

## 第 89 回日本感染症学会学術講演会後抄録 (I)

会 期 平成 27 年 4 月 16 日 (木)・17 日 (金)

会 場 国立京都国際会館

会 長 一山 智 (京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学教授)

### 招請講演 1

#### Navigating the CRE Storm—Evaluation of Prevention and Management Strategies

Wayne State University and Detroit Medical Center, MI, USA

Keith S. Kaye

Carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) has emerged as one of the biggest infectious diseases threats in the world. Its rapid spread in many locales throughout the world, in addition to its high degree of antimicrobial resistance has created a “perfect storm” with regards to healthcare-associated antimicrobial resistant pathogens. Carbapenem resistance in enterobacteriaceae is mediated primarily by beta-lactamase production, with New Delhi Metallo-beta-lactamase (NDM) and *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) being the most common types of beta-lactamases produced.

CRE has presents a major challenge with regards to prevention of spread. Nosocomial outbreaks have occurred frequently. Outbreaks have also occurred throughout regions and in some cases, country-wide. Reservoirs outside of hospitals include long-term care facilities (in the United States) and in the community (in India). Infection prevention methods to control spread include rigorous attention to standard precautions, notably hand hygiene, contact precautions, active surveillance to identify asymptotically colonized person, cohorting of patients and/or healthcare staff and maintaining optimal environmental hygiene. Antimicrobial stewardship has emerged as a critically important component of CRE prevention, primarily through processes to limit unnecessary carbapenem use. The role of chlorhexidine bathing of patients might be effective in preventing infection and spread. The impact of UV light and hydrogen peroxide vapor in environmental disinfection to reduce CRE spread remains unclear.

Treatment of CRE infection is also extremely challenging. CRE are typically resistant to most if not all routinely used antimicrobials. Tigecycline sometimes demonstrates *in vitro* activity, but its track record in treatment of critically ill patients and in CRE is limited. Polymyxins are often active against CRE, but treatment is limited by nephrotoxicity and PK-PD parameters. The role of com-

bination therapy (often with a polymyxin in combination with a synergistic agent, such as a carbapenem) remains unclear, although recent observational data suggests that combination therapy might improve outcomes in cases of invasive CRE infection. Ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) is a recently improved antimicrobial that demonstrated good *in vitro* activity against some KPC-producing strains of CRE, but clinical data are limited. Antimicrobial stewardship also plays an important role with regards to utilization of effective antimicrobials and optimization of their PK-PD characteristics in the management of CRE.

CRE presents a major challenge from both infection prevention and treatment perspectives. Translational research is need to develop effective antimicrobials and strategies to effectively prevent spread and optimize antimicrobial therapy.

### 招請講演 2

#### iPS 細胞研究の現状と医療応用に向けた取り組み

京都大学 iPS 細胞研究所

山中 伸弥

iPS 細胞は、ほぼ無限に増殖する自己増殖能と多分化能を有し、遺伝的背景や個性の明らかにされている個人の体細胞から樹立が可能である。このため、iPS 細胞に対しては樹立当初から細胞移植治療や、様々な疾患の病態解明、創薬応用などの幅広い医療分野への貢献が期待され、臨床応用に向けた技術開発も加率的に進化してきた。現在、我々は iPS 細胞の医療現場での実用化に向け、安全かつ高効率な世界標準となりうる iPS 細胞樹立技術の確立を目指している。そこでは、ゲノムへの挿入がないエピソームベクターを用い、LMYC を C-MYC の代替遺伝子として使用するなど、高い効率を確保しながら腫瘍化リスクを低減した樹立方法を提案している。また、より規制に適合し易いよう、フィーダー細胞に代替しうる培養基材や異種生物由来成分を含まない培地が開発された。さらに品質管理に関しては、神経分化に抵抗性を示すマーカーを見出し、再生医療等に使う iPS 細胞から品質の悪い iPS 細胞を除去できる可能性を示した。このように、樹立方法に関し、安全性と効率の両面からの検討を進めながら大きな改善が行われている。2014 年には理化学研究所の高橋政代博士らのグループにより、iPS 細胞から作った網膜の RPE シートを移植する、加齢黄斑変性に対する世界初の iPS 細胞を使った臨床研究が開始された。これを初め、角膜疾患、血液疾

患やパーキンソン病など、iPS細胞を使った治療が本格的にヒトで実施される日も視野に入りつつある。こうした状況を見据え、我々は、将来の細胞移植医療において、臨床用として品質の保証されたiPS細胞を迅速に提供することができるよう、日本人で高頻度に見られる、免疫拒絶反応を起こしにくいHLAハプロタイプをホモ接合体として持つドナー由来のiPS細胞株を予め樹立しておく、医療用iPS細胞ストックを作製するプロジェクトを進めている。iPS細胞のもう一つのアプリケーションとして、希少疾患・難病の患者の皮膚などより樹立したヒト疾患特異的iPS細胞を用いることにより、従来の動物試験系よりも効果的な創薬スクリーニング・毒性試験や病態解明の礎を提供することが期待されている。加えて、個人のiPS細胞を用いて病態を事前に把握し適切な治療を提供する「個別化医療」「先制医療」、ドラッグ・リポジショニングの可能性など、さらに新たな展開が期待できる。

### 招請講演 3

#### New Perspectives on Immunomodulatory Therapy for Sepsis

Infectious Disease Division of Brown University  
Providence, RI, USA

Steven M. Opal

The management of sepsis remains a real challenge for clinicians worldwide. Improvements in outcome of patients with severe sepsis and septic shock have occurred through improvements in the process of care and early administration of fluids and empiric antimicrobial agents. However, the incidence of sepsis continues to increase and is likely to do so for the next several decades. Improved diagnostics and therapeutic agents are needed to manage the rising incidence of sepsis. A new generation of molecular diagnostic technologies is becoming available clinically which can rapidly assess the status of the immune response of acutely ill patients. Coupled with improved diagnostics for molecular signatures of microbial pathogens, we should be able to improve the targeting of antimicrobial agents towards the specific causative agent of sepsis. Some patients are in an acute hyper inflammatory state while others are in a state of relative immunosuppression. The nature of the immune response for each patient will be needed to guide appropriate therapy in the future. Work on immune adjuvant therapy and immune-modulators is underway globally; as are new methods to stabilize endothelial membranes and preserve the circulation in patients in septic shock. These therapeutic options should be available in the near future to prevent and treat septic shock.

### 特別講演 1

#### 国際的な新興再興感染症の動きと日本の状況

川崎市健康安全研究所<sup>1)</sup>, Assistant Director-

General, Health Security and Environment,  
WHO<sup>2)</sup>

岡部 信彦<sup>1)</sup> Keiji Fukuda<sup>2)</sup>

人類は感染症に対してかなりの克服をしてきた。一方で新たな感染症（新興感染症）、あるいは再び姿を現わしてきた感染症（再興感染症）も少なくない。HIV/AIDS, SARS, などはその典型的な例である。最近では中国における鳥インフルエンザ H7N9 のヒト感染の発生拡大、新たなコロナウイルスによる中東呼吸器症候群（MERS）、我が国でも明らかになった重症熱性血小板減少症候群（SFTS）、そして西アフリカにおけるエボラの拡大などの発生が続き、盲点を突かれるかのように医療・公衆衛生の現場では新たな戦いにも挑まれている。

WHO は国際保健規則（IHR: International Health Regulations）を改訂し 2007.6 から発効した。IHR はそれまでは、黄熱、コレラ、ペスト（以前は痘瘡も含まれた）の 3 疾患を対象としていたが、SARS、鳥インフルエンザ等の新興・再興感染症による健康危機に対応できていないこと、各国のコンプライアンスを確保する機序の欠如、WHO と各国との協力体制の欠如、現実の脅威となったテロリズムへの対策強化の必要性が課題となり、改訂に至ったものである。報告対象は「原因を問わず、国際的な公衆衛生上の脅威となりうる、あらゆる事象」となった。また、加盟国は WHO と常時連絡体制を確保し、地域・国家レベルにおけるサーベイランス・緊急事態発生時の対応、及び空海港・陸上の国境における日常衛生管理及び緊急事態発生時の対応に関して最低限備えておくべきことなどが規定された。

2009 年の新型インフルエンザ（パンデミックインフルエンザ）は、メキシコが自国内で肺炎による死亡者及びインフルエンザ様疾患が増加していることについて IHR に基づいて WHO に報告したことに端を発し、WHO はこれを国際的に重要な公衆衛生上の事例（Public Health Emergency of International Concern: PHEIC）であると宣言した。PHEIC はその後、2014 年ポリオに対する危険性、そして同年西アフリカにおけるエボラについて宣言をしている。

本特別講演は、これらの新たな感染症の世界的な動きについて WHO の Dr. K. Fukuda に対して要請されたものであるが、WHO における重要案件等のため来日が困難となったため、Dr. Fukuda から提供された資料などを基にして、最近の国際的な新興再興感染症の動きと日本の状況として岡部がご紹介することとなったものである。

### 特別講演 2

#### 現代社会における感染症の脅威と対策

国立感染症研究所

渡邊 治雄

1960~70 年代には特に先進国で既存の伝染病が激減し、人類は感染症を制圧することができるとの過信により米国医務長官が「今後、感染症の医書を紐解く必要がなくなっ

た」と発言する時代があった。その後、AIDS、EHEC O157 感染症、プリオン病、SARS、新型インフルエンザ、エボラ出血熱など数多くの新興・再興感染症の出現により、人類は微生物の多様な変化に驚嘆するとともに脅威とを感じる時代になってきている。

2014年にはアジア等で猛威をふるっているデング熱患者が70年ぶりに国内でも発見された。また、西アフリカを中心に流行しているエボラ出血熱が我が国にも侵入するのではと危惧され、監視体制が強化された。世界のどこかで発生している感染症は瞬く間に国境を超え、いずれの国にも影響を及ぼすことがSARSの事例以降、如実に示されてきており、「感染症は一国の問題ではない」ことが明らかになっている。WHOは世界保健規則（IHR）を改正し、国際的に公衆衛生上の脅威となりうる感染症の迅速把握とその封じ込めに世界的な協力を求めている。我が国の国際的貢献が今まで以上に求められている時代である。

#### 教育講演 1

##### 感染症専門医制度

愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科

安川 正貴

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、また全身の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1万名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。本教育講演では、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現状を語りたい。

#### 教育講演 2

##### 自然免疫による炎症の惹起とその調節機構

京都大学ウイルス研究所<sup>1)</sup>、CREST<sup>2)</sup>

竹内 理<sup>1)2)</sup>

病原体の感染や組織障害を始めとしたさまざまなストレスは、マクロファージをはじめとした自然免疫細胞を活性化し急性の炎症を引き起こす。自然免疫はToll-like receptor (TLR) やRIG-I-like receptor (RLR) を始めとしたパターン認識受容体により病原体構成成分を認識する。また、最近では、細胞内で直接ウイルスなどに由来するDNAを認識する受容体システムの存在も明らかになっている。これらの自然免疫受容体が病原体構成成分を認識すると、細胞内シグナル伝達経路が活性化、NF-κBなどの転写因子を核に移行させ、サイトカイン遺伝子の転写を活性化する。様々なサイトカインを産生、炎症の惹起やその後の獲得免疫系活性化に重要な役割を果たしている。適切な炎症応答は病原体の排除に重要であるが、過剰な炎症が起きたり、炎症が慢性化する事で、敗血症性ショックや自己免疫疾患といった様々な疾患の原因となる。自然免疫細胞活性化はシグナル伝達、転写、mRNA安定性制御など様々なレベルで調節されている。なかでも、mRNA安定性の調節は最近になり、その機構が急速に明らかとなってきた。我々はこの機構に関し研究を行っており、マクロファージにおいてTLRにより発現誘導されるRNA分解酵素としてRegnase-1 (Zc3h12a) を同定した。この分子はInterleukin-6 (IL-6) を始めとするサイトカイン mRNA をその3'非翻訳領域を介して分解する事が明らかになり、また、Regnase-1蛋白質が転写因子の活性化と同様に炎症の過程でドラステックに制御されている事を見出してきた。また、Regnase-1蛋白質が転写因子の活性化と同様に炎症の過程でドラステックに制御されている事を見出してきた。また、Regnase-1は自然免疫細胞のみではなく、獲得免疫細胞であるT細胞においてもその活性化を負に調節し、マウスにおいて自己免疫性炎症性疾患の発症を抑制する役割を果たしていることが分かってきた。本講演では、自然免疫による病原体認識の機構に関し概説するとともに、Regnase-1の機能を通じ、炎症の調節メカニズムに関し議論したい。

#### 教育講演 3

##### Sepsis 診療の最新のエビデンス

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

織田 成人

Sepsis (敗血症) は、感染によって引き起こされた全身性炎症反応症候群 (SIRS) と定義され、臓器障害や臓器灌流異常を呈する severe sepsis (重症敗血症) や septic shock (敗血症性ショック) へ進展すると、依然として救

命困難な病態である。2000年代に入り、sepsis 診療に関するいくつかのエビデンスが欧米で蓄積され、これらをもとにはじめての敗血症診療に関するガイドラインが策定された。これが Surviving Sepsis Campaign guidelines (SSCG) である。SSCG は 2004 年に発表され、2008 年、2012 年に改定された。一方日本では、敗血症の定義自体が統一されていなかったことや、海外では行われていない独自の治療や欧米と考え方の異なる治療が行われていた。そこで、日本集中治療医学会では、日本の ICU における敗血症治療の実態を調査し、主に日本独自の治療や欧米と考え方の異なる治療を取り上げ、「日本版敗血症診療ガイドライン」を作成した。SSCG と日本版ガイドラインには一部相反する推奨がされるなど、いくつかの相違点があるが、基本となる点は同じである。すなわち、敗血症を早期に診断し、重症敗血症と診断されたら早期に治療を開始すること、時間を意識した治療を行うことである。中でも、SIRS の診断基準をもとにした敗血症のスクリーニングと重症敗血症診断のための血中乳酸値の測定、抗菌薬投与前の血液培養 2 セットの採取、初期治療として診断から 1 時間以内の広域抗菌薬の投与、晶質液を中心とした初期輸液 (20mL/kg 以上) 投与、輸液に反応しない場合のノルエピネフリンの投与、6 時間以内に目標を達成する早期目標指向型循環管理 (early-goal directed therapy ; EGDT) などが共通して強く推奨されている。一方で、ガイドラインで推奨されていた治療が、その後の検討で推奨されなくなる事態も起きている。例えば欧米で初めての重症敗血症治療薬として認可されたヒトリコンビナント活性化プロテイン C (rhAPC) は、敗血症性ショックを対象とした RCT で有効性を証明できなかったとして、生産中止となった。また最近では、臓器灌流異常を呈する重症敗血症の初期治療において強く推奨されていた EGDT が、通常のプロトコルを用いた循環管理や標準治療と比較して、転帰に差がなかったという結果が報告され、その有効性に疑問符がつけられている。このように、critical care 領域のエビデンスは不確実でその後の研究で否定されることがしばしば起こるため注意が必要である。ガイドラインは絶対的なものではなく、あくまで指針の一つとして捉え必要なものを日常臨床に役立てていくことが重要である。

#### 教育講演 4

##### 節足動物とくにダニの生態に拠る感染症の発生動向

福井大学<sup>1)</sup>、医学野外研究支援会<sup>2)</sup>

高田 伸弘<sup>1)2)</sup>

節足動物は、節になった外骨格をもつ膨大な群で動物種の 85% 以上を占め、深海から高山帯まであらゆる場所に生息すると言って拙速に過ぎることはない。「虫」と呼ばれるものはすべてこれに属し、中でも昆虫類とダニ類は種・数ともに蔓延しており、それらが体内共生ないし増殖させる多様な微生物がヒトに侵入すれば往々病原体となる。「世に病原体の種は尽きまじ」である。ゆえに、それら「虫の居所」しだいで関係感染症の発生状況が左右され

るため、常に「虫の知らせ」に留意すべきである。昆虫類は過去に悪疫の源泉であったが、大半が目に見えて飛んでくる毒矢ゆえに防除も進み、熱帯地方を除き媒介感染症は激減した。ただ、昨夏には都内で蚊媒介デング熱の突発があり、南からの飛び火もあることを再認識させられた。では、ダニ類とは言えば、多くが見えにくい地を這う忍者もどきゆえに防ぎにくく、媒介する病原体のほとんどは国内の常在感染症であって、なお新たな病種が発掘される過渡期とさえ見える。ここでは、わが国に見られる主な感染症媒介ダニ類の解剖学に拠った宿主への咬着機序、そして生態学に絡む地理病理の側面などから患者の発生動向を考察する。このような切り口は本学会ではやや珍しいと思われるが、この機会に、ダニ媒介感染症の湧出口を探るベクター学を紹介したい。我々は、疾患起因性のダニ類を扱う分野を医ダニ学 Medical acarology と呼ぶことで、農業ダニ類などと区別して臨床分野との共同を容易にし、過去に曖昧であったダニ類の医学的意義を定めた。その結果、この 30 年間で関係の知見が多々蓄積されてきた。医ダニ類がもたらす病害は、ヒトの居住圏の内側にみる病害 (刺症やアレルギー) と外側からもたらされる病害 (感染症) とに大別できる。内側の病害の発生要因はヒトが作るゆえ比較的単純であるのに対し、外側の発生要因は住民の行動様式も絡むものの地理、気象、生物相など多様な自然条件である。それら感染症媒介ダニ類を大別すれば、まず微小なコダニ類が関わる病種としてツツガムシによる恙虫病は、古来から周知されながら最近では改めて菌型分布の多様性が検討されるなど文字通りに再興感染症と言ってよい。また大型のマダニ類は、古く野兎病の関連くらい言われていたものが 1980 年代から細菌媒介 (紅斑熱群、ボレリア症、パペシア症、アナプラズマ症など) およびウイルス媒介 (森林脳炎そして最近の SFTS) など新興病種が次々と確認されてきた。これら媒介マダニ類は、地域ごとに微妙に混在しないし住み分けるが、それがそのまま病原体保有の濃淡そしてヒトへの感染圧の強弱として現れる。加えて、媒介種ごとの分布パターンは、大陸など周辺国との関わりまで念頭に置かねば理解し難いこともある。いずれにしろ、これらの調査研究を防疫に活かすには臨床分野との連携が必要であろう。

#### 教育講演 5

##### HIV 治療の最新動向—治癒を目指した治療開発—

京都大学医学研究科血液・腫瘍内科学

高折 晃史

HIV-1 感染症は、抗 HIV 療法 (cART) により制御可能になったとはいえ、未だ「治癒」は目指せないと考えられてきた。しかしながら、2009 年のいわゆる「Berlin 症例」の報告は、「治癒」の proof of concept であり、以来「治癒を目指した治療開発」が論じられるようになった。その後の「Mississippi baby」や「Boston 症例」の報告は、さらに議論を enthusiastic にしたが、昨年度、相次いでその失敗 (再発) が報告され、「治癒を目指した治療開発」へ

の道のりが依然遠く険しいことが改めて示された。従って、本教育講演では、これらの症例報告に対する考察を通じて、その現状と問題点を整理し、考え直すことをしてみたい。

これら「治癒を目指した治療開発」は、現在いくつかの異なる側面からアプローチがなされている。本講演では、それらの異なる側面を、1) 骨髄移植の意義、2) 急性感染早期介入の意義、3) Persistence と Reservoir に関して、4) Shock and kill strategy、5) 免疫学的手法のカテゴリーに分けて、それぞれに関する最新の知見を紹介し、考察を加えたい。

本講演を通じて、「治癒を目指した治療開発」の理解が深まれば幸いである。

#### 教育講演 6

### 脂質免疫—結核菌やエイズウイルスに対抗する新しい獲得免疫システム—

京都大学ウイルス研究所

杉田 昌彦

MHC クラス 1, クラス 2 分子はタンパク質 (ペプチド) 抗原を結合し、それぞれ CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞と CD4 陽性ヘルパー T 細胞に抗原提示する。近代免疫学が確立したこのセントラルパラダイムは、感染症の診断や制御、病態の理解にも大きく貢献し、タンパク質ワクチンの開発へと結実した。しかし一方、病原体は塩基置換に基づくアミノ酸変異をペプチドエпитープに導入することにより、比較的容易にペプチド免疫からのエスケープが可能となる。また MHC 分子の多型性を基盤とした low responder population の存在はタンパク質ワクチン開発の障壁となる。獲得免疫の標的抗原はタンパク質だけなのだろうか？

1990 年代にヒトグループ 1CD1 分子 (CD1a, CD1b, CD1c) が脂質抗原を結合し、脂質特異的 T 細胞を活性化する「脂質抗原提示分子」として機能することが明らかとなり、結核感染防御における重要性が認識されつつある。

結核菌細胞壁には結核菌 (抗酸菌) 特有の脂質が多量に存在し、宿主免疫との接点において多様な生物活性を発揮する。とりわけ結核菌細胞壁骨格を構築する分岐長鎖脂肪酸 (ミコール酸) やミコール酸含有脂質の一部は、グループ 1CD1 分子と結合し、T 細胞の認識抗原となることが知られている。病原性結核菌は、宿主内に大量に存在するグルコースを基質としたグルコースモノミコール酸 (GMM) を産生する。すなわち GMM は、体内増殖結核菌のマーカー糖脂質である。アカゲザルを用いた解析からこの GMM 特異的 CD1 拘束性 T 細胞応答は、CD4 サブセットおよび CD8 サブセットの両者においてみられるメモリー応答であり、活性化に伴い IFN-gamma や TNF-alpha など結核防御に重要なサイトカインを産生する。さらに GMM 特異的 T 細胞は結核菌感染局所にリクルートされることから、結核防御に重要な役割を担っている可能性が考えられた。実際、GMM ワクチンを投与したモルモットでは、結核防御能が賦与されることが明らかとなった。

ウイルスは固有の脂質を持たない。したがって脂質免疫

の関与はないと考えられてきた。しかしながら、アカゲザルエイズモデルの免疫解析から、脂質修飾 (ミリスチン酸付加) を受けたペプチド、すなわちリポペプチドを標的とした細胞傷害性 T 細胞応答の存在が明らかとなった。この応答の強さは、血漿ウイルス価と逆相関することから、ウイルス制御に貢献する可能性が考えられた。

本教育講演では、これらの研究成果を中心に「脂質免疫」の基礎を概説し、「脂質ワクチン」という新しいコンセプトのワクチン開発の可能性を議論したい。

#### 教育講演 7

### エビデンスの収集・解析・算出と実践的解釈

佐賀大学医学部国際医療学講座臨床感染症学分野

青木 洋介

臨床医学は物理学や生理学のように現象を客観的に、あるいは数理・数値的に言語化または視覚化できる科学とは異なる。疾患の病態生理や分子生物学的機序が同一でも、臨床像や重症度、および治療への反応も患者によって異なるため、日常診療は常に不確さを伴う。これに加え、医師の持つ知識と経験に規定される病態解釈や臨床的意思決定のプロセスは認知的次元に内包され、これらを基に直感的 (intuitive) な判断を下すことを余儀なくされるため、結論に至る思考過程を他者に説明することも非常に難しい。カンファレンスでのディスカッションが割れることにもこのような背景がおそらくある。一患者の診療プロセスに多くの decision making が点在するが、その一つ一つにエビデンスがある訳ではない。むしろ殆どない。つまり、臨床医学は患者診療に反映され始めた時点以降、非常に客観性が乏しいものになる。その乏しい客観性を少しでも保持する、うまく行けば高めることを目的としてエビデンスの創出が試みられる。この対象の多くは、稀な疾患ではなく、頻度が高く医療の中で大きな volume を占める疾患の診断、治療、あるいは費用対効果等に関するものが多い。これは社会医学的科学であり、稀な疾患の診断や論文報告を重要視し、かつ、どちらかと言えば過去の経験を重視する臨床医の視点とは異なる。また、グレードの高いエビデンスが直ちに臨床に反映されるとも限らない。一方、個々の臨床医が診療上経験できる患者数は非常に少なく、病態解釈や治療結果の考察には bias がかかりやすい。個人の診療経験に基づく bias を可能な限り小さくするようなエビデンスを自ら求めようとするのが重要であり、これがベテラン医の臨床的 performance を緩やかながらも高めることに繋がる。限られた条件・環境で得られた知見 (エビデンス) を、その条件・環境外の医療に直ちに持ち込むのではなく、自分の臨床的守備範囲の common sense (この規定が難しい訳であるが) あるいは個々の患者の variance に照合させて吟味することが大事である。視点を転じれば、自分の診療環境と似た状況で実施された症例集積研究にも実臨床に参照できる十分な価値があるということになる。有効な治療法がある疾患についてのエビデンスは、些細な、あるいは、同じ尺度で比較できない、経験の異同に基

づく医師間の意見の相違を量ろうとするに過ぎないこともある。このような場合は特にエビデンスを応用される側、つまり患者サイドに与える影響の大小を考慮し、方針を決めるべきである。エビデンスに基づく医療を行うことと、患者病態の改善あるいは患者が医師に寄せる信頼度はまた別の課題である。以上のような背景で、本講演ではエビデンスを日常臨床の中でどのように位置付けるかについて、具体例を幾つか挙げて考えを述べたい。

#### 教育講演 8

##### 新しい抗菌薬開発の方向性と展望

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、抗菌薬耐性菌の出現と増加が世界的な問題としてクローズアップされるようになり、WHOは、2011年4月(World Health Day)に耐性菌と戦うためには「Antimicrobial resistance: No action today, no cure tomorrow」というメッセージを発信し、2014年4月には「Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014」を発表した。一方、米国CDCは、2013年にカルバペネム耐性腸内細菌を「nightmare bacteria」として大きく取り上げた。抗菌薬耐性菌の問題は現在の医療の中でも難しいテーマの1つであり、グローバルな視点と学際的な対応が求められる問題と捉えなければならない。

日本では、日本学術会議が2013年6月のG8サミットにおいて、「病原微生物の薬剤耐性菌問題: 人類への脅威」という共同声明を発表し、感染症治療薬の新規開発の必要性を提唱した。また、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学会から「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」という提言が発表された。本提言は、行政側、創薬関連の企業も加わって抗菌薬開発および国際貢献の重要性が述べられている。

世界各国における前述したような努力の成果もあって、2015年1月にCDCは「Some hospital super bugs losing their power」と報告している。我々は、薬剤耐性菌制御のために不断の努力が必要であると考える。

新規抗菌薬の開発は、全くの新規メカニズムを有する薬剤の開発、薬剤耐性メカニズムに基づいて薬剤耐性菌問題を解決できる薬剤の開発、日本における未承認薬の開発に大別される。本講演では、これらの現状を述べる。

#### 教育講演 9

##### 薬剤耐性菌感染症の現状と対策

東京医科大学微生物学分野

松本 哲哉

耐性菌といっても、その歴史はペニシリン耐性黄色ブドウ球菌の出現からまだ70年程度経過したに過ぎない。しかし耐性菌を取り巻く状況は常に変化しており、私達はその状況に合わせて対応することが必要となっている。まず1960年代にMRSAが出現し、1980年代に入って我が国でも全国の医療機関で急激に拡大した。MRSAによる院内

感染は感染対策の重要性を認識し、抗菌薬使用のあり方を見直す意味においても大きなきっかけとなった。しかしその後、PRSPやVRE、MDRP、ESBL産生菌、AmpC型β-ラクタマーゼ産生菌など各種の耐性菌が出現し、院内感染だけでなく市中感染でも耐性菌を考慮した治療が求められるようになってきている。さらに近年は、有効な抗菌薬が限定される高度な耐性菌として、多剤耐性アシネトバクターやKPC産生菌、NDM-1産生菌が2000年代後半から世界的に広がりを見せ、国内でもまれではあるが分離されている。また、耐性菌は患者からの伝播だけでなく、食品の汚染という新たな感染経路も認められるようになってきている。

耐性菌の問題は、国内よりもむしろ海外で深刻な状況にあり、その分離頻度もMRSAを除けば海外の方が圧倒的に多い。このように耐性菌の問題が深刻になる背景としては、抗菌薬の乱用、医療機関における感染対策の不備、衛生環境上の問題、家畜等への抗菌薬の大量投与などが考えられる。これらは単に医療の現場の対応だけで解決できる問題ではなく、むしろ社会的な要因や耐性菌に対する人々の認識の低さが大きく関与していると考えられる。また、多くの製薬企業が抗菌薬の開発から撤退し、新たな抗菌薬が世に出てこなくなっている状況は耐性菌の問題をさらに深刻にさせている。

このような背景を踏まえて、現在利用できる抗菌薬を適切に使用してなるべく耐性菌を作らない考え方が“抗菌薬の適正使用”として広まってきている。しかしそれだけで問題が解決できるとは楽観できないほど、耐性菌の問題は深刻である。今後、耐性菌の問題に対して何ができるのか、私達は真剣に考えるべき時を迎えている。

#### 教育講演 10

##### ゲノムから見た細菌の進化—CRISPRによる生存戦略—

京都大学大学院医学研究科微生物感染症学分野

中川 一路

細菌を含む微生物は、自然界ではもっとも普遍的に生息し、あらゆる環境に適応できる多様性に富んだ生物であり、38億年以上前から地球上に存在していたと考えられている。現在地球上に存在している生物は300万種以上いると言われているが、そのほとんどは、細菌や古細菌といった微生物であり、その全貌は明らかとなっていない。細菌や古細菌は、生物の定義でいうエネルギー変換能、自己複製能、恒常性維持を揃えた最小の生物である。生物の進化は、ごくわずかな変異の蓄積により数百万年という時間をかけて少しずつ進行している。しかし、細菌などでは多様な環境に対応するため、短時間に環境に適応できるような進化を遂げてきている。例えば、人類が抗生物質を手にしたのは1940年代であるが、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌が院内感染の原因菌として社会問題化しているように、抗生物質の実用化された数年後には耐性菌が報告されるいたちごとが続いている。このような細菌の変化は、抗生物質耐性遺伝子が外来性遺伝子として取り込まれることによって起きる。しかし、細菌は、単に外来性遺伝子を取り込む

のでなく、場合によっては排除することも知られている。特に、単に遺伝情報のみを送り込んで宿主の破滅を起こすウイルス、つまりバクテリオファージに対しては、様々な手段を用いてその侵入を阻害していることが知られている。近年、バクテリオファージに対する宿主側の対抗システムとしてこの外来性遺伝子の排除機構として、Clustered regularly interspaced short palindromic repeat (CRISPR) / Cas システムが注目されている。このシステムは、極めて強力な排除システムであり、単に侵入した外来性遺伝子を分解するだけでなく侵入した遺伝子断片を染色体内に取りこむことができる。この取り込まれた断片と同じ遺伝子情報が侵入した場合には、その配列をもった核酸を分解することにより排除するという、いわば細菌の免疫機構として機能する。ところが、多株の比較ゲノム解析から、この CRISPR/Cas システムが、単に細菌の免疫システムとして機能しているだけでなく菌自身の進化そのものにも関わっているという新しい知見が明らかとなってきた。CRISPR/Cas システムが存在するにも関わらず、多数のプロファージ領域を持つ A 群レンサ球菌では、単に排除するのではなく、自身に感染できるファージの種類を制御することにより病原性のパターンを変化させている可能性が高く、また、一部の偏性嫌気性菌のグループでは、CRISPR/Cas システムを自身のもつ Mobile Genetic Elements をターゲットとすることで染色体の構造そのものの変化を制御していることなども示唆されている。本講演では、CRISPR/Cas システムのこのような新しい機能について紹介する。

#### 教育講演 11

##### プライマリーケアで有用な新規検査法の開発

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

館田 一博

肺炎の診療において原因病原体の特定は極めて重要であるものの、実際の現場では多くの症例でその結果を待たずにエンピリックに治療が開始されていることも事実である。迅速性という点では、グラム染色による塗抹鏡頭が優れているが、感染病巣からの検体が前提、解釈に熟練が必要、あくまでも推定原因菌、などの問題がある。最近、病原体抗原を迅速に検出する方法、いわゆる免疫クロマトグラフィー法を用いた迅速検査法が普及し、尿中抗原としての肺炎球菌やレジオネラ、鼻腔・咽頭拭いを用いたインフルエンザなどで広く利用されている。しかし尿中抗原検査では、肺炎球菌検査における小児偽陽性の問題、治療後も長期間陽性が持続、レジオネラでは *Legionella pneumophila* 血清群 1 以外での偽陰性などの問題が知られている。このような状況の中で、病原体のリボゾーム L7/L12 蛋白を標的とする新しい免疫クロマトグラフィー法の開発が進んでいる。現在、マイコプラズマ診断法が利用可能となっており、莢膜型・血清型によらない肺炎球菌感染症、レジオネラ症の診断法に関する研究が進行中である。肺炎の尿中抗原診断は原因菌か汚染菌・定着菌かの鑑別におい

ても重要となる。例えば臨床現場で呼吸器検体から分離された MRSA が上気道における定着菌であるのか、実際に肺炎の原因となっているのかの判断に悩む症例も多い。もし、L7L12 蛋白の検出で定着か感染かを鑑別することができれば、不必要な抗菌薬の使用を効果的に減らすことができる。L7/L12 タンパクを標的とする迅速診断法はそれ以外にも多くの病原体に応用可能であり、まさに次世代迅速診断法としてのポテンシャルをもった検査法の 1 つであろう。本発表では感染症の原因菌決定法の進歩に関して、現在進行形の新しい診断法から、まだ実際に臨床応用できるかどうかは未知数であるが、新しい発想に基づく近未来の感染症診断法の試みをプライマリーケアの視点からご紹介したい。

#### 教育講演 12

##### 外科感染症 up to date

兵庫医科大学感染制御学

竹末 芳生

CDC が SSI 予防のガイドラインを 1999 年に発表して久しいが、予防抗菌薬に関しては 2013 年、ASHP/SHEA/IDSA/SIS が協力して「臨床実践ガイドライン」を作成した。また適切な周術期管理が十分に普及されていない現状を鑑み、そのエビデンスレベルの高い対策を数個にまとめた、bundle 化による啓発活動が米国で行われている。その代表として医療保険システムの Medicare が CDC と協力して、術後合併症（感染、心臓、深部静脈血栓症、呼吸器）を軽減する目的で、外科ケア改善プロジェクト (Surgical Care Improvement Project, SCIP) を実施している。感染症対策としては、予防抗菌薬使用法、術中保温、血糖管理、適切な除毛処置の 4 つが挙げられている。予防抗菌薬における日本での controversy としては、使用期間とバンコマイシンの予防投与の適応があったが、それもやっとな解決の方向に向かっている。前者に関しては 2013 年に日本外科感染症学会から多施設による無作為比較試験 (RCT) の結果が報告され、肝切除、胃全摘では 1 日投与の妥当性が証明されたが、開腹直腸手術では 72 時間投与の方が有意に SSI が低率であり、短期投与を導入するにあたって、術中汚染を最小限にするための、経口抗菌薬投与（術前日のみ）の併用に関し再度検討する必要性が示唆された。また後者に関しては、日本感染症学会・化学療法学会から発表された MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版において勧告がなされた。これに合わせて、術前 MRSA 保菌者対策についても解説を行う。

術中低体温と SSI に関しては、大腸手術での RCT が一つあるだけで、低体温群は術中保温を実施しておらず、34℃ 台と現在の日常臨床ではありえない設定の臨床試験である。通常の保温対策をとった場合の低体温発生状況と、SSI の関連は興味深い。血糖管理に関しては、当初は心臓手術のみで血糖コントロールによる SSI 予防が報告されていたが、消化器、一般外科でのエビデンスも最近は見られるようになってきた。しかし日本では未だ 200mg/dL 以下の

管理が十分に普及しておらず、インスリンの使用法も sliding scale 法を用いた皮下注射が主である。腹腔内感染治療における話題としては、昨年注射用 metronidazole が日本においてもやっと導入され、軽症—中等症の細菌性腹膜炎治療レジメンが大きく変わろうとしている。Bacteroides fragilis グループにおける抗菌薬耐性化と併せて、その使用法について解説する。

### 教育講演 13

#### 西アフリカでのエボラ出血熱アウトブレイク

国立国際医療研究センター国際感染症センター国際感染症対策室

加藤 康幸

エボラ出血熱 (Ebola virus disease : EVD) は、1976年に現在の南スーダンとコンゴ民主共和国で、家族や医療従事者におけるアウトブレイクを契機に見いだされた ebolavirus を病原体とする急性発熱性疾患である。2013年末からこれまで想定されていなかった規模の大きな流行が西アフリカ (ギニア、リベリア、シエラレオネ) で経験されている。同地における人の移動しやすさや都市化などがその背景にあると指摘されている。

EVD の臨床像では、第一病週後半に出現する嘔吐、下痢、腹痛といった消化器症状が目される。出血症状の認められた患者は他のウイルス性出血熱と同様に全体の約 15% に留まっており、致死率は約 50% である。流行地では資源の乏しい医療環境の中で、支持療法の最適化を図ろうという努力がされている。しばしばコレラに類似した大量の下痢が経験されるため、電解質測定などに基づいた輸液療法などにより、致死率の改善が期待できると考えられる。

今回の流行においても、医療従事者の感染は問題となった。一次医療機関において、適切な个人防护具を着用しないで患者に接触したことによると思われる事例が多いが、曝露の詳細な報告は限られている。

EVD などのウイルス性出血熱に対する医療体制は、先進各国においても違いが認められる。欧州では、高度隔離病室を国内に数カ所設置してきた国が多い。陸路や空路による患者搬送体制と併せて、適正な数と配置が検討されてきた。これらの施設は現在、西アフリカで感染した支援者の医療に利用されている。一方、米国は、BSL-4 実験室の近隣に同様の病室を少数設置してきたものの、適切な感染防止策をとれば、特別な医療施設を要しないという立場であった。しかし、今回の流行で職業感染事例が発生し、医療機関を指定するなど対応に迫られた。わが国では感染症法の施行以来、全国に第一種感染症指定医療機関が設置され、都道府県単位で患者の医療を提供することになっている。施設数は充足しつつあるが、個々の医療機関における診療体制には課題も多い。

欧米では患者に人工呼吸や血液浄化療法なども行われているが、これらの医療行為により職業感染のリスクは高まる可能性がある。また、モノクローナル抗体などの未承認

薬がいわゆるコンパッショネートユース制度を通じて使用された。わが国ではこの制度は未整備であり、今後の課題と考えられる。

### シンポジウム 1

#### JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014 年改訂版はどこが変わった？

大阪大学医学部附属病院感染制御部<sup>1)</sup>、奈良県立医科大学感染症センター<sup>2)</sup>

朝野 和典<sup>1)</sup> 三笠 桂一<sup>2)</sup>

一般社団法人日本感染症学会と公益社団法人日本化学療法学会は、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、両学会の共同編集で「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011」が刊行され、早2年が経過した。この間に、新たな抗微生物薬が上市されたことに加え、初版で対象となっていなかった領域の感染症が追加され、「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014」として改訂された。初版は13領域の感染症が対象であったが、今回の改訂では16領域の感染症 (敗血症、発熱性好中球減少症、細菌性髄膜炎、感染性心内膜炎、中耳炎および副鼻腔炎、急性咽頭炎・扁桃炎、呼吸器感染症、骨髄炎・関節炎、腹膜炎・肝胆道系感染症、皮膚軟部組織感染症、尿路感染症、性器感染症、性感染症、眼感染症、菌性感染症、腸管感染症) ならびに耐性菌、ブレイクポイント、PK-PD の項目が追加された。また、呼吸器感染症については改訂に先立ち、「呼吸器感染症治療ガイドライン」を作成し、改訂ガイドにその要約版が掲載されている。現在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中で、本ガイドはあらゆる実地臨床医、特に診療所医師ならびに一般病院勤務医を対象とし、日常診療の目安となるものである。

今回は、呼吸器感染症、敗血症、発熱性好中球減少症、感染性心内膜炎、細菌性髄膜炎、耐性菌、ブレイクポイント、PK-PD について4人の先生方に改訂の要点についてご紹介いただき理解を深めたい。

#### 1. 呼吸器感染症

奈良県立医科大学感染症センター

笠原 敬、三笠 桂一

呼吸器感染症では本邦では日本呼吸器学会から市中肺炎、院内肺炎をはじめ様々な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ている。また海外では米国胸部学会と米国感染症学会の各種呼吸器感染症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発表されている。一方で別の見方をすれば、呼吸器感染症においては国内外から様々な基本方針に基づく数多くのガイドラインが出ており、使用する側にとってはどのガイドラインを使用すればよいのか判断が難しい状況である。これは耐性菌の出現や宿主の免疫状態の変化などにより呼吸器感染症の原因微生物が多様化し、またその病態も多彩になってきていることが原因である。

一方で、耐性菌の抑制には抗菌薬の適正使用が重要であることは言うまでもない。そこで日本感染症学会、日本化学療法学会では抗菌薬適正使用の観点から2011年にJAID/JSC感染症治療ガイド2011を刊行し、さらに2014年には呼吸器感染症治療ガイドラインを刊行した。このガイドラインの要約がJAID/JSC感染症治療ガイド2014(以下治療ガイド2014)に掲載される。

治療ガイド2014では、肺炎(成人)、肺炎(小児)、膿胸、抗酸菌感染症、下気道感染症(成人)、下気道感染症(小児)、インフルエンザ、呼吸器系の寄生虫症について扱っている。小児から成人、一般細菌から寄生虫まで、これほど広範囲の呼吸器感染症を対象としたガイドラインは世界的にも類をみない。特にガイドラインの作成にあたっては、エビデンスに基づく推奨度とエビデンスレベルを設定するために、引用された文献は400を超えた。

本書が抗菌薬の適正使用の観点から作成されていることは、例えば急性気管支炎の項で「ウイルスが原因微生物の大部分を占める。慢性呼吸器疾患などの合併症がない場合には、急性気管支炎に対して原則的に抗菌薬投与は推奨されない」とあることから分かる。また院内肺炎ではグラム染色を利用した抗菌薬の選択が示され、それを支持する文献も紹介されている。

一方で市中肺炎の項では日本呼吸器学会が提唱している非定型肺炎の鑑別方法を引用し、医療・介護関連肺炎でも同様に日本呼吸器学会の医療・介護関連肺炎診療ガイドラインで紹介されている経験的治療における抗菌薬の選択に関するフローチャートが引用されている。このように治療ガイド2014は既存のガイドラインとの整合性もはかりながら、新しい概念や方針に基づく推奨を積極的に行っている。

世界的には毎年のように新たな耐性菌や新たな病原体が検出され、また新たな抗菌薬や新たなエビデンスが出てきている。治療ガイド2014も今後も様々な側面から評価を受け、改訂を重ねて抗菌薬の適正使用に向け、より使いやすくより多くの方々に使ってもらえるよう改善を目指している。

