

第 90 回日本感染症学会学術講演会抄録 (I)

期 日 平成 28 年 4 月 15 日 (金)・16 日 (土)

会 場 仙台国際センター

会 長 賀来 満夫 (東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野教授)

招請講演 1

質量分析がさらに医学へ貢献するために

島津製作所田中耕一記念質量分析研究所

田中 耕一

質量分析法 (Mass Spectrometry) とは、元素や分子を荷電粒子化すなわちイオン化し、その質量と電荷の比を求め、元の元素や分子が何であったか? (定性) どれだけ存在したか? (定量) を測定し解析する分析手法である。

1900 年前後に最も基本となる手法が発明された当初は、元素の同位体分離手法等として用いられた。その後、様々なイオン化手法が開発され、低分子の無機や有機化合物、生体関連としては例えば脂質、代謝物、ホルモン、低分子薬物、ペプチドの分析に用いられ、特に 1980 年代に Fenn らによるエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) や田中らによるソフトレーザ脱離法 (SLD) 及び Hillenkamp らによるマトリックス支援レーザ脱離イオン化法 (MALDI) が開発されたことにより、特に分子量が 1 万以上の糖鎖、核酸関連物質、タンパク質まで計測が可能となった。

上記の測定可能質量範囲の拡大以外として重要な点は、感度、測定精度、分解能、再現性、定量性などの向上がある。特に医学への応用に関して感度の桁違いの向上が果たした役割は大きい。

ヒトの体の中に含まれる例えばペプチド・タンパク質は少なくとも 10 万種類ある、といわれ、極微量の物まで含めるとその存在量は 10 桁以上の差があるが、質量分析で定量性を保ちながら量れる範囲は 3~5 桁程度である。例えば疾病に関連する化合物は特に初期段階では微量であり、それらを分析するためには、血液・尿・組織等の試料に多量に含まれる既知化合物を取り除き、注目すべき微量の化合物のみを選択し質量分析装置へ導入する“前処理”の開発が重要である。また、特に極微量の化合物はこれまで信号として見るのが困難であったため、イオン化効率・感度の大幅向上が不可欠である。さらに多検体を短時間で分析するためには、装置本体ハードウェアの測定高速化が重要であり、得られた信号から重要情報を読み取り解析するソフトウェアの開発も不可欠である。

これら性能向上を目指した取り組みが世界各国で数多く行われているが、例えば 2010~2014 年の「最先端研究開発支援プログラム」(FIRST) 30 テーマの 1 つ、「次世代質量分析システム開発と創薬・診断への貢献」では、選択性×感度が 1 万倍以上向上を達成し、例えばがんやアルツハイマー病を早期に検出するバイオマーカー候補の発見が行えた。

バイオマーカーとは、「疾病の存在や進行度を反映する化合物」の総称であり、その存在や増減は疾病の原因や結果と考えられるが、メカニズムが解明されていない場合が多く、例えば感染症の原因である微生物を質量分析を用いて同定する際にも、菌由来のデータプロファイルの違いを用いているが、その差ができる原因究明まで十分なされていない場合が多い。

生体内には、極微量の物まで含めると数 10 万種類以上の化合物が存在するといわれ、その大部分は未知である。質量分析は、たとえ未知の化合物でも検出が可能であり、それを世界で初めて見れたことにより、これまで学術の進展や疾病の解明に多大な貢献をしてきた。

質量分析の開発は、これまで理学や工学が中心になって進められ、基本性能に関してはかなりの高“性能”化が行えたことに対し、医療現場との交流の少なさもあって、それをいかに応用すべきか? 高“機能”化の進展が十分とは言えない。質量分析を始めとする分析機器の医学・薬学への貢献は既に多数行われているが、生物の極めて複雑なメカニズム解明は始まったばかりであり、分析機器のさらなる高機能化と医学関係者との共同開発により、学術自身の発展や診断・治療への貢献と生体解明の進展が大いに期待される。

招請講演 2

Hospital-acquired Pneumonia: From Bench to Bed-side

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, University of Michigan Medical Center, Michigan, USA

Theodore J. Standiford

Pneumonia is a leading cause of death world-wide, and is the third leading cause of death in Japan. Given the expansion of the aging populations in many countries, including the United States and Japan, the burden of pneumonia is expected to increase. A new classification of health care associated pneumonia (Nursing and Healthcare-Associated Pneumonia) has evolved in Japan based on distinct differences in health care delivery systems. Mortality is especially high in patients who develop pneumonia in hospital settings, due in part to the emergence of multidrug resistant organisms and more importantly, the profound impairment in immunity that occurs in hospitalized, critically ill patients. Pathogenesis of hospital-acquired pneumonia (HAP) and cellular/molecu-

lar mechanisms promoting immunosuppression during critical illness will be explored. New molecular diagnostic tools have been developed to more rapidly and precisely identify causative pathogens in HAP. Specific methodologies include PCR-based approaches, pathogen- or antibiotic resistance-specific molecular probes, and time of flight mass spectroscopy. Implications of more rapid and definitive diagnosis are discussed. An overview of Society guidelines for antimicrobial therapy will be presented, including the potential role of newer antimicrobial agents. Novel experimental approaches to prevention and immunotherapy directed at reversing defects in immune function are the focus of ongoing clinical trials.

招請講演 3

An integrative approach to the therapy and prevention of *Clostridium difficile* infection

David Geffen School of Medicine at UCLA/R. M. Alden Research Laboratory, CA, USA

Ellie JC Goldstein

Clostridium difficile associated infection (CDI) effects approximately 500-700,000 Americans annually and is associated with significant and recently increasing morbidity and mortality with 7,285 deaths reported in 2009. CDI also has a substantial economic impact. The cost of treating one CDI patient in hospital is approximately \$8,000. Annual expenditures in the USA to manage CDI is \$3.2 billion/year, not including measures taken to prevent the spread of *C. difficile* spores. Coding for five genes, *tcdA*, *tcdB*, *tcdC*, *tcdR* and *tcdE*, the PaLoc locus is involved in the synthesis and regulation of toxins A, B and binary toxin. The inflammation and disruption of the epithelial mucosa wall characteristic of CDI is caused by both toxins. The current theory of pathogenesis includes the initial disruption of the normal fecal microbiome (usually by antibiotics), followed by acquisition of a toxin producing *C. difficile* strain. However, it is the human immune response that determines the clinical manifestation of disease from colonization to severe infection.

Diagnosis of CDI has evolved to include PCR and EIA methods. Controversy exists about the best diagnostic test or combination of testes (two-tier and three tier methods) for detecting CDI. While more sensitive methods may be good for Infection Control reasons, treatment of carriers is unnecessary and may be harmful. Finding active infection includes elements of patient selection and symptomatology.

The therapy for CDI has been stagnant for approximately 30 years with the only alternatives being metronidazole or oral vancomycin. Because relapse rates range between 20-30%, especially in the elderly and medically

vulnerable, there has been a search for both new and more effective therapeutic agents as well as novel preventative strategies. A recent study (CID 2014) notes the inferiority of both metronidazole and vancomycin compared to fidaxomicin in mild, moderate and severe CDI with statistically superior sustained cure especially in various patient groups at greater risk of relapse such as patients requiring concomitant antibiotics and those with renal failure. Several new agents surotomycin, (CB-183315), ridinilazole (SMT19969), cadazolid and others are currently in development for CDI therapy. Other promising alternative therapeutic approaches include monoclonal antibodies, fecal biotherapy, oral spore ingestion, vaccination, and the use of probiotics for primary prevention will be discussed.

特別講演 1

感染症研究と地域社会

長崎大学

片峰 茂

感染症は伝播する(うつる)病気である。多くの場合は、様々な経路を介してヒトからヒトへ伝播する。また、食品や環境等の汚染により地域社会の広い範囲で人々が感染リスクに暴露される場合もある。したがって、感染症は、常に地域の人間集団＝地域社会のリスク管理の対象である。そして、新興感染症を中心に感染リスク管理が重要な地球規模課題としてクローズアップされる中、日本の感染症研究には地球規模での貢献が求められる時代となった。感染症領域ほど、その規模や国の内外を問わず地域社会との接点が多い医学研究領域はないのではないかと。

20世紀の驚異的な科学技術の発展を経て、市民社会は科学の最大のステーク・ホルダーへと変容し、科学には“社会的存在”として社会の進歩に貢献するイノベーション創出が求められる一方、完璧さが求められ、科学が本来内包する不確実性には厳しい批判の目が向けられる。福島原発事故以降、とりわけ我が国においては、科学の社会に対する説明責任と、科学者のリスク管理能力が厳しく問われるようになった。感染症研究と地域社会との関係においても同様である。

私自身が感染症研究者として地域社会と関ったのが、長崎県での成人T細胞白血病(ATL)病因ウイルスHTLV-Iの母子感染予防研究事業である。HTLV-I流行地域長崎において1987年に県下の全妊婦を対象に開始された感染予防介入事業は今日まで継続し、これまでに255,340名もの妊婦の参画を得た稀有に大規模な研究事業である。母乳が主要感染経路であることを最終的に証明し、感染妊婦への母乳回避介入により、2,000件以上の母子感染と、100例以上のATL発症を予防したと推定される。感染率の自然減も併せて、次世代には長崎県内年間ATL発症ゼロを展望できるところまで来た。しかし一方で、事業は新たな課題も生み出した。感染を告知された妊婦自身のATL発

症予防と治療法開発、及び完全断乳にも関わらず母子感染が成立した事例における感染経路解明に関する説明責任が果たされていない。

ところで、昨年来の西アフリカにおけるエボラ出血熱の大流行は、改めて幾つかの課題を提起した。重篤感染症の流行が、医療インフラ等の社会システムが未整備な国においては、国家の存立をも脅かしかねないこと、グローバル化した社会においては、日本を含む先進国においても、アフリカにおける流行がもはや対岸の火事ではないこと、そして現代医学の怠慢である。

世界中に患者が存在するエイズやインフルエンザに対する薬の開発は進んでも、熱帯地域に限局したエボラ出血熱などの感染症は「顧みられない熱帯病」と称されるように、世界のR&Dの主流から疎外されてきた。そのツケが今回のエボラ大流行として現れたといってもよい。その反省から、いま世界中の研究者が「顧みられない熱帯病」への挑戦を開始している。しかし、日本はその一翼を担うことが困難な状況にある。エボラウイルスなど危険度の高い病原体を取り扱うことのできるBSL-4施設が、我が国では稼働できていなかったからである。今春、設置後35年間にわたって本来の機能を発揮できなかった国立感染研究所（武蔵村山）のBSL-4施設が、地域の行政や住民との粘り強い意見交換を通して、本格稼働に向けて大きな一歩を踏み出した。長崎大学においても研究と人材育成を目的とするBSL-4施設を建設すべく準備を続けており、その最終段階にある。しかし、ここでも最大の懸案が地域住民の理解と地域社会との共生をいかに図るかという点にある。

また、日本の感染症研究にも地球規模での貢献が求められる時代にあつて、途上国の地域社会の現場に密着したフィールド研究や感染予防対策が不可欠な要請となっている。ヒトの顔が見える貢献である。社会システムも異なり、文化や生活習慣や教育レベルも異なる途上国の地域社会において効果的な研究を遂行するには、日本国内での経験を超えた新たな知恵が求められている。

特別講演 2

我が国における感染症危機管理—国立感染症研究所の果たすべき役割—

国立感染症研究所

倉根 一郎

近年、新たな感染症、あるいはこれまで我が国にとっては大きな問題とはならなかった感染症が大きな脅威となっている事案が数多く発生している。インフルエンザウイルスA/H1N1によるパンデミックが発生した2009年以降をみても、主なものとしてクドアによる食中毒（2011年）、重症熱性血小板減少症候群（SFTS）患者の発見（2013年）、西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行（2013年）、中国における鳥インフルエンザH7N9感染症の発生（2013年）、69年ぶりのデング熱国内発生（2014年）、韓国における中東呼吸器症候群（MERS）の発生（2015年）、とほぼ毎年のように事案が発生している。これらは感染症健康

危機ととらえられる。これらの感染症に対しては、厚生労働省と各地方自治体の緊密な連携のもと、世界的な情報収集、国内における（疑い）患者の把握、検査・診断・治療体制の確立、国民への情報提供、予防対策等の健康危機管理が迅速に行われる必要がある。

国立感染症研究所は厚生労働省傘下の研究所であり、国の感染症危機管理対応の一翼を担っている。国立感染症研究所は感染症行政のための科学的基盤を提供することが主たる業務であるが、具体的には、①感染症サーベイランス活動、②感染症レファレンス活動、③生物学的製剤（ワクチンおよび血液製剤）の品質管理、を通常業務の3本の柱とし、さらにこれらの業務を支えるための基盤的研究および国際協力を行っている。

感染症サーベイランス業務においては、中央感染症情報センターとして地方感染症情報センターとの連携のもと、国内で発生した感染症および病原体情報を収集・解析し、国の感染症対策の基盤データとして提供している。また、このデータは危機管理対応すべき感染症発生を察知するためにも必須な情報となっている。さらに、レファレンス業務として全国80の地方衛生研究所とのネットワークの下、病原体検査共通マニュアルの作成と改定、さらに希少な感染症については各地域のレファレンスセンターとの連携による病原体検査法の標準化や技術移転を行っている。このような平時における活動と技術の蓄積が、感染症の発生時の迅速な対応のための基盤となっている。また、ワクチンがすでに実用化されている感染症については、迅速な国家検定が、健康危機管理としても重要となる。一方、地方衛生研究所における検査において結論が得られなかった感染症、極めて希であり各地方衛生研究所において検査法が準備されていない感染症については、国立感染症研究所において早急に対応する体制がとられている。

加えて、これまでBSL4施設としての指定されていなかった高度封じ込め施設については、平成27年8月7日にその指定がなされた。健康危機管理として対応すべき感染症の病原体のすべてがBSL4施設において対応すべきものではないが、今回の指定は国立感染症研究所の機能強化に直結するとともに、国の感染症危機管理にとって大きな意義を有するものといえる。

第90回メモリアル講演 1

日本感染症学会を取りまく現状と将来展望

一般社団法人日本感染症学会理事長¹⁾、慶應義塾大学医学部感染症学教室²⁾

岩田 敏¹⁾²⁾

一般社団法人日本感染症学会は、この度設立90周年を迎えました。人間でいえば90歳、米寿を通り過ぎて卒寿を迎えたということになります。

本学会は1926年（大正15年）に当時東京市立駒込病院長で在られた二木謙三先生が中心となり、日本伝染病学会として設立されました。1954年（昭和29年）に社団法人日本伝染病学会となり、初代理事長には二木謙三先生が就

任されていらっしゃる。その後、衛生環境の改善や抗微生物療法の進歩に伴いわが国における感染症の疾病構造が大きく変化したことに対応して、1974年（昭和49年）に社団法人日本感染症学会と名称を変え、2013年3月からは一般社団法人日本感染症学会として現在に至っております。本学会は、設立以来一貫して、それぞれの時代に問題となる感染症に対して広く正面から取り組み、この領域における学術的活動を推進して参りましたが、その歴史の中に90年という重みを感じざるを得ません。

衛生環境の整備、抗微生物薬の進歩、ワクチンによる感染症予防の普及により、感染症は克服されつつあるように見えますが、発展途上国においては依然として多くの伝染性疾患が蔓延しておりますし、HIV感染症、SARS、新型インフルエンザ、重症熱性血小板減少症候群（SFTS）など、近年になって新たに出現した新興感染症は少なくありません。また抗がん剤や免疫抑制剤による治療法の進歩による影響、ヒトの免疫保有状況の変化等により、以前にみられていた感染症が再度問題となる再興感染症も増加しております。また交通網の発達により、人の交流や物資の流通がグローバル化し、感染症についても地球規模で対策を考えなくてはならない時代になって来ています。2014年には西アフリカにおけるエボラウイルス病の流行があり、高い死亡率と医療関係者への感染例が多くみられたことから、その脅威に全世界が震え上がり、国際的な感染症危機管理のあり方と感染対策の重要性が改めて議論されました。また国内においては、70年以上報告のなかった国内発生のデング熱の流行を経験いたしましたし、昨年はお隣の韓国でMERSコロナウイルスによる中東呼吸器症候群が流行して大きな問題となったことは記憶に新しいところです。さらに抗菌薬の使用に伴って生ずる薬剤耐性菌についても、海外で問題となっている耐性菌が国内に持ち込まれるリスクが常に存在しています。このように感染症は常に変貌し、日常生活の中の身近なところで、私たちの生活・健康に影響を及ぼし続けている訳であります。

感染症への対策の4つの柱は、疫学、診断、治療、予防であり、これらが一つでも疎かにされれば、感染症のコントロールは立ち行かなくなります。様々な分野における感染症の専門家が集結し、感染症全般を取り扱う本学会の役割は、まさに感染症の疫学、診断、治療、予防のすべての分野において、総合的なリーダーシップを発揮することにあります。そのために、本学会は分子疫学的な手法も含んだ疫学解析、適切な治療を行うために必要な微生物検査の迅速化を含む新しい検査診断法の開発、ワクチンを中心とした予防法の開発と普及、そして感染症を治療するための新しい抗微生物薬や治療法の開発に、積極的に取り組み、関連学会と協力してこの分野における研究の発展に寄与したいと考えております。

感染症の専門家集団である本学会の役割は、今後益々重要になると考えられます。そのような背景を踏まえ、一般社団法人日本感染症学会は、学会における率直かつ専門的

な議論を通じて、感染症領域の基礎と臨床が一体となった研究の発展と若い力の育成、および社会に対する専門家からの情報発信において、より一層の努力を続けていく必要があると考えます。これまでの90年を振り返り、決して立ち止まることなく、100歳に向けて次の10年という新たなスタートを切ろうではありませんか。

第90回メモリアル講演2

Antimicrobial resistance control and Global Surveillance

Laboratory of Medical Microbiology, Vaccine & Infectious Disease Institute (VAXINFECTIO), Faculty of Medicine and Health Science, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

Herman Goossens

Surveillance of antimicrobial use and resistance are one of the cornerstones of both national and local strategies to contain antibiotic resistance. Globally, several surveillance systems were established for antimicrobial use and resistance, with the aim to collect valid, representative, comparable national data on systemic antimicrobial use and resistance. The aim was also to monitor trends of antibiotic resistance and use, and raise awareness among policy makers of excessive antibiotic use. These surveillance programmes helped us to identify inappropriate antibiotic use and (quantitative and qualitative) targets for improvement. Our aim was to not only identify areas for improving antibiotic use, but also to develop tools which can measure the impact of interventions.

In my presentation, I will first give an overview of global initiatives to control antibiotic resistance. I will then give examples of pandemics of antibiotic resistant clones, and of strategies at the community and hospital level to control the emergence of these multi-resistant bacteria. Finally, I will discuss the need to approach this public health threat from a “One Health” perspective.

第90回メモリアル講演3

真菌感染症研究の進歩と将来展望

長崎大学

河野 茂

17世紀半ば、オランダのレーベンフックが自ら考案した光学顕微鏡を使って細菌の観察に成功した際、同時に酵母も発見した。こうして顕微鏡の開発はあらゆる真菌の観察を可能にし、真菌学研究の土台が作られた。近代科学としての真菌学は18世紀初頭にミケリにより始まったとされ、20世紀初頭にはレイモン・サブローにより病原真菌を対象とした広範な分類学的研究が展開された。わが国の医真菌学は、サブローに師事し、文人木下空太郎としても高名な太田正雄によって基礎が築かれ、皮膚糸状菌の新分類に加え、*Candida* 属菌などの酵母の分類学についても

大きな進歩を見せた。

20 世紀前半の医真菌学の中心は皮膚科領域にあったが、1960 年代に入って医療の進歩とともに深在性真菌症の問題が顕在化し、真菌を研究対象とする様々な基礎・応用生物学領域など幅広い研究者を糾合して医真菌学は目覚ましい発展を遂げた。それを支えているのは細胞生物学、生化学、遺伝学、免疫学などの先進的な研究方法論の導入と応用であったが、1980 年代以降、分子生物学の進歩によってさらに加速されることとなった。その結果、病原真菌の系統学・分類学、細胞生物学、分子生物学、それに基づく真菌症の疫学、感染成立機序の解明、診断法の改良、有用な抗真菌薬の創薬・開発といった基礎から応用まで様々な分野の研究が急速に進展した。

1996 年には最も代表的な酵母である *Saccharomyces cerevisiae* のゲノムが解読され、これが契機になり医真菌学もゲノム学さらにはプロテオーム学の時代に入り、いくつかの主要病原真菌のゲノム解読プロジェクトが進行した。その成果が病原因子とその制御メカニズムの解析、遺伝子診断や治療薬の分子標的探索などへ利用されている。より具体的に述べると、真菌の同定・分類は、形態や生化学的な特徴による方法に加え、遺伝子型やタンパク質解析による同定・分類が行われるようになった。特に遺伝子型の解析は、アウトブレイク時の流行株の把握、菌種の地域分布性、また菌種別の病原性の違いなど疫学的研究に有用な手段となっている。

また、真菌ゲノムの解読、および分子生物学的な手法により遺伝子変異株が作製できるようになり、遺伝子変異株の表現型の変化や動物モデル内での病原性の変化を調べることで有望な治療の分子標的の探索が可能となった。さらに、Microarray 法や RNA シークエンスによる RNA 発現の網羅的解析、Signature-tagged mutagenesis による病原遺伝子の網羅的解析は、真菌の分子生物学的研究を飛躍的に進歩させた。その他、マルチプレックスアッセイによるタンパク質の多項目同時測定により、少量のヒト臨床検体から多くの情報を得られるようになり、抗サイトカイン自己抗体など新たな免疫調節因子の候補が発見されている。

このように病原真菌や真菌症の理解が格段に進み、診断法や治療薬についても大きな成果をあげたにもかかわらず、深在性真菌症の制圧には程遠く、ムーコル症など研究自体がほとんど進んでいない分野も存在するのが現状である。本講演では、真菌感染症研究のこれまでの進歩と現在の問題点、今後進むべき研究の方向性について最新の知見を交えながら提言したい。

第 90 回メモリアル講演 4

わが国における感染症診療の進歩と将来への課題

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

二木 芳人

感染症は常に変貌する疾病群であり、その時々で疫学、宿主条件や基礎疾患に応じた病態そして診断や治療に生じる変化に対応することが我々には求められる。加えて、今

回の学術集会のテーマにも示されているように、従来の医療の領域を超えた幅広い分野に目を向けた基礎的、臨床的対応も近年は必要とされている。他方、わが国の感染症学の過去を振り返ってみると、欧米と大きく異なるいくつかの背景因子、例えば地理的な特殊性や医療経済的な仕組みの相違などがあり、そのために独自の在り方をたどってきたと考えられる。特に臨床分野では感染症は比較的新しい専門領域であり、卒前・卒後の教育や専門医制度、感染防止対策の考え方や組織の構築など様々な項目において、まだまだ発展途上といつて良いかもしれない。しかし、感染症は変貌を続けており、それに継続して対応していくことは極めて重要であり、急ぎその完成とさらなる充実を図ることも求められている。感染症専門医の数を考えても、他の内科領域専門医とは比較にならないほど少なく、臨床感染症学の講座を持たない医学部がいまだにいくつも存在している。医師以外の領域も含めて感染症の教育や臨床、あるいは感染対策に取り組む専門家の養成は急務であろう。

感染性疾患の診療に焦点を絞って眺めてみると、不適切な抗菌薬使用がはびこっていた 10 数年前とは隔世の感がある。各種ガイドラインの登場もあって不適切処方減少し、抗菌薬の使用量そのものも減少したため、皮肉にも製薬企業の新薬開発のモチベーションの低下の一因にもなっている。他方、欧米のガイドラインの盲目的な信奉により、わが国の実情には合わない抗菌薬使用も見られ、このあたりの修正も必要であろう。また、耐性菌の増加は今世紀最大の我々への課題であるが、幸いわが国では院内感染での侵淫度は現時点ではさほど高くはない。しかし、院外での感染症を見た場合、やはり一部の耐性菌は脅威となりつつある。これらに対する抗菌薬適正使用からの取り組みが求められる。その一つの方法論として、Antimicrobial Stewardship (AS) の概念がわが国でも紹介され議論が始まっている。欧米ではすでに 20 数年の歴史を持つ AS も、時代とともに変革が求められ続けているようであるが、ようやくその取り組みの端緒についたばかりのわが国では、その基礎を学ぶとともにわが国の実情に応じた修飾を加え、さらに世界の新しい流れにも対応していくことが求められるので、きわめて大きな、かつ重要なテーマとなると思っている。

本講演では、これらの感染症診療を取り巻く様々な問題の過去、現在の状況を確認し、将来の課題を考えてみたい。

第 90 回メモリアル講演 5

我が国におけるワクチン戦略の展望

川崎市健康安全研究所

岡部 信彦

わが国で制度としての予防接種が確立されたのは、1948 (昭和 23) 年の予防接種法制定にはじまる。制定当時は各種の感染症が日本全体に流行している状態であり、強力な社会防衛という観点から国民への義務づけとなり、個人の費用負担はないが予防接種会場を設定しての集団接種、違

反者には罰則を課するという強制のもとでの接種としてスタートした。しかし、ワクチンの進歩、疾病構造や社会情勢の変遷、副反応の発生状況などによって、本法はこれまでに多くの見直しや改正が行われてきている。ことに1994（平成6）年には、1）予防接種の努力義務化（勧奨接種：受けなければならないという表現から、受けるようにつとめなければならないという表現への変化（個人の意志の反映が可能で、接種に対してNoといえる権利の確保）、2）集団接種から個別接種、3）予防接種による健康被害に対する救済制度の充実などの大きな改正が行われた。最近では、2013（平成25）年4月に大きい改正が行われた。1）先進諸国と比べて公的に接種するワクチンの種類が少ないいわゆるワクチン・ギャップ問題の解消、2）予防接種施策を総合的かつ継続的に評価・検討する仕組みの構築等のため予防接種制度について幅広い見直し、3）副反応報告制度の充実やサーベイランスの強化、などについて議論が重ねられてきたものである。

これまでの予防接種行政は、どちらかという現状を改善していくことに対応することが中心で、中長期的計画を立てて実現していく、あるいはその計画を戦略的に見直していく、というものではなかった。その結果がワクチンギャップといわれるものからの脱却がなかなか行われずまた新たなワクチンの研究開発が遅れたとの反省に立ち、今後の予防接種に関する中長期的なビジョンを示す、いわば予防接種・ワクチンのこれからについて旗印を掲げるという意味で「予防接種基本計画」が策定され、平成26年4月1日から施行された。

予防接種基本計画にはその1として「予防接種に関する施策の総合的かつ計画的な推進に関する基本的な方向」とあり、「我が国の予防接種施策の基本的な理念は、予防接種・ワクチンで防げる疾病は予防すること」とある。また「予防接種施策の推進に当たっては、ワクチンの有効性、安全性及び費用対効果に関するデータ等の科学的知見に基づき、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会等の意見を聴いた上で、予防接種施策に関する評価・検討を行うこと」とある。ワクチンギャップの解消、新たなワクチンの開発（優先度が高いワクチンとして、MMR、DPT-IPB-HibあるいはHBなどの混合ワクチン、経鼻投与等のインフルエンザワクチンの改良、ノロウイルスワクチン、RSウイルスワクチン、带状疱疹ワクチン）、予防接種記録の整備、研究開発を促進するための環境作り、ワクチンの生産体制及び流通体制・安定供給にかかわる課題の改善、法制化された副反応報告制度の着実な実施とその有効利用、科学的データの収集及び解析、予防接種関係者の資質向上、予防接種に関する国際的な連携、などが基本計画には示されている。

予防接種を取り巻く環境は現在極めてダイナミックである。ワクチンギャップと言われてきた状況は数的には急速に埋められてきたが、数的なことだけではなく、より安全でより効果的な、そして使いやすい感染症予防のツールと

してのワクチンへ発展させ、人々から信頼されるものへと進化させていく必要がある。そのためには、この基本計画が絵に描いた餅にならないようウォッチングを続ける必要がある。この基本計画は本抄録提出時現在、中間評価を行うことが予定されている。学会当日においては、それらを含めて我が国におけるワクチン戦略の展望に触れてみたい。

第90回メモリアル講演6

Healthcare Quality and Infection Control in the United States ; new challenges and growing opportunities

Deputy Director of Division of Healthcare Quality Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, GA, USA

Michael Bell

Since the 1970s, healthcare in the United States has undergone multiple changes and faced a series of challenges. Some of the challenges have been met through improvements in policies, practices, and technologies. Others remain to be addressed and will require improvements in data access and utilization, systematic implementation of quality assessment and improvement processes, alignment of incentives and structures to support implementation, as well as innovations in science, design and training for safe healthcare delivery. This presentation will focus on recent examples and insights gained as we navigate toward improved systems.

第90回メモリアル講演7

我が国における感染症危機管理

東北大学大学院医学系研究科・微生物学分野

押谷 仁

グローバリゼーションの進展とともに新たな感染症が出現し、さらに出現した感染症が国境を越えて拡散するリスクが増大している。実際に21世紀に入り、相次いでそのような新興感染症の脅威に人類はさらされてきている。その代表的なものとして、SARS（2003年）・高病原性鳥インフルエンザA（H5N1）（2003年以降）・パンデミックインフルエンザA（H1N1）（2009年）・MERS（2002年以降）・鳥インフルエンザA（H7N9）（2013年以降）・西アフリカでのエボラウイルス（2013年～2015年）などがある。

グローバリゼーションとともに航空網は急速に発展しており、世界中のほとんどの場所に72時間以内には到達できるようになっている。これはほとんどの感染症において、潜伏期間内に感染者がその感染症を世界のさまざまな場所に拡散させるリスクがあるということを意味している。幸い、我が国ではSARSやエボラウイルスなどの流行がこれまで発生していないこと、2009年のインフルエンザパンデミックも比較的被害が少なかったことから、日本は大丈夫という「安全神話」が生まれてしまっているようにも思われる。しかし、グローバリゼーションが進んだ現

代において日本だけが安全ということはありません。日本でもこのような感染症のリスクは確実に存在するという前提で感染症危機管理体制を整備する必要があります。

感染症危機管理にあたっては、行政・医療機関・さまざまな関連する機関などが協力して対応する必要があります。日本では一般の医療体制がほかの国に比べても充実しているなど進んでいる面もあるが、行政の感染症危機管理体制などには多くの問題も抱えている。感染症を含む健康危機管理を行う上での基本的な考え方として、それぞれのリスクをきちんと評価して対策を考えていくというリスクマネジメントを基本とするというのが国際的な流れになっている。しかし、日本においてはこのような考え方が十分に浸透しておらず、きちんとしたリスク評価に基づく対策が実施されていないような事例も多く見られてきている。また感染症法や新型インフルエンザ等対策特別措置法といった法律の枠組みでは都道府県や特別市が対策の実施主体となるように定められているが、多くの自治体で感染症危機管理を実施するために十分な体制が整備されていないのが実情である。さらに感染症の流行に際して、まず流行の起きた地域で迅速な対応をすることが被害を最小限に抑えるために必要であるが、地域の体制も一部の地域を除くと十分に整備されているとは言い難い。

グローバル化の進展とともに我が国にも新興感染症のリスクは確実に存在していると考えべきであり、むしろそのリスクは増大してきているとみるべきである。新興感染症の流行がいつ起きてもおかしくないという前提のもとに医療機関・行政・地域などが協力して危機管理体制を整備していくことが求められている。

第90回メモリアル講演8

Bacterial Drug Resistance Status in China

West China Hospital of Sichuan University,
Chengdu, China

Fu-Qiang Wen Yi Xie Mei Kang
Bin-Wu Ying

Background: Antimicrobial resistance compromises our ability to treat infectious diseases, as well as undermining many other advances in health and medicine. Antimicrobial resistance is becoming more dangerous and urgent, and consolidated efforts are needed to avoid regressing to the pre-antibiotic era.

Methods: China Antimicrobial Resistance Surveillance System (CARSS) is the most important antimicrobial resistance surveillance nets in China. Between October 2014 and September 2015, through their national bacterial drug resistance monitoring network, CARSS gathered and analyzed specimens from 1,143 hospitals, of which 272 (23.8%) are secondary hospitals and 871 (76.2%) are tertiary hospitals. In total, there were 2,400,786 clinical isolates, including 695,066 Gram-positive bacterial strains (28.9%) and 1,705,720 Gram-negative bacterial

strains (71.1%). The top 3 sources of samples were sputum (993,205, 41.4%), urine (372,161, 15.6%) and blood (224,481, 9.4%).

Results: The top five tested gram-positive bacteria are the following: 223,758 (32.2%) *Staphylococcus aureus*, 88,593 (12.8%) *Staphylococcus epidermidis*, 67,432 (9.7%) *Enterococcus faecalis*, 64,791 (9.3%) *S. pneumoniae*, and 61,961 (8.9%) *Enterococcus faecium*. The top five tested gram-negative bacteria are: 510,140 (29.9%) *E. coli*, 336,829 (19.8%), *Klebsiella pneumoniae*, 219,630 (12.9%) *Pseudomonas aeruginosa*, 183,178 (10.7%) *Acinetobacter baumannii*, and 73,136 (4.3%) *Enterobacter cloacae*.

The incidence of methicillin-resistant *S. aureus* separation ranged from 20.3% to 47% with an average value of 35.8%, and the national separation rate of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcus was 79.4%. The national separation rates vancomycin resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* were 0.8% and 2.9%, respectively. The penicillin resistant *S. pneumoniae* separation rate was 4.2%, while erythromycin resistant rate of *S. pneumoniae* was as high as 91.5%. The separation rate of *E. coli* which was resistant to the 3rd generation of cephalosporin was 59%, and Henan province with the highest rate of 71.9%. The carbapenem-resistant *E. coli* separation rate was 1.9%. The incidence of quinolone-resistant *E. coli* ranged from 43.8% to 67.2% with an average value of 53.5%. The national separation rate of *Klebsiella pneumoniae* which was resistant to the 3rd generation of cephalosporin and carbapenem were 36.5% and 7.6%, respectively. The separation rates of carbapenem-resistant *P. aeruginosa* and *A. baumannii* were 22.4% and 59%.

Conclusion: There is an overall increase in bacterial drug resistance, especially in fluid samples, such as blood samples. In addition, its rates in China share certain geological patterns. To tackle the antimicrobial resistance trend, it is necessary to strengthen drug resistance monitoring network in order to improve the clinical diagnosis and treatment, and to emphasize the importance of laboratory and clinical communication.

教育講演1

変貌する感染症への対策—人材育成から—

奈良県立医科大学感染症センター

三笠 桂一

社会のグローバル化の影響は、感染症領域も例外ではない。原因微生物は、人や物と一緒に飛行機で高速大量にしかも地球規模で移動している。海外で発生した新興感染症が瞬く間に全世界に広がり、我々は既に2009年に新型インフルエンザ(H1N12009)という形で経験した。世界中の感染症がいつでも日本に飛び火する状況にあり、エボラ

出血熱や中東呼吸器症候群（MERS）はいつまでも対岸の火事ではすまされない。また、大規模な自然破壊や地球の温暖化などの気候の変化により、感染症の流行地域が拡大し、デング熱などの熱帯感染症が日本でも発生した。さらに、2003年の重症急性呼吸器症候群（SARS）やH5N1やH7N9の鳥インフルエンザにみられるように動物の疾病がヒトへ種を越えて拡大し、また、後天性免疫不全症候群（AIDS）や梅毒が増加傾向にある。このように人の生活習慣に根付いた感染症の克服は容易ではない。一方、抗菌薬の進歩と乱用によりMRSAや多剤耐性緑膿菌以外に、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌など毎年のように次々と新たな耐性菌による医療関連感染が問題となっている。院内では移植をはじめ抗ガン化学療法や免疫抑制薬、そして生物学的製剤の使用による治療がなされ、基礎疾患の管理は進歩したものの、様々な免疫不全を呈した宿主の増加とともに感染症が重症化・難治化し、深在性真菌症や抗酸菌症などの感染症の重要性も出てきた。さらに、血管内治療の進歩とともに、血流感染が増加し、感染性心内膜炎や腸腰筋膿瘍や化膿性脊椎炎あるいは眼内炎などが以前より増加しているように感じるのには診断能力の向上だけでは説明がつかない。また、若い世代では従来有しているはずの麻疹や風疹などの抗体価を有していなかったり、人口の急速な高齢化とともに、結核や肺炎、特に誤嚥性肺炎に遭遇する機会が増えたりと宿主側の変化も大きい。高齢者に対する抗菌化学療法への配慮、誤嚥性肺炎に適した治療法の選択や最近では緩和医療も視野に入れた感染症診療を考慮しなければならない時代となった。医療現場ではこれらの変化に順応して行くために、適正かつ効果的な対応が要求され、それに対して感染症診療の幅広い知識と経験、抗菌薬の適正使用能力、感染管理能力、そして、視野の広い総合臨床力を有した人材の育成が必要となってきた。このような中で、感染症学会や化学療法学会では感染症専門医や抗菌化学療法認定医、あるいはInfection Control Doctor（ICD）の育成を推進してきた。現在、日本には1,292人の日本感染症学会認定の感染症専門医が存在し、全国で238箇所の研修施設を認定し、専門医の育成体制の構築に尽力しているが、今後の専門医制度の改革もあわせて課題が山積している。本講演では我々が奈良県を中心として行ってきた感染症医育成の流れを紹介し、今後の人材育成の参考にしていただければ幸いである。

教育講演 2

わが国の侵襲性真菌感染症の最新事情

国立感染症研究所真菌部

宮崎 義継

1. 疫学

わが国に多い侵襲性真菌感染症はアスペルギルス症、カンジダ症、クリプトコックス症などであるが、疫学情報は対象集団に応じて異なる内容となる。真菌疫学に関して恐らく世界一のデータ規模と思われる日本剖検報の解析では剖検例の約5%に侵襲性真菌症が認められる。剖検にお

ける病理組織学的な確定例としてはアスペルギルス症の頻度が高いが、実臨床全般において培養による確定例として最も多い侵襲性真菌症はカンジダ血症と考えられ国内で年間1万例程度と推察する。ほかに、中枢神経系感染症の原因として頻度が高いクリプトコックス症がある。

2. 薬剤耐性真菌

アスペルギルス症に対する抗真菌薬としてボ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。海外からは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。*Aspergillus fumigatus* と同定されたがボリコナゾール治療抵抗例の株には、隠蔽種とも呼ばれる *A. fumigatus* 類縁種の存在も知られるようになり、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。

カンジダ属は血液培養陽性例の3~5%を占める重要な病原体であり、菌種毎に薬剤感受性の特徴がありガイドライン等に反映されるようになった。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では異なる治療薬を選択することが推奨されている。カンジダ血症に対する標準的な薬剤であるアゾール系抗真菌薬とキャンディン系抗真菌薬の感受性サーベイランスでは割合は低いが耐性のものが存在している。

3. 市井感染症としての侵襲性真菌症

コクシジオイデス症は最も高病原性の真菌として四類感染症に規定されており現在まで約90例が国内で報告されている。国内では稀な疾患であるため鑑別疾患として認識されにくいことから、診断の遅れや検査室感染に至る事例があり、本症を再認識すべきと考える。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報告されている。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。

以上のように診療にあたって知っておくべき、様々な侵襲性真菌症の新しい局面について理解を深めたい。

教育講演 3

C型肝炎ウイルスによる肝発癌とウイルス治療の進歩

東京大学医学部感染制御学¹⁾、同 消化器内科²⁾

森屋 恭爾¹⁾ 三好 秀征²⁾ 小池 和彦²⁾

HCV（C型肝炎ウイルス）はフラビウイルスに属する一本鎖RNAウイルスであり持続感染者は世界で1億2千万人、日本では140万人存在すると推定されている。日本のHCV感染者は年間約3万人の肝細胞癌死亡者の60%以上を占めるとともに、感染者の約70%以上が60歳以上という分布を占めている。血液を介した感染経路をとるが若年者の感染率がきわめて低いことから医療におけるHCV

感染経路に対する制御が有効であったと考えられる。HCV ゲノムは約 6600 塩基対からなり構造タンパクをコードする core env ge と NS2 NS3/4 NS5A NS5B などウイルス蛋白の切り出しを行う protease, RNA 依存性 RNA polymerase など非構造タンパクをコードするゲノムからなる。遺伝子型は 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b などからなり日本では 1b の感染例が最多であり、次に 2a が占めている。世界的にも遺伝子型 1b が感染者の約半数を占めていると考えられている。遺伝子型 1b はインターフェロン治療抵抗性である。HCV 感染症の治療はインターフェロン単独投与から始まり peginterferon ribavirin 併用、また peginterferon, ribavirin さらに protease 阻害剤 (NS3 阻害) により治療困難な genotype1b においても 70% を超える SVR (sustained viral response) を獲得するようになっていた。ついに protease inhibitor と NS5A 阻害剤の併用からインターフェロンフリー治療が日常診療で開始され 90% 前後の SVR 獲得を望めるようになった。さらに NS5B (polymerase) 阻害薬など多くの薬剤が治療に使用可能となり 2015 年 11 月時点肝臓学会治療ガイドラインも 2 カ月ごとに更新される場合も見られた。このように HCV 感染症の制御も進み SVR 獲得により消化管出血、肝不全、肝細胞癌を含めた肝臓関連疾患全体の予後改善も報告されている。一方インターフェロンフリー治療でもウイルス排除がもたらされない症例では複雑な耐性ウイルスの存在も認め今後の大きな問題となっている。また C 型肝炎は肝臓の脂肪化、インスリン抵抗性の惹起が認められ代謝性疾患の側面を持つ特徴があるが、SVR 獲得後も長期にわたる代謝異常の影響および肝細胞癌発生を見ること、また日本の HCV 感染者が高齢者中心であること、発癌に年齢が関与することなどから今後 SVR 達成者が増加するなか今後も長期にわたり肝細胞癌制御を行う必要がある。

教育講演 4

感染症診療における新規迅速検査の役割

長崎大学大学院病態解析・診断学分野¹⁾、長崎大学病院検査部²⁾

柳原 克紀¹⁾²⁾

科学技術の進歩に伴い、新規迅速診断検査の開発が進められている。代表的なものとして、質量分析装置 (Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: MALDI-TOF MS) がある。これは迅速性と経済性を兼ね備えた微生物同定機器であり、微生物検査に大きな変革をもたらす。遺伝子検査は従来から用いられてきたが、近年は飛躍的に進化している。汎用性に優れ、微生物の検出以外に薬剤耐性遺伝子や病原遺伝子の検出が可能である。新しい微生物検査は、培養や生化学的同定を基本とした従来検査法と比較して、より早く微生物や耐性遺伝子を検出できる。初期の時点での原因微生物の推定は、適切な抗菌薬選択につながり、感染症の予後を改善させることが期待される。診断方法の選択肢が広がる一方で、感染症診療や感染症対策に携わる医療従事者はその特徴をよ

く理解しておくべきである。

MALDI-TOF MS は、簡便かつ短時間で結果が得られ、ランニングコストも廉価である。レーザーでイオン化した高分子を飛散させ、真空管の中での飛行時間を測定してマスペクトルを作成し、主にタンパク質の質量进行分析する装置である。この飛行速度は質量が小さい分子ほど速く、質量が大きい分子ほど遅くなるという特徴がある。検出器までの到達時間が分子の質量によって変化するため、飛行時間を分子質量に置き換えてマスペクトルが作成される。同定には主にリボソームタンパク質のマスペクトルパターンが利用されており、一般的な生化学的同定法との一致率は種レベルで約 85%、属レベルで約 95% とされる。コロニー釣菌から同定まで約 10 分で可能であるという迅速性は大きな長所であり、高い正確性と再現性を併せ持っている。我々の検討でも、臨床サイドへの報告は一日程度早くなることが示された。弱点としては一部には識別が困難な微生物が存在し、*Streptococcus* 属、*Enterobacter* 属ならびに *Acinetobacter* 属では同定の信頼度が低下することがある。また、*Shigella* 属は同定が不可能な代表的な菌で、*Escherichia coli* と誤同定してしまうため、その判断には十分に注意しなければならない。今後は、データベースの充実により同定精度が向上することが期待される。本装置は既に欧米を中心に広く普及し、わが国でも導入が徐々に進んでいる。

遺伝子検査

遺伝子検査は、ある一定の知識や手技などの習得が必要な上に、特殊な機器を要する点やコストの面などから、臨床現場での活用場面は限られてきた。次々に新しい技術を用いた機器や工夫を凝らした手法が開発され、応用範囲が広がってきている。1 種類の病原体 (シングルターゲット) を対象にしたものは、安価で簡便な遺伝子検査として、期待される。多項目同時遺伝子検出 (マルチターゲット) は、多種病原体と薬剤耐性遺伝子等の同時検出が可能であり、耐性菌の迅速検出に大きな威力を発揮する。

全自動核酸増幅検査システム

煩雑となりやすい核酸抽出の操作を含めて、核酸増幅、検出まで 1 台で行える装置も登場してきた。サンプルを機器に装着後、全自動でこれらの過程を行うため、時間の短縮に加え、コンタミネーションのリスクが回避できる。また、操作のプロセスが少なく、施行者の技術にも左右されにくい。簡便な機器が多数開発されてきている。

感染症迅速診断は技術革新に伴い、進化してきている。治療薬選択や患者のマネジメントに大きく貢献できることは間違いないが、解決すべき問題もある。どのような患者群にどの診断法を用いていくかは重要な課題である。学会や研究会が議論して、それぞれの診断法の運用について決めていく必要がある。また、新規遺伝子診断薬や診断機器は欧米で承認されているものの多くが、我が国では認められていないため、「検査機器ラグ」や「診断ラグ」が生じている。この問題については、感染症学会、臨床微生物学

会ならびに臨床検査医学会などの関連学会が協力して、取り組む必要がある。

教育講演 5

ウイルス―宿主核内相互作用を標的としたインフルエンザ治療薬の可能性

秋田大学大学院医学系研究科情報制御学・実験治療学講座

今井由美子

インフルエンザウイルスは、ゲノムの転写・複製を核内で行う RNA ウイルスであるが、感染宿主細胞の染色体にはウイルス・宿主相互作用を介した多階層の摂動が加わる。我々は、脂肪酸代謝物のライブラリーを用いたスクリーニングと質量分析法による脂肪酸代謝物のリピドミクス解析を通して、ドコサヘキサエン酸 (DHA) 由来の新規の代謝物がウイルス RNA の核外輸送を抑制することによって、インフルエンザウイルスの増殖を抑えることを見出した。同代謝物の産生量とウイルスの病原性には負の相関が認められた。また、同代謝物は予防的に投与しても、これまで救命の難しかった感染 48 時間後に投与しても、重症インフルエンザマウスの生存率を改善させた。これらの知見から、核内における脂質代謝経路と RNA 核外輸送のクロストークがインフルエンザの病原性発現に関与していることが示唆された。さらに最近、インフルエンザウイルス感染によって宿主細胞のヒストン修飾状態、染色体構造が変化し、これが転写環境の変化を通して、インフルエンザの病態の形成に関わっていることを見出した。今回、これらを中心とした宿主核内ネットワークを標的としたインフルエンザ治療薬の可能性についてお話ししたい。

教育講演 6

救急領域の患者にみられる感染症と感染対策

慶應義塾大学医学部救急医学

佐々木淳一

救急外来 (ER) は医療機関の門戸として非常に重要である。新興・再興感染症も含め救急受診を必要とする感染症は、新たな抗菌薬の開発、各種感染症関連のガイドラインの整備などにもかかわらず、むしろその勢いを増し、昨今の本邦における「デング熱」の発生、世界的な「エボラ熱」や「中東呼吸器症候群 (MERS)」流行への危機などの現状を鑑みると、感染対策 (感染制御) 面で世界のボーダーレス化が急速に進行し、急速に高齢化が進むわが国において社会的脅威となっている。一方で、ER を受診する患者の重症度・緊急度は極めて多彩であり、その診療には日常的に早急な判断が求められ、初療時の患者情報が乏しい中で、各種の病原体の感染が疑われる患者を如何に効率良く抽出し、患者-患者間や患者-医療従事者間の感染防止策を講ずるかが、大きな課題となる。

救急領域の患者にみられる感染症は、①救急来院の原因となった急性感染症、②非感染性救急疾患や外傷・熱傷・手術に続発する感染症、③入院中の医療関連感染に大別することができる。このうち、救急来院の原因となった急性

感染症以外は、医療機関において抗菌薬使用を含めた適切な感染制御を行うことができれば、発症そのものを減らすことが可能であり、治療成績の向上にもつながると考えられる。救急部門を含む急性期病院における医療関連感染に対する予防ガイドラインの中でも (Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29 Suppl 1: S12-21), 中心静脈関連の血液感染、人工呼吸器関連肺炎、カテーテル関連尿路感染、手術部位感染、MRSA 感染、クロストリジウム・ディフィシル感染が主要項目としてあげられている。

米国救急医学会 (American College of Emergency Physicians: ACEP) の機関誌には、“Infection prevention in the emergency department” と題する Review が掲載されており (Ann Emerg Med. 2014; 64: 299-313), 国際的にも ER における感染対策 (感染制御) は注目されている分野であることがわかる。ER における感染対策 (感染制御) は、侵襲度が高く且つ迅速性が求められる医療と同時並行で行う必要があり、他部署と異なる場合も多く、リスク・マネジメントの点からも非常に重要と言える。標準予防策の徹底は基本であり、さらに ER の特殊性を考慮に入れた感染対策 (感染制御) が必要になる。その内容は、病原体の院内伝播防止を目的とした各種サーベイランスによる早期認知と情報共有、病原体別予防策による交差感染の防止、環境・医療器材の消毒管理、抗菌薬適正使用による耐性菌発現の防止など、現場スタッフと infection control team (ICT) との連携の下に多面的な対策が求められる。

2015 年になり日本救急医学会は日本臨床救急医学会、日本感染症学会、日本環境感染学会と共に 4 学会合同のワーキンググループとして、「救急外来部門における感染対策検討委員会」を設置し、ER における感染対策およびそれに関連する事項について総合的かつ多面的に検討し、ER の特殊性を考慮に入れた感染対策を学会として社会に発信していくことになった。まさしく、救急部門と感染制御部門のコラボレーションにより、救急現場における問題点を解決しようとする活動といえる。

教育講演 7

卒後臨床教育と感染症

感染症コンサルタント

青木 眞

症例検討会に出される疾患の大半は感染症、腫瘍、自己免疫疾患であるにもかかわらず、我が国では、この臓器横断的な 3 領域を扱う専門科が各臓器別のそれに比して認知が遅れた印象がある。最近、認知度があがってきた総合内科・診療科も等しく臓器横断的であることは示唆的である。臓器横断的な視点、総合診療的な概念が必須である卒後臨床教育を改めて見直したい。

教育講演 8

集団微生物学のすすめ―バイオフィルムの制御に向けて―

筑波大学生命環境系

野村 暢彦

細菌は単細胞生物として、互いにわれ関せず単独で生きていると長い間信じられてきた。しかしながら、その細菌も会話をし、集団生活をしていることが明らかになってきた。すなわち、シグナル化合物（細菌の言葉）を細胞外に放出することで、細菌間でコミュニケーションをしながら、バイオフィームと呼ばれる組織化された集団で環境適応し生活していることがわかってきた。それらは、健康（感染症・プロバイオティクス）、食品（発酵・危害菌）、金属腐食、水処理（活性汚泥・膜処理）、バイオマスエネルギーなど正負の両面で様々な産業に関わっている。しかし、バイオフィームについての理解は未だ不十分なため、それらの分野に関わるバイオフィームの制御は困難な状態なままである。以上の背景から、バイオフィームおよび Cell-cell communication の研究が世界中で盛んに進められている。

バイオフィームは、細菌などの微生物が何かしらの表面に付着した集合体である。「バイオフィーム」と呼ばれてはいるものの、単純な「薄膜（＝フィルム）」ではない。バイオフィームはしばしば驚くほどに精巧な立体構造を示す。1種類の細菌からなるバイオフィームでさえもその立体構造は栄養状態による異なり、つまり環境状態によってその立体構造に規則性が存在している。環境中では、多くが階層の異なる微生物種からなる複合微生物系バイオフィームであり、その立体構造は複雑である。また、大事なことはそれら微生物たちがつくるバイオフィームの内部の環境は多様になっていることである。例えば、好気条件下のバイオフィームでさえ、そのバイオフィームの内部あるいは付着面基底部などは微好気あるいは嫌気的な環境となる。言い換えると、微生物はバイオフィームという立体的三次元構造をつくることで、その内部に多様な環境を手にするようになる。それは、細胞の不均一性を生み出すことになる。例をあげると、緑膿菌は好気・微好気の各環境下で抗生物質耐性能や毒素産生能などの種々の形質が異なることが明らかになっており、よって、好気条件下でつくられた緑膿菌バイオフィームでは、バイオフィームの外部を構成する細胞群と（微好気環境の）内部を構成する細胞群では、その抗生物質耐性能などが異なる。さらに近年、バイオフィームからの多様な自然突然変異株の出現が報告されている。つまり、細菌にとってバイオフィームは、環境適応のみでなく進化的側面からも重要な「場」であることが示唆されている。以上の複雑性が、バイオフィーム制御の難しさの一因になっている。

また、緑膿菌など種々のグラム陰性菌から側鎖のアシル化ホモセリンラクトン（AHL）などのシグナルが発見され、その応答は Quorum-sensing（QS）と呼ばれている。バイオフィームの高次構造の形成に QS が関与していることが明らかになっている。よって、バイオフィームと QS などの Cell-cell communication の研究はより重要になってきている。

しかしながら、バイオフィームの解析においては技術的課題も多く、それらが進展を妨げている側面がある。我々

は、一部それらをブレイクスルーする技術を開発したのであわせて報告させて頂く。

単細胞の生命体である微生物も、地球上のその8割以上がバイオフィーム形態であることが明らかとなってきた。つまり、微生物研究も「個から集団」を意識していく微生物社会学の理解が必須になる。本講演では、バイオフィームおよび Cell-cell communication などの微生物社会学また集団微生物学について、そしてそれらを考慮した新たなバイオフィーム制御の可能性について述べさせて頂く。

教育講演 9

Antimicrobial Stewardship Programs を実施するために 京都府立医科大学感染制御検査医学

藤田 直久

耐性菌の出現と拡大は全世界的に重大な問題になっている。2001年に世界保健機構（WHO）が「抗菌薬耐性の封じ込めのためのグローバル戦略」が出されて15年が経過したが、新たな抗菌薬の開発は鈍化する一方で、耐性菌出現と拡大の脅威はますます強まっている。病院内における耐性菌出現および拡大防止のために、現在ある抗菌薬の適正使用、耐性菌の伝播予防対策、病院環境整備の3つの柱があり、これらをすべて実施する必要がある。なかでも、医師により処方される抗菌薬は、耐性菌選択の温床となるため「抗菌薬適正使用」は重要である。「抗菌薬適正使用」の目標は、患者の安全確保と予後改善、耐性率の低下、医療費削減であり、これらに到達するためのプログラム（Antimicrobial Stewardship Programs＝ASP）は極めて重要である。

ASPの実施のためには以下の項目が必要とされている。①動機となる問題点の現状評価：自施設での問題点を分析し、それを数値で表現評価する、②責任と実施権限の確保：実施のための指導責任者の指名、プログラム実行のための病院からの支援、チームへの人員、予算や情報技術などの資源の確保、③組織構築：ASP活動のための時間や資源の確保、医師、微生物技師、薬剤師からなる多職種チーム、④優先順位と活動の評価方法：目標の明確化、⑤介入策：処方前の介入による抗菌薬の使用指針作成や教育、処方後の介入としての狭域化、投与量・投与期間の適正化、静脈投与から経口への変更、処方サポート、感受性率報告、迅速診断の導入など、⑥改善のための客観的評価：処方状況や耐性率の把握、コンサルテーション頻度、デフィシル腸炎発生率や術後創感染率など、⑦教育と訓練：感染症診断および治療に関する教育、ラウンドによる指導教育、⑧情報共有と報告：処方医師との密接な情報共有と連携、使用量や耐性状況などの定期的なフィードバック、である。

日本においてこれらを実施するための環境は決して十分に整っているとは言えない。当大学附属病院では、2003年に抗菌薬適正使用推進チームを組織し、約12年が経過した。本教育講演では当院での経験を交えながら、日本におけるASPについて解説する予定である。

教育講演 10

21 世紀の薬剤耐性菌の変貌

大阪大学医学部附属病院感染制御部

朝野 和典

薬剤耐性菌というと、昔からあったし、困った問題ではあるが、臨床において決定的な問題とはなりえない、と考えられていた。しかし、実はそのような考え方は 20 世紀までの考え方であり、21 世紀の今、その考え方を改めなければならないということが明確になってきている。一言でいえば、異次元の耐性菌が広がりつつある。その代表的な細菌がカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）や、多剤耐性アシネトバクターである。CRE の特徴は、菌種、菌株間を越えて耐性遺伝子が行き来することであり、これまでの同一菌種、菌株による感染症という概念では認知できない感染症である点である。多剤耐性アシネトバクターは、海外で集中治療室を中心として、高率に院内感染を起こし拡大し、もはや MRSA を越える耐性菌となっている。しかも、有効抗菌薬の少なさでは、MRSA の比ではない現在の世界の耐性菌の状況を WHO は、Post-Antibiotic Era（ポスト抗菌薬時代）と呼称し、ささいなケガでも死に至るような抗菌薬以前の時代に逆戻りすると警鐘を鳴らしている。米国のオバマ大統領は、2014 年 9 月に大統領令「抗菌薬耐性菌との闘い」の発令を行い、それに基づく「国家戦略」を発表した。このように、21 世紀の世界はもはや、抗菌薬に頼って感染症を治す時代ではなくなってきている。そのことは、たとえば、輸入感染症といえばデングやマラリアなどを思い浮かべるが、今日超多剤耐性菌も輸入感染症の重要な対象となっている。実際、国内のいくつかの医療機関において海外で医療を受けた日本人が超多剤耐性菌の保菌状態で帰国し、院内感染を広げたと報告されている。デングやマラリアに比べると多剤耐性菌の保菌は直接の症状が現れないために、より気づくのが困難であり、気づいたときには院内感染が起こっているということになる。したがって、海外で医療を受けた患者が受診してきた場合には、超多剤耐性菌の保菌を疑い、検査結果が出るまでは保菌者として対処すべきである。CRE の代表である NDM（ニューデリーメタロ β -ラクタマーゼ）型カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌は、その名の通り、インド、パキスタンから世界中に、最初はメディカル・ツーリズムの患者を介して広がっていった。超多剤耐性菌は海外に多くの種類があるものの、日本固有の耐性菌も存在する。これが CRE の一種である IMP 型メタロ β -ラクタマーゼ産生腸内細菌科細菌であり、一般病棟ばかりではなく、NICU においても院内感染が起こっている。多剤耐性アシネトバクターはその強い感染性から“グラム陰性の MRSA”と呼ばれている。本菌は、すでに各国の臨床現場で広範に広がっており、有効な抗菌薬がコリスチンなど極少数に限られるなど、今日最も重要な院内感染耐性菌の代表である。私たちはタイ国において本菌の LAMP 法を用いた active surveillance による迅速診断とそれに基づく隔離予防策の

有効性について検証を行い、国際貢献と共にわが国への拡散時の対応を模索している。21 世紀に、新しいステージに突入した耐性菌感染に対しては、まずその正体を知ること、それからそれに備える体制を整備すること、そしてあきらめずに改善することが重要である。現在のところ日本の医療現場は超多剤耐性菌の少ない状況を維持しているが、多くの世界の国々はこれら耐性菌が常在化しているという認識が重要である。日本もそうなるのか、諦めずに駆逐し続けるのか、重大な岐路に立たされている。

教育講演 11

ワクチンに関する最近のトピックス

国立感染症研究所感染症疫学センター第 3 室（予防接種室）

多屋 馨子

予防接種で予防可能な疾患はワクチンで予防するという国の基本計画に沿って、接種可能なワクチンが増加し、わが国の子ども達も海外の先進諸国と同等に感染症から守られるようになってきた。新しいワクチンの開発が進んでいるが、副反応への関心も高い。

演者は、予防接種で予防可能な疾患の疫学情報を解析する部門に所属し、有効性の観点からワクチンを考える一方で、予防接種後に生じた副反応についてもサーベイランスする業務を担っており、安全性の観点からワクチンを考える機会も多い。

そこで、今回、予防接種の有効性と安全性の両軸の観点から、ワクチンについて考えて見たい。当日は、予防接種で予防可能な疾患の発生動向、血清疫学情報からみたワクチンの有効性の部分と、平成 27 年度から新たに構築中の副反応分析ツールについて概要をご紹介します。

教育講演 12

エボラウイルス研究の最前線

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター

高田 礼人

【はじめに】近年、多くの新興感染症が世界各地で発生しているが、それらの多くは、自然界の野生動物が保有しているウイルスが、家畜、家禽そしてヒトに伝播して感染症をひき起こす人獣共通感染症である。エボラ出血熱も、そのような人獣共通感染症の一つである。エボラウイルスは、何らかの野生動物に感染し自然界に存続しており（そのような動物をそのウイルスの“自然宿主”と呼ぶ）、ヒトあるいはサルに伝播すると致死率の高い感染症を惹き起す。

【エボラおよびマールブルグウイルス】分類学的に、エボラウイルスはマールブルグウイルスとともにフィロウイルス科に属する。これらのウイルスによる感染症は、中央アフリカ諸国を中心に散発的に発生し続けており、近年その頻度は高くなっている。特に、2014 年に西アフリカで発生したエボラ出血熱は未曾有の大流行となり、世界的な問題となった。

【病態】エボラウイルスの病原性は極めて高く、致死率は時に 90% 近くに達する。病原性はウイルス種（Zaire ebo-

lavirus, Sudan ebolavirus, Tai Forest ebolavirus, Bundibugyo ebolavirus 及び Reston ebolavirus) によってやや異なる。血液、粘液および嘔吐物等を介して粘膜や傷口から体内に侵入したエボラウイルスは、最初に樹状細胞やマクロファージに感染し、自然免疫応答が阻害される。また、リンパ球の応答も阻害され、獲得免疫も妨げられる。このような強い免疫抑制がエボラウイルスの病原性発現に関わっていると考えられる。感染初期にはインフルエンザ等に似た症状しか起こさないが、後期にはウイルスが全身に広がり各臓器の機能を破壊すると同時に、サイトカインストーム、血液凝固障害及び血管内皮細胞機能障害などによる出血症状を呈し、多臓器不全となる。一方、2014年の西アフリカで流行したエボラウイルスの感染例では、典型的な出血症状が見られない症例が多く、最近ではエボラウイルス病 (Ebola virus disease) と呼ばれるようになってきた。

【予防・治療法】エボラウイルス遺伝子の一部を他のウイルスに組み込んだワクチンが、2014年の流行時に使用され、ある程度の効果と安全性が確認された。また、ウイルスに対する中和抗体投与の有効性がサル感染モデルで近年相次いで証明され、2014年の流行時に承認薬ながら抗体療法が実施された。ウイルス遺伝子の合成を選択的に阻害する化合物、Favipiravir (アビガン錠) は、もともと抗インフルエンザウイルス薬として開発されたが、エボラウイルスを含む様々なRNAウイルスのRNAポリメラーゼを阻害する可能性があり、ギニアで臨床試験が行われた。今後は、作用機序の異なる数種類の方法を組み合わせ用いる治療法の検討が期待される。

【エボラウイルスの自然宿主】現在、エボラウイルスの自然宿主として有力視されているのが果物を主食とするコウモリ (フルーツバット) である。しかし、フルーツバットが感染性のエボラウイルスを長期的に維持し、他の動物への直接の感染源となっているという事は証明されていない。一方、マールブルグウイルスは、2007年にウガンダの鉱山労働者の間でマールブルグ出血熱が流行した際に、坑道内に生息していたフルーツバットから実際に分離され、ヒトへの感染源となっていたことが証明された。

【終わりに】エボラ出血熱対策確立のためには、病原性発現メカニズムの解明や予防・診断・治療法の開発とともに、自然宿主あるいはキャリアーとなる動物を同定し、ヒトへの伝播経路を解明することが重要な課題となる。

教育講演 13

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌等多剤耐性菌の状況

国立感染症研究所細菌第二部

柴山 恵吾

近年、世界各国で様々な薬剤耐性菌が拡散、蔓延して健康安全保障上の脅威となっている。日本国内においても、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌や多剤耐性アシネトバクターによる院内感染がしばしば報告されている。これらの状況を踏まえ、平成26年9月19日にカルバペネム耐性腸

内細菌科細菌感染症が新たに感染症法に基づく医師の届出対象感染症の第5類全数把握感染症に追加され、また薬剤耐性アシネトバクター感染症が第5類定点把握感染症から全数把握感染症に変更され、これらの感染症の発生を国として継続的に把握することとなった。集計結果は、国立感染症研究所のホームページで週報として公開されている (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/idwr.html>)。カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症は、2014年第46週から2015年第45週の1年間で1,610例報告された。菌種としては、Enterobacter 属菌によるものがおよそ半数を占めていた。カルバペネム耐性腸内細菌科細菌については、米国では大腸菌と Klebsiella 属菌による院内感染症例が年間およそ9,000例と報告されており、日本では現在のところ比較的少ない状況にある。薬剤耐性アシネトバクター感染症は、2015年第1週から第49週までに32例が報告された。日本では国の薬剤耐性菌のサーベイランスとして、感染症法に基づく調査とは別に厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (以下、JANIS) が実施されている (<http://www.nih-janis.jp/index.asp>)。JANIS 検査部門では、参加医療機関から保菌も含めて全ての分離菌株のデータを収集し、主要な菌種について各種薬剤に対する耐性の割合を算出し、日本の National data として結果を公開している。2014年の公開情報によると、大腸菌を始め主な腸内細菌科細菌のイミペネム耐性、メロペネム耐性はほとんど1%未満だった。日本国内で分離されるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌では、カルバペネマーゼ遺伝子はほとんどがIMP型であり、米国や途上国でよく分離されるKPC型、インド、パキスタンや東南アジアでよく分離されるNDM-1型、欧州で多いOXA-48型は今のところ少なく、ほとんどが輸入例である。今後日本で薬剤耐性菌を増やさないために、基礎、臨床の関係者が連携して対策にあたっていくことが重要である。

教育講演 14

“One Health”時代の感染症とリスクコミュニケーション TBSテレビ報道局解説委員

小嶋 修一

エボラ出血熱、新型インフルエンザ、MERS、炭疽菌等によるバイオテロ……。高度文明社会の現代でも、目に見えない敵=感染症は人類の大いなる脅威であり、先進国でさえも、パニックを引き起こすこともある。そこで我々メディアは日ごろから、感染症の恐ろしさを国民にきちんと認識してもらい、正しい対処法や心構えを説くべく、専門家のアドバイスの元、国民との間で情報を共有する「リスクコミュニケーション」を大切にしている。

【リスクコミュニケーションとして、メディアに最も求められていることは何か】1) 情報の整理と迅速な発信: 情報が錯綜する中、エビデンスを元に、正しい情報・必要な情報をふり分け、国民がまず知っておくべきことを過不足なく伝える。必要に応じて、国や厚労省、国立感染症研究所、日本感染症学会等のHPへのアクセスを促す。イン

