

第 88 回日本感染症学会学術講演会後抄録 (I)

会 期 2014 年 6 月 18 日 (水) ~ 20 日 (金)

会 場 ヒルトン福岡シーホーク

会 長 安川 正貴 (愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学講座)

招聘講演

Contributions of Infections to Human Carcinogenesis—Mechanisms and Perspectives

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ),
Germany

Harald zur Hausen, Ethel-Michele de Villiers

At present slightly more than 20% of the global cancer incidence can be linked to infections. Although approximately two thirds of infection-linked cancers are linked to virus infections, *Helicobacter pylori*, as a bacterium, also plays a significant role. In addition, in Africa and South East Asia parasitic infections are of local importance for carcinogenesis. The mechanism by which infectious factors contribute to carcinogenesis is increasingly understood. Some agents act as direct carcinogens, where persistence and expression of specific genes is a necessary precondition for the resulting malignant phenotype. Others seem preferentially to act as indirect carcinogens, commonly by inducing inflammatory reactions with the production of mutagenic byproducts. Immune suppression induced by human immunodeficiency viruses frequently activates other latently persisting potential tumorviruses (e.g. Epstein-Barr virus, human Herpesvirus type 8 and others) and could result in cancer induction after about 3 to 15 years.

None of the known infections induces cancer as a direct consequence of infection. The long latency periods between initial infection and cancer development, ranging in part up to 60 years, result from the requirement for additional modifications in host cell genes or within the persisting viral genome. Without modifications, the affected genes apparently play a protective role in preventing cancer and developed during a long co-evolution between the human host and potentially carcinogenic agents.

Epidemiological data suggest the involvement of additional infections in widespread human cancers. This accounts in particular for cancers of the colon, possibly also for breast cancer and childhood leukemias and lymphomas. For colon and breast cancer nutritional factors have been incriminated, in particular the consumption of *red meat*. The available data suggest a pivotal role of beef (*Bos taurus*) meat and possibly dairy product consump-

tion. The isolation of novel viral DNAs from cattle serum and successful transfection of this DNA into human cells will be reported.

特別講演

グローバル化における感染症対策

独立行政法人地域医療機能推進機構

尾身 茂

演者は約 20 年間、世界保健機関 (WHO) で、グローバルレベルでの感染症対策に従事してきた。西太平洋地域における小児麻痺 (ポリオ) の根絶事業は、7 年間の長きにわたり、演者の WHO 勤務の中でも最もエネルギーを注いだ仕事であった。また 2003 年に発生した重症急性呼吸器症候群 (SARS) の症例の 95% 以上が西太平洋地域で発生したため、演者は SARS 制圧の最前線にたたされた。その他、結核対策などにも取り組んだ。

2009 年 2 月 WHO 西太平洋地域事務局長の任期満了に伴い日本に帰国したが、3 カ月後の 5 月には、メキシコで発生し世界的に大流行した新型インフルエンザ H1N1 感染者が我が国でも報告され、演者は内閣官房新型インフルエンザ対策本部専門家諮問委員会委員長に任命され、国の対策案に対し意見を申し上げる機会を得た。

以上のようなグローバル、国レベルでの様々な感染症対策に直接関与してきた者として、これからのあるべき感染症対策について述べてみたい。

教育講演 1

iPS 細胞を用いた難治性感染症予防・治療への応用と展望

北海道大学大学院医学研究科社会医学系衛生学・細胞予防医学講座

若尾 宏, 藤田 博美

21 世紀を迎えた現在、感染症に対する治療概念は大きな転機を迎えている。従前、細菌・かび等に対する感染に対しては抗生物質が世界中で広く採用され、処方されてきた。事実、抗生物質により感染を一時的に抑制することが可能であり、新規抗生物質も上市されている。しかし、従来もそうであったように新規薬剤に対してはすぐに耐性菌が出現し、感染症治療は薬剤と耐性菌の馳ぎつこの様態を呈している。世界的には結核菌、ブドウ球菌、マラリア、HIV 等にて多剤耐性獲得が確認され人類の生存さえも脅かしつつある。薬剤耐性遺伝子がトランスポゾンとして種を超えて伝播することを鑑みれば、薬剤で 100% 感染を抑制することは事実上不可能である¹⁾。抗生物質等の薬剤を使用しても全ての菌体を撲滅することはできないが、ヒト

は健康状態を取り戻すことができる。これは個体の持つ「免疫力」に由るものと解釈され、AIDSや臓器移植後のような免疫不全状態では日和見感染が起こることから「免疫力」は形而上の概念ではなく、実在物である。本講演ではこの免疫力を担う免疫細胞のうち従前、臨床家や基礎研究者にもほとんど知られていなかったヒトで豊富に存在する自然免疫型T細胞であるMucosal Associated Invariant T cells (MAIT)細胞につき紹介し、この細胞を使用することにより、従来の薬剤とは作用機序が全く異なる、「細胞による感染症予防・治療」という新たなパラダイムにつき議論したい。免疫担当T細胞は多様な抗原ペプチドを認識する適応免疫型と病原体のある特定の分子パターンを認識する自然免疫型とに大別される。前者はCD4あるいはCD8を発現する多様なV-Jの組み合わせを有するT細胞抗原受容体(TCR)を発現するが、後者はV-Jが不変的で一様に決定され、NK細胞マーカー発現を伴う。自然免疫型T細胞のうち、最も解析が進んでいるのはNKT細胞であり、その多様なサイトカイン産生能からマウスでは個体の免疫バランスを調節していると考えられている。一方、ヒトにおいてNKT細胞は希少であり、マウス同様の機能を有するか否かは不明である。ヒトでは自然免疫型T細胞としてMAIT細胞が豊富に存在することが近年明らかにされた。MAIT細胞はヒト末梢血、肝臓、腸管粘膜固有層に存在する全T細胞の1~10、20~50、1~10%を占めるヒト最大のT細胞集団である。MAIT細胞の機能として、結核菌・肺炎桿菌など細菌感染に対する防御能が明らかにされているが、多発性硬化症、炎症性関節炎などの疾患への関与も示唆されている。MAIT細胞はマウスでは希少であり、その機能解析は殆ど進んでいなかったが、ヒトでの豊富な存在量からヒト免疫システムにおいて重要な役割を果たしていることは想像に難くない。従ってヒトMAIT細胞機能解析を進めることは感染・自己免疫疾患・がん・アレルギー等、様々な免疫機能不全にかかる疾病の発症メカニズム解明や創薬開発に繋がるものと思われた。しかし、MAIT細胞はNKT細胞と異なり、従前知られている如何なるリンパ球増殖刺激にも反応せず、その増幅法が求められていた。我々はヒトMAIT細胞をゲノム修飾せずにiPS化し、ここから遺伝子強制発現なしでMAIT細胞を選択的に再分化させ、その性状を解析した。その結果、iPS細胞から作製したMAIT細胞(reMAIT細胞)は生体中に存在するものと同様の細胞表面抗原・サイトカインを発現・産生し、マウスへの移入により成熟化されることが確認された。さらにreMAIT細胞は*in vivo*においてグラニューライシンというマウスには存在しないヒト特異的な分子を介して抗酸菌の増殖を抑制した。以上からiPS細胞由来MAIT細胞を使用した感染症に対する細胞予防・治療の可能性が示唆された。

参考文献：1) Laxminarayan *et al.*, : Antibiotics resistance, The lancet Infectious Diseases 2013 ; 13 : 1057-98.

平成26年7月20日

教育講演 2 感染症と報道

株式会社ココノッツ

田辺 功

人類は感染症を克服できておらず、依然として、感染症は医療の大きなテーマとなっている。しかも、鳥インフルエンザを筆頭に、SARSやMERSなど死亡率が極めて高いウイルスが次々に出現している。その一方で、日本人死因の3位に浮上したように日常的な細菌による肺炎の増加がある。また、院内感染、耐性菌など医療側の責任も加わるケースも侮れない。私は医療記者として長く医療報道に関わってきた。おそらく、関連の学会に属する専門家のみなさんは医療報道に多くの不満があるのだと思う。実は、私もまったく同じ思いをしている。昨今は危機をあおる報道が多い。感染症の被害はウイルスや菌の感染力や増殖力、臓器障害度、さらには医療体制や拡大防止策の総合的な結果になる。新しいウイルスや細菌が登場する場合はたいていは開発途上国からだ。その国の医療体制がどうかによって感染症の危険度は大きく異なる。最初の報道がイメージを作ることが多い。医療に限らずあらゆる報道は概して不正確である。十分なデータが揃わない時点から先を争って報道は始まることが多い。また、報道の多くは情報提供者、取材源の意図を反映する。取材源とは政府・省庁、大学や学会・医療団体、病院、企業、研究者、患者団体などだ。医療報道は医療記者がしているとの誤解もある。ニュースとして流れる医療関連の報道の多くは、社会部や地方部などの普通の記者が担当する。彼らはウイルスや細菌に関しての基礎的な知識はほとんどない。従って、情報提供者や取材源の解説を事実、真実だと信じて報道する。不正確であつたり非常識、といった報道は記者よりも、情報提供者や取材源の責任であることが多い。後発の医療記者はそれを受け、行き過ぎた点を是正するので精一杯だ。そのうえ、高血圧薬ディオバンやiPS細胞のニセ臨床試験報道のように、結構専門なはずの医療記者もだまされる。感染症の危険を強調することは、研究者の研究費を増やすこと、関係職員を増やすこと、機器や薬剤の購入なども促進する。新型インフルエンザの場合は法律改正にも関係するし、ワクチン開発予算にもはねかえる。病院体制への支援、などという緊急措置も場合によっては可能になる。もしも、専門家が報道に疑義があり、不満があるならば、ぜひ発信してもらいたい。その繰り返しでしか、報道の中身はよくなる。新型インフルエンザでは海外からのウイルス侵入を防ぐ防疫体制がとられたが、その意味はあったのだろうか。コレラなどの発生時に患者宅や周辺地域を消毒して回る効果はどれほどか。病院の無菌室は本当に必要なのか。私は逆に、専門家の皆さんの忌憚のない意見を聞きたいと思っている。

教育講演 3 非結核性抗酸菌症

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

鈴木 克洋

非結核性抗酸菌 (NTM) とは結核菌以外の培養可能な抗酸菌の総称で既に 100 を超える菌種が発見されている。NTM は水周りや土壌中に生息する自然環境菌であり、結核菌とは異なりヒトからヒトへの感染は否定されている。主に肺への慢性感染症 (肺 NTM 症) を発症するが、他に皮膚軟部や骨関節感染症、また AIDS を代表とする重度の細胞性免疫低下状態では全身感染症を引き起こすことが知られている。1990 年代から肺 NTM 症の著明な増加が実感されている。結核の罹患率が年々低下しているのに対して、肺 NTM 症の罹患率は増加の一途をたどっている。もともと結核専門医が趣味的に扱う疾患であったが、近年では一般医家が診療する機会も多い「普通の病気」となりつつある。我が国の肺 NTM 症の約 80% は肺 MAC 症である。*Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* の鑑別が以前難しく、両者の感染症の病像、治療法、予後が同じであるため、まとめて MAC と呼んでいる事は周知の事実であろう。肺 MAC 症は特に臨床医を悩ませる疾患である。中年以降の特に基礎疾患のない女性例が急増している事、治療薬はあるが完治は難しく慢性例として長く管理しなくてはならない事、経過や予後の差が大きく無治療でも年余にわたり悪化しない例がある一方、最大限の治療をしても数年で不幸な転機をとる例まである事などがその原因である。また慢性関節リウマチに合併する例では、生物学的製剤の使用の可否が問題となることが多い。2008 年以前健康保険で認められた NTM 症の治療薬は皆無であった。しかし同年のクラリスロマイシンとリファブチンを嚙矢として、現在ではリファンピシン、エタンブトール、ストレプトマイシンにも保険適応が認められており、やっと普通に治療できる体制が整えられた。健康保険適応薬の出現に応じて、結核病学会と呼吸器学会は合同で「肺 NTM 症化学療法に関する見解」を既に二度発表している。しかし肺 MAC 症診療における悩みは解消されていない。どのような例は無治療で経過観察していいのか、治療期間はどれくらいが最適なのか、予後を規定する因子はなにか、感染源はどこで、どのくらい再感染があるのか、そもそも薬剤効果が乏しい理由はなにか、当教育講演では現時点でははっきりしている事、推定されている事を中心に概説し、肺 MAC 症に対する臨床医の悩みが幾分なりとも解消されるように努めてみたい。

教育講演 4

Clostridium difficile 感染症に関して

国立感染症研究所細菌第二部

加藤 はる

Clostridium difficile 感染症 (CDI) は、抗菌薬関連下痢症・腸炎として発症することが多い。また、医療関連感染としても重要であり、病院だけでなく高齢者ホームで、アウトブレイクが発生すると対応に困難を極める。本感染症の細菌学的検査として、多くの医療機関の検査室で行われているのは、酵素抗体法 (EIA) による毒素 (toxin A/toxin

B) 検出である。本法の感度が低いことを補うために、グルタメートデヒドロゲナーゼ (GDH) 検出を組み合わせたキットが用いられることも多い。一方、近年、糞便中毒素遺伝子検出 (NAAT) がキット化され、感度の低い EIA 法に代わって欧米では広く行われようになり、日本への導入の準備も進んでいる。しかしながら、NAAT はコストの問題に加え、過剰診断 (over-diagnosis) ではないかという指摘がある。他の原因で下痢が認められ、同時に *C. difficile* を消化管保有しているキャリアと、CDI 患者の区別ができないという点が、NAAT の感度の高さによりクローズ・アップされたと考えられる。細菌学的検査は CDI の診断に重要であるが、どの検査法を使用するかに加え、どのような患者から、どのようなタイミングで、どのように検体採取を行い、どのように検査結果を判断するかということも含めて「細菌学的検査」であることを、認識する必要がある。NAAT システムのなかには、toxin B 遺伝子以外にも、binary toxin 遺伝子や、2000 年代より欧米で流行株となった NAP1/027 株に特異的な遺伝子変異を検出するものもある。NAP1/027 株は、北米をその発生源として、フルオロキノロン耐性獲得を含めた遺伝子変異によって世界中に広がっていったと考えられている。日本では、NAP1/027 (フルオロキノロン感性) 株による散発例は認められるものの、現在のところ本株によるアウトブレイク事例の報告はない。だからといって、日本で CDI が医療関連感染として問題になっていないわけではなく、「日本の医療機関でアウトブレイク流行株になりやすい菌株」が認められている。従って、NAP1/027 株以外の *C. difficile* による感染例であることが、その医療機関でアウトブレイク発生がないことを示しているわけではない。加えて、NAP1/027 株以外の *C. difficile* 感染であることが、その症例が重症化しないことを示すわけでもない。流行株・優勢株は、地域により異なり、さらに経時変化していくため、モノクロナル抗体治療やワクチンの導入を考える上でも、どのような菌株が流行しているかモニタリングしていくことが重要である。英国における最近の検討結果から、3 年間に認められた CDI 症例より分離した 957 株を全ゲノム解析により解析したところ、428 株 (45%) が遺伝子学的に個別のサブタイプ (genetically distinct subtype) と同定されたと報告された。この 428 株が分離された 428 例は、少なくともこの研究で調べられた他の CDI 患者からの *C. difficile* の伝播が検証できず、個々の感染源 (この検討では調べられていない CDI 患者、無症候キャリア、他のリザーバー) から、個々に *C. difficile* の暴露があったと考察されている。本論文において「CDI 感染予防には基本的な感染管理は必須ではない」と強調されているわけではないが、感染源・感染経路の多様性から考えると、感染源・感染経路の遮断による感染管理は容易ではないという結論が導きだされている。一方、*C. difficile* リザーバーの多様性という点からは、高齢者ホーム入居者や小児、食品、動物などの他にも、見過ごされている重要なリザーバーがある

かもしれないと考えられた。本講演では、新しく得られた知見や、導入されようとしている新しい方法に関して、どう考えるかを述べていきたい。

教育講演 5

世界から見たインフルエンザ対策の課題、H7N9 感染拡大とワクチン効果低下

神奈川県警友会けいゆう病院小児科

菅谷 憲夫

中国では鳥インフルエンザウイルス H7N9 の感染拡大が報告され、パンデミックの可能性も懸念されている。H1N1/09 パンデミックでは、世界でも死亡者数の少なかった日本ではあるが油断はできない。中国 CDC は、ノイラミニダーゼ阻害薬の早期治療を強調した H7N9 のガイドラインを発表したが、日本感染症学会が昨年公表した H7N9 提言とほぼ同様の内容となった。第 3 回国際抗ウイルス薬会議 (Third isirv-AVG Conference) が、本年 6 月、東京で開催され H7N9 について、WHO、中国 CDC、香港等から多数の専門家が来日し、最新の流行状況、診断、治療などについて討論する予定であり、その内容も紹介する。インフルエンザワクチンの A 香港型に対する効果が低いことは全世界的な問題となっている。流行ウイルスと抗原性の一致したワクチンウイルスも、ふ化鶏卵で培養すると、鶏卵内で増殖性の高いウイルスが選択されて、結果的に抗原性に変化を来す。「鶏卵内での抗原変異」がワクチン効果低下の一因と考えられ、米国では、細胞培養ワクチンやレコンビナントワクチンも認可された。しかし、日本では、第一に、現行ワクチンの効果を科学的に検証することからスタートすべきである。第 3 回国際抗ウイルス薬会議では、新しい方法によるヨーロッパ諸国でのワクチン効果報告が予定されているので、日本国内の最新成績もまじえて紹介する。

教育講演 6

経鼻接種インフルエンザ粘膜ワクチン開発の現状

徳島大学疾患酵素学研究センター

木戸 博

毎年新興・再興感染症が国際的に問題となっており、これらの感染症を予防・治療することは医学上の緊急課題となっている。感染予防にはワクチンが最も期待されているが、有効性と安全性の両方を充足したワクチンは未だ限られた現状にあり、今後様々な感染症に対するワクチン開発が待たれている。ワクチンは、本来生体を持っている粘膜局所での Local Immunity と、血液を介する全身の Systemic Immunity を増強するために実施される医療行為であるが、健常者に接種するケースがほとんどであり、治療薬に比べ特に高い安全性が求められている。今回の教育講演では、次世代型ワクチンとして予防効果の強い粘膜ワクチンについて、我々の経鼻インフルエンザ粘膜ワクチン開発研究を主体として紹介したい。病原体の侵入口として、気道粘膜、口腔・腸管粘膜、泌尿器粘膜等が挙げられる。これらの粘膜での生体防御は、液性免疫としての分泌型

IgA と細胞性免疫から成り立っているが、病原体に対するこれらの液性免疫と細胞性免疫をバランス良く誘導するワクチンが求められている。具体的には、自然感染時の獲得免疫系におけるバランスの良い細胞性免疫と液性免疫が目標となる。一般に病原体を含め様々な外来性異物に絶えずさらされている粘膜表面は、異物を効果的に排除する仕組み、例えば mucociliary clearance 作用が強く、ワクチン抗原は粘膜の抗原提示細胞に取り込まれにくく、抗原情報が抗体産生系に伝達される確率は低い。そのため組織侵入力の強い生ワクチン以外は、粘膜ワクチンとして実用化された例はほとんど無い。生ワクチンの場合、弱毒化されているとはいえ生きた病原体であることから感染症状を引き起こし、基礎疾患のある人や感受性の高い人では副反応の生じるリスクがある。これまでに、粘膜表面での低い抗原提示能を克服するために様々な免疫増強剤 (アジュバント) が開発されてきたが、これらは大別して作用機序の異なる 2 種類のアジュバントに分類することができる。その一つが、抗原提示細胞の活性化物質群である。これまで、多くの研究が抗原提示細胞活性化剤の開発に費やされ、コレラ毒素、大腸菌易熱化毒素、TRL アゴニストとそのシグナル伝達系、サイトカイン等が候補に挙がっている。これらの抗原提示細胞活性化アジュバントは、抗体産生シグナル伝達系の活性化スイッチを ON にして強い抗体産生を誘導するが、スイッチ OFF のコントロールが困難である。しかも抗原が無くても抗原提示細胞を活性化する場合が多く、抗原提示細胞が自己抗原を認識してしまうアジュバント病のリスクを否定できない。もう一つの免疫増強剤が、抗原提示細胞への効果的な抗原運搬体アジュバントである。この場合、自然感染での抗原運搬ルートの活性化であるため、抗原提示細胞活性化剤に比べると抗体誘導効果はマイルドなケースが多いが、副作用としてのアジュバント病のリスクは少ないと考えられる。我々は、抗原提示細胞へ抗原を運搬する肺内の生体成分として「肺サーファクタント」を見出し、肺サーファクタントの成分の中からアジュバントとしての有効成分を同定して、天然の肺サーファクタントより強力な抗原運搬体 SF-10 アジュバントの人工合成に成功した。SF-10 アジュバントは、自然感染ルートで抗原提示細胞への抗原運搬効率を増強するが、SF-10 アジュバント自体で抗原提示細胞を刺激することは無く、しかも生体成分であることから速やかに分解される OFF のシステムが生体に備わっている。さらに自然感染時に見ることのできる Th1/Th2 バランスに類似した反応を惹起することから、理想的なアジュバントとして期待している。これまでに解明された一部の作用機序を含め、SF-10 アジュバントを用いた経鼻インフルエンザワクチン開発の現状を紹介したい。

教育講演 7

HTLV-1 感染症の最近の知見

東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科

内丸 薫

HTLV-1 感染症は従来九州、沖縄地方に多い「風土病」的な見方がなされてきた。しかし HTLV-1 感染症対策はここ数年大きく変わりつつある。2007 年約 20 年ぶりに行われた全国調査の結果は、全国の HTLV-1 キャリア数は推定約 108 万人と、1988 年の約 120 万人という推定数と比べてあまり減少していないこと、endemic area から大都市圏への人口の移動により東京などの大都市圏居住キャリアが増加していることを明らかにした。例えば妊婦検診で HTLV-1 キャリアと診断される妊婦の年間推定数は福岡、鹿児島に続いて第 3 位は大阪であり、東京も熊本、宮崎などを押さえて第 6 位である。その結果 HTLV-1 感染症対策は地方の問題ではなく国レベルでの全国的な対策が必要と考えられ、2010 年首相官邸特命チームでの検討を経て 2011 年から HTLV-1 総合対策が実施されるに至った。HTLV-1 総合対策における重点施策の一つは母子感染予防対策の全国一律化であり、2011 年からは全国の妊婦が全例公費負担により抗 HTLV-1 抗体をチェックされることになった。これを受けて産婦人科診療ガイドラインでも抗 HTLV-1 抗体のチェックの推奨レベルを C から A（強く勧められる）に変更している。抗 HTLV-1 抗体陽性のキャリア妊婦には授乳に関する指導が行われるが、断乳、3 カ月以内の短期授乳、凍結母乳が選択肢としてあげられる。一方で、妊婦検診で陽性と判明した妊婦本人がキャリアであることに対する適切な相談支援体制を併行して整備しないと混乱を引き起こす可能性がある。妊婦健診とならんで HTLV-1 キャリアと判明する契機として多いのが献血で、妊婦健診とはほぼ同数の年間 1,900 人程度が新規に献血で HTLV-1 キャリアと判明しているが、妊婦に対する相談支援のみではなく、これら妊婦検診以外の契機で判明したキャリアも含めて適切な相談支援を提供できる体制を構築していかなければならない。HTLV-1 総合対策ではキャリア妊婦に対する保健指導や通常のキャリアに対する相談支援を全国の保健所で行うことを想定しており、母子感染予防対策の推進のために都道府県に母子感染対策協議会が設置された。しかし、全国調査の結果全国の保健所の約 70% は HTLV-1 キャリアの相談対応を行ったことがなく、1 カ月当たりの対応件数を 0 件と回答した保健所が 80% に達しており、保健所が相談支援施設として機能していないことが明らかになった。保健所での対応後の二次対応が必要なケースへの対応や、保健所の担当者への研修など専門医療機関と保健所の連携体制を構築することが保健所の活性化に重要と考えられ、キャリア妊婦に対しても産科施設と相談支援にあたる保健所や血液内科などの医療機関の連携体制が必要である。これらの組織的な体制を都道府県単位で構築していくことが有効な HTLV-1 キャリア対策の実施のために必要であろうと考えられる。HTLV-1 キャリアからの ATL 生涯発症率は約 5% と推定されて大多数のキャリアは生涯無症候にとどまるが、発症ハイリスク例の同定法の研究が進められている。そのうち末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量の定量により、プロウイルス量

4% 以上のケースが発症ハイリスクであることが明らかにされ、他にもハイリスクグループ同定のための研究が進められている。HTLV-1 感染症対策の将来像としてはこれらの集団を発症リスクのほとんどないキャリアと区別した一つの疾患概念で捉え、これらの集団を対象に積極的に発症予防の研究や対策を進めていくことがことを目指していかなければならない。本講演では HTLV-1 ウイルス感染症の国内における動向や HTLV-1 キャリアに対する相談支援の現状などの観点から国内における HTLV-1 感染症の最近の知見について概説したい。

教育講演 8

非定型肺炎

川崎医科大学総合内科学 1

宮下 修行

1. わが国での非定型肺炎認知度の転機

日本呼吸器学会は、呼吸器感染症に関するガイドラインの第一歩となる「成人市中肺炎診療の基本的考え方」を 2000 年に公表した。本ガイドラインの大きな目的の 1 つは、マイコプラズマや肺炎クラミジアなど非定型病原体による肺炎（非定型肺炎）の存在を非専門医に広く認知してもらうことにあった。公表以降は非定型肺炎に関する報告が増加し、市中感染症では非定型病原体を考慮した治療の必要性も定着しつつある。また、非定型肺炎の重要性の認識から検査法も次々に開発され、2013 年には 2 つのマイコプラズマ抗原検査法、1 つの肺炎クラミジア抗体検査法が保険収載され、さらなる開発も進められている。

2. 非定型病原体とは？

非定型病原体とは？ウイルスや細菌、真菌とは異なる性質を持つ微生物、すなわちその微生物学的な性状から各々独立して取り扱われている病原体の一群を非定型病原体と呼んでいる。この非定型病原体には、マイコプラズマやクラミジア、リケッチアが含まれている。非定型病原体といわれるゆえんは、1. 細菌やウイルスの主要な要素を保有・欠落し、2. 感染症としての症状・症候が一般細菌とは異なる点があり、3. 抗菌薬に対する感受性が異なるところにある。非定型肺炎を起こす病原体で最も異なる点が年齢分布で、マイコプラズマが若年者層に偏っているのに対し、レジオネラは 50 歳以上の中年以降に多い。当初、肺炎クラミジアは高齢者に多いとされていたが、集団感染事例は圧倒的に低年齢層（幼児、若年層）に多く報告されている。

3. 肺炎のインパクト

肺炎の重症度は、マイコプラズマや肺炎クラミジアは軽症例が大多数を占め、「walking pneumonia」と呼称されている。ただし、マイコプラズマ肺炎はときに急性呼吸不全を呈する劇症型もみられる。欧米の報告では基礎疾患のない健康人、男性、喫煙者に多いとされていたが、我々の検討ではこれらの因子は重症例の特徴とは考えていない。検査成績は、中等症以上の肺炎球菌性肺炎の臨床像に類似し、日本呼吸器学会市中肺炎ガイドラインの鑑別基準に当てはめた場合、非定型肺炎と推測することは困難であった。

しかし、入院前に診療所を訪れた症例は、その時点で全例が非定型肺炎と推測可能であり、鑑別基準は外来初診時に有用と考えられ、抗菌薬選択に際して参考にすべきと思われる。レジオネラは急速進行性で重症化することが知られているため、尿中抗原などでレジオネラと判明した場合、主に入院治療が行われてきた。われわれの検討では軽症例が33%、中等症例が40%、重症例が27%と外来治療可能な症例も多く、経口抗菌薬（レスピラトリー・キノロン）のみで治癒した症例も経験している。ただし、マイコプラズマや肺炎クラミジアと比べ死亡例が多いことも事実であり、非定型病原体の中でもっとも警戒すべき病原体はレジオネラといえる。

4. 薬剤耐性マイコプラズマの治療指針

臨床上の大きな問題点は薬剤耐性化で、肺炎クラミジアやレジオネラでは *in vitro* を除いて耐性株はみつからない。一方、マイコプラズマは、マクロライド耐性株の頻度が感受性株よりも上回り、全年齢層において70%以上の頻度で検出されている。このため、2013年に日本マイコプラズマ学会が「マイコプラズマ肺炎治療指針」策定委員会を組織し、推奨抗菌薬を公表予定である。

本教育講演では、非定型病原体に関する最新の知見を紹介し「肺炎診療ガイドライン」の方向性についてご参加の先生方と議論出来ればと考えている。

教育講演 9

抗菌薬の PK-PD とモデル&シミュレーション

東京女子医科大学病院薬剤部

木村 利美

抗菌薬の効力を評価する際に、MIC や殺菌曲線 (Killing curve) または増殖曲線 (Growth curve) などが用いられる。MIC は種々の異なる濃度の抗菌薬を菌に暴露し、菌を18~24時間培養した後に、菌の発育の有無を観察したものであり、Killing curve は、種々の異なる濃度の抗菌薬を菌に暴露し、菌数を経時的に計測したデータである。一方、薬物の薬理学的な作用機序 (Mechanism) に基づき、濃度—反応性を数学的なモデル式にあてはめて、PK (Pharmacokinetics) と PD (Pharmacodynamics) の関連性を定量的に求める解析方法を Mechanism-Based PK-PD 解析と呼ぶ。抗菌薬の *in vitro* 試験や動物実験で得られる Killing curve などは Mechanism-Based PK-PD 解析によるモデル式で表わすことができる。例えば菌数を推定する一般的なモデル式は、細菌の複製(replication)と死滅(death)から成り立っている。菌の複製および死滅を表わすそれぞれの一次速度定数 $k_{\text{replication}0}$, $k_{\text{death}0}$ と菌数を N とした場合、菌数の変化は一般的に下記の微分方程式で表わすことができる。

$$dN/dt = k_{\text{replication}0} \times N - k_{\text{death}0} \times N ; [k_{\text{growth}0} = k_{\text{replication}0} - k_{\text{death}0}]$$

抗菌薬が細菌の複製を阻害している作用 [$E_r(C)$] と細菌を死滅させている作用 [$E_d(C)$] を考慮すると、下記の様に表わすことができる。

$$dN/dt = k_{\text{replication}0} \times E_r(C) \times N - k_{\text{death}0} \times E_d(C) \times N$$

ここで、 $E_r(C)$, $E_d(C)$ はシグモイド最大効果モデルで示される。

$$E_r(C) = 1 - \text{Imax} \times C^{\gamma} / (EC_{50}^{\gamma} + C^{\gamma}), E_d(C) = 1 + \text{Emax} \times C^{\gamma} / (EC_{50}^{\gamma} + C^{\gamma})$$

一方、抗菌薬の殺菌作用は自然の死滅速度 $k_{\text{death}0}$ との差で以下に表される； $k_{\text{kill}}(C) = k_{\text{death}}(C) - k_{\text{death}0}$

また、細菌の増殖が菌数の増加として変化する成長制限速度は以下に表される； $k_{\text{growth}}(N) = k_{\text{growth}0} \times (1 - N/N_{\text{max}})$

これらより菌の増殖と抗菌薬の効果は以下のように示される。

$$dN/dt = [k_{\text{growth}} \times (1 - N/N_{\text{max}}) - k_{\text{killmax}} \times C^{\gamma} / (EC_{50}^{\gamma} + C^{\gamma})] \times N$$

抗菌薬の PK-PD パラメータには Time above MIC や $C_{\text{peak}}/\text{MIC}$, AUC/MIC などが知られ、臨床効果や一定の菌数変化を達成するための抗菌薬の投与方法などがモンテカルロシミュレーションによって推定されている。更に、近年は前述したモデル式を用いて、投与方法の違い、PK-PD パラメータと細菌の増殖変化を推定することも試みられている。*in vitro* のデータを *in vivo* に外挿することは臨床効果を推定する上で極めて重要である。 β ラクタム系抗菌薬における *in vivo* で得られる Static effect を得るための Time above MIC を推定する方法などを含め、抗菌薬の PK-PD に関するモデル&シミュレーションについて解説する。

教育講演 10

呼吸器感染症治療ガイドライン

奈良県立医科大学感染症センター

三笠 桂一

日本化学療法学会と日本感染症学会では、2001年に「抗菌薬使用の手引き」を、また、2005年に「抗菌薬使用のガイドライン」を公表した。その後、「JAID/JSC 感染症治療ガイド2011」を刊行し、その改定とともにガイドラインを新たに作成することとなった。呼吸器感染症ではすでに本邦では日本呼吸器学会から市中肺炎、院内肺炎、気道感染症、医療・介護関連肺炎診療ガイドラインが発表され、また、日本小児呼吸器疾患学会と日本小児感染症学会からは小児呼吸器感染症診療ガイドラインが出され、さらに、海外ではアメリカ胸部学会とアメリカ感染症学会のガイドラインをはじめ各国から多くの優れたガイドラインが相次いで発表された。その後、呼吸器感染症に関する臨床研究が進歩し、疫学や臨床診断、治療において多くの成果が蓄積された。しかし、呼吸器感染症は、原因微生物が耐性菌の増加とあいまってその種類が多岐にわたり、さらには最近のコンプロマイズドホストの重症化により原因微生物とともに病態が多様化し、また、治療の場が外来からICUと様々で、治療する医師も開業医や勤務医あるいは呼吸器科医や救急医、感染症専門医や抗菌化学療法認定医など多彩であり、使用できる抗菌薬は新規薬剤も加えその選択肢が膨大であり、治療方針が混然としているなどの実態がある。一方、最近では、PK-PD の概念が広がり、科

学的に抗菌薬を使用することが重要視され、抗菌薬適正使用が普及しつつある。それらを包括して日本化学療法学会と日本感染症学会では呼吸器感染症治療ガイドラインを作成し、一定の治療指針を提示出来れば、呼吸器感染症の治療効果の向上や医療費の軽減、さらには耐性菌の防止に寄与すると考えた。本ガイドラインでは、わが国の呼吸器感染症診療を反映しつつ、呼吸器感染症全般を広く網羅し、成人と小児を一括し、できるだけEBMに基づき作成することを目標とした。本ガイドラインは全ての実地臨床医を対象とし、呼吸器感染症治療に対する理解と更には適切な感染症診療と抗菌薬適正使用の普及を願ってのものであり、広く浸透し、わが国の呼吸器感染症の診療や研究、あるいは教育に広く活用され、ひいては呼吸器感染症診療の質の向上につながり、一人でも多くの臨床医に活用され日々の呼吸器感染症診療のお役に立てれば幸いである。本講演ではガイドライン作成の経緯や内容を概説する。

教育講演 11

風疹：特に胎児感染予防について

国立感染症研究所感染症疫学センター

多屋 馨子

2012～2013年に風疹の流行が発生し、累積報告数は2012年2,392例、2013年14,357例となった。首都圏を中心とする関東地方と近畿地方で多く、男性が女性の約3倍多かった。約9割が成人で、男性は20～40代(30代が最多)、女性は20代に多かった。合併症として急性脳炎と血小板減少性紫斑病が挙げられるが、急性脳炎は2012年に5人、2013年に13人、血小板減少性紫斑病は2012年に13人、2013年に64人報告された。これまで報告されてきた脳炎の合併頻度(1例/4,000～6,000例)、血小板減少性紫斑病の合併頻度(1例/3,000～5,000例)より多かった。これは風疹が全数報告されなかったか、あるいは成人では合併症の頻度が高いかのいずれかが考えられる。風疹は発疹出現前後約1週間に周りへの感染力がある。2013年は職場での感染が最も多く報告されたことから、職場でも学校と同様に発疹が消失するまで出勤を控えることが重要である。

風疹は予後良好の疾患であるが、妊娠20週頃までの妊婦が風疹ウイルスに感染すると児が先天性風疹症候群(以下、CRS)を発症する可能性がある。妊娠月別のCRSの発生頻度は、妊娠1カ月50%以上、妊娠2カ月35%、妊娠3カ月18%、妊娠4カ月8%程度と報告されている(感染症週報IDWR 感染症の話より：加藤茂孝博士)。ただし、15～30%の不顕性感染があるので、母親が無症状でもCRSは発生し得る。2012年第42週～2013年第52週に35例のCRSが報告された。2006年に報告基準の変更があったため単純に比較できないが、1999年の全数報告制度が始まって以来、最多となった。

今回の流行を考えるにあたって、風疹含有ワクチンの定期接種の制度を理解することが重要である。2014年4月1日現在、35歳以上の男性と52歳以上の女性は風疹ワクチンが義務づけられていなかった。中学生の時に学校での集

団接種であった35～51歳の女性は義務接種で接種率が高かったが、医療機関での個別接種に変更になり、勧奨(努力義務)接種になった26歳6カ月～34歳の男女は、接種率が低かった。厚生労働省の事業である感染症流行予測調査では毎年風疹の抗体保有率調査が行われている。20代以下と50代以上は男女差がほとんどないが、30～40代は男女差が大きく、30～40代男性の抗体保有率は70～80%と低かった。幼児期に1回接種であった24～26歳5カ月の男女も接種率は十分とはいえなかった。麻疹対策の一環で2008～2012年度に実施された麻疹風疹混合ワクチン(MRワクチン)による2回目の接種(第3期、第4期)は、風疹対策にも大きな成果を残した。ただし、第3期、第4期の接種率は概ね70～80%で、第1期(1歳児)、第2期(小学校入学前1年間)に比べると低かった。

風疹は症状のみでは診断が難しく、検査診断が重要である。報告数が14,000人を超えている現状では麻疹のように全例のPCR検査は困難であり、IgM抗体の検出で検査診断がなされている例が多い。PCR検査は、発疹出現早期の検出率が高いが、IgM抗体については、第3病日までは風疹であっても陽性になっていない場合があり、IgM抗体検査は第4病日以降に実施することが重要である。また、風疹の急性期に麻疹IgM抗体価が弱陽性を示す場合がある(偽陽性)ことが問題とされていたが、麻疹のIgM抗体測定キットは他疾患で偽陽性が出ないように改良が加えられ、偽陽性の頻度は減少している。結果の解釈には注意が必要である。

二度と国内で風疹の流行を起こさないためには、2回の定期接種の接種率を95%以上に維持し、免疫を持たない成人男性がワクチンを受けて発症を予防し、女性は妊娠前に2回のワクチンを受けておくことが極めて重要と考えられた。

感染症発生動向調査、感染症流行予測調査の実施にあたり、全国の医療機関、保健所、自治体、都道府県市衛生研究所をはじめ、関係機関の皆様に深謝申し上げます。

教育講演 12

新しい時代のバイオテロ対策—生命科学技術の Dual Use 問題—

防衛医科大学校防衛医学研究センター感染症疫学対策研究官

加來 浩器

細菌、ウイルス、寄生虫などの微生物そのものや生物由来の毒素(植物を含む)を意図的に散布して、政治的・経済的・宗教的なパニックを引き起こすことをバイオテロと言う。テロのターゲットは、要人などの特定の人物から不特定多数の集団へと多様であり、場合によっては家畜や農作物などの場合もある。昨年は米国の大統領府や議会に対して、白い粉として猛毒リシンが使用された。我が国では、国民の安全保障へ関心の低さ、極端な軍事アレルギーに加えて、旧軍731部隊に産官学が強く関与した事による背徳感からか、対生物戦やバイオテロ対策に関する研究はもち

ろん議論することさえも長い間タブー視されていた。国が1982年に生物兵器禁止条約(BWC: Biological and Toxin Weapons Convention)を批准した際も、国民的な関心は起こらなかった。その結果、オウム真理教による化学テロやバイオテロ(ボツリヌス毒素や炭疽菌)は、その兆候をつかむことすらできなかった。1998年8月に北朝鮮から発射された大陸間弾道ミサイルが日本を横断したのをきっかけに、政府は生物兵器や生物剤への対処のあり方について検討しはじめたが、本格的な取り組みは、2001年の米国炭疽菌テロの発生後からである。1991年のソ連の崩壊による東西冷戦構造終結によって、それまで管理されていた大量破壊兵器やその技術が拡散し、民族主義者やテロリストの手に渡るようになった。世界各国はBWCを強化させる試みとして化学兵器と同様の検証プロセスを組み込むよう検討したが、先端技術の曝露が国益に合わないなどの理由から進捗しなかった。一方、遺伝子組み換え技術などのバイオテクノロジーが日進月歩の進歩を見せ、ますますバイオテロの脅威が高まると、科学者が主体となった学術会議においてバイオセーフティ(Biosafety)が議論されるようになった。21世紀になると、バイオ情報科学(Bioinformatics)、システム生物学(System biology)、合成生物学(Synthetic biology)、ナノテクノロジーなどの新たな技術が開発され、しかも近年では学生がそのスキルを競うコンテスト(iGEM)が開催されるとか、身近なDIY(Do it yourself) Bioとしてガレージ生物学が流行するといった時代となった。特に合成生物学は、創薬、ワクチン開発、バイオ燃料、環境浄化などの分野での活用が大いに期待される反面、それが誤用悪用されるとたとえ兵器化を伴わなくても甚大な影響を招く可能性が極めて高い。2004年には、全米科学アカデミー(NAC: National Academy of Science)が「テロリズムの時代における生命科学研究」と題した報告書(通称Fink report)を発表した。そこでは“Dual Use Dilemma”という言葉を用い、生命科学の誤用悪用を防止するための提言として、(1)科学コミュニティの教育、(2)実験計画の見直し、(3)出版段階での見直し、(4)バイオディフェンスに関する国家諮問委員会の設置、(5)誤用防止のための追加要素、(6)バイオテロと生物戦争を阻止するための生命科学が果たす役割、(7)調和のとれた国際監視の7項目を挙げている。すなわち、我々科学者はバイオセーフティからバイオセキュリティ(Biosecurity)に則った研究を進めていくことが求められているのである。本教育講演では、生物戦・バイオテロの歴史と趨勢、生命科学のDual Use性、バイオセーフティとバイオセキュリティ等について概説するとともに、今後のバイオテロ対策の課題について言及する。尚、講演内容は私の個人的な意見であり、所属する組織の公式見解を示すものではない。

教育講演 13

性感染症の最近の話題

産業医科大学医学部泌尿器科

濱砂 良一, 松本 哲朗

わが国の性感染症患者数は、2002年前後をピークに減少し、ここ数年間は横ばいである。我が国の性感染症患者の発生数と景気は関連があるといわれており、今後の患者数の動向が気になるところである。近年の性感染症の話題としては、淋菌の高度耐性化、咽頭における淋菌・クラミジアの検出、*Mycoplasma genitalium*における耐性化が挙げられる。淋菌に関して、「淋菌感染症はペニシリンで治療すればよい」というのは昔話である。現在、淋菌はほとんどの抗菌薬に耐性を獲得していった。ニューキノロンに対して、地域差があるものも70~80%の株が耐性であり、DNA gyraseおよびtopoisomerase IVにおける遺伝子変異が耐性と強く関わっている。テトラサイクリン系抗菌薬に対するMICも上昇し、minocyclineの感受性率(CLSIのtetracyclineのbreakpoint MICを代用)は約55%となる。azithromycin(AZM)も広く感染症に使用されるが、AZM耐性淋菌株が出現し世界各地で報告されている。我が国においても、MIC 2 μ g/mL以上の株の出現が報告されており、今後の動向に注目したい。近年、最も話題となったものは、ceftriaxone(CTRX)耐性淋菌の出現である。経口セファロスポリン薬に対して、多くの淋菌が耐性を示す。さらに、セファロスポリンの中で淋菌に強い抗菌力を示すcefiximeに対する有効率の低下、MICの上昇が認められた。この耐性株は世界中に蔓延中であり、アメリカCDCにおいてもcefiximeを推奨薬から削除された。淋菌のセファロスポリン耐性の主たる機序は、PBP 2をコードするpenA遺伝子のmosaic変異であり、他の菌種の遺伝子の一部を淋菌が取り込むことによる。以前より、CTRXのMICの上昇は確認されていたが、2009年に耐性株が確認された。本株は京都の性風俗女性の咽頭から分離され、MIC 2 μ g/mLと高度耐性であった。現在耐性と考えられる株は、ヨーロッパを中心に数株報告されている。WHOにおいてuntreatable gonorrheaとして、注意を喚起している。CTRX耐性淋菌にも関連があるが、淋菌やクラミジアは男女咽頭からも高頻度で検出されることが、わかってきた。海外ではhomosexual男性に高頻度で観察されるが、わが国では一般男女、および性風俗女性で観察される。オーラルセックスと関連が深く、感染源となるとともに、淋菌では耐性菌増加の一因となっていると考えられている。わが国では保険適用となっていないが、*M. genitalium*は尿道炎および子宮頸管炎の第3の起炎菌である。マクロライドによる治療が有効であるが、オーストラリアにおいてAZM耐性株が分離された。本耐性はマクロライド耐性*Mycoplasma pneumonia*と同じ23S rRNAの遺伝子変異が関わっていることが確認された。特に北欧でその耐性率の上昇が確認されている。さらに、ほとんどのニューキノロンも効果が低いことが確認されており、他の微生物同様、DNA gyraseおよびtopoisomerase IVにおける遺伝子変異が確認されている。*M. genitalium*は分離培養が困難な微生物であり、薬剤感受性のデータが極めて少ない。

検出、耐性株の確認は核酸増幅法のみによっており、*M. genitalium* による感染症に対する治療薬の選択が難しくなっている。

教育講演 14

抗ウイルス剤開発の現状—抗ヘルペス薬 ASP2151 と抗インフルエンザ薬 T-705—

富山大学医学部

白木 公康

これまでに、アシクロビル、ファムシクロビル、ソリブジン等の開発に関わってきた。新たな抗ヘルペス薬 ASP2151 (アメナメビル: amenamevir) は、わが国での開発された抗ヘルペス薬としてはソリブジンに続くもので、アステラス製薬が開発した単純ヘルペスウイルス (HSV) と水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) の DNA 合成に関わる Helicase-primase 阻害薬 (HPI) である。現在、マルホが国内の臨床試験を実施中である。ASP2151 の標的酵素 Helicase-primase は、HSV (VZV) では helicase UL5 (ORF55), primase UL52 (ORF6), cofactor UL8 (ORF52) の3つの蛋白の複合体酵素で、2本鎖 DNA を分けて2本の1本鎖として、そこに DNA 合成酵素が働くことによって、それぞれ2本鎖 DNA が複製される。したがって、これまでのウイルスのチミジンキナーゼを介する抗ヘルペス薬とは異なった特徴を有する。海外の2社が HPI を開発したが、HSV に有効であるが、VZV には有効ではなく、ASP2151 は両ウイルスに有効という優れた抗ウイルス活性スペクトルを有する。ASP2151 は、1日1回の投与で十分な抗ヘルペス活性を示す薬物動態を有し、アシクロビルとの併用により相乗効果を示し、アシクロビル耐性株にも有効である。このように優れた特性を有する ASP2151 は世界の標準的抗ヘルペス薬となることが期待される。

富山化学工業と抗ウイルス剤の共同研究を行う中で、T-705 (Favipiravir: ファビピラビル) は、同社が合成し、富山大学での動物実験でインフルエンザウイルス感染に対する有効性を確認した抗インフルエンザ薬である。抗インフルエンザ薬としては、既存のノイラミニダーゼ阻害薬 (NAI) と異なり、ウイルス RNA 合成を阻害する。したがって、インフルエンザウイルス A, B, C 型、季節性インフルエンザウイルス NAI 耐性株、アマンタジン耐性株並びに、海外で報告されている高病原性インフルエンザウイルスを含む幅広い型のインフルエンザウイルスに有効な新規ピラジン系化合物である。本薬は、宿主細胞内で糖リン酸付加を受け、その三リン酸体がインフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼ活性を特異的に抑制する。また、詳細な解析の結果、インフルエンザウイルスの RNA 鎖に対しチェーンターミネーターとして働くことが確認されている。インフルエンザウイルスで懸念される耐性化に関しては、複数の株を用いた基礎検討の結果、数十代の継代を行っても耐性化が認められなかったことから、本薬は耐性化しにくい特性を持ち合わせているものと推察される。ファビピラビルは、その作用機序から、インフルエンザウ

イルス以外の RNA ウイルスに対しても効果が期待される。これまでに、様々な研究機関との富山化学の共同研究の結果、アレナウイルス、ブニヤウイルス含めて幅広いウイルス種に対し活性を示すことが確認されている。また、T-705 の類似化合物 T-1105 は口蹄疫に有効であることが感染動物実験で確認されている。

現在、本薬は抗インフルエンザ薬として国内では承認申請中であり、海外では臨床第二相試験での有効性確認を踏まえ、グローバルな臨床第三相試験を実施している。

以上のように、日本で開発された抗ヘルペス薬アメナメビルと抗インフルエンザ薬ファビピラビルの特性並びに開発の現状について報告する。

シンポジウム 1

予防接種法改正後の方向性について考える

慶應義塾大学医学部感染症学教室¹⁾、川崎医科大学小児科学講座²⁾

岩田 敏¹⁾ 尾内 一信²⁾

これまでわが国の予防接種体制は世界標準から大きく遅れていました。予防接種に関連する学会、日本医師会、厚生労働省、患者さんの会などの努力により、ようやくワクチンラグも解消され、平成25年3月には予防接種法も改正され、平成25年4月からインフルエンザ菌 b 型感染症、小児用肺炎球菌感染症、ヒトパピローマウイルス感染症に対するワクチンが定期接種化され、さらに水痘、成人肺炎球菌感染症についても平成26年度中に定期接種化されることになり、世界標準に少し近づいた予防接種体制になりつつあります。また、予防接種法改正に伴う衆参両議院の附帯決議により定期接種化が推奨されているムンプス、B 型肝炎ウイルス感染症、およびロタウイルス感染症に対するワクチンも定期接種化に向けての検討が行われています。今回の予防接種改正に伴い、このようにわが国の予防接種体制が大きく変革しています。本シンポジウムでは、予防接種に関して日本を代表する演者の先生方に、予防接種改正の概要、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会および分科会の下にある予防接種基本方針部会の活動状況、予防接種副反応部会からの報告、今後開発が望まれるワクチンに関して研究開発及び生産流通部会で話し合われている内容、予防接種推進専門協議会の活動と役割などについて講演をお願いしております。わが国の予防接種体制の更なる充実を願って、できるだけ多くの先生方に本シンポジウムに参加して頂きたいと思っております。そして、皆様と一緒に今後のわが国の予防接種施策の方向性について考えたいと思います。皆様の活発な御討議を期待しております。

1. 予防接種法改正の背景と概要

福岡市立心身障がい福祉センター

宮崎 千明

1994 年の予防接種法改正 (義務接種から勧奨接種へ) 後、高齢者のインフルエンザ (2 類) や BCG (1 類) が法へ組み入れられた。しかし、定期接種ワクチンの少なさが問題

になり、予防接種に関する検討会（2004年10月～2008年10月）と厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会（2009年12月～2013年1月）で予防接種施策の議論が重ねられた。またワクチン産業ビジョン推進委員会で新ワクチンの導入や開発が議論された。国は2011年に結核感染症課に予防接種室を設け、体制を強化し、新型インフルエンザH1N1 2009の大流行を受け、新臨時接種の枠組み（勧奨あり努力義務なし）を創設した。

予防接種部会の2次提言を受け、諸外国とのワクチンギャップの解消をめざして、2013年4月に予防接種法が改正施行された。法の目的として、疾病の蔓延を予防する公衆衛生的見地と予防接種による健康被害救済に加え、「国民の健康の保持に寄与する」が加えられた。主な改正点として、1) 予防接種の総合的な推進のために、「予防接種基本計画」を策定することとした。2) 定期接種1類をA類、2類をB類とし、A類に3疾患（Hib感染症、小児の侵襲性肺炎球菌感染症、ヒトパピローマウイルス感染症）を追加し、新たなワクチン開発や感染症の出現に備えて、A類同様にB類も政令で対象疾病を追加可能にした。3) 副反応報告制度を一本化して法定化し報告基準の見直しや検討システムを改変した。4) 予防接種施策を総合的、継続的に評価検討する組織（厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会）を設置し、厚労大臣は政策立案時に検討組織の意見を聴かなければならないとした。同分科会には基本方針部会、研究開発および生産・流通部会、副反応検討部会の3部会が置かれた。法改正の際、地方財政に配慮し、A類の接種費用の9割を国が地方交付税で手当てすることになった（財務・総務・厚労3大臣合意）。今後は予防接種基本計画に沿った議論の進展が期待される。

2. これからの日本の予防接種の進め方—基本方針部会の活動—

国立病院機構三重病院小児科

庵原 俊昭

平成25年4月に改正予防接種法が施行された。予防接種法の改正により、予防接種・ワクチン分科会が厚生科学審議会の重要な分科会の一つに格上げされ、定期的な開催が義務付けられた。予防接種・ワクチン分科会の役割は、(1) 予防接種及びワクチンに関する重要事項を調査審議すること、(2) 予防接種法の規定により審議会の権限に属せられた事項を処理すること、となっている。また、円滑に分科会を活動させるために、分科会の下に、(1) 予防接種基本方針部会、(2) 研究開発及び生産・流通部会、(3) 副反応検討部会の三種類の部会が設置された。3部会のうち、予防接種基本方針部会の役割は、(1) 予防接種法の規定により審議会の権限に属せられた事項を処理すること（副反応検討部会の所掌に属するものは除く）、(2) 予防接種及びワクチンに関する重要事項を調査審議すること（他の部会の所掌に属するものは除く）である。現在行っている活動の一つは、「予防接種基本計画の策定」である。これは今後5年間の日本の予防接種の基本となる計画であ

る。予防接種の基本理念、都道府県、市区町村との連携に立って円滑に予防接種行政が進むこと、今後の開発が期待されるワクチン、円滑なワクチンの流通などの計画が織り込まれている。二つ目の活動は、定期接種化が望まれる5種類のワクチンの評価である。水痘ワクチンは、定期接種A類として平成26年秋を目途に2回接種（1回目は1歳過ぎ、2回目は初回接種6～12カ月後）による定期接種化が決定した。成人用肺炎球菌ワクチン（肺炎球菌ポリサッカライドワクチン、PPSV）も平成26年秋を目途にB類として定期接種化が進んでいるワクチンである。65歳が接種対象である。なお、PPSVは侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）に対する効果は認められているが、市中肺炎に対する効果は評価が定まっていないのが世界の現状である。おたふくかぜワクチンに関しては、有効性が高いが髄膜炎の頻度が相対的に高い本邦のワクチン株を用いるか、有効性は劣るが安全性が優れている株を用いるかで議論が行われた。現在の部会の考え方は、安全性優先派が多数を占めている。安全性に対する一定の見解がでるまでは、定期接種化が延期される予定である。ワクチンの安全性に目を奪われ、自然感染による重篤な臨床症状を見過ごすことは問題である。HBワクチンに関しては、母子感染予防対策は現行通り保険診療で行われ、定期接種の目的は水平感染予防とされた。水平感染予防を目的とした場合、現行の問題点は、本邦の思春期年齢以下の層のキャリア率は0.03～0.2%であり、WHOが推奨するユニバーサルワクチンの基準であるキャリア率1%よりも低値であること、本邦のHB水平感染の疾病負担が不明であること、現行のキャリア率ならばユニバーサルワクチンにすると医療経済効果が認められないことなどである。ロタウイルス（RV）ワクチンに関しては、本邦におけるRV胃腸炎の疾病負担を明らかにすること、任意接種として開始されたRVワクチンの効果を確認すること、RVワクチンの副反応である腸重積の発症頻度を明らかにすることなどが課題となっている。これらの課題に対する回答から定期接種化が検討されることになっている。基本方針部会の3番目の活動は、「定期接種の接種間隔」についてである。種々の事情で基本となる接種間隔を越えていても定期接種として接種が可能とする制度である。定期接種A類の目的は、多くの人が免疫を持つことで流行を抑制することである。改正された「定期接種の接種間隔」は集団免疫を維持するためにも適切な改正である。なお、A類の接種時期の基本は、推奨期間に接種することである。その他、基本方針部会は、日本脳炎対策、風疹対策等の直近の対策についても検討する役割を担っている。本学会では、現在まで行ってきた基本方針部会の活動を紹介する。

3. 予防接種の安全性—副反応報告制度改正とHPVワクチンも含めた副反応検討部会からの報告—

福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野

岡田 賢司

ワクチン接種後、様々な身体症状が認められることがあ

る。これらの症状の中で、ワクチン接種との因果関係が否定できない症状が副反応と呼ばれている。副反応以外にも、偶然に発症した疾病が混入すること（有害事象）があり、実際には副反応の原因を明らかにすることは困難な場合が多い。副反応をできるだけ少なくするためには、接種前に十分な予診を尽くすことが求められている。ただ、ワクチンの改良が進んだ今日でも、また十分な予診を行っていても、極めてまれに予知できない重篤な副反応は起こりうることを考慮しておく必要がある。1. 副反応報告制度の改正：平成 25 年 4 月から予防接種法が改正され、副反応報告は医療機関に義務化された。報告される副反応を通じて、予防接種の安全性を確保することが目的とされている。医学的妥当性及び過去の副反応の発生状況を基に、当時の予防接種部会の下に作業班が設置され、現行の報告基準が作成された（Table 1）。この基準に該当するものは必ず報告することが求められている。例示した以外の症状であっても、予防接種による副反応と疑われるものについては、幅広く報告が求められている。（1）重篤な症状 添付文書で「重大な副反応」として記載されている症状については、重篤で、かつワクチンとの科学的関連性が疑われるものと考えられるため、副反応報告基準として類型化して定められた。（2）重篤とはいえない症状、1）ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の血管迷走神経反射、2）BCG 接種後の化膿性リンパ節炎は、重篤になる可能性のあるものとして加えられた。（3）副反応報告基準に定めたもの以外の症状、1）入院を要する場合、2）死亡又は永続的な機能不全に陥る又は陥るおそれがある場合で、予防接種を受けたことによるものと疑われる症状として医師が判断したものについては、「その他の反応」として報告を求める必要があるとされている。（4）注意事項報告された事象・症状については、必ずしも予防接種との因果関係が認められたものではなく、また、健康被害救済と直接結びつくものではないことに十分留意し、その点について広く国民に理解されるよう、周知等に努める必要がある。（5）報告制度これまでは、予防接種法（定期接種）の副反応報告と薬事法（任意接種）の副作用等報告の報告ルートは異なっていたが、今回厚生労働省宛てに一元化し、医療機関の報告事務が簡素化された。2. 副反応検討部会からの報告：平成 25 年 4 月新たに厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会のものに 3 つの部会が設置され、予防接種の副反応は定期接種・任意接種を問わずに副反応検討部会で安全性の再評価が行われている。当日は、HPV ワクチンも含めた検討結果を紹介したい。