## 2. 敗血症・発熱性好中球減少症

国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

大曲 貴夫

敗血症について：諸外国のガイドライン・診療マニュアルでは、全身支持療法についての記載は厚いが、エンピリックセラピーの具体的な選択に踏み込んで記載しているものは少ない。そこで本診療ガイドではエンピリックセラピーの選択まで踏み込んで記載した。具体的には患者の背景を市中と院内発症・免疫不全に分けて治療を示した。敗血症分野でのこの間の大きな出来事は、Surviving Sepsis Campaign Guidelineの改訂に伴うSepsisの定義の変更である。実際の医療現場の状況を見れば、まず敗血症の領域でも市中発症医療関連感染症の問題が明確となってきた。高

齢者、透析患者など本邦ではハイリスク患者も多い。具体的には基質拡張型ベータラクタマーゼ産生腸内細菌感染症、市中発症のMRSA感染症等を具体的に意識する必要がある。これらにより、実際の抗菌薬選択としてはMRSA薬の選択、*Candida*症を想定した場合の抗真菌薬の選択等に変更が加えられている。

発熱性好中球減少症(febrile neutropenia: FN)について: FNとは抗がん剤治療などの結果、好中球が減少し患者が発熱している状態である。この状態の患者では50%前後の患者で実際に感染が起きているといわれる。緑膿菌をはじめとしたグラム陰性桿菌、MRSA・コアグラエゼ陰性ブドウ球菌などのグラム陽性球菌、時として*Candida*、*Aspergillus*などの微生物が原因微生物となる。感染症を発症している場合、治療開始の遅れが患者の予後を悪化させる。よってFNを診た場合には検体採取ののちに速やかに抗菌薬を開始することが必要である。本診療ガイドにおいては正岡らによる本邦のガイドライン、米国感染症学会の2010年版ガイドライン、ドイツのガイドラインを参考に、本邦の実情に合わせて編集を行った。発熱性好中球減少症の分野では感染症の領域と同様に耐性菌が問題となってきたおり、これが治療の選択に影響を与えている。

## 3. 感染性心内膜炎・細菌性髄膜炎

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

松永 直久<sup>1)2)</sup>

JAID/JSC感染症治療ガイドでは、感染性心内膜炎は、自己弁・人工弁の感染性心内膜炎を各々成人と小児に分けて記載し、外科的治療の適応、感染性心内膜炎予防のための抗菌薬投与、補論が続いている。

感染性心内膜炎に関する今回の大きな改訂点は三つある。まず、バンコマイシンの目標トラフ値が10~20 $\mu$ g/mLから15~20 $\mu$ g/mLと目標最低値が上がったこと。次に、場面によっては、バンコマイシン+ゲンタマイシンの併用治療がバンコマイシン単独治療に変更されたこと(自己弁の感染性心内膜炎でMRSAのリスクがある場合の小児のempiric therapyのときと、成人・小児に関わらず、自己弁のMRSAやメチシリン耐性CNS感染性心内膜炎のdefinitive therapyのとき)。三つめは、ダプトマイシンが、成人・小児に関わらず、自己弁のMRSAやメチシリン耐性CNS感染性心内膜炎のdefinitive therapyにおける選択肢に追加されたことである。

小児では、さらに次のような変更もある。心エコーについては、「小児では胸壁に近い右心系の病変が多く、経胸壁エコーでの感度は80%以上である」という記述、自己弁の感染性心内膜炎のempiric therapyについては、「重症例においては、ほとんどの原因菌をカバーできるようにバンコマイシン+ゲンタマイシン+セフトリアキソンなどの選択肢も考慮する」という記述が追加されている。感染性心内膜炎予防のための抗菌薬投与においては、「小児では、先天性心疾患を有する児に発症した心内膜炎のうち

約1割は歯科治療後に起こっており、心室中隔欠損症患児に発症した心内膜炎の死亡率が高いことから、日本小児循環器学会は、Class IIb（見解により有用性、有効性がそれほど確立されていない）においても積極的予防投与を勧めている」という文言が加わった。

細菌性髄膜炎は、市中発症髄膜炎が成人と小児とで独立した章として記載され、院内発症髄膜炎についても述べられている。

大きな変化としては、わが国で *Haemophilus influenzae* type b (Hib), *Streptococcus pneumoniae* ワクチンが2013年4月から定期接種化されていること、*H. influenzae* による小児の髄膜炎が急速に減少しつつあるという記載の追加が挙げられる。また、成人でバンコマイシンを投与する際の投与方法が、「1回500~750mg・1日4回」から「腎機能に応じて1回10~15mg/kg・1日2~4回・TDMに基づいて投与」と変更になっている。1回15~20mg/kg 1日2~3回に相当する他のガイドラインなどもあり、TDMに基づいて投与という点が重要となる。

他には、「CTが普及しているわが国ではすべての症例で頭部CTを腰椎穿刺に先行させるのが妥当である」という記述は削除された。新たに髄膜炎への適応を獲得したカルバペネム系薬の記載の追加もある。さらに、院内発症髄膜炎の empiric therapy における抗MRSA薬については、第一選択薬としてバンコマイシンが、第二選択薬としてリネゾリドが推奨されるという記述となった。

いずれの疾患を扱うにしても、治療ガイドの記述を鵜呑みにするのではなく、あくまでもガイドとして、個々の患者に合うような形で利用していくことが望ましい。

#### 4. 耐性菌, ブレイクポイント, PK-PD

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

石井 良和

JAID/JSC 感染症治療ガイド2014年改訂版が刊行され、新たに耐性菌、ブレイクポイント、PK-PDの項目が追加された。耐性菌の総論では多剤耐性菌に関する国内外の定義、耐性菌が検出された際の注意事項、耐性菌の選択を防ぐための注意事項について解説した。さらに、各論では、MRSA, VRE, PRSP, BLNAR, MDRP, CRE, MDR-TB, XDR-TB に関して、その定義、疫学、耐性機序、耐性遺伝子、治療法、感染対策、届け出基準などに関して纏められている。さらに、耐性因子として各種β-ラクタマーゼに関して簡単な解説を加えている。

ブレイクポイントでは日本化学療法学会 (JSC) の病態別ブレイクポイント(呼吸器感染症, 敗血症, 尿路感染症), Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, M100-S23) および The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, ver. 3.1, 2013) のブレイクポイントを纏めている。JSCのブレイクポイントにはCLSIやEUCASTのブレイクポイントに記載されていない、国内のみで発売されている抗菌薬のブレイクポイントも掲載している。それらの抗菌薬のブレイクポイントが必

要な際には参考になると考えられる。JSCのブレイクポイントに関しては、piperacillin/tazobactam や levofloxacin のように配合比率や投与量、投与方法が変更されたものもあり、現在見直しが進められている。

臨床的ブレイクポイントをさらに進めて、患者に合わせたPK-PD理論に基づく抗菌薬投与設計がある。これは抗菌薬の薬物動態(PK)と、その時の有用性、安全性などの薬力学(PD)とを関連付けた概念である。すなわち、この投与設計では、臨床効果を最大限発揮し、耐性菌の出現抑制を目的として、PKとPDの関係をパラメータ化して、それを目標に投与量を設定する。その際用いられるPDパラメータが最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration: MIC)である。さらに、アミノ配糖体系薬、グリコペプチド系薬、アゾール系抗真菌薬などは、副作用の出現を軽減し、抗菌薬の有用性を確保することを目的に血中濃度が測定されている。本発表では上述の項目に関して概説するとともに、今後の改訂で変更が必要と考えられる点に関して議論する。

#### シンポジウム2

##### 医療関連感染対策のポイントー薬剤耐性菌感染・ウイルス感染アウトブレイクにいかに対応するかー

神戸大学医学部附属病院感染制御部<sup>1)</sup>, 埼玉医科大学感染症科・感染制御科<sup>2)</sup>

荒川 創一<sup>1)</sup> 前崎 繁文<sup>2)</sup>

医療関連感染対策の中で、重要な位置を占めるアウトブレイク対応について、4職種すなわち、医師(ICD)、看護師(CNIC)、薬剤師(BCICPS)、臨床検査技師(ICMT)のそれぞれの立場から発表いただく。

2014年12月19日付厚生労働省課長通知「医療機関における院内感染対策について」の中で、「アウトブレイクの基準としては、1例目の発見から4週間以内に、同一病棟において新規に同一菌種による感染症の発病症例が計3例以上特定された場合又は同一医療機関内で同一菌株と思われる感染症の発病症例(抗菌薬感受性パターンが類似した症例等)が計3例以上特定された場合を基本とすること。ただし、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VRSA)、多剤耐性緑膿菌(MDRP)、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)及び多剤耐性アシネトバクター属の5種類の多剤耐性菌については、保菌も含めて1例目の発見をもって、アウトブレイクに準じて厳重な感染対策を実施すること」とされている。この通知は、2011年6月17日の同課長通知の改訂版であり、特にCREの新興等に照らした内容となっている。また、この新通知では、「腸内細菌科細菌では同一医療機関内でカルバペネム耐性遺伝子がプラスミドを介して複数の菌種に伝播することがある。しかし、薬剤耐性遺伝子検査を行うことが可能な医療機関は限られることから、各医療機関は、カルバペネム系薬剤又は広域β-ラクタム系薬剤に耐性の腸内細菌科細菌が複数分離されている場合には、菌種が異なってもCREの可能性を考慮することが望

ましいこと」という記載もある。「CREのようにプラスミド上の耐性遺伝子が接合伝達により他の菌種を含む別の細菌に取り込まれて薬剤に感性だった細菌を耐性化させることがある」という事象に立脚した基準であり、アウトブレイクの定義が新しい時代に入ったともいえる。

今回のシンポジウムでは、このように今後問題となる懸念が高い、薬剤耐性グラム陰性菌のアウトブレイク、そして依然としてアウトブレイクを考える際の基本となるMRSA伝播の問題を取り上げている。また、ウイルス感染としては、この2014年～15年シーズンで例年にも増して問題となった、インフルエンザの院内アウトブレイクとその対策としてのノイラミニダーゼ阻害抗インフルエンザ薬予防投与について、および水痘・播種性帯状疱疹患者発生時の感受性曝露者へのワクチン接種と予防投薬についても発表をお願いしている。

本シンポジウムでの発表と討論とを、「後手に回らない」ためのアウトブレイク対策を改めて考える機会にしていたければ幸いである。

## 1. 「医師 (ICD) の立場から」当院におけるCREのアウトブレイクへの対応

国立病院機構大阪医療センター感染症内科

上平 朝子

当院では、平成22年7月に最初のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（以下CRE）症例を検出した。その後、臨床検体のCRE検出は、ひと月に2～3件で、複数菌種で検出されていたため、アウトブレイクとは認識していなかった。各症例に対しては、接触感染予防策を行っていた。平成23年12月、CREによる敗血症を発症し、重篤な経過を辿った例が感染対策委員会で報告され、ICTは接触感染予防策の強化、伝播が疑われる部署のモニタリングや環境整備など対策を行った。しかし、CREの検出が依然として続くため、ICTは感染対策委員会において病院として対応が必要であると意見を提出した。平成26年1月、外部の支援を仰ぎ、大阪市保健所に報告、保健所を通じて国立感染症研究所疫学チーム（FETP）の調査を受けることとなった。

外部への相談後、菌株の解析、ラインリストの作成、ドレーンや尿器のディスポ化、病棟の環境培養などの指導を受け、病院全体での取り組みを開始した。

主な対策は、病院全体で感染対策を実施する体制として病院長直轄の病院幹部メンバーによるMBLプロジェクトの設置、全例個室で接触感染予防策を実施ベットパンウオッシャーの導入、検出症例の検討、菌株解析、保健所、FETP、外部委員会委員長への報告、積極的に症例を発掘するために各種のスクリーニング検査、環境整備、環境培養、職員教育などを行った。菌株の解析は、行政検査として保健所から国立感染症研究所に依頼された。全ての菌株解析は実施していないが、解析の結果、院内での水平伝播と考えられる事例があると指摘された。

現在、スクリーニング検査や検出症例の検討、環境培養、

FETPによる症例対照研究の結果から、CRE感染リスクの要因として検出の多い診療科、病棟、患者背景をあげて対策を行い、陽性者を一つの病棟にコホートする体制をとった。その結果、検出症例は減少傾向となっているが、現時点では終息には至っていない。CREは腸内に定着しやすく、長期に保菌され、抗菌薬投与によって選択されて検出してくる場合などがあり、スクリーニング検査を実施しても保菌者を全て把握できず、終息の見極めが難しい。また院内全体での対策の徹底や情報の周知も大きな課題である。本事例を経験し、アウトブレイクは早期に発生を察知し、病院全体で対策を行うことが何よりも重要であることを痛感している。外部への相談により、病院全体で取り組む体制がとられるようになり、透明性がはかられ、患者や他の医療機関の協力も得ることもできた。当院では、現在も多方面から指導や支援を頂き、対策を継続している。

## 2. 耐性グラム陰性桿菌への対応

広島大学病院感染管理室<sup>1)</sup>、広島大学院内感染症プロジェクト研究センター<sup>2)</sup>

森 美菜子<sup>1)</sup> 鹿山 鎮男<sup>2)</sup> 繁本 憲文<sup>1)</sup>

菅井 基行<sup>2)</sup> 大毛 宏喜<sup>1)2)</sup>

本学ではグラム陰性桿菌の耐性化に対して、地域レベルでのサーベイランス、分子疫学解析、基礎研究を基盤にした院内感染対策を行っている。

【サーベイランスと分子疫学解析】ESBL産生菌、耐性緑膿菌、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）などの各種耐性グラム陰性桿菌を対象に、広島県内の主要19施設から株を収集している。2004年以降、緑膿菌の集積は3,000株を超え、PFGEでの分析を通じて、異なるクラスターに属するものの、同一株である緑膿菌を認めた。またESBL産生菌の増加と*Proteus mirabilis*におけるESBL産生株分離頻度の上昇傾向、そしてステルス型CREの検出を明らかにしてきた。

【院内感染対策】当院では年間100件前後のESBL産生菌新規検出があり、大腸菌に占めるESBL産生菌の割合は2012年に12.4%まで増加した。同一部署、同一診療科で増加傾向となった時は微生物検査室にてPCR法での酵素型分析を行っている。これまで明らかな院内伝播は起きていないと判断していたが、集積株PFGEでの解析結果では過去に小規模の院内伝播が起きていたことも明らかになった。院内感染対策を行う上で、検査室レベルの簡易解析に加え、詳細な分子疫学解析の重要性を示すと考えられた。また5年間に分離した腸内細菌科細菌7,865株のうち、CREは40株（0.5%）で、*Klebsiella pneumoniae*が最も多く、検出部位は尿が最も多い。約6割は保菌症例であり、ステルス型だけでなく水面下での院内感染拡大につながる可能性がある点が問題である。

【CNICの役割】院内感染対策において、微生物検査室からの報告を元にした耐性菌院内伝播の早期発見と、伝播経路の分析が従来の主な役割であった。今後は地域レベルのサーベイランスと分子疫学解析により、耐性菌の新規情報

に基づいた対策の立案が求められると考えている。

### 3. 薬剤師 (BCICPS) の立場から—曝露後予防投与について—

慶應義塾大学薬学部実務薬学講座

松元 一明

日本感染症学会提言 2012「インフルエンザ病院内感染対策の考え方について」には、病院におけるインフルエンザ流行の被害が依然として大きいわが国の現状に対し、従来から行われてきたワクチン接種や院内・施設内感染対策の一層の徹底化に加えて、抗インフルエンザ薬の曝露後予防投与を早期から積極的に行って被害を最小にするよう記載されている。インフルエンザ患者の発生が1つの病室に留まっている場合は、その病室に限定して抗インフルエンザ薬を予防投与する。病室を越えた発生が見られたら、病棟、フロア全体での予防投与を考慮する。わが国で予防投与の適応が承認されている薬剤はオセルタミビル、ザナミニル、ラニナミビルの3剤であり、オセルタミビル、ザナミニルは1日1回7~10日間、ラニナミビルは2日間投与する。予防投与の効果は70~80%程度とされており、予防投与を実施しても発症することがあるので、経過観察・サーベイランスは引き続き行い、発症したら通常量で治療する。インフルエンザ感染後のまだ症状がない潜伏期間中であっても、発症の1日前から感染力があると考えられているので、可能であれば、インフルエンザ初発患者の発症から12~24時間以内に予防投与を行う。Shinjohらは小児病棟における曝露後予防投与が有効で安全であったと報告している<sup>1)</sup>。病棟内で予防投与を行ったこの報告では、家族内感染予防に関する多くの報告より高い有効性が示されており、これは、迅速診断検査を駆使することで診断が早く得られ、投与開始も早かったためと考えられている。また、砂川らも抗インフルエンザ薬の予防投与がインフルエンザの施設内感染、または医療関連感染の期間を短縮することを示している<sup>2)</sup>。施設内での流行伝播に、職員が関与していると考えられる場合、特に職員の間でインフルエンザ発症が続く場合は、職員も入所者と同時に、予防投与を行う。

次に、水痘・播種性帯状疱疹患者が発生した場合は、病棟内すべての患者と付添者の評価が必要になる。免疫不全がある場合はアシクロビルの予防投与を行う。免疫不全がない場合は、水痘の既往歴やワクチンの接種歴の確認をする。不確かな場合は抗体検査を行う。抗体検査陰性の場合、曝露後72時間以内であれば、ワクチンを接種する。それ以外ではアシクロビルの予防投与を行う。アシクロビルは発症予想日1週間前から7日間80mg/kg/day(分4)を投与する。免疫不全がある場合は、発症予想日1週間前から14日間まで延長して投与する。

以上のように、インフルエンザおよび水痘に曝露した場合の適切な予防投与について発表する。

#### 引用文献

1) Shinjoh M et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31:

1119-1123.

2) 砂川智子ほか. *日病薬誌.* 2012; 48: 1483-1488.

### 4. 臨床検査技師 (ICMT) の立場から

一般財団法人住友病院臨床検査技術科

幸福 知己

医療関連感染対策においてアウトブレイクの早期発見は臨床検査技師の果たすべき重要な役割の一つである。薬剤耐性菌を迅速かつ正確に検出するとともに、臨床分離菌サーベイランスの実施によりアウトブレイクの可能性を早期に疑い、ICTに報告する必要がある。近年、カルバペネム耐性腸内細菌 (CRE) などの様々な耐性菌が出現している。特にIMP-6型メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 産生腸内細菌が問題となっており、検査室での確実な検出が求められている。IMP-6型 MBL 産生菌はIPMのMIC値の低い株が多いためスクリーニング基準に注意が必要である。当院では、腸内細菌においてCAZまたはSBT/CPZに耐性を示す場合にホッジ変法およびMBL阻害剤である2メルカプトプロピオン酸やEDTAなどを用いた確認を行っている。

アウトブレイクが疑われた際の臨床検査技師の役割としては、耐性菌分離患者リストの作成、環境調査、保菌検査および菌の相同性を調べるための分子疫学的解析などがあげられる。分子疫学的解析の標準法は、パルスフィールドゲル電気泳動法 (PFGE) であるが、当院ではPFGEと同等の菌株識別能を有するといわれ簡便かつ短時間で実施可能なPhage Open Reading Frame Typing (POT) 法を用いた解析を行っている。また、POT法はPOT値を基に数値化したPOT型として分類するため、過去の分離株との比較も容易に行えるメリットがある。本シンポジウムでは当院で経験したMBL産生多剤耐性緑膿菌 (MDRP) アウトブレイク事例ならびに新規MRSA分離時に実施しているPOT法の運用を中心に述べる。

【MDRP アウトブレイク事例】当院では2007年頃より毎年十数例のMBL産生MDRPの検出が見られた。特に多数の株を分離した病棟の入院患者由来MBL産生MDRP28株を解析した結果、POT型は2タイプに分類され、内26株はPOT型64441と同一株であった。さらに環境由来MBL産生MDRP4株もPOT型64441と同一であり、環境を介した同一株の伝播が疑われる事例であった。

【MRSAPOT型の積極的な活用】当院では、入院時、術前、化学療法前、血液内科病棟およびICU入室時などを対象とした、鼻腔によるMRSAアクティブサーベイランスを行っている。新規MRSA分離株は全例POT型を解析し、週報および月報で報告している。従来、POT1が106のMRSAは、市中感染型と言われているが、POT型106-137-80の株が入院患者からも複数見られ、院内での定着、伝播が疑われる結果であった。以前は薬剤感受性パターンなどで菌の相同性を推定していたが、POT法によりあらかじめ院内のPOT型を把握しておくことで、新規MRSA分離時に院内伝播か持ち込み例かの判断が容易となり、病

棟ラウンドの際に有用な情報となる。

### シンポジウム 3

#### 変貌する真菌症とその対策

千葉大学真菌医学研究センター<sup>1)</sup>，国立感染症研究所真菌部<sup>2)</sup>

亀井 克彦<sup>1)</sup> 宮崎 義継<sup>2)</sup>

わが国における深在性真菌症の主要な原因真菌としてカンジダ属，アスペルギルス属やクリプトコックス属などがあげられるが，ほかにも多くのムーコル症の原因菌種や，フザリウム属，トリコスポロン属，スケドスポリウム属など多くが存在する。本シンポジウムでは，これらの病原真菌，あるいは真菌症の最近の知見や診断，治療に関連する問題点や対策についてディスカッションを行う。

カンジダ属は血流感染症の原因の3~4%を占める重要な病原体であり，菌種により薬剤感受性の傾向が違ふことが知られている。そのため最近の治療指針では菌種不明の場合や菌種が判明した場合には異なる治療薬を選択することが推奨されるようになった。また，カンジダ血症に対する標準的な薬剤となったキャンディン系抗真菌薬に関しては耐性の問題も指摘されるようになった。

アスペルギルス症に対する抗真菌薬としてポリコナゾールが選択されることが多いが，原因真菌のアゾール耐性化が危惧されている。海外から環境でアゾール耐性化した可能性のあるアスペルギルス属が，国内からは慢性肺アスペルギルス症患者の分離真菌の耐性化が報告されている。一般の検査では *Aspergillus fumigatus* と区別できない *A. fumigatus* 関連種の存在も知られるようになり，関連種の自然耐性に基づく治療抵抗性も解決すべき課題の一つとなっている。アスペルギルス属や接合菌など一般の環境に生息する真菌は多く，これらがアレルギー性疾患の原因となることは以前から知られている。最近では環境真菌によると考えられる感染症のアウトブレイク事例も報告されるようになり，深在性真菌症の院内感染対策についても注意が払われるようになってきた。

クリプトコックス症は，わが国では健常者に発症する深在性真菌症の代表である。クリプトコックス属は国内で確定される脳髄膜炎の原因微生物としては肺炎球菌と並び頻度が高い。有意な渡航歴の無い国内の患者から *Cryptococcus gattii* が分離されていることや，治療抵抗性の症例があることなどが最近の話題である。このような状況から2014年9月に五類全数把握疾患に指定され，真菌症をとりまく社会状況も変化してきている。

以上のように様々な真菌症の病態，疫学，診療についてこれまで知られていなかった新しい局面が明らかになってきている状況であるが，新規の抗真菌薬の開発状況は充分とはいえない状況が続いている。新規のポリエン系薬，アゾール系薬，キャンディン系薬のほか新しいクラスの抗真菌薬の開発の現況についても本シンポジウムで取り上げる。

### 1. 起因菌の多様化と臨床へのインパクト

千葉大学真菌医学研究センター

渡辺 哲，亀井 克彦

深在性真菌症の起因菌としては *Aspergillus* 属や *Candida* 属，*Cryptococcus* 属などが最も多く，その傾向は現在でも変化はない。*Aspergillus* 属の中では *Aspergillus fumigatus* が起因菌として最多で，全身的な免疫低下状態の患者や慢性呼吸器疾患を有する患者に肺アスペルギルス症を発症させる。近年 *Aspergillus terreus* や *Aspergillus nidulans* などのいわゆる non-*fumigatus* *Aspergillus* による感染症が注目されているが，その理由は薬剤感受性が *A. fumigatus* と異なる場合があるためである。また *A. fumigatus* と形態学的に酷似しているもののその薬剤感受性も含め形質が異なる cryptic species (隠蔽種) による感染症の報告も相次いでいる。*Candida* 属に関して言えば今まで起因菌の首位を占めてきた *Candida albicans* の相対的な減少は世界的にも明らかな傾向である。ただしカンジダ症は起因菌の頻度は国や地域，さらには医療施設間の相違が大きいため，自施設での検出状況を把握することが重要となる。また *Cryptococcus* 属では米国西海岸を中心とした *Cryptococcus gattii* の侵淫地域の拡大などの報告は記憶に新しいところである。このような同真菌属内での起因菌の多様化は治療戦略に大きな影響を与えつつあり，実際にここ数年国内外で発表されているガイドラインの記載も変化してきている。さらに今後臨床に大きなインパクトを与える可能性があるのは *Aspergillus* 属以外の糸状菌感染症，*Candida*・*Cryptococcus* 属以外の酵母感染症であろう。ムーコル症，フザリウム症，スケドスポリウム症，トリコスポロン症などは症例数が急増しているわけではないが臨床上遭遇しうる疾患であり，その重篤性からも留意すべきである。本シンポジウムでは近年の深在性真菌症の起因菌の変貌について概説するとともに比較的稀な真菌感染症について症例提示を交えながら焦点を当て，実臨床に与えるインパクトの程度について論じてみたい。

### 2. 深在性真菌感染症の診断法の現状と展望

埼玉医科大学総合医療センター感染症科・感染制御科

大野 秀明

内科領域で対象となる真菌感染症として深在性真菌症，真菌血症があげられる。深在性真菌症はおもに白血病や固形癌などの悪性疾患，ステロイド薬投与，HIV感染など免疫能低下者に合併することが多く，侵襲性真菌症では致命的となる場合がある。一方，健常者に発病する深在性真菌症も認められ，ときとしてこれらの真菌症も場合によっては生命を脅かすことがある。前者の代表的なものとして侵襲性アスペルギルス症や侵襲性カンジダ症，クリプトコックス症，ニューモシスチス肺炎，接合菌症が，後者としてコクシジオイデス症，ヒストプラスマ症，クリプトコックス症と云った，いわゆる地域流行型真菌症(輸入真菌症)があげられる。

一般的に深在性真菌症では患者背景から早期診断が予後に密接に関係するため、病原体検出は極めて重要な要素となる。深在性真菌症においても培養法等による病原真菌の証明は診断の gold standard であるが、原因真菌検出は必ずしも容易ではない。病理組織学的診断法も診断に有力な検査法であるが、身体的侵襲を伴うことや菌種同定が困難なためその有用性には限界がある。一方、補助的診断法として血清学的診断法や遺伝子診断法がわが国では使用可能である。血清診断法には真菌に広く存在する  $\beta$ -D-グルカン を測定する方法や、真菌特異的抗原を検出する方法、抗体を検出する方法があり、一部ではキット化されている。この血清診断法は操作も簡便であり、臨床現場では有力な診断法となっているが、偽陽性などの特異性や感度の問題が見受けられる。また、遺伝子診断法は真菌感染症においても有用な検査法と考えられるが、真菌は広く環境に生息するため、臨床検体から真菌の遺伝子が検出されても真の原因真菌なのか否かの判断は慎重に行わねばならないという問題がある。加えて、遺伝子診断法の標準的な方法が現時点で定まっておらず、いまだ実験室段階の検査法である。さらに、深在性真菌症の領域でも診断に有用な検査法の研究が一部で行われているが、臨床応用には越えなければならないハードルが多い。

このように深在性真菌症の診断法においては、近年血清診断法の発展が目覚ましいと考えられるが、遺伝子診断法などは他の感染症と比較すると、臨床現場における普及は十分とは言えない。また、特に接合菌症においては有用な診断法がまだまだほとんどない現状も認められる。本演題では深在性真菌症における一般的な検査法の現状や、研究レベルでの診断法、将来的な検査法の展望について述べるとともに、輸入真菌症など注意を要する真菌感染症の診断法も若干紹介したい。

### 3. 治療薬開発の現状

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座 (第二内科)

宮崎 泰可

医療の高度化や HIV 患者の増加に伴い、日和見感染症は増加の一途にある。日和見感染症として発症する深在性真菌症は、重篤な経過をとり、治療に難渋することも少なくないため、迅速診断法とともに新たな治療薬の開発が喫緊の課題である。現在、深在性真菌症に対して使用可能な抗真菌薬は、アゾール系、カンディン系、ポリエン系、フルオロピリミジン系のわずか4系統に限られている。カンディン系薬は、多くのカンジダ属やアスペルギルス属に対して有効で安全性も高いことから頻用されるようになったが、*Candida glabrata* をはじめ耐性菌の増加も報告されている。アゾール系薬は経口薬が存在するという特徴を有しているが、カンジダ属のみならず、アゾール耐性アスペルギルスの増加が問題視されている。また、薬物相互作用の問題から使用しづらい場面も多い。アムホテリシン B は抗真菌スペクトルが広く、リボソーム製剤の開発

によって副作用の軽減に成功した。しかし、未だ他の抗真菌薬に比べると副作用の発現頻度は高く、主に重症例に対しての使用に制限される。このように、各薬剤とも優れた特徴を有しているものの、万能薬は存在せず、限られた選択肢で治療を行っているのが現状である。

病原真菌はヒトと同じ真核生物であるため、選択毒性の点で抗細菌薬よりも創薬が困難であるが、種々の工夫により新規薬剤の開発が進められている。例えば、2014年の ICAAC で発表された抗アスペルギルス薬 ASP 2397 は、鉄キレーターであるシデロフォアと類似した構造で、シデロフォアトランスポーターから真菌細胞に取り込まれる。アスペルギルス属の主要菌種と一部の酵母 (*C. glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon asahii* etc.) に *in vitro* で良好な抗真菌活性を認めている。*Aspergillus fumigatus* に殺真菌的に作用し、アゾール耐性アスペルギルスに対する有効性もマウスモデルで確認されている。

新規カンディン系薬 *biafungin* は、*fls* 変異株にも抗真菌活性を示し、半減期が長く安定性が高いため週1回の投与が検討されている。その他、経口の  $\beta$ -グルカン阻害薬 SCY-078 (MK-3118) なども報告されている。

海外で治験が行われた新規トリアゾール系薬 *isavuconazole* は、水溶性のプロドラッグで静注薬と経口薬がある。静注薬はシクロデキストリンを含まず、腎への負担が軽減されている。カンジダ、アスペルギルス、クリプトコックスに加え、一部ムーコルにも抗真菌活性を有しているが、基本的に他のアゾール系薬と同様の作用機序であるため、交差耐性の懸念は残る。わが国では、侵襲性アスペルギルス症と慢性肺アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症を対象に *posaconazole* の治験が開始された。

本シンポジウムでは、基礎研究段階の新規化合物から臨床試験中の抗真菌薬までの中で、有望と思われるものを幾つか取り上げ、治療薬開発の現状をご紹介します。

### 4. 接合菌による院内アウトブレイクと考えられた事例

東京歯科大学市川総合病院呼吸器内科

寺嶋 毅

接合菌症は *Rhizopus*, *Mucor* などの真菌による感染症である。造血器悪性腫瘍の治療中や、免疫不全状態の時に発症することが多い。臨床検体からの培養陽性率は低く生検診断も困難であることが多い。頻度は少ないが、いったん発症すると重篤な病態を呈する。接合菌症のアウトブレイクは国内ではこれまで報告がなく、海外でも数少ない。当院では、4カ月の間に3例の接合菌症の発症を認めアウトブレイクと考えられた。原因究明の検査や発症予防対策など、当院での経験を報告する。

【症例提示】症例1: 37歳、女性。20XX年1月、急性リンパ性白血病と診断され、寛解導入療法にて完全寛解にいたった。地固め療法中の5月に肺炎から筋膜炎、硬膜外膿瘍を形成した。膿瘍培養より *Rhizopus oryzae* を検出し、肺接合菌症と診断された。症例2: 49歳、男性。同年6月、急性骨髄性白血病と診断され、寛解導入療法にて完全寛解

にいたった。その後、転院し、7月に同種臍帯血移植を施行された。8月に肺炎を発症し、右背部に皮下膿瘍を形成した。膿瘍培養より *Rhizopus* spp. を検出し、肺接合菌症と診断された。症例3: 72歳、男性。同年8月、急性前骨髄性白血病と診断された。寛解導入療法中に副鼻腔炎を発症し、その後、左眼の視力低下をきたした。MRIにて、左蝶形骨洞炎、左内頸動脈の血流低下を認めた。鼻腔組織生検より、隔壁を欠き直角に分岐する菌糸を認め鼻脳型接合菌症と診断された。

【環境検査】3例は同じ病室を使用していたことが判明しアウトブレイクを疑い ICT が介入した。1回目の環境検査を同年9月に施行した。当該病室の室内塵、空調設備内、吹き出し口などよりふき取り法にて検体を採取した。また、病室内、病室前の廊下において空中落下細菌培養とエアースAMPLINGを行った。空調設備内の検体、病室内の空中落下細菌培養とエアースAMPLINGより多数の接合菌を検出した。2回目は当該病室清掃後に、当該病室、隣接する病室、病室前の廊下において、ふき取り法、空中落下細菌培養とエアースAMPLINGを施行した。空調設備内の検体より接合菌を検出したが、空中落下細菌培養とエアースAMPLINGでは陰性であった。3回目は翌年4月に院内の全病棟において施行した。7カ所より接合菌が検出された。遺伝子解析により、*Rhizopus microspores* と同定された。

【対応】環境検査にて空調設備内での接合菌の繁殖の関与が疑われ、当該病室の空調設備内のファンコイルと熱交換機を高圧洗浄した。また、病院全体の空調設備の清掃を年間2回から3回に増加し、順次、全病室の空調フィルターを交換した。院内に新たに HEPA フィルターを備えた準無菌室を2室造設した。

【結論】稀な疾患が連続して発症し早くに ICT に情報が伝えられたこと、専門家の助言をいただきながら迅速に調査しアウトブレイクの原因を究明できたこと、病院全体で対策を講じたことにより、さらなる拡大を予防することができた。

#### シンポジウム4

カルバペネム耐性腸内細菌にどう備え、どう対応するか  
産業医科大学名誉教授<sup>1)</sup>、東京慈恵会医科大学感染制御部<sup>2)</sup>

松本 哲朗<sup>1)</sup> 堀 誠治<sup>2)</sup>

カルバペネム耐性腸内細菌 (CRE) は、その耐性メカニズムがカルバペネマーゼ産生や外膜透過性の低下、能動的な排出などで起こることが知られている。米国 CDC の報告では、その死亡率は40~50%と極めて高いとされており、その蔓延防止の重要性が増している。カルバペネム耐性の主要なメカニズムのカルバペネマーゼには、IMP型、KPC型、NDM型、VIM型、OXA-48型などが知られている。多くのカルバペネマーゼはプラスミド性で耐性が拡散しやすいことも知られている。わが国では、IMP型を除けば、その出現率は低く、病院内でのアウトブレイクも少ない。しかし、昨年にはIMP-6型のカルバペネマー

ゼ産生菌による CRE のアウトブレイクが報告され、感染症法の5類感染症にも追加された。CRE の蔓延防止は、わが国全体で取り組む必要のある喫緊の課題である。今回は、4人の演者に細菌学的特徴、疫学、検査法、アウトブレイクへの対応などについて発表して頂くことになっている。CRE の知識を整理し、スクリーニングや確定検査法を共有し、対応を検討したい。

#### 1. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) の細菌学的特徴

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

石井 良和

カルバペネム系薬に耐性を示す腸内細菌科細菌 (CRE) による感染症は、平成26 (2014) 年9月19日の感染症法施行規則改正により、5類全数把握疾患に追加された。カルバペネム耐性は、①メロペネムに対して2 $\mu$ g/mL以上のMIC値を示すか、ディスク拡散法で22mm以下の阻止円径であること、②イミペネムに2 $\mu$ g/mL以上のMIC値を示すか、ディスク拡散法で22mm以下の阻止円径、且つセムメタゾールに64 $\mu$ g/mL以上のMIC値を示す菌株と定義されている。このカルバペネム耐性のカットオフ値は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) や The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) では中間耐性に該当する。

腸内細菌科細菌には大腸菌、肺炎桿菌、*Klebsiella oxytoca*、*Enterobacter cloacae*、*Citrobacter freundii* など様々な菌種が属している。そして、それらの菌種のカルバペネム系薬耐性に関与する主要な因子であるカルバペネマーゼはプラスミド上に存在する遺伝子にコードされることが多い。このカルバペネマーゼをコードする遺伝子を保持するプラスミドの中には伝達性を有するものが少なくない。すなわち、異なる菌株あるいは菌種が同一のプラスミドを保有した場合、それらの薬剤感受性が大きく異なる可能性がある。すなわち、同一のカルバペネマーゼをコードする遺伝子保有プラスミドを保持する菌株であっても、感性を示す菌株と耐性を示す菌株が混在することになる。さらに、同一のプラスミドを保有する同一の菌種であっても、パルスフィールド電気泳動で起源が異なる菌株であると判定されることが少なくない。

以上のような背景から EUCAST は、臨床的ブレイクポイントは別にスクリーニングカットオフというカルバペネマーゼ産生菌を検出するための基準値を設けている。検出感度が最も優れているのはメロペネムで0.25 $\mu$ g/mL以上のMIC値、あるいはディスク拡散法で27mm以下の阻止円径を示す菌株を対象に確認試験に供することを推奨している。本発表では、日本国内で分離されたカルバペネム産生腸内細菌科細菌が保有するプラスミドの特徴、宿主細菌の特徴について概説し、スクリーニングカットオフの設定が必要な理由について私見を交えて議論する。

#### 2. CRE—国内外の疫学—

Division of Infectious Diseases, University of

カルバペネムは各種重症感染症の治療において非常に有効かつ安全な抗菌薬として重用されるため、病原細菌、特にグラム陰性菌のカルバペネムへの耐性化は臨床的に大きなインパクトを持つ。腸内細菌科では、稀に検出されるIMP、VIM型などのメタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 産生菌を除けば、カルバペネム耐性は90年代末までは大きな問題とはなっていなかった。しかし21世紀に入り、カルバペネム耐性腸内細菌科 (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; CRE) が世界各地で増加し、現在では深刻な公衆衛生学的脅威と認識されている。CREの多くは肺炎桿菌で、KPC型、NDM型、OXA-48型などのカルバペネマーゼを産生することで耐性化する。中でも最初に米国の北東部で問題となったKPC産生肺炎桿菌は、現在では欧州の一部、中国、南米諸国などに広く分布し、医療施設での集団感染例が多く発生している。例えばギリシャでは2013年時点で肺炎桿菌の60%近くがCREと報告されており、その多くがKPC産生肺炎桿菌と見られる。KPC産生肺炎桿菌は地域に関わらず遺伝学的に類似していることから、米国の単一の菌株を起点にクローン性に広がった可能性が高い。これに対しNDM産生菌は2000年代後半にインドで出現し、ここから急速に世界的に広がったと考えられている。NDM産生菌はKPC産生肺炎桿菌とは対照的に多クローン性であり、その拡散にはクローン間でのプラスミドによるNDM遺伝子の媒介が重要な役割を果たしていると見られる。OXA-48産生肺炎桿菌は2000年代前半にトルコから報告され、検出の難しさも相まって当初は稀と思われたものの、地中海沿岸、中東地域を中心に広く分布していることが分かってきたほか、インド亜大陸のNDM産生菌では類似のOXA型カルバペネマーゼを共産生するものも多く見つかってきている。これらカルバペネマーゼの遺伝子は全てプラスミド性のため、肺炎桿菌以外の菌種に移動することが可能である。特にNDM遺伝子は、市中感染菌である大腸菌からも多く検出されていることから注意を要する。

一方、本邦でのCREの疫学は海外の状況とは異なっており、KPC型、NDM型、OXA-48型を産生するCREの輸入例は散発しているものの、現在のところその発生頻度は諸外国と比べ極めて低い。ただ、本邦に特徴的なIMP型MBL産生CREは各地から報告されており、IMP遺伝子を介した多菌種のCREによる集団感染も起きている。また、近隣諸国 (中国、台湾など) ではKPC産生肺炎桿菌が増加傾向にある。CREは一旦地域に広がってしまうとコントロールが難しいが、本邦では幸いにそのような事態にまでは至っていないため、散発例を的確に拾い上げ、その時点で必要な医療資源を投入して抑え込むアプローチが最も有効と考えられる。

### 3. CREの検出法

長崎大学病院検査部

カルバペネム耐性腸内細菌科 (CRE) は、尿路感染症や肺炎、術後感染、カテーテル関連血流感染症など様々な感染症の原因菌となる。主な菌種である大腸菌や肺炎桿菌などは院内だけでなく市中感染症の原因菌にもなり得る。またCREはその他多くのβ-ラクタム系抗菌薬や他系統の薬剤に対しても耐性傾向になりやすいとされる。JANISの報告 (2013年) によれば、日本では大腸菌、肺炎桿菌のカルバペネム非感性率はそれぞれ0.1~0.3%と現時点では高くないと思われるが、日本においてもCREのアウトブレイクが報告されている。これらの背景を考慮し、CRE感染症に対する適切な治療や、感染対策、疫学情報の収集を行うためには、迅速かつ正確な検出が不可欠である。CREの検出法には表現型と遺伝子型を調べる方法がある。表現型としては、まずカルバペネム系薬のMIC上昇を確認することが多いと思われる。またカルバペネマーゼ産生菌を検出する培地も市販されている。しかし、カルバペネマーゼを産生していてもカルバペネムのMIC値が低いことがあり、MICに基づいた検出法のみでは見逃される可能性がある。またイミペネムやメロペネムなどカルバペネム系抗菌薬の間でもMICが一致しない場合もある。更に数多くのカルバペネマーゼが存在するのに加え、ESBLなど他のβ-ラクタマーゼの産生や薬剤透過性の低下など、耐性機序が集積することによってもカルバペネムのMICが高くなる可能性がある。CREが疑われた場合、カルバペネマーゼ産生をスクリーニングする方法として改良Hodgeテストがある。これはCREが産生したカルバペネマーゼが寒天培地に拡散し、カルバペネム感受性菌に対するカルバペネムの効果が抑制される現象を確認する方法である。Carba NPテストはフェノールレッド溶液が黄色に変化することによりカルバペネマーゼを検出する方法であり、簡便・迅速で感度・特異度ともに良好と報告されている。メタロ-β-ラクタマーゼの検出はチオール化合物 (2-MPA, SMA) やEDTAがその活性を阻害することで抗菌作用が回復することを利用して検出される。遺伝子レベルでは、β-ラクタマーゼ遺伝子のPCR法による検出が感度・特異度ともに優れている。Real time PCR法やマイクロアレイ法を用いて検体から全自動で耐性遺伝子を検出するシステムも開発されている。これらの検出法の特性を理解し、組み合わせることで、CREの検出は可能と思われる。しかし、施設の規模や専門性、マンパワー、コストに依存する検査法もあり、日常的にすべてを実施するのは難しい。本演題では、当院の現状も踏まえながら、CREをどのような方法や手順で検出し、日常的にどこまで検査すべきか、また、その結果をフィードバックし、診療や感染対策にどのように役立てていくべきかなどについてお話ししたい。