ターネットでの誤った、あるいは不適切な情報や市井の噂・デマに振り回されないための、情報セーフティネットとしての役割も持つ（一方、事態が深刻かつ複雑で専門家の間で見解等が分かれる場合、メディアの情報内容を、国や厚労省、日本感染症学会などは小まめにチェックし、必要に応じ、速やかにメディア側へ意見を述べられる態勢作りも必要）。2) 国民がまず何をすべきかについて優先順位をつけた上で初動対応の方向性を示す。3) 情勢の変化に機敏に対応しながら情報を発信し続ける。4) 事態が収束した後、今後の課題をまとめてフォローを続ける。

【感染症報道に欠かせない視点】1) 今や感染症は、国境を容易に越えて感染拡大するグローバル感染症であり、有効な対策が講じられなければ世界中で大流行し、何十万人何百万人という多くの尊い命が奪われる可能性がある。島国日本の国民が忘れがちなこの事実を伝え続けること。2) 国際社会でのアウトブレイクに対して、本邦がどのような国際貢献をすべきか、また、日本の進んだ技術を用いて感染症の予防・制御・危機管理の態勢を構築し国際社会へ還元していくべきかを積極的に国・厚労省に働きかける。3) 新型インフルエンザやエボラ出血熱など、単にヒトの感染症という視点だけでなく、人獣共通感染症という視点に立って報道・解説する。更に、地球温暖化による感染症の感染拡大が懸念されるなど、感染症対策の要諦は、ヒト・動物・環境と総合的に捉えることにあること。

【メディアとの付き合い方】1) メディアは社会の窓口であり、国民との懸け橋である。記者は、国民と学会・病院・医師との仲介者。国民にとっての「かかりつけ医」と同様に、医師にとっての「かかりつけ記者」ともいうべき、信頼できる記者を作っておくことが大切。2) しかも平時より緊密な関係を保ち、相互の信頼関係を築いておくことが有事の際、より迅速により正しい情報を、国民へ届けることにつながる。大学病院や地域の基幹病院に限らず、感染症では、誰が国内での“最初の患者”を診る医療者となるかわからない。医療者、誰しもがこの点に心を留めるべきである。3) とりわけ、テレビメディアとの関係構築を日頃から図っておく。新興・再興感染症の発生や様々な感染症のアウトブレイクの際は、記者が現場で取材し、状況を映像で押さえて、実情をありのままに伝えるテレビ・メディアの影響力は大きいからだ。4) 有事の際、国・厚労省発出情報の隙間を埋めるべく、感染症学会が、適宜、情報をメディアに提供していく。

本講演では、国内外の感染症報道の具体例を示して、参加者と、リスクの在り方を考える場とすると共に、多くの医療者からの声を持ちかえり、今後の医療者とメディアとの関係をさらに良くする貴重な材料にさせていただきたいと思う。

教育講演 15

抗菌薬感染症の現状と将来展望

新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科学分野

菊地 利明

結核は、マラリアと HIV 感染症と並んで、効果的ワクチンのない三大感染症に挙げられている。今なお世界人口の3割に当たる20億人が感染しているものの、正常な免疫を有する感染者の9割は生涯発病しない。いわゆる潜在性結核感染症として経過する。わが国の結核罹患率は人口10万人当たり15.4（2014年）と、世界的に見ると中蔓延国に位置付けられている。高齢者の発病が多いことから、青年期に感染した潜在性結核感染者が、加齢による免疫力の低下とともに結核を発病しているものと思われる。発病の原因としては、加齢の他に、HIV 感染症・じん肺・糖尿病・肝疾患・悪性腫瘍といった疾患や、血液透析・臓器移植・ステロイドや生物学的製剤の使用といった医療行為が挙げられる。これらの発病リスクの高まる臨床状況においては、潜在性結核感染者を「患者」として積極的に治療することが勧められている。なお、潜在性結核感染者の年齢別割合を見てみると、戦後の高蔓延期を過ごした高齢者で高く、年齢が下がるに従って極端に低下してきている。この低下は、諸先輩方がこれまで努力されてきた結核対策が結実した成果であり、これに伴って、結核罹患率と死亡率は経時的に下がってきている。ただし世界的には、HIV 感染への結核の合併や結核菌の多剤耐性化といった問題が顕在化してきている。幸いわが国ではこれらが問題となる事例はまだ少ないものの、国際的な人と物の流れはますます活発化かつ高速化しつつあり、国内外の情勢には今後も十分な注意が必要である。また患者数の減少してきている結核とは対照的に、非結核性抗酸菌症の患者数は増えてきている。非結核性抗酸菌は広く環境中に生息していることから、患者数増加の原因として、住居の気密性の向上や地球温暖化などが想定されている。しかし正確な原因はわかっていない。非結核性抗酸菌症の主たる病態は慢性呼吸器感染症であり、起因菌の9割は *Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* を合わせた *M. avium* complex（MAC「マック」）によるものである。クラリスロマイシンを主薬とする抗菌療法はある程度効果を発揮するものの、再発再燃して難治化する症例も多く、肺切除術による外科治療を組み合わせた集学的治療が提案されている。本講演では、これらの現状を踏まえた上で、結核と非結核性抗酸菌症について将来的な展望を考えてみたい。

教育講演 16

ベクター感染症研究の最前線

東京慈恵会医科大学熱帯医学講座

嘉糠 洋陸

マラリアという病気は、蚊によって伝わることは誰でも知っている。それは時によって“吸血時の物理的な接触によって病原体がうつる”と誤解されていることが多い。しかし実際には、マラリア原虫などの病原体は、それを運ぶ節足動物の体内における固有のライフサイクルを持っており、その体内での増殖・分化の過程を経て、次の宿主へと媒介される。興味深いことに、節足動物自身は病気になる

ことはなく、病原体を運搬するカーゴとしてのみ機能している。この節足動物を介した病原体のライフサイクルは、遙か昔から保存されてきたものであり、その媒体である節足動物自身も多様な生命現象の宝庫である。しかし同時に、西ナイル熱・日本脳炎・フィラリア・日本紅斑熱、ライム病等、節足動物が媒介する感染症（ベクター感染症）は、依然として世界で猛威を振るっている。2012年から2014年に掛けて立て続けに明らかになった、マダニ媒介性SFTS（重症熱性血小板減少症候群）ウイルスおよびヤブカ媒介性デングウイルスの本邦における存在は、国民がベクター感染症とその媒介節足動物に強い関心を寄せる転機となった。これらの感染性疾患の多くは、その病原体保有動物（レゼルボア）が家畜や野生動物であることから、節足動物によって橋渡しされるカテゴリーの人獣共通感染症として、その対策の困難さが従来指摘されている。我々は、マダニに加え、ハマダラカ、ヤブカ、ノミ、サシガメ、ヒロズキンバエ、甲虫などを研究対象に、病原体-媒介節足動物間相互作用から、遺伝子診断技術の応用開発にいたるまで、幅広く研究を進めている。これらの病原体媒介節足動物を軸に据えた研究について、世界の最新事情とともに我々の試みを紹介したい。

基調シンポジウム

“One Health：人・動物・環境のトータルマネジメント”

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染症制御・検査診断学分野

賀来 満夫

公衆衛生の普及や優れたワクチン、抗微生物薬の登場などにより一見制圧できたかに見えた感染症は再び私たちの前に大きな脅威として蘇ってきた。まさに今や感染症はグローバル化・ボーダーレス化し、世界における危機・脅威となってきた。今後とも地球上で、人・動物・微生物が共存していくなかで、新たな感染症が出現する可能性は以前にも増して高くなってきている。

このような背景の中で、未来へと続く、この感染症の脅威に対し、これまでの考え方を根本的に見直し、「人」、「動物」そして「環境」を総合的にマネジメントしていくといった、これまでにない新たな『One Health』というコンセプトに基づき、対応していくことが強く望まれている。

本基調シンポジウムでは、感染症への対応についての新たなコンセプト『One Health』をテーマとして、我が国そして米国を代表する方々をシンポジストとしてお招きし、議論していくことにしている。

まず、「人」については、東邦大学医学部微生物・感染症学講座、同感染管理部の館田一博先生から「“人” in One Health：感染症・耐性菌問題で今しなければいけないこと」についてお話しいただき、「動物」については、北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター 喜田 宏先生から「“動物” in One Health：人獣共通感染症の克服戦略—インフルエンザを例に一」、さらに「環境」については、弘前大学理工学部自然エネルギー学科の小林史尚先生から

「アジア大陸から越境輸送されてくる大気バイオエアロゾルの2つの顔」についてお話しいただく。また、最後に、米国CDCのMichael Bell先生に特別発言をいただくことにしている。

この地球という「環境」の中で共に生きている、「人」、「動物」そして「微生物」、これら『生きとし生けるもの』が互いに関わるなかで、『One Health』をいかに考えていくのか、本基調シンポジウムにおいて将来に亘る課題や問題点、展望などについて討論し、『感染症のトータルマネジメント』に関して、今後“パラダイムシフト”をはかっていく第一歩となればと考えている。

1. “人” in One Health：感染症・耐性菌問題で今しなければいけないこと

東邦大学医学部微生物・感染症学講座¹⁾、同 感染管理部²⁾

館田 一博¹⁾²⁾

1900年代前半のサルファ剤、ペニシリンの発見から20世紀の抗菌薬療法の歴史がスタートした。これまでにβラクタム剤、アミノグリコシド剤、マクロライド剤、キノロン剤など多くの薬剤の発見・合成を通して、我々は抗菌薬による多大な恩恵を享受してきた。今日、150を超える抗菌薬が開発され、化学療法学は医学領域のみならず薬学、農学、水産学など広範な分野でなくてはならない学問の1つとなっている。しかし一方で、その応用範囲が広がり、使用量が増加する中で、人類はこれまでにない危機的局面に直面している。耐性菌の出現とその蔓延の問題である。

特に1980年代後半から、臨床的に重要な菌種の耐性化が急速に進行している。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)はその代表であり、最近では多剤耐性緑膿菌、バンコマイシン耐性腸球菌などの話題が、医療従事者のみならず、一般人においても深刻な問題として取り上げられている。さらに最近では、健康人に感染を起こす耐性菌の増加が問題となっている。市中感染型MRSAがその1例であり、薬剤耐性肺炎球菌、キノロン耐性大腸菌、カルバペネム耐性腸内細菌などの報告がみられている。これは病原体が、病原性を低下させずに耐性を獲得する新しい進化の方向性を示すものであり注意しなければならない。グローバル化・ボーダーレス時代が進行する中で耐性菌および感染対策も世界規模・視野で考えていく必要がある。

耐性菌を創りださない、広げないための対策は？ 感染制御の効果的な実践と方向性は？ One healthという概念の中で、私たち人間の責任は何か？ 感染症・耐性菌問題で今しなければいけないことは何なのかを真剣に考えていかなければいけない。耐性菌を出現させないための抗菌薬適正使用、耐性菌を広げないための感染対策・制御、世界規模で進行する耐性菌問題を把握するためのサーベイランス、そして新しい感染症治療薬の開発。感染対策1つを考えてみても、これを世界規模で徹底していくことは大変なことである。感染制御・耐性菌対策を施設内の文化として育み定着させることができれば、知らず知らずのうちに

誰もがこれを実践し、持続した効果が期待できるであろう。さらに、日常の実践の中から新しいエビデンス、より効果的な対策を考えていくことができれば、サイエンスとして高めていくことができればさらに効果的な対策に繋がるものと思われる。本発表では、One health の考え方の中で、今私たちがしなければいけないこと、世界の動き、日本の現状についてお話しさせていただきご参加の先生方と議論できればと考えている。

2. “動物” in One Health：人獣共通感染症の克服戦略—インフルエンザを例に—

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター

喜田 宏

人獣共通感染症の病原体は自然界の野生動物に寄生・存続している。人獣共通感染症の発生に備えるには、先ず、病因の自然宿主動物と感染伝播経路を解明する必要がある。人獣共通感染症を克服するためには、医学、獣医学、野生動物生態学、薬学、生物学、分子生物学と情報科学分野を融合し、新たな学術領域を創成して当る必要がある。そのために北海道大学は2005年に「人獣共通感染症リサーチセンター」を設置した。

本講演では、鳥とヒトのインフルエンザの克服に向けた研究の成果とその利用、並びに人獣共通感染症リサーチセンターの研究開発戦略を紹介する。

鳥インフルエンザ対策の要は、家禽の感染の早期摘発と淘汰により、被害を最小限の家禽に食い止めることである。「H5N1 鳥インフルエンザウイルスがニワトリに感染を繰り返すうちに、“変異”して“新型”インフルエンザ（ヒトにパンデミック）を起こすのは“秒読み段階”」との誤解と妄想に基づく警報が10年以上鳴り続けている。演者は、1998年から一貫して、当該 H5N1 ウイルスが鳥からヒトに直接伝播してパンデミックインフルエンザを起こすことはないと考え、鳥インフルエンザを専ら家畜衛生の問題として、家禽の被害を最小限に納めることを最優先に活動してきた。

ヒトにとって新亜型のウイルスによるパンデミックインフルエンザに対する備えは、十分であろうか。毎年冬季に流行し、日本で数千名を死亡させ、少なくとも数百名の小児に脳症を起こす季節性インフルエンザの克服こそが、パンデミックインフルエンザ対策の要である。

これまでに出現したパンデミックインフルエンザウイルスは、カモの腸内ウイルスが家禽を経て、ブタの呼吸器でヒトのウイルスと遺伝子再集合を起こした産物である。パンデミックウイルスの HA 遺伝子は、カモのウイルスに由来する。インフルエンザウイルスがカモの間で循環している間はその遺伝子と抗原性が極めて安定に保存されている。したがって、疫学調査で分離されるウイルスの中から、抗原性、生物性状と遺伝子の解析成績に基づいて各 HA と NA 亜型のウイルス株を選出しておけば、パンデミックウイルスの出現に際して、ワクチンと診断のための的確な株を直ちに提供できる。私達は、すべての HA と NA

亜型の組み合わせ 144 通りのインフルエンザ A ウイルス、2,400 余株とその遺伝子のライブラリーを構築し、ウェブサイトに公開した。このライブラリーから H5N1, H7N7, H1N1 および H9N2 ウイルスを選び、家禽およびヒト用の不活化ウイルス全粒子ワクチンを試製し、ニワトリ、マウス、およびサルに対して高い免疫応答を示すことを確認した。すなわち、これから出現するパンデミックインフルエンザのワクチン製造株は既にライブラリーに用意されている。

世界では現在、ウイルスをエーテルまたは界面活性剤で分解したスプリットワクチンが主流である。スプリットワクチンは、副反応を除くことを主眼に、免疫応答を犠牲にして開発されたものである。これが43年に亘り改良されることなく多くのヒトに接種されてきた。季節性インフルエンザワクチンと生物学的製剤基準の抜本的改善は、喫緊の国際課題であり、パンデミック対策の要である。2015年4月に日本の5全インフルエンザワクチンメーカーと北海道大学が共同で、全日本インフルエンザワクチン研究会を発足させた。研究成果を以て全日本産学官連携を呼びかけ、5年以内に優れた季節性インフルエンザワクチンを開発・実用化して、これを世界基準とするためのプロジェクトに取り組んでいる。

3. アジア大陸から越境輸送されてくる大気バイオエアロゾルの2つの顔

金沢大学理工研究域¹⁾、弘前大学理工学部自然エネルギー学科²⁾、大分看護科学大学³⁾、滋賀県立大学⁴⁾

牧 輝弥¹⁾ 市瀬 孝道³⁾ 小林 史尚²⁾
松木 篤¹⁾ 岩坂 泰信⁴⁾

【背景】中国大陸の沙漠地帯で巻き上がった鉱物粒子は、偏西風に乗って、アジア一円へと拡散し、黄砂現象を引き起こす。近年、黄砂と挙動をともにするカビや細菌（バイオエアロゾル）が、生態系やヒト健康へ与える影響について強い関心が寄せられている。そのため、大気中の微生物を対象とした研究が国内外で活発化し、地上や山岳で大規模な大気観測調査がなされ、微生物の風送拡散プロセスが明らかになりつつある。本研究グループは、黄砂発生源（中国砂漠地帯）と黄砂飛来地（東アジア）において、大気観測調査を実施し、高度数千メートルを浮遊する大気微生物を捕集し、その群集構造を遺伝子レベルで解析してきた。本講演では、これまでで判った大気微生物の生態学的特徴をお話する。

【大気観測】タクラマカン砂漠（敦煌市）において、エアポンプを搭載した係留気球を上げ、高度1,000mの大気粒子を孔径0.2μmのメンブランフィルター上に採取した。一方、黄砂が飛来する能登半島（珠洲市・羽咋市）では、ヘリコプターを飛行させ、高度1,000m～3,000mの大気粒子をフィルター上に吸引捕集した。さらに、北京およびソウル、米子も観測地点に含め、全地点で、建物屋上を使った大気観測調査も実施し、上空のデータと比較することで、

大気微生物の長距離輸送と垂直混合状態を議論した。

大気粒子をDAPI (DNA 染色剤) によって染色し、蛍光顕微鏡下で観察すると、微生物様の粒子が鉱物粒子に付着しているのが確認できた。微生物の細胞密度は、通常の能登半島上空では $10^4 \sim 10^5$ cells/ m^3 と低く、黄砂発生時には $10 \sim 100$ 倍に増大し、黄砂飛来とともに微生物が風送されていると考えられる。タクラマカン砂漠上空の細胞密度は、恒常的に $10^6 \sim 10^7$ cells/ m^3 と高かった。

【群集構造解析】大気試料からゲノム DNA を直接抽出し、微生物分類の指標となる rRNA 遺伝子 (rDNA) の核酸塩基配列を、超並列シーケンサーを使って解読した。rDNA 配列を系統分類学的に解析することで、微生物群集構造を理解し、大気微生物の空間分布や経時の変化を検討した。黄砂発生源および黄砂発生時の上空大気では、*Bacillus* 属に属す土壌細菌が優占した。本属の細菌群は、芽胞を形成することで、大気中の環境ストレスにも耐え、風送されやすく、生きて大気中を運ばれやすいと推察できる。一方、日本で採取した大気試料からは、海洋細菌 (*Alphaproteobacteria* 門など) や植物に付随する細菌が多く検出され、非黄砂時には優占した。日本海の海水や日本列島の山野に由来する微生物が高高度へと風送されると推察できる。

【大気微生物群の特徴】黄砂時に優占する *Bacillus* 属には、食中毒菌や炭疽菌などが含まれる。さらに、結核菌やジフテリア菌に近縁な配列も、高高度大気中から検出された。今のところ、毒性の強い分離株は得られていないが、これら病原菌がパンデミックを引き起こした際には、長距離輸送される可能性はある。また、大気試料から分離培養した真菌類 (*Bjerkandera*) の生体影響を、動物実験で調べたところ、黄砂アレルギーが10倍以上に増悪された。アレルギー症状に関わる微生物は確実に風送されており、その健康対策は必要となろう。一方では、*Bacillus* 属は、有機物生成および分解に関わる種を多く含む。特に、*B. subtilis* は、有機物分解の一環である発酵能を携え、納豆菌としても有名である。実際に、分離株を使った納豆の製造に成功し、「そらなっとう」として販売している。その他、大気試料からは魚醤や塩辛の醗酵に関わる微生物も検出されており、大気微生物の風送は、醗酵食品文化の伝播にも一役買っていた可能性もある。バイオエアロゾルは、良い面と悪い面の2つの顔を持つと言えよう。

特別発言

Deputy Director of Division of Healthcare Quality Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, GA, USA

Michael Bell

シンポジウム 1

JAID/JSC 感染症治療ガイド解説

東京慈恵会医科大学附属柏病院感染制御部¹⁾、国立研究開発法人国立国際医療研究センター国際感染症センター²⁾

吉田 正樹¹⁾ 大曲 貴夫²⁾

2012年に日本感染症学会と日本化学療法学会との共同編集で、JAID/JSC 感染症治療ガイドの初版が作成され公表された。その後2年が経過し、新たな抗微生物薬もいくつか上市され、初版で対象となっていなかった領域の感染症に対するものも補足することになり、2014年に改訂が行われた。初版は13領域の感染症が対象であったが、2014年の改訂では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、中耳炎および鼻副鼻腔炎、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、プレイクポイント、PK-PDの項目にて構成されている。

本シンポジウム、「JAID/JSC 感染症治療ガイド解説」では、2011年に初版が発行され、2014年に改訂が行われた「JAID/JSC 感染症治療ガイド2014」について、特に大幅に改訂された項目、新規に追加された項目について、作成に関わった委員の先生方にご解説を頂く。

中耳炎・副鼻腔炎は初版と比較し大幅に内容が追加された。和歌山県立医科大学の保富宗城先生にご解説頂く。急性咽頭炎・扁桃炎については旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科の林達哉先生に解説をお願いした。眼感染症は今回新規に収載された項目である。岐阜大学医学部附属病院眼科の望月清文先生にお願いしている。菌性感染症も今回新たに追加された項目である。東海大学医学部外科学系口腔外科学の青木隆幸先生にご解説を頂く。腸管感染症は東京都立墨東病院感染症科の岩淵千太郎先生にご解説を頂く。

1. “JAID/JSC 感染症治療ガイド2014”の解説 眼感染症とその治療薬

岐阜大学医学部附属病院眼科

望月 清文

視覚を司る眼の疾患では、重大な視機能障害を残さないように治療にあたるのが重要である。近年、眼科領域の診療は“はやり目”や細菌性結膜炎に代表される感染症を中心とした「Red Eye」クリニックから、白内障、緑内障、糖尿病網膜症あるいは加齢黄斑変性などに代表される「White Eye」クリニックへの変遷がみられる。しかし結膜炎や麦粒腫 (ものもらい) などは、眼科以外の一般診療所、例えば内科あるいは小児科においても日常遭遇する機会が多いので日常生活に支障をきたす事が少なくとも軽視できない疾患である。またカラーコンタクトレンズを含むコンタクトレンズ装用の低年齢化あるいはオルソケラトロジーやレーシックの普及は新たな角膜感染症を生み出し社会問題ともなっている。一方、外見上「White Eye」を呈することが多いカンジダ眼内炎やサイトメガロウイルス網膜炎は、日和見感染症を取り扱うことが多い医療機関では非眼科医との連携ならびに医療訴訟という観点からやはり軽視できない疾患である。また「White Eye」クリニックの代表である糖尿病網膜症や加齢黄斑変性に対し最近では

血管内皮増殖因子阻害薬の硝子体内投与が行われ、投与後の眼内炎が新たな合併症として問題となっている。

一般に、眼科領域の感染症は、常在菌が共存する“外眼部”の疾患と本来無菌である“内眼部”の疾患の二つに大きく分けられる。“外眼部”には眼球周囲を取り囲む組織、すなわち眼瞼・角膜・結膜・涙嚢などが属し、“内眼部”には眼球内部が相当する。“外眼部”である眼球表面は涙液やムチンで常に覆われ、涙液中にはリゾチーム、ラクトフェリンあるいは分泌型IgAなどの多種多様な液性因子が存在し非特異的な感染防御を担っている。ドライアイや不適切なコンタクトレンズ使用などにより、これら防御物質の脱落や各眼表層組織の損傷が生じ感染が成立する。一方、“内眼部”への感染には外的要因、すなわち白内障や緑内障手術などの内眼手術や外傷などを契機に直接眼内に病原微生物が持ち込まれる場合と、眼球以外の他臓器の感染巣を介し血行性に網膜や脈絡膜の炎症を生じる内的要因が関与する。

今回、“JAID/JSC 感染症治療ガイド2014”の発刊に際し、新たに眼感染症領域が追加された。作成にあたっては、前述した眼感染症成立の観点から遭遇する機会の多い疾患をとりあげた。また診療所医師および後期研修医を含めた一般病院勤務医を対象としたので、重症例あるいは難治例では眼科専門医へのコンサルトを推奨している。なお、アカントアメーバ角膜炎や真菌性角膜炎といった高度な専門性を有し治療に際して本邦では市販されていない薬剤（あるいは保険適応がなく倫理委員会の承認を要する薬剤）を用いる眼疾患は治療項目からあえて除外した。

本講演では代表的な眼疾患とその治療法およびコンサルトのポイントについて解説し、取り上げなかった疾患の治療法などについても一部触れたい。

2. 中耳炎・副鼻腔炎

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

保富 宗城

急性中耳炎は生後3歳までに約70%の小児が少なくとも1回の急性中耳炎に罹患するとされる。一方、急性副鼻腔炎の大部分は急性鼻炎・急性上気道炎に併発することが多く、副鼻腔の自然口を通じて逆行性に感染が副鼻腔に波及し発症する。

【急性中耳炎】

①基本的には小児の疾患であり、成人の急性中耳炎を診た場合は専門科コンサルトを検討する。

②起因菌は肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスとされる。

③2歳以上で発熱を認めない場合は、48時間から72時間は対処療法のみで経過をみる。この場合の抗菌薬は不要である。

第一選択薬としては、耐性菌の関与が低い場合には、アモキシシリン 40mg/kg、5日間が推奨される。第二選択薬あるいは耐性菌の関与が疑われる場合には、アモキシシリン 90mg/kg、5日間あるいはアモキシシリンクラブラ

ン酸 96.4mg/kg、5日間が推奨される。

【急性副鼻腔炎】

①ウイルス性上気道感染後の87%にCTで副鼻腔粘膜の炎症がみられるが細菌性は2%とされる。

②起因菌は肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスとされる。

③治療の基本は経過観察であるが、強い片側性の頬部の痛み・腫脹、発熱がある、鼻炎症状が10日間以上持続かつ頬部の痛み・圧痛と、膿性鼻汁が見られる場合には、積極的な抗菌薬治療が推奨される。

第一選択薬としては、耐性菌の関与が低い場合には、アモキシシリン 40mg/kg、10日間が推奨される。第二選択薬あるいは耐性菌の関与が疑われる場合には、アモキシシリン 90mg/kg、10日間が推奨される。

本邦においては小児急性中耳炎診療ガイドラインおよび急性鼻副鼻腔炎診療ガイドラインにおいて重症度に基づいた治療選択が推奨されている。本発表では、これらをふまえJAID/JSC 感染症治療ガイドによる中耳炎・副鼻腔炎の治療の実際について述べたい。

3. 急性咽頭・扁桃炎 acute pharyngotonsillitis

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

林 達哉

JAID/JSC 感染症治療ガイド2014では急性咽頭炎・急性扁桃炎の大項目の下に急性咽頭・扁桃炎がおかれている。咽頭炎と扁桃炎は従来、独立して扱われることが多かったが、口蓋扁桃は解剖学的に中咽頭の構成要素であり、臨床的にも急性炎症の範囲は口蓋扁桃および、それ以外の咽頭領域に跨ることが多いことから、欧米ではpharyngotonsillitisと表されることが多い。本邦でもこれにならい、近年咽頭・扁桃炎とされる機会が増加した。鼻咽腔に存在する咽頭扁桃と表記が紛らわしいので注意が必要である。

ガイドでは小児と成人の急性咽頭・扁桃炎の取り扱いを、それぞれ別項目で論じた。これは小児と成人で注意すべき項目がやや異なることからである。しかしもちろん、共通点も多い。それは、

①ウイルス感染と細菌感染を鑑別することが重要である。

②細菌感染にのみ抗菌薬を投与する。

③A群β溶連菌（GAS）が最も重要な原因菌である。

④第一選択抗菌薬はペニシリン系（本邦ではアモキシシリン）である。

一方、相違点として、

①小児例ではGAS感染後の非化膿性続発症（糸球体腎炎、リウマチ熱）により多くの注意が必要である。

②若年成人ではGAS性扁桃炎と鑑別を要する伝染性単核球症の発症が稀ではなく、ペニシリンを投与すると高率に皮疹を生じる。

③成人例では化膿性の続発症あるいは併存症（扁桃周囲膿瘍など）に注意が必要である。

④成人例では性感染症など特殊な炎症を考慮しなければ

ならない場面がある。

さらに、成人例ではガイドを実際に利用する使用対象も考慮し、重症度と重症度に応じた抗菌薬選択を提案した。

GASに対する抗菌薬選択で重要なのは、この菌がβ-ラクタム薬に対する耐性を獲得していない点である。本ガイドでは、溶連菌性扁桃炎に対するペニシリン vs. セフェム、長い投与期間（10日間）vs. 短い投与期間に関する議論を踏まえ、選択可能な抗菌薬は幅広く設定されている。

4. 菌性感染症

東海大学医学部外科学系口腔外科学

青木 隆幸, 金子 明寛

近年、新たな抗菌薬は少なく、さらに耐性菌の出現に伴い、抗菌薬の適正使用の重要性が認識されるようになってきた。歯科口腔外科領域においても例外ではなく、従来から市販されている薬剤を有効に用いることが求められている。JAID/JSC 感染症治療ガイド2014では、菌性感染症における抗菌薬療法および感染性心内膜炎（IE）発症のハイリスク群に対する観血的歯科治療における予防投与について記載された。

菌性感染症の主要な起炎菌は、口腔連鎖球菌および嫌気性菌である。2005～2009年に口腔閉塞膿瘍から分離された主要起炎菌3,112株において分離頻度が高かったのは、*Streptococcus* 属73%、*Prevotella* 属48%、*Peptostreptococcus* 属47%であった。重篤な菌性感染症では嫌気性菌の検出率が高い傾向にあり、切開、排膿、洗浄などの消炎処置により菌量を減少させるとともに、嫌気環境を改善することがきわめて有用である。そのうえで、起炎菌に対し感受性のある抗菌薬の選択が求められる。菌性感染は、重篤化に伴い偏性嫌気性菌の関与する割合が高く、その場合はβラクタマーゼを産生する嫌気性菌に対して強い抗菌力をもつ薬剤を選択する。菌性感染症に対する抗菌薬効果判定の目安は3日とし、増悪の際は、外科的消炎処置の追加、他剤への変更を考慮する。米国歯周病学会では菌性感染症における各種抗菌薬の投与期間は概ね8日間程度であると述べている。

本ガイドで推奨している抗菌薬療法は、経口剤の第1選択薬としてAMPC（重症例は増量またはCVA/AMPC、SBTPC）、第2選択薬としてSTFX、FRPMを挙げている。これらに反応が乏しい重症例に対しては、ベクターラクタマーゼ阻害剤配合PCの投与を検討する。嚥下障害を伴い経口摂取が困難な症例に対しては注射剤を用いる。注射剤は中等度症例にはCTRXまたはSBT/ABPC、重篤症例にはMEPMまたはDRPM、壊死性筋膜炎など致死的な症例にはカルバペネム系薬とCLDMの併用を推奨している。

観血的歯科治療時に、感染予防のため抗菌薬を投与することは、その必要性について意見が分かれる。観血的歯科治療におけるIEの予防投与においても、2008年AHA（American Heart Association）、2009年の欧州ガイドラインでは、対象症例を人工弁置換術後、感染性心内膜炎既

往および先天性心疾患（未修復のチアノーゼ性先天性心疾患、術後6カ月以内）と限定した。2008年の英国立医療技術評価機構（NICE：National Institute for Health and Clinical Excellence）は、抗菌薬予防投与およびクロルヘキシジンの歯科処置前の含嗽はIEの予防には必要でないとした。しかし、Dayer MJらは、英国において、このガイドラインが発表された後、抗菌薬予防投与症例数が減少した結果、IEの発症数が増加した可能性があることを報告し、現在も議論されている（Lancet 2015；385：1219-28）。本邦の『感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン』では、先天性疾患、弁膜疾患を含む感染性心内膜炎の発症の可能性が高いとされる患者にAMPC 2g 処置1時間前に内服投与を推奨している。

JAID/JSC 感染症治療ガイド 菌性感染症は、参考となるエビデンスレベルの高い文献が少ないなか作成された。抗菌薬の濫用により耐性菌の蔓延が起こり、適正使用が求められている現在、新たな抗菌薬の開発が期待できない状況である。今後、限られた抗菌薬をいかに有効に用いるべきか、多くの質の高い臨床研究が行われることが期待される。

5. 腸管感染症

都立墨東病院感染症科

岩渕千太郎

JAID/JSC 感染症治療ガイド「腸管感染症」では、成人の細菌性腸炎（市中感染、院内感染）、ウイルス性腸炎、腸管寄生虫症、小児の細菌性腸炎、ウイルス性腸炎と分類して作成した。小児と成人では、腸管感染症の原因となる微生物の頻度の違いが一つの特徴となっており、それぞれの専門家が記載し、互いにレビューを行った。

腸管感染症が他の感染症と異なる特徴として、原因に対する治療を行わない場合でも自然軽快する例も多いことである。その点を踏まえ、本ガイドでは経験的治療が必要かどうか判断の参考となるように、日常診療で経験する機会のある微生物について、病原微生物の特徴（潜伏期、症状）を挙げてそれぞれの微生物を想定する参考となるよう記載した。また、それぞれの微生物に対する推奨される治療薬を記載した。急性発症の腸管感染症の症状は原因となる微生物が異なっても下痢による脱水が中心となる。腸管感染症の一般的な治療として、脱水の評価や補正、食事についても触れた。

本ガイドの作成目的の一つである、抗菌薬適正使用のため、「経験的治療の場面で全例に抗菌薬投与は必要でない場合も多い」ことも記載した。また、経験的治療を開始すべき症状や病歴等から想定される微生物が抗菌薬による治療を必要とする微生物である場合についても記載している。初期治療において、抗菌薬の必要性について判断する一助としてもらいたい。

投与を推奨する抗菌薬は出来るかぎりピア・レビューされている科学的根拠に基づいた評価の高い薬剤を推奨薬とし、記載している。ただし、作成時点で国内外の専門家の

間でも評価が分かれ、投与の是非が議論されている薬剤もあった。推奨薬については今後も継続的な各方面との議論、検討が必要である。

抗菌薬の投与量、投与方法についてはPK-PD理論に基づいた投与方法を提示している。また、投与量は日本国内の他学会から提案されている量についても記載した。適正な投与量・投与方法についても本ガイドに今後議論・検討が進むことを期待している。

腸管寄生虫症については、診断から治療に至るまでの診療経験が多くの医師は乏しいと考えられたため、各寄生虫症の一般的な特徴、診断方法、治療に用いる抗寄生虫薬について記載した。

シンポジウム2

真菌感染症トータルマネージメントー真菌感染症の診断・治療・予防はどう決める？ー

千葉大学真菌医学研究センター¹⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学²⁾

亀井 克彦¹⁾ 泉川 公一²⁾

造血幹細胞移植、固形臓器移植をはじめ移植医療の進歩に伴い、様々な免疫抑制薬や化学療法も進化している。以前では考えられなかった日和見状態にある患者も増加しており、深在性真菌症も増加しており、その予後も不良と言わざるを得ない。一方で、新しい抗真菌薬の開発は滞っており、今後、しばらくは新たな抗真菌薬が登場することは望めない状況にある。そのような中、アゾール系抗真菌薬に耐性をしめすカンジダやアスペルギルスなどが報告されており、深在性真菌症の予後を改善する妨げとなっており、限られた抗真菌薬でいかに効果的な予防、治療を行うか、また、そのためにはいかなる方法で診断を行っていくべきか、はきわめて重要である。

本シンポジウムでは、臨床の第一線でそれぞれの専門領域で活躍されている先生方にご登壇頂き、日常臨床における深在性真菌症の診断、治療、予防について、その実践とピットフォールについて発表を頂く。深在性真菌症は様々な診療科で見られるが、今回のシンポジウムでは、血液内科領域、血液内科以外の内科領域、固形臓器移植領域、救急外科領域、眼科領域、さらには、感染制御領域の6領域について各シンポジストのご施設での取り組みをご紹介いただく予定である。

限られた時間のシンポジウムであるが、エキスパートのご発表が、聴講する皆さんの明日からの臨床に役立つことを期待してやまない。

1. 血液領域の真菌感染症対策ーリスク評価に基づく予防・診断・治療の戦略ー

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

木村 俊一

深在性真菌症は血液領域における代表的な感染性合併症であり、それら感染症を良好に管理することは、血液疾患に対する治療成功をも左右しうる重要な要因となる。肺感染症、副鼻腔炎として発症することの多い侵襲性アスペル

ギルス症、主に血流感染症として発症する侵襲性カンジダ症が代表的である。ムーコル、トリコスポロン、フサリウムなどの新興真菌感染症の報告や増加傾向とする疫学調査もあるが、真菌症の発症率や内訳などは施設ごとで大きく異なるため、各施設での真菌症の発症頻度を把握しておくことが対策を立てるにあたって重要である。

真菌感染症対策では、血液疾患の種類、治療内容などに応じて免疫不全の程度を予測して深在性真菌症の発症リスクを分析し、適切な予防・診断・治療の戦略を立てていくことが重要である。深在性真菌症のリスクを規定する最大の因子は好中球減少である。特に好中球減少期間が10～14日間以上となる急性骨髄性白血病（AML）に対する寛解導入療法や同種移植後早期で最もリスクが高い。また同種移植では、好中球生着後でも移植片対宿主病（GVHD）を発症し、ステロイドでの治療を受けている場合に真菌症の発症リスクが高いことが知られている（以上、高リスク群）。これら高リスク群と比較すると、7日以上好中球減少期間が予測されるAMLに対する地固め療法、自家移植では深在性真菌症のリスクは低くなるものの、十分な対策が必要と考えられる。その他、ステロイド、プリンアナログなどの細胞性免疫抑制薬の投与などはリスク因子となる（以上、中間リスク群）。

高リスク群・中間リスク群の一部では、カンジダ症、アスペルギルス症に対する予防策を講じる必要がある。消化管などに常在する真菌によって内因性に発症するカンジダ症に対しては抗真菌薬の予防的な投与が有用である。フルコナゾールの有用性が古くから確立しているが、イトラコナゾールや造血幹細胞移植時のミカファンギンなども選択肢となる。一方、胞子を経気道的に吸入することによって外因性に発症するアスペルギルスに対しては、HEPA フィルターを備えた防護環境で管理することで発症を予防する。ただし、アスペルギルス症の発症頻度の多い施設や、特に高リスクと考えられる患者においては、抗アスペルギルス作用のある抗真菌薬での予防を考慮する。イトラコナゾールや造血幹細胞移植時のミカファンギン、ボリコナゾールなどが選択肢となる。

1週間以上の好中球減少期間が予測される治療において、広域抗菌薬不応性の発熱性好中球減少症（FN）を認めた場合には、深在性真菌症の可能性を考慮する。広域抗菌薬を投与しているにも関わらずFNが4～7日以上持続する、あるいはFNが再燃した場合に抗真菌薬の投与を開始する経験的な抗真菌治療（Empiric therapy）は現在も標準治療に位置づけられる治療戦略である。一方、アスペルギルスガラクトマンナン抗原やβ-D-グルカンといった血清診断法、CTなどの画像診断法により、深在性真菌症の診断技術が近年格段に向上してきたことを背景に、これらの検査で異常所見を認めた場合にのみ抗真菌薬を開始する先制治療（Preemptive therapy）の戦略も試みられるようになった。

真菌感染症を発症した場合には、真菌の種類、感染臓器

に応じて標的治療を行う。侵襲性アスペルギルス症では、ポリコナゾールが第一選択薬であり、リボソーマルラムホテリシン B が代替薬に位置づけられる。エキノキャンディンとの併用療法は、難治例など一部の症例で有用である可能性がある。カンジダ血症においては、non-albicans カンジダの割合が増加していることから、初期治療の第一選択薬は、エキノキャンディン、あるいはリボソーマルラムホテリシン B が推奨される。ムーコル症に対しては高用量のリボソーマルラムホテリシン B が用いられる。

2. 呼吸器内科・一般内科領域における真菌感染症のマネジメント

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

渡辺 哲, 亀井 克彦

深在性真菌症の症例数は増加していると言われるが、その要因は多岐にわたる。第一に挙げられるのは免疫低下宿主の増加である。非血液内科領域においてもコルチコステロイドや分子標的薬等が様々な診療科において用いられるようになり、今までアスペルギルス症などの深在性真菌症になじみの薄かった領域においても本疾患に遭遇する機会が増えてきたことは事実である。その他消化器疾患などによる中心静脈カテーテル留置や広域抗菌薬の多用なども重要な発症リスクとなる。

また国際的な社会活動の活発化に伴う真菌症の増加もある。いわゆる輸入真菌症と呼ばれる疾患群であるが、出入国者数の急増に伴って基礎疾患を持たない地域流行型真菌症患者が医療機関を受診することも多くなっていくものと推察される。

さらにここ 20 年ほどで深在性真菌症の血清検査がいくつか開発され、画像所見を含めて診断方法についての知見が集積されてきたことで、本疾患の可能性を考える機会が増えてきたことも真菌症症例数増加の要因として挙げられる。このことは近年発刊された各種ガイドラインの普及が大きな役割を果たしているといえよう。とはいえ現在用いられている各種診断法は感度・特異度ともに満足するものとは言いがたく、新たな診断法の開発が強く望まれる。

培養検査は確定診断のためには極めて重要であるが、結果を得るまでに時間を要すること、とくに呼吸器内科領域では喀痰などから検出された場合に本来腐生菌である真菌を原因菌と判断するのにしばしば困難を伴うことがある。また病変部の病理組織学的検査も培養と並んで有用であるものの、検体採取の可否が患者の状態にしばしば左右されることが多い。加えて内視鏡検査や経皮的生検などを実際に行う診療科との密な連携も重要となってくる。

一方近年問題となっているのは薬剤耐性真菌の出現である。これには原因菌の多様化に伴う自然耐性（一次耐性）をもつ真菌と獲得耐性真菌とがある。ムーコル症（ポリコナゾール耐性）やトリコスポロン症（キャンディン耐性）などは前者の代表である。またいわゆる *Aspergillus* 属、とくに *Aspergillus fumigatus* や *Aspergillus niger* の隠蔽種などの中には薬剤耐性を有する株が多く含まれている。獲

得耐性真菌として重要なのは *Candida* 属と *Aspergillus* 属である。*Candida albicans* の薬剤耐性株は極めて少ないが *Candida glabrata* のキャンディン系薬の耐性株が増加しているとの報告がある。呼吸器内科領域においては代表的疾患である慢性進行性肺アスペルギルス症（CPPA）を中心にアゾール系薬耐性を有する *A. fumigatus* の検出数が明らかに増えてきていることは大きな懸念材料である。その他、とくにカンジダ症ではバイオフィーム形成株による薬剤効果の低下も報告されている。

このような状況の中で実際の治療をどのように行うかということに関して未解決の問題が存在する。現在抗真菌薬はポリエン系、アゾール系、キャンディン系、ピリミジン系の 4 系統のみであり、選択肢が非常に少ない。致死率の高い深在性真菌症に対し適切な治療を行うためには原因菌種の特異性、あるいは推定が必須となる。なぜなら、たとえ同一属内の真菌であっても菌種によって薬剤感受性が異なることが多いためである。また上記に述べた獲得耐性真菌やバイオフィーム形成株による感染症では、実際の臨床では治療薬選択は事実上困難であると言わざるを得ない。とくに CPPA では剤型上の制約もあり最適な治療法については今後の研究課題である。

真菌症診療にあたっては患者の発症リスクと画像所見、各種検査値を総合的に勘案しながら、可能であれば種レベルまでの原因菌推定を行い、治療薬を薬択することが望ましい。その際に有益と思われるのが我が国、さらに言えば各医療機関における疫学情報である。ICT と協力しながら自身の施設でどの病棟からどのような真菌が患者から分離されているのか、抗真菌薬の使用状況はどうなっているのかなどの情報を把握することが望まれる。

3. 外科系・救急・集中治療領域の真菌感染症対策—侵襲下の薬物動態と antifungal stewardship—

慶應義塾大学医学部救急医学

佐々木淳一

近年、感染症治療薬の有効性、安全性、耐性菌の出現において、生体内における薬物動態 (Pharmacokinetics ; PK) と標的部位での抗菌活性に代表される薬理学 (Pharmacodynamics ; PD) との組み合わせで論じる PK-PD 解析が注目されている。しかし、PK-PD 解析は血中濃度での作用を想定し、移行性により抗菌活性濃度が異なる感染組織での薬物作用は想定していないため、感染局所での効果は薬剤の組織移行性を考慮する必要がある。SSCG2012 では、初期治療として疑わしい病原体に活性を示し、sepsis の感染巣と推定される組織移行に優れた薬剤の経験的治療を推奨している。

高度侵襲下の病態では、血管透過性の亢進が顕著であることが特徴であり、それに伴う血漿成分の血管外漏出による循環血液量の低下状態であることが多い。血管透過性の亢進により薬物の分布容積は増大し、血中濃度の低下が予測される。一方で、腎排泄の要素を持つ多くの薬物は、循環血流量や腎機能の低下によりクリアランスが低下するた

め、血中濃度の増大が予測される。さらに薬物がその効果を発揮し、組織移行も可能な状態は、アルブミンなどの血漿および組織蛋白と結合していない遊離型であり、各薬物の蛋白結合率も重要視すべきポイントである。また、血管透過性亢進による分布容積増大は薬物の溶解特性（水溶性・脂溶性）によっても異なり、水溶性薬物は分布容積増大を来すことになる。このように、組織移行性を考慮した投与法の設計における適切な抗菌薬投与方法の選択は、薬物特性として蛋白結合率、溶解特性（水溶性・脂溶性）、代謝・排泄経路（腎排泄型・胆汁排泄型）などを参考に行うべきである。

外科系・救急・集中治療領域における真菌感染症の原因は主にカンジダ属菌であるが、カンジダ症を含む真菌感染症は、特異的症候が欠如し、耐性菌などによる重症感染症に発症することが多く、進行が緩徐だが放置すれば確実に悪化するため、「沈黙の感染症」とも呼ばれている。本邦において、カンジダ属菌に抗菌活性のある抗真菌薬はトリアゾール系、エキノキャンディン系、ポリエンマクロライド系と選択肢は多いが、カンジダ属菌亜種による抗菌活性の差異を理解し、抗真菌薬を使い分け（antifungal heterogeneity）。さらに適正使用（antifungal stewardship）として感染巣での組織内濃度を意識した投与量設計を行う必要がある。真菌感染症の治療薬である抗真菌薬は抗菌薬同様に適正使用が行われなければ、真菌感染症の病態は悪化し、抗真菌薬の適正使用が行われていないことが難治要因になり得ることは肝に銘じておくべきである。

4. 固形臓器移植患者における深在性真菌症のマネジメント

京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学¹⁾、京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部²⁾

長尾 美紀¹⁾²⁾

固形臓器移植患者の深在性真菌症（Invasive fungal infection；IFI）は、ウイルスや細菌による感染症に比べると頻度は低いものの、発症した場合の致死率が非常に高い。発症頻度は移植臓器によって異なるが、カンジダ症は腹腔内臓器の移植（小腸、脾臓、肝臓）で頻度が高く、アスペルギルス症は特に肺移植で問題となる。

【診断】移植領域以外のIFIと同様に、培養検査や病理組織検査、画像検査を基本として、抗原検査やβDグルカン検査といった血清診断と遺伝子検査を組み合わせで行う。カンジダによるIFIにおける血液培養の感度は50～75%とされていること、真菌培養や病理検査によるアスペルギルス症の診断は容易ではない上にPCR検査が確立されていないことを考慮し、カンジダ/アスペルギルス抗原（後者は特に血清よりもBALにおいて）とβDグルカン検査を組み合わせることで診断の精度をあげる試みがなされている。

【治療】臓器移植患者のIFI治療では、免疫抑制薬（タクロリムスなどのカルシニューリン阻害薬やシクロスポリン）と併用薬（特にアゾール系薬）との相互作用に注意し、

慎重な血中濃度のモニタリングが必要である。予防投薬の内容や診断前の真菌コロニゼーション、臓器障害の有無や重症度を考慮しながら、カンジダ症であればキャンディン系を、アスペルギルス症であればポリコナゾールやアムホテリシンBリポソーム製剤を軸に治療計画を作るとよい。

【予防】臓器ごとに異なるIFIの原因菌や使用可能な薬剤の違いから、予防投薬のプロトコールは移植臓器ごとに異なる。また施設間差も大きいとの報告もある。一般には脾臓移植においては全例、肝臓移植においては一部の高リスク症例に対してカンジダ症の予防投薬が推奨されている。また、アスペルギルス症に対する予防投薬は肺移植では全例に推奨されているが、心臓や腹部臓器の移植では高リスク症例においてのみ抗アスペルギルス薬の投与が推奨されている。抗真菌薬の予防投薬は、IFIの発症率は下げるものの、必ずしも死亡率を下げるものではないという報告もあり、薬剤耐性真菌の出現や対費用効果を含めて検討すべきである。IFIの好発時期はカンジダ症が術後2カ月以内まで、アスペルギルス症が術後1～3カ月以内とされていたが、感染予防策の効果のためか、術後3カ月以降の発症もある。晩期発症のIFI予防策については不明点が多い。

固形臓器移植領域のIFIに関してはRCTが少なく、欧米の学会から推奨されている事項もエビデンスレベルとしては十分ではないことが多い。しかしながら、少しずつ事例報告や臨床試験データが蓄積しつつあり、本セッションでは京大病院での自験例も含め現在の知見について紹介したい。

5. 真菌性眼感染症の診断と治療—内因性真菌性眼内炎を中心に—

岐阜大学医学部附属病院眼科

望月 清文

眼科領域における真菌感染症には、角膜炎や眼内炎が主なものとして挙げられる。他に結膜、眼瞼、涙嚢あるいは眼窩先端部などが感染の場となりうるが極めて稀である。角膜炎や眼内炎は視機能の面から臨床的に重要な疾患であるが、本講演では非眼科医との関連が深い眼内炎、すなわち内因性真菌性眼内炎について取り上げる。

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真菌が網脈絡膜に伝播し発症し、進行すると最終的に網膜を貫いて病巣が硝子体内に進展する。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。中心静脈栄養カテーテルの留置既往や、消化管術後、血液悪性腫瘍あるいは臓器移植後などの免疫不全状態などが危険因子の代表である。医原的な要因が高く、医療訴訟に至ることもある。原因真菌としてはカンジダ属が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。

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”と硝子体中に真菌が浸潤した“眼内炎（狭

義)”の二つに大きく分類される。

真菌性眼内炎の臨床診断は、特有の患者背景あるいは病歴、抗菌薬不応性の発熱・白血球増多・CRP上昇などの炎症反応および血液やカテーテルからの真菌感染の証明と典型的な眼所見から比較的容易である。自覚症状として初期には飛蚊症や軽度の目のかすみを訴えることがあるが、対象となる症例の多くは全身状態が不良で、特に術後例では意識レベルが低く眼症状を訴えることができないことがあるので注意を要する。一方、確定診断には眼内（前房水あるいは硝子体液）からの真菌の検出が必要となる。しかし検体量が少ないためPCRあるいは蛍光染色などを用いることがある。

治療は抗真菌薬の全身投与が基本である。日欧の新たな深在性真菌症のガイドラインでは、真菌性眼内炎の治療薬として薬剤の眼内（硝子体）移行性の観点からアムホテリシンBリポソーム製剤、フルコナゾールあるいはボリコナゾール（VRCZ）を推奨している。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日ほど経過観察しても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参考に第二選択薬を検討する。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。なお硝子体内投与に用いる薬剤としてアムホテリシンBあるいはVRCZを選択することが多い。

近年では、担当診療科において真菌感染症に対する十分な配慮の下早期に適切な治療が開始され、かつ脈絡膜という薬剤移行性の良好な組織に病巣が初発するので、進行した眼内炎の頻度は減少した。しかし失明に至る症例は現在でもみられる。また、悪性新生物などにおける高度先進医療の導入によるさらなる生命予後の改善は、糸状菌を中心とした眼内炎の増加を警戒させる。

今回、最新のガイドラインに基づいた真菌性眼内炎における診断、治療に用いる抗真菌薬の眼科的特徴ならびに臨床上みられる様々な病態に対する具体的な治療法について解説したい。

6. Antifungal stewardship—我々が介入すべき点はどこなのか—

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座臨床感染症学分野

田代 将人

Antifungal stewardshipは抗真菌薬が適正に使用されるように、種々の方面から包括的にアプローチを行う方策である。その第一の目的は深在性真菌症のアウトカム改善、次いで医療経済的アウトカムの改善である。近年、深在性真菌症患者の増加や薬剤耐性真菌の増加などの問題から、Antifungal stewardshipが注目されるようになってきた。

アウトカムを改善するためには、大きく診断と治療の2つのタイミングを改善しなければならない。診断においては、適切な検査（培養、病理、血清、遺伝子、画像）を適

切なタイミングで実施する必要がある。最も重要である培養検査については、一般的な臨床現場において提出状況は十分とは言えず、より積極的な啓蒙が必要である。我々は長崎大学病院において血液内科と定期的な感染症カンファレンスを実施し、肺真菌症が疑われ気管支鏡検査が必要と判断すれば遅滞なく実施できるように、日頃からコミュニケーションを取り合っている。また、真菌培養は細菌培養とは異なる点が多いため、実際に培養検査を行う検査技師とのコミュニケーションも重要である。適切な培地や観察期間が用いられないことで、検体は提出されていても真菌が検出されないおそれが出てくる。検査結果の解釈も重要である。Candida属は常在真菌でもあるため、「培養で検出＝抗真菌薬の使用」とはならない。我々の施設でも、しばしば培養で検出されたという理由のみでキャンディン系抗真菌薬が処方されている例が散見される。このような例には何らかの形で介入し、不要な抗真菌薬を減らせる可能性がある。長崎大学病院では、Infection control teamに属する薬剤師が抗真菌薬処方患者の一覧を毎週提供し、我々とともに不要な長期処方患者がいないかチェックしている。抗真菌薬は概して薬価が高く、不要な処方を減らすことは病院経営的にもメリットがあると思われる。

2つ目のタイミング、すなわち治療においては、適切な抗真菌薬の種類と用法・用量の選択が求められる。近年、薬剤耐性真菌の増加が危惧されているが、一部の酵母に対しては薬剤感受性試験が保険収載されたことから、薬剤感受性を元にした抗真菌薬の選択が可能となった。また、Candida属は種によりアゾールやキャンディンに対する感受性が異なることから、同定結果と薬剤感受性試験結果に基づいて抗真菌薬を選択しなければならない。抗真菌薬の使用に不慣れな臨床医には、アゾールと他の薬剤との相互作用や副作用の問題、ボリコナゾールのTDM実施による用量調整など、感染症専門医や薬剤師からのアドバイスは有用である。

本シンポジウムでは、Antifungal stewardshipとして我々感染症専門医や薬剤師、臨床検査技師が、深在性真菌症の診療にどのように関わることができるのか考えてみたい。

シンポジウム3

消化器感染症の最前線（肝炎、ノロウイルス、Clostridium difficile）

東京大学医学部大学院生体防御感染症学¹⁾、国立感染症研究所ウイルス第二部²⁾

四柳 宏¹⁾ 片山 和彦²⁾

消化器感染症は消化管・肝臓・胆嚢・膵臓それぞれの分野で大きな進歩が見られる。ことに腸管感染症とC型肝炎の領域では疾病に対する考え方が大きく変わりつつある。

Clostridium difficile 感染症（CDI）は糞便移植が最先端の治療となっていることから推し量られるように、宿主の腸内細菌環境、抗菌薬服用歴などの選択圧で変化を遂げる。

研究の進歩を臨床にどのように生かすかが問われている。

ヒトに感染するノロウイルスは、リバーシジェネティックス系が構築され、レセプター分子の検索が加速されている。また、最近ではエンテロイドを利用した腸管細胞での増殖が試みられるなど、試験管内で安定して増殖可能な実験系の構築への着実な進歩が見られる。

腸内細菌の変化は代謝性疾患・自己免疫疾患の成立や進展に大きな影響を及ぼすことがわかってきた。細菌の代謝、多彩な免疫担当細胞の集まる腸管ならではの。特に炎症性腸疾患は免疫のフロントラインにおける生体と腸内細菌の相互作用が大きな役割を担っている。

C型肝炎の治療はDirect Acting Antivirals (DAAs)の登場で様相が一変した。副反応の軽い治療でウイルスを排除することは容易に行えるようになった。インターフェロンを用いた治療同様の長期効果があるかどうか今後の話題である。

本シンポジウムではそれぞれの分野の第一人者の先生に最先端の研究・臨床についてお話しいただくことになった。消化器感染症の最新の動向を知るまたとない機会であり、多くの会員の先生に御参加いただければと思う。

1. 分離菌株解析からおしはかる日本の *Clostridium difficile* 感染実態

国立感染症研究所細菌第二部

加藤 はる

Clostridium difficile 感染症 (CDI) は、臨床的に疑い、細菌学的検査をしない限り、診断されない。従って、本感染症に関する認識・関心が低ければ、検査頻度が低くなり、みかけ上発生率が低くなる。適切な検査がなされず感染対策も不十分な医療機関でこそ、実際には CDI 発生率が高いことが推察され、従って、多くの医療機関で感染実態は不明である。北米や英国では、1990 年代は PCR-ribotype 001 株が優勢であったが、2000 年代になって 1990 年代には散発例にしか認められていなかった PCR-ribotype 027 (BI/NAP1/027) 株が流行株・優勢株となった。2000 年以降に分離された PCR-ribotype 027 株には、フルオロキノロン耐性獲得にリンクする遺伝子変異が認められ、フルオロキノロン使用による選択圧が、大陸を超えた本タイプ株の伝播の一端を担ったと報告されている。027 株によるアウトブレイク事例が続いた英国では、国をあげての感染対策により CDI 症例数が減少し、それに伴って 027 株の分離率が減少した。2011~2013 年のヨーロッパにおける調査において、027 株の分離率が高い国は東欧に多く、これらの国々では検査頻度が明らかに低く、感染管理が不十分であることが示唆された。一方日本では、PCR-ribotype 027 株は散発例に認められるもののアウトブレイク事例は現在のところ報告されていない。2011 年から 2013 年までの 2 年間に日本の 15 医療機関からアウトブレイクではない状況で収集した 120 菌株を調べたところ、PCR-ribotype 027 株は 1 株のみであった。本 120 菌株において最優勢であったのは PCR-ribotype 018 (Japan-ribotype smz) 株で、続

いて、PCR-ribotype 369 (Japan-ribotype trf) 株が多く認められ、この 2 タイプで 55% を占めた。PCR-ribotype 018 株は toxin A 陽性 toxin B 陽性 binary toxin 陰性であり、本検討で分離された PCR-ribotype 018 菌株のほとんどは、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン、クリンダマイシンに耐性であった。PCR-ribotype 018 株は、イタリアで 2007 年頃より頻繁に分離されるようになり、多剤耐性であることに加え、合併症を伴う重症例と関連があると報告されている。興味深いことに、最近の韓国からの報告においても 018 株が優勢であった。日本では、PCR-ribotype 018 株分離とアウトカムとの関連は明らかになっていないが、本株が抗菌薬使用の選択圧により広がり、医療環境に生存し続けてきたのではないかと考えられた。PCR-ribotype 369 株は toxin A 陰性 toxin B 陽性 binary toxin 陰性 ($A^-B^+CDT^-$) であり、検討した全株においてクリンダマイシン耐性が認められた。 $A^-B^+CDT^-C. difficile$ は、ポーランド、韓国、中国等から流行株・優勢株として報告がなされているが、興味深いのは海外での流行株が PCR-ribotype 369 ではなく、PCR-ribotype 017 である点である。日本における検討から初めて報告された type 369 株は、type 017 株と近い ancestor を共有すると考えられているが、type 018 株や type 027 株と同様に薬剤選択圧の影響を受けながら、特に日本で進化・適応してきたと考えられた。ヨーロッパにおける検討において、分離菌株の多様性と菌株の薬剤耐性累積スコアが反比例したことから、CDI に関する認識が高く、抗菌薬適正使用を含む十分な感染対策が行われている国では、流行株の伝播が抑えられ、結果として、多様かつ薬剤感受性の高い菌株が分離されると結論づけられた。日本分離菌株のタイピング解析において多様性に乏しかったこと、フルオロキノロンやクリンダマイシンに対して耐性である PCR-ribotype 018 株やクリンダマイシン耐性 PCR-ribotype 369 株が優勢であったことから、日本の医療現場で、適切な検査が行われず、抗菌薬適正使用を含む感染対策が不十分である実態が示唆された。

2. ノロウイルス研究の新知見

国立感染症研究所ウイルス第二部

片山 和彦

ノロウイルス (Norovirus, NoV) は世界中に広く分布し、年間数十万人から数百万人に及ぶ非細菌性急性胃腸炎患者を発生させ続けている。NoV による集団食中毒事件数はトップクラス、食中毒患者数は、第 1 位を記録し続けている。

近年、NoV に関する研究には、目覚ましい進展があった。長年のウイルス様中空粒子作製の努力が実り、ELISA システム、イムノクロマトグラフィーによる NoV 抗原検出システムが完成し、体外診断薬として販売された。ついにベッドサイドでの NoV 診断を実現したのである。分子生物学的アプローチは、NoV のリバーシジェネティックスシステムを実現させた。構造生物学的アプローチは、生化学的研究成果を可視化することに成功した。このように

最新の研究成果は、NoV の細胞への侵入機構、複製機構、粒子形成機構に残された多くの謎に迫る扉を開きつつある。

しかし、何故、NoV は毎年冬に流行するのか？ NoV は何処から来るのか？ 何故、爆発的に感染が拡大するのか？ など、未だに多くの疑問が未解決のままである。私たちは、ノロウイルスについてよく知っているつもりになっているが、実は、その実態をあまり良く理解していないのである。

本講演セミナーでは、NoV について概説するとともに、最新の NoV 研究のトピックスを紹介しながら、NoV 流行のメカニズム、感染防御、ワクチン開発の可能性について考えてみたい。

3. 潰瘍性大腸炎は腸内細菌感染症!?

東京慈恵会医科大学附属柏病院消化器・肝臓内科

大草 敏史

潰瘍性大腸炎 (UC) は、大腸に局限して浅い潰瘍、びらんが全周性に認められ、直腸から連続性に広がる原因不明の炎症性腸疾患であるが、最近の免疫学の進歩によって、その原因が腸内細菌にあることが明らかにされてきている。その根拠は、①免疫異常自然発症腸炎は無菌状態では発症せず、腸内細菌が原因である、②IBD の腸管粘膜には細菌が異常に多い、③正常人と比べて悪玉菌 > 善玉菌とバランス異常がある (dysbiosis)、④遺伝子多型分析により IBD では細菌排除機構や粘膜防御機構の低下に結びつく遺伝子多型が多い、⑤IBD では腸内細菌に対する Tolerance が低下して過剰免疫反応 = 炎症がおこる、⑥自然免疫の主体である TLR は腸管上皮に発現し、その多くが細菌をリガンドとしていることなどである。最近、UC の糞便や粘膜で増加している菌種として *Escherichia coli*, *Campylobacter concisus*, *Enterohepatic Helicobacter*, type E *Clostridium perfringens*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides vulgatus*, *Fusobacterium varium*, *Fusobacterium nucleatum*, *Rhodococcus erythropolis*, *Methanobrevibacter smithii*, 硫酸還元細菌群などが報告されており、UC の原因菌として *Fusobacterium varium*, *Fusobacterium nucleatum*, 硫酸還元細菌群などが提唱されている。今回の講演では、潰瘍性大腸炎における腸内細菌の役割についての総説とともに、われわれが提唱している *Fusobacterium varium* 原因説と、それに対する抗菌薬多剤併用 ATM 療法についてもあわせて述べる。

参考文献

- 1) Ohkusa T, et al : Intern. Med. 2004 ; 43 : 534-539.
- 2) Ohkusa T, et al : J. Gastroenterol. Hepatol. 1993 ; 8 : 116-118.
- 3) Ohkusa T, et al : J. Gastroenterol. Hepatol. 2002 ; 17 : 849-53.
- 4) Ohkusa T, et al : Gut 2003 ; 52 : 79-83.
- 5) Nomura T, et al : Aliment. Pharmacol. Ther. 2005 ; 21 : 1017-1027.
- 6) Ohkusa T, et al : Scand. J. Gastroenterol. 2005 ; 40 :

1334-1342.

- 7) Ohkusa T, et al : Am J Gastroenterol. 2010 ; 105 : 1820-9.
- 8) Yukawa T, Ohkusa T, et al : Jpn J Infect Dis. 2013 ; 66 : 109-14.
- 9) Koido S, Ohkusa T, et al : PLoS One. 2014 ; 9 : e 86702.
- 10) Kato K, Ohkusa T, et al : Aliment Pharmacol Ther. 2014 ; 39 : 949-56.
- 11) Ohkusa T, Koido S : Intestinal microbiota and ulcerative colitis. J Infect Chemother. 2015 ; 21 : 761-8.

