

## 第93回日本感染症学会総会・学術講演会後抄録〔I〕

期 日 2019年4月4日(木)～6日(土)

会 場 名古屋国際会議場

会 長 三嶋 廣繁(愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学教授)

## 会長講演

## Antimicrobial Resistance (AMR) 時代における Diagnostic Stewardship (DS) の重要性

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

三嶋 廣繁

薬剤耐性菌が増加して社会問題になっている状況の中で、新規抗感染症薬の開発が進まないことが世界的に大きな問題になっている。このような背景もあり欧米でも日本でも国をあげて抗感染症薬の創薬を援助する体制が整い始めている。日本でも産官学の連携が進展し、ひとつでも多くの新薬が創薬されることを切望している。しかしながら、新薬創出までには時間を要することもあり、現時点では、既存の抗菌薬を用いた適切な抗菌化学療法を推進し、治療効果の向上や耐性菌抑止に努めるべきである。この目的を達成するために、「Antimicrobial Stewardship (AS)」という概念が浸透してきている。AS の概念の中には、感染症の診断・適切な抗感染症薬選択、local factor を考慮した薬剤選択、感染予防など多様なものが含まれているが、臨床検査の励行と原因微生物推定に基づく抗感染症薬選択も強く推奨されている。最近では、微生物検査の領域では、染色鏡検・分離培養・生化学同定といった従来の手法に加え、遺伝子診断やタンパク解析などを中心とした新しい検査法も進歩している。このひとつである遺伝子検査の進歩は著しい。遺伝子検査はある一定の知識や手技などの習得が必要な上に、特殊な機器を要する点やコストの面など実地検査に使っていくには制限があったこともあり、培養に長期間を要する抗酸菌や一部のウイルスに用いられていた。しかし、新しい技術を用いた機器や自動化など工夫を凝らした手法が開発され、多くの感染症診断に臨床応用さ

れつつある。以前より、小職は、AS の実現には、DS の概念の浸透と感染症学に優れた臨床検査技師の育成が不可欠であると述べてきたが、講演ではDS の重要性と今後について私見を交えて述べる。

## 特別講演 1

## 感染症の政策の動向

厚生労働省健康局結核感染症課

井口 豪

感染症対策は最も古典的な公衆衛生課題のひとつであり、行政分野における歴史も長い。対応手法にも、予防、診断、治療に渡る幅広いフェーズで対応が求められ、またそれぞれについて研究や人材育成が継続的に必要となる。感染症対策を行う上では、それ以外の行政課題との兼ね合い(経済活動の維持、人権の尊重等)も考慮する必要がある。これまでの経緯を踏まえながら現在の行政における感染症対策の動向を概説する。

## 特別講演 2

## 生命と物語の未来を語る

作家

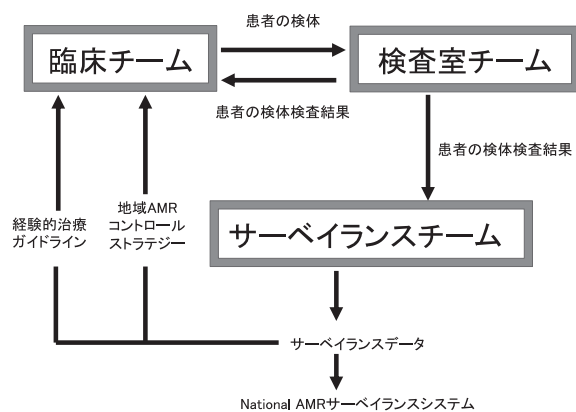
瀬名 秀明

生命科学はその時代ごとに人類にとって切実なテーマを提起し、それは文学・エンターテインメント小説の分野においてもしばしば深い問題意識を持って取り上げられてきました。

私が『パラサイト・イヴ』で1995年に作家としてデビューしたころは、日本では医師作家による医療小説は人気を博していたものの、基礎医学の分野では実作例が少なく、またどのように書けばよいのかもわからない状況がありました。一方、海外では医師出身の作家マイクル・クライトンが『アンドロメダ病原体』『ジュラシック・パーク』でその方法論を確立し、生命科学に正面から取り組む小説作品への可能性が広がろうとしていました。

それから20年以上を経て、現在は生命の本当の面白さ、奥深さを、より精緻に、より本質的に描き出す小説作品の可能性が、さらに広がってきているように思えます。私はこれまでロボットや人工知能(AI)を題材とする小説や科学ノンフィクションも書きながら、いつも生命と機械の違いはなんだろうか、生命を描くとはどのようなことだろうかと考えていました。

人間の未来への想像力には、いくつかのかたちがあります。流行やブームに影響されることもあれば、いつの時代でも変わらぬ普遍の問いかけをもとにした未来像もあるでしょう。それらをさまざまに組み合わせて生命科学の未来



Diagnostic stewardship が AMR 対策に与える効果

は語られます。

一線でお仕事をなさっている研究者の皆様にも、また同時に科学に関心を持つ一般の読者にも楽しんでいただける小説を書くことは可能でしょうか。可能だとして、それはどのようなものでしょうか。今回は生命科学の未来とともに物語の未来を考え、語りたいと思っています。

私自身はいま研究者の身分ではなくひとりの作家ですが、物語を通して人間と生命を描く専門家ともいえます。今回の私の話が明日をつくるきっかけのひとつになれば嬉しく思います。

### 特別講演 3

#### スマート・エイジング—脳を鍛えて認知症を予防する— 東北大学加齢医学研究所

川島 隆太

我が国を含む先進諸国では、今後高齢者の更なる増加により認知症を代表とする加齢関連疾患による経済的損失の増大が危惧されている。2018年6月の経済諮問会議においても、2024年には歴史上初めて50歳以上の人口が5割を超えること、高齢者人口が2040年頃のピークに向け増加を続け、75歳以上の後期高齢者の総人口に対する比率が2030年頃には2割に近づくことなどが、経済再生と財政健全化の両面での大きな制約となることが議論された。

またEUにおいても、2018年5月、2018 Ageing Report: Policy challenges for ageing societiesが発表され、EU諸国における高齢化の高度な進行、それに伴う社会保障費の極端な増加など、深刻な問題として提起されている。

さらに、開発途上国においても若年人口が減少しており、高齢社会の到来を近い将来に控えている。したがって、加齢関連疾患対策は世界的な重要課題であり、特にその予防は喫緊の課題といえる。

超高齢社会においても個人や社会が活力を維持するためには、「一人ひとりが、時間の経過とともに、高齢期になっても健康で人間として成長し続け、より賢くなれること、社会全体としてはより賢明で持続可能な構造に進化すること」(スマート・エイジング)が求められ、その実現に向けた研究推進が必要である。

スマート・エイジングを具現化するためには、これまでの医学的知識を総合すると、①脳を積極的に使う、②身体を積極的に動かす、③バランスのとれた栄養を摂る、④社会や他者と積極的に関わる(コミュニケーション)、この4つの原則が肝心であると考えられる。

そこで我々は、認知神経科学の観点から、大脳の前頭前野と呼ばれる特別な領域の機能に注目し、認知機能全般を維持・向上し、精神的な健康感を向上するための手法の開発研究を行ってきた。

心理学的研究成果レビューすると、前頭前野が司る認知機能の低下は、20歳代30歳代からすでに始まっていることがわかる。この前頭前野が司る認知機能の低下に対し、認知トレーニングと呼ばれる方法が有効であることが最近明らかになっている。我々は、大学生を対象としたワーキ

ングメモリートレーニングによって、さまざまな前頭前野の認知能力が向上し、かつ、前頭前野の広範な領域の皮質体積が増えるという可塑的变化が生じることを、MRIを用いて証明した。この大脳皮質体積増加という可塑的变化は、動物実験でも再現でき、神経線維長の延伸、枝分かれの増加など、神経ネットワークがより複雑化した結果生じたものであることがわかっている。

我々は、ワーキングメモリートレーニングを応用した認知症高齢者に対する生活介入実験も行い、日米で認知症高齢者の認知機能と生活の質の向上に成功している。同様に健康な社会生活を行っている高齢者に行った研究でも、高齢者の全般的な認知機能や生活の質の向上に成功した。認知トレーニングによって、高齢期においても認知機能を維持向上させ、安寧な生活を送り続けることが可能となると確信している。

### 特別講演 4

#### 医療訴訟事例からみた感染症対策

仁邦法律事務所

桑原 博道

医療訴訟事例において、感染症対策が問題とされることがある。具体的には、感染の予防、感染後の対応が争点となる。過失の認められやすさについていうと、感染の予防は、感染後の対応に比較して、過失が認められ難いが、それでも過失が認められている裁判例は少なからず存在する。

感染の予防については、具体的には、医療機関としての感染予防策、医療者個人の清潔操作、ドレーン類の抜去時期などが争点となる。

このうち、医療機関としての感染予防策については、例えば、院内マニュアルの整備や教育研修の実施などが問われる。もっとも、これらは、多くの医療機関において、関連法規に則り、当然、行っているところである。しかし、医療訴訟においては、当然、医療機関で行っていることであっても、その証明をいかに行うか、が重要となる。例えば、感染対策の院内マニュアルの整備については、いつ、どの部分が改訂されたのか、後になったら判然としないようでは、医療訴訟における確実な証明は困難である。特に、医療訴訟は、当該事例があってから、数年が経過した後に起きることに留意する必要がある。すなわち、現行の日付のみが記述された現行のマニュアルのみを裁判所に提出しても意味をなさない。したがって、院内マニュアルを改訂しても、改訂前のマニュアルは破棄せず、また、改訂した院内マニュアルに改訂年月日を明記することは勿論、改訂をした際の委員会議事録あるいは改訂した際の院内決裁文書に、改訂箇所について、改訂前と改訂後の文章を残しておくなどの工夫もしておきたい。

これに対して、医療者個人の清潔操作については、これらを逐一記録化することには限界があり、書類化による証明は困難である。また、これらの清潔操作を逐一記憶することも困難である。もっとも、こうした書類化や記憶が困

難であることは、裁判官も説明すれば理解し得るところである。そのため、重要なのは、患者側への事後説明、裁判の開始から終了に至るまでの裁判所における説明（法廷での証言を含む）において、清潔操作の具体的内容を一貫させることである。勿論、記録も記憶もないので、その際の説明としては、「私はいつもこうしている」、「私はこういう事はいつもしていない」と一貫させる。言っている事が変わってしまえば、裁判官は信用しない。そして、自信をもって、ぶれずに一貫した説明を行うためには、いつも正しい清潔操作を行うことが必要である。

感染後の対応については、具体的には、培養検査の実施時期、抗菌薬の選択などが争点となる。

このうち、培養検査の実施時期については、例えば、発熱、白血球数の上昇、CRPの上昇があった際に、血液培養検査を行うべきかなどが問われるが、特に問題となるのは、術後である。すなわち、術後であれば、これらの所見は、当然の所見なのであり、このことから、これらが遷延化したり、再上昇した場合における対応が問われる。

また、抗菌薬の選択については、近年は、診療ガイドラインが証拠として裁判所に提出される。もっとも、こうした場合に、診療ガイドラインを証拠として提出するのは、原告側（患者側）に限られない。被告側（医療機関側）も、診療ガイドラインを証拠として提出することが、少なからずある。それは、診療ガイドラインに則り、抗菌薬を選択しているのであるから、その点において過失はないものと主張する趣旨で、診療ガイドラインを証拠として提出するものである。なお、診療ガイドラインと異なった抗菌薬を選択したからといって、必ず過失が肯定されるというものでもない。診療ガイドラインと異なっているにせよ、何らかの理由に基づいて、当該抗菌薬を選択したのであれば、その過失は否定される。しかし、例えば、いつも医局でそうしている、先輩から教わった等では、かかる理由としては不十分である。

#### 招請講演 1

##### The place of new antibiotics in an era of multidrug resistance

The University of Queensland Centre for Clinical Research

David Paterson

Professor Paterson is Director at The University of Queensland Centre for Clinical Research. He is also a Consultant Infectious Diseases Physician. His clinical work, research and teaching has been recognised internationally, most recently in the 2015, 2016 and 2017 Thomson Reuters Highly Cited List and twice on the 2018 Clarivate Highly Cited Researchers. He received his medical degree and PhD from The University of Queensland. His research focuses on the molecular and clinical epidemiology of infections with antibiotic resistant organisms, with the intent of translation of knowledge into op-

timial prevention and treatment of these infections. He now has added clinical trials to his research portfolio and has recently conducted the world's largest trial on antibiotics for antibiotic resistant bacterial infections. Professor Paterson has received research funding from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the National Health and Medical Research Council (NHMRC). In 2007, Professor Paterson returned to Brisbane after ten years at The University of Pittsburgh School of Medicine. A 2008 Frank Fenner Award for Advanced Research in Infectious Diseases by the Australasian Society for Infectious Diseases (ASID) quickly followed and in 2009 he was awarded a Queensland Health Senior Clinical Research Fellowship and subsequently 2 NHMRC Practitioner Fellowships.

#### 招請講演 2

##### Advances in Fungal Diagnostics : Guiding Therapeutic Choices

Transplant Infectious Disease (ID) Services and Clinical Mycology Laboratory, Duke University

Barbara Alexander

Invasive fungal infections are a major source of morbidity and mortality. The use of aggressive chemotherapy, stem cell and solid organ transplantation, and novel immunosuppressive agents for many medical ailments has resulted in large populations at risk for invasive fungal disease. Early diagnosis and prompt therapy are instrumental to successful treatment of these infections, but conventional methods for diagnosing fungal disease are slow and lack sensitivity. Important advances in diagnosing invasive mycoses have been realized over recent years, particularly in laboratory-based testing. Antigen-based assays, new methods for identifying fungi in the laboratory, and reference guidelines for susceptibility testing have been developed and validated for use in the clinical laboratory. Using a case-based approach, this presentation will review recent technological advances in fungal diagnostics and our understanding of their clinical application and impact.

#### 招請講演 3

##### Ongoing revolution in clinical microbiology : current status and future perspectives

Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana<sup>1)</sup>, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)<sup>2)</sup>

Mario Poljak<sup>1)2)</sup>

The clinical microbiology laboratory is in the midst of a diagnostic revolution. New diagnostic technologies and approaches have already transformed the modern micro-

biology laboratory and the care of patients with suspected infections by providing more rapid, clinically relevant and robust microbiological diagnoses.

The following technologies and approaches which changed or are expected to change clinical microbiology will be reviewed: molecular diagnostic methods, MALDI-TOF mass spectrometry, total laboratory automation in bacteriology, syndrome-specific testing, point-of-care testing and 24/7 concept, digital PCR, next-generation diagnostic sequencing, next-generation antimicrobial susceptibility testing, CRISPR-Cas-based diagnostic assays and numerous non-microorganism detection based diagnostic approaches.

However, technological advances come with practical challenges for the laboratory and for clinicians. Although new diagnostic technologies enable expedited accurate microbiological diagnoses, diagnostic stewardship and antimicrobial stewardship are necessary to ensure that these technologies conserve, rather than consume, additional health care resources and optimally affect patient care. Diagnostic stewardship is needed to implement appropriate tests for the clinical setting and to direct testing toward appropriate patients. Antimicrobial stewardship is needed to ensure prompt appropriate clinical action to translate faster diagnostic test results in the laboratory into improved outcomes at the bedside.

#### 会長特別企画 1

##### 感染症教育の今後の方向性

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

方向性は常に大事だ。

それは「ビジョン」と言い換えてもいい。

ビジョンとは要するに、「私が目指し、見ているイメージ」のことで、つまりは「方向性」なのだ。ビジョンのない仕事は、なにもしていないのとそう大差ない。ビジョンはその比喻から容易に想像できるものであるが、「具体的に目に見えるような」ものでなければならない。「時代の要請に応える」とか「国際社会を乗り切る」とか「患者中心」とか「安全・安心」とか「ガバナンスを大事にする」とか、こうした観念的で「具体的にどうすればよいのか」わからないお題目は、ビジョンとはなんの関係もない。

では、感染症教育における、めざすべきビジョンとはなんだろうか。

それは、日本の感染症診療や、感染予防が世界の模範となる、エクセレンシーを具現化するような教育がなされているような光景である。私はそう考える。ビジョンは射程が長いほうが良い。それは「夢」に肉薄しているが、ふわふわした夢想や空想ではなく、ビビッドでリアリティに満ちた白昼夢である。古来、偉業を果たした人たちは往時に

「夢」と思われていたものを具現化した。だから偉業なのだ。

では、ビジョンから逆算した、日本感染症界の教育の現状の問題点とはなにか。そして、それはビジョンから逆算してどうあるべきなのか。

これを各専門職や学生、研修生、一般医療者、専門家…あるいは行政や公衆衛生レベルにまで幅広く検討し、議論の呼び水としたい。

#### 会長特別企画 2

##### 抗真菌薬開発の展望

富士フイルム富山化学株式会社開発本部

満山 順一

深在性真菌症は、通常、宿主の免疫機能が正常であれば成立しにくいのが、一旦、免疫不全状態や血管内カテーテル留置、抗菌薬やステロイドの長期使用、糖尿病などの要因があれば容易に発症し、患者を高率で死に至らしめる重篤な疾患である。

死亡率の高い重篤な疾患であるにも関わらず、臨床で使用されている薬剤種はポリエン、5-FC、アゾール、エキノカンジンの4種にすぎない。これまで真菌の薬剤耐性は臨床ではさほど問題視されてこなかったが、近年、徐々にではあるが抗真菌薬に対して耐性を示す株が増加傾向にある。最近では複数種の抗真菌薬に耐性を示し、院内感染の原因にもなる *Candida auris* の伝播が世界的な問題になっており、今後、病原性や耐性を獲得した新たな菌が出現することは否定できない。

新しい抗真菌薬の開発が抗細菌薬に比べ難しい理由の一つは、真菌と宿主の細胞が同じ真核生物であることから、選択毒性の期待される真菌特異的な作用部位に限られる点にある。これまで、抗真菌活性を示す多くの化合物が国際学会などで報告されているが、実際の臨床試験まで到達するものは少なく、この領域の薬剤開発の困難さを物語っている。

数ある薬剤種の中で、抗感染症薬の研究・開発は世界的にも停滞し、現在、抗真菌薬の開発を行っているのは、ベンチャー企業を中心にした数社に過ぎない。本講演では現在開発中の薬剤につき紹介すると共に、今後の展望について述べてみたい。

#### 教育講演 1

##### 非専門家が診る梅毒の臨床

三重大学大学院名張地域医療学講座<sup>1)</sup>、名張市立病院総合診療科<sup>2)</sup>

谷崎隆太郎<sup>1)2)</sup>

梅毒が流行しています。流行を阻止するために、我々臨床医には梅毒患者を早期発見・早期治療し感染の連鎖を断ち切ることが求められます。しかし、すべての患者さんが目の前に現れるとも限らず、例えば1期梅毒の陰部潰瘍は無痛性であるため、人によっては病変に気づかないかもしれません。また、梅毒は未治療でも症状が一旦消失してしまうため（患者さんは治ったと誤解するため）、自分が感

染していること自体に気づかず、医療機関を受診しないまま過ごしている人も多い現状があります。加えて、梅毒は全身に極めて多彩な臨床症状を呈することが知られており、診療した臨床医が梅毒だと気づかないこともあるため、その診療には少々のコツが必要です。

患者さんが性器に異常があることに気づいたら、男性であれば泌尿器科、女性であれば婦人科を受診するかもしれませんが。そしてその場合、専門家の診療を受けられるので診断・治療に困ることはほとんどないと思います。ただし、梅毒は性器以外の症状をきたすことも多いため、様々な診療科を受診する可能性があります。ここがまさに、梅毒診療の難しさを表しているのではないのでしょうか。なかなか治らない咽頭痛で耳鼻咽喉科を受診する梅毒、原因不明の皮疹で皮膚科を受診する梅毒、原因不明のリンパ節腫脹で血液内科に紹介されてくる梅毒…。また、いずれの主訴でもまずはかかりつけの内科、総合診療科を受診するかもしれません。我々臨床医がこれらの場面で梅毒を想起できるかどうか、ということが早期発見・早期治療できるか、ということに直結しています。幸い梅毒は、ほとんどの場合血清学的な検査で比較的容易に診断できるため、とにかく鑑別診断の中に想起できるかどうか鍵になります。

さて、梅毒の治療はベンザシペニシリン G (BPG) の筋注であり、早期梅毒では単回投与、後期梅毒でも3回の投与で治療できます。しかし、日本ではこのBPGが使用できないため、内服のペニシリン製剤で治療を行っています。また梅毒は、治療後も3~6カ月ごとのフォローアップが望ましく、患者さんと長期にわたる付き合いが求められる疾患なので、生物学的なアプローチだけでなく、心理的、社会的な側面への配慮も重要です。

梅毒の想起から検査、治療、フォローアップへと続く一連の流れについて、本講演に参加された皆様の明日からの診療の一助となれば幸いです。

#### 教育講演 2

##### ウイルス性出血熱一知っておきたい最近の動向—

国際医療福祉大学医学部医学科

加藤 康幸

ウイルス性出血熱は血管透過性亢進、出血症状、臓器不全等を来す発熱疾患群である。病原体はアレンウイルス、フィロウイルス、フラビウイルス、ブニヤウイルスに分類される特定のウイルスで、新興感染症を代表する疾患が多く含まれる。宿主動物との接触や病原体を保有する節足動物の刺咬によって感染する動物由来感染症の性格を有するが、患者の血液・体液との接触により家族や医療従事者などに二次感染が生じることが特徴である。狭義には致死率が高いラッサ熱、クリミア・コンゴ出血熱、エボラ出血熱、マールブルグ病、南米出血熱を指す。これらは日本国内には常在せず、感染症法で一類感染症に指定されている。わが国では1987年に報告されたラッサ熱が唯一の輸入症例である。ウイルス性出血熱はこれまで十分に関心が払われてきたとはいえない状況にあったが、2014~2016年の西

アフリカにおけるエボラ出血熱の流行はその重大性を再認識させる機会となった。欧米で27名の患者に治療が行われ、わが国でも行政対応として、疑似症患者に感染症指定医療機関への入院勧告・措置が初めて行われた。

本講演では、国内外における対策の歴史を振り返り、海外渡航者における診断の進め方、医療機関における二次感染事例の検討、治療薬開発の動向など臨床的な話題を中心に取り上げる。近年、広義のウイルス性出血熱と考えられる重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) が国内に常在していることが判明した。治療や感染防止策の考え方には共通するものが多く、医療従事者がウイルス性出血熱を身近に捉える機会となることが期待される。

#### 教育講演 3

##### 気道分泌と呼吸器感染症—「咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019」を踏まえて—

横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学

金子 猛

気道分泌は、正常な呼吸運動の維持に不可欠であり、気道粘膜を乾燥から守る防御機能、病原微生物などの侵入を阻止するバリア機能とこれらを排出する輸送機能を有している。ただし、気道分泌が亢進した場合には、粘液線毛クリアランスによる処理能力を上回り、これを咳クリアランスが代償することで、気道内腔に貯留した分泌物が咳嗽によって喀痰として気道外に喀出される。したがって、咳嗽は生体防御反応の結果と捉えることができる。しかし、気道過分泌が高度になると、咳クリアランスによる代償が不十分となり、気道分泌物が停滞し、粘液栓の形成や気道感染症を助長することにつながる。

近年、気道粘液の主成分である MUC5AC と MUC5B の粘液線毛クリアランスや気道感染防御における役割がそれぞれの欠損マウスでの検討から明らかになった。杯細胞から分泌されるムチンである MUC5AC は欠損しても粘液線毛クリアランス機能は維持され、生命予後は良好であるが、一方、粘膜下腺の粘液細胞から主として分泌される MUC5B は、粘液線毛輸送系の形成に不可欠であり、肺胞マクロファージの成熟と Th17 細胞の誘導因子である IL-23 の産生に関与して生体防御的役割を果たしている。よって、MUC5B が欠損した場合には気道感染により死亡リスクが高まることが示されている。さらに、MUC5B は、粘膜下腺からのみ分泌されると考えられていたが、粘膜下腺の存在しない末梢気道においても気道上皮に発現していることが最近報告された。

また喀痰は、非侵襲的に採取できる極めて有用な臨床検体であり、肺や気道の状態をよく反映する。色調や性状を観察し、病原微生物、悪性細胞、炎症細胞の検出を試みることにより、咳嗽や喀痰の原因である疾患の診断が導かれる。特に、迅速な診断が急務となる肺結核を始めとした呼吸器感染症において、喀痰検査の有用性が高い。

日本呼吸器学会「咳嗽に関するガイドライン第2版」の改訂に際し、咳嗽と密接な関係にある喀痰を一緒に取り扱

い、今回「咳・咯痰の診療ガイドライン」として作成された。本ガイドラインが、咳嗽に加えて咯痰という視点から呼吸器疾患の診断、治療を考えるアプローチを採用したことは極めて意義深い。咯痰症状の原因となる、気道過分泌のメカニズムや粘液線毛クリアランスの機能障害は、臨床医に十分に理解されておらず、本ガイドラインによって、咳痰についての理解が深まり、咳痰症状に注目した呼吸器診療が行われるようになることが期待される。

本講演では、気道分泌に関する最新の知見に基づいて、気道分泌と気道感染症の関わり、さらに気道分泌の視点から感染症の病態と診断について俯瞰する。

#### 教育講演 4

##### 質量分析・遺伝子多項目測定機器の臨床現場での活用

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野

柳原 克紀

科学技術の進歩に伴い、新規感染症検査機器の開発が進められている。質量分析装置は迅速性と経済性を兼ね備えた微生物同定機器である。遺伝子検査も汎用性に優れ、微生物の検出以外に薬剤耐性遺伝子や病原遺伝子の検出が可能である。遺伝子検査は特殊な技術や機器が必要であったため運用が制限されていたが、これからは同時多項目検査と全自動機器の開発で、広く普及することが期待される。

質量分析装置 (Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry : MALDI-TOF MS) は、期待される診断機器である。簡便かつ短時間で結果が得られ、ランニングコストの面も安価であるため、多くの医療機関で導入されるものと期待される。MALDI-TOF MSはレーザーでイオン化した高分子を飛散させ真空管の中での飛行時間を測定してマススペクトルを作成することで、主にタンパク質の質量を分析する装置である。得られたマススペクトルと、装置内に登録されている約 3,000 菌種のデータベースを照合する。独自のアルゴリズムによって信頼度のスコアが高い菌種が同定結果として提示される。同定には主にリボソームタンパク質のマススペクトルパターンが利用されており、一般的な生化学的同定法との一致率は種レベルで約 85%、属レベルで約 95% との報告が多い。コロニー釣菌から同定まで約 10 分で可能でありという迅速性は大きな長所であり、高い正確性と再現性を併せ持っている。一般細菌以外にも真菌、嫌気性菌の同定も可能である。現行のデータベースでも、従来の検査では同定できなかった株が、本装置で同定できることがしばしば経験され、生化学的同定検査の弱点を補う側面もある。前処理も単純な操作で、特別な知識や経験を必ずしも必要としないことも長所である。消耗品はマトリクス程度であり、ランニングコストの面からも優れる。弱点としては一部には識別が困難な微生物が存在し、*Streptococcus* 属、*Enterobacter* 属ならびに *Acinetobacter* 属では同定の信頼度が低下することがある。また、*Shigella* 属は同定が不可能な代表的な菌で、*Escherichia coli* と誤同定してしま

うため、その判断には十分に注意しなければならない。今後は、データベースの充実により同定精度が向上する。また、耐性菌が産生するβ-ラクタマーゼが抗菌薬を分解することを利用して、薬剤耐性菌の早期検出に応用できることも明らかになった。本装置は既に欧米を中心に広く普及し、わが国でも導入が徐々に進んでいる。

遺伝子検査も今後発展が期待される。遺伝子検査は、ある一定の知識や手技などの習得が必要な上に、特殊な機器を要する点やコストの面などから、臨床現場での活用場面は限られてきた。次々に新しい技術を用いた機器が開発され、応用範囲が広がってきている。煩雑となりやすい核酸抽出の操作を含めて、核酸増幅、検出まで 1 台で行える装置も登場してきた。き感染症の原因菌の予測は必ずしも容易ではない。感染部位に応じて、頻度が高い微生物から順に原因菌を推測するが、それらを一つ一つ検査するよりも、複数の微生物を同時に検査するほうが効率的であり、臨床検査として有用性が高い。薬剤耐性の情報が同時に得られれば、さらにその有用性は高くなる。この観点から、多項目遺伝子検査は重要である。

感染症検査機器は技術革新に伴い、進化してきており、治療薬選択や患者のマネジメントに大きく貢献できる。しかしながら、未完成的な部分も多い。どのような患者群にどの診断法を用いていくかも課題である。感染症診療に関わる医師と検査を行う臨床検査技師が相談して、施設毎の運用について決めていく必要がある。感染症検査のニューテクノロジーをうまく組み合わせて使うことで、感染症診療に大きく貢献できる。

#### 教育講演 5

##### 蚊媒介感染症とその対策—ヒトスジシマカが媒介するウイルス感染症を中心に—

神奈川県衛生研究所

高崎 智彦

蚊媒介感染症として日本人になじみのある疾患は、日本脳炎とマラリアであると思われる。しかし、世界的にはヒトスジシマカやネッタシマカが媒介するデング熱、チクングニア熱、ジカウイルス病といった感染症が主役である。特にデング熱は世界の熱帯、亜熱帯地域で常に流行している。2014年に代々木公園を中心とした東京でデング熱国内流行が発生し、デング熱が再認識された。

デング熱の病原体であるデングウイルス (DENV) は、日本脳炎ウイルス、黄熱ウイルス、ジカウイルスと同じフラビウイルス科フラビウイルス属に属する。DENVには4つの血清型が存在し、感染した同じ血清型に対しては終生免疫であるが、別の血清型には再感染する。その再感染(多くは2度目の感染)の際に重症化する確率が高くなる。初感染で獲得した抗体は、他の血清型のDENVに対する交差感染防御能は弱く、感染後半年から1年もたてば異なる血清型のDENVに感染しうる。デング熱は、1942~1945年にかけて西日本で流行した歴史がある。流行は毎年晩秋に終息し、翌年夏季には再流行し、4年間での患者累計は

約20万人と推計され、温帯地域としては最も大きな流行であった。その要因は南方戦線からの多数のデング熱患者と夏季のヒトスジシマカの活発な活動であったと考えられる。終戦とともに輸入症例がなくなり流行は終息した。デング熱は突然の高熱で発症し、強い痛み(関節痛、筋肉痛、頭痛)を伴う。発疹は発病から数日遅れて出現する。解熱傾向が認められる頃、出血傾向を呈し重症化することがある。デング出血熱をきたした場合には急激に重症化し、ショック状態となりコントロール不能となる。したがって早期に血液の濃縮傾向を確認し、適切な輸液管理を行う必要がある。熱帯・亜熱帯地域でのデング熱流行は終息せず、国際交流の盛んな現在、輸入症例が減る要素はない。したがって、日本国内でヒトスジシマカが活発に活動する夏季には、国内発生リスクは高まる。

ヒトスジシマカはジカウイルス、チクングニアウイルスも媒介し、その臨床症状もデング熱に類似している。ジカウイルス病は、非致死性の熱性疾患であり症状はデング熱と類似であるが、結膜炎・結膜充血が目立ち、発疹が掻痒感をともなうことが多い点が相違点といえ、総じて軽症である。ジカウイルス病は、もともとアフリカの風土病であったが、東南アジアに波及し2007年にはミクロネシアでの流行、2013年にはフランス領ポリネシアで約1万人の患者が報告され、2015年にはブラジルなど南米大陸で大流行し小頭症児の出生が多発した。死亡した小頭症新生児の脳や胎盤などからジカウイルス抗原や遺伝子が検出され、その関連が明らかとなった。

チクングニア熱は、チクングニアウイルス(トガウイルス科)感染によって引き起こされるデング熱類似の症状をきたす発熱性疾患である。筋肉痛より関節痛が強く、しばしば関節炎を引き起こし関節の腫脹をきたす。また、解熱後も関節症状だけが遷延化し再燃することがある。慢性化した場合には関節の変形をきたすこともある。

ワクチン開発と実用化の現状は、黄熱ワクチン17D株をベースに開発されたデングキメラワクチンがあるが、4つの血清型が存在するデングウイルスの流行制御には、まだまだ克服すべき壁が存在する。ジカウイルス、チクングニアウイルスは単一血清型のウイルスであり、ワクチン開発そのものはそれ程困難ではない。しかし、ワクチン候補品が臨床試験第II相を終えた時点で、流行が沈静化していた場合に第III相試験をどうするかという問題がある。現状でこれらの蚊媒介感染症の国内発生を防ぐためには、日本では卵で越冬するヒトスジシマカ対策すなわち産卵場所を減らす、幼虫を孵化させないといった対策が最も有効な手段である。

#### 教育講演6

#### 日本における風疹対策の今後の方向性

国立感染症研究所感染症疫学センター

多屋 馨子

2012~2013年に16,000人を超える風疹の全国流行があり、この流行で45人の先天性風疹症候群が報告された。こ

の流行を受けて「風しんに関する特定感染症予防指針」が告示されたものの、感受性者の蓄積を解消することはできなかった。抗体価が低い人がワクチンを受けなければ、感受性者の蓄積は解消できない。

2014~2018年6月まで、風疹患者報告数は少なく推移していたが、2018年7月末頃から首都圏を中心として風疹の報告数が急増し、その後2,917人(暫定値)の全国流行になった。全数把握疾患となった2008年以降では、2013年に次いで2番目に大きな流行となった。2019年も年初めから患者報告数は多く、第1~2週の報告数は、2008年以降最多の報告数となった2013年と同程度となっている。

近年の風疹流行の特徴は、予防接種歴無し(25%)あるいは予防接種歴不明(68%)の成人男性が流行の中心である。特に30~50代の男性に多い。日本では1977年に風疹が定期の予防接種対象疾患となったが、当時の接種対象は、中学生女子のみであった。そのため、1979年4月1日以前に生まれた男性は定期接種の機会を一度も持っておらず、かつ、同世代の女性が風疹ワクチンを受けていたことから、罹る頻度が抑制されていたと考えられる。そのため、30代後半~50代前半の男性は約20%が抗体陰性で、この世代の男性を中心に職場で流行が発生しているのが現状である。また、1979年4月2日~1987年10月1日生まれの男女は中学生の時に医療機関を受診して受ける個別接種になったため、接種率が低く、1987年10月2日~1990年4月1日生まれの男女は幼児期に1回、風疹の定期接種の機会があったが、いずれも接種率は高くなかったことから、感受性者のまま現在に至っている場合も多い。1990年4月2日以降に生まれた男女は、生年月日によって、小学校入学前1年間、中学1年生、高校3年生相当年齢のいずれかに2回目の定期接種の機会があったが、高校3年生相当年齢で2回目の接種機会があった世代は中学1年生あるいは就学前1年間で2回目の接種を受けた世代より接種率は低かった。

「風しんに関する特定感染症予防指針」では早期に先天性風疹症候群の発生をなくし、2020年度までに風疹を排除することがわが国の目標に掲げられている。2018年1月から風疹は診断後直ちに管轄の保健所に報告する全数届出疾患となり、氏名、住所、職業等を報告する方式に変更された。また、1人発生したらすぐに積極的疫学調査を実施することになり、麻疹と同様に全例のPCR検査が地方衛生研究所で実施されることになった。

2019年にラグビーワールドカップ、2020年に東京オリンピック・パラリンピックを控えている日本において、まず成人男性に蓄積したままである風疹感受性者を減少させて、風疹の流行を止めることが喫緊の課題である。2019年~2021年度末の約3年間にわたって、風疹の定期接種を受ける機会がなかった1962年4月2日~1979年4月1日生まれの男性を対象に、抗体検査を前置した上で、定期接種(A類疾病)として、麻しん風しん混合ワクチンの接種を実施することが決まった。この制度を最大限に活用

して、もう二度と風疹の国内流行が起らないような盤石な体制を構築する必要がある。また、女性は妊娠前に2回の予防接種を受けて、風疹に対する免疫を強固にしておくことが大切である。

#### 教育講演 7

##### 我が国におけるダニ媒介感染症の現状

福井大学医学部附属病院感染制御部感染症膠原病内科

岩崎 博道, 伊藤 和広

野外で感染が成立する人獣共通感染症が、新興・再興感染症として注目されている。中でも、ダニが媒介する感染症は近年、多様性を示しているのに加え、国民の野外活動の活性化に伴い、公衆衛生上の問題ともなっている。ダニ媒介感染症は医療者側もその存在を意識しない限り、診断が困難となることも多い。わが国ではダニ媒介感染症の原因病原体に、リケッチア、細菌およびウイルスが含まれる。発生頻度の最も高いのはリケッチア症であり、毎年死亡例が報告される。本講演ではリケッチア感染症を中心に述べる。

リケッチア感染症は4類感染症に含まれるつつが虫病(つつが虫媒介の *Orientia tsutsugamushi* 感染症)と日本紅斑熱(マダニ媒介の *Rickettsia japonica* 感染症)が大多数を占める。日本紅斑熱は2017年に337例の報告があり、毎年300~400例の報告があるつつが虫病に迫る勢いで増加しつつある。つつが虫病は北海道を除く全国各地で感染例が報告されているが、日本紅斑熱の発生は西日本が中心である。しかし、日本紅斑熱は温暖化の影響を受けてか東日本、北日本に広がりを見せつつある。現在わが国ではこの2種のリケッチア症の鑑別が求められるが、臨床所見がきわめて類似するため注意を要する。

つつが虫病と日本紅斑熱は、初診時の発熱、発疹、刺し口が3主徴とされるが、診断のきっかけはダニ刺咬を想起する生活歴の聴取にある。治療は、つつが虫病ではテトラサイクリン系薬にて約9割は24時間以内に解熱するのに対して、日本紅斑熱はテトラサイクリン系薬の有効性を得るのに時間を要することが多く、ときに重症化傾向を示す。日本紅斑熱の重症例にはテトラサイクリン系薬に加えニューキノロン系薬の併用が効果的である症例も蓄積されているが、テトラサイクリン系薬単独で治療に導けるとする報告もある。いずれにしても、つつが虫病と日本紅斑熱では、テトラサイクリン系薬に対する治療に至るまでの経過が大きく異なる。日本紅斑熱のテトラサイクリン系薬単独治療後の経過や最適治療の解明についてはわが国に残された課題である。つつが虫病や日本紅斑熱の診断は、商業的検査機関だけでは最終診断ができず、本症を疑った場合には必ず保健所に連絡し、地方衛生研究所等にてペア血清による抗体価の測定や、急性期の血液や刺し口部位の痂皮や組織を用いたPCRによる遺伝子診断が不可欠である。つつが虫病は Gilliam 型, Karp 型および Kato 型の古典的な3血清型に加え、近年増加している Hirano/Kuroki 型, Irie/

Kawasaki 型, Shimokoshi 型を確認しなければ、実際には正確な診断には至らない。

マダニが媒介する疾患には、まだ発生頻度は少ないがウイルス、細菌によるものも含まれる。2013年我が国で初めて存在が確認されたものとして SFTS ウイルス感染による重症熱性血小板減少症候群(severe fever thrombocytopenia syndrome: SFTS)がある。今後、臨床側の認識が高まれば、さらに症例数は増えるであろう。この SFTS は臨床的には前述のリケッチア感染との鑑別が困難なことも多い。SFTS はリケッチア感染症に比較し血球貪食症候群の合併が多く、CRP が高値になりにくいとの報告もあるが、本症に有効な治療薬はまだないため対処療法が中心となる。致死率は現状では15%程度であり、リケッチア症より極めて高い。その他わが国では、北海道を中心に、ライム病(*Borrelia burgdorferi* 感染症)や回帰熱(*Borrelia miyamotoi* 感染症)、ダニ媒介脳炎(tick-borne encephalitis: TBE ウイルス感染症)の患者発生の報告もあり、医療者への啓蒙が必要である。

#### 教育講演 8

##### 敗血症の現在と未来 2019—診断と治療の発展—

名古屋大学大学院医学系研究科救急・集中治療医学分野

松田 直之

【はじめに】敗血症(sepsis: セプシス)は、2016年2月の新定義である Sepsis-3 (JAMA 2016; 315: 801-10)に基づき、「感染症による臓器不全の進行」として「診断と治療の方策」が検討されるようになった。敗血症の管理においては、当学会における視点として、細菌やウイルスなどの微生物の生活共同性や病原性を独自に理解する一方で、救急・集中治療領域における急性期全身管理学として個々の病症における、①免疫能、②生体反応性(炎症と増殖)、③臓器傷害事象(臓器機能)、④リガンド(作動分子)及び薬剤のPK/PD(pharmacokinetic/pharmacodynamics)などを評価する工夫が必要である。本教育講演では、Sepsis-3の基本理念を振り返ると共に、多臓器管理のために必要な内容を以下の7項目を中心としてまとめ、2019年3月までの敗血症診療のエビデンスおよび病態生理学的解釈を整理する。

【内容】1. 敗血症の定義と診断と治療: Sepsis-3の基本と応用、敗血症早期発見のためのバンドル(留意点)、2. 敗血症の病態生理: リガンド・受容体反応性、リガンド反応減少の理論と実践、3. 敗血症における交感神経機能の評価と管理、4. 敗血症性ショックの病態と管理: 血管拡張性と心機能低下の対策(低侵襲・低コスト usual therapyのあり方)、敗血症性心不全に対する対応法、カテコラミンの適正選択、輸液におけるアルブミン製剤併用の可能性等、5. 敗血症性急性腎傷害の病態と管理、6. 敗血症性神経・筋傷害の病態と管理: ICU-AW および PICS の概念、廃用性萎縮の制御のためにできることの整理、7. 集中治療管理バンドル 2019 (13項目構成: 栄養管理を含む)の



紹介。

【おわりに】敗血症管理の基本として、まず、敗血症に罹患しやすい状態を共有する。次に、敗血症の早期発見のための留意事項をバンドルとして皆で共有できるとよい。その上で、臓器不全の進行を、さまざまな臓器の並行管理とし、スピードを重視した並行臓器傷害を軽減させる診断と治療の工夫が必要である。本講演は、抗菌薬の適正使用を前提とした上で、敗血症性多臓器不全の管理のためのエッセンスを十分条件として、ここからの臨床に即して「バンドル」として再考する。

#### 教育講演 9

##### 抗菌薬適正使用支援のこれから

富山大学附属病院感染症科

山本 善裕

近年、抗菌薬が無効である薬剤耐性（AMR：Antimicrobial Resistance）感染症が世界的に拡大し、重大な影響を与えている。その対策としてわが国においても、薬剤耐性（AMR）対策アクションプランが公表され、抗菌薬適正使用支援（AS：Antimicrobial Stewardship）の重要性が示されてきた。2018年4月より抗菌薬適正使用支援加算が算定できるようになったため、院内感染対策チーム（Infection Control Team：ICT）と同様に、抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team：AST）が組織されるようになった。医師・薬剤師・検査技師・看護師による多職種チームであり、抗菌薬による治療の開始から終了まで継続的に各診療科の主治医を支援していくことが理想的な役割である。

AST活動の道しるべとなる8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会による「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドンス」が公表されている。まずはASの組織体制づくりが重要である。次に、介入対象と把握方法を決定し、感染症治療の早期からのモニタリングとフィードバックを実践していく。その後、抗菌薬使用状況や血液培養複数セット率などのプロセス指標及び耐性菌発生率や抗菌薬使用量などのアウトカム指標を定期的に評価していく必要がある。また、AS加算におけるASTの役割の中には、院内採用抗菌薬の定期的な見直しやAS加算を算定していない医療機関から抗菌薬適正使用の推進に関する相談を受けることなどが明記されている。

本講演ではガイドンスの流れに沿いながら、AS加算も念頭に置きつつ概説していきたい。

#### 教育講演 10

##### がん患者における感染症対策について

国立がん研究センター東病院総合内科

沖中 敬二

我々は日常生活の中で多くの微生物に曝露されている。その一方で、従来から抗がん剤治療を受ける患者へ実施されてきた感染対策は患者の生活の質への影響や費用対効果などを考慮して、徐々に緩和されてきている。

適切な感染対策を講じるためには、目の前の患者にどの

ような感染症のリスクがあるのかを把握することが重要となる。好中球減少、細胞性/液性免疫不全、皮膚/粘膜バリア破綻など、どのような免疫不全がある（もしくは今後起こりうる）のかを評価し、具体的な感染症のリスクを把握することによって、より適切な感染対策を講じることができる。しかし、近年分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤など多数の新規抗がん剤が臨床現場に登場し、rituximabのB型肝炎再活性化などのような市販後明らかとなる感染症リスクには注意が必要である。現時点では新規薬剤単独で感染症予防が必要とされる薬剤は限られるが、他のリスク因子が併存する場合には予防が必要となる場合もある。例えば免疫チェックポイント阻害剤では副作用対策としてステロイドを併用（プレドニゾロン換算20mgを4週間以上）する場合にはニューモシスチス肺炎予防が推奨されている。また、抗がん剤治療や免疫抑制療法を行う患者へはB型肝炎ウイルスの再活性化のリスクを評価する必要がある。

患者を脅かす感染症の感染経路は大きく分けて内因性と外因性に分けられる。前者は既に患者体内に存在する細菌や真菌による感染や、ウイルスによる再活性化が代表的なものとなる。この対策としては抗がん剤治療時の予防投与が中心となる。しかし、近年の抗菌薬への薬剤感受性率悪化に伴う予防投与の効果減弱が懸念される。予防投与は病院内で使用される抗菌薬の一定の割合を占め、抗菌薬適正使用推進上でも重要な内容であり、使用する上でのメリット・デメリットを十分に評価したうえで投与の可否を検討する。外因性経路は、周囲環境に存在する病原体への曝露によって感染症を発症するという経路を指し、この対策としてはがん患者が周囲環境の病原体に曝露することを防ぐことが主な対策の中心となる。具体的には患者環境中の空気や水回り、食事のほか、カテーテルなどの異物、医療者など周囲の人との接触などがリスクとなる。これらの対策には十分なエビデンスが伴っていないものも多い。食事は患者の生活の質に直結する重要な問題であり、好中球減少時の食事制限に関して、抗菌薬や抗真菌薬、抗ウイルス薬の予防投与下であればよく洗った生野菜やフルーツの提供は可能であるといった報告は複数ある。しかし、これらの予防投与のない状況下や、多くの日本人が好む刺身やお寿司などの生魚、半熟卵、納豆などに関する情報は少ない。食事制限は食欲低下から低栄養にもつながりかねない問題であり、近年“Choosing wisely”として食事制限を中止しようという流れも一部である。“情報が無い＝危険”とも言えず、食事由来の体調不良時の対応などをよく説明したうえで、食事内容に関しては個々の患者とよく相談することが必要と思われる。

今後も新規の抗がん剤や免疫抑制剤の登場によって予期せぬ感染症リスクと遭遇する可能性は高い。現時点で得られている最新の感染対策に関するエビデンスをもとに、各現場で利用できるリソースも考慮した柔軟な感染対策を実施することが肝要と考える。ただし、すべての医療者が普

遍的に行うべき手指衛生や不要なカテーテルの抜去などの基本的な感染対策を遵守することも忘れない。

#### 教育講演 11

##### アシネトバクター感染症への対応

帝京大学医学部微生物学講座

斧 康雄

アシネトバクター・バウマニ *Acinetobacter baumannii* は、健常人には通常無害な弱毒菌であるが、免疫能低下患者や外傷/熱傷患者、術後患者、人工呼吸器装着患者や血管カテーテル留置患者などには、病原性を発揮し感染症を引き起こす。本邦での分離頻度は欧米と比較して少ないものの、多剤耐性アシネトバクター (MDRA) が、これらの患者に敗血症や人工呼吸器関連肺炎を引き起こすと、有効な抗菌薬が数少ないこともあり、感染症が難治化/重篤化することが多く、医療関連感染対策上の重要な課題となっている。アシネトバクター属菌や MDRA の病原性に関しては、まだ十分調べられていないが、他のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌と異なり、乾燥した環境や低温状態でも長期間生存できる特徴があり、病院感染を起こしやすい一因と考えられている。MDRA の病原因子として、特殊な菌体外毒素の産生は報告されていないが、バイオフィーム形成能と気道上皮細胞や medical device への付着能、菌が保有するリポ多糖体 (LPS) や外膜蛋白の機能、ホスホリパーゼ D やシデロフォアの産生性、莢膜形成による食細胞の貪食作用に対する抵抗性などが報告されている。当教室では、MDRA を含むアシネトバクター属菌とヒト好中球との相互作用を中心について検討してきた。今回、緑膿菌や大腸菌由来 LPS と本菌由来の LPS による好中球活性化の違いや、特に *A. baumannii* が好中球の貪食殺菌作用に抵抗すること、好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) 形成能を阻害すること、運動性の低い本菌が好中球に接着してその運動能を利用して浸潤/移動する新規細菌移動メカニズムを明らかにしている。その他、本菌の気道上皮細胞への接着性やマウス肺炎/菌血症モデルや昆虫モデルでの病原性や治療効果、コリスチン耐性株の病原性についても報告する。これまでの知見に基づいて、本菌の病原性を考慮した宿主対策や医療関連感染対策について解説する。

#### 教育講演 12

##### ICT・AST として知っておきたい眼科領域感染症

岐阜大学医学部附属病院眼科

望月 清文

ICT の最大目標は施設内のみならず地域内における感染症発症とその拡大の“予防”にある。一般の施設では、院内に感染症の患者や易感染症患者そしてその家族や見舞客などが同時に混在する。大学病院ではさらに医学科生や看護学科生も加わる。そのような環境下で、院内環境整備を含め感染防止に留意し、そしていざ感染症が発生した際には拡大防止のためその疫学分析を含めた感染経路の速やかな特定、制圧および終息を図ることが求められる。一方

で感染症患者を的確に診断し治療を行うことに加えて抗菌薬の使用届出・許可制や、処方後介入を通じて薬剤の適正使用を推進し、薬剤耐性菌の選択を防ぐとともに患者予後の改善効果を企図する“AST”がある。岐阜大学附属病院では ICT を兼務した AST が電子カルテを用い主治医に直接処方介入・連携を図っている。一方、ICT および AST の立場から知っておくべき代表的な眼感染症として、アデノウイルス結膜炎 (教科書的には流行性角結膜炎: EKC) およびカテーテル関連血流感染症 (主にカンジダ血症) があげられる。

アデノウイルス結膜炎は現状では有効な抗ウイルス薬はなく医療関連感染対策が最も大切である。感染拡大の原因の多くは医療従事者の手指と医療器具で、点眼瓶を介した感染経路も忘れてはならない。アデノウイルスの消毒には中水準消毒薬である 0.1% 次亜塩素酸ナトリウムが最も有効である。しかし、皮膚障害や金属腐食性を有するので、手指や眼科用精密機器・診療器具の消毒には不適である。手指ではまず十分な流水で物理的にウイルスを除去し、その後、消毒用エタノール (80% 以上) や擦式アルコール手指消毒薬を擦り込み乾燥させる。診療器具の消毒は水洗後、80% エタノールに 10 分以上浸漬する。ポピドンヨードはエタノールより短時間 (3 分) で作用するが有効濃度 (0.2% または 1%) と化学的安定性とは相反する関係にある。よって感染対策の基本は、医療従事者個々の流水による手洗いであり診察前後かつ患者\*ごとに行うことはいうまでもない。また患者\*が接触した機器および椅子等を随時、消毒用エタノールにて清拭する。加えて、待合室には極力雑誌類はおかない、待合室のソファやイスなどにはアルコールで清拭可能な素材を選択することなども肝要である。\*: EKC 患者のみならず全ての患者を指す。

カテーテル関連血流感染症は重大な感染症のひとつでカンジダや MRSA が主要原因微生物である。眼科領域では脈絡網膜炎や眼内炎などの眼病変を引き起こすが、治療の遅れは失明を招くので、早期に適切な診断および治療を開始することが重要である。カンジダ血症では非特異的病変も含めると 20% 前後の頻度で眼病変を認めるので、治療開始早期 (血液培養陽性あるいは  $\beta$ -D-グルカン高値の時期) から眼科医による眼底検査が必須である。眼病変を認めた際には ICT・AST に連絡するとともに抗真菌薬未使用例ではフルコナゾールあるいはアムホテリシン B リボソーム製剤投与を、キャンディン系薬使用例では薬剤の変更を担当医に推奨する。MRSA 感染症の治療ガイドラインでは菌血症においてバンコマイシン (VCM) とダブトマイシンが第 1 推奨薬であるが、眼内炎では MRSA に対する各薬剤の眼内移行性に鑑み VCM の硝子体内投与あるいはリネゾリドの全身投与が推奨される。

本講演では、アデノウイルス結膜炎とカテーテル関連血流感染症を取り上げ、当院の ICT および AST と眼科医との連携という視点から、予防法を含めた現状と問題点ならびに今後の課題などを述べる。

## 教育講演 13

## 多剤耐性を示す高病原性肺炎桿菌による感染症

藤田医科大学医学部感染症科

原田 壮平

台湾では1980年代以降に、従来健康な市中患者の肺炎桿菌による肝膿瘍（時に播種性の眼内炎や髄膜炎を合併）の増加が報告され、その起因菌株の解析により高病原性肺炎桿菌（hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* : hvKp）の存在が認識された。多くの hvKp 菌株は固形培地上のコロニーを釣菌用ループで触った時に5mmをこえる糸を引き（string test 陽性）、*in vitro* で、血清による殺菌や好中球・マクロファージの食食に対する抵抗性が高い。遺伝子解析により、台湾の hvKp の多くは荚膜遺伝子型 K1 に属することが判明し、その多くは multilocus sequence typing (MLST) により sequence type (ST) 23 あるいはその近縁に分類された。K1-ST23 株は台湾に加えて韓国、中国などのアジア諸国でも高頻度に分離されている。K1-ST23 株は多くの病原遺伝子を保有しており、高粘稠性の発現と強く関連する *rmpA* 遺伝子や細菌の鉄利用に用いられる分子であるシデロフォアをコードする遺伝子群 (*iuc*, *iro*, *irp*) がその代表的なものである。