4. 開発が望まれるワクチン

福島県立医科大学医学部小児科

細矢 光亮

多くの臨床家が開発を望むワクチンには、1）接種回数を減らすことにより接種を受ける小児と保護者の負担を減らすことができる多価混合ワクチンと、2）疾病負担が大きく、有効なワクチンが開発されればその恩恵が多大な

る疾患に対するワクチンとがある。多価混合ワクチンには、麻疹・風疹ワクチンを基本とし、水痘ワクチンやおたふくかぜワクチンを混合する多価混合生ワクチンと、DPT-IPV ワクチンを基本とし、Hib ワクチンや B 型肝炎ワクチンを混合する多価混合不活化ワクチンがある。疾病負担が大きい感染症に対するワクチンには、より有効性と安全性が改良された経鼻接種等のインフルエンザワクチンと、罹患率が高く入院などの疾病負担の大きい RS ウイルスやノロウイルス、帯状疱疹に対するワクチンなどがある。厚生労働省は予防接種基本計画を策定した。これをみると、予防接種施策あるいはワクチンの研究開発における基本的理念として、「国民の予防接種及びワクチンに関する理解と認識を前提に、予防接種/ワクチンで防げる疾病は予防すること」としている。すなわち、安全で有効なワクチンが開発されれば、それを用いて感染症を予防するという立場を明確にした。これからの新たなワクチンの研究開発が期待される。

5. 予防接種推進専門協議会の活動と役割

慶應義塾大学医学部感染症学教室

岩田 敏

予防接種推進専門協議会は、「予防接種によって予防できるすべての疾患（Vaccine Preventable Disease, VPD）に対する予防接種は国家の感染症対策の基本のひとつであり、21 世紀医学の核である」という考えのもと、予防接種制度の見直しを行い、子どもたちに必要な予防接種、成人に必要な予防接種を国内で有効に接種できる体制整備に貢献することを目的に、故神谷齊先生が中心となって、2010 年 10 月に立ち上げられた。当時国内には、我が国の予防接種施策につき、専門家の意見を広く反映させ、中長期的な視野に立って継続的に検討して行くことができる組織はなく、そのような組織（すなわち米国の ACIP の様な組織）の構築を協議会としての大きな目標としていた。当初は日本小児科学会、日本小児科医会、日本小児保健協会、日本ウイルス学会、日本ワクチン学会、日本感染症学会、日本細菌学会、日本産婦人科学会、日本呼吸器学会、日本環境感染症学会、日本耳鼻咽喉科学会の 11 学会が参加して活動が開始されたが、その後日本保育園保健協議会、日本渡航医学会、日本プライマリ・ケア連合学会の 3 学会が加わり、現在はワクチン、予防接種に関連のある 14 学会が参加する専門家集団として、アカデミアからの意見を我が国の予防接種施策に反映させることができるよう活動している。

2013 年 4 月の予防接種法一部改正までに行ってきた活動の主なものとしては、VPD に対する予防接種をすべての国民が国策として公平に受けられるような体制作りを求めた緊急声明（2010 年 10 月）、日本医師会との連携キャンペーン「希望するすべての子どもに予防接種を！」（2010 年 10 月）、東日本大震災に伴う予防接種の取扱いについての提言（2011 年 8 月）、予防接種の公費助成に関する要望書（2011 年 8 月）、A 型肝炎ワクチンの小児適応拡大に関す

る早期承認についての要望書（2012年5月）、狂犬病ワクチン不足への対応についての要望書（2012年5月）、予防接種に関する評価・検討組織に関する提言（2012年7月）、ロタウイルスワクチン・ファクトシート作成への協力（2012年9月）、日本医師会との連携キャンペーン「希望するすべてのひとに予防接種を！」（2013年2月）がある。

予防接種法一部改正により、協議会が求めてきた、「我が国の予防接種施策について、専門家の意見を広く反映させ、中長期的な視野に立って継続的かつ科学的に評価・検討する組織」に相当する厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会および3部会（予防接種基本方針部会、研究開発及び生産・流通部会、副反応検討部会）が設置されてからは、協議会を構成する各学会からの意見を集約する形で、同分科会および部会の活動に協力するとともに、引き続き国民にとって必要な予防接種の普及のために活動を続けている。具体的には、今後国内外で開発が必要なワクチン、開発優先度の高いワクチンの種類についての各学会からの要望の取りまとめおよび研究開発及び生産・流通部会への報告、予防接種法一部改正後も定期接種化がなされていないおたふくかぜワクチン、B型肝炎ワクチン、ロタウイルスワクチンの3ワクチンの早期定期接種化を求める要望書の提出などである。

今後の予防接種推進専門協議会の役割は、加盟している各学会からの意見を取りまとめ、アカデミアからの意見として、行政当局および実際に予防接種に関する評価・検討を行っている厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会および3部会に対して述べていくこと、一般市民や医療関係者に対してVPDおよび予防接種に関する適切な情報を提供することなどにより、国内での予防接種の普及、国民の誰もが必要なワクチンを適切なタイミングで安心して受けられる体制のさらなる整備を進めていくことにあるのではないかと考えている。

シンポジウム2

生物学的製剤と感染症対策—その制御に向けての現状と今後の展望—

東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門¹⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻²⁾

渡辺 彰¹⁾ 田代 隆良²⁾

わが国にTNF阻害薬などの生物学的製剤が導入されて既に10年が経過した。適応疾患は、当初のクローン病や関節リウマチ（以下、RA）だけでなく、製剤によって異なるものの若年性特発性関節炎や強直性脊椎症、乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）、潰瘍性大腸炎、ベーチェット病、キャッスルマン病などに広がっている。中でもRA患者への使用が圧倒的に多く、皮下注製剤の導入などもあって、現在では20万例前後にまで使用が拡大している。

生物学的製剤の投与でRAなどの病態は飛躍的に改善

し、患者には大きな福音がもたらされた。しかし、RAは局所の関節病変のみならず全身性の免疫異常を本態とするだけに、生物学的製剤の投与によって感染症、それも肺炎やニューモシスティス肺炎（以下、PCP）などの真菌症、さらには結核や肺非結核性抗酸菌症（以下、肺NTM症）などの呼吸器感染症を併発し易くなるだけでなく、死亡例も報告されている。日本リウマチ学会や日本皮膚科学会などはそれぞれ、生物学的製剤投与に関するガイドラインを発表し、これらの感染症が発症して対応が困難な際には呼吸器科医へコンサルトするよう薦めており、日本呼吸器学会も今春、対応方針を示す手引書を発表した。しかし、この問題に対する関心はようやく高まってきたばかりであり、日本化学療法学会の今回の学術集会会長である門田淳一先生がオーガナイザーとなって本シンポジウムが企画・開催されることとなった。

シンポジウムでは、生物学的製剤投与による治療で特に問題となる合併感染症として4つを取り上げた。併発頻度の高い肺炎や慢性下気道感染症については迎 寛先生からその実態、危険因子、対応などの方針が示される予定である。真菌症については掛屋 弘先生から特にPCPを中心にその実態と危険因子、診断、治療と予防について示される。わが国の過去の高蔓延率によって高頻度の発症が危惧されていた結核に関しては、朝野和典先生からその危険因子、予防策、治療などが示される予定である。肺NTM症では、その発症や経過中の病態進展、治療反応性に不明確な点が多々あるが、その実態や考えられる対応策が菊地利明先生から示される。

生物学的製剤の投与は今後ますます増加し、その合併症としての感染症も増加すると思われるので、本シンポジウムを参考として対処して頂きたい。

1. 肺炎・慢性下気道感染症と呼吸器領域における感染症対策

産業医科大学医学部呼吸器内科学

迎 寛

関節リウマチ（RA）は、関節滑膜を首座とした慢性進行性炎症性疾患で、自己免疫によるリンパ球活性化、滑膜増殖、骨・軟骨破壊を特徴とする疾患である。近年、RAの炎症病態形成に強く関与する炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤が開発され、本邦でもTNF阻害剤、IL-6阻害剤が使用可能となり、関節リウマチの病勢コントロールだけでなく、寛解を目指した治療が可能となった。しかしながら、一方で、強力に免疫を抑制することにより感染症をはじめとしたいくつかの有害事象が報告され、このような治療の際には、感染対策を講じることが重要である。

本邦の市販後全例調査において、生物学的製剤投与時に最も多く生じる重大な有害事象として細菌性肺炎（約2%）が挙げられ、その危険因子としてステロイド、高齢者（65歳以上）、糖尿病や既存呼吸器疾患罹患がリスクファクターであることが明らかにされた。また、当院第1内科（膠原

病リウマチ内科内分泌代謝糖尿病内科)での感染症の1次予防に関する検討では、TNF阻害薬使用中の細菌性肺炎は、既存肺疾患あり、あるいはPSL 5mg以上使用している対象者に対して肺炎球菌ワクチンを接種することにより有意に抑制しうることが明らかにされた。一方で、生物学的製剤投与時に特に注意を要する感染症として、ニューモシスティス肺炎、肺結核症が重要である。ニューモシスティス肺炎は0.2%~0.4%の頻度で発症することが報告され、発症の危険因子として、1) 65歳以上、2) ステロイド服用、3) 既存肺疾患が挙げられ、3項目中2項目以上認める症例に、ST合剤の1次予防投与を行うことにより、ニューモシスティス肺炎発症予防が可能であることが報告された。また、肺結核症については、米国にてTNF阻害療法導入で、結核の発症が6倍に増加したと報告され、日本リウマチ学会は生物学的製剤導入時に、全例に問診、胸部X線2方向、ツ反を実施し、結核既往歴・接触歴あり、胸部X線異常、ツ反で硬結または20mm以上の発赤があれば、INH予防投与を推奨した。その結果、市販後全例調査において予防投与症例からの結核発症は認めなかったが、0.2%の頻度で予防投与非施行例からの発症があった。また、QFT導入が有用であることが示唆された。

今回は、当院第1内科の協力をえて、生物学的製剤使用前における呼吸器感染症の一次予防および使用後の合併症の実態について、多くの症例を交えて紹介する。

2. 結核

大阪大学医学部感染制御部

朝野 和典

生物学的製剤の投与時に、最も注意が必要な呼吸器感染症は結核である。結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)は、肺結核患者の咳とともに放出された飛沫(droplet)が空気中で乾燥し、直径5 μ m以下の飛沫核(droplet nuclei)となり、空中を浮遊し、それを吸引することによる“空気感染(air-borne infection)”として感染する。飛沫核は、肺胞領域まで到達し、飛沫核内の結核菌は肺胞マクロファージに貪食され、マクロファージ細胞内で増殖を開始する。小児や免疫の抑制された宿主では、結核菌がリンパ流や血流に流れ込み、粟粒結核、結核性髄膜炎など重症の結核へと進展する場合がある。初感染で発病する人の割合は5%程度であり、通常感染後3カ月以上の潜伏期を要し、その後3年以内に発病する。残りの多くの場合は、成立した特異免疫によって肉芽に封じ込まれ、菌は冬眠状態となる。冬眠状態の結核菌を含む肉芽は、Th1細胞の産生するTNFやIFN- γ などのサイトカインによって維持されており、この状態の結核を臨床的に潜在感染(latent infection)と呼ぶ。初感染を経て特異的細胞性免疫が成立した後にはみられる成人の肺結核は、静菌状態の結核菌が再び増殖した内因性再燃による発症である。生物製剤投与中の結核症の発病は多くの場合潜在結核からの再燃発病であると言われている。その根拠は、生物製剤投与3カ月以内に発症する頻度の高さに依っている。また、生物学的製剤投与

中には、免疫のない小児と同じく、肺外結核の割合が多いのも特徴である。TNF阻害剤である生物学的製剤を投与すると肉芽の維持作用が破断し、肉芽によって閉じ込められていた結核菌が、再増殖し始めることによる再燃発症が起こると考えられている。TNFの作用を遮断すると、この肉芽の維持機能が破断し、肉芽の内部で冬眠していた結核菌が活性化し、壊死部分が気道と交通すれば空洞が形成され、血管やリンパ管と交通すれば、全身へと感染病巣が広がってゆく。生物学的製剤を投与する前に潜在結核感染の有無を確認するために、胸部レントゲン単純写真あるいは、胸部CTスキャンによる画像診断と、ツベルクリン反応もしくは全血インターフェロン γ 放出試験(IGRA)を行う。ツベルクリン反応の特異度は低いいため、IGRAによる検査が推奨されるが、10%程度の偽陰性があり、またステロイドなどによる免疫抑制があるために検査値の解釈は慎重に行われなければならない。そのために胸部画像診断の併用は必須である。潜在結核が確認されたり、疑われたりした場合には、INHによる潜在結核治療を生物学的製剤の投与に3週間先行して開始する。INHの潜在結核治療の期間は感染症法上では6カ月となっているが、9カ月の方が効果が高いとする文献もある。従来はINHによる潜在結核に対する治療を「化学予防」と呼称し、予防のために免疫抑制状態が続く期間はINHの投与を継続するようなこともあったが、潜在結核感染症の「治療」と考えれば、6カ月あるいは9カ月で治療が完了するという考え方が普及してきている。生物学的製剤投与時には、肺外結核が多いことを常に念頭に置いて経過を観察すべきであり、結核発症時には、迅速な治療開始が必要である。治療は通常の結核治療と異なる点はないが、リウマチ性疾患の患者では、薬剤による有害事象に注意が必要で、4剤あるいは3剤のアドヒアランスの注意深い維持が求められる。

3. 非結核性抗酸菌症

東北大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野

菊地 利明

生物学的製剤は、関節リウマチを始め、リウマチ性疾患、炎症性腸疾患、乾癬など多くの免疫難病に使用されるようになってきている。病態の分子機構に基づく標的治療として注目すべき臨床効果を上げながら、これらの診療にパラダイムシフトをもたらしている。その一方で、生物学的製剤による免疫応答への介入は、医原性の易感染性宿主を作り出し、新たな臨床的課題が浮き彫りになってきている。本講演で取り上げる非結核性抗酸菌(NTM: nontuberculous mycobacteria)症もその一つである。NTM症は、中高年女性に好発している肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC「マック」)症に代表され、多くが慢性呼吸器感染症を呈する。NTMは土壌や水系など自然環境や住環境に広く寄生している弱毒菌で、その吸入曝露によって感染が成立する。すなわち万人が罹りうる感染症であり、発症患者との接触を避けるといった予防手段は存在しない。NTM症には肺 *Mycobacterium kansasii* 症のように標準

薬物治療ではほぼ治癒できるものも一部含まれるが、NTM 症患者の 8 割以上を占める肺 MAC 症では、確実に治癒できるような治療レジメンは確立していない。さらに、その臨床経過の多様性が、肺 MAC 症の臨床対応を一層難しくしている。無治療で軽快してしまう例、自然軽快と増悪を数カ月単位で緩徐に繰り返しながら徐々に増悪する例、1 年か 2 年で病状が進行してしまう例など様々である。このような経過を予測する客観的な臨床指標もないことから、臨床経過を予測しづらい難治性疾患として、肺 MAC 症は臨床医を悩ませている。この肺 MAC 症は、30 歳代から 50 歳代の女性に好発する関節リウマチと患者層が重なっており、両者の合併は問題をさらに複雑なものとしている。問題の単純化を図って、日本リウマチ学会のガイドラインでは、NTM 症には有効な治療薬剤が無いことを理由に、NTM 症患者には原則として生物学的製剤を投与すべきでない、としている。しかし、その解釈をめぐって、「昔痰から 1 回だけ MAC 菌が出た場合も禁忌?」「画像でのみ肺 MAC 症が疑わしい場合も禁忌?」「肺 MAC 症自体は極めて落ち着いているようだけど禁忌?」などなど多くの疑問が臨床現場に生じている。本講演では、これらの問題点を踏まえた上で、生物学的製剤を使用する際の NTM 症の対応について考えてみたい。

4. 生物学的製剤と深在性真菌症

大阪市立大学臨床感染制御学

掛屋 弘

現在、我が国では TNF 阻害薬、IL-6 受容体阻害薬、T 細胞共刺激分子阻害薬、B 細胞阻害薬などの生物学的製剤が、関節リウマチ (RA) をはじめとした様々な免疫性炎症性疾患に使用されている。薬剤の標的の一つである TNF α は、感染症に対する宿主の免疫応答において主要な役割を担うマクロファージの遊走や活性化に不可欠なサイトカインであり、真菌の感染防御の初動システムとして重要であるため、TNF 阻害薬使用時には真菌症の発症にも注意が必要である。また、その他の薬剤も作用機序は異なるものの、いずれも感染症リスクを高める。ステロイドやメトトレキセート併用時には、リスクはさらに高くなる。我が国で実施された生物学的製剤の市販後調査によれば、感染症の発現頻度は細菌性肺炎が最も多く、次いでニューモシスティス肺炎 (PCP)、結核の順であった。クリプトコックス症やアスペルギルス症は数例づつ報告されている。免疫抑制患者の深在性真菌症は致命的な場合も多く、早期診断・治療が求められるが、その診断ツールや治療薬の選択は限られている。

【ニューモシスティス肺炎】PCP は、真菌である *Pneumocystis jirovecii* による肺炎である。*P. jirovecii* はヒトからヒトへ経気道的に感染し、免疫が正常な宿主では無症候性保菌にとどまるものの、免疫不全者では PCP を発症する。その感染様式は幼児期に感染した後に体内に潜在的に保持され、免疫抑制状態になったときに内因性再燃すると考えられていた。しかし最近の研究では PCP 患者や無症候性

キャリアが感染源となる外来性再感染説が有力とされている。一方、*P. jirovecii* は培養できないため、免疫応答の詳細な機序や薬剤感受性に関する研究は進んでいない。

【危険因子】TNF 阻害薬を使用する RA 患者では、欧米人に比較して、日本人に PCP の発現頻度が高い (0.2~0.4%)。またその死亡率も 10~29% と高く、PCP を発症すれば重症化しやすい。その発症危険因子として、高齢 (65 歳以上)、ステロイド併用 (1 日換算 6mg 以上)、既存肺疾患の存在が挙げられる。さらに危険因子を 2 つ以上有する症例では、一つ以下の患者と比較して PCP の発症率が有意に高い。

【診断】生物学的製剤使用患者の PCP は、AIDS 患者の PCP とは異なり、発症が急性で、強い酸素障害を伴うことが多い。一方、肺内の菌量は AIDS 患者に比較して少ないため生物学的製剤使用患者の PCP 診断時には、気管支肺胞洗浄液などの呼吸器由来検体の鏡検では *Pneumocystis* を証明することが難しいことも多い。PCP の診断には CT 画像所見を参考に、 β グルカン検査や PCR による DNA 検出を試みるが、その画像所見は多彩であることに加え、 β グルカン検査の偽陽性の問題、さらに *Pneumocystis* の PCR は、定着例でも陽性になることや PCR 検査が保険適用されていない等の問題点が挙げられる。

【治療・予防】PCP 治療には ST 合剤やベンタミジン、アトバコンを用いる。ST 合剤が第一選択薬であるが、薬剤の投与量に関するエビデンスは限られている。PCP 発症に対するリスクマネジメントとしては、投与前のリスク因子の評価、化学予防、感染症リスク因子の軽減 (ステロイドの減量等) を行うことが推奨される。RA 薬物治療時の PCP 発症予防は保険適用されており、PCP 治療後や危険因子を有する患者には予防投与を行うことが推奨されているが、具体的な適応や投薬期間を示したコンセンサスはない。また、生物学的製剤使用時には、感染症の自覚症状が減弱 (マスキング) されるために、初期症状に乏しく、その後急激な増悪を招く場合も少なくない。そのため患者や家族への十分な説明や、定期受診時の慎重な観察が重要である。講演では、他の真菌症の診断・治療に関しても言及する。

シンポジウム 3

忘れてはいけない感染症—結核—

国立病院機構東京病院呼吸器内科¹⁾、琉球大学医学部第一内科²⁾

永井 英明¹⁾ 藤田 次郎²⁾

本シンポジウムでは、「忘れてはいけない感染症」として結核を取り上げ、行政の立場から、感染制御の観点から、結核専門病院の立場から、および一般病院の立場から、4 人の演者にご講演をしていただく。疾患として長い歴史があるにもかかわらず、結核が「忘れてはいけない感染症」となったのは、結核患者の減少と高齢化が挙げられる。また結核病床を有する大学病院、または一般病院が激減していることから、教育現場で結核診療を経験することが少な

くなったことも重要な要因であると考え、「忘れられた感染症」になったことによる診断の遅れは、感染制御上、多数の接触者検診が求められることになり、結果的に病院に大きな負荷をもたらす。

肺結核は人生を通した慢性の感染症であるため、その病態に関する臨床的知識を持つことが重要である。さらに肺の正常解剖に基づいた画像解析を行うことが肺結核を正しく診断するための重要なポイントである。結核の感染経路のほとんどが経気道の感染である。初感染巣の部位は、各肺葉の下部に多く、肺葉ごとの分布は大体それぞれの体積に比例している。第一次結核症は初感染に引き続いて進展する結核症であり、第二次結核症は初感染からある間隔を置いて進展し、成人の結核症の大部分がこれに属する。肺結核の病理所見は肉芽腫であり、この肉芽腫形成により結核に特徴的な画像所見が形成される。

日常診療の中で「忘れてはいけない感染症」として結核の存在を意識しておれば肺結核の診断は比較的容易である。しかしながら人口の高齢化、ステロイド、分子標的療法、または免疫抑制剤の使用、および様々な基礎疾患の存在（癌、エイズ、または糖尿病）により、肺結核の臨床所見、および画像所見はしばしば修飾され、その診断を困難にする。肺結核は、間質性肺炎のような画像所見を呈することもあるし、大葉性肺炎のパターンを呈することもあるし（乾酪性肺炎）、さらに腫瘤影を呈することもある。また画像所見にて cryptogenic organizing pneumonia と診断し、ステロイドを使用した後、喀痰中に結核菌を検出することもある。さらにはきわめて診断の困難な気管支結核があるし、予後の不良な粟粒結核がある。肺結核は「忘れてはいけない」感染症であるのみならず、宿主の免疫状態により多彩な画像所見を呈することから、ベテランの医師にとっても診断の困難な疾患であると認識すべきであろう。

1. 行政の立場から

大阪市西成区保健福祉センター分館¹⁾、公益財団法人結核予防会結核研究所²⁾

下内 昭¹⁾²⁾

1. 結核の統計：過去の結核罹患率の減少率は1960、70年代は大きかったが、80年代以降、鈍化している。高齢者になるほど罹患率が高く、人口高齢化が大きな要因である。また地理的には大都市圏の罹患率が高く、対策の強化が必要である。2. 結核に関する特定感染症予防指針：2011年の「結核に関する特定感染症予防指針」では、高齢化により重篤な合併症を有する結核患者の増加に対して、合併症治療も可能な基幹病院の整備などが強調されている。また、結核を診療できる医師の不足や多剤耐性結核に対処するために、DOTS（直接服薬確認療法）の推進、即ち、1) 患者教育を含めた院内DOTS、2) 外来DOTSおよび、3) 地域連携パスを活用した地域連携体制の推進が強調されている。3. 大都市部：大阪市の成功事例、大都市部特に貧困層への対策の成功例として、2001年からの大阪市結核

対策基本指針を紹介する。指標による評価として、(1) 過去14年間再治療患者の割合は一般では大きな変化はないが、ホームレスでは42.9%から13.9%に減少した。患者支援やDOTSの効果により治療中断が減少したためと考えられる。多剤耐性率は全体と初回治療例で有意に減少した。さらにホームレス患者の早期発見のために、2006年以降、デジタルX線による結核健診の拡大により、年間数千名が受診し患者発見率は0.5~1%であった。これらの効果として、大阪市の罹患率は急速に減少した。4. 高齢者結核：高齢者結核が登録患者の大半を占め、2012年は60歳以上69.7%、70歳以上55.6%であった。最近の年次推移をみると、罹患率は85歳以上は横ばいであるが、その他の年齢群は低下している。患者数では79歳以下は減少、80~84歳は横ばい、85歳以上は増加している。また、感染性の強い塗抹陽性患者も同様であった。高齢になるほど、空洞形成の割合が減少し、塗抹陽性、菌陽性（培養、核酸増幅法）割合が増加する。菌陰性の場合、画像のみの診断が困難になる。高齢になるほど、受診の遅れが短くなるのは、他疾患の有病率が増え、かかりつけ医を持つ者の割合が増えるため、なんらかの症状がある場合の受診が迅速になされるためと考えられる。入院中に診断された場合には、すでに院内感染が起きているおそれがあるため、高齢者には入院時に胸部X線検査を行うことが重要である。5. 小児結核：小児結核は全体よりも低下率が大きく、2012年には0~14歳の結核発生ゼロであったのが22県であり、19歳以下の結核発生ゼロも8県あった。家族接触者健診で発見される場合が最も多く、次に有症状医療機関受診であり、学校健診ではほとんど発見されていない。小児の患者発生は少ないが、積極的に接触者健診を実施している結果として、患者1人あたり潜在性結核感染症治療者数は14である。6. 新しい結核感染診断検査：最近、インターフェロンγ遊離試験IGRA（QFT、T-SPOT）による結核感染診断が可能になり、ツベルクリン反応検査より特異度が高く、接触者健診でも汎用されるようになった。ただし、小児の場合はIGRAの検査特性に関する十分なエビデンスがないため、特に乳幼児（5歳以下、あるいは就学前）に対しては、ツ反検査を優先して実施する。7. 外国人結核：年々外国人結核が増加しており、2012年には全体の5%を超え、20代では35%を超えた。10代、20代では入国5年以内に診断される割合が高いが、企業、大学、日本語学校での健診発見例も多いためと考えられる。脱落中断の原因は、言葉の問題が一番大きい。各国語の説明書および通訳を整備する必要がある。また、転出を減らし、特に国外転出する場合の対応を前もって検討しておく。8. 分子疫学の結核対策における利用：1) 接触者健診での利用価値が最も高い。初発患者と接触者から発病者の菌株を比較し、同じ場合は健診対象者を拡大する場合がある。2) 一定地域内で全株の分析を継続し、患者間で菌株が一致した場合、接触の有無、感染が起きたと思われる場を検討し、対策に生かす。

2. 結核専門病院の立場から

NHO 近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター感染症研究部

露口 一成

現在、世界的にもわが国においても、結核の罹患率はゆっくりとではあるが減少しつつある。わが国も結核低蔓延時代へと入りつつあり、日常診療において結核と遭遇することはそう多いことではない。にもかかわらず忘れてはいけない疾患として結核がしばしば取り上げられるのは、(1) 空気感染する感染症であり発見の遅れにより周囲へ感染を広げてしまうこと、(2) 治療が遅れば今なお死に至る可能性もあること、(3) 死に至らなくとも治療の遅れにより後遺症を残すことがあること、(4) 治療法は確立しており早期診断、早期治療を行えば問題なく治癒しうる疾患であること、等の特徴を有することによるのであろう。すなわち、早期診断、早期治療することによるメリットが大きい疾患であるので、罹患率が低くとも常に鑑別診断に含めておくことが重要なのである。

演者の施設は結核専門病院であり、今回の発表ではその立場から、教訓となる症例を紹介したい。まず後遺症が問題となる結核として気管支結核をあげる。気管支結核は比較的まれな結核であるが、結核としての典型的な胸部陰影を認めないことも多く、咳嗽や喘鳴を主訴に発症するため、気管支喘息と診断されて治療が行われ、結核との発見が遅れることがある。そうすると気道狭窄が進行して不可逆的となり、たとえ抗結核化学療法により細菌学的な治癒が得られたとしても気道狭窄が残存し呼吸困難が残ってしまうし、稀には気管狭窄による窒息死の報告もある。持続する咳嗽の鑑別診断として気管支結核も加えておき喀痰抗酸菌検査を考慮すべきである。

HIV 感染、ステロイド剤や生物学的製剤投与、透析を有する慢性腎不全などは結核発症のリスクファクターであるが、このような状況下では結核を発症した場合に重症化しやすく、当院でも粟粒結核による死亡例も経験している。また、非典型的な臨床像のために診断の遅れも生じやすい。菌検査だけでなく IGRA など補助診断も用いて診断に努めるのはもちろんであるが、同時に活動性結核の発症を未然に防ぐことが重要である。すなわち、潜在性結核感染 (LTBI) の治療である。HIV 感染や生物学的製剤投与については既にガイドラインがあり定着しつつあるが、それ以外リスクファクターについても積極的に IGRA を行って結核感染のスクリーニングを行い、LTBI 治療を行っていくことを今後は考慮してもよいと考えられる。当院では、間質性肺炎に対するステロイド剤投与時に、一部の症例で LTBI 治療を行っている。

結核低蔓延期に入ろうとするわが国において今後さらに結核を減らしていくためには、活動性結核を早期に発見して治療していくことはもちろんであるが、さらには積極的に LTBI 治療を行って未然に防いでいくことが、結核伝播の機会を減らすうえでも重要となってくる。効果的な結核

対策のあり方について考えてみたい。

3. 一般病院における結核診療の現状と治療の脱落を防ぐ努力

JR 東京総合病院呼吸器内科

山口 哲生、鈴木 未佳

【はじめに】結核の治療において DOTS の重要性が示されている。当科の現状をみることで、一般医療機関における DOTS の現状と課題、治療の脱落を防ぐ方策について検討した。

【背景】当院は診療科数 27、稼働病床数 396 床の急性期病院である。JR 新宿駅から徒歩 5 分と交通のアクセスが良く、都内のみならず東京近郊からの来院も多い特徴がある。当科は稼働病床数 48 床、そのうち個室結核病床 2 床である。一般呼吸器の肺癌、肺炎、間質性肺炎などが多い中で、結核の入院患者数は 2009 年度 24 例、2010 年度 34 例であった。入院症例は、近隣から紹介または社員の排菌陽性者の治療例はあるが、気管支鏡検査による診断目的の入院が多く診断確定後の治療継続が外来となるものが多い。

【対象と方法】2009 年からの 2 年間に当院で治療を開始した活動性結核患者 61 例 (粟粒結核 2 例、結核性腹膜炎 2 例、結核性リンパ節炎 1 例、肺結核 56 例)、および LTBI 12 例を対象として検討した。

【結果】活動性結核患者の内訳は、男/女；45/16、平均年齢 46 歳 (18~86 歳)、20 歳台、30 歳台、40 歳台は各々 26%、18%、16% であり、全国統計と比較して若年者が多かった。居住地は渋谷区が 19 例 (31%) にとどまり、都外が 11 例 (18%) あり、関係する保健所の数も 23 と多かった。患者の状態は PS 0~1 が 57 例 (93%) と大半を占め、合併症 (糖尿病、癌、肝硬変、ステロイド治療中など) を有するのは 18 例 (30%) であった。また肺結核 56 例では、自覚症状発見は 22 例 (39%)、無症状あるいは偶然発見が 34 例 (61%)、病巣の広がりには限局非空洞が 26 例 (46%) と最多であり軽症者が多いといえよう。治療開始の場は入院が 45 例 (80%)、外来が 11 例 (20%) である。2 週間以上入院の 18 例については院内 DOTS が施行できていたが、短期入院ではほぼ施行できていなかった。外来で治療を導入した 11 例については、服薬説明から主治医が単独で行うことになり、定期外来の限られた時間内で治療完了まで指導を継続することになる。受診が途絶えた場合には主治医自らが連絡をとって受診をすすめる、それでも受診がない例や連絡が取れない例に限って担当保健所に連絡していた。地域 DOTS は 56 例全例に施行されており、ランクは C が 39 例 (70%) と大半を占め、A：7 例、B：7 例、ランク未設定：3 例であった。通常 DOTS カンファレンスを施行していない当院では、保健所と個々の症例の検討をする機会を持ち合わせておらず、調査時点で主治医が DOTS ランクを把握できている症例はなかった。治療完了し得た症例は 53 例 (95%) であり、脱落は 1 例のみで 2 例は転院のため転帰不明となっていた。3 例で不規則服薬があり、6 例で治療完了後の経過観察期間に受診が途絶

えていた。LTBI 12 例（男/女：8/4、平均年齢 30 歳）の治療完了は 8 例（67%）で、脱落は 2 例、副作用のための中止および不明はそれぞれ 1 例ずつあった。地域 DOTS ランクは、B が 1 例、C が 9 例、ランク設定されていないのが 2 例あった。結核の外來診療では、専任看護師は設置していないが呼吸器内科外來の看護師の意識が高く、結核を疑わせる症状や画像所見が観察された場合の患者のトリージ、感染初期対応室への誘導や陰圧採痰ブースでの採痰を迅速に行い、結核菌検査結果の確認も行っている。特に、喀痰および気管支鏡検査検体からの培養陽性が判明した場合、看護師が薬剤感受性試験の提出を医師に促し、その結果の確認も行うことで、見落としを防ぐように行えている。

【考案】「日本版 21 世紀型 DOTS」が全国的に推進されており「喀痰塗抹陽性・陰性を問わず、潜在性結核感染症患者においても医療が必要な全結核患者を DOTS 対象者とする」と記されており、結核治療脱落者を減らす努力が求められている。そのためには保健所と医療機関とで十分な連携体制を構築していくことが必要である。

4. 大学病院における結核の感染制御

金沢医科大学臨床感染症学

飯沼 由嗣

【背景】わが国における結核罹患率は減少傾向にあるとはいえ、2012 年の 10 万人あたりの新登録患者数は 16.7 と欧米に比べて数倍高い。さらに、新規結核患者の高齢化が進んでおり、新登録結核患者の半数以上は 70 歳以上の高齢者が占めている。大学病院では高度先進医療が行われており、免疫不全患者など結核感染発病リスクの高い易感染性患者が多数入院している。一方様々な基礎疾患を有する高齢者も多数入院しており、発病後もステロイドなどの免疫抑制剤を使用している場合などでは、特に症状が非典型的となり、発見が大幅に遅れる場合もある。このような場合には、職員や入院患者に多数の結核曝露者が発生し、大規模な院内感染を引き起こす可能性もある。

【ハイリスク患者への対応】現在わが国では、結核患者の半数以上は高齢者であり、既感染者からの発症がその多くを占めていると推測される。当院は結核病床を持たない大学病院であるが、過去 8 年間の統計では、年齢あたりの結核発病の相対リスク（20 歳台を 1 として）を算出すると、60 歳台から急激に上昇し、60 歳台、70 歳台、80 歳～では、それぞれ 8.1、21.6、25.4 となった。診療科では、高齢者慢性疾患の多い内科系診療科がほとんどとなった。このように、とくに 70 歳以上の高齢者においては、常に結核症の可能性を考慮し、早期発見につとめなければならないと考える。具体的には、1 週間以上の長期入院を必要とする場合などでは、胸部 x 線撮影などによるスクリーニング、x 線検査で異常が見つかった場合や、気道感染症状が出現した場合の喀痰抗酸菌検査は積極的に実施する必要がある。また、入院時の胸部 x 線撮影で結核が疑われる陰影が見つかった場合には、少なくとも個室隔離、可能であれ

ば陰圧空調個室へ一旦隔離し、喀痰抗酸菌検査を 3 回実施し、結核症の有無を判断する必要がある。外來患者においても、気道感染症状がある患者が来院した場合には、なるべく早い時点でマスク着用を促す必要がある。IGRA は、小児や高齢者などでは喀痰が出ないなど証明が困難な場合もあるが、その場合には IGRA 検査が参考になる場合もある。結核病棟を保有しない大学病院が大多数であるため、結核症と判明した場合には病床を保有する病院への転院が考慮されるが、基礎疾患のため転院が困難な場合も多い。この場合、個室隔離を行った上で、早急に治療を開始し、早期に感染性を減弱させることが重要である。

【職員への対応】職員自身が結核を発病した場合、免疫不全の患者が多いことや大学病院特有の状況として多種多様の職員や学生が存在により、接触者が非常に多くまた多種類の職員に及ぶケースが多い。このような状況から、職員のみならず実習を行う学生についても標準予防策的に感染防御に常に配慮することと、定期健康診断を必ず受診することが求められる。職員の健康管理のための IGRA の実施については、今後の検討課題と言えるが、例えば結核罹患率の高い地域においては、職員のベースラインの検査を考慮してもよいと考える。なお、曝露歴のない IGRA 陽性者、すなわち潜在性結核感染症の場合には、職員がデンジャーグループ（発症時の曝露リスクが高い者）であることより、より積極的な治療を考慮すべきと考える。

シンポジウム 4

超高齢者社会における感染症対策

福島県立医科大学医学部医学科感染制御学講座¹⁾、
新潟大学医歯学総合病院感染管理部²⁾

金光 敬二¹⁾ 内山 正子²⁾

一般に、高齢化率（65 歳以上の人口が総人口に占める割合）が 7%～14% に達すると高齢化社会、14%～21% では高齢社会と定義される。これが 21% 以上になると超高齢社会と呼ばれる。本邦では、2007 年からの 21.5% に達し、すでに超高齢社会に入っている。今後もこの傾向は変わらず 2050 年には老年人口はおおよそ 40% に達すると予想されている。高齢者は、それ自体で易感染性宿主であり感染症を発症しやすい。最も問題となる感染症は、肺炎であり、これが死亡原因となることも多い。この感染症対策には、栄養管理、基礎体力の向上、肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチンなどのワクチン対策、などが考えられる。

また、高齢者は医療を受ける機会が増え、これに伴う医療関連感染が起こる可能性も高くなる。逆に、高齢者にみられる陳旧性肺結核がいつの間にか活動性結核になり、感染対策上問題になることもあり得る。

さらに病院以外でも、介護施設には多くの高齢者が入所しており、ここでの医療関連感染は今後ますます大きな問題になる可能性がある。介護施設には多くの種類があり、介護老人保健施設では医師は常勤であるが、その他の介護施設では医師は必ずしも常勤である必要はない。看護師も

同様に、介護施設により勤務体制が大きく異なる。ここでの介護手順は病院と同じであろうか？また、手袋などの感染対策に不可欠な物品の使用状況はどうであろうか？

このシンポジウムでは、4人の演者に「高齢者と感染」、あるいは「高齢者と感染対策」などさまざまな切り口からご講演いただきその現状と問題点についてディスカッションしたい。

1. 高齢者の感染予防

国立病院機構三重病院呼吸器内科

丸山 貴也

高齢者は基礎疾患や治療に伴う活動性の低下、低栄養、免疫力の低下などが原因で感染症を合併しやすい。また、医療処置により生体に本来あるバリア機能が障害されると感染症のリスクが上昇する。褥創や各種創傷がその代表で、長期臥床中の高齢者では褥創形成の予防が重要である。医療行為に伴うものとしては静脈カテーテルの留置はカテーテル関連血流感染症のリスクであり、血流感染を防ぐことと栄養管理のうえで経腸栄養が施行可能かどうかを常に検討することが重要であるが、胃瘻増設により誤嚥性肺炎が予防されるというエビデンスは無い。尿道カテーテルの留置は尿路感染症を発症するリスクであるため、漫然と留置せず、最短期間で抜去すべきである。人工呼吸器関連肺炎の予防については、30度以上の頭部挙上、早期の鎮静剤の終了による覚醒、早期経腸栄養、早期の抜管などが重要である。高齢者で最も頻度が高いのは尿路感染症と呼吸器感染症であるとされている。特に高齢化に伴う呼吸器感染症の発症率、死亡率の上昇は著しく、悪性疾患、心疾患に次いで日本人の死因の第3位を占め、さらには死亡者の95%以上を65歳以上の高齢者が占めているのが現状である。高齢者が呼吸器感染症を発症しやすい原因としては、気道線毛輸送系の機能低下、嚥下機能の低下、咳嗽反射の低下などがあげられ、予防戦略としては、これらのメカニズムを考慮した対策が必要である。日本人を対象とした無作為化比較試験では、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの両接種、口腔ケア、薬物療法（ACE阻害剤とシロスタゾール）において肺炎の予防効果が報告されている。また、高齢者肺炎を対象とした観察研究では、栄養不良、脱水、ADLの低下、嚥下機能の評価を行わないことなどが、肺炎の発症危険因子や予後規定因子として報告されており、ADLを向上させるためのリハビリテーション、嚥下機能の評価し誤嚥を軽減するための嚥下リハビリテーション、NSTの介入による入院患者の厳密な栄養管理は、高齢者肺炎の発症予防と重症化を抑制するために重要である。高齢者肺炎の原因微生物の中で最も頻度が高いのは肺炎球菌であるが、インフルエンザの感染後に二次感染することで重症化することが報告されており、高齢者肺炎の予防にはインフルエンザワクチンとPPV23を両方接種する必要がある。Kawakamiらは、786例の高齢者を対象にオープンラベルでの無作為化比較試験を施行し、75歳以上の症例と歩行困難な症例に対する肺炎の抑制効果と医療費削

減効果を報告した(Kawakami K, Vaccine, 2010)。我々は、1,006例の高齢者施設入所者を対象に二重盲検無作為化比較試験を施行し、肺炎の抑制効果と肺炎球菌性肺炎の死亡を有意に抑制することを報告した(Maruyama T, BMJ, 2010)。これらのデータをもとに昨年末PPV23の定期接種が決まり、今年の10月から施行される予定である。現在、日本のインフルエンザワクチンの接種率は約50%、PPV23は約20%（65歳以上）と、未だ先進国の中で低い水準であるが、今後の接種率向上が期待される。高齢者の感染症では小児からの感染経路も重要である。米国では2000年に7価結合型肺炎球菌ワクチン（PCV7）が普及して以来、小児だけでなく高齢者の侵襲性肺炎球菌感染症と肺炎が減少した。小児の20～40%は口腔内に肺炎球菌を保持しており、小児から高齢者への感染経路がブロックされたものと推察されている。日本でも2010年にPCV7が小児に適応となり、昨年末には更に6種類の莢膜型を追加したPCV13が導入された。また、PCV13は高齢者に対しても強力な予防効果が期待され、オランダで85,000人を対象とした無作為化比較試験がすすめられており、その結果が期待される場所である。本シンポジウムでは、これら高齢者の感染症予防について自験例にもとづいて検討したい。

2. 病院における感染対策

聖マリアンナ医科大学微生物学¹⁾、聖マリアンナ医科大学病院感染制御部²⁾

竹村 弘¹⁾²⁾

抗悪性腫瘍療法、臓器移植、医療機器による生命管理など医療の高度化によって、いわゆる易感染者の延命が可能となり、我が国は未曾有の高齢化社会を迎えている。それに伴って高齢者を含む易感染者における、病院内（施設内）における感染、いわゆる医療関連感染が非常に深刻な問題になりつつある。特に、薬剤耐性菌感染症、インフルエンザ、感染性胃腸炎、肺結核などの集団発生は、大きな社会問題にまで発展する場合もあり、その予防や発生時の対応は病院や施設にいて非常に重要な課題である。

一般に、医療関連感染症は、病院内（施設内）で感染した微生物により起きた感染症のことで、様々な微生物による感染症がこれに含まれる。医療関連感染症を大別すると、(1)易感染者に起こる感染症（日和見感染症）、(2)感染性（感染力）の強い微生物による感染症、(3)病院内（施設内）環境から感染する感染症、(4)血液（体液）由来の感染症に分類できる。このうち特に高齢者において問題になるものとしては、(1)ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）をはじめとする多くの薬剤耐性菌感染症や深在性真菌感染症、(2)では結核症、インフルエンザ、感染性胃腸炎、疥癬など、(3)ではレジオネラ症やアスペルギルス症などである。病態別に言えば、誤嚥性肺炎、カテーテル関連血流感染症、カテーテル関連尿路感染症、抗菌薬関連性腸炎などが高齢者に多い医療関連感染症であろう。

高齢者は一般に症状や徴候に乏しく、患者本人による訴

えが少ない場合が多い。結核やインフルエンザの場合がその典型であるが、これらの感染症で最も重要な対策は、その発生をなるべく早期に発見することに他ならない。そのためには病院内全体の医療関連感染発生状況の把握、臨床分離菌の監視、カテーテル関連感染症のサーベイランスなどを日常的に行う必要がある。さらに結核症、インフルエンザ、感染性胃腸炎、疥癬などの感染性が高い疾患に関しては、発生時の初期対応をマニュアル化し、直ぐに適応できるように全職員に周知しておくことが重要である。今後、さらに高齢化が進む中で、常にこのような感染症の発生に注意を払う姿勢が、医療従事者に強く求められる。本シンポジウムでは特に病院における高齢者の医療関連感染に関する諸問題について、その予防や発生時の対応を中心にお集まりの諸兄と議論をしてみたいと思う。

3. 高齢化郡部における肺炎の現状と課題および予防対策

遠賀中間医師会おんが病院救急総合診療科

末廣 剛敏

【はじめに】日本は稀に見る超高齢社会を迎えている。高齢者が増えるにつれ肺炎の罹患率は上昇するが一方では抗菌薬や医療技術の進歩にもかかわらず肺炎の死亡率は大きく減少はしていない。そのため2011年には肺炎は脳血管疾患を抜き死因の3位になっており、これからはますます高齢者は増え続けるが治療では死亡率を下げるのが困難になってくると予想される。また栄養状態の良くない施設入所者も増加し医療介護関連肺炎の割合が増加している。当院は周囲に高齢者施設が散在する郡部医師会急性期病院である。当院における高齢者肺炎の現状について調査し治療および予防対策について検討した。

【方法】2011年5月から2013年12月までに遠賀中間医師会救急総合診療科を退院した肺炎症例537例を対象とした。65歳未満の若年群、75歳未満の高齢群、85歳未満の後期群、85歳以上の超高齢群にわけ背景、治療、転帰について比較検討した。

【結果】537例の平均年齢 81.0 ± 14.8 歳(15~106歳)、男性267例、女性270例であった。入院経路は自宅237例44.1%、施設256例47.7%、病院44例8.2%で若年群58例10.8%、高齢群54例10.1%、後期群151例28.1%、超高齢群274例47.8%で、来院時の体温 $38.0 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 、酸素飽和度 $89.0 \pm 9.1\%$ 、脈拍 $93.9 \pm 18.7/\text{分}$ 、収縮期血圧 $120.5 \pm 26.6\text{mmHg}$ 、白血球 $10,562 \pm 5,160/\text{mm}^3$ 、CRP $7.9 \pm 6.6\text{mg/dL}$ であった。年齢は搬入経路では施設 86.8 ± 9.4 歳、自宅 75.1 ± 17.9 歳、病院 79.6 ± 9.0 歳と施設で高くその他の項目では差はなかった。転帰は自宅200例37.2%、施設184例34.3%、転院116例21.6%、死亡37例6.9%であり、在院日数は全体で 16.5 ± 14.0 日、施設 17.6 ± 13.0 日、自宅 14.1 ± 14.1 日、病院 23.6 ± 16.1 日、年齢別では若年群 10.8 ± 9.2 日、高齢群 17.7 ± 21.2 日、後期群 16.2 ± 13.0 日、超高齢群 17.7 ± 13.3 日、転帰別では自宅 10.5 ± 5.0 日、施設 14.2 ± 9.3 日、転院 29.1 ± 18.2 日、死亡 20.8 ± 22.7 日と自宅群、若年

群で短く病院、転院群で長かった。迅速検査ではマイコプラズマ抗体陽性90例16.8%、尿中肺炎球菌抗原98例18.2%でレジオネラ抗原陽性も3例みられた。検出菌はMRSA 87例16.2%、緑膿菌69例12.8%、ブドウ球菌58例10.8%、肺炎球菌47例8.8%、肺炎桿菌45例8.4%、インフルエンザ菌29例5.4%、ESBL産生菌16例3.0%の順で196例36.5%では常在菌以外検出されなかった。経路別ではMRSAが施設59例23.0%、自宅13例5.5%、病院15例34.1%、緑膿菌が施設45例17.6%、自宅8例3.4%、病院16例36.4%、ESBL産生菌が施設12例4.7%、自宅1例0.4%、病院6.8%と施設および病院で多かったが、自宅群でも耐性菌が少なからず見られた。使用抗菌薬はCTR 329例61.3%、LVFX 192例35.8%、MINO 125例23.3%、CFPM 102例19.0%、MEPM 101例18.8%、TAZ 78例14.5%、VCM 61例11.4%、AZM 47例8.8%、PZFX 34例6.3%、SBT/ABPC 32例6.0%の順で、自宅群、施設群ではLVFX、CFPM、MINOなどの内服薬が多かったが病院群ではMEPM、VCM、TAZといった耐性菌に対する抗菌薬が多かった。転帰では死亡が全例では37例6.9%、施設19例7.4%、自宅6例2.5%、病院12例27.3%と病院群で高く、自宅もしくは施設に帰れなかった症例は全体で29.2%、年齢別では若年群15.5%、高齢群35.2%、後期群28.5%、超高齢群31.4%と高齢者の転帰は良くなかった。

【まとめ】高齢者の肺炎について検証した。当院における肺炎入院症例の半数が85歳以上の超高齢者でありその70%が施設もしくは病院からの受診であった。多い検出菌はMRSAと緑膿菌でありそれに伴いMEPM、VCM、PZFXといった強力な抗菌薬の使用も多かった。高齢者は施設入所者が多く、施設入所者は栄養状態が不良であり誤嚥や耐性菌のリスクも大きく予後不良である。医療介護関連肺炎は治療よりも予防が大切であり、嚥下リハビリおよびNSTが重要になってくると思われた。

4. 介護施設の感染対策

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

遠藤 史郎

高齢化率とは「総人口に占める65歳以上の割合」と定義されている。この高齢化率が21%を超えると「超高齢社会」と定義されている。平成24年10月1日時点における日本全体の高齢化率は24.1%であり、すでに「超高齢社会」へ突入している。高齢者人口は2042年にピークを迎えその後減少していく事が予測されているが、高齢化率は上昇していくことが予測されている。このような背景から、今後も介護施設の感染対策の重要性は増加していくと考えられる。介護施設には、免疫力の低下した高齢者が集団生活をする場所という特殊性がある。また、施設で働くスタッフの多くは感染症に関連する勉強を行う機会が少ない。実際に施設でアンケート調査を行ってみると、入職後に感染症に関連する勉強の機会は1年間に1回以下という

スタッフが約半数を占めていた。このような状況から、介護施設では一旦感染症が発生した場合、容易に感染症の拡大が起こりやすいことが最大の特徴として挙げられる。また、病院に勤務している医療従事者からは想像もつかないようなこと（ディスプレイ手袋の再利用など）が実践されている場合もある。介護施設には多数の種類があり、入居者の身体状況に応じて利用可能な施設が異なっている。介護施設の中で多くを占めるのが、介護老人保健施設、特別養護老人ホーム、認知症グループホームの3形態である。これらの3施設の社会的位置付けは「病院と家庭の中間に位置する施設」である。施設毎に特徴があり「介護老人保健施設」は療養型の医療施設に近い性格を有しており、看護・医学的管理下での介護・機能訓練を目的に入所する施設である。一方で「認知症グループホーム」は家庭環境に近い性格を有しており、家庭的環境下での介護・共同生活を目的に入所する施設である。また、介護老人保健施設、認知症グループホームの中間に位置するのが「特別養護老人ホーム」であり、日常生活における介護・機能訓練・健康管理を目的に入所する施設である。さらに各施設間の違いは医療体制に顕著に表れている。「介護老人保健施設」では医師が常勤であり、看護師も24時間体制で勤務している。一方、認知症グループホームでは医療従事者に関する規定がないことからその多くが、医療従事者不在である。また、特別養護老人ホームは医師が非常勤であり、看護師は日中のみの勤務である。また、介護老人保健施設と特別養護老人ホームは入居者に対する看護師の割合も異なっている。このような背景から感染症に関する知識や対策も施設毎に異なっているのが現状である。介護施設で感染対策を行う場合、上記の特徴を理解した上で行う必要がある。平常時の対策としては、高齢者の健康管理、環境の衛生管理、標準予防策の実施が中心となる。また、介護施設内でリスクが高い行為を定期的に確認し、施設内で共有する事も必要である。例えばリスクが高い行為としては、おむつ交換、トイレ介助がその代表として挙げられる。自施設のおむつ交換のどこにリスクが潜んでいるのか？トイレ介助ではどこにリスクがあるのか？を理解し、スタッフ全員で共有することが大事なポイントになる。一方、感染症が発生した場合には発生状況の把握、感染拡大の防止、医療処置、行政への報告、関連機関との連携が必要な対応であると言われている。介護施設においても、感染症は決して「0」にはならない。しかし、「0」を目標に継続可能な対策を行うことが必要である。

シンポジウム5

今後の鳥インフルエンザとパンデミックへの対応

国立病院機構三重病院臨床研究部¹⁾、倉敷中央病院呼吸器内科²⁾

谷口 清州¹⁾ 石田 直²⁾

2009年に21世紀初めてのパンデミックとして発生したのはA/H1N1pdm09であり、これは以前の季節性インフルエンザであるA/H1N1（ソ連型）と共通抗原をもって

いたため、多くの成人は基礎免疫をもち、小児と基礎疾患のある成人においては重症化も見られたが、罹患者の多くは軽症であった。世界全体で考えれば多くの重症者と死亡者を出したものの、日本の人口当たりの死亡率は世界最低であり、これは当初医療体制にも混乱があったものの、日本の医療者の献身的な努力と日頃からの国民皆保険による医療へのアクセスの良さと、そして季節性の頃からの抗ウイルス薬の一般化に支えられていたものと考えられる。

一方で、日本では死亡者が少なかったといえども、ほとんどの死亡者は他の方たちと同様に早期に抗ウイルス薬を処方されており、使用されなかった方が死亡していたわけではない。現在ではこのウイルスにおいて抗ウイルス薬耐性株が出現し、今後の耐性株の拡大が危惧されている。そして2013年春に中国南部で発見されたA/H7N9鳥インフルエンザウイルスの人への感染は、2014年に入って再び勃興し、3月現在患者の発生が継続している。抗ウイルス薬には感受性があるものの、すでに耐性変異株が見つかり、また、代表的な株であるA/Anhui/1/2013株のノイラミニダーゼ阻害剤への感受性は、マウス感染実験では、A/H1N1pdm09株と比較して劣るという報告もある。

インフルエンザ対策には現状では抗ウイルス薬の役割は大きい、常に薬剤耐性が問題となる。本来のインフルエンザ対策の中心はワクチンであり、本シンポジウムでは今後の対策として、あらためてワクチンについて考えてみたい。まず鳥インフルエンザウイルスのヒト感染の現状を概観した後に、A/H5N1プレパデミックワクチンと季節性インフルエンザワクチンの経験を踏まえて、インフルエンザに対するワクチン戦略について議論頂く。その後現状のA/H7N9ワクチンについての現状と今後の方針について報告頂き、最終的に鳥インフルエンザ、パンデミックへの対応に向けて、リスクに応じてどのように対策を組み立てていくべきかについての議論へと進めていきたいと考えてる。

1. A/H7N9, A/H5N1 インフルエンザウイルス感染症等の現状

国立病院機構三重病院臨床研究部

谷口 清州

2014年1月9日、カナダ政府より鳥インフルエンザウイルスA/H5N1感染症の輸入例が報告された。アルバータ州在住の基礎疾患のない成人で2013年12月6日から27日まで北京に旅行で滞在していたが、都市部のみに滞在しており、これまでのところ滞在中に生きた家禽のマーケットに行ったり鶏を扱ったことは無く、気道症状のある人との接触も無かったと報告されている。昨今の鳥インフルエンザウイルスA/H7N9の中国本土における流行のため忘れ去られていた感もあるが、これまでのところ、A/H5N1感染症は、2003年以来、今回のカナダの例を含めると世界16カ国から649例（385死亡）が報告されている（2014年1月8日時点）。今回のカナダの症例は北京以外を訪れていないと報告されているが、中国での家禽におけ

る A/H5N1 のアウトブレイクは 2014 年の 1 月 14 日に湖北省からの報告があるが、その前は 2013 年の 5 月のチベットにおけるもので、それ以外に北京近郊での報告はない。しかしながら、中国をはじめとするアジア各国では家禽を裏庭で飼育するのはきわめて普通のことであるし、食料として購入する際にも生きた家禽市場に出向くことが一般的であるため、おそらく小規模で限定的な家禽における流行は起こりうるものであるし、小規模の家禽死亡であれば当局も探知できないであろう。この事例は現在も依然として A/H5N1 にも注意が必要であることを示している。一方、A/H7N9 感染症は、2013 年 3 月 31 日に中国政府公衆衛生当局からの 3 例のヒト感染症の報告（2 例は上海市、1 例は安徽省の住人で、最初の例は上海在住の 87 歳男性で 2 月 19 日よりインフルエンザ様症状があった。2 例目と 3 例目はそれぞれ 2 月 27 日、3 月 15 日の発症）、以来、2014 年 1 月 9 日までの間に、浙江省、上海市、江蘇省、広東省、江西省、福建省、安徽省、河南省、北京市、湖南省、山東省、河北省、香港、台湾から 157 例（49 死亡）の報告がある。2013 年の春から夏にかけての流行の際には中国政府は感染が確認された家禽の一斉殺処分とウェットマーケットの閉鎖により流行を終息させているが、その頃より冬季の再流行が懸念されていた。そしてその懸念通り、現在も報告数は継続して増加しており、限定的なヒトヒト感染例も存在している。現在中国政府は生きた家禽の取引を中止させたり、感染が確認された家禽群の殺処分を行っているが、今後旧正月に向かって更に感染例が増加することも危惧されている。これまでの報告では、A/H7N9 はヒトの咽頭での増殖効率はまだまだ高くないものの、 $\alpha 2-6$ 結合のシアル酸への親和性があり、鳥型のインフルエンザウイルスであるものの、ヒト型の性格も併せ持っている。これまでのところ基礎疾患のある例において重症化しているものの、過去の A/H1N1pdm09 が以前の季節性インフルエンザ A/H1N1（ソ連型）と共通抗原をもっており、多くの健常成人がこのウイルスに対して基礎免疫をもっていたのとは異なり、A/H7N9 についてはほとんどのヒトが免疫をもっておらず、いったんヒトヒト感染が起これば、感染率が高くなる危惧もある。また、中国では 2013 年 12 月 17 日に江西省にて A/H10N8 のヒト感染症を報告している。これらは中国では特に SARI のサーベイランスが強化されているので、散発例が発見されていることも考えられるが、現状の A/H7N9 の中国での拡大を考えれば、今後の疫学状況の変化、特に施設内アウトブレイクや地域的な症例の集積に注視していくことが重要である。