4. ウイルス性慢性肝炎に対する治療の進歩—実臨床での経験より—

九州大学病院総合診療科¹⁾, 九州大学大学院感染制御医学²⁾

古庄 憲浩¹⁾²⁾ 小川 栄一¹⁾²⁾ 村田 昌之¹⁾²⁾

ウイルス性肝炎において、持続感染する B 型肝炎ウイルス (HBV) および C 型肝炎ウイルス (HCV) は、いまだ慢性肝疾患の主因であり、同ウイルス感染者は、無症候のまま肝病態は悪化し、肝不全および肝細胞癌へ進展する。

近年の抗ウイルス療法の発展により、同ウイルスの制御が可能となってきた。

HBV 感染に対して、2000 年以降、核酸アナログによる直接的抗ウイルス薬が実臨床で使用され、多くの活動性慢性肝炎、肝硬変の症例の肝病態の改善につながった。しかし、免疫抑制療法下での de novo B 型肝炎という新たな問題が出ている。

HCV は、1989 年に発見されたが、長い間インターフェロンを中心とした療法であり、その治療効果は不十分で、かつ、副作用の問題があった。しかし、2000 年以降の HCV レプリコンの開発により、HCV 感染増殖実験系が確立され、副作用の少ない直接的抗 HCV 療法薬が続々と生まれ、インターフェロンフリーの治療が中心となり、HCV 持続感染の消失率 (完治率) が 100% 近くまで可能となった。

このように、HBV 感染の完全な排除に関しては課題として残るが、HCV 感染症はその完全排除が可能となり、HCV 感染が終焉を迎えようとしている。一方、HCV 持続感染は耐糖能異常との関連がウイルス学的に証明されており、本来は HCV 消失後に耐糖能異常は改善されるのだが、一部に耐糖能異常が残存し、非アルコール性脂肪肝炎という非ウイルス性慢性肝障害が散見される。

以上のような現状について実臨床データを中心に報告する。

シンポジウム 4

感染症診断の進歩—検査法の進歩で感染症診療、感染対策がどのように変わるか—

金沢医科大学臨床感染症学¹⁾, 順天堂大学医学部附属順天堂医院臨床検査部²⁾

飯沼 由嗣¹⁾ 三澤 成毅²⁾

検査技術の進歩は、感染症診療における早期診断および適正治療を可能とし、隔離予防策が必要な病原体の早期検出となることが期待される。細菌検査、特に同定・感受性検査は、感染症検査において基本的かつ最も重要な検査である。同定感受性検査の自動機器の開発は、検査精度向上と検査判定までの時間短縮に大いに貢献したが、細菌の生育速度がその律速段階となり、最終判定までに2日間程度要していた。近年、質量分析法を応用した菌の同定検査機器が開発され、わずか10分足らずで同定が可能となっている。本装置では、菌の同定のみが可能であり、基本的には薬剤感受性の判定はできないが、例えばグラム染色でレンサ球菌と判明した菌が、 β -レンサ球菌と同定されればペニシリン、*Enterococcus faecium* と同定されればバンコマイシンなど、早期から definitive therapy が可能となる。遺伝子検査は、一般細菌検査で検出が困難なクラミジアのような非定型病原体、あるいは抗酸菌のように培養に時間がかかる微生物の同定目的、すなわち特定の菌検出を目的に開発、利用されてきた。現在開発中あるいは既に実用化されている遺伝子検査機器は、血流感染、呼吸器感染症や消化管感染症といった、疾患毎に感染症の原因となる病原微生物を網羅的に検出し、さらに様々な薬剤耐性遺伝子までも検出可能な機器も開発されている。加えて核酸抽出から同定まで全自動で行い、判定までの時間も1~2時間程度の機器も開発されている。例えば、血液培養が陽性となった場合に、主要な菌の同定、さらにはESBL産生菌などの耐性菌の判定も可能となり、早期の適正な抗菌薬の選択さらには迅速な感染対策にも貢献可能である。また、呼吸器感染症では、日常検査で同定困難なウイルスや非定型病原体が主なターゲットとなっている。ウイルス陽性と判定されることにより不必要な抗菌薬の投与を減らすことができ、非定型病原体と判定されれば有効な抗菌薬の早期投与とともに広域 β -ラクタムの使用抑制にもつながる。さらに、飛沫予防策などの隔離予防策が必要な病原体の同定も同時に可能となる。このように様々な技術革新は、微生物検査のプロセスおよび結果報告のありかたも変貌させる可能性がある。一方で、塗抹培養検査は引き続き golden standard として実施される必要があるが、新技術との検査の棲み分けについてその適応範囲を含め十分な検討が必要である。本シンポジウムでは、微生物検査法の進歩による感染症診療および感染対策の変貌について、検査の自動化、質量分析装置、微生物遺伝子検査、将来展望に関して、それぞれエキスパートの先生方にご発表いただく予定としている。本シンポジウムが、感染症診断における新技術活用の手がかりとなれば幸いである。

1. 微生物検査の自動化

東北大学病院診療技術部検査部門

豊川 真弘

臨床検査の自動化・システム化の潮流は微生物検査領域においても大きな変革をもたらした。血液培養装置や抗酸菌液体培養装置、各種自動分析装置（菌種同定、薬剤感受

性検査、核酸増幅検査）は、適切な感染症診療・感染対策を行ううえで必要不可欠な存在となっており、すでに多くの微生物検査室において活用されている。更に近年、イムノクロマト法を中心とする迅速診断検査試薬の項目拡大や質量分析技術を用いた迅速菌種同定法の確立、さらにはPCRダイレクトシーケンス法による網羅的病原体検出法の普及など、新たな革新技術が次々に導入されている。

これら革新技術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。しかしながら、その一方で、検査業務の複雑化や検査室間格差の拡大、検査員のプロ意識の希薄化、安易な検査依頼/結果解釈の助長などの弊害をもたらしているのも事実である。

本シンポジウムでは、微生物検査の自動化・システム化の現状について整理するとともに、今後の課題についても考えてみたい。

2. 質量分析法による微生物迅速同定の臨床効果

千葉大学医学部附属病院検査部¹⁾、同 マススペクトロメトリー検査診断学²⁾、千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学³⁾

村田 正太¹⁾ 渡邊 正治¹⁾ 齊藤 知子¹⁾

宮部安規子¹⁾ 瀬川 俊介¹⁾ 佐海 知子¹⁾

上原 麻美¹⁾ 中村 恵海¹⁾ 野村 文夫²⁾

松下 一之¹⁾³⁾

近年、質量分析法のMALDI-TOF MSが臨床微生物検査に導入され、微生物の迅速同定が可能となった。同定が難しかった菌種であってもデータベースが充実していれば同定可能となり、同定可能な菌種が大幅に増加した。従来の微生物検査室における菌種同定は主に生化学的性状を調べるものであり、反応時間（約18時間）が必要なことから菌名の同定は翌日以降であった。MALDI-TOF MSによる菌種同定は作業工程も短縮、簡略化され、コロニーからは10分程度で菌名が判明するようになった。血液培養陽性ボトルの培養液からの直接同定でも1時間程度の処理で菌名を報告可能である。また、当院の経験では髄膜炎患者から採取した脳脊髄液からも菌量が多い場合には、培養することなく直接同定による菌名報告が可能であった。このようにMALDI-TOF MSによる菌種同定は、従来法に比べ約1日早い菌名報告が可能となっている。

我々はMALDI-TOF MSによる迅速同定が与える臨床効果について、重症感染症診断に利用される血液培養の陽性症例を対象に調べた。臨床効果は、①菌種同定に要した時間、②菌名報告後に経験的治療として既に使用されている抗菌薬の投与変化の2項目について、導入前後で比較した。①は、グラム染色性と形態の第一報から菌名報告に要した平均時間を比較すると、MALDI-TOF MS導入前（2010年4月 n=44）は32時間に対し、導入後（2013年4月 n=39）は14時間に短縮した。②は医師が菌名報告を受け経験的治療として既に開始していた薬剤が有効と判断されない場合には抗菌薬の追加、変更がされ、重症感染症で

は複数の抗菌薬が投与されていたが、不要なものが中止されていた。一方、当初の薬剤が有効と判断された場合には治療が継続されていた。これらの結果から、薬剤感受性成績を含まない菌名のための報告ではあるが臨床効果があったものと評価した。MALDI-TOF MSによる迅速同定は、従来法より1日早く菌名報告ができ、1日早い臨床対応につながることで経験的治療の期間が短縮し、早期に最適治療へのスイッチが可能になると考えられた。

感染症治療には起炎菌の菌名決定だけではなく耐性菌かどうかとも重要である。MALDI-TOF MSによる耐性菌検査が検討されているが、日常検査レベルには達していないことから実用には至っていない。しかし、同定とほぼ同時に簡単な検査工程で耐性菌が判定できれば、より良い感染症治療が可能になり感染制御の点からも有用性が更に増すことになるので今後の発展に期待したい。適切な診断・治療が求められる感染症において、迅速な同定結果報告は適正な抗菌薬の選択による治療効果の改善、耐性菌の増加防止、感染制御に加え医療費削減にも貢献できると考える。

3. 微生物遺伝子診断の実践

Virginia Mason Medical Center

千原 晋吾

臨床微生物学検査は日々変わりつつある。長年、培地を使った培養検査が菌の同定・感受性検査に用いられてきた。感染症診療や感染対策に携わる医師は、培養検査の結果により、最も適切な治療方法を選択し、感染制御における隔離の要否・隔離方法を確定してきた。しかし培養検査は菌の発育に時間を要するため、検査結果を得るまで菌種により数日から数週間や数カ月かかるという欠点がある。この欠点を克服する検査が分子生物学的手法を用いた遺伝子検査である。近年、感染症診療や感染対策の分野でこの分子生物学的手法を用いた遺伝子診断が日常的に用いられるようになってきた。それに伴い、感染症の治療法の選択や感染制御における隔離の要否・隔離方法の判断を適切かつ迅速に行えるようになってきた。例えば、敗血症・菌血症の患者において、従来は血液培養ボトルが1日から3日ほどで陽性になると、グラム染色が施行され、その後最低24時間が経過しなければ菌を同定できず、さらに24時間が経過しなければ感受性検査結果を得られなかった。最新の遺伝子検査を用いると、グラム染色後、数時間以内に菌種を同定できるようになった。しかしながら、遺伝子検査はコストとavailability（入手可能性）の面で大きな課題がある。また、詳細な感受性については、培養検査の結果を待たなければならない。さらに、感染症診療や感染対策に携わる医師が、それぞれの遺伝子検査の利点・欠点を正しく理解し、遺伝子検査結果を適切に解釈した上で、治療や感染制御に役立っているか、という問題も大きい。本講演では、欧米で実用化されている症状・検体ベースの網羅的遺伝子検査を含む遺伝子検査の実践を紹介し、感染症科医の視点より、感染症診療や感染対策における遺伝子検査の有効的な活用方法について論じる。

4. 新しい感染症検査と臨床応用のギャップ—どのように利用すべきか—

亀田総合病院感染症科

細川 直登

感染症検査は近年大きな進歩を遂げている。新しいテクノロジーの開発が新しい検査法の開発につながり、さらにそれを臨床応用するための検査機器の開発が行われ、実際の臨床現場に应用されるものが出現するようになった。

微生物の遺伝子による同定は、今まではっきりとつかめなかった多くのウイルス感染症の診断を可能とし、細菌や真菌においては種名を特定する検査のgold standardの位置を担うようになった。従来の培養法では同定が困難な菌種や同定が困難な検体から、遺伝子情報によって菌名が同定できるようになり、遺伝子による同定は、世界的に微生物学的検査の大きな潮流となっている。

田中耕一氏がノーベル賞を受賞した研究の成果である質量分析器が、細菌・真菌の同定検査に応用され、菌名同定の時間短縮とコストの削減をもたらした。

外来やベッドサイドで行われる検査をPOCT（Point of Care Testing）と呼ぶが、免疫クロマトグラフ法を用いた微生物の抗原検査が多数開発され、インフルエンザ等の診断に臨床現場で利用されるようになったのも検査法の進歩と言える。

しかし、新しい検査法が実際に臨床現場で使用可能なものになるためにはいくつかのハードルが存在する。新しい技術はまず、研究施設で実験室診断の道具として利用が可能になるまでにある程度の開発が必要である。さらに臨床応用されるには病院の検査室、あるいはコマーシャルラボで実行可能な検査機器・キットの開発が必要である。さらにそれが保険適応とされて、初めて一般的な検査法として広く臨床応用が可能となる。日本は他の先進諸国に比べて、微生物の遺伝子検査の臨床応用がきわめて限られている。これは保険適応の問題が大きい。遺伝子検査のキットごとに保険適応が行われており、培養検査のように、特定の微生物を対象としない“同定検査”そのものに呈する保険適応が設定されていない。“遺伝子を利用した微生物の同定検査”に対して保険適応が設定されれば、他国に劣らない診断検査の環境が整備可能と思われる。

もう一つの問題点は、新しい検査を臨床の中でどのように利用すべきか、ということである。微生物を同定する検査は感染症においては確定診断をもたらす検査であるが、微生物の種を特定するだけでは実際の臨床行動に変化が生じない場合もある。例えば細菌感染症では抗菌薬で治療を行うので、最終的な治療方針の決定には感受性検査が必要である。菌名だけ同定されても感受性が不明な場合は最終的な治療薬の決定には至らない。検査結果を利用してどのように治療方針を決定するかが、感染症診療・対策には重要となってくる。また、検査には必ず偽陽性と偽陰性が存在し、検査陽性例が全例確定診断と判断は出来ず、検査陰性をもって全例診断否定は出来ない。しかし簡単に利

用できる POCT の検査キット等では臨床現場で陽性反応ができれば診断確定、陰性であれば診断否定としてしまう対応が少なくないように思われる。検査特性である感度/特異度を認識し、検査前確率を見積もった上で検査結果を判断する必要があるが、このような判断の理論はそれほど臨床現場には浸透していないように思われる。手軽に検査を行う事が出来るのは技術的にはよい事であるが、それを利用する医師の判断能力が問われている事を認識する必要がある。テクノロジーの進歩による果実をどのように応用し、臨床的に意義のあるものにするか、はそれを利用する我々にかかっている。

シンポジウム 5

感染症を取り巻くコラボレーションの在り方

近畿大学医学部附属病院安全管理部感染対策室¹⁾、
広島大学病院感染症科²⁾

吉田耕一郎¹⁾ 大毛 宏喜²⁾

感染症は全ての診療科・診療部の共通の課題であり、様々な連携が必要だが、その範囲は院内だけにとどまらない。エボラ出血熱など高病原性のウイルス疾患のように、行政・地域といった医療圏全体で連携して立ち向かうべきものや、学会間の連携が求められる領域も存在する。本シンポジウムの目的は、いくつかの領域でのコラボレーションの重要性と、今後の課題・問題点を論じる所にある。

地域医療における感染症診療の重要性は益々高まっており、特に各地域でのネットワーク構築が求められている。この点について諏訪中央病院 内科総合診療部の佐藤泰吾先生に、ご講演をお願いした。また救急・集中治療領域では、重症ウイルス疾患を含む重症感染症への対応が必要で、各診療科や感染制御部門との円滑な意思疎通を図りながら救命率を向上させなければならない。亀田総合病院 集中治療科の林淑朗先生には、この困難な命題についてご講演頂く。総合診療領域では、多彩な疾患の鑑別疾患を行いながら、感染症診断と治療の総合的なマネジメントが要求される。各診療科と如何に連携するか等について、白河厚生総合病院 総合診療科の宮下淳先生にご講演をお願いした。膠原病・血液疾患領域では、免疫低下状態の患者に対する感染症予防と治療が課題となる。感染症専門医による診療支援の重要性について、産業医科大学 感染制御部の鈴木克典先生に述べて頂く。

本シンポジウムを通じて、日本感染症学会が感染症を取り巻く連携を主導していくにはどうすれば良いかを議論していきたい。

1. 地域医療における感染症診療・教育の重要性

諏訪中央病院内科¹⁾、同 総合診療部²⁾

佐藤 泰吾¹⁾²⁾

シンポジウムの中で、諏訪中央病院の院外感染症専門医招聘を中心とした感染症診療・教育の試みを紹介し、地域医療におけるその重要性をお伝えするとともに、参加者の皆様と感染症を取り巻くコラボレーションの在り方について考えてみたい。

諏訪中央病院はケアミックス型の地方中規模病院として、「あたたかな急性期病院」とのスローガンのもとに、やさしく、あたたかい、たしかな地域医療に取り組んでいる。

ケアミックス型の地方中規模病院では、すべての専門領域において専門医をそろえることは困難である。もちろん感染症専門医も常駐していない。しかし各科が力を合わせ、初期・後期研修医を育てながら、地域医療を破綻させることのないように取り組んできた。総合診療科もその一員である。この10年間を振り返った時に、初期・後期研修医の受け入れとその教育が大きな課題であった。

地方中規模病院の臨床研修病院として研修医教育を推進していく上で、診療・教育の縦糸と横糸を紡ぐことが大切な仕事になる。縦糸とは各専門領域における屋根瓦体制の構築である。横糸とは臓器・領域横断的な診療体制の構築である。

横糸を紡ぐための一つの方法として、私達は感染症診療・教育に力を入れた。その中心が、院外感染症専門医招聘であった。

院外感染症専門医とともに、基本的な感染症診療の原則を研修医に教え込むことから始まった。その研修医が各専門領域の一員としてローテーションしながら学び働くことで、感染症診療の文化が院内各科に浸透していった。また私達だけでは解決できない症例、自信が持てず判断に迷う症例に関して院外感染症専門医の定期的な協力を仰ぎ、ともに横糸を紡ぐ仕事にも携わっていただいた。

また他施設とお互いの力を高め合うために、定期的な症例検討会を開催し、自分達の診療を振り返る機会を作り上げてきた。定期的な症例検討会には毎年様々な感染症専門医をお招きすることで、自分たちが診療に困った時に相談できるネットワークの構築も行ってきた。

10年間の取り組みを振り返ったとき、学びながら現場を守る医師と、院外から定期的な協力をしてくれる感染症専門医のコミュニケーションが地域医療の現場を支え、育てつつあるとまでは言える。これからしばらくの間、すべての病院に感染症専門医が常駐する時代は到来しないであろう。それでも、各領域の医師が感染症診療・教育に取り組まなければならない時代は続く。

そのような現状における一つの試みとして、当院の取り組みについてお話しさせていただき、「感染症を取り巻くコラボレーションの在り方」について、参加者の皆様と議論を深められることを願っている。

2. 病院総合医が関わる感染症診療

白河厚生総合病院総合診療科

宮下 淳

「急速に進む高齢化社会」、「臓器別専門内科細分化が進む一方で生じた一般内科の空洞化」、「研修医教育を担う人材不足」といった時代の要請から、2000年頃から総合診療医の必要性が叫ばれてきた。総合診療医は一般的に診療所を中心に活躍する家庭医と、総合病院を中心に活躍する病院総合医の二種類があるとされるが、本講演では病院総

合医の関わる感染症診療について述べる。

病院ごとに不足する臓器別専門医の領域が異なるため、病院総合医がカバーする診療領域は病院によって大きく異なる。つまり、病院総合医は幅の広い無形の診療領域を有する。さらには幅の広さだけでなく、診断推論や高齢者医療、研修医教育、医療安全、EBM (Evidence Based Medicine)/NBM (Narrative Based Medicine) の実践といった分野においては専門性を発揮する。

このような病院総合医と感染症とのかかわりは密接である。その理由の一つとして、病院総合医の働く場所となる中規模総合病院の多くは、感染症専門科を有しておらず病院総合医が感染症診療をカバーしなければならない。感染症専門科があったとしても一般的な感染症は総合診療科が担当することが多い。つまり、病院総合医の特徴である無形の診療領域にはほとんど必ず感染症領域が含まれることになる。また、病院総合医の専門性の一つに診断推論があり、悪性腫瘍や免疫・膠原病関連の疾患と感染症で鑑別に悩む症例を引き受けることがしばしばある。高齢者診療においては肺炎や尿路感染症、皮膚・軟部組織感染症が大きな割合を占める。それらの治療を行うことはいうまでもなく、患者のQOLや予後を考慮して治療を選択せずに緩和ケアに移行するという難しい判断に迫られることも多い。上記の通り研修医教育も病院総合医が担う分野であり、初期研修医が将来どのような専門医になるとしても必要となる基礎的な内科の知識や態度、スキルの教育を担当する。その中心は肺炎や尿路感染症といった一般的な感染症を適切にマネジメントできるように教育することである。そのために fever workup の方法（グラム染色の仕方や血液培養の採取方法など）、一般的な抗生剤の適切な使用の仕方についての教育を担当する。

演者が所属する白河厚生総合病院は福島県南地域（人口約15万人）の中核病院で、臨床研究と病院総合診療の実践及び教育を行う科として2015年4月に総合診療科（福島県立医科大学白河総合診療アカデミー）が開設された。当院において、総合診療科開設前後（2015年4月以前と以後）では感染症診療が一変した。血液培養検査の検体量が飛躍的に増加し、陽性率も上昇した。2015年度だけで感染性心内膜炎を3症例経験するなど感染症診療の質が上がった。また、総合診療科設置と同時に救急外来にグラム染色をするための顕微鏡を置いたスペースを設置し、研修医とともにグラム染色を行って感染症教育の実践を行っている。

本講演では、白河厚生総合病院総合診療科で経験した症例を提示しながら、病院総合医が感染症にかかわる臨床風景を紹介し、病院全体に生じるメリット及び病院総合医の感染症診療の限界について論じ、病院総合医と感染症専門医とのコラボレーションについて提言する。

3. 膠原病領域における感染症診療

産業医科大学病院感染制御部

鈴木 克典

膠原病領域における感染症診療は、通常の感染症診療と同様、原因微生物と標的臓器とを軸として病態生理を理解してゆくが、宿主要因の特殊性によって病態生理の理解がより複雑なものとなっている。

膠原病領域における感染症は、通常に加齢による臓器の変化に加えて、主に3つの変化が知られている。(1) 膠原病、すなわち、自己免疫疾患という側面から、疾患そのものによる免疫異常、(2) ステロイドや免疫抑制薬、生物学的製剤と言われる抗サイトカイン薬などによる治療薬による免疫機能や生体機能の異常、また、(3) 基礎疾患やその治療の結果生じる糖尿病や高血圧、腎障害/不全や肝障害/不全などによる免疫機能や生体機能の異常などである。

このため、膠原病領域における感染症は、病原微生物による免疫不全状態の宿主への負担は健常人に比して重いの、症状の重症化は、経時的なある一点までは健常人に比して軽く見える。しかし、経時的なある一点を超えると一気に進行・重症化する特徴がある。

免疫障害をもつ患者に発生した感染症の理解については、原因となる疾患や原因となる医療行為によって、免疫不全の種類を好中球減少、細胞性免疫障害、液性免疫障害などに分類することができ、問題となる病原微生物を想定することが定石である。膠原病そのものの病態やステロイドなどの治療薬によって症状がマスクされていることがあり、典型的な症状や所見に乏しいことがある。また、感染巣が単一の臓器で単一の病原微生物が病態の主体となるだけでなく、複数の臓器、複数の病原微生物の混合感染が病態の主体となっていることを常に考慮しておく必要がある。

このため、治療選択肢について、一般の病態理解で想定すべき病原微生物に加えて、それぞれの免疫不全の状態で想定すべき病原微生物が存在するために、想定すべき病原微生物が多岐にわたる。このため、治療選択肢がどうしても広域になる傾向がある。

他診療科医師との連携はきわめて重要である。もともと膠原病領域では他科との連携が多い。診断において、どう膜炎や難聴の所見をえるために眼科、耳鼻科との連携、皮膚生検や腎生検、肝生検、神経生検、気管支内視鏡や消化管内視鏡などを行う必要があり、皮膚科、腎臓内科、肝臓内科、神経内科、呼吸器内科、消化器内科、外科などとの連携も要する。治療においても、血漿交換などの血液浄化療法では腎臓内科、泌尿器科の連携が必要であるし、気管切開による気道確保では耳鼻科や呼吸器外科、抗腫瘍化学療法などにおいては癌専門医との連携を要する場合もある。

感染症が併発した場合においても、重症病態であれば、人工呼吸器、血液浄化、補助循環などの全身管理など、集中治療専門医のサポートが必要である。重症病態でなくても、症状が出にくく、想定する病原微生物が多いと言うことから、重症病態へ移行することが懸念されるため、肝臓、腎臓、呼吸器、循環器などの予備能の評価や解剖学的な障

害の専門的評価、血糖コントロールなどの全身管理が必要となる。また、真菌性眼内炎、特殊な皮膚病変の出現なども懸念され、専門的な精査を要し、各科との連携が必須である。また、ニューモシスティス肺炎や播種性帯状疱疹等が発症した際には空気感染対策が必要であることなど、他科診療科医師が感染症診療上必要な感染対策を実践する必要もある。このため、膠原病領域の感染症は、感染症専門医と膠原病医の連携だけではなく、様々な診療科との連携による治療介入、全身管理、感染対策が必須である。

4. 集中治療における感染症科医とのコラボレーション

医療法人鉄蕉会亀田総合病院集中治療科

林 淑朗

集中治療において感染症は一般的な問題で、感染症との戦いは日常である。市中で発症する重症肺炎や敗血症性ショック等の重症感染症は集中治療室入室の頻度の高い原因であるし、また、人工呼吸器関連肺炎やカテーテル関連血流感染をはじめとする病院内感染が発生するのも多くは集中治療室である。しかし、集中治療対象となる患者には複雑な背景（様々な免疫不全、渡航歴など）がある場合も少なくなく、また最近では細菌の薬剤耐性も複雑である。このような場合に、感染症に対する体系的な知識・経験がないと、治療が後手に回る可能性がある。専門性の進んだ今日では、集中治療医がこれらの専門知識や経験を十分兼ね備えていることを期待することは非現実的で、これらの専門家である感染症科医へのコンサルテーションが欠かせない。また、集中治療室は抗菌薬スチュワードシップがないと不要な抗菌薬や不必要に広域な抗菌薬が使用されやすい傾向にある。この点においても感染症科医を中心とするチームによって抗菌薬の適正化を促すシステムが必要である。一方、感染症科医にとっても集中治療医とともに重症患者治療のチームに加わる経験は必須である。軽症・中等症の患者と重症患者では患者の生理学も抗菌薬の薬物動態も大きく異なるからである。異なる教育・文化で育った者同士がコラボレーションをするというのは時にコンフリクトを生じ容易に行かないこともある。また、日本の集中治療室では、集中治療専門医と感染症専門医との日常的なコラボレーションが未だ一般的とは言えない。しかし、未だ死亡率30%程度の敗血症性ショック、より複雑化する薬剤耐性菌感染症、さらには、エボラウイルス病や中東呼吸器症候群などの重症化しやすい新興感染症といった今日の日本人にとっても重大な健康上の脅威に対して、今日の先進国で期待される水準の治療成績を提供するためには双方の専門性がともに発揮されることが欠かせない。

シンポジウム6

感染症と教育

富山大学¹⁾、奈良県立医科大学附属病院²⁾

山本 善裕¹⁾ 笠原 敬²⁾

「感染症と教育」のテーマで公募したところ、多数の応募があった。そのため今回はテーマを「感染症医の教育」に絞り8演題に発表頂くこととした。

感染症医の教育に関するシンポジウムは、ここ数年本学会総会にて企画されている。昨年は、感染症診療と感染制御をバランスよく両立できる「病院感染症医（Infectious Disease Hospitalist）」という新たな概念を提唱し、議論した。今年は医学教育・臨床現場の最前線で活躍されている先生方に多角的視点から講演頂き、さらに総合討論で議論を深めていき、次に繋げたい。

感染症医の教育において重要なことの一つは、いかにして質の高い感染症専門医数を増加させていくかである。平成25年4月のデータでは、特定・第一種感染症指定医療機関の中で感染症専門医が勤務している施設は66.7%であり、第二種感染症医療機関においてはわずか22.9%という低さである。将来のためには、現在行われている教育のあり方を検証し、必要であれば新しい取り組みを積極的に行っていかなければならないと考える。

本シンポジウムにおいて卒前教育では、微生物学と感染症学の連携、感染症学と感染制御学の充実、臨床実習体制の構築などについて議論したい。卒後教育では、初期研修期間の教育、感染症診療と感染制御のバランス、主科としての診療とコンサルテーション対応、内科系・小児科・外科系からの専門医修得への道筋などについて議論したい。

各々の施設による努力には限界があると考えている。可能であれば、感染症学会主導の多施設共同教育プログラムを構築し、感染症専門医ロールモデルを確立していく提案をしていきたい。

1. インドネシアにおける医学生教育—福井大学での取り組みについて—

福井大学医学部ゲノム科学・微生物学領域¹⁾、神戸大学医学研究科感染症センター²⁾、同 保健学研究科経口ワクチン創薬研究開発講座³⁾

定 清直¹⁾ 内海 孝子²⁾ 堀田 博³⁾

【目的】福井大学医学部では医学科3年次生の研究室配属のカリキュラムを用いて、海外での医学研修を推奨している。当ゲノム科学・微生物学領域では、医学生に熱帯における感染症学・微生物学の臨床と基礎研究の最前線の体験を目的としたプログラムを実施している。

【方法】2011年度よりのべ5名の医学生をインドネシア共和国スラバヤ市にあるアイルランガ大学に派遣した。現地でのスケジュールは、最初の1週間がアイルランガ大学医学部のストモ病院熱帯医学病棟にて感染症学の臨床実習を、続いてアイルランガ大学 ITD（熱帯病研究所 Institute of Tropical Disease）内に設置された感染症研究国際ネットワーク（J-GRID）神戸大学インドネシア拠点（Collaborative Research Center for Emerging and Re-emerging Infectious Diseases：CRC-ERID）にて、基礎研究に2週間参加した。

【結果】臨床実習では現地医師の指導の下、同世代のインドネシア人医学生（ヤングドクターと呼ばれ、日本とは教育制度が異なる）、あるいは世界各国から集まった医学生とともに回診やカンファレンスへの参加、さらに検査業務

の見学を体験した。特にマラリアやデング熱、原因不明の貧血患者の診断の過程をベットのサイドで指導を受けた。2週目以降の基礎研究では、肝炎ウイルス、デングウイルス、インフルエンザウイルス、HIV、感染性下痢症の各研究チームをローテーションしながら、現地のスタッフと共に研究を体験した。また期間中、医学生は現地医学生とルームシェアしながら学生寮に滞在し公私ともに交流を深めた。福井大学医学部では医学生の海外研修に単位を付与するとともに、様々な奨学金制度を準備している。

【結論】本教育プログラムを通じて、医学生は海外（インドネシア）における感染症の現状と問題点、さらに研究マインドに触れることができた。教育の成果は福井大学広報を通じて、ホームページや広報誌（福井大学大学案内、ふくだいプレス）に掲載されたほか、MD 研究者養成・四大学コンソーシアムリトリート（福井大学、神戸大学、滋賀医科大学、京都大学の学生教職員約 80 名が集い、現在取り組んでいる研究内容や将来のキャリアパスについての意見など交流を深めるもので、2011 年より実施されている）にて発表された。現在は福井大学とアイルラング大学の医学部間の協定の締結を目指しており、将来的には両国の医学生の交換留学を実現させたいと考えている。

医学生によるレポートとインタビューのリンクは以下の通り。

http://www.u-fukui.ac.jp/cont_life/face/051/index.html

http://www.u-fukui.ac.jp/cont_life/face/054/index.html

http://www.u-fukui.ac.jp/cont_life/face/055/index.html

http://www.u-fukui.ac.jp/cont_life/face/066/index.html

http://www.u-fukui.ac.jp/juken/page_cross/vol15.html

2. 卒前卒後にわたる感染症・感染制御教育への取り組み

鳥取大学医学部附属病院感染制御部¹⁾、高次感染症センター²⁾、感染症内科³⁾

千酌 浩樹¹⁾²⁾³⁾

感染症専門医について、平成 22 年本学会より「感染症に関する一定以上の診療経験を有することに加え、輸入感染症にも対応できるとともに、適正な抗菌薬使用ができ、施設内感染対策にも高い見識」（一部略）を有する医師像が示されている。このためには感染症診療と感染制御を一体として教育するシステムが有用であろう。加えて卒前から研修医、専門医取得まで一貫した教育行えばさらに効果的であると考えられる。私達は感染制御部運営に加え、平成 25 年に 2 類感染症・輸入感染症等に対応する高次感染症センター、各科に横断的に介入する感染症内科の開設を契機に、上記のような一貫した教育システム構築に取り組んできた。現在卒前教育として、学部 2 年生の生体反応学、学部 3 年生の基礎感染症学の一部担当から始まり、4 年生で臨床感染症学全 23 コマの運営、5 年生、6 年生では感染症科臨床実習を行っている。卒後は研修医ローテートを受け入れる一方で、研修医の自発的要望で 6 カ月間 12 回にわたる感染症セミナーを開催するなど、本領域への学

生・研修医の興味に応える努力を続けている。その結果として、6 年生が臨床実習先として高倍率で当科を希望し、研修医ローテート希望者が増加するなど強い手ごたえを感じている。新専門医制度への対応等、今後解決していくべき課題はあるものの、より多くの若者に感染症・感染制御の魅力を感じてもらえるよう努力していきたい。

3. 卒後初期研修における感染症教育が病院全体の感染症診療の質に与える良い影響

佐賀大学医学部附属病院感染制御部¹⁾、総合病院鹿児島生協病院²⁾、伊万里有田共立病院³⁾、佐賀大学医学部附属病院検査部⁴⁾、医療法人ひらまつ病院⁵⁾、佐賀県医療センター好生館感染制御部⁶⁾、国際医療福祉大学医学検査学科⁷⁾

濱田 洋平¹⁾ 小松 千夏⁴⁾ 橋本 優佑⁴⁾

山口 浩樹²⁾ 曲渕 裕樹³⁾ 浦上 宗治¹⁾

於保 恵⁴⁾ 永田 正喜⁵⁾ 草場 耕二⁴⁾

福岡 麻美⁶⁾ 永沢 善三⁷⁾ 青木 洋介¹⁾

当院では 2006 年から初期臨床研修において 2 年次研修医に対して感染制御部選択コースを設けており、2014 年度まで計 241 名の研修医が研修を終えた。初期研修での感染症教育が感染症診療の質に与える影響について検討した。各研修医は、3 年次以降後期研修医として各診療科へ所属するが、小児科が 20 名、肝臓・代謝内科 19 名、麻酔科 16 名、消化器外科 15 名の順となっていた。院内の感染症診療に与えた影響として、年間血液培養採取数が 2000 年代前半の 2,000 セット弱から 5,000 セット前後まで経時的に増加し、2 セット以上採取率が 40% から 80% 以上へ上昇している。1,000 patient days あたりの菌血症診断数は 1997 年から 2014 年にかけて 0.26 から 1.27 まで増加し、血液培養採取時に敗血症性ショックである患者の割合は 31.5% から 16.9% へ低下した。菌血症患者全体の 28 日死亡率は 1997 年、2014 年でそれぞれ 34.2%、14.4% で、早期の積極的な血液培養採取による確実な菌血症診断が患者予後改善に寄与していると考えられた。また、当院ではカルバペネム系抗菌薬の AUD は 0.38 100 bed days と低値であり、これは各診療科における抗菌薬適正使用が広く浸透しており、感染症教育の一つの成果であると考えられた。初期研修において感染症教育を終えた研修医が各診療科に所属することは、院内全体における感染症診療の質向上をもたらし重要な因子と考えられた。発表の際には 2014 年度までのデータを加えて報告する。

4. 小児感染症教育における成人感染症プログラムとの連携の必要性

東京都立小児総合医療センター感染症科¹⁾、国立成育医療研究センター感染症科²⁾

堀越 裕歩¹⁾ 宮入 烈²⁾

【目的】小児病院の小児感染症教育では、各診療科からコンサルテーションにより経験できる症例を集約化させることが望ましい。小児病院のコンサルテーションによる教育プログラムを評価し、改善点と今後の方向性を検討する。

【方法】2008～2014年度に東京都立小児総合医療センターと国立成育医療研究センターの感染症科で6カ月以上の小児感染症のコンサルテーションによる教育プログラムによる研修をした医師を対象とした。構造化質問票にて、指導医による評価と研修医の自己評価を行った。習得すべき44項目を設定し、4を最高点、3を習得目標点、1を最低点とした。

【結果】評価対象の研修医は16名で、評価者の指導医は7名であった。研修期間は中央値24カ月（6～33カ月）で、そのうち5名（31%）は研修中であった。全44項目の指導医評価は平均3.0、自己評価は平均2.9だった。性感染症とHIV診療は指導医評価で平均1.8、自己評価で平均1.7、渡航感染症と熱帯病は指導医評価で平均2.4、自己評価で平均2.3と到達目標を下回った。

【結論】小児病院の集約化した小児感染症プログラムは、性感染症、HIV診療、渡航感染症、熱帯病において到達目標を達成できなかった。これらの疾患では小児症例数が少なく、小児病院の受診が少ないことが理由として考えられた。これらの分野の経験を積むためには、成人感染症のプログラムと連携して教育環境を整備することが必要と考えられた。

5. 臨床感染症教育の均てん化を目的としたe-learningによるレクチャー配信

国立研究開発法人国立国際医療研究センター国際感染症センター

忽那 賢志, 堀 成美, 大曲 貴夫

【目的】近年、臨床感染症の教育はその重要性が認識されつつあり、その需要も高まっている。一方で、全国的に見ると卒前・卒後の十分な臨床感染症教育を提供できる施設は未だに一部の大学病院や教育病院に限られているのが現状である。そこで我々は感染症教育が不十分な施設にも感染症教育を提供し均てん化を図るためにe-learningを用いて「NCGM感染症ベーシックレビューコース」の配信を行った。

【方法】2年間に渡ってe-learningによる臨床感染症のレクチャー「NCGM感染症ベーシックレビューコース」を全国に配信した。レクチャーは国立国際医療研究センター病院に勤務し感染症に関わる医師（国際感染症センター、エイズ治療開発センター、総合診療科、呼吸器内科、総合感染症コース後期研修医、初期研修医）が病院内の初期研修医を対象に行ったものを収録し配信した。撮影や配信に用いた機材（ビデオカメラ、PC、マイクなど）は病院が所有しているものを用いた。会場は約60名を収容できる病院内の会議室を利用した。2クール目からはオンデマンド配信のために有料のサーバをレンタルした。2013年5月から2014年3月までの1クール目は全45回（レビュー34回、ケースカンファレンス11回）各60分のレクチャーを毎週火曜日19時からUstreamで配信し、2013年5月から2015年3月の2クール目は全43回（レビュー33回、ケースカンファレンス10回）各60分のレクチャーを毎週

火曜日19時からのUstreamでの生放送に加えてMoodleによるオンデマンド形式でも配信を行った。レクチャーの内容は臨床感染症の総論、微生物学、感染対策、疫学など多岐に渡った。難易度については各講師に「初期研修医を対象」として講義を依頼した。

【結果】1クール目はのべ13,414回線からのアクセスがあり、2クール目のMoodleの登録者数は最終的に2,254名に達した。1クール目、2クール目の終了後にそれぞれアンケートを実施したところそれぞれ277名、53名からの回答を得た。1クール目の登録者の内訳は医学生4.7%、初期研修医11.6%、後期研修医16.6%、開業医6.1%、勤務医43%、看護師1.1%、検査技師2.2%、薬剤師13%、理学療法士0.7%であった。90.2%の受講者が1人で配信を閲覧している一方で、6人以上で閲覧している受講者もいた。レクチャーの難易度については77%が適正と回答した。60分という講義時間については77%が適正と回答した一方で13.4%は「やや長い」と回答した。2クール目の登録者の内訳は指導医および後期研修医が36%、初期研修医9.4%、医学生9.4%、薬剤師30.2%、検査技師3.8%、看護師3.8%、その他7.6%であった。本コースを受講した理由としては72%が「感染症を自施設で学ぶ機会がないから」と回答した。

【結論】我々の行ったe-learningによる臨床感染症教育は十分な教育機会のない施設に所属する医療従事者に需要があり、教育の均てん化に寄与するものと考えられた。当初、初期研修医を対象に計画されたものであったが、後期研修医、指導医など医師の生涯教育にも需要があり、また薬剤師、検査技師、看護師など医師以外の医療従事者にも需要があることが分かった。

6. 感染症と教育

東京都保健医療公社豊島病院感染症内科

足立 拓也, 味澤 篤, 相楽 裕子

私たち指導医は、どのような資質を持った医師を育てたいのだろうか。若い医師は「治療が上手になりたい」と思い、患者は「熟練した医師の治療を受けたい」と願い、医療機関にとっては「院内感染対策」「医療安全」「健全経営」が大きなテーマであり、国全体で見れば「限られた医療費で効率のよい治療」が必須命題である。四者の究極の目標は、必ずしも一致するわけではない。さらに、若い医師のキャリア形成は様々であり、感染症専門医を目指す医師、感染症以外の診療科で抗菌薬を処方する医師、また将来の志向として、国内での診療、欧米の専門研修、途上国医療、疫学、保健行政、基礎研究など、目標によって養成すべき能力は異なる。

当院ではこうした多様な価値観を前提としながら、多くの若い医師が共有する「優れた臨床医になりたい」という思いを中心に据えて、初期研修、後期研修、感染症以外の専門に進む医師対象の短期研修、3種のカリキュラムを開発している。上手な感染症治療ができることをねらいとして、(1)身体診断学、(2)微生物学、(3)薬理学の基礎

を押さえつつ、自分で診断し、患者に処方し、手応えを積み重ねることで、治療の基本を習得する。当事者意識を持ってもらうため、抗菌薬の選択は研修医に任せている。通常、感染症の治療には複数の選択肢があることから、(1)(2)(3)に照らして合理的な治療であれば、必ずしも既存のガイドラインにはとらわれない。緊急性が高い場合に初期治療から指導医が介入する基準も定めており、緊急性が高くなければ抗菌薬なしで培養結果を待つこともある。発熱患者や血清CRP値が高い患者のすべてに抗菌薬が必要なわけではなく、そもそも患者は抗菌治療の対象になるのかどうか、研修医が自分なりの判断を下せるようになることを、指導医陣は期待している。

研修終了時には、問題解決型の論理的な思考ができているか、多様な疾患に対する多様な治療を経験できたか、職業人としての規範を高く保つことができたか、の3つの視点から達成度評価を行う。

医療の根底にあるのは、病気の進行に介入し、死ぬかもしれない患者を救おうという、いわば運命に対する挑戦である。また、医師は患者にとって真に有益な治療を行っているか、説明責任を負う。もとより、単一の医療機関ですべての感染症やすべての病原体を網羅できるわけではなく、研修医評価によく使われる膨大なチェックリストを数多く埋めることが、質の高い教育を保証するとは限らない。当院では、若い医師が一人ひとりの患者を丁寧に診察し、病態の本質を捉え、患者にとってよりよい予後を追求することに価値を置いており、臨床医であることの意義を凝縮したカリキュラム開発を目指している。

7. 病院感染症医育成のための多施設連携研修プログラムの取り組み

国公立大学附属病院感染対策協議会東海北陸ブロック医師部会

山本 善裕, 河野 雅人, 田辺 正樹¹⁾
和田 泰三, 八木 哲也, 中村 敦
岩崎 博道, 村上 啓雄

第89回日本感染症学会総会のシンポジウムにて「病院感染症医 (Infectious Disease Hospitalist: IDH)」の概念が提唱された。IDHとは病院内で必要とされている感染症診療と医療関連感染対策とをバランスよく両立できる医師と考えている。IDH育成のためにはカリキュラム策定や多施設共同で行う教育システム開発が必要である。そこで今回我々は多施設にて連携し、若手医師の短期間研修プログラムを立ち上げ、実施したので報告する。

国公立大学附属病院感染対策協議会東海北陸ブロック所属の5大学病院（岐阜大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院、名古屋市立大学病院、福井大学附属病院、富山大学附属病院）がそれぞれ特徴のある研修プログラム（1日半のコース）を立ち上げた。1例であるが、岐阜大学では薬剤師と連携した全抗菌薬・抗真菌薬介入を、名古屋大学では細菌検査室との連携を、名古屋市大では総合内科・中央診療部門とのカンファランスを、福井大学では

HIV、白血病患者に合併する感染症の診療を、富山大学では内科での入院患者診療を経験することができる。既に複数の大学間で若手医師の派遣が決定している。自施設のみでは経験できない感染症診療や特徴のある感染対策を現場で体験することが最大の特徴である。

現在は近隣地区での取り組みであるが、今後は全国的に大学病院のみならず市中病院も交えた研修プログラムを立ち上げていきたい。

8. 名古屋大学における「明日の医療の質向上をリードする医師養成プログラム」—感染制御からの取り組み—

名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染制御学

八木 哲也, 井口 光孝

名古屋大学では、文部科学省「課題解決型高度医療人材養成プログラム」の支援を受け、異業種であるトヨタと連携して、昨年度より「明日の医療の質向上をリードする医師養成プログラム (ASUISHI)」を策定し平成27年10月より第一期の受講生を受け入れてきた。このプログラムは、患者安全、感染制御、質管理の3つの柱からなる合計140時間のメインコース、その中で患者安全と感染制御にウェイトを置いたそれぞれ58.5時間、47.5時間からなる患者安全、感染制御インテンシブコースからなる教育プログラムと、この医師養成事業を修了した医師を継続的に支援するネットワーク事業からなっている。医療安全、感染制御の知識に加え、製造業で成功してきたトヨタの「品質管理・カイゼン」のエッセンスを学び医療現場での診療の質改善に活かせるような人材を、我々自身も共に学び、育成しようとする試みである。感染制御インテンシブコースでは、医療安全と質管理の核となる考え方に触れ、感染制御及び感染症診療の考え方や知識を一通り学び自施設での活用を推進するプログラムで、非感染症専門医の兼任ICTリーダー医師のステップアップを支援するプログラムと位置づけられている。シンポジウムでは、第一期生育成を通じた初期の我々の取り組みの成果についてお話したい。(非学会員共同研究者: 長尾能雅, 安田あゆ子, 古谷健夫, 岩本伸夫, 細見純子)

シンポジウム7

重症・難治性感染症の病態と対策—微生物の病原性の関与とそのコントロール—

東京医科大学微生物学分野¹⁾, 聖マリアンナ医科大学微生物学/感染制御部²⁾

松本 哲哉¹⁾ 竹村 弘²⁾

現在、感染症の領域で最も注目を集めている問題のひとつとして、健康人でも死に至る可能性がある劇症型感染症の対応が挙げられる。致死的な感染症と言えば、エボラ出血熱や中東呼吸器症候群 (MERS) などが直ぐに思い当たるが、そのような希な輸入感染症ではなく、我が国の日常診療で問題になるような重症感染症としては、実は細菌感染症も少なくない。例えば2015年には、A群溶連菌による劇症型感染症の報告例・死亡例が増加し、マスコミにも大きく取り上げられたのは記憶に新しい。さらに感染症診

療において引き続き問題となっているのは難治性感染症の対応であり、耐性菌に関連した抗菌薬無効症例の治療に難渋するようなことは、どの医療機関でも経験されていることであろう。これらの疾患において治療効果を高めるためには、疾患の背景にある病態を理解することが重要で、それには原因微生物の病原性も大きく関与している。一般に細菌の病原性・病原因子については、古くから基礎、臨床の両面で様々な角度で研究が進められており、その中には重症化・難治化のメカニズムの一つとして解明されつつあるものもある。そこで本シンポジウムでは「重症・難治性感染症の病態と対策—微生物の病原性の関与とそのコントロール—」と題して、重症・難治性感染症における微生物、特に細菌の病原性の関与に焦点を当てた。最初のシンポジストである濱田将風先生（東邦大学医学部微生物・感染症学講座）には「緑膿菌難治感染症の基礎的背景—バイオフィルムを中心に—」と題して難治性感染の原因として重要なバイオフィルムについて基礎的なお話をしていただき、木村 聡一郎先生（東邦大学医学部微生物・感染症学講座）には「病原性制御機構をコントロールする治療的方策」と題してバイオフィルムをコントロールする治療の可能性について講演していただく予定である。次に阿戸 学先生（国立感染症研究所免疫部）には「溶連菌の病原性と劇症型レンサ球菌感染症への関与」というタイトルで劇症型感染症を起こす病原因子に基礎的立場から焦点を当て、藤谷 茂樹先生（東京ベイ・浦安市川医療センター）には「劇症型A群溶連菌感染症に対する臨床的アプローチ」と題して臨床的な対処法をご講演頂く予定である。中村 造先生（東京医科大学病院感染制御部）には「今後注目すべき病原体—劇症型 *Clostridium difficile* 感染症—」と題して、国内でも増加する懸念がある激症型 *C. difficile* 感染症について自験例を踏まえてご講演いただく。最後に中村 茂樹先生（国立感染症研究所真菌部）には「マクロライド療法の今後の展開」というタイトルで病原因子の抑制も機序のひとつと考えられているマクロライド療法についてこれからの展開も含めて解説していただく予定である。本シンポジウムが参加者にとって感染症を新たな視点から見つめ直すきっかけとなり、感染症の病態及び治療に対する理解を深め、引いては日常の診療に役立つものになれば幸いである。

1. 難治感染症の基礎的背景—バイオフィルムを中心に—

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

濱田 将風

難治感染症の要因として、バイオフィルム形成が挙げられる。形成されたバイオフィルムは抗菌薬等に強い耐性を示す。効くはずの抗菌薬が効かなかった…臨床現場で経験するこのようなケースにバイオフィルムは関与していると考えられる。治療が長期化すれば、患者に負担がかかるだけでなく耐性菌の発生リスクが高くなるだろう。ゆえに、難治性感染症の治療においてバイオフィルムという病態を理解する必要があるといえる。

難治感染症の起きた生体内でどのようなバイオフィルムが形成されているのか？そのバイオフィルムに対してどのような治療の方策が有効であるのか？これら2点はバイオフィルム研究における重要な課題である。例として、緑膿菌バイオフィルムは好中球の細胞死を促すことで核酸などを遊離させてバイオフィルム構造の材料にする可能性がある」と報告されている。この現象は実験室レベルで得られた知見ではあるが、生体内でのバイオフィルム (*in vivo* biofilm) 形成を反映していると考えられる。

現在、我々は血漿存在下で黄色ブドウ球菌のバイオフィルムを作製し、その構造と性質を評価している。黄色ブドウ球菌はコアグラゼを分泌して血漿を凝固させる。生体内ではおそらく黄色ブドウ球菌と血漿由来の成分がバイオフィルムを構成して、それが血流を通して敗血症性塞栓症のような病気を引き起こすと考えられる。共焦点レーザー顕微鏡を用いてバイオフィルム構造を観察したところ、血漿非存在下と比較して凝集性・浮遊性が強いことが示唆された。また、その構造の性質として、抗菌薬の浸透性の低下が示唆された。他菌に対しても、同様のアプローチで難治感染症に関与する生体内でのバイオフィルム形成を明らかにし、有効な治療方法を探索出来るのではないかと考えている。

2. 病原性制御機構をコントロールする治療的方策

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

木村聡一郎、館田 一博

病原細菌の多くは宿主に対する病原因子を複数持ち合わせ、感染ステージにあわせて病原性を発揮することが知られている。このため病原細菌は環境状態を認識しながら厳密に病原因子の発現をコントロールする手段を持つ必要がある。このような病原性制御機構として Quorum sensing (QS) 機構や cyclic di-GMP (c-di-GMP) 機構が発見され、感染症治療の新たなターゲット分子として注目されている。QS 機構は、多くの細菌が持つ菌と菌との細菌間コミュニケーションシステムであり、自身のおかれた環境を認識（主に細菌密度）し、応答（病原因子の発現）することが知られている。この QS 機構には Autoinducer (AI) と呼ばれる小分子が重要な役割を担っており、細菌数が増加し AI 分子が一定濃度に達すると、細菌同士は同調して病原因子などの発現を誘導する。AI 分子が本機構の主要な因子となることから、AI 分子合成酵素の不活化・発現抑制、AI 分子誘導体による病原性制御機構の攪乱、AI 分子分解酵素の産生、などによる病原性制御の可能性が模索されてきた。一方、細胞内情報伝達分子として c-di-GMP (環状ビス (3'-5') ジグアニル酸: 3,5-cyclic diguanylic acid) を介した病原性の制御機構は、近年注目されている新たな病原因子制御機構であり、細菌細胞内の c-di-GMP の濃度により病原性等が制御されている。c-di-GMP はその合成酵素と分解酵素とにより濃度が調整されていることから、これらを制御することにより病原性を制御することが可能となる。我々の研究グループでは、緑膿菌を中心に上

記病原性制御機構をターゲットとした感染症治療への可能性を模索する中で、抗菌作用のない低濃度のマクロライド剤が緑膿菌の産生する AI 分子の濃度を低下させると共に、いくつかの病原因子の産生を低下させる作用があることを報告してきた。また DNA マイクロアレイを用いてアジスロマイシンの作用を詳細に検討したところ、AI 分子合成酵素遺伝子上流に存在する AI 分子合成系の一連の遺伝子群が発現抑制されることにより、QS 制御下にある病原因子を低下させていることが示された。さらにマクロライド剤の緑膿菌に対する新作用を検討する中で、c-di-GMP を介した制御機構に関与する遺伝子 (c-di-GMP 分解酵素) を選抜し、これらが病原性に関わることをマウス肺炎モデルで明らかにしている。以上のことから、マクロライド剤の本来の抗菌作用とは異なる作用として、QS 機構や c-di-GMP シグナル機構をターゲットとした新たな感染症治療法の可能性が示された。本シンポジウムでは、マクロライド剤に対する緑膿菌の応答として、2つの病原性制御機構への作用を中心に、最近の知見を交えて紹介したい。

3. 溶連菌の病原性と劇症型レンサ球菌感染症への関与 国立感染症研究所免疫部

阿戸 学

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome: STSS) は、米国では 1987 年に、日本では 1992 年に最初に報告されて以来、現在までに 1,000 人を超える患者が確認されている。一旦発病すると急速に進行し、数十時間以内にショック症状、急性腎不全、成人型呼吸窮迫症候群 (ARDS)、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、多臓器不全 (MOF)、深在性軟部組織感染症などをともなう、致死率の高い重篤な感染症である。集団発生がきわめてまれであるという特徴から、高齢男性や生活習慣病などの危険因子があり、感染部位に炎症細胞浸潤が乏しいことから、宿主の要因以外に劇症型感染の主たる起原菌である A 群溶連菌に変異が生じている可能性が示唆されたが、その詳細は長年不明であった。国立感染症研究所と地方衛生研究所を中心に構成する衛生微生物技術協議会溶血性レンサ球菌レファレンスシステムセンターは、20 年余りにわたり共同して、我が国で発生した劇症型レンサ球菌感染症の臨床分離株を収集し、遺伝子の解析およびその病院分析を行った。その結果、劇症型レンサ球菌感染症分離株では病原遺伝子の発現を調節する転写因子 *csrS*, *csrR*, *rgg* などの遺伝子変異が特異的に認められ、これらの変異によって、*csrS*、ストレプトリシン O などの病原因子の発現が増加した結果、細菌感染に対する主要な防御担当細胞である好中球の細胞死をもたらすという、本感染症の病態形成機序の解明につながる知見を明らかにした。ヒトの劇症型レンサ球菌感染症例では、非劇症型感染と比較して有意に好中球数の減少が認められることが報告されている。また、劇症型感染において末梢血好中球減少が認められる患者は、減少が認められない患者と比べて予後不良である。すなわち、体内に侵入したレンサ球菌の病

原性と宿主、中でも好中球の防御機能のバランスが、劇症型感染の発症、もしくは、将来の劇症型感染につながるレンサ球菌の潜伏感染を規定している可能性が考えられる。

本感染症における好中球減少を代償する防御機構の存在を検証するために、劇症型レンサ球菌感染症患者分離株をマウスに感染させ好中球減少を起こした重症感染マウスにおいて、様々な白血球機能を解析した。その結果、好中球減少をきたしたマウスの感染部位に、健常マウスには存在しない骨髄系細胞の一種で、リング状の核を有し、インターフェロン- γ やインターロイキン-6を大量に産生する細胞を同定した。この細胞を感染マウスに導入する実験を行い、劇症型レンサ球菌感染症に対する防御効果が賦与されることを明らかにした。以上の知見は、この未熟骨髄系細胞の一種が、本細菌感染症に対する初期防御で重要な役割を演じていることを示唆している。現在、この細胞が好中球減少を伴うヒト劇症型溶連菌感染患者に存在するかを検証中である。

4. 劇症型 A 群溶連菌感染症に対する臨床的アプローチ 東京ベイ・浦安市川医療センター

藤谷 茂樹

1987 年に STSS (streptococcal toxic shock syndrome) の報告がなされ、2013 年の報告でも、STSS の 7 日までの院内死亡率は 44% の死亡率と報告されている。STSS で劇症化を示す誘因として、スーパー抗原として抗原提示細胞を介さず MHC classII に直接作用し、T 細胞全体の 5~50% を一気に活性化するとされている。外毒素として、A 群溶連菌スーパー抗原 (SPA, SPC, SMEZ, etc) などがある。スーパー抗原の役割として、全身の免疫機能を低下させ、サイトカインを分泌し、免疫細胞を死滅させ、細胞表面に毒素因子を出現させ免疫細胞からの防御があり、これらの機能が、細菌が宿主の中で生存していくのに有利に働く。

STSS の臨床基準は、血圧低下、2つ以上の臓器障害もしくはびまん性斑状紅皮症、軟部組織壊死となっている。検査基準として、無菌検体から溶血性連鎖球菌が検出されているとなっている。

治療として、クリンダマイシンの投与は、2003 年の後ろ向きコホート研究で、死亡率が低下すると報告されており、2014 年の大規模前向き観察研究でも同様に、良好な臨床アウトカムが報告された。劇症型 A 群溶連菌感染症は、クリンダマイシン投与群では、クリンダマイシン未治療群と比較して、有意に死亡率が低下している (15% vs. 39%) (p=.014)。また、クリンダマイシンと IVIG を用いた群では、死亡率が 7% であり、クリンダマイシンのみでは死亡率は、18% であった (p=.24)。クリンダマイシンは、スーパー抗原の産生を含めた蛋白合成を抑制し、特に、SpeA の産生抑制をする。劇症型 A 群溶連菌感染症は、有意にスーパー抗原中和抗体が減少している。IVIG は、A 群溶連菌によるスーパー抗原による T 細胞の活性を抑制し、IL-6 や TNF の産生を減少させる。

上記の理由から、劇症型 A 群溶連菌感染症の治療は、外毒素を中和させるクリンダマイシン等の抗菌薬と早期の IVIG の投与が推奨されている。

上記の劇症型 A 群溶連菌感染症の総論をベースに、以下に実際に経験した症例を提示する。症例は、30 代ヒスパニック系の男性が、意識混濁があり、救急車にて搬送となる。2 日間の咽頭痛、嚥下困難があった。身体所見として、血圧 93/51、呼吸数 36/min、心拍 129bpm、SpO₂ 75% (RA)。球結膜、眼瞼結膜の充血、咽頭、扁桃の発赤、頸部を中心前胸部に渡るに紅斑、腫脹を認めた。左方移動を伴う白血球増加、多臓器不全、高乳酸血症を認めた。CT にて、前縦隔の皮下組織の腫脹を認めた。初日は、バンコマイシン、ピペラシリン/タゾバクタム、レボフロキサシンを投与したが、血培で A 群溶連菌が培養され、抗菌薬をペニシリン G、クリンダマイシンに変更し、IVIG の投与を行った。入院 5 日目で乳酸の正常化を認めた。この宿主は、HLA DQ2 type では、A 群溶連菌は、M3T1 で外毒素として SPE A、B、G、J、と SMEZ が検出された。

議論内容として、下記について解説する。

1. ベータラクタム抗菌薬にクリンダマイシンを追加することで死亡率は改善するのだろうか。
2. IVIG の追加投与は予後を改善させるか。
3. STSS に緊密に接触した場合、抗菌薬の予防投与は必要か。

5. 今後注目すべき病原体—劇症型 *Clostridium difficile* 感染症—

東京医科大学病院感染制御部

中村 造

抗菌薬投与により誘発される *Clostridium difficile* infection (CDI) は、無症候性保菌者から有症状例、時に劇症例まで、極めて多彩な臨床像を示すことが知られている。特に、劇症化に寄与するとされる強毒株 (epidemic strain NAP1/BI/027) は 2003 年にカナダから初めて報告され、その後、北米や欧州を中心に拡大していることが報告されている。一方、本邦では報告は多くなく、この強毒株による劇症例は散発的に報告されているのみである。自験例では、epidemic strain Ribotype027 株による若年女性の劇症型 CDI を経験している。また non-027 株の強毒株による市中感染型も経験しており、今後、027 株を含む複数の Ribotype の強毒株による劇症型 CDI に注意が必要と言える。

強毒株による劇症化は ToxinA や ToxinB の毒素の産生過剰が主たる要因となるが、これには毒素産生抑制因子遺伝子 (*tcdC*) の一部塩基欠損が関連すると考えられている。臨床像としては下痢、腹痛などの腹部症状に加え、ショックなど循環不全を伴うイレウス、腎不全、種々の臓器不全をきたす。白血球の著明な上昇や炎症反応の高値が見られ、腹部画像検査では腸管拡張と腸管粘膜の著明な炎症像を認める。これらの検査所見に加え、診断には消化器検体を使用した毒素検出検査や培養検査で行うが、本菌の

培養には専用培地が必要であるため、検査オーダー時に検査室に情報を伝える必要がある。検出菌株を用いた強毒株かの微生物学的検討は、通常、臨床での治療中には困難であり、臨床像を注意深く考察し、通常の CDI に対する治療に対し、治療抵抗性を示すなど劇症型が疑われる場合には、下記の治療を早期かつ積極的に行う必要がある。

イレウスのため経口メトロニダゾール MTZ や経口バンコマイシン VCM などの経口薬剤による治療は困難であり、劇症型の治療には MTZ の経静脈投与 (1 回 500mg、1 日 4 回) が必要となるが治療反応性は必ずしも良好ではない。経イレウス管、経肛門、経ストマなど直達的に局所に到達させるための経腸管的バンコマイシン (1 回 500mg、1 日 4 回など) 投与を併用する必要がある。チゲサイクリンやリネゾリドなどにより治療効果がみられたとする報告もあるが臨床での知見は不足している。免疫グロブリン療法は、*C.difficile* の毒素に対する中和作用を期待するものであり、適切な投与量が不明であり奏効率は低いという問題点は残るが、治療の選択肢となり得る。当院での検討では、重症例から劇症例に対する免疫グロブリン療法は 30% 前後の奏効率であった。

劇症例に対する治療戦略において、特に大切な点は、劇症型 CDI に対する治療戦略は上記の抗菌薬療法のみでなく、全身管理を含む集学的な治療を要するため、集中治療医、消化器外科医などとの連携が必須となる。特に腸管切除術による外科治療が主体となるが、手術関連合併症のリスクも極めて高いことから十分な議論を要する。近年、腸管切除術ではなく、手術侵襲の点に加え、術後の Quality of Life の観点からも、穿孔部分などを利用した Colostomy による治療の効果が報告されており、治療選択肢となると予想される。

CDI の発症は、以前、クリンダマイシンなどが主要な薬剤であったが、昨今の欧米で問題とされる強毒株では、フルオロキノロン剤への曝露歴が特徴とされ、本剤による薬剤耐性を認めるとされる。英国ではフルオロキノロンの処方制限により強毒株の報告数が英国全体で減少しており、この点においても抗菌薬適正使用が重要と言える。*C. difficile* は周囲の患者への感染拡大が問題となり、有症状期には、手指衛生の徹底や個室管理・接触予防策、環境整備など感染管理を実施することが原則となる。これまで報告されている強毒株は outbreak strain の要素も指摘されており、他の患者へ感染拡大しないようにより一層の注意が必要とされる。

6. マクロライド療法の今後の展開

国立感染症研究所真菌部

中村 茂樹

化学療法領域に大きなブレイクスルーをもたらしたマクロライド少量長期療法の報告を皮切りに、マクロライド系薬の持つ抗菌作用以外の、宿主側に対する多彩な作用、およびバイオフィーム形成の抑制や菌体外毒素の産生抑制など病原体側に対する作用が次々と明らかとなった。一般抗

菌薬とは異なる、マクロライド系薬特有の免疫修飾作用や病原因子抑制作用は、難治性感染症の治療戦略を構築する上で、今や欠かせないものとなっている。近年では重症市中肺炎におけるマクロライド系薬併用の予後改善効果や、COPDや慢性下気道感染症の増悪予防効果が報告されるなど、その臨床的有用性は幅広い。重症感染症においては、抗菌薬の適正使用がなされたにも関わらず病態の改善が得られない症例も少なからず経験される。高齢者や易感染宿主の増加に伴い、このような難治性・重症感染症の増加も懸念されることから、化学療法領域の新たなブレイクスルーが求められている。耐性菌が蔓延し、抗菌薬の開発も滞る今、抗菌作用に依存した従来の感染症治療から「Host-Pathogen-Antimicrobials Interaction」を考慮した多角的治療へと進化を目指す上で、マクロライド系薬の果たす役割は大きいものと考えられる。

本講演では、マクロライド系薬の臨床的位置づけと有用性を改めて見直すと同時に、抗感染症薬としての今後の可能性について、これまでの研究成果を交えて概説したい。

シンポジウム 8

Antimicrobial stewardship (AMS) に向けて何をすべきか

京都大学医学部附属病院感染制御部¹⁾、三重大学医学部附属病院薬剤部²⁾

高倉 俊二¹⁾ 村木 優一²⁾

近年、多剤耐性アシネトバクターやカルバペネム耐性腸内細菌科細菌など、新たな抗菌薬耐性菌の増加が世界的な問題となっている。さらに、こうした耐性菌を治療するために必要な医薬品開発が世界的に低迷し、選択肢が非常に限られている。こうした状況を受け、平成26年4月に世界保健機関（WHO）が初めて耐性菌蔓延の状況を“Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance”としてまとめ、全世界に警鐘を鳴らしており、各国では抗菌薬耐性（Antimicrobial resistance：AMR）に対する様々な取り組みが立案されている。また、AMRは世界的に進行する耐性菌問題を人間の問題としてだけでなく、共存する動物や生物が生息・定住する環境を含めて地球規模の視点で考える“One Health”の概念が提唱されている。このようなAMRの脅威に対して、わが国でも直ちに対策を講じる必要があり、厚生労働省や農林水産省、環境省など関係する省庁が対策チームを立ち上げ、感染を防ぐための行動計画が平成28年3月末までに策定される予定となっている。

一方、わが国では、幸いにして蔓延までには至っていないものの、医療機関内での耐性菌による「アウトブレイク」や海外渡航者による持ち込みがマスコミにも取り上げられるなど、医療を遂行する上で重大な懸念材料となっており、いつ蔓延してもおかしくない状況である。医療機関におけるAMRへの対策には、主に、①耐性菌を保菌・感染した患者から、保菌していない患者へ拡げない対策、②安易な（不適切な）抗菌薬の使用が耐性菌を発生あるいは蔓延さ

せる原因となるため、全ての患者に使用される抗菌薬の使用を適切に管理する対策があげられる。上述した①については、院内感染対策チームの整備や施設内・施設間での感染対策の向上が進みつつある。また、そうした取り組みに対して感染防止対策加算も導入され、保険診療上でも評価される仕組みも整備されている。しかしながら、②に関しては、感染症を発症した患者が適切な抗菌薬治療を受けているか否かを専門的に監視・管理し、必要に応じてアドバイスをを行う仕組み（抗菌薬適正使用支援：Antimicrobial stewardship：AMS）やその指針（抗菌薬適正使用支援プログラム：Antimicrobial stewardship program：ASP）の整備が必要とされているが、未だ不十分なのが現状である。

AMSは、専門的な知識を持つ職種から構成されるチーム等が個々の処方医に対する抗菌薬使用を最適化することで最大限の治療効果を発揮し、有害事象は最小限にとどめ、できるだけ早く感染症を治癒に導くことを目的としている。その結果、耐性菌の出現を防ぐ、あるいは遅らせることが可能となり、医療コストの削減にも結びつけることが期待される。感染症診療における耐性菌抑制と予後向上のためには、診断技術の進歩、新薬やワクチンの開発、ガイドライン整備、保菌者への対応や感染防止対策の向上など、様々な方策があるが、AMSはその中心的役割を担っている。そこで、本シンポジウムでは、まず我が国における薬剤耐性菌や抗菌薬使用動向の現状を把握し、現在我が国で実施されている、または検討されているAMSについて施設背景や人的資源などが異なる状況のなか、どのように取り組んでいくべきかについて議論したい。

1. 我が国における薬剤耐性菌の現状

国立感染症研究所細菌第2部

鈴木 里和

近年、様々な病原体の耐性化が深刻化したこともあり、2010年以降、薬剤耐性菌問題は広く社会一般からも関心を持たれるようになった。とはいえ、薬剤耐性菌は多様であり、すべての薬剤耐性菌が増え続けているわけではない。例えば代表的な薬剤耐性菌であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）を見てみると、厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）検査部門における黄色ブドウ球菌に対するMRSAの割合は2008年ごろまで約6割であったのが、2014年は49.1%まで下がっている。MRSA感染症の発症者数も感染症法に基づく感染症発生動向調査で最も高かった2007年は定点あたり53.15であったのが2014年は37.83まで減少している。多剤（薬剤）耐性緑膿菌（MDRP）感染症も最も高かった2003年は定点あたり1.62であったが2014年は0.56と半数以下に、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症は全数報告疾患であり2009年のピーク時には年間120例の報告があったが、2013年には55例まで減少している。ただし、VREについては2014年が56例、2015年の速報値で64例と再び漸増しており注意が必要である。では、これらの薬剤耐性菌の分離率を海外と比較するとどうであろうか。欧州諸国の薬剤耐性菌