近年、K1-ST23 以外の hvKp による重症感染症も世界各国から報告されており、K2-ST86, K2-ST380 などはその代表的なものである。これらの高病原性株は、しばしば *rmpA* 遺伝子やシデロフォア遺伝子群を有する病原性プラスミドを保持しており、これらのプラスミドは挿入・欠失などによるバリエーションはあるものの全体の構造としては類似性が高いことが報告されている。

古典的には hvKp は薬剤感受性が良好であることが特徴の一つとされてきた。しかし、最近になり主に中国から、ESBL 産生やカルバペネム耐性などの多剤耐性と、前述の高病原性を併せ持つ肺炎桿菌が増加してきていることが報告されている。この状況は遺伝子解析により「高病原性クローンの耐性プラスミドの新規獲得」と「耐性クローンの病原性プラスミドの新規獲得」の2つの経路で発生していることが確認されており、多剤耐性と高病原性を共に持った肺炎桿菌の出現は公衆衛生上の大きな問題である。

日本の hvKp の疫学や臨床像に関する情報は十分には蓄積されていないが、これまでの報告から推測すると、日本で分離される肺炎桿菌の10~20%程度は hvKp の定義を満たす菌株であると推測される。日本ではそもそも、肺炎桿菌の ESBL 産生やカルバペネム耐性の頻度が国際的にみると比較的低いこともあり、多剤耐性と高病原性を併せ持つ肺炎桿菌による感染症に関するまとまった報告はないが、散發的な症例は認められており、今後の疫学的動向が注目される。

## 教育講演 14

## 小児消化管感染症—JAID/JSC 感染症治療ガイドに基づき合併症を考慮した最適な診療を目指す—

愛知医科大学小児科

奥田真珠美

小児消化管感染症は診療機会の多いものであるが、病原体はウイルス・細菌性と多岐にわたり、多忙な一般外来では病原体を考慮しない診療となる場面が少なくない。本講演では、発熱、嘔吐、下痢、腹痛など消化管感染症を疑う症状において、適切な診療を目指すべく、JAID/JSC 感染症治療ガイドを中心に解説を行う。また、小児の特徴や合併症、消化管感染症と鑑別すべき疾患を学ぶことで早期に適切な対応ができることも目指したい。

消化管感染症診療において最も重要なのは病原体が細菌性かウイルス性かの鑑別である。発症時期、食歴、ペット飼育、渡航歴、家族や学校・園における腸炎患者、発熱、血便の有無など詳細な病歴が重要である。細菌性を疑う症状は、高熱、強い腹痛、下痢、血便などである。便の性状や色も診断の手がかりとなる。便を持参する保護者が多かったが、最近ではスマホで撮影した便の写真を見せてくれる。残念ながら検査はできないが、診察室の汚染がなく便性・便色を見ることが出来る。腸管エコーも鑑別の一助となり、細菌性では回腸末端から上行結腸などに浮腫性の壁肥厚、リンパ節腫脹など、ウイルス性では小腸や大腸に腸液貯留を認める。血液検査における炎症所見も参考となる。

小児消化管感染症における抗菌薬投与：小児消化感染症はほとんどがウイルス性であり、抗菌薬は必要でなく、対症療法が中心となる。初診時の抗菌薬『念のため処方』は後の診断を困難にし、合併症への対応も遅らせる。健常児で軽症であれば細菌性腸炎を疑う場合でも便培養を採取のうえ、まず対症療法を行うが、小児は脱水や腸管外合併症を併発しやすいために説明と経過観察が重要となる。高熱、強い腹痛、血便など重篤な症状、乳児、慢性消化器疾患、免疫抑制状態にあるものでは empiric therapy を考慮する。非チフス性サルモネラ属では菌血症を合併することが多いので血液培養も採取する。小児の細菌性腸炎はカンピロバクター属が多く、非チフス性サルモネラ属がそれに次ぐ。食歴や便のグラム染色、腸管エコー等でカンピロバクター属を疑う所見があればマクロライドを考慮する。Definitive therapy では分離菌の薬剤感受性試験の結果に基づいて抗菌薬を選択するが、カンピロバクター属では自然治癒が望めるため軽症例では抗菌薬は必須ではない。非チフス性サルモネラ感染症においては無症状キャリア、軽症患者には抗菌薬は投与しない。年少児、免疫抑制状態、炎症性腸疾患、重症であるもの、合併症のあるもので抗菌薬を投与する。サルモネラ属による菌血症では様々な器官に局在性膿瘍性感染巣を来とし骨髄炎、関節炎、心外膜炎、腹膜炎などを合併、急性脳症の発症も報告されている。腸管出血性大腸菌感染症に対する抗菌薬投与は議論があるが、日本では集団感染の後方視的検討でホスホマイシン (FOM) 早期使用群で溶血性尿毒症症候群 (HUS) 発症率が低い事や HUS 非発症児と発症児を比較した多施設研究から腸炎発症5日以内の FOM 投与が HUS 発症を減少させる可能性が報告されている。

本講演では細菌性消化管感染症を中心に感染症治療ガイドに基づいた抗菌薬使用方針と合併症に関する情報を提供し、適切な小児消化管感染症診療の一助となれば幸いである。

#### 教育講演 15

##### 一般医療機関における国際的に脅威となる感染症への備え

沖縄県立中部病院感染症内科

椎木 創一

【背景】近年ヒト・モノの流通量とスピードが格段に増し、他国で発生した病原体が本邦に持ち込まれることは珍しくない。ここでは国際的に脅威となる感染症に対する備えについて一般医療施設の対策担当者に向けて整理したい。

【フェーズごとの力点変化】本邦に持ち込まれた病原体は必ずしも指定医療機関に出現する訳ではなく、一般医療施設の通常外来にもぶらりと訪れる。特に国内流行が知られていない時期（平時）では1例目の抽出をターゲットにした備えが重要となる。現場職員が疲弊したり緊張の糸が切れても困るが、施設内・地域流行を食い止めるには1例目を速やかに診断・隔離することが重要であり、双方を両立させる必要がある。国内流行が始まったら（有事）、その病原体の詳細な情報を得た上で持続可能な対策を運用できるよう各方面と調整を行う。

【平時の備えが有事の備え】何から始めればよいか悩まれている施設では、まずは「当たり前が当たり前であるか」を確認をお勧めする。手指衛生や手袋・マスクやエプロンなどの个人防护具の着脱がどの職員も確実にできているかチェックと訓練を繰り返すのである。職員に感染対策の基本となるスキルと知識を身につけさせずに、付け焼き刃の教育で特別な隔離対策や特殊な防護具の着脱が必要な重症感染症に立ち向かわせるのは、極めて危険である。流行期に医療機関が医療を継続するために最も貴重なリソースは職員であり、彼らを守れなければどんな施設も機能停止してしまう。

次に必要なのは「連携」の確認である。医療施設にある医療資源を地域社会で有効活用するに、自施設内だけでなく地域との連携を密に行う。保健所を介しての行政との連携、他国発生時の検疫所との連携については、平時で確認しておかなくては有事で機能することは望めない。机上訓練などで連絡方法や検体・患者搬送について繰り返し確認をしておくことが勧められる。

さらに「一般住民への情報提供経路」の確認も重要である。地域の限られた医療資源を有効活用するには地域住民の理解が必要である。適切な受診・予防行動を促すため、自治体と連携して屋外放送やテレビ、インターネット、そしてそれらに繋がりにくい高齢者や社会的・経済的な困窮者、旅行者など他国籍者にも視野を広げた伝達方法や相談窓口の設置を備える。

【院内感染対策チーム（ICT）のタスク】国外複数地域で発生すると、疑い症例への具体的対策が検疫所で定まるの

でこれを確認する。現場では個別の感染症に特化した「プチ」シミュレーションを繰り返して問題点を抽出して対策を確認し、マニュアル形式で共有する。これは大々的シミュレーションではなく、最小限の関係者にのみ情報提供と根回しをした上で、模擬患者を日常診療の中に送り込むのである。当然、現場では混乱が起こるがその部署の弱点や改善ポイントが浮き彫りになるので、実践的で準備の手間が少ない割に得られる情報が多いと感じる。

また管理者や職員を「程よく」心配させることも重要である。非流行期は医療従事者とはいえ危機感を喪失し、感染症が流行すると過剰に不安になりうる。このムードを察知しながら丁度良い心配を現場の職員や管理者に感じさせる。備えが不十分であれば流行リスクを説明し、不安感が強い時は着実な感染対策が有効であることを軸に説明する。

また中長期的な医療資源の使い方を計画する。ヒト・モノ・カネには限りがあるので、どの対策も労力や精神力、金銭に見合った効果があるか吟味して優先順位をつける。

【結語】感染拡大が始まった時、医療施設で陣頭指揮を執る立場の方々には覚悟が必要となる。終わらない流行はないと信じて絶望もせず、かといって甘い期待を抱かずにできる備えを淡々と言うことが、望まれる姿勢であると考えられる。そして日頃の手洗い一つ一つが国際的脅威となる感染症への対策に繋がっていることを職員一人一人に意識させていきたい。

#### 教育講演 16

##### 薬剤耐性菌対策としての感染対策地域連携活動

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

感染防止対策加算が導入され、加算 1-1 連携による相互チェック、加算 1-2 連携によるカンファレンスやラウンドなど感染対策の地域連携は、各地域各施設間で浸透してきていると考えられる。これは診療報酬加算に支えられた我が国特有の地域連携の形態である。我が国でも薬剤耐性対策アクションプランが発出され、様々な対策がとられるようになってくると、この診療報酬加算の地域連携に入っていないような中小病院や高齢者施設などでの感染対策をどうするかが大きな問題として取り上げられてきている。さらに 2018 年度からは、院内での抗菌薬適正使用支援活動（Antimicrobial Stewardship Program）に対する抗菌薬適正使用支援加算が加わり、加算算定施設に設立される Antimicrobial Stewardship Team（AST）の活動にも地域連携が求められている。人的・設備的にも限界のある施設での感染対策や抗菌薬適正使用支援の活動を、地域連携の中でどのようにサポートしていくかは、今後の大きな課題となろう。

また、多剤耐性菌特にカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）の拡がりには地域差がみられるが、その拡がりを防止するためには施設内の対策だけでなく、拡散レベルに合わせた地域連携が必要と考えられるステージに入りつつ

あるのではないかと考えられる。国家的な CRE のアウトブレイクを経験し、国を挙げて対策に取り組み、アウトブレイクを克服したイスラエルでの取り組みは、地域及び地域を超えた CRE 制御の連携を考える上でも参考になる点が多い。

本講演では、薬剤耐性菌対策としての感染対策や抗菌薬適正使用支援において、中小の医療施設や高齢者施設を含めたような ICT や AST の地域連携活動が可能か、海外での試みも含めて解説したい。

#### 教育講演 17

##### 臓器移植患者における感染症と感染対策

京都大学医学部附属病院検査部感染制御部

長尾 美紀

現在、本邦で行われている臓器移植は、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、小腸（保険適応外）である。臓器移植の診療では、宿主の術前からの臓器不全状態、ドナー臓器からの感染、大きな外科的侵襲、免疫抑制による日和見感染が複合的に組み合わさり、術前・術後でダイナミックな病態の変化を経験する。

固形臓器移植患者の術後感染は、発症の時期ごとに問題となる微生物が異なる。術後早期は、日和見感染よりも手術合併症による感染症やドナー由来感染のほか、非感染性発熱が問題となる。感染対策的な側面から考えると移植患者であっても一般的な外科手術の感染対策とは大きく変わらないが、移植後感染は、移植臓器の生着や患者の生命予後により大きくかかわってくることになるため、まずは十分な予防が大切である。また、発熱の鑑別が難しくなるのは、術後1カ月から12カ月の間である。手術関連感染含む医療関連感染のみならず、ウイルス・真菌による日和見感染が問題となる。そのためこの時期は、抗ウイルス薬や抗真菌薬の予防投薬の適応がある。さらに、術後経過が良好な場合、患者が社会復帰をする時期になると、日和見感染に加えて市中感染のリスクが高くなる。血液造血幹細胞移植と異なり、臓器移植では永年的に免疫抑制療法が必要であり、慢性拒絶などが起こった場合には拒絶と感染症の管理がさらに難しくなる。

臓器移植は、末期臓器障害患者にとっての生命線である。この数十年の外科手技、免疫抑制療法、感染対策により予後は著明に改善した。しかし、移植後の感染症は依然として罹患率、死亡率ともに高く、より安全な移植医療を考えるうえで感染症対策がポイントとなる。

本講演では、臓器移植患者における感染症の特徴と求められる対策について、自験例をもとに文献的考察も含めて紹介したい。

#### 教育講演 18

##### 結核に関する最近の話題

公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター呼吸器内科

佐々木結花

【疫学】本邦の2017年結核患者数が発表されているが、人

口10万人当たり新登録患者数（罹患率）は13.3であり、各国の罹患率と比較すると、2016年の米国2.7、ドイツ7.0、英国8.8、に比しはるかに高く、2016年の中国55、韓国72、フィリピン322、と比較するとはるかに低いという中蔓延状態が継続している。前回の東京オリンピック開催年であった1964年の本邦罹患率355.5と比較すると著しい減少であり、本邦の結核対策は効果を上げている。2017年本邦の発症患者実数は16,789人であり、主たる感染源となる喀痰塗抹陽性肺結核患者は6,359人と、前年から283人減少しているものの、全体における割合は0.2%増加している。

今後の問題として、外国人結核患者数の増加があげられる。2017年は前年から192人増加し1,530人登録され、新登録結核患者に占める割合は9.1%であり、本邦の結核患者数の約10人に1人は外国人となった。特に、20歳代の新登録結核患者における外国生まれの者の割合は62.9%である。入院や医療に対する考え方が根本的に異なり、かつ経済的な支援が得にくい外国人結核患者に対する本邦の結核対策の強化と、治療する医療機関が疲弊しないような行政による支援が望まれる。

【治療】結核標準治療方式は、2018年の医療の基準改定より、初回標準治療方式は、ピラジナミド（PZA）、リファンピシン（RFP）、イソニアチド（INH）を中心とした4剤治療とした。RFP、INHの薬剤感受性検査の結果までは未治療耐性である可能性を考慮し、治療開始時4剤以上、最低限3剤以上の併用を行うが、高齢者については薬剤代謝において低下が予想されること、併用薬剤が多いこと、全身状態等を考慮しつつも、PZAを用いることで早期の菌陰性化を図り、内服期間短縮化を図る必要がある。

【多剤耐性肺結核の治療】本邦では多剤耐性肺結核（multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: MDR-TB）患者数は2017年に52人、2016年49人と、菌陽性（培養陽性）肺結核患者数に占める割合は0.5%と少ない。諸外国と比較し未だ大きな問題にはなっていないが、その治療は非常に難渋する。本邦ではsecond-line drugsという分類で示される、多剤併用で有効とされるレボフロキサシン（LVFX）、カナマイシン（KM）、エチオナミド（TH）、エンビオマイシン（EVM）、パラアミノサリチル酸（PAS）、サイクロセリン（CS）と併せて4から5剤投与を行うと示されている。INH、RFP以外にも耐性を示す症例は多く、近年、MDR-TB治療目的で新薬が開発されている。

デラマニド（delamanid: DLM）は大塚製薬が製造した国産の抗結核薬で、ニトロ・ジヒドロイミダゾール・オキサゾール誘導体であり、マイコバクテリアのミコール酸合成阻害を作用機序とする抗結核薬である。本邦では2014年7月に承認されており、投与量は100mg/回、1日2回朝・夕食後内服する。

ベダキリン（bedaquiline: BDQ）はヤンセン社が製造した抗結核薬で、ジアリルキノリン系薬剤で、結核菌ATP活性の阻害を作用機序とし、本邦では、2018年に保険収

載となった。CYP3A4により代謝されるため誘導する薬剤との相互作用が生じることに注意を要する。投与開始から2週間はバダキリンとして1日1回400mgを食直後に内服し、3週以後は1回200mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に内服する。

【潜在性結核感染治療】INH感受性結核菌の曝露を受けたか、また、免疫抑制薬ないしは免疫抑制状態で結核菌の感染を受けた潜在性結核感染者への治療が、INH6から9カ月治療、INH投与が行えない場合にはRFP4から6カ月治療と定まっているが、INHとRFPの併用による短期治療について検討がなされている。

【まとめ】結核は、世界規模の社会経済状況、医療の進歩に合わせ変貌を続けており、現在でも忘れてはならない感染症である。

#### 教育講演 19

#### 人・動物・環境—障壁を越えた耐性菌の拡散 (CRE・ESBLを中心に)

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

鈴木 里和

薬剤耐性 (AMR) は医療・公衆衛生上の問題から、より広く動物や環境も含めたワンヘルスとしての課題であるとの認識がなされるようになった。大腸菌は2000年代以降、最も多剤耐性化が進行した菌種の一つであり、その要因としてCTX-M型基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase, ESBL) 産生菌の増加がある。CTX-M型ESBLの起源としてはヒトの腸管や水・土壌などに生息する *Kluyvera* spp. の染色体性β-lactamaseが報告されている。*Kluyvera* spp. は腸内細菌科細菌に属するが病原性は低くヒトの感染症の原因となることは稀である。この *Kluyvera* spp. の染色体上に存在していたβ-ラクタマーゼ遺伝子がヒトの感染症の起炎菌である腸内細菌科細菌、特に腸管外感染症の原因となる大腸菌に蔓延して行った過程には3つの要因があったと考えられる。一つには挿入配列等を介した薬剤耐性遺伝子の転移、二つ目に異なる菌種や株へのプラスミドを介した耐性遺伝子の拡散、そして最後に世界流行株と呼ばれる特定の大腸菌クローンの出現と蔓延である。CTX-M型ESBL遺伝子の拡散はこの中でも特に大腸菌ST131と呼ばれる世界流行株の影響が大きかった。糞便由来大腸菌のO群血清型や大腸菌の薬剤耐性率の推移から、このクローンはCTX-M型ESBL遺伝子を獲得する前からすでに臨床現場において広まっていたことが推測され、その後耐性遺伝子を獲得し、市中も含め広く蔓延していったと考えられる。

食用動物における抗菌薬の使用とヒトから分離される薬剤耐性菌との関連についてはしばしば議論的となっている。2000年代より肉用鶏におけるセフトオフルの卵内接種がはじまると、肉用鶏から分離される大腸菌の広域セファロsporin系抗菌薬の耐性率が急増した。この時期はESBL産生大腸菌が急増した時期とも重なっていたため、ヒトの薬剤耐性大腸菌の広まりは肉用鶏などの食用動物を

介していると推測され、多くの疫学研究や分子疫学解析が実施された。しかし、前述のヒトにおける世界流行株である大腸菌ST131は食用動物からの分離が稀であること、肉用鶏や鶏肉からはCTX-M型ESBL遺伝子よりも *bla*<sub>CMY-2</sub> といったAmpCβ-ラクタマーゼ遺伝子の検出が優位であることから、関連性を否定する意見もある。一方で、耐性遺伝子を保有するプラスミド配列が類似したCTX-M-8 ESBL産生菌がヒトと鶏肉両方から分離されるなど、これらの議論への結論はつけられていない。

腸内細菌科細菌におけるESBL産生菌の急増は、治療薬としてのカルバペネムの重要性を際立たせたが、2010年以降は懸念されていたカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) が世界各国で問題となった。CREの中でも特にカルバペネム産生腸内細菌科細菌 (carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, CPE) は多剤耐性傾向が強く、耐性遺伝子がプラスミドを介して多菌種に伝播しうするため、治療上も感染対策上も問題である。我が国の臨床分離株では、CREのうち約3割がCPEであり、その多くがIMP型メタロβ-ラクタマーゼ (MBL) 産生菌である。IMP型MBLは *Serratia marcescens* で我が国より最初に報告されたが、その後1990年代から2000年代にかけてIMP型MBL産生緑膿菌が国内の多くの医療機関で分離されるようになった。IMP型MBL遺伝子も環境の菌が起源と推察され、また初期に分離が報告された菌種である *S. marcescens* も緑膿菌も環境にも常在する菌種である。このIMP型MBL遺伝子が大腸菌や *Klebsiella pneumoniae* といったヒトの病原細菌に広まり、臨床的に問題となっていった背景には、やはりヒトにおける抗菌薬の使用による選択圧が大きな役割を果たしていると思われる。新規抗菌薬の開発だけで耐性菌問題が解決できないことはこれまでの歴史が示しており、抗菌薬の適正使用をどこまで進められるかが今後の耐性菌対策の試金石であると思われる。

#### 教育講演 20

#### 抗微生物薬開発促進を目的とした行政の対応

(独) 医薬品医療機器総合機構

佐藤 淳子

採算性の問題等から、抗微生物薬開発から撤退する企業が増えているが、未だ、有効な治療薬が存在しない感染症が存在する等、感染症領域においても unmet medical needs も多々存在している。(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) においても、この問題に立ち向かうべく、様々な対応を取ってきている。国際共同治験による効率的な開発が進めやすくなるよう U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA), European Medicines Agency (EMA) と PMDA の三者にて、抗微生物薬の開発促進に向けた議論を開始し、臨床試験の評価項目について調和をする等の活動を行ってきている。EMAにおいては、この議論を踏まえた改訂ガイドラインが公表される等、形に見える成果物も見え始めてきている。また、ガイドラインのような一

一般のみならず、個別の開発・承認審査中の抗微生物薬についても、EMA, U.S. FDA との守秘協定の下、各規制当局における考え方等について意見交換を行ったりしている。

抗微生物薬の開発促進に向けては、国際調和のみならず、国内における問題点の共有や解決に向けた行動も重要である。PMDA には、先端科学技術応用製品に対する対応方針やガイドライン・ガイダンス等の作成に関する提言等についてアカデミアと議論する場である科学委員会を設置している。これまでも iPS 細胞等をもとに製造される細胞組織加工製品の造腫瘍性に関する議論のまとめや、希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言等について検討を行い、その結果について報告書として公開してきている。この科学委員会において、2018 年度より、抗微生物薬の中でも unmet medical needs の高い領域として、薬剤耐性菌感染症を選定し、その治療薬の開発促進を目指した議論を開始している。この委員会では、感染症治療、抗微生物薬開発に造詣の深い医療従事者・研究者を委員として、解決すべき課題やその解決方法等について議論が進められている。検討のターゲットは、患者数が非常に少ない薬剤耐性菌感染症としており、効率的に症例を収集するための clinical network の活用可能性や、臨床試験にて収集が困難な情報を補完するための方法、product lifecycle を通じた情報収集方法等の点についてこれまでに議論が行われ、議論の結果については、報告書として公表される予定である。

現存する抗微生物薬領域の unmet medical needs を解消していくためには、これまでとは異なる考え方・方策が必要であり、安心、信頼して使用できる抗微生物薬を効果的に創出していくためには、国内外の関係者の協力、行動変容は不可欠である。PMDA としての取り組みについて紹介し、学会等との更なる協働について考えてみたい。

#### 教育講演 21

##### カンジダ血症への対応と課題

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

山岸 由佳<sup>1)2)</sup>三鴨 廣繁<sup>1)2)</sup>

カンジダ血症は決して稀な感染症ではなく多くの施設で血流感染の原因微生物の上位 5 位以内であり、死亡率は 30% 前後である。カンジダ血症の予後には適切な抗真菌薬開始のタイミングと関連している。適切な抗真菌薬を開始するためには、いくつか工夫と課題がある。

臨床医がカンジダ血症を疑い血液培養検体を適切なタイミングで採取するためには、いち早くカンジダ血症を予知することが重要である。これまで国内のガイドラインやバンドルなどで侵襲性カンジダ症を予測する患者背景や検査値が広く認知されてきているが、最近ではそれらのツールの一つとして、補助診断法である  $\beta$ -D-グルカンに加え敗血症診断の補助診断の一つであるプロカルシトニンを用いた診断に関する研究も報告されている。次に検査システムにおいてはわずかな菌量であっても血液培養陽性と判明す

ることが望ましい。菌種同定の迅速性・正確性においては、近年国内でも多くの施設で質量分析装置が導入されたことから従来法に比べ迅速性・正確性とも向上している。通常菌種判明後薬剤感受性結果判明まではアンチバイオグラムに基づいて初期選択薬を選択されてきたが、近年一部の菌種において非感性株が散見されるようになっており、どの医療機関でもすみやかに薬剤感受性結果が判明することが望ましいがこの点は外注検査体制の医療機関では大きな課題である。カンジダ属はヒトの腸管内や皮膚に常在する真菌でもあるが、*Candida auris* や *Candida guilliermondii* などの一部のカンジダ属では院内水平伝播によるアウトブレイク事例が報告されており、感染対策の必要性について論じられている。しかしどのような感染対策を講じればよいかについて施設ごとに委ねられているのが現状である。

本セッションではカンジダ血症の現状と課題について述べる。

#### 教育講演 22

##### 日本における感染症専門医の役割と課題

奈良県立医科大学感染症センター

三笠 桂一

社会のグローバル化に伴い、微生物は人や物とともに地球規模で移動し、海外で流行している感染症がいつでも日本に飛び火する状況にあり、海外で発生した新興感染症は瞬く間に世界中に広がることを我々は 2009 年に新型インフルエンザという形で経験した。また、大規模な自然破壊や地球の温暖化などの気候の変化により感染症の流行地域が変化し、デング熱が日本でも発生した。さらに動物の疾病がヒトへ種を越えて拡大し、多様な生活習慣により後天性免疫不全症候群や梅毒が増加し、ワクチン対策の不備により麻疹や風疹が流行した。また、来年は海外の様々な国から多くの人種が一同に日本に会する東京オリンピックが開催され、拡大する感染症の克服は容易ではない。

一方、抗菌薬の繁用により MRSA や多剤耐性緑膿菌以外に、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌など新たな耐性菌が問題となり、感染管理以外に抗菌薬適正使用が強く叫ばれるようになった。また、宿主側の変化も大きく、新規の抗ガン化学療法や免疫抑制薬・生物学的製剤などの使用により様々な免疫不全を呈した宿主が増加し、感染症の複雑化と重症化・難治化を招いている。一方で血管内治療等の進歩とともに、血流感染が増加し、感染性心内膜炎や腸腰筋膿瘍・化膿性脊椎炎なども増加している。これらに加え、人口の急速な高齢化がさらに拍車をかけている。

このように多様化・複雑化した感染症に対する診療や対策は、他領域の専門医との兼任のいわゆる「二足のわらじ」では既に不可能な時代になりつつあり、抗菌薬適正使用が叫ばれる現在において、感染症専門医の役割と期待が大きくなり、その需要が高まり、基幹病院では感染症専門医を配した感染症(内)科は今や欠くことのできない診療科となりつつある。本講演ではこれからの日本における感染症専門医の役割と課題について概説する。

## 教育講演 23

### 救急医療と感染対策

慶應義塾大学医学部救急医学

佐々木淳一

救急外来部門では、新興感染症も含め、様々なヒト・ヒト感染症と遭遇する危険性があり、その感染対策は十分かつ適切に行われるべきである。しかし、救急外来診療には迅速性が求められる一方で、患者や家族からの情報収集の難しさや複雑さなどから診断が進まぬ場合も多く、感染対策発動の遅れという危険性が高い。その解決策は、救急外来部門の医療従事者（傷病者を搬送してくる救急隊員も含め）の職業感染対策を充実させることといえる。しかし、救急外来部門での感染対策について十分なエビデンスに基づいて作成されたガイドラインやマニュアルはこれまで世界的にも作成されておらず、全国の救急外来部門で診療に従事する者は多くの不安を抱えながらも、旧来の経験の手順書や、行政よりの通達を頼りとして、各施設で独自の対応策を検討・実施している現実がある。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。

このような現状を踏まえた上で、救急外来部門における感染対策を考えていくには、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る。現在、日本救急医学会が中心となり、日本感染症学会、日本環境感染学会、日本臨床救急医学会、日本臨床微生物学会の5学会が連携し、救急外来部門における感染対策について検討する合同ワーキンググループ（WG）を組織している。この合同WGで、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活動が進められている。本学術集会においても、救急医学会合同シンポジウム「救急外来部門における感染対策」が企画され、「救急外来部門における感染対策チェックリスト（案）」が公開されることになっている。

本教育講演では、このチェックリスト（案）を紹介し、救急医療に関連した感染対策を論じたい。

## 教育講演 24

### 敗血症のマネージメント

医療法人鉄蕉会亀田総合病院集中治療科

林 淑朗

敗血症とは感染に対する宿主主体反応の調節不全で、生命を脅かす臓器障害をきたした状態のことをいう。敗血症の中でも重度の循環・細胞代謝の異常を伴うものを敗血症性ショックと呼び死亡率もより高い。世界で年間3,000万人が敗血症に罹患し、年間800万人が死亡していると推計されており、世界中で3~4秒に1人は敗血症で死亡している計算になる。先進国では、高齢化や医療の複雑化に伴い敗血症の患者数は増加していると考えられており、先進

国でも死亡率は30%程度と考えられている。

敗血症の診断は、「感染症疑い」に加え「SOFAスコアの基準値（多くの患者では0）から2点以上の増加」でなされる。敗血症の中でも、「十分な輸液負荷（例：30mL/kg）にもかかわらず、平均動脈圧65mmHg以上を維持するために血管作動薬を必要とし、かつ血清乳酸値が2mmol/Lを超える」場合、敗血症性ショックと診断する。重症敗血症という専門用語は2016年の定義・診断基準の変更に伴い消滅した。

敗血症治療の基本は、抗菌薬、輸液、昇圧剤、必要に応じたドレナージである。また、集中治療室において集中治療専門医（いなければ最も経験豊かな医師）を中心とするチームによって絶え間ない管理が行われるべきである。特に発症早期は分単位の濃厚な治療が必要で、血清乳酸値を測定し $>2\text{mmol/L}$ の場合は繰り返し測定すること、速やかに血液培養採取し経験的抗菌薬投与を開始すること、血圧低値もしくは血清乳酸値 $4\text{mmol/L}$ 以上であれば $30\text{mL/kg}$ 以上のリンゲル液投与を行うこと、輸液蘇生中でも平均動脈圧65mmHg以下ならばノルアドレナリン持続投与を開始すること、そして、必要なソースコントロールの計画を立てることなどは、診断から1時間以内に達成すべきとされている。

以前はポピュラーであったものの近年になって有害性が示された医療介入を避けることも重要である。輸液にヒドロキシエチルスターチ（HES）を使用することは禁忌であり、生理食塩水も避けた方がよい。昇圧剤として、ドーパミンを選択するのも避けるべきである。

ハイドコルチゾンの有用性は長年議論されてきたが、近年の2つの大規模RCTの結果が得られても依然として明確な結論が出ない。6時間以上かつ高用量の血管収縮薬（ほとんどの場合ノルアドレナリン）に依存する患者では、ハイドコルチゾン（ $200\text{mg/day}$ ）を使用してもよいかもしれない。エンドトキシン吸着療法、免疫グロブリン製剤、各種抗DIC治療薬は、日本国内ではよく使用されているが、有効性の証明がなされていないのみならず（有害である可能性すらある）、高価でもあるため、臨床研究以外では行うべきではないと私は考える。

その他、以下のごとく、一般集中治療のルーチンを提供することも大切である。鎮痛・鎮静管理としてまずは鎮痛を行い、その上で必要があれば鎮静を行う。人工呼吸管理を行う際には肺保護戦略をとる。赤血球輸血はヘモグロビン値 $7.0\text{g/dL}$ 未満で行う。明らかな出血がなければ血小板数 $<10,000/\mu\text{L}$ を下回った時のみ予防的な血小板輸血を行う。出血や侵襲処置がなければ凝固異常を正常化することを目的とした新鮮凍結血漿の投与は行わない。血糖値 $144\sim 180\text{mg/dL}$ を目標に血糖管理を行う。早期リハビリテーションを積極的に行う。原因菌が特定され臨床状態が安定していれば積極的に抗菌薬のde-escalationを行う。



## 教育講演 25

## 感染性心内膜炎を考える

埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

光武耕太郎

感染性心内膜炎はいろいろな意味で試される疾患である。診療における医療者個人と診療科、および診療科間の連携・協力、救命救急・手術室・検査室などの関連部門一病院の総合的な対応力が求められるといえる。

感染性心内膜炎は比較的まれな疾患であることや、感染症の症状に加えて塞栓症や心不全の症状が合わさるため多彩な臨床像を呈する。感染の主座は心内膜-心臓にあるのだが、感染臓器としての局所症状に乏しいため、診断にかなり時間を要することがある。比較的特徴的とされる、Osler 結節や Janeway 病変も目にする機会は多くない。医学教育において、感染性心内膜炎は敗血症を呈する代表的疾患として教えられるが、例えば口腔内レンサ球菌による場合は、以前本症が「亜急性細菌性心内膜炎」と呼ばれていたように、症例の多くは比較的ゆっくりとした経過をとる。むしろ膠原病や悪性腫瘍との鑑別を要するなど、感染性心内膜炎といっても単一の疾患名でくくってしまうのには幅がありすぎる印象がある。また原因菌として口腔内レンサ球菌とブドウ球菌、腸球菌が上位菌種であるが、それぞれに異なった発症の背景があり興味深い。また、本症は先進国では、とくに高齢者においてじわじわと増加傾向にあるとする報告がみられるが、国内での疫学情報はきわめて限られている。

診断においては、血液培養と心エコー図検査が最も重要である。血液からの原因微生物の分離によって適切な抗微生物薬の選択と投与が可能となる。心エコー図検査は経胸壁および経食道心エコー図があり、後者はとくに人工弁を有する患者で診断感度が高い。また、弁逆流や心不全の評価においても欠かせない検査である。治療においては抗菌薬投与が重要な役割を果たすのは言うまでもないが、MRSA や腸球菌では、しばしば治療に難渋する。患者側の要因として、高齢者であったり複数の合併症を有していたりと、診療ガイドラインどおりにはいかないのが実際である。さらに、患者の約半数は初回の診断・入院時に外科治療を必要とする。心臓外科とのスムーズな連携が治療成績の向上につながっている。さらに循環器内科・心臓外科医のみならず、感染症医や薬剤師、脳内科・脳外科医、検査技師、リハビリなど複数領域の専門家による“endocarditis team”の活動が、患者の臨床経過を総合的に見た場合に、予後や生活の質の改善に寄与することが知られており、国内でも認知度が高まりつつある。本講演では、感染症医からみた感染性心内膜炎の診療のポイントを、基本から実践までお話ししたい。

## 教育講演 26

## 日本における STI の現状と課題について

三田市民病院

荒川 創一

日本での性感染症の発生動向を知るには、厚生労働省の感染症法に則った全数調査および定点調査としてのデータ【国立感染症研究所感染症疫学センターの砂川富正室長研究グループ(砂川富正, 有馬雄三, 山岸拓也, 高橋琢理, 金井瑞恵, 錦信吾, 加納和彦)による】と、厚生労働科学研究(2012年~2017年, 研究代表者: 荒川創一)によるセンチネルサーベイランスデータのふたつがある。

前者は、感染症法5類としての5疾患(全数把握: 梅毒, 定点把握: 性器クラミジア感染症, 性器ヘルペス, 尖圭コンジローマ, 淋菌感染症)の動向調査結果として報告されている。ここ5年の特徴は、定点把握疾患に大きな変化はないが、梅毒が著明に増加していることである。梅毒については、詳しい分析がなされている。具体的には、2013年以降、急に年々増え、2017年5,819例(2018年3月8日現在)と、ここ5年間で6.7倍に増加した。男女別でみると、男性で5.7倍(692例→3,925例)、女性で10.3倍(183例→1,894例)という増加率である。異性間性交渉での感染が大多数を占め、2017年では20代前半の女性の罹患者が最も多かったことは憂慮すべきである。この年代は、妊娠世代にほかならず、妊娠期梅毒の問題に繋がるからである。2018年に入っても梅毒増加の勢いに抑制はかかっておらず、2018年第1, 第2四半期の報告数は、それぞれ2017年のそれらを超えており、2018年第2四半期では1,735例と2017年同時期の1,541例を上回り、やはり女性の20代前半が最多であった。直近の2018年第3四半期では1,744例と2017年第3四半期での1,624例を上回っており、年齢分布として、男性は依然として20代から40代の幅広い年齢層から届出られており、女性は20代前半に多かった。

筆者が直接関わっている後者のデータにおいても、梅毒の著明な増加は同様である。このサーベイランスではクラミジア感染症と性器ヘルペスについては漸増傾向が見られている。

このように梅毒が急増している現状において、日本性感染症学会と厚生労働科学研究三嶋班では、「梅毒診療ガイド」([http://jssti.umin.jp/pdf/syphilis-medical\\_guide.pdf](http://jssti.umin.jp/pdf/syphilis-medical_guide.pdf))を作成し、2018年6月15日付けで、日本性感染症学会ホームページにアップロードし、その後、関係学会ホームページからもアクセスできるようにした。このことが、梅毒に対して、極力誤診をなくし、標準的治療がなされ、過不足がない対応ができることに繋がるよう念願している。梅毒は診断が必ずしも容易ではない。典型的な病変を示す場合はもちろん、見逃してはいけないが、非典型例も多く、無症状の梅毒も少なくない。症状からのアプローチはむしろ困難と考えていたほうがよい。また、病原体が培養できないことから、診断および治療効果判定において血清梅毒抗体に頼らざるを得ない。各病期におけるその挙動を理解し、数値の意味付けや読み取り方もよく会得しておく必要がある。そのような点を踏まえて、最新の考え方に立脚した「梅毒診療ガイド」[同ダイジェスト版]を活用いただきたい。

性感染症対策の基本は、国民が予防行動（Safer sex, コンドーム着用等）をとり、心配があったら血液検査をはじめとするスクリーニング（保健所への相談によりその指導に従う）を受けるということに重点を置き、一方で医療者サイドとしての確な診断と治療の普及に努めることにある。その教育啓発をいかに進め、実があるものとするかも大きな課題である。

#### 教育講演 27

### 日本の *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症の現状と課題

国立感染症研究所細菌第二部

加藤 はる

*Clostridioides (Clostridium) difficile* は、先進国においては、医療関連感染性下痢症の主要な原因である。日本では、高齢化や長期間入院などの *C. difficile* 感染症 (CDI) のリスク因子が重なるにも関わらず、後方視的な調査結果ではヨーロッパや米国からの報告と比較して、低い CDI 発生率が報告されることが多かった。

日本の 12 医療機関において、前方視的調査を行ったところ、全体での CDI 発生率は、7.4/10,000 patient days と欧米における発生率と同等であった。CDI 発生率は、特に ICU で高かった。また、CDI の細菌学的検査頻度と CDI 発症率には強い正の相関があった。これらの結果から、適切に細菌学的検査が行われてこなかったため、多くの CDI 患者が見過ごされてきたことが推察された。本調査で分離された *C. difficile* 菌株では、PCR-ribotype (RT) 018/018<sup>7</sup> が最も優勢であり (29%)、分離された RT018 株はすべてモシフロキサシン、ガチフロキサシンに耐性であった。ICU 以外で CDI 発生率が高かった 2 病棟では、それぞれ RT018 および RT018<sup>7</sup> による感染例のクラスターが認められた。RT018 株は、1990 年代から、最優勢株およびアウトブレイク株として、ローカルに日本の医療機関で認められていることが、スナップショット的に報告されてきた。ヨーロッパにおける調査報告で、ヨーロッパを 4 地域に分けて解析すると、CDI の検査頻度が低い地域では RT027 による優勢度は高いという結果が得られ、CDI が現場で理解され、適切な検査ポリシーを実行に移すことができれば、流行株の伝播を防ぐことができると考察されている。日本では RT027 の分離は稀であるものの、RT027 と同様にフルオロキノロン耐性の RT018 が 20 年間以上優勢であることは、CDI への理解度が低く適切な検査がなされてこなかった日本の現状が反映されていると思われる。つまり、少なくとも 1990 年代より日本においても CDI は発生頻度の高い感染症であったことが推察される。

CDI の診断は、臨床経過と適切な細菌学的検査結果から、総合的になされる。最適な細菌学的検査法についてはコンセンサスが得られていないが、酵素抗体法によるグルタメートデヒドロゲナーゼ (GDH) 検出と毒素検出を行い、毒素産生性 *C. difficile* の分離培養 (TC) か、現在日本に導入されつつある遺伝子検査で確認するアルゴリズム

が実際的な方法と思われる。しかしながら、私たちの 440 検体における調査では、*C. difficile* 培養検査を比較して、GDH の感度は 75.4%、特異度は 95.6% であった。また、TC 陽性であった 106 検体中 28 検体 (26%) で GDH 陰性であった。これらの結果から、GDH 検査は、必ずしも感度の良好なスクリーニング検査ではないことが示唆され、臨床的に CDI を強く疑う GDH 陰性症例では、他の検査を実施も考慮する必要があると考えられた。アルゴリズムに従って自動的に検査を実施するのではなく、ケースバイケースに検査を進め、その結果を判断していくことが望ましいと思われる。

一方、高齢患者が長期間入院する中小規模の医療機関の多くでは、細菌学的検査は外部の民間検査センターに委託することが多いため、検査センターとの連携が CDI 診断の鍵のひとつである。医療機関と検査センター間で、検体採取、検体輸送、検査アルゴリズムの進め方、検査結果の報告等を含めて、情報共有をし、より信頼度が高く実際的な検査システム構築・契約する必要がある。

#### 教育講演 28

### 医師の働き方改革に感染症医はどう取り組むか、どう貢献するか

東邦大学医学部臨床研究支援センター<sup>1)</sup>、同 微生物・感染症学講座<sup>2)</sup>

吉澤 定子<sup>1)2)</sup> 館田 一博<sup>2)</sup>

近年、サービス業をはじめとする様々な業種において長時間労働が問題となっているが、医師の労務管理上の問題や、厳しい勤務実態についても新聞等で相次いで報じられている。平成 24 年の総務省就業構造基本調査によると、職業別週労働時間 60 時間以上の雇用者割合は総数 11.6% のところ、医師は 38.1% と最も高い。深夜休日を含む長時間勤務は心身の健康へ深刻な影響を及ぼし、離職や休職、さらなる医師偏在という悪循環を招くことが懸念され、医師を取りまく環境の改善は急務とされる。このような状況の中、2017 年 3 月に政府は「働き方改革実行計画」を策定した。計画には長時間労働を是正することでワークライフバランスを改善し、労働参加率を向上させようと、罰則付き時間外労働上限規制の導入が盛り込まれている。その中で、医師については、「時間外労働規制の対象とするが、医師法に基づく応召義務等の特殊性を踏まえた対応が必要である」とされ、規制の適用を施行後 5 年間猶予し、2 年後を目途に規制の具体的な在り方、労働時間の短縮策などについて新たに検討し、結論を得ることとされた。厚生労働省は「医師の働き方に関する検討会」を発足し、2018 年 9 月 19 日に第 10 回目の検討会が開催された。このような社会的状況の中、感染症医としてどのような影響があるのか、その業務内容から検討してみる。感染症医の主な業務体系としては、感染症診療、感染管理、学生及び研修医教育、研究の 4 つが挙げられる。感染症診療においては、入院患者の担当医として診療を行う場合と感染症コンサルテーションのみ行う場合があり、また血液培養陽性患者へ

の日々の対応がある。感染管理に関しては、抗菌薬適正使用の推進、各種耐性菌対策、アウトブレイクの徴候に対する危機管理と対応、ICT ラウンド、職業感染防止のための活動と対応、各種サーベイランス、マニュアル整備などが主な業務である。また、感染防止対策加算が付与されることも踏まえ、近年では地域的なネットワークの構築も推進されている。大学病院等の研修病院では、学生や研修医が周期的に研修し、その教育に当たりつつ、自己研鑽のために学会参加や発表、学術論文の執筆などに余念がない状況である。これらの網羅的かつ多岐に渡る業務は、本来であれば複数の人員で対処されることが望ましいが、現状としては限られた人員の中で対応されていることが多く、特に医師の数は少ないことが多い。前述した「医師の働き方に関する検討会」では、医師の業務軽減のための一案として、他職種へ業務移管（タスクシフティング）を検討することが挙げられている。感染症診療においては医師の責務が大きいが、感染管理は近年推進されている多職種連携業務の1つであり、種々の業種のメンバーと業務を分担することで医師の業務負担軽減及び効率化が図れる可能性がある。しかしながら、他職種においても業務負担が超過している可能性があり、行政の援助を受けながら組織的な取り組みが必要と考える。研究に関しては、大きく分けて基礎的研究と臨床研究が挙げられるが、「From bedside to bench, bench to bedside」として基礎と臨床を結びつける研究を実施することも可能である。その一方で、臨床研究に関しては、感染症コンサルテーションのみ行っている場合には臨床研究の実施の際に他科の協力が不可欠であることや、発生が稀であるために症例数が得られにくい場合があること、感染症の特性として発生予測がつかず発生した際には直ちに治療する必要があるため画一的な研究体制での実施が困難である場合があることなど、生活習慣病等に比べて臨床研究の実施可能性が低い現状がある。当日は、自らの経験も紹介しながら、感染症医としての働き方について提案する予定である。

#### 教育講演 29

##### 腸管感染症の現状と対策

東京都保健医療公社荏原病院

大西 健児

現在の日本で腸管感染症の起因病原体に関する資料として、食中毒統計や感染症発生動向調査報告がある。これらの諸資料は医師による届出や、保健所あるいは衛生研究所で行われた病原体検査結果を基にしたものである。しかし、届出が必要にもかかわらず届出がなされない症例も多く、特に散发例や家庭内発生例では届出がなされない傾向にある。また、病原体検査を行うことが望ましいにもかかわらず、検査が行われない事例もある。従ってこれらの諸資料は腸管感染症の現況を正確に反映しているとは考え難く、現在の日本全体における腸管感染症の正確な現状は不明である。いくつかの医療機関から報告されている下痢患者から分離される病原体に関する報告や、必ずしも現状を正し

く反映しているものではないが上記の諸資料を基にすれば、ウイルスでは norovirus、細菌では *Campylobacter jejuni*, diarrheagenic *Escherichia coli*, *Salmonella* spp. が現在の日本における腸管感染症の主要な起因病原体と推定される。細菌に限れば *C. jejuni* が分離される頻度が最も高く、市販の鶏肉が高率に *C. jejuni* に汚染されていることにその原因を求める考えもある。腸管感染症では脱水対応として、経口摂取が可能であれば経口補液を勧め、症例によっては経静脈的な補液を行う。腸管感染症は自然治癒傾向があり、さらに、最近では抗菌薬を適正に使用することで、抗菌薬に耐性を獲得した細菌の発生と医療費の増加を抑制しようとする動きがある。そのため、細菌が原因と疑われるあるいは細菌が原因と判明した場合であっても、抗菌薬を投与せずに経口あるいは経静脈的な補液を行いながら、経過を観察する症例が以前に比較して増加している。JAID/JSC 感染症治療ガイドの腸管感染症最新版では経験的治療で抗菌薬を投与する対象として、血圧低下、意識レベル低下、頻呼吸、頻脈、低酸素、高熱、悪寒戦慄などバイタルサインに異常のある患者、基礎疾患として免疫不全（コントロールされていない HIV 感染者、担癌患者、ステロイド・免疫抑制薬の被投与者など）を有する患者、人工物植込み手術歴（人工弁、人工血管、人工関節など）を有する患者、症状の重症度と患者背景から抗菌薬の適応と判断した患者を挙げている。この場合は臨床経過と抗菌薬投与前に採取した便の培養結果で、抗菌薬の続行や変更、あるいは中止を判断することとなる。

#### 教育講演 30

##### 渡航医学診療を考える

久留米大学医学部感染制御学講座

渡邊 浩

近年わが国の海外渡航者数は年間 1,700 万人前後で推移している。一方、訪日外国人旅行者数は急増し、2018 年には年間 3,000 万人以上となり、以前より海外で流行する感染症が国内に持ち込まれるリスクが高くなっている。2016 年に発生した関西国際空港内事業所での 33 名の麻疹集団感染事例や 2018 年に沖縄で台湾からの観光客が麻疹を発症後約 100 名の麻疹流行があったことは記憶に新しい。また、近年はエボラウイルス感染症や中東呼吸器症候群（MERS）などの新興感染症の流行もあり、輸入感染症への対応が重要となってきている。

海外渡航のリスクは渡航先、渡航形態、滞在期間、目的などによって大きく異なる。観光で野外を歩き回ることが主体の場合と仕事で室内にすることが多い場合では感染症のリスクは大きく異なる。食事はともかく、蚊に刺されたり、外傷などは野外にいる方が起こりやすく、それに伴う感染症のリスクも変わってくる。従って、渡航先、滞在地、滞在期間、渡航形態、宿泊、目的など渡航そのものに関わる事項や基礎疾患、妊娠、小児同伴やワクチン接種の有無など渡航する人に関連する事項をふまえた上でリスク評価を行うことが重要であり、例えば短期間の観光目的の海外渡

航であっても状況によっては感染症のリスクがあることを認識する必要がある。海外に滞在中、渡航者はその地域で流行する感染症の危険にさらされるため、できる限り適切なワクチンを受けておくことが望ましい。

日本渡航医学会は、2010年海外渡航者にとって本来必要なワクチンを大きな支障なく接種できるようにすることを目的として「海外渡航者のためのワクチンガイドライン2010」を発刊した。日本内科学会も2012年に「成人予防接種のガイダンス」を発表し、この中には「海外渡航時のワクチン」の項が盛り込まれているが、このガイダンスの改訂版が2016年にだされた。都道府県別の予防接種実施機関はFORTH海外で健康に過ごすために (<https://www.forth.go.jp/index.html>) で検索することができる。日本渡航医学会のホームページ (<http://jstah.umin.jp/>) では国内トラベルクリニックのリストが公開されており、診療時間、未承認ワクチンを含め取り扱っているワクチンの種類、海外健診、英文診断書作成、高山病・マラリアの予防内服処方、帰国後診療の可否やクリニックの特徴などについて詳細に掲載されている。同ホームページには渡航後の発熱でマラリアや腸チフスなどが疑われる場合など、国内では希な疾患を検査、治療することができる医療機関のリストも公開されており、2019年1月現在、59施設が掲載されている。

日本人が海外で流行する感染症に罹患する機会は今後も増加することが予想される。本講演では渡航医学診療の考え方について解説する。

#### 教育講演 31

##### 感染症遺伝子検査のこれから

国際医療福祉大学医学部感染症学講座

松本 哲哉

感染症の遺伝子検査は大きな変化を迎えている。その背景として、1) 耐性菌や培養困難な病原体など遺伝子検査へのニーズが高まっていること、2) 各企業が積極的に新しい検査機器を開発していること、3) 複数の病原体を一度に検出可能なマルチ検査法が実用的になったこと、4) 保険が新しい遺伝子検査法にも適用されるようになってきたこと、などの要因が挙げられる。このような時代の流れを受けて、これまでずっと感染症診療の悲願であった“治療の最初の段階から原因病原体を知ること”が現実のものになろうとしている。感染症の原因病原体の迅速診断といえ、遺伝子検査とともに抗原検出法が候補にあがり、すでにイムノクロマト法など抗原検出を用いた迅速診断はインフルエンザを始め、臨床の現場においても重用されている。一方、遺伝子検査は以前に比べれば使用頻度は高まっているものの、まだ抗原検出法に比べるとまだ広く利用されるには至っていない。その理由としては、専用機器を含めたコストの高さ、設備面の調整が必要なこと、操作の煩雑さ、などが挙げられ、一般的な病院にとっては導入を妨げる要因になっていると思われる。ただし、今後はそのような欠点を克服して、感染症の診療に遺伝子検査がさらに貢献で

きる状況となると確信している。私自身も5年ほど前までは、“将来は遺伝子検査が充実することを期待している”といった表現を用いていたが、今、遺伝子検査が置かれた状況はもう将来ではなく、現在である。保険適用もさらに拡大することが予想されるため、遺伝子検査を一般の病院で導入するハードルはかなり低くなってきている。そうなること次の課題になるのは、新たな遺伝子検査をどのように正しく使うかという点であり、検査結果を正しく解釈して感染症診療に反映させることが重要な鍵になるものと考えられる。本講演では現在開発されている感染症遺伝子検査について、耐性菌を中心として私達が検証したデータを提示するとともに、今後のあり方について意見を述べたいと考えている。

#### 教育講演 32

##### 日本における腹腔内感染症の治療法を考える

兵庫医科大学感染制御学

竹末 芳生

【背景】腹腔内感染症に対する抗菌薬選択の原則は腸内細菌科細菌(大腸菌、肺炎桿菌)、*Bacteroides fragilis* グループに抗菌活性を有することであり、術後腹腔内感染では、これらに加え、緑膿菌、エンテロバクター属、腸球菌(*Enterococcus faecalis*) のカバーが必要となる。

【方法】SSI 検出菌の抗菌薬感受性に関する全国サーベイランスの post hoc 解析として、術後腹腔内感染症検出菌での検討を行い、主要原因菌における抗菌薬感受性からみた、エンピリック治療での選択薬の検討を行った。

【結果】26施設から504株が北里大学に送付され、改めて菌種同定確認、感受性試験を行った。大腸菌においては Ampicillin/sulbactam, ciprofloxacin, cefazolin, cefepime で低い抗菌活性が示された。また大腸菌のうち24.1%がESBLを産生していた。カルバペネム系薬、piperacillin/tazobactam, セファマイシン/オキサセフェム系薬、アミノグリコシド系薬、tigecycline でESBL産生菌を含む大腸菌に対して高い抗菌活性を示した。*Enterobacter cloacae* に対してはceftazidimeの活性は不良であったが、cefepimeでは優れた活性を有した。緑膿菌ではimipenem以外の抗緑膿菌活性を有する抗菌薬に対して良好な感受性を示した。*B. fragilis* グループにおいては、セファマイシン/オキサセフェム系薬、moxifloxacin, clindamycin に対する感受性は不良であったが、PIPC/TAZ, meropenem, metronidazole に対しては良好であった。Ampicillin, piperacillin, グリコペプチドは*E. faecalis* に対する抗菌活性は良好であった。カルバペネム系薬の中ではImipenemがもっとも高い*E. faecalis* に対する抗菌活性を示した。

【結論】術後腹腔内感染主要原因菌をカバーする抗菌薬は単剤ではPIPC/TAZ, MEPM, DRPMであった。併用ではcefepime (β-ラクタムアレルギー患者ではaztreonam + metronidazole + glycopeptides) が優れた抗菌活性を示していた。IPM/CS, [セファマイシン/オキサセフェム系薬 + ciprofloxacin + metronidazole] は代替薬としての可能性

