

第 91 回日本感染症学会学術講演会抄録 (I)

期 日 平成 29 年 4 月 6 日 (木) ~ 8 日 (土)
 会 場 京王プラザホテル
 会 長 岩田 敏 (慶應義塾大学医学部感染症学教室教授)

会長講演 1

現代における感染制御と日本感染症学会

一般社団法人日本感染症学会理事長, 慶應義塾大学医学部感染症学教室

岩田 敏

先進諸国では少子高齢化が、途上国においては貧困と紛争が問題となっている今日において、感染症の克服は全世界共通の永遠の命題である。ワクチンの普及により多くの感染症が予防できるようになっても、抗微生物薬の開発により多くの感染症を治療することができるようになっても、感染症が依然としてヒトの生命予後を決める重要な要因となっていることは変わっていない。ワクチンで防ぐことのできる疾患 (vaccine preventable diseases; VPD) を予防するワクチンの種類は増えつつあるが、それでもその数には限界があるし、抗微生物薬に関していえば、やはり耐性を示す微生物の出現は防ぐことのできない事実だからである。加えて現代の感染症においては、交通手段の発達による人的交流や物資の流通に伴い、感染症のグローバル化が問題となっており、感染症をヒト・動物・環境のすべてが関わる分野横断的な課題として捉え、One Health (ワンヘルス) という考え方のもと、地球規模で考えていく必要性が高まっている。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た。また国内においては、60 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し、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、まだ記憶に新しいところである。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は常に存在している。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。

そのような背景を踏まえ、感染症の基礎・臨床における専門家集団である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。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る。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、そのために、分子疫学的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、感染症の克服という大きな夢に少しでも近づけるよう、基礎と臨床、感染症と化学療法に関わる多くの職種が互いに協力して、この分野における研究の発展、人材の育成に寄与していきたいと考えている。

会長講演 2

教室の周術期感染対策、初めの 3 年と石の上の 30 年

東邦大学医療センター大橋病院外科

草地 信也

1987 年 9 月に当科で MRSA 腸炎*症例を経験してから早いもので 30 年が経過しようとしている。当時の炭山教授 (現学校法人東邦大学理事長, 日本外科感染症学会理事長) から、MRSA をゼロにせよ、との指令を受けて私の一生が決定された。

それから 3 年後、1990 年から 1997 年までの間は術後に MRSA が分離される患者は“ほぼゼロ”の期間を達成して何とか指令に答えることができ、我ながら満足している。幸いだったのは、当時はエビデンスなし、ガイドラインなし、の時代だったので、何の固定観念もなく、“結果的に臨床データがよければ良し”とひたすら試行錯誤で取り組んだことが効奏した。ポイントは、Cefazolin、病室の消毒、個室管理であり、現在のスタンダードを 20 年前に達成できたことは我ながら驚きである。

Cefazolin は 1980 年代後半にはほとんど用いられていなかった薬剤であり、我々が単なる思い付きから使い始めたことで現在は術後感染予防薬の標準薬となった。広い抗菌スペクトラムを持つ薬剤が術後感染予防に用いられていた時代に、既にほとんど忘れ去られていた薬剤を用いることは勇気があることであった。逆に、当時、あらゆる分野で用いられていた LMOX は教室の動物実験から“MRSA を作った薬”という立場になってしまい、大幅な売り上げの減少となったことは発売メーカーに対して今でも申し訳ない気持ちで一杯である。

病室の消毒は、ホルマリン燻蒸まで行った。当時、エビデンスのない有害で過剰な院内感染対策の典型とまで酷評された。確かにホルマリンは論外であるが、現在、欧米で様々な機器が開発され、病室の消毒に用いられており、20 年も前に我々が行ったことが正しかったことが証明され、

大変うれしく思っている。

個室管理は徹底して行い、特に呼吸管理中の患者はそのうち MRSA が出るだろう、という予防的発想で個室/集団管理を行った。当時は、これも無謀、根拠なし、過剰な感染対策の典型とまで言われたが、今では標準である。

思えば、初めの3年間で築いた教室の感染対策はその基本姿勢を崩すことなく、すでに30年を迎えようとしている。30年を思い返すと、日本では高いレベルのエビデンスがなくても保険収載されている治療であれば行えるという恵まれた背景があり、エビデンスがなくて保険会社や医療費の支払い機構が認めてもらえない欧米と比べると雲泥の差である。その結果が、手術関連死亡率に表れていることを考えると、この医療体制の継続を願うばかりである。

さて、外科系の学会のシンポジウム、パネルディスカッション、ワークショップは基本的に公募である。なかには演者名、所属を隠して査読が行われ、点数制で演題が選ばれる学会もある。常に競争と新しい発想が求められている世界であり、他人の作ったエビデンスで話ができるような雰囲気はない。また、何が何でも助けるという診療姿勢に時代の変化はない。

外科医の減少が明らかで悲観的な将来は承知しており、その対策として、近い将来、術後感染症の治療は集中治療科、感染症科に頼らざるを得ない状況になることはやむを得ない。しかし、日本の外科医は現在の周術期感染の治療・管理・対策のレベル、具体的には手術関連死亡率、MRSA 分離率、*Clostridium difficile* 感染発症率を譲歩する気はない。日本感染症学会、日本化学療法学会は日本外科感染症学会、日本腹部救急学会をはじめとする外科系学会との協調を切にお願いしたい。

*今回 MRSA 腸炎の存在については言及しない。しかし、MRSA の関与は別として、術後に下痢を伴う sepsis から急激な経過を辿り、不幸な結果を導く感染症は現在でも確かに存在する。このことは症例報告や判例から明らかである。例えば1,000件の手術に1例であろうが、1万件に1例であろうが、10万件に1例でも発症する病態であっても感染症を専門とする身として救命に努力するべきであると考え、あえて記載する。

招請講演 1

Quinolone and Multidrug Resistance and the Challenge to Develop Antimicrobials

Infectious Disease Division and Infection Control Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, USA

David C. Hooper

Resistance to quinolones has risen to substantial levels, despite these agents being synthetic and having two essential bacterial targets. Microbial ingenuity has mobilized an impressive diversity of mechanisms that have both directly and indirectly linked quinolone resistance to multidrug resistance, adding to the current public

health and medical challenges of highly resistant bacteria. Dual targets with differing sensitivities to many quinolones in clinical use created a pathway for additive mutational resistance to high levels. This core target-based resistance has been further supplemented and facilitated by more insidious low-level resistance. This low-level resistance has come in part from overexpression of native multidrug efflux pumps, some of which themselves contribute to bacterial survival at the sites of infection even in the absence of antimicrobials, thereby linking fitness and resistance. The unexpected emergence of multiple mechanisms of plasmid-mediated quinolone resistance has generated further insidious low-level resistance, which is not readily detected in clinical laboratories but which facilitates selection of high-level resistance and adds linkage to multidrug resistance encoded by mobile plasmids.

In this circumstance, development of new antibacterial agents and novel therapeutic strategies as well as management of current antimicrobials and compliance with infection control practices is of great importance and is receiving worldwide attention as well as support for discovery and development from new programs, such as CARB-X and the Innovative Medicines Initiative.

Exploration of novel targets for antimicrobials and adjunctive inhibitors of virulence has increased in academia and small start-up companies, and other companies are developing immunotherapies as well as continuing vaccine development. Incentives for these efforts has come in part from governmental efforts to facilitate regulatory approval and facilitate returns on investments after approval. The invigoration of antibacterial therapeutics and prevention is exciting and promising for meeting increasing medical need in the short term, but for the long term, stewardship of old and new antibacterials and infection prevention will remain essential for maintaining success in the face of microbial ingenuity.

招請講演 2

薬剤耐性 (AMR) 問題に対する日本の取り組み

厚生労働省

塩崎 恭久

招請講演 3

AMED のミッション：データシェアリングによる課題解決

日本医療研究開発機構

末松 誠

AMED は、3つの LIFE (生命・生活・人生) を包含する医療研究開発の推進によって、一分一秒でも早く研究成果を社会に実装することを目的として昨年4月にスタートした。これまで3省庁に計上されてきた医療分野の研究開

発に関する予算を集約して基礎から実用化まで一貫した研究マネジメントを行うとともに、限られた事業費を効果的に運用する制度への変更を推進してきた。AMEDは発足して最初のリーディングプロジェクトの一つとして「未診断疾患イニシアチブ（IRUD）」を立ち上げた。有効な検査・治療法が見つからない、その疾患の専門家がほとんどいない等、様々な困難に直面している未診断疾患の患者さんの診療に必要な体系的医療システムと患者情報を収集蓄積・開示するシステムの構築、そして研究開発の促進を目指すものである。数ある医療研究領域からこの領域に着手した背景には、従来の医療研究開発の多くの課題を改革する糸口が多く存在し、大学改革の課題も包含しており、IRUDにおける課題解決は他の研究領域への大きな波及効果が期待できる。データベースの構築とデータシェアリングは領域を超えて解決すべき重要な課題の一つである。「疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト」では、ゲノム情報のシェアリングに係る方針を示した「ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー」を策定し、平成28年度から公募を開始する事業に適用するといった取組も進めている。今後、人類の脅威である多剤耐性菌のサーベイランスなど、Big dataを活用した医療研究開発にはデータ入力者へのインセンティブ、リアルタイムのデータ更新、明確な目的設定や国際連携が重要であることは論を待たない。Sinet-5のような学術用高速情報ネットワークの活用も喫緊の課題である。講演では機構が取り組んでいるこれら施策について概説するとともに、今後の展望と課題について論じたい。

特別講演 1

新時代を迎えた腸内常在菌研究

理化学研究所イノベーション推進センター辨野特別研究室

辨野 義己

腸内常在菌が棲息する場である大腸はヒトの臓器の中で最も種類の多い疾患が発症する場でもある。腸内常在菌が直接腸管壁に働き、消化管の構造や機能に影響を与え、各人の栄養、薬効、生理機能、肥満、老化、発がん、免疫、感染などに未知の極めて大きな影響を及ぼすことになり、腸内常在菌の構成とその生理作用に関する研究は現代医療研究のトップランナーに位置づけられている。

そのような中で、腸内・脳内代謝物への腸内常在菌の機能も明らかにされつつある。それらの殆どは低分子のため腸管粘液層にも浸透し、上皮細胞にも直接影響を与え、腸管からも吸収され血中に移行し全身へ運搬されるため、健康や疾病との関連性は極めて高いと考えられる。一方、腸と脳の間の双方向のシグナルは生体の恒常性維持に重要であり、神経、ホルモン、免疫レベルにおいても制御され、脳の発達や行動にも腸内常在菌の関与が指摘されている。無菌マウスおよび腸内常在菌保有マウスの大脳皮質の代謝物196成分を比較したところ、代謝物のうち23成分（行動と関連深い神経伝達物質であるドーパミン、総合失調症

との関連性ありとするセリン、多発硬化症やアルツハイマー発症に関連性ありとされるN-アセチルアスパラギン酸など）の産生は腸内常在菌により抑制され、逆に、15成分（神経伝達物質の前駆物質である芳香族アミノ酸、乳児の脳機能発達に関与するN-アセチルノイラミン酸など）の産生は腸内常在菌により促進されていることが明らかとなった。本成績のみでは、脳の活性化や脳の病気に関わっている神経伝達物質と、腸内常在菌の詳細な関係についてはまだ解析されていないが、脳の健康や疾病、発達と衰弱、学習や記憶、行動などに腸内常在菌が関与している新しい知見が得られている。

さらに、近年、多様な常在菌を数値として把握する分子生物学的手法である「ターミナル-RFLP解析法」により、大量・迅速解析が可能となっている。当室においても、多数の腸内常在菌を本法により解析した膨大な成績を基に、データマイニング法を駆使して、関係の深い因子群を適確に抽出して、個人属性（性差、体重、年齢など）、食生活や生活習慣、心理的・精神的状態等との関係を統計的に類型化し、予防医学的な知見の蓄積により、健康予防の手段として活用される事が期待されている。国民の高い健康志向を背景に、体調調節機能と密接な関係を持つ各人の腸内常在菌から得られる情報は、個人別の健康評価や食生活指導法の構築への応用を可能にすることになり、新しい健康予防のあり方さえも変えうる力となっている。

特別講演 2

我が国における予防接種・ワクチンの昨日、今日、明日
川崎市健康安全研究所

岡部 信彦

予防接種・ワクチンをめぐる状況は、毎年のように変化している。いろいろな混乱も生じているが、全体からみれば「進歩している」と捉えたいと思っている。

定期接種としてワクチンが導入されたHib感染症、小児肺炎球菌感染症、水痘についてはその報告数は激減し、疫学に大きな変化が見られてきている。HBワクチンも定期接種化がなされ、これからのわが国の子どもたちからHBVによる慢性肝炎・肝硬変・肝臓の発生が消滅していくことが期待される。

平成27年3月WHOより麻疹排除（measles elimination）国の認定を受けた麻疹については、関東・関西方面でのアウトブレイクが昨年夏にあった。measles eliminationの維持、アウトブレイク拡大への警戒のため各方面が奮迅の努力をされたため、関東方面で10数名、関西方面で数10名程度、平成28年全体では156名の患者報告数に留まった。関西方面のアウトブレイクに関連して、若者が多く集まるコンサート会場に麻疹を発症していた者が参加していた事が報告され一瞬ヒヤッとしたが、最終的にコンサート参加者での発症者の報告は数名程度であったことは、特筆すべきことである。おそらくは、現在の20歳前後の若者の多くは、MRの3期、4期接種を受け、herd immunityが高かったのではないかと推測している。一方、国

際空港を中心にした国内発生は、そこにいる人々自身の健康管理と輸入感染症の拡大防止という観点から、ワクチン接種者の対象としてハイリスクグループに加えるべきではないかとの考えも生じてきている。また「心配だから」と大人のワクチン接種希望者が全国的に急増し、MR ワクチンの供給不足に陥ったことなど、ワクチンの生産・流通にかかわる課題が生じた。また大人への予防接種としては、風疹対策が大きな課題となっている。

HPV 問題は残念ながらいぜん膠着状態といってもいいような状況に陥っている。予防接種関連 15 学術団体の集まりである予防接種推進専門協議会（日本感染症学会も参加）では非会員 2 団体を含めた 17 団体より「有害事象の実態把握と解析、ワクチン接種後に生じた症状に対する報告体制と診療・相談体制の確立、健康被害を受けた接種者に対する救済などの対策が講じられたことを受けて、（子宮頸がん予防の観点から）本ワクチンの積極的な接種を推奨する。」との見解を平成 28 年 4 月に公表している。

今回特別講演の機会を頂き、わが国における予防接種・ワクチンが変化してきた今日の状況、そして明日についてまとめ、ご報告する予定である。

特別講演 3

敗血症に対する血液浄化法の現状と未来

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

織田 成人

2016 年 2 月に敗血症の新しい定義、Sepsis-3 が発表された。1992 年以来、国際的に広く用いられてきた「敗血症は感染に起因する全身性炎症反応症候群（systemic inflammatory response syndrome ; SIRS）」であるという定義が 20 年ぶりに見直され、「敗血症は感染に対する制御不十分な生体反応に起因する生命に危機を及ぼす臓器障害」と定義された。すなわち、従来の重症敗血症（severe sepsis）を敗血症と呼ぶことが提唱された。この定義の変更は、敗血症の病態生理の解明や実臨床に基づいた提案であり、敗血症の病態そのものは、感染に起因する過剰な生体反応とそれに続発する臓器障害であるとする従来の考え方を変えるものではない。すなわち、敗血症の本態は過剰に産生されたサイトカインによって引き起こされた臓器障害及び免疫不全であると考えられており、新しい定義はこれを明確にしたものと考えられる。敗血症に対する血液浄化法は、これら生体反応を引き起こす原因であるエンドトキシンをはじめとする病原体関連分子パターン（PAMPs）や、生体内で産生されるダメージ関連分子パターン（DAMPs）、およびこれらによって活性化された免疫担当細胞や血管内皮細胞から産生されるサイトカインなどのメディエータを血中から除去し、生体反応を制御することで臓器障害の発症を予防あるいは悪化を防ぐことを目的としている。その目的を達するために、これまで様々な血液浄化法が研究されてきた。欧米では、大量濾過を行う方法（high volume hemofiltration ; HV-HF）や膜孔の大きな濾過器（high cutoff membrane）を用いる方法、これに吸着

を加えた血漿濾過吸着（plasma filtration adsorption）などが研究されてきた。一方、わが国ではポリミキシン B 固定化ファイバーによるエンドトキシン吸着（PMX-DHP）と、サイトカイン吸着能を持つヘモフィルタを用いた持続的血液濾過透析（cytokine adsorbing continuous hemodiafiltration ; CA-CHDF）が開発され、実臨床で利用されている。しかし残念ながら、現在のところこれらの血液浄化法が敗血症の転帰を改善するという明確なエビデンスは確立されていない。その理由として、明確な治療対象や施行基準、治療効果の評価法の欠如、RCT 施行の困難性など、様々な要因が考えられている。本講演では、敗血症に対する血液浄化法の論理的な根拠と施行法の実際、新たに発表された欧米の敗血症ガイドラインである SSCG2016 及び日本版敗血症診療ガイドライン 2016 を含めた現在までのエビデンスと、今後の展望について解説する。

教育講演 1

進化し続けるシーケンス技術と公衆衛生・感染症診断への応用

国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター

黒田 誠

次世代シーケンス技術（Next-Generation Sequencing : NGS）は感染症分野の基礎と臨床研究のアプローチを抜本的に変え、原因病原体不明症例の網羅的病原体スクリーニング検査法やゲノム分子疫学による公衆衛生対策として十分に機能し更なる活用が期待されている。NGS 検査法は臨床検体に内在する DNA/RNA をライブラリー化することで包括的に塩基配列を解読し、その生物種と相対的な存在比を塩基配列として定量的に検出することが可能である。対象を特定した核酸診断法（PCR 等）や抗原抗体検査法（イムノクロマト等）と違って、NGS 検査法は臨床検体に内在する生物（ヒト配列含む）を丸ごと配列解読することができる。従って、NGS 検査法は患者の実像を偏見なく検査する核酸診断法と言え、既知・未知に関わらず病原体候補の 1 次スクリーニングとして適している。特に既存検査法で十分カバーできない高度変異ウイルス種（エンテロウイルス等の RNA ウイルス）においてはプライマーミスマッチによる判定不能の事例が散見され、プライマー特異性に縛られない NGS 検査法への期待が高い。また、NGS 検査法は“核酸診断法”であるため、十分な病原体を含有する患者急性期検体が最適であり、これまでの検査経験から PCR と同等の感度にて病原体推定が可能だと考えている（ライブラリーの解読量・リード数に依存するが、nested-PCR 等の感度増幅系ほどの感度は無い）。また、原因病原体不明症例であれば、複数の臨床検体を対象に包括的な検査を施行すべきであろう。例えば、脳炎・脳症において髄液検査が第一優先だろうが、むしろ急性期の咽頭・便検体の NGS 検査のほうがウイルス同定に有効であった症例を複数経験しており、重症例であればあるほど“多面的な検査試料”を対象に包括検査をもって感染症診断が望ましいと考えている。NGS 検査にて病原体候補を

推定した後、臨床検体から病原体分離に有効な培地・培養法・接種細胞の選択も容易になるだろう。分離株のゲノム情報は病原体の種・遺伝型・薬剤耐性・病原性といった複合的な情報を一度に提示してくれる情報源として活用でき、臨床所見を説明しうる病原体候補として検証できるだろう。また、集団発生等の複数患者の分離株群であれば、ゲノム分子疫学情報を実地疫学調査への補完材料として機能しうる。実際、我々は旧来型の分子疫学法では同一遺伝型のアウトブレイク株を“ゲノム分子疫学”として高精度に追加解析し、紛れ込み例を適正に判断し疫学調査と一致する結果を得た。この事例解析から学んだこととして、旧来型の“部分的な”遺伝情報による分子疫学のみでは誤認を生じる可能性があり、最新技術を採用して今できる最大限の努力を怠らないことだと感じている。米国では食材の広域流通にともなって広域の集団食中毒が頻繁に発生しており、米国FDAにて7万株以上の食中毒菌のゲノム情報を収集し、食品から患者までを追跡するプロジェクト（GenomeTrackr）が進行中である。パルスフィールド電気泳動等の分子疫学解析だけでは分解能の低い病原体種の場合は、ゲノム情報のほうが安価かつ高分解能であり、このプロジェクトを推進する原動力となっている。残念ながらNGS法は未だ高額であることは間違いないが、全ての条件を整えば、“効率化・省力化・可用性の高い”感染症対策として全面的に機能する日は近いと考えられる。実際、手のひらサイズのシークエンサー（第四世代・1分子シークエンサー）が登場し、ここ数カ月の間で読解精度が飛躍的に改善された。ベッドサイドで感染症診断（?!）に向け更にハードルをひとつ乗り越えた感があり、今後の次世代シークエンサーの更なる技術革新が感染症診断をさらに高度化してくるものと期待される。

教育講演 2

ウイルス性肝炎、最新のマネジメント

東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

四柳 宏

ウイルス性肝炎のマネージメントはここ数年大きく変化してきている。C型肝炎の治療は第一選択がDirect Acting Antivirals (DAAs) になり、インターフェロン (IFN) を用いた治療は第二選択となった。現在日本におけるDAAs併用療法はGenotype 1で3レジメン、Genotype 2で2レジメンが上市されているが、今後いくつかの新しい治療が登場する予定である。DAAsはIFNに比べ副反応も軽く、宿主要因による治療効果の差も小さい。現在問題になっているのは、(1) 耐性変異 (RAVs) が治療暦の有無にかかわらず見られる例があること、(2) Child Pugh Grade B以上の進展慢性肝疾患には使いにくいこと、(3) 合併症や併用薬を慎重に確認・評価することが必要であること、(4) Genotype 1, 2以外に対する治療がないこと、(5) 難治例（複雑なRAVsのある症例、肝硬変症例）などでは十分な効果が得られていないことである。B型肝炎に関する最大

の話題は2016年10月から開始されたHBワクチンの定期接種である。対象は2016年4月以降に生まれた方だけであり、今後いくつかの課題を抱えているものの世界標準の予防が日本でも導入されたことになる。B型肝炎に対する抗ウイルス療法はこれまでIFNと核酸アナログ (NA) の投与が中心であった。NAの中でもエンテカビル (ETV) とテノホビル ジソプロキシルフマル (TDF) は抗ウイルス効果、薬剤耐性獲得率の低さ、副反応の軽いことなどから長期使用が可能であり、WHOは全世界で投与し肝疾患関連死を抑制することを推奨している。B型肝炎を治療する目標の一つがHBs抗原消失であるが、これはIFN、NAを単独使用しただけでは難しい。近年この2つを組み合わせた治療が行われており、HBs抗原消失例が増えてきているが、新規抗ウイルス薬の開発など新たな治療のストラテジーが求められる。本講演ではこうした点について最新の知見を紹介したい。

教育講演 3

微生物由来天然物をリード化合物とする創薬の方向性

北里大学大学院感染制御科学府

砂塚 敏明

微生物の生産する天然物の多くは、人知を超えた特徴的な構造を有するだけでなく、生体内の様々なタンパク質との特異的な結合能に起因した特徴的な生物活性を示すことから“Privileged Structures”と言える。これらの天然物をヒントに医薬品開発が盛んに行われており、今でも市販されている医薬品の半分以上が天然物を参考にして創製されている。北里研究所の大村らは、ユニークなスクリーニングを駆使して微生物代謝産物より有用な生物活性物質を見出す研究を行っており、世界で最も使われている抗寄生虫薬エバメクチンをはじめ500種におよぶ興味ある生物活性を示す新規生物活性天然物を見出している。そして更に、我々は新たな医薬品（特に抗感染症薬）の創製を志向して、北里で新たに見出された新規天然物を基盤として、効率的かつ合理的でしかも柔軟性に富んだ新規分子骨格構築法の開発を行い、そして、確立した合成法を応用して関連化合物の合成を行い、構造活性相関の解明、更にはより優れた新規医薬品の創製を行っている。マクロライド抗生物質は、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌などのグラム陽性菌、淋菌、コレラ菌などの一部のグラム陰性菌およびマイコプラズマに対して抗菌活性を示し、細菌のリボゾームの50sサブユニットに選択的に結合し、ペプチド転移反応を阻害することによって蛋白質合成阻害を引き起こすことが知られている。マクロライド抗生物質は、一般に真核生物のリボゾームには作用せず、臨床的にきわめて毒性の低い抗生物質でβ-ラクタム系およびアミノグリコシド系抗生物質に次いで広く用いられているが、その汎用性から肺炎球菌やマイコプラズマの薬剤耐性菌の出現が問題となっており新規治療薬の開発が求められている。そこで、16員環マクロライド抗生物質ロイコマイシン、タイロシンを用いてヘテロ環を導入した誘導体を合成したところ、マク

ロライド耐性肺炎球菌, マイコプラズマに有効な薬剤を見いだすことが出来た。一方, ボトロマイシンは50年前に発見されたが, 最近になってMRSA, VREに対して強力な抗菌活性を示すことを明らかにした。しかしながら, ボトロマイシンは生体内で不安定な為, 動物実験では効果を示さない。そこで, 生体内で安定な誘導体を合成したところ, 経口投与で有効性を示すBTM33を見出すことが出来た。ピリピロペンは, 新たに殺虫活性があることが明らかになり, 様々な誘導体を合成したところ, アブラムシ, コナカジラミに著効を示す農業用殺虫剤Inscalixの創製に成功した。また, 北里生命科学研究所では, マラリア, トリパノソーマをはじめ熱帯病の治療薬の発見, そして新たな治療薬の創製にも力をいれている。本シンポジウムでは, 最近我々のところで手がけている抗感染症薬として期待される天然有機化合物を基盤とした新規抗感染症薬の創製研究に関して紹介する。

教育講演 4

抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版 (第2版) 一行間を読み取る! —

兵庫医科大学感染制御学

竹末 芳生

日本化学療法学会雑誌 64 巻 3 号に「抗菌薬 TDM ガイドライン 2016」を発表した。その後ガイドライン普及目的で別にカラー版冊子として, 2016 年 6 月に「抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版」を出版したが, 半年もたたないうちに完売した。改訂版を増刷するにあたって, 総論については難解な部分を大幅に修正し, さらに図表を 10 以上追加し, 2016 年 11 月に改訂版第 2 版を出版した。実際の勧告を行った各論の executive summary の変更はなく, 第 1 版はそのまま利用可能であるが, 本講演では第 2 版における総論の修正点を中心に以下の項目について解説を行う。

1. 重篤疾患 (critically ill) 患者における薬物動態: サードスペースへの体液シフト, 低アルブミン血症の影響, 腎クリアランス増加 (augmented renal clearance) による抗菌薬血中濃度低下と初期における負荷投与の必要性。

2. 抗菌薬における遊離型の臨床的意義: 間質への分布や, 消失はもっぱら遊離型が関与し, 薬物の効果を正確に評価するためには遊離型濃度測定が必要とされている。

3. 腎機能低下患者における腎機能評価と投与設計: 体重換算による投与量設定において Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) でなく, $eGFR$ ($mL/min/1.73m^2$) を用いた理由。

4. 間欠的血液透析 (HD), 持続的血液濾過透析 (CHDF) における考え方: 薬物のクリアランスは透析条件 (血流量, 透析液と濾過液の流量, 透析膜) に依存し, とくに HD は血流量, CHDF では透析液と濾過液の流量の合計が関係する。HD における血流量は日本 180~200mL/min, 欧米 350~500mL/min であり, CHDF では透析液と濾過液流量を併せ, 日本での保険適用は 800mL/h, 欧米 2,000mL/h と, 日本と欧米で大きく異なる。そのため欧米で推奨さ

れている投与量を使用すると過量投与となる危険性がある。以上のことを考慮した投与設計を本ガイドラインでは勧告した。

5. 小児例における投与設計: 成長とともに, クリアランスと, 分布容積とのバランスは変化する。半減期はこの両者から計算されるため, 小児期における半減期は一定でないことを考慮して細分化した投与設計を推奨した。とくに新生児期においてクリアランスや分布容積は在胎週数や体重による変化が大きく, 新生児期を通した一律な投与設計は勧告しなかった。

6. 肥満患者: 抗菌薬により体重評価法が異なってくる。アミノグリコシド系薬は補正体重, グリコペプチド系薬では実測体重を用いる。ただし, バンコマイシンにおいては, 1 日 4g を上限とし, 腎機能評価に CL_{cr} を用いる場合は補正体重で算出する。

教育講演 5

肺炎マイコプラズマ感染症の今日の問題点—マクロライド耐性率の低下から適正診療の確立へ—

札幌徳洲会病院小児科

成田 光生

本講演ではマイコプラズマ感染症の適正診療を目指して, 診断の話題として抗原検出キットについて, 治療の話題として現在確実に減少傾向にあるマクロライド耐性菌について, 解説を加える。まず抗原検出キットの性能として先発品である A 社のキットについては比較的詳細に性能が解析されており, 母集団における検査前確率やキットの扱い方が大きく影響を与えるものの, 当科においては検査感度が 80% 程度, 特異度が 90% 程度という数字が得られている。一方後発品については情報源が限られており, 性能を評価するにはさらなるデータの蓄積が必要である。またこれらのキットを用いる上での注意点として, いずれのキットも方法論的に精一杯の検出感度で検査していることから, 検査感度が検体採取手技に大きく依存していることが挙げられる。すなわち他の抗原検出キットにおいては呼吸器系ウイルスにおける鼻粘膜や溶連菌における咽頭・扁桃などその病原体が大量に存在している本来の増殖部位から直接検体を採取していることから, 検体採取手技はその性能に大きな影響は与えない。これに対し下気道の絨毛上皮が増殖の場であるマイコプラズマにおいては上気道に存在する菌体量は必ずしも多くはなく, 基本的にまず下気道から菌が運ばれてくるような強い咳をしていること, 検体はできるだけ下気道に近い側から採取することなど, 検体採取の部位や手技が結果に大きく影響する。加えてマイコプラズマに有効な抗菌薬の前投薬があると菌数が減って偽陰性となる可能性があること, 逆に鼻汁や喀痰など粘液が混じると金コロイドが非特異的に凝集して偽陽性となる可能性があること, などの点にも注意が必要である。次に耐性菌の最新の動向に関して, はじめに耐性菌に関連するマイコプラズマの生物学的特性について略述する。マイコプラズマの菌体内ではプラスミドやトランスポゾンなど外来

遺伝子が機能しないことから一般細菌において最も頻度の高い *erm* や *mef* などの遺伝子を介する耐性機構は存在せず、耐性機構としては 23S リボソーム RNA ドメイン V における点突然変異のみである。またリボソームのオペロンが 1 組しか無いことからリボソームの変異菌である耐性菌は感性菌と比較して増殖力は劣っている。その中にあって野生の耐性菌の 95% 以上を占めている A2063G と呼ばれる変異菌は、耐性菌の中では増殖力が比較的良く保たれている。この点、抗菌薬には誘導しやすい耐性遺伝子変異に一定の傾向が見られることは化学構造に由来する薬剤特性として普遍的に知られている現象であるが、マイコプラズマにおける耐性誘導実験においてはアジスロマイシンがクラリスロマイシンより明らかに A2063 の部位に変異を入れやすいことが示されており、これが野生では A2063G が圧倒的に多い現象との関連で注目される。リボソームの変異菌であり増殖力の劣る耐性菌は、自然界では淘汰されると考えられる。この点から今後の耐性菌対策として、野生に A2063G を供給しないことの重要性をご理解戴ければ幸いである。直近の耐性率として、慶應義塾大学による全国調査では 2011 年の 90% が 2015 年には全体で 70%（より野生の耐性率を反映していると考えられる一次医療機関に限定すると 54%）、川崎医科大学の全国調査では 2012 年の 82% が 2015 年には 42%、神奈川県調査でも 2012 年の 88% が 2015 年には 54% など、耐性率の明らかな低下が報告されている。また 2015 年冬から 2016 年春にかけての大阪府における流行の調査においても全体が 42% で一次医療機関に限定するとわずか 13%、2015 年の福岡県における一次医療機関の調査においても 24% など、耐性率は低い値に止まっている。決していつまでも耐性菌優位の状況が続いているわけではないという視点からのマイコプラズマ感染症適正診療が望まれる。

教育講演 6

非結核性抗酸菌症の新たな展開

慶應義塾大学医学部感染制御センター

長谷川直樹

非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria : NTM) は、土壌や水系などの環境常在菌で、栄養要求性が低く、消毒剤に抵抗性が高い、などの特徴を有する。現在約 170 菌種が知られているが、うち人に感染症を惹起するものは約 30 菌種である。人に対する病原性は必ずしも高くないが、呼吸器系を主として、他皮膚・軟部組織などに感染症を惹起することが知られている。もともと HIV 感染により細胞性免疫能が著しく低下したホストの日和見感染症や肺結核治療後の二次感染として知られてきたが、最近、免疫系や呼吸器系に基礎疾患を有さない者に発生する肺 NTM 症が注目されている。人から人に感染しないため、届け出義務がなくその実態は不明であったが、2007 年に ATS/IDSA から簡素化された肺 NTM 症の診断基準が発表され、それを利用した疫学調査が世界各地で実施された。我が国では 2014 年には日本呼吸器学会の認定施設 845 施

設を対象にアンケート調査が実施され、罹患率は 14.7/10 万人・年と排菌を認める肺結核を凌駕している可能性が判明した。また、死亡統計などを用いた調査から、本疾患が決して予後のよい疾患ではないことも判明してきた。起因菌の種類とその比率には国際的に地域差が認められるが、我が国では起因菌の 90% 以上を MAC (*Mycobacterium avium* complex) が占める。MAC 症の診断には、我が国で開発された細胞壁の菌体成分 (Glycopeptidlipid) に対する IgA 抗体を評価する血清診断が実用化され、補助診断としての意義が報告されている。肺 MAC 症の治療には clarithromycin, rifampin, ethambutol の 3 剤による多剤併用療法が中心になるが、診断後の治療開始時期は症例により個別に判断され、エビデンスにもとづく治療継続期間も定まっていない。また、空洞を認めない軽症例への間欠療法、難治例へのアミノグリコシド系薬の可能性などについてもエビデンスは限られているが、現在難治性肺 MAC 症を対象として、リボゾーム化 amikacin の吸入療法の第 III 相国際共同試験が展開されている。また、最近 *Mycobacterium abscessus* 症が増加傾向にあるが、同菌は *M. abscessus*, *Mycobacterium massiliense*, *Mycobacterium bolletii* の亜種に分類され、特に *M. abscessus* はマクロライドに曝されると同剤の作用点をメチル化する耐性化酵素が誘導されるため、亜種の同定が重要であるが一般検査室での同定は不可能である。

最近 NTM 感染症関連での注目は、呼吸器系だけでなく *M. abscessus* を含む迅速発育菌による皮膚・軟部組織感染症である。腹膜透析カテーテル関連、内視鏡手術関連、美容形成術関連、tattoo 関連、レーシック術関連、など医療技術の進歩に伴ってそれらの技術、手技に関連した感染症が散見されるようになった。これらの感染症でも起因菌の正確な同定と使用薬剤の感受性試験が必要であるが、現在我が国では国際的な標準検査法とされている 2011 年に発表された CLSI M24-A2 に準じた試験は一般検査室では不可能である。従来、人から人に感染しないと言われてきたが、次世代シーケンサーを用いる詳細な分子疫学的検討によれば、人-人感染の可能性も指摘されているが、同じ抗酸菌でも期でも結核に比べ、病態に不明な点が多い。しかし今後、NTM 感染症の増加が予想され、本疾患についての理解を深めることは重要である。呼吸器の他に全身感染症を惹起する場合もあること、基本的には環境菌であることも念頭に、宿主因子、微生物因子の解明が進み新たな診断、治療法の開発が進むことが期待される。

教育講演 7

Neglected Tropical Diseases

東京都保健医療公社荏原病院感染症内科

大西 健児

熱帯や亜熱帯では、マラリア、結核、後天性免疫不全症候群 (AIDS) による多くの罹患者や死者を出している。これらは 3 大感染症と称され、人々の注目度も高く、重要な疾患である。しかし、3 大感染症以外にも熱帯や亜熱帯の

経済的に恵まれていない地域では、感染症を主体として生命を脅かすあるいは重篤な後遺症を残す多くの疾患が存在する。日本語で一般的に『顧みられない熱帯病』と訳されている Neglected Tropical Diseases (NTDs) もそのなかに含まれている。NTDs は単一の疾患を意味するものではなく、複数の疾患や疾患群をさす用語として使用されている。WHO は NTDs として 18 の疾患あるいは疾患群を指定しており [Buruli ulcer, Chagas disease, Dengue and Chikungunya, Dracunculiasis (guinea-worm disease), Echinococcosis, Foodborne trematodiasis, Human African trypanosomiasis (sleeping sickness), Leishmaniasis, Leprosy (Hansen's disease), Lymphatic filariasis, Mycetoma, Onchocerciasis (river blindness), Rabies, Schistosomiasis, Soil-transmitted helminthiasis, Taeniasis/Cysticercosis, Trachoma, Yaws (Endemic treponematoses)]. http://www.who.int/neglected_diseases/iseases/en/, その多くは日本人臨床医にとり、なじみのない疾患や疾患群である。さらにそのうちの 11 疾患や疾患群を寄生虫感染症が占めていることは、熱帯や亜熱帯の地域において寄生虫が感染症の病原体として重要であることを示している。NTDs は熱帯や亜熱帯の貧困に伴う非良好な衛生環境で蔓延している。WHO によれば上記 NTDs の罹患者数は 10 億人以上と推定されており、複数の NTDs が存在する地域も多い。さらに、NTDs に罹患することで、労働力や生産力の低下をきたし貧困状態から脱却できない状況に陥っている人々も多い。そのため NTDs は経済成長を阻害している一因とも考えられている。NTDs に含まれる疾患や疾患群の中には治療薬が存在するものもあるが、それらに罹患している人々が経済的な理由や地理的な条件で、治療薬の入手が不可能な場合が少なくない。個々の感染者を治療することは重要であるが、NTDs には衛生環境を改善することで罹患防止が可能となる疾患や疾患群が含まれており、そのためには当該国や非当該国政府、各種団体、製薬会社などが協力し、教育や貧困対策、環境整備などを含めた包括的な対応が必要とされている。

教育講演 8

What do we know about the diagnostic, treatment and epidemiology of *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection in Europe

Institute of Clinical Microbiology, University of Szeged, Hungary¹⁾, National Reference Laboratory for Anaerobes in Hungary²⁾

Elisabeth Nagy¹⁾²⁾

Despite of the fact that *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* was accepted as a gastrointestinal pathogen as early as 1978, we still have a lot to learn about its pathogenic factors, its toxins, the host-pathogen interactions, the therapeutic possibilities as well as its epidemiology. Taxonomic changes, suggested recently were needed, as the complete sequencing of the 16S rRNA gene of many

members (including *C. difficile*) of genus *Clostridium* showed a great phylogenetic diversity. Based on phenotypic, chemotaxonomic and phylogenetic analyses novel genus *Clostridioides* (gen. nov.) was proposed and accepted. Different diagnostic methods were developed during the past years, however this pathogen has not attracted major interest until the early 2000s. The rapid increase of nosocomial diarrhoea caused by some hyper-virulent ribotypes such as 027, 078, 176 of *C. difficile* in several countries of America and Europe, followed by the increased number of community-acquired cases and the appearance of new risk factors besides antibiotic usage, have put *C. difficile* infections (CDI) in the focus of research. New molecular diagnostic tests have been developed and different guidelines try to find the best way to get early and reliable diagnosis of CDI. These new tests, alone or in a multi-step algorithm consisting of more than one assay, are more expensive than the older toxin detection EIA tests; however, rapid and accurate testing can save money overall by initiating appropriate treatment and infection control protocols sooner and by possibly reducing the length of hospital stay. The rapid and correct diagnostics of the hospital or community acquired diarrhoeas enables clinicians to start treatment early and introduce hospital hygiene measures as soon as possible. The aim of this presentation is also to show an European expert-led initiative, the “CDI Europe initiative”, which try to draw the attention on the importance of *C. difficile* infection in Europe, emphasizing its importance among hospital-acquired infections and its connection with the miss-usage of antibiotics in hospital settings. The recently published CDI Europe Report is summarising the latest epidemiological data, the recent recommendations for the rapid and reliable diagnostics of CDI, the antibiotic resistance of *C. difficile*, the therapeutic options, the importance of the local and national surveillances and the special infection control measures.

教育講演 9

プロバイオティクス、臨床応用への新しい方向性

ミヤリサン製薬株式会社東京研究部

高橋 志達

ヒトの鼻腔、口腔、咽頭、胃、小腸、大腸、膣、尿道および皮膚には各部位ごとに特徴のある微生物が住み着き、常在細菌叢を形成し、通常は宿主との共生関係を維持しながら生体反応に大きな影響を与えている。この 100 兆個を超える総菌数、数千種に及ぶ菌の種類、ヒトの 100 倍にあたる 2,000 万にのぼる独自の微生物遺伝子から構成される常在細菌叢は、近年の分子生物学の発展に伴い、様々な角度から研究が発展している。その結果として、炎症性腸疾患、*Clostridium difficile* 腸炎、大腸癌等の消化器系疾患

に加え、糖尿病や動脈硬化、喘息をはじめとしたアレルギー疾患、更には自閉症等の精神疾患への明らかな関与が証明されつつある。

プロバイオティクスは、宿主の健康に寄与する生きた微生物を用いた生菌製品であり、これらには発酵乳を含む飲料および食品に加え、実臨床の場において応用可能な医療用医薬品としての生菌製剤などが挙げられる。

プロバイオティクスには *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Bacillus* spp. および *Clostridium butyricum* 等の幅広い細菌や *Saccharomyces boulardii* 等の酵母が用いられるが、それらの安全性や有効性は菌属や菌種よりも菌株の特性に依存し、臨床的に期待する効果も菌株特異的な研究の成果として見極める必要性が指摘されている。プロバイオティクスの基礎研究分野では、オーミクス解析の発展に伴い、遺伝子レベルでの機能解析 (Genome) やプロバイオティクスにより産生または誘導される各種代謝産物 (短鎖脂肪酸やビタミン等) のメタボローム解析 (Metabolome)、更には遺伝子の発現系解析 (Transcriptome) を介した作用メカニズムの検証が試みられている。

臨床現場においては、プロバイオティクスは主に感染性腸炎や過敏性腸症候群等の各種慢性および急性の消化器系疾患に用いられる他、何らかの感染症に罹患し、抗菌薬が投与されている患者の抗菌薬誘導下痢症 (antibiotic associated diarrhea: AAD) の予防または治療に用いられている。特に、AAD の原因として注視されている *C. difficile* 感染については、バイナリートキシン陽性のリボ型 NAP1/027 の *C. difficile* の広がりを機に欧米を中心として大きな期待を持って検討が進められている。

本講演では、最近の常在細菌叢と疾病の関連性に関する研究から、分子生物学的研究手技を用いたプロバイオティクスの有効性の検討、並びに臨床的な応用の可能性について概説したい。

教育講演 10

感染症の病理診断—感染症医療における病理診断の重要性と病理医の役割—

藤田保健衛生大学医学部病理学

堤 寛

わが国の感染症は、グローバル化、海外旅行、グルメ食の普及、性風俗の変化、高齢化、化学療法・エイズに続発する日和見感染症の増多等の諸要因によって複雑・多様化している。病理標本に遭遇するチャンスはどの病原体についてもありうる。正確で適切な感染症の病理診断には、病理組織像や疾患の臨床疫学に関する知識とともに、臨床医と病理医の連携プレイが大切である。次の点で、感染症の病理診断は癌のそれと同等に重要である。(1) 正しい診断が患者の治療に直結する。(2) 診断結果に社会性がある。新興・再興感染症、レジオネラ肺炎、MRSA 感染症、性感染症や伝染性疾患では、迅速な最終診断が社会秩序の保持に一役買う。梅毒やクラミジア症の適切な病理診断は性

感染症の蔓延防止に貢献する。

バイオハザード防止や院内感染防止対策にも病理医は積極的に関与したい。病理解剖は病変と病因の関係を明確化できる直接的・最終の機会である。病理解剖の情報は院内感染防止対策や医療リスクマネジメントに活用できる。活動性結核症の剖検では、結核病変の肉眼診断能力とバイオハザード防止に関する正しい知識が重要となる。

感染症の病理診断に際して、病理医のこだわりによって、患者さんや地域社会にどのような貢献が可能かを呈示したい。また、感染症の病理・細胞診断における免疫染色および *in situ* hybridization 法の有用性を紹介する。

本講演では、診断病理医の立場から、以下の諸点に言及したい。

1. 感染症の臨床疫学に関する正しい知識の必要性
2. 病理形態所見と一般染色による起因病原体の推定(とくに、6 価クロムを用いない環境に優しい Grocott 染色)
3. 日和見感染症の病理診断(好中球減少症 vs 細胞性免疫不全、エイズおよび骨髄移植に続発する日和見感染)
4. 感染症の病理診断における免疫染色および *in situ* hybridization 法の有用性(とくに、患者血清を利用した病理診断とパラフィン切片を利用した電顕観察)
5. 感染症の細胞診断
6. 院内感染防止・医療リスクマネジメントにおける病理医の役割(MRSA 院内感染・結核業務感染の防止とバイオハザード対策)

参考(単著): (1) 感染症病理アトラス(文光堂 2000, 復刻): <http://info.fujita-hu.ac.jp/pathology1/atlas/index.htm>, (2) Pathology of Infectious Diseases (2003), <http://info.fujita-hu.ac.jp/~tsutsumi/>, (3) 完全病理学各論 DVD 版(学際企画, 2008), (4) Pathology of Skin Infections, Nova Biomedical, 2013, NY (英語, web 公開), http://info.fujita-hu.ac.jp/pathology1/bookintroduction/pathology_of_skin_infectious.html

教育講演 11

Herpes Zoster—the disease and the vaccine

The Westmead Institute for Medical Research and University of Sydney, Australia

Anthony L Cunningham

Herpes zoster (HZ) results from the reactivation of latent varicella zoster virus (VZV) in the dorsal root or cranial nerve ganglia, usually decades after initial infection, causing pain and rash in the innervated dermatome. VZV-specific antibody, innate immune cells and proteins and CD4 and CD8 T cells control infection at the level of ganglia and skin. In Australia, Europe, USA and Japan over 90% of adults have been infected with VZV and, therefore, are at risk for HZ. HZ is most frequent in adults who are 50 years of age or older owing to declining cell mediated immunity or immunosenescence. However, HZ can occur at any age, especially when cell

mediated immunity is decreased by disease or drug therapy. Rash and pain usually resolve within 4 weeks. Complications include prolonged pain defined as post-herpetic neuralgia (PHN) if it persists for >90 days, ocular disease (HZ ophthalmicus), secondary bacterial infection and also neurological complications such as Ramsay-Hunt syndrome, cerebral arteritis, stroke, myelitis, motor neuropathy and encephalitis.

Oral antivirals are effective in acute HZ but have a limited effect on PHN and low prescription levels exacerbate their lack of impact. The licensed concentrated live attenuated vaccine Zostavax (Merck) boosts antibody and T cell immunity and provides 51% and 66% protection against HZ and PHN respectively, but this efficacy decreases with age and declines over 8 years. The new HZ subunit vaccine Shingrix (GSK) combines a key surface VZV glycoprotein (E) with an antibody and T cell boosting adjuvant combination (AS01B). It is highly efficacious in protection (~90%) against HZ and PHN in immunocompetent subjects, with no decline in advancing age and protection maintained for >3 years. Local injection site pain and swelling can be severe in a minority (9.5%) but lasts only 1-3 days. In phase I-II trials in severely immunocompromised patients Shingrix was safety and showed similar immunogenicity.

シンポジウム 1

定期に乗り損ねたワクチン—今何をしなければいけないのか—

北里大学生命科学研究所感染制御・免疫学部門¹⁾,
江南厚生病院こども医療センター²⁾

中山 哲夫¹⁾ 尾崎 隆男²⁾

ワクチンは生体の持つ免疫応答を利用して感染を防御, 重症化を予防する働きがありこれがワクチンの主反応でワクチンのメリットにつながるものである。一方, 副反応はワクチン接種後に発生した望ましくない事象が, 科学的にワクチンに関連して起きるものと想定できる事象のことである。有害事象はワクチン接種後に発生した望ましくない事象でその原因が科学的にワクチンと関連しておきるかどうかを問うものではない。1960年代の種痘後脳炎等の集団訴訟により国は二審で敗訴し, 上告せずに1992年結審した。判決趣旨は「国は予防接種を義務として強制してきた。にもかかわらず, 予防接種の効果や副反応についての情報を国民に十分知らせていなかった。また, 接種担当医への情報も不十分で, 禁忌事項を見逃して禁忌に当たる者に接種したので重篤な健康被害を生じた。」であり, 「予防接種との因果関係は科学的な確固たる証拠がなくても時間的に高度の蓋然性があれば因果関係あり」と判断された。有害事象を副反応の範疇に含めた判決であった。1994年の予防接種法の改正によりBCG, ポリオ, DPT, 日本脳炎, 麻疹, 風疹ワクチンが定期接種のワクチンとして勧奨

された。以降, つい最近まで新規に定期接種となったワクチンはなく, ムンプス, 水痘, インフルエンザワクチンは任意接種のままであった。

2008年にインフルエンザ桿菌ワクチン(Hib), 2010年春から小児用の結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7), ヒトパピローマウイルスワクチン(HPV)が認可され暫定的に定期接種の中に組み込まれ, 2013年から定期接種のワクチンに加えられた。更にロタウイルスワクチン, 髄膜炎ワクチンと認可され外国産のワクチンが導入され品目に関する所謂 vaccine gap は解消されたかに思われた。有効性と安全性が確立された水痘ワクチンは2014年から3歳までに2回接種, B型肝炎ワクチンが2016年に1歳までに3回接種が定期接種に組み込まれた。定期接種として導入されることで接種率が高くなり疾病コントロールが可能となる。

ワクチンは有効性と副反応のバランスから政策として国民の健康を守る武器である。現状の課題として, 1) 疾病負担が明らかであるが, 副反応の問題からムンプス, ロタワクチンは任意接種のままである, 2) 定期のワクチンではあるがその安全性の懸念から積極的勧奨が中止になっているHPVワクチン, 3) 現行の接種スケジュールで, 成人百日咳, ワクチン接種済みの学童の百日咳の発症と新たな問題点が出てきた百日咳ワクチンが挙げられる。停滞しているワクチン政策により, 守られるべき小児, 女性の健康が損なわれている。定期接種化に向け, 再開に向け何をすべきかを考え, vaccine gap は埋まったものの education and policy gap を考えてみたいと思いシンポジウムを企画した。

1. 定期に乗り遅れたワクチン ムンプスワクチン いま何をするべきか

江南厚生病院こども医療センター

後藤 研誠

ムンプスは, 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り, 急性の耳下腺腫脹・疼痛を特徴とする疾患である。ムンプスは一般的に軽症の感染症ととらえられているが, 無菌性髄膜炎(合併率1~10%), 難聴(0.01~0.5%), 脳炎脳症(0.02~0.3%), 精巣炎(成人の25%)などの合併症による疾病負担は少なくない。ムンプスに特異的な治療法はなくワクチンによる予防が重要である。諸外国では, 麻疹・ムンプス・風疹混合(MMR)ワクチンの定期接種が行われ, 1回接種後も流行がみられたことから2回接種法へと移行してムンプスの発生件数は激減している。一方, わが国では1989年からMMRワクチンが定期接種に導入されたが, ムンプスワクチン株による無菌性髄膜炎の発症率が予想より高かったために1993年に中止され, 現在はムンプス単味ワクチンの任意接種となっている。接種率は30%程度と十分でなく, いまだ数年毎に大規模な流行を繰り返している。

2008年4月~2013年3月の6年間に, 当センターにお

ける小児ムンプス受診患者数は513例で、うち91例(18%)が入院を要した(ムンプスワクチン後髄膜炎例を除く)。入院例の年齢中央値は5.5歳(1.1~14.9歳)で、4~6歳が半数を占めた。56例(62%)に髄膜炎、1例(1%)に精巣炎を合併した。83例(91%)がワクチン未接種、7例(8%)が1回既接種、1例(1%)が不明であった。ワクチン接種後罹患の7例は、全例でIgMが陰性~弱陽性かつIgGが高値であり二次性ワクチン不全と推測された。ワクチン未接種者を中心に多数の入院患者が存在すること、および二次性ワクチン不全による接種後罹患入院例が少なからず存在することからムンプスワクチンの接種率の向上と2回接種法が必要と考える。

ムンプスワクチンの接種率向上のために、定期接種化が有効であるが、現在市販されている国産株はワクチン後の無菌性髄膜炎が課題として残っている。当センターでは2008年4月~2015年3月の8年間に、72例がムンプス髄膜炎と診断され、6例(8%)がワクチン株髄膜炎(鳥居株3例、星野株3例)であった。ワクチン株髄膜炎の中央値年齢は2.3歳(1.2~9.2歳)であり、唾液腺腫脹例はなかった。ワクチン接種率を30%と仮定した場合、当院診療圏の年間出生数から算定されるワクチン株髄膜炎の頻度は1,400接種に1人であり、2,000接種に1人としたNagaiらの報告(Vaccine 25, 2007)と同程度であった。しかしNagaiらの報告したワクチン株髄膜炎に比べ発症時年齢が低かったこと、また唾液腺腫脹例を認めなかったことは、低年齢化という昨今のワクチン接種状況を反映したものと推測された。ワクチン接種状況は変化しており、正確な情報収集を行い、ムンプスワクチンの安全性の再評価が必要と思われた。

ムンプスワクチン株による髄膜炎は自然感染による髄膜炎の頻度(1~10%)よりも少なく、ワクチン後の難聴や脳炎脳症の報告は極めてまれである。また医療経済効果についても、費用対効果比5.2と算出されており、諸外国と同程度の十分な医療経済効果が想定されている(菅原, 他: 感染症誌 81, 2007)。わが国において一刻も早くムンプスの流行を抑制して疾病負担を減少させるためには、ムンプスワクチンの必要性和安全性についての国民理解と合意形成が不可欠である。本シンポジウムでは、当センターにおけるムンプスの診療およびムンプスワクチン株髄膜炎の実情を示し、ムンプスワクチンの定期接種化に向けていま何をするべきか考察したい。

2. 伊勢地区におけるロタワクチン導入後のロタウイルス胃腸炎入院患者の変化

伊勢赤十字病院小児科/新生児科

伊藤美津江, 森 翔, 倉井 峰弘
吉野 綾子, 馬路 智昭, 一見 良司
東川 正宗

【はじめに】ロタウイルス胃腸炎は乳幼児の重症下痢症の原因の一つである。2011年と2012年に2種類のロタウイルスワクチンが導入された。我々は2006年から2014年ま

での検討を行い報告した。その後のロタウイルス胃腸炎入院患者を調査しワクチンの効果について検討した。

【方法】ロタウイルス胃腸炎の診断は便中ロタ抗原の検出によった。2006年から2016年10月まで当院に入院した伊勢地区在住のロタウイルス胃腸炎患者数と入院時月齢を後方視的に調査した。

【結果】2006年から2016年10月まで288人のロタウイルス胃腸炎の入院患者があった。最も入院患者数が多かったのは2013年で58人、最も少なかったのは2015年の1人であった。5歳未満は85.1%で1歳未満は19.4%であった。1歳未満の割合は2013年17.9%, 2014年12.5%と減少し、2015年2016年では0%であった。4歳以上の割合はワクチン導入前の2010年までは15%であったが、2016年では64.7%と増加をみとめた。ワクチン接種終了後の入院患者は1名認めた。

【結語】ロタワクチン接種開始後、2014年から乳児の入院患者の減少が認められた。ワクチン接種開始が乳児期のロタウイルスによる入院を抑制していると思われ、ワクチン未接種者の多い年長児の入院患者の割合の増加を認めた。引き続き検討を行い2016年度の伊勢市の入院率の変化とワクチン接種後に入院となった症例の検討も併せて報告する。

3. ロタウイルスワクチン

国立感染症研究所感染症疫学センター

神谷 元

ロタウイルスは非常に強い感染性を持ち、ごくわずかなウイルス粒子が体内に入り込むだけで感染が成立する。そのため、高い衛生環境を保持している先進国でも途上国と同様に患者が発生する。従って、ロタウイルスの感染予防はきわめて難しく、事実上生後6カ月から2歳をピークに、3~5歳までに世界中のほぼすべての児がロタウイルスに感染し、胃腸炎を発症するということがわかっている。このような多くの児が罹患し、かつ特效薬がなく、治療も対症療法に限られる疾患に対して、ワクチンによる予防は非常に有効な手段である。

現在世界的に2つのロタウイルスワクチンが使用されている。一つはもっとも高頻度に存在する遺伝子型を有するヒトロタウイルスの弱毒株を用いた生ワクチンで、他方はウシロタウイルスをベースとし、そこにヒトロタウイルスの一部を組み込んだ(リアソータント)ものを5種混合した5価ワクチンである。いずれのワクチンも治験でロタウイルス胃腸炎に対する高い有効率と安全性を示し、その結果全世界100カ国以上で接種が認可され、うち77カ国で定期接種として用いられている(2015年12月時点)。日本ではこれらのワクチンは2011年11月以降逐次使用可能となったが、諸外国では2006年ごろから使用されており、次々と導入後の効果に関する報告が行われている。例えば、メキシコからは5歳未満の小児下痢症死亡者が2007年から2009年までの2年間で46%減少したとの報告があり、オーストラリア、ベルギー、エルサルバドル、米国では5

歳未満のロタウイルス胃腸炎に関連した入院、外来通院が2007年から2010年の4年間で60~94%減少している。

一方で、諸外国からロタウイルスワクチン接種（特に1回目の接種）後、腸重積症を発症するリスクとの関連性が報告されている。諸外国からの報告をまとめるとロタウイルスワクチンを乳児20,000~100,000人に接種すると1例の割合で腸重積症が認められている。ただし、米国CDCやWHOは、各国のロタウイルス胃腸炎の疾病負荷を考慮に入れるとワクチンの重症例（合併症発症例を含む入院例、死亡例）予防効果、医療経済的なメリットの方が腸重積症発症のリスクをはるかに上回ると判断し、引き続きロタウイルスワクチン接種を推奨する、としている。

国内でロタウイルスワクチンが定期接種として導入されるには、諸外国と同様にワクチンによる効果、ワクチン接種後の腸重積症の発生頻度などのエビデンスをそろえ、リスクとベネフィットの評価が必要である。現在ある国内のロタウイルス胃腸炎、ロタウイルスワクチンに関連するエビデンスをご紹介します。

4. ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの現状と将来展望—国内外における National Immunization Program のながれ—

日本大学医学部産婦人科学系産婦人科学

川名 敬

子宮頸癌、尖圭コンジローマの原因ウイルスとして、ヒトパピローマウイルス（以下HPV）は、女性のリプロダクティブヘルスに大きな影響を与える。そのHPV感染を撲滅する目的で、2007年に世界で初めてHPVの感染予防のワクチンがヒトに接種されてからほぼ10年が過ぎた。

日本人女性の約1%が生涯のどこかで子宮頸がん罹患する。しかもこの10年間で、子宮頸がんの増加率が加速している。子宮頸がんの罹患ピークは30歳前半であり、妊娠出産を望む女性にとって脅威であるとともに、少子化の日本に子宮頸がん治療は深く影を落としている。HPV予防ワクチンは、2007年以降全世界で接種され続け、既に尖圭コンジローマ、子宮頸がんの前がん病変の発生率が減少している。

日本国内では、2013年の予防接種法改正により、HPV感染症はA群疾患となり、HPVワクチンの定期接種化（National immunization program：NIP）が開始した。アジアではほぼ最初のHPVワクチンのNIPへの導入であり、大変画期的な政策が実施された。

しかし、ほぼ同じ時期の2013年3月にマスメディアに接種後有害事象とされる映像が流れ、HPVワクチンの安全性を疑問視する見解が溢れた。そのため、厚労省は2013年6月からHPVワクチンの積極的な接種勧奨を中止した。その後の3年半の間に安全性を再評価するというものである。この勧奨中止によってHPVワクチンが接種されることはほとんどなく、暗礁に乗り上げた。ただし、NIPからHPVワクチンを除かれてはいない。

厚生労働省をはじめとする行政機関などの努力によっ

て、本ワクチン接種後に生じた症状に対する診療体制・相談体制が整った。HPVワクチンを取り巻く国内の状況は、この3年間で大きく改善した。本ワクチン接種に不安を感じつつも、がん予防の利益を受けようと接種を希望する一般の方に対して、体制が整ったことを広く説明し、接種することが推奨される旨を伝えるべきである。

近年、海外ではHPVの9つのタイプの感染を予防できる9価HPVワクチンが普及しつつある。これによって子宮頸癌の80~90%は予防できると期待されている。国内でもHPVワクチンの勧奨が再開された場合には、9価HPVワクチンの普及が待たれる。また、学童児では免疫応答が強いことから、接種回数が2回でも良いというデータも出ている。2回接種となれば、有害事象の頻度が減少することが期待され、医療経済的にも有用である。これらのHPVワクチンのこれまでの経緯と今後の将来展望についてまとめてみたい。

5. 百日咳に対する追加予防接種への提言

みさとファミリークリニック

松田 正

【概要】第56回日本呼吸器学会総会において、当院での百日咳発症状況と早期診断の工夫について発表した。迅速な診断に困難を感じる事が多い百日咳であるが、近年、一家庭医においてもその増加を実感するため、1. 直近2年間の診断確定61例と、2. 一般外来採血における百日咳抗体価について検討した。

【対象1】平成26年5月から平成28年7月までに、当院において百日咳と確定診断（PT-IgG $\geq$ 100 EU/mL、又はPT-IgGのペア血清での2倍以上の上昇）を得た61例。年齢は5歳5か月から76歳、平均年齢は32.6 $\pm$ 20.1歳、中央値36歳、男性/女性=22/39。

【結果1】10歳未満：12名、10歳代：11名、20歳代：3名、30歳代：8名、40歳代：16名、50歳代：3名、60歳代：6名、70歳代：2名。罹患率は10歳未満が19.7%、15歳以下で31.1%、30歳から40歳代も39.3%を占めた。なお、5歳7か月女児と31歳女性の2症例は、ペア血清においてPT-IgGの変動なくFHA-IgGの4倍以上の上昇を認めたため、バラ百日咳菌感染による百日咳の確定診断に至ったが、今回の対象には含めていない。

【対象2】平成28年5月と6月の2か月間に当院で生化学採血を実施した全症例の百日咳抗体価を計測した。この期間に百日咳が確定した7症例を除外し対象は246名。年齢は生後9か月から90歳、平均年齢は57.2 $\pm$ 20.1歳、中央値は64歳、男性/女性=95/151。

【結果2】PT-IgG；平均値36.7 $\pm$ 37.3 EU/mL、中央値24、最低値2、最大値160。FHA-IgG；平均値39.7 $\pm$ 41.0 EU/mL、中央値24、最低値2、最大値160。PT-IgG $\geq$ 100は21名（8.5%）にも上ったが、ほとんどの症例で顕著な咳嗽はなく不顕性感染を強く疑われる。

【結論】百日咳は2週間以上続く嘔吐を伴う顕著な咳嗽が特徴とされるが、不顕性感染が予想以上に多いことが示唆

された。たとえ症状が乏しくても感染源となり得るため予防接種による予防が望ましいと考える。加えて、10歳未満の罹患者も予想外に多いことから、海外の様に4歳から6歳でのDTaP追加接種も検討に値すると考える。百日咳罹患者の82.0%を50歳未満が占めること、不顕性感染者も感染源となり得ることから11歳以上13歳未満のDTに代わりTdap接種への変更を検討すべきことが示唆された。

6. 百日咳—再興感染症としての対策を考える—

北里大学生命科学研究所感染制御・免疫学部門

中山 哲夫

百日咳菌は1906年にBordetとGengouによって初めて分離され1923年頃から全菌体不活化ワクチンの臨床試験が実施された。我が国では1948年に単味ワクチンとして開発されジフテリア、破傷風トキソイドとの三種混合ワクチン(DTwP)が1968年には定期接種ワクチンとなり患者発症・死亡例も減少したが、1974/75年にワクチン接種数時間後に死亡例が2例続けて報告され一時中断された。その影響で接種率は低下し報告例数、死亡例は増加に転じ、副反応の多かったDTwPにかわって現行の無細胞型精製ワクチン(DTaP)が1981年に導入されその後順調に発症例数は減少した。しかし、2000年代になって報告例数は増加しはじめ2007/08年の大学キャンパスや職場での流行、更に2010/11年には全国的な流行となった。最近では成人の発症だけでなくワクチン接種済みの学童からの発症例が増加し、この傾向は我が国だけでなく欧米でも同様で成人の百日咳と共にワクチン接種前の乳幼児への感染拡大の原因となっている。

乳児期の百日咳は典型的な症状をとるが、ワクチン接種歴を有する学童・成人の百日咳は典型的な症状をとることは少なく臨床診断は困難で、百日咳は小児の疾患で成人が百日咳に罹患するという認識が欠如していた。成人の百日咳が問題になってくると成人でも長引く咳で百日咳を臨床的に疑って検査を依頼するが、確実に診断できる臨床検査法がなく、報告される百日咳は氷山の一角に過ぎない。小児呼吸器感染症診療ガイドラインも一部改変され臨床診断の基準も1歳未満では咳の持続期間は問わず無呼吸を含めた発作性の咳嗽、1歳以上成人で1週以上持続する咳に改変された。

百日咳の診断には菌分離、PT抗体測定が実施されてきたが分離率は低くPT抗体はワクチン接種の既往があるために判定に苦慮することが多く、臨床現場からは感度の高い検査法が切望されていた。一定温度で遺伝子を増幅するLoop-mediated isothermal amplification (LAMP)法は感度も高く迅速に遺伝子を増幅することが可能で百日咳のLAMP法が開発され保険収載された。同時にPT IgM/IgA抗体も保険収載され百日咳の診断のガイドラインに取り入れられ百日咳が確実に診断されることで疾病負荷が明らかとなる。

百日咳無細胞型ワクチンの開発当初はPTが発症に関与

していると考えられ、菌の付着に関与するFHAが感染防御抗原と考えられワクチン抗原として使用されてきた。しかしながらPTを発現していないパラ百日咳菌や*Bordetella holmesii*の感染でも同様に百日咳として発症することからPT以外の抗原も発症に関与している。PT、FHA以外にもPertactin、Fimbriae、Adenylate cyclase、Tracheal cytotoxin等多くの抗原や毒素が存在し単一の因子が感染防御・発症予防に有効に働いているではなく複数の因子が関与していると考えられる。百日咳の患者の増加には免疫能の減衰が考えられ、血清疫学調査でも5歳前後には低値を示しその後抗体陽性率は増加し学童期に感染していると考えられる。単にワクチン接種後の免疫能の減衰によるのみでなく、流行株とワクチン抗原との乖離が想定されている。有効な新規ワクチン抗原の探索が必要であるが、新規ワクチンの実用化には時間がかかるため現有のDTaP/IPVを効率よく使用するスケジュールの再考と共に、11~12歳児のDTを含めた総合的な百日咳対策が必要である。

シンポジウム2

海外から持ち込まれる耐性菌—One Healthを踏まえた対策—

東京医科大学微生物学分野/東京医科大学茨城医療センター感染制御部¹⁾、大分大学医学部附属病院感染制御部²⁾

松本 哲哉¹⁾ 平松 和史²⁾

1980年代にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の院内感染が社会問題化し、その後も多剤耐性緑膿菌(MDRP)、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)、多剤耐性アシネトバクターなどの多剤に対して耐性となる耐性菌の出現が医療上大きな問題となっている。さらに近年ではカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の拡散が強く懸念されている。一方で、最近の抗菌薬開発の進捗は鈍化し、新しい様々な耐性菌に有効な抗菌薬が開発される状況にはない。こうしたことは、これからの耐性菌対策は、現在上市されている抗菌薬の適正使用や院内感染対策を中心とした耐性菌の拡散防止が大きな柱になることを示唆している。2016年に行われたG7伊勢志摩サミットにおいても薬剤耐性菌(AMR)対策として、保健、獣医、農業、環境などの複数の領域が共通で取り組むOne Health Approachの重要性が発表され、その実践が急務である。

欧米やアジア諸国と比較すると、我が国における各種耐性菌の検出頻度は比較的強く抑えられている。このような状況のなかで強く懸念されるのは、海外や畜産など日本の保健領域以外からの耐性菌の流入である。こうした流入や拡散を防止していくためには海外の耐性菌の状況や畜産などにおける抗菌薬の使用状況などの情報を知り、その対策を考えていくことが重要である。今回のシンポジウムはこうした観点から企画した。

本シンポジウムにおいては6名の先生方に異なる視点からご講演いただく予定になっているが、まずバングラデ

シユのDr. AK Qumrul Hudaからはダッカの大学病院のICUから分離されている耐性菌の状況について解説していただき、公募枠として東京医科大学のDr. Haque Anwarulにはバングラデシュの病院および市中の環境から分離される耐性菌の調査結果を報告してもらう。さらに海外の抗菌薬使用の現状について東北大学病院の具 芳明先生にまとめて頂く予定である。公募枠で応募していただいた帝京大学の西田 智先生にはインドネシアから持ち込まれたコリスチン耐性KPC産生菌について報告していただき、広島大学の菅井基行先生にも海外から持ち込まれた耐性菌の自験例や国内の状況について解説して頂く。最後に酪農学園大学の田村 豊先生からは食用動物における耐性菌の問題をご講演頂く予定である。

海外の耐性菌の広がりや日本におけるその流入の状況、さらには畜産領域の耐性菌の現状を知ることで、今後我々がとるべきOne Healthを踏まえた耐性菌対策について情報を共有し、議論することができれば幸いである。

1. Bacterial isolates in intensive care units of tertiary care hospitals in Dhaka, Bangladesh

Dept of Anesthesiology, BSMMU, Shahbag, Dhaka, Bangladesh¹⁾, Professor, Dept. Of Microbiology, BSMMU, Shahbag, Dhaka²⁾, Dept. of microbiology and infectious diseases Tokyo Medical University, Tokyo³⁾

AK Qumrul Huda¹⁾ Md Ruhul Amin Miah²⁾ Anwarul Haque³⁾

【Introduction】 Rapid emergence and dissemination of resistant pathogens in ICUs have become a worldwide challenge during the last two decades. The ICUs are regarded as the epicenter of infection due to the vulnerable patient of compromised host defense with reduced immune response and increased risk of invasion of micro-organism due to the presence of multiple invasive devices provides a conduit past the natural defenses. Increased risk of infection is also associated with local environmental pressure ; such as antibiotics use and abuse, individual characteristics of organism such as, ease of survive or thrive, ease of transmission or individual pathogenicity. Increased length of exposure to invasive devices, increased patient contact with healthcare personnel and increased length of stay due to disease process play as contributing factors. Though theoretically infection is a preventable cause of morbidity and mortality, most of the critically ill patients suffer from Hospital Acquired Infection (HAI) during their stay in ICU and frequency and severity vary considerably in different population and clinical settings.