分離率については欧州疾病予防管理センター（ECDC）が国別の分離率を公表している。2013年のECDCの薬剤耐性菌分離率と同年のJANIS検査部門の分離率を比較してみるとMRSAは減少しつつあるとはいえ欧州諸国に比較して我が国の分離率は依然高く、ルーマニア、マルタに次いで第3位である。ところが、緑膿菌のカルバペネム耐性率は欧州の平均的な値であり、*Enterococcus faecium*のバンコマイシン耐性率やアシネトバクター属の多剤耐性率は欧州諸国と比べても低い方から4分の1程度に位置する。あくまでも推測に過ぎないが、MRSAや多剤耐性緑膿菌は2000年以前に蔓延した耐性菌であるが、VREやMDRAは2000年代以降に国内でひろまった耐性菌である。1980年代、我が国の院内感染対策や抗菌薬適正使用の意識はまだ十分に普及していなかったことが、MRSAの急速な蔓延の一因であったと思われる。一方2000年代以降はMRSAの苦い経験をもとに多くの医療機関において院内感染対策の体制が整備され、抗菌薬適正使用の機運も高まったため、それ以降に出現した薬剤耐性菌は蔓延が抑えられ、すでに蔓延した耐性菌についても減少傾向となっているのではないだろうか。

ところが、大腸菌の第3世代セファロスポリン耐性率は2000年以降に広まったにもかかわらず欧州諸国と比較しても高い。*Mycoplasma pneumoniae*のマクロライド耐性率も2000年以降瞬く間に上昇し現在では80%以上に達し海外に比較して極めて高い。淋菌も我が国の分離株は海外の分離株に比較して耐性度が高いとされている。前述の病原体と異なる点は、これらはいずれも伝播の場が「市中」と考えられる点である。市中感染症は、院内感染関連病原体のような隔離予防策が不可能であり、抗菌薬の適正使用、しかも外来患者に対してのそれしか対策が無い。我が国の医療アクセスは極めて良好であるゆえ、外来受診し抗菌薬を処方してもらうことは容易であると言える。診療所や病院の外来における抗菌薬適正使用は感染症を専門としない医師の関与も大きく、感染症専門医による介入の機会がある入院患者に比べ困難であると思われる。今後、入院病床数は減少し、医療が在宅へと向かう中、これまでと同様、もしくはそれ以上に施設内感染対策を徹底することに加え、市中に拡散していく耐性菌対策として外来での抗菌薬適正使用への取り組みが重要であろう。

2. 我が国における経口薬を含めた抗菌薬使用動向の現状

三重大学医学部附属病院薬剤部

村木 優一

近年、新たな抗菌薬耐性菌の増加が世界的な問題となっている。抗菌薬耐性（Antimicrobial resistance：AMR）は世界的に進行する耐性菌問題を人間の問題としてだけでなく、共存する動物や生物が生息・定住する環境を含めて地球規模の視点で考える“One Health”の概念が提唱されている。このようなAMRの脅威に対して、わが国でも直ちに対策を講じる必要があり、平成27年12月に厚生労働

省や農林水産省、環境省など関係する省庁が対策チームを立ち上げ、感染を防ぐための行動計画の策定が進められている。一方、AMRと抗菌薬使用量の間には何らかの関係があるとされ、政策立案者にとって抗菌薬使用量は有用な指標の1つとなっている。そのため、AMRに対する行動計画の重要な柱の1つには、耐性菌に罹患した患者を主に治療する医療機関だけでなく、“One Health”の概念に則ったヒト、動物、飼料等を対象とした抗菌薬使用状況の把握があげられる。

我々は、平成25年度より新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業（平成27年度より新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）においてJapan Antimicrobial Consumption Surveillance（JACS）システムを構築した。JACSは2つの要素（①耐性菌の分離頻度が増えない＝感染対策、診療が適切に行われている、②耐性化が進まない＝選択圧がうまく制御されている）を評価するため、①各医療機関における耐性菌患者に対する実際の投与状況を把握することを目的とした感染対策に関わる薬剤師によるオンラインデータ収集（<https://www.jacs.asia>）、②卸業者からの販売データ及びナショナルデータベース等に基づくクリニックや外来診療を含めたデータ収集のアプローチを行っている。

JACSの運用開始後、全国より400を超える施設登録があり、中間締め切りで解析可能であった施設を対象として各系統の抗菌薬使用状況や施設状況を明らかにすることができた。また、卸データを用いることにより、我が国における経口薬を含めた抗菌薬の使用状況が明らかとなり、動物用医薬品、医薬部外品および医療機器製造販売高年報等の使用量と合算することにより、日本における“One Health”の概念に則った抗菌薬の使用状況が明らかとなった（公表前のため、要旨からは省略）。

本シンポジウムでは、現在我が国で実施されている、または検討されているAntimicrobial stewardshipについて施設背景や人的資源などが異なる状況のなか、どのように取り組んでいくべきかについて議論するための材料の1つとしてこれまでに明らかにしたデータを示したい。

3. 大学病院ではAMSにどう取り組むべきかー感染制御部専従薬剤師としての活動ー

佐賀大学医学部附属病院感染制御部

浦上 宗治

【はじめに】大学病院は医師の卒前卒後の教育機関であり、コメディカルスタッフの生涯研修の中心的な場でもあるためantimicrobial stewardship（AMS）を涵養させる役割を担っている。加えて、感染防止対策加算の設立で地域の医療機関と適切に連携・協力して実施していくことの重要性が強調され、大学病院におけるAMSの実践が地域に与える影響力は増している。しかし、大学病院では頻繁な医師の入退職、最新の医療技術の導入、複雑化している感染症などAMSを実践するための特有の課題が山積しており、今日各施設において試行錯誤で取り組まれている。以

下は当院の AMS に対する取り組みの 1 例である。

【横断的活動による AMS】AMS にとって抗菌薬処方の適正化は主要な要素の一つであり、中でも優先して適正使用が強調されるべきカルバペネム系や抗 MRSA 薬などは、その使用 policy が施設内でマニュアルなどとして明文化されておく必要がある。しかしマニュアルが整備されたとしても、毎年多くの医師が異動する大学病院にとっては、施設の抗菌薬 policy を恒常的に維持し続けることは大きな課題である。この課題に対しては横断的活動が効果的である。当院では抗菌薬の届出制についてその目標を提出率に留めるのではなく、横断的活動のきっかけと捉えて運用している。提出書類に記載されている原因菌や感染臓器を基に処方医と抗菌薬 policy に沿ってディスカッションを行う。最終的な目標は適正化された抗菌薬治療が臨床にフィードバックされ、患者予後を改善する点にあるということを見失ってはならない。ディスカッションの要旨をカルテに残すことも記録と教育の両面において重要である。これらの活動について処方医が書類記載に要する労力を上回るメリットを感じることができれば、横断的診療が施設に幅広く行き渡り抗菌薬 policy を維持できる。

【細菌検査のテクノロジーによる AMS】大学病院は高度な医療の提供と新しい医療技術の開発という役割を有しており、臨床感染症領域では新しい細菌検査のテクノロジーに遭遇することが多い。近年、質量分析による新しい細菌の同定法 (MALDI-TOF MS) が臨床に導入され、その菌種同定の迅速性が注目されている。この方法を用いれば 10 分程で菌種同定が可能であり、抗菌薬選択の streamlining を短縮して empiric therapy の期間を最小限に留めることができる場合がある。さらには、コアグラゼ陰性ブドウ球菌やアクネ菌など血液培養からは汚染菌としての検出頻度が高い菌種については、感染症が成立する状況が限られているために薬剤師の介入であっても抗菌薬開始の適否のアセスメントの段階から対応することが可能である。

【専門薬剤師—病棟薬剤師連携による AMS】大学病院薬剤部において薬剤師数が充足している施設は稀であるにしろ、医療機関の中では比較的多くの薬剤師を有しており、病棟に薬剤師を常駐させるのが標準になりつつある。近年、整形外科領域や心臓血管外科領域をはじめとして人工物を用いる治療が幅広く行われるようになり、人工物関連の感染症に遭遇する機会が多くなっている。患者によっては感染した人工物を除去することが出来ず感染症を治癒させることができないために、抗菌薬を life-long で服薬して感染症と共存するという選択をせざるを得ないケースがある。このように抗菌薬治療が長期に渡る場合、服薬アドヒアランスや相互作用への理解といった薬剤管理指導は患者ごとに対応して時間をかけて繰り返し行われる必要がある。このような活動に対しては感染症の急性期のみで関わる専門薬剤師よりも、入院当初から患者の病歴や性格を把握している病棟薬剤師の方に分があり、処方意図や長期的な方針、副反応、相互作用などの長期的な薬学的ケアについては専

門薬剤師から病棟薬剤師に連携されることが重要である。

本シンポジウムでは、当院の事例を挙げながら、大学病院における AMS の実践と課題について、感染制御部専従薬剤師としての活動も交えながら概説したい。

4. 大学病院以外の医療機関は AMS にどう取り組むべきか—地方中核病院の場合—

山梨県立中央病院総合診療科・感染症科

三河 貴裕

【緒言】2007 年に IDSA/SHEA から AMS 体制構築に関するガイドラインが発表された。「効果的な AMS 体制は患者ケアを改善する」「抗菌薬使用量を減らし、コストも削減する」という記載をもとに、各地域で抗菌薬適正使用プログラム構築が加速している。一方で抗菌薬の使い方みの改善を図ろうと思っても、うまくいかないのではないかと懸念もある。病院の特性とメンバーの強みを把握し、感染症科医がリーダーシップをとり、「感染症診療の文化」をまず理解してもらう作業が必要である。

感染症専門研修を修了し赴任した、地方中核病院の現状と対策について、一つの例として報告する。

【報告】前任地では感染症科が設立され 10 年近くたっており、AMS 体制はすでに構築されていた。感染症診療に習熟した医師と教育された研修医、経験豊富な薬剤師、微生物検査技師に支えられ、耐性菌はすでに減少しており、適切な抗菌薬が使用されやすい環境にあった。

2015 年 4 月、山梨県の基幹病院に赴任した。本来感染症診療は、「丁寧な内科診療」と「適切な検体採取」から始まる。しかし目の前の感染症診療の多くは、「発熱と CRP」と「不適切で不十分な検体採取」、それに続く「不適切な抗菌薬選択」であった。ICT メンバーは ICD2 名、抗菌化学療法認定薬剤師 1 名を有していた。抗菌薬適正使用に関しては、抗菌薬の許可制、届け出制および TDM は行われていたが、実際の患者に対する診療内容は正は十分できていなかった。一方で病院の雰囲気は活気があり、よいと思えば取り入れる柔軟性、新しいことに対する積極性が随所に見られ、対策を行えば感染症診療は十分改善可能と考えられた。

プログラム構築の前に、「感染症診療の文化」を根付かせる必要があった。研修医には感染症患者に対する適切な診療を教え、見せ、実践させた。各科医師や看護師の信頼を得るために、コンサルト症例に対して適切と考えられる治療法に関してアドバイスをを行い、問題が解決するまで併診した。血液培養陽性例については、真の菌血症と考えられる症例に対して、診療内容と抗菌薬選択のアドバイスをを行った。また適切な検体採取（血培 2 セット、入院患者の便培養は出さない、抗菌薬投与前に培養をとる、質の悪い喀痰は提出しない）について院内で講演会を開いた。許可制抗菌薬承認者の引き継ぎも打診されたが、現時点では各症例の十分なフォローが不可能と考え、今後の課題とした。

抗菌薬感受性結果は自動細菌検査装置のカードそのままに記載されていた。よって本来その細菌に選択され得ない

抗菌薬や、採用されていない抗菌薬の感受性が記載され、逆に本来選択されるべき抗菌薬の記載がなかった。これをすべて適正化した。

これらの対策の結果、血液培養2セット率の上昇、血液培養採取件数の増加、入院便培養件数の低下、特殊抗菌薬使用数の低下がみられた。

【考察と課題】AMSは確かに重要な概念で、患者ケアやコスト削減にも有用とされている。しかし改革を行おうとする時にぶち当たるのは、「このやり方で困ったことはなかった」という抵抗である。まずは組織の現状と特徴を確認することから始まる。プロジェクトの推進因子と抵抗因子を同定する。前者を伸ばし、後者を減らす方法を考える。院内のキーパーソンを同定し味方につける、管理者の理解と支持を得る、院内のリソースを上手に使えるようにする、常に情報を出し続ける。

これらは組織マネジメントの手法である。病院組織の、プロジェクトに対する感受性を高めてから、急がずあわてず一つずつ進めていくことが肝要である。

当院ではICTメンバーは少数であり、感染症専任医師もいないため、全ての感染症患者の診療にかかわることはできない。そのため病院スタッフ一人一人がより適正な感染症診療が行えるように、環境を整える必要がある。

当院の今後の課題は、アンチバイオグラム作成、各感染症別の1ページで読める診断・治療マニュアル作り、採用抗菌薬・許可制抗菌薬の再選定、AMSモニタリング手法の確立、管理者の理解を得続けることである。

5. Antimicrobial stewardshipの推進のためのフレーム

京都大学医学部附属病院感染制御部

高倉 俊二

Antimicrobial stewardship (AMS)の目指す目標は、患者の感染症診療を向上させることと、抗菌薬使用量やコストを抑制することにある。この2つが並んで目標とされていることは一見相反するようだが、「抗菌薬の使用のうちある程度の部分は患者の感染症診療を低下させている」と考えれば矛盾しない。

近年の様々な多剤耐性菌の出現・増加と現在の新規抗菌薬開発の悲観的な状況を考えると、現存する抗菌薬をいかに有効に活用して治療を成功に導くかは極めて大きな課題である。Antimicrobial Stewardshipという言葉やそのガイドラインが発表され、その考え方が浸透するにつれて、患者ベースの診療適正化につながるよう“Prospective audit with intervention and feedback”の重要性が認知されてきた。一方、Antimicrobial Stewardship Program (ASP)を院内で推進する際に遭遇する問題は、病院の特性だけでなく、院内の体制や各部署の特徴、関係するスタッフの数や職種、各々が割ける時間、など同様に病院によって様々である。では、これらを問わずに必要な基本的項目は何か。それは、目標をもつプログラムを進めるためのフレームである。1. 構造 (Structure)、2. 過程 (Process)、3. 結果 (Outcome)、そしてこれらの統合性である。

ASPでは、リーダーシップや責任分担の明確化などを含む院内体制の整備、プロセス・アウトカムの監視、それらを伴う具体的な行動・介入、そして感染症診療や抗菌薬に関する教育、が基本項目となる。誰がイニシアチブをとり、誰がどのように役割を担うかといった点は施設により様々であろうし、そこにひとつの正解はないだろう。しかし、このstructure, process, outcomeという3者を、目標にあったフレームに適合させることは普遍的に可能なことではないだろうか。

患者の転帰という、究極的だが多要因で解析困難な指標のみがoutcomeということではない。また、このstructure, process, outcomeは順番でもない。また、たとえば、「血液培養採取の増加」というひとつの目標を立てたとする。そうすると、血液培養採取数というoutcome指標が明確になる。そして、そのためにはどのようなprocessが必要か（職種別の院内教育や啓発、血培採取や陽性に応じた介入、特定の抗菌薬開始前への条件付けをするといった院内取り決め、などの方略）、そして、どのようなstructureが求められるか（誰が誰を対象に教育・啓発を行うか、その機会を院内でどのように設定するか、検査室から介入担当者への連絡する方法、条件付けの提案や院内合意を得る分担などの決定）、を具体的に考案、実施に向かわせることができる。そして、各々が実施できたかはoutcomeと捉えることもできるし、当然ながら実際に血培採取数が増加したか自体が最終的なoutcomeとなる。同様のことは抗菌薬の用量・用法、de-escalation、フォーカスとリスク層別に応じた初期抗菌薬の適正率といったことにも適合できる。また、既にASPに着手・実行している施設においてもstructure, process, outcomeというフレームで捉え直すことによりASPをより効果的なものに修正していくことも可能になる。感染症診療の向上や耐性率や抗菌薬使用量・コストの抑制は、これらの総体によって近づくものであろう。

シンポジウム9

アウトブレイク対応の実際

国立感染症研究所感染症情報センター第一室¹⁾、鹿児島大学病院医療環境安全部感染制御部門²⁾

松井 珠乃¹⁾ 徳田 浩一²⁾

アウトブレイク (outbreak) は、特定の期間・地域・集団等において通常想定されるよりも多数の患者が発生した場合と定義され、早期探知・早期対応が対応の原則として重要となる。アウトブレイクの発生がみられる場所や規模、拡大様式は多様であるが、医療者にとってもっとも身近な院内感染によるアウトブレイクの早期探知においては、例えば薬剤耐性菌については、診療部門と検査部門の連携による早期探知のためのしくみの構築や、菌種によっては医療圏内における薬剤耐性菌検出情報の集約と共有などが効果的となるであろう。一方、インフルエンザや嘔吐下痢症（主にノロウイルス感染症）など、施設外から持ち込まれやすく、地域流行の影響を大きく受けるものについ

では、地域のサーベイランス情報の収集と院内における患者発生状況（外来・入院患者）の適切な集約が必要である。

アウトブレイクを探知した折には、管轄保健所とも連携して、早期終息に向けた対策を実施することとなるが、それには適切な疫学調査の実施が必要となる。疫学調査には、アウトブレイクの全体像を正しく記述し把握するという目的と、感染源・感染経路・リスク因子を推定することにより感染伝播を効果的に遮断するという拡大防止の目的がある。アウトブレイクは日々状況が変化するものであり、導入された対策が有効に機能しているかについても適時評価することが重要である。万一、アウトブレイクが制御困難になった場合には、診療制限などの対策を要する場合もある。地域における基盤的なサービスを提供している医療機関が、院内感染により医療提供を縮小せねばならない状況が生じた場合には、地域に与える影響は非常に大きく、患者さんや地域に向けてのリスクコミュニケーションも重要である。

本シンポジウムでは、まず実際に医療施設で発生したアウトブレイク事例について、疫学調査の結果とともに、アウトブレイクの探知の経緯はどのようなものであったか、早期終息に向けてどのような対策を実施したか、保健所とどのような連携を行ったか、外部とのコミュニケーションはどのように行われたか、また長期的にどのような対策を導入したかなどについて各演者にご紹介いただく。カルバペネム耐性腸内細菌科細菌による院内感染事例については唐津赤十字病院の宮原先生に、ノロウイルス感染症の院内集団発生事例については鹿児島大学病院の徳田先生に、インフルエンザ集団発生事例については国立感染症研究所実地疫学専門家養成コースの石金先生にお話しいただく予定である。また、市中でも発生し得るアウトブレイクとして重要であり、新たにワクチンが使用できるようになった感染症として、侵襲性髄膜炎菌感染症のアウトブレイク対応について、国立感染症研究所感染症疫学センターの神谷先生にご紹介いただく予定である。

アウトブレイク対応に唯一の正解はない、試行錯誤しながら実際に対応した演者の話の中から、自身が直面した際にどのように対応すべきか、そのヒントを掴んでいただくことができれば幸甚である。

1. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）による院内感染事例

唐津赤十字病院内科 ICD

宮原 正晴

従来海外を中心に問題とされてきたカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）は、本邦でも最近拡散傾向を認め、各地での検出事例、アウトブレイク事例が報告されてきている。

当院では平成27年3月に最初のCREであるMBL（IMP-1型）産生 *Enterobacter cloacae* が検出された、その1カ月後の4月末より救急病棟を経由した後方病棟群に広がる同じ菌種を中心としたCREアウトブレイクを経験し

報道公表した。この間、所轄保健所、佐賀大学病院感染制御部、国立感染症研究所疫学チーム（FETP）、日赤本社感染対策専門部会などの支援を受け対策を進めてきた。当院におけるCREアウトブレイクの概要について報告する。

平成27年3月27日、整形外科術後症例の術後創培養で1例目のMBL（IMP-1型）産生 *E. cloacae* を検出した。感染症法に基づく5類感染症の届出をし、当該患者を個室管理、感染予防策を実施した。この症例の感染経路は不明であった。その後1カ月ほどCREの検出なく経過したが、4月30日以後、救急病棟及び救急病棟を経由した患者を中心に同じ菌種のCRE患者の集積を認めた。検出症例3名となった5月8日に所轄保健所に相談を開始し、5月16日検出症例は6例に達し救急病棟との関連が疑われたため救急病棟の入院受け入れ、及び後方病棟への移動を中止（5/16～5/25）。救急病棟の環境培養、入院患者スクリーニング培養検査、専門業者による清掃、標準予防策、接触予防策の強化を実施した。アウトブレイクと考え5月19日保健所に連絡すると共に、5月21日佐賀大学感染制御部、保健所の合同ラウンドをうけ、対策提言を受けた。5月23日CRE検出者10例（3/27～5/23）となり、正式なアウトブレイクとして届出し、5月25日記者会見、新聞、TV報道となった。

合同ラウンドでの対策提言を実施し、6月の約1カ月間、新たな感染者を認めなかったが、7月以後各病棟で散発的に発生が持続した。8月に再度佐賀大学感染制御部、他施設の合同ICNラウンドを受け指導を受けた。これまでの指摘を受けた対策を実施したが、積極的スクリーニング検査による保菌者の増加もあり9月末には、25名の検出となった。国立感染症研究所（9/28～10/2）及び日赤本社感染対策専門部会の訪問指導（9/29）を受けた。

感染症学の検討では、平成27年3月末～12月に、MBL（IMP-1型）産生のCRE感染29症例（*E. cloacae* 28例、*Klebsiella pneumoniae* 1例）の集積が認められた。その後の検討では、MBL産生CRE感染が否定できない症例（*Escherichia coli*, *K. pneumoniae* 検出）で、院内的にCREとしての認識なく対応したケースが、2月に1例認められていた。集積症例のパルスフィールドゲル電気泳動法（PFGE）による解析では、症例の多くが同じ遺伝子型を示しており、1菌種のIMP-1型MBL産生 *Enterobacter cloacae* を中心としたCRE感染拡散が疑われた。

感染拡大は2015年5月までで、一旦終息したかに思えたが（救急病棟を経由した感染が中心）、6月末から再度症例の集積を認め、各病棟での水平拡散が考えられた。

外部支援での提言に従って環境整備（手指消毒剤、手袋、PPEの設置拡大、環境清掃、清潔区域と不潔区域の分離強化。）標準・接触予防策の強化、看護部による感染防止ラウンド、院長、事務部による環境ラウンド、各病棟よりの感染症病棟への患者コホート、監視培養、抗菌薬の適正使用などの対策を継続し徐々に新たな検出者は減少し、11

月、12月は1症例の検出となった。平成27年12月時点で、累計31名の検出者を認めたが、退院、転院等にて在院患者は8名(26%)となった。また12月21日外部調査委員会が設置され、これまでの提言を受けた感染対策の実施、達成状況の客観的な評価を受けながら、その後も対策継続中である。

2. ノロウイルス胃腸炎の院内集団発生事例

鹿児島大学病院医療環境安全部感染制御部門

徳田 浩一

4月23日、小児病棟に入院中の患児が外泊から帰院後に胃腸炎を発症した。同29日に職員1人、5月2日に患児1人も発症したため、当該部署の病棟医長と看護師長も交えて臨時感染対策会議を開催し、感染対策の方針について協議した。しかしその後も、他の入院患児や看護師等に胃腸炎の発症が続いた。本事例では、発端者や続発者の間に明らかな接触歴を認めず、かつ症例発生は散発的であり、発生状況は潜伏期間や接触歴からは説明困難であった。症例定義を「4月23日以降に嘔吐や下痢を認めた患児と職員のうち、イムノクロマト法(IC)検査あるいはリアルタイムRT-PCR法(PCR)検査が陽性であった者」として、実地疫学調査を行った。4月23日以降に嘔吐や下痢のある患児と職員の発症日や病室移動歴等を調査した。同意の得られた者の便を検体としてIC検査や糖鎖固定化金ナノ粒子(SGNP)を用いたPCR検査を行った。有症患児に対しては発症した時点で個室(あるいはコホート)隔離や手袋・エプロン着用などの接触予防策(職員の場合は就業制限)を開始し、検査結果で継続の必要性を判断した。4月24日から5月16日までに、有症者10人(患児6人、職員4人)に対しIC検査を7人、PCR検査を10人に実施した。IC検査陽性2人、PCR検査陽性5人、遺伝子群は全てGIIだった。IC検査陰性でPCR検査が陽性となった者が2人みられた。PCR検査陰性5人(患児3人、職員2人)のノロウイルス感染の可能性は低いと判断し、早期に予防策を解除した。多くの症例間に明らかな疫学的関連は認めなかった。管轄保健所には、症例が計5人となった5月14日の時点で報告した。5月16日を最後に同23日まで新規発症はなく、5月30日に終息と判断した。最終的なノロウイルス胃腸炎患者は6人(患児4人、職員2人)、ノロウイルス胃腸炎とは確定できなかった胃腸炎患者5人(患児3人、職員2人)であり、終息宣言までに38日間を要した。

医療施設において入院患者から発生するノロウイルス胃腸炎の多くは、施設外からの持ち込みに端を発するものであり、本事例のように外泊を契機に入院患者が持ち込む場合や、付添者や見舞い客からの持ち込み、ときに医療従事者による持ち込みが原因である事例がみられる。ノロウイルスは、わずかなウイルス量でも感染が成立し、対策に不備があった場合は容易に集団感染に至ることから、1例でも探知された場合には緊急対応が必要となる。ノロウイルス感染症の集団発生事例には、保健所への明確な報告基準

はないものの(食中毒を除く)、集団感染に進展しやすい感染症であることを考慮した場合、院内伝播が疑われる症例が複数発生した段階で早期に保健所へ報告し、対応について協議することが望ましい。

ノロウイルスに感染しても発症しないまま感染源(無症状病原体保有者)となったり、汚染された環境や医療器材を介した感染拡大も起こり得ることから、感染源や感染経路が特定されないまま遷延化する事例もみられる。終息の目安としては、最長潜伏期間の2倍に相当する6日間以上、新たな発症者が出ない場合が妥当と思われるが、症状軽快後もウイルスが長く排泄されることから、標準予防策の徹底が再発防止策として重要となる。

3. 病院におけるインフルエンザ集団発生事例

国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース(FETP)

石金 正裕

2014/15シーズンのインフルエンザは例年よりも早く流行が始まり、A(H3N2)型を主流とし、高齢者施設で死亡例を含む多くの集団発生が報告された。こうした中、広島県内の介護老人保健施設(以下老健)を併設する病院でインフルエンザの集団感染事例が発生し、広島県の依頼を受け、積極的疫学調査を実施したので報告する。

2015年1月7日、広島県内の病院から管轄保健所に、病院内でインフルエンザが流行している(入院患者および職員54人)との報告があり、その後死亡例も発生したことを受け、広島県は病院と共に記者発表を行うとともに、集団発生事例の原因究明のために国立感染症研究所FETPに積極的疫学調査の依頼を行った。病院は13の診療科を有する総合病院で、老健、通所リハビリテーションおよび訪問看護ステーション等も併設している。病院は193床(一般急性期病棟57床、地域包括ケア病棟56床、医療療養病棟40床、介護療養型医療施設40床;2014年12月26日現在)を有し、老健は入所定員72人(2014年12月26日現在)であった。

調査の確定例は、2014年12月19日~2015年1月19日に、病院および老健の入院患者、入所者および職員で、インフルエンザ迅速抗原検査陽性例とした。確定例は98例(15%)で、入院患者42例(16%)、入所者20例(27%)、職員36例(11%)であった。確定例の年齢中央値は、入院患者84.5歳、入所者91歳と極めて高齢であった。確定例のうち糖尿病、心疾患、呼吸器疾患等インフルエンザ感染後の重症化リスクを有する者は、入院患者41例(98%)、入所者14例(70%)と非常に多かった。7例が肺炎および気管支肺炎を認め、脳症発症者はいなかった。調査の結果、2014年12月23日にインフルエンザ迅速抗原検査陽性と確認された病棟職員が初発例と考えられた。その後、入院患者、老健入所者、老健職員等へと拡大し、2015年1月13日に診断された症例を最後に終息した。

病院では、外来・病棟合わせて、毎シーズン500例前後のインフルエンザ迅速抗原検査が実施されており、2014/15

シーズンは第47週に外来患者で陽性1例が確認されたが、陽性例発生についての情報は一部の職員間のみで共有され、病院・老健の職員全体では共有されていなかった。インフルエンザワクチン接種率は、入所者96%、職員85%と極めて高く、十分早期から接種されていた。入所者は、2014/15シーズンを含め2011年以降毎シーズン9割以上のワクチン接種率を維持して、インフルエンザ陽性者は認めていなかったが、2014/15シーズンに初めて感染例を認めた。ワクチン効果は、全員の接種歴が確認できた職員について検討した結果28% (95%CI: -70 to 67) で、米国での外来患者に対する2014/15シーズンのワクチン効果(25%)とほぼ同程度であった。職種別では、入院患者や入所者との接触頻度が高い看護職および介護職では2% (95%CI: -206 to 63) と低値であった。同様に接触頻度は高いが早期から感染予防策を実施し患者発生を認めなかったリハビリテーション職では97% (95%CI: -5 to 99)、これら以外の職種で54% (95%CI: -71 to 87) であった。ウイルス株の解析では、患者から採取した検体からリアルタイムPCR法によりAH3型が検出され、遺伝子解析でクレード3C.3aに分類され、日本で使用された2014/15シーズンワクチン株(A/New York/39/2012)と異なる抗原性を示した。抗インフルエンザ薬の予防内服は、2014年12月30日に確定例が院内で最多であった病棟の職員から実施され、全職員、全入院患者および入所者へと対象が広がられたが、流行の終焉間際に実施されたこともあり、本事例で効果を評価することは困難であった。その他感染予防策については、標準予防策(手指衛生、マスク着用、咳エチケット)等様々な対応がとられていたが、発生状況の共有がなされていなかったため対応が後手に回り、かつ、発生当初は発生した病棟のみでの限定的な対応であった。

病院内でのインフルエンザの流行を予防するためには、流行の早期探知、施設全体での情報共有、ワクチンの高い接種率に加え、標準、飛沫および接触予防策等を流行初期から総合的に施設全体で講じることが重要である。

謝辞：今回の実地疫学調査にご協力頂いた関係医療機関・関係施設の皆様、広島県感染症・疾病管理センター、広島県西部東厚生環境事務所・保健所、広島県立総合技術研究所保健環境センターの皆様、国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター：杉木優子先生、大曲貴夫先生、国立感染症研究所FETP 河端邦夫先生、同インフルエンザウイルス研究センター：小田切孝人先生、同感染症疫学センター：神谷元先生、山岸拓也先生、松井珠乃先生、大石和徳先生に心から感謝いたします。

4. 侵襲性髄膜炎菌感染症のアウトブレイク対応について

国立感染症研究所感染症疫学センター

神谷 元

髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)は1887年にWeichselbaumによって、急性髄膜炎を発症した患者の髄液から初めて分離された。大きさは0.6~0.8 μ m、グラム陰性の

双球菌で、非運動性である。患者のみならず、健常者の鼻咽頭からも分離される。人以外からは分離されず、自然界の条件では生存不可能である。髄膜炎菌はくしゃみなどによる飛沫感染により伝播するが、保菌をしても全く症状が出ない人から上気道症状のような軽い症状、稀に高熱や頭痛、嘔吐、意識障害(髄膜炎)や皮膚の発疹などを伴う敗血症等の重い症状を呈する人まで、誰がどのような症状を呈するかは事前にはわからない。重傷者発生時には感染拡大防止のため迅速に積極的疫学調査を実施する必要があることから、2015年5月より患者を診断した医師は患者の氏名・住所等の個人情報を含め、ただちに保健所に報告しなければならないと感染症法上の取り扱いが変更された(変更前は7日以内)。

1999年以降、髄膜炎菌性髄膜炎が感染症発生動向調査システム(NESID)に報告されてきたが、2013年4月、髄膜炎に髄膜炎菌による敗血症を加えた「侵襲性髄膜炎菌感染症」が全数把握の5類感染症疾患として報告されることになった。現在のところ諸外国と比べ、侵襲性髄膜炎菌感染症の報告は極めて少なく、髄膜炎菌によるアウトブレイク事例は2011年5月のB群による宮崎での事例以後認められていない。しかし、最近国内で開催された国際イベントが原因で複数の侵襲性髄膜炎菌感染症患者が発生する事例が報告された。本事例は参加者の多い国際的な大会に関連し、複数の国で発生した髄膜炎菌感染症事例であった。わが国からの参加者に患者は認めなかったが、健康成人の髄膜炎菌保菌率が低い(0.4%)日本であっても、保菌率が高い(一般に5~10%程度といわれている)諸外国の人たちと感染伝播のリスクとして知られている一つ屋根の下での同居生活や大人数が集まる場所(大学等の寮、バー、様々なイベントなど)での飲み物の回し飲み等のかかなり濃厚な接触が行われると、保菌、発症のリスクになる可能性があることを示した事例であった。今後日本で開催される国際的なイベントにおいて、髄膜炎菌感染症の発生も十分念頭に置く必要がある。

これまでは、国内における髄膜炎菌によるアウトブレイクが発生した場合、濃厚接触者に対する適正な抗菌薬の予防内服が唯一の対応策であったが、2015年5月より4つの血清群(A/C/Y/W群)に対するワクチン(4価髄膜炎菌ワクチン)が販売開始された。これにより、患者の血清型により予防内服に加え、ワクチン接種による介入も可能となり、これまで以上に患者の血清群の情報が重要となった。小生が経験した国内外での侵襲性髄膜炎菌感染症の集団発生事例への実際の対応をご紹介します。今後国内で起こりうる侵襲性髄膜炎菌感染症のアウトブレイク対応について皆さまとともに考察したいと思います。

シンポジウム10

小児・成人ワクチンの新たな動向

東北大学大学院医学系研究科保健学専攻感染分子病態解析学分野¹⁾、川崎医科大学小児科学²⁾

川上 和義¹⁾ 尾内 一信²⁾

わが国では、2008年以降新たなワクチンが次々に導入され、また、2013年には予防接種法が改定され、Hibワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン、HPVワクチンが任意接種から定期接種に変更された。さらに、2014年には水痘ワクチン、成人用肺炎球菌ワクチンが定期接種化された。このように、近年のわが国におけるワクチンをめぐる状況は大きな変貌を遂げており、その動きは現在も継続している。小児では、2016年度からのB型肝炎ワクチンの定期接種化が予定されており、ロタウイルスワクチン、ムンプスウイルスワクチンについても定期接種化が検討されている。成人では、従来からの肺炎球菌荚膜多糖ワクチンに加えて結合型ワクチンが接種可能となり、両ワクチンの使い分けや連続接種についての議論が行われており、また、带状疱疹予防のための新たなワクチン開発の動きもある。

本シンポジウムでは、今後臨床応用される可能性のあるワクチンを含めた新たな動向について、小児、成人ワクチンからそれぞれ3名のエキスパートの演者の先生方にご講演いただく。小児ワクチンでは、須磨崎亮先生にB型肝炎ワクチン、田中孝明先生にロタウイルスワクチン、庵原俊昭先生にムンプスワクチン、成人ワクチンでは、池松秀之先生にインフルエンザワクチン、丸山貴也先生に肺炎球菌ワクチン、渡辺大輔先生に带状疱疹ワクチンをめぐる動向についてお話しいただく。

ワクチンは感染症予防の極めて有効な対策手段となり得る。わが国では、近年の大きな動きによりワクチンギャップが埋められつつあるが未だ十分とは言えず、今後の動向にも注視していく必要がある。本シンポジウムが、今後のワクチンの動向に関する最新の情報提供の機会となれば幸いである。

1. 定期接種化が期待されるB型肝炎ワクチンの動向

筑波大学医学医療系小児科

須磨崎 亮

昨年1月に乳児へのB型肝炎(HB)ワクチン定期接種化の方針が決まったので、その経緯と接種の必要性、具体的な接種方法について説明する。またB型肝炎ウイルス(HBV)母子感染予防法の改訂、さらには医療従事者へのワクチン接種方法のガイドラインも改正されたので、これらについても変更のポイントを概説する。

B型肝炎はHBVが血液や体液を介して感染することで起こる。日本には約100万人のHBV持続感染者(キャリア)がおり、うち10~15%が肝硬変、肝がんに進展する。全世界では4人に1人がHBVに感染し、キャリアは3.5億人、年間50~70万人の人々がHBV関連疾患で死亡する。B型慢性肝炎に対しては、インターフェロンや核酸アナログ製剤を長期間使用するなど身体的・経済的に負担の多い治療が必要であり、しかも完治は困難である。一方、HBワクチンを3回接種すれば、30年以上にわたって肝炎の発症を防ぐことができるので、WHOは1992年に世界中の全ての子どもに、生まれたらすぐにHBワクチンを接種するように勧告した。全員に接種するためユニバーサル

ワクチネーションと言い、母子感染、小児期の家族内・施設内感染、性交渉などによる成人の水平感染を予防し、感染源の撲滅や肝硬変や肝臓がんなどによる死亡をなくすることが目的である。日本では定期接種に相当する。2013年時点では世界194カ国のほとんどで実施済みであり、日本を含めて12カ国のみがHBワクチンを定期接種化していない。

演者らは厚生労働省の研究班を組織して、HBワクチン定期接種化に取り組んできたが、1) 健常小児の大規模疫学調査では、HBs抗原陽性率は過去15年間ほとんど変わらず、また一過性感染のマーカーとされるHBc抗体陽性者はHBs抗原陽性者よりも多く、全国に散在していること。2) 初回献血者のデータからは、母子感染予防処置が開始された1986年以降に出生した若年成人では、水平感染が主たる感染経路であり、HBV感染率は年齢と共に増加傾向にあることが判明した。そこで、B型肝炎による社会的疾病負担の更なる軽減を目指して、最もキャリア化しやすい乳児を対象に定期接種を開始することが望ましいと判断された。2015年1月15日に開催された厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会ではこの方針が承認され、本年度から大部分の乳児で生後2, 3, 7カ月時にHBワクチンの接種が開始される予定である。一方、肝炎予防対策としては、この定期接種のみでは不十分なことは明らかであり、家族内感染、職業感染、青少年の予防などを目指して、任意接種の機会も広げていく必要がある。

日本では1986年からHBV母子感染を防ぐために、HBVキャリアの母親から出生した児に対して感染予防処置が行なわれ、大きな成果を挙げてきた。しかし、生後2カ月からHBワクチン接種を開始する従来の方法は複雑で、接種漏れ者も多いため、出生後直ぐに抗HBsヒト免疫グロブリンとHBワクチン接種を行う方法に改められた。それと共に、出生体重2,000g未満の児に4回の接種が望ましいことや予防処置法の効果判定方法についても、日本小児科学会の指針としてまとめられた。この新方式によれば、血液製剤である抗HBsヒト免疫グロブリンの投与量を半減できる利点大きい。一方、HBワクチン接種のスケジュールが、母子感染予防の場合は出生直後に、定期接種の場合は標準的には生後2カ月からと異なるので、注意が必要である。

HBワクチン接種は院内感染防止の面からも重要である。医療従事者へのHBワクチン接種に関して、最近、米国CDCの指針や日本環境感染学会のガイドラインが改訂された。これらによれば、3回ワクチン接種終了後の効果判定の重要性が強調され、HBs抗体価が10mIU/mL未満の場合は追加接種を行うべきことが定められた。これについても、日本の実情を示し、具体的な対策方法について提案する。

2. ロタウイルスワクチンは有効で安全か!?

川崎医科大学附属川崎病院小児科

田中 孝明

ロタウイルス感染症は、乳幼児における急性胃腸炎の主な原因の一つである。開発途上国では年間約 60 万人が本疾患で死亡し、衛生状態のよい先進国でも脱水症による外来受診や入院、時に脳炎脳症などの重篤な合併症により、身体的、時間的、経済的負担を強いられてきた。そこで、ロタウイルスの経口生ワクチンが開発され、1998 年に米国で第一世代ロタウイルスワクチンが登場した。しかし、接種後の腸重積症が問題となり、1 年以内にワクチンの使用が中止された歴史的経緯がある。その発症は、生後 3 カ月以降に初回接種を行った症例で多く、また腸重積症の自然発生は生後 3 カ月以降が大部分であることから、低月齢児を中心としたワクチン史上最大規模の臨床試験が諸外国で行われた。その結果、ロタウイルス胃腸炎を予防できる「有効性」と、腸重積症のリスクが極めて少ない「安全性」が確認された。以後、諸外国では 2 種類の第二世代ロタウイルスワクチンが普及し、2009 年に世界保健機関 (WHO) は世界中のすべての子どもたちに本ワクチンを推奨した。2014 年末の時点で、74 カ国が定期接種として導入している。

一方、わが国でもロタウイルス感染症による疾病負担が他の先進国と同等であると評価され、2011 年と 2012 年に 2 種類のワクチンが導入された。2014 年頃から国内の多くの地域でロタウイルス胃腸炎が減少したとする報告が相次いでいる。

しかし、安全性に関して極めて慎重に開発されたにもかかわらず、近年、諸外国でワクチン接種後の腸重積症発症の増加が報告された。ただし、WHO は腸重積症のリスク増加に関して第一世代ロタウイルスワクチンと比較しても小さく、ワクチン接種の有益性が上回っているため、継続してすべての子どもたちに接種を推奨すると判断している。一方、わが国ではワクチン導入前における腸重積症の自然発生の頻度はすでに解析され、導入後における発生頻度の解析結果が待たれている。

本シンポジウムでは、ロタウイルス感染症の基本的事項、ロタウイルスワクチン開発の経緯、わが国における本ワクチンの有効性と安全性の評価、さらに定期接種化に向けて本ワクチンとどのように向き合っていくべきか、について概説する。

3. ムンプス感染対策とムンプスワクチン

独立行政法人国立病院機構三重病院小児科

庵原 俊昭, 菅 秀

ムンプスは、流行性耳下腺炎、おたふくかぜとも呼ばれ、パラミクソウイルス科ブラウイルス属に属するムンプスウイルスによる全身性ウイルス感染症である。飛沫感染したムンプスウイルスが上気道で増殖した後、ウイルス血症により親和性臓器に運ばれ、そこで増殖して症状が出現する。親和性臓器に到達したウイルス量の違い、増殖したムンプスウイルスに対する免疫反応の違いにより臨床症状に違いが生じてくる。なお、ムンプスウイルスの親和性臓器である腺組織や神経組織は、免疫学的聖域と呼ばれ、血中

抗体が働きにくい組織である。年少児では顕性感染率は低い、4 歳を越えると顕性感染率は 90% である。また、発症時の年齢が高いほど、耳下腺の腫脹期間は長期間になる。ムンプスの合併症である無菌性髄膜炎や難聴の頻度も、発症時の年齢が高くなるほど上昇する。ムンプス難聴の頻度は、幼児では 2,000 人に 1 人であり、成人では 400 人に 1 人である。思春期以降の人が発症すると、男性では精巣炎を、女性では乳腺炎、卵巣炎を合併する。第一三半期の妊婦が発症すると 27% が自然流産する。ムンプスの感染対策上の問題点として 3 種類の話題をとりあげる。最初の話題は、院内感染対策におけるムンプスワクチンの接種基準である。環境感染学会の基準では、測定方法に関わらず抗体陽性以外の人に接種することになっている。本邦で頻用されているデンカ生研のムンプス IgG 抗体測定試薬は、中和法やその他の抗体測定方法と比べると、特異性は高いが感度は低く、判定保留域のサンプル数が多い特徴がある。感度を高め、判定保留域のサンプル数を減らす改良が期待される。2 番目の話題はムンプスワクチンの接種時期と接種回数である。上述したように、ムンプスは発症時の年齢が高くなるほど臨床症状が重くなり、髄膜炎や難聴などの合併症の発症頻度が高くなる感染症である。ムンプスワクチンは病原性を減弱させたワクチン株を用いているが、ムンプスウイルスの性格を残しており、接種時の年齢が高くなるにつれ耳下腺腫脹率や髄膜炎の合併率が高くなる。初回接種は 1 歳児が勧められる。2 回目の接種時期は、ムンプスの好発年齢は 4~6 歳であること、ムンプスワクチンの 1 回目の接種率が上昇するとムンプス流行は抑制されること、1 歳児に 1 回目を接種した児の年長児の抗体陽性率は 50% を下回ることから、年長児に 2 回目を接種することを提唱している。2 回目を接種した児では、効果的な二次免疫応答を認めている。3 番目の話題はムンプスワクチンの定期接種化である。1990 年代に使用した MMR ワクチンに使用されたムンプスワクチン株により、予想以上の無菌性髄膜炎が発症したため (発症率 1/400~900 接種)、1993 年 MMR ワクチンが中止された。その時の総括に、「より安全性の高いおたふくかぜワクチンの開発」という言葉があり、この言葉により、本邦ワクチン株の定期接種化が拒まれている。しかし、現在本邦で使用されているムンプスワクチン株 2 種類は、当時と株はかわっていないが、ムンプス流行規模が小さくなったためか、1 歳児に接種したときの耳下腺腫脹率は、平成 21 年以前の 0.73% から平成 26 年には 0.087% に減少している。また、PMDA に届けられたムンプスワクチン後の無菌性髄膜炎の発症数から推測される、1 歳児に接種したときの無菌性髄膜炎発症率は 100 万接種あたり 1.4 であり、欧米で広く使用されている Leryl-Lynn 株と同等である。時代によるムンプス流行像の違いから、現行のムンプスワクチン株は、より安全性が高いワクチンであることが実証されている。免疫原性が高い本邦ワクチン株を用いた早期の定期接種化が望まれる。ムンプスワクチンを中心にムンプスの感染対策につ

いて解説する。

4. インフルエンザワクチンの動向

日本臨床内科学会インフルエンザ研究班

池松 秀之

ワクチンに用いられるウイルス株は毎年検討され、2015/2016年シーズンは、A/H1N1pdm型は変更なく、A/H3N2型はA/スイス/9715293/2013に変更され、B型は、2014/2015年シーズン流行株の抗原性に近い山形系統のB/プーケット/3073/2013とビクトリア系統の流行を考慮してB/テキサス/2/2013が選ばれ、4価のワクチンになった。

現行の不活化HAワクチンの効果は限定的であり、より効果の高いワクチンが求められている。日本では承認されていないが海外では使用されているワクチンがあり、米国では既に多様化が進んでいる。特に、高齢者はインフルエンザのハイリスクグループであるが、加齢による免疫反応の低下によりワクチン効果が減弱することが懸念されている。免疫応答を高めるために、ワクチンに含まれる抗原量を増やした高抗原量ワクチンと投与経路を皮内にしたHA皮内ワクチンが開発されている。これらのワクチンは成人だけでなく、高齢者においても不活化HAワクチンより強い抗体価上昇を惹起することが示されている。

インフルエンザワクチンの効果に関して多くの報告があるが、研究の時期や方法などに違いがあり、その成績にも大きな差がみられる。インフルエンザワクチンの無作為プラセボ対照試験は、現状では容易ではなく、良質なエビデンスは限られている。また、HAの抗原性の変化が効果に影響を及ぼすことも知られている。変異が高い頻度でみられるA/H3N2型ではワクチン接種者に感染したウイルスはワクチン株と異なっており、変異の頻度は非接種者より高くなっており、ワクチンの効果が示唆されている。今後使用可能となってくる様々なワクチンに対して、ウイルスの変異についても考慮したより適切な評価を行い、選択をしていくことが求められている。

5. 肺炎球菌ワクチン

国立病院機構三重病院呼吸器内科

丸山 貴也

65歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている。高齢者に使用できる肺炎球菌ワクチンには23価莢膜多糖体型肺炎球菌ワクチン(PPSV23)と2014年から65歳以上の高齢者に使用できるようになった13価蛋白結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)の2種類があるが、それぞれに長所と短所を有する。PPSV23は23種類の莢膜型が含まれるため、広範囲の莢膜型をカバーできるが、T細胞を介さずB細胞を直接刺激するために免疫記憶が得られず免疫効果は弱い。一方、PCV13の免疫機序はT細胞を介することで免疫記憶が得られ、免疫効果も強いが、含まれる莢膜型は13種類とPPSV23よりも10種類少なく、カバー率が低いことが短所とされる。

PPSV23の臨床的予防効果は国内では3報の無作為化比較試験(RCT)から、1. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)の

感染に伴う急性増悪(Furumoto A, Vaccine, 2008)。2. 75歳以上の基礎疾患を有する高齢者に対する肺炎の発症(Kawakami K, Vaccine, 2010)。3. 高齢者施設の入所者に対する肺炎球菌性肺炎の発症、全ての肺炎の発症、肺炎球菌性肺炎による死亡を抑制する(Maruyama T, BMJ, 2010)、という効果が報告されている。なお、いずれの研究もインフルエンザワクチンとの併用効果である。国際的には2013年のコクランレビューで18報のPPSVのRCTのメタアナリシスより、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)に対する74%の削減効果が報告されている(Moberley S, Cochrane Database Syst Rev, 2013)。

PCV13の予防効果はオランダで健康高齢者84496例を対象としたRCTが施行され、PCV13がカバーする莢膜型について、非侵襲性肺炎球菌性肺炎を45%、IPDを75%削減するという予防効果が報告されている(Bonten MJ, NEJM, 2015)。

PPSV23とPCV13の接種法を検討するうえでもう1つ重要なことは実際に感染する肺炎球菌の莢膜型である。米国では、小児に対するPCVの導入(2000年PCV7、2010年PCV13)に伴い、小児、高齢者ともに、ワクチンがカバーする莢膜型のIPDが減少する一方でカバーできない莢膜型のIPDが増加している。肺炎球菌は主に小児から高齢者に感染するために高齢者も影響を受けているものと考えられている。65歳以上の高齢者に発症したIPDの莢膜型のPCV13とPPSV23のカバー率は、1998年PCV13: 75.5%、PPSV23: 84.1%であったのが、2013年PCV13: 20~25%、PPSV23: 58~63%と、急速に減少している(Tomczyk S, MMWR, 2014)。日本では厚生労働省の研究班で調査されており、小児ではIPDの減少と、PCVでカバーできないタイプの莢膜型の増加(Suga S, Vaccine, 2015)、成人ではPCV13のカバー率: 48%、PPSV23のカバー率: 69.6%と報告され、米国と同様に小児のPCV普及の影響を受けていると考えられている(大石和徳他IASR 35: 179-181, 2014)。

これらのデータに基づいてACIPはPCV13の高い免疫原性とPPSV23の高いカバー率を有効に生かすため、両者を組み合わせて接種することを推奨し、これを受けて日本呼吸器学会と日本感染症学会の合同委員会はPPSV23の定期接種を優先したうえで、両ワクチンの接種方法も示した。

本シンポジウムではPPSV23とPCV13の特徴を比較し、肺炎球菌感染症の疫学データを示すことで、適切な予防法を検討したい。

6. 帯状疱疹ワクチン

愛知医科大学

渡辺 大輔

帯状疱疹はヘルペスウイルス属に属する水痘・帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus: VZV)の再活性化による病態であり、片側の支配神経領域に一致した疼痛と小水疱の帯状の集簇を特徴とする。50歳をすぎると帯状疱疹

の発症率は上昇する。これは年齢とともに VZV 特異 T 細胞免疫が低下する事がその原因であると考えられている。また、この VZV 特異的細胞性免疫低下は带状疱疹の重症化や PHN の発症に関わっている事が明らかになってきている。

ワクチン接種により VZV に対する特異的細胞免疫を誘導することで带状疱疹発症の予防や重症化の阻止が期待できる。2005 年に発表された、米国での、60 歳以上の 38,546 名を対象とした大規模な無作為化二重盲検プラセボ対照 (RCT) 試験では、带状疱疹ワクチン接種後平均 3.12 年の追跡期間中、带状疱疹発症頻度はワクチン群がプラセボ群に比して 51.3% 減少、带状疱疹後神経痛 (PHN) は 66.5% 減少、重症度も 61.3% 減少したことが報告されている。ワクチンの副反応は接種部の局所反応が主体で、重篤なものは見られなかった。また、その後のサブ解析で、60 歳代接種群の方が 70 歳以上接種群に比べワクチン効果が高いことが明らかとなった。米国では 2006 年 5 月より免疫能正常な 60 歳以上を対象として带状疱疹ワクチン (Zostavax) の接種が推奨されていたが、2011 年 3 月からはその年齢が 50 歳以上に引き下げられた。我が国でも、水痘ワクチンを带状疱疹予防目的のワクチンとして適用拡大するための申請が現在行われている。しかし、Zostavax は生ワクチンのため、妊婦、非寛解状態の血液がん患者、造血幹細胞移植後、固形がんで 3 カ月以内に化学療法施行の患者、免疫抑制療法施行中の患者や HIV 患者など带状疱疹発症リスクが高いと思われる患者には禁忌である。また、臨床試験後の長期追跡調査により、Zostavax のワクチン効果は 8 年、疾病負荷に対する効果は 10 年で統計学的に有意な効果が消失することが判明している。

サブユニットワクチンとは、生ワクチンや不活化ワクチンと違ってウイルス粒子そのものでなく、ウイルス蛋白の一部を免疫源とし、免疫賦活薬である HZ/su は VZV の糖タンパク gE とアジュバント AS01B とから構成されるサブユニットワクチンである。AS01B は TLR4 作動薬である monophosphoryl lipid A (MPL) とサポニン構成要素である QS21 (植物抽出物) にリポソームが配合されており強い液性、細胞性免疫誘導能を持つ。HZ/su は第 I, II 相試験で、高齢者での安全性と、少なくとも 3 年間の強い免疫誘導能が確認されている。HZ/su の第 III 相試験は、国際共同プラセボ対照研究として日本を含むアジア、アメリカ、ヨーロッパ 18 カ国、50 歳以上の健常人 15,411 人を対照に行われた。平均 3.2 年間の追跡期間中、ワクチンによる带状疱疹発症阻止効果は 97.2% (95%CI 93.7~99.0; $P < 0.001$) と驚くべき結果が得られ、また年齢による効果の差も見られなかった。プラセボに比べ副反応の発現率は高かったが、軽度~中程度であり一過性のものであった。Grade3 の副作用はワクチン群で 17.0%、プラセボ群で 3.2% であったが、重篤な副作用や死亡率などは 2 群間に差はみられなかった。長期的な効果、PHN 発症阻止効果などについては今後の更なる追跡が必要だが、HZ/su は免疫抑

制患者での安全性、また高齢者での高い有効性を示していることから今後の認可が待たれる。

シンポジウム 11

新興ウイルス感染症—ヒトと動物のインターフェイス—

国立感染症研究所ウイルス第一部¹⁾、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²⁾

西條 政幸¹⁾ 加藤 康幸²⁾

新興ウイルス感染症は野生動物が自然宿主の病原体であることが多く、しばしば高い致死率を示すアウトブレイクに発展することから、社会的にも関心が高い感染症である。その出現の背景にはヒトと動物のインターフェイスがあり、医学と獣医学の専門家が共同で研究を進めるのに格好の題材を提供している。近年の分子生物学の進展により、新しい病原体の迅速な同定が可能となっており、その病原性の解析や自然界での病原体の存在様式の理解について、長足の進歩が認められる。一方、新興ウイルス感染症の発見は、臨床家の注意深い観察や疫学調査がきっかけとなっており、臨床医学や公衆衛生学の役割も大きい。特に医療面では、新興ウイルス感染症の流行時に患者に集中治療を提供したり、開発中の薬剤の臨床試験を行うという課題にも取り組みつつあり、患者を隔離することで十分としてきた古典的な時代と比較するとパラダイムシフトが起きているといえよう。この傾向は 2002 年から 03 年にかけて中国を中心に流行した重症急性呼吸器症候群 (SARS) の出現以来顕著であり、エアロゾル発生手技などによる医療従事者の感染をいかに防止するかが課題となっている。

本シンポジウムでは、日本を取り巻く東アジアだけでなく、世界的な問題となっている新興ウイルス感染症として、4 疾患を取り上げる。西アフリカにおけるエボラ出血熱の過去最大の流行は「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」に認定され、発生から 2 年を経過しても終息に至っていない。高病原性トリインフルエンザウイルス (H5N1) によるヒトにおける感染症は 1997 年に香港で報告されて以降、東南アジアを中心に患者が発生し続けている。また、2013 年から中国で報告されているトリインフルエンザウイルス (H7N9) によるヒトにおける感染症は発生地が拡大しており、毎年冬期に流行が見られる。2015 年にはアラビア半島で流行している中東呼吸器症候群 (MERS) が韓国でも流行し、医療機関における感染防止策の重要性をあらためて示す事例となった。患者の臨床像や最新の治療・感染防止策に関する情報を整理するとともに、これらの感染症をコントロールするには、環境や野生動物を含めた対策が重要であることを議論する場としたい。

1. 中東呼吸器症候群—治療と医療施設内感染防止に関する最新情報—

防衛医科大学校感染症・呼吸器内科

川名 明彦

中東呼吸器症候群 (MERS: Middle East respiratory syndrome) は 2012 年、中東から出現した新興感染症であ

る。病原体は MERS コロナウイルス (MERS-CoV) で、野生のコウモリ、ヒトコブラクダを介してヒトの世界に侵入したと推察されている。

MERS の散発的な流行は、アラビア半島諸国 (主にサウジアラビア) を中心に、2012 年から現在まで継続している。この間、家族内クラスターや、院内感染事例も多数報告された。WHO の集計によると、2015 年 12 月までの間に MERS と確定診断された患者数は 26 カ国 1,621 人であり、そのうち 584 人が死亡している (致死率 36%)。流行地域で感染したと思われる患者の移動により北アフリカ、ヨーロッパ、アジアからも報告がある。報告されていない軽症例を含めると、さらに多くの感染者がいるものと推測される。

2015 年 5 月、韓国でも MERS のアウトブレイクが発生した。最初の症例は中東諸国に出張後仁川国際空港に帰国した 68 歳男性で、主として医療関連感染により爆発的に流行が拡大し、感染者 185 人 (死亡 36 人) のアウトブレイクとなった。

MERS の臨床症状は、サウジアラビアからの報告によると以下のとおり。潜伏期間の中央値は 5.2 日、男女比は 3.3 : 1 で男性が多い。本報告の致死率は 60% で、患者は 40 代～60 代に多く、年齢が高いほど致死率が高い傾向がある。臨床症状は発熱、咳嗽、呼吸困難が 60% 以上の例で見られる。89% の患者は集中治療が必要で、72% は人工呼吸器が装着された。96% の症例は何らかの基礎疾患 (糖尿病、慢性腎疾患、高血圧など) を持っていた。血液検査所見では、血小板減少、リンパ球減少、LDH、ALT、AST の上昇などを認めた。胸部画像所見では多彩な肺炎像を認めた。不顕性感染や軽症例の報告もあるが、その頻度は不明である。

現時点で MERS-CoV 感染症に対する特異的な治療法はない。WHO は「新型コロナウイルス感染が疑われる重症急性呼吸器感染症の臨床管理についての暫定ガイダンス」を提示しているが、その内容是对症療法である。いくつかの特異的治療法 (インターフェロンとリバビリン併用療法、回復期血清、モノクローナル抗体など) も提案されているが、いずれも研究レベルである。

ウイルスは患者の喀痰、鼻咽頭、気管支吸引液などから検出されるため、飛沫感染ならびに接触感染のルートで感染伝播すると考えられる。Brebnerらは MERS の R_0 (基礎再生産数) は、0.60～0.69 であり高くないため、パンデミックとなる可能性は低いと報告した。しかし、スーパースプレディング現象 (super spreading event : 1 人の患者から多くの感染が起こる現象) が観察されている点や、医療関連感染の報告が多い点など、局地的なアウトブレイクの危険性は高く、十分な注意が必要である。すでに医療機関内でのアウトブレイクも報告されていることから、米国 CDC は MERS-CoV 感染の確定もしくは疑い患者の感染予防策として、標準予防策に加え接触予防策と空気予防策を採用することを推奨している。MERS-CoV の感染経

路はまだ十分解明されていないが、本疾患が重篤で、ワクチンも治療薬も無いことから、厳格な感染対策を採ることが賢明といえる。その他、アラビア半島など流行地ではラクダからの感染リスクがあるため、ラクダ (生乳や尿などを含め) との濃厚接触を避けることも重要である。

わが国では、MERS は平成 27 年感染症法の改定により二類感染症となった。

本シンポジウムでは最新の情報を加え、治験を紹介したい。

2. 鳥インフルエンザ H5N1 と H7N9—症例から学ぶ治療の実態—

国立研究開発法人国立国際医療研究センター呼吸器内科

高崎 仁

1997 年に初めて香港から報告された高病原性鳥インフルエンザ A (H5N1) は、2003 年以降、東・東南アジア、エジプトなどで散発を繰り返し生じているが、その流行時期や規模は、地域や年によって大きく異なるのが特徴である。ヒト-ヒト感染は極めて限定的で、感染経路としては病鳥や死鳥との直接接触による感染が最有力である。2011 年、日本でも 16 都道府県で野鳥や家禽から H5N1 ウイルスが同定され、国内でのトリ-ヒト感染に注意を要する。2013 年に中国で発生した鳥インフルエンザ A (H7N9) は、2015 年 1 月にカナダで報告された 2 例を除き、2015 年 12 月現在すべて中国から報告されている。この 2 例は、中国旅行中の感染例と推測されているが、明らかな家禽や病鳥との接触歴は確認されていない。その他、2013 年以降に H10N8、H5N6 などの亜型の鳥インフルエンザウイルスのヒト感染が報告されている。

インフルエンザの重症化をきたす病態として、脳症と重症呼吸不全が第一に挙げられる。インフルエンザに伴う重症呼吸不全には、①重症ウイルス肺炎 (ウイルスの肺胞上皮への直接感染)、②全身性炎症に伴う急性呼吸促迫症候群 (ARDS)、③二次性細菌性肺炎、④その他の肺水腫 (心不全、低アルブミン血症に伴う肺うっ血など) に大別される。

季節性インフルエンザ剖検例の病理は、気管・気管支粘膜ではうっ血、炎症細胞浸潤、上皮細胞剥離を、肺では出血、細胞浸潤、硝子膜形成を認め、びまん性肺泡障害 (diffuse alveolar damage ; DAD) を示すが、肺胞上皮細胞からはウイルスは検出されない。一方、鳥インフルエンザ肺炎では、肺泡領域での病理学的変化が著しく、様々な病期の DAD を呈し、肺胞上皮細胞、肺泡マクロファージ、細気管支上皮細胞などへのウイルス感染と直接的な肺胞上皮障害が証明されている (肺内要因)。このことは、H5N1 や H7N9 感染者が重篤な肺障害、サイトカインストームを生じ、高い致死率となる要因と考えられる。さらに、A (H1N1) pdm09 発生初期の死亡例の剖検では、肺胞上皮細胞内でウイルスが検出され、メキシコやアメリカでの初期の重症化に関するウイルス学的な要因と考えられている。

高病原性鳥インフルエンザ A (H5N1) 感染症は、多くが発熱とともに咳嗽、進行性の呼吸困難を呈し、鼻汁、咽頭痛などの上気道炎症状はあまり顕著ではない。宿主のウイルスレセプターの分布と一致し、H5N1 ウイルスは上気道細胞には感染しづらく、直接的に末梢気道や肺胞に感染を生じるものと考えられる。

鳥インフルエンザの薬物療法は、ノイラミニダーゼ阻害薬の早期投与が主流である。2010 年以降、経口・吸入薬のみならず静注薬であるペラミビルが使用可能となり、さらには 2014 年 3 月に、作用機序が全く異なる RNA ポリメラーゼ阻害薬であるファビピラビルが承認された。本薬剤は、ノイラミニダーゼ阻害薬が無効または効果不十分な重症の新型・再興型インフルエンザウイルス、鳥インフルエンザウイルス感染患者に対しても強力な抗インフルエンザ療法が可能となり、生存率の向上が期待される。さらに、重症鳥インフルエンザ感染症の生存率を向上させるには、肺胞上皮細胞が直接的に破壊されることによって生じる様々な病理学的ならびに病態生理学的な変化、脳症や心筋症にみられるような宿主の過剰な生体反応（サイトカインストーム）、これらに伴う ARDS、二次性細菌感染症などへの対応、すなわち集学的治療が必要となる。重症例の管理に関してもエビデンスが徐々に蓄積されつつあり、今後は、ステロイド投与の適応とタイミングについて、リコンビナントトロンボモジュリンなど抗凝固・抗炎症作用を有する薬剤の有効性、血液浄化療法や ECMO の応用の検討、感染管理などの研究成果が大いに期待される。本講演では、演者がベトナムで実際に経験した H5N1 患者の診療経験を踏まえ、最新の鳥インフルエンザ感染症治療について解説する。

3. エボラ出血熱—西アフリカにおける過去最大の流行—

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 年に発見された致死率の高い新興ウイルス感染症である。熱帯雨林に生息するコウモリが病原体の宿主と考えられ、これまでに 20 回を超える流行がアフリカ中央部で発生してきた。2013 年末に西アフリカで初めて発生した *Zaire ebolavirus* による過去最大の流行は、国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態に認定され、2015 年 12 月現在、完全終息には至っていない。

今回の流行は EVD のみならず、新興ウイルス感染症が流行した場合の公衆衛生対応を考える上で、貴重な教訓になったといえるが、これまでわかっていなかった EVD の病態や治療法、感染防止策といった臨床的な事項についても理解が進んだという側面もある。臨床像については、潜伏期は約 10 日間で、発症数日後から消化器症状が顕著となり、二次感染を生じるようになる患者が多いことが再確認された。出血症状は少なく、急性腎障害が死因となること

も示唆された。血中ウイルス量は予後と関連し、重症例では 10^8 コピー/mL を超えることもある。欧米では、少数の患者に集中治療が行われ、アフリカより低い致死率 (20%) を報告している。また、一部の患者では、病原体が眼球や精巣に潜伏することがあり、動物由来ウイルスのヒトへの定着という意味で、公衆衛生上も注目される。また、開発中の医薬品の臨床試験が行われたことも今回の流行において特筆すべきことである。

西アフリカにおける 800 名を超える医療従事者の感染は、一般医療機関で発生した場合が多く、個人防護具ばかりでなく、疑い患者のスクリーニング手順などにも課題のあることが示唆された。米国やスペインでも看護師の二次感染が発生したが、曝露の詳細は不明であるものの、いずれも重症患者のケアに関わっていたという共通点がある。先進国においては、EVD などの新興ウイルス感染症の患者に高度な医療を提供する努力がなされているが、職業感染を防止することが課題である。今回の流行を日本国内の新興ウイルス感染症対策の改善の機会にもする必要がある。

4. 日本における SFTS ウイルスの自然界における存在様式

国立感染症研究所獣医科学部

宇田 晶彦

重症熱性血小板減少症候群 (Severe fever with thrombocytopenia syndrome ; SFTS) ウイルスは、2011 年に中国で同定されたブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類される新興ウイルスである。SFTS ウイルスに感染した患者は、38℃ 以上の発熱、消化器症状、血小板減少、白血球減少等の特徴とする臨床症状を示し、その致死率は 6~30% と報告されている。中国の SFTS 流行地域の動物において、ヤギ、ヒツジ、ウシ、イヌ、ニワトリ等がウイルスに対する抗体を保持していたことが明らかとなっている。また、フタトゲチマダニとオウシマダニからウイルス遺伝子が検出されたことから、SFTS ウイルスは動物とマダニの間で維持されており、SFTS は偶発的にヒトに感染が及ぶマダニ媒介性の感染症である可能性が示唆されている。