2. インフルエンザへのワクチン接種戦略

国立病院機構三重病院小児科

庵原 俊昭

インフルエンザは、インフルエンザウイルスが感染した局所で増殖して症状が出現する局所性ウイルス感染症である。発症予防および症状の軽症化に、IgA 抗体を中心とする局所免疫と感染部位に滲み出る血中抗体が関与してい

る。ワクチンは主として発症予防対策に、抗インフルエンザ剤は軽症化対策に用いられている。血中抗体価が高いほど、発症予防効果は優れている（HI 抗体 40 倍は 50% の人の発症が予防できる抗体価、EMA は HI 抗体 40 倍を陽性閾値と定義している）。インフルエンザワクチンは、インフルエンザウイルスの剤型から全粒子ワクチン、スプリットワクチン、サブユニットワクチンに分類され、さらに各種アジュバントが添加されたワクチンとアジュバントを含まないワクチンとがある。また、使用する用途により、季節性インフルエンザワクチン、プレパンデミックワクチン、パンデミックワクチン、プロトタイプワクチンに分類される。インフルエンザワクチンによる免疫誘導では、免疫がナイーブな状態に接種する場合と免疫記憶がある状態に接種する場合によって誘導できるワクチンの種類が異なっている。免疫学的にナイーブな人に接種する場合、全粒子ワクチンは免疫記憶を誘導できるが、スプリットワクチンでは免疫記憶を誘導する力は弱く、サブユニットワクチンでは免疫記憶の誘導は困難である。しかし、スプリットワクチンにアジュバントを添加すると、免疫記憶細胞の誘導が可能となる。免疫誘導が最も強いアジュバントは AS03 であり、次いで MF59、アルミアジュバントの順である。免疫記憶がある人に対する追加接種の効果は、スプリットワクチン、サブユニットワクチンにも認められている。季節性インフルエンザワクチンは、多くの免疫記憶がある人を対象としているので、本邦ではスプリットワクチンが用いられている。季節性インフルエンザワクチンの効果が低い集団は、乳幼児と高齢者であり、いずれもスプリットワクチンによる抗体反応が低い集団である。本邦では、乳幼児の抗体価を高めるために、2011/2012 シーズンからインフルエンザワクチンの接種量が WHO 標準量に増量された。また、高齢者においても高い抗体価を誘導するために、米国では成人標準量の 4 倍量の HA 抗原を含む高用量ワクチンが、ヨーロッパでは MF59 を含むスプリットワクチンが使用されている。また、B 型に対する効果を高めるために 4 価ワクチンが、欧米では 2013/2014 シーズンから用いられている。プレパンデミックワクチンとは、パンデミックに備えて準備されるワクチンであり、本邦では A/H5N1 のパンデミックに備えて 3,000 万人分備蓄されている。プレパンデミックワクチンに用いられる剤型は、免疫記憶細胞が誘導（プライミング）できるアルミアジュバントを加えた全粒子ワクチンである。少なくとも 1 回の接種で免疫記憶細胞が誘導されている。免疫プライミング時に誘導される抗体は、主として接種した株に対する抗体であるが、免疫プライミング 6 カ月以降に 1 回追加接種すると抗体の賦活に加えて、幅広い交叉免疫が誘導される。A/H5N1 がパンデミックをおこすことが確実ならば、多くの人に接種して免疫記憶を誘導させておき、パンデミック時に備蓄しているプレパンデミックワクチンを 1 回接種することも一つの対策である。パンデミックワクチンとはパンデミック時に接種するワクチンである。パンデミックを

おこした亜型により使用するワクチンの剤型は異なっている。抗原性が大きく異なっても多くの人が免疫記憶を持っている亜型ならばスプリットワクチンを、多くの人が免疫記憶を持っていないならば、免疫記憶の誘導が可能なアルミアジュバントを加えた全粒子ワクチンの使用が想定されている。季節性インフルエンザ対策に欧米では種々のインフルエンザワクチンが使用されている。本邦でも用途に応じた種々のインフルエンザワクチンが開発導入されることが期待される。

3. インフルエンザ A/H7N9 ウイルスの特徴とワクチン開発の現状

国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター第3室

板村 繁之

昨年2月に鳥インフルエンザ A/H7N9 ウイルスによるヒトへの感染が発生し、4月に感染者数のピークが見られた。その後、一旦減少したが10月から感染者の発生が今冬にかけて増加している状況であり、これまでに350例を超える感染者が報告されている。致死率は30%程度であり、本ウイルスによりパンデミック発生が発生した場合の健康被害が懸念される。本ウイルスはいわゆる低病原性鳥インフルエンザウイルスに分類され、家禽に対しては致死性の病原性を示すことは稀である。そのため、家禽に対して致死性の感染を起こす高病原性鳥インフルエンザ A/H5N1 ウイルスとは異なり、本ウイルスの家禽等での流行状況を把握することは容易ではない。このことが、本ウイルスに感染した家禽の殺処分によるウイルスの蔓延阻止を困難にし、その結果感染者の発生抑制を難しくしている要因のひとつである。本ウイルスがヒトに感染を起こした当初から、ウイルス学的な特徴としてヒトへの感染を容易にすると考えられる変異が認められている。ひとつには、宿主であるヒトに感染する際に結合するウイルスレセプターへの結合特異性がヒトへの親和性を高める方向に変異していた。また、ウイルスの増殖性を規定するポリメラーゼのPB2サブユニットに哺乳類での増殖性に適応した変異が見つかっている。このようなウイルス学的な特徴から本ウイルスがヒトでのパンデミックを引き起こす可能性が示唆された。昨年3月に感染者の報告がもたらされて以来、本邦においてサーベイランス体制が強化されるとともに、国としてワクチン開発の必要性を検討し、開発を推進することを決定した。現在、わが国にはパンデミックに対応できるワクチンとしては A/H5N1 ウイルスに対するワクチンとして沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) の製造販売が国内4製造所に承認されている。この他にも培養細胞を使用したワクチンの製造販売が承認或いは申請中であるが、現時点で A/H7N9 ウイルスに対するワクチンの製造販売は承認されていない。加えて、海外で実施された臨床試験で H7 亜型ウイルスに対するワクチンの免疫原性が極めて低いことを示す成績があり、また T 細胞エпитープの解析などからもヒトにおける低免疫原性が示唆された。

そのため、本ウイルスに対するワクチン開発が急務であり、現在開発が進められているところである。また、米国においてもアジュバントを添加したワクチンを含めて臨床試験が昨年10月以降実施されており、その成績が今春には判明する予定である。本シンポジウムにおいては、A/H7N9 ウイルスの特徴と本ウイルスに対するワクチン開発の課題および現状について紹介する。

4. 今後のパンデミック対策とリスクアセスメント

東北大学大学院医学系研究科微生物学分野

押谷 仁

WHO (世界保健機関) はインフルエンザパンデミックに関する新たなガイダンスを2013年6月に発表している。このなかではパンデミック対策をリスクアセスメントに基づくリスクマネジメントを基本的な考えेतとすることを求めている。これは2009年に発生した A (H1N1) pdm09 によるパンデミックへの対応に混乱をきたしたことの反省に基づくものである。2009年以前には高病原性鳥インフルエンザ A (H5N1) などの非常に病原性の高いパンデミックのみが想定されていて、病原性の低いパンデミックは想定されていなかったという問題があった。このため新たなガイダンスでは、病原性や感染性などをリスクアセスメントに基づいてきちんと見極めた上で対策を決定していくことを各国に求めている。また WHO 自身もこのような考え方を基本としてグローバルレベルの対策を決定していくことになる。パンデミックが起きた場合の、リスクアセスメントを考える上で重要な2つの要素がある。人に対する病原性と感染性である。病原性はウイルスに感染した人のうちどのくらいの人が重症化し、さらにどのくらいの人が亡くなるのかという重症化の指標である。もう1つの要素が感染性である。特に問題になるのが、どれだけ効率よくヒトからヒトに感染するかということである。ヒトからヒトに効率よくかつ持続的に感染が起きた時に、ヒトでの世界規模の大流行 (パンデミック) につながる可能性があるということになる。しかし、病原性・感染性を流行初期に評価することは困難であり、その方法論は世界的にも確立していない。病原性の評価が困難である最大の理由は、特に早期の段階ではより重症な患者が選択的に見つかり、軽症者や無症候性感染者がどのくらい存在するかわからないということである。感染性についても初期の段階での評価は難しい。通常はヒトからヒトへの感染性は1人の感染者が何人に感染させるかという基本再生産係数 (R0) として表されるが、これをどのようなデータで評価していくかということは大きな課題である。また、感染性はウイルスの変異や環境の変化などにより時間経過とともに変化していく可能性もあり、リアルタイムのデータ解析が必要となる。2013年には新たに中国から A (H7N9) のヒトでの感染例が報告された。いったんは鎮静化していたが、2014年に入り再度感染者が相次いで報告されている。このようなパンデミックを起こすリスクのあるウイルスに対しても、リスクアセスメントを実施し、リスクに応じた対応をしてい

く必要がある。

シンポジウム 6

ダニ媒介性感染症の現状とその対策

岡山県環境保健センター¹⁾、愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学²⁾

岸本 寿男¹⁾ 長谷川 均²⁾

最近、ダニ媒介性の新しいウイルス感染症「重症熱性血小板減少症候群」の患者が日本国内で報告され、大きな話題になっている。また、国内ではダニが媒介するリケッチア感染症の「つつが虫病」や「日本紅斑熱」の患者も毎年一定数発生しており、発生地域の拡大や重症化例も散見され、多くの問題を抱えている。さらに新たにアナプラズマ症や回帰熱の存在も最近明らかになるなど、ダニ媒介性感染症は多様化している。これらの感染症では、早期診断・早期治療が患者予後に重要であり、このためには、これらの感染症の特徴や現状を正しく理解する必要がある。本シンポジウムを企画した。本シンポジウムでは、ダニ媒介性感染症のうち、国内で患者数が多い「つつが虫病」と「日本紅斑熱」および新興感染症である「重症熱性血小板減少症候群」について、これらの領域の専門家である先生方に御講演いただく。

まず、藤田博己先生（馬原アカリ医学研究所）からは「ダニ媒介性感染症の基礎と疫学」と題して、基礎的立場から、国内に存在するダニ媒介性感染症におけるダニと病原体間の関係や疫学などについて、オーバービューしていただく。

「つつが虫病」は国内で最も患者が多いダニ媒介性感染症であるが、最近その疫学や病態も多様化してきている。この点を、岩崎博道先生（福井大学医学部附属病院感染制御部）に「多様化するつつが虫病の現状と課題」と題して、対策も含めて解説していただく。

「重症熱性血小板減少症候群」は新規ウイルスによるマダニ媒介性感染症であることが明らかになり、国内においても2013年に初めて報告された。最もホットな感染症の1つであり、西條政幸先生（国立感染症研究所ウイルス第一部）に「日本で流行が確認された重症熱性血小板減少症候群：発見までの経緯と今後の対策」と題して、最新の知見を紹介していただく。

1984年に「日本紅斑熱」が発見されて以来、30年が経過した。発見者である馬原文彦先生（馬原医院）に「日本紅斑熱の30年、そして」と題して、現況と最近の知見について講演いただく。ダニ媒介性感染症は、今後さらなる重要な感染症となることが予想され、本シンポジウムが聴衆の今後の診療の一助になれば幸いである。

1. ダニ媒介性感染症の基礎と疫学

馬原アカリ医学研究所

藤田 博己

国内のダニ媒介性感染症は2013年末現在、ウイルス2（ダニ脳炎、重症熱性血小板減少症候群 SFTS）、リケッチア7（つつが虫病、代表的な日本紅斑熱を含む紅斑熱群4、Q熱、ヒトアナプラズマ症）、細菌3（野兔病、ライム病、

回帰熱）、原虫1（ヒトバベシア症）が知られる。このうち、Q熱と野兔病はマダニ媒介に加えて飛まつ感染や保菌動物との接触感染がある。ライム病の一部の病態とヒトバベシア症は、潜伏期が長く慢性的症状を特徴とするが、ダニ媒介性感染症は概して急性の発熱性疾患が多い。国内に分布する120種ほどのツツガムシ類の中で、病原体保有は10種類ほどに限られる。病原体はごく一部の「家系」に共生体として維持され、媒介には動物寄生性の幼虫期のみが関係する。病原体は単一種ながら、種別に特異的で病原性の異なる複数の型別があり、それぞれに地域的特性を示す。夏季活動性のアカツツガムシが媒介する強い病原性のKato型の感染例は、現在では秋田県の雄物川流域のみとなっている。全国的に分布するフトゲツツガムシは病原性の比較的強い日本系のGilliam型（JG）とKarp-2型（JP-2）を媒介し、活動期の春と秋の（北日本では一部に夏も）患者発生に関係している。アラトツツガムシ媒介性とされる日本系Karp-1型（JP-1）の感染は従来、稀でかつ軽症とされていたが、最近の東北地方においては発生例も多く、重症例も散見されるようになってきた。タテツツガムシ媒介性で病原性は低いとされるIrie（=Kawasaki）型とHirano（=Kuroki）型は媒介種の分布域と活動期に依じて、東北地方南部から関東、九州地方で晩秋から冬に発生する。媒介種が不明のShimokoshi型は、東北から北陸地方にごく少数の軽症例が知られていたが、最近ヒゲツツガムシ媒介が有力視され、また確定症例の集積に伴って軽症例のみではないことも明らかにされつつある。2008年の初発以降、毎年のように発生が続いている沖縄県のつつが虫病病原体の型別は、他の地域には見られない台湾系Gilliam型で、発生地域に生息するデリーツツガムシが有力媒介種と推測される。国内には約50種のマダニ類が知られ、北海道から沖縄県に至る各地域には何らかの種類のマダニが分布している。最近のマダニ媒介感染症に係る病原体検索は、病原体を含むさまざまな微生物を国内のマダニ類からも多数検出しつつある。その中で、ライム病・回帰熱とボレリア菌のように系統的検索が充実しているものがある一方で、多くは実態の把握が遅れている。ウイルス感染症においては、ダニ脳炎が初めて確認された北海道では全国的にも広く分布するヤマトマダニから脳炎ウイルスが分離されているが、それ以外の地域では調査研究活動が希薄なこともあって、当該マダニ種からのウイルス検出例や症例は確認できていない。対照的に、SFTSは近畿から九州にかけた西日本に広く偏在した発生が短期間のうちに確認され、病原体は患者発生地域よりも広範囲の地域の各種マダニ類から検出されている。リケッチア感染症に関連しては、国内のマダニ類約20種からリケッチア属10種以上が分離され、日本紅斑熱病原体の他に病原性紅斑熱群の複数種のリケッチアとそれらによる感染症例が見つまっている。一方では、国内のヒトアナプラズマ症の確定例に見いだされた日本紅斑熱との重感染は、単一の疾患を想定した対応への問題点を提起した。マダニの種類と病原体の間の

関係は多彩で、両者の地理的な分布の違いも重なり合っており、マダニ媒介性感染症の現状はかなり複雑なものとなっている。国内のマダニ媒介性感染症は、最近になって新たな疾患の追加が相次いでいるが、複数の疾患の存在とそれらの地域的特性を考慮した包括的な対応が望まれる。

2. 多様化するつつが虫病の現状と課題

福井大学医学部附属病院感染制御部¹⁾、同 感染症内科²⁾、福井大学医学部医動物³⁾

岩崎 博道¹⁾²⁾池ヶ谷論史¹⁾²⁾高田 伸弘³⁾

わが国にみられるリケッチア症は、ダニ類媒介性感染症が重要であり、微小なツツガムシによるつつが虫病(*Orientia tsutsugamushi* 感染)が多数を占める。これまで、届け出数の上で減少を示した時期もあり、つつが虫病は再興感染症としてとらえられている。本症は新興感染症(1984年確認)としての日本紅斑熱(*Rickettsia japonica* 感染)と極めて類似するが、テトラサイクリン系抗菌薬が日本紅斑熱では十分な有効性を示さない例が多いのに対して、つつが虫病では殆どの症例において、同抗菌薬が著効することは特徴的であり、症例を経験した医師にとっては印象的である。つつが虫病は現行感染症法では4類感染症に分類され、確定診断後直ちに届出することが求められている。全数把握感染症であるが、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、診断が遅れ死亡する例もいまだに存在するのが現状である。

感染症の重症化は本来病態の過剰な顕在化であり、病原体に由来する病原性(毒性)に依存する側面もあるが、重症化への進展は宿主側にもその要因があると考えている。我々は感染の重症化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。サイトカインストームに至った症例は、systemic inflammatory response syndrome (SIRS)を呈し、重症化すると考えられる。実験的には、治療に用いられるテトラサイクリン系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マクロファージ・単球系細胞を中心としたサイトカイン産生を抑制する可能性が示され、臨床的なテトラサイクリン系抗菌薬の有効性を示す一要因と推測される。

つつが虫病は近年、Kuroki, Kawasaki, Shimokoshiの新しい各血清型による感染例の存在が明らかとなりつつある。従来のKato, Karp, Gilliamの標準3型は、商業検査機関での確認が可能であるが、これら新規3型の確認は各地の保健所と協議の上、衛生研究所などの行政機関および、大学等一部の研究機関に依頼しなければ施行することができない。標準3型のみの確認では症例を見落とす可能性がある。診断を確定できなければつつが虫病として届け出のできない現行体制の下では、軽症例や疑診例、診断不明の死亡例などの埋没症例が多数存在していることが危惧される。つつが虫病血清型の多様化を背景とした確定診断への対応については、レファレンス体制の再検討が急務である。早期診断・治療体制の構築はダニ媒介性感染症における共通する問題点とも考える。

本講演では、我が国の抱えるつつが虫病の現状と課題について、具体例を示し紹介したい。

3. 日本で流行が確認された重症熱性血小板減少症候群—発見までの経緯と今後の対策—

国立感染症研究所ウイルス第一部¹⁾、山口県立総合医療センター血液内科²⁾、山口大学共同獣医学部獣医微生物学講座³⁾、土肥病院内科⁴⁾、東京農工大学農学部附属国際家畜感染症防疫研究教育センター⁵⁾、国立感染症研究所感染病理部⁶⁾、同 獣医科学部⁷⁾

西條 政幸¹⁾ 高橋 徹²⁾ 前田 健³⁾

金行 祥造⁴⁾ 下島 昌幸¹⁾ 福士 秀悦¹⁾

谷 英樹¹⁾ 吉河 智城¹⁾ 水谷 哲也⁵⁾

長谷川秀樹⁶⁾ 森川 茂⁷⁾

中国の河南省や湖北省、北は遼寧省にかけて、致死率が高く、かつ、発熱、全身倦怠感、消化器症状等の感染症状に加え、血液検査で白血球数および血小板数の減少、肝機能酵素の上昇という比較的特異的な症状と検査所見が認められる疾患が流行していることが報告された。前方視的な調査研究により、ブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類される新規ウイルスによるマダニ媒介性感染症であることが明らかにされ、2011年4月に報告された(N Engl J Med 364: 1523, 2011)。その論文ではその病名を severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS, 重症熱性血小板減少症候群)と、病原ウイルスを SFTS ウイルスと命名することが提唱されている。2013年に入ってから日本においても SFTS が流行していることが明らかにされた。2012年の秋に発熱、全身倦怠感、消化器症状等の感染症状を呈し、急激な転機で亡くなった患者の血液から SFTS ウイルスが分離され、SFTS に罹患していたことが明らかにされた。後方視的調査により、さらに2012年以前に発症した11名の SFTS 患者が確認された。また、2013年3月に入ってから新規 SFTS 患者が発生している。2013年12月25日の時点で、2013年に発症した SFTS 患者は40名である。現時点で明らかにされていることは、多くの患者年齢は40歳代以上であり、壮齢・高齢者に多いこと、西日本において患者発生が確認されていること、患者は3月から12月にかけて発生し、1月から3月の冬期には認められないこと、日本分離株は中国分離株と系統樹解析により独立したクラスターを形成していること等である。臨床的な特徴として、死亡率が高いこと、その原因として血球貪食症候群、多臓器不全、凝固系異常が関わっていると考えられること、マダニの刺咬の既往が確認されていない患者がいること、感染症状に加えて出血症状や意識障害による症状が伴うことが多いこと、等が挙げられる。特異的な治療はなく、対症療法が基本となる。本講演では、日本で初めて当該患者が SFTS と診断されるまでの経過について紹介する。また、日本における SFTS の臨床的疫学的特徴を紹介するとともに、世界で初めて報告した病理所見や最新の研究成果について紹介したい。さらに

今後なされるべき研究課題について考察する。

4. 日本紅斑熱の30年、そして

馬原医院

馬原 文彦

【はじめに】1984年の日本紅斑熱の発見以来30年が経過した。しかし、発生数の増加、発生地域の拡大、重症例の発生、病原体の多様性など依然として多彩な問題が提起されている。

本講演では日本紅斑熱の疫学と臨床の現況と最近の知見について述べ、対策に言及したい。

【疫学】日本紅斑熱は1999年施行の感染症法で4類感染症に指定され、年間40例前後が報告されていたが、近年180例前後と右肩上がりに増加している。発生地も拡がりをみせ沖縄から青森まで報告されている。旅行や物流の広域化を考えると、日本中どこでも起こりうる感染症と考えるべきである。また近年の遺伝子解析手法などの発達に伴い、日本紅斑熱とされた症例の中に *Rickettsia japonica* のほかに、きわめて稀であるが *Rickettsia helvetica*, *Rickettsia heilongjiangensis*, *Rickettsia tamurae* などの混在、さらにはアナプラズマとの混合感染などにも目を向ける必要がでてきた。診断法の進歩や疾患概念の普及に伴い死亡例の報告も増加し、死亡率5%前後に集約しつつある。本疾患は決して当初考えられていた mild な疾患ではなく、世界の他の紅斑熱群リケッチア症のごとく severe な疾患であるとの認識が必要である。

【臨床】日本紅斑熱はマダニ刺咬後数日の潜伏期を経て、高熱、悪寒戦慄を伴って急激に発症する。高熱、紅斑、刺し口が3徴候。つつが虫病のそれと類似するが、発疹や刺し口の形状、大きさ、分布など注意深い観察により若干の相違がある。また、日本紅斑熱では発疹や刺し口のない例や、心筋炎、心外膜炎、電撃性紫斑病を発症した症例など多彩な臨床所見を示す。病理組織学的には殆どの症例で壊死性血管炎がみられ、つつが虫病に比して重篤な臨床像を呈する。最重症例ではDICやMOFを惹き起こし死に至る。

【診断】検査の進歩として、従来はIP法やIFAで抗体価を測定し確定診断を得ていたが、2004年早期診断法として刺し口の皮膚生検を行い免疫染色法が有用であることが証明された。これをきっかけとして、刺し口の痂皮を検体とするPCR法が簡便で検出率が高いことが証明され、リケッチア症の早期診断の重要な検査法となった。

【治療】熱性疾患に一般的に使用される抗菌薬の多くは全く無効である。ドキシサイクリン(DOXY)やミノサイクリン(MINO)などのテトラサイクリン(TC)系薬剤が著効を示す。一方、ニューキノロン薬の中にもTCよりは弱い抗菌作用を有するものがあり、重症例での併用療法が提唱された。しかし、近年の重症例、死亡例の蓄積と共に治療法の再検討を行った結果、日本紅斑熱と診断した場合「TC系薬剤を第一選択薬とするが、1日の最高体温39℃以上の症例では、直ちにTC系薬とニューキノロン薬による併用療法を行う」ことを提唱している。

日本紅斑熱の重症化の機序に関して、最近サイトカインの研究が進展している。日本紅斑熱患者のサイトカインの異常活性化に至った症例では全身性炎症反応症候群(SIRS)を呈し、重症化すると考えられている。治療に用いられるこれら抗菌薬はリケッチアに対する直接的な作用に加え、サイトカイン産生を制御する可能性があることが示唆され、MINOおよびDOXYはこの作用を有する。また、ニューキノロンの中ではCPFXをTherapeuticに推奨してきたが、最近の研究からこの選択を支持する発表がなされている。紅斑熱群リケッチア症はロッキー山紅斑熱やボタン熱など世界中の大陸に分布するが、治療に関して併用療法の報告はない。日本紅斑熱の併用療法は今後の臨床治験の蓄積や基礎的研究によりグローバルスタンダードとなりうると考える。なお、2012年4月より日本紅斑熱の推奨治療薬(MINO, DOXY, CPFX)が適応症外治療薬として保険診療上認められた。

【媒介動物】ヒトへの感染はキチマダニ、フタトゲチマダニ、ヤマアラシチマダニの3種が主な媒介種とされている。

【おわりに】新たな感染症SFTSの出現を踏まえて、マダニ媒介性疾患に対する早急な研究の集約と情報の発信が必要と思われる。本学会の果たす役割に期待したい。

シンポジウム7

HIV 感染症/AIDS update

東京医科大学八王子医療センター感染症科¹⁾、愛媛大学医学部附属病院総合臨床研修センター²⁾

藤井 毅¹⁾ 高田 清武²⁾

HIV感染症は、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)による慢性進行性の細胞性免疫不全症である。AIDS(Acquired Immune Deficiency Syndrome: 後天性免疫不全症候群)発症の国内における定義は、ニューモシスチス肺炎をはじめとする23種類のAIDS指標疾患のいずれかを発症した場合と定められている。現在、世界中で約3,400万人のHIV感染者がいると推計されており、これは15~49歳の約0.8%の人がHIVに感染していることを示している。様々な対策によって世界全体では新たなHIV感染は減少しているものの、現在でも年間約250万人の新規感染者と約170万人の死亡者が集計されている。日本国内では、この数年間は年間1,500人前後の新規感染者が報告されており、1985年以降の累積患者数は約23,000人となっている。

1981年に最初のAIDS症例が報告され、その2年後に新種のレトロウイルスであるHIVが原因微生物として同定された。その後10年以上HIV感染症はコントロール不能な致死性の疾患であったが、1996年に3剤以上の抗HIV薬を用いた多剤併用療法(Anti-Retroviral Therapy: ART)が導入されるようになってから、HIV感染症の予後は劇的に改善し、今ではHIV感染症は長期管理が必要な慢性疾患に位置づけられるに至っている。

しかしながら、HIVに感染していることに気づかず、重篤な日和見感染症を発症して初めて受診する患者も後を

絶たず、その診断や治療に難渋する場面も少なくない。また、HIV 感染者はしばしば B 型肝炎や C 型肝炎、梅毒、アメルバ赤痢などの感染経路が類似した疾患を合併していることも重要な問題である。ART は HIV の増殖を持続的に抑制することにより患者の免疫能を回復保持し QOL を改善させるが、HIV を完全に体内から排除することはできないため、生涯に渡って治療を継続する必要がある。副作用が少なく、服薬錠数や回数が少ない抗 HIV 薬の開発はめざましいが、薬剤耐性ウイルスによる治療失敗や、心血管系の合併症や腎障害など長期間にわたる治療や患者の高齢化が影響を及ぼしていると考えられる様々な問題点もクローズアップされるようになっていく。

本シンポジウムでは、“HIV 感染症/AIDS update”というテーマで、最前線で HIV 感染症/AIDS の診療および研究に従事されている 4 人の演者に発表して頂く。まず、四柳宏先生に「肝炎と HIV 感染症」について、その疫学や最新の治療法について詳しく解説して頂く。今村顕史先生には「ART 時代における日和見疾患診療のポイント」として、日和見疾患の診断や治療に加えて抗 HIV 薬の選択やその開始時期についてのポイントを示して頂く。吉田正樹先生には「HIV 感染者の高齢化と長期療法の問題点」という、現在および将来の HIV 診療において最も重大な問題点のひとつについてお話し頂く。最後に、横幕能行先生には、「Single tablet regimen (STR) 時代の抗 HIV 療法と薬剤耐性 HIV への対応」として、昨年国内でも使用可能となり、今後も新たな薬剤が導入されるであろう 1 日 1 回 1 錠内服の有用性について、さらに、未治療の患者においても検出されることのある薬剤耐性変異株への対応等についても詳細に解説して頂く。

HIV 診療はその専門家だけが関わるものではなく、今や適切な治療により劇的に予後が改善する疾患であり、感染症診療に携わるすべての医療従事者が正しい知識を有しておく必要がある。本シンポジウムが、HIV 診療に関する最新の情報提供の機会となれば幸いである。

1. 肝炎と HIV 感染症

東京大学医学部感染症内科

四柳 宏

HIV 感染症と B 型肝炎、C 型肝炎は感染経路が類似していることもあり、合併が多い。本シンポジウムはこの分野の最近の動向について述べる。1. HIV 感染症に伴う B 型肝炎、母子感染による B 型肝炎は 1986 年の母子感染防止事業導入以前から減り始めており、現在新生児の HBs 抗原陽性率は約 0.05% である。一方 HIV 感染者の 6~10% は HBs 抗原陽性である。従って HIV 感染者における B 型肝炎は水平感染後に慢性化したものが大部分である。ウイルスマーカーから推測される B 型肝炎初感染後の慢性化率は 10%~20% である。高い慢性化の原因の一つは HIV 感染に伴う免疫能低下だが、感染した B 型肝炎ウイルス (HBV) そのものにもある。慢性化例の多くは HBe 抗原陽性であり、HBV 遺伝子型 (Genotype) は慢性化率の高

い Genotype A であり、ウイルスの増殖力は極めて強い。HIV・HBV 重複感染例と HBV 単独感染例とを比較した検討では線維化の進展には大きな差はないとされている。Genotype A HBV は、増殖力は極めて強いものの、抗ウイルス療法に対する反応は本邦に多い Genotype C に比べて良好である。従って抗 HBV 薬を複数含む cART に対する反応も良好である場合が多い。cART のレジメンの変更の際には十分に注意が必要である。また、インターフェロン (IFN) に対する反応も Genotype A HBV は良好とされるが、HBe 抗原陽性の無症候性キャリアに対する IFN の効果は悪いこともあり、IFN の役割は限定的である。2. HIV 感染症に伴う C 型肝炎 本邦の HIV 感染者における HCV 抗体陽性率は約 20% である。このうち HCV RNA が同時に陽性の例は 85% である。HIV・HCV の重複感染例は血液製剤使用者が多いが、性交渉で C 型肝炎ウイルス (HCV) に感染したと思われる例も近年増加傾向にある。HIV 感染症に伴う C 型肝炎は HCV 単独感染例に比べて線維化の進展が速い。従って肝細胞癌の合併も起こりやすい。本邦の単独感染例における肝細胞癌の患者は次第に高齢化し、発症年齢の中央値は現在 70 歳を超えているが、HIV 感染合併例ではこれより早い時期に肝細胞癌の発生が認められる。HIV 感染症に伴う C 型肝炎ではインターフェロン (IFN) の治療効果が HCV 単独感染例に比べて低い。CD 4 数が低い場合は HCV に対する免疫応答が不良であり、抗ウイルス免疫応答の構築が十分ではないことが主な理由である。これまでの標準療法であったペグインターフェロン・リバビリン併用療法に関しては HCV genotype, IL28 B プロモーター領域の遺伝子多型の 2 つが治療効果に大きく影響する。Genotype 2, 3 であること、IL28B 遺伝子が野生型の homozygote であることが著効を得やすい条件である。HCV の複製、翻訳の過程を直接阻害する DAA (direct acting antivirals) が C 型肝炎の治療に用いられるようになった。最初に登場したのが HCV プロテアーゼ阻害薬である telaprevir である。効果は高いが貧血、皮疹、腎機能異常などに細心の注意を払う必要があった。また、肝ミクロゾーム内の CYP3A で代謝される薬剤との相互作用が問題であった。2013 年末に上市された第二世代のプロテアーゼ阻害薬である simeprevir はこうした副反応は少なく、HIV・HCV 重複感染症の患者さんにも高い効果が期待できる。

2. ART 時代における日和見疾患診療のポイント

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科

今村 顕史

抗 HIV 療法 (ART) の進歩によって、HIV 感染症の予後は大きく改善してきた。そして、ART を継続している中での AIDS 発症も確実に減ってきている。しかしその一方で、我が国では、AIDS 発症をきっかけに HIV 感染症と診断される例が、年間の新規 HIV 感染者の約 3 割をしめているという状況が続いている。つまり、新たに診断される 3 人に 1 人においては、今でも日和見疾患への対応が

必要となっているのである。

HIV 感染症では、免疫低下が高度になるほど複数の疾患を合併することが多くなり、その診断や治療も、より複雑となってくる。そして、治療の際には、各々の疾患治療に使用する薬剤の、副作用や相互作用にも注意が必要となる。

日和見疾患の治療を行いながら ART を開始する際には、合併している疾患と重症度によって、慎重に開始時期を判断しなければならない。また、抗 HIV 薬の選択においては、併用薬との相互作用の確認が必須である。さらに、ART 開始後には、免疫再構築症候群を発症する可能性も念頭におきながら経過観察することになる。日和見疾患を発症して最初に受診する病院は、HIV 感染症の専門医療機関以外の一般医療機関受診であることも多い。それらの病院では、HIV 感染症の診断が遅れることで、日和見疾患を重症化させる可能性がある。抗 HIV 薬による治療が進歩した現在でも、重篤な日和見感染症を発症してしまえば、死亡することや後遺症を残すこともある。したがって、ART 時代になった今だからこそ、日和見疾患をより早期に診断し、適切な治療を開始することが求められているともいえよう。

また、エイズ拠点病院においては、ART 時代となったことで日和見疾患の診療経験が少なくなり、その診断・治療に不安を感じる医師も増えてきている。したがって、今後の HIV 診療では、日和見疾患をどのように教育していくかということも、大きな課題のひとつとなっている。

ART 時代になっても、合併する日和見疾患の重要性は変わらない。本講演では、日和見疾患からみた現在の HIV 診療の問題点、その対策についてまとめていきたい。

3. HIV 感染者の高齢化と長期治療の問題点

東京慈恵会医科大学附属柏病院感染制御部

吉田 正樹

近年、抗 HIV 療法の進歩によって、HIV 感染症はコントロール可能な慢性ウイルス感染症となってきた。その結果として HIV 感染者の高齢化が進み、米国では 50 歳以上が 30% 以上を占めることが報告されている。日本においても高齢化が進み、今後さらに進んでいくことが予想される。HIV 感染者では、脂質代謝異常、糖尿病、慢性腎臓病、心血管疾患、骨代謝異常、悪性腫瘍、認知機能低下などの合併症が起こり易く、さらに高齢化や抗 HIV 療法が、これらの疾患に影響を及ぼすと考えられている。HIV 感染者では、抗 HIV 療法が行われる前から、総コレステロール増加、HDL-C 減少、トリグリセライド増加などの脂質代謝異常が認められ、さらに抗 HIV 療法の開始に伴い、悪化することが多い。糖代謝異常については、HIV 感染が糖尿病の発症リスクを高め、さらに抗 HIV 療法がそのリスクを高めることも報告されている。HIV 感染者の約 30% に腎機能障害を来し、加齢による腎機能低下とも相俟って、高齢者の HIV 感染者における腎臓病の頻度が増加している。さらに抗 HIV 薬のテノホビル・エムトリシタビン配

合錠による腎毒性やプロテアーゼ阻害薬による尿路結石が腎機能低下を助長させる可能性もある。このような脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病は、いずれも動脈硬化性疾患のリスク因子とされている。これらのリスク因子と関連して HIV 感染者では、心血管疾患を引き起こすリスクが高いことが報告され、さらに抗 HIV 療法でも、プロテアーゼ阻害薬は非核酸系逆転写酵素阻害薬と比べ心筋梗塞発症のリスクが高いことが示されている。骨粗鬆症は、40 歳代の健常男性では骨量の低下はなく、ほとんど認めないのに対して、HIV 感染者では、40 歳代であっても骨量が減少し、骨粗鬆症を引き起こす例もある。さらに、抗 HIV 薬、特にプロテアーゼ阻害薬の使用例で骨量低下が著しいことも報告されている。このように HIV 感染者が様々な疾患になりやすい素因がある上に、患者が高齢化してきていることは、これらの疾患を進展させる危険性を持ち合わせている。また、抗 HIV 療法によりエイズ関連悪性腫瘍は減少するが、逆に非エイズ関連悪性腫瘍は増加している。HIV に関連した認知機能低下が増加し、高齢化に伴い長期入院が必要になることなどの問題点もある。本シンポジウムでは、HIV 感染者の高齢化と長期治療に係わる様々な問題点について述べ、課題をまとめてみたい。

4. Single tablet regimen (STR) 時代の抗 HIV 療法と薬剤耐性 HIV への対応

国立病院機構名古屋医療センターエイズ治療開発センター臨床研究センター感染・免疫研究部感染症研究室

横幕 能行

近年、優れたウイルス増殖抑制効果をもつ抗 HIV 薬が臨床現場で数多く使用できるようになった結果、初回治療時、HIV 感染症診療医は感染者に確実な内服を継続させることができればウイルス学的治療失敗を経験することはほとんどなくなったといっても過言ではない。また、ウイルス学的治療失敗例に対しても、インテグラーゼ阻害剤 (INSTI) raltegravir (RAL) やプロテアーゼ阻害剤 (PI) darunavir (DRV)、非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) etravirine 等の強力で優れた抗 HIV 薬が臨床現場で使用可能になってからは、薬剤耐性遺伝子型検査の結果などを指標とした salvage 療法を行うことによって予後改善をはかることが可能となった。2013 年には Stribild (STB) が国内承認され、我が国でも 1 日 1 回 1 錠内服する single tablet regimen (STR) による治療が可能となった。STB はバックボーンとして核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) である tenofovir と emtricitabine、キードラッグとして新規 INSTI である elvitegravir (EVG) とそのブースターである cobicistat の 4 つの薬の合剤である。今後、新たに INSTI の dolutegravir (DTG) や NNRTI の rilpivirine をキードラッグとした STR のための合剤が承認される可能性がある。STR による抗 HIV 療法の、合剤化による確実な多剤併用療法実施と pill burden 減少による服薬アドヒアランス向上により、これまで以上に良好な治療効果をもたらす

ことが期待される。今後、国内外の治療指針改訂を受けて、STRによる初回治療が主流になる可能性が高く、結果としてINSTIがキードラッグとして使用される頻度が増加すると予想される。INSTIは、RALの使用経験から、適切なバックボーンとなるNRTIと共に使用しない場合、DRV等のPIに比べ数少ない変異で高度薬剤耐性を獲得する可能性があることが知られている。しかしながら、これから使用頻度が増加すると予測されるEVGやDTGの薬剤耐性に関する知見は同じINSTIであるRALやこれまで使用されてきた他のクラスの抗HIV薬に比べると乏しい。厚生労働科学研究の「国内で流行するHIV遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究」では、未治療感染者のHIV-1が薬剤耐性関連変異を有する割合が5~10%程度認められると報告されている。従来、薬剤耐性遺伝子型検査は、主にダイレクトシーケンスにより実施されてきた、しかしながら、今後、次世代シーケンサーが薬剤耐性試験に応用されると微小集団の詳細な評価が可能になることから、薬剤耐性HIVの伝播や耐性化機序に関する新たな知見が報告されることが期待される。こらからのSTR時代、これまでと同等の治療効果を得るためには、合剤であるが故に、最新の知見に基づく慎重な治療前評価と適切な治療効果のモニタリングが求められるようになる可能性がある。ここでは、これからの抗HIV療法で初回治療レジメン選択時に必要とされる薬剤耐性HIVに関する知見や今後求められるウイルス学的治療失敗時の対応について、これまでの治療経験などを交えて検討、考察する。

シンポジウム 8

日本におけるブレイクポイントの展望

東邦大学医学部微生物・感染症学講座¹⁾、大分大学医学部附属病院感染制御部²⁾

館田 一博¹⁾ 平松 和史²⁾

感染症治療において適切な抗菌薬の選択は重要であり、その指標となるのが薬剤感受性試験である。得られた薬剤感受性試験の結果であるMIC値を感性と判断するのか、耐性とするのかの基準がブレイクポイントである。こうしたブレイクポイントを用いて臨床医はMIC値を評価し抗菌薬を選択するため、ブレイクポイントの設定は極めて重要である。米国のCLSI、ヨーロッパのEUCAST、日本化学療法学会の3つのブレイクポイントが一般に知られているが、我が国においてはCLSIのブレイクポイントが主として用いられている。現在の薬剤感受性試験も多くの施設でCLSIの基準をもとに検査が実施され、結果として報告されている。CLSIのブレイクポイントは菌種ごとに設定されているため検査結果として表示しやすい一方で、我が国における抗菌薬の投与量や投与法を反映していない場合がある。また、病態別にはブレイクポイントが設定されていないため、我が国における臨床ではその予想される効果と実際の治療結果に乖離が認められる可能性がある。

こうした米国のCLSIの基準の問題点を克服するべく、

我が国においてはこれまで日本化学療法学会のブレイクポイントが1994年以降、呼吸器感染症、尿路感染症、敗血症の病態に分け決められている。このブレイクポイントは我が国の投与量や投与法に沿った形で設定され、CLSIで決められていない日本で用いられている薬剤についてもブレイクポイントが決められているという利点を有する。しかしながら、病態ごとに設定されているため検査結果として表示しにくく、疫学情報としても利用しにくいという欠点もある。さらに近年、PK-PD理論から抗菌薬の投与量や投与回数が多様化し、現在の日本化学療法学会のブレイクポイントでは臨床効果との間に差を生じてしまう可能性もある。このような背景のなか、我が国の臨床の場において最も有用で、利用しやすいブレイクポイントが望まれている。

本シンポジウムにおいては基礎、臨床、検査、薬剤、それぞれの立場からブレイクポイントの造詣の深い先生方に、我が国におけるブレイクポイントの現状や問題点について、ご講演いただく。さらに会員の先生方とともに今後の日本におけるブレイクポイントのあり方や進むべき方向性について議論していきたい。

1. 基礎の立場から

東邦大学医学部微生物・感染症学講座感染制御学分野

石井 良和

日本化学療法学会(JSC)のブレイクポイントは1994年から随時、呼吸器感染症、尿路感染症、敗血症における臨床的なブレイクポイントを公表してきた。JSCのブレイクポイントにおいて特筆すべき点は、臨床試験などで得られた薬物体内動態を考慮して、且つ80%の臨床の有効性が得られるブレイクポイント理論値を算出していることにある。すなわち、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)やThe European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)がPK-PD理論を導入したブレイクポイントを公表する以前に、JSCは既にPK-PD理論を考慮したブレイクポイントを公表していたと言える。しかし、JSCのブレイクポイントは、CLSIやEUCASTのものと比較すると認知度が高いとは言えない。その理由として、JSCのブレイクポイントはCLSIやEUCASTのものと異なり、(1)菌種別ではなく病態別であること、(2)感性のみのブレイクポイントが記されているために疫学調査に不向きであること、(3)汎用されている自動機器に搭載されていないこと、(4)ディスク法のブレイクポイントが示されていないことなどが挙げられる。

JSCのブレイクポイントの算出に用いられた理論計算式は、1988年に公表されたBritish Society for Antimicrobial Chemotherapyの計算式を参考に設定された。英国のブレイクポイントを算出するための計算式では、抗菌薬の最高血中濃度、タンパク結合率、血中半減期、組織移行性およびMIC分布を基にした定数が使われる。一方、JSCのものでは抗菌薬の最高血中濃度、半減期、組織移行性および

抗菌薬作用特性を基にした定数を基にブレイクポイントが算出される。

本演者はこのブレイクポイントで用いられる定数の意味するところが理解できず、JSCのブレイクポイントを懐疑的に見ていた。そこで、Population parameterが報告されているいくつかの抗菌薬を対象にPK-PD理論を基にしたブレイクポイントを算出して、JSCのブレイクポイントと比較した。驚くべきことにPK-PD理論を基に算出したブレイクポイントはJSCのものと近似の値を示した。一般に、JSCとEUCASTの各抗菌薬のブレイクポイントMIC値は、CLSIのものと比較すると小値である。しかし、CLSIがPK-PD理論を導入して、改定した最近のブレイクポイントを見ると、JSCとEUCASTのものと比較的近い値となっている。

今回は、JSCの臨床的ブレイクポイントがEUCASTおよびCLSIのものと比較して優れている点、劣っている点（使いにくい理由）について考え、その有用性について議論する。その上で、JSCのブレイクポイントが臨床的に有用であるとすれば、利用されるために何が必要なのかについて議論する。

2. 医師の立場から

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)}

薬剤感受性試験の結果をみて、患者に対する治療法を最終的に決定していかなければならない医師の立場としては、薬剤感受性試験で用いられるブレイクポイントは使いやすいものであってほしい。言い換えると、最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration：MIC）とブレイクポイントに基づいて出された感性、耐性といった検査結果がそのまま症例にあてはめられるという信頼性、ブレイクポイントが頻繁には変わらないという普遍性を求めたい。また、一般的に用いられている米国のClinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）ブレイクポイントに掲載されていない抗菌薬についても適用できるという汎用性を求める声もあると予想される。

一方、PK-PD理論が発展してきた現在の状況では、1回投与量や投与間隔によってブレイクポイントが異なる可能性があることが分かっており、簡便性という重要な要素が犠牲になる状況も考えられる。さらに、理論値としてのブレイクポイントが実際の臨床効果と合致するのか、という信頼性についても明示していく必要がある。

これから日本独自のブレイクポイントを作成していく場合、初期の段階では設定したブレイクポイントの検証作業が特に重要となり、普遍性の確立は難しいことが予想される。また、耐性因子や耐性菌の検出率の変化に対応する過程で普遍性に固執できない場面も出てくると予想される。汎用性については、日本独自のブレイクポイントを作成する上でのメリットの1つであるが、各々について信頼性のあるブレイクポイントを作成できるかが課題となる。

現在、日本独自のブレイクポイントとして、日本化学療法学会のブレイクポイントがある。これは、感染症に対して抗菌薬の臨床的効果（80%以上の有効率）が期待できるMIC値をブレイクポイントとする臨床的ブレイクポイントであり、呼吸器感染症、敗血症および尿路感染症と疾患別に設定されているのが特徴的である。呼吸器感染症と敗血症では、抗菌薬の最高血中濃度、半減期、組織移行性、抗菌作用特性（Post-antibiotic effect（PAE）や殺菌性・静菌性等の特性）の4つの因子を定数化した計算式と臨床試験の結果の両者が検証された上で設定されている。尿路感染症では、計算式として、半減期、最高尿中濃度、薬剤特性の3つの因子を定数化したものを用いている。尿路感染症のブレイクポイントMIC値は、呼吸器感染症や敗血症によるものよりも高くなっており、臨床の実感と合う。一方、このブレイクポイントでは、日本で使用されている抗菌薬が広く掲載されているが、菌種による差がないこと、1回投与量のみ記載であることの扱いについては、今後の検討課題とされており、限られた施設での利用にとどまっているのも現状である。

日本独自のブレイクポイントを作成していく場合には、現在わが国で広く用いられているCLSIブレイクポイントよりも利点が多いものでなければ普及していかないと考えられる。ブレイクポイントについての試案を出し合い、オープンな形で検討していくことが大切である。また、議論の材料となりうる臨床研究が、日本で質・量ともに十分行われるような環境を整備していくことも大切な要素となる。

さらに、今後どのようなブレイクポイントの形になったとしても、臨床効果などの観点から、設定したブレイクポイントの評価を定期的に行うシステムを構築することも、ブレイクポイントの精度向上につながる。

本シンポジウムでは、ブレイクポイントに関する国内の現状を整理するとともに、フロアからも活発な意見をいただきたいと考えている。

3. 検査の立場から

神戸大学医学部附属病院検査部

中村 竜也

感染症診療において、グラム染色像や起炎菌の同定とともに薬剤感受性試験結果は抗菌薬治療を行う上で重要なポイントとなる。抗菌薬の有効・無効は、患者背景（基礎疾患や免疫能など）や感染部位、薬物動態、微生物の種類など様々な要因で決定されと考えられる。しかし、実際には起炎菌に対する薬剤感受性試験の結果を元に判断することが多く、様々な国の機関が設定した“ブレイクポイント”により、感性“S”または耐性“R”を判定している。日本の検査室においては、多くの施設が自動機器を導入し、アメリカ臨床検査標準委員会：Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）が作成し提唱したブレイクポイントを採用している施設がほとんどである。一方で、日本においても日本化学療法学会が臨床的ブレイクポイント

を設定しているが、採用している施設はほとんどない。これは上述したように、多くの施設が自動機器で測定し、専用の試薬（測定パネル）を使用しているためである。その測定パネルは主に CLSI のブレイクポイント付近の薬剤濃度を測定しており、多くの薬剤で CLSI よりも低い濃度に設定されている日本化学療法学会のブレイクポイントを採用することができていない。例えば、Cefepime の場合、腸内細菌における CLSI の感性ブレイクポイントは $8\mu\text{g/mL}$ と設定されているが、日本化学療法学会の敗血症ブレイクポイントは $2\mu\text{g/mL}$ となっている。ゆえに、市販の測定パネルの薬剤濃度設定は、下限が $8\mu\text{g/mL}$ までの場合が多く $2\mu\text{g/mL}$ を測定することが困難な状況にある。ただし、施設毎にカスタムした薬剤感受性パネルを作成できる試薬があり、各種ブレイクポイントの判定が可能となる。実際、CLSI, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), 日本化学療法学会それぞれのブレイクポイントの濃度が測定可能な薬剤感受性パネルを以前は使用していた。もう一つの問題は、CLSI や EUCAST など海外のブレイクポイントは菌種毎に設定されているのに対して、日本化学療法学会は疾患毎であり、敗血症、呼吸器感染症、尿路感染症に限定されたものである。また、呼吸器感染は肺炎と慢性気道感染症に、尿路感染症は複雑性膀胱炎と複雑性腎盂腎炎に分けられており、患者背景も考慮して使用するブレイクポイントを選択する必要がある。検査室での対応は困難である。加えて、これら疾患以外をどのような扱いにするかもコンセンサスを得る必要がある。一方で、日本化学療法学会のブレイクポイントは日本における抗菌薬治療の現状を反映していると思われる。すなわち、日本における用法・用量などを加味して設定されており、臨床効果との相関もよいと考える。これからの抗菌薬治療は、患者背景によりブレイクポイントを上手に使い分け、より有効な抗菌薬の投与を目指すことが必要であると考え。そのためには、臨機応変に対応可能な薬剤感受性の測定が必要である。

4. 薬剤師の立場から

広島大学大学院臨床薬物治療学

猪川 和朗

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) や European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) のブレイクポイントと違って、日本化学療法学会が公表してきた「臨床ブレイクポイント」は、日本国内の用法用量を反映しており、その性質は細菌学的（感性/耐性）というよりも、その名称どおり臨床的（有効/無効）である。被検菌の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) との大小関係から、対象抗菌薬で 80% 以上の臨床的有效率が期待できるか否かを判定できる基準となっている。このような特長ある日本化学療法学会臨床ブレイクポイントの展望について、薬剤師の専門分野ともなっている薬物動態 (pharmacokinetics : PK) と薬力学 (pharmacodynamics : PD) の観点から考えて

みたい。

日本化学療法学会臨床ブレイクポイントは、計算式を用いた客観的な方法で設定されており、1994 年当時から先駆的に対象抗菌薬の PK と PD の特性が組み込まれた。ただし、最高血中薬物濃度、最高尿中薬物濃度、消失半減期（作用時間）、組織移行性、抗菌作用様式は定数化された離散値である点、1 回用量または単一投与法での値しか設定されていない（投与回数の増減が考慮されない）という点で制限がある。計算値の妥当性は臨床成績により確認されているが、感染症は呼吸器感染症（肺炎、慢性気道感染症）、敗血症、尿路感染症（複雑性膀胱炎、複雑性腎盂腎炎）に限定されているという制限もある。

一方、抗菌薬の基礎的・臨床的研究により、その PK-PD に関する理論が体系化されてきた。薬物濃度依存作用を示すアミノグリコシド系薬などでは最高薬物濃度の MIC に対する比が、薬物暴露時間依存作用を示す β -ラクタム系薬などでは薬物濃度の MIC を上回る時間が、それぞれ PK-PD パラメータとして抗菌効果に相関する。このような PK-PD 理論にもとづき、効果判定の域値として設定された MIC が「PK-PD ブレイクポイント」である。基本的に感染症の種類を限定せず、抗菌効果を定量的に予測する PK-PD 解析により、様々な用法用量（投与法）ごとにブレイクポイントを設定できる。PK-PD ブレイクポイントの設定上の特徴は、患者個体間での PK の変動を考慮した確率論的アプローチにより「PK-PD パラメータの目標値を達成する確率」を算出し、それを「有効率」と読み替える点にある。この効果予測には、モンテカルロ法によるランダムサンプリングを利用した分布推定（しばしばモンテカルロシミュレーションと呼称される）が用いられる。PK-PD ブレイクポイントの種類には、学術論文や書籍で発表されて現在の標準となっている「標準的 PK-PD ブレイクポイント」のほかに、「個別化 PK-PD ブレイクポイント」や作用標的部位を考慮した「感染部位別 PK-PD ブレイクポイント」などがある。

PK-PD ブレイクポイントは、菌種別に設定されていないなど課題もあり発展途上といえるが、CLSI や EUCAST も、PK-PD 解析の導入、少なくとも PK-PD ブレイクポイントの根拠となっている PK-PD 理論との整合性確認を検討している。

本発表では、日本化学療法学会臨床ブレイクポイントの利点・欠点について、PK-PD ブレイクポイントとの異同をふまえて述べたい。また、患者特性を考慮した個別シミュレーションにもとづいた当該患者で治療可能な細菌の MIC 推定法など、今後の新しい MIC 評価法についても触れたい。そして、日本におけるブレイクポイント策定とその臨床応用のあり方について議論できればと考えている。

シンポジウム 9

感染症専門医の将来像を考える 2014

日本感染症学会理事長¹⁾、日本感染症学会専門医制度審議委員会委員長²⁾

岩田 敏¹⁾ 安川 正貴²⁾

今、わが国における専門医制度は大きく様変わりしつつあり、感染症専門医の在り方についても、日本感染症学会専門医制度審議委員会を中心に議論が進んでいる。日本感染症学会では、感染症専門医としてのあるべき医師像として、下記のように記している。「感染症はさまざまな臓器・部位に起こりうるものであり、また全身的疾患でもあることから、感染症専門医は全身の系統的診療を行うことができる医師でなければならない。その資格は医学・医療の基本領域学会の専門医（認定医）資格を取得した後に、感染症に関する一定以上の診療経験、知識、技術、判断力を有する医師のみに与えられるものである。」、所謂 subspecialty である感染症専門医の基本学会認定専門医は、内科、小児科、外科をはじめ極めて多岐にわたり、多くの学会横断的組織の上に成り立っていることが特徴である。他方、医学・医療の進歩によって医師の高度な専門性が求められており、若手医師の臨床研修も臓器特異的なものに偏りがちである。このような現状のもとで、さまざまな臓器・部位に起こりうる全身的疾患である感染症を網羅的に診療できる専門医をどのように育成するかは大きな課題である。このような背景のもと、本学会では昨年に引き続き、「感染症専門医の将来像を考える」というシンポジウムを企画した。本シンポジウムでは、まず新たに設立された「日本専門医機構」から千田彰一理事にわが国における専門医制度改革の現状と課題について説明いただき、安川正貴から日本感染症学会で考えている新感染症専門医制度の在り方についての現状を解説する。次に、現場で指導に当たられている感染症指導医の下野信行先生と三嶋廣繁先生にそれぞれのお立場から、感染症専門医のあるべき医師像とその人材育成体制につきお話しいただく。最後に、若手医師を代表して吉藤歩先生に、幅広い知識とリサーチマインドを持った感染症専門医を目指す意気込みについて語っていただく予定である。本シンポジウムでは、感染症専門医が目指すべき医師像とその人材育成システムの充実につき、演者と参加者の熱い議論を期待している。

1. 我が国の専門医制度改革について

香川大学医学部附属病院総合診療科

千田 彰一

専門医とは、それぞれの診療領域において標準的診療を行うことのできる技量（知識、技能、態度）を修得したと認定され、患者さんに「安全で標準的な医療を提供できる」医師と定義されている。そして専門医制度の確立は、医師にとっては研修プログラムの充実によってその診療レベルを高めることであり、自ら修得した技量について認定を受けてそれを社会に開示出来ることであり、専門医資格の公の認定システムの構築により患者さんにその存在が正しく理解されることとなろう。患者さんからみると、診療を受けるに際し、医師の専門性の判断ができ、受診に際して参考になる仕組みが出来上がることになる。また医療制度の面から見ると、医師の役割分担が進められることになり、

医療の効率化に大きく寄与することとなる。日本専門医制評価・認定機構では、新たな専門医の基本設計として、個別学会単位ではなく診療領域単位の専門医制度とし、専門医育成の研修プログラム、研修施設の評価・認定を、学会認定から中立的第三者機関による認定とする新たな専門医制度を提唱している。そこでは、基本診療領域と、それに密接に関連するサブスペシャルティ診療領域の二段階制を基本構造とし、現在機構認定されている18基本診療領域専門医に加えて、“総合診療専門医”が19番目に位置づけられた。また、この基本診療領域の二階として、連携する基本領域専門医資格との関係確認ができており、専門医としての医師像が明確な29サブスペシャルティ診療領域専門医が機構認定されている。第一段として、医師免許取得後に臨床医を目指す医師全てが、初期臨床研修に引き続き基本的診療領域専門医育成の研修プログラムに入り、卒業後5年以上を経た後に専門医の資格を取得する体制が想定されている。専門医をめざす専攻医は、然るべき研修カリキュラムに準じ、然るべき期間に、然るべき研修施設で、然るべき指導医の下で運用される研修プログラムに則って修練し、到達度評価を受けて受験資格を取得して、筆答や実技、口頭、面接などの試験に合格ののち“専門医”と認定され称号が附与される。基本診療領域専門医を取得した後、第二段として更に専門分化した診療領域の専門医取得を目指す医師は、一階専門医の上により高度な専門的技量の修得が求められるサブスペシャルティ診療領域専門医の研修に進むことになる。原則的に基本領域専門医取得後3年以上の研修期間後の受験が想定され、診療領域によっては基本領域での研修を一部認められることもあり得ると考える。各専門医制度に求められるのは、そこで育成する専門医像を明示すること、専門研修においても医師としての人格の涵養、患者さん中心の診療姿勢、リサーチマインドなど全人的な学習の視点を保持し、安全安心な医療の提供を目的に、臨床研修、専門研修、生涯学習へとシームレスな学習課題を設定することである。サブスペシャルティ診療領域専門医は、連携する基本領域専門医資格との関係が確認できることと、日常的に診療現場で確立し得る診療領域単位において独立した専門医像が明示され、固有の研修プログラムの構築が可能であることが必須である。中立的第三者機関として新たに立ち上がる日本専門医機構には、2つの重要な部門、専門医認定・更新部門と専門研修プログラム評価・認定部門が設けられる。それぞれの部門には各基本診療領域や各サブスペシャルティ領域の専門家よりなる“各専門医評価委員会”、“専門領域別研修プログラム評価委員会”が設けられ、専門医認定・更新や研修プログラム・研修施設の評価・認定と研修施設のサイトビジットの業務を担う。2015年卒業生から、新たな枠組みによる専門医制度が開始されるが、これまで学会によって認定されてきた専門医もそれに準じたレベルの診療実績を示した者のみが更新認定されることになろう。進行中の専門医制度改革について概説したい。