【Objective】 This retrospective study was carried out in ICUs of few tertiary care hospitals of Dhaka city from April 2015 to June 2015 to evaluate the pattern of micro-organism and their antimicrobial resistance.

【Result】 Total 502 microbiological reports out of which 166 for blood, 159 for urine, 125 for Tracheal aspirate and 52 reports from other sources (Bed sore, Central Venous catheter etc) were collected from ICU records of hospitals and analyzed statistically.

From this study, it was observed that out of 502 reports, 26% (132/502) were found culture positive. *Acinetobacter* spp. in BSMMU (32%), *Pseudomonas* spp. in DMCH (42%), *Escherichia coli* spp. in BMCH (50%) and *Klebsiella* spp. in HFMCH (33%) were the commonest organism. It was also observed that in case of *Acinetobacter* spp. Growth rate was similar ($p>0.5$). An uncommon gram-negative organism, *Burkholderia cepacia* was seen in one report of tracheal aspirate from BSMMU. Many of the isolates showed 100% resistance to several antibiotics and lowest level resistance was observed for Colistin Sulphate (12%).

All the bacterial isolates were tested for antimicrobial resistance. *Pseudomonas* spp. was the commonest organism (36%, 9/25) isolated from blood and the highest level of resistance was recorded for Gentamicin (66.7%, 6/25). *Acinetobacter* spp. was also common (32%, 8/25) and the highest level of resistance was observed for Gentamicin (87.5%, 7/8) and Ceftazidime (87.5%, 7/8).

E. coli spp. was the commonest organism (28%, 7/20) isolated from urine and was found 100% resistant to Nalidixic acid and Aztreonam and a higher level of resistance were recorded for Co-trimoxazole (71%, 5/7). *Acinetobacter* spp. was also common (16%, 4/20) and found 100% (3/3) resistant for Ceftazidime. *Pseudomonas* spp. was also common (16%, 4/20) and found resistant 100% for Nalidixic acid and higher resistance was observed for Gentamicin (75%, 3/4) and Amikacin (75%, 3/4).

Acinetobacter spp. was the commonest organism (32%, 29/90) isolated as positive culture from tracheal aspirate and 100% resistance was recorded for Ceftazidime. Higher level of resistance was recorded for Ceftriaxone (79%, 23/29), Gentamicin (79%, 23/29), Amikacin (72%, 21/29) and Piperacillin-Tazobactam (62%, 18/29). *Pseudomonas* spp. was also isolated (24%, 22/90) and maximum resistance was observed for Ceftazidime (77%, 17/22) and Amikacin (54%, 12/22). *Klebsiella* spp. was another organism (17%, 16/90) from tracheal aspirate and higher resistance was recorded for Ceftriaxone (93%, 15/16) and Gentamicin (68%, 11/16). *E. coli* spp. was also isolated (13%, 12/90) and found maximum resistance for Ceftriaxone (91%, 11/12).

Reports from bed sore and CV line showed that most Common resistant organisms were *Acinetobacter* spp.

with 100% resistant for Gentamicin, Amikacin, Ceftriaxone and Ceftazidime. *Proteus* spp. was also isolated from few samples and found 100% resistant for Ceftriaxone and Ceftazidime.

2. Prevalence of Resistant bacteria in ex- and in-hospital environments in Bangladesh

東京医科大学微生物学分野¹⁾, CARS, University of Dhaka, Dhaka, Bangladesh²⁾, ICU, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University (BSMMU), Dhaka, Bangladesh³⁾, Department of Microbiology and Immunology, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University (BSMMU), Dhaka, Bangladesh⁴⁾

Anwarul Haque¹⁾ 江原 友子¹⁾, 大神田 敬¹⁾
宮崎 治子¹⁾ S Ariful Hoque²⁾ AK Qumrul Huda³⁾
小林 了¹⁾, 大楠 清文¹⁾ Ruhul Amin⁴⁾
松本 哲哉¹⁾

【Introduction】Resistant bacteria in environment is not only concerned for dissemination of resistant gene to hospitals but also concerned for spreading of MDR bacteria across the world through international travelers. Thus environmental pathogen monitoring emphasized as an important means to predict the threat of infections and antimicrobial resistance. In this decade, environment monitoring evolved as a main focus due to increasing number of travel associated infections and out-brakes of antibiotic-resistant infections in hospitals across the world. Although a large number of MDR organism carriers have been reported from Southeast Asia, a little knowledge is currently available about the resistant organisms in environment in Southeast Asian countries. In our recent investigation, we isolated several clinically relevant microorganisms from environmental water in Dhaka city and those bacteria were carrying highly resistant gene, like extensive spectrum β -lactamase (ESBL), in their plasmids. In current understanding environmental route is not limited to water and air sources, but also to other components in environment those frequently come in contact to human and animals. We conducted a surveillance of resistant organisms in Dhaka city environment and in a tertiary care hospital environment in this city of Bangladesh.

【Methods】Thirty sampling locations, 1.5 km apart from each-other, were chosen within 8 km radius area from central point of Dhaka city. Swab samples were collected from 10 types of components in each location and a total 300 samples were preserved in Amies media. On a contrary, as hospital environment, total 36 swab samples were collected from 8 types of clinical components within ICU premises, where most of the patients with uncon-

trolled sepsis and septic shock are treated. All samples in Amies media were transported to our laboratory in Tokyo. All samples were cultured in ESBL-Chromagar medium, VRE-Chromagar medium, MRSA specific medium and NAC medium. Yielded growth on these mediums were identified and their MIC were determined by automated microbiological method. DNA was harvested from isolates and amplified by polymer chain reaction (PCR) in presence of specific primers to identify resistant genes in isolates.

【Results】We found 74% samples from city environment and 80.5% from hospital environment yielded growth in ESBL-Chromagar. Common isolates in city environment were *Enterobacter cloacae* (24.6%), *Klebsiella pneumoniae* (14.7%), *Escherichia coli* (13.1%) and in hospital environment were *E. cloacae* (20%), *K. pneumoniae* (20%), and *Pseudomonas aeruginosa* (16.7%). PCR revealed 2 ESBL-positive strains those collected from city environment were NDM-1 positive. Some of these bacteria were resistant to carbapenem and a few were to colistin. MRSA and VRE were also isolated from collected samples. In city environment, resistant bacteria commonly isolated from vegetables and fruit surfaces (39.3%), table/desk top (21.3%) and wall/pillars (13.1%) in public places and in hospital environment from patient bed (42.8%), nurse desk (17.1%) and oxygen flow-meter (14.3%).

【Conclusions】Our findings emphasize environment is a contributory route for resistant gene transmission and hence, more investigations on environment in Asia is necessary to control the spreading of MDR-bacteria from this region.

3. 海外における抗菌薬使用の現状と薬剤耐性

東北大学病院総合感染症科

具 芳明

世界的な薬剤耐性菌の広がりにはさまざまな背景があるものの、抗菌薬使用の増加と薬剤耐性菌の増加との関連が指摘されている。したがって、世界各国における抗菌薬使用の現状を知ることが薬剤耐性菌の広がりを理解し対策を進めるために重要である。

抗菌薬の販売量に基づいた報告 (CDDEP, 2015) によると、世界的に抗菌薬の消費量は増加しており、中でも中所得国と低所得国でその増加が著しい。これらの国々の多くでは医療システムが十分には整っておらず、抗菌薬使用量が増加する一方で医療の恩恵を受けられない人々が今なお多いという矛盾を抱えたまま多剤耐性グラム陰性桿菌を含めた薬剤耐性菌が市中に広がっている。その結果、医療機関ではカルバペネム系など広域抗菌薬の使用量が急増するという悪循環に陥っている。一方、処方箋がなくても抗菌薬を入手できたり、有効成分が不十分にしか含まれていない低品質な薬剤が出回ったりするなど、薬剤の管理や規

制が十分にはできていない。したがって、抗菌薬使用のあり方を改善するには医療システムや薬剤販売システムの見直しなど根本的な問題に手を付ける必要があり、一朝一夕にはいかないのが現状である。一方、先進国の多くでは抗菌薬の使用量は減少傾向とされているが、その80%が外来で処方されている。外来診療においていかに抗菌薬適正使用を進めるか、そして市中に広がっている薬剤耐性菌にどう取りくんで行くかが主要課題となっている。

ヨーロッパ諸国には国単位での抗菌薬使用量サーベイランスや薬剤耐性菌サーベイランスの長い蓄積がある。欧州疾病予防管理センター (ECDC) によると、ヨーロッパの中でも国によって抗菌薬使用量が大きく異なっており、耐性菌サーベイランスの結果を参照すると薬剤耐性の割合が高い国は抗菌薬使用が多い傾向がある。その背景には医療システムや処方の傾向、そして国民性などさまざまな要因が指摘されており、薬剤耐性菌対策として抗菌薬適正使用を推進する際にはそれぞれの国の状況に応じた手法が必要なのが示唆される。ここ数年、薬剤耐性 (AMR) 対策が注目される中で、同様の抗菌薬使用量サーベイランスがさまざまな地域で始まりつつある。また、抗菌薬使用の質にアプローチしようというサーベイランスも試みられている。医療機関における抗菌薬使用の横断調査 (Global-PPS) はその1例である。

当日は、抗菌薬使用量を中心にこれらのデータを紹介し、世界的な抗菌薬使用の現状や薬剤耐性との関わりについて報告する。

4. 入院時監視培養により分離されたコリスチン耐性 *Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ (KPC) 産生肺炎桿菌の解析

帝京大学医学部微生物学講座¹⁾、帝京大学医学部附属病院中央検査部²⁾

西田 智¹⁾ 上田たかね¹⁾ 祖母井庸之¹⁾
海野 雄加¹⁾ 鴨志田 剛¹⁾ 佐藤 義則¹⁾
永川 茂¹⁾ 浅原 美和²⁾ 石垣しのぶ²⁾
古川 泰司²⁾ 斧 康雄¹⁾

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) による感染症は有効な治療薬が少ないことから臨床上重要な問題となっている。カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) は、わが国では主にイミペネマーゼ (IMP) 産生型が分離されるのに対し、海外では多剤耐性のニューデリーメタロβラクタマーゼ (NDM) 型、*Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ (KPC) 型、OXA-48型が分離され、多くのアウトブレイクを引き起こしている。これらの外来型 CPE は、国内での分離例は少ないものの、海外渡航歴、特に海外での医療機関受診歴のある患者から分離される例がみられ注意を要する。

NDM型カルバペネマーゼ産生菌については、NDM-1産生肺炎桿菌がスウェーデンにおいてインドで入院歴を有する患者から分離された後、インド、パキスタン、英国での広がりが確認された。また、NDM-1よりもカルバペネ

マーゼ活性が高い NDM-5 を産生する大腸菌が英国においてインドで入院歴を有する患者から分離され、最近では中国での拡散が報告されている。当院では、2013年、わが国で初めて NDM-5 産生大腸菌がバングラディッシュからの患者から分離された。また、2014年には NDM-1 産生肺炎桿菌がインドネシアから帰国した患者から分離された。

OXA-48型カルバペネマーゼ産生菌はトルコで分離され、地中海沿岸や欧州諸国、インドなどに広がりつつある。OXA-48産生菌の検出はまだ当院では経験していないが、国内の医療機関において東南アジアで治療歴を有する患者から OXA-48型カルバペネマーゼを産生する大腸菌や肺炎桿菌が分離された報告がある。

KPC型カルバペネマーゼ産生菌は米国で分離された後、主に欧米で拡散してきた。最近では、中国でも広がりをみせている。今回、入院時監視培養により分離された KPC 産生肺炎桿菌について解析を行ったので以下に示す。当院においてインドネシアで治療歴を有する日本人患者の便、尿、喀痰、褥瘡部、咽頭粘液からカルバペネム耐性の肺炎桿菌 (CRKP) が分離された。便、喀痰、褥瘡部からは多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* (MDRA)、ESBL 産生 *Citrobacter freundii* などの多剤耐性菌も分離された。CRKP は、ダブルディスク法 (DDST) では、カルバペネムに対するメルカプト酢酸ナトリウム (SMA) の阻害効果は陰性であり、ボロン酸で弱く陽性であった。また、シカベーターテストではメタロβラクタマーゼ (MBL) は陰性であった。遺伝子検査では、KPC、NDM、OXA-48 like 遺伝子を PCR により検出したところ KPC が陽性であった。更に、*bla*_{KPC} を含む遺伝子領域及びその他薬剤耐性遺伝子の解析を行い、ダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定した。*bla*_{KPC} 周辺領域には米国型 KPC 産生菌に特徴的な Tn4401 中の遺伝子構造が検出されず、中国型 KPC 産生菌に特徴的な遺伝子構造が検出された。これまで中国型 KPC 産生菌にコリスチン耐性の報告はないが、この KPC 産生菌はコリスチン耐性を有していた。

CRE を始めとする多剤耐性菌に対してコリスチンが Last resort drug (最終的治療薬) として用いられているが、中国ではプラスミド伝達性コリスチン耐性遺伝子 *mcr-I* が腸内細菌科細菌に広がっていることが報告された。今回分離された KPC 産生菌には *mcr-I* は検出されなかったものの、コリスチン耐性変異を持つ新しい遺伝的背景を持つ菌株であると考えられる。このような新型耐性菌に対して、引き続き海外からの流入を監視し、早期の検出と感染制御による対策が求められる。また、外来型カルバペネマーゼ耐性遺伝子の検出の簡便化や迅速化についても今後の検討課題である。

5. 海外から持ち込まれた薬剤耐性菌の自験例と国内の現状

広島大学院内感染症プロジェクト研究センター
菅井 基行

歴史を振り返ると耐性菌はしばしば国境を越えて拡がっている。MRSA は1961年にイギリスで生まれたが、1980年代には世界中で拡がった。国境というのは人が勝手に地上に書いた線であり、陸続きであれば人とモノはそれぞれにお構い無しに行き交う。経済活動以外でも紛争や戦争によって、派兵や移民、難民として人は国境を越える。その中で耐性菌は人やモノと一緒にいとも簡単に国境を越えることができる。

周囲を海に囲まれる日本でも、海外在住者が120万人、さらに訪日外国人旅行者・日本人海外旅行者の合計が年間3,500万人を越える時代となり、人の出入りはますます活発化している。耐性菌流入のリスクも飛躍的に増加していると考えられるが、その動きを正確に捉えることは難しい。実際には感染症を発症した患者から分離された耐性菌の遺伝子検索で初めて海外からの持ち込みであることがわかるケースが多いと考えられる。

広島大学院内感染症プロジェクト研究センターでは2004年から広島県下の急性期病院で分離された耐性緑膿菌のサーベイランスを始め、2009年からはさらに検討対象にESBL産生菌、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)を追加している。この間、海外からの帰国者から日本では分離されることのない耐性菌の分離を経験した。多くの場合、明らかな高度耐性や多剤耐性を示す菌が突然検査室に提出されるので遺伝子名が判明する前に海外からの持ち込みが疑われたケースであった。私どもはこのような耐性菌を黒船型と呼んでいる。一方、感染症法で規定されるCREの基準を満たさない、いわゆるステルス黒船型も経験した。

本シンポジウムでは我々が経験した海外から持ち込まれた薬剤耐性菌について紹介し、黒船型耐性菌に関連する問題点について議論したい。

6. 食用動物における抗菌薬の使用状況と耐性菌の拡散

酪農学園大学獣医学群食品衛生学

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、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ことが勧告され、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1999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）の耐性菌調査を実施するとともに、動物用抗菌薬の販売量の調査も開始した。

JVARMの成績から獣医領域における抗菌薬の販売量を見てみると、治療用の抗菌薬として2001年に純末換算量で約1,000トン販売されていたが、さまざまな耐性菌対策の実施により2011年に750トンまで減少している。販売量の内分けを見るとテトラサイクリン系薬が最も多く約400トンを占めている。それに続いてサルファ剤、マクロライド系、ペニシリン系が販売されている。食用動物別の販売量をみると豚が突出して多く約500トンとなっている。つまり、動物用の抗菌薬の半分以上が豚に使用され、そのほとんどがテトラサイクリン系薬である。

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抗菌薬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。健康な牛、豚、産卵鶏由来大腸菌ではフルオロキノロン耐性株が5%以下であるが、肉用鶏由来株では漸増傾向にある。一方、セファロスポリン薬に対しては牛、豚、産卵鶏由来大腸菌で5%以下の耐性率であるものの、肉用鶏で2002年から急激に上昇した。その原因を調べてみるとワクチンの自動卵内接種器を使用する時に、ワクチンの中に動物用第三世代セファロスポリン薬のセフトオフルを混入していることが明らかとなった。そこで2012年に業界が自主的に適応外使用を中止したところ、耐性率が急激に減少しベースライン近くまで戻った。

食用動物からヒトへの伝播を考える場合、食品を介する経路が重要視されている。そこで私たちは堆肥におけるテトラサイクリン耐性大腸菌と耐性遺伝子の消長を調べたところ、堆肥の発熱で耐性大腸菌は検出限界以下に減少したものの、耐性遺伝子は長期間維持された。さらに野菜における耐性菌調査を行ったところ、様々な野菜から各種耐性菌が検出され、ESBL産生菌も認められた。

以上、本シンポジウムでは、JVARMで得られた成績をもとに食用動物における抗菌薬の使用状況と、食用動物に由来する薬剤耐性菌の出現状況を紹介したい。さらに動物からヒトへの拡散経路の一つとして堆肥の重要性を示した私たちの研究成績も紹介しご批判を仰ぎたい。

シンポジウム3

災害時における感染対策と感染症診療

近畿大学医学部附属病院安全管理部感染対策室¹⁾、
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野²⁾

吉田耕一郎¹⁾ 泉川 公一²⁾

2011年の東日本大震災から6年、昨年は九州の熊本で大地震が起こり、たくさんの方が犠牲になり、また、避難所で窮屈な生活を余儀なくされた。このような大災害の発

災後には、必ず、被災者、避難者の間で感染症が流行する。いうまでもなく、災害の種類や発生時期により、感染症は変化するが、有数の地震国である我が国においては、いつ、こういった災害が起こるかは分からない。被災者、避難者の健康を守る上で感染症診療と感染対策は重要であり、感染症医にとっても備えておくべき重要な課題である。

本シンポジウムでは、東日本大震災や熊本地震の際に、実際に現地で様々な立場で活動をされた8人の先生方にご登壇いただき、被災地や避難所での感染症診療や感染対策に従事された貴重なご経験から、今後の対策、すなわち、現場で感染症医はいかに動くべきか、効率的な感染症診療と感染制御のためにシステムはどうあるべきか、などについてご発表いただく。予測不能な感染症クライシスにどのように備えるべきか、会場の皆様と一緒に考えてみたい。

1. 東日本大震災における感染症診療体制—受け入れ側の実情と問題点—

聖マリアンナ医科大学感染症学講座

國島 広之

激甚な災害時には、不十分な生活用水、栄養・衛生状態、多大なストレスから様々な感染症に罹患するリスクがあるとともに、近接した距離に多数の避難者がいることから感染伝播リスクも高く、医療体制も不足し、医療機関も支援を受ける側としての準備は必ずしも十分ではない。来るべき南海トラフ地震を含め、近年、我が国では災害が多発しているとともに、確実な準備対応が必要である。

東日本大震災では、少数の食中毒事例や破傷風、通常の市中感染症のほか、主に高齢者の肺炎の増加がみられた。災害時には、通常の検査を含め感染症検査が著しく制限され、より丁寧な診断が求められるとともに、支援チーム同士が連携して、感染症に関わるリスクアセスメントおよびサーベイランスについて確実に情報共有することが求められる。そのためには、我々のような感染症専門家は通常から行政の指導のもと、地域の公衆衛生活動と連携しトレーニングを行う必要があるとともに、日頃からの地域内・広域における行政や地域医療機関、広域のヒューマンネットワークが求められる。

2. 東日本大震災における沿岸地域の中規模総合病院で行った診療状況—細菌学的データを含めて分かったこと—

宮城厚生協会坂総合病院呼吸器科

生方 智, 矢島 剛洋, 神宮 大輔

庄司 淳, 高橋 洋

2011年3月の東日本大震災は沿岸部を中心に広範囲に津波や原発の被害をもたらし、ライフライン障害や避難所生活が長期に渡った。当院医療圏の約30%が津波浸水したが、当院は震災直後も継続的に病院機能を維持でき、細菌学的検査もほぼ通常通り施行し得た。震災発生直後から外来ではトリアージ体制を敷いて救急患者の対応を行い、入院では定床357床を最大395床まで増床して運用した。さらに、震災発生3日目からは自主的に避難所への訪問診療を開始した。今回の報告は単施設の感染症発症状況と診

療データではあるが災害時の感染症診療の戦略への一助になると考え報告する。

【病院内トリアージ外来と入院診療】病院内トリアージ外来では外傷、低体温症が中心であった震災直後以降は感染症患者が増加した。震災後10日間の全受診患者の38.9% (970/2,493例)が感染症患者であり、呼吸器系が74.7%、消化器系が11.1%、その他部位が14.1%であった。1日あたりの外来受診者数は継続的に増加したが、内訳としては呼吸器感染症患者の増加が中心であり、呼吸器系以外の感染症患者数はトリアージ期間中において震災直後からほぼ横ばいで推移した。肺炎患者は震災発生後から徐々に増加して2週間目が患者数のピークであり、震災後3週間の肺炎患者数は平年の同時期の2.5倍に増加した。その結果、新規入院患者の構成において呼吸器科入院患者数の比率が増加した。

当院における肺炎患者の細菌学的データの特徴は、耐性菌や特殊病原体はほぼ検出されず肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラキセラ菌などの市中肺炎起炎菌が喀痰検体から多く検出された点と、震災初期3週間ではモラキセラ菌による肺炎が急増したなどの平時とは異なる起炎菌の推移を呈した点である。ただし、避難所由来のガフキー10号相当の開放性肺結核患者が1例含まれていたことは診療上の留意点でもあった。胸部画像にて空洞病変を有し初診時から肺結核が濃厚に疑われたが、近隣の外注検査会社も機能停止状態であり、日本海側の交通網を経由して関東地方の検査機関に喀痰検体を送るなど、診断を行うこと自体に大変苦慮した。

当時は特殊な細菌や耐性菌の流行が取り沙汰されていたため、震災発生1カ月時点で当院データを国立感染症研究所感染症情報センターへ投稿し、少しでも被災地外に正確な情報が伝わる様に努力も行った。

【避難所訪問診療】避難所における震災後急性期3週間に訪問診療を行った4,431例の内訳では呼吸器感染症が47% (内、インフルエンザ3%)と非常に多く、次いで消化器感染症が8%であった。ただし、各避難所によって疾患構成比率や流行ピークが異なっていた。また、インフルエンザに関しては2010~11シーズンにおいて宮城県では第1週目が流行のピークであり震災直前では終息傾向であったが、震災直後に高齢者を中心に小流行していた。

【物資や治療薬】震災地域外部との連絡網や交通網の遮断により、需要と供給のアンバランスを来した。インフルエンザ診療に関しては迅速検査キットで診断がついても抗インフルエンザ薬が不足していたため、避難所などでは発症者周囲の予防投薬の対象者を制限し、マスク配布などの拡散予防対策を行った。抗菌薬はセフトキシムが一時不足したが、呼吸器感染症に関しては他剤使用にて治療自体は問題なく継続できた。

【まとめ】大災害後は人口の流動化や密集化などの生活環境の変化が感染症増加に影響すると考えられる。単施設レベルでの感染症専門医の主な役割は、圧倒的に増加する通

常の感染症症例への対応や細菌学的情報の発信などが考えられる。東日本大震災における当院の診療データは阪神・淡路大震災と同様に呼吸器感染症が激増した点が特徴的であった。一般市中病院の立場では、呼吸器科医は急増する肺炎患者や在宅酸素療法患者の対応などの後方支援的な役割が求められ、ICTは避難所などの周辺地域でのマネジメントも求められると考えられた。

3. 熊本地震における感染対策の組織的取組みと今後の課題—地元コーディネーターの立場から—

熊本大学医学部附属病院感染免疫診療部・感染制御部

川口 辰哉

本邦では過去の大規模自然災害を教訓に災害医療体制が整備されてきており、災害派遣医療チーム（DMAT）をはじめ日本医師会（JMAT）、日本赤十字社、大学病院、国立病院機構など多くの団体から医療チームが派遣され、超急性期から慢性期まで切れ目のない医療支援が行われている。しかし、一方で現状の災害医療体制だけでは十分対応できていない医学的課題も浮き彫りにされている。例えば医療チームの支援にもかかわらず避難所での感染症やエコノミークラス症候群はしばしば発生し、時に致死的となることから、その予防対策の重要性が叫ばれてきた。これらは予防医学的な側面が強いため、そのニーズにもかかわらず救命優先の災害医療では十分な検討がなされておらず、従って予防に特化した専門家による支援の仕組みも整っていないのが現状である。

このような状況下で、平成28年4月14日と16日の2回にわたって震度7の激震が熊本地方を襲った。震度7の直下型地震が連続して発生するのは極めて異例とされ、家屋の被害は全壊8,182棟を含む17万棟にのぼった。家を失い、あるいはライフラインの途絶や恐怖のために、ピーク時で18万人を超える避難住民が859カ所の避難所での生活を余儀なくされた。1カ所で1,000人を超す避難所も少なくなく、過密状態となった避難所の衛生環境整備や感染防止対策が大きな課題となった。発災直後より避難所でのノロウイルスによる感染性胃腸炎の発生が危惧されるなど感染対策のニーズが高まったことから、医療救護班より私ども熊本県感染管理ネットワーク（県内主要施設の感染制御チーム（ICT）による地域ネットワーク）に感染対策の支援依頼があり、手探り状態ながら避難所の感染制御に取り組むこととなった。

まず本ネットワークの連絡網を通じて協力可能な感染管理認定看護師（CNIC）を募り、CNICによる医療救護班の支援活動を先行させた。同時に、行政との連携をはかるために県庁内の熊本県医療救護調整本部に熊本県感染管理ネットワークとして組織登録を行い、行政への助言やICTのコーディネートを開始した。発災直後は地元ICTの派遣が困難であり、被害が甚大で緊急性の高い阿蘇地域や益城地域に関しては県外の専門チームの支援を仰ぐため調整を行った。発災2週間を経過する頃にはネットワーク加入

の地元ICTの活動も可能となり、最多の避難所や避難者を抱える熊本市を対象に、市内6施設のICTによる避難所巡回を開始した。また各保健所と協力して症候群サーベイランスを実施し、アウトブレイクの予兆を早期に把握し、速やかな対策がとれるよう保健行政の支援を行った。さらに、日本環境感染学会の災害時感染制御検討委員会からの支援窓口となり、災害時感染対策の情報提供や、衛生物資の供給など多大な支援をいただいた。本学会では、このような私たちの取組みを紹介し、災害医療におけるICT地域ネットワークの有用性と課題について考えてみたい。

4. 避難所における感染症対策—被災保健所の立場から—

熊本県北広域本部阿蘇地域振興局保健福祉環境部（阿蘇保健所）

服部希世子

【はじめに（ADROの立ち上げ）】4月16日本震では阿蘇管内において最大震度7を観測し、多くの尊い命が失われ甚大な被害が複数の市町村で発生しました。4月17日には避難所が139カ所、避難者17,422人にまで登りました。災害拠点病院である阿蘇医療センターにはDMAT活動本部が設置され、同センターを拠点とした医療救護活動が展開されました。DMAT以外にも県外支援チームが被災地に集結していたので、DMAT活動拠点本部長の呼びかけにより、発災4日目に「阿蘇地区保健医療復興連絡会議（ADRO）」を立ち上げました。地元や県内の関係機関および県外支援チームなど被災者支援に携わっている全ての方々がADROの構成団体となり、阿蘇管内一体となって、感染症対策をはじめとする二次的健康被害の予防に努めました。

【急性期から亜急性期（概ね発災後から1、2カ月）】4月17日から県外の災害時保健師派遣チームが市町村保健師とともに各避難所を巡回し、保健活動を開始しました。感染症対策として、避難所の衛生環境チェック、手洗いなどの感染症予防対策の啓発、消毒薬などの衛生資材の配布に加え、症状があった場合は申し出てほしい旨も避難所の方々へお伝えしました。広い範囲で断水が続いていたことから、特にトイレの衛生対策には力を入れていました。そのような中、4月22日夜、南阿蘇村で感染性胃腸炎患者発生を探知しました。保健所職員が現地へ向かい医療コーディネーター医師、村保健師と共に対応を協議し、衛生対策の徹底、感染症サーベイランスの必要性など感染症対策が急務であることをADROへ報告、翌23日にはADROから医療チーム、感染管理認定看護師を含む約30名で避難所の環境衛生対策を実施し感染拡大を防ぎました。その後、4月24日に長崎大学臨床感染症学泉川教授が中心となり、ADRO内にICTチームを立ち上げられ、避難所感染症サーベイランスシステムの構築、避難所感染症予防マニュアルの作成、避難所巡回衛生環境アセスメント、避難所における隔離スペースの確保などを行いました。

また、避難所から医療機関を受診し避難所へ戻られる方

が、まん延防止対策が必要な感染症であった場合の対応についても ADRO ICT・医療機関・市町村・熊本県感染管理ネットワーク・保健所間で連絡体制を整えて対応にあたりました。

このように、ADRO ICT を中心に阿蘇管内統一した感染症対策を行うことができたおかげで、ノロウイルス感染症やインフルエンザなど散発的な発生はありましたが、集団発生は防ぐことができました。避難所数も徐々に減少し、地域の保健医療体制で対応できる規模になったため、5月29日に ADRO の活動は終了しました。

【慢性期(発災後から概ね2か月目以降)】避難所感染症サーベイランスを継続し、また週1回、熊本県感染管理ネットワークが作成したチェックリストを用いて避難所における感染症予防対策のチェックを行いました。

【活動の評価と今後の課題】今回は被災範囲が広く、保健所のマンパワーだけではとても対応できる規模ではなかったため、ADRO ICT および熊本県感染管理ネットワーク等、感染症の専門家チームによる避難所アセスメントや隔離が必要な場合の患者さんへ対応いただいたことは、大変有用な支援でした。

課題としては、避難所における隔離スペース確保の問題、患者さんへの風評被害などが挙げられます。また今回は感染性胃腸炎患者発生後に感染症サーベイランスシステムを整えましたが、もっと早期の段階からそのようなシステムを立ち上げること、あるいはあらかじめ全国統一したサーベイランスシステムを構築しておくことが必要だと感じました。さらに平時からワクチン接種を行っておくこと、また発災後も早期にワクチン接種が再開できるよう市町村保健師の活動を支援することが大切だと思います。

5. 熊本地震後の感染対策における大学病院、民間病院、自衛隊 ICT の連携

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

田代 将人¹⁾²⁾

2016年4月14日以降、熊本県と大分県で大規模地震が相次いで発生した。各地が甚大な被害を受け、避難者数は最大183,882人に至った。ライフラインの復旧もままならない中、各地で数多くの避難所が生まれ、その管理体制に最大限の努力が払われた。地震発生後10日目の4月23日夜間に南阿蘇村でノロウイルス感染症が広がっているとの報道が入り、避難者や地元の医療機関、多くの医療関係支援者、そして医療を専門としない支援者に大きな緊張が走った。24日に熊本県、厚労省 DMAT、阿蘇地域災害保健医療復興連絡会議(Aso Disaster Recovery Organization, ADRO)の協議で感染対策の必要性の認識が一致し、長崎大学病院感染制御教育センターへ支援要請があり、同日阿蘇に現地入りすることとなった。同時に自衛隊 ICT チームにも協力要請がなされた。また、愛知県より医療支援のため現地入りしていたさくら総合病院チームも加わり、計3チームで、ADRO ICT が立ち上げられることと

なった。その活動目標は、ノロウイルス感染症およびインフルエンザ流行の拡大防止、避難所の感染リスクアセスメント、感染管理マニュアルの制定とした。

当初は情報が錯綜し、現場の状況が見えず、何から介入するのか明確でないことから、まずは避難所のリスクアセスメントを行うことを決定した。はじめに避難所の存在について情報があつた阿蘇市、南阿蘇村、西原村の3エリアの計47カ所を、長崎大学病院チーム(8人)、自衛隊 ICT チーム(8人)、さくら総合病院チーム(9人)のスタッフが車7台に分乗して、避難所の位置確認、リスクアセスメントを開始した。その後も新たな避難所の特定や高齢者施設の感染対策についても要請があり、最終的に計83カ所のアセスメントを実施することとなった。アセスメントは東北大学の東日本大震災感染症ホットラインに公開されているアセスメント表を活用し、リスク分け(高、中等度、低、閉鎖)や ICT 介入についてのコメントを加え、Excel上にデータベース化し情報を共有した。また Google マップの機能を利用し、各避難所の位置情報とリスクの視覚化を試みた。27日までには、ほぼ全ての避難所のリスクアセスメントが完了したため、引き続き各避難所に必要な医療物資の種類および量についてアセスメントを追加した。それらの情報を元に ADRO 本部で物資の調達を行い、大学病院チーム、さくら総合病院チーム、自衛隊 ICT チームで手分けをして避難所への物資搬送を実施した。また、ノロウイルス感染症やインフルエンザが発生した避難所からは、感染管理に対する指導依頼の連絡が入り、都度現地に赴き、現地の保健師や支援スタッフ、避難者の方々に直接話し合いを行った。

上記と並行して、情報が錯綜していたノロウイルス感染症とインフルエンザの発生状況の定時連絡体制を確立させた。現地では既に保健師に多大な業務の負担がかかっており、各避難所から保健師を通して直接連絡という方法は避け、阿蘇市、南阿蘇村、西原村の各エリアに配置された専任統括医師に集約された感染症疑い患者の情報を毎日、定時で ADRO ICT へ入れてもらうことになった。連絡体制の確立により情報が安定し、様々な判断や行動が迅速に行えることとなった。5月5日の ADRO ICT 活動終了日までに、ノロウイルス感染症の累積患者数は阿蘇市2名、南阿蘇村3名、西原村1名となり、インフルエンザの累積患者数は、阿蘇市0名、南阿蘇村9名、西原村0名であった。

今回我々は災害医療において感染対策に特化した活動を経験した。また、大学病院、民間病院、自衛隊 ICT といった立場の異なるチーム同士で連携を取ることができ、それぞれの強みを互いに感じることで非常に心強く思いながら、活動を遂行することができた。本シンポジウムでは、このような我々の経験を紹介し、有事の際に必要なことについて皆さんと一緒に改めて考えてみたい。

6. 熊本地震は東日本大震災の教訓を活かせたか

鹿児島大学病院医療環境安全部感染制御部門

徳田 浩一

熊本地震では、一時18万人を超える住民（4月17日時点）が避難生活を余儀なくされた。多くの避難所では、狭い空間に多数の住民が生活し、ライフラインとして最重要の水が十分使えない環境のなか、衛生状態の悪化と感染症の流行が懸念された。

熊本県医師会から鹿児島県医師会に宇土市内避難所の感染対策への協力依頼があり、感染対策従事者等の組織である鹿児島ICTネットワークが医師5人と看護師5人でチームを編成（1チーム2～3人、2泊3日で交代）し、感染対策活動に特化した感染対策JMAT（日本医師会災害医療チーム）が4月21日から5月1日まで宇土市で活動した。また、熊本県医師会からの追加要請で、特に被害の大きかった益城町でも支援を行った。いずれの地区でも、現地および県外からの保健師と連携して活動した。

感染対策JMATは、感染管理リスクアセスメントと感染症モニタリングを活動の2本柱とした。これは演者が前任地の東北大学病院で携わった活動内容を、経験と反省に基づき改変したものである。感染管理リスクアセスメントでは、各避難所を巡回し、チェックリストにより感染症の発生と流行に繋がる問題点（リスク）を抽出した。活動開始1～2日間で全避難所を評価し、早急に改善が必要なリスクがあれば避難所の管理者と相談して改善策を提案した。その後、後続チームの巡回で改善状況の確認や、あらたなリスクの抽出と対応を行った。感染症モニタリングでは、有症者（咳・嘔吐・下痢など）の人数を記録する症候群サーベイランスを実施した。これは、避難所内の有症者数を日々記録して感染症流行の早期探知を図るものであり、避難所の管理担当者（主に行政職員）が医学的知識をもたない場合でも調査が可能であった。

避難所巡回で把握された問題点として、人と人の距離を1m以上確保できない過密な環境や、次亜塩素酸ナトリウムの不足、居住エリアの清掃と換気の不足などが探知された。感染症モニタリングでは、発熱、咳嗽、下痢、嘔吐の散発例が探知されたが、迅速な対応でいずれの避難所でも感染拡大はなかった。感染症モニタリング外の情報として、水痘やムンプスの発生が探知されたが、保健師と連携した接触者調査や予防投与を含む感染対策の早期実施により、避難所内での感染拡大はなかった。

熊本地震と東日本大震災の双方で支援活動を行った経験をもとに、感染対策の観点から2つの災害を比較した結果、避難所の種類はいずれにおいても学校と公民館が多く、合計で全体の70%を占めた。熊本地震では公園や駐車場、すなわち車中泊が非常に多い点が特徴的であった。発災7～12日後の避難所の状況として、ヒト－ヒト間距離を1m以上確保できるのはいずれも5割にとどまり、上水道や水洗トイレの復旧率は熊本地震で有意に高かった（各々 $p < 0.01$ ）。マスクや液体石けん、アルコール手指消毒薬はいずれの災害後も概ね充足していたのに対し、熊本地震では次亜塩素酸ナトリウムが不足する避難所が多かった（ $p < 0.02$ ）。東日本大震災の教訓が活かされた点としては、発

災後早期に全国からの感染対策支援が始まった点や、トイレ清掃など生活環境対策により早く着手できた点、避難所リスクアセスメントや感染症サーベイランスが早期に開始された点が挙げられる。一方、教訓を活かせなかった点としては、食品の衛生管理が不十分であった点や、特定の物品が長期に不足するなど支援物資の管理と供給体制に不備があった点が挙げられる。

支援者側の課題としては、過去の災害対応の経験により支援に必要なスキルは向上している一方、医療支援班と行政（保健師）との一部連携不足により調査や介入が重複して実施され、避難者や避難所管理者への負担となっていた点が挙げられる。被災地側の課題として、支援の受け入れ態勢に不備・不慣れがあるのは致し方ない点ともいえるが、国内の全地域が危機意識を持ち、平時における受け入れ態勢の構築が必要である。

7. 災害時における感染対策と感染症診療

神戸大学大学院医学研究科微生物感染症学講座感染治療学分野

岩田健太郎

災害勃発後の被災地では様々な感染症が発生する。ガス壊疽、コレラ、破傷風、レジオネラ感染、津波肺などが話題になりやすいが、日本の被災地で頻度が高いものはブライマリケアレベルで遭遇しやすい感染症である。すなわち、風邪、インフルエンザ、下痢症、水痘などのウイルス感染である。被災地における感染症診療においては臨床試験を行いにくい事情もあり、質の高い診断・治療のエビデンスは少ない。そのため被災地に特化した診療ガイドラインも作られていない。まずは被災地における診療の実態を調査分析することが大事である。そして、そこからあるべき診療のあり方を模索することが大事である。我々は2011年の東日本大震災後の抗菌薬の使用実態を調査し、抗菌薬の不適切使用が多い実態を報告した（2016年）。また、2016年の熊本地震ではインフルエンザや水痘の複数発生を経験し、その対策に従事した。日本で将来このような、あるいはさらに大規模の災害が発生する可能性は高い。被災者に質の高い感染症診療を提供するために何が必要か、データを参照しながら論じたい。

8. 災害時の感染症診療体制の構築 医療側から見た行政の取組みと課題—学会の立場から—

日本環境感染学会災害時感染制御検討委員会¹⁾、岩手医科大学附属病院医療安全管理部感染症対策室²⁾、岩手県いわて感染制御支援チーム統括部³⁾

櫻井 滋¹⁾²⁾³⁾

大規模災害の発災にあたり、被災者救助や社会インフラ維持を担うのは地方公共団体の責務である。震度情報などから被害甚大となる蓋然性が高い場合、県知事は法に基づく救助命令を発動し、消防や警察、自衛隊などは状況把握と救助のために発災現地に展開することとなる。救助活動の法的根拠となる災害救助法には対応団体として日本赤十字社（赤十字）が明記されるが、医療に関しては現地の災

害拠点病院等が初期対応にあたる。しかし、拠点病院や保健所等の機能が失われる例があることから、近年では災害医療チームである DMAT が情報収集と救命救助を目的として全国規模で展開する。

法における「救助」の範疇には医療を含む 10 項目が列挙されるが、事務取扱要領の医療に関連する「(1) 趣旨キ」には「法による医療は、いわゆる応急的な診療であって、予防的ないし防疫上の措置は原則として対象とならない。」と明記されている。また、内閣府が示す避難所運営マニュアルでは、衛生面の維持は保健所等の役割とされているが、現実には人的・物的に困難な場面が多い。そのような中で昨今の大規模災害時の避難所では感染症のアウトブレイク (OB) が報告されており、OB 発生後の対応では医療に対し新たなサージを生じうる。すなわち避難所は中長期の集団生活の場であり、常に感染症まん延のリスクにさらされることから、予防投薬や隔離等を含む緊急対応が不可欠である。しかし、現状では法解釈が感染制御専門チームの展開を阻む要素のひとつとなっている。

日本環境感染学会 (JSIPC) は東日本大震災の発災と被災地での感染制御チームの経験、避難所における感染症の予防と制御の重要性に鑑み、感染制御担当者が体験した感染制御にかかる問題点を整理し、「大規模災害の被災地における感染制御マネジメントの手引き¹⁾」を公表した。「手引き」の主目的は、東日本大震災 (2011) 下に岩手県で設置された感染制御支援チーム (ICAT) や石巻赤十字を中心とする対応経験などを元に、大規模自然災害被災地の感染対策に参加する医療従事者が、病院感染制御の分野で培われた感染制御チーム (ICT) の専門性を活かし、被災地で活動する際の留意点と果たすべき役割について整理することであった。自然災害そのものは感染症の流行を増加させないが、避難環境での感染性疾患の拡大を制御することは、単なる衛生の域を超える緊急災害対策上の重要な課題である。

東日本大震災 (2011) においては、当初、破傷風やガス壊疽など災害特有の感染症増加が危惧された。しかし、事後の報告では特殊な感染症の発生よりもインフルエンザや感染性腸炎などの避難所における流行が複数確認されている。そこで、目前に迫る大災害を踏まえた感染制御計画の立案・実施に際してはこれらの経験を活かし、発災後早期からの適切な感染対策開始の必要性が法的に整備され、感染制御実務の専門知識を有する担当者の直接的関与が望まれる。

JSIPC (賀来満夫理事長) は発災直後からの迅速な感染制御チーム展開の必要性を指摘しており、2016 年には JSIPC に災害時の感染制御に関する検討委員会を常置することとしたが、常置化決定直後に常総の水害事案が発生、さらに熊本地震が発生した。JSIPC は両災害において、感染対策支援チームがすでに常設化された岩手県に要員派遣を依頼し、急遽現地入りしたチームが急性期の感染性腸炎の発生リスクを確認した。その後、現地の感染制御チーム

や衛生資材納入企業との連携協力のもとで、学会としての後方支援活動を実施した。本シンポジウムでは、これらの経緯と取り組みについて紹介する。

1) 日本環境感染学会「大規模災害の被災地における感染制御マネジメントの手引き」

http://www.kankyokansen.org/other/hisaiti_kansenseigyoy.pdf

シンポジウム 4

日本産業衛生学会合同シンポジウム

どこが難しい？職場の麻疹風疹対策

国立感染症研究所感染症疫学センター¹⁾、イオン株式会社グループ人事部²⁾

神谷 元¹⁾ 増田 将史²⁾

2007 年に 10~20 代を中心として全国的な麻疹の大流行が起こり、高校や大学での集団発生に伴う一時休校措置が取られるなどの事態が発生しました。これらがきっかけとなり 2008~2012 年度の 5 年間中学 1 年生、高校 3 年生相当の年齢の方に 2 回目の麻疹風疹混合ワクチン (MR ワクチン) の定期接種が実施されました。2008 年には全国から 1 万人を超える患者報告がありましたが、ワクチン接種が進むにつれて、毎年着実に麻疹患者数は減少し、ついに 2015 年 3 月、世界保健機構 (WHO) から麻疹排除国として認定を受けました。しかし、ワクチン接種による 20 歳代前半以下の免疫力の獲得の一方で、相対的に 20 代以上の年代の患者が増加しています。この年代の方は観光やビジネス等で海外へ渡航する頻度がほかの年代と比べ高く、麻疹流行国への渡航が発端とみられる麻疹の集団発生が昨年、今年と頻発しています。風疹も同様にこれまでの予防接種制度の変遷の影響により男性の 30 歳代後半の方は 1 回も風疹含有ワクチンの接種の機会がなく、成人男性を中心とする同様な流行は今後も起こり得る状況です。元来小児が感染者の中心であったわが国における麻疹、風疹の患者層は、成人、中でも海外渡航者や観光業、医療機関のスタッフといったこれまでとは違ったグループの人たちへと変わってきています。このハイリスク群の多くが集う「職場」にスポットをあて、日本産業衛生学会との合同シンポジウム「どこが難しい？職場の麻疹風疹対策」を企画いたしました。

本シンポジウムは 5 人の先生方のプレゼン、並びに総合討論から成り立っております。まず福住先生から国内の麻疹風疹の疫学状況を紹介していただき、現在の日本において麻疹風疹のリスクがどこにあるのか確認します。続いて、実際に職場での麻疹、風疹のアウトブレイクを体験されたご経験を石川先生、清水先生からお話しいただき、苦労した点、改善点などを共有していただきます。次に、職場の健康を守る産業医の立場からの職場における麻疹風疹対策の課題を増田先生にご解説いただき、具体的な対策の一つとして東京都の取り組みを杉下先生からご紹介いただきます。最後に、以上のお話を踏まえたうえで、全体として今後それぞれの立場でどのような対策、対応ができるか、に

について議論していただく予定としております。

実際のアウトブレイクに直面された、あるいは対応にご尽力されている先生方の経験、体験から学ばれたことを本シンポジウムで皆さまと共有し、今後の職場における麻疹、風疹のアウトブレイク防止への対策を考察、提言する場となれば幸いです。

1. 麻疹、風疹の疫学情報

国立感染症研究所感染症疫学センター第一室

福住 宗久

2015年3月日本からの麻疹の排除が認定された。しかし、2016年には国際空港事業所での集団感染が報告され、今年も海外渡航者や国内観光地などから患者報告が続いている。国が2020年までの排除を目指している風疹についても海外からの輸入例が発端と推定された事例を含め依然事業所等における流行を認めている。

麻疹は2010年5月を最後に日本土着とされる遺伝子型D5の麻疹ウイルスの国内での検出が途絶え、2015年3月世界保健機関（WHO）西太平洋地域事務局から麻疹の排除状態であることが認定された。また2015年5月「麻疹に関する特定感染症予防指針」の一部改正が行われ、診断した医師は患者の氏名、住所、職業などの個人情報等を含め直ちに届出を行うこととされ、現在麻疹排除状態の維持に向けた感染拡大予防策の強化が図られている。しかしながら、流行国をはじめとする海外からの国内への麻疹ウイルスのもちこみは続いており、国内では、2014年462例、2015年35例、2016年153例の麻疹症例が報告された（2016年11月24日現在）。2014年367例（79%）、2015年24例（69%）、2016年112例（73%）では遺伝子学的検査が行われ、未型別の20例を除く483例から、遺伝子型B3、D8、D9、H1の麻疹ウイルスの検出が報告された。このうち136例（28%）では、フィリピン、インドネシア、中国など、麻疹症例が多く報告されている国を中心とした海外渡航歴が報告されており、海外から持ち込まれた麻疹ウイルスが国内の感受性者を中心に拡大したものと考えられた。全体としては高いワクチン接種率が得られているものの、主に20代、30代では定期接種として1回しかワクチン接種の機会がなく、依然ワクチン未接種者や抗体価が不十分な者においては感染の機会が維持されており、そのような集団に麻疹ウイルスが流入した場合は感染拡大のリスクがある。

風疹については、「風しんに関する特定感染症予防指針」により、早期に先天性風疹症候群（CRS）の発生をなくし、2020年度までに風疹を排除することが目標とされ、風疹、CRSのいずれも感染症法上全数把握対象の5類感染症として、診断後7日以内に最寄りの保健所へ届出が義務づけられているが、迅速な行政対応の実施のために、可能な限り24時間以内の届出が求められている。成人男性を中心とした2012～2013年の風疹流行以降の患者報告数は、2012年2,386例、2013年14,344例、2014年319例、2015年は163例で、その内訳として最近においても依然成人男性患

者の割合が高い。2015年度の調査における風疹の抗体保有割合については、2歳以上30代前半までは、男女ともほとんどの年齢で90%以上でと報告されているが、30代後半～50代の男性においては、過去のワクチン機会の影響から抗体保有割合が低い。このような抗体価が低い職員が集う事業所では、社員の海外出張や国外の研修生により風疹ウイルスがもちこまれ、アウトブレイクが発生するリスクが高く、事実ここ数年の間に複数の事業所でのアウトブレイクが報告されている。

本発表では麻疹、風疹の最新のサーベイランスデータをご紹介し、そこから見えてくる麻疹、風疹患者の疫学的特徴、感染者のリスクなどをご紹介する。職場における麻疹、風疹に対する予防や対策に役立てば幸いです。

2. 関西国際空港における麻疹の集団感染

関西エアポート株式会社

石川 浩司

8月29日夕方、旅客サービスを担当するAから私に電話が入った。

A：「関空内のクリニックから“空港の従業員で麻疹が流行している。ついては、クリニックでは麻疹を診察しないので来院しないように周知してほしい。”との依頼がありました。どうしましょうか？」

私：「なに？はしか？あまり良い情報じゃないな～、当社から周知するにしても、専門知識もないし、なんて通知するのかな？クリニックに文書を作ってもらえないか聞いてみて。」

M：「クリニックに聞いたところ、クリニックでは対応しない、担当は保健所になるそうです。」

そのように私にとっての麻疹集団感染事件が幕を開けたのでした。

関係者との連絡を取り始めるとグループ会社Cで麻疹陽性者が確認され、発熱による欠勤者が多数発生、その数が20人を超えているとの情報を得ることになる。

間もなく、大阪府などの関係行政機関との緊急会議が招集されることになり緊急の会議が招集された。結果は深刻なもので、C社内で麻疹の集団感染は相当広がっている、現時点は2次感染、更に3次感染へと進みパンデミックとなる可能性が高いとの情報であった。報告を受けた私は、直ちに緊急対策本部の設置を決定し本部会議を招集した。

対策本部の役割は、(1)空港内従業員への感染拡大防止、(2)空港利用客への感染防止、(3)空港利用者への情報提供を行うこととした。

具体的には、まずは、広く発生している事実を発表すること。このためにプレスリリース、WEB、SNSを通じての情報発信を行う。また、空港内の各事業者（約330社、約15,000人）と空港利用者への窓口として、24時間対応の専用電話窓口を設置した。

【以下、大きな流れ】

7月31日 最初のスタッフ感染日

8月9日 最初の感染スタッフ発熱

8月13日 最初の感染スタッフの最終勤務日

8月26, 27日 2次感染者多発

8月30日 麻疹対策本部設置

8月30日 深夜、プレスリリース。その後、9月25日まで17回のプレスリリース

関西空港 HP, Facebook (関西空港および大阪空港)での情報発信 (日・英)

8月31日 コールセンター設置 (24時間対応)

9月1日 感染者陽性 30名を超える

9月3日 最終陽性者

9月23日 空港従業員へ対応要請の解除

9月29日 大阪府より事態の終息宣言

今回、関西空港内での感染拡大防止の対策を行うにあたり、弊社対策本部は泉佐野保健所などの行政機関と約330社の空港内事業者との情報を集約、周知を行った。事態の封じ込めにあたり各社へ迅速に情報展開し、各社からの情報を的確にフィードバックしてもらう必要があった。しかしながら、各社の業務環境に違いがあり、一部ではこれらが行き届くのに時間を要するケースがあり、連絡体制やその手段について課題となった。

また、社内の体制についても、期間中は緊急対応担当部署の限られた社員を中心に24時間対応のシフトを組んで対応に当たったが、感染症への対応は長期にわたるのを実感した。感染症対策では長期戦になることを見据えて体制を整えることが必要であると考えている。

今回の感染が確認された後、大阪府など行政機関にて迅速に対応していただき、従業員を対象に予防接種を実施していただいた。麻疹の唯一の予防策は予防接種ということであるが、国内にワクチンの数が不足していたため予防接種を希望する事業者が多数いる中で、特に感染リスクが高く緊急対応が必要なスタッフに限定せざるを得なかった。日本は麻疹の「排除状態」にあっても、今後も海外からの輸入例により引き起こされる可能性が考えられるため、希望者全員が予防接種を受けられるよう、ワクチンについて十分な数量を確保して頂くことをお願いしたい。

国立感染症研究所の先生方、大阪府医療対策課及び泉佐野保健所の皆様方には、事態の発生直後からご指示・ご指導をいただきました。また、関西空港内の各事業者の皆様方においても従業員の健康管理を徹底いただきました。今一度、この場をお借りして関係した皆さまに御礼を申し上げます。