### 4. CREのアウトブレイクへの対応

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

竹村 弘<sup>1)2)</sup>

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) は、欧米やヨーロッパ諸国を中心に国際的に大きな問題になっている。CRE は、IMP 型、VIM 型、NDM 型などのメタロ型β-ラクタマーゼ、それ以外にKPC 型、OXA-48 型など様々なカルバペネマーゼを産生する菌である。2013 年3月のCDC の報告では、腸内細菌科細菌における CRE の比率は、2011 年時点で4.2%と10年前の1.2%から増え、特に *Klebsiella* 属では10.4%で、10年前の約8倍に増加した。またイタリア、ギリシャを中心にヨーロッパ諸国でも、CRE による医療関連感染の事例の増加が問題になっている。これらの流行は、主にKPC 型、OXA-48 型のカルバペネマーゼを産生する *Klebsiella* 属だが、それとは別に2010年にインド、パキスタン、英国におけるNDM-1 型のカルバペネマーゼを産生する腸内細菌科細菌の蔓延も報告された。一方、わが国では、このような多剤耐性の CRE の感染症例は、これまでに数例報告がある程度で、現状ではあまり大きな問題になっていない。しかし多剤耐性緑膿菌や多剤耐性アシネトバクター菌などのカルバペネム耐性菌では、医療施設内アウトブレイクが時に発生する。また将来的に欧米のように CRE による医療関連感染が蔓延する可能性もあり、2014 年9月に CRE 感染症は感染症法の5類全数報告対象疾患に指定された。今回の感染症法の基準では、必ずしも欧米で問題になっている多剤耐性の CRE だけが対象ではない。前述のように現状では、わが国でカルバペネマーゼを産生する多剤耐性の CRE が検出される症例は極めて少ないが、感染症法の届出基準を満たす菌は、しばしば検出される。当院の過去の臨床分離菌を調べたところ、感染症法の基準でメロペネム (MEPM) 耐性の株は殆ど検出されないが、もう一つの基準であるイミペネム (IPM) の MIC 値が $\geq 2\mu\text{g}/\text{mL}$ 、セフメタゾールの MIC 値が $\geq 64\mu\text{g}/\text{mL}$  を満たす菌は、年間20~40株程度検出される。その95%ぐらゐは *Enterobacter* 属で、その殆どが IPM の MIC 値が $2\mu\text{g}/\text{mL}$  で、MEPM には感性であった。これらの菌は欧米で問題化している CRE とは異なり、多くの菌はペニシリン薬、第3世代セフェム薬、キノロン薬等に感性で、感染症例であっても治療に難渋することは少ないと思われる。したがって、薬剤耐性の程度に限らず医療施設内での水平感染は極力防ぐべきではあるが、「CRE のアウトブレイク」に対応をする際には、その症例定義に十分に注意する必要がある。医療施設における CRE のアウトブレイクへの対応は、他の薬剤耐性菌と大差はなく、感染患者のコホーティングや個室管理、接触者の保菌状況調査、標準予防策+接触感染予防策の徹底、医療環境の清掃・消毒などを含むバンドルアプローチが有効とされている。本発表では、これらの成功事例の報告を紹介し、より有効な対策について議論したいと思う。

#### シンポジウム 5

##### インフルエンザの重症化予防

京都市立病院感染症科<sup>1)</sup>、札幌医科大学医学部小

児科<sup>2)</sup>清水 恒広<sup>1)</sup> 堤 裕幸<sup>2)</sup>

2014/2015 年インフルエンザシーズンは、例年より4週間ほど早く11月下旬よりA 香港型 (H3N2) の流行が始まり、1月半ばから下旬にかけ流行のピークを迎えつつある。流行株も小変異を起こしたためか、今季用意されたワクチンは効果が低く、米国 CDC の初期評価では、全体で23%程度の効果と報告されている。国内の病院、高齢者施設では施設内流行が起り、入院患者や施設利用者のみならずワクチン接種済みの職員も多数感染し、高齢者を中心に重症化し時に死亡例も見られている。今シーズンは例年に比し、短期に罹患者の急激な増加を見た印象が強い。本シンポジウムでは、「重症化を予防する」という観点から、各分野の専門家に最新の知見を含めていただきながら講演をお願いした。

まず松井珠乃先生には、多数の患者と重症者の発生が予想される、新たなパンデミックの早期探知・早期対応における WHO の取組について、人材育成も含め、WHO 西太平洋地域事務局 (WPRO) 健康危機管理部門新興感染症課勤務のご経験を踏まえ講演いただく。

インフルエンザの重症化に影響を及ぼす因子として、治療薬であるノイラミニダーゼ阻害薬へのウイルスの耐性化がある。小田切孝人先生には、長年にわたり全国地方衛生研究所と連携し進めてきた、ノイラミニダーゼ阻害薬耐性株の解析結果につき、近年の傾向を紹介いただきながら、2013年に中国で発生した、鳥インフルエンザ A (H7N9) ウイルスでの耐性化状況についても言及いただくことになっている。

河島尚志先生には、小児インフルエンザ患者で最も予後不良な合併症である、インフルエンザ脳症について、その原因、病態、治療、予後につき、現在までに得られている知見を整理していただき、加えてご自身の研究から最新の知見をご紹介いただく。

國島広之先生には、インフルエンザ関連肺炎について、季節性インフルエンザを中心に、どのような病態で二次性細菌性肺炎、誤嚥性肺炎、ウイルス性肺炎を呈し重症化していくかを概説していただく。最後に、門田淳一先生には、インフルエンザに続発する細菌性肺炎の治療について、β-ラクタム系薬とマクロライド系薬との併用療法、ノイラミニダーゼ阻害薬の肺炎防止効果など、具体的な重症化予防戦略について解説いただく。

本シンポジウムを通じて、インフルエンザの重症化予防につき理解がさらに深まることを期待し、数多くの会員の皆様に参加いただき熱い議論をお願いしたい。

#### 1. インフルエンザパンデミック準備 (Influenza Pandemic Preparedness) —WHO 西太平洋地域事務局における取組み—

国立感染症研究所感染症疫学センター

松井 珠乃

2003年のSARS (重症急性呼吸器症候群) の発生を受

け、感染症コントロールに必要なキャパシティーの形成、早期探知・早期対応、情報共有の強化等を柱として2005年に国際保健規則（IHR）が改正された。WHOのアジア太平洋地域の地域事務局であるWPROとSEAROの加盟国は、共同して2005年にAsia Pacific Strategy for Emerging Diseases（APSED）というIHR導入を進めるための枠組みを作成した。これは、「サーベイランス・リスクアセスメント・対応」という一連の流れの強化、検査体制の強化、リスクコミュニケーションの強化や、人獣共通感染対策としての動物一人の健康部局の協調などを含んでいる。

「サーベイランス・リスクアセスメント・対応」においては、人材の育成がカギであり、WPROにおいては、2年モデルの定型的な実地疫学研修コース（FETP）以外に、リソースが限られた国に合わせたプログラムの導入も支援している。また、WPROは、日本政府の支援をうけ、日本を含む各国のFETP研修生を2カ月ずつ受け入れてevent-base-surveillance（EBS）等について研修するコースを運営している。このプロセスの中で、ヒトの鳥インフルエンザ事例については、患者の情報・家族を含む周囲の呼吸器感染症発生状況・トリの鳥インフルエンザの発生状況などについて情報を収集し、リスクアセスメントを実施している。

WPROは、加盟国間のルーチンの情報共有の強化にも力を入れており、加盟国の季節性インフルエンザ、ヒトとトリの鳥インフルエンザの発生状況をまとめたサーベイランスレポートを定期的にウェブで公開している。さらに、物資の面では、パンデミックインフルエンザの発生時に用いられる防護服等のPPEや抗インフルエンザ薬の備蓄を協力団体の支援のもとで行っている。

## 2. インフルエンザ薬剤耐性株の国内および諸外国での流行状況

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

小田切孝人

インフルエンザの治療薬として、わが国では4種類のノイラミニダーゼ（NA）阻害剤が医療機関で使用されており、その使用頻度は世界で最も多いことから、薬剤耐性株の検出状況のタイムリーな情報提供は、国内外の医療機関でのインフルエンザ対策に重要である。我われは国内においては全国地方衛生研究所と連携して、耐性株の網羅的スクリーニングを毎年実施してきており、その検出情報を週毎に感染研HPを通じて発信してきた。過去7シーズンにおいてはA（H3N2）、B型ウイルスでは薬剤投与例から稀に耐性株が検出される程度であるが、A（H1N1）pdm09ウイルスでは、総解析株数の約2%の頻度でオセルタミビルおよびペラミビルに対する耐性株が国内外で検出されている。昨シーズンには、米国やわが国の札幌市周辺でこれら薬剤に対するA（H1N1）pdm09耐性株の地域流行が発生し、その後の流行拡大が懸念された。札幌市で検出され

た耐性株について、薬剤感受性野生株との競合増殖試験やヒトの感染モデルであるフェレットを用いた飛沫感染実験で性状を調べたところ、野生株と同等程度の増殖性や伝播性を示したことから、全国的拡大も予想された。本耐性株のNA蛋白にはN386K置換が共通して見られ、これはNA蛋白分子の不安定化につながる変異であった。このため、本耐性株は継続的なヒト-ヒト感染するほどの能力を備えていなかったため、限定的な地域流行にとどまったものと思われる。

一方、2013年に中国で発生した鳥インフルエンザA（H7N9）ウイルスは、第1波、第2波と流行を繰り返すにしたがって、感染者数が増加傾向にあり、今後の流行動向が注目される。A（H7N9）ウイルスの大半はNA阻害剤に感受性であるが、オセルタミビル/ペラミビルに高度耐性マーカー変異R292Kをもつウイルスも散発的に検出されている。2013年に上海や台湾で感染者から検出されたR292K変異株は、ディープシーケンス解析では薬剤耐性292K株と感受性292R株が6:4の比率で混合したウイルスであったことが分かっており、耐性株が優位を占めるにもかかわらず、感受性試験では薬剤感受性であった。このことは、臨床分離のA（H7N9）耐性株の多くは見逃されている可能性があり、注意深いモニターが必要であることを示している。

## 3. インフルエンザ脳症の現状

東京医科大学小児科

河島 尚志

ウイルス性脳炎・脳症の原因別ではインフルエンザ脳症が最多の原因である。これは罹患する患者数が多いからではなく、ウイルスと宿主とのinteractionによるものである。ウイルス学的にはA香港型が流行した年に多発するが、B型やpandemic influenza A（H1N1）2009でも相当数発症している。いまのところ、ウイルス学的に脳症すべてに共通する遺伝子はみつかっていない。本シンポジウムでは、現在までインフルエンザ脳症で知られてきたことを整理する。病態的には、heterogeneousなもので、代謝異常が最低でも5%が混じっている。また、一部の患者では高サイトカイン血症が主体である。それ以外にサイトカインが主体ではない痙攣重責型とよばれるタイプがあり、このタイプは非常に予後不良である。診断のうえではインフルエンザの迅速キットによるものは格段に進歩したが、脳症の診断には現在は臨床症状によるものが一番であり、画像、髄液所見、脳波などはいまだ補助的となっている。このなかでMRIは最も有効であり、脳梁膨大部病変を伴うタイプは一部を除き予後が良好である。治療法は脳症自体が各種の病態を含むことから、脳保護、抗サイトカイン療法、抗フリーラジカル療法などがなされ、一定の効果をあげている。重症例に低体温療法・血漿交換などが施行されているが、後遺症を残す率はいまだに高い。これらの治療法がインフルエンザ脳症だけでなく、他の原因による脳症にも治療が応用されてきている。最近に当科でえられた知

見として、以下のことがある。H1N1pdm 2009 による急性脳症での臨床的特徴は、発熱から脳症発症までの時間経過を検討すると 24 時間以内に発症例が 65% を占め、その内訳 6 時間以内に約 3 割を占めた。神経学的後遺症を認められた群では、24 時間頃にサイトカイン産生やウイルス増殖がピークをむかえるタイミングであり、そこで死亡例が多い可能性がある。一方、後遺症なし群では 30 時間以内にほとんどの例が集中。2 相性けいれん群と MERS 群と死亡群の発熱から神経症状発現までの時間を比較した。2 相性けいれん群の後遺症の有無を比較すると後遺症を認めない群の方が発現までの時間が長かった。一方、2 相性けいれんの予後不良群では大半の症例で 6 時間以内に症状が発現していた。死亡群ではほぼ 24 時間前後に神経症状が発現していた。特に、急性期の頭部 MRI 所見と臨床症状では、48 時間以内に頭部 MRI を施行した 97 例を対象とした。明らかな異常所見を認めない正常例が最も多く 66 例であった。また、脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor, 以下 BDNF) は、血清で起因ウイルス別にみると血清・髄液ともにインフルエンザ脳症群が他のウイルス群と比べて上昇していた。また、画像診断に急性脳症と熱性けいれん重積との鑑別に SPECT が有用であることなど知られてきている。最近にえられた結果を踏まえインフルエンザ脳症の全体像を報告する。

#### 4. インフルエンザ関連肺炎

聖マリアンナ医科大学内科学総合診療内科

國島 広之

インフルエンザは主に呼吸器に関連する感染症であり、東南アジアを中心に発生している高病原性鳥インフルエンザであるインフルエンザ H5N1 や、2013 年に発生したインフルエンザ H7N9 では、主に中国沿岸部において冬季に発生し急性呼吸不全をきたす病態がみられ、稀に旅行者の渡航国での発症も報告されている。2009 年には H1N1pdm によるパンデミックインフルエンザがみられ、多くは軽症であったものの、二次性の細菌性肺炎、ウイルス性肺炎に加えて、稀であるものの plastic bronchitis や、重症呼吸不全に対して体外式膜型人工肺 (ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation) が試みられた。これらの重症感染症は交通のグローバル化に伴い、我が国でも確実な準備ならびに対応が必要な感染症である。

季節性インフルエンザは年間 500~1,000 万人を超える罹患者を有する我が国で最も多くみられる common disease のひとつであり、診療所、病院何れの施設でも広く診療が行われている。現在、主に外来における流行状況を把握することを目的とした全国約 5,000 カ所の内科・小児科のインフルエンザ定点医療機関でのサーベイランスのほか、インフルエンザによる入院患者の発生情報や重症化の傾向を継続的に把握するため、全国 500 の基幹定点医療機関から入院サーベイランスが実施されている。現在、基幹定点医療機関では、年間 1 万人前後のインフルエンザによる入院患者がみられ、約 300 人を超える ICU 入室者およ

び、高齢者では人工呼吸器管理を要する場合も多く見られている。インフルエンザは、罹患によりウイルス性肺炎が稀に見られるものの、その多くは、気管線毛の障害による気道クリアランスの低下による二次性の細菌性肺炎である。原因菌としては既報では黄色ブドウ球菌や肺炎球菌が多く見られるとともに、我が国では超高齢化社会である背景があることから、誤嚥性肺炎を含む NHCAP にも十分な対応が必要であり、啓発活動などワクチン接種を含む肺炎予防が重要である。

したがって、インフルエンザ関連肺炎に対して、日頃からの社会・地域全体も含め、丁寧な感染症診療体制の構築が求められる。

#### 5. インフルエンザに続発する細菌性肺炎の治療と重症化予防戦略

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

門田 淳一

インフルエンザウイルス感染症に続発する肺炎を含む細菌性呼吸器感染症は、超過死亡の原因として重要である。インフルエンザの経過中に細菌性肺炎を併発する場合 (ウイルス細菌混合性肺炎) とインフルエンザが一旦軽快し、その数日後に細菌性肺炎を発症する場合 (二次性細菌性肺炎) がある。特に 65 歳以上の高齢者、長期療養型施設入所者、および慢性呼吸器疾患や心疾患などの基礎疾患を持つハイリスク者に発症しやすい。続発性細菌性肺炎の原因菌としては、季節性インフルエンザや過去のインフルエンザパンデミック時に報告されているように肺炎球菌が最も重要で、容易に重症化するため特に注意が必要である。その他に黄色ブドウ球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスなど市中肺炎の原因菌が多くみられ、市中感染型 MRSA による肺炎を合併した場合は予後不良であることが報告されている。二次性細菌性肺炎の場合には、気管挿管や抗菌薬投与などの医療行為と関連して起こることが多く院内肺炎の要素が強くなるため、上記の原因菌に加えて緑膿菌、腸内細菌や MRSA などの薬剤耐性菌のリスクが高まる。抗菌薬療法は各種の肺炎診療ガイドラインを参考にして決定するが、細菌感染を合併したインフルエンザにおいては、ショックの合併や人工呼吸器装着の割合が高く、長期の ICU 入院が必要となることが多いことから、細菌性肺炎を疑えば速やかに抗菌薬療法を開始する。重症例の市中肺炎では  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬の併用療法が予後を改善することが報告されており、マクロライド系抗菌薬の有用性が示唆されている。市中感染型 MRSA による壊死性肺炎が疑われる症では当初よりバンコマイシンあるいはリネゾリドの併用が考慮される。一方、重症例や重症化の抑制に副腎皮質ステロイド薬が用いられることがあるが、現時点でインフルエンザに続発した細菌性肺炎に対する有用性は示されておらず、積極的に推奨できるような明確な根拠はない。重症化を予防する観点からは、ワクチン接種が強く推奨される。特にわが国から長期療養型施設入居者や 75 歳以上の高齢者と歩行

困難者におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用接種が肺炎の罹患頻度および死亡率の低下に有用であることが報告されている。また、わが国では抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ阻害薬が投与されることが多いが、ノイラミニダーゼ阻害薬の併用が二次性細菌性肺炎の発症を抑制する可能性がマウスモデルで報告されており、細菌性肺炎の続発によるインフルエンザの重症化を抑制する意味で深い。

## シンポジウム 6

### 感染症領域における次世代シーケンサー & メタゲノム解析の将来展望

慶應義塾大学医学部感染症学教室<sup>1)</sup>、帝京大学医学部微生物学講座<sup>2)</sup>

生方 公子<sup>1)</sup> 斧 康雄<sup>2)</sup>

感染症の原因病原体の同定には、鏡検法や分離培養法、抗原・抗体検出法に加えて、核酸増幅法などを用いた遺伝子検査が実施されている。近年において、大量の核酸配列を網羅的かつ迅速に決定できる次世代シーケンサーが登場し、コンピュータ情報処理能力の向上も加わって特定の菌種や病原因子だけでなく、臨床検体から細菌叢を網羅的に解析する方法も開発されている。特に、特定の臓器・器官（腸管、口腔、皮膚など）に存在する微生物の DNA 配列を一挙に同定解析するメタゲノム解析法によるヒト常在細菌叢ゲノム（ヒトマイクロバイオーム）の解明が注目されている。集積されたメタゲノム解析結果をデータベース化し、健康人のマイクロバイオームと比較することで各種疾患（感染症だけでなく、癌や炎症性腸疾患、自己免疫疾患、アレルギー疾患、代謝性疾患など）発症との関連性が明らかにされつつある。また、従来の方法では検出困難であった新たな微生物や病原因子が検出できることも示されている。

本シンポジウムでは、感染症領域において次世代シーケンサーが病原診断や疫学解析にどのように応用されているのかをこの分野で経験豊富な 4 名の先生方に解説いただき、本法を用いたメタゲノム解析の現状と臨床応用への将来展望について議論いただく予定である。

#### 1. 感染症診断における次世代シーケンサーの活用

東京女子医科大学感染症科

菊池 賢

感染症の起因微生物診断の gold standard が培養検査であることは論を俟たないが、発症から時間が経過し、既に抗菌薬や抗真菌薬などが投与されていることが多く、血液培養をはじめとする培養検査が陰性で、起因菌不明のまま治療選択せざるを得ないケースは少なくない。このような培養陰性感染症の代表は感染性心内膜炎であるが、我々はこれまでに無菌部位検体、FFPE などを用いて、細菌の場合は、16S rRNA gene, *sodA*, *groEL*, *rpoB* などの house keeping gene, 真菌では ITS1, ITS 2, 26SrRNA gene (D1/D2 region)などを PCR-direct sequence することで、診断を行ってきた。これまでの成績から、遺伝子同定できた

菌種は、その感染症の起因菌として一般的によく知られる菌種が多く、先行投与された抗菌薬の為に、培養できなくなったケースがほとんどであった。組織内の DNA は特にレンサ球菌では長期に残存しており、感染性心内膜炎の治療が完了し、数年が経過して待機手術となって採取された検体でも診断可能だった症例があった。*Bartonella*, *Helicobacter cinaedi*, 非結核性抗酸菌のような難培養菌も検出されており、この手法は、培養陰性の種々の感染症に適用出来る。しかし、このシステムを用いても、培養陰性心内膜炎のほぼ半数は同定できなかった。PCR サイクル数を上げたり、nested PCR を利用して感度を高めると、酵素等の試薬に含まれるごく微量な DNA が必ず増幅されてくること、コアグラゼ陰性ブドウ球菌, *Propionibacterium* のように汚染菌と真の起因菌の鑑別が難しいものが存在し、陽性基準を決められないこと、などの問題点があり、ウイルス等に対応出来ないことから、新しい手法の必要性を切に感じていた。我々は、現在、次世代 DNA シーケンサー (NGS) を用いたメタゲノム解析を培養陰性の無菌部位検体の感染症診断に応用している。得られたリードからヒト DNA 配列をマッピングソフト BWA で除き、残りを local BLST で解析している。現在までに 70 症例の診断を行い、従来の PCR-direct sequence 法と、陽性例の結果はよく一致していた。原則的に NGS では試料に含まれる全ての DNA 配列を読むので、想定する菌種に一致するリード数から、診断の基準値を設定することもできる。病原臨床的意義などの解釈が必要ではあるが、NGS 法では起因菌として想定していなかったウイルス DNA 断片が検出された症例も認められており、これまでに不明だった感染症の原因解明につながる可能性を示している。16S rRNA gene で同定確定のできない菌種にも応用可能であり、分子疫学情報、耐性遺伝子、病原遺伝子も同時に確認できる。カットオフ値の設定、多量に混入するヒト DNA の排除など、技術的問題も抱えているが、NGS 法は今後、新たな感染症診断手法として期待できると考えている。

#### 2. 次世代 DNA シーケンサーによる病原体検出

大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター

飯田 哲也

感染症の診断においては、病態に応じてさまざまな病原体を想定し、それぞれの病原体に対する特異的な検出法を試みる必要があった。そのため、個々の病態において行うべき検査の種類は多岐にわたることが多かった。近年、網羅的に病原体の検出を目指す感染症診断法の開発が進んでいる。その背景には、病原体のみならずさまざまな生物のゲノム情報の蓄積が急速に進んでいることがあり、さらにそれを次世代 DNA シーケンサーの登場をはじめとする遺伝子解析技術の進歩やコンピューターによる情報処理能力の向上が強く後押ししている。我々は、次世代 DNA シーケンサーを用いて臨床検体から網羅的に病原体を検出する方法の開発を行ってきた。この新しいアプローチの利点のひとつは、従来の検査法のような手間や経験、習熟を必

要とすることなく、比較的シンプルなプロトコルでさまざまな微生物が検出できるということである。その結果、通常想定しないような病原体やこれまで知られていなかった新規病原体をも検出できる可能性がある。その一方で、特に想定外の微生物が検出された場合には、得られた結果が臨床的に（病気の原因となる微生物の特定に）どこまで意味があるかを評価する能力が求められる。そのためには臨床症状や疫学情報、および微生物に対する幅広い知識をもって評価することが必要となる。本講演では、次世代DNAシーケンサーを用いた病原体検出の現状と今後の展望について我々の経験を中心に紹介したい。

### 3. PCR bias を逆利用した 16S メタゲノム精査解析法

愛知学院大学薬学部微生物学講座

河村 好章, 神谷 保吉

メタゲノム解析は、臨床サンプル等から直接回収されたゲノムDNAを解析することにより、従来の方法では検出困難であった難培養性微生物の検出や細菌叢の組成などを詳細に解析できる手法として注目されている。サンガー法に基づく第一世代シーケンサーから、現在ではpyrosequencingに代表される超並列塩基配列決定法である次世代シーケンサーによる解析が主流となっている。次世代シーケンサーを用いたメタゲノム解析は、ハイスループット配列を用いた手法であり、100bp~500bp程度の比較的短いシーケンスを用いて分析を行う。現存している細菌叢の分類同定において、細菌叢全体の多様性解析が可能な唯一のアプローチであるとされている。近年では、次世代シーケンサーの解析能向上に伴い、検体中に存在するすべての微生物のゲノム領域を網羅的に配列決定し、細菌叢の組成のみならず、機能（遺伝子）まで推定することができるようになった。しかしながらそれらの目的を達成するためには、高度なバイオインフォマティック技術の修得が求められる。一方、検体中の細菌叢の解析としては16S rRNA配列を用いたメタゲノム法（16Sメタゲノム法）が比較的容易に実施ならびに解析可能である。16Sメタゲノム法は、細菌16S rRNAに特異的かつ普遍的に存在する領域をPCRで増幅して使用するため、ヒト細胞由来DNAなどの夾雑物が多い検体であっても細菌にfocusして解析可能である。一方でPCR増幅の段階が入るため、いわゆるPCR biasがかかり、メジャー菌種のDNAばかり増幅しマイナー菌種DNAは増幅されずデータから脱落してしまう。しかしPCRの増幅特性を利用することにより、この問題を解決することができる。PCRは増幅可能な鋳型DNAが複数ある場合、メジャーなDNAをまず増幅するので、この1st PCR産物をアビジンビーズに結合させ、もとの検体と混合すると、メジャーなDNAと相補結合をする。これを除去することによりメジャーDNAの含量を減らし、マイナーDNAの相対的な含量比率を上げたのち、2nd PCRを実施すればマイナーDNAの増幅の機会が増えてくる。我々はこれをDNA deduction法と命名し、口腔内の細菌叢を使い有用性を確認した。その結果、DNA de-

duction実施により、通常の16メタゲノムでは検出できなかった80 taxa以上を新たに見出すことができた。DNA deduction法は、メタゲノム解析法の中でも、優勢菌種の陰に隠れたマイナーな菌種の検出に優れており、腸内細菌叢など圧倒的に多数の常在菌に埋もれ、見過ごされてきた少数の疾患関連菌を見出すことに利用可能であると考えている。

### 4. 感染症診断における新展開—メタゲノムデータの応用から次世代診断機器まで—

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野（臨床検査医学）<sup>1)</sup>、同 検査部<sup>2)</sup>

柳原 克紀<sup>1)2)</sup>

メタゲノム解析は、サンプルから直接回収されたゲノムDNAを解析する新しい手法であり、常在細菌叢の解明にも用いられている。細菌叢はマイクロバイオーム（microbiome、宿主に生存する微生物コミュニティの構成ゲノムの総称）とも呼ばれ、多くの疾患の解明につながるものとして、注目されている。2012年にヒト正常マイクロバイオームが公表され（Human Microbiome Project consortium Nature 2012; 486: 207-14）、ヒトゲノムが約2万2千種類のタンパク質遺伝子をコード化しているのに比べ、ヒト正常マイクロバイオームは約800万種類をコードしており、360万倍の遺伝子が関与していることが明らかにされた。これらのデータに基づき研究が進められ、疾患発症について多くの知見が得られている。現在までに、炎症性腸疾患、糖尿病、大腸癌、自閉症、アテローム性動脈硬化症、メタボリック症候群、リウマチならびに多発性硬化症などとの関連性が報告されている。感染症領域でも、骨髄移植患者の腸内のマイクロバイオームの多様性が感染症の発症抑止に関わっていることが報告された（Taur Y et al. Blood 2014; 124: 1174-82）。今後は、メタゲノムデータを感染症の診療において、どのように応用していくかが重要である。

一方、微生物検査においては、従来法の培養法や抗原・抗体検出法に加えて、迅速性・感度・特異性に優れた核酸増幅法を用いた遺伝子検査による感染症診断が実施されている。感染症の遺伝子検査は、1. 迅速診断、2. 培養不可能または培養困難な病原体の検出、3. 病原因子や毒素の検出、4 薬剤耐性遺伝子の検出、5 分子疫学的タイピング等で有用である。また、次世代シーケンサーを用いた耐性菌の疫学調査は感染対策において、大きな役割を果たす。

最近では、検体処理から遺伝子の抽出、増幅、検出系が自動化された感染症遺伝子検査機器も開発され、次世代診断機器への発展が期待される。

講演では、メタゲノムデータの応用と次世代診断機器の進歩により予想される、近未来の感染症診断について、述べてみたい。

#### シンポジウム7

#### 感染症の新しい検査法と臨床現場への応用

東邦大学看護学部感染制御学<sup>1)</sup>、東邦大学大学院

医学研究科先端医科学研究センター<sup>2)</sup>

小林 寅詰<sup>1)</sup> 宮崎 修一<sup>2)</sup>

感染症診断のゴールドスタンダードは、感染病巣から起炎微生物を検出することは言うまでもない。しかしながら、起炎微生物の検出には各種要因が影響することが知られている。特に培養検査法は検体の採取からその品質、保存状態など、いずれかの条件が満たされないと起炎菌の検出が困難な場合が多い。これに加え、難(遅)発育菌など検出までに長い日数を必要とすることもまれではない。しかもこれらは、人工培地による培養が可能な菌種に限ったことで、感染症の起炎微生物にはクラミジアなどの非定型菌やウイルスなど培地による培養が不可能な微生物が多く存在する。このような問題を補完する方法として免疫学的検査法や遺伝子検査法が開発され改良を重ね、臨床において広く応用されている。特に最近では Point of Care Testing としてのイムノクロマト法による迅速検査、各種遺伝子増幅法を用いた遺伝子検査は技術の飛躍的な進歩によって、感染症の診断や治療に大きく貢献している。さらに特記すべき事例としてノーベル賞技術である質量分析法が応用され、その一つであるマトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析計 (MALDI-TOF MS) による微生物の新しい同定法は感染症検査の潮流を大きく変える技術革新である。今回企画されたシンポジウム「感染症の新しい検査法と臨床現場での応用」では基礎や臨床の現場で感染症の診断検査、治療の第一線に携わっている4名の先生方にシンポジストとして登壇していただく。まず、東京医科大学の大楠清文先生には MALDI-TOF 法による各種細菌および真菌の同定から血液培養陽性ボトルからの直接菌種同定への活用と次世代型遺伝子検査法を利用した全自動遺伝子検査による臨床検体からの病原体の直接検出について講演いただく。長崎大学の森永芳智先生には臨床医として血流感染症および腸管感染症への遺伝子診断や質量分析技術の応用とそれから得られるクリニカルインパクトについて考察いただき、よりよい診療に反映させるための活用についてご講演いただく。

京都府立医科大学の小森敏明先生には toxinB 産生遺伝子を保有する *Clostridium difficile* 菌株に対する EIA による毒素蛋白検出法と Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法の経済効果の比較や Phage ORF typing (POT) 法を用いた MRSA 疫学解析の院内感染対策への応用とその効果について、九州大学病院の下野信行先生には流行性ウイルス感染症診断にイムノクロマト法による迅速診断検査を駆使した感染対策や POT 法などの各種分子疫学的手法を用いた感染制御への実用化を具体的な自施設の事例について講演いただく。

感染症診断における臨床微生物検査は、近年の飛躍的な技術革新により大きな進歩を遂げている。しかしながら、これらの技術はあくまでも手段でありそれを用いるのがヒトであることを忘れてはならない。ヒトも技術に取り残されないよう日々研鑽し、その特性と限界を理解したうえで

医療のために活用していただけることを望む。

## 1. 臨床微生物検査と感染症診断の視点から

東京医科大学微生物学分野

大楠 清文

近年の飛躍的な解析技術の進歩によって感染症検査が大きな変貌を遂げようとしている。すなわち、臨床微生物検査における「三大技術革新」ともいえる、自動同定・感受性機器、質量分析法、そして遺伝子解析技術が感染症診療に導入されている。

本講演では、質量分析法による微生物の同定、全自動遺伝子検査による臨床検体から直接の病原体検出に関する新しい潮流を紹介しながら、これら最新の技術が今後、臨床現場でどのように活用されていくかを概説したい。

### 1. 質量分析法による微生物の同定

マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析計 (MALDI-TOF MS) による微生物の新しい同定法が注目されている。病原体に由来したタンパク質成分の分子量情報 (マススペクトル) のパターンから、わずか10分足らずで分離菌株の同定ができるようになったのである。まさしく、臨床微生物検査のワークフローを一変させる技術革新そのものと言える。MALDI-TOF MS は一般細菌だけでなく、嫌気性菌、抗酸菌、酵母様真菌、糸状菌の同定も実施できることが大きな利点である。さらに、血液培養陽性時の培養液から直接の菌種同定も臨床的な有用性が高い。

MALDI-TOF MS による菌種同定は、単なる菌株同定コストの低減だけでなく、その迅速性に優れるが故に、適切な抗菌薬治療、入院期間の短縮、院内感染防止など医療経済的にも大きな影響を与えるものと考えている。つまり、質量分析技術を今後、医療現場でうまく活用しながら、患者の感染症診療に貢献できるような実践的な分野となることを願い、私は「マルディノミクス」と命名した。MALDI-TOF MS の感染症診療における実用化と費用対効果「マルディノミクス」について紹介する。

### 2. 全自動遺伝子検査システム

遺伝子検査の基本的なステップは、①検体採取と搬送(保存)、②核酸 (DNA/RNA) の抽出、③増幅反応、④増幅産物の検出、⑤結果の判定と報告、の5つからなる。これまでの検査は、核酸の抽出と増幅・検出が別々の実施であったため、時間と労力の面から病院検査室での遺伝子検査の導入のボトルネックになっていた。近年、核酸抽出から増幅反応、検出までをすべて自動で行うシステムが開発されており、遺伝子検査の感染症診療での利用が現実味を帯びてきた。核酸の抽出から増幅と検出を全自動で1~3時間以内に完了する、いわゆる「次世代型」の遺伝子検査システムを2, 3紹介したい。

### 3. 遺伝子解析技術の感染症診断への適応と実践

遺伝子検査は、抗菌薬投与後あるいは投与中の細菌感染症、とりわけ髄膜炎や心内膜炎では、培養法で原因菌を検出できない場合において病因診断を可能にする。さらに、

培養が困難な病原体、培養に長い時間を要する細菌の検出にも威力を発揮する。日常検査では鏡検で細菌が観察されたにもかかわらず、培養で生えてこない場合がある。このようなケースでは検体から直接、ブロードレンジPCR法で細菌のDNAを増幅後、産物をシーケンス解析することで菌種名を決定できるだけでなく、その細菌を分離するための培地の追加、温度やガス環境などの培養条件の変更、培養期間を延長することが可能となり、生菌を得ることに寄与する。遺伝子検査を適応するケースあるいは遺伝子解析技術に頼らざるを得ない菌株や検体について、具体的な症例を提示しながら紹介したい。

#### 4. まとめ

これからの感染症検査においても、塗抹鏡検、抗原検出、培養、薬剤感受性試験の日常検査法が大切であることはいささかかわらないが、質量分析法による菌種の迅速同定や全自動遺伝子検査システムなどを適宜活用することにより、抗菌薬・抗ウイルス薬の適正使用、入院期間の短縮、医療関連感染の予防などから、費用対効果のさらなる向上を期待したい。そして、今後も「感染症の診断と治療は、医師と臨床検査技師との緊密な情報交換によるコラボレーション」が何より大切であることを強調したい。

#### 2. 感染症の診断・治療の視点から

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

森永 芳智

感染症診療の新たなツールとして期待される質量分析や遺伝子診断は、従来法による微生物診断とは異なるいろいろな特徴をもっている。質量分析が利用可能となって、聞いたこともないような初めての菌種に遭遇することもある。また、遺伝子検査の結果と臨床経過が乖離することも想定される。利用する臨床医としては、よりよい診療につながるように、提供される情報を理解、整理し、適切に判断する力が求められる。逆に考えると、どのようなケースに利用すればメリットがあるのかということ踏まえたうえで、新しい診断技術を利用しなくてはならない。

例えば、血流感染症での微生物検出でも遺伝子診断や質量分析の利用が可能である。多くの場合、血液培養が陽性となった検体を利用して解析を進めることとなる。培養陽性検体を利用して、細菌が保有する16S rRNAの配列を用いた網羅的遺伝子解析を行ったところ、従来からの手法では同定できなかった微生物も検出された。つまり、純培養が困難な微生物の検出も可能であり、質量分析についても同様のことが想定される。現在、血液培養の遺伝子診断は、オートメーション化が進み、海外を中心に利用が広がりつつある。検出ターゲットは、頻度が高い微生物や、カルバペネマーゼのように臨床上重要となる耐性遺伝子である。ここで大切なことは、あくまでも遺伝子を検出しているのであって、表現型を評価しているのではないということである。カルバペネマーゼ遺伝子が検出されなくても、他の機序が複合するなどして実際の臨床効果が得られない

ことも想定される。

複数の微生物を同時に検出することは、腸管感染症にも応用されている。これまでの腸管感染症における根本的な課題は、多様な原因微生物に対して、それぞれで検出法が異なることである。特殊検査でない微生物を検出できないため、経過から疑わしい微生物に関して検査を行うこととなるが、この段階で鑑別に残らない微生物は診断することができない。また、寄生虫の診断に熟練した検査室も少ないなど、技術面での課題も多い。我々の施設での検証では、遺伝子検出を活用したマルチターゲット検出により、日常検査でよりもより多くの微生物を検出することができ、見逃されている微生物の検出率を高める有用なツールであると考えられた。これから重要とされるのは、このような手法が、具体的にどのような面で医療のメリットにつながっているのか、つまり「クリニカルインパクト」が出てくるのかを解析することである。

新しい手法をうまく診療に還元するには、臨床と検査室の情報交換も重要である。新しい診断技術から得られる情報の意味を患者病態と照合して、感染症診療の質の向上を目指していくべきである。

#### 3. 新しい検査技術の感染制御への活用

京都府立医科大学附属病院臨床検査部

小森 敏明

##### 1. 感染制御と微生物検査

微生物検査結果は感染制御活動のための基本データとなる。新しい検査技術は感染症の診断や治療に加えて、感染制御への貢献度も高い。その反面、専用機器による検査法もあり、初期投資が必要になる場合もある。現在の包括請求制度では入院後の続発症としての院内感染（医療関連感染）が発生すると、診療コスト（検査費用、医薬品費用、入院基本料など）のほとんどが包括の対象となり、患者の損失と同時に病院の損失が発生する。新しい検査技術を日常検査で活用するための要素として、正確性、迅速性、経済性があげられる。また、感染制御を進めていくうえで、院内感染の原因となる微生物、薬剤耐性菌、感染症法に規定されている微生物をそれぞれ、分類・把握し、検査室で合理的に検出できる体制を構築することが重要となる。

##### 2. 毒素産生性 *Clostridium difficile* (CD) の検査法

CD感染症診断の際には、迅速検査として便から直接EIA法による迅速検査法が一般的に用いられているが、毒素検出感度が低いことが問題となっている。そこで、PCR法でtoxin B産生遺伝子を確認した菌株を対象に、EIAによる毒素蛋白検出法 (toxigenic culture : TC) と Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法を用いて、発育コロニーからの毒素検出感度と検査費用を比較し、日常検査のプロトコールを作成した。検体数が多い場合はLAMP法、少ない場合はTCを利用するほうが検査費用を削減できる結果となった。

3. プラスミド性 AmpC $\beta$ -ラクタマーゼ (pAmpC) 産生菌の検出アルゴリズム

pAmpC 産生菌は院内感染対策上重要であるが、検査の標準法は確立していない。そこで ESBL 遺伝子型と AmpC 遺伝子型が確定した *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* を対象に、AmpC-ESBL 鑑別ディスクキット (D68C: 関東化学) による阻止円の判定結果と CMZ, CTX, CAZ の MIC 値を組合せて、AmpC 産生菌検査アルゴリズムを作成した。ESBL 検査フローにアルゴリズムを組み込むことでアウトブレイク時の早期発見に有効な手段になる。

#### 4. POT 法による MRSA 疫学解析

Phage ORF typing (POT) 法はパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 法と比較して、同等の識別能力と再現性を有し、操作時間が短く (5 時間程度)、数値分類による解析ができ、菌株間の比較やデータ管理が容易である。当院では新規 MRSA 株は POT 法で疫学解析をして感染対策ラウンドに活用している。また、経年的に比較することにより、従来の院内感染型の比率が減少し、市中感染型による院内感染に注意する必要があることが判明した。

#### 4. 感染制御の視点から

九州大学病院グローバル感染症センター

下野 信行

感染制御の対象疾患は、感染によって伝播しやすい疾患と、感染伝播すると難治性となる疾患である。そのために重要な臨床検査は、迅速な結果が得られるものでなければいけない。また微生物の分子疫学的情報を知ることが伝播の由来を知るうえで重要である。

伝播しやすいものとしては、空気感染の麻疹、水痘、結核や、飛沫・接触感染ではあるものの感染拡大しやすいインフルエンザ、ノロウイルス感染症、ロタウイルス感染症などが挙げられる。難治性なものとして、主に薬剤耐性菌が挙げられるが、MRSA に始まり、多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、多剤耐性アシネトバクター (MDRA)、メタロβ-ラクタマーゼ産生菌、KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) 産生菌、バンコマイシン耐性腸球菌などが挙げられる。

最も簡単で多用されている検査法は、イムノクロマト法であり、迅速性に優れる。感染制御を考える上では隔離などの対応が迅速に行える利点があり、多くの病院で、インフルエンザウイルスやノロウイルス対策に用いられている。RS ウイルス感染症も、compromised host の多い病棟では対策が重要であり、イムノクロマト法による検査は参考となる。*Clostridium difficile* 関連腸炎も感染対策が求められる疾患であるが、便を用いた CD トキシンの検査が有用である。検査法の多くは同じくイムノクロマト法を用いたものであるが、トキシンのみでなく、GDH (グルタミン酸デヒドロゲナーゼ) 抗原を検出するものもあり、感度が高い。腸管出血性大腸菌も感染対策の必要な疾患であるが、これに対しても代表的な O157 に対するイムノクロマト法が開発されている。

