備に向けた施策について紹介する。

一般演題

O1-001. 呼吸器感染症の初期診断における Clinical Decision Support System の有用性の検討

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

花田 豪郎, 宇留賀公紀, 高谷 久史

宮本 篤, 諸川 納早, 岸 一馬

【背景】呼吸器感染症は多彩な臨床症状を呈し、治療開始前の臨床情報から原因微生物を推定することは典型例以外では難しい。「成人市中肺炎ガイドライン」では、細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別のために6項目の臨床情報が挙げられているが、両者の鑑別はしばしば困難である。

【目的】微生物検査や画像所見の結果を含まない臨床情報のみを用いて、Clinical Decision Support System (CDSS) を開発し、呼吸器感染症の初期診断におけるCDSSの有用性を検討した。

【方法】2006年4月から2011年4月まで当院で入院加療を行った呼吸器感染症患者のうち、診断が確定した140例

について、患者背景、リスク因子、入院前病歴、臨床症状、身体所見、一般採血データをCDSSに登録した。CDSS内の140例の各症例のデータについて、尤度比を用いてその他の139例との類似度を計算し、類似度の最も高い症例の診断と当該患者の確定診断との一致率を評価した。診断名は、細菌性肺炎、非定型肺炎、抗酸菌感染症、誤嚥性肺炎の4つに分類した。

【結果】CDSSに登録した140例は、男性72例、女性68例で年齢の中央値は60歳(19~100歳)であった。A-DROPシステムによる重症度は軽症29例、中等症74例、重症44例、超重症3例で、診断は細菌性肺炎71例、非定型肺炎23例、抗酸菌感染症27例、誤嚥性肺炎19例だった。CDSSによる類似度の評価により上記4分類は82.9%が一致し、このうち細菌性肺炎と非定型肺炎は年齢、症状発現から入院までの期間、咳の程度、白血球数、尿素窒素の5項目のみで93.6%が鑑別可能であった。

【結論】CDSSは呼吸器感染症の初期診断に有用となる可能性がある。

O1-002. 整形外科的骨折患者に合併した呼吸器感染症の臨床的検討

市立島田市民病院呼吸器内科¹⁾、浜松医科大学呼吸器内科²⁾

小清水直樹¹⁾ 千田 金吾²⁾

【背景】高齢者は骨折などでADLが損なわれると、しばしば肺炎を合併し予後不良となる。しかしこれまでこの病態について十分な検討はなされていない。

【目的】整形外科的骨折患者に合併した呼吸器感染症の臨床的特徴を明らかにする。

【方法】2008年から2010年に当院に入院した、新たに整形外科的骨折を受傷後、肺炎を合併した症例49例について、患者背景、整形外科的骨折の種類、肺炎の種類および重症度など、検出菌、予後などにつき、後方視的に検討した。

【結果】性別は男性32例、女性17例、年齢中央値は84歳。基礎疾患は、呼吸器疾患は31例(63%)にみられ、慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息などが多かった。非呼吸器疾患は45例(92%)にみられ、認知症、心疾患、脳血管障害などが多かった。整形外科的疾患の内訳は、大腿骨頸部骨折26例(53%)、脊椎圧迫骨折7例(14%)、肋骨骨折6例(12%)、その他(13%)、重複が5例(10%)であった。肺炎種別は、医療施設関連肺炎(NHCAP)21例(43%)、院内肺炎(HAP)19例(39%)、市中肺炎(CAP)9例(18%)であった。重症度等は、NHCAP:B群14例、C群7例、D群0例、HAP:軽症8例、中等症6例、重症5例、CAP:軽症0例、中等症4例、重症4例、超重症1例であった。肺炎発症時のADLは、歩行不可35例(71%)、誤嚥9例(18%)、長期臥床6例(12%)など介護を要する状態が多くみられ、生活が自立していたのは8例(16%)であった。肺炎発症時における呼吸不全は28/46例(61%)にみられた。痰からの検出菌は、MRSAが7例と最も多く、つい

でインフルエンザ菌、肺炎球菌、肺炎桿菌などが多かった。肺炎による死亡は9例（18%）にみられ、7例は大腿骨頸部骨折症例であり、ADLが保たれている症例での死亡はなかった。肺炎種別の肺炎による死亡率は、HAP7/19例（37%）、NHCAP2/21例（10%）、CAP0/9例であった。

【結語】肺炎を合併する整形外科的疾患患者は、大腿骨頸部骨折例、HAP、肺炎発症時のADLが悪い症例で予後不良である。

O1-003. 外来から入院加療に移行した肺炎の検討

大分県立病院呼吸器内科¹⁾、大分大学医学部総合内科学第二講座²⁾

水之江俊治¹⁾ 岩田 敦子¹⁾
山崎 透¹⁾ 門田 淳一²⁾

【目的】市中肺炎ガイドラインでは、軽症と中等症例の一部は、外来での加療が可能とされている。今回、当院で外来加療した市中肺炎で入院加療に移行した症例を解析し、重症度分類だけでなく、入院加療へ移行するその他因子を検討する。

【方法】平成16年から21年に当院呼吸器内科で外来加療した市中肺炎207例をレトロスペクティブに検討した。

【結果】外来治療成功例は190例、入院移行例は14例、効果判定不能例が3例であった。入院移行例の平均年齢は56.9歳であり、重症度分類は、軽症12例、中等症が2例であった。初期治療薬はキノロン薬が10例、マクロライド薬が1例、セフェム+マクロライド薬が1例、セフェム薬は2例であった。入院治療への移行理由として、不変・無効例は12例で、家族の希望が2例であった。無効例は胸膜炎合併例や肺化膿症やマクロライド無効例のマイコプラズマ肺炎も含まれていた。多変量解析を行うと、CRP値、胸膜炎の存在が入院加療に移行する因子であった。

【結語】入院の決定の際には、重症度分類だけでなく、CRP値、胸膜炎の有無を検討する必要があると思われる。

O1-004. 関節リウマチ治療中に肺炎を併発し、生死を分けた3症例から学ぶべきこと

泉ヶ丘病院¹⁾、国立病院機構福井病院²⁾

川原 英夫¹⁾ 井上 仁²⁾

【はじめに】関節リウマチ（RA）に対する治療は、生物学的製剤のみならず、メトトレキサート（MTX）も16mgまで使用可能となるなど多様化するとともに、生命に関わるような副作用を経験することも少なくない。我々はRA治療中に肺炎を併発し、生死を分けた3症例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

【症例および経過】症例1は71歳女性、RA Stage 2, class 2. RAに対してアダリムマブ+MTXにて治療開始後1年、間質性肺炎の急性増悪にて入院。WBC 18,300, CRP 24.47, MMP-3 673.8, BUN 86.0, Cr 2.10, Alb 2.2, PO2 57mmHg, SpO₂ 91%. 胸部CTにて、ほぼ全肺野におよぶすりガラス様の肺炎像がみられ、抗生剤、ステロイド、 γ グロブリンの投与を行ったが、治療が奏功せず、5日目に死亡。症例2は77歳男性、RA Stage 3, class 2. RAに対してMTX

4mg/週にて1年間治療後、呼吸器感染を契機として間質性肺炎が急性増悪。WBC 8,700, CRP 9.84, SpO₂ 70%. 胸部CTにて、両肺野に広範なすりガラス様の浸潤影が著明。すぐに入院加療を行ったが、9日目に死亡。症例3は72歳女性、RA Stage 3, class 2. MTX 8mg/週およびプレドニゾロン2.5mg/日にて3年間治療後、成人呼吸促迫症候群を併発し入院。WBC 5,700, CRP 20.0, SpO₂ 85%. 胸部CTにて、両肺にすりガラス状陰影を認めた。挿管の上抗生剤、ステロイドパルス療法、好中球エラスターゼ阻害剤等にて加療し、軽快退院。

【考察】Alarconらは、高齢、糖尿病、既存の肺疾患、抗リウマチ薬の使用歴、低アルブミン血症が、MTXによる肺障害の危険因子であると報告しており、本症例においても重篤化する要因であったと考えられる。今後は生物学的製剤使用中に併発した感染症の種類、細菌の種類、患者背景などを細かく分析した上で、感染症治療のガイドライン作成ならびに肺炎球菌ワクチンや、インフルエンザワクチンなどを用いた、肺炎予防に対する積極的なアプローチが必要と考える。

（非学会員共同研究者：神谷敬一郎、河崎則之、久保田力、犬飼智雄、内田研造、馬場久敏）

O1-005. 成人肺炎患者におけるADLスコアリングの有用性の検討

虹ヶ丘病院¹⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染症免疫学講座（第二内科）²⁾

小佐井康介¹⁾ 田中 宏典¹⁾ 河野 茂²⁾

【背景】日常生活動作（ADL）スコアは、高齢者の生活機能の尺度として広く用いられている。肺炎診療においては、高齢者で、ADLが低下している場合が多く、治療に難渋したり、退院調整に時間を要することも多い。我々は、肺炎患者のベースラインのADLを評価し、その程度と、肺炎の臨床像の関連について検討した。

【方法】平成21年7月から平成23年8月までに、当院に入院した成人肺炎患者179例を後方視的に解析した。ADLは、歩行、更衣、入浴、洗面、排泄、食事の6項目で評価し、自立している場合を0点、介助を必要とする場合を1点としてスコアリングを行った。

【結果】ADLスコアの内訳は、0点（A群）：106例（59.2%）、1～3点（B群）：28例（15.6%）、4～6点（C群）：45例（25.1%）であった。平均年齢は、A群65.0±18.1歳、B群84.9±6.8歳、C群83.3±12.3歳で、ADLが低下している群で高かった。肺炎の重症度に関して、A-DROPスコアの平均値は、A群1.0±1.0、B群2.2±0.9、C群2.6±1.2、I-ROADスコアの平均値は、A群0.9±0.9、B群1.9±1.1、C群2.3±1.1であり、ADLが低下するに伴い、重症度スコアが高くなる傾向があった。初期治療が無効と判定された割合は、A群3.8%、B群22.2%、C群15.6%で、ADLが低下した群で高かった。30日以内の死亡率はA群0.9%、B群3.7%、C群20.0%（ターミナルを含む）で、C群で特に高かった。原因（分離）菌、その他の臨床的特徴も合

わせて報告する。

【考察】ADLのレベルによって、肺炎の臨床像に一定の傾向が認められた。ADLスコアは、高齢者肺炎の診療において、一つの指標になる可能性が示唆された。

O1-006. 東日本大震災の前後における成人喀痰分離菌の変動

宮城厚生協会坂総合病院呼吸器科¹⁾、東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門²⁾

生方 智¹⁾ 神宮 大輔¹⁾ 矢島 剛洋¹⁾
庄司 淳¹⁾ 高橋 洋¹⁾ 藤村 茂²⁾
渡辺 彰²⁾

3月11日の東日本大震災の影響によって当地域の成人呼吸器感染症例からの喀痰分離菌の状況は大きく変貌した。2009年、2010年、2011年の震災前10週間に関して喀痰検体からの主要病原菌の分離頻度をみると肺炎球菌は12.9, 12.2, 11.8%, インフルエンザ菌は7.8, 7.7, 7.6%, モラクセラは3.0, 3.8, 3.1%, と各々ほぼ定常的な数値で推移しており大きな変動は認められなかった。震災後の細菌性肺炎急増期には肺炎球菌の分離頻度は15.8%と微増に留まったが、インフルエンザ菌は19.6%と約2.5倍、またモラクセラは20.9%と約7倍に増加するとともに肺炎球菌の分離頻度を上回った。モラクセラの分離頻度はその後比較的すみやかに震災前のレベルに減少したが、インフルエンザ菌の分離頻度に関しては数カ月にわたって不安定な状況が持続した。他方グラム陰性桿菌であるクレブシエラや大腸菌の喀痰分離頻度も前者が8~10%, 後者が5~7%程度と震災前には大きな変動なく推移していたが、これらの菌種の分離頻度は震災後の急性期にもとくに増加することはなく、むしろ若干減少傾向を示していた。しかしその後も半年以上にわたってモニターしていくと、大腸菌の分離頻度はあまり変動がなかったのに対して、クレブシエラの分離頻度は4カ月目ごろから漸増傾向となり、6カ月目には約20%に達していた。これらの分離頻度の変動に関しては、急性期には避難所など狭い空間での集団生活や抗菌薬投与状況の変化、持続したライフライン障害等によるストレスなど、またその後の復興期にはがれきやヘドロなどが蔓延した環境下での復旧作業などの要素がなんらかの形で影響していた可能性がある。

O1-007. 震災被災者への肺炎球菌ワクチン無償接種の試み

順天堂大学医学部総合診療科¹⁾、日本プライマリ・ケア連合学会²⁾

内藤 俊夫¹⁾²⁾

私は震災発生6日目の平成23年3月17日から日本プライマリ・ケア連合学会震災支援プロジェクト(Primary Care for All Team: PCAT)の第一次先遣隊として、宮城県気仙沼市を中心とした調査・支援を行った。現地避難所の環境を考えると、高齢者の肺炎患者が増加することが予測された。阪神大震災後の震災関連死でも肺炎が最も多かったとの報告がある。また、3月20日から26日までに

石巻赤十字病院・公立気仙沼市立病院から転院した肺炎患者の25%が尿中肺炎球菌抗原陽性であったことが東北大学から報告され(東北感染制御ネットワーク)、被災者の肺炎においても肺炎球菌が主要な起因菌であることが示唆された。このため、気仙沼市災害対策本部メンバーである社団法人気仙沼市医師会長・大友仁先生と相談し、避難所の高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種を計画した。

3月末時点で気仙沼市避難所にいる65歳以上の被災者は6,000名と推定されたため、5,500名分のワクチン接種を予定した。23価肺炎球菌ワクチンに関してはMSD株式会社から緊急的に無償提供を受け、接種に用いるシリンジ等は順天堂大学における義援金で購入し配送した。接種は地元医師会やPCATのメンバーにより、5月13日から9月30日までの期間のうち述べ82日・82会場で行われた。最終的な接種人数は5,325名であった。

大災害時にCDCでは成人被災者に対し、下記のワクチンの接種を推奨している。1. 肺炎球菌ワクチン(65歳以上またはハイリスク状態の場合)、2. インフルエンザワクチン、3. 破傷風トキソイド

肺炎球菌ワクチンは高齢者の肺炎発症のリスクを下げ、罹患後の症状の軽減にも影響を与える有用な手段である。震災後の長期にわたる避難所生活で起こりうる高齢者の免疫力低下などを考慮するとその重要性は高い。今回は限られた地域の避難所のための無償接種であったが、今後の災害時には速やかに全ての地域で実施できるような体制作りが必要であろう。

O1-008. ネフローゼ症候群治療中に *Bacillus cereus* 肺炎が合併した1例

慶應義塾大学医学部呼吸器内科¹⁾、同 医学部感染制御センター²⁾、岐阜大学大学院医学系研究科病原体制御学分野³⁾

宮田 純¹⁾ 田坂 定智¹⁾ 宮崎 雅樹¹⁾
吉田 秀一¹⁾ 猶木 克彦¹⁾ 佐山 宏一¹⁾
藤原 宏²⁾ 長谷川直樹²⁾ 大楠 清文³⁾

43歳男性。2010年6月より、右上腕の皮疹が出現した。8月健康診断にて尿蛋白を指摘された。9月中旬より下腿浮腫を認めた。9月24日当院腎臓内科に入院し、腎生検にてネフローゼ症候群(微小変化群)と診断した。血液検査にて、低アルブミン血症、低IgG血症を認めた。10月1日よりmPSL 500mg/日×3日間のステロイドパルス療法を施行し、10月4日よりPSL 50mg/日(1mg/kg/日)を開始した。同時期に数日間続く嘔吐・下痢の消化器症状を認めていた。11月11日までPSL計6週間投与後、両下肢の浮腫は著明に改善、検査上も尿蛋白の改善を認めた。11月12日よりPSL 40mgへ漸減した。治療経過中の10月22日の胸部X線写真上、左下肺野の浸潤影を認めていたが、経過観察されていた。11月15日胸部X線写真で同部位の空洞化を認めたため、11月16日気管支鏡検査を施行した。11月17日よりMEPM点滴加療を開始した。培養検査にて、肺組織・気管支洗浄液より *Bacillus cereus*

が検出された。11月22日よりCLDMの点滴の併用を開始した。11月25日より点滴加療を中止し、MFLXとCLDMの内服を開始した。15日間の内服後、アレルギー性の皮疹の出現を認めたため、内服加療を中止した。以後も空洞の縮小傾向は続いており、ネフローゼ症候群の病状も安定している。外来経過観察中に起因菌の*B. cereus*の毒性因子のDNA解析を施行した。nhe・cesB陽性、nbl・cap・cya・lef・pag・Ba813陰性の*B. cereus*であることが確認された。院内感染の原因となるタイプとは異なるものの、細胞毒性を有することが確認され、空洞形成との関連が考えられた。*B. cereus*は分離されても通常は汚染菌とみなされるが、本例では無菌的に採取した2種類の検体から分離されており、起因菌と考えられた。*B. cereus*は広く環境中に存在しているが、本例のようにステロイド治療や低IgG血症などの影響で易感染状態にある患者では、肺炎の起因菌となるものと考えられた。

O1-009. MRSA 呼吸器感染症の臨床的検討

亀田総合病院呼吸器内科¹⁾、同 臨床検査部²⁾

中島 啓¹⁾ 大塚 喜人²⁾ 小林 玄機¹⁾

桂田 直子¹⁾ 浅井 信博¹⁾ 牧野 英記¹⁾

三沢 昌史¹⁾ 金子 教宏¹⁾ 青島 正大¹⁾

【背景】喀痰から分離されるMRSAの多くは定着状態であることが多いが、MRSAが肺炎の起炎菌となった場合は重症化の傾向が強く、治療成績の向上が重要な課題である。

【目的・方法】2010年6月より2011年5月までの当科の入院症例で、呼吸器検体よりMRSAが検出された106例のうち、MRSAが肺炎の起炎菌と考えられた11例(10.4%)を対象に、患者背景、入院期間、治療、予後を後方視的に検討した。グラム染色でGeckler3以上でGPCを認め、MRSAの菌量が1+以上、かつ同時分離菌以上の菌量であるかGPCの貪食があるものを起炎菌とした。当初MRSA肺炎を想定し抗MRSA薬が投与されたが定着菌と判断した症例を4例認め、対象から除外した。

【結果】平均年齢73.5歳、男性8例、女性3例。肺炎の内訳はHAP8例、NHAP3例(うちVAP1例)で、CAPは認めず。併存疾患で頻度が高いものはCKD4例、中枢神経疾患3例、ステロイド投与中は2例であった。入院中の菌交代によるMRSA検出は9例(81.8%)で、入院から菌分離までは平均41.9日、抗菌薬開始から分離までは平均23.1日、投与抗菌薬数は平均2.1種類であった。複数菌分離が9例(81.8%)と多く、同時検出菌で頻度が高いものは、*Pseudomonas aeruginosa*、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Klebsiella pneumoniae*で各4、3、2例であった。使用された抗MRSA薬は全てVCMで、MICは微量液体希釈法導入後の4例では、1、0.5、未検査がそれぞれ2例、1例、1例であり、平均使用期間は12.8日、β-ラクタム系抗菌薬が9例(84.6%)で併用された。平均入院期間は124.8日、30日以内死亡例は1例(9.1%)、全死亡例は5例(45.5%)であった。

【結語】MRSA肺炎は、院内発症の複数菌感染が多くを占

め、入院の延長、予後不良の要因となる。

O1-010. *Yersinia pseudotuberculosis* による肺化膿症の本邦初報告例

三重県立総合医療センター呼吸器科

高橋 佳紀、笹邊 淳、前田 光

藤原 篤司、油田 尚総、吉田 正道

症例は63歳男性。基礎疾患なし。入院1カ月前に弱った野生の子狸との接触歴あり。入院3日前から発熱、呼吸困難を自覚していたが自宅で経過を見ていた。見当識障害が出現したため当院に救急搬送された。来院時、体温40.8℃、血圧164/103mmHg、脈拍140/分、呼吸数26回/分、SpO₂91% (O₂10L/分リザーバマスク)。入院時の採血で、白血球36,700/μL(好中球94%)、CRP16.3mg/dL、PCT10.6ng/mLと著明な炎症反応を認め、T-Bil1.73mg/dL、AST594IU/L、ALT268IU/L、LDH509IU/Lと肝機能障害を認めた。胸部CT上、右肺中葉に肺実質壊死を伴う浸潤影を認めた。治療経過中に同部位に空洞化を認めた。造影CTおよび腹部エコーを行ったが、肝臓や他臓器に膿瘍形成なし。初期治療はTAZ/PIPCを選択した。静脈血液、気管支洗浄液、及び肺組織の培養で*Yersinia pseudotuberculosis*が陽性となったため、本菌による肺化膿症及び菌血症と診断した。抗菌薬の感受性は良好で、血清型は4bだった。経過は順調で、患者は軽快退院した。抗菌薬は、TAZ/PIPCからCTRX、さらにCDTR-PIへと変更し、合計6週間で抗菌薬投与を終了した。本菌は、汚染された水や保菌動物(イヌ、ネコ、野ネズミ、狸など)との接触により感染し、多くは胃腸炎症状のみで自然軽快する。しかし、基礎疾患のある患者では、肝障害、腎不全、菌血症など重篤化することがある。菌血症では様々な臓器に膿瘍形成する傾向があり、検索した限りでは、これまでに肺、肝臓、副腎、脾臓に膿瘍形成した症例が報告されている。本菌による肺化膿症は、検索した限りでは海外で1例報告があるのみで、本邦では第1例目と考えられた。

(非学会員共同研究者：都丸敦史、中原博紀)

O1-011. 喀痰中肺炎球菌抗原の臨床的検討—治療早期の効果判定への応用—

日本赤十字社長崎原爆諫早病院呼吸器科¹⁾、長崎大学第二内科²⁾、佐世保同仁会病院³⁾

江原 尚美¹⁾ 福島喜代康¹⁾ 泉川 公一²⁾

松竹 豊司¹⁾ 掛屋 弘²⁾ 河野 茂²⁾

齊藤 厚³⁾

【目的】肺炎球菌は肺炎の原因菌の最多であり、肺炎球菌性肺炎は重症化しやすい。尿中肺炎球菌抗原検出キットBinax NOW (Binax)が迅速診断として保険認可されているが感度が約60%と低い。喀痰中の肺炎球菌抗原を迅速に検出するために肺炎球菌C-polysaccharide (C-ps)を特異的に認識するポリクローナル抗体を用いたイムノクロマトグラフィーキットであるラピラン肺炎球菌(ラピラン)が新しい迅速診断キットとして本邦で保険適応(2010年12月)になった。今回、市販後の喀痰ラピランを用いて、肺

炎球菌性市中肺炎について治療早期の効果判定への応用も含めて臨床的に検討した。

【対象および方法】2010年12月～2011年10月で下気道感染症と診断された市中肺炎14例（男性12例、女性2例）で平均65.9歳（28歳～87歳）を対象とした。各症例の喀痰および尿を採取し、喀痰のGram染色・培養、喀痰ラビランおよび尿中Binax検査を実施した。14例中8例では抗生剤治療3日後の喀痰培養と喀痰ラビランも行った。

【結果】肺炎球菌性市中肺炎14例での喀痰ラビラン陽性は13例（92.9%）で尿中Binaxは12例中5例陽性（41.7%）であった。抗菌薬治療後3日後の喀痰培養陽性は8例中1例のみで菌量は1+であった。抗菌薬治療後3日後の喀痰ラビランは8例全て陰性であった。

【考案・結語】肺炎球菌C-psを特異的に認識する喀痰ラビランの陽性率は高く、培養との一致率も高い。さらに、治療早期の喀痰肺炎球菌の培養陰性とも一致率が高かった。喀痰ラビランは肺炎治療の効果の指標としての臨床的有用性が示唆された。

O1-012. 東京医科大学病院におけるESBL産生大腸菌の疫学的解析

東京医科大学病院感染制御部¹⁾、同 渡航者医療センター²⁾、東京医科大学微生物学講座³⁾

佐藤 久美¹⁾ 中村 造¹⁾ 清水 博之¹⁾

千葉 勝己¹⁾ 添田 博¹⁾ 水野 泰孝¹⁾

福島 慎二¹⁾²⁾ 濱田 篤郎²⁾ 栗野 直樹³⁾

松本 哲哉¹⁾³⁾

【背景および目的】ESBL産生大腸菌は院内感染の原因菌として全国的に分離頻度の増加が懸念されている。ただし増加の背景にある要因などについては不明な点も多い。今回、当院におけるESBL産生大腸菌の分離状況および薬剤感受性について検討を行った。

【方法】東京医科大学病院において2008年10月～2011年9月の3年間に臨床検体より大腸菌が分離され、CLSIの基準をもとにESBLと判定された466株を対象とし、薬剤感受性パターンにPFGEを加え解析した。

【結果】対象期間におけるESBL産生菌全体における大腸菌の割合は79.5%、他の菌種は*Klebsiella pneumoniae* 12%、*Proteus mirabilis* 5.8%、*Klebsiella oxytoca* 2.2%であった。分離された大腸菌2,742株中466株（17%）がESBL産生大腸菌で、材料内訳は泌尿器系材料214株（45.9%）、消化器系材料148株（31.8%）、気道材料35株（7.5%）、血液22株（4.7%）であった。外来患者検体からの分離は90株（19.3%）だが分離頻度の年次推移は2009年12.1%、2010年18.8%に対し2011年は9月までで44.8%と増加傾向にあった。大腸菌2,742株の感性率はペニシリン系50%程度、第三世代セファロスポリン80%以上、キノロン系で70%程度、カルバペネム系では良好な感受性を示し、ESBL産生菌ではキノロン系で70%以上耐性を示し、特に外来患者からの分離例でその傾向がみられた。466株中類似した薬剤感受性パターンの菌株を選択

しPFGE解析を行った結果、一部で相同性がみられた。

【考察】院内で分離されるESBL産生大腸菌は入院治療歴がリスクファクターのひとつと考える。しかし外来での新規分離例も増加傾向であり、院内伝播のみならず市中からの持ち込みのリスクも高くなっている。ESBL産生菌分離時の接触感染予防策はもとより、水際での伝播対策としての監視培養なども市中からの持ち込みを視野に入れ外来診療における対策も重要である。それゆえ今後は外来診療におけるESBL産生大腸菌のサーベイランスは感染対策上重要であると考えられる。

O1-013. 当院におけるESBL産生菌の発生動向

大腸肛門病センター高野会くめ病院

神山 剛一、荒木 靖三

近年ESBL産生菌のアウトブレイクが報告されており、当院でもサーベイランスの項目に加え感染対策を行っている。そこで当院のESBL産生菌の動向について報告する。2008年4月から2011年9月までに当院でESBL産生菌が認められた検体を対象に、培養検査時の患者の臨床像を検討した。この間38件のESBL産生菌が同定され、菌種の内訳は、大腸菌が34件、プロテウスが2件、肺炎桿菌と*Klebsiella oxytoca*が各1件ずつ分離された。検体材料としては膿が17件、大腸生検が14件、便と尿が3件ずつ、胆汁1件であった。培養検査提出の背景は肛門膿瘍に対する切開排膿が14件、非特異性腸炎が5件、カンピロバクター腸炎4件、潰瘍性大腸炎3件、尿路感染3件、消化管精査2件、その他6件であった。注目すべきはESBL産生菌が感染症の原因菌と考えられたものは、尿路感染の3例を除くと自覚症状がなしか、あっても軽度の非特異性腸炎の5例で、内視鏡所見でわずかな発赤を認めたため、生検培養を行いESBL産生菌が同定されたものである。感染経路は特定されず保菌状態が消化管の潜在的な炎症に影響する可能性が示唆された。一方カンピロバクター腸炎と同時に検出されたESBL産生大腸菌が4件見られ、鶏肉摂取によりカンピロバクターと共に消化管に混入したものと推定される。この他、患者背景ではステロイドなどの免疫抑制治療患者が9例、抗生剤の反復投与歴を持つ6例、医療関係者4例、長期入院歴が3例あり、ESBL産生菌検出のリスクファクターと考えられた。当院は下部消化管内視鏡検査件数は年間約6,654例、肛門手術が572例、腸炎による入院患者は320例と、大腸肛門疾患に特化した専門病院ではあるが、未だESBL産生菌の集中的な院内発生は起きていない。これは院内感染対策として抗生剤投与を厳格に行っていることが一助と考えられ、今後も発生動向を注視しつつ、標準予防策の徹底を遵守したい。

（非学会員共同研究者：野明俊裕、岩谷康江、小篠洋之、鍋山健太郎、的野敬子、岩本一亜、佐藤郷子、荒垣淳也、高野正博）

O1-014. 当院で経験したバンコマイシン低感受性 *Enterococcus faecium* 症例の検討

社会保険小倉記念病院感染管理部

宮崎 博章, 今田 和典

【はじめに】当院で2007年から、バンコマイシン（以下VCM）耐性腸球菌（VRE：vancomycin-resistant *Enterococcus*）が検出されており、ほとんどvanBを保有する*Enterococcus faecium*である。今回、当院で分離されたVanB型*E. faecium*症例の背景を検討する。

【対象と方法】2007年4月から、臨床分離検体から得られた腸球菌は、VRE選択培地（日本BD）を用いて、72時間培養後、発育したコロニーを釣菌して、フェニックス微生物感受性分析装置で、菌種同定とMIC測定と同時に、エンテロコッカセル寒天培地とVCM添加エンテロコッカセル寒天培地（同上）で48～72時間発育して、*E. faecium*もしくは*Enterococcus faecalis*と確定した場合、VRE疑いとして、SRLにてVCM耐性遺伝子同定検査を施行した。遺伝学的にVREと確定された患者は、個室管理もしくはコホーティング施行、濃厚接触者がいる場合は、監視培養として便検体からVRE検出を行う。VRE陽性者は、1週間毎に3回連続して陰性の場合、保菌なしと判断した。

【成績】07年4月から11年6月まで、臨床検体から50例と監視培養から34例、合計84例のVanB型*E. faecium*株が分離され、一部の株はパルスフィールドで同一株と判断した。MICはそれぞれ19.0%（1μg/mL）、29.8%（2μg/mL）、9.5%（4μg/mL）、1.2%（8μg/mL）、3.6%（16μg/mL）、36.9%（32μg/mL）で、MICにばらつきがあり、VCM低感受性*E. faecium*と考えられる。平均71.9±1.5歳で、男性が75.0%を占めた。臨床検体50例の材料別区分は、便66.0%、尿13.2%、喀痰11.3%、血液3.8%、胃液1.9%、創部1.9%、CAPD排液1.9%であった。3カ月以内の死亡率、12カ月以内の陰性化率は、それぞれ臨床検体群56.0%、38.0%、監視培養群32.3%、61.7%と、臨床検体群で予後が悪い傾向が認められた。

【結論】従来のVCMのBPを16μg/mLとすると、59.5%が陰性と判断される危険性があり、各種選択培地を用い、培養時間を長くして、VREが疑わしい場合は遺伝子検査を考慮する必要がある。

O1-015. *Campylobacter jejuni* の抗菌薬耐性に関する調査成績（第四報）

千葉県済生会習志野病院検査科¹⁾、医療法人社団徳風会高根病院内科²⁾

丸山 英行¹⁾ 菅野 治重²⁾

【目的】近年、カンピロバクター感染症においてキノロン・マクロライド系薬に対する耐性化が問題となっている。東関東耐性菌研究会では2006年より千葉県において分離されたカンピロバクターの感受性測定を行い、薬剤耐性化の年次的推移を調査してきた。今回千葉県で分離され感受性測定可能だった*Campylobacter jejuni*のMICをClinical Laboratory Standards Institute（CLSI）準拠微量液体希釈法により測定し2006年からの5年間における感受性分布の年次推移に関する調査を行ったので報告する。

【対象および方法】2006年4月から2011年3月の5年間

に千葉県下7施設で分離された374株を対象とした。MIC測定は2006年のみ特注フローズンプレート（栄研）で実施、以降は特注ドライプレート（栄研）を用い、抗菌薬はNA、LVFX、TFLX、KM、EM、CAM、MINO、FOM、CP、STの10種類を使用した。