3. 職場における風疹の集団感染事例

三菱電機株式会社鎌倉製作所健康増進センター

清水 少一

【緒言】2012年から2013年にかけて本邦で風疹が大流行した。16,730人の患者が報告され、当時の世界三大風疹流行国という不名誉な記録も残った。感染症発生動向調査によると、職場に関する感染経路が68.5%を占めると報告され、職場における風疹対策は単なる企業の産業衛生の枠を越えて公衆衛生上の重大な課題と言える。今回、演者が産

業医として経験した職場における風疹の集団感染事例を報告する。

【事例】2013年5月～7月、主にPCによる作業に従事する東京都心のオフィスの1室において在籍する86名の内、13名(15.1%、男性12名、女性1名)が風疹と診断された。初発者の発生から18日目合計6名の患者が発生した時点で職場の管理監督者から衛生管理者を経由して産業医に報告がなされた。患者の報告、欠勤させる日数、予防に関する指導を行い、23日目に産業医が職場巡視を行い、管理監督者らとの質疑応答、手指衛生やマスクの着用に関する教育、居室を隣接する他社への説明を行った。

事後に在籍者全員に対してアンケート調査を実施し、62名から回答を得た(回答率72%)。平均年齢36.8歳、男女比は9:1であった。風疹発症者(10名)と非発症者(52名)を比較すると風疹の予防接種歴がある者がそれぞれ0%、36.5%、風疹の既往歴がある者は0%、42.3%、職場内初発者から5m以内に座席がある者はそれぞれ50.0%、17.0%であり、統計的に有意な差を認めた。特に職場内初発者と同じ机の島で5m以内に座席のある者の内、予防接種歴、既往歴がない者は全員風疹を発症していた。一方で年齢、性別、事業所外への勤務頻度、通勤経路については有意な差を認めなかった。家族に発症者はいなかった。

また、時間的な発症者の分布からは初発者の発症から潜伏期間13～19日で8名が集中して発症していたことから、彼らは事業所内での感染が強く疑われた。

予防接種の勧奨に対して、予防接種を受けなかった者(15名)にその理由を聴取したところ、11名(73.3%)が「時間がない」または「費用が高い」と回答していた。

【考察】事例からは、予防接種歴や既往歴がないこと、更に初発者からの座席距離が近いことが職場内での風疹発症のリスクとして挙げられた。風疹はその潜伏期間の長さや再生産数の多さにより、発生を感知してから対応には限界がある。従って職場では事前の準備および対策がより重要と考えられる。まずは雇用時における予防接種や既往歴といった母子手帳等の情報の収集と予防接種の勧奨である。予防接種や既往の情報は20歳以降、急激に不明となる割合が高くなるため、雇用時の把握がより効率的と考えられる。次に労働衛生教育における感染症に関する情報提供である。これは労働者本人だけではなく、その子の世代に対しても重要と考えられる。そして会社からの時間的、経済的な協力である。アンケート結果からも予防接種を受けるための就業上の時間的な配慮や費用補助の必要性が示唆された。一方、事後の対策としては、調査および報告体制と罹患時の休業ルールの設定があげられる。

更にこれらの対策を補完するものとして、就職以前の対策も重要と考える。予防接種率の向上のために、例えば予防接種の原則義務化、各学校の入学段階での予防接種の勧奨や予防接種機会の提供、学生や保護者への教育、更にマイナンバー制度等を応用した予防接種情報の管理といったこれまでよりも踏み込んだ対策の検討も必要と考える。

4. 職場での麻疹風疹対策の課題—産業医の立場から

イオン株式会社グループ人事部

増田 将史

麻疹・風疹に限らず、職域における感染症対策は労働者の健康管理、ならびに生産性の維持向上の観点からも重要である。経済産業省の『健康経営銘柄』においても、企業の健康経営の取り組み評価項目として、「健康診断時の麻疹・風しんなどの感染症抗体検査の実施」、「予防接種の費用補助」等の項目が設定されている。

他方、産業医として実際に職域で麻疹・風疹対策を行っていくにあたり、以下に挙げるような点が課題として挙げられる。

1. 健康管理対象範囲の拡大

労働安全衛生法に基づいて、労働者に対して実施されている一般定期健康診断は、「適正配置・就業措置」を目的として実施されている。事業者（企業）は、健康診断結果に基づき当該労働者の健康を保持するために必要な措置について医師等（産業医）の意見を聴き、その意見に沿って就業上の措置を講じなければならない。よって、仮に麻疹・風疹の抗体検査を健康診断として実施するとすると、十分な免疫が得られていない労働者が感染リスクの高い業務に従事しているような場合、感染リスクを低減させるための措置について、産業医は意見提示しなければならなくなり、また事業者も当該意見に沿った対応が法的に求められることとなる。

2. 適正配置実施上の課題

法令上は前述の通り、健診結果に基づく適正配置が求められているが、業務を特定して雇用した労働者に対する就業上の措置については限界がある。

例えば、対面接客業務に限定した企業求人に応募して採用された労働者が、入社後の健康診断で抗体価が低値で、当該業務に従事に適さないと判断されたような場合、本来増員の必要のない別の部署に配置せざるを得なくなり、労働者も本来希望していた業務に従事できないという困ったことが起こる。

3. 予防接種実施に係る課題

そのような適正配置上の問題を回避するためには予防接種を指示しなければならないが、予防接種を希望しない労働者にどこまで指示できるか、免疫獲得までの待機期間中の勤怠・給与の取扱いをどうするか、入社や配置替えのために受けた予防接種によって重篤な副作用が発生した場合の責任の所在はどうなるか、といった検討課題が生じる。

副作用については健康被害救済制度があるが、逸失利益分まで全て補償されるとは限らず、また事業者の指示で受けた予防接種に起因する事象となると、その後の当該労働者の生活全般について、事業者が責任を負わなければならない。

経営状況に余裕のない企業が、労働者への過度な配慮を忌避するあまり、採用可否やリストラの判断材料に抗体検査結果や予防接種実施有無の情報等を利用するということ

につながれば本末転倒である。

一般定期健康診断は事業者の健康管理の責任範囲を定めるものでもあることから、抗体検査を一般定期健康診断の項目として事業者に法令で一律に義務づけるのではなく、感染リスクの高い業務が存在するかどうか等、実施の妥当性について各々の企業で労使を交えて十分協議した上で決定すべきと考えられる。

抗体検査や予防接種の機会の提供という観点からは、例えば健康保険組合が実施する福利厚生事業（人間ドック）の一環として実施する、あるいは前述の経済産業省の『健康経営銘柄』評価項目で示されているように「費用補助」に留めるのが現実的な対応となる。

そして、入社してから適正配置に苦慮しなくて済むようにする上では、やはり入社する前から麻疹・風疹の免疫を獲得しているのが望ましい。幼児期～学童期のワクチン接種の推奨、確実な実施が職域における対策をも後押しする筈である。

職域での麻疹・風疹対策はもちろん重要だが、職域の取り組みだけでは十分な対策とはなり得ない。医療機関や行政とも適切に連携、役割分担する等、社会全体で麻疹・風疹対策を展開していくことが、実効性のある取り組みとする上で重要であると考えられる。

5. 企業と連携した風しん排除への取り組み（自治体からの報告）—「職場で始める！感染症対応力向上プロジェクト」について—

東京都健康保健局健康安全部感染症対策課

杉下 由行

【はじめに】2012年から2013年にかけての大規模な風しんの流行では、患者の大多数が20代から40代の働く世代であり、職場における感染症対策が大きな課題であった。東京都では、2015年度より「職場で始める！感染症対応力向上プロジェクト」（以下プロジェクト）を立ち上げ、この中で企業での風しん予防対策を進めるための新たな取り組みを開始した。

【プロジェクトの概要】プロジェクトでは感染症の基礎知識の習得や風しん予防対策等、実践すべき取組として3つのコース設定しており、企業の実情に合わせコースを選択できる。各コースとも、支援ツールの提供等により実施企業をサポートし、参加申込みをした企業、コースを修了した企業を、それぞれ、協力企業、達成企業として都においてホームページで公表している。このプロジェクトでは、東京商工会議所、東京都医師会、東京都の3者で連携体制を構築し、都内の企業の感染症対策をサポートしており、東京商工会議所では、企業への事業周知、支援等、東京都医師会では、予防接種等協力医療機関の確保等、東京都では、コースの設定や教材作成、参画企業の公表等を実施している。対象は、都内に所在する企業等であり、この他、事業所や部署単位での申込も可能である。2017年1月16日時点で、参加企業は延べ222企業、うち達成企業は延べ35企業である。

【コースの内容】

コース I：感染症理解のための従業者研修

感染症の基礎知識ドリル（研修教材）を提供し、感染症に関する正しい知識の定着を図るものである。感染症の基礎知識、風しん、インフルエンザ、ノロウイルスの4項目を必須項目、その他、結核、蚊媒介感染症等の6項目を選択項目とし、合計10項目、50問を用意している。この研修により、従業者が風しんについての具体的な知識を習得することができる。また、研修教材はeラーニングでも提供している。従業者の8割以上が教材を受講した企業を達成企業としている。

コース II：感染症 BCP（業務継続計画）の作成

ここでは、ひな形や作成ガイドを提供し、職場で感染症患者が発生した場合に、業務を円滑に継続できるようにすることを目的としたBCPの作成を支援する。BCPの中で風しんについても平時や発生時にどのように対応するか記載できるようになっており、職場での風しんに対する備えが可能となる。BCPを作成した企業を達成企業としている。

コース III：風しん予防対策の推進

従業者の風しん抗体保有の確認や予防接種の推奨等を促すことで、職場での風しん予防につなげることを目的としている。従業者の9割以上が風しんの抗体を保有している企業を達成企業としている。コース III では、風しん抗体保有者が従業者の7割、8割という到達段階に応じても企業名を公表している。取り組みの流れは、従業者の風しん抗体保有状況を確認し、抗体保有が不明な者には、抗体検査もしくは予防接種を受けることを促す。抗体検査で免疫が十分でなかった場合は、必ず予防接種を受けることを勧める。風しん抗体検査・予防接種については、本プロジェクトの協力医療機関を活用でき、職場から近い医療機関等を紹介することが可能である。

【考察】風しんは、母子感染により、次世代に大きな負荷を残すということが一番の問題と言える。これを防ぐためには風しんの流行自体をなくす、すなわち風しんを排除する必要がある。わが国では、風しんに対する定期的な予防接種の対象者が時期により変遷してきたことから、男女や世代で抗体保有状況が異なっており、特に20代から40代の男性を中心に感受性者が多く存在している。現在、流行前のレベルまで患者の発生は減っているが、このような平常時に、働き盛りの世代の感受性者にターゲットを当てた対策を行っていくことが重要である。職場での風しんの理解を深め、職場内の風しんの抗体保有率を上げることが感染伝播の抑制、さらには風しんの地域流行の抑制につながるものと考えられる。

シンポジウム 5

特殊病態下や小児、肥満における感染症治療の考え方

兵庫医科大学病院薬剤部¹⁾、慶應義塾大学薬学部実務薬学講座²⁾

高橋 佳子¹⁾ 松元 一明²⁾

Antimicrobial stewardship program (ASP：抗菌薬適正使用支援)の実践には、届出制・許可制の推進、therapeutic drug monitoring、相互作用や副作用の確認、de-escalationの実施、投与中止（投与期間）の決定、経口薬へのステップダウン、抗菌薬使用量のモニタリングとフィードバックなど数多くのことに関与する必要がある。なかでも薬剤師の重要な役割として、抗微生物薬の投与設計がある。しかし、特殊病態下、小児、肥満患者に対する投与法の最適化は、以下の問題があり、非常に難しい。(1) 腎障害（間歇的血液透析を含む）：臓器不全によりクリアランス (CL) は低下し、血中濃度が上昇する。多くの抗菌薬は腎臓から排泄され、腎障害の場合、親水性抗菌薬のCLが低下する。投与設計の際には、正しい腎機能評価が必要である。(2) 持続的血液濾過透析 (CHDF)：日本と海外とでは、CHDFにおける透析液と濾過液流量が全く異なる。ゆえに海外の投与方法をそのまま用いることはできない。さらには使用する膜など透析条件やタンパク結合率など薬物の特性もよく理解した上で投与設計を行う必要がある。(3) 敗血症：血管内皮障害や毛細血管漏出により血管透過性が亢進し、体液の間質腔への血管外漏出 (extravasation) に加え、血圧低下に対する大量輸液の使用により分布容積が増大する。また、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome：SIRS) による血管拡張、毛細血管漏出、心拍出量増加や輸液・血管収縮薬の使用とあいまって腎血流量が増加し、腎CLが増加する現象 (augmented renal clearance：ARC) もおこる。ARCにより親水性抗菌薬のCLが増加し血中濃度は低下する。(4) 小児：半減期は分布容積とCLから計算されるが、成長とともに分布容積とCLは変化する。ゆえに小児期における半減期は一定ではない。(5) 肥満：体脂肪率の増大による分布の変化、CLの上昇などを考慮した上で、使用する抗菌薬は実体重または補正体重で評価が必要なのか、などを考慮する必要がある。

今回は、腎機能低下時における感染症治療の考え方について愛媛大学医学部附属病院の田中亮裕先生、持続血液濾過透析・血液透析時について済生会熊本病院の柴田啓智先生、小児について東京都立小児総合医療センターの諏訪淳一先生、敗血症時について東京医科大学病院の添田 博先生、肥満について東京女子医科大学病院の浜田幸宏先生にそれぞれお話しいただく。特殊病態や小児、肥満の体内動態特性について理解を深め、最適な抗菌薬治療についてともに考える機会となれば幸いである。

1. 腎機能低下時における感染症治療の考え方

愛媛大学医学部附属病院薬剤部

田中 亮裕

感染症治療薬は腎排泄型薬剤が多い。腎排泄型薬剤の薬物クリアランスはクレアチニークリアランス (CLcr) や糸球体濾過量 (Glomerular Filtration Rate (GFR)) との相関性が高い。したがって、感染症治療薬を投与する際には腎機能に応じた投与量を設定する必要があるため、腎機

能の評価は非常に重要である。腎機能評価について実測 GFR はもっとも信頼性が高いが、体外から注射する代わりに、体内に存在するクレアチニン (Cre) を利用し CLcr で評価の方が簡便である。しかし、CLcr 評価には以下にいくつかの問題点があり、それを認識した上で腎機能評価を行わなければ、投与設計に支障を生じる可能性がある。

1. 血清 Cre 測定法の問題

欧米において Cre 測定は Jaffe 法が一般に用いられている。Jaffe 法は Cre 以外の血清成分にも反応することから、日本で測定されている酵素法と比較して、血清 Cre 値は 20~30% 高値となる。欧米で利用されている多くの抗菌薬ノモグラムは Jaffe 法により算出されているため、注意が必要である。

2. 血清 Cre 値を過小評価する危険性

血清 Cre 値は筋肉量の影響を受けるため、栄養不良や重症筋疾患の患者、また女性や高齢者で筋肉量の少ない症例では血清 Cre 値を基にした腎機能推算式を用いると、腎機能を過大評価し薬剤の投与量が過量となる可能性がある。

高齢者などにおける低い血清 Cre 値を示す対応の方法として、一定濃度以下 (0.6 mg/dL) の場合、一律に 0.6mg/dL まで値を上乗せする round up が有用であることが報告されている。一方、Cre の round up により、実測 Cre 値を使用したときよりむしろ CLcr を過小評価してしまうとの報告もある。したがって、高齢者や低体重症例において血清 Cre 値が低い場合、一律に round up することは避け、患者の状態を確認し round up の必要性を判断する必要がある。このような症例では血清シスタチン C 値による腎機能評価が有用である。血清シスタチン C 値は筋肉量や性別、食事などの影響を受けにくく、高齢者でも腎機能低下とともに上昇するからである。

3. 体重で調節する投与設計を行う場合の留意点

体重に関わらず固定用量 (g/日) を用いる場合、体重や体表面積 (身長、体重) など患者体格の因子を含んだ腎機能評価である Cockcroft-Gault 式や体表面積未補正の eGFR 式 (mL/min) を用いる。

一方、体重換算で抗菌薬の用量を設定する場合、Cockcroft-Gault 式や体表面積未補正の eGFR 式を用いると、腎機能評価の評価 (体重または体表面積) と、体重換算での用量設定での 2 段階で体格の因子が加味されることとなるため、体表面積補正の eGFR 式 (mL/min/1.73m²) を使用することが望ましいことが抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 に明記されている。

2. 持続血液濾過透析、血液透析

済生会熊本病院薬剤部

柴田 啓智, 九万田由貴江

薬剤の透析性は種々の因子により影響を受けることが知られている。また、評価方法が必ずしも統一されていない現状があり、どれだけ透析されるかを定量的に提示することは難しい。しかし、基本的な情報を整理し理解すること

で透析性を予測することはある程度可能であり、透析性の変動要因を把握すれば論文情報を正しく評価でき、臨床に応用することができる。ここで、基本的な情報とは、(1) 薬剤側の要因、(2) 患者側の要因、(3) 透析条件の要因に大別される。(1) に関しては、特にタンパク結合率と分布容積が重要である。タンパク結合率が高い薬剤は透析性が低く、分布容積の大きい薬剤は効率的な除去ができない。その他の要因として、分子量、内因性クリアランス、O/W 係数などがあげられる。(2) については、患者の体格や残存腎機能、低タンパク血症・炎症・サードスペースの増加・吸収遅延などの病態が関与する。(3) では血液流量や透析時間、ダイアライザの種類、透析液流量、ろ液流量などが該当する。市販されているダイアライザは β_2 -ミクログロブリン (BMG) のクリアランスで区分されており、現在は BMG クリアランスが 50~70mL/min の IV 型や 70 mL/min 以上の V 型が使用される頻度が高くなった。特に V 型はアルブミン以下の低分子タンパク領域物質の除去が可能である。持続血液濾過透析においても、従来のポリスルホン膜のみならず、PMMA 膜や AN69ST など多様な膜が臨床応用されている。リバウンドの評価は、見誤るとしばしば透析性が過大評価されることがあり注意を要するポイントである。リバウンドは血中に局限する薬剤では起こりにくく、分布容積が大きい薬剤では比較的長時間にわたる再分布が観察される。透析条件でも異なり、高効率で短時間血液浄化を実施する場合にリバウンドは起こりやすい。膜への吸着は、電氣的結合や分子間力などのメカニズムが知られており、拡散、ろ過以外の第 3 の除去機序といわれている。しかしながら、わずかに報告はあるものの、十分に検討されているわけではなく薬物投与設計に応用するほどの情報は少なく、臨床的意義は明らかではない。

透析患者における薬物投与設計の実際は、健康人の薬物動態データを収集することからはじまる。これらの情報から理論上の投与設計が可能である。更に透析性を含めた透析患者における薬物動態のデータが入手できれば、より適切な投与設計にブラッシュアップできる。加えて、透析患者における有効性や安全性のデータが得られれば、薬剤使用可否の判断や、投与する際に注意すべき点を判断する場合に有用である。臨床上有用な薬剤に関しては、症例報告であっても大きな威力を発揮すると思われる。初期血中濃度は分布容積によって決定されるため、原則として初回量は減量しない。特に消失が遅い薬剤で速やかに有効血中濃度を維持させたい場合には初回負荷量は必須である。維持量の決定には、全身クリアランスの変化を推定することが重要であり、分布容積が変化しないと仮定すると、半減期からも計算可能である。透析性が推定できなくても、非透析時の全身クリアランスがある程度正しく推定できれば、少なくとも投与量を過量に設定することはない。透析性が高いと推定された場合には補充投与の必要性を判断する。持続血液濾過透析では、持続的な血液浄化による薬物クリアランスが得られているため、患者固有のクリアランスに

血液浄化クリアランスを加えて評価することが可能である。通常の透析が血液流量によって規定されるのに対し、持続血液濾過透析ではろ液流量+透析液流量によってクリアランスは規定される。持続血液濾過透析の実施条件は海外と国内で大きく異なる現状がある。更に施設間でも大きな違いがあることから、基本となる理論を理解し、各施設における実施条件下における抗菌薬適正使用に貢献していただきたい。

3. 敗血症における感染症治療の考え方

東京医科大学病院薬剤部

添田 博

敗血症は、感染症が疑われ生命を脅かす臓器障害が生じた状態とされ、様々な感染症に合併する重篤な状態である。この状態が更に悪化すると、敗血症性ショックにまで進展する。敗血症や敗血症性ショックは死亡率が高く、迅速に有効な支持療法および抗菌薬治療が要求される。

敗血症の初期段階での抗菌薬治療においては、抗菌薬の選択および投与量の設定が重要であるが、有効な抗菌薬を選択するためには、適切な感染臓器および原因菌の推定が不可欠であり、そのためには患者の基礎疾患、身体所見、使用中の医療デバイスの有無のほかにも、抗菌薬の投与歴や基礎疾患の治療薬による免疫系への影響も考慮する必要がある。さらに、想定される原因菌の感受性パターンや感染症の種類から、単剤治療ではカバーできない可能性がある。緑膿菌に代表される医療関連感染でのグラム陰性桿菌は耐性率が高い施設もあり、アミノグリコシド系やキノロン系抗菌薬の併用療法が考慮される場合もある。髄膜炎やカテーテル関連血流感染症による敗血症の場合には、バンコマイシンといった抗 MRSA 薬を投与せざるを得ない場合がある。

敗血症治療における抗菌薬の投与量に関しては様々な検討が行われているが、敗血症時に考慮しなければならない大きな因子として、炎症性反応に起因した体内動態の変動がある。近年、Augmented renal clearance (ARC) という概念が提唱されている。この ARC は炎症性反応により、クリアランスや分布容積が増大した結果として、抗菌薬の血中濃度が低下するという現象である。ARC が発現すると、特に感染症治療薬の基本となる、βラクタム薬といった水溶性の腎排泄型抗菌薬の血中濃度が低下し、治療効果が減弱する可能性がある。一方で、敗血症は臓器障害を伴うので、抗菌薬の代謝・排泄臓器である肝臓や腎臓で障害が生じた場合には、ARC とは逆に抗菌薬のクリアランスが低下し、血中濃度が増大し有害事象発現の原因となることもある。これらの体内動態の変化に対しては、一部の抗 MRSA 薬は血中濃度をモニタリングすることで対応することは可能であるが、βラクタム系抗菌薬をはじめとした多くの抗菌薬で血中濃度をルーチンに測定するという状況にはなっておらず、治療反応性や有害事象発現の有無をみながらの判断にならざるを得ない。

敗血症の治療においても、他の感染症治療と同様に、原

因微生物および感受性が判明した後は de-escalation を考慮していくことになる。敗血症において de-escalation の実施による明確な予後の悪化は示されていないため、広域・多剤併用療法による耐性菌選択のリスクを低減するためにも、狭域な単剤治療への切り替えが推奨されている。ただし、患者の状態が安定しているなど、de-escalation のタイミングに関しては個々の症例で慎重に判断を行う必要がある。

敗血症や敗血症性ショックの治療においては、通常の感染症治療の考え方を基本としながら、刻々と変化する炎症性反応に伴う病態の変動や重症度を考慮する必要があるため、主治医だけではなく集中治療医、感染症医、薬剤師などが連携して治療方法を検討していくことが重要である。

4. 小児における感染症治療の考え方

東京都立小児総合医療センター薬剤科¹⁾、同 感染症科²⁾

諏訪 淳一¹⁾ 堀越 裕歩²⁾

小児における感染症治療の考え方の原則は、成人と同様に「患者背景」、「感染臓器」、「原因微生物」を考慮したうえで必要な検査、治療を行うことである。小児における特殊性は「患者背景」の中に「年齢」というファクターが加わる点である。「年齢」というファクターは、細菌性髄膜炎の原因微生物が新生児では GBS、大腸菌などが多く、3 カ月以降ではインフルエンザ菌、肺炎球菌が多いというように原因微生物の推定に影響を及ぼす。その結果、初期治療の抗菌薬は新生児ではアンピシリン+セフトキシム+バンコマイシン、3 カ月以降ではセフトキシム or セフトリアキソン+バンコマイシンと年齢で異なってくる。薬剤の安全性に関しても「年齢」は重要であり、新生児期(出生後~2 カ月くらいまで)ではタンパク結合率の高いセフトリアキソンや ST 合剤を使用すると高ビリルビン血症による核黄疸の恐れがあることから使用には十分な注意が必要である。また、ミノサイクリンは菌の色調変化を起こす可能性があることから8歳未満に対しては基本的に使用しない薬剤である。キノロン系薬剤に関しては、軟骨障害の恐れがあることから添付文書上では小児禁忌とされていたがシプロフロキサシンの注射薬が2015年に小児適応を取得したことは最近のトピックスである。

小児における抗菌薬の投与量は基本的に体重あたりの投与量で投与されるが、最大投与量は成人最大量を超えないことを原則とする。しかし、成人領域と同様に添付文書の投与量は海外で推奨されている投与量と比較すると少量であることがある。また、海外で使用されているが日本では小児適応がない薬剤も多く存在する。年長児においては、体重あたりの投与量が添付文書上での成人最大量を超えた場合に添付文書の最大量を上限とするのか、海外で推奨されている投与量を上限として考えるかで投与量設定は大きく異なってくる。薬物動態においても「年齢」というファクターが大きく影響し、腎機能は在胎 34 週頃に成熟するとされおり、それ以前に出生した早産児においては新生児

よりも腎排泄型薬剤のクリアランスは低下するため投与量の調節が必要である。また、新生児期においては体内の水分布率が成人よりも高いため、水溶性薬物の体重あたりの分布容積は大きくなる。実際に、水溶性薬物であるゲンタマイシンの分布容積は年齢ごとに異なることが報告されており、体重あたりの投与量が成人と同じ場合には、効果の指標とされているピーク濃度が新生児では低値となることが予想される。

小児においても抗菌薬適正使用は非常に重要な問題であり、当院では Antimicrobial stewardship program (ASP) の取組として、感染症科医によるコンサルテーション、経口薬を含む広域抗菌薬の処方許可制、薬剤感受性試験の制限報告、投与量ガイドラインの作成、TDM の推進など様々な取り組みを行っている。今回のシンポジウムでは、小児における感染症治療の考え方を紹介するとともに、小児における ASP の重要性を皆様と共有したい。

5. 特殊病態下や小児、肥満における感染症治療の考え方—肥満—

東京女子医科大学病院薬剤部

浜田 幸宏, 木村 利美

世界保健機構 (WHO) によると肥満の割合は、世界的な規模で憂慮すべき速度で上昇し続けている。肥満は高血圧やアテローム性動脈硬化症、糖尿病、種々の癌、その他、多くの疾病のリスク因子であり、その結果、罹病率や死亡率は上昇する。そのような背景もあり、肥満患者では、初期段階から長期に渡り薬物療法が必要になり、多種類の疾病の治療を受けることや、数多くの薬物が投与されることになる。薬剤師だけでなく医師は薬剤の種類が多くなることで薬物間相互作用だけでなく、肥満による薬物動態にも注意する必要がある。

肥満の際に生じる生理的变化は体内動態に顕著な変化を及ぼす可能性がある。分布では体脂肪率の増大や除脂肪体重と体水分量の割合の低下、代謝では心拍出量および肝血流量の増加や組織学的変化を伴う肝肥大、排泄では腎血流量の増加や糸球体濾過速度の上昇などが考えられている。現時点で肥満が吸収過程に影響を及ぼす明確なエビデンスはないものの、それ以外には代謝酵素やタンパク結合率にも影響を及ぼすことが知られている。

感染症治療に焦点をあてると 2016 年に日本化学療法学会および日本 TDM 学会から改訂版として発刊された抗菌薬 TDM ガイドラインにおいて、原則、バンコマイシンとテイコプラニンについては実体重、アミノリコシド系薬およびポリコナゾールは通常、実体重で評価するものの、過体重 (病的肥満) の場合は補正体重を用いて用量設定するよう推奨されている。本シンポジウムでは肥満患者の感染症治療について最新の話題を踏まえ紹介する。

シンポジウム 6

国際的に脅威となるウイルス感染症と対策

国立感染症研究所ウイルス第 1 部¹⁾、国立国際医療研究センター国際感染症センター²⁾

西條 政幸¹⁾ 大曲 貴夫²⁾

近年エボラ出血熱、デング熱、ジカウイルス感染症など国際的に脅威となる感染症流行が、流行が認められていなかった地域で相次いで発生し、これらの感染症対策は流行地だけの問題ではなくなっている。このような国際感染症については、日本国内で流行した場合に備えた対策を進めていく必要がある。既にワクチンや治療薬の開発が進んでいるものもあり、今後の動きに注目する必要がある。そこで本シンポジウムでは、これらの国際的に脅威となるウイルス感染症の流行状況とその対策、予防と治療の現状、対応上の課題などに関する最新の情報を共有するとともに考察したい。

足立先生には、2014 年から 2015 年にかけて西アフリカで起こったエボラ出血熱の流行の際に専門家として現地に派遣された経験を踏まえ、日本が感染症対策において国際社会で果たすべき役割と、この実現の障害となっている構造的な問題についてお話し頂く。

小林先生には多種の RNA ウイルス感染症に対する favipiravir の有効性に関する知見に加え、エボラウイルス病に対する favipiravir の有効性に関するこれまでの知見と、今後の創薬の方向性についてお話し頂く。

加藤先生には黄熱の臨床像に加えて、2016 年にアンゴラで起こった黄熱の大規模流行の概要と、これに対する JICA 国際緊急援助隊・感染症対策チームの専門家による日本の対応についてお話し頂く。

忽那先生には国内でジカウイルス感染症患者を初めて診断し、その後も複数例を診断した経験を踏まえ、ジカウイルス感染症の臨床像と、診断上の留意点についてお話し頂く。

法月先生はジカウイルス感染症の流行しているブラジル・パライバ州での先天性ジカウイルス感染症現地調査に参加された経験を踏まえ、未だ全貌の明らかではない先天性ジカウイルス感染症対策に対する多方面からのアプローチの重要性と、産科医・小児科医・感染症医等の専門家の連携による診療の必要性についてお話し頂く。

川名先生には、新型インフルエンザの法律上の扱い、厚生労働省の研究班の診療ガイドラインについてお話し頂くと共に、重症例検出のための日本呼吸器学会によるインターネットサーベイについてご紹介頂く。

本シンポジウムを通じて、現在国際的な視点で対策が求められているウイルス感染症に対する理解が深まることを期待したい。

1. 未知の疾患の流行、国際社会の反応、揺れ動く世論—私たちは何に価値を見いだし、何をを目指すのか—

東京都保健医療公社豊島病院感染症内科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⁾、日本赤十字社和歌山医療センター感染症内科部³⁾、神戸大学大学院医学研究科感染治療学分野⁴⁾、東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科⁵⁾

足立 拓也¹⁾ 加藤 康幸²⁾ 古宮 伸洋³⁾
 岩田健太郎⁴⁾ 鯉渕 智彦⁵⁾

2014年から2015年にかけて西アフリカ3カ国を中心に過去最大の流行を起こしたエボラ出血熱は、高い致死率と流行規模から、世界に大きな衝撃をもたらした。加藤、古宮はリベリア、岩田、鯉渕、足立はシエラレオネで疾患対策に参加した。患者は高率に嘔吐や下痢をするため、急速に弱っていく病人を助けたい一心で世話をする家族が、エボラウイルスに曝露されて次の感染者となる。エボラウイルスは「家族を守る」という人間らしさの根幹を利用して伝播する一方、病人に手を差し伸べなければ感染することはない。流行国では患者の「生きのびたい」という切実な願いと、一般市民の「流行を早く封じ込めたい」という願い、国際社会では「災難に直面している人々を支援したい」または「我が国への感染伝播のわずかな可能性も排除したい」という様々な価値観の相反があった。日本を含む国際社会が現地支援に躊躇していた間にも多くの人命が失われ、誰の利益を優先すべきなのか、疾患対策のあり方が厳しく問われた。

世界保健機関が「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」を宣言して以降、米国、英国、中国といった有力国から、それぞれ千人から一万人規模の支援者が流行国に派遣され、欧米では計27名のエボラ出血熱患者が治療を受けた。これに対して、日本から流行国への派遣は演者を含むのべ20名にとどまり、エボラ出血熱が日本国内に波及することはなかった。大規模な流行が終息した現在、米英中をはじめとする諸外国が現地支援や自国での患者診療を通して対応能力を大幅に向上させたのに比べて、日本の得た学びは相対的に小さかったと言えよう。

日本国政府は邦人の安全確保のため、多くの国々と同様に、国民に対して流行国への渡航延期を勧告した。エボラ出血熱の流行があったとは言え、3カ国の治安は比較的安定していたことから、「邦人の安全」という政治的価値のほかに、「未知の疾患の解明」という学術的価値や、「生命の危機にある人々の支援」という人道的価値も、考慮されてしかるべきであった。西アフリカの流行地への集中的支援ができれば、疾患の発生源を制圧し、究極的には日本への波及を防ぐアプローチにもなり得た。こうした反省から、国際緊急援助隊感染症対策チームの発足など、新しい取り組みも開始された。

日本国内では患者発生に備えて、特定・第一種感染症指定医療機関として51病院が指定され、陰圧個室などの施設が整備された。接触歴を問わない「発熱かつ流行国滞在歴」が疑似症患者の新たな定義となり、国内対応に万全を期した反面、有為な人材が自施設に張り付かざるを得ず、特定・第一種感染症指定医療機関の医療職のうち西アフリカでエボラ出血熱対策を経験したのはわずか数名にとどまった。

国内外の人の往来があれば、海外で発生した感染症が国内に波及することはあり、国内での患者発生が感染症対策

の失敗を意味するわけではない。エボラ出血熱の場合、仮に国内で患者が1名発生したとしても、二次感染のリスクは患者と直接接触した少数の人に限られ、圧倒的多数の国民には感染リスクは及ばない。蓋然性の低い症例定義にもとづいた疑似症患者の報道発表は、現実の限定的なリスクとはかけ離れた大きな報道となり、患者のプライバシー保護と合わせて、課題を残した。

政府の意思決定は、政治的価値にもとづいた判断にならざるを得ないが、本学会は多数の専門家人材を擁し、学術的価値の推進者であることから、政府とは違う立場で関与できる重要な役割を担っている。海外での感染症対策の一線で活動する人材は、流動的な状況下で、多様な価値観に配慮しつつ、他国や他機関と交渉しながら最善解を導き出す、難易度の高い作業に向き合わなければならない。ひとりでも多くの学会員が、現地の対策チームに参加し、本物の患者に会い、国境を越えた感染症対策に挑む力量と気概を持っていれば、望外の喜びである。

2. エボラウイルス病に対する Favipiravir の有効性

杏林大学保健学部臨床検査技術学科

小林 治

Favipiravir はノイラミニダーゼ阻害薬等が無効又は効果不十分であった新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に使用可能なものとして平成26年に製造販売承認を受けた新規抗インフルエンザ薬である。すなわち、Favipiravir は医家向けに流通するものではなく、厚生労働大臣からの要請があった場合の備蓄薬として位置付けられている。Favipiravir は *in vitro* における A 型、B 型、C 型の季節性インフルエンザの他、A (H5N1) 型に加えて、アレナウイルス、ブニヤウイルス、フレボウイルス、西ナイルウイルス、黄熱ウイルス、西部ウマ脳炎ウイルス、エボラウイルス等への広域な抗ウイルス活性が示されたことから、臨床開発当初から新規ウイルス感染症パンデミックへの臨床応用が期待された薬剤であった。2014年、西アフリカのギニア、シエラレオネ、リベリア、ナイジェリアを中心にエボラウイルス病 (Ebola virus disease, 以下 EVD) が流行した。接触感染により伝播する今回の流行は、basic reproductive number (Ro 値) がそれまでの報告によるウガンダ (2000年) の1.34、コンゴ (1995年) の1.84よりも高い2.5と、ほぼ飛沫感染した2003年のSARS以上に強く伝播し、死亡率は55~60%と高く、この地域のみでの制圧が困難であった。Sissoko らはここにおいてPCR検査で診断された1歳以上の10kgより重い乳幼児を含む男女を対象にEVDに対するFavipiravirの第二相臨床試験を実施した結果、Ct value $\geq$ 20の症例で死亡率15%と生命予後の改善を認めた。現在は、EVD後半年以上残存する精液中のエボラウイルスに対するFavipiravirの効果を検証中である。本シンポジウムでは、このようなFavipiravirの多種のウイルス感染症に対する有効性を報告する事に加え、ウイルス感染症のパンデミックに備えて期待される創薬の方向性についての意見を述べたい。

3. 黄熱—アンゴラにおける再興と国際的な対策—

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¹⁾、東京都保健医療公社豊島病院感染症内科²⁾

加藤 康幸¹⁾ 足立 拓也²⁾

【疾患の概要】黄熱はフラビウイルス科黄熱ウイルスによる発熱性疾患である。無症候性感染が多いとされるが、重症患者でしばしば認められる黄疸が病名の由来となっている。黄熱はデング熱やジカウイルス感染症と同様にネッタイシマカによって媒介される。病原体はサルを宿主とする森林型の感染環により自然界で維持されているが、デング熱と同様の都市型感染環による流行がしばしば経験されてきた。現在はアフリカ 33 カ国と南米 13 カ国に常在し、年間約 18 万人の患者が発生しているものと推定されている。診断は血中から病原体遺伝子を検出するか、血清学的検査による。治療は対症的で、重症患者に対する治療法は確立されていない。発症早期にウイルス血症を認めるが、患者血液との接触による感染はまれである。1940 年代に Max Theiler が 17D 株から生ワクチンを開発し、ノーベル生理学医学賞が授与されている。このワクチンは、1969 年に国際保健規則 (IHR) による特定地域への旅行者に対する接種義務づけ、1988 年までには拡大予防接種計画 (EPI) にも加えられ、広く普及している。

【アンゴラ共和国における流行と対策】2015 年 12 月にアフリカのアンゴラ共和国では首都のルアンダで都市型感染環による流行が発生し、その後全国的に拡大した。2016 年 6 月までに 3,000 人を超える疑い患者、確定例だけでも 884 人、死者 121 人の報告があった。分離された黄熱ウイルスは直近の流行時 (1977 年) の株に最も近く、同国内で維持されていたものと考えられる。また、2016 年 3 月には国境を接するコンゴ民主共和国 (DRC) でも首都キンシャサで流行が発生し、ケニアでも旅行者に患者が報告されるなど、アフリカにおいてさらなる患者の増加が懸念されるようになった。「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」とは認定されなかったが、2016 年 6 月に WHO は今後の対策をまとめ、国際的な支援体制も強化された。

対策の中心は住民への緊急予防接種であった。約 700 万人分の備蓄では不足するため、ワクチンの増産、投与量を 1/5 にする分割投与などが実施された。本事例を通じて世界のワクチン生産量は需要に対応できていないことが明らかとなった。今回の流行が 30~50 年間隔で起きる周期的なものなのか、他の要因があるのかは明らかでない。予防接種による集団免疫の維持、アフリカにおける都市化、ワクチンの安定供給などにおける課題を残しながら、2016 年 12 月現在、流行はほぼ終息している。

なお、2015 年に新たに発足した国際緊急援助隊感染症対策チームが DRC に派遣され、初めて調査や対策に関わったことは特筆すべきことである。国立感染症研究所、国立国際医療研究センター、東北大学、長崎大学がそれぞれ専門家を派遣し、検査診断 3 名、公衆衛生対応 5 名、保

健省アドバイザー 2 名の構成で、対策チームを編成した。現地では 2 週間にわたり、国立生物医学研究所における黄熱検査診断の支援、首都キンシャサおよびアンゴラとの国境沿いの約 1,300 万人の住民を対象とする集団予防接種の準備支援、保健省幹部に対する専門的助言を行った。

【中国への輸入例と渡航医学】アジアに黄熱は常在しないが、都市型感染環による流行を起こすリスクはあると考えられる。今回のアンゴラでの流行に関連して中国で 11 名の患者が報告されたことは注目される。アンゴラは全ての入国者に予防接種証明書を要求しているが、これらの規則が機能していないことが示唆される。わが国では検疫所や一部の医療機関で予防接種が行われており、2016 年 7 月から証明書の有効期間が 10 年から生涯に変更となった。高齢者などにおける重篤副反応など注意点もあるが、IHR に基づいた渡航者に対する予防接種は黄熱の世界的な拡大を防ぐために重要である。

4. ジカウイルス感染症

国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

忽那 賢志

ジカ熱はジカウイルスによる蚊媒介性感染症である。主にネッタイシマカとヒトスジシマカによって媒介される。性交渉などでヒトからヒトに直接感染する可能性も指摘されている。

ジカウイルスの潜伏期は 2~7 日である。約 8 割が不顕性感染と考えられている。発症すると微熱を含む発熱、頭痛、関節痛、筋肉痛、眼球結膜の充血、あるいは皮疹などの症状があらわれる。ジカ熱に特異的な治療薬はなく、対症療法が行われる。また今のところジカ熱に対するワクチンもない。

これまでジカ熱の感染例の報告は限られていたが、中南米での流行以降感染者の増大に伴い、妊婦がジカ熱に罹患することと胎児の小頭症をはじめとした先天異常に関連があることや、ギランバレー症候群や脊髄炎などの合併症についても明らかになってきた。

日本での流行は、これまでのところ起きていないが、春先、蚊が活動する季節に旅行者が日本に帰ってきてジカ熱を発症した際に、ヒトスジシマカに吸血されることで蚊が感染性を持つようになり、他の人の血を吸血することで日本国内でジカ熱が広がる可能性がある。ジカ熱の国内での流行を防ぐためには、医療従事者は正しい知識をもって診療に当たることが重要である。2016 年 11 月現在、本邦では 13 例のジカ熱症例が報告されている。本シンポジウムでは当院で診療した 6 例の臨床像について紹介しながらジカ熱を疑うポイントや診断法について述べたい。

5. 日本におけるジカの脅威に備える—ブラジル パライバ州での活動経験から—

国立国際医療研究センター国際医療協力局

法月正太郎

先天性ジカ症候群は、妊婦が蚊に刺され胎児に先天異常

を引き起こす新たな疾患概念であり、WHOは2016年2月に「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態(PHEIC)」を宣言した。ジカウイルス感染症は52の国や地域で報告され、日本と関係の深い東南アジア諸国からの報告も増えている。

我々は現地NGOからの要請により、2016年7月に先天性ジカ症候群の現状を調査し、地域住民・医療従事者に対する防蚊対策のレクチャーを行うため、小頭症の報告が多いブラジルパライバ州を訪問した。合計90名の医療チームが2週間かけて13都市をキャラバンした。検査、診断、治療の方針についての相談、リハビリテーション指導、社会的支援についての情報提供が行われた。小頭症患者は頭皮が余る特徴的顔貌、痙性麻痺、成長障害、精神発達遅滞を認めた。パライバ州保健省はジカウイルス感染症対策としてボウフラ対策等の集団防蚊対策を中心に活動を行い、ボウフラを増やさない対策についての知識は浸透していた。一方、先天性ジカ症候群のリスクがある妊婦に対する個人の防蚊対策についての情報提供は十分に行われておらず、忌避剤の使用者は少なく、皮膚を露出した服を着用している女性が多かった。また、ジカウイルス病の確定診断を行うことは困難で、多くの症例は臨床診断されていた。

流行地であってもジカウイルス感染症についての一般住民の知識や対策は不十分であった。とくに妊婦や妊娠を望む女性とそのパートナーといった、先天性ジカ症候群のハイリスク集団に対する防蚊対策と啓発が望まれた。

東南アジア諸国においてジカウイルス感染症が報告されており、ベトナムからもジカウイルス感染症による小頭症が報告されている。日本との往來の激しい東南アジア諸国からジカウイルス感染症が浸淫あるいは既に浸淫している可能性は、十分に考えられる。日本におけるジカの脅威に備えるため、次の点を強化すべきである。第一に妊婦に対する個人の防蚊対策の強化である。感染しても80%は発熱を認めず軽症であることから、自覚症状の有無に関わらず、先天性ジカウイルス感染症を引き起こす。よって妊娠中は海外渡航の有無にかかわらず、忌避剤や肌を露出しない衣服を着用し個人の防蚊対策を行うべきである。妊娠中に注意すべき感染症としてジカウイルス感染症の情報提供を積極的にすべきだ。第二に性感染が報告されていることから、妊娠中の性交渉は性感染症のみならずジカウイルス感染症も考慮し、コンドームの使用が推奨される。パートナーがジカウイルス感染症浸淫地域を訪問した場合には、特に留意すべきだ。第三にサーベイランス、検査体制の強化である。頭囲による疾患定義では先天性ジカ症候群の重症型である小頭症しか見つけることができない。小頭症はジカウイルス胎内感染による先天異常の1つでしかなく、先天異常の原因となる他の感染症と同様に小頭症を伴わない軽度の眼底異常や発達障害を来した症例が報告されている。聴力、視力検査等により軽症例でも診断できる体制を築くべきである。また妊婦に対するジカ検査は、先天性ジカ症候群に対する治療が確立されていない点や血清IgM

におけるデングや日本脳炎とのcross-reactionを考慮し、カウンセリング体制を十分に整えた上で、有症状のみという本邦の行政検査適応範囲の検討が必要である。この点については、本年より「ジカウイルス感染症を否定できない妊婦」を対象とした藤井研究班による検査体制が確立された。

先天性ジカ症候群は疾患概念が広く、未だ十分に解明されていない。2016年11月にPHEICは終了したが、先天性ジカ症候群に対する長期的な対策と研究が求められている。日本は検査、リスク、治療、ワクチン等について研究を進め、感染症科医のみならず、産科医、先天性疾患を専門とする小児科医との協調をすることによって、ジカウイルス感染症に対峙していくことが求められる。

6. 新型インフルエンザとその対策

防衛医科大学校感染症・呼吸器内科

川名 明彦

いわゆる「新型インフルエンザ」の出現とそれに続くパンデミックは、過去において幾度も発生しているが、ここでは主にこれから発生する新型インフルエンザを想定した対策について行政的、臨床的側面から述べる。また、早期にその病態を把握するための試みについて紹介する。

感染症法において「新型インフルエンザ等感染症」は次の2カテゴリーと定義されている。すなわち、新型インフルエンザ：新たに人から人に伝染する能力を有することとなったウイルスを病原体とするインフルエンザであって、一般に国民が当該感染症に対する免疫を獲得していないことから、当該感染症の全国的かつ急速なまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあるもの、ならびに再興型インフルエンザ：かつて世界的規模で流行したインフルエンザであってその後流行することなく長期間が経過しているものとして厚生労働大臣が定めるものが再興したものであって、一般に現在の国民の大部分が当該感染症に対する免疫を獲得していないことから、当該感染症の全国的かつ急速なまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあるもの、である。一方、わが国の新型インフルエンザ対策の骨子については「新型インフルエンザ等対策特別措置法」に記されている。特措法の基本方針は、当該感染症の流行のピークをできるだけ遅らせることと、流行のピーク時の患者数等をできるだけ小さくすること、である。この2点の実現により、医療提供のキャパシティを維持しつつワクチン開発などの時間を確保することを企図している。対策を実効性のあるものにするために、国、地方公共団体、事業者、国民等の責務を明確化し、その上で対策を実施する場合において基本的人権が尊重されなければならないことを強調している。

臨床的な対応については、新型インフルエンザの出現を想定したガイドラインが作られているが、ここでは厚生労働省の研究班が中心となって作成した「成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン」を紹介する。本ガイドラインは、入院を要すインフルエンザ、特に肺炎を合併した場合

を想定して作成されている。合併症が無い場合は、新型インフルエンザに対しても季節性インフルエンザと同様ノイラミニダーゼ阻害薬での治療が基本となるが、肺炎を合併している場合は、それが原発性インフルエンザウイルス肺炎、ウイルス細菌混合性肺炎、二次性細菌性肺炎のいずれであるかを判断し、ノイラミニダーゼ阻害薬（オセルタミビル、バラミビル）とともに抗菌薬を併用する。また、重症度に応じて投与量や投与期間を増やすことも検討する。副腎皮質ステロイド薬、マクロライド系抗菌薬、スタチンおよび好中球エラスターゼ阻害薬の有効性については十分なエビデンスが無い。呼吸不全を合併した場合は酸素投与が必要となるが、重症の場合は躊躇せず人工呼吸を開始する。ECMOは経験を積んだ施設での導入が望ましい。成人においては脳症の合併は稀であるが、今後その対応について検討が必要である。感染対策は、季節性インフルエンザと同様であるが、ウイルスの病原性に鑑み、厳密な対策を導入する。

新型インフルエンザが出現した場合、できるだけ早くその事実を検知し、病像を把握する必要がある。そのためには平素からのサーベイランスが重要である。特に、インフルエンザの中の「重症例」を拾い上げ、その量的トレンドや、質的特性（例、重症者の多い年齢層、肺炎・脳症など合併症の傾向）を把握するシステムが必要である。以上の観点から、一般社団法人日本呼吸器学会は、肺炎合併例を中心に、入院もしくはそれに準じて重症と考えられる成人のインフルエンザ症例を、インターネットを用いた登録システムにより学会会員から広く収集・解析し、公開する試みを2014～15シーズンから開始している。その一部を紹介したい。

シンポジウム7

より良い臨床微生物検査のために—その問題点と対策を明らかにする—

奈良県立医科大学感染症センター¹⁾、神戸大学医学部附属病院検査部/感染制御部²⁾

笠原 敬¹⁾ 中村 竜也²⁾

近年、遺伝子検査や質量分析などの新しい技術に注目が集まっている。これらの技術は臨床微生物検査における「迅速性」や「正確性」の向上に役立つことが期待されているが、果たして本当にそうだろうか？

臨床微生物検査は検査の選択、依頼、採取、保管、運搬、受付、塗抹、培養、同定、感受性、結果報告といった様々な要素から構成される非常に複雑な検査である。感染症が疑われる患者から検体が採取され、適切に結果が報告されるまでには様々なステップがあり、それぞれに要する時間が異なる。遺伝子検査や質量分析は、同定や薬剤感受性といった検査を構成する一つの要素における迅速性や正確性の向上に寄与するだけであり、それを導入したからといって臨床微生物検査の質が向上する、あるいは感染症患者の予後が改善すると考えるのは早急すぎる。実際に、検査の選択・採取方法の教育や、検体の運搬・受付から塗抹・培

養検査までに要する時間短縮、結果判明から結果報告までの時間短縮など、臨床微生物検査全体の質向上のためには、検査室のみならず、ベッドサイドまでを含めた「臨床現場全体」を見渡した臨床微生物検査の最適化が必要である。もちろん、それらの精度を如何に担保するのか、教育も含めた管理も当然のことながら重要となってくる。

本シンポジウムでは臨床検査技師からは臨床医が知らない「検査室における業務の流れと問題点」を紹介してもらい、一方臨床医からは「検査技師が知らない検査室外の業務の流れと問題点」をそれぞれ紹介してもらう。

医療施設によって診療する患者や診療体制はそれぞれ異なり、どのような臨床微生物検査が最適であるかはそれぞれの医療施設で判断しなければならない。本シンポジウムによって今まで「それぞれがお任せ」にしていた実は誰も俯瞰できていなかった「ベッドサイド→検査室→ベッドサイド」の臨床微生物検査の流れとピットフォールを理解して頂き、その上で遺伝子検査や質量分析といった新たな技術の導入も含めた効率化・最適化を考える糸口を見つけていただければ幸いである。

1. 塗抹検査

公立玉名中央病院診療技術部

永田 邦昭

塗抹検査は培養検査や遺伝子検査に比較すると感度は劣るものの、簡便で迅速に原因菌の推定や病巣の状態把握が可能な検査である。「塗抹」、「培養」、「同定」、「感受性検査」あるいは「従来法」と「新しい技術」それぞれに長所と短所は存在するが、それらを組み合わせて有効活用することで検査精度は向上するものと思われる。塗抹検査は臨床微生物検査の入口ともいえる検査であり、塗抹のデータ「有り」と「無し」とではその後の培養同定検査に大きな影響を及ぼすこともあり得る。本シンポジウムでは、日常の臨床微生物検査の流れの中での塗抹検査の役割について考えてみたい。

1. 抗菌薬を使用すべき菌（起炎菌）の選択

臨床の微生物検査であるため、検出された菌が治療すべき菌であるのか否かを吟味することは重要である。免疫能が正常であれば感染局所に白血球が浸潤して化膿巣が形成される。白血球に富む部分に選択的に存在する菌を中心に起炎菌を検索し、次の同定・感受性検査へと進める菌を絞り込む。特に常在細菌混入の可能性のある材料の分離培養平板から菌を釣菌する際にこの塗抹所見が役立つ。不必要な感受性検査を省くことは薬剤耐性（AMR）対策上も重要である。ただし、劇症型感染患者では感染局所に炎症細胞が認められないことがあるため注意が必要である。

2. 塗抹・検鏡後の追加事項

明らかに症状があつて化膿性の材料であるにも関わらず、菌が認められない場合、またはグラム染色にて難染性の菌が観察された場合には、抗酸染色やヒメネス染色、ギムザ染色あるいは生標本等を追加する。また塗抹結果次第では抗酸菌培養や嫌気培養の追加、またレジオネラ菌培地

や真菌用培地その他塗抹で想定された菌に適した培地類の追加を行う。このことにより培養による検出率を向上させることができる。

3. 塗抹成績と培養成績との相互評価

塗抹で見えていた菌が発育しなかった場合、抗菌薬治療による影響も考慮しつつ、培養時間の延長や、培養条件の変更、培地の追加等を実施する。特に常在菌混入頻度の高い喀痰などでは発育の遅い菌種は常在細菌の旺盛な発育の陰に隠れて、あるいは抑制されて確認し難いことがある。塗抹で推定した菌の特徴的な集落性状を想定して注意深く観察する必要がある。

4. 塗抹での推定菌と同定成績との相互評価

塗抹による起炎菌推定の答え合わせのようなものであるが、塗抹で多く観察された菌が培養で必ずしも旺盛に発育しているとは限らない。塗抹で見えた菌と形態や染色性が異なる菌が同定された場合、違った集落を釣菌している可能性もあるため、再度分離培養の見直しが必要になることもある。近年遺伝子検査や質量分析などが普及したことにより、正確で再現性の良いデータ報告が可能となり臨床微生物検査の精度向上につながっているが、同時に特徴的な菌形態や集落性状または確認培地での性状等をチェックしないまま結果報告が可能になりつつあることの危険性も指摘されてきている。塗抹染色成績がそのチェック機能の一つとして働くことが期待される。

2. 感染症診療に役立つ検査と情報提供—原因菌を検出するためにできること—

九州大学病院検査部

清祐麻紀子

感染症診療において原因菌が判明することは適切な抗菌薬の選択だけでなく、侵入門戸の検索にも有効である。原因菌検索のための微生物検査の手順には様々なステップがあり、その詳細は施設毎に異なるのが現状である。

培養検査は材料や検査目的に応じ、推定される原因菌を検出できる条件で行う。臨床医は推定される原因菌や検査目的を検査室に伝え、その情報が培養検査に反映されるのが一般的である。検査室ではオーダー内容と臨床背景、グラム染色所見をふまえ、培養により形成されたコロニーの中から原因菌の可能性のあるものを選別し、同定・感受性検査を行う。複数の菌が存在するなかで目的とする原因菌を検出するためには、医師からの情報と検査技師の視点が必要ポイントとなる。また、菌の同定には、コロニー所見から目視で行う同定から、自動同定機器、同定キット、遺伝子をターゲットにするなど様々な方法がある。どのような方法を用いても必要となるのは、正しい同定結果が判定する技師の判断力である。

微生物検査手順の中でも培養と同定は時間がかかる工程である。菌毎に発育時間が異なるため、菌のコロニー形成までの時間を短縮させることは難しいが、得られたコロニーからの菌種同定は遺伝子、質量分析法などを用いることで迅速な報告が可能となっている。迅速な菌種同定が臨

床的に有益であることが報告されており、改めて迅速な情報提供が求められている。

微生物検査は検査の工程を「組み立てて」いく検査であり、より良い検査のためには臨床と検査室の情報交換が重要となる。正確な原因菌を検出するために、適切な検体採取と保存からスタートし、必要な情報交換が行われてはじめて感染症診療に役立つ報告ができる。本シンポジウムでは様々な課題を共有し、具体的な取り組みなどもディスカッションしていきたい。

3. 治療に直結する薬剤感受性試験を目指して

神戸大学医学部附属病院検査部/感染制御部

中村 竜也

微生物検査は、生化学などの一般的な検査と異なり、対象となる検体が微生物という生物である。そのため検査結果に影響を及ぼす因子がより多く存在する。現在、薬剤感受性試験の問題点は、測定方法、精度管理、機器間差、測定薬剤、測定濃度、ブレイクポイントなどがあると考えられる。それら一つ一つの精度を向上させることで、より良い薬剤感受性検査の実施が可能となる。以下に各項目についての問題点を示し、その対策を考えたい。

測定方法では、使用する方法（ディスク法、微量液体希釈法、E-test など）や培地の種類、Fastidious な菌種の方法などで問題となることがある。例えば、E-test による *Staphylococcus aureus* の VCM や *Haemophilus influenzae* における MINO の使用培地での MIC 乖離などは、治療に影響を及ぼす範囲の相違がある。また、Fastidious な菌種では、CLSI M45-A に記載されている方法を採用し実施しているかが課題となっている。

次に、精度管理の問題点として、日常の管理に ATCC 株を使用することが多く、設定された許容範囲（濃度）と測定している薬剤濃度に乖離があることである。現在、検査室で使用している ATCC 株のほとんどが感性株であり、管理幅が低濃度に設定されている。そのため、ブレイクポイント付近を測定している現状では、測定値のほとんどの薬剤が管理内に入っているような錯覚に陥る。その背景から、日本臨床検査技師会の精度管理株として、薬剤耐性菌を使用した。結果、機器間差が存在した。この結果から、一つの精度管理株では限界があると思われるため、精度管理を実施する場合の工夫が必要である。また、薬剤耐性菌の検出にも測定濃度が問題となる。特にカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌の場合、日本では IMP-6 型メタロβラクタマーゼ産生菌など“ステルス型”と呼ばれる通常の薬剤感受性試験では検出し難い株が存在する。CLSI のブレイクポイントや感染症法における基準は IPM や MEPM の MIC が 2μg/mL 以上としている。しかし、ステルス型はそれ以下の場合が多く、仮に EUCAST の基準を使用するのであれば、0.25μg/mL 濃度を測定する必要がある。また、*Salmonella* spp. のキノロン系薬に関しても、CLSI のブレイクポイントが変更され、血流感染症を伴う場合には低濃度の MIC 測定が必要となっている。

さらに、ブレイクポイントに関しても何点か問題がある。日本において、薬剤感受性試験のブレイクポイントは、ほとんどの施設でCLSIの基準を使用している。CLSIは米国にて設定されているものであり、必ずしも日本の治療レジメンにあったものではない。特にアミノグリコシド系薬は投与量は大きく異なるため、感性の解釈には注意を要する。

薬剤感受性試験の結果は、臨床検査の中でも治療薬選択に直結する検査の一つであり、その精度は感染症治療において重要なポイントとなる。上記で示したそれぞれの問題点に対応し、感染症治療に貢献しうる薬剤感受性結果を提供する必要がある。

4. 外注検査での試み

株式会社エスアールエル特殊細菌検査課

島川 宏一

【はじめに】近年の臨床微生物検査は、飛躍的な検査診断技術の進歩によって高度な検査が実現できるようになってきた。また感染制御の重要性から臨床への更なる関わりが求められ、認定臨床微生物検査技師や感染制御認定微生物検査技師（ICMT）の役割が更に重要になりつつある。このニーズは外注検査を請け負う検査センターでも同様であることは言うまでもないが、外注検査においては多くの施設から検体をお預かりし、検査を集約して実施する性質上、検査を実施するまでの検体の保存や輸送の問題、迅速対応の課題などが存在し、病院検査室と同様のサービスが提供できているとは言い難く、臨床への関わりや貢献となるとまだまだ不十分な状況と思われる。今回、より良い臨床微生物検査のために検査センターにおける課題を明確にし、われわれの試みも例に挙げてその問題点と対策について考えたい。

【検査センターにおける課題と対策】臨床微生物検査における検査センターの主な課題として検査を実施する迄の工程では、検体の保管（保存）、輸送の問題があげられる。病院検査室では検体採取後、検査室に届けられるまでの時間は殆ど無く、そのまま検査を実施することが可能でこれらの工程における菌の死滅や菌叢バランスの変化などは余り問題とならない。しかしながら検査センターでは採取容器や保存容器、保存温度、検査実施までの時間などが検査結果に影響することから特に考慮する必要がある。近年、検体採取ならびに保存・輸送容器の進歩により菌の保存性などはかなり向上したとは言え、コスト高に繋がることからなかなか導入できないのが現状である。次に検体の受領工程においては、至急・迅速対応の問題が挙げられる。この問題は外注検査では検体を施設から検査センターへ輸送する工程が必要なことから物理的に解決できない問題ではある。至急・迅速対応を必要とする検体を明確に区別し、検体が到着次第、検査を実施する運用が殆どの施設で工夫されていると思われる。また、施設間の輸送をより早く行うためにバイク便での緊急搬送で検査室への持ち込みを早め検査を実施する対応もあるが、コスト高に繋がってし

まうことも課題である。検査室の無い一般の医院はともかく、検査室が存在する施設であればグラム染色と鏡検検査を実施できるスペースを確保し、POCTと同様に検査室内で実施することが望ましいと考える。実際に数名で緊急検査を実施している病院検査室においてグラム染色と鏡検検査を教示し、緊急や至急の検体のみ病院検査室で実施するような検査体制の構築をサポートさせていただいた施設も存在し、より良い微生物検査に向けた一つの検査体制の構築例であると考えられる。次に検査を実施するにあたっては、「個人情報保護」を元に臨床情報を容易に入手できないという課題が存在する。検査センターでは、依頼書に記載されている最低限の項目すら確実に書かれていないケースもあるが、依頼情報以外の臨床情報の記入は更に少ないのが現状である。病院では必要な情報を電子カルテの閲覧や主治医への問い合わせ等で容易に入手することが可能であるが、検査センターは簡単に入手できない場合が多く、情報収集には大変苦勞している。このことがよりきめの細かい検査を実施するにあたっての障壁になっていると思われる。必要な臨床情報を積極的に収集し、より臨床のニーズに沿った検査を進めるべきであると考えられる。