が示された。

### 教育講演 33

感染症診療における臨床試験とリアルワールドの乖離—  
どれくらいの患者にエビデンスを適用できるのか？—

愛知医科大学感染症科

浅井 信博

現代の医療において、randomized control trial (RCT) に代表される臨床試験はエビデンスの構築、ガイドラインの作成には欠かせないものである。一方で、臨床試験に登録できる患者群と実臨床（リアルワールド）での患者群とは大きな乖離があり、臨床試験で作られたエビデンスが実臨床での患者群へ適用可能なのか疑問である。本演者は、自身も積極的に臨床試験に参加しており、その重要性は理解している。決して臨床試験を軽視しているわけでもなく、批判的な見解を述べているわけではないことはお伝えしておきたい。

一般的な市中発症肺炎の臨床試験で用いられる選択基準は以下の通りである。

①16～79 歳、②臨床的に肺炎を示唆する症状があり、胸部画像検査で急性に出現した異常陰影を認める、③WBC や CRP の上昇など炎症を示唆する所見がある、④治験参加への同意が得られる。

除外基準は以下である。

①年齢 16 歳未満、あるいは 80 歳以上、②コントロール不良な基礎疾患を有する（糖尿病、心疾患、手術や抗がん化学療法を要する悪性腫瘍）、③継続的な血液透析など血管内治療、抗癌化学療法を受けている、④治療効果の判定に支障をきたす免疫抑制剤の使用、⑤集中治療室管理、または人工呼吸補助を要する症例、⑥生命予後が治験終了時まで期待できる（余命が 3 カ月以上は期待できる）、⑦妊娠、⑧好酸球性肺炎、間質性肺炎、肺結核、ニューモシスチス肺炎、明らかな誤嚥性肺炎、⑨患者から同意が得られない。

これらの基準を 2013～2018 年に当院で入院診療を受けた市中発症肺炎患者 406 例に当てはめてみると、実にわずか 21% しか臨床試験に参加できないことが分かった。臨床試験参加可能群と参加不可能群とで両群の患者背景（年齢、性別、基礎疾患、疾患重症度、予後）を比較検討すると臨床試験参加可能群は参加不可能群では患者背景に大きな差があり、臨床試験参加可能群は不可能群より明らかに全身状態が不良で疾患の重症度も高く、予後が悪いことが示唆された。市中発症肺炎以外にも当院の感染性心内膜炎（菌血症の臨床試験に組み込まれている症例）、カンジダ血症の診療データを元に同様な検討を行うとやはり同じ傾向がみられた。

全身性エリテマトーデスの神経障害に対する副腎皮質ステロイド剤の有効性や急性心不全へのフロセミドの有効性など治療効果が明らかなものでも、遙か昔から日常的に行われている治療ではガイドラインで述べるところの“質の高いエビデンス”が存在しないものもある。医療ではない

が、スカイダイビング時にパラシュートを使用して、大事故や大怪我を防止するといった質の高いエビデンスも存在しない。「スカイダイビングにおける落下事故防止のためのパラシュートの有効性を検討する RCT」があっても演者は参加しないだろう。パラシュートなし群に割り付けられたくないからだ。

病棟や救急の現場で指導医をしていると研修医の先生達から時に辛辣な言葉を掛けられる。「そこにエビデンスはあるんですか？」Evidence-based medicine (EBM) ばかりを信じる医療現場の現代の風潮に演者はやや困惑することもある。臨床試験の結果に基づく EBM がなければ、医療の進歩はないことは明白ではあるが得られた結果を誤って解釈すると医療は間違った方向に進んでいく危険性もあると考える。我々は臨床試験で得られた結果を、リアルワールドとの乖離・EBM の限界を理解しつつ、正しく解釈する必要がある。それらを医療現場にフィードバックすることが大切であり、それも臨床試験の役割と考えている。臨床試験という狭い世界で得られた EBM とリアルワールドとの乖離を見つめ直して、今後の診療に生かしていきたい。

### 教育講演 34

#### 医学史から見た感染症

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

早川 智

感染症は人類と共にある。病原体である細菌や真菌、原虫のほう人類を含む哺乳類否、脊椎動物よりもはるかに古くから存在し、我々の身体はこれら微生物増殖の場の一つに過ぎない。しかし常在菌のように大部分の微生物は病原性がない。病気を起こすのは疾病によって彼ら病原体がより能率的に増殖できる場合、あるいは病原体に対して我々の身体が強い防御反応を来す場合である。

太古の昔、少人数のグループで生活していた狩猟採集時代の流行病は、主に獲物からの人獣共通感染症あるいは集団内の濃厚な接触による性感染症や垂直感染などに限られていた。約 1 万年前に四大文明で独立して農耕が始まると、ヒトは飢えの心配から解放された。効率の良い農耕には多くの人々の共同作業が必要である。数多くの人々が共同生活をするようになると、空気感染する感染症が流行するようになった。また、農耕と同時期に牧畜が始まり、現在も問題となる多くの人獣共通感染症が家畜に由来する。そして人々の移動がこれを広げる。紀元前 6 世紀ペロポネソス戦争で、文化的経済的にスパルタよりも優位にあったアテネを敗北に導いたのはおそらく天然痘と考えられる“アテネの疫病”であり、ギリシア重装歩兵を率いてペルシア帝国を征服さらにインドまで兵を進めたアレキサンダー大王はインド北部の地方病だったハンセン病を地中海世界にもたらした。その後の覇者となったローマは、安定した統治で、道路網や法の秩序、上下水道や医療など社会資本を整備したが、イタリアの地方病だったマラリアを地中海世界全域に広めた。その後、暗黒時代と言われる中世だが、気候は温暖でありローマ教皇を頂点とするカトリック教会

と、皇帝、国王を頂点として封建諸侯が農民を統治する社会はそれなりに安定していた。これを書き換えたのが12世紀にはじまる十字軍遠征と13世紀のモンゴル帝国の勃興である。聖地エルサレムを目指した十字軍兵士は、聖地にたどり着く前に返り討ちに合うことが多かったが、一部は生きて帰ってくることができた。彼らは当時ヨーロッパよりも進んでいたイスラム文化を持ち帰る一方、中東の感染症も持ち帰った。ペストである。ペストは12世紀以降18世紀まで何度も欧州全土で流行を繰り返し黒死病と恐れられた。地域によっては人口が半減し、農業生産力の低下により出稼ぎの傭兵業に依存するようになった。都市の上流人士がペストの流行を避けるために郊外に逃れたデカメロンの時代、病に倒れた人々を懸命に治療・看護し、死者を弔った少数の医師や神父修道女もいた。しかし大部分の聖職者特に高位聖職者は真っ先に逃げてしまった。イスラム圏との交流によって経済的利得と異文化交流を行ってきたイタリアの人々は北方から免罪符を買いに来た素朴なドイツ人よりも早く教会の中世的権威に見切りをつけた。だまされていたと気づいたドイツ人が宗教改革を掲げたマルティン・ルターを押し立てるのも時間の問題である。ペストの流行には、13世紀以降、シルクロードによる東西交流を確立したモンゴル帝国の関与があるともいう。ペスト蚤の宿主のクマネズミはもともと中央アジアに多く生息していて、モンゴルの騎兵と共に中東に至ったらしい。中国でも元代にペストの流行があり、これはシルクロードによる伝搬である。幸いなことに、日本では流行の記録はない。元寇の兵船を沈めた神風に感謝すべきであろう。16世紀のコロンブス交換と梅毒の移入、18世紀産業革命と結核の蔓延など歴史上の出来事と感染症は大きな関連がある。一方、19世紀から20世紀にかけて、病原体の発見とワクチン、抗微生物薬の開発そして21世紀に入り遺伝子レベルで感染症の確定診断と分子疫学的解析による流行予測、ワクチン開発、薬剤耐性の予防が可能となってきた。今後も新たな感染症は必ず出現するが、我々の日々の教育・診療・研究は必ずこれに打ち勝つことができるであろう。

#### 教育講演 35

日常臨床における「HIV RNA 量検出感度未満」HIV 感染者の意味

横浜市立市民病院

立川 夏夫

1981年、米国 Los Angeles にて男性同性愛者でのカリニ肺炎の多発が報告され、AIDS (後天性免疫不全) の歴史が始まった。1987年には最初の抗 HIV 薬である AZT (azidothymidine) が FDA に認可された。1995年以降、複数かつ強力な抗 HIV 薬の組合せにより治療は HAART (Highly Active AntiRetroviral Therapy) と呼ばれ、新しい段階に入った。HIV 感染症は「致死的疾患」から「管理可能な慢性疾患」となった。

2000年以降、抗 HIV 療法は「強力」であることが当た

り前となり、ART (AntiRetroviral Therapy) と呼ばれるようになった。

即ち、強力な抗 HIV 療法が real world で global に使用された約 20 年の膨大な事実は、血中 HIV RNA 量「検出感度未満」のもつ臨床的意義を明確化させた。

現在、感染症対策の基本は米国 CDC の提唱した「標準予防策」であるが、この考え方の出発点は米国臨床で避けられなかった針刺し事故による医療者の HIV 罹患であった。HAART 以降は「曝露後予防」として ART を可及的速かに開始することで、基本的に「刺し事故による医療者の HIV 罹患」はゼロとなった。

しかしこの刺し事故に関しても、英国職業的血液体液曝露後ガイドラインでは、「血中 HIV RNA 量が検出感度未満」では「ART による曝露後予防は必要ない」との考え方にまで至っている。医療器材の進歩等で、治療現場の「針刺し事故」は減少しているが、手術における針刺しはまだ重要な問題として残っている。しかし、手術を受ける HIV 感染者の血中 HIV RNA 量が「検出感度未満」である場合には、医療者の安全性が非常に確保されることとなる。

また HIV 感染者の血中 HIV RNA 量が 6 カ月以上「検出感度未満」であることは、コンドーム非使用においても HIV 伝播が成立しないことが認められている。2017 年世界には 3,690 万人が HIV 感染者であり、180 万人が新たに HIV に感染したと推定されている。

理論的には HIV 感染者の全員の血中 HIV RNA 量が 6 カ月以上「検出感度未満」であれば、HIV 伝播はゼロとすることができる。

その逆算からは、HIV 感染者の早期の診断が必須となる。診断から早期の ART 開始が、早期の血中 HIV RNA 量「検出感度未満」を達成することとなる。

現在日本の HIV 感染者は累計 2 万人以上であり、男性だけで換算すると 3,000 人に 1 人が HIV 感染者と計算される。「感染症専門医を中心として、医療者全員が積極的に HIV 検査を実施し、可及的速やかに HIV 感染者の HIV 診断を達成することが、HIV 伝播抑制の不可欠なステップである」ことが血中 HIV RNA 量「検出感度未満」時代の帰結の 1 つである。

#### 教育講演 36

腸内細菌科細菌における *mcr* 獲得のメリットと限界

名古屋大学大学院医学系研究科

荒川 宜親

コリスチンは 1950 年代にわが国で発見された環状のペプトド系抗生物質であり、別名ポリミキン E と呼ばれ、ポリミキンシン B とともにポリミキンシン系抗生物質と総称されています。腎臓等に対する毒性があり、当初はメシル酸でアミノ基をマスクした薬剤として臨床使用されていましたが、国内では 1980 年代以降、グラム陰性桿菌に有効な多数のセフェム系やカルバペネム系の抗菌薬が実用化されたため、コリスチンは 2004 年にヒト用の注射剤としての承認が消滅し、硫酸コリスチンが家畜用の飼料添加

物や動物用医薬品として使用されてきました。さらに、プラスミド媒介性の MCR-1 等のコリスチン耐性酵素を産生する家畜由来の大腸菌等が 2015 年末に中国で報告され始め、世界中からも報告があり、さらに国内の豚分離株でも確認されたため、コリスチンは、我が国においては 2018 年 7 月に、飼料添加物としての承認が取り消されました。

国内で過去に豚等から分離された大腸菌においては、子豚等において VT2e を産生する大腸菌による浮腫病が流行した時期を中心として *mcr-1* 保有大腸菌の分離件数が一過性に上昇したとは言え、実用後 50 年以上経過した現時点でも、*mcr-1* 保有大腸菌の分離率はアミノ配糖体耐性遺伝子や ESBL 遺伝子を保有する大腸菌ほど高くはならず未だ稀であるというのが実態です。コリスチンに耐性を付与する MCR-1 などの酵素は、細菌の外膜に存在し陰性に荷電したリポ多糖 (LPS) のリン酸基に、ホスホエタノールアミンを荷重させることにより、(-NH<sub>2</sub>) 基を多数持ち陽性に荷電しやすいコリスチンが細菌外膜の LPS に結合できなくなり、抗菌活性を減弱させると考えられています。しかし、そのような外膜の荷電状態に影響を及ぼす酵素の産生は、菌にとって fitness cost が上昇し、菌の生育に負の影響を及ぼすため、コリスチンやポリミキシン B が実用化され 50 年以上が経過した現時点でもプラスミド媒介性の *mcr-1* を保有する大腸菌や肺炎桿菌はこの間あまり増加して来なかったと推察しています。これは、*mcr-1* の遺伝子を媒介する伝達性のプラスミドの多くが、IncI2 や IncX4 などのプラスミドであり、また、*mcr-1* の遺伝子のみを媒介しているプラスミドが多いことから支持される推論と考えています。もし、ESBL などの遺伝子を担う IncF などの一般的な plasmid に *mcr-1* 遺伝子が転移した場合、そのプラスミドを保有している株はコリスチンが存在していない環境では生育に大きな負荷がかかり消滅してしまい、その結果として、*mcr-1* と ESBL の遺伝子の両方を同時に媒介する plasmid が稀となっているのではと推察しています。また、*mcr-1* 保有株に対するコリスチンの MIC もそれ程高くなり、自然耐性株と同等かもしくは若干高めになる程度であるため、菌にとって取って *mcr-1* 遺伝子の保有を持続するメリットは高くなく、*mcr-1* 保有大腸菌等が家畜の腸管内や環境中で優位になるには、まだ相当の時間がかかるものと推察しています。

#### 教育講演 37

#### HTLV-1 の母子感染抑止プロジェクト

長崎大学医学部産婦人科

三浦 清徳

長崎県では、1987 年から継続して 30 年間、公費負担のもとに Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) 母子感染防止事業に取り組んでいる。本講演では、長崎県における HTLV-1 母子感染対策の現状について紹介する。

【HTLV-1 とその関連疾患の現状】HTLV-1 は、成人 T 細胞白血病 (ATL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) などの難治性疾患の原因ウイルスである。現時点では、HTLV-1

に対するワクチンは未開発であり、いずれの疾患にも有効な治療法はない。

【HTLV-1 の感染経路】HTLV-1 の主な感染経路として、母乳を介した母子感染、性交感染、輸血感染が挙げられる。とくに、ATL は、小児期までに感染した HTLV-1 キャリアから発症すると考えられている。現時点における HTLV-1 関連疾患に対する最も有効な対策は、出生直後からの HTLV-1 母子感染防止により、次世代の HTLV-1 キャリアを減少させることである。

【栄養法の選択と母子感染防止効果】長崎県の調査では、人工栄養を選択した HTLV-1 キャリア妊婦から出生した児の母子感染率は 2.4%、短期母乳栄養児 (6 カ月未満) では 8.3%、長期母乳栄養児 (6 カ月以上) では 20.5% であった。長崎県では、HTLV-1 キャリア妊婦に対して最も母子感染防止効果の高い栄養法は人工栄養であると推奨している。そして、次善の策として、3 カ月未満の短期母乳栄養あるいは凍結母乳栄養を推奨している。

【妊婦 HTLV-1 スクリーニングシステム】私どもは、2011 年より PCR 法を導入した妊婦の HTLV-1 感染スクリーニングシステムを導入している。まず、妊娠中期までに、一次検査として PA 法、CLEIA 法あるいは CLIA 法による HTLV-1 抗体検査を行う。そして、陽性例は、長崎大学病院に血清検体が集められ、確認検査として Western blot (WB) 法による抗体検査が行われる。さらに、WB 法で判定保留例には、定量的 PCR 検査を行い陽性あるいは陰性と最終判定している。検査結果ならびに栄養法の選択については、産科医もしくは助産師がカウンセリングを行う。PCR 検査の導入で、より明確な説明が可能になった。

【フォローアップの重要性】長崎県では、HTLV-1 キャリアから出生した児の HTLV-1 検査は、3 歳以降に県内の指定医療機関で実施している。一方、短期母乳栄養を選択した妊婦が、3 カ月で母乳哺育を中断できなくて、そのまま長期母乳栄養に移行してしまう事例が確認されている。また、HTLV-1 キャリアの母親が短期母乳栄養を選択する理由の一つは、母乳栄養のメリットであるが、その他の理由として、社会的、経済的理由が関連していることもある。将来の ATL 発症に対する不安や感染経路を巡る家族問題に関する悩みには心理サポートが必要な事例も経験される。そこで、長崎県では、出生児の栄養法選択に関するサポートとともに、産褥 1 カ月検診時に、HTLV-1 キャリアから出生した児と母親を産科から小児科へ紹介し、医療スタッフ (主に保健師、助産師、医師) が継続して育児支援できる体制を構築している。

【医療スタッフに対する啓発の重要性】母乳栄養は、免疫学的、栄養学的に人工栄養より優れていて、母子関係の形成に重要な役割を果たしていると考えられ、多くの妊婦が母乳栄養を選択する理由の一つである。しかし、HTLV-1 母子感染防止に取り組む医療スタッフが、効果的な治療法が存在しない ATL 治療の現状を知らないで、HTLV-1 キャリア妊婦にも母乳栄養の利点に偏って栄養法の説明を

行くと、人工栄養の選択率は低下する。長崎県でも、1999年は79.1%であった人工栄養の選択率が、2008年には56.6%にまで落ち込んだので、医療スタッフを対象とした研修会を毎年開催し2009年以降はV字回復の傾向にある。研修会では、血液内科医によるATL治療の現状、患者自身の体験談、HTLV-1母子感染防止事業の現状について講演を行っている。定期的な研修会の開催は、医療スタッフの意識向上につながり、HTLV-1母子感染防止システムの確立にきわめて重要である。

#### 教育講演 38

##### 抗菌薬に頼らない抗感染症治療

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）

迎 寛

感染症治療の基本は抗微生物薬を用いた治療であるが、これまでの歴史を振り返ってみると、新規抗菌薬が開発され臨床で使用されるようになると、やがてその薬剤に対する耐性菌が出現するという事象が長年に渡って繰り返されてきた。しかも、最近では肝心の新規抗菌薬の開発は極めて滞っており、最近の感染症診療で重要視されているのは、今使える薬をいかに有効に活用し、かつ、耐性菌の出現を許さないことである。そのような観点から考えると、抗菌薬のみに頼らない抗感染症治療はこれまで以上に重要となっているといえる。

例えば、DPBに対して劇的な有効性を示したマクロライド系薬は、抗菌活性に頼らない免疫調節薬としての代表的な薬剤である。日本で見出されたマクロライド系薬の免疫調節作用はDPB以外にも難治性慢性気道感染症や慢性副鼻腔炎でも大きな効果をあげており、重症市中肺炎の予後も改善させることが報告されている。最近では、ARDSのような病態においても有効性を示すことが新たに報告されており、今後のその作用機序がより深く理解され、様々な疾患で応用されることが期待される。また、抗微生物薬による治療をサポートする薬剤としてステロイド薬は欠かせない薬剤であり、呼吸器と感染症領域では重症市中肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、ARDS等の病態において過剰な免疫反応の制御や、相対的副腎不全を是正する目的で使用されて、その有用性については一定のコンセンサスが得られている。

このように、マクロライド系薬やステロイド薬の使用については、対象とする疾患や病態、使用方法、効果がある程度確立され、各診療ガイドラインでも使用が推奨されているが、リコンビナントトロンボモジュリン製剤、ガンマグロブリン製剤、好中球エラスターゼ阻害薬等については、個々の症例で有効な場合は経験されるものの、まだ十分なエビデンスが集積されておらず、各診療ガイドラインでもルーチンでの投与は勧められていない。

以上に挙げた薬剤以外にも、いくつかの非抗微生物薬が感染症に対する治療薬として期待されており、今後のエビデンスの集積が期待される。

また、カテーテル関連血流感染時のカテーテル抜去、CD感染における便移植、膿瘍性病変に対するドレナージなど、薬剤以外の処置も抗感染症治療として重要な役割を果たしている。

以上、本講演では抗感染症治療に頼らない抗感染症治療として、現在確立されている治療や、今後の開発が期待される治療について解説したい。

#### 教育講演 39

感染対策加算2病院での感染対策の実際—中に入ってから初めて分かったこと—

医療法人三九会三九朗病院

加藤由紀子

院内感染防止対策の評価として、1996年に「院内感染対策加算」が新設された。その後、感染対策担当者の専従配置や多職種による感染制御チームの活動などが要件とされ、施設の感染対策の充実が図られてきた。2012年には感染防止加算1（以下加算1）、感染防止加算2（以下加算2）、感染防止対策地域連携加算（以下連携加算）が新設され、自施設の感染対策だけでなく、医療機関同士の連携を推進し、地域としての感染対策への取り組みが強化された。さらに、2018年には「抗菌薬適正使用支援加算」が新設され抗菌薬適正使用の徹底が求められている。

現在、加算1：1,326施設、加算2：2,716施設が届け出されている。加算1の施設は、感染対策の専従者を配置し、加算2施設の支援が可能なマンパワーを有している必要があり、年4回のカンファランスの実施と各種相談に応じることが基本要件である。加算2施設は、感染対策の専従の配置は必要ないが、その他の要件はほとんど加算1と変わらない。

様々な調査で、加算1、加算2の連携は、地域の感染対策に有用であり、感染対策のレベルアップに効果を示したことが報告されている。特に年4回の合同カンファランスは有効であり、自施設の感染対策に結びついていると評価している。一方、常に同じメンバーで行っているためマンネリ化傾向にあるのではという意見もある。

カンファランスは、単なる勉強会や講習会で終わらないようにという指導がある。そのため、加算1施設では、耐性菌、アウトブレイク、サーベイランスなど、その時のトピックスや新しい知見を入れたカンファランスを企画し、少しでも加算2施設に有用な時間になるように努めている。しかし、カンファランスの企画自体を負担に感じている加算1施設もある。

10数年間、加算1施設で感染対策に従事していた筆者が、加算2施設で感染対策を行うことになった。その施設の感染対策は、基本的な部分に大きな問題があった。それは、感染対策を専従で行っている者ならすぐに指摘できるようなものであった。

届け出をしている全ての加算1、加算2施設が加算要件を満たしているはずではあるが、施設による感染対策の実態に差があることは歴然とした事実である。特に感染対策



の専従を配置する必要のない加算2施設の感染対策の状況は、十分知られていない。また、加算1を算定していても、加算2施設を支援するだけのパワーを有しない施設もある。

地域としての感染対策を進めていくうえで、加算1施設は、地域の病院ごとに必要な援助をアセスメントし、加算2施設の状況に合わせた支援を提供していく必要がある。加算1の加算は、加算1施設が加算2施設を支援するためにも存在していると考えられる。

#### 教育講演（英語）1

##### Infectious Diseases in the context of Global Health—Japan's contribution to fight against them

Department of Tropical Medicine and Malaria, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine

Shigeyuki Kano

As we understand that the magnitude of health loss is due to infectious diseases worldwide. However, how many of us, the members of the Japanese Association for Infectious Diseases (JAID), are aware of the global burden of the 3 major infectious diseases such as AIDS, tuberculosis, and malaria (ATM), and neglected tropical diseases (NTDs) which consists of 18 infectious diseases including lymphatic filariasis, Chagas' disease, and dengue fever?

In fact, ATM cause more than 3 million deaths per year, and millions of people lack access to life-saving prevention measures and treatment. Growing resistance to drugs and insecticides threatens the reemergence of the diseases. On the contrary, as it is reported by WHO, NTDs are endemic in 149 countries, infecting some 1 billion people. Among these countries, 100 are with 2 NTDs and, as it is, 30 are with more than 6 NTDs. Although the spread of NTDs is mainly caused by poor hygienic conditions associated with poverty, this in turn hampers efforts to control the diseases. In fact, NTDs affect the world's poorest and most marginalized, thus neglected are not the diseases but people who are affected by the diseases. The prevalence of NTDs is a stumbling block for the developing countries to escape from this serious issue.

During the period of Millennium Development Goals (MDGs), from 2001-2015, the massive international response to ATM has markedly reduced global case incidence and mortality rates, and saved over 50 million lives. Consequently, we may be able to say that MDG6 has been successfully achieved. However, with the endorsement of the Sustainable Development Goals (SDGs) in 2015, the world has an unprecedented opportunity to accelerate impact on ATM and particularly on NTDs.

Target 3.3 calls on the world to end the epidemics of ATM and NTDs by 2030. WHO, UNAIDS, the RBM Partnership, the Stop TB Partnership and the Global Fund have developed a set of fully aligned global strategies and action plans that will guide efforts to support attainment of the SDGs.

Now, we have to ask what Japan can do for the control of ATM and NTDs and how we can contribute to the SDGs by 2030. We know that the Japanese government established in 2016 headquarters for policy efforts to promote the SDGs headed by the prime minister. Still, experts and policymakers are calling for stronger action, such as enacting basic legislation to promote the SDGs and establishing a new cabinet portfolio in charge of the initiative. Now, we need to discuss what practically the members of JAID can do in the fight against ATM and NTDs for their end by 2030 to accelerate the achievement of the SDGs.

#### 教育講演（英語）2

##### Antimicrobial Resistance : What is going on and what we need NOW

Microbiology and Infectious Diseases, Toho University School of Medicine

Kazuhiro Tateda

Appearance and spreading of antibiotic resistance (AMR) in bacteria are becoming a world-wide problem. Particularly, community-acquired AMR, such as CA-MRSA and ESBL producers, is in a spot light. Infection control in addition to appropriate antibiotic uses may be a key factor for prevention of AMR issues. In 2016, the government have published national action plan, in which 6 axis of our behavior and directions were demonstrated. (1) Public Awareness and Education : Improve Public Awareness and Understanding, and Promote Education and Training of Professionals. (2) Surveillance and Monitoring : Continuously Monitor Antimicrobial Resistance and Use of Antimicrobials, and Appropriately Understand the Signs of Change and Spread of Antimicrobial Resistance (3) Infection Prevention and Control : Prevent the Spread of Antimicrobial-resistant Organisms by Implementing Appropriate Infection Prevention and Control (4) Appropriate Use of Antimicrobials : Promote Appropriate Use of Antimicrobials in the Fields of Healthcare, Livestock Production and Aquaculture (5) Research and Development : Promote Research on Antimicrobial Resistance and Foster Research and Development to Secure the Means to Prevent, Diagnose and Treat the Antimicrobial-resistant Infections (6) International Cooperation : Enhance Global Multidisciplinary Countermeasures against Antimicrobial Resistance. Each factor is

critical and we have to do our best to improve the situation under the collaboration with government, pharmaceuticals, academia and a citizen. I would like to review surveillance data of AMR and what is a problem and what we have to do as a specialist of infectious diseases prevention and control.

#### 教育講演（英語）3

##### Current status and future directions for postgraduate infectious diseases specialists training

International University of Health and Welfare,  
Office of Medical Education, Center for Infectious  
Diseases

Harumi Gomi

Postgraduate infectious diseases specialists training have been rigorously developed since 2004 when mandatory two-year rotating training programs were implemented in Japan. Over the past 15 years, there were many emerging and re-emerging infectious diseases such as Dengue virus, Zika virus, Ebola virus, or corona virus as MERS (Middle East Respiratory Syndrome). Human immunodeficiency virus (HIV) infection and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) has now become one of the chronic diseases if patients can access to anti-retroviral therapy. On top of these epidemiological changes, advancement in educational sciences is also very rapid and enormous. Outcome-based training programs in medical education have been a main stream in the world. Accordingly milestones and entrustable professional activities have been widely recognized and implemented. This talk would like to share current issues in postgraduate training in Japan, and discuss future directions given the rapid advancement of educational sciences in medical education.

#### 教育講演（英語）4

##### AMR countermeasure through surveillance of antimicrobial resistant bacteria in Japan

Antimicrobial Resistance Research Center, National  
Institute of Infectious Diseases

Motoyuki Sugai

Following the adoption of Global Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) at the 68<sup>th</sup> World Health Assembly in 2015, Japan published National Action Plan on AMR (NAP) 2016-2020. The NAP2016-2020 is structured based on goals in six areas: (1) Public awareness and education, (2) Surveillance and monitoring, (3) Infection prevention and control, (4) Appropriate use of antimicrobials, (5) Research and development, (6) International cooperation. Along with this action plan, AMR Research Center (AMRRC) and AMR clinical Research Center has been established in the National Institute of Infectious

Diseases and in the National Center for Global Health and medicine, respectively in 2017 to promote prioritized antimicrobial resistance measures. They are expected to function bilaterally towards the goal of the NAP2016-2020.

In Japan, two types of surveillances relevant to antimicrobial resistant bacteria (AMRB) have been conducted: Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS) and National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID). Both are the national surveillance programs organized by the Ministry of Health, Labor and Welfare, and AMRRC is the implementing body of the JANIS. JANIS is designed to provide national data of the incidence and prevalence of nosocomial infections and antimicrobial resistant bacteria in hospitals in Japan. Participation to JANIS is voluntary, but now over 2,000 hospitals out of 8,000 hospitals across Japan has already participated in Clinical Laboratory modules collecting routine microbiology test results. According to JANIS 2017 data, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is still the leading AMRB but the proportion of resistance is gradually decreasing. On the other hand, the proportions of *Escherichia coli* resistant to third generation of cephalosporin and that resistant to fluoroquinolones are increasing. The proportions of carbapenem-resistance in *Enterobacteriaceae* and vancomycin-resistance in enterococci are less than 1%. Although JANIS collects large number of laboratory antimicrobial susceptibility results data of bacterial samples, it does not collect bacterial isolates. Therefore, JANIS does not cover antimicrobial resistance genetic information of isolates, preventing in depth analysis of trend of AMR in Japan.

NESID is the mandatory reporting system on more than 100 infectious diseases in community. Among them, antimicrobial-resistant infections included in category V infectious diseases, and their pathogens can be traced through electronic medical records. In the NESID, only infected individuals were eligible for inclusion and causative agents will be registered. Notifiable AMR pathogens are VRSA, VRE, MDRA and CRE. In case of CRE, testing for the resistance genes was adopted at local public health institute submitted from the hospital based on the notification of the Ministry of Health, Labor and Welfare on March 28, 2017. Reporting of all infection cases as well as all pathogens are current challenges.

Strengthening the JANIS and the NESID is the key action for the AMR countermeasure from the point of AMRB epidemiology, which is in conformity with the action of NAP2016-2020.

## 教育講演 (英語) 5

## Updates on influenza antiviral therapy

Division of International Health, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Reiko Saito

Influenza viruses are a leading cause of human morbidity and mortality due to respiratory virus infection worldwide. Four kinds of neuraminidase inhibitors, oseltamivir, zanamivir, laninamivir and peramivir have been used in Japan for the prevention and treatment of influenza infections. In 2018, a novel antiviral, baloxavir-marboxil, was approved in Japan and USA. This drug has a strong antiviral activity against various influenza viruses including human and avian by inhibiting cap-dependent endonuclease of PA protein of influenza virus. The clinical trials showed that baloxavir had faster reduction of viral titer compared to oseltamivir and placebo. However, symptom alleviation did not show any difference between baloxavir and oseltamivir, yet it was faster with baloxavir than placebo. In vitro studies demonstrated that viruses with I38T/F/M substitution in PA showed reduced susceptibility to baloxavir. Clinical studies indicated possibility of reduced effectiveness of baloxavir upon appearance of the I38T/F/M substituted virus. However, public health impact of the mutated virus is still unknown in the sense of frequencies of emergence after the treatment and the fitness for human to human transmission. This presentation will report on the latest data on this new antiviral, and related issues on influenza viruses.

## 教育講演 (英語) 6

## Severe fever with thrombocytopenia syndrome

National Institute of Infectious Diseases

Masayuki Saijo

Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS), an infectious disease caused by a novel bunyavirus (SFTS virus, SFTSV) was first discovered in China in the early 2010's. SFTSV belongs to the Family *Bunyaviridae*, Genus *Phlebovirus*, and SFTS is a tick-borne virus infection. The high case fatality rate of SFTS is quite high, being the rate approximately 20% in Japan. It is endemic to China, South Korea, and Japan.

SFTS patients are reported from the western region of Japan. Sixty-100 patients have been registered to the National Epidemiological Surveillance Data of the National Institute of Infectious Diseases (NIID) every year. SFTSV is circulating in nature in PR China, Korea, and Japan, indicating that we cannot escape from the risk being infected with SFTSV.

The postmortem pathological examination revealed that the major pathophysiology, which may be associated with the severity and the high case fatality, might be phagocytosis including cytokine and chemokine storm, bleeding tendency, and multi-organ failure.

The efficacy of antiviral agent, favipiravir, in the treatment of SFTS was evaluated using mice lacking the type I interferon alpha receptor (IFNAR<sup>-/-</sup>). Favipiravir inhibited the replication of SFTSV in vitro. Intraperitoneal or oral administration of favipiravir for 5 days to IFNAR<sup>-/-</sup> mice infected with lethal SFTSV significantly survived with the 100% survival rates, while most controls died. A clinical study to evaluate the efficacy of favipiravir in the treatment of SFTS patients has been initiated in Japan. The development of specific therapy and preventive measures is a pressing issue requiring resolution to reduce the morbidity and mortality of SFTS. Although it is early to conclude that favipiravir is efficacious in the treatment of SFTS, it may be a promising antiviral agent for SFTS.

In this presentation, I will introduce the epidemiology of SFTS and pathophysiological findings obtained through the postmortem pathological examinations of SFTS patients, who died of the disease. Furthermore, I wish to show the updated study to evaluate the efficacy of favipiravir in the treatment of SFTSV infections in animal models and clinical setting.

## 教育講演 (英語) 7

## Antimicrobial Resistance for Anaerobic Bacteria in Japan

Department of Clinical Infectious Diseases, Aichi Medical University

Hiroshige Mikamo Yuka Yamagishi

Anaerobic bacteria are common human pathogens and might be able to cause serious infections. Infections caused by anaerobic bacteria might easily be overlooked, mainly because of the special requirements needed for their isolation, with the emphasis on appropriate collection and transportation of specimens and anaerobic techniques employed by the laboratory. The antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria has been rarely performed in most clinical microbiology laboratories. Besides laboratory considerations which include special incubation conditions, isolation and identification procedures, there might be in fact relatively few data that supports clinical correlation between the *in vitro* susceptibility results and patient outcome. Therefore, there exist a few reports on antimicrobial resistance on anaerobic bacteria. We report antimicrobial resistance on anaerobic bacteria in Japan; focusing on *Bacteroides* species,

*Prevotella* species and *Peptostreptococcus anaerobius*. There was a significant increase in the isolation rate of non-*fragilis Bacteroides* among *Bacteroides fragilis* group species isolated from surgical site infections between the 2010 and 2014-2015 (35.2% vs. 53.1%,  $p=0.007$ ). More than 90% of isolates belonging to the *B. fragilis* group remained susceptible to piperacillin/tazobactam (PIPC/TAZ), meropenem (MEPM), and metronidazole (MNZ). In contrast, lower levels of susceptibility were observed for cefmetazole (CMZ) (49.6%), moxifloxacin (MFLX) (61.9%), and clindamycin (CLDM) (46.9%). Non-*fragilis Bacteroides* isolates had lower rates of antibiotic susceptibility compared with *B. fragilis*. susceptibility of PIPC/TAZ and carbapenems were good, while other beta-lactams (ampicillin, amoxicillin) were lower. We guess that there are some chromosomal mechanisms except beta-lactamase. Susceptible rates of MFLX against *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica* and *Prevotella bivia* isolated in 2011-2015 in Japan remained 67.3%, 54.9% and 43.0%, respectively. Against *P. bivia*, that was significantly lower, compared with *P. intermedia* ( $p < 0.05$ ). Sitafloxacin (STFX) showed good activity against *Prevotella* species compared with other quinolones. PIPC/TAZ, CMZ, imipenem (IPM) and MEPM showed good antimicrobial activities against *P. anaerobius*. Susceptible rates of ampicillin (ABPC), amoxicillin/clavulanic acid (AMPC/CVA), CLDM and MFLX were 76.1%, 77.6%, 74.6% and 38.8%, respectively. The MIC<sub>90s</sub> for anti-anaerobic quinolones, MFLX, garenoxacin (GRNX) and STFX, were 8, over 16µg/mL and 0.5µg/mL, respectively.

#### 教育講演 (英語) 8

##### Current blood-origin AMR isolates from diseased companion animals in Japan

Laboratory of Infectious Diseases, Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University

Takashi Takahashi

We aimed to identify microorganisms isolated by BC from companion animals (dogs & cats) and to determine antimicrobial resistance (AMR) patterns of these isolates during 2014-2016 at veterinary laboratory, in comparison with those during 2010-2013, in Japan.

A Versa TREK system modified for culture bottles was introduced in 2010 to isolate aerobic and anaerobic bacteria from a smaller volume (0.1-1mL) of blood per one animal. BCs were maintained for a maximum of 7 days. When BCs were positive, we performed Gram-staining and the selective subcultures for aerobic and anaerobic bacteria, using the supernatants from positive cultures to

identify the bacterial species. MicroScan WalkAway Plus System was applied as the automated identification system and the broth microdilution method according to the CLSI guidelines. Antimicrobial susceptibilities of enrofloxacin and orbifloxacin were determined using the disk diffusion method in accordance with the guidelines outlined in CLSI VET01-S2.

Clinical data (animal species, visiting animals/hospitalized animals, and others except for disease type and clinical course including history of antimicrobial agent use) on ill animals at veterinary clinics or hospitals were obtained. We retrospectively analyzed animal-origin BC results extracted from the database in 2014-2016 and those obtained in 2010-2013.

BC-positive samples were from most of dogs ( $n=174$  in 2014-2016 vs.  $n=86$  in 2010-2013). In addition, the main hosts with BC-positive data were visiting animals ( $n=157$ , 88.2%) not hospitalized ones ( $n=21$ , 11.8%) in 2014-2016. *Escherichia coli* ( $n=50$ , 25.1%) and *Staphylococcus intermedius* group (SIG) bacteria ( $n=23$ , 11.6%) were most prevalent in 2014-2016, while the percentages of *Escherichia coli* ( $n=22$ , 25.3%) and SIG ( $n=9$ , 10.3%) in 2010-2013 were similar to those in 2014-2016.

Percentages of extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing *E. coli* and methicillin-resistant staphylococci (MRS) rate of SIG bacteria isolated in 2014-2016 were 28.0% and 69.6% (vs. 22.7% and 44.4% in 2010-2013), respectively. Fourteen ESBL-producing *E. coli* in 2014-2016 were isolated from 7 visiting animals and 7 hospitalized ones, whereas 16 MRS of SIG were from 7 visiting animals and 9 hospitalized ones. We did not detect carbapenem-resistant bacteria, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, or vancomycin-resistant isolates in 2014-2016 or 2010-2013.

Our observations support the prevalent microorganisms isolated by BC and their AMR patterns that were similar during two study periods.

The BC should be obtained before the administration of antimicrobials to detect the significant pathogens from visiting animals and hospitalized ones. We also need to instruct veterinarians to conduct sterile sampling.

Acknowledgment: I wish to do special thanks to Mr. Yuzo Tsuyuki (Division of Clinical Laboratory, Sanritsu Zekova Veterinary Laboratory, Japan) for his friendly partnership to complete our study.

#### 教育講演 (英語) 9

##### Foreigner inflow from overseas and infection control (including measures against refugees)

Disease Control and Prevention Center, National Center for Global health and Medicine

Satoshi Kutsuna

In recent years, foreign tourists are on the rise, and 29 million foreigners are visiting Japan during the year of 2017. In 2020 there is a possibility of reaching 40 million people. Also, as of the end of 2017, 2.22 million residents living in Japan are living in Japan, mostly from Asia such as China, Korea, Vietnam, Philippines. Furthermore, it is currently being debated in the National Assembly that foreign workers migrate up to 340,000 in Japan within five years. Such influx of foreigners into Japan has great economic and cultural benefits but there is concern that infectious diseases will be brought into the country.

The epidemic of measles occurred in Okinawa in 2018. This was a trigger from overseas travelers. Outbreaks of measles originated from refugees have also been reported in Europe. In order to prevent such epidemics including measles as well as rubella, epidemic parotitis, varicella, it is only to increase domestic vaccination rate.

Dengue outbreaks occurred in Japan in 2014, but there is a possibility that similar mosquito-borne infectious epidemics will occur as a result of bringing in from abroad. With Europe accepting refugees from Syria, Iraq and others, bringing multidrug-resistant bacteria is a problem. Given these facts, if refugees are hospitalized, contact prevention measures should be taken with screening for resistant bacteria.

With regard to tuberculosis, the reported number in Japan is gradually decreasing, but only the reported number of foreign TB is increasing every year. In Europe, tuberculosis in refugees is also a serious problem, and similar problems may occur in Japan in the future.

In order to prevent the inflow of these infectious diseases, screening should be institutionalized before entering the country. Is not it necessary to create a mechanism to check tuberculosis (IGRA and chest X-ray), antibody test of hepatitis, antibody titers such as measles, rubella, etc. before entering the country?

教育講演 (英語) 10

**Parechovirus A3 Infection : What We Know and What We Do Not Know**

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Department of Pediatrics

Akihiko Saitoh

Parechovirus A (PeV-A), previously called human parechovirus, is a RNA virus that has characteristics similar to those of enteroviruses and usually cause mild respiratory or gastrointestinal symptoms. Among 19 PeV-A genotypes, parechovirus A3 (PeV-A3), first reported in 2004 in Japan, is exceptional because it can cause severe

diseases in neonates and young infants including sepsis and meningoencephalitis leading to neurological sequelae, and even death. Retrospective studies and several reports of epidemics of PeV-A3 infection have provided data on epidemiology, clinical symptoms and signs, laboratory findings, and clinical outcomes ; however, the pathogenesis of PeV-A3 infection remains unclear, which explains the lack of specific antiviral therapy and effective prevention measures.

We previously documented that maternal antibodies are important in protection against severe PeV-A3-related disease, which indicated the possibility that PeV-A3 neutralizing antibodies could be used for the treatment of PeV-A3 related diseases. Additionally, we showed that asymptomatic adults and children were secreting the genetically identical virus of the PeV-A3-infected neonates and young infants from their stool during the PeV-A3 outbreak, which showed the difficulty controlling this virus.

Because the numbers of reports of PeV-A3 epidemics have been increasing from different parts of the world, the clinical manifestations of PeV-A3 are severe with high morbidity in some cases, and the control of PeV-A3 seems to be difficult, determining the pathogenesis of PeV-A3 infection and establishing specific antiviral therapies are important goals for future research.

教育講演 (英語) 11

**Epstein-Barr virus—The versatile strategies of a common pathogen—**

Dept. of Clinical Infectious Diseases, Aichi Medical University Hospital

Yusuke Koizumi

Epstein-Barr virus (EBV) is a ubiquitous human herpesvirus with double-stranded DNA, which establishes lifelong latent infection in human B lymphocytes. As a common pathogen of infectious mononucleosis (IM), EBV is well known to cause a self-limited, spontaneously remitting febrile syndrome in the course of primary infection. There are, however, certain fulminant cases developing multi organ dysfunction syndrome. In such cases, hypercytokinemia is the cause of severe tissue injuries including liver, kidney, lung, heart, and central nervous system. On the other hand, EBV commits in the pathogenesis of unique diseases such as lymphoproliferative disorders (LPDs), chronic active EBV infection, or hemophagocytic lymphohistiocytosis. Particularly in the immunocompromized hosts, EBV-DNA can be detected in the blood stream, and the virus causes opportunistic LPDs which require special attention for diagnosis and treatment. These EBV-associated LPDs are exclusively

associated with latent infection and latent gene expression. Interestingly, post-transplant LPD (PTLD) or AIDS associated primary central nervous system lymphoma (PCNSL) proliferates only in the absence of cellular immunity, whereas Burkitt lymphoma grows rapidly regardless of host immune status. PTLD and PCNSL are the examples of Latency III EBV infection expressing all latent genes, which in turn, exert anti-tumor cellular immunity and can be eliminated in the normal host. The other subtypes of LPDs exhibit more restricted patterns of EBV gene expression, and behave differently both in the immunocompetent and immunodeficient hosts.

The wide spectrum of EBV associated diseases can be a result of interaction between viral growth-transforming properties, host immunogenetic factors and environmental cofactors. And more importantly, even in the era of molecular biology, EBV diseases cause certain mortality and the successful treatment strategy is yet to be developed. Thus, understanding this common but complicated pathogen is important for primary health care providers, oncologist and also for intensivist.

In this lecture, the clinical aspect and pathogenesis of EBV diseases are concisely overviewed with some references to basic immunobiology and epidemiology.

#### 教育講演 (英語) 12

##### An overview of Probiotics

Tokyo R & D center, Miyarisan Pharmaceutical Co., Ltd.

Motomichi Takahashi

Microbiome refers to the collective genomes of the microorganisms in an environment, and microbiota is the community of microorganisms themselves. Approximately 100 trillion microorganisms exist in the human gastrointestinal tract. The human genome consists of about 23,000 genes, whereas the microbiome encodes over 3 million genes producing thousands of metabolites, which has dynamic relationship with providing homeostasis in host. However, “dysbiosis” as a disruption of these balance induces disease conditions ranging from inflammatory bowel diseases, functional gastrointestinal disorders, including irritable bowel syndrome and/or other systematic diseases such as allergic disorder, diabetes, non-alcoholic steatohepatitis and so on. Therefore, we await important insights in this field of microbiome as a possible therapeutic target.

Probiotics are live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host. Many strains exert their beneficial effects after transiently colonizing the human gut, where they interact with the rest of the gut microbiome and with the

host mucosa.

The probiotic organisms that feature in these products have been mainly sourced from the gut or from traditional fermented foods including yoghurts and thus, the majority of the probiotics used is as *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. However, because of the breakthrough of OMICs technology such as genomics, proteomics, transcriptomics and metabolomics leads to demonstrated more detailed mechanical function of microbiome and to extend the range of possible probiotic organisms which may play not only the health promotion but also curing efficacy of diseases.

In these senses, several studies demonstrated that isolates of endogenous commensal microbiota can have beneficial effects, creating opportunities for therapeutic manipulation beyond the traditional probiotic species. For example, *Faecalibacterium prausnitzii*, which is decreased in Crohn's disease, could suppress experimental colitis and proinflammatory cytokines, and polysaccharide A of *Bacteroides fragilis* stimulates regulatory T cells in a TLR2, IL-10-dependent manner. *Clostridium* species comprising Groups IV and XIVa, which are selectively decreased in active IBD patients, can suppress colitis through the induction of IL-10-producing regulatory T cell. In addition, these OMICs technique also explained molecular mechanism of traditional pharmaceutical probiotic strain, *C. butyricum* MIYAIRI 588 on the transcription of the pathogenic genes of other clostridia. These approaches will likely be available for therapeutic use in the near future.

In this session, I would like to summarize novel approaches of probiotic development and therapeutic functions.

#### 教育講演 (英語) 13

##### Current status and control of drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Japan

Center for Nutrition Support and Infection Control, Gifu University Hospital<sup>1)</sup>, Gifu University Center for Conservation of Microbial Genetic Resource, Organization for Research and Community Development<sup>2)</sup>

Mitsuru Yasuda<sup>1)2)</sup>

*Neisseria gonorrhoeae* is one of the important pathogens of sexually transmitted infections. However gonococcal infections are difficult diseases to treat because of their multidrug antimicrobial resistance.

We started the antimicrobial susceptibility surveillance of *N. gonorrhoeae* in 2000 and this lecture will provide the latest data. In 2017, we collected 426 isolates of *N. gonorrhoeae* from cooperating medical institutions. The

MICs of penicillin G, cefixime, ceftriaxone, tetracycline, spectinomycin, azithromycin, and levofloxacin were determined by the agar dilution method approved by the Clinical and Laboratory Standards Institute. Most of the strains were not susceptible to penicillin G. The strains not susceptible to cefixime were isolated at a rate of 16.9%. Two strains had a MIC=0.5mg/L against ceftriaxone were isolated in 2017. The 76.8% of the strains showed nonsusceptibility to tetracycline. All strains were susceptible to spectinomycin. *N. gonorrhoeae* strains showing a MIC against azithromycin of >1mg/L have been isolated 17.4%. Strains of *N. gonorrhoeae* not susceptible to levofloxacin were isolated at a rate of 67.1%. Therefore, from the result of our surveillance, it is assumed that ceftriaxone and spectinomycin are effective for treatment of gonococcal infection.

In fact, in Japanese guidelines, the JAID/JSC guidelines to clinical management of infectious disease 2017 and sexually transmitted infections, diagnosis and treatment guideline 2016 by Japanese Society for Sexually Transmitted Infections, it is recommended as follows : first choice is ceftriaxone 1g intravenous drip infusion in a single dose, second choice is SPCM 2g intramuscular injection in a single dose for treatment of gonococcal urethritis and cervicitis.

Although ceftriaxone resistant *N. gonorrhoeae* appeared, is this recommendation correct? One of the methods for predicting the efficacy of treatment of gonococcal infections is “Therapeutic time” by Moran et al. At a present the MIC<sub>90</sub> of ceftriaxone against *N. gonorrhoeae* is 0.125mg/L in Japan. Therefore, the therapeutic time of single dose of ceftriaxone 1g is 58.56 hours, and an efficacy rate of 95% or more against gonococcal urethritis, cervicitis and pharyngeal infection can be expected. Even if the strain having 0.5mg/L of MIC against ceftriaxone which is rarely isolated in Japan increases and MIC<sub>90</sub> reaches 0.5mg/L, therapeutic time is 44.4 hours and it is an effective treatment. Indeed, Ito et al reported that single dose of ceftriaxone 1g for gonococcal urethritis is nearly 100% effective rate.

However, it is undeniable that the possibility of antimicrobial resistance of *N. gonorrhoeae* further progressing in the future. Therefore, development of new antimicrobial agent and reuse of conventional drugs should be done. In order to use conventional drugs, it is also necessary to develop point of care testing (POCT) to detect the presence or absence of drug resistance. Education on sexually transmitted infections is also important.

## 教育講演 (英語) 14

### Activities of the AMR Clinical Reference Center

National Center for Global Health and Medicine  
Hospital

Norio Ohmagari

Increased antimicrobial resistance (AMR) in bacteria has been spreading globally since the 1980's, in the context of the inappropriate use of antimicrobial agents in humans. In response, the first National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) was established in Japan in April 5, 2016. According to this action plan, the National Center for Global Health and Medicine was put in charge of a program to summarize clinical information on AMR, and to provide healthcare professionals, etc. with on-line information and training opportunities. For this reason, the AMR Clinical Reference Center was established at the Disease Control and Prevention Center to facilitate the smooth implementation of the program.

The AMR Clinical Reference Center consists of 3 offices: the Clinical Epidemiology Office, the Pharmacoepidemiology Office, and the Information/Education Support Office. The AMR Clinical Reference Center's Clinical Epidemiology Office is in charge of services related to clinical epidemiology, based on the action plan on antimicrobial resistance (AMR), and works to establish surveillance related to infectious diseases in hospitals and AMR, and to support regional cooperation. In addition, at the request of hospitals and public health centers, this office also provides on-site support for countermeasures against AMR outbreaks that occur in Japan. Furthermore, it also establishes and maintains a J-SIPHE database for the provision of related information, by collecting statistical data from participating hospitals in Japan on clinical practice for infectious diseases, antimicrobial resistant bacteria, healthcare-associated infections, amounts of antimicrobial agent used, the appropriate use of antimicrobial agents, etc.

The Pharmacoepidemiology Office analyses large-scale databases such as NDB, the sales volumes of antimicrobial agents, and data collected from individual hospitals, in order to clarify the regional and national situation regarding AMR in Japan, and provide results concisely, with the aim of promoting measures against AMR.

The Information on Measures against AMR/Education Support Office is in charge of a wide range of services related to information and education, including the preparation of AMR training sessions and guidelines for healthcare professionals, and compiling educational materials for the public, based on the action plan on AMR. In addition, this office is working on providing information

on the website, etc. as well as e-learning opportunities. The Information/Education Support Office aims to enhance public awareness of AMR and the appropriate use of antibiotics, and is implementing measures through various channels and methods in accordance with the AMR guidelines. Furthermore, it is proactively working on compiling various materials for the education of both the public and experts, which is necessary to implement measures against AMR.

#### 教育講演（英語）15

### Drainage for the treatment of intra-abdominal infections

Department of Infectious Diseases, Hiroshima University Hospital

Hiroki Ohge

Drainage is one of the treatment of choice for patients with intra-abdominal infections. As efficacy of antibiotic treatment is not expected in case of abscess, drainage should be considered. To determine the indication of drainage, intra-peritoneal fluid must be distinguished if it's abscess or ascites. Findings of enhanced computed tomography (CT) is helpful to diagnose the abscess as the wall of fluid collection is enhanced in such case. CT-guided drainage is indicated to avoid injury of intra-abdominal organs such as vessels or bowel.

When content of abscess cavity is aspirated, culture sample should be collected near the abscess wall, not center of abscess, as bacteria is well recovered. A bottle for anaerobic culture make higher sensitivity of anaerobic bacteria. If such bottle is not available, the specimen should be sent to laboratory immediately.

Another indication of drainage in cases with intra-abdominal infections is bowel obstruction. Obstructed intestine should be considered as a kind of abscess. Bacterial translocation originated from such bowel may cause a bacteremia. Drainage using long tube is effective treatment for bowel obstruction.

A choice of antibiotics is based on a culture result of drainage specimen. The abscess is originated from colon or rectum, enterobacteriaceae are usually isolated. While these organisms are targets of antibiotic treatment, if *Enterococcus* species and *Candida* species are isolated, requirement of antibiotic coverage is not easy to decide. Anaerobic bacteria should be covered in many cases of intra-abdominal abscess, even anaerobe is not isolated.