2. 感染症専門医制度改革について

日本感染症学会専門医制度審議委員会委員長¹⁾、愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学講座²⁾

安川 正貴¹⁾²⁾

感染症は極めて普遍的に見られる疾病であり、多くの疾患に合併することが多く、生命予後に影響することが少なくない。一方、感染症は、適切な診断・治療により救命できる場合が多く、迅速かつ適切な対応が重要である。従って、感染症の診断・治療に習熟した医師が全国に広く存在していることが必要である。感染症はさまざまな臓器・部位に起こりうるものであり、また全身的疾患でもあることから、感染症専門医は全身の系統的診療を行うことができる医師でなければならない。その資格は医学・医療の基本領域学会の専門医資格を取得した後に、感染症に関する一定以上の診療経験、知識、技術、判断力を有する医師のみに与えられるものである。日本には医療機関として病院が約9,000施設、診療所が約96,000施設存在する。これらの施設において、第一線で感染症診療に当たる医師のほかに、感染症診療においてより高度な知識と技術、経験を有し、臨床現場の医師を指導し、また、稀な感染症や診断・治療が困難な感染症を適切に診療でき、適正な抗菌薬の使用ができる感染症専門医の存在が必要である。また、300床規模以上の医療機関には感染症専門医が常勤で勤務しているべきと考えられる。現在、300床以上の医療機関は約1,500施設であるため、1施設に最低1人の感染症専門医を置くこととすると、1,500人の専門医が必要とされるが、専門医が均等に分布・配置されるとは考えられないので、その2~3倍の専門医が必要と考えられる。このようなことから、我が国における感染症専門医の人数は3,000~4,000人程度が適正と考えられる。しかしながら、日本感染症学会会員は1万人を超えるにもかかわらず、感染症専門医数はその約10%強にすぎず、必要数を大きく下回っているのが現状である。現在、わが国における専門医制度が大きく変わろうとしており、日本感染症学会も研修プログラム作成を中心として感染症専門医制度改革に向けて検討を進めているところである。本シンポジウムでは、優秀な感染症専門医をいかに育成するか、その制度改革について議論したい。

3. 感染症専門医が目指すべきこと

九州大学病院グローバル感染症センター

下野 信行

これまでの感染症関連の資格としては、感染症専門医、感染症指導医のほかに、抗菌化学療法認定医・指導医、抗菌薬臨床試験指導医、ICD（インфекションコントロールドクター）などが挙げられる。さらには、医真菌専門医、臨床微生物学会認定医などがある。2013年に厚生労働省の「専門医の在り方に関する検討会」の示した最終答申では、専門医制度の標準化に取り組むことが示され、新しい感染症専門医は、他の多くの専門医と同じように、基本領

域専門医（一階部分）を取得した上で、subspeciality領域（二階部分）の専門医として取得することになっている。ただ、具体的にどのような形で進むのかは不明なところが多くない。

現行の感染症専門医は、主に感染症の診療に関するもので、現在は1,100名強であり、例えば消化器病学会、循環器病学会、呼吸器病学会の専門医の数が、それぞれ約18,000名、13,000名、5,000名であることを考えるとかなり少数の部類に属する。人数だけみても、感染症専門医の育成は喫緊の課題である。感染症のカバーする範囲は一臓器に限らず、感染部位が全身におよぶ点、病原微生物としても、細菌・ウイルス・真菌・寄生虫などの多くの種類がある点など、広域にわたる知識が必要とされる。感染症専門医には、これらの多岐にわたる感染症患者を的確に診断し、治療することが求められる。そして専門医取得のためには、診療実績などを提出し、試験に合格しなければならない。他の分野に比べ、特徴的な点は、教科書的な知識はもちろんであるが、よりリアルタイムな情報収集が重要なところである。例えば、鳥インフルエンザ・MERS（中東呼吸器症候群）などの新興感染症に関する情報やマラリア・デング熱など輸入感染症に関する情報、さらには世界的なパンデミックや国内での流行状況などにも注意しておかなければならない。多剤耐性菌の出現など耐性菌情報も地域や年代においても異なり、目をむけておく必要性がある。

一方、感染症を考える場合に、感染対策も極めて重要である。感染対策に関わる資格としてはICDがあるが、人数としては7,100名強である。これも決して多いものではないが、病院内外で果たす役割は大きく、病院にとっては不可欠な存在となってきた。診療報酬上も定期的なラウンドやコンサルト業務などの活動、カンファレンスの開催や出席などが求められている。ICDの資格取得のためには、指定の講習会に出席しなければならないが、試験などは求められていず、比較的容易に取得できる。ICDは持っているものの、実は感染症にはあまり詳しくないといったことも少なくない。しかしながら実際には、感染症医としての活動を行っているのが現状であり、ICDが感染症症例のコンサルトや血液培養陽性患者への介入などの診療支援を行う機会が増えてきている。

このような背景の中で、感染症専門医が目指すものを考える場合に、感染症診療と感染症制御を分けて考えることはできない。もちろん大病院などでは、ある程度の役割分担は行われているが、多くの病院においては、広く適切な感染症診療のできる医師がICDを行っていくのが理想である。多くの専門医には、チーム医療のマネージャーとしての役割が求められている。感染制御においては、医師・看護師・薬剤師・検査技師の4職種による活動が義務付けられているが、さらには管理職・事務職その他すべての職種を挙げての病院全体のチームとしての活動が求められる。感染症専門医には、それぞれに傾聴しながらチームの中心となることが求められている。そのためには、コミュ

ニケーション能力が求められ、指導力を発揮していかなければならない。その反面、円滑に活動していく上では、コンサルトや診療支援、指導の際にも決して高圧的にならない謙虚さもまた重要である。

4. 感染症専門医のあるべき姿を考える

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

三嶋 廣繁

感染症は、すべての診療領域で認められる疾患であり、診療科および職種横断的なチーム医療の必要性が高い領域である。そのため質の高い医療を提供しつつ、広い視野をもった感染症専門医、薬剤師、看護師、臨床検査技師などの医療専門職の育成が重要となる。この目的を達成するためには、前述の職種も指導できる感染症専門医の存在が必須である。日本感染症学会感染症専門医制度の専門医制度規則の第1条にも、「この制度は、感染症に関する臨床医学の健全な発展普及を促し、感染症の知識と実践に優れた医師を育成することにより、人類の健康と福祉に医療を通じて貢献することを目的とする」と記載されている。感染症専門医は、全身の系統的診療を行うことができる医師でなければならない。その資格は医学・医療の基本領域学会の専門医資格を取得した後に、感染症に関する一定以上の診療経験、知識、技術、判断力を有する医師のみに与えられるもので、いわゆる2段階制の専門医資格である。グローバル化の時代にあって、輸入感染症にも対応できるとともに、耐性菌の出現を抑制するため適正な抗菌薬使用ができ、医療安全、施設内感染対策、地域感染対策等にも高い見識を有し、人権への配慮と優れた倫理観をもって患者の安全・安心に貢献する医師で、感染症非専門医、微生物検査技師、薬剤師、感染制御に関わるスタッフも指導できなければならない。しかし、現実的には、感染症専門医にも生活および家族があるため、感染症専門医の生活が保障され、安心して活躍できる土俵が必要である。近年では、「感染症科・感染症内科」、「感染制御科」などが設置された病院も増加傾向にあるが、感染症専門医は感染症学、化学療法学、臨床微生物学、感染制御学など学ぶことが多く領域も多岐にわたるため、初期研修後、これらの診療科に直接入局して研鑽を積むシステムの構築も必要であると考えられる。このためには、特に大学病院勤務者に対する外勤先の獲得も重要な要素になる。感染症専門医は他の診療科の医師に対しても指導的立場にあることから、他科の医師から信頼感を得るためにも常にサイエンスを追及することが必要不可欠である。医療につながる基礎研究成果を臨床に実用化させる橋渡し研究、いわゆるトランスレーショナルリサーチは、感染症診療においてもきわめて重要である。トランスレーショナルリサーチとは、新しい医療を開発し、臨床の場で試用してその有効性と安全性を確認し、日常医療へ応用していくまでの一連の研究過程を指すが、感染症領域においては感染症の予防から診断までの改善も含めることになる。感染症専門医には、クリニカルプラクティスだけでなく、このようなトランスレーショナルリサーチを遂

行、指導することが強く望まれることを忘れてはならない。

5. 私が目指す感染症科医の道—全身を診ることのできる感染症科医そして臨床から真実を追求する研究へ—

慶應義塾大学医学部内科学（腎臓・内分泌・代謝）

吉藤 歩

私は糖尿病および腎臓内科のバックグラウンドからこれらの疾患を有する免疫不全患者の感染症をテーマに、研鑽をつんでいる。

このテーマを目指すきっかけになったのは研修医時代に糖尿病性腎症による末期腎不全の患者が侵襲性肺炎球菌感染症による電撃性紫斑を来した症例を経験したことであった。抗菌薬は「当たっている」のに、そして出来る限りの救急医療を行っているのに患者を救うことは出来なかった。私は抗菌薬という「武器」と微生物の特性について非常に興味をもち、感染症科医を目指すこととした。大学の内科に入局後、関連病院で抗菌薬の適正使用、大学ではこの他、感染管理を、現在は臨床微生物についても学んでいる。これまでの少ない臨床・研究経験からではあるが、私が学んできた点は3つある。1つは全身を診ることのできる感染症科医となること、2つ目は幅広い臨床微生物の知識を身につけること、3つ目は症例からリサーチマインドを持って、新しい真実を求め、研究することである。

まず、一つ目であるが、私たちは他科の医師から、「理論武装した頭でっかちな医師」のような意見をもらうことがある。感染症はバイタル・全身の診察をして初めて、患者の背景・感染巣から患者背景にあった抗菌薬の提案することができると考える。私は「抗菌薬を適切に使うのであって使われない、そして、全身を診る感染症科医を目指したい」と考えている。

また、感染症を学ぶ上で、臨床微生物の知識は欠かせないと思う。研修病院によっては喀痰のグラム染色を自ら行い、抗菌薬の選択を行う施設もあるが多くはない。私は感染症のトレーニング中、休日の血液培養陽性例は自分で染め、主治医に報告するシステムをとっていた。このシステムは患者の背景、感染巣、微生物トライアングルを考えながら抗菌薬を選択するよいトレーニングとなった。現在、週1回、臨床微生物学についての手ほどきを受けているが、グラム染色像、培地上のコロニーから新しい視点で感染症学を見直すことができています。是非、若手の医師とともにグラム染色、培養を自ら見ながら治療に当たることのできる感染症科医を目指したい。

3つ目はリサーチマインドをもった感染症科医を目指すということである。現在感染症学雑誌にも掲載されているが、「症例から学ぶ感染症」という項は非常に面白い。症例から真実を探するという理念のもとに作られた項であるようだが、この精神を常にもって、臨床に臨んでいきたい。私はこれまで侵襲性肺炎球菌の型別と病原性、黄色ブドウ球菌のPCG感受性とβラクタマーゼ産生についてなど、専門の先生方の協力を得ながら検討してきた。このような検討をすることで、日々の臨床をよりアカデミックに、また、

患者にあった治療法選択をするきっかけとなっている。

私がこのような各方面の先生方より学んできたことをダイジェストに学ぶことが出来るセミナーが昨年より感染症サマーセミナーとして感染症学会の主催で開かれ、私も参加した各領域のオピニオンリーダーの先生が、直接ご講義くださり、日ごろの診療で迷うことについての率直な意見や本音を Discussion できる素晴らしい会であった。領域は多岐にわたり、内科だけではなく、小児科、性感染症まで幅広い。フロアーへの質問形式と講義からなり、非常に興味が持てた。また、交流会ではご講演頂いた先生方とも和気あいあいとお話させて頂くことができた。医療は常に進歩し続けており、今後も進歩させていかなければならない。諸先輩先生方の培われた真実、そして自分で多くの経験をし、新しい真実を見つけるため、臨床・研究に励んでいかなければいけないと再認識した。ひとりでも多くの医師が感染症に興味をもち、学会を盛り上げていけたらと思う。

シンポジウム 10

薬剤耐性菌を考慮した尿路感染症の抗菌薬療法とは？

神戸大学大学院医学研究科腎泌尿器科学分野¹⁾、兵庫医科大学泌尿器科²⁾

荒川 創一¹⁾ 山本 新吾²⁾

尿路感染症は単純性と複雑性に分類される。複雑性尿路感染症においては従来から MRSA や MDRP などの多剤耐性菌が分離されることが知られていたが、近年では単純性尿路感染症においても ESBL 産生菌やキノロン耐性菌の頻度が高まってきており、治療に難渋することも少なくない。特にこの数年において選択できる有効な経口抗菌薬が少ない ESBL 産生菌の分離頻度が単純性尿路感染症においても急激に増加しており、大きな問題となっている。

尿路感染症に限らず細菌感染症の初期治療は多くの場合 empiric therapy によってスタートするため、単純性・複雑性尿路感染症のいずれにおいても、時代とともに刻々と変化する多剤耐性菌の動向および各地域・各施設におけるアンチバイオグラム、そして対象となる疾患群の特徴を熟知しておく必要がある。

本セッションでは、泌尿器科、産婦人科、小児科、ICT の新進気鋭のエキスパートの先生方にお集まりいただき、各領域における耐性菌を考慮した尿路感染症の攻略法を予防と治療との双方の見地からご講演いただく予定である。一方的な情報提供の場とならないよう可能な限り総合討論の時間をとり、会場の皆様と未来へ繋がるセッションにしていければと願っている。

1. 泌尿器科医の立場から

神戸大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学分野

重村 克巳、荒川 創一、藤澤 正人

尿路感染症治療を考える上で最も重要なことのひとつに、尿路あるいは全身性易感染(ステロイド治療や糖尿病など)基礎疾患の有無により、それがない単純性と、それがある複雑性尿路感染症に分類するという点がある。両者ではそ

れぞれ、ターゲットとすべき原因菌分布が異なるのみならず、後者においては緊急処置をも含めた尿路ドレナージを考慮する必要がある。尿路感染が診断され感染症症状がある場合は抗菌薬治療の絶対適応であり、原因菌推定に基づくエンピリック治療を開始する。推定原因菌の幅をなるべく絞り込むために、細菌尿のグラム染色結果を参考にすることが意外に等閑視されている。不用意に広域抗菌薬を使用することが耐性菌選択の一つの要因であることに留意すべきである。根拠に基づいた医療：evidence-based medicine (EBM) の実践として、尿路感染症領域では尿グラム染色結果や質量分析器による迅速な原因菌推定、それに従った抗菌薬治療の開始が求められる。尿培養・薬剤感受性検査の判明後は de-escalation を含めたより狭域スペクトル抗菌薬による標的治療に移行することも、耐性菌の増殖を未然に防ぐために重要である。また過去の尿路感染症治療をチェックする必要がある。その時の原因菌、薬剤感受性試験結果も参考にする。抗菌薬治療歴についても把握し、同一抗菌薬の漫然とした反復使用(特に長期間にわたるもの)を避けることが薬剤耐性菌防止には重要である。複雑性尿路感染症ではその治療を開始するにあたり、尿路閉塞機転や膿瘍形成がある場合、抗菌薬治療と並行して尿路あるいは病巣ドレナージを要することが少なくない。これらでは、初診時すでに septic shock、さらには DIC を来している症例もあり、全身管理が重要となる。エンピリック抗菌薬療法には広域スペクトル薬の高用量使用が必要であるが、ドレナージ時検体培養、あるいは尿培養・血液培養(2セット)結果により抗菌薬治療の de-escalation が肝要である。抗菌薬の用法・用量設定は腎機能を評価した上で、薬剤の PK/PD 理論に基づき行われるべきである。至適濃度よりも低用量の長期投与は耐性菌選択のリスクとなり避けるべきである。近年尿路感染症治療において重要と思われる代表的な薬剤耐性菌として Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) 産生菌 (*Escherichia coli*, *Klebsiella* などの腸内細菌)、キノロン耐性大腸菌、多剤耐性緑膿菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) などが挙げられるが、これらの分離頻度や各種薬剤感受性などはそれら抗菌薬使用頻度の差異などから世界各国、地域ごとに異なるものであり、また病院間でもそれらに相違があることから、各施設において検査部と infection control team (ICT) との共同作業として、定期的(6 カ月毎等)に菌種別 antibiogram (薬剤感受性率)を update し、電子診療録にアップロードするなど周知しておくことが、薬剤選択の指標となり有用である。この時に可能な範囲で検体別にデータを解析すること、できれば単純性と複雑性尿路感染症由来菌の感受性の差異を把握し、適合薬の使用を推進することが抗菌薬の適正使用のみならず、薬剤耐性菌選択の抑制にもつながり得ると考えられる。また治療に難渋する特殊例や、薬剤選択ならびに用量設定なども含め主治医判断が難しい場合は、積極的に ICT・感染症専門医に意見を求めるこ

とも重要である。

2. 小児科医の立場から

はすい小児科

蓮井 正史

【はじめに】小児の尿路感染症（UTI）の薬剤耐性には、1. 診断の難しさ、2. 尿路の解剖学的異常による抗菌薬の予防投与 3. ESBL 産生菌の増加などの要因が関連している。【診断】小児の UTI は不機嫌、発熱などの非特異的な症状を呈するため臨床症状のみでは診断は困難であり、適切な尿検体の採取が必要となる。採尿バックによる検体はコンタミネーションを起こす率が高く、細菌培養の材料としては不適切である。導尿カテーテル採尿での培養検査による正確な診断が抗菌薬の適正使用につながり耐性菌を出現させないためにも重要である。

【抗菌薬の予防投与】小児 UTI の特徴として膀胱尿管逆流（vesicoureteral reflex：VUR）、水腎症などの解剖学的異常や神経因性膀胱などの機能的異常を合併する複雑性 UTI が多いことが挙げられる。特に1歳以下の UTI 児の半数以上が VUR を合併しており、反復・難治化の危険因子となる。VUR は国際分類で程度が軽い grade 1 から高度の grade 5 までに分類される。以前は VUR を合併した小児 UTI 患者に対し、その逆流の程度によらず抗菌薬の予防投与（continuous antibiotic prophylaxis：CAP）が行われてきた。しかし、2000 年代から CAP による耐性菌誘導の問題や有効性を疑問視する RCT が複数報告された。米国泌尿器学会（AUA）の 2010 年版の新しいガイドラインでは1歳未満の乳児は高度の VUR を伴いやすいので CAP を強く推奨しているが、1歳以上では VUR には対する CAP は“option”に留まっている。本邦では米国で使用頻度が高い ST 合剤よりもセファクロール（CCL）を使用することが多い。CCL で CAP を実施した群では ESBL 産生菌による break through UTI が有意に多かったとの報告があり、今後の検討課題である。

【ESBL 産生菌】小児科領域においても ESBL 産生腸内細菌による UTI の報告が増加している。院内発症ではなく、市中感染の原因菌として分離される頻度が高くなっている。ESBL 産生菌 UTI と非産生菌 UTI では発症年齢、入院時血液検査、VUR 有病率などの臨床症状に明らかな差異は見られない。菌血症の合併を認めない UTI であれば薬剤感受性の結果を考慮し、ESBL が原因菌であってもカルバペネム系抗菌薬以外に FOM（ホスホマイシン）やセファマイシン系薬の CMZ（セフメタゾール）、オキサセフェム系薬の FMOX（フロモキシセフ）等でも治療可能である。

3. 産婦人科医の立場から

京都府立医科大学大学院女性生涯医科学

岩破 一博

尿路感染症は、泌尿器科のみならず各診療科で日常的に遭遇する感染症で、その治療戦略は、各診療科での病態を十分に考慮して治療する必要がある。最近では、尿路感染症起炎菌の薬剤耐性化、特に ESBL 産生菌の増加が問題に

なっている。

産婦人科領域の尿路感染症は、婦人科での子宮頸癌などの癌術後の尿路感染症がある。

最近では、神経温存など術式の改良やカテーテルの早期抜去、早期の自己導尿などによって発生頻度は大きく減少している。術後抗菌薬の使用期間は広汎子宮全摘術で術後2日と短期間で、術後の尿路感染症そのものが婦人科では以前に比べ明らかに減少している。

産科領域の無症候性細菌尿は、持続性に尿中に細菌が増殖しているが、症状が無い状態である。妊娠中の頻度は2～7%で、経産回数、人種、社会経済的な階層により差がある。妊娠初期に尿培養を行い細菌尿のスクリーニングを行い細菌尿があれば治療することが勧められる。切迫早産で安静を保つため、カテーテル留置が長くなると尿路感染症のリスクが高くなる。妊娠中の尿路感染症の検討が必要で、2008年4月から2013年3月まで当院で分娩に至った1,556例を対象とし、尿路感染症のなかでも特に急性腎盂腎炎に絞ってその発生頻度を明らかにするとともに妊娠週数、既往歴、腎盂拡大の有無、尿培養検査、使用抗菌薬、耐性菌の有無、予後について、ESBL について検討した。急性腎盂腎炎は妊婦の1～2%に発症するが、当院では0.39%で、無症候性細菌尿あるいは急性膀胱炎を発症した時点で治療を開始したので、急性腎盂腎炎の頻度は低かった。尿路感染症発症リスク因子（膀胱拡大術後、多発性嚢胞腎、PSL 内服による免疫抑制）を6例中3例認めた。リスクを有する場合には妊婦健診時に、より頻回な尿検査による無症候性細菌尿の検出が急性腎盂腎炎発症の抑制になる。起炎菌は *Escherichia coli* が多く、当院でも5例中3例であった。*E. coli* への感受性を考慮し、エンピリックセラピーとして CTRX を投与するケースが多いが、DIC 等の重篤な合併症あるいは腎盂腎炎に起因する流早産を起こすことなく治癒し、妥当であったと考えられた。ESBL 産生菌が検出された症例に対しては CTRX 投与は不適切であり、急性複雑性腎盂腎炎の場合には慎重な管理が必要であると考えられる。また、発症例には尿路感染症発症リスクを有するケースが多く、リスクを有する場合には妊婦健診時の頻回な尿沈渣等の検査が望まれる。ESBL 産生菌のリスクファクターとして過去3カ月の抗菌薬使用、貧血、尿路カテーテル留置、長期入院があげられるが、産科症例の切迫早産例ではこれらのリスクファクターがあるので十分に注意し、早期に ESBL 産生菌であることを見出して、適切な抗菌薬を用いることが重要である。

4. 耐性菌を念頭においた尿路感染への抗菌薬の使用—感染制御からの取り組み—

兵庫医科大学医学部感染制御部

中嶋 一彦、竹末 芳生、一木 薫

植田 貴史、和田 恭直、土田 敏恵

近年、尿路感染症の原因菌の耐性化増加が指摘されており、特に ESBL 産生 *Escherichia coli* が問題となりつつある。われわれの施設でも ESBL 産生菌の検出数の増加を

認めており、月あたりの新規 ESBL 産生菌の検出数は 2006 年に 2.6 人/月での検出であったが、2009 年には 5.0 人/月、2013 年では 7.8 人/月と増加傾向を示している。治療では、ESBL 産生菌に対してはカルバペネム系薬が有効であるが、増加する ESBL 産生菌に対し、すべての症例にカルバペネム系薬を使用することはカルバペネム系薬の使用を増加させ、緑膿菌などの耐性化を高める危険性を有する。このことから、カルバペネム系薬の過度の使用を避けるために、ESBL 産生菌に対しカルバペネム系薬以外の抗菌薬によるが考慮され、尿路感染に対するタゾバクタム/ピペラシリンによる治療効果が示されている。一方、ESBL 産生菌の感受性試験ではオキサセフェム/セファマイシン系が有効であるとされる。われわれは、(a) 軽症から中等症の感染症、(b) エムビリックにカルバペネム系薬以外の抗菌薬が使用され、経過が良好なため継続して使用、(c) カルバペネム系薬の長期使用により step-down として使用する条件でオキサセフェム、セファマイシン、タゾバクタム/ピペラシリンの使用を行っている。当院での ESBL 産生 *E. coli* の感受性菌の割合はセフメタゾール：79.7%、フロモキシセフ：94.6%、タゾバクタム/ピペラシリンに最小発育阻止濃度 (MIC) が 1 μ g/mL：13.3%、2 μ g/mL：26.7%、4 μ g/mL：40.0%、8 μ g/mL：20.0% であった。尿路感染 23 例に対しての有効性はカルバペネム系薬での 93.3%、オキサセフェム/セファマイシンでは 72.2%、タゾバクタム/ピペラシリンは 66.7% であった。重症例では治療効果から選択する事は適切ではないが、ESBL 産生菌はニューキノロン系薬に対する耐性率も高いことが報告されていることもあり、軽症例に対する治療の選択肢の一つとして考慮される。さらに、近年カルバペネム系薬に耐性を有するカルバペネム耐性腸内細菌科の出現が世界的に問題になってきており、今後日本においても問題となると予測される。当院にてもカルバペネム耐性腸内細菌による感染症を経験しており、本症例では sepsis も生じていたため、トブラマイシンとホスミシンの併用治療を行った。また、院内での耐性菌尿路感染症では、他の患者への伝播を防ぐことが、不必要な抗菌薬の使用を防ぐために必要である。院内ではバルーンカテーテルなどが挿入されていることも多く、感染症生じている際には抜去することが望ましい。しかし、ESBL 産生菌などの耐性菌である場合、カテーテルを抜去後はおむつでの排泄の方法とケアによっては耐性菌の伝播のリスクを高める可能性があるため、慎重な対応が必要となる。

シンポジウム 11

国内外のサーベイランスの動向と臨床への活用

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座¹⁾、北里大学抗感染症薬研究センター感染防御学²⁾

門田 淳一¹⁾ 花木 秀明²⁾

サーベイランスの意義とは何か？ サーベイランスから何を心得、どのように有効利用できるのか？ このような問題を我々は真剣に考えてこなかった経緯がある。そのた

め、サーベイランスは漠然とした言葉となり、参加しているだけで安心感をもたらす、ほとんど意味のない調査でしかなかったと思われる。このような状況下で、世界からみた日本のサーベイランスの評価は低く、各国のサーベイランスを話し合うシンポジウムにも呼ばれない程の後進国扱いであった。もちろん、国内でも多くのサーベイランスは実施されていたが、一つの企業の主催であったり、地域性が強かったり、複数の測定法の集計であったりと様々な問題があったため世界的な評価が得られなかった。幸いながら学会の英断により、世界に対抗できるサーベイランスが構築された為に、このような扱いからは脱却してきている。

サーベイランスは監視とか調査とかに和訳されるが、「サーベイランスの実施」は感染症や院内感染の状況、さらには耐性菌出現率の把握が期待される実学として成り立っている。実学である以上、データの収集のみでなく現実的な対応が望まれ、その対応による結果が要求される。つまり、個々の病院にも、地域的にも、全国的にも有益な結果をもたらすのがサーベイランスであり、個々の利益に供するものではない。さらに、得られた情報を有効に利用するには人材の育成も必要である。これらの条件がそろってサーベイランスの有効性（感染症や院内感染、耐性菌の減少、耐性菌出現率の抑制、抗菌薬の適正使用、患者と病院のメリット）が発揮されると思われる。

この期待に応えられるサーベイランスとはどのようなサーベイランスか、適切なデータ、評価の仕方、得られた評価の還元と対応、介入の時期と意義等について、4 名の演者の先生方に講演をお願いしています。日頃、疑問に思っている事を議論して頂きたいと考えています。

1. 感染制御におけるサーベイランスデータの活用

順天堂大学医学部附属順天堂医院臨床検査部¹⁾、順天堂大学医学部臨床病態検査医学²⁾、同 感染制御科学³⁾

三澤 成毅¹⁾ 近藤 成美²⁾ 堀 賢³⁾

感染制御におけるサーベイランスの最終的な目的は、感染症の発生率を減少させることにある。当院では、微生物検査から得られる院内のデータと外部の組織によるデータを利用して感染制御に役立てている。本講演では、当院での活動を紹介してみたい。

1. 院内で入手可能なデータの利用：院内で入手可能なサーベイランスのデータは、(1) 血液培養検査サーベイランス、(2) ターゲットサーベイランス、(3) 抗菌薬感受性サーベイランスがある。

(1) 血液培養検査サーベイランスは、検体数、2 セット提出率、および分離菌種を毎月監視している。2013 年の月平均検体数は病床数 1,020 に対し 595 検体、2 セット提出率は全診療科の平均で 88.0%、小児を除くと 92.8% で年次的に上昇している。分離菌種は迅速な対応が要求される *Staphylococcus aureus* と *Candida* spp. に注目し、血液培養ラウンドで治療の状況や経過をフォローしている。*S. aureus* 検出例に占める MRSA の割合は 36.0% で、2011

年以降 40% を下回っている。

(2) ターゲットサーベイランスは、病院感染対策上重要な微生物を対象に監視している。当院では、入院時に MRSA のアクティブサーベイランスを実施している。MRSA 保菌患者を迅速に同定することで院内伝播を最小限に抑えること、毎月のアルコールゲル使用量と関連付けて接触感染予防策の遵守状況の評価に役立てている。近年、ESBL 産生菌の検出が全国的に増加している背景から、2013 年 5 月から糞便検体に ESBL 産生菌のスクリーニング培地を追加している。現在のところ、院内でのアウトブレイクは発生していない。

(3) 抗菌薬感受性サーベイランスは、6 カ月単位で主要な菌種のアンチバイオグラムを集計し、感性率の推移をみている。このデータは院内での抗菌薬使用量と関連付け、特にカルバペネム系薬と TAZ/PIPC の使用量を *Pseudomonas aeruginosa* に対する感性率と比較している。2013 年上半期における *P. aeruginosa* に対する感性率は IPM が 80% 台前半、TAZ/PIPC が 95% 前後を維持できている。また、アンチバイオグラムは院内での経験的治療に推奨する抗菌薬選択の基礎データとしている。ESBL 産生菌の増加にともない、推奨抗菌薬の一つである CTX の感性率が低下傾向にある点は注意深く観察している。

2. 外部のサーベイランスデータの利用外部のデータとの比較では、(1) 厚労省院内感染対策サーベイランス (JANIS) や私立医科大学病院感染対策協議会・感染対策推進会議 (私大協感染対策推進会議)、(2) 他病院のデータを利用している。

(1) JANIS のデータとの比較では、全国における当院の位置をみている。例えば、*P. aeruginosa* に対する IPM 感性率、*Escherichia coli* に対する CTX や LVFX 感性率を比較している。私大協感染対策推進会議のデータは、機能が類似した施設間での比較として利用している。

(2) 他病院との比較では、感染制御の状況の比較と評価に役立てている。データの比較では、統計方法を統一する必要がある。また、病院の規模の違いによる影響を除外する目的で、1,000 patient-days あたりの数値で比較することも必要である。他施設のデータと比較することで、問題点が明らかになることや目標を設定できるメリットがある。

サーベイランスデータは、微生物検査データのみならず他のデータと組み合わせて分析することで有用な情報となる。

2. 我が国におけるサーベイランスの現状

北里大学抗感染薬研究センター感染防御学

花木 秀明

サーベイランスは、「疾病の発生状況やその推移などを継続的に監視することにより、疾病対策の企画、実施、評価に必要なデータを系統的に収集、分析、解釈し、その結果を迅速に、かつ定期的に還元するものであり、疾病の予防と管理を目的としている」と Centers for Disease Con-

trol and Prevention (CDC) によって定義されている。この定義に従えば、全国規模の感染対策を行うには、全国から必要なデータを大規模に収集する事が必要となる。また、得られたデータは、新規抗菌薬の開発や感染症治療ガイドライン作成等にも大きく寄与する副次的なメリットがある。我が国の全国規模の感染症サーベイランスは、厚生労働省国立感染症研究所の感染症情報センター (IDSC) が、感染症新法に基づいて指定された疾患の集計を行う感染症発生動向調査 (IDWR) と、病原微生物検出情報 (IASR)、感染症流行予測調査 (NESVPD) がある。これらは、いずれも病原菌と患者の検出、もしくは集団免疫と病原体検出の関係を調査しており、データの信頼性は高いと思われる。一方、院内感染対策サーベイランス (JANIS: Japan Nosocomial Infections Surveillance) は、各施設の細菌検査室で検出された MRSA, VRE, MDRP, PRSP, VRSA, MDRA 等の主要な細菌の検体別分離頻度と、その抗菌薬感受性をデータとして取り扱っている。この抗菌薬感受性データは、評価抗菌薬が少ないことと、各施設が測定した抗菌薬感受性データを同一に取り扱っている問題が残っている。しかし、このような大規模データから得られるメリットは極めて大きく、全国的な耐性菌の推移や検体別検出状況などを把握できる。また、起炎菌のみを集めて評価する 3 学会合同 (日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会) 抗菌薬感受性サーベイランスが、2009 年度から始まっている (2006 年から 2008 年は化学療法学会のみ)。本サーベイランスの目的は、昭和大学医学部の二木芳人先生からサーベイランス委員長を引き継いだ東北大学の渡辺彰先生が臨床と微生物 (V38, 325-328, 2011) に、本サーベイランスを実施せざる得なかった状況を詳細に記載されているので、ぜひ参照して頂きたい。当然、我が国にも多くの感受性サーベイランスがあったが、ほとんどが製薬企業主催 (測定抗菌薬の隔たり) であったり、各施設の測定したデータの解析のみだったり、Local で規模が小さかったりと色々な問題があった。そのため、公的に世界に通用する我が国全体の疫学データとして、国際学会や海外論文に発表できず、また評価されずに、世界の疫学者からはサーベイランス後進国として取り扱われてきた経緯がある。この問題に対応すべく 3 学会合同抗菌薬感受性サーベイランスが各製薬企業の協賛のもとに立ち上がり、公的機関からのデータとして毎年、国際学会や英語論文での公表を行う事で、我が国の疫学に貢献するばかりか後進国の汚名を返上することが出来ている。

3. 国内外のサーベイランスの動向と臨床への応用—感染症治療への応用—

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター泌尿器科

清田 浩

わが国における感染症サーベイランスには感染症法に基づく報告義務のある感染症を国立感染症研究所が集計し公表する公的なサーベイランスがあるが、これによると感染症の全国的な発生動向は把握できるが、原因微生物の薬剤

耐性傾向までは明らかではない。したがって、この公的なサーベイランスからは感染症治療への応用、すなわち原因微生物が明らかな場合にどのような抗菌薬を選択するかを明らかにすることはできない。一方、海外のサーベイランス、例えば米国あるいは欧州のCDCでは特定の細菌に関する薬剤感受性サーベイランスがあり公表されている。近年行われてきた三学会合同サーベイランスは我が国の公的サーベイランスで欠けている薬剤感受性のデータを補うものであり、感染症ガイドライン作成の根幹となるものである。本シンポジウムでは、代表的な感染症の国内外のサーベイランスを比較し、それに基づくガイドラインの違い、さらには将来的な変化の予測を概説する予定である。

4. 海外におけるサーベイランスデータと我が国での活用

長崎大学医学部臨床検査医学講座/長崎大学病院検査部

柳原 克紀

薬剤耐性菌の蔓延は、世界共通の重要課題である。我が国において効果的な感染制御・診療体制を構築するには、薬剤耐性菌の分離状況、伝播様式を把握することが必要となる。また、交通機関の進歩に伴い、海外からの病原体の侵入も早くなっていくことが懸念される。従って、外国のデータを把握しておくことも大切である。米国では、CDC (Centers for Disease Control and Prevention: 疾病予防管理センター) による NNDSS (National Notifiable Disease Surveillance System: 届出疾病サーベイランスシステム) により、各州から報告されたデータがまとめられる。毎週集計が行われ、MMWR (Mortality and Morbidity Weekly Report: 死亡疾病週報) のウェブサイト公開されている。欧州では、各国の公衆衛生機関や医療施設をネットワーク化し、EU (European Union: 欧州連合) における感染症の予防・対策強化を行う保健衛生機関として、2005年に、ECDC (European Centers for Disease Control and Prevention: 欧州疾病予防管理センター) が設立された。ECDCは、疫学情報を集計した報告書 (Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe) を毎年発行している。豪州では、1989年に設立された CDNA (Communicable Diseases Network Australia: 伝染性疾病ネットワーク) によって、届出疾病のサーベイランスが NNDSS により行われている。データは州を主体として収集され、全体のデータは豪州 DHA (Department of Health and Aging: 保健高齢省) のウェブサイト公開されている。このように、海外でもそれぞれサーベイランスが行われており、我が国の状況と比較することが可能となっている。海外におけるデータを参考にし、耐性菌対策・感染症診療に役立てて行くことが期待される。しかしながら、データの収集方法や解析がそれぞれ異なっており、解釈に注意が必要なこともある。我々は、いくつかの国際的サーベイランスに協力した経験があり、その意義や問題点についても言及したい。グローバル化が進む現代

において、海外におけるデータを有効に活用していくことが期待される。

シンポジウム 12

輸入感染症を予防するために何をすべきか

久留米大学医学部感染制御学講座¹⁾、川崎医科大学小児科学²⁾

渡邊 浩¹⁾ 中野 貴司²⁾

わが国の海外渡航者数は近年増加の一途をたどり、年間1,800万人以上になった。国土交通省観光庁の資料によれば、日本は世界で第11位、アジアでは2番目に出国者数が多い国である。渡航形態にもかつてと比べて変化が生じてきており、業務や国際貢献などによる途上国・新興国への中長期の赴任者が増加し、家族での滞在や小児の帯同も多い。短期間の観光でも、冒険的な旅、高齢者のツアー、都市部とは限らず感染症のリスクが高い辺境地への旅など形態も多彩である。

このような背景の中、国民を感染症の脅威から守るために、専門医はもちろんプライマリケアを担当する医師や他の医療職にとっても、輸入感染症対策は避けて通れないテーマとなっている。また、渡航者自身も海外における感染症のリスクを知り、それに備える心構えを持つことが不可欠である。海外で自らの健康を守るためには自己責任に課される事項が多いということがわが国では十分に認識されておらず、国民や関係諸機関に対する啓発が必要と考えられる。感染症から身を守る有効な手段として予防接種があるが、残念ながらワクチン開発に関して日本はしばらくの期間世界の後塵を拝してきた。定期予防接種の整備にも遅れをとってきた状況であり、海外渡航者のためのトラベラーズワクチンの普及は全く不十分である。熱帯地域では非常にありふれた疾患であるマラリアは、治療開始のタイミングが遅れば致命的になることもあり、渡航者の健康を守るために忘れてはならない疾患であるが、帰国後に本疾患を疑うべき症状や診断法、治療の選択肢、予防内服の活用などは十分に浸透していないのが現状である。海外渡航者の健康管理を専門に担当するトラベルクリニックを、都会のみならず地方にいたるまで整備する必要がある。

本シンポジウムでは、注意すべき感染症とそれに対する渡航者自身の認知度、トラベルクリニックの果たすべき役割と国内での現状、ワクチンによる予防、マラリア対策といった重要なテーマに焦点を当て、輸入感染症を予防するために何をすべきかについて考察したい。

1. 海外渡航者の感染症罹患状況と渡航者のリスク認知度

川崎医科大学小児科学講座

尾内 一信

近年日本人の海外渡航者が増加し、その中でも長期滞在者が増加しています。渡航先も先進国から発展途上国にシフトし、渡航目的も多彩になってきています。これに伴い渡航先で熱帯病など感染症に罹患するケースも増えていきます。日本人の海外渡航先の感染症サーベイランスシステム

はないため、平成 17～19 年厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「海外渡航者に対する予防接種のあり方に関する研究」で行ったワクチンで予防できる感染症罹患状況を中心に、ワクチンで予防できない感染症罹患状況やその他最近のデータを交えて日本人渡航者の海外での感染症罹患状況について述べる予定です。近年アジア地域、アフリカへの渡航者が増えており、マラリア、デング熱、腸チフス、コレラ、A 型肝炎、B 型肝炎などの罹患者が増えています。マラリアは予防薬、腸チフス、コレラ、A 型肝炎、B 型肝炎はワクチンで予防できる感染症のです。残念ながら欧米の渡航者に比べて日本人渡航者は渡航先の感染症と予防に関する認識が乏しく、予防策を講じないでコレラの感染症に罹患していることが多いようです。ネパールの医師から「日本人はネパールに来るときには、必ずワクチンで予防してきなさい」と学術雑誌で再三警告されています。今後も、様々なルートを通して海外への旅行者ばかりでなく広く国民への啓発活動や身近なトラベルクリニックの普及などが是非とも必要と考えています。今回の講演では、海外渡航者の感染症罹患状況や渡航者の認知度などをお示し、本シンポジウムの導入的な役割を努めたいと思っています。

2. トラベルクリニックにおけるアドバイス

久留米大学医学部感染制御学講座

渡邊 浩

近年わが国の海外渡航者数は増え続け、年間 1,800 万人以上になっている。渡航先や渡航形態にも変化がみられ、仕事のため家族連れで長期間途上国に赴任する場合や、観光地のみならず冒険旅行などの様に従来とは異なる地域に足を踏み入れる場合も多くなっており、海外渡航者が様々な感染症に罹患する危険性が増加している。感染症は国や地域によって発生状況が異なり、マラリアやデング熱などの様に国内では発生はないものの、熱帯・亜熱帯地域に渡航すれば流行がある疾患も少なくない。欧米諸国では、海外渡航者の健康問題を扱う医療機関としてトラベルクリニックが数多く設置されており、健康指導、ワクチン接種や携帯医薬品の処方などが行われているが、わが国においては都市部ではトラベルクリニックは増えているものの地方ではまだ少なく、地域によっては海外渡航時のワクチンを接種できる医療機関がほとんどないという場合も珍しくないのが現状である。海外渡航者の感染予防においてワクチンは重要であるが、海外渡航に際し推奨されるワクチンの中には現在わが国で承認されていないものがあり、狂犬病ワクチンや A 型肝炎ワクチンなどの国産ワクチンの慢性的品薄やワクチン接種を行う医療機関が十分に整備されていないなどの問題もある。また、海外渡航者に対するワクチンの必要性の啓発が十分にできておらず、渡航者が欧米諸国ほど積極的にワクチン接種を行わない現状があり、海外渡航者のためのワクチン接種の環境が十分に整っているとは言えない状況である。日本渡航医学会は、2010 年海外渡航者にとって本来必要なワクチンを大きな支障なく

接種できるようにすることを目的として「海外渡航者のためのワクチンガイドライン 2010」を発刊した。本ガイドラインには各ワクチンの解説だけでなく、接種法についてのわが国と国際基準の比較、法律的事項、ワクチン基礎講座も示されている。また、同学会は、2011 年よりいまだ我が国では数少ないトラベルクリニックを全国に普及させることを目的としたトラベルクリニックサポート事業を開始している。日本人が以前より気軽に海外渡航するようになり、渡航地に存在する感染症に罹患する機会は今後も増加することが予想される。楽しい旅をするには渡航前に観光、ショッピングなどのみならず、健康や安全への備えが大切である。ワクチンで全ての病気を防ぐことはできないが、少なくとも渡航地に存在し、罹患率の高い疾患、重症化しやすい疾患あるいは致死率の高い疾患でワクチンにより予防可能な疾患については事前のワクチン接種を検討すべきと思われる。また、旅行者下痢症やマラリアなどのように現時点ではワクチンでは予防できない疾患をどのように防ぐかということを知っておくことも重要であり、下痢に伴う脱水症への対応や防蚊対策、蚊帳の重要性などについて知識をもっておくことも大切である。海外渡航者が感染症を予防するためには、トラベルクリニックがわが国で普及し、渡航者が気軽に利用できるような環境整備が求められる。

3. トラベラーズワクチンは何を接種すべきか

川崎医科大学小児科学

中野 貴司

海外渡航者の健康を守るために、予防接種は欠かせない存在である。途上国は国内より感染症のリスクが高い。長期滞在はもちろん短期旅行においても、楽しい旅を辛い思い出しにしないように万全の準備を心がけたい。また、海外の感染症を国内に持ち込まないという観点からも、ワクチンによる輸入感染症の予防は不可欠である。そして、黄熱や髄膜炎菌など、国や渡航目的によっては入国時に接種を要求されるワクチンもある。

先進国への渡航においても、予防接種が必要な場合は多い。欧米での現地校編入や留学に際して、その国のスケジュールに沿ったワクチンが接種済みであることの証明書の提出を求められることも少なくない。国内で定期接種をすべて完了していても、接種スケジュールが異なれば追加の接種が必要である。わが国は海外先進諸国と比べて、定期接種されるワクチンの種類や回数が概して少ないので、必ず心得ておかねばならない事項である。一方、米国の BCG のように、わが国では定期接種のワクチンを実施していない国もある。

新しいワクチンの導入に関して、1980 年代後半からわが国は世界の後塵を拝し、Hib ワクチンで 20 年、結合型肺炎球菌ワクチンで 10 年の遅れをとった。小児のワクチンでさえこのような状況の中、トラベラーズワクチンの道のりはさらに厳しい現状であった。海外での感染と推測される腸チフス患者が国内で毎年 50 名前後報告されるにも

かわらず、世界的には広く使われる注射や経口のワクチンが国内では承認されていない。また、多糖体から結合型さらにはB群菌に対するワクチンの開発も進む髄膜炎菌は渡航者からの要望が高いワクチンだが、2014年1月の時点では国内で承認された製剤がない。コレラやダニ媒介脳炎のワクチンも海外では使用されているが、国内では情報の入手すらままならない。さらに、国産のA型肝炎ワクチンや狂犬病ワクチンは、長年にわたって慢性的な供給不足の状態が続いていることも懸案事項である。

「海外渡航者のためのワクチンガイドライン」が、2010年3月に日本渡航医学会により刊行された。その目的は、1. 渡航者の健康を守るために予防接種が有効かつ安全に実施されること、2. 接種対象が渡航者であっても接種の場は日本国内であり、国内諸規定に則った予防接種について解説すること、3. わが国では未承認・適応外・適応対象が制限されているワクチンについて、世界の標準的指針に関する情報提供を行うこと、4. 国内未承認ワクチン使用時などに心得ておくべき法律的事項について情報提供を行うこと、5. 上記1~4により、海外渡航者に対する適切な予防接種が普及することである。ガイドライン作成や運用の過程でも、わが国の渡航者への予防接種に関して、国際標準との差異が多々指摘されている。

小児期の基礎免疫完了後、年数を経て追加接種する際の接種間隔の日数や接種回数に関する指針、成人に対する予防接種推奨の基準がわが国では見当たらない。また、海外渡航者では出発までの期間が短く、一度の受診機会に複数ワクチンを接種すなわち同時接種で対応することが多い。同時接種は海外では通常に行われてきたが、わが国では長らく一般的ではなかったので戸惑いの声も聞かれる。さらに、個人防衛目的や渡航先の規定に基づき接種しようとしても、国内で承認された製剤が無いワクチンがある。海外から個人輸入する医療機関もあるが、万が一の健康被害は発生しないとは限らず、接種する側・される側とも不幸な思いをしないように法律的な備えが必要である。

4. マラリアのリスクアセスメントと予防投薬

奈良県立医科大学病原体・感染防御医学講座¹⁾、同感染症センター²⁾

中村（内山）ふくみ^{1,2)}

WHOのWorld Malaria Report 2013によると、世界の97カ国でマラリアの伝播が見られ、38億人が感染の危険にさらされている。マラリア流行地を訪れる渡航者には感染のリスクがあり、その対策を知っておくことは、トラベルクリニックを担当する医療者と渡航者だけでなく、プライマリケアを担当する医療者にも必要な知識である。

マラリアはハマダラ蚊によって媒介される疾患で、ヒトには熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*)、三日熱マラリア原虫 (*Plasmodium vivax*)、卵形マラリア原虫 (*Plasmodium ovale*)、四日熱マラリア原虫 (*Plasmodium malariae*) の4種とサルマラリア原虫1種 (*Plasmodium knowlesi*) の感染が知られている。潜伏期間は10日から

30日で、マラリアの症状に特徴的なものはなく、突然の高熱 (39℃ 以上) と寒気、頭痛、筋肉痛などが出現する。熱帯熱マラリアは発病から5日程度で重症化し、死亡する可能性が高いため悪性マラリアとも呼ばれる。従って渡航者のマラリア対策は熱帯熱マラリアに主眼がおかれ、感染の予防と発症後の重症化防止が軸となる。

マラリア予防ガイドラインでは、“ABCD of malaria prevention” と呼ばれる4つの対策が強調されている。それぞれA=awareness of the risk of malaria (マラリア罹患リスクの認識)、B=bite prevention (防蚊対策)、C=chemoprophylaxis (予防内服)、D=diagnosis (早期受診・早期診断) の意味である。さらに5つ目の対策として、E=emergency standby treatment (スタンバイ治療*) がある。これらはそれぞれが独立したものではなく、リスクアセスメントの結果、適切に組み合わせて効果が得られるものである。“A”、“B”、“D”は全リスク地域に必要な基本対策、“C”と“E”はリスクの程度に応じ追加する薬剤を用いた対策である。“C”(予防内服)の効果は100%ではない、“E”(スタンバイ治療)は緊急避難の対応である。発熱が他疾患の可能性もあるという理由から、可及的速やかな医療機関の受診が必要なことも強調されている。

マラリアのリスクアセスメントに必要な情報は以下のようものが挙げられる。

1. 渡航先のマラリア流行の程度

高リスク地域：サハラ以南アフリカ、パプアニューギニア、ソロモン諸島、南米アマゾン川流域。

2. 渡航目的

特に小児・妊婦はマラリア重症化のリスクが高く、渡航は不可避なのか否か。

3. 滞在期間

4. 蚊に暴露されるリスク

滞在地の状況 (都市部・田舎、季節、高度、宿泊施設の設備)、滞在地での活動 (屋内・屋外、夜間活動の有無)。

5. 予防薬剤の選択

薬剤耐性の情報。常用薬がある場合にはその薬剤との相互作用。

6. アドヒアランスと忍容性

薬剤によって内服開始の時期、内服方法、帰国後の継続期間が異なる。

7. 費用

欧米各国のガイドラインは自国の渡航者の背景、使用できる薬剤などの実情に合わせて作成されている。日本で認可されているマラリア予防薬はメフロキンとアトバコン・プログアニル合剤の2剤、スタンバイ治療に認められている薬剤はないので、欧米のガイドラインをそのまま使うことはできない。本シンポジウムではマラリア対策のAD-CDE、リスクアセスメントに必要な情報という基本事項を確認し、日本の実情に即した予防投薬に焦点を絞って考えてみたい。

*マラリア流行地に7日以上滞在し、マラリア発症を疑

わせる 38℃ 以上の発熱があり、24 時間以内に医療機関を受診することが不可能な場合に緊急避難的に抗マラリア薬を服用すること。

シンポジウム 13

感染症診療におけるバイオマーカーを考える

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¹⁾、近畿大学医学部附属病院安全管理部感染対策室²⁾

賀来 満夫¹⁾ 吉田耕一郎²⁾

感染症の原因微生物は多岐にわたる。また、宿主の基礎疾患の多様性から、その病態も複雑になる場合が多い。正確な診断に基づいて適切な抗微生物薬を早期から開始することは治療成功の重要な鍵である。しかし、感染症の確定診断には原因微生物の分離・同定が必須であり、早い段階で診断を確定することが困難な症例も多い。

私たちは臨床現場で CRP や β -D-グルカン、プロカルシトニンなどのバイオマーカーを使用して感染症の臨床診断を行い、早期治療開始に結びつけてきた。また、多くの臨床試験でもバイオマーカーの高い有用性が報告されている。他方、一部ではバイオマーカーの安易な臨床応用や偽陽性・偽陰性の頻度、原因微生物を特定できない点などに批判的な意見もあるようである。私たちはバイオマーカーを過信して振り回されることなく、これらの検査法の有用性と限界を見極めて適切に使いこなし、正しい臨床判断を行う必要がある。

本シンポジウムでは 5 人の専門家に古典的な白血球や CRP から最新のプレセプシンまで、これまで臨床現場で使用されてきた、あるいは今後広く使用されると考えられるいくつかのバイオマーカーの現状と今後の可能性について紹介していただく予定である。その上で、日常診療でバイオマーカーを過不足なく使いこなすための課題についてもディスカッションしたい。

1. 感染症診療における新しバイオマーカー「プレセプシン」

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学¹⁾、愛知医科大学病院感染症科²⁾

三嶋 廣繁¹⁾²⁾ 山岸 由佳²⁾

バイオマーカーには、診断マーカー、予後マーカー、薬力学マーカー、予測マーカー、代替マーカー、モニタリングマーカー、患者層別マーカー、安全性・毒性マーカーなどがあり、これらのバイオマーカーの測定には、遺伝子 (DNA, RNA)、タンパク、ペプチド、イメージング (CT, PET, MRI 等) 等が用いられる。医療技術の進歩にもかかわらず敗血症の死亡率は依然として高く、米国では毎年 75 万人の患者が重症敗血症を発症し、その約 40% が死亡している。敗血症を発症すると入院期間の延長や多くの薬剤の使用による経済的影響も大きくなる。敗血症においては早期に適正な治療を開始することが病状の悪化を防ぎ、死亡率を減少させるために極めて重要であり、そのため診断精度の高いバイオマーカーが求められている。しかし、

2012 年に発表された日本版敗血症診療ガイドラインでも「CRP, IL-6, プロカルシトニンがある程度有用であるが、現時点では敗血症を確実に診断できるバイオマーカーはない (IC)」と記載されている。しかし、最近になって、敗血症患者の血中で高値を示すマーカーとしてプレセプシンが発見され、2008 年には化学発光酵素免疫測定法に基づくキットが三菱化学メディエンスにより開発された。さらに、敗血症の新規バイオマーカーであるプレセプシンの測定試薬「パスファースト Presepsin」が体外診断用医薬品として 2013 年 7 月 26 日製造販売承認され、2013 年 9 月 2 日より発売開始、2014 年 1 月 1 日付で保険収載されたことは、敗血症診療においての明るい話題である。プレセプシンは、マクロファージ、単球、および顆粒球の細胞膜に存在する LPS 受容体の CD14 に由来する 13kDa のポリペプチドである。感染した細菌が白血球に貪食され、リソソーム内で細菌のフラグメントとともに CD14 がカテプシン D による消化を受け、可溶性 CD14 フラグメント (soluble CD14-subtype) のプレセプシンが産生される。このプレセプシンが、プロカルシトニン、CRP, IL-6 との比較試験において優れた炎症性マーカーとして評価されており、近年、化学発光・酵素免疫測定法 (CLEIA 法) による短時間測定法が開発されている (J Infect Chemother 2011; 17: 764-769)。特に、プレセプシンは敗血症診断において、感染 2 時間後から陽性を示し、従来用いられているバイオマーカーであるプロカルシトニン、CRP に比べ半日～数日早く陽性を示すという報告があり、敗血症治療において非常に有用と言える。また、プロカルシトニンは敗血症発症後の経過の如何にかかわらず測定値が低下する傾向があるが、プレセプシンは経過良好群では測定値が低下し、経過不良群では測定値が高値を維持する傾向があることからプレセプシンは敗血症の臨床経過をより正確に表わす可能性がある。さらにプロカルシトニン、CRP は炎症マーカーであることから外傷や熱傷、手術など侵襲による影響を受け、偽陽性を示す症例のあることが知られているが、プレセプシンはそのような侵襲の影響を受けず、偽陽性を示さないことも特徴の一つである。したがって、救命救急領域や重症感染症等の診断領域において、プレセプシンは全血で検査可能な (検査材料: 血漿、ヘパリンまたは EDTA 加血。) 新規敗血症バイオマーカーとしてその有用性が期待されているが、カットオフ値 (pg/mL) などが確立されておらず、今後の研究が不可欠である。

2. CRP の有用性と限界

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

梅木 健二, 門田 淳一

C 反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP) は、肺炎球菌菌体の C-polysaccharide と Ca イオンの存在下で沈降反応を起こす蛋白として 1930 年に初めて報告された。感染症や組織損傷を伴う急性炎症に反応して、主に単球やマクロファージが活性化し tumor necrosis factor- α (TNF- α) や interleukin-1 β (IL-1 β) などの炎症性サイトカインが産生

され、肝臓のクッパー細胞に作用することで interleukin-6 (IL-6) が産生され、肝細胞から CRP に代表される急性期蛋白が合成・分泌される。血中に分泌された CRP の生物活性としては、補体古典経路の活性化、侵入異物のオプソニン化・貪食亢進・異物消化などの作用が報告されている。すなわちこれらの生体反応を利用した検査であり、特に日本では炎症の評価を行うための補助として日常的に測定されている。

血中の CRP を測定することで炎症を定量的に示すことができる一方、感染症の他に膠原病や悪性腫瘍、心筋梗塞などでも上昇するなど特異性に乏しいことに留意する必要がある。感染症の中でも、細菌感染では上昇しやすく、ウイルス感染においてはアデノウイルスなどの一部のウイルス以外では、高い発熱を来すものでも上昇は軽度に限るといった特徴がある。CRP は非特異的なマーカーであるが、肺炎球菌性肺炎とレジオネラ肺炎においては、他の微生物を原因とする肺炎と比較して高値であったとする報告もある。CRP の血中濃度は、炎症刺激が加わった後 4~6 時間経過してから上昇し始め、48 時間後にピークとなり、半減期は 19 時間とされている。このような動態から、血中 CRP 値は症状出現から上昇までに遅れがあり、炎症が消退傾向になっても低下は緩徐であることから、実際の炎症の状態との時間的乖離がみられることに留意する必要がある。単発の測定結果の判断は慎重に行うべきである。肝細胞で産生されるため、肝機能低下例では高度の炎症があっても高値を呈さない場合があること、副腎皮質ステロイドの影響を受け CRP が低下するため、ステロイド薬の全身投与を受けている場合には注意を要する。