【まとめ】これまでより良い臨床微生物検査を実現し得るために検査センターの課題とその対策について検査室に届く迄、届いた後、検査での工程別に述べたが、最も重要なことは検査センターと病院検査室との連携が重要なカギになるものと思われる。患者のために最善の方策を考え、病院検査室と検査センターが各々の持つ特徴を生かし補いつつ、実践することが最も求められていることと考える。

5. 微生物検査と感染症医教育の共進的發展のために

東京女子医科大学感染症科

吉田 敦

よりよい微生物検査を目指すには、検査の質的向上は欠かせないが、臨床への還元を目的とするものである以上、臨床的な意義を重視した方向で改善していくことになる。臨床的な意義・ニーズから離れたものにならないよう、検査室は臨床現場の状況および検査提出患者、提出目的に鋭敏である必要がある。

一方で臨床からのニーズは、検査体制にそのまま導入しにくい場合もある。検査側からみると、「意義は分かるが、現在の検査体制ではそうもいかない」というのが実感かもしれない。検査法自体や特性ばかりでなく、コスト、日常の体制の中での施行可能性について、臨床側は知る機会が非常に少ないし、理解も十分でない。

チーム医療が提唱されて久しいが、互いの理解・互助をさらに深化させてはどうだろう。感染症医・検査医が微生物検査と一般臨床をつなぐ役割を果たすが、感染症医・検査医に求められるのは、1) 微生物検査へのより深い理解、2) 臨床側とのコミュニケーション、3) 微生物検査により方向性を与えること、4) 検査体制の充実のために、病院管理者の理解を得る方策を考えること、ではないだろうか。

しかしながら感染症医・検査医ともにその数は非常に少

ない。近くに感染症医・検査医がいないという検査室も少なくない。微生物検査室が感染症医を育てるきっかけを作る場合もあるのである。

「医師が微生物検査室を導く、微生物検査室が医師を育てる」。ただしこのような教育は、個々の医療機関や医療従事者の自助努力に依存するのみでは、広く、長く行うのは容易ではない。微生物検査は感染症診療・感染対策の基本となるもので、その質の担保・向上・人材育成は、AMRを含む国家的な感染症対策戦略の中で考えられるべきものといえる。微生物検査と感染症医教育の共進的發展が、我々医療従事者自身、医療機関、国家レベルのそれぞれで目的をもってなされるよう期待したい。

6. 新しい遺伝子診断法が寄生虫症診療に与える影響

防衛医科大学校感染症・呼吸器内科¹⁾、慶應義塾大学医学部感染症学²⁾、埼玉医科大学医学部感染症科・感染制御科³⁾、埼玉医科大学医学部微生物学⁴⁾、埼玉医科大学臨床感染症センター⁵⁾、陸上自衛隊中央即応集団対特殊武器衛生隊⁶⁾

今井 一男¹⁾⁶⁾ 樽本 憲人³⁾⁵⁾ 三沢 和央¹⁾
三木田 馨²⁾ 前崎 繁文³⁾⁵⁾ 前田 卓哉⁴⁾⁵⁾

近年、輸入感染症や性感染症として、寄生虫疾患の重要性が再認識されている。しかし国内における寄生虫疾患の診断頻度の減少に加え、寄生虫学教室の減少、新コアカリキュラムでの寄生虫教育時間の減少などが重なり、臨床医にとって寄生虫疾患の診断はますます困難となっている。なかでも、寄生虫診断の大きな障壁は、検査の標準化の際立った遅れにある。今なお、各寄生虫疾患の検査は、検査可能な専門施設に個別依頼する必要がある。

その一方で、古典的な寄生虫学的診断に始まり、免疫学的検査法、遺伝子診断法と飛躍的に検査法が向上してきたことも事実である。鏡検は多くの寄生虫疾患における診断の Gold standard であり、簡便・迅速に実施可能だが、検査精度は実施者の練度に大きく左右される。そのため寄生虫疾患を診療する機会が減少した国内においては、誰しもが簡単に習得・検査可能な方法では無くなりつつある。

免疫学的検査法は高感度な検査法であり、マラリアでは、簡便なイムノクロマト法による迅速検査が実用化されている。しかし ELISA 法やオクタルー法を使用するには、各寄生虫に対応した抗原・抗体を施設毎に保有する必要がある。各寄生虫に対応した抗原・抗体をどのように共有していくのが大きな課題として残る。

遺伝子診断法は検査の標準化に大きく貢献する可能性がある。遺伝子診断法は比較的画一的な方法で実施可能であり、ピペット操作以外に特別な手技修得が必要ないことが特徴である。PCR 法は最も頻用される遺伝子診断法であり、寄生虫疾患を高い感度・特異度で診断可能である。一般的な検査機器さえ保有していれば、各寄生虫疾患に対応した Primer set を保有するだけで、画一的な検査が実施可能である。

近年、PCR 法より安価で簡便な LAMP 法が、感染症に

対する新しい診断法として臨床応用されている。LAMP 法は等温で反応が進行する遺伝子診断法であり、検査に際し高価または大型な据え置き型機器を必要とせず、安価で実施可能なのが特徴である。国内でも結核、マイコプラズマ肺炎、百日咳などの診断法として保険収載されており、今まで確定診断までに時間が必要であった様々な疾患の、迅速診断として用いられるようになった。研究段階であるが、マラリア、赤痢アメーバ、トリパノソーマ症、リーシュマニア症など様々な寄生虫疾患に対する診断法としても、全世界的に臨床応用が検討されている。

これまで高価な据え置き型機器が必須であったシーケンスに関しても、ナノボア型シーケンサーである MinION が開発されたことで大きな変革を迎えつつある。MinION は、USB サイズの次世代シーケンサーであり、ラップトップ型 PC に接続するだけで使用可能である。実例として、医療資源の乏しい西アフリカにおけるエボラウイルスのアウトブレイクに際し、現地における迅速なエボラウイルスの診断、遺伝子解析に用いられていることから、そのパフォーマンスの高さが窺える。

我々は、PCR 法、LAMP 法、MinION などの遺伝子検査法を用い、マラリア、トキソプラズマ症、リーシュマニア症など、様々な寄生虫症診断への応用に取り組んできた。本シンポジウムでは寄生虫疾患に対する遺伝子診断法の最新の知見を踏まえ、遺伝子診断法による寄生虫検査の標準化における可能性について議論したい。

(非学会員共同研究者：鈴木 稔；東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻生命システム観測分野、山岸潤也；北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター国際協力・教育部門、太田麻由；埼玉医科大学医学部臨床感染症センター埼玉医科大学医学部感染症科・感染制御科)

シンポジウム 8

市中病院で実践する Antimicrobial Stewardship—多職種連携と薬剤師の役割—

東北医科薬科大学薬学部臨床感染症学教室¹⁾、愛知医科大学病院感染症科²⁾

藤村 茂¹⁾ 山岸 由佳²⁾

医師や薬剤師など各職種における感染症関連の専門・認定資格が広く認知されるようになり、各施設における感染対策チーム (ICT) のメンバー個々の専門性も高まってきている。最近では ICT 活動に加え Antimicrobial Stewardship をチーム (AST) として機能させる病院も増えてきている。AST の活動は医師と薬剤師が中心となることが多いことから、薬剤師は、本学会が認定する抗菌化学療法認定薬剤師の資格取得が望ましい。但し、同資格を有する薬剤師数が極めて少なく、大学病院のように大規模な施設であっても AST 活動が満足に行われないこともある。一方、市中病院における AST は、人材不足の影響などから配置自体が困難な施設が少なくない。本シンポジウムでは、様々な問題を抱えながら AST 活動を実践している施設か

ら、それぞれの立場で問題点を提起していただき、その解決策を探っていきたいと考えている。

東北労災病院薬剤部の中居 肇先生には、前任の施設の例を中心に地方の市中病院において ICD や感染症専門医が不在の状況で取り組んだ Antimicrobial Stewardship に関する薬剤師活動を紹介していただく予定である。また鈴鹿回生病院薬剤管理課の木村匡男先生には、薬局長として赴任された市中病院において、管理職と ICT の兼務を余儀なくされる環境のもと実践してきた AST ならびに ICT 活動について述べていただく。埼玉協同病院薬剤科の若林純平先生には、マンパワーが少ない基幹型急性期病院において検査技師と共同でポケット版アンチバイオグラムを作成し、全ての医師に、こうしたデータをフィードバックしていること、さらに各病棟にリンク ICD を配置し、病棟薬剤師とリンク ICD がともに連携して AST 活動する試みについてお話しいただく予定である。後半は、他職種の立場からお二人の先生より、それぞれの立場から市中病院で活動する薬剤師に期待することを述べていただく予定である。最初に日本において極めて登録者数が少ない感染症専門看護師（CNS）の東北公済病院の富樫ふみ先生より、抗菌薬投与における副作用等患者アセスメントなど CNS の立場に加え病棟看護師が AST の薬剤師に期待する点を示していただく。最後に大阪警察病院感染管理センターの水谷 哲先生より、感染症専門の薬剤師が不在の市中病院において ICD と ICN が中心となって行ってきた AST 活動から、専門性を有する薬剤師が求められる意義を ICD の立場でお話しいただく。

今回のシンポジウムでは特に、感染症専門医が不在の市中病院に注目し、こうした施設で感染症・化学療法専門性を有する薬剤師がどう関わるのか、そのための問題点は何か、期待されている点は何か、フロアの先生方とともに考えてみたい。

1. 感染症専門医不在の病院における認定薬剤師の役割

東北労災病院薬剤部

中居 肇

地方における中小病院では医師数が少なく、ICD や感染症専門医が不在の病院も少なくない。そのため、ICT：Infection Control Team や AST：Antimicrobial Stewardship Team 活動において、担当診療科以外の感染症などを臨床診断評価しなければならず困難な状況が多々見受けられる。さらに、こうした病院では薬剤師数も少ないため、感染対策活動に従事している薬剤師は他の業務と兼務している事が多い。大学病院などの薬剤師数が多い病院では、感染対策に従事する薬剤師が専任化配置されているが、市中病院では、薬剤師数を確保できない施設も多い。当院においても同様に抗菌化学療法認定薬剤師（以下、認定薬剤師）が院内感染対策活動に従事する時間は1週間あたり1～2時間程度であり、その他の時間は病棟業務や調剤業務などを行っている。本シンポジウムでは感染症専門医不在の病院における ICT 活動を行ってきた経験から、中小

病院の認定薬剤師が直面する抗菌薬適正使用の普及に関する問題点と対策について示したいと考えている。

1. PK-PD 理論の浸透と実践

カルバペネム系抗菌薬の PK-PD パラメーターは Time above MIC であり、その目標値は、 $\%T > MIC : \geq 40 \sim 50$ である。これを達成するためには、1日3回以上に分割した投与が望ましいが、実際には1日2回で投与される症例は月平均7割程度であった。そこで、PK-PD 理論に基づく抗菌薬適正使用について院内感染対策委員会主催の勉強会を開催し、PK-PD 理論を浸透させる取り組みを行った。さらに、モバイルパソコンを用いてリアルタイムに投与設計を主治医の目の前でを行い、PK-PD 理論の実践に努めたことを紹介する。

2. 見逃しがちな耐性菌検出時への取り組み

基質特異性拡張型ベータラクタマーゼ（ESBL）が検出された際は、細菌検査結果報告書に記載されて病棟に情報提供されるが、主治医が気づかずにセフェム系抗菌薬を長期的に使用されている症例が散見された。感染症専門医がいる病院では抗菌薬投与状況の確認が毎日されているが、地方における中小病院では1カ月に1度のミーティングで気づく事も多い。そこで、細菌検査室で ESBL が検出された際は、直ちに認定薬剤師へ直接電話をしてもらい、適切な抗菌薬を主治医および病棟薬剤師に情報提供する取り組みを行った。

3. PBPM：Protocol Based Pharmacotherapy Management の導入

抗 MRSA 薬については、確実な初期投与設計と TDM を目的とした最適な採血が重要である。また、血液培養陽性患者については早急な対応が望まれ、PK-PD 理論に基づく十分な抗菌薬の投与量や投与間隔が重要である。そこで、MRSA 感染症および血液培養陽性患者について、治療プロトコルに基づく薬物治療管理（以下、PBPM）を作成した。PBPM は、当院で独自に作成したプロトコルであり、医師の意見を参考に薬剤師が中心となり作成を行った。PBPM の内容としては、「患者基本情報」、「抗菌薬使用手順」、「シミュレーション結果」の3分類とし、MRSA-PBPM には「血中濃度測定採血ポイント」を追加した4分類とした。PBPM の導入により、認定薬剤師が持つ専門的な能力を医師や他の専門職と協働しながら最大限活用できる可能性がある。

2. 管理職兼務としての感染制御専門薬剤師の役割—薬剤部門と感染部門をどうマネジメントしていくか—

鈴鹿回生病院薬剤管理課

木村 匡男

米国において Antimicrobial stewardship（AS）ガイドラインが発表され、近年、日本でも多くの施設で AS が実践されている。AS ガイドラインでは、「積極的な介入とフィードバック」などが A-I、「採用品目の制限（届出制や許可制）」や「PK-PD 理論などに基づいた抗菌薬投与の適正化」などが A-II、「教育の実施」が A-III として推奨

されており、ASを行う上で薬剤師の役割は非常に重要である。また、厚生労働省は薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン 2016-2020 を発出し、医療従事者のさらなる感染制御への関わりを求めている。

2013年に薬剤部門の管理職として赴任した際、院内にICDやICNはいるものの、感染症専門医や感染制御専門薬剤師などは不在であり、感染症治療や感染対策は不十分なところが多かった。ICTラウンドは2012年まではMRSA検出患者のみ行っていたが、MRSAの検出も多く、ICTラウンドの不十分さがあった。2013年からICTラウンドの見直しを行い、血液培養陽性症例や耐性菌検出症例、特定抗菌薬使用症例などに対象を広げ、他職種間での情報共有の方法を変更し、感染症症例への積極的な介入とフィードバックを行うようにした。また、院内感染対策研修会の参加率が低かったこと、薬剤師の感染症に対する意識がやや低かったことから、どこに問題点があるかを調査した。赴任する前の2012年とそれ以降で院内の感染制御がどう変化したかを評価するとともに、今後の課題と管理職としての在り方について検討した。

ICTラウンドの見直しとASの推進を行ったことで、抗微生物薬の選択や投与量の増量、減量などの提案件数と受け入れ率は増加した。また、ICTラウンド以外で病棟薬剤師からICT薬剤師への相談の割合が増加し、感染症治療への病棟薬剤師の意識も高くなった。抗菌薬全体の使用量（AUD）は2012年と2015年を比較すると増加傾向であったが、1カ月の平均使用金額は減少した。カルバペネム系薬のメロペネム（MEPM）の使用量は増加したが、緑膿菌のMEPMの耐性率は15.5%から10.8%まで改善した。一方で、ESBL産生大腸菌は12.3%から21.4%へと増加した。MRSAの検出率は減少したが、速乾性手指消毒薬の使用量は1カ月平均63Lから56Lへ減少した。特定抗菌薬の届出書の提出率は、2012年は30%台でありほぼ形骸化していたが、医師への説明を強化し2015年には81.7%まで上昇した。血液培養の検体提出数は年間1,309検体から2,178検体まで増加し、2セット提出率は56.8%から94.5%へ上昇した。

教育面では年2回の院内感染対策研修会の参加率が2013年は10%と極めて低く、2014年から開催回数を見直し、2015年には約90%の参加率まで増加した。研修医に対してはPK-PD理論やTDMなど適正使用の講義を行っている。薬剤師へはアンケート調査を行い、「感染臓器別にどのような微生物が原因か理解している」や「熱やCRP以外に感染臓器特異的なパラメータを理解している」などの分野で理解度が乏しいことがわかり、月に2回勉強会を行っている。

赴任した当初と比較すると、院内の感染症治療や感染対策は格段に向上したが、速乾性手指消毒薬の使用量低下や血液培養の汚染率の増加、MRSA検出率の横這い、手指消毒の5つのタイミングの遵守ができていないなどの問題点もある。各部署でできていないことを院内全体へしっか

りフィードバックすることも必要である。また、専任の薬剤師の残業時間が増加しており、感染制御に費やす時間を確保することや人材育成も課題である。

今後も薬剤部門のマネジメントをしながら、AMR対策アクションプランで示されている経口抗菌薬やキノロン耐性大腸菌などの耐性菌をどう減少させるかを、地域の医師会や薬剤師会などと連携し考えていかなければいけない。さらに、高齢者が増加していることから、感染症に罹患させない、フレイルに移行させないようにするために、ワクチン接種や口腔ケア、栄養管理などの感染予防の推進が重要であると考ええる。

3. 地域の基幹型急性期病院で実践する Antimicrobial Stewardship

医療生協さいたま埼玉協同病院薬剤科¹⁾、医療生協さいたま埼玉協同病院臨床検査科²⁾

若林 純平¹⁾ 関口 梨絵¹⁾ 村上 純子²⁾

【はじめに】Antimicrobial Stewardship（以下AS）活動は、抗菌薬の有効性を最大限に高めることと同時に副作用や耐性菌の出現などの望まない結果を最小限にすることである。地域の基幹型急性期病院のAS活動では、高次先進医療機関と比較し求められる専門職が揃いにくく自施設で行える検査にも限界がある。一方で、職種を超えたチーム活動がしやすく、情報発信が容易であり、当院では目的意識を共有できれば一致団結して達成しようとする雰囲気を感じられる。2016年に提唱された薬剤耐性対策アクションプランでは、抗菌薬使用量の減少と耐性菌検出率の低下、また患者教育についても言及されており、より活発なAS活動の推進が期待されている。

【活動内容】当院では、2012年5月よりカルバペネム系抗菌薬および抗MRSA薬（以下2系統をまとめて「特定抗菌薬」）について紙媒体での届け出制度を開始し、使用実態の把握と監視を行ってきた。2014年10月より各種細菌検出状況や抗菌薬使用状況を一元管理できる感染管理システムを導入し、AS活動の環境を整え、適宜審査や最終評価のフィードバックを行ってきた。各種抗菌薬の使用実態の把握は、2011年5月より感染対策委員会で共有を続けていたが、当時使用量が少なかった「特定抗菌薬」は年を追うごとに増加した。特にカルバペネム系抗菌薬は不適切な使用が目立っていた。そこで2015年4月より、「特定抗菌薬」の紙媒体での届け出制度を電子媒体での登録制度へ変更し、使用理由の明確化を意識的に働きかけた。その結果、カルバペネム系抗菌薬の使用量は激減した。血液培養検査は2000年頃から2セット提出を推奨してきたおり、94.6%（2015年度）と高い水準を保っている。2015年10月からは、半年ごとにポケット版アンチバイオグラムを全医師へ配布することで、診療における抗菌薬の適切な選択を促している。2016年8月からは血液培養陽性全例の審査と介入を強化した。今回、本格的なAS活動をはじめた2015年4月の前後1年間での「特定抗菌薬」の使用状況の変化と薬剤耐性対策アクションプランで掲げられている

各種耐性菌の検出率について評価を行ったので報告する。

【結果】カルバペネム系抗菌薬の AUD (1,000 床あたり) は、PAPM/BP が 6.48→2.35, MEPM が 12.52→9.78, 合計 19→12.13 へ減少した。抗 MRSA 薬は VCM が 1.66→2.38, TEIC が 0.9→1.69, DAP が 2.1→2.27, LZD が 0.5→0.69, 合計 5.2→7 へと増加した。MRSA 検出率は 30%→32%, PRSP 検出率は 39%→39%, 大腸菌のフルオロキノロン耐性率は 31%→30%, 緑膿菌の IPM 耐性率は 12%→10% であった。薬剤耐性対策アクションプランで掲げられている目標検出率は現時点では耐性緑膿菌のみ達成できていた。

【考察】ICD より医師に対し、カルバペネム系抗菌薬の適正な選択と使用目的について周知したところ、PAPM/BP の使用人数は 50% 以下、使用量は 30% と顕著に減少した。MEPM の使用人数は 70% 以下、使用量は 80% と減少は少なかったが、髄膜炎・重症感染症・発熱性好中球減少症での治療に高用量で使用されたためと考えられる。抗 MRSA 薬は増加しているものの、適応菌種や治療疾患がはっきりしているため、不適切な使用による増加ではないと評価している。各種耐性菌検出率は、この 1 年間では明らかな減少はみられなかった。特に当院では PRSP 対策が一番の課題と考える。

【まとめ】電子媒体での登録制度へ変更し使用目的を明確化させたことで、カルバペネム系抗菌薬の使用抑制および適正使用へつなげることができた。現在当院では計 9 人の ICD を有し、そのうち 7 人をリンク ICD として病棟へ配置している。今後は、「特定抗菌薬」以外の抗菌薬の適正な選択と耐性菌検出率の減少を目指し、個々の病棟薬剤師とリンク ICD とがより協調して、AS 活動を実践していく所存である。

4. 専門看護師の立場から AST における抗菌化学療法認定薬剤師に期待すること

東北公済病院感染対策室

富樫 ふみ

病棟看護師は日々、ベッドサイドで患者の全身状態を観察し、最新の状況を把握することで容態変化にいち早く気づける立場にある。また、特に市中病院の看護師は、医師の指示のもと患者に直接薬剤を投与するため、その行為に対して責任が課せられている。すなわち、薬剤投与の目的および副作用の出現を考慮しながら投与する役割が求められている。しかしながら、実際には病棟看護師が、各抗菌薬についてどのような作用を有するのか、どのような代謝か、副作用は何か起こる可能性があるのかという知識は持ち合わせないまま投薬し、電子カルテ上の記録を確認しているのが現状である。この状況は感染症看護専門看護師として危惧するところであり、今回は、感染症専門医が不在の市中病院における ICT および AST 活動から見えてきた問題点を整理し、抗菌化学療法認定薬剤師に期待することを述べてみたい。当院の AST は、主治医から抗菌薬使用に関するコンサルテーションや広域抗菌薬の届け出提出お

よび抗菌薬の効果が見受けられないなどの抗菌薬変更に対応しているが、マンパワー不足からリアルタイムでの対応はできていない。現在、当院の感染制御専門薬剤師が各病棟薬剤師と連携をとり、抗菌薬の投与量や適応などについて情報交換しているが、病棟看護師と病棟薬剤師間の抗菌薬に関する連携は少ないといつてよい。病棟内カンファレンスにおいて看護師が「本当にこの抗菌薬は効いているのだろうか」と疑問に持つ場面によく遭遇するため、抗菌薬に関する知識が不十分な看護師と病棟薬剤師がリアルタイムに相談できる環境が、より適正な抗菌薬使用につながるのではないかと考える。ただし病棟薬剤師が、必ずしも抗菌化学療法の知識を有しているわけではないのも課題であるといえる。さらに、抗菌薬以外の情報として、投与における誤嚥のリスク、自己抜針のリスク、投与のデバイス方法について把握していないなどの問題も看護師の立場から感じられる。こうした問題点から市中病院の抗菌化学療法認定薬剤師に期待することを、最近経験した例を提示しながら、ICT メンバーの感染症看護専門看護師の立場でお話しさせていただきたい。

5. 感染症専門医・ICD の視点から—感染症認定薬剤師のいない状況下での専任薬剤師との連携と課題について—

大阪警察病院感染管理センター¹⁾、同 薬剤部²⁾、

同 臨床検査科微生物検査³⁾

水谷 哲¹⁾ 長山 優介²⁾ 前田 英加²⁾

福田 望美³⁾ 寺地つね子¹⁾

当院は 580 床の DPCII 群で稼働率 98%、平均在院日数 12 日の総合病院である。2003 年独立した部門として感染管理センターが設置され専任（ほぼ専従）の感染症専門医（ICD）1 名と専従の感染管理認定看護師（CN）1 名、専従事務 1 名のスタッフで感染症治療支援、医療関連感染対策、職業感染対策などの感染管理を行っている。感染管理センターには、リアルタイムに微生物検出情報（耐性菌、無菌材料からの検出、医療関連感染上問題になる微生物など）、抗菌薬使用情報（広域抗菌薬、抗 MRSA 薬など届出制、許可制）、臨床現場からのコンサルテーション（医師からの抗菌薬選択、看護師からの発熱患者情報、管理や感染予防策についてなど）が集約され、ICD と CN が密に情報交換を行いながら抗菌薬適正使用や医療関連感染対策の対応など、現場への介入とフィードバックを毎日繰り返している。週 1 回の ICT ラウンドでは ICD、CN に加えて専任薬剤師、専任微生物検査技師が加わり、2 週間以上抗菌薬長期投与患者の評価や抗菌薬治療コンサルテーション症例の対応、現場環境のリスク評価や標準予防策の順守状況のチェックなどを行っている。

当院の課題は、薬剤師の抗菌薬適正使用にかかわる時間が十分に確保できていないことと大学病院のように感染症を専門とする薬剤師（認定薬剤師）がいないことである。専任薬剤師も日常業務が優先されるため感染管理活動の時間が制限され、抗菌薬適正使用に関する知識や感染症や微生物の知識が乏しく現在習得中である。これまで当院では

感染管理センターのICDとCNが広域抗菌薬使用例や難治性感染症治療にはリアルタイムに介入し antimicrobial stewardship (AMS) を行ってきたことが、薬剤師育成の遅れにつながったことは否めない。

厚生労働省の薬剤耐性アクションプランが公表され世界的にも耐性菌の発生を制御するために、薬剤師の積極的な抗菌薬全体の適正使用のかかわりが必要となっている。そのためにも薬剤師の専門性を生かしたチーム医療の中で、個々の患者の状況に合わせた抗菌薬治療にかかわっている知識とコミュニケーションスキルの習得が必要である。当院では2016年度より薬剤師全体の感染症の基礎知識を底上げする目的でICDによる薬剤師対象の講義60分5回を開催し、今後毎年継続していく予定である。

チームとして活動するにあたり、抗菌薬適正使用のために薬剤師は何をすべきか、限られた時間の中で具体的な業務を明確にして実践していくことが重要である。この業務範囲は各施設の状況によって決定される。

抗菌薬適正使用のために薬剤師が医師に直接、抗菌薬変更について伝えることはかなりのエネルギーが必要である。医師との間で信頼関係が前提になる。この信頼関係構築にはお互いの顔を見ながらのディスカッションが重要であり週1回のラウンドがその機会となる。事前にチームで十分なミーティングを行い、ICDは、薬剤師が医師に直接伝える前にチームとしての方針を十分確認し、現場ではICDが薬剤師の発言を否定せずに後押しする。市中病院では感染症専門の薬剤師確保は容易ではないため、自施設で感染症認定薬剤師を育成する必要がある。また兼任業務でAMS活動には時間制限があるため、薬剤師全体の感染症の基礎知識の底上げをすることによるAMS活動のバックアップが重要である。

2016年診療報酬改定で全部署の巡回が示されたことを受け、当院ではICTラウンドを環境の感染リスク抽出と標準予防策の順守状況確認を中心としたラウンドに変更した。今後あらたに専任薬剤師とICDを中心にCN、専任微生物検査技師の4職種からなる antimicrobial stewardship team (AST) を設置し、ICTラウンド以外にあらたな時間を確保して抗菌薬適正使用を推進させる予定である。

シンポジウム9

感染性心内膜炎発症予防における争点—歯科観血処置時に抗菌薬投与を行うことは意味があるのか？

東海大学医学部付属八王子病院歯科・口腔外科¹⁾、
大阪医科大学附属病院感染対策室²⁾

坂本 春生¹⁾ 浮村 聡²⁾

感染性心内膜炎 (infective endocarditis : IE) 発症の誘因として歯科処置による菌血症が関与する可能性が古くから指摘されている。しかし拔牙以外の処置や日常のブラッシングなどによっても菌血症が生じることが示されている。米国心臓協会 (American Heart Association : AHA) は、従来歯科処置の際には抗菌薬の予防的投与を推奨してきたが、2007年の改訂において抗菌薬予防投与の有効性

について疑義を呈した結果、IE予防の対象となる疾患は「人工弁置換術後、心内膜炎既往患者などの高リスク群のみ」とした。この背景として米国では1970年代にすでに感染性心内膜炎の起因菌のトップが連鎖球菌からブドウ球菌に入れ替わっていることを無視することはできない。このガイドライン発表後の2008年、英国NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) からより踏み込んだ勧告がなされた。これは、歯科処置に伴うIE発症抑制のための抗菌薬予防投与を全て中止するものであった。NICEの勧告は結果的に、英国において「歯科治療時に抗菌薬予防投与を行わない壮大な臨床試験」が成立することとなった。その6年後の2014年、LancetにDayerらは、2008年のNICEガイダンス以降5年間に、「英国の歯科医によるアモキシシリン処方箋枚数は88%減少し、それに相反しIEの発症件数が予想を上回る増加を示した。」ことを報告した。2013年までのデータから、予想されたIE発症件数よりも年間419件の増加が見られたという。この発表には多くの疑義がもたらされたが、Dayerらは、多くの可能性を排除した結果、IE予防投与のための抗菌薬処方の減少とIE発症の増加に、明確な関連性があると強調している。その後2016年NICEは、ガイダンスに「routinely (には推奨しない)」という一語を挿入した。一方米国における同様の研究では、このようなIE数の増加は認められていない。

我が国では日本循環器学会などの合同研究班が独自のガイドラインを出している。特に予防投与の対象をいわゆる中等度リスク群などにもカバーする姿勢を維持しているが、2018年改定にむけて再検討が始まるところである。一方で日本化学療法学会と日本外科感染症学会は、2016年4月に発刊した「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」の中で、IE予防に関わる歯科手術 (拔牙) 時の抗菌薬投与について「対象患者としてIEの高リスク症例、1. 生体弁、人工弁置換患者、2. IEの既往を有する患者、3. 複雑性チアノーゼ性先天性心疾患：単心室、完全大血管転位、ファロー四徴症、4. 体循環系と肺循環系の短絡増設術を実施した患者、5. ほとんどの先天性心疾患、6. 後天性弁膜症、7. 閉塞性肥大型心筋症に対し、アモキシシリン1~2g経口投与あるいはアンピシリン1gの点滴投与、ペニシリンアレルギーに対してはクリンダマイシン600mg」を推奨した。

本シンポジウムはまず前述のLancetの報告の筆頭著者であるDayer先生から基調講演を行っていただく。続いて循環器関連4学会合同研究班員の循環器医の立場から、そして術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドラインの歯科の立場からの国内の2つのガイドライン作成班からの講演、さらにプレリミナリーな実態調査についての循環器と歯科の共同研究の講演、そして総合討論を予定している。このテーマに関しては高いレベルの臨床研究は殆どないのが現実である。しかし、総合討論ではまず基礎的研究、起因菌の疫学データ、そしてこれまでの観察研究の

データを振り返り、本当のハイリスク対象は何なのか、投与のメリット、デメリットを再考しつつ実際の投与はどうかすれば良いのか、また我々が今後どのようなエビデンスを構築していくべきかについて、多様な立場の関係者が国際的な協調を含めて議論を深めたい。

1. Is antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis worthwhile?

Department of Cardiology, Taunton and Somerset NHS Trust, UK

Mark Dayer

Descriptions of infective endocarditis (IE) go back many hundreds of years, but were arguably first codified by Sir William Osler in his Gulstonian lectures in 1885. In 1923 Lewis and Grant were the 1st to suggest that dental procedures might release bacteria into the circulation and cause infective endocarditis. In 1935 Okell and Elliot documented that 61% of patients had positive blood cultures for viridans streptococci following dental extraction. Following this, an assumption developed that dental procedures released bacteria into the bloodstream and could then cause IE in susceptible individuals. It was further reasoned that prophylactic antibiotics could reduce the magnitude of the bacteraemia, or prevent it, and protect susceptible individuals from developing IE. In 1955 this culminated in the first American Heart Association guidelines recommending antibiotic prophylaxis. Since that point in time, there has been a gradual rationalisation of the recommendations-with fewer individuals perceived as requiring AP and more constrained schedules of prescribing. Few countries have gone as far as the UK however, where the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommended the cessation of antibiotic prophylaxis in 2008.

The fundamental issue with all the relevant guidance is that there have been, to date, no trials performed which have conclusively proven that AP is or is not effective in humans. Furthermore, a definitive randomised controlled clinical trial is unlikely to be performed, due to perceived insurmountable issues with funding and complexity. We are therefore left with the difficult task of inferring whether AP is effective, and who would most benefit by it from animal data, observational and case-control studies.

In humans, many studies have now shown that dental procedures can result in bacteraemia, although it is well recognised that activities such as chewing or tooth brushing can also result in bacteraemia. Studies have also documented that prophylactic antibiotics can reduce the magnitude and duration of such bacteraemias. What is less clear in humans is whether dental procedures lead

to infective endocarditis more often than chance would suspect, and whether antibiotic prophylaxis influences the propensity.

Large scale epidemiological surveys to investigate the impact of changing practice have sought to address the question. In the UK where antibiotic prophylaxis largely ceased due to changes in guidance, data suggest that rates of IE have increased to a greater extent than would be expected. Studies in Canada and the USA and in Europe, where antibiotic prophylaxis was restricted to only those perceived to be at the highest risk have also suggested that there may be a subtle increase, at least in some subgroups.

Because of uncertainty, the debate over the appropriate use of AP has grown in intensity. This lecture will outline data from animal and human studies to argue that at present, until further data are available, AP should be recommended in selected individuals.

2. 歯科観血処置時に抗菌薬投与を行うことは意味があるのか？—循環器関連 4 学会合同研究班の立場から—

東北医科薬科大学地域医療学/総合診療科¹⁾, 大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学²⁾

大原 貴裕¹⁾ 中谷 敏²⁾

感染性心内膜炎 (IE) は比較的古くからの感染症であるが、発症すると重篤な結果を招く。従来、先天性心疾患や後天性弁膜症などの IE リスクのある患者には、歯科治療などの菌血症を生じる手技に際して抗生剤予防投与が行われてきた。しかしその有効性を支持する明確なエビデンスはなかった。2007 年の米国心臓協会 (AHA) のガイドラインでは、抗生剤投与の副作用などを考慮し、先天性心疾患や弁置換術後などの IE 発症時に重篤な結果を引き起こすハイリスク群のみ抗生剤予防投与を推奨とし (Class IIa)、後天性弁膜症などの IE の生涯発症のリスクが高いというだけの群では推奨しないとした (下のまとめ参照)。さらに 2008 年の英国国立医療技術評価機構 (NICE) によるガイドラインは抗生剤の予防投与を一切推奨しないとした。一方、2015 年の欧州心臓病学会 (ESC) のガイドラインでは AHA とほぼ同様に高リスク群でのみ抗生剤の予防投与を推奨している。

最近 Dayer らは、NICE ガイドラインの発表前後の英国の診療データベースをもとにした解析を報告した。新しいガイドラインが発表された 2008 年 3 月から IE 予防目的の抗生剤処方数は激減した。IE 診断数はそれまでも緩やかな増加傾向であったが、ガイドライン発表以降 IE の増加傾向は高リスク群においても、中等度リスク群においても有意に上昇した。但しこの研究では起炎菌についてのデータはなく、歯科処置前抗生剤投与の減少と IE 増加との因果関係を証明することはできない。一方米国における同様の研究では、このような IE 数の増加は認められていない。これらの結果を受けて、NICE は 2015 年に「ルー

チンとしての」抗生剤予防投与は推奨されないと若干態度を変更した。

本邦の2008年のガイドラインにおける歯科処置前の抗生剤予防投与は、IE高リスクの疾患については、Class Iの適応とされ、中等度のリスクについてもClass IIaとしている。従来の方針を変更することによるIE発症の増加に対する懸念と、抗菌薬の予防投与を通じて感染性心内膜炎に対する注意を喚起するという副次的な意味が考慮された。現在循環器関連4学会合同研究班において感染性心内膜炎ガイドラインを2018年に改訂すべく準備を行っている。この間に発表された抗生剤予防投与の益と害の双方のエビデンスや、本邦における実態調査も踏まえた推奨がなされる予定である。

【各ガイドラインにおける歯科処置時の抗生剤予防投与に対する推奨の違い】

AHA2007

高リスク群に対する歯科処置時抗生剤投与：Class IIa
中等度リスク群に対する歯科処置時抗生剤投与：Not recommended

JCS2008

高リスク群に対する歯科処置時抗生剤投与：Class I
中等度リスク群に対する歯科処置時抗生剤投与：Class IIa

NICE2008

高リスク群に対する歯科処置時抗生剤投与：Not recommended routinely
中等度リスク群に対する歯科処置時抗生剤投与：Not recommended routinely

ESC2015

高リスク群に対する歯科処置時抗生剤投与：Class IIa
中等度リスク群に対する歯科処置時抗生剤投与：Class III

3. 術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン（歯科）の立場から

東海大学医学部付属八王子病院歯科・口腔外科
坂本 春生

感染性心内膜炎（infective endocarditis：IE）発症の誘因として歯科処置による菌血症が関与する可能性が古くから指摘されている。米国心臓協会（American Heart Association：AHA）は、歯科処置の際には抗菌薬の予防的投与を推奨してきたが、2007年の改訂において抗菌薬予防投与の有効性について疑義を呈した結果、IE予防の対象となる疾患は「人工弁置換術後、心内膜炎既往患者などの高リスク群のみ」となった。このガイドライン発表後の2008年、英国NICE（The National Institute for Health and Care Excellence）からより踏み込んだ勧告がなされた。これは、歯科処置に伴うIE発症抑制のための抗菌薬予防投与を全て中止するものであった。NICEの勧告は結果的に、英国において「歯科治療時に抗菌薬予防投与を行わない壮大な臨床試験」が成立することとなった。その6年後の

2014年、LancetにDayerらは、2008年のNICEガイドンス以降5年間に、「英国の歯科医によるアモキシシリン処方箋枚数は88%減少し、それに相反しIEの発症件数が予想を上回る増加を示した。」ことを報告した。2013年までのデータから、予想されたIE発症件数よりも年間419件の増加が見られたという。Dayerらは、多くの可能性を排除した結果、IE予防投与のための抗菌薬処方の減少とIE発症の増加に、明確な関連性があると強調している。我が国では日本循環器学会などの合同研究班が独自のガイドラインを出している。特に予防投与の対象をいわゆる中等度リスク群などにもカバーする姿勢を維持している。日本化学療法学会と日本外科感染症学会は、「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」の中で、歯科手術のうち抜歯に関して、IE予防投与に関わる抗菌薬投与「対象患者としてはIEの高リスク症例、1. 生体弁、人工弁置換患者、2. IEの既往を有する患者、3. 複雑性チアノーゼ性先天性心疾患：単心室、完全大血管転位、ファロー四徴症、4. 体循環系と肺循環系の短絡増設術を実施した患者、5. ほとんどの先天性心疾患、6. 後天性弁膜症、7. 閉塞性肥大型心筋症アモキシシリン1～2g経口投与あるいはアンピシリン1gの点滴投与、ペニシリンアレルギーに対してはクリンダマイシン600mg」を推奨した。本シンポジウムを通じて、実際の投与はどうすれば良いのか、国内、国際的な協調を含めて議論を深めたい。

4. 感染性心内膜炎発症予防のための歯科観血処置時の抗菌薬投与—「誰に」「どのように」「なぜ」を解決するために—

大阪医科大学循環器内科¹⁾、同 歯科口腔外科²⁾
宗宮 浩一¹⁾ 小越菜保子²⁾ 寺井 陽彦²⁾
植野 高章²⁾ 石坂 信和¹⁾

【背景および目的】口腔内の清潔を維持することは、日常的に起こる菌血症の程度を減少させ、歯科処置前の抗菌薬予防投与よりも感染性心内膜炎（IE）の予防に重要である。また、歯周病は循環器疾患の予後とも関連することが報告されている。

【方法】循環器内科に入院した症例のうち、臨床研究に同意が得られ歯科口腔外科で口腔ケアを受けた81例と、背景疾患のない口腔ケア受診症例のうち、年齢をマッチさせたコントロール群62例で検討した。歯周病の指標として、歯周ポケットの深さの平均、プロービング時の出血の有無、歯の動揺度（Miller分類3度以上）の有無、残存歯数（残存歯が20本未満か否か）を評価した。また、大阪医科大学 歯科口腔外科における現行のIE予防策の実態調査を行った。

【結果】平均年齢は循環器疾患群73.0±9.4歳、コントロール群74.9±3.3歳であった。循環器疾患群の背景疾患は、冠動脈疾患46例（56.8%）、末梢動脈疾患4例（4.9%）、大動脈疾患19例（23.5%）、心臓弁膜症24例（29.6%）（重複あり）であった。循環器疾患群ではコントロール群と比較して、歯周病の指標がいずれも不良であった。循環器疾患群

に限定した検討では、弁膜症の有無では歯周病の指標に差を認めなかったが、大動脈疾患を有する症例では、それ以外の循環器疾患症例と比較して、残存歯数<20本のオッズ比が2.93 ($p=0.05$)と高かった。大阪医科大学 歯科口腔外科では、「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (JCS 2008)」に準じてIE予防目的の抗菌薬投与を行っていた。2012年1月から2016年8月までにIE予防を行った件数は225件で、抜歯症例が213件であった。抗菌薬は全例アモキシシリン内服で、2g投与が行われたのは約70%、約30%では減量されていた。IEの発症、アナフィラキシーは認められなかった。

【結語】循環器疾患症例の歯周病指標は基礎疾患のない症例と比べて不良で、IEの原因になる可能性があり、口腔衛生管理が重要と考えられる。JCS2008に従って現在行われているIE予防策に問題は認めなかった。

シンポジウム 10

大きく変化する微生物検査と臨床に与える影響

奈良県立医科大学微生物感染症学講座¹⁾、亀田総合病院臨床検査部²⁾

矢野 寿一¹⁾ 大塚 喜人²⁾

近年の臨床微生物検査法は大きな変革期に入っている。従来の細菌同定検査は生化学的性状検査によって菌種が確定されてきたが、簡易同定キット、自動同定機器が発達し、酵素反応、糖分解反応が主体となることで同定時間が短縮され、抗菌薬感受性検査をも短時間で実施されるようになった。

細菌の分類も生化学的な性状によるものから遺伝学的な分類手法に変わり、従来の同定手法では同定不可能な菌種をも16S rRNA シークエンス解析により、次々と明らかになっている。主要な病原体に対しては、遺伝子検査が一般的になりつつあり、また細菌同定は質量分析装置による迅速同定が可能となり、抗菌薬感受性検査は微量液体希釈法によってブレイクポイントのみ測定していたのが minimum inhibitory concentration (MIC) 測定に変化し、まさに変革期である。

近い将来、遺伝子検査分野においてはシングルターゲット PCR からマルチプレックス PCR の臨床応用、point of care testing (POCT) 検査の拡大など、多くの臨床微生物検査が変化していく中で、臨床微生物検査技師のこれらの臨床貢献のあり方、またさらに専門化・複雑化していく検査結果の解釈の仕方、感染症を専門としない医師への対応などについて考えたい。

本シンポジウムでは、予め4題の指定演題を設定したが、3題の公募演題を登録頂き、計7題となった。限られた時間ではあるが、臨床微生物検査の変革期の中で微生物検査と臨床に与える影響を考えながら各々の対応について考えていきたい。

1. インフルエンザとRSウイルスを同時検出可能なマイクロ流路チップを用いた direct リアルタイム RT-LAMP 法による POC 検査法の開発

公立昭和病院小児科¹⁾、栄研化学株式会社生物化学第2研究所²⁾、国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター³⁾

大場 邦弘¹⁾ 高山 郁代³⁾ 仙波 晶平²⁾

高橋 仁³⁾ 中内 美名³⁾ 米川 俊広²⁾

瀬川 雄司²⁾ 渡辺 英俊²⁾ 納富 継宣²⁾

影山 努³⁾

【目的】現在、インフルエンザ (Flu) やRSウイルス (RSV) 感染症の診断には簡便なイムノクロマト法による抗原迅速検査が多用されているが、RT-PCR 法などの遺伝子検査法と比べると検出感度は低い。一方、遺伝子検査法は高感度で特異的なウイルスの検査法であるが、検体の前処理や試薬の調合等の手技が煩雑で結果が出るまで数時間を要するうえ、遺伝子検査に精通した人員と特別な検査機器が必要のため、遺伝子検査が実施可能な整った施設でないと検査を行う事は難しい。今回、direct リアルタイム RT-LAMP 法と閉鎖系に試薬が組みこまれたマイクロ流路チップを組み合わせ、迅速かつ簡便に遺伝子検査を行う事が可能なポイントオブケア (POC) 検査法を新規に構築して、本 POC 検査法の有用性について診療現場にて臨床検体を用いた検討を行った。

【方法】Flu A, Flu B, Flu A/H1pdm, Flu A/H3, RSV A, RSV B を高感度・特異的かつリアルタイムに遺伝子検査を行えるように、従来の濁度より迅速検出が可能な蛍光標識プライマーを利用した direct リアルタイム RT-LAMP 法による各ウイルス遺伝子の検出系を構築した。検出感度は各検出系ターゲット遺伝子の合成 RNA を用いて求めた。また、診療現場では2015年10月から2016年3月の間に採取した79検体に対して、各ウェルに構築した各検出系のプライマーを含む増幅試薬を乾燥固化したマイクロ流路チップを使用した POC 検査を実施した。検査方法は、検体と専用の抽出試薬を混合してフィルトレーション (簡易濾過) した後に、マイクロ流路チップに注入し、専用の検出装置にて63℃、30分間の反応を行い、検査結果は装置の自動判定機能によって得た。さらに本 POC 検査用とは別に採取した臨床検体を用いて、リアルタイム RT-PCR 法による各ウイルス遺伝子の検出を行い、本 POC 検査との検査結果の比較検討を行った。

【結果】構築した direct リアルタイム RT-LAMP 法による Flu および RSV の各ウイルス遺伝子検出系の検出感度は、合成 RNA を用いた検討から、リアルタイム RT-PCR 法とほぼ同等の高い検出感度を示した。また、79検体について本 POC 検査を行ったところ18例の Flu A (うち15例が Flu A/H1pdm, 1例が Flu A/H3 で、2例は重型同定できなかった)、8例の Flu B, 14例の RSV A, 13例の RSV B が検出された。また、これらの結果はリアルタイム RT-PCR 法による結果とほぼ全てで一致した。本 POC 検査を

行う際の検体の前処理方法は、イムノクロマト法と同程度の非常に簡便な方法であり、チップを検査装置にセットしてから陽性の場合は20分以内に結果を得る事ができた。

【考察】本POC検査法はマイクロ流路チップを使用することでコンタミネーションのリスクが非常に少なく、煩雑な手技を必要とせず一度に多項目を検出する事が可能な、迅速・簡便・高感度かつ特異性の高い遺伝子検査法であり、診療現場における検査法として非常に有用と考えられた。また医療現場のみならず、保健所や検疫所において、早急な治療が必要な病原体に対する早期診断、感染拡大防止対策、サーベイランス等にも活用できると考えられる。現在、他の呼吸器病原体ウイルスの検出系やリアルタイム病原体サーベイランスシステムの構築についての検討を行っており、今回はその1例も紹介する。

2. 感染症診断・感染制御におけるナノポアシーケンサーの有用性

埼玉医科大学医学部感染症科・感染制御科/臨床感染症センター¹⁾、防衛医科大学校感染症・呼吸器内科²⁾、埼玉医科大学医学部微生物学/臨床感染症センター³⁾

樽本 憲人¹⁾ 三沢 和央²⁾ 酒井 純¹⁾
今井 一男²⁾ 前田 卓哉³⁾ 前崎 繁文¹⁾

2005年サイクリックアレイを基盤とした次世代シーケンサーの登場以降、多くの次世代シーケンサーが開発され、世に送り出されてきた。これらはhigh throughputを特徴とし、全ゲノム解析はもちろん、さまざまな分子生物学的解析に大きな変革をもたらしてきている。そして、また新しい次世代シーケンサーである、「ナノポアシーケンサー」が登場した。原理的には、フローセルにあるナノレベルの孔(nanopore)に核酸を通過させるときの電流の変化を解析して塩基配列を決定する。Oxford Nanopore Technologies社により、いくつかのモデルが開発、販売されているが、最も普及しているのが「MinION™」である。MinION™の特徴は、大きさが「手のひらサイズ」であり、非常に軽量であること、そして導入コストが他と比較して格段に安価であること、また、性能面では、最長100kbpに達するロングリード配列のシーケンスが可能であること、そして現在の市販モデルでは、1秒あたり250塩基のスピードで塩基決定が可能であり、かつ、低いとされてきた精度も95%に達してきており、その他のシーケンサーに匹敵する性能を有していること、などがあげられる。このため、多くの医療施設・検査施設においても普及可能なシステムと考えられ、臨床検査への応用が期待される。

応用例として、遺伝子増幅法との組み合わせによる、各種遺伝子のシーケンス解析があげられる。特に微生物分野においては、16S rRNA 遺伝子のシーケンス解析による菌種同定が考えられる。MinION™では、バーコードを利用することにより12菌種を同時に決定することも理論上可能であり、扱う検体が多い施設においては、遺伝学的同定用の機器としても有用性が見込まれる。また、近年その

臨床応用がすすんでいるLAMP法との組み合わせも検討中であり、フィールドでの応用も期待される。そのほか、プラスミド抽出物を用いたメタロβラクタマーゼを含む耐性遺伝子のシーケンス解析も実施可能であることを確認している。

さらに、特定の遺伝子領域に限らない、whole genome sequencing 解析も有用性が期待できる。例えば、16S rRNA シーケンス解析により菌種レベルでの同定が困難なケースでも、whole genome sequencing 解析を行うことにより解決できる場合がある。また、解析する菌株に保有される複数のhouse keeping 遺伝子や薬剤耐性遺伝子などを同時にシーケンス解析することも可能である。実際、whole genome sequencing 解析結果から、MRSAやVREといった多剤耐性菌のMLST解析を行い、サンガー法と同等の結果を得ることができた。

以上のように、1回の解析でより多くの情報が得られるため、菌種同定や病原性解析といった診断への応用としてはもとより、医療関連感染におけるツールとしても、非常に有用であると考えられる。当日は、前述した内容を中心とした応用例を紹介し、本検査技術の臨床微生物検査に及ぼす革新的変革と臨床への影響について議論したい。

(非学会員共同研究者：鈴木 稔；東京大学大学院新領域創成科学研究科、太田麻由；埼玉医科大学医学部感染症科・感染制御科/臨床感染症センター)

3. 菌種同定の迅速化と薬剤感受性結果報告から抗菌薬選択へアプローチ

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検査診断学²⁾、同 感染制御部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⁾
谷口 俊文¹⁾ 猪狩 英俊³⁾ 松下 一之¹⁾

近年、抗菌薬の不適切な使用による耐性菌が増加し、加えて新規抗菌薬の上梓が無いことなどから抗菌薬の適正使用が唱えられている。MRSAやMDRPなどの検出率は低下傾向を示すも、新たにカルバペネム耐性腸内細菌が検出されるようになった。2015年WHOは薬剤耐性に対する行動計画の策定を加盟国に求め、2016年日本はAntimicrobial resistance: AMR対策アクションプランを策定した。そのプランに「抗微生物剤の適正使用」がある。この抗菌薬の適正使用を推進するために臨床微生物検査室としても関与しなければならない。

臨床微生物検査室は感染症の起炎菌を正確に検出し、菌種同定と薬剤感受性検査から最適な抗菌薬選択ができる情報を迅速に報告する責務がある。最も早い情報源となり得るのはグラム染色である。培養検査を主体に進める施設が多く、グラム染色が後回しとなることから、グラム染色の持つ迅速性と有用性をさらに臨床へアピールし、反映させることが必要である。次に挙げられる情報源は発育したコロニーからの同定である。従来の菌種同定は生化学的性状

を調べるものであり、約 18 時間の反応時間から翌日の菌名報告であった。しかし、現在では質量分析法を用いた MALDI-TOF MS の導入によって、同定に要す時間は 10 分程度と従来法に比べ 1 日早い菌名報告が可能となっている。この迅速同定だけでなく、生化学性状検査による同定が困難な菌種であっても同定され、また、データベースの豊富さから同定菌種数も大幅に増加した。血液培養陽性ボトルの培養液からの直接同定では、1 時間程度の処理で菌名報告が可能である。我々は過去に MALDI-TOF MS による迅速報告が与える臨床効果について、重症感染症の診断に利用される血液培養の陽性症例を対象に調べた。結果、陽性ボトルのグラム染色性と形態の第 1 報から菌名報告に要した平均時間は 32 時間から MALDI-TOF MS の導入によって 14 時間に短縮されていた。経験的治療として既に投与されていた抗菌薬の継続、追加、変更、中止が判断され、薬剤感受性結果を含まない菌名報告でも臨床効果があると評価した。MALDI-TOF MS による 1 日早い迅速報告から 1 日早い有効な治療へのスイッチが可能となる。経験的治療を短縮し、より有効な抗菌薬選択から治療効果を高めることが考えられる。現在、当院では、血液培養の直接同定を従来とは異なる方法による同定率の向上と迅速化を試みている。陽性ボトルからの直接法による薬剤感受性検査は、耐性菌の可能性が迅速に判明する。また、その確認検査を早期に実施できる利点がある。

菌名の迅速報告から、より有効な抗菌薬選択を可能にすることに加え、当院では感染制御部と協議し、起炎菌の耐性機構などを鑑みた報告方法を実施している。それは、薬剤感受性検査の最小発育阻止濃度（MIC）の判定を耐性へ変換することや MIC の報告自体を制限し、抗菌薬適正使用を推進している。CLSI に勧告されている感性から耐性への変換は、MRSA や ESBL 産生菌を対象として一般的に実施され、当院では AmpC 産生菌についても判定を変換している。CLSI の記載には、AmpC 産生菌に第三世代セフェム系薬を使用した場合、抗菌薬投与前の薬剤感受性結果の判定が感性であっても耐性を獲得する可能性から、数日後に再検査するとある。当院では AmpC 産生菌にペニシリン系薬から第三世代セフェム系薬までを投与させないことが抗菌薬適正使用と考え耐性に変換している。また、自然耐性には報告制限をしている。

広がりをもたせる耐性菌に対する危機感から、世界的に耐性菌を減らす機運が高まっている。耐性菌を減らすための一つに抗菌薬適正使用がある。近年、導入された質量分析計による 1 日早い菌名報告は、より有効な治療方針や抗菌薬選択へのスイッチができる。さらに、耐性機構を考慮した薬剤感受性結果報告は、最適な抗菌薬選択を可能にし、抗菌薬適正使用に結びつけることも可能と思われる。このように臨床微生物検査室から感染症治療における最適治療と抗菌薬適正使用に関与できればと考えている。

4. 中小規模の一般病院における積極的な感染症遺伝子検査の活用

天草地域医療センター検査部

磯崎 将博

近年の微生物検査領域における劇的な環境の変化、すなわち質量分析装置や次世代の遺伝子検査装置の出現は、感染症の診断や治療に大きな影響を与えている。これまで大学病院や研究機関でしか実施できなかった遺伝子検査も、サーマルサイクラーの低価格化や試薬のキット化、さらに LAMP 法をはじめとした新しい遺伝子核酸増幅法の出現により、中小規模の病院でも比較的導入し易い環境になってきた。しかし、今現在もなお、多くの医療機関が施設外に検査依頼をしているのが実情である。その理由として、遺伝子検査には高額な機器と専門的な知識をもった人材が必要であるとのイメージがあるためと考えられる。さらに核酸抽出・試薬調整・PCR・電気泳動・染色と続く一見とても煩雑そうな一連の操作を想像するだけで PCR 検査を実施するのは無理なんじゃないかと諦めてしまう方も多い。このようなイメージを持った方には一度、当院を含め PCR を実施している施設見学を勧めている。きっとそのマイナスイメージが大きく変わるはずである。

当院では 2012 年 1 月から院内遺伝子検査を開始し、日常的に菌種の同定、病原因子や薬剤耐性遺伝子の検出、検体から病原微生物の遺伝子検出、POT 法を用いた分子疫学解析などを行っている。グラム染色、同定キットや自動機器を用いた菌種同定と同様、感染症診断の一つのツールとして気軽に利用している。PCR の種類にはコンベンショナル PCR 法やリアルタイム PCR 法などがあり、さらにシングルターゲットからマルチプレックス化された試薬など様々だが、当院では低コストでシングル PCR からマルチプレックス PCR まで検査可能なコンベンショナル PCR 法を実施している。リアルタイム PCR 法と比較すると、多少時間はかかるものの、2~3 時間で結果報告できることは感染症診断や院内感染対策をするうえで大きなメリットになると考えている。

本会では実際に遺伝子検査が有用であった事例を交えながら、当院における感染症遺伝子検査の活用について紹介し、遺伝子検査をもっと身近に感じていただき、多くの施設において院内導入のきっかけにいただければと考えている。

5. 市中病院で実施可能な High speed de-escalation に貢献できる検査体制の構築

京都医療センター臨床検査科¹⁾、同 感染制御部²⁾

福田 修¹⁾²⁾

重症感染症における抗菌薬治療戦略は、より早期に、より適切に、が基本である。患者救命を優先すれば、初期治療の抗菌薬は広域または併用療法が選択される一方で、抗菌薬適正使用を考慮すれば、有効性を評価の上、可能な限り早期に De-escalation する必要がある。

この de-escalation の根拠となるのが細菌検査結果であ

る。近年、核酸増幅検査(polymerase chain reaction : PCR)や質量分析装置(matrix-assisted laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry : MALDI-TOF MS)などの登場により微生物検査機器は迅速化され、菌種同定や、耐性遺伝子検出などの迅速対応が可能となった。しかし、菌種同定のみが迅速化されたとしても、この結果をもって definitive therapy とすることは困難であり、臨床の抗菌薬処方に対する行動変容は期待できない。律速段階である分離培養や薬剤感受性検査における時間短縮は未解決の課題であり、我々臨床微生物検査に求められる点でもある。

当センターには前述したような特殊な装置はないが、現在整備されている迅速検査キットや全自動同定薬剤感受性測定装置の活用を工夫することで、検査結果報告までの時間短縮化を可能とし、運用を開始している。とくに薬剤感受性検査の迅速化を可能とすべく、以下に述べる2法を検討し、臨床応用を始めた。

一法は、サポニン加液体培地(サポニンブロス法)は、分離培養を行わずに、検体と直接作用させることで、菌種同定および薬剤感受性検査結果報告を迅速化させ得る方法であり、従来法と変わらない菌種同定と薬剤感受性試験結果を提供でき、かつ、検体受け取りの翌日には薬剤感受性結果を報告でき得る有用な方法である。もう一法は、ブロスと薬剤含有ディスクを用いた迅速薬剤感受性検査法であり、試験したい薬剤ディスクを菌液調整したブロスへ加えた後、約2時間振盪培養することで発育を促し、薬剤感受性試験結果を推測する方法である。これらを利用すれば、より早期の薬剤感受性検査結果報告ひいては de-escalation が可能となることが期待される。

加えて、臨床医のニーズは、医師たちのもっともほしいタイミングに薬剤感受性検査結果情報が提供されることである。そのためには菌種同定および薬剤感受性検査を自動測定器へ仕掛けて終わるのではなく、測定中にも迅速キットなどを用いてアプローチすることや、報告のタイミングについて改善することも試みている。

われわれが、臨床微生物検査技師として何ができるのか、どんな情報を提供でき得るかを追求めることが、臨床医の行動変容に寄与することを念頭に置く必要がある。臨床微生物検査技師のコンセプトを、臨床医のニーズにより近い形で提供できるようトータルコーディネートすることが、抗菌薬処方の行動変容、具体的には迅速な de-escalation = “High-speed de-escalation” に貢献し得ると考える。

当シンポジウムでは、これらの検査体制の詳細を紹介し、運用してきた経験を踏まえ、今後の臨床検査技師としての臨床貢献の在り方について協議してみたい。

6. 感染症医がいない医療施設における“臨床”微生物検査室の役割

名古屋第二赤十字病院医療技術部

原 祐樹

近年、新たな耐性菌の出現や抗菌薬適正使用の推進といった背景から感染症診療は非常に注目を集めている。し

かし、感染症診療を専門とする医師の数は年々増えているが、その数はまだ少なく、常勤の感染症医がいる医療施設は決して多くない。そのため、感染症医がいない医療施設において微生物検査室が感染症診療に果たす役割は非常に大きい。一方で、一般臨床医の感染症診療をサポートしていくためには、臨床微生物学の知識のみならず、感染症の病態や治療といった知識も微生物検査技師には求められるようになってきている。感染症診療と微生物学の知識を以って検査を行い、臨床に貢献するという意味を込めて、“臨床”微生物検査室という呼び方がこれからの微生物検査室には適しているのではないだろうか。

臨床に有用な検査情報を提供するためには、臨床医からの情報収集は欠かすことができない。なぜなら、臨床微生物学に関する十分な知識をもった一般臨床医は少ないことから、臨床微生物検査技師はその部分を補完して検査に活かしていかなければならないからである。例えば、採取部位によって検出されやすい菌種は異なるが、そういった背景を理解した上で培養検査をオーダーする臨床医は少ない。そこで、提出された培養検体に関しては年齢、性別、入院および外来といった基本的情報だけでなく、採取部位や目的菌といった詳細な情報を電子カルテや臨床医から収集し、使用する培地や培養条件を変えることで起因菌検出の可能性を高めるという工夫が必要である。また、唾液様喀痰の培養、有形便の CD トキシン検査など微生物検査に不適と思われる検体については、しっかりとその旨を伝え、臨床医に必要なかどうかを確認することも重要である。それは、不適切な検体を用いた培養検査の結果に基づいて不要な治療がなされる可能性があるからである。また、微生物検査室からの結果報告が、間違って解釈されて不要な治療につながる可能性があることを微生物検査技師は常に念頭において検査を進めていかなければいけないと考える。そのため、結果のフィードバックにおいては、微生物検査室の意図が間違って解釈されることを少なくする工夫も必要である。このように臨床微生物検査室として感染症診療に貢献していくには、さまざまな局面で情報収集や工夫が求められる。臨床医を少しずつ巻き込みながら、小さな改善を繰り返していくことが自施設の感染症診療のレベル向上につながっていくと考えている。