PCR は古くから利用されており、ICU 入室時の MRSA

スクリーニングなどに使用されている。最近では PCR、なかでもマルチプレックス PCR を用いて各種検体において網羅的に病原微生物を検出する方法がある。網羅的に行うことで、感染制御上も重要な微生物を見逃すリスクも減らすことができる。また対象微生物も細菌、ウイルス、原虫、真菌など 10~20 種を一度に検出するものも開発されてきている。

結核に対しては、鏡検が基本ではあるものの、感度が問題である。LAMP (Loop-mediated isothermal amplification) 法は、迅速・簡便でかつ核酸増幅に優れる利点がある。

薬剤耐性菌を検出するにあたって、各種選択培地が開発・市販されている。カルバペネマーゼ産生菌、ESBLs 産生菌や、MDRP、MDRA などの耐性菌を検出する培地であるが、あくまでスクリーニングであり、確認試験を行う必要がある。ディスク法や特殊な Etest ストリップを用いる方法などである。感染制御上は、こういった薬剤耐性菌の由来を確認することで、感染の拡大にストップをかけるなければならない。そのために、各種分子疫学的手法が用いられてきており、PFGE (pulsed field gel electrophoresis) 法、MLST (multilocus sequence typing) 法、rep-PCR (repetitive sequence-based PCR) 法、POT (phage ORF typing) 法などが挙げられる。それぞれ特徴があるが、院内の感染制御を行う上で、MRSA や緑膿菌に対する POT 法が実用化されてきている。

これらの検査法について、自験例、報告例を中心に紹介したい。

#### シンポジウム 8

#### オリンピックなどの mass gathering における感染症対策を考える

慶應義塾大学医学部感染制御センター<sup>1)</sup>、福島県立医科大学感染制御医学講座<sup>2)</sup>

長谷川直樹<sup>1)</sup> 金光 敬二<sup>2)</sup>

Mass gathering とは、特定の期間、特定の地域において、特定の目的で集合した多人数の集団を意味し、数千人以上を指すことが多い。具体的には、スポーツイベント、フェスティバル、コンサートなどが浮かぶが、学術集会やさらにはメッカ巡礼などの宗教集会的イベントも相当する。日本国内でも身近で多くの集会が様々な目的で日常的に行われており、かつ、その規模は国境を超えて拡大の傾向にある。一方これらの mass gathering には、政治的背景、テロリズム、フーリガン、パニック、倒壊、予期せぬ事故、感染症の集団発生、などの incidence や accident、さらには disaster にまで至るリスクを伴い、一旦発生すれば、多大な被害が予想される。このような事態に救急医療や災害医療、感染制御の視点から捉える学問が mass gathering medicine として注目を浴びている。特に感染症の視点からは、感染症の種類により潜伏期の長い疾患であれば、イベントの最中には大きな問題にならなくても、集団感染に引き続き、イベント終了後に多くの発症者が発生し、時と

場所を越えて被害が発生する可能性も想定される。さらに、人為的な病原体の持ち込み、つまりバイオテロも懸念される。

様々なリスクを伴うものの、人と人との縁、絆を作り、経済効果も期待される集会は人間社会にとり不可欠の活動であり今後益々その重要性は増す。本シンポジウムでは mass gathering medicine の中でも、特に infection control for mass gathering を念頭に5名の演者に様々な角度からお話を伺う。中島一敏先生には mass gathering と感染症について理解を深めるために総論的なお話を御願ひする。谷口先生には2002年のFIFA日韓ワールドカップをはじめとする御自身のご経験を通して mass gathering における感染症対策の基本であるサーベイランスの強化戦略についてお話をいただく。前田秀雄先生には、2020年に開催される国際的な一大イベントである東京オリンピックを念頭にした大都市自治体における mass gathering の感染制御に関してお話を展開していただく。さらに mass gathering における感染症対策の中でも刑法、司法と直結する事案がバイオテロと考えられる。加来先生には特に曝露地の特定の方策なども含めて、バイオテロについて解説を御願ひした。最後に勝見敦先生には感染を含めた集団災害発生時の医療体制の構築についてその考え方や体制作りのポイントについてお話を伺う。5名のエキスパートのご講演を踏まえて、今後益々重要性の増す、究極のチーム医療と言える mass gathering medicine について特に感染症の視点からの理解を深め、実践に活かす一助になれば幸いである。

### 1. Mass gathering と感染症

東北大学病院

中島 一敏

Mass gathering とは、一定期間、限定された地域において、特定の目的で集合した多人数の集団を意味し、数千人以上があつまることを指すことが多い。具体的には、オリンピック等のスポーツイベント、メッカ巡礼の様な宗教的イベント、フェスティバル、コンサートなどが挙げられる。

Mass gathering では、現地に存在する感染症の流行や人口の移動にともなう新たな感染症の持ち込みの可能性が考えられる。一過的に人口密度が高くなることによる感染拡大のリスクの高まり、地域外・海外への拡大、時には、人為的な病原体の持ち込みも懸念される。

渡航医学的な視点に加え、感染症危機管理としての、予防、発生監視（サーベイランス）と発生時対応が必要であり、医療機関、公衆衛生当局、消防、警察等の関係者の連携が求められる。

### 2. 感染症サーベイランスの強化戦略—日韓ワールドカップサッカーからこれまでの経験—

国立病院機構三重病院臨床研究部

谷口 清州

Mass gatherings, 特に世界中から多数の人が集まる場合には、一般感染症はもとより輸入感染症、不明感染症/

新興感染症のアウトブレイク、そしてバイオテロなどを早期に探知して対策に結びつける必要がある。本邦で最初に強化サーベイランスが行われたのは2000年のG8福岡・宮崎サミットである。このときには福岡県と宮崎県において、5つの症候群定義を用いた定点における症候群サーベイランスを行い、健康危機事例の早期探知を試みた。2002年のFIFAワールドカップでは、同様の症候群サーベイランスのシステムとしたが、参加自治体も11となり、重症例を把握することができるように地域の基幹病院を定点として、症候群定義により、Webシステムからの電子的な報告によりサーベイランスが行われた。そして2008年に北海道洞爺湖で行われたG8サミットでは、定点からの症候群サーベイランスに加え、その後の研究プロジェクトから生まれた薬局サーベイランス、救急車搬送サーベイランス、OTCサーベイランス、インターネットを用いた一般住民の健康調査なども併用され、総合的な評価を行うようになった。

我が国において、Mass gathering 時の強化サーベイランスは、アナログな医療機関からの症候群サーベイランスに始まり、それが電子システムを利用したものとなり、そして複数のサーベイランスからの情報を総合的に判断して評価するようになってきている。現在、世界での経験が蓄積されるとともに、サーベイランスも整理分類され、Indicator-based surveillance と Event-based surveillance を含む複数のサーベイランスから総合的にリスク評価することがアウトブレイクの早期探知にもっとも有効であるとのコンセンサスになりつつある。正確なリスクアセスメントに基づいて、複数のサーベイランスを戦略的に組み合わせることが重要である。

### 3. 大都市自治体の視点からの“Gathering Health” — 2020東京オリンピックに向けた課題—

東京都福祉保健局

前田 秀雄

2020年の東京オリンピックを控え、感染症をはじめとする健康リスクの増加への対応を提唱する意見が高まっている。オリンピック開催時には200カ国1,000万人の観客が国内外から観戦に訪れると推定されており、一旦感染性の強い感染症が発生すると大規模なアウトブレイクになる可能性がある。また、疫学的状況の異なる国々からも多数の選手・観客が入国するため、従来国内ではまれな感染症の発生も想定される。さらには、開催時の国際的政治状況次第では、バイオテロへの対応も念頭に置かなければならないからだ。

もとより、東京は首都として国内外からの人口の流入が多い都市であり、毎年人口の約1割が異動している。また、都市交通での混雑や市街への多様な人々の集中は感染症リスクを増加させている。結核やHIV等の例を待たずとも、ヒト—ヒト感染による感染症の発生は際立っており、いまや大都市は感染症の偏在する地域となっている。

さらに、東京は国際都市として、首都として国際交流や

渡航者の出入国が極めて多い都市であり、輸入感染症の報告も頻繁である。たとえば、東京の人口は日本の1割であるが、輸入感染症の報告数としては約3割を占めている。2012年における感染地が海外と確定している二、三、四、五類感染症の報告例は全国で948例、東京都では277例で全体の29.2%となっている。結核の新規登録患者における外国生まれ患者の割合は8.6% (1,064人) となっており、全国の5.2%を大きく上回っている。こうした状況を踏まえ、東京都では従来から積極的に感染症対策の強化を図っている。新興感染症の発生を早期に探知するための検査システムである「東京感染症アラート」システムの構築、早期診断のための「感染症診療協力医療機関」の指定、迅速な情報共有のための関係機関間のオンラインシステムである「感染症危機管理情報ネットワーク」の設置、アジア大都市と感染症に関する情報共有・共同研究を行う「アジア感染症対策プロジェクト」など、東京都独自の様々な方策により感染症対策を推進してきた。

しかしながら、近年の感染症の傾向は国際化のさらなる進展により大きく変化している。従来は、輸入感染症はもっぱら国外で感染した渡航者が入帰国して発症した単発例を意味していたが、近年は海外からの入帰国者が感染源となり、国内で感染する「輸入感染症」が増加している。その典型例は2014年に首都圏で発生したデング熱の感染拡大である。これ以外にも、2014年早期の麻しんの小流行、30年ぶりとなったチフスの国内感染など、今後の動向を注視すべき様々な事例が発生している。そして、一部のアフリカ諸国に偏し日本国内での発生は極めて稀と考えられてきたエボラ出血熱等のウイルス性出血熱患者の国内発生の蓋然性が高まっている。

こうした事態を踏まえ、日本の、とりわけ大都市における感染症対策はパラダイムシフトが求められている。国際的大都市自治体である東京都としては、オリンピックという一時的な国際イベントに伴う大規模な感染症発生リスクに的確に対応する前提として、まず平時からのGathering Health対策すなわち地域社会の国際化に対応した感染症対策の強化を図ることが求められている。そしてそれこそが、感染症対策における東京オリンピックのレガシーとなる。

#### 4. バイオテロ対策

防衛医学研究センター

加來 浩器

国際的に注目を集めるイベントや会議は、テロのターゲットになりやすい。テロの目的によってそのターゲットが、ポイントを絞った要人である場合、一般大衆の場合、その両方の場合が考えられる。バイオテロによる症状の初期は、発熱、上気道症状、胃腸症状といった非特異的なものである。時間の経過とともに重篤な症状を呈した後は、医療機関に緊急搬送されるが、潜伏期が長い場合ほど地理的分布は広範囲となる。通常と異なる感染経路によるものである場合は、確定診断までに時間がかかる可能性がある。

人から人に感染する病原体が使用された場合は、患者の飛沫や体液を介して医療従事者や入院患者へと2次感染が起こる可能性がある。バイオテロ対策として重要なことは、(1) バイオテロ徴候の早期把握、(2) 患者の早期診断・治療体制の確立、(3) バイオテロ犯の確保と組織の壊滅である。白い粉の散布など明示的テロの場合は犯行現場が特定可能であるが、秘匿的なテロの場合には患者の発症時間から遡った推定曝露時間にどこにいたか、何をしていたかなどの情報をもとにその共通性を検討することが必要である。本発表では、ビッグデータの活用やIT技術の導入によって、記述疫学の解析結果から共通曝露地を特定させる可能性について言及する。

#### 5. マスギャザリングにおける救急医療・集団災害医療体制の構築について

武蔵野赤十字病院救命救急センター/日本集団災害 Mass Gathering 医療検討委員会<sup>1)</sup>、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科救急災害医学分野<sup>2)</sup>

勝見 敦<sup>1)</sup> 大友 康裕<sup>2)</sup>

マスギャザリング(群衆)を日本集団災害医学会では「一定期間、限定された地域において、同一目的で集合した多人数の集団」(第12回日本集団災害医学会総会シンポジウム2007年名古屋)と定義している。マスギャザリングに対する医療全般をマスギャザリング医学という。マスギャザリングが発生する状況とは、サッカーなどのスポーツ大会や音楽コンサート、祭り、花火大会などが挙げられる。マスギャザリングでは救急医療もしくは集団災害のリスクが高まり、観客、イベント参加者に対して医療支援が必要となる。マスギャザリングのイベントのタイプ、群衆の数、年齢、気象条件、熱狂度、会場施設環境、屋外か屋内かなどから傷病者発生に対するリスクを分析し、医療支援体制を構築することが求められる。マスギャザリングでの救急医療体制構築の意義は救急事例発生時の迅速な医療提供、地域の救急医療システム負担軽減につながる事が挙げられている。東京マラソンや愛知万博などのマスギャザリングイベントにおいて、心肺停止に対し迅速な医療対応が実施され社会復帰症例が報告されている。

将棋だおしなどの集団災害発生時には、医療、消防、警察、大会関係者、行政と連携のもと救急医療体制から迅速な集団災害医療体制への切り替えが必要となる。また、近年、国際的なイベントはテロ活動の標的にされることがありCBRNE (Chemical, Biological, Radiological, Nuclear, Explosives) 災害までを視野に入れた医療体制も求められている。わが国では2002年FIFAワールドカップ韓国/日本大会では開催直前に2001年9月11日、アメリカ多発同時テロが発生し、テロ対策を含めた集団災害医療対応が本格的に検討されることとなった。「Mass Gatheringにおける集団災害のガイドライン作成とその評価に関する研究」(厚生省科学研究主任研究者: 山本保博) において「Mass Gatheringにおける集団災害医療体制作成のための

マニュアル—2002年FIFAワールドカップ大会における  
 集団災害医療体制モデル」が作成され、全国10会場に  
 集団災害医療体制が整備された。

国際的イベントや傷病者発生リスクの高いイベントでの  
 医療体制の組織構成は大きく4つにわけられる。①救急医  
 療・集団災害医療対策本部：総括責任医師、消防、警察、  
 大会関係者、行政の担当者より構成する。②通信情報セン  
 ターの設置：集団災害発生時に災害状況を集約する。③現  
 場医療救護班：イベント会場内医療救護班と集団災害医療  
 救護班を設置する。ヘリ搬送医療救護班を考慮。④後方病  
 院：搬送先病院の確保である。

大規模大会には多くの機関、組織が運営に係る。円滑な  
 医療救護対応のために、大会主催者、警備、警察、消防、  
 周辺医療機関、行政などが連携して医療情報を共有する組  
 織づくりが不可欠である。イベント企画段階から医療関係  
 者が関わり、リスクファクターなどの事前調査を実施し日  
 常の救急医療・メディカルコントロール体制を活用したマ  
 スギャザリング医療体制を構築していくことが重要とな  
 る。

#### シンポジウム9

**病院感染症医-Infectious Disease Hospitalist-の育成—  
 副題：人材を、いつまでに、どう育て、どのように検証す  
 るか—**

関西医科大学附属枚方病院呼吸器・感染症内科<sup>1)</sup>、  
 岐阜大学医学部附属病院生体支援センター<sup>2)</sup>

宮良 高維<sup>1)</sup> 村上 啓雄<sup>2)</sup>

「病院感染症医 (Infectious Disease Hospitalist)」に病  
 院から、また社会全体から期待される役割は、両者の比重  
 は別として、「感染症の診療」と「院内感染制御」を担う  
 ことの二点になると考えられる。しかし、「感染症の診療」  
 に関しては、その勤務する施設により期待される役割は、  
 かなりの幅がある。例えば、県内に唯一の三次教育医療機  
 関であれば、一般的な感染症から極めてまれな輸入感染症  
 の診断、HIV感染者の慢性期管理までカバーせざるを得  
 なくなってくる。一方、大都市の病院であれば、これらの  
 診療分野のどちらかに専門機能が分化している病院が大半  
 であろう。この「感染症の診療医」に要求される知識は、  
 各臓器の感染症および感染症と鑑別を要する疾患の病態に  
 加えて、多くの病原体、診断法、治療薬、さらに絶えず出  
 現する治療薬耐性病原体の動向とその耐性機序を知る必要  
 がある。これらに加えて、当然ながら重症例の呼吸や循環  
 管理についても知識と経験も要求されるであろう。これら  
 の修得には、どのような研修施設においてどの程度の研修  
 期間を課すべきであろうか。

一方、「院内感染制御担当医」は、少なくとも中規模以  
 上の病院であれば、院内感染に関する安全対策上、どの施  
 設であっても必要であろう。担当医は現状では、感染症専  
 門医資格を取得した医師の場合もあれば、ICD資格のみ  
 の医師の場合もある。しかし、どの「感染制御担当医」で  
 も、院内感染によるアウトブレイクが発生しにくい院内環

境の整備と職員の育成をICTリーダーとしてconductし  
 なければならない、そしてアウトブレイク発生の際には、  
 その速やかな制圧と再発防止策の策定が要求される。これ  
 らの業務はICTメンバーを構成する各専門職種と協働し  
 なければ不可能であり、感染症や基本的疫学解析に関する  
 知識に加えて、病院管理者、各診療科、部署間を調整する  
 能力と経験も必要となる。これらも短期間には修得できな  
 い。

「病院感染症医」をどのように育成するかであるが、「感  
 染症専門医」資格の取得には、研修期間と施設の規定があ  
 り、試験により知識水準も保証している。問題は資格取得  
 の希望者を増やすことであるが、どの医療機関でも必要と  
 され、活動中の「感染制御担当医」の立場からstep upし  
 て「感染症専門医」の取得希望者を育成するのも一つの方  
 向ではないかと考えている。本日は、大学病院で活躍され  
 る4名の「病院感染症医」にこれらの問題について論じて  
 いただく。

#### 1. 病院感染症医の必要性

佐賀大学医学部国際医療学講座/附属病院感染制  
 御部

青木 洋介

感染症専門医は何処でどのような診療に従事しているの  
 だろうか？“いろいろな診療科の先生が感染症専門医資格  
 を持っていらっしゃいますが、専門医の先生は実際にはど  
 のような診療をなさっているのですか？”と研修医に尋ね  
 られたことがある。資格名と実臨床の内容が90%以上合  
 致している他専門診療科に比べ、感染症専門医は資格名と  
 実臨床の解離度の幅が個々の専門医で非常に大きいため、  
 他者から見てその専門性が解りにくいのだろうと思われ  
 る。事実、我が国の感染症専門医に共通する臨床診療は何  
 であろうか。卒前医学教育において臨床感染症学の教育が  
 系統的に行われにくいにも関わらず、多くの医療機関、医  
 療場面で感染症診患者の診療は主治医裁量権に一任されて  
 いる。これは、本学会感染症専門医制度により多くの医師  
 が専門医および指導医の資格認定を受けていることを考え  
 た場合、システムエラーの状況にあることを示しているの  
 ではないだろうか。感染対策の面では、耐性菌感染症の予  
 防や感染拡大防止策等が一定の進歩を遂げ、関連領域の知  
 的ネットワーク整備や各専門職認定制度等も発展の経緯を  
 辿っている。しかし、これらの整備充実を以て我が国の感  
 染症医療の進歩に置き換えることはできない。医療機関で  
 発生する感染症の大半が、院内肺炎、血管内留置カテーテ  
 ル関連血流感染、カテーテル関連尿路感染、*Clostridium*  
*difficile* 感染、創感染の5大カテゴリーに含まれる。極論  
 すれば、病院で発生する感染症を診療する医師には、HIV  
 や熱帯感染症、頻度の低い特殊な市中感染症等も含む感  
 染症全般におよぶ各論的知識や臨床経験を必要としない。こ  
 れらの比較的限られた範疇の感染症の診断と抗菌薬治療に  
 関する診療ユニットを専門的かつ比較的短期間に機能化す  
 ることが我が国の医療機関における感染症診療の標準化に

繋がる。感染症専門医について医師の専門的知識を認証する専門医制度ではなく、専門的職能を実臨床に活かす術を有することを問う専門医制度が患者社会から必要とされている。病院感染症医育成の理念は、学会認定ではなく第三者機関による専門医制度が必要であると考えられる背景と元を同じくするものであると考える。感染症専門医資格の取得は、資格取得が目的ではなく、診療の標準化を図るための一助ではないだろうか。病院感染症医の職務について病院感染症医は従来の感染制御や上に述べた感染症患者の診療に加え、組織運営、職務計画、組織の意志決定、質管理、スタッフ管理・教育・人材配備等、幅広い面でのマネジメントに従事することが望まれる。これは専門診療に先鋭化することで醸成された縦割り型診療を、感染症医療を媒介として横断的に補強する職務である。

## 2. 病院感染症医が行う診療科横断的感染症診療

富山大学大学院医学薬学研究部感染予防医学講座<sup>1)</sup>、富山大学附属病院感染症科/感染制御部<sup>2)</sup>

山本 善裕<sup>1)2)</sup>

### 1. 病院感染症医の考え方について

感染症の制圧のためには「感染症診療」と「感染制御」の両立が欠かせない。しかしながら、両立できている施設は少ないというのが現状である。私は「病院感染症医」とは、あくまで「感染症専門医」と「感染制御医（真のインフェクションコントロールドクター）」を目指すための一つのステップであると考えている。専門医の前段階である「感染症・感染制御認定医」という意味合いとして考えるのはどうであろうか。現時点で感染症専門医数は1,200名程度と少なく、特定・第一種感染症指定医療機関でさえ、感染症専門医は66.7%しか勤務しておらず、第二種感染症医療機関においてはわずか22.9%である。感染症専門医の育成のための裾野を広げる方策として病院感染症医の意義はあると考える。

### 2. 診療科横断的感染症診療の実際

私たちは、自科での外来・入院診療（病床数4床）を行いながら、他科からの感染症に関するコンサルテーションを積極的に行っている。「24時間365日いつでも対応致します」というポスターを作成し、院内全ての病棟・部署に掲示してもらっている。また、感染制御部も兼務しており、病院感染対策チームとしての役割も果たしている。医局員は私を含め4名である。私たちのコンサルテーションのやり方は、まず患者さんの診察をさせてもらい、その上で主治医の考え方を尊重しながら、抗菌薬選択を含めた診療方針を提案している。抗菌薬投与が終了するまで「副主治医」という視点で他科の先生方の診療を支えている。基本的に電話やカルテのみのコンサルテーションは行っていない。また、感染症科カンファランスを週2回定期的に行っており、他科の先生方にも参加して頂いている。さらに、看護師・検査技師・薬剤師にも参加してもらい多職種を交えた診療に関するカンファランスを行っているのも特徴である。

### 3. 卒前・卒後の一貫教育

感染症専門医の育成のためには、研修医や若手医師に対する卒後教育のみでは不十分で、卒前教育の充実が必須であると考えられる。私たちは医学部3年生の微生物学、4年生の感染症学・感染制御学を担当し、さらに5年生では感染症科としての臨床実習を1週間、6年生では選択制臨床実習を約10名（3名/1カ月×3）に対して行っている。卒前教育で医学生が感じた興味を、そのまま卒後教育に活かしていくことが重要である。当科への研修医ローテート率（感染症科をローテートした数/総研修医数）は、私が赴任した2012年卒はわずか16.7%であったが、2013年卒は26.9%、2014年卒は54.5%と増加してきている。

### 4. 最後に

感染症専門医の育成に対する方法論は様々であるが、より多くの専門医を育て、感染症診療・感染制御に貢献していきたいという思いは同じだと考える。私は富山大学が感染症教育の一つのロールモデルになれるように努力していきたい。

## 3. 病院感染症医と医療感染防止対策

自治医科大学附属病院感染制御部

森澤 雄司

院内感染対策はすべての医療従事者が徹底的に実践しなければなりません。わが国における標準予防策、感染経路別予防策の普及は残念ながら不十分な点があります。当院においてはすべての職種の医療従事者を対象に院内感染対策に関する講演会を開催しており、また、すべての病棟および部門で感染管理の実践者として感染管理リンクナースが任命されています。これらリンクナースを対象とした勉強会をほぼ月例となるように実施しており、現場レベルでの感染管理に関する正しく有用な情報や知識の普及に努めています。今年度からは感染制御専任看護師長も任命されています。リンクナース勉強会は師長が統括することになっていますが、感染制御部長も必ず出席して、病院内に感染対策のための縦横のネットワークを形成して活動できるように心掛けています。感染制御チーム ICT とは、医療現場のあらゆる部門部署を対象として、組織横断的に活動すべきチーム cross-functional team であると同時に、現場で活躍する様々な職種の医療従事者が集まる貴重な場所でもあります。最近では栄養サポートチーム NST や褥創対策チーム、など、病院の中で組織横断チームとしての実践活動が増加していますが、日本では ICT こそがその元祖とあってよいでしょう。ICT として多彩な職種が集まることで多くの情報を入手して感染管理の充実を図るのは勿論ですが、同時に、自分の職場に閉じ籠ってはいなかなか理解することが難しい他職種の事情を知る貴重な場所でもあります。それぞれの職種の特性を活かしながら、他の職種の職員を現場レベルで思いやる事が出来るようになるのであれば、本当の意味でのチーム医療が展開できることになるのです。そんな中で、医師には ICT を“引っ張る”中心的な役割が期待されており、多くの病棟・部門あるいは職種

を超えて活動する感染制御においては、やはり医師が責任を負うべき状況が多く、また、とくに感染管理認定看護師のような高度の専門教育トレーニングを受けた感染管理担当者がいない施設においては、必然的にICTのリーダーシップは医師に求められることとなるでしょう。ICTがカバーすべき範囲は極めて多岐にわたりますが、実効的な感染管理を実践するためには、病棟あるいはそれぞれの部署の現状を把握しつつ、その特殊性を踏まえた現場介入が重要であり、そのためには日頃からの病院内各部門との連携および連絡が必要となります。

#### 4. 病院感染症医による病院マネジメント能力と人材育成

京都府立医科大学感染制御検査医学

藤田 直久

近年、わが国における院内感染対策は、感染管理認定看護師(CNIC)、感染制御認定臨床微生物検査技師(ICMT)、感染制御専門薬剤師または認定薬剤師(BCICPS, BCPIC)、インфекションコントロールドクター(ICD)と多職種において資格制度ができあがり、感染対策は大きく進歩してきた。しかしながら、ICDの資格は厳しい資格試験がないためICDの能力は千差万別である。一方、感染症診療は、感染症専門医の不足もあり、決して十分とはいえない。このような状況下で、日本における感染対策および感染症診療を全体的に眺めるとき、医師の果たす役割は極めて大きい。感染症診療におけるスキルは当然のことながら、感染対策に関する知識と実践力が求められている。感染対策チーム(ICT)でのリーダーシップは勿論のこと、病院職員や病院組織を動かすための交渉力や病院運営に関するマネジメント能力も同時に必要とされている。さらに、教育者としての能力も必要とされ、組織横断的に動け、かつ人望のある人材の育成は必須である。

本シンポジウムでは、病院全体の感染症診療と感染対策を担う「病院感染症医」のマネジメント能力とその人材育成について言及したい。

##### シンポジウム 10

##### 水痘ウイルスとワクチン

国立感染症研究所感染症疫学センター<sup>1)</sup>、長崎大学病院小児科<sup>2)</sup>

多屋 馨子<sup>1)</sup> 森内 浩幸<sup>2)</sup>

水痘ワクチンは、わが国がかつて「ワクチン先進国」であったこと、そしてその後長きに渡って「ワクチン後進国」に陥っていたことの象徴とも言えるワクチンである。

1974年に高橋理明博士によって開発されたこのワクチン(Oka株・弱毒生水痘ワクチン)は、水痘帯状疱疹ウイルスに対してというだけでなく、ヘルペスウイルス属に対しての世界初のワクチンであり、現在世界中で広く使用されている水痘ワクチンの殆ど全てはOka株由来である。高橋博士と手を携えて開発に尽力した臨床医らは、免疫抑制状態の子どもにとって致命的となる水痘をこのワクチンが防いでくれることを実証し、その臨床的有用性と安全性を

示した。

このように研究者の英知と熱意によって開発され、臨床医が体を張り職業生命をかけてその重要性を示したにも関わらず、わが国は大規模な治験を主導することもなく徹底した疫学調査を行うこともないまま、開発後40年の長きに渡り定期接種化しないままで放置していた。その間に、米国や隣国の韓国も含む多くの国々が水痘ワクチンを定期接種化して多大なる恩恵を受けてきた。

長く続いたワクチンギャップの暗黒時代を埋め合わせるかのごとく、次々と新しいワクチンが定期接種化される中、40年の歴史を持つこのワクチンが先を越されて行くのを地団駄踏みながら悔しい思いで待ち続けてきたが、昨年10月ようやく待望の定期接種に導入された。これに伴ってこれから先、ちょうど麻疹が今そうであるように「水痘」という病気が教科書でしか見たことがない「過去の病気」に変わっていくこと、水痘のために登園登校できなくなる子どもや命を失う子どもがいなくなることを切望する。

残念なことに高橋理明博士は、水痘ワクチンの定期接種化の吉報を耳にすることなく2013年12月にご逝去された。米国ではNY TimesやWall Street Journalなどの一流誌が写真入りで敬意を込めた長文の追悼記事を掲載したのに対し、日本では素っ気なく短い死亡記事しか載らなかった悲しい事実も、わが国がワクチンやその開発や普及に尽力した人達を不当に扱っているワクチン後進国であることを証明している。

本シンポジウムでは高橋博士の意志を継いだ臨床医と研究者が、水痘ワクチンの意義と可能性について様々な立場から発表する。わが国が真のワクチン先進国になるためにも、この象徴的な意味を持つ水痘ワクチンを見直す機会になることを願う。

#### 1. 当院における水痘ワクチン接種成績—その免疫原性と安全性—

江南厚生病院こども医療センター

尾崎 隆男

水痘予防のための弱毒生水痘ワクチン(Oka株)は、1974年、大阪大学名誉教授 故・高橋理明博士らによって世界に先駆けて開発された。その後、わが国および欧米諸国で広範囲に試験された結果、その安全性・有効性の評価が固まり、1985年にWHOからOka株は弱毒生水痘ワクチンとして最も望ましい株であると認められた。現在世界中で使用されている水痘ワクチンは、ほとんどが岡株由来のワクチンである。わが国では1986年9月に乾燥弱毒生水痘ワクチン(阪大微研会)が製造販売承認され、任意接種ワクチンとして使用(1回接種)されてきた。2014年10月に定期接種ワクチンとなり、同時に2回接種法が導入された。

我々は水痘ワクチンの免疫原性、安全性および有効性の調査を、承認前から主に健常児を対象に調査してきた。過去3回の調査成績では、水痘ワクチンのIAHA抗体陽転率は95%前後と高く、良好な免疫原性を有すると考えら

れた。高齢者への接種で細胞性および液性免疫の増強も認められた。安全性は高く、特にゼラチン非含有製剤となった2000年からは、追加接種を含め重篤な全身性副反応がみられていない。近年、ワクチンは高力価となっているが、IAHA抗体陽転率は以前の様には高くない。VZVの熱に弱い性質から流通過程での力価低下が懸念されたが、全国6医療施設での調査でコールドチェーンに問題は無かった。種々の抗体測定法の比較からIAHA法の妥当性が示され、また、現状の高力価がワクチンの免疫原性の維持に必要なことが検証された。水痘ワクチンは開発当初から接種後罹患が比較的多く、20~30%台の接種者がその後水痘（大半が軽症）に罹患している。初回接種の一次性ワクチン不全（PVF）への追加接種と初回接種後3~5年後の追加接種により、高い抗体陽転率とブースター効果と思われる高い抗体価の得られることが示された。今後、2回接種法によるPVFの減少とブースター効果で、接種後罹患を含む水痘発生的大幅な減少が期待される。

## 2. 水痘ワクチン定期接種化—海外の先行研究と我々の取り組み—

藤田保健衛生大学医学部小児科学

吉川 哲史

水痘ワクチンは、我が国で開発された安全性、有効性の高いワクチンであるが、開発国である我が国より先に海外で定期接種化された。平成26年10月に本邦でも念願の定期接種化がなされ、今後は先行する米国と同様の素晴らしい効果が期待される。米国では、ワクチンのuniversal immunization開始前からCDCが中心となり米国内3カ所で集中的な水痘の疫学研究を実施し、水痘ワクチンの効果に関する科学的エビデンスを数多く公表してきている。接種率の向上に伴い、患者数、入院症例、死亡例等が減少するとともに、医療費の削減効果も明らかになった。さらに、最近の報告では帯状疱疹の発生頻度もワクチン接種者のほうが自然罹患より低いことが明らかにされつつある。一方で、接種率の上昇に伴いワクチン接種後の水痘罹患者の増加が問題となり、現在では水痘ワクチンも2回接種が勧められている。このように、科学的エビデンスに基づきリアルタイムに適切な予防接種施策を提言してゆく姿勢は是非とも見習う必要がある。我が国での水痘ワクチン定期接種化に際し、我々の施設ではMRワクチンとの同時接種についての安全性、有効性の確認と、適切な2回接種スケジュールの検討を行ってきた。MRワクチンとの同時接種の検討では、同時接種しても水痘、麻疹、風疹の免疫誘導能に問題はなく、副反応についてもMRワクチン単独接種と差がないことが明らかとなった。また、適切な2回接種スケジュールについての検討は現在も進行中で、3カ月、6カ月、1年の接種間隔群での抗体反応を解析中である。本講演ではそれらの研究内容について触れながら、我が国が米国と異なり短い接種間隔での2回接種を採用した理由について考えてみたい。定期接種化後の課題としてはMRワクチン、あるいはMMRワクチンとの混合ワクチン開

発や、ワクチン2回接種の時期をどのタイミングで米国のように遅らせるのかを決めることがあげられる。さらに、水痘患者数の減少に伴いナチュラルブースター効果がなくなり、より若年での帯状疱疹発症の可能性もあり、これについても注意深くモニタリングしてゆく必要がある。また、水痘ワクチン接種歴のある児が帯状疱疹様皮疹を生じた際には、ワクチン株と野生株の鑑別を確実にすることも忘れてはならない。

## 3. 現行の水痘ワクチンを用いた次世代ワクチンの開発

神戸大学大学院医学研究科感染症センター

森 康子

現在、世界中で汎用されている水痘生ワクチンの原株は、ワクチン岡株（vOka）であり、高い有効性と安全性を持つことが立証されている。この水痘ワクチンウイルスは、DNAをゲノムとしてもち、ヘルペスウイルス科に属する。水痘ワクチンウイルスのゲノムサイズは比較的大きく故にウイルス増殖には非必須な遺伝子がいくつかコードされている。そこで、この非必須遺伝子部位に他の病原体ゲノムがコードする遺伝子を挿入した組換え水痘ワクチンウイルスを作製すれば、この組換え水痘ワクチンウイルスは水痘ウイルスに加えて他の病原体感染をも同時に予防できる多価生ワクチンとなり得るのではないかと考えられる。

近年我々は、このvOka全ゲノムをBAC (bacterial artificial chromosome) ベクターに挿入し、さらにこの全ゲノムを水痘ワクチンウイルス感受性細胞に導入することによりこの組換えワクチンゲノムからの感染性ウイルスの再構築に成功した。BACベクターは大腸菌内で保持されており、このBACシステム導入により、大腸菌内でvOkaゲノムに変異を導入することが可能となり、そのウイルスゲノムを大腸菌内あるいはDNAの形で保持することが可能になった。そこで、我々は、大腸菌内での組換えにより、このvOkaゲノムに他のウイルスの抗原遺伝子を挿入し、外来遺伝子を持つ組換え水痘ワクチンウイルスを作製し、水痘ウイルスのみならず他の病原体による感染症も阻止できる多価生ワクチンの開発を試みた。

現在までに外来遺伝子としてムンプスウイルスやRSウイルスの抗原遺伝子を挿入した組換え水痘ウイルスを作製している。本シンポジウムでは、我々が作製した組換え水痘ウイルスの有用性と水痘ワクチンの次世代生ワクチンベクターとしての応用について紹介したい。

## 4. 水痘ワクチンの定期接種化について

川崎市健康安全研究所

岡部 信彦

水痘ワクチンは故高橋理明博士らによって、世界に先駆けてわが国で開発された生ワクチンである。急性白血病、悪性固形腫瘍などの水痘罹患に対するハイリスク患者への水痘予防が開発当初の目的であったが、やがて正常健康小児の予防に用いられるようになり、海外でもこれを導入する国が増えた。国内では昭和62（1987）年以降、任意接種のワクチンとして健康小児を中心に接種されてきたが、

平成 26 (2014) 年 10 月 1 日より定期接種 (A 類疾病) となった。多くの小児科医にとって水痘ワクチンの定期接種化は悲願といってもよいほどであったが、ようやく実現したといえる。

平成 13 (2001) 年の予防接種法の改正によって、高齢者に対するインフルエンザワクチンが定期接種となり、従来の小児に接種されるワクチンは 1 類、高齢者へのインフルエンザワクチンは 2 類となった。この時水痘ワクチン及びムンプスワクチンなどの定期接種化も議論の俎上になっており、努力義務を課するほどではないが接種が勧奨される 2 類ではどうかという議論が行われたが、最終的に実施は見送られた。

平成 25 (2013) 年 4 月 1 日に予防接種法が改正施行された。この改正は、平成 24 (2012) 年 5 月厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会が取りまとめた「予防接種制度の見直しについて (第二次提言)」を踏まえ、行われたものである。第二次提言では、Hib ワクチン、肺炎球菌 (小児用 7 価, 23 価) ワクチン、ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン、水痘ワクチン、ムンプスワクチン、そして HB ワクチンの全新生児への接種すなわち universal immunization, の 7 ワクチンについては、医学的観点からは特に優先順位をつけることなく、すべてについて定期接種化が望ましいとし、そのためには継続的な接種に要する財源の確保が必要であり、これを確保することを求める、としてある。そして改正予防接種法では、Hib, 小児の肺炎球菌感染症, HPV が定期接種 A 類 (従来の 1 類) となった。さらにその後も検討が続けられ、水痘ワクチン、成人用 23 価肺炎球菌ワクチンが平成 26 年 10 月より定期接種となり、HB ワクチンについても定期接種化の方向がこの 1 月に示された。

今回のシンポジウムでは、水痘ワクチンを中心とした定期接種化への流れ、今後のワクチンの展望についてなどについて述べてみたい。

#### シンポジウム 11

#### Sepsis 診療 up to date—予後改善のための最新診療アプローチ—

金沢医科大学臨床感染症学<sup>1)</sup>, 産業医科大学医学部救急医学<sup>2)</sup>

馬場 尚志<sup>1)</sup> 真弓 俊彦<sup>2)</sup>

敗血症 (セプシス) は感染症により惹起された SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) とされる。代表的なガイドラインとして、Saving Sepsis Campaign Guideline (SSCG) が知られており、2013 年に第 3 版: SSCG 2012 として発刊された。

このガイドラインの中でも強調されているのは、早期診断と初期段階での抗菌薬投与の重要性である。また、検査・培養結果から抗菌薬をより狭域へ絞る de-escalation など、その治療方針は、これまでの一連の SSCG のみならず、わが国の敗血症ガイドラインや院内肺炎ガイドラインと比較しても共通かつ一貫している。この点で、重症感染症に対

する基本的戦略は、救命を第一としつつ、抗菌薬適正使用を念頭に置く点で、国際的にもほぼ同様の視点で確立しつつあると言える。

しかしながら、セプシスによる死亡率は依然として高く、現在でも新たな診断法、治療法を模索する必要に迫られている。特に、われわれ感染症専門医にとっては、SIRS の定義を構成する体温、脈拍、呼吸数など身体所見と、白血球数など検査所見から総合的に病勢を診断しつつ、菌血症を伴っているか、その原因菌は何か、そして人工呼吸器関連肺炎や腎盂腎炎、外傷などの原疾患や合併症の有無とその重篤度を評価して、併せて治療することが必要となる。

本シンポジウムでは、4 人のシンポジストの先生方に、それぞれ現在のセプシスの概況と問題点、診断の重要な目安となるバイオマーカーの進歩、抗菌薬治療のノウハウと現時点でのエビデンス、そして抗菌薬治療以外に必要な全身管理や新たな治療薬を紹介していただき、明日からの診療の糧としたい。

#### 1. 敗血症の疫学—日本と海外の比較を中心に—

京都大学医学部附属病院感染制御部

長尾 美紀

世界では年間約 2,500 万人以上の敗血症が発生しており、そのうち、1,000 万人近くが死亡しているとされている。すなわち、3~4 秒に 1 人が世界のどこかで敗血症により死亡している計算になる。米国の報告によると、2002 年から 2008 年にかけての 10 年間で、入院患者数で見た敗血症発生率は 2 倍以上と劇的に増加し、なおかつ敗血症患者の 20~40% は集中治療室 (ICU) での治療を必要としていた。敗血症は死亡原因のトップ 10 以内に位置していることから、医療経済・公衆衛生的にも非常に重要な病態なのである。本邦では 2013 年の厚生労働省死亡統計によると本邦では約 11,000 例で敗血症が死因であると届出られている。これには悪性腫瘍や代謝異常症患者が敗血症で死亡した場合などは含まれていない可能性が高く、実際には本邦において敗血症患者は約 30 万人以上に達しており、直接的な死亡原因となった症例数はさらに多いと考えられる。また医療の進歩にかかわらずその予後は悪く、世界で 37 カ国が参加して行われた PROGRESS 研究の解析結果では、ICU における重症敗血症患者の死亡率は 39.2%、院内死亡率は 49.6% と高いことが明らかになった。本邦でも 2012 年に日本救急医学会が初めて重症敗血症の疫学的調査を行ったが、その死亡率は 29% であり、前述のような 50% 近い症例が死亡するこれまでの各国の疫学調査と比較して低いという結果がでた。敗血症の疫学研究では、症例の集積方法や医療体制の違いによる母集団などが異なるため、疫学研究の単純な比較は難しい。敗血症患者は増加しているといわれているが、アップコーディングの他に、敗血症という病態の認知度の高まりが増加に関与している可能性も十分にある。しかしながら、高度先進医療に伴う免疫不全患者の増加、患者の高齢化が進む中、実際の患者数はやはり増加傾向にあり、その予後の改善は喫緊の課題

であると考えられる。敗血症の予後には、基礎疾患の有無、臓器障害の有無とフォーカス・原因菌・薬剤耐性率などの複合的な因子が関与している。しかしながら、重症敗血症の短期予後は直近の20年で改善しつつあるとの報告が増えてきており、現在は短期予後のみならず長期予後についての解析も進んできている。2002年に敗血症診療におけるバルセロナ宣言が公表され、Surviving sepsis campaignにつながるのであるが、早期かつ適切な診断法の確立や治療の標準化、診療支援・教育など、Antimicrobial Stewardship Program やいわゆる薬剤耐性菌対策と大きく重なる部分がある。本シンポジウムでは、その予後を改善するという観点から「標的を知る」ということを目的に、最新の敗血症の疫学情報について概説したい。