肺炎における位置づけとしては、成人市中肺炎診療ガイドラインの A-DROP システムと呼ばれる重症度判定は、欧米のガイドラインに準じて CRP を含まないが、後に行われたガイドラインを検証する全国調査では、CRP 15mg/dL 以上の症例は有意に予後不良であることが示された。また成人院内肺炎診療ガイドライン作成時に行われた、院内肺炎の全国調査では、CRP が高いほど予後が不良であることが示され、ガイドラインの重症度判定は CRP を含んだものとなっている。当科における誤嚥性肺炎の検討では、死亡に関する因子の中で CRP が最も強く影響していた。

CRP は正しく評価し、正しく用いる必要があることを理解すべきであり、本シンポジウムでは文献的考察を交えて CRP の有用性や限界について述べたい。

3. 感染症診療における高感度プロカルシトニン測定の臨床的意義—大学病院における年間全測定結果の解析より—

慶應義塾大学医学部救急医学¹⁾、同 感染制御センター²⁾、同 総合診療教育センター³⁾、同 感染症学⁴⁾

佐々木淳一¹⁾ 杉田香代子²⁾ 藤島清太郎³⁾
 洪沢 崇行¹⁾ 長谷川直樹²⁾ 岩田 敏⁴⁾
 堀 進悟¹⁾

【はじめに】感染症診療、特に敗血症 (Sepsis) 領域において精度が比較的高く、臨床応用されているバイオマーカーの一つにカルシウム調節ホルモンの前駆体であるプロカルシトニン (Procalcitonin ; PCT) がある。これまでの報告では、細菌性の Sepsis 診断におけるバイオマーカーとして期待されている一方で、熱傷・外傷・手術・肺炎などの非感染性疾患における測定値が上昇し感度および特異度が低いことが指摘され、測定値の絶対値として捉えるのではなく、その経時的推移を追うことの重要性も示唆されている。本邦では敗血症 (細菌性) 疑い患者を対象とした測定に対して 2006 年 2 月に保険収載され、測定実施料として 320 点が算定されている。感染症診療におけるバイオマーカーとしての PCT の臨床的意義を考える上で、それぞれの施設における現状を把握し、測定結果を検討していくことが重要であると考えられる。慶應義塾大学病院 (1,044 床) では、2009 年 12 月に電気化学発光免疫測定法 (ECLIA) による短時間全自動高感度測定法であるエクルーシス試薬ブラームス PCT が導入されている。本検討では当院 (病院全体) および救急科における高感度 PCT 測定の現状およびその測定結果を解析し、高感度 PCT 測定の臨床的意義について考察した。

【高感度 PCT 測定の現状】病院全体の測定検体数は、導入直後の 1 年間 (2009 年 12 月~2010 年 11 月) は 1,022 検体であった。この測定検体数は、直近 1 年間 (2012 年 12 月~2013 年 11 月) において 6,965 検体 (2,261 名) であり、導入後 4 年で測定検体数は約 6.8 倍に増加していた。また、患者 1 名当たりの平均検体測定数は 3.1 回であった。主な測定依頼先は、呼吸器領域 26.9%、消化器領域 17.1%、循環器領域 14.6%、腎・泌尿器領域 8.4%、膠原病領域 6.3%、脳神経領域 4.8%、血液領域 3.8%、感染症外来 4.0%、救急領域 3.6% となっていた。

【高感度 PCT 測定結果】直近 1 年間 (2012 年 12 月~2013 年 11 月) の 6,965 検体の解析結果を示す。Sepsis の可能性ありと判断される 0.5ng/mL 以上の検体は病院全体 23.3%、救急科 51.9% であった。特に Sepsis 重症病態以外の可能性が低くなるとされる 10ng/mL 以上の検体は病院全体 3.1%、救急科 23.6% であった。10ng/mL 以上の検体で測定 3 日以内に血液培養が施行されていた割合は病院全体 98.1%、救急科 95.4% となっており、この血液培養での菌検出陽性率は病院全体 34.3%、救急科 36.7% であった。

【まとめ】高感度 PCT 測定は当院において広く利用されていると考えられ、特に救急領域では過半数が Sepsis の可能性ありと判断される 0.5ng/mL 以上の検体であった。感染症診療におけるバイオマーカーとしての高感度 PCT 測定の意義は、感染症病態、特に Sepsis 病態の鑑別診断にあると考えられるが、さらに経時的推移も含め検討を加え、感染症診療における高感度 PCT 測定の臨床的意義について報告したい。

4. (1→3)-β-D-グルカン

愛知医科大学病院感染症科¹⁾, 同 感染制御部²⁾

山岸 由佳¹⁾²⁾ 三鴨 廣繁¹⁾²⁾

(1→3)-β-D-グルカン(以下, β-D-グルカン)は, *Candida* 属, *Aspergillus* 属, *Pneumocystis jirovecii* など接合菌以外の真菌の細胞壁骨格の共通の主要構成成分として, 真菌の発育過程で細胞外へ遊離されるため侵襲性真菌症の診断マーカーの一つとして広く利用されている。

侵襲性カンジダ症においてはβ-D-グルカンは治療開始の目安となりうる。すなわち侵襲性カンジダ症の診断においては, 血液培養がきわめて重要であるが, 血液培養が陰性であっても, 上記リスク保有者で抗菌薬不応性発熱が持続する場合には補助診断としてβ-D-グルカンを測定することは臨床的意義が高い。抗菌薬不応性発熱が持続し, 炎症反応を伴い, 侵襲性カンジダ症と矛盾しない臨床経過を呈し, β-D-グルカンが陽性を示せば侵襲性カンジダ症臨床診断例として抗真菌薬投与することも多い。ただし, β-D-グルカンが陰性(カットオフ値以下)であるからといって侵襲性カンジダ症が否定できるというわけではないことに注意が必要である。その一方で, 偽陽性も少なくないため, 測定結果の解釈に注意を要する。

侵襲性カンジダ血症における初期のβ-D-グルカン値カットオフ値に関する検討では, 初期のβ-D-グルカン値(Fungitell)を<416pg/mLとすることで治療成功を予測することが可能であるという報告がある。当院の検討では<259pg/mL(MK法)で最終予後を予測することが可能であった(感度70%, 特異度35%)。

侵襲性カンジダ血症治療症例におけるβ-D-グルカン値の推移に関する検討では, 連続的に測定したβ-D-グルカン値が減少スロープを描く傾向にあり, 逆にβ-D-グルカン値の増加スロープは, 治療失敗と関連があったとする報告もある。このように, β-D-グルカン値は, 治療効果判定の補助診断となり得ることが示されている。一方で, カンジダ属の菌種間での違いについては十分なデータはない。

さらに, 我々の検討では, 連続的に測定したβ-D-グルカン値が上昇傾向を示す場合には, いわゆるカットオフ値以下であっても将来的に侵襲性カンジダ症を発症する可能性があることも明らかになっている。侵襲性カンジダ症では, 早期の治療開始が予後に影響することを鑑みると, β-D-グルカン値は, 侵襲性カンジダ症の早期診断にも有用なツールの一つである可能性が高い。

本シンポジウムではβ-D-グルカンの特性と侵襲性真菌症における補助診断の一つとしてどこまで活用が可能かについて自験例を示しながら考える。

5. 白血球

聖マリアンナ医科大学内科学総合診療内科

國島 広之

白血球は生体における最も重要な防御機構であり, 様々な感染症に関するバイオマーカーが測定できる現在におい

ても, 簡便かつ経時的に測定できる項目として, 広く感染症の診断・病態の評価に用いられている。

末梢白血球値として, 白血球数12,000/μL以上, ないし4,000/μL以下。あるいは末熟顆粒球が10%以上は, 全身性炎症反応症候群systemic inflammatory response syndrome(SIRS)の基準の一つとしてセブシスの判断や, APACHE IIスコアにおける重症度評価として用いられている。白血球値は, 原因病原体の推定において用いられることがある。日本呼吸器病学会市中肺炎診療ガイドラインでは, 細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別における項目の一つとして, 「末梢白血球数が10,000/μL未満である」として, マイコプラズマやクラミジア感染症を考慮する基準のひとつとしている。また, アニサキス症などの寄生虫疾患に伴う好酸球増多や, 伝染性単核球症やデング熱などのウイルス感染症では異型リンパ球の増加があることは, 診断に寄与することがある。また, 好中球数が少ないなかでの発熱性好中球減少症febrile neutropenia(FN)の際には, 重篤な感染症として広域抗菌薬の投与を直ちに開始する必要があることから, 抗菌薬の選択においても重要な検査項目となる。

また, 気道感染症診断におけるGeckler分類での喀痰中の白血球や, 尿路感染症における膿尿となる尿中白血球, 髄液細胞数など, それぞれの感染臓器からにおける白血球の評価も診断と病態の評価に寄与することがある。

勿論, 上記に加えて白血球は非特異的な反応でもあり, 白血球値だけで診断と治療を行うことはしないものの, 他の問診・経過・所見を検討する上で基本的な検査として丁寧に評価することも重要である。

シンポジウム 14

創薬促進のための産官学連携

東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門¹⁾, 慶應義塾大学医学部感染症学教室²⁾

渡辺 彰¹⁾ 岩田 敏²⁾

抗菌薬に対する耐性菌の出現と蔓延は世界的な問題となっています。カルバペネム耐性腸内細菌, 多剤耐性緑膿菌, 多剤耐性アシネトバクターなどのグラム陰性桿菌, バンコマイシン耐性腸球菌, バンコマイシン, リネゾリド, ダブトマイシンなどの抗MRSA薬に感受性の低下した黄色ブドウ球菌など, 種々の耐性菌が臨床現場を脅かしています。また, 耐性菌が医療機関だけでなく, 家畜やペット, 食品・食材・飲料水などを介して市中で伝播している事実も明らかとなりました。

そうした中, このような耐性菌感染症に対する治療薬の開発の停滞が問題となっています。新しい耐性菌治療薬が開発されない理由のひとつとして, 抗菌薬開発を促進する環境創りの遅れが指摘されています。欧米では, 耐性菌感染症に対する治療薬の開発が国を挙げたプロジェクトとして進行中です。その克服には製薬企業, 行政, 学会, 大学などの研究機関の協力が必要であり, また何よりも国民の理解が不可欠です。日本国内では, 現在までのところ治療

が困難な耐性菌感染症の症例は多くはありません。しかし、海外に目を向けると、NDM 産生菌や KPC 産生菌など新しい耐性菌が次々と出現して大きな脅威となっており、国内でも新しい耐性菌の増加と蔓延が生じるリスクを考慮して、これらの耐性菌に対する対策と備えをしておく必要があります。

こうした状況を鑑みて、日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会、日本細菌学会、日本薬学会の6学会は、新規抗菌薬の開発に向けた学会提言「耐性菌の現状と抗菌薬開発の必要性を知っていただくために」を发出し、その中で、新規抗菌薬の開発に向けてアカデミアが進むべき方向性について、抗菌薬開発に関連する学会の視点から述べており、創薬促進のためには産官学の連携がきわめて重要であることを提言しております。

本シンポジウムにおいては、「創薬促進のための産官学連携」をテーマに、学会、企業、行政から6名のシンポジストの方にご登壇いただき、それぞれのお立場から、我が国における創薬促進のために、どのような方策が必要であるか、また実施可能な方策としてどのようなことが考えられるか、という点について議論していただく予定です。会員の皆さまにも、是非ご出席いただき、議論に参加していただければと考えております。大勢の方ご参加をお待ちしております。

1. 今なぜ創薬促進が必要か

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

館田 一博

2010年夏、ニューデリーメタロβラクタマーゼ産生菌の出現が大きなインパクトをもって報道されたことは記憶に新しい。今日、耐性菌の市中への蔓延が社会問題の1つとしてクローズアップされている。一方、新しい抗菌薬の開発は世界的にも滞りがみられており、世界標準薬を多数開発してきた日本の企業でさえも研究の継続を断念せざるをえない現実がある。抗菌薬の開発には莫大なコストが必要であり、また例え候補薬が見つかったとしても臨床治験の段階でドロップアウトするリスクが大きく、開発に見合うだけのメリットが見出せないというジレンマが大きい。このような状況の中で、欧米では2020年までに新しい10薬剤の開発を促進する、いわゆる10 X'20のプロジェクトが計画され、アカデミア、製薬企業、行政が一体となった抗菌薬開発促進の動きがみられている。その象徴ともいえるのがGAIN法(The Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2011)の施行であろう。本法律は、抗菌薬の開発に関して、耐性菌に対して効果のある薬剤の開発に5年間の特許独占期間の延長を認めるという画期的な法案である。この法案により抗菌薬開発のインセンティブが強化され、10 X'20実現に向けた動きが加速している。日本においても、2010年に多剤耐性アシネトバクター感染症のアウトブレイクを受け「4学会からの提言」が出され、この中で抗菌薬の開発を促進する仕組みづくりの重要性が

取り上げられている。そして2013年、化学療法学会を中心に感染症関連6学会の連携協力の中で創薬促進検討委員会が発足している。本発表では、耐性菌に対する新しい抗菌薬の開発に関して、「今なぜ創薬促進が必要か」についてその背景を概説してお話するとともに、今後我々の進むべき方向性についてご参加の先生方と議論できればと考えている。

2. 新規抗菌薬の開発に向けた学会からの提言

東京医科大学微生物学講座

松本 哲哉

抗菌薬の開発は喫緊の課題となっている。多剤耐性菌の問題は深刻になっているものの、今後、それらに対抗できる手段としての抗菌薬の開発はほとんど期待できない状況になっている。国外ではこれを受けてさまざまな動きが出てきており、例えばWHOは「Antimicrobial Resistance: No Action Today, No Cure Tomorrow」というメッセージを発信し、2013年6月のG8サミットにおいては「病原微生物の薬剤耐性菌問題: 人類への脅威」という声明を発表している。米国では耐性菌感染症に対する新しい治療薬の市場独占期間を5年間延長する法律(GAIN法)が施行されている。しかし、国内では抗菌薬開発の停滞を解決させるための組織的な動きはほとんどなされてこなかったのが現状である。そこで日本化学療法学会が中心となって創薬に向けた働きかけを積極的に行う活動が開始された。具体的には創薬促進委員会を立ち上げ、感染症の専門家に加えて、製薬企業の開発担当者、各種省庁(厚生労働省、文部科学省、経済産業省など)の担当者、その他識者の方々を招いて、ディスカッションを繰り返しながら、提言をまとめることで合意を得た。提言については、まだこの抄録執筆時では最終的な結論には至っていないものの、1)国民・社会、2)国・行政、3)企業、4)大学・研究機関、の各方面に対するメッセージで構成されている。国民・社会へのメッセージは「命を守る感染症治療薬の必要性についてご理解ください」という見出しで、耐性菌の治療に有効な抗菌薬の必要性について訴えている。国・行政へのメッセージは、「抗菌薬開発を促進する施策が求められています」と題して、抗菌薬開発には国の施策による後押しが重要であることを述べている。企業へのメッセージとしては、「「ALL JAPAN」で創薬促進の仕組み作りを考える時です」と題して、単独の企業で開発するのが困難な状況において、コンソーシアムで開発することを提案している。大学・研究機関へのメッセージは、「新しい抗菌薬候補の探索を積極的に行っていきましょう」と題して、企業と連携体制を構築し抗菌薬開発の環境整備を行うことを呼びかけている。なお、提言で説明不足な内容をより適切に理解してもらうために、Fact sheetsを別に作成している。現在、日本感染症学会を始め他の関連学会などと共同での提言を検討中である。今後、完成した提言をもとに各方面に働きかけ、創薬の促進に向けて貢献していく予定である。

3. 日本における創薬促進コンソーシアムの可能性

第一三共株式会社ワクチン事業部研究グループ

星野 一樹

現在世界中の臨床現場において使用されている抗菌薬・抗真菌薬の多くは、1970年代から1980年代において世界の多くの製薬企業が積極的な研究開発投資をした成果として人類の資産として獲得されたものである。中でもベストインクラスとされている抗菌薬の多くは日本企業により創製されており、メロペネム、ピペラシリン/タゾバクタム、クラリスロマイシン、レボフロキサシンなど、日本企業が世界の感染症治療に果たして来た役割は大きい。

一方、1990年代以降は研究開発品目数は減少の傾向を辿っており、2000年以降もさらにその減少傾向が継続しているのが実情であり、国内を見ても積極的に抗菌薬研究開発を重点化している企業は数社を残すのみと認識される。その要因としては、1. 感染制御の充実した日本の医療環境では当面想定される多剤耐性菌などのアンメットメディカルニーズは存在するものの、その緊急性は必ずしも高くない、2. 抗菌薬のトップブランドの後発医薬品化が進み医療満足度も充足傾向にある、3. その結果、ビジネスの視点では投資回収面を考慮すると一企業単位では積極的な研究開発を取組みにくい市場環境となってきた、4. 疾患領域として感染症領域に取組むことの魅力が低下した結果、投入する研究リソースが低下し1社当たりで展開できる研究範囲は狭まっていくため新薬創出確率が下がるといった負のスパイラルを抱えている。

しかしながら、海を渡った近隣のアジア諸国や日本を含む先進各国が市場拡大のために進出している新興国では、主要感染症起炎細菌の薬剤耐性化の進展が顕著である。また、世界的な視点での耐性菌対策への取組みを検証すると、欧米においては産官学の連携を促進する環境づくりが戦略的に実行に移されていると認識される。米国でのインセンティブ施策としてのGAIN法案あるいはADAPT法案のように、企業が抗菌薬研究開発活動に戻ってくるトリガーになるような政府主導の促進策の具現化や、欧州でInnovative Medicine Initiative (IMI) が仲人的な役割を果たしながら複数企業とアカデミアが共同体を形成する形での創薬活動を可能とするNew Drugs for Bud Bugs (ND4BB)プログラムの稼働が該当する。ND4BBでは、外資大手を含む複数の製薬企業とアカデミアを含む公的研究機関がそれぞれ保有してきた失敗経験を共有しながら、多剤耐性菌対策を可能とする新規抗菌薬創製の目標に向け、研究開発活動を推進する活動が現実に進められている。もちろん、このような仕組みを運用することを可能とするためには、参加企業の感染症領域に対する明確な貢献意志と、企業とアカデミアとの協業関係を中立的にコントロールする役割が必要であり、IMIの果たす役割は極めて大きいと想像される。

以上の背景要因を前提にした場合、日本でND4BBプログラムのような創薬コンソーシアム的な枠組みを考えるこ

とは可能であるか、また、その意義はどこに見出せるかという観点で、創薬促進検討委員会での議論を踏まえ、製薬企業の立場からの課題提起ができればと考える。1例ではあるが、多くの抗菌薬のルーツである天然物に再度着目し、日本で保有する独自性のある天然物シーズをあらたなスクリーニングコンセプトで評価し、当該スクリーニングヒットを数社で誘導体展開を図る、などのパイロット的な活動も考えられるかもしれない。日本が誇る「和」の精神を活かしつつ、ビジネスに繋がる枠組みを、産官学連携でwin-winとなる形を考えるきっかけになれば幸いである。

4. 経済産業省の立場から

経済産業省製造産業局生物化学産業課

5. 厚生労働省の立場から

厚生労働省医政局研究開発振興課

シンポジウム15

感染症の新しい検査法

長崎大学病院検査部¹⁾、東京医科大学微生物学講座²⁾

柳原 克紀¹⁾ 大楠 清文²⁾

近年の感染症診断技術の進歩はめざましく、今後の感染症診療を大きく変えていくことが期待されている。既に国内で導入が進んでいる質量分析に加えて、次世代型といわれる遺伝子診断技術が登場し、感染症の診断の幅が広がってきている。

本シンポジウムでは、まず新しい感染症診断技術の基本的な理解を進め、これまでの感染症診療の課題と照らし合わせることで、どのような場面で応用が期待できるのかを考えていく。つづいて、質量分析装置と遺伝子診断技術の実際の利用経験を通してみてきた、感染症診断プロセスでの活用の位置づけや、診療へ与え得る影響などをより具体化していく。また同時に、手間やコストなど、まだ解決すべき課題についての認識も深めておくべきである。別の視点から新しい診断技術を考えてみると、個々の感染症診断だけではなく、疫学的な側面からの診療貢献も想定される。新しい診断技術を活用した情報を、感染制御の活動の中に組み込むことでどのような利点があるのだろうか。今後のICT活動での可能性は興味深いところである。しかしながら、新しい診断技術の活用ばかりに目を向けるのではなく、培養を中心としたこれまでの微生物検査法との位置づけも、並行して考えていかなければならない課題である。新旧の診断法をどのように使い分けるか、あるいは組み合わせさせて使っていくかという点も踏み込んで考えていくべきである。

新規抗菌薬のように治療の進歩が重要視されるのは当然であるが、診断の進歩も治療成績へ与えるインパクトは非常に高いといえる。この機会に、感染症診療を大きく変えることになるかもしれない新しい感染症診断法への理解を深め、より迅速に、より高感度に、より網羅的に…などの特徴をどのように活かして診断の質の向上につなげていくべきなのか考えていきたい。

1. 新しい診断技術の活用場面を考える

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学
講座病態解析・診断学

森永 芳智, 柳原 克紀

医療の高度化に伴い、感染症にさらされる機会も増えてきている。例えば、敗血症の死亡率は低下しているものの、罹患者が増えているため死亡者数は増加しているという現実がある。近年の質量分析装置 (MALDI-TOF MS) や遺伝子検査の進歩による新しい診断技術の出現は、感染症診療の質の向上につながるものとして期待されるが、これからの時代、どのような場面でこれらの技術をうまく利用していくかは重要な話題である。

MALDI-TOF MS は膨大なデータベースをもとにして解析結果を提供することができる簡便性と迅速性を備えた同定機器である。生化学的同定法では同定ができずに、時間をかけて遺伝子解析まで行ってやっと情報を手にいれたような微生物ですら簡単に情報を入手できることもある。血液培養陽性の検体も前処理を加えて解析に用いることができるため、敗血症診療への貢献度も高い。すでにルーチンワークへの導入が進んでいる施設もありつつあるが、応用として、検体からの直接検出がどこまで可能であるかは、診療に携わる医師が興味を抱くところである。MALDI-TOF MS の可能性と限界を知り、適切な場面で応用できれば、髄膜炎、壊死性筋膜炎など重症・難治とされる感染症の診療に多大な貢献をもたらすかもしれない。

PCR 法は、研究領域では基本技術として利用されてきたが、臨床微生物学領域での応用が期待されながらも手間や費用がかかるなどの現実的な問題が障壁となり、その活用は限定的であった。その中で、培養の弱点を補うという視点からも抗酸菌や性器クラミジアなどが実用化され保険診療として利用されてきた。このような緩やかな経過をたどる感染症では、診断までの時間を許容できるという臨床的な事情も普及の背景にあるといえる。しかしながら、多くの感染症は急性の経過である。主治医も患者もゆとりのない状況では、とにかく微生物の情報収集が切望され、重症感染症患者を目の前に診療に携わる医師は、微生物検査室から発信される情報に飢えている。たとえば、「すぐにも菌名が知りたい!」あるいは「どんな耐性を持っているか早く知りたい!」、このような深刻なニーズがある。

遺伝子検査はいまだにコストがかかる検査法ではあり、遺伝子検査の活躍の場面はこのデメリットをしのぐメリットがなければ利用されない。迅速性、汎用性、高い検出感度などの長所をどのような場面に適応するかということになる。迅速性の面では、これまで人の手を必要としていた核酸抽出・増幅・解析の各プロセスを自動で行えるような機器が開発され、キット化された製品をうまく使うことで敗血症、下痢症などの原因微生物を迅速に検出することができる上、自動化によってルーチンワークへの導入の可能性も出てきた。複数の対象を同時に検出する multiplex の技術も、診断の見落としを減らすうえで有用である。培養

や抗原検査では検出が難しい少ない対象も遺伝子検査であれば検出ができる可能性も出てきた。このようなたくさんのメリットが遺伝子検査にはあるが、すべての症例に適用するのは現実的でなく、どのような患者に適用させるかが、コストベネフィットの観点から大切である。今のところ、重症患者、再発患者など治療に難渋する症例がそのような対象と想定される。一方で、遺伝子検査で捉えた微生物が、本当に感染症に関与しているのか、それとも定着なのかなど課題も増えてくることも予想される。

新しい診断法の普及は、新しい感染症の考え方・捉え方を生み出す。従来からの検査法とうまく組み合わせて、互いの短所を補い長所を活用して強力に診療をサポートできる検査態勢の構築が望まれる。

2. 質量分析計を用いた微生物同定による診療へのインパクト

九州大学病院検査部

清祐麻紀子

平成 23 年 8 月にマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計 (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight Mass Spectrometer: MALDI-TOF MS) を用いた微生物同定機器が国内にて医療機器としての届出が行われた。以後、新たな同定方法の 1 つとして国内にも広がりつつある。

この MALDI-TOF MS は主に微生物が持つリボソーム由来の蛋白質をターゲットとし、その感度は 16S rRNA を用いた遺伝子解析による同定と同等程度であることが多くの文献で報告されている。測定には発育したコロニーを用い、1 株あたりの同定時間は約 10 分、ランニングコストは約 100 円であり、従来の微生物同定と比較した場合の同定時間の短縮と低コストが新たな検査法として注目されている。また、測定対象はコロニーだけでなく、陽性となった血液培養ボトルを用いて菌種同定を行う迅速同定も臨床効果が高いと注目されている。

当院では 2013 年より MALDI-TOF MS として販売されている VITEK MS (シスメックス・バイオメリュ) を導入し、血液培養陽性ボトルからの迅速同定も含めて新しい微生物検査フローの構築を目指した。VITEK MS 導入後、日常分離菌の約 7 割が質量分析を用いた同定へと移行した。MALDI-TOF MS を用いた場合は約 10 分で同定可能なことから、同定に用いる機器が VITEK MS へ移行したことにより、臨床への報告が 1 日以上短縮した。また、血液培養陽性ボトルからの迅速同定はブドウ球菌属、エンテロコッカス属、腸内細菌科もしくはブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌等の菌種に限定し、2 重測定で同定スコア 99.9 が得られた場合に簡易同定結果として臨床に報告している。陽性ボトルから迅速同定できなかった場合でも、コロニーが形成された段階で菌種の同定を行うことができ、従来と比較しても菌種同定までの時間は大幅に短縮した。また、VITEK MS 導入により、従来同定に時間を要していた酵母様真菌の *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida*

guilliermondii, *Candida lusitanae* 等も迅速に同定可能となり、なかには *Prototheca wickerhamii* のようなまれな酵母様藻類を迅速に同定できた症例も経験した。菌種名が迅速に同定できることで、適切な抗菌薬を初期治療として選択できるケースや、デバイス抜去の判断に影響を及ぼすケースもあり、臨床へのインパクトは大きいと実感している。

しかし、MALDI-TOF MS はすべての菌種が同定可能ではなく、現時点では抗酸菌や放線菌、糸状菌等のデータベースはまだ十分とはいえない。また、16SrRNA 遺伝子の塩基配列の相同性が高い菌種の同定には限界があるため、菌種に応じて従来の生化学的性状確認等が必要となる。薬剤感受性検査や疫学解析は困難であり、MALDI-TOF MS ですべての細菌検査が迅速化されるわけではないが、学会発表等でも MALDI-TOF MS に関する新たな試みの報告は多く、血液培養以外の無菌材料からの同定方法も含め今後も注目される。

当院では MALDI-TOF MS の特徴を理解し、そのメリットを活かしたルーチン改革を現在も進行中である。MALDI-TOF MS は新たな同定機器として注目の検査法であるが同定手法の1つであることを理解し、自施設に合った活用法で今後さらなる臨床への貢献拡大が期待される。

3. 次世代型遺伝子検査がもたらす診療へのインパクト 金沢医科大学臨床感染症学

馬場 尚志

適切に感染症診療を進めるために、起病因原体の確定が重要となることは言うまでもない。現在の臨床検査において、病原体診断の最も基本となる検査法は、やはり培養となろう。しかし、感染症は急性疾患が多い一方で、培養をベースとする従来の同定・薬剤感受性検査は一定の時間を要するため、より迅速な検査法が強く求められてきた。また、感染症を引き起こす病原体は非常に多彩であり、臨床検査室では培養困難な病原体も多く存在する。これらの問題を克服するため、これまでも様々な検査技術・検査法の開発・導入が進められてきた。

この中で遺伝子検査は、各種ウイルスやクラミジア、抗酸菌など、培養困難もしくは時間を要する病原体の検出において大きな力を発揮してきた。また、real-time PCR 法など、技術の進歩により定量性も備わり、現在ではウイルス性肝炎や HIV 診療において欠くことのできない検査の1つとなっている。一方、検体処理に手間や一定の技術が必要なことや、機器の導入を含めたコスト面の問題、また迅速抗原検査と比較するとやや迅速性に欠けることなど、解決すべき課題も多く抱えている。

これに対し、近年“次世代型”と呼ばれる新たな遺伝子検査機器・システムが開発されてきている。例えば、Verigene System (Nanosphere, 日立ハイテクノロジーズ) や GeneXpert System (Cepheid, セフエイド) では、対象となる菌種は限定されるものの、検体をカートリッジに

セットするだけで、核酸抽出から増幅、検出まで全自動で検査が進められる。さらに、前者はマイクロアレイ法を、後者は real-time PCR 法を採用することにより、結果を得るまでの迅速性も向上しているほか、治療選択において重要となる薬剤耐性の情報も得られるなど、敗血症など重症感染症診療における大きな貢献が期待される。

また、遺伝子検査の長所の1つとして、multiplex PCR を用いることにより、一度に複数の病原体を検索可能なことも挙げられよう。Luminex System (ルミネックス・ジャパン) や Verigene System では、呼吸器感染症ウイルスや腸管感染症ウイルスをより包括的に検索可能なキット・カートリッジが用意されている。

一方、既に本邦の臨床検査に導入されている新たな機器として、GENECUBE (東洋紡) や Loopamp EXIA (栄研化学) がある。前者については、結核菌群および *Mycobacterium avium* complex に対する試薬が体外診断用医薬品として承認されているほか、他の病原体への応用も模索されている。全自動遺伝子解析装置であるほか、独自の核酸増幅・検出技術によって非常に短時間で対象遺伝子を検出できる。後者については、結核菌群、マイコプラズマ、レジオネラ、インフルエンザウイルスなどに対する試薬が承認されている。核酸抽出と増幅過程とは別の工程となるが、増幅効率の高い LAMP 法を用いることによって、迅速に結果が得られる。また、機器も小型・軽量化されており、導入コストの点でも有利であるなど、遺伝子検査実施施設の幅を拡げられる可能性を持っている。

しかし、いかに迅速もしくは簡便に実施できる検査であっても、臨床医の適切な診療に反映されなければ、コストや労力を上回るメリットは見出せない。よって、どのような検査体制・報告体制の変更・整備が必要なのか、既存の検査法とどのように組み合わせるのかなどについて、十分に整理・検討する必要がある。

本シンポジウムでは、これらの新技術・機器について、自施設のデータも一部に交え紹介するとともに、遺伝子検査の今後の展望を探るべく、これらの技術の導入が感染症診療に与えるインパクト、さらには解決すべき課題・問題点について整理してみたい。

4. 感染制御の視点からの意義

札幌医科大学附属病院検査部

品川 雅明

これまで微生物検査室は、医師の検査依頼に基づき感染症検査を実施することで、個々の患者単位での診療支援を行ってきた。しかし、近年では、易感染患者による日和見感染症の増加に伴い、医療機関全体の感染制御が重要な課題となり、微生物検査室が果たす役割も従来と比べ拡大してきている。感染制御の視点における微生物検査室の役割として、感染症患者の確認、院内感染発生の監視および疫学調査、環境検査、感染経路調査や院内感染に関わる情報収集などがあげられる。すなわち、従来の感染症診療検査のみならず、直接、感染制御を目的とする検査の重要性も

高まりつつある。その一つとして、MRSAなどを対象とした分子疫学解析があり、感染源の特定や感染経路の把握に有用である。これまで、分子疫学解析法は、パルスフィールドゲル電気泳動法（pulsed-field gel electrophoresis：PFGE法）が主流であったが、検査に日数を要し、さらに特殊な電気泳動装置を必要とすることから、日常業務に導入することが困難であった。そこで、これらの問題点を克服するため、近年、鈴木らによって phage open reading flame typing 法（POT 法）が新たに開発された。本解析法は、PFGE 法と同等の菌株識別能を有し、さらに簡便かつ迅速性に優れている点から注目されている。当院においても、2012 年 10 月より導入し、MRSA と緑膿菌について、病棟単位で 1 か月間に 3 名以上の新規検出者がみられた場合を対象とし、解析を行っている。2012 年 10 月からの 1 年間では、MRSA 34 株、緑膿菌 54 株について解析した。その結果、MRSA では、単独型 17 株、複数型 17 株（7 種類）、緑膿菌では、単独型 24 株、複数型 30 株（6 種類）であった。複数型が検出された場合は、その都度、各病棟に POT 解析結果を報告し、感染対策の徹底を促している。その結果、MRSA で最も複数型が多かった病棟では、検出率（MRSA 検出患者数/総入院患者数）がピーク時の 8.2% から 1.0% に減少し、明らかな改善がみられた。また、緑膿菌の複数型が多く検出された病棟において、水回りなどの環境検査を試みたところ、複数箇所より緑膿菌が検出された。しかし、その POT 型はいずれも、患者由来とは異なる型であり、明らかな環境を介した伝播はみられなかった。そこで、スタッフの手指衛生やスタンダードプリコーションを徹底したところ、緑膿菌の新規検出患者数が減少した。POT 法は、泳動後のバンドをもとに菌株を数値化することで、菌株間の比較を容易とした。これにより、視覚的な指導が可能となり、スタッフの感染制御に対する意識の向上に繋がったと考えられた。

5. 新しい検査とこれまでの検査の共存

奈良県立医科大学微生物感染症学講座

矢野 寿一

近年、遺伝子工学の発達により、PCR 法による耐性遺伝子の検索による薬剤感受性の予測、菌種特異的な遺伝子の増幅による菌種の同定が行われている。さらに、16S rRNA 遺伝子領域の増幅とシーケンシングにより菌種の正確な同定が行われるようになった。また、質量分析の技術は、これまで研究室ベースで使用されていたが、病院検査室でも臨床検査として同定に用いられるようになった。これらの手法を用いた新しい検査の有用性は誰もが認めるところである。

一方、PCR 法で特定の遺伝子をターゲットとした場合、結果が陰性であればそれ以上の情報を得ることができない。また、16S rRNA 遺伝子領域の塩基配列決定による細菌の同定は、培養が難しい菌種や、無菌的な臨床検体からの同定には非常に有用であるが、16S rRNA 遺伝子領域の塩基配列の相溶性が高い菌種が存在する場合、16S rRNA

以外の領域の塩基配列の決定が必要となる。また、複数菌が存在する場合、通常のシーケンス解析では同定困難となる。質量分析による同定も、データベースが更新され充実してきているものの、データベースに登録されていない菌種の同定をすることはできない。

これら新しい検査法は、今後さらに発展し、同定可能な菌種はさらに増加していくことが予想されるが、これまでの検査法である培養同定、薬剤感受性試験が基本であり重要であることに変わりはない。これまでの検査をベースにした上で、新しい検査を上手に活用し、得られた結果を総合的に判断していくことが重要であろう。

シンポジウム 16

薬剤耐性と対峙する手術部位感染対策

名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学¹⁾、東邦大学医療センター大橋病院外科²⁾

中村 敦¹⁾ 渡邊 学²⁾

手術部位感染（Surgical Site Infection；SSI）は、周術期感染症のなかで最も頻度が高く、時に致命的な状態となる。そのため、患者の予後とともに入院期間にも大きな影響を与え、医療経済への負担が大きくなる。CDC の SSI 予防ガイドラインが発表されたのを機に、外科医の SSI を含む術後感染症に対する予防、治療に対する意識が一層高まった。わが国においても、各施設で SSI サーベイランス、感染制御チームの設立など様々な周術期感染症対策の整備が進んだと考えられ、SSI の予防として周術期に様々な工夫がなされている。その中のひとつに、周術期における予防抗菌薬・治療抗菌薬の投与が挙げられるが、耐性菌の増加等の問題があり社会的にも大きなデメリットとなっている。そのため、抗菌薬の投与に際しては、薬剤耐性を十分に考慮した選択と使用法を考慮しなくてはならない。

SSI における MRSA 感染症では、以前に比べ選択薬が増えて治療の幅が広がったものの、整形外科領域などでの難治例、再発例も未だ少なくない。また泌尿器科領域を中心としたキノロン耐性菌や ESBL 産生菌、カルバペネム耐性腸内細菌の出現は有効な抗菌薬の選択を難しくしている。さらに嫌気性菌では *Bacteroides* 属のクリンダマイシンやセファマイシン系薬の耐性化が進み、カルバペネム耐性嫌気性菌も少数ながらみられるようになってきた。

本シンポジウムでは、このような最近の傾向に対し取り組んできた各施設での SSI 感染対策とその成績を基にして、薬剤耐性と対峙する各領域の SSI 対策について論じてみたい。

1. 泌尿器科分野

藤田保健衛生大学医学部腎泌尿器外科学講座

石川 清仁

泌尿器科領域で国際的に認知されている手術部位感染（SSI）対策ガイドラインとしては、米国疾病予防管理センター（CDC）のガイドラインを踏まえて欧州泌尿器科学会（EAU）が作成した EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections が存在

する。これを日本の実情に合致されるため、日本泌尿器科学会（JUA）は尿路感染症共同研究会の協力を得て、2006年に「泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン」を、2009年に「泌尿器科領域における感染制御ガイドライン」を独自に発表した。「周術期感染予防ガイドライン」に記載されたSSIに対する予防策を列記すると、I術前；a. 手術までの入院期間の短縮をはかる（可及的に外来で術前検査を行う）、b. 検尿（尿路を開放する手術では必須）で尿路感染を認める症例では術前に抗菌薬投与を行い、原則として治癒を確認して手術を行う。カテーテル留置など治癒困難な症例では手術前日より抗菌薬投与を行う、c. 剃毛は行わず、術直前にクリッパーで必要最小限の除毛を行う、d. 腸管利用の手術の場合、低残渣食・ニフレックによる腸管処置を行う、II術中；a. 予防的抗菌薬の初回投与は手術開始30分前に行い、手術時間が3時間を超える場合は追加投与を行う、b. 無菌手技を遵守する、c. 手術手技については、徹底した止血・術野/術創の洗浄・皮下縫合で死腔を作らない、d. 閉鎖式ドレーンを使用する、III術後；a. 創部は著しい汚染がない場合48～72時間はドレッシング材で覆う、b. 尿道カテーテル・ドレーンは早期に抜去する、c. ガーゼ交換は手袋・滅菌器材を使用し滅菌手技を徹底する、d. 病棟回診時は手指消毒を徹底する、e. 耐性菌検出患者の回診は最後にする（回診車はベッドサイドまで持ち込まず、必要な物品のみを持参する）。また、予防的抗菌薬投与方法は、I清潔手術（外陰部手術・腎摘除術・後腹膜腫瘍摘除術など）、第1世代セファロsporin系抗菌薬か広域ペニシリン系抗菌薬を単回または24時間以内、II準清潔手術（腎尿管摘除術・根治的前立腺摘除術・膀胱全摘除術（尿管皮膚ろう）など）、第1・2世代セファロsporin系抗菌薬かβラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬を48～72時間以内、III汚染手術（膀胱全摘除術（腸管利用の尿路変更）など）、第2世代セファロsporin系抗菌薬かセファマイシン系抗菌薬かβラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬を72～96時間以内が推奨されている。最近のSSI発生頻度を複数の論文から集計すると、清潔手術：0～5.1%、準清潔手術：3.8～10.0%、汚染手術：23.0～60.0%、経尿道的内視鏡手術：3.9～40.0%、体外衝撃波碎石術：0～3%となる。また、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）の2013年上半年術手技別手術部位感染の発生率は腎摘除術で9/380件＝2.4%、根治的前立腺摘除術で8/406件＝2.0%であった。以上のように汚染手術や経尿道的内視鏡手術は施設間の開きが大きいことがわかる。その理由を考察しつつ、2014年にレメイクされる「第二版泌尿器科領域における感染制御ガイドライン」の内容を盛り込み、尿道カテーテルの功罪など泌尿器科領域独自の薬剤耐性と対峙する手術部位感染対策につき検討したい。

2. 骨・関節手術における手術部位感染対策

川崎市立多摩病院整形外科¹⁾、帝京大学整形外科²⁾、東京医大茨城医療センター整形外科³⁾、長崎大学

整形外科⁴⁾、杏林大学整形外科⁵⁾、PL病院整形外科⁶⁾、東京医大整形外科⁷⁾、関東労災病院整形外科・脊椎外科⁸⁾、日本人工関節研究所・リウマチ治療研究所⁹⁾、東邦大学医療センター大森病院感染管理部¹⁰⁾

松下 和彦¹⁾ 阿部 哲士²⁾ 石井 朝夫³⁾
梶山 史郎⁴⁾ 小谷 明弘⁵⁾ 齊藤 政克⁶⁾
正岡 利紀⁷⁾ 山田 浩司⁸⁾ 勝呂 徹⁹⁾
吉澤 定子¹⁰⁾ 館田 一博¹⁰⁾

日本整形外科学会では、骨・関節術後感染予防ガイドラインを作成し2006年5月に公開した。しかし、日整会学術プロジェクト研究によると、SSIの起炎菌のうちMRSAやMRSEによるものが人工関節置換術で46%、脊椎instrumentationでは44%と4割以上を占め、MRSAやMRSEによるSSIが増加している。このような現状に鑑み、現在ガイドラインを改訂中である。今回、改訂のポイント、問題点などを紹介する。1. 術前の鼻腔およびその他の除菌：SSIの起炎菌の由来に関して、整形外科以外の手術ではあるが、遺伝子分析によりSSIの起炎菌（黄色ブドウ球菌）の84.6%が鼻腔の黄色ブドウ球菌と同一であったとの報告がある。しかし、整形外科手術のSSIの起炎菌の由来に関してはエビデンスがない。このような現状ではあるが、近年整形外科領域でもMRSA保菌者は除菌するとSSIが減少するとのエビデンスがでてきている。MRSA感染症治療ガイドラインではルーチンの術前MRSA保菌チェックは推奨されず、targeted screeningの対象とすべきMRSA保菌高リスク患者として、MRSA感染の既往、転院または最近における病院への入院、長期療養型病床群もしくは介護施設に入所、血液透析などを挙げている。しかし、整形外科領域のSSIで問題となる人工関節置換術や脊椎instrumentationの対象者は、前述のMRSA保菌高リスク患者より健常な症例が多い。どのような症例をtargeted screeningの対象とすべきか、鼻腔のチェックだけでよいのかなど、今後エビデンスを出していく必要がある。2. 抗MRSA薬の予防投与：抗MRSA薬の予防投与の適応に関しては、MRSAの保菌者とする考え方と、保菌の有無ではなく易感染性宿主とする2つの考え方がある。前者はMRSAの保菌の有無をどのように確認するかなどの未解決の問題があり、後者はエビデンスが十分ではない。心臓外科および整形外科領域の手術において、鼻腔などの除菌、抗MRSA薬の予防投与、および両者併用の3種類の方法的SSI予防効果を比較したmeta-analysisより、MRSA保菌者に対しては、鼻腔の除菌と従来のβ-ラクタム系薬に抗MRSA薬を加えた予防投与の併用を勧める報告もあり、今後の研究が待たれる。3. 術中のbacterial contaminationに対する対策：SSI予防のため、整形外科では術中生食で洗浄することが重要と考えられてきた。山田らは、術中洗浄を繰り返しても閉創前には術野から6.3%の症例で細菌が証明されると報告している。それが耐性菌であれば、第1・2世代セフェム系薬の予防投与ではSSIを

予防できない。そこで、イソジン加生食での術野の洗浄を行っている施設もある。4. 従来のSSI対策の遵守も重要である。

3. 肝胆脾外科領域

大阪市立大学大学院医学研究科肝胆脾外科学¹⁾、大阪市立大学医学部附属病院感染制御部²⁾、大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学³⁾

竹村 茂一¹⁾ 中家 清隆²⁾

掛屋 弘³⁾ 久保 正二¹⁾

肝胆脾外科領域では術前治療や手術既往を有する症例が少なくない。そのため術前から薬剤耐性菌の保菌状態にある症例がしばしば存在し、それらが手術部位感染 (SSI) 発症に関係することがある。特に肝細胞癌や転移性肝癌症例ではその治療法の特長から内科的治療や化学療法などの入院加療歴や複数回の手術歴を有し、MRSA や MRCNS の保菌状態であることが少なくない。このような症例では、術前に鼻腔や喀痰の監視培養が必要となり、さらに他部位の感染状態も把握した上で、その状況に応じた予防投与と抗菌薬を含めた対策を講じることとなる。さらに、脾頭十二指腸切除術予定患者では、黄疸や胆管炎を有することがあり、その際には経皮経肝胆道ドレナージ術 (PTBD)、内視鏡的逆行性胆道ドレナージ (ERBD) や内視鏡的経鼻胆道ドレナージ (ENBD) が術前に施行される。胆管炎症例では術前から胆道感染を伴っている上に、ENBD の場合、しばしば逆行性胆管炎を併発する。この際の起炎菌はもともと多剤耐性である *Enterococcus* sp. や *Enterobacter* sp. であることが少なくない上に、胆管炎に対する抗菌薬投与によってさらに修飾が加わる。そのため術前の胆道ドレナージ法の選択や抗菌薬投与を慎重に行うとともに、胆汁中細菌の検索を行うことが重要である。肝胆脾外科手術後では、腹腔ドレーンなどから ESBL、多剤耐性 *Enterococcus* や MRCNS がしばしば検出される。その際、全身状態、手術内容、感染症状、臨床検査値などから感染巣ドレナージや抗菌薬投与を決定する必要がある。

4. 下部消化管外科領域

広島大学病院感染症科¹⁾、広島大学大学院外科学²⁾

大毛 宏喜¹⁾ 繁本 憲文¹⁾ 上神慎之介²⁾

渡谷 祐介²⁾ 嶋田 徳光²⁾ 矢野 雷太²⁾

末田泰二郎²⁾

【目的】下部消化管外科での予防抗菌薬は、腸内グラム陰性桿菌と *Bacteroides* 属に代表されるグラム陰性桿菌をカバーすることが求められており、セファマイシン系薬 (CMZ など) がわが国では多く用いられている。しかし嫌気性菌の薬剤耐性が報告される中で、予防抗菌薬が現状のままでよいのかは明らかでない。嫌気性菌の耐性化の現状を把握し、予防抗菌薬の妥当性を考察する。

【対象と方法】2004 年以降、当院で各種臨床材料より分離された *Bacteroides* 属 391 株 (*Bacteroides fragilis* 38.1%, *Bacteroides thetaiotaomicron* 7.1%, その他 54.7%) を対象とし、下部消化管手術で予防抗菌薬として使用される可

能性のある薬剤 (CMZ, FMOX, CLDM) に対する耐性率の年次推移を菌種別に検討した。またこの間当科では、下部消化管手術において予防抗菌薬には CMZ を使用している。手術部位感染 (以下, SSI) 発症率の比較的高いクローン病開腹手術 155 例を対象とし、検討期間中の SSI 発症率の推移を評価した。

【結果】*B. fragilis* の CLDM 耐性率は、2004 年の 16.7% から 2010 年には 40.7% と上昇傾向にあり、*B. thetaiotaomicron* ではこの間 50.0% から 85.7% と更に高率であることから、消化器領域では抗嫌気性菌薬としての作用は期待できないと考えられた。これに対し CMZ や FMOX では、*B. fragilis* の耐性率が、それぞれ 0~23.3%, 6.7~33.3% と比較的感受性が保たれていた。しかし *B. thetaiotaomicron* を含めた non-*fragilis* では、それぞれ 22.5~42.9%, 21.4~40.5% と高率で、下部消化管手術におけるこれらの抗菌薬は、non-*fragilis* に対して年々有効性が低下していることが明らかになった。一方、この間施行したクローン病手術例の SSI 発症率は平均 23.2% で経年的な変化はなく、腸内嫌気性菌の耐性化の影響を認めなかった。

【結語】現時点で予防抗菌薬の選択に変更の必要性を示す根拠はない。ただし *Bacteroides* 属の耐性化は確実に進行しており、今後も現状のままで良いか、引き続き感受性の監視を要する。また β ラクタム剤アレルギー症例では、予防抗菌薬に CLDM と他剤の併用を選択する場合がある。今回の検討では CLDM は嫌気性菌への十分なカバーが期待できず、この代替選択は妥当とは言えない。注射用メロニダゾールの上市が待たれる。

シンポジウム 17

深在性真菌症の変貌—最近 10 年間と今後—

東邦大学医療センター大森病院病理解毒講座¹⁾、

国立感染症研究所真菌部²⁾

渋谷 和俊¹⁾ 宮崎 義継²⁾

わが国の重篤な真菌症は増加傾向にあることを様々な疫学調査が示している。最もよく知られている日本剖検報の解析によれば、年間約 1 万数千の剖検例の約 4% に侵襲性真菌症が認められると報告されている。また、人口動態統計による真菌症が直接死因とされる例も漸増しており、H24 年は年間 1,000 人程度であり、全死亡数の 0.1% 弱である。何れも疾病としてはアスペルギルス症が最多で、続いてカンジダ症である。一方、実際に治療が必要とされる真菌症の頻度としてはカンジダ症が多いことが経験的に知られており、JANIS (日本院内感染サーベイランス) におけるデータを基に推計すると年間 1 万人以上のカンジダ血症が治療を受けている可能性がある。

本シンポジウムでは、頻度が高い侵襲性真菌症について最近の傾向や進歩、今後の展望や課題についてディスカッションする。診療領域としては、血液疾患、呼吸器疾患、外科領域からそれぞれの診療において主な対象となる疾患について、専門的な立場からお話を頂く。アスペルギルス症は、侵襲性アスペルギルス症と慢性肺アスペルギルス

症では病態も取り扱いも異なる。治療に関するエビデンスもそれぞれ違っており、耐性の問題も論じられ始めた。カンジダ症は原因菌種別に治療薬を考慮する疾患となったが、新たなカンディン系薬が登場して約10年が過ぎ、感受性の変化も指摘される状況となっている。そのほか、トリコスポロンなど診断、治療共に相変わらず困難な疾患に対する検討も行われている。

最近の変化について短い時間で論じ尽くすことはできないが、それぞれの診療領域や疾患について最も強調されるべきトピックスについて議論したい。

1. カンジダ属の抗真菌薬感受性の変貌

国立感染症研究所真菌部¹⁾、千葉大学真菌医学研究センター²⁾

田辺 公一¹⁾ 大野 秀明¹⁾ 名木 稔¹⁾
 浦井 誠¹⁾ 金子 幸弘¹⁾ 梅山 隆¹⁾
 山越 智¹⁾ 知花 博治²⁾ 亀井 克彦²⁾
 宮崎 義継¹⁾

深在性真菌症の化学療法は、かつてはポリエン系およびピリミジン系抗真菌薬というそれぞれ副作用と抗真菌スペクトルにおいて満足できない抗真菌薬に頼らざるを得ない状況にあった。侵襲性カンジダ症の治療成績は、1990年代以降に上市されたアゾール系抗真菌薬と2000年代以降のカンディン系抗真菌薬の登場によって大幅に改善された。アゾール系抗真菌薬は、*Candida albicans* の感染に効果的である一方、アゾール系抗真菌薬に対して低感受性を示す non-*albicans* *Candida* 属の分離頻度の増加が懸念されていた。カンディン系抗真菌薬は non-*albicans* *Candida* 属に対しても有効であるため、現在では第一選択薬として様々な病態のカンジダ症治療に用いられている。全世界的に行われている SENTRY 抗真菌薬耐性サーベイランスの最新の知見によれば、*Candida* 属の各抗真菌薬に対する感受性の傾向に顕著な変動はなく、高度耐性株の出現頻度も低く保たれている。しかし、カンディン系抗真菌薬の使用量が多いと推測される欧米では、カンディン耐性 *Candida glabrata* の報告が他のカンジダ属と比較して顕著に多い傾向が認められる。日本国内の院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) のデータにおいても、カンディン耐性 (低感受性) *C. glabrata* と *Candida krusei* の登録例は多く、アゾール系抗真菌薬に低感受性を示す両菌種のカンディン耐性化は、カンジダ症治療の大きな障壁となる可能性が考えられる。また、近年臨床分離報告例の多い *Candida parapsilosis* はカンディン系抗真菌薬に低感受性であることから、さらなる高度耐性化について注視する必要があると考えられる。以上のように、カンジダ属の中でも特に non-*albicans* *Candida* 属におけるカンディン系抗真菌薬の感受性の動向は極めて重要であり、薬剤感受性試験方法の標準化および全国規模での継続的な疫学情報の収集が重要であると考えられる。

2. カンジダ性腹膜炎の診断、治療の変化と問題点

兵庫医科大学医学部感染制御部

中嶋 一彦, 竹末 芳生, 一木 薫
 植田 貴史, 和田 恭直, 土田 敏恵

真菌性腹膜炎は消化管穿孔や重症急性膵炎の壊死部の感染など二次性腹膜炎や二次性腹膜炎の再発で明確な膿瘍などがみられない三次性腹膜炎に重要である。*Candida* 腹膜炎の問題点として、適切なカンジダ腹膜炎の診断である。消化管穿孔では高率に真菌が検出され、術中検体からは院内の穿孔性腹膜炎では45%、市中の穿孔性腹膜炎でも32%に及ぶとされる。しかし、*Candida* が検出されたとしても、すべてに治療を必要とはせず、真菌を検出するための術中検体や経皮的な膿や、腹腔内の壊死組織からの検鏡検査は診断に有効であるが、腹膜炎においてドレーン挿入後24時間以降に検出される真菌はコロニゼーションの評価としては用いることはできるが、真菌性腹膜炎の診断に用いるべきではないとされる。欧米においては早期診断のために *Candida* のコロニゼーションに重点を置き、侵襲性 *Candida* 症のリスクの評価に *Candida* index や半定量により菌の定着数を考慮にいった corrected *Candida* index などが用いてきた。監視培養の複雑さや検出までの時間を補うために近年、ガラクトマンナン抗原やβ-D-グルカンが使用される。しかし、β-D-グルカンが陰性であっても、易感染状態、重症度、抗真菌薬治療への反応性から判断し、抗真菌治療を考慮すべきとされており、*Candida* 性腹膜炎の早期診断と適切な治療開始時期の判断は今後解決すべき課題である。真菌性腹膜炎の原因としては *Candida* 属によるものが80%程度を占めるとされその内訳は、*Candida albicans* が最も多く、次いで多いものは *C. glabrata* である。近年、non-*albicans* *Candida* が増加しているとされ、*Candida* 腹膜炎による non-*albicans* の検出が45%であったとの報告もある。治療に関してはミカファンギンが2002年より、さらに2006年からリボソームアルブミンホテリシンBの使用が可能となり治療薬の選択は大きく変化した。われわれの施設での検討では、2006年～2013年までの間に40例の *Candida* 性腹膜炎を経験した。*C. albicans* が26/40例 (65.0%)、4/40例 (10.0%)、*C. albicans* と *C. glabrata* 混合感染4例 (10%)、*Candida parapsilosis* 3/40例 (7.5%) が原因となっており、*C. glabrata* の検出は20%であった。治療薬の第一選択はホスフルコナゾールが19/40例 (47.5%)、カンディン系薬が21/40例 (52.5%) であり、ホスフルコナゾール使用例のうち4/19例 (21.1%) は効果不良のためカンディン系薬への変更が行われていた。また、第一選択薬がカンディン系薬のうち1/21例 (4.8%) が効果不良なためポリコナゾールへ、3/21例 (14.3%) は *C. albicans*、*C. parapsilosis* のためホスフルコナゾールへ変更していた。臨床効果として治療効果の判定が可能であった33例においては、いずれも治療は有効であった。また、カンジダ性腹膜炎と診断され、治療開始時にβ-Dグルカンが測定された症例の陽性率は14/32例 (43.8%) であった。

3. 慢性肺アスペルギルス症と薬剤耐性

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座臨床感染症学分野¹⁾、長崎大学医歯薬学総合研究科呼吸器病態制御学（第二内科）²⁾

泉川 公一¹⁾ 河野 茂²⁾

医療技術の進歩は日進月歩であり、とくに臓器移植、再生医療の進歩、生物学的製剤の開発など目を見張るものがある。それに伴い、様々な日和見感染症が台頭し、とくに深在性真菌症は予後不良な重要な感染症として捉えられる。深在性真菌症における過去 10 年の進歩でもっとも重要な点は、やはり新しい抗真菌薬の登場につくる。micafungin や caspofungin などのキャンディン系薬、voriconazole や itraconazole 内用液などのアゾール系薬、アムホテリシン B 脂質製剤の登場は、深在性真菌症の治療を劇的に変えた。一方で、従来から、薬剤耐性が問題視されていたカンジダに加え、近年では、アスペルギルスのアゾール系薬に対する薬剤耐性も問題となっており、深在性真菌症においても、一般細菌と同様に、薬剤耐性が問題視されている。慢性肺アスペルギルス症について、ここ 10 年では大きな変化があった。診断においては、従来、慢性壊死性肺アスペルギルス症 (CNPA: chronic necrotizing pulmonary aspergillosis) と総称されていた病型が、実際は、多くが、慢性空洞性肺アスペルギルス症 (CCPA: chronic cavitary pulmonary aspergillosis) であり、病理学的な検討と臨床解析により、これらの CNPA と CCPA は実際に鑑別が困難であることを証明され、両型をあわせて、CPPA (chronic progressive pulmonary aspergillosis) という新しい臨床的な病型の呼称が提唱されている。また、前述の新しい抗真菌薬の登場で、特に、注射剤の新しいエビデンスが蓄積されつつある。診断、治療のいずれも日本からの研究成果であり、深在性真菌症における日本のプレゼンスを示すことができたことも、きわめて重要な進歩だと言える。さらに、アスペルギルスの薬剤耐性化についても、慢性肺アスペルギルス症は重要であることが証明されている。すなわち、長期間の抗真菌薬投与が必要となる慢性肺アスペルギルス症においては、治療が耐性を誘導している可能性があり、今後の治療ストラテジーを考える上で重要となる。将来の深在性真菌症の診療においては、原因菌種の正確な同定、薬剤感受性試験の施行、適正な抗真菌薬の選択と、PK/PD を考慮しつつ、かつ、Therapeutic Drug Monitoring (TDM) を駆使しながら、治療効率と薬剤耐性抑制を行う新しい治療戦略が求められるものと思われる。本シンポジウムでは、アスペルギルス症に焦点を絞り、ここ 10 年の進歩を検証し、今後について皆さんと考えて見たい。