【結果】LVFX、TFLXの耐性株（%）は2006年から2010年の各年でLVFXにおいて5株（7.2%）、6株（21.4%）、18株（21.7%）、24株（22.4%）、33株（37.9%）、TFLXにおいて5株（7.2%）、6株（21.4%）、16株（19.3%）、24株（22.4%）、31株（35.6%）と年々上昇する傾向が認められた。EM、CAMのマクロライド系薬に関しては2010年において耐性株が認められたもののその他の年では耐性株は認められなかった。

【考察】カンピロバクター感染症は食品由来感染症であるため、鶏肉等の耐性株分離頻度が直接、臨床分離株とリンクすると考えられていたが、調査開始当初、耐性率はそれほど高くはなかった。しかしながら経年的に調査を実施したところ、キノロン系薬において年々耐性率が上昇し、2010年には食品由来株と同等の耐性率を示した。また、マクロライド系薬においては2010年に耐性株が確認されたが、全体として耐性化の傾向は認められなかった。確認された耐性株が今後増加するか動向を注意深く監視する必要があると考えられた。

O1-016. Etestを用いたコリスチンのMIC測定における使用培地の影響についての検討

虎の門病院臨床感染症部¹⁾、同 臨床感染症科²⁾

馬場 勝¹⁾ 木村 宗芳²⁾

荒岡 秀樹²⁾ 米山 彰子¹⁾²⁾

【目的】コリスチンは、多剤耐性緑膿菌（MDRP）に対して単剤で効果が期待できる数少ない薬剤である。感染症診療においては原因菌に対する薬剤の正確なMIC測定が不可欠であるが、国内でコリスチンのMIC測定に対応した自動機器は無い。この為、検査室でMICを測定する場合Etest（シスメックスバイオメリュー）が唯一の方法となる。海外では使用する培地によりEtestの値が変動する現象が一部の薬剤で報告されているが、国内の市販培地を使用したコリスチンについての報告はこれまでに無い。国内で市販されている5社のMueller-Hinton Agar（MHA）とEtestを使用したコリスチンのMICについて、CLSI準拠の微量液体希釈法（BMD）との比較検討を行った。

【方法】保存されていたMDRP臨床分離32株（パルスフィールドゲル電気泳動法により31のパターンに識別された）についてBMDとEtestによるMICを測定した。BMDはcolistin sulfate salt（SIGMA）とCAMHB（栄研化学）を用い512～0.0078125μg/mLの範囲で自作した。Etestに用いたMHAは日本BD（BD）、シスメックスバイオメリュー（SB）、栄研化学（EK）、水野製薬（NS）、コージンバイオ（KB）の5社より生培地を購入し、得られたMICはBMDと同じ2倍希釈系列の薬剤濃度に読み替えた。

【結果】MDRP 32 株に対するコリスチンの MIC について、BMD を基準とした Etest の一致率 (± 1 管差以内) は、BD 75%, SB 89%, EK 75%, NS 72%, KB 81% であった。Etest の値が各社 MHA の間で 2 管差以上乖離を示した株は 24 株 (75%) あり、うち 1 株は 3 管差を示した。BMD に対して Etest の値が「-2 管差以上 : +2 管差以上」を示した株数は、BD 8 : 0 株、SB 1 : 3 株、EK 7 : 1 株、NS 6 : 3 株、KB 6 : 0 株あった。各測定法での MIC₅₀/MIC₉₀ は、BMD 1/2, BD 0.5/1, SB 2/2, EK 1/2, NS 1/2, KB 0.5/1 となった。

【結論】Etest の MIC は BD 及び KB で低く SB で高く出る傾向が認められ、用いる MHA により MIC に 2 管差以上の乖離が起こる場合があることが示唆された。

O1-017. 新生児および妊婦褥瘡由来 GBS の薬剤感受性と血清型の推移—多施設共同研究 2006 年～2011 年—

名古屋市立大学看護学部¹⁾、名古屋市立大学病院中央臨床検査部²⁾、西神戸医療センター小児科³⁾、新潟県厚生農業協同組合連合会刈羽郡総合病院産婦人科⁴⁾、獨協医科大学病院⁵⁾、愛知医科大学産・周産期母子医療センター⁶⁾、名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学⁷⁾、同 医学研究科細菌学⁸⁾

脇本 寛子¹⁾ 脇本 幸夫²⁾ 矢野 久子¹⁾
松原 康策³⁾ 宮川 創平⁴⁾ 吉田 敦⁵⁾
奥住 捷子⁵⁾ 山田 恭聖⁶⁾ 二村 真秀⁶⁾
佐藤 剛⁷⁾ 長谷川忠男⁸⁾

【背景】Group B *Streptococcus* (GBS) の垂直感染予防のために日産婦学会 (2011) と CDC (2010) は全妊婦にスクリーニングを行い保菌妊婦に penicillin 系抗菌薬予防投与を推奨しているが penicillin 低感受性 GBS の出現が危惧され、また日本での血清型分布は海外とは異なる。

【目的】新生児および妊婦褥瘡由来 GBS の薬剤感受性と血清型の年次推移を比較した。

【方法】2006～2011 年に 5 施設で新生児と妊婦褥瘡由来 GBS [新生児血液 6 株 (発症株)、新生児保菌 54 株 (非発症株)、妊婦褥瘡保菌 173 株] を対象とした。薬剤感受性は MicroScan MICroFAST 3J を用い PCG, ABPC, CTX, EM, CAM, CLDM, TC, VCM, CFPM, CZOP, LVFX, MEPM の MIC を測定し、型別は PCR 法を用いた。2006～2008 年 (I 期) と 2009～2011 年 (II 期) の 2 群に分け耐性率と型別を比較した。

【結果】全ての GBS は penicillin 系に感受性を示した。発症株 (I 期 : II 期 : 4 : 2)、非発症株 (39 : 15)、腔保菌株 (74 : 99) の耐性株数と耐性率は、発症株は TC (I 期 : II 期 : 1/4, 25% : 2/2, 100%), 非発症株は TC (18/39, 46.2% : 11/15, 73.3%), LVFX (10/39, 25.6% : 0/15, 0%), EM/CAM (6/39, 15.4% : 2/15, 13.3%), CLDM (3/39, 7.7% : 0/15, 0%) で LVFX の耐性率が変化した ($p=0.03$)。腔保菌株は TC (22/74, 29.7% : 54/99, 54.5%), LVFX (14/74, 18.9% : 19/99, 19.2%), EM/CAM (4/74,

5.4% : 12/99, 12.1%), CLDM (2/74, 2.7% : 5/99, 5.0%) で TC の耐性率が変化した ($p=0.001$)。発症株の型別は Ia 型 4 株, III, VI 型各 1 株, 非発症株は Ib 型 16 株 (I 期 : II 期 : 15 : 1), Ia 型 11 株 (6 : 5), III 型 11 株 (4 : 7), VI 型 8 株 (7 : 1) で分布に変化があり ($p=0.021$)。腔保菌株は VI 型 40 株 (19 : 21), Ia 型 33 株 (13 : 20), Ib 型 32 株 (17 : 15), VIII 型 22 株 (14 : 8), V 型 21 株 (5 : 16), III 型 15 株 (4 : 11) で分布に変化があった ($p=0.049$)。

【結論】penicillin 低感受性 GBS の出現はなかった。腔保菌株で発症株に多い Ia, III 型が増加しており動向に注意を要すると考える。本研究は科研費 (23792658) の助成を受けた。

O1-018. 当院における *Aspergillus* 分離状況の検討

トヨタ記念病院呼吸器科

奥村 隼也, 杉野 安輝, 高木 康之
三田 亮, 滝 俊一, 川端 厚

【目的】近年の当院における *Aspergillus* 分離状況と臨床背景について検討する。

【方法】2005 年 1 月から 2011 年 10 月まで 7 年 10 カ月間に当院施行培養検査にて *Aspergillus* が分離されたのべ 130 検体 (98 症例) についてレトロスペクティブにカルテレビューを行った。

【結果】当院で施行した培養検体にて *Aspergillus* の分離を認めたのは、のべ 132 検体 (98 症例 : 男性 46 例, 女性 52 例)、平均年齢 64 歳であった。重複を除くと菌種別では *Aspergillus niger* 59 検体 (49.5%), *Aspergillus fumigatus* 25 検体 (23.8%), *Aspergillus flavus* 5 検体 (4.8%), *Aspergillus terreus* 3 検体 (2.9%), 分類不能 20 検体、検体種別では喀痰 85 例 (65%), 耳分泌物 39 検体 (30%), 気管支肺胞洗浄液 6 検体 (4.6%), その他 2 検体であった。各年の比較では、2005 年 21 例, 2006 年 11 例, 2007 年 13 例, 2008 年 11 例, 2009 年 14 例, 2010 年 30 例, 2011 年 30 例と近年増加傾向にあり、菌種別では *A. niger* の菌種分離数が増加し、検体種別比較では *A. fumigatus* は呼吸器検体からの分離率が 83% (29 例) と高く、*A. terreus*, *A. flavus* は呼吸器科検体からのみ検出されていた。分離菌株と *Aspergillus* 病型の比較では、*A. fumigatus* は colonization の割合が低く、病原性をきたしている割合が高かった。臨床所見としては、基礎疾患として呼吸器疾患をもっている割合が高く、予後不良の状況での菌の分離が多かった。

【結語】*Aspergillus* 分離状況は経年的に増加傾向かつ分離菌種にも変化が見られており、今後も推移を追う必要がある。

(非学会員共同研究者 : 須垣佳子)

O1-019. *Aspergillus fumigatus* 及びその関連菌の二次代謝産物解析ならびに薬剤感受性に関する検討

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野¹⁾、同 パイオリソース管理室²⁾、千葉大学附属病院感染症管理治療部³⁾、東京大学医学部付属病院呼

吸器内科⁴⁾, アジレント・テクノロジー株式会社
アプリケーションセンター⁵⁾

田宮 浩之¹⁾⁴⁾ 落合 恵理¹⁾ 菊池 和代²⁾
豊留 孝仁¹⁾ 渡辺 哲¹⁾³⁾ 矢口 貴志²⁾
亀井 克彦¹⁾³⁾ 滝埜 昌彦³⁾

【目的】 *Aspergillus fumigatus* はアスペルギルス症の主たる起原因菌であるが、遺伝子解析の発達によりこれまで *A. fumigatus* と同定されてきた株の中に *Aspergillus lentulus*, *Aspergillus udagawae*, *Aspergillus viridinutans* などの *A. fumigatus* 関連菌が混在していることが確認されている。関連菌は形態学的に *A. fumigatus* と類似している一方臨床経過が異なり、抗真菌薬に対する感受性が低い可能性も指摘されているため、その鑑別が問題となる。遺伝子配列による鑑別法については多くの報告があるが、*A. fumigatus* と関連菌の間の病原因子の差異についての研究は十分ではない。そこで我々はマイコトキシンを含む真菌の二次代謝産物解析に着目し、これらの菌の網羅的二次代謝産物解析を行い、菌種間の差異や病態、薬剤感受性への影響を検討した。

【方法】 当センターに保存されている *A. fumigatus* 及び関連菌について、クロロホルム及び80%メタノールで抽出を行い、二次代謝産物を液体クロマトグラフィー質量分析により測定した。一部の菌については、病原性との関連が示唆されているマイコトキシンである gliotoxin の含有量について、タンデム質量分析を用いて計測した。また CLSI M38-A2 法に則り各菌株の MIC 測定を行った。

【結果】 *A. fumigatus*, *A. lentulus*, *A. udagawae*, *A. viridinutans* から複数の二次代謝産物が得られ、いくつかの物質については各菌種に特異的に検出された。*A. fumigatus* では複数の株の培養上清中に gliotoxin が検出されたが、関連菌にはほとんど認められなかった。アムホテリシン B, アゾール系薬においては関連菌で MIC が高い傾向にあったが、MIC 高値株のみに共通する二次代謝産物は見出せなかった。

【考察】 *A. fumigatus* は関連菌よりも病原性が高いと言われており、これには二次代謝産物の差異が影響している可能性が示唆された。関連菌においては gliotoxin 以外の要素が病原性に参与していることが考えられた。

O1-020. カンジダ血症に合併するカンジダ眼内炎の検討

京都大学医学部附属病院検査部感染制御部¹⁾, 京都桂病院感染症科²⁾, 同 血液内科³⁾

長尾 美紀¹⁾²⁾ 齋藤 崇¹⁾ 土井 章一²⁾³⁾
堀田 剛¹⁾ 山本 正樹¹⁾ 松村 康史¹⁾
松島 晶¹⁾ 伊藤 穰¹⁾ 高倉 俊二¹⁾
一山 智¹⁾

【背景】 カンジダ眼内炎はカンジダ血症の主な合併症であるが、その発症頻度、眼底検査のタイミング、背景因子や予後の検討は少ない。

【目的】 カンジダ眼内炎の発症頻度、背景因子、予後を明

らかにし、どのようなタイミングで眼底検査を行うべきかを検討する。

【方法】 2005年1月から2011年7月に京都大学医学部附属病院ならびに京都桂病院でカンジダ血症と診断された216例のうち、眼底検査を施行した163例を対象とした。対象症例のカルテレビューを行い、眼内炎の背景因子について症例対照研究を行った。また、眼底検査のタイミングについて検討した。

【結果】 53例(32.5%)が眼内炎と診断された。44例が網脈絡膜炎であり、9例が硝子体炎であった。消化器系の基礎疾患をもつ患者に多い傾向にあった。診断日の中央値は5.5日であり、42例(79.2%)が血液培養陽性から7日以内に診断された。85%の症例で診断時に無症状であった。また、初回の眼底検査で陰性であり、発症8日目以降の眼底検査で眼内炎と診断された症例が4例あった。治療終了まで生存していた41例中40例が視力低下をきたすことなく治療を終えることができた。多変量解析では、眼内炎は *Candida albicans* ($p=0.004$ OR: 2.99), β -D-グルカンが高値の症例 ($p=0.002$ OR: 4.17) に有意に多かった。30日死亡率は眼内炎患者で高い傾向にあったが、統計学的に有意差はなかった(26.4% vs 18.8%)。

【考察】 眼内炎は *C. albicans*, β -D-グルカンが高値の症例で多い傾向にあった。菌血症発症早期に診断できることが多く、抗真菌薬の選択や至適投与期間の設定を考慮すると、血液培養陽性7日以内に眼底検査を行い、リスクが高い症例については眼底検査のフォローを行うことを検討すべきである。

O1-021. 新規抗真菌併用薬の探索

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】 サイクロスポリン A などのストレス応答阻害剤は、*Candida albicans* に対するフルコナゾール (FLCZ) の抗真菌作用を増強する。一方、エストロゲンは、FLCZ の作用を弱め、そのアンタゴニストであるタモキシフェンは FLCZ の作用を増強することが知られている。このように、FLCZ の感受性を変化させる薬剤の作用を明らかにすることで新規の抗真菌薬の開発が期待できる。そこで、本研究では、既知の化合物の中から、FLCZ の感受性を変化させる薬剤を探索した。

【方法】 菌株は *C. albicans* SC 5,314 株を用いた。FLCZ は原液を購入し、既存薬は FDA が認可している 640 薬剤のライブラリーを用いた。FLCZ および既存薬は、Yeast Nitrogen Base with 2% Glucose (YNB2G) で希釈し、それぞれ最終濃度が 0.5 μ g/mL および 5 μ g/mL となるように、96well 平底マイクロプレートに添加した。これに一晚培養した SC 5,314 株を、約 5×10^4 /well ずつ接種した。37°C で一晚培養後、吸光度 (OD₆₃₀) を計測した。吸光度が、FLCZ 治療平均値 (OD_{FLCZ}) より 2SD 以上低下または上昇を認めた場合に有意な効果増強あるいは減弱と判定し、OD_{FLCZ} の 2 倍以上上昇を中等度以上の、無治療レベルまで

の上昇を高度の効果減弱と判定した。

【成績】効果増強は34薬剤(5.3%)に見られ、そのうち20薬剤(3.1%)は単独で抗真菌活性があったため、実質的な効果増強を認めたのは14薬剤(2.2%)であった。効果減弱は107薬剤(16.7%)に見られ、このうち中等度以上の効果減弱は77薬剤(12.0%)、高度の効果減弱は31薬剤(4.8%)に見られた。以上のように、FLCZの作用を弱める薬剤が圧倒的に多く、高度に拮抗する薬剤だけでも全体の5%程度であり、効果増強薬剤の約2倍の数が存在した。

【結論】以上から、現在使用されている薬剤には、FLCZの作用を弱める薬剤が存在する可能性が示唆された。今後は、その臨床的意義を検討するとともに、作用機序を解明することが必要である。

O1-022. 埼玉県下の無菌材料から分離された酵母様真菌における薬剤感受性について

浦和医師会メディカルセンター検査部¹⁾、埼玉医科大学病院中央検査部²⁾、防衛医科大学校³⁾、新渡戸文化短期大学臨床検査学科⁴⁾、(株)ビー・エム・エル総合研究所⁵⁾、埼玉医科大学感染症科・感染制御科⁶⁾

金田 光稔¹⁾ 橋北 義一²⁾ 渡辺 典之²⁾
結城 篤 叶 一乃⁴⁾ 霜島 正浩⁵⁾
山口 敏行⁶⁾ 前崎 繁文⁶⁾

【はじめに】深在性真菌症は難治性感染症の一つであり、その治療は臨床で極めて重要な課題である。しかし抗真菌薬のエビデンスは少なく、適正使用に関する情報が必要である。今回、われわれは埼玉県内の医療機関にて無菌的な臨床材料から分離された酵母様真菌の薬剤感受性試験結果について報告する。

【方法および対象】平成19年11月から平成23年10月の期間に埼玉県内の施設において無菌材料から分離された酵母様真菌92株について薬剤感受性試験を実施した。感受性検査は、フローズプレート(栄研化学)を用い微量液体希釈法にてMicafungin(MCFG), AmphotericinB(AMPH-B), Flucytosine(5-FC), Fluconazole(FLCZ), Itraconazole(ITCZ), Voriconazole(VRCZ), Miconazole(MCZ)について実施した。

【結果と考察】対象となった92株の内訳は、*Candida*属が*Candida albicans* 42株、*Candida parapsilosis* 26株、*Candida glabrata* 8株、*Candida tropicalis* 5株、*Candida famata/guilliermondii* 1株、*Candida guilliermondii* 2株、*Candida famata* 1株、*Candida lusitanae* 1株、Non-*Candida*属は*Trichosporon* spp. 2株、*Yarrowia lipolytica* 1株、*Cryptococcus neoformans* 1株であった。薬剤感受性は、*Trichosporon* spp., *C. famata/guilliermondii*, *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitanae*, *Y. lipolytica*, *C. neoformans*をその他とした。各菌種のMIC₉₀(μg/mL)はMCFGが*C. albicans* 0.03μg/mL, *C. parapsilosis* 4, *C. glabrata* >16, *C. tropicalis* 16であった。AMPH-B, VRCZ,

5-FCでは良好であった。FLCZでは*C. albicans* 0.25μg/mL, *C. parapsilosis* 2, *C. glabrata* 16, *C. tropicalis* 2, であった。ITCZでは*C. albicans* 0.03, *C. parapsilosis* 0.125, *C. glabrata* 4, *C. tropicalis* 0.5であった。MCZでは*C. albicans* 0.06μg/mL, *C. parapsilosis* 4, *C. glabrata* 2, *C. tropicalis* 2であった。*C. albicans*に関しては、良好な結果であったが*C. albicans*以外の*Candida*属ではアゾール系薬に耐性傾向が認められた。

O1-023. 人工膝関節置換術後に真菌感染を認めた1例

静岡赤十字病院整形外科

福田 良嗣, 西脇 徹

我々は、人工膝関節置換術後に真菌感染を認め、アンホテリシンB含有セメントビーズを使用し治療した1例を経験した。症例は72歳男性。既往歴は、虫垂炎。2年前より両膝関節痛が出現し、近医受診。2週に1度ヒアルロン酸関節内注射を施行していたが、2カ月前より痛みが著しくなり、連日約30mLの関節内水腫を認めた。関節液培養検査を2回施行し陰性であった。両側変形性膝関節症と診断し、左人工膝関節置換術(TKA)を施行した。術後、感染徴候なく経過良好で術後20日目に自宅退院となった。術後22日目頃より、左膝の腫脹・発赤を認め当院外来受診した。来院時、体温37.2度、採血結果はWBC:9,110/μL, CRP:1.0mg/dLであった。関節穿刺を施行したところ、約25mLの赤褐色で混濁した関節液を認めた。培養検査結果で*Candida parapsilosis*を認めたため、術後29日目に洗浄・デブリードマン及びアンホテリシンB含有セメントビーズを留置した。術後より腫脹は軽減した。初回術後50日目に、セメントビーズの抜去及び人工関節内スパーサーのみの入れ替えを施行し、治療を終了とした。抗真菌薬は以降2週間内服を継続した。最終手術より術後1カ月経過した現在、感染の再発は認めていない。TKA術後に発症したカンジダ感染に対して、セメントビーズ留置をすることは非常に有用な方法であると考えられた。

O1-024. 当院におけるMRSA菌血症症例の臨床的検討

九州大学病院免疫・膠原病・感染症内科¹⁾、同総合診療科²⁾、同検査部³⁾、同グローバル感染症センター⁴⁾

西田留梨子¹⁾ 山中 篤志¹⁾ 斧沢 京子¹⁾
岩崎 教子¹⁾ 門脇 雅子³⁾ 三宅 典子¹⁾
村田 昌之²⁾ 下野 信行¹⁾ 林 純²⁾

【目的】MRSAは院内感染の重要な起炎菌であり、近年は抗MRSA薬に対するMICの上昇が難治性の要因の一つであると報告されている。我々はMRSA菌血症の臨床背景および予後について、MSSA菌血症症例を対象として検討を行った。

【方法】2008年1月～2011年12月に血液培養よりMRSAまたはMSSAを分離した147症例(MRSA 70症例, MSSA 77症例)、162検体(MRSA 80検体, MSSA 82検体)を対象に基礎疾患、感染部位、抗MRSA薬への感受性、初

期治療薬、予後について調査した。

【結果】感染部位はMRSA菌血症、MSSA菌血症ともに血管内(デバイス感染、感染性心内膜炎含む)が最多であった。臨床背景は、MRSA菌血症では、MSSA菌血症と比較して、血管内デバイス挿入($p=0.0001$)やICU入室($p<0.0001$)が有意に多かった。合併症発生頻度はMRSA菌血症で17.5%、MSSA菌血症で24.4%とMSSA菌血症に多く、中でも感染性心内膜炎、化膿性脊椎炎の合併が有意に多かった。30日以内の死亡率はMRSA菌血症で17%、MSSA菌血症で7.8%とMRSA菌血症で高い傾向がみられた。抗MRSA薬に対する感受性ではVCMのMIC ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$ の株の増加は認めなかった。MRSA菌血症、MSSA菌血症症例において、死亡へのrisk factorを検討したが、VCMの低感受性株や初期治療薬の違いは明らかなrisk factorとならなかった。MSSA菌血症の死亡例ではICUへの入室が多い傾向がみられた。

【結論】MRSA菌血症ではMSSA菌血症と比較し、ICU入室やデバイス挿入症例が有意に多かった。死亡率はMRSA菌血症で高い傾向にあるものの、合併症はMSSA菌血症に多い傾向がみられ、MRSA、MSSA菌血症ともに注意が必要と考えられた。

O1-025. 埼玉県内の血液材料から分離されたMRSAの検出状況および各種臨床材料から分離されたMRSAの薬剤感受性について

埼玉社会保険病院臨床検査部¹⁾、埼玉医科大学感染症科・感染制御科²⁾、同 検査部³⁾、埼玉医科大学国際医療センター検査部⁴⁾、獨協医科大学付属越谷病院臨床検査部⁵⁾、防衛医科大学校病院検査部⁶⁾、埼玉医科大学総合医療センターリウマチ膠原病内科⁷⁾、越谷市立病院臨床検査科⁸⁾、さいたま赤十字病院検査部⁹⁾、さいたま市民医療センター臨床検査科¹⁰⁾、BML総合研究所¹¹⁾、防衛医科大学校病院内科^{2¹²⁾}

打田 孝枝¹⁾ 前崎 繁文²⁾ 橋北 義一³⁾
渡辺 典之³⁾ 河村 亨⁴⁾ 永野 栄子⁵⁾
結城 篤⁶⁾ 五十里博美⁸⁾ 阿保 一茂⁹⁾
布施川岳人¹⁰⁾ 霜島 正浩¹¹⁾ 光武耕太郎²⁾
宮里 明子²⁾ 春木 宏介⁵⁾ 川名 明彦¹²⁾
藤倉 雄二¹²⁾ 天野 宏一⁷⁾

【はじめに】MRSAは医療関連感染症の原因菌として最も一般的な薬剤耐性菌である。近年、医療安全の指標の一つとして院内感染対策は重要な医療の一つと考えられている。しかし、それぞれの医療機関の規模や組織あるいは地域における役割などの違いから、MRSAの薬剤耐性菌は検出状況に違いが認められる。そこで我々は、血液材料から分離されたMRSAの検出状況および薬剤感受性について検討したので報告する。

【対象および方法】埼玉県下の医療機関において平成22年7月から9月までの3カ月間に提出された血液培養の実施状況とMRSAの検出状況および各種臨床材料から分離さ

れたMRSAの薬剤感受性について検討した。なお、薬剤感受性は、患者の重複を避けるため1患者1株で集計し、ABK、VCM、TEIC、LZDの4薬剤を測定した。

【結果】各種臨床材料から分離された菌株は外来14,890株中MRSA 225株、入院19,640株中MRSA 1,098株検出された。血液培養の陽性率は外来13.7%、入院16.6%でMRSAの検出頻度が外来3.0%、入院7.2%であった。MRSA 159株の薬剤感受性のMIC₉₀では、ABKが2 $\mu\text{g/mL}$ 、VCMが1 $\mu\text{g/mL}$ 、TEICが4 $\mu\text{g/mL}$ 、LZDが2 $\mu\text{g/mL}$ であった。しかし、VCMのMIC₉₀で2 $\mu\text{g/mL}$ を示した株が12株認められた。

【考察】MRSAは多くの抗生物質に耐性であり、VCMのMIC値が2 $\mu\text{g/mL}$ であっても、治療効果に差が生じることがある。MRSA感染症の治療に関してはVCMなどの抗MRSA薬が使用されるが、わが国ではいまだVCMに高度耐性を示すMRSAは極めて稀といわれている。しかし、VCMの使用頻度が増加するとともに今後は耐性菌の出現も懸念されるため、経年的な調査を実施することや地域における薬剤耐性菌の監視や情報交換が重要と思われる。

O1-026. 本邦におけるカルバペネマーゼ産生多剤耐性腸内細菌の実態調査

川崎医科大学公衆衛生学¹⁾、国立感染症研究所²⁾、名古屋大学大学院医学系研究科分子病原細菌学/耐性菌制御学³⁾

山根 一和¹⁾²⁾ 鈴木 里和²⁾ 和知野純一²⁾
山岸 拓也²⁾ 筒井 敦子²⁾ 近田 俊文²⁾
荒川 宜親²⁾³⁾

【目的】諸外国で問題となっているが、本邦では報告が散見されるのみであり、分離頻度が明らかになっていないNDM-1型およびKPC型カルバペネマーゼを産生し、多剤耐性化が認められる腸内細菌科に属する細菌の分離頻度を明らかにする。

【方法】厚生労働省健康局結核感染症課長通知に基づき2010年9月から12月に腸内細菌科に属する細菌で、カルバペネム系または第三世代セファロスポリンのセフトラジム(CAZ)、アミノグリコシド系、フルオロキノロン系の三系統の抗菌薬に耐性を示す菌株を全国の医療機関から収集した。PCR法により5種類のカルバペネマーゼ遺伝子(*bla*_{NDM-1}型、*bla*_{KPC}型、*bla*_{IMP-1}型、*bla*_{IMP-2}型、*bla*_{VIM-2}型)検出を行った。

【成績】調査期間中に153株が収集され、うち72株(47.1%)が*bla*_{IMP-1}陽性、2株(1.3%)が*bla*_{NDM-1}型陽性、2株が*bla*_{KPC}型陽性であり、*bla*_{IMP-2}型、*bla*_{VIM-2}型を有する株は確認されなかった。新しく確認された*bla*_{NDM-1}型、*bla*_{KPC}型陽性株は、全て*Klebsiella pneumoniae*であった。カルバペネマーゼ遺伝子が検出された株の中には、CAZには耐性を示すものの、カルバペネム系薬剤に中等度耐性や感性を示す株が存在した。

【結論】本邦において、多剤耐性を示す腸内細菌科に属す

る細菌が保持するカルバペネマーゼ遺伝子は、*bla_{IMP-1}*型が最も多く、それ以外は稀であることが確認された。カルバペネマーゼ遺伝子保有株であっても、必ずしもカルバペネムに耐性を示さない場合もあり、日常の検査ではCAZ耐性株もカルバペネマーゼ遺伝子保有株の可能性を考慮する必要がある。また、カルバペネマーゼ遺伝子陽性でもカルバペネム非耐性と判定された株による感染症の治療においては、カルバペネムが有効であるか否かは現状では検証されていない点に留意する必要がある。

(非学会員共同研究者：松井真理、柴山恵吾)

O1-027. 大阪都市圏における4シーズン(2006/07～2009/10)のノロウイルス性感染性胃腸炎患者の空間解析
新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野¹⁾、国立感染症研究所感染症情報センター²⁾、新潟青陵大学看護福祉心理学部看護学科³⁾

井内田科子¹⁾²⁾ 菖蒲川由郷¹⁾ 松野 重夫²⁾
齋藤 玲子¹⁾ 谷口 清州²⁾ 鈴木 宏³⁾
岡部 信彦²⁾

【目的】ノロウイルス性胃腸炎は重要な疾患として確立しつつあるが空間的にどのような拡大様式を呈することは不明なままである。本研究では大阪都市圏における感染性胃腸炎定点報告数をもとに、その流行動向の空間的解析をすべくGIS(地理情報システム)を用いて調査した。

【方法】病原微生物検体情報(国立感染症研究所)よりノロウイルスの検出数が増える9月から1月をノロウイルスの流行期とし、2006/07～2009/10の4シーズンの感染性胃腸炎定点(小児科定点約200)の報告数の週単位の変化とともに、GIS(地理情報システム)クリギング法を用い報告数の面的な広がりを捉えその動向を検討した。また9月以降で定点報告数1を越えた週を流行開始週とし、累積報告数(ピーク週までの7週間)とともに地域的分布とシーズン間の相関を検討した。更に15歳未満人口密度と比較・検討した。

【結果・考察】ノロウイルスは2006/07シーズンは感染症発生動向調査開始以来の大規模な流行が見られ、大阪府では累積報告数で約100人(定点あたり)であったが、以降の3シーズンも約50～70人と比較的高いレベルで流行が続いた。4シーズンの流行開始地域、及び累積報告数の多い地域はそれぞれ類似し、シーズン間の相関は平均で、流行開始週 $r=0.50$ ($p<0.01$)、累積報告数 $r=0.82$ ($p<0.01$)と高かった。また15歳未満人口密度との比較では、報告数の多い地域との一致はあまりみられなかった。ノロウイルスの流行にはシーズンを越えた地域的パターンがあると思われる。この地域的流行拡大特徴への関与特異要因は不明であり更なる検討が必要である。経年的な流行パターンについては、例えば早期流行地域でのサーベイランスの強化や予防の実施等施策に有用となると考えられた。また感染の拡大様式を検討する上で本法は有用と考えられた。