#### 教育講演（英語）16

### Challenges to discovery and development of new antimicrobial agents, and incentives to promote the antimicrobial R & D against AMR

Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.

Keiji Hirai

The discovery of penicillin by Fleming and streptomycin by Waksman, and development of sulfonamides by Domagk during the first half of the twentieth century revolutionized the treatment of bacterial infections.

The discovery of further drug classes, [e.g. aminoglycosides (1944), tetracycline (1945), cephalosporins (1948), macrolides (1949), glycopeptides (1956), quinolones (1961), and carbapenem (1976) ] and derivatives of these drugs during the so-called "Golden era of antibacterial drug discovery" has led to widespread therapeutic use of antimicrobials. Consequently, antibacterial chemotherapy has become an important integral component of medical practice and contributed significantly to the health of modern society and an increase in life expectancy.

However, since 1980s, drug-resistant bacteria have continued to emerge and spread globally due to misuse and overuse of antimicrobials, and currently the antimicrobial resistance (AMR) become significant threat to human and animal health, food safety, and global security and economy. AMR reduced the effectiveness of treatment for infectious diseases by existing antimicrobials and will represent a step backward in modern medicine to the pre-antibiotic era.

New antimicrobial agents against AMR pathogens are urgently needed, however, current development pipeline is weak and not enough to keep up with pace of emergence of resistance. Over the past two decade, many pharmaceutical companies withdrew from antimicrobial R & D due to scientific challenges (hard to discovery of new class agents and new targets), clinical and regulatory challenges (hard to clinical trial enrollment and high cost for clinical development), and economic challenges (low return to investment). To overcome these challenges, several push and pull incentives are currently working on supporting drug-discovery researches against AMR, reducing clinical and regulatory burden, and extending market exclusivity in USA and Europe. These innovative incentives become very important strategy to facilitate and promote the antimicrobial R & D and to strengthen the future development pipeline of new agents against AMR globally.

#### 教育講演（英語）17

### Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae : epidemiology, diagnosis and treatment

Departments of Microbiology and Infectious Diseases, Fujita Health University School of Medicine

Yohei Doi

Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) is gen-



erally considered one of the most problematic antimicrobial-resistant pathogens due to limited treatment options available and high mortality associated with infection. Much research has been conducted into the epidemiology, diagnosis and treatment of CRE, with a focus on carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE). Nevertheless, the epidemiology of CRE in Japan differs vastly from that in Europe and the United States where most of the literature on CRE originates. The most frequently encountered species of CRE appears to be *Enterobacter* spp. in Japan, whereas *Klebsiella pneumoniae* is the most common species elsewhere including the rest of East Asia, and the predominant carbapenemase in Japan by far is IMP-type metallo-beta-lactamases whereas KPC-type carbapenemases and, to a lesser extent NDM or VIM-type metallo-beta-lactamases and OXA-48-type carbapenemases, are the common enzymes outside Japan. These differences have significant implications when considering diagnosis and management of CRE infections in Japan. The objective of this session is to understand the unique epidemiology of CRE in Japan, recognize how to put the data surrounding CRE from outside Japan into the right context, and identify gaps in knowledge that need to be addressed locally.

#### 教育講演 (英語) 18

##### Findings regarding streptococcal isolates and its infections obtained through the international collaborative study

Laboratory of Infectious Diseases, Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University

Takashi Takahashi

Beginning around 2000, invasive infections (i.e., bacteremia with unknown foci, cellulitis, arthritis, pneumonia, meningitis, infective endocarditis, necrotizing fasciitis, and streptococcal toxic shock syndrome, etc) caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) as well as *S. pyogenes* and *S. agalactiae* have been reported increasingly worldwide. On the other hand, many foreigners for their travel and business, in particular from the East Asian countries (Korean, China, Taiwan, and others) are coming to Japan year by year. Therefore, I guessed that there might be similarities or differences in the findings of streptococcal isolates and its infections obtained through the international collaboration between the Asian country and Japan.

The molecular characterization of SDSE has not yet been performed in Korea. Our international research aimed to find the differences or similarities in the clinical features, molecular epidemiological findings, and anti-

microbial resistance patterns of SDSE from Korea and Japan. SDSE isolates were collected from Korea ( $n = 69$ ) from 2012 to 2016 and Japan ( $n = 71$ ) from 2014 to 2016. Clinical characteristics, *emm* types, and sequence types (STs) were compared. Microdilution tests were done using different antimicrobials, and their resistance determinants were examined. Median ages were 69 years in Korea and 76 years in Japan. The most common underlying diseases were diabetes and malignancy. Blood-origin isolates comprised 36.2% and 50.7% of Korean and Japanese isolates, respectively; mortality was not different between the two groups (5.8% vs. 9.9%,  $p = 0.53$ ). Among Korean isolates with 20 different combined ST-*emm* types, ST127-*stG245* ( $n=16$ ), ST128-*stG485* ( $n = 10$ ), and ST138-*stG652* ( $n = 8$ ) were prevalent. Among Japanese isolates with 29 different combined types, ST17-*stG6792* ( $n = 11$ ), ST29-*stG485* ( $n=7$ ), and ST205-*stG6792* ( $n = 6$ ) were prevalent. Resistance rates to erythromycin, clindamycin, and minocycline were 34.8%, 17.4%, and 30.4% in Korea and 28.2%, 14.1%, and 21.4% in Japan, respectively. SDSE infections commonly occurred in elderly persons with underlying diseases. There was a significant difference in the distribution of ST-*emm* types between the two countries. Antimicrobial resistance rates were comparable with significantly different frequency of resistance determinant such as *erm* (A) in each country.

Based on my experiences of this international collaboration, I would like to inform the participants, especially young medical doctors and researchers, about important items to complete it and to publish its data under the different circumstances.

Acknowledgment: I wish to do special thanks to Prof. Sunjoo Kim (Department of Laboratory Medicine, Gyeongsang National University College of Medicine, Korea) for his friendly partnership to complete our study.

#### 教育講演 (英語) 19

##### The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infections

Department of Infectious Diseases, St. Marianna University

Hiroyuki Kunishima

*Clostridioides difficile* infection (CDI) is an anaerobic bacterial infection that is most often encountered as a healthcare-associated infection in Japan and overseas. Virulent strains of *C. difficile* that produce high levels of toxins, such as the PCR ribotype 027 and 078 strains, have been noted particularly in the US and Europe, and a CDI is often encountered as a community-acquired in-

fection or as a healthcare-associated infection. A patient's prognosis is greatly related to whether an infection is caused by *C. difficile*, and *C. difficile* produces spores that are alcohol-resistant, so a CDI poses a major problem as an infection that can be transmitted nosocomially. The Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) issued guidelines on treatment of a CDI in 2010, and the guidelines of the SHEA and IDSA were revised in 2017. The guidelines were published in Japan by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Association for Infectious Diseases in October 2018.

The Japanese guidelines consist of flowcharts for *C. difficile* testing and treatment, general information, clinical questions, and drug information. The testing flowchart recommends collecting specimens with a score  $\geq 5$  on the Bristol Stool Scale. Culturing, GDH and toxin testing using a rapid diagnostic kit, and NAAT can be used to test for a CDI. In the future, these techniques could be used to test for a CDI in clinical settings in Japan. The Japanese guidelines differ from the IDSA/SHEA and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines in several respects. In addition to identifying and reducing risk factors, the Japanese guidelines recommend metronidazole as the treatment of choice for non-severe cases based on meta-analyses and they recommend approaches such as anti-CDI drugs, a drug for prevention of recurrence, and probiotics.

Formulation of the Japanese guidelines should result in further compilation of various forms of evidence regarding the epidemiology and bacteriology of a CDI, its diagnosis and treatment, AS, and infection control and also lead to revisions of those guidelines.

#### 教育講演 (英語) 20

##### Strategy of Infection Prevention and Control in Japan

Department of Infectious Diseases/Department of Infection Control and Laboratory Diagnostics, Tohoku University Graduate School of Medicine

Mitsuo Kaku

Infection prevention and control is the most important issue in all the healthcare facilities in the world. In Japan, we have experienced many outbreaks due to antimicrobial resistant organisms (ARO) and viral infectious diseases (Influenza etc.).

So now, in Japan, we are doing to make efforts to control of infectious diseases in each level, which is the governmental level, the academic society level and the healthcare facility level.

In the governmental level, the Ministry of Health, La-

bour and Welfare Council of Infection Control Experts propose and advise several strategies for infection control in healthcare facilities. The surveillance and reporting system of infectious diseases are performed according to the Infectious Diseases Control Law by the Infectious Disease Surveillance Center in the National Institute of Infectious Disease (NIID) and also NIID send the Field epidemiologist for the support and investigation when outbreaks occur in the healthcare facilities.

In the academic society level, 4 professional academic society related to the issue of infection prevention and control (Japanese Association for Infectious Diseases, Japanese Society for Infection Prevention and Control, Japanese Society of Chemotherapy and Japanese Society for Clinical Microbiology) cooperate to hold the special seminar for infection control in every year, and also cooperate to establish several proposal and guidance. In addition, certification of Infection Control Doctor (ICD) by the Joint Commission consisted of 22 academic societies started in 1999 in order to increase the number of ICDs interested in hospital infection control.

In the healthcare facility level, the infection control team (ICT) has been organized to take responsibility for infection control and this ICT play a great role for infection prevention and control and they perform the surveillance, making manual and teaching materials, intervention, outbreak response and education. And also, new trial for establishing the regional infection control network which link the medial facilities has been performed.

#### 教育講演 (英語) 21

##### Current status and background of drug-resistant bacteria in Asia

Department of Infection Control and Prevention, Osaka University Hospital

Kazunori Tomono

Drug-resistant bacteria remain the cause of high morbidity and mortality in both developed and developing nations. Although drug-resistant bacteria, especially carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE), have been increasingly prevalent in Asian countries, the importance of drug-resistant bacteria varies from country to country.

First of all, when considering the importance of drug-resistant bacteria in the target country, it is necessary to evaluate the medical environment in that country. Assuming that infant mortality rate is one of the indexes of medical developments comparing Asian countries with Japan, current situations in Thailand and Myanmar are similar to situations that were observed in Japan thirty years ago and 60 years ago respectively. If medical stan-

dards are different, the importance of drug-resistant bacteria also changes naturally between countries. This is the case currently occurring in many Asian countries, and the development of economics and medical care is necessary before undertaking nosocomial infection control measures.

Next, in order to better understand the current situation of drug-resistant bacteria in Asia, extensive knowledge of the society other than healthcare of each country is necessary. During surveillance in one of the Asian countries, we were able to obtain CRE isolates carrying the same carbapenemase-encoding plasmids from both hospital and regional wastewater. This finding makes the current situation even more serious, as another issue is raised considering the drug-resistance of Enterobacteriaceae. Intestinal bacteria are universally present in the environment, mainly in the water systems of the community, supporting and emphasizing the need to prioritize the improvement of living infrastructure, including sewerage, in order to prevent the advent and control the spread of drug resistant bacteria in Asian countries.

Furthermore, from the viewpoint of nosocomial infection, I would like to point out the problems of human and economic resources in each country. We must understand the current situation that in most Asian countries medical professional staff are scarce and this has led to patients' family members, with poor knowledge of medical care doing nursing duties in hospitals. Partly, this could necessitate nosocomial infections. I would, therefore, like to point out that maintaining a good nurse-patient and/or doctor-patient ratio is one of the prerequisites to controlling the spread of drug-resistant bacteria. This could be achieved by simply increasing the number of nursing and medical schools.

That is, the emergence, particularly the endemicity of drug-resistant bacteria in a country, is a reflection of the society itself and I would like to emphasize that it cannot be understood even by considering under Japanese common sense.

#### 教育講演 (英語) 22

##### Recent advances of pathogenesis, diagnosis and treatment of aspergillosis in Japan

Department of Infectious Diseases, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences<sup>1)</sup>, Infection Control and Education Center, Nagasaki University Hospital<sup>2)</sup>

Koichi Izumikawa<sup>1)2)</sup>

Aspergillosis is a fatal infection and presents different clinical features depending on the immune status and/or underlying diseases of the patients. Invasive pulmonary

aspergillosis may occur in neutropenic patients caused by various immunosuppressive agents and anti-cancer agents. Chronic pulmonary aspergillosis (CPA) including aspergilloma may occur in patients with mycobacterium sequelae, bronchiectasis and others. Since the number of pulmonary tuberculosis patients used to be very high in Japan and still indicates relatively high prevalence, the potential number of CPA patients may be higher than we expected. CPA and non-tuberculosis mycobacterium infection are considered as most refractory pulmonary infection and 5-year survival rate of CPA is reported as 50%. Because of such background, various basic and clinical studies, and few clinical trials have been conducted in Japan and novel findings are indicated from Japanese studies. For instance, chronic progressive pulmonary aspergillosis, a new clinical nomenclature of CPA, have been proposed and posted on Japanese guideline and widely recognized. Two clinical trials comparing micafungin versus intravenous voriconazole, and liposomal amphotericin B versus intravenous voriconazole among CPA patients were also conducted and new evidence of intravenous antifungals against CPA was established only from Japan. On the other hand, CPANet, new CPA study group and patient registry system have been currently launched in Europe. Furthermore, azole-resistant *Aspergillus* spp. have been also focused and it influences the management of aspergillus infection. It is important to establish the global network of CPA studies and such network may promote understanding of CPA.

In this lecture, novel findings regarding pathogenesis, diagnosis and management of CPA mainly established from Japan will be presented.

#### 教育講演 (英語) 23

##### Current status and future on nontuberculous mycobacteriosis

Keio University School of Medicine, Center for Infectious Diseases and Infection Control

Naoki Hasegawa

Nontuberculous mycobacterial (NTM) diseases are caused by mycobacteria other than *M. tuberculosis* complex, which are found in the various environmental sources. A series of recent report evaluating their epidemiology using the latest diagnostic criteria by ATS/IDSA announced in 2007 demonstrated that pulmonary diseases due to NTM are increasing, while the reasons for these tendencies remains to be known. Especially the incidence rate of NTM pulmonary diseases in Japan was reported to have already exceed that of culture-confirmed tuberculosis, reaching 14.7/100,000 person-year. And it is estimated that prevalence rate is approxi-

mately 100/100,000 person-year and around 2,000 patients are to annually die of pulmonary NTM diseases in Japan. Another recent clinical problems are the emergences of various healthcare-associated infectious diseases due to NTMs mainly complicating soft tissues of various body sites, indicating entry of NTM to human body is not limited to airway.

Currently available microbiological examination does not necessarily meet requirements by clinicians in the several respects such as identification and drug sensitivity tests which are important for proper management of the diseases. In addition the most important and difficult but not unsolved clinical questions after diagnosis are on treatment including when to start chemotherapy and until when it has to be continued, and what is the most appropriate chemotherapeutic regimen against them. Thinking of NTMs are habitats in natural environments, it is not surprising they are highly resistant against many antimicrobial agents, suggesting they are really in the center of worldwide issue of antimicrobial resistance, explainable for that there is few medicine effective against NTMs. Some of reasons responsible for these issues are a lack of detail knowledges regarding pathophysiology of NTMs and their related infectious diseases, including relation between infection and development of disease and natural clinical course of the diseases. As a result currently no appropriate biomarker is available except microbiological and radiological measurements.

Now it is time to promote research focusing on NTMs independently or comparing with M tuberculosis, from various aspects such as microbiological and immunological points of view to elucidate the NTM-specific pathophysiology to develop novel effective anti-mycobacterial agents or host-directed immunomodulatory strategy including vaccine. While distribution of NTM species causing infectious diseases are geographically different, it is needed to perform world wide collaborative study to promote better understanding of the disease and find more effective measure to manage patients suffering from these diseases.

#### 教育講演（英語）24

##### Mechanisms and management of Influenza and its related pneumonia

Division of Infectious Diseases and Infection Control, Faculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University

Masafumi Seki

Influenza-related pneumonia is an important complication of influenza, and it has been suggested that excessive inflammatory reactions, including “cytokine storm”,

may contribute to the mechanisms underlying severe pneumonia.

Human data and mouse model which co-infected with influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* show increased severity of illness caused by the elevation of cytokines/chemokines, and mice with genetic knock-out of immune molecules such as Toll-like receptor-related IRAK-M also show hyper-immune responses and reduced survival following influenza virus infection. Such findings suggest that innate immune responses and excessive neutrophil activation might be related to severe inflammatory changes in the lungs, and immunomodulatory therapy, including macrolides, may thus be effective against severe influenza-related pneumonia.

In Japan, we had five anti-influenza agents and could choose each agent dependent on influenza and pneumonia severity. Among them, laninamivir is the most popular and inhaled one dose for mild to moderate patients. Peramivir can be administered by drip infusion, and used not only for the most severe patients, but also for the ambulatory outpatients who have some medical issues. In addition, new anti-influenza agent: ‘Baloxavir marboxil’ which is Cap-dependent endonuclease inhibitor has been started to use. The insurance system supports early administration of them with antibiotics, and as a results, we might be able to have very low influenza-related mortality.

Today, our management style for influenza, including vaccination and infection control team activity, will be introduced.

#### 教育講演（英語）25

##### Disseminated cryptococcosis

Department of Chemotherapy & Mycoses/Leprosy Research Ctr., National Institute of Infectious Diseases

Yoshitsugu Miyazaki

Cryptococcosis is an invasive fungal infection occurring worldwide and is primarily caused by the environmental yeast species *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. Although the most common form of cryptococcal disease appears as a pulmonary disease, about 10% of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients progress to meningoencephalitis, a common form of disseminated cryptococcosis. Corticosteroid is a known risk of dissemination according to a retrospective non-HIV study. Continuing surveillance in Japan revealed another risk factor, advanced age. Since disseminated cryptococcosis is often fatal in the elderly, some prophylaxis may be considered in aged patients with high risk.

As previously stated, seriousness of the disease de-

pend of patients' immune status. Immune reconstitution syndrome (IRIS) is also a serious complication in patients of HIV. Careful induction of antiretroviral therapy is required to prevent paradoxical IRIS.

Diagnosis of cryptococcosis is usually done by a quick method of capsule antigen detection with serum or cerebrospinal fluid (CSF). Once CSF is drained, Indiana ink stain is useful to confirm the encapsulated yeast. Treatment of disseminated cryptococcosis is performed with a combination of amphotericin B preparations with flucytosine. We recently found a novel immune cell population, which work as tissue resident memory in the lung. Immune regulation could be applied for prophylaxis and treatment of the disease in near future.

#### 教育講演 (英語) 26

### International spread of antimicrobial resistant *Neisseria gonorrhoeae*

National Institute of Infectious Diseases

Makoto Ohnishi

Gonorrhea is a sexually transmitted infection (STI) caused by *Neisseria gonorrhoeae*, and it is a major public health priority globally. WHO estimated that there were 78 million cases among adults worldwide. Since the introduction of antimicrobial treatment, resistance has rapidly emerged to all previous first line drugs. Currently, in most countries, the injectable extended-spectrum cephalosporin, ceftriaxone, is the only remaining empiric monotherapy for gonorrhea. However, the ceftriaxone resistance has been verified in many countries. Consequently, dual antimicrobial therapy, mainly ceftriaxone plus azithromycin, is recommended in several countries.

In this lecture I will introduce two recent topics. The first topic is an international transmission of ceftriaxone-resistant clone. During 2015-2017, we identified six ceftriaxone-resistant gonococcal isolates through our surveillance systems in Kyoto, Osaka, and Hyogo. These strains had a ceftriaxone resistant determinant, *penA*-60.001. Detailed genomic analysis suggested that the Japanese isolates FC460, FC498, KU16054, KM383, KU17039 and the four international isolates from Australia, Canada, and Denmark were descendants of FC428. I will explain the detailed genomic analysis data, which showed the initial clonal expansion and subsequent international spread of the ceftriaxone-resistant gonococcal strain FC428 from Japan. FC428 and its evolving descendants show some genomic diversity, suggesting multiple genetic sub-clades are already spreading internationally.

The second topic is emergence of its evolved type, which resist to both ceftriaxone and azithromycin, re-

ported by Eyre DW et al. (Euro Surveill 2018; 23.) Although the ceftriaxone and azithromycin double resistant strain possessed *penA*-60.001, the resistant strain was phylogenetically different from FC428 and FC428-like strains which are internationally spread ceftriaxone resistant clones. Our preliminary investigation suggests that the double resistant clone emerged by a horizontal gene transfer of *penA*-60.001. Also, with the knowledge now known, I would like to explain a possible scenario for an emergence of ceftriaxone resistance *N. gonorrhoeae*.

#### 教育講演 (英語) 27

### *Candida auris* : The first pandemic AMR fungal pathogen, current status and control

Medical Mycology, Graduate School of Medicine,  
Teikyo University

Koichi Makimura

*Candida auris* is an emerging multidrug-resistant yeast. It was first described in Japan in 2009 by my research group. The first strain and most of its followings in Korea were isolated from human ear canals; however, it has since caused healthcare-associated outbreaks around the world, including hundreds of cases in the United States and European countries. This pathogen poses a significant threat to the human given its antifungal resistance, high mortality rate (estimated 30-60%), and rapid geographic spread over the last few years. Misdiagnosis is still problematic, causing delays in outbreak detection and implementation of infection control measures. Diagnostics are crucial for efforts aimed at controlling *C. auris*. The most commonly used methods cannot identify *C. auris* at all, while recently developed specialized techniques have considerable shortcomings regarding cost, labor or time. We developed a *C. auris* specific Loop-mediated isothermal amplification method (LAMPauris). The technique is promising because it is cost-effective and provides timely results. Evaluation of this method with spiked samples and limited clinical specimens showed promising outcome (Yamamoto et al., 2018). However, it needs further assessment with outbreak-associated isolates as well as clinical samples, which are not available in Japan. An efficacy study examining clinical and environmental samples is ongoing in an endemic country. This technique is estimated to save clinicians' time through avoiding cultivation steps, allowing an early diagnosis. Recently, portable LAMP amplification equipment has been made commercially available. Thus, it is expected to ease the LAMP assay, enabling a large-scale and field surveillance. Overall, LAMPauris is particularly valuable for *C. auris*, a pathogen that is an essential target of environmental control in

health care facilities. Updated information above will be discussed.

#### 教育講演 (英語) 28

### Social Contribution of Japan Infection Prevention and Control Conference for National and Public University Hospitals

Center for nutrition support and infection control, Gifu University Hospital

Nobuo Murakami

With the backgrounds of outbreaks such as MRSA, VRE, Tuberculosis, *Serratia* etc., undefined domestic infection control guidelines and inadequate surveillance regime, as a subordinate to the conference of the hospital directors of the National University Medical College, the National University Hospital affiliated hospital infection control council was established in Nagoya in October 2000. In addition, under the official participation of public universities and national defense medical college in October 2011, it has renamed the present Japan Infection Prevention and Control Conference for National and Public University Hospitals (JIPCC-NPUH; “Kokkokyo”), and it has reached the present.

The first president was Professor Jun Takezawa of Nagoya University, the second generation is Professor Satoshi Ichiyama of Kyoto University, and from 2014 the presenter took over the chairman of “Kokkokyo”. “Kokkokyo” consists of four working groups (surveillance, guidelines, education, occupational infection prevention and control), five professional societies (doctors, nurses, pharmacists, clinical laboratory technicians, dental care) and four ad hoc working groups (clinical research / data integration, mutual check, contribution evaluation of ICT activities, infection control during disaster). We have been making the maximum goal of announcing deliverables that can be disseminated/contributed to society in the field of hospital infection prevention and control.

Since FY 2014, we have continued our activities to further contribute to the improvement of infection prevention and control quality in Japan, with the slogan “Following and succeeding to the next stage”. We cited the three major objectives of strengthening the infection prevention and control system (at least two full-time positions in each ICT member), nurturing the next generation (establishing a collaborative educational system with own facility staff and other facilities), and regional leadership.

Furthermore, from FY 2017, we have newly established two ad hoc working groups (AMR correspondence with AMR-CRC based on the AMR action plan laid down

by the government, and inter-universities collaboraton (including disaster response). In addition to promoting ICT activities by members of the dental health care team, we are working to strengthen and develop our activities. In this lecture, I will introduce the details of these activities, and I would like to show the social contribution that “Kokkokyo” have done so far and the future issues.

#### 教育講演 (英語) 29

### Activities of Private Medical University Hospital Infection Control Council

Executive director of Private Medical University Hospital Infection Control Council

Yasushi Nakazawa

Private Medical University Hospital Infection Control Council was founded in 2010 as an organization of the Japanese Medical College Association, triggered by the outbreak of resistant bacteria at several university hospitals. A similar council has already been established at the National Hospital attached hospital as a good example. Main activities include holding annual general meetings, mutual rounds between facilities, support for outbreaks, and working group activities of medical professionals such as doctors, nurses, pharmacists, and clinical laboratory technicians. The private university has 79 hospitals nationwide and plays a leading role in infection control in each region. Therefore, I believe that cooperation by a private medical university hospital can contribute to improving infection control in prevention of nosocomial infection in Japan.

#### 教育講演 (英語) 30

### Controversies of guidelines for urinary tract infections

Department of Urology, Hyogo College of Medicine

Shingo Yamamoto

Uncomplicated cystitis is defined as acute, sporadic or recurrent cystitis limited to non-pregnant, premenopausal women with no known relevant anatomical and functional abnormalities within the urinary tract or comorbidities. In Europe, fosfomicin trometamol, pivmecillinam, and nitrofurantoin, are considered as drugs of first choice. Alternative antimicrobials include trimethoprim alone or combined with a sulphonamide, but penicillins with a beta-lactamase inhibitor (BLI) and oral cephalosporins are, in general, not effective as short-term therapy and are not recommended for empirical therapy due to ecological collateral damage, but may be used in selected cases. Despite lower resistance rates in certain countries, fluoroquinolones are not considered first choice as well because of adverse effects including

negative ecological effects and selection for resistance.

In contrast, in Japan, fluoroquinolones may be first choice in premenopausal women with acute cystitis when the causative bacterium is unknown or confirmed to be gram-positive cocci since gram-positive cocci, such as *Staphylococcus saprophyticus*, are isolated relatively frequently, while penicillins with a BLI or cephalosporins are recommended when the urine examination results reveal a gram-negative rod infection. As compared with premenopausal women with acute cystitis, the frequency of isolation of gram-positive cocci is low and isolated *Escherichia coli* organisms show a high rate of fluoroquinolone resistance in postmenopausal women. Therefore, penicillins with a BLI or cephalosporins are recommended as first choice, while fluoroquinolones should be selected when the presence of gram-positive cocci has been confirmed. Oral antimicrobials, such as faropenem and fosfomycin calcium, are used when ESBL-producing bacteria have been detected or are suspected.

However, a number of studies of fluoroquinolone-resistant *E. coli*, ESBL-producing bacteria, and multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* have recently been presented, thus restrictions regarding use of fluoroquinolones and cephalosporins are considered necessary in Japan, too. Medical workers are strongly advised to use antimicrobials properly with the possibility of "collateral damage" in mind, since the cause of such spread of resistant bacteria is none other than the result of inappropriate use of conventional measures against infections and antimicrobials.

#### 教育講演 (英語) 31

### Resolution on Sepsis ; What does the World do and what does Japan do for it?

Critical Care Medicine, National Center for Child Health and Development

Satoshi Nakagawa

Sepsis is the silent killer. According to the Japanese statistics, the annual deaths by sepsis are around 11,000. However, if the data of the United States of America or of the United Kingdom are applied to Japan, the deaths related to sepsis may exceed 100,000. Sepsis death is common in elder population. Besides deaths, sepsis causes various problems on survivors. As post-intensive care syndrome (PICS) is gaining its attention in the field of Critical Care, sepsis is considered as a typical example to cause PICS, which is illustrated the combination of physical disabilities, cognition problems and dysfunctions in mental health, which requires long-term medical and social support. As Japan is the leader of aging society and sepsis is common in elder population, resolution on it

is required to improve mortality as well as to provide the care for long-term sequelae in survivors.

Global Sepsis Alliance (GSA) was launched in 2010 with five founding federation/societies, including three critical care federations, to resolve this global problem. GSA promotes public awareness on sepsis through the World Sepsis Day, September 13 every year, as it is difficult for the public to recognize it, unlike myocardial infarction or cerebral stroke. GSA also has worked with the various levels of governments, so that sepsis is recognized as the health policy matter. As the consequence, World Health Assembly adopted the resolution on sepsis as one of the global health priorities in 2017.

Japanese Society of Intensive Care Medicine (JSICM) joined GSA in 2012 and JSICM launched GSA committee in the following year. The GSA committee has hosted World Sepsis Day in Japan since 2013 and created a website on sepsis, "敗血症.com." However, its activity based on a single medical society is limited. Now JSICM, Japan Association of Acute Medicine (JAAM) and Japanese Association for Infectious Diseases (JAID) will work together to solve the nation-wide problems with sepsis and these three medical societies will also work with the government to evaluate its burden and improve health care system for this.

#### シンポジウム 1 : AMR 対策アクションプランの検証

##### 1. 一次医療機関における AMR 活動の検証

中浜医院

中浜 力

外来抗菌薬は今や抗菌薬総消費量の90%を占め、その約70%を一次医療機関すなわちプライマリケア(PC)医が処方していると予想される。そこでPCにおけるAMR対策は重要であることが理解されるが、かつてその対策を講じるに際して、検証が必要なポイントが2つ存在した。それは「PC医は勤務医に比較して過剰に抗菌薬を処方しているのか?」と「その結果、PC領域では薬剤耐性菌の分離頻度が高いのか?」である。そこで「かせ症候群」に対するPC医と勤務医の612名アンケート調査では、PC医の方がやや抗菌薬の処方比率は高いものの、両群は近似した処方行動であった。また主要な耐性菌4菌種78,000株の10年間の耐性率と耐性動向も、2群間では近似していた。すなわちPC領域のAMR対策に際しては、PC医と病院外来医と区別する必要はなく、外来医療として統一することが妥当と考える。その理由としては、ここ30年間の感染症教育の効果、若手医師のPCへの参入、インターネットでの情報流通の発達、またメディアの医学情報の反映があると考えられる。

また新たな観点として、50%を超える医師が適応外でも患者からの抗菌薬処方の強い希望に押し切られて、抗菌薬を投与している現状も確認されている。これは未だに国

民の間に盲目的な抗菌薬信奉が存在しており、そこで国民への AMR 問題の正しい情報提供と抗菌薬に対する意識啓発の優先度がいかに高いものかが理解される。しかし一方で、70% の医師が抗菌薬の適正使用は耐性菌抑制に影響があると回答し、さらに 40% の医師が今後は適正使用を考慮して抗菌薬投与を減らすと回答しており、これら医師群から AMR の意識変革が始まれば、早期からの対策効果が期待できる。事実、具らは全国の全抗菌薬の販売量が 2013 年に比較して、AMR アクションプラン発表 1 年後の 2017 年にはすでに 7.8% 減少しており、中でもセファロスポリン薬、フルオロキノロン薬、マクロライド薬は 9%～14% 減少していると発表している。

その他にも PC 領域と密接に関係している高齢者収容施設では、流行感染症としてインフルエンザに次いで薬剤耐性菌感染症が多い現実がある。しかし感染症対策がまだ十分とは言えない高齢者施設も多く、また高齢者施設からの患者転院による耐性菌拡散も否定できず、現状では施設内流行対策の公的・専門的サポートが急務と考える。

外来診療での AMR 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。実臨床的な対策案としては、耐性菌問題の説明資料配布、診断技術の向上、迅速診断キットによる鑑別診断と検出限界の理解、セフェム薬、マクロライド薬、キノロン薬以外の治療薬への置換、抗菌薬投与法の工夫、各種ワクチンによる感染症抑制、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。これら外来アクションプランが広く実施された時には、AMR 問題への実効性は高いものと期待できる。

## 2. 市中三次救急病院において AMR 対策アクションプランを通して見えたこと

津山中央病院総合内科・感染症内科

藤田 浩二

当院は約 30 万人の医療圏をカバーする岡山県北部で唯一の救命救急センターを有する三次急性期病院である。2016 年より国の主導で AMR 対策アクションプランが動き出したことを受け、当院も 2017 年 4 月より感染症内科を立ち上げることになり、感染症内科医師、薬剤師、感染管理ナース、細菌検査技師の 4 職種からなる AST および ICT の活動が本格的に始まった。

AST の主な活動内容としては、血液培養陽性患者の全例併診、熱源の相談、抗菌薬選択の相談、許可制抗菌薬使用時の相談、使用時の届け出を義務付けている抗菌薬使用患者の全例フォローおよび長期使用時の助言などが挙げられる。これらの併診患者数は徐々に増加し、現在は毎月約 100 名の新規入院患者の併診患者がおり、常時 70 人ほどの入院患者を併診している。2017 年 4 月以前とそれ以降の活動成果としては主に以下のものを得る事ができた。(1) 抗菌薬に関しては、広域抗菌薬の許可制の強化によりメロペネムの使用量が有意に低下し、アンピシリン、アンピシリン・スルバクタム、セファゾリン、セフメタゾールなど

の狭域抗菌薬の使用量が有意に増えた。抗 MRSA 薬はほぼバンコマイシンに使用が集約された。(2) 培養検査オーダーに関しては、抗菌薬開始時に各種培養検査が適切にオーダーされるケースが増え、培養検査オーダー総数が約 20% 増加した。(3) 各主治医からの熱源の相談に関しては熱源としては肺炎、尿路感染症、カテーテル関連血流感染症、SSI、偽痛風など複雑なものは少なかったが適切な培養が提出されているケースが 3 割程度しかなかったことがわかった。また、見逃されている偽痛風に関しては主治医だけでなく担当ナースも含めて関わるスタッフがほぼ気がついていないこともわかった。これらが病棟の発熱対応に関する教育上重要であることが抽出できた。(4) 見落とされがち、かつ、重症化しやすい疾患に関しては診断件数が増え、壊死性筋膜炎が 7 倍、レジオネラ肺炎が 7 倍、感染性心内膜炎が 2 倍に増加した。院内レクチャーや日々のコンサルテーション業務によるものも含めて院内の感染症診療教育効果が出始めた結果、病院全体での診断精度が上がったためと考えている。また、血流感染症患者の 28 日死亡率は 14% から 12% に低下した。

ICT の主な活動としては、感染対策委員会の運営、環境ラウンド、耐性菌ラウンド、環境培養、手指衛生遵守率のモニタリング、耐性菌保菌患者の把握と対策、アウトブレイク時の対応、各職種への感染管理に関する教育、耐性菌検出率および各種微生物に対する抗菌薬薬剤感受性の把握などが挙げられる。これらの活動を通じて、当院が AMR 対策アクションプランの成果目標を達成できているのか検証してみると、当院の主な微生物の薬剤耐性率は、カルバペネム耐性の腸内細菌を除いてほぼ横ばいで成果目標に達するような変化を起こすことができていなかった。先述のように AST 活動においては、チーム発足から 1 年半程度で順調な成果を出せていたため、これに連動して自動的に院内の耐性菌率が下がると思い込んでいたが、全く期待する結果を得ることができなかった。ICT の活動成果が得られていないことを踏まえて、改めて環境ラウンドに関する分析を行った結果、目立った問題点としては、病室ごとの耐性菌表示率が 50% 程度であり関係スタッフの接触感染予防策への認識不足が背景にあることが判った。また、手指消毒使用量は WHO が推奨する 20 mL/患者・日を達成している病棟は集中治療室を除くと 1 病棟のみであったことも判った。つまり、感染管理対策上極めて基本的な手指衛生と必要な感染予防策がまったく遵守できていないことが露呈した。

シンポジウム当日は、当院の AST 活動、ICT 活動を通じて市中病院で上手く行ったこと、行かなかったことをさらに具体的に紹介したい。

## 3. 医療機関における AMR 活動の検証—国公立大学の現状—

国公立大学附属病院感染対策協議会 AMR 対応ワーキンググループ

大毛 宏喜, 有瀬 和美, 泉川 公一



上地 幸平, 内山 正子, 浦上 宗治  
清祐麻紀子, 潮平 英郎, 竹村 美和  
丹羽 隆, 村上 啓雄

国公立大学附属病院感染対策協議会の AMR 対応ワーキンググループでは、2018 年に協議会会員校を対象に、AMR 対応の現状と問題点について調査を行った。その結果、職種によって AMR 対応における課題が異なること、共通の課題として人材育成が挙げられることなどが明らかになった。

看護師の立場からは各種サーベイランスの実施が活動の基礎となる。しかし多忙な感染対策業務の中では十分なサーベイランスを行うことが困難な場合があり、資格を有する専従・専任看護師の複数配置の推進が求められる。そのためには次世代の感染管理を担う看護師の育成が急務である。

抗菌薬適正使用支援加算における専従職種として薬剤師を届け出た施設は全体の 25% にとどまった。薬剤師の人員不足により、AST (抗菌薬適正使用支援チーム) 活動への関わりに支障を来している施設が多いのが現状である。またアクションプランの成果指標である抗菌薬の使用状況については、会員校間でのデータ比較が従来より行われており、改善の評価が可能となっている。

微生物検査件数は過去 5 年間で上昇の一途を辿っている。特に血液培養検査件数の増加は顕著で、加えて近年の遺伝子検査の導入は臨床検査技師の業務量を増加させている。これに対して人員不足は深刻で、100 病床当たりの臨床検査技師数は 0.7 人と少ない。加えて感染制御認定臨床微生物検査技師 (ICMT) などの資格を有する職員の配置は施設によってばらつきが大きい。人材育成や検査体制にも課題があり、今後の AMR 対策で重点的に取り組むべき課題と考えられる。

会員校に所属する感染症専門医数は平均 4.4 名であった。しかし平均を超える専門医が在籍する大学病院は全体の 3 分の 1 程度と、一部の施設に多数の専門医が在籍するなどの偏在が問題である。しかも専門医資格を有する医師全てが AMR 対応に従事しているわけではなく、人材育成のための取り組みが急がれる。

このように国公立大学附属病院という各地域でリーダーシップを取るべき施設においても、AMR 対応には課題が多い。アクションプランを契機に、人材育成を中心とした具体的な対策を講じることが求められている。

#### 4. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランはどこまで進んだのか

国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター

具 芳明

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランが発表されたのは 2016 年 4 月のことである。アクションプランには 2020 年までの 5 年間で推進すべき項目が記載されている。ともすると薬剤耐性や抗菌薬使用量の数値目標 (成果指標)

が注目されがちであるが、感染症診療・感染防止対策の充実やサーベイランス体制の整備、地域ネットワークによる取り組みの推進など、医療の質の向上につながるさまざまな項目が掲げられている。数値目標の達成だけでなく、アクションプランを通じて安全で質の高い医療を確保し、次の世代につないでいくことが肝要である。

アクションプランは、(1)国民、専門職の教育啓発、(2)薬剤耐性・抗微生物剤のサーベイランス、(3)感染予防・管理、(4)抗微生物剤の適正使用、(5)研究開発の促進、(6)国際協力の 6 分野にわけて記載されている。アクションプラン 5 年間のうち 3 年が過ぎた時点で各項目の進捗がどの程度なのかを振り返り、数値目標の実現や医療の質の向上にどこまで近づけているのか、さらに推進するためには何が必要なのかを検討したい。

#### 5. 薬剤耐性対策基盤の形成と秋田県感染対策協議会の 35 年間の活動

秋田大学大学院総合診療・検査診断学<sup>1)</sup>、秋田県感染対策協議会<sup>2)</sup>、中通総合病院<sup>3)</sup>

植木 重治<sup>1)2)</sup> 面川 歩<sup>1)2)</sup> 嵯峨 知生<sup>1)2)</sup>  
菅原 厚<sup>2)3)</sup> 廣川 誠<sup>1)2)</sup>

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランの制定に伴い、全国的な普及啓発活動を推進するため、内閣官房薬剤耐性対策推進国民啓発会議が設置され表彰事業が行われている。本年は、幸運にも我々が事務局を担当している秋田県感染対策協議会の取り組み「地域包括ケア時代の薬剤耐性対策基盤の形成と 35 年間の活動」が受賞し、本シンポジウムで紹介する機会を頂くこととなった。

感染対策ではネットワーク形成の重要性がとりわけ高く、各地の実情に応じた連携が進んできた。1980 年頃は社会的に耐性菌の出現と院内感染が大きな問題となった時期であるが、秋田県の医療現場でも関心と情報交換のニーズが高まった。そこで 1983 年、秋田大学の海野勝男教授 (当時) が中心となり「秋田県滅菌研究会」が発足した。当初の目的は、①医療施設の協力体制を構築し、消毒・滅菌・医材に関する知識の習得と技術を向上させること、②院内感染防止対策を科学的に探究すること、などであった。その後、取り組む内容がより広範に及ぶことから、会の名称は「秋田県感染対策協議会」と変更され、以来 35 年間にわたる活動を継続している。

本協議会は参加施設を会員とする任意団体であり、現在、県内の病院・老健施設のそれぞれ約 75%・30% が会員となっている。会員施設が職種ごとの役員を任命しており、年に 2 回の役員会が運営や実務者の協議の場になっている。同日に行う研修会はこれまでに 71 回を数え、毎回 100~200 名が参加する。薬剤耐性対策をはじめ、感染管理に必要なテーマで特別講師を招聘するほか、県内の事例を共有する。また、秋田大学を中心とした大規模な細菌の感受性データベース (Akita-ReNICS) を構築し、その情報共有や検討を行ってきた。そのほか、研修医等に対して標的治療の重要性を啓発するためグラム染色実習を行うほ

か、市民に対する教育・啓発活動も行ってきた。

柔軟な運営と継続が可能だったのは、参加施設を会員とした「自前の」組織であったこと、熱意ある有志が事業を引き継ぎ会員がそれを支えたこと、などの要因があげられる。一方で、今後に向け会員施設の拡大、自治体や保健所との連携、多様なニーズへの対応など、継続可能な体制作りへの課題もある。ご参加の先生方との議論・情報共有の機会になれば幸いである。

## シンポジウム 2：整形外科領域の感染症

### 1. 人工股関節置換術における SSI 予防対策と治療—抗菌性連続縫合糸と抗菌薬含有骨セメントを中心に—

藤田医科大学医学部整形外科

森田 充浩

整形外科領域で生体内にインプラントを設置する手術において周術期感染 (Surgical Site Infection : SSI) を回避することは非常に重要である。人工股関節置換術 (THA) では近年最小侵襲外科手術 (Minimal Invasive Surgery : MIS) 法が発展し、組織侵襲を低減させることやドレーン留置の省略、手術時間の短縮を図ることで総合的に術後感染の発生を抑制することにつながると考えられる。当科では現在、Primary THA 症例に対して MIS-Direct Anterior (DA) 法を主に用いているが、その際の筋膜縫合に糸結び (ノット) 操作を必要としない抗菌性連続縫合糸である Stratafix Symmetric PDS Plus、皮下縫合に Stratafix Spiral PDS Plus を用いている。導入以来、THA 術後の SSI 発生を認めておらず、また連続縫合による閉創時間の短縮化といったメリットを経験している。外側大腿筋膜張筋の薄い筋膜に対して Stratafix Symmetric 2-0 を用いた筋膜縫合は処理しやすく、また Stratafix Spiral 3-0 を用いた皮下連続埋没縫合の密閉性は非常に良好で、術創部の閉創パット (Nepilex 等) への早期滲出・汚染も少なく済むため、術後早期リハビリやシャワー浴等を行っているにもかかわらず創管理が非常に良好である。一方、手術部位深部感染である感染人工股関節はいわゆる骨髓炎と同様に難治性である。その理由としては抗菌薬の組織移行性、起炎菌への感受性の問題のほか、インプラント表面のバイオフィーム形成によって治療抵抗性を生じること等が挙げられる。そのため、諸検査により深部感染が明らかとなった場合、通常の経口・経静脈的全身抗菌薬投与の有効性が低下する。これまで持続灌流法による組織洗浄での感染沈静化も試みられてきたが、インプラントを残したままの状態での効果は限定的なものとなり易く、長期にベッド上に拘束される患者の苦痛への配慮も必要であった。これに対して感染インプラントを抜去し、起炎菌に感受性ある高濃度の抗菌薬を徐放できる抗菌薬含有骨セメントを創内に留置して感染の沈静化を図り、二期的に再建を行うことにより感染制御率が高くなることが知られている。特定の抗菌薬を一定量、状況により複数の抗菌薬を混合して作成するセメントペースト、セメントモールドスパーサーを作成し用いる手法であり、抗菌薬の種類と濃度を調整することで治療効

果の改善を図ることが可能となる。人工関節置換に関連する深部感染に対する抗菌薬含有骨セメントペースト、抗菌薬含有骨セメントモールドスパーサーを用いて治療する方法は手技として概ね確立した方法であるといえるが、種々の起炎菌に対して使用する抗菌薬の用量や種類、組み合わせについてはまだまだ議論の余地があり、また新たな抗菌薬や骨セメントの開発によりその内容は今後も進化していくことが予想される。

### 2. 人工関節周囲感染における迅速診断の試み—PCR 法と $\alpha$ -Defensin—

北里大学医学部整形外科<sup>1)</sup>、北里大学病院臨床検査部<sup>2)</sup>、富山大学医学部臨床分子病態検査学<sup>3)</sup>、北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所<sup>4)</sup>、北里大学医療衛生学部リハビリテーション学科<sup>5)</sup>、北里大学病院感染管理室<sup>6)</sup>、北里大医療衛生学部微生物学<sup>7)</sup>、北里生命科学研究所感染制御研究センター<sup>8)</sup>

内山 勝文<sup>1)</sup> 櫻井 慶造<sup>2)</sup> 仁井見英樹<sup>3)</sup>  
 神田 宏美<sup>4)</sup> 峯岸洋次郎<sup>1)</sup> 池田 信介<sup>1)</sup>  
 福島 健介<sup>1)</sup> 高平 尚伸<sup>5)</sup> 高相 晶士<sup>1)</sup>  
 高山 陽子<sup>6)</sup> 和田 達彦<sup>6)</sup> 中村 正樹<sup>7)</sup>  
 花木 秀明<sup>8)</sup>

【背景】わが国でも AMR 対策アクションプランが策定され、「抗微生物剤の適正使用」等が盛り込まれており、われわれ整形外科医師も臨床における抗菌薬の適正使用を厳格に行う必要がある。しかし現在の細菌検出法のゴールドスタンダードである細菌培養検査は、原因菌の同定までに数日を要するため、結果が判明するまでの間は empiric therapy を施行せざるを得ない。その結果、広域スペクトルの抗菌薬使用による薬剤耐性菌の出現や、抗菌薬の選択ミスによる感染遷延化の危険性など、感染症治療の早期においては未だ重大なリスクを抱えている。われわれ整形外科領域においては無菌的な領域を扱うことが多く、特に人工関節周囲感染 (Periprosthetic joint infection : PJI) が発生した場合、細菌は人工関節周囲にバイオフィームを形成するため、その治療には難渋する。さらに弱毒菌感染や、すでに抗菌薬が投与されている場合は、細菌培養検査では偽陰性となる確率が高い。そこで感染症の有無や原因菌種を迅速に検出・同定するシステムの確立が求められる。

【PCR 法における研究成果】われわれはこれまで、PCR ラテラルフロー法を用いた PJI における早期診断の可能性につき検討した。本法は市販の妊娠検査キットやインフルエンザ検査キットと類似した定性検査法で、各菌種における遺伝子の PCR 産物と、特異的に結合するプローブおよび標識金コロイド複合体を形成させることでバンドが出現し、それを目視で判定することができる簡便な方法である。その結果、femA、mecA の組み合わせから MRSA、MSSA、MR-CNS の感度の高い検出が可能となった。しかしこの検査では femA、mecA の両者が陰性の場合、その他の菌が存在していても (偽) 陰性になってしまうという欠点が

あった。そこで仁井見らが開発した真核生物である酵母をホストとして bacterial DNA contamination-free を世界で初めて実現した Taq DNA polymerase を用いて、 $T_m$  値の組合せによる二次元 mapping を菌のフィンガープリントとする新たな敗血症の原因菌迅速同定システムである  $T_m$  mapping 法を導入した。本法により PJI をはじめとする骨関節軟部組織感染症の迅速菌種同定法の確立を目指す。

【PJI と  $\alpha$ -Defensin】また近年、抗菌ペプチドである  $\alpha$ -Defensin の関節液中の濃度を測定することで PJI の有無を判断するのに有効であるとの報告が散見され、わが国でも研究用ではあるが市販の  $\alpha$ -Defensin 定性キットが販売された。2018年7月には The Rothman Institute の Dr. Javad Parvizi を中心に第2回 International Consensus Meeting Musculoskeletal Infection がフィラデルフィアで開催され、新しい PJI 診断のためのスコアリングシステムの項目に、関節液  $\alpha$ -Defensin の定性評価が加わっている。われわれは既に  $\alpha$ -Defensin の定量キットにより PJI の診断精度につき検討しており、その結果についても言及する。

### 3. インプラント術後感染の治療—インプラントの温存を目指して—

川崎市立多摩病院（指定管理者：聖マ医大）整形外科<sup>1)</sup>、聖マリアンナ医科大学整形外科科学講座<sup>2)</sup>

松下 和彦<sup>1)</sup> 遠藤 渉<sup>2)</sup> 秋山 唯<sup>2)</sup>  
山本 豪明<sup>2)</sup> 鳥居 良昭<sup>2)</sup> 仁木 久照<sup>2)</sup>

インプラント術後感染は、インプラントの周囲にゆるみがない早期であればデブリドマン、交換可能なモジュラー・コンポーネント (MC) 交換、抗菌薬の適正使用によるインプラント温存法 (debridement, exchange of modular component, antibiotics, and retention of implant: DEAR) によりインプラントを温存できる可能性が高まるとされている。人工股関節置換術の SSI に関する 39 論文、1296 例のメタ解析によると、インプラントの温存に有意に関与する因子は、発症後 7 日以内の手術と、MC の交換としている。MC を抜去すると視野が広がり徹底的なデブリドマンが可能となる。また、抜去した MC は汚染しており新たなものに交換することが重要である。発症後早期の場合は、DEAR はインプラントを抜去する前に試みてよい方法である。

まず、術後感染を疑ったら検体を採取することが重要である。原因菌は耐性菌であることが多く、グラム染色でグラム陽性球菌を認めた場合は MRSA や MRSE である可能性が高い。グラム染色でグラム陽性球菌を認め緊急手術を行う場合、耐性菌を想定して抗 MRSA 薬を選択することが重要である。VCM は治療薬物モニタリング (TDM) が必要で至適濃度に達するのに時間がかかる。われわれの施設では、どうしてもここで感染を鎮静化しなければならない時など緊急な局面では、躊躇せずに TDM が不要な LZD や DAP を選択するようにしている。

一方、黄色ブドウ球菌は宿主の細胞外のみで増殖できる

細部外寄生菌とされてきたが、骨芽細胞や骨細胞などの宿主の細胞内でも増殖できる細胞内寄生菌でもあるとの *in vitro* の報告が散見される。抗菌薬の骨芽細胞内への移行性は VCM, DAP で不良、LZD は移行性があり、RFP, ST 合剤は良好とされている。抗 MRSA 薬単剤で細胞外と骨芽細胞内の MRSA に対応するのは困難である。ブドウ球菌によるインプラント感染の RCT で、RFP を併用すると有意に温存率が高まるとの報告がある。MRSA による骨感染症の治療では、抗 MRSA 薬と、骨芽細胞内への移行性がありかつ抗 MRSA 作用もある RFP, ST 合剤を併用する必要がある。感受性がある場合は MINO も選択肢の一つとなる。

原因菌が同定されていない時点で、抗 MRSA 薬、特に LZD や DAP を投与してよいのかとの批判がある。インプラント感染は、年に 1 例あるかないかの頻度である。インプラントの温存に失敗すると、インプラントすべてを抜去することとなり患者の不利益は大きく、術者の精神的負担も大きい。DEAR でインプラントを温存できるか否かはワンチャンスである。このような場合は、LZD や DAP の使用は許容されると考える。耐性菌抑制の観点より、緊急性のない MRSA 骨感染症では VCM あるいは TEIC を選択するのは当然である。

### 4. 整形外科感染症全般における抗菌化学療法

鹿児島大学病院医療環境安全部感染制御部門

川村 英樹

整形外科領域の感染症としては、脊椎炎をはじめとする骨髄炎、化膿性関節炎、手術部位感染症などがあり、黄色ブドウ球菌をはじめとしたグラム陽性球菌が原因菌となることが多い。しかしながら、人工の高齢化に伴い、糖尿病性足感染症などでは緑膿菌などのグラム陰性菌も問題となるため注意が必要である。

我が国におけるメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) に対する標準治療薬はセファゾリンである。一方、海外ではわが国では発売されていないペニシリナーゼ耐性ペニシリンであるナフシリンやオキサシリンを MSSA に対する第 1 選択薬に挙げている。セファゾリンでは *in vitro* において、接種菌量が多いとペニシリナーゼ産生量が増加し、最小発育阻止濃度が上昇する現象 (inoculum effect) もみられ、骨髄炎ではセファゾリンによる inoculum effect を示す株が多いという報告もある (Rincón S et al. JAC. 2013)。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する治療薬は、グリコペプチド系のバンコマイシン・テイコプラニンに加え、アルベカシン、リネゾリド、ダプトマイシンがあり、さらに 2018 年にテジゾリドが加わった。バンコマイシンは MRSA 感染症治療ガイドライン 2017 において骨・関節感染症の第一選択薬であるが、腎機能障害の回避や良好な治療効果を得るため、血中濃度モニタリング (TDM) の必要がある。抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版では、特に骨髄炎などの複雑性感染症におけるバンコマイ

シンの使用時は、良好な治療成績を得るため、投与量調節の段階で必要と判断すればトラフ値を15~20 $\mu$ g/mLと高めに目標値を調整することも推奨されている。ダプトマイシンも第一選択薬に挙げられている。血行障害のある糖尿病患者等においても良好な骨組織移行性が報告されているが、バンコマイシンとの交差耐性に注意を払う必要がある。リネゾリドは組織移行がよく、経口薬も使用できる反面、血小板減少をきたす例も多く、特に長期投与を要する整形外科領域感染症での使用には注意が必要である。整形外科領域における抗MRSA薬は、その特性に応じた選択が重要である。