4. 造血幹細胞移植における深在性真菌症

国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

福田 隆浩

造血幹細胞移植を受けた血液疾患患者は、深在性真菌症の頻度が最も高く、一旦発症した後の予後も不良である。

これは遷延性好中球減少や細胞性免疫不全などのリスクファクターに加えて、粘膜バリアの破壊、臓器障害や他の合併症、併用薬との相互作用など様々な要因と関連がある。深在性真菌症のリスクを評価するためには施設ごとの疫学データが重要である。

深在性真菌症の発症リスクや、発症後の致死率に応じた対策は極めて重要であり、リスクが高くなるごとに、標的治療、経験的治療、予防投与が用いられる。侵襲性カンジダ症に関しては、FLCZ 予防投与を行うことにより頻度は低くなってきたが、近年は non-albicans の検出が増加している。侵襲性アスペルギルス症 (IA) は血液領域で最も重要な深在性真菌症であるが、近年、IA 発症後の致死率は減少傾向にある。この原因として、様々な新規抗真菌薬の選択肢が増えたことと、胸部 CT 検査やガラクトマンナン抗原検査を指標にした早期診断・早期治療の概念が普及してきたことがあげられる。また重症 IA 合併例に対しては、抗真菌薬併用療法も選択肢となる。

同種造血細胞移植後の移植片対宿主病 (GVHD) 合併例は IA 発症の超高リスク群であり、有効な IA 予防法が期待されている。本邦の GVHD 発症患者を対象とした VRCZ と ITCZ-OS の多施設共同ランダム化比較試験を行った結果を報告する。主要評価項目は投与開始後 60 日目における深在性真菌症発症予防成功率とし、発症予防の成功の定義は、60 日目まで改訂 EORTC 基準で Proven/Probable 深在性真菌症の発症を来たさずに生存していること、かつ規定どおりの抗真菌剤投与が継続されていること（治療完遂率 80% 以上：48 日以上を継続とみなす）とし、片群 33 例、両群で 66 例が登録された。予防成功率は VRCZ 群 88%、ITCZ 群 94% と両群ともに極めて高く、成功率の差は -6.1% (95% 信頼区間 -20 to 7.7%) であった。予防の失敗は VRCZ 群で 4 例（原疾患死亡、血球減少、心房粗動、カテーテル関連感染症）、ITCZ 群で 2 例 (probable IFI, 同意の撤回)、重篤有害事象は VRCZ 群の 27%、ITCZ 群の 21% に認められ、最も頻度が高かったのは肝障害であった。消化管有害事象は ITCZ 群においてのみ観察された。

造血幹細胞移植領域における深在性真菌症の診断・治療について、日本人でのエビデンスの蓄積が期待される。

5. 稀な菌種による深在性真菌症

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

串間 尚子、時松 一成、門田 淳一

がんや血液疾患などに対する免疫抑制的な治療が広く行われるようになったことを背景に内臓真菌症は増加している。臨床で遭遇する頻度の最も高い真菌症はカンジダ症であるが、この 10 年間でその内訳は大きく変化した。久米らの剖検輯報を対象とした調査では、アスペルギルス症 (47.2%)、カンジダ症 (29.1%)、クリプトコックス症 (5.5%) に次いで、ムーコル症が 3.5%、トリコスボロン症が 0.2% を占める。深在性真菌症の診断・治療ガイドラインの普及や、2000 年以降、新規の抗真菌薬がいくつか上市され深

在性真菌症の治療の選択肢が増えたことで、カンジダ症の割合は減少傾向にある一方で、ムーコル症やトリコスポロン症の割合は増加している。わが国で深在性真菌症の発生動向を明確に示す疫学的研究は少ないものの、ムーコル症の死亡率は約60%、トリコスポロン症の死亡率は60~80%と報告されており、新規抗真菌薬の登場にも関わらず、依然としてこれらは難治性の真菌症である。本シンポジウムでは、主にemerging fungal infectionとして临床上重要なムーコル症とトリコスポロン症について述べる。ムーコル症やトリコスポロン症の抱える問題は、1. 早期診断に有用な血清学的補助診断法がないこと、2. ガイドラインで推奨する薬剤を使用しても、ひとたび発症すると死亡率が非常に高いこと、3. 他の真菌症に対して抗真菌薬を投与中に、ブレイクスルー感染症として発症する事例があることなどが挙げられる。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、これまでに行った疫学調査では、トリコスポロン症にはボリコナゾールが有用であるという結果であったが、アゾール系抗真菌薬に耐性を示したトリコスポロン症の報告もなされている。また、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。本シンポジウムでは、ムーコル症やトリコスポロン症と他真菌症の病態の相違や、診断、現時点での治療方法を整理して、このような稀少ながら重要な真菌症に対する今後の治療戦略について概説する。

ワークショップ1

抗菌化学療法におけるPBPM (Protocol Based Pharmacotherapy Management) をどう展開するか

東京女子医科大学病院薬剤部¹⁾、長崎大学病院薬剤部²⁾

木村 利美¹⁾ 北原 隆志²⁾

平成22年に出された医政局通知である“医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について”では“医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコルに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること”が記載されている。米国では医師と信頼された薬剤師との契約によってCPA（共同治療計画書）に基づく共同薬物療法マネジメント（Collaborative Drug Therapy Management；CDTM）が保険薬局や病院いずれにおいても実施されているが、病院において実施率の高いCDTMの代表的な対象薬は抗菌薬や抗凝固薬である。CDTMは米国における薬剤師の処方権を承認することも意味する為、日本では厳密にはProtocol Based Pharmacotherapy Management：PBPMとして推進されつつあるが、感染症のチーム医療においてPBPMは現在どのような展開をみせているのであろうか。

平成19年の医政局通知において、処方せんは診察した医師が作成する書類であり、作成責任は医師が負うこととされているが、医師が最終的に確認し署名することを条件

に、医師以外のスタッフが医師の補助者として記載を代行することが可能とされている。平成22年の通知では、薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコルに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施することが具体例としてあげられている。

TDMの対象となっている抗菌薬はTDMガイドラインも公開され、プロトコルが作成し易くなったこともあり、患者状態に合わせた初期投与設計、血中濃度採血オーダー、血中濃度に基づいた再投与設計などについて、PBPMを実施している報告もみられている。しかしながら、薬剤師のスキル向上や多職種連携、検査依頼、システム作りなど、各医療機関の背景によって様々な課題も見えてきた。

シンポジウムでは米国の現況や大学病院、中小病院における取り組みを通じ、解決したいこと、今後の展開等について医師、薬剤師をシンポジストに迎えフロアと多職種間で協議・情報共有を行う。

1. 米国におけるPBPM (Protocol-Based Pharmacotherapy Management) の現状と問題点

聖マリアンナ医科大学病院薬剤部

前田 幹広

薬剤師の感染症への関わりとして、薬剤師の視点から薬物治療を評価することが大きな役割の一つである。米国では一部の病院に感染症専門薬剤師がおり、感染症専門医と共にAntimicrobial Stewardship Program（抗菌薬管理プログラム）や回診において重要な役割を担っている。しかしながらすべての病院に感染症専門薬剤師がいるわけではなく、個々の臨床薬剤師が患者の薬物治療をモニタリングすることによって感染症治療の適正化に、貢献している。

TDM（Therapeutic Drug Monitoring）が必要なバンコマイシンやアミノグリコシド系などの薬物に関しては、患者の状態を把握している臨床薬剤師が血中モニタリングを担っている。米国ではPBPM（Protocol-Based Pharmacotherapy Management）が一部の州で認められており、院内プロトコルで認められた範囲で薬剤師が薬物治療管理を行うことができる。各病院で細かいプロトコルの内容は異なるが、例えばメリーランド大学メディカルセンターにおいては、薬剤師が血中濃度採血のオーダーをすることができ、また病棟によっては薬剤師が用法・用量の変更も行うことができる。更にTDMだけではなく、腎機能低下時の抗菌薬投与量や注射剤から経口剤への変更、ペニシリンアレルギー患者に対する脱感作療法などプロトコルを採用している病院も存在する。これらのプロトコルは薬物治療の標準化を推進するだけでなく、副作用を最小限にすることができ、かつコスト削減にも貢献できる。

ただし、プロトコルは作成された意図や背景を深く理解せずに運用すると、時に間違った臨床判断を引き起こすことがあり注意を要する。そのためプロトコルを使用する薬剤師は臨床薬剤師としての知識とスキルを持ち合わせ

ることが必要となる。プロトコルは絶対的に従わなければいけない「ルール」ではないため、患者の状態を判断し、プロトコルに従う必要がないと判断する力も同時に持たなければならない。

プロトコルを作成する薬剤師は、薬物治療のガイドラインや原著論文など現存するエビデンスを総合し、かつ実用的に作成する能力が必要である。臨床薬剤師の存在は患者を適切にモニタリングすることにより、プロトコルの実践を可能にする。作成する薬剤師と実践する臨床薬剤師両者の理解がPBPMの向上に寄与している。プロトコルを作成して組織としてのコンセンサスを得ることは、院内の薬物治療を標準化するツール得ることとなる。そのツールを個々の臨床薬剤師が使用することにより、患者に最適な薬物治療を提供することができる。

2. 抗菌化学療法におけるPBPMをどう展開するか

三重大学医学部附属病院薬剤部

村木 優一, 奥田 真弘

近年、質が高く、安心して安全な医療を求める患者・家族の声が高まる一方で、医療の高度化や複雑化に伴う業務の増大により医療現場の疲弊が指摘されるなど、医療の在り方が根本的に問われているところである。こうした現在の医療の在り方を大きく変え得る取組みとして、多種多様な医療スタッフが、各々の高い専門性を前提とし、目的と情報を共有し、業務を分担するとともに互いに連携・補完し合い、患者の状況に的確に対応した医療を提供する「チーム医療」に注目が集まっており、様々な医療現場で「チーム医療」の実践が広まりつつある。

平成22年4月30日に厚生労働省医政局長通知（医政発0430第1号）が発出された以降、各医療施設では薬剤師が医療スタッフと協働・連携により薬物療法の向上を目的として新たな業務体系が構築されつつある。一方、この新たな業務体系を示す用語として、CDTM（Collaborative Drug Therapy Management）あるいはPBPM（Protocol-Based Pharmacotherapy Management）が用いられるが、両者の概念は異なる。CDTMは米国において医師と薬剤師が契約を結び、医師が特定の薬物療法に対する管理の権限を薬剤師に委譲するものであり、医療を取り巻く環境が日本と全く異なるため、その用語の取扱いには注意が必要である。一方、日本病院薬剤師が提唱しているPBPMはあくまでも医師との協働・連携によりプロトコルに基づいた薬物療法を管理するものとしており、日本の医療環境に応じた用語であるものの全ての医療施設で展開できるような明確な方法が示されているわけではない。

これまで演者をはじめ、三重大学医学部附属病院（当院）薬剤部の経験豊富な薬剤師は、担当する診療科と長年培った信頼関係のもと、抗菌化学療法だけでなく種々の薬物療法について相談を受け、提案し、実施されるという流れが構築されていた。一方、その関わりは100%ではなく、受動的な関与がほとんどであり、介入内容も個々の薬剤師の能力に依存する状況であった。今回、当院においてPBPM

を実施するにあたり、演者が留学先（米国ユタ州）の医療施設で学んだバンコマイシンのCDTMに関する知見や資料を基に日本の医療環境に応じた抗MRSA薬におけるPBPMの体制を考案した。PBPMを展開する上で考慮すべき点として、(1) 介入者、(2) 介入時期および期間、(3) 介入内容、(4) アウトカムをあげ、プロトコルを作成した。本シンポジウムでは当院における現状と発表当日までに得られた問題点や結果について論じ、今後の方向性について議論したい。

3. 一般病院における抗菌化学療法のPBPM

医療法人社団健進会新津医療センター病院

継田 雅美

【はじめに】2010年の医政局長通知では、「チーム医療において薬剤師が主体的に薬物療法に参加することが非常に有益である」ことから、薬剤師を積極的に活用することが可能な業務のひとつとして「薬物の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコルに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること。」があげられた。PBPM（Protocol-Based Pharmacotherapy Management、プロトコルに基づく薬物治療管理）である。実際にPBPMを行う場合、厳密に言うとプロトコルには目的・方法・評価・適応基準・除外例（適応前）・バリエーション（適応後）などが盛り込まれていないかと思われるが、当院ではそこまで明確に記載されているものはない。しかし、院内での決定事項または病棟単位で認められていることとして行われているものはあり、抗菌化学療法においては薬剤師が積極的にマネジメントを行っている。このたびは当院の現状を紹介するとともに、新潟県内の一般病院に勤務されている抗菌化学療法認定薬剤師に現状調査を行ったので合わせて報告する。

【当院の現状】1. 病院全体・抗MRSA薬のTDM・抗MRSA薬初期投与、2. 病棟・感染症疑い時の検査オーダー・抗菌薬の選択、投与方法立案。

【新潟県の抗菌化学療法認定薬剤師の現状】・感染症専門医の有無、・抗菌化学療法にかかわるプロトコルの有無、・プロトコルになっていないが、マニュアルなどになっているものの有無、・抗菌化学療法において医師との連携が図られている事例。

【おわりに】感染症専門医がいない一般病院では、抗菌化学療法における薬剤師の積極的なかわりが重要と思われる。現在はプロトコルの作成にまで至っていないが、プロトコルに則った業務は抗菌化学療法の標準化につながると考えられ、進めていきたい。一方、全医師のコンセンサスが得られるかどうかは難しく、今後の課題である。

4. 大規模病院における病棟薬剤師が実施するTDM業務に対するマネジメント

東京女子医科大学病院薬剤部

桑名 史織, 木村 利美

薬剤部では全ての入院患者に提供すべきファーマシュー

ティカルケアとして、抗菌薬管理 (Antimicrobial Stewardship) と感染制御、薬物動態学的評価とモニタリング・投与設計をあげており、これらは薬剤部の定期教育に組み込まれている。また、PK-PD を考慮した適切な抗菌薬治療には TDM が不可欠であり、TDM は病棟薬剤師全員の業務となっている。一方、本邦における TDM の手法は様々であったため日本化学療法学会は 2012 年に抗菌薬 TDM ガイドラインを公表している。抗菌薬 TDM ガイドラインが策定されたことは TDM 業務の標準化に大きく寄与し、Protocol-Based Pharmacotherapy Management (PBPM) を実施するうえで大変有用であると考えられるが、大規模病院においては多くの薬剤師が臨床業務に関わっているため、実地臨床において介入の質を維持する工夫が必要である。TDM 業務の標準化、教育と質の向上に関するマネジメントが重要であり、病棟薬剤師が実施する TDM 業務に対する包括的マネジメントシステムについて報告する。2013 年 4 月～9 月の期間において TDM 対象の抗菌薬使用患者数は 68.3 症例/月、血中濃度評価数は 280 件/月あり、病棟薬剤師の TDM 介入率は 90% 以上を保っている。約 60 名の薬剤師が病棟業務に関与しており、TDM 業務は病棟薬剤師と TDM 担当者、院内感染対策チームと連携して行われている。病棟薬剤師は病態や検査値、治療方針などの多様な患者背景を考慮し、投与設計の提案、治療効果や副作用のモニタリングなどを TDM 業務の一環として実施し、さらに TDM 担当者は全ての症例を包括的に管理し、病棟薬剤師の支援、介入内容を確認することで病棟薬剤師の介入レベルを一定以上に保ち、適切な TDM が行われるようにマネジメントしている。対象患者数や TDM 実施数が多いため、TDM を実施する上で必要なモニタリング項目やカルテへの記載内容を統一し、データベースを作成し利用している。データベースは院内のイントラネットよりアクセス可能で薬剤部内のみならず、病棟からも容易にアクセス可能である。病棟薬剤師がデータベースに患者の感染症、想定される起病菌、基礎疾患、腎機能データ、投与量、次回採血日などの情報を入力している。データベースを作成することで、モニタリング項目の統一や病棟薬剤師間および TDM 担当薬剤師との情報共有を可能にし、TDM 担当者はデータベースを利用することで、対象患者の情報をもれなく容易に入手することができ、業務量の軽減にもつながっている。実臨床では、高齢者・腎機能低下患者・循環動態の不安定な患者など、初回投与設計や血中濃度の評価法に個人差が出やすい患者もあり、新入局者・継続教育、電子カルテ連動など今後の課題も多い。

5. 当院における共同薬物治療管理 (CDTM) の取り組み

鹿児島県厚生連健康管理センター¹⁾、鹿児島厚生連病院 ICT²⁾

宮原 広典¹⁾²⁾

【背景】近年、医療の細分化が進み、医療の質的向上と安全性確保のためには、チーム医療が欠かせないものとなっ

ている。このうち、薬物治療における薬剤師の役割は大きく、従来の薬品供給のみの業務から、薬物の適正使用を支援するといった専門的知識が必要とされる業務へと進化してきている。このような業務モデルは、共同薬物治療管理：collaborative drug therapy management (以下 CDTM) と呼ばれ、米国の多くの州で法制化され、注目を集めてきた。当院においては、薬剤師の病棟業務を導入したことを契機に、医師と薬剤師のコミュニケーションの機会が増え、CDTM を行いやすい環境が整った。このうち、院内感染対策チーム (以下 ICT) 内で協議を重ね、抗菌化学療法におけるプロトコルを作成し、CDTM を行っているで紹介する。

【CDTM 導入経過】2010 年 4 月 30 日厚生労働省医政局長通知が発表され、薬剤師による処方変更入力などが可能となり、これを受けて 2011 年 12 月院内カルテ情報部会において今後 CDTM を取り入れるという基本方針が了承された。2012 年 4 月から薬剤師の病棟業務を導入し、それぞれの専門部会で CDTM の検討を開始した。このうち、ICT においては、週 1 回の ICT 会議 (メンバー：医師 (ICD)、薬剤師 (BCICPS)、看護師 (ICN)、検査技師) を行い、細菌培養検査結果、耐性菌感染患者の状況、届出が必要な特定抗菌薬の使用状況、薬物治療モニタリング (以下 TDM) が必要な抗菌薬の使用状況などを確認することとした。その結果、TDM が必要な抗菌薬の使用について、院内で取り決めた手順が必ずしも守られていないケースがあることが判明した。ICT でプロトコルを作成し、2013 年 2 月医局会で提案され、CDTM の導入が了承された。

【CDTM 導入しやすさの要因】CDTM の導入は医師の診療行為への介入ともとられがちだが、当院においてスムーズに導入できたのは、対象プロトコルが抗菌化学療法という領域であったからと考えられる。感染症患者はすべての診療科で扱われるが、主治医の多くは感染症専門医ではないため、診療能力には差がみられる。薬剤師が抗菌薬の管理を行うことで、医師の負担が減ることが想定されたからと考えられる。現在、プロトコルが運用されているが、そのうち、薬剤師が初期投与量の変更と検査オーダーを行った症例を提示する。

【CDTM 運用後の課題】課題として 2 つの点が挙げられる。まず第 1 にプロトコルのアウトカムを設定することである。薬物管理において、薬物モニタリング、副作用の評価、投与量の変更などが、決められたプロトコルで運用されれば、治療の質や安全性が確保され、ひいては薬に関するコンプライアンスが上がり、薬剤経済性にも寄与することが予想される。この点を期待して CDTM を導入したが、実際の効果を確認するため、このようなアウトカムを設定し、検証する必要がある。

第 2 に CDTM に携わる薬剤師の資格をどのように設定するかである。医師とともに感染症治療に携わるためには、患者の病態を把握することや、感染症治療に関する高い知識を持つことが不可欠である。2005 年に医師法第 17 条の

解釈について出された厚生労働省医政局長通知では、体温測定、自動血圧計による血圧測定、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 測定などは医療行為に当たらないとされているため、薬剤師も直接患者に接してバイタルサインを把握することが可能である。さらに、細菌学やウイルス学の習熟、細菌検査結果の解釈などのトレーニングも必要であろう。米国では、CDTM を行う薬剤師には専門の資格が必要であるが、日本では法制化されていない。当院では、抗菌化学療法におけるプロトコルに携わっている薬剤師は感染制御専門薬剤師 (BCICPS) の資格を有しており、専門性を担保していると考えられるが、今後は、これに準ずる資格が準備されることが望ましく、またその対価も支払われるべきと考えられる。

ワークショップ2

感染症診療のクリニカル・パルー-BASIC コース

自治医科大学附属病院臨床感染症センター感染症科¹⁾、奈良県立医科大学感染症センター²⁾

矢野 晴美¹⁾ 笠原 敬²⁾

感染症診療のクリニカルパルー ベーシックコースでは、感染症の基本的な事項を、症例を通して、若手を含む臨床医、感染症にかかわる医師にわかりやすく提示することを目的としている。成人および小児の症例を通し、成人は青木眞先生、小児は齋藤昭彦先生をお迎えし、医療面接、身体所見のポイント、鑑別診断、臨床上的意思決定の軸・ポイント、判断に迷う場合の対応などについてコメントいただく。本コースでの内容が明日からの診療にすぐに使えることを前提に、わかりやすく関連エビデンスを提示し、現場判断の秘訣などを共有できれば幸いである。

討論者 サクラ精機株式会社 青木 眞

新潟大学小児科学講座 齋藤昭彦

症例提示者 静岡県立静岡がんセンター感染症内科

森岡慎一郎、倉井華子 (指導医)

東京都立小児総合医療センター感染症科

磯貝美穂子、堀越裕歩 (指導医)

ワークショップ3

敗血症 (セプシス) 治療ガイドライン—日欧米の違い—

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学¹⁾、兵庫医科大学救急・災害医学講座²⁾

織田 成人¹⁾ 小谷 穰治²⁾

敗血症はしばしば臓器障害を合併し、敗血症性ショックや多臓器不全に陥ると未だ救命困難な病態である。欧米では、1992年に敗血症を「感染によって引き起こされた全身性炎症反応症候群 (SIRS)」と定義して以来、様々な疫学研究や臨床試験がこの定義を用いて行われるようになり、敗血症に関するエビデンスが積み上げられてきた。このような背景のもと、欧米の集中治療や感染症関連の学会が集まり、2002年に“Surviving Sepsis Campaign”が立ち上げられた。このキャンペーンは、当時30~40%とされていた重症敗血症の死亡率を、5年間に25%低下させることを当初の目的としていた。そしてこのキャンペーン

の一環として作成されたのが、初めてのエビデンスに基づく敗血症ガイドライン“Surviving Sepsis Campaign guidelines (SSCG)”である。2004年10月に発表されたSSCGは、感染対策だけでなく重症患者管理に重点を置いたガイドラインとなっており、また初めて敗血症の治療に時間の概念を導入した点でもユニークである。SSCGは2008年に一度改定され、2013年2月に2回目の改訂版がSSCG 2012として発表された。一方、日本ではわが国独自の治療法が行われており、また欧米と考え方の異なる診断・治療法も存在する。また、日本と欧米の保険制度の違いもあり、SSCGで推奨されている診断や治療をそのまま導入するのは困難な場合もあった。そこで、日本集中治療医学会では、日本独自の敗血症ガイドラインを作成することを企図して、2007年3月にSepsis Registry委員会を立ち上げた。委員会では、学会認定のICUで欧米の定義に基づいて2回の疫学調査を行い、このデータを参考に2012年11月「日本版敗血症診療ガイドライン」を発表した。奇しくも同時期に発表されたこの2つのガイドラインにはいくつか相違点が見られるが、これは国ごとの特徴を反映したものと考えられる。本ワークショップでは、実際に日本版ガイドラインの作成に関わった演者に、それぞれの項目におけるSSCGと日本版ガイドラインの違いについて解説していただくとともに、ガイドラインをどのように活用するかをディスカッションしていただく。

1. 日本における敗血症 (セプシス) 治療の現状

兵庫医科大学救急・災害医学講座¹⁾、北海道大学大学院医学研究科侵襲制御医学講座救急医学分野²⁾、千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学³⁾、日本救急医学会 Sepsis Registry 特別委員会⁴⁾、日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会⁵⁾

小谷 穰治¹⁾⁴⁾⁵⁾ 丸藤 哲²⁾⁴⁾ 織田 成人³⁾⁵⁾

【はじめに】日本集中治療医学会 (JSICM) Sepsis Registry (SR) 委員会は2007年10月1日~12月31日 (47施設, 226名) と2009年10月1日~2010年3月31日 (39施設, 310名) の2回にわたり認定施設を対象に、日本救急医学会 (JAAM) Sepsis Registry (SR) 特別委員会は2010年6月日~2011年5月31日までに委員の施設の対象に (15施設, 624名)、severe sepsis (septic shockを含む) を対象に詳細なデータを収集した。これらの結果、欧米で行われていないか、行わない事が推奨されているが本邦で行われている補助療法、支持療法の現況が判明した (non-renal CHDF; 15.6%, high-flow CHDF; 2.7%, PMX-DHP; 9.6%, Protease inhibitor; 19.4%, Sivelestat sodium hydrate; 15.7%, Intravenous immunoglobulin (IVIG); 34.6%, Anthrobin 28.4%, recombinant Thrombomodulin (rTM); 17.6%, Selective digestive decontamination (SDD); 3.0%, Immuno-modulating diet; 11.4%)。多変量解析では、septic shock 症例で IVIG が28日転帰 (生存) と有意に関連した (Odds ratio 1.904, p=0.036, 95% CI 1.044~3.471)。また第1回のJSICM-SRのpropensity scor-

ing による解析で severe sepsis 全体において同様の結果が得られた。JSICM では、従来のエビデンスに JSICM-SR data 解析も加味して、本邦の臨床現場で使いやすい日本版敗血症診療ガイドラインを 2011 年 11 月に発刊した。一方、欧米の敗血症の治療指針として Surviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG) があり、2004 年の初版、2008 年の改訂版につづき、2013 年 1 月に SSCG2012 改訂版が発表された。今回は、主として救急医学会の Sepsis Registry data に基づいて本邦の敗血症治療の現況を報告するとともに、IVIg, PMX, DIC 治療の欧米と本邦の違いを SSCG 2012 と日本版敗血症診療ガイドラインを対比させながら解説する。

2. 敗血症の抗菌治療—de-escalation を中心に—

京都医療センター救命救急センター救命救急科

志馬 伸朗

重症敗血症/敗血症性ショックの治療戦略において、原因となる感染症に対する抗菌治療は、治療戦略の根幹をなす欠くべからざる介入である。本講演では、重症敗血症/敗血症性ショックの抗菌薬治療に関して、米国の surviving sepsis campaign guideline (SSCG) 2012 における推奨、関連解説と、日本集中治療医学会による日本版敗血症診療ガイドラインとの差異を検討し、日本での具体的臨床応用に関して概説する。双方のガイドラインに共通点して推奨されている 2 つの重要なポイントがある。1) 敗血症性ショックおよび重症敗血症認識 1 時間以内に有効な抗菌薬を経静脈的に投与すること、2) 抗菌薬耐性化を防止し、毒性を減じ、コストを減らす目的で、抗菌薬デ・エスカレーションの可能性について日々検討すべきこと、である。これらは、共通する最重要事項と考えられるものの、時間設定の問題や、デエスカレーションの具体的内容については、より深い議論も必要である。特に、国内外での抗菌薬処方振舞い方には違いがあることから、デエスカレーションの意義や適用評価については、日本独自の状況を踏まえた考察が必要と考える。一方、米国のガイドラインが一般論に終止しているのに対し、日本のガイドラインには、予想される原因臓器/微生物別の経験的抗菌治療薬、判明した微生物別の標的抗菌治療薬（薬剤耐性菌が検出された場合を含む）、さらには推奨投与量が表に具体的に記載されている。ただし、薬剤によっては、推奨量と日本における保険承認量に解離がある場合もあることには注意が必要である。さらに、1) 感染臓器や原因微生物が未同定の場合の対処方法、2) 抗菌薬の投与期間/中止判断、も現実的には重要な点である。これらについても最近の文献的知見を含め、言及したい。

3. 敗血症における血糖管理

神戸大学附属病院集中治療部

江木 盛時

感染を生じるとストレスホルモンと称されるグルカゴン・成長ホルモン・コルチゾールおよびサイトカイン等の血中濃度が上昇し、インスリン抵抗性が增大することで高

血糖が生じる。同時に、ステロイド投与・カテコラミンの使用・栄養管理など医療行為に伴って血糖値は更に上昇する。このように急性期高血糖は、生体ストレスに伴うインスリン抵抗性の増大（ストレス性高血糖）と医療行為に伴う高血糖（医原性高血糖）の組み合わせによって生じる。心臓外科 ICU での単独施設無作為化比較試験は、目標血糖値を 80~110mg/dL とする強化インスリン療法を行うことで、ICU での死亡率が低下する事を報告した。引き続いて、内科系 ICU で ICU 滞在期間が 3 日以上と見積もられた患者を対象とした無作為化比較試験が行われたが、強化インスリン療法の使用で、全患者群の死亡率は減少しなかった。この 2 つの研究結果のメタ解析を引用して、2008 年版の Surviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG) では、血糖値 150mg/dL 以下を目標とすることが推奨されていた。2008 年版 SSCG が報告されて以降、強化インスリン療法に関するいくつかの無作為化比較試験が報告された。最も大規模な研究である NICE-SUGAR trial では、強化インスリン療法は 144~180mg/dL を目標とした血糖管理と比較して 90 日死亡率を増加させた。NICE-SUGAR trial を含めたメタ解析では強化インスリン療法は、重症低血糖（血糖値 40mg/dL 未満）の発症頻度を有意に上昇させたが、死亡率は減少させなかった。これらの研究結果を元に SSCG2012 年版では、180mg/dL 以上の高血糖を 2 回連続で呈した重症敗血症患者に対し、血糖値を低下させるために経静脈的インスリン持続投与を行うことを推奨している。また、インスリン使用時の目標血糖値は、180mg/dL 以下とすることを推奨している。日本版敗血症診療ガイドラインでは、NICE-SUGAR trial の通常血糖管理群の同じく、180mg/dL を超えた時点でインスリンを開始し、144~180mg/dL を目標に血糖管理することが推奨されている。近年新たに報告された急性期高血糖に関するガイドラインでは、150mg/dL を超えた時点でインスリンを開始し、180mg/dL 以下を目標に血糖管理することが推奨されている。2012 年版 SSCG は、短期間の高血糖（180mg/dL 以上）を許容することでインスリンの使用頻度を減らすことができる可能性がある。急性期高血糖に関するガイドラインでは、血糖値が 180mg/dL を超える前にインスリンを開始し、血糖値が 180mg/dL を超えないように作成されている。日本版敗血症診療ガイドラインはその中間的な存在と言える。いずれの推奨が良いかは不明確であるが、各施設あるいは各患者で最適と思われる方法を選択して良いと考えられる。

4. 敗血症性ショックおよび重症敗血症における初期蘇生と栄養療法

名古屋大学大学院医学系研究科救急・集中治療医学分野

松田 直之

【はじめに】敗血症性ショックや重症敗血症の循環と栄養の管理において、輸液管理をどのように行うべきか、カテコラミンの使用はどのようにすればよいのか、経腸栄養開

始のタイミングはなどの抗菌薬使用以外の治療指針を明確とする必要がある。一方で、このような診療内容は未だに他施設共同研究によるエビデンスは乏しく、今後の臨床研究による評価が必要である。また、これらは、時系列で改善されるべき連続因子であり、このダイナミックモニタリングによりどのように成功されるかを論議するとよい。日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会における調査結果を踏まえて、日本版敗血症診療ガイドラインが作成された。この中で、特に敗血症性ショックおよび重症敗血症における初期蘇生法と経腸栄養法の有効性が確認された。敗血症性ショックおよび重症敗血症における初期蘇生と栄養療法について、日米のデータを比較する。

【内容】敗血症性ショックや重症敗血症の臨床研究の大きな問題事象は、末梢循環の損なわれた cold shock と敗血症性ショック初期の warm shock を明確に区分していないことにある。この前提において、初期蘇生と経腸栄養について論じる。1) Early Goal-directed Therapy, 2) warm shock と cold shock の診療区分, 3) カテコラミンの適正使用, 4) 経腸栄養の位置づけ。現在のエビデンスを整理し、今後の診療展望を討論する。

ワークショップ 4

MRSA 治療・抗菌薬 TDM ガイドライン

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門¹⁾、兵庫医科大学感染制御学²⁾

二木 芳人¹⁾ 竹末 芳生²⁾

近年、MRSA 感染症は、市中型 MRSA の増加や各種抗 MRSA 薬耐性化の兆し、診断、感受性測定のある方などいくつかの新しい問題を抱えており、さらに新規抗 MRSA 薬が臨床導入され、我が国における明確な指針が必要となってきた。そのような背景の中 2012 年に日本化学療法学会と日本 TDM 学会の consensus statement である「抗菌薬 TDM ガイドライン」(委員長: 竹末芳生, 木村利美) が発表され、その後 2013 年に日本化学療法学会、日本感染症学会が「MRSA 感染症の治療ガイドライン」(委員長: 二木芳人) を作成した。これらのガイドラインは 2 つで 1 つのセットととらえることができ、重複を避け、作成のコンセプトもほぼ同じものとなっている。

「抗菌薬 TDM ガイドライン」はバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンにおける TDM の活用と、PK/PD 理論に則った投与設計、つまり既存の抗 MRSA 薬の上手な活用が意図されており、一方「MRSA 感染症の治療ガイドライン」はこれらの既存の薬剤に加え新規抗 MRSA 薬の各種 MRSA 感染症に対する適応(使い分け)が示されている。本セッションでは、MRSA 感染症の中でもとくにガイドラインを活用していただきたい呼吸器感染症、骨髄炎、心内膜炎における治療方針や、その際の TDM の活用や投与設計に関するディスカッションを行いたいと考えている。ワークショップ形式となっているが、現在の opinion leader が選ばれたセッションであり、日本におけるコンセンサスの得れた代表的考え方を議論するこ

とを目的に企画を行った。

1. MRSA 感染症の治療ガイドラインの特徴

大阪大学医学部附属病院感染制御部

朝野 和典

MRSA の治療薬は限られているため、選択に迷うことは少ないように考えられているが、実際は、感染臓器によって適切な抗菌薬の選択が必要であり、それぞれの薬剤の副作用のために、例えば血中濃度の測定による用量の調整など、一般の抗菌薬とは異なる措置も必要となる。また、薬剤感受性の動向も最近大きな問題となっており、ブレイクポイント MIC では評価できない感受性の問題、長期使用に伴う耐性菌の出現、伝播など、より専門的かつ適切な抗菌薬の選択と投与が求められるようになってきている。そこで、日本化学療法学会と感染症学会は共同で「MRSA 感染症の治療ガイドライン」が作成された。この MRSA 感染症の治療ガイドラインの特徴は、それぞれの抗 MRSA 薬の細菌に対する作用および薬理学的性状を基に理論的かつ臨床的エビデンスに基づいて選択を示していること、および各種感染症に対する標準的投与期間を示していることである。まず、抗 MRSA 薬の細菌に対する作用では、薬剤に対する耐性動向と、殺菌的、静菌的な抗菌薬の分類を行い、組織移行性と合わせて、論理的な抗菌薬選択を説明している。特に、VCM に対する MIC クリープの動向について、およそ 10% の MRSA がブレイクポイントによる判定では「感受性 (S)」と判断される MIC 2 μ g/mL のであり、これらの株に対しては VCM が臨床的な効果を期待しにくいことを記載している。薬力学的な視点では、感染症は宿主感染防御能と抗菌薬の 2 つの作用によって治癒して行く。菌血症の場合には、殺菌的な抗菌薬の選択が必要である。一方、生体側の感染防御能が作用する感染病巣では、静菌的抗菌薬であっても感染症を効率的に治療することができるため、薬剤の組織移行性が重要である。このような条件から菌血症には DAP および VCM が、肺炎には LZD および VCM が優先的に選択、推奨されている。感染症の治療は、細菌学的な効果によって判断されるべきであり、炎症反応は細菌学的効果の間接的な表現に過ぎない。したがって、非特異的な炎症反応を指標とすると、標的としている感染症の治療効果以外の病態によって、あたかも感染症が改善していないと判断され、抗菌薬の投与期間が不適切に長くなったり、あるいは短くなったりする可能性がある。細菌学的な効果を直接的に評価することは困難であるが、一般的には各種感染症には標準的な投与期間が存在し、その投与期間を超えて投与する場合には、細菌学的に効果が不十分であるという根拠がなければならない。例えば、MRSA 菌血症の場合、殺菌的な抗 MRSA 薬を選択し、投与期間については、単純性の場合には 2 週間、複雑性の場合には 4~6 週間の投与を推奨している。単純性菌血症とは、「1. 感染性心内膜炎がない、2. 埋め込み型の人工物がない、3. 最初の血液培養陽性から治療開始後 2~4 日以降に施行された血液培養で MRSA が分離されない、

4. 適正な治療開始後72時間以内に解熱, 5. 遠隔感染巣がない」ものである。MRSA肺炎は, 診断の困難さが問題となる。喀痰からMRSAが分離されても, 肺炎の原因菌なのか, 気道の定着菌なのかは鑑別できない。この問題はまだ解決されていない。抗菌薬の選択はVCMに加え, 臓器移行性の良好なLZDが第一選択薬となっている。その投与期間については一定の見解がなく, 壊死性の病巣の場合には3週間以上の投与が必要であるが, 一般的には1週間から2週間の投与期間が推奨される。この他にも内科的には感染性心内膜炎など, 理論的および臨床的エビデンスに基づいて推奨が行われており, かつ日本の臨床状況を考慮したガイドラインとなっている。

2. MRSA 骨髄炎—ガイドラインをどう生かすか—

川崎市立多摩病院整形外科¹⁾, 同 薬剤部²⁾

松下 和彦¹⁾ 濱野 公俊²⁾ 松本 浩²⁾

抗菌薬の効果は, 抗菌薬の組織移行性すなわち患部における組織内濃度と, 細菌に対する抗菌薬の感受性により決まる。各抗菌薬の骨組織への移行性は, 骨組織内濃度と血清濃度との比 (Bone-serum concentration ratio: 骨対血清濃度比) で示される。この値が大きいほど移行性がよいと言える。最終的には組織内濃度が重要であり, 移行性が悪い抗菌薬であっても投与量を増やせば組織内濃度は増加する。しかし, 投与量を増やせば副作用の増加が危惧され, 少ない投与量で, 高い組織内濃度が得られることに越したことはない。抗菌薬の骨組織内濃度の測定に関しては, 種々の問題がある。骨には皮質骨と海綿骨がある。皮質骨においてはHavers管内を血管が走行しており, 海綿骨は血液の豊富な血管性髄腔内に散在する骨梁である。したがって, これら血管内の血液は全身投与された抗菌薬を含んでいるため, 測定にあたってはこれら血液成分の混入を防ぎながら骨組織より抗菌薬を抽出しなければならない。しかし, その方法が各抗菌薬において標準化されておらず, 測定法も年代により異なっている。また骨内の濃度の単位が $\mu\text{g/g}$ であるのに対し血中濃度は $\mu\text{g/mL}$ であるなど種々の問題がある。したがって, 骨組織内濃度は血清濃度に比べて著しく低いとする報告から, 良好に移行するという報告まで, 報告により結果が異なる原因となっている。過去に報告された各MRSA抗薬の骨対血清濃度比をまとめたレビューによると, 抗MRSA薬の骨対血清濃度比は報告によりばらつきが大きい。VCMの骨対血清濃度比は, 投与後0.7から6時間で0.05~0.67とばらつきが大きい。骨髄炎は投与後1から7時間で0.27である。TEICの骨対血清濃度比は, 投与後0.5から3.2時間で0.15~0.85, 4から16時間で0.5~0.64である。グリコペプチドの平均骨対血清濃度比は約0.2である。LZDの骨対血清濃度比は, 0.2~0.5 (平均値は約0.4) である。VCMと比較して, データのばらつきが少ないのが特徴である。DAPの骨対血清濃度比は投与後2から16時間は定常状態で0.1前後である。ABKの骨対血清濃度比についての報告はない。骨髄炎の治療においては上記の点をふまえ, できるだけ血中濃度を高く保

つようにTDMを行う必要がある。日本化学療法学会/日本TDM学会の抗菌薬TDMガイドラインでは, 骨髄炎の治療において良好な臨床効果を得るための目標トラフ値はVCMでは15~20 $\mu\text{g/mL}$, TEICでは20~30 $\mu\text{g/mL}$ のトラフ値を推奨している。VCMの場合, トラフ値15~20 $\mu\text{g/mL}$ を維持することで, 15 $\mu\text{g/mL}$ 以下の場合と比べて腎機能障害の発現率が上昇する可能性が示されている。一方, 骨髄炎は難治性疾患であり4~6週, MRSA骨髄炎ではさら長期の投与が必要とされることが多く, より慎重な腎機能のモニタリングが必要となる。3日に1回程度の採血による腎機能のモニタリングと週1~2回程度のVCM血中濃度のモニターが必要と考える。TEICは, VCMより腎機能障害の発現リスクが低く, より高濃度での投与が可能という利点がある。しかし, 半減期が長く, 血中濃度のコントロールをしにくいことが難点である。治療効果についてVCMと直接比較したエビデンスレベルの高い論文はない。疾患の重篤性, 患者背景など腎機能障害の発現リスクを考慮した上で, VCMとの使い分けを考慮する。

3. MRSAによる心内膜炎の治療

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

黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎は, Viridans group streptococci に比べ重篤化しやすく, 院内死亡に寄与するリスク因子のひとつである。とくにMRSAの死亡率は30%以上となる。MRSA感染性心内膜炎の特徴として, しばしば医療関連感染として発症し, 手術を含む侵襲的処置や人工物留置に関連すること, 予後悪化因子として高齢者や重篤な基礎疾患, ICU患者, ペースメーカーなどデバイス関連, 診断の遅れ, 長引く菌血症などがあげられる。感染性心内膜炎の治療では, 抗菌薬の高用量・長期投与が行われる。MRSAの場合, これまでながくvancomycinが第1選択薬として用いられてきた。抗MRSA薬の選択肢は限られているものの, 第1選択薬はどれにすべきか, 併用療法の有用性について, またVCMのMICが1 $\mu\text{g/mL}$ を越えるような場合抗菌薬の選択はどうすべきかなど議論のある領域である。国内では, MRSA心内膜炎に対して保険適応を有する薬剤はVCMとdaptomycinの2剤に限られている。DAPは国内で右心系心内膜炎に適応を有するが, 主に海外からの報告で左心系心内膜炎における使用成績も集積されつつある。Linezolidは国内では心内膜炎の適応を有しておらず, 長期投与では血小板減少等の副作用が問題となるものの, サルベージ治療としての有用性の報告がある。本疾患では, 難治性の感染症として併用療法も行われ, 人工弁置換術後の心内膜炎ではVCMに加え, gentamicinさらにrifampicinが併用されることもある。自己弁心内膜炎では必ずしもGMの併用は必要ないとされる。MRSA心内膜炎の抗菌薬治療における比較試験は十分ではないため, 併用薬の選択や併用の期間に関しては, 専門家の意見やこれまでの経験に基づくにとどまっ

ている。したがって、国内外のガイドラインによってその推奨には多少の違いがみられる。感染性心内膜炎の治療において抗菌薬の選択も重要だが、抗菌薬のみの治療でコントロール困難な症例は多い。MRSAによる人工弁心内膜炎では基本的に外科治療を優先すべきとする考えもある。外科手術のタイミングを逸しないよう適応を早めに考慮しておくべきである。

4. バンコマイシンのTDM—日米の相違点—

慶應義塾大学薬学部実務薬学講座

松元 一明

近年、日米において、バンコマイシンのTDMガイドライン、MRSA感染症治療のガイドラインがだされた。今回、その相違点について検証する。

まず、初期投与設計について、米国のガイドラインでは、成人の腎機能正常患者では、1回15~20mg/kg（実測体重）を8~12時間毎に投与することが推奨されたが、日本のガイドラインでは、1回15~20mg/kg（実測体重）を12時間毎に投与することが推奨された。日米における有効トラフ濃度域は両者ともに10~20 μ g/mLであり、このトラフ濃度域は基本的に1日2回投与で評価されている。また、1回1,000mgを1日2回投与した場合と1回500mgを1日4回投与した場合では、トラフ値は後者の方が高値を示す。しかし、バンコマイシンはPK-PDに基づくAUC/MICに従うため、1日投与量が同じであれば、AUCは同じ値になり、効果は同等になる。すなわち、1日投与量を増量せずに、分割投与することで、トラフ値を高くしても、効果的とは言えない。したがって、1日2回投与を基本として、1回量の増減により、有効トラフ濃度域を保つ方法が推奨された。さらに、日本のガイドラインでは安全性を考慮した投与設計になっており、「トラフ値15~20 μ g/mLを目標値とした場合の安全性に関する報告は限られており、初回投与は、通常投与量、またはトラフ値10~15 μ g/mLを目標とした投与設計にて行う。その後、初回TDMの結果が得られた段階で、トラフ実測値、臨床経過や感染病巣の変化、分離MRSAのMIC値を参考に、必要と判断すれば、その段階で15~20 μ g/mLを目標とした投与設計を行う。重篤な感染症や前述の複雑性感染の場合は、最初から15~20 μ g/mLを狙った投与設計が必要なこともあるが、患者状態を十分把握し、腎毒性のリスクをふまえて投与量を決定する。」となっている。これらのことから、日本のガイドラインでは1日2回投与が推奨された。

小児においては、両者ともに1回15mg/kgを1日4回投与することを推奨しているが、米国では重症感染症例では20~25mg/kgの負荷投与を考慮するとなっている。しかし、小児における負荷投与の必要性については未だ根拠はなく、日本のガイドラインでは負荷投与については示していない。また、日本では12歳以上の青年を小児と分け、青年では1回15mg/kgを1日3回投与してもよいとしている。さらに、小児の有効トラフ濃度域について、小児ではAUC/MICとトラフ濃度の関係が未だ明らかになって

いないため、日本ではトラフ濃度15~20 μ g/mLの有効性および安全性は今後の課題であると記載しているが、米国では、重症感染症においては成人に準じるよう記載されている。

次に、バンコマイシンのMICが2 μ g/mLのMRSAに対するバンコマイシン投与の是非について、米国では、「微量液体希釈法でも測定法での種類により2 μ g/mL株の分離頻度は異なっている。このため、現在の感受性試験で2 μ g/mL株と $\leq$ 1 μ g/mL株の判定は信頼性にかけるため、VISAでなければ2 μ g/mL株であっても、MIC値にとらわれず、臨床反応から有効性を判断しVCM治療の継続の是非を決める。」としている。日本では、「VCMのMIC=2 μ g/mLのMRSAが原因菌の場合は代替療法を考慮する。」となっている。

さらに、米国のガイドラインにはなく、日本のガイドラインに掲載されている内容として、腎機能低下、血液透析（HD）、持続的血液ろ過透析（CHDF）、持続的腹膜透析（CAPD）時の投与方法やTDMの方法がある。

以上のように、成人、小児、特殊病態における投与設計を中心に、日米において相違点がある。

ワークショップ5

移植医療と感染症

岡山大学病院感染症内科¹⁾、愛媛大学医学部附属病院感染制御部²⁾

草野 展周¹⁾ 田内 久道²⁾

移植医療は人体に対する侵襲性が強く、また移植後の免疫抑制が必須であるためその成否には感染症のコントロールが重要であり、それぞれの移植については各学会で感染に関するガイドラインが整備されている。現在、移植医療の進歩に伴い移植症例数は増加し、移植認定施設以外においても移植を受けた患者さんの診療に当たることは稀ではなくなっている。そのため、感染症医は移植の実施施設ではもちろんのこと、そうでない施設においても移植後の患者さんの感染対策や感染症治療について責任を持った対応をしなければならない。しかし現時点で私たち感染症医はそれぞれの移植医療に関して十分な知識を持っているとはいいがたい。現在本邦では様々な移植が行われているが、今回はテーマとして同種造血細胞移植、生体肝移植、肺移植、腎移植における感染症への対応を取り上げた。

同種造血細胞移植は、ヒトの免疫系を入れ替える治療となるため患者は好中球を含む免疫細胞が全く機能なくなる状態に置かれる。また骨髄の生着後も免疫の再構築までは時間が必要であり様々な病原微生物による感染症が合併する。また、移植片対宿主病（GVHD）と呼ばれる同種造血細胞移植に特有の問題も抱えることになる。

生体肝移植では腸管を用いた胆道の再建を伴う手技が必要となるため創部感染症のコントロールが重要となる。創部感染の起炎菌と抗生剤投与の戦略につき考えていきたい。

肺移植では拒絶反応が強くみられる傾向があり免疫抑制

剤が比較的多く投与されている。また、肺は気道を通じて常に外気と接触しているため、移植前に肺感染症を合併している症例も多く、また移植後の呼吸器感染症の管理も重要となる。

腎移植は歴史が古く、免疫抑制剤の進歩に伴い移植後の拒絶反応は抑制され治療成績の向上が見られる一方、サイトメガロウイルスなどによる移植後感染症の増加が問題となっている。また、尿路感染症やBKウイルスによる移植腎機能障害といったような腎移植に特有の問題についても知っておくべきである。

本ワークショップでは、実際に移植医療に携わっている講師の先生方にそれぞれの移植の特徴やリスクに関して概説していただき、感染症医がどのように移植医療における感染対策や感染症治療にかかわっていくかに関してディスカッションを行いたい。

1. 同種造血幹細胞移植と感染症

大分大学医学部腫瘍・血液内科

緒方 正男

同種造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: allo-HSCT) は白血病などの血液腫瘍や造血不全の根治を目的とした治療法である。1990年代に造血幹細胞ソースとして骨髄以外に末梢血幹細胞や臍帯血を用いた移植が確立し、ドナーも血縁から非血縁者に急速に広がった。移植前処置は骨髄破壊的な処置以外に毒性を軽減した骨髄非破壊の前処置が開発され、高齢患者に対しても移植が可能となった。最近ではHLA 半合致移植が開発され、HLA 半分一致の血縁よりの移植も可能となりつつある。このようなドナーの多様化や適応の拡大を背景にallo-HSCT 件数は急速に増えており2011年には国内で非血縁骨髄移植が約1,200人、臍帯血移植が約1,100人に行われている。

allo-HSCT は難治性血液疾患に高い治癒率をもたらす一方で、治療関連合併症による高い死亡率が大きな問題であり続けている。その主な原因はGraft-versus-Host Disease (GVHD)、臓器障害と感染症であり、感染症による死亡は全死因の約20%を占める。allo-HSCT という治癒を目指す治療において感染症のマネジメントは患者の生命予後を左右する。

allo-HSCT 後感染症は高度で複合的な免疫不全を背景として発症する。allo-HSCT では免疫担当細胞も含め造血がドナー造血幹細胞由来に入れ替わり、その過程にGVHD 予防の免疫抑制を行う。GVHD 発症時にはステロイドが追加される。これらに伴い食細胞、細胞性免疫、液性免疫全てが様々な程度に障害される。移植前処置や腸管GVHDに伴う粘膜障害および長期にわたる中心静脈ラインは病原体の侵入門戸となる。

移植後の経過とともに免疫不全状態は連続的に変化し、頻度の高い感染症も変わっていく。移植から骨髄生着までは食細胞の著減と前処置による粘膜障害に伴い、細菌や酵母様真菌の感染リスクが高い。生着前後にはHHV-6の再

活性化が集中し、時にHHV-6脳炎を来す。生着から移植後100日まではCMVやアスペルギルススの好発期である。この時期の共通した感染症のリスクは急性GVHDとそれに対するステロイド治療であり、細胞性免疫能が著明に低下する。播種性アデノウイルス感染症や接合菌症など稀な重症感染症も多くはこの時期のステロイド継続例でみられる。移植後100日以降は慢性GVHDに伴う液性免疫低下により肺炎球菌など莢膜被包菌による感染リスクが高まる。

移植症例ではGVHDや臓器障害により全身状態がめまぐるしく変化し、感染症の症状も典型的でないことが多く診断と対処に苦慮することが多い。確実な診断を得るために、必要に応じ血液培養、髄液検査、気管支鏡検査、病理診断など診断価値が高い検査を速やかに行う。しかし侵襲的検査が困難な場合や、繰り返す検査にても診断確定に至れない場合も多く、推定に基づいた治療開始が必要な場合も多い。可能性の高い病原微生物および可能性は低いに対処が遅れると致死性となる病原体についてカバーするという対処が必要となる。最終的に感染症の予後を決断するのはからみあった糸を組解くような現場での決断である。当面の選択を誤らないこと、効果を評価し軌道修正すること、また確定診断を得る努力を継続することが感染症死の減少に繋がる。

allo-HSCT 後感染症のそれぞれは希少で背景が患者ごとに異なるため参考となるエビデンスは乏しいが、リスクと予防、早期診断法の情報が共有され、薬物療法の選択が増えたことなどにより予後は改善されつつある。例えば侵襲性肺アスペルギルス症は発症例の予後が極めて不良であったが、ハイリスク群に対する血中アスペルギルス抗原のモニタリング、予防投与、CTの積極的な施行の有用性が示され、発症例に対しボリコナゾールやキャンディン系薬剤などが使用可能となったことなどにより、予後が改善してきた。

本ワークショップでは造血幹細胞移植後感染症について概説し、現在可能な対処とさらなる治療成績改善のために必要な進歩について議論したい。

2. 生体肝移植術後創部感染発症のリスク因子

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

山本 正樹

欧米では、脳死肝移植術が行われることが多いが、日本を含めたアジア地域においては、脳死ドナーが慢性的に不足していることもあり、生体肝移植術が肝移植術の中心的役割を担っている。術後免疫抑制状態が長期にわたり続くことから、固形臓器移植術において術後の感染症は重大な合併症の一つであり、生命予後を悪化させるとともに、拒絶の原因となるなど、移植臓器の機能を悪化させる要因となる。なかでも生体肝移植術は、患者の術前の状態が悪いことや、移植術の手法そのものの困難さなどから、術後創部感染の発症率が高いことが知られている。当院では、生体肝移植術後創部感染発症のリスク因子を探ることで、そ

の発症を抑え、予後の改善につなげることを目的とし、期間を隔てて計2回のサーベイランスを行ってきた。

前期サーベイランス結果：2001年から2002年にかけて生体肝移植術を行った113例を対象に行ったサーベイランスでは、39例(34.5%)で術後創部感染を発症、その死亡率は27.3%であった。術後創部感染のリスク因子としては、単変量解析結果から、Roux-en-Y胆道再検($p=0.039$)、ABO血液型不適合移植($p=0.027$)、5日以内の再手術($p=0.002$)が、多変量解析結果からは、男性患者($p=0.042$)、5日以内の再手術($p=0.001$)が独立したリスク因子として明らかとなった。起炎菌については、グラム陽性球菌49.1%、グラム陰性桿菌47.4%であった。腸球菌は10例(17.5%)で認めたが、その内訳としては *Enterococcus faecalis* の割合が高かった(6/10例)。この結果を受け、2003年に周術期予防抗菌薬をフロモキシセフからセフトキシムとアンピシリンの併用に変更した。

後期サーベイランス結果：2011年から2012年にかけて102例を対象に再度サーベイランスを行った。38例(37.3%)が術後創部感染を発症、死亡率は25.6%であった。術後創部感染のリスク因子は、単変量解析結果から、成人例($p=0.025$)、ABO不適合移植($p=0.028$)、手術時間($p=0.001$)、5日以内の再手術($p=0.043$)、多変量解析結果から、成人例($p=0.001$)、Roux-en-Y胆道再検($p=0.003$)が明かとなった。起炎菌としては、腸球菌における *Enterococcus faecium* の割合の増加(起炎菌全体の3.5%(前期)から26.7%(後期))、腸内細菌科における extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生株の検出(大腸菌2例、*Klebsiella pneumoniae* 1例)などの変化を認めた。

我々は、適切な抗菌薬を選択するべく、周術期抗菌薬の変更を行ったが、術後創部感染の発症率を低下させるには至らなかった。今回の2回にわたる術後創部感染発症のリスク因子解析結果をみても、是正可能な術前因子は少なく、周術期抗菌薬の変更など、単一の方針による移植後術後創部感染の発症抑制は困難な可能性がある。次なる移植術後創部感染対策として、術前のリスク因子並びに抗菌薬投与歴、耐性菌検出歴などに基づき、個々の症例とまではいなくても、移植レシピエントの層別化を行い、それぞれに適切な抗菌薬を検討するといった対応が必要かもしれない。また、術後創部感染による死亡率を下げることも目標の一つであり、創部感染の早期発見、早期治療を目的とした監視培養体制の構築などが改善策となるかもしれない。

依然として生体肝移植術の重大な合併症である術後創部感染であるが、術前のリスク因子への対応のみでは、その発症を予防することは難しい可能性がある。周術期予防抗菌薬、院内感染対策、術後創部感染発症時の治療適正化などを多角的に検討し、発症抑制および死亡率の改善を目指す必要がある。

3. 肺移植医療と感染症

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器・乳腺

内分泌外科

大藤 剛宏

臓器移植はドナーによる臓器提供の上に成り立つ医療であり、肺移植分野では、脳死、生体肺移植が行われている。しかし、脳死下臓器提供の少ない我が国においては、病状の悪化により脳死肺移植を待てない患者が数多く存在し、肉親から肺の一部の提供を受け行う生体肺移植がその主流をなしてきた。2010年7月、家族の同意のみで臓器提供を可能にする改正臓器移植法が施行され、脳死下臓器提供数は増加したが、移植を希望する患者も増加の一途をたどっており、慢性的な臓器不足の状態には変わりはない。そのような状況下では提供された臓器を一つも無駄にはできないが、脳死ドナー肺は長期人工呼吸管理の影響や、誤嚥等もあり多くの肺が感染症を合併しているため、移植を断念せざるを得ないケースも約3割存在する。このようなマージナルドナー肺を安全に使用するためには起因菌を考慮したドナーマネージメントが重要である。また肺移植後は免疫抑制状態にあるためその感染症予防は移植後生存率を大きく左右することになる。肺移植における感染症対策の重要性についてディスカッションしていきたい。