## 2. 敗血症診断マーカーの活用

岩手医科大学医学部救急医学講座

鈴木 泰, 高橋 学  
佐藤 諒, 遠藤 重厚

世界中の死亡原因の約25%が敗血症であり、その死亡率は21.6%から50.8%と非常に重篤な病態である。そのためにも敗血症の早期診断は、特異的治療の早期実施のために非常に重要であり、また治療中のモニタリングにも使用することにより適切な治療を早期に施行することにもつながる。望まれる敗血症診断マーカーは、感度および特異度が高いこと、感染と非感染が区別できること、敗血症への移行に対する予知能を有すること、重症度を反映することなどがあげられる。一方、敗血症と重症敗血症では全身性炎症の臨床的および検査的徴候が伴って起きるが、非感染性疾患でも類似の徴候と症状を示すことがあり、臨床的所見のみで感染を診断することは難しい。細菌培養結果を得るまで時間も必要とされ、臓器灌流障害が進行していくとさらに重篤化してしまう。いかに診断マーカーを有益に活用し、早期治療介入が可能であるマーカーを用いることが重要である。プロカルシトニン<sup>1</sup>は細菌感染特異的診断マーカーとして広く臨床現場で使用されている。実際の症例でプロカルシトニンに推移から治療にどのように応用できるかを提示したい。また、新規の敗血症早期診断マーカーであるプレセプシンはsoluble CD 14 subtypeであり、LPSや他の細菌リガンドと結合し、内皮・上皮細胞などCD14を有さない細胞を活性化させる。また、エンドトキシンとLPS-binding protein複合体の細胞膜上のレセプターであり、低濃度エンドトキシンの細胞内シグナル伝達を担うとされている。プレセプシン値はAPACHE IIスコアやSOFAスコアと有意に相関し、ROC areaも0.817とIL-6やプロカルシトニンよりマーカーとして優れていることが判明した。その測定法もPATHFASTを用いた化学発光酵素免疫測定法すなわち全血を用いた自動測定が可能となり、簡便かつ短時間測定のため非常に有用なツールになると考える。しかし慢性維持透析患者では高値を示すため、さらに多くの症例での検討も必要である。現時点ではプレセプシンが最も早期診断・早期治療につながる有益な診断

マーカーである。症例を提示し他の診断マーカーと比較したプレセプシンの推移を示す。他に重症敗血症時の急性腎障害のマーカーとして、liver type fatty acide binding protein (L-FABP)の測定値の意義についても言及したい。

## 3. 敗血症における抗菌治療の最新エビデンス

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/敗血症性ショックは死亡率が30%に及ぶ感染関連重症病態である。その原因となる感染症そのものに対する抗菌治療は、敗血症治療戦略の根幹をなす重要な介入である。

2013年には国内外で敗血症診療ガイドラインが報告された。これらガイドラインにおいて共通して推奨されている事項として、

- 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) 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る
- 3) 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てよい
- 4) 治療期間は一般的には7~10日間でよい
- 5) 好中球減少症での重症敗血症や、アシネトバクテリアや緑膿菌などの治療難渋性細菌感染症に対して、多剤併用による経験的治療を行うほうがよい等がある。とりわけ、“1時間以内の迅速投与”は、敗血症バンドルの1束に含まれる重要な介入である。

本講演では、これらのガイドライン推奨に関して、その背景となるクリニカルエビデンスを可及的に最新のものを含め整理し、紹介する。そのうえで、実際の臨床現場においてこれらの推奨をどのように反映し使用すべきか、具体的な診療改善に向けた工夫や方策についても議論する。

## 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

## 4. 敗血症に対する抗菌薬以外の治療法—有用で信頼できる治療法は？—

産業医科大学医学部救急医学

真弓 俊彦, 山口 優子, 高橋 直樹  
荒井 秀明, 染谷 一貴, 長谷川 潤  
竹内 慶法, 高間 辰雄, 大坪 広樹  
鈴木 仁士, 城戸 貴志

【背景・目的】敗血症は現在でも頻度が高くかつ死亡率が高いため、種々の治療法が試みられるとともに、世界的に

も、surviving sepsis campaign guideline が作成されたり、world sepsis day が制定されたりされている。ここでは、抗菌薬以外の治療法において、現時点までの知見から種々の治療法の有用性について概説を行う。

【方法】systematic な検索で得られた敗血症に関するガイドラインやシステマティックレビュー、メタ解析、RCT を批判的に吟味し、現時点での信頼できる治療法について検討を行う。

【結果】Early-goal directed therapy (EGDT) は初期には有効であるが、近年有用性を否定する大規模 RCT が 2 つ報告された (PMID : 25272316, 24635773)。また、初期蘇生に Hydroxyethyl starch (HES) は使用すべきでない (PMID : 24393593)。昇圧薬として norepinephrine 使用群は dopamine 使用群に比して生存率が高く (PMID : 21436167)。さらに Vasopressin 使用群は norepinephrine 使用群に比して生存率が高い (PMID : 22889256)。血液浄化法では、CHDF や High-volume hemofiltration の有用性は証明されておらず (PMID : 24398168)。エンドトキシン吸着カラム (PMX) は最初の RCT では有用性が示唆されたが (PMID : 19531784)、その後の RCT では有用性が証明されず、途中で研究が中止され、北米での RCT (EUPHRATES trail) は症例数を増加させ継続されている。

感染性 DIC 治療における Thrombomodulin (TM) は日本では有用性を示唆する結果も出たが (PMID : 17059423)、現在第 3 相試験が北米で行われている。Antithrombin (AT) は、日本の保険適応量での有用性が示唆されたが (PMID : 24342495)、使用方法に工夫を要し、AT 活性が 50% 以下の場合には、AT 単独ではなく、TM との併用が必要である。また、敗血症患者におけるヘパリン類の使用は死亡率が低下するという報告もある (PMID : 25318353)。

また、ガイドラインの遵守や普及を目的に、campaign を行うだけでなく、bundles を作成したり、registry を行ったりして、その促進を図るとともに、評価も行って来た。

一方、敗血症治療研究での現在の課題としては、surviving sepsis campaign などによって、敗血症の治療成績が向上して来たために、生存率での有意差を証明するためには、より大規模な臨床研究が必要となって来たことである。また、敗血症は疾患群であり、個々の病態毎により詳細な評価を行うことも必要であろう。

【結語】現在も未だ有用な治療方法は限られるが、初期の EGDT や適切な昇圧薬の使用による呼吸循環管理と、個々の患者の病態を把握し、evidence に基づいた、より適切な治療の選択が、重症敗血症患者の治療のポイントである。

#### 日本化学療法学会合同シンポジウム

#### Antimicrobial Stewardship の基本と応用

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門<sup>1)</sup>、東邦大学医学部微生物・感染症学講座<sup>2)</sup>

二木 芳人<sup>1)</sup> 館田 一博<sup>2)</sup>

近年、Antimicrobial Stewardship が注目されている。Antimicrobial Stewardship の概念は、2007 年に米国感染症学会 (IDSA) と米国医療疫学学会 (SHEA) から合同で発表され、その後、日本の臨床現場での実践が試みられている。今日、耐性菌の出現と蔓延は世界的な問題であり、この点で抗菌薬の適正使用を推進する教育・啓発プログラムとしての Antimicrobial Stewardship は重要であり、この基本概念を定着させながら、さらに本邦に適した“Team”としての取り組みへの応用と展開が検討されている。Antimicrobial Stewardship の目指す効果的かつ適正な抗菌薬の使用を実現する要素としては、①初期段階での抗菌薬の選択と処方 (empiric therapy)、②原因菌と治療効果を考慮した抗菌薬の選択・変更 (definitive therapy, de-escalation)、③抗菌薬中止の判断、④施設における抗菌薬消費量と耐性菌の動向、⑤薬剤 PK-PD や薬剤間相互作用・副反応、⑥対医療費効果などが重要である。上記項目にみられるように、個々の症例におけるベストの抗菌薬療法を目指すだけでなく、施設全体の感染症症例に対する抗菌薬処方実績、さらには中長期的な視点での耐性菌の抑制、医療費の削減などを考慮した活動が求められていることが特徴である。したがって、理想の Antimicrobial Stewardship の仕組みを築き上げるためには、複数の要因を考慮した“Bundle”としての取り組みが必須であり、主治医はもちろんのこと、感染制御医、薬剤師、検査技師など、多職種間の連携と協力による“Team”としての活動が求められる。本シンポジウムが、日本感染症学会と日本化学療法学会の合同シンポジウムとして企画された理由の 1 つになっている。発表の先生方にはそれぞれの立場、それぞれの施設の特長性をご説明いただくとともに、Antimicrobial Stewardship Team の一員としての感染症診療への貢献の実際、さらには将来展望についてもお話いただけるのではないかと期待している。

#### 1. 「主治医の立場」を考慮した AS とは

新潟大学大学院医歯薬学総合病院感染管理部

田邊 嘉也

Antimicrobial Stewardship (AS) は日本語では「抗菌薬の適正使用」という言葉であらわされてきており、その活動は以前から感染症科ないし呼吸器内科はじめ各診療科で感染症に取り組む医師が中心となってすすめられてきたが、近年では感染対策部門において薬剤師、検査技師といった多職種との連携で行うチームとしての活動が広がっており、Antimicrobial Stewardship Team (AST) という用語も使われるようになってきている。感染症科として対応するのであれば、主治医として患者の診断から抗菌薬の選択、用法用量、治療期間といったすべてを自身の決定のもとで対応することになり、自身の知識と経験をブラッシュアップしながら対応するのでこういった活動は基本的に不要と考えるが、感染症はいずれの診療科でも対応する必要があり、その知識量にはある程度の幅がある。そしてコンサルテーションするための感染症科が診療科として独立し

ている施設はまだ少ないため、日本では感染対策部門がそれを担っていることが多い。そして国立大学で組織される感染症対策協議会で以前アンケート調査をした結果をみると施設によってその人員配置も大きくことになっており、大多数の施設で専従ではない医師や兼任の薬剤師で対応が行われていた。当院では感染管理部として専任医師と兼任薬剤師の連携の中で血液培養陽性例と抗MRSA薬処方例さらにはコンサルテーション症例について全例のチェックを行い、用法・用量、治療期間について主治医とdiscussionしたり、電子カルテ上でのsuggestionを行っている。そのため純粋な意味で本シンポジウムのタイトルである「主治医の立場から」としての報告はできないのであるが、コンサルテーション中心の活動において主治医の立場を考慮しながらの活動の紹介をさせていただきつつ、主治医の求めるASとは何かについて議論できるよう現在、当院の各診療科主治医に対してアンケート調査を行っており、その結果を踏まえて本シンポジウムで会場の参加者の皆様と議論できれば幸いである。

## 2. 薬剤師の立場から

杏林大学医学部付属病院医療安全管理部感染対策室

西 圭史

「Antimicrobial Stewardship」という言葉を始めて用いたのは、McGowan JEの報告(New Horiz.4:370-6, 1996)とされている。抗菌薬をcontrolやregulationすることで耐性菌のコントロールが可能か論じており、Does antibiotic restriction prevent resistance?というタイトルである。

その後、IDSA/SHEAからAntimicrobial Stewardship Guideline (CID.44:159-77, 2007)が発表された。このガイドラインによれば抗菌薬の適正使用とは、副作用や耐性菌の発現や*Clostridium difficile*感染症などの抗菌薬使用による意図しない影響を最小限にすること。患者のアウトカムを最適化すること。不適切な抗菌薬の処方減らすことによって医療費を削減すること。とされている。

Stewardshipは「管理責任」と訳され、自利すなわち今の我々の時代だけを考えるのではなく、利他すなわちこれからの近い将来と遠い未来までを見越して現存の抗菌薬を適正に管理すべきというものである。

我々はAntimicrobial Stewardshipの基本として、この目的を達成するため、ラウンドやTDMといった手段を用いて管理してきた。当院では、耐性菌を制圧するために血液培養陽性者や新規MRSA検出患者に対する介入や術前予防抗菌薬の適正化のみだけでなく、環境整備の観点からも耐性菌の伝搬が原因となり抗菌薬による治療開始とならないような対策も行ってきた。これらの取組みを振り返り、アウトカムを紹介したい。

また、Antimicrobial Stewardshipの応用として、この数年は院内だけの対策ではなく、加算の有無に関わらず、地域での抗菌薬の適正使用と耐性菌対策が重要なカギを握

るのではないかと感じている。抗菌薬の開発が滞っている現状を鑑みて、点や線ではなく面での抗菌薬管理に加え、プロバイオティクスなどの薬剤の使用も含めてこれから何をすることがよりよい今後につながるのか可能性を論じてみたい。

## 3. 抗菌薬適正使用中での微生物検査データの活用法

西神戸医療センター臨床検査技術部

山本 剛

感染症診療における微生物検査は他の臨床検査と比べると迅速性に欠ける検査である。Antimicrobial Stewardshipを意識した場合に病原微生物が不明という不安要素は広域抗菌薬で安心感に置き換えることとなる。当然耐性菌による感染症も意識しなければならないが、Antimicrobial Stewardshipを考えた場合には相応した内容で医療が実施されているかどうかは不確定な内容である。当院では微生物検査を中心としてAntimicrobial Stewardshipの中で有効活用しながら対応を行っているため報告を兼ねて紹介していく。1. 即時対応が可能な臨床検査：臨床検査で考えた場合には微生物検査を含め1日以内で結果報告可能なものもあるが、その特性を考慮しながら使う必要がある。例えばCRPは経時的に上昇がある場合は感染症検査として有用な場合もあるが、感染症以外の炎症性疾患でも高値になることがあることと、原因微生物の特定は困難である。迅速検査やPCRは陽性反応が出れば有用性が高い特異性のある検査であるが微生物が特定されても耐性菌かどうかの確認は別途必要である。さらに標的微生物とマッチングされていなければ原因微生物の特定には至らない。グラム染色は菌の形態的特徴を捉えることができれば、複数の微生物が存在しても原因微生物を推定することができるが、感受性結果は分からないことが多く、また菌量が少ない場合や染色性の悪い菌であれば結果解釈が困難になる。2. グラム染色を用いた適正使用：グラム染色は、複数菌が存在下でも菌種推定が可能であり安価で迅速性に優れている検査である。当院ではこのグラム染色を多く活用して適正使用を行っている。グラム染色では膿や尿のような既に原因菌が想定され、菌量が豊富であり菌が確認されやすく原因菌の確認のため活用される。喀痰は肺炎の原因菌は多様なため推定菌を絞り込み抗菌薬の選択のために必要であるのに加えて、材料が適切に採取されたものかの確認に活用されている。無菌材料では検出率は低く有用で無いという報告が多くあるが、鏡検で確認できれば大きく治療方針を決定できるため有用である。血液培養からのグラム染色も原因となる臓器推定を行い抗菌薬の選択に繋げることができる。3. 耐性菌確認のための感受性検査の考え方：Antimicrobial Stewardshipを考える上で耐性菌は意識し続けていく必要がある。自施設の耐性菌検出状況や感受性率は初期抗菌薬の選択には必要である。ここ数年でMRSAや*Pseudomonas aeruginosa*の検出件数は各施設でも減少傾向にあると思われるが日頃から感染防止対策が進んできた効果もあると考える。近年ESBLを初めとして腸内細菌

科の耐性菌が問題視されており、最近ではCREの検出頻度も増えてきたために対応が困難になりつつある。CREの問題点はカルバペネム系薬には感受性と判定されるものが多く混在するため、耐性菌検出に必要な検査体制の構築と適した感受性結果報告をすることが必要である。

#### 4. 感染制御医の立場から

東邦大学医療センター大森病院感染管理部

吉澤 定子, 館田 一博

2007年に米国感染症学会(IDSA)と米国医療疫学学会(SHEA)はAntimicrobial Stewardship推進のためのガイドラインを発表した。この報告では、“Antimicrobial Stewardship”とは、感染症を正しく診断し、適切な抗菌薬を選択し、PK-PDを考慮した投与方法により適切な治療期間を設けること、とされている。その第一の目標は、不適切な抗菌薬治療や副作用、さらに耐性菌や*Clostridium difficile*の選択を最小限とし、患者予後を改善させることである。第二の目標は、治療の質を落とすことなく、医療費を抑えることとされる。包括的なプログラム運用が奏功した場合、抗菌薬の使用を22~36%抑えることができ、年間20~90万ドルの費用減が達成されたとの報告もある。具体的な方策としては、まずコアメンバーを決めることが重要である。感染症診療医をはじめとし、抗菌薬療法に精通した感染専門薬剤師、臨床微生物検査技師、感染管理専門家、事務、そして可能であれば病院疫学者がいることが望ましい。また、治療に介入していく立場として、可能な限り病院執行部のバックアップ、もしくは介入する際の権限が保持されていると業務が円滑に進行する場合がある。当院の感染管理部は院長室直轄の部署で、2008年12月から広域抗菌薬長期投与患者(2週間以上投与)への介入を開始した。2010年10月からは電子カルテを利用し、届出抗菌薬は届出後に処方が可能となるようシステムを構築した。これにより届出率が100%となったとともに、届出状況の自動的な把握が可能となった。2007~2008年に検出されていた耐性緑膿菌は有意に減少し、緑膿菌のカルバペネム薬感受率は顕著に改善した。2013年度からは専任薬剤師が配属され、届出抗菌薬使用患者のチェックや長期投与患者リストアップ、AUD算出などの業務を遂行している。一方、感染制御医は感染症診療コンサルトや血液培養陽性患者への介入、各種勉強会の開催等を行い、効率的な抗菌薬適正使用の管理・教育が可能となっている。しかしながら、専任感染制御医1名、専任薬剤師1名等の体制では業務量が限られる場合が多い。そのような中、病棟薬剤師の役割は重要であり、当院でも長期投与患者への介入は基本的にはまず病棟薬剤師から担当医へ声掛けを行っている。日常的な関係性の中で意見交換を行うことで、よりスムーズに意見が受け入れられることがあり、病棟薬剤師の全体的な能力向上も見込まれる。さらに当院では薬剤師のための勉強会を年2回開催しており、地域の薬剤師とも連携を深めている。感染制御医の業務は単独では成立せず、感染専門薬剤師、病棟薬剤師、さらには地域の薬剤師とタ

イアップして診療に携わることが重要であり、可能であれば電子カルテ等を利用した効率的な業務を行うことで、効果的なAntimicrobial Stewardshipが可能になるものと思われる。

#### 日本結核病学会共同シンポジウム

##### 結核病研究の最前線

京都大学大学院医学研究科微生物感染症学<sup>1)</sup>、大阪府結核予防会大阪病院<sup>2)</sup>

河村伊久雄<sup>1)</sup> 松本 智成<sup>2)</sup>

結核は4000年前のエジプトのミイラにおいてもその痕跡が認められ、そして今でもなお世界最大の感染症の一つである。我が国では1950年代以降結核罹患率の著しい改善をみているが、欧米先進国と比較すると今なお新規罹患率は高い。今後、多剤耐性菌の出現頻度の増加や、結核発症率の高いアジア・アフリカ地域の発展途上国からの人的流入などにより、我が国における結核の更なる増加が懸念される。

結核菌はヒトを宿主とすることに最も成功した微生物であり、宿主防御免疫に抵抗するための複雑な免疫回避機構を有している。結核菌の病原性において常に問題となるのが、細胞内寄生菌としての特性である。結核菌は宿主体内に侵入後マクロファージのファゴソーム内に取り込まれるが、リソソームとの融合を阻害することによりマクロファージ内で生存増殖する。また最近、感染細胞の細胞死を制御することにより細胞内生存を可能にする機序の存在が確認されている。これらのメカニズムを明らかにすることが、新しい結核の治療や予防法の鍵になるものと考えられる。一方、結核を予防するためのBCGワクチンは、乳幼児の結核に対してはその効果が認められているが、成人の肺結核に対する予防効果は極めて限定的である。そのため、現在新たなワクチンの開発がWHOを中心に精力的に行われている。本シンポジウムでは、基礎研究の観点からは菌の細胞内寄生性機序とワクチン開発に焦点を絞り、研究・開発上の問題点や最新の知見をクローズアップできればと考えている。

また臨床面においても結核研究において進展が認められた。特に大きな進展は結核の感染伝播を解析する分子疫学解析の発達、Interferon Gamma Releasing Assays(IGRA)ならびに新規抗結核薬の開発である。

例えば分子疫学解析により高齢者においても新規感染発病が無視できない頻度であることが判明し結核対策に新しい考えがもたらされた。さらに次世代シーケンサーの活用により新たな展開が期待されている。IGRAによりBCG接種の影響を受ける日本において結核感染をより客観的に評価できるようになり、潜在性結核感染症治療に大きな進歩をもたらした。

結核罹患率の低下には抗結核治療が大きな役割を担ってきたが、近年まで結核治療には大きな変化は認められていなかった。しかしながら2010年以降、多剤耐性結核の治療は大きく変わりつつある。一つは耐性遺伝子変異を知る

ことによる耐性の早期診断, そしてあらたな結核薬としては, リネゾリドの抗結核作用の発見, 抗結核薬として開発されてきたベダキリンとデラマニドの開発である。今後, 日本は基礎的研究のみならず臨床面での貢献もしていかなければいけない。結核の新規報告数の依然として高い日本において今後も人的資源, 研究費の投入による世界への発信が望まれる。そのためには若い研究者, 医師の教育養成が求められる。

### 1. マクロファージの小胞輸送機構からひもとく結核菌寄生戦略

浜松医科大学医学部感染症学講座

瀬戸真太郎

結核の根治が困難な理由は, 結核菌が細胞内寄生性細菌であり, さらに潜伏感染によって長期間マクロファージ内で生存できるためである。結核菌はマクロファージに貪食されても, 貪食されたマクロファージ内で増殖することができる。マクロファージは感染初期における強力な生体防御機構であり, 生体内に侵入した微生物を貪食して, マクロファージ内で食胞(ファゴソーム)に包み込む。ファゴソームは初期エンドソームや後期エンドソームと融合して成熟する。成熟したファゴソームは最終的にはリソソームと融合(ファゴリソソーム形成)してファゴソーム内の微生物を殺菌分解する。結核菌は, このファゴリソソーム形成を阻害することによって, マクロファージによる殺菌機構から回避しているといわれている。これまで, 結核菌感染マクロファージにおける小胞輸送機構を調べることによって, 結核菌がどのようにしてファゴリソソーム形成を阻害するか明らかにする研究が数多く行われている。しかし, 未だその全容は明らかになっていない。我々は, 小胞輸送機構を制御する Rab GTPase (Rab) に注目した。Rab は 60 以上のファミリー遺伝子から構成されており, 種々の細胞内小器官に局在して小胞輸送を制御している。我々は, 結核菌ファゴソームと黄色ブドウ球菌ファゴソームに局在する Rab を比較して, 結核菌ファゴソームに局在しない Rab のファゴソーム成熟における機能を解析した。その結果, 結核菌はさまざまな Rab のファゴソームへの局在を阻害することによって, ファゴソーム成熟やファゴリソソーム形成を阻害していることが明らかになった。また, 我々は結核菌感染マクロファージにおけるオートファジー誘導機構にも注目した。オートファジーは飢餓や異常タンパク質合成によって誘導されるバルクタンパク質分解機構である。細胞の恒常性維持だけでなく, 個体の発生, 分化, 免疫にも機能している。近年, 細胞内寄生性細菌の排除にオートファジーが機能していることが明らかになっている。我々は, これまでファゴリソソーム形成阻害機構に関与していると思われていたアクチン結合タンパク質である Coronin-1a が感染結核菌へのオートファゴソーム形成に機能していることを見出した。Coronin-1a ノックダウンマクロファージにおいて, 感染結核菌の細胞増殖能が低下するとともに, 感染結核菌へのオートファゴソーム形成が

行われていることを明らかにした。以上の結果は, 結核菌は Coronin-1a の機能を改変することによって, 感染結核菌へのオートファゴソーム形成を阻害することを示唆する。本研究によって, 結核菌の寄生戦略においてマクロファージの小胞輸送機構の改変が重要な因子であることが明らかになった。

### 2. 新規結核ワクチン開発研究の最前線

日本 BCG 研究所中央研究所

山本 三郎

結核は世界人口の三分の一が感染し, 毎年 880 万人が新たに発症し, 100 万人が死亡する人類最悪の細菌感染症である。結核に対する唯一のワクチンである BCG は重篤な副作用もほとんどない安全なワクチンで, とくに乳幼児の結核性髄膜炎や粟粒結核など血行性・播種性の重症結核の発病及び重症化に対して極めて有効な高い予防効果が認められる。一方, 成人肺結核に対する効果は限定的とされ, このため WHO を中心に, より安全で, より効果的な新規結核ワクチンの開発が進められている。

本シンポジウムでは, 臨床試験を実施中の海外でのワクチン開発の状況を紹介するとともに, 日本発の結核ワクチンとして, 潜在期にも持続的に産生される主要な結核菌タンパク質抗原である MDP1 と免疫賦活 CpG オリゴ DNA である G9.1 を組み合わせた「MDP1+G9.1」ワクチンの結核免疫増強能を評価した。まずツベルクリン反応性の低下したヒト成人モデルとして, マウスに比べヒトに近い病態を示すモルモットに弱抗原性の BCG-II を極微量投与した。すなわち, 強抗原性 BCG-I 免疫モルモットのツベルクリン反応に比べ, BCG-II 免疫モルモットの PPD 皮膚反応は著しく弱い。この低応答性の BCG-II 接種モルモットに MDP1+G9.1 または MDP1 をブースター免疫した後, 特異抗原である MDP1 抗原による遅延型皮膚反応試験を行ったところ, BCG-II プライムワクチン接種のみに比べ, MDP1 ブースター接種群では有意に強い皮内反応を呈した。また MDP1+G9.1 ワクチン接種群では MDP1 のみ群に比べさらに有意に強い反応を示した。ブースター接種モルモットに結核菌を噴霧感染すると, モルモットの臓器内残存菌数の低下と肉芽腫減少など病理像の改善が認められた。その防御免疫誘導機構として, MDP1 が G9.1 による形質細胞様樹状細胞の活性化を増強し, その結果, MDP1 由来ペプチドの抗原提示が促進され, MDP1 に対する Th1 型免疫反応が増強することが示唆される。

その他に HVJ-envelope/(HSP65+IL-12) DNA ワクチンと Ag85B 遺伝子導入ヒトパラインフルエンザ 2 型ワクチン等を紹介した。

### 3. 結核感染をめぐる研究の進歩

公益財団法人結核予防会結核研究所

加藤 誠也

2013 年の結核患者登録情報システムによるとわが国の結核罹患率は人口 10 万対 16.1 になった。1951 年の患者数は約 59 万人, 罹患率は人口 10 万対 698 と著しい高まん延

状態であった。この頃は多くの日本人が若年で結核に感染したと考えられている。2013年の結核罹患率は人口10万対16.1になり、結核患者中65歳以上の高齢者割合は64.5%、80歳以上の患者が36.1%を占めている。こうした高齢者の結核発病は高まん延であった頃に感染し休眠状態にあった結核菌の再燃によるものが多いと考えられてきたが、近年、分子疫学的手法によって、高齢者であっても新規感染（あるいは再感染）による発病が少なくないことが分かってきた。

結核の分子疫学研究には1990年代からRestriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) が用いられてきたが、結果が迅速にアナログデータで得られる Variable Numbers of Tandem Repeats (VNTR) が使われるようになり、接触者健康診断、臨床において再発と再感染の鑑別、地域における感染動態の把握等々の目的のために役立てられるようになってきている。また、結核菌遺伝子系統樹に基づく結核菌の分布が研究されており、東アジアに多い北京型の中でもその亜分類の分布は国によって異なっている。さらに、Next Generation Sequencer を用いた結核菌の全ゲノム解析も比較的容易にできるようになっており、遺伝系統の解析、感染性・病原性の解析、集団感染の追跡、耐性診断などへの活用が研究されている。

近年の結核対策に大きなインパクトを与えているのが、BCG接種の影響を受けずに高い特異性をもって結核感染診断を可能にしたInterferon Gamma Release Assay (IGRA)である。QuantiFERON-G (QFT-3G) 及び T SPOT TB (T-SPOT) が適用されているが、両者の診断特性は大きな違いはなく、適用も概ね同様とされている。接触者健康診断の実施方法はIGRAの適用によって大きく変化し、医療従事者の健康管理でもツベルクリン反応に代わって適用が推奨されている。また、診断に関する研究成果に基づいて、高齢者や小児に対する適用も拡大の方向にある。

今後、人口10万対10以下の低まん延状態を目指すために潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection : LTBI) の治療を積極的に行うことによって活動性結核の発病防止を推進することが重要なポイントの一つになる。LTBI治療は接触者健診のみならず、HIV感染者、臓器移植、生物学的製剤等の免疫抑制作用がある薬剤の投与などによる免疫低下状態にある者等が対象となっている。

#### 4. 新薬デラマニドとベダキリンの臨床効果

(公財) 結核予防会複十字病院

吉山 崇

イソニアジド、リファンピシン感受性の結核については、1980年代のリファンピシンを含んだ標準治療、1990年代のピラジナミドも含んだ標準治療と標準的な治療法が変化してきた。しかし両剤耐性の結核については、1970年以降では、1980年代末からのフロロキノロンの結核への使用が唯一の結核治療の変更点であった。そのため、1990年代と2000年代とでは結核治療の成績は改善が見られなかった。2010年以降、多剤耐性結核の治療は大きく変わ

りつつある。一つは耐性遺伝子変異を知ることによる耐性の早期診断、フロロキノロンやピラジナミドや注射薬感受性の多剤耐性菌に対する短期化学療法、途上国における多剤耐性結核治療の急速な普及である。そしてあらたな結核薬としては、2010年代に入ってリネゾリドの抗結核作用の発見、抗結核薬として開発されてきたベダキリンとデラマニドの開発が行われてきた。ベダキリンは2012年米国で承認されたのちEU、ロシア、韓国、フィリピン、南アフリカなど多くの国ですでに承認されている。デラマニドは2013年EU、2014年日本で抗結核薬として承認された。フロロキノロンやリネゾリドは抗結核薬として承認された薬ではないため、結核に対しては randomized controlled trial は行われていないが、ベダキリンとデラマニドは抗結核薬として治験が行われ、RCTとしては、ベダキリンは2カ月の菌陰性化、6カ月の菌陰性化、治癒率の改善のいずれも第二相試験の結果が報告され、対照群と比して実薬群での治癒率の改善が報告されているが、RCTの実薬群での対照群と比して死亡率が高いことも報告されている。デラマニドはRCTとしては2カ月の菌陰性化の改善が報告されている。日本においては、ベダキリンはまだ承認されておらず、デラマニドも2014年10月以降使用が開始されており、まだ、その治療成績を評価する段階でない。ベダキリン、デラマニドの使用に当たっては、臨床的な効果の報告とともに、耐性を増やさないための国の結核対策の中での位置づけ、対応が必要であり、各国の公衆衛生担当部署からの使用の手引きの文書とともに、WHOでも使用ガイドラインおよび各国で導入する際の対応方法の指針の文書の作成など公衆衛生的な観点からもこれまでの結核薬、あるいは、他の菌への使用薬剤として導入され結核にも使われている薬とは違った対応が行われている。治験第二相試験の薬としては、ステゾリド、プレトマニド、SQ109、AZT 5847 など新しい薬が開発されつつあるが、リネゾリドとステゾリドと AZT5847 の、あるいは、デラマニドとプレトマニドの交叉耐性も危惧されており、新たな薬が登場するからといって、登場する薬の耐性を増やしてもよいというわけではなく、新しい薬の適正な導入が望まれる。

#### ベーシックレクチャー1

##### 移植医療における感染症マネジメント

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学<sup>1)</sup>、長崎大学病院感染制御教育センター<sup>2)</sup>

泉川 公一<sup>1)2)</sup>

本邦において、移植医療は近年、劇的に進歩している領域であるといえる。固形臓器移植は2010年の臓器移植法の改定をきっかけに飛躍的に件数が増加しており、造血幹細胞移植も増加の一途にある。移植術自体の進歩はめざましいが、これに伴って移植後のマネジメントの重要性も増している。移植後の合併症のうち、感染症のマネジメントは患者の予後を決定づけるきわめて重要なものである。移植に関連した感染症の特徴は、1) 原因微生物は多岐にわたる、2) 免疫抑制薬の影響により非典型的な臨床像を示

す、3) 急性感染症の血清学的診断は一般に有用でないなどであり、固形臓器と造血幹細胞移植、それぞれの特徴に応じた診断、治療ストラテジーが求められる。本レクチャーでは、移植後感染症の基本的な特徴を示し、自験例を示しながら、そのマネジメントのポイントについて述べたいと思う。

#### ベーシックレクチャー 2

マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症—実態と対応・明日のために非流行期の今こそ聞いて戴きたいこと—  
札幌徳洲会病院小児科

成田 光生

肺炎マイコプラズマ（以下マイコプラズマ）は生存に必要な最小限の遺伝子を保持しつつ、他は切り捨ててきた結果（退行的進化）、完全な細菌ではあるが遺伝子量は大腸菌の17%、菌体容量は5%程度しか無い。この一般細菌とは似て非なる、かつウイルスとは決定的に異なるマイコプラズマの生物学的特性が、その診断・治療を考える上でいくつかの誤解を生む原因となってきた。マイコプラズマは飛沫に乗って直接下気道の繊毛上皮まで辿り着いた菌が滑走運動により先端から根元に駆け下り基部に接着、何時間もかけてゆっくり分裂しながら増殖し、感染が成立する。したがってマイコプラズマがヒトに感染するためには飛沫が直接繊毛上皮まで到達するような、至近距離で激しい咳をしていることが条件である。マイコプラズマには感染細胞内に過酸化水素などの活性酸素（＝細胞毒）を過剰に蓄積させ、少しずつ繊毛を剥脱し、粘膜上皮を破壊してヒトに咳をさせることの他には、直接的な細胞傷害性は無い。生物学的観点から見ると、マイコプラズマが種を保存する目的で新たな宿主を得るためには最低限上述の機序でヒトに強い咳をさせ、増殖した菌を拡散させればそれで十分であると考えられる。むしろ肺炎の病像はあくまでも宿主側の免疫応答の結果（免疫発症）であり、副次的な現象であるという考え方もできる。耐性率の高さばかりが喧伝されマクロライド耐性菌という言葉が独り歩きをした2011～13年のマイコプラズマ肺炎の大流行は完全に終息し、現在は過去30年でも最低レベルの流行状況に止まっている。このためマイコプラズマがマクロライドと接触する機会は激減している。さらにはリボソームの変異菌であり増殖力が感性菌よりも劣っているマイコプラズマの耐性菌は、自然界では増殖力の差で感性菌に競り負けるであろうことも期待され、現在の低流行状況が続くかぎりにおいては、野生の耐性率は漸次低下していくことが予想される。マイコプラズマの耐性率は決して高めに固定されたものではなく、実際、本抄録執筆時点（2014年11月）においては、複数の施設から耐性率の低下が報告されている。日本マイコプラズマ学会からは小児・成人それぞれを対象として、急性期における診断としては遺伝子あるいは抗原検出法を推奨し、治療としてはマクロライド系抗菌薬を第一選択とし、第二選択としてはミノサイクリン（8歳未満の小児はトスフロキサシン）を優先的に考慮するマイコプラズマ肺

炎治療指針（2014年5月23日付）が提唱されている。本講演においてはマイコプラズマの生物学的性質を基に、現状の急性期診断法に関する問題点と、この次マイコプラズマ肺炎の流行が始まった際にはいかなる対応が重要なのか、推奨される治療方針（目標は目先の耐性菌を殺すことではなく、根本的に耐性菌自体を作らないこと）について、解説を加えたい。明日からの診療に向けてご一考戴ける機会となれば幸いである。

#### ベーシックレクチャー 3

##### ニューモシスチス肺炎の新局面

JCHO 東京山手メディカルセンター呼吸器内科<sup>1)</sup>、  
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター<sup>2)</sup>

徳田 均<sup>1)2)</sup>

ニューモシスチス肺炎（PCP）は、高度の免疫抑制状態で起こる日和見感染症で、1960年代は血液疾患治療中の希な致死合併症として一部の者のみを知る疾患であったが、1980年代に入ってHIV感染症の世界的な蔓延に伴ってその最大の合併疾患として広く認識されるに至った。これらの病態に対しては、その診断方法、治療法とも漸次確立され、またリスク因子が解明されそれに基づく予防方法も確立し、制御される疾患となりつつある。ところが2000年代に入って、様々な難治性の病態に新たに開発された免疫調節剤が導入され画期的な治療成績を上げはじめているが、その合併症としての本症がにわかに注目を浴びている。悪性疾患、特に血液悪性腫瘍、固形癌の治療中、そして固形臓器移植、なかんずく腎移植後、さらに関節リウマチの新規治療薬としてのMTX、生物学的製剤投与下、などの状況下で本症が多発し、診断、治療ともに困難で、重大な問題となっている。また感染経路としても院内感染も注目される様になり、本症を巡る状況は一変したといえる。これらHIV感染者以外の宿主に起こるPCP（非HIV-PCP）は、HIV-PCPとは、同じ病因菌に由来するものでありながら病像が全く異なる。いずれも画像上両側びまん性陰影を呈し、高度の酸素化障害を伴うが、非HIV-PCPの方が、発症経過は速やかで、病状はより重篤、菌量が少ないために菌の検出が困難、などの特徴を有する。予後も不良で、最新の報告でもその死亡率は30～50%といわれる。病態はより少量のニューモシスチスに対する宿主の激しい免疫反応であることが実証的にも明らかにされており、日和見感染症と言うよりは少量の菌に誘発された宿主免疫の暴走との認識が広まっている。関節リウマチ領域では1990年代のMTXの導入、2000年代からの生物学的製剤の導入後、PCPが多発しており、この疾患に不慣れた診療の現場で対応が不十分なまま不良な予後を取る例が頻発している。また腎移植領域では新しい免疫抑制剤が加わって拒絶反応はほぼ完全に制御されるようになったが、基幹施設を中心にPCPのoutbreakが多発し、予後が不良であることに加え、院内感染という感染様式が衝撃を与えている。診断技術としての染色には限界があり、PCR法、

LAMP法、血清の補助診断法である $\beta$ -D-glucanなどが開発されたがその使いこなしなど診断上の隘路は多い。また治療上も副作用の多いST合剤のより合理的な投与量、期間などが再検討される機運にある。これらの疾患はいずれもサルファ剤による予防内服になじみにくく、予防対象の絞り込みが必要であるが、発症の予知は困難で模索が続いている現状である。このようにPCPは新たな免疫抑制薬治療の大きな合併症として新しい課題を持って我々の前に立ちふさがっている。

#### ベーシックレクチャー4

### 開発途上国における感染症診療—ブータン王国での臨床経験から—

University of Medical Sciences of Bhutan Jigme  
Dorji Wangchuck National Referral Hospital

西澤 和子

限られた医療資源、限られた保健医療人材、そして限られた医療財源。保健医療システムが、あらゆる意味で極めて脆弱な開発途上国においては、いかなる診療も日本のそれとは大きく異なる事は想像に難くない。とりわけ開発途上国における小児科診療では、日本ではまず鑑別診断にも上らないような稀有な感染症疾患群も常に念頭に起き、診療にあたる必要がある。綿密な検査や感染対策、緻密な治療計画は、現実的に不可能な事も多い反面、衛生状態や栄養状態の問題から、感染症患者の数は日本のそれに比べて圧倒的に多い。

近代化して間もないヒマラヤの小国ブータンの首都ティンブーに位置する、国内唯一の三次医療施設で、フルタイムの新生児科医として新生児医療に従事し4年が経過した。その間、ブータン全土から集まる重症新生児、並びに国内年間出生数の約1/3を占める4,000人以上の正常新生児を毎年診療して来た。2013年7月からは国内最初の小児科後期研修が開始され、小児感染症疾患にも多く関わるようになった。

まさに現地の人たちと同じ目線で、ブータンの子ども達の診療に携わって来たが、日本では考えもしないような症例に遭遇し、日本では考えもしないようなところでつまづき、また日本では考えもしないようなボトルネックをいくつも経験した。

感染症に国境はない。グローバル化の波は日本にも否応なく押し寄せ、熱帯感染症はもはや対岸の火事ではなくなりつつある。日本人の常識やましてや完璧主義が、決して通用しない開発途上国において、感染症といかに向き合い、命を守って行くのか。拙い経験を共有し、これから海外での診療を考えている方々のみならず、グローバル社会を生きるこれからの若手医師の一助となれば幸いである。

#### ベーシックレクチャー5

### 化学療法・免疫抑制剤により再活性化するB型肝炎ウイルスの基礎知識

京都大学大学院医学研究科消化器内科

丸澤 宏之

これまで、B型肝炎ウイルス(HBV)感染の診断は、血中のHBs抗原の測定によりなされてきた。すなわち、HBs抗原が陽性であることでHBVキャリアーであると判断されている。これに対して、HBs抗原が陰性であり、かつHBc抗体やHBs抗体など抗体系が陽性を示す症例はHBVの既感染者であり、現在のウイルス感染はないものと理解されてきた。

しかしながら、近年、HBs抗原が陰性であってもHBc抗体が通常測定法で陽性を示す健康人の大部分が、肝組織に局限してHBV潜伏感染を保有する潜在性のウイルスキャリアーであることがわかってきた。これは、肝移植に際して、HBs抗原陰性であってもHBc抗体陽性を示す健康人ドナーから肝の提供を受けたレシピエントがほぼ全例、肝移植術後にB型肝炎キャリアーになっている、という臨床成績に基づいている。すなわち、過去に潜在的にHBV感染の既往があり、HBVに対する血清抗体が陽性となっている健康人は、血中にHBV-DNAやHBs抗原が検出されなくても肝組織中にはHBVが潜伏感染しているのである。さらにこの肝組織に潜伏感染したHBVは、宿主が免疫抑制状態になると容易に再活性化し、臨床的にはB型肝炎として発症しうることも明らかとなっている。すなわち、HBc抗体陽性ドナーから肝移植を受けたレシピエントにのみHBVの再活性化が認められるのではなく、HBc抗体陽性者自身が免疫抑制剤や抗癌剤の投与を受けた際にも、潜伏感染していたHBVの再燃をきたした事例が少なからず日常診療においても経験されているのである。事実、血液腫瘍やリウマチ性疾患などさまざまな対象疾病に対する、化学療法・ステロイド・免疫抑制剤などを投与した際に、HBVが再活性化し、稀ならず劇症化に至る致死性の肝炎を惹起しうるということがわかってきている。