O1-028. 薬局サーベイランスのインフルエンザ推定患者数と発生動向調査の年齢区分の比較

国立感染症研究所感染症情報センター

大日 康史、菅原 民枝
谷口 清州、岡部 信彦

【目的】薬局サーベイランスは、2008年に試行、2009年4月に本格運用がはじまった。抗インフルエンザウイルス薬、アシクロビル製剤、抗菌薬、総合感冒薬、解熱鎮痛剤の5薬剤について、処方件数を自動的に集計して翌日には公表している。現在(2011年10月)6,300薬局が参加している。2009年インフルエンザパンデミックでは全国運用されている唯一のリアルタイムサーベイランスとして活用された。発生動向調査とほぼ同じトレンドを示しており、早期に情報収集できることから感染症対策担当者に活用されている。しかしながら、発生動向調査では小児に偏った動向をとらえている指摘もあることから、年齢区分による比較を行った。

【方法】2010年36週から2011年35週まで、A県において発生動向調査の定点あたり報告数と、薬局サーベイランスの推定患者数を週ごと集計の値を年齢区分で比較する。

【結果・考察】2010/2011インフルエンザシーズンは、A県においては一度ピークがきてから少しさがあってところで再度流行がみられた。年末の学校がお休みにはいったあたりから20代から40代の罹患がみられた。年齢区分での比較は、発生動向調査では小児多かったが、薬局サーベイランスでは20代から40代の罹患をとらえていた。発生動向調査は多くが小児科を定点としていることから、大人及び高齢者の流行をとらえにくい。が、薬局サーベイランスは全ての年齢層をとらえることができる。小児での流行ではない場合に、全年齢をカバーしていることは役立つと思われる。現在、アシクロビル製剤で水痘・帯状疱疹の患者数推計や、抗菌薬の件数による抗菌薬使用量の検討もしている。参加薬局数20%をこえている都道府県もあるが、5%未満のところもあり、地域の流行を反映させることができないところもあるので今後はその地域の参加薬局数を増加させる試行を行っている。

O1-029. 薬局サーベイランス等の感染症早期探知システムの地方衛生研究所での活用の実態

北海道立衛生研究所¹⁾、東京都健康安全研究センター²⁾、国立感染症研究所感染症情報センター³⁾

中野 道晴¹⁾ 神谷 信行²⁾ 菅原 民枝³⁾
大日 康史³⁾ 谷口 清州³⁾ 岡部 信彦³⁾

【目的】感染症早期探知システムとして、薬局サーベイランス、学校欠席者情報収集システム、保育園欠席者発症者情報収集システム、救急車搬送システム、避難所サーベイランス等を開発してきた。これらの情報を行政の感染症対策により役立たせるために、地方衛生研究所を中心とする地方感染症情報センターにおける活用実態の調査を行った。

【方法】2011年9月12日～9月30日までを期間として、「薬局サーベイランス等の感染症早期探知システムの活用調査」をWEB上に設置した。地方感染症情報センターの担

当者にメールで調査協力の依頼をし、専用のアドレスにアクセスしての回答とした。調査内容は、システムの認知、活用状況とし、薬局サーベイランスについては情報が役立った事例や今後の改善点についてとした。

【結果・考察】46都道府県19政令都市からの回答であった。薬局サーベイランスの認知は67%で、活用したことがあるのは55%であった。活用したことがある内容は、「インフルエンザ流行期間中自県を参照した」、「発生動向調査と週報を比較した」が最も多く、次いで「次週の発生動向調査を予測した」であった。その他のサーベイランスの認知度は、学校欠席者情報収集システム75%、保育園欠席者発症者情報収集システム55%、救急車搬送システム32%、避難所サーベイランス32%であった。このようなシステムを自治体で導入し利用しているところでは、有効なシステムなのでもっと地域に普及させたい、学校の出席停止・臨時休業についてよく参照しており、感染症発生時に付近の流行状況の参考にしている意見が寄せられた。感染症対策では流行状況をより正確により早期に把握することが必要で、複数のサーベイランスシステムをもつことが有用であると示唆された。

O1-030. 鹿児島大学病院における過去3年間の基質拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の遺伝子型解析と薬剤感受性試験

鹿児島大学病院検査部¹⁾、同 ICT²⁾

郡山 豊泰¹⁾ 松元 一明²⁾

川村 英樹²⁾ 西 順一郎²⁾

【目的】近年、院内や市中においてESBL産生菌の分離例が増加傾向にあるため、当院における菌種別分離状況、遺伝子型解析、薬剤感受性試験の比較およびO群型血清を調査した。

【材料と方法】2008年4月～2011年3月、当院で臨床材料から分離された5菌種 (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri*) 2,137株 (同一患者の重複は除く) を対象とした。ESBL確認試験は、Double-disk synergy test (DDST) を用いた。また、DDST陽性79株についてmultiplex PCR法を用いてCTX-M型、TEM型、SHV型の耐性遺伝子について解析を行った。*E. coli* および *K. pneumoniae* については、各薬剤の感受性率を比較した。更に *E. coli* 42株については、O群型血清 (デンカ生研) を用いて血清型を解析した。

【結果】全対象菌中のESBL産生菌の検出状況は、2008年度2.9%、2009年度4.0%、2010年度7.0%。各菌種における頻度は、*E. coli* 2.7%、*K. pneumoniae* 0.8%、*K. oxytoca* 0.3%、*P. mirabilis* 0.2%、*C. koseri* 0.4%であった。ESBL産生菌79株の遺伝子型は、CTX-M型単独29株 (37%)、CTX-M型+TEM型27株 (34%)、CTX-M型+SHV型6株 (7.6%)、TEM型5株 (6.3%)、SHV型5株 (6.3%)、TEM型+SHV型6株 (7.6%)、CTX-M型+TEM型+SHV型1株 (1.3%)であった。*E. coli* と *K. pneumoniae* にお

ける薬剤感受性率は、各々 IPM(100%, 100%)、MEPM、(100%, 100%)、CMZ(92%, 100%)、FOM(96%, 100%)、MINO(77%, 28%)、ST(48%, 56%)、GM(75%, 67%)、AMK(100%, 100%)、LVFX(49%, 89%)、CPFX(48%, 89%)であった。*E. coli* におけるO群型血清は、O25 4株 (9.5%)、O15 1株 (2.3%)、O153 1株 (2.3%)、UT 36株 (86%)であった。

【結論】複数の耐性遺伝子を保有している株も多く見られることから、耐性遺伝子が菌種を超えて伝播された事が示唆された。ESBLの年次推移は増加傾向にあり、今後抗菌薬の適正使用等含めて更に監視が必要であると考ええる。

O1-031. 感染症対策・感染症診療の質を問う

静岡県立静岡がんセンター¹⁾、国立国際医療研究センター感染症内科/国際疾病センター²⁾

倉井 華子¹⁾ 河村 一郎¹⁾ 羽田野義郎¹⁾

鈴木 純¹⁾ 伊藤 健太¹⁾ 大曲 貴夫²⁾

【目的】我々は病院の感染対策および感染症診療の質向上のために日々活動を行っている。我々の活動により病院全体の感染症診療・対策の質が改善したのか評価したい。

【方法】感染対策と診療の質を評価するため、プロセス (正しいプラクティスが行われているのか) とアウトカムの項目を決め2011年度の評価および過去データとの比較を行った。感染対策はMRSA新規発生率、クロストリジウム・ディフィシル発生率、結核患者のRule-out-ratio (1人の結核患者発見のため、何人の非結核患者に空気感染対策を行ったか)、結核患者隔離見逃し数を指標とした。感染症診療は血液培養複数セット採取率、血液培養コンタミネーション率、黄色ブドウ球菌とカンジダ菌血症患者の適切な治療施行率と30日死亡率を指標とした。

【結果】2011年度前半のMRSA新規発生数は0.23/1,000患者、クロストリジウム・ディフィシル新規発生数0.37/1,000患者、結核患者Rule-out-ratio4:1、結核患者見逃し例0、血液培養複数セット率88.3%、コンタミネーション率1.89%、黄色ブドウ球菌菌血症の適切な治療施行率 (合併症検索、適切な投与期間、中心静脈ライン抜去)38%、30日死亡率38%、カンジダ菌血症の適切な治療施行率 (中心静脈ライン抜去、適切な投与期間、眼底検査)57%、30日死亡率50%であった。感染対策の指標は過去と比較し、低い発生率が保たれていた。血液培養複数セット率は2002年から74%も増加していた。

【考察】当院の感染対策・感染症診療の質を検討した。黄色ブドウ球菌とカンジダ菌血症については改善が必要である。今後も定期的に評価を行い病院の感染症診療の質を改善させたい。

O1-032. 岡山大学病院における髄液由来分離菌の解析

岡山大学病院医療技術部¹⁾、同 感染症内科²⁾、同 検査部³⁾

能勢 資子¹⁾³⁾ 江原 弘貴²⁾ 草野 展周²⁾³⁾

【目的】岡山大学病院において2011年より髄液からの分離菌が増加傾向にあったために、最近4年間の髄液由来分離

菌について検討した。

【方法】2008年1月より2011年9月までに岡山大学病院において培養検査を実施して分離され髄液由来分離株について検討した。なお、重複株については除いて集計した。

【結果・考察】髄液の培養検査を実施したのは、2008年99症例（167検体）、2009年100症例（154検体）、2010年75症例（104検体）、2011年107症例（206検体）であった。2011年は9カ月にもかかわらず、培養実施症例数が増加傾向にあった。また、髄膜炎疑い症例の増加により検査実施回数も著明に増加していた。分離菌は37株で、各年の分離株はそれぞれ、8株、4株、4株、21株と、2011年は著明に増加していた。その内訳は、*Staphylococcus aureus* 3株、*Streptococcus pneumoniae* 2株、CNS 17株、腸内細菌科 3株、ブドウ糖非発酵菌 2株、真菌 3株、その他 2株であった。2011年はCNSが12株と増加しており、分離菌の増加は、CNSの分離が増加したためと考えられ、検体採取時の汚染の可能性が示唆された。しかし、CNS以外の分離菌も9株と多くっており、その内訳も *S. pneumoniae* や *Listeria monocytogenes* が分離されており、市中感染例の増加も寄与している可能性があった。なお、分離症例については、さらに詳細な解析を行う予定である。

O1-033. 侵襲性感染症由来肺炎球菌の分子疫学解析—2010年度の成績—

北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室¹⁾、独立行政法人国立がん研究センター臨床検査科²⁾

千葉菜穂子¹⁾ 莊司 路²⁾

諸角美由紀¹⁾ 生方 公子¹⁾

【目的】本邦における7価コンジュゲートワクチン（PCV7）導入後の成績は、まだ明らかにされていない。しかし、ワクチン導入後の変化については把握する必要がある。私達は現在、侵襲性感染症由来の肺炎球菌を収集しているが、その分子疫学成績について過去のデータと比較しながら報告する。

【方法】解析対象は、2010年6月から2011年5月の間に全国の医療機関（341施設）より収集された侵襲性感染症由来株である。内訳は小児由来が333株、成人由来が300株の計633株である。これらについて、莢膜血清型別、real-time PCRによる薬剤耐性遺伝子型解析、薬剤感受性測定、MLST解析を実施した。

【成績】疾患の内訳は、小児では敗血症・菌血症が最も多く（46%）と、次いで化膿性髄膜炎、肺炎であった。成人では肺炎が最も多く（47%）、次いで敗血症、化膿性髄膜炎の順であった。耐性遺伝子の内訳は、小児ではgPRSPが最も多く、55%であった。成人ではムコイド型の多いgPISP（*pbp2x*変異）が35%、次いでgPRSPが32%と倍増していた。莢膜血清型は小児由来では6B型が最も多く28%、続いて23F型：15%、19F型：12%、14型：11%で、66%がこの4つの型で占められていた。PCV7およ

びPCV13のカバー率は、それぞれ72%、88%であった。一方、成人由来株では3型と6Bが最も多く15%、続いて14型と23F型：8%であった。23価ポリサッカライドワクチン（PPV23）のカバー率は83%であった。2006年に実施された同様のサーベイランスの成績と比較すると、小児では非ワクチンタイプの19A型や6C型が増加傾向にあり、成人においては莢膜12F型が大幅に減少していた。

【結論】PCV7が導入されて間もない本邦においても、それらに含まれない19A型や6C型が増加傾向にあり、ワクチン導入後の変化を注目する必要がある。

O1-034. 当院における *Clostridium difficile* の検出状況および毒素遺伝子の保有に関する検討

東邦大学医学部微生物感染症学講座¹⁾、東邦大学医療センター大森病院感染管理部²⁾

森 伸晃¹⁾ 吉澤 定子²⁾ 嵯峨 知生¹⁾

石井 良和¹⁾ 館田 一博¹⁾²⁾

【目的・方法】当院では入院患者由来の全便培養検体から *Clostridium difficile* の検出を試みており、2010年1月から12月に提出された便培養検体を今回の調査対象とした。CCMA培地での培養かつPRO-ANテスト陽性の保存検体からDNAを抽出しhousekeeping gene (*tpi*)が陽性であった187検体について、各種毒素遺伝子(*tcdA*, *tcdB*, *cdtA*, *cdtB*)の保有状況についてPCR法を用いて調査した。また毒素遺伝子を保有するが毒素迅速検査陰性の検体については、液体培地にて72時間再培養し、毒素迅速検査にて毒素産生性を確認した。またbinary toxin 遺伝子を保有する検体のリボタイピングおよび臨床像を調査した。

【結果】毒素遺伝子の保有状況は、*tcdA* 陽性 *tcdB* 陽性が119検体（64%）、*tcdA* 陽性 *tcdB* 陽性 *cdtA* 陽性 *cdtB* 陽性12検体（6%）、*tcdA* 陰性 *tcdB* 陽性が6検体（3%）、*tcdA* 陰性 *tcdB* 陰性が50検体（27%）であった。培養陽性、毒素迅速検査陰性の検体のうち *tcdA* 陽性の65検体は、再培養すると全検体で毒素陽性となり毒素産生可能であった。Binary toxin 遺伝子陽性検体のPCRリボタイピングは、欧米で頻度の高い027や078とは異なるものであった。そのうち5検体は同一のリボタイプであり、同一の病棟・入院期間から検察されたことから院内での水平伝播が疑われた。12症例のうち2例は *C. difficile* の死亡への関与が疑われた。

【考察】毒素遺伝子を保有しているものの毒素迅速検査陰性となる症例が散見されるが、毒素遺伝子を保有していることがあり、臨床症状を加味して治療にあたる必要がある。またbinary toxin 遺伝子保有症例がみられたが、欧米流行株とは異なり比較的軽症例が多かった。

O1-035. 大阪警察病院における9年間の血液培養実施状況の分析

大阪警察病院感染管理センター¹⁾、大阪警察病院附属臨床検査センター微生物検査室²⁾、警察病院臨床検査科微生物検査室³⁾

水谷 哲¹⁾ 寺地つね子¹⁾

田中 直美²⁾ 赤木 征宏³⁾

【目的】感染症診断治療の基本である血液培養（以下血培）は、近年、感染症教育の啓蒙にともない年々増加傾向にある。自施設の実施状況を分析することにより、感染症教育の浸透度を評価。

【方法】血培の実施状況と検出菌推移を後ろ向きに経年的調査。期間：2003年1月～2011年6月。調査項目：陽性率（延べ検出菌数×100/延べ血培セット数）、延べ入院患者1,000人あたりの血培セット数、複数実施率、汚染率（米国臨床病理医協会基準に基づき算出）、日本の病院における血培採取状況および陽性率の実態調査—パイロットスタディー。大曲ら、第22回臨床微生物学会総会、2011（以下PS）と比較。検出菌推移（08年～11年）

【結果】陽性率：03年～08年17.9～21.6、09年～11年11.6～14.8、09年以降5%以上15%未満の適切な陽性率で推移、PSと同等。延べ入院患者1,000人あたりのセット数：03年～08年4.8～10.7、09年～11年16.4～23.4、09年以降はPSと同等。複数セット実施率（%）：03年～08年1.7～27.2、09年～11年64.2～80.2。PS67.2%より高率。汚染率（%）：03年～08年0～20、09年～11年5.8～7.6。PS1.8%より高率。検出菌推移：増加は腸球菌、嫌気性菌、減少は腸内細菌、ブドウ球菌、真菌。

【考察】陽性率と延べ入院患者1,000人あたりのセット数が適正に推移したことは、研修医中心の教育効果と考えられる。汚染率高率より、採取手技向上への更なる教育が必要。検出菌推移は、抗菌薬使用と疾患の影響が示唆され、抗菌薬適正使用評価の1つに利用可能。

【結語】自施設の実施状況を分析し問題点を現場にフィードバックしていくことで適正な血培実施に繋がる。検出菌推移は抗菌薬適正使用評価の指標になり得る。

O1-036. S状結腸間膜上に膿瘍を形成し、主要徴候を欠いた急性虫垂炎の1例

市立堺病院総合内科

平島 修, 伊東 直哉, 藤本 卓司

【症例】72歳、男性。

【主訴】腰痛、発熱。

【現病歴】来院3日前から腰痛があり、体動にて増悪、臥床して過ごすようになった。腰痛が悪化し、来院当日、発熱・悪寒戦慄あり、起立困難となり入院。

【入院時現症】腹部は全体的に緊張あるも、McBurney点・Lanz点の圧痛、Rosenstein徴候、Rovsing徴候、腸腰筋徴候、内閉鎖筋兆候、直腸診での圧痛はすべて認めなかった。第2腰椎周囲に圧痛・叩打痛あり、腰椎MRIを施行したが、陳旧性圧迫骨折のみで関節の破壊はなく、膿瘍は認めなかった。

【入院後経過】感染源不明のまま敗血症を疑いCTRX 2g/日で治療を開始した。入院第2病日新たに左側腹部に圧痛を認め、第4病日腹部造影CTを施行した。腫大した虫垂が回腸後面、S状結腸前面それぞれの腸間膜に挟まれて左方へ水平に伸び、正中で穿孔、左側腹部まで広がる膿瘍を

形成していた。虫垂切除・ドレナージ術を施行、順調に経過し、退院した。

【考察】虫垂炎は虫垂の解剖学な位置・方向・長さ・穿孔の有無で非典型的症状を呈しうる。今症例では虫垂が腸間膜間に挟まれたことにより虫垂炎主要徴候を欠き、S状結腸間膜上に膿瘍が存在したために左側腹部痛を呈した。主訴であった腰痛は、背景の腰椎圧迫骨折による腰痛に加えて、第1・第2腰椎レベルでの関連痛が加わり激しい腰痛となったと考えた。

O1-037. 当院における便培養の分離菌と感染性腸炎の治療について

横浜市立市民病院感染症内科

保科 斉生, 鈴木 琢光

吉村 幸浩, 立川 夏夫

【背景】多くの感染性腸炎は整腸薬、腸管安静による治療が可能と考えられる。感染性腸炎と診断された患者に対する抗菌薬投与の実際とその必要性を検討した。

【方法】2011年1月から2011年6月に当院感染症内科、救急外来に下痢を主訴に受診され便培養が提出された海外渡航歴のない18歳以上の患者についてretrospectiveに分離菌、重症度、抗菌薬投与、経過について検討を行った。1) 体温38℃以上、2) 下痢回数10回/日以上、3) 血便、4) 嘔吐のうち2項目以上を含むものを重症とした。

【結果】99症例について検討を行った。男性52女性47人で年齢の平均は43歳、中央値は38歳であった。便培養が陽性となった症例は99症例中53例であり、検出された菌株は*Campylobacter jejuni* 29例（重症22、抗菌薬投与20）、*Escherichia coli* 8例（重症3、抗菌薬投与3）、*Clostridium difficile* 4例（重症3、抗菌薬投与3）、*Salmonella* sp. 2例（重症0、抗菌薬投与0）、その他11例（重症5、抗菌薬投与2）であった。便培養陰性例は46例（重症20、抗菌薬投与6）であった。抗菌薬は重症47例中24例で使用され、非重症例では42例中11例で使用が認められた。非重症例での抗菌薬投与は11例認められ10例で便培養が陽性、うち7例は*C. jejuni*であった。7日以上の下痢症があった12例はすべて便培養陰性であり、アメーバ腸炎、ランブル鞭毛虫等の原虫疾患、腸管バーチエット、卵巣嚢腫等の非感染性疾患による下痢症が認められた。17例が脱水のため入院、81例が外来で軽快した。死亡例は認められなかった。

【考察】検討した99例では重症度に合わせた抗菌薬投与により大きく患者の予後を悪くしなかった。7日以上続く下痢に対しては便培養の他に便寄生虫検査、腸管外の疾患精査も必要と考えられ、漫然とした抗菌薬投与は避けるべきであると考えられた。

O1-038. 腸管スピロヘータ症の1例—本邦報告25症例の検討—

国保旭中央病院内科

宮川 明祐, 阿部 宏美, 中村 朗

【背景】腸管スピロヘータ症は*Brachyspira* 属を原因菌と

する人畜共通感染症である。菌種は *Brachyspira aalborgi* と *Brachyspira pilosicoli* があり、前者は人と霊長類のみに感染するが後者は様々な生物が保菌者となりうる。本邦での報告例は少ないが、後者は海外で HIV 感染者や男性同性愛者の 20～62% に認められ、増加する可能性がある。今回、慢性下痢と体重減少を主訴に下部消化管内視鏡(CF)で腸管スピロヘータ症(Intestinal spirochaetosis, 以下 IS)と診断した 1 例を経験した。

【症例】著患のない 34 歳男性で特定のパートナーがおり Heterosexual. 3 カ月間続く倦怠感、下痢、体重減少を主訴に CF を施行したところ回盲弁が発赤し浮腫状に腫大していた。同部位の生検にて粘膜上皮表面に微絨毛とは異なる好塩基性の絨毛様隆起を認めた。Warthin-Starry 染色で多数のスピロヘータが確認され IS と診断し、metronidazole を投与して下痢、体重減少は速やかに改善した。

【考察】本邦で報告された 25 症例をまとめると罹患年齢は中央値で 50 歳 (31～76 歳)、男性患者が 24 例と大多数を占めた。合併症として赤痢アメーバ 8、梅毒 3、HIV 2、ランブル鞭毛虫 2、糖尿病 2、HCV 1、HBV 1、淋病 1 を認め、感染経路として性感染が疑われる例が多かった。主訴は血便 10、下痢 8、腹痛 2、体重減少 1、無症状 4 であった。診断は全例が大腸生検で行われ肉眼所見は結腸の発赤 14、潰瘍 9、びらん 6、粘膜浮腫 6 であった。菌種が同定されたものでは *B. aalborgi* 5、*pilosicoli* 6 であった。治療は抗菌薬 19 (MNZ 12、AMPC 2、PC 2、LVFX 2、CFPN-PI 1)、経過観察 7 で再燃を 1 例に認めた。

【結語】本疾患は認知度が低いためか報告例は少ない。感染経路は本邦でも性感染症を疑わせるものが多かった。今症例は性感染の関連はないと考えられるが、近年、生活が多様化しているため性感染症に伴う慢性下痢症の原因として IS が増加する可能性があり注意を要する。

(非学会員共同研究者：吉田 裕、鈴木良夫)

O1-039. メンブランフィルターを用いたヒトの *Campylobacter* 属菌及びその類縁菌の検出状況

千葉県衛生研究所¹⁾、千葉大学医学部附属病院²⁾、国保君津中央病院³⁾、成田赤十字病院⁴⁾、千葉市立海浜病院⁵⁾、株)サンリツ⁶⁾

依田 清江¹⁾ 村田 正太²⁾ 高橋 弘志³⁾
遠藤 康伸⁴⁾ 大塚 武⁵⁾ 静野 健一⁵⁾
渡邊 政治²⁾ 露木 勇三⁶⁾

【背景と目的】従来の *Campylobacter* 検査法は主に *Campylobacter jejuni* 及び *Campylobacter coli* を対象とした選択分離培地を用いており、培地に添加する抗生物質に感受性の株や培養条件が厳しい菌種の多くは検出できない。このため *Campylobacter* 属菌及びその類縁菌 (以下 *Campylobacter* 類縁菌) の感染状況や病原性に関して不明の点が多い。本報はメンブランフィルターを用いて *Campylobacter* 類縁菌を分離する方法を検討・改良しヒトの便検体で感染状況を調べた。

【方法】*Campylobacter* 類縁菌の ATCC 株 26 種及び *C. fe-*

tus 1 株を用い Durapore filter (Millipore) を通過する条件及び培養条件を検討した。散発下痢症患者便 1,015 検体、集団下痢症関連便 103 検体及び健常者便 202 検体について filter を通過する菌を分離培養し細菌学的検査、遺伝子学的解析によって *Campylobacter* 類縁菌とその他の関連菌を同定した。また、疾患との関連、病原性等を検討した。

【結果及び考察】*Campylobacter* 類縁菌のうち 24 菌種は 5% sheep blood agar (K) 上の filter (孔径 0.45µm) を 30 分で通過し、水素ガス存在下の微好気または嫌気ガス条件で 37℃、2～5 日で分離培養できることが分かった (mMF 法)。散発下痢症患者便を調べたところ従来法では *C. jejuni* 31 株が分離されたが mMF 法では *C. jejuni* 35 株、*Campylobacter concisus* 11 株、*Campylobacter curvus* 4 株、*Campylobacter hominis* 4 株、*C. coli* 2 株 及び *Campylobacter gracilis* 2 株が検出され、急性下痢症の他に主に消化器系疾患との関連が示唆された。

既知の病原体が検出されない集団食中毒事例を mMF 法で調べたところ、偶然に *Eggerthella lenta* が特異的かつ高率に検出された。本菌は *Campylobacter* 類縁菌ではないが、下痢原性を有することが示唆されたのでその検出状況についても報告する。

また、mMF 法により便検体から *Brachyspira* spp を分離できることが分かった。

(非学会員共同研究者：内村眞佐子¹⁾、伊東高広；千葉社会保険病院)

O1-040. 父と兄が腎不全を、妹が菌血症を呈した *Salmonella* Enteritidis 家族内感染例

国立病院機構別府医療センター小児科¹⁾、同 ICT²⁾

中本 貴人¹⁾ 村武 明子²⁾

久保 徳彦²⁾ 澤部 俊之²⁾

【はじめに】非チフス性サルモネラ症は、頻回の下痢や嘔吐から急激に脱水を来することが多いが、適切な水分管理により大部分は予後良好である。しかし、菌血症や腹腔内膿瘍等の腸管外感染症や、腎不全、脳症等の合併症も報告されている。今回、父と兄は腎不全を、妹は菌血症を合併した *Salmonella* Enteritidis 家族内感染例を経験したので報告する。

【症例】父 42 歳、母 38 歳、兄 8 歳、妹 2 歳。母は妊娠 15 週、既往歴特記なし。発症前日夜に生鶏卵を加えた納豆を家族全員摂取。翌日全員に嘔吐と下痢が出現。3 病日近医受診し、兄妹と母は当院、父は他院へ紹介。兄は初診時 WBC 13,250/uL、CRP 13.11mg/dL、BUN 151.7mg/dL、Cr 4.74mg/dL。絶食・輸液管理とし、4 病日妹の血液培養陽性となり ABPC を開始した。本児の血液培養陰性を確認し 6 病日に ABPC を中止。8 病日 BUN 14.6mg/dL、Cr 0.73 mg/dl と改善。妹は WBC 7,630/uL、CRP 11.58mg/dL、BUN 32.9mg/dL、Cr 0.44mg/dL。絶食・輸液管理とし、4 病日に血液培養でグラム陰性桿菌陽性となり ABPC を開始。計 14 日間投与。母は WBC 7,380/uL、CRP 12.39mg/

dL, BUN 25.0mg/dL, Cr 0.68mg/dL. 輸液管理のみで改善. 父は WBC 6,590/uL, CRP 28.68mg/dL, BUN 57.8mg/dL, Cr 3.04mg/dL. 絶食・輸液管理, FOM 投与を行い, 5 病日に BUN 15.4mg/dL, CRP 1.06mg/dL と改善. 便培養は全例で *Salmonella* Enteritidis を検出し, 血液培養は妹のみが *Salmonella* Enteritidis 陽性だった.

【考察】サルモネラ症による腎不全の機序は, 下痢による脱水, 敗血症性ショック, 横紋筋融解症, 間質性腎炎がある. 父と兄は水分管理で速やかに改善しており脱水による腎前性腎不全と考えられた. 妊婦の母や若年幼児の妹は侵襲性感染症を来す危険性が高いが, 脱水は父や兄より軽症であり, 汚染食物の摂取量により消化器症状の程度が異なると推測される.

(非学会員共同研究者: 菅 尚浩, 高橋 伸; 国立病院機構別府医療センター小児科)

O1-041. 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 (2010 年)

東京都健康安全研究センター・微生物部¹⁾, 感染性腸炎研究会 (会長: 相楽裕子)²⁾

河村 真保¹⁾²⁾ 松下 秀¹⁾²⁾ 高橋 正樹¹⁾²⁾

尾畑 浩魅¹⁾²⁾ 仲真 晶子¹⁾²⁾ 甲斐 明美¹⁾²⁾

【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, 2010 年の分離菌株の成績を報告する.

【方法】供試菌株: 2010 年に分離されたヒト由来赤痢菌 79 株 (輸入事例由来 59 株, 国内事例由来 20 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, AZM の 11 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, CFX, 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 52 株 (65.8%), 次いで *Shigella flexneri* 24 株 (30.4%) であった. *Shigella boydii* は 2 株 (2.5%), *Shigella dysenteriae* は 1 株 (1.3%) 検出された. また, 新血清型赤痢菌が 3 株 (*S. flexneri* 88-893: 2 株, *S. boydii* SM00-27: 1 株) 認められた. 薬剤感受性試験では, 79 株中 78 株 (98.7%) がいずれかの薬剤に対して耐性であった. 薬剤別では, TC (89.9%), SM (86.1%), ST (83.5%), NA (46.8%), ABPC (34.2%), NFLX (26.6%), CP (19.0%), AZM (5.1%), CTX (2.5%) 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 (耐性株の 24.4%), TC・SM・ST・NA・NFLX (同 19.2%), CP・TC・SM・ABPC・ST (同 7.7%) が主要なものであった. NA 耐性株は 37 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 に耐性あるいは低感受性を示す株は 4 株検出され, いずれも ESBL 産生菌であることが確認された.

O1-042. 散発下痢症患者から分離された大腸菌の薬剤耐性について

東京都健康安全研究センター微生物部

齊木 大, 小西 典子, 鈴木 康規

横山 敬子, 尾畑 浩魅, 門間 千枝

仲真 晶子, 甲斐 明美

【目的】近年, 医療現場では ESBL 産生菌やフルオロキノロン耐性菌の出現が問題となっている. また, 国内でも NDM-1 産生菌が確認され, 拡大が懸念されている. そこで今回, これら薬剤耐性菌の出現状況を把握する目的で, 散発下痢症患者由来の大腸菌を対象に薬剤感受性試験を行った.

【材料および方法】2009 年から 2011 年にかけて医療機関から搬入された散発下痢症患者由来の大腸菌 1,362 株を供試した. 供試薬剤は CTX, CAZ, CTRX, CPDX, AZT, NA, CFX, AMK, IPM, MEPM の 10 薬剤で, CLSI の実施基準に基づき KB 法で行った. ESBL の判定はセフトキシムとセフトキシム+クラブラン酸およびセフトジジムとセフトジジム+クラブラン酸を用いた Etest により行った. ESBL 産生菌については血清型別および PCR 法 (八木ら, Shibata らの報告) で遺伝子型別を行った.

【結果および考察】供試した 1,362 株のうち 155 株 (11.4%) が ESBL 産生菌と判定された. 検出率は 2009 年 7.7%, 2010 年 13.2%, 2011 年 13.3% であった. ESBL 遺伝子型別を行った結果, CTX-M-1 グループと CTX-M-9 グループが 65 株 (41.9%) と最も多く, 次いで, TEM 型 14 株 (9.0%), CTX-M-2 グループ 6 株 (3.9%) であった. SHV 型および CTX-M-8 グループは検出されなかった. 血清型別試験の結果, O25 が最も多く 42 株 (27.1%), 次いで O153 が 9 株 (5.8%), O6 が 6 株 (3.9%) であった. ヨーロッパや中国では CTX-M-15 型の O25: H4 が尿路感染症や肺炎等から多く分離され注目されている. 今回検出された 8 株の O25: H4 については, 今後, 詳細な検討を行う予定である. ESBL 産生菌が検出された患者のうち海外渡航歴有りが 52.3%, 無しが 23.9%, 不明 23.9% であった. 主な渡航先はインド (51.9%), カンボジア (11.1%), 中国 (11.1%) 等でアジア地域が全体の 98% を占めていた. また, ESBL 産生菌の 81.9% は NA にも耐性であった. 耐性菌出現状況には引き続き注意が必要である.