最後に、感染症医がいない施設においては、臨床微生物検査室がリーダーシップを発揮し、時には一般臨床医の教育役となり、主体的に感染症診療への貢献を進めていくことがこれからの“臨床”微生物検査室に求められる役割なのではないかと考える。本シンポジウムでは、当院での取り組みを交えながら、感染症診療に貢献する“臨床”微生物検査室の役割について議論していきたい。

7. 医師として微生物検査室に目指して欲しいこと

慶應義塾大学医学部臨床検査医学/感染制御センター

上糞 義典

微生物検査を依頼し、結果を診療に活用するのは医師で

ある。医師は検査室に対してどのようなことを望んでいるのだろうか。一般内科医、感染症医を経験し、現在は臨床検査医として勤務する1人の医師としての意見を述べたい。

まず、医師が検査室に求めていることは、検査の基本である「とにかく早く正確な結果を返すこと」だろう。培養検査は時間がかかるものであるが、結果が出る頃に治療が終わっている意味がない。早く結果がでることで、診療方針の軌道修正が可能になるほか、De-escalationを早期に行うことで抗菌薬適正使用の推進にもつながる。

検査報告時間の短縮には、質量分析法や全自動遺伝子同定装置などの導入が有効と思われる。しかし、検査室内に残っている必要度の低い検査手順の省略や、個々の微生物の臨床的な重要性に応じて、どの程度検査を詳しく行うかといったところを見直すだけでも意外と短縮になるかもしれない。現在、当院の検査室は、その見直しを行っている最中であり、これにより培養検体受付より結果の最終報告までの日数が、2016年4月時点で平均4.91日であったものが、10月時点で平均4.37日と、平均して0.5日早くすることができた。今後は、そのプロセスで臨床的に重要な微生物を選別し、必要により16S rRNA解析も含めた詳しく同定を行うことで、検査の正確性を担保することも目指している。

しかし、こうして検査室の中身を充実するだけで本当に医師側のニーズに応えたことになるのだろうか。微生物検査の自動化が今後進んでいく中で、検査室に検査室内だけで完結しないもっと多くのことを求める医師が出てくるだろう。

その1つが検査結果報告の充実である。特に一般臨床医は切実に求めているのではないだろうか。一言で言うと微生物検査の結果解釈は難しい。検出菌名と感受性を単に報告書に並べられても、専門外の医師にとって、それがどのような意義をもつか解釈しきれない。感染症医が在籍する施設であればコンサルトすればよいが、不在の施設ではほかに教えてくれる人はいない。そこを検査室が教えてくれたらどうだろうか。例えば、培養結果報告時に、どの微生物が推定され、その微生物が一般的にどのような感染症で多く見られ、どの抗菌薬が一般的に使われ、汚染菌である可能性があるのか、に関して情報提供があれば、診療上とても助かる。また、検査報告書の菌名欄をクリックすると臨床微生物学的情報が表示されたなら大変有益であろう。診断は下さないものの、診断に有益な微生物に関する情報のリファレンスサービスを検査室が果たすのである。さらに、血液培養のクオリティーを上げるため、検査室が血液培養採取チームを組織し汚染率を減らした事例や、血液培養2セット採取率を高めるためボトル払い出しを工夫した検査室の事例などを見ると、検体採取についても医師任せにせず、検査室が関わることの意義が大きいことがわかる。

そして、感染症医としては、もっと感染制御や感染症診療に関わって欲しい。例えば、当院ではICTによる血液

培養陽性者ラウンドに微生物検査技師も参加しているが、本当は、他のコンサルテーション事例や抗菌薬適正使用推進のためのラウンドにも参加して欲しい。ラウンドの情報を検査業務に還元し、得られた検査情報をまたラウンドで積極的に提供するサイクルができれば、よりよい感染症診療が可能となるだろう。そしてアウトブレイク時には、その調査に必要な微生物学的解析法を自ら提案し行ってくれば、ICDやICNは安心して実地での対応に専念できるだろう。

結論として、医師が微生物検査室に望んでいるのは、単に与えられた検体を処理し無機質に結果を返すだけの検査室ではなく、病院における臨床微生物学の専門家としての検査室のあり方なのである。

シンポジウム 11

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016～2020

東邦大学医学部微生物・感染症学講座¹⁾、慶應義塾大学薬学部実務薬学講座²⁾

舘田 一博¹⁾ 木津 純子²⁾

2016年4月に薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016～2020 が発表された。これは、世界規模で進行する耐性菌問題に関して我が国が進むべき方向性を示し、果たすべき責任を明確に宣言した行動目標である。その内容は大きく6項目からなっており、それぞれに達成目標が示されていることが特徴である。(1) 普及啓発・教育、(2) 動向調査・監視、(3) 感染予防・管理、(4) 抗微生物剤の適正使用、(5) 研究開発・創薬、(6) 国際協力の6項目すべてが耐性菌対策にとって必須の事項であり、1つでも欠けてしまえば達成が困難になることは明らかである。しかし、本アクションプランの活動期間は限られており、2020年までに明記された数値目標を達成できるのか、かなり挑戦的な数値目標が掲げられているという意見も散見される。本目標の達成には、学会、行政、企業、そして市民を巻き込んだ活動の展開が極めて重要である。特にWHOから提案されたワンヘルス・ポリシーはグローバル社会における新しい耐性菌対策の根幹をなす概念であり、医療機関だけでなく市民、動物、食品、環境の全てを含めた協働の重要性を示している。この点で、本アクションプランは世界の耐性菌問題に対する日本の壮大な挑戦目標と考えることもできる。たとえ数値目標は到達できなかったとしても、本アクションプラン6項目はいずれも必須かつ絶対に正しい方向性であり、私たちが進み続けなければいけない未来を明示している。さらに6項目の最後に国際協力が記入されたことも特徴である。耐性菌を日本だけの問題として考えるのではなく、世界の問題、地球全体の問題として捉え、それに対する日本の責任と貢献を約束していることが大きい。世界の状況と比較してみると、日本の耐性菌問題はかなり制御されていると言っているかもしれない。それだけに、日本の経験・技術・活動を海外に紹介することは重要であり、耐性菌問題における世界のリーダーとしての責任を果たしていかなければいけない。

本シンポジウムでは、このアクションプランに関して6人の演者からご講演いただく。アクションプランの内容および目指す方向性を理解し、その数値目標の妥当性に関して本邦の、そして世界の疫学情報を参考にこれと考えてみたい。さらに、本アクションプランが求める抗菌薬の適正使用の理想と現実を開業医と大学病院の立場から検証し、これがもたらすであろう医療経済的インパクトに関して議論できればと考えている。本シンポジウムの直後には厚生労働大臣の塩崎恭久氏の特別講演が計画されている。本シンポジウムに引き続き厚生労働大臣の発表を拝聴させていただくことにより、本アクションプランに込められた思い、決意、理想を共有できればと考えている。ご参加の先生方の忌憚のないご意見・コメントを期待している。

1. 薬剤耐性 (AMR) アクションプランの概要

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

世界的に多剤耐性菌は大きな問題である。世界的に多剤耐性の菌の問題は顕在化し、一方でこうした多剤耐性菌に対抗できる新規抗菌薬の開発は鈍っている。新規抗菌薬の開発は以前のようにはすすんでいない。2011年の世界保健機関 (WHO) の年次総会 (World Health Assembly) にて、Antimicrobial resistance (AMR) が主たる議題として取り上げられた。政・官・産・学が共同して対策を練るべきとの狙いから、AMRを世界的な健康危機と認識して対策を打つための活動が、WHOを中心として展開されている。2015年5月の世界保健総会では、薬剤耐性 (AMR) に関するグローバル・アクション・プランが採択され、加盟各国は2年以内に薬剤耐性に関する国家行動計画を策定することを求められた。

これを受けて日本においても政府により2016年4月に薬剤耐性 (AMR) アクションプランが策定され、今後5年間にわたり「適切な薬剤」を「必要な場合に限り」、「適切な量と期間」を使用することを徹底するための国民運動を展開するなど、本アクションプランに基づき関係省庁と連携し、効果的な対策を推進していくこととなった。本アクションプランについてはその数値目標に対して大きな関心が寄せられている。しかし他にも重要な点がある。本プランにより今後感染対策は大きく様変わりする。地域連携の枠組みは院内のみならず地域を大きく巻き込む地域ネットワークによって支えられていくようになる。感染対策に関するサーベイランスは地域もその範疇に入れてさらに充実が測られ地域ネットワークで活用されるようになる。そして感染症の診療は更に質の向上が図られる。このようにアクションプランの実行により日本の医療現場における感染対策は大きく変わり、これは未来に向けて持続可能な医療環境の構築に必ず大きく貢献するはずである。

2. 耐性菌の現状と2020年予測

日本化学療法学会創薬促進検討委員会委員長/東邦大学医学部微生物・感染症学講座

館田 一博

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ます。そして今日、“One Health”の方向性のもとに、耐性菌問題に関しても世界の国々が大陸・国境・地域を越えて協力していくことの重要性が様々な提言の中で指摘されています。CDCやWHOの提言はその1例であり、さらに2015年の米国のNational Action Planにおいても耐性菌問題における国際協力体制の確立と強化の重要性が強調されています。この点に関して本邦も、2013年および2015年のG8サミット (英国 北アイルランド、ドイツ シュロス エルマウ) におけるGサイエンス学術会議との共同声明において病原微生物の薬剤耐性菌問題を人類への脅威として提案し、これに対する対策が急務である旨が採択されました。そして2016年4月に薬剤耐性対策アクションプラン (2016~2020) が政府関係閣僚会議から発表されました。その内容は大きく6項目からなり、2番目に「動向調査・監視」が取り上げられています。このアクションプランの特徴として数値目標が明確に示されていることが重要であり、耐性菌に関する成果指標として、(1)肺炎球菌のペニシリン耐性率を15%以下に低下させる、(2)黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率を20%以下にさせる、(3)大腸菌のキノロン耐性率を25%以下に低下させる、(4)緑膿菌のカルバペネム耐性率を10%以下に低下させるなどが盛り込まれています。2016年時点の本邦のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の割合が40~50%であることを考えると、かなりチャレンジ的な数値目標ではありますが、実現不可能な目標ではないように思います。耐性菌を減少させるためには、抗菌薬の適正使用がもっとも重要ですが、それに加えて院内感染対策、あるいは市中における耐性菌蔓延防止対策なども必要になってくるものと思われます。本発表では、2016年時点の耐性菌の現状をレビューするとともに、2020年の耐性菌状況を推定してみたいと思います。もちろん、耐性菌の増加・減少の動向には多数の因子が複雑に関与していることから、その予測は不可能に近いものです。偶然の突然変異による新しい耐性菌の出現が、世界の耐性菌動向を180度変えてしまう可能性さえ「ない」とは言えない事象です。そのような問題に関して、できる限りの情報の収集と解析、そしてこれまでの経験と“直感”をもとに本邦の耐性菌2020年予測に挑戦してみたいと思います。ご参加の先生方の忌憚のないご意見をいただければ幸いです。

3. 抗菌薬使用の現状と課題—開業医の立場—

中浜医院

中浜 力

最近の研究では、わが国で投与されている抗菌薬90%は経口抗菌薬であり、また従来から経口抗菌薬の半数以上は開業医で処方されているといわれている。その現況から、AMR問題における開業医の責任は決して低いものではなく、むしろ想像以上に大きな影響を与えている可能性が高

い、今までに外来感染症由来と指摘されている耐性菌には、代表的なものだけでも PRSP, BLNAR, CA-MRSA, 薬剤耐性淋菌, マクロライド耐性マイコプラズマなどがある。これら耐性菌感染症は、実際に治療効果に大きく影響を与え、臨床医は患者の治療に難渋するケースも多い。一方、我々が2013年からの健常小児424名の上気道の分離菌と同時期の感染症患者分離菌の感受性パターンを比較したところ、MRSAは健常児で有意に少なかったが、肺炎球菌とインフルエンザ菌は感染症患者分離菌とほぼ同様の感受性パターンであった。すなわち、耐性獲得とその拡散方向は、菌種によっても多様であることが示唆される。

経口抗菌薬の過剰投与が耐性菌の増加に関与していることは、すでに多くの研究で明らかにされているが、それを改めるには適正使用の推進が必要となる。その対応策を考えるにあたっては、まず開業医の「抗菌薬使用の現状や耐性菌問題に対する意識」の検証が重要になる。その代表的な外来感染症例に、かぜ症候群に対する抗菌薬投与がある。私がかつて開業医406人に実施した調査では、かぜ症候群の患者に対して、ほぼ全員に抗菌薬を投与が30%、半数が32%で、ほとんど投与しないのは4%であった。その処方理由は、二次感染増悪の予防が51%、症状の重症化防止が21%、ウイルス性か細菌性かの鑑別苦慮が20%であった。前者2つは、その後の多くの研究で、抗菌薬投与が不要であることが結論付けられている。その他の潜在的な理由には、過去の苦い経験や、患者が常に希望しているという憶測がある。最も多く投与される抗菌薬はセフェム系(CE)51%、マクロライド系(ML)35%、ペニシリン系は8%、キノロン系(QN)7%であった。2016年12月に日経メディカルに掲載の医師3,000人以上のアンケート結果では、かぜ症候群に最も多く投与する抗菌薬の薬剤順位は私の調査結果と全く同じで、頻度もほぼ同様であった。このことから10年以上経過しても、現代の臨床医のかぜ症候群に対する処方動向には、大きな変化はないことが示唆される。

かぜ症候群に代表される適応外の抗菌薬処方の問題点としては、本来なら発現しない下痢・過敏症などの副作用、服用患者および地域環境での耐性菌の増加・拡散、重症疾患の診断遅延や不要な医療費支出があげられる。製薬企業の抗菌薬開発動向から鑑みて、かつてのような耐性菌に効果のある新たなスーパー抗菌薬の登場が期待薄な現況では、今ある抗菌薬を“上手く”使っていく知恵が求められる。しかし臨床医にとって抗菌薬の適正使用を遵守しようと意識を変えても、従来の処方基準より弱く狭いと感じる抗菌薬の選択、短い投与期間、投与しないという判断など過去に経験のない治療法への変更は、患者を前にすると躊躇することも事実である。すなわち長年の処方習慣を変えることは、非常に難しい。しかし「地球環境を守るためには、まず自らが“ごみの分別”を実践する」ことと同じ理論で、臨床医は患者の保護、医療経済性そして耐性菌の抑制という社会的責任を自覚し、抗菌薬の適正使用を自ら実

践することが求められる。

経口抗菌薬の適正使用のアクションプランは、まさに複合的な視点に立脚し、実行することが求められる。その中でも、開業医に特化した実臨床的な対策案としては、耐性菌問題の脅威・現状の説明資料の配布、診断技術の向上；上気道のウイルス感染と細菌感染の咽頭所見による鑑別法の教育など、迅速診断キットによる鑑別診断と検出限界の理解、CE, ML, QN薬以外の治療薬への置換、スイッチ療法など投与法の工夫、各種ワクチン接種による感染症の抑制、外来診療での標準的予防法の実践、患者への適正使用の説明文配布などが想定される。なお現在、開業医と勤務医を対象に、かぜ症候群の治療に関する詳細な実態調査を実施しており、当日はその結果についても報告する予定である。

4. 抗菌薬使用の現状と課題—大学病院の立場—

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

泉川 公一¹⁾²⁾

薬剤耐性アクションプランの提言は、世界的な流れの中で、日本においても感染症対策に本腰をいれ、先進国の一員としてその責任を果たす、という意味において有意義なものであると考える。(1)啓発・教育、(2)サーベイランス、(3)感染予防・管理、(4)抗菌薬適正使用、(5)研究開発・創薬、(6)国際協力、の6項目について、様々な取り組みが行われている一方で、十分ではない領域もあると思われる。

抗菌薬適正使用について、医療機関の形態により取り組み方に違いがあるのは想像に難くない。特に大学病院のように、地域の主導、教育的立場にある医療機関においては、おおむねInfection Control Teamを中心とした取り組みが行われていると思われる。2016年の国公立大学付属病院感染対策協議会のサーベイランス作業部会・薬剤部会では、全国の国公立52大学55施設の第4世代セフェム、カルバペネム、タゾバクタム/ピペラシリン、キノロン、抗MRSA薬の使用量とのべ投与日数を計測している。2008年から2015年の推移を見ると、カルバペネムは、AUDは増加、DOTは変化なし、タゾバクタム/ピペラシリンはAUDとDOTともに増加、第4世代セフェムはAUDは変化なしから微減、DOTもわずかではあるが減少傾向にあると報告されており、タゾバクタム/ピペラシリンの使用量は確実に増加していることが伺える。カルバペネムに対する使用制限や介入はほぼどの施設も行っていると思われるが、タゾバクタム/ピペラシリンは、全施設では一律に行われているわけではなく、抗菌スペクトラムの広さからカルバペネムの代替薬として使用されているケースも少なからずあると思われる。大学病院における本剤の使用量の増加が意味するところについて、重症や難病患者を受け入れることの多い大学病院の性格上、当然のことなのか、あるいは不適切なoveruseが原因なのか、見極めていく必要があり、患者のアウトカムを考えずに、使用量低下を

第一の目標とすべきではないと考える。このシンポジウムでは、全国の大学病院の抗菌薬使用量のデータを示しながら、長崎大学病院における現状と取り組みについて紹介しつつ、適正使用のためには、こういった取り組みが求められるか考えてみたい。

5. アジア太平洋地域の入院患者における抗菌薬スチュワードシッププログラム—システムティックレビューとメタアナリシス—

東京都立多摩総合医療センター感染症科¹⁾，国立国際医療研究センター病院国際感染症センター²⁾

本田 仁¹⁾ 大曲 貴夫²⁾

抗菌薬スチュワードシッププログラム（ASP）は抗菌薬使用の適正化のために重要な項目の一つである。アジア太平洋地域においては各国家レベルで ASP の重要性が認識されているが、この地域における病院レベルでの ASP の現状は明確でない。アジア太平洋地域の ASP の現状と改善に必要な状況の把握が本研究の目的である。

【方法】2005 年 1 月から 2016 年 3 月までのアジア太平洋地域で入院患者を対象にした ASP の論文のシステムティックレビューとメタアナリシスを行いその効果を検証した。検索は Medline（Ovid）で行い、先行研究で行われたシンタックスおよび、World bank database で登録されているアジア太平洋地域の国名をもとに検索を行った。抗菌薬の適正使用としてお行われた介入のカテゴリーは米国感染症学会（Infectious Disease Society of America：IDSA）の最新のガイドラインで明記されているカテゴリーに従い分類した。

【結果】計 46 の研究が解析に含まれた。ASP の死亡率への関与は介入前後研究において 1.03（95% 信頼区間 [CI]，0.88～1.19），2 群比較研究においては 0.69（95%CI，0.56～0.86）であった。抗菌薬使用量における介入の成果は抗菌薬全体では -9.74%（95%CI，-18.93，-0.99），カルバペネム系抗菌薬使用は -10.56%（95%CI，-19.99，-3.03）であったが、抗菌薬使用における結果は heterogeneity の強い結果であった。多剤耐性菌の発生および抗菌薬使用に関する費用も低下傾向であったが、各項目の評価方法はかなりばらつきが見られた。

【考察】ASP は患者の死亡率に改善に寄与することが示唆された。また病院における抗菌薬使用を約 10% 程度の減少に寄与したが、全抗菌薬使用及びカルバペネムの使用に関しては heterogeneity の強い結果となった。アジア太平洋地域での ASP の効果判定の指標は各研究で差異があり、今後評価方法を統一したより精度の高い研究が継続的に行われ、それらの結果をもとにこの地域における ASP の評価が必要であることが示唆された。

【結論】アジア太平洋地域における入院患者における ASP は抗菌薬の使用を減少させ、臨床上的アウトカムの改善に安全に寄与している。

6. 薬剤耐性（AMR）による経済負担とその対策の費用対効果について

明治薬科大学公衆衛生・疫学

赤沢 学

薬剤耐性（AMR）のアクションプランを考えるためには、関連する疾病負担（死亡や入院頻度など）に加え、経済負担（医療費の増大や機会費用等）を正確に把握する必要がある。全国の DPC 病院を対象にした 2013 年度の調査によると、MRSA 感染によって入院医療費は 3.5%（約 1,900 億円）、死亡率は 3.1%（約 1 万 4 千人）増加すると推計されている。また、患者 QOL や労働生産性の低下を考慮すると、その社会的コストは更に大きくなる。国内外の研究事例をレビューし、どのような手法で経済負担の把握が行われているかを、まずは整理したい。次に、それらの負担を軽減する方策の一つとして、抗菌薬の適正使用が重要とされている。抗菌薬の使用実態調査と共に、抗菌薬適正使用支援（antimicrobial stewardship）などの介入事例とその費用対効果について議論できればと考えている。

シンポジウム 12

性感染症の治療における Up to date

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座¹⁾，三田市民病院²⁾

高橋 聡¹⁾ 荒川 創一²⁾

性感染症としての尿道炎は、淋菌の多剤耐性化、マイコプラズマ・ジェニタリウムに対する抗菌薬の感受性低下、などの問題により治療の選択肢が限局されてきつつある。本シンポジウムでは、淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎に対する治療の現状と今後の対応について各シンポジストより解説と提言をする。

淋菌の抗菌薬耐性化は、世界的に問題となっており、WHO が行った世界規模のサーベイランス報告でも第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬の耐性化が指摘されている。そして、推奨される治療法はセフトリアキソンに限られてきているというのが現状である。ただし、わが国と WHO・CDC（米国）では推奨投与方法・投与量とが異なる。また、アジスロマイシンの併用投与が欧米では推奨されているが、わが国では推奨していない。この 2 種類の抗菌薬について、現状と今後あるべき投与方法、そして欧米との相違について伊藤 晋先生、安田 満先生、重村克巳先生に解説していただく。

非淋菌性尿道炎は、その半数でクラミジア・トラコマティスが原因となり、本微生物に対する抗菌薬感受性は比較的良好である。しかし、わが国での非淋菌性尿道炎の約 1 割程度で分離されるマイコプラズマ・ジェニタリウムに対するアジスロマイシンの感受性低下が問題になっている。そこで、アジスロマイシンの推奨の是非、マイコプラズマ・ジェニタリウムへの感受性が良好であるシタフロキサシンの使用条件、さらに、他の選択肢について、安田 満先生、和田耕一郎先生、濱砂良一先生に提言していただく。

性感染症のコントロールとして、尿道炎に対する適切な治療法の確立は重要であり、本シンポジウムでは、現時点における尿道炎治療の best practice をまとめ上げたい。

1. 淋菌感染症に対するセフトリアキソン 1g 単回投与

あいクリニック¹⁾、岐阜大学大学院医学系研究科
泌尿器科学分野²⁾

伊藤 晋¹⁾ 安田 満²⁾ 出口 隆²⁾

【緒言】近年、淋菌の各種抗菌薬に対する感受性低下から、淋菌感染症は抗菌治療が困難な疾患のひとつに数えられるようになった。このような状況を受けて感染症治療ガイド 2014（日本感染症学会、日本化学療法学会）および性感染症診断・治療ガイドライン 2016（日本性感染症学会）では淋菌性尿道炎（GU）の第1選択薬としてセフトリアキソン（CTRX）1g 単回静注を推奨している。海外のガイドラインでも CTRX は GU に対する推奨薬に挙げられているが、250mg 筋注（米国 CDC、アジスロマイシン（AZM）1g との併用）や 500mg 筋注（欧州、AZM2g との併用）であり、CTRX1g による効果の報告は少ない。本講演では淋菌の CTRX 感受性および GU に対する CTRX 1g 単回投与の臨床成績を示すとともに、その問題点について考察したい。

【感受性】本邦の3学会合同サーベイランス（初回：2009～10年、83株）（Hamasuna 他、J Infect Chemother, 2013）で示された CTRX の MIC（最小発育阻止濃度、以下 CTRX のそれを示す、単位は mg/L）レンジは $\leq 0.06 \sim 0.125$ 、MIC₉₀ は ≤ 0.06 で、第2回（2012～13年、103株）（Hamasuna 他、J Infect Chemother, 2015）においてレンジは $\leq 0.06 \sim 0.125$ 、MIC₉₀ は 0.125 と MIC₉₀ が上昇したが、全て Clinical and Laboratory Standards Institute のブレイクポイントで感受性である MIC ≤ 0.25 の株であった。また、2010～15年の国内3地区（東海北陸地方、埼玉県、宮城県）の GU 由来淋菌 1,248 株（安田他、未公表データ）の MIC は $\leq 0.001 \sim 0.5$ 、MIC₉₀ は 0.25 で、MIC が 0.5 の株は 6 株（0.5%）（11年4株、14年1株、15年1株）であった。

【臨床成績】GU に対する CTRX1g 単回投与による臨床成績の報告は少ない。Muratani ら（Int J Urol, 2008）は投与3～14日後の培養での効果判定で20例中20例（100%）の有効率を報告している。われわれは尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン（日本化学療法学会）に準拠した投与5～9日後の APTIMA Combo2 を用いた細菌学的効果判定で111例中111例（100%）が有効と、投与2～41日後の同様の判定では194例中191例（98.5%）が有効と報告している（Ito 他、J Antimicrob Chemother, 2016）。どちらの報告でも対象症例から分離された淋菌株は全て CTRX 感受性株であったためではあろうが、現時点で本邦 GU の治療においては CTRX1g 単回投与の有効性は概ね保たれていると考えられる。

【CTRX 非感受性淋菌】MIC ≥ 0.5 の CTRX 非感受性淋菌株は Tanaka ら（Int J Antimicrob Agents, 2006）が世界で初めて報告（MIC=0.5）し、その後 Ohnishi ら（Antimi-

crob Agents Chemother, 2011）の H041 株（MIC=2）、フランス（Unemo 他、Antimicrob Agents Chemother, 2012）とスペイン（Camara 他、J Antimicrob Chemother, 2012）から F89 株（MIC：1-1.5mg/l）が報告された。さらにその後オーストラリア（2株）、中国（1株）、本邦でも愛知（1株）、岐阜（4株）、宮城（1株）、大阪（1株）から MIC が 0.5 の株が報告されている。これまでは、これらの非感受性淋菌が検出された症例も、CTRX その他の治療で概ね除菌されているが、今後 CTRX 非感受性淋菌がアウトブレイクする、あるいはさらに感受性が低下する可能性が考えられるので注意が必要である。

【薬剤耐性以外の問題点】GU 症例の 20～30% に咽頭淋菌感染が重複しているといわれ、先述の CTRX 非感受性淋菌は咽頭からの分離株も多い。咽頭は淋菌が薬剤耐性を獲得する温床といわれ、また性器に比し抗菌治療が奏功しがたいと報告されている。Muratani ら（Int J Urol, 2008）は咽頭淋菌感染に対して CTRX1g を単回投与し、先述の尿道炎と同様の培養での効果判定で25例中25例（100%）の有効率を報告している。近年は淋菌感染症の診断や治療判定において、培養より高感度な核酸増幅検査が汎用されるが、特に咽頭検体においては口腔常在菌 *ナイセリア* との交叉反応による偽陽性が報告されており、診断や治療判定において深刻な問題点が存在する。

また、GU の 20～30% には *Chlamydia trachomatis* が重複感染しているといわれるが、*Mycoplasma genitalium* や *Ureaplasma urealyticum* も含めると GU の 35.4% は CTRX の薬効が期待できないこれら3つの細菌のいずれかひとつ以上の重複感染を伴っている（Ito 他、Int J Urol, 2016）。GU 症例の再診率が低いことを考慮すると、初期治療から重複細菌に対する治療を行う事が望ましいが、現時点で治療開始時に重複感染を鑑別診断することは困難であるため、適切な対処は難しい。

2. 淋菌性尿道炎および非淋菌性尿道炎；AZM2g・単回

岐阜大学医学部附属病院泌尿器科

安田 満

Azithromycin（AZM）は、15員環マクロライド系抗菌薬であるが、他のマクロライド系抗菌薬と異なり半減期が著しく長い。そのため短期間投与や単回投与も可能であり、性感染症のような単回治療が好ましい疾患に適している薬剤である。

わが国においては2009年にAZM徐放製剤 2g 単回投与が淋菌性尿道炎に対する適応を取得している。しかしながら本薬剤は元々呼吸器感染症に適応を取得していた薬剤であり、淋菌性尿道炎治療についてのエビデンスが無く、日本感染症学会・日本化学療法学会と日本性感染症学会のガイドラインでは淋菌感染症の治療薬として推奨されていない。そこでわれわれを含むいくつかのグループがAZM徐放製剤の淋菌性尿道炎に対する治療効果について検討を行った。われわれの検討（2009～2013年）では、93.8%の有効率であり、ほぼ同時期に行われた高橋らの検討でも

ほぼ同様の結果であった。また治療効果と MIC との関係について検討したところ、MIC 0.5mg/L で治療失敗例が出現し、1mg/L では半数が、それ以上の MIC では全て治療失敗していた。従って少なくとも MIC 1mg/L が AZM 耐性の臨床的 break point であることが推測された。そこでわれわれが行っている淋菌薬剤感受性サーベイランスにおいて 2015 年の淋菌臨床分離株について AZM の MIC 分布を検討したところ、MIC 1mg/L 以上の AZM 耐性株は約 20% 存在していた。さらに仙台において 2014 年から 2015 年にかけて AZM 耐性株が有意に増加し、治療有効率も 94% から 73% に低下していた。また世界的には AZM 高度耐性株も報告されており、これらの結果から AZM 徐放製剤の単回投与は淋菌性尿道炎の初期治療薬剤としては推奨されないと考えられる。

一方 AZM1g と AZM 徐放製剤 2g はクラミジア性尿道炎に適応を取得している。クラミジアは現在のところ薬剤耐性菌はほとんど報告されておらず、また三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスにおいても AZM は良好な抗菌力を有している。クラミジア性尿道炎以外の非淋菌性尿道炎において原因菌として認知されているのは *Mycoplasma genitalium* (MG) である。MG も淋菌と同様薬剤耐性化が著しく現在わが国のガイドラインで推奨されているのは AZM と STFX のみであるが、AZM による治療効果は以前に比べ低下してきており現在 80% 程度である。従って MG に対しては他に有効な薬剤がほとんどないことから推奨薬とはされてはいるものの、第一選択薬としては疑問が残る。

しかしながら実臨床においては、初期治療の段階ではクラミジア性、MG 性あるいは他の原因菌による尿道炎かを鑑別することは出来ないため、非淋菌性尿道炎として治療を開始する。伊藤らによると非淋菌性尿道炎のうちクラミジア性は 48% であり、MG は 14% にすぎない。従って、非淋菌性尿道炎として治療する場合想定するのはクラミジアであり、初期治療ではクラミジアに有効な薬剤を選択すべきである。その点他の薬剤と異なり単回投与で治療可能な AZM はかなり魅力的である。一方 STFX はクラミジア性および MG 性に現時点でも高い有効率を示し MG に対する切り札的な抗菌薬である。しかしキノロン耐性をきたす遺伝子変異株がすでに出現してきており、STFX の繁用は有効な治療薬を失う事につながる。従って非淋菌性尿道炎においては治療効果と薬剤耐性化を踏まえ AZM と STFX をどのように選択していくかが課題となっている。

3. 非淋菌性尿道炎；STFX 200 mg/day

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学
和田耕一郎，渡辺 豊彦，那須 保友

尿道炎は最も頻度の高い性感染症のひとつであり、泌尿器科医に限らず内科医や救急医など多くの臨床医が日常的に遭遇する疾患といえる。尿道炎のうち、潜伏期間が短く、排尿痛や排尿などの症状が強い淋菌性尿道炎 (Gonococcal urethritis, GU) は臨床的に鑑別が容易であるが、淋菌 (*Neis-*

seria gonorrhoeae) が検出・分離されない非淋菌性尿道炎 (Non-gonococcal urethritis, NGU) の原因微生物の鑑別は容易ではない。NGU の原因微生物として最も頻度が高いのは *Chlamydia trachomatis* であるが、*N. gonorrhoeae* も *C. trachomatis* も検出されない非淋菌性クラミジア性尿道炎 (Non-chlamydial NGU, NCNGU) も尿道炎全体の 20~30% 程度を占めるといわれている。

NCNGU の原因微生物としては、*Mycoplasma genitalium* や *Trichomonas vaginalis* が認知されており、*Ureaplasma urealyticum* や *Haemophilus influenzae*、ウイルスなども候補として挙げられている。我々は 2010 年に、モルモットの封入体結膜炎の原因菌である *Chlamydia caviae* が尿道炎および子宮頸管炎から分離されたことを報告し (Acta Medica Okayama. 64 : 1-9, 2010), *C. caviae* が NGU の原因となる可能性を提唱した。このように、NGU の原因として *C. trachomatis* 以外に多くの微生物を考慮すべきであるが、臨床的には初診時に保険適応となっている範囲内で検査を行うと同時に治療も行わなくてはならない。そのため、原因微生物の種類や薬剤感受性を踏まえ、より広域をカバーした投薬を行うことになるのが現状である。

広域スペクトラムを示すフルオロキノロン (Fluoroquinolone, FQ) 系抗菌薬は濃度依存性に殺菌作用を示し、尿路性器感染症においても広く使用されているが、近年は *N. gonorrhoeae* や大腸菌、緑膿菌などの FQ 系抗菌薬への耐性化が問題となっている。一方、2008 年に販売開始となった FQ 系抗菌薬の 1 つである sitafloxacin (STFX) は、尿や前立腺、精巣上体への移行性も高いことから、性感染症においても有効であると考えられている。さらに、他の FQ 系抗菌薬よりもターゲット酵素のひとつである DNA gyrase の阻害活性が高く、一般細菌における FQ 耐性株においても薬剤感受性が保たれていることが多い。

NGU の原因として頻度の高い *C. trachomatis* と *M. genitalium* の薬剤感受性に関しては、国内外から報告がなされている。治療失敗例や反復感染例から分離された *C. trachomatis* 株に、従来感受性のあった抗菌薬への耐性が認められたとする国外からの報告が散見されるが、国内でのサーベイランスでは *C. trachomatis* の azithromycin (AZM) や STFX を含む薬剤感受性は保たれている (Journal of Infection and Chemotherapy. 22 : 581-586, 2016)。一方、*M. genitalium* の AZM に対する感受性は国内外で低下していることが問題となっており、*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* とともに感受性が高いとされてきた AZM の乱発が拍車をかけている可能性が考えられる。さらに、FQ 系抗菌薬のもうひとつのターゲット酵素である Topoisomerase IV の *parC* 遺伝子の変異した *M. genitalium* も報告されており、FQ 系抗菌薬への耐性が問題となる可能性も十分考えられる。

2016 年に改定された「性感染症 診断・治療ガイドライン 2016」では、クラミジア性尿道炎に対して AZM を

中心としたマクロライド系、テトラサイクリン系、FQ系抗菌薬が推奨されており、STFX 200 mg/day も初めて採用された。NCNGU に対しては AZM を第一選択薬とし、治療失敗例に対して STFX 200 mg/day が推奨されている。初診時に概ね GU との判別が可能な NGU に *C. trachomatis* による症例が多く含まれることを考慮すると、NGU に対する第一選択薬は AZM とするのが一般的であると考えられる。NGU の治療失敗例で NCNGU と確定した症例では *M. genitalium* を考慮し、他の FQ 系より耐性化の可能性が低い STFX を第一選択薬として投与すべきであると考えられる。

NGU の第一選択薬を STFX とすることに関しても賛否あるところであると考えられるが、シンポジウムでは病原微生物の頻度と薬剤感受性の推移を踏まえ、STFX の用法についてできるだけ実臨床に即して考えたい。

4. 欧米のガイドラインの光と影

神戸大学泌尿器科¹⁾、神戸大学保健学科²⁾、三田市民病院³⁾

重村 克巳¹⁾²⁾ 藤澤 正人¹⁾ 荒川 創一³⁾

「欧米のガイドラインの光と影」のテーマとしては、やはり淋菌性尿道炎に絞って考えていきたい。淋菌性尿道炎における淋菌薬剤耐性は、目まぐるしく新しい機序が出現し問題となってきている。20 世紀後半に、アジアを中心に PPNG（ペニシリンナーゼ産生淋菌）のペニシリン耐性が問題となりかけたが、その勢いよりもその後には染色体性のペニシリン耐性が優位となり、他方、1990 年代以降、急速にキノロン耐性（*gyrA*、*parC* 遺伝子のアミノ酸変異による）が増加し ceftriaxone および、spectinomycin 以外に 95% 以上の除菌率を有する薬剤が無くなった。

その間に、欧米での本症に対する EAU ガイドライン、CDC ガイドラインが、淋菌の薬剤耐性に影響を及ぼした光と影を見ることができる。

いくつかの変遷を経て、直近の 2015 年版 EAU ガイドラインでは第一選択：ceftriaxone 1.0g iv/im 単回 + azithromycin 1.0~1.5g 経口単回、第二選択として感受性が判明していれば cefixime 400mg 経口単回または azithromycin 1.5g 経口単回とされた。一方、2015 年版 CDC ガイドラインでは、ceftriaxone 250mg IM 単回 + azithromycin 1g 経口単回が第一選択、ceftriaxone が使用不可の場合に cefixime 400mg 経口単回 + azithromycin 1g 経口単回とされている。

CDC が今もって ceftriaxone 250mg と低用量を推奨していることに問題がある。現に同じ低用量の単回使用が一般的である隣国台湾において、同薬に耐性の淋菌が 2.4%（2016 日本感染症学会中日本地方会・同西日本地方会・日本化学療法学会西日本支部総会合同開催）に上るという成績が報告されている。

また両ガイドラインとも、淋菌にクラミジアなどが混合感染している可能性を考え、いわゆる dual therapy として azithromycin 併用を推奨しているが、このことが淋菌

の azithromycin 耐性をもたらししている可能性が考えられる。

本発表ではこれら欧米のガイドラインからみた淋菌性尿道炎の現況と問題点について考察したい。

5. 非淋菌性尿道炎の第一選択薬に何を選択すべきか

産業医科大学医学部泌尿器科

濱砂 良一

非淋菌性尿道炎には数多くの微生物が関与している。このなかで、最も頻度が高く分離される微生物は *Chlamydia trachomatis* であり、次いで *Mycoplasma genitalium* の分離頻度が高い。しかし、わが国では *M. genitalium* を検出する検査法に保険適用がない。近年、*M. genitalium* のマクロライド耐性が世界的に問題となっている。マクロライドである azithromycin（AZM）による治療失敗例が報告され、オーストラリアでは耐性率 30% を超える。AZM 投与そのものが、マクロライド耐性を誘導または、選択していると考えられている。わが国では非淋菌性尿道炎に対して、*C. trachomatis* に強い抗菌力をもつ AZM が第一選択薬として使用されているが、*M. genitalium* の診断なしに、非淋菌性尿道炎を治療しておりマクロライド耐性 *M. genitalium* の発生を誘導している可能性がある。また、わが国では sitafloxacin（STFX）が尿道炎に保険適用を持ち、*M. genitalium* に強い抗菌活性を持つ。海外では moxifloxacin に対する耐性化が指摘されており、わが国においても *M. genitalium* の STFX への耐性化が危惧される。テトラサイクリン系薬剤は、*C. trachomatis* に対して AZM 同様、強い抗菌活性を有するが、*M. genitalium* による尿道炎に対する有効率は 30~40% である。しかし、AZM 耐性株の増加を防止し、STFX の耐性化を守るために、私は非淋菌性尿道炎の第一選択薬をテトラサイクリンに変更し、無効例にのみ STFX を投与するという治療法を議論したい。

シンポジウム 13

日本結核病学会共同シンポジウム

我が国での抗酸菌感染症の最前線—診断と治療の最新情報—

旭川医科大学病院呼吸器センター¹⁾、近畿中央胸部疾患センター²⁾

大崎 能伸¹⁾ 鈴木 克洋²⁾

日本の結核患者数は年々減少し続け、2015 年には人口 10 万人あたり 14.4 人であった。さらに、人口 10 万人あたり 10 人を割った低蔓延地域も増えてきている。しかし、世界的に見ると、未だ最重要な感染症であり死亡患者も多い。我が国を訪れる観光客や労働者が増加しており、結核発生のリスクはいつも念頭に置いておかなければならない。加えて、人口の高齢化による疾患の変貌には細心の注意が必要である。我が国での結核新規登録者に占める割合は、60 歳代が 12.8%、70 歳代が 20.6%、80 歳以上が 38.3% と高齢者での結核の頻度が高い。また、外国生まれの結核患者が 6.4% を占めている。人口の高齢化とともに、呼吸器感染

症による死亡患者が増加しており、現在は我が国の死因の第3位になった。高齢者の呼吸器感染症診療においては、結核と非結核性抗酸菌症はその原因としてばかりではなく、鑑別すべき重要な疾患でもある。

結核は嚴重な感染対策が必要な疾患として重要で、特に学校や病院での集団発生の頻度は常時上位に位置する。医療従事者は、結核を診断して治療することだけではなく、徐々に発症する結核患者の発見、感染源としてのリスク評価、潜在性結核感染症の診断と治療、感染予防策の立案と施行など様々な役割が要求される。さらに近年では、関節リウマチをはじめとする免疫性炎症性疾患に対する生物学的製剤による治療の有用性が明らかになり、その使用量が飛躍的に増加している。その反面、副作用としての結核を含めた感染症が併発しており、その診療マネジメントに関しての重要性が増してきている。

本シンポジウムでは、我が国での抗酸菌感染症の現状を踏まえて、結核の現状を再確認すること、新たに抗酸菌治療薬として適応拡大を受けたフルオロキノロン薬の使い方を理解すること、非結核性抗酸菌症の診断と治療について理解を深めることを目的としてプログラムを組み、それぞれのエキスパートの先生方からご講演をいただくこととした。これまでの理解に加えて最新の話題を提供していただき、会員の皆様と情報を共有しながら「結核の現状と診断」と今後の展望について議論を進めてみたい。

本シンポジウムによって、日本感染症学会員と日本化学療法学会員の皆様の抗酸菌感染症の診断と治療に対する理解がより一層深まることを心から願うものである。なお、本シンポジウムの聴講者は日本結核病学会の結核・抗酸菌症認定医・指導医認定制度規則に定める単位を20単位付与される。また、結核・抗酸菌症認定医・指導医・エキスパート資格更新の申請に限り、「生涯教育セミナー」受講の代わりとすることができる。

1. 結核の現状と診断

仙台赤十字病院呼吸器内科

三木 誠, 清水川 稔

【結核の現状】日本の結核患者数は年々減少し続けているとはいえ、2015年には新登録結核患者が年間18,280名(人口10万あたり14.4人)おり常に念頭に置くべき感染症に変わりはない。なお、新登録患者数に占める割合は、60歳代が12.8%、70歳代が20.6%、80歳以上が38.3%であり、高齢者での頻度が高い。また、外国生まれが6.4%(1,164人)を占めている。

結核罹患率の減少により直接診療する機会が減少したため、医師の知識・経験不足による「診断の遅れ」や結核集団感染事例が生じており、医療施設を受診してから診断(登録)されるまでの期間が1カ月以上要した患者の割合が21.5%を占め、医師の結核に関する知識の習得ならびに診断能力向上が求められている。

【検査法の進歩】感染症の診断の基本は病原微生物の同定であり、まず抗酸菌塗抹検査、抗酸菌培養検査、核酸増幅

法などにより結核菌またはその遺伝子を検出し、さらに抗酸菌同定検査、感受性試験へと検査を進める。補助的・間接的には、病理検査における特異的所見の確認、リンパ球の菌特異蛋白刺激によるインターフェロン γ 遊離試験(interferon-gamma release assay: IGRA)、画像検査を行う。

なお潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection: LTBI)に関しては、本邦ではBCGを行っているためにツベルクリン反応検査は結果の判断に難渋するため、IGRAで判定する。IGRAにはクオンティフェロン(QFT)とT-スポットがあるが、現在のところ両者の優位性に関しては結論が出ていない。なお、結核菌群以外にも特異抗原(ESAT-6, CFP10, TB7.7)に反応してインターフェロン γ を分泌する非結核性抗酸菌群(*Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium flavescens*, *Mycobacterium gastri*, *Mycobacterium goodii*)があることに注意を要する。

結核菌の同定から感受性試験の結果を得るまでに非常に長い時間を要していたが、耐性遺伝子同定キットとしてラインプローブアッセイ法を用いるジェノスカラーが利用可能となった。これによりRFP, INH, PZAに対する耐性を迅速に診断できるようになった。また、保険収載はされていないが限られた施設ではGenXpert, MALDI-TOF MS, 抗酸菌遺伝子解析(16SrRNA, rpoB, dnaJ, hsp65, whole genome)を行っており、協力を依頼すると臨床の幅が広がる。

【肺結核の鑑別診断】本邦では結核菌感染者のうち約10%が発病し、初感染に引き続き発症する一次結核症(初感染結核症, 初期結核症ともいう)と、数年~数十年を経て発症する二次結核症(既感染結核症, 慢性結核症ともいう)とに分類されるが、感染臓器は肺が9割以上を占める。

早期肺結核では画像上tree-in-bud appearanceを呈し、急性細気管支炎、マイコプラズマ肺炎などとの鑑別が困難である。一次結核症や免疫抑制状態での肺結核では浸潤影を呈し肺炎との鑑別が必要である。空洞陰影を認める場合には、肺癌、肺化膿症を含め鑑別疾患は多岐にわたる。特に診断が難しいのは再発症例であり、画像所見の変化を認めなくとも起こり得るため、咳・痰の悪化や発熱が続くときには喀痰抗酸菌検査を積極的に行うべきである。

【遭遇する機会がさらに少ない肺外結核の診断の難しさ】肺外結核の部位としては、骨・関節(主に脊椎)、胸膜・腹膜・心膜、リンパ節、咽頭・喉頭・中耳、脳・髄膜、腸、腎・尿路、性器、皮膚、眼があり、肺外結核の新登録患者数は6,241人であり、遭遇する機会が稀なため、感染症専門医(抗酸菌症専門医)と他科とのコラボレーションが重要である。

講演では、鑑別困難な症例を提示し、画像診断のピットフォールや各種抗酸菌検査の特徴を中心に、肺結核・肺外結核診断のキーポイントを示す予定である。

2. 抗酸菌でのキノロン薬の使い方

複十字病院呼吸器センター呼吸器内科

佐々木結花

【はじめに】キノロン、特にノルフロキサシン以後に登場したフルオロキノロン（Fluoroquinolone：以下 FQ）薬は、抗酸菌治療に大きな役割を有し、期待も高い。結核（*Mycobacterium tuberculosis* complex：以下 TB と略）菌に対して効果を有する反面、一般抗生剤としても著効を示すことから、TB 診断を遅くすることが報告されている。また非結核性抗酸菌（Nontuberculous mycobacteriosis：以下 NTM と略）症治療に対しては、実際の効果より過剰に評価されている場合もある。今回文献的検討を加え、臨床現場での治療について報告する。

【結核】2015 年 12 月、LVFX（経口薬）の結核への適応拡大を示し、2016 年 1 月、LVFX（経口剤）は感染症法の下、薬剤費減免の対象となった。LVFX は抗結核作用が知られ、広く結核治療において水面下で用いられてきた。肺結核初回治療標準治療 A は INH、RFP、PZA を主軸とし SM ないしは EB を 2 カ月間併用するという治療レジメは、LVFX 投与が可能となった現在も変わってはいない。日本結核病学会治療委員会が示す「結核医療の基準」見直し¹⁾では、LVFX を second line drugs の最上位におき、標準治療において副作用が生じた時、ないしは標準治療薬剤に耐性を生じた時に用いる、としている。INH、RFP 投与が副作用等で行えない場合、LVFX が最強の代打であるが、その効果は同等ではなく、治療期間、治療レジメンの変更が必要である。

【TB 菌に有効な FQ 剤】FQ 薬投与における結核診断率や診断の遅れへの影響は報告が多数認められている²⁾。FQ 薬についていずれが結核への効果があるか知る必要がある。手嶋らは 2011 年に販売されていた FQ 薬について MIC-濃度比較法、PK-PD を検討し³⁾、結核治療への適応の可能性が高い薬剤は OFLX、LVFX、GFLX、PZFX、PUFX、MFLX、GRNX であり、STFX は可能性があるとされている。これら薬剤投与計画時は結核を意識しながら行うべきである。

【*Mycobacterium avium* complex (MAC) 症治療における FQ 薬】MAC 治療において難渋し、FQ を投与したくなる場面は多々ある。FQ 剤の効果について、培養陽性が継続した 41 例に MFLX を投与し約 1/3 の患者で改善したという報告⁴⁾、CAM と GFLX の有効性は同等とする報告⁵⁾、難治 MAC 症治療に STFX を含む治療は有効であった⁶⁾という報告がある。現在日本結核病学会非結核性抗酸菌症治療委員会では、標準治療薬が副作用で使用不可の場合、標準治療で効果が乏しい場合、CAM 耐性の場合について用いること、FQ 剤としては STFX が妥当である⁷⁾と述べており、今後長期成績や重症例についての詳細な検討が待たれる。

【MAC 以外の NTM 症における FQ 薬】NTM 治療における FQ 薬について、菌種別に有効とされている場合もある。

M. kansasii は LVFX の有効性⁸⁾が知られており広く用いられている。迅速発育菌で最も高頻度で見られる *M. abscessus* では、外来維持治療に LVFX あるいは STFX を含めることが推奨され⁹⁾用いられているが、現在比較試験による検討はなされていない。

【まとめ】抗酸菌症において FQ 薬は重要な位置を占めるが、今後患者数の増加が予想される NTM 症では、病状の変化を長期に詳細に観察し、FQ 薬の効果を判定していく必要があると考えられる。

文献：

- 1) 日本結核病学会治療委員会：結核 2014；89：683-690.
- 2) Grossman RF, et al：Int J Infect Dis 2014；18：14-21.
- 3) 手嶋大輔，他：Shujitu Ronso 2014；421-430.
- 4) Koh WJ, et al：Antimicrob Agents Chemother 2013；57：2281-5.
- 5) Fujita M, et al. J Infect Chemother 2012；18：146-151.
- 6) Fujita M, et al：Open Forum Infect Dis 2016 Sep3 (3)：owf147.eCollection 2016.
- 7) 小川賢二：非結核性抗酸菌症診療マニュアル 2015：76-88.
- 8) American Thoracic Society：Am J Respir Crit Care Med 2007；175：367-416.
- 9) 倉島篤行：比較的稀な菌種による非結核性抗酸菌症の治療，結核 2011；12：923-932.

3. 非結核性抗酸菌症の治療

長野県立須坂病院呼吸器・感染症内科

山崎 善隆

非結核性抗酸菌症（nontuberculous mycobacteria：以下 NTM）による呼吸器感染症は近年増加しており、重要な感染症になってきている。肺 NTM 症の罹患率は 2007 年の全国調査では人口 10 万人あたり 5.70 人であったが、2014 年には人口 14.7 人と倍増していた。その中で *Mycobacterium avium* complex (MAC) が 88.8% と大多数を占め、日本の罹患率の上昇は肺 MAC 症の増加が主たる要因と考えられる。一方で、韓国、中国、東南アジアなどでは MAC よりも迅速発育性である *Mycobacterium abscessus* が多いと報告され、肺 MAC 症の割合が高いのは日本に特徴的な分布である。MAC は家庭のシャワーヘッドや風呂の給湯口、ガーデニングの土壌などにコロニゼーションし、ミストや土塵と一緒に経気道的に吸入することによって発症する。肺 MAC 症患者の病変部位から施行した気管支肺胞洗浄液（BALF）の検討では、健康人に比し、IL-6、IL-8 が有意に上昇し（Yamazaki, Eur Respir J 1998）、さらに増悪群では不変群に比し、BALF 中の好中球が有意に増加し、IL-8 が有意に上昇していた（Yamazaki, Am J Respir Crit Care Med 1999）。また、Hayashi らは肺 MAC 症患者 634 例を 4.7 年間（中央値）診療して、肺 MAC 症が増悪して死亡に関与する因子を多変量解析により検討し

たところ、BMI<18.5 kg/m²、貧血、血清CRP>1.0 mg/dL、画像上、線維空洞型を呈すること、と報告した (Am J Respir Crit Care Med 2012)。肺 MAC 症における感染局所に生じる炎症が全身性炎症性疾患に波及していると推定されるので、局所の感染コントロールに加えて、体重減少、筋量の低下など全身炎症性症候群の改善を注目する必要がある。また、痩せは肺 MAC 症の重要な増悪因子なので栄養的な介入は重要である (Wakamatsu, Pulmonary Med 2015)。肺 MAC 症の治療開始のタイミングは血痰・咯血など自覚症状がある場合、胸部画像上線維空洞型の所見を有するもの、結節・気管支拡張型の所見で病巣が広範囲なもの、などである。クラリスロマイシン、リファンピシン、エタンブトールなど多剤併用療法が推奨される。排菌が陰性化しない場合には長期治療を要し、病変の進行した部位 (特に嚢状気管支拡張や空洞病変) を外科的に肺切除することも考慮される。一方で、肺 MAC 症に対する維持療法として Erythromycin (EM) 少量長期投与の有効性が報告されている (Komiya, Int J Antimicrob Agents 2014)。増悪傾向のある高齢者や多剤併用療法後の患者の維持療法として有用な治療法の一つである。一方で、迅速発育菌である *M. abscessus* に対して、βラクタム系抗菌薬 (IPM/CS, FRPM) やクラリスロマイシン、アミノグリコシド系抗菌薬 (AMK) が推奨されるが、保険適応になっていない抗菌薬もあり、今後適応の拡大が課題である。肺 MAC 症に対する多剤併用療法では内服コンプライアンスが重要である。自己判断による不規則な内服や中断、副反応で減量するとクラリスロマイシン (CAM) 耐性化が出現し、予後が明らかに不良になる (Griffith, Am J Respir Crit Care Med 2006)。難治性肺 MAC 症に対して Liposomal Amikacin などの新薬に期待されているが、強力な殺菌の薬剤が開発されることと共に全身性炎症性疾患をコントロールする抗炎症療法についても合わせて検討していくことが重要である。

4. *Mycobacterium abscessus* complex 症の診断と治療

東京病院呼吸器センター

川島 正裕

非結核性抗酸菌症 (NTM) は近年増加の一途を辿っている。平成 26 年度厚生労働省厚生労働科学研究「非結核性抗酸菌症の疫学・診断・治療に関する研究」のアンケート調査によると、年換算推定罹患率について菌種別で、*Mycobacterium avium* complex 症が 88.8% (人口 10 万対 13.1) と圧倒的に多く、*Mycobacterium kansasii* 症 4.3% (人口 10 万対 0.6)、*Mycobacterium abscessus* 症 3.3% (人口 10 万対 0.5) がそれに続く。平成 13 年に実施された非定型抗酸菌症研究協議会による調査結果との比較では、*M. abscessus* 症の年換算推定罹患率は人口 10 万対 0.1 から 0.5 と急速に増加しており、*M. abscessus* 症は注目に値する病態と言える。

M. abscessus は迅速発育菌に属し、ヒトに対して呼吸

器や皮膚・軟部組織に感染症を惹起する。臨床分離株の全ゲノム解析の結果 *M. abscessus* は、*M. abscessus* supsp. *abscessus* (MAA)、*M. abscessus* subsp. *massiliense* (MAM)、*M. abscessus* subsp. *bolletii* (MAB) の 3 亜種に分類され、*M. abscessus* complex と総称される。

保険収載上、培養分離株に対する複数菌種を標的とした抗酸菌同定法として DNA-DNA Hybridization 検査 (DDH 法) があり、*M. abscessus* complex を含む 18 菌種の同定が可能だが、*M. abscessus* complex の亜種同定は検出対象外である。*M. abscessus* complex の亜種同定は、16S rRNA、rpoB、hsp65 遺伝子などを用いたダイレクトシーケンシング法、反復配列数多型解析法 VNTR ならびにマトリックス支援レーザー脱イオン化飛行時間型質量分析法 MALDI-TOF MS 等の方法により一部の専門施設で実施されている。

臨床分離株での *M. abscessus* complex における 3 亜種の分離頻度に関して、Harada らは 102 例の肺 *M. abscessus* complex 症の臨床分離株において MAA 72 人 (71%)、MAM 27 人 (26%) および MAB 3 人 (3%)、Nakanaga らは 115 例の *M. abscessus* complex 症の臨床分離株において MAA 69 人 (60%)、MAM 43 人 (37%) および MAB 3 人 (3%) と報告し、本邦では MAA が MAM より高頻度に検出され、MAB は極めて少ない傾向が見て取れる。また Harada の報告を含む複数の研究で、排菌陰性化率などの化学療法に対する反応性に関して MAM では MAA や MAB と比較し良好であると報告されている。*M. abscessus* complex 症は亜種毎に化学療法への反応性が異なるため亜種同定は重要であり、保険収載下で実施可能なキット化された亜種同定検査法の確立と臨床現場への早期導入が望まれる。

本シンポジウムは、近年の *M. abscessus* complex 症の診断・治療に関する update を提示するとともに、当科において肺 *M. abscessus* complex 症に対して亜種同定・薬剤感受性検査を実施した症例の臨床データの後ろ向き解析を元に、過去の報告との相違を踏まえ、診断の精度や治療成績向上に何が必要かを皆さんとともに考える場とした。

5. 自己免疫性非結核性抗酸菌症—抗インターフェロン-γ自己抗体陽性症例の検討—

新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科

坂上 拓郎、菊地 利明

本邦だけでなく、世界的に有病率の増加が報告される非結核性抗酸菌 (NTM) 症は肺だけでなく、全身に病巣をきたしうる。感染経路や重症化のメカニズムは不明であり、個人における疾患感受性に関する検討も未だ緒についたばかりである。特定の微生物に対する個体における感染症の成立、または治療ストラテジーを考察する際に、病原微生物要因と宿主要因を双方向から検討することが必須である。NTM 症の病原微生物要因に限って論じた場合には、

現在知られている 150 種以上の抗酸菌のなかで 30 種程度がヒトに対しての感染性を持つことが言われており、これは異なる形質による病原微生物要因と言えるであろう。肺 NTM 症での宿主要因は中年期以降の痩せ型の女性に多いことが言われるが、その病理学的機序は不明である。一方で播種性 NTM 症では宿主要因として HIV 感染症による後天性免疫不全、IFN- γ IL-12 経路に関わる分子の遺伝的欠損を背景とした先天性免疫不全が知られる。

近年、こうした既知の明らかな免疫不全症を有さないにも関わらず播種性 NTM 症 (dNTM 症) を発症した患者の一部から抗インターフェロン- γ 自己抗体 (IFN- γ Ab) が検出されることが報告され、感受性に関わる因子または後天性免疫不全の部分症として注目を集めている。2016 年には検出抗体が認識するエピトープは IFN- γ の C 末端付近に限局していることも報告され、NTM 症の宿主感受性を規定する自己免疫学的な要因である可能性が高い。

本邦からは 2007 年、2009 年に症例報告がなされたが、以後は報告例がない期間が続いていた。我々は 2009 年の報告症例を経験したこと、系統的な診断が必要と考えヒト検体からの検出法を構築してきた (J Infect Chemother. 2014)。更に 2012 年 1 月から各施設より測定依頼をいただき抗 IFN- γ Ab 陽性例の解析を進めている。現在までに 83 例の解析を行い 27 例の陽性例を見出し、その全てが dNTM 症例であった。初期症状に特異的なものではなく、悪性リンパ腫を疑われた例が最も多かった。dNTM 症と診断されるまでに要する期間は平均で 4 カ月であった。検出菌のうち 70% が MAC であり、迅速発育菌が 20% であった。病変は肺 (66.7%)、骨 (63.0%)、リンパ節 (48.1%) をはじめ全身に分布した。全例に抗菌化学療法が、2 例に追加治療として抗 CD20 モノクローナル抗体の投与が行われた。6 例が平均 2.25 年の期間を経て治療を終了したが全例で再燃を認めた。最終的に 4 例が死亡した。

IFN- γ Ab 陽性の dNTM 症は新たな疾患概念であり、我々の検討結果が示唆するように既知の免疫不全を有しない例における NTM 症とは異なる臨床表現型を持つ。本疾患では抗体産生という自己免疫機序と重症 NTM 症の発症の間に重要な関連が示唆され、“自己免疫性非結核性抗酸菌症”という概念で認識すべき疾患である。

シンポジウム 14

日本熱帯医学会合同シンポジウム

蚊媒介感染症—今日における対応の課題—

国立国際医療研究センター研究所熱帯医学・マラリア研究部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⁾

2014 年夏に 70 年ぶりにデング熱の国内流行が都内の代々木公園などを中心として発生し、大きな社会問題となった。これまで熱帯感染症であるデング熱に対してなじみが少なかったわが国の実地臨床医に対して、2014 年 9 月にデング熱診療ガイドライン (第 1 版) が発出された。

その後、2015 年 5 月にはデング熱・チクングニア熱の診療ガイドライン (第 2 版) が改訂された。また、2014 年度末には、国は「蚊媒介感染症に関する特定感染症予防指針」が発出した。この指針では平常時の予防対策として、大規模公園などのリスクの高い地点における継続的な幼虫蚊の発生源対策、成虫蚊の駆除などが盛り込まれた。その後、国、地方自治体及び医療サイドによる積極的な対策実施により、2015 年シーズン以降、国内デング熱症例は探知されていない。

さらに、2016 年に入るとブラジルなど中南米、オセアニア地域などでジカウイルス感染症とそれに関連する小頭症などの先天異常やギラン・バレー症候群の発生が注目された。このため、2016 年 2 月に WHO は緊急事態宣言をするに至った。このため、わが国では蚊媒介感染症の診療ガイドライン (現在は 4 版) が発出され、現在に至っている。