このように、過去にHBVへの曝露を受けHBc抗体が陽性となっている健康人の体内では、宿主の免疫監視下のもとに、肝細胞においてのみ静かにウイルスが複製を繰り返しながら潜伏感染を持続させているという、新しいHBVの感染増が浮き彫りになり、HBV感染者の定義をあらためて見直しすることが必要となってきた。本レクチャーでは、HBs抗原陰性であってもHBc抗体陽性を示す個体からのHBV再活性化についての臨床ならびにウイルス学的知見を整理し、日常診療においてステロイドや化学療法、免疫抑制剤の投与の際の、HBV再活性化の正しい予備知識と必要な血液検査について解説する。

#### ベーシックレクチャー6

### ヒトパレコウイルス3型感染症の最新の知見

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

相澤 悠太, 齋藤 昭彦

ヒトパレコウイルス(Human Parechovirus: HPeV)はピコルナウイルス科パレコウイルス属に分類される一本鎖RNAウイルスである。同じピコルナウイルス科にはエンテロウイルス属があり、エコーウイルス22, 23は臨床症状やウイルス分離時の細胞変性効果がエンテロウイルス属

と類似していたが、遺伝子の違いから1999年にそれぞれHPEV1, 2に再分類された。現在、ウイルスのVP1領域の塩基配列の違いによって、16種類の遺伝子型が知られている。HPEV感染症は、従来は軽症の胃腸炎や呼吸器感染症の原因ウイルスと考えられていたが、2004年に発熱、下痢、一過性麻痺を呈した1歳女児の便からHPEV3が発見され、その後HPEV3は新生児や生後3カ月未満の早期乳児に敗血症や髄膜炎を呈することがわかった。HPEV3感染症の重症度から、小児科領域では新興感染症のウイルスとして注目を集め始めている。

日本ではこの数年、2~3年おきにHPEV3の流行が報告されていたが、前回の流行から3年が経過した2014年にも流行があった。新潟大学医学部小児科ではリアルタイムPCR法を用いた微生物の迅速診断の検査体制を作り、県内外の大学の関連医療機関を中心に重症感染症、特に新生児、早期乳児の敗血症、並びに髄膜炎を中心とした診断のための検査を血清、髄液を用いて実施してきた。HPEV陽性検体は、VP1領域をシークエンスして遺伝子型を決定した。新潟県内の医療機関において、2014年の6月から8月を中心に43症例の流行をみた。患児の年齢の中央値は1カ月（範囲：4生日~3カ月21日）であり、男児25人（58%）、正期産児42人（98%）であった。発熱（100%）、網状チアノーゼ（67%）が主な身体所見であり、臨床診断名は敗血症様症候群42症例（98%）、脳炎、敗血症性ショック1症例（2%）であった。高サイトカイン血症の合併を3症例（7%）で認めた。血液と髄液の両方をリアルタイム法で検査した33症例のうち、ともにHPEV陽性を示したのは29症例（88%）であった。このうち中枢神経症状を呈した症例は1例のみであり、過去の報告と同様に臨床所見と検査所見に乖離が認められた。これらの発症時と回復期の血清を用いたHPEV3に対する中和抗体価は、発症時は1:16以下であり、そのうち93%が1:4未満の測定感度以下であった。回復期には全例1:512以上に上昇しており、新生児、早期乳児におけるHPEV3感染症の発症において母体からの移行抗体が重要な役割を果たしていることが示唆された。

#### ベーシックレクチャー7

##### *Clostridium difficile* 感染症—知っておきたいこと—

国立感染症研究所細菌第二部

加藤 はる

*Clostridium difficile*感染症（CDI）は、特に高齢者の多い医療機関では、症例数がゼロにはならない疾患である。

本感染症の細菌学的検査として、糞便中の*C. difficile*の産生する毒素（toxin A/toxin B）の酵素抗体法（EIA）による検出がよく使用されるが、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。従って、EIAにより毒素陰性GDH陽性の結果が得られた場合は、toxin B陽性*C. difficile*陽性である可能性が少なくない。一方、毒素産生性*C. difficile*培養結果は、アウトカムとり

ンクしないため、過剰診断ではないかという報告がある。日本に新しく導入されようとしている糞便中毒素遺伝子検査は、感度良好でコストが高いため、使用にあたってはより適切な検査依頼と検体採取、報告された結果を判断する臨床現場の能力が求められる。また、糞便中のBI/NAP1/027株の存在を推定できる遺伝子検査キットの導入については、現在のところ本タイプがendemicになっていないと考えられる日本において、BI/NAP1/027株であること、あるいはそうではないことに過剰反応することは避けなければならないと考える。

CDI症例の全数報告制度の導入が行われ、その結果CDIに関する認知度が高い国では、多様なPCR ribotype菌株が認められるという報告が海外からなされている。日本の15医療施設における調査では、ひとつのPCR ribotype株分離が40%を占めたことから、日本ではCDIに対する認知度・理解度が低く、適切な検査や感染対策がなされていない状況が推察された。しかし、日本では、全数報告制度の導入が必要であるということを示すデータさえ不十分な状況であると考えられた。

#### ベーシックレクチャー8

##### 「クローン」の視点で理解する薬剤耐性グラム陰性桿菌

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

松村 康史

【薬剤耐性グラム陰性桿菌】临床上重要なグラム陰性桿菌は、腸内細菌科に属する大腸菌・クレブシエラ・エンテロバクター等とブドウ糖非発酵菌である緑膿菌・アシネトバクターに分けられる。グラム陰性桿菌による感染症治療には、セファロスポリン系・フルオロキノロン系・カルバペネム系抗菌薬などが特に重要であるが、これらに対する耐性菌が増加しており、治療が困難となる多剤耐性菌も出現している。

【クローンとは】一つ一つの分離株（isolate）に対して、クローン（clone）とは、ある同一の起源に由来する分離菌株群の総称である。別々の場所から分離された株であっても、タイピングの結果同じであれば同一クローンに属するとみなされ、また同一株起源由来であると推測される。Multilocus sequence typing（MLST）解析は、ある分離株がどのクローンに属するかを調べる方法である。細菌の複数のhouse-keeping遺伝子配列を用いるため客観性・再現性に優れており国際的な標準手法である。MLSTでは、クローンのタイプはsequence type（ST）の番号として表現される。

【耐性菌とクローン】抗菌薬等への曝露により、自らに耐性をもたらす変異を生じる、あるいは他の菌種が備えていた耐性因子を獲得することにより耐性菌が生じる。しかしこのような変化の頻度は低いため、同時多発的に耐性菌が発生して蔓延状態に至ることは通常ない。ESBL産生大腸菌の世界的流行や多剤耐性緑膿菌の病院内アウトブレイク事例が示すように、耐性を獲得した特定の責任クローンが、増殖・伝播することにより起こる。その際、抗菌薬選択圧

などクローンに有利な条件が加わることも重要と考えられている。

【クローン性増殖の実態】フルオロキノロン耐性菌は、1990年中ごろまではほとんど認められなかったが、その後大腸菌に限って急激に増加し、世界的に約3分の1が耐性菌で占められている。これは、キノロン耐性ST131クローンが急速に蔓延したためである。また、15年前にはほぼ認められなかったESBL産生大腸菌が現在1割以上に認められるが、これもESBLを獲得したキノロン耐性ST131クローンによるものである。肺炎桿菌では、カルバペネム耐性KPC産生ST258/ST11クローンが北米、イスラエル、ギリシャ、イタリアなどで拡散し分離数の半数以上を占めている地域もある。非発酵菌では、多剤耐性緑膿菌ST235クローン、カルバペネム耐性アシネトバクター clonal complex 92 (European clone II) などが世界的に拡散している。

【結語】薬剤耐性グラム陰性桿菌は、市中・院内ともにクローン性増殖により増加しており、耐性菌の制御をするためには、クローンの制御が重要と考えられる。

#### ベーシックレクチャー 9

##### 泌尿器感染症 To do or not to do

兵庫医科大学医学部泌尿器科

東郷 容和, 嶋谷 公宏, 長澤 誠司  
山田 祐介, 橋本 貴彦, 鈴木 透  
呉 秀賢, 兼松 明弘, 野島 道生  
山本 新吾

尿路感染症は一般的に、基礎疾患を有さず感染を引き起こす単純性尿路感染症（以下、単純性）と、基礎疾患を有しているもしくは尿路にカテーテルが留置されているが故に感染を引き起こす複雑性尿路感染症（以下、複雑性）に分けられる。複雑性は単純性と比較し、重症化する可能性が高く、治療に難渋するケースは少なくない。

複雑性膀胱炎の原因菌は単純性と比べて大腸菌の頻度が低く、グラム陽性菌の頻度が高い。治療としてキノロン系抗菌薬が推奨されているが、大腸菌におけるキノロン系抗菌薬感受性は単純性で約90%、複雑性において約70%であることを認識して抗菌薬を選択すべきである。

尿路結石に伴う閉塞性腎盂腎炎とは、尿管結石嵌頓などによる尿の停滞から感染を引き起こす重篤な疾患である。尿路閉塞が感染の原因と考えられる場合には、尿路ドレナージの時期を逸さず、適切な抗菌薬治療を使用し、empirical therapyとして広域スペクトラムな抗菌薬を躊躇せずに使用することが重要である。

気腫性腎盂腎炎とは、腎実質と周囲組織の重篤な急性壊死性感染で、腎実質内や腎周囲にガスを産生する疾患であり、糖尿病を90%以上に合併するとされる。確定診断はCT等による腎内のガス像で、その広がりによって重症度が分類されている。重症度が進むにつれ死亡率が増加するために、ドレナージや腎摘のタイミングを逸さないことが重要である。

カテーテル関連尿路感染症とは、カテーテル尿もしくはカテーテル抜去後48時間以内に行われた尿培養にて $\geq 10^5$  CFU/mLの細菌尿を認めることである。カテーテル留置症例の無症候性細菌尿に対する抗菌薬投与は、耐性菌増加を助長させるために控えるべきである。しかし、有熱性の尿路感染症の際には、抗菌薬投与前には各種培養検査を行い、empirical therapyとして広域スペクトラムな抗菌薬を選択し、感受性結果に基づいてde-escalationを行うことが重要である。

#### モーニングセッション

##### 症例から考える耐性菌感染症の診療

Division of Infectious Diseases, University of Pittsburgh School of Medicine

土井 洋平

薬剤耐性菌による感染症は、有効かつ安全な抗菌薬の選択肢に限られる上、良質な臨床データも少ないため、感受性、相乗効果、薬物動態などの非臨床データを加味しながら総合的に治療法を組み立てる必要がある。

本セミナーでは、米国の医療現場で遭遇した薬剤耐性菌感染症例を取り上げ、治療に当たってどのような選択肢が考えられたか、そして実際の治療がどのように行われたかを検討する。また、その判断にあたり参考となる文献も紹介する。

#### ワークショップ

##### 薬剤耐性菌の制御

###### 1. 共同研究報告 薬剤耐性大腸菌の分子疫学解析

【目的】国内の多施設から収集した大腸菌のクローン分布とその耐性機序を調査することにより、本邦における薬剤耐性大腸菌のクローン性増殖の実態を明らかにする。

【方法】多施設前向き横断的研究。研究参加の同意が得られた国内の10施設から、2014年12月（1カ月間）に臨床分離された大腸菌を収集する。MIC法による薬剤感受性試験、耐性遺伝子検査、multilocus sequence typingによるクローン解析を行い、薬剤耐性菌とクローンの関連について検討を行う。

【結果】ワークショップ会場にてポスター掲示を行う。また、4月16日・17日の両日にワークショップ会場にて報告セッションを予定している。

##### 薬剤耐性大腸菌の分子疫学解析共同研究者一覧

上田 恒平（市立豊中病院臨床検査部）  
大井 幸昌（大阪医科大学附属病院感染対策室・総合内科）  
小森 敏明（京都府立医科大学臨床検査部）  
笹野 正明（岡崎市民病院医療技術局臨床検査微生物検査室）  
清水 恒広（京都市立病院感染症内科）  
林 彰彦（京都市立病院臨床検査技術科）  
東山 智宣（大阪医科大学附属病院中央検査部）  
樋口 武史（京都大学医学部附属病院検査部）  
藤田 直久（京都府立医科大学臨床検査部）

茂籠 邦彦 (彦根市立病院検査部)  
 藪 重宣 (三菱京都病院中央検査科)  
 山田 幸司 (京都府立医科大学臨床検査部)  
 山本 剛 (西神戸医療センター臨床検査技術部)  
 渡辺 晴美 (京都桂病院検査科)

## 2. 一家に一枚 薬剤耐性分類と耐性菌検査 (改訂第2版)

2010年に発行された「一家に一枚 薬剤耐性分類と耐性菌検査法」を5年ぶりに改訂いたします。主な改訂点は新知見の加筆と正誤修正ですが、耐性機構の分類を一部変更してより見やすくなっています。

本学術集会のワークショップではポスター掲示と解説を行い、併せて第二版ポスターを配布いたします。

ワークショップ実務委員 (一家一枚を含む)  
 飯沼 由嗣 (金沢医科大学臨床感染症学)  
 金橋 徹 (京都大学医学部附属病院検査部)  
 小松 方 (天理医療大学医療学部臨床検査学科)  
 田中美智男 (京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学)  
 豊川 真弘 (大阪大学医学部附属病院臨床検査部)  
 長尾 美紀 (京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学)  
 野口 太郎 (京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学)  
 山本 正樹 (京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学)  
 松村 康史 (京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学)

### 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—

信楽園病院 三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会調整委員

青木 信樹

三学会合同のサーベイランス事業は昨年、発足10周年を迎え、三学会の総会でその成果と今後の構想について報告しました。本事業は当初、呼吸器感染症1領域の調査でしたが、現在では尿路感染症 [単純性膀胱炎、複雑性尿路感染症、尿道炎(淋菌・クラミジア)], 手術部位感染 (SSI), 耳鼻咽喉科領域感染症, 皮膚科領域感染症, 歯科・口腔外科領域感染症の6領域までに拡大して2~4年の間隔で調査を実施し、2017年にはさらに小児科領域感染症が加わります。本事業の基本姿勢の1つである「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、わが国の標準的な抗菌薬感受性サーベイランスを継続的に調査し、公表すること」に従い活動を続けています。また、成績を公表し、わが国における感染症治療の適正化の一助とする。」については、国内外の学会発表、JICへの論文掲載に加え、本年6月より本事業のホームページが独立し、さらに多くの情報を医療従事者や関係者に提供できるようになりますので、是非、ご利用願います。

さて、今回の委員会報告は、2013年に実施した皮膚科領域感染症と歯科・口腔外科領域の成績がまとまりましたので報告します。

## 1. 皮膚科領域感染症

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員 (領域責任者)<sup>1)</sup>、帝京大学医学部皮膚科<sup>2)</sup>

渡辺 晋一<sup>1)2)</sup>

本領域のわが国における大規模な全国サーベイランスは初めてである。2013年1月~12月に全国41施設を受診した成人および小児の皮膚軟部組織感染症 (表在性皮膚感染症, 深在性皮膚軟部組織感染症, 炎症性粉瘤など) 患者の浸出液または膿汁より分離された *Staphylococcus aureus*, Coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS), *Streptococcus pyogenes* の主な原因菌3菌種に限定し、各種抗菌薬の感受性を測定した。感受性測定は北里大学抗感染症薬研究センターで Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準じた微量液体希釈法により測定した。今回、全国から送付された臨床分離株および検体から分離・同定された *S. aureus* 583株, Coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) 241株, *S. pyogenes* 41株について抗菌薬34薬剤の感受性を測定し、患者背景別に分離菌の分布や感受性を集計したのでその結果を報告する。

## 2. 歯科・口腔外科領域感染症

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員 (領域責任者)<sup>1)</sup>、東海大学医学部外科学系口腔外科<sup>2)</sup>

金子 明寛<sup>1)2)</sup>

2013年1月~6月に全国39施設を受診した歯周組織炎 (歯槽骨炎, 歯槽骨膜炎, 歯周膿瘍), 歯冠周囲炎 (智歯周囲炎), 顎炎 (顎骨骨髄炎, 顎骨骨炎, 顎骨周囲炎), 顎骨周囲の蜂巣炎患者の閉塞膿瘍から分離された原因菌のうち *Streptococcus* spp., 嫌気性グラム陽性球菌, *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* spp. の5菌種に限定し各種抗菌薬の感受性を測定した。感受性測定は北里大学抗感染症薬研究センターで CLSI に準じた寒天平板希釈法により一括測定された。今回、全国から送付された246検体から分離・同定された *Streptococcus* spp. 206株, 嫌気性グラム陽性球菌 196株, *Prevotella* spp. 289株, *Fusobacterium* spp. 129株, *Porphyromonas* spp. 49株について抗菌薬30薬剤の感受性を測定し、患者背景別に分離菌の分布や感受性を集計したので、その結果を報告する。

## 3. 追加報告 ホームページの独立と公開について

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員<sup>1)</sup>、大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部<sup>2)</sup>

若村友太郎<sup>1)2)</sup>

これまでに集積された価値ある貴重なデータを広く公開して有効活用頂くことを目的に、本事業専用のホームページを各学会から独立して立ち上げる運びとなったことから、委員会報告ではホームページの独立と公開に至った経緯、ホームページの概要、公開スケジュール等について紹介を行った。

ホームページは「サーベイランス事業」, 「データベース」, 「成果発表」等のコンテンツで構成されており, 多くの医療関係者に視聴頂くための工夫を随所にちりばめる予定である。「サーベイランス事業」にはこれまでの事業経過や今後の実施計画(どのような領域でいつサーベイランスが実施される予定か), 運営委員・実務委員一覧や賛助会員一覧等の情報を, ホームページの主幹とも言える「データベース」には, 本事業が対象としている7領域(呼吸器領域, 手術部位, 尿路, 耳鼻咽喉科領域, 皮膚科領域, 歯科・口腔外科領域, 小児科領域)の, 「概要」, 「収集菌株数」, 「MIC<sub>50/90</sub>」, 「MIC 累積分布」, 「耐性菌分布」, 「論文」, 「学会発表ポスター」, 「参加施設」の情報を公開する予定である。なお公開する画像データは画面上から無料でダウンロード可能にする予定である。

誰もが容易にアクセス可能なホームページを立ち上げることで, 本サーベイランスデータが広く活用され, 日本における感染症診療の質の向上, ひいては日本の感染症診療のプレゼンス向上に寄与することを期待している。

#### モーニングセミナー 1

周術期管理におけるプロカルシトニン測定の有用性—もし大学病院の外科医がビジネス書を読んだら—

京都大学肝胆膵移植外科・臓器移植医療部

海道 利実

“マネジメントの父”と呼ばれる P.F. ドラッカーは, マーケティングとイノベーションの重要性を説いた。実際, 成長企業や組織は, 種々の変革と創造を実践している。そこで本セミナーでは, 我々が行っているマーケティングとイノベーションにつき, 患者編と医師編に分けて紹介する。

患者編: 肝移植患者は, 術前低栄養, 高度侵襲, 長時間手術, 多種のカテーテル留置, 免疫抑制剤使用と, 周術期感染症のハイリスク症例である。さらに, 移植後拒絶反応は, 発熱, 白血球上昇, CRP 上昇を伴うことが多く, 感染と鑑別困難であるが, 両者の治療は全く逆である。そこで, 肝移植周術期においてこそ重症細菌感染症マーカーであるプロカルシトニン (PCT) の有用性が検証できると考え, 周術期 PCT 測定を行った。その結果, 術後血液培養陽性例は陰性例に比べ POD14 以降有意に PCT が高値であり, カットオフ値 2ng/mL で菌血症の特異度 97%, 陽性的中率 83%, カットオフ値 0.5ng/mL で菌血症の感度 96%, 陰性的中率 97% と共に高値であった。この結果を基に, 定期的測定に加え発熱時 PCT 測定を行うことで, 血液培養結果を待たずに PCT 値に基づいた decision making が可能となり, 感染関連アウトカムや移植成績が著明に向上した。

医師編: 「学会発表や論文作成したい!」「楽しく仕事をしたい!」などのニーズに対し, 私の経験や哲学, 偉人の金言を交えながら, 「学会発表 12 カ条」や「仕事や人生が楽しくなる“深い話”」として, 多くの take-home message をご紹介します。

平成27年7月20日

#### モーニングセミナー 2

1. 次世代シーケンサーを用いた感染症解析への取り組み

イルミナ株式会社シーケンススペシャリスト

鈴木 健介

次世代シーケンサー (NGS) 技術はゲノム解析を大きく前進させ, 感染症分野においても幅広く使用され始めている。従来の微生物同定法は, 臨床症状およびある程度の予備知識に依存しており, また中には特殊で同定が困難なケースも存在した。

一方, 次世代シーケンサーによるゲノム解析は, 臨床所見の予備知識を必要とせずに1つのアッセイで直接ゲノムを分析し, 新規性/未知の感染症や熱帯病における病原体の同定を実施したり, またゲノム上に存在する変異を調査することで, 伝染病や院内感染における感染の追跡過程を調査することが可能となった。近年では, 2014年のアウトブレイクを起こしたエボラウイルスの起源と伝播サーベイランスに次世代シーケンサーが使用されている。本発表では次世代シーケンサーの技術と共に, 感染症分野における事例を紹介する。

2. 微生物ゲノミクスと公衆衛生学的活用

国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター

黒田 誠

昨今の次世代シーケンサー (Next-Generation Sequencer: NGS) による技術革新は目覚ましく, ヒト全ゲノム情報を US \$1,000 程度の経費で解読可能となりつつある。パーソナル医療の一つとして個人の遺伝的情報を包括的に理解することができ, 俯瞰的に全ゲノム情報を把握して全体像を診断するほうが効果的な時代に突入した。感染症対策でも NGS を利用した基礎・応用研究の進展はめざましく, 数多くのアプリケーションが開発され, 俯瞰的かつ高度な感染症診断へと応用が期待されている。NGS を検査現場にも普及しかつ公衆衛生に有効に還元すべく, 我々は研究協力者とともに効率化・省力化・可用性の高い“次世代型病原体検索システムの開発”を遂行中である。

NGS は大量の核酸配列を偏見無く網羅的に解読 (いわゆるメタゲノム解析) を可能にし, 従来検査法で特定できない易変異性 RNA ウイルスも“塩基配列”として確定することができる。感染症疑いであるが既存検査法では全て陰性になる症例に対し, 特異性・感度の両方を満たす NGS を最後の検査手法として活用している。これまでの実績として, 不明症例について病原体候補の特定に役立ててきた (養殖ヒラメ・集団食中毒・不明脳炎)。当センターでは“迅速・網羅的病原体検索システム MePIC (<https://mepic.niid.go.jp/cgi-bin/mepic/index.cgi>)”を開発し, NGS が排出する大量データを判定・解釈しやすいメタゲノム情報にするツールを提供している。検査現場で NGS の活用が容易になるよう, MePIC web ツールの更なる改良に取り組んでいる。

NGSを活用して院内感染対策やグローバルな伝播の“追跡・トレーサビリティ”に有効であることを示した論文が見受けられるようになった。例を挙げると、結核菌の市中伝播、MRSA 院内感染分離株のゲノム情報から院内・市中・家族内のアウトブレイクを追跡した報告がある。我々はゲノム情報の有用性を認識していただけるよう、webサイトにNGSリードをアップロードするだけで利用できるゲノム分子疫学ツールも独自開発した（炭疽菌、サルモネラ等を対象）。また、腸内細菌科の薬剤耐性プラスミド伝播を俯瞰的に捉えるネットワーク解析ツールも開発し、カルバペネム耐性の伝播を追跡するシステムも考案中である。ゲノム情報は病原体の種・遺伝型・薬剤耐性・病原性といった複合的な情報を一度に提示してくれる上、可用性・継続性の高い情報源である。ビッグデータとして情報が潤沢になれば、NGS検査法は“ありのままの塩基配列”を確定する遺伝子検査法として様々な感染症診断において有効であり、感染症対策の包括的なセーフティネットとして貢献できると期待している。

#### ランチョンセミナー 1

#### 侵襲性カンジダ症における Antifungal heterogeneity

#### 1. 外科救急・集中治療領域における侵襲性カンジダの治療戦略

愛知医科大学病院感染症科<sup>1)</sup>、同 感染制御部<sup>2)</sup>

山岸 由佳<sup>1)2)</sup>三嶋 廣繁<sup>1)2)</sup>

侵襲性カンジダ症には、カンジダ血症、カテーテル関連血流感染症、カンジダ眼内炎、カンジダ腹膜炎、中枢神経系感染症、骨関節感染症、心血管系感染症、尿路カンジダ症などがある。外科系・救急・集中治療領域では、各種細菌感染症の治療過程で、抗真菌薬使用がリスクの一つと考えられる真菌感染症、侵襲性カンジダ症がしばしば問題となる。侵襲性カンジダ症発症リスクとして、抗真菌薬投与以外に、広域抗真菌薬投与、中心静脈カテーテルなどの医療器具留置、低栄養、免疫抑制薬、抗痛薬、ステロイド、移植、ICU入室、透析、手術、高 APACHE II スコア、上部消化管穿孔、重度の熱傷、外傷、糖尿病、H2 ブロッカーなどが上げられる。侵襲性カンジダ症は一旦発症すると、いずれも予後不良であり、早期対応が予後に影響を与える。早期診断には、血液培養を採取するタイミングにもよるが、検体が供された後は、微生物学的検査での工夫が必要となる。また、原因菌種によって選択される抗真菌薬が異なることから、できるだけ早期に標的治療をするために菌種同定の時間を短縮する工夫が必要となる。当院では陽性となった血液培養を質量分析による解析を実施しており、臨床に活用しており、現時点でカンジダ血症の早期治療の一助になり得る可能性が示唆されたが今後のデータ集積が必要であると考えている。

治療では偏った抗真菌薬使用ではカンジダ属の薬剤耐性や、ブレイクスルー感染を惹起する場合があります抗真菌薬の使い分けが必要である。最近ではキャンディン系薬剤耐性カンジダ属や、アゾール耐性カンジダ属による感染症の報告

が散見されている。当院でもこれまでに MCFG の MIC が 0.25µg/mL 以上を呈した *Candida glabrata* の検出例を 2 例経験している。また当院では、キャンディン系薬剤の偏った使用により全病的に *Trichosporon* 属の検出が増加するブレイクスルーを経験している。本セミナーでは自施設での症例や事例を示しながら、侵襲性カンジダ症の治療戦略を考える機会とした。

#### 2. カンジダ眼内炎の診断と治療—眼科医からみた抗真菌薬の特性—

岐阜大学医学部附属病院眼科

望月 清文

内因性真菌性眼内炎は真菌の全身感染症によって血行性に眼内に播種することで発症する。原因真菌（血液培養で分離・同定）はカンジダ属が 9 割を占め、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属などがこれに次ぐ。血行性に脈絡膜あるいは網膜の毛細血管に到達したカンジダは多核白血球との感染性栓塞を形成し、続いて肉芽腫性病巣が生じる。化膿性病巣と肉芽腫性炎症の両方が混在していることもある。病変の進行は日～週単位の比較的緩徐であるが、進行すると最終的に網膜を貫いて病巣が硝子体方向に拡大する。病変は黄斑部近傍に発症することが多く中心窩を侵すと視力予後は不良である。

カンジダ血症における眼病変の発症頻度は 20% 前後とされる。真菌性眼内炎（広義）の特徴的な眼底所見は、眼底後極部の小円形の黄白色滲出斑、羽毛状あるいは雪玉状硝子体混濁である。また眼病変は、病巣が網膜や脈絡膜に留まる“脈絡網膜炎 (chorioretinitis)”と硝子体中に真菌が浸潤した“眼内炎 (endophthalmitis) (狭義)”の二つに大きく分類される。

真菌性眼内炎の診断は病歴と上述した特徴的な眼所見から比較的容易である。治療は抗真菌薬の全身投与が基本である。脈絡膜という薬剤移行性の良好な組織に初発し、また血液培養や血清中 β-D-グルカンなど血液のモニターによって早期から発見されることが多いので、適切な抗真菌薬の投与が行われた場合 9 割以上の症例で眼内病原体の増殖を阻止することが可能である。例えば“菌種不明のカンジダ属”では眼内移行の良好な FLCZ が第一選択薬として推奨される。担当科において既に初期治療が行われている場合には系統の異なる抗真菌薬を使用することが望ましい。特にキャンディン系薬剤が使用されていた場合には眼内移行性の観点から他剤 (L-AMB あるいは VRCZ : L-AMB は AMPH-B に比し全身的副作用が軽減されかつ家兎硝子体内への移行が優れている。VRCZ では投与開始早期の視覚障害に注意すべきであるが眼内移行は良好である) への変更を推奨する。抗真菌薬の効果判定には眼科所見の改善度が重要で、3～5 日経過観察し病変が改善しない場合には、真菌同定および感受性検査の結果も考慮し第二選択 (L-AMB あるいは VRCZ) を検討する。ただし、その効果は絶対的ではなく、病巣が硝子体内へ播種した症例では観血的治療 (硝子体手術) を要する。またその際、抗真菌薬の

硝子体内投与が併用されることがある。

なお薬剤として AMPH-B あるいは VRCZ が選択されることが多い (L-AMB はエビデンスが少ない)。

今回、最新のガイドラインの眼科領域における特徴を挙げ、カンジダ眼内炎に対する診断ならびに治療を行う際の、特に抗真菌薬の眼科的特性ならびに選択について解説したい。

#### ランチョンセミナー 2

深在性真菌症の診療—ガイドラインと最新のエビデンスを踏まえて—

長崎大学大学院臨床感染症学分野<sup>1)</sup>、長崎大学病院呼吸器内科 (第二内科)<sup>2)</sup>

宮崎 泰可<sup>1)2)</sup>

臓器移植やがん化学療法、生物学的製剤、その他免疫抑制療法などの進歩によって現代医療は多様化し、日和見感染のリスク要因は増加の一途にある。なかでも侵襲性カンジダ症やアスペルギルス症をはじめとする予後不良な深在性真菌症は、早期診断が困難で治療薬の選択肢も限られており、解決すべき問題が山積している。実臨床では、患者背景や基礎疾患も様々であり、いつ、どのような根拠でどの薬剤を選択すべきか判断に迷うことも少なくない。

そのような現場のニーズと深在性真菌症の疫学、診断、治療に関する新たなエビデンスの蓄積をうけて、最近わが国では、日本医真菌学会から「侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン 2013」、真菌症フォーラムから「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」が発行された。また、今年には「アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン 2015 (日本医真菌学会)」も発行予定である。基本理念としてこれらガイドラインは現場の医療をなら束縛するものではないが、チェックリストなどの活用による診療の“標準化”が、患者の予後改善や薬剤耐性化の抑制、医療経済にどのように貢献するのか、継続的に評価し今後活かしていく必要がある。

本領域における明確な課題が、簡便で精度の高い迅速診断法と有効性・安全性に優れた治療戦略の開発であることは論をまたない。最近、新規診断ツールの開発においては、いくつか有望なものが報告されている。例えば、カンジダ血症の迅速診断法として、主要 5 菌種を同定する T2 magnetic resonance assay が臨床試験で特筆すべき良好な成績をあげている。他に、*Aspergillus fumigatus* に特異的な呼気中の揮発性有機化合物の検出による侵襲性アスペルギルス症の早期診断や MALDI-TOF MS による菌種の同定などは、一般臨床へ普及するまでにいくつかハードルがあるものの、今後の進展に期待したい。その他、ハイリスク患者における侵襲性真菌感染症の予防や侵襲性アスペルギルス症に対する抗真菌薬併用療法に関する臨床試験成績なども報告されている。

更に、欧米では多剤耐性 *Candida glabrata* やアゾール耐性アスペルギルスなどが話題となっているが、これらは決して対岸の火事ではなく、我々も antifungal stewardship

について理解を深める必要がある。

本セミナーでは、侵襲性カンジダ症とアスペルギルス症を中心に、各診療ガイドラインのポイントと最新のエビデンスを紹介し、これまでの進歩と今後の課題について述べてみたい。

#### ランチョンセミナー 3

呼吸器感染症と *Streptococcus* 属・嫌気性菌

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

三嶋 廣繁

酸素濃度 5% 程度が至適培養条件である微好気性菌に分類される *Streptococcus anginosus* group (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*) は、viridans *Streptococcus* 群に属し、もともと口腔内常在菌叢を構成する菌種群であるため、従来は呼吸器感染症の原因菌としてはあまり問題とされてこなかった。しかし、近年、*S. anginosus* group が、呼吸器感染症、敗血症、心内膜炎、消化器感染症、口腔内感染症の重要な原因菌であると再認識されるようになってきた。呼吸器感染症においては、高齢者に頻度が高い誤嚥が関与する肺炎、肺化膿症、膿胸などとの関連が報告されている。

一方、呼吸器感染症における嫌気性菌の関与は、欧米では高いとされてきたが、嫌気性菌の培養が困難であるため分離頻度が極めて低いことから、日本では誤嚥が関与する肺炎以外では大きくないと捉えられてきた。しかし、近年、細菌が共通して保有している遺伝子 16S ribosomal RNA 遺伝子をすべて PCR で増幅し、この遺伝子のクローンライブラリーを作成してクローンの塩基配列を調べるといふ遺伝子工学的手法の一つである網羅的細菌解析による研究が進み、市中肺炎、介護医療関連肺炎、院内肺炎のいずれにおいても嫌気性菌が一定の役割を果たしていることが明らかになってきた。実際に、介護医療関連肺炎診療に関する各種ガイドラインでは、嫌気性菌を考慮したレジメンが推奨されている。2014 年には注射用メトロニダゾールの使用が日本でも可能になったことから、嫌気性菌が関与する肺炎の治療選択肢として、注射用キノロン薬 + 注射用メトロニダゾールというレジメンも可能となったことは、antimicrobial heterogeneity を考慮した抗菌薬の使用という側面からも臨床的に意義深い。

#### ランチョンセミナー 4

ガイドライン・エビデンスを読み解く—肺アスペルギルス症診療のポイント—

大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学

掛屋 弘

肺アスペルギルス症は、アスペルギルスの胞子を吸入しておこる呼吸器真菌症であるが、宿主の免疫状態や既存肺疾患の違いにより、侵襲性肺アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症、アスペルギローマ、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等の病型を示す。その診断は真菌の培養や病理組織学的検査によって行われるが、宿主の状態が不良で十分な検査が実施できないことも多い。また、血清

診断の感度や特異度にも問題を残している。近年、アスペルギルス症に関する基礎研究や臨床研究が実施され、新たな知見が加わりつつある中で、未解決の問題も浮き彫りにされる。

### 1. 慢性進行性肺アスペルギルス症

深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 では、アスペルギローマを除く慢性の肺アスペルギルス症に対して「慢性進行性肺アスペルギルス症 (CPPA: chronic progressive pulmonary aspergillosis)」という疾患概念が提唱された。欧米では使用されていない用語であり、CPPA の疾患概念が提案された背景やその特徴を含め、その診断のポイントを概説する。

### 2. アスペルギルスのバイオフィーム

アスペルギローマで観察されるアスペルギルスは、菌体外マトリックスが厚く、バイオフィームを形成していることが知られている。また、CPPA でもアスペルギルスのバイオフィーム形成がその病態に関与することが示唆される。バイオフィーム形成アスペルギルスは、浮遊菌と比較して *in vitro* では抗真菌薬活性が低下する。一方で、アスペルギローマや慢性アスペルギルス症の動物モデルは存在しないため、バイオフィーム形成アスペルギルスに対する *in vivo* の抗真菌薬の有効性は十分に評価されていない。アスペルギルスのバイオフィームに関して最新の知見を紹介する。

### 3. CPPA 治療におけるエビデンス

我が国で実施された慢性肺アスペルギルス症を対象としたボリコナゾール (VRCZ) とミカファンギン (MCFG) の臨床比較試験では、有効性は同等と評価された。それらの結果を得て、「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」では、その初期治療として両薬剤が初期治療の第1選択 [AI] として位置づけられている。また、維持療法には経口抗真菌薬が重要となるが、VRCZ の方がイトラコナゾール (ITCZ) より改善率が高く、ガイドラインにおいても維持療法には VRCZ が推奨されている [BII]。一方で、経口抗真菌薬をいつまで使用すべきか、治療中止の基準など、今後のエビデンスの集積が待たれる。

### 4. CPPA 治療の問題点

近年、非結核性抗酸菌症 (NTM) 患者の増加とともに、CPPA の合併も注目される。一方で NTM 症の治療に用いられるリファンピシンとアゾール系薬は併用禁忌であり、治療の優先順位や治療薬の変更等の問題にも臨床現場では直面する。

本講演では主に慢性肺アスペルギルス症に関するエビデンスやガイドラインを紹介して、その治療戦略を考える。

### ランチョンセミナー 5

#### 呼吸器感染症迅速診断の展望

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科

石田 直

感染症の治療は、原因微生物を同定して至適な抗菌薬を

投与することが原則であるが、多くの場合、原因不明でエンピリックに治療を開始することになる。しかしながら、原因が判明すれば、適切な治療が早期より施行でき、狭域の抗菌薬を使用することにより、耐性菌の誘導も防止することができる。

近年、被験者の傍らで、または診察室で迅速に検査結果の得られる、POCT (Point of Care Testing) の考え方が広まってきた。呼吸器感染症において迅速診断が必要になる対象の病原微生物としては、特異的な治療薬が必要となるもの (インフルエンザ、レジオネラ症など)、薬剤耐性菌の増加や重症化等の点で疫学的に重要なもの (肺炎球菌、インフルエンザ菌など)、培養や抗体上昇に時間を要する非定型病原体 (マイコプラズマ、クラミドフィラなど) が想定される。これらの病原微生物の抗原検出のための種々の検査法が開発されてきている。

なかでも、注目を集めているのが、リボゾーム蛋白 L7/L12 である。L7/L12 は、リボゾームを構成している蛋白の1つであり、すべての細菌のリボゾーム中に存在している。L7/L12 の構造には菌種により特異的な領域が存在し、その菌固有の領域を識別するモノクローナル抗体を用いることで、目的とする細菌の L7/L12 の菌種に固有な領域を識別でき、理論上すべての細菌が同定可能であり、ひいては網羅的に菌検索を行う可能性もある。

細菌学的検査における近年の3大技術革新は、自動同定感受性機器、質量分析、遺伝子解析の導入といわれている。なかでも、質量分析法により、菌種の培養、同定までの時間が、以前よりはるかに短縮できるようになったが、耳慣れない菌種が報告されるようになったことや、培養結果と感受性結果の報告にタイムラグがでること、菌種によっては鑑別が困難なことなどの問題点もあり、現場に些かの混乱が生じることもある。

本講演では、従来からの迅速診断法に加えて、新たに採用された検査や開発中の迅速検査法、また質量分析法について、自験例や治験の成績も一部含めて紹介してみたい。将来の迅速診断法としては、感度の高い検査や多菌種を鑑別できるキットの開発、薬剤感受性を判定できる迅速検査などが要望される。

### ランチョンセミナー 6

#### 呼吸器感染症の病原微生物の変貌—見えてきたウイルス性呼吸器感染症のアウトブレイク—

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

呼吸器感染症の診断においては、起炎病原体を同定することがきわめて重要である。従来はグラム染色、および細菌培養などで起炎菌が決定され、その情報に基づいて抗菌薬の選択がなされてきた。一方、抗インフルエンザ薬の開発に伴い、インフルエンザウイルスの迅速診断キットが飛躍的に進歩し、インフルエンザ診療は早期診断および早期治療が導入されている。これによりインフルエンザの診療

体系は一変したといっても過言ではない。近年の診断技術の進歩により細菌のみならず様々な病原体にも迅速診断キットが応用されつつある。肺炎球菌、レジオネラ、マイコプラズマ、A群溶血性連鎖球菌、インフルエンザウイルスに代表される呼吸器ウイルスにおいては、ベッドサイドで簡便に施行でき、迅速に結果が得られる抗原検出キットが市販されている。良質な検体が採取できない場合やグラム染色では観察できない病原微生物による感染症において、これらの抗原迅速検出キットは有用といえる。また従来、マイコプラズマ感染症の診断は血清抗体価測定が主流であったが、近年、抗原を検出する種々の検査手法が開発され、2013年8月に保険適用をとった2つの迅速抗原検査キット（プライムチェックマイコプラズマ抗原、リボテストマイコプラズマ）は感度・特異度が90%以上と高く、ベッドサイドで施行可能で15分以内に結果判定ができる優れた検査である。

呼吸器感染症の原因となるウイルスのうち、インフルエンザウイルス（A型、またはB型の判定が可能）、RSウイルス、アデノウイルス、そしてヒトメタニューモウイルスは迅速抗原検査が市販されている。これらはすべてベッドサイドで施行でき、5～15分以内に結果を得ることができる。なおRSウイルス迅速検査は、①入院患者、②乳児、③バリビズマブ製剤の適応となる患者のみ、またヒトメタニューモウイルス迅速検査は6歳未満の患者で画像診断上、肺炎が強く疑われるときのみ算定できる。インフルエンザウイルス感染症の発症早期は体内のウイルス量が少なく検査の陽性率が低くなることが知られており（発症後12時間以内で35%、12～24時間で66%、24～48時間で92%）、強く疑う場合には時間をかけて再度検査を行うことが望ましい。さらに我々の施設では、multiplex PCRを活用し、非定型病原体、および呼吸器ウイルス感染症の遺伝子診断を実施してきた。その結果、インフルエンザウイルスのみならず、ヒトメタニューモウイルス、RSウイルス、またはパラインフルエンザウイルスによる肺炎や院内アウトブレイクを多数経験するようになった。これまで見えなかった成人の呼吸器ウイルス感染症の実態を知ることができるようになったことから、これらの疾患の成人における臨床像、およびアウトブレイクの事例を紹介したい。

#### ランチョンセミナー7

##### 嫌気性菌感染症の遺伝子診断と抗菌化学療法

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

森永 芳智

私たちの体には無数の微生物が共存していて、ヒトの生命機能や疾患とも深くかかわっている。遺伝子解析の技術は、培養では知る得ることができなかったヒトと微生物の関係に光を当て、新しい疾患の理解が広がりつつある。遺伝子解析による網羅的な細菌叢のデータを見ると、嫌気性菌がいかに多いか実感する。私たちの体には、培養が困難で、目で捉える機会が少ない微生物がいて、お互いに関係