日本における SFTS ウイルスの自然界における存在様式を推定するために、マダニのウイルス遺伝子保有状況調査、および野生動物のウイルス抗体疫学調査を実施した。様々な種類のマダニから Total RNA を抽出し、SFTS ウイルスの S セグメントを標的とする MGB プローブを用いてリアルタイム RT-PCR を行った。この結果、複数のマダニ種 (フタトゲチマダニ、ヒゲナガマダニ、オオトゲチマダニ、キチマダニ、タカサゴキララマダニ) から SFTS ウイルスの遺伝子が検出された。得られた PCR 産物の塩基配列を解読し分子系統解析を行ったところ、マダニ由来の塩基配列と SFTS 患者から分離されたウイルス塩基配列は高いホモロジーを示した。ウイルス遺伝子が検出されたマダニ種と SFTS 患者の深い関連性が示唆されたもの

の、これまでに SFTS 患者に付着していることが確認されたダニ種はフタトゲチマダニとタカサゴキラマダニに留まっている。このことから、ウイルス遺伝子が検出されたマダニ種の全てがヒトへの感染源と成り得るかは検討の余地を残している。一方、野生動物の保存血清を用いた抗体検査の結果から、イヌやイノシシと比較してニホンジカは抗体陽性率が顕著に高く、日本における SFTS ウイルスの維持にはマダニとニホンジカが重要な役割を担っている可能性が強く示唆された。

現在までのところ、SFTS 患者は西日本に局在していることが知られているが、西日本以外での感染リスクは不明であった。そこで、全国で捕獲されたマダニの SFTS ウイルス遺伝子検査を実施した。この結果、北海道から鹿児島に渡る広範囲でウイルス遺伝子陽性のマダニが確認された。同様にニホンジカについても抗体検査を行ったところ、西日本に加えて静岡県、長野県、宮城県でもウイルス抗体陽性の個体が確認された。更に、群馬県および岩手県のウイルス抗体陰性ニホンジカの血清中からも SFTS ウイルス遺伝子が検出された。SFTS 患者が確認されていない岩手県で採取されたマダニ、および岩手県と群馬県のニホンジカ血清から得られたウイルス遺伝子塩基配列は、SFTS 患者から分離されたウイルス塩基配列は高いホモロジーを示した。このことから、これまでに SFTS 患者が報告されていない関東、東北、北海道にも SFTS ウイルスは分布しており、患者発生リスクが有ることが推測された。

本講演では、マダニと野生動物における SFTS ウイルスについてデータを紹介するとともに、残された問題点と今後の展望を考察したい。

5. ヒト由来ウイルス感染症と動物由来ウイルス感染症の相違および感染症対策のあり方

国立感染症研究所ウイルス第一部

西條 政幸

1997 年に香港で高病原性トリインフルエンザウイルス A (H5N1) によるヒトの感染症流行が初めて確認された。その後高病原性トリインフルエンザウイルス A (H5N1) 感染症は世界保健機関に報告されるようになり、2015 年 11 月 3 日の時点でアジアを中心に 844 人の確定患者が報告され、449 人が死亡している。致死率は 50% を超える。一方、2009 年に A 型インフルエンザウイルス (H1N1) によるインフルエンザの世界的パンデミックが発生した。約 2 年間に世界のほとんどの人が感染したと考えられる。前者は動物由来ウイルスによる、後者はヒト由来ウイルスによる感染症である。基本的にヒト由来ウイルス感染症の致死率は低いものの、伝搬性は極めて高く、感染リスクから逃れることはできない。一方、致死率の高いウイルス感染症は動物由来ウイルスにより、伝搬性は逆に低い。動物が存在する限りウイルスも存在することから流行しつづけることになる。

近年、このような致死率が極めて高い新規ウイルス感染症が発見されている。その代表例はトリインフルエンザウ

イルス A (H7N9) 感染症、重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)、中東呼吸器症候群 (MERS) であり、それぞれニワトリ由来インフルエンザウイルス、哺乳動物とマダニの間で存在している SFTS ウイルス、ヒトコブラクダが有する MERS コロナウイルスによる感染症である。これらの感染症の特徴は、全身型感染症となり、多臓器不全を起こし、致死率が高く、伝搬性が低いこと (ヒトからヒトへの感染性が低い) があげられる。また、流行地は宿主動物の存在する地域に限られ、世界規模で流行することはない。ただし、2015 年に中東で流行している MERS が韓国で散発的ではあるが流行したように、日本国内で流行するリスクがある。また、SFTS は日本国内で流行し、この 3 年間で 160 名を超える患者が報告され、その約 25% の患者が死亡している。

全てのヒトはヒト由来ウイルス感染症に罹患するリスクから逃れることはできない。一方、動物由来ウイルス感染症については流行地が比較的限定され、感染源が明らかになることが多く、感染リスクを低減させることが可能となる。動物由来ウイルス感染症に対しても、本来であれば有効なワクチンが開発されることにより安心して生活することが望まれる。しかし、現時点で動物由来ウイルス感染症に対するワクチンとして使用できるワクチンは、狂犬病ワクチンに限られる。動物由来ウイルス感染症は、基本的に患者数が少ない。世界規模で流行することもない。しかし、流行がなくなることはない。それだけに有効な感染症対策を講じることが可能と考えられる。

本講演では、動物由来ウイルス感染症とヒト由来ウイルス感染症の特徴を対比させながらそれぞれの特徴をまとめ、動物由来ウイルス感染症対策のあり方を考察したい。特に日本で流行している SFTS の対策の現状、抗ウイルス薬による治療法やワクチンの開発状況について紹介する。

シンポジウム 12

抗菌薬の適正使用

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター泌尿器科¹⁾、
亀田総合病院感染症科²⁾

清田 浩¹⁾ 細川 直登²⁾

われわれは既に抗菌薬の乱用により MRSA をはじめとする薬剤耐性菌の蔓延を経験してきた。その反省に立ち、抗菌薬の使用は必要最小限にとどめるという基本的な考え方、すなわち「抗菌薬の適正使用」という概念が生まれた。この「抗菌薬の適正使用」という概念に基づき、薬剤耐性菌の蔓延予防を目的に欧米では様々なガイドラインが作成されてきた。わが国のガイドラインも欧米のガイドラインを参考に作成されている。しかし、皮肉なことにガイドライン先進国である欧米ですでに様々な薬剤耐性菌の蔓延を招いている。この現状をどのように理解し、今後わが国でどのような対策を打つべきかを本シンポジウムでは考えていきたい。

大曲貴夫先生には欧米とわが国のガイドラインの比較を

お願いし、欧米での遵守状況などもご紹介いただく。堀野哲也先生には「抗菌薬の適正使用」も含めたわが国の加算1・2に基づく医療機関相互ネットワークの問題点と改善点を、そして、石井良和先生には基礎のお立場から薬剤耐性菌の蔓延予防に向けた薬剤耐性菌のモニター体制について考察していただく。さらに、追加発言として、高橋聡先生には「抗菌薬の適正使用」をどのように評価すべきか、について述べていただく予定である。

1. 薬剤耐性菌マネジメントの実際—欧米とわが国との比較—

国立研究開発法人国立国際医療研究センター国際感染症センター

大曲 貴夫

米国ではCDCによるガイドラインの作成とそれへの遵守を求めて対策を行ってきた。近年は医療関連感染症対策が医療費抑制策として重視され、各医療機関の医療関連感染症の指標が公的機関に報告を求められ、また一部の指標が基準値を満たさない場合には医療機関に対して公的保険からの償還が行われないなどの対策が行われている。また昨年にはオバマ大統領より抗菌薬耐性菌対策のアクションプランが出され、耐性菌対策が更に進められていく予定である。

欧州は多くの国々で構成されており、その医療関連感染症対策も極めて様々であり、耐性菌のコントロールの達成状況にも幅がある。近年では欧州連合の規定に基づいて設けられているEuropean Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)が、耐性菌・医療関連感染症・抗菌薬使用量などのベンチマーキングを行っており、各国の指標はECDCから公開されている。耐性菌対策としての抗菌薬適正使用についてはその歴史は米国よりも古く、世界の動向をリードしている。

日本における医療関連感染症対策は、厚生労働省の示す指針を中心に医療機関内での組織構成と院内感染対策の要素が示され、この遵守状況を行政機関による監査にてチェックしている。日本環境感染学会や当学会によって作成された指針が医療現場では用いられており、抗菌薬適正使用については日本化学療法学会による医師及び薬剤師を中心とした教育および資格認定の仕組みが作られている。

米国・欧州・日本の感染防止対策の構造上の比較としては前記のようであるが、その結果の直接比較は難しい。第一には国の感染防止対策の状況の代表値を出すためのサーベイランスがどの国・領域でも行われているわけではないからである。これは極めて大きな事業であり、公的事业にせざるを得ない。例としては医療関連感染症のサーベイランスである米国のNational Healthcare Safety Network (NHSN)や日本のJapan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS)があるが、他の国々に同様の仕組みがないために比較が難しい場合がある。その場合小規模のサーベイランスの結果を比較するしかないが、地域・対象が限定され方法も異なっているために限界がある。第二には耐

性菌の問題は局在化しており国毎に異なる。例えばカルバペネム耐性腸内細菌 (CRE)の問題も、欧米と日本では問題となっているカルバペネマーゼが異なる。また厳密には耐性菌ではないが、欧米で問題となっている *Clostridium difficile* 感染症は日本の場合には国としての疾患負荷を示す指標がないため、実体がわかりにくい。限られたデータに基づいて判断すれば、欧米における耐性菌の問題は日本より大きいように感じられるが、問題を国内で正確に把握し、相互比較に用いて日本の対策を諸外国で広く理解してもらうためにも、適切な指標の採用が必要である。

現状では日・米・欧における感染防止対策の手法は、相互の交流の影響も有り極めて似通っており大きな差はない。一方でCREに対する感染対策のように、世界的にも対応策に共通したものがなく議論の最中にあるものもある。日本の感染防止対策の将来を考えた場合に必要となるのは、感染対策において汎用性の高い評価指標を設定し質改善の仕組みを作ることである。第二には、医療の問題は個々の国や地域の文脈に極めて強く依存しているものであり、その問題を国内で十分に調査研究して解決し、成果を学術的に世界に問うていくことである。個人的にも海外の実践者・研究者から大いに期待されていることを強く感じている。成果を理解されるには世界的にも通用する評価指標を用いて表現を行うべきである。日本での文脈という特殊性を捨象しても通用する知見であれば世界的にも採用されるであろう。日本での耐性菌対策が実をむすべば、日本に住む人々の健康に対して必ずや貢献できるはずである。ひいてはその知見が海外諸国の対策に活かされれば、日本としての国際社会への貢献にもつながるものである。

2. 医療機関相互ネットワークにおける課題

東京慈恵会医科大学感染制御部

堀野 哲也

地域連携による感染対策の整備と強化のため、平成16年度に院内感染対策地域支援ネットワークがモデル事業として実施され、平成23年6月17日の「医療機関等における院内感染対策について」(医政指発0617第1号)には、「緊急時に地域の医療機関同士が連携し、各医療機関のアウトブレイクに対して支援がなされるよう、医療機関相互のネットワークを構築し、日常的な相互の協力関係を築くこと」という文言が記載され、地域単位での感染対策がより注目された。さらに、この連携を後押しするように、平成24年4月の診療報酬改定により感染防止対策加算が新設されている。

感染防止対策加算はその施設基準によって感染防止対策加算1と2に分類され、日常的な相互の協力関係を築くために、感染防止対策加算1の届出医療機関と感染防止対策加算2の届出医療機関は少なくとも年4回程度の合同カンファレンスを実施することが義務づけられている。合同カンファレンスでは、各医療機関における薬剤耐性菌等の検出状況、感染症患者の発生状況、院内感染対策の実施状況、抗菌薬の使用状況等の情報を共有し意見を交換することに

よって、自施設だけでは気付かれなかった改善すべき点を抽出し、さらに適切な改善方法を提案することが目的のひとつである。感染対策を実施するためには、設備、防護具、さらに人的資源が必要であるが、感染対策に必要な、あるいは、割り当てることのできる費用や人数は施設ごとに異なり、早急に改善しなければならない点や最重要課題も施設によって大きく異なる。こういった施設間の違いを無視して、単にガイドラインを踏襲した指摘や提案では何も改善することはできない。そして、普段から相談できる関係を保ちつつも、なれ合いにならずに、ときに厳しい意見も交換できるような関係を構築することも必要である。

また、この医療機関相互ネットワークの目的が地域全体の感染対策を充実させ、アウトブレイクが生じた場合に迅速かつ適切に対応できること、あるいはアウトブレイクを未然に防ぐことを目標とするならば、感染防止対策算に届出していないクリニックや長期療養施設等とも積極的に連携することも重要であると思われる。

ここでは、現在実施されている合同カンファレンスでの課題と将来への展望について報告する。

3. 検出すべき耐性菌とモニター体制の確立に向けて

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

石井 良和

耐性菌は、一度病院内に蔓延すると、その制御には多大な資金と労力が必要となる。本来、ある抗菌薬に対する耐性因子を保有する菌株は、当該抗菌薬に耐性を示すと考えられるが、臨床的ブレイクポイントの“耐性”を示さない菌株も耐性因子を保有することがある。しかし、この非耐性・耐性因子保有株は、抗菌薬の選択圧下において“耐性化”する可能性があり、そのサーベイランスが重要であることは言を俟たない。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）のスクリーニングは、オキサシリンと比較してセフォキシチンの感度が高く、基質特異性拡張型βラクタマーゼ（ESBL）産生菌にはセフトロキムおよびセフトロキム/クラブラン酸の感度が高い。MRSAは、今でも院内感染の主要な原因微生物であり、接触感染予防策の適正さを量る一つの指標である。一方、ESBL産生菌は市中において健常人に発症する単純性膀胱炎の原因微生物として知られている。MRSAも近年、外来患者から分離される市中感染型（CA）クローンの検出頻度が高くなってきたが、CA-MRSAはカルバペネム系薬およびミノマイシンに感性を示す菌株が多い。したがって、現時点では、これらの薬剤をキードラッグとして院内感染型（HA-）MRSAと区別することが可能である。

注目される耐性菌としてカルバペネマーゼを産生する腸内細菌科細菌（CRE）とアシネトバクター属菌が挙げられる。諸外国で注目されているCREはカルバペネマーゼ産生株と同義であるが、感染症法の報告基準に従うと必ずしも同義とはならない。一方、アシネトバクター属菌が産生するカルバペネマーゼは、カルバペネム系薬の分解効率

が悪く、本邦で分離される菌株のMIC値は高値を示さない。このような理由から、これらの耐性菌のスクリーニング法の構築が必要とされている。本シンポジウムの発表では、私たちが使っているこれらの耐性菌に対するスクリーニング法について紹介する。

院内感染の発生が疑われる場合は、パルスフィールド電気泳動（PFGE）などの分子疫学的手法を用いて解析する。しかし、PFGEは時間と労力を要するため、日常検査の一環として実施することは困難である。私たちは、自動同定・薬剤感受性検査機器から得られるデータとマイニングの手法を用いて、クローナリティーを高い確率で類推する方法を開発した。さらに、私たちは日常検査で得られた薬剤感受性検査成績をもとに耐性菌サーベイランス実施し、且つアンチバイオグラムを作成するためのシステムを構築した。本発表では、これらのシステムについても触れ、検出すべき耐性菌とモニター体制の確立に向けた取り組みについて議論する。

追加発言

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

高橋 聡

シンポジウム13

感染症におけるリスクコミュニケーション

防衛医科大学校防衛医学研究センター広域感染症疫学・制御研究部門¹⁾、埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科²⁾

加来 浩器¹⁾ 光武耕太郎²⁾

危機管理事態への対応策は、その事態をいち早く探知すること（Event Detection）、その事態を適時・適正に評価すること（Risk Assessment）、それによる被害を管理しその影響を局限化させるための対策を実施させること（Risk Management）に分けることができるが、これらの活動をスムーズに行うためには病院内外の関係者（ときに一般市民を含む）の理解と協力が必須となる。リスクコミュニケーション（Risk Communication）とは、「従来の対応では乗り越えることができない規模の危機管理事態が発生又は発生することが予測される時に、行政が地域住民に対して、安全対策や許容できるリスクについて相互の意思疎通を図るために行なう情報伝達」と定義されている。これまでも2009年4月のパンデミックインフルエンザ発生時や2011年3月の東日本大震災の際に、近年では2014年の西アフリカにおけるエボラ出血熱や2015年の韓国におけるMERSアウトブレイクに関連した輸入感染症対策や、2014年8月の代々木公園に関連した国内デング熱発生などの際に、国・自治体から国民・市民に向けてマスコミを通じたリスクコミュニケーションが行われ、安全・安心な医療提供のための準備や環境保持に貢献した。一方で、われわれ医療従事者にとって身近な例として、施設内におけるインフルエンザやノロウイルス感染症などのアウトブレイク、薬剤耐性菌の集団発生事例などが挙げられる。このような状況では、主治医は患者・家族に対して必要な治療

の実施はもちろん、対応について十分な説明を行う。また他の患者に対しても、状況の説明と感染対策への協力依頼を行っている。ときには施設の長が、記者会見を行い地域住民に説明を行うこともある。このように、我々医療従事者にとって、安全・安心な医療を提供し患者・家族や地域の理解を得るために、リスクコミュニケーションのスキルはとても重要である。

そこで、本シンポジウムでは、堀成美先生（国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院）からは、一種感染症指定医療機関でのエボラ出血熱や MERS 患者の疑い患者受け入れ対応の経験を通じたリスクコミュニケーションについて、高坂哲郎先生（日本経済新聞）からはマスメディアを通じた医療施設のリスクコミュニケーションの在り方について、砂川富正先生（国立感染症研究所）からは、WHO や国立感染症研究所に勤務された実際の経験をふまえて新興感染症発生時のリスクコミュニケーションの在り方などについて、そして寺坂陽子先生（長崎大学病院）からは、国内でも問題となりつつある CRE（カルバペネム耐性腸内細菌）に関して事例対応を通じたリスクコミュニケーションの実践についてご発表いただく予定である。本シンポジウムにおける討議が、皆様の施設における危機管理体制の向上にお役立ていただければ幸甚である。

1. 感染症指定医療機関におけるリスクコミュニケーション—エボラ及び MERS 対応などを通じて—

国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院
国際感染症センター

堀 成美

感染症の対策のゴールは、感染症の発生そのもの、および感染症によるリスクについて個人や社会が受ける影響を最小限にすることにある。「影響を最小限にする」ためには、病原体の特徴を踏まえ、どのような問題がどこの誰におきそうなのかを把握・検討し、人や組織に「必要な行動（反応）してもらおう」あるいは「望ましくない行動（反応）をさけてもらおう」ためのコミュニケーションが必要になる。

感染症指定医療機関として行うコミュニケーションは大きくわけて2つある。

ひとつは医療安全や感染症対策のチームが、他の院内のスタッフ・組織を対象に行うものであり、必要に応じて保健所や自治体との連携も行われる。

もうひとつは、医療機関・医療者自身が他の医療機関や行政、住民からの信頼を得るためのものである。なじみのない感染症の恐怖がメディアによって煽られたとき、平時ならば問題なく伝わる情報が誤って解釈されたり、望ましくない形で拡散することがある。一過性に混乱が生じることは想定内の範囲であるとしても、この過程において人権問題が生じたり、緊張や不安から事故がおきるようなことを防ぐ必要がある。

この混乱した状態から抜け出し、平常にもどるためのカギとなるのが「より信頼度の高い」専門家の言動である。「この医療機関があるから安心だ」、「困ったら相談をする場所

がある」、「この医療機関や専門家がこういうなら信じよう」と思える状態を平時から整えておくこと、そう認知されるように意図的・積極的に働きかけることが必要になる。

私たち医療機関はこの数年間で、何度か大きく注目される感染症の流行・関心の高まりを経験したが、そこで十分なコミュニケーションをとってきただろうか。

2014年に西アフリカで流行したエボラウイルス病がメディアで大きく取り上げられた際に「自分が働いている病院はエボラのような病気の疑い患者を受け入れる病院だと初めて知った」職員が多かったのは事実であり、「国内にそんなにたくさんの指定医療機関があると初めて知った」と語る報道関係者も多数いた。一時期は混乱や不安も生じたが、結果的に2014年は日本の感染症危機管理の現状の見直しにもつながった。感染症指定医療機関への「目覚まし」となったが、ニュースの減少、年度末の人の異動等により体制整備が止まってしまっている医療機関・地域もある。

2015年に韓国の医療機関において MERS がアウトブレイクした際にも、「韓国の医療機関でおきるなら日本でも起きても不思議はないのでは？」という問いのもと、急性呼吸器感染症への備えの見直しが行われたが、目指したアウトカムはなんだったのか。報道のピークを過ぎた後、日々の忙しさを理由に書きかけのままにしてあるマニュアルや勉強会の企画はこの後どうなるのか。

「必要な行動（反応）してもらおう」あるいは「望ましくない行動（反応）をさけてもらおう」という視点で、エボラ、MERS、デングでの経験を元に医療機関としてのコミュニケーションの可能性と課題を振り返る。

2. 新興感染症発生時のリスクコミュニケーションを考える

国立感染症研究所感染症疫学センター第2室（感染症情報室）

砂川 富正

国立感染症研究所は我が国の感染症に関する基礎・応用研究、国家検定・検査業務と生物学的製剤等の品質管理に関する研究など多彩な業務や活動を行っているが、別の重要な柱として、感染症のサーベイランス業務や感染症情報の収集・解析・提供などの任務も有している。特に当センターにおいては、我が国のサーベイランス事業の一環として、全国の地方衛生研究所からの病原体検出報告及び感染症法に基づく定点診療所等からの患者発生状況を集計評価し、その結果を感染症発生動向週報（IDWR）及び病原微生物検出情報月報（IASR）を通して、及び国立感染症研究所ホームページやメディア等を介して国民に広く提供している。これらの情報の公表は、基本的には感染症法第16条に基づく。同法では、個人情報保護の保護に注意しながら、感染症の発生状況、動向及び原因に関する情報、ならびに当該感染症の予防及び治療に必要な情報を積極的に公表すべきとしている。当センターの中で感染症情報室は情報提供のエンジン・調整役として重要な役割を担う。

新興感染症が発生した際、リスクコミュニケーションは重要な防疫手段の一つである。2003年のSARS（重症急性呼吸器感染症）は世界の公衆衛生危機管理のあり方に大きな影響を与えたが、その中では地域から世界規模まで、様々なレベルで情報伝達のあり方（＝コミュニケーション）に関する問題が発生していたことが指摘された。SARSは、突然の重症肺炎の医療従事者での感染の勃発として人類の前に現れ、航空機による旅行で拡大し、多数の国で発生した。当初、起因病原体、臨床症状、経過、スペクトラムなど、すべてが不明であり、疾患そのものに対する不安のみならず、わからない病気に対する不安が一層人々を恐怖に陥れたのである。その経験を踏まえてWHOより2005年に発行された「WHO outbreak communication guideline」は既に10年前のものとなったが、現在でも示唆に富む。重要なこととして、コミュニケーションは、住民・国民からの信頼を構築することがゴールであり、そのためには迅速な情報の伝達に努めること、透明性を確保すること、住民の認知について良く理解した上でのコミュニケーションに努めること、そして（情報伝達の）計画性などが挙げられている。新興感染症の発生に際して、感染症に関する情報伝達を積極的に行っていくことが求められている当センターの役割とはどのようなものか、重要な課題である。近年の国立感染症研究所におけるコミュニケーション対応の変化として、新興感染症の事象の把握と伝達の基本にリスク評価（リスクアセスメント）を念頭に置いているということがあると考える。起こる確率（probability）と起きた場合あるいは実際のインパクト（impact）の組み合わせでリスクの軽重を予測することはリスク評価の一つの代表的な考え方である。エボラ出血熱、MERS（中東呼吸器症候群）、鳥インフルエンザAH7N9感染症などについて、国立感染症研究所では経時的なリスク評価を実施しながら、その結果を当所ホームページに掲載し、国民に提供している。本発表においては、新興感染症に対する今後のより有用性の高いリスクコミュニケーション戦略について考察していきたい。

3. 大学病院におけるリスク・コミュニケーション— CRE事例とその影響—

長崎大学病院感染制御教育センター¹⁾、同 安全管理部²⁾

寺坂 陽子¹⁾ 栗原慎太郎¹⁾²⁾ 泉川 公一¹⁾

リスク・コミュニケーションは、未確定の未来に存在するリスクを最小化するために、各ステークホルダーの間で、有効なコミュニケーションを維持する取り組みを指し、リスクによって発生する有害事象の規模については、必ずしも問わない。しかし、医療資源が限定され、過去の経験が蓄積されてきた現在では、従来の対応では乗り越えることができない大規模災害などの危機管理事態への対応に要望が集中し、行政が地域住民に対して安全対策や許容できるリスクについての相互の意思疎通を図るために行うといった主にクライシス・コミュニケーションの意味合いで捉え

られていることが一般的であるように思われる。感染症においても、エボラウイルス病や新型インフルエンザ、デング熱、中東呼吸器症候群など短期的に集団発生している場合や、世界中に急速に広がっている場合、あるいは死亡率が高い感染症、疾患に関して情報が不足している新興感染症などについて、一般社会を対象に行われるリスク・コミュニケーションはよく知られている。しかし、リスク・コミュニケーションの種類にはいくつかあり、医療の現場では、このような人々を恐怖に陥れる感染症に限らず、様々なステークホルダーを対象とした日常的なリスク・コミュニケーションが必要であり、意識下あるいは無意識に行われているのが現状である。また、クライシス・マネジメントよりも、日常的なリスク・コミュニケーションの方が、日本においては恩恵を受ける患者が圧倒的に多いが、上手くいったときには検証されることが少なく、表面化していない。

当院では、2014年にNICU/GCUにおいてメタロβラクタマーゼ（以下、MBL）産生カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae；以下、CRE）による感染症の院内水平伝搬事例を経験した。欧米ではすでにCREの増加が問題となっており、2013年には米国CDCが警告を発している。2014年9月、CREによる感染症が、感染症法の5類全数把握疾患として届出が義務化され、当院では、その後間もなくCREの複数院内発生事例を確認した。本事例に関する一般社会への情報公開や今後の対策等を含む様々な対応については、地域の中核的医療機関として重要な役割を担っている大学病院での発生、さらに周産期医療の要であるNICU/GCUでの発生という点も踏まえ、病院幹部や安全管理部、広報担当など多くの部門と連携、協力し、臨時院内感染対策委員会や臨時のワーキンググループで議論を交わしながら進めていった。また、国公立大学附属病院感染対策協議会や国立感染研究所実地疫学専門家チームなどの支援は、現場においてCREの実際の対応策やその評価を客観的に実施してもらい、有効性を確認したり、さらなる改善につなげることができ、重要であると考えられた。今回の複数事例の発生において、判明した問題は2つあり、一つはCREという新興病原体に対するリスク・アセスメントが不足していたことと、もう一つは日常的な病院内感染対策の認識が、感染制御部門とNICUという特殊な部署において乖離していたことであり、まさにリスク・コミュニケーションの問題と理解される。しかし、大規模災害とも捉えられる今回のCRE集積は、2次災害防止としてのリスク・コミュニケーションを通して、将来のリスクに対する双方向、多方向、参加型のリスク・コミュニケーションを構築し、病院としてレジリエンスを獲得するための新しい段階を迎えるステップになったと考える。

今回、我々の事例を振り返り、今後の感染制御におけるリスク・コミュニケーションの課題について考えてみたい。

4. マスメディアの側から見たリスクコミュニケーションのあり方

日本経済新聞編集委員

高坂 哲郎

社会を揺るがす大規模なパンデミック時にしても院内感染事案の発生時にしても、医療界は起きた事態と今後の対応、見通しを正確に伝え、混乱や副次的な被害を最小限に抑えるための適切なリスクコミュニケーションを模索することが求められる。そしてその際には、新聞などさまざまな種類のメディアという、平時にはあまり接触の少ないアクターとの接触が避けられない。本報告では、新聞記者という立場から、感染事案発生時の回避策、起きてしまった場合のとりべき対応策などについて考える。

シンポジウム 14

Vector-borne Infection

国立国際医療研究センター研究所¹⁾、国立感染症研究所²⁾

狩野 繁之¹⁾ 高崎 智彦²⁾

地球温暖化などの環境の変化や人の移動手段の多様化・高速化に伴い、熱帯・亜熱帯の感染症が我が国に侵入して国内発生する可能性が高まっている。すなわち、我が国への感染症の輸入が危惧されるなか、昆虫やダニといった節足動物が媒介する輸入感染症は、一度国内で定着すると根絶することが厄介である。そして、うまく根絶できても再び侵入を許し、国内流行が新たに発生することがありうることは、2014年の東京を中心とした70年ぶりのデング熱国内流行の再興をみても明らかである。

デング熱はデングウイルス感染によって引き起こされる蚊媒介性感染症で、その媒介蚊はネッタイシマカとヒトスジシマカである。1942年から1945年には毎年夏季にデング熱が流行し、患者数は合わせて20万人規模の大流行となった。また、マラリアはハマダラカで媒介される原虫性疾患で、過去にはわが国でも土着マラリアとして、本土では主として三日熱マラリアの流行がみられ、南西諸島には熱帯熱マラリアの流行があった。1946年には、戦争中に海外で感染した多くの人達の帰国に伴い、3万人近い（「戦争マラリア」と呼ばれることもある）輸入マラリア患者がみられたが、幸いにも国内でマラリアが大きく再流行することもなく、患者数は急速に減少し、1960年には土着マラリアは制圧された。しかし、マラリアも毎年、海外からの輸入症例が数十例ある以上は、国内発生のリスクが当然存在する。さらには、ダニが媒介するウイルス感染症であるSFTS（重症熱性血小板減少症候群）は、2011年に中国で発見されたウイルス感染症で、2012年秋に、我が国での初SFTS症例の診断が確定し、日本にも存在する感染症であることが確認された。

一方で、日本で流行したことのないチクングニア熱、ジカ熱という聞きなれない名前の蚊媒介性ウイルス感染症も世界的に流行が拡大している。どちらの病因ウイルスもデングウイルスと同じく、日本国内に生息するヒトスジシマ

カが媒介可能である。チクングニア熱は急性症状が治まった後も、関節炎だけが残ることがあり、リハビリテーションを含む適切な治療を行わないと後遺症として慢性関節リウマチ様の関節の変形を残す場合がある。ジカ熱はデング熱より症状は軽く死に至ることは稀である。しかし、ジカウイルスが新たに侵入したブラジルでは、妊婦のジカウイルス感染と小頭症児の発生の関連が報告されている。これはジカウイルスが本来の流行地域でないところに入って、大きな流行を起こして先天性障害との関連が見えてきたものと考えられる。ウエストナイル熱が北米に侵入した当初もそうであったが、非流行地に侵入した感染症は、しばしば高い病原性を示して大きな流行を起こすことがある。さらには、*Plasmodium knowlesi* という、本来はアジア太平洋地域に生息するアカゲザルなどを宿主とするマラリア原虫が拡散し、ヒトに感染して重症化する例が報告されてきた。この問題は、人間の森林開発や自然環境変化（破壊）、宿主寄生適応など、たくさんの解決・解明しなくてはならない課題を含む。畢竟するに、これらの感染症の国内発生をいち早く探知し、媒介節足動物対策を含んだ新たな感染症防疫対策を行うことが必要であり、蚊対策やダニ対策など住環境の改善や、新たな診断法の開発、ワクチン接種、薬剤の予防的内服などが重要となってくる。

本シンポジウムでは、デング熱国内再流行を探知した最初の症例、SFTSの国内流行を証明した最初の症例、そしてチクングニア熱、ジカ熱、サルマラリア原虫ヒト感染症のそれぞれ最初の国内輸入症例の報告をいただき、我が国の防疫上極めて重要なKeyとなる症例の診断に到った経緯、そのような国内初症例を発見できるSense, Preparednessを教示いただく。私たちが、輸入感染症の国内制御に日頃からどのように備えておくべきか、意見交換するシンポジウム企画です。

1. 2014年のデング熱国内流行での最初の確認症例について

さいたま市立病院感染症科・感染管理室

川田 真幹

デング熱はヤブカによって媒介されるデングウイルスの急性感染症で、ネッタイシマカが生息するアジア、中南米等の熱帯・亜熱帯地域を中心に広く流行している。近年、日本国内では、海外の流行地で感染して帰国後に診断されるケースが増加しており、2010年、2012年、2013年には年間200人を超える輸入症例が報告されたが、国内での感染例は、1940年代前半に南方の戦地から持ち帰られたデングウイルスがヒトスジシマカの媒介によって西日本で大規模な流行を起こして以来、報告がなかった。

2014年8月26日、突然の発熱と全身の痛みを主訴として当院内科に入院中であった18歳女性がデング熱に罹患していることが国立感染症研究所における検査で確認された。本症例は海外渡航歴が生来一度もなく、東京都内でデングウイルスに感染したものと考えられ、その後2カ月余りで160名を超える国内感染デング熱症例が報告される契

機となった。デング熱は特異的な症状に乏しく、流行地での滞在歴なければ診断が困難になるが、今回の国内感染例の診断には、「2013年8月に日本を周遊したドイツ人が帰国直後にデング熱を発症し、日本国内での感染が疑われる」との情報や、当院でのデング熱輸入症例の診療経験が役立てられた。

日本国内にはデング熱を媒介するヒトスジシマカが広く生息しており、今後も輸入症例を発端として国内感染が発生する可能性は十分に考えられる。ヒトスジシマカの活動期に突然の発熱を主訴とする患者が受診した場合、発熱の原因が不明であれば血液検査を経時的に行い、白血球や血小板の減少傾向を認め、CRPの上昇が軽度にとどまる患者では、海外渡航歴がなく蚊の刺咬歴が明らかでないケースでも“デング熱”の可能性について考慮する必要があると考えられた。

2. わが国における最初のチクングニア熱患者発見のきっかけ

東京医科大学病院国際診療科・渡航者医療センター

水野 泰孝

2014年8月にデング熱の国内感染事例が確認されて以来、蚊媒介感染症に対する危機管理が高まっている。チクングニア熱はデング熱と同様、*Aedes* 属の蚊であるネッタイシマカやヒトスジシマカによる蚊媒介感染症の一つであり、今後デング熱と同様に日本国内での感染事例が発生する可能性が危惧されている。

チクングニア熱はチクングニアウイルスの感染によって引き起こされ、発熱、関節痛、発疹を主症状とする。同ウイルスはトガウイルス科アルファウイルス属に分類されるRNAウイルスで、1953年にタンザニアで初めて分離された。今日までにアフリカやアジアの多くの地域で散発的な流行がみられており、近年では2005年初頭にコモロ諸島で始まった流行が、2006年にかけて西インド洋のモーリシャス、レユニオン、セイシェル、マヨットなどに拡大し、大流行を引き起こした。その後もスイス、香港、台湾、イタリアなどで輸入症例が相次いで報告され、わが国でも2006年12月に初めての輸入症例が確認された。

症例は南アジア地域での流行が認められていた2006年に、スリランカに滞在していた女性で、高熱、歩行困難、白血球減少、血小板減少により、現地医療機関でデング熱とチクングニア熱の重複感染と診断された。発熱や検査所見の改善は認められたものの、歩行時の膝および足関節痛が遷延するために一時帰国時に受診となった。国立感染症研究所における血清診断によりデング熱は否定され、抗チクングニアウイルスIgM抗体および中和抗体が陽性であったため、確定診断とした。現地での情報が手がかりとなり診断に結びついたが、これらがなければ本症の発見には至らなかったかもしれない。

当時に比べれば、輸入感染症の鑑別疾患として挙がる可能性も高くなり、感染症法による届出疾患となった2011

年以降2014年までに国内では50例の報告がある。しかしながら、昨年来、誰もが知ることになったデング熱に比べれば未だ知名度が低く、臨床症状や検査所見も異常値を示さないことがあることから、検査が実施されずに自然治癒し、確定診断に至っていない事例が少なからず存在すると推測される。

最近の傾向では2010年にフランス南東部、中国南部での国内流行、2013年末にはカリブ海の島嶼国で発生した流行の北米・中米・南米への拡大、2014年夏にはスペインでの国内感染事例など、世界的にさらに感染が拡大している。チクングニアウイルスはデング熱に比べ、ヒトスジシマカの方が増殖しやすく、ウイルス血症も高いといわれており、日本を含む温帯地域ではデング熱よりもむしろ伝播しやすいと推測される。したがって、今後デング熱と同様あるいはそれ以上に注意すべき蚊媒介感染症である。

3. わが国における最初のジカ熱患者3例の報告

国立国際医療研究センター国際感染症センター

忽那 賢志

ジカ熱はジカウイルス（ZIKV）による蚊媒介感染症であり、近年新興感染症として注目を集めている。ウエストナイルウイルス、デングウイルス、日本脳炎ウイルスや黄熱ウイルスと同じフラビウイルス科に属し、ネッタイシマカやヒトスジシマカなどのヤブカ属が媒介する。アフリカ、東南アジア、ミクロネシアでの感染例が報告されているが、これまで本邦では報告がなかった。今回、我々はフランス領ポリネシアおよびタイ・サムイ島で感染したと思われるジカ熱症例3例を診断したので報告する。症例1：生来健康な27歳の日本人男性が2013年12月2～7日まで観光のためにフランス領ポリネシアのボラボラ島に滞在した。12月9日より頭痛、発熱、10日より関節痛、12日より咽頭痛と皮疹がそれぞれ出現した。13日に当院を受診した際は、体温37.2℃で、顔面、体幹、四肢に掻痒感を伴わない紅斑を認めた。血液検査では白血球減少および血小板減少がみられた。国立感染症研究所で行った12月13日の血清のrealtime RT-PCR検査でZIKV RNAを同定し、同ウイルスによる感染症と診断した。受診翌日に解熱し、紅斑はその後緩徐に消退した。症例2：生来健康な33歳の日本人女性が2013年12月14～23日までフランス領ポリネシアのボラボラ島に滞在した。12月23日頃より37℃代後半の発熱が出現し、29日から頭痛、後眼窩痛が出現した。31日から顔面、体幹、四肢に皮疹が出現した。1月2日には発熱、頭痛は消失したが、皮疹の掻痒感が増強したため1月3日に当院を受診した。体温36.9℃で、身体所見上、眼球結膜充血、両顎下・鼠径リンパ節腫脹および顔面、体幹、四肢に紅斑を認めた。血液検査では白血球減少および血小板減少を認めた。国立感染症研究所で行われたrealtime RT-PCR検査で尿中からZIKV RNAを同定し、同ウイルスによる感染症と診断した。その後数日かけて皮疹は消退傾向となった。症例3：副鼻腔炎に対して治療歴がある以外は特に既往のない41歳日本人男性が、2014年

7月25～31日までタイ・サムイ島に観光目的で滞在した。8月2日より頭痛、発熱、3日より皮疹が出現し38℃を超える発熱が続くため4日に当院外来を受診した。身体所見上、両側眼結膜充血、両側後頭部リンパ節腫脹および顔面・手掌足底を含む四肢・体幹に掻痒感を伴わないびまん性の融合傾向のある紅丘疹を認めた。血液検査では白血球・血小板を含め異常所見を認めなかった。初診時の血清における Zika virus (ZIKV) 遺伝子検査 (realtime RT-PCR) は弱陽性であり、判定保留という結果であったが、初回受診から3日後の再診時の血清を提出したところ、ZIKV IgM 抗体が陽性と確認されたため、ジカ熱と診断した。初回受診から11日後の3度目の外来時には自覚症状もなく、皮疹・眼結膜も消退していた。ジカ熱の病態はデング熱に類似しており、症状としては発熱、関節痛、結膜充血、皮疹が高頻度で認められ通常は4～7日間症状が持続する。診断はPCRによるZIKV RNAの検出、IgM抗体検査やベア血清による中和抗体検査など、血清学的に診断を行う。ジカ熱に対する特異的治療はなく、対症療法のみである。一般にデング熱と比較し軽症であるがジカ熱罹患後にギラン・バレー症候群を合併した症例が報告されている。発症を防ぐワクチンや治療薬はなく、蚊刺咬を防ぐことが唯一の感染対策である。2013年から2014年にかけてフランス領ポリネシアではジカ熱のアウトブレイクが発生しており、症例1および2はこのアウトブレイクに関連した輸入例であった。また症例3はタイのリゾート地であるサムイ島での感染であった。2015年には中南米での流行も確認されていることから、臨床医は熱帯地域、特に東南アジア・オセアニア・ミクロネシア、中南米渡航後に発熱・皮疹および結膜充血をきたす症例ではジカ熱を鑑別に挙げる必要があると考えられる。

4. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) —国内で初めての患者の発見に至った経緯と現状—

山口県立総合医療センター血液内科

高橋 徹

重症熱性血小板減少症候群 (Severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) は、2011年に中国から報告されたブニヤウイルス科のSFTSウイルス (SFTSV) によるマダニ媒介性新興ウイルス感染症である。日本では、2016年3月までに170人以上の患者が西日本を中心に確認されている。

2012年秋に我々が診療にあたった国内初の患者は山口県在住の50歳代の女性で、発熱、全身倦怠感、嘔吐、黒色下痢便で発症し、重篤な白血球減少、血小板減少、右腋窩リンパ節腫大を伴い、発症から7日目に死亡した。肝トランスアミナーゼ、LDH、CK、フェリチン値の著増が特徴的で凝固異常もあった。骨髓でマクロファージによる顕著な血球貪食像があり血球貪食症候群の病態があることは診断できたが、病理解剖を行っても病態解明には至らなかった。悪性腫瘍や自己免疫疾患がないことと急性発症の経過からウイルス関連血球貪食症候群が推定されたためウ

イルス学的精査を継続したところ、山口大学共同獣医学部にて患者血清から病原ウイルスが分離された。東京農工大学農学部での遺伝子解析でSFTSVと相同性の高いウイルスであることが判明し、国立感染症研究所においてRT-PCR法で保存血清中にウイルスゲノムの存在を確認し、病理組織の免疫組織化学染色でウイルス抗原陽性細胞を認めたことをもって、SFTSV感染症とウイルス学的に確定診断されるに至った。

この症例の発端が日本のSFTS診療と研究の端緒を開くことにつながった。今回の発見には専門性の高い研究機関とうまく連携できた幸運もあったが、発見を通じて再認識されたことは、①臨床医は原因不明の疾患に遭遇したときにはできるだけ詳細な検討を行っておくべきであること、②研究機関ネットワークに患者検体を届けることこそが臨床医家の本質的に大切な役割であることであった。

5. わが国初の輸入サルマラリア原虫 *Plasmodium knowlesi* 感染症の報告

三重大学大学院伊賀地域医療学講座¹⁾、名張市立病院総合診療科²⁾

谷崎隆太郎¹⁾²⁾

【はじめに】*Plasmodium knowlesi* はアカゲザルやカニクイザルなどを固有の宿主とするマラリア原虫の一種で、1965年にマレーシアでヒトへの自然感染例が初めて報告された。1971年に2例目の感染が報告されて以降、*P. knowlesi* の自然感染例の報告は長期間認めず、特殊な状況下における稀な疾患であると考えられていた。しかしその後PCR検査が普及するにつれ、マレーシアでは多数の*P. knowlesi* 感染症が*Plasmodium malariae* 感染症 (四日熱マラリア) と誤診されていたことが、2004年のSinghらの報告によって明らかにされた。以降、*P. knowlesi* はマレーシアの他、東南アジアの森林地帯の広い地域にも分布していることが明らかとなり、特定の地域では、ヒトに感染するマラリアの原因原虫種として頻度が高いと認識されるようになった。2008年以降、旅行者における*P. knowlesi* 感染症の報告も相次いでおり、本症例は、本邦で*P. knowlesi* 感染を遺伝子診断で証明できた最初の報告である。

【患者】35歳、男性。

【主訴】発熱、頭痛、関節痛。

【職業】昆虫・植物学者。

【既往歴】なし。

【現病歴】2012年8月上旬から現地調査のためマレーシア (テメンゴール、ジョホール、クアラランブール) に2か月間滞在した。マラリア予防内服を含め、防蚊対策は行っていなかった。9月下旬に帰国した当日から38.9℃の発熱を認め、発熱3日目に国立国際医療研究センター病院トラベルクリニックを受診した。

【身体所見】意識清明、体温37.0℃、血圧108/79mmHg、脈拍118回/分、呼吸15回/分、SpO₂: 99% (room air)。頭頸部：眼結膜蒼白なし、黄疸なし。胸部：異常なし。腹

部：左上腹部に軽度圧痛あり。肝脾腫なし。四肢に異常なし。

【検査結果】AST 49U/L, ALT 41U/L, ALP 428U/L, T-Bil 1.1mg/dL, BUN 20.6mg/dL, Cre 1.15mg/dL, 血糖 126 mg/dL, CRP 11.56mg/dL, WBC 3,860/ μ L, Hb 17.6g/dL, Plt 4.7 万/ μ L。血液ギムザ染色標本で、熱帯熱マラリアに似た輪状体と四日熱マラリア原虫に似たバンド状の成熟栄養体を認めた（原虫寄生率 0.2%）。

【経過】入院し、メフロキン（25mg/kg）で治療を開始した。治療開始 28 時間後に解熱し、40 時間後に原虫は消失、入院 7 日目に合併症なく退院した。その後、治療前の血液から DNA を抽出し、PCR および DNA シークエンシングで *P. knowlesi* の単独感染が証明された。

【考察】*P. knowlesi* はマレーシアボルネオ半島を中心とした東南アジアの広い地域に分布しており、渡航歴が診断の手がかりとなる。しかし、*P. knowlesi* 感染症の臨床症状は他のマラリア同様、発熱や関節痛といった非特異的な症状が中心であり、血液ギムザ染色標本所見も熱帯熱マラリア原虫や四日熱マラリア原虫に類似しているため診断が難しい。よって本症例のように *P. knowlesi* 感染症が疑われた場合には、国立国際医療研究センター研究所などの専門研究機関に遺伝子検査を依頼する必要がある。治療に関しては、現在のところ抗マラリア薬への耐性は確認されていないので、わが国で承認されているメフロキンやアトバコン/プログアニルで治療は可能である。本症例はメフロキンの内服にて速やかに治癒したが、重症化して死亡に至る例も散見されるため、できる限り早期に治療開始することが重要である。

日本化学療法学会合同シンポジウム

感染症治療の新戦略

聖マリアンナ医科大学内科学総合診療内科¹⁾、川崎医科大学²⁾

國島 広之¹⁾ 宮下 修行²⁾

新規抗微生物薬の開発が進まない中で、新たな多剤耐性菌の出現、そして既存の耐性菌の増加が世界的な脅威となっている。とくにグラム陽性球菌の黄色ブドウ球菌や腸球菌、グラム陰性菌の腸内細菌、緑膿菌、アシネトバクター属、嫌気性菌のクロストリジウム・ディフィシルや淋菌が深刻な課題として取り上げられている。

このような状況下で、日本化学療法学会が中心となり創薬促進委員会が発足し、関連学会、厚生労働省、文部科学省、経済産業省、創薬関連の企業などが参加し抗菌薬開発・国際貢献の重要性と課題について議論されている。その活動の一環として 2014 年 5 月に日本感染症学会、日本化学療法学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会、日本細菌学会、日本薬学会が「新規抗菌薬の開発に向けた 6 学会提言」を発信した。本提言はきわめて重要な方向性を示しているが、本提言のみでは耐性菌・創薬促進の問題を解決するには困難といわざるをえない。

感染症治療は抗微生物薬が基本であることは論を待たな

いが、感染症に対峙するための新しい手法が各科領域で試みられている。本シンポジウムでは、「感染症治療の新戦略」を実践されている先生方からご講演頂くこととしています。その新戦略として、PK-PD 理論の応用（二段階点滴投与法、sequential 療法）、抗菌薬の吸入療法、プロバイオティクスによる病原性細菌の増殖抑制作用、新たな抗ウイルス薬の開発、マクロファージを標的としたインフルエンザ肺炎の治療戦略の 5 つについてご講演頂き、今後の感染症治療の方向性と将来展望について会場の先生方と率直な意見交換ができればと考えています。

1. PK-PD 面からの感染症治療の新戦略

同志社女子大学薬学部臨床薬剤学

森田 邦彦

薬物の体内動態（pharmacokinetics, PK）と薬効あるいは毒性発現（pharmacodynamics, PD）の関係、いわゆる PK-PD 理論の重要性が我が国の感染症治療の領域で認識され始めたのは今世紀初頭のことである。以来、この理論に基づいた抗菌薬あるいは抗真菌薬の適正使用の機運が医療現場に高まり、日常的な投与設計のほか、新薬の製剤設計に反映されるようになってきたのは周知のとおりである。

しかしながら、抗菌薬や抗真菌薬の一つひとつがいかに PK-PD 理論に基づいて適正使用されようとも、次々と襲ってくる耐性菌とのいたちごっこに終焉はなく、あわせて新たな感染症治療薬の開発も鈍化している現状を鑑みると、旧来の薬剤をより有効かつ安全に用いるための新しい方法論の探索が必要な時期にさしかかっているように思われる。その意味で、今回、次のようないくつかの PK-PD 理論の応用例をとりあげてみたい。

まず、カルバペネム系薬で試みられている二段階点滴投与法である。これは、まず薬液の半量を 30 分間で速やかに点滴投与することでピーク濃度をある程度高めて初期殺菌作用を確保し、続いて残りの半量を 3~4 時間かけてゆっくりと点滴投与することで低い感受性を示す菌株への有効性を確保することを狙いとした投与法である。

次に、近年増加傾向にあるアスペルギルス感染症に対する二種類の抗真菌薬、すなわちアムホテリシン B のリボソーム製剤とエキノキャンディン系製剤による sequential 療法と呼ばれるものである。これは、前者による切れ味の良い抗真菌作用で早期に治療を開始し、その後患者の容体が安定してからは後者によるマイルドな抗真菌作用を期待する、いわば「有効性の PD」と「安全性の PD」に目を向けた投与法と位置づけられよう。

以上の話題を中心に PK-PD 面からの新戦略を考えることにする。

2. 抗菌薬の吸入療法

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学¹⁾、長崎大学病院検査部²⁾

賀来 敬仁¹⁾²⁾ 柳原 克紀¹⁾²⁾

薬物動態/薬力学（PK-PD）理論の登場によって、感染

局所における薬物濃度が重要視されるようになった。呼吸器感染症領域においても、PK/PD 理論を考慮した抗菌薬の投与が行われるようになってきている。しかし、気管支拡張症や嚢胞性線維症（CF）など肺の構造が破壊されている病態では、抗菌薬の肺への組織移行性が低いことが問題となる。また、多剤耐性緑膿菌やアシネトバクター属の増加やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）でのバンコマイシンに対する最小発育阻止濃度（MIC）値の上昇などが報告されており、抗菌活性を示す肺組織内濃度を得るためには高用量の薬剤投与が必要となる場合がある。しかし、高用量の薬剤を経静脈投与すると重篤な有害事象が発生すると考えられるため、局所濃度を高め、有害事象のリスクを軽減する方法の一つとして抗菌薬の吸入療法が試みられている。

抗菌薬の吸入療法では安定性のよい微粒子が比較的均一に得られる超音波ネブライザーが用いられるが、抗菌薬によっては超音波によって分解されるものもあり、使用できる抗菌薬は限られている。抗菌薬の吸入療法としては、緑膿菌慢性気道感染症に対するアミノグリコシド系抗菌薬の吸入療法の報告が多い。特に、トブラマイシンは嚢胞性肺線維症（CF）における緑膿菌気道感染症に対して肺機能の改善、緑膿菌数の減少、入院回数の減少などの有効性が証明されており、日本でも保険適応となっている。また、気管支拡張症などの非 CF 症例での検討も行われており、トブラマイシンはプラセボよりも緑膿菌の菌数を有意に低下させることが明らかにされた。しかし、問題点として、有意差はないものの薬剤耐性菌出現頻度がプラセボよりも高くなることが指摘された。抗菌薬の局所投与は耐性菌を誘導しやすい意見もあり、抗菌薬の吸入療法を行うかについては、その利点と欠点を理解したうえで選択するのが望ましい。

これまで行われてきた抗菌薬吸入療法の検討では既存のネブライザーが用いられていたが、現在アミカシン吸入薬とその専用ネブライザーである PDDS（Pulmonary Drug Delivery System）が開発中である。この PDDS を使用することによって、①アミカシン噴霧時の粒子サイズを 3～5 μ m に一定化、②人工呼吸器の陰圧・陽圧に噴霧タイミングをシンクロが可能となり、肺への吸入効率を大幅に向上に成功している。アミカシン吸入薬と PDDS は人工呼吸器関連肺炎（VAP）における phase II study まで終了しており、重篤な副作用は認められなかった。現在、phase III study が行われており、今後実際に臨床で使用される可能性が高い。また、我々はアルベカシンの吸入薬である ME1100 と専用ネブライザーを用いた基礎研究を行ったが、緑膿菌 VAP マウスモデルにおいて、ME1100 は生存率、肺内生菌数をコントロールよりも有意に改善させた。また、薬物の体内動態においても、肺胞上皮被覆液中の C_{max} が血漿の 23.2 倍であり、肺局所での濃度は高いが血中への移行は少なかった。このように、慢性気道感染症ではなく、VAP などの重症肺炎についても抗菌薬の吸入療法が

開発されている。

この他にも VAP に対する抗菌薬の吸入療法として、 β ラクタム系抗菌薬との併用薬としてコリスチンやトブラマイシンの吸入療法も検討され、比較的良好な結果が得られている。新規抗菌薬の開発が滞っている現状においては、既存の抗菌薬を吸入療法などの新たな投与方法で投与することが感染症治療の選択肢の 1 つになりうると考えられる。

3. プロバイオティクス

ミヤリサン製薬株式会社東京研究部

高橋 志達

プロバイオティクスは、腸内細菌叢を改善することにより宿主の健康に寄与する微生物の総称であり、*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. および *Clostridium butyricum* 等の様々な菌種・菌株が臨床応用されている。この、プロバイオティクスの代表的な作用は、病原性細菌に対する拮抗作用であり、多数の報告がなされている。

プロバイオティクスによる感染制御のメカニズムは multi factorial であり、病原性細菌の増殖抑制作用、毒素の産生抑制や宿主免疫を介した感染防御等が古くから知られている。

最近の研究では、Omics 解析を駆使することにより、プロバイオティクスによる病原性細菌の増殖抑制のメカニズムが詳細に検討されており、毒素産生抑制に関しては、細菌間のクロストークであるクオラムセンシング様作用による毒素産生機構の直接的な阻害作用なども解明されつつある。

更に、我々は本シンポジウムのテーマでもある感染症治療の中でも抗菌薬耐性菌、特に ESBL 産生腸内細菌科細菌に焦点をあて、その薬剤耐性機構に与える様々な腸内細菌又はプロバイオティクスの作用を検討している。ESBL 産生腸内細菌科細菌はヒト腸管内に定着、リザーバーとなり、時に感染源になり得る可能性が知られている。本研究では、ある種の腸内細菌は ESBL 産生腸内細菌科細菌と共生するのに対し、拮抗的に働き、且つ産生される β ラクタマーゼを阻害する作用を持つ菌種が存在することを明らかにした。特に、*Clostridium butyricum* MIYAIRI588 株は ESBL 産生腸内細菌科細菌またはカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の増殖抑制に加え、転写レベルで β ラクタマーゼ産生を抑制する可能性を見出し、この結果は更なる検討を行うことで、今後の薬剤耐性菌制御の一助になることが期待される。

このようなプロバイオティクスの効果は、臨床的にも検討されており、例えば、抗菌薬誘導下痢症（AAD）や偽膜性大腸炎（PMC）の原因菌である *Clostridium difficile* に対する有効性は多数報告されている。また、近年では、複数の randomized control trial（RCT）の結果を対象としたメタ解析も報告されており、より、エビデンスに基づいたプロバイオティクスの活用が求められる傾向にある。

本シンポジウムでは、最近のプロバイオティクスによる感染症治療の可能性に関し、自験例を含めて概説したい。

4. Toll-like receptor からみた致死性のインフルエンザ肺炎の免疫病理と治療戦略

医療法人社団葵会仙台・太白病院内科¹⁾、福島県立医科大学医学部微生物学講座²⁾、同 感染制御学講座³⁾、東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御検査診断学分野⁴⁾

佐藤由紀夫¹⁾²⁾³⁾⁴⁾ 青柳 哲史⁴⁾ 賀来 満夫⁴⁾

H5N1 鳥インフルエンザのヒトまたはマウス感染例の特徴として、過剰なマクロファージ活性化による血球貪食症候群 (HPS) の併発と致死性のウイルス肺炎による急性呼吸促進症候群 (ARDS) があり、病理学的にはびまん性肺胞障害 (DAD) を認める。通常のインフルエンザ肺炎では好中球が炎症細胞の主体であるが、H5N1 鳥インフルエンザ感染肺ではマクロファージが炎症細胞の主体となっており (Ogiwara H, *et al*, *AM J Pathol*, 2014)、同様な肺病理像は重症呼吸器症候群コロナウイルス感染症でも指摘されている (Nicholls JM, *et al*, *Lancet*, 2003)。これら高病原性 ssRNA ウイルス感染症では高サイトカイン血症 (サイトカインストーム) が起こり、その結果、マクロファージが過剰に活性化されると推定された。しかし、サイトカインを標的とした治療法は効果がないことが証明されている (Droebner K, *et al*, *J Virol*, 2008)。

Toll-like receptor (TLR) は病原体関連分子パターンを認識し自然免疫を活性化させる重要なセンサーであり、ssRNA ウイルスであるインフルエンザ核酸 (ssRNA) は TLR7 によって認識されるほか、インフルエンザ感染細胞で産生される dsRNA も TLR3 によって認識される。今回は TLR3/TLR7 からみた致死性のインフルエンザ肺炎の免疫病理 (とくに炎症細胞) と治療戦略について報告する。

1. インフルエンザ肺炎における炎症細胞の種類と TLR3/TLR7

H1N1 インフルエンザ A/PR8/34 (PR8) を感染させたマウスの肺炎では病理学的に典型的な急性炎症の経過を示した『(1) 感染早期より好中球が気管支周囲に浸潤して気管支肺炎に進行。(2) その後、好中球は減少するがマクロファージなどの単核球が肺間質に浸潤し、炎症の主座は気管支から肺間質に移行 (肺胞炎など)』。TLR7 シグナル阻害薬投与マウスや TLR7 KO マウスに PR8 を感染させた場合には肺への好中球浸潤は抑制されるが、肺胞マクロファージの過剰な活性化による激しい肺胞炎が起こり、早期に DAD に移行して死亡率も上昇した。一方、TLR3 KO マウスでは好中球浸潤は増加するが肺胞マクロファージの過剰な活性化は抑制され、死亡率も低下した。この現象は感染防御免疫における redundancy (TLR3 と TLR7 は補完的に作用) によるものと推定される。

以上より、TLR7 優位の自然免疫が誘導された場合には好中球主体の気管支肺炎となり致死率は高くないが、TLR3 優位の自然免疫が誘導された場合には肺胞マクロファージが過剰に活性化されて DAD に移行し、致死率も上昇すると考えられた。TLR3 は ssRNA ウイルス感染細胞から

産生される dsRNA を認識するセンサーであることから、増殖能の高い高病原性インフルエンザ感染では大量の dsRNA が産生され TLR3 優位の自然免疫が誘導される結果、致死率が上昇すると推定される。

2. マクロファージを標的とした致死性のインフルエンザ肺炎の治療戦略

サイトカインを標的とした治療法は致死性のインフルエンザ肺炎に無効なことが報告されていることから、マクロファージを標的とした治療戦略を検討した。TLR7 シグナル阻害薬を投与した PR8 感染マウスでは過剰な肺胞マクロファージ活性化により DAD が誘導されることから、この実験モデルを用いて HPS 治療に使用されるエトポシドとステロイドの効果を検証した。これまでの検討により、エトポシドとステロイドを適切に組み合わせることで、ウイルスの再増殖をおこすことなく致死率を有意に低下できることを観察している。これらの薬剤はすでに臨床で使用されており、マクロファージを標的とした治療戦略はヒトの重症インフルエンザ肺炎にも効果が期待できる。

5. 新たな抗ウイルス薬の開発とその将来展望

東北大学大学院医学系研究科宮城地域医療支援寄附講座・総合感染症学分野¹⁾、東北メディカル・メガバンク機構地域医療支援部門²⁾

児玉 栄一¹⁾²⁾

ペニシリンの発見に始まる抗生物質は 1940 年代から本格的に臨床応用され、数多くの感染症患者を救ってきた。1970 年代にはセファロスポリン・キノロン系抗生物質が臨床応用され、現在の治療戦略につながる原型が形成されるに至った。これら抗生剤のほとんどは増殖に必須な細菌由来の酵素を標的としている。例えばペニシリン・セファロスポリン系は細菌の細胞壁合成酵素、キノロン系は細菌の 2 本鎖 DNA を解く酵素を阻害することで細菌の増殖を抑制する。

一方、満足できる効果を示す抗ウイルス剤の登場は 1970 年代後半に見出された抗ヘルペス剤アシクロビルまで待たねばならない。1980 年代前半に後天性免疫不全症ウイルス (HIV) がアウトブレイクし、急激に抗ウイルス剤の需要が高まっていた。それに対して世界初の抗 HIV 剤となったアジドチミジン (AZT)、立て続けにジダノシン/ザルシタビン (ddI/ddC) を米国 NIH 満屋裕明博士らが発見、報告した。これらの臨床応用が契機となって、抗生物質と同様に抗ウイルス剤開発が急激に進むようになる。1989 年には C 型肝炎ウイルスが同定され、インターフェロン投与が始められたが、単独投与では一過性のウイルス抑制しか得られなかった。しかし、現在では驚くべきことに経口薬のみで完全にウイルスを排除することが可能となっている。また、インフルエンザに対する薬剤も複数臨床使用されている。しかもこれらの薬剤は 1 日 1 回投与などの優れた薬物動態を示すものが多い。

抗ウイルス剤も抗生物質と同様にウイルス複製に欠かせ

ないウイルス由来の酵素をターゲットとしているものがほとんどである。例えば HIV 感染症に対する代表的な薬剤は逆転写酵素やプロテアーゼに対する阻害剤である。逆転写酵素阻害剤の開発は DNA/RNA を問わず、ウイルス polymerase に対する阻害剤開発の窓を大きく開いた。その後も抗サイトメガロウイルス剤であるガンシクロビル、抗 B 型肝炎ウイルス阻害剤のエンテカビル、最近では抗インフルエンザ・エボラウイルス活性を有するアビガンが開発されている。一方で、プロテアーゼ阻害剤は、感染性ウイルスを使用しなくともウイルスプロテアーゼ活性を試験管内で容易に検出できることから、大規模スクリーニングが短期間で可能となっている。感染性ウイルスを要さないということは、C 型肝炎ウイルスのような感染系のないウイルスであってもその効果を検討することができることを意味する。

これまでの研究・開発によって一部のウイルスに関しては治療戦略を練ることが可能となった。これに併せてワクチン・PPE などの予防策がとられるようになり、以前のようなアウトブレイクを引き起こす可能性は低くなったが、依然、ウイルスの脅威から解放されたとは言い難い。ワクチン戦略に加えて今後も抗ウイルス剤の開発は進められなければならないであろう。特に致死的な HIV 感染症や HBV 感染症は現時点ではほぼ一生継続される服薬を余儀なくされることから、本人の負担に加えて医療費の問題も引き起こされている。今後のウイルス感染症治療法の動向を正確にいい当てることはできないが、既に起こっていることから、予測することは不可能ではない。これらに関してシンポジウムでは考察したい。

日本結核病学会共同シンポジウム

結核の基本に立ち返る

国立病院機構東京病院呼吸器センター¹⁾、公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター呼吸器内科²⁾

永井 英明¹⁾ 佐々木結花²⁾

1990 年代末に罹患率再上昇が生じ、結核緊急事態宣言が出されたことを記憶している医師は、少なくなった。毎年発表される結核罹患率は減少傾向にあるが、その減少速度は鈍化しつつあり、集団感染事例は時々報道をにぎわせている。2014 年の新登録結核患者数は 19,615 人（人口十万人当たり罹患率 15.4）、感染源となる肺結核喀痰塗抹陽性者数は 7,651 人（罹患率 6.0）、肺結核菌陽性患者数 12,917 人（罹患率 10.2）と、新登録患者数は前年に比し 880 人 4.3% 減、肺結核喀痰塗抹陽性者数は罹患率で 0.3 減であるが、肺結核菌陽性患者数は前年に比し罹患率で 0.2 増加しており、減少したとただ喜んでよい状況であるのか首をかしげたくなる状況である。

日本結核病学会は、最大限、臨床の現場だけでなく、高齢者介護、産業衛生、矯正施設等で、結核への注意を払い続けていたが、地道な啓発活動を続けている。しかし、多くの感染症が繰り返し世界を揺るがしており、医療

従事者は多くの情報に毎日耳を傾けねばならないため、効率の良い情報提供は必須であり、義務でもある。

日本感染症学会総会場で合同シンポジウムを重ねてきたが、この会の開催趣旨は、若い医師から結核になじみの薄い領域の医師、医療従事者まで、広く、結核の知識を効率よく学んでいただくのが目的である。そのため今回、敢えて「結核の基本に立ち返る」と題し、即日役立つ結核の基礎知識について、今後を担う若手専門家にご発表いただくこととした。

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 露口一成先生には、「結核とはどういうものか」という視点で、結核感染、免疫、病態を簡易に述べていただき、結核入門編として、結核を理解していただくために地ならしをしていただく。

次に「結核を診断するためには、何をすればよいのか」という視点で公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター呼吸器内科 森本耕三先生に、画像、検体からの診断法、Interferon releasing assays (IGRAs) 等についてお話しいただく。

診断後、「治療はどのようにするか」、「副作用への対応はどうしたらよいのか」悩ましいところであるが、診療上自信をつけていただけるよう、国立病院機構東京病院呼吸器センター 鈴木純子先生に、結核治療の基本について、お話しいただく。

最後に、「結核患者が出てしまったら」、「医療従事者を結核から護るには」という、「覚えておきたい結核対策」について、千葉大学医学部附属病院感染管理治療部の猪狩英俊先生にお話しいただく。

いずれの演者も結核診療エキスパートであり、今後の結核診療を担っていく若手専門家である。ぜひこのシンポジウムにおいて結核について理解を深め、その日から診療に役立てていただき、日本の結核罹患率減少速度のスピードアップにご協力いただきたい。

1. 結核とはどういうものか—結核の感染、免疫、病態— 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター感染症研究部

露口 一成

結核は結核菌による感染症である。全身に病変を生じ得るがほとんどは呼吸器感染症である。ただしその感染、発病の様式には他の多くの呼吸器感染症と異なる点があり、そのため結核特有の対策を必要とする。ここでは、結核の診断、治療、感染対策を行う上で知っておくべき基本病態についてまとめておきたい。

まず、飛沫核感染（空気感染）により伝播することが大きな特徴である。肺・気管支・喉頭など気道系に病変のある結核患者が、咳嗽により結核菌を含んだ痰のしぶき（飛沫）を大気中に喀出する。大きな飛沫はすぐに地面に落下して感染源とはならないが、一部で菌周囲の水分が蒸発し、直径 10 μ m 以下となると大気中を漂う（飛沫核）。この飛沫核を健常人が吸い込み、肺胞に到達して肺胞マクロ