本シンポジウムではジカウイルス感染症に関して、その疫学状況を松井佑亮先生に、ウイルス学・病理学的視点から鈴木忠樹先生にご講演いただく。また、臨床側からデング熱の重症例に関する臨床経験を遠藤真佑先生に紹介していただく。一方、輸入マラリア症例数は熱帯熱マラリアをはじめとして毎年数十例が報告されていることから、狩野繁之先生に薬剤耐性マラリアの治療について解説をお願いした。また、本セッションの共通の話題として、沢辺京子先生にわが国における防蚊対策の現状と課題について紹介いただく。

各演者が会場の聴衆と今日の蚊媒介感染症の課題を議論し、今後の蚊媒介感染症対策に資するシンポジウムとなることを期待している。

1. デングショック症候群の臨床経験

新潟市民病院救急科¹⁾、同 腎臓・リウマチ科²⁾、同 感染症内科³⁾

遠藤 真佑¹⁾ 溝内 直子¹⁾ 吉田 暁¹⁾

熊谷 謙¹⁾ 廣瀬 保夫¹⁾ 近藤 大介²⁾

手塚 貴文³⁾ 塚田 弘樹³⁾

【緒言】デング熱は熱帯・亜熱帯地域を中心に年間約 1 億人が罹患するウイルス性感染症である。無症候性も多く、発症しても多くは自然軽快するが、一部が重症化する。重症化は 2 回目以降の感染で生じることが多いとされている。日本では旅行者が現地で初感染したという報告が主であり、重症例の報告は少数である。われわれが確認できた範囲で死亡例の報告は 11 年前の 1 例のみで、流行地に滞在歴のある真菌菌血症合併という症例であった。われわれはフィリピン出身の 30 代女性が一時帰国した際に感染・発症した重症デングの 1 例を経験したので報告する。

【症例】フィリピン出身で 15 年程前からは日本で生活していた女性。当院受診の 2 週間前に帰省し、受診 5 日前に現地で倦怠感・頭痛・腹部症状を発症、受診 3 日前に現地医療機関を受診し経過観察とされた。症状は改善せず、むしろ下血やふらつきを伴うようになるなど増悪し、帰国翌日

に自宅から近い二次病院を受診したがより大きな病院を受診するように指示され、家族に担ぎ込まれる形で当院救急外来を受診した。

受診時は血圧を測定出来ない程のショック状態で、意識は朦朧、吐下血と全身性の紫斑を認め、一見して全身状態は非常に重篤であった。血液濃縮と血小板減少・凝固異常 (Plt 6000, PT 15%), 高度肝障害 (AST 21120), 高度腎機能低下 (eGFR 9), DIC, 低アルブミン血症, 高乳酸血症を伴う著明な代謝性アシドーシス (pH 6.878, HCO_3^- 6.8, Lac 14.3), 低血糖, 胸腹水を認めた。

敗血症性ショック・出血性ショック, 多臓器不全と診断し, 輸液・輸血負荷とノルアドレナリン, ヒドロコルチゾン, 人工呼吸管理, MEPM で初療を開始した。初療に反応し入院翌日には血圧測定可能なまでに循環は改善したが, 無尿が続き電解質異常も増悪, アシドーシスの改善も乏しく CHDF を開始した。第3病日にはARDSを生じ呼吸状態が悪化, 第4病日に行ったデング熱迅速検査が陽性となり, 第5病日に保健所に依頼したPCR検査で陽性が確認され, 一連の病態は重症デング (デングショック症候群), 出血性ショック, 急性肝不全 (ショック肝), 腎前性AKI (ATN合併) と診断した。迅速検査ではIgG陽性を示し既感染が示唆された。

第5病日に瞳孔不同が出現, 頭部CTで脳浮腫が認められ, 第6病日に不整脈が頻発するようになり, 同日永眠された。剖検は許可されなかった。

【考察】デング熱は世界中で増加しており, その分布域についても拡大が懸念されている。日本国内でも報告数が増えており, 重症化予測の重要性は今後いっそう高まっていくものと思われる。本例は既感染の可能性もある患者がデング熱流行地域で腹部症状を含む体調不良で発症し, 適切な経過観察のない中で経時的に症状増悪しショックに至った症例であり, より早期の治療介入の機会もあったかもしれない。重症デングの治療の柱は可及的早期の循環立ち上げであるが, 当院受診時には血漿漏出に出血性要素も合併した重度ショック状態で多臓器不全に陥っており, ショックを脱した後も各臓器機能の改善は得られず, 救命出来なかった。

本例は, 重症化予測の重要性を訴える症例であり, デング熱を含む海外感染症を診療する医療機関・医療従事者にとって教育的示唆に富むものと思われた。

2. わが国における薬剤耐性マラリアの治療

国立国際医療研究センター研究所熱帯医学・マラリア研究部

狩野 繁之

2016年にはリオデジャネイロ・オリンピック/パラリンピックが開催され, また後半は世界の政治情勢が不安定になり, 円高が進んで日本人海外出国者数が増加の傾向にある。一方, インバウンドの旅行者数は, 2016年に初めて年間2,000万人を超え, 彼らが日本に持ち込んで国内流行を定着させるかもしれない“国際的に脅威となる感染症”

の1つに, マラリアも書き上げられている。輸入マラリア報告数は, 国立国際医療研究センター (NCGM) の国際感染症センター (DCC) トラベルクリニックの統計では増加傾向にあり, さらに熱帯熱マラリアによる死亡例の国内報告も側聞している。2020年に東京で開催されるオリンピック/パラリンピックの時に, それらの渡航者数などのくらいに上昇しているか, 予想もつかない状況になってきている。即ちマラリアは, 感染症学に携わるすべての医療従事者が, 今そこにある脅威として対応を考慮しなければならない疾患である。

わが国の薬機法下で急性期のマラリア患者に処方できる薬剤は, メフロキン (メファキン「ヒサミツ」錠) とアトバコン/プログアニル (マラロン配合錠) にほぼ限られる。この状態を克服するには, どうしてもアルテミシニン (artemisinin: 青蒿素) 誘導体の国内への導入が必要である。アルテミシニンは, およそ2,000年前から中国で用いられてきた生薬で, その新たな構造解析と抽出法が評価され, 開発を主導した中国のTu Youyou氏が, 2005年のノーベル生理学・医学賞を獲得したことは記憶に新しい。artemisinin-based combination therapy (ACT) として, たくさんの種類の混合薬剤が既に世界では使われているが, 重症マラリアへの効果, 多剤耐性マラリアへの有用性, 原虫血症や発熱を抑える時間的速効性, 製剤の副作用の軽微さなど, その薬剤としての顕著な効能が評価されており, わが国の輸入マラリア症例へのACT (アルテメテル/ルメファントリン配合錠) の適用承認が待たれる。さらには, アルテミシニン誘導体 artesunate 静注薬の重症マラリアでの特効性が次々と報告されており, 何らかの形で, 日本国内で使えるようになることが強く望まれる。

そして, 三日熱マラリアのアジア太平洋地域からの輸入例が, わが国では一定の割合を占めているが, 肝内型の休眠原虫 (ヒプノゾイト) を殺滅するプリマキン (プリマキン錠15mg「サノフィ」) の国内製造販売承認が得られ, 市販されるようになった (2016年6月)。日本国内では, アジア太平洋に拡散し始めたプリマキン耐性三日熱マラリア原虫に対処した用量 (30mg/日, 1日1回14日間) が勧められている。プリマキンの承認で, わが国内での三日熱マラリア, 卵形マラリアの根治治療が可能となった。

マラリアの予防に関しては, 2013年2月よりわが国で使用が認可されたアトバコン/プログアニル (マラロン配合錠) による予防が広く行われる様になってきた。NCGM/DCCでは年間400例を超えるクライアントに, マラロンを予防用に処方している。さらには用法・用量の変更に係る国内製造販売承認が得られ, 「マラロン小児用配合錠」の剤形が追加され販売されるようになった (2016年6月)。小児のマラリアの治療/予防も, これできめ細かく行うことが出来る。

わが国におけるマラリアの医療状況について, その理想と現実を議論したい。

3. 蚊媒介感染症の疫学状況とわが国の対応

国立感染症研究所 FETP¹⁾, 同 感染症疫学センター²⁾

松井 佑亮¹⁾ 大石 和徳²⁾

グローバル化時代において、新興・再興感染症は世界中で発生し続けている。また、地球温暖化により、マラリアやデングウイルスなどを媒介する蚊の生息地域が拡大し、活動期間は長期化している。わが国でも、蚊媒介感染症は最も警戒すべき外来感染症のひとつである。蚊媒介感染症は、感染症法に基づく感染症発生動向調査の4類感染症に指定されており、海外からの帰国者・入国者から毎年継続的に報告されている。

2016年3月政府は、リオデジャネイロオリンピック・パラリンピックに先だって、「ジカウイルス感染症に関する追加的な対応（第3弾）」を取りまとめ、「夏の蚊対策国民運動」を展開し、日本国内でもジカウイルス感染症が注目を浴びたことは記憶に新しい。ジカウイルス感染症は、一般的にはデングウイルス感染症よりも症状は軽度であるが、ギラン・バレー症候群や急性脊髄炎、髄膜脳炎との関連性が指摘されている。更に、2015年からのブラジルを中心とする中南米・カリブ海地域での大流行では、妊娠中のジカウイルス感染による胎児の小頭症との関連が疑われ、2016年4月には、米国CDCはジカウイルス感染が小頭症の原因となることを認めた。また、蚊媒介による感染や母子感染（胎内感染）に加えて、性行為を介した感染や輸血を介した感染についても確認されている。WHOによると、2016年11月10日の時点で、75の国や地域から蚊媒介によるジカウイルス感染が報告されている。厚生労働省では、2016年10月21日の時点で、65の国や地域を流行地域として定めている。

国内での対応として、まずは、主たる感染経路である蚊媒介に関して、これらの流行地域への渡航者にジカウイルス感染症の情報提供及び防蚊対策の徹底をより一層周知することが重要である。また、諸外国と連携し、ジカウイルス感染症の臨床症状・検査所見、小頭症等の先天異常やギラン・バレー症候群等の神経合併症に関する新たな知見を収集していく必要がある。また、妊婦がジカウイルス病を疑われた場合は、蚊媒介感染症の診療ガイドライン（第4版）に基づいて適切に対応する。ジカウイルス感染症の検査対象となる妊婦については、ジカウイルス感染症協力医療機関等の専門医療機関に紹介し、母子感染症を専門とし、適切なマネジメントが可能な医療機関における評価を経て、必要なジカウイルス検査を国立感染症研究所で実施する。

上記のように、2016年の蚊媒介感染症領域の国内での最大の関心事はジカウイルス感染症であったが、実際の輸入症例の報告数ではデング熱が圧倒的に多い。デング熱の輸入症例数は、2010年以降は年間200例を超える年が多くなっており、輸入症例数としては、2015年には過去最高の報告数であった。近年、日本では媒介蚊であるヒトス

ジシマカの生息域が北上していることが報告されており、また流行地域からの帰国者・入国者の数が増加していることから、輸入症例を発端として国内流行が発生するリスクが存在している。2014年夏には東京で最終的に計160人を超える感染者を伴う国内流行が発生した。

本セッションでは、厚生労働省の「蚊媒介感染症に関する特定感染症予防指針」により、重点的に対策を講じる必要がある蚊媒介感染症として位置付けられているジカウイルス感染症、マラリア、デング熱及びチクングニア熱について、疫学状況と日本の対応について議論する。

4. ウイルス学・病理学的視点—ジカウイルス感染症— 国立感染症研究所感染病理部

鈴木 忠樹

ヤブ蚊によって媒介されるフラビウイルスであるジカウイルスは、デング、日本脳炎、ウエストナイルなどの急性熱性疾患や出血熱、脳炎の原因となるウイルスと近縁であり、比較的軽微な熱性疾患の原因であることが知られていた。フラビウイルスを含め節足動物媒介性のヒト病原体が先天異常の原因となる事はこれまで全く報告がなく、2015年秋にブラジルから発表されたジカウイルスと小頭症との関連性を指摘する報告は世界中の専門家に大きな驚きをもって受け止められた。また、この時のブラジル政府からの報告は科学的なデータが乏しいことなどから、ジカウイルスと小頭症との関連性については多くの議論を呼ぶ事となった。このような新興感染症に対して有効な対策を実施していくには、原因病原体を特定するとともに伝播様式や発病機構を理解する事が必要不可欠であるが、本疾患のような感染症による先天性異常は妊娠中に起こった急性感染から数カ月後に顕在化してくるという性質上、感染と疾病との因果関係や発病機構を明らかにすることは容易ではない。2016年初には事態を重くみたWHOにより国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（Public Health Emergency of International Concern ; PHEIC）が宣言され、ジカウイルス感染症の対策に様々なレベルで世界中が協力していく事となった。その結果、これまでに妊娠中に感染したジカウイルスが胎児に移行し、小頭症を始めとした重篤な先天異常を引き起こす事などが明らかにされている。一方、これまでの研究では臨床的に診断が容易である小頭症にフォーカスが当たり解析が進められてきているが、妊娠中のジカウイルス感染が確認された妊婦から出生した新生児には小頭症以外にも先天性内反足、先天性関節拘縮、視覚障害を認めるという報告や、障害の確認が難しい聴覚異常など、その他の脳の損傷や頭蓋顔面奇形など体の様々な部位の発達障害を引き起こす可能性も指摘されており、小頭症は先天性ジカウイルス感染症で引き起こされる障害の一部にすぎないと考えられている。このように先天性ジカウイルス感染症のスペクトラムは未だ十分に明らかになっておらず、これらの先天性ジカウイルス感染症で引き起こされる症候を先天性ジカ症候群とし、特定の先天異常に焦点を絞ることなく注意深い調査、研究を実施していくこと

が求められている。本演題では、ジカウイルス感染症の中でも特に先天性ジカウイルス感染症という新しい疾病に対してウイルス学および病理学的視点で実施されてきたこれまでの調査研究について紹介し、今後の研究の方向性や今後の対応における課題について議論したい。

5. 2014年のデング熱国内流行から学ぶ今後の防蚊対策

国立感染症研究所昆虫医科学部

沢辺 京子

2014年8月27日、国内で1例目のデング熱感染例が確認された。デング熱は亜熱帯・熱帯地方では頻繁に流行している感染症だが、患者には海外渡航歴はなく、国内で感染したと考えられた。その後次々と新たな感染者が報告され、2014年の国内感染者は合計で162名に達した。その多くが代々木公園をはじめとする東京都内の公園で蚊に刺されていたことが報道された。デング熱の国内感染は、1942年から3年にわたり西日本を中心に20万人にも上る大規模な患者発生が報告されているが、2014年の流行はそれ以来約70年ぶりの流行である。

東京都は9月4日から代々木公園の一部を閉鎖し、蚊の駆除とウイルス保有調査を行った。代々木公園では9月16日以降はウイルス保有蚊は検出されなかったが、蚊の活動がほぼ終息する10月31日まで公園は閉鎖された。一方、9月7日から閉園した新宿御苑では、9月26日までウイルス保有蚊が見出されたことが環境省と国立感染症研究所による調査で明らかになり、10月8日には一部開園、17日に全園開園となった。この間、代々木の森に加え、いくつかの推定感染地とされた場所でも媒介蚊調査とピレスロイド剤による成虫駆除が行われた。ほとんどの場所で殺虫剤散布後の成虫密度は散布前に比べて低下し、概ねよい効果が得られたが、一方で効果が低かった場所も存在した。公園閉鎖を始めたとするデング熱流行時の日本の対応に世界中が注目した。

翌2015年4月28日に厚生労働省は、デング熱とチクングニア熱を重点的な対策を講じる必要がある蚊媒介感染症と位置づけ、特定感染症予防指針を告示・適用した。同年東京都は、4月より都内の9公園で蚊成虫のモニタリングを開始し、その結果は逐次ホームページで公開された。特に代々木公園においては、夏季においても蚊の密度は非常に低く、昆虫成長制御剤（IGR）等による幼虫対策が徹底された結果と推察された。幸いにも2015年以降、国内感染例は報告されていないが、2016年には300例を超える輸入症例が報告され（うち1例は死亡例）、戦後最高を更新した。また、日本を訪れる外国人観光客の数は急増し、国内に持ち込まれるウイルス量は確実に増加している。デング熱の国内感染リスクは依然として高く、今後も発生する可能性は高いと言わざるを得ない。

一方ブラジルでは、2015年以降百万人規模とも言われるジカウイルス感染症が流行し、その流行域は南北アメリカ大陸に拡大し、東南アジアでも国内感染例が発生してい

る。ブラジルでは特に、ジカウイルス感染が疑われる小頭症の新生児が急増し（2016年までに4,000人を超えた）、ギラン・バレー症候群の発生との関連も指摘されるなど、その被害の深刻さも問題となっている。世界保健機関（WHO）は2016年2月1日に「国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態（PHEIC）」を宣言し、厚生労働省は2016年2月15日に、ジカウイルス感染症を病態によりジカウイルス病、先天性ジカウイルス感染症に分類し、感染症法における4類の全数報告疾患と定めた。また、リオデジャネイロやサンパウロなど都市部でも黄熱が流行し、中国ではアフリカからの輸入症例が急増するなど、ヤブカ属蚊（特にネッタイシマカとヒトスジシマカ）によって媒介される感染症は世界中に拡大している。

蚊は世界に約3,500種、日本国内にはそのうち約120種が生息するが、デング熱、ジカウイルス感染症の媒介蚊となり得るヒトスジシマカは、世界の熱帯から温帯地域に広く分布し、日本では、北海道を除く国内のほとんどの地域に生息している普通種である。本シンポジウムでは、2014年の夏以降行ってきた媒介蚊対策を紹介するとともに、ヒトスジシマカの特徴を概説する。今後の防蚊対策を考える一助になれば幸いである。

シンポジウム 15

救急医療の現場における感染対策—合同ワーキングによって得られた成果—

慶應義塾大学医学部救急医学¹⁾、広島大学大学院救急集中治療医学²⁾

佐々木淳一¹⁾ 志馬 伸朗²⁾

救急外来部門における感染対策には様々な解決すべき問題点を含有している。診療において求められる迅速性や、介入の複雑性・濃厚性が、感染対策を破綻させる要因となりうる。また、未知のものも含めた新興感染症対策、とりわけ職業感染予防についての考慮も必要である。職業感染予防は、医療従事者のみならず病院前の救急隊員を含め検討しなければならない。しかし、世界的にも救急外来での救急初期診療に特化したガイドラインは存在せず、科学的根拠も十分でない。この背景から、日本救急医学会が中心となり、日本臨床救急医学会、日本感染症学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会が合同で、救急外来における感染制御について検討する合同WGを立ち上げ活動を開始している。

本シンポジウムでは、1) 本邦における「救急外来」の感染対策の現状に関する救急科専門医指定施設対象の調査、2) 全国消防機関に対する病院前感染対策の実態調査、3) 日本臨床微生物学会認定臨床微生物検査技師登録者施設に対する微生物検査の即応状況・内容や検査技師の配備状況調査、などWG調査の最新成果を発表頂くとともに、4) 先進施設ICUにおける抗菌薬適正使用、について発表頂き、今後の取り組みについて議論を深めたい。

1. 学会主導による救急医療の現場における感染対策の構築—日本救急医学会「救急外来部門における感染対策検討委員会」合同WGによる活動—

慶應義塾大学医学部救急医学

佐々木淳一

救急外来部門における感染対策は、世界的にも救急外来での救急初期診療に特化したガイドラインは存在せず、院内感染に関するガイドラインやマニュアルの一部を流用し運用しているに過ぎない。また、救急外来部門にあてはまるとされている項目についても、その科学的根拠は乏しく、必ずしも妥当とは言えないものもある。一方で、救急外来部門の運営体制は、施設間格差が大きく、科学的根拠のある項目を強く推奨することにより、それぞれの施設・医療者にとって大きな負担を強いることも望ましくない。本合同WGは、このような現状を踏まえ、専門的学術団体として救急外来に行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、「救急外来」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を目的に設置された。委員会活動を効果的に行うためには、救急医療の視点のみならず感染対策（制御）よりの視点も踏まえた総合的な検討が必要であり、日本臨床救急医学会、日本感染症学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会との5学会合同WGを組織し活動している。最初に本邦における「救急外来」の感染対策の現状について救急科専門医指定施設（517施設）を対象に調査し（回収率59%、303/517）、各施設の感染対策の現状、検査体制など今後の委員会活動の基礎資料を収集した。次に、病院内と同様に感染対策が必要な病院前医療の感染対策の現状を把握することを目的として全国消防機関（736機関）に調査し（回収率90%、662/736）、消防組織の特殊性を考慮に入れた感染対策マニュアルの必要性が確認された。続いて、日本臨床微生物学会認定臨床微生物検査技師登録者施設（370施設）に調査し（回収率62%、229/370）、微生物検査の即応状況・内容や検査技師の配備状況を確認した。今後は、専門的学術団体として社会に向けて何らかの成果物を公表することを目標にしている。関係各位のご協力を頂ければ幸いです。

2. ハード面からの検討

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¹⁾、日本医科大学付属病院医療安全管理部感染制御室²⁾、東北大学大学院医学系研究科救急医学³⁾、東北大学病院高度救命救急センター⁴⁾、川崎医科大学救急医学⁵⁾、慶應義塾大学医学部救急医学⁶⁾、慶應義塾大学病院救急科⁷⁾

加藤 康幸¹⁾ 藤田 昌久²⁾ 工藤 大介³⁾⁴⁾
椎野 泰和⁵⁾ 佐々木淳一⁶⁾⁷⁾

2015年に発足した「救急外来部門における感染対策検討委員会」は、日本救急医学会、日本臨床救急医学会、日本感染症学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会との合同ワーキンググループ（WG）により活動している。

感染対策の運用（ソフト面）、施設環境（ハード面）、検査体制などについてこれまで議論を進めてきた。

2003年の重症急性呼吸器症候群（SARS）の流行以来、患者が最初に訪れる救急外来部門は感染性の高い新興感染症が発生した場合にしばしば流行拡大の場になることが指摘されてきた。2015年の韓国では救急外来部門が中東呼吸器症候群（MERS）の感染拡大を促し、西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行では診断が確定する前の患者の血液・体液に曝露した医療従事者が多数感染することとなった。一方、高齢者を中心に患者が未だに少なくない結核や輸入例をまれに経験する麻疹などの古典的な感染症、毎年季節的な流行を示すインフルエンザやウイルス性胃腸炎などの感染対策も求められている。

救急外来部門の感染対策はこのように重要であるが、ハード面の整備には課題が多いと考えられる。わが国では感染症法に基づき、一定の施設基準のもとに感染症指定医療機関が整備されてきたが、診断の確定した患者に入院治療を行うという機能に重点が置かれ、診断が確定する前の患者が受診する救急外来部門には十分な関心が払われてこなかったと考えられる。2015年4月に日本救急医学会専門医施設（517箇所）に対して実施されたアンケートにおいては、55%の施設が陰圧ユニットなし、30%の施設が隔離用個室あり（陰圧なし）、15%の施設が隔離用個室なしと回答している。一般医療機関の設備においては、このような施設間のばらつきが大きいと考えられる。

WGではこのような現状を踏まえながら、新興感染症対策を含んだ「日常診療に役立つチェックリスト」をコンセプトに、一般医療機関の救急外来部門における感染対策に関して推奨される事項をまとめつつある。ハード面では、重点管理が必要な環境として、玄関、受付、待合室、トイレなどを取り上げて推奨事項を示すほか、必要時に患者を隔離するための診察室を事前に指定しておくことが望ましいとした。玄関から診察室まで無理のない患者動線を確保し、職員に周知しておくことも重要である。また、関連する設備として、採痰ブース、患者搬送用アイソレーター、空調ユニットなどがあげられる。ハード面はソフト面と密接な関係があること、また改築などのタイミングを除いて現状を大きく変えることができないという性格にも十分配慮したいと考えている。WGの進捗状況について会員各位と情報共有したい。

3. 救急外来における感染対策の実施体制—ソフト面を中心に—

国立成育医療研究センター感染防御対策室・感染症科

宮入 烈

救急外来には雑多な急性疾患をかかえた患者が受診するが、その中に特殊な対応が必要な新興感染症や、麻疹のように空気感染し、免疫不全患者が罹患した場合は重症化する疾患が含まれる。また、急性呼吸器感染症や消化器感染症に医療従事者が曝露され感染源となるリスクも抱えてい

る。これらの感染症を効率良く発見し、伝播を予防する為には標準化された感染対策の実施体制が必要である。

感染対策を実施する為には、診療の流れや様々な手技に感染対策を組み込んでいくことが必要である。その為には、感染対策の専門的知識を現場で実施可能な対策に適用する必要があり、救急外来担当者と感染対策担当者の連携が必須である。院内感染対策委員会にも救急外来の責任者が入り、病院の方針がいち早く現場に反映され、現場の情報が執行部に提供される体制は危機管理上も重要である。

感染対策の具体策は、感染経路別予防対策、医療器材・環境の滅菌・消毒管理、サーベイランス、など多岐にわたる。システムとして整備すべき事項、そして定期的に実施状況の検証を行うためのチェックリストを用いる。

救急外来は院内感染対策上の水際対策のフロントラインに位置することが大きな特徴である。感染症法に則り、エボラウイルス病・MERSなどの新興感染症については、行政からの最新の通知と感染症の流行状況を確認し、外来受付の段階で表示や問診でスクリーニングを実施する。しかし多くの場合は、患者が発熱、咳嗽、嘔吐、下痢などを訴えて来院した時点では診断名や病原体は原則不明である。したがって、感染対策の観点からは、伝染性疾患を症状別に大別し、リスクを最大限に見積もった上で経路別予防策を講じることが要求される。患者来院から受付、診察にいたるまでの業務の流れのなかで、感染症に関する対応をトリアージに組み込む事で円滑な対応が可能となる。まず問診票で発熱や発疹、上気道症状の有無を確認し、また患者からの申し出を促すための掲示物を作成する。更に各職員の役割を明確にし、取りこぼしのないような2重・3重のセーフティネットを構築する。また、救急搬送に伴う消防隊員や他の医療機関との連携も救急外来における特殊性の一つである。情報の共有、連絡体制、搬送車内における感染対策の実践についての整備が必要とされる。

最終的な実施体制は、各病院の組織、構造、リソースによって異なり、現場を中心とした調整が必要である。

4. 救急外来部門における微生物検査体制

東邦大学医療センター大橋病院外科¹⁾、広島大学大学院救急集中治療医学²⁾、堺市立総合医療センター³⁾、慶應義塾大学医学部救急医学⁴⁾、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)⁵⁾

渡邊 学¹⁾ 志馬 伸朗²⁾ 森田 正則³⁾
佐々木淳一⁴⁾ 柳原 克紀⁵⁾

【目的】日本救急医学会では、「救急外来部門における感染対策検討委員会(ERIC)」を設置し、日本臨床救急医学会、日本感染症学会、日本環境感染学会および日本臨床微生物学会との合同ワーキンググループにより、救急外来部門における感染対策の現状調査を行っている。そこで、検査技師を対象として、日本臨床微生物学会との共同により微生物検査部門の充実度を評価するためのアンケート調査を行ったので報告する。

【方法】日本臨床微生物学会認定臨床微生物検査技師登録者施設(370施設)を対象として「救急外来部門における微生物検査体制」について書面での調査を行った。

【結果】229施設(62%)より回答を得られた。救急医療機関の分類では、三次救急49%、二次救急47%、一次救急4%であった。微生物検査室は、24時間365日対応可能施設は10%であり、52%の施設が平日日勤のみの対応であった。検査部で24時間365日対応可能な検査は、グラム染色38%、抗酸菌染色50%、一般培養39%の施設であった。血液培養検査は、92%の施設で24時間365日対応可能であった。

【考察】救急外来で微生物検査を即応できることは、適切な感染症初期診断から経験的抗菌薬選択の助けになるのみならず、患者予後及び抗菌薬適正使用に貢献しうる重要な点であり、整備の余地がある。今回の現状調査を通じて、救急部門と整備状況の関連性、および、整備に向けての介入ポイント：救急側/検査側、を抽出することにより問題解決への糸口を見つきたい。

5. 集中治療室における抗菌薬適正使用

兵庫県立こども病院感染症科

伊藤 雄介、笠井 正志

目の前のこどもに最善を尽くしながら、未来のこども達に抗菌薬を残す。

救急集中治療領域は患者の緊急度や重症度が高く、治療の失敗が予後に大きく影響するため抗菌薬の選択も比較的広域になりがちである。一方、ただ重症だからという理由で思考停止に陥りむやみに広域抗菌薬を選択していくと、目の前の患者にも将来の患者にも使える抗菌薬がなくなってしまう懸念がある。

演者は2015年度まで、あるこども病院において集中治療科医として診療を行う傍ら、病院全体におけるASP活動を担ってきた。2016年度からは別のこども病院に異動し、新設感染症科の感染症科医として新たな形で集中治療室におけるASPに関わっている。前職の病院では2013年にASPチームを発足以降、病院全体のカルバペネム系薬の使用量は約半減した。一方集中治療室におけるカルバペネム薬に関してはASPチームのメンバーが所属していたPICUと所属していなかったCICUにおいては異なる変化をみせ、CICUにおいての改善は乏しかった(PICU: DOT 41→27, CICU: 78→87)。これは患者背景の違いもさることながら、CICUにおいてASPチームの介入とコンサルト機能が十分に働かなかったためと推測された。現職の病院では感染症科として勤務をしているが、集中治療科の全患者の回診に同行し、集中治療専門医資格を有する感染症科医として、意見を述べほぼ全ての患者の感染症診療において初期から関わる事ができている。現職の病院では、CICUにおけるカルバペネム系薬のDOTは感染症科新設の前後で59.8から3.2とほぼ20分の1に減少しており、この間感染症死亡は発生していない。

集中治療などの比較的特殊とされる領域においても、そ

の診療背景を熟知した感染症科医の介入により広域抗菌薬の適正使用が遂行できると思われ、専門領域を知る感染科医と感染症を知る各科医の教育と協働が、今後暫くの日本の抗菌薬適正使用の鍵となると考えている。

シンポジウム 16

小児感染症関連ガイドラインのエッセンスと実際

福島県立医科大学小児科¹⁾、慶應義塾大学医学部小児科²⁾

細矢 光亮¹⁾ 新庄 正宜²⁾

近年、数多くの診療ガイドラインやガイドが発表されている。感染症領域においても細菌、ウイルス、真菌、寄生虫などの病原体別、呼吸器や中枢神経などの臓器別のガイドライン・ガイドの他、感染対策、予防接種、薬剤投与設計にかかわるものなど、非常に多岐にわたる。また、成人・小児・基礎疾患を特定したガイドラインも発表されており、どのようなガイドラインが存在しているのかを把握するのも難しくなっている。さらに、ガイドラインは診断・治療法の進歩とともに数年に一度更新されるため、新しい情報をアップデートすることは、自分に関わる領域であっても容易ではない。

そのようなガイドラインの中でも、本シンポジウムでは小児領域に特化し、ここ数年で発表もしくは更新されたものを取り上げることとした。

「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017」は、小児で最も多く遭遇する呼吸器感染症について、更新版ではじめてCQ（クリニカル・クエスチョン）形式で記載された第4版である。「小児急性中耳炎ガイドライン 2013」は原因菌と薬剤感受性の変化や重症度の見直しを行ったCQ形式の第3版で、現在改訂準備中である。「小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン 2014」は、先天性の免疫不全のほか、移植・免疫抑制剤の使用による免疫不全を有する患者への、期待される予防接種指針として発行されたCQ形式の初版である。「抗菌薬 TDM ガイドライン」は小児から成人患者に使用でき、最新のPK/PD理論に基づく投与設計を記載した改訂版である。

今回は、各領域の専門の先生方に、これらのガイドラインの内容、改訂の要点についてご紹介いただき、理解を深めていきたい。

1. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017—改訂のポイント—

千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

石和田稔彦

小児呼吸器感染症診療ガイドラインは、2004年に世界に先駆けて作成された。その後、2007年、2011年と改訂され、今回2016年11月に上梓された2017年版は、4回目の改訂版となる。2017年版の最大の特徴は、クリニカル・クエスチョン（CQ）形式を初めて導入した点にある。CQ形式にしたのは、「治療」に関する項目で、最新のエビデンスを検索し、各治療法のエビデンスレベルと推奨度を提示した。なお、各CQに対する回答の推奨度は、ガイ

ドライン作成委員によりエビデンスレベルの解釈が異なることを考慮し、投票制をとった。作成委員の見解がどのような割合になっているのかについても治療方針の参考にさせていただくと良い。

また、各回答の中に、参考にした文献のサマリーを記載し、治療方針を立てる際に疑問が生じたときや研修医の指導をするときなどに、関連する文献の要旨を調べることが出来るようにした。

CQの項目としては、「感冒に抗菌薬は必要か？」に始まり、A群連鎖球菌による咽頭・扁桃炎の治療、クループ症候群の標準的治療、急性細気管支炎に対する治療等があり、エビデンスに基づいた回答がなされている。肺炎に関しては、喀痰細菌培養検査に基づく、起炎菌診断と抗菌薬選択という従来のガイドラインの原則は変えていないが、より臨床に即した判断が出来るように重症度判定の改訂を行い、細菌性肺炎と非定型肺炎の簡便なスコアリングによる鑑別方法を示した。また、抗菌薬治療期間について言及した。その他、頻度は少ないものの、臨床的には問題となる膿胸・免疫不全症や新生児などの基礎疾患のある小児肺炎の治療、人工呼吸器関連肺炎についてもエビデンスに基づく治療方針を示した。「診断」と「検査」に関する項目は、これまでと同様、最新の内容を解説する形としている解説編の中で、特筆すべき点としては百日咳診断基準を改訂した点があげられる。

今回、エビデンスに基づいたガイドラインを作成するにあたり一番感じたことは国内のエビデンスが少ないということであった。呼吸器感染症はcommon diseaseであり、各国の医療事情によって活用できる診断方法や、使用できる抗菌薬などが異なってくるため、海外でのエビデンスがそのまま国内にあてはまるとは言えない。その意味で国内での臨床研究の結果は重要であるが、これまで小規模な研究が多く、試験デザインもそれぞれの研究で異なるため、比較検討することも難しい状況である。今後、本ガイドラインを利用した大規模な臨床研究を積極的に行っていただき、臨床現場での実際の使い勝手について評価いただくことにより、より臨床に役立つガイドライン作成につながることを期待している。

2. 小児急性中耳炎診療ガイドライン

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

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回は罹患するとされる。欧米では、すでに小児急性中耳炎に対する治療ガイドラインが示されてきたが、本邦は医療制度や集団保育などの社会環境さらには抗菌薬使用状況と薬剤耐性菌の出現率などにおいて欧米と異なり、欧米の治療ガイドラインは適応できない。このような背景から、2006年に本邦においても、小児急性中耳炎診療ガイドラインが示され、その後2009年と2013年に改訂されている。【小児急性中耳炎診療ガイドラインのエッセンス】

急性中耳炎は、「急性に発症した中耳の感染症で、耳痛、

発熱、耳漏を伴うことがある。」と定義される。診断には、臨床症状のみでなく鼓膜の詳細な観察と客観的な評価が不可欠であり、初診時に急性中耳炎のスコアリングシステムによる重症度分類を行うことが重要である。

1. 急性中耳炎スコアリングシステム

①臨床症状：耳痛、発熱、啼泣・不機嫌の3項目を評価する。耳痛は急性中耳炎に最も特徴的な臨床症状の一つであり約70%に認められる。

②鼓膜所見：発赤、膨隆、耳漏の3項目を評価する。鼓膜の膨隆は高頻度に認められ、中耳貯留液を強く疑わせる所見である。耳漏は急性中耳炎の重要な臨床症状の一つであるが、わずか約10%に認めるにすぎない。

③重症度分類：急性中耳炎スコアリングシステムを用い、24カ月齢未満の場合には年齢に関するスコアとして初診時に3点を加算したうえで、重症度分類を行う（軽症：9点以下、中等症：10～15点、重症：16点以上）。

2. 起炎菌検査

起炎菌検査は初診時に行うべき重要な検査であり、鼓膜切開による中耳貯留液からの細菌検査あるいは鼻咽腔細菌検査を行う。

3. 治療

重症度にあわせた治療を選択するとともに、臨床経過にあわせ変更することが重要である。①第一選択抗菌薬には、アモキシシリン（AMPC）を用いる。②軽症例には3日間は抗菌薬を投与せず、経過観察が望ましい。③重症例には鼓膜切開による排膿ドレナージが有効であるの3点が基本となる。

【小児急性中耳炎診療ガイドラインと今後の課題】

小児急性中耳炎に対しては、1990年代後半からの薬剤耐性菌の増加に伴う難治化を背景に、AMPCを第一選択とした小児急性中耳炎診療ガイドラインが2006年に発表された。第2の変化は、2009年から始まる新規抗菌薬の登場と肺炎球菌ワクチンの急速な普及による鼓膜切開率の減少へと変化している。今後、肺炎球菌ワクチンに含まれない非血清型株による急性中耳炎の増加や肺炎球菌とインフルエンザ菌の混合感染による難治化とともに、急性中耳炎の軽症と難治例への二極化が新たな課題と考える。ポストワクチン時代の小児急性中耳炎の変化に対して、診療ガイドラインに基づく抗菌薬の適正使用が望まれる。

3. 小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン 2014

福岡歯科大学全身管理部門総合医学講座小児科学分野

岡田 賢司

「予防接種のある疾患はワクチンで予防する」と考えている医療関係者は多い。感染症の流行状況に注意しながら、ワクチン接種から得られる利益がそのリスクを上回っていると判断できる場合は、ワクチン接種を行うことが勧められてきた。一方、基礎疾患のため、ワクチン接種が控えられている児がいることも忘れないでいただきたい。とくに

臓器移植が必要な児や免疫不全状態の児への予防接種に際しては、基礎疾患や免疫抑制薬によっても免疫不全状態は異なるため、これまで多くの場合は、接種できない状況にあった。本ガイドラインは、このような児の診療や研究を専門に行っている多くの学会の協力を得て小児感染症学会でまとめた。

協力学会（五十音順）は、日本移植学会 日本小児栄養消化器肝臓学会 日本小児外科学会 日本小児血液・がん学会 日本小児腎臓病学会 日本小児リウマチ学会、6学会から18人の委員および8人の協力者および2人の外部評価委員で作成した。

1. 移植（固形臓器移植および造血細胞移植）患者への予防接種

臓器移植前に原疾患に関連する禁忌事項がない限り、日本小児科学会が推奨するすべてのワクチンを接種可能な期間内に行うことが望ましい。移植後の生ワクチン接種は基本的には推奨されていないが、疾患の流行状況によっては考慮する。不活化ワクチン接種は、移植後の拒絶と関連する根拠はなく、必要なワクチン接種は全て可能であるが、患児の状態が安定していることが原則である。移植後の免疫能の回復は症例によって異なるが、細胞性免疫が回復するまでには1年以上、B細胞の回復も6～12カ月を要する。疾患の流行状況も考慮し、インフルエンザワクチンは移植後6カ月以降、その他のワクチンは1年以降の接種が目安となっている。

2. 原発性および続発性免疫不全状態患者への予防接種

基礎疾患によって病態は異なる。生ワクチン接種が禁忌である原発性免疫不全症候群は多い。不活化ワクチンも有効でない疾患もある。原発性免疫不全症候群ではその病態を考慮して、各々の予防接種を行うかどうか、疾患毎に判断する必要がある。小児血液悪性腫瘍患者の場合、液性免疫および細胞性免疫能の回復状況を確認することが望ましい。不活化ワクチン接種は化学療法終了後3～6カ月、生ワクチン接種は6カ月以上あけることを原則としている。

小児慢性腎臓病患者では、感染症罹患による基礎疾患の重症化が懸念されるため、積極的に予防接種を行うとしている。不活化ワクチンはステロイド薬や免疫抑制薬治療中でも接種できるが、症状の増悪期、高用量での治療時は接種しない。免疫抑制薬治療中の生ワクチン接種は原則控えるべきとしている。

小児リウマチ性疾患患者や炎症性腸疾患など慢性消化器疾患児への生物学的製剤治療開始前にはB型肝炎ウイルスに対する検査が提唱されている。治療開始後の生ワクチン接種は、原則推奨されない。不活化ワクチン接種は利益があると推定されている。

無脾症および摘脾患者では、特に莢膜を有する細菌による劇症型菌血症のリスクが高いため、軽度の免疫不全状態ではワクチン接種から得られる利益がリスクを上回っている。とくに肺炎球菌ワクチン、Hibワクチン、髄膜炎菌ワクチンなどが推奨されている。

最近、新しい免疫抑制薬が広く使われるようになってきたため、本ガイドラインの改訂を予定している。

＊個々の疾患に関しては、このガイドラインをご参照ください。

4. 抗菌薬 TDM ガイドライン—小児領域について—

杏林大学医学部付属病院医療安全管理室・感染対策室

西 圭史

抗菌薬（に限らないが）について、医師から小児への用法用量を質問された際、薬剤師は何を参考にどのように返答するであろうか？現在においても小児患者における臨床試験は成人と比べて倫理的な配慮から実施が困難であり、薬効評価の観血的な検査は行いにくい。そのため小児における用法用量は、成人を中心に記載された添付文書の用法用量を基に年齢や体重といったパラメータを用いて算出する方法が一般的である。この算出に用いられる式には、Augsberger-II の式〔小児薬用量＝（年齢×4+20）/100×成人量〕があるが、この式に用いられている補正係数は年齢と薬用量の関係を体表面積比との直線回帰式に基づいて規定しているため、新生児や乳児といった1歳以下の患児には過量投与になることが報告されている。このため1歳以下の乳児に対しては von Harnack の換算表に記載されている年齢に応じて、小児と成人の体表面積比を利用して3カ月児には1/6、6カ月児には1/5、1歳児には1/4といった対成人量比を用いる方法がある。しかし、3カ月、6カ月、1歳と限定された年齢が対象であるため、これ以外の年齢の乳児には対応できず、また補正係数はいずれも経験則であり同年齢の身長や体重の体格差は考慮されていない。そのため分布容積やクリアランスといった薬物動態パラメータが変化しやすい乳児においては、60年以上も前に考案された体表面積のみを変数として用いているこの換算表は、現在では欧米の成書には記載されていない。また、小児薬用量のガイドライン作成を研究内容とした平成24年度厚生労働省科学研究の報告書には、「小児用量の設定は、Augsberger や von Harnack からの脱却であり、個々の薬物動態を検討するアロメトリー法、生理的薬物動態理論に基づくアプローチや母集団薬物利用などでなされる必要がある。」と記載されており種々のパラメータの変動を考慮し個別化した用量設定が望まれている。さらに小児における薬物と薬効の評価には「投与量－効果関係」が用いられていたが、これからは「投与量－血中濃度－効果関係」を考慮して PK/PD 理論に基づいた適正な小児薬物用量を検討する必要がある。

このように、小児に対する用法用量を含めた薬物治療の適正化が望まれている背景において、初版の抗菌薬 TDM ガイドライン発刊と昨年のガイドライン改訂は、まさにこの時代に呼応した動きと言っても過言ではない。この数十年の間に新規抗菌薬の開発は数えるに足らず、これとは逆に ESBL 産生菌の増加と、さらにはカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検出が報告され、既存の抗菌薬を如何に有

効に安全に使用できるかは、成人だけでなくこれからの未来を担う小児においても必要不可欠な方策である。

本シンポジウムでは、抗菌薬 TDM ガイドラインに記載されている抗（真）菌薬についてのエッセンスを中心に、新生児においては「発達」という過程が小児の薬物動態に複雑に影響することを表す“Children are not miniature adults”である点に触れながら、当院での小児科領域の症例も提示してディスカッションできることを期待したい。

シンポジウム 17

今後の抗菌薬開発の方向性—AMR 対策アクションプランを受けて—

医薬品医療機器総合機構国際協力室¹⁾、杏林製薬株式会社²⁾

佐藤 淳子¹⁾ 平井 敬二²⁾

20 世紀におけるペニシリンを始めとした新しい抗菌薬の発見と開発は、人類における感染症の治療に大きく貢献し、一時は感染症を克服したかのようにも思われた。しかし、次々と開発された優れた抗菌薬の使用量の増加、不適切な使用により、抗菌薬が効かない薬剤耐性菌の出現と増加が問題となってきた。2011 年には WHO が「Antimicrobial Resistance : No Action Today, No cure Tomorrow」というメッセージを出し、薬剤耐性菌への対応を世界に向けて訴えた。米国の CDC も 2013 年のレポート「Antibiotic Resistance Threats」で、感染の予防・制御と薬剤耐性の伝播の抑制、薬剤耐性菌のサーベイランスの強化、抗菌薬の適正使用と新規抗菌薬、診断薬の開発促進を喫緊の AMR 対策のアクションとして示した。

現在、薬剤耐性菌に対する有効な新規抗菌薬の開発は喫緊の課題となっているが、多くの製薬企業がこの領域から撤退したため新規抗菌薬開発が停滞し、開発パイプラインが枯渇している。このような状況を踏まえ、新規抗菌薬の研究開発を促進する動きが世界的に始まっている。米国では GAIN 法（The Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2011）の立案や薬剤耐性菌対策アクションの大統領令も発令されており、欧州でも行政、製薬企業とアカデミアの連携で発足した Innovative Medicine Initiative (IMI) が中心となって抗菌薬の研究開発を促進する New Drugs 4 Bad Bugs (ND4BB) プログラムが動いている。このように世界の各国で AMR 対策への取組みが進んでいるが、本邦においても昨年（2016 年 4 月）に「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」が作成され、抗菌薬開発促進等に積極的に取り組むことが公表された。薬剤耐性菌感染症治療薬の研究開発については、創薬（探索）研究と臨床開発（治験）の困難さ、ビジネス面における収益性という課題があるが、その対策策として種々のインセンティブも検討されている。

本シンポジウムでは、今後の抗菌薬開発における課題、特に新規 AMR 治療薬のグローバルでの臨床開発促進への取り組み策を重点的に討議し、今後の方向性（国際的に調和した臨床試験ガイドラインの策定や各種のインセンティ

ブ制度など)を探って行きたいと考えている。さらに、昨年 NPO として WHO と DNDi の連携で設立された Global Antibiotic Research and Development (GARD) Partnership の概要をご紹介頂き、グローバルでの官民パートナーシップ (PPP) の動きも討議したいと考えている。

1. AMR 対策アクションプランを踏まえた臨床現場からの提案

東京慈恵会医科大学感染制御部

堀 誠治

今日、薬剤耐性菌 (AMR) ならびに AMR による感染症が、国の内外を問わず問題となっている。そこで、WHO は 2015 年に AMR に対するアクションプランを発表した。本邦においても、2016 年に厚生労働省と農林水産省が、AMR に対するアクションプランを発表している。

これらのアクションプランの中で、AMR の対策では、単に医療現場のみならず、“One Health”の考えのもとに、畜水産・獣医療領域とも協調した AMR 対策の必要性が述べられているのは、特徴的であろう。

AMR 対策アクションプランでは、1. 普及啓発・教育、2. 動向調査・監視、3. 感染予防・管理、4. 抗微生物薬の適正使用、5. 研究開発、6. 国際協力、の大きく 6 つの項目が示されている。この中で、1~4 は AMR の発現・拡大抑制、5~6 は AMR の治療戦略と大きく分けることができる。

AMR の発現・拡大抑制のための対策は、従来、主として医療機関内を中心に考えられてきたが、今後は、医療機関のみならず、地域に AMR 対策を拡大していく必要がある。そのためには、2~4 を踏まえた実態・対策などの“普及啓発・教育”が必要となろう。

一方、AMR 感染症の治療薬の開発に関しては、“研究開発と国際協力”は必須となろう。AMR 感染症治療薬の創薬が重要なことは言を待たない。しかし、AMR 感染症治療薬の臨床開発に関しても、考えておく必要があろう。

AMR 感染症の発生頻度は極めて低く、従来の臨床試験 (治験) の方法では、実行困難と考えられる。また、国・地域を超えて発生する可能性のあることを考えると、国・地域を超えた国際的協力のもとでの新しい臨床試験の手法が必要である。そのためには、国際的に標準化された評価基準などが必要となる。また、少数例で AMR 感染症治療薬の有効性・安全性を評価する必要があることから、製造販売後の調査などが重要となる。その際も、国際協力のもとで行う必要があり、共通の評価基準が求められる。早期に必要なとされる臨床現場に AMR 治療薬を提供する必要があることを考えると、このような国際協力の下での AMR 感染症治療薬臨床試験が必要であり、そのための新しい臨床試験の枠組みが必要である。

本シンポジウムでは、日本感染症学会・日本化学療法学会の合同委員会である“薬剤耐性感染症を対象とした抗菌薬ガイドライン作成に関する合同委員会”での討論、さらには、国際協力の観点からみたディスカッションをもとに、

今後の AMR 治療薬臨床開発を考えてみたい。実際の臨床現場をふまえて。

2. グローバルな視点からの新薬開発の現状と今後の展望

MSD 株式会社グローバル研究開発本部

白沢 博満

耐性菌を対象とした治療薬は、公衆衛生上の重要な公共財であり、学会・国・企業の協力があって初めて世の中に対する我々の責務を果たすことができる。全世界的にこの分野は、これら関係するステークホルダーの歯車が合っていない不幸な時期が長く続き、その結果として新薬の開発は停滞し、ほとんどの製薬会社はこの分野の研究開発から撤退した。しかしながら近年欧米では、社会的な要請と待たなしの必要性から国家主導で研究・開発・審査・特許・薬価等に関して強力な促進策をとり、その結果としてこの分野での新薬の開発・承認事例が再び少しずつ出始めている。日本では感染管理の充実や島国として他国から離れているなどの理由から耐性菌に関する問題が散発的にニュースにはなるものの、大きな脅威とは認識されていない時期が続いてきた。しかしながら海外との人の往来が増し、また、パンデミック的な感染症に関するニュースも増え、また、イムノコンプロマイズトホストの医療現場での増加等も考慮すると、耐性菌に対する十分な備えをしなければならない重要な時期に来ている。そのような中、かつて抗菌剤開発において世界をリードしていたわが国でも国家戦略として関係学会や企業と協力してこの分野に力を入れていく機運が盛り上がってきている。本シンポジウムでは現状を要約したうえで、今後の展望に関して論じたい。

3. 有用なシーズの新規抗菌薬としての実用化に向けて

塩野義製薬株式会社医薬研究本部

山野 佳則

近年は、多剤耐性細菌、多剤耐性結核菌、多剤耐性マラリアなどの世界規模での拡大、エボラウイルス、ジカウイルス、デングウイルスなどの感染のアウトブレイクのように、様々な感染症が人類を脅かし始めている。一方で、これらの病原体を対象にした感染症治療薬は投薬期間も短く、利益が出にくいこともあり、多くのグローバル製薬企業が感染症領域における創薬活動から撤退している。このような状況を憂慮して、薬剤耐性 (AMR) に対する課題解決は地球規模での協力が急務であることが WHO や G8 サミットからも提起され、産学官が連携した取り組みが世界規模で推進されており、本邦においても、政府の対応として AMR 対策アクションプランが策定され、諸々のプランが実行に移されようとしている。

我々は、多剤耐性グラム陰性菌に良好な特徴を有するという特徴を活かして、新規シデロフォアセファロスポリン系抗菌薬 cefiderocol のグローバル開発を進めている。薬剤耐性菌感染症 (ARI) 治療薬を開発する場合、臨床における耐性菌の出現頻度は低く、通常の臨床試験での検証は症例収集の面などから困難なことから、世界規模で研究開

発を展開する必要がある。欧米においては、ARI 治療薬を視野に入れた抗菌薬の開発ガイドラインにより、いくつかの開発オプションが提示されているものの、国・地域間の考え方の違いも大きく、グローバルで共通した方向には必ずしもなっていないのが現状である。このような現状を鑑みて、グローバルで共通した臨床評価ガイドラインの策定がアクションプランの取組の1つとなっている点は非常に期待が大きい。また、AMR に対する研究開発を継続的に推進するためにも重要と考えられる、産学官連携の推進、優先審査制度の創設、に加えて新たな開発促進策のあり方の検討にまで言及されている点も期待が大きい。

本発表においては、国内企業の目線から耐性菌治療薬の研究開発を推進する上での課題を取り上げ、本シンポジウムにおける活発な議論につなげたいと考えている。

4. 今後の抗菌薬開発の方向性—行政からの提案—

厚生労働省大臣官房審議官（医薬担当）

森 和彦

20 世紀末頃に主として採算性の問題から世界の大手製薬企業が軒並み抗菌薬の開発から撤退してしまった結果、2010 年頃には新たに実用化される抗菌薬の数が皆無となる懸念が示されて久しい。その後抗菌薬開発における 2010 年問題は現実のものとなり、加えて多剤耐性菌による院内感染問題が我が国においても顕在化している。30 年以上前からよく知られているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の問題だけでなく、実に様々な多剤耐性菌が日本の臨床現場でも検出され、院内感染の原因と推定されるようになっている。

薬剤耐性菌が引き起こす問題は、抗菌薬の不適切な使用が背景にあると考えられ、WHO は抗菌薬使用に関するアクションプランを作成するように世界各国に求めている。我が国も 2016 年 4 月に作成・公表し、抗菌薬の使用量を適正化し大幅に削減するよう求めている。薬剤耐性菌を発生させないために抗菌薬の適正使用を進めることは大事であるが、多剤耐性菌に対して患者の命を守るためには、それらに有効な新規抗菌薬の開発も必要不可欠である。しかも今や開発は急を要すると考えられている。

2016 年 9 月にこうした背景を踏まえて、米国 FDA、欧州 EMA、日本の PMDA の 3 つの薬事規制当局の関係者が集まり、薬剤耐性菌に対する新規抗菌薬の開発の現状を踏まえ、臨床開発の段階から薬事規制当局としても積極的に指導・助言を行い、より早期に適切な臨床試験が実施され、早期に承認申請・審査が行われるように協力する必要があるとの共通認識を示している。その後も 3 機関の関係者が国際的な調和のもとで効率的に臨床開発が行われるためのガイドラインの作成の可能性を追求して議論を重ねている。

薬剤耐性菌の問題は世界中が直面している公衆衛生上の危機であるとの認識のもとに世界の薬事規制当局が一致協力して取り組んでいる状況とその方向性を紹介したい。

5. The Global Antibiotic R & D Partnership (GARDP) : a public health approach to fight antimicrobial resistance (AMR).

Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi)

Jean-Pierre Paccaud

Antimicrobial resistance, or AMR (also referred to as drug resistant infections) has been recognized by the international community as a critical health issue deserving concrete and coordinated measures to be taken at a global level. Indeed, the recently published AMR Review report, led by Jim O'Neill, provided projections on the mortality and economic impact of AMR, reiterating the need to take concerted action in order to ensure that antibiotics can remain a key cornerstone of modern medicine.

In response to the 68th World Health Assembly's adoption of the Global Action Plan on Antimicrobial Resistance (GAP-AMR), and subsequent call to action by the WHO, a new partnership, the Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP) was launched in May 2016. Jointly initiated by WHO and the Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), the latter of which is incubating GARDP, it is seed funded by the governments of the United Kingdom, Germany, the Netherlands, South Africa, and Switzerland, as well as by Médecins Sans Frontières.

GARDP's vision is a world where everyone in need of antibiotics receives effective, appropriate, and affordable treatment, irrespective of where they are and their socioeconomic status.

As a not-for-profit research and development organization, GARDP's mission is to work in partnership with the public and private sectors, notably where needs are unaddressed by other actors, to develop new antibiotic treatments for important and significant bacterial infections where drug resistance is present or emerging, or for which inadequate treatment exists.

Numerous expert meetings and consultations led to the identification of a set of initial priorities GARDP will start to work on, including neonatal sepsis, Sexually Transmitted Infections, combination therapies, and recovery/re-discovery of compounds of interest to add to the arsenal of drugs to fight AMR.

Ultimately GARDP, no matter what the scientific entry point, will always aim to treat people afflicted with conditions wherever they are, and will ensure that appropriate indications are developed to guide better evidence-based policy and improved use of antibiotics, thus fostering conservation and access-or 'sustainable access'.