を持ちながら日常を過ごしている。

嫌気性菌を検出するために、先人たちは様々な工夫を凝らした培地や培養条件を開発してきたが、遺伝子解析の技術がもたらした情報によって、私たちは培養にも限界があることを同時に学ぶこととなった。仮に培養可能な嫌気性菌であっても、日常検査では、検体の保管、輸送条件などによって培養できていないことがしばしばある。適正な抗菌薬の使用が重要視される中、原因微生物の特定が困難であることは、抗菌薬の有効性を評価するうえで、科学的な検証の面で劣っているといえる。このように、臨床微生物学的な工夫が更に必要と考えられるが、私たちは嫌気性菌についてもっと知る必要があり、やはり遺伝子学的手法がそのカギとなる重要なツールとなると思われる。

わが国は高齢化社会であるように、誤嚥性肺炎の診断・治療面での質の向上はこれからも求められると思われる。嫌気性菌が口腔内から下気道に侵入すると考えられているが、その証明は難しい。いろいろな呼吸器検体を利用して遺伝子の検出を試みても、嫌気性菌の遺伝子が観察されることがある。明らかな誤嚥のエピソードがないこともあり、下気道における嫌気性菌の存在と病態のかかわりは今後解明していくべき課題である。一方で、腹腔内感染症では、もともと嫌気状態である腹部臓器を由来とするために、嫌気性菌が関わっていると推測される。しかしながら、感染巣によっても微生物の特徴が異なり、材料の質によって遺伝子学的手法の阻害の受けやすさが異なるなど、簡単には腹腔内感染症での嫌気性菌の関与を整理できない実情もある。

嫌気性菌感染症では、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬や、カルバペネム系薬が用いられるものの、微生物学的な証明が得られないままに使用しなくてはならないことも多い。

嫌気性菌の中には、β-ラクタマーゼ産生株も多くおり、薬剤選択の裏付けとなるような微生物学的な情報が必要である。近年はカルバペネム耐性腸内細菌の問題もあり、適正な抗菌薬使用を推奨するうえで、遺伝子学的手法を含めた耐性情報を入手することが望ましい。カルバペネム系薬へ一辺倒とならないようにするためには、薬剤選択の資料となる情報収集が一層大切となってくる。

個別の感染症症例の診断に遺伝子検出を活用できればよいが、実際はまだ難しい。マスの視点をうまく組み合わせることで嫌気性菌の情報を収集し、その手段としても遺伝子学的手法が期待される。

#### ランチョンセミナー8

##### 気管支喘息 COPD 患者とインフルエンザ

岸和田市民病院呼吸器内科

加藤 元一

2014/15のインフルエンザシーズンは、ワクチンの有効性に乏しく、その有効率は23%と報告され、特に青壮年層では12%にすぎず（MMWR 2015；64：10-15）。多数の感染者を認め、合併症を持つ方や高齢者に多数の死亡者が

出たことは記憶に新しい。

インフルエンザワクチンの目的は、合併症のある方の死亡率、重症化率を下げることであるが(NEJM 2007; 357: 1373-1381)、ワクチンの有効性が低く、十分な効果が発揮できない時には、接種の前提が崩れてしまう。実際、2015年1月CDCは、『たとえワクチンを接種していても、インフルエンザ感染により重症化する可能性のある合併症を持つ個体、65歳以上の高齢者、乳幼児には、速やかにノイラミダーゼ阻害薬を投与するべきであるとの勧告を出した(CDC Health Alert Network Jan 9, 2015)。

ノイラミダーゼ阻害薬は、インフルエンザウイルスそのものを破壊する作用は持たず、あくまでも抗体発動までの間、感染細胞からウイルスの広がりを抑えること、結果的にウイルスの増殖を抑えることである。このことは、個体における効果とともに、周囲の個体に対するウイルスの蔓延を防ぐ効果も期待される。現在、本邦においては内服薬、2種類の吸入薬、注射薬の4種類が使用され、米国においても内服薬、1種類の吸入薬、注射薬の3種類が使用できる。

インフルエンザウイルスの侵入門戸は気管・気管支である。このために、呼吸器疾患患者で多数を占める気管支喘息/COPD患者において、インフルエンザ感染は多数の問題を惹起する。すなわち、①吸入ステロイドを使用している患者におけるワクチン効果の減弱の問題、②高齢重症喘息患者におけるワクチン効果の減弱の問題、③インフルエンザウイルスそのものが抗原暴露と同じように気管支喘息増悪を誘発する問題、④気管支喘息/COPD患者におけるウイルス排除機能の減弱の問題、⑤喘息患者の気道粘膜線毛上皮におけるインフルエンザ感染が、種々の炎症性サイトカインを増加させる問題、⑥実験的喘息モデルにおけるインフルエンザ感染後のウイルス量の有意な増加の問題など、気管支喘息/COPD患者においてはインフルエンザ感染において種々の問題点が明らかにされている。今回の講演では、呼吸器内科医の立場から、気管支喘息/COPD患者におけるインフルエンザ感染の問題点を示し、その解決策を考察する。

#### ランチョンセミナー 9

##### プロバイオティクスによる新たなアプローチ

聖マリアンナ医科大学内科学総合診療内科

國島 広之

従来、微生物は数千年以上前より人類に利用されてきており、食卓には味噌、チーズ、納豆、酒など発酵により保存性を高め、風味を増した様々な食品が並んでいる。近年では、我々は数多くの種類の微生物の作用を利用しており、1928年にAlexander Flemingが*Penicillium chrysogenum*が産生するpenicillinを発見して以来、抗菌化学療法にも広く活用されている。当時、パスツール研究所長であったIlya Mechnikovは、腸内細菌叢と老化に着目し、プロバイオティクス製剤による腸内細菌叢の改善を提唱した。

プロバイオティクスは、「適正な量を接種した時に宿主に有用な作用を示す生菌体」と定義され、もともと宿主に存在する常在菌であること、胃酸・胆汁酸などの上部消化管のバリアーを生き抜けられること、増殖部位としての下部消化管(小腸下部、大腸)で増殖し得ること、宿主にとって何らかの有用効果を発現し得るなどとされる。プロバイオティクスの効果としてサルモネラ、病原性大腸菌、*Clostridium difficile*、ヘリコバクター・ピロリなどの病原微生物の増殖や菌体外毒素を抑制することが知られている。近年、感染症診療において、抗菌薬の適正使用や、交差感染対策など基本的な感染対策のほか、プロバイオティクスの活用が行われている。プロバイオティクスによる効果は、同じ種類でも菌株ごとにその効果は異なることが知られ、現在、我が国では多くのプロバイオティクス製剤を医療現場で用いることができる。感染性胃腸炎、抗菌薬関連腸炎である*C. difficile*感染症における投与では、有用性が報告されているほか、様々な院内感染症においても研究が進みつつあり、プロバイオティクス製剤など新たなアプローチによる感染症対策も期待されている。

#### ランチョンセミナー 10

##### 臨床医からみた HIV 検査法の進歩と判定方法

川崎医科大学血液内科学

和田 秀穂

わが国においてヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)感染者の増加が続くなか、HIV感染症患者に対する治療法は2001年以降格段の進歩を遂げた。3剤以上の抗HIV薬を組み合わせた多剤併用療法(combination antiretroviral therapy: cART)を正しく続けければ、長期間にわたりエイズ(acquired immune deficiency syndrome: AIDS)発病を押さえることが可能になったばかりでなく、服薬は以前よりはるかに容易になり単純化され、1日1回1錠のsingle tablet regimen (STR)も登場した。しかし「HIV感染からAIDS発病まで約10年」といわれていた時代から、最近では自然経過での病状の進行が確実に速くなっている。AIDS発病までの時間的猶予が縮まってきている現状において、HIV感染症を可能な限り早期にかつ正確に診断することは、効果的な治療提供と感染拡大阻止において極めて重要である。

HIV感染症の検査技術は2000年代後半以降、飛躍的な進歩を遂げてきた。検査は通常スクリーニング検査と確認検査の2段階で行われ、スクリーニング用の検査試薬はいくつかの種類に分けられる。まず第3世代HIV-1/2抗体検出系には、用手法のPA(粒子凝集法)と自動免疫測定機器を用いたEIA(酵素免疫測定法)がある。HIV-1/2抗体(IgM+IgG)とHIV/1p24抗原を測定する第4世代抗原・抗体同時検出系には、専用自動免疫測定機器を用いてさらにHIV/1 p24抗原検出感度を高めた改良型第4世代体外診断薬が現在では複数市販されている。迅速・簡便検出系は、用手法によるIC(イムノクロマト法)を測定原理とし、第3世代HIV-1/2抗体検出系と第4世代抗原・

抗体同時検出系がある。特に第4世代は抗原と抗体を別々に判定できる点で優れている。ただし、自動分析器を用いる改良型第4世代体外診断薬と比べると、HIV-1 p24 抗原に対する検出感度が低いことが問題である。現在、HIV-1 p24 抗原検出感度を高めた新規の抗原・抗体同時迅速検出体外診断薬が開発されているので紹介する。

スクリーニング検査で陽性の場合には次のステップとして確認検査が必要になるが、抗原検出系の体外診断薬や、抗原あるいは抗体検出感度のより高い体外診断薬を組み合わせることで、スクリーニング検査の段階で偽陽性を大幅に減らせることができる。日本エイズ学会、日本臨床検査医学会では、「診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2008」を公表（日本エイズ学会誌 11:70-72, 2009）し、スクリーニング陽性例に対しては確認検査として HIV-1 の WB（ウエスタンブロット法）と RNA（核酸増幅定量測定系）を同時に行うことを推奨している。

HIV 感染症は、急性感染期、慢性無症候期、AIDS 期から成り、急性感染期の特徴は、①インフルエンザ様症状、②伝染性単核球症様症状・検査所見、③無菌性髄膜炎、④皮疹である。この急性感染期の診断が最も難しく、細心の注意が必要となる。スクリーニング検査の偽陰性、偽陽性を確実に判断できる能力が臨床医には求められており、日常診療で経験する判断の難しい事例を提示し、判定上の落とし穴についても言及したい。

#### ランチョンセミナー 11

##### 肝炎ウイルスと感染制御—最新の動向と対策—

(独) 国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター

溝上 雅史

肝炎ウイルスは、現在では A, B, C, D, E 型の 5 種類の存在が確認されている。

A 型肝炎ウイルス (HAV) は経口感染であるので上下水道の完備に伴い減少し、現在では本邦では発展途上国から輸入された食材と思われる感染が各地で小流行をしている。A 型ワクチンはすでに開発されているので、海外赴任などで流行国に滞在する場合には前もって打つ必要がある。

B 型肝炎ウイルス (HBV) は、60 歳以上では 1.2% の HB carrier が存在し、肝がんで年間約 4,000 人が死亡しており、完全に駆逐できたわけではない。一方、小児では 1986 年から始まった母児感染予防により HBsAg 陽性率は 0.01~0.1% と推定されている。しかしながら、世界中の HB carrier の 2/3 がアジアに存在するという地理的状況と、アジアを中心に年間約 2,000 万人が仕事を含めて海外に行き、約 1,500 万人が海外から来日する現状を考えると、今後は母が HB carrier のみに HB ワクチンと HBIG を打つ Selective vaccination 方式から、生まれてくる児全員に HB ワクチンを投与する Universal vaccination 方式に変更し、水平感染防止に心がける必要がある。さらにアメリカや台湾から報告されているが、すでに HB ワクチン接種者

でも HBV が再感染するという事実からは Booster vaccination の必要性も考慮する必要がある。

C 型肝炎ウイルス (HCV) はインターフェロン (IFN) を主体とする治療で HCV を駆除することが肝発がん予防に繋がると考えられてきたが、その後の調査で男性、65 歳以上、線維化進展例では、HCV を駆除しても高率に発ガンすることが明らかとなった。しかし、新しく開発された経口 2 剤によるカクテル療法で代償性肝硬変を含めて副作用も少なくほぼ 100% 近い HCV 駆除率が見込めるようになった。従って、今後はこの薬剤で HCV を駆除した時にどれ位肝発癌率が低下するかが大きな課題である。そして HCV 感染を完全に防ぐには HCV ワクチンの開発が大きなカギとなろう。

D 型肝炎ウイルス (HDV) は現在まで本邦における感染例は少なく、HDV の表面は HBs 抗原を使用するために HB ワクチンで感染予防が可能である。従って HB ワクチンの Universal vaccination が施行されるようになれば、HDV の制圧はそれ程難しくはないであろう。

E 型肝炎ウイルス (HEV) は本邦には存在しないと考えられていたが、イノシシやブタ等にも存在し、人と各種動物の間を経口感染で行き来する人畜共通感染症である。HAV と同様に、一部は劇症化するも殆どが一過性感染と考えられていたが、最近では肝移植などの免疫抑制剤投与下では持続感染し、慢性化することが確認され、今後注意を要すると思われる。勿論、HEV ワクチンの開発が急がれている。

#### ランチョンセミナー 12

##### 病院感染で問題となる耐性菌の検出状況および日常検査室で実施可能な耐性菌鑑別法

ミロクメディカルラボラトリー

柳沢 英二

#### 1. 問題となる耐性菌

病院感染で問題となる細菌はグラム陽性球菌では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、ペニシリン耐性肺炎球菌、バンコマイシン耐性腸球菌である。グラム陰性桿菌では  $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ、基質拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌、メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌、AmpC 型  $\beta$ -ラクタマーゼ過剰産生菌、多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター、昨年 (平成 26 年 9 月 18 日施行) から 5 類感染症全数把握となったカルバペネム耐性腸内細菌科細菌などがある。グラム陽性桿菌では、結核菌、*Clostridium difficile* のトキシン陽性菌などがあげられる。

#### 2. 耐性菌鑑別検査法

グラム陽性菌は、抗菌薬の感受性試験で該当薬剤が耐性かを確認すればほぼ、確定に近い検査法になるので臨床的には問題はない。病院感染を疑い詳細な確定をするときのみ遺伝子を実施すればよい。

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の鑑別は現状では施設間の差異があり教育していく必要がある。国内で分離され

るメタロ-β-ラクタマーゼ産生菌の鑑別にはメルカプト酢酸 (SMA) 法が用いられるがそれ以外の鑑別は困難である。米国の Clinical and Laboratory Standards (CLSI) では KPC と軽度なメタロ-β-ラクタマーゼ産生の鑑別には Modified Hodge test が推奨されている。

ヨーロッパでは, European committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) のガイドラインに沿い, 簡便な鑑別法としてカルバペネマーゼ鑑別ディスク法が行われ, β-ラクタマーゼを AmpC, メタロ-β-ラクタマーゼ, KPC, OXA に分類する方法が行われている。また新規に Rapidec CARBA NP (bioMerieux, France) という商品名で商品化されたキットは KPC, NDM, OXA-48 を産生するカルバペネム耐性腸内細菌科細菌については優れた成績が報告されている。

### 3. 遺伝子検査

まだ研究用であるが血液培養陽性検体より, 菌種名と耐性遺伝子を同時に測定できる機器 (Verigene システム) が発売され優れた成績が報告されている。抗酸菌の遺伝子検査は現在 5 社が発売し各社長所, 短所がある。

本セミナーでは病院感染で問題となる耐性菌の検出状況およびカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検査法について, また遺伝子検査についても報告する。

#### ランチョンセミナー 13

##### 高齢者肺炎の治療と予防戦略 2015

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

門田 淳一

超高齢社会を迎えたわが国の日常診療において, 肺炎は感染症の中でも最も遭遇しやすい疾患であり, 平成 23 年 (2011 年) には死因の第 3 位となった。その肺炎患者の約 97% を 65 歳以上が占め, 若年者の 1,000 倍の死亡率であるため高齢者肺炎のマネジメントは特に重要である。わが国における肺炎の診療ガイドラインは現在, 市中肺炎 (CAP), 院内肺炎 (HAP), 医療・介護関連肺炎 (NHCAP) に分類されており, 肺炎診療の標準化と向上が図られてきたが, 特に高齢者肺炎は誤嚥性肺炎の要素が大きく, 肺炎球菌などの市中肺炎の原因菌に加えて誤嚥を考慮した抗菌薬の選択が必要である。また, 肺炎のガイドラインに準じた抗菌薬療法が生命予後に寄与しているか否かについては不明な点も多い。今後これらを踏まえた肺炎診療ガイドラインの検証とそれに基づいた改訂が望まれる。一方, 高齢者肺炎に対する治療に加え, 専門的口腔ケアやワクチン接種を含めた肺炎予防戦略の進歩も重要であると考え。近年, わが国においても成人の肺炎球菌ワクチンを取り巻く環境が大きく変化しつつある。厚生労働省では, 2013 年 8 月に「国民の健康寿命が延伸する社会」に向けた予防・健康管理に関する取り組みについて公表しており, 介護予防, 認知症対策と共に「高齢者への肺炎予防等の推進」が盛り込まれ「成人用肺炎球菌ワクチン接種の推進」が明記されている。このような中, 2014 年 10 月より高齢者 (65 歳以上) にも肺炎球菌ワクチンが定期接種化され, 23 価肺炎

球菌多糖体ワクチン (PPV23: ニューモバックス NP) が定期接種ワクチンとして接種できるようになった。加えて, 乳幼児において既に定期接種ワクチンとして普及している 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13: プレベナー 13) が, 2014 年 6 月より高齢者 (65 歳以上) を対象に任意接種として接種が可能となった。高齢者が接種できる肺炎球菌ワクチンとしては, 20 数年ぶりとなる新しい肺炎球菌ワクチンの登場であり, 接種医, 被接種者にとって選択肢の幅が広がった。PCV13 は, 肺炎球菌莢膜多糖体にキャリア蛋白を結合させたワクチンであり「免疫記憶」を確立するという特徴を有している。約 85,000 例を対象とした海外大規模試験において 65 歳以上の市中肺炎に対する予防効果が確認されており, これらの結果に基づき, 2014 年 9 月に米国の ACIP (米国予防接種諮問委員会) で, 65 歳以上の推奨について検討され, PCV13 および PPV23 の両剤を連続接種するスケジュールに変更された。わが国でも 65 歳以上の市中肺炎入院患者において肺炎球菌が最も多い原因微生物で全体の 30% 以上を占めるという報告があることから, 成人用肺炎球菌ワクチンの効果的な接種が望まれるところである。

本セミナーでは, 高齢者肺炎の包括的な診療マネジメントとして, 高齢者肺炎の治療および予防の戦略について最新の知見を交えながら解説していく。

#### ランチョンセミナー 14

##### 敗血症と血液培養—その実践と適用を再考する—

国立病院機構京都医療センター救命救急センター  
救命救急部感染制御部

志馬 伸朗

敗血症, とりわけ急性臓器不全を伴う重症敗血症や, 血液不応性ショックを伴う敗血症性ショックは, 救急・集中治療領域における頻度及び致死率の高い重症病態の一つである。2013 年には海外の Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2012 改訂版および日本版敗血症診療ガイドラインが相次いで報告され, 本病態への標準的診療戦略が普及しつつある。なかでも, 時間を意識した早期の認識・診断及び治療介入が予後改善に重要とされる。敗血症性ショック患者の半数以上は血液培養が陽性になるとの報告があり, 原因感染微生物の同定から, 適切な抗菌療法の評価と選択に繋がる。ガイドラインでは, 初期 1 時間以内に血液培養を施行することが推奨されている。

血液培養検査は, 極めてコモンな検査であり, ほぼすべての医療施設で日常茶飯事的に施行されていると拝察されるが, 適用において誤解されている部分も少なくない。本講演では, 敗血症性ショックを中心に, 血液培養検査の適応, 手法, 解釈などについて, よりよい実践を再考する。

特に具体的な臨床的疑問として, 以下の点などを中心に, 議論したい。

- 1) どのようなときに血液培養を施行すべきか?
- 2) 発熱 > 38°C を血液培養施行の基準にして良いか?
- 3) 血液採取時の皮膚消毒には何を用いるか?

- 4) 血液採取時に滅菌手袋を着用すべきか？
- 5) 小児では血液を何 mL 採取するのがよいか？
- 6) 小児でも複数セット採取すべきか？
- 7) 血液培養施行に不利益はあるか？
- 8) 血液培養陽性までの時間に意味はあるか？
- 9) 経時的に血液培養陽性が続く場合の対処は？
- 10) 血液培養結果により抗菌薬を変更することは妥当か？
- 11) 血液培養の限界は何か？

#### ランチョンセミナー 15

### 長期化する抗 HIV 薬治療における単剤治療 (STR) の意義と役割

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

照屋 勝治

ART (抗ウイルス治療) の進歩により、HIV 感染者の予後は劇的に改善した。2011 年のデンマークのコホート研究では、「ART に良好な反応を示しており、かつ肝炎などの合併症やアルコール依存などの危険因子がない」場合には、「非 HIV 感染者と平均余命は同じ」という結果が出されており、ART はすでに一つの大きな到達点に達したと言える。HIV 感染症の病態についても、従来の「細胞性免疫不全疾患」に加えて、心血管疾患や腎機能障害、認知機能障害を引き起こす「慢性炎症性疾患」として理解されるようになり、予後をさらに改善するために「CD4 数にかかわらず全員治療」という早期治療開始が推奨されてきている。

早期治療開始は同時に長期治療を意味することになるが、それを可能にするためには、十分な治療効果と安全性を前提としつつ、服薬を簡素化することにより患者の精神的負担を軽減す事が今後の ART の課題であると言えよう。最近になって、backbone と key drug が合剤化された 1 日 1 回 1 錠 (single tablet regimen ; STR) で治療可能な薬剤が使用可能になっている。昨年 12 月には本邦では 2 剤目の STR となる FTC/RPV/TDF 合剤も登場した。STR は長期間の治療継続を考える上では、服薬ストレスが少ないというメリットが予想されている。

本ランチョンセミナーでは現在承認されている各 STR の特性を紹介し、従来の治療法と比較したメリットとデメリットについて検討した上で、今後の ART における STR の位置付けについて論じてみたい。

#### ランチョンセミナー 16

### 結核診断における Interferon Gamma Release Assay (IGRA) の意義

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学 (臨床検査医学)<sup>1)</sup>、長崎大学病院検査部<sup>2)</sup>

柳原 克紀<sup>1)2)</sup>

2014 年 7 月に発表された「平成 25 年結核登録者情報調査年報集計結果 (概況)」によれば、国内の新登録結核患者数は 20,495 人 (対前年比 788 人, 3.7% 減)、人口 10 万

人対罹患率 (以下、罹患率) は 16.1 (対前年比 0.6 減) とともに減少傾向にある。しかし、先進国では、フランス 7.4、オーストラリア 5.7、ドイツ 4.9、アメリカ 3.1 であり、我が国は依然として高い罹患率となっている。また、平成 25 年における全国の新登録結核患者の年齢別比率は、19 歳未満 1.1%、20~69 歳 41.4%、70 歳以上 57.4% であり、高齢者結核の増加が大きな問題である。

結核症は、顕鏡法、培養ならびに遺伝子検査法により診断されるが、高齢者では一般的な結核検査の材料である喀痰や胃液の採取は難しい。また、気管支鏡による侵襲的な検査は QOL の観点から実施しにくい。そのような状況で、簡便で侵襲が少ない Interferon Gamma Release Assay (IGRA) 検査はますます有用になってきた。

IGRA とは、採取された血液に結核菌特異抗原を混ぜて培養し、血液中のリンパ球 (Th1 細胞) から遊離するインターフェロン- $\gamma$  を測定する方法である。IGRA 検査はツベルクリン反応と比べ、① BCG 接種や大部分の非結核性抗酸菌症感染の影響を受けない、② ツベルクリン反応より客観的な結果が得られる、③ ツベルクリン反応と異なり、連続した検査にて反応が増強されない (ブースター効果なし) 等が優れている。

一方で、① 活動性結核と潜在性結核感染症を区別できない、② 感染時期の特定が困難である、③ 結核に感染した人が全員陽性になるとは限らない等の限界もある。このような特徴を理解し、診断に使っていく必要がある。

講演では、長崎大学病院のデータを中心に IGRA の意義について概説し、ご参加の先生方とディスカッションしたい。

#### ランチョンセミナー 17

### B 型肝炎ウイルス感染症一再活性化、肝炎劇症化の実態と対策一

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

持田 智

B 型肝炎ウイルス (HBV) は東アジアに蔓延しており、地球上には 20 億人以上の感染者が存在する。我が国では HBs 抗原陽性のキャリアの数は 100~150 万人であり、一方、HBs 抗原陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性の既往感染例は、50 歳以上の年齢層の 20% 以上を占めており、その人数は 1,000 万人を上回っている。

HBV キャリアの病期は免疫寛容期、免疫排除期、免疫監視期に区分される。大部分のキャリアでは、肝炎を発症する免疫排除期が一時的であり、HBc 抗体陽性の非活動性キャリアである免疫監視期へと移行して、肝疾患を併発することはない。また、免疫監視期のキャリアは、高齢になると HBs 抗原が陰性化する症例があり、急性肝炎治療後の一過性感染例との区別が困難な場合もある。従って、ウイルス検査で HBV 既往感染例と診断された症例には、一過性感染でウイルス血症が短期間で終息した症例のみならず、長期に亘る経過で HBs 抗原が陰性化した免疫監視期のキャリアが存在することに注意する必要がある。

HBV が感染すると、2 本鎖閉鎖環状 (covalently closed circular : ccc) DNA が肝細胞内に残存する。このため既往感染例は、一過性感染例、免疫監視期のキャリアの何れであっても、肝細胞内には cccDNA が残存しており、遺伝子レベルでは HBs 抗原陽性のキャリアと同等である。これら既往感染例は通常は肝疾患を発症しないが、免疫抑制療法を実施すると、血清 HBV-DNA が陽性化して、肝炎を発症する場合がある。これが既往感染例における HBV 再活性化であり、これに起因する肝障害が“*de novo* B型肝炎”である。HBV 再活性化の頻度は治療法によって差異がある。最も高率なのは肝移植などの臓器移植で、末梢血幹細胞移植が次いでいる。一般的な治療では悪性リンパ腫の治療でリツキシマブを用いる場合が重要であり、リウマチ疾患での免疫抑制療法、固形癌の化学療法でも再活性化による重症肝炎の発症を無視できない。

本講演では、厚生労働省研究班による成績を基に、わが国における HBV 再活性化の実態と、これに起因する劇症肝炎の動向を紹介し、その対策法と問題点を日本肝臓学会のガイドラインとの関連で論じることとする。

#### ランチョンセミナー 18

#### 診断スキル向上のための Critical Thinking—Detection of Bias and Prevention—

佐賀大学医学部国際医療学講座臨床感染症学分野・附属病院感染制御部

青木 洋介

臨床的意思決定 (clinical decision making) の主要な二つの所産は、診断と治療計画である。診断が正しければ、治療も適正である可能性が当然ながら期待できる。しかし、驚くことに、臨床医は患者病態を我々自身が思うほどには正しく診断できていない。この原因は、我々の脳が患者の様々な情報を各自の知識体系において統御・転換し、臨床決断のために解釈・加工する際の、直感的 (intuitive, automatic) および分析的 (analytic, controlled) な認知プロセスに内在している—Croskerry P. NEJM 2013, 386 : 2445—。

一般に卒後 10 年以上も経過すると、知識や経験が乏しかったためというよりは、医師の考え違いや思い込みにより診断を誤る場合が多い。この誤りは“誤信 (fallacy)”と表現される。

その頻度は救急医療や感染症を含む内科診療に代表される primary care の方が、内視鏡や放射線診断などの visual specialties あるいは専門的外科領域の医療に比べて高い。これは、初期診療の時点では典型的な病像形成に至っていない、即ち、患者の持つ複数の problem に臨床的脈絡を与えること (context formulation) が困難なレベルにあることが主因である。しかし、そこには医師の“bias (良く理解せずに判断を下すこと、あるいはその傾向)”という重要な副因が human factor として潜在している。

Bias には、anchoring, affective error, base-rate neglect, commission bias, confirmation bias, diagnosis momen-

tum, attribution error, gambler's fallacy, hindsight bias など、医師が特に直感に頼る際に陥る common pitfall が数十以上もあることが知られている。

良くも悪くも臨床経験に裏打ちされるこれらの bias を知り、診断を下そうとする時点、治療効果を判断する時点、あるいは患者病態について行った自身の考察を振り返る時点で、bias の介在を探査し、human factor としての誤信を見つけ出し、de-biasing に努めることが expert performance の向上に大きく貢献する。同時に、この一連の critical thinking を医学部あるいは研修医教育に取り入れることが重要と考えられる。

今回は、感染症診療で演者自ら陥った、あるいは陥りそうになった bias について、および典型的病像が完成した時点でコンサルテーションを受ける事が多い立場として feedback できる診断の pitfall について、臨床事例を通して紹介させて頂きたい。

#### ランチョンセミナー 19

#### HIV/肝炎ウイルス重複感染における最新の治療戦略

##### 1. HIV/HBV 重複感染における最新の治療戦略

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重複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 重複感染者では、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、重複感染者に対して HIV 感染に気づかず、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)、ラミブジン (3TC)、エムトリシタピン (FTC) のいずれかを含んでいる。従って、重複感染者の 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。

我々は、HBV 感染歴のない HIV 感染者を対象に血清学的な追跡調査を行い、HBV への感染頻度を解析したところ、初診時に HBV 感染歴がなくても、治療経過中に HBV に感染する機会があることが示された。また、この HBV 感染頻度を ART のレジメン別に解析したところ、HIV 単独感染例に対して TDF を含む ART を施行することにより、HBV 感染の予防効果が認められた。複雑化した HIV/HBV 重複感染者の治療について検討する。

##### 2. HIV/HCV 重複感染における最新の治療戦略

九州大学病院総合診療科<sup>1)</sup>、九州大学大学院感染制御医学<sup>2)</sup>

古庄 憲浩<sup>1)2)</sup>

Hepatitis C virus (HCV) 感染の慢性化は60~80%と高率である。欧米のHuman immunodeficiency virus (HIV) 感染のHCV重複感染率は約30%で、本邦のHIV感染例中のHCV重複感染率は20%である。特に、血友病患者のHIV感染は医原性に広がった。しかし、現在の血液製剤および医療の体制では新たなHCV感染はまずない。現在の問題は、注射器や針の共用の不法薬物注射使用者(Injection Drug Users)におけるHIV/HCV重複感染である。特に、中国(160万人感染)、米国(150万人感染)、ロシア(130万人感染)において高頻度である。

HIVとHCV重複感染において慢性肝疾患の進行は加速し、肝不全にいたる。重複感染の14.9%がHCV感染10年以内に肝硬変に進行し、HCV単独感染ではわずか2.6%である。しかし、本邦の全国調査で、HIVおよびHCV重複感染例の血清ALT値異常は25%に過ぎないため、肝炎活動性が見過ごされている可能性がある。血清HIV RNA量とHCV関連肝疾患の重症度との相関はないが、免疫学的な機序が関与することは明らかである。HIV感染がHCVの肝疾患を進行させる正確な機序は未だ不明であるが、T細胞活性化、サイトカインおよびケモカイン過剰産生などが肝線維化を惹起することが推測される。さらに、重複感染に影響することとして、心および神経疾患もある。したがって、HIVおよびHCV重複感染に対しては、HIV管理を行った上で、HCV排除、持続的HCV血症消失(sustained virological response, SVR)を目標に抗HCV療法を考慮すべきである。

HIVおよびHCV重複感染に対する抗HCV薬のペグインターフェロン $\alpha$  (PEG-IFN $\alpha$ ) およびリバビリン (RBV) 療法の効果、SVR率は、HCV単独感染に比べ、24~55%と低い。しかし、近年導入された、直接的抗HCV薬、direct acting antiviralsの登場により、その治療効果は飛躍的に向上した。

#### ランチョンセミナー 20

##### 1. HIV感染症エイズの治療最前線

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

鯉淵 智彦

最近の抗HIV薬による多剤併用療法の進歩は目覚ましく、様々な新しい組合せが可能となりました。日本国内では2014年にドルテグラビル (DTG) 錠とリルピビリン/テノホビル/エムトリシタピン (RPV/TDF/FTC) 配合錠が発売され、臨床で使用されるようになってきています。多くの新薬が登場してくる中、しばしばレジメンの選択に迷う場合も出てきます。

近年では、HIV陽性者が高齢化するとともに、薬剤選択において、心血管障害・腎機能障害などの合併症や長期安全性が求められてきていましたが、さらに服薬回数・食事の条件・薬剤相互作用などの服用の簡便性が重視されるようになってきました。

本セミナーでは、最新の抗HIV治療のキーポイントや、新たなエビデンスを中心に抗HIV療法の展望について紹

介するとともに、毎年改訂されるHIV治療ガイドライン(厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班)から、重要な改訂点についても解説します。

#### 2. HIV感染症の診療の実際—ドルテグラビルの使用状況を含めて—

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

1983年のヒト免疫不全ウイルスの発見以降、数多くの基礎・臨床研究がなされてきましたが、HIVに対する有効なワクチンは開発できておらず、また、感染者体内からウイルスを完全に排除することは不可能なままです。世界における新規HIV感染者数は減少傾向にありますが、本邦ではこの数年、年間1,500人前後と横ばいで、累積感染者数は2万人をこえました。一方で、抗HIV療法は格段に進歩し、有効性のみならず、副作用及び相互作用が少なく、内服のしやすいものが開発されてきています。しかしながら、現在利用可能な治療では、HIV陽性者は服薬を生涯にわたり継続する必要があり、服薬アドヒアランスが低下すると薬剤耐性ウイルスが体内に出現し、以後のマネージメントが難しくなるという問題があります。従って、これからの抗HIV療法には、長期効果・安全性のみならず、アドヒアランス向上のための服薬簡便性が求められてきます。国内においも、1日1回1錠内服で治療可能であるsingle tablet regimen (STR)が2014年までに2製品が発売され、HIV陽性者のライフスタイルに合わせた選択肢が増えました。本セッションでは、このように状況が変化していく中での、名古屋医療センターにおける抗HIV療法の変遷・最新状況を中心に紹介いたします。

#### イブニングセミナー 1

##### みんなで考える重症敗血症における合併症対策

#### 1. 感染に伴うDICの病態と診断—シンプルな理解のため—

北海道大学病院先進急性期医療センター

早川 峰司

DICは、重症感染症などが原因となって、微小血栓が形成され臓器不全を来す症候群と理解されているであろう。しかし、「血小板減少やPT-INRの延長などを認めるのに、凝固が亢進していると言われるのはなぜか?」とか、「線溶亢進型DICや線溶抑制型DICとは?」など、DICの病態が十分、理解できていないと分からない点もある。今回は、DICの病態を、①凝固の活性化、②抗凝固の抑制、③線溶の亢進と抑制の3つの側面に分けて、シンプルに理解できるように基本的な点からの解説を試みたい。

#### 2. 私が考える敗血症性DIC治療の実際

佐賀大学医学部救急医学講座

阪本雄一郎

Surviving Sepsis Campaign (SSC) ガイドラインにおいては敗血症におけるDIC自体を積極的に治療すべきで

あるとは述べていない。SSCガイドライン2012の時点では敗血症に関する治療薬は、原疾患の治療や抗菌薬以外は特にならぬ状況である。

一方、日本版敗血症診療ガイドラインでは、敗血症に合併するDICは、臓器不全発症の一因であり治療の対象となりうると定められている(1C)。この敗血症性DICの診断は種々の診断基準の中から最も感度が高く時間外でも測定可能な限られた項目で診断が可能な急性期DIC診断基準が推奨されている(1B)。

また、敗血症性DICの治療開始時期に関しては急性期DIC診断基準でDICと診断された時点で開始することが望ましいと(2C)記されており、DICスコアの増加がDIC改善率の低下と悪化率の増加を来したとする報告が根拠となっている。

血液の凝固線溶の場である血管内皮細胞は、血管内を流れる血液を重要臓器や末梢の細胞に届けるための単なる管のバリア作用だけではなく、血管透過性を亢進させるprostaglandin E2やprostaglandin I2や強力な血管収縮作用を有し血管の緊張性を調節するendothelinを産生する生理的活性物質産生器官でもある。また、血管内皮に存在するヘパラン硫酸はアンチトロンビンの結合による凝固反応抑制作用や同じく血管内皮に存在するトロンボモジュリンはトロンビンと結合することによってプロテインCの活性化を促進し凝固反応を制御している。

このような極めて劇的な変化を起こしている人の血管内は、いったん細菌感染をきたすと細菌と血管内皮の間で様々なやり取りが生じる。現在では一般的に認識されている凝固と感染のクロストークおよび抗凝固剤が敗血症の実臨床に応用されるようになった歴史的な背景を述べるとともに、抗凝固剤の敗血症治療における有効性に関して私見を述べる。凝固反応は炎症ばかりでなく補体系等様々な生体反応とクロストークしていることが示されており血管内の反応が全身に大きな影響を与えていると考えている。このような抗凝固療法における敗血症に対する効果に関して、実際の症例や動物実験を通してリコンビナントトロンボモジュリン製剤やアンチトロンビン製剤等の薬剤が有効であるか否かに関してデータを提示する。さらに凝固系の詳細な検討が可能なT-TASを用いて血管内皮細胞障害を模した環境下においてリコンビナントトロンボモジュリンが敗血症患者の血液内の環境を変えることが出来るのか否かに関して時間経過とともにデータを示す。

また、本邦の大規模医療データであるDPCデータから敗血症診療において抗凝固療法の有効性を検証し得るか発表論文と自験データを示して考察を加える。

#### イブニングセミナー2

インフルエンザの最新知識2015—鳥及び新型インフルエンザを含めて—

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

2014年6月、厚生労働省のホームページに「成人の新

型インフルエンザ治療ガイドライン」が掲載された。演者を含む厚生労働省の共同研究班が策定したものであるが、同ガイドラインでは新型インフルエンザの定義を「現在の人類のほとんどが免疫を持たないインフルエンザウイルスが、継続的なヒトヒト感染によりパンデミックを起こした場合を想定しており、そのような疾患を新型インフルエンザと呼ぶ」とした。これに拠れば、現在は季節性インフルエンザとされている2009年のインフルエンザA(H1N1)pdm09は当時、新型インフルエンザだったのであり、高病原性鳥インフルエンザA(H5N1)と鳥インフルエンザA(H7N9)は、現在は新型ではなく、効率的で持続的なヒトヒト感染が起こればそこで初めて「新型」ということが出来る。これら鳥インフルエンザは果たして「新型」になり得るのだろうか？

A(H5N1)とA(H7N9)の発症者はいずれも累積で数百人規模であり、ヒトヒト感染は家族内の、しかも血縁関係にある者の間でしか起こっていない。配偶者間では感染が成立しておらず、このウイルスに高感受性の遺伝的素因を有する個体は極めて限定的と思われる。しかも、A(H5N1)では抗インフルエンザ薬の早期投与で死亡率は有意に低下するという報告があり、早期の対応が重要であるが、A(H7N9)に関する中国の報告では、発症後48時間以内の投与開始が10%に満たず、30%以上の死亡率が続いている。

歴史的事実をみても鳥インフルエンザがそのままヒトの間でパンデミックを起こすことは考えられないが、少なくとも国内でごく少数の発生が起こり得ることは想定しておくべきである。高感受性の遺伝的素因を有する者を事前に特定するのは困難なので、医療者側では診療の際の標準予防策の徹底と発症時の抗インフルエンザ薬の早期投与を心掛けたい。これは、2009年のような新型インフルエンザでも同じであるが、季節性インフルエンザに切り替わってからの日常診療でも同じ精神で心掛けたい。

さて、2009年の新型インフルエンザのわが国の死亡は200名であったが、通常の季節性インフルエンザでは高齢者を中心に毎年、数千名規模の死亡が見られる。季節性インフルエンザへの対処こそが重要なのであり、早期治療が肝要である。迅速診断キットの感度は100%ではないから、臨床診断が重要であり、また、初診が発症後48時間を過ぎていても軽快の兆候が見えない例には抗インフルエンザ薬を投与すべきである。講演では新型インフルエンザについて解説すると共に、内外のインフルエンザ診療の相違を紹介し、併せて抗インフルエンザ薬の使い方を解説する。

#### イブニングセミナー3

1. マイコプラズマ感染症疫学の謎—その周期性・季節性・地域性・近年の歴史的な大流行は何を物語るか—

札幌徳洲会病院小児科

成田 光生

1. 4年周期：日本のマイコプラズマ肺炎の疫学で最も有名な現象は「オリンピック肺炎」と呼ばれた4年周期の

流行であったが、なぜ「4年」なのかは未解明のまま、クラリスロマイシンの出現とともにこの流行は消失した。

2. 季節性：日本では一般的にマイコプラズマ肺炎は秋から冬にかけて流行すると考えられているが、必ずしも他国にも普遍的な傾向ではなく、夏の流行も報告されている。事実日本においても2009年の中規模流行では夏にピークがあった。

3. 地域性：近年の歴史的大流行では全国一律に著増したが、それ以前は発生に大きな地域差が認められていた。すなわち北海道はほとんど無風地域であり、逆に沖縄は発生率が飛びぬけて高く、また東北では青森と福島が、近畿では大阪だけが、近隣の県から飛びぬけて発生率が高かった。

4. 大流行：近年の大流行は日本では2011、12年の冬にピークが認められたが、北ヨーロッパ諸国では1年ずつ早く、2010、11年に日本と全く同様の流行が見られていた。

ただし後者ではマクロライド耐性率は0%に近く、薬剤耐性と大流行には因果関係は存在しない。以上のような疫学に影響を与えるものとしては、遺伝子（抗原性）の変異など病原体側の要因、集団免疫の獲得など宿主側の要因、新しい診断法の開発など社会的な要因など、様々な因子が考えられる。疫学データに関わる謎や、そこから読み取れる重要な情報について解説を加えたい。

## 2. 高齢社会における呼吸器感染症をどうマネジメントするか？—肺炎から慢性気道感染症まで—

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

門田 淳一

高齢社会における呼吸器感染症領域で重要な疾患として、急性感染症の中では誤嚥性肺炎、慢性感染症ではCOPDの増悪および非結核性抗酸菌症とくに肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症が挙げられる。肺炎はわが国の死因の第3位となり、その96%は65歳以上の高齢者で誤嚥性肺炎が多くを占めている。我々は、誤嚥性肺炎の定義を誤嚥のリスクに加えて胸部CT所見で背側優位の気管支肺炎像を呈する肺炎にすると、誤嚥性肺炎自体が予後不良の独立したリスク因子になることを明らかにし、耐性菌に対する適切な抗菌薬治療によっても予後は改善しないことを示した。すなわち誤嚥性肺炎はワクチン接種などによる予防が重要であると思われるが、我々はマクロライドの長期療法も高齢者肺炎の予防に有用であることを示した。

一方、慢性気道感染症に対してはマクロライドの長期療法が行われているが、最近COPDや気管支拡張症における増悪の抑制効果が明らかになるとともに、エリスロマイシンの長期療法が肺MAC症の増悪抑制に有用であり、クラリスロマイシンとの交叉耐性は認められないことが明らかとなっている。肺非結核性抗酸菌症に関してもクラリスロマイシンをキードラッグとした標準療法の全国多施設サーベイランスの結果が出てきており、本講演ではこれら

を含め最新の情報を提供し高齢社会における呼吸器感染症に対するマネジメントの在り方を探る。

### イブニングセミナー 4

#### HIV 感染症治療をめぐる最新事情—症例、ガイドラインから読み解く留意すべきポイント—

##### 1. 日和見疾患、長期療養の観点からみる HIV 診療のポイント

国立病院機構大阪医療センター感染症内科

矢嶋敬史郎

抗 HIV 療法の進歩により、HIV 患者の予後は飛躍的に改善し、比較的早期に治療を開始できれば、非 HIV のポピュレーションとほぼ同等の平均余命を確保できると考えられている。

具体的には single tablet regimen (STR) に代表される pill burden の軽減、「より小さく、より少ない」レジメンへの変化の過程にある。また、プロテアーゼ阻害薬や非核酸系逆転写酵素阻害薬が主流であった時代には、抗真菌薬や抗がん剤などの薬物相互作用により治療に難渋することもあったが、より相互作用の少ないインテグラーゼ阻害薬の登場により、治療はよりシンプルになりつつある。

その一方で、これまでには想定しなかった新たな問題も生じている。その例として非エイズ指標疾患としての悪性腫瘍 (NADM) の増加、HCV 感染症治療の進歩と抗 HIV 薬との相互作用、糖尿病や心血管疾患合併例・透析導入例の増加が挙げられる。また集中治療例では、経胃管的に粉碎または簡易懸濁の形で抗 HIV 療法を行うこととなり、血中濃度等を参考にしながらデータの少ないなかでの治療をせざるをえない。長期療養の観点からは近年注目されている HIV 関連神経認知機能障害 (HAND) の問題、覚醒剤など薬物・物質依存患者への対応などがあり、HIV 診療の現場が抱える問題は少なくない。

HIV 診療の現場でこうした問題にどう対処するか、実際の症例を提示しながら考えてみたい。

##### 2. ガイドラインを中心にエビデンスベースの薬剤選択のポイント

横浜市立市民病院感染症内科

立川 夏夫

HIV 感染症における免疫システムの関与の評価は難しいのですが、抗 HIV 薬の効果は試験管内の結果が臨床に反映される傾向が強いと考えられています。更に約6~12カ月の臨床試験の結果が、抗 HIV 薬のウイルス学的効果・免疫学的効果の評価をかなり正確に反映しています。しかし抗 HIV 薬の忍容性・副作用に関しては長期の評価が必要です。現在のガイドラインの推奨は、結果的に、短期的試験の結果と長期内服の結果より構成されていることとなります。本イブニングセミナーでは最近の重要な臨床試験を紹介することで、ガイドラインの背景にある考え方を紹介する予定です。

### イブニングセミナー 5

## 感染症診療における迅速診断の意義—質量分析法 (MALDI-TOF MS) の役割を中心に—

長崎大学大学院医歯薬学総合研究所病態解析・診断学分野 (臨床検査医学)<sup>1)</sup>, 同 検査部<sup>2)</sup>

柳原 克紀<sup>1)2)</sup>

近年, 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法 (Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry: MALDI-TOF MS) を原理とした微生物同定システムが, ヨーロッパを中心に多くの施設で導入され, 我が国でも急速に普及している. この方法は, 微生物特有のリボソームタンパク質を主成分とした分子のフィンガープリント (マススペクトルパターン) を, 既知標準菌株ライブラリーと照合し, 目的菌種を同定するものである. 従来法に比して特異性ならびに迅速性に優れている.