O1-043. 高齢者剖検症例における偽膜性大腸炎 (*Clostridium difficile* 腸炎) について

東京都健康長寿医療センター感染症内科¹⁾, 同臨床検査科²⁾

板倉 泰朋¹⁾ 増田 義重¹⁾ 稲松 孝思¹⁾

安中めぐみ²⁾ 柴崎 澄枝²⁾ 安達 桂子²⁾

【目的】高齢者医療において, 種々の感染症に対する抗菌薬投与の機会が多く, 腸内細菌叢の乱れにより, 毒素産生

性 *Clostridium difficile* の異常増殖にて発症する腸炎があり、その重症型が偽膜性腸炎である。当院では30年以上にわたり本症の存在に注目し、臨床現場で診断・治療を積極的に行って来たが、過去5年間の剖検例における偽膜性腸炎について現状を把握し、今後の対策を検討した。

【対象・方法】2006年～2010年まで5年間における死亡患者2,468例のうち剖検が行われた498例(男270例、女228例)中、肉眼的に偽膜性腸炎がみられた例が14例(2.8%)あった。生前の細菌学的検査、抗菌薬投与状況、予後不良原因などについて調査した。

【成績】73～95歳の男性11例、女性3例で、基礎疾患は悪性腫瘍が5例、呼吸器疾患が7例、神経疾患が2例だった。化学療法治療は1例、ステロイド治療は7例、原疾患に対する抗菌薬治療は14例で行われていた。生前の細菌学的便検査が行われたのは14例中10例で、全例CD培養陽性だった。迅速診断で毒素陽性例は5例だった。10例中8例で抗菌薬治療され、全例で腸炎の原因抗菌薬は中止できなかった。治療はVCM投与6例、MNZ投与1例、MNZからVCM投与に変更された例は1例だった。CD腸炎が直接死因の2例、関与が大きい2例、原疾患が直接死因の10例を認めた。病理学的な感染症として呼吸器感染症を9例、腎感染症を1例認めた。偽膜性大腸炎以外の感染症を認めない例が4例認めた。

【考察】剖検時偽膜性病変が見られた14例中10例は、生前の検査で診断されており、*C. difficile* に関する細菌学的診断の普及が伺われた。検査法の進歩により、毒素陰性、培養陽性例は減少している。一方、診断できても根治できず、再発例や、基礎疾患重篤例、腸管運動機能の低下例、抗菌薬継続使用例など、一部症例では偽膜性大腸炎が直接死因となっていた。

O1-044. 感染性腸炎の動向—2010年調査成績—

財団法人東京都保健医療公社荏原病院感染症内科¹⁾、感染性腸炎研究会²⁾

角田 隆文¹⁾²⁾相楽 裕子²⁾

【目的・方法】当研究会は細菌性赤痢が大流行していた1962年に流行実態の把握、抗菌薬治療の実態を研究するために、東京、横浜、名古屋、京都、大阪、神戸の伝染病院を中心に発足し、今年50周年を迎えた。現在は東京都および札幌、仙台、千葉、川崎、横浜、名古屋、京都、大阪、神戸、広島、福岡、北九州の16感染症指定医療機関と地方衛生研究所等33施設により構成され、国立感染症研究所と協力して研究を行い、例年、感染性腸炎、腸チフス・パラチフス、赤痢アメーバ症の動向を報告してきた。2004年以降3類感染症は外来症例を含み、()に再掲した。また、2007年以降カンピロバクター腸炎外来例を追加、2008年以降病原体陰性例を対象外とした。

【成績】2010年の対象は292、検出病原体はチフス菌2、パラチフスA菌2、赤痢菌23(16)、コレラ菌1、赤痢アメーバ10、サルモネラ38、腸炎ビブリオ3、腸管病原性大腸菌68(16)うち腸管出血性大腸菌41(16)、カンピロバク

ター117、外来カンピロバクター357。赤痢患者は23例中22例が、コレラ、腸チフス・パラチフス患者は全例輸入例であった。複数病原体検出は輸入例9、国内6。赤痢菌亜型分類では *Shigella flexneri* 1A 1, *S. flexneri* 2A 2, *S. flexneri* 3A 1, *S. flexneri* 4A 1, *Shigella sonnei* 17, コレラ菌は *Vibrio cholerae* El Tor Ogawa1。

【総括】カンピロバクター腸炎は2004年以降増加し毎年100例を超え、2010年には入院例の40%を占め、さらに外来例はその3倍にのぼる。腸管出血性大腸菌は2,006例以降30例を超え、なお増加傾向にある。サルモネラは常に一定数の入院がある。2007年法改正後、赤痢菌、チフス菌・パラチフスA菌は取り扱いが激減した。今後も地域の腸管感染症中核病院として調査を継続していく。

O1-045. 腸管感染症由来 *Salmonella* 臨床分離株の血清型分布と各種抗菌薬感受性

三菱化学メディエンス¹⁾、東邦大学医学部看護学科感染制御学²⁾

鈴木 真言¹⁾ 前田 孝一¹⁾ 大森かおり¹⁾

天野 綾子¹⁾ 松崎 薫¹⁾ 雑賀 威¹⁾

長谷川美幸¹⁾ 池田 文昭¹⁾ 山下 知成¹⁾

渋谷 俊介¹⁾ 金山 明子²⁾ 小林 寅詔²⁾

【目的】2008年および2011年に日本国内で分離された腸管感染症由来 *Salmonella* を対象に血清型分布および各種抗菌薬感受性を比較検討した。

【方法】当検査室に腸管感染症の細菌検査を目的として提出された糞便より分離された四種病原体以外の *Salmonella* (2008年分離182株および2010～11年分離360株)を対象とした。ABPC, CTRX, TC, NA, LVFX, ST合剤およびCPに対する感受性は、CLSIに準拠して微量液体希釈法により測定し、感性、中等度、耐性はCLSI M100-S21の基準で分類した。ESBLおよびAmpC産生性は各々クラブラン酸およびアミノフェニルボロン酸を用いてダブルディスク法で検討し、ESBL遺伝子はDallaeeらが報告したMultiplex PCR法により検出した。

【結果および考察】2008年株の主要な血清型分布はO9群31%, O7群26%およびO4群25%であった。2011年(2010～2011年分離)株においても主要な血清型分布の傾向は変わらず、O9群38%, O7群25%およびO4群19%であった。また、2008年株と2011年株に対する各種抗菌薬のMIC₉₀もほとんど差が認められなかった。一方、血清型別の耐性率では、2008年株においてO8群にTCおよびNA耐性株が多かったが、2011年株ではO4群のABPC, TC, ST合剤およびCP耐性率が他の血清型と比較して高い傾向が認められた。CTRX耐性株は2008年株から1株検出されAmpC産生株であったが、2011年株からはCTRX耐性株が4株検出され、そのうち2株はCTX-M型のESBL産生株、残り2株はAmpC産生株であった。血清型および抗菌薬感受性に大きな変動は認められなかったが、2011年株でESBL産生株が検出されており、継続した感受性調査が必要であると考えられる。

O1-046. 富山県における O111 の集団食中毒による腸管出血性腸炎の経験

富山県立中央病院内科

彼谷 裕康

【はじめに】腸管出血性大腸菌（以下 EHEC）による感染症は時に溶血性尿毒症症候群（以下 HUS）を合併する。頻度的には O157 が多いが、O111 でも報告がみられ、今回富山県で発症したユッケ生食による集団食中毒事件で O111 が証明され、当院に入院した症例につき報告する。

【症例】症例 1 は 23 歳男性。平成 23 年 4 月 22 日ユッケを食べ、4 月 25 日晚より腹痛出現。4 月 26 日に、血便あり、4 月 27 日、腹痛、下痢、血便が続き、出血性腸炎と考えられ、FOM を経口投与開始された。4 月 30 日、HUS、DIC の合併が考えられたため、同日当院へ転院搬送となった。HUS に対しては CHDF、血漿交換を中心に加療を行い、DIC に対してはトロンボモジュリンの投与を行い、尿路感染症も合併したため MEPM の投与を行った。その後徐々に改善を認め、5 月 29 日退院となった。厚生センターでの検査では、ペロ毒素は陰性で、血清 O111 抗体陽性であることが判明した。症例 2 は 17 歳女性。平成 23 年 4 月 23 日にユッケを摂取した。4 月 26 日より腹痛が出現、翌 4 月 27 日には血便も認めたため、近医を受診した。出血性大腸炎として入院したが、便培養より O111（VT2 陽性）が検出された。入院の上、FOM 内服にて加療されたが、5 月 2 日の採血で血小板減少、LDH 上昇出現したため、当院に紹介となった。入院後、血漿交換およびトロンボモジュリンによる治療を行った。尿量 200mL/日と乏尿であり、同時に CHDF を開始した。5 月 6 日には、一時回復していたが、尿量低下から肺水腫となり、挿管され、人工呼吸器管理となったが、その後、安定し、6 月 16 日に退院となった。

【まとめ】EHEC O111 による感染症の報告は少ないが、HUS を合併したり、致命的になったりした報告もあり、治療に関しては確立していないのが現状である。今回、他院では死亡した例もあったが、トロンボモジュリンや血漿交換を積極的に行い、脳症も合併せず、回復した当院の症例の詳細な経過および文献的な考察も含め報告する。

O1-047. 肺炎球菌性肺炎マウスモデルにおける細菌 L7/L12 リボソームタンパクの検出と迅速検査への応用

東邦大学医療センター大森病院小児科¹⁾、東邦大学医学部微生物学教室²⁾、旭化成株式会社新事業本部感染症診断インキュベーションプロジェクト³⁾

澤 友歌¹⁾ 木村聡一郎²⁾ 本田なつ絵²⁾

原田 佳宗³⁾ 杉山 雄也³⁾ 館田 一博²⁾

山口 恵三²⁾

【目的】細菌感染症を疑った際、培養検査と同時に迅速検査を併用して初期治療を選択することがあるが、肺炎球菌性肺炎の診断では、鼻咽頭での保菌や数週間前の感染の既往が影響し、迅速検査の結果が偽陽性となることが問題と

なっている。今回我々は細菌の 50S リボソームを構成する菌種特異的な L7/L12 リボソームタンパク（L7/L12RP）をターゲットとした新たな抗原検出系の確立と迅速診断キットへの応用の可能性を検討した。

【方法】L7/L12RP に対する抗体を作成し、ELISA 法により抗体価を測定した。またイムノクロマト法を利用した尿中抗原検査キット（新規キット）を考案し、その有用性を検討した。これらの評価のために肺炎球菌性肺炎モデルとして CBA/JN マウス、保菌モデルとして CBA/N マウスを用いた。各マウスに *Streptococcus pneumoniae* 741 株（夾膜型 19F）を経鼻接種し、感染後及び、IPM/SC (50mg/kg) での治療後に肺内および鼻腔内菌数、肺組織破砕上清液、血清及び尿中の L7/L12RP 含有量を測定した。新規キットの評価対照として Binax NOW 肺炎球菌（既存キット）を使用した。

【結果】肺炎モデルでは、肺内菌数増加に伴い尿中 L7/L12RP が上昇し、既存キットと同様に新規キットでも陽性反応が確認された。肺内菌数は検出されず鼻腔内から持続的に菌を検出する保菌モデルでは、尿中 L7/L12RP は測定限界以下、新規キットでも陰性となったが、既存キットでは陽性であった。肺炎治療モデルでは、肺内菌数の減少に伴って新規キットで陰転化したが、既存キットでは陽性が持続した。

【考察】本動物実験モデルにおいて、尿中 L7/L12RP は鼻咽頭への保菌状態にかかわらず、肺内菌数依存的に増減することがわかった。同様の傾向を迅速診断キットでも確認でき、臨床診断への応用の可能性が示された。

O1-048. レジオネラの L7/L12 リボソーム蛋白をターゲットとした新規迅速診断キットに関する検討

東邦大学医学部微生物・感染症学講座¹⁾、日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門²⁾

藤田 和恵¹⁾²⁾ 館田 一博¹⁾

石井 良和¹⁾ 山口 恵三¹⁾

【背景】レジオネラは致死率が高く、肺炎球菌と共に重症な肺炎を呈する市中肺炎の原因菌のひとつである。培養は困難で、その迅速診断には尿中抗原検査が頻用されている。しかし *Legionella pneumophila* 血清型 1 以外の血清型や菌種に対する診断率は低く、本検査が陰性であってもレジオネラ感染症を完全には否定できない。また、感染 2~3 日目以降から陽性となり数カ月間持続するため、過去の肺炎既往との関連に注意する必要がある。今回、私どもは、細菌のリボソーム蛋白のひとつである、L7/L12 蛋白を抗原とする新しい尿中抗原診断キットを考案、その有用性についてレジオネラ肺炎マウスモデルを用い検討を行った。

【方法】A/J マウスに対し、*L. pneumophila* 血清型 1-9、*Legionella dumoffii*、*Legionella micdadei*、*Legionella longbeachae* を気管内接種、感染後の肺内菌数、肺ホモジネート上清・尿中 L7/L12 蛋白を、サンドイッチ ELISA 法、イムノクロマト法を用い測定した。評価対象として、Binax-NOW レジオネラ（既存キット）を使用した。

【結果】*L. pneumophila* 血清型 1 の感染後、肺内菌数の増減に伴い、肺ホモジネート上清・尿中 L7/L12 蛋白値も増減し、菌数との相関が認められたのに対し、既存キットでは肺内菌数が減少しても、陽性が持続した。また、L7/L12 蛋白は、血清型 1 のみならず、他の血清型や *L. longbeachae* においても陽性となり、肺内菌数との相関も認められた。

【結論】新しく考案した L7/L12 蛋白を抗原とする診断キットは、レジオネラ肺炎マウスモデルにおいて、肺内菌数の増減と抗原反応との間に相関が認められ、また、他の血清型、菌種でも陽性を示した。これらの結果から、本診断キットは既存の迅速診断キットと比較し、より臨床診断に有用であると考えられた。

(非学会員共同研究者：佐藤晶子、松山健二；旭化成株式会社新事業本部感染症診断インキュベーションプロジェクト)

O1-049. デング熱診断サーベイランスのための NS1 抗原検出キットの有用性

国立感染症研究所ウイルス第一部

モイメンリン 林 昌宏 西條 政幸
倉根 一郎 高崎 智彦

【目的】デング熱の輸入症例は、この数年間約 100 例が報告され、2010 年には 245 例と急増したこともあり、より迅速で、簡便かつ的確な病原体検出法が必要である。私たちは近年開発された NS1 抗原検出 ELISA キット (Plateia, Biorad) および迅速キット (イムノクロマト法, NS1 Ag Strip, Biorad) のデング熱の診断における有用性を評価した。

【材料および方法】2007 年より 2011 年までの 5 年間のデングウイルス (DENV) 1~4 型による患者血清 446 検体および DENV 陰性 148 検体を用いて NS1 抗原 ELISA 法および迅速検査キットの有用性をウイルス遺伝子法および抗 DENV-IgM 抗体 ELISA 法と比較検討した。

【結果】NS1 ELISA 法：DENV 陽性 336 検体中 301 検体 (89%) が NS1 ELISA 法で陽性を呈したのに対し、226 検体 (67%) が RT-PCR 法で陽性を呈した。NS1 抗原陽性率を血清型別で分析すると、DENV-1 が 87% (98/113)、DENV-2 が 82% (66/80)、DENV-3 が 91% (59/65)、DENV-4 が 74% (31/42) であった。また、1~10 病日の患者血清においては、NS1 抗原検出率が 75~100% であるに対し、11~14 病日の血清においては 40~60% と低下した。一方、1~4 病日の患者血清の約 60% から RT-PCR 法によってウイルス遺伝子が検出されたのに対し、5 病日以降の血清では過半数以上で検出されなかった。ELISA 法によって NS1 抗原が検出された 100 検体中、85 検体 (85%) が迅速キットによっても抗原が検出された。また ELISA index 10 が以上の検体においては、10 倍希釈で検出率が 92% (11/12) であった。

【考察・結論】NS1 迅速キットの抗原検出率は、ELISA 法のそれに比べて低いことが明らかになった。また NS1 抗原検出キットでは、RT-PCR 法に比べてより長い発症病日

の血清でも陽性を呈する割合が高かったことから、有用な病原体診断法であると考えられた。

O1-050. Multiplex NASBA-核酸クロマト法による肺炎原因菌 10 菌種の検出

株式会社カイノス¹⁾、岐阜大学大学院医学系研究科再生医科学専攻病原体制御学²⁾、山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系専攻ゲノム・機能分子解析学分野³⁾

知識麻友子¹⁾ 宇治家武史¹⁾ 林 将大²⁾
林 司¹⁾ 江崎 孝行²⁾ 白井 陸訓³⁾

【背景】肺炎は罹患率・死亡率ともに高く、日本においては死亡原因の第 4 位に位置する重要な疾患である。治療に当たっては適切な抗菌薬の選択が治癒率の向上につながることから、迅速かつ確に肺炎原因菌を捉える検査法が求められている。

【目的】主要な肺炎原因菌 10 菌種 (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, MRSA) を対象とした一度の検査で、肺炎の原因菌を同定する遺伝子検査法の構築を目指した。

【方法】核酸増幅には NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) 法を利用し、10 菌種増幅用の複数のプライマーを混合した Multiplex NASBA を行った。増幅産物の検出には核酸クロマト法を利用し、クロマトストリップ上に複数の検出ラインを設け、増幅産物展開から 10 菌種を一度に目視検出した。

【結果】培養した各種菌から抽出した核酸を増幅・検出し、各菌を特異的に検出することを確認した。合成 RNA を用いた Multiplex NASBA の検出感度は、template RNA として 100 コピー/テストから 10 菌種全てを検出した。

【結論】Multiplex NASBA・核酸クロマト法により 1 回の増幅で 10 菌種の同定が可能な遺伝子検査法を構築した。本検査は 2 時間以内に結果が得られるため、迅速かつ確な遺伝子検査法候補として、今後は臨床検体による性能確認を進めていく。

O1-051. リアルタイム PCR で陰性でキャピラリー電気泳動で陽性となる微量エンテロウイルス

国立感染症研究所感染症情報センター第 4 室

花岡 希、小長谷昌未、藤本 嗣人

【目的】髄液や血清等のエンテロウイルスゲノムは一般に微量であるが、検出した場合の意義は病原体を明らかにする点から大きい。そこで微量のエンテロウイルスゲノムがリアルタイム PCR で陰性となった検体がマイクロチップ電気泳動で陽性になるか否かを調べた。

【方法】2011 年に手足口病の全国流行を引き起こしたコクサッキー A6 とエンテロウイルス 9 型標準株のゲノムを 10~10 万倍に希釈した。また、血清中のコクサッキー B1 がリアルタイム PCR 陰性となった 1 検体についてマイク

ロチップ電気泳動 (MultiNA, 島津) で調べた。

【結果】ゲノムを希釈して繰返し実験を行ったところ1万倍希釈 (数コピー) まではリアルタイム PCR が陽性であったが、10万倍希釈ではコクサッキー A6 とエンテロウイルス 9 型のいずれもリアルタイム PCR が陰性になった。その検体についてマイクロチップ電気泳動を行うと 9 回の繰返し実験のうち 2 回 (22%) で陽性となった。また、血清中のコクサッキー B1 ウイルスのゲノムも電気泳動でのみ検出可能であった。

【考察】リアルタイム PCR は、一つのチューブ内で実施するためシグナルとノイズを鑑別するためのカットオフ値が設定されていると考えられる。そのため増幅産物が微量の場合には陰性と判定されることがある。マイクロチップ電気泳動は泳動を行って、目的サイズでの弱いシグナルとノイズを鑑別できると考えられた。マイクロチップ電気泳動は半自動的でコンタミリスクが少なく迅速な点が優れていると思われる。

O1-052. 電流検出型 DNA チップを用いた病原性腸内微生物の簡易迅速検査技術の開発

川崎市衛生研究所¹⁾, (株) 東芝²⁾

小嶋 由香¹⁾ 清水 英明¹⁾ 黒岩 潔¹⁾
妙摩 博¹⁾ 高橋 匡慶²⁾

【目的】病原性腸内微生物の検査では、時間のかかる培養法に代わる技術が多数報告されているが、時間、感度、操作性の全てを満足するものはなく、新しい方法が望まれている。そこで、電流検出型 DNA チップを用いて、複数の病原性腸内微生物の迅速同時検出技術を開発したので報告する。

【方法】サルモネラ菌、腸管出血性大腸菌、カンピロバクター、腸炎ビブリオ、赤痢菌、黄色ブドウ球菌を培養し、段階希釈した培養液とヒト糞便を混合することで擬似陽性サンプルを調製した。擬似陽性サンプルおよび実際の感染サンプルから、アルカリ熱抽出法などの簡便な方法で核酸を抽出した。上記腸内微生物を高感度に検出するため、核酸増幅には LAMP 法を採用した。開発した電流検出型 DNA チップの特異性は、標準菌株を用いて検証した。また、上記擬似陽性サンプルおよび感染サンプルは培養法でも検出を行い、検出限界の比較を行った。

【結果及び考察】標準菌株を用いて特異性の検証を行った結果、近縁微生物との交差反応もなく、上記微生物を特異的に検出できることが判った。また、段階希釈した培養菌液と糞便を混合した擬似陽性サンプルの検査により、培養法と比べて高感度であることが示された。さらに、実際の感染サンプルを検出した結果、培養法と高い一致率が確認された。今回、増幅反応工程以降を自動化したシステムでの検証も行い、簡便な核酸抽出および全自動検査用カセットへの核酸抽出物の注入のみで、複数の微生物を同時に検出することが可能であり、簡便・迅速な検査を実現させるための有用なシステムであることが示された。また、培養法と比較して高感度であることから、培養検査前のスク

リーニングなどへの利用が有効であることが示された。

(非学会員共同研究者: 湯澤栄子, 佐野達哉, 荻本直輝, 稲田美雅, 岡田純, 橋本幸二, 後藤浩朗, 二階堂勝, 源間信弘)

O1-053. 本邦小児臨床現場における血液培養採取状況に関する多施設共同前向き観察研究

長野県立こども病院総合小児科・感染制御室¹⁾, 京都府立医科大学集中治療部・感染制御部²⁾, 国立成育医療研究センター感染症科³⁾, 新潟大学医学部小児科⁴⁾

笠井 正志¹⁾ 志馬 伸朗²⁾ 船木 孝則³⁾
庄司 健介³⁾ 齋藤 昭彦⁴⁾

【背景】血液培養検査の診断精度を上げるために、ボトルへの最大許容量の血液を複数セット分採取するプラクティスが成人では一般的であるが、小児科領域では、複数セット採取は、積極的になされておらず、採血量も定まっていない。汚染、偽陰性の問題を解決するためには、採取量やセット数を明確に規定する必要があるが、明確な基準がない。

【目的】本研究では、本邦での血液培養採取状況を把握すると共に、採取状況と検体の質 (陽性率、汚染率) との関連性を評価する。具体的には以下である。1) 国内の複数病院における小児、新生児を対象とした血液培養採取の件数、陽性率、2 セット採取率、陽性菌種や及び採取方法 (採取量、セット数) について調査する。2) 血液培養の陽性率と汚染菌陽性率を算出し、採取方法との関連性を評価する。

【方法】2011 年 8 月 1 日～31 日、国内小児医療 10 施設において多施設共同前向き調査を行った。

【結果】現在集計中で中間報告となるが、検体数 717 件で陽性は 45 件 (陽性率 6.3%)、複数セット採取は 119 件で 16.9% であった。CUMITECH 血液培養ガイドラインによる推奨採取量 (シスメックスバイオメリュー社 日本語監訳・編集 満田年宏) は、1 セット目であれば、体重 2.1～12.7kg 4mL、体重 12.8～36.3kg 10mL、体重 36.3kg 以上 20～30mL とある。しかし、今回の調査では、中央値 (平均値) で、それぞれ 1.20mL (1.87mL), 1.60mL (2.89mL), 2.55mL (4.75mL) であった。

【結論】本邦小児医療現場において、複数セット採取は少なく、また血液培養採取量は、推奨量よりはるかに少ないと言える。今後は、より安全で適切な小児血液培養採取プラクティスを確立することが目標である。

(非学会員共同研究者: 川口 敦; アルバータ大学 Stollery 小児病院 PICU)

O1-054. 活性炭含有血液培養ボトルからの MALDI-TOF-MAS による菌種同定の試み

神戸大学医学部附属病院検査部¹⁾, 同 感染制御部²⁾

直本 拓己¹⁾²⁾ 大沼健一郎¹⁾ 楠木 まり¹⁾
矢野美由紀¹⁾ 中村 正邦¹⁾ 木下 承皓¹⁾

吉田 弘之²⁾ 荒川 創一²⁾

【目的】MADLI-TOF-MASは、菌の産生する蛋白にレーザーを照射し脱離したイオンの飛行時間（ピーク）のタイプから菌種を解析し特定する。測定時間は約5分間であり、前処理は培地集落をプレートに直接塗布し、専用マトリックス試薬を上層するだけと簡便である。血液培養ボトルから同定する場合は、専用分離剤によるプロトコールでの前処理が必要であるが、抗菌薬吸着の為に活性炭含有血液培養ボトルでは、この前処理を行っても菌種同定が難しいことが報告されている。今回、同定精度向上の目的に活性炭含有ボトルの菌液を血液寒天培地にプレ培養した後、MADLI-TOF-MAS (Bruker 社) による菌種同定を試みた。

【方法】1) 活性炭含有ボトル (Bact/ALERT; bioMérieux 社) に接種した標準 (ATCC) 株の培養液を血液寒天培地にプレ培養 (1, 2, 3, 4 時間) 後、MADLI-TOF-MAS にて菌種同定を行った。2) 臨床陽性ボトル検体 27 菌種 95 株を 4 時間プレ培養後、コロニー部分を直接塗布し菌種同定を行い、ルーチン同定結果と比較した。

【結果】1) 標準株によるプレ培養 1, 2, 3 時間では菌種は同定できなかったが、4 時間で薄いコロニーが形成され菌種は同定できたためプレ培養時間を 4 時間とした。2) ルーチン同定結果と一致した 95 株中 48 株 (51%) の内訳はグラム陽性球菌 23 株、グラム陰性桿菌 23 株、グラム陽性桿菌 2 株であった。残りの株は特定のピークが検出されず、菌種タイプが適応されず、同定できなかった。

【考察】産生蛋白の活性炭吸収によりピークが検出されないことが菌種の同定ができない要因の一つと考えられる。今回、活性炭を除外する目的により血液寒天培地に短時間プレ培養することでその影響を減少させ一部の菌で同定が可能となった。発育速度の遅い菌種や培養菌量が少ない場合は同定困難と思われる、培養時間延長や培養ボトルの改良が必要と考えられた。

(非学会員共同研究者：植田進之介)

O1-055. 混合検便直接 PCR 法による食中毒 3 菌種遺伝子の検出

株式会社島津製作所分析計測事業部¹⁾、財団法人東京顕微鏡院食と環境の科学センター²⁾

高岡 直子¹⁾ 馬場 洋一²⁾ 林田 瑞穂²⁾

西村 直行¹⁾ 伊藤 武²⁾

【目的】赤痢、サルモネラ及び腸管出血性大腸菌の感染源対策としての検便検査は通常塗抹培養で行われるが、検査には多くの労力と時間が必要で、結果報告までの時間が長い上、その結果が検査員の技量に依存する場合もあるなどの問題がある。他方、遺伝子検査は迅速性、正確性に優れているが、多検体処理には不向きである。そこで、今回、筆者らは、予め混合した検便検体から上記 3 菌種を同時、特異的に検出する方法を開発し、実用化検討を行ったので報告する。

【方法】採便管中の採便棒先端の便を滅菌水 50μL に懸濁した液を調製し、95℃、5 分熱処理、15,000rpm で 5 分遠

心後の上清をサンプルとした。さらに陰性検便の 49 サンプルを混合したものをプールサンプルとした。上記陰性サンプルに 3 菌種それぞれから抽出した DNA を添加、もしくはプールサンプルにサルモネラもしくは腸管出血性大腸菌感染者検便サンプルを添加したもので直接 PCR による遺伝子増幅・融解温度解析による検出を行い、その感度、特異性を培養法の結果と比較した。なお、各陽性検便サンプルは塗抹培養の結果をもとに、数 CFU 相当になるまで陰性プールサンプルで希釈して PCR を行った。

【結果】抽出 DNA を使用した検討の検出限界は 3 菌種とも反応液当たり 10 copies であった。陽性検便を使用した検討では、サルモネラ、腸管出血性大腸菌いずれも、個別培養での数 CFU 相当までプールサンプルで希釈した PCR からも特異的な melting temperature (Tm) peak が検出できた。

【考察】今回の検討は、50 検便を混入したプールサンプル中に存在する食中毒菌を個別培養と同等の感度で検出できたことを示している。健常人の検便検査での上記 3 菌種いずれかの一般的な陽性率が 0.1% 以下であることなどから、プール糞便を使用した遺伝子検出法は、迅速性、正確性に優れた方法と考える。

O1-056. “eukaryote-made” Taq DNA polymerase の開発による高感度・正確なバクテリア検出法

富山大学附属病院検査部

仁井見英樹

【目的】現在、全ての Taq polymerase はバクテリアをホストとしてリコンビナントに作られているが、ホスト由来や製造途中でコンタミしたバクテリアの DNA が残存しており、精製にて完全に取り去ることは難しい。その結果、全ての市販の Taq polymerase の中には、ホスト由来を始め、複数のバクテリア DNA が少なからず残存している。universal primer を用いた PCR 法ではこれら残存するバクテリア DNA が偽陽性となり、高感度なバクテリア検出の障害となっている。本研究の目的とは、Taq polymerase の偽陽性の問題を解決し、高感度・正確なバクテリア検出を可能とすることである。

【方法】石川県立大学の森正之先生、および (株) 北海道三井化学との共同開発により、真核生物である植物、および酵母をホストとして Taq Polymerase をリコンビナントに作成した。

【成績】“eukaryote-made” Taq Polymerase ではバクテリア DNA のコンタミは皆無である。従って bacterial universal primer を用いた検出系において、100 サイクルの高感度な PCR 増幅を行っても偽陽性の検出は皆無であった。また、生活用水や敗血症検体の検査に本酵素を用いた結果、微量なバクテリア感染の正確な検出が可能となった。

【結論】バクテリア DNA のコンタミが皆無である“eukaryote-made” Taq polymerase を開発した。本酵素は医療や畜産、生活用水、食品、そして医薬品の検査など、幅広い範囲で有用と考えている。

O1-057. Tm 値の組合せを用いた迅速・簡便な敗血症起炎菌同定 IT システムの開発

富山大学附属病院検査部

仁井見英樹

【目的】本研究の目的とは、採血から2時間以内に起炎菌を同定し、エビデンスに基づいた敗血症初期治療を可能とすることである。我々は、Tm 値の組合せを菌のフィンガープリントとして未知の起炎菌を迅速・簡便に同定することを可能とした（特許第4590573号）。更に起炎菌同定ソフトウェアをweb上で利用できるように開発し、誰でも迅速・簡便に起炎菌を同定できるITシステムとした。同じプライマーセットを用いて未知の起炎菌のTm 値の組合せを測定し、同定ソフトに値を入力すれば、誰でも何処からでも迅速に起炎菌同定結果を得ることが出来る。