シンポジウム 18

感染症遺伝子検査の現状と展望

東京医科大学微生物学分野/東京医科大学茨城医療センター感染制御部¹⁾、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²⁾

松本 哲哉¹⁾ 柳原 克紀²⁾

感染症診療において、病原微生物の同定は非常に重要である。感染症の迅速検査としては、グラム染色などの塗抹染色検査や抗原検査などが用いられているが、菌種の同定や薬剤感受性では分離培養法や生化学的同定法など一定の時間を要する検査が中心となっている。しかし、ESBL 産生菌やカルバペネマーゼ産生菌などの多剤耐性菌が増加してきていることから、感染症診療および感染制御の両面から、そのような病原微生物を迅速に検出・同定することが求められている。

近年、遺伝子やプロテオミクスの解析技術が臨床応用され、従来から行われている検査よりも迅速に病原微生物の同定や薬剤耐性遺伝子の検出が可能となった。特に、遺伝子検査では核酸の抽出・増幅・解析を全自動で行う全自動遺伝子検査システムが開発され、そのようなシステムを用いて同時に多くの微生物遺伝子や薬剤耐性遺伝子を検出する感染症遺伝子検査が実用化されている。また、次世代シーケンサーなど新たな機器が登場してきており、感染症遺伝子検査は今後更に発展すると考えられる。

本シンポジウムでは、はじめに、柳原克紀先生から「感染症遺伝子検査委員会報告」として2016年に日本感染症学会の医師会員を対象に行った感染症遺伝子検査についてのアンケートの結果を報告していただく。次に、賀来敬仁先生から感染制御・疫学解析での遺伝子検査の活用について自施設での経験も含めてご講演いただく。次に、高倉俊二先生から感染症診療における遺伝子検査の活用についてご講演いただく。そして、三嶋廣繁先生には最近のトピックである全自動遺伝子検査システムを中心とした感染症遺伝子検査の展望についてご講演いただく。最後に、館田一博先生に次世代シーケンサーを用いた感染症遺伝子検査の未来についてご講演いただく。

本シンポジウムでの講演を通して、感染症遺伝子検査の現状を知り、これからの展望について考える契機になれば幸いである。

1. 感染症遺伝子検査についてのアンケート報告

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

柳原 克紀

臨床検査においてその多くの検査で自動化が進む中、感染症診療・感染制御分野においては、未だに培養検査や薬剤感受性検査などの手法の検査方法が主体になっており、患者や施設にとっても適切な治療方針を決定するまでの時間の短縮が出来ていない。また、薬剤耐性 (AMR) アクションプランでは抗微生物剤の適正使用が主な目標の一つとなっており、適正使用のためには病原微生物や薬剤耐

性検査の迅速化も必要となってきた。

微生物検査の迅速化の方法の一つとして、核酸増幅検査法に代表される遺伝子検査システムの活用があり、従来からクラミジア・トラコマティス等の培養が困難な微生物、結核菌等の培養に比較的長時間を要する微生物などを対象とした遺伝子検査が行われてきた。しかし、従来の遺伝子検査では核酸の抽出・増幅・検出を別に実施する必要があるため、操作が煩雑で前処理に時間が掛かるという操作上の問題や、検体数の少ない施設では採算が取れないために導入できないという医療経済上の問題も指摘されている。

そこで、工程のほとんど全てを自動化し、検査開始から結果報告までに要する時間が培養検査や従来の遺伝子検査システムと比較して大幅に短縮された、次世代型と呼ばれる遺伝子検査システムが開発されている。遺伝子検査の自動化によって、精度管理など検査の標準化が可能となる。また、マルチプレックス PCR 法を利用して、数十種類もの病原微生物だけでなく、薬剤耐性遺伝子や毒素遺伝子などを一度で検出できる試薬の開発も進んでいる。これらの新しい技術を活用することで、微生物検査が迅速化することができ、AMR アクションプランの実現に貢献できるものと期待される。

このような状況を鑑み、感染症遺伝子検査委員会を立ち上げていただき、日本感染症学会の医師会員を対象に、医療機関で求められる遺伝子検査についてアンケートを実施した。280名の先生方から回答を頂いたので、その結果につき、ご報告したい。

2. 感染制御・疫学解析での遺伝子検査の活用

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

賀来 敬仁^{1,2)} 柳原 克紀^{1,2)}

1990年代に polymerase chain reaction (PCR) 法が実用化されてから、その技術は急速な進歩を遂げ、研究だけでなく臨床現場でも用いられるようになっていく。微生物検査領域においては、ウイルス、クラミジア属、マイコプラズマ、レジオネラ属、百日咳菌などルーチン検査での培養が困難な微生物や抗酸菌など長期間の培養が必要な微生物の補助診断に遺伝子解析技術が用いられている。また、同定キットや自動同定機器で菌種の同定が困難な場合には、16S rRNA 遺伝子の配列による菌種の同定なども行われている。感染制御や疫学解析では、ゲノムタイピングや、病原因子や薬剤耐性遺伝子の検出で遺伝子解析技術が応用され、重要な役割を担っている。長崎大学病院検査部では2009年に感染症遺伝子検査室を設置して、菌種の同定、ゲノムタイピング、病原因子や薬剤耐性遺伝子の解析などを行っている。

感染制御および疫学解析に関連するゲノムタイピングとしては、pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) や multi-locus sequence typing (MLST) が行われている。PFGEでは制限酵素で細菌のゲノム DNA を切断して電気泳動を行う。ゲノムの塩基配列が同じであれば泳動パターンが同

じになるという制限酵素断片長多型 (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP) 解析の1つであり、院内で薬剤耐性菌などのアウトブレイクが起こった場合に、同一菌株による院内伝播であったかを解析するのに使用される。MLST では細菌の5~7領域のハウスキーピング遺伝子をシーケンスしてタイピングを行うが、主要な病原細菌などの解析プロトコルが公開されており、他の研究室や海外との配列データの比較も可能となっている。そのため、院内や地域で伝播している病原微生物が他地域や海外での流行株と同じものなのかを判断することができる。

PFGE や MLST などのゲノムタイピング技術は、感染制御および疫学解析で重要な役割を果たすが、遺伝子解析技術に精通した人材や専用の機器が必要となるため、院内で施行可能な施設は限られている。そのため、腸内細菌科細菌に共通する繰り返し配列を利用した ERIC-PCR (Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus PCR)、多くの細菌ゲノム中に共通する繰り返し配列をターゲットにした rep-PCR (Repetitive sequence-based PCR)、本邦で開発された POT (PCR-based ORF typing) など簡便かつ迅速に疫学解析を可能とする方法が開発されている。また、核酸抽出から増幅反応・検出までをすべて自動で行うことができる全自動核酸抽出増幅検査システムも登場している。このような新しい技術や機器の登場によって、遺伝子検査に基づいた感染制御や疫学解析を院内で実施することが可能な状況となっている。

本講演では、我々の行ってきた感染制御・疫学解析における遺伝子検査の検討を紹介し、その有用性と今後の課題について概説したい。

3. 感染症診療における遺伝子検査の活用

京都大学医学研究科臨床病態検査学

高倉 俊二

感染症の診断において、遺伝子検査の重要性が増加している理由は、培養不能または困難な微生物、培養に長時間を要する微生物において、現場で検査結果に基づく診療を行うには遺伝子検出以外の方法がほとんど存在しないからである。ただし、現状の感染症遺伝子検査の弱点は、あるひとつの検査が検出対象とする病原体が限定されること、適切な検体を採取できなければ精度 (感度・特異度) が大いに損なわれること、定着と感染の鑑別が不能なことなどが挙げられる。

そもそも「検査の有用性とは何か」ということを考えた場合、狭義にはその結果によって診断が決まることを指すが、診断を決めなければならないのはそれによって治療が決まるからである。感染症の診療現場で培養検査が省略されてしまうことがあるが、その背景には広域抗菌薬を偏重し、培養結果にかかわらず治療薬を選択する姿勢がある (無論、昨今では抗菌薬適正使用が推進されて是正されつつある)。

では、検査の診断精度が不十分な場合はどうだろうか。不確定な診断に基づいて治療することは医療者にとってス

トレスであるから、陽性・陰性のいずれかを目に見える形にする検査であれば、その検査精度にかかわらず治療を決めることができることだけで「有用だ」と感じることはできる。しかしそのような診療は「患者の予後向上をもたらすか否か」という究極の意味での有用性の要件を必ずしも満たさない。精度 (感度・特異度) が不十分といっても感度または特異度のいずれかが十分高ければ蓋然性の高い感染症を暫定的に診断することや、蓋然性の低い感染症を除外することに役に立つと言える。だが、蓋然性を考慮しない検査結果の機械的解釈は、多くの無用な治療 (場合によっては有害) や重大な見逃しをもたらすからである。同じことは遺伝子検査においても言える。さらに、上述の遺伝子検査のもつ弱点を十分に考慮したものでなければ「有用」とは言えない。

つまり、遺伝子検査を活用するためには、それ以外の診察所見によって高い蓋然性が確保できること、診断に適切な検体が明らかであり採取されていること、診断がそうであった場合とそうでなかった場合とで大きく異なること、が要件となる。本シンポジウムでは、脳脊髄液の単純ヘルペスウイルス、気道検体のニューモシスチスの PCR 検査を例に挙げ、その他との比較を行うことで感染症診療における遺伝子検査の有用性とそのための条件についてレビューしたい。

4. 感染症遺伝子検査の展望—全自動遺伝子検査システムを中心に—

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

三嶋 廣繁, 山岸 由佳

感染症診療において遺伝子解析技術は、検体から直接微量な病原体の遺伝子を増幅・検出して感染症の迅速診断と治療に貢献しているのみならず、分離菌株の迅速な菌種の同定、病原因子や薬剤耐性遺伝子の検出にも威力を発揮している。遺伝子検査の基本的なステップは、(1) 検体採取と搬送 (保存)、(2) 核酸 (DNA/RNA) の抽出、(3) 増幅反応、(4) 増幅産物の検出、(5) 結果の判定と報告の5つからなる。目的の核酸そのものを増幅する方法として PCR 法が頻用されてきたが、PCR 以外の新規の核酸増幅法も実用化される一方で、PCR 法自体もこの約 20 年間にさまざまな改善が加えられ発展を遂げてきた。PCR 増幅産物をリアルタイムに検出して簡便かつ迅速な遺伝子の定量が可能な real-time PCR 法と 1 回の反応で複数の病原体検出を試みる multiplex PCR 法などがその 1 例である。現在臨床使用可能あるいは開発中の全自動遺伝子検査システムにおいても単一微生物を検出するものと複数微生物を同時に検出するものに大別される。Multiplex PCR 法の欠点は、プライマーのアニーリング温度や反応液組成の濃度調整など、至適反応条件の設定が複雑となること、シングル反応に比して検出感度が低下する傾向にあることなどである。しかし、近年、multiplex PCR を実施するための最適化 (至適化) された反応キット (マスターミックスなど) が普及し、反応系の構築が容易になってきた。プライマー

の設計についてもアニーリング温度の関係から各プライマーの Tm 値の差を可能な限り小さくし、プライマー同士がどれも相補的でないことを確認、増幅産物の長さも短くし、非特異的増幅の有無や検出感度が低下しないかを確認した全自動遺伝子検査システムが構築されている。さらに、病原性細菌および薬剤耐性菌感染の診断補助目的で、血液培養陽性となった培養液中のグラム陽性菌またはグラム陰性菌の核酸同定および薬剤耐性遺伝子の検出を網羅的に実施するシステムも開発されてきた。本講演では、全自動遺伝子検査システムを中心に、感染症遺伝子検査の展望ならびにそれらの適正な利用法についても言及する。

5. 感染症遺伝子検査の未来一次世代シーケンサーなどを中心にー

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

館田 一博

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ます。そして今日、“*One Health*”の方向性のもとに、耐性菌問題に関しても世界の国々が大陸・国境・地域を越えて協力していくことの重要性が様々な提言の中で指摘されています。CDC や WHO の提言はその 1 例であり、さらに 2015 年の米国の National Action Plan においても耐性菌問題における国際協力体制の確立と強化の重要性が強調されています。この点に関して本邦も、2013 年および 2015 年の G8 サミット（英国 北アイルランド、ドイツ シュロス エルマウ）における G サイエンス学術会議との共同声明において病原微生物の薬剤耐性菌問題を人類への脅威として提案し、これに対する対策が急務である旨が採択されました。耐性菌問題は世界中の人々が対象となる地球規模の問題であり、その対応には国際社会の理解と協力が不可欠です。幸い、現時点において日本における耐性菌問題は欧米や他のアジア諸国と比較してそれほど深刻なものではないのかもしれませんが、しかし、世界規模で問題となっている耐性菌がいつ日本に持ち込まれるのか、将来蔓延するのか、私たちは細心の注意を払いながらこの問題と向き合っていかなければいけません。

正確かつ迅速な診断は感染症診療の基本であり、これにより適切な抗菌薬療法が可能になるとともに不必要な抗菌薬の投与を最小限に抑制することが可能となります。今日、外来で 30 分以内に診断できる検査法の開発が進んでいます。免疫クロマトグラフィー法を用いた迅速検査法がその中心であり、肺炎球菌やレジオネラを対象とした尿中抗原、A 群溶連菌、インフルエンザ、アデノウイルス、マイコプラズマなどを対象とした呼吸器感染症の診断が可能となっています。一方、新しい遺伝子検査法としても複数の病原体を一度に検出するマルチプレックス法、遺伝子増幅を一定温度で実施する LAMP 法、さらに検体を挿入してから全自動で約 1 時間で結果がわかる検査法の開発も実現しています。また最近の注目の検査技術としては次世代

シーケンサーの微生物検査への応用が重要です。まだまだ時間もコストも、そして解析のアプリケーションも医療の現場ですぐに利用できるという検査法ではありませんが、10 年後、20 年後には世界の微生物検査を変える可能性のある技術であると考えておくべきでしょう。本発表では、微生物検査の遺伝子検査法の進歩について概説するとともに、次世代シーケンサーを用いた感染症診断の応用例をいくつかご紹介したいと思います。ご参加の先生方と、近未来の感染症診断の青写真について意見交換できればと考えております。

シンポジウム 19

変貌する侵襲性真菌症

千葉大学真菌医学研究センター真菌症研究部門臨床感染症分野¹⁾、国立感染症研究所真菌部²⁾

亀井 克彦¹⁾ 宮崎 義継²⁾

深在性真菌症は、医療の高度化や人口の高齢化にともない、患者数の増加や疾病の多様化、重篤化がみられるようになっていく。これに対して治療法の臨床研究などが行われ診療エビデンスが徐々に蓄積されつつある。このような状況の中、本シンポジウムでは、多様化する深在性真菌症について 5 つのトピックスを取り上げ、深在性真菌症の疫学、診断、治療についての最前線の取り組みが理解できるように企画した。

一題目は診断に関する話題である。臨床で頻度の高いカンジダ血症では早期の治療開始が予後改善の重要な因子であるが、早期診断を可能とする新しいテクノロジーや取り組みについての発表を予定している。

二題目、三題目は真菌の薬剤耐性に関する話題である。耐性菌への対策に関しては国際的な協調のもと情報共有と対策が必要であることが国際的に理解されるようになり 2016 年の伊勢志摩サミットでも言及された。深在性真菌の原因真菌としてはアスペルギルス症とカンジダ症が突出して頻度が高いと考えられることから、アスペルギルス属とカンジダ属の薬剤耐性は臨床現場に大きな影響があると予測される。本シンポジウムでもアスペルギルス属とカンジダ属の耐性化や疫学の最新の状況について発表を予定している。

四題目は真菌症の現行のガイドラインについて要点や課題について議論してもらう予定である。国内でも真菌症フォーラムのガイドラインと日本医真菌学会の原因菌別ガイドラインが発表されているが、それぞれの特徴や使用法、課題などについて発表を予定している。

五題目は多様化する真菌症と題し、最も重篤な宿主と思われる血液疾患に起こる真菌症を対象に発表を予定している。原疾患の治療法の進歩に伴い、続発する侵襲性真菌症の疫学や診断・治療法も変化していくと予想される。造血幹細胞移植患者のマネジメントにおいて真菌症の取り扱いがどのように変貌しているかについて紹介してもらう予定である。

新規の診断技術や治療薬の開発が必ずしも盛んな活発で

はない状況ではあるが、深在性真菌症自体は刻々と異なる様相を呈しており、それに対する取り組みについて知識をアップデートし課題についての議論を深めたい。

1. 真菌感染症の新しい診断法

国立感染症研究所真菌部

中村 茂樹

易感染宿主の増加に伴い、本邦における深在性真菌症の罹患率は着実に上昇している。予後不良である深在性真菌感染症の治療成績向上のためには、迅速診断に基づく適切な初期抗真菌薬の選択が必須であることはいうまでもない。しかし真菌感染症の診断では有用な血清学的検査法に乏しく、また培養が困難である上、環境常在菌であるため汚染菌との鑑別を要するなど、高い専門的知識が求められる。一方、*Non-albicans* カンジダ属による侵襲性感染症、高病原性 *Cryptococcus gattii* 感染症の国内発生例、アスペルギルス隠蔽種による感染症など、病原性や薬剤感受性の相違がその後の経過に大きな影響を及ぼす症例の報告が相次いでおり、菌種同定の必要性が高まっている。真菌症診断の gold standard はやはり培養検査であるが、検出感度が低く、培養陽性までに時間を要するため、実際には血清学的診断や遺伝子診断などの補助診断を参考に早期の抗真菌薬投与が行われることが多い。近年、これらの諸問題を解決する新規診断法も登場しており、例えば T2 カンジダ (T2Biosystems 社) は、カンジダ血症が疑われる患者の血液を採取し、全自動的に PCR で増幅後、磁気共鳴反応によって、検査開始からわずか 4 時間ほどでカンジダ主要 5 菌種の同定が可能な検査法である。国立感染症研究所では、全国の医療機関より診断に苦慮している真菌症の検査依頼を受け入れ、遺伝子検査、培養検査を中心に、臨床分離株や臨床検体 (臓器、膿など)、パラフィン切片などからの真菌同定を試みている。本講演では、当施設で行っている真菌同定検査への取り組みについて事例を交えて御紹介するとともに、真菌感染症診断の課題と注目される新しい診断法について、文献の考察を交えて概説する。

2. アスペルギルスの薬剤耐性

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

渡辺 哲, 萩原 大祐

橋本 亜希, 亀井 克彦

近年欧州を中心にアスペルギルスの薬剤耐性株の検出が多数報告されている。この問題の中心は、アスペルギルス症の原因菌として最も頻度が高い *Aspergillus fumigatus* のアゾール耐性である。アスペルギルスの薬剤耐性についてはまだ不明な点が多く、*A. fumigatus* 以外のアスペルギルス属の耐性の状況や耐性機構などのデータは極めて少ない。*A. fumigatus* についてはその重要性からもっともよく研究されている。耐性化のプロセスとして、農地に散布される農薬の曝露により環境中で耐性を獲得するもの、抗真菌薬を投与されている患者の体内に存在している菌が耐性を獲得してしまうものの 2 つのルートが想定されている。いずれも我が国で起こり得るプロセスではあるが、幸

いなことに今のところ *A. fumigatus* のアゾール耐性化は深刻な状況ではない。しかしここ 1~2 年ほどの間に懸念材料がいくつか出現している。1 つは抗真菌薬投与歴のある患者からのアゾール耐性 *A. fumigatus* の検出数の増加、もう 1 つはいわゆる環境由来のタイプの耐性メカニズムを有する株の検出である。耐性株が原因のアスペルギルス症は感性株によるものよりも致死率が高いとの報告もあり、欧州の慢性肺アスペルギルス症の診療ガイドラインでは耐性株による感染症症例の診療について詳細に記述されている。我が国においてもこのまま耐性株の検出が増加の一途を辿った場合は治療戦略上きわめて憂慮すべき事態が出来ることが予想される。

一方で我が国においてアスペルギルス症の原因菌として 2 番目に多い black aspergilli について、その疫学と薬剤感受性の状況が次第に明らかとなりつつある。以前は“*A. niger*”とひとくくりにされてきたこの菌種群 (*Aspergillus* section *Nigri*) は形態学的に区別が不可能ないくつかの菌種によって構成されており、しかも薬剤感受性が異なるものも含まれていることがわかってきた。この傾向は臨床分離株、環境分離株いずれにも認められることから、自然耐性と考えられる。とくに *Aspergillus tubingensis* は他の菌種と比較してアゾールに対する薬剤感受性が低い。薬剤感受性結果と治療反応性、致命率などとの関連性についてはこれからのデータの蓄積が必要である。

本シンポジウムではここ数年で我が国の実態が明らかになりつつある *A. fumigatus* の獲得耐性の問題、section *Nigri* の薬剤耐性についてのほか、各種抗真菌薬に対する自然耐性を有する *A. fumigatus* の隠蔽種についても言及してみたい。

3. カンジダの抗真菌薬耐性

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座臨床感染症学分野

宮崎 泰可

以前は、*Candida glabrata* に代表されるアゾール低感受性および耐性株の増加が問題視されていたが、その後キャンディン系薬が治療薬の主軸を担うようになり、現在はアゾール系薬のみならずキャンディン系薬に対する耐性化が話題となっている。*In vitro* での薬剤感受性試験は臨床効果の予測という点で未だ課題が残されているものの、アゾール系薬、キャンディン系薬ともに、耐性株感染は治療成功率や生存率の低下と関連することが示されている。

アゾール系薬は、*ERG11* 遺伝子によってコードされる lanosterol 14 α -demethylase に結合し、真菌細胞膜の主要成分エルゴステロールの合成を阻害することで静菌的な抗真菌活性を示す。現在までに明らかにされている主要なアゾール耐性機序は、*ERG11* の変異による薬剤親和性の低下とアゾール排出ポンプの活性化による細胞内薬剤の減少である。また、バイオフィーム形成菌は全ての抗真菌薬に対して感受性が低下するが、なかでもアゾール系薬ではその影響が著しい。その他、ストレス応答を介した耐性機序

も知られているが、臨床的な意義については不明な点も多い。一方、キャンディン系薬は、FKS 遺伝子にコードされている β -D グルカン合成酵素を標的としており、真菌細胞壁の合成を阻害することでカンジダに対して殺真菌作用を示す。これまで、FKS 遺伝子の hot spot 変異が主要なキャンディン耐性機序として知られているが、FKS 変異を有さない耐性株も臨床分離されている。

臨床面からみると、アゾール耐性、キャンディン耐性ともに、薬剤の使用歴が重要なリスク因子であるが、薬剤暴露歴のない患者からもそれぞれの耐性株が分離されており、伝播の可能性も含めて今後の解析が必要である。最近では、*Candida guilliermondii* などのキャンディン低感受性株や *Candida auris* のような多剤耐性株も話題となっている。

本シンポジウムでは、カンジダ属の自然耐性および獲得耐性について、基礎と臨床の両面から考えてみたい。

4. 真菌感染症診療の新しいガイドライン

日本赤十字社医療センター感染症科/感染対策室
安藤 常浩

近年、医療の進歩に伴い種々の免疫低下宿主が増加している。それに伴って日和見感染としての深在性真菌感染症も増加し続けている。アゾール系抗真菌薬をはじめ、キャンディン系抗真菌薬やアムホテリシン B リポゾーム製剤等新規抗真菌薬が開発され、臨床で使用する機会が急速に増加した。また各種血清診断法や遺伝子診断も可能となり、エビデンスに基づいてより有効で耐性菌の低減にも配慮した検査・治療選択が必要とされる。いずれの臨床医もそのような診療レベルが求められ、その実践を目的とし真菌感染症診療のガイドラインが作成された。

本邦の深在性真菌症の新しいガイドラインとしては、2014年に改訂された『深在性真菌症の診断・治療ガイドライン』（深在性真菌症のガイドライン作成委員会編）がある。各科領域ごとの項目があり、診断と治療のフローチャートやチェックリスト、診断基準や図表、CT画像、病理組織写真などを配置し理解しやすい構成となっている。治療に関する推奨度は A, B, C1, C2, D の5段階、エビデンスレベルは Canadian Task Force に従って I, II, III の3段階に示されている。輸入真菌症と感染制御の項目が新たに追加され、幅広い臨床のニーズに対応したガイドラインとなっている。一方、代表的なガイドラインとして医真菌学会の『侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン2013』と『アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン2015』がある。いずれも総論、各科領域の各論と別添に各抗真菌薬の薬剤情報からなる構成で、各論では診断・治療の要点を Executive Summary として示し、続いて Literature review で解説を加えている。治療の推奨度として A, B, C, エビデンスレベルは I, II, III のそれぞれ3段階で示されている。先の『深在性真菌症の診断・治療ガイドライン』と比較すると医真菌学会のガイドラインはより専門性を高めて構成された内容となっている。い

ずれも日本の疫学や臨床状況を加味し作成されている。例えば慢性アスペルギルス症の項目では、これまでの慢性壊死性肺アスペルギルス症 (chronic necrotizing pulmonary aspergillosis : CNPA)、慢性空洞性肺アスペルギルス症 (chronic cavitary pulmonary aspergillosis : CCPA) の診断名は用いずに、それらを統合する疾患概念として慢性進行性肺アスペルギルス症 (chronic progressive pulmonary aspergillosis : CPPA) を取り入れている。薬剤選択においても本邦での臨床試験のエビデンスを基に micafungin (MCFG), caspofungin (CPFG), voriconazole (VRCZ) を第一選択薬としている。また、今年米国の感染症学会 (Infectious Diseases Society of America : IDSA) のガイドラインが改訂された。治療の推奨とエビデンスの質に関して、新たに Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology により推奨の強さを Strong, Weak, エビデンスの質に関しては High, Moderate, Low, very low に分類し各付けがなされた。また新たに薬剤感受性検査について、カンジダ血症ではキャンディン系抗真菌薬も含め推奨、アスペルギルス症では全例は推奨せず、それぞれの状況下で判断するとしている。

いずれのガイドラインもあくまで参考として患者ごとの状況に応じて判断するよう記載がなされている。やはりこれらを用いる臨床医は種々の情報と患者の状態から統合的判断し、臨床効果を導けるよう能力を備えるべく研鑽することも必要と考える。

5. 多様化する真菌症

国立がん研究センター東病院総合内科¹⁾、国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科²⁾

沖中 敬二¹⁾²⁾

侵襲性カンジダ症 (Invasive Candidiasis : IC) は入院患者の深在性真菌感染症として最も頻度の高い感染症である。比較的発生頻度が高いのは集中治療室や血液腫瘍病棟、固形臓器移植病棟である。中でも急性白血病の寛解導入療法や造血幹細胞移植などの高度の好中球減少を伴う治療や一部の固形臓器移植領域では予防戦略が一般的となっている。この影響もあり、近年の報告によると血液腫瘍、造血幹細胞移植、固形臓器移植領域では深在性真菌感染症に占める侵襲性アスペルギルス症 (Invasive Aspergillosis : IA) の占める割合が高くなっている。より高度な免疫不全をきたす化学療法や移植片対宿主病のリスクの高い造血幹細胞移植治療の増加も IA 増加の一因とされる。IA のリスクが高い場合には環境中の糸状真菌への曝露を減らす目的で防護環境下での管理が行われるが、状況によってはポリコナゾールによる予防投与が選択される場合もある。

その一方で、アゾール系抗真菌薬によるアスペルギルス感染症予防・治療中にブレイクスルーした接合菌感染症の報告が散見されるようになった。2000年以降の先進国での疫学研究において、接合菌感染症患者の基礎疾患の過半数は血液腫瘍で、糖尿病よりも多い。接合菌感染症も増加

傾向を示しているが、その背景としてはIAと同様にリスクの高い症例が増えてきていることが挙げられる。また、外傷後や災害後、溺水後などの発症のほか、リネンなどを介しての病院内でのアウトブレイク事例も知られる。検出される菌種は *Rhizopus* spp. が最も多く、肺や副鼻腔（鼻脳型）、軟部組織などが感染部位として多い。外科的治療の検討を含めた早期の治療介入が必要な病態であるものの、診断が非常に難しいうえに、臨床経過が侵襲性アスペルギルス症と似ている面もあり、臨床現場では対応に苦慮する感染症の一つである。

その他にも、IAへの予防・治療時のブレイクスルーとして報告され、治療に難渋する糸状真菌にフザリウムやスケドスポリウムなどがある。これらも臨床経過のみでのIAとの鑑別は困難で、病理組織診でも形態上の鑑別は困難なことが多く、培養などの微生物学的診断が重要となる。

一方ICなどの治療としてエキノキャンディン投与中の酵母様真菌のブレイクスルーではトリコスボロンが問題となることがある。やはり臨床経過からのみではICとの鑑別は困難な場合があり、微生物学的検査が重要となる。

今後遺伝子解析技術を応用した診断法の普及などにより診断・治療戦略が変わる可能性はあるものの、現時点において深在性真菌感染症の大半を占めるICやIAへの治療中にブレイクスルーする病原体は、肺病変のほか皮膚や膿瘍などの播種性病変への生検、ドレナージなど微生物学的検査のための検体採取を試みなければ診断が困難なものが多く、加えて、早期の治療介入が必要な疾患も多く、鑑別に挙がる場合には積極的に検体採取を試みる事が求められる。

近年、新規の分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤などが次々と導入されている。これらの治療が感染症に与える影響の詳細についてはまだ不透明な点が多いものの、mTOR阻害剤やbevacizumabなどメタ解析で感染症の増加の可能性が指摘されているものも多い。また、免疫チェックポイント阻害剤における感染症の研究報告もみられ始めており、今後新規治療導入患者における予期せぬ深在性真菌感染症の発症動向にも注意が必要である。

パネルディスカッション 1

Clinical target breakpointを考える

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学¹⁾、株式会社キューリン検査部²⁾

三嶋 廣繁¹⁾ 村谷 哲郎²⁾

ブレイクポイントには、臨床病態別に設定されている日本化学療法学会ブレイクポイント、微生物別に設定されている Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) および The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 等がある。第64回日本化学療法学会学術集会（荒川創一会長）において、ブレイクポイントを再考するシンポジウムが企画され、多くの出席者の先生から「次に検討すべき研究課題が明らかになった。是非とも続編を企画して欲しい。」と高く評価していただ

いた。前回のシンポジウムでは、タゾバクタム・ピペラシリン、レボフロキサシン、メトロニダゾール、ミカファンギンを取り上げたが、今回は、アンピシリン、セファゾリン、ガレノキサシン、フルコナゾールを取り上げる。

1. アンピシリン (ABPC) のブレイクポイントを再考する

琉球大学医学部附属病院感染症・呼吸器・消化器内科学（第一内科）¹⁾、沖縄県立宮古病院呼吸器内科²⁾、同 家庭医療センター・総合診療科³⁾

平井 潤¹⁾²⁾ 杉田 周一³⁾

原永 修作¹⁾ 藤田 次郎¹⁾

アミノペニシリンの代表薬であるアンピシリン (ABPC) は、ペニシリンと同様に細菌の細胞壁の構成成分であるペプチドグリカンの合成を阻害し、アミノ基が付加されたことでペニシリンのスペクトラムに加えてグラム陰性桿菌への抗菌活性が広がっており、大腸菌に対しては殺菌的な活性を有する。しかし、近年、種々のβ-ラクタマーゼ (TEM-1, ESBL, cAmpC, pAmpC, OXA など) の産生や、外膜タンパク (OmpC や OmpF など) の変化により ABPC に対して耐性を獲得した大腸菌が増加しており、現在、大腸菌感染症においては感受性を確認するまでは ABPC は用いられていない。実際に、琉球大学医学部附属病院の2009年1月～2016年11月において分離された ABPC 非感受性大腸菌 (MIC ≥ 8 μg/mL) の割合は、血液由来では 46% (194/419)、尿由来では 50.9% (981/1927)、胆汁由来では 42.8% (18/42)、膿瘍由来では 55.1% (107/194) と、各種感染症で検出される大腸菌の約 50% が ABPC 耐性となっている状況である。また年代別による検討でも 2009～2012 年、2013～2016 年における非感受率はそれぞれ 49.5%、50.9% と ABPC に対する耐性率の高い状態が持続している。

大腸菌はヒトの腸管内の常在菌であり、市中感染のみならず院内感染でも起因菌となり、入院患者における発熱時の血液培養から最も検出される菌であることなどから、抗菌薬暴露の影響を受けやすい菌である。そのため、感染対策や正確な耐性機序の確認に加え、抗菌薬の適正使用が求められる。すなわち、起因病原体が ABPC (もしくはアモキシシリン; AMPC) に感性を認め、PK/PD (感染臓器と MIC) を考慮しても ABPC (AMPC) で治療可能と判断した場合には、可能な限り de-escalation を行うべきと考える。ただし、大腸菌の ABPC に対する現在の CLSI と EUCAST のブレイクポイント (BP) である MIC ≤ 8 μg/mL 付近の株による感染症の臨床的データや de-escalation を施行した症例の検討は国内・海外共に乏しい状況である。

今回、各施設の大腸菌による感染症 (菌血症、尿路感染、胆嚢炎など) において ABPC (AMPC) に de-escalation を行った症例をレトロスペクティブに検討し、大腸菌の ABPC に対する BP を再考する。

2. セファゾリン

愛知医科大学病院感染症科¹⁾, 同 感染制御部²⁾

小泉 祐介¹⁾²⁾ 西山 直哉¹⁾²⁾ 浅井 信博¹⁾²⁾

山岸 由佳¹⁾²⁾ 三嶋 廣繁¹⁾²⁾

セファゾリン (CEZ) は、ブドウ球菌治療の第一選択薬の一つであると同時に、大腸菌を含む腸内細菌に対する治療薬としても用いられてきた。また、CEZ は周術期予防抗菌薬としてもガイドラインでいくつかの手術において推奨されている。腸内細菌に対する CEZ の CLSI ブレイクポイント (BP) は 30 年以上前の微生物学的データ、臨床データに基づいて設定されていたものであったが、2010 年に CLSI は微生物学的データに加えて PK/PD 解析データと臨床データに基づいて全身性感染症に対する CEZ の BP を $8\mu\text{g/mL}$ から $1\mu\text{g/mL}$ に引き下げ (M100-S20)、2011 年にはこの基準を再検証して全身性感染症に対する CEZ の BP を $2\mu\text{g/mL}$ に引き上げた (M100-S21)。しかしながら、1) 症例の偏りがある (菌血症の検討数が少ない)、2) 投与量のバラツキがある (古い報告では CEZ 投与量が 250mg 、12 時間毎など極めて少ない)、3) MIC $1\sim 4\mu\text{g/mL}$ のレンジで MIC 値と臨床的アウトカムを比較した研究がまだ少ない、などさまざまな問題点も指摘されており、新しい BP の妥当性については議論の余地が残されているのが現実である。

大腸菌感染症に対する CEZ の使用に関して最近では、広域スペクトルを有する β -ラクタム薬の使用量を制限、温存する観点から好ましいと考えられてきた。しかし、当院において 2013~16 年の期間に検出した大腸菌のうち、CEZ 非感受性大腸菌 (MIC $\geq 4\mu\text{g/mL}$) の比率は、尿由来検体では 20% (227/1137 例)、血液由来検体では 15% (27/157 例)、胆汁由来検体では 21% (19/92 例) であり CEZ 非感受性大腸菌が漸増傾向にあることから、今後第一選択薬としての CEZ 選択には注意が必要であり、CEZ 耐性株を意識した抗菌薬の選択も考慮する必要性が生じ得ると考えられる。本セッションでは、最新の文献とパネリストの各施設データを元に、大腸菌に対する標的治療薬としての CEZ 使用について再考する機会としたいと考えている。

3. モンテカルロシミュレーションを使用したガレノキサシンのブレイクポイントとレボフロキサシンとの有効性比較

神戸大学医学部附属病院検査部/感染制御部

中村 竜也

ガレノキサシン (以下、GRNX) は、富山化学が創製した新しいタイプのキノロン系合成抗菌剤で、ペニシリン耐性肺炎球菌などの耐性菌を含む呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症の起炎菌に対して優れた抗菌活性を有し、良好な経口吸収性と組織移行性により 1 日 1 回投与で優れた臨床効果が期待できる薬剤とされている。

PK-PD 理論によるキノロン系抗菌薬の有効性は Area under the curve (以下、AUC) また Cmax に相関するとされており、有効性の評価に用いられる PK-PD パラメー

タは AUC/MIC、耐性化抑制には Cmax/MIC が使用される。今回、これらを用いて、GRNX のブレイクポイントと有効性について検証した。

キノロン系抗菌薬のグラム陽性球菌に対する AUC/MIC のターゲット値は 30 と報告されている (Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 292-296.)。そこで、モンテカルロシミュレーション (以下、MCS) を用いて、ガレノキサシンの陽性球菌に対する PK-PD ブレイクポイント (以下、PK-PD BP) を検証した。ガレノキサシンの PK データは、インタビューフォームより引用し、一般人群および感染症患者群に分けてブレイクポイントを算出した。解析は、Crystal ball を用いて 10,000 例のシミュレーションを実行し、MIC 値における達成確率 (以下、TA) を求め、ブレイクポイントを算出した。一般人群では、MIC $0.25\mu\text{g/mL}$ の TA は 100%、 $0.5\mu\text{g/mL}$ の TA は 99.53%、 $1.0\mu\text{g/mL}$ の TA が 5.23% となり、PK-PD BP は $0.5\mu\text{g/mL}$ と算出された。同様に感染症群において実施した結果、 $1.0\mu\text{g/mL}$ の TA は 24.63 と一般人と比較して高い TA となったが、PK-PD BP は $0.5\mu\text{g/mL}$ と同様の結果であった。3 学会合同サーベイランスの報告において、 $1.0\mu\text{g/mL}$ を示す株はほとんど検出しておらず、肺炎球菌に対して十分な効果が期待できると思われる。

次に、肺炎球菌に対するレボフロキサシン (LVFX) との抗菌力比較と PK-PD 理論による有効性および耐性化抑制について MCS を用いて評価した。有効性評価に使用した PK-PD パラメータは上記同様 AUC/MIC で、ターゲット値を 30 とし、その TA を算出した。また、耐性化抑制の指標として Cmax/MIC が 5 以上になる TA も算出した。

評価に用いた用法・用量は、LVFX $100\text{mg} \times 3$ 回/day と $500\text{mg} \times 1$ 回/day、GRNX $400\text{mg} \times 1$ 回/day とした。PK データは上記同様インタビューフォームより引用し、さらに LVFX については腎機能中等度低下時におけるシミュレーションも行った。結果、抗菌力比較では MIC₅₀/MIC₉₀ は LVFX で $1.0/1.0\mu\text{g/mL}$ 、GRNX で $0.03/0.06\mu\text{g/mL}$ であり、GRNX が優れた抗菌力を示した。MCS による有効性評価では、GRNX の TA が 99.67% と最も高い TA を示した。LVFX は腎機能正常の場合、従来の投与方法である $100\text{mg} \times 3$ 回/day では、TA が 10.77% と低値であったが、 $500\text{mg} \times 1$ 回/day では TA が 82.50% と上昇した。腎機能中等度低下時における TA は、 $100\text{mg} \times 3$ 回/day で 88.30%、 $500\text{mg} \times 1$ 回/day で 97.45% であった。また、Cmax/MIC を用いた耐性化抑制においても、GRNX の TA が 97.88% と最も高い値を示した。一方で、LVFX では $500\text{mg} \times 1$ 回/day でも TA が 60% 台であった。GRNX は MCS の結果から、有効性および耐性化抑制において優れた効果を発揮できると考えられた。

4. フルコナゾールにおけるブレイクポイントについて再考する

三重大学医学部附属病院薬剤部

村木 優一

侵襲性のカンジダ症やアスペルギルス症をはじめとする重篤な真菌感染症は細菌感染症に比べて罹患率が低いものの、致死率が高い。そのため、抗真菌薬を用いた治療では同定した原因真菌に対してPK/PD理論に基づいた用量を十分な期間投与しなければならない。一方、真菌感染症における原因真菌の同定や感受性試験は医療機関の状況によっては迅速に対応することが困難な場合がある。また、分離された真菌の薬剤耐性を判断するには、ブレイクポイントが確立されていることが必要である。

広く知られているブレイクポイントには、臨床病態別に臨床的ブレイクポイントが設定されている日本化学療法学会ブレイクポイント、菌種毎に微生物学的ブレイクポイントが掲載されているClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) およびThe European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)があり、主な細菌に対しては整備が進みつつある。一方、真菌のブレイクポイントにおいては、CLSIでは*Candida* 属、EUCASTでは*Candida* 属、*Aspergillus* 属について規定されているものの、幅が広く両者でカットオフ値が異なっており、*Cryptococcus* 属、接合菌など規定されていない菌種もあるなど問題点もあげられる。

近年、抗微生物薬耐性菌対策が世界的に注目され、抗真菌薬においても専門的なチームによる適正使用の支援 (AFS: antifungal stewardship) が求められており、フルコナゾール感受性の*Candida* 属に対するステップダウン療法やPK/PD理論に基づいた投与計画などへの関与が報告されている。PK/PDパラメータがAUC/MICに分類されるフルコナゾールは、一般的に維持量を細かく設定する必要が無い薬剤であるため、臨床分離株から得られるMIC値が規定因子となることが考えられる。そのため、今後、我が国におけるAFSを推進する上でもCLSIやEUCASTで提唱されているブレイクポイントの妥当性を検証することが重要である。本パネルディスカッションでは、自施設や発表施設における感受性試験結果等も提示し、議論したい。

パネルディスカッション2

肺炎における非定型病原体の役割を再考する

川崎医科大学小児科学講座¹⁾、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²⁾

尾内 一信¹⁾ 柳原 克紀²⁾

肺炎における非定型病原体の関与や治療については、いろいろな考え方があり、多くの議論がなされている。本パネルディスカッションでは、Pros and Cons形式で進めて行きたい。マイコプラズマはマクロライド耐性株の増加に伴い、治療が難しくなった。特に小児科領域では、使用できる薬剤が制限されるため、選択薬に迷う症例も多い。小児でのニューキノロン、テトラサイクリンならびにステロイドの使用について、Pros側として、川崎医科大学の大石智洋先生に、Cons側として、東京都立小児総合医療セ

ンターの堀越裕歩先生にご講演いただく。

肺炎クラミジアは成人肺炎の主要な原因菌であるが、その頻度や役割については、様々なデータが報告されている。呼吸器感染症における肺炎クラミジアの役割について、Pros側として、川崎医科大学の宮下修行先生に、Cons側として、長崎大学の迎 寛先生にお話しいただく予定である。

坂総合病院の高橋 洋先生が、非定型肺炎、ウイルス関連肺炎における他菌種との混合感染に関して、長崎大学の森本浩之輔先生が最新の成人肺炎疫学研究におけるマイコプラズマ肺炎についてご報告する。

本パネルディスカッションでは、肺炎における非定型病原体の役割に関して討論できれば幸いである。

1. 小児でのニューキノロン、テトラサイクリンならびにステロイド使用について<Pros側>

川崎医科大学小児科

大石 智洋

通常、マイコプラズマ肺炎の症例に対し、マクロライド系薬を使用すると、ほとんどの症例で48時間以内に解熱するが、マクロライド耐性*Mycoplasma pneumoniae*によるマイコプラズマ肺炎の症例に対し、マクロライド系薬を使用した場合、約半数の症例において、48時間以上、発熱が持続することが知られている。

マクロライド系薬に代わる治療薬として、ニューキノロンおよびテトラサイクリンが挙げられる。

成人領域と異なり、小児科領域において使用できるニューキノロンは1剤しかない。その唯一のニューキノロンはトスフロキサシンである。

実際に、マクロライド耐性*M. pneumoniae*によるマイコプラズマ肺炎の症例に対し、トスフロキサシンを使用した場合、マクロライド系薬に比べ、48時間以内に解熱する割合が高いことが知られている。

テトラサイクリンも同様に、マクロライド耐性*M. pneumoniae*によるマイコプラズマ肺炎の症例に対し、マクロライド系薬を使用した場合に比べ、48時間以内に解熱する割合が高い。

マクロライド耐性*M. pneumoniae*によるマイコプラズマ肺炎症例における48時間以内の解熱の割合は、テトラサイクリン系薬であるミノサイクリンの方が、トスフロキサシンよりも優れているという報告もあるが、テトラサイクリン系薬の副反応の一つである8歳未満の菌芽黄染については、副反応の出現の有無については予測が難しく、8歳未満には原則禁忌である。

マイコプラズマ肺炎は、熱の遷延により、様々なサイトカインが反応することにより、肺炎像が形成される。このサイトカインの反応は、マイコプラズマの菌体の抗原に対する反応が根本となっているため、マイコプラズマの除菌ができない状態が続くことによって、重症な肺炎像が形成されることが想像できる。

したがって、発熱が遷延するマイコプラズマ肺炎に対し、

ニューキノロンやテトラサイクリンを使用する事には、確実に除菌し、重症な肺炎像の形成を防止する意義もある。

M. pneumoniae による重症な肺炎像の形成にはサイトカインの盛んな放出が深く関連しているため、もはや抗菌薬による治療のみで肺炎を治療することは困難で、そのような病態には、ステロイドによる治療が必要である。

ニューキノロン、テトラサイクリン、ステロイドの使用で問題となるのは、それぞれどのような基準で用いるかという事である。ニューキノロンやテトラサイクリンは、ガイドライン等で、*M. pneumoniae* による肺炎にマクロライド系薬を使用しても 48 時間以内に解熱しない場合の使用を考慮するとされている。

また、ステロイドは、ガイドラインには、*M. pneumoniae* による肺炎による発熱が 1 週間以上遷延し、LDH が高値 (>480IU/L) など、つまり高サイトカイン血症による病態が考えられる場合に使用を考慮との記載がある。

しかしながら、どの薬剤を使用する場合でも、重要なのは本当にマイコプラズマ肺炎か否かという診断である。

特に最後に述べたステロイドに関しては、別の感染症に対しステロイドを使用した場合には、思わぬ経過をとる場合もある。

診断において、これまで過去にはほぼ血清診断のみ、つまり急性期には臨床診断に頼らざるを得なかった時代から、抗原診断の進歩により急性期でもある程度診断が可能となった。

したがって、これらの診断も組み合わせることにより、今回のテーマであるニューキノロン、テトラサイクリンステロイドを有効に使用できると考えられる。

なお、我々のデータでは、小児において *M. pneumoniae* におけるマクロライド耐性率がここ数年で減少してきている。この減少は、トスフロキサシンが市場に出た後にみられており、特に 8 歳未満でマクロライド耐性 *M. pneumoniae* を同剤により除菌させ、さらなる拡大や蔓延を防止できたことが、マクロライド耐性率可能性もある。

もちろん乱用は慎むべきであるが、状況に応じた使用は、このような効果ももたらすのかもしれない。

2. 小児でのニューキノロン、テトラサイクリンならびにステロイド使用について<Cons 側>

東京都立小児総合医療センター感染症科

堀越 裕歩

小児のマイコプラズマ肺炎の治療で、耐性の懸念からマクロライド系以外の抗菌薬処方が考慮されることがある。多くのマイコプラズマ感染症が軽症で Self limiting な疾患であり、抗菌薬による治療そのものが不要であることも少なくない。またすぐに耐性か否かを調べることは困難であること、耐性であってもマクロライド系で治療を失敗して重症化、死亡、重篤な合併症をきたすことは極めて稀なことから、マクロライド系が第一選択である。特に近年の耐性菌対策が世界的に重要課題となっており、ニューキノロン系の適正使用は極めて重要で、安易に処方されるべきで

はない。テトラサイクリンは、歯牙に色素沈着を残すことがあり、永久歯に生え変わっていない小児では使用を避けるべきである。また肺炎に対してのステロイド投与による抗炎症療法は、臨床上の有用性について明確なエビデンスがない。また疾患そのものが軽症であることが多く、集中治療などを要することは極めて稀であり、ステロイドを投与してまで治療を必要とする状況は限られる。一般論として、外来で診断治療をされるような軽症例において、これらの薬剤が投与適応となるのは限定的である。

3. 呼吸器感染症における肺炎クラミジアの役割<Pros 例>

川崎医科大学総合内科学 1

宮下 修行

Chlamydia pneumoniae は 1965 年に台湾でのトラコーマワクチン研究の際に、無症状の児童結膜から 183 番目の発育鶏卵卵嚢を介して分離された TW-183 株 (TW は台湾に由来) が原型とされている。この株は、結膜由来であるため分離当初 *Chlamydia trachomatis* と考えられていたが、静注によってもマウスを殺さず、既知の *C. trachomatis* 血清型と交差する抗原性がなく、サル結膜接種によっても病変を起こさなかったため、*C. trachomatis* とは異なる種として認識された。1983 年には、ワシントン大学の急性呼吸器感染症の学生を対象とした調査で、TW-183 類似株 (AR 株; acute respiratory disease に由来) が分離され、両者の頭文字をとって TWAR 株と総称された。以後、ワシントン大学の Grayston 一派による研究によって、1989 年新種 *C. pneumoniae* と命名されるに至った。*C. pneumoniae* は呼吸器系に感染症を引き起こすが、当初から病原性に疑問をもたれていた。TW-183 株に代表されるように無症候者からも分離されるため、感染が成立してもその多くは無症候感染にとどまると推測されている。本邦における抗 *C. pneumoniae* 抗体保有率は、4 歳までは低く、幼稚園、小・中・高校生時に急激に上昇して、健常成人で約 60 から 70% に至る。このように感染機会が多いにもかかわらずそのほとんどが不顕性感染であり、顕性感染であっても感冒様症状にとどまることが多い。このため抗菌薬が投与されない症例が多く、小集団内で蔓延することが大きな特徴とされている。流行事例は家族内や保育園、幼稚園、小学校、中学校、軍隊などさまざまな施設で報告されているが、レジオネラやインフルエンザなどの集団感染事例とは異なり軽症が多いため、あまり社会的な問題とはならない。

4. 成人市中肺炎において、肺炎クラミジアは原因病原体としてどの程度重要か?<Cons 側>

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野 (第二内科)¹⁾、産業医科大学医学部呼吸器内科²⁾

迎 寛¹⁾ 野口 真吾²⁾

肺炎クラミジア (*Chlamydia pneumoniae*) は呼吸器感染症における主要な原因菌であり、近年の報告におい

でも市中肺炎の約3~7%であることが報告されている。また、我が国の市中肺炎及び医療介護関連肺炎のガイドラインにおいても、肺炎クラミジアは考慮すべき主要原因菌種の一つとして記載されている。診断においては、本菌の分離培養が困難であることから、Micro-immunofluorescence (MIF) 法が診断法としてゴールドスタンダードであることが知られているが、施行は研究施設に限られる。我が国においては、一般的にELISA法が用いられるが、確定診断にはペア血清での評価が必要であることから、肺炎における肺炎クラミジアの頻度に関する報告は施設により様々である。一方で、近年では特異的診断法としてDNA診断(PCR法)を用いた報告がなされているが、肺炎クラミジアは上気道に定着していることが多いため、上気道検体や喀痰を用いた評価では必ずしも肺炎の原因菌とは言えない。我々は、これまでに、培養に依存しない新たな手法として、16S rRNA 遺伝子を用いた気管支肺胞洗浄液の細菌叢解析法を用いて、市中肺炎、医療介護関連肺炎等を対象とした原因菌の検討を行ってきた。本法の特長としては、菌種を予測する必要がないことや、培養困難な菌の検出にも優れていることであり、肺炎クラミジアの検出も可能である。また、もう一つの特長として、クローン・ライブラリーを作成することにより検体内における各菌種の割合を検出することが可能である。われわれは、これまで300検体以上の気管支肺胞洗浄液を用いた検討を行ってきたが、肺炎クラミジアの遺伝子は1クローンも検出されなかった。また、さらに同一検体を用いて2種類の肺炎クラミジア特異的PCRプライマー(陽性コントロールにおける検出感度は101から107copy程度)を用いて、気管支洗浄液を採取した肺炎患者147例(市中肺炎71例、医療介護関連肺炎76例)を対象として肺炎クラミジアの検出を検討したが、2種類のPCR法でも全例陰性であった。ペア血清での評価が可能であった37例中1例(2.7%)ではペア血清にてIgA index>1.00であり、血清学的には肺炎クラミジア感染症と診断したが、培養ではインフルエンザ桿菌が検出されていた。肺炎クラミジアによる肺炎では呼吸器症状が軽度であることや、肺炎を呈した場合でも軽症であることが知られているが、今回我々が検討した147例のうち、A-DROPによる軽症例は36例(24.5%)を占めた。このように、気管支肺胞洗浄液を用いた網羅的細菌叢解析法と2種類の特異的プライマーを用いたPCR法の結果を踏まえると、我々は、呼吸器感染症のうち、肺炎における肺炎クラミジアの関与は極めてまれではないかと考える。

5. 非定型肺炎、ウイルス関連肺炎における他菌種との混合感染の状況

坂総合病院呼吸器科

高橋 洋, 神宮 大輔, 矢島 剛洋
生方 智, 庄司 淳

当施設における成人(16歳以上)非定型肺炎およびウイルス関連肺炎症例の病像を他菌種との混合感染の有無に重点をおいてretrospectiveに分析した。2002年4月以降

に当院で診断された成人肺炎症例数は各々マイコプラズマ162, レジオネラ44, コクシエラ40, クラミジア14, RSV164, FLU116, パラインフルエンザ3型50, HMPV30, アデノウイルス11例だった。平均年齢はRSV, HMPVが70歳以上, FLUとレジオネラが60歳代, コクシエラ, クラミジア, アデノが50歳代, マイコプラズマのみ30歳代となっていた。他菌種との混合感染率をみると、マイコプラズマとレジオネラでは10%台と低率であり、大部分は単独感染例が占めていた。コクシエラの混合感染率は20%台, クラミジアでは30%台と前2者よりは明らかに高率となっていた。一方のウイルス関連肺炎群は概ね40%以上, FLUでは50%以上が混合感染例となっていた。死亡退院率に関してはレジオネラがとびぬけて高率であり、高齢者が罹患するRSVやFLUでも死亡例、予後不良例が散見された。HMPV, アデノ, コクシエラに関しては死亡例は見いだされなかった。単独感染例と混合感染例の病像を比較してみると、ウイルス関連肺炎においては細菌との混合感染は予後不良因子というわけではなく、むしろウイルス単独陽性例のほうが明らかに死亡率が高率となっていた。

6. 最新の成人肺炎疫学研究から学ぶマイコプラズマ肺炎

Adult Pneumonia Study Group-Japan (APSG-J)¹⁾,
長崎大学熱帯医学研究所臨床感染症学分野²⁾

森本浩之輔¹⁾²⁾ 鈴木 基¹⁾²⁾

高齢化社会の最中にある我が国において、*Mycoplasma pneumoniae* (MP) による非定型肺炎は、その疫学が十分に知られているとは言えない。また、マクロライド耐性株の問題がクローズアップされる中、予後や成人肺炎における位置づけは明らかではない。我々は2011年から2014年にかけて、全国4カ所の市中病院で成人肺炎サーベイランス(APSG-J研究)を行い、15歳以上の市中発症肺炎を3,470例登録した。喀痰検体が得られた2,616例のうち、P1蛋白遺伝子を同定するPCR法で陽性となったのは88例(3.4%)であった。MPはその他の肺炎に比し、年齢が若く、軽症であり、外来治療の頻度が高かった。死亡は1例のみであった。推定発生率は、65歳以下と以上でそれぞれ1/1000人・年と0.5/1000人・年であった。88例中、38例(43%)がマクロライド系、18例(20%)がニューキノロン系かテトラサイクリン系抗生物質で治療されており、32例(36%)はベータラクタム系を中心とするその他の抗生物質で治療されていた。平均治療期間(±SD)は、三つの群でそれぞれ6.9(5.1)日、9.3(4.3)日、9.1(8.1)日であった(ANOVA, p=0.2)。成人マイコプラズマ肺炎の治療戦略は良質のエビデンスに乏しく、エキスパートオピニオンに頼ることが多い。薬剤耐性マイコプラズマへの有効な対策を講ずるためにも、良質な臨床研究が必要である。正確な疫学情報を基に、日常臨床の現状と今後必要とされる知見について論ずる。

パネルディスカッション 3

周術期抗菌薬使用の Pros & Cons

広島大学感染症科¹⁾, 東邦大学医療センター大橋病院外科²⁾

大毛 宏喜¹⁾ 渡邊 学²⁾

周術期の抗菌薬使用については、予防的抗菌薬、治療的抗菌薬とも解決されていない論点が多い。本パネルディスカッションは、明らかになっていない点を明確にして、現時点での方向性を議論することを目的としている。

【予防的抗菌薬】下部消化管外科手術では、腸管内の好気性グラム陰性桿菌と *Bacteroides* 属に代表される嫌気性菌の両者をカバーすることが求められており、セファマイシン系抗菌薬が推奨される。近年嫌気性菌の耐性が進行し、セファマイシン系薬剤の妥当性に疑問を生じている。

体重に応じた投与量の調整や、術中追加投与など、エビデンスは十分でない。術中出血など血中抗菌薬濃度を低下させる因子は複数あるが、それが SSI 発症率に影響を及ぼすか否かは明らかでない。

予防的抗菌薬の術後投与を不要とする海外のガイドラインに対して、我が国では RCT の結果を基に、開腹直腸手術での 72 時間投与を推奨している。術前の経口抗菌薬投与を行っていないことなど、いくつかの考察がなされている。

生体肝移植など臓器移植手術での抗真菌薬の投与は、施設によって考え方が異なる。免疫抑制状態での予防的抗菌薬について我が国のデータが必要である。

整形外科領域では術中の抗菌薬局所投与についての様々な検討が近年報告されている。セメントへの抗菌薬使用についてはガイドラインで推奨されるに至るなど、局所投与についての考え方は変化の途上にある。

【治療的抗菌薬】ESBL 産生菌が増加する中で、カルバペネム系薬以外の薬剤選択については意見が分かれている。また CRE では、IMP 型のメタロβラクタマーゼが多い我が国特有の事情に加え、症例数が少ないことから、治療の報告がほとんど無い。

腸球菌分離例での治療適応は難しい。術後の胆道検体からの分離、腹腔内膿瘍からの分離など、全身状態や分離部位による考え方を整理しなければならない。また MRSA 感染症での治療薬選択、抗真菌薬の選択などは、各種ガイドラインで複数の薬剤を並列に推奨しており、現場で悩む場合がある。

以上のような論点を、パネリストの先生方やフロアのご意見を伺いながら考えていきたい。

ベーシックレクチャー 1

HIV 感染症/AIDS を基本から学ぶ

東京医科大学八王子医療センター感染症科

藤井 毅

HIV 感染症/AIDS は、1981 年の米国における最初の報告以降、世界中で 7,800 万人以上が罹患しており、結核およびマラリアと並ぶ世界 3 大感染症のひとつである。発見

当初は不治の病として恐れられていたが、約 20 年前に抗 HIV 薬の多剤併用療法の有効性が確立し、世界中の研究者の努力により治療法は急速に進化して今ではコントロール可能な慢性疾患のひとつとなっている。しかしながら、世界的には現在でも年間約 210 万人が新たに HIV に感染し、年間約 110 万人が HIV 関連死しており、その制圧にはまだまだ遠い道のりが必要である。日本国内においては、年間約 1,500~1,600 名の新規患者が報告されており、これまでの累積患者数は 26,000 人を超えている。今やすべての医療従事者が日常臨床において遭遇する可能性がある疾患であり、診断や治療について基本的な知識を身につけておく必要がある。一方、HIV 感染症に関する医療技術の進歩は目覚ましく、診断についてはより高感度で精密な検査法が導入され、治療については早期治療開始への方向転換、1 日 1 回 1 錠の服薬が可能な抗 HIV 薬の導入や長期作用型注射剤の開発、予防については PrEP (Pre-exposure prophylaxis) の推奨など、最新情報をキャッチすることは必ずしも容易ではない。本セミナーでは、これまで HIV 診療にほとんど関わったことのない医療従事者にも理解してもらえるように、HIV 感染症の病態、診断法および治療法、代表的な AIDS 指標疾患の解説など基本的な内容を中心に解説し、さらに最近の話題についてもいくつか情報を提供したい。

ベーシックレクチャー 2

CPE に対する感染対策

名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染統御学

八木 哲也

我が国では Carbapenemase-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) の検出は欧米諸国に比べまだ少ないが、十分なモニタリングと対策が必要である。すでに CRE の定義が定められ、その感染症症例については感染症法第 5 類感染症全数報告とされ、サーベイランスが開始されている。CRE の中でもカルバペネマーゼを産生する Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) は、プラスミドによってカルバペネマーゼ遺伝子が拡散するリスクもあり、特に厳重な対策が必要である。平成 24 年 12 月 19 日に発出された厚生労働省医政局課長通知には、「CRE を検出した場合には、保菌も含め 1 例目の発見をもって、アウトブレイクに準じて厳重に感染対策を実施すること」と記されているが、CPE とそれ以外の CRE とを区別し、CPE に対して厳重な感染対策を実施するのが妥当と考えられる。そのためにはまず、日常の検査で CPE とそれ以外の CRE の区別ができなければならない。「厳重な感染対策」のポイントは、海外の KPC 型カルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* に対する感染対策の報告をまとめると、1. 積極的保菌調査：保菌者を残らず見出す、2. 厳重な接触感染対策：患者コホーティング・個室管理の徹底、看護師のコホーティング、手指衛生の高い遵守などをバンドルとして実施、3. 環境消毒管理の強化：高頻度接触面、シンクなどの水周り、内視鏡などの器具、4. 患者

情報の共有：院内で統一した対策を実施などが挙げられる。特に積極的保菌調査はコストと労力はかかるが、感染対策の漏れを防止するためには、早期に実施する必要があると考えられる。ICTは現場での、こうした嚴重な感染対策を啓発・サポートすることになる。演者の施設ではCPEに対して嚴重な感染対策を行うことにより、CPEの広がりを食い止めることに成功している。本レクチャーでは自施設での例も交え、CPEに対する有効な感染対策について解説する。

ベーシックレクチャー 3

感染症をめぐる保険診療の適正化

杏林大学医学部付属病院病院管理部

小林 治

日本の国民皆保険制度の下、患者は医療機関を自由に選択（フリーアクセス）可能であり、公費投入により安価な自己負担額で高度な医療を享受できるという、先進国でも有数の平等性と経済性を有している。しかしながら、Blendonらによる2014年の報告によると、日本の医療機関は信頼度で先進29カ国中23位、医療受給の後の満足度で20位と大変厳しい評価を受けている。保険医療における診療指針を示した療養担当規則では、医療を提供することを「療養を給付する」と表現する。療養の給付の対価として医療機関が得られる診療報酬は患者からの一部負担金と保険料と公的負担金を財源とした診療報酬支払であり、特に後者は医科点数表に準じて請求されたものかはレセプトによって審査支払機関の審査を受ける。別に、保険医療機関は地方厚生局による指導を受けるが、これはレセプトだけでなく診療録を保険医と指導医療官・保険指導医が相互に確認しながら行われる。指導の目的は保健医療機関及び保険医の診療報酬上のルールの理解と、請求の根拠が診療録の記載内容から読み取れるかを確認する事である。それでは、感染症領域における保険診療の適正化とはどのようなものだろうか。患者の話聞き、診察を行い、必要な検査に基づいた治療を行う、という、一連の療養給付の根拠が診療録から読み取れる事、という点では他の診療科と変わりはない。他方、無菌室への逆隔離は無菌治療室管理加算が算定可能であるが、感染症の発生予防及びそのまん延の防止を目的に謳った感染症法が公布されているにも関わらず感染症患者の隔離は点数化されていない等、法と実際の運用との間では齟齬があるのも事実である。本講演では、保険診療のルールを確認しながら、感染症診療における診療報酬請求の適正化について確認すると共に、医科点数表への収載が切望される感染症診療上の評価項目について述べる。

ベーシックレクチャー 4

新型インフルエンザ

防衛医科大学校感染症・呼吸器内科

川名 明彦

ヒトのA型インフルエンザウイルスに、新たなHやNをコードする遺伝子が導入されると遺伝子交雑により新重

型のウイルスが誕生する。この新重型のウイルスが、ヒトからヒトに容易に感染する性質を獲得すると、人類はほとんど免疫を持っていないと考えられるため、世界的大流行（パンデミック）となり得る。このような能力を有すウイルスが、一般に「新型インフルエンザ」と称される。過去においても新重型のインフルエンザウイルスの出現と、それに引き続くパンデミックの記録が多く残されている。20世紀にも、主なものだけで3回記録がある。1回目は1918年のA（H1N1）出現時、2回目は1957年のA（H2N2）出現時、そして3回目は1968年のA（H3N2）出現時である。これらはそれぞれ「スペイン風邪」、「アジア風邪」、「香港風邪」という名前で呼ばれている。この中で最大のものはスペイン風邪で、世界で4千万人以上、わが国でも約39万人以上が死亡したとされている。

21世紀最初の新型インフルエンザは、2009年春から世界に拡大したA（H1N1）pdm09であり、瞬く間にパンデミックとなった。WHOによるパンデミック発生宣言（2009年6月）から終息宣言（翌年8月）までの間に、世界人口の20～40%が同ウイルスに感染したと類推された。わが国の新型インフルエンザの推計受診患者数は総人口の16%に相当する2,059万人（2010年第13週まで）であったが、その症状は季節性インフルエンザとほぼ同様であり、死亡率は高くなかった。

普通のインフルエンザは寒い季節に流行するため「季節性インフルエンザ」とも呼ばれるが、新型インフルエンザの流行は季節にかかわらず無く始まる。過去のパンデミックは夏にも発生しており、また実際に2009年のパンデミックは春から始まり、わが国でも同年8月～11月に拡大した。

新型インフルエンザの臨床症状は、季節性インフルエンザと類似していると考えられるが、その好発年齢や肺炎の合併頻度など、異なる部分も報告されている。2009年のパンデミックにおいても、その臨床症状は季節性インフルエンザと大差なかったものの、好発年齢が年長児側にシフトしたり、青壮年層でも重症化率が高いなどの特徴が見られた。なお、オセルタミビルやザナミビルは季節性インフルエンザ同様有効であった。過去のパンデミックと異なり、現代においては抗インフルエンザウイルス薬や抗菌薬などがあるため、これらをうまく活用することで被害を軽減させることができよう。成人の新型インフルエンザ治療ガイドラインについても紹介したい。

新型インフルエンザは大部分のヒトが免疫を持っていない分、強い感染力を示す可能性がある。インフルエンザは一般にくしゃみや咳をした時に飛び出るしぶきを介してヒトからヒトへ感染するため、新型インフルエンザに対しても飛沫予防策は必須であるが、エアロゾルの発生する手技を行う場合は空気感染も想定した厳密な感染対策が勧められる。

新型インフルエンザの出現とそれに引き続くパンデミックは、今後も繰り返し発生すると考えられる。様々な事態

を想定し、広汎な意見やエビデンスを集約し、実効性のある対策を行うことが必要である。

ベーシックレクチャー 5

MSSA から MRSA へ, HA-MRSA から CA-MRSA へ

北里大学生命科学研究所感染制御研究センター

花木 秀明

黄色ブドウ球菌 (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* : MSSA) は耐性を獲得しやすい細菌であると同時に、致死性の感染症をおこす強毒菌でもある。この菌に対する特効薬として penicillin が 1941 年に臨床試験を実施され、1945 年には民間に普及していった。Penicillin は致死率の高い MSSA 感染症を治療できる「魔法の弾丸」として世界中に普及したが、同時に penicillin を加水分解する penicillinase-producing *Staphylococcus aureus* (PPSA) も徐々に拡散し、1960 年には「魔法の弾丸」の効力は消失していた。驚くことに PPSA は penicillin の臨床試験が実施された時期に既に検出されている。この PPSA に対抗する β -lactam 薬として、penicillinase で不活化されない半合成 penicillin の methicillin が 1960 年に臨床応用されたが、その翌年の 1961 年にはイギリスで methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) が検出されている。MRSA は methicillin 耐性となっているが、carbapenem を含む全ての β -lactam 薬に耐性である。

抗菌薬も macrolide, aminoglycoside, tetracycline, quinolone など次々と開発されていったが、いずれの抗菌薬に対しても容易に耐性を獲得している。残念ながら、抗 MRSA 薬の vancomycin, teicoplanin, arbekacin, linezolid, daptomycin 耐性菌も出現している。上記のように、この細菌の耐性獲得能力は非常に優れているため、抗菌薬の漫然とした使用は行うべきではない。