骨折手術の内固定材・脊椎固定術で用いられるインストゥルメントや人工関節などの人工物を使用することが多い。人工物の存在下で感染症が難治化する要因として、バイオフィーム形成が挙げられる。人工関節感染症の治療において、人工関節除去部の死腔に充填する、セメントモールドと呼ばれる人工関節の形状に合わせたスペーサーを使用する際に、局所の濃度を高めるため骨セメントに抗菌薬を含有する方法があり、有効性に関しては様々な報告がある。整形外科領域における抗菌薬局所投与には、薬剤耐性選択の潜在的リスクがあること、局所毒性に関する懸念もあることから、その有用性・利点についてはさらなる評価が必要と思われる。

シンポジウム3：バチルス・セレウスおよび炭そ菌の感染症とその対策

### 1. 細菌学側から見た *Bacillus cereus* および *Bacillus anthracis* の問題点と対策

東京女子医科大学感染症科

菊池 賢

*Bacillus cereus* は芽胞形成菌で土壌、淡水、海水などの環境に普遍的に存在し、付着した野菜などの食物を接触することでヒトを含む広い脊椎動物の腸管からも分離される。古くから、食中毒の起因菌（毒素型と感染型の両者が存在する）として知られているが、臨床現場でしばしば遭遇する *Bacillus* 感染症の多くは、カテーテル血流感染である。他にはガス壊疽様の皮膚軟部組織感染、感染性心内膜炎、術後創部感染、失明率の高い眼内炎、骨髄炎、髄膜炎、脳膿瘍などを起こす。食中毒を起こす株と、それ以外の株では遺伝子型が異なるとされる。近年、病院で使用するホットタオル、リネン、手袋、手指衛生用の擦式アルコール消毒液、気管支鏡、吸引チューブ、蘇生用バックなどを介した集団感染事例が数多く報告されている。非食中毒性感染症株の病原因子はまだ不明な点が多いが、バイオフィーム産生能が高く、*Clostridium perfringens* の $\beta$ 毒素、黄色ブドウ球菌の $\alpha$ 毒素 homologue の溶血毒素 Haemolysin II 産生株、メタロプロテイナーゼ InhA1、メタロプロテイナーゼ Bacillolysin (NprA) 高産生株が多いことが判明している。抗菌薬感受性では、*B. cereus* 固有の $\beta$ -ラクタマーゼ (BCI, BCII, BCIII, クラプラン酸で活性阻害) を保有し、ペニシリン、第三世代セフェム耐性であり、更に

CTX-M 型 ESBL 産生株の報告がある。バンコマイシン、テイコプラニン、ゲンタマイシン、イミペネムには感受性であるが、キノロン、テトラサイクリン、クリンダマイシン、アジスロマイシン、エリスロマイシン耐性が知られている。

*B. cereus* は遺伝的に *Bacillus anthracis*、カイコの病原菌として知られる *Bacillus thuringiensis* と類縁で、DNA 相同性からは同一菌種と判断されるが、大腸菌と赤痢菌の関係のように、それぞれの歴史的意義の重要性から現在も別菌種として扱われている。*B. anthracis* との違いは炭疽発症に必須の病原因子である防御抗原 (protective antigen)、浮腫因子 (edema factor)、致死因子 (lethal factor) 遺伝子をコードするプラスミド pXO1、荚膜産生遺伝子をコードするプラスミド pXO2 の有無によるが、防御抗原をコードする pXO1 保有 *B. cereus* による吸引炭疽様の呼吸器感染例が複数、報告されており、今後、注意が必要である。炭疽はヒト感染としては1994年以降、動物感染としては2000年以降、国内での発生はない。しかし、1993年のオウム真理教事件（ワクチン株を亀戸の本部で散布、実害はなし）や2001年のアメリカでの炭疽菌郵送事件（白い粉事件、発症者23名、死者5名）など、2020年のオリンピックを迎えるのにあたり、テロへの警戒体制が求められる。

### 2. セレウス菌の食中毒

静岡県立静岡がんセンター感染症内科

倉井 華子

セレウス菌 (*Bacillus cereus*) は黄色ブドウ球菌や *Clostridium perfringens* と同様にエンテロトキシンによる下痢を起こす。Cereuide と呼ばれる毒素も産生し、嘔吐症状がメインとなることもある。国内の報告が多いのは嘔吐型である。

1950年代欧州を中心に下痢を主症状とした食中毒の発生が報告されている。国内では1982年に本菌が食中毒の原因菌として追加指定され、食中毒統計に記載されるようになった。国内では近年発生数は減少し年間10例程度にとどまる。1事例あたりの患者数も10名前後と、大規模な事例は見られなくなってきている。過去の大規模な事例では学校給食、職員食堂、弁当などが原因となり、多いものでは1,000人を超える事例も報告がある。

原因食材を見ると嘔吐毒は米飯やパスタなどのでんぷんを多く含む食材やおからなど大豆加工品が大部分を占める。下痢型の原因食材は肉、乳製品、野菜、魚介類など多岐にわたる。

セレウス菌食中毒の症状は下痢型と嘔吐型で異なる。食品中で増加したセレウス菌を摂取し、腸管内で増殖した菌が出すエンテロトキシンによって起こるのが下痢型である。原因食品を摂取後8-14時間ほどで腹痛、下痢が生じる。*C. perfringens* (ウェルシュ菌) による食中毒と類似するといわれる。一方セレウス菌が食品中で Cereulide と呼ばれる環状ペプチドを産生しこれを摂取すると悪心・嘔

吐が起こる。潜伏期間は30分～7時間と下痢型に比べ短いのが特徴である。黄色ブドウ球菌による食中毒と類似するといわれる。いずれの型でも発熱を伴うことはまれである。通常は軽症であり、数時間のうちに自然軽快するが、2008年には小児の死亡事例の報告もある。一般的な胃腸炎と同様に補液や制吐剤などの対症療法が基本となる。

診断は難しく、臨床症状や潜伏期、疫学から総合的に判断される場合が多い。便や食品などの培養検査は可能であるが自然界にも多い菌であり、原因菌と判断することは困難である。毒素の検査は一部の衛生研究所や研究施設で行われているが、市販のキットは存在しない。便や吐物、血清中のCereulide活性が診断に有用であった重症例の報告もある。

予防についてはセレウス菌を増殖させないことが重要である。下痢型では多量の菌が摂取されない限り発症しないため、調理後すぐに食べることや再加熱の際に十分加熱することで予防が可能である。嘔吐型の毒素であるCereulideは熱に安定であるため、100℃以上の加熱でも不活化されない。穀物の加工品である、チャーハンやスパゲティー、焼きそばなどが嘔吐型の食中毒の原因として多い。調理後すぐに食べ、セレウス菌が毒素を産生しないようにすることが必要である。

セレウス菌の食中毒は症状が非特異的であること、毒素の検出が難しいことから見逃されている症例が多いと予想される。過去の事例から頻度の多い食材や潜伏期が判明しており、これらの手がかりからまず疑うことが重要であろう。

### 3. 本邦における *Bacillus cereus* 菌血症アウトブレイクのリスク因子とその対策

一般財団法人住友病院感染制御部

林 三千雄

一般に *Bacillus cereus* は血液培養で検出される割合の高くない菌であり、その多くはコンタミネーションであるとされてきた。しかしながら本邦では血液培養から *B. cereus* が検出されることは稀ではなく、菌血症と判断されるケースも少なくない。また国内の学会では *B. cereus* 菌血症アウトブレイク事例が毎年のように報告されている。本稿では血液培養で *B. cereus* が検出された場合に、チェックすべき点について、過去の事例から学ぶ。また筆者は2つの病院で *B. cereus* 菌血症アウトブレイクを経験しており、その経験についても言及する。

国内において最も有名な *B. cereus* 菌血症アウトブレイク事例は2006年に関東の大学病院から報告されたものであろう。要因の一つとして院外で洗濯されるリネンが高度に *B. cereus* で汚染されていたことを指摘した。中でもリネンを洗濯する際に使用している連続洗濯機において、洗濯工程を経るほどリネンに付着する菌量が増加していく様子は衝撃的であった。この報告ののち、清拭タオル、再使用おしぼりなどリネン汚染によるアウトブレイク事例は数多く報告されるようになった。

一方、2010年頃より、*B. cereus* 菌血症アウトブレイクにおいて菌血症の大半が末梢輸液、特にアミノ酸配合輸液製剤を使用している患者に集中していることが報告され、以降も同様の報告が後を絶たない。崎濱らは *B. cereus* 菌血症のリスク因子を多変量解析した結果、末梢静脈栄養はオッズ比88.7 (95%CI, 17.4～451.9) と強いリスクであることを示した。忽那らは国内8つの教育病院において、*B. cereus* 菌血症の多変量解析によりアミノ酸配合輸液製剤の使用がオッズ比41.6 (95%CI, 4.2～411) とリスク因子であることを報告した。

境らは *B. cereus* 菌血症アウトブレイク事例の20例すべてがアミノ酸配合輸液製剤使用例であり、うち2例において混濁した輸液製剤から *B. cereus* が培養されたことに注目し、輸液製剤における *B. cereus* の増殖性について検討した。研究では高カロリー輸液を含む7種類の輸液製剤に一定量の *B. cereus* を接種し、経時的に菌量を測定したところ、*B. cereus* の菌量は接種24時間後、他の輸液製剤では1/10以下に低下したにもかかわらず、アミノ酸配合輸液製剤では10,000倍に菌量が増加していた。輸液製剤の中で *B. cereus* が増殖するためには、2種類以上のアミノ酸とPHが酸性でないことが重要とする報告もあり、この二つの条件をアミノ酸配合輸液製剤が満たしていることが輸液製剤の中で爆発的に増殖する要因となっていることが推測されている。

*B. cereus* 菌血症アウトブレイクの対策は、リネン関連では、洗浄機の定期的な洗浄、洗浄方法の変更（水洗い工程の追加、バッチ式洗濯機の使用など）、おしぼりなどのデイスボ化などがあげられる。アミノ酸配合輸液製剤関連ではアミノ酸配合輸液製剤の適正使用、輸液作成時の予防策の徹底、同剤への混注制限、短時間で使い切ることなどが行われている。

本邦における *B. cereus* 菌血症アウトブレイクは主にリネン汚染、輸液汚染などの要因が複合的に関係している。*B. cereus* 血液培養陽性例を見た時は、安易にコンタミネーションとせず、アウトブレイクの可能性について検討する必要がある。過去の *B. cereus* 血液培養陽性例の確認、リネン管理、使用している輸液製剤などについて確認が必要と考える。また上記以外にも *B. cereus* アウトブレイク事例では三方活栓や輸液ルートがに汚染されていたことが要因とする報告や偽アウトブレイクの報告も認められており、これらの可能性についても検討する必要がある。

### 4. *Bacillus anthracis* によるテロ対策

防衛医科大学校防衛医学研究センター

加來 浩器

*Bacillus anthracis* (以下、炭疽菌) による感染症は、炭のような黒色皮膚潰瘍病変から「炭疽」と呼称されているが、元来、草食動物の野生動物や家畜の疾病であり、かつ、人類の歴史に深くかかっている人獣共通感染症でもある。旧約聖書の出エジプト記の第5疫病は家畜の、第6疫病はヒトと獣の炭疽の流行であったとも言われている。症状は

感染経路により異なり、多くの場合は経皮膚的な芽胞侵入による皮膚炭疽、または芽胞に汚染された食材の摂食による腸炭疽であり、芽胞の吸入による肺炭疽は極めて稀である。芽胞が体内に取り込まれるとマクロファージ内で発芽増殖し、その際に致死因子 (LF)、浮腫因子 (EF)、防御抗原 (PA) が産生され、その LF と PA が結合して致死毒素が、EF と PA とによって浮腫毒素が形成される。

芽胞は、乾燥、熱、酸などに抵抗性があるといった物理的・化学的安定性から、古来より生物剤として使用される可能性が高い微生物の一つである。第二次世界大戦では、ドイツ軍が炭疽菌を模したセラチア菌を用いてパリの地下鉄路線での散布実験を行った。これは炭疽菌搭載の V1 ロケットによるロンドン空襲の被害予測実験であったと言われていた。また英国では炭疽菌の培養液が入ったボトルを爆発させ、そのエアロゾルによる羊の感染実験(グリユナード島)が行われた。爆発に伴う熱、爆風によっても失活することなく多くの羊に経気道感染をおこすことができたそうである。旧日本軍並びに冷戦期の米国、旧ソ連も炭疽菌を兵器として製造・保有していた。1975年に生物兵器禁止条約が発効した後でも、密かに開発を続けていると疑われている国があること、1990年代の冷戦終結によって開発技術や兵器そのものがテロリストやいわゆる“ならず者国家”に流出したことが指摘されていることから、バイオテロの蓋然性が高まっていると言われている。実際に、1990年代に日本のカルト教団であるオウム真理教は、炭疽菌を用いた兵器開発を行っていたことがのちの公判で明らかにされた。2001年の米国同時多発テロ後に発生した白い粉事件は、米国陸軍感染症研究所 (USAMRIID) の研究員による犯行であったと捜査結果が公表されている。近年では、2016年にケニアでイスラム過激組織である ISIS に傾倒した医学生等が炭疽菌を用いたテロを計画したことが、記憶に新しい。

炭疽菌芽胞がエアロゾルとして空中に散布された場合は、犯行現場周辺では皮膚炭疽と肺炭疽が、風下などの遠隔地では肺炭疽の起こる可能性が高い。しかし特殊加工された芽胞を用いた郵送テロの場合は、曝露の程度によってどの症状でも呈しうる。テロの犯行現場が確認されるような場合を明示的攻撃、秘密裏に散布されのちに患者発生によってはじめてテロと認知されるものを秘匿的攻撃と呼称するが、炭疽菌テロはいずれの形態をもとりえる。前者の場合には、現場での生物剤の検知、無毒化、汚染地域の推定、曝露者の除染及び予防内服、メンタルヘルス、健康監視及びリスクコミュニケーションが必要である。後者の場合は、保健当局による疫学調査によって曝露日や曝露地が推定され、その後の強化サーベイランスやリスクコミュニケーションによって新規患者の掘り起こしが行われという具合であり、対応が後手となってしまう。ただしヒト-ヒト感染するものではないので医療施設内での感染管理は標準予防策で対応可能である。

炭疽患者への治療として国内では、シプロキサシ、ドキシ

サイクリンの使用が可能であるが、米国では吸入炭疽に静注用免疫グロブリン製剤 Anthrasil が、炭疽菌毒素中和剤 Raxibacumab が FDA からの認可 (前者 2012 年 3 月、後者同年 12 月) を受けている。また米国では、筋注用不活化ワクチン BioThrax が予防・治療用として使用可能となっている。

#### シンポジウム 4：発熱性好中球減少症治療の現状と課題

##### 1. 成人 (血液疾患領域) における発熱性好中球減少症への対応

福岡大学病院感染制御部<sup>1)</sup>、福岡大学医学部腫瘍血液感染症内科<sup>2)</sup>

高田 徹<sup>1)2)</sup>

近年、発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia, FN) の管理については、支持療法や感染対策の進歩、ガイドライン等による診療の標準化もあり、大きな議論となる機会は 10~20 年前に比べると減っている。しかし、血液悪性疾患に対する治療法の進歩や外来化学療法の普及等に伴い管理形態が変化している疾患例も少なくない。

本発表においては、成人 (血液疾患領域) における FN の診療に関する現状と課題について提示する。

1) 原因菌：FN の原因菌は血液培養をはじめとする培養検査を指標として論じられてきた。各種サーベイランス結果では、培養検出菌が、予防投与適用の有無に大きく影響されることが示されている。一方、近年の分子生物学的手法を用いた複数の研究では、FN の際に培養検査では検出できない細菌・真菌が血中に存在し、消化管をはじめとする常在菌叢の構成と関連することが示唆されている。

2) 薬剤耐性菌：近年、感染対策の普及もあり、薬剤耐性緑膿菌や MRSA が入院患者の FN の原因となる機会は比較的稀となった。一方で、周辺諸外国に比べると頻度は少ないが、キノロン耐性 *E. coli* や ESBL 産生菌などグラム陰性腸内細菌の薬剤耐性化の進行は、一旦発症すると予後への影響が少なくない血液領域では潜在的な脅威である。好中球減少の遷延例や同種造血幹細胞移植例などの高リスク例における監視培養検査の適応や、耐性菌保菌例における抗菌薬治療の適応・選択に関しては、大規模な臨床成績に基づくエビデンスが乏しく今後の課題である。

3) 抗菌薬・抗真菌薬の適正使用：他領域に比べ治療対象例および 1 例あたりの抗微生物薬消費量の多い血液領域においても、近年、適正使用への関心が急速に高まりつつある。

・初期エムピリック治療薬の選択：原因菌がカルバペネム耐性グラム陰性菌である場合は予後不良の経過を辿りやすく、カルバペネム前使用とカルバペネム耐性菌感染との関連が明らかにされている。そのため、カルバペネム系抗菌薬の適正使用とアウトカムについての各種の取り組みが報告されている。

・初期治療で解熱したが好中球減少が持続する場合の対応：本状況下での抗菌薬中止の可否については、従来より議論の多いところであるが、複数のガイドラインでは条件

付きで中止可能なことを推奨している。成人例においても、好中球減少下での抗菌薬中止がFN再燃率や生命予後に影響を与えない報告も出てきており、今後さらなる検証が課題となる。

・キノロン系抗菌薬による予防投与を巡る問題；好中球数100/ $\mu$ L未満が7日を超えて持続する高度好中球減少例については、従来2010年以前の臨床試験に関するメタ解析で、生命予後の改善効果が示され、ガイドラインでもキノロン予防投与が推奨されてきた。しかし、キノロン耐性菌などの薬剤耐性が顕著な増加を示している近年の臨床試験の成績を基にしたメタ解析では、生命予後の改善効果は無いとする報告もあり、予防投与の恩恵を被る患者群の同定については今後の課題である。

・抗真菌薬の適正使用；深在性真菌症合併のリスクの高い高リスクFN例に対する抗真菌薬の使用開始の基準（遷延性FNか診断根拠に基づく開始か）や予防抗真菌薬の適用・種類の選択については、個々の事例のリスクと重症度を勘案して行うことが推奨されている。しかし、低リスク例における経口抗菌薬の適応を決定するMASCCスコアの様な簡便なアルゴリズムは比較的少ない。糸状菌感染の高リスク例では、抗糸状菌作用を有する予防薬の選択がなされる場合もあるが、同状況下での適正な抗真菌薬治療については良好なエビデンスが乏しい。また、FNの基準を満たさない好中球減少例での深在性真菌症の合併例も稀ではないとされており、その様な例での適正診療の在り方についても今後の課題である。

本シンポジウムでは以上の様な論点を中心に、課題を整理し提示したい。

## 2. 固形腫瘍患者の発熱性好中球減少症

静岡県立静岡がんセンター感染症内科

倉井 華子

がんの統計によれば生涯でがん罹患するリスクを推定すると男性62%、女性46%と、おおよそ2人に1人ががん罹患する可能性がある。多くが固形腫瘍であり、我々が固形腫瘍の発熱を診療する機会が多い。

血液悪性腫瘍患者と固形腫瘍患者の発熱性好中球減少症(febrile neutropenia: FN)を比較するといくつか特徴が見えてくる。固形腫瘍患者では好中球減少の程度や期間は短く好中球の機能自体は保たれる。そのためアスペルギルスのような深在性真菌感染症が起こることはまれである。全身状態がよく、既存の慢性疾患(腎機能障害や肝機能障害)がなければ外来治療も可能である。

免疫不全の面では、好中球減少だけでなく細胞性免疫低下や液性免疫低下といった複数の免疫不全が存在する例が多いのも固形腫瘍患者の特徴といえる。化学療法時にステロイド併用する例、免疫チェックポイント阻害薬の副作用に対し免疫抑制剤を使用している例、脾臓摘出後など複数の免疫不全を考える必要がある。

血液悪性腫瘍患者と比べ、固形腫瘍患者は高齢者が多い。固形腫瘍は70歳以降に診断される例が多く、糖尿病や脳

血管疾患など既存の合併症を抱え、内服薬も多岐にわたる。骨髄抑制が予想以上に強く出る症例や、抗菌薬の副作用が出る症例も多いのが特徴である。発熱の鑑別も多岐にわたり、脳血管障害に伴う誤嚥など固形腫瘍に関連しない感染症や薬剤熱・結晶性関節炎・腫瘍熱など非感染性の原因も考える必要がある。

固形腫瘍患者ではがんそのものによる管腔の閉塞、腫瘍内壊死に伴う膿瘍などドレナージが必要な感染症が血液悪性腫瘍患者よりも多いのも特徴である。気管支閉塞に伴う閉塞性肺炎・肺膿瘍、胆管炎・肝膿瘍、子宮留膿腫などがある。これらの感染症の多くは抗菌薬のみでの治療では改善が乏しく、外科的ドレナージを必要とする。

固形腫瘍患者は「多様性」を持つ集団であると理解し、感染症のリスクを整理することが発熱性好中球減少症でも基本となる。丁寧な問診と診察、過去の画像との比較、血液培養を含む適切な培養採取、毎日の丁寧な診察が重要なのは他の感染症診療と何ら変わることはない。

固形腫瘍患者の好中球減少期間は短く、感染対策でも特別な対応は不要である。抗菌薬適正使用の面では、近年グラム陰性桿菌の耐性化が問題となっている。外来での抗菌薬選択はキノロン系抗菌薬が主体となるが、キノロン耐性化が進むと治療が困難となる。緑膿菌は好中球減少期に重篤な感染症をおこしうる。緑膿菌は抗菌薬使用状況により病院ごとに感受性の状況が変わる。耐性化の影響を最も受けるのは発熱性好中球減少症の患者である。抗菌薬適正使用活動により、グラム陰性桿菌の感受性を保つことが求められている。

## 3. 小児における発熱性好中球減少症への対応

名古屋大学医学部附属病院

手塚 直行

発熱性好中球減少症(FN)が内科的な緊急事態である。FNへの対応は、臨床での試行錯誤が臨床研究という方法によってエビデンスとして確立されてきた結果であり、それは成人でも小児でも同様である。よってFNのマネジメントを逸脱することはそれ相応のリスクを伴うことを知っておくべきである。ただし成人と小児では、FNへの対応にいくつか異なる点がある。

好中球減少は、末梢血の好中球数が500/ $\mu$ L未満または今後48時間以内に500/ $\mu$ L未満に減少することが予想される場合と定義される。

FNの発熱に関して、米国感染症学会のガイドラインでは、腋窩温は不正確であるため用いるべきではなく、口腔内温で38.3℃以上もしくは38.0℃が1時間以上持続する場合を発熱と定義している。だが日本では腋窩での体温測定が一般的である。日本感染症学会/日本化学療法学会や日本臨床腫瘍学会は腋窩温で37.5℃以上という基準を用いている。小児では成人と比較して体温が高めであることをふまえ、小児白血病・リンパ腫の診療ガイドラインではFNの発熱は、腋窩温38.0度以上と定義されている。

FNを来した場合のリスク評価として、成人では

MASCC スコアリングシステムが知られている。小児でもリスク評価スコアリングシステムの論文がいくつか知られているが、これらは低リスク群を外来で治療するために用いられる基準であることが多い。日本ではFNを来した場合、入院加療がなされている場合が多いため、リスク評価スコアリングシステムを用いている施設は多くないものと考えられる。

FNに対する最適な経験的治療の決定には、感染臓器と原因微生物の推定が最も重要である。しかしFNの場合は炎症を起こす好中球が少ないため症状が乏しく、かつ小児は症状を正しく訴えることが困難であることも相俟って、感染臓器の同定が困難である場合が多い。そのため経時的に丁寧な診察を行うことが重要であり、また血流感染症を来すことも多いことから血液培養の採取の重要度は極めて高い。中心静脈カテーテルが挿入されている場合には、カテーテル関連血流感染症は常に鑑別として挙げられる。その正確な診断のために、小児であっても血液培養は少なくとも2セット以上、カテーテル逆血に加え可能な限り穿刺での採取するのが望ましい。尿定性・沈査・培養はクリーンキャッチができる患者では考慮する。

適切な培養検査提出後は、成人同様に第4世代セファロスポリンやピペラシリン/タゾバクタム、メロペネムのいずれか単剤を投与し、カテーテル関連血流感染症や皮膚軟部組織感染症、MRSA肺炎の可能性が高い場合にグリコペプチド系抗菌薬を初期治療として追加する。

治療効果判定と治療薬の変更・追加に関してはおおむね成人と同様である。

FNへの対応は先人たちの苦勞と経験に基づく知見の集積である。しかし経験的治療であるがゆえに、化学療法の進歩による新しいFNの疫学とともに、そのマネジメントは改訂されていく。今後も新たな知見をふまえた上で、より適切なFNへの対応ができるような診療を目指していきたい。

#### 4. 発熱性好中球減少症における抗微生物薬の適正使用—overuseを防ぐ工夫—

兵庫県立こども病院感染症内科<sup>1)</sup>、同 血液・腫瘍内科<sup>2)</sup>

笠井 正志<sup>1)</sup> 岸本 健治<sup>2)</sup>

発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia; FN) において、菌の耐性化の問題、医療費の観点からも、抗菌薬適正使用は極めて重要である。しかし適正使用、overuseを減らす「工夫」以前に、FNでの抗菌薬治療に関して、いくつかの重要なコンセンサスがある。

①FNは死亡率が高い。

②耐性グラム陽性菌の増加、カテーテル関連血流感染症の増加 (グラム陽性菌の増加)、グラム陰性菌の新しい耐性化、施設毎に異なる耐性パターン (特にグラム陰性菌)、など通常の初期治療薬では対応できない菌が増加している。

③菌血症判明患者に広域抗菌薬を継続していても、別の

菌血症を起こすことがある。広域抗菌薬を継続さえしていれば良いと態度は極めて危険である。

④ウイルス感染症の検査方法の進歩によって、FNの原因がウイルスと診断されることも近年増加している。しかしウイルスが判明したとしても、それが発熱の原因なのか判断は実際難しい。また、ウイルスと細菌の共感染がみられるという報告があるため、ウイルス検出即抗菌薬を中止してよいかについてのコンセンサスはない。

FN患者では微生物は見つかりにくく、また感染臓器も不明である不明熱パターンが多い。感染臓器を同定するには、病歴聴取と身体診察が重要である。病歴は、熱以外の症状 (気道症状、消化器症状など) とシックコンタクトが重要である。これらがあればウイルス性疾患の可能性が上がり、抗菌薬への反応が悪い場合に抗菌薬変更・追加ではない、別の方法を取ることもできる。また、身体診察は、口腔、耳、鼻、眼、腹部、肛門周囲、CV刺入部、そして皮膚を「必ず所見があるはず」という心持ちで診る。感染源で整理すると原因微生物が明確になり、抗微生物を整理できる可能性が出てくる。血液培養複数セットは常に必須であるが、尿検査・培養は他に真に症状がない場合に検討し、起因微生物同定にこだわるのが、FNとその周辺の抗菌薬適正使用に重要である。

FNにおいてoveruseを減らす「工夫」ができる余地がある部分として、①初期抗菌薬の中止、②起因微生物判明後の中止・変更がある。

①初期治療の継続・中止 (熱が続く場合、継続するか、いつやめるか)

発熱の持続のみを理由とした抗菌薬の変更・追加は行わない。治療に反応している場合は24~72時間後に微生物学的な証拠がなければ、(もし行っていれば)ダブルカバーや抗MRSA薬は中止できる。

好中球が立ち上がり、血液培養が48時間以上陰性で、24時間以上解熱が維持されていれば、抗菌薬は中止可能である。低リスクのFNであれば、血液培養が72時間以上陰性で、24時間以上解熱が維持されていれば中止を検討できる。高リスクのFNでは現時点では十分評価された研究がないため、仮に培養が陰性であっても抗菌薬を早期に中止できることを推奨することは難しく、現状では好中球が立ち上がるまで抗菌薬を継続することが多い。

②起因微生物判明後の中止・変更

感染巣、病原体が判明したら、広域抗菌薬から狭域抗菌薬に変更するのが原則である。しかし、好中球減少中は抗緑膿菌カバーを外すと緑膿菌によるブレイクスルーが発生するという歴史的な研究があるため、確定治療としていつ抗緑膿菌カバーを外すことは難しい。しかし、リスクなどを正しく評価すれば、ケースバイケースで可能な事例もある。

起因微生物としてグラム陰性菌が検出された場合、好中球減少中であっても、緑膿菌カバーを残したままでのde-escalationは可能である (例;メロペネム⇒ピペラシリン、セフトジジムなど)。



FNでは「overuseされるもの」だと考えられ諦められているのが多くの施設の現状と想像される。しかし今すぐ「overuseをなくす」ことは困難であるが、前述のごとく「overuseを減らす」工夫はある。「何とか適正使用できないか」と各施設で熟考し、コンセンサスを得て、できることからコツコツやっていくことが重要である。

## シンポジウム5：ICT活動において知っておくべき産婦人科感染症

### 1. NICU/GCUにおけるAMR対策

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

泉川 公一<sup>1)2)</sup>

NICUとGCUにおける薬剤耐性菌の対策はきわめて重要である。いうまでもなく、NICUやGCUへの入室を余儀なくされる患児は、ただでさえ、感染症に対する感受性が高い状況にあるが、耐性菌の感染症により一層、予後が悪化する可能性がある。一方で、NICUとGCUで発生するMRSA、ESBL産生菌、CREなどによるアウトブレイクはたびたび発生している。NICUやGCUにおける診療は、成人の診療と異なり、様々な処置や治療の医療行為全般に特殊な技能や配慮が求められる。患児はクベースやコットの中で診療をうけ、場合によっては、栄養摂取、睡眠、排泄などが狭いクベースの中で完結される。点滴などの清潔操作が求められる行為と、オムツ交換などという不潔物を扱う行為が、極く狭いエリアで行われ、感染対策として重要なゾーニングが破綻しやすい特性がある。また、ひとたび、NICUやGCU内で伝播が発生すると、その感染源、感染経路の特定が困難になりがちである。たとえば、NICUやGCUには、小児科の医師以外にも、小児外科、眼科医、そのほか、様々な医師や医療スタッフが入れ替わり立ち替わり患児に触れ、様々な医療機器も用いられている。もちろん、手指衛生などの遵守は求められるものの、ICTも十分な注意を払わないと、ちょっとした感染対策上のエラーに気づきにくい。さらに、母親も院内に入院していることも多く、患児とのスキンシップを図る意味から、厳密な意味での感染対策が行いにくい状況にもなる。長崎大学病院では過去に、CREのアウトブレイク、MRSAの散発例など、複数の事例を経験し、NICUとGCUの感染対策の特殊性、難しさについて学んできた。本シンポジウムにては、これらの事例を通して、NICUとGCUにおける感染対策について再考したい。

### 2. 骨盤内炎症性疾患（PID）に関するコンサルテーションへの対応

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

渡邊 弘樹<sup>1)2)</sup>、浅井 信博<sup>1)2)</sup>、小泉 祐介<sup>1)2)</sup>

塩田 有史<sup>2)</sup>、山岸 由佳<sup>1)2)</sup>、三嶋 廣繁<sup>1)2)</sup>

骨盤内炎症性疾患（Pelvic Inflammatory Disease：以下PID）は女性の子宮頸管より上部の生殖器への感染とそれに伴う骨盤内の炎症病態であり、時に診断・治療に難渋し得る。

PIDに関するコンサルテーションは実臨床において日常的な出来事であるが、同時に感染症診療の難しさを実感させられる症例も数多く経験する。その原因として、感染症科医にとって産婦人科領域が臓器の解剖学的特徴や検査方法などを含めて専門性が高く、診療経験が乏しくなりやすいことが挙げられる。加えて原因微生物が多岐にわたり、時として原因菌の同定が困難であることから治療薬の選択が難しく、組織移行性の比較的悪い部位の感染であること等も挙げられる。

多くのPID症例では、淋菌・クラミジア・マイコプラズマ属を中心とした性感染症関連微生物と嫌気性菌も含めた腔内常在菌叢を構成する細菌が関与すると言われていた。慢性的な経過を辿る症例では抗酸菌やアクチノミセス属なども関与する場合がある。さらに、複数菌感染も少なくないこと、正確な原因微生物同定のための検体採取ができない場合も多いことなどのため対応が難しい症例も多い。

実際にコンサルテーションを依頼される症例は多くが重症・難治例であり、広域抗菌薬を投与しているにも関わらず思うような治療効果が出ないことから主治医と共に頭を捻るケースも少なくない。卵管卵巣膿瘍や卵管留膿症など、外科的処置を行うまで炎症が沈静化しない症例も経験する。

感染症科としてPID診療を成功させる鍵はやはり原因菌の同定である。特に嫌気性菌や遅発育菌、非定型病原体を診断する場合には微生物検査室との連携が重要であり、時には遺伝子検査を考慮しなければならない場合もある。また、膿瘍の穿刺ドレナージや手術検体など、再検が困難な検体の処理に関しては詳細な情報を伝えることで同定精度の向上が期待できる。

本セッションではPIDの治療にフォーカスし、原因菌の鑑別や治療の選択などに関して過去の報告に加え、自験例も提示しながら、コンサルテーションの現状と問題点について言及し、質の高いASTコンサルテーションを実施するための課題に関して明らかにしたいと考えている。

### 3. 耐性菌を視野にいた産婦人科感染症に対する抗菌療法

九州大学病院グローバル感染症センター

矢野 貴久、下野 信行

薬剤耐性（AMR）対策は国際的な課題であり、わが国においても2016年に「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」が決定されて、耐性菌や抗菌薬使用量の低減に向けた方策や具体的な目標が示された。2018年度の診療報酬改定では抗菌薬適正使用支援加算が新設され、医療機関においては感染制御チーム（ICT）と共に、抗菌薬適正使用支援チーム（AST）による活動が広がってきている。厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）の検査部門データによると、最も分離患者数の多い薬剤耐性菌はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）であるが、その耐性率（MRSA分離患者数/黄色ブドウ球菌分離患者数）は、

2008年の60%から2017年の47.7%へと年々低下傾向にあり、手指衛生の徹底といった各施設におけるICT活動の成果であることが推察される。一方、血液検体からの分離が最も多い大腸菌では、第三世代セファロスポリンへの耐性率が2008年の5.6%から2017年の17.4%へと大きく増加しており、多くは基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生菌に由来すると考えられている。ESBL産生菌の増加によって、カルバペネム系抗菌薬の使用量が増加することや、またそれにより緑膿菌のカルバペネム耐性率が増加することなども懸念される。加えて、近年では医療機関のみならず、市中においても薬剤耐性菌やその保菌者が増加する傾向にあり、健康者や若年者から耐性菌が分離されることも少なくない。保菌率は国や地域においても大きく異なるが、わが国の健康人におけるESBL産生菌の保菌率は約15%との報告もある。AMR対策を推進するためには、やはりICTとASTによる感染制御や抗菌薬の適正使用が非常に重要であることが考えられる。

産婦人科領域においても感染制御や耐性菌への配慮は不可欠である一方で、保菌者への対応や、抗菌薬をはじめとする薬物療法の選択や管理に悩むケースも少なくない。特に、周産期医療においては、児への影響も考慮して対応する必要があるため、妊婦の検診では風疹をはじめとする種々のスクリーニング検査が実施され、新生児のB群連鎖球菌(GBS)感染症予防として全ての妊婦へのGBS培養検査や必要に応じた抗菌薬投与が推奨されている。一方、妊婦のGBS保菌率は約20%であるが、健康妊婦からESBL産生大腸菌が検出されて、出生児が細菌性髄膜炎に至ったケース等も報告されるなど、耐性菌も考慮したスクリーニング検査の要否や周産期の抗菌薬使用等における判断は一層難しくなりつつある。

本シンポジウムでは、産婦人科領域の感染症について、耐性菌に着目しつつ、ICT活動やAST活動、抗菌薬適正使用等に関する情報共有や議論を行うことが出来れば幸いである。

## シンポジウム6：妊婦さん、食べないで！

### 1. E型肝炎

国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター  
肝臓内科

八橋 弘

インド、ミャンマーなどで水系に発生する伝染性肝炎の報告がなされ、E型肝炎と命名された。E型肝炎ウイルスはRNAウイルスで、アカゲザルなどの感染実験で感染成立することができ、胆汁または糞便中よりウイルス様粒子の検出がなされている。日本では2000年以後、北海道、東北を中心とした東日本に40歳から60歳の男性を中心にE型肝炎感染例が多発し注目されるようになった。

E型肝炎の一般的臨床像はA型肝炎と近似し一過性感染のみで慢性化することはないが、重症化の頻度が高くE型肝炎の死亡率は1~2%で、特に妊婦の死亡率は10~20%に達する。

従来、熱帯、亜熱帯地域でのE型肝炎は、ウイルスが混入した糞便に汚染された飲料水を摂取することにより感染すると考えられてきた。しかし、わが国では、本ウイルスに汚染された豚、猪、鹿などの食肉を十分な加熱処理を行わずに経口摂取したことで感染が成立した事例が報告されE型肝炎は人畜共通感染症として再認識されるようになった。

E型肝炎の診断はHEV抗体(IgA-HE抗体：急性期診断)とHEV-RNAの検出で行う。最近、臨床的に薬剤性肝障害と診断された例を対象に、後ろ向きに保存血清を測定すると約11.6%の患者でIgA-HEV抗体が陽性であったという報告された。E型肝炎は病歴だけでは診断できないことから、急性肝障害の鑑別診断法としてIgA-HEV抗体の測定を行う。

E型肝炎は、元々感染力が低く、飲料水などとともに大量に曝露されない限り、感染することはないと考えられている。一般的予防法としてはA型肝炎と同様、E型肝炎の流行地では生水とそれを含む食物を摂取しない、E型肝炎感染の可能性がある食肉は十分な加熱処理を行うなどの心がけが重要である。

E型肝炎の予防法としては、ワクチン開発の研究は進行中であるが実用化には至っていないことから、感染源との接触をさけて感染を未然に防ぐことが重要である。

## 2. 周産期リステリア症—妊娠中の食生活を中心に— 京都大学医学部婦人科学産科学

最上 晴太

リステリア感染症はグラム陽性嫌気性菌である *Listeria monocytogenes* による食品媒介感染症である。ヒトへは、本菌に汚染された乳製品(ナチュラルチーズ)、食肉(生ハム)、生野菜、フルーツなどを摂取することで感染する。潜伏期間は24時間から2カ月と非常にばらつきがある。自然界では鳥類、魚類、昆虫、動物や人の糞便など広く分布する人畜共通感染症である。健康な成人では、感染しても無症状か、あるいは軽度の胃腸炎で済むことが多い。しかし高齢者や免疫抑制患者では重症化することが知られている。

妊娠中のリステリア感染を特に周産期リステリア症と呼ぶ。妊婦では非妊娠時に比べて約20倍リステリアに感染しやすく、特に細胞性免疫が減弱している妊娠後期に多いといわれている。初発症状は39℃台の発熱、悪寒、背部痛等インフルエンザ様症状が出現し、重症化すると敗血症に至る。周産期リステリア症で母体死亡をおこすことは非常にまれだが(日本では報告されていない)、問題は感染した母体から胎盤を介して胎児に感染し、高率に早産、流産、胎児敗血症などの原因となることである。一旦胎児に感染すると、子宮内胎児死亡や出生後短時間で死亡することが多いとされる。

今回、我々は周産期リステリア症により流産に至った1例を経験した。症例は35歳初産婦。妊娠5週頃にスペインへ渡航し、生ハム、チーズの摂食歴があった。妊娠8週

4日から上気道症状を認め、妊娠8週6日より38.5℃の発熱が出現し、症状が改善しないため、妊娠9週1日に当科に緊急入院となった。入院時は神経症状はなかったが、血液培養検査で *Listeria monocytogenes* が検出され、リステリア菌血症と診断した。ABPC+GMによる治療を行い、母体の全身症状はすみやかに改善したが、妊娠9週3日に胎児心拍が消失し、子宮内胎児死亡に至った。2週間の抗生剤加療を行い、その後子宮内容除去術を施行した。病理組織診断で脱落膜内に好中球をはじめとする炎症細胞浸潤が認められ、重度の子宮内感染を示唆する所見を認めた。

本邦では年間罹患者が約70名と頻度は低いが、妊娠中に持続する高熱を認めた際には、周産期リステリア症も鑑別診断におき、食物摂取歴の聴取・血液培養の採取を行い、診断・治療に当たることが必要であると考えられる。

また前述したように、妊娠中は生理的に細胞性免疫が低下し、非妊娠時には問題とならなかったような感染症の重症化への注意も必要である。妊娠中の食生活について注意すべき点もあわせて概説する。

### 3. 生肉に潜む寄生虫—トキソプラズマについて—

岐阜県飛騨家畜保健衛生所・岐阜大学応用生物科学部

松尾加代子

妊婦さんが気をつけなければいけない感染症の一つにトキソプラズマがあります。これは、原虫という単細胞の寄生虫の一種で、世界中に存在することが知られています。一般的に、人への感染源として、猫の糞、生焼けの豚肉が危ないと思われている寄生虫ですが、本当は、ほとんどの温血動物（哺乳類と鳥類）に感染します。今流行りのジビエ、シカ肉やイノシシ肉も感染源になります。アメリカ疾病予防センター（CDC）も、トキソプラズマで、特に注意する食品として、豚、羊、シカ肉を挙げています。飼育猫からの感染は、実はほとんど起こらないと考えられています。妊娠中に初めて感染してしまうと、この寄生虫はお腹の赤ちゃんに侵入し、流産や水頭症、視力障害などを引き起こします。昭和の中頃に、国内の家畜のトキソプラズマの感染状況と流通する肉の汚染が大々的にマスコミによって取り上げられたため、豚肉は生で食べない、牛であってもレバーはしっかり火を通すということが多くの家庭でも言われていたと思います。その後、養豚関係者の努力もあり、多くの豚が死ぬような大規模なトキソプラズマ症の発生はなくなりました。と畜場でもトキソプラズマに感染した豚が見つければ、廃棄されるようになりました。それはそれで、とても良かったのですが、人のトキソプラズマ症も過去の病気とされてしまい、妊娠期の検査も自費診療になってしまいました。そして、肉の生食が一般的になった頃から、お母さんのお腹の中でトキソプラズマに感染した赤ちゃんが再び報告されるようになります。トキソプラズマに感染してしまった赤ちゃんのお母さん達が、トーチの会HP (<http://toxo-cmv.org/>) に、体験談を寄せています。トキソプラズマは、国内から姿を消した訳でも過去の病気

でもなかったのです。現在でも、全国各地の食肉衛生検査所での調査でトキソプラズマ感染が疑われる豚が見つっていますし、沖縄のヤギなどは結構感染しています。牛肉、鶏肉も感染源になりますし、地域によって差はありますが、国内のシカやイノシシの調査でも、トキソプラズマにかかっている割合は低くはなさそうです。妊婦さんには、抗体検査を受けて欲しいですし、どんな種類であれ、生肉、生焼け肉を食べないよう、注意していただきたいと思います。その一口が、子供の一生に関わってきます。

岐阜県では、岐阜大学と連携し、家畜のトキソプラズマについて調べています。私は獣医師ですので、皆さんが口にして生食がどのように生産され、どのような検査を受けて流通しているのかを紹介するとともに、トキソプラズマを含め、生肉の何が危険で、どう回避すればよいのかについてお話させていただきます。例えば、SPF豚が、時折、テレビで無菌豚だから生でも大丈夫などと紹介されたりしますが、これは豚の発育の妨げとなる特定の病原体を排除した（Specific Pathogen Free）豚のことです。人のために病原体を排除したものではありません。以前は、排除する特定の病原体の中にトキソプラズマも含まれていましたが、簡便な検査キットが販売中止になったことあるのでしょうか。トキソプラズマは特定病原体から外されてしまいました。いずれにせよ、豚に罹る特定の病原体がないからと言って、トキソプラズマやE型肝炎などその他の人獣共通感染症のリスクは残っているのですから、SPF豚であろうと中心まで十分に加熱することが感染予防には重要です。

### 4. 子どもの食べ残し、食べないで！—サイトメガロウイルス要注意—

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科

森内 浩幸

妊婦の感染が胎児に及び、重篤な転帰に繋がる代表的な病原体は、その頭文字を取ってTORCH（T：トキソプラズマ、Others：梅毒など、R：風疹、C：サイトメガロウイルス [CMV]、H：ヘルペス）とまとめられる。その中で一番頻度が高いにも関わらず、一般には最も馴染みのないものがCMVである。

元々私たちは生まれてまもなく又は幼いうちに、殆どの人がCMVに感染していた。そして殆どの女性の身体の中には妊娠前からこのウイルスが潜み、妊娠中にウイルスが再活性化し、妊娠末期になると産道の中へ、出産後は母乳の中へウイルスが出て来る。そのため児は産道感染や母乳感染するが、基本的に不顕性である。感染児は唾液や尿の中に数カ月以上の長い間ウイルスを排泄するため、集団保育の現場などにおいて子ども達の間では水平感染でさらに拡がっていく。

日本でもつい一世代前まで妊婦の95%以上はCMV抗体が陽性、つまり既感染だった。しかし感染疫学が欧米化しており、最近のデータでは抗体陽性妊婦は7割を切っている。そのため、妊娠中の初感染に続く胎内感染のリスク

が増えている。現在日本では先天性 CMV 感染児が 320 人に 1 人の割合で生まれている。そのうち症候性は約 20% だが、小頭症、肝脾腫、出血斑などの絵に描いたような典型例はごく一部で、殆どの症例はもっと軽症または非特異的な臨床像であり、感音性難聴のみという症例も少なくないため多くの症例が見逃されている。また、出生時に無症候だった児の 10~15% が遅発性に難聴、発達遅滞、てんかん、自閉症などの様々な障害を起こすため、合わせて症候性先天性 CMV 感染症児は 1,000 人に 1 人生まれていることになり、全国で年間約千人と推定される。欧米では日本よりも高頻度で発生し、先天性難聴の原因の約 4 分の 1 を占めている。今の疫学変化を辿ると、日本もそうやっていくと予想される。

TORCH 病原体の胎児への感染を防ぐ手段として、ワクチンによって妊婦の感染を防ぐ（風疹）、妊婦健診等で感染妊婦を見つけたら妊婦への薬物療法で胎児への伝播を防ぐ（トキソプラズマ、梅毒、ヘルペス）といったものがあるが、どの病原体においても妊婦自身が感染しないように生活上の注意を守ることが基本である。特に CMV の場合、現時点ではそれが唯一の予防法である。

妊婦の感染源として最も重要なものは乳幼児の尿と唾液である。最も多い感染パターンは、未感染の母親から生まれた未感染の子どもが集団保育の現場などで他の子どもから水平感染し、その子の世話を介して母親が感染し、妊娠中であれば胎児にも及んでしまうというものである。従って、AMED の母子感染研究班（代表者：藤井知行）では啓発のためのパンフレットを作成し、以下のような生活上の注意を喚起している。

1. 以下の行為の後には、頻回に石鹸と水で 15~20 秒間は手洗いを。

- おむつ交換
- 子どもの食事の世話
- 子どものハナや涎を拭く
- 子どもの玩具に触れる

2. 子どもと食べ物、飲み物、食器を共有しない。

3. おしゃぶりを口にしない。

4. 歯ブラシを共有しない。

5. 子どもにキスをする時は唾液接触を避ける。

6. 玩具、カウンターや唾液・尿と触れそうな場所を清潔に保つ。

つまり、ついついやってしまいがちな「子どもの食べ残しや飲み残しをもったいないと口にしてしまう」ことや、「ロウソクの火を吹き消す時に唾液が飛び散ったバースデーケーキを食べる」ことが、実は CMV 感染のリスクとなっているのだ。教えられない限り、ほとんどの母親は「あるある」経験だと思われる。是非、「禁煙、禁酒、禁レントゲン撮影、大丈夫な薬かどうか要確認」などの妊婦の常識に、妊娠中食べてはいけないものをリストアップし、この事もそこに加えて欲しいものだ。

## シンポジウム 7：感染症科医にお願いしたい周術期感染の治療

### 1. 感染症科医にお願いしたい周術期感染の治療

東邦鎌谷病院外科

草地 信也

従来から日本のほとんどの診療科では各施設の成績を示し、各々の創意工夫で切磋琢磨し、その技術と予後を改善させてきた。その成果で、消化器外科領域では日本の高度な技量と周術期管理があつてこそ行える手術術式もあるなかで、手術関連死亡率は欧米の 1/5~1/10 であり、対手術数の耐性菌分離率も極めて少ない。その根本的な原因は、周術期腹腔内感染症の治療においては Source control が極めて重要であることは欧米のガイドラインでも強調されているが、実際、欧米では日本のように繰り返し徹底的に最後まで source control は行われていないこと、その一方で、欧米では絨毯爆撃のような抗菌薬療法が行われていることに起因する。しかしながら、日本ではこのような成績を収めているにもかかわらず理解されず、日本の外科医に対する ICT や感染症医の目は時に厳しいものがあるのは大変残念です。特に、MRSA/黄色ブドウ球菌比やカルバペネム使用量など、入手が容易な細菌検査室のデータや抗菌薬使用量といった非常に大まかな数字でしか評価されず、カルバペネム使用量を何%にする、などと求められても困惑するばかりです。また、周術期の MRSA 感染症は難治性術後合併症の治療の過程で発症する 경우가多く、VCM で悠長に治療している余裕はないのです。そもそも、抗菌薬適正使用と言いながらも、よりも多くの耐性菌を出し、CD 腸炎も出しまくった欧米の抗菌薬療法を、耐性菌が少なく、CD 腸炎もなかった日本に当てはめようとする姿勢は理解できません。海外からも驚かれています。

そもそも日本では、承認されている治療法であればそれらを駆使して何とかして救命に努力することが認められています。それなのに医療費支払い機構から明確なエビデンスがある治療方法しか許可されていない欧米の治療方針をもとに外科医を“指導”されたのでは耐えられません。外科志望者も減る一方です。

真の Specialist たるはその専門領域の全ての臨床研究を熟知し、未だ明確なエビデンスが確立されていない治療法であっても日本で承認されている治療であれば自らの施設で検証し、将来的な方向性をも考えて治療すべきではないでしょうか。何よりも、患者を治療に導くことに努力を惜しまない存在であるべきである。

僭越ながら感染症科医の先生方には、まずは日本の消化器外科医が行ってきた、世界唯一の成績を収めている周術期管理を学んでいただきたい。そのような感染症科医は各々の施設において唯一無二の存在となり、人員削減が進行する急性期病院にあつても貴重な人材となることと思います。消化器外科医にとって最も頼りになる感染症科医は我々の周術期管理を学んでいただき、周術期管理にご協力いただき、さらに成績を上げていただける方々であります。

人員的にそれが難しければ我々の管理を見守っていただきたい。少なくとも、日本よりも手術関連死亡率が高く、耐性菌分離率、CD 腸炎発症率が高い欧米の周術期管理を適正として強いることはご勘弁ください。

このままではせっかく日本外科の先人たちが築き上げた日本の外科医療を衰退させてしまいます。数十年後に自らが手術台に横たわる場合を想定しながら共に周術期管理をお考えいただきたい。

## 2. 歯科処置に関連した感染性心内膜炎発症予防のための抗菌薬投与に関すること

東海大学医学部付属八王子病院歯科・口腔外科

坂本 春生

抜歯などの歯科処置により生じる一過性の菌血症が、感染性心内膜炎発症の原因となることが古くから指摘され、米国心臓学会（AHA）などから抗菌薬予防投与のガイドラインが提示されている。菌血症により口腔内の細菌は相当数血液中に入るがその種類は非常に多く、レンサ球菌のみが選択的に侵入しているわけではない。抗菌薬は菌血症の発症を抑制することで IE の発症を抑制するものと信じられているが、実際にはその作用点に関しては不明な点が多い。例えば、AHA をはじめとした各国のガイドラインは抗菌薬投与後における菌血症の発症頻度の低下が主な理論的根拠となっているが、抗菌薬含有の培地中ではそもそも培養率は低下すると考えられ、さらに抗菌薬の影響を排除した血液培養では、菌血症の頻度は変わらないとの報告が以前からあり、動物実験の結果もそれを裏付けている。何れにしても、抗菌薬の予防投与の効果については、大規模な臨床試験が不可能なため、明確な結論がでないことが大きな足かせとなっている。このような中で、予防投与を完全に中止した英国 NICE（英国国立医療評価機構）の動きが契機となり、抗菌薬投与効果について新たな論争が引き起こされている。2017年4月に本学会及び日本化学療法学会合同総会において「歯科治療時に抗菌薬投与は有効か」とした国際シンポジウムを行い、現時点での問題点を明確にすることができた。その後、2018年3月には、日本循環器学会及び関連9学会は「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2017年改訂版）」を発表し、歯科処置時の抗菌薬投与に関し、日本独自の考え方を明確に打ち出している。本講演では、歯科処置に関わる菌血症と感染性心内膜炎との関係、抗菌薬投与量の設定に関する理論的背景と歴史的経過、などにつき解説する。

## 3. 整形外科医の視点から感染症科医にお願いしたい周術期感染の治療について

関東労災病院整形外科・脊椎外科<sup>1)</sup>、健康長寿医療センター整形外科<sup>2)</sup>、都立府中病院整形外科<sup>3)</sup>、東京大学整形外科<sup>4)</sup>

山田 浩司<sup>1)</sup> 岡崎 裕司<sup>1)</sup> 渡邊 健一<sup>1)</sup>

東川 晶郎<sup>1)</sup> 安部 博昭<sup>1)</sup> 唐司 寿一<sup>1)</sup>

時村 文秋<sup>2)</sup> 田尻 康人<sup>3)</sup> 田中 栄<sup>4)</sup>

整形外科の多くの手術は機能再建を目的としている。

我々の手術はより痛み少なく、高い機能でより快適な生活を送れるようにサポートすることが主な目的である。そのために支持性を失った骨をインプラントでつなぎ、脊椎の除圧と固定を行い、動きが悪くなった関節を人工の関節に取り換える。術後せっかく入れたインプラントが取り除かれれば、目的を果たすことは困難になる。我々の SSI 治療は、ただ単に感染を制圧すれば良いわけではなく、いかにその後もインプラントを残し、痛み少なく、可動域と支持性を確保するかが重要となる。そのため、抗菌薬は可能な限り早い段階から切れ味鋭く投与いただく必要があり、感染症科医の積極的な介入が望まれる。