【方法】RotorGeneQ (QIAGEN) にて Tm 値を測定した後、独自のアルゴリズムを持つ起炎菌同定ソフトウェアを用いて起炎菌同定結果を得た。結果(一致率)は Micro Scan Wal kaway 96SI (SIEMENS) と比較し、不一致の場合は Sequencing にて起炎菌を確認した。

【成績】種属の異なる100種のバクテリアDNAを用いて Blind Test を行い、全てに正解を得た。また、コロニーや患者検体を用いた試験を繰り返したので、その結果を併せて報告する。

【結論】本システムを実用的に用いるためには迅速性と共に正確性が極めて重要である。我々は正確性を高めるために様々な工夫を重ねてきており、今回、その正確性の評価を厳密に行った。今後は本システムを実用的に用い、エビデンスに基づいた敗血症早期治療の実現に寄与したいと考えている。

O1-058. ファージリガンド分子を利用した細菌検査法の開発

高知大学医学部微生物学講座¹⁾、同 総合研究センター²⁾

内山 淳平¹⁾ 竹村 伊代¹⁾ 氏原 隆子²⁾
松崎 茂展¹⁾ 大畑 雅典¹⁾

【目的】バクテリオファージ（ファージ）とは、細菌特異的ウイルスの総称である。ファージの細菌への感染は、ファージの細菌表層への吸着により開始される。ファージ吸着は、細菌側レセプターとファージ尾部に存在するリガンド分子の特異的結合に起因していると考えられている。我々は、宿主特異的吸着能を有するファージリガンド分子は、細菌検査に応用できる可能性を着想した。本研究では、黄色ブドウ球菌ファージリガンド分子を特定し、その黄色ブドウ球菌検査法への応用の可能性を検討した。

【方法】黄色ブドウ球菌特異的に感染する小型ファージ S24-1 を下水より分離し、そのゲノム解析を行い、リガンド分子遺伝子の予測を行った。大腸菌発現系により推定リガンドタンパク質（ORF16）を調製した。質量分析器による解析、Western Blot、免疫電子顕微鏡法、Blue-native PAGE を行い、ORF16 の性状を解析した。更に、ORF16

結合ピーズを作製し、ピーズ凝集法による黄色ブドウ球菌検出法の可能性を検討した。

【結果】一般的に、ファージの宿主特異性に関する遺伝子は、ファージゲノムの中で最も変化しやすい領域である。このことから、ファージ S24-1 の *orf16* をリガンドタンパク質遺伝子と予測した。はじめに、上記の解析により ORF16 は、ファージ S24-1 の尾部に存在する構造タンパク質で、3量体で最小ユニットが構成される可能性が示唆された。さらに、ORF16 自体に吸着活性が存在すること、加えて、そのC末端側に吸着活性に重要な部位が存在することがウエスタンブロットにより示唆された。最後に、ORF16 をピーズ凝集法に応用したところ、黄色ブドウ球菌特異的に凝集反応を示すことが示唆された。

【結論】ファージリガンド分子は、細菌検査法で使用できる可能性が高い。

O1-059. 本邦における2002～2009に確認された *Capnocytophaga* 敗血症と *Pasteurella* 症（敗血症）との比較

日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野¹⁾、同 医学部内科学系統合和漢医薬分野²⁾、須田動物病院³⁾、むらた動物病院⁴⁾、マキノ動物病院⁵⁾

荒島 康友¹⁾ 矢久保修嗣²⁾ 須田 沖夫³⁾
村田 佳輝⁴⁾ 榎野 照夫⁵⁾ 中山 智祥¹⁾

【目的】ペット由来の人獣共通感染症では、*Pasteurella* による咬傷傷感染、経気道感染等を起こす *Pasteurella* 症が知られていた。しかし、近年「昨日元気で、今日ショック！」の標語とともに、ほとんどが敗血症で発症し、死亡率が約30%という *Capnocytophaga* 感染症が注目されてきた。この2感染症の原因菌はともに、イヌ、ネコの口腔内に高率に存在する常在菌であり、ヒトに敗血症をおこすことから、最終的に、両疾患の診療、予防に役立てる目的で、両疾患の報告例を集計し、比較・考察を行ったので報告する。

【方法】医中誌 Web および PubMed を用いて、2002 から2009年の両敗血症例の文献を抽出し研究対象とした。検討項目：性別、年齢、基礎疾患、原因動物、感染様式、受傷部位、主訴、経過、予後等について調査・集計し考察を行った。

【成績】*Capnocytophaga* 敗血症例14例、男性9例、女性6例、基礎疾患を認めた患者9例（64.3%）、認めなかった患者5例、原因動物がネコ7例、イヌ6例、不明2例、死亡者数6例（42.9%：男性4例、女性2例）、*Pasteurella* 症（敗血症）14例、男性5例、女性9例、基礎疾患を認めた患者13例（92.9%）、不明1例、原因動物（疑い例も含む）がネコ9例、イヌ2例、ネコとイヌが3例、死亡者1例（7.1%：58歳、男性）

【結論】1) *Capnocytophaga* 敗血症の死亡率が42.9%で、*Pasteurella* 症（敗血症）の7.1%を大きく超えていた。2) *Capnocytophaga* 敗血症の死亡例に基礎疾患を認めない患者が2例（33.3%）存在した。今回の検討は、調査期間、症例数、ともに十分ではないが、両感染症の間には大きな

病態の違いが存在すると考えられ、今後 *Capnocytophaga* 感染症には十分な注意が必要と考えられた。

O1-060. 小児の末梢血好中球における TLR-2 と TLR-4 の発現と疾患の関連性の検討

東邦大学大学院医学研究科先端医学研究センター¹⁾、東邦大学医療センター大森病院輸血部²⁾、東邦大学医学部小児科学講座³⁾

遊佐 貴司¹⁾²⁾三井 一賢³⁾

小原 明²⁾³⁾宮崎 修一¹⁾

【目的】好中球は病原体侵入時には最初に感染部位に動員され、貪食殺菌する。また好中球は TLR を介して病原体を認識し、種々の炎症性サイトカインを分泌することで炎症反応や他の免疫細胞の動員を誘発する。従来の感染症患者の TLR 発現に関する検討の多くは成人を対象としている。そこで、感染症と非感染症を含む基礎疾患を有する小児患者の末梢血好中球の TLR-2 と TLR-4 発現量を健常者と比較検討した。

【方法】健常者 25 例 11 カ月～35 歳（中央値 5 歳 9 カ月）及び小児患者 27 例 19 日～13 歳（感染症 7 例と非感染症 18 例、中央値 1 歳 1 カ月）の末梢血好中球を microbeads 法で単離した。好中球に TLR-2、TLR-4 の各蛍光標識抗体を反応させて Flow cytometer で検出した。健常者の蛍光ピーク値の平均値を求め、この値を健常値とし、患者でのピーク値と比較した。全患者の TLR-2 発現データを評価すると 3 群に分かれ、健常値とほぼ同じ値を示す群（健常値群）、健常値よりやや高い値を示す群（高発現群）、健常値より明らかに高い値を示す群（超高発現群）に、TLR-4 では健常値とほぼ同じ値を示す健常値群と健常値より高い値を示す高発現群の 2 群に分けて疾患との関連性を検討した。

【結果】TLR-2 の場合、健常値群の感染症例は 0/3、高発現群では 2/14、超高発現群では 5/10 例であった。TLR-4 の場合、健常値群での感染症例は 3/15、高発現群では 4/12 であった。TLR-2、TLR-4 共に高発現群であった患者は、川崎病、アトピー性皮膚炎、クレチン症、先天性心疾患の 4 例であった。TLR-2 超高発現群で TLR-4 高発現群は、疾患は肺炎 4 例、川崎病、アトピー性皮膚炎、ITP、鼻出血（風邪症状あり）が各 1 例であった。

【考察】感染症患者では全例 TLR-2 と TLR-4 の両方またはどちらかが（超）高発現群であったが、年齢による発現量の違いは見られなかった。また生後 19 日症例でも TLR-2 を多く発現したことから、新生児期から好中球は TLR の発現能を有していることが示された。

O1-061. 白血球数異常高値を示した症例の検討

埼玉医科大学国際医療センター中央検査部¹⁾、同感染症・感染制御科²⁾

木下 博美¹⁾ 田地 功忠¹⁾ 斉藤 妙子¹⁾

宮里 明子²⁾ 光武耕太郎²⁾ 池淵 研二¹⁾

【はじめに】白血球増加の原因は、血液疾患以外に感染症、炎症、アレルギー、悪性腫瘍、熱傷など様々であるが、炎

症マーカーが高値の場合には感染症が疑われる傾向が高い。今回、がん・心臓病・救命救急に特化した当センターに入院・加療を行った症例で、末梢血白血球数が異常高値を示した症例について検討した。

【期間と対象】2008 年 6 月から 2010 年 12 月まで、当センターの入院患者で末梢血白血球数が 3 万/ μ L 以上の高値を示した患者（ただし、血液悪性疾患患者は除く）。

【方法】検査室のデータより患者を抽出し、診療録から後方視的に、感染症合併（診断名と原因微生物）、悪性腫瘍、その他の疾患について調べた。

【結果】提出検体 323,203 件中、末梢血白血球数 3 万/ μ L 以上は約 0.2% あり、症例数では 256 例であった。その中で悪性腫瘍を原因とするものが 77 例で 30.1% を占めた。悪性腫瘍に感染症が合併している症例が 70 例で 27.3% であり、感染症単独症例は 56 例で 21.9% であった。悪性腫瘍や感染症の無い症例は 53 例で 20.7% であった。白血球数が異常高値を呈した場合、感染症単独例に加えて悪性腫瘍など別の背景因子を持っている症例が多く存在した。

【考察】末梢血白血球数が異常高値を示す症例では、感染症のみならず悪性腫瘍やその他の原因も考慮して対処することが望まれる。

O1-062. 複数菌菌血症の臨床的意義に迫る

津山中央病院¹⁾、津山中央病院救命救急センター²⁾

橋本 将志¹⁾ 萩谷 英大²⁾

【目的】血液培養検査で複数菌菌血症を認めることは稀にあるが、その臨床的背景については明らかでない部分が多い。今回、当院の血液培養結果を用いて複数菌菌血症という情報が臨床的に与える意味について検討した。

【方法】当院における 2005 年 1 月～2011 年 8 月の血液培養陽性 1,517 例を対象に、コンタミネーションや同一症例を除外した結果、検討対象となった血液培養陽性例は 1,049 例となり、複数菌菌血症例は 94 例となった。今回は全血液培養陽性例と比較しながら複数菌菌血症の臨床的意義について検討した。

【結果】28 日死亡率は全血液培養陽性例で 239/1,049 例 (22%)、複数菌菌血症例で 19/94 例 (20%) であった。全血液培養陽性例における感染巣上位はカテーテル関連感染症 243 例 (23%)、尿路感染症 199 例 (19%)、肝・胆道系感染症 143 例 (13%) であった。一方で複数菌菌血症例に絞ると肝・胆道系感染症 26 例 (27%)、カテーテル関連感染症 16 例 (17%)、尿路感染症 10 例 (10%)、腸管感染症 10 例 (10%) であった。また血液培養陽性時の血液培養検体のグラム染色の結果、複数菌の関与が想定された症例を検討した。その中ではグラム陽性連鎖球菌 & グラム陰性桿菌の組み合わせが 25/94 例 (26%) と最も多く、内訳は肝・胆道系感染症 12 例 (38%)、腸管感染症 8 例 (25%)、尿路感染症 4 例 (12%) であった。

【考察】当院の検討では複数菌菌血症の症例が、血液培養陽性例の中で死亡率が高いという結果は得られなかったが、肝・胆道系感染症において多く見られることが明らか

となった。更に血液培養陽性時のグラム染色でグラム陽性連鎖球菌&グラム陰性桿菌の組み合わせであった症例は肝・胆道系感染症が多い傾向がより顕著であった。

【結論】複数菌血症は肝・胆道系感染症の症例に多く、病態が複雑な症例において診断に役立つ可能性が考えられた。また培養陽性時に検体をグラム染色で形態的分類を行うことも有用である可能性が考えられた。

O1-063. 血清プロカルシトニンと重症感染症の検討

石切生喜病院乳腺頭頸部外科

森本 健

【はじめに】血清プロカルシトニン (PCT) はカルシトニンの前駆物質で血流感染など重症細菌感染で上昇し、細菌培養結果の判明前に抗菌薬投与決定の判断根拠として用いられている。症状発現当初の治療開始時の抗菌薬適応のみならず、既に抗菌薬治療が開始された場合の継続、変更などにも用いられている。しかし、重症感染症で血清カルシウムコントロールに關与するカルシトニンの前駆物質が血液中に上昇する詳細は不明で十分な実態の検証が必要である。

【方法】2003年から2011年3月にPCTを半定量法で測定した1,482例について1,112件の血液培養の結果と対比して検討した。PCT (ng/mL) 判定は0.5未満を陰性とし、陽性は0.5以上2.0未満を1+, 2.0以上10.0未満を2+, 10.0以上を3+とした。検索回数が単回760例, 2回166例, 3回以上102例でPCT陰性707, 1+が418, 2+が190, 3+が167検体であった。

【結果】PCT陽性は血液培養非実施370例の40%, 実施1,112例の70%, 培養陰性1,063例の54%, 培養陽性65例の98%, グラム陽性菌分離30例の97%, グラム陰性菌分離19例の100%であった。それぞれのPCT3+は7%, 13%, 11%, 47%, 20%, 79%であった。PCT初回検査時の陽性状況とその後の28日間生存率をKaplan-Meier法で推定するとPCT陰性で93%, 1+で89%, 2+で80%, 3+で72%となり陰性陽性間で有意差を認めた。血液培養陰性では85%, 陽性では77%であった。

【考察】PCTの陽性陰性での菌種推定は難しいが、PCT3+についてみるとグラム陰性菌の關与を推定してよく、生命予後について細菌培養結果以上の評価指標と考えられる。

O1-064. デング熱患者血清における麻疹IgM抗体の検出

国立感染症研究所ウイルス第3部¹⁾, 同 ウイルス第1部²⁾

駒瀬 勝啓¹⁾ 高崎 智彦²⁾ 竹田 誠¹⁾

【目的】WHO西太平洋地域では2012年までに麻疹排除を目指している。麻疹排除の定義は「優れたサーベイランスが存在するある地域において、その地域に常在の麻疹ウイルスによる麻疹の伝播が12カ月以上ないこと」とされており、優れたサーベイランスとして80%以上の麻疹疑い例において適切な検体が集められ検査診断される体制等が求められている。厚労省は麻疹検査診断法としてPCR法

を推薦しているが、まだ多くの検体が民間検査センターによる麻疹IgM抗体検査で検査されている。一般に感染症の減少時には、検査の陽性的中率 (PPV) が減少、偽陽性が増加する事が知られている。伝染性紅斑患者や突発性発疹患者血清から麻疹IgM抗体が検出される事から、実際の麻疹患者数以上の麻疹例が報告されている可能性が指摘されている。これらの疾患以外にも発疹を伴う感染症であるデング熱による偽陽性例も報告されている。本研究はデングウイルス感染者における麻疹IgM抗体について検討した。

【材料, 方法】デング熱を疑われた116症例, 183検体を対象とした。検体の麻疹IgM抗体, 風疹IgM抗体, デングIgM抗体をEIA法により測定した。

【結果】デングIgM抗体陽性と判定された92症例のうち、麻疹IgM抗体陽性例は3例, 判定保留例は6例あった。デングIgM抗体陰性例からも麻疹IgM抗体陽性例が1例あった。麻疹陽性例のIgM抗体価は3以下の低値であった。複数の検体が得られ、デングIgM抗体価が5倍以上上昇し陽転した17症例のすべての検体で麻疹IgM陰性であり、またその抗体価が顕著に増加した例はなかった。風疹IgM抗体はすべて陰性であった。

【結論】デング熱患者血清から麻疹IgM抗体が検出される可能性が示された。麻疹が減少した現在、麻疹診断は困難になっており、検査診断に加えて、臨床経過、流行状況、海外渡航歴、ワクチン接種歴等を考慮して慎重に診断する必要がある。

(非学会員共同研究者: 藤井 薫)

O1-065. デング二次感染における血小板アポトーシスとその貪食クリアランス

大阪大学微生物病研究所

Alonzo Maria TG 明田 幸宏 大石 和徳

【背景】デングは熱帯・亜熱帯地域における重大な公衆衛生上の問題である。1960年代に重症例の骨髓巨核球低形成の報告があるが、本症における血小板減少機序は十分に解明されていない。また、我々はこれまでに本症における血小板貪食クリアランスが亢進していることを報告した。(Honda S, et al. Am J Trop Med Hyg, 80: 841-845, 2009)

【方法】フィリピン、サンラザロ病院において2009~2010年の期間に10歳以上の81例のデング二次感染症例を登録し、デングショック症候群は除外した。末梢血血小板数、血中thrombopoietin (TPO)、フローサイトメトリー法による血小板アポトーシス, ex vivoの系によるマクロファージによる血小板貪食を急性期 (発症から4日), 回復早期 (発症から8日), 回復期 (発症から12~15日) に測定した。また、38例の年齢をマッチした健常者を登録し、同様の検査を実施した。血小板貪食阻害実験にはフォスファチジルセリン (PS) を認識する架橋分子であるMFG-E8の変異蛋白質D89Eを用いた。

【結果】血小板アポトーシス(%), 血小板貪食率, 血中TPO

は急性期, 回復早期に回復期や健常者より有意に増加した. 末梢血アポトーシス血小板数は, 急性期ではなく, 回復早期や回復期に, 健常者に比較して有意に増加した. 急性期と回復期早期の血小板アポトーシス (%) と血小板貪食率は有意に相関した. また, 血小板貪食は D89E により有意に低下した. *In vitro* の系でも DV による血小板アポトーシスが認められたが, 日本脳炎ウイルスでは認められなかった.

【結論】本症において, 末梢血アポトーシス血小板が生体内では PS 認識機構を介して貪食クリアランスされることが示唆され, 回復期においては TPO による強力な血小板産生がこのアポトーシス血小板の貪食クリアランスを打ち消し, 末梢血小板数の正常化に向かうと考えられた.

O1-066. ウイルス感染症における TCL1B による AKT シグナル伝達系の活性化機構

北海道大学遺伝子病制御研究所癌生物分野

野口 昌幸

PI3K-AKT-シグナル伝達系はこの PI3K シグナル伝達系は各種がん抑制遺伝子ならびにがん原遺伝子の制御をし, 遺伝子の変異や活性化を介して様々な悪性腫瘍の原因となる. 私達はこれまでにヒト T 細胞リンパ芽球性白血病の原因遺伝子である TCL1 が細胞内のアポトーシス制御の要のセリンスレオニンキナーゼ AKT の活性化補助因子であることを示した. TCL1 遺伝子はヒト白血病以外に HIV ウイルス感染症, EB ウイルス感染症において其の活性が上昇し, これらウイルス感染症に伴う腫瘍化やその他の様々な病態の発現への関与が示唆されている. TCL1 には TCL1B という構造的に類似性の高いホモログが存在する. しかし, TCL1B が PI3K-AKT シグナル伝達系を活性化するか否か, その分子学的なメカニズムの詳細は明らかではない. 私達は TCL1B の細胞内での機能について分子学的な検討を行った. 免疫共沈法により TCL1B はセリンスレオニンキナーゼ AKT と結合し, AKT 活性を有意に高めた. また, TCL1B は重合形成をすることから TCL1 と同様に transphosphorylation による分子機構が AKT 活性化に関与していることが示唆された. TCL1B を発現させた細胞由来の RNA の bioinformatics 解析では TCL1B によって誘導される遺伝子は恒常活性型 AKT (Myr-AKT) あるいは TCL1 分子により誘導される遺伝子群と極めて類似した遺伝子群が Gene Ontology, クラスター解析, KEGG pathway において誘導された. TCL1 ファミリー蛋白は HIV ウイルス感染症, EB ウイルス感染症などのウイルス感染に伴いその活性が上昇していることが報告されており, これらのウイルス感染症に伴う各種病態への関与が推測され, ウイルス感染に伴う悪性腫瘍発症における新しい治療標的となる可能性も示唆された.

O1-067. 2006~2011 年に国内で流行したノロウイルス GII.2, GII.3, GII.4 のゲノム解析

国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター¹⁾, 同 ウイルス第二部²⁾, 国立医薬品食品研

究所³⁾, 堺市衛生研究所⁴⁾

本村 和嗣¹⁾ 岡 智一郎²⁾

野田 衛³⁾ 田中 智之⁴⁾

【背景】我々は, 日本国内のヒト集団内で流行しているノロウイルスの特徴を解析するために, 過去 5 年間に流行したノロウイルスゲノムのほぼ全長配列情報 (約 7.5kb, n=395) を蓄積し, ゲノムの進化系統とキャプシド構造の変化を調べた.

【方法】2006 年 5 月から 2011 年 3 月の間までに, 全国 20 カ所の衛生研究所で収集した感染者糞便を用い, 計 395 のノロウイルス GII 株の感染症例について, ウイルスゲノム全長の配列情報を取得し, ゲノム配列の進化系統, ゲノム構造を調べた. キャプシド構造モデルは, 結晶構造 (PDB code: 2OBS) を鋳型としてホモロジーモデリング法により構築した.

【結果】(i) GII.4-2006b 亜株は, 2006~2011 年まで, 国内に流行する主要な亜株であった (260/395 配列). (ii) 昨シーズン国内で流行した GII.2 は 3 亜株に分類された. そのうち 2 亜株は, 進化起源の異なる配列が組み合わさって生じたモザイクウイルスであった. (iii) 昨シーズン国内で流行した GII.3 は単系統群を形成し, 進化起源の異なる配列が組み合わさって生じたモザイクウイルスであった. (iv) 上記 3 種に共通するゲノム組換え点は, ORF1/ORF2 境界の高度保存領域であった. (v) GII.2 の 3 亜株, GII.3 は, カプシドの露出表面の推定感染受容体結合部位, あるいは推定抗原部位の周辺に特異的な変異を複数もっていた.

【考察】GII.4-2006b 亜株の発生数は年々減少してきている. この現象は, ヒト集団内での免疫抗体の浸透が推測される. 2010~2011 年秋冬期は, ゲノム組換えによって, 複製能と免疫逃避能をバランスよく変化させた GII.2 と GII.3 がヒト集団内で広がった可能性があるとして推測される.

(本研究は, Norovirus Surveillance Group of Japan との共同研究です. 貴重な検体の供与, どうも, ありがとうございました.)

非学会員共同研究者: 横山 勝, 片山和彦, 佐藤裕徳

O1-068. 次世代シーケンサーを用いた家族内感染例におけるノロウイルスの準種解析

国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター¹⁾, 同 インフルエンザウイルス研究センター²⁾

本村 和嗣¹⁾ 佐藤 彩²⁾

【背景】ヒト集団下におけるノロウイルスの感染伝播の実態は未だ不明な点が多い. 我々は, ノロウイルス微小準種の感染成立の役割を解析するために, 次世代シーケンサーを用いて, ノロウイルス キャプシド遺伝子領域 (330bps) の配列情報を収集した. 家族内における亜株, 遺伝子型の種類と頻度を比較し, ヒト個体内で優位に存在するウイルスの実態を解析した.

【方法】2010 年 12 月, ノロウイルスが, 親子間, 幼児か

ら母親へ感染伝播した家族内感染事例を対象とした。糞便試料を出発材料とし、ウイルス RNA 抽出、逆転写反応後、キャプシド遺伝子シエル領域を PCR で増幅した。Roche 454 FLX Titanium で配列情報を取得し、in house の配列解析ソフトウェアにてエラー補正および準種の頻度を調べた。

【結果】(i) キャプシド遺伝子シエル領域の配列情報（合計：81,821 配列）を取得した。(ii) 幼児では、得られた配列のうち GII.3 が 99.9% (44,995/45,007) 占めていた。GII.4 が 0.02% (10/45,007)、GII.2 が 0.004% (2/45,007) 検出された。(iii) 母親では、多い順に、GII.4 が 67.6% (24,910/36,814)、GII.2 が 32.3% (11,904/36,814)、GII.3 が 0.005% (2/36,814) 検出された。(iv) 親子間で検出された各遺伝子型の配列は、ほぼ一致していた。

【考察】今回の解析により、親子間で亜株、遺伝子型の種類と頻度が異なっていたことから、複製能と免疫逃避能に優れたウイルスが、ヒト個体内で優位に存在することが示唆された。

（非学会員共同研究者：中村浩美、佐藤 彩、大出裕高、佐藤裕徳；国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター）

O1-069. Occult HBV と腎移植—当院にて施行した腎移植 522 名からの検討—

名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター移植内科

後藤 憲彦

【背景】Occult HBV は、HBs 抗原陰性で、血中や組織中に HBV-DNA が認められる状態と定義される。レシピエント候補者が Occult HBV であっても、抗ウイルス剤なしで腎移植は可能である。しかし、最近の免疫抑制剤強化により、Occult HBV からの再燃が問題になっている。

【目的】腎移植レシピエント候補者における Occult HBV の割合と、免疫抑制剤使用による移植後経過を検討する。

【方法】対象は、2003 年 7 月から 2011 年 4 月までに当院で生体腎移植を施行した連続した 522 名。術前 HBV の serology、導入免疫抑制剤、術後再燃の有無を検討した。

【結果】術前 57 名 (11%) が Occult HBV 感染であった。HBc 抗体は全員陽性であったが、HBs 抗体は 18 名 (32%) で陰性。血中 HBV PCR 陽性患者はいなかった。免疫抑制剤は、バシリキシマブ (BXM)、プレドニゾロン (PRD)、カルシニューリンインヒビター (CNI)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) にて導入し（血液型不適合移植と抗ドナー抗体陽性移植に対しては、リツキシマブ (RXM) 200 mg を 2 回追加投与）、その後、PRD、CNI、MMF の 3 剤で維持免疫抑制療法とした。ABO 適合腎移植の 1 名 (2%) が、術後 17 カ月で血中 HBV RT-PCR 陽性になった。現在、移植後 33 カ月であるが、HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性、HBe 抗原陰性、HBe 抗体陰性、血中 HBV RT-PCR 3.72 Log copy/mL で AST や ALT 上昇はない。抗ウイルス剤を使用せずに経過観察となっている。Occult HBV 感

染者中 ABO 不適合移植が 18 名 (32%) であった。RXM 使用患者は 2008 年 9 月以降の ABO 不適合移植の 6 名と、抗ドナー抗体陽性 1 名の計 6 名であった。RXM 使用により、術後に血中 HBV PCR 陽性となった患者はいなかった。

【結語】今後、ABO 不適合移植や 2 次移植の増加に伴い、RXM 使用患者が増加すると予想される。文献上、RXM 使用なしでは HBV 再燃は 5% 以下だが、使用時は 10% とも言われており、術前評価と共に、術後も定期的に血中 HBV RT-PCR のモニターが必要である。

O1-070. NHCAP : Nursing and healthcare-associated pneumonia の臨床的特徴—CAP : Community-acquired pneumonia の予後及び耐性菌との対比—

杏林大学医学部附属病院

倉井 大輔、石井 晴之

滝澤 始、後藤 元

【目的】NHCAP は不均一な患者群で、治療施設で患者群の構成や耐性菌に大きな違いがある。当科の NHCAP を重症度・基礎疾患・死亡率そして分離菌・原因菌の頻度を調査し CAP との差異を検討する。特に潜在的に多剤耐性菌群となり得る MRSA・緑膿菌・アシネトバクターの頻度を調べる。

【方法】2009 年 10 月から 2011 年 9 月に入院した NHCAP・CAP 患者をレトロスペクティブに検討した。重症度は A-DROP で判定、基礎疾患の定義は脳血管障害・慢性腎不全・慢性心不全・慢性肝疾患・糖尿病・慢性呼吸器疾患・悪性腫瘍とし、30 日以内の死亡を評価した。原因菌の判定には喀痰・血液培養検査、尿中抗原検査、抗体検査を用いた。(1) Geckler4.5 の喀痰でグラム染色と培養結果が一致、(2) 血液培養で肺炎以外の感染が除外、(3) 尿中抗原及び抗体検査が陽性、のいずれかを満たすものを原因菌と定義した。検出菌は口腔内常在菌以外が喀痰培養され、かつ原因菌の条件を満たさないものと定義した。

【結果】NHCAP73 例、CAP120 例で男女比・発症年齢・A-DROP スコア・基礎疾患（3 個以上）はそれぞれ 48/25 例・73±14 歳・2.5±1.1 点・13 例 (18%)、83/37 例・71±14 歳・1.9±1.1 点・10 例 (8%) であった。30 日以内の死亡率はそれぞれ 19 例 (26%)、13 例 (11%) と NHCAP で有意に高かった。原因菌は肺炎球菌が NHCAP12 例 (16%) : CAP37 例 (31%) と両群で最も頻度が高かった。多剤耐性菌群は NHCAP の 17 例 (23%) と CAP の 13 例 (11%) に比して有意に多く分離された。しかし、原因菌ではそれぞれ 6 例 (8%)、2 例 (2%) p=0.06 であった。耐性菌群（原因菌）の内訳は NHCAP : CAP それぞれ MRSA3 : 1 例・緑膿菌 3 : 1 例で、アシネトバクターは両群共認めなかった。また、NHCAP/CAP 共に半数でこれらの耐性菌群に感受性のない抗菌薬が投与されていたが、いずれも死亡例はなかった。

【結語】NHCAP の方が CAP に比べ、A-DROP が高値で死亡率も高かった。NHCAP の死亡率の高さは耐性菌による治療失敗以外の可能性がある。

O1-071. 医療・介護関連肺炎の臨床的検討—原因菌と耐性菌のリスク因子—

中頭病院感染症内科¹⁾, ちばなクリニック内科²⁾,
琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学
(第一内科)³⁾

新里 敬¹⁾ 伊志嶺朝彦¹⁾ 新垣 紀子²⁾
比嘉 太³⁾ 健山 正男³⁾ 藤田 次郎³⁾

【緒言】医療・介護関連肺炎 (NHCAP) の実態を明らかにするために、当院に入院した NHCAP 患者について、原因菌と耐性菌のリスク因子を中心に検討した。

【対象と方法】2010 年 1 月 1 日から 12 月 31 日の 2 年間に当院に入院した NHCAP124 名 (150 エピソード)。NHCAP の定義は、日本呼吸器学会の NHCAP 診療ガイドラインに準拠した。

【結果】平均年齢は 86.0 歳、男性 66 名 (53%)・女性 58 名 (47%)。起炎菌は、いわゆる micro-aspiration pneumonia (誤嚥性肺炎) と考えられたのが 51 エピソード (34%) と最も多く、次いで肺炎球菌、インフルエンザ菌であった。患者背景を加味すると、肺炎球菌とモラクセラは自宅から通院する高齢者・介護必要者に、緑膿菌や ESBL 産生菌を含む腸内細菌群は長期療養型病床群・介護施設入所者や 3 カ月以内に入院歴のある患者に高頻度に認められた。誤嚥性肺炎は療養型施設・介護施設に入所している長期臥床の高齢者や身障者に多かった。緑膿菌や ESBL 産生菌を含む腸内細菌群が原因菌の群では予後不良であった。

【考察】NHCAP は比較的全身状態が良好で透析や化学療法を受けながら通院している患者と、介護度の高い長期臥床の高齢者や身障者の 2 群に層別される。原因菌や耐性菌の観点からみると、前者は市中肺炎に、後者は院内肺炎に近い患者像であり、初期治療薬の選択では患者背景を十分に考慮する必要がある。

O1-072. 16SrRNA 遺伝子解析法を用いた医療・介護関連肺炎 (NHCAP) の原因菌の検討

産業医科大学呼吸器内科¹⁾, 同 微生物学²⁾

野口 真吾¹⁾ 山崎 啓¹⁾ 川波 敏則¹⁾
矢寺 和博¹⁾ 福田 和正²⁾ 長田 周也¹⁾
西田 千夏¹⁾ 石本 裕士¹⁾ 谷口 初美²⁾
迎 寛¹⁾

【背景・目的】2005 年 ATS/IDSA ガイドラインにおいて医療ケア関連肺炎 (HCAP) の疾患概念が発表された。しかし、日本においては医療制度の違いから独自の概念が必要とされ、2011 年に日本呼吸器学会から医療・介護関連肺炎 (NHCAP) ガイドラインが発表された。しかし、国内における NHCAP の原因菌に関する報告は極めて少ない。一方で、近年では感染症の原因菌検索に分子生物学的手法が臨床応用され、培養法に比べ、検出率の向上に寄与することが報告されている。今回、我々は、NHCAP 症例の原因菌検索に気管支洗浄液中の細菌叢の分子生物学的手法による網羅的解析を用いて検討した。