日本で MRSA が最初に検出されたのは 1978 年であり 1980 年代には日本国中に拡散し蔓延し、同時に致死率も増加したため社会的問題となった。一時的に MRSA の検出率は黄色ブドウ球菌の実に 70~80% となったが、地道な感染対策を行った結果、大学病院などでは 30% 前後にまで低下している。蔓延していた MRSA はほとんどが院内からの検出であり、これらの MRSA は院内感染型 (hospital-acquired) MRSA もしくは医療関連型 (healthcare-associated) MRSA と呼ばれ、いずれも HA-MRSA と略称されている。つまり、MRSA と言えば病院もしくは施設関連の compromised host が感染する感染症と認識されており、健康な方が感染するとは考えられていなかった。

しかし、1997 年頃からアメリカ、ヨーロッパ、オーストラリアなどから健康な方が市中で MRSA に感染する市中感染型 MRSA (community-acquired MRSA あるいは community-associated MRSA : CA-MRSA) が次々と報告されだした。この原因は白血球破壊毒素の一種である Pantone-Valentine Leukocidin (PVL) と判明したが、この毒素と他の毒素が絡み合って necrotizing pneumonia のよ

うな激的な感染症がおきると報告されている。幸いにも、日本での PVL 保有 CA-MRSA の検出率は欧米に比べて少ない。初期の CA-MRSA のほとんどは SCCmec type IV であり、HA-MRSA の type II とは異なっていた。しかし、現在では HA-MRSA も CA-MRSA も院内、市中ともに入り乱れており、かつ治療方法も同一であること、さらに定義があいまいな事などから、それらを区別する意味があるかどうかは疑問である。

本ベーシックレクチャー 5 では、MSSA から MRSA へ、HA-MRSA から CA-MRSA への変遷とともに、抗 MRSA 薬の問題についても講演する予定である。

ベーシックレクチャー 6

日本における寄生虫症診療とその問題点

東京都保健医療公社荏原病院感染症内科

中村 (内山) ふくみ

3 大感染症のひとつであるマラリアと WHO が定義する 17 疾患の顧みられない熱帯病 (Neglected Tropical Diseases : NTDs) のうち実に 11 疾患は寄生虫症である。今日の世界的な航空網・物流網の発達と人の活動範囲の拡大により、寄生虫症は輸入感染症として遭遇しうる疾患である。この場合、日本人が渡航先で感染し帰国後に発症することだけでなく、流行地から来日した外国人が日本で発症することも想定する必要がある。もちろん、日本国内で感染する寄生虫も存在する。特に食品媒介性寄生虫症は、感染源となる食材を生で食べる習慣のある日本人、外国人いずれにも発生している。つまり最近の寄生虫症診療は、寄生虫 = 回虫・鉤虫・鞭虫を想定し検便、パモ酸ピランテルを処方すれば良かった戦後間もない頃の日本の状況とは異なり、国内外における寄生虫症の流行地域、感染経路、食文化、人体内での寄生虫の移行経路、標的臓器などの知識を総合し、適切な検査・治療薬を選択して治療しなければならない。

今日の日本における寄生虫症診療には、知識不足の他にもいくつかの問題点が存在する。寄生虫症の診断は検便だけではないが、適切な検査法を選択し検鏡ができる検査技師が少なくなっているし、寄生虫の専門家でも虫体そのものや病理標本の虫体を形態学的に同定できる研究者の高齢化と後継者不足が問題となっている。遺伝子検査も可能であるが、データベースがなければ同定できない。また抗寄生虫抗体スクリーニング検査 (保険適応外) を検査会社に依頼することができるが、感度・特異度が寄生虫によって異なり結果の解釈に注意が必要である。さらに抗寄生虫抗体スクリーニング検査で扱う 12 種類の寄生虫以外の検査がどこで可能なのか、臨床家に十分に周知されている状況ではない。感染症の診療に疫学情報は重要であるが、寄生虫症については感染症法で 4 類・5 類に定められている 5 つの疾患 (マラリア、エキノコックス症、赤痢アメーバ症、ジアルジア症、クリプトスポリジウム症) だけが全数把握の対象である。食品媒介性寄生虫症は食品衛生法で食中毒としての届出が必要である。アニサキスとクドアが比較的

届出が多いもののおそらく全数ではなく、それ以外の寄生虫に至ってはほとんど届出られていないと思われる。疫学情報の不足・欠如はその疾患の臨床的特徴の解析をすることができず、診断や治療の指針を示すことが難しい。海外で出されている寄生虫症の診断・治療指針を、国民の生活背景・経済状況が異なり、疫学情報がない日本にそのまま適用して良いのだろうか。

本講演では演者が考える寄生虫症の診療アプローチについて概説し、それに関連する問題点を解決するにはどうすれば良いか考察していきたい。

ベーシックレクチャー7

感染症情報の上手な収集と利用法 ABC

国立感染症研究所感染症疫学センター

砂川 富正

実地医家は、日々の診療の中で、患者の現病歴、身体所見、検査結果等の収集を行い、診断につながる分析を進め、治療方針の決定につなげる。行われた治療によって患者の次の症状や検査結果等が変化し、その分析から新たな治療方針の決定へと進む。このように形成されるループは、危機管理や生産管理の全体像などで引用されることの多い Plan（計画）→Do（実行）→Check（評価）→Act/adjust（改善/調整）の4段階を繰り返す PDCA サイクルを思い起こさせるものである。同様に、公衆衛生分野においても、情報を多様なソースから収集し、分析・評価の上で必要に応じてアラートを対策実施者に向けて発出し、次の公衆衛生対策・評価へとつなげるループの形成が欠かせない。本演題においては、主に公衆衛生従事者を対象に、感染症対策においてどのような感染症情報を収集し、利用していくか、その結果どのように有効なループが形成されるか、について考察したい。

国内における感染症の公式な監視や対策は、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（以下「感染症法」という。）に規定されている。この法律でカバーされるものとして、感染症発生動向調査（患者情報）、病原体サーベイランス（病原体情報）が含まれている。サーベイランス（surveillance）とは、疾病の予防と管理を目的として、疾病の発生状況やその推移などのデータを継続的、系統的に収集・分析・解釈・評価し、その結果を迅速あるいは定期的に、対策部門へ情報提供を行うものである。発生動向調査における患者情報は、大きく全数把握及び定点把握の疾患に大別される。全数把握対象疾患は、周囲への感染拡大防止を図ることが必要な場合、及び発生数が比較的少ないため、定点を基にした正確な傾向把握が不可能な場合に対象となっている。定点把握対象疾患については、発生動向の把握が必要なもののうち、患者数が多数で、全数を把握する必要はないと考えられている場合に該当する。また、主に国内にある地方衛生研究所のネットワークより得られる病原体情報については、2016年4月1日から感染症に対する情報収集体制が強化され、インフルエンザについては、病原体定点の指定に伴う定量的な情報収集

が始まっている。これらの情報については今後の有用性が益々増すことが考えられる。

以上により収集された感染症に関する患者情報・病原体情報は、国立感染症研究所等の専門家による分析が行われ、国民、医療関係者等へ還元されている。代表的なところとして、患者の発生状況について、感染症発生動向調査週報（Infectious Diseases Weekly Report：IDWR）では週1回の頻度で、病原体情報としては、患者発生及び病原体検出の情報について、病原微生物検出情報（Infectious Agents Surveillance Report：IASR）として月1回の頻度で、それぞれ報告されている。

上記のように、収集する公式の感染症情報として重要な感染症法の情報がある一方で、非公式情報であるメディア情報による公衆衛生上重要な国内外の事例情報を収集することは、新興再興感染症の備えにおいては有用であろう。また、非公式情報の中には事例に関する予備的な情報として、専門家等から収集される情報を含める場合がある。これらの情報の分析を総合的に行い、リスクとして評価し、コミュニケーションに配慮してアラートを発していくことが、公衆性上の感染症情報の上手な収集と利用法としての基本である。

ベーシックレクチャー8

少子・高齢化社会における GBS 感染症の本質的変化

慶應義塾大学医学部感染症学教室

諸角美由紀

【はじめに】B群溶血性レンサ球菌（GBS）は、本来ヒトの腸管や腔内の常在菌である。本菌による感染症は、主に生後3カ月以内に発症する新生児重症感染症と高齢者にみられる肺炎や敗血症等に分けられる。

新生児の侵襲性 GBS（iGBS）感染症は予後不良となりやすい感染症のひとつで、生後6日以内の早発型感染（Early-Onset Disease：EOD）と、7日以降89日の間に発症する遅発型感染（Late-Onset Disease：LOD）とに区別されている。しかし、近年、それ以降の超遅発型感染（Super Late-Onset Disease：SLOD）も散見される。我が国でも出産時の iGBS による発症予防を目的として、日本産婦人科学会によって妊娠後期の妊婦に対する GBS 保菌検査と、陽性例に対する抗菌薬使用のガイドラインが作成されている。このような予防対策の普及により EOD は減少しているものの、LOD あるいは SLOD はむしろ増加しつつあるようにみえる。

他方、超高齢化社会を迎え、基礎疾患を有する高齢者の増加に伴い、敗血症等さまざまな iGBS 感染症がこの年齢層で増加している。

【疫学】2006年、2010年から2013年の5年間に、全国から iGBS 感染症由来の GBS が500株以上収集された。収集株に対し、i) real-time PCR による莢膜型別、ii) 7つの Housekeeping 遺伝子による Multilocus Sequence Typing (MLST)、そして、iii) ペニシリン低感受性株 (PRGBS) の有無が耐性遺伝子レベルで解析された。

GBSの莢膜型は、現在10種(Ia, Ib, II, III, IV~IX)が知られているが、その莢膜構造の特徴から大きく2群に分けられる。すなわち、Ia, Ib, II, III, VIのグループとそれ以外である。新生児由来株の莢膜型はIII型が58.7%と最も多く、次いでIa型(21.3%)、Ib型(12.7%)で、その他の莢膜型は極めてまれである。一方、妊娠後期の妊婦が保菌するGBSの莢膜型はIb型(20.8%)が最も多く、次いでV型(17.5%)、III型(16.9%)、Ia型(15.6%)等で、新生児感染症で重要なIa型、Ib型、III型は約半数に過ぎない。成人のiGBS由来株の莢膜型は、Ib型が39.5%を占め、次いでV型、III型、VI型、Ia型など多彩である。

GBSの薬剤感受性は、新生児由来株と成人由来株では上述した莢膜型の違いを反映して著しく異なっている。すなわち、前者ではマクロライド耐性が多いのに対し、成人由来株ではニューキノロン系薬耐性が40.2%と高い。特に成人由来のIb型の90%は*gyrA*と*parC*変異を有する高度耐性株であることが注目される。また、成人由来iGBS株(Ia型、Ib型、III型)に、*pbp2x*変異によるPRGBSが約2%認められている。ただし、小児由来iGBSには目下のところPRGBSは確認されていない。

病原性の高いとされるST17は、小児由来の莢膜III型株の半数が該当するが、成人由来株の中には数株しか認められていない。その他のIII型はST19やST335が多くを占めていた。Ia型株はST23が主であった。成人例に多いIb型株では90%がST10であったが、ST654, ST752, ST754等もみられ、ST型が多様化しつつあることが示唆された。

【iGBS感染症の特徴とその対策】新生児のiGBS感染症においては、LODあるいはSLODが増加傾向にある。これらの発症例では低出生体重児の割合が高く、免疫学的未熟な児を本症から未然に守るには児の便培養等の定期的なモニタリングが必要かも知れない。

他方、高齢者のiGBS発症年齢の中央値は73歳にあり、その90%は何らかの基礎疾患を有している。疾患としては敗血症例が最も多く、その他に菌血症を伴う肺炎や髄膜炎が多く、死亡例も10%と比較的多い。このような新生児・高齢者におけるGBS感染症に対応するためにはワクチン開発が必要と考えられる。

ベシククチャー9

渡航者向けワクチン接種の基本

東京医科大学病院渡航者医療センター

濱田 篤郎

海外渡航者にとって感染症は大きな健康問題であり、ワクチン接種は最も効果的な予防対策になっている。こうした海外渡航者向けのワクチンをトラベラーズワクチンと呼ぶ。

渡航者にどのワクチンを接種するかは、渡航者の年齢、滞在地域、滞在期間、滞在先でのライフスタイルなどを参考に判断する。たとえば、旅行などで発展途上国に短期滞在する際にはA型肝炎ワクチンの接種を推奨している。ま

た、野外活動の多い旅行では怪我をするリスクが高くなるため、破傷風トキソイドが候補にあがる。熱帯アフリカや南米では黄熱が流行しており、この地域に滞在する場合には黄熱ワクチンの接種が推奨される。黄熱は致死率の高い感染症であるとともに、国によっては入国時にワクチン接種証明書の提出を要求するためである。

海外駐在などで発展途上国に長期滞在する場合には、以上のワクチンに加えて、B型肝炎、狂犬病、日本脳炎などのワクチン接種を推奨する。また、欧米の学校に留学する際には、入学時にワクチン接種証明書の提出を求められることがあるが、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎などの追加接種が必要になるケースもある。

海外渡航者は出国までの期間が迫っており、接種終了までの時間的な制約がある。このため、トラベラーズワクチンの接種にあたっては、それを短期間で終了するスケジュールを組まなければならない。不活化ワクチンの多くは最終的に3回の接種が必要であるが、出国前には一定の効果がみられる2回目までを終了する。また、出国まであまり時間がないケースでは同時接種を行うことがある。ワクチンを一度接種すると、次のワクチンを接種するまで一定の間隔を空けなければならない。不活化ワクチンの場合には1週間、黄熱などの生ワクチンでは1カ月間は次のワクチンを接種することができなくなる。

保護者の海外赴任などで、乳幼児を海外に帯同するケースも増えている。こうしたケースでは定期接種をどのように継続するかが問題になる。一般的には、滞在国でその国のスケジュールに従って定期接種を続ける方法がとられる。各国の定期接種の情報は日本小児科医会国際部のホームページなどで検索することができる。また、海外で定期接種を続けるためには、今までの接種記録を英訳して持参することが必要である。

日本ではトラベラーズワクチンの接種率が低い状況にあるが、これには三つの原因が考えられる。一番目は日本国民が海外での病気、とりわけ感染症を予防する意識に乏しい点があげられる。ただし、企業においては海外派遣者の健康リスクとして感染症を認識するようになっており、この集団に関しては最近になり接種率が向上している。二番目の原因は、日本では医療関係者の間に渡航医学(トラベルメデイスン)の知識があまり普及していない点があげられる。こうした状況を改善するため、日本渡航医学会では2007年より医療職認定制度を設けて医療関係者の育成にあたり、トラベルクリニック開設のためのサポート事業も立ち上げている。三番目の原因は、トラベラーズワクチンの中には日本で未承認の製剤が多い点である。国内のトラベルクリニックでは医師の個人輸入でこれらのワクチンを手入れ、渡航者に接種しているのが現状である。こうした背景には日本のワクチン認可制度が大変に厳しく、海外のワクチンメーカーが認可申請を躊躇していることもあるが、最近は海外のワクチンメーカーに認可申請への動きがみられるとともに、行政でもワクチン認可制度そ

のものについての議論が始まっている。

このように、国内の様々な分野でトラベラーズワクチンの接種を普及させる動きが高まっており、近い将来、接種率は大きく向上することが期待されている。

ベーシックレクチャー 10

ニューモシスチス肺炎

弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学

田坂 定智

ニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia* : PCP) は真菌(子嚢菌)の一種である *Pneumocystis jirovecii* による肺炎であり、HIV 感染や造血幹細胞移植のほか、悪性腫瘍に対する化学療法、膠原病や臓器移植後に対する免疫抑制療法などで細胞性免疫が障害されている患者に起きる日和見感染症である。

近年の検討により、*P. jirovecii* が健常者を含む一般人口の気道・肺内に広く定着していることが示されている。とくに呼吸器疾患を有する高齢者や免疫不全のある患者では高率に定着が認められる。従来、成人の PCP は幼児期に感染した *P. jirovecii* による内因性再燃と考えられてきたが、現在では PCP 患者や無症候性の保菌者が感染源となって周囲に空気感染し、その中から細胞性免疫が低下している一部の患者が PCP を発症するという外来性再感染説が有力になっている。*P. jirovecii* の定着のある患者の周囲の空気サンプルから *P. jirovecii* 遺伝子が検出され、患者由来のものと遺伝子型が一致することから、院内感染の危険性や対策について検討が必要である。

PCP の主な症状は発熱、咳嗽、呼吸困難であり、特異的なものはない。*P. jirovecii* 自体には組織傷害性がほとんどなく、菌体の表面抗原により惹起される宿主側の免疫反応が呼吸障害の主たる要因であることから、PCP の臨床像は基礎疾患の影響を受けやすい。とくに非 HIV 患者と HIV 感染者とでは臨床像が異なり、低酸素血症や胸部画像での両側性のすりガラス陰影は共通しているが、非 HIV 患者では、(1) 病状の進行がより急速で数日～1 週間前後で重篤化する (HIV 感染者では通常緩徐で 2 週～2 カ月の経過)、(2) 呼吸障害がより重篤、(3) 確定診断に必要な菌体の検出が困難、(4) 予後が不良 (HIV 感染者では死亡率 10～20% なのに対し、非 HIV 感染者では 35～50%) などの特徴がある。その背景として、非 HIV 患者の PCP では肺内で MCP-1 や IL-6、IL-8 といった炎症性メディエータの産生が亢進しており、炎症細胞の動員や呼吸不全と関連している。

P. jirovecii は培養が困難なため、気管支肺泡洗浄液など呼吸器由来の検体から鏡検で菌体を証明する。PCP では通常喀痰が少ないため喀痰からの菌体は困難だが、HIV 患者では高調食塩水による誘発喀痰で菌体を認めることもある。PCR によるニューモシスチス DNA の検出は感度、特異度ともに優れた検査だが、現時点で保険適用がなく、偽陽性も少なくない。高分解能 CT では、両側肺野に比較的均一なすりガラス陰影が見られるが気管支血管束に沿っ

た浸潤影を認めることもある。血液検査では、深在性真菌症の血清マーカーである β -D-グルカンが PCP の診断や治療開始の判断に有用である一方、血清 LDH は組織傷害を反映している。

PCP の治療も他の感染症と同様、適切な抗菌薬を投与することが基本である。抗菌薬としては ST 合剤が第一選択であり、AIDS 患者では 21 日間、非 HIV 患者では 14～21 日間の投与を行う。ST 合剤の有効性は高いが、とくに AIDS 患者では副作用が多く、21 日間の治療を完遂できる者は半数に満たない。第二選択薬としてはペンタミジンがあるが、軽症例では副作用の少ないアトバコンが用いられることもある。また酸素化障害を伴うような症例では副腎皮質ステロイドを併用する。

免疫抑制療法や HIV 感染など PCP 再発のリスクがある患者には予防投薬を行うことが推奨される。HIV 患者では CD4⁺リンパ球数や口腔内カンジダ症の既往などを基準とするが、非 HIV 患者では具体的な開始基準や投与期間の指針がない。

本講演では PCP の病態、診断、治療、予防に関して最新の知見を交えながら概説する。

ベーシックレクチャー 11

インフルエンザワクチンの最新知識

神奈川県警友会けいゆう病院小児科・感染制御

菅谷 憲夫

インフルエンザの診断と治療は、日本が世界の中で圧倒的にリードする珍しい分野であるが、インフルエンザワクチンに関して日本は遅れをとり、いつの間にか欧米各国では、Test-negative Case-control Design (Test-negative 法と略) により、ワクチン効果が、毎年、報告されるようになった。Test-negative 法は、インフルエンザを疑って抗原検査 (日本では迅速診断、海外では PCR) を実施した症例について、陰性例をコントロール群として、陽性例との間でワクチン接種率を比較し有効性を計算する方法で、ワクチン効果判定の世界のスタンダードになった。日本では、「インフルエンザワクチン接種をしても感染防止は出来ないが、重症化を防止する、インフルエンザワクチンは重症化防止のために接種する」と、マスコミが報道している。これは誤りで、インフルエンザワクチンは、第 1 に発病防止効果、第 2 に集団免疫効果、第 3 に重症化防止効果を期待して接種するのである。Test-negative 法が、世界各国で実施されるようになってから、インフルエンザワクチンの発病防止効果は 50% であることが明確となった。

H1N1/09 と B 型は 50～60% の効果があるが、A 香港型は 30% と低い。A 香港型ウイルスに抗原変異が起きると、成人でも効果が消失する。慶應小児科インフルエンザ研究グループ (代表、菅谷憲夫) では、Test-negative 法によるワクチン効果研究を 2013/14 年シーズンから実施した。4,727 例 (生後 6 ヶ月～15 歳) の結果では、A 型の有効率 (H1N1/09 が中心) は 63%、B 型は 28% であった。A 型では 76% の高い入院防止効果もみられた。2014/15 年は、

A 香港型インフルエンザが流行した。世界各国からのワクチン効果速報では、高齢者のみならず、健康成人もワクチン無効という報告が相次いだ。慶大研究グループでは、3,752 例の小児を対象とした調査を実施した。A 型の発病防止効果は 37% と低いながらも小児では有効であった。前シーズンに続いて、55% と高い入院防止効果が見られた。成人では、けいゆう病院内科による 2013/14 年、2014/15 年の解析結果が報告されている。2013/14 年シーズン (381 例、平均 46 歳) は A 型 (H1N1/09 中心)、B 型ともに発病防止効果は約 60% で、欧米と同等の発病防止効果が得られた。2014/15 年シーズン (342 例、平均 48.5 歳) は、変異した A 香港型が流行したが発病防止効果は大幅に低下して 2% と事実上無効であった。日本では、1960 年代から学童集団接種を実施したが、有効性に疑問が強まり 1994 年に中止となった。その後は高齢者とハイリスク患者を中心にワクチン接種を勧奨してきた。ところが、2000 年代になってから、学童集団接種により高齢者の死亡が毎年 1,000 人程度、抑えられていたことが明らかとなった。学童集団接種により高齢者が間接的にインフルエンザから守られていたのである (Indirect Protection)。また、1990 年代の幼児のインフルエンザ脳症の多発も、学童集団接種中止が原因と考えられる。

ワークショップ

ワークショップについて

第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会会長¹⁾、

第 65 回日本化学療法学会学術集会会長²⁾

岩田 敏¹⁾ 草地 信也²⁾

今回の学会では、ワークショップは完全公募といたしました。

公募の案内には以下のように記載いたしました。

・RCT や多施設共同試験といったエビデンスレベルの高低は採択の基準とはしない。

・ガイドラインや既成概念にとらわれない独創的な臨床研究を期待する。

・有効性、耐性菌分離率などを基にした各施設の臨床データを抄録に明記していただき、採択の基準とさせていただきます。

実際は、このような公募ワークショップは本学会ではあまり行われていなかったためか、応募いただいた演題数が少なかった印象です。しかし、主旨をご理解いただき、ご自身の施設のデータを記載いただいた演題を重視させていただきました。

司会をご担当いただく先生方にはご苦労をおかけして申し訳ありませんが、活発なご議論を期待しております。

ワークショップ 1

4. 名古屋大学医学部附属病院における周術期抗菌薬適正化への取り組み

名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部¹⁾、名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染制御学²⁾、名古屋大学大学院医学系研究科³⁾

森岡 悠¹⁾²⁾ 加藤 大三¹⁾ 井口 光孝¹⁾³⁾

加藤 拓樹¹⁾ 松本あかね¹⁾ 手塚 宜行¹⁾²⁾

富田ゆうか¹⁾ 八木 哲也¹⁾²⁾

名古屋大学医学部附属病院 (名大病院) では、2014 年度から Point Prevalence Survey (PPS) というある 1 日の横断的疫学調査を年に 1 回行っている。その結果、周術期抗菌薬 (SP) の投与実態として、1. 投与期間が長い、2. 内服薬が処方されている症例が多い (特に経口セファロスポリン系薬剤)、3. 選択すべき抗菌薬として不適切なものが含まれている、など明らかになった。

2015 年度の PPS でも同様の傾向がみられたため、2016 年より、1. 各外科系診療科と SP ガイドラインの紹介並びに各診療科に合わせた SP の提案 (+α の内容を含む)、2. クリニカルパス会議に出席して新規パスの作成に関与することを開始した。

その結果、2016 年度の PPS では、POD 3 以降に使用している症例は 2014 年と比較して 31%→16% に減り、内服抗菌薬が処方されている症例は 44%→21% に減少した。また、2016 年の 9 月に入院中に処方された経口セファロスポリン系薬剤は 2014 年と比較して約 50% の削減が得られており、外来処方分と合わせても減少傾向がみられている。

周術期抗菌薬について感染症科医が積極的に関わることで、院内全体の不要な抗菌薬処方削減にもつながり、結果的に耐性菌の検出症例の減少が期待される。また、外科系医師とのコミュニケーションが図れるというメリットも生まれている。名大病院の取り組みを紹介することで、各施設での抗菌薬適正使用への取り組みの一助になることを期待する。

5. AMR アクションプラン成果目標達成のための術後感染予防抗菌薬の投与日数適正化による効果

東京医科大学病院感染制御部・感染症科¹⁾、同微生物学分野²⁾、東京医科大学薬剤部³⁾

中村 造¹⁾ 渡邊 裕介¹⁾²⁾ 藤田 裕晃¹⁾²⁾

月森 彩加¹⁾²⁾ 芳賀 吉輝¹⁾²⁾ 小林 勇仁¹⁾²⁾

佐藤 昭裕¹⁾ 福島 慎二¹⁾ 添田 博³⁾

渡邊 秀裕¹⁾ 松本 哲哉²⁾

【背景】AMR アクションプランでは抗菌薬適正使用の具体的な成果目標として抗菌薬投与量減少が設定された。抗菌薬の適正使用活動は治療の抗菌薬投与例が主たる対象となるが、術後感染予防抗菌薬は画一的に同一レジメンで投与されることが多く、投与件数・総投与量も多いと推測される。

【目的】術後感染予防抗菌薬の適正化により院内全体の使用抗菌薬量を低減できるかを検討した。

【対象と方法】当院の手術室において実施する全手術を対象とし、実際に使用している抗菌薬の投与実績を調査した。化学療法学会・外科感染症学会の術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドラインを基準とし、推奨から外れる実績に対し介入した。介入方法は各診療科へのガイドラインの情報共有と提案、クリニカルパスの改訂とした。

【結果】術後感染予防抗菌薬は全抗菌薬使用の14%を占めた。術後感染予防抗菌薬の各系統はセフェム系97%、クリンダマイシン1.2%、ニューキノロン系0.9%の割合で使用されていた。これら術後感染予防抗菌薬のうち過剰と判断された抗菌薬は48%で、院内全体の抗菌薬使用量の6.7%であった。上記の介入により削減につながった。

【考察】抗菌薬適正使用は治療的抗菌薬にフォーカスされやすいが、術後感染予防抗菌薬の是正でも抗菌薬使用量減少が可能と考えられた。この視点での介入はセフェム系の減少には有用であるが、その他の抗菌薬については別の介入を要すると考えられた。

ワークショップ2

2. 菌血症診療における Active Consultation の有用性の検討

富山大学附属病院感染症科

東 祥嗣, 松本かおる, 河合 暦美
酒巻 一平, 山本 善裕

【背景】菌血症は重篤な疾患の1つであり、昨今の医学の進歩や高齢化などによる宿主感染免疫の低下などにより益々臨床的重要性が高まっている。当院では2013年に感染症科が新設され、感染症症例に対して各診療科と双方向的に、積極的に診療していく「Active Consultation」を基本理念として、早期より介入し、ベッドサイドで治療終了まで支援を行っている。

【目的】菌血症診療の実態調査を行い当科における感染症診療の役割について評価、検討した。

【対象と方法】2011年から現在までにおいて血液培養陽性症例に対し診療録から情報を抽出し、感染症科介入による影響について後方視的に検討した。

【結果】2016年1月から9月において、菌血症症例146例は平均68(±19.2)歳、敗血症性ショック20症例、疾患別では尿路感染症39例、菌種別では *Escherichia coli* 45例と最多であった。consultation54例(培養提出時21例、培養陽性時31例、治療困難時2例)、no consultation症例92例でありconsultation症例はquick SOFA $\geq$ 2、MRSA 検出率が有意に高値である一方、尿路感染症例、*E. coli* 検出率は低値であった。また2011年111例と比し、de-escalation 率、血液培養回数は上昇し、死亡率は低下していた(p=0.039; 13% vs 23%)。

【考察】感染症科介入に伴い重症患者、治療難渋症例に対する感染症診療の質向上が得られたと思われる。引き続き個々の診療と共に抗菌薬適正使用について啓発を続ける必要性が考えられた。

4. 地域の基幹型急性期病院における抗菌薬適正使用のとりくみ

埼玉協同病院内科¹⁾、同 臨床検査科²⁾、同 看護部³⁾、同 検査科細菌検査室⁴⁾、同 小児科⁵⁾

山田 歩美¹⁾ 村上 純子²⁾ 吉田智恵子³⁾
相原 雅子⁴⁾ 大塚 友梨⁴⁾ 肥田 徹¹⁾
荒熊 智宏⁵⁾

【はじめに】当院は埼玉県南東部の地域基幹型急性期病院である。感染症専門医は不在であるが、antimicrobial stewardship team (AST) として抗菌薬適正使用の取り組みを整備してきた成果について検討する。

【方法】2015年度から本格的なAST活動を整備・系統化し、カルバペネム系抗菌薬及び抗MRSA薬の届け出制、抗菌薬長期使用患者の審査、血液培養カンファレンス、アンチバイオグラムの作成と配布、各部署における問題症例への対応などを強化した。またICD9名中7名をリンクICDとして各病棟に配置してきた。カンファレンスで抽出された抗菌薬長期使用症例、血液培養陽性例、その他の問題症例については、病棟薬剤師とリンクICDが追加検査や抗菌薬の選択を検討し、主治医と協調して対処している。

【結果】カルバペネム系抗菌薬の使用人数は2014年度が496人であったが、2015年度は288人に減少し、AUDは19.0→12.1に低下した。さらに、感染管理システム施設連携研究会に参加している17病院(平均病床数449床)の、2016年1月から6月までの抗菌薬使用数量調査では、抗MRSA薬を含む抗菌薬のうちアンピシリン系の使用割合が、当院以外の16病院の平均が25.6%なのに比し、当院では57.2%と突出して多かった。

【考察】より適切な症例にカルバペネム系抗菌薬を選択することが徹底され、カルバペネム系抗菌薬の使用割合が減少し、アンピシリン系抗菌薬の使用割合が増えていると考えられる。

5. 小児の抗菌薬適正使用管理プログラムの効果

東京都立小児総合医療センター感染症科

山中 崇之, 荒木孝太郎, 村井 健美
福岡かほる, 張 慶哲, 磯貝美穂子
相澤 悠太, 堀越 裕歩

本邦の小児領域における抗菌薬適正使用管理プログラム(Antimicrobial stewardship program; ASP)の報告は少なく、当院でのASPの効果を検討した。2010年4月から2016年3月までを1期(2010年4月～9月;抗菌薬使用届出制)、2期(2010年10月～2011年9月;感染症科コンサルテーション)、3期(2011年10月～2016年3月;抗菌薬使用許可制)に分けて広域抗菌薬(セフェジム、ペラシリン/タゾバクタム、メロペネム)の使用量、平均在院日数、患者1人あたりの抗菌薬コスト、緑膿菌の感受性率、死亡率を評価した。広域抗菌薬使用量は1,000入院患者あたりの抗菌薬使用日数を用いた。1期から3期にかけて広域抗菌薬使用量は3剤合計で1,000入院患者あたりの抗菌薬使用日数で27.7から15.5に減少した(p<0.001)。平均在院日数(1期14.7日、3期13.1日;p<0.001)、患者1人あたりの抗菌薬コスト(1日1人あたり1期311円、3期250円;p=0.002)も有意に減少した。緑膿菌の感受性率、死亡率は変化を認めなかった。小児領域においても患者予後を悪化させることなく、広域抗菌薬使用や医療コストを減少させる効果がみられた。小児領域でもASPの導入が望まれる。

ワークショップ 3

3. 新規併用プレートをを用いた MRSA に対する抗菌薬併用効果の *in vitro* での検討

東邦大学微生物・感染症学講座

小野 大輔

【目的】MRSA 感染症の新規治療戦略の確立を目標として、抗 MRSA 薬と併用薬を組み合わせた併用プレートを作成、検討した。

【方法】臨床分離株 47 株、標準株 3 株の計 50 株を対象とした。3つの抗 MRSA 薬 (VCM, DAP, LZD) と 13 の併用薬 (ST, RFP, MINO, CLDM, LVFX, CAM, ABK, GM, OXA, CEZ, CFX, CMZ, MEPM) の組合せでプレートを作成した。[MIC fold change (MICFC) = $\log_2$ (併用時の抗 MRSA 薬の MIC) / (単剤の抗 MRSA 薬の MIC)] とし、次のように評価した (1 未満: 併用効果あり, 1: 併用効果なし, 1 超: 拮抗効果あり)。次に菌株を SCCmec type II 群と IV 群に分け、2 群間で MICFC 平均に差がないか t 検定を行った。

【結果】抗 MRSA 薬全てで、 β ラクタム薬の併用効果を認めた (MICFC 平均: -0.57 ~ -1.8)。また AG 薬で併用効果を認めた (MICFC 平均: -0.03 ~ -0.85)。ST, RFP, MINO は単剤で感性株が多く、併用効果の判定不可が多かった。SCCmec type II 群では IV 群より、DAP の OXA, GM, ABK 併用時で有意 ($p < 0.05$) に併用効果が高かった。

【結論】抗 MRSA 薬全てで β ラクタム薬、AG 薬の併用効果が既報にない CMZ と ABK も含め確認された。また SCCmec type による併用の可能性も示唆された。

5. 結核病床入院患者における *Clostridium difficile* infection の臨床的検討

大阪市立十三市民病院呼吸器内科¹⁾、同 消化器内科²⁾、同 ICT³⁾

山入 和志¹⁾³⁾ 大庭 宏子²⁾³⁾

牧本由香利³⁾ 大見 純代³⁾

【背景】*Clostridium difficile* infection (CDI) は抗菌薬の使用などにより、腸管の正常細菌叢が乱れ、毒素産生性の *C. difficile* の感染、増殖が起こることで発症にいたる。抗結核薬投与中の CDI についての報告は少ない。

【目的】結核病床入院中に CDI を発症した患者の臨床像を明らかにする。

【方法】平成 26 年 4 月から平成 28 年 3 月に当院の結核病床に入院した 365 例のうち、臨床症状と便培養・CD トキシン抗原検査から CDI と診断した症例について、年齢、治療内容、発症までの期間、転帰について検討した。

【結果】期間中に抗結核薬の投与後に CDI を発症した結核患者は 22 例 (6%) であった。抗結核薬以外の抗菌薬を併用していた症例も 4 例含まれていた。平均年齢は 85.3 歳であり、同期間での全入院患者の平均年齢 67.0 歳と比して高齢であった。結核治療は RFP が 19 例、LVFX が 7 例で投与されており、両方が投与されていない症例はなかった。結核治療開始から CDI の症状発症までの期間は

平均 4 週間であり、一般抗菌薬による発症より長い傾向であった。転帰は自宅退院 6 例、転院 8 例、死亡退院 8 例であった。

【考察】高齢者で CDI の発症が多い傾向がみられた。LVFX に加えて RFP の長期投与も CDI の原因となる可能性が示唆された。また CDI 発症患者の予後は不良であった。

【結語】結核病床における入院管理においても CDI について留意する必要がある。

(非学会員共同研究者: 高木康裕, 呉家圭祐, 洲鎌芳美, 白石 訓)

6. *Clostridium difficile* binary toxin の自然免疫細胞に及ぼす影響

東邦大学医学部大学院生命応答系小児科学¹⁾、東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾、東邦大学医療センター大橋病院³⁾

小西 弘恵¹⁾²⁾³⁾ 梶原 千晶²⁾ 山口 哲央²⁾

石井 良和²⁾ 館田 一博²⁾

【目的】欧米では、*Clostridium difficile* (CD) 強毒株のアウトブレイクや重症例の増加が問題となっている。代表的な強毒株である BI/NAP1/027 株は、トキシン A、トキシン B とともに、第 3 の毒素として知られるバイナリートキシンを産生する。バイナリートキシンは未解明な点が多く、病態への関与、特に自然免疫細胞に及ぼす影響は明らかにされていない。また CD の病態には、MIP-2 を介した好中球増多や TNF- α を介したインフラマソーム活性化が重要である。本研究では、CD バイナリートキシンによるマクロファージおよび樹状細胞への影響を検討した。

【方法】CD のトキシン A、トキシン B、バイナリートキシン投与下で、Raw 264.7 cell および DC 2.4 cell の培養を行った。ELISA 法にて培養上清の各種サイトカイン産生量を測定し、共焦点顕微鏡を用いて形態変化等を観察した。

【結果】バイナリートキシンも含めた全てのトキシン単独投与下で、Raw 264.7 cell 培養上清のサイトカイン産生量 (MIP-2, TNF- α) が増加した。一方、DC 2.4 cell 培養上清ではサイトカイン産生量に変化は認めなかった。トキシン併用下でも細胞間での違いがみられた。本研究により、CD バイナリートキシンがマクロファージに作用し、CD 感染の病態形成に関与している可能性が示唆された。

要望演題 1

2. 劇症型 A 群 β 溶血性連鎖球菌感染症に対する血液浄化療法の有効性

伊勢赤十字病院感染症内科

坂部 茂俊, 宮崎 悠, 豊嶋 弘一

症例 1 は 30 歳代男性。4 月某日に熱発し右大腿部の発赤を自覚、2 日目から腫脹と疼痛が強くなり 3 日目に受診した。意識は清明であったが血圧低下あり、血液検査では多臓器障害と DIC 所見が目立った。右大腿部水泡からの浸出液を用いた迅速検査で A 群連鎖球菌陽性、同部位に広範な皮下膿瘍があった。血清 Cre 高値であったため血液浄化療法を開始し、全身麻酔下にデブリードマンを行っ

た。経過は良好で33日目に退院。症例2は40歳代男性。前日から続く発熱、腹部膨満感、下痢を訴え救急外来を受診した。意識は清明だったが血圧低下、皮膚発赤が目立ち毒素性ショック症候群と推測した。外観上感染部位がはっきりしなかったがCT画像で後腹膜組織に強い炎症所見があった。MEPM+CLDMを選択し大量輸液、カテコラミン投与を行ったが、状態が悪化したため入院2日目に血液浄化療法を開始した。直後から急激に全身状態が改善し、18日目に独歩退院した。症例1は組織から、症例2は血液からA群β溶血性連鎖球菌が培養され、国立感染症研究所に分析を依頼したところいずれもEMM1型、発熱毒素遺伝子はspeA, speB, speF陽性speC陰性で血清サイトカインはIL-6, MCP-1, IP-10が高値だった。血液浄化療法ではフィルターにサイトカイン吸着作用があるとされる。症例1は集学的治療を受けたが症例2は血液浄化治療前後の変化が大きく効果が顕著であった。同症では血液浄化療法が予後を改善させる可能性がある。

3. 複数菌種による菌血症における起炎菌別感染部位の推測

東京医科大学病院感染制御部・感染症科¹⁾、東京医科大学微生物学分野²⁾

佐藤 昭裕¹⁾ 中村 造¹⁾ 渡邊 裕介¹⁾²⁾
月森 彩加¹⁾²⁾ 芳賀 吉輝¹⁾ 福島 慎二¹⁾
渡邊 秀裕¹⁾ 松本 哲哉²⁾

【目的】複数菌種による菌血症は重症化しやすいとされており速やかな診断が望まれる。菌種の組み合わせにより感染部位を推定することが可能か検討した。

【方法】2012年1月～2015年12月に提出された44,786本の血液培養を対象とし、2菌種以上の菌種が検出された症例を後方視的に検討した。

【結果】5,958本(13.3%)が陽性となり、うち473本(1.1%)(129症例)が複数菌だった。感染症診断名は、カテーテル関連血流感染症(CRBSI)が34例(26.4%)、複雑性尿路感染症(UTI)が24例(18.6%)、胆道系感染症(BTI)が19例(14.8%)、消化管穿孔が9例(7.0%)だった。CRBSIのうち27例(79.4%)がグラム陽性球菌(GPC)、8例(23.5%)でカンジダを含んでいた。UTIのうち16例(66.7%)がグラム陰性桿菌(GNR)を含み、腸球菌とGNRとの組み合わせが6例ずつであった。BTIのうち17例(89.5%)がGNRを含み、うち8例が腸球菌、6例がGNRとの組合せであった。消化管穿孔のうち6例(66.7%)が嫌気性菌を含んでいた。

【考察】複数菌による菌血症は、CRBSI・UTI・BTI・消化管穿孔だけで66.7%を占めていた。GPCとカンジダの組み合わせではCRBSIを、GNRを含む場合にはUTIとBTIを、嫌気性菌を含む場合には消化管穿孔を念頭に置き診察・検査を進めることで、速やかに診断可能と示唆された。

4. 地域急性期病院の二次救急において Sepsis-3 を適用する臨床的意義

埼玉協同病院初期研修医¹⁾、同 臨床検査科²⁾

松村 憲浩¹⁾ 尾内 綾¹⁾ 松原 浩太¹⁾
頼高多久也¹⁾ 村上 純子²⁾

【目的】当院は地域の二次救急を担う基幹型急性期病院である。2016年2月、敗血症の新しい定義および診断基準(Sepsis-3)が公表された。Sepsis-3ではSOFAをICUに適用するものと想定しているが、当院は検査環境が整備されており、非ICUであっても迅速にSOFAを算定する事が出来る。今回我々は、quick SOFA(qSOFA)のみならずSOFAを二次救急に適用する臨床的意義を明確にする目的で、後方視的検討を行った。

【調査方法】対象は2016年4月～2017年1月に救急搬入され、感染症を念頭に細菌学的検索を施行した473例である。各症例について後方視的にqSOFA, SOFA, ΔSOFA, SIRSのスコアリングをし、院内死亡率と平均在院日数とをアウトカムとして統計学的検討を行った。なおΔSOFAとは、ベースラインを一律0点とはせず、参照可能な過去の各所見から仮のベースラインを設定した上で変化量を見たものである。

【結果】473例の内18歳未満およびスコアリング不能例を除外した428例において、qSOFA陽性は40.65%、SOFA陽性は71.96%、ΔSOFA陽性は61.88%、SIRS陽性は60.51%であり、ΔSOFAを除いた3スコア間のκ係数は0.4未満であった。院内死亡率は全体で10.74%であり、qSOFAで最も有意差(5.91% vs 17.82%; p=0.0002)が見られたが、SOFAのcut off値を4点以上とすることでより有意差が見られる可能性が示唆された(4.72% vs 19.54%; p=0.000002)。平均在院日数については、当院の受診患者層が高齢者や生活困難者が多いことを含めても、SOFAの適用によって多重解析を含め有意差を持って予後予測をすることが可能であった。SIRSについては何れのアウトカムについても有意差は見られなかった。

【考察】今回の検討から、敗血症の定義として汎用されてきたSIRS陽性例とSepsis-3で推奨されたSOFA陽性例との患者層が、必ずしも一致しない可能性が示唆された。二次救急におけるqSOFAの有用性が確認された一方で、SOFAでは基礎疾患もスコアリングに反映されることから、アウトカムに合わせたcut off値を設定することで、適応範囲の拡大が期待できる結果であったと考えられた。

要望演題 2

1. 血液疾患を有する患者におけるβ-D グルカンの比較検討

長崎大学病院検査部¹⁾、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²⁾

木村由美子¹⁾ 小佐井康介¹⁾²⁾ 太田 賢治¹⁾²⁾
賀来 敬仁¹⁾²⁾ 森永 芳智¹⁾²⁾ 柳原 克紀¹⁾²⁾

【背景・目的】β-D グルカンは深在性真菌症の補助診断の一つである。現在、β-D グルカンの測定法には比濁時間分

析法 (β-グルカンテストワコー：以下ワコー法) とカイネティック比色法 (ファンギテック G テスト MK II ニス イ)：以下 MK 法) があり、前者は特異度が高く、後者は感度が高いと言われている。今回、血液疾患を有する患者において両測定法を検討したので報告する。

【対象・方法】2015 年 9 月 15 日から 2016 年 6 月 30 日までに長崎大学病院血液内科に入院となった患者 27 症例 (115 検体) を対象にワコー法と MK 法を用い β-D グルカンの測定、およびカルテ情報に基づき深在性真菌症の有無等を後方視的に解析した。

【結果】血液疾患の内訳は急性骨髄性白血病 7 例、急性リンパ性白血病 6 例、成人 T 細胞白血病 4 例、悪性リンパ腫 3 例、多発骨髄腫 2 例、慢性リンパ性白血病 2 例、その他 3 例、平均年齢 60.5 歳、男性が 66.7%、深在性真菌症と診断された症例は 3 例 (侵襲性肺アスペルギルス症 1 例、カンジダ血症 1 例、ニューモシスチス肺炎 1 例) であった。検体ごとの比較ではワコー法と MK 法の一致率は 89.6% であった。感度、特異度、陽性・陰性的中率は、ワコー法ではそれぞれ 87.0、100、100、96.8%、MK 法では 91.3、88.0、65.6、97.6% であった。

【考察】ワコー法は特異度と陽性的中率が、MK 法は感度がそれぞれ高かった。各症例における推移なども含めてそれぞれの検査法の特徴を報告する。

2. non-HIV *Pneumocystis jirovecii* pneumonia 症例における診断時血清 KL-6 の予後に与える影響

倉敷中央病院呼吸器内科¹⁾、北野病院呼吸器センター²⁾、神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科³⁾、天理よろず相談所病院呼吸器内科⁴⁾、神戸市立医療センター西市民病院呼吸器内科⁵⁾

熊谷 尚悟¹⁾ 有田真知子¹⁾ 伊藤 明広¹⁾
井上 大生²⁾ 中川 淳³⁾ 加持 雄介⁴⁾
古田健二郎⁵⁾ 福井 基成²⁾ 富井 啓介³⁾
田口 善夫⁴⁾ 富岡 洋海⁵⁾ 石田 直¹⁾

【目的】non-HIV *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PjP) は HIV PjP と比較し予後不良である。近年、血清 KL-6 値は PjP 診断の一助になる報告はあるが、予後に与える影響を調べた報告はない。今回我々は診断時の血清 KL-6 値が non-HIV PjP 症例において生命予後に与える影響を検討した。

【方法】2006 年 1 月から 2015 年 12 月までに参加 5 施設にて non-HIV PCP と診断され、診断時に血清 KL-6 値を測定した症例を後方視的に検討した。PjP の診断は、呼吸器症状があること、BALF 中に Grocott 染色で菌体を認めるもしくは PCR 陽性であること、血清 βD グルカンが陽性であることのすべてを満たすこととした。肺癌や間質性肺炎の既往がある症例は除外した。予後予測力の識別には院内死亡を目的とした ROC 曲線を用い、予後の検討にはコックス比例ハザードモデルを用いた。

【結果】対象の症例は 70 例であり、年齢の中央値は 68 (26~91) 歳であった。フォロー期間の中央値は 22 (3~411) 日

であり、死亡例は 23 例あった。診断時血清 KL-6 の中央値は 541 (118~4,984) IU/mL であった。血清 KL-6 の ROC 曲線の AUC は 0.68 (95% 信頼区間 0.55~0.80) であった。単変量解析では血清 CRP > 10 mg/dL、血清 KL-6 > 600 IU/mL、P/F 比 < 200、BALF 中の好中球の割合 > 40% が有意に予後と関連しており、多変量解析では血清 KL-6 > 600 IU/mL、P/F 比 < 200 が独立した予後因子であった。【結論】non-HIV PjP 診断時の血清 KL-6 高値は予後不良因子である可能性が高い。

4. HIV 感染者における *Helicobacter pylori* 感染

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科¹⁾、大分大学医学部環境予防医学講座²⁾、防衛医科大学校医学教育部医学科内科学講座 (感染症・呼吸器)³⁾

安達 英輔¹⁾ 城戸 康年²⁾ 佐藤 秀憲³⁾
松澤 幸正¹⁾ 菊地 正¹⁾ 古賀 道子¹⁾
鯉渕 智彦¹⁾ 四柳 宏¹⁾

【背景】*Helicobacter pylori* 感染の維持には粘膜免疫、慢性胃炎の状態や胃細菌叢などが関連すると考えられるが、粘膜免疫不全を呈しうる HIV 感染症との関連は不明であり、HIV 感染者は非 HIV 感染者と比べ、*H. pylori* 感染や慢性胃炎が少ないことを示唆する報告もある。

【目的と方法】本研究は 2014 年 4 月から 2016 年 10 月に通院中の HIV 感染者を対象とした前向き横断研究で、胃体上部大彎および幽門前庭部大彎より胃粘膜を採取し、Sydney system による評価と、組織学的 *H. pylori* 感染診断を行った。更に胃粘膜から抽出した 16S rRNA の PCR 産物でメタタキソノミー解析を行った。

【結果と考察】全 103 例 (男性 101 例、女性 2 例) で、その内 18 例 (27%) で *H. pylori* 感染を認めた。CD4 数、ART の有無、年齢、AIDS 発症歴、検査時の PPI 使用についての変量解析では *H. pylori* 感染者は AIDS 発症歴と関連を認めた (OR 0.26, p=0.013)。本研究では HIV 感染者の *H. pylori* 感染は年齢など、既知のリスク因子との関連は明らかでなかった。慢性活動性胃炎を反映する胃体部の好中球浸潤と *H. pylori* 感染に関連を認め (p<0.001)、非 HIV 感染者と同様の所見と言える。胃細菌叢は *H. pylori* 以外にも多様な細菌で構成されることも明らかとなり、既存の検出法を用いた有病率は菌量の影響を受けている可能性がある。

【結論】HIV 感染者では粘膜免疫破綻により *H. pylori* 感染が維持されにくくなることが示唆された。

(非学会員共同研究者：松原康朗、大田泰徳)

要望演題 3

1. 生後 4 カ月未満の児におけるペラミビルの臨床投与成績

旭川厚生病院小児科

坂田 宏

2010 年 11 月から 2016 年 12 月までに、発症後 24 時間以内に入院した生後 4 カ月未満のインフルエンザ A ウィ

ルス感染の児 24 名にペラミビルを投与し、臨床効果を後方視的に検討した。インフルエンザの診断は鼻腔から採取した検体を用いて、インフルエンザウイルス抗原検出試薬（エスプライン インフルエンザ A&B-N, 富士レビオ）で陽性を示した例とした。インフルエンザの診断が確定した後に、保護者に添付文書に基づいてペラミビルの有用性と安全性を説明し、同意を得られた児にペラミビル 10mg/kg/回を 15～30 分かけて点滴静注した。臨床効果は投与後、37.5℃ 未満に解熱するまでの時間で検討した。ペラミビルを投与した児では投与後 6 時間以内に 3 名（12.5%）、6～12 時間に 8 名（33.3%）、12～24 時間に 8 名（33.3%）が解熱した。投与後 24 時間で解熱しなかった 7 名中 2 名に 2 回目の投与を行ったが、投与後 48 時間以内ですべての患者は解熱した。ペラミビルを 1 回投与した 22 例の最短の有熱時間は 18 時間、最長時間は 48 時間、平均は 27.2 時間（95% 信頼区間：23.7～30.7 時間）であった。2 回投与した児はそれぞれ 49 時間と 53 時間であった。すべての患者で有害事象は認めなかった。ペラミビル投与開始から解熱までの時間は、1 回投与した児では最短時間が 6 時間、最長時間が 37 時間、平均 18.3 時間（95% 信頼区間：15.1～21.5 時間）であった。投与にあたって保護者の承諾が得られず、抗ノイラミニダーゼ阻害薬を使用しなかった 3 名は発熱後 59、68、71 時間で解熱したので、有熱期間は短縮されていた。これらの成績からペラミビルは生後 4 カ月未満のインフルエンザにも有効な薬剤と思われた。

2. 16S rRNA 遺伝子解析により罹患時期および自然軽快を推測できた *Mycoplasma hominis* 髄膜炎症例

産業医科大学小児科¹⁾、同 微生物学²⁾

多久 佳祐¹⁾ 波呂 薫¹⁾ 市川 俊¹⁾
福田 和正²⁾ 保科 隆之¹⁾ 楠原 浩一¹⁾

【はじめに】*Mycoplasma hominis* は、新生児期の中枢神経感染症を引き起こすが、培養法では検出されにくい。我々は、ユニバーサルプライマーを用いた 16S rRNA 遺伝子解析により *M. hominis* 髄膜炎と診断し、同細菌の同遺伝子に特異的なプライマーを用いた PCR 法により罹患時期および自然軽快を推測できた症例を経験した。

【症例】在胎 33 週 3 日、体重 2,160g で仮死なく出生した男児。新生児一過性多呼吸のために NICU 入院中の日齢 66 より頭囲拡大を認めた。画像検査により水頭症と診断し、日齢 86 に脳室腹腔（VP）シャントを造設された。以後、シャント感染を疑わせる症状が 2 度出現した（日齢 93、日齢 115）。いずれのエピソードでも髄液から細菌は検出されなかったため、ユニバーサルプライマーを用いた 16S rRNA 遺伝子解析を行ったところ、*M. hominis* が同定された。経過中の髄液を用いて、*M. hominis* の 16S rRNA 遺伝子に特異的なプライマーを用いて PCR 法を施行したところ、初回の VP シャント造設時に採取した検体から同菌が検出され、同菌に有効な抗菌薬を投与する直前の検体からは検出されなかったことから、VP シャント造設前から感染していたことと自然軽快したことが推測された。

【結語】通常の培養法が陰性でも 16S rRNA 遺伝子解析により細菌の検出が可能であり、細菌の同遺伝子に特異的なプライマーを用いた PCR 法により、迅速に検出状況を把握することも可能であると考えられた。

3. 溶血性連鎖球菌感染症多発と underdiagnosis について

みさとファミリークリニック

松田 正

【概要】平成 25 年 7 月より小児および成人ともに溶血性連鎖球菌感染症（以下、溶連菌と略す）が流行している。筆者は成人における溶連菌の増加と underdiagnosis を第 112 回内科学会総会において報告した（日本内科学会雑誌 p 280, vol.104, 2015）。加えて溶連菌後に気管支喘息を発症する機序を平成 28 年 4 月に第 56 回日本呼吸器学会総会、同年 5 月に米国胸部疾患学会（ATS）において発表した。

【溶連菌の特徴】教科書的な咽頭発赤を呈する例は小児でも 30～40% 程度、成人では 10% 未満である。激しい咽頭痛、発熱に加え、頭痛、関節痛、全身倦怠感が主症状である一方、咽頭痛、発熱を伴わないこともある。嘔吐、腹痛、時に下痢を伴い胃腸炎症状、咽頭痛に引続く咳嗽が主訴で気管支喘息の発作誘発、初発発作を呈する症例、中毒疹が先行する症例なども認める。成人の場合は小児とは異なり感染を繰り返した場合に症状が徐々に軽くなる傾向がある。

【溶連菌診断のピットフォール】症状が多彩で時にインフルエンザ或いは急性胃腸炎に酷似することに加え、咽頭発赤や発熱を伴わないケースも多いことが underdiagnosis の原因と考えられる。特に咳嗽を伴った場合にはウイルス性疾患やマイコプラズマ感染症と誤認されるケースが多い。

【結論】小児・成人を問わず、溶連菌の正確な診断を得るには、咽頭所見のみにとらわれず、周囲の罹患者の有無や症状を重視する問診が最も重要であることが示唆された。

4. 新生児・乳幼児 RSV 気管支炎・細気管支炎に対する予防的抗菌薬投与の意義

伊勢赤十字病院小児科/新生児科

東川 正宗、中村 知美、森 翔
米田 雅臣、倉井 峰弘、吉野 綾子
伊藤美津江、馬路 智昭、一見 良司

【目的】RSV は新生児・幼児に気管支炎・細気管支炎を来す主要ウイルスである。治療の主体は対症療法である。合併症がなく、炎症所見が乏しい患児への予防的抗菌薬投与の有用性は不明である。今回、合併症のない RSV 感染時の抗菌薬の意義に関して後方視的に検討した。

【方法】対象は 2002 年 1 月から 2015 年 12 月までに当科で気管支炎・細気管支炎と診断された 785 例。先天性心疾患、慢性肺疾患、先天奇形などの基礎疾患を有する例、肺炎、中耳炎・副鼻腔炎を併発例、他の細菌、ウイルスの重複感染例は除外した。1) 入院時の CRP 値により、0.5mg/dL 未満 (361 例)、0.5 以上 1 未満 (122 例)、1 以上 2 未満 (143

例), 2 以上 3 未満 (68 例), 3 以上 (91 例) の 5 群に分け入院期間を比較した。2) CRP 0.5mg 未満群において, 抗菌薬使用の有無による入院期間を比較検討した。有意差検定は Dunnett 検定を用いた。

【結果】1) 抗菌薬は ABPC が使用されていた。各群の入院期間はそれぞれ, 5.59 ± 2.13 , 5.67 ± 1.74 , 5.71 ± 2.18 , 5.61 ± 1.9 , 6.12 ± 2.24 日で有意差はなかった。2) 361 例中, 抗菌薬非使用 176 例, 使用 175 例, 非使用から使用に変更 10 例であった。3 群の入院時月齢 (3.66 ± 3.13 , 4.41 ± 3.8 , 3.9 ± 3.98), 白血球数 ($9,166 \pm 2,754$, $9,871 \pm 3,623$, $8,969 \pm 3,600/\mu\text{L}$) に有意差はなかったが, 抗菌薬非使用例は使用例に比較して有意に入院期間が短かった ($p < 0.01$)。

【結論】RSV 感染症に対する予防的抗菌薬投与の有用性は乏しい。

委員会報告 1

日本感染症学会 新専門医制度における感染症専門医審議会報告—感染症専門医制度改革の現状について—

日本感染症学会専門審議委員会委員長

安川 正貴

日本専門医機構が正式に発足し, 我が国の専門医制度が大きく様変わりしようとしている。新たな専門医養成の在り方については, 地域医療崩壊に対する関連団体からの強い懸念や機構のガバナンス不足など様々な問題が指摘され, 紆余曲折を経て今日に至っている。日本感染症学会もこれまでに多くの議論を重ね, 専門医機構の体制と基本方針の変更に左右されながらもようやく感染症専門医整備基準が整いつつある。

新感染症専門医整備基準作成に当たっては, 改めて感染症専門医としてのあるべき医師像を見つめ直すことから開始した。つまり, 特定の臓器感染症専門に偏ることなく, すべての臓器・組織の感染症に対して幅広く迅速に対応でき, 主治医としてのみならず, 所属する医療機関や関連機関における感染症診療に対して的確にコンサルテーションできる能力を備えた医師の育成を目指すことを再確認した。また, 医療安全, 施設内感染対策, 地域感染対策等にも高い見識を有し, 人権への配慮と優れた倫理観を持って患者の安全・安心に貢献する医師であって, 感染症の診療に関し感染症を専門としない医師を適切に指導できる能力を備えることも求められる。これらの目標を達成するために, 基本的育成システムとして従来の研修カリキュラム制から研修プログラム制への転換を図ることにしている。

我が国における感染症専門医の人数は 3,000~4,000 人程度が適正と考えられる。しかしながら, 日本感染症学会会員は 1 万名を超えるにもかかわらず, 感染症専門医数はその約 10% 強にすぎず, 必要数を大きく下回っているのが現状である。本報告では, 感染症の知識と実践に優れた医師を育成するための新たな感染症専門医制度に関する現時点での現状を具体的にお示しし, 会員各位からの有意義なご意見を頂戴したい。

委員会報告 2

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, 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発寄附研究部門

渡辺 彰

我が国においても AMR に関する問題が深刻な状況になることが予想され, 産・官・学が協力してその対策に取り組んでいます。本サーベイランス事業は 2006 年に立ち上げ, 呼吸器感染症, 尿路感染症, 手術部位感染, 耳鼻科咽喉科領域感染症, 皮膚科領域感染症, 菌科・口腔外科感染症, 小児科領域感染症の主な原因菌に対する抗菌薬の感受性調査を経年的に調査し, 耐性菌の状況を監視しています。本サーベイランス事業では, この収集したデータを AMR 対策の基礎データとして, 収集した菌株を新しい抗菌薬の開発や耐性菌の解明などに活用していただき, 我が国の AMR 対策に貢献したいと考えています。

また, 2015 年 6 月に開設しました独自のホームページ (<http://www.3ssp.jp>) は, 領域別・菌種別の MIC_{50/90}, MIC 累積曲線, 耐性菌の収集状況や海外学会で発表したポスター, JIC 掲載論文などを掲載していますのでぜひ活用して下さい。

さて, 今回の委員会報告は, 2015 年に実施しました「急性単純性膀胱炎」と「複雑性尿路感染症」の成績がまとまりましたので報告いたします。

急性単純性膀胱炎・複雑性尿路感染症

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会泌尿器科領域責任者, 兵庫医科大学泌尿器科

山本 新吾

1. 急性単純性膀胱炎

2015 年 3 月~2016 年 2 月に全国 31 施設を受診した急性単純性膀胱炎から分離された原因菌のうち *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae* の 3 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 403 症例のスライドカルチャーより分離された *E. coli* 257 株, *S. saprophyticus* 38 株, *K. pneumoniae* 9 株の計 304 株について CLSI の微量液体希釈法により 19 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の集計および ESBL・KPC 産生の確認をしたので, その結果を報告する。

2. 複雑性尿路感染症

2015 年 1 月~2016 年 3 月に全国 34 施設を受診した複雑性尿路感染症患者から分離された原因菌のうち *Enterococcus faecalis*, MRSA, *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* の 8 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 *E. faecalis* 72 株, MRSA 36 株, *E. coli* 330 株, *K. oxytoca* 48 株, *K. pneumoniae* 117 株, *P. mirabilis* 56 株, *S. marcescens* 28 株, *P. aerug-*

inosa 56 株の計 843 株について CLSI の微量液体希釈法により 38 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の集計および ESBL・MBL・KPC 産生を確認したので、その結果を報告する。