ファージに結核菌が貪食されて増殖すると感染が成立する。感染により結核菌特異的な細胞性免疫が成立すると、ツベルクリン反応やインターフェロンガンマ遊離試験 (interferon gamma releasing assay, IGRA) が陽性となる。

肺胞で感染が成立して肺内に初感染病巣が形成されると、同時に肺門縦隔のリンパ節にも形相を形成し、これを合わせて初期変化群と呼ぶ。初期変化群に引き続いて臨床的な結核を発病することもある（一次結核）が、通常は細胞性免疫により初期変化群は治癒に向かう。この状態では、病巣の中の結核菌は分裂を休止しているが生存はしており、これを persister と呼ぶ。またこの状態を潜在性結核感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) と呼ぶ。LTBI の大部分は菌を体内に持ったまま生涯発病せずに経過するが、10% 程度において、感染後一定の期間を経た後に何らかのきっかけで persister が増殖して結核を発病する（二次結核）。感染後2年以内に発病することが多いが、時に数十年を経た後に発病することもある。このように、感染者のうち発病するのはごく一部であり、しかも、しばしば感染後長期を経て発病することがあるのが結核の特徴であり、結核の対策を困難なものとする原因の一つでもある。結核の発病の多くは、初めに感染した菌が再増殖して発病する（内因性再燃）と考えられているが、結核感染後に別の結核菌による感染を受けて（外来性再感染）発病するケースもあり得る。耐性結核の感染対策を考える時に留意すべき事実である。

LTBI から活動性結核を発病するのは、基礎疾患を有しない健常人でも起こり得るが、発病しやすいリスク要因が存在する。もっともリスクが高いのは HIV 感染であり、その他に糖尿病、血液透析を行っている慢性腎不全、副腎皮質ステロイド・免疫抑制剤・生物学的製剤の投与、珪肺などがある。これらのリスク要因を有する場合には、LTBI の有無を調べ、積極的に治療を行って（化学予防）活動性結核発病を予防することが、今後の結核対策として重要である。

肺結核の病巣形成は、まず滲出性病巣が生じ、次いで中心部には乾酪壊死、周辺部には類上皮細胞や Langhans 巨細胞による肉芽腫が形成される。中心部の壊死のため空洞が形成されると菌が空気と接するため菌量は急激に増加する。結核菌自体は毒素を分泌せず、病巣形成の多くは宿主側の免疫反応によるものである。古くは、死菌によりウサギに空洞病変が生じたとの山村による実験、近年においては、HIV 感染者において空洞病変が少ないことや、HIV 治療に伴う免疫回復により結核が悪化するいわゆる免疫再構築症候群などが、結核において免疫は諸刃の剣であるとの事実を認識させてくれる。

2. 結核の診断の基本とピットフォール

公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター

森本 耕三

【結核を身近に感じ、疑うためには疫学的背景を知ること

が大切である】2013 年の新登録結核患者数は 20,495 人であった。人口 10 万対率では 16.1 で、2012 年の 16.7 から減少傾向を維持しているが、他の先進国と比して高い値を維持しており（米国（3.1）の 5.2 倍、ドイツ（4.9）の 3.3 倍）、10 万対 10 以下の低蔓延国に達するのは 2020 年代後半と予想されている。都道府県毎の罹患率差は明らかで、もっとも低い山梨県（7.7/10 万）ともっとも高い大阪（26.4/10 万）と 3 倍近い差がある。全体として首都圏、中京、近畿地域等での大都市で高い傾向がある。年代別では 60 歳以上が 71.2% を占めており、これは高蔓延国時代に感染した世代としての影響であり、今後 30 年は続く。外国生まれの新規登録結核患者数が 1,000 人を超過しており、特に 20～29 歳における新規登録患者数の 41.3% を占めている。結核死亡数は全体で 2,084 人と新規登録患者数の 10% に及ぶ。

臨床的に高齢者結核の問題は大きい。重症例が多く、死亡の原因となる。症状・画像所見が典型的でないことが多く発見の遅れに影響している。また外国人結核においては言語、保険、生活習慣、不法滞在などが原因で、受診や診断の遅れ、治療中断が多い。

【結核を診断するためには、疑うことが第一となる】2 週間以上の咳、喀痰、発熱、寝汗、血痰、食欲低下などが主である。咳嗽だけの場合、咳喘息や気管支喘息が疑われることが多い。問診からレントゲン・CT などの画像検査を行い、結核を鑑別に挙げて喀痰検査をオーダーするまでが最も重要な過程となる。塗抹・培養検査は連続して 3 日間検査が推奨される。患者の症状出現から受診までを「Patients delay」、初診から診断（登録）までを「Doctors delay」と呼ぶ。呼吸器症状があっても肺結核を疑わない、画像所見から肺結核を鑑別疾患にあげないのは医療側の問題（Doctors delay）である。結核の統計 2014 によれば、2013 年 Patient's delay が 2 カ月以上であった症例は 18.1% であり、Docor's delay が 1～2 カ月は 22.1%、2 カ月以上が 18.7% であった。高齢・糖尿病等で免疫機能が低下している患者には結核発症のリスクが高いことを常に念頭に置くことが重要となる（コントロール不良の糖尿病は不明を除くと 1.6～3.5 倍）。抗酸菌塗抹検査（直接塗抹、集菌塗抹）が陽性ならば抗酸菌症が疑われるが、結核と非結核性抗酸菌の鑑別はつかない。保険上同月に 1 回行える抗酸菌同定検査を併せて行う（コバス TaqMan MTB, TRC Rapid T. TB など。現在喀痰から DNA 抽出から結果判明まで約 1 時間である Loopamp 結核菌検出キットが最も迅速である）。感度が塗抹検査よりも優れており、非結核性抗酸菌症では陽性にはならない（死菌でも結核は陽性になる）。抗酸菌培養検査（小川などの固形培地、MGIT などの液体培地）は液体培地のほうが感度は良いが、複数菌感染時には区別が困難となるため、複十字病院では 3 連続痰のうち 2 回 MGIT、3 回目を小川としている。培養陽性であればまず結核菌か否か確認する。一般的に TB 陰性であれば本邦で最も多い非結核性抗酸菌である MAC の確認を PCR

法などで行い、さらに陰性であればDDH法を行うのが一般的である。

【Doctors delayの原因】気腫合併結核、下肺野結核、気管支結核、粟粒結核、マイコプラズマ肺炎など。

シンポジウムでは、上記を踏まえ発表予定である。

3. 結核治療の基本

国立病院機構東京病院呼吸器センター

鈴木 純子

日本は結核の罹患率が2014年には15.4人と低下したがい、依然として結核中まん延国である。そのような状況下で、都市部の結核病床は減少し、結核病院で治療導入後に治療の継続を一般病院に依頼する機会も増えている。また患者の高齢化に伴い他疾患で通・入院中に結核を発症し、幸い排菌を認めず各病院で治療を導入する機会も増えていると考えられ、その治療を担う感染症科・呼吸器科・一般内科の医師が結核治療の基本を理解することは重要である。

結核治療の原則は、①感受性のある薬剤を用いて、②2剤以上（治療当初は3剤以上）併用し、③一定期間治療を確実に継続することである。

感受性のある薬剤で治療を行うために抗酸菌培養は必ず行い、喀痰や胃液から菌を確保できていなければ気管支鏡検査まで行い、感受性検査を施行できるようにする。近年外国人結核は増加しており、東南アジアを中心に日本より耐性結核が多い国の出身者も多く、若年者の割合が高く社会活動も活発なため、このような患者では感受性検査は特に重要である。感受性検査を提出しながら、初回治療患者では標準治療A・B法いずれかで治療を行う。A法は、RFP+INH+PZAにEB（またはSM）の4剤併用で初期強化期2カ月間治療後、維持期はRFP+INHを4カ月継続し、全治療期間6カ月（180日）、B法は、RFP+INHにEB（またはSM）の3剤併用で初期強化期2カ月間治療後、維持期はRFP+INHを7カ月継続し、全治療期間9カ月（270日）である。（1）結核再治療例。（2）治療開始時結核が重症：有空洞（特に広汎空洞型）例、粟粒結核、結核性髄膜炎。（3）排菌陰性化遅延：初期2カ月の治療後も培養陽性。（4）免疫低下を伴う合併症：HIV感染、糖尿病、塵肺、関節リウマチ等の自己免疫疾患など。（5）免疫抑制剤等の使用：副腎皮質ステロイド剤、その他の免疫抑制剤。（6）その他：骨関節結核で病巣の改善が遅延している場合などでは維持期を3カ月延長する。

結核治療において耐性結核を作らないように治療を行うことも重要である。耐性化の要因としては不適切な治療薬選択の他、各薬剤の不適切な投与量、投与期間、また副作用や合併症のため標準治療が行えない症例での不適切な治療、患者側の要因として不規則内服、内服の中断などがあげられる。全感受性菌での治療薬の選択・投与期間については上記のとおりだが、内服量についても注意が必要であり、「結核医療の基準」では各薬剤の体重換算での標準投与量・最大量が示されており、高齢者や、肝腎障害などが

ある患者以外では体重換算での投与量を下回らないように投与量を設定するべきである。また副作用出現時には適切な対応ができるように、各抗結核薬で出現する副作用症状を熟知し、原因薬剤の推定、薬剤を中止すべきレベルの適切な判断、中止後の減感作療法も含めた再投与方法などを理解する必要がある。さらに治療完了のためには退院後や外来治療での確実な内服継続が必要であり、患者の家庭・社会環境などを考慮し、保健所とも連携して長期的内服期間をサポートする必要がある。

このような結核治療の基本を理解したうえで、耐性結核例、治療中断例、副作用・合併症のために治療導入がスムーズにできない症例については、速やかに専門病院に紹介する判断も必要である。

本発表では治療の現場で実際の対応ができるように、できるだけ具体的な数値や例を示しながら、結核治療の基本を解説したい。

4. 結核の予防—潜在性結核感染症の診断と治療—

千葉大学医学部附属病院感染制御部・感染症内科

猪狩 英俊

結核の予防には、「感染の予防」と「発病の予防」がある。今回は、「発病の予防」に焦点をあて、「潜在性結核感染症」の診断・治療について議論を深めることを目的とした。

現在の日本の結核の特徴として、高齢者への偏在、免疫抑制宿主への偏在、などと言われるように結核を発症するリスクが高いグループが存在している。潜在性結核感染症（LTBI：latent tuberculosis infection）からの結核発病相対リスクとしてAIDS 110～170倍、移植20～74倍、透析10～15倍、最近2年以内の結核感染15倍、ステロイド治療4.9倍、TNF α 阻害薬1.5～4倍などが示されている。（Landry J, et al. IJTLD. 12：1352-64；2008.）

LTBIを診断するツールとしてインターフェロン γ 遊離試験（IGRA：Interferon gamma release assay）があり、日本結核病学会予防委員会より「インターフェロン γ 遊離試験使用指針」（2014年7月）が発表されている。内容は、1）検体採取方法と処理方法、2）QFTとTSPOTの判定基準と診断特性（感度・特異度など）、3）IGRAの適応から構成されている。

検査方法の診断特性として感度・特異度・PPV（positive predictive value）とNPV（negative predictive value）について検討する。海外のメタ解析では、感度はQFT[70～84%]、TSPOT[81～90%]で、特異度はQFT[79～99%]、TSPOT[59～93%]といった結果である。メタ解析間で、そしてその元となる研究毎にばらつきがあることが実態である。日本国内で実施された臨床試験ではQFTもTSPOTも感度（95～99%程度）、特異度（99%）であり、ほぼ同等という結果が示されている。

IGRAの使用場面として、1）接触者健診、2）医療従事者の健康管理、3）発病危険が大きい患者および免疫抑制状態にある患者の健康管理、4）活動性結核の補助診断な

どがある。免疫抑制患者の健康管理として、リウマチ(RA)患者(生物学的製剤の影響はあるのか)について検討した。

RA患者(N=230名)を対象に前向きに登録し、QFTとTSPOTを同時に検査する研究を実施した。(単施設:国立病院機構 千葉東病院)QFT陽性は19名(8.3%),TSPOT陽性は13名(5.7%)であった。QFT判定不可は12名(5.2%),TSPOT判定不可は5名(2.2%)であった。QFTは陽性率も高いが、判定不可率も高い結果であった。QFTが陽性になる因子として、60歳以上 aOR:4.73 [95%CI:1.26~30.8]と胸部X線で結核を疑う陰影 aOR:3.25 [95%CI:1.08~9.21]が選択された。QFT判定不可因子として、ステロイド治療 aOR:7.95 [95%CI:1.33~155.4],低アルブミン血症(<3.5mg/dl) aOR:4.71 [95%CI:1.23~20.3],間質性肺炎 aOR:4.36 [95%CI:1.15~16.7]が選択された。生物学的製剤使用の有無は、結果に影響する因子にはならなかった。TSPOTについては解析可能な十分な数の症例がなかった。約2年間の観察期間で、IGRA陰性者で抗結核薬を処方しなかった者からの結核発症はなく、NPV(Negative Predictive Value)は高いと考えられた。

IGRAを利用するにあたって、免疫抑制状態にある者に使用した場合の検査特性(陽性率・陰性率・判定不可率)を知ることが重要である。NPVは高いと思われるが、活動性結核を発症した場合には重症化することも想定する必要がある。RA患者での分析では、NPVの高さを示す結果になったが、全例調査では少数ではあるが結核発症例がみられている。生物学的製剤を使用する際には、IGRAの結果によらず結核を意識した診療が求められる。

IGRA陽性者に対してはLTBIの治療を勧奨することになる。現行の結核医療の基準では、INH(isoniazid)を6から9カ月間内服治療することになる。最近では、これ以外の治療法、RFP(rifampicin)あるいはリファマイシン系の抗結核薬を併用した短期処方の有用性も示されてきている。

IGRAの導入は、免疫抑制状態にある患者の治療にも大きく影響する診断ツールになっている。しかし、検査特性と事後の対応についてはまだまだ課題が多い領域であり、十分なエビデンスがそろっていないとは言えない。IGRAの特性と限界を理解した上で、陽性者・陰性者への対応をより具体的に示していくことが求められていると考えます。

日韓メモリアルセミナー 1

The History and Role of Korean Society of Infectious Diseases in Korea

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Woo Joo Kim

The Korean Society of Infectious Diseases (KSID) was founded in 1961. KSID is mainly composed of physicians, microbiologists, public health officers and other health-

care professionals who interested in infectious diseases. KSID aims to secure the healthy life of humans against the infectious threats by continuing improvements in patient care and research relating to infectious diseases. To achieve this goal, KSID makes diverse activities. KSID hold an annual academic meeting and several teaching seminar/symposia for the medical residents and general doctors. First International Interscience Conference on Infection and Chemotherapy (ICIC) was organized and held in 2013, Seoul by KSID. ICIC will be held biennially and welcome attendants abroad, especially from Asian countries. KSID publishes the quarterly scientific journal, Infection and Chemotherapy, which is an international, peer-reviewed, and open-access journal. KSID also had published and regularly updated the textbook of infectious diseases, antibiotic therapy and adult immunization. KSID made the clinical guidelines for educating and supporting doctors with respect to management of patients with infectious diseases. Members of KSID have been participate to advise the Korean Centers for Diseases Control and Prevention for controlling the public health emergency caused by emerging infectious diseases, such as 2009 H1N1 pandemic influenza and 2015 MERS-CoV outbreak, etc. In this lecture the history, vision, mission, activities and major achievements of KSID will be covered.

日韓メモリアルセミナー 2

One health approaches to zoonotic diseases : HPAI and MERS

College of Veterinary Medicine, Seoul, Korea

Yong Ho Park

One health approaches, 'One health, one medicine', have been globally recognized to control zoonotic diseases. World Organization of Animal Health (OIE) has reported 60% of human pathogens are animal origin and more than 75% of emerging animal diseases are zoonoses. This means collaboration and cooperation between animal and human medicine together can only solve the problem. Recent huge outbreaks of HPAI and MERS in Korea have been more pay attention to implement one health approaches in practice. Through the painful experience of these zoonotic diseases we may establish the effective preventive method and early diagnosis as critical control strategies.

日韓メモリアルセミナー 3

Epidemiological and Clinical Characteristics of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Outbreak in Korea

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Myoung-don Oh

Middle East respiratory syndrome (MERS) is a newly emerging severe respiratory disease caused by a novel coronavirus (MERS-CoV). It was first reported in a patient who died of progressive pneumonia and renal failure in a hospital in Jeddah, Saudi Arabia in June 2012. Following this report, a retrospective study identified two fatal cases of MERS-CoV infection in a Jordanian hospital-associated outbreak in April 2012. As of January 20, 2016, twenty-six countries have reported 1626 cases of laboratory-confirmed MERS-CoV infection including 586 (36%) fatalities to World Health Organization. Seventy-six % (1285/1626) of the cases have been reported from Saudi Arabia.

In the outbreak of MERS-CoV in Korea, an infected business man returning from the Middle East had introduced MERS-CoV into the country. The outbreak was amplified by superspreading events in hospitals and movements of patients among hospitals. This resulted in 186 laboratory-confirmed cases with 38 fatalities. Four large clusters of hospital outbreaks accounted 80% of the total cases. In order to control the outbreak, 16,993 individuals with an exposure history were quarantined, and all the laboratory-confirmed cases were admitted to the hospitals for isolation (regardless of the severity of illness) as soon as the diagnoses were made.

We found that patients with MERS-CoV infection may present with “walking pneumonia” during the first week of illness, may deteriorate suddenly around day 7 of illness. MERS-CoV concentrations peaked during the second week of illness. Lower respiratory tract specimen is most useful to diagnosis of MERS-CoV by rRT-PCR, and throat swab is a good alternative, especially when sputum is not obtainable. Neutralizing antibody titer began to rise during week 2, and peaked by day 21 of illness onset in most patients. Patients should be monitored closely, and they should be admitted to the ICU once infiltrates on chest radiography begin to progress. Early detection and isolation of suspected cases is of paramount importance not only to containing an outbreak of MERS-CoV but also to clinical management.

One Health レクチャー Human 1

腸内フローラのマイクロバイオーム研究

早稲田大学理工学術院先進理工学研究科

服部 正平

人体の消化管や口腔、皮膚などには‘常在菌’と称される一群の微生物が生息している。常在菌は、一過的に体内に侵入して感染症を起こす‘病原菌’と区別される。一人の個人に生息する常在菌は約1,000種類、その数は数百兆個と見積もられている。これら常在菌はそれぞれの生息部

位によって菌種組成や菌数が異なった特徴的な細菌集団（常在菌叢、フローラまたはマイクロバイオータ）を形成する。これらフローラは以前からヒトの健康と病気に関係することが示唆されていたが、構成菌種があまりにも多いやその多くが培養困難な細菌（難培養性細菌）であることなどが理由で、生態学的にも機能的にもその全体像は長く不明となっていた。しかしながら、近年におけるメタゲノム技術や次世代シーケンシング（NGS）技術の進歩により、ゲノム・DNA レベルでの網羅的解析が可能となり、常在菌叢を構成する細菌種や遺伝子などの大量データが今日収集・蓄積されるようになった。また並行して、ヒトから分離培養された個々の常在菌のゲノム情報のデータベース化も進められている。とくに、腸内フローラについては、その構成菌種の集合ゲノム（腸内マイクロバイオーム）の包括的な解明がこの5～6年間に著しく進展し、現在では、それがヒトゲノムを遥かに凌駕する多様で多種類の遺伝子を有することや疾患を含む様々なヒト生理と密接に関係していることなどが明らかになってきている。本講演では、メタゲノム及びNGS技術を用いた日本人の腸内マイクロバイオームの菌種組成と遺伝子組成の全体像、並びに外国人データとの比較解析から浮かび上がってきた日本人腸内マイクロバイオームの特徴などについて紹介する。

参考文献

- 1) Kurokawa K, et al. : Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes. *DNA Res.* 14 (4), 169-181 (2007).
- 2) 服部正平 監修 特集「体内の細菌が作るもう一つの世界マイクロバイオームの驚異」服部正平：基礎の基礎 細胞工学 32 (11), 1110-1114 (秀潤社 2013).
- 3) 西嶋傑, 服部正平：ヒトの腸内マイクロバイオーム, 細胞工学 32 (11), 1129-1132 (秀潤社 2013).
- 4) 大野博司・服部正平編集 実験医学増刊「常在細菌叢が操るヒトの健康と疾患」服部正平：第1章-1. ヒトマイクロバイオームの大規模シーケンス解析. 32 (5) 42 (680)-48 (686) (羊土社 2014).

One Health レクチャー Human 2

HIV 感染症一次の世代への臨床的課題一

国立研究開発法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

岡 慎一

1981年に新興感染症としてエイズが発見されてから35年が経つ。暗黒の10年、病態解明のための10年を経て、この15年治療法が格段に進歩してきた。わずか30年余でこれほど治療法の進歩した疾患は他に類を見ない。現在、診断さえつけば、20歳代の患者の余命は40年とも50年ともいわれている。「死の病」から「コントロール可能な慢性疾患」となったHIV感染症に対し、次の世代の感染症医に何が求められるのか考えてみたい。

まずあげられるのが、感染者の加齢に伴う co-morbidity の問題である。この中には、HIV 感染症とは関係のない

悪性腫瘍や慢性腎障害、認知症などが含まれる。しかも、これら co-morbidity は、HIV 感染者の方が一般の人より 10 年早く進行してくるようである。したがって、HIV 感染者においては、50 歳を過ぎる頃から悪性疾患などには注意が必要である。また、腎機能障害が進行すると透析の問題が出てくる。今後数年以内に HIV 感染者の透析が急増すると見込まれており、維持透析の場をどう確保するかという点に関し検討を始めておく必要がある。

もう一つ大事なことは、治療が予防につながるという事である。検査の閾値を下げ、より多くの感染者を発見し治療することで、新規感染者は減少する。この意識を医療者全体で共有する必要がある。保健所検査は重要ではあるが、保健所だけに頼っているのでは不十分であり、医療機関で積極的に検査をすすめていく必要がある。世界的には、HIV 感染のリスクの高い人には、治療薬を予防投与することが推奨されている。日本の保健医療には予防という概念はないが、次の世代へ HIV 感染症を持ち越さないという観点からは、非常に重要なポイントである。この点においても検査の重要性は、ますます高まると思われる。

HIV 感染症の新しい課題にどう対峙するかという点について、いくつかの道筋が見えつつある。次の世代の感染症医には、課題克服に向かって新しい発想で取り組んでいくことを期待している。

One Health レクチャー Human 3

狂犬病：この古くて忘れ去られた死の感染症—これまでとこれから—

大分大学医学部微生物学

西園 晃

狂犬病は狂犬病ウイルスの感染によって引き起こされる脳炎で、発症後の有効な治療法は無くその致死率はほぼ 100% であり、またヒトを含めた全ての哺乳動物が感染し発症しうる最も代表的な人獣共通感染症の一つである。狂犬病ウイルスの伝播は通常、感染動物の唾液中に放出されたウイルスが咬傷により末梢組織に感染することで成立し、発症予防法はあるが、未だ発症後の有効な治療法は確立されていない。狂犬病の病原性はウイルス性全脳炎として説明されるが、実際の炎症所見には乏しく、特徴的な臨床症状と致死の病原性は中枢神経の形態的な細胞破壊を伴わない「機能死」で説明される。また神経細胞に感染・侵入するより前に、末梢組織でウイルスがどのような挙動をしているのかについても解明されておらず、咬傷以外の非定型的感染事例の報告も知られる。現在、世界ではアジアとアフリカを中心に毎年約 5~7 万人が狂犬病で死亡し、1,500 万人以上が曝露後発病予防治療を受けており、依然として公衆衛生上重大な問題として、WHO には顧みられない熱帯病 (Neglected Tropical Diseases, NTD) 17 疾患の一つに挙げられている。狂犬病を地球上から撲滅するためには、ヒトへの対策のみならず動物への効果的な対策、すなわちヒトと動物の両面への健康維持に向けた取り組みの重要性を説く “One Health” の概念がこの古典的な病

を撲滅するためには欠かせない。その一方で、我が国ではすでに 60 年近くも国内発生が無く、ごく一部の輸入感染例を除いては国内で経験することは皆無である。しかし一歩国外に出れば我が国のような狂犬病清浄国はまれであり、海外渡航や輸入感染症の面からもこの疾患をとらえておく必要がある。この不治の病に対抗する医学の面からのアプローチは 19 世紀にルイ・パスツールによって確立され、現在もその基本はほとんど変わっていない。狂犬病は潜伏期が比較的長い場合、感染後でも潜伏期間中にワクチンを連続接種して狂犬病ウイルスに対する免疫を上昇させることで発症を阻止することが可能であり、曝露後発病予防治療 (Post-Exposure Prophylaxis, PEP) と呼ばれる。狂犬病 (疑) 動物に咬まれる等した場合には、WHO の指針に従い、曝露の程度に応じ組織培養不活化ワクチンの複数回の接種を行う。また重症咬傷の場合には抗狂犬病免疫グロブリンの投与も必要となる。一方侵淫度の高い流行地へ赴くリスクパーソンにはあらかじめ曝露前予防をしておくことも望まれる。一方、発症後の致死率の高さから「(発症) 予防はできるが決して治癒できない病」である事実も変わっていない。2005 年にミルウォーキー・プロトコルとよばれる治療法、すなわち曝露後ワクチン投与を行わず治療の昏睡の誘導および呼吸管理により生還した患者が報告された。しかし治療成功の科学的根拠に乏しく、さらに追試でも成功例はほとんど無いため、現在のところ本治療法は積極的に推奨されてはいない。我々は最近、広域の抗 RNA ウイルス阻害薬としての効果が報告されているファビピラビル (T-705) が、*in vitro* と *in vivo* で狂犬病感染に対する効果を有することを明らかにした。ファビピラビルは侵淫地での供給が絶対的に不足している抗狂犬病免疫グロブリンを、代替または補完する新たな曝露後治療の一策として期待できる。本レクチャーでは狂犬病についてこれまでに知られていることに加え、最近の知見を提供しながら 21 世紀に入ってもその現状は変わらないのか、などについて解説する。

One Health レクチャー Human 4

動物を介した耐性菌感染症の実態

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

石井 良和

耐性菌による感染症は病院内で発生するものと考えられて来た。近年になって、ヨーロッパにおけるバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌による感染症が家畜を介して拡大したこと、およびその理由が明らかとなった。すなわち、家畜に成長促進剤として投与されていたグリコペプチド系薬のアボパルシンが家畜の腸管内でバンコマイシン耐性腸球菌を選択・増幅してヒトの健康に影響を与えていた。1969 年に公表された Swann report は、獣畜産領域で使用される抗菌薬がヒトに影響を与える可能性を指摘し、且つヒトに投与されるものと同じ抗菌薬を家畜に投与することを避けることが望ましいと提唱した。しかし、生産性向上あるいは感染症治療の目的でヒトに投与されるのと類似の構造

を有する抗菌薬が動物に投与されてきた。現在でもヒト用の抗菌薬と類似構造を有する化合物が、獣医師からの指示書がなければ投与できない要指示薬ではあるものの、動物に投与され続けている。

さらに、伴侶動物の感染症治療には動物薬ではなく、ヒト用の抗菌薬が投与されることが少なくない。その理由として、動物用抗菌薬の生産量は高くなく、ヒト用の抗菌薬と比較すると割高となること、且つ動物病院における診療は自由診療であることから獣医師は、より安価な薬剤を選択することが挙げられる。また、動物は大動物から小動物まで大きさも様々で、抗菌薬に対しても複数の投与剤型が必要となるが、抗菌薬を適正に使用するために必要な抗菌薬の体内動態などに関する報告も少ない現状がある。

動物を介した耐性菌感染症として最も注視されているのは、腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌、カンピロバクター属菌などの食中毒であると考えられる。一方で、基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌なども動物から分離されたとの報告がある。本講演では、上述の食中毒原因菌を中心に動物が保有する耐性菌がヒトの健康に与えるインパクトに関して文献的考察を加えて議論する。

One Health レクチャー Animal 1

食用動物に由来する抗菌薬耐性菌の現状と対策

酪農学園大学獣医学群衛生・環境学分野食品衛生学

田村 豊

1969年に「畜産および獣医療における抗生物質使用に関する共同委員会」の報告書、いわゆる“スワン・レポート”が英国議会に提出されて以来、食用動物における抗菌薬の使用が耐性菌を生み出し、それが食品を介してヒトに伝播することによる危険性が指摘されている。この動きは、1990年代に入り、WHO（世界保健機関）、FAO（国連食料農業機関）、OIE（国際獣疫事務局）などの国際機関が抗菌薬耐性菌の封じ込めに関する会議を開催したことで活発化した。さらに2003年12月にWHO/FAO/OIEにより開催された「ヒト以外への抗菌性物質の使用と抗菌薬耐性に関する合同専門家会議」で食用動物における抗菌性物質の使用がヒトの健康に影響する明らかな証拠があると結論付けられたことから、国際的にリスク管理に向けた大きな動きへと進展した。

このような国際動向を背景とし、農林水産省は2000年に家畜衛生分野における抗菌薬耐性モニタリング体制（JVARM: Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program）を設立した。JVARMでは、全国的に網羅されている家畜保健衛生所とネットワークを構築し、食用動物における食品媒介性病原菌（サルモネラ、カンピロバクター）及び指標細菌（大腸菌、腸球菌）の耐性菌調査を継続的に実施するとともに、動物用抗菌薬の使用量の調査も開始した。JVARM開始以来15年を経過し、各種動物の抗菌薬に対する耐性菌の経時的な動態が次第に明

らかになってきた。

動物用抗菌薬の内、フルオロキノロン薬と第三世代セファロスポリン薬は、医療及び獣医療で最も重要な薬剤として位置づけられており、その耐性菌出現状況は最も注目されている。これまで食用動物で認められるフルオロキノロン耐性菌の多くは、キノロン薬の標的部位であるトポイソメラーゼに点変異が認められている。動物用フルオロキノロン薬は、食用動物の下痢や肺炎の治療薬として承認され、起因菌のみならず腸管常在性大腸菌にも耐性菌の増加が報告されている。

一方、多種多様なセファロスポリン薬が医療現場で使用されているが、使用量は多くないものの獣医療でも牛で第一世代から第四世代、豚では第三世代セファロスポリン薬が使用されている。鶏ではセファロスポリン薬は承認されていないが、近年、肉用鶏における耐性菌の急激な増加が世界的に認められ、その対応が求められた。最近、肉用鶏におけるセファロスポリン耐性大腸菌の増加の原因が、自動卵内ワクチン接種装置で適応外使用される第三世代セファロスポリン薬に原因があることが明らかにされた。その後、業者による自主規制でセファロスポリン薬の使用が中止され耐性菌が激減している。

現在、食品安全委員会で動物用抗菌薬のリスク評価が実施され、農林水産省によって食用動物の抗菌薬に関するさまざまなリスク管理措置が実施されている。特に抗菌薬の慎重使用は、1998年6月にWHOが開催した国際会議で耐性菌対策として最も重要なものとして位置づけられ、OIEとCodex（国際食品規格委員会）のガイドラインが知られている。わが国においても、「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」が2013年に農林水産省から公表され普及している。これらリスク管理措置が有効に機能した結果、この15年間でさまざまな抗菌薬に対する食用動物由来耐性菌が減少傾向にあることがJVARMの成績から確認されている。

本講演では、最近、日本医師会と獣医師会が連携して取り組んでいるOne Healthの視点のもと、JVARMで得られた成績を中心に食用動物に由来する抗菌薬耐性菌の現状と畜産現場における耐性菌制御対策について紹介しご批判を仰ぎたい。

One Health レクチャー Animal 2

鳥インフルエンザ Up to Date

国立研究開発法人農業・食品産業技術総合機構（NARO）

西藤 岳彦

1997年に香港でH5N1亜型高病原性鳥インフルエンザウイルス（HPAIV）に18名が感染し、6名が死亡する以前は、鳥類を宿主とするA型インフルエンザウイルス、いわゆる鳥インフルエンザウイルス、が人に直接感染することは極めて稀だと考えられていた。しかし、2003年にも同じく香港で2名の高病原性鳥インフルエンザウイルス感染が報告された。その後、同亜型のHPAIVによる家禽で

の発生が2003年後半から、アジアを中心に広がり、2006年には、ヨーロッパ、アフリカを含む55の国と地域で家禽及び野鳥からのHPAIV分離報告がOIE（国際獣疫事務局）に寄せられた。2006年以降、家禽での発生件数は減少に転じ、2013年の発生はアジアの8カ国およびエジプトでの発生に限局されていた。一方で、2013年にはこれまでのH5N1亜型HPAIVの赤血球凝集素（HA）遺伝子と同じ由来のHA遺伝子を持ち、ノイラミニダーゼ（NA）遺伝子として、N1亜型以外のNA遺伝子を持つHPAIVが、報告されるようになった。2013年には、中国でH5N2亜型、2014年にはH5N2、H5N3、H5N6、H5N8亜型のアジア型H5 HPAIVが、アジア、ヨーロッパで家禽での発生を引き起こした。更に、2014年から2015年の冬にかけて、2004年以降一度もアジア型H5 HPAIVの侵入による家禽での発生が起らなかった北米においても、アジア型H5 HPAIVであるH5N1、H5N2、H5N8亜型ウイルスによる家禽での発生が報告された。国内では、2004年、2007年、2010～2011年にH5N1亜型ウイルスによる家禽での発生、2008年には野鳥からのH5N1型ウイルスの分離が報告されている。特に2010～2011年は、9県24養鶏農場での発生、60検体の死亡野鳥からのH5N1亜型HPAIVの分離が報告される国内で最大の発生であった。2014年は4月に1農場でのH5N8亜型ウイルスによる発生があり、その後2014年12月から翌年1月にかけて、再びH5N8亜型ウイルスの発生に見舞われた。

H5N1亜型ウイルスによる家禽での発生の拡大に伴って、人への同ウイルスの感染・死亡事例の報告も増加した。2003年から2005年にかけての人感染事例の中心は、家禽での発生が甚大であったタイ、ベトナムであった。その後、人感染の中心は、2005年からはインドネシア、2006年からエジプトとなり、この両国での死亡者数は、2015年末までにそれぞれ100名を超えている。また、カンボジア、中国での累積症例数も2015年末現在、それぞれ50名を超えている。2013年カナダでは中国から帰国した旅行者が発症し、死亡している。世界的にも2003年以降の家禽でのH5N1亜型HPAIVの世界的拡散に伴って、2015年までに16カ国での人感染事例が確認され、感染確認者は800名、死亡者数は400名を超えている。また、オランダでは、アジア型H5 HPAIVとは異なるH7N7亜型HPAIVによる大規模な家禽での発生があり、発生農場を訪問していた獣医師1名が感染、死亡している。

2013年2月以降中国ではH7N9亜型鳥インフルエンザウイルスの人感染事例が発生しており、2014年、2015年にも冬季を中心にそれぞれ300名、200名を超す患者が報告されている。また、香港、台湾、マレーシア、カナダでも中国からの旅行者、帰国者による感染事例が複数報告されている。これらの感染事例では、人から人への持続的な感染は確認されておらず、生鳥市場などでの家禽との接触が感染源だと考えられている。

以上のように、鳥インフルエンザの家禽での発生拡大は、

人へのウイルス拡散を招く要因である。人は鳥インフルエンザウイルスに対する免疫を持っていないため、これらのウイルスが人から人へ伝播する能力を獲得することによって、人でのパンデミックが引き起こされることが懸念されている。人でのインフルエンザパンデミックの防止には、家禽での鳥インフルエンザの流行を封じ込めることが必須である。

One Health レクチャー Animal 3

ヒトとペットの共通感染症の質・量に変化—うつ様症状、登校拒否、咽喉頭違和感、等—「病気未満、健康以下！」

日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野

荒島 康友

『ヒトとペットの共通感染症』は、現在、人と動物の相互の健康に影響を与える最も身近な感染症であり、このコントロールを行うことがOne Healthに繋がる一つと考えられる。

近年、この『ヒトとペットの共通感染症』のなかで、イヌ、ネコにおいて病原菌の保有率の高いパストレラ症、Q熱に、質の面で新たな病態、および、量の面で症例数の増加が認められたので解説を行う。

パストレラ症は、原因菌である *Pasteurella* spp.をイヌ、ネコの口腔内にそれぞれ12～75%、60～約100%、Q熱は、*Coxiella burnetii* をそれぞれ約10%、約15%、野良猫約40%と他のペット由来感染症より高率に保有している。

1. パストレラ症は、1992年に行った全国調査で、1987年34例から2011年の693例と20倍以上に、また、1病院当たりの *Pasteurella* spp.分離数は、1992年調査（10年間の集計）1.4例から、2012年調査（10年間の集計）で11例、8倍弱の増加が確認された。

死亡例も1992年調査が2例であったものが、2012年調査が57例と30倍弱に、急激な増加が認められた。その内訳は、60歳以上が80%以上で、慢性疾患患者が約25%、悪性腫瘍が20%強であった。また、掻・咬傷例は2例のみであった。

小児科領域では、医中誌を主とした調査で、1990年以降19例が確認され、髄膜炎4例、全例1カ月齢以下で、2例が猫咬傷で、2例がネコの関与の可能性が考えられ、3例が2013年2014年の症例であった。また、2014年に垂直感染の子宮内胎児死亡（IUFD）1例にイヌの関与が考えられた。

また、ドクター・ショッピングを行っていた未病の範疇に入る「咽喉頭違和感症」の患者の咽喉頭から数コロニーの *Pasteurella* spp.が分離された。

2. Q熱は、急性ではインフルエンザ様の症状が主であるが、今回は、1998年に新たに確認された慢性型の病態である post Q fever fatigue syndrome (QFS)について記載する。

QFSは、急性Q熱後に全身倦怠感、うつ様状態、登校困難・ずる休み、喘息様症状、理性のない怒り、耳痛、自殺、等、多様な不特定の愁訴を示す。患者達はドクター・

ショッピングを繰り返し、多くが未病扱いされている。

今回の2つの感染症は基本的に治療・予防が可能な感染症と考えている。

ワクチンの有る感染症は少ないことから、感染予防には、何をするか感染するかという正しい知識を得て、感染しない行動を行う『知るワクチン』の実践が重要と考える。

最後に、ペットからヒトへの感染症が多く存在するのは事実ではあるが、ヒトがペットから受ける「和み」、「癒し」には精神衛生面で大きな力があると考えている。

- 1) 荒島康友：16. パスツレラ感染症，人獣共通感染症（改3版），医薬ジャーナル社，2016.
- 2) 荒島康友：パスツレラ症，小児科，2016；57：51-8.
- 3) Y. Arashima, et al. IMJ. 2013；20：701-2.
- 4) Ayres JG1, et al.：QJM. 1998；91：105-23.
- 5) Y. Arashima, IMJ. 2012；19：65-6.
- 6) Y. Shuji, Y, IMJ, 2013；20：688-90.
- 7) Y. Arashima, IMJ, 2013；20：315-6.
- 8) Y. Shuji, et al. IMJ. 2012；19：312-3.

One Health レクチャー Environment 1

多摩川における抗生物質耐性菌の生息調査と水槽飼育魚の腸内耐性菌数変移

東京海洋大学大学院

浦野 直人

1. 多摩川と抗生物質

多摩川は東京都と神奈川県の間を流れる一級都市河川であり、河岸には一般住宅、製造工場、病院、学校、その他公共施設が隣立している。これらの施設からの生活廃水は、水再生センターで浄化された後に多摩川に流入するため、中流から下流にかけての河川水は水再生センターの処理水が5割にも及んでいる。そこで抗生物質に目を向けると、人や家畜・魚に投与した薬剤は、全てが体内で吸収されずに糞便とともに体外へ排泄され、水再生センターを経ても一部が処理水に交じって河川へ流出していると推定される。また、国内一級河川水中の抗生物質濃度の比較データでは、多摩川水の抗生物質濃度が飛び抜けて高いという報告もなされている。

2. 多摩川流域における抗生物質耐性菌の生息調査

2-1 多摩川上流・中流・下流の表層水・底泥における抗生物耐性菌の生息調査

上流（青梅市）、中流（立川市）、下流（川崎区）において、表層水と底泥を採集した。細菌濃度は中流から下流にかけて急激に濃くなっていた。8種類の抗生物質を個々に含有した培地で細菌を単離し多剤耐性を解析した。中流から下流にかけては、2～3剤耐性菌の割合が多かったが、上流では5剤以上の耐性菌の割合が多く出現した。水再生センターより上流域で多剤耐性菌が多く発見されたことは、養魚場等からの薬剤の流出が示唆された。

2-2 多摩川上流・中流・下流から採集した魚類の腸内抗生物耐性菌の生息調査

上流（奥多摩町）のヤマメ、ニジマス等、中流（昭島市）

のウグイ、コイ、ギンブナ等、下流（六郷）のマハゼ等の腸内から、4種の抗生物質に対する耐性菌を単離した。全域に渡り *Aeromonas* 属が発見され、*A. hydrophila*（エロモナス症）、*A. salmonicida*（節操病）などの魚病菌も存在した。中流では *Pseudomonas* 属が多く、*P. fluorescens*（日和見感染菌）は3剤耐性があった。重篤な疾病に至る耐性菌は、魚類腸内から発見されなかった。

2-3 多摩川におけるメタロ-β-ラクタマーゼ産生菌の生息調査

2009年に日本でカルバペネム系抗生物質の耐性菌（スーパー耐性菌）の院内感染が報告された。そこで、インドなどでは野外生息が確認されているNDM-1産生菌を中心に、メタロ-β-ラクタマーゼ（MBL）産生菌を多摩川中流で探索した。単離した多剤耐性菌185株のうち、45株がMBL産生菌であると判断された。MBL遺伝子は約50種存在し、国内ではIMP-1、IMP-2、VIM-2が医療施設内で確認されている。そこで、これら3種にNDM-1を加えた各プライマーを用いて、45株に遺伝子の存在を解析したところ、*Sphingobacterium multivorum* と *Brevundimonas* sp.の2株がIMP-1を保持していた。

2-4 多摩川におけるESBL産生菌の生息調査

水質汚染の指標として大腸菌（*Escherichia coli*）数が使用されることが多い。そこで、中流での大腸菌群について、ESBL（基質拡張型β-ラクタマーゼ）産生菌の探索を行った。第三世代セフェム系薬剤（セフトジジム、セフトリアキソン）を用いて、ESBL産生菌のスクリーニングを行い、ESBL遺伝子の検出を行ったところ、TEM型とCTX-M-1型の遺伝子を持つ大腸菌群が検出された。ESBL遺伝子を持つ *E. coli*、*Klebsiella pneumoniae* を実験室 *E. coli* と接合伝達させたところ、2種ドナーの耐性能が伝播した。

3. 水槽飼育魚の腸内抗生物質耐性菌数の変移

養魚場からの抗生物質の流出を仮定して、飼育魚に抗生物質含有餌料を与え、腸内フローラの変移を調査した。金魚を3区画に分けて、各々にテトラサイクリン（TC）、クロラムフェニコール（CP）、メロベネム（MEPM）含有餌料を28日間給餌した後、抗生物質を外して給餌した。金魚糞中のフローラ解析では、TC投与ではTC耐性菌が増殖、CP投与ではCPとTC耐性菌が増殖、MEPM投与ではMEPM耐性菌が増殖した。金魚糞中の耐性菌は、投与0日目は非検出、投与21～24日目で増殖がピークになった。28日目で投与停止後18日目には再び耐性菌の検出が0になった。

One Health レクチャー Environment 2

空気感染対策としての室内空気紫外線殺菌の活用

東京大学生産技術研究所

加藤 信介

1. 紫外線殺菌に関する世界的な動向

近年、世界的に結核やSARS、鳥インフルエンザ等、細菌やウイルスによる空気・飛沫核感染の建築衛生上の対策

が必要とされている。このような背景で、日本では、建物への紫外線殺菌技術の活用は余り進んでいないが、アメリカ等では紫外線による殺菌技術（以下 UVGI, Ultraviolet Germicidal Irradiation）を室内空気の殺菌に適用する方法が ASHRAE（米国空気調和冷凍学会）などを中心に活発に検討され、様々な製品も作られている。

2. 紫外線による殺菌原理

紫外線による殺菌の原理は、微生物の DNA 及び RNA の核酸が紫外線を吸収すると核酸を構成する塩基の一つのチミン中のピリミジンがピリミジン二量体を形成するため、DNA の正常な複製ができず、増殖ができなくなることによる。核酸が吸収する紫外線は波長によって異なり、260nm 付近で最も吸収率が高く、この波長での殺菌率が高い。

3. 紫外線殺菌における安全基準

短波長の紫外線である UVC に長時間照射されると火傷、視覚障害等が起きる。殺菌に使われる 254nm 波長の UVC は 8 時間基準で $60\text{J}/\text{m}^2$ の照射量（1 日 8 時間曝露で $1\text{mW}/\text{m}^2$ ）が人に対するガイドラインとされている。また、当然のことながら、紫外線殺菌に使われる紫外線ランプは人に有害なオゾンを生産させる 185nm の波長を遮断する必要がある。建築衛生のために用いる紫外線ランプはオゾンを生産させないものが用いられる。

4. UVGI 関連ガイドライン

日本には、建築衛生に用いられる UVGI の公的ガイドラインはない。現在、UVGI に関する国際規格 ISO がその作業グループ TC142 で作成中であり、国際規格が成立すれば、日本はこれに従うことになる。この ISO 原案は、アメリカ、カナダが中心となっている IUVA（国際紫外線協会）が、UVGI の適切な適用方法、検討事項、そして、殺菌性能試験方法等をガイドラインにまとめたものを基に進められている。日本では、エアフィルターなどを扱う空気清浄協会が、その ISO 制定の所管団体になっている。米国では、また CDC（米国疾病予防管理センター）により医療施設の結核拡散予防対策として換気やフィルタリングの手法とともに UVGI が検討され、CDC のガイドラインに言及されている。UVGI の主な適用方法としては、空調ダクト内に紫外線殺菌を入れる ID-UVGI、室内上部で、人が被ばくしないよう紫外線を室内に直接照射して空気殺菌する UR-UVGI、ポータブル空気清浄機に組み込む UVGI が扱われている。CDC のガイドライン中には、UVGI の効率は気流、湿度、換気回数、そして紫外線強度によること、ACGIH（米国産業衛生専門家会議）の安全基準を守ること等の注意事項が、記載されている。

5. UVGI の性能

紫外線による殺菌効果は、既に 1 世紀も前から多様な真菌、細菌、ウイルスを対象として検証されている。近年は世界的に問題になった SARS ウィルスをはじめ、テロでも用いられる可能性のある炭疽菌、更には日和見感染やアレルギーの原因となる真菌、そして結核菌等を対象とした

紫外線殺菌効果を検証する研究は数多くなされている。紫外線はウイルスや細菌には殺菌効果が高いが、真菌及び炭疽菌胞子にはその効果が顕著に低い。そのため、真菌及び炭疽菌胞子等紫外線に強く大きな粒子は HEPA フィルタ等により除去し、ウイルス、細菌等紫外線の殺菌効果が高く粒子が小さくてフィルタで完全除去できない粒子は UVGI で殺菌する方法が検討されている。

残念ながら、紫外線を建物内に適用した初期の試みではその殺菌効果があり明確ではなかった報告が多い。その原因は、紫外線を実際に適用する際に必要となる種々の条件がきちんと考慮されてなかったことにある。そのため、建築衛生に UVGI を適用する際には効果的にこれを利用するための条件の検討が必要であり、まさしくこの殺菌効果を高めるための研究が行われている。

One Health レクチャー Environment 3

レジオネラ属菌による水系汚染とその対策

国立感染症研究所

遠藤 卓郎

周知のことであるが、レジオネラの感染は汚染されたエアロゾルを吸引することによる。菌を含んだままで肺胞に到達し得るエアロゾルの粒径は $2\sim 5\mu\text{m}$ 程度とされる。感染症法（1999 年 4 月）に基づく感染症発生動向調査によると 2008 年 1 月から 2012 年末までに 31 例の不顕性感染者を含む 4,081 例が報告され、性比は圧倒的に男性、中でも中高年男性に傾いていた。原因が明らかでない事例も少なくないが、主な感染原因として入浴施設の利用が挙げられている。残念ながら、入浴施設は、①温水の常時滞留、②入浴者由来の有機物の蓄積、③複雑な配管系、とレジオネラの増殖にはいわばうってつけ（衛生管理に不向き）の構造となっている。本来、有機物汚染（過マンガン酸カリ消費量）を防ぐには換水が基本となるが、系内、特に砂ろ過装置内での細菌類の増殖（生物浄化=活性汚泥）に伴って浴槽水中の有機物は顕著に減少し、見かけの上では清浄度が保たれているかのような状況が生じてしまう。しかしながら、循環式浴槽システムは閉鎖系で、持ち込まれた有機物は微生物に置き換わっただけで系内に蓄積され続け、その結果レジオネラの増殖の場が形成される。

レジオネラ属菌は細胞寄生性で、環境中ではアメーバ類など原虫類を宿主としている。入浴施設での感染事例では浴槽水中の菌数が $10^3\sim 6\text{cfu}/100\text{mL}$ の範囲であった。本菌は宿主アメーバ中で 2,000 個程度まで増殖することから、事例の浴槽水中には $10^0\sim 3$ 個/100mL の感染アメーバが存在したことになる。20m³ の営業用浴槽にあてはめると $10^5\sim 8$ 個の感染アメーバと計算される。常識的には存在する全てのアメーバが一斉に寄生されることは無く、その割合はせいぜい 1% にも満たないものであろう。この単純な計算が正しいとすると、事故につながった浴槽の微生物量は宿主アメーバだけでも想像を絶するものだという事である。

厚生労働省は先の公衆浴場法ならびに旅館業法に係る通達（健発第 1029004 号、平成 14 年 10 月）で遊離残留塩素

(1日2時間以上0.2~0.4mg/Lを保つこと)による浴槽水の管理を指示している。上述した如く循環式浴槽の設計思想は生物浄化に依拠した有機物除去であったが、この装置に塩素消毒を持ち込むことはシステムの心臓部ともいえる生物浄化機能を破壊することに他ならず、この時点で循環式浴槽という発想は実質的に破綻した。

入浴施設のレジオネラ問題に関しては利用者(消費者)側にも反省すべき点がある。例えば昨今の温泉ブームである。そこでは、無批判に大規模な浴槽やジェット噴流式の設備などが好まれている。有機物汚染が進んだ温泉水に微生物が繁殖しないはずもなく、その中にレジオネラなど病原性を示す微生物が存在しても何の不思議もない。そもそも、浴槽施設の大規模化は化石燃料の使用と地下水掘削技術の発達に伴って興ったもので、その歴史は極めて浅い。繰り返しになるが、浴槽水の管理は日々の換水と浴槽洗浄を基本とすべきものである。しかるに浴槽システムの複雑化・大規模化がこれを阻み、やむなく応急措置としての塩素消毒が義務付けられた。しかし、塩素消毒に問題がないわけではなく、副生成物による健康被害、アルカリ環境下での消毒効果の著減などはよく知られるところである。著者らは現状対応としてモノクロラミン消毒の有効性を示したが、これとても根本的な衛生対策からは程遠い。いずれにせよ、利便性の追求が生活環境の悪化を交換条件としているとするならば、あまりにも知恵のないことである。なお、我々の生活環境にあってエアロゾルの発生につながる装置は入浴施設のみならず、空調設備(冷却塔)、給湯施設、加湿器や噴霧器、あるいは歯科・医療器具など様々なものが存在している。これらの装置ではバイオフィーム対策を怠ればレジオネラ汚染は免れない。

ベーシックレクチャー1

疥癬診療ガイドライン—イベルメクチンとフェノトリンによる疥癬撲滅作戦—

国立感染症研究所ハンセン病研究センター

石井 則久

2015年のノーベル医学生理学賞受賞者、大村 智先生の発見されたイベルメクチンは、熱帯病のみならず、日本の疥癬患者にも福音をもたらした。

疥癬はヒゼンダニ(疥癬虫)によるダニ感染症である。しかしダニによる刺咬ではなく、ダニが皮膚の角質層に寄生することによる皮膚障害(掻痒、皮疹)による疾患である。ヒゼンダニは孵化後、幼虫、若虫の時期は皮膚表面を動き回り、成虫になり交尾後にメスは皮膚最上層の角質層にもぐり込み、トンネル(疥癬トンネル)を作って角質層内を掘り進んでいく。ヒゼンダニがヒトの皮膚で生活することで、皮疹(丘疹、疥癬トンネル、結節など)や掻痒を生じ、ヒトと共生できず「疥癬」と診断され病気になる。

多くは10匹位のヒゼンダニの寄生(通常疥癬)であるが、免疫状態の低下した人や病弱の高齢者、薬剤投与によって免疫低下傾向にある人などではヒゼンダニが数百万匹になることがある(角化型疥癬)。感染経路は、角化型疥癬

患者の鱗屑が付着することの他、患者と手をつなぐこと、風呂の足ふきマット、雑魚寝などが示唆されている。疥癬の診断にはヒゼンダニの検出が重要であり、その発見のために拡大鏡(ダーモスコープ)の活用が有用であり、顕微鏡で100倍に拡大することでもダニを観察できる。

治療は外用と内服がある。推奨度A(行うよう強く勧められる)薬剤は外用のフェノトリンローション(スミスリンローション5%)と内服のイベルメクチン(ストロメクトール3mg)、C1(行うことを考慮してもよいが根拠がない)の薬剤はクロタミトクリーム(オイラックスクリーム)、イオウ剤、安息香酸ベンジルの外用剤である。フェノトリンローションは1週間隔で全身に2回外用を標準とする。イベルメクチン内服は2006年から保険認可になり使用されているが、1週間隔で1~2回内服を標準とする。角化型疥癬は重症型なので厚くなった角質層を除去し、外用あるいは内服のみでなく併用も考慮し、さらに感染力が強いので短期間個室隔離も考慮する。

高齢者施設、病院、保育園などでの集団発生の事例の報告がある。多くは角化型疥癬が感染源であるので、その発見に努める。また集団感染が確認された場合、自覚症状のない潜伏期間(1~2カ月)の人の特定ができないため、早期に終息に導くことは困難である。感染予防対策のリーダーのもとに疫学的調査を行い、関係者に対して分かりやすい説明を行う。予防治療や集団治療を行う場合には十分な説明を行う。

日本皮膚科学会誌(第125巻, 2023-48, 2015)に「疥癬診療ガイドライン(第3版)」が掲載された。

ベーシックレクチャー2

わが国における渡航医学の現状と今後の展望

久留米大学医学部感染制御学講座

渡邊 浩

近年、わが国の海外渡航者数は増え続け、年間1,700万人以上となった。一方、海外からの訪日外国人旅行者数も急増し、年間1,000万人を超えている。渡航先や渡航形態にも変化がみられ、仕事で長期間途上国に赴任する場合や辺境地に足を踏み入れる場合も多くなり、渡航者が様々な感染症に罹患し、海外で流行する感染症が国内に持ち込まれるリスクが高くなっている。とりわけ近年はエボラウイルス感染症や中東呼吸器症候群(MERS)などの新興感染症の流行もあり、疑似症例への対応等の体制作りが急がれる。

欧米では渡航者の健康問題を扱う医療機関としてトラベルクリニックが数多く設置されており、健康指導、ワクチン接種や携帯医薬品の処方などが行われているが、わが国では都市部でトラベルクリニックは増えているが地方ではまだ少なく、地域によっては海外渡航時の相談ができる医療機関がほとんどないという場合も珍しくないのが現状である。また、アフリカや南米への渡航時に接種証明書の提出を求められることがある黄熱ワクチンについても国内では主として検疫所でしか接種することができず、接種でき

る機関が20数カ所しかないため、場合によっては遠方まで出向かなくてはならない。

海外に滞在中、渡航者はその地域で流行する感染症の危険にさらされるため、できる限り適切なワクチンを受けておくことが望ましい。ワクチンを選ぶ際には、インターネットのサイトである厚生労働省検疫所のFORTH海外で健康に過ごすために (<http://www.forth.go.jp/>) や市販されている地域別の感染症情報を参考に、渡航先だけでなく渡航期間、渡航形態、宿泊施設、職種など様々な因子を考慮する必要がある、もちろん経済的な事情にも配慮しなくてはならない。

現在、わが国では海外で通常に使用されているワクチンの多くが未承認であり、腸チフス、コレラ、ダニ媒介性脳炎ワクチンなどは海外で接種するか、あるいは輸入代行業者などを通じ個人輸入している医療機関でしか接種できないのが現状である。また、ワクチンを接種できる医療機関が十分に整備されておらず、渡航者が海外ほど積極的にワクチン接種を行わないなどの問題があり、渡航者のためのワクチン接種の環境が十分に整っているとは言えない状況である。

日本渡航医学会は、2010年渡航者にとって本来必要なワクチンを大きな支障なく接種できるようにすることを目的として「海外渡航者のためのワクチンガイドライン2010」を発刊した。本ガイドラインには各ワクチンの解説だけでなく、接種法についてのわが国と国際基準の比較、法律的事項、ワクチン基礎講座も示されている。日本内科学会も2012年に「成人予防接種のガイダンス」を発表し、この中には「海外渡航時のワクチン」の項が盛り込まれている。日本渡航医学会は、2011年よりトラベルクリニックを全国に普及させることを目的としたトラベルクリニックサポート事業を開始し、トラベルクリニックは地方においても徐々に増えてきている。同学会のホームページ (<http://www.tramedjst.jp/>) では国内のトラベルクリニックのリストが公開されており、診療時間、未承認ワクチンを含め取り扱っているワクチンの種類、健診、英文診断書作成、高山病・マラリアの予防内服処方、帰国後診療の可否などについて詳細に掲載されている。また、渡航後にマラリアなどの輸入感染症が疑われる場合に診療可能な帰国後診療医療機関リストも公開された。

日本人が以前より頻繁に海外渡航するようになり、渡航地に存在する感染症に罹患する機会は今後も増加することが予想される。わが国における渡航者のためのワクチンの環境整備が向上するとともに、渡航者が事前に渡航地の感染症情報を収集し、必要な感染症対策を準備する習慣をもてるよう啓発していくべきであろう。

ベシククチャー 3

グローバルな感染症危機管理

東北大学病院

中島 一敏

有史以前から、感染症は多くの命を奪ってきた。感染症

は嫌忌、恐怖の対象であり、合理的な対応が行われていなかった。が、19世紀に微生物が感染症の原因となることが明らかとなり、20世紀にワクチンや抗菌薬・抗ウイルス薬などによる感染症に対する予防法や治療法が確立、医療・公衆衛生システムに組み込まれることで、人類に対する感染症の被害は劇的に減少した。

1960～70年頃、日本を含む先進国では、感染症は医療・公衆衛生の主要課題ではなくなった。しかし、その後、エボラウイルス病 (EVD)、HIV/AIDS など、新興感染症が毎年のように出現するとともに、コレラ、マラリア、デング熱等の感染症による被害が拡大、バイオテロの脅威が現実のものとなり、感染症対策は、「グローバルな危機管理」と考えられるようになった。

1992年、米国では、国立科学アカデミー医学研究所 (IOM) の「健康に対する微生物の脅威」に関する委員会は、“Emerging infections: microbial threats to health in the United States. (新興感染症: 米国における健康に対する微生物の脅威)” と題する報告書で、新たな感染症を探知、コントロールするには、以下の機能強化が重要であると指摘した。

- ・サーベイランス
- ・新たな健康被害の集積を探知するシステム
- ・微生物検査・実験施設
- ・発生状況の分析・発信する情報システム
- ・情報のフィードバック、調査対応チームの派遣システム

米国では、この報告に基づき、国内の大規模な組織改編が行われた。

世界保健機関 (WHO) は、1996年、World Health Report (世界保健報告) で感染症を取り上げた。“毎年、世界で1,700万人が感染症で死亡している” とし、“我々は、今や感染症による世界的な危機に瀕している。どの国も安全ではない。どの国もその脅威から目を背けることはできない” と世界が結束して対策に当たる必要性を訴えた。新たな感染症の発生は、疾患の届出による従来型のサーベイランスでは探知できない。WHOは、1997年、Outbreak Verification System (OVS) と呼ばれる新たなサーベイランスシステムを構築した。OVSは、メディア情報等、時には確証の無い「噂情報」も疾患発生探知の情報源として取り扱う。公式、非公式情報をスクリーニングし、国際的な公衆衛生上重要であると考えられた場合には、WHOのネットワークを通じ、情報の真偽を含め積極的な情報収集を行う (Verification)。追加情報をもとに更にリスク評価が行われ、必要に応じ現地のアウトブレイク対応や情報発信が実施される。

新興感染症の多くが、ズーノーシス (人と動物の共通感染症) である。以前より公衆衛生 (Human health)、動物衛生 (Animal Health)、環境衛生 (Environmental Health) の連携の必要性は認識されていたが、近年、One Health という概念が提唱された。例えば、鳥インフルエンザ対策

では、人のインフルエンザ対策（公衆衛生）、家禽類での対策（動物衛生）、野鳥・環境での対策（環境衛生）では、分野横断的な連携が行われている。

2002～03年の重症急性呼吸器症候群（SARS）の苦い経験を経て、2005年、WHO総会で、感染症対策上唯一の国際的な法的枠組みである国際保健規則（IHR）が大幅に改正された。本レクチャーでは、SARS、EVD等の感染症危機事例を引用しながら、国際的な感染症危機管理について解説する。

ベーシックレクチャー4

ボツリヌス症、破傷風、および、*Clostridium difficile* 感染症におけるベーシックス

国立感染症研究所細菌第二部

加藤 はる

ボツリヌス症、破傷風、および、*Clostridium difficile* 感染症は、*Clostridium* 属菌による感染症でありながら、臨床経過も、発症時の対応も、細菌学的検査も、まったく異なる疾患である。本発表では、本三感染症の検査と対応についてポイントをおさらいする。

ボツリヌス症は、四類感染症として全数把握対象疾患で、現在までに国内で報告された症例は、乳児ボツリヌス症か、ボツリヌス食中毒か、あるいはその他原因不明である。ボツリヌス症が疑われた場合は、保健所に連絡し、地方衛生研究所か国立感染症研究所で検査を行う。血清および糞便検体においてボツリヌス毒素検出、糞便検体においてボツリヌス菌（あるいはボツリヌス毒素産生 *Clostridium* 属菌）分離培養検査が行われる。重要なのは、乳児ボツリヌス症か、そうでないのかにより、大きく対応が異なる点である。ボツリヌス食中毒の可能性がある場合は、疑わしい原因食品（特に、真空パックなどの容器包装詰低酸素食品）についての調査を迅速に開始する必要がある。食品の調査に関しては、国立医薬品食品衛生研究所が支援する。治療に用いる乾燥ボツリヌスウマ抗毒素は国が備蓄しており、都道府県（緊急時には厚生労働省）に供給を依頼する。乳児ボツリヌス症の治療にはボツリヌスウマ抗毒素は使用せず、対処療法を行う。1989年の事例を最後にハチミツと関連した症例は報告がなく、1990年以降発症の乳児ボツリヌス症の感染源は不明である。

破傷風は、感染症法に基づき届出を行わなければならない五類感染症で、日本では年間100例以上の報告がある。破傷風の診断は100%臨床症状から行われ、特別な細菌学的検査はない。2013年に行われた流行予測調査によると、1968年以前に出生した年齢層で血清中抗破傷風毒素抗体価が低く、全菌体型百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（DPT）定期接種が開始された時期と一致する。その後、DPTは1981年に沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（沈降DTaP）に切り替わり、現在は不活化ポリオワクチンとの4種混合ワクチンとして1期接種が行われる。2期の接種は沈降ジフテリア破傷風混合トキソイドとして11歳以上13歳未満に行われる。治療には抗破傷

風人免疫グロブリンが用いられる。

C. difficile 感染症（CDI）は、抗菌薬関連下痢症・腸炎として発症することが多く、ボツリヌス症や破傷風とは異なり頻繁に認められる疾患である。海外からは、全数把握するなど国としてサーベイランスを行うことにより本感染に対する認知度が高まり、適切な感染管理につながったことが報告されているが、日本ではサーベイランス施行の意義を示すエビデンスさえ不十分な状況である。2007年に厚生労働省からCDI院内感染対策の徹底に関して、重篤な事例等では保健所、地方衛生研究所、国立感染症研究所に支援を求めるよう「事務連絡」が出ているが、医療機関においても自治体においても本感染症の重要性が充分理解されているとは言い難い。CDIは細菌学的検査を行わなければ診断されない。もっとも重要なのは、臨床的に本症を疑い、適切な検体採取と検査依頼をするステップである。一方、治療経過のチェックや隔離解除の判断目的の検査や、無症候キャリアの検査は行わないのが原則である。CDIは医療関連感染として重要で、しばしば院内アウトブレイクが発生し対応に難渋する。アウトブレイク発生を早期に感知するためには、アウトブレイクではない状態での院内CDI発生率を正確に把握しておくことが前提である。反対に、CDIの発生率が非常に低い医療機関や病棟では見過ごされている症例があることを考えなければならない。感染対策は、接触予防策に加え、医療機関全体で抗菌薬適正使用に取り組むことが有効である。また、一部で臨床試験が開始されたワクチンにも期待がよせられる。

ベーシックレクチャー5

在宅ケアにおける感染症と感染対策

沖縄県立中部病院感染症内科・地域ケア科

高山 義浩

急速な高齢化とともに、慢性疾患を抱えて生活する高齢者が増えている。また、悪性腫瘍の終末期など、なるべく最期まで在宅で過ごしたいという希望をもって在宅ケアを選択する高齢者も増加してきた。

こうした在宅高齢者において、発熱とは頻度の高い症候である。その多くが感染症であるが、薬剤熱や腫瘍熱など非感染性による可能性も否定できず、診断に難渋することが多い。また、病院医療と比して、在宅医療における発熱診療では、医師の役割は相対的に低下しており、家族の観察力や訪問看護師の判断力が重要となる。このことは一方で、家族や訪問看護師の力量によって、発熱診療のスタイルも変わってくることを意味している。

とくに、在宅医療を選択したことによるリスクを自覚していることが重要で、次に、在宅のリソースを最大限活用することで、そのリスクを最小化できるかを検討しなければならない。入院医療であれば、継続的にバイタル管理を行うことで、敗血症性ショックを早期に発見することができるだろう。必要に応じて採血をすることで、薬剤による副作用も早期に発見して対処できるだろう。しかし、在宅ケアでは訪問看護師が1日1回行くのが限度である。訪問

診療は数日後になるのが現実的だ。どの選択をしてもいい。ただ、それに伴うリスクを本人、家族を含めたチームが引き受けられるかどうか…これが在宅医療における治療選択の要点と考える。

そして、どのような状態であれば医療機関へ搬送するか、在宅医、訪問看護師、そして本人と家族が従前から足並みをそろえておく必要がある。もっとも、これを一律に決定することは困難ではある。とくに緩和ケアを受けている終末期患者では、感染症診療のために医療機関へ搬送することが、必ずしも望ましい判断とならないこともある。それでも想定外の急変は、できる限り避けたい。

また、こうした在宅医療の現場において、多剤耐性菌による感染症に直面することが増えてきている。多くの場合、症状もなく拡がるため、家庭では危機感をもたれにくい微生物だ。しかし、地域包括ケアシステムが充実しつつあるいま、多剤耐性菌もまた地域でとりくむ課題となっており、在宅ケアに関わるスタッフも避けては通れなくなっている。