【対象】NHCAP と診断し、気管支鏡検査が可能であった

23 症例。

【方法】気管支洗浄液から DNA を抽出し、16S rRNA 遺伝子の部分断片を PCR 法で網羅的に増幅した。この PCR 産物のクローンライブラリーから無作為に 96 クローンを選択して各クローンの塩基配列を決定し、BLAST 法で基準株との相同性検索を行い原因菌の同定を行った。

【結果】対象症例の平均年齢 69.3 歳 (45~84 歳)、男女比 17/6 であった。肺炎の重症度は、PSI にて軽症 4 例 (17.3%)、中等症 14 例 (60.1%)、重症 5 例 (21.7%) と中等症以上が 82% を占めた。各症例の最優占菌種として、肺炎球菌 (9%)、インフルエンザ桿菌 (9%) といった市中肺炎の主な原因菌が検出された。一方では、嫌気性菌 (18.2%)、口腔レンサ球菌 (31.8%) が全体の 50% を占めた。

【考察】NHCAP では、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌などの一般的な原因菌に加えて、嫌気性菌、口腔レンサ球菌といった口腔内常在菌が原因菌となっている可能性が示唆された。NHCAP では、誤嚥による嫌気性菌の関与が考えられていたが、口腔レンサ球菌も重要な原因菌である可能性が示唆された。

O1-073. 透析施設における医療・介護関連肺炎の疫学的検討

産業医科大学病院感染制御部¹⁾, 産業医科大学医学部第一内科学²⁾, 同 医学部呼吸器内科学³⁾, 産業医科大学病院臨床検査・輸血部⁴⁾, 産業医科大学医学部小児科学⁵⁾

鈴木 克典¹⁾²⁾ 迎 寛¹⁾³⁾ 本田 雅久¹⁾⁴⁾
楠原 浩一¹⁾⁵⁾ 田中 良哉²⁾

【背景および目的】透析患者で感染症、中でも肺炎は主要な死因の 1 つである。透析施設で経験する肺炎の多くは院内肺炎か医療関連肺炎である。現在のところ、特に小規模病院や有床診療所の医療・介護関連肺炎の疫学は十分に把握されていない。そこで今回、関門地区の透析施設における医療・介護関連肺炎の疫学を明らかにする。

【対象および方法】関門地区で協力が得られた透析施設 3 施設 (2 病院・1 有床診療所) で 2005 年から 2010 年の 6 年間に発症した医療・介護関連肺炎と診断された患者の呼吸器検体から同定された細菌とその薬剤感受性についてレトロスペクティブに検討した。また、MRSA におけるバンコマイシンの MIC の経年的変化についても検討した。

【結果】過去 6 年間に発症した肺炎は 500 件であり、うち医療・介護関連肺炎は 200 件であった。喀痰、吸引痰から同定された細菌としては MRSA が 30~50%、*Pseudomonas aeruginosa* 10~15%、その他、*Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* sp などが同定され、複数菌検出例が多かった。複数菌では、病態に関与するか否かについては不明だが、MRSA の多く認められ、バンコマイシンに対する MIC2 の株の割合も増加傾向だった。治療薬として用いられた抗菌薬は TAZ/

PIPC, MEPM などであった。

【結論】今回の検討により、透析施設における医療・介護関連肺炎の起因菌のプロファイルは院内肺炎のプロファイルにきわめて近いもので、MRSA 検出率が高く、バンコマイシン MIC 2 の株も上昇傾向にあることが示唆された。耐性菌の蔓延は、急性期病床よりも小規模病院や有床診療所で深刻である可能性があり、より多施設による大規模サーベイランスや感染対策、抗菌薬適正使用の標準化が望まれる。

O1-074. KIZUNA 研究プロジェクト、第一報：パイロット研究—北九州地区における医療・介護関連肺炎の検討について—

産業医科大学病院感染制御部¹⁾, KIZUNA study group²⁾, 産業医科大学医学部呼吸器内科学³⁾, 社会保険小倉記念病院婦人科/感染管理部⁴⁾, 北九州市立八幡病院内科⁵⁾

鈴木 克典¹⁾²⁾ 川波 敏則²⁾³⁾ 宮崎 博章²⁾⁴⁾
栗屋 幸一²⁾⁵⁾ 迎 寛¹⁾²⁾³⁾

【背景】日本呼吸器学会が発表した医療・介護関連肺炎の疾患概念は、非常に幅広い患者群に発症する肺炎を対象としている。すなわち、長期療養型病床群、介護施設に入所している、90 日以内に病院を退院した、介護を必要とする高齢者、身体障害者、通院にて継続的に血管内治療（透析、抗菌薬、化学療法、免疫抑制薬などによる治療）を受けているなどである。各々の対象患者群で耐性菌の状況や治療戦略が異なる可能性があり、地域全体でのアンチバイオグラムの把握や治療戦略の構築が重要である。

【対象および方法】下関、筑豊を含めた北九州地区で医療・介護関連肺炎の現状とローカルファクターの構築、治療の標準化を目的に KIZUNA (Kitakyushu area Infection control team Zoom Up Nursing and healthcare associated pneumonia Alliance) study group を組織した。今回、パイロットスタディとして 2011 年の 1 年間に、長期療養型病床群、介護施設に入所中で肺炎の治療目的で入院した患者 150 名を対象としてレトロスペクティブに以下の項目について検討した。患者背景、原因微生物、重症度分類として A-DROP, I-ROAD, PSI score を用いて評価した。また、使用されている抗菌薬、再入院率などについて検討した。

【結果および考察】現在、症例集積がなされており、解析が進行中である。透析患者における医療・介護関連肺炎のコホートとの比較などを行い、医療・介護関連肺炎のガイドラインの整合性も含めて 2011 年 12 月までの症例を集積して、詳細な層別解析を行った上で発表を予定している。(非学会員共同研究者：吉井千春：産業医科大学若松病院呼吸器内科、小畑秀登：山口県済生会下関総合病院呼吸器内科、中塚敬輔：健康保険直方中央病院内科)

O1-075. 重症度、多剤耐性菌の危険因子に基づいた医療ケア関連肺炎 (HCAP) の新たな治療戦略

国立病院機構三重病院臨床研究部

丸山 貴也, 筒井 清行, 庵原 俊昭

【背景】2005 年の ATS/IDSA 合同ガイドラインでは、医療ケア関連肺炎 (HCAP) と診断された症例には重症度に関わらず多剤耐性菌に対する加療を行うことが推奨された。それに対し、2009 年、ガイドライン作成の中心人物である Prof. Niederman は、2005 年以降のエビデンスをもとに、一律ではなく、HCAP 重症度と多剤耐性菌の危険因子を評価した上で治療選択を行う新たな方式を提唱した。

【目的】重症度、耐性菌の危険因子に基づいた治療戦略が適切かどうかを検証する。

【方法】前方視的多施設共同コホート研究。

【対象】2009 年 6 月～2011 年 5 月までに入院加療を要した市中肺炎 (CAP) 124 例、HCAP 321 例を解析した。HCAP は重症度と耐性菌の危険因子に基づいて 4 群 (Group1: 110 例, Group2: 92 例, Group3: 41 例, Group4: 78 例) に分類され、耐性菌の危険因子数が少ない (0 か 1) の群 (Group1+Group3) は CAP と同様の初期治療: β -ラクタム+マクロライド、耐性菌の危険因子数が多い (2 以上) の群 (Group2+Group4) は院内肺炎 (HAP) と同様の初期治療 (抗緑膿菌 β -ラクタム+バンコマイシン、キノロン又はアミノグリコシド) を受けた。

【結果】HCAP では CAP より、黄色ブドウ球菌 (11.5 vs 0.8%), 腸内細菌科 (7.8 vs 2.4%), 緑膿菌 (7.5 vs 0.8%) と薬剤耐性菌 (21.8 vs 12.1%) の頻度が有意に高かった。HCAP の中で、Group2+Group4 では Group1+Group3 より、黄色ブドウ球菌 (17.6 vs 4.6%), 腸内細菌科 (12.4 vs 2.6%), 緑膿菌 (11.2 vs 3.3%) と薬剤耐性菌 (30.6 vs 11.9%) の頻度が有意に高かった。Group1+Group3 に対しては CAP と同様の初期治療を行ったが、30 日以内の死亡率は HCAP で一般的に報告されている約 20% と比べ、8.6% と低かった。

【結論】本研究では、多剤耐性菌の危険因子が少ない HCAP の原因微生物は CAP と同様であり、多剤耐性菌に対する初期治療は必要ない事が示唆された。なお、重症度、耐性菌の危険因子に基づいた治療戦略は適切であった。

O1-076. 埼玉県西部地区における肺炎症例の起炎病原体について—既存の診断方法を用いた検討—

埼玉医科大学呼吸器内科¹⁾, 関越病院²⁾, 社会福祉法人毛呂病院³⁾

平間 崇¹⁾ 田中 政彦²⁾ 嶺崎 祥平¹⁾
山口 剛史¹⁾³⁾ 萩原 弘一¹⁾ 金沢 実¹⁾

【背景】肺炎の起炎病原体の推移を観察することは、経験的治療時の抗菌薬選択に重要である。埼玉県西部の医療機関を中心に臨床試験参加 9 施設で肺炎症例の連続登録を行い、その起炎病原体を調査した (UMIN 試験 ID: 000001694)。

【方法】18 歳以上の肺炎患者で、受診/入院時に喀痰グラム染色、喀痰培養検査、喀痰 Real-time PCR (非定型病原体のみを対象)、肺炎球菌尿中抗原検査、インフルエンザ

抗原検査（流行期のみ）、血液培養が行われた者（入院症例のみ）を連続登録した。起炎病原体は、肺炎球菌や緑膿菌などの定着型病原体（常在菌としても存在しうる）はグラム染色＋培養検査、尿中抗原検査、血液培養で診断した。一方、マイコプラズマや結核菌などの非定着病原体（通常は気道に存在せず検出のみで起炎菌と確定できる病原体）においては喀痰 Real-time PCR で診断した。

【結果】2009年2月3日から2010年10月14日にかけて、計568名の肺炎症例が登録され、そのうち起炎病原体を診断できたものが321例（56.4%）であった。321例の内訳は、混合感染が51例（9.0%）、単一起炎菌として最も多く検出されたものは肺炎球菌78例（13.7%）、次いで緑膿菌30例（5.3%）、肺炎桿菌25例（4.4%）であった。発症場所別でみると、568名のうちCAP 349例、HCAP 147例、HAP 72例であり、おのおの起炎病原体はCAP 198例（56.7%）、HCAP 78例（53.1%）、HAP 45例（62.5%）で診断された。多く検出された病原体はCAPでは肺炎球菌・インフルエンザ菌、HCAPでは肺炎球菌・緑膿菌、HAPでは緑膿菌・MRSAであった。

【結論】これまでの報告と同様に肺炎球菌が市中肺炎に占める割合が高いことは明確である一方、発症場所にかかわらず緑膿菌や肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌の多いことがわかった。HCAPやHAPになるとそれらの占める割合はさらに大きくなっている。肺炎の経験的治療を開始する場合、発症場所によらずグラム陰性桿菌の可能性はつねに考慮する必要がある。

O1-077. 埼玉県西部地区における肺炎症例の起炎病原体について—HIRA-TANを用いた検討—

埼玉医科大学呼吸器内科¹⁾、関越病院²⁾、社会福祉法人毛呂病院³⁾

平間 崇¹⁾ 田中 政彦²⁾ 嶺崎 祥平¹⁾
山口 剛史¹⁾³⁾ 萩原 弘一¹⁾ 金沢 実¹⁾

【背景】ヒト細胞標準化半定量PCR法（HIRA-TAN）は、肺炎の起炎病原体を迅速に同定する診断法である。*Streptococcus pneumoniae* や *Pseudomonas aeruginosa* といった定着型病原体（気道に常在菌として定着しうる病原体）を、Real-time PCRで治療対象（起炎菌）と非治療対象（常在菌）とに鑑別できる発明をし（特許第4665203号、PCT/JP2009/053976）、そこに *Mycoplasma pneumoniae* や *Mycobacterium tuberculosis* のような非定着病原体（検出のみで起炎菌と確定できる病原体）を検出するPCRを加えることで、肺炎の起炎病原体を網羅的に検索できる検査を設計した（Hirama T. PLoS ONE）。上述した臨床試験（UMIN試験ID：000001694）において既存の方法との非劣性を検証した。

【方法】臨床試験参加9施設において、18歳以上の肺炎患者で、受診/入院時に既存の診断方法とHIRA-TAN法を実施し、連続登録を行った（非介入試験）。

【結果】2009年2月3日から2010年10月14日にかけて、計568名の肺炎症例が登録され、そのうち既存の診断方法

で起炎病原体を診断できたもの、HIRA-TANで診断できたものは、各々321例（56.4%）、360例（63.4%）であった。定着病原体において、既存の診断方法と比較すると、HIRA-TANの起炎菌の診断率は *Haemophilus influenzae* 0.90(95%CI 0.70~0.95)、*P. aeruginosa* 0.89(95%CI 0.76~0.95)、*Klebsiella pneumoniae* 0.72(95%CI 0.55~0.84)、*S. pneumoniae* 0.84(95%CI 0.81~0.90)であった。

【結論】定着型病原体が検出された場合、HIRA-TANでは既存の診断方法と同等の起炎菌の診断力を有することがわかった。そこに非定着病原体をPCRで検出する能力を加えることで、既存の診断方法より高い割合で肺炎の起炎病原体を同定できている。この手法を利用して、一括で迅速に肺炎の起炎病原体が診断できれば、今後の肺炎治療の手助けになる可能性がある。

O1-078. 当院における医療・介護関連肺炎の後方視的観察研究—診療ガイドラインを通して—

洛和会音羽病院感染症科・総合診療科

青島 朋裕、平林 亜希
土井 朝子、神谷 亨

【背景】2011年8月、日本呼吸器学会（JRS）は我が国の現状を考慮した医療・介護関連肺炎（NHCAP）を対象とした診療ガイドラインを発表した。本ガイドラインでは、初期治療の抗菌薬選択について治療区分を提案している。すなわち、抗緑膿菌作用をもつ抗菌薬を初期治療に加えるべきC、D群とそうでないA、B群である。B群とC群は耐性菌のリスク因子の有無で区別される。当院の肺炎診療では喀痰のグラム染色と過去の培養結果などから起炎菌を推定し、初期治療を選択することが一般的となっている。それによりC群に区分された患者の中にも比較的狭域の抗菌薬で治療を開始され、良好な治療効果を認める群を認めている。今回、当院で経験したNHCAPに該当する患者群の後方視的観察研究を行った。

【方法】2011年1月1日～5月30日までに当科を退院した患者のうち、入院時肺炎と診断された患者116例中NHCAPの定義を満たす79例（68.1%）を後方視的に検討した。

【結果】年齢中央値は86歳で、死亡率は20.2%であった。JRSの提唱するA-DROPを用いた重症度分類では、軽症5例、中等症46例、重症16例、超重症12例で、死亡率はそれぞれ、0%、13.0%、25.0%、50.0%であった。治療区分のうちでB群は47例（59.5%）、C群とD群をあわせて32例（40.5%）であった。B群で抗緑膿菌活性を持たない抗菌薬（狭域薬）で治療されたのは37例（78.7%）、C+D群のうち狭域薬で治療されたのは18例（56.3%）であった。奏功率はそれぞれ91.9%（34/37）、94.4%（17/18）でいずれも良好であった。狭域薬で治療開始された群はいずれも入院時のグラム染色でグラム陰性桿菌を主要な所見として認めなかった。

【結語】本ガイドラインにおけるNHCAPの治療区分は一部の群に対して広域抗菌薬の過剰使用となる可能性があ

る。耐性菌のリスク因子を有していても、狭域薬で十分な治療効果を期待できる群が存在し、それらを判別するのに喀痰のグラム染色が有効である可能性が示唆された。

O1-079. 医療関連肺炎の臨床像についての多施設前向き検討—市中肺炎との違いは何か—

京都大学医学部呼吸器内科¹⁾、倉敷中央病院呼吸器内科²⁾、神戸市立医療センター西市民病院呼吸器内科³⁾、小野市民病院内科⁴⁾

伊藤 功朗^{1,4)} 橘 洋正²⁾ 富岡 洋海³⁾
安友 佳朗⁴⁾ 伊藤 穰¹⁾ 平井 豊博¹⁾
石田 直²⁾

【背景】医療関連肺炎（HCAP）は多様な背景の患者を含む新たな肺炎のカテゴリーである。我が国においては医療・介護関連肺炎（NHCAP）ガイドラインが作成されたが、それらの臨床像について市中肺炎（CAP）と十分に比較した前向き研究は世界的にも少なく、実情を明確にすることが国内・国外ともに課題となっている。

【目的】背景因子、起炎菌、重症度、予後などをHCAPとCAPとで比較することで、HCAPの特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法】国内の3病院において2007年1月から2009年6月までに前向きに集積した入院HCAP 469例と入院CAP 927例を集計し、比較検討した。

【結果】HCAPはCAPと比較して平均年齢が高く（81.8 vs 73.2歳）、種々の合併症、誤嚥性肺炎、PS4の患者が多く、重症度スコア（PSI：4.26 vs 3.54、CURB-65：2.19 vs 1.67、A-DROP：2.43 vs 1.84）が高かった。HCAPはCRP（9.6 vs 12.7mg/dL）やAlb値（3.0 vs 3.3g/dL）が低かった。起炎菌では、HCAPで菌判明率が低く、肺炎球菌やマイコプラズマの患者が少なく、MRSAや緑膿菌の患者は多かった。HCAPで入院期間が長く、予後が悪かった（入院中死亡率15.1 vs 7.8%）。

【結論】HCAPは背景因子、起炎菌、予後などの面でCAPとは異なり、これをCAPと区別することは、肺炎の診療を行う上で必要と考えられる。NHCAPとしても独自の検討を要するが、同様の結果が予想される。（N）HCAPについての適切な重症度判定と治療法の設定が必要であろう。

O1-080. 医療関連肺炎の臨床像についての多施設前向き検討—予後予測は可能か—

京都大学医学部呼吸器内科¹⁾、倉敷中央病院呼吸器内科²⁾、神戸市立医療センター西市民病院呼吸器内科³⁾、小野市民病院内科⁴⁾

伊藤 功朗^{1,4)} 橘 洋正²⁾ 富岡 洋海³⁾
安友 佳朗⁴⁾ 伊藤 穰¹⁾ 平井 豊博¹⁾
石田 直²⁾

【背景】医療関連肺炎（HCAP）は多様な背景の患者を含む新たな肺炎のカテゴリーであり、我が国では医療・介護関連肺炎（NHCAP）ガイドラインが作成された。これらの臨床像について市中肺炎（CAP）と十分に比較した前

向き研究は世界的にも少ない。CAPにおいては重症度・予後予測スコア（PSI、CURB-65、A-DROP）が確立しているが、これらは（N）HCAPの概念以前のものであり、解析に（N）HCAPが含まれていたことは否めない。

【目的】重症度スコアをHCAPとCAPとの間で比較し、HCAPの特徴を明らかにする。さらに、HCAPについて、より良い予後予測が可能かを検討する。

【方法】国内の3病院において2007年1月から2009年6月までに前向きに集積した入院HCAP 469例と入院CAP 927例を集計した。上記の3つの重症度スコアについてHCAPとCAPとを区別してROC解析を行った。

【結果】ROC解析では、いずれのスコアリングシステムでもCAPの予後予測精度（AUC）がHCAPのそれを上回った（HCAP vs CAP：PSI 0.77 vs 0.64、CURB-65 0.76 vs 0.65、A-DROP 0.80 vs 0.65）。HCAPの予後に関係する候補因子を単相関解析で抽出し、ステップワイズ法にて絞り込みつつ多重ロジスティック回帰解析を行うと、従来の因子に加えてAlb値の予後への関連性が判明した。PSI、CURB-65、A-DROPのポイントに、Alb値3.0mg/dL以下で1ポイントを加えてROC解析を行うと、いずれのAUCも0.05程度改善した。

【結論】従来の重症度スコアをHCAPに適用すると、CAPよりも予後予測が困難であった。Alb値（3.0mg/dL以下）をスコアに加えると予後予測は改善した。しかしながら、まだ不十分であり検討の余地がある。

O1-081. 呼吸器感染症におけるプロカルシトニン高感度定量法の有用性の検討

NTT 西日本九州病院

彌永 和宏

【背景】プロカルシトニン（PCT）は敗血症や重症細菌感染症の炎症マーカーとして有用である。PCTガイド治療の有用性の報告等が多くみられるが、肺炎などの臓器に局限した感染症における報告は少ない。従来の半定量イムノクロマト法に加えPCTの高感度測定法が普及し臨床応用が期待されている。

【目的】呼吸器感染症におけるPCTの高感度測定の有用性を検討する。

【対象と方法】2011年8月から10月に当院で診断・治療を行った呼吸器感染症を主体とした患者139名の血清中PCTを測定した。測定はミュータスワコー ブラームスPCT（測定範囲0.02～200ng/mL）を用いた。

【結果】PCT値は、細菌性肺炎（n=39、平均0.235ng/mL）、非定型肺炎（3、0.137）、気管支炎（32、0.030）、敗血症（15、24.126）、呼吸器以外の細菌感染症（12、0.8742）では、感冒（8、0.005）や非感染性胸部疾患（8、0.025）に比べ上昇していた。特に細菌性肺炎では大多数がイムノクロマト法で陰性となる低濃度領域0.50ng/mL未満での上昇であった。

【考察】PCTの高感度測定法により、従来は感度以下とされた低濃度のPCT上昇が正確に測定可能となった。肺炎

などの単一臓器の細菌感染症の診断にも有用と考えられる。

(非学会員共同研究者：吉田知栄子，松岡多香子)

O1-082. 中国上海における一般病院由来インフルエンザ菌の薬剤感受性及び水平伝播についての研究

久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門

秦 亮，渡邊 浩

【背景】インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は市中肺炎，中耳炎及び髄膜炎などを引き起こす主要な病原菌であり，近年，薬剤耐性菌の増加や感染症の難治化が臨床上問題となっている。しかし，中国では本菌の薬剤感受性や伝播状況など十分に判明していないのが現実である。我々は上海復旦大学附属中山医院と共同研究を実施し，市中気道感染症由来の *H. influenzae* を対象し，薬剤耐性及び水平伝播状況を明らかにするため，以下の検討を行った。

【方法】症例ごとの検討を行い，ケースカードを作成し，該当する患者の咽頭拭液，喀痰や血液など検体を用いて，病原菌の分離・同定を行う。分離された *H. influenzae* について，血清型同定，最小発育阻止濃度 (MIC)，耐性遺伝子の同定及びパルスフィールド電気泳動法 (PFGE) を用いて，菌株の水平伝播などについての検討を行った。

【結果と考察】2008年12月から2009年4月までに，上海における11か施設において，37名患者（男：18名，女：19名）から37株の *H. influenzae* が分離された。その内，BLNAS (β -lactamase-nonproducing ampicillin-sensitive *H. influenzae*) は16株 (43.24%)，BLPAR (β -lactamase-producing ampicillin-resistant *H. influenzae*) (TEM-1) は10株 (27.03%)，Low-BLNAR (β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *H. influenzae*) は11株 (29.73%) であるが，BLNAR株は分離されなかった。全部で23種類のPFGEパターンが確認され，多数のインフルエンザ菌クローンが上海市中に伝播していることが示唆された。今後，患者の臨床経過および予後についてのデータを加え，検討を行う予定である。

(非学会員共同研究者：周 昭彦，胡 必杰，山本太郎)

O1-083. 取り下げ

O1-084. 百日咳菌凝集素価法の診断精度について

国立感染症研究所細菌第二部¹⁾，北海道立衛生研究所²⁾，東京都健康安全研究センター³⁾，福井県衛生環境研究センター⁴⁾，愛知県衛生研究所⁵⁾，愛媛県立衛生環境研究所⁶⁾，福岡県保健環境研究所⁷⁾，国立感染症研究所感染症情報センター⁸⁾

蒲地 一成¹⁾ 池田 徹也²⁾ 伊瀬 郁³⁾

松本 昌門⁵⁾ 石畝 史⁴⁾ 烏谷 竜哉⁶⁾

江藤 良樹⁷⁾ 山下 和子⁸⁾ 多屋 馨子⁸⁾

岡部 信彦⁸⁾

【目的】わが国では簡便な百日咳血清診断法として菌凝集素価法が広く利用されている。本法は百日咳菌東浜株 (凝集原1, 2, 4) と山口株 (凝集原1, 3, 6) に対する血中

抗体価を指標に百日咳診断を行うものである。診断基準は東浜株または山口株の凝集素価のうちいずれかが1:40以上，ペア血清で抗体陽転あるいは4倍以上の上昇，または山口株と東浜株の凝集素価比 (山口株/東浜株) が4倍以上を示した場合に診断価値が高いとされている。ただし，これらの診断基準は明確にはされておらず，臨床現場では経験的な数値 (1:320以上) が採用されることもある。本研究では健常者における菌凝集素価の保有状況を調査し，本法の診断精度について再評価を行った。

【方法】平成20年度感染症流行予測調査において，7都道県に在住する乳児から高齢者までの1,290名を対象に，百日せき凝集反応用抗原「生研」を用いて菌凝集素価を測定した。測定は7地方衛生研究所で実施し，測定時にはコントロール血清を用いた精度管理を行った。

【結果及び考察】東浜株と山口株に対する凝集素価は二峰性の分布を示し，1:20未満に大きなピークと1:80~1:320を中心とするピークが認められた。東浜株に対する凝集素価の保有率は1:40以上が52.2%，1:320以上が26.9%，山口株に対しては1:40以上が48.8%，1:320以上が21.7%を示した。凝集素価1:40以上の保有率は加齢とともに上昇する傾向が認められ，東浜株，山口株ともに40~49歳で高値を示した (72%，62.1%)。小児 (0~9歳) における凝集素価の分布割合を過去の調査と比較した結果，東浜株と山口株がともに1:160倍以上の保有率は1989年度が0.9%，1990年度が2.4%であったのに対し，2008年度では16.9%という高値を示した。本調査により，近年の小児は高い凝集素価を保有することが示され，菌凝集素価法は成人およびワクチン既接種児の検査診断に適用することは困難であると判断された。

(協力機関：栃木県保健環境センター)

O1-085. ライノウイルスによる重症呼吸器感染症の検討

大阪市立総合医療センター小児医療センター小児救急科¹⁾，大阪市立住吉市民病院²⁾，愛染橋病院小児科³⁾

奥野 英雄¹⁾ 服部 有香¹⁾ 天羽 清子¹⁾

外川 正生²⁾ 塩見 正司³⁾

【はじめに】近年，ライノウイルス (RV) では上気道感染症のみならず下気道感染症や喘息重積発作を引き起こすことが知られている。当科では，RSウイルス，インフルエンザウイルス迅速抗原検査陰性の症例を中心とし呼吸器感染症入院患者に対し，大阪市立環境科学研究所にウイルス同定を依頼しており，RVは2008年9月より検出可能となった。

【対象・方法】2008年9月より2010年12月の間で呼吸器症状のある入院症例で，鼻咽頭検体よりRVが同定された107例。RVはRT-PCR法，その他のウイルスはreal-time PCR，細胞培養によるウイルス分離検査を用いて同定した。

【結果】男女比58:49。入院時年齢 中央値1歳8カ月 (1カ月~24歳7カ月)。基礎疾患は，神経疾患37例，循環

器疾患 21 例, 喘息・アレルギー疾患 12 例. RV 単独同定例は 46 例. 男女比 18:28. 入院時年齢: 中央値 2 歳 0 カ月. RV 単独同定例の入院病名は喘息性気管支炎・喘息・上気道炎が 28 例で最も多いが, その他に, 肺炎 5 例, 無呼吸発作 2 例, 無気肺・呼吸不全 2 例が認められた. 血液検査では, 白血球数 10,420/ μ L, CRP 1.56mg/dL (いずれも中央値) と炎症反応の上昇は軽度であった. 集中治療を要した RV 同定例は 13 例. そのうち喘息重積発作が 2 例認められた他, 無気肺・呼吸不全となり集中治療を要した症例が 4 例あり, 4 例中 2 例は基礎疾患に脳性麻痺があった. また, 生後 1 カ月の乳児で無呼吸発作を呈した症例が 3 例認められた.

【考察】RV は喘息の急性増悪の原因となることが近年注目されている. 当院の入院例では神経疾患や循環器疾患を基礎に持つ割合が多く, 特に神経疾患を持つ患児では重度の呼吸器症状を呈し集中治療を要する症例も見受けられた. また, 乳児では無呼吸発作により集中治療を要する症例も認められた. さらに症例を蓄積し報告する.

O1-086. 本邦における医療ケア関連肺炎 (HCAP) の実態調査と TAZ/PIPC と MEPM の有用性に関する比較検討

長崎大学病院第二内科¹⁾, 同 検査部²⁾

山本 善裕¹⁾ 森永 芳智²⁾ 中村 茂樹¹⁾
栗原慎太郎¹⁾ 今村 圭文¹⁾ 宮崎 泰可¹⁾
塚本 美鈴¹⁾ 泉川 公一¹⁾ 掛屋 弘¹⁾
柳原 克紀²⁾ 河野 茂¹⁾

【目的】肺炎は本邦における死亡原因の第 4 位であり, その多くは高齢者が占めている. 2011 年 8 月に日本呼吸器学会から医療・介護関連肺炎 (Nursing and Healthcare-associated pneumonia: NHCAP) 診療ガイドラインが公表されたが, 今回我々はその公表に先立ち, ATS/IDSA ガイドラインが提唱した医療ケア関連肺炎 (HCAP: Healthcare-Associated Pneumonia) について本邦の実態を調査し, さらに注射用タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム (TAZ/PIPC) と注射用メロペネム (MEPM) の有効性並びに安全性を比較検討したので報告する.

【対象と方法】長崎大学病院第二内科および関連病院 14 施設において, 2009 年 10 月から 2011 年 5 月までの肺炎患者のうち, ATS/IDSA ガイドラインを参考にした診断基準に該当し Pneumonia Severity Index (PSI) スコア III および IV 群に分類された症例を対象とした. これらの患者を中央登録方式で TAZ/PIPC 1 回 4.5g 1 日 3 回投与群と MEPM 1 回 0.5g 1 日 3 回投与群に無作為に割り付け, その臨床効果, 安全性および登録された症例の背景因子を検討した. 主要評価項目は治癒判定とした.

【結果】有効性解析対象 70 例で判定不能 6 例を除く 64 例中, 治癒が得られた症例は 51 例 (治癒率: 79.7%) であった. またこれらの患者を HCAP の診断別に分類すると, ナーシングホームや介護・リハビリテーション施設に居住

(以下 NH 群) が 44 例, 療養型病床・介護型病床に居住 (以下療養群) が 8 例, 90 日以内に 2 日以上入院歴 (以下入院歴群) が 23 例であり, 各群の治癒率は NH 群 77.5%, 療養群 75.0%, 入院歴群 90.5% であった. TAZ/PIPC 群 36 例での治癒率は判定不能 3 例を除き 81.8% (27/33), MEPM 群 34 例での治癒率は判定不能 3 例を除き 77.4% (24/31) と同等であり, 両剤は HCAP の初期治療薬として有用であった.