治療が難渋すれば、バイオフィルムを形成し、骨髄炎は慢性化する。人工関節ではインプラント抜去、関節の固定や患肢切断の可能性が出る。脊椎手術でインプラントを抜去すれば後弯と不安定性が増悪し、腰痛や強い歩行障害の原因となる。骨折では、骨癒合が遷延し偽関節になれば支持性を失う。慢性化すれば入退院を繰り返すことになり、関節が破壊されれば変形性関節症となる。一度感染した部位にインプラントを再挿入することは外科医としては非常に大きなリスクを伴い躊躇され、慢性化した際の治療は容易でない。整形外科手術の SSI は急性期治療が極めて重要であり、インプラント温存や再置換ができなければ、その機能予後は極めて不良な経過を辿る。そのため、急性期治療ではしっかりと叩ききることが重要といえる。

急性期の抗菌薬治療で最も重要なことは、臨床的に有効な抗菌薬を早く見つけることである。そのために原因菌同定は必須であり、執刀医と協力しあらゆる努力を行う必要がある。しかし、治療では感受性通りの臨床効果が得られない場合がある。そのような症例では、術者はどんどん不安になり、再手術を繰り返しインプラント温存の可能性が低くなる。また、SSI の約 30% は原因菌が同定できない。このような症例で最初から VCM+MEMP で治療すれば、de-escalation の際に困る。その後の oral switch も困難となり、不必要に長い入院を余儀なくされる場合がある。

抗菌薬の投与期間も問題である。人工関節周囲感染治療の IDSA ガイドラインでは、デブリドマン後にインプラントを温存する際の推奨投与期間は人工膝関節で約 6 カ月、人工股関節で約 3 カ月である。しかし、その根拠は脆弱といえる。二次的再置換術では、再置換後に抗菌薬を投与するかしないかの RCT が行われているが、その中間報告では再置換後 3 カ月間投与の治療成績が優れていた。感染をかなり沈静化した状態でインプラントの入れ替えを行っても、長期抗菌薬投与が望ましい可能性がある。投与期間に関するエビデンスは全体的に枯渇しており、感染の沈静化を評価する決定的な検査法もないため、実際はどの程度継続すべきか判断に迷う場合が多い。

Empiric therapy では、原因菌不明リスクに対する配慮が必要である。可能な限り oral switch できる抗菌薬を選択し、早期退院につなげたい。そのため、初期の抗菌薬選択は非常に重要である。さらに、definitive therapy では

可及的早期に臨床的効果を実現させることが重要である。難しい場合は、速やかに治療法を再考すると共に、デブリドマン不足がないかなど術者確認が必要であろう。細菌は骨芽細胞などの細胞内にも入り込む。そのため、細胞内移行性の高い抗菌薬の選択、高用量投与や多剤併用などの選択肢も柔軟な検討が必要である。

整形外科の SSI は、ただ単に感染を制圧すればよいのではなく、その後も高い運動機能の獲得と維持が求められる。その病態には様々なバリエーションがあり、治療は容易でない。エビデンスも限られており、常に様々な可能性を考えながら、執刀医と共に柔軟にご対応いただく必要がある。

## シンポジウム 8：肺炎球菌ワクチンの現状とこれから

### 1. 臨床から分離された肺炎球菌の疫学解析

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, 末松 寛之  
浅井 信博, 小泉 祐介

肺炎球菌は、肺炎、菌血症、髄膜炎、急性中耳炎の原因菌であり、特に小児と高齢者にとって重要な病原菌である。国内では、2010年2月に7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)が小児に導入され、その後、2010年11月には公費助成が開始、2013年4月には5歳未満で定期接種ワクチンとなった。PCV7は、90種類以上ある肺炎球菌の血清型のうち7つをカバーしている(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F型)。PCV7の導入により、小児における侵襲性肺炎球菌感染症の減少および肺炎球菌血清型分布の変化がみられた。また、血清型分布の変化は、小児の非侵襲性肺炎球菌由来株でも認められた。その後、2013年11月にPCV7は13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)におきかわり、2014年6月から65歳以上の成人にもPCV13が使用可能となった。PCV13は、PCV7含有血清型に加え、1, 3, 5, 6A, 7Fおよび19A型をカバーしている。さらに、23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(PPSV23)が2014年10月から65歳以上の成人を対象として定期接種が開始となった。ワクチンの普及とともに肺炎球菌の血清型分離頻度の動向が注目されている。

我々は、東海地方の成人から分離された非侵襲性肺炎球菌感染症由来株の血清型別分離頻度および薬剤感受性を2008.6~2009.4 (Period 1), 2010.9~2011.3 (Period 2), 2011.10~2012.3 (Period 3) および2015.8~2016.1 (Period 4) の4期にわけ、全504株について調査した。臨床から分離された肺炎球菌で最も頻度が多かった3型は、PCV13含有血清型であるにもかかわらず、徐々に増加傾向を示した。また、PCV13非含有血清型である11A, 33Fおよび35B型が有意に増加した。成人の非侵襲性肺炎球菌感染症由来株においても、ワクチン導入による血清型分布の変化が認められ、今後も薬剤感受性と併せて動向に注視していく必要があると考えられた。

### 2. 免疫機序から見た肺炎球菌ワクチンの現状と今後

東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学分野<sup>1)</sup>、同 感染制御インテリジェンスネットワーク

ク寄附講座<sup>2)</sup>

川上 和義<sup>1)2)</sup>

肺炎球菌は多糖から構成される厚い莢膜を有し、市中肺炎の重要な原因細菌の一つである。高齢者や、慢性心肺疾患、糖尿病など基礎疾患を有する患者では重症化することが少なくない。そのため、これらのハイリスク例ではワクチン接種による予防が推奨される。

肺炎球菌感染では好中球による貪食殺菌が菌の排除に中心的な役割を担い、補体や抗体によるオプソニン化が重要となる。一方で、本菌は、補体の活性化や活性化補体の菌体への定着を抑制することで好中球の貪食に抵抗し、感染悪化の要因となる。そのため、現行のワクチンは莢膜多糖を抗原とし、莢膜に対する抗体を産生することで貪食殺菌を促進する。

現在わが国では、作用機序が異なる2種類のワクチンが使用されている。1988年に承認された23価莢膜多糖ワクチン(PPSV23)と、2013年に小児で定期接種化され、2014年6月からは高齢者への接種が承認された13価コンジュゲートワクチン(PCV13)である。PPSV23は、2014年10月から高齢者を対象に定期接種化されている。

PPSV23は胸腺非依存性(TID)抗原であり、タンパク質のような胸腺依存性(TD)抗原と異なり、B細胞からの抗体産生にヘルパーT細胞を必要としない。TID抗原に対する抗体産生では、抗体の親和性成熟やメモリーB細胞の成立が期待できないとされている。一方、PCV13は、13価の莢膜多糖に無毒性変異ジフテリア毒素CRM197を結合しており、CRM197に対するヘルパーT細胞の活性化を誘導することで抗体の親和性成熟、メモリーB細胞や長寿命形質細胞の形成が期待できる。

現在、高齢者を対象に作用機序の異なる2つのワクチンが接種可能であるが、その使い分けに関する明確な基準はない。2014年から米国では、高齢者へのPCV13とPPSV23の逐次接種が推奨されている。わが国では、2015年に、日本感染症学会と日本呼吸器学会の合同委員会から「ワクチン接種に関する考え方」が示された。米国では、両ワクチンの逐次接種による予防効果について検証を進めており、近々その見直しが行われる予定となっており、その結果を受けてわが国でも「考え方」の見直しがなされるものと予想される。

肺炎球菌の莢膜には90を超える血清型があり、現時点ではカバーできる血清型は限定的である。そのため、ワクチン血清型の肺炎球菌が減少する一方で非ワクチン血清型が増加する所謂セロタイププリプレシメントが臨床的に懸念されている。このように、現行の肺炎球菌ワクチンは優れた予防効果を示す一方で、カバーする血清型に限られることに起因する課題も浮かび上がっており、血清型に左右されない肺炎球菌由来のタンパク抗原からなる新規ワクチンの開発が進められている。これらは、PCVと同様にTD抗原であるが、T細胞抗原が肺炎球菌由来である点、ワクチンの標的が本菌の機能性タンパク質である点で異なっ

いる。

本講演では、免疫学的観点から、現行の肺炎球菌ワクチンの特性について解説するとともに、開発が進められている新規肺炎球菌ワクチンについても紹介したい。

### 3. 小児領域における肺炎球菌ワクチン

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院  
感染症部

岩田 敏

小児領域において、肺炎球菌は、菌血症・細菌性髄膜炎などの侵襲性感染症、細菌性肺炎、中耳炎などの起原菌として極めて重要な細菌である。肺炎球菌の菌表層の莢膜多糖体は最も重要な病原性因子で、莢膜があることにより肺炎球菌は好中球やマクロファージなどの貪食細胞による貪食に抵抗性を示す。このため肺炎球菌の病原性が強く、抗菌化学療法が進歩した今日においても、侵襲性感染症や肺炎を発症した場合致死的となる可能性がある。莢膜多糖体は肺炎球菌の血清型を決定する抗原でもあり、現在までに97種類の血清型が知られている。本菌感染症に対する宿主側の主要な感染防御機構は莢膜に対する血清型特異抗体によって誘導される補体依存的オプソニン活性であり、現在使用されている肺炎球菌ワクチンはこの莢膜多糖体を抗原としている。

現在国内で使用されている肺炎球菌ワクチンには、23価肺炎球菌多糖体ワクチン(PPSV23)と13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)があるが、2歳未満の小児に対するPPSV23の免疫原性は弱く、小児領域においてPPSV23は2歳以上の脾臓摘出術を受けた小児や、免疫抑制作用を有する治療が予定されている小児などに対して接種されてきた。一方肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)に関しては、わが国においては、2010年11月に5歳未満の小児に対する7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)の公費助成が始まり、2013年4月から定期接種ワクチンとして広く接種が行われるようになってきている。PCV7は2013年11月からPCV13に切り替えられ現在に至っている。PCV導入のインパクトは極めて大きく、公費助成によるPCV7の普及に伴って、PCV7に含有される血清型の肺炎球菌による侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の罹患率は著明に減少した。それに伴ってPCV7非含有の血清型19AによるIPDが一時増加したが、その後のPCV13の導入により、19AによるIPDも減少傾向にあり、IPDの罹患率はPCV導入前と比較して60%程度減少している。また同時にワクチン含有血清型に多くみられるペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)の分離頻度は減少しており、薬剤耐性(AMR)対策としても役立っていると考えられる。こうした傾向は、直接PCVの接種が行われていない成人においても間接効果として認められている。一方で、PCV13に含まれていない非ワクチン血清型(NVT)肺炎球菌によるIPDは減少しておらず、むしろ増加傾向にあることが最近の国内のサーベイランスにより明らかとなっており、このようなNVT肺炎球菌による感染症への対策が今後の課題となっ

ている。

以上のように、小児領域においては、PCVの導入により肺炎球菌感染症のコントロールは格段に進歩したが、ワクチン接種率のさらなる向上、基礎疾患を有する小児への対応、NVT肺炎球菌による感染症への対応など、今後検討していくべき問題は依然として存在している。NVT肺炎球菌に対しては、13価よりもさらに多くの血清型を含んだ15価あるいは20価のPCVが開発されようとしているが、97種類ある血清型のすべてをカバーすることは不可能であり、PCVを使用している以上は、NVT株による感染症のリスクというものがなくなることはないであろう。そこで莢膜血清型に左右されない肺炎球菌ワクチン、いわゆるユニバーサルワクチンとしてのProtein vaccineの開発などが試みられているが、開発の方向性も含めてまだまだ解決しなくてはならない問題点も多いようである。

本シンポジウムにおいては、小児領域における肺炎球菌ワクチンの現状と問題点について述べ、今後の方向性について考えてみたい。

### 4. わが国の侵襲性肺炎球菌感染症の現状とこれからの予防接種の在り方

国立感染症研究所<sup>1)</sup>、国立病院機構三重病院<sup>2)</sup>

大石 和徳<sup>1)</sup> 菅 秀<sup>2)</sup>

侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)は2013年4月から感染症発生動向調査において5類全数把握疾患となった。一方、厚生労働科学研究事業研究班(神谷班、庵原・神谷班)、日本医療研究開発機構研究班(菅班)では、小児のIPDサーベイランスが国内1道9県(北海道、福島県、新潟県、千葉県、三重県、岡山県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県)において2008年より継続して実施されている。また、2013年からは厚労科研研究班(大石班)では、成人のIPDサーベイランスが国内1道9県(北海道、山形県、宮城県、新潟県、三重県、奈良県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県)において実施されている。小児IPDサーベイランスは医療機関の連携、成人IPDサーベイランスは医療機関と地方自治体の連携により実施している。

小児におけるPCV7の公費助成が開始された2011年には、小児IPD罹患率は19%減少しており、その後、2012年には54%、2013年は罹患率の有意な減少(57%)が認められた。小児IPD患者より分離された肺炎球菌血清型の解析により、血清型19Aを始めとして、non-PCV7 typeの検出割合が増加して、わが国においてもPCV7導入後の血清型置換が示明らかになった。原因菌血清型別のIPD罹患率をPCV7導入前後で比較すると、PCV7 typeによるIPDは98%減少していたが、non-PCV7ワクチン血清型によるIPD罹患率が80%増加したため、ワクチン効果が部分的に相殺され、IPD全体の罹患率は57%の減少にとどまった。

血清型分布に関し、2013年の成人IPDサーベイランス開始時点で、7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)血清型は血清型14のみが5%を超えていたが、それ以降の分

離頻度は4%未満であった。この所見は2010年度から開始された小児PCV7導入の間接効果を示唆している。小児の定期接種は2013年11月にPCV7からPCV13に切り替えられた。血清型3および19AはPCV13に含まれているが、2017年時点の成人IPDにおけるこれらの血清型の減少は明らかではない。2017年度の成人IPDの原因菌のPCV7血清型、PCV13血清型、PPSV23血清型の割合は、7.3%、30.9%、64.1%であった。2014年から65歳以上の成人に対するPPSV23の定期接種が開始された。これまでに、我々は成人IPD症例(n=1125)のBroom法による解析から、65歳以上の成人におけるPPSV23接種の中等度のIPD発症予防効果を確認した。しかしながら、PPSV23定期接種導入後のワクチン血清型による成人IPD罹患率の減少は認められていない。このような小児PCV13と成人PPSV23のIPD罹患率に及ぼす効果の違いは、各ワクチンの免疫原性の違い、接種スケジュールや接種率の違いに起因すると考えられる。後者については、小児PCV13はA類定期接種で接種回数は3+1回、2016年時点での接種率は94%と高いのに対し、PPSV23はB類定期接種で接種回数は1回であり、2016年時点のPPSV23の接種率は40%程度と低い。

また、英国、ウェールズにおいて、小児PCV7導入後12年、PCV13に切り替わって8年が経過した現在、ワクチン血清型IPDの疾病負荷は減少したが、急速な血清型置換による非ワクチン血清型のIPDの増加によりプログラムの有益性が損なわれてたと報告されている(Ladhani SN, et al. Lancet Infect Dis)。このような国内外の状況から、国内外で次世代の肺炎球菌ワクチン開発が進められている。今後、わが国における予防接種施策における肺炎球菌ワクチンによる予防接種戦略の在り方について考えてみたい。

## シンポジウム9：実践で役立つ臨床で重要な嫌気性菌感染症の診断と治療

### 1. 嫌気性菌に関する新しい分類オーバービュー

岐阜大学研究推進・社会連携機構科学研究基盤センター嫌気性菌研究分野

田中香お里

16S rRNA塩基配列に基づく分類が1980年代に細菌分類に取り入れられたことにより、形態、生化学性状、構成成分など表現型を主とした従前の分類指標では鑑別困難であった菌同士の鑑別がかなりの部分可能になった。属、菌種の位置付けも門・綱・目・科というより上位の分類階級を伴って系統的に整理されてきており、既知の菌種の分類変更や新菌種の登録が進んでいる。

嫌気性菌については、従来、形態・生理生化学性状を主とした分類において少ない共通項の元に大括りで属としてまとめられていた菌群や菌種が未確定の菌が多数存在しており、分類変更、新菌種登録が続いている。また、近年活発に行われている菌叢解析の影響もあり、一部の属では2000年以降に多くの新菌種が発見、登録されている。

*Clostridium* 属は、200以上の菌種を含む大きな属であると同時に表現型の点でも相当に異なる菌群を含み、基準種の *Clostridium butyricum* を含むクラスターのみを *Clostridium* 属とすべきとの考えの基、整理されつつある。この流れを受けて、*Clostridium difficile* も最近、*Clostridioides difficile* として再分類された。*Bacteroides* 属もかつては多くの菌種を含む属であったが、1980年代以降、*Capnocytophaga* 属、*Megamonas* 属、*Porphyromonas* 属、*Prevotella* 属など表現型の大きく異なる多くの菌種が他の属に再分類され、さらに、表現型では *Bacteroides fragilis* に比較的近かった *Bacteroides fragilis* group の主要菌種 *Bacteroides distasonis* も *Parabacteroides* 属に再分類されている。他方、2000年以降、30以上の新菌種が登録され、現在、*Bacteroides* 属は、約50菌種からなる属となっている。また、*Prevotella* 属や嫌気性球菌も新菌種登録が多い菌群となっている。

近年登録された新菌種の多くは、生化学性状を利用した同定キットや自動化機器では同定不能や属レベルの同定にとどまる。このため、最近までは、新菌種名が日常臨床検査の結果に反映されるには時間を要し、反映されても検出頻度が高い菌種、従来の主要菌種の再分類による変更など一部にとどまっていた。しかしながら、最近、急速に臨床検査への導入が進んでいるMALDI-TOF MSは、機種によって差があるものの、従来の同定手法に比べて広範囲の菌種を高い精度で同定可能であり、比較的最近の新菌種までデータベースに登録されているため、これまで目にしたことのない菌種名に遭遇するようになってきている。ここでは、こういった一部新菌種の紹介も含めて最近の嫌気性菌の分類を概説する。

### 2. 呼吸器感染症と嫌気性菌

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

浅井 信博<sup>1)2)</sup>、渡邊 弘樹<sup>1)2)</sup>、塩田 有史<sup>2)</sup>

小泉 祐介<sup>1)2)</sup>、山岸 由佳<sup>1)2)</sup>、三嶋 廣繁<sup>1)2)</sup>

呼吸器感染症は嫌気性菌の関与が大きいことが知られている。本邦および海外の肺炎診療ガイドラインでは、誤嚥性肺炎の診療時に口腔内に常在する通性および偏性嫌気性菌をカバーする必要があると記されており、この治療戦略は日常診療でも常識とされている。偏性嫌気性菌は、黄色ブドウ球菌や大腸菌と異なり劇的な薬剤耐性の傾向は認めなかったが昨今では *Prevotella* 属や *Peptostreptococcus* 属のキノロン耐性をはじめ臨床で、注意すべき薬剤耐性が目立つようになってきた。本邦では、2017年に新たな成人肺炎診療ガイドラインが提唱され、誤嚥性肺炎の経験的治療にはモキシフロキサシン、ガレノキサシン、シタフロキサシンなど抗嫌気性菌活性を有するフルオロキノロン系薬が推奨されるようになった。*Prevotella* 属は元来、β-ラクタマーゼの産性株が多く、クリンダマイシンへの耐性化が知られていたが、昨今では、モキシフロキサシン、ガレノキサシンへの耐性化が顕著でそれらの選択も再考する必要がある。



致死率の高い呼吸器感染症である急性膿胸は抗菌化学療法、画像診断およびIVRが進歩した現在でも入院死亡率20~30%と予後は悪い。原因菌として、通性嫌気性菌に加え、偏性嫌気性菌との混合感染が多い。特にリバイバル感染症として知られる *Fusobacterium* 属による感染症も臨床医は注意すべきである。抗菌薬の適正使用に伴い、*Fusobacterium* 属によるレミエール症候群は増加していると考えている。当院における *Fusobacterium* 属の分離件数、検体全体での比率は2010年の11検体(0.08%)から2018年(1~10月で算出)には48検体(0.25%)と増加傾向にあり、特に2017年からは顕著である。当院で行った市中発症の急性膿胸の検討では、過去5年間の確定診断例のみで6/48例(13%)から *Fusobacterium* 属を検出している。頭頸部膿瘍を伴う被包化胸水の症例はレミエール症候群を必ず鑑別に挙げるべきである。

前述の通り、呼吸器感染症の治療には嫌気性菌カバーが必須と言える。これは患者の腸内細菌叢を乱し、*Clostridioides difficile* 感染症(CDI)のリスクを高めることは言うまでもない。当院で2014~2017年に入院治療を受けた市中発症の肺炎患者を追跡すると市中肺炎の3%、医療・介護関連肺炎の6%が退院後にCDIを発症していた。呼吸器専門医の間ではこの事実はあまり認識されていない。抗菌薬を頻繁に使用する呼吸器感染症では疾患の治療後もCDIのリスクを念頭に置いて治療戦略を立てる必要がある。CDIのハイリスク群にはプロバイオティクスを併用する、不用意な抗菌薬の継続は止めるなど、今後はCDI発症を減らす努力も求められる。本総会では、呼吸器感染症における嫌気性菌の重要性、課題ならびにトピックスを述べたい。

(非学会員共同研究者：末松寛之、加藤秀雄、坂梨大輔、萩原真生)

### 3. 腹腔内感染症と嫌気性菌

兵庫医科大学病院感染制御部

植田 貴史, 竹末 芳生, 中嶋 一彦  
一木 薫, 石川かおり, 山田久美子  
和田 恭直, 土田 敏恵

嫌気性菌は、腹腔内感染症などの外科系感染症において、極めて重要な原因菌である。腹腔内感染症では *Bacteroides fragilis* グループなどの嫌気性菌を治療の対象とし、遠位側小腸、虫垂、大腸に起因する腹腔内感染や、イレウス合併例では胃や近位側小腸の穿孔性腹膜炎でも治療対象とする必要がある。 *Bacteroides fragilis* グループでは約50%を占める *B. fragilis* とそれ以外の non-*fragilis Bacteroides* 属に分類され、特に後者では抗菌薬耐性化が問題となっている。

腹腔内感染症の治療薬として、米国外科感染症学会のガイドラインでは、高リスク症例に対しては、単剤ではertapenemを除くカルベネム系薬、tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)、併用療法では第4世代セフェムのcefepimeとmetronidazole (MNZ)、低リスク症例に対しては、単

剤ではertapenem, moxifloxacin (MFLX)、併用療法ではciprofloxacinとMNZの併用を推奨している(Mazuski JE, et al. Surg Infect. 2017; 18: 1-76)。また、2014年~2015年に実施された日本化学療法学会・日本感染症学会・日本臨床微生物学会による手術部位感染(surgical site infection: SSI)の原因菌と抗菌薬感受性の三学会合同サーベイランスでは、腹腔内感染症において504株が検出され、内訳は腸内細菌科細菌205株(40.7%)、*P. aeruginosa* 64株(12.7%)、*S. aureus* 70株(13.9%)、*E. faecalis* 96株(19.0%)および *Bacteroides fragilis* グループ69株(13.7%)であった。*B. fragilis* グループの内訳は *B. fragilis* 32株(46.4%)、non-*fragilis Bacteroides* 属37株(53.6%)であり、*B. thetaiotaomicron* 16株、*B. vulgatus* 8株、*B. ovatus* 4株、*B. salyersiae* 3株、*B. caccae* 2株、*B. stercoris* 2株、*B. uniformis* 1株、*Parabacteroides distasonis* 1株であった。*B. fragilis* グループに対する感受性が90%以上だったのは、TAZ/PIPC 95.7%、meropenem(MEPM) 94.2%、tigecycline (TGC) 98.6%、MNZ 100%であり、感受性が低率であったのはcefmetazole (CMZ) 50.7%、cefoxitin (CFX) 65.2%、flomoxef (FMOX) 59.4%、MFLX 55.1%、clindamycin (CLDM) 44.9%であった。また、CMZ、CFX、FMOXは *B. fragilis* と比較して non-*fragilis Bacteroides* 属で有意に感受性が低率であり(CMZ 75.0% vs 29.7%,  $p < 0.001$ , CFX 84.4% vs 48.6%,  $p = 0.002$ , FMOX 75.0% vs 45.9%,  $p = 0.014$ )、特に、*B. thetaiotaomicron* の感受性はCMZ 6.3%、CFX 12.5%、CLDM 12.5%で低率だった(Takesue Y, et al. J Infect Chemother. 2018; 24: 330-40)。ガイドラインで推奨されているようにMEPM、TAZ/PIPC、MNZは嫌気性菌に対する感受性が高率であったが、MFLXは低率であるため、腹腔内感染に対しては単剤で使用すべきではないと考えられる。

また、大腸手術時の術後予防抗菌薬においても *B. fragilis* グループの耐性化が影響している。一般的に日本ではCMZやFMOXが使用されているが、米国ではcefazolinとMNZの併用が推奨されており、第二世代セファロsporin系薬のCFXと比較して、SSIの発生率が有意に低いことが(6.2% vs 13.9%)報告されている(Deierhoi RJ, et al. J Am Coll Surg. 2013; 217: 763-9)。大腸手術における術中汚染対策の問題点として、日本では一般的に「機械的腸管処置単独のみで、経口抗菌薬を使用しない術前処置」が行われているが、WHOのSSI予防ガイドラインでは推奨しないとしている。内野らはクローン病を対象として、手術前日午前中の機械的腸管処置と後経口抗菌薬(カナマイシンとフラジール各2錠を午後2、3、9時に服用)併用群では、機械的腸管処置単独と比較して、切開部のSSIが有意に低率であったことを報告している(7.4% vs 16.6%,  $p = 0.001$ ) (Uchino M, et al. Ann Surg. 2017 Oct 23. Epub ahead of print)。

#### 4. 口腔細菌と呼吸器感染症関連微生物との相互作用— 歯周病原細菌が肺炎とインフルエンザの発症に及ぼす影 響—

日本大学歯学部細菌学講座

神尾 宜昌, 田村 宗明, 今井 健一

口腔は、歯肉などの軟組織と硬組織である歯が混在する大変特殊な器官であり、身体の他の部位とは異なるユニークな生態系を形成している。とくに歯周病時にみられる歯と歯肉の間の溝（歯周ポケット）は、病気の進行に伴い深くなるにしたがい嫌気性の歯周病原菌の割合が高くなる。口腔生態系には培養可能なものだけでも700種以上、数にして100億個以上もの細菌が生息している。また口腔は、多くのウイルスの感染および潜伏の場ともなっており、宿主と微生物との相互作用が頻繁に起こっている。

近年、歯周病原菌をはじめとする口腔細菌が肺炎の発症に深く関与していることが明らかとなり、主に高齢者に対し肺炎予防を目的とした積極的な口腔ケアが行われるようになった。特に周術期の患者に対して医科歯科連携による口腔管理の重要性が認められ、平成24年度診療報酬改定において周術期口腔機能管理料が新設された。しかし、口腔細菌がどのように肺炎をはじめとする呼吸器感染症の発症に関与しているのか、その分子メカニズムは未解明のままである。したがって、口腔ケアがなぜ呼吸器感染症の予防に有効であるのかもわかっていない。この点を明らかにするために我々は、肺炎球菌やインフルエンザ菌等のレセプターとして機能しているPlatelet-activating factor receptor (PAFR)と肺炎の発症において中心的な役割を担う炎症性サイトカインに着目し実験を行った。

*Porphyromonas gingivalis* で呼吸器上皮細胞を刺激した結果、PAFRの発現が転写レベルで増強した。PAFR発現に伴い呼吸器上皮細胞への肺炎球菌の付着数が増加すること、付着がPAFR時的阻害剤で抑制されることが認められた。また、*P. gingivalis* や *Fusobacterium nucleatum* などの歯周病原菌で種々の呼吸器上皮細胞を刺激した結果、IL-8やIL-6などの炎症性サイトカインの産生が著しく上昇することも見出した。以上の結果から、歯周病原菌はPAFRの発現を誘導し肺炎起炎菌の定着・感染を促進すること、また炎症性サイトカインを直接誘導することで肺炎の発症に深く関与していることが示唆された。実際にPAFRノックアウトマウスでは肺炎による死亡率が減少すること、IL-8やIL-6は呼吸器において好中球浸潤や組織破壊等に関わっていることが知られている。

我々は、細菌-ウイルス相互作用の観点からインフルエンザウイルス感染に口腔細菌が及ぼす影響についても検討を進めている。これまでに、口腔レンサ球菌がインフルエンザウイルスの放出を促進するとともに、抗インフルエンザ薬の作用を無効化することを報告した (*Cell Mol Life Sci* 2015)。インフルエンザウイルスの感染には、ウイルス表面のヘマグルチニン (HA) がプロテアーゼにより開裂し、膜融合能を獲得することが必須である。そこで、*P.*

*gingivalis* 由来のプロテアーゼがHAを開裂し、インフルエンザウイルスの感染にも関与する可能性を推察し研究を進めた。実験の結果、*P. gingivalis* の培養上清処理によりHAは開裂し、インフルエンザウイルスは多くの細胞に感染した。さらに、本作用が*P. gingivalis* のジンジパインに由来することが欠損株を用いた実験から明らかとなった。

以上の研究から、口腔細菌は宿主のみならず、他の病原微生物と相互作用することにより呼吸器感染症の発症や増悪に深く関与していることが示唆される。微生物間および微生物と宿主との多彩なクロストークの解明が、感染症に対する新しい理解と新規の治療や予防法の開発につながる。このような観点から本講演では、歯周病原細菌による肺炎及びインフルエンザ発症のメカニズムを紹介する。

#### シンポジウム10：祖父母から孫へ、孫から祖父母へ

##### 1. 小児結核の特徴と現状および今後の課題

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座

森 雅亮

結核症は結核菌に感染することにより発病する世界最大級の感染症である。しかし、通常結核菌に感染しても必ずしも発病するわけではなく、感染から発病に至るものは10~20%程度で、その期間は一般的に数月から数十年に及ぶ。さらに結核に感染していることが判明した場合、現在ではLTBIとして治療することにより発病を60%程度予防することができるため、結核に感染したものを発見し、発病を予防することは公衆衛生上きわめて重要である。また小児の場合、乳幼児では感染から発病するものの割合が成人と比べて高く、さらに発病した場合は粟粒結核や結核性髄膜炎など重症化する可能性も高いため、より早期の感染診断が重要となる。

国際保健機関は2014年には約100万人の小児が結核に罹患し、13万人以上（うち5.5万人はHIVに感染）が結核で亡くなっていると推計している。これまで感染性を有する成人結核対策に特に力が注がれていたが、小児結核は注目されていなかった。ようやく最近になって小児結核にスポットが当たるようになっており、結核感染が疑われる例に対して積極的な「潜在性結核感染」(Latent tuberculosis infection; LTBI) 治療適用も推奨されるようになってきた。一方、わが国では、結核罹患率は世界的には未だ「中まん延」と評価される状況（2014年人口10万対15.6）に留まっているが、小児（0~14歳）における結核罹患状況は順調に改善しており、2006年以降、新登録結核患者数は年間100例未満で推移している。このため、結核症は小児科日常診療で遭遇する機会が稀な疾患となってきたことから、診断の遅れによって感染被害が拡大されることも報告されている。

近年、わが国の結核サーベイランスシステム（結核登録者情報システム）での大きな特徴は、高まん延国から転入

した小児の結核発病例の占める割合が約15%も占めていることと、BCG接種様式変更に伴う接種率の上昇が小児結核症例の減少に有益に作用したことである。また、発病登録例の約3/4でその感染源の同定が可能であり（小児発病例が登録された後の感染源検索により発見される例も含め）、そのうち50%強が父母、約25%が祖父母であった。小児の場合、結核性髄膜炎や粟粒結核などの重症例の発生も依然として続いていることから、成人での結核のまん延が小児の重症例を惹起する可能性は少なくない。つまり、小児結核は「祖父母から孫へ」感染する代表的な疾患の一つであるといえる。ここでは、小児結核の特徴と現状および今後の課題について概説する。

## 2. 肺炎球菌はどこを circulate しているのか—高齢者咽頭保菌研究から—

長崎大学熱帯医学研究所臨床感染症学分野<sup>1)</sup>、虹が丘病院呼吸器内科<sup>2)</sup>

森本浩之輔<sup>1)2)</sup>

核家族化という現象が社会的な問題として提起されて久しい。肺炎球菌の伝播、特に咽頭保菌の circulation と高齢者の肺炎球菌感染症について調べていくと、この言葉に突き当たる。

5歳以下の小児における肺炎球菌の咽頭保菌率は20～48%と報告され、極めて高率である。我々の教室では2002年にすでに親子間で密接に菌が伝播している可能性を指摘しており、また幼児をもつ親における保菌が比較的高いことも知られている。一方、これらのポピュレーションよりも肺炎球菌感染症の発症率が高い65歳以上の高齢者における咽頭保菌については、最近までほとんど知られていなかった。

我々が500人の自宅で暮らす65歳以上の高齢者を対象として、肺炎球菌の咽頭保菌率について検討した（2018年11月時点で解析途中）結果、PCRで約2%であり、5歳以下の小児と生活しているのは1%に満たなかった。このことは、核家族化がより進むなか高齢者における咽頭保菌は極めて少なく、小児との間の肺炎球菌の circulation は考えにくいことを示している。一方、我々も介護施設における肺炎球菌性肺炎のアウトブレイクを経験したように、高齢者の間では比較的容易に肺炎球菌が伝播する現象も観察される。すなわち、高齢者の肺炎球菌感染症は咽頭保菌ではなく acquisition によって発症している可能性が高く、大部分は高齢者間で介護の現場において circulate していると推定される。

それでも、小児に対する肺炎球菌ワクチン定期接種の間接効果が、高齢者の肺炎球菌感染症において血清型置換という形で観察されるように、一定の速さで小児と高齢者における肺炎球菌は混ざり合っているのは確かである。しかし、我々は、介護施設で発生する肺炎球菌性肺炎の血清型置換の速さはより遅い傾向にあることを見いだしており、この視点からも高齢者間における circulation がより重要になってきている事を確信している。

シンポジウムでは、介護施設入所者やデイケア・デイサービスの機会が増加していく超高齢社会における肺炎球菌感染症の制御について考察したい。

## 3. インフルエンザワクチン学童集団接種による高齢者の死亡防止効果

神奈川県警友会けいゆう病院感染制御センター

菅谷 憲夫

わが国では1960年代から、集団免疫による社会防衛を目的として、インフルエンザワクチンの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。その後は欧米と同様に、高齢者とハイリスク患者を中心にインフルエンザワクチン接種を勧奨してきた。ところが2001年、New England Journal of Medicine (NEJM)誌上で、学童集団接種は高齢者の超過死亡を低下させる効果があったことが明らかにされた。学童集団接種が実施されていた1970～1980年代の超過死亡を調査すると、1990年代に比べて低く、集団接種の中止以降、インフルエンザ死亡者が増加していた。死亡例の多くは高齢者と考えられ、学童集団接種により高齢者の死亡が抑えられていたことになる。学童の接種により、高齢者が間接的に守られていたことになる (Indirect Protection)。この論文は、世界のワクチン接種の基本的な考え方を変える大きな影響があった。一方、世界各国では、高齢者と基礎疾患を持つハイリスク患者を対象にワクチン接種を進めてきたが、インフルエンザ流行のインパクトを示す重要な指標である超過死亡が低下しないことが明らかにされた。

最近、インフルエンザワクチンの効果は、test-negative case-control design (以下、test-negative 法)により、世界各国から流行情報の一部として、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い抗原検査を実施した症例を対象に、診断陰性群をコントロールとしたワクチン効果判定法であり、世界のスタンダードな判定法である。診断として、欧米ではPCRが用いられている。迅速診断が日常的に行われている日本では、その陰性/陽性の結果を用いてワクチン効果を容易に調査することができる。その結果として、最近、A香港型インフルエンザに対するワクチン効果が低下していること、特に高齢者での効果がきわめて低いことが問題となっている。

## 4. 孫から祖父母へ—RSウイルス、その他—

坂総合病院呼吸器科

高橋 洋

近年ではRSV、HMPV、パラインフルエンザウイルス3型などの気道病原性ウイルスは実は成人や高齢者においても重要な病原体であることが明らかになってきています。これらの感染症の小児流行期にあわせて成人例でも積極的な検査を行っていくと、春にはHMPV、夏にはパラインフルエンザ3型、続いて秋口からはRSVと、春から秋にかけての小児の流行と連動してダイナミックな成人ウイルス関連肺炎症例の増減が観察されます。また流行の極期における陽性例の集中的な増加もインフルエンザと遜色

なく、例えば2018年4月には当院で遭遇した成人肺炎全症例のうちHMPV陽性例が20%以上を占めておりました。

これらのウイルスが市中でどのように伝播拡散しているのかは大変興味深いテーマですが、私たちが把握できている情報はかなり限定されています。当院で私たちが診断した成人RSV関連肺炎250例における推定感染経路をみていくと、感染経路不明の孤発例が過半数を占め、なんらかのsick contactが確認できたケースは40症例、16%のみでした。またそのなかでRSウイルス陽性例との接触が確認できたのはわずか7例でした。その他には気道感染症状を伴わない乳幼児との接触機会があった症例が10%弱、高齢者施設由来の症例（孤発例）が20%程度確認されました。大部分が孤発例ですから、おそらくRSVは成人～成人間ではごく軽症の上気道炎程度の症状での伝播を繰り返しているものと思われます。しかし一方では孫、息子、祖母の3名がほぼ同時期にRSVに感染して祖母が肺炎となった症例、あるいは家族内で小児、成人合わせて7名が順次発症した、といったケースも時に見いだされています。

RSVの感染急性期における気道ウイルス量は成人と比べると乳幼児のほうがはるかに多く、ウイルス排出期間も長期間にわたることが知られています。したがって成人例は迅速診断キットの陽性率が非常に低く、当院での診断例もほとんどはペア血清で抗体価の有意上昇が確認できたケースです。この迅速診断が困難、という点は、発症者周囲の流行状況を評価する際には結構な障壁となります。またウイルスの排出状況からすると周囲への感染源としてのポテンシャルは成人高齢者側よりも乳幼児側のほうが高いことが予想されます。

日常診療においては、私たち呼吸器科医は例えば慢性呼吸器疾患として長らく安定通院していた患者さんがある時期を境に頻回に肺炎や気道感染増悪による入退院を繰り返すようになるのを稀ならず経験します。こういった症例で病歴を注意して聴取していくと、「最近息子夫婦と同居が始まり、共稼ぎなので日中の孫の世話をするようになった」といった背景が判明することが少なくありません。このような患者さんからは肺炎球菌やインフルエンザ菌がしばしば分離されますが、さらに追及していくと「前はRSV、今回はHMPV」といった具合でウイルスと細菌の混合感染を繰り返している場合が多いです。すなわち成人高齢者にとっては、乳幼児はこれらのウイルス感染症のリザーバーとして一定の重要性を有しているようです。

一方、文献的には、小児科病棟に入院したRSV感染症例に対して前向きに家族内感染例の有無をRT-PCR等で検索したところ、家族内での発症者が全体の半数弱で確認され、また伝播形式は患児を発端とした家族への伝播よりも家族内の先行感染者からの患児への伝播のほうが高頻度だった、という成績も報告されています。成人や高齢者が発端者となって乳幼児に感染が伝播するようなケースも実は稀ではないのかもしれませんが。

今回のシンポジウムでは当院におけるRSV、HMPV等による成人肺炎例の検討結果を中心に、若干の文献的な考察も加えて報告させていただきます。

## シンポジウム11：HPVワクチンの現状を考える

### 1. 子宮頸がんの現況と予防にむけて—HPVワクチンの接種再開を願ひ—

新百合ヶ丘総合病院がんセンター

鈴木 光明

子宮頸がんは“予防できるがん”である。HPVワクチンとがん検診の二つの有力な予防手段があるからである。この両輪が有効に機能すれば子宮頸がんの撲滅も夢ではない。しかし、日本においてはHPVワクチンの積極的な接種勧奨中止の状態が続いているため、現在は1%にも満たない低接種率となっている。本シンポジウムでは子宮頸がんの現況について述べ、HPVワクチンのインパクト、日本と世界の動静、そして接種再開に向けた取り組みについて言及したい。

子宮頸がんは日本においては年間約15,000人が発症し、約3,500人が死亡すると推定されている。最近の世界規模の調査によると、20歳から39歳までの若年成人においては、子宮頸がんは2番目に罹患率の高いがんであることが明らかとなった。また近年、わが国では20～30歳代の若年女性の子宮頸がん患者の急激な増加がみられており、晩婚化と相俟って出産年齢のピークとが重なり、生命予後だけでなく、妊娠・分娩の機会をなくすという問題もクローズアップされている。妊娠に合併した悪性腫瘍の全国調査結果によると子宮頸がんが56例（全体の36%）を占め、断トツの第一位を占めた。

最近では、いち早くHPVワクチン接種プログラムをスタートしたオーストラリアを始め、各国からワクチンの有効性に関する疫学的データが次々に報告されている。ワクチン関連HPV感染の著明な減少、高度上皮内病変の有意な減少、等が明らかにされた。オーストラリアでは、2007年から接種プログラムがスタートし、その結果18～24歳女性のHPV感染率の著明な低下が確認されるとともに、ワクチン非接種女性の感染率も有意に低下した（集団免疫獲得）。オランダでも同様の結果だが、HPV31/33/45型の感染率も有意に減少した（クロスプロテクション効果）。スコットランドでは子宮頸部異形成の発生相対リスクが低下した。

また最近の海外第III相臨床試験の12年におよぶ長期フォローアップでHPV16/18型に関連したCIN2以上の病変の発生が抑制された。さらにフィンランドにおける臨床研究フォローアップ調査の中間解析から、子宮頸がんを含むHPV関連がんの発症に対する有効性が世界で初めて報告された。

本邦においては接種後に持続的な疼痛と運動障害などの有害事象報告がメディアから繰り返し報道されたため、定期接種化されて2カ月後に積極的な接種勧奨の一時中止が決定され、実質的接種中止状態が続いている。副反応検討

部会において検討が重ねられ、自己免疫疾患等ワクチンと因果関係を示す集積性はなく、複合性局所疼痛症候群等の慢性疼痛も同様であり、「接種から一定期間以内に発症した多様な症状は接種後の局所疼痛が惹起した機能的な身体症状とするのが適切」との結論に至った。世界的にも WHO, EMA, ASCO 等による科学的レビューにより、本ワクチン接種と接種後に生じた症状との因果関係を示す集積性はないとの結論に至っている。WHO は「日本においてはワクチン接種の機会が奪われていることにより、若い女性が子宮頸がんの危険に曝されたままになっている」と、強い懸念を表明している。

世界は、「HPV ワクチン接種とがん検診の現状が維持されるならば、子宮頸がんは 2028 年には“征圧レベル”、2066 年には“根絶レベル”まで減少するであろう」と予測している。厚生省が協力医療機関を整備したこと、追跡調査を含め徹底した副反応報告制度を確立したこと、等本邦においては接種再開のための体制が整ってきており、積極的接種勧奨再開の時期が到来したと考えられる。われわれアカデミアは、接種しないことによる損失の認識等、有効な接種勧奨メッセージを発信し続けなければならぬ。

検診だけで日本の女性を子宮頸がんから守ることはできない。“少子化対策”、そして“一億総活躍社会”という国の大きな目標を達成するためにも、唯一の一次予防手段である HPV ワクチンの早期復活を願ってやまない。

## 2. HPV ワクチンの有害事象を考える

福岡看護大学<sup>1)</sup>、福岡歯科大学医科歯科総合病院 予防接種センター<sup>2)</sup>

岡田 賢司<sup>1)2)</sup>

【世界における HPV ワクチンの安全性の検証】 HPV ワクチンは全世界で 130 カ国以上で接種され、2016 年 1 月の時点で 65 カ国において国の予防接種プログラムに組み込まれています。WHO は子宮頸がんや HPV 関連疾患を世界的な公衆衛生上の問題として重視し、HPV ワクチンを国の接種プログラムに導入すべきであると繰り返し推奨しています。

WHO のワクチン安全性に関する専門委員会 (GACVS) は、世界中の最新データを継続的に解析し、2013 年以後 HPV ワクチンの安全性を評価してきました。2017 年 7 月 HPV ワクチン Safety update においても、本ワクチンは安全であるとの見解を改めて発表しています。この中で、最近の世界各国における大規模な疫学調査において、非接種者と比べて有意に頻度の高い重篤な有害事象は報告されていません。さらに、WHO では、ワクチン接種後の反応に関する新しい概念を提唱しています。当日は、その概要を紹介します。

【日本における HPV ワクチン接種後に報告された多様な症状】 第 15 回副反応検討部会 (2015 年 9 月) において、接種後の多様な症状は機能的な身体症状とする見解が確認されました。接種された約 338 万人を対象とした有害事象が検討され、多様な症状 (頭痛 倦怠感、関節痛、筋肉痛、

筋力低下、運動障害、認知機能の低下、めまい、月経不整、不随意運動、起立性調節障害、失神、感覚鈍麻、けいれん等) が未回復である方 (追跡できなかった方や未報告の症例は除く) の頻度は 10 万人あたり約 5 人 (0.005%) であると報告されました。その後も追跡調査は継続的に行われています。

第 31 回副反応検討部会 (2017 年 11 月) において、2017 年 4 月末までの副反応疑い報告数は 3,080 人 (10 万人あたり 90.6 人) であり、そのうち重篤と判断された症例は 1,737 人 (10 万人あたり 51.1 人) と報告されました。また、HPV ワクチン接種後に生じた多様な症状とワクチンとの因果関係を示唆する新しい質の高い研究報告はなされていないことも報告されました。さらに、医師の専門性の違い、主たる症状の違い等により、同一と思われる状態でも、様々な傷病名で診療が行われている実態があり、それらは機能的な身体症状と同一のものであると考えられるとの見解が示されています。HPV ワクチン接種後の局所の疼痛や不安等が機能的な身体症状を惹起したきっかけとなったことは否定できませんが、接種後 1 カ月以上経過してから発症している症例は、接種との因果関係を疑う根拠に乏しいと整理されています。

【多様な症状に対する国内の疫学調査】 これらの多様な症状の一般集団における疫学調査も実施されています。厚生労働省研究班 (祖父江班) による全国調査では、HPV ワクチン接種歴のない方でも、HPV ワクチン接種歴のある方に報告されている症状と同様の多様な症状を呈する者が一定数存在することが報告されました (12~18 歳女子では 10 万人あたり 20.4 人、接種歴不明を全員「接種歴なし」と仮定した場合は 46.2 人)。直接比較はできないとされていますが、HPV ワクチン接種歴のある女子では、人口 10 万人当たり 27.8 人の頻度で症状を示すと推計されています。また、名古屋市における疫学調査において、HPV ワクチン接種後に報告された多様な症状とワクチン接種との間に関連を認めないことが報告されています。

3. マスメディア・インターネットにおける『HPV ワクチン』の 10 年間—今後の議論の中で、求められることは—  
日本放送協会 (NHK)

市川 衛

「さいきん、HPV ワクチンの話題、減ってないか…？」  
そう感じられている方がいらしたとしたら、鋭い。

データで見れば一目瞭然、マスメディアにおける HPV ワクチンに関する報道件数は、ここ数年で減り続けています。それだけではなく、ワクチン接種年齢の当事者やご家族が情報を求める際の最大のタッチポイントと推測される Web での検索数も、右下がりに減り続けています。

2009 年に HPV ワクチン「ガーダシル」が承認され、今年で 10 年になります。この間、新聞・テレビなどのマスメディアでの取り上げられ方には大きな変化が起きました。全国紙の記事・NHK のニュースのなかで「子宮頸がんワクチン」を取り上げた記事数を年ごとに比較すると、

2010年・2013年に大きなピークが存在します。

記事・ニュースの内容としては、2010年にはHPVワクチンの普及や公費補助の必要性を訴えるものが中心だった一方、2013年は副作用のリスクを危惧する記事が多くなっています。そして2017年以降は記事・ニュースの件数そのものが大幅に減ってしまいました。

そしてHPVワクチンが承認された2009年から現在に至る10年間は、インターネットにおける情報検索やSNSによる情報発信が大きく普及した期間でもあります。そのなかで「子宮頸がんワクチン」や「HPVワクチン」などのワードがどれだけ検索されたかを調べると、マスメディアの報道件数と似た傾向が見て取れます。すなわち、ピークがあったのは2010年と2013年。そして2016年に多めに検索されたのち、検索件数は減り続けています。

発表者は現在、マスメディアに所属する制作者として医療・健康系の発信を行っています。本発表ではその立場から、まず、この10年におけるマスメディア・WebでのHPVワクチンの取り上げられ方や興味の傾向について概説します。そのうえで、今後より多くの人に、より「役に立つ」形で情報が伝わるようにするためにはどうすれば良いのか、医療者とメディアのより良い協働のかたちについて意見を交換できればと願っています。

#### 4. HPVワクチン接種後の自律神経症状と起立不耐性, deconditioning, POTS

関西医科大学医学部小児科

石崎 優子

HPVワクチンを安心して接種するためには、接種後に現れる種々の症状への対処法を提示することが重要である。現在、HPVワクチン接種後に起こる副反応、特に不定愁訴と多彩な症状の発症要因が不明であることが接種される側の不安を強くしていると考えられ、治療法が確立していない中枢神経の炎症以外に関与する要因を検討することは不安の軽減に有効であろう。

副反応の発症メカニズムとして、倉根は、①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応、④心身の反応(機能性身体症状)の可能性を提示した。このうち機能性身体症状は、知覚と運動の解離症状と自律神経症状からなるが、一般的には機能性身体症状を精神科疾患、心の問題と捉えがちで、自律神経症状に注目することは少ない。そのため、ヒステリー、精神の病いと理解される傾向がある。しかしながら自律神経はヒトの恒常性を司る神経であり、自律神経症状にはしばしば緊張や不安などの精神的要因が関与するものの、成長期に不安定になることや温熱や疲労、時差、痛みといった精神面以外の要因も関与しているは周知の事実であろう。

そこでHPVワクチン接種後の症状としてしばしば取り上げられる起立性調節障害(起立不耐性)について考えてみる。ワクチン接種後の患者では体位性頰脈症候群(POTS)や起立性低血圧がしばしば認められると報告され、特にPOTSに関しては主たる症状である体位変換に

よる動悸、めまいの他、種々の症状を示すと述べられている。ではこの起立性低血圧やPOTSと接種とを関連づける視床下部病変以外の経路はないだろうか。その一つの可能性としてdeconditioningが挙げられる。deconditioningはリハビリテーション領域で使用されることが多く、国内では未だ概念が確立していると言いがたい。ヒトが慢性疾患や外傷、手術後あるいは治療の合併症などで長期臥床を余儀なくされると身体機能は低下するが、このような状態を日本では廃用症候群(disuse syndrome)と呼び、欧米では不動化(immobilization)、脱調節/ディコンディショニング(deconditioning)、不活動(inactivity)といった言葉が用いられる。つまり身体の不活動により、筋、骨格、循環、呼吸機能等のdeconditioningにより身体機能が低下するが、その中でPOTSや起立性低血圧などの起立不耐性は循環器系のdeconditioningによる症状である。そして国内でも宇宙医学領域で行われているベッドレスト実験で、不活動が若年成人に起立不耐性を引き起こすことが報告されている。

HPVワクチン接種後に強い疼痛によりそれまで行っていた日常的な社会活動ができなくなったら、何か起こるであろう。ワクチン接種後の症状に悩む患者たちの多くは摂取前、社会適応が良好で活発であったとされる。そのような活動性の高い若年者に、急激な不活動によってdeconditioningによる起立不耐性が引き起こされたと推測するのは難しくはない。そしてまたPOTSはmental fog等の種々の不定愁訴を伴い、遷延すると二次的に精神疾患に至るとも言われている。ただしPOTS自体が単一の病因ではなく種々の要因により引き起こされるため、deconditioning=POTSとは言えないのであるが、少なくとも中枢神経系の炎症以外の経路として検討の余地があると言えよう。

本講演ではHPVワクチン接種後の副反応をdeconditioningの視点から考察する。そしてdeconditioningが関与するものであるならば、その対処法として、痛みはあっても可能な身体活動(運動、リハビリテーション)を提案したい。

シンポジウム12:最近話題となっているこどものワクチン、おとなのワクチン(予防接種推進専門協議会との合同シンポジウム)

##### 1. 世代を超えた肺炎球菌ワクチン戦略

国立感染症研究所

大石 和徳

2010年11月から小児において7価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)の公費助成が開始され、2013年4月からはPCV13が小児の定期接種ワクチンとなった。一方、65歳以上の成人に対しては2014年10月から23価莢膜ポリサッカライドワクチン(PPSV23)による定期接種が開始された。日本を含む先進国ではPCV7/13の導入により、小児におけるワクチン含有血清型の原因菌による侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal disease: IPD)の罹患率は劇的に減少した。しかしながら、非ワクチン型の

原因菌による IPD が増加し、小児 IPD 原因菌の血清型置換が明確になっている。結果的に、わが国でも 2016 年までに小児 IPD の罹患率は PCV 導入前に比較して約 40% の減少にとどまっている。これらは現行のポリサッカライドベースワクチンによる限界を示唆している。

2013 年度から開始された 10 道県で実施された成人 IPD サーベイランス研究班（厚生労働省研究班）において、小児 PCV7 導入の間接効果が確認された（Fukusumi, et al. BMC Infect Dis 2017）。しかしながら、2017 年においても PCV13 に含まれる血清型 3,19A の減少は明らかでない。一方では PPSV23 には含まれるが PCV13 には含まれない血清型 12F による IPD が増加しており、結果的に 2013～15 年に比較して、2016～17 年には非 PCV13 血清型による IPD の割合は有意に増加した。2014 年に定期接種化された PPSV23 のサーベイランス上の効果（罹患率の低下）は明らかでないが、同研究班では Broom 法による解析から 65 歳以上の成人における PPSV23 接種の IPD 予防効果が中程度であることを確認した。とりわけ、近年の患者数の増加が顕著である血清型 12F IPD に対しては高い効果が示された。