もっとも、在宅ケアにおいては、安定した生活こそが優先されるものであり、生活を犠牲にするような感染対策は慎むべきだ。しかし、それでも最低限は守るべき感染対策があるはずだ。限られたリソースのなかで、どのような感染対策をとるべきか、地域ごとに考えておくべきだろう。そして、家族やヘルパーなどが感じている不安を受け止め、分かりやすく説明してゆくことが在宅医や訪問看護師に求められている。

本講演では、在宅高齢者の発熱診療と感染対策について、いくつかの症例を紹介しながら、演者の限られた経験からではあるが紹介したい。在宅ケアにおける感染症への対応は、いまだエビデンスも十分ではなく、すぐに活用できるようなガイドラインも存在しない。おそらく、世界で最先端ともいえる高齢社会を迎え、政策的にも在宅ケアへと誘導されつつある日本においてこそ、この問題についての答えを導いてゆかなければならないのだと思う。ぜひ、会場からの関連なご意見も賜りたい。

Young Investigator レクチャー 1

菌血症診療の最適化—Sticky bug への対応を中心に—

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

長尾 美紀

菌血症とは、本来無菌であるはずの血液中に細菌が認められる状態を指し（コンタミネーションによる場合を除き）、全身性の炎症反応を伴う重症感染症である。菌血症の原因となる感染フォーカスは尿路、胆道系、皮膚軟部組織が上位を占め、院内感染であればさらに血管内留置カテーテルが主な原因となる。血培から検出される菌種や薬剤耐性率は、感染フォーカスのみならず市中感染なのか院内感染なのか、あるいは患者の基礎疾患などによって異なる。

菌血症診療においては、発症から有効な治療が始まるまでのタイミングが早いほど臨床経過や予後が良いことが複

数の研究により明らかになっている。近年では多くの施設で血培陽性症例への診療介入が行われるようになってきているが、われわれの施設では2002年より診療科からのコンサルテーションに加えて全ての血培陽性症例に対する能動的介入を行っている。そして感染症専門医の介入が感染症診療の質を向上させ、予後を改善することを報告してきた。菌血症領域での最適治療のエビデンスは未だ十分ではないなか、黄色ブドウ球菌やカンジダといったいわゆる sticky bug に関しては国内外でも研究が進んでおり、①一刻も早い適切な治療薬の投与、②血管内留置カテーテルの抜去を含むソースコントロール、③血培陰性化を確認した上での十分な治療期間、が適切な診療マネジメントの指標であることが報告されている。実際に、最近のわれわれの検討では、黄色ブドウ球菌菌血症においてこれらの指標がどの程度遵守されているかにより予測死亡率が異なることがわかっており、診療内容の標準化・底上げに用いることができる。このようなわかりやすい診療のポイントは、感染症専門医の人数が十分ではない本邦の現状を考慮しても非常に有用であると考えられる。

本講演では、菌血症の最適治療について当院での経験を中心に文献的考察とともに考えていきたい。

Young Investigator レクチャー 2

耐性菌対策は、薬剤感受性試験のみで十分か？ 当院で経験した、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、市中感染型 MRSA（CA-MRSA：USA400 株）とカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）を実例に考える

一般財団法人平成紫川会小倉記念病院感染管理部
宮崎 博章

当院は北九州市の中心にあり、658 床を有する地域の中央核病院である。2002 年の薬剤耐性緑膿菌のアウトブレイクを契機に、2003 年 1 月から現在の感染対策の組織を構築して感染対策を行っている。以降、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）のアウトブレイク、2013 年には市中感染型 MRSA（CA-MRSA：USA400 株）による急性心内膜炎 1 例を経験した。現在、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）に直面しており、耐性菌との戦いは繰り広げられている。

細菌検査での耐性菌検出法は、薬剤感受性試験により薬剤に対する表現型を解析して、耐性因子である遺伝型を推察する方法が主流である。現在の感染症法では、VRE は、VCM の MIC 値が 16μg/mL 以上、また、CRE は、MEPM の MIC 値が 2μg/mL 以上もしくは、IPM の MIC 値が 2 μg/mL 以上かつ CMZ の MIC 値が 64μg/mL 以上が求められているが、遺伝子検査は必要ない。表現型と遺伝型が一致しない耐性菌であれば、現行の薬剤感受性試験では検出されない可能性がある。

当院では、2007 年から 2012 年まで PCR で確認された vanB VREfm（vanB 型 *Enterococcus faecium*）95 例のアウトブレイクを経験した。MIC は BD 社のフェニックスシステムを用いて検出した。臨床医が感染症の原因検索

として臨床検体から分離された症例は59例、監視培養として便検体から分離された症例は36例であった。VCMのMICが16 μ g/mL以上を示す株は34株で、8 μ g/mL以下を示す株は61株となり、MICが16 μ g/mL以上の基準では64.2%が陰性と判断される。臨床検体から分離された例の59例をさらに詳細に検討すると、8 μ g/mL以下は36例(61.0%)で、30日以内の早期死亡例は11例(31.0%)であった。一方16 μ g/mL以上は23例(39.0%)で、早期死亡例は4例(17.4%)であった。MICの差において、臨床的背景に差は認められないと考えている。しかし、2013年3月から現行法では遺伝子検索は削除されたため、MICが8 μ g/mL以下のvanB VREfmは感染症例でも報告する必要がない。また、全体95株から20株についてMLST解析を行い、世界的にアウトブレイクしているCC17に属するST78に分類された。現行法では、臨床背景は別としても、VREの伝播を見逃す可能性がある。

また、前述のとおり2014年9月から感染症法施行規則改正により、CRE感染症が5類全数把握疾患に追加され、当院でも同時にCREの検出を開始した。2014年11月から2015年6月までの間、当院で分離された感染症法の薬剤感受性試験の条件を満たすCREを19株検出し遺伝解析を行った。1株がクラスBに属するIMP-52(新規登録)を保有していたカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(CPE)、4株がESBLs産生タイプ(大腸菌2株、肺炎桿菌1株、*Enterobacter aerogenes* 1株)で残りの14株は、他の耐性機序と考えられる。現行法では多彩な遺伝型を含んでいることが示唆される。また、MEPMとIPMのMICが1 μ g/mLを示すCPEの報告もあり、現行法では一部のCPEを見逃す可能性があるが、本邦での詳細は不明である。

当院の経験から、表現型と遺伝型が乖離している耐性菌とも対峙しなければいけない新たな時代に突入した。確かに、遺伝解析は一般病院では困難と思われる。問題は、どのように理解を深めることが重要と思われる。当院は、北九州地域感染制御チーム「KRICT」の会員施設であり、これらの耐性菌を地域で取り組んでいる。今後、新たな耐性菌対策として、学会や行政などが連携をとりオールジャパンの体制で立ち向かうことが必須と考える。

Young Investigator レクチャー 3

カンジダ研究の軌跡と今後の展望

長崎大学第2内科

宮崎 泰可

臓器移植や種々の免疫抑制療法など先進医療が発展するに伴い、日和見感染症の対策はきわめて重要な問題となっている。なかでも、カンジダ感染症は真菌症の中で最も高頻度に遭遇する疾患の一つであり、特に侵襲性カンジダ症は致死的な経過をとることも少なくない。このような状況を打破するために、信頼性が高い迅速診断法と有効な治療戦略の開発へ向けた研究が進められてきた。

ゲノムプロジェクトやモデル酵母 *Saccharomyces cere-*

visiae の分子生物学的研究が進んだことで、カンジダの研究も飛躍的な進歩を遂げている。例えば、宿主免疫細胞との関連やカンジダの接着と増殖に関わる因子、共存する細菌との相互作用などインパクトのある研究成果が多く発表されてきた。また、以前はアゾール系薬への耐性が中心であったが、最近ではキャンディン系薬への耐性が注目されている。つまり、これまでのカンジダ研究の主軸は、host-pathogen-drug interaction および bacterial-fungal interaction の解明に集約される。

臨床的には、リスク因子に基づく予防や適切な感染巣コントロールと治療薬の投与などが重要であるが、これらを行っても特に高度免疫不全患者では重篤な症例や難治例も多い。病原真菌はヒトと同じ真核生物であるため、選択毒性の問題が治療薬開発を困難にしている一因である。基礎研究では、本症の更なる病態解明とともに、既存薬剤の有効な利用法や新たな治療標的分子を探索し、トランスレショナルリサーチへ繋げていくことが求められている。

演者はこれまで、主に *Candida albicans* や *Candida glabrata* の病原因子や各種ストレス応答および抗真菌薬耐性機序を解明すべく臨床業務の傍ら研究に従事してきた。我々の研究成果も含め、これまでのカンジダ研究の軌跡と今後の展望について、基礎と臨床の両面から私見を交えて述べてみたい。

Young Investigator レクチャー 4

一つの発見から得た大きな財産—SHV12型ESBL産生大腸菌感染症の経験から—

神戸大学医学部附属病院検査部感染制御部

中村 竜也

現在の医療情勢や経済的な側面から、必ずしも検査技師の研究的行為がもてはやされ受け入れられる状況にはない。その中で、臨床検査の中から研究テーマを見つけ出し、実験・発表・論文へと進めていくには、上司の理解やそれを実行する環境などが整わないと難しい。また、臨床検査は、治療を支える、いわば“縁の下”的な存在であり、決して華やかな世界ではないと考えられる。ゆえに、ルーチン検査の中から、ひらめきや発見を活かし、それを臨床に役立たせていくことで研究への発展が可能となる。また、1つの発見からいくつもの結果を見出すことができれば、多くの成果につながっていく。私の研究への第一歩は、ある症例から検出された菌の解析を行ったことから始まる。それまでは研究テーマを見つけ出そうと試行錯誤を繰り返したが、簡単に見つかるものではなかった。通常、大腸菌は抗菌薬に対する耐性は少なく、そのほとんどが市中で処方される抗菌薬に感受性があるとされてきた。1999年3月、国内で多用されているセフェム系抗菌薬に耐性の β -ラクタマーゼ(ESBL)を産生する大腸菌であった。そこで、詳細な解析を国立感染症研究所と共同で行った結果、SHV12型ESBL産生遺伝子を獲得した大腸菌であると判明し、その

タイプのESBL産生菌による感染症の報告は日本で第1例目であった。ここで、このようなアウトカムを導き出したのは、それまでに技師会、研究会などの勉強会に積極的に参加し、情報を得ていたからである。ESBL産生菌に関しての基礎的情報があつてこそ発見できたと考える。次に基礎的な研究の部分について経験がなかったこともあり、国立感染症研究所の荒川先生を訪ね、そこでESBL産生菌の基礎からpolymerase chain reaction (PCR)法による解析まで、短い時間ではあつたものの丁寧な教えをいただくことができた。このように技術的にも大きな収穫があつたが、それよりも日本の最先端の施設で感染症の実験ができ、そこでご教授いただいた先生方との出会いは、大きな財産であつた。臨床的にも、主治医とディスカッションする機会を持つことができ、感染症例に関する考え方や抗菌薬の特徴などを1症例ではあつたものの深く勉強することができた。また、この症例について、学会発表や論文化したことは、以後の研究にも大きく役立つものとなつた。きっかけは少し変わった大腸菌の検出であつたが、そこで単なる耐性菌ではなく特異な機序を持つ耐性菌として解析を進めたことが重要であつた。現在の医療経済情勢から、特に臨床検査部門は厳しい状況にあることは否定できない。しかし、更に臨床上で治療に役立てるような発見や研究を行うことで、臨床検査の重要性が再認識されようと考えられる。ルーチン検査をよく観察し、新しい何かを発見し、それを研究へと実行し、そこで得たアウトカムをアイデアでもってルーチン検査に導入していくような、臨床検査ならではのサイクルを構築することが臨床検査技師としての真の在り方であると考えている。本セクションでは、以上を踏まえた事例を紹介したい。

Young Investigator レクチャー 5

嫌気性菌感染症の難治化要因としての薬剤耐性とバイオフィルム

愛知医科大学病院感染症科¹⁾、同 感染制御部²⁾

山岸 由佳¹⁾²⁾三嶋 廣繁¹⁾²⁾

一般的に、破傷風菌やボツリヌス菌など一部の毒素産生性嫌気性菌を除いて、嫌気性菌の病原性は低いとされる。嫌気性菌感染症の管理には、好気性菌感染症の場合と比較して積極的な外科的アプローチ等も含めた host-parasite-drug relationship を考慮しなければならない必要性が高くなる。その一方で、近年では、嫌気性菌の分離・同定技術の改善、嫌気性菌に対する臨床医の意識向上などもあり、嫌気性菌であっても原因菌が同定される機会も増加している。したがって、臨床現場では、難治性嫌気性菌感染症に遭遇する機会も増加しているのが現状である。嫌気性菌感染症の難治化要因としては、抗菌薬の不適切使用(抗菌活性と組織移行性など)、臓器移植後患者や糖尿病患者などのような免疫能低下、嫌気性菌感染症の診断の遅れ以外に、ドレナージの遅延や不良、バイオフィルム形成、薬剤耐性などが挙げられる。

嫌気性菌の薬剤耐性についての報告および研究は少な

い。日本でも3学会合同サーベイランス結果などからも腹腔内感染症の主要病原菌の一つである *Bacteroides fragilis* group のクリンダマイシンやセフメタゾール耐性が明らかにされてきた。しかし、我々は、呼吸器感染症や骨盤内炎症性疾患などで重要な役割を果たしている *Prevotella* 属のキノロン系薬耐性が将来的に深刻な問題になる可能性があることを指摘してきた。また、これまで耐性について注目されてこなかった嫌気性グラム陽性球菌である *Peptostreptococcus anaerobius* や *Parvimonas micra* でもアモキシシリン (AMPC)、アモキシシリン/クラブラン酸 (CVA/AMPC)、キノロン系薬、クリンダマイシンなどに耐性が認められるようになっている。また、虫垂炎で重要な役割を果たしているとされる *Bilophila* 属ではカルバペネム薬が耐性を示すことが多く、クリンダマイシンが感受性を示すという事実は臨床医にとっては重要な事実である。虫垂炎あるいはその術後の難治性感染症では、*Bacteroides Bile Esculin* (BBE) 寒天培地などの選択培地の使用が必須であり、治療レジメンの再考が重要となることが理解できる。さらに、*Clostridium difficile* におけるバンコマイシン耐性菌の増加、*B. fragilis* を中心としたカルバペネム系薬耐性菌の出現、メトロニダゾール耐性菌の出現も今後危惧されている問題である。しかし、我々は、嫌気性菌の薬剤耐性を考える上では、現在汎用されている Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) や The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) のブレイクポイントを再考する必要があると考えている。

嫌気性菌感染症においても緑膿菌などと同様にバイオフィルム形成は重要な問題である。一旦、バイオフィルムが形成されると薬剤の組織移行性も高度に低下し、抗菌薬の効果が十分発揮されない。我々の検討では、嫌気性菌の中でも、*P. anaerobius*、*Finexgoldia magna*、*B. fragilis*、*Prevotella melaninogenica*、*Prevotella bivia*、*Clostridium perfringens* などではバイオフィルム形成能が高いことが明らかになっている。

Young Investigator レクチャー 6

病院における耐性菌マネジメント—高信頼性組織を目指す取り組み—

東京慈恵会医科大学

中澤 靖

本学附属病院においては2008年に医療安全管理部の一部門として感染対策室が設立された。その頃はMRSAの新規陽性者は多数検出されていて、当院には標準予防策、特に手指衛生の遵守が極めて不足していると考えられた。Pittetらは2000年に5年間に病院でアルコール性手指消毒剤の消費量が5倍に増加することによってMRSAの院内感染を半分に減少させたと報告している。我々の施設でもまずは手指消毒の徹底が先決と考え、年間100回以上の職員教育を実施するなどして、6年間でアルコール性手指消毒剤の消費量は6倍に増加し、病棟で新規に検出される

MRSA 陽性者は3分の1に低下した。

その後、当院では2011年にインドからのNDM-1陽性のアシネトバクター菌の輸入例をはじめとして、合計3例のNDM-1陽性菌の持ち込み例を経験した。更に2015年にはある病棟においてCRE（カルバペネム耐性腸内細菌科細菌）発生例の増加が認められた。菌種は *Enterobacter cloacae* であり、耐性遺伝子はすべてIMP型メタロβラクタマーゼであった。この事例では疫学的にリンクの追えない同一株の伝播、環境からの検出、カルバペネム系抗菌薬に感受性の株からの耐性遺伝子の検出などもあった。これら耐性菌を全例検出することは実際不可能に近く、当院においては更に基本的感染対策を強化して、持ち込まれても拡散しにくい耐性菌に強い病院を目指す必要がある。

我が国においてもCREをはじめとする耐性菌対策の強化は急務である。先般、全国の研修指定病院の2013年度の感染対策の実施状況を調査すると、回答を得た369病院においてアルコール性手指消毒剤の消費量の中央値は6mL/患者日であった。この数字は当院の5分の1以下の消費量であり、過去の文献などから一つの目安とされる15～20mL/患者日にも全く及ばない数値である。必要消費量は患者背景によって異なること、適切なタイミングで実施されているかを反映していないなど、解釈には問題はあるものの我が国においては基本的な感染対策の推進が必要であることは明らかである。CRE対策については既に欧米の研究などから標準予防策や保菌者のスクリーニングと隔離、接触予防策、抗菌薬適正使用などが示されているが、多くは今までも示されてきた耐性菌対策の手法と同様である。今後CREに特化した対策、例えば除菌や環境消毒の追加が示される可能性があるが、今まず我々がすべきことは基本的感染対策を今まで以上に高い次元で実施できるようにすることであろう。

そのために感染対策のマニュアル整備などが重要視されるが、同時にそれらが遵守されるような組織作りの必要がある。特に感染対策は現場のスタッフが実施するものであるから、病院のガバナンスの確立とともに、現場の活性化は必須である。そのための基本的手法として、①ゼロコンセプト、②ノンテクニカルスキル、③根本的要因分析、④バンドルアプローチ、⑤リスクマネージメント、⑥監査（オーディット）、が重要と考える。当院では特にノンテクニカルスキルの感染対策への導入に取り組んでいる。

そして、これらが目指すべきところは、患者から信頼されるべく院内感染の発生を常に低いレベルで維持している「高信頼性組織（High Reliability Organization）」である。病院における耐性菌マネージメントとしてこのような組織論的観点も重要であると思われる。

Young Investigator レクチャー7

わが国における市中感染型MRSAの動向と問題点

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

山口 哲央

市中感染型MRSA（community-acquired methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus* : CA-MRSA）は世界各地で問題となっているが、地域により状況はさまざまであり、分離されるクローンも異なっている。最も深刻な状況にある米国では、USA300 clone（ST8/SCCmec type IV）という単一のクローンが全米中に蔓延しており、最も注意すべき病原体の一つと捉えられている。このクローンはPVL（Panton-Valentine leukocidin）という白血球溶解毒素を産生することで生体側の免疫機構を障害し、高い病原性を示す。主に皮膚軟部組織感染症（skin and soft-tissue infection : SSTI）の起因菌となるが、時に壊死性肺炎や敗血症などの重症感染症を引き起こすため問題となっている。近年では医療関連施設内においても検出が増えてきており、対応が難しくなっている。ヨーロッパでは米国ほどCA-MRSAの検出率は高くない。European clone（ST80/SCCmec type IV）がおもに分離されてきたが、近年ではUSA300 cloneの検出が増えてきているという報告もある。また、オランダを中心に家畜由来の家畜関連MRSA（livestock-associated MRSA : 以下LA-MRSA）感染症も拡がっており、MRSAの状況は年々変化している。

わが国においてはCA-MRSAに関する疫学データは少ないが、CA-MRSA感染症例は着実に増えてきており、その中にはUSA300 cloneによる重症例も含まれている。我々は、外来患者の皮膚検体から分離されるCA-MRSAの全国サーベイランスを定期的に行っている。それによると、分離される黄色ブドウ球菌の約2割がMRSAであり、MRSAの約1割がPVL産生株であった。米国においてはCA-MRSAのほとんどがPVL産生株であるのに対し、わが国で検出されるCA-MRSAはほとんどがPVLを産生しない。むしろ、表皮剥奪毒素（exfoliative toxin : ET）産生株や毒素性ショック症候群トキシン1（toxic shock syndrome toxin 1 : TSST-1）産生株が多く検出され、このことはわが国におけるCA-MRSAのひとつの特徴といえる。

CA-MRSAが産生する毒素は病状を反映することも多い。小児科領域におけるブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（staphylococcal scalded skin syndrome : SSSS）や膿痂疹から分離されるCA-MRSAは多くがET産生株である。PVL産生CA-MRSAはSSTIでは皮下膿瘍などの深部膿瘍を形成するという特徴がある一方で、重症肺炎などを引き起こすこともある。わが国ではGlobal clone（ST30/SCCmec type IV）が最も検出されるPVL産生株であるが、USA300 cloneの検出も増えてきている。重症肺炎や敗血症などの重症感染例ではこれらのクローンによる感染を疑う必要がある。また、わが国特有のクローンとしてTSST-1産生SCCmec type IV cloneが多く検出される。このクローンは海外での報告はほとんどないが、わが国においては検出頻度が高く、重症肺炎などの重症感染例からも分離されており、その病原性に関しては検討が必要である。

CA-MRSAは一般的に薬剤感受性が良好である。特にクリンダマイシンやミノサイクリンなどは院内感染型

MRSA (hospital-acquired MRSA : HA-MRSA) と比べると感受性率は有意に高い。しかし、CA-MRSA の 3 割はクリンダマイシン耐性株、4 割がキノロン耐性株であり、耐性株は少なくない。バンコマイシンやダプトマイシンなどの抗 MRSA 薬に対し耐性化を認める CA-MRSA もしばしば経験する。「CA-MRSA=抗菌薬感性」と考えるのは危険であり、HA-MRSA と同様に適切な抗菌薬選択と効果的な治療戦略が重要である。

本レクチャーでは、わが国における CA-MRSA の疫学情報と病原性、薬剤耐性を中心に引き上げ、診療現場における CA-MRSA 感染症の問題点について考えたい。

Young Investigator レクチャー 8

感染免疫から考える呼吸器感染症の発症・重症化のメカニズムとその制御—肺炎球菌感染症を中心に—

国立感染症研究所真菌部

中村 茂樹

少子高齢化が進行する現在、平成 23 年度の人口動態統計において、肺炎は日本人の死因第 3 位となり、これまで以上にその臨床的・社会的重要性が認識されている。さらに呼吸器感染症の病態は極めて多様化しており、抗菌薬に依存した感染症治療のみではこの現状を打開することは困難となりつつある。感染症の病態が宿主-病原体-抗微生物薬の相互関係の上に成り立つことを考えれば、感染症治療のブレイクスルーの為に、感染免疫を考慮した多角的な治療戦略に対する期待は大きい。

肺炎球菌は成人市中肺炎の原因菌で最も分離頻度が高い呼吸器病原体である。特に高齢者に発症した場合やインフルエンザ後の二次性細菌性肺炎、菌血症を合併した場合の致死率は高い。これら感染症発症の前段階として、まず鼻咽頭へ無症候性に定着するため、鼻咽頭粘膜における宿主-病原体相互関係の理解が肺炎球菌感染症を克服するために重要である。我々の研究室では、肺炎球菌鼻咽頭定着マウスモデルを用いて、肺炎球菌の鼻咽頭クリアランスに重要な宿主因子の探索を行っている。最近の研究成果として、鼻咽頭へのマクロファージ集積の役割と、マクロライド系薬によるマクロファージの活性化および鼻咽頭定着の制御とその作用機序について明らかにすることができた。さらにインフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎の動物感染モデルを用いて、重症化関連病原因子の同定と免疫賦活作用による重症化抑制についても研究を進めている。

肺炎球菌感染症の効果的な制御において、「発症させない、そして重症化させない」戦略が求められる。従って鼻咽頭定着および重症化メカニズムの解明は、肺炎球菌感染症のする上で有用な情報をもたらすものと考えられる。また肺炎球菌に対する自然免疫系防御因子では、補体や抗体などの血清成分、好中球やマクロファージなどの貪食細胞、抗菌ペプチドなどが知られているが、これらを上手く活用できれば、感染症の難治化・重症化を抑制できる可能性がある。

本講演では、呼吸器細菌感染症の克服を目指し、感染免

疫を考慮した新しい治療戦略の可能性について、現在我々が行っている研究の一端を今後の方向性も含めてご紹介したい。

Young Investigator レクチャー 9

諸刃の剣『抗菌薬』の扱い方—感染症診療における医師と薬剤師の連携—

東京大学医学部附属病院薬剤部

高山 和郎

近年、薬剤耐性菌問題が国際的に大きく注目を浴びており、昨年の G7 サミットの首脳宣言にも耐性菌対策が盛り込まれた。また、本年 4 月にはこの薬剤耐性菌問題についてアジア・太平洋地域の閣僚級会議が WHO とともに日本で開催される予定となっている。薬剤耐性菌から患者を守るべく、日々すべての施設において感染制御と感染症診療を行っていることであろう。平成 24 年の診療報酬改定により、感染防止対策加算の点数が大きく引き上げられるとともに算定要件には多くの感染対策要項が盛り込まれた。感染対策の Command & Control となる病院組織や Infection Control Team (ICT) 活動の充実がすすめられ、自施設のみならず他施設との連携により本邦の医療機関における感染対策のボトムアップが図られてきている。その中でも特に薬剤耐性菌の対策には重点が置かれ、薬剤耐性菌対策に必要な感染制御と感染症診療の両輪には様々な障壁が立ちはだかつており、感染制御に携わる ICT の悩みの種はつきない。この薬剤耐性菌対策に関して、本邦においては院内感染対策中央会議による提言がなされ、「薬剤耐性菌対策に関する提言」(平成 27 年 4 月 1 日事務連絡厚生労働省医政局地域医療計画課)として発信されている。その内容には、感染制御の強化、サーベイランスの強化とともに、Antimicrobial stewardship の推進、国民への抗菌薬適正使用に関する啓発の必要性が記されており、感染症を専門とする医師、または抗菌薬の適正使用について特別に研修を受けた薬剤師や検査技師、看護師などによる積極的な介入の体制を整備すべきとされている。感染症診療では、感染臓器、培養検査、原因菌推定、抗菌薬の選択と PK-PD を考慮した投与、治療経過観察など多くのプロセスを確実に行う必要があるが、診療の質的向上とともに薬剤耐性菌対策のためにもこれらのプロセスの管理を徹底することが求められている。とはいっても抗菌薬適正使用はなかなか進まないのが現状ではなかろうか。ICT のなすべきことは多岐にわたり、抗菌薬適正使用に多くの時間を割くことは難しい。さらに感染症専門医はいないが ICT の医師はとても協力的、薬剤師は薬剤部の業務で忙しくて ICT ラウンドしか参加していない、検査技師は動いてくれる、看護師は専従になっているなど施設により様々な事情がある。感染症専門医と同様に、薬剤師における感染制御、感染症診療関連の認定制度もあり、日本病院薬剤師会認定の感染制御専門薬剤師 246 名ならびに感染制御認定薬剤師 882 名、日本化学療法学会認定の抗菌化学療法認定薬剤師 671 名の計 1,799 名が認定されている。しかし、全国に 8,000

以上ある病院の全てに1人以上の感染症専門医・認定薬剤師を配置するには遠く及んでいない。すべての医療職においても、いかなる施設事情があろうとも抗菌薬適正使用は推進していく必要がある。抗菌薬は必要な時には使わずに、使うべき時にはしっかり使いたい。感染症診療の質的向上のためにも薬剤耐性菌対策のためにも今こそ医師、薬剤師、看護師、検査技師の総力戦で取り組む必要がある。

抗菌薬適正使用の実践に必要な事を今一度ここで整理していただくとともに、医療スタッフ総活躍で取り組める抗菌薬適正使用について薬剤師の視点からの様々なアプローチを提示したい。できている施設もできていない施設も、皆様の施設における明日からの抗菌薬適正使用推進の一助となれば幸いである。何はともあれすべての施設の薬剤師が医師と連携し、一歩でも二歩でも抗菌薬適正使用を先に進めることに積極的に関わる事を切に願うところである。

Young Investigator レクチャー 10

耐性菌感染症の新たな治療法の探索—抗菌薬腎障害の機序解明と予防法の開発—

新潟大学医歯学総合病院集中治療部

青木 信将

【緒言】抗菌薬に対する耐性菌の出現と蔓延が世界的な問題となっている。しかし、効果的な薬剤の開発については滞っているのが現状であり、限られた治療薬を適正に使用することが重要となっている。治療手段が限定されることは、一方で有害事象の発現にもつながっており、中でも抗菌薬腎障害はしばしば問題となる。多剤耐性アシネトバクターやNDM産生菌など多剤耐性グラム陰性菌感染が社会問題となったのは記憶に新しいが、その特効薬といえるコリスチンでは高率な腎障害発症が報告されている。また、MRSA感染症に対するキードラッグであるバンコマイシンについても腎毒性は臨床上の課題となっている。腎障害の軽減が高用量使用など新たな治療戦略につながると考え検討を行った。

近位尿細管に発現するエンドサイトーシス受容体であるメガリンに注目した。メガリンは糸球体濾過された物質の再吸収を担うが、アミノグリコシド系薬等ではメガリンによる再吸収の結果、尿細管に蓄積することで腎障害を来すことが知られている。メガリンを標的とした予防法の可能性を探索した。

【結果と考察】

①コリスチン及びバンコマイシンはメガリンリガンドである

ラット腎組織よりモノクローナル抗体を用いてメガリンを精製。精製メガリンとコリスチン、バンコマイシンの物理的結合を水晶発振子マイクロバランス (QCM) 法により解析した。QCM法は水晶発振子の振動数変化を利用して微量天秤として用いる方法で、メガリンとコリスチン及びバンコマイシンの結合による振動数変化が認められメガリンリガンドと考えられた。

②コリスチン及びバンコマイシン腎障害はメガリンに依存する

メガリンとの結合が腎障害に関連することを、動物モデルで確認した。モザイク型メガリン KO マウス (ApoEcre) においてコリスチン及びバンコマイシン腎障害モデルを作成し組織像の評価を行った。コリスチン及びバンコマイシンによる尿細管障害はメガリン発現部位のみに認められ、メガリンによる再吸収機構が腎障害に直接的に関与していることが示唆される。

③メガリン拮抗薬シラスタチンの発見

QCM法によりメガリン拮抗薬の探索を行った。候補物質のうち、シラスタチンを前投与することにより、メガリンとコリスチン・バンコマイシンの結合が軽減することが認められた。シラスタチンとメガリンとの結合も確認され、競合阻害が生じていると考えられた。有用なメガリン拮抗物質と考えられ C57BL/6J マウスモデル (メガリン発現あり) でその効果を確認している。コリスチン単剤投与と比較して、シラスタチン併用時に腎障害が軽減することが明らかとなり、メガリンとの結合阻害が腎障害軽減に働くことが確認された。

④シラスタチン臨床使用例での腎障害軽減確認

シラスタチンは臨床薬として現在も使用されており、さらに臨床例での効果を検証している。バンコマイシン臨床使用例を後方視的に解析すると、シラスタチン併用例においては、血清クレアチニン増加が有意に少ないことが認められた。実臨床においてもメガリンを標的とした腎障害軽減作用が有用に働いていることを示唆する結果と考えられる。

抗菌薬腎毒性軽減により、忍容性の改善とより高用量での抗菌薬治療が実現される。有効性を高めるとともに耐性化の防止が期待されるなど、耐性菌治療において有望な治療戦略となり得ると考えられる。メガリンを標的とした軽減薬は早期の臨床応用の可能性があり、今後も薬物動態や投与量など分析を続けたい。

ワークショップ

蚊媒介感染症専門医療機関ネットワークの強化を目指して

国立国際医療研究センター研究所¹⁾、国立感染症研究所感染症疫学センター²⁾

狩野 繁之¹⁾ 大石 和徳²⁾

平成26年8月上旬から10月初旬にかけて、約70年ぶりに国内で162例のデング熱患者の発症が確認された。これを受けて、国は平成27年4月に蚊媒介感染症に関する特定感染症予防指針を告示した。

日本感染症学会・感染症危機管理委員会では、このような国内情勢から、デング熱等の疑い患者の診断・治療や入院の可否について、必要に応じた患者の受け入れについて相談する体制を構築することを目的として平成27年7月に蚊媒介性感染症専門医療機関のネットワークを構築した。その後、平成27年9月にアンケート調査実施、170

施設中 132 施設 (78%) から回答を得た。本アンケート調査については、各医療機関に情報還元し、平成 27 年 10 月 16 日に開催された日本感染症学会西日本、中日本地方会において特別報告した。アンケート調査によって、1) 蚊媒介感染症の症例に対する支援体制の必要性を認識していること、2) マラリア診断・治療に不安がある施設が 20% 程度存在すること、3) デング熱のイムノクロマト法による迅速診断キットの保険収載が要望されていること等が判明した。

これらのアンケート調査から、日本感染症学会は、「蚊媒介感染症診療に関するワーキング」を設置し、特に日本熱帯医学会、日本渡航医学会との連携で、蚊媒介感染症の症例に対する支援体制を強化する方針を固めた。

本ワークショップでは、藤谷先生 (国立感染症研究所 FETP) に蚊媒介感染症の疫学情報アップデートをしていただき、濱田先生 (東京医科大学) には渡航医学の観点から蚊媒介感染症対策、竹下先生 (国立国際医療研究センター) にはマラリア診療の課題についてご講演いただく。総合討論では、今後の具体的な蚊媒介感染症診療の支援体制 (メーリングリスト、講習会等) を紹介し、聴衆と一緒にその活用方法について議論したい。

1. 蚊媒介感染症の疫学情報のアップデート

国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース

藤谷 好弘

近年、国際的な人の移動の活発化に伴い、輸入感染症が注目されている。特にデング熱、チクングニア熱をはじめとした蚊媒介感染症は世界的に増加傾向にあり、社会的関心も高い。日本でも、2014 年に 160 例のデング熱国内症例が報告されたことは記憶に新しい。そして、執筆時点では、中南米、カリブ海地域を中心にジカ熱の流行が世界的に大きな問題となっている。国内で蚊媒介感染症の対策を講じる上で、現状の把握は重要であり、世界および日本における蚊媒介感染症の最新の疫学情報を提供する。

デング熱は東南アジア、中南米、カリブ海地域を中心に流行が続いており、2015 年にはベトナムやフィリピンで例年を上回る症例が報告され、台湾で顕著なアウトブレイクを認めた。また、2016 年 1 月現在、ハワイ島でも流行しており、日本でもハワイからのデング熱症例が報告された。2015 年に日本では 292 人のデング熱症例が報告された (2016 年 1 月 20 日現在)。国内症例の報告はなかったが、輸入症例としては過去最多であった。フィリピン、インドネシア、マレーシアからの輸入例が多く、ウイルス血清型は 1 型、2 型が多くを占めた。日本におけるデング熱輸入症例は渡航先の動向が反映される傾向にあり、特に渡航者の多い東南アジアの動向に注意が必要である。

チクングニア熱は主にアフリカ、東南アジア、インドで流行していたが、2013 年 12 月以降、中南米・カリブ海地域で流行し、アメリカのフロリダ州でも国内症例が報告された。また、2015 年には仏領ポリネシア、米領サモア、クック諸島など南太平洋地域からの報告が相次いだ。日本では、

報告対象となった 2011 年以降、報告数は増加傾向にあり、2015 年は 17 例であった (2016 年 1 月 20 日現在)。中南米から 7 例 (41%)、南太平洋地域から 5 例 (29%) が輸入された。症状としては発熱が 90%、筋肉痛・関節痛が 86%、発疹が 56% に見られた (2011~14 年集計分)。現在日本では国内症例の報告はないが、イタリアやフランスなど欧州で輸入例を契機にした国内流行が見られた例もある。

ジカ熱はフラビウイルス科のジカウイルスによる蚊媒介感染症である。発熱、関節痛、斑丘疹、結膜炎等を特徴とする。2007 年にミクロネシア連邦のヤップ島、2013~14 年に仏領ポリネシアで流行を認め、2015~16 年には中南米・カリブ海地域の広域に及んだ。ジカ熱は大半が軽症であるが、この流行時にギラン・バレー症候群が増加し、多くの小頭症の胎児が報告された。特に妊娠中の感染による胎児の小頭症の関連を考慮し、流行国への妊婦の渡航自粛が推奨された。2016 年 8 月にはリオデジャネイロでオリンピックが開催予定であり、多くの日本人の渡航が予測される。日本は過去に 3 例の輸入例が報告されているが、ジカ熱は現時点では感染症法上の届出対象疾患ではないため、正確な症例の把握は困難である。

マラリアは重要な蚊媒介感染症である。近年、日本では年間 50~70 例ほど報告されてきたが、2015 年は 41 例 (2016 年 1 月 20 日現在) であり、68% がアフリカから、24% がアジアからの輸入であった。2006 年から 2014 年第 26 週までのまとめでは、症例は 30~40 代の男性および 20 代女性に多く、職業を分析すると学生、国際協力関連職および教育研究職が多かった。約 60% が熱帯熱マラリア、約 30% が三日熱マラリアだった。WHO のマラリア治療ガイドライン (2015 年) の定義に基づく重症マラリアは 9.8% であり、重症例の 78% が熱帯熱マラリアであった。全熱帯熱マラリア症例のうち、発症から 5 日以内に診断されたのは重症例で 66%、非重症例で 78% であった。死亡の報告は 1 例だが、厚生労働省の統計によると 2006~13 年の間に計 5 例の死亡例の記録がある。

2015 年 4 月に「蚊媒介感染症に関する特定感染症予防指針」が告示された。蚊媒介感染症について、適切なリスク評価を行った上で対策を実施することを目標としている。日本での現状はもちろんだが、世界的な発生動向、情報の収集、分析を進め、適宜リスク評価を行っていくことが重要である。

2. 蚊媒介感染症と渡航医学

東京医科大学病院渡航者医療センター

濱田 篤郎

日本感染症学会の「蚊媒介感染症専門医療機関ネットワーク」は 2014 年のデング熱国内発生を受けて発足した。現在、日本全国で 170 か所以上の医療機関が登録されているが、渡航医学の観点からこのネットワークに期待する点をコメントしたい。

海外渡航者にとって蚊媒介感染症は大きな健康問題であり、渡航医学の分野では出国前の予防対策とともに帰国後

に発病した患者の診療が重要な課題になっている。こうした感染症の中ではデング熱の頻度が最も高く、日本国内で輸入例として報告されている患者数は毎年 200 例以上にのぼっている。このうち約 5% はデング出血熱としての届け出である。また、マラリアも海外渡航者にリスクの高い蚊媒介感染症であり、毎年 50 例前後の輸入例の報告がある。この中には診断の遅れで重症化する事例もみられる。さらに、最近新しい蚊媒介感染症として、チクングニア熱やジカ熱が南太平洋や中南米で流行を拡大させており、日本への輸入例もみられる。これに加えて、日本脳炎や黄熱など古典的な蚊媒介感染症も、海外の流行地域では注意を要する疾患である。

こうした蚊媒介感染症への対策として、ネットワークの登録医療機関には、海外から帰国後の患者に診断と治療を迅速に提供していただくを期待している。このためには、各疾患の疫学、症状、検査、治療などの知識が必要になるだけでなく、それぞれの施設に簡易検査キットや治療薬などを常備していることがのぞましい。また、医療スタッフが各疾患の院内感染予防対策についての事前訓練を受けておくことも必要である。

さらに、登録医療機関には、海外出国前の旅行者に予防対策を提供する面でもご協力をいただきたい。蚊媒介感染症を予防するためには、旅行者が蚊に刺されない対策を実践することが大切であり、その方法についての情報提供が必要になる。またマラリアは薬剤の予防内服、黄熱や日本脳炎はワクチン接種で予防することが可能である。さらに、デング熱についてもワクチンが中南米やアジアで承認されており、日本国内で輸入ワクチンとして使用できる日も近いものと考えられる。今後、こうした予防内服の指導やワクチン接種なども登録医療機関で実施していただければ、海外渡航者にとっては大変に有益である。

このように、登録医療機関には出国前の予防対策や帰国後の患者診療への関与を期待しているわけだが、そのためには、日本感染症学会や関連学会から各医療機関に、蚊媒介感染症に関する最新の医学的知識や流行情報などを適宜提供する必要がある。登録医療機関の医療従事者向けに、インターネットを介した情報提供や講習会の開催なども検討していきたい。

3. マラリア診療の課題

国立国際医療研究センター国際感染症センター

竹下 望

マラリアは、海外渡航歴のある発熱患者の診療において、きわめて重要性が高い疾患である。これは、熱帯熱マラリアが早期診断と早期治療が必要である疾患であり、適切な治療が行われない場合は短期間で重症化し、死亡することがあることによる。本演題では、現状における国内におけるマラリア診療の課題を検討する。まず、第 1 にあげられる課題は、診断における課題である。国内での年間症例数は 50~70 例程度と、一般的にあまり診療する機会がない。さらに、発熱以外の特異的な症状がなく、初期は感冒や旅

行者下痢症、インフルエンザなどとも診察だけでは判断が難しい。従って、マラリア流行地域に渡航歴があり、潜伏期間を考慮した上で、発熱を認めた際には、マラリアの診断目的に、血液塗抹のギムザ染色を実施することが必要になる。ギムザ染色による診断は、マラリアの確定診断のみならず、治療経過が良好であるかの判断をする際にも用いるため、診療する上では欠かすことができない。ただし、ギムザ染色による診断は、病初期ではときに、熟練者でなければ難しいとされており、国際的には、イムノクロマトによる迅速診断キットが普及しているが、現時点では国内では承認されていない。マラリアの診療における 2 つ目の課題は、治療薬の選択にある。現在、国内では、メフロキン、塩酸キニーネ、アトバコン/プログアニルが治療薬として承認されている。いずれも、合併症がなく、軽症から中等症のマラリアには有用であるが、速やかに開始する必要があるため、マラリアの診療を行う機関には常時保管しておくことが望まれる。しかしながら、合併症があるマラリアや重症熱帯熱マラリア、三日熱マラリアと卵形マラリアの後療法に対して使用される、アーテメータ/ルメファントリン内服、静注用キニーネ、プリマキンは国内ではいずれも承認されていない。この薬剤については、現時点では熱帯病治療薬研究班でオーファンドラックとして保管しているため、近隣の保管施設に相談して、投与することが必要になる。また、重症の際には、透析などの集中治療を含めた対応が必要になる。また、昨年西アフリカでおきたエボラウイルス感染症のアウトブレイクの際に、エボラウイルス感染症の擬似症に熱帯熱マラリアが多数認められた。ウイルス性出血熱を検討する際にも、重要な鑑別の一つである熱帯熱マラリアをどの程度考え、検査の必要性やタイミングなどの検討が必要になることも考える必要がある。マラリアを疑う際の、院内での感染対策をどの程度準備するかといったことも今後検討していくべき課題と考えられる。

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

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

渡辺 彰^{1,2)}

本事業では、得られたデータを多くの医療従事者に活用していただくため、2015 年 6 月に独自のホームページを開設しました (<http://www.3ssp.jp>)。このホームページには、従来の海外学会で発表したポスターや JIC 掲載論文に加え、領域別・菌種別に MIC_{50/90}、MIC 累積曲線、耐性菌の収集状況などを掲載しています。ぜひ活用して下さい。

本事業は、発足以来 10 年にわたり主な感染症の原因菌に対する各種抗菌薬感受性を測定し、そのデータが感染症治療薬の適正使用に一助となるように努めてまいりました。それを裏付ける一つに抗菌薬の用法・用量の見直し

あります。たとえば日本化学療法学会は2005年、耐性傾向にあるレボフロキサシンの用法・用量の見直し（高用量・1回投与）をPK-PD理論の見地から厚生労働省に要望し、産・官・学の協力で2009年に500mg 1回投与が承認されました。その後、2010年、2012年に実施した本サーベイランスで本剤の感受性が回復していることを確認しております。今後も耐性菌を監視し、産・官・学で耐性化抑制策を実行し、その成果を確認するシステムの一助となるように継続してまいります。

さて、今回の委員会報告では、2012年に実施しました「クラミジア性尿道炎」、2014年に実施しました「呼吸器感染症」と「手術部位感染（SSI）」の成績がまとまりましたので報告いたします。

1. 尿道炎—クラミジア・トラコマティス—

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員¹⁾、岐阜大学医学部泌尿器科²⁾

安田 満¹⁾²⁾

【目的】わが国のクラミジア・トラコマティスに対する薬剤感受性を検討するため、日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会による3学会サーベイランスを行った。

【方法】2009年度は2009年9月～2011年4月の全国51、そして、2012年度は2012年3月～2013年12月の全国38の泌尿器科、皮膚泌尿器科施設を受診した16歳以上で、尿道分泌物があり、排尿痛もしくは尿道不快感を有する患者または症状・所見からクラミジア性尿道炎を疑う患者の尿道分泌物からクラミジア・トラコマティスを分離した。同一患者からの検体は、原則1回とした。尿道分泌物は、クラミジア性尿道炎用輸送資材（BDユニバーサル バイラルトランスポート）を用い、冷蔵で北里大学抗感染症薬研究センターに送付した。MIC測定は、クラミジアMIC測定法—日本化学療法学会標準法—（1991年改定版）にほぼ従って行った。測定薬剤は以下に示す。マクロライド系薬：EM、CAM、AZM、テトラサイクリン系薬：DOXY、MINO（注射）、キノロン系薬：CPFX、LVFX、TFLX、STFX

【結果】2009年度は28施設から207検体が、2012年度は27施設から224検体が提出された。そのうち、MIC測定が可能であったのが19株と39株であった。抗菌薬感受性試験結果は、マクロライド系では、EMのMICは、0.031～0.25μg/mL、CAMのMICは、0.004～0.016μg/mL、AZMのMICは、0.031～0.125μg/mLであった。テトラサイクリン系では、MINOのMICは、0.031～0.125μg/mL、DOXYのMICは、0.063～0.25μg/mLであった。ニューキノロン系では、CPFXのMICは、0.5～2μg/mL、LVFXのMICは、0.25～0.5μg/mL、TFLXのMICは、0.063～0.25μg/mL、STFXのMICは、0.031～0.063μg/mLであった。今回の検討では、過去に外国で報告されたような耐性株は認めなかった。

2. 呼吸器感染症

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委

員¹⁾、長崎大学大学院病態解析・診断学分野/長崎大学病院検査部²⁾

柳原 克紀¹⁾²⁾

2014年1月～2015年4月に全国42施設を受診した市中肺炎、院内肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染患者から分離された原因菌のうち *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* の7菌種に対する各種抗菌薬の感受性を測定した。感受性測定は北里大学感染制御研究センターでCLSIに準じた微量液体希釈法により一括測定された。今回、全国から送付された *S. aureus* 337株、*S. pyogenes* 29株、*S. pneumoniae* 291株、*H. influenzae* 361株、*M. catarrhalis* 168株、*K. pneumoniae* 214株、*P. aeruginosa* 264株の計1619株についてCLSIの微量液体希釈法により44薬剤に対する感受性を測定し、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. 手術部位感染（SSI）

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）¹⁾、兵庫医科大学感染制御学²⁾

竹末 芳生¹⁾²⁾

消化器手術における手術部位感染原因菌の抗菌薬感受性について検討を行った。菌株採取期間は2014年1月～2015年2月で、23施設から914株が収集された。菌株の内訳はMRSA 92株、MSSA 70株、*Enterococcus faecalis* 172株、腸内細菌科細菌303株（*Escherichia coli* 152、*Klebsiella pneumoniae* 56、*Enterobacter cloacae* 95）、緑膿菌141株、*Bacteroides fragilis* グループ122株であった。腸内細菌科細菌におけるESBL産生菌は40株（13.2%）（*E. coli* 22.4%、*K. pneumoniae* 10.7%、*E. cloacae* 0%）、メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌は2株（*K. pneumoniae*、*E. cloacae* 各1）、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌は厚生労働省の判定基準による検討では9.2%（*E. coli* 0%、*K. pneumoniae* 1.8%、*E. cloacae* 28.4%）であった。抗菌薬感受性は腸内細菌科細菌全体ではTAZ/PIPC（S：89.4%、I：8.6%、R：2.0%）、CFPM（S：95.0%、I：1.7%、R：3.3%）、MEPM（S：99.0%、I：1.0%、R：0%）、GM（S：93.4%、I：0.7%、R：5.9%）、CPFX（S：82.8%、I：1.3%、R：15.8%）であり、*E. coli* ではSBT/ABPC（S：69.7%、I：16.4%、R：13.8%）、TAZ/PIPC（S：92.8%、I：5.9%、R：1.3%）、CFPM（S：93.4%、I：1.3%、R：5.3%）、MEPM（S：100%）、GM（S：89.5%、I：1.3%、R：9.2%）、CPFX（S：73.0%、I：0%、R：27.0%）であった。

モーニングセミナー 1

HIV感染症の治療 今、ここが知りたい—テビケイ・トリメックに関する疑問点を中心に—

ヴィーブヘルスケア株式会社¹⁾、塩野義製薬株式会社²⁾

古賀 一郎¹⁾ 三浦 聡之¹⁾ 藤原 民雄²⁾

Single Pill Regimen (SPR, 1日1回1錠製剤)が複数利用可能になり、HIV感染症の外来診療はハードルがだいぶ下がってきたように思われます。感染症専門医であるけれどHIV/AIDSの専門ではないため、どこかでまとめて知識のupdateをしたいと思われている先生、本セミナーは、そのような先生方を念頭に構成しました。

最新のHIV治療基準から、ドルテグラビル製剤に関連する、よくある臨床現場の疑問点について、ViiV HealthcareのHIV専門医及びドルテグラビルの創薬・研究開発に関わってきた塩野義製薬の研究者から解説するとともに、会場の先生方と様々なトピックスについて議論し理解を深めていただきたいと思います。

朝早いのですが、多くの先生方に朝食を召し上がって頂きながらのご参加をお待ちしております。

モーニングセミナー 2

血液領域における深在性真菌症の克服に向けた予防・治療戦略

国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科
森 有紀

深在性真菌症は、血液患者における重大な合併症の1つであり、その適切な管理は、治療成績の向上のために非常に重要である。易出血性や易感染性などの造血器疾患自体の特性、或いはその治療による高度の免疫抑制により、確定診断が困難な場合が多く、かつ一旦発症すると治療に難渋し致死的状态へと進展する可能性も極めて高い。従って、宿主のリスクを詳細に評価して十分な予防対策を行うと共に、好中球減少下で広域抗菌薬不応性の発熱が遷延する場合は確定診断に至らなくても抗真菌薬の投与を開始するといった、血液領域特有の手法を用いることで、発症・重篤化を“未然に防ぐ”ことに重点が置かれている。

具体的な対策を講じるにあたっては、まず、各施設での疫学（発症率、好発真菌種など）をしっかりと把握すると共に、個々の患者の真菌感染症のリスクを正確に評価することが重要である。血液領域において、リスクを規定する中核となるのは好中球減少であり、本邦の「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014」でも、血液疾患の治療強度や免疫抑制の程度と共に、好中球減少期間をもって、血液疾患における発症リスクを、高、中、低の3段階に分け、各リスクにおける予防・治療戦略を明確にしている。

血液患者における主な原因真菌は、*Candida* spp.と *Aspergillus* spp.であり、これに対して、抗真菌薬の予防投与とHEPA (High Efficiency Particulate Air) フィルターの設置が広く行われている。従来、予防的抗真菌薬の中心はフルコナゾールであったが、より幅広いスペクトラムを有する新規アゾール系薬剤やキャンディン系薬剤が導入された今日では、患者リスクや薬剤の特性に応じた選択が可能となっている。特に同種造血幹細胞移植領域では、好中球減少期と移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease: GVHD) 好発期で予防の標的真菌が異なり、主に後者で糸状菌対策が重要視されてきたが、近年、移植後早期の好中

球減少期でも糸状菌感染症のリスクにより予防的抗真菌薬の使い分けがなされる傾向にある。

また、アスペルギルスガラクトマンナン抗原や β -D-グルカンなどの血清学的検査やCT等の画像診断の進歩により、確定診断を待たずして、早期の診断・治療介入が可能となってきた。従来、遷延する抗菌薬不応性の発熱性好中球減少症例に対して、発熱のみを指標に抗真菌薬を開始する経験的治療が主軸であったが、今日では、胸部CT検査、血清学的検査、及び血液培養検査などを行い、真菌感染を示唆する所見を認めた場合にのみ抗真菌薬を開始する早期治療の有用性・実施可能性が報告されつつある。なお、血液患者の多くは抗真菌薬予防投与下にあるため、ブレークスルー感染を考慮して、予防薬とは異なるクラスの抗真菌薬へ変更をするといった配慮も必要である。

血液疾患自体の治療の進歩に伴い、宿主要因はより多様化し、深在性真菌症の予防・治療における適応や薬剤の選択は今後更に複雑化することが予測される。しかし、どのような状況下でも、宿主因子と環境因子を把握する、臨床所見もふまえて具体的な真菌種を想起する、各薬剤の特性を理解するといった大原則に立ち返り、どのような戦略が最も有効かを症例毎に検討することが大切である。また、血液患者の全身状態・真菌感染リスクは刻々と変化するため、現行の予防・治療内容を繰り返し評価し、状況に応じて変更するなどの臨機応変な対応が望まれる。

血液領域における真菌感染対策は格段に進歩してきているが、更なる治療成績向上のために解決すべき問題は尽きない。今後これをいかに克服すべきか、その方向性について一緒に考えてみたい。

ランチオンセミナー 1

多職種連携による抗菌薬適正使用一やればできる！一

筑波大学医学医療系・水戸協同病院グローバルヘルスセンター感染症科

矢野 晴美

21世紀のヘルスケア・プロフェッショナルのあり方として、多職種連携が提唱されて久しい。現在、国内の感染症専門医の数は、2015年10月現在で、1,226名である。県によるばらつきも大きく、茨城県では8名しかいない。そのような状況下で、患者に安全かつ適切な感染症診療を提供するには、感染症診療にかかわる多職種により、包括的な連携が必要である。専任の感染症医師がいない施設でも、感染管理認定看護師、感染症の認定薬剤師、認定検査技師、協力してくれる事務など、病院全体での取り組みが必要である。

本講演では、感染症専門診療と感染対策を連動しながら、多職種連携で取り組んでいる当院での活動を紹介させていただきながら、これからの5~10年先の課題、微生物検査方法の変化や進化によって、どのような未来像が描けるのかを考えたい。近未来のヘルスケア・プロフェッショナルの感染症診療と教育について、議論する。

ランチョンセミナー 2

Do you know the concept of “anti-anaerobic quinolone” ?

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

三嶋 廣繁

臨床検査室における嫌気培養法の工夫や改良だけではなく、次世代シーケンサーを利用した網羅的細菌叢解析法により各種感染症における嫌気性菌の関与が再認識されるようになってきた。嫌気性菌感染症に関しては、早期診断、必要に応じた外科的アプローチ、早期の治療開始が患者転帰を改善する上では重要であることは言うまでもない。代表的な嫌気性菌感染症の治療薬としては、ペニシリン系薬、セファマイシン系薬、オキサセフェム系薬、β-ラクタマーゼ阻害薬配合薬 (sulbactam/ampicillin, tazobactam/piperacillin, clavulanic acid/amoxicillin, sulbactam/cefoperazone など)、カルバペネム系薬、クリンダマイシン、メトロニダゾール、ミノサイクリンがあげられる。しかし、最近では、前述した抗菌薬以外にも抗嫌気性菌活性を有するキノロン系薬も臨床使用できるようになっている。このようなキノロン系薬を総括して “anti-anaerobic quinolone” と呼ぶ。一般的に、キノロン系薬は殺菌性が高く、固形臓器への組織移行性も高い薬剤である。代表的な “anti-anaerobic quinolone” としては、moxifloxacin, sitafloxacin, garenoxacin などが挙げられるが、日本ではいずれの薬剤も経口薬のみしか上市されていないことはきわめて残念である。

また、日本でも 2014 年からメトロニダゾールの注射薬も使用できるようになったことから、従来から臨床現場で汎用されてきた抗嫌気性菌活性が低い注射用キノロン系薬である ciprofloxacin, levofloxacin, pazufloxacin の臨床応用範囲が拡大したとも言える。

さらに、微生物学的には偏性嫌気性菌に分類されないが通性嫌気性菌 (微好気性菌) に分類される *Streptococcus anginosus* group は、呼吸器感染症や侵襲性感染症において重要な原因微生物であることも明らかになってきた。この菌種群は、偏性嫌気性菌との複数菌感染をきたしている症例も多く、このような症例に対しても “anti-anaerobic quinolone” は有効性が高い薬剤と考えられている。

ランチョンセミナー 3

感染症診療を変える微生物検査の進歩—質量分析装置 (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科病態解析・診断学分野 (臨床検査医学)¹⁾、長崎大学病院検査部²⁾

柳原 克紀¹⁾²⁾

薬剤耐性菌の蔓延や免疫不全宿主の増加に伴い、感染症の診療は難しくなってきた。感染症診療を適切に進める上で微生物検査の役割は大きい。質量分析装置 (Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: MALDI-TOF MS) は従来とは全く異なる原理であり、期待されている診断機器である。簡便である

とともに短時間で結果が得られることが、大きな特徴である。ランニングコストも安価であり、多くの医療機関で導入されることが予想される。レーザーでイオン化した高分子を飛散させ、真空管の中での飛行時間を測定してマスマスベクトルを作成することで、主にタンパク質の質量を分析する装置である。この飛行速度は質量が小さい分子ほど速く、質量が大きい分子ほど遅くなるという特徴がある。検出器までの到達時間が分子の質量によって変化するため、飛行時間を分子質量に置き換えてマスマスベクトルを作成することができる。得られたマスマスベクトルと、装置内に登録されている約 3,000 菌種のデータベースを照合する。独自のアルゴリズムによって信頼度のスコアが高い菌種が同定結果として提示される。同定には主にリボソームタンパク質のマスマスベクトルパターンが利用されており、一般的な生化学的同定法との一致率は種レベルで約 85%、属レベルで約 95% 程度の高い成績がえられる。同定まで約 10 分という迅速性は大きな長所であり、高い正確性と再現性を併せ持っている。我々の検討でも、臨床サイドへの報告は一日程度早くなることが示された。一般細菌以外にも真菌や嫌気性菌の同定も可能である。従来の検査では同定できなかった株が、本装置で同定できることがしばしば経験され、生化学的同定検査の弱点を補う側面もある。消耗品はマトリクス程度であり、ランニングコストの面からも優れる。弱点としては一部には識別が困難な微生物が存在し、*Streptococcus* 属、*Enterobacter* 属ならびに *Acinetobacter* 属では同定の信頼度がやや低下する。また、*Shigella* 属は同定が不可能な代表的な菌で、*Escherichia coli* と誤同定してしまうため、その判断には十分に注意する必要がある。今後は、データベースの充実により同定精度が向上することや薬剤耐性菌の検出も可能になることが期待される。講演では、日本臨床微生物学会で作成中の MALDI-TOF MS 検査ガイドについても紹介したい。

ランチョンセミナー 4

インフルエンザ診療の最近の動向

東北医科薬科大学病院感染制御部

関 雅文

インフルエンザは、「老人のとしびを消す病気」と呼ばれ、特に高齢者にとってきわめて重要な呼吸器感染症である。毎年冬にインフルエンザウイルスが人々の間に流行することで発症するが、肺炎などの合併症で重症化する可能性も高く、注意が必要である。

以前は、うがいと手洗いを中心とした予防と対症療法のみであったが、オセルタミビル他、近年はペラミビル (ラピアクタ) など長時間作用型の抗インフルエンザ薬が登場するに及んで、インフルエンザの治療法は大きく進歩した。一方、2009 年のいわゆる新型インフルエンザと呼ばれたパンデミックによって、致死的な重症肺障害患者に対する対応を含めた、具体的な治療のコンセンサスが世界的に求められるようになってきた。

今回は、インフルエンザの重症化に関する病態・機序を

改めて考えるとともに、わが国での治療薬の選択状況や、肺炎球菌ワクチンなども含めた予防戦略など、最近のインフルエンザと関連する肺炎の診療の方向性を、感染制御の立場からも俯瞰してみたい。

ランチョンセミナー 5

肺炎球菌ワクチンに関する最新の話—高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチンの再接種を含めて—

独立行政法人国立病院機構長崎川棚医療センター
呼吸器内科

川上 健司

肺炎球菌はヒトの鼻咽頭に常在する細菌であり、主に小児と高齢者に感染症を引き起こす病原細菌である。このため感染症の予防として、小児と高齢者に対するワクチン接種が行われている。肺炎は高齢者の死因の大きな要因であり、肺炎球菌は市中肺炎の起炎菌として常に第1位の頻度で肺炎を起こす重要な細菌である。また、院内肺炎、介護施設入所者の肺炎、あるいは誤嚥性肺炎でも肺炎球菌を検出することは多い。現在わが国で高齢者に使用可能な肺炎球菌ワクチンは23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(PPSV23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine)と13価肺炎球菌結合型ワクチンの2種類がある。

高齢者に対するPPSV23とインフルエンザワクチンの併用接種が肺炎の予防に有用であるというエビデンスが2010年にわが国から報告された。Maruyamaらのナースিংホーム居住者(平均年齢84.8歳)を対象としたPPSV23の有効性に関する無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、ほぼ全例にインフルエンザワクチンが接種されていた。この研究ではPPSV23接種(502例)では非接種群(504例)に比して肺炎球菌性肺炎の発症を63.8%、全肺炎の発症を44.8%抑制した。さらに、死亡率も減少させており、ナースিংホームにおけるPPSV23接種の重要性を示した。また、我々は、インフルエンザワクチン接種のために受診した65歳以上の高齢者778人を対象に多施設非盲検無作為化比較試験を施行した。結果は65歳以上全体としては肺炎の発症は減少傾向ではあったが、有意な抑制効果を認めなかった。しかし、層別解析では75歳以上の高齢者、慢性肺疾患、杖歩行や車椅子乗車の可能な歩行困難症例という肺炎を発症しやすい群においては有意に肺炎の発症を抑制した。さらに、医療費に関する検討では全症例、75歳以上の高齢者、慢性肺疾患、歩行困難症例においてPPSV23の接種が有意に医療費を抑制するという結果を得た。このようなわが国における臨床研究から、PPSV23はインフルエンザワクチンとの併用で肺炎の発症予防効果があり、医療費の抑制にもつながることが示された。このようなエビデンスをもとにPPSV23は2014年10月1日からB類疾病の定期接種のワクチンとなった。

PPSV23は毎年接種するインフルエンザワクチンとは異なり、5年程度有効である。2009年10月に厚生労働省は「65歳以上で最初のPPSV23接種から5年程度経過した場合に再接種が可能」と認可した。この結果、PPSV23は2011

年ころから本格的に再接種が施行されるようになった。再接種に関して、わが国ではOhshimaらが慢性呼吸器疾患患者において、副反応など安全性に問題がすくないことや血清型特異的オプソニン活性(OPA)が再接種で再び上昇することを報告した。しかし、わが国での再接種に関する報告は少なく、今後再接種が増加していく中で、再接種に関するエビデンスが重要であると考えた。そこで我々は70歳以上の日本人高齢者におけるPPSV23再接種時の安全性及び免疫原性の検討を多施設共同非無作為化非盲検試験で施行した。目的は70~89歳の日本人高齢者にPPSV23を再接種及び初回接種した際の免疫原性及び安全性を評価することとした。再接種群は、5年以上前に、PPSV23接種が確認された被験者を対象とした。免疫原性は、接種前及び接種4週後の14血清型に対する特異的IgG抗体価及び6血清型に対するOPAを評価した。安全性は、接種後14日以内の注射部位及び全身性の有害事象について再接種群と初回接種群で比較検討した。この研究では再接種群161例、初回接種群81例の計242例が試験を完了した。再接種群及び初回接種群でのPPSV23接種4週間後の特異的IgG抗体価及び特異的OPAは、すべての血清型で接種直前より高かった。注射部位の有害事象は再接種群で初回接種群より高かったが、ほとんどが軽度又は中等度であった。全身性の有害事象は2群間で同様であった。結論として70歳以上日本人高齢者へのPPSV23再接種により血清型特異的IgG抗体価及びOPAは上昇し、安全性に関して再接種は良好な忍容性が確認された。

ランチョンセミナー 6

1. 成人肺炎球菌ワクチンの臨床効果における免疫機序—2つのワクチンはどう違うか?—

東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学
分野

川上 和義

平成23年の厚生労働省の人口動態統計では、肺炎が日本人の死亡原因の第3位となった。肺炎は、特に高齢者に多くみられ、超高齢化社会を迎えたわが国ではその予防が重要な対策として求められている。肺炎球菌は成人肺炎の最も頻度の高い起炎菌であるとともに、髄膜炎などの侵襲性感染症を起こし重症化することが少なくないため、65歳以上の高齢者、慢性心肺疾患や糖尿病などの基礎疾患を有する患者では肺炎球菌ワクチンの接種が強く推奨される。

成人の肺炎球菌ワクチンは、従来からの莢膜多糖を抗原とした23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンPPSV23(ニューモバックスNP)に加えて、13価の莢膜多糖にキャリアタンパク質として無毒化ジフテリア毒素CRM₁₉₇を加えた13価肺炎球菌結合型ワクチンPCV13(プレバナー13)が65歳以上の高齢者に使用できるようになった。PPSV23とPCV13は、それぞれ胸腺非依存性、胸腺依存性抗原と言われ、抗体産生機序が大きく異なる。PPSV23はヘルパーT細胞の関与はなく、脾臓の辺縁洞

B細胞が主として抗体を産生し、免疫記憶が成立しない。そのため、およそ5年で有効な抗体が低下し、再接種が必要となる。一方、PCV13では、CRM₁₉₇に対するヘルパーT細胞の活性化が起こり、その関与の下で濾胞B細胞が肺炎球菌の莢膜多糖に対する抗体を産生する。そのため、免疫記憶が成立するとともに、親和性成熟やIgGサブクラスへのクラススイッチがみられる。

平成26年10月よりPPSV23が定期接種化され、同年6月よりPCV13が高齢者を対象に接種が可能となり、現在高齢者では2種類の接種可能な肺炎球菌ワクチンが存在する。PPSV23の定期接種が円滑に実施されるよう配慮すべきであるが、一方でこれらをどのように使い分けるのか、あるいは併用するのかについての議論も開始されている。そのための臨床的エビデンスの構築も今後の重要な課題である。本講演では、これら2種類の肺炎球菌ワクチンを理解する上で必要な免疫学的事項を分かりやすく解説するとともに、海外などで実施されている両ワクチンの免疫原性に関する臨床研究の報告についても併せて紹介したい。

2. 肺炎球菌ワクチン接種をどう進める(勧める)か?—臨床現場での格闘と葛藤—

板橋中央総合病院呼吸器内科

高尾 匡

わが国では成人用として23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(PPSV23)と13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)の2種類の肺炎球菌ワクチンが認可されていますが、その適応に関しては明確な基準はなく、医師と患者に選択がゆだねられている現状があります。

現在、定期接種がPPSV23のみに認められ、初回のみ、5歳刻みの年齢など対象が限定されています。TVコマーシャルと65歳以上に対する定期接種化により、多くの高齢者が肺炎球菌ワクチンに関心を持つようになり、接種希望者が急増しています。このような状態で臨床現場では、どのように対応すべきなのでしょう?また、正解はあるのでしょうか?多様な背景、価値観とニーズを持つ接種希望者に臨床現場で対応するのは大変で、格闘と葛藤の日々ですが、見えてくるものもあります。