O1-087. 一般臨床におけるウイルス感染の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⁾, 長崎大学第二内科⁴⁾, 佐世保同仁会病院⁵⁾

福島喜代康¹⁾ 久保 亨²⁾³⁾ 江原 尚美¹⁾
松竹 豊司¹⁾ 森田 公一²⁾ 河野 茂⁴⁾
齊藤 厚⁵⁾

【目的】2009 年 4 月下旬にメキシコで発生した新型インフルエンザ A/H1pdm2009 による世界的な流行がおり, 2011 年 4 月に終息した. A/H1pdm2009 感染の確定診断には, 遺伝子増幅検査 PCR 法や LAMP 法が用いられた. 今回, 一般臨床におけるウイルス感染疑い症例に対して遺伝子検査である multiplex real-time RT-PCR 検査 (mrRT-PCR) を施行し, 病原微生物の検討を行った.

【対象・方法】対象は 2009 年 7 月から 2011 年 10 月までに 10 医療機関にて感冒様症状を呈したウイルス感染が疑われた 88 例 (男 48 例, 女 40 例; 平均 33.4 歳) で鼻腔あるいは咽頭のぬぐい液を採取した. 遺伝子検査には TaqMan multiplex real-time RT-PCR を用いて, ウイルス 16 種類, 非ウイルス 5 種類の同定を試みた.

【結果】2009 年 7 月~2011 年 3 月までのインフルエンザ流行時期の LAMP 法でインフルエンザ陰性であった 45 例での mrRT-PCR を用いて同定したウイルスは 11 例 (24.4%) で内訳は A 型インフル 4 例, ライノ 2 例, RS2 例, パラインフル 1 が 2 例, コロナ 1 例であった. 一方, 2011 年 4 月~2011 年 11 月までのインフルエンザ非流行時期での 43 例のうち 28 例 (65.1%) で同定可能であった. 内訳はマイコプラズマ 8 例, ライノ 4 例, エンテロ 3 例, パラインフル 3 が 3 例, RS1 例, アデノ 1 例, B インフル 1 例, 肺炎球菌 3 例 (1 例パラインフル 4 の重複感染), 溶連菌 3 例であった.

【考案と結語】mrRT-PCR によりインフルエンザ非流行時期での感冒様症状の一般臨床例の約半数以上で病原微生物が検出されたことより, 遺伝子検査法 mrRT-PCR の有用性が示唆された. また, 成人の RSV 感染が 3 例発見できたことやパラインフル感染後の肺炎や喘息症状出現などがみられたことは興味深い.

O1-088. 高齢者非定型肺炎は臨床的に細菌性肺炎と鑑別可能か?

川崎医科大学総合内科学¹⁾, 同 小児科²⁾

宮下 修行¹⁾ 林 敏清¹⁾ 岸本 道博¹⁾
 栗原 武幸¹⁾ 沖本 二郎¹⁾ 河合 泰宏²⁾
 山口 徹也²⁾ 尾内 一信²⁾

【目的】2000年、日本呼吸器学会は市中肺炎診療ガイドラインを公表し、抗菌薬の選択に際し、市中肺炎の原因菌を非定型病原体（主にマイコプラズマ）と細菌の二つに分けて、両群を鑑別するための項目と基準を設けた。ガイドライン公表後の前向き臨床的研究でも鑑別は有用とする報告が多く、非専門医でも使用しやすい簡便な項目と基準に変更し、引き続きガイドライン2005に取り入れた。しかし、本鑑別表を用いても鑑別不能な非定型肺炎があり、高齢者もその1つの要因であることが示唆されている。今回、我々は高齢者クラミジアおよびマイコプラズマ肺炎症例の臨床像を解析する目的で、非高齢者クラミジア、マイコプラズマ肺炎と比較検討した。

【方法】1998年4月から2011年8月まで川崎医科大学附属病院および関連病院に入院したマイコプラズマ肺炎252例、クラミジア肺炎98例を対象とした。このうち60歳以上を高齢者群、60歳未満を非高齢者群とし、2群を比較検討した。

【結果と考察】疾患重症度や予後は両群間で差はみられなかったが、高齢者群は非高齢者群と比べて基礎疾患保有例や他の病原微生物との合併例が多くみられた。また、高齢者群では発熱や咳の程度も非高齢者群と比べて弱く、その臨床像から細菌性肺炎を疑わせる症例が多くみられた。

【結論】マイコプラズマ肺炎は高齢者でも15%以上にみられ、年齢に関係なく考慮すべき病原体と考えられる。しかし、市中肺炎診療ガイドラインの鑑別項目と照合した場合、高齢者での鑑別は困難と考えられ、60歳以上では抗菌薬の選択を再検討する必要がある。

O1-089. 医療・介護関連肺炎—大学病院と市中病院の臨床像の違いからみえてくるもの—

川崎医科大学総合内科学¹⁾、同 小児科²⁾

宮下 修行¹⁾ 林 敏清¹⁾ 岸本 道博¹⁾
 栗原 武幸¹⁾ 沖本 二郎¹⁾ 河合 泰宏²⁾
 山口 徹也²⁾ 尾内 一信²⁾

【目的】肺炎は従来から市中肺炎と院内肺炎の2群に大別されてきた。しかし、市中肺炎の中でも院内肺炎に近い予後の悪い一群の存在が明らかとなり、米国ではその一群を医療ケア関連肺炎と提唱した。わが国でも2011年、日本呼吸器学会から日本独自の医療制度と高齢化社会を反映した「医療・介護関連肺炎（NHCAP）ガイドライン」が公表された。米国の提唱する医療ケア関連肺炎と同様、NHCAPでも地域や病院により患者背景が異なることが予測され、その結果、臨床像の異なることが予想される。今回我々は、大学病院におけるNHCAP症例を市中肺炎症例と比較し、その差異について検討した。

【方法】2005年4月から2011年3月まで、大学附属病院で経験したNHCAP250例と市中病院で経験したNHCAP349例を比較し解析した。

【結果と考察】NHCAPの基準に合致する患者背景は両群間で全く異なっていた。平均年齢や基礎疾患（慢性心疾患、脳血管障害、悪性腫瘍）、全身状態不良患者（poor Performance Status、認知症、経鼻胃管保有、誤嚥）の頻度は市中病院症例で有意に高かったが、多剤耐性病原体の分離頻度は市中病院症例で有意に少なかった。死亡率には両群間で有意差がなかった。

【結論】同じ地域の病院であったもNHCAPの患者背景が全く異なることから、様々な点で臨床像が大きく異なると考えられる。しかし、両群の肺炎原因の多くは誤嚥であり、死亡率は肺炎重症度と相関していた。

O1-090. 当院における成人市中肺炎の臨床的検討とクリニカルパス—患者背景による病型と分離菌構成—

済生会山口総合病院内科¹⁾、クリニカルパス委員会（肺炎パスコメンター）²⁾

國近 英樹¹⁾²⁾ 樫村 香利²⁾ 東 典孝²⁾
 重枝 朱美²⁾ 田谷 桂子²⁾ 三浦 育世²⁾
 村田 幸栄²⁾ 古味 省宏²⁾ 乗安 久晴²⁾

【目的】市中肺炎治療クリニカルパス（肺炎パス）を作成するにあたり、肺炎診療のサーベイランス及び入院治療を調査する。さらに院内アンチバイオグラムを用い肺炎パスで使用する抗菌薬の標準化を試みる。

【方法】平成21年度及び平成22年度に当院に入院した市中肺炎患者を対象に、以下の項目について調査・検討を行った。基本情報：肺炎の分類、性別・年齢分布、基礎疾患、身体所見、重症度分類（A-DROPシステム）、ADL。検査・治療：入院中に実施された検査の種類、投与した抗菌薬の種類・投与期間・変更の有無・内服への切り替えの有無、喀痰分離菌：菌種、頻度。さらに入院の長期化するリスク因子を検討し、検出された菌種とその院内アンチバイオグラムの解析を行った。

【結果】当院に入院する市中肺炎の84%が細菌性肺炎であり、60%が中等症であった。入院期間が15日以上患者群では、呼吸器疾患・心不全の合併が多く、また老人保健施設からの転院が多いことから医療介護関連肺炎（NHCAP）との関連が示唆された。同群の喀痰分離菌からはMSSA、*Klebsiella pneumoniae*が多く検出された。初回投与する抗菌薬の約半数はペニシリン系薬剤が選択され、抗菌薬の変更は約1/3の割合で認められた。効果不十分例に薬剤変更や追加投与が行われており、de-escalationに基づく変更は少数であった。入院期間により喀痰分離菌に特徴を認め、肺炎パスで使用する抗菌薬の投与対象の層別化が可能と考えられた。さらに院内アンチバイオグラムに基づき肺炎パスで使用する抗菌薬の妥当性を評価し、肺炎パスを作成した。

【結論】日本呼吸器学会の提唱する肺炎診療ガイドラインに加え、院内のエビデンスを付加することにより、肺炎パスにおける適正治療に結びつくと考えられる抗菌薬の標準化が可能であった。課題は原因菌が同定される3~4日後に抗菌薬を適正な薬剤に変更するde-escalationの概念を

肺炎パスに反映させることであった。

O1-091. ユーザーメード・データベースによる肺炎サーベイランス—電子カルテとの連携と多施設共同前向き研究ツールへの応用と課題—

名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学¹⁾, 名古屋大学高等研究院²⁾, 名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部³⁾

進藤有一郎¹⁾²⁾ 井口 光孝³⁾ 富田ゆうか³⁾
小林 大介¹⁾ 伊藤 亮太¹⁾ 八木 哲也³⁾
長谷川好規¹⁾

臨床研究においては、インターネットを利用した電子データ収集が普及しつつあるが、それは電子カルテを含む病院基幹情報システム (HIS) とは完全分離されており、ユーザーの手間が掛り、肺炎のような急性期疾患への応用は決して進んではいない。今回、我々はFileMakerで肺炎データベース (DB) を作成し、これを院内サーベイランスおよび多施設共同前向き研究ツールとして活用している実績を示す。本DBは、肺炎診療に携わる多くのスタッフを利用対象者と設定し、医師は肺炎診療において評価すべき項目の確認 (教育ツール) し、必要項目を入力すれば、重症度判定、ガイドラインでの推奨抗菌薬が自動表示され、また医師記録作成も簡便にできるようにした。またICTや検査室スタッフもこのDBを容易に閲覧可能としており、感染制御にも役立つようにしている (診療支援ツール)。我々は、本DBを現在、肺炎入院患者の全数調査である多施設共同前向き観察研究に活用している (研究ツール) が、研究参加10施設における、現場のネット環境、DB利用可能な電子カルテ端末の数、および研究開始後のDB利用状況を調査した。結果: HISとDBがシステムとして分離されていても、同じ端末で2つが利用できるとDBの運用率は高まり、またHISとDBが連携していると入力の手間が軽減される傾向にあった。今回は調査結果を紹介するとともに、研究参加者が利用しやすい環境をつくるために我々が実際とった方法を紹介し、長所・短所を考察する。院内サーベイランスあるいは医師主導自主研究という限られた資源の中で質の高い多施設共同研究を進めていく上で、肺炎という急性期で患者数の多い疾患のDBをどう構築すべきか? 今回は、我々の実績をもとに今後の病院基幹情報システムの利活用と多施設共同前向き研究におけるDBの在り方に対する提言を行う。

(非学会員共同研究者: 吉田 茂, 今井博久, 中尾裕之)

O1-092. 中部ベトナムにおける成人市中肺炎の臨床像, 発生率, 病原体の検出

長崎大学熱帯医学研究所臨床感染症学分野
高橋 健介 鈴木 基 吉田レイミント
有吉 紅也

【背景】市中肺炎 (Community-acquired pneumonia; CAP) は成人において高い罹患率と死亡率を呈する感染症である。東南アジア地域においては検査法に限りがあることから、市中肺炎の発生率や病原体について詳細な報告はこれ

までになかった。近年開発された分子生物学的方法により多くの病原体が同定できるようになったが、この地域においては経験的診断と治療が中心であり、抗生剤の不適切な使用も危惧される。

【目的】中部ベトナムにおける成人市中肺炎の発生率と病原体を明らかにする。

【方法】地域住民を対象にした成人肺炎についての研究が、ベトナム中部の都市ニャチャンのカンホア総合病院 (KHGH) で行われた。2009年9月から2010年8月までに急性呼吸器感染症でKHGHに入院した全ての患者が対象となった。臨床情報、鼻咽腔スワブ、喀痰、血液、胸部レントゲンが収集され、胸部レントゲンの所見により肺炎とその他の下気道感染症に分類された。喀痰については細菌培養と主な細菌についてのマルチプレックスPCRが行われ、鼻咽腔スワブはマルチプレックスで14種類の呼吸器ウイルスが同定された。

【結果】356症例がエンロールされ166例が肺炎と診断された。地域における肺炎入院症例の発生率は1,000人当たり0.82人と推定された。75歳以上の高齢者では1,000人あたり8.2人とおよそ10倍の値を示した。症例死亡率は5.3%で27%が病院を受診する前に薬局で抗生剤を購入し内服していた。56%の症例で何らかの病原体が検出され、インフルエンザ菌 (25%)、肺炎球菌 (20%)、呼吸器ウイルス (21%) が主要な病原体であった。呼吸器ウイルスの中ではA型インフルエンザが最も多く、全体の10%の症例で見られた。

【結論】入院を要する肺炎の発生率は欧米に比べて決して高くないことがわかった。病原体ではインフルエンザ桿菌の割合が他地域からの報告に比べて多くみられた。

O1-093. 新型インフルエンザ (A/H1N1) の出現が、ベトナム中部都市における小児呼吸器感染症の発生率と重症度に及ぼした影響について

長崎大学熱帯医学研究所臨床感染症学分野¹⁾, 長崎大学病院小児科²⁾

吉田レイミント¹⁾ 鈴木 基¹⁾ 高橋 健介¹⁾
森内 浩幸²⁾ 有吉 紅也¹⁾

【背景】呼吸器感染症は小児が罹患する疾患の中で最も多いもののひとつである。2009年に発生した新型インフルエンザ (A/H1N1) の世界規模流行は、各国の小児保健指標に大きなインパクトをもたらした。特に北米、ヨーロッパ、オーストラリアでは、小児呼吸器感染症による入院が増加したことが報告されている。しかし、アジアにおけるデータは乏しい。

【目的】ベトナム中部都市における、新型インフルエンザ (A/H1N1) の出現前後での、小児呼吸器感染症の発生率と重症度の変化を明らかにする方法: われわれは2007年2月に、ベトナム中部都市ニャチャン市において住民ベースの小児呼吸器感染症サーベイランスを開始した。調査地域に居住する15歳未満の小児約48,000人を対象とし、呼吸器感染症で入院する患者から同意を得て症例登録を行っ

た。登録症例からは、患者基本情報、臨床情報および鼻咽頭スワブ、血液、胸部レントゲン写真を収集した。収集した臨床検体から、インフルエンザ A を含む 13 種類の呼吸器ウイルスを、4 つの multiplex polymerase chain reaction (PCR) assays を用いて同定した。インフルエンザ A 陽性例については、2 つの multiplex PCR assays で亜型を同定した。

【結果】2011 年 3 月までの 4 年間に、2,736 症例を収集した。うち 64% から呼吸器ウイルスが同定され、12% は複数ウイルスの重複感染であった。インフルエンザ A は 13% から同定された。2009 年 5 月までは、H3N2 が主体であったが、2009 年 7 月以降は大半が新型インフルエンザ (A/H1N1) となった。新型インフルエンザの出現前後で、小児呼吸器感染症の発生率、入院症例の重症度に違いはなかった。2010 年 7 月以降は、H3N2 が再び出現している。

【結論】新型インフルエンザ (A/H1N1) の出現は、ベトナム人小児における呼吸器感染症の発生率および重症度に大きな影響を及ぼさなかった。

O1-094. 慢性肺アスペルギルス症に対する Liposomal amphotericin B (L-AMB) の有効性と安全性について

群馬大学大学院病態制御内科学呼吸器・アレルギー内科

久田 剛志, 青木 悠, 小野 昭浩
土橋 邦生, 石塚 全

【背景】肺アスペルギルス症は、しばしば診断が困難であり難治例も多い。L-AMB は、血液疾患を背景とした侵襲性アスペルギルス症に対する臨床試験の優れた奏効率が報告されているが、呼吸器内科領域における治療成績の報告は少ない。抗真菌薬の有効性、安全性などについて検討することが重要である。そこで、2009 年以降当院および関連施設において L-AMB が治療に使用された慢性壊死性肺アスペルギルス症 (CNPA) 患者 12 症例についてレトロスペクティブに有効性、安全性などについて検討を行った。

【方法】効果の指標として、L-AMB による治療前後の、①発熱、②咳・痰などの臨床症状、③ CRP、④画像所見、⑤真菌学的検査所見、⑥体重、Albumin の変化、以上 6 項目を比較し、有効性について検討した。

【結果】症例は全て男性、平均 71 歳。著効 2 例、有効 6 例、不変 2 例、悪化 1 例 (開始時全身状態不良)、判定不能 1 例。血清カリウム値の低下、クレアチニン値の上昇のみられた症例があったが、一時的で経過により改善していた。悪化と判断した症例は、投与開始時すでに全身状態不良であり、呼吸不全を伴っていた。投与後 1 週間の経過で死亡した。L-AMB が第一選択薬として使用された理由の中で、肺非結核性抗酸菌症を合併している症例であったために RFP などとの薬物相互作用を考慮して L-AMB を使用したという症例があった。

【考察】ポリエン系抗真菌薬である L-AMB は、広い抗真菌スペクトラムと強い抗真菌活性を有し CNPA 症に対し

て効果が期待でき、比較的安全に使用できる有効な薬剤であると考えられた。また、他の薬剤との相互作用が比較的少ないのも特徴と考えられる。

(非学会員共同研究者：矢富正清、解良恭一、吉野麗子、増渕 健、樋口清一、宇津木光克、岩崎靖樹、古賀康彦、砂長則明、桑原英真、森 昌朋)

O1-095. リツキシマブ投与後に非典型的なニューモシスチス・ジロヴェッティ肺炎を発症したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の 1 例

国立成育医療研究センター腎臓リウマチ膠原病科¹⁾、同 感染症科²⁾

佐藤 舞¹⁾ 宮入 烈²⁾ 庄司 健介²⁾
船木 孝則²⁾ 宮田 一平²⁾

近年、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブ (以下 RTX) の小児難治性ネフローゼ症候群への有効性が報告されている。RTX は成人の悪性リンパ腫に対して 10 年以上使用されており、比較的安全に使用されているが、まれに進行性多巣性白質脳症、間質性肺炎、潰瘍性大腸炎などの重篤な合併症をきたすこともある。また、B 細胞の枯渇により、日和見感染や感染症の重篤化の危険もある。

ニューモシスチス・ジロヴェッティ肺炎 (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia; 以下 PCP と略す) は AIDS 患者や易感染性患者にとって、致死率の高い重篤な感染症である。近年、成人のリンパ腫患者において、RTX を加えた R-CHOP 療法が従来の CHOP 療法に比較し、PCP の危険性が高いことが報告され、PCP への抗菌薬の予防投与の必要性が報告されている。また、複数の免疫抑制薬の併用により、宿主の免疫応答が修飾され、非典型的な臨床像を呈し、診断に苦慮する例も報告されている。

今回、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して RTX 投与後に、非典型的な臨床像の PCP を発症した 3 歳男児例を経験した。患児は、長期間ステロイドとシクロスポリンを使用されており、RTX 投与後に両肺にびまん性の結節性陰影を呈する肺炎を発症し、気管支肺胞洗浄液の PCR で *P. jirovecii* を検出した。しかし、ST 合剤による早期治療が行われたためか症状は重篤ではなかった。肺生検では、組織球を多数含む肉芽病変と *P. jirovecii* 様の嚢子が確認された。ネフローゼ症候群への RTX 投与後に PCP を発症した報告はこれまでない。今後、難治性ネフローゼ症候群への RTX の使用拡大が予測され、RTX 投与後の PCP の危険や特異的な臨床像についての注意が重要となる。本症例の臨床経過、生検組織像をもとに、RTX の PCP 発症への関与、臨床像の修飾について考察する。

O1-096. 小児におけるポリコナゾール長期投与での血中濃度の推移

獨協医科大学医学部小児科学

福島啓太郎

【緒言】トリアゾール系抗真菌薬であるポリコナゾール (VRCZ) は小児と成人では薬物動態が異なる。そのため小児への投与法はまだ確立していない。点滴静注は成人で

は3~4mg/kgを1日2回だが、小児はこの量では有効血中濃度が得られず、7~12mg/kgに増量する必要があることを報告（臨床血液 48, 2007）した。深在性真菌症では、数週間から数か月間、抗真菌薬の投与を継続することが多い。VRCZは肝臓で代謝を受ける。長期投与によって代謝活性が変化する可能性がある。特に代謝活性が高い小児では、治療期間中に薬物動態に変化を生ずるかもしれない。小児において、VRCZの投与期間中の投与量とトラフ血中濃度の推移について検討した。

【方法】VRCZを4週間以上投与した小児患者10例を対象とした。トラフ血中濃度を有効域とされる1~4.5μg/mLに維持するようにVRCZの点滴投与量を調節した。VRCZの投与量とトラフ血中濃度の推移について後方視的に検討した。

【結果】投与量とトラフ血中濃度との関係は線形を示さなかった。同一投与量を継続しても、全例で経過とともにトラフ血中濃度の低下が認められた。有効血中濃度を維持するために、経過中投与量を27~100%増量していた。

【考案】近年、小児薬用量として米国では8mg/kgで承認された。基となった治験では投与7日目の薬物動態で解析されている。今回の検討から、7日目以降も定常状態が継続するわけではなく、経過とともにトラフ血中濃度が低下することが示された。特に3歳以下の幼児では有効血中濃度を維持できず、4例中3例で10~16mg/kgに増量した。VRCZは遺伝子多型による薬物代謝の個人差もあり、血中濃度を測定して投与量を調整する必要がある。小児では、この治療初期の調整ばかりではなく、治療経過中にも血中濃度を確認し、必要に応じて投与量を調節すべきと思われる。

（非学会員共同研究者：奥谷真由子、萩澤 進、佐藤雄也、黒澤秀光、杉田憲一、有阪 治：獨協医科大学小児科学）

O1-097. 当院における *Candida* 血症症例についての検討

奈良県立医科大学附属病院感染制御内科¹⁾、済生会中和病院内科²⁾、奈良県立医科大学中央臨床検査部³⁾

山田 豊¹⁾ 宇野 健司¹⁾ 笠原 敬¹⁾
片浪 雄一²⁾ 辻本 和徳¹⁾ 大野 史郎¹⁾
吉本 昭¹⁾ 小川 拓¹⁾ 中川 智代¹⁾
佐野 麗子³⁾ 小泉 章³⁾ 前田 光一¹⁾
三笠 桂一¹⁾

【目的】*Candida* 属は血流感染の起炎菌として、高い致死率をもたらす。いくつかの報告において、高カロリー輸液の使用、広域抗菌薬投与などのリスクファクターが明らかにされている。今回、当院における *Candida* 血症症例に関して後ろ向き検討を行った。

【方法】1999年1月1日から2011年9月30日に採取された血液培養にて、18歳以上の患者で *Candida* 属を検出した症例を対象とした。患者の基礎疾患、先行する広域抗菌

薬投与、高カロリー輸液投与の有無、Alb 値、血液培養採取から抗真菌薬投与および（留置例では）中心静脈カテーテル抜去までの日数を調査し、死亡率との関連を検討した。

【結果】該当症例は110例。*Candida albicans* が55例、non-*albicans Candida* が52例、*C. albicans* と *Candida glabrata* の混合感染が3例であった。28日以内の死亡が37例、180日以内の死亡が59例であった。中心静脈カテーテル抜去、高カロリー輸液投与、免疫抑制薬の投与が28日以内の死亡と、加えて複数の広域抗菌薬投与が180日以内の死亡と相関を認めた。*C. albicans* と non-*albicans Candida* では予後に有意差は認めなかった。

【考察】今回の検討では、広域抗菌薬投与、中心静脈カテーテル抜去などいくつかの予後不良因子が認められた。これらは発症のリスクファクターでもあると考えられ、抗菌薬適正使用など介入の余地があると考えられた。

O1-098. 血液培養検体における *Candida* 属菌の分離状況と薬剤感受性の検討

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科¹⁾、同臨床検査科²⁾

細田 智弘¹⁾ 柳澤 如樹¹⁾ 鈴木 智一²⁾
菅沼 明彦¹⁾ 今村 顕史¹⁾ 味澤 篤¹⁾

【背景】深在性真菌症は易感染性宿主の増加に伴い、これまで以上に重要な感染症である。特に *Candida* 属菌による菌血症は頻度が高く、合併症を起こすリスクも高いため、一般的に予後不良の疾患である。*Candida* 属菌による感染症の治療は、それぞれの病態、菌種や薬剤感受性などで治療薬を選択する必要がある。今回我々は、血液培養検体から分離された *Candida* 属の菌種や各抗真菌薬の感受性を調査したので報告する。

【対象と方法】2001年から2007年に、当院の血液培養検体から分離された *Candida* 属菌60株、56例を対象とした。対象者の背景や発症のリスク因子、分離された菌種について診療録を用いて後方視的に調査した。感受性試験は、酵母真菌薬剤感受性キット‘ASTY’（極東製薬工業）を用いて、amphotericin B, flucytosine, fluconazole, itraconazole, voriconazole および micafungin に対して実施した。

【結果】対象者56例の平均年齢は61.2±15.5歳で、男性が37例（66.1%）だった。基礎疾患に悪性腫瘍を有する症例が86.1%（固形腫瘍66.1%、血液悪性腫瘍20.0%）と大半を占めた。リスク因子として中心静脈カテーテルの挿入が82.1%と最も多かった。分離された菌種は *Candida albicans* が最も多く（35.0%）、*Candida glabrata*（26.7%）、*Candida parapsilosis*（21.7%）、*Candida tropicalis*（10.0%）、*Candida guilliermondii*（3.3%）、*Candida krusei*（1.7%）がこれに続いた。調査期間を通じて *C. albicans* の分離頻度は高かったが、2003年以降は *C. parapsilosis* の分離率の上昇がみられた。各抗真菌薬に対する最小発育阻止濃度は、年次を通じて大きな変化はなかった。

【結論】*Candida* 血症発症例では、基礎疾患に悪性腫瘍が存在し、中心静脈カテーテル挿入例が多かった。分離さ

れた菌種では、*C. albicans* が多かったが、*C. parapsilosis* の分離率が増加しており、*non-albicans Candida* 属菌の割合の上昇が示唆された。一方、年次別にみた各抗真菌薬に対する感受性の変化は明らかでなかった。

O1-099. 演題取り下げ

O1-100. 生来健康な46歳男性に発症した *Campylobacter fetus* 髄膜炎の1例

済生会横浜市東部病院総合内科¹⁾、慶應義塾大学医学部腎臓・内分泌・代謝内科²⁾、済生会横浜市東部病院糖尿病内分泌内科³⁾、同 臨床検査室⁴⁾、横浜市衛生研究所⁵⁾

吉藤 歩¹⁾²⁾³⁾池谷 由貴⁴⁾ 渋谷 理恵⁴⁾
西山 沙織⁴⁾ 松本 裕子⁵⁾ 小栗 豊子⁴⁾
井本 一也¹⁾

【症例】特記すべき既往歴のない46歳男性。

【現病歴】受診1日前の夜より頭部全体に持続的な頭痛が出現した。市販の頭痛薬を内服するも、頭痛は増悪傾向であり、嘔気も出現したため、当院総合内科を受診した。来院時は意識清明、体温36.2℃（市販の頭痛薬を内服中）、血圧104/66mmHg、脈拍90/分 整であったがJolt accentuation 陽性、項部硬直あり、Kernig 徴候陽性であったため、髄膜炎を疑い、直ちに腰椎穿刺を施行した。髄液は混濁し、細胞数は726/μLと多核球優位の細胞数上昇、髄液中の蛋白は113と上昇し、髄液中の糖は59mg/dLと低下していた。髄液のグラム染色の結果は陰性であったが、細菌性髄膜炎と診断した。徐々に意識レベルは低下傾向であり、直ちにデキサメサゾン16mg投与後、セフトリアキソン4g/日、バンコマイシン2g/日、ピクシリン12g/日を開始した。第3病日、血液培養が陽性となり、らせん状のグラム陰性桿菌が検出された。経過良好にて第4病日よりバンコマイシンを中止した。その後、髄液の培養から同様のらせん菌が検出され、同定の結果 *Campylobacter fetus* と判明した。以上から *C. fetus* 髄膜炎と診断した。ピクシリン感受性株であり、第9病日よりピクシリン単独投与に変更した。その後の経過は良好であり、計14病日に抗菌薬投与を終了し、第20病日後遺症を残さず、退院となった。

【考察】*C. fetus* の菌血症は通常、肝機能障害、アルコール中毒、糖尿病や悪性腫瘍を背景にもつ患者に発症する。本症例では生来健康であり、HIV 検査、明らかな悪性腫瘍を含め、罹患するような低免疫の病態は認めない比較的稀な症例である。現在までに日本で報告されている症例を分析し、文献的考察を加え報告する。

O1-101. 人工異物を用いた開頭術後に *Propionibacterium acnes* による膿瘍形成を来した3例

津山中央病院

高橋 悠、萩谷 英大

【はじめに】*Propionibacterium acnes* は嫌気性グラム陽性桿菌で一般に病原性は低く、ヒトでは毛根や汗腺に常在し

尋常性挫瘡の起炎菌となる事が多い。一方で、Biofilm 形成能が高く人工異物関連感染症の起炎菌として知られている。脳神経外科領域ではシャント感染の起炎菌として問題になることが多いが、今回人工異物を用いた開頭術後に *P. acnes* による術後創感染の症例を経験したため報告する。

【症例】（症例1）75歳女性、髄膜腫に対して脳腫瘍摘出術施行し術中に人工硬膜（SEAMDURA）を使用した。周術期にはCEZを術翌日まで投与したが術後21日目に硬膜外膿瘍と診断された。（症例2）56歳男性、髄膜腫に対して脳腫瘍摘出術施行し術中に人工硬膜を使用した。周術期には術当日のみCEZを投与したが、術後35日目に硬膜外膿瘍と診断された。（症例3）72歳男性、慢性硬膜下血腫に対して穿孔洗浄術施行し人工異物（burr hole cap）を使用した。周術期の予防的抗菌薬は不明であったが、術後7カ月後に硬膜下膿瘍と診断された。全症例において手術検体より *P. acnes* を検出した。

【考察】開頭手術という特異性、*P. acnes* は毛根などの皮膚深部に常在するため術前の除毛・洗浄を行っても十分に除菌ができない可能性がある事、人工異物に対してbiofilmを形成しやすい事、など人工異物を用いる開頭手術は *P. acnes* によるSSIが発症しやすい環境にあると考えられた。*P. acnes* は通常CEZ、VCMといった周術期の予防的抗菌薬に感受性であり、今回もこれらの抗菌薬が投与されていたにもかかわらずSSIを発症した症例であり、何らかの対策が必要と考えられる。*P. acnes* は嫌気性菌であるため検出されにくく、潜在的により多くの開頭手術で起炎菌となっている可能性もある。今後開頭術後にSSIが発症した場合の嫌気培養の必要性、周術期の予防的抗菌薬の選択・投与期間、洗浄方法の工夫による予防効果等についても検討していきたい。

O1-102. 福島県下における小児細菌性髄膜炎225例の疫学的臨床的検討—観察期間中の経時的比較と予後関連因子を中心に—

福島県立医科大学小児科

川崎 幸彦、橋本 浩一、細矢 光亮

【はじめに】近年、耐性菌に起因した細菌性髄膜炎（本症）の難治例が報告されるとともに、2008年12月よりHibワクチンが任意導入され、その後の本症の発生動向に関心が集められている。今回、私達は、このような状況下における本症の発症病態と予後を明確にするために、その疫学的臨床的検討を行った。