一方、65 歳以上の成人に対する PPSV23 による定期接種の接種率は 2016 年度では 40% 程度もしくはそれ以下に留まっている。このような状況から、2019 年 1 月に 65 歳以上の成人に対する PPSV23 による定期接種の 5 年間経過措置が 2019 年度以降も 5 年間に渡って継続される事が決定した。今後は、定期接種対象者の PPSV23 接種の意義についての理解を高めて、接種率向上を図る必要がある。グローバルな視点からも次世代の肺炎球菌ワクチンとして PCV15、PCV20 等のさらに価数を増やした PCV 等の開発が進められている。このため、今後もこれらの新規ワクチンの評価を可能とするサーベイランス体制の維持が必要である。

## 2. おたふくかぜワクチンについて

国立感染症研究所感染症疫学センター

神谷 元

ムンプス（おたふくかぜ、流行性耳下腺炎）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、潜伏期間は通常 16～18 日、2 日以上持続する急性耳下腺腫脹が臨床上的特徴である。ムンプスは年少児ほど顕性感染率が高く、年齢が高くなるにつれ顕性感染率が上昇し、ムンプス髄膜炎やムンプス難聴などの合併症の発症率が増加する。このほかの合併症としては、睾丸炎、卵巣炎、睪炎などがある。

ムンプスは感染力が強く、また症状発現 6 日前から 9 日後までの間は唾液中へのウイルス排泄があるため、感染源となり得る。

流行性耳下腺炎およびその合併症の治療は基本的に対症療法であり、発熱などに対しては鎮痛解熱剤の投与を行い、髄膜炎合併例に対しては安静に努め、脱水などがみられる症例では輸液の適応となる。

効果的に予防するにはワクチンが唯一の方法である。有効性については、接種後の罹患調査にて、接種者での罹患は 1～3% 程度であったとする報告がある。接種後の抗体価を測定した報告では、多少の違いがあるが、概ね 90% 前後が有効なレベルの抗体を獲得するとされている。

ワクチンの副反応としては、接種後 2 週間前後に軽度の耳下腺腫脹と微熱がみられることが数%ある。重要なものとして無菌性髄膜炎があるが、約 1,000～2,000 人に一人の頻度である。また、以前にはゼラチンアレルギーのある小児には注意が必要であったが、各ワクチンメーカーの努力により、おたふくかぜワクチンからゼラチンは除かれるか、あるいは低アレルゲン性ゼラチンが用いられるようになり、ゼラチンアレルギー児に対しても安全に接種が行われるようになってきた。ただし、患者と接触した場合の予防策として緊急にワクチン接種を行うのは、あまり有効ではない。患者との接触当日に緊急ワクチン接種を行っても、症状の軽快は認められても発症を予防することは困難であると言われている。有効な抗ウイルス剤が開発されていない現状においては、集団生活に入る前にワクチンで予防しておくことが、現在取り得る最も有効な感染予防法である。

本邦ではおたふくかぜワクチンの定期接種化に向けて議論が行われている。ワクチンを定期接種するにあたっては、当該ワクチンの有効性、安全性、医療経済性が容認される必要がある。おたふくかぜワクチン定期接種化に向け、おたふくかぜワクチンの有効性、安全性について整理する。

## 3. 百日咳含有ワクチン—2 期接種の必要性和年齢をエビデンスを基に考える—

福岡看護大学<sup>1)</sup>、福岡歯科大学医科歯科総合病院  
予防接種センター<sup>2)</sup>

岡田 賢司<sup>1)2)</sup>

【これまでの検討】2010 年「百日せきワクチンに関するファクトシート」が報告された。その後、「百日せきワクチン作業チーム報告書」および「ワクチン評価に関する小委員会報告書」がまとめられた。これらの報告書では、当時青少年層以降の百日せきの患者割合が増加している状況を考慮し、「現行 DT2 期接種において、百日せきの抗原を含むワクチンの安全性・有効性を確認した上で、追加接種の必要性について検討が必要」とまとめられた。

2016 年阪大微研が製造する DTP ワクチン（トリビック）については、11～13 歳の DT2 期における接種が可能となる用法・用量の変更が承認された。その後、「百日せきワクチンファクトシート」が更新され、「DT の代わりに DTaP を用いる場合に期待される効果や安全性等について」ワクチン評価に関する小委員会にて検討が行われてきた。「百日せきワクチンの必要性は、就学前、DT2 期が行われている時期それぞれに議論があるが、検査診断、全数把握による届出が行われることから、その結果に基づいて定期接種化の是非について議論する必要がある」とされた。

【2 期接種の必要性和年齢をエビデンスを基に考える】2018 年 1 月から百日咳は全数把握疾患となり、39 週までの発

生動向が報告された。百日咳全数サーベイランス開始後9カ月で6,941例(週平均178例)の報告があり、約90%はLAMP法や単一抗体価高値など適切な病原体検査診断に基づくものであった。報告された百日咳患者の63%が5~15歳未満であった。百日咳含有ワクチン4回接種歴がある症例は、全年齢で58%5歳から15歳未満に限れば79%であった。学童期症例の大多数が百日咳含有ワクチン4回接種完了後であり、この年代へのDPTワクチンの追加接種により、接種世代を中心として百日咳患者を減少することが可能と考えられる。さらに重症化しやすい6カ月未満児の感染源は同胞が最多であり、幼児期の追加接種がない影響が出ている可能性も示唆された。

ワクチン評価に関する小委員会で議論が続いている。「現行2期のDTをDPTもしくはDPT-IPVに変更し、百日咳に対する追加免疫を行う。年齢を5-13歳未満」と提案している。

当日は、これまでの検討結果の概要と最新の検討状況を紹介したい。

#### 4. 帯状疱疹ワクチン

川崎医科大学小児科

中野 貴司

帯状疱疹の病原体は水痘帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus, VZV)である。水痘がVZV初感染の病像であるのに対して、帯状疱疹は水痘治癒後も体内の神経節に潜伏感染していたVZVが再活性化し、神経走行に沿って特徴的な皮疹をきたす疾患である。加齢、宿主の免疫力低下、過労、ストレス、物理的な刺激や紫外線は帯状疱疹発症の契機となる。VZVは神経節から知覚神経を順行性に移動し、身体片側のデルマトームに沿って、皮膚や粘膜に集簇性に出現する紅斑、丘疹や小水疱をきたす。一般的な臨床経過では、皮疹が出現してから痂皮化するまで約2~3週間を要する。

皮疹の出現前からピリピリ感や痛みなど知覚神経の症状をきたす場合も多いが、痛みを伴うことは帯状疱疹の特徴である。皮疹治癒後も疼痛が残る帯状疱疹後神経痛(postherpetic neuralgia, PHN)の存在はよく知られており、長期にわたって頑固な痛みが持続するため帯状疱疹患者にとって身体的および心理的に大きな負担となる。帯状疱疹には合併症も知られており、髄膜炎や脳血管障害、角膜障害、顔面神経麻痺、聴力障害などがある。また、帯状疱疹の患者は、皮疹が出現してから痂皮となるまでの間はVZVの感染源となる。水痘患者と比べれば周囲への感染力は弱いとされるが、VZVは免疫不全宿主が感染すると重症化のリスクが高い病原体であり、特に家庭や医療機関での感染伝播に注意する必要がある。わが国の水痘入院例の全数サーベイランス報告では、推定感染源が判明している例のうち約3割は帯状疱疹患者からの感染であった。

このように、本人そして周囲への負担となる感染症である帯状疱疹を予防するワクチンが使用できる時代となった。帯状疱疹を予防するワクチンは2種類あるが、これま

での疫学調査により帯状疱疹は50歳以上で罹患率が上昇することが報告されており、接種対象者は両ワクチンとも50歳以上である。

一方は弱毒生ワクチンで、現在1歳以上3歳未満の小児に対して、水痘を予防する目的で定期接種として2回の接種が実施されている「乾燥弱毒生水痘ワクチン」である。本剤は1986年に薬事承認されたが、2016年に帯状疱疹予防の効能・効果が追加され、接種回数は1回の皮下注射である。米国では、乾燥弱毒生水痘ワクチンと同じOka株ウイルスで製造されたZostavax(日本では未承認)の1回接種により、60歳以上の帯状疱疹発症率が51.3%(95%信頼区間:44.2-57.6)減少したと報告された(観察期間の中央値3.12年)。

もう一方は不活化ワクチンであり、遺伝子組換えVZV糖タンパクE(glycoprotein E)にアジュバントシステム(AS01B)を添加したサブユニットワクチン「乾燥組換え帯状疱疹ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)」である。本剤は2018年3月に薬事承認された。帯状疱疹の予防を目的に2カ月間隔で2回、筋肉内に注射する。50歳以上の者を対象とした、第III相・プラセボ対照・観察者盲検・国際共同試験が実施され、2回接種による有効率は97.16%(95%信頼区間:93.72-98.97)であった(観察期間の中央値3.2年)。

これらワクチンの有効性と安全性、接種対象者に関しての考え方などについて概説する。

#### シンポジウム13: 感染症診断におけるバイオマーカーを考える

##### 1. プロアドレノメデュリン

新潟大学医歯学総合病院救急科

青木 信将

アドレノメデュリン(ADM)は、1993年に本邦においてヒト褐色細胞腫組織中より単離・同定されたアミノ酸52個からなる生理活性ペプチドである。一酸化窒素やエンドセリンの産生亢進を介した強力な血管拡張作用を有し、その血中濃度は心不全患者の重症度に応じて増加することが知られている。ADM遺伝子は心血管系にとどまらず、神経系、泌尿生殖系、消化器系、呼吸器系など全身の組織で広範に発現している。各臓器において、抗炎症作用・抗酸化作用を示すなど、免疫調整や代謝関連作用も含めた多彩な生理機能を発揮している。敗血症症例でその血中濃度は上昇し、ADM自体が用量依存性に抗菌活性を示すことから、感染症バイオマーカーとしての有用性が示唆されている。しかし、ADMは血液循環中で急速に分解され、血中半減期は約20分と、血中ADMの測定は実用上困難である。そのため、ADMの産生をよく反映する物質として、前駆体ProADMが注目され、その中間領域フラグメントを測定することで臨床応用が検討されている。

感染症診療では、正確な診断とそれに基づく必要十分な治療を早期から導入し、経過を診ながらその初期治療を適宜修正していくことが重要である。そのため、感染症診療にお



けるバイオマーカーの役割としては、

- ・感染症の有無（原因微生物の推定を含む）、
- ・感染症の治療効果、
- ・感染症の重症度（予後予測を含む）、

を判定することが挙げられる。

ProADMの臨床応用における有用性と問題点を、その特性の面から概説する。

- ・感染症の有無（原因微生物の推定を含む）

ProADM血中濃度は様々な病態で上昇することが指摘されている。その上昇は、心疾患以外に炎症性腸疾患や自己免疫疾患など非感染性の炎症でも認められる。肺炎におけるProADM血中濃度の上昇やその予後予測能が原因微生物の種類によらないことも報告されており、感染症の存在診断や、原因微生物の推定診断におけるProADMの有益性は低いと考えられる。

- ・感染症の治療効果

健常者にエンドトキシンを投与した研究では、ProADM血中濃度は4時間でピークに達し、その後数時間で半減している。感染症においても迅速でダイナミックな動態を示すと考えられ、経過評価への有用性が示唆される。しかし、これまでの知見は限られており、ProADMを感染症の治療効果指標として利用した報告は見当たらない。その理由として、ProADM血中濃度は併存疾患の病態悪化によっても上昇しうることが考えられる。

- ・感染症の重症度（予後予測を含む）

ProADM血中濃度は様々な病態で上昇が認められる。その非特異性は、重症度評価や予後予測において、むしろ有用となりうる。ProADMの産生は、エンドトキシンや炎症性サイトカインによって亢進する。さらに、感染症の増悪により生じた循環動態の変化・低酸素血症・腎機能障害なども、それぞれProADM血中濃度を上昇に導く。総じてProADMは、感染巣の炎症のみでなく、全身の病態を反映すると考えられ、重症度の総合評価として有用と考えられる。

近年、肺炎などの呼吸器感染症や敗血症を中心に、ProADMを予後予測バイオマーカーとして臨床応用しようとする知見が蓄積されつつある。それらについて紹介させていただく。

## 2. 炎症増強因子 TREM-1 の微生物感染症診断用バイオマーカーとしての臨床応用への有用性と展望

帝京大学医学部微生物学講座

祖母井庸之, 斧 康雄

炎症増強因子 TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1) は、膜貫通型 mTREM-1 (membrane TREM-1) として好中球に高発現しているが、細菌や真菌感染初期では可溶性 sTREM-1 (soluble TREM-1) となって血中に遊離・増加してくる。この血清中 sTREM-1 の定量により、細菌や真菌感染の有無が推測可能である。一方、LPS (lipopolysaccharide) や LTA (lipoteichoic acid) を用いて健常者由来好中球を *in vitro* で刺激すると、TREM1 遺伝子発現量が濃度依存的に増加したことから、

健常者好中球内では TREM-1 と TLR (toll-like receptor) 群が相互作用しながら、TREM1 の遺伝子発現量が変動することが判明した。

しかし、重症細菌感染症患者由来好中球内の TREM1 遺伝子発現量は、病態が重篤なほど低下しており、遺伝子発現量が低いほど、またこの低値持続期間が長いほど予後が不良であることも明らかとなった。これは、患者好中球の核左方移動によるため、実際経過中に TREM1 遺伝子発現定量値が健常者と同レベルまで上昇した患者は、重篤感染症から回復していた。

さらに mTREM-1 は HIV-1 (Human Immunodeficiency virus-1) の glycoprotein も認識しているとの報告を元に、健常者好中球 ( $5 \times 10^6$  cells/mL) に HIV-1 由来 recombinant gp120 (濃度: 0~100 ng/mL) を添加後、37°C で加温したところ TREM1 遺伝子発現が濃度依存的に増加し、コントロール群に対して平均で 2.4 倍になった。同様にインフルエンザ A (H5N1) 由来 HA で刺激した結果、好中球内 TREM1 遺伝子発現量がコントロール群に対して平均で 1.8 倍上昇した。また、結核菌やカンジダ、三日熱マラリア由来の PAMPs 刺激でも、TREM1 遺伝子発現が濃度依存的に変動した。

これらの結果より、各種 PAMPs 刺激に対する好中球内 TREM1 遺伝子発現変化の定量は、感染症診断において起炎菌の同定も可能なバイオマーカー、さらに TREM-1 は生体内で炎症増強反応にも関与していることから、感染症を始めとした炎症の治療に対する標的分子としても大変有望であると考えられる。

## 3. 好中球 CD64 の有用性を考える

福井大学医学部附属病院感染制御部<sup>1)</sup>、国立病院機構あわら病院内科<sup>2)</sup>

田居 克規<sup>1)</sup> 大槻 希美<sup>2)</sup>

津谷 寛<sup>2)</sup> 岩崎 博道<sup>1)</sup>

関節リウマチ (RA) をはじめとする膠原病および膠原病類縁疾患など各種炎症性疾患において、“感染症” は最も注意すべき合併症である。発熱や CRP 上昇等の所見は原疾患増悪時や感染症合併時のいずれにも起こり得る。このため、両者の鑑別に苦慮することも多く、簡便な感染症鑑別マーカーが期待される。末梢血好中球上 CD64 分子定量 (好中球 CD64) は救急医療や新生児感染症領域において臨床応用されている感染マーカーである。感染症発症時の好中球 CD64 の発現量増加は、RA 患者においても感染症の補助診断に用いられ、その有用性が報告されている。

IgG のリセプター FcγR は FcγRI, FcγRII, FcγRIII で構成され、このうち FcγRI が CD64 である。CD64 は分子量 72kDa の糖タンパクであり、Ig スーパーファミリーに属し、3つの C2 様ドメインで構成されている。この分子は IgG の高親和性レセプターでもあり、モノマーのヒト IgG1 及び IgG3 とも結合する。CD64 は、単球、マクロファージおよび好酸球上には恒常的に発現している。好中球上の発現は通常はわずかであるが (通常 2,000 分子/cell

未満), 細菌成分 (LPS など) や IFN- $\gamma$ , G-CSF などの刺激により強度の発現が誘導される。CD64 は細胞障害活性・食作用に関与し, 抗原提示細胞による情報を媒介する機能を有する。好中球 CD64 の活性化は, 数時間以内に生じ, 数日間て元のレベルに戻る。血算用検体 (EDTA2Na : 2ml) を用いて簡便に, 経時的に測定可能であり, 検体は冷所保存にて 48 時間以内であれば CD64 の活性は保たれる。

RA 等の炎症性疾患患者の治療において, ステロイド薬, 免疫抑制薬および生物学的製剤の使用による易感染性が問題となる。好中球 CD64 は種々の病原体感染で上昇するため, 感染症を広く検出する能力に優れている。末梢血好中球上の CD64 分子の発現量を測定することにより, 炎症性疾患を背景にもつ患者における感染症合併の鑑別を行うことが可能となる。具体的には, 炎症性疾患の活動性に左右されない点を利用して, 感染兆候のマスキングが懸念されるトシリズマブ (IL-6 阻害薬) 使用下で効果を発揮する。RA 患者における検討では, CD64 の感染症検出能力は感度 92.7%, 特異度 96.5% と報告されており, ステロイド薬, 免疫抑制薬, トシリズマブを含む各種生物学的製剤などの薬剤による影響もなく, 結核および非結核性抗酸菌, グラム陽性・陰性菌, ウイルス, 真菌など, 幅広い病原体感染での有用性が確認されている。一方, 血管炎や非感染性間質性肺炎では偽陽性が, 検査前の抗菌薬使用では偽陰性が増加し, また, 病原体の種類は判別できないなどの弱点もある。実臨床での具体的な症例を提示しながら, 好中球 CD64 測定の有用性と限界について紹介する。

#### 4. 感染症診断におけるプロカルシトニンの有用性に関して

金沢大学医薬保健研究域麻酔・集中治療医学

谷口 巧

敗血症, 敗血症性ショック時には各種炎症マーカーが上昇し, 治療, 回復とともにマーカー値が改善していくことは周知の事実である。炎症マーカーの中でもプロカルシトニン (PCT) やプレセプシンといったマーカーは, 患者の重症度, 治療効果や抗菌薬の中止において指標となるとの報告が散見されるようになり, 現在臨床でもよく検査され, 指標として使用されている。2016 年 12 月に発表された日本版敗血症診療ガイドラインにおいても, 敗血症治療時の抗菌薬投与期間短縮の補助や中止の判断の補助としての PCT の有用性を示唆している。また, いくつかの研究では PCT 値の上昇具合によりグラム陽性または陰性の目安にも使用できると報告しているものもある。

今回, 集中治療領域における PCT の使用方法について解説した。

##### 1) 集中治療領域での敗血症患者における PCT 値の変動と有用性

60 歳代女性の消化管穿孔による汎発性腹膜炎に対して周術期経過中の炎症マーカーの変動を示しながら, 各炎症マーカーの変動を解説した。

##### 2) 各病原菌別 PCT 値の変動と有用性

PCT 値はグラム陽性菌より陰性菌の方が高値を示すことが報告されており, 菌種により数値の上昇具合が異なることを解説した。

##### 3) 敗血症患者における血液浄化療法中の PCT 値の変動と有用性

当院で行った後ろ向きを検討を紹介して, 敗血症患者における血液浄化療法施行中の炎症マーカーの変動を示し, PCT の有用性に関して解説した。

以上総括すると, PCT 値は盲目的に全ての感染症に用いることに関して疑問が残るが, 菌種により診断, 治療効果に関して有用な情報を得ることができる。また, PCT 値は敗血症患者で血液浄化療法の併用時において, 他の炎症マーカーと比較しても有用かもしれないことが示された。

#### 5. 本邦発の炎症バイオマーカー—プレセプシン (Presepsin)—

慶應義塾大学医学部救急医学

佐々木淳一

感染症診断における理想的な炎症バイオマーカーとは, 感度・特異度ともに高く, 体内動態が速く, 応答時間が短く, point-of-care test (POCT) に利用でき, 低コストであることが, 理想的とされる。炎症バイオマーカーは感染症診療にとって非常に有用であるが, 偽陽性・偽陰性の存在など万能ではなく, 全身状態や画像所見も含めて総合的に判断することが重要であり, 病原体を直接検出することが最も確実な方法であることに変わりはない。長らく使用されている代表的な炎症バイオマーカーとして, 白血球数や C 反応性タンパク (C-reactive protein : CRP) がよく知られているが, 現時点で理想的な特徴を全て満たすものなどない。敗血症 (sepsis) は, 感染に対する宿主反応の破綻により致死的な臓器障害をきたす症候群であり, 迅速な認識と正確な診断が必要になる。「日本版敗血症診療ガイドライン 2016」では, 重度病態で敗血症が疑われる重症患者において感染症診断の補助検査として, プロカルシトニンと共にプレセプシン (presepsin : P-SEP) が弱く推奨されている。一方で, 非重症の患者においては使用しないことが弱く推奨されている。プレセプシン (presepsin) という名称は「敗血症に移行する前から血中濃度が上昇する蛋白 (pre sepsis protein)」に由来し, 本邦で開発された敗血症診断のための炎症バイオマーカーである。P-SEP は白血球やマクロファージの細胞膜に発言する受容体 CD 14 の N 末端片である可溶性 CD14 サブタイプ (sCD14-ST) として発見されたものである。敗血症では, 細胞内に取り込まれた CD14 が蛋白分解酵素により分解され, その断片である P-SEP は放出されて血中濃度が上昇すると考えられている。その特徴として, 細菌が存在する場合にのみ上昇すること, 発症 2 時間後に上昇し 3 時間後にピークをむかえること, 血中半減期は 0.5~1 時間であること, 感染初期に血中濃度が上昇すること, 侵襲度の高い病態(外傷,

熱傷など)において既存の他バイオマーカーよりも影響を受けにくいこと、重症例でより高値を示すこと、腎排泄されるため慢性腎不全患者(特に血液透析患者)では高値になる可能性があること、などが示されている。さらに、既存の他バイオマーカーとは異なる血中濃度動態を示し、敗血症患者の臨床経過をより反映するとされ、診断価値の高さを示す研究とメタ解析が多数報告されている。病原体別によるP-SEP血中濃度については、CD14がLPS-LBP複合体の受容体であるにもかかわらず、グラム陰性菌とグラム陽性菌による血中濃度や診断感度に差異はなく、真菌やウイルス感染における報告は現状では乏しく評価はできない。現在、P-SEPの測定は、感染早期の1.5時間後より検出可能となるchemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA)法を使用した迅速診断キットにより、前処理なしの全血を使用した自動機器により15~20分で測定可能となっている。すでに本邦における保険収載もなされているため、今後の利用可能性は高いものと思われる。

#### シンポジウム(英語)1:敗血症診療の多面的展開

##### 1. Current global situation of sepsis

AMR Clinical Reference Center, National Center for Global Health and Medicine Hospital

Yoshiaki Gu

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. It is estimated to affect more than 30 million people worldwide every year, potentially leading to 6 million deaths. Although anyone affected by infection can progress to sepsis conditions, some vulnerable populations such as elderly people, pregnant women, neonates, hospitalized patients and immunocompromised patients are at higher risk of sepsis.

Antimicrobial resistance (AMR) is a major factor of clinical treatment failure. Sepsis patients with resistant bacteria have been found a higher risk of hospital mortality. Understanding of the epidemiology of AMR in the local setting is important for clinical management of sepsis because empirical antibiotic treatment is often required. Working on AMR issue is closely associated with improving clinical outcome of sepsis.

World Health Organization has worked on the public health impact on sepsis. The seventieth World Health Assembly adopted a resolution on sepsis in 2017. WHO and its stakeholders provides guidance on sepsis prevention, early and appropriate diagnosis, and timely and appropriate clinical management.

AMR clinical reference center and the Japanese society of intensive care medicine have collaborated with WHO by joining the campaign in 2018 to enhance awareness of hand hygiene to prevent sepsis in hospitals. Collaboration between infectious disease specialists and in-

tensive care specialists is necessary to improve outcome of sepsis.

##### 2. Clinical considerations in pediatric sepsis

Pediatric Critical Care Medicine Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital

Hiroshi Kurosawa

Sepsis mortality in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) has improved little over the past decade. Since publication of the Sepsis-3 definitions, the importance of early diagnosis is once again emphasized, and this is true for children as well. Most patients with sepsis reportedly die within 48 hours after admission to the PICU. Therefore, it is very important to recognize sepsis and identify high-risk patients as early as possible. However, the definition and severity of pediatric sepsis are still controversial, although various attempts have been made using biomarkers and clinical findings.

Among various medicines, no one agent has shown definite effectiveness, and basic adjustments in management should be performed daily. However, basic clinical management in pediatric sepsis is somewhat different from that in adult sepsis. For example, in the case of fluid-refractory shock, continuous adrenaline administration is recommended in children. Vasomotor paralysis (decreased systemic vascular resistance) and impaired oxygen extraction are problems in adults but reduced cardiac output may be associated with a poor prognosis in children. Therefore, increasing cardiac output may improve outcomes in children. It is sometimes challenging, however, to differentiate cold shock from warm shock on clinical examination. Moreover, some children with cold shock may transition to warm shock over a short time period, and vice versa. This highlights the difficulty of evaluating children and the need for extremely careful observation. In some cases, thyroid and parathyroid hormone are relatively deficient and calcium supplementation is necessary. In addition, children have limited glycogen storage capacity and muscle mass available for gluconeogenesis. It is important to note that external warming may be necessary because the heat production mechanism is immature.

A large-scale, cross-sectional study of severe sepsis was published in 2015. The study was conducted in 128 facilities in 26 developed or developing countries. The in-hospital mortality rate in this study was 25%, indicating that severe sepsis is a serious problem in children. Among surviving cases, 17% had functional impairment, suggesting the need to include sequelae as outcomes in future research. Based on preliminary results, an intervention study aimed at reduction of PICU mortality by

5% requires 2,000 cases, and completion is estimated in 3 years when 58 or more facilities with a PICU are included.

I will outline the approach to sepsis in children and discuss future directions.

### 3. The practical use of comprehensive molecular identification systems for the rapid diagnosis of sepsis

Tsukuba Medical Center Hospital, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Department of Clinical Laboratory Medicine

Hiromichi Suzuki

The analysis of causative pathogens and antimicrobial resistance is crucial for the treatment of infectious diseases, especially sepsis. However, cultivation requires several days to determine the phenotype, and reports are delayed over weekends or holidays due to the lack of skilled human resources.

Recently, dramatic developments have been made in molecular identification, and automated molecular identification is now common in the field of clinical infectious diseases. The FilmArray and Verigene systems are rapid diagnostic instruments that employ a microarray-based, multiplexed, automated molecular method. Both systems can identify target genes comprehensively and are used for the rapid molecular identification of the causes of respiratory infections, gastrointestinal infections, central nervous system infections and bacteremia.

Regarding the rapid diagnosis of bacteremia, the Verigene Gram-positive blood culture test (BC-GP) and Verigene Gram-negative blood culture test (BC-GN) can identify representative Gram-positive and Gram-negative bacteria, along with their antimicrobial resistance, by detecting resistance genes. Both tests are performed directly on blood from positive blood culture bottles incubated without pretreatment, and report results are available within three hours. In our prospective study, we analyzed 272 positive blood cultures bottles. The median duration between the initiation of blood culture incubation and the reporting of the Verigene system result was 23 h (interquartile range 19-29 h). The BC-GP showed concordance rates of 99% for bacterial identifications and 100% for drug resistance. The BC-GN showed a concordance rate of 98% for bacterial identification, while cefotaxime-non-susceptible strains were predictable in 92% of samples. During the intervention period, the timing at which treatment with appropriate antimicrobial agents was initiated was significantly earlier in comparison to the control period ( $p=0.001$ ). Furthermore, the 30-day mortality rate was lower in the intervention period (3% vs. 13%,  $p=0.019$ ) (UMIN registration ID: UMIN

000014399).

In the era of automated molecular identification, the role of antimicrobial stewards, clinical microbiologists and laboratory physicians in supporting the clinical judgement of acute infectious diseases has dramatically increased. In this session, we would like to discuss when we should use comprehensive molecular identification systems and how we should manage their results.

### 4. Multidimensional approach for sepsis and septic shock

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University

Nobuaki Shime

Sepsis and septic shock is a life-threatening disease with a high mortality ~30%, and a persistent disability in one-thirds of survivors. Both of the international and Japanese guidelines for the management of sepsis and septic shock had been revised in 2016 with the newly proposed definition for sepsis (sepsis-3).

In the sepsis-3, sepsis is defined as "life-threatening organ dysfunction caused by a deregulated host response to infection". Organ dysfunctions are assessed by the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score of 2 points or more. Septic shock is defined as with profound circulatory, cellular, and metabolic abnormalities, represented by persistent hypotension ( $MAP < 65 \text{ mmHg}$ ) and hyperlactemia ( $> 2 \text{ mmol/L}$ ) necessitating the use of vasopressors, and with greater mortality  $> 40\%$ . To find out sepsis quickly, patients can be screened by a new bedside clinical score termed quick SOFA (qSOFA): respiratory rate of 22/min or greater, altered mentation, or systolic blood pressure of 100mm Hg or less.

When sepsis is recognized, earlier application of a bundled resuscitation could help improving survival. Hour-1 Bundle of Care Elements includes:

- Measure lactate level
- Obtain blood cultures before administering antibiotics.
- Administer broad-spectrum antibiotics.
- Begin rapid administration of 30mL/kg crystalloid for hypotension or lactate level  $\geq 4 \text{ mmol/L}$ .
- Apply vasopressors if hypotensive during or after fluid resuscitation to maintain  $MAP \geq 65 \text{ mm Hg}$ .

After the completion of the bundle, patients would receive additional interventions in the intensive care unit, while clinical evidence for the management of sepsis has yet been scarce. Multidimensional approach is required to further improve survival of sepsis.

In this session, current controversies and latest evi-

dence for sepsis/septic shock would be discussed.

### 5. Evidence-based sepsis management from the viewpoint of clinical epidemiology : history and future prospects

Department of Intensive Care Medicine, Kameda Medical Center<sup>1)</sup>, Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Keio University<sup>2)</sup>, Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center<sup>3)</sup>

Hideto Yasuda<sup>1)2)3)</sup>

Clinical epidemiology (CE) is the science of quantifying clinical outcomes in groups of similar patients in order to make predictions for individual patients by using rigorous scientific methods that enable their prognosis to be accurately predicted. This is what demarcates it from simple epidemiology. Epidemiology has of course made a major contribution to the development of medical science, but with the advent of CE, medicine has made further huge strides, and one of the results has been to improve the prognosis of sepsis patients. CE uses a range of research methods (study designs), among which randomized controlled trials (RCTs) stand at the top of the evidence pyramid. Numerous RCTs of sepsis patients have been conducted, with the number now reaching around 10,000 trials, and thanks to these, a range of different intervention methods have been proposed that have contributed to improving patient prognosis. The most impressive of these was the EGDT trial conducted in 2001, but a number of other interventions such as intensive insulin therapy that improve prognosis have also been reported, and all critical care physicians will have used these at some point. In recent years, however, large-scale clinical trials have begun to report results that completely contradict those of previous studies, giving rise to the thought that interventions we had always believed to be effective may have actually been mistaken. However, we cannot ignore the possibility that in fact this is not true, and that because recent RCTs have used stricter eligibility criteria they have therefore investigated very limited patient populations. It is possible that although their study designs may have high internal validity, their results may not be widely generalizable. The sepsis patient population is highly diverse, and cannot be confined within a single category. Recent years have seen remarkable developments in artificial intelligence (AI) that have brought about a transformation in this RCT-supremacy. It is no exaggeration to say that in general, not a day goes past without the topic of AI being brought to our attention in some way, and the same applies to the world of medicine. The focus is cur-

rently on real-world data, so-called “big data,” and it is this raw data itself, involving no intentional interventions, that reveals the actual state of sepsis treatment and is likely to play a major role in CE in future. Sadly, we clinicians may not be making full use of this real-world data, but are letting it go to waste. What is important, however, is not that either RCTs or real-world data is more useful; they offer fundamentally different perspectives, and must be utilized appropriately in different contexts.

Overloaded as we are with information today, physicians specializing in infectious disease, general medicine, and critical care must take a fresh look at the role of CE, keeping up with the transformation of this field that is currently underway while doing our best from our individual standpoints to improve patient management with the aim of achieving zero deaths from sepsis. I think that understanding CE is one of the solutions.

### シンポジウム (英語) 2 : 持ち込み感染症アウトブレイクへの対応

#### 1. Recent situation on imported infectious disease outbreak and response to them in Japan

Kawasaki City Institute for Public Health

Nobuhiko Okabe

Syphilis, plague, HIV/AIDS, STEC O157 were typical infectious disease brought into Japan from abroad and though plague was no longer found in Japan, syphilis HIV/AIDS and STEC O157 have now become a common infectious disease in Japan. Pandemic Influenza 2009 occurred in Mexico is now become seasonal influenza globally including Japan.

Ebola virus disease, MERS, and human infections of avian influenza virus are recognized as cautious emerging infectious disease, but fortunately there is no case report in Japan. On the other hand, domestic measles and rubella has been eliminated, but in recent years these has been recognized as infectious disease brought from abroad.

Now that the number of visitors to Japan exceeds 30 million in 2018, it is necessary to always be prepared for the possibility to be introduced as imported infectious diseases from abroad.

In Kawasaki City where I work in, we have started real-time surveillance system and provide this information as daily reports by Kawasaki websites (KIDSS), and also started “blind kun-ren (response drill against unpredictable infectious disease patient) in cooperation with medical institutions, local government agencies, and our public health institute, as the preparedness activities to imported infectious diseases.

These topics will be introduced in this session.

## 2. Outbreak of measles in Okinawa 2018—First case will come suddenly and quietly—

Division of infectious diseases, Okinawa Chubu Hospital

Soichi Shiiki

In 2018, Okinawa had an outbreak of measles, which raised the number of cases up to 99. The first case was a foreign traveler with typical rash which brought him to our Emergency Center (EC), but a resident doctor could not diagnose as measles. Of course he knew the disease, but it was the first time encounter to real patient with measles. The first physician who meets the first case of measles will not be the ID specialist. So it is necessary for a wide range of physicians to acquire basic knowledge and management skills against infectious diseases such as measles.

Unfortunately, each hospital has no epidemiologist nor specialist of Infectious diseases (ID) in Japan. Then Infection preventionists (IPs) have to make a plan to prevent outbreak of measles in healthcare facilities and community. Not only inside of hospital, making relation with clinics, medical association, public health center and local residents was important to manage infection outbreaks.

During outbreak of measles, so many “pseudo-measles” patients had come to hospital. If each patient was managed with full-spec infection control methods, it was too heavy burden to handle in EC. To regulate and calibrate how to manage patients visiting EC is most important task of ICT. For example, telephone consult desk for local community will be effective to reduce the number of patients coming to EC with worry about measles.

Any outbreak will be over someday. Sweet expectations and unhappy despair are useless. IPs should prepare with what we can do. At first, we can check the skills of hand washing and PPE of each healthcare provider and the triage system of 1st case of measles.

## 3. International responses to the infectious disease outbreaks

Daito Bunka University Faculty of Sports and Health Science, Department of Health Science

Kazutoshi Nakashima

As the world gets smaller, the risk of infectious disease outbreaks becomes greater. In 1996, World Health Organization (WHO) stated “we are standing on the brink of a global crisis in infectious diseases. No country is safe from them. No country can any longer afford to ignore their threat” in the World Health Report. The 21st century is the era of infectious disease crises.

In the late 2002, Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) emerged in the southern China. It stayed there

as a localized outbreak, but suddenly spread crossing the border causing outbreaks in the hospital in multiple countries simultaneously. Dr. Carlo Urbani a WHO officer in Vietnam first detected its international spread and gave an alert. WHO started the outbreak control operations in cooperation with various partners, experts, research/public health institutes, as well as WHO member states. The operations included disease surveillance, outbreak investigation, clinical research to manage patients and infection control, microbiological investigation to identify etiology, and mathematical modeling. The thorough response activities by the global community got the outbreak finished in July 2003.

The International Health Regulations (IHR) is the only legal framework to control infectious diseases in WHO. Before SARS outbreak, The IHR targeted only 3 diseases such as yellow fever, plague and cholera. The IHR was revised in 2005 following intensive international discussion triggered by SARS outbreak. The revised IHR covers all public health emergencies (outbreaks) of international concern including emerging infections. It requires all countries to develop capacities to detect and respond disease outbreaks. Under IHR, WHO conducts epidemic intelligence activities to detect and respond disease outbreaks in a timely manner.

The Ebola virus disease (EVD) outbreak in West Africa in 2014-15 was devastating and overwhelming. WHO and partners responded intensively, however, the outbreak evolved so fast beyond the response capacity. The UN Security Council discussed it and adopted resolution to upgrade the response framework. The outbreak was no longer within public health matter and became a global health security issue. Although the EVD in West Africa was successfully contained by a lot of international efforts, the world is still facing increasing risk of disease outbreaks.

シンポジウム (英語) 3 : One Health の実践に向けてのネオコンソーシアム構築—各専門分野の連携・協働に向けての期待—

### 1. Antimicrobial-resistant bacteria in animals

The United Graduate School of Veterinary Science Gifu University

Tetsuo Asai

Antimicrobial-resistant bacteria are reported in various fields throughout the world and becoming one of the great concerns in human being. In Japan, “National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) 2016-2020” was published in 2016, according to the recommendation of “Global Action Plan on Antimicrobial Resistance” by World Health Organization (WHO). At present, the collec-

tion of AMR information by collaborations of multiple sections are essential to understand AMR for prevention of the infectious diseases, and providing the knowledge of antimicrobial use. In animal fields, several information is insufficient: control measure of antimicrobial-resistant bacteria in food-producing animals, antimicrobial-resistant bacteria in wild animals, intrusion route of exotic disease in animals and so on. Recently, livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) was reported in imported pigs at Animal Quarantine Service. SCCmec type V strains of LA-MRSA exhibit zinc (Zn) resistance and Zn is sometimes utilized as an alternate of antimicrobials including colistine. I will explain the overview of one health surveillance system and issue of AMR in veterinary fields.

## 2. Food safety and One Health

Professor Emeritus, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo

Akio Yamada

According to a WHO report published in 2015, global burden of foodborne illness is tremendous. The report analyzed the burden posed by 31 foodborne hazards including 28 pathogens and found that around 600 million cases of illness and 420,000 deaths occurring every year were attributable to the foodborne diseases. Of 420,000 death toll, 230,000 deaths were caused by Norovirus, *Campylobacter*, non-typhoidal *Salmonella*, enterotoxigenic *Escherichia coli* and other pathogens, many of which are originated from food animals, or zoonotic pathogens. It was well known from the ancient time that people got sick by eating foods, meat in particular. Although meat inspection has played a major role to prevent people from foodborne diseases by eliminating pathogen-contaminated meat, sick animals in other words, from the food chain, it is extremely challenging for humanity to deal with those pathogens that do not show any signs and symptoms in infected animals. In order to reduce the burdens imposed by those pathogens as well as new emerging foodborne pathogens we absolutely need a new strategy to deliver much safer foods around the world. Because virtually all the foods were derived from agricultural products and because most pathogens residing on foods are zoonotic, it is quite important to establish measures based on One Health concepts to confront these diseases. For instance bacteria like *Campylobacter* and *E. coli* are found in the gut of healthy animals so that elimination of these pathogens through meat inspection is almost impossible; however, meats without contamination of these pathogens could be supplied if food animals were free from these pathogens. Vaccines or

probiotic supplements which reduce colonization of pathogens in food animals would be very beneficial for human health. Through operationalizing One Health concepts it is anticipated that cost effective measures which ensure much safer food supply be established.

## 3. Interactive dissemination of antibiotic resistance genes between clinical sites and marine environment

Center for Marine Environmental Studies, Ehime University

Satoru Suzuki

Most developed countries are eagerly fighting against antibiotic resistance issues according to the concept of "One Health Approach" proposed by WHO. Health of humans, animals and environments should be studied by linking each other to dissolve the cross-area and cross-border problem. Reducing excess drug use, public health enlightenment, systematic monitoring and so on are generally valuable to reduce the antibiotic resistance threat. On the other hand, real situation of natural environment especially aquatic environment is still a black box as a potential source of antibiotic resistance genes (ARGs). There is a possibility that aquatic environments are sink and origin of ARGs.

ARGs developed in "hot spots" in human and veterinary clinical settings should be flowed into aquatic environments through wastewater treatment plant. The released ARGs are mixed with aquatic environmental microbes. Aquatic microbes especially marine bacteria are different from enteric and pathogenic bacteria in terms of physiological and ecological characters. It is known that more than 99% of marine bacteria are yet-to-be cultured. Whether such silent majorities are reservoirs of ARGs or not is not clear. It is hypothesized that the yet-to-be cultured bacteria receive and preserve ARGs derived from human and animal bacteria.

Aquaculture is also potential hot spot of marine origin ARGs. Marine bacteria should acquire ARGs in the sea. The coastal sea is the mixing place of various bacteria and genes. It is believed until now, when bacteria are grazed by protists, bacterial DNA is completely digested. However, our recent evidence showed that ARGs on plasmid are relatively stable after grazing by protists. Horizontal transfer of the ARGs cell-to-cell, and/or environment-to-cell might occur.

By showing examples of ARGs found in human/veterinary clinical sites and marine environment, we would consider the interaction between clinical and aquatic environments. It has recently been increasing the knowledge of environmental resistome. The seawater bacterial community might be not only a reservoir of ARGs, but

also a source of ARGs and mobile genetic elements. Water use, seafood and recreation are the possibly transportation scenarios of ARGs from sea to human society.

#### 4. Antimicrobial resistant bacteria in human

Department of Microbiology and Infectious Diseases, Nara Medical University

Hisakazu Yano

Recently, One Health concept recognizes that the health of people is connected to the health of animals and the environment. Among human, antimicrobial resistant bacteria, such as extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) - and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE), have rapidly spread across the globe, including Japan, resulting in growing concern of antimicrobial therapies.

In the 1990s, ESBLs were generally found in *Klebsiella pneumoniae* (TEM or SHV types) and most isolates were obtained from nosocomial infections. Since 2000, however, the worldwide distribution of ESBL-producing microorganisms has shifted towards *Escherichia coli* producing CTX-M type ESBLs, and isolates have been obtained from both inpatients and outpatients. In particular, CTX-M-15, which belongs to the CTX-M-1 group-producing *E. coli* ST131 clone, is widely distributed globally. In Japan, the dominant CTX-M group underwent a shift from CTX-M-2 to CTX-M-9 in the early 2000s. In recent years, the prevalence of *E. coli* producing CTX-M-14 and CTX-M-27 has been increasing in Japan.

CPE often show multi-drug resistance; thus, infections with these bacteria are difficult to treat. Class A carbapenemases such as KPC, class B metallo- $\beta$ -lactamases such as NDM and VIM, and class D carbapenemases such as OXA-48 have become a major problem worldwide. These enzymes are rarely found in Japan where other types of metallo- $\beta$ -lactamases, such as IMP-6, are dominant, and the prevalence of IMP-6-producing strains is very low.

In this symposium, I would like to talk about ESBL-producing Enterobacteriaceae and CPE in human.

シンポジウム (英語) 4: 固形臓器移植感染症

#### 1. Epstein-Barr virus related posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplantation

Department of Virology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Hiroshi Kimura

In solid organ transplantation, persistent viruses are reactivated and cause opportunistic infections and infection-related tumors due to severe immunosuppression. Among them, Epstein Barr virus (EBV) that belongs to the herpesvirus family causes posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD). PTLD is defined

as lymphoid or plasmacytic proliferation that develops as a consequence of immunosuppression after solid organ allografting or hematopoietic stem cell transplantation. This disease is life threatening and often progresses rapidly. Rituximab, anti-CD20 monoclonal antibody, is mainly used for the treatment of PTLD, since most PTLDs are of B-cell lineage and express CD20. Because of rapid progression and potential fatality, early diagnosis of PTLD is necessary. The diagnosis of PTLD is performed based on histological features. To associate EBV with a PTLD diagnosis, EBV-encoded small RNA (EBER) in situ hybridization is performed. However, biopsy is invasive and cannot always be obtained. Therefore, measuring EBV-DNA in peripheral blood has been used to diagnose PTLD as a noninvasive diagnostic method. Measuring viral loads also allows a preemptive reduction in immunosuppression if possible, as the first part of patient management. Since 2018, measuring EBV-DNA by real-time PCR has been covered with health insurance in Japan and becoming more useful for the management of PTLD in both solid organ and hematopoietic stem cell recipients. In this symposium, I will overview PTLD in solid organ transplantation, focusing on measuring EBV-DNA by real-time PCR.

#### 2. Management of fungal infection in solid organ transplantation

Department of Infectious Diseases, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences<sup>1)</sup>, Infection Control and Education Center, Nagasaki University Hospital<sup>2)</sup>

Koichi Izumikawa<sup>1)2)</sup>

The number of solid organ transplantation (SOT) is rapidly increasing due to revision of brain death transplant law, advance of medical technique and management in Japan. Many patients have been saved from this state-of-art medicine. Infection in SOT is generally occurred under the treatment of immunosuppressive agents after operation, however, some cases require special cautions prior to the operation. For instance, the infection of left ventricular assist device of the patient with cardiomyopathy, who is on stand-by state for heart transplantation, may be extremely severe and should be managed carefully, since it takes few years for the stand-by patients to be given heart transplantation in Japan. This reminds us that SOT-related infection is not limited only after operation but pre-operation phase is also important. Causative agents of infectious diseases associated SOT are various depending on the time-phase before and after operation. Not only bacteria including drug-resistant bacteria, but also virus and fungus may be etiology of infec-



tions in patients given SOT. Among these, deep-seated fungal infection could be most fatal infection and rapid and accurate diagnosis, appropriate prophylaxis and treatment should be assessed and conducted with high cautions.

In this symposium, I would like to focus our activities for the management of deep-seated fungal infections in SOT patients including lung, liver and heart transplantation in Nagasaki University Hospital and hope it may be useful to the audience.

### 3. Infection in kidney transplant recipients

Nagoya Daini Red Cross Hospital, Renal Center, Transplant Nephrology<sup>1)</sup>, Nagoya Daini Red Cross Hospital, Renal Center, Transplant Surgery<sup>2)</sup>

Norihiko Goto<sup>1)</sup> Kenta Futamura<sup>1)</sup> Toshihide Tomosugi<sup>2)</sup>  
Manabu Okada<sup>2)</sup> Makoto Tsujita<sup>1)</sup> Takahisa Hiramitsu<sup>2)</sup>  
Shunji Narumi<sup>2)</sup> Yoshihiko Watarai<sup>2)</sup>

The risk of infection in kidney transplant recipients depends on the balance of two factors: the epidemiologic exposures as pathogenic factors and the “net state of immunosuppression” as host defense function. The epidemiologic exposures can be related to transmission from donor, reactivation from latency in the recipient, or acquisition de novo post-transplant (nosocomial or community-acquired pathogens).

Current immunosuppressive agents have made long-term outcome of kidney transplants more excellent. Five-year survival and patient survival rates from living donors are 94.5% and 97.4%, respectively, whereas 5-year patient survival rate on dialysis is 60.8%.

Few recipients need additional immunosuppression to treat acute rejection. Considering current induction and maintenance immunosuppressive therapy from the beginning, host defense function can be divided into three time periods related to the risks of infection by specific pathogens: the early period post-transplant (first month), an intermediate period (one to six months), and more than six months.

In the first month post-transplant, pre-existing infection from either the donor or recipient and infectious complications of the transplant surgery and hospitalization are two major causes. Unlike in liver or pancreas transplants, invasive fungal infections are rare because kidney transplant operation does not involve the abdomen.

In the period one to six months post-transplant, recipients have greatest risk for the development of opportunistic infections because the effect of immunosuppression is maximal.

Six or longer post-transplant, most patients are receiving stable and reduced levels of immunosuppression. These kidney recipients are doing well with good graft function with minimal immunosuppression. They are susceptible to community-acquired pathogens as well as those of general population. Most kidney transplant infections in the first year arise from the urinary tract. Although kidney transplant recipients have the lowest number of episodes of infection per patient than any other organ transplants, we should be careful that prolonged graft survival required long-term immunosuppressive therapy could cause rare infection such as PML (progressive multifocal leukoencephalopathy) due to JC virus. And they have a greater chance of sharing time and space in outpatient clinics than any other organ transplants, where *Pneumocystis jirovecii* allows easy development of outbreaks of PJP (*pneumocystis jirovecii* pneumonia).

Fever as inflammatory responses is impaired by immunosuppressive therapy. Instead of serologic tests, antigen-based tests are required after kidney transplantation. Microbiologic cultures and tissue biopsies are often needed. Some antimicrobial agents have severe interaction with calcineurin inhibitors.

As it is difficult to diagnose and treat infection after kidney transplant, we should focus on prevention on infection as immunization, avoidance of infectious exposure, and prophylaxis. We would like to share our strategies to control infection in kidney transplant recipients as a high volume kidney transplant center.

### 4. Infection after liver transplantation

Hiroshima University Hospital, Department of Infectious Diseases

Toshiki Kajihara Hiroki Ohge

In Japan, as of December 31, 2016, a total of 8,825 liver transplants have been performed in 67 institutions. In Hiroshima University Hospital, there were 17 deceased donor liver transplants and 233 living-donor liver transplants (LDLT). The annual total of liver transplants in 2016 was 438. LDLT with ABO-incompatibility are increasing and immunosuppressive therapy is more important. Infectious complications are major causes of morbidity and mortality after liver transplantation. Liver transplant recipients can be infected by Bacteria, fungi, viruses and parasites. They are more likely to develop infections than other solid organ transplant recipients because of the complexity of the surgical procedure. Opportunistic infections are generally absent during the first month after transplantation (early post-transplantation period), since the full effect of immunosuppression is not

yet present. Infections are associated with technical complications of surgery. Abdominal, biliary tract, and blood-stream infections caused by Gram-negative bacteria and *Staphylococcus* spp. are commonly encountered in liver transplant (LT) recipients. Therapy must be guided by antimicrobial-susceptibility data, making microbiologic analysis of aspirates or biopsy specimens essential. Due to frequent exposure to broad-spectrum antibiotics, invasive procedures, and prolonged hospitalizations, these patients are especially at risk of developing infections caused by multidrug resistant bacteria. We found that 66.7% of *Staphylococcus* spp. were methicillin-resistant and 51.7% of *Escherichia coli* were extended-spectrum  $\beta$  lactamase producer from blood culture of LT recipients. We must know the local microbiologic epidemiology and institution specific antimicrobial sensitivity. Antimicrobial stewardship programs can optimize antimicrobial use to limit selective pressures that drive the emergence of resistance. During the period from 1 to 6 months after transplantation (intermediate post-transplantation period), viral pathogens and allograft rejection are responsible for the majority of febrile episodes that occur. Cytomegalovirus (CMV) infection is known to be the most frequently viral infection among patients after liver transplantation. In some patients, chronic viral infections may cause allograft injury in liver-transplant recipients for the late post-transplantation period. And a malignant condition such as post-transplantation lymphoproliferative disorder (PTLD) may also cause fever of unknown origin. Infectious disease specialists should communicate with transplant surgeons and physicians, and microbiologists who are members of the transplant team. In our hospital, we joined transplant team from 2015, and provided Antimicrobial stewardship interventions. The AUD of broad spectrum antibiotics (Carbapenem plus Taz/piperacillin) decreased from 3.95 to 3.05. The order rate of multiple blood cultures at 2011 was 22.2%. This increased significantly to 96.9% after intervention.

This presentation will cover shortly the infectious diseases after Liver transplantations.

#### 5. Solid organ transplantation and infection

Kyoto University Hospital, Department of Infection Control and Prevention

Miki Nagao

Despite improvements in graft survival, solid organ transplantation is still associated with considerable infection-induced morbidity and mortality. Because of the increase in the number of immunosuppressed patients with improved survival and with use of improved diagnostic tools, we are now facing the problems related to

the increased incidence and spectrum of opportunistic infections.

When a transplant recipient presents with a sepsis-like syndrome, early, specific diagnosis and rapid, aggressive treatment are essential for better clinical outcomes. However, potential etiologies of infection and inflammation in these patients are diverse, including common community-acquired bacterial and viral infections and uncommon opportunistic infections of clinical significance only in immunocompromised hosts such as fungi and mycobacteria to immunological reactions.

It is more difficult to recognize infection in transplant recipients than it is in persons with normal immune function, since signs and symptoms of infection are often atypical. The choice of antimicrobial regimens is also complex due to the urgency of appropriate therapy and the potency of toxic effects that may involve interactions with immunosuppressive agents.

In this session, infection-related risk factors, which include specific host characteristics, type of transplantation, microorganism and immunosuppressive policy and the optimal management of post-transplant infection will be reviewed.

#### シンポジウム (英語) 5 : *Bacillus cereus* and *Bacillus anthracis*

##### 1. Hospital acquired infections associated with *Bacillus cereus*

Jichi Medical University

Teppei Sasahara

*Bacillus* species, including *Bacillus cereus*, are gram-positive rods that form endospores, which are resistant to adverse environmental conditions such as heat, desiccation, and chemicals. Therefore, *Bacillus* endospores are distributed throughout various environments including hospital environments. Although *B. cereus* is the most prominent cause of food poisoning, this species can occasionally cause severe nosocomial infections such as blood stream infections, the central nervous system infections, pneumonia, and carditis. *B. cereus* is sporadically isolated from blood samples, but such results are generally regarded as false positives due to environmental contamination. However, blood culture-positive results for *B. cereus* often mean the true blood stream infections, because *B. cereus* can cause nosocomial outbreak of bacteremia. In 2006, Jichi Medical University Hospital experienced nosocomial outbreak of *B. cereus* bacteremia. Our investigation revealed that the sources of this outbreak were contaminated hospital linens, and *B. cereus* was transmitted from the linens to patients via contaminated intravenous fluids. All of the contaminated linens

were autoclaved, the washing machine was cleaned with a strong detergent, and hand hygiene was promoted among the hospital staff after this outbreak. The number of patients per month that developed new *B. cereus* bacteremia rapidly decreased after implementing these measures. Although *B. cereus* is ubiquitous bacteria in hospitals, blood cultures that are positive for *B. cereus* should not be underestimated or automatically regarded as false positives.