今回は、私共の施設で、どう接種を進めているか、また接種の勧め方のコツなどについてお話しさせていただきたいと思います。

Key words は、VPD (Vaccine Preventable Diseases)、集団免疫、多糖体ワクチンと結合型ワクチンの差異、筋肉注射の意義、Meta-analysis、CAPiTA試験、ACIPの推奨、などで、自施設でのワクチン接種方針決定とその根拠、外来での説明と接種の実際、そしてインフルエンザウィルスワクチンやワクチン以外の肺炎予防の重要性についても短い時間ではありますが、ふれてみたいと思います。

ランチョンセミナー7

Tenofovir based regimen の臨床的有用性

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¹⁾、国立病院機構大阪医療センター臨床

研究センターエイズ先端医療研究部²⁾

湯永 博之¹⁾ 渡邊 大²⁾

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) はヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) で、1日1回の投与で抗ウイルス効果を示す。また、耐性変異への抵抗性と忍容性が良好なことより、臨床使用開始から10年以上経たなお治療ガイドラインで推奨され、抗レトロウイルス療法 (Antiretroviral Therapy: ART) のファーストラインとして使用され続けている。

TDF 製剤は本邦では2004年にビリアード錠300mgとして登場し、2005年にエムトリシタピンとの合剤であるツルバダ配合錠 (TDF/FTC) が発売され、1日1回内服という服薬の簡便化が期待できる時代が訪れた。また、2006年には、米国で世界初のSingle Tablet Regimen (STR) であるAtripla (EFV/TDF/FTC、本邦未承認) が発売され、ARTは大幅に簡素化できる時代となった。2013年、本邦初のSTRであるスタリビルド配合錠 (EVG/COBI/TDF/FTC) が発売され、本邦においても本格的なSTR時代が到来した。

TDF 製剤は国内外の豊富な使用経験から、有効性はもとより安全性に関する知見が集積している。TDFの副作用として腎機能障害等が報告されており、患者の高齢化や治療の長期化を背景として関心は高まっている。

本セミナーでは、今なおARTの重要な一翼として位置付けられているTDFについて、国内外の豊富な使用経験に基づく知見から、その功績と今後の課題について整理したい。また、国内で最も長期の使用実績があるSTRであるスタリビルド配合錠の使用経験についても触れたい。

ランチョンセミナー8

結核と非結核性抗酸菌症に関する話題

慶應義塾大学医学部感染制御センター

長谷川直樹

我が国の結核罹患率は1999年に一時的に上昇したが、厚生労働省の結核緊急事態宣言によりその後は順調に減少し、2014年には新規登録結核患者は19,615例と初めて20,000を下回り、人口10万対罹患率も15.4まで低下し結核中蔓延国になった。しかし患者の高齢化が著しい、若年者の結核では外国籍症例の増加が著しい、などの特徴がある。世界的に結核制圧を進めるには、HIV感染例への対応が必要であることが知られているが、昨今糖尿病が注目されている。特に血糖コントロール不良の糖尿病は結核感染、発病、重症化のリスク因子であり、糖尿病は経済状況に関係なく世界的にどの地域でも増加傾向にあり今後の結核対策における大きな課題である。患者の発見には結核菌の迅速な検出が重要であるが、昨今の技術革新により遺伝子検査法は著しく進歩し、検体処置から約2時間で結果を得られるまでになってきた。この技術は患者発見の効率化が進み発展途上国における結核対策に大きく寄与しただけでなく、医療施設内の結核対策にも有用である。今後我が国における重要な結核対策は、interferon-γ release assay

などを使用しながら、治療適応となる潜在性結核感染症例を適確に発見することである。発病リスクとして知られているさまざまな背景因子があるが、発病の相対危険度が4を超す要因を有する場合には治療の適応と判断される。また、4以下のリスク因子が重複する場合にも発病リスクが上昇する可能性にも留意する。一般的にイソニアジド（INH）を6～9カ月間使用投与するが、今後はすでに米国などで利用されているINHと半減期の長いリファマイシン系の薬剤であるリファンピシンを併用し、毎週1回、全部で12回（3カ月）で治療を終了できるレジメの導入が望まれる。

同じ抗酸菌に分類されるが、人を宿主とする結核菌と異なり非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteria：NTM）は土壌や水系などの環境や家畜などの動物に常在する。現在約180種類が知られているが、うち約20菌種が人に感染症を惹起する主要菌種として知られている。感染臓器としては呼吸器系が最も多く、起因菌としては世界的にも *Mycobacterium avium* complex（MAC）によるものが最も多い。特に2014年の全国疫学調査によれば、肺NTM症の罹患率は14.7/10万人であり、菌が検出されている肺結核患者をすでに凌駕している可能性が示された。さらに原因菌に注目するとその約90%をMAC菌が占めることが我が国の特徴である。肺NTM症は一般的に慢性経過をたどるが、中には月単位で急速に進行し致命的な経過をたどる例がある。診断と治療開始時期をわけて考えるが、治療開始時期は確立していない。治療にはマクロライドを含む複数の薬剤を用いる。治療期間は年余におよぶが、治療期間は定まっていない。治療中は定期的に喀痰検査を行い排菌状態をモニターすることが重要である。空洞を呈する例、経過中に空洞形成を認める例ではアミノグリコシドの使用が推奨されるが、最近では呼吸器系への移行性および副作用の軽減を考慮して吸入療法が注目されている。呼吸器系以外では主に迅速発育菌による皮膚・軟部組織病変が多く、中でも *Mycobacterium abscessus* 症は難治性として注目されている。NTMは結核に比べると検査法が十分整備されておらず、同定法、薬剤感受性検査なども確立していない。NTM感染症は人から人に感染しない、治療法が確立していない、慢性経過を呈する者が多い、などの点から診断されても経過観察がおろそかになる場合があるが、治癒することの無い疾患であり、中には進行性で治療のタイミングを逸する例もあるので定期的な経過観察は必須である。

ランチョンセミナー 9

1. ミクロビオータの最近の話題

愛知医科大学病院感染症科/感染制御部

山岸 由佳, 三嶋 廣繁

ミクロビオームとは細菌叢を構成する個々の細菌ゲノムの集合体のことである。細菌叢とヒトの疾患との関連性についての研究は古くから行われてきたが、培養が難しい細菌の存在や、細菌叢の多様性などが原因で、明確な解明は

困難とされていた。近年では、人の常在細菌叢（ミクロビオータ）から得られた構成細菌種の集合ゲノムDNAをメタゲノム解析、あるいは超高速シーケンサー（通称、次世代シーケンサー）を用いて解析がすすめられている。ミクロビオーム研究の進展により、種々の解析がすすめられている。人の常在細菌叢の全体像については、2010年以降に発表されたプロジェクトでは被験者当たり数ギガ塩基対の配列データから数百万の遺伝子が同定されてきている。また、これらの情報は年齢、性別、人種、家族や背景（妊婦、生活習慣など）によって特徴がみられている。さらに、疾患との関連として、腸疾患や肝疾患、皮膚、自己免疫疾患、肥満などとの関連性が明らかにされてきた。最近のミクロビオーム研究は、腸内細菌叢だけではなく腔内細菌叢についても進められている。1例として、Linder Kらは母親の腔ミクロビオームの変化が、子供の腸内細菌叢と脳の発達に影響を及ぼすという新たな研究成果も報告している（J Clin Endocrinol Metab 2015；100（11）：4029-4036）。本セミナーでは、腸内細菌叢と各疾患や病態との関わりなどについて最新の報告を紹介する。

2. ミクロビオータ研究と感染制御

聖マリアンナ医科大学内科学総合診療内科

國島 広之

現在、インフルエンザや感染性胃腸炎などの市中感染症、MRSAやESBLs産生菌などの薬剤耐性菌や *Clostridium difficile* 感染症などの院内感染症がみられているとともに、我が国では超高齢化社会の到来のなか、在宅診療を含む診療所、高齢者施設、病院が連携して感染症診療を含めた医療を担っている。近年、適切な抗菌化学療法（antimicrobial stewardship）が推進されているものの、CRE（カルバペネム耐性腸内細菌）など新たな薬剤耐性菌が見られているのが現状である。

ヒトは様々な正常細菌叢を有しており、そのなかでも腸内ミクロビオータ（Gut Microbiota）は加齢やヒトの免疫機構および、耐糖能異常、炎症性腸疾患、精神神経疾患など様々な疾患との関連が報告されており、近年では、次世代シーケンサーの活用に伴い、多くの微生物が同定されるとともに、解析が行われつつある。1928年のフレミングによる *Penicillium chrysogenum* が産生するペニシリンの発見に始まり、我々は多くの微生物を利用しており、新規抗微生物薬の創薬推進とともに、感染症に対する新たなアプローチが求められている。従来、腸内ミクロビオータへは、プロバイオティクスが広く利用されており、感染症および感染制御領域に関しても新たな活用が期待されている。

ランチョンセミナー 10

敗血症診療改善のために

国立成育医療研究センター病院集中治療科

中川 聡

敗血症は、1991年のAmerican College of Chest Physicians（ACCP）/Society of Critical Care Medicine（SCCM）

コンセンサス会議では、感染症によって引き起こされた全身性炎症性反応症候群（systemic inflammatory response syndrome）と定義づけられた。敗血症のうち、臓器障害を伴う病態を重症敗血症と呼んだ。重症敗血症の死亡率は、約3割とされる。このACCP/SCCMコンセンサス会議定義が最近まで広く使用されてきたが、今年、その定義が全世界的に改訂された。新定義では、敗血症は、感染症に伴う臓器不全と定義される。すなわち、旧定義の重症敗血症が、新定義の「敗血症」となったのである。

旧定義の重症敗血症でも、新定義の敗血症でも、感染症にともなって臓器不全を呈した状態が注目される。その臓器障害は、心血管系、呼吸器系、腎泌尿器系、肝臓、中枢神経系、造血管といった多臓器で出現しうる。これらの臓器障害は、補助療法が必要となり、集中治療の対象となりうる。

我が国の敗血症の死亡者数は、過去10年で1.8倍に増加している。これは、高齢化社会に突入し、高齢者の敗血症罹患が増えていることに他ならない。これは、肺炎による死亡者数が増えている状況とリンクしていると考ええる。

敗血症の初期症状は、発熱を除くと、非特異的な症状から判断をせざるを得ず、早期発見が難しいという特徴がある。救急外来で対応する医師や、病棟急変に対応する看護師が、敗血症をいかに疑って、その後の治療を続けるかがカギとなる。病院内での早期発見では、Early Warning ScoreとかRapid Response Teamのような仕組みを活用するというのも、一案である。

前述の通り、敗血症の死亡率は約3割である。一方、生存した患者は、すぐに罹患前の状態に戻れるのであろうか。米国からの報告では、かなりの数の患者が、回復後、日常生活に支障をきたす状態を有することがわかっている。すなわち、敗血症の生存者にとっては、適切なりハビリテーションや長期支援が必要となることが多い。

敗血症診療においては、早期発見、早期治療の開始、重症度に合わせた集中治療、その後の、生存者のリハビリテーションや長期支援といったシームレスな連携が重要である。その連携においては、感染症専門家と集中治療医といった専門家の連携のみならず、他の領域の医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師、臨床工学士、理学療法士、作業療法士、ソーシャルワーカーといった多職種によるチーム医療が重要である。この様な診療体制の確立のためには、医療従事者においても敗血症の認知をさらに高めること、早期の認識から早期の治療開始へのプロセスが機能しているかどうかを評価すること、さらには、適切な感染症治療や補助療法によって、患者の生命予後や機能予後がどのように改善されるかを評価する必要がある。

ランチョンセミナー 11

1. 救急・集中治療領域における抗菌薬バンドル—MRSA感染症を中心に—

広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門救急集中治療医学

志馬 伸朗

救急集中治療領域における感染症診療は、重症患者の予後に直結する重要な診療項目である。対象感染症の多くは、敗血症/敗血症性ショックの病態をとることが多い。敗血症に関しては、複数の臨床研究及びこれらをまとめたシステマティックレビュー/メタ解析、および診療ガイドラインが存在する。これらで述べられている感染症診療のポイントとして、1) 初期経験的抗菌薬の適切性（感染巣に適切な移行能を有し、のちに判明する原因微生物に対して感受性を有するものが使用されていること）が、生命予後を改善させる因子である、2) 原因微生物を同定し適切性を評価するために、抗菌薬投与前に血液培養および想定される原因臓器からの膿性検体を微生物検査に提出する、3) 初期抗菌療法の後、培養同定感受性結果に基づき適切な標的抗菌薬に変更する、および/あるいは、可及的早期に抗菌薬を終了する、などがあげられる。

一方、ICU内はもとより、院内で発生する感染症は、耐性菌に起因する危険性が高い。近年では、Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) 産生菌や、カルバペネム耐性菌などグラム陰性桿菌群への注目が集まっているが、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）は依然として頻度の高い主要な耐性菌の一つである。これら耐性菌に対する配慮が、感染症診療における重要課題である。

MRSAに対する抗菌治療に関しては、わが国では本学会からも“MRSA感染症の治療ガイドライン”が報告され、診療指針として広く利用されている。しかし依然として、現場の診療では悩む場面が少なくない。とりわけ救急集中治療患者においては、患者背景や重症度とも関連して、MRSA感染症診療において特別な配慮を考慮すべき点がある。

以上を踏まえ、本講演では、現時点までに得られるエビデンスに実際の臨床現場の現状も加味し、救急集中治療領域における抗菌治療の原則を、主として敗血症を対象に“抗菌薬バンドル”として提示する。とりわけ、MRSAが原因菌である場合の抗菌治療において留意すべき点を、各原因臓器に分けてまとめてみたい。

2. 劇症型感染症の発症メカニズム—呼吸器感染症からの考察—

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

館田 一博

肺炎が死因の第三位となった現在、これまで以上に呼吸器感染症が注目される状況になっている。過去20年の疫学統計において、高齢者肺炎死亡数の著明な増加、若年者の呼吸器感染症における死亡数の減少は明らかであるが、成人年齢における肺炎死亡の割合は大きく変化していないことが報告されている。いわゆる健康成人における重症型・劇症型呼吸器感染症の問題である。なぜこの人がこのような重症肺炎になるのか、臨床的に説明のできない症例に遭遇することがある。原因菌としては肺炎球菌、レジオネラ、あるいはインフルエンザ後の細菌性肺炎などが重要

であるが、その発症メカニズム、劇症化機序に関しては明らかになっていない。肺炎球菌性肺炎においては、マウス感染モデルにおいて、CBA/JN マウスが肺炎球菌の莢膜型 19 に対して特異的に高い致死感受性があることが報告されており、現在、その遺伝学的背景および致死感受性のメカニズムについて検討されている。またレジオネラ肺炎においては、気道上皮細胞のアポトーシスが本症の発症病態に関連していることが明らかとなっており、また高濃度の酸素が本症の病態の悪化の要因となっていることが報告されている。臨床で経験されるレジオネラ肺炎では、陰影に比して強い低酸素血症が見られることが多く、これらの知見は本症の発症病態および重症化機序として重要であると考えられる。また、インフルエンザ後の肺炎球菌あるいは黄色ブドウ球菌性肺炎の合併が生存率に大きく影響することは以前より知られていた。そのメカニズムに関して多数の報告がなされているものの、依然として不明な部分も多いと言わざるを得ない。ウイルス感染により惹起される気道線毛の破壊や感染防御反応が、続発する細菌感染症の抵抗性を減弱させているという事実は重要である。これら知見から、抗菌薬以外の新しい治療法が見つかることが期待されている。本講演では、健常人に発症する劇症型呼吸器感染症の発症メカニズムに関して、臨床的特徴を概説するとともに、各種動物感染モデルを用いた実験系による発症病態の解析結果を報告したい。それぞれの細菌がもっている病原因子と、これに対する生体反応の視点から劇症型呼吸器感染症の発症メカニズムについて考察し、これからの治療戦略の方向性についてご参加の先生方と議論できればと考えている。

ランチョンセミナー 12

成人の肺炎における原因菌の動向と治療

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

梅木 健二, 門田 淳一

成人の肺炎は呼吸器感染症の代表的疾患で、わが国における肺炎の死亡者数は年間 12 万人を超え、2011 年以降死因の第 3 位となり、その約 96% を 65 歳以上の高齢者が占める。高齢化率を先進諸国と比較すると、わが国は 1980 年代までは下位、90 年代には中位であったが、2005 年以降最も高い水準となり、世界のどの国もこれまで経験したことのない高齢社会を迎えている。このように世界に例をみない速度で高齢社会が進展したために、肺炎を取り巻く環境も大きく変化した。欧米には存在しない介護保険制度が 1997 年に制定され、そのシステムの元に「老健」や「特養」などの介護施設や自宅で介護を受けている高齢者が増加し、これら的高齢者は市中肺炎では比較的分離頻度の少ない肺炎桿菌やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌などの原因菌による肺炎を発症することが報告されてきた。

また、悪性新生物による死亡者数は、1981 年に脳卒中を抜いて以来増加し続けているが、診断率の向上に加えて化学療法をはじめとする治療も進歩し、副作用対策の改善もあって治療効果の向上がみられ、外来化学療法へ移行す

るケースが多くなった。さらに関節リウマチなどの難治性免疫性炎症性疾患に対してはステロイドや免疫抑制薬に加え、TNF 阻害剤や IL-6 受容体阻害剤などの生物学的製剤が開発され、既存の治療法と比較して優れた有効性が得られるようになってきている。しかしながら、こうした最近の医療の急速な進歩と引き換えに免疫抑制状態をきたし、肺炎をはじめとした感染症を発症するリスクが増加してきている。従って、市中といえども高度のリスクを有する宿主に肺炎が生じる可能性が増加してきていることに注意すべきである。

このように高齢化、すなわち老化による身体機能の低下に伴った肺炎や、高度医療（抗がん剤や免疫抑制薬、血液透析など）に伴う耐性菌性肺炎や日和見感染が増加した社会背景を考慮して、日本呼吸器学会から医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドラインが策定された。NHCAP はそれ自体が診断・治療のストラテジーを決定する上で重要な概念であるとともに、このような時代的背景や経緯を考えると、市中肺炎から多くの耐性菌肺炎や予後不良肺炎を除外する上で重要な概念であるといえよう。NHCAP は、多様な環境における種々の病態・基礎疾患・合併症を背景として発症する肺炎であり、個々の病状は様でなく、基礎にある病態によってリスクが異なる。近年国内において NHCAP に関する研究が多数報告されており、耐性菌保有リスクや死亡に関わる因子の解明が進んできている。

NHCAP の主要な原因は誤嚥性肺炎であるとされているが、多くは不顕性誤嚥によって生じるため、わが国の高齢社会と踏まえると市中肺炎にも誤嚥性肺炎が含まれていると考えられる。我々は、市中肺炎と NHCAP を含めた超高齢者の誤嚥性肺炎を、(1) 神経疾患または意識障害による臨床的な嚥下障害の所見がある、(2) 背側・下葉に分布する陰影が胸部 CT で確認された症例と定義し、死亡のリスク因子を解析したところ、耐性菌を標的とした治療の失敗よりも誤嚥性肺炎の存在自体が予後不良の因子であることを明らかにした。つまり予後不良の因子は耐性菌や発症の場による肺炎の分類のみならず、反復する誤嚥性肺炎などの患者背景にもあることを認識すべきである。

現在の肺炎診療は、発症の場による分類をもとにガイドラインで定義されたことで、治療ストラテジーは明確になっている一方で、病態や背景因子は複雑になってきているため、生命倫理等を含めた肺炎を取り巻く環境は混沌としてきている。近年の研究で解明された耐性菌保有リスクや予後規定因子は、NHCAP に特有のものではなく成人の肺炎に共通していると考えられ、成人の肺炎を統括したガイドラインの作成が望まれており、現在肺炎のガイドラインの改訂作業が行なわれている。本講演ではこのような成人の肺炎について現状を踏まえ総合的に考察したい。

ランチョンセミナー 13

1. 最新 HIV 感染症治療ガイドラインの解説

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

鯉淵 智彦

HIV 感染症の診療はまさに日進月歩である。世界の主要なガイドラインは1年に一度は改訂されることが多く、非専門医が最新情報を得続けるのはなかなか難しい。日本国内の感染者数は年間に約1500人ずつ増加しており、医療のあらゆる場面で遭遇する機会がある。最新情報へのアクセスの難しさなどが日常診療の心理的な壁となっている可能性は否定できず、情報を簡便に入手できるような手段が必要である。治療に関する最新情報を広く提供するために、日本では厚生労働科の研究班が抗 HIV 治療ガイドラインを毎年発行している。このガイドラインは研究班の HP (<http://www.haart-support.jp/>) からどなたでもダウンロード可能である。年間ダウンロード数は1万件を超えており、一定の役割は果たしていると考えられる。これまで、ガイドラインの最大の役割は、適切な治療開始時期と初回治療の抗 HIV 薬選択に関する情報を提示することであった。しかし2015年には、CD4数に関わらず（つまり感染してから経過時間によらず）治療の開始が利益につながるというエビデンスが報告され、原則としてすべての HIV 感染者に対して治療開始が推奨されるようになった。予後の改善に伴う内服期間の長期化により、ウイルスが安定して抑制されていれば維持療法に変更するという考え方も出てきているため、初回治療のみならず、さまざまな場面における薬剤選択に関する情報を提供し、治療の長期化に付随する問題（高齢化、合併症の増加）への対応策を示すことがガイドラインの主要な目的となってきた。

抗 HIV 治療薬は現在も進歩を続け、抗ウイルス効果がより高く、薬剤耐性ウイルスが生じにくく、副作用の少ない薬剤が開発されている。さらに近年は、1日の内服錠数を少なくするために3種類の抗 HIV 薬が1剤となった薬剤も開発されている。ガイドラインは分かりやすく情報を提供するように作成されているが、情報量は多くかつ多岐にわたる。本ランチョンセミナーでは最新のガイドラインのポイントを示しながら、その背景となる情報にも触れてみたい。

2. ガイドラインに基づいた治療の実際

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

抗 HIV 療法のガイドラインは毎年改訂されており、推奨されている治療薬の組合せは複数存在する。これは個々の患者さんの状態に応じて、ベストと考えられる組合せが変わってくることを意味する。一人の患者さんにおいても、場合によっては途中で治療を変更した方がよいこともある。治療導入時の組合せを一生内服し続けることは、むしろ希なことなのかもしれない。HIV の増殖を検出限界以下に抑制し、この状態を維持するためには、強力な抗 HIV 効果を持つ治療法を、良好なアドヒアランスで服薬し続けなければならない。そのためには、継続内服が容易であることと、長期安全性が期待できることが重要になってくる。

ガイドラインで推奨されている組合せには、それぞれ長

所と短所があり、患者さんの状態に応じて、どの点をより重要視すべきかが変わってくる。患者さんの持つ合併症やライフスタイルに応じて適切な組合せを選んでいく、いわゆるテーラーメイド的なアプローチが求められていると言える。「ガイドラインに基づいた治療の実際」として、実際の経験を交えながら、治療薬選択のヒントについて概説する。

ランチョンセミナー 14

血液疾患における発熱性好中球減少症の治療戦略—血液疾患を中心とした治療全般およびバイオマーカー—

岩手医科大学内科学講座血液腫瘍内科分野

小宅 達郎

発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：以下 FN）とは、抗がん剤化学療法もしくは疾患自体により好中球が減少して、かつ発熱している状態である。末梢血中の好中球数 $500/\mu\text{L}$ 未満あるいは48時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満への低下が予測され、1回の腋窩体温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ あるいは口腔温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ を満たすことで定義される。FN の病態の多くは感染症であり、また重症感染症への進展を想定した対応が必須である。FN の治療においては米国感染症学会（IDSA）もしくは日本臨床腫瘍学会（JSMO）のガイドラインが多く使用されている。

血液疾患の治療経過においては FN が極めて頻繁に認められる。また血液疾患で認められる FN は急性白血球の化学療法や造血幹細胞移植など、いわゆる好中球減少期間が7日間以上である高リスク群の症例が多い。これらの症例においては、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌への活性を有する広域スペクトラムの抗菌薬を FN 併発時に速やかに開始することが推奨される。また初期抗菌薬の開始後も臨床病態や治療効果を評価したうえで、適切に抗 MRSA 薬を追加もしくは他の耐性菌も考慮した抗菌薬治療を行う必要がある。さらには十分かつ適切な抗菌薬治療によっても発熱が継続する場合には真菌感染の可能性も想定して、経験的治療を含む抗真菌薬の治療が必要となる。

上記の好中球減少時における感染症では、発熱以外の臨床所見が出現しないことも多く、また頻度の少ない稀な病原体による感染症の場合もあり、実臨床においては注意深く各症例を診ていく必要がある。特に高リスク群の FN では、臨床所見に乏しいまま短時間で重篤化することがあり、十分に注意が必要である。これらの特徴を背景に、FN において発熱以外のバイオマーカーとなるような指標が期待される。

本セミナーでは、FN 時における抗菌薬および抗真菌薬の治療全般について、また FN 時の真菌感染症を想定した治療やバイオマーカーの検討についても自験例を交えて紹介する。

ランチョンセミナー 15

抗インフルエンザ薬の効果とワクチンの効果についての最新情報—日本の臨床現場で集められたデータを中心に—

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班¹⁾、久留

現在日本では4種のノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬、ザナミビル、オセルタミビル、ペラミビル、ラニナミビルが使用されている。この4種のNA阻害薬が日常臨床に頻繁に使用されている国は日本だけである。

抗インフルエンザ薬が投与された場合、初回投与から37.5℃未満が継続するようになるまでの時間は、発症から初回投与までの時間との有意な関連はみられず、臨床効果のよい指標になる。日本臨床内科医会インフルエンザ研究班の成績では、初回投与から37.5℃未満が継続するようになるまでの時間を解熱時間として各薬剤の臨床効果を2003~2004年流行期から観察を継続している。これまで臨床現場でNA阻害薬が頻繁に使用されてきたが、各薬剤で解熱時間に大きな変化はみられていない。NA阻害薬はB型への効果がA型への効果より弱い傾向があることが示唆されている。

ウイルスのNA阻害薬への感受性の指標として50% inhibitory concentration (IC₅₀) が測定されている。2008~2009年流行期にはオセルタミビルへのIC₅₀が参照株に比較して200倍以上上昇したA (H1N1) ウイルス、所謂オセルタミビル耐性ウイルスの流行がみられ、実際にオセルタミビルでの解熱時間が延長していることが臨床で確認されている。このA (H1N1) ウイルスの流行はその後みられなくなったが、A (H1N1) pdm09で、2010~2011年と2013~2014年流行期にオセルタミビルでのIC₅₀値が著しく上昇したA (H1N1) pdm09が報告され注目を集めた。我々が参加している市販後調査でも、185株中2株 (1.1%) 分離されており、これらのウイルスはペラミビルへのIC₅₀値も上昇していた。これらの株はH275Y変異を有していた。2015~2016年流行期は再びA (H1N1) pdm09の流行がみられており、H275Y変異については注意が必要と思われる。

インフルエンザの予防においては、NA阻害薬による予防も可能となっているが、ワクチンが基本であることに変わりはない。これまで日本ではA/H1N1、A/H3N2、Bから1株ずつ3種類のワクチン株が含まれた不活化HAワクチンが用いられてきた。しかし、現行の不活化HAワクチンの効果は限定的であり、より効果の高いワクチンが求められている。米国では既に多様化が進んでいる。

局所での強い免疫を誘導するワクチンとして、経鼻生ワクチンが開発されている。米国では2~49歳を対象としてすでに長年使用されており、日本でも承認されると思われる。その他、免疫応答を高めるために、接種経路を皮内にしたワクチン、遺伝子組み換え技術を利用したワクチン、アジュバントを添加した不活化HAワクチン、高齢者用の抗原量を増やしたワクチンなどが開発されている。

2015/2016年シーズンのワクチンは、A (H1N1) およびA (H3N2) の株に加え、B型が、山形系統とビクトリア系統の両者が加えられた4価のワクチンとなった。イン

フルエンザワクチンの効果に関して多くの報告があるが、ほとんどが無作為プラセボ対照試験ではなく、研究の時期、方法、対象となった集団の特性、ワクチン接種率などの違いがあり、良質なエビデンスは限られている。さらに、変異が早いとされるA (H3N2) では、ワクチン株と流行株の抗原性の不一致がその効果に影響することが示唆されている。これらの点に関して最新のデータを紹介する。

ランチョンセミナー 16

耐性菌の発生抑制を見据えた感染症への新たな戦略

東京女子医科大学感染症科

菊池 賢

「化学療法」を提唱したエーリッヒがサルバルサンを見つけてから100年が過ぎた。「化学療法を続ければ、必ず耐性が生じること」は彼の予言通りとなり、有史以来感染症と戦って来た人類は、僅か100年間の間にヒトに投与可能な有用な天然抗菌化合物を食い尽くした感がある。構造活性相関から抗菌化合物を合成しても、天然物のような毒性が低く、効果が高いものはなかなか得られていない。ペニシリンなどの抗生物質が次々に上市された時には、最早、感染症は制圧されたような意見がまことしやかに述べられたことなど、夢物語のようである。投与量、投与期間、適応症などの適正使用が厳しく求められるようになった抗菌薬の開発は、製薬企業にとっては魅力ある対象ではなくなりつつあり、抗菌薬部門の縮小・撤退する企業が後を絶たない。耐性菌は病院感染から市中感染へと広がりを見せており、我々には残された数少ない兵器でどのように立ち向かうべきか、考え直す時期に来ている。使用される頻度が少なくなり、感受性が復活した抗菌薬の再評価、適応の見直しなども急がれる。こうした中で、抗菌薬によらない新たな感染症治療・予防策を創成すべき時期に来ていると思う。耐性菌の分布を世界のトレンドで見ると、著しい偏りが見られる。抗菌薬の使用状況に依存するのは当然ではあるが、果たしてそれだけであろうか。本講演では抗菌薬戦略に加え、耐性菌を生じさせない新しい知見等を紹介して、会場の方々とこれからの我々の取るべき道を考えてみたいと思う。

イブニングセミナー 1

bioMerieux 5th WORLD HAI Resistance Forum フィードバックセミナー

1. The Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance (Global-PPS). —抗菌薬の使用状況と耐性に関する国際調査：世界と日本の抗菌薬使用状況について—

Laboratory of Medical Microbiology, Vaccine & Infectious Disease Institute (VAXINFECTIO), Faculty of Medicine and Health Science, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

Herman Goossens

The Global-PPS (www.global-pps.com) monitored variation of antimicrobial prescribing and resistance in hospi-

tals worldwide. bioMérieux provided unrestricted funding support for the survey.

A one-day point prevalence survey of antimicrobial prescribing was carried out in February-September 2015 in 335 hospitals in 53 countries of six continental regions, using a standardized and validated method. In total, 100,127 patients admitted to 5,824 wards were surveyed, of which 9.6% children and 4.2% neonates. Antimicrobial prevalence rate was 34.6%, with marked variation between continents (ranging from 31.8% in Europe to 48.7% in Africa), hospital type (ranging from 27.3% in primary care hospitals to 45.8% in specialized hospitals) and countries (ranging from 23.7% in Bulgaria to 88.2% in Bahrain). Out of 43,373 antibiotics, 70.5% (n=30,557) were prescribed for treatment and 25.3% (n=10,975) for medical or surgical prophylaxis. Among antibiotics prescribed for treatment, 34.3% were prescribed for a hospital acquired infection ranging from 17.2% (22.9% of which targeted) in Africa to 45.9% (43.1% of which targeted) in South-America. Out of all prophylactic use, 60.9% of antimicrobials were administered for surgical prophylaxis (SP). SP was predominantly administered for more than one day (67.1%; range: 39.8% in Oceania to 93.0% in Africa). Overall, the reason for treatment was recorded in 77.6% of antibiotic prescriptions. Local guidelines were missing in 20.4% of antibiotic prescriptions ranging from 17.1% in Europe to 27.1% in Asia. Guideline compliance ranged from 66.1% in South-America to 84.2% in North-America.

This Global-PPS demonstrated that worldwide surveillance can be accomplished with voluntary participation. These data serve to identify targets for quality improvement of antibiotic prescribing, the development of local prescribing guidelines, education and practice changes, and for measuring the impact of interventions through repeated PPS. We identified four quality indicators for prophylactic use: surgical prophylaxis with broad spectrum antibiotic, prolonged surgical prophylaxis, failure to foresee a stop/review date for MP and to prescribe according to local guidelines.

2. 日本の医療機関での抗菌薬使用状況—Global PPSの結果からわかること—

東北大学病院総合感染症科

具 芳明

Global-PPSに日本からは18医療機関（大学病院、市立病院、がんや小児の専門病院など）が参加した。対象となった280病棟8,183入院患者のうち、2,590人（31.7%）に抗菌薬が処方されていた。処方された抗菌薬の53.8%が感染症治療目的、42.6%が予防目的の投与であった。周術期予防投与の75.9%で抗菌薬が2日以上投与されていた。抗菌薬群別ではその他のβ-ラクタム系抗菌薬（主にセファロ

スポリンとカルバペネム）の処方がもっとも多く（36.1%）、ついでペニシリン系（18.0%）、ST合剤（12.4%）となっていた。全処方患者の61.8%で抗菌薬の使用理由がカルテに記載されておらず、ガイドラインに従った治療を行っていたのは60.7%にとどまっていた。

この研究の結果は各医療機関において抗菌薬の使用状況を把握し適正使用プログラムを導入する際のベースラインとして有用である。将来も繰り返し行っていくことで抗菌薬使用状況の変化をとらえるとともに適正使用プログラムの客観的な評価が可能になると考えられる。

イブニングセミナー 2

小児の脳炎・脳症—現在と未来—

愛知医科大学小児科

奥村 彰久

小児の急性脳炎・脳症については、1997/98シーズンのインフルエンザ脳症の流行が契機となって研究が進み、特に病型については多くのことが明らかになった。感染症の流行状況などにより患者の発生数には差があるが、小児の急性脳炎・脳症の発生数は、毎年1,000例程度と推定される。インフルエンザ脳症ガイドラインの発行などによって診断や治療の知識の普及が進み死亡率も改善したが、未だに不明な点も多い。本講演では、小児の脳炎・脳症について現在までの知見を概説し、今後の研究の方向性を考察する。

1. 疫学

急性脳炎・脳症のきっかけとなった病原体では、インフルエンザが最も多く、以下HHV-6、ロタウイルス、RSウイルスの順序であったと報告されている。ロタウイルス感染症はワクチンの普及によって減少する可能性が高く、インフルエンザワクチンも改良が期待されている。今後はこれらのウイルス以外による脳炎・脳症が相対的に増加する可能性がある。また、現在でも約半数では原因病原体が同定されていない。病原体の同定にも課題があると思われる。

2. 病型

脳炎・脳症には様々な病型があり、主に画像所見に基づいて分類されている。日本人に最も多いのは、二相性けいれんと遅発拡散能低下を伴う急性脳症（AESD）であり、可逆性膨大部病変を伴う軽症脳症（MERS）がそれに次ぐ。予後不良な急性壊死性脳症（ANE）や出血性ショック脳症症候群（HSES）は比較的まれである。HSESは報告者によってその診断基準が異なっており、注意を要する。このような病型に当てはめにくい症例も稀でなく、特に極めて急激な経過で死亡する例ではその傾向がある。最重症例の病型の理解が今後の課題であると思われる。

3. 病態

脳炎・脳症に関与する病態としては、代謝の障害・サイトカインストーム・興奮毒性などが提唱されている。ANEやHSESでは高サイトカイン血症を認めることが稀でなく、サイトカインストームの関与が想定される。AESDはけいれん重積で発症することが一般的であり、興奮毒性

の関与が推定されている。MR スペクトロスコピーの知見でも、脳内のグルタミン酸の上昇などが報告されている。一方で、けいれん重積の全てが AESD になるわけではなく、その相違については不明である。また、近年では脳炎・脳症の遺伝学的背景の研究も行われており、いくつかの遺伝子の変異やバリエーションとの関係も報告されている。しかし実際の臨床では、現在の仮説では十分な整合性をもって病態を説明することは必ずしも容易であるとは限らない。脳炎・脳症の根本的な原因は未だ十分に明らかになっておらず、今後の研究が必要である。

4. 診断と治療

脳炎・脳症では早期診断が望まれるが、現在まで確実な早期診断法は知られていない。特に AESD では早期診断が容易でなく、スコアリングによる診断の有用性が報告されている。脳波も早期診断に有用な可能性があり、現在その意義を検討している。また、脳炎・脳症の有効な治療法も十分に解明されていない。標準的な治療に含まれるステロイドパルス療法は、ANE などには有効であると思われるが、他の病型への有効性は証明されていない。低体温療法による治療も試みられているが、その適応や効果は不明確である。脳炎・脳症の早期診断法の確立と有効な治療法の開発は、今後の重要な研究課題である。

イブニングセミナー 3

侵襲性カンジダ症の抗真菌薬の使い分け (Antifungal stewardship : AFS) を考える

愛知医科大学病院感染症科/感染制御部

山岸 由佳, 三鴨 廣繁

侵襲性カンジダ症は、依然として予後不良の病態であり、少しでも患者の転帰を改善するためには、適切な抗真菌薬の選択、ソースコントロール、抗真菌薬の早期投与が重要となる。その一方で、最近では、多剤耐性カンジダ属などの薬剤耐性真菌の検出例が散見されるようになっており、薬剤耐性真菌の選択・発現抑制を図るためにも、現在臨床現場で使用可能な抗真菌薬の使い分けがますます重要となってきた。真菌感染症では、薬剤耐性真菌の発現以外にも、ブレイクスルー感染といった特徴的な病態が存在することが明らかになっていることから、ブレイクスルー感染症の発症確率を可能な限り下げるといった考え方も必要とされている。前述したような適切な抗真菌薬の選択と使用を具現化するために、最近では Antifungal stewardship (AFS) といった教育啓発活動が注目されるようになってきた。実際に PubMed で「Antifungal stewardship」をキーワードに検索を実施すると年々報告論文数が増加していることがわかる。日本では、細菌感染症に関しては ICT 活動の一環として Antimicrobial stewardship という概念に基づいた活動がさかんに実施されているが、真菌感染症に対する ICT の活動は活発に実施されているとはいえない。抗がん治療の進歩、移植医療の発展などにより真菌感染症は増加していることは言うまでもない現実であるため、真菌感染症に対しても、診断および治療に関する多面的なアプローチが必要と考えられ、そのような中では Antifungal stewardship program の実践による真菌感染症患者の予後改善に対する期待は大きい。

本セミナーでは近年注目されている抗真菌薬の使い分け (Antifungal stewardship) を考えるにあたり、侵襲性カンジダ症などの真菌感染症の疫学、薬剤耐性真菌も含めた微生物学的検討、真菌感染症に関する各種ガイドラインなどから、真菌感染症の診断 (検査法を含む)、治療の実践について自施設のデータも含めて考えてみたい。

イブニングセミナー 4

感染管理ベストプラクティスをはじめよう！—感染症予防マネジメントにおけるプロセス管理の重要性—

1. 感染管理ベストプラクティスとは

特定非営利活動法人日本感染管理支援協会

土井 英史

この十数年で本邦の感染対策は、飛躍的に進歩し欧米と比較しても遜色もなく、むしろある部分では本邦の方が長けていると、ここ数年間の年十数回の渡欧米で実感しています。また、それぞれの組織で取り組んで来た感染対策は、感染対策委員会や ICT などが、様々な情報や知識を職員へ教育をし、その内容を院内のマニュアルに記載することで、実践現場がそれを実施してくれるはずと言う前提で行われています。しかしながら、組織の感染対策マニュアルは、様々なガイドラインから自施設にあった項目をピックアップして作成されたものであると思われますが、その反面、実践現場ではマニュアルの存在だけでは多岐に渡る各ユニットで対応できないことも分かっています。それは、組織のマニュアルは各ユニットで実践しようとする詳細な部分で“差異”が生じることがあるからです。例えば、環境管理において様々なガイドラインでは『高頻度接触部』を「1 回/日清掃する」と推奨されているので、それぞれの組織で採用されマニュアルに同様な記載があると思われます。しかしながら、マニュアル記載の『高頻度接触部の清掃』は、果たして医療従事者全員が同じ認識で同じ部分を清掃しているでしょうか。これは各ユニットの医療従事者なら皆わかることですが、この表現だけでは医療従事者間で必ず実施に差異が生じるのです。この人間が手作業で実施する差異、いわゆる作業の“ムラ”をまずは統一化する必要性があります。そこで、多くの組織ではこれに気づき感染対策マニュアルから各ユニット毎の詳細に対応する為の『手順書』を作成していると思われます。しかしながら、この手順書もマニュアル同様に各ユニットに示すだけでは何の問題解決にもなりません。それは、手順書は遵守してこそ意味のあるものであり、手順書を示すだけで遵守率が伴うわけではないことを医療従事者は理解しています。さらに『組織の安全風土＝各ユニットの安全風土』と誤解されている組織が散見されますが、最近の様々なエビデンスで安全風土は一つの組織でも各ユニットにより異なることが分かっている為、各ユニット毎のケアに介入措置を講じなければならないと言われています。つまり、組織

のマニュアルから作成した各ユニットの手順のムラをなくし、それにより各ユニット毎の安全風土改善に取り組むことが感染対策として重要であるということになります。そこで、それを解決できる一つの方法論として『感染管理ベストプラクティス』は2005年に生まれ、現在では広く日本全国で展開するまでに至りました。今回は、最終的にどうしても存在する各ユニットでの手作業における“ヒューマンエラー”を、できるだけ少なくする方法論のひとつである感染対策ベストプラクティスについて概要を述べさせていただきます。

2. 感染管理ベストプラクティスプログラムと地域連携—北海道ブロックの状況—

北海道大学病院感染制御部

石黒 信久

感染管理ベストプラクティス北海道ブロックでは、2011年10月に開催した第1回セミナーを皮切りに、札幌(2012年～)、帯広(2012年～)、旭川(2012年～)、釧路(ICNネットワーク主催;2012年～)にて年3回のワーキンググループ(WG)を開催してきた。

WGの進め方について記載すると、各参加者は、改善の必要があると感じている自施設の課題を持ち寄り、1回目のWGで現状手順のリスク分析と解決策の検討を行ったうえで、イラスト手順書を作成する。2回目のWGでは見直した手順の検討とチェックリストの作成を行う。このチェックリストを用いて、トレーニング前後の手順の遵守状況を点数化したものを、3回目のWGに持ち寄り報告を行うと同時に今後の課題について検討を行う。

WGの参加者は、2012年と2013年には114名(44施設)であったが、2014年には183名(83施設)、2015年には168名(74施設)と増えた。参加者の職種は看護師が多いが、長期療養型施設に勤務する臨床福祉士の参加も目に付く。参加の理由は様々(上司の勧め、興味があった、業務に生かしたい、情報交換等)であるが、7割以上の参加者が(WGで手がけた取組みを)継続したいと希望しており、WGへの満足度は高い。2016年3月19日には、道内各地で開催されているWGの成果を発表するべく、日本感染管理ベストプラクティス“Saizen”研究会北海道ブロック第1回セミナーを開催する予定である。

平成24年度の診療報酬改定で認められた感染防止対策加算の制度は、感染対策の地域連携を大きく推進させた。WGで参加者の指導にあたるのは感染管理認定看護師であるが、その多くは感染防止対策加算を算定している病院に勤務している。その一方で、感染防止対策加算を算定していない病院が多数存在する現実がある(北海道を例にとると約6割)。このような病院では、現場は経営者の不理解?の元で感染対策を行わざるを得ない。このほかにも、限られた医療資源で感染対策を行うことを余儀なくされている長期療養型施設が多数存在する。感染対策は医療機関、介護施設、在宅医療の全てに共通する課題である。実践的で現場に即した感染対策を提供する場としての感染管理ベ

ストプラクティスプログラムは、その実践を通して地域連携に貢献できると考えている。

3. 新型インフルエンザ等対策における感染管理ベストプラクティス

三重大学医学部附属病院

田辺 正樹

平成25年に新型インフルエンザ等対策特別措置法(特措法)が施行、また、政府行動計画・ガイドラインが策定され、新型インフルエンザ等(新型インフルエンザ及び新感染症)が発生した場合の新たな対応方針が示された。しかしながら、新型インフルエンザに対する感染対策のあり方など具体的な対応策について、発生時に初期対応を行う「検疫所」、「保健所」、「医療機関」の関係者間での統一的な検討は行なわれておらず、また、対応訓練の際の個人防護具着用のレベルもさまざまであり、一定程度の標準化が求められている。

上記の状況を踏まえ、発生時に初期対応を行う「検疫所」、「保健所」、「医療機関」の関係者を交え、初期対応時の感染対策について検討し、手引きを作成した。本手引きでは、特措法の対象感染症である世界的な大流行(パンデミック)を起こす「新型インフルエンザ」及び「新感染症」を対象とした。新感染症については、新興急性呼吸器感染症で、飛沫予防策・空気予防策が主となる感染症を想定した。

WHOガイドライン「Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care」において、急性呼吸器感染症発生時の感染対策については、以下のように整理されている。「季節性インフルエンザ」や「パンデミックインフルエンザ(季節性相当の場合)」は「標準予防策+飛沫予防策」、「鳥インフルエンザ」や「SARS」の場合は「標準予防策+飛沫予防策+接触予防策」、「新興急性呼吸器感染症」の場合は状況や感染経路が明確になるまでの間は「標準予防策+空気予防策+接触予防策」を実施する。

新型インフルエンザ等の発生当初は、臨床状況(罹患率・致命率等)、感染経路とも不明であることが多いと考えられるため、WHOガイドラインの新興呼吸器感染症に準じた対応を行い、状況が判明次第、季節性インフルエンザ類似の対応、あるいは、鳥インフルエンザ類似の対応へ対応レベルを下げる方策が想定される。

新型インフルエンザ等患者を搬送する際には、患者収容部分で患者の観察や医療にあたる者は、診察時と同様の防護具を着用、また新型インフルエンザ等の濃厚接触者に対しては、「標準予防策+飛沫予防策(あるいは空気予防策)」を基本とした。

これら新型インフルエンザ等対応時の感染対策(個人防護具着脱)に関して、感染管理ベストプラクティスの手法を用いてイラスト化し例示した。

本セミナーでは、新型インフルエンザ等対策における感染管理ベストプラクティスについて紹介する。

イブニングセミナー 5

感染対策とノンテクニカルスキル-TeamSTEPPS の活用

東京慈恵会医科大学附属病院感染対策室

中澤 靖

多剤耐性菌の増加、新興再興感染症などにより医療関連感染対策はその重要性を増してきている。各病院に整備された感染制御チーム（ICT）は病院で感染対策に奔走しているものの、現場に感染予防策が徹底されないことで頭を悩ませていることはないだろうか。またアウトブレイクが発生した後は感染対策が一時的に改善するが再び悪化した等という経験はないだろうか。

感染対策の手法については今後も様々な研究がされ新しいエビデンスが出てくると思われるが、基本的な対策についてはガイドライン等で確立されていると言ってよい。ICT が今直面している問題はそれを現場にいかん徹底するかであると思う。私は感染対策の徹底には、十分な感染対策の教育と同時に、現場スタッフの意識改革、つまり組織文化の醸成が必要と考えている。それは具体的に言い換えると、現場職員がメンタルモデルを共有しチームとして主体的にリスクコントロールに努め、未然に医療関連感染を防ぐ High Reliability Team（高信頼性チーム）の確立である。そのためには職員に対しリーダーシップ、状況認識、コミュニケーション、相互支援等のノンテクニカルスキルの教育が必要であると考えられ、当院ではその教育システムとして TeamSTEPPS を取り入れている。本セミナーにおいては ICT として感染対策の向上にこのノンテクニカルスキルがどのように活用できるか当院での取り組みを紹介する。

イブニングセミナー 6

今、押えておきたい国際感染症の対応

国立国際医療研究センター病院

大曲 貴夫

今や航空機を中心とした交通機関の発達と共に、感染症が国から国へと容易にしかも驚くべき速度で持ち込まれるようになっている。2009 年の H1N1pdm インフルエンザパンデミック時には、当初はメキシコで報告されたこの「原因不明」の急性呼吸器感染症が、数カ月の間に世界に拡散した。また 2012 年以降中東では中東呼吸器症候群（MERS）が発生し、第 2 の SARS となる可能性が懸念されている。本疾患も 2014 年初頭には小康状態にあると考えられていたが、2014 年春以降サウジアラビアを中心に感染例の報告が急増し、WHO も介入する世界的な問題となっている。そして昨年は韓国において 1 例の輸入例からの医療機関での院内感染を中心としたアウトブレイクが発生した。本疾患が拡散した一つの要因として、特にサウジアラビアを中心に医療関連感染として患者および医療従事者間で流行したことが挙げられている。そればかりでなく、中東で曝露した者が飛行機を用いて欧州、北米などに移動し、同地で発症する等の事態も起こっている。加えてラクダが MERS

コロナウィルスを保有していることが明らかになってきており、ラクダの国境を越えた売買による本ウィルスを有するラクダの移動なども感染の伝播の観点から注目されている。日本としてどう対応するかを考えるべきである。

社会の変化は微生物と人間との関係性を変える。これにより新しい感染症の問題が生まれる。2014 年から 2015 年にかけての西アフリカを中心としたエボラウィルス病の大流行は、1976 年に本疾患が最初に報告されて以降最大のアウトブレイクと言われている。今回のアウトブレイクの特殊性は、初めて西アフリカで流行した点、もう一つは首都で流行した点である。従来アフリカの奥深いジャングル地帯で限定的に起こってきた感染症が首都で起こってきたことの背景には、グローバル化に伴う経済発展及び企業の進出による道路整備と、これに伴う交通の活発化、そして都市への人口の集中化が一つの要因に挙げられている。また首都での流行は、空路を介する患者の拡散のリスクを孕むものである。欧州などはアフリカと距離的に近い。植民地化の歴史もあり繋がりが深い。よってアフリカからの直行便を多く有する欧州諸国などからは、たんに「アフリカの奥地の問題」にとどまらない、自分自身への身に迫った脅威として考えられるわけである。

世界的には蚊媒介感染症が猛威を振っている。デング熱、チクングニア、そしてジカウィルス感染症。いずれも蚊媒介ウィルス感染症であるが、これだけ感染対策が進んでいる時代であるにもかかわらず、世界的には押さえ込みに失敗し拡大しつつある。その背景には、国の経済的な発展の中途段階で起こる都市化と都市への人口の急激な集中、これに伴う衛生環境の変化が大きな役割を果たしているといわれている。ジカウィルス感染症に至っては、新生児の小頭症といった重大な合併症との関連が強く疑われている。

国際感染症の問題は一筋縄ではいかない。当日は疫学・診断・治療を中心に置きつつも、その起こる背景と社会的対応についても論じていきたい。

イブニングセミナー 7

重症感染症にどう対応するか？—検査の重要性とペニシリン系薬を軸とした治療選択を再考する—

東北医科薬科大学病院感染症科・感染制御部

関 雅文

感染症は多くの診療科にとって、常に直面する危険な合併症であり、特に重症化した場合の抗菌薬治療および全身管理は重要である。

これらの重症感染症へのアプローチの基本は、適格な重症度診断（個体側要因の評価）と原因菌の正確な同定（微生物要因の確認）である。これらをもとに、はじめて最も効果的かつ耐性菌を生まない抗菌薬治療が可能となる。

検査に関しては、意外にも重症度予測因子として挙げられることは少ないかもしれない。但し、血液培養などは、肺炎などにおいても原因菌同定の決め手となるため、常に基本的検査として、CRP や PCT などバイオマーカーとと

もに、提出することを習慣としたい。

抗菌薬治療はペニシリン系薬が中心となる。一方、マクロライド系薬やニューキノロン系薬の使用もポイントとなり、Antimicrobial Stewardshipの一環として、抗MRSA薬などではTDMの実施や指導も重要である。さらに、耐性菌による重症・難治性の感染症症例を生まないために、普段からの院内での感染対策は必須であろう。すなわち、PCRなど遺伝子検査を用いた新たなサーベイランス法などで、詳細かつ迅速に耐性菌やウイルスの保菌者を把握して、適切な対応をあらかじめ行っておくことが、今後の感染症重症化対策の要となる。

今回は、救急や移植領域での自験例から、具体的な重症感染症へのアプローチを考察するとともに、当院でのTOF-MSを用いた原因菌の迅速同定の取り組みなども紹介できればと考えている。

イブニングセミナー 8

HIV 感染症治療をめぐる最新事情

1. 症例を通して考える HIV 診療の課題と対策

東京医科大学病院

村松 崇

インテグラーゼ阻害剤をはじめとした新薬の登場により HIV 診療は大きな変化を遂げてきている。ガイドラインにおいて全例に対する治療が推奨されるようになり、HIV 診療は新たな時代を迎えつつある。

薬剤耐性例や抗 HIV 薬による短期的な副作用・相互作用が少なくなる一方で、長期治療に関連する問題や高齢化に伴う問題、性行為感染症や肝炎などの対策の重要性が増している。日和見疾患の対策などは依然として課題が多い領域でもある。欧米における HIV 感染者のプライマリケアに関するガイドラインの内容は多岐にわたり、HIV 診療はより幅広いアプローチが必要な疾患になりつつある。しかしガイドラインが推奨する検査や介入は現在の日本における HIV 診療の現場で実施するには困難であることも多い。医療・社会的資源が限られた中で、増大するニーズにこたえていく必要がある。

今回の講演では、早期の ART 開始に伴う免疫再構築症候群の管理、日常診療における性行為感染症の合併に対する対策、長期合併症の対策などについて、抗 HIV 薬の選択を含めた内容について触れる予定である。実際の症例を紹介しつつ、明確な答えがないこれらの HIV 診療における問題を提示し、これからの HIV 診療に必要な対策を考えたい。

2. 治療薬選択が完成しつつある抗 HIV 療法時代におけるエビデンスに基づいた薬剤選択のポイント

横浜市立市民病院

立川 夏夫

抗 HIV 療法は、HAART 前期、初期の HAART 期（強力な抗 HIV 療法と称された時代）、HAART 成熟期、ART 期（強力であることが当たり前の時代）と変遷している。特に最近では高い完成度が認められている。そのため抗

HIV 療法の選択は単純化されている。しかし、ART の帰結として HIV 感染者の予後は長期化し「慢性期」での抗 HIV 療法の選択という新たな問題が出現してきている。本セミナーではその新たな問題に着目し、臨床研究の蓄積から類推される複数存在する抗 HIV 薬からいかに薬剤を選択するかを考える予定である。

イブニングセミナー 9

インフルエンザ対策の問題点—ワクチンと抗インフルエンザ薬—

神奈川県警友会けいゆう病院

菅谷 憲夫

医療関係者が認識すべきワクチンの常識は、A 香港型インフルエンザが流行した場合、1) 高齢者には、ほとんど効果がないことである。2) 重症化防止効果も高齢者では、10% 前後と考えるのが、現状では妥当である。3) 健康成人であっても、発病防止効果は 40~50% で、抗原変異があれば、健康成人での発病防止効果も大幅に低下する。2014~15 年の A 香港型の流行では、高齢者はもとより健康成人でも効果が低下した。したがって、A 香港型が流行した場合、高齢者にはノイラミニダーゼ阻害薬 (NAI) による予防が必須となり、場合によっては医療従事者にも NAI による予防が必要となる。H1N1/09 インフルエンザウイルスは 2009 年に出現以来、抗原変異がなくワクチンは高い有効性がある。世界各国で 2013~14 年のシーズン、H1N1/09 が流行したが、発病防止は 60~80% と高かった。しかし、H1N1/09 も抗原変異が懸念される時期に入っている。B 型インフルエンザに対しては、ワクチンは安定して 50~60% の効果がある。成人では、B 型インフルエンザが流行しても、超過死亡増加はなく、高齢者やハイリスク患者での重要性は低い。

日本では、インフルエンザが疑われた場合、全例が迅速診断検査を受けている。検査陽性となると NAI で治療される。このような理想的なインフルエンザ診療システムが確立しているのは、世界で日本のみで、その成果が明確に出たのが、2009 年の Pandemic H1N1/09 の流行での低死亡率である。今後は、A 型で H1N1/09 と A 香港を区別可能な検査キットの普及が望まれる。日本では、4 種類の NAI が使用されている。内服の oseltamivir、吸入の zanamivir、laninamivir、静注の peramivir である。NAI の臨床的な有効性を、Randomized Control Trial (RCT) で比較した報告はなく、治療での選択は、患者の年齢、病態に適切な投与方法を考慮して決定する。2009 年の H1N1/09 パンデミックを通じて、世界から多数の論文が出て、NAI の重症化防止効果は繰り返し証明された。さらに 2015 年に、Cochrane Collaboration による論文と同じ症候群を再解析した論文が Lancet 誌に発表された。本論文では、インフルエンザ感染が証明された患者群、intention to treat infected (ITTI) を対象に、気管支炎の合併や入院防止効果などについても、新たに解析し、ITTI では、oseltamivir 治療群はプラセボ群に比べて、罹病期間が 21% 短縮され

た ($p < 0.0001$)。実際の時間としては、97.5 時間 vs 122.7 時間で、25.2 時間、1 日以上之差が証明された。本論文の画期的な点は、ITTI 患者群では、oseltamivir の治療により、抗菌薬治療を必要とする下気道感染の合併が 44% ($p = 0.0001$) も減少した。さらに oseltamivir 群では、入院も有意に減少した (66%, $p = 0.013$)。日本では、NAI 治療例は全例が迅速診断陽性例なので、本論文の ITTI 患者群での有効性は、そのまま日本での治療効果に当てはまる。日本で実施されている早期診断と NAI 治療は、RCT で支持されたことになる。

ICD 講習会

地域連携と one health

1. Zoonosis と新興・再興感染症—One health から考える対策—

国立病院機構三重病院臨床研究部

谷口 清州

Taylor ら (2001) によれば、我々の世界には 1,415 もの人に病原性をもつ微生物があり、そしてこれらのうち 868 (61%) は Zoonotic である。また、175 の病原体は新興感染症と考えられる疾病に関与しており、これらのうちの 132 (75%) が Zoonotic とされている。そして、さらにこれらの数倍の微生物が他の哺乳類、鳥類、爬虫類から魚類、昆虫類に至るまでの地球上のすべての動物と一緒に暮らしている。これらは、常に遺伝子や形態、生態において変化する可能性があり、また数百と言われるベクターは、急激に変容する環境に適応するための圧力に絶えずさらされている。

米国 Institute of Medicine (IOM) の報告によれば、新興・再興感染症に影響している 13 の要因として、(1) 微生物の適応と変化、(2) ヒトの感受性、(3) 気候と天候、(4) 生態系の変化、(5) 開発と土地利用、(6) 人口動態と行動、(7) 技術と産業、(8) 国際的な旅行と流通、(9) 公衆衛生対策の破綻、(10) 貧困と社会的不平等、(11) 戦争と飢饉、(12) 政治的意志の欠如、(13) 危害を加える意図を挙げられている。これらのほとんどは人間の生活によるものであり、人間の生活が社会、自然環境、生態系に影響を与えている。もちろんこれらがそれぞれ単独で問題を作り出しているわけではなく、これらの複数の要因の収束・集合によって感染症が新興・再興しやすくなる土壌を提供しているのである。

近年問題となっている A/H5N1 や A/H7N9 亜型を含む鳥インフルエンザウイルスはひとつの Zoonotic emerging pathogen である。本来水禽には病原性を示さず、家禽に感染しても当初は低病原性である鳥インフルエンザウイルスが高病原性へと変化するの、人類が自分たちの食料のために大量の家禽を飼育したために、そこで種々の re-assortment と clonal selection が起こったことに起因しているし、中東呼吸器症候群 (MERS) の流行もおそらくはラクダの大量飼育に関与しているものと思われる。薬剤耐性菌は家畜の飼育の際に投与される抗菌剤によって耐性と

なった細菌が人の生活に入ってくる場合もあるし、エボラウイルスは本来は熱帯雨林のなかで野生動物の間で循環していたものが、人間がジャングルの破壊によって外に連れ出してきたものであろう。人間の生活は知らず知らずの間に他の動物や病原体に影響を与えているわけである。

人も動物もひとつの環境の中でともに生きており、健全な環境のもと、動物の健康も保つてともに暮らしていくことが、人間の健康にも繋がってくる。今後の新興感染症の発生を予防するためには、その原因となっている人間の生活から変えていく必要があると思われるが、その予兆を察知して早期に対応していくことによって未然に防げることもあるだろう。大自然とともに生活していくことは、動物における健康事象の発生を含む、なんらかのシグナルを発見できることにもつながる。感染症は人間の疾病だけではなく、より広い視野で、地域全体の健康として考えていかねばならない時代になっている。

2. プラスミドで広がる薬剤耐性菌感染症—CRE, ESBL を中心に—

奈良県立医科大学微生物感染症学講座

矢野 寿一

1928 年に Fleming によりペニシリンが発見され、1940 年頃より半合成ペニシリンなどの β -ラクタム薬が感染症治療に用いられると、間もなくペニシリンを不活化する酵素産生菌が報告されている。以来、薬剤耐性菌が出現すると、より抗菌力の強い薬剤の開発が進み、感染症治療に効果を発揮してきた。しかし一方で、次々と臨床応用された新薬の使用と共に、質的、量的に変異した種々の薬剤耐性菌が出現したことも事実で、特に近年、グラム陰性桿菌においては、ESBL 産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) による感染症が注目されている。

ESBL は、Ambler のクラス分類でクラス A に属するペニシリナーゼ産生を担う構造遺伝子に変異を起こし、第 3 世代セファロスポリン系薬やモノバクタム系薬をも加水分解する基質特異性の拡張した β -ラクタマーゼである。一方 CRE は、クラス A の KPC 型など、クラス B (メタロ- β -ラクタマーゼ) の IMP 型、VIM 型、NDM 型など、クラス D の OXA-48 などが主要なカルバペネマーゼとして報告されている。

グラム陰性菌の β -ラクタマーゼ産生は、染色体性およびプラスミド性に分けられる。多くの菌種が染色体性に β -ラクタマーゼを産生するが、菌種によりどのクラスの酵素を産生するか決まっており、例えば *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri* などはクラス A 型酵素を、*Stenotrophomonas maltophilia* などはクラス B 型酵素を、その他の多くのグラム陰性桿菌はクラス C 型酵素を染色体性に産生している。一方、ESBL やメタロ- β -ラクタマーゼを含めたカルバペネマーゼの多くはプラスミド性に産生される。

プラスミドは細菌の生存には必須ではなく、染色体とは独立した環状 DNA であるが、薬剤耐性遺伝子が存在する

ことが多い、複数の薬剤耐性遺伝子が同じプラスミド上に存在することもあり、その場合は多剤耐性傾向を示す。プラスミドの型によっては菌種を越えて接合伝達することが可能であることから、薬剤耐性が染色体性かプラスミド性かを認識することは感染対策上も非常に重要である。本講習会では、プラスミドで広がる薬剤耐性菌、特に CRE や ESBL 産生菌を中心に耐性機序、伝播拡散の問題点について考えてみたい。

3. 感染症診療における地域連携—サーベイランスと Antimicrobial stewardship—

東北医科薬科大学病院感染症内科・感染制御部
関 雅文

感染対策において両輪とも言えるのが、抗菌薬適正使用と耐性菌伝播抑制の考え方である。両者は長年、感染制御活動（Infection Control）の言葉でひとつくりにされてきたが、感染症学・感染制御学の進歩に伴い、より詳細で、かつ専門的なアプローチが必要になってきた。

抗菌薬適正使用に関しては、外科的予防抗菌薬の投与方法や、抗 MRSA 薬・抗真菌薬における TDM（Therapeutic Drug Monitoring）の方法も大きく様変わりしつつあるため、一般臨床においても、欧米同様、薬剤師を中心とした抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team）が必要となってきた。

一方、耐性菌伝播抑制については、従来以上に、看護師（ICN）を中心とした病棟スタッフによる手指衛生や標準・接触感染予防策の徹底の他、検査部・検査技師のサポートによる耐性菌の把握や、新たな蛋白・遺伝子検査法による監視体制の構築も必要になってきた。今後、医師（ICD）の役割も含めた感染制御部や感染対策チーム（ICT）のあり方、そして、地域や国全体でのネットワークや、サーベイランスを中心とした情報共有体制を再考しなければならない時期にある。

今回は、感染症診療における地域連携としての AST 活動やサーベイランスの最近の考え方や実際の事例を紹介しながら、我々ができることや進むべき方向性を提案できれば、と考えている。

4. 感染症対策における地域連携加算の課題

東北大学病院感染管理室

遠藤 史郎

平成 24 年度の診療報酬改定により感染防止対策加算 1（400 点）、感染防止対策加算 2（100 点）、感染防止対策地域連携加算（100 点）が策定され、多くの地域で感染防止対策に関する連携が活発に行われるようになってきた。一般的な連携内容としては、感染対策の組織に関すること、ICT 活動の内容に関すること、外来・病棟における感染

対策の実施状況に関することや医療器材の管理から廃棄物の処理などに至るまで、現場の人間同士が細やかに相互チェックを行い施設内における感染防止対策の質向上が図られてきた。

一方、宮城県においては（平成 27 年 12 月 1 日現在の東北厚生局によるデータ）、感染防止対策加算 1 を取得している病院は 21 病院であり、感染防止対策加算 2 を取得している病院は 42 病院となっている。感染対策防止加算を取得するには、専従、専任の違いはあるものの、その人員として、①感染症対策に 3 年以上の経験を有する専任の常勤医師、②5 年以上感染管理に従事した経験を有し、感染管理に係る適切な研修を修了した専任の看護師、③3 年以上の病院勤務経験をもつ感染防止対策にかかわる専任の薬剤師、④3 年以上の病院勤務経験をもつ専任の臨床検査技師が配置されている感染制御チームの設置が求められている。しかしながら、宮城県内の医療機関においては、上記の感染制御チームの設置＝感染防止対策加算の要件を満たせない病院が 100 病院以上あるという現実がある。また、同じ医療機関でありながら診療所（宮城県内では 1,000 カ所以上の診療所がある）などでは、このような連携の枠外にあるという事実が存在する。

また、地域には医療機関以外の医療関連施設（介護施設など）も多数存在し、医療機関との間で患者の往来が盛んに行われていることから、医療機関の枠内にとどまらない地域全体での感染防止対策が求められている。さらに、昨今の新興再興感染症における対応からも明らかであるが、感染対策は医療機関と行政が連動していくことが必要となってきた。

当教室（東北大学感染制御・検査診断学分野）では以前より、行政、医師会などと連携し、感染症に関わるネットワークの構築を行い、その中で情報の共有化を行ってきた。昨今では、感染防止対策加算の有無に関わらず、県内全医療機関を対象にした講習会を行政と共同で開催し、エボラ病、中東呼吸器症候群（MERS）、デング熱などに関する対応を含めた情報提供を行ってきた。また、県内の医療機関を対象にした全県的サーベイランス（耐性菌検出状況や抗菌薬の使用状況）の実施や、医療関連施設を対象にした研修会を通じたネットワークも構築してきた。また、医療関連施設の中でも、昨今、増加傾向にある小規模型のグループホームを対象にしたネットワークも構築してきた。本講習会では当教室が行ってきたことを中心に説明したい。

特別発言

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野

賀来 満夫