4. 腎移植と感染症—感染症も拒絶反応もないフォローアップを目指して—

長崎大学病院泌尿器科・腎移植外科

望月 保志, 岩田 隆寿

錦戸 雅春, 酒井 英樹

臓器不全の重要疾患の一つである腎不全医療の治療には透析療法と腎移植が存在する。腎移植はQOL、生存率の向上という点で透析療法より有利であるが、免疫抑制療法が必要不可欠な点が不利な点と言える。移植後フォローアップにおける薬剤選択あるいは容量増減などの免疫抑制療法の調整は非常に重要であり、その調整を間違えると感染症あるいは拒絶反応の発生につながる可能性がある。移植医の知識と経験で個々の症例に応じた適切な免疫抑制療法を決定しており、不適切な治療による感染症あるいは拒絶反応の発生は腎移植生着率あるいは生存率といった治療成績に大きく影響する。特に感染症の発生は生存率に影響する重要な因子である。

腎移植黎明期の免疫抑制療法はステロイドとアザチオプリンによる2剤で行われており、十分な免疫抑制療法とは言いがたく、拒絶反応が高頻度に発生し治療成績も満足の得られるものではなかった。その後1980年代にカルシニューリン阻害剤(シクロスポリン・タクロリムス)、2000年前後にミコフェノール酸(強力な代謝拮抗剤)およびバシリキシマブ(抗CD25モノクローナル抗体)が登場し、拒絶反応は激減した。また最近ではリツキシマブ(抗CD20モノクローナル抗体)が移植領域に登場するようになり、以前は適応外とされていた抗HLA抗体陽性移植やABO血液型不適合移植といった既存抗体陽性例の腎移植も増加傾向にある。しかし免疫抑制療法の発達に伴い拒絶反応は制御され治療成績は向上する一方、過剰免疫抑制による感染

症の発症が危惧されるようになった。特にサイトメガロウイルス感染症の発症頻度が高くなり、その検出法および治療法が普及、発達する結果となった。当方でもサイトメガロウイルス抗原陽性例やサイトメガロウイルス感染症の発生頻度が増加しており、プロトコルを作成し、予防と治療を行っている。また腎移植後臨床的に問題となる感染症として、ニューモシスチス肺炎、非結核性抗酸菌感染症、ヘルペスウイルス感染症、EBウイルス感染症、BKウイルス感染症などがある。EBウイルス感染症は移植後リンパ球増殖性疾患（PTLD）を発症し、生命予後に影響する移植後合併症の一つであり、BKウイルス感染症は腎・尿路に潜伏感染し免疫抑制下に増殖し、移植腎機能障害を生じる疾患として注意すべき感染症の一つとされている。

長崎大学では1966年より腎移植医療に携わってきた。全国的にも古くから腎移植を開始した。これまで献腎移植73例、生体腎移植136例を施行し、治療成績は全生着率5年79.4%、10年72.9%、全生存率5年89.0%、10年84.2%であり良好といえる。手術手技の発達や免疫抑制療法の発達により腎移植全体の治療成績は年々向上している。また2013年現在当院では約100名の腎臓移植レシピエントが外来通院しており、ほぼ100%自立した社会生活が送れている。しかし症例の中には移植後周術期や急性期あるいは慢性期に感染症を発症し、治療に難渋した症例も多く経験してきた。

本演題では腎移植の概要と当院での治療成績および最近の免疫抑制療法について解説し、次に免疫抑制療法に関連する移植後感染症について詳説する。移植医療と感染症は切っても切れない関係と言える。感染症の専門家を前に移植医が感染症の解説をするのは少々気が引けるが、当方のこれまでの経験を踏まえて、腎移植後感染症をテーマに講演を行い（当方の苦労を共有していただきつつ）最後に感染症専門家のご意見を拝聴したいと考えている。

ワークショップ6

感染症診療のクリニカル・パール：ADVANCEDコース
東京大学医学部附属病院感染症内科¹⁾、国立国際医療研究センター病院国際感染症センター²⁾

四柳 宏¹⁾ 大曲 貴夫²⁾

クリニカル・パール：ADVANCEDコースでは、昨年同様感染症専門医として知っておきたい特殊な状況の感染症を取り上げることとした。BASICコースと重複のないように考慮し、「免疫不全患者における感染症」、「輸入感染症」、「HIV患者における日和見感染症」の3題を取り上げる。症例提示者、討論者はいずれもそれぞれの分野のエキスパートであり、教育の経験も豊富な方々である。エキスパートの先生方のやりとりから、各分野の考え方、適切な対応に関するパールを学ぶことができるものと考え、今年では会場の方にも参加して頂き、より活気のあるワークショップにする予定である。

荒岡秀樹先生、神田善伸先生には「免疫不全患者における感染症」、中村ふくみ先生、加藤康幸先生には「輸入感

染症」、上平朝子先生、塚田訓久先生には「HIV患者における日和見感染症」をお願いしている。

多くの皆様の本ワークショップへの参加と活発な討論を期待しております。

症例提示者 虎の門病院臨床感染症科 荒岡秀樹

討論者 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 神田善伸

症例提示者 奈良県立医科大学病原体・感染防御医学講座・感染症センター 中村（内山）ふくみ

討論者 国立国際医療研究センター病院国際感染症センター 加藤康幸

症例提示者 国立病院機構大阪医療センター感染症内科 上平朝子

討論者 国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター 塚田訓久

委員会報告

日本化学療法学会・日本感染症学会・日本臨床微生物学会 三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス事業—10周年記念委員会報告—

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門¹⁾、第一三共株式会社研究開発本部開発推進部²⁾

二木 芳人¹⁾ 小笠原和彦²⁾

2004年6月に日本化学療法学会は、わが国における各種感染症患者から分離された原因菌について、わが国の標準的な感受性サーベイランス成績を継続的に調査し公表すること、そしてこの成績がわが国における感染症治療の適正化の一助とされることを目的としサーベイランス委員会を発足した（初代委員長に二木芳人が就任）。

〔本事業の基本姿勢〕

従来からわが国には多くのサーベイランス事業が存在していたが、いくつかの問題を抱えていた。その課題を解決したいと設立時に以下の基本姿勢を掲げた。

- 1) 学会主導の公的サーベイランスである
- 2) 標準的抗菌薬を網羅して種々の感染症の原因菌の薬剤感受性を幅広く調査する
- 3) 資金運営は主に製薬企業各社などからの協賛による
- 4) 可能な限り継続する
- 5) 成績は毎年英文誌に公表する
- 6) 公表された成績は、委員会の承認により、協賛の製薬企業、調査参加施設が様々なかたちで利用できる
- 7) 収集された菌株は可能な限り保存され、様々な目的に供与することを可能とする

【活動経過】第1回のサーベイランスは呼吸器感染症を対象に実施することを決め実施要綱の検討、感受性測定機関の選定、協力してくれる医療機関への説明会、製薬企業への寄付願いなど、準備に約2年を費やし2006年に実施した（全国32医療機関より887株を収集し、42薬剤のMICを測定）。

発足当時より日本感染症学会、日本臨床微生物学会に事業への協力を働きかけていたが2007年に三学会の合同事

業へ発展させることが正式に決定され、2009年「三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス」と改め活動することになった。

第1回（2006年）、第2回（2007年）の2年間は、サーベイランスの技術・技能を習得し、事業を安定させるために対象を呼吸器感染症に絞り実施したが、その実績から得たノウハウをもとに第3回（2008年）からは、毎年2領域の実施を可能にした。その後、賛助会員や関連学会からの要望に応え対象とする領域が拡大され、現在では、呼吸器感染症、尿路感染症〔急性膀胱炎、複雑性尿路感染症、尿道炎（淋菌、クラミジア）〕、手術部位感染、耳鼻咽喉科領域、皮膚科領域、歯科口腔外科領域を2～4年の間隔で実施するまでになり、近隣のアジアや欧米などからも注目される事業となった。

【情報の提供】調査結果から得られた抗菌薬の感受性変化や耐性菌の動向などの情報をできるだけ多くの医療従事者に提供し、感染症治療の適正化の一助となるように毎年、三学会の総会・学術集会、ICAAC、ICCなど、国内外の学会で発表するとともに論文をJICに掲載している。また、学会のホームページでも海外の学会で発表したポスターと論文が閲覧できる。ホームページについてはさらに充実を図るため閲覧できる情報の追加や多くの関係者が利用できるシステムを現在検討している。

【賛助会員へのお礼】本事業の基本姿である「可能な限り継続する」を資金面から支えてくれたのは、抗菌薬を開発している企業21社と日本ジェネリック医薬品協会所属の21社である。抗菌薬の開発が低迷する中、企業の責任として既存の抗菌薬の感受性情報を医療従事者に提供し適正使用に努める真摯な活動に敬服し御礼申し上げます。

本日は本事業発足10年間の活動経過とこれまでに感受性調査を実施した呼吸器感染症、尿路感染症、手術部位感染、耳鼻咽喉科領域が注目する耐性菌の動向や得られたデータの活用、さらに本事業の将来展望について報告する。

1. 呼吸器感染症（RTI）

長崎大学大学院病態解析・診断学分野（臨床検査医学）¹⁾、長崎大学病院検査部²⁾、三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会委員³⁾

柳原 克紀¹⁾²⁾³⁾

呼吸器感染症のサーベイランスは成人呼吸器感染症患者より分離された原因菌に対する各種抗菌薬の感受性を測定し、患者背景別、地域別の分離菌分布及び感受性推移を経年的に検討することを目的として開始された。主要な疾患であり、原因菌や耐性度に差異がある市中肺炎、院内肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染を対象とし、菌種を *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* の7種類に限定し、2006年より毎年実施されている。全国の52施設で分離された1,000株程度の株が解析されており、我が国の nationwide survey として大きなエビデンスになっている。ブドウ球

菌における MRSA の割合は、63.4%（2006年）から50.5%（2010年）と有意に減少しており、院内感染対策などの効果と考えられる。ペニシリン非感受性肺炎球菌（PISP+PRSP）は、2006年の39%から2010年の57.1%と増加傾向にある。肺炎球菌は呼吸器領域で最も重要な原因菌であり、抗菌薬選択の際に留意すべきである。インフルエンザ菌においては、 β -ラクタマーゼを産生しない耐性菌の割合が40～50%で推移している。ESBL産生 *K.pneumoniae* は増加傾向を認めない。しかしながら、ESBL産生菌は全国的に蔓延してきており、今後も厳重に監視していく必要がある。呼吸器感染症のガイドラインは、いくつかの学会から公表され、診療に大きく貢献している。ガイドライン改訂の際には、サーベイランスデータは重要な役割を果たす。呼吸器感染症（RTI）の分離菌サーベイランス事業は極めて有意義であり、これからも継続していく必要がある。

2. 尿路感染症・性感染症（UTI）

兵庫医科大学泌尿器科¹⁾、三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会委員²⁾

山本 新吾¹⁾²⁾

尿路感染症・性感染症領域においては、現在までに単純性膀胱炎（2009年）、複雑性尿路感染症（2008年、2011年）、淋菌性・クラミジア性尿道炎（2009年、2012年）の起炎菌感受性測定が行われている。単純性膀胱炎（2009年）では43施設から送付された461検体のうち、有意菌量の364検体より分離された387株が解析された。*Escherichia coli* 301株（77.8%）の各薬剤感性率はABPC 72.1%, CVA/ABPC 93%, CCL 92%, CPDX 92.4%, CFDN 92.7%, GM 93.7%, AMK 100%, CPFX 87.7%, LVFX 87.7%, FOM 100%, ST 87.7%であり、ESBL産生株は14株（5.2%）であった。*S. saprophyticus* 20株（5.5%）は閉経前患者からの分離が多く（17株、85%）、薬剤の感性率（%）はMIPIC 0%, ABPC 70%, CVA/ABPC 95%, CCL 90%, CPDX 35%, CFDN 90%, GM, AMK, CPFX, LVFX, VCM, TEIC, STは100%であった。複雑性尿路感染症では、2008年には解析対象株が28施設から688株（対象菌種：*Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*）、2011年には42施設より997株（対象菌種にMRSA及び*Klebsiella oxytoca*を追加）が収集された。*E. faecalis* はすべてABPCおよびVCMに感受性を示し、2008年にLZD中間耐性株が認めたが2011年はすべて感受性と回復した。*E. coli* のキノロン耐性率はいずれも約30%であった。ESBL産生株は*E. coli* で増加（5.1%→15.2%）、*K. pneumoniae* で増加（0%→4.5%）、*P. mirabilis* で減少（11.9%→6.8%）し、*K. oxytoca* は2.4%であった。MBL産生株は*S. marcescens* には認められなかったが、*P. aeruginosa* では増加（2.6%→5.4%）し、MDRPも増加（1.8%→4.3%）した。淋菌性尿道炎（2009年）では、29施設から156検体が送付され、培養された83株が解析された。 β -lactamase産生株は6株（7.2%）だった。

静注/筋注薬の CTRX, CDZM, SPCM に対する感受性は良好であったが、経口薬の感受性はキノロン系 21.7%, CFIX 98.8%, CPDX 61.4% であった。AZM MIC 0.5 μ g/mL が 1 株 (1.2%), 2 μ g/mL 2 株 (2.4%) が検出された。淋菌性尿道炎 (2012 年) では 26 施設より 152 検体が送付され、培養された 103 株が解析された。前回 (2009 年) と比較すると、CFIX の感受性率が 89.3% へ低下した以外大きな変化は見られず、AZM MIC 1 μ g/mL が 2 株 (1.9%) 検出されたのみであった。クラミジア性尿道炎 (2009 年) では、28 施設から 207 検体が送付され、培養された 48 株のうち 19 株 (9.2%) が MIC 測定可能であり、いずれの抗菌薬においても耐性株は認めなかった。クラミジア性尿道炎 (2012 年) は 2013 年 12 月まで収集継続されており、現在解析中である。

3. 手術部位感染 (SSI)

東邦大学医療センター大橋病院外科¹⁾、三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会委員²⁾

草地 信也¹⁾²⁾

手術部位感染症 (Surgical Site Infection: 以下 SSI) は手術操作が直接及ぶ部位の感染症で、切開創感染と臓器/体腔感染 (腹腔内膿瘍など) が含まれる。SSI は術後感染症の多くを占め、その原因菌は皮膚常在細菌や手術中に解放となった消化管などの常在細菌である。SSI の分離菌およびその薬剤感受性に影響を与える因子としては、手術対象となる臓器及びその状態 (穿孔、壊死など)、感染部位、検体の採取方法・状況、周術期に用いられた抗菌薬、合併する感染性疾患などである。これらの中で最も大きく影響するのは周術期の抗菌薬療法である。外科領域感染症に対する抗菌薬療法は時代によって大きく変化してきた。1970 年代は術後感染予防薬は第一世代セフェム薬が用いられ、やがて第二世代セフェム薬、第三世代セフェム薬が用いられるようになった。しかし、1980 年代の後半から MRSA 感染が問題となり、再び第一世代セフェム薬が用いられるようになった。感染治療薬では、1970 年代では嫌気性菌に対する抗菌力を持つ薬剤がきわめて少なかったが、一部の第二世代セフェム薬、第三世代セフェム薬の出現とともに、これらの適応症例が増加した。また、IPM/CS などのカルベペネム系抗菌薬の登場とともに、同系薬剤の使用頻度が増加してきた。また、近年、日本でも抗菌薬使用のガイドラインが出版され、徐々に改定がすすみ、欧米のエビデンスに大きく影響されるようになった。このため今後、分離菌も大きく変化する可能性が高く、その変化を知ることが臨床的に極めて大きな意義がある。術後感染症の分離菌のサーベイランスは、1983 年から外科感染症分離菌研究会が武田製薬工業の協力で行われてきたが 2009 年が最後となった。今回、三学会合同分離菌サーベイランスにおいて SSI の分離菌サーベイランスが行われたのは極めて貴重なデータとなった。また、今回行われた、サーベイランスの特長としては、術後感染症の経過、抗菌薬療法の有無によって層別化が図られ、より臨床に即した情報が提供で

きた点であると考ええる。近年、欧米では *Clostridium difficile* 感染症の増加で抗菌薬療法の見直しがはかられつつあり、やがて日本の周術期に抗菌薬療法が変わろうとしている。当然ながら分離菌も変化するが予想される。これらのことから SSI の分離菌サーベイランス事業は定期的に行われるべきと考える。

4. 耳鼻咽喉科領域

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科¹⁾、三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会委員²⁾

鈴木 賢二¹⁾²⁾

近年、耳鼻咽喉科領域感染症においても薬剤耐性の肺炎球菌やインフルエンザ菌が増加し問題となっている。これまで我々は 4 年ごとに過去 4 回耳鼻咽喉科領域主要感染症全国サーベイランスを施行してきたが、今回、初めて三学会合同抗菌薬感受性全国サーベイランス事業に参画させていただき、耳鼻咽喉科領域全国規模の主要疾患別検出菌と主要検出菌の薬剤感受性のサーベイランスに取り組んだので、その検討結果の詳細を報告する。またこれまでわれわれ日本耳鼻咽喉科感染症研究会 (現日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会) が 1994 年より 4~5 年おきに施行してきた同様の全国サーベイランス成績と比較検討も施行する。

【目的】成人および小児の耳鼻咽喉科領域感染症における主要 6 疾患患者より分離された原因菌の検出頻度および各種抗菌薬に対する感受性を測定し、患者背景別の分離菌分布や感受性を検討する。

【対象】平成 23 年 1 月~平成 24 年 6 月に、全国 59 施設を受診した成人および小児の急性中耳炎、慢性中耳炎の急性増悪、急性鼻副鼻腔炎、慢性鼻副鼻腔炎の急性増悪、急性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍を対象とした。外来、入院は問わず、手術後の症例は除いた。同一患者からの検体採取は原則 1 回とし、感受性測定の調査対象はグラム陽性菌として *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, グラム陰性菌として *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, 扁桃周囲膿瘍と急性ならびに慢性鼻副鼻腔炎においては嫌気性菌 (*Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp.) とした。合わせて患者背景として、年齢、性別、入院・外来、基礎疾患の有無、基礎疾患名、感染症疾患名、前投薬の有無、マクロライド薬少量長期投与の有無、重症度を調査した。

【方法】菌の同定と臨床分離株に対する各薬剤の MIC は、北里大学抗感染症薬研究センターにおいて Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準じた微量液体希釈法により一括測定した。各種抗菌薬に対する感受性については、菌種別に MIC 分布を集計し、MIC₅₀, MIC₉₀ を算出し解析した。

【結果】52 施設より 729 症例の検体が送付された。疾患別には急性中耳炎 185 例、慢性中耳炎の急性増悪 119 例、急

性鼻副鼻腔炎 128 例、慢性鼻副鼻腔炎の急性増悪 92 例、急性扁桃炎 116 例、扁桃周囲膿瘍 89 例であった。主要検出菌では *S. aureus* が 115 株、*S. pneumoniae* が 113 株、*S. pyogenes* が 63 株、*H. influenzae* が 107 株、*M. catarrhalis* が 55 株、*P. aeruginosa* が 16 株検出され、嫌気性菌は、全体では 161 株が検出され、*Prevotella* spp.と *Porphyromonas* spp.が 73 株、*Fusobacterium* spp.が 22 株、Anaerobic GPC が 37 株それぞれ検出された。各種抗菌薬に対する主要検出菌の感受性や患者背景との関係など詳細につき報告する。

ランチョンセミナー

1. 抗真菌薬の PK-PD

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

三嶋 廣繁

近年、急激な医療技術の発展によって従来では治療が困難とされていた疾患に対して新たな治療法が確立されてきた。より有効かつ安全性の高い化学療法や免疫抑制薬、分子標的薬などによる恩恵が大きくなるにつれ、それに伴う負の側面としての合併症も複雑化してきた。感染症もその 1 つであり、優れた抗感染症薬の開発により治療は急速な進歩を遂げたが、一方で易感染宿主の増加や耐性菌の増加を引き起こし、難治性感染症が社会的な問題となっている。真菌感染症は細菌感染症やウイルス感染症に比較すると、日常臨床で経験されることは比較的にまれな疾患であるが、ひとたび発症すれば予後不良であり、抗真菌薬による治療が必要となる重症かつ難治な疾患である。日本における抗真菌薬の開発状況をみると、2012 年にエキノキサンディン系であるカスポファンギンが登場し、海外の製剤ラインナップがボサコナゾールを除いて、おおよそそろった状態となった。臨床応用できる薬剤が増えたことで、特性の異なるそれぞれの薬剤をどのように使い分けていくかがこれからの課題と言える。抗真菌薬の抗真菌活性や体内動態は特徴的であり、その体内動態を把握したうえで薬物動態学—薬力学 (pharmacokinetics-pharmacodynamics: PK-PD) を考慮した治療薬を選択し、投与量を設定することは、薬剤をより有効的に投与するために必要である。一方で、抗真菌薬の PK-PD は、実験に適した動物感染モデルが少ないこともあり、十分な検討がなされていない。臨床的にも深在性真菌症患者においては、原因真菌を同定することが難しい。真菌症そのものが比較的にまれな疾患であるために統計学的解析に耐えうる臨床試験の実施が困難であることも適正な治療方法を検討するにあたってのハードルとなっている。本講演ではこれまでに集積された抗真菌薬の PK-PD に関する情報を整理することで、抗真菌薬の適正使用および薬剤耐性真菌の出現抑制について考えてみたい。

2. インフルエンザ診療の最新知識 2013~2014—鳥インフルエンザ A (H7N9) を含めて—

東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門

渡辺 彰

2013~14 年のインフルエンザで最も大きい話題は、2013 年春に中国で発生した鳥インフルエンザ A (H7N9) である。2013 年の秋口にいったん発生が収まったが、年末以降に再び発生が相次ぎ、抄録作成の 2014 年 2 月上旬では 200 名を超える患者発生となり、30% 前後の死亡率とされる。低病原性のこのウイルスでは鳥の不顕性感染が起こり易く、そのため感染が拡散する確率は大きいと考えられる。高病原性のために感染の範囲が把握可能で封じ込めやすい鳥インフルエンザ A (H5N1) とは異なっており、鳥インフルエンザ A (H7N9) がわが国に入る可能性は高く、予断を許さない。鳥インフルエンザ A (H7N9) の感染経路は、live bird market で売られている家禽類、特に鶏からの直接感染であると思われ、そうした施設がないわが国での発生の確率は小さい。しかし中国では 2013 年 8 月にヒト—ヒト感染の確実な事例が初めて報告され (Qi X, et al. BMJ 347: f4752 doi: 10.1136/bmj.f4752), パンデミックに至る可能性も否定できない。ただ、判明したヒト—ヒト感染の事例は家族内の血縁関係内に留まっており、このウイルスへの感受性が極めて高い何らかの遺伝的素因があるものの、それが極めて少数であることも示唆される。血縁関係のない配偶者間で感染が成立していないことは鳥インフルエンザ A (H5N1) の場合と同じであり、いずれにおいてもパンデミックが起こる確率は低いと考える。また、前述のヒト—ヒト感染の確実な事例では父と娘が発症したが、この 2 名と濃厚に接触した医療従事者を含む 43 名はその後、抗体価の上昇がなかったことから、この「遺伝的素因」は極めて小さな確率でしか存在せず、パンデミックの可能性は極めて小さいと言えよう。治療に関しては、鳥インフルエンザ A (H7N9) のヒト発症例 133 例中 111 例の詳細な解析 (Gao HN, et al. NEJM 368: 2277-85, 2013.) が参考となる。患者の年齢は 50 歳以上に偏っており、1997 年に香港で出現した鳥インフルエンザ A (H5N1) や 2003 年に中国から波及した重症急性呼吸器症候群 (SARS) と似ている。ヒトの間で流行を反復する季節性インフルエンザが新型として出現する時のパンデミックでは、2009 年のように若年者で発生が多いのとは異なり、A (H7N9) に対しては全ての年齢層に免疫がないため、相対的に弱者である高齢者ほど重症化しやすいと考えられる。これら 111 例には肺炎が 97.3% の例で認められるなど重症ウイルス感染の様相を示しており、死亡率は 27% (30/111) と高率であった。111 例中 108 例 (97.3%) にオセルタミビルやペラミビルが投与されているものの、投与開始は発症後 48 時間以内が 11 名、120 時間以内 32 名、120 時間以後が 65 名であり、発症後 48 時間以内の投与開始は 10% であった。このようなことはわが国では考えられず、30% 前後という高い死亡率をわが国の参考とするわけにはいかない。以上より鳥インフルエンザ A (H7N9) は、わが国に入ってくる可能性はあるもののパンデミックの可能性は小さく、また、発症しても、わが国の優れたインフルエンザ診療体制により被害を小さくし得る。2014 年 1 月にわが

国で、オセルタミビル低感受性の A (H1N1) pdm09 ウイルスが分離された (Takashita E. et al. Eurosurveillance 19, Jan 09, 2014) が、これら 5 株のノイラミニダーゼ活性に対するオセルタミビルの平均阻害濃度は IC50 で 214.49 nM/L であり、わが国で 2010~11 年シーズンに分離された低感受性ウイルス (Ikematsu H. et al. JIC 18: 529-33, 2012) よりも低値である。このような低感受性ウイルスは 2011 年のオーストラリア・ニューキャッスル州でも分離されたが、その後、自然消滅しており、わが国の低感受性ウイルスの分離動向を注意深く観察して行けばよいと考える。セミナーでは、2013 年 12 月に承認されたラニナミビルの予防投与の適応の話題を含めてインフルエンザ診療の最新情報について紹介する。

3. 結核診断と IGRA 検査の有用性

国立病院機構東京病院呼吸器センター

永井 英明

従来、結核感染の診断はツベルクリン反応 (ツ反) によって行われてきた。この方法は BCG 未接種者においては感度、特異度ともに高く基本的には優れた方法である。しかし、BCG 接種を受けていると特異度は 97% から 59% に低下する。ツ反には他にも「ブースター効果が認められる」、「非結核性抗酸菌との交差反応がある」、「判定のための再受診が必要」、「ツ反の接種技術や判定技術の差が指摘されている」など多数の問題がある。

そこに BCG 接種の影響を受けない新しい結核診断法が登場した。特異的抗原刺激に対するリンパ球のインターフェロン γ (IFN- γ) 産生能を測定することによって結核感染の診断を行う方法である (インターフェロン γ 応答測定法 Interferon-Gamma Release Assays: IGRAs)。現在、わが国で用いられている IGRA は QuantiFERON-TB Gold (第 3 世代: QFT-3G) と T-SPOT. TB である。

QFT-3G は全血を用いる検査法であり、採血管の中にすでに刺激抗原が含まれており、採血後直ちに抗原刺激が始まるので、培養器があればその施設で処理が可能になる。専用の 1mL 用採血管は陰性コントロール、陽性コントロール、抗原の 3 本である。採血後に採血管を激しく振らないなど、検体の扱いには注意が必要である。使用される結核菌由来の特異抗原は early secreted antigenic target 6 (ESAT-6) と culture filtrate protein 10 (CFP-10)、TB 7.7 の 3 種類である。37°C で 16~24 時間培養後に、遠沈し上清を採取する。この状態で冷蔵庫に 2 カ月保存できると言われている。QFT-3G は抗原を 3 種類含んでいるため、前の世代である QuantiFERON-TB 第 2 世代 (QFT-2G) よりも感度が高く、かつ高特異度は維持されている。感度は 93.7%、特異度は 98.8% である。採血した施設で処理ができれば長期保存が可能となるので、検査会社へ依頼する時間的余裕ができることは大きな利点である。ただし、全血を用いるためリンパ球数の低下しているような免疫不全状態では感度が低下することがあるので注意が必要である。

T-SPOT. TB (T-SPOT) は、ELISPOT 法 (Enzyme-

Linked ImmunoSpot) を用いた診断法である。専用の容器はいらず、ヘパリン採血した血液を用い、検体の扱いが簡単である。32 時間以内に検査を開始すればよい。検査の際には、末梢血単核球を洗浄し、検査に用いる細胞数をそろえ、分離した末梢単核球の一定数を、抗ヒト IFN- γ 抗体をコーティングした polyvinylidene fluoride (PVDF) 膜等で底を覆った培養プレートに分注する。ESAT-6 および CFP-10 を添加して、20 時間前後培養する。結核感染者の末梢単核球からは IFN- γ が分泌され、その場所で直ちに PVDF 膜上の抗ヒト IFN- γ 抗体と結合する。分泌された IFN- γ を染色することで、IFN- γ 産生細胞の存在した場所をスポットとして可視化する。スポット 1 個が、IFN- γ 産生細胞 1 個に相当すると考えられる。IFN- γ を産生する細胞の個数を計測し、IFN- γ 産生細胞の数により結核感染を診断する。T-SPOT は細胞数をそろえるので細胞数の多寡によって結果が変動しない利点がある。

T-SPOT の感度は 97.5%、特異度は 99.1% であり、いずれもすぐれた値を示し、免疫機能低下患者でも健康人と同様の感度を示すという報告が多い。採血および検体の扱いが簡便であり、安定した状態で検査室へ搬送できる利点がある。

ELISPOT, QFT-2G, QFT-3G の当院におけるデータも示しながら、T-SPOT について解説したい。

4. インフルエンザウイルスの動態を踏まえた診断・治療・感染防御対策

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班¹⁾、廣津医院²⁾

廣津 伸夫¹⁾²⁾

インフルエンザウイルスは、咳、くしゃみ、鼻汁によりウイルス感染者から排泄、飛沫し、近接した人の気道粘膜を汚染する。汚染された気道粘膜に感染が成立すると、ウイルスは増殖を繰り返し増加するが、潜伏期間を経てウイルス量が一定量を超えると発症し、その後も増え続ける。感染の成立や、ウイルス増殖のスピードは個々の免疫力により異なり、健康人においては年齢にも大きく左右される。発症者の多くは発熱を伴い、ウイルスは発熱後およそ 48 時間増加し続けると言われ、その間にウイルス増殖を阻害する抗インフルエンザ剤を使用することが勧められている。治療を行わなくても、一定の期間が過ぎればウイルスは自然に増殖能を失い減少に転じ、それに伴って解熱するが、解熱後もウイルスの感染力は数日間存続する。以上がインフルエンザ感染時のウイルス動態の概略であるが、インフルエンザの診療はこのようなウイルスの飛沫、感染、増殖、感染能消失といった動態を踏まえた上で行われる。迅速診断に際しては、陽性反応はウイルス量に影響され、ウイルスが少量の場合は偽陰性となる。臨床的には発熱からの経過時間で陽性率は異なり、インフルエンザ A の場合は発熱後 6 時間以内では約 90% であるが、インフルエンザ B は約 85% と反応は遅くなる。発症直後の偽陰性を含めた確定診断を相補するために末梢血所見は有用であ

る。インフルエンザの感染初期には顆粒球の増加が確認され、発熱6時間後にピークをむかえ、その後減少に転じる。顆粒球数のほとんどは好中球とみなされるので、顆粒球増加の機序は、ウイルスが気道粘膜へ感染するとサイトカインが上昇し、最初の免疫応答として好中球の遊走が促進され、血管壁周囲にとどまっている辺縁プールの好中球が循環プールへ移動した結果と推察される。CRPは、発症当初は低く、経過とともに上昇し、発症後24時間から48時間の間でピークとなる。末梢血の変動より、ウイルス感染からの経過時間、さらにはウイルスの量的変化が推測され、これは、病初期の迅速法の結果の意味づけに有用である。治療効果も発症から治療開始までの時間に影響され、罹患者の年齢や、薬剤それぞれのウイルスに対する作用機序によっても異なる。2012/13年シーズン、小児におけるH3N2に対するNA阻害剤の効果を見るため、治療開始からウイルスの感染能消失までのTCID50を連日測定し、乳幼児群と学童群で比較したところ、薬剤投与開始から感染力消失までの時間（中央値）は、乳幼児（27例）で99.1時間、学童（28例）で69.6時間と一般化Wilcoxon検定により有意差を認めた。また、薬剤別の薬剤投与開始から感染力消失までの時間の中央値は、オセルタミビル（16例）95.0時間、ラニナミビル（11例）76.1時間、ザナミビル（12例）84.5時間、ベラミビル（16例）53.0時間であった。また、治療開始から解熱までの時間は、年齢間で有意差を認め、薬剤間でも感染能消失までの時間と同様の傾向がみられた。さらに、これらの観察から、2峰性の症例の中には、一旦感染能を消失した後、ウイルス活性が再び上昇する例が存在することも明らかとなった。同様の観察を2013/14年シーズンにも行い、同時に感染時の中和抗体価の変動を測定しているので合わせて報告する。感染防御対策の基本は隔離であるが、隔離期間を決定するウイルス感染能の消失を見極める基準は解熱時間である。解熱から感染能消失までの時間を乳幼児と学童で比較すると、乳幼児で60.0時間、学童で41.0時間であったが、有意な差は認められず、解熱から感染能消失までの時間は年齢により大きく変わるとは言えなかった。また、感染拡大には、家族や学校、保育園といった集団が大きく関与し、それらを構成する年齢におけるウイルス動態の違いも交え報告する。以上、当セミナーでは、臨床の場で得られた知見を基としたインフルエンザウイルスの動態を踏まえて、診断、治療、感染対策を考察する。

5. HIV感染症治療のターニングポイントドルテグラビルの臨床的位置付け—

司会のことば

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

HIV感染症に対する薬物治療は、様々な作用機序を有する画期的な新薬の開発により飛躍的に進化し、HIV陽性者の予後は著しく改善しており、現在ではHIV感染症

は慢性疾患と同様にみなされるようになってきました。しかしながら、毎日の服薬を長期継続する必要があることには変わりなく、最近の新薬に望まれるのは、高い抗ウイルス効果・免疫学的効果及び少ない副作用のみならず、長期安全性や、服薬回数・食事の条件・薬剤相互作用などの内服の簡便性になってきました。また、HIV陽性者の高齢化とともに、心血管障害・骨代謝異常・腎機能障害などの長期合併症が問題となっており、それらの予防・対処を考慮した抗HIV薬の選択が求められるようになってきました。より高いメディカル・ニーズを満たす治療の登場により、治療を継続しながら社会生活を営むHIV陽性者と主治医をはじめとする医療従事者がともに、治療の目的を達成していける時代に近付いていると言えます。多くの治療選択肢があることは患者さんにとって喜ばしいことである一方、急速に多くの新薬が登場してくる環境では、特に非HIV感染症専門医にとって、しばしばレジメンの選択に迷う場合も出てきます。本セミナーでは、HIV感染症/AIDSエキスパートの先生に、最新の抗HIV治療ガイドライン（厚生労働科学研究「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班」および米国DHHS等の海外のガイドラインを解説いただくとともに、非専門医の先生方に役立つ日常診療で必要とされる薬物療法のキーポイント、新しいエビデンスや本邦での実践的な診療についてご紹介していただき、最後に今後の抗HIV療法の展望についてご教示いただく予定です。

1) 治療ガイドライン・エビデンスに基づいたHIV感染症治療

横浜市民病院長感染症内科

立川 夏夫

2) HIV感染症認定医の診療の実態と今後の展望

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センターエイズ治療開発センター

横幕 能行

6. 今、望まれるケチらない感染症管理・治療—日本のDPCは患者の味方。では米国は？—

東邦大学医療センター大橋病院外科

草地 信也

2014年度の医療費の改定は、消費税の増加と合わせると実質的にはマイナス査定となり、医療費の高騰が叫ばれている。しかしながら、それでも日本の総医療費は欧米先進国中で最低であり、実質的に日本全国ですべての国民が高いレベルの治療を受けていることから考えると、これ以上の医療費の削減は必ずや日本の医療の低下、すなわち患者さんの不完全な治癒や死亡率の増加を招き、さらに大きな社会的な損失を招く。事実、欧米の手術関連死亡率は日本の3~10倍にも達しているが、その理由はエビデンスのある治療に限られ、しかも、最後まで積極的に治療が行われないためである。また、極端な早期退院、外来でも十分な経過観察が行われないので、病院型MRSAによる市中感染やClostridium difficile腸炎の市中感染も極めて多い。

このように米国医療は日本が見習うべきことは極めて少なく、このことは米国人医師が最もよく理解している点である。

それにもかかわらず、近年、日本では急速に欧米型の医療が導入され、米国医療の欠点があたかも新しい治療のように推奨されている。確かに、PK-PD 理論、エビデンスやガイドラインに基づく EBM、チーム医療、サーベイランス、医療コストの削減、など、米国の医療は言葉の上では魅力的ではある。しかしながら、PK-PD 理論は予想される全ての分離菌を病原性のある耐性菌として扱い、EBM はエビデンスのない治療は許可しない、チーム医療は医者が無用な治療を行わないよう監視する、サーベイランスして無理やり良い成績を出さない施設には患者を紹介しない、治らなくてもいいから安い薬で治療して早く退院させろ、という意味である。米国の理想的と見えるキャッチフレーズは、保険会社の極悪非道な経営方針によるものであることを理解しなくてはならない。

幸い、日本の厚生労働省は財務省からの医療費削減、道路・建築・オリンピック重視方針に抵抗して現行 DPC を死守している。この恩恵で多少エビデンスに欠けるが、われわれ医師が良かれと思う治療法も認められている。日本の DPC は患者の予後を不良にしてまでもコスト削減を求めているものではない。よって日本の感染症治療・管理は、患者さんの利益だけを考え、無理に安い薬剤を使い、無理に入院期間を短縮する必要はない。米国の低所得者向けの薬剤を“医療コストの削減”などと称して推奨する必要はないのである。

7. HIV 感染症における最新の治療戦略

1) 早期治療による二次感染抑制と STR の役割

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

鯉淵 智彦

抗レトロウイルス療法 (Antiretroviral Therapy : ART) の進歩により、HIV 感染者の生命予後は劇的に改善された。近年、国内外のガイドラインにおいては、HIV 感染者での非エイズ疾患・慢性合併症の抑制や二次感染拡大の防止を考慮し、治療開始は早期化する傾向にある。2011 年に発表された HPTN052 試験では ART による早期治療が HIV 感染拡大防止に繋がる事が明確に示されたものの、早期の治療開始が患者自身の長期予後を改善するかについてはなお議論がある。また、早期治療開始により治療は長期化することにもなるが、高い服薬アドヒアランスが重視される ART においては、患者の服薬ストレスを軽減させることも、考慮せねばならない課題の一つである。スタリビルド配合錠は、2013 年 5 月に発売された本邦では初の 1 日 1 回 1 錠 (Single Tablet Regimen : STR) で HIV 治療が可能となる薬剤である。これまでの ART でも長く使われてきたツルバダ配合錠の両成分 (エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩) に加え、新規インテグラーゼ阻害薬のエルビテグラビル、薬物動態学的増強因子 (ブースター) のコビススタットの計 4 成分を含有

している。他剤と併用することなく治療を行うことが可能であるため、患者の服薬アドヒアランスの維持・向上に寄与している。ここでは、国内における早期治療のベネフィットや最新の治療を考察し、今後の治療戦略として STR の担う役割を当院の状況を交えて検討したい。

2) HIV/HBV 共感染における TDF を含む ART の意義

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

湯永 博之

HIV と HBV は感染ルートを共有しているため、これらの両方に感染した共感染者は少なくない。HIV 感染は B 型肝炎の病期に著しい影響を与えることが知られており、HIV/HBV 共感染者では、B 型慢性肝炎への移行率が高く、肝硬変や肝癌への進展率が高い。また、共感染者に HBV 治療としてエンテカビルのみを投与すると、HIV が薬剤耐性変異を獲得してしまうことが知られている。これはエンテカビルに弱い抗 HIV 作用があるためである。一方で、現在推奨されている抗 HIV 療法 (Antiretroviral Therapy : ART) は、抗 HBV 作用のある核酸系逆転写酵素阻害薬であるテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) かラミブジン (3TC) のいずれかを含んでいる。従って、共感染者の HIV と HBV のいずれか片方のみを治療することは不適切で、両ウイルスを同時に治療することが推奨されている。複雑化した HIV/HBV 共感染者の治療について検討する。

8. 呼吸器感染症の今—肺非結核性抗酸菌症と慢性肺アスペルギルス症の診断と治療—

埼玉医科大学病院呼吸器内科

金澤 實

わが国の高齢化率は 24% となり、団塊の世代が 75 歳以上となる 2025 年には高齢化率で 30%、高齢者人口は 3,657 万人に達すると見込まれている。呼吸器感染症のうち肺炎はすでに死亡原因の 3 位になったが、日常の診療の中では高齢者の慢性呼吸器感染症として肺非結核性抗酸菌症 (NTM) と慢性肺アスペルギルス症 (CPA) 患者の増加が著しい。これらの疾患では通常の日常生活を送ることができるが、診断が遅れ、治療が不適切であれば不慮の転帰をとることも少なくない。診断は細菌学もしくは免疫学的な存在診断所見に加えて、画像ではそれぞれが診断に合致する所見を呈し、他の疾患でないことを求められるので、種々の画像パターンに精通する必要がある。また NTM の治療に際しては進行が緩やかであるものの、治療薬の感受性が乏しいため、治療適応の決定が容易でない。また肺アスペルギルス症においても治療適応と期間についての定めはない。さらに高齢者では NTM と CPA の合併がみられる。両者の合併を画像診断のみで判定することは容易でないが、さらに臨床家を悩ませる問題はそれぞれの Key 治療薬であるボリコナゾール (VRCZ) とリファンピシン (RFP)/リファブチン (RBT) の併用禁忌があげられる。事実上 CPA に対する長期投与が可能で有効な薬剤は

VRCZに限られるため、合併例の治療には困難が伴い、臨床医としてぎりぎりの判断が求められる。一方RFP/RBTを外したNTM治療ではクラリスロマイシン（CAM）とエサンプトール（EB）への依存が高まるものの、EBの長期投与では視力障害など深刻な副反応も出現し得るため、治療は難渋を極める。セミナーでは症例を提示して診断と治療の実際の考え方と治療の方向性を述べたい。

9. MRSA 感染症の診断・治療・予防—最新データとガイドラインを踏まえて—

長崎大学大学院病態解析・診断学（臨床検査医学）/長崎大学病院検査部

柳原 克紀

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）は代表的な耐性菌であり、 β -ラクタム系薬を含む多くの薬剤に広く耐性を示す。MRSAの毒性は通常の黄色ブドウ球菌と同等であるが、易感染性宿主においては難治性であり、肺炎や敗血症など重篤な感染症を引き起こす。最近では強毒の市中感染型の増加も報告されている。

診断については、肺炎における喀痰の塗抹・培養検査や菌血症における血液培養などを適切なタイミングで実施し、MRSAを検出する。基礎疾患やMRSAの定着の既往といった背景がある場合は、臨床診断が行われる場合もある。

治療薬に関しては、抗MRSA薬としてVancomycin, Teicoplanin, Linezolid, Daptomycin及びArbekacinの5剤が認可されており、特徴を把握して、使い分けが必要である。これらの薬剤の理解を深め、適切な使用を推進するために、日本感染症学会・日本化学療法学会が「MRSA感染症の治療ガイドライン」を2013年7月に公表した。抗MRSA薬のラインアップ、医療経済性ならびに国内臨床成績などの我国の現状を反映した独自のガイドラインとして注目されている。これらガイドラインの役割や具体的な使い方に関して、症例を提示しながらご説明したい。

多くの施設で、救命救急、ICUならびに外科手術前に、MRSAの保有状況の確認が行われている。一般的には培養法で検出しているが、MRSAは固有の耐性遺伝子を保有しており、これを検出することも可能となってきた。今後はこのような分子生物学手法をMRSA感染症の予防対策に応用していくことが期待されている。

講演では、最新データとガイドラインに基づく、MRSA感染症の診断・治療・予防についてお話ししたい。

10. 抗インフルエンザ薬とインフルエンザワクチンの課題—H7N9に備えて—

神奈川県警友会けいゆう病院小児科

菅谷 憲夫

鳥インフルエンザウイルスH7N9の感染拡大が報告され、深刻な問題となっている。H7N9は重症の鳥インフルエンザというだけでなく、パンデミックを起こす可能性が高いからである。H1N1/09パンデミックでは、世界で

最も死亡数の少なかった日本ではあるが、これからは、H7N9によるパンデミックの可能性も考えて、診断治療、予防法などの検討を進めるべきである。しかし、「恐怖のH5N1」というような誤ったキャンペーンの流れで成立した新型インフルエンザ等特措法には多くの問題がある。例えば、H1N1/09パンデミックで効果のなかった厳しい検疫や、発熱外来などは実施してはならない。外出の禁止は、ノイラミニダーゼ阻害薬による早期治療体制が混乱して、逆に、多数の死亡例が出る危険性もある。インフルエンザワクチンのA香港型に対する効果が低いことは全世界的な問題となっている。流行ウイルスと抗原性的一致したワクチンウイルスも、ふ化鶏卵で培養すると、鶏卵内で増殖性の高いウイルスが選択されて、抗原性に変化を来すことが知られている。「鶏卵内での抗原変異」がワクチン効果低下の一因と考えられ、世界は鶏卵培養以外の新たなインフルエンザワクチン製造に向かっている。しかし、H1N1/09には高い効果が報告され、まず現行ワクチンの発病防止効果、重症化防止効果を、科学的に検証することからスタートすべきであり、検証なしにインフルエンザワクチンの方向性を決めるべきではない。

11. 呼吸器感染症の起炎菌の変貌とレスピラトリーキノロンの役割

琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学（第一内科）

藤田 次郎

近年、呼吸器感染症の起炎菌の診断手法の進歩とともに呼吸器感染症の起炎菌の頻度が大きく変貌しつつある。肺炎の起炎菌としての肺炎球菌の重要性は言うまでもないので、肺炎球菌ワクチンの普及に伴い、肺炎の起炎菌としての重要性は今後低下していく可能性がある。またわが国で「非定型肺炎」とされていたマイコプラズマ肺炎とクラミドフィラ肺炎のうち、抗原検査の普及に伴ってクラミドフィラ肺炎は姿を消しつつあることから、マイコプラズマ肺炎の診断名で十分となり、将来的には「非定型肺炎」という名称そのものが消失するものと予測される。さらにわが国の市中肺炎診療ガイドラインでは「非定型肺炎」と診断した際には、マクロライド系抗菌薬、またはテトラサイクリン系抗菌薬が第一選択であったものの、小児・若年者を中心にマクロライド耐性のマイコプラズマが増加している現状では、第一選択薬を再考する必要が生じている。さてニューキノロン系抗菌薬の多くはわが国で開発されたものである。その中でも、肺炎球菌に抗菌力を有するものをレスピラトリーキノロンと定義する。近年、 β -ラクタム系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬に対して耐性となった肺炎球菌の比率が増加しつつあることから、これらの薬剤は、臨床現場において広く用いられている。またレスピラトリーキノロンと他の薬剤との比較試験も多数報告されているので、臨床効果と副作用について比較して示したい。一方、急速な高齢化社会の到来に伴い、2011年には肺炎が日本人の死因の第3位となり、特に高齢者の肺炎の増加が

社会的にも問題となっている。このような背景の下、わが国でも Nursing and Health care associated pneumonia (NHCAP) という概念が提唱され、その中で抗菌薬選択の実際が示されている。NHCAP の起炎菌としては、口腔内常在菌、または嫌気性菌の関与が重要であることから、レスピラトリーキノロンに対する口腔内常在菌、嫌気性菌の感受性に関して我々のデータを紹介したい。またレスピラトリーキノロンの中で、嫌気性菌への抗菌力が強く NHCAP に適した薬剤を示したい。近年、抗インフルエンザ薬が多数発売されるとともに、インフルエンザの迅速診断キットは広く普及した。またインフルエンザと鑑別の必要な様々なウイルスの迅速診断キットも開発され、ウイルスによる呼吸器感染症も診断可能になってきた。臨床的には、線毛上皮細胞をターゲットとするインフルエンザウイルス、RS ウイルス、またはヒトメタニューモウイルス感染後の二次性細菌性肺炎に留意する必要がある。インフルエンザウイルス感染後の二次性細菌性肺炎の起炎菌としては肺炎球菌、インフルエンザ菌、および黄色ブドウ球菌が重要である。ただし高齢者においては、口腔内常在菌、または嫌気性菌の関与を考慮する必要がある。レスピラトリーキノロンのあるものはこれらを全てカバーするので、基礎疾患を有する患者における二次性細菌性肺炎に対しては、empiric therapy としてレスピラトリーキノロンが適応となる。またレスピラトリーキノロンは吸収が良好である (bioavailability が高い) ことから、注射薬からのスイッチ療法として、あるいは経口摂取が可能な患者においては、1 日 1 回の内服薬として用いることができるという利点を有する。一方、レスピラトリーキノロンに特有の副作用に関して、moxifloxacin では QT 延長のある患者への投与およびクラス IA・クラス III の抗不整脈薬の併用は禁忌となっている。また tosufloxacin 併用時で軽度のテオフィリン代謝の遅延が認められる。The Infectious Diseases Society of America (IDSA) はレスピラトリーキノロンを市中肺炎治療の第一選択薬として位置づけているものの、PK-PD 理論に基づき耐性菌を選択しないような使用方法が求められる。最後に新規レスピラトリーキノロン開発の状況、および今後の展開についても言及したい。

12. 呼吸器感染症 (高齢者・小児)

1) 高齢者肺炎の現状と課題—HCAP/NHCAP を中心に—

京都大学医学部附属病院呼吸器内科

伊藤 功朗

日本は世界に例をみない超高齢化社会を迎えており、高齢者における肺炎の診療のあり方は重要な課題である。2005 年に ATS/IDSA が出版した院内肺炎のガイドラインの中で、肺炎の新たなカテゴリーとして Healthcare-associated pneumonia (HCAP) が提唱された。HCAP は院外で発症する肺炎でありながら、最近の入院歴を持つ患者、介護施設入居者、最近の抗菌薬治療歴を有する患者など、より薬剤耐性菌によるリスクが高く、予後の悪い患者

群を包括的に捉えた概念である。これを受けて 2011 年に、我が国の実情に見合った概念として医療・介護関連肺炎 (Nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCAP) という肺炎カテゴリーを日本呼吸器学会が発表した。HCAP との主な違いは、NHCAP に「在宅で介護を受ける高齢者・身障者の肺炎」が含まれたことである。したがって、NHCAP の定義上、その多数が高齢者の肺炎、誤嚥性肺炎にあたると考えられ、それが実状であろう。

HCAP の要素を満たせば、市中肺炎 (Community-acquired pneumonia, CAP) よりも薬剤耐性菌のリスクが高く、予後が悪く、したがって、ATS/IDSA のガイドラインでは MRSA や緑膿菌などの多剤耐性菌を視野に入れた多剤併用抗菌薬治療 (抗緑膿菌ベータ・ラクタム薬 + フルオロキノロン/アミノグリコシド + 抗 MRSA 薬) を行うことを推奨している。しかし、院外発症肺炎の約 3 分の 1 が HCAP に該当することから、このガイドラインに忠実に治療を行おうとすると、相当数の患者が濃厚な治療を受けることになる。一方、NHCAP ガイドラインでは、NHCAP を外来治療群、入院治療群、ICU 治療群に分け、また、NHCAP のなかでも多剤耐性菌のリスクの有無を考慮して治療薬を選択することとなっている。

いずれのガイドラインでも治療薬の選択を裏付けるデータは限られている。以下に演者が考える問題点を挙げる。

(1) HCAP/NHCAP では、MRSA や緑膿菌が喀痰や気道分泌物から分離されることは多いかもしれないが、それが起炎微生物なのか。つまり、上述の「リスク」というものは、耐性菌が分離されるリスクに過ぎないのか、耐性菌に感染している (= 耐性菌の治療を要する) リスクなのか。

(2) HCAP/NHCAP では、不適切な抗菌薬 (分離菌をカバーしていない治療) が予後に直結するのか。つまり、上述の「予後が悪い」という事に関連する因子は治療薬の選択にあるのか、それ以外の予後因子は何か。これらの基本的かつ重要な問題について知見を得るためには、我が国の HCAP/NHCAP 症例を多施設で集積し、背景因子、予後因子、起炎微生物、治療薬と治療効果などを検討する必要がある。

本発表では、多施設で前向きに検討した CAP と NHCAP についてのデータを示しつつ、これらの課題について議論したい。

【多施設共同研究協力施設 (代表の先生)】大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院 (石田直先生、橘洋正先生)、神戸市立医療センター西市民病院 (富岡洋海先生)、明石医療センター (大西尚先生)、日本赤十字和歌山医療センター (中川淳先生)、大阪府済生会中津病院 (長谷川吉則先生)、京都桂病院 (西村尚志先生)、小野市民病院 (門脇誠三先生)

2) 小児呼吸器感染症の新たな治療戦略—年齢と耐性菌の現状を考慮した抗菌薬の選択—

久留米大学医学部小児科学講座

津村 直幹

小児科領域では外来受診患者の約7割が感染症であり、さらにその8割程度が呼吸器感染症である。好発年齢は7歳未満、特に1~2歳に最も多く分布し、疾患群では上気道感染症が全症例の約70%を占め、気管支炎や肺炎などの下気道感染症が約25%であった。特に肺炎は成人同様に小児科領域でも最も重要な感染症である。しかし小児では成人と比較して、臨床検体が得にくい点や、年齢によって原因微生物が異なる点など診療上の注意点がいくつか存在する。簡単に原因微生物を同定することは困難であり、年齢を考慮した抗菌薬治療を開始する場合も多い。

上気道感染症で唯一抗菌療法の適応と考えられるA群溶血性レンサ球菌性咽頭・扁桃炎は、2歳以下での発症頻度は低く、5歳をピークに4~9歳に多い。β-ラクタム系薬に対する耐性菌は存在しないが、近年マクロライド系薬に対する耐性菌の増加は深刻である。治療にはペニシリンが第1選択薬であるが、最近セフェム系薬による短期治療が目立っている。両者において有効性や除菌率に差がなく、しかもセフェム系薬の方が宿主の防御機構として重要な口腔内常在細菌叢を乱さないことも注目されている。

一方、小児の市中肺炎の治療戦略を考える場合、その重症度、原因微生物の検索、初期抗菌薬の選択、そして入院適応などを考慮する。原因菌としては肺炎球菌、インフルエンザ菌の頻度が高いが、近年多剤耐性肺炎球菌、β-ラクタマーゼ非産生ABPC耐性インフルエンザ菌(BLNAR)に加え、薬剤耐性マイコプラズマの増加が社会的にも問題となっている。可能なかぎり原因微生物の特定を行ったうえで初期抗菌薬を開始する。また肺炎と診断され入院が必要と考えられる場合でも、核家族や共働き夫婦の増加などの社会的背景で入院を希望しない、あるいは入院ができないような例が増えてきている。近年このような患児に対する外来抗菌薬静注療法(OPAT)が目立っている。しかし安易にOPATを行う事は危険であり、患児の状態如何によって、OPAT治療の適否を速やかに判断することが要求される。最近小児領域での使用が可能となった世界初の経口カルバペネム薬であるテビペネム・ピボキシルは、入院が考慮される、あるいは耐性菌が想定される小児市中肺炎に対する外来での肺炎治療薬として期待される。

13. キノロン系薬のブレイクポイントを考えるーガレノキサシンを中心にー

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染病学

三嶋 廣繁

ニューキノロン系抗菌薬は、それ以前に発売されたオールドキノロンのように抗菌スペクトルが狭く、尿路感染症などの局所感染症のみに使用される薬剤とは違い、全身の各部位の感染症に使用できる抗菌薬となり、臨床的評価が高まった。その一方で、グラム陽性菌に対する抗菌力の弱さや中枢神経作用等の副作用が課題として残り、抗菌力の更なる改善とより安全性に優れた薬剤の開発に力が注がれてきた。ニューキノロン系抗菌薬の一つであるガレノキサシン(Garenoxacin: GRNX)は、これまでに上市された

フルオロキノロン系抗菌薬に共通の6位フッ素置換基を有さないdes-F(6)-quinolone系抗菌薬である。本薬はグラム陽性菌をはじめグラム陰性菌、嫌気性菌および非定型菌に対して広域な抗菌スペクトルを有し、呼吸器感染症の多くの起因菌に優れた抗菌活性を示し、特に、グラム陽性菌に対しては従来のフルオロキノロン系抗菌薬よりも強い抗菌力を示す。また、ヒトならびに各種動物において優れた経口吸収性、組織移行性を示すことが報告されている。さまざまな機関が提唱しているブレイクポイントMICは、薬剤感受性試験成績、pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD)、臨床データなどを基にして感染症の専門外の医師でも適切な抗菌薬を選択できるように考案された指標の一つである。しかしながら、現在、日本化学療法学会、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)、European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)にはGRNXの記載はない。本講演では、GRNXにおけるブレイクポイントMICを日本化学療法学会の臨床的ブレイクポイントMICの基準を参考に算出し、考察した結果を報告したい。

14. 敗血症性ショックの抗菌療法+α

京都医療センター救命救急科

志馬 伸朗

敗血症性ショックは、感染症に伴い発生する急性循環不全を指し、死亡率は約30%に及ぶ重篤な感染病態である。敗血症性ショックの診療指針として、2013年には国際的敗血症診療ガイドライン(Surviving Sepsis Campaign Guidelines: SSCG)の2012年改訂版に加え、日本集中治療医学会による日本版敗血症診療ガイドラインが報告された。これらふたつのガイドラインの普及により、日本における敗血症診療の更なる底上げが期待されている。なかでも、敗血症の原因となる感染症そのものに対する抗菌療法は、治療の根幹をなす重要な介入である。SSCG2012における抗菌療法の推奨内容の概要は以下の通りである。1)認識1時間以内に有効な抗菌薬を経静脈的に投与する。2)初期の抗微生物治療は、全ての予側される原因微生物に活性があり、予測される感染巣組織に適切な濃度で移行するものを、単剤または多剤で使用する。3)耐性化を防止し、毒性を減じ、コストを減らす目的で、抗菌薬デ・エスカレーションの可能性について日々検討する。4)感染症の証左に乏しい場合、プロカルシトニンの低値や同様の他のマーカーを経験的治療の中止のために用いる。5)経験的治療では個々の患者の原疾患や感染症のローカルパターンに基づき最も考える。好中球減少症、アシネトバクタや緑膿菌などの治療難渋性細菌感染症では、3~5日間併用療法を行う。6)感受性結果が判明すれば、ただちに最適な単剤の抗菌薬へのデ・エスカレーションを行う。7)治療期間は一般的には7~10日間。本講演では、これらのガイドラインの記載内容について、より新しいランダム化比較試験や大規模観察研究も含め再考し、解説を行いたい。取り上げるポイントは以下の通りである。1)敗血症性ショック