【対象と方法】福島県内の小児の入院が可能である25施設に本症に関するアンケート調査を行い、1987年から2006年までの20年間に187例の患児（前期群）を、2007年以降は福島県内本症発症例の全数把握のための前方視的検討を行い38症例の患児（後期群）を集積した。これら前・後期群患児を神経学的後遺症のなかった1群、軽度から重度の後遺症を残した2群、死亡の転機をとった3群に分類し、疫学、起炎菌、臨床症状、検査成績と予後との関連性を比較した。

【結果】1) 前期群では、罹患年齢は1群 2.5 ± 3.2 歳, 2群 1.4 ± 3.0 歳, 3群 1.3 ± 2.4 歳であり2群や3群などの予後不良群程低年齢での発症がみられた。前期群では1群が137例 (73%), 2群が41例 (22%), 3群患児が9例 (5%) で、後期群では1群が27例 (82%), 2群が6例 (18%) で3群患児は認めなかった。2) 前期群で87%に起因菌が判明し、インフルエンザ菌が、肺炎球菌, GBS, 大腸菌の順であった。後期群では、100%に起因菌の検出がみられインフルエンザ菌, 肺炎球菌の順で、耐性菌の出現頻度はやや低下している傾向があった。また、予後不良群程、耐性インフルエンザ菌やペニシリン耐性肺炎球菌の占める率が高かった。3) 予後不良群において痙攣、意識障害や脳浮腫を有する症例やCRP値や髄液蛋白濃度が高く、DICを合併する症例が多く認められた。

【考察】前期・後期群においても本症の予後に差はなく、予後不良因子としては、病初期から頭部画像異常所見を有すること、高度耐性化した起因菌を有すること、CRP高値、髄液蛋白濃度高値、髄液糖濃度低値、DIC合併などが挙げられた。

O1-103. 当院で経験した成人脳膿瘍の3症例

北九州市立医療センター総合診療科¹⁾, 同 検査科²⁾

眞柴 晃一¹⁾ 国領真由美¹⁾ 山野裕二郎¹⁾
渡邊 英明²⁾ 石田 雅巳²⁾

成人の脳膿瘍は比較的にまれな頭蓋内感染症であるが、最近3症例を経験したので報告する。

【症例1】74歳女性。平成23年8月20日夕食の準備をしていたところ突然口角痺れ、痙攣、意識障害が出現し来院。頭部画像検査にて脳膿瘍が疑われ入院。意識障害進行し、左上肢麻痺も出現した為、開頭ドレナージ術施行。膿瘍穿刺培養からは *Streptococcus intermedius* と *Escherichia coli* が分離され、*E. coli* はESBLと判明した為、抗菌剤をMEPMに変更し、意識障害、麻痺もなく治癒し退院。

【症例2】61歳男性。平成23年7月24日より突然発熱出現。近医で加療受けるも改善なく8月5日当院受診。採血にて炎症所見、腹部CTにて肝膿瘍を認め入院。赤痢アメーバ抗体価は陰性で抗菌剤投与開始し、肝ドレナージ術施行。膿瘍穿刺培養は陰性で、肝膿瘍も改善せず発熱続いた。経過中ドレナージ挿入部に皮下膿瘍形成し、右上腕しびれ感が出現し、頭部MRIにて脳膿瘍を認めた。赤痢アメーバ抗体再検し抗体価上昇認め赤痢アメーバ感染症を診断。メトロニダゾール投与により速やかに症状改善し退院。

【症例3】59歳男性。平成23年5月胸のつかえ感にて当院紹介受診。進行性食道癌と多臓器転移を診断され、外来にて化学療法が開始された。9月12日より突然右半身不全麻痺が出現。麻痺増強し歩行困難となり15日入院。頭部画像検査にて脳膿瘍が疑われ入院。同日開頭ドレナージ術を施行し、抗菌剤投与開始。創部より *Streptococcus anginosus* が検出されたが明らかな感染源は不明であった。抗菌剤長期投与により、麻痺なく歩行も可能となり退院。

【考察】細菌性脳膿瘍の2症例は、発熱なく突然の中枢神経症状にて発症し、開頭穿刺により原因菌を同定し治癒した。また、赤痢アメーバ抗体陰性で起炎菌が同定されない肝膿瘍で治療に難渋する場合には、抗体価を再検することが重要と考えられた。脳膿瘍の治療は、可能な限り原因を明らかにし適切な治療薬を選択することが重要である。

O1-104. 髄液検査から読み取る細菌性髄膜炎の予後

公立昭和病院神経内科¹⁾, 同 救急科²⁾, 同 感染症科³⁾

佐々木絵里¹⁾ 眞壽田充代¹⁾ 今村 剛朗²⁾
小田 智三³⁾ 青木 茂行³⁾ 内湯 雅信¹⁾

【目的】細菌性髄膜炎は、薬剤治療により予後良好な経過をたどる症例から、重症合併症を伴う予後不良例まで多岐に渡る。近年、小児と同じように成人細菌性髄膜炎においても脳梗塞合併の報告が相次ぎ、予後を左右する因子として注目されている。これに伴い、髄液検査所見の解析から、髄膜炎の予後および、予後規定因子として重要な脳梗塞の合併症を予測できるという報告がある。この髄液所見と予後予測に関して自験例を検討したので、文献的考察を含め報告する。

【方法】2004年1月から2011年12月までに経験した当院の成人細菌性髄膜炎20例を対象に、患者背景・使用薬剤・転帰・脳梗塞合併の有無と髄液所見との関連を比較検討した。

【成績】対象は男性13例女性7例。年齢は43~82歳。起炎菌は肺炎球菌が11例、B群連鎖球菌が4例、*Haemophilus influenzae* が1例、*Staphylococcus capitis* が1例、*Serratia plymuthica* が1例、培養陰性の臨床診断によるものが2例。うち5例が脳梗塞を合併しており、いずれも肺炎球菌性髄膜炎であった。転帰をmodified Rankin Scale (mRS) で評価したところ、脳梗塞合併例は有意に予後を悪化させていた。また、初診時の髄液細胞数と脳梗塞合併やmRSとの間には逆相関がみられた。脳梗塞合併無し例に比して有意に予後不良、即ち、髄液細胞数が低値であるほど予後が不良であった。

【結論】今回の結果は、髄液細胞数低値が細菌性髄膜炎の予後不良因子となりうる、というこれまでの研究結果と合致している。機序に関しては、細胞数低値は細胞性免疫反応が乏しいことなどを示唆しているともされるが必ずしも明らかではない。細菌性髄膜炎に合併する脳梗塞の病態生理は血管炎が主体といわれており、MRAで血管狭窄を確認し虚血に至る前に治療を行い脳梗塞に至らなかった、との症例報告もある。細菌性、特に肺炎球菌性髄膜炎の重大合併症である脳虚血を予防し、髄膜炎の改善、さらに本症の予後予測のためには、髄液所見評価が重要である。

O1-105. リケッチア症疑い症例における皮膚組織のPCRと免疫染色血および血清抗体検出による診断の検討

古座川町国保明神診療所¹⁾, 藤田保健衛生大学医学部第一病理学²⁾, 大原綜合病院大原研究所³⁾

森田 裕司¹⁾ 堤 寛²⁾ 藤田 博己³⁾

水谷 泰嘉²⁾ 玉熊 桂子²⁾

【目的】日本紅斑熱などのリケッチア症の確定診断法として、刺し口の皮膚組織（痂皮も含む）のPCRによるリケッチアDNAの検出や免疫染色によるリケッチア抗原の検出および血清からの抗体検出が利用されている。臨床症状とこれらの診断結果が全て一致するのが理想的だが、実際にそうなるとは限らない。特に、ペア血清で種々のリケッチア抗体価の有意な上昇が認められないにもかかわらず、刺し口の皮膚の免疫染色では陽性となる症例は、抗体価の上昇を伴わないリケッチア症なのか、実際には抗体が産生されていてもその抗体を検出できない未知のリケッチア種の感染症なのかという疑問が残される。今回は、そのような症例を検討してみることにする。

【対象および方法】和歌山県紀南地方で春から秋にかけて、38℃以上の発熱とマダニよると思われる刺し口が見られた症例に対して、(1)刺し口皮膚生検組織のreal-time PCRをMGB probe（日本紅斑熱に種特異的に反応）とSybr green（紅斑熱群に反応）とで検索するとともに、(2)ホルマリン固定パラフィン切片を紅斑熱群リケッチアに交差反応するマウスモノクローナル抗体で染色した（加熱処理したアミノ酸ポリマー法）。また、(3)初診時と回復期の患者血清の種々のリケッチア抗体価を免疫ペルオキシダーゼ法で測定した。

【結果】刺し口皮膚の免疫染色が陽性にもかかわらず、抗体価の上昇が認められない3症例を見出した。そのうちの1症例はreal-time PCRで日本紅斑熱リケッチアDNAが陽性であった。また、1症例は皮膚のreal-time PCRでSybr greenは陽性で、*Rickettsia tamurae* がシーケンシングされた。さらに、1症例はreal-time PCRが陰性であった。

【まとめ】3症例のうち1症例は早期治療により抗体陰性の日本紅斑熱、1症例は*R. tamurae* 感染症、1例は未知のリケッチア症が疑われた。

O1-106. 慢性肉芽腫症患者において、肺野に空洞を伴う斑状陰影を呈した *Aspergillus fumigatus* 関連菌による真菌感染症の1例

国立国際医療研究センター内科部門診療部¹⁾、同 渡航者健康科²⁾、同 呼吸器内科³⁾

福島 一彰¹⁾ 柳川 泰昭²⁾ 森野英里子³⁾

高崎 仁³⁾ 小林 信之³⁾

慢性肉芽腫症は、好中球の活性酸素産生能に異常を来した先天性免疫不全症の一つである。その免疫不全の病態から、カタラーゼ陰性菌である、黄色ブドウ球菌、大腸菌、クレブシエラ、セラチア、パークホルデリアなど一般細菌やノカルジア、抗酸菌に加え、アスペルギルスなどの真菌に対して易感染性を示すことが分かっている。今回我々は、慢性肉芽腫症の25歳男性において、遺伝子解析にて同定不能な稀な糸状真菌による肺感染症を経験したので、報告する。症例は25歳男性。2歳時に慢性肉芽腫症と診断され、予防内服としてST合剤、イトラコナゾール

を内服していた。約2カ月前から微熱と咳、痰が出現。定期外来時に胸部CT上左上葉に空洞を伴う腫瘍影を認めたため、肺結核疑いにて当院呼吸器内科外来を紹介受診した。気管支鏡にて吸痰、擦過、気管支洗浄を施行後、肺化膿症、肺ノカルジア症、肺真菌症を念頭に、セフェピム、ポリコナゾール、ST合剤の3剤で初期治療を開始した。肺結核は経過および微生物学的検査から除外した。後に、入院時に採取した気管支洗浄液より形態学的に特殊な糸状菌が培養され、肺真菌症と診断した。治療に反応があったことからポリコナゾールが有効と判断し、内服のポリコナゾールに変更し、外来治療とした。千葉大学真菌医学研究センターに真菌の菌種同定を依頼し、遺伝子解析をして頂いた結果、*Aspergillus fumigatus* の関連菌が同定された。慢性肉芽腫症の病態の理解が、抗菌薬選択において重要であった教育的症例であり、稀な真菌症を生じた症例として報告する。

（非学会員共同研究者：推名健太郎、城臺孝之、石井聡、飯倉元保、泉 信有、杉山温人）

O1-107. 紅斑が出現する前に受診した日本紅斑熱の1例—日本紅斑熱の定型的臨床経過と考察—

馬原医院¹⁾、大原総合病院大原研究所²⁾、藤田保健衛生大学医学部第1病理³⁾、福井大学医学部第1内科⁴⁾

馬原 文彦¹⁾ 藤田 博己²⁾

堤 寛³⁾ 岩崎 博道⁴⁾

日本紅斑熱は高熱、紅斑、刺し口が3徴候とされる。しかし初診までの日数により診断が困難な場合もある。今回、紅斑が出現する前に来院し、患者から日本紅斑熱疑いを示唆され、定型的な経過を辿った症例を経験したので報告する。

【症例】67歳農家主婦。

【既往歴】狭心症。

【現病歴】日常的に山で農作業をしていた。平成23年9月18日より発熱（38.6℃）があり、翌日37℃まで解熱したが、夜間には38.6℃まで上昇した。発熱の経緯（弛張熱）と感冒とは異なる強い倦怠感から女性は日本紅斑熱を疑い9月20日当院を受診した。

【初診時所見および経過】体温37.6℃、血圧140/81mmHg、脈拍78/分、皮疹は認めないが申し出により全身検索の結果、左側腹部、季肋部、右肩部にダニによる刺し口を認めたため経過観察のため入院とした。入院日深夜に39.6℃の発熱、翌日には皮疹が出現した。最高体温が39℃を超えたため直ちにMINO+CPFXの併用療法を開始。第5病日に解熱した。皮疹は第2病日から手掌部や四肢末端部を含む全身に小豆大の辺縁不整の日本紅斑熱に特徴的な紅斑が出現し、第11病日には消退した。患者の了解協力により皮疹、刺し口の詳細な経時的変化（1, 2, 3, 5, 7, 14, 22, 29病日）を観察し得たので供覧する。

【確定診断】入院時に左側腹部の刺し口生検施行、*Rickettsia japonica* 抗体に対しreal-time PCRおよび免疫染色法、何れも陽性となり日本紅斑熱と確定した。血清抗体検査では

IP 反応で入院時、7 日目共に陰性、14 日目に IgG320 倍、IgM80 倍陽性となった。

【考案】本症例は日本紅斑熱に特徴的な紅斑が出現する前に患者の申し出により診断、早期治療しえた症例である。一般住民への啓発の重要性を強調したい。臨床検査所見やマダニの疫学調査も併せて検討し日本紅斑熱の定型的臨床経過を考察し報告する。

O1-108. 福島県における JP-1 つつが虫病の臨床像

太田西ノ内病院総合診療科¹⁾、大原総合病院附属大原研究所²⁾

成田 雅¹⁾ 藤田 博己²⁾

福島県におけるつつが虫病の届出数は 2010 年も全国一位であることから自明なように、つつが虫病は福島県において重要な地方特有の疾患である。晩秋のタテツツガムシ媒介性つつが虫病 (Irie-Kawasaki 型, Hirano-Kuroki 型) と、春から夏にかけて (Karp 型) の 2 峰性を有する。春-夏のつつが虫病は従来フトゲツツガムシ媒介性と考えられていたが、平成 22 年から 23 年に経験した 6 例の痂皮遺伝子検査結果は全て JP-1 に集約すること、即ちアラトツツガムシ媒介性であることが判明した。好発地域は阿武隈山地、県北部から県中部であり、晩秋型のタテツツガムシ媒介性つつが虫病の好発地域が県南部地区であることと対照的である。臨床像は診断、治療の遅れにより時に重症化、致死的となり死亡例も報告されている。今回大原総合病院附属大原研究所で血清型、福島県衛生研究所で痂皮の遺伝子検査を施行したことにより、今まで報告のないベクターであるアラトツツガムシ (*Leptotrombidium intermedium*) であることが判明した。多彩な臨床像を取ることから診断に苦慮することも多いが、好発地域では積極的に本疾患を疑い、的確に診断し、早期に治療を開始することが求められる。福島県では地域の保健所を中心に「つつが虫病研修会」も開催され、疾患に対する意識を高めている。今後新たな症例も同様に臨床像のみならず、遺伝子学的検査を含めた診断精度を上げることが重要となる。診断、治療、教育に関する地域独自のつつが虫病に対する取り組みのモデルも提示したい。

(非学会員共同研究者：門馬直太)

O1-109. 沖縄県初確認として宮古島に続発した恙虫病の感染環は我国初確認の東南アジア系

福井大学¹⁾、宮崎県環境衛生研究所²⁾、沖縄県衛生研究所³⁾、大原研究所⁴⁾

高田 伸弘¹⁾ 山本 正悟²⁾

平良 勝也³⁾ 藤田 博己⁴⁾

【経緯と目的】2008 年 6 月に沖縄県宮古島の 60 歳代男性が、次いで 2010 年 6 月に同島の 50 歳代男性が、各々恙虫病と確認された。いずれも血液から *Orientia tsutsugamushi* 遺伝子が検出され台湾系菌型と一致した。重症化に傾くもテトラサイクリン系抗生剤が奏効したが、問題は沖縄県初確認となる本病の感染環が如何なるものかであり、現地調査 (厚労科研費) に努めた。

【方法と成績】第 1 例については 2008 年 10 月および翌 2009 年 1 月と 6 月に、感染地を絞り切れないまま同島各地で動物検査 (野生ラット属、食虫類、イタチ)、黒布見取法、ツルグレン法などを行ったが、ツツガムシは一切得られずに過ぎた。しかし 2 例目の感染地は判明 (宮古本島北部に接した小島の池間島)、時を移さず 7、8 月調査で、同島内に広く繁殖する野生ラット属に唯一種おびただしく吸着する東南アジア系デリーツツガムシ (以下デリー) を確認した。ラット脾臓につき PCR で頻度高く Ot 遺伝子を検出、マウス継代でも Ot 菌株複数を得て、患者と同じ台湾系菌型と分った。その後、ラットに吸着するデリー自体からも Ot を分離し得た。また、デリーの周年調査では、夏をピークとしつつ冬にも一定の発生があり台湾の状況と近似した。

【考察】デリーは既にトカラ列島などに知られるが、宮古列島では本島のほぼ全域および属島 (伊良部島、来間島、大神島、多良間島など) には見られず、池間島限定であった。そこで、衛生行政を支援して同島で啓蒙中のところ、本年 8 月に 3 例目がまた同島で確認されたが、これは本病が同地区で周知された結果と考えたい。同島でのデリー浸淫の原因は、近世史において同島が南西諸島唯一の遠洋漁業基地 (海洋民族と称さる) として台湾など東南アジア方面と深い交流 (植物の移植まで) をもったことにありと推測された。

(非学会員共同研究者：岡野 祥；沖縄衛研、高橋 守；川越高校・埼玉医大、北野智一；宮崎県衛環研、藤田博己；大原研、安藤秀二・川端寛樹・高野 愛；国立感染研、角坂照貴；愛知医大、御供田睦代；鹿児島県保環セ、本田俊郎；鹿児島県大島病院、及川陽三郎；金沢医大、矢野泰弘・岩崎博道；福井大・医、岸本壽男；岡山県環保セ)

O1-110. 岐阜県および愛知県下におけるクラミジア咽頭感染に関する疫学調査

愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学

三嶋 廣繁、山岸 由佳

【目的】最近では、sexual transmitted diseases (STIs) 関連微生物の性器外感染も大きな問題となっている。特に、orogenital contact など最近の性行動の多様化を背景として、*Chlamydia trachomatis* や淋菌の咽頭感染などが増加しているという報告が多い。

【方法】2011 年 1 月～6 月に岐阜県および愛知県下における commercial sex worker (CSW) (ヘルス勤務) 123 名および癌検診目的で受診し異常を認めなかった女性 112 名に対して、核酸増幅法の一つである SDA 法を用いて、子宮頸管および咽頭感染に関する疫学調査を実施した。

【結果】子宮頸管にクラミジア感染が認められた女性は、CSW では 9.8% (12/123)、一般女性では 3.6% (4/112) であり、咽頭にクラミジア感染が認められた女性は、CSW では 17.9% (22/123)、一般女性では 1.8% (2/112) であった。年齢別にみると、子宮頸管・咽頭のいずれも、10 歳代での感染率が高くなっていた。子宮頸管および咽頭のク

ラミジア感染症例に対して、アジスロマイシン徐放製剤を用いて治療を実施したところ、子宮頸管感染では100% (16/16)、咽頭感染でも100% (24/24)の微生物学的効果が認められた。

【考察】今回の調査と我々の過去の報告を比較すると、クラミジア子宮頸管感染はCSWおよび一般女性いずれにおいても減少傾向にあったが、クラミジア咽頭感染は大きな変化は認められなかった。咽頭に自覚症状がない場合や無症候であっても、*C. trachomatis*の性器感染を認めたような症例では、インフォームドコンセントを得て、積極的に咽頭の感染状況についても検査を行うことが重要である。

O1-111. 新規テトラサイクリン系薬チゲサイクリンによるサイトカイン産生修飾

福井大学医学部内科学 (1)

岩崎 博道, 池ヶ谷諭史, 田居 克規
重見 博子, 高木 和貴, 上田 孝典

【目的】テトラサイクリン系薬 tigecycline (TIGE) は、まだ国内では臨床応用がなされていないが、広域抗菌活性を有する薬剤として実用化が期待されている。我々はこれまで、一部のリケッチア感染症において、minocycline (MINO) が著効を示す背景に、宿主の過剰産生されたサイトカインを抑制する可能性があることを報告した。TIGE のリケッチアへの応用前に、本薬剤についてもこの点を明らかにすることを目的とした。

【方法】単球・マクロファージ系細胞(THP-1)を用い、*Pseudomonas aeruginosa* 由来 LPS にて刺激し、MINO, doxycycline (DOXY) および TIGE 添加後の培養上清中のサイトカイン・ケモカインを、ELISA を用いて測定した。10 $\mu\text{g/mL}$ の LPS を添加後の THP-1 細胞 24h までの時系列で上清中濃度を測定すると、多くが 4h で 80% 以上のプラトー値に達する。MINO, DOXY, または TIGE の 10 $\mu\text{g/mL}$ または 50 $\mu\text{g/mL}$ を添加培養し 4h 後における上清中サイトカイン・ケモカインを測定した。

【結果と考察】TNF- α の産生に関して、薬剤非添加(control) 34.6 $\pm$ 1.36 pg/mL に対して、TIGE (50 $\mu\text{g/mL}$) は 29.3 $\pm$ 4.98 pg/mL と産生に影響を与えなかった ($p > 0.1$) が、MINO (50 $\mu\text{g/mL}$) では 11.7 $\pm$ 0.23 pg/mL ($p < 0.001$)、DOXY (50 $\mu\text{g/mL}$) では 12.9 $\pm$ 0.76 pg/mL ($p < 0.001$) と、有意に TNF- α 産生抑制が認められた。ケモカイン (IP-10, MIP-1 α) はいずれの薬剤においても産生抑制が有意に認められた。TIGE は、MINO および DOXY に比較し炎症性サイトカイン TNF- α 産生に影響を与えない点で、他のテトラサイクリンと異なるサイトカイン産生修飾を示すことが推測された。

O1-112. 日本紅斑熱患者における生体内サイトカイン/ケモカイン濃度の解析と抗菌薬の修飾作用

福井大学医学部附属病院内科学 (1)

田居 克規, 岩崎 博道
池ヶ谷諭史, 上田 孝典

【背景】臨床所見の類似する日本紅斑熱 (JSF) とつつが

虫病 (TD) の最大の相違点がテトラサイクリン系薬の治療反応性にあり、JSF 重症化には生体免疫の過剰反応 (cytokine storm) の関与が示唆され、経験的にニューキノロン系薬の併用が効果的であるとの報告が散見されるが、多数症例での検証はまだ十分ではない。

【目的】TD 症例と JSF 症例の急性期の生体内サイトカイン/ケモカイン濃度の差異を検証する。minocycline (MINO), ciprofloxacin (CPFX) によるサイトカイン/ケモカイン産生修飾作用を *in vitro* にて確認する。

【方法】TD 32 症例, JSF 21 症例の急性期と回復期の血中サイトカイン (TNF- α , IL-6, IFN- γ) /ケモカイン (IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , eotaxin)濃度を Multiplex Beads Immunoassays を用いて測定した。THP-1 細胞を proteus (OX-2) 由来 LPS で刺激、MINO/CPFX を添加し、産生されたサイトカイン/ケモカインを測定した。

【結果】TD 症例と比較して JSF 症例では急性期の血中サイトカイン/ケモカイン濃度が有意に高値を示した (TNF- α : TD 13.8 $\pm$ 13.4 pg/mL, JSF 36.4 $\pm$ 27.7 pg/mL, IL-6 : 11.6 $\pm$ 17.2 pg/mL, 146.3 $\pm$ 351.8 pg/mL, IP-10 : 3,215.9 $\pm$ 2,786.1 pg/mL, 12,852.0 $\pm$ 9,665.1 pg/mL, MIP-1 α : 28.3 $\pm$ 79.3 pg/mL, 190.2 $\pm$ 443.6 pg/mL etc.). *in vitro* での実験系において、MINO/CPFX 添加にて濃度依存性にサイトカイン/ケモカインの産生が抑制され、同時添加ではさらなる抑制効果 (20~50%) を認めた。

【考察】JSF 症例は TD 症例と比較し急性期の高サイトカイン/ケモカイン血症が顕著であり、重症化回避のためには、MINO/CPFX 同時添加でのサイトカイン/ケモカインの産生抑制作用が有用であると推測された。

(非学会員共同研究者：玉置幸子/玉置英人, 那須征太郎, 田原研司)

O1-113. 当院における日本紅斑熱 61 症例の臨床的検討

上天草市立上天草総合病院内科

和田 正文, 赤池 公孝, 樋口 定信

日本紅斑熱は *Rickettsia japonica* と呼ばれる病原体を持ったマダニ類に吸血され発症する疾患である。発熱や全身の紅斑などの症状と刺し口を認める。熊本県では 2002 年八代地方で 1 例報告後発生がなかったが、2006 年より熊本県天草上島地域で多発している。2006 年~2011 年 10 月において当院に受診した患者のうち確定例と、カルテより強く疑われる計 61 症例 (7~100 歳, 平均 68.60 歳, 男性 25 名, 女性 36 名) を検討した。マダニ刺傷日の天候は晴れ 85.1%, 曇り 14.9% であり、10 月が最も多く夏から秋にかけて集中し、農作業中のマダニ刺傷が 32 例 (52.5%) で全例治癒した。発熱と紅斑を全症例に認め、マダニの刺し口は 27 例 (45.0%) で観察された。潜伏期間 3.05 日 (0~9 日), 有熱期間 5.78 日 (1~14 日), 治療期間は 9.46 日 (5~16 日) であった。初診時血液検査では、白血球数 6,804.9 [正常値 4,000~8,500] / μL , 血小板 13.67 [13~35] 万/ μL , Alb 3.66 [4.1~5.1] mg/dL, CRP 10.58 [0~0.3] mg/dL, Cr 0.93 [0.4~0.9] mg/dL, γ -GTP 54.38 [9~30] IU/L, AST

[13~34]73.28IU/L, ALT 49.52[7~37]IU/L, CPK 318.39 [45~176] IU/L, Na 133.46 [138~147] mEq/L, Cl 98.79 [99~109] mEq/L (いずれも平均値)であった。受診動機では、発熱が最多で54例(88.5%),倦怠感が22例(36.1%),皮疹が19例(31.1%),刺し口が4例(6.6%)であった。抗菌薬(minocycline)の静注薬と経口薬の治療開始後発熱期間は、3.14日、2.53日ではほぼ同等の効果を認めた。またCPK値と治療開始後発熱期間を見ると、CPK正常値群2.96日、正常より高値999(IU/L)群3.50日、1,000(IU/L)以上群5.33日で、CPKが高いほど発熱期間が長かった。また治療開始が遅れるとCPK値が高かった。原因不明の発熱を診る場合、当地域では日本紅斑熱も考慮する必要がある。野山の作業歴、全身の視診、肝機能異常等の採血結果はこの疾患を疑うきっかけになる。重症度の指標としてCPKの測定が有用であり、重症化を防ぐために本疾患を疑うことと早期の抗菌薬投与が必要と考えられた。

O1-114. 南アフリカ滞在中に感染し来日後に発症した地中海紅斑熱のブラジル人症例

京都市立病院¹⁾、京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部²⁾、国立感染症研究所ウイルス第一部第五室³⁾

中島 隆弘¹⁾ 清水 恒広¹⁾
堀田 剛²⁾ 安藤 秀二³⁾

【はじめに】地中海紅斑熱は、地中海・黒海・カスピ沿岸やアフリカで流行する、ダニ媒介性の *Rickettsia conorii* 感染症である。発熱、発疹、黒色斑を3主徴とし、一般に経過は良好だが2.5%が死亡する。今回、本邦では報告が稀な輸入地中海紅斑熱症例を早期に診断し、良好な経過を得たので報告する。

【症例】23歳男性、ブラジル国籍。仕事で入院6カ月前から南アフリカに滞在していた。入院8日前に来日。入院4日前、京都へ移動後に発熱と同時に発疹が出現した。翌日に近医を受診したが、40℃近い発熱が続くため紹介入院となる。身体所見では全身の紅斑以外には特記すべき所見はなかった。混虫による刺し口は認められなかった。血液検査では白血球増加、血小板減少と肝酵素上昇を認め、マラリア検鏡は陰性であった。経過よりリケッチア、チフス、レプトスピラ感染症などを考え、皮疹の生検を実施後直ちにCTR+MINOにて経験的治療を開始した。入院4日目より四肢の紅斑が紫斑へと変化した。この時点でチフス是否定的と考えMINOのみ続行した。リケッチア感染の疑いが濃厚となった入院7日目には、症状所見とも改善しMINOも終了、入院8日目に退院となった。その後、国立感染症研究所に依頼した検査において、皮疹・血清・全血すべてでリケッチアPCRが陽性となった。後日このリケッチアは *R. conorii* と判明し地中海紅斑熱と診断した。

【考察】 *R. conorii* のベクターは、犬を主な宿主とする *Rhipicephalus sanguineus* というダニである。南アフリカの滞在家庭で多数の犬飼育の事実が判明し、犬との接触による感染が疑われた。本邦での輸入地中海紅斑熱の報告は医中誌で検索した限り2例のみであった。リケッチア症は早期に治療介入がなされなければ致命的になるため、発熱と皮疹を主訴とする輸入感染症では、リケッチア症も念頭に、皮疹も含めた網羅的病原検索が必要である。

O1-115. ヒトへの病原性が疑われる環境クラミジア *Parachlamydia acanthamoebae* のアカントアメーバへの付着機構

北海道大学病院検査・輸血部¹⁾、北海道大学大学院保健科学研究科病態解析学分野感染制御検査研究室²⁾

福元 達也¹⁾ 松尾 淳司²⁾
清水 力¹⁾ 山口 博之²⁾

環境クラミジア *Parachlamydia acanthamoebae* は、自然環境に広く分布するアメーバの共生細菌として新たに見いだされたクラミジア目に属する偏性細胞内寄生性細菌である。ヒトへは呼吸器疾患や流産への関与が指摘されている。それ故に、アメーバ内で増殖する *P. acanthamoebae* の適切な制御は、予想される *P. acanthamoebae* 感染症を効率良く阻止する上で極めて有益な手段である。そこで本研究では、アメーバや *P. acanthamoebae* のさまざまな分子を認識するマウスモノクローナル(MAb)抗体を作製し、*P. acanthamoebae* のアメーバへの付着阻止実験を通して、*P. acanthamoebae* のアメーバへの付着機構について検討を加えた。まずアメーバ内で増殖させた *P. acanthamoebae* を超遠心法により粗精製し、マウスへ免疫し、ClonaCell-HYキット(StemCell)を用いて、脾臓細胞とミエロマ細胞(P3U1)を融合させ、軟寒天培地上に展開し、954クローンのハイブリドーマを得た。得られたMAbの *P. acanthamoebae* とアメーバに対する反応性を、Dot blot法、Western blot法そして蛍光抗体法にて検討した。その結果、*P. acanthamoebae* 菌体の特異的に認識するMAbを産生する5つのハイブリドーマクローンとアメーバを特異的に認識するMAbを産生する7つのハイブリドーマクローンを確立した。アメーバを認識する3つのクローン(no. 38, no. 311, no. 562)は、*P. acanthamoebae* のアメーバへの付着を阻止した。これらの抗体はアメーバが細胞外に放出する分泌分子を認識していた。興味深いことに、no. 38抗体は、アメーバのプロテアーゼ活性を抑制した。これらの結果より、*P. acanthamoebae* は、アメーバへの付着に、アメーバが放出するなんらかの分泌分子を利用している可能性が示唆された。

(非学会員共同研究者：林 泰弘²⁾、秋沢宏次¹⁾、澁谷 齊¹⁾、重松明男¹⁾)