長崎大学病院でも 2013 年に導入し, ルーチン検査として使用している. 我々が実施した検討では, MALDI-TOF MS を導入することで, 現行法の行程と比べ同定結果報告までに 1 日の時間短縮が可能となり, 臨床への迅速な報告が可能であった.

また, 不一致が見られた株についても, 現行法では同定不能であった菌種を同定できたケースが散見され, MALDI-TOF MS の有用性が確認できた. 現時点では, 臨床検体から培養で発育した細菌や酵母様真菌の培地上のコロニーを対象としているが, 今後は血液培養陽性培養液から直接同定する方法も検討している. また,  $\beta$ -ラクタマーゼなどの耐性因子の検出にも応用が期待されている.

講演では, 感染症迅速診断における質量分析法 (MALDI-TOF MS) の役割について概説し, 近未来の感染症診療についても言及してみたい.

### イブニングセミナー 6

#### Unmet Medical Needs in anti HIV Therapy and the Role of CCR5 inhibitor

Irsicaixa Director, Head HIV and hepatitis co-infection Unit<sup>1)</sup>, Professor at UVIC-UCC & UAB Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol" Badalona, Catalonia, Spain<sup>2)</sup>

Bonaventura Clotet<sup>1)2)</sup>

Dr. Bonaventura Clotet MD, PhD is a world-renown HIV expert, and Director of the Institute for AIDS Research Irsi-Caixa at the University Hospital Germans Trias i Pujol, in Badalona, Barcelona, Spain. Dr. Clotet is member of the steering committee of EuroSIDA (multi-center group for the study of AIDS in Europe) and his retrovirology laboratory at the Institute for AIDS Research IrsiCaixa is the reference lab for HIV resistance in Europe through EuroSIDA. He has been member of the Drug Resistance Mutations Group (IAS-USA) during 10 years, until July 2011 and of the Governing Council of the IAS during 8 years, until July 2010. He has pub-

lished more than 500 papers in international journals. Dr Clotet's team is composed by 100 people working at the clinics and at the lab focusing on HIV, hepatitis, papilloma virus and in metagenomics.

Anti HIV therapy (ART) has been much improved during the past decade and has improved prognosis of HIV infection.

Yet, in order to control HIV epidemics, there are still much to go, in that currently no vaccine is available, and eradication cannot be achieved. In the first part of this short presentation, we are going to discuss what are unmet medical needs in anti HIV therapy in order to share the future paradigm (vision) of anti HIV treatment. And then, in the second half of the presentation, in light of the fast evolving anti HIV therapy, we will discuss over the role of maraviroc, the first-in class CCR5 inhibitor that targets host-protein and blocks HIV entry into CD4 + T cells. Maraviroc is not listed as a component of preferred regimens for patients who are treated with anti HIV treatment for the first time in the current guideline. However, there are cases where this distinct medicine can play a role in, which will be of worth you know.

#### ICD 講習会

#### 臨床微生物学と感染症診療・感染制御

##### 1. 微生物検査の光と影

東北大学病院診療技術部検査部部門

豊川 真弘

近年, 微生物検査のおかれる環境は大きく変貌している. イムノクロマト法を中心とする迅速診断検査試薬の開発, マルチプレックス PCR 法を用いた複数病原体の同時検出, PCR ダイレクトシーケンス法による網羅的病原体検出などの病原体検出技術の進歩は, 対象病原体の拡張および検出感度の向上に大きく貢献した. 最近では質量分析技術の微生物検査領域への応用も着々と進められており, 従来法では同定困難な病原菌の迅速同定や薬剤耐性菌の迅速同定も可能となりつつある. 一方, 薬剤感受性検査に関してもここ数年大きな変革が行われており, 耐性菌検出のための細菌学的ブレイクポイントから, より臨床効果の推測を重視した臨床的ブレイクポイントへの見直しが押し進められている. これらの変貌は微生物検査室の臨床貢献度および検査の質の向上に大きく寄与するものであり誠に望ましい進歩であるが, その一方で, 検査業務の煩雑化, 不適切な検査依頼・結果判読の助長, 検査室間格差の拡大, 過剰標準化主義による多忙化, 職人気質の希薄化などの弊害を来しているのも事実である. 本講習会では, 近年のトピックスである以下の項目をとりあげ, 微生物検査の光と影について考えてみたい. 1. 迅速診断検査 (POCT) の対象拡張, 2. 質量分析技術を用いた迅速菌種同定法の普及, 3. 薬剤感受性ブレイクポイントの改訂 (臨床的ブレイクポイントへ), 4. 多様化する薬剤耐性菌とその検査, 5.

ISO15189 と微生物検査.

## 2. 感染制御における微生物検査データの活用

金沢医科大学臨床感染症学

飯沼 由嗣

感染制御において、微生物検査データの活用は必須である。さらに、微生物検査を報告する「微生物検査室」とそれを受け取り感染制御に利用する「臨床現場」のそれぞれが検査の特性を理解し検査結果を正しく解釈し活用することが重要である。そのためには、検査室と臨床側の相互理解や不断のコミュニケーションが欠かせない。また ICT (感染制御室) との連携ももちろん必須である。

**【迅速検査の活用】** 迅速診断検査キットは、感染症の病原菌診断さらには感染予防策のために迅速で有用な情報を提供できる。しかしながら、感度および特異度は検査によって異なるため、その結果の解釈は十分注意が必要である。加えて、検体採取の適切さがその診断特性に大きく影響を及ぼす。例えば、インフルエンザやノロウイルスの迅速抗原検査は、感染制御に極めて有用な情報を提供できるが、偽陰性の可能性を常に考えて対応する必要がある。逆に、検査前確率が極めて低い状況で検査を行ったとしても、その結果の信頼性は低く、臨床の有用性に乏しい結果しか得られない。検査室は検査特性の留意点を臨床側に情報提供し、臨床側はその特性を理解した上で結果を解釈し感染制御を行う必要がある。

**【塗抹検査の活用】** 塗抹検査は感度は劣るが、菌の形態や染色状況から起炎菌を直接推定することのできる検査法である。たとえば抗酸菌塗抹陽性の場合には、結核菌の可能性を考慮して、直ちに臨床側および ICT へ連絡し、現場では空気感染予防策を実施する。さらに、確定診断のための遺伝子核酸増幅検査をただちに行い、結核菌か非結核性抗酸菌かの鑑別を行う。髄液からグラム陰性双球菌が検出された場合には、髄膜炎を想定し、患者に対して治療及び飛沫感染予防策の実施と共に、接触者に対して抗菌薬による感染予防を考慮する。最終的には培養検査などの確定検査により、対応を修正する。

**【薬剤耐性菌の検出と活用】** MRSA や ESBL などの耐性菌が検出された場合には、直ちに臨床側および ICT へ連絡し、現場では接触感染予防策を実施する。また、治療薬がほとんど無く、予後の悪い耐性菌である MDRP や MDRA などが検出された場合には、1 例目からアウトブレイクを想定した嚴重な感染予防対策を考慮する。このため、具体的な感染予防対策についてあらかじめ ICT などと協議し、施設内での方針を決めておく必要がある。さらにカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) のような新規耐性菌の出現状況と検出方法について検査室は常に情報収集し、ICT や病院職員に対して情報提供する必要がある。実際にアウトブレイクが疑われる事例が発生した場合には、菌株の薬剤感受性の比較や遺伝子検査による菌株の相同性検索、あるいはスクリーニング検査などについて ICT や臨床側への説明や情報提供が検査室には望まれる。

## 3. 自施設の感染防止に役立つサーベイランスについて

公立大学法人横浜市立大学附属病院感染制御部

満田 年宏

surveillance とは、「super (over) + videre (see) = 見渡す」という造語である。その意味は、個々のデータにとらわれすぎると見落としがちな重要な事象について特定集団のなかでどのような動向にあるのかを調査・集計することにある。医療関連感染対策においてはサーベイランスにより得られた特定集団における事象についてカテゴリー別に集計し、その結果を感染対策に役立てることが求められる。

「サーベイランス」と言うと臨床分離菌統計や医療器具関連感染や手術部位感染 (SSI) を想像するが、針刺し血液体液曝露事例、手指衛生の遵守率 (あるいは手指衛生剤の消費動向) や部署毎の抗菌薬の消費動向などの集計も「サーベイランス」である。

サーベイランスの実施にあたっては集計するための様々な条件設定が重要である。また個々の条件設定の中での「比率 (頻度)」を算出する際には、集計により得られた分母 (対象とする母集団) と分子 (検出件数や消費量などの) を明確に規定しておく必要がある。古典的な病院感染サーベイランスには、①カテーテル留置関連尿路感染 [CAUTI]、②中心静脈カテーテル関連血流感染 [CLABSI]、③人工呼吸器関連イベント (Ventilator Associated Event, VAE)、④手術部位感染サーベイランス、といったいわゆる 4 大医療関連感染サーベイランスがある。臨床分離菌に対する大規模な病院感染サーベイランスには厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) や、日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会が行っている三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスがある。自施設の臨床分離菌のサーベイランスを評価するにあたっては、自施設の検査実施における精度管理が重要である。たとえば、昨今のカルバペネム産生グラム陰性菌の検査法には検査漏れの課題が存在する。

本講演では、自施設の感染防止に役立つサーベイランスとは何かについて、さらにはそれらのサーベイランスから得られたデータをどのように活用して感染対策に役立てるのかについて解説したい。

## 4. 耐性菌を出さない感染症診療

亀田総合病院感染症科

細川 直登

ICD に求められる役割は、医療施設における感染症のコントロールである。感染症をコントロールするためには二つのポイントを抑えることが重要である。その一つは耐性菌などの伝播を防ぐこと、すなわち「感染制御」であり、微生物の伝播をコントロールすることである。もう一つのポイントは耐性菌を発生させないことである。耐性菌の発生をコントロールするためには抗菌薬の使用法を工夫する必要がある。抗菌薬を使用することは、すなわち「感染症診療」である。感染症の治療方針を立てる際に、目前の

患者の治療を成功させることだけでなく、耐性菌の発生を抑制することも勘案した治療方針を立てる必要がある。感染症のコントロールは“感染制御”と“感染症診療”が車輪の両輪となって実行され、相乗的な効果を生むものと考えられる。感染症の治療方針を立て実行するのは医師の役割であり、ICDは医師の処方耐性菌が発生しにくい処方に変化させて行く役割を持つ。

耐性菌を出さない感染症診療の実践には、感染症専門医が主導しコモンな感染症の院内ガイドラインを作ったり、症例のコンサルトや血液培養陽性症例の治療方針策定サポートなどを通して、1例1例の治療を最適化する方法がある。個別の症例を最適化することで全体の抗菌薬の適正使用が実現する。またICTのラウンドなどでより狭域の抗菌薬が使用可能な例について変更の提案や、投与不要例についての中止の提案などがICDの元に行われることも重要である。

これらの提案は正しい診断に基づく論理的な方針である必要がある。感染症の確定診断とはすなわち病原微生物の特定であり、微生物検査は極めて重要な位置を占める。原因微生物を特定した上で合理的な方針を提案することが医師に受け入れられるためには不可欠である。病原微生物の特定は軽視されてきた傾向がある。微生物を予想せず、検査も提出せずに抗菌薬を処方してしまうような治療が行われる限り、耐性菌を出さない感染症診療は叶えられない。耐性菌を出さない感染症診療とは感染症診療の原則に則った診療を愚直に実践することである。微生物を意識した感染症診療の手順を以下に示す。

- 1) 患者背景と病歴から病原微生物を想定し、診察所見から感染臓器を特定して微生物検査を提出する。
- 2) 全身状態を加味して想定された微生物のみをカバーしたスペクトラムの抗菌薬で初期治療を開始する(empiric therapy)。
- 3) 微生物検査の結果で病原微生物が特定できたら、その微生物のみをターゲットとしたできる限り狭いスペクトラムの抗菌薬に変更(de-escalation)し治療を継続する(definitive therapy)。
- 4) 治療効果を判定し、感染巣と微生物の種類により設定された標準的な治療期間の抗菌薬投与を継続し、患者の状態が改善していることを確認して治療を終了する。

ICDには耐性菌を出さない感染症診療が院内で実践されるよう行動する役割が求められている。

#### 一般演題

#### R1-001. 市中肺炎患者における複数菌感染の予後に与える影響の検討

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科

熊谷 尚悟, 伊藤 有平, 伊藤 明広  
橋 洋正, 橋本 徹, 石田 直

【目的】近年、市中肺炎における混合感染の肺炎重症度に与える影響を検討する研究は散見され、細菌間の相互作用

も検討され始めている。しかし複数菌感染の肺炎生命予後に与える影響に焦点を置いた検討はほとんどない。今回我々は市中肺炎患者において、複数菌感染の発生率、臨床像に加え30日死亡率への影響を検討した。

【方法】当院に2007年4月から2014年7月の間に入院した16歳以上の市中肺炎患者1,544人を対象とし、単独菌感染群と複数菌感染群間で肺炎重症度、30日死亡率を比較検討した。ロジスティック回帰分析を用い、複数菌感染のリスク背景因子と複数菌感染が30日死亡率にあたる影響を検討した。

【結果】711人(46.0%)に原因菌が同定され、そのうち複数菌感染を認めたのは89人(12.5%)であった。複数菌感染のうち最も多く同定されたのは肺炎球菌55人(61.8%)であり、最も多く認められたパターンは肺炎球菌とインフルエンザ桿菌の複合感染19人(21.3%)であった。複数菌感染患者群においてIDSA/ATS重症肺炎患者の割合やPSI、CURB-65スコアは単独菌感染患者群と比較して有意に高かった。複数菌感染のリスク因子としてアルコール多飲と入院前の抗菌薬加療無しが同定された。また複数菌感染はPSI、ATS/IDSA重症肺炎、慢性閉塞性肺疾患、不適切な抗菌薬治療と独立した予後因子と判明した。

【結論】市中肺炎において複数菌感染は重症化や生命予後不良に関わっている可能性があること示唆された。

#### R1-002. 成人における侵襲性肺炎球菌感染症、全国サーベイランス—前方視的多施設観察研究—

国立病院機構三重病院臨床研究部<sup>1)</sup>、国立病院機構東京病院呼吸器センター<sup>2)</sup>、川崎医科大学総合内科学<sup>3)</sup>、国立病院機構北海道医療センター呼吸器内科<sup>4)</sup>、名古屋市立大学医学部呼吸器・免疫アレルギー内科学<sup>5)</sup>、慶応義塾大学医学部感染症学教室<sup>6)</sup>、長崎大学病院<sup>7)</sup>

丸山 貴也<sup>1)</sup> 菅 秀<sup>1)</sup> 永井 英明<sup>2)</sup>  
宮下 修行<sup>3)</sup> 網島 優<sup>4)</sup> 伊藤 穰<sup>5)</sup>  
千葉菜穂子<sup>6)</sup> 生方 公子<sup>6)</sup> 岩田 敏<sup>6)</sup>  
河野 茂<sup>7)</sup> 庵原 俊昭<sup>1)</sup>

【背景】蛋白結合型肺炎球菌ワクチンが導入されて以来、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)が減少し、荚膜型のリプレースメントが報告されている。

【目的】1. 全国サーベイランスで、成人IPDの荚膜血清型の分布、薬剤耐性化率を明らかにする。2. 患者背景からIPDの特徴、薬剤耐性化の危険因子、予後規定因子を調査する。

【方法】3年間の前方視的多施設観察研究、10カ月間(2014年1月~10月)での中間解析。

【結果】全国268施設から232例のIPD症例が登録された。症例の特徴は、平均年齢は70歳と高齢で、男女比は7:3と男性の頻度が高く、肺炎球菌ワクチンの接種率は23価荚膜多糖体肺炎球菌ワクチン(PPSV23)10.3%、13価蛋白結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)0%であった。

臨床診断は肺炎(60.8%), 髄膜炎(11.3%), 膿瘍(2.5%), 基礎疾患は免疫抑制状態(18.5%), 悪性疾患(9.9%), 糖尿病(8.2%), 透析患者(6.9%)の頻度が高かった。莢膜型は3型(14.2%), 19A型(14.2%), 22F型(9.9%)の頻度が高く, ワクチンカバー率はPCV13(44.8%), PCV23(69%)であった。中等度以上のペニシリン耐性型遺伝子変異株が全体の84%を占め, 特に19A型では100%であった。なお, ICU入院又は人工呼吸器管理を要した症例は28.5%, 死亡率は28.4%であった。

【結論】IPDの薬剤耐性化率, 死亡率は高く, 薬剤耐性化の危険因子, 予後規定因子を解析する必要がある。また, 引き続きPCV13の導入による影響を, 全国規模でモニタリングする必要がある。

#### R1-003. MALDI-TOF MSを用いた肺炎球菌莢膜型決定方法の検討

京都大学医学部附属病院感染制御部<sup>1)</sup>, 名古屋市立大学病院呼吸器・アレルギー内科<sup>2)</sup>

中野 哲志<sup>1)</sup> 松村 康史<sup>1)</sup> 伊藤 稔<sup>2)</sup>  
野口 太郎<sup>1)</sup> 山本 正樹<sup>1)</sup> 長尾 美紀<sup>1)</sup>  
高倉 俊二<sup>1)</sup> 一山 智<sup>1)</sup>

【背景】小児結合型肺炎球菌ワクチンの普及に伴い, 侵襲性肺炎球菌感染症を引き起こす肺炎球菌の莢膜型の変化が注目されている。肺炎球菌の莢膜型の決定方法としては抗莢膜血清を用いた膨化法が標準的であるが, 技術的な習熟が必要であり, コストもかかる。昨今, 細菌同定方法として普及してきているMALDI-TOF MSを用いて, 莢膜型の決定ができるかを検討した。

【方法】全国サーベイランスで収集した574株を対象とした。Microflex LT (Bruker)を用い, ギ酸抽出法にてmass spectraを得た。MALDI Biotyper (Bruker)を用いて主要な18莢膜型に対応するMSPを作成し, これらをBiotyperのデータベースに追加した。このデータベースを用いて574株を再同定し, 莢膜型を決定した。対象株が20株以上ある莢膜型(10種類)について, 膨化法による莢膜型を対照とした感度, 特異度を求めた。

【結果】574株中573株は菌種レベルの正確性で, 1株は属レベルの正確性で肺炎球菌と同定された。対象株が20株以上ある莢膜型は血清型3, 6B, 15A, 15BC, 19A, 19F, 23A, 24BF, 35B, 38であった。これら10莢膜型全体の同定感度, 特異度はそれぞれ79.7%, 76.7%であった。血清型3, 15A, 23Aについては感度, 特異度ともに90%を超えたが, 血清型6Bについては感度51.7%, 特異度99.3%であった。

【結論】MALDI-TOF MSは肺炎球菌の莢膜型決定に有用である可能性がある。

#### R1-004. 初診 HIV 感染者におけるルーチン眼科診察の有用性の検討

国立国際医療研究センター眼科<sup>1)</sup>, 同 エイズ治療・研究開発センター<sup>2)</sup>, 熊本大学エイズ学研究センター<sup>3)</sup>

八代 成子<sup>1)</sup> 西島 健<sup>2)3)</sup> 湯永 博之<sup>2)3)</sup>  
照屋 勝治<sup>2)</sup> 菊池 嘉<sup>2)</sup> 岡 慎一<sup>2)3)</sup>

【目的】HIV感染者がルーチンに眼科診察を受けるべきかどうかは診療ガイドラインにも記載がなく未知である。本研究では初診HIV感染者におけるルーチンの眼科診察の有用性を検討した。

【方法】単施設観察研究。当センターでは初診HIV感染者にルーチンに眼科診察を行っている。当センターに2004年1月から2013年12月までに初回受診したHIV感染者で眼科診察を受けた例を検討した。当院初診前に眼疾患が明らかになっていた例は除外した。

【結果】対象症例は1,515例で, ほとんどがアジア人男性同性愛者であった。HIV未治療例が87%で, CD4値中央値は210/ $\mu$ L(四分位値66~353)であった。サイトメガロウイルス網膜炎(CMV-R)が24例, HIV網膜症が127例, 白内障が31例, 眼梅毒が4例, 梅毒性以外が原因のぶどう膜炎が8例, そのほかの眼疾患が14例に診断された。全CMV-R例とHIV網膜症の87%はCD4<200/ $\mu$ Lであった。CD4<200/ $\mu$ Lの症例における全ての眼疾患, CMV-R, HIV網膜症の有病率はそれぞれ22%, 3%, 15%だったのに対し, CD4 $\geq$ 200/ $\mu$ Lではそれぞれ5%, 0%, 2%であった。CMV-R例の71%といずれかの眼疾患を呈した例の82%で眼症状を認めなかった。

【結論】CD4<200/ $\mu$ LのHIV感染者は眼疾患の有病率が高く, また眼症状を呈さない患者が多いため, このCD4値の症例に対してはルーチンの眼科診察が勧められる。

#### R1-005. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の臨床像と感染のリスク因子推定のための記述疫学研究

国立感染症研究所感染症疫学センター<sup>1)</sup>, 国立感染症研究所ウイルス第一部<sup>2)</sup>

加藤 博史<sup>1)</sup> 山岸 拓也<sup>1)</sup> 西條 政幸<sup>2)</sup>  
大石 和徳<sup>1)</sup>

Japan SFTS Epidemiology Research Group(SERG-J)

【目的】国内SFTSの疫学は未だ不明な点が多い。今回, 我々は感染や死亡のリスク因子に関する仮説を立てるため, SFTS症例の詳細な暴露状況や治療を含む臨床経過についての情報を収集分析することにした。

【方法】本研究は, 2013年1月1日から翌9月30日までにSFTSと確定診断され感染症発生動向調査に報告された患者を対象とした横断研究である。質問紙を郵送配布し, 主治医にカルテ等から情報収集を依頼, 回収した。

【結果】計38名から回答が得られ, 女性24名(62%), 年齢中央値77.5歳, 生存25名, 死亡12名(不明1名)であった。症状・所見は発熱35名(92%), 倦怠感30名(79%), 下痢29名(76%)等で, 刺し口は19名(50%)で認めた。職業は無職22名(58%), 農業8名(21%)等で, 活動場所は田畑26名(68%), 山林4名(10%)等, ダニ刺咬歴は21名(55%)で認めた。血液検査所見の中央値は, WBC 1,750/ $\mu$ L, Plt 6.8万/ $\mu$ L, AST・ALTがそれぞれ120.5, 51.5IU/Lで, CRPが0.17mg/dL, DICが20

名 (53%) であった。骨髓検査は 15 名で施行され、血球貪食像が 13 名で認められた。死亡 12 名中、意識障害 12 名、DIC 12 名、血球貪食像 6 名、出血傾向 6 名で認められた。

【結論】国内 SFTS では、死亡例 12 名全例に意識障害、DIC がみられ、半数に血球貪食症候群が認められた。また、自宅周囲環境が森林・水田である例が多かった。当日は症例を追加報告する予定である。尚、多数の共同演者の方々は J-SERG に含めさせて頂きました。

#### R1-006. 腸チフスとパラチフスの臨床的比較に関する後方視的検討

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科<sup>1)</sup>、同臨床微生物科<sup>2)</sup>、公益財団法人東京都保健医療公社豊島病院<sup>3)</sup>

佐々木秀悟<sup>1)2)</sup> 関谷 紀貴<sup>2)</sup> 柳澤 如樹<sup>1)</sup>  
菅沼 明彦<sup>1)</sup> 味澤 篤<sup>3)</sup> 今村 顕史<sup>1)</sup>

【目的】一般に腸チフスはパラチフスより重症とされているが、両疾患を臨床的に比較した国内の報告は少ないため、自施設症例における検討を目的とした。

【方法】1975 年 1 月から 2014 年 10 月の間に当院を受診し、培養で *Salmonella typhi* または *Salmonella paratyphi* A が検出された症例を対象とした。保菌のみの症例は除外した。患者背景や臨床所見、両疾患の比較について、診療録を用いて後方視的に検討した。

【結果】症例は計 207 例 (男性 132 例、女性 75 例) であり、診断時年齢の中央値は 30 歳 (6~76 歳) であった。感染地域はインド亜大陸が 83 例、東南アジアが 70 例、日本国内が 41 例、その他の地域が 24 例であった (重複あり)。腸チフスは 136 例、パラチフスは 71 例であり、腸チフスはパラチフスと比較して下痢 (72.1% vs 55.2%;  $p=0.019$ ) および脾腫 (38.0% vs 23.0%;  $p=0.031$ ) の出現率が高かった。また受診時の血液検査所見ではヘモグロビン ( $12.7 \pm 2.0 \text{g/dL}$  vs  $13.4 \pm 1.8 \text{g/dL}$ ;  $p=0.024$ ) が低値であり、AST ( $143.9 \pm 173.1 \text{U/L}$  vs  $77.5 \pm 62.6 \text{U/L}$ ;  $p < 0.001$ )、ALT ( $122.5 \pm 164.8 \text{U/L}$  vs  $86.0 \pm 95.7 \text{U/L}$ ;  $p=0.005$ ) が高値であった。治療開始から解熱までの期間 ( $6.4 \pm 5.2$  日 vs  $4.4 \pm 2.9$  日;  $p=0.012$ ) は腸チフスで長く、腸管出血、腸管穿孔、急性腎不全、精神神経症状のいずれかの合併 (17.6% vs 2.8%;  $p=0.002$ ) が有意に多かった。

【結論】当院の症例はインド亜大陸および東南アジアに渡航歴がある患者が多く、パラチフスの頻度が比較的高かった。また腸チフスはパラチフスよりも合併症の頻度が高く、重症化する傾向が認められた。

#### R2-001. 病原因子リポ糖がヒト好中球内で炎症増強因子 TREM1 遺伝子発現に及ぼす影響

帝京大学医学部微生物学講座

祖母井庸之、永川 茂、上田たかね  
中野 竜一、鴨志田 剛、彦坂 健児  
斧 康雄

【目的】我々はこれまでに、細菌感染症の急性期では患者

好中球 (PMN) 内の炎症増強因子 TREM1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1) 遺伝子発現は重症例ほど抑制され、更に合成短鎖 TREM-1 は正常な PMN の生体防御機能を抑制することを報告してきた。しかしながら、様々な病原体関連分子構造 (PAMPs) が PMN 内 TREM1 遺伝子発現に及ぼす影響については詳しく分かっていないことから、薬剤耐性菌由来 LPS をはじめとした PAMPs で PMN を刺激し、PMN 内遺伝子発現に及ぼす影響を解析した。

【材料・方法】健常者由来の PMN ( $5 \times 10^6 \text{cells/mL}$ ) に *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, 多剤耐性アシネトバクター, *Pseudomonas aeruginosa*, 多剤耐性緑膿菌由来 LPS, 並びに *Staphylococcus aureus*, *Sterreptococcus pyogenes* 由来リポテイコ酸 (LTA) を種々の濃度 (0~500ng/mL) で添加後、37°C で加温し PMN 内のパターン認識受容体 (TLR2, TLR4, CD14), 炎症性サイトカイン ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL1}\beta$ ,  $\text{IL6}$ ), ケモカイン受容体 ( $\text{IL8Rs}$ ,  $\text{MAC-1}$ ), 抗炎症性サイトカイン ( $\text{IL10}$ ), 並びに炎症増強因子 TREM1 の遺伝子発現変化について解析を行った。

【結果】PMN を 5 種類の LPS で刺激した結果、LPS の種類に関わらず TLR4, CD14 の遺伝子発現は抑制され、炎症性サイトカインと TREM1 遺伝子発現では増強した。一方、菌種や菌株間、投与量、反応時間の違いで上記以外の遺伝子発現に変動が認められた。更に TREM1,  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL1}\beta$ ,  $\text{IL6}$  の遺伝子発現は、2 種類の LTA の刺激に対しても濃度依存的に増強した。

【結論】5 種類の LPS で刺激した PMN において、反応条件や菌種間で遺伝子発現に差が認められた理由の一つは、各種 LPS の立体構造が側鎖の付加等修飾を受けることにより変化することが考えられた。また同様に菌種の異なる LTA 刺激に対しても PMN 内の免疫関連遺伝子群に発現の変動が認められた理由も、LTA の分類 Type の違いと考えられた。比較的ヒトに感染する機会が多い PAMPs が PMN 内 TREM1 遺伝子を発現誘導したことから、生体内の TREM-1 の量的な変化はグラム陰性菌感染症の病態形成に関わっており、診断や予後の予測・治療の標的候補であることが示唆された。

#### R2-002. 感染マウスモデルを用いた高病原性市中感染型 MRSA クローン (USA300 clone) の病原性および臓器特異性の検討

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合呼吸器病学<sup>1)</sup>、東邦大学微生物・感染症学講座<sup>2)</sup>

園田 史朗<sup>1)</sup> 山口 哲央<sup>2)</sup> 青木弘太郎<sup>2)</sup>  
梶原 千晶<sup>2)</sup> 石井 良和<sup>2)</sup> 館田 一博<sup>2)</sup>

【背景および目的】米国では市中感染型 MRSA の一種である USA 300 clone が拡がっている。USA 300 clone は主に皮膚・軟部感染症 (SSTI) を引き起こすが、時に壊死性肺炎など重篤な疾患を発症する。今回我々は、重症化メカニズムを解明するために、重症肺炎から分離された USA 300 clone (以後 UP) および SSTI から分離された USA 300

clone (以後 US) を対象に、肺炎マウスモデルを用いてその病原性を比較検討した。

【方法】菌株は臨床分離株の UP, US, ATCC 標準株の BAA-1556 (USA300 clone) を使用した。肺炎マウスモデルには Balb/c (メス, 6~7 週齢) を使用し、各菌株における生存率、体重変化、臓器内菌数 (肺・血液・脾臓・腎臓)、肺内サイトカイン (IL-6, IL-1 $\beta$ , G-CSF) を比較した。また、UP, US は次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析により、病原因子遺伝子 (hemolysin, leukocidin など) の保有状況を確認し、real time rt-PCR によりその発現量を比較した。

【結果】肺炎マウスモデルでは、生存率は US 群の 100% に対し、UP 群では 0% であった。肺内菌数は、US 群と比較し UP 群で明らかに多かった。血液からの菌の分離は、UP 群では全例で確認されたが、US 群では 3 匹中 1 匹のみであった。肺内 IL-6, G-CSF は UP 群で有意に高値であった。病原因子遺伝子保有状況は UP と US で差はなかったが、 $\alpha$ -hemolysin 発現量が UP で亢進していた。

【結論】同じ USA 300 clone であっても病原性の異なるクローンが存在することが示唆された。病原因子の発現量の違いが、生体反応に影響を及ぼしている可能性がある。

#### R2-003. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の遺伝子配列が臨床病態に与える影響

金沢大学附属病院感染制御部<sup>1)</sup>, 同 腎臓内科<sup>2)</sup>

岩田 恭宜<sup>1)</sup> 千田 靖子<sup>1)</sup> 竹森由紀子<sup>1)</sup>

和田 泰三<sup>1)</sup> 藤田 信一<sup>1)</sup> 北島 信治<sup>2)</sup>

【目的】次世代シーケンサーにより、細菌の遺伝子を網羅的に解析することが可能となった。しかしながら、細菌の遺伝子配列が感染症の臨床病態に与える影響に関しては、明らかではない。そこで、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の遺伝子配列と臨床的特徴の関与を検討した。

【方法】金沢大学附属病院にて加療された患者より分離された MRSA 96 株を、次世代シーケンサーにより遺伝子解析を行った。遺伝子配列と、その臨床的特徴に関して検討した。

【結果】網羅的遺伝子解析により、96 株が主に 4 つのクラスターに分類された。それぞれのクラスターの患者背景では、臨床的指標に有意差を認めなかった。そのうち、血流感染を発症する頻度が他群に比し、有意に高い 1 群が認められた。同群において、血流感染の原因はカテーテル感染が最多であり、さらに、抗 MRSA 薬を投与される頻度が高かった。また同群の株は、接着・バイオフィーム形成に関与する collagen adhesion gene (cna) 領域遺伝子を有しており、enterotoxin A の産生が認められた。さらに、plate biofilm assay において、同群の株が高い接着能をもつことが明らかとなった。

【結語】これらの結果は、MRSA の遺伝子配列が、臨床病態に影響している可能性を示していると考えられた。

(非学会員共同研究者: 佐藤賢二, 古市賢吾, 谷口 巧, 中村洋子, 橋本真一, 宮川太郎, 安田晴香, 坂井宣彦, 遠

山直志, 篠崎康之, 相良明宏, 金子周一, 和田隆志)

#### R2-004. 新規 Clostridium difficile 感染症治療薬 fidaxomicin に対する国内分離 C. difficile 及び MRSA の感受性

愛知医科大学病院感染症科<sup>1)</sup>, アステラス製薬株式会社研究本部<sup>2)</sup>

山岸 由佳<sup>1)</sup> 平井 潤<sup>1)</sup>

勝俣 清光<sup>2)</sup> 三嶋 廣繁<sup>1)</sup>

【目的】Fidaxomicin は、放線菌 *Dactylosporangium aurantiacum* によって産生される大環状抗菌薬である。欧米では *Clostridium difficile* 関連下痢症を適応症として承認されており、現在、本邦での臨床開発が進められている。その抗菌活性は、*C. difficile* を含む一部のグラム陽性菌に対して比較的選択的であると言われているが、国内分離株に対する抗菌活性は十分に確認されていない。そこで今回、抗菌薬関連下痢症の原因菌である *C. difficile* 及び MRSA の国内分離株に対する fidaxomicin の抗菌活性を測定した。

【方法】愛知医科大学病院で、下痢症患者より 2011 から 2012 年に分離された *C. difficile* 100 株を寒天平板希釈法で、2012 から 2013 年に分離された MRSA 40 株を微量液体希釈法で、CLSI に準じて fidaxomicin の MIC を測定した。また、multiplex PCR 法により MRSA の SCCmec 型を同定した。

【結果】対象の *C. difficile* 100 株に対する fidaxomicin の MIC 分布は 0.03~0.5 $\mu$ g/mL で、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.125 及び 0.25 $\mu$ g/mL だった。一方、対象の MRSA 40 株に対する fidaxomicin の MIC 分布は 2~8 $\mu$ g/mL で、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 2 及び 8 $\mu$ g/mL だった。また、MRSA 40 株の SCCmec 型の内訳は、I 型 1 株、II 型 27 株、IV 型 8 株、V 型 1 株、型別不能 3 株であった。

【結論】国内で分離された *C. difficile* 及び MRSA の fidaxomicin に対する感受性は、欧米と同程度であることが示唆された。

#### R2-005. フローサイトメーター型尿中有形成分分析装置が、細菌尿中の尿培養では増えない細菌を検出していることの、分子生物学的検証

シスメックス株式会社学術本部学術部セルアナリシスセンター<sup>1)</sup>, 株式会社キューリン検査部<sup>2)</sup>

和田 淳<sup>1)</sup> 村谷 哲郎<sup>2)</sup> 小林とも子<sup>2)</sup>

【目的】臨床尿検体の中には、フローサイトメーター (FCM) 型尿中有形成分分析装置で測定した尿中細菌数が、尿定量培養法よりも二桁以上多くなる検体が散見される。この乖離の原因を検証する。

【方法】FCM 型尿中有形成分分析装置 UF-1000i (シスメックス) で 10<sup>5</sup> 個/mL 以上の菌が検出され、かつ UF-1000i が培養法よりも二桁以上多い菌数を示した細菌尿検体 1 mL の遠心沈渣より DNA を抽出し、16S リボソーム RNA (rRNA) 遺伝子の、(1) 定量的 PCR (qPCR) 法による菌数推定、(2) クローニングとほぼ全長の配列解読による菌

種同定, (3) 次世代シーケンサーによる菌種別の割合推定, を行った.

【結果】(1) の結果, qPCR の結果は菌数乖離例の 86% で FCM と矛盾しなかった. (2) の結果, 尿定量培養法では発育しない難培養菌が, 菌数乖離例の少なくとも 43% から検出された. (3) の結果, 難培養菌の検出された検体の多くは, 有意な割合の *Actinobacteria* 門, *Bacteroidetes* 門の細菌を含んでいることが示唆された. なお, 遺伝子解析で難培養性グラム陽性桿菌を検出した 14 検体中 8 検体からは, グラム染色法でもグラム陽性桿菌が検出されていた.

【結論】FCM 型尿中有形成分分析装置は, 尿定量培養法で検出できない難培養菌を検出し計数するので, 難培養菌を含む尿検体では培養法と菌数が乖離することが強く示唆された.

**R2-006. 自動多項目同時遺伝子検査装置 Verigene システムの菌血症例に対する臨床応用評価—前向き介入研究—**  
筑波メディカルセンター病院感染症内科<sup>1)</sup>, 筑波大学附属病院感染症科<sup>2)</sup>, ミロクメディカルラボラトリー<sup>3)</sup>, 地域医療機能推進機構研修センター<sup>4)</sup>, 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野<sup>5)</sup>

鈴木 広道<sup>1)</sup> 人見 重美<sup>2)</sup> 矢口 勇治<sup>3)</sup>  
玉井 清子<sup>3)</sup> 鎌田 一宏<sup>4)</sup> 徳田 安春<sup>4)</sup>  
小金丸 博<sup>2)</sup> 栗原 陽子<sup>2)</sup> 石川 博一<sup>1)</sup>  
柳沢 英二<sup>3)</sup> 柳原 克紀<sup>5)</sup>

【目的】Verigene システムは血液培養陽性培養液から 3 時間以内に主要な菌種・耐性遺伝子を検出・同定でき菌血症の迅速診断が可能である. 同システムの本邦の診療環境における実用性について明らかにする必要がある.

【方法】筑波メディカルセンター病院において 2014 年 7 月 1 日から 10 月 31 日でグラム陽性菌菌血症・グラム陰性菌菌血症を罹患した症例に対して, 従来の細菌検査に加え Verigene システムを補助診断として用い, 臨床背景, 感受性を有する抗菌薬の投与が投与されるまでの時間, 抗菌薬処方費用, 予後について対照期間と比較した (UMIN 試験 ID: UMIN 000014399).

【結果】69 名の実施症例において 88% (61~69) で推定菌の検出が得られ, 血液培養採取から結果報告までの時間は 23 時間 (19~29 時間) であり, 菌名一致率は 100% であった. 対照期間 (147 名) との比較において, 院内発症率 (26% vs. 43%) を除き, 年齢, 基礎疾患, 重症度で両群に差は認められなかった. 血液培養採取後から感受性を有する抗菌薬の投与開始時間は介入群で有意に短く ( $p=0.02$ ), 介入群では 90% の症例で翌日までに投与が開始されていた. 30 日死亡率は有意に改善を認め (3% vs. 13%,  $p=0.03$ ), 1 症例平均で 4,278 円 ( $p=0.006$ ) の抗菌薬処方費用の低減が認められた.

【結論】自動多項目同時遺伝子検査装置の菌血症治療への臨床応用により, 迅速に感受性を有する抗菌薬の投与が行われ, 死亡率の低下が示された.