の認識, 2) 経験的治療の適切性, 3) 投与開始タイミング, 4) 多剤/広域薬剤の有用性, 5) 原因菌判明後のデ・エスカレーション, 6) PK/PD を取り入れた投与方法, 7) 敗血症性ショック病態における抗菌薬投与時の注意点, 8) 投与期間。

文献 1) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *et al* : Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2012. Crit Care Med. 41 : 580-637, 2013

2) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン The Japanese Guidelines for the Management of Sepsis. 日集中医誌 20 : 124-73, 2013

15. インフルエンザワクチン, 肺炎球菌ワクチンの現状と結合型ワクチンへの期待

国立病院機構三重病院呼吸器内科

丸山 貴也

高齢化の進行に伴い, 肺炎は日本人の死亡原因の第3位に上昇した。肺炎の原因微生物の中で最も頻度が高いのは肺炎球菌であり, インフルエンザウィルスの感染後に肺炎球菌が二次感染することで重症化することも指摘されている。高齢者の肺炎予防にはインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンを両方接種することが重要であるが, 日本のインフルエンザワクチンの接種率は約 50%, 肺炎球菌ワクチンは約 20% と, 先進国の中では未だ低い水準である。しかしながら, 近年, 日本人を対象としたインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの両接種による安全性や予防効果, 経済効果のエビデンスが蓄積され, 公費助成を導入する自治体が増加し, 徐々に接種率は向上してきている。Kawakami らは, 786 例の高齢者を対象にオープンラベルでの無作為化比較試験を施行し, 75 歳以上の症例と歩行困難な症例に対する肺炎の抑制効果と医療費削減効果を報告した (Kawakami K, Vaccine, 2010)。我々は, 1,006 例の高齢者施設入所者を対象に二重盲検無作為化比較試験を施行し, 肺炎の発症と肺炎球菌性肺炎の死亡を有意に抑制することを報告した (Maruyama T, BMJ, 2010)。これらのデータをもとに昨年末, 肺炎球菌ワクチンの定期接種が決まり, 今年の 10 月から施行される予定であり, 接種率の向上が期待される。また, 我々は 2010 年より国立病院機構 22 施設による全年齢層でのインフルエンザ入院症例の登録システムを確立し, その臨床像, 予後規定因子を解析している。その研究の中でも, インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの重要性が明らかとなり, 日本の予防医療の問題点が明らかとなっている。研究開始より 3 シーズンで 1,313 例を集積し, そのうち成人例 579 例を解析した結果, 88% の症例が慢性の基礎疾患を有していた。また, 90% 以上の症例が 48 時間以内に抗インフルエンザ薬を投与されていたにもかかわらず, 死亡率は 42% と高かった。多変量ロジスティック回帰分析の結果, 最も予後に影響を及ぼしていたのが肺炎の合併であったが, ワクチ

ンの接種率はインフルエンザワクチン 38.6%, 肺炎球菌ワクチン 3.4% と低かった。また, 65 歳未満の若年成人は成人例の 26% を占め, その内の 87% の症例が基礎疾患を有していたが, 現行のインフルエンザワクチンの公費助成の対象となる症例は, たったの 19 例 (12.8%) に過ぎなかった。現在, 国がインフルエンザワクチンの接種を推奨しているのは 65 歳以上の高齢者と, 60~64 歳の身体障害者一級相当の重篤な基礎疾患を有する者に限られるため, 上述の調査結果が示すとおり, 65 歳未満の者は, ほとんど費用補助が受けられない状況である。インフルエンザワクチンについては公費助成の適応拡大が求められる。高齢者の感染症では, 小児からの感染経路も重要である。米国では 2000 年に 7 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV7) が普及して以来, 小児だけでなく高齢者の侵襲性肺炎球菌感染症と肺炎が減少した。小児は高率に口腔内に肺炎球菌を保持しているため, 小児から高齢者への感染経路がブロックされたものと推察されている。日本でも 2010 年から PCV7 が小児に適応となり, 2013 年には更に 6 種類の莢膜型を追加した PCV13 が導入された。WHO は成人に対する新たなワクチン開発の必要性を認識しており, 結合型ワクチンはその 1 つである。HIV 感染症を対象とした RCT では, 莢膜多糖体型ワクチンで得られなかった侵襲性肺炎球菌感染症に対する予防効果が結合型ワクチンで証明された (French N, NEJM, 2010)。また, 市中肺炎についてはオランダで 85,000 例を対象とした大規模臨床試験が実施され, その予防効果が期待されている。本セミナーでは, インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの現状と重要性について自験例を中心に, また, 新たに成人適応となることで, より強力な免疫力が期待される結合型肺炎球菌ワクチンについて検討したい。

16. 敗血症性 DIC の病態, 診断, 治療—Immunothrombosis から DIC へ—

北海道大学大学院医学研究科侵襲制御医学講座救急医学分野

丸藤 哲

感染局所へ好中球・単球/マクロファージが集積し, pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) に反応した単球とそのマイクロパーティクルは組織因子を発現 (賦活) し外因系凝固反応を亢進させる。好中球が放出する neutrophil extracellular traps (NETs) は直接 FXII を活性化して内因系凝固反応を亢進すると同時に, NETs 内に包含される DNA/histone が血小板活性化とトロンビン産生を亢進させる (凝固亢進)。このトロンビン産生亢進は, NETs 内好中球エラスターゼが凝固制御因子である tissue factor pathway inhibitor (TAFI) およびトロンボモジュリンを分解して生ずる凝固制御機能不全に起因する (凝固機能制御不全)。凝固亢進に伴い局所フィブリン血栓が産生され, その分解は plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 等の線溶抑制機構により制御される (線溶抑制)。生じたフィブリン血栓は血栓内に PAMPs および病原性微

生物を封じ込めて全身拡散を防ぎつつ効率良く好中球による殺菌する役割を担い、これらの過程を immunothrombosis と称する。重症感染症である敗血症 (sepsis) は感染性生体侵襲に起因する systemic inflammatory response syndrome (SIRS) と定義される。Sepsis では局所 immunothrombosis が感染制御不能に陥り、全身性 disseminated intravascular coagulation (DIC) が引き起こされる。Sepsis に伴う DIC は病的全身性 immunothrombosis と捉える事が可能であり、凝固亢進、凝固制御機能不全、そして線溶抑制が全身性に発現し、この DIC は線溶抑制型 DIC に分類される。Sepsis では炎症 (SIRS)・凝固 (DIC) の相互連関が、白血球-血管内皮細胞活性化と内皮細胞傷害に起因する組織酸素代謝失調および組織低灌流による酸素供給障害から multiple organ dysfunction syndrome (MODS) を発症させ、SIRS/DIC は sepsis の予後を規定する。Sepsis に合併する DIC 診断では炎症凝固反応の両者 (SIRS/DIC) の診断を考慮する必要がある、これには SIRS 基準を含み既存の診断基準よりも DIC を高感度で早期診断可能な日本救急医学会急性期 DIC 診断基準が最適である。DIC 治療の基本は早期診断と DIC およびその基礎疾患 (sepsis) の早期治療、そして全身集中治療管理である。Sepsis で炎症凝固反応連関に伴い発症する線溶抑制型 DIC の薬物療法には、抗凝固作用と抗炎症作用を併せ持つ遺伝子組換えトロンボモジュリン・アルファのような治療薬が選択される。遺伝子組換えトロンボモジュリン・アルファは、ヒトトロンボモジュリンの活性化部位を含む細胞外ドメインを可溶性分子として遺伝子工学的に動物細胞で産生させた新規 DIC 治療薬であり、プロテイン C 活性化促進作用、トロンビン生成阻害作用、炎症性サイトカイン産生抑制作用等が基礎的に確認されている。また、臨床試験では感染性 DIC に対する有効性が証明され、今後の臨床応用が期待されている。

17. 臨床医が知っておきたい HIV 感染症の治療

1) 最新の抗 HIV 治療ガイドラインの解説

国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター

湯永 博之

本邦における抗 HIV 治療ガイドラインは我が国における HIV 診療を世界の標準レベルに維持することを目的に平成 10 年に初めて発行され、現在では厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業として年に 1 回更新されている。Treatment as prevention の概念が 2011 年に報告されて以来、治療開始時期の早期化が昨今のトレンドとなっており、2013 年 3 月に改訂されたガイドラインではエイズ発症していない状態で CD4 陽性 T リンパ球数が 351~500/ μ L の症例では、経過観察するよりも積極的な治療開始が進められ、CD4 陽性 T リンパ球数が 500/ μ L より多い症例では、結論は出ていないが 2 次感染を防ぐ観点から治療を開始してもよいとされた。初回治療に用いる抗 HIV 薬は「キードラッグ」と「バックボンドラッグ」を組み

合わせる事が一般的であるが、具体的にどの薬剤を組み合わせるのかは抗ウイルス効果、副作用、内服しやすさを考慮して決定する。本講演では、抗 HIV 治療ガイドラインの最新版について解説をする。

2) ガイドラインに基づいた治療の実際

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科

今村 顕史

HIV 感染症の治療は、臨床的な効果だけでなく、患者さんのアドヒアランスを長期的に維持することが必要となる。現在は、治療薬の進歩によって、多くの抗 HIV 薬の中から、より副作用が少なく、飲みやすい薬剤を選択することも可能となった。その一方で、腎機能障害、脂質代謝異常、骨代謝異常などの長期治療に伴う薬剤毒性、患者の高齢化による合併症のマネジメントなども、新たな課題となってきた。抗 HIV 療法のガイドラインにおいては、今も複数の組み合わせが推奨されている。このことから、それぞれの選択に長所短所のあることがわかる。アドヒアランスを長く保つためには、患者背景や経過にあわせて、適切な組み合わせを選んでいくことが大切である。HIV 感染症の治療は、服薬のための生活ではなく、生活のための服薬へと患者さんのライフスタイルに合わせたテーラーメイドの治療となってきた。今回は「ガイドラインに基づいた治療の実際」として、実際の経験を加えながら、治療のヒントなどについて解説する。

18. 医療関連感染対策において今後開発が期待されるワクチン—インフルエンザウイルスなど—

愛知医科大学病院感染症科¹⁾、同 感染制御部²⁾

山岸 由佳¹⁾²⁾三嶋 廣繁¹⁾²⁾

近年、感染症分野においても未承認薬の問題「ドラッグラグ」、「ワクチンギャップ」の問題が解決される努力が続けられている。今回のセミナーでは現在開発が期待されている 4 つの新しいワクチンについて紹介する。インフルエンザについては 2009 年のパンデミックを教訓とし、医療関連感染対策を進めるべく、日本感染症学会は 2012 年 8 月に「インフルエンザ院内感染対策の考え方について(高齢者施設を含めて)」の提言が発出され、また H7N9 へ対応すべく「鳥インフルエンザ A (H7N9) への対応〈暫定〉」の提言が行われた。また国からは 2011 年 10 月「パンデミック インフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発などに関するガイドラインについて」が発出され、H5N1 型以外の亜型ウイルスでの流行を想定し、モデルウイルスを用いてワクチン製造方法を確立し、免疫原性と安全性を確認して、それをプロトタイプワクチンとして事前に承認を取る方法が取られている。現在承認を受けたものもあり、今後随時審査承認されていく予定である。このプロトタイプウイルスワクチンの概要について紹介する。

ノロウイルスは飲食店や医療機関・高齢者施設などにおいて集団発生がしばしば話題となっているが、感染力が極めて強く、基礎疾患の重症化や医療費の増大、また経済的損失につながり大きな問題となっている。当院でもこれま

で数回のアウトブレイクを経験した。治療薬はなく対症療法が中心となるため、予防が最も重要であり、今後期待される予防策としてワクチンの開発が期待される。

手足口病は、典型的には乳幼児を中心に夏季に流行が見られるが、まれに夏季以外にも、また成人にも発症が見られる。本疾患はCA6, CA16などのコクサッキーウイルスやエンテロウイルス (EV71) により発症し、予後は良好な疾患であるが、時に急性髄膜炎の合併が見られ、なかでもEV71は中枢神経系合併症の発生率が高いことが報告されている。当院では職員の手足口病の集団発生事例を経験した。院内感染対策としての注意点と今後開発が期待されるワクチンについて述べる。

デング熱はデングウイルスを保有した蚊により媒介され感染する。熱帯・亜熱帯地域で流行しており、世界では年間1億人が感染していると推定されている。近年のグローバル化に伴い海外で感染し帰国後発症する症例は増加しており年間200例前後報告されている。予防策は蚊に刺されないようにする方法しかなく、世界的にはワクチンの開発が望まれており、国内においても感染地域への渡航者には必要なワクチンとなる。

19. HIV 感染症と結核

国立病院機構東京病院呼吸器センター

永井 英明

20. 肺非結核性抗酸菌症治療における今日の問題点

公益財団法人結核予防会複十字病院

倉島 篤行

今日我が国の肺非結核性抗酸菌症罹患率は人口10万対10を越え、塗抹陽性結核のそれを上回ると推定されている。これは国際的にも最も高いレベルであるが、なぜ我が国がそれほど高いのか、近年の増加は中高年女性におけるいわゆる気管支拡張・結節型が顕著であるが、何故そうなのかは未だ不明である。本症の増加と対策は国際的にも呼吸器領域の焦点の1つになっている。解明されなければならない諸点は以下にのぼる。

1. 全国的疫学統計が無く疾患としての頻度すら実態が不明である。

これは全ての問題を論ずるにあたっての基礎的課題であり早急な調査実施が期待されている。

2. 環境由来菌であるが真の感染源はどこにあるのか、菌種による違いがあるのか、我が国の菌種は固有のものなのか？ 広範囲な探索が待たれている。

3. 結核症は感染個体の内生菌に約10%が発病する事が多くの研究で明らかになっているが、本症において感染と発病の関係は未解明である。

4. 本症は明らかにある特定の一群に高頻度に発病していると思われるが罹患する個体は何らかの遺伝子的素因を有していると想定されているが、それは何なのか？

5. 有空洞型以外の病型における治療開始時期は何を指標に、いつ開始するのが妥当なのか不明である。

6. 多くの菌種において *in vitro* 感受性と *in vivo* 治療

効果がパラレルではないが何故なのか？ 何か治療薬選択の基準になり得る有用な指標はあるのか？

7. 一定の効果を上げた化学療法はいつ、どのように終了するのが妥当か evidence は得られていない。

8. 非結核性抗酸菌症例でのRA生物学的製剤投与時どこまで許されるのか明らかでない。

9. 増加の兆しを見せている最も治療困難な *Mycobacterium abscessus* 症でのCAM感受性にまつわる特殊な問題や、亜種による臨床的態度の違いはどうか。

10. 非結核性抗酸菌症化学療法で今後新薬の登場はあるのか？

以上の諸疑問に対する現況と今後の展望について概説する。

21. 最新のHIV感染症治療—慢性疾患としての長期治療戦略から感染予防まで—

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

ここ数10年で大きな変化を遂げたHIV感染症治療。このセミナーではHIV感染症の治療と予防という2つの観点から最新のHIV感染症治療の現状を述べていきたい。HIV感染症の治療は、強力で有害事象の少ない抗ウイルス薬が登場したことにより飛躍的に発展を遂げ、救命を要する疾患ではなくコントロール可能な慢性疾患へと変わり、健常人とほぼ同等の余命を期待できる時代となった。同時に、AIDS発現頻度ならびにAIDSによる死亡が著しく減少し、これに伴ってHIV感染者の死因も大きく変化している。世界各国からの最新のコホート研究からの報告だけではなく我々の施設においても、心筋梗塞、高脂血症、高血圧、骨粗鬆症、CKD等、心血管系合併症の発症、加齢に伴う疾患の併発が増加し問題となってきた。この背景となるのは、HIV感染症治療の長期化に伴う患者の高齢化だけではなく、抗HIV薬に起因するものもあり、現在では単にウイルスを抑制することを目的にするだけではなく、患者の生活習慣や患者背景を踏まえ、合併症を最小限に抑えるべく、個別に最適な治療薬を選択していく必要がある。さらに、良好な治療効果を得るうえで、服薬アドヒアランスを保つことは非常に重要である。昨今、相互作用が少なく長期に服用しても副作用が少ない薬剤、1日1回投与が可能な薬剤、複数の薬剤を1錠とした合剤等、患者の忍容性の高い薬剤の開発が相次いでいる。患者のライフスタイルに合った飲みやすい薬剤を選択できるようになったのも、目覚ましい変化である。もう一つ目覚ましい変化を遂げたのは、HIV感染伝播の予防としての治療である。2011年に報告されたHPTN052試験では、感染後早期に治療を開始することによりHIV感染者から非感染パートナーへの感染伝播が比較群とくらべ96%抑制できたというデータが発表され注目を集めた。この報告を受け、アメリカのDHHSガイドラインはじめ世界各国のガイドラインで治療開始基準をより早期から始めるよう変更され

た。‘Treatment as Prevention’つまり、抗 HIV 治療を早期に開始することにより、患者本人の予後改善のメリットだけではなく、患者数拡大の阻止という社会全体のメリットにつながるということである。この面から考えると、我々はいかに早く感染者を治療に結びつけるかということが重要である。また本年、「HIV 汚染血液による職業的暴露に関するガイドライン（Post-Exposure Prophylaxis：PEP）」が大幅に改定された。2005 年改定以降初めての改定である。PEP の施行にあたっては、2005 年の米国公衆衛生局ガイドラインに準じて「基本レジメン」（2 剤併用）・「拡大レジメン」（3 剤併用）のいずれかを選択し、推奨薬剤リストの中から予防内服薬を選択するという方法が取られてきた。しかし 2013 年 8 月の同ガイドラインの改訂において、PEP の適応となる場合には（「基本レジメン」「拡大レジメン」を区別することなく）3 剤以上の抗 HIV 薬を併用することを推奨するという大きな変更が加えられた。治療、予防双方の観点から、HIV 感染症を取り巻く環境は大きく変化しているが、本セミナーが今日の HIV 診療に関する最新の情報提供の機会となれば幸いである。

22. 深在性真菌症の診断と治療—2014 年版ガイドラインのエッセンス—

長崎大学医歯薬学総合研究科感染免疫学講座¹⁾、同総合研究科呼吸器病態制御学²⁾

泉川 公一¹⁾ 河野 茂²⁾

深在性真菌症の診断と治療について、新しい知見や治療法、治療薬などの登場により、確実な進歩が見られ、患者の予後改善に貢献していると思われる。一方で、抗真菌薬に耐性の真菌の登場や、*Cryptococcus gattii* 症例の報告など新しい脅威も出現しており、その対応に臨床医は苦慮している。感染症はまさに、「生き物」であり、変幻自在に形を変えて脅威となって襲いかかってくるが、真菌もまた、例に漏れず、絶えず変化している。現状の正確な把握はもとより、如何に早く気づき、素早く治療を開始するか、真菌症の診療に限らず、感染症診療においては、きわめて重要なことである。2014 年春に「深在性真菌症の診断と治療ガイドライン 2014」が刊行された。私は、呼吸器、内科領域の作成委員の一人として、また、事務局として本ガイドラインの編集にも携わる機会を得た。本ガイドラインは、診療科別にフローチャートを示し、非専門医から専門医まで幅広く、分かりやすく使えるように工夫されたユニークなガイドラインであり、欧米のガイドラインとは一線を画くものである。50 人以上におよぶ各領域のエキスパートにご尽力頂き、膨大な時間を割いて作成頂いた。このガイドラインが、臨床現場で有用であることを切望するが、今回の改訂作業を行いながら、深在性真菌症の診断と治療における今後の課題もまた見えてきた。本セミナーでは、このガイドラインの特徴を紹介しながら、深在性真菌症の診断と治療について、今後の展開を皆さんと考えてみたい。

イブニングセミナー

1. 細菌性髄膜炎における治療動向—成人例を中心に—

日本大学医学部内科学系神経内科学分野

亀井 聡

細菌性髄膜炎（BM）は Neurological Emergency であり、早期の適切な治療が望まれる。成人例を中心に最近の動向を述べる。1) 主要起炎菌と耐性菌の頻度：BM では患者のリスクと年齢別の起炎菌頻度、抗菌薬の耐性化率を考慮し抗菌薬を選択する。起炎菌や耐性菌の頻度は地域で異なり、初期選択薬は異なる。従って、現在の本邦における起炎菌と耐性菌の頻度の動向は治療指針構築上重要といえる。本邦での市中感染成人例の主要起炎菌は、50 歳未満では肺炎球菌が約 6～7 割、そしてインフルエンザ菌が続く。BM の肺炎球菌は耐性化が進み、成人例のペニシリン結合蛋白遺伝子解析では、2000～2012 年における肺炎球菌性髄膜炎において PRSP が 40%、PISP が 45% であり、PSSP は 15% のみである。慢性消耗性疾患および宿主免疫不全を有する BM 成人例の起炎菌では、MRSA が 10.3%、PISP が 12.8%、PRSP が 10.3% を占めている。50 歳以上では肺炎球菌の他に大腸菌やクレブシエラなどの腸内細菌、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌が検出され、黄色ブドウ球菌や表皮ブドウ球菌も多い。耐性化している場合も多く MRSA をカバーする治療が必要といえる。一方、脳室ドレナージやシャントなどの外科的侵襲に随伴する BM 成人例の検討では、ブドウ球菌属が 55.3% と多く、うち 85% が耐性菌であった。2) 治療：（1）抗菌薬選択：免疫能が正常な 16 歳～50 歳の成人例では、本邦 BM から分離された PRSP の MIC₉₀ は、PAPM/BP が最も低値で、2 管差で MEPM と VCM が続いている。従って、MIC が低く耐性菌までカバーでき、髄液移行も比較的良好である「カルバペネム系薬である PAPM/BP または MEPM」を推奨する。16 歳～50 歳の成人例の選択薬にカルバペネム系薬を第一選択とした理由を説明する。米国のガイドラインで推奨されている「第 3 世代セフェムと VCM の併用」は、抗菌スペクトルとしては十分である。しかし、VCM が広く使用されている米国では、VCM 耐性腸球菌や肺炎球菌性 BM が報告されており、VCM 耐性菌の増加が危惧される。本邦にてこのような状況をできる限り抑制したいとの考えに立脚し、16 歳～50 歳の選択薬にカルバペネム系薬を第一選択薬とした。50 歳を超える症例および慢性消耗疾患や免疫不全状態を有する成人例における抗菌薬選択では、起炎菌として肺炎球菌が多くしかも耐性化していること、またその他として MRSA などブドウ球菌やリステリア菌も念頭におかなければならない。MRSA を念頭においた抗菌薬選択となると、VCM を中心に選択せざるをえない。従って、「ABPC、VCM、および第 3 世代セフェムの 3 剤併用」を推奨する。抗菌薬投与においては PK-PD パラメーターが重要である。β-ラクタム系薬は時間依存性殺菌作用を有し持続効果が短いため、分割投与が重要である。一方、VCM は濃度依存性であるため、1 回投与量が

重要である。従来 BM 成人例におけるカルバペネム系抗菌薬の経時的な髄液移行性のデータはなかった。最近、本邦において多施設で検討し投与3時間以後の髄液濃度が目標とする MIC 値を超えることが確認され、MEPM は 6.0g/日の高用量での保険適応を申請し承認された。(2) 副腎皮質ステロイド薬併用；医療資源の整っている先進国では副腎皮質ステロイド薬併用は有用と考える。肺炎球菌ではエビデンスがあるが、その他の菌では慎重な意見もある。しかし、最近の副腎皮質ステロイド薬の定量評価によれば髄膜炎菌やインフルエンザ菌では症例数に限りがあり有意ではないが、その相対リスクはいずれも 1 より低い。つまり、肺炎球菌以外の細菌に対して副腎皮質ステロイド薬が無効というエビデンスがあるわけではない。従って、抗菌薬投与開始の 10~20 分前に dexamethasone を 0.15mg/kg・6 時間毎で 2~4 日間の短期投与とする。しかし、外科的処置後の BM ではブドウ球菌が多い。ブドウ球菌における副腎皮質ステロイド薬の評価は皆無であり、従ってこの場合の副腎皮質ステロイド薬併用については現段階では推奨できない。

2. 皮膚科医が語る帯状疱疹の診察・治療のポイント

愛知医科大学皮膚科学教室

渡辺 大輔

帯状疱疹は水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus; VZV) の再活性化で生じる皮膚疾患である。VZV はヒトヘルペスウイルス属に属し、初感染で水痘を発症する。その後ウイルスは知覚神経後根神経節に潜伏感染し、加齢、ストレス、過労、宿主の免疫低下、また紫外線照射や手術などの刺激が加わるにより再活性化し、ウイルス粒子が知覚神経を順行性に移動した後、体の片側のデルマトームに沿って皮膚や粘膜に丘疹・小水疱が集簇性に出現し、帯状疱疹が発症する。帯状疱疹は日常診療でよく見る疾患であり、典型例では診断は比較的容易であり、抗ウイルス薬の全身投与により症状は速やかに回復するが、皮疹の重症度、合併症、基礎疾患等を考えた上で治療方針を決定する。皮膚病変の重症度は、支配神経領域内の発疹数や皮膚病変の面積によって判定される。また支配神経領域の皮疹の個数や面積だけでなく、皮疹の性状からも重症帯状疱疹を考える事は重要である。例えば、汎発疹や複発性帯状疱疹をみた場合は、患者の免疫抑制状態を疑う。免疫抑制患者では、水疱の新生が続いたり、大きい個疹がみられたりする。さらに皮疹の治療が遅延化すると広範囲で深い潰瘍形成をきたす。皮膚での炎症が強い場合は、局所の強い腫脹や血疱を伴う事がある。このような場合は急性期疼痛が強く、また帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia; PHN) のリスクも高まるため、注意を要する。一方、帯状疱疹の合併症についても注意を払う必要がある。特に頭頸部に発症した帯状疱疹で、耳介の帯状疱疹がある場合は顔面神経麻痺を発症していなくても Hunt 症候群を疑う。また三叉神経第 I 枝領域の帯状疱疹で、鼻背部もしくは鼻尖部に皮疹を認める場合には、眼科的合併症の発症に留意する

(Hutchinson の法則)。帯状疱疹の治療の基本は、抗ヘルペスウイルス薬の全身投与であるが、日常臨床では経口抗ヘルペスウイルス薬が主に用いられる。現在承認されている経口抗ヘルペスウイルス剤にはアシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビルの 3 種類がある。バラシクロビル、ファムシクロビルはそれぞれアシクロビル、ペンシクロビルのプロドラッグのため高い血中濃度が得られ、抗ウイルス作用を発揮する上で効果的である。帯状疱疹における抗ヘルペスウイルス薬使用の原則として、病初期から、十分な期間適切な量の投薬を行う事が挙げられるが、腎機能に応じて適切に減量する事も大切である。また重症例、合併症を持つ症例では入院で点滴静注を行うとともに、必要に応じて他科と連携した治療を行う。

3. 現在の肺炎ガイドラインを考える

1) 医療・介護関連肺炎 (NHCAP) の Pros & Cons—そしてこれからの高齢者医療に求められるもの—

筑波大学附属病院呼吸器内科

寺本 信嗣

平成 23 年に日本呼吸器学会が発表した医療・介護関連肺炎 (NHCAP) ガイドラインは、超高齢社会における高齢者肺炎の重要性に配慮して策定されている。しかし、策定時点では、十分な国内のエビデンスがなかったため、概念の定義と今後の指針を示す部分が多くを占めた。結果として、耐性菌リスクの問題とその臨床的重要性を確認できないまま、抗菌薬選択を分類して推奨する形になった。その後の臨床経験の積み重ねは、NHCAP は高齢者の肺炎であるが、決して重症の肺炎ではない実態を明らかにした。つまり、たしかに NHCAP は超高齢社会では、肺炎の主役であるが、原因菌から見る限り、決して特殊な肺炎ではない。しかし、その成因は、誤嚥性肺炎であり、成人にみられる市中肺炎とは異なっている。重症では難治である誤嚥性肺炎に対して、抗菌薬治療に加えて嚥下障害改善に対するアプローチが必須であり、また、治療開始と同時に誤嚥予防を図る必要がある。それでも治癒しない場合は、老衰としての肺炎像である可能性が高く、終末期肺炎という概念の導入も必要であると考えられる。

2) 市中肺炎診療 (CAP) の Pros & Cons—そしてこれからの実地医療に求められるもの—

川崎医科大学総合内科学 1

宮下 修行

市中肺炎診療が医療・介護関連肺炎や院内肺炎診療と大きく異なる点は、マイコプラズマやレジオネラ、肺炎クラミジアなど非定型病原体の関与にある。すなわち、細菌と非定型病原体を考慮した抗菌薬の選択が必須となる。2005 年の市中肺炎診療ガイドライン改訂版公表以降、大きく変化したことは、マイコプラズマの薬剤耐性化が急速に進んだことで、キノロン系薬のニーズがますます高まった。

肺炎は呼吸器感染症の中で最も重い感染症であり、治療不成功にともなう身体的苦痛や長期入院などを考慮し、早期に治療効果の得られるキノロン薬を第一選択薬にすべき

との意見が多い。さらに医療経済性を考慮した場合、外来治療での使用メリットは大きい。ただし、キノロン薬を第一選択薬とする場合には、かぜ症候群などの気道感染症へのキノロン使用制限を徹底させなければならない。また、キノロン薬が第一選択薬となった場合、細菌性肺炎と非定型肺炎を分ける必要はなくなる。ただし、非定型肺炎の重要性の認識から検査法も次々に開発され、2013年には2つのマイコプラズマ抗原検査法、1つの肺炎クラミジア抗体検査法が保険収載され、さらなる開発も進められている。

3) 院内肺炎診療 (HAP) の Pros & Cons—そしてこれからの病院診療に求めるもの—

大阪大学医学部附属病院感染制御部

朝野 和典

院内肺炎は、主に急性期病床の患者に起こった肺炎であり、その病態は一律ではなく、かつ薬剤耐性菌の頻度が高くなることが知られている。院内肺炎の Pros & Cons として、未だ解決されていない以下の命題について考える。1. 院内肺炎の原因菌を決定する検査法はあるのか？ 2. 適切な抗菌薬を選択すれば肺炎の予後はよくなるのか？ 3. 患者の群別分類で、重症度分類と薬剤耐性のリスクどちらを用いるべきか？ 4. 院内肺炎で個人の意思の尊重は必須か？以上の問題に、現時点での私の立場を表明すれば、1については、存在しない。2は、1のために否のときがあり、特に薬剤耐性菌が分離されたとき。3は、2に関連する院内肺炎診療の重要な問題点である。薬剤耐性菌が分離されても原因菌とは限らず、そのために広域あるいは、副作用の蓋然性のある抗菌薬を選択するという結果があるとすれば、やはり重症度分類に依存すべきである。4については、これからはすべての患者に個人の意思を尊重する肺炎診療をするべきである。さらに最も重要なことは、院内感染伝播の遮断であり、抗菌薬の適正使用よりも高次の耐性菌予防である。

4. 質量分析装置の導入により感染症診療がどのように変わるか—使用して感じたメリットとピットフォール—

佐賀大学医学部附属病院感染制御部

曲淵 裕樹

感染症診療において、培養検体からの正確な菌種同定には様々な役割がある。正確な菌種同定は、感染・定着の判定、感染臓器の特定、毒力の推定、菌種毎の正しい疫学の把握などに寄与するとともに、菌種が判明すればアンチバイオグラムにより最も有効な抗菌薬選択も可能とする。この重要な菌種同定を従来同定法よりも迅速、簡便、安価に、かつ正確に行うことができるのが質量分析法 (MALDI-TOF-MS) による同定装置である。この質量分析装置は、近年本邦でも新たに使用可能となり、同定機器として全国の微生物検査室に普及し始めている。本装置を用いることで、培地上に1コロニーでも発育が見られれば数分の作業で同定結果を得ることができる。血液培養陽性ボトルにおいては、約40分の抽出・同定作業で、陽性後速やかに同定結果を得ることができる。細菌のリボソーム由来のタン

パク質を分析しているため、従来の生物学的同定法と比較し16SrRNAに近い正確な同定精度を有している。また、従来同定法では1菌種の同定に約1,000円の費用が必要であったが、本装置では1検体数十円で同定可能であり経済性にも優れている。実際の臨床では質量分析を導入することで、血液培養陽性日に菌種が判明し、血液培養以外の検体では提出翌日に菌種が判明する。早期に菌種を把握することで、より早い段階で培養結果に基づいた抗菌薬修正を可能とする。このことは患者に早期の適切な抗菌薬投与を可能とし、早期改善や予後改善などの可能性を秘めている。このように本装置の迅速性は、迅速な対応が予後に大きな影響を与えるとされる感染症診療において特に重要である。また症例によっては、不必要な抗菌薬選択を防ぐことにもつながると考えられ、抗菌薬適正使用の推進にも役立てることができる。近年、全国的にICTによる感染症診療支援体制が構築されはじめている。本装置により、ICTから主治医へ、早期に正確な情報に基づいた抗菌薬を推奨でき、診療支援を推進する一助になる。また、グラム染色所見やコロニー所見から菌種推定ができる専門的な医師や検査技師が不在の病院においては、その有用性はさらに高まると考えられる。優れた点が多いが、同定できない菌種が存在する、感受性は測定できないなどの欠点も存在する。欠点を理解して使用することでより有効に活用できると思われる。

5. 目で見える感染症—したたかな菌の戦略—

1) 肺炎球菌およびインフルエンザ菌の巧妙さ—上気道感染症の難治化への要因—

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

保富 宗城

細菌感染症は、従来までは細菌が上皮に付着することにより発症すると考えられてきた。しかし近年、細菌のほとんどは個々の浮遊した状態 (planktonic cells) として存在するのではなく、細菌は上皮細胞に付着・侵入し、その部位で小細菌塊 (microcolony) を形成し、生存していることが解明されている。すなわち、多くの細菌は、1. 細胞外多糖であるグリコカリックスを産生し、このグリコカリックスによって構成される細胞外マトリックスにより凝集塊を形成する、2. 細胞上に付着するのではなく、細胞内あるいは細胞間隙に侵入している、3. 細菌と細菌の相互作用が存在する。また、細菌自体が宿主の環境にあわせて形態を変化させることで、効果的に定着していることが判明してきた。1. バイオフィーム：バイオフィーム形成は、浮遊細菌が固体表面に付着することで始まる。付着した細菌は、最初に小さな集塊を形成し、さらに細胞間伝達物質による情報交換 (Quorum sensing) を行いながら、細菌が密接に関係したことより大きな集塊となり、成熟したバイオフィームを形成する。バイオフィームの中では細菌が共存することができ、それぞれが産生する栄養素、排泄物などが他の細菌の生存に有利に働くことから、数種類の細菌の共存・相互関係があると考えられる。また、インフルエ

ンザ菌は Planktonik な状態では感性菌であるにもかかわらず、バイオフィルムを形成することにより、薬剤感受性が低下することがわかっている。抗菌薬の感受性がインフルエンザ菌を中心に、バイオフィルムの形成と抗菌薬による抑制、肺炎球菌との共存関係について動画を用いた検討を行った。2. 細胞内侵入/細胞間隙侵入：インフルエンザ菌や肺炎球菌は細胞表面への付着のみでなく、細胞内あるいは細胞間隙への侵入が認められる。インフルエンザ菌をヒト上皮細胞と共培養を行った場合、インフルエンザ菌が細胞内に侵入する現象が認められた。また、この細胞内に侵入したインフルエンザ菌は、 β ラクタムにより殺菌されることなく生存し、再活性化する。一方、肺炎球菌とヒト上皮細胞の共培養モデルでは、肺炎球菌は莢膜形成を変化させながら（フェーズ変化）、莢膜の薄い Transparent 型から莢膜の厚い Opaque 型へと変化しながら細胞間隙に侵入することが判明した。また、この肺炎球菌の莢膜変化は、クラリスロマイシンにより抑制される可能性が示された。これらの、肺炎球菌の莢膜の変化と細胞間隙への侵入、クラリスロマイシンによる効果について動画を用いた検討を行った。本発表では、これら肺炎球菌およびインフルエンザ菌が持つ特徴的な感染メカニズムについて動画を用いた目で見える検討を中心に考察する。

2) 肺炎マイコプラズマの実像に迫る—ミクロの世界を覗き見る—

札幌徳洲会病院小児科

成田 光生

肺炎マイコプラズマは遺伝子を切り捨てつつ進化してきた「退行的進化」の結果、自立増殖可能な最小生物であり、大腸菌に比べて長さは半分程度、菌体容量は5%程度、遺伝子量は17%程度でしかない。このため細胞壁を持たず、様々な酵素を欠失しているなど、他の一般細菌には無い多くの生物学的特性を有している。ヒトからヒトにのみ飛沫により感染し、下気道の絨毛上皮に達すると滑走という独特の運動で絨毛上を移動し、菌先端の接着器官にて絨毛基部に接着し、増殖を開始する。ここではまず接着器官が分裂し、その片方が菌体の横を移動していき、反対の極に達した時点で菌体全体が分裂するという手の込んだ分裂を行うため、その二分裂には大腸菌の10倍から100倍近くの長い時間を要する。肺炎マイコプラズマは感染細胞内に活性酸素を過剰に蓄積させて呼吸器粘膜を軽く損傷することの他には直接的な細胞傷害性を持たず、その発症機構は宿主の免疫応答を介しての免疫発症である。その菌体内ではプラスミドやトランスポゾンなどの外来遺伝子が機能しないため、肺炎マイコプラズマの耐性メカニズムは、マクロライド系抗菌薬の作用部位である23SリボソームRNAドメインVにおける遺伝子変異のみである。また肺炎マイコプラズマはそのリボソームを作成するためのオペロンを1組しか持たないことから、蛋白合成工場であるリボソームが全て変異しているマクロライド耐性菌は生物学的には欠陥菌であり、菌自体の増殖力は低下している。以上のよ

うな理由からマイコプラズマ肺炎では、耐性菌感染においてもとりたてて臨床的重症例が増えているという傾向は見られていない。したがって現状におけるマイコプラズマ肺炎の治療戦略として、第1選択がマクロライド系抗菌薬であるという基本方針を変更すべき積極的理由は無い。本セミナーでは動画をいながら、病原微生物としての肺炎マイコプラズマの興味深い実像をご紹介します。なお当日は上記の生物学的背景を詳細にご説明申し上げる時間が有りませんので、ご興味をお持ちの方はお手数ですが、下記拙著既報のいずれかをご参照のうえご参加願えれば幸いです。

【参考文献】「マイコプラズマ感染症においては細菌学的耐性と臨床的耐性は必ずしも同義ではない。」感染炎症免疫 42 ; 255-9, 2012. 「マイコプラズマ感染の治療。」Mebio29 ; 82-91, 2012. 「マイコプラズマ感染症。」臨床と微生物 39 ; 317-22, 2012. 「マイコプラズマ感染症の病態と治療方針。」診療と新薬 48 ; 557-63, 2011. 「薬剤耐性マイコプラズマ。」内科学会雑誌 102 ; 2823-30, 2013. 「マイコプラズマ。」感染症内科 1 ; 92-102, 2013. 「薬剤耐性マイコプラズマ感染症。」呼吸器内科 20 ; 492-9, 2011. 「マイコプラズマ（肺炎マイコプラズマ）」Medical Technology41 ; 1271-4, 2013. 「マクロライド耐性マイコプラズマ。」臨床検査 56 ; 868-72, 2012. 「マクロライド耐性マイコプラズマ。」臨床検査 54 ; 524-8, 2010. 「薬剤耐性肺炎マイコプラズマ—マクロから見てミクロを考える—。」小児科臨床 64 ; 2473-7, 2011.

3) 呼吸器感染症における肺胞マクロファージの役割とその制御—迎え撃つ宿主の戦略—

琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学（第一内科）

藤田 次郎

呼吸器感染症と宿主の細胞、特にマクロファージに着目し、呼吸器感染症の病態におけるマクロファージの役割に迫りたい。肺胞マクロファージは1個の肺胞あたり1個の割合で存在し、肺の最終防御機構を担う細胞である。喫煙者においては粉塵処理のため、肺胞マクロファージの数が増加することが知られているものの、その機能は低下している。マクロファージは大食細胞と訳されるように、多くの病原体を貪食し、その病原体を殺菌する機能を有する細胞である。ただし肺胞マクロファージが処理しきれない病原体がいくつかある。代表的なものが *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, および抗酸菌である。*L. pneumophila* はマクロファージの殺菌能から逃れる巧みな仕掛けを有しており、肺胞マクロファージの中で増殖し、最終的には肺胞マクロファージを死に至らす。また *C. pneumoniae* も単球・マクロファージ系細胞の中で増殖することが知られている。抗酸菌である結核菌についても同様であり、抗酸菌を処理できないマクロファージは肉芽腫を形成し、抗酸菌を封じ込めようとする。抗酸菌の中では、近年、呼吸器疾患の臨床現場において非結核性抗酸菌症（特に *Mycobacterium avium* complex, 以下 MAC 症）の重要性が高まりつつある。肺 MAC 症の病型として、i) 線維・空洞型、ii) 結節・気管支拡張型、および iii) 免疫抑

制患者に認められる播種型など、きわめて多彩である。臨床的には、それぞれの病型の好発年齢、性別、基礎疾患、臨床像、画像所見、臨床経過、および予後などを理解しておく必要がある。一方、病理像からは、画像所見では得られない生体反応を解釈することが可能となる。単純に肉芽腫の組織像、菌量、菌の分布からも生体の免疫応答は理解可能であり、また病巣に集簇している細胞の種類、および細胞に発現する様々な分子を解析することで、詳細な生体応答を捉えることが可能となる。さらに病巣内のリンパ球の位置関係を解析することで細胞間のクロストークを読むことができ、より立体的に病態を理解することが可能となる。演者らは、上述した多彩な MAC 症を対象に、結核症において確立された組織分類である滲出性反応と増殖性反応という分類を応用し、その臨床的な意義付けを行ってきた。空洞病変や、滲出性反応を呈する病変では、より多くの菌体をマクロファージ内に認め、感染型として定義される変化であった。一方、増殖性反応に移行するに従い、肉芽腫内の菌量は少なく、宿主応答型と定義される変化であった。また乾酪壊死を有する増殖性結節と乾酪壊死を有さない結節では、菌量は前者で有意に多く、後者では菌体を認めることは稀であった。これらの病理学的解析結果は、線維・空洞型と結節・気管支拡張型の病態が異なっていることを示唆するものであり、組織像および菌量の違いは、MAC に対する生体の免疫応答の差異を示しているものと考えられた。さて様々な感染症の防御機構として肺胞マクロファージが重要な役割を示すのであるから、肺胞マクロファージを活性化することにより、肺の防御機構を高める可能性がある。様々な抗菌薬の中で、マクロライド系抗菌薬はマクロファージの細胞内に大量に移行するのみならず、マクロファージの様々な機能（遊走能、貪食能、殺菌能など）を活性化する作用がある。これらの作用により細胞内寄生菌に対して有効な治療戦略を立てることが出来るものとする。本講演においては肺胞マクロファージの姿を動画で捉えながら呼吸器感染症における役割を示すとともに、肺 MAC 症の治療戦略を考察したい。またマクロライド系抗菌薬のマクロファージ活性化作用についても示したい。

4) 粘液線毛輸送系による気道クリーニング

東京女子医科大学内科学第一講座

玉置 淳

気道における生体防御機構は、おもに免疫による特異的な防御機構と、非特異的な防御機構に分けられる。非特異的な防御機構としては、機械的な防御機構、貪食による防御機構、あるいはオキシダントやプロテアーゼによる防御機構などがある。咳やくしゃみ、痰や鼻汁といった症状は、このうちの機械的防御機構に含まれる。咳やくしゃみは外部から吸入された異物をただちに体外に排出するものであり、痰や鼻汁も異物を捕捉して、それを粘液線毛輸送により口から排除するという、いずれも細菌感染やウイルス感染に対する防御機構として貢献している。線毛上皮細胞に

存在する線毛は協調性をもったムチ振り様の往復運動をくり返している。この線毛運動を行う線毛の先端付近までは粘性の低い気道液（ゾル）層で覆われており、さらにその上に粘性の高い粘液（ゲル）層が全体を覆うことで異物を粘液層に吸着させ、それを線毛運動によって気道から口側に向けて輸送することになる。咽頭まで輸送された粘液が嚥下あるいは咯出されることで気道や鼻腔の異物を排除し、気道クリーニングが行われる。このシステム全体を粘液線毛輸送系と呼ぶ。慢性気道疾患などで、気道分泌が過剰になると粘液線毛輸送系の気道クリーニング機能が障害され、局所に滞留した分泌物が細菌感染の場となる。細菌感染は気道炎症を増悪させ、それにともない気道クリーニングが、さらに低下するといった悪循環が形成される。我々は、気道分泌が過剰な場合にマクロライドが気道の過剰分泌を制御し、粘液線毛輸送系を正常化すること、すなわち気道クリーニング作用を改善することを見出し、その作用機序として、線毛運動の促進作用、水分分泌および粘液分泌抑制作用を有することを報告してきた。ここでは、粘液線毛輸送系による気道クリーニングの重要性とマクロライドによる制御の可能性について、動画をまじえて解説する。

第 184 回 ICD 講習会

MRSA 感染症とその対策

1) MRSA の基礎

北里大学生命科学研究所抗感染症薬研究センター
感染防御学講座

花木 秀明

本来の MRSA はメチシリンに耐性の黄色ブドウ球菌を意味するが、現状では multi-drugs resistant、多剤耐性の黄色ブドウ球菌として認識されている。一般的に入院患者から分離される MRSA (hospital-associated MRSA : HA-MRSA) は、daptomycin, linezolid, teicoplanin, arbekacin, vancomycin の 5 つの抗 MRSA 薬と rifampicin, ST 合剤以外には耐性を示す多剤耐性菌である。一方、外来から分離される MRSA (community-associated MRSA : CA-MRSA) には、clindamycin, minocycline, Quinolones, aminoglycosides、時には β -ラクタム薬等に感性を示す株が多い。欧米の CA-MRSA は Panton-Valentine leukocidin (PVL) という白血球溶解毒素産生株が 50~80% を占める。この毒素産生株が健康者にも集団感染し、壊死性肺炎 (necrotizing pneumonia) をおこす事で恐れられている。我が国の CA-MRSA の中で PVL 産生株は 3~5% 程度と欧米に比べて圧倒的に少ないが、確実に増加しており注意が必要である。また、CA-MRSA はグラム陽性菌に強い活性を有す β -ラクタム薬に感性を示す株もあるが、これは見かけ上の感性であり、耐性の本質である mecA 遺伝子を保有しているために容易に高度耐性化する。HA-MRSA の中には、すでに daptomycin や linezolid 耐性株が存在する。Daptomycin 耐性株は mprF が変異して positive charge を有す Lysyl-phosphatidylglycerol が膜上に増加することで daptomycin が結合できなくなり耐性化する。

Linezolid は linezolid の結合部位である 23S ribosome の domain V が変異することで耐性化するが、その場合、コピー数が 5 つあるため、変異数が 1 つから 5 つに増えるに従い耐性度が強くなる。いずれも極めてまれな耐性株であるが、両薬剤とも耐性化がおきる事は間違いない。Arbekacin は aminoglycoside-modifying enzymes (AME) による修飾で活性が消失するが、現在、HA-MRSA が主流であるため arbekacin 修飾酵素産生株は少ない。逆に CA-MRSA が増加すると arbekacin 耐性株は増える可能性がある。Glycopeptide の teicoplanin と vancomycin の中で、特に vancomycin の臨床効果と MIC が問題となる。Vancomycin の MIC が 2 μ g/mL の株は欧米ともに感性株に分類されているが、AUC/MIC が 400 に達しない、臨床効果は期待できない等の付帯事項がある。つまり、細菌学的には感性株として扱われても臨床効果が期待できない非感性株、もしくは臨床学的耐性株として扱われているのが現状である。また、rifampicin や ST 合剤は抗 MRSA 薬よりも強力な抗菌力を有している。しかし、rifampicin は RNA 合成阻害剤のため耐性化しやすい欠点がある。この欠点を補うために葉酸合成阻害剤の ST 合剤と併用する。ST 合剤は RNA 合成に必須の葉酸合成を阻害するので rifampicin との併用によって 2 段階で RNA 合成を阻害することになる。そのため、耐性菌の出現が抑えられる。MRSA の多くは、Toxic shock syndrome toxin 1, Enterotoxin, Exfoliative toxin 等の super-antigens は T 細胞を非特異的に活性化させて cytokine storm をおこす菌体外毒素（外毒素）を産生する。その他にも Haemolysin, Leukocidin, Coagulase, Staphylokinase, Protease, DNase, Lipase 等の多種多様の毒素を産生する。一旦産生された毒素への対応は透析か Immunoglobulin 製剤しかない。特に Immunoglobulin 製剤中には super-antigens を中和する抗体が豊富に存在しており、これが毒素を中和してくれる。また、抗 MRSA の中でも毒素産生を抑える Arbekacin や Linezolid があり、Linezolid は cytokine 産生も抑えることが報告されている。本講習会では、基礎の面から捉えた MRSA と抗 MRSA 薬の現状を解説する。

2) MRSA 感染症の診断と治療

大阪大学医学部附属病院感染制御部

関 雅文

昨今の耐性菌感染症の中で、依然として MRSA 感染症は最も大きな課題の一つである。わが国では、高齢者施設の入所者やいわゆる「老人病院」の長期入院患者を中心に、多くの保菌者が存在している。但し、これらの患者に対する接触感染対策や、感染症を発症した際の抗 MRSA 薬を用いた治療は必ずしも適切に行われていない。一般に、重症の免疫不全や移植患者、菌血症などの患者に関しては、積極的治療を行うべきと考える。一方で、「MRSA 肺炎」や「MRSA 腸炎」の診断が過剰に行われ、抗 MRSA 薬が必要以上に使用されたために、バンコマイシン (VCM) の MIC creep など薬剤感受性の低下が誘導された可能性は

否めない。さらに、VCM や、テイコプラニン (TEIC)、そしてアルベカシン (ABK) などは、TDM (Therapeutic drug monitoring) を必要とし、慎重な投与設計が求められる。最近では、リネゾリド (LZD) やダプトマイシン (DAP) も登場して頻用されており、これらの使い分けと具体的な使用方法は、現場の医師らにとって、重要な課題である。そこで、今回は、MRSA 感染症とその治療を中心に、近年の話題や現実的な対応を考えてみたい。

3) MRSA 感染対策

鹿児島大学病院医療環境安全部感染制御部門

徳田 浩一

MRSA は医療関連感染症において最も主要な耐性菌の 1 つである。JANIS の全国データによると、検出された黄色ブドウ球菌における MRSA 分離率は 2009 年以降 60% を下回り、わずかながら減少傾向にあるものの、2012 年は 53.0% であり、院内感染対策上の問題となる MDRP や MDRA といった他の耐性菌と比較しても、MRSA に関連して発生する問題の占める割合は依然として高いと考えられる。MRSA は、特に医療歴のある患者や医療従事者の皮膚や鼻腔から検出されることも多く、一旦保有すると、数カ月から数年の長期にわたり保菌状態が続くことが報告されている。よって、患者が入退院を繰り返すことにより、あるいは医療従事者が自身の保菌を知らずに不適切な感染対策を続けることにより、医療施設における潜在的な MRSA まん延リスクは高まることとなる。MRSA に対する基本的な感染対策は、他の多剤耐性菌 (MDRO) と同じく接触予防策であることから、MRSA の院内伝播を抑制できれば、他の MDRO の伝播も制御が可能となる。すなわち、MRSA を自施設における院内感染対策を評価するためのマーカーと見なすことができる。CDC ガイドライン「医療機関における多剤耐性菌の管理 (2006 年)」では、MRSA を含む MDRO に対する包括的な対策指針が提示されている。さらに他にも、米国感染管理疫学専門家協会 (APIC) や英国健康保険局 (HPA) 等のガイドラインでも MRSA 対策として必要なさまざまな感染対策が示されており、それぞれ共通する部分は多いものの、感染対策として求められている事項は多岐にわたっている。各々の感染対策は、伝播防止における定量的有効性は明らかになっていないものも多いことから複合的な実践が推奨されているが、人・物・金・時間等の資源には制約があるため、まずは自施設で優先的に導入あるいは強化すべき課題についての評価が必要となる。CDC Toolkits では、中心的な予防戦略として、手指衛生の徹底、接触予防策の実践、検出歴の把握、検査室からの迅速な MRSA 検出報告、医療従事者への教育、の 5 つが、また、補足的な予防戦略として、積極的監視培養 (ASC) や除菌 (ムピロシンやクロルヘキシジン浴) 等が挙げられている。ASC は、ICU 入室時などハイリスク者等を対象とし、以後は退院時を含めて定期的に実施する。MRSA 検出者は、感染・保菌の区別なく退院まで原則個室管理とするが、鼻腔及び患部の培

養で3回陰性であれば解除を考慮できる。これらすべての対策が医療現場で確実に実行されれば、MRSAの院内伝播は大部分が阻止できることが期待されるが、実際は、現場での遵守状況や職員の理解度には部署による差が大きいことから、施設全体の課題抽出と合わせて、部署ごとの問題点把握と個別対応が必要となる。さらに、監視培養の対象者を誰とするか、隔離及び隔離解除の基準はどうするか、手指衛生の遵守率や環境衛生の状況をどのように評価し、目標値をどう設定するかについては、医療施設に普遍的に適用できる基準は本邦では確立されておらず、まさに自施設の資源を考慮して、現実的かつ効果的な対策を立案し、場合によっては、資源そのものを増やすための戦略が必要となる。

4) 外科系 MRSA 感染症とその対策

山形大学医学部附属病院検査部・感染制御部

森兼 啓太

MRSA を含むブドウ球菌は皮膚軟部組織感染症を起こしやすいことから、外科系感染症として切開創感染に代表される手術部位感染 (Surgical site infection, SSI) がもっとも一般的である。しかし、深部の臓器・体腔にも MRSA 感染症は発生する。特に、心臓血管外科や整形外科手術などの際に、人工血管や人工関節、閉創のためのワイヤーや固定のためのプレートなどを永久に体内に埋め込む手術を行うと、それらの人工的器材に MRSA が付着し、バイオフィルムを形成して遅発性手術部位感染を発生させることが時々ある。

また、手術部位感染だけでなく、術後回復の過程において留置された血管内カテーテルに関連した感染症も発生するかもしれない。また、肺炎の起因菌になる場合もある。

国のサーベイランスシステムである JANIS (Japan Nosocomial Infections Surveillance) の SSI 部門に集計された 2012 年手術分の約 13 万件のデータ解析によると、SSI は 8,771 件に発生している。SSI の分離菌 8,555 株のうち、数の多い上位 5 種類は *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, MRSA, *Enterobacter cloacae* である。MRSA は 627 株と、全株の 7.3% を占め、SSI の重要な起因菌であることが伺える。

外科系 MRSA 感染症はこれらをすべて包含するものと言えるが、その対策の第一歩は「測る」ことであろう。これをサーベイランスと呼び、感染対策の基本である。MRSA 感染症の全く発生していない医療施設は無いであろう。自施設のベースラインを知り、そこから著しく逸脱した発生がないか監視を継続する。また、施設背景が類似した他施設と発生状況を比較しあうのも良いだろう。

サーベイランスにはもう一つあり、保菌者をあぶりだす、積極的監視培養 (Active surveillance culture, ASC)、または積極的監視検査 (Active surveillance test, AST) と言われるものである。これは患者の治療のために行ってい

るのではなく、伝播防止対策、また外科系患者や ICU 患者においては自身の保菌する MRSA でみずから感染症を起こさないようにする目的で行う。前者を目的とした場合、保菌陽性者に対しても接触予防策を講じる必要がある。また後者の場合、保菌者に対しては、鼻腔に抗 MRSA 軟膏を塗布する、クロルヘキシジンで清拭を行う、手術時に投与する予防的抗菌薬に抗 MRSA 薬を用いる、などの対策をとる。

これらの対策の有効性については、これまで様々な研究が実施されている。MRSA スクリーニングと鼻腔 MRSA の除菌の効果に関しては、2000 年から 2001 年にかけて実施された研究では、術前患者をスクリーニングし、MRSA も含めた黄色ブドウ球菌の保菌者に対する除菌を行ったところ、黄色ブドウ球菌による SSI やその他の術後感染症が有意に減少した¹⁾。しかし別の研究では、外科患者に限ってはであるが、全患者に入院時に ASC を実施し、陽性者には除菌も行ったが、MRSA 感染症も術後感染症も減少しなかった²⁾。効果がみられたりみられなかったりした原因として、鼻腔 MRSA 陽性者は他の部位にも MRSA を保菌していることが考えられた。そこで鼻腔除菌のみならず、クロルヘキシジンで全身清拭、またはシャワー浴を加えた効果が検証され、SSI を有意に減少させた³⁾。

一方、予防的抗菌薬の効果に関しては、アメリカですでに多くの手術でバンコマイシンを AMP として使用しており、単独の効果を検証するのが難しくなっている。MRSA のスクリーニングの有無にかかわらず使用されているのが実情である。本邦ではそのような状況になっておらず、貴重な MRSA 感染症治療薬を耐性化させないためにも、引き続き慎重な使用が求められる。

文献

1) Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, et al. N Engl J Med. 2002; 346 (24) : 1871-7.

2) Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, et al. JAMA 2008; 299 (10) : 1149-1157.

3) Bode LGM, Kluytmans JAJW, Wertheim HFL, et al. NEJM 2010; 362 (1) : 9-17.

第 11 回症例から学ぶ感染症セミナー

司会：大曲貴夫（国立国際医療研究センター）

藤井 毅（東京医科大学八王子医療センター感染症科）

症例担当 虎の門病院臨床感染症部・臨床感染症科 荒岡秀樹

がん研究会有明病院感染症科 原田壮平

ディスカッサー 東邦大学医学部微生物・感染症学講座 館田一博

東京医科大学微生物学講座 松本哲哉
大分大学医学部附属病院感染制御部

平松和史