## 2. *Bacillus cereus* spore contamination and decontamination in hospital settings

Sugiyama Jogakuen University School of Nursing  
Yuka Ishihara

Outbreaks of nosocomial infection by *Bacillus cereus*, although uncommon, have been reported in Japan. The outbreak which occurred in National Cancer Center Hospital in 2013 resulted in the death of two patients. A similar outbreak was reported from Jichi Medical University Hospital. The heavy contamination of wet hand towels for patients with *B. cereus* was reported in the both outbreaks. *B. cereus* spores are refractory to heat treatment, desiccation, and common disinfectants. We also confirmed that *B. cereus* spores were resistant to 7.5% povidone-iodine, 70% ethanol, 0.1% benzalkonium-chloride, 0.01% sodium-hypochlorite, and 0.1% chlorhexidine.

It has been suggested that *B. cereus* spores contaminate hospital linens such as bed sheets, patient wears, and hand towels which are used for cleaning of the patient skin, resulting contamination of indwelling venous catheters and blood stream infections. As a standard disinfection and cleaning procedure, 10 min treatment of hospital linens with 80°C hot detergent solution is recommended in Japan. Elimination of spores from linens, however, is not expected in this procedure. We therefore developed and reported a highly sensitive method to measure the degree of spore contamination of hospital linens as the actual risk of *B. cereus* infection. This method enabled us to detect the *B. cereus* spore contamination of hand towels supplied to a hospital which was undetectable with conventional methods.

*B. cereus* spores contaminate not only hospital linens but also water and dust. We found that *B. cereus* spores on the skin of healthy adults subsisting in the local community. The surveillance was performed during four years from 2015 to 2018 and 420 healthy adults were surveyed. The survey showed that 2.6% of the examinees carried *B. cereus* on their forearm skin. Whether the detected bacteria occasionally contaminate or colonize on the skin, they may cause contamination of hospital linens

such as patient wears and venous catheters, resulting blood stream infections. It should be noted that one of the *B. cereus* isolates was resistant to carbapenems.

Therefore, we tried various disinfection methods to remove the skin contamination of *B. cereus* spores, although taking a thorough shower at the admission is recommended for patients. These methods included 1) wiping repeatedly the skin with alcohol-soaked cotton, and 2) soaping the skin with tapped water. We also tried to develop patient wears of which material and texture were resistant to the spore adhesion. A prototype will be shown on a slide at the meeting.

## 3. *Bacillus cereus* food poisoning and emetic toxin cereulide

Graduate School of medicine, Nagoya University  
Michio Ohta

Twenty-five years have passed since our discovery of *Bacillus cereus* emetic toxin cereulide. Some *B. cereus* strains produce cereulide and cause emetic type food poisoning when they contaminate foods. Cereulide is a heat stable hydrophobic cyclic dodecadepsipeptide which functions as a potassium ionophore and sometimes causes hepatocellular steatosis as well as emesis, resulting acute liver failure in patients. The gene cluster encoding the enzymes involved in the biosynthesis of cereulide is on a 270kb resident plasmid. This gene cluster is found only in cereulide-positive *B. cereus* strains and we developed a PCR-based method for the identification of cereulide-positive strains. Because of the small size and the hydrophobic structure of cereulide, only bioassay methods are applicable for the testing of cereulide. These include Hep2 cell vacuolation and boar sperm immobilization methods. Foods most commonly associated with emetic *B. cereus* food poisoning include noodles, fried rice, and spaghetti. Starchy foods may promote the production of cereulide at room temperature. In our preliminary study, the growth of *B. cereus* strains, irrespective of cereulide-positive or -negative, was suppressed in the presence of organic acids such as citrate and acetic acid, suggesting that acidic foods such as tomato-sauce may eliminate *B. cereus* food poisonings.

This paper is dedicated to Dr. Agata who had been our colleague for years and devoted his life to the discovery of cereulide.

## 4. Beta-lactam resistance of *Bacillus cereus*

Graduate School of Medicine, Nagoya University  
Michio Ohta

*Bacillus cereus* is well adapted to the environmental soil and occasionally isolated from the patient specimens as a contaminant. However, *B. cereus* is an opportunistic

pathogen which causes pneumonia and blood stream infections and is implicated in hospital-acquired infections. *B. cereus* is often resistant to  $\beta$ -lactams other than carbapenems. Imipenem and other carbapenems seem to be active against most *B. cereus* strains, although some strains beget resistant colonies. According to the whole genome analysis, *B. cereus* carries at least two  $\beta$ -lactamase genes of class A  $\beta$ -lactamase and class B metallo- $\beta$ -lactamase (MBL) on its chromosome. In the resistant colonies MBL is probably expressed, since MBL generally hydrolyzes carbapenems. We therefore analyzed the whole genomes of two *B. cereus* strains, H27-5 beget resistant colonies and NC7401 not, with Illumina TruSeq and compared their MBL genes with 31 *B. cereus* MBL genes obtained from the genome database. The MBL genes were highly conserved and the amino acid sequences of possible active site were common in all MBLs, suggesting that these MBLs keep the enzymatic activity. We found that *B. cereus* MBLs were divided into two groups of G1 and G2, based on their translated amino acid sequences. H27-5 MBL belongs to G1, but is not much different from other G1 MBLs. We therefore suspect that the carbapenem-resistance of *B. cereus* may be due to the differences in the promoter region of MBL or in the function of the regulatory genes *sigP-rsiP*.

### 5. Genome Analysis of *Bacillus cereus*

School health sciences, Aichi University of Education

Akira Okamoto

*Bacillus cereus* is an aerobic or facultative spore-forming bacterial species that widely distributed in a variety of ecological and biological niches around human and is important in the field of medicine and agriculture. The genomes of *Bacillus cereus* are difficult to distinguish among closely related species of *B. cereus sensu lato* group, including *B. anthracis*, *B. thuringiensis*, *B. mycoides*, *B. weihenstephanensis*. A variety of genome analysis had been performed with *B. cereus* strains that isolated from several niches, including food-poisoning with vomiting or diarrhea, opportunistic infection, rhizosphere, sediment, intestinal tract of animal, and environment. It is interesting issue that the relationship between niches where the strain isolated from and genome structure. Previous studies of inter-species comparative genome analysis revealed that the large part of core genes was shared by *B. cereus sensu lato* group. However, several genes have been suspected of responsible factors that the strain isolated from different ecological niches. The cereulide is an emetic toxin of food-poisoning *B. cereus sensu stricto*. The responsible gene of

cereulide producing is cereulide synthetase (*crs/ces*) gene, that harbored on the large plasmid. The large plasmid shared backbone with pXO1 in *B. anthracis*. I focused on the ferric ion uptake system as another responsible factor of virulence strains. Several gene product, such as siderophore, were associated with ferric ion uptake. I also evaluate the intra-species comparative genome analysis with different biological niches, these isolated from agricultural sources.

### 6. *Bacillus anthracis* infection update

Department of Veterinary Science, National Institute of Infectious Diseases

Akiko Okutani

Anthrax caused by *Bacillus anthracis* is one of the severe zoonosis that affects both human and animals, especially herbivore. The spore forms of *B. anthracis* can survive in the soil for more than decades. So far, the spores of *B. anthracis* have been developed and used as bioterrorism weapon in a number of countries, and many victims were dead.

In July 1993, a liquid suspension of non-encapsulated vaccine strain of *B. anthracis* was aerosolized in Tokyo by Aum Shinrikyo cult. The strain lacked capsule genes and no human damage occurred.

The 2001 anthrax attacks, known as Amerithrax, occurred within the United States. Letters containing anthrax spores were mailed to several places, killing five people. Since then, we have encountered more than 1,000 copycat crime of white powder incidents all over the country.

New type of anthrax like disease by *B. cereus* possessing anthrax toxin and capsules cause of mortality of wild animals in Africa, becoming as the threat as an emerging disease.

The importance of maintenance of detection system will be referred. We have developed core genome SNP typing pipeline based on whole genome sequences and analyzed the past Japanese isolates of *B. anthracis*. Phylogenetic analysis revealed that *B. anthracis* isolated in Japan were genetically very close. Also, the results of bacteriological characteristics and genetic analysis of *B. cereus* isolated from the soil, food, animals and human patients in Japan will be discussed.

シンポジウム（英語）6：オリンピック・パラリンピックにおける感染症対策

#### 1. Examination of various pathogens at the Olympic and Paralympic games

Kyoto Tachibana University, Department of Medical Technology and Sciences

Tatsuya Nakamura

International events are held regularly all over the world. In particular, the Olympic and Paralympic Games and the Expo are globally important events, with many people visiting from various countries. Even at the Tokyo Olympic and Paralympic Games scheduled to be held in 2020, the number of visitors from outside Japan is expected to increase. As a result there is concern that the risk of infectious diseases will also increase. In order to determine the spread of infection, it is necessary to clarify where the screening and examination can be performed. For organizations such as national and local governments, it is necessary to prepare a detection system for pathogenic microorganisms that are difficult to detect. Pathogenic microorganisms that are likely to be brought in include mosquito-transmitted infections such as influenza, dengue fever, MARS, measles, rubella, *Neisseria meningitidis*, food poisoning, tuberculosis and syphilis. The sepsis and meningitis caused by *N. meningitidis* can become particularly severe, resulting in death within 24 hours, thereby requiring urgent case. Most of the facilities are unable to detect such viruses using the PCR method. There is a quick kit for the detection of influenza virus, but it is not known whether all types can be detected. A detection kit for dengue fever also exists, but has been adopted by few facilities. Some pathogens must be inferred from clinical symptoms and samples will be sent to public authorities. Other pathogens can be handled in general microbiology laboratories. However, *Shigella* spp. and *N. meningitidis* are pathogenic microorganisms with a low detection rate, so it is necessary to prepare a testing system so that there are no omissions in detection. In this symposium, outlines of examination methods and positive pitfalls will be described.

## 2. Reinforcing Relationships Between Departments at the Yokohama City University Medical Center

Yokohama City University Medical Center

Department of Prevention and Infection Control

Jun Tsukiji

As the risk of infections in mass gathering events such as Olympic games for visitors, the citizens of host country and athletes, they have been faced the various threats against endemic diseases, respiratory tract infections (RTIs) pass-through quarantine, vectors (e.g. mosquito) accompanied by travelers, sexual transmitted infection and so on. However, there are little endemic diseases in Japan which worry athletes and visitors. According to the past events, RTIs and gastrointestinal illness were main concerns. For example, there was an outbreak of influenza in Winter Olympics 2002 (Salt Lake City), norovirus gastroenteritis in FIFA World Cup 2006

(Germany), measles in Winter Olympics 2010 (Vancouver), and recently norovirus gastroenteritis in Winter Olympics 2018 (PyeongChang). Also, in Japan, meningococcal infections were reported in the World Scout Jamboree held in Yamaguchi in 2015. Prevention and precautions against these pathogens are essential. However, these anxious and concern should not be exaggerated excessively. The most common health problem during the summer Olympic Games in 2004 in Athens and in 2012 in London revealed that RTIs and gastrointestinal infections had also the highest incident rates during the Games, however, these incidents posed no risk to the Games and were managed through standard public health measures. In the 2008 Beijing Summer Olympics, the successful experiences of food safety and hygiene along the entire food supply chain were a useful reference. The number of gastrointestinal infections were paradoxically reduced compared with previous years. No outbreaks of infection were reported.

To prevent RTIs at mass gatherings is critical. The Hajj is one important event to refer to. The most common pathogen during the Hajj is influenza, while little has been reported on MERS-related pneumonia. Available medication for viral infections is limited, so containment and prevention must be among the main public health strategies. The Saudi Ministry of Health recommended measures to control RTIs among pilgrims that include face masks, hand hygiene, preventative vaccinations, and educating attendees through travel agents, Muslim councils and tour organizers. They also reported that good RTI control was maintained due to precautions by healthcare staff such as hand hygiene, cough etiquette, and wearing masks. The Saudi Ministry of Health requires all pilgrims arriving from all countries to receive meningococcal vaccinations in advance of arrival. A certificate of vaccination with the quadrivalent is required. In addition, pilgrims from the African meningitis belt are given CPFV at the port of entry.

On the other hand, the threat of bioterrorism cannot be excluded completely in advance. More than 30 possible organisms could be used as possible biological weapons. The CDC lists 6 organisms such as smallpox, anthrax and hemorrhagic fever viruses (e.g. Ebola virus) as the highest priority. Japanese citizens experienced bioterrorism in 1993. A religious cult sprayed large quantities of anthrax organisms throughout Tokyo. Luckily, the attackers mistakenly used a non-virulent strain. In the United States in 2001, letters containing anthrax were sent to members of Congress and several news centers after New York 9/11 attack. As a result, 22 per-

sons were infected and 5 died.

Yokohama City University Medical Center (YCUMC) has one of the largest advanced emergency medical service center in the capital region. Yokohama City will host both soccer and baseball games in 2020 and it is needed essentially to have a close relationship for between both departments of infection control and of emergency center at YCUMC. When the Ebola epidemic struck West Africa in 2014, we held joint training exercises on the possibility of an encounter with symptomatic patients. Core departments included the Advanced Emergency Medical Service Center, the Medical Risk Management Office, the Department of Prevention and Infection Control met at the headquarters and we managed the “movement line” and oversaw the arrangements to move patients to a Class 1 infectious diseases medical institute. The Fire Department and the Health and Social Welfare Departments of Yokohama City joined our training exercises. However, the WHO has indicated some weaknesses in our current bioterrorism preparedness, so we are considering that in addition to these departments, we should also include the National Police Agency and the Self-Defense Forces in our coordinated preparation training. Moreover, as to our current medical schemes in Japan to protect against NBC disasters and terrorism, each scheme ; nuclear/radiation, infection/bioterrorism and chemical terrorism work independently of each other.

In conclusions, taking all necessary precautions and promoting pre-event vaccinations against vaccine-preventable infections are critical for visitors, the general public, and quarantine staff. Also, we need to reinforce relationships between all agencies and at various levels in all hospitals and regional areas and national agencies. Gathering and disseminating relevant information to the command center and implementing appropriate countermeasures is vital.

### 3. Measures against infectious diseases in the Olympic and Paralympics About mosquito-borne infection and measles, rubella

Disease Control and Prevention Center, National Center for Global health and Medicine

Satoshi Kutsuna

Foreign tourists are steadily increasing and there is a possibility of reaching 40 million people in 2020. There is concern about the risk of mosquito-borne infections, such as dengue fever, chikungunya fever, and zika virus infection, entering the country and make an outbreak due to an increase in travelers and global warming. Actually in 2014 we experienced dengue fever outbreak in Tokyo

and had more than 160 cases of autochthonous dengue fever. To prevent outbreaks of mosquito-borne infections, medical staff can do advice on measures against mosquitoes to travelers and early diagnosis of patients. Vector control is also an important measure.

Towards 2020, there is also concern about measles and rubella epidemics. Outbreak of measles was reported mainly in Okinawa in March 2018. It was foreign tourist who triggered this outbreak. Japan has achieved measles elimination in 2015, but there have been frequent epidemics triggered by import cases after that. Although population immunity of >95 percent is needed to stop ongoing transmission, target vaccination rate has not been achieved in some areas. In addition, the domestic outbreak of rubella is a more serious problem. The cumulative number of patients reported by 11 Nov 2018 is 2713, exceeding exceeded the reported number of 2,300 in 2012, the year before 2013 when 14,000 rubella cases were reported. The current epidemic is mainly men in their 20s to 40s, and this is due to the low vaccination rate of this generation. Towards 2020, it is urgent to increase the vaccination rate of rubella vaccine.

#### 4. 行政の対応

Deputy Director, Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, Health Service Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare

Tsuyoshi Inokuchi

In 2020, Tokyo will host Olympic and Paralympic Games and will have many visitors from foreign countries, which increases risk of epidemic of infectious diseases. Reinforcing infectious disease surveillance system will be discussed as one of major countermeasure to control the risk of epidemic.

#### 共催シンポジウム 1 : AMR 対策時代における抗菌薬学療法を考える

##### 1. 薬剤耐性 (AMR) 対策時代に求められる Diagnostic Stewardship

長崎大学大学院病態解析・診断学分野<sup>1)</sup>, 長崎大学病院検査部<sup>2)</sup>

柳原 克紀<sup>1)2)</sup>

多剤耐性アシネトバクターやカルバペネム耐性腸内細菌科細菌などの多剤耐性菌の蔓延は、公衆衛生上の大きな問題であり、諸外国は様々な対策を進めている。我が国でも2016年4月にAMR対策アクションプランが公開された。その概要は、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・創薬、⑥国際協力の6項目からなり、2016年から5年間で達成目標が設定されている。抗微生物薬についても削減についての数値目標が定められた。抗微生物薬の適正使用とは、数値目標のみにとらわれた単なる使用量の削減では

なく必要な患者には必要な期間、適正な用量で治療すべきである。

2018年度から導入された抗菌薬適正使用支援加算を受けて、Antimicrobial Stewardship (AS) チームが多くの施設で、組織され、抗菌薬の適正使用を積極的に進むものと期待される。

近年では、Antimicrobial Stewardshipに加えて Diagnostic stewardship の重要性も指摘されており、(J Clin Microbiol. 2017 Mar 55 (3) : 715-723, Clin Infect Dis. 2018 Aug 16 ; 67 (5) : 799-801.) WHO も提言としてまとめている。これは、検査結果に基づき、診断・治療を進めていく概念であり、既存の微生物検査を適正に活用していくことだけではなく、これから大きく進歩していく molecular diagnosis の有効性も含まれている。薬剤耐性 (AMR) 対策時代の抗菌薬化学療法を行う上で、きわめて重要な考え方である。

講演では、抗菌薬適正使用に関して、検査・診断の点からお話したい。

## 2. AMR 時代に求められる呼吸器感染症の診断と治療

琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科 (第一内科)

藤田 次郎

AMR 時代に求められる呼吸器感染症の診断において必須なものは、起炎病原体を明らかにすることである。AMR 対策として抗菌薬の使用制限が強調されているものの、抗菌薬の使用制限が患者の重症化を招くことは本末転倒の結果となる。またわが国では諸外国に比して、耐性菌の頻度がきわめて低いことも認識しておく必要がある。もちろんウイルス感染症に抗菌薬を使用する必要はないものの、患者の基礎疾患に応じて二次性細菌性肺炎合併の可能性に留意する。また当然のことながら細菌感染症に対する抗菌薬の使用は推奨される。高齢社会においてありふれた病気である肺炎の診断は、病歴、身体所見、微生物検査、および画像診断などを用いて総合的に行うべきである。特に市中肺炎においては、病歴、または身体所見のみでも、非定型肺炎を疑うことも可能である。適切に実施された微生物検査の結果は重要な情報を与えてくれるものの、結果を得るのにある程度の時間を要するという弱点を有する。このため画像所見からの鑑別診断を含めた臨床診断が重要となる。わが国の市中肺炎ガイドラインにおいては、細菌性肺炎と非定型肺炎を鑑別することが特色となっている。欧米ではこの分類は用いられていない。2000年に出版された「成人市中肺炎診療の基本的考え方」、および2005年に出版された「成人市中肺炎診療ガイドライン」において細菌性肺炎と非定型肺炎との鑑別が提唱され、また最新の「成人肺炎診療ガイドライン2017」でもこの分類は踏襲されている。ただし近年、マクロライド耐性マイコプラズマの増加、およびペニシリン低感受性肺炎球菌の増加により、両者をカバーしうるレスピラトリーキノロンの役割が増してきた。さらに基礎疾患を有する症例の呼吸器感染症治療にもレスピラトリーキノロンの役割は大きい。

当科では呼吸器感染症の起炎病原体を明らかにすることを目的に、2012年から multiplex PCR 法による呼吸器感染症の起炎病原体診断を臨床応用しており、これまでに2000以上の臨床検体を検査してきた。これらの臨床検体は琉大病院からの依頼のみではなく、沖縄本島や離島の28医療機関、さらに県外の3医療機関からの検査依頼も含まれている。Multiplex PCR 検査は、原因不明の感染症アウトブレイクの病原体特定において極めて有用であり、当科が原因病原体を突き止めたアウトブレイクはこれまで7件にのぼる。病原体を特定できたことで臨床現場の感染対策に貢献できたことに加え、例えばこれまであまり知られていなかったヒトメタニューモウイルス肺炎の臨床像 (血液検査や画像検査の特徴など) を明らかにすることができた。また琉大病院血液内科病棟で発生したRSウイルスのアウトブレイクでは、検出されたウイルスの詳細な遺伝子解析の結果から、アウトブレイクを起こしたウイルスが隣接病棟から伝播してきた可能性が示唆された。2016年7月、琉大病院血液内科病棟では上記とは別の呼吸器感染症アウトブレイクが発生した。同時期に同様の症状を有する患者を多数認めた場合、通常は一つの病原体が原因と考え、有症状者を一括して別の患者と隔離させる感染対策をとるのが常である。しかしこのアウトブレイクでは、我々が介入して multiplex PCR 法で検査したところ、RSウイルス、B型インフルエンザウイルス、およびライノウイルスの3種類の呼吸器ウイルスが同定された。このように我々は、Multiplex PCR 法を積極的に臨床現場に応用し、感染対策に直結する有用な情報を提供してきた。呼吸器感染症の起炎菌として頻度の高いものを組み合わせた multiplex PCR (ウイルス、細菌、および非定型病原体を含む) を活用することで、正確な病原体診断が可能となり、ひいては適切な治療 (抗菌薬使用の適応の有無も含め) を選択することが可能となる。

## 3. 薬剤耐性嫌気性菌の現状とその対応

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

三嶋 廣繁

呼吸器感染症における嫌気性菌は1904年のGuillemontrらの報告が最初である。近年の分子生物学的研究の進展に伴い、嫌気性菌も呼吸器感染症の重要な原因菌になり得ることが確認されるようになってきた。従来より日本では呼吸器感染症における嫌気性菌の分離頻度は低かったが、臨床細菌学、嫌気性菌の分離・同定法の進歩に伴い、嫌気性菌の分離頻度が高まっていることも事実である。呼吸器感染症には、肺炎、肺膿瘍、膿胸、気道感染症、肺嚢胞および空洞内感染などがあり、疾患によって嫌気性菌が関与する頻度は異なるが低くない。呼吸器感染症で分離頻度が高い代表的な嫌気性菌は、*Parvimonas* 属、*Finnegoldia* 属、*Peptostreptococcus* 属、*Prevotella* 属、*Porphyromonas* 属、*Fusobacterium* 属、*Veillonella* 属などが多く、大部分が口腔内由来菌である。実臨床では適切な検体採取法の選択や検査結果の総合的な解釈が必要である。代表的な抗

嫌気性菌薬としては、セファマイシン系薬、オキサセフェム系薬、カルバペネム系薬、クリンダマイシン、メトロニダゾール、ミノサイクリン、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬配合薬、抗嫌気性キノロン系薬 (Moxifloxacin (MFLX), Garenoxacin (GRNX), Sifloxacin (SFLX), Lascifloxacin (LSFX) など) があげられる。嫌気性グラム陰性桿菌では $\beta$ -ラクタマーゼ産生能が高いため、薬剤感受性等が判明する前の経験的治療ではペニシリン系薬は $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬配合薬を使用することが現実的である。キノロン系薬に関しては、前述した抗嫌気性キノロン系薬という概念がある。また、近年は、腹腔内感染症を中心に *Bacteroides fragilis* group におけるカルバペネム系薬耐性も含めて薬剤耐性嫌気性菌も重要な問題になりつつある。呼吸器感染症においては、嫌気性グラム陽性球菌 (*P. anaerobius*, *F. magna*, *P. asaccharolyticus* など) のキノロン系薬耐性も増加しており注意が必要である。カルバペネム系薬や抗嫌気性キノロン系薬の抗嫌気性菌活性はきわめて高いが、臨床の現場では、抗菌薬による個人防衛のみならず、集団防衛や社会防衛の側面も考慮して、antimicrobial stewardship の概念も香料に入れつつ、個々の状況や患者の重症度に応じた適切な薬剤選択も必要である。

## 共催シンポジウム 2 : Antifungal Stewardship (AFS) を考える

### 1. わが国における Antimicrobial Stewardship と Antifungal Stewardship

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

二木 芳人

Antimicrobial Stewardship (AS) は、昨今の抗微生物薬耐性菌の増加と拡大の脅威に立ち向かう主要な方策の一つとして、欧米では1990年代後半から、そしてわが国では2010年代に入って取り込まれるようになったものである。2016年、政府が薬剤耐性 (AMR) アクシオン・プランの活動目標の一つに抗菌薬適正使用、すなわち AS の推進を掲げたことから、一気にその普及の機運が盛り上がりを見せていたが、2018年4月の診療報酬改定で抗菌薬適正使用支援加算が新たに設定されたことで、多くの医療機関が具体的な取り組みを開始している。わが国での AS を考える際に、まず周知すべきことは欧米や諸外国とわが国との耐性菌の蔓延状況の差、それに医療保険システム、抗菌薬の使用状況さらに医療スタッフの充足状況などの医療環境の根本的な違いである。これを度外視して欧米式の AS の導入を図ることはかなり無理があると考えられる。特に AS はチーム (Antimicrobial Stewardship Team : AST) で実践するが、そこにかかわる専門職は、医師にしても薬剤師にしてもそれなりのトレーニングを受けたスペシャリストはわが国ではきわめて少なく、その養成は急務ではある。しかし、それには時間を要するので、まずはモチベーションの高い若手を登用し、AS業務の中での育成を考えるべきであろう。日本感染症学会や関連の8学会では、合同でわが国の AS の実践に関するガイダンスを作

成、公表しているが、これも今後の問題点を抽出の上改定がなされるべきかと考えられる。

さて、ASの中では特殊な宿主集団に対する AS の実施も重要な要素としており、免疫不全患者や妊婦、NICU の患児、終末期患者などがその例として挙げられ、積極的な取り組みが推奨されている。また、特別な感染症をターゲットとした AS も有効な取り組みの一つとして評価されている。その例が MRSA 感染症や深在性真菌症をターゲットとするもので、いずれも診断面や薬剤選択、あるいはそれに関連する薬剤耐性の問題を抱えており、AST の専門的な取り組みの効果が期待されるものである。特に深在性真菌症は、昨今急速に新規治療薬の開発や臨床応用が進み、治療の選択肢が増しているにもかかわらず、その適切な選択や使用には問題点も多く、一部の耐性菌の増加も影を拡大しつつある。この領域での AS は、欧米では Antifungal Stewardship (AFS) と特別に呼称されることもあり、急速に診断・治療が進歩するこの領域でのより効果的な診療と、同時に将来における耐性化などの懸念を、早期からの適正抗真菌薬使用の実施を介して少しでも抑制するべく期待されている活動である。AFS のわが国での実情と取り組みについて、本シンポジウムで十分に議論され、今後の展望や課題が明らかになることを期待している。

### 2. カンジダ血症

兵庫医科大学感染制御学

竹末 芳生

各領域で診療ガイドラインが発表されているが、それが広く一般臨床に普及するための、手法として、key となる勧告を選択し、それを束として実施する management bundle が報告されている。カンジダ血症においても下記の項目の遵守 (必須全項目達成) 例では治療成績、28日死亡などが良好な結果が得られることを報告した (Takesue Y, et al. J Antimicrob Chemother 2015)。

必須項目 : 24 時間以内に中心静脈カテーテル (CVC) 除去、適切な抗真菌薬の初期選択、適切な抗真菌薬の投与量、眼底検査、血液培養陰性確認、3~5 日目での臨床効果の評価、2 週間治療投与 (陰性化+臨床症状)、該当症例のみ : 適切な第 2 選択薬の選択、経口薬への step down。

この度、18 歳以上の非好中球減少患者におけるカンジダ血症を対象として、management bundle をチェックリストとして prospective に使用した場合の、遵守率や各項目の達成率、治療成績 (2015 年 4 月 1 日~2017 年 9 月 30 日) を以前の retrospective な検討 (2011 年 7 月~2012 年 4 月) と比較検討した。

早期死亡例を除いた検討では、bundle 遵守率は 65.3% と、前回全国調査の 24.7% より有意に高値となった。Bundle 項目では適切な投与量、眼科的精査、血液培養陰性化確認、最低 2 週間治療の達成率が改善した。治療成功率は 77.4%、28 日死亡は 22.2% と前回調査と差を認めなかった。早期死亡例を除いた検討では、バンドル遵守は治療成功の因子とならなかったが、死亡は有意に低率となった。



早期死亡（14日以内）のリスク因子は bundle 項目非実施（24h 以内 CVC 抜去，3～5日目の効果判定抗真菌薬変更），宿主因子では腎不全/透析，完全静脈栄養，重症，晩期死亡（14～28日）のリスク因子は，いずれの bundle 項目非実施も選択されなかったが，肝硬変/慢性肝障害（Child-Pugh B, C），重症が独立したリスク因子であった。以上より，カンジダ血症 management bundle をチェックリストとして prospective に使用することの有用性が示された。

謝辞：本研究は AMED の課題番号（JP18fk0108045）宮崎班の支援を受けた。

### 3. 消化器外科領域

広島大学病院感染症科

大毛 宏喜

消化器外科領域では培養検体で真菌，特に *Candida* 属を検出することが少なからずある。ただし真菌が消化管内に存在するため，分離したからといって抗真菌薬の適応とは言えない。一方真の深在性真菌症であれば一刻も早い治療開始が予後を規定する。従って消化器外科領域での抗真菌薬適正使用は，いかに早期に真の深在性真菌症を診断できるかが第一歩である。これまでリスク評価に加えて，colonization や  $\beta$ -D-グルカンなど様々な指標が提唱されてきたが，早期診断は依然困難である。

適正使用の2つ目のポイントは薬剤選択である。グラム染色の段階で治療を開始することが多いため，non-*albicans* を念頭にキャンディン系を選択することが多い。キャンディン耐性の *Candida glabrata* は我が国で大きな問題になっていないが，歴史的に見ても薬剤選択の極端な偏りは望ましくないと考える。ただし好中球非減少患者を対象とした抗真菌薬間での治療成績の比較試験は少なく，薬剤選択の偏りを解決するのは容易でない。また薬剤選択に関連して投与量も予防と治療で異なる。治療適応か否かが明確でない症例では，耐性誘導予防の観点から，治療量での投与方法が望ましい。

抗真菌薬適正使用の3つ目の課題は投与期間である。深在性真菌症における抗真菌薬の投与期間は，臨床的な改善が得られた後に2週間という考え方が一般的である。実際は異なる投与期間で治療成績を比較した試験は殆どない。腹腔内の細菌感染症は，海外のガイドラインでも治療期間が短い。ソースコントロールが外科的に実施できた症例では，投与期間の短縮の余地があると考えられる。微生物学的な特性が異なる細菌と真菌を同列に論じるのは適切でないが，臨床現場で改善後2週間投与の必要性に疑問を感じる場合があるのも事実である。

消化器外科領域での抗真菌薬治療は，前述したいずれの論点においても明確な回答がない。従って抗真菌薬適正使用は容易でないが，明らかな事とそうでない事を整理しながら模索していく事が求められている。

### 4. 長崎大学病院における Antifungal Stewardship の現状と課題

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

泉川 公一<sup>1)2)</sup>

抗真菌薬の適正使用が盛んに啓発されているが，抗真菌薬の適正使用，いわゆる Antifungal Stewardship (AFS) については実践できている医療機関は多くはない。深在性真菌症はいうまでもなく，予後不良の難治性疾患であり，特に，固形臓器移植や，造血幹細胞移植も含む血液内科領域における糸状菌感染症については，予防から治療まで感染症専門医，あるいは，専門チームが治療を十分にサポートすることが望ましい。

長崎大学病院では，感染症内科，呼吸器内科・感染症班，感染制御教育センター，検査部のそれぞれに，感染症専門医がおり，診断から治療まで，エキスパートが深在性真菌症のみならず，全病院における感染症診療に関わっており，それぞれの得意分野に応じた診断のサポート，抗微生物薬の適正使用を行い，患者の予後改善に寄与している。

具体的な AFS 活動として，毎日の血液や無菌検体からの真菌検出のモニター，抗真菌薬処方毎の拾い上げを行い，連日，感染制御教育センターの医師，薬剤師，検査技師，看護師からなる AST チームによる介入を行っている。一方で，抗真菌薬の使用が最も多い診療科である血液内科，移植消化器外科については，毎日の綿密なフォローアップと併せて，週に一度，定期的な連携カンファランスを開催し，深在性真菌症はもとより，感染症全体の診断と治療に関わっている。このようなコンサルテーション業務を2012年末より開始し既に6年間が経過しており，様々な知見が得られ，課題点も浮かび上がってきた。本シンポジウムでは長崎大学病院における，特に，血液内科領域での AFS 活動の実態を紹介し，今後の課題についてディスカッションをしたい。

### 5. 血液疾患領域における侵襲性真菌症診療と抗真菌薬の適正使用に向けて

自治医科大学附属病院・附属さいたま医療センター血液科

神田 善伸

侵襲性真菌感染症は高度に免疫が抑制された患者に好発する。特に造血器腫瘍患者を中心とする血液疾患患者は，疾患そのものによる影響に加えて，化学療法などの治療を行うことによって高度に免疫力が抑制された状態となる。しかし，単に免疫抑制状態としてまとめてしまうのではなく，より詳細に免疫抑制因子について検討する必要がある。例えば抗がん剤の投与などによる消化管粘膜障害は消化管に常在する細菌や真菌（特にカンジダ）の体内侵入による感染症を誘発する。食食機能を有する好中球やマクロファージの数的あるいは質的異常も全身性真菌感染症の重要な危険因子となる。数的な異常は再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などの骨髄不全症や悪性腫瘍に対する抗がん

化学療法後にしばしば見られる。一方、骨髄異形成症候群やステロイド投与患者において好中球やマクロファージの貪食機能が低下し、質的な異常を呈する。免疫グロブリンの低下は先天性免疫不全の他に多発性骨髄腫患者、リツキシマブやボルテゾミブの投与後、同種造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病 (GVHD) 発症例などに観察されるが、液性免疫不全状態と真菌感染症の関連は明確にはされていない。一方、HIV 感染症、プリンアナログの投与後、GVHD 発症例などに細胞性免疫不全がみられ、真菌感染症発症の危険因子となることが統計学的に示されている。同種造血幹細胞移植後はこれらの免疫不全因子が複雑に絡み合って出現する。移植後早期の好中球減少期間および粘膜障害の時期に続いて、急性 GVHD の発症による細胞性免疫の回復遅延、ステロイドの投与による好中球、単球、マクロファージなどの貪食能低下、慢性 GVHD の発症に伴う液性免疫の回復遅延など、様々な因子による免疫抑制状態が持続する。

このような患者における感染症対策を考える上で重要なことは、その患者が有する、あるいは今後有するようになると思われる免疫抑制因子を考え、どのような病原微生物による感染症を発症しやすいかを常に把握しておくことである。造血器腫瘍患者の全身性真菌症でもっとも頻度が高い原因真菌はカンジダ症とアスペルギルス症であるが、近年はムーコル症の増加が問題となっている。侵襲性真菌症の対策として、診断後の標的治療の他に、抗真菌薬の予防的投与、好中球減少中の発熱が持続する患者に対する経験的治療、発熱の持続に加えて血清学的検査や画像検査に基づいて決断される先制治療が行われている。これらの選択については患者の背景疾患、治療の強度、治療環境などを考慮して検討する必要がある。また、抗真菌薬の具体的な選択においても、それぞれの薬剤の特性を十分に理解し、カンジダを標的とした抗真菌薬とアスペルギルスにも抗真菌活性を有する抗真菌薬 (抗糸状菌薬) の使い分け、毒性による使い分けなどの方向性を、臨床研究を積み重ねることによって明確にしていかなければならない。

### 共催シンポジウム 3 : Verigene システムの導入により敗血症の診療はどのように変化するか

#### 1. Verigene 敗血症パネルの基本性能と実運用に向けた課題

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

森永 芳智, 柳原 克紀

感染症診療では、仮の診断を基にしたエンピリック治療が行われ、微生物検査結果によって標的治療へと切り替えることが原則である。しかしながら、培養に依存することで確立されている臨床微生物検査では、どうしても時間的な課題があり、標的治療には数日がかかる。血液培養陽性のサインは臨床現場では緊迫する瞬間でありながら、最終結果が出そろうまでの数日の間治療効果を慎重に見定める必要がある。敗血症診療に遺伝子検査を導入することで、

このようなタイムラグを埋めることが可能となり、的確な標的治療を行うチャンスが広がることが期待される。

Verigene システムは、血液培養陽性ボトルの検体を専用パネルへ装填後、核酸抽出からハイブリダイゼーションまでを自動で行うシステムで、マイクロアレイ法を利用するため同時に多項目の遺伝子を検出できる。主要な原因菌の遺伝子と薬剤耐性に関わる遺伝子を標的とすることで、これまで数日後になっていた標的治療のタイミングを早める可能性がある。パネルは、グラム陽性菌用と陰性菌用の別々に準備されており、グラム陽性菌用キットは、12種類の細菌 (群) と3種類の薬剤耐性遺伝子を、グラム陰性菌用キットでは9種類の細菌 (群) と6種類の薬剤耐性遺伝子を同時評価することが可能である。操作上も簡便であり、陽性と判明後グラム染色のプロセスを入れても、最短で約3時間程度で検出・同定することができる。高い同定精度を持つだけでなく、対象としている細菌 (群) は検査室で検出される細菌の多くをカバーしており、敗血症の実臨床へ与えるインパクトは大きい。

臨床現場では患者個人の治療方針とそのアウトカムが目ざされがちであるが、施設内での経済効果や検査室内での運用の在り方などを含めた視点も重要である。診療報酬にむけては、一つの検査法で複数の項目を検出するという概念が新しく、議論が重ねられて2017年6月より保険適用となった。しかしながら、多くの施設でDPCが導入されているわが国の医療現場において、コストがかかる遺伝子検査をいかにうまく取り込んでいけるのかが、現在の重要な検討課題である。DPC施設を前提としてシミュレーションを考えてみた場合、標的治療を行うタイミングが2日程度短縮するため、必然的に抗菌薬治療や入院期間にも影響が及ぶことが予想される。Verigene システムを利用するコストと治療・入院期間短縮による収益とのバランスがどのように試算されるのかは、施設の運用の仕方により変わってくる可能性がある。

治療成績や抗菌薬の適正使用への貢献が期待される遺伝子検査を敗血症診療へ活用して、広く受け入れられやすい検査とするためには、どのような課題があり、解決の道筋があるのか考えていく場としたい。

#### 2. Verigene 敗血症パネルの実運用一症例紹介—

一般財団法人小倉記念病院感染管理部

宮崎 博章

敗血症は早期な適切な抗菌薬投与が予後を大きく左右される感染症である。しかし、血液培養が陽性となり、グラム染色でグラム陽性菌か陰性菌か検出された場合、ブドウ球菌と推定された場合では、MRSA を考慮して抗MRSAが投与され、グラム陰性桿菌が検出されれば、ESBLs 産生を考慮して、TAZ/PIPC やカルバペネム薬が投与されることがある。近年、耐性菌を防止するため抗菌薬適正使用の取り組みが行われているが、従来の細菌検査では、耐性因子の同定が困難であり、広域抗菌薬に頼らざるを得ない場合もある。迅速に行われる遺伝子検査が必要となるが、

一般臨床病院では、特殊な微生物遺伝子検査を行うことは現実的ではない。

2017年6月1日から自動遺伝子解析装置「Verigene システム」専用の体外診断用医薬品2製品が保険適用となった。Verigene システムは、血液培養で検出された細菌を、BC-GP 検査試薬または BC-GN 検査試薬を用いて、前処理がなく、簡便に、特定の菌種同定と耐性遺伝子の検出が可能となり、臨床的な有効性が報告されている。

今回、当院で血液培養から検出された29検体を対象にして、Verigene システムの BC-GP 検査対象21検体、BC-GN 検査対象8検体に分けて検査を行い、検査結果を BD フェニックス™全自動同定感受性検査システムと突合を行い、症例の臨床的検討を行った。

フェニックスで同定された MRSA、2検体とメチシリン耐性表在性ブドウ球菌2検体は、Verigene システムで mecA 陽性と判定されている。しかし、フェニックスでメチシリン耐性表在性ブドウ球菌と判定された1株は、Verigene システムでは mecA は検出されていない。グラム陰性桿菌では、8検体とも大腸菌で、Verigene システムとフェニックスとも一致していた。しかし、Verigene システムで CTX-M が4検体で検出されているが、フェニックスでは、1検体が ESBLs 産生陰性と判定されている。

これらの結果から臨床的に Verigene システムでの mecA と CTX-M の検出は有効性が高いことが予想され、本講演では、これらの症例を解析して、Verigene システムの有効性と問題点について検証を行う予定である。

### 3. 自動多項目同時遺伝子関連検査システム Verigene システム敗血症パネルと医療経済効果

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

山岸 由佳<sup>1)2)</sup>塩田 有史<sup>2)</sup> 渡邊 弘樹<sup>1)</sup>

浅井 信博<sup>1)2)</sup>小泉 祐介<sup>1)2)</sup>三嶋 廣繁<sup>1)2)</sup>

自動多項目同時遺伝子関連検査システム Verigene システムは2017年6月より保険適用となり、Verigene システムによる保険診療が可能になった(保険点数は2019年1月現在1,700点)。本システムを使用する際の費用は初期費用として Verigene リーダーと Verigene システムプロセッサー SP に加え、1検体ごとに使用する試薬キット(BC-GP または BC-GN)が必要である。

通常の血液培養の微生物学的ワークフローは、陽性ボトルからグラム染色を行い、菌種同定検査を実施し、その後薬剤感受性試験を行う。臨床現場ではグラム染色の時点である程度菌種が推定されるが、病態によっては外せない菌種(耐性菌を含む)も考慮して広域抗菌薬(時に併用療法)を選択することとなる。菌種判明時に多くの症例では de-escalation が可能となるが、病態あるいは耐性菌によっては広域あるいは併用療法を継続することになるため最終的に標的治療となるのに3、4日間は要する。しかし、自動多項目同時遺伝子関連検査システム Verigene システムを使用すると、血液培養陽性ボトルからグラム染色をするだけで、グラム陽性菌では12菌種3薬剤耐性遺伝子、グラ

ム陰性菌では9菌種6薬剤耐性遺伝子を短時間で判定することができるので、感染症患者の菌種のみならず耐性遺伝子が判明することで既存の方法に比べ短期間で標的治療を開始することが可能である。その結果、不要な薬剤の投与が避けられ、その分の医療経済性のメリットが生まれる(場合によっては不要な薬剤による副作用発現も回避される)。さらに患者にいち早く標的治療が実施されることで不適切な治療期間が短縮することから、本システムを用いなかった場合より用いた場合の方が、予後の改善、在院日数の短縮化、敗血症診療における助療法の短縮化による医療経済性が期待される。

本セッションでは自施設での使用経験も含めて医療経済効果について述べる。

### 4. 敗血症における AMR 対策と抗菌薬適正使用支援チーム (AST)

国立国際医療研究センター

大曲 貴夫

抗菌薬適正使用支援チーム (AST) の活動の一環として菌血症の患者を対象にフォローをしている医療機関は一定数あると思われる。そのなかで、質量分析法や多項目遺伝子関連検査をどう君入れて活用するかは AST の有する大きな関心の一つである。

このような新規技術をうまく検査の流れに組み入れれば、血液培養の陽性化から菌名同定と耐性遺伝子の存在を伝えるまでの時間が大きく短縮し、これの患者予後に与える影響は大きい。また在院期間の短縮に繋がり、DPC 加入している医療機関では在院期間の短縮も期待でき、1日あたりの診療単価の上昇に繋がる可能性がある。またこうした機器を十分に活用すれば抗菌薬の選択が早期に適正になされ、患者予後改善につながるばかりでなく、コストとしての抗菌薬の使用量が適正化される可能性もある。

しかし多項目遺伝子関連検査は導入されたばかりの検査であり、検査室内での活用について特段のコンセンサスは得られていない。むしろ、先行する米国での活用方法などを見ても、各医療機関の微生物検査室が創意工夫して活用法を編み出しているのが現実のようである。すなわち、検査対象の適切な特定、検査フローの確立、検査結果の適切な解釈と臨床側への伝達、その結果適切な診療が行われたかの結果の解析とフィードバック、といった点について各医療機関がシステムを構築し運用している。今後日本でもこのような動きは進んで行くであろう。AST の概念が医療現場に入ってくる中で、単に検査室内での新規技術の活用だけでなく、医療の質の改善のために AST がこうした技術を用いて如何に結果を出していくかについて、その全体のシステムの有効性が問われるようになっていくだろう。また、その有効性の評価のためには適切な指標の設定が必要であり、この指標のあり方についても実践と研究が行われていくであろう。

当日は具体例として国立国際医療研究センターの事例を紹介する。

## 共催シンポジウム 4：AMR 対策と ASP の実践と課題

### 1. わが国における AMR (薬剤耐性菌) 対策と ASP (Antimicrobial Stewardship Program) —その現状と課題—

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症部門

二木 芳人

わが国の薬剤耐性菌対策は、2016年に政府がAMR対策アクション・プランを公表し、6項目の活動目標を掲げた時から、各方面で活発に取り組まれるようになり、特に抗菌薬適正使用に関してはAntimicrobial Stewardship Program (ASP)の推進を軸に、抗菌薬使用量の縮減などの成果目標も提示したうえで、官学夫々で積極的な取り組みがなされている。

このうち厚生労働省は外来での抗菌薬の適正使用を推進するべく、広く一般に向けた取り組みとして抗菌薬の乱用を防ぐための様々な教育・啓発活動を行い、また、外来処方医をターゲットとした取り組みとしては「抗菌薬適正使用の手引き」を公表して、主に急性感染症における不適切な抗菌薬処方を減らすための啓発活動を行っている。前者はそれなりの効果を揚げつつあるものと考えられるが、後者については現場の処方医との意見交換の上、若干の修正が必要かと考えられている。

感染症及び化学療法関連の8学会は、共同で院内感染のセッティングにおける我が国独自のASPの在り方を提言し、さらに実践のためのガイダンスも作成し公表してきた。この内容は、平成30年度の診療報酬改定においも議論され、抗菌薬適正使用支援加算100点の新設に結びついたものと考えられる。2018年4月からはそれぞれの医療機関が本加算を得るべく、ASPの活動を開始している。

わが国においてASPを実践するうえで、当初から懸念されていたのは現場で活動する専門職の不足である。事実、多くの加算取得施設でも従来のInfection Control Team (ICT)に加え、Antimicrobial Stewardship Team (AST)を別個に立ち上げる人的余裕はなく、兼務、兼任に頼らざるを得ない状況である。しかし、この点はASP先進国の欧米でも大きな差はなく、やはり人員不足に様々な工夫をしながら対応しているのが現状である。我が国のASPの実践においては、我が国独自の工夫、例えばITの活用や地域の細やかな連携などを考えていくべきであろう。

いずれにしても、2018年はわが国におけるASP元年であり、今後取り組むべき課題を明確にし、官学に産も加えた協力体制を確立し、わが国ならではのシステムを構築していかなければならないと考えている。

### 2. 当院における AMR 対策の取り組みと課題

富山大学附属病院感染症科

山本 善裕

「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」には6つの柱がある。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. 国際協力である。その成果目標として2020年までにヒトの抗微生物剤の使用量と主な微生物の薬剤耐性率

の低下への目標値を提示している。これらの中で特に、日常診療において心掛けていかなければならないのは、感染予防・管理に目を配り、抗菌薬の適正使用を心掛けていくことだと考える。感染予防・管理がうまくいけば、耐性菌を含む微生物の伝播が抑制される。それだけで感染症の発症を減らし、抗菌薬の使用を少なくすることが可能である。

わが国では2018年4月より抗菌薬適正使用支援加算が算定できるようになったため、院内感染対策チーム (Infection Control Team: ICT) と同様に、抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team: AST) が組織されるようになった。医師・薬剤師・検査技師・看護師による多職種チームであり、抗菌薬による治療の開始から終了まで継続的に各診療科の主治医を支援していくことが理想的な役割である。

ASにおける介入プロセスとしては、まず介入対象を決定することである。我々は広域抗菌薬の届出例、血液培養陽性例、耐性菌検出例、抗菌薬長期処方例に加えて、特定患者集団として、主に外科系の重症例・難治例に積極的に介入している。この積極的な介入のために、我々は24時間365日連絡可能なホットラインを院内に掲示し、朝8時から各病棟を回診し、さらに主科の希望があれば患者を感染症科へ転科できるようにしている。これにより抗菌薬選択時点でのコンサルテーションが増加してきていると共に、プロセス指標としての血培複数セット実施率、de-escalation率も上昇している。更には、アウトカム指標としての敗血症院内死亡率も明らかに低下してきている。

一方、課題も明らかになった。2016年のカルバペネム系抗菌薬の使用量が全国の大学病院と比較するとかなり多い状況にあった。この原因を解析したところ、ASTにコンサルトが少ない二つの診療科で明らかに使用量が多いことが判明した。現在、AST加算を「錦の御旗」に、対象診療科に対してモニタリングとフィードバックに力を入れているところである。

### 3. 薬剤師から見た AMR 対策と抗菌薬適正使用へのアプローチ

東京大学医学部附属病院薬剤部

高山 和郎

遅々として進まなかった抗菌薬適正使用が大きく進もうとしている。感染対策が医療法において必須である指針の一つとされ、診療報酬上では感染防止対策加算の新設を機にICTの活動が組織的な取り組みとして広く認知され進められている。診療報酬において抗菌薬適正使用推進にかかわる業務も規定されていることから、各施設において様々な切り口での抗菌薬適正使用に関わる活動が行われてきた。また、近年、薬剤耐性菌問題が国際的に大きく取り上げられ、2016年に策定された本邦のAMR対策アクションプランでは、設定された2020年まで成果指標に向けた取り組みが国をあげて進められている。

6分野の目標が掲げられたAMR対策アクションプランにはICT薬剤師のみでなく、すべての薬剤師がかかわる

べき4つの戦略があると考え、①国民に対する薬剤耐性の知識、理解に関する普及啓発・教育活動の推進、②関連分野の専門職等に対する薬剤耐性に関する教育、研修の推進、③医療、介護における感染予防・管理と地域連携の推進、④抗微生物薬の適正使用の推進。いずれの戦略もすべての薬剤師が実践すべき基本的スキルであり文化とすべきであろう。加えて、2018年4月の診療報酬改定により抗菌薬適正使用支援加算が新設され、抗菌薬適正使用推進の動きがさらに強まった。これにより、抗菌薬適正使用支援チーム（AST）を組織し、体制強化を図った施設もあるが、ASTを組織できない施設も多い。ICTやAST活動が拡大してきた現在においても感染関連チームがなすべきことは多岐にわたり、施設によって抗菌薬適正使用に関わる事ができる職種や時間には制限がある一方で、その中でもしっかりと抗菌薬適正使用を推進していく体制整備が求められている。感染症専門医はいないがICTの医師はとても協力的、薬剤師は他の業務が多忙でICTラウンドしか参加していない、検査技師は動いてくれる、看護師は専従になっているなど様々な施設環境が存在する。限られた人的資源でいかに取り組んでいくか、業務の効率化や組織の整備とともに教育と人材育成、多職種間あるいは薬剤師間の連携も大変重要であろう。

抗菌薬適正使用をどのような切り口でどこまで行えば良いのだろうか。プロセス指標やアウトカム指標、実施すべき項目のチェックリストさらには抗菌薬使用量集計マニュアルなど様々なサポートツールが公的機関、学術団体、有識者などから発信されている。抗菌薬適正使用に医師、薬剤師、看護師、検査技師の総力戦で取り組むために必要な事を今一度ここで整理し、薬剤師の視点からの様々なアプローチを提示したい。できている施設もできていない施設も、皆様の施設における明日からの抗菌薬適正使用推進の一助となれば幸いである。

## New Drug Symposium 1 : CDI の疫学, 病態, 診断, 治療の最新の話

### 1. CDI の疫学, 病態

東邦大学医学部臨床研究支援センター<sup>1)</sup>, 東邦大学医学部微生物・感染症学講座<sup>2)</sup>

吉澤 定子<sup>1)2)</sup> 館田 一博<sup>2)</sup>

*Clostridioides (Clostridium) difficile* (*C. difficile*) 感染症 (CDI) は、抗菌薬関連腸炎の原因としてその増加が注目されている。2002年以降欧米を中心として流行している強毒株 (BI/NAP1/027 株) は、トキシン A, トキシン B に加えて、第3の毒素 (バイナリートキシン: CDT) を産生し、死亡率は6~7%と報告<sup>1)</sup>されたため、2013年には米国疾病管理センターにより全世界的に脅威となる感染症に位置づけられた。*C. difficile* は偏性嫌気性の芽胞形成性グラム陽性桿菌で、周鞭毛を持ち液体培地では運動性を有す。1935年に健常新生児の糞便から初めて分離され、その後1978年に抗菌薬関連の偽膜性大腸炎の原因菌として報告<sup>2)</sup>された。健常人の保菌率は2%程度とされるが、

日本人における本菌の腸管内保有は7.6%程度に認められたとの報告がある。入院患者では保菌率は上昇し、医療機関におけるアウトブレイク等の状況では50%に及ぶ場合もある。欧米ではCDI患者数が増加し、特に市中感染の頻度の増加が報告<sup>3)</sup>されている。その一因として、食肉等の食品を介した*C. difficile*の伝播の可能性が指摘されており、欧州で増加しているリボタイプ078株は、仔牛や豚などの家畜から高頻度で分離されることが報告<sup>4)</sup>されている。その遺伝子型は、ヒト由来株と高い相同性を示すことが明らかとなっている。また、愛玩動物の腸管にも*C. difficile*の定着が確認されている。日本では、強毒株の報告は散発的にみられるのみであり、CDIの発症率も0.8~4.7例/1万患者日程度とされ、米国の7.4例/1万患者日に比較して低い傾向にある。2017年に日本化学療法学会が報告したCDI“1日”多施設共同研究では、全国の感染症拠点病院97施設における1日の下痢便を対象とした“One day survey”が行われ、迅速診断法ではGDH陽性が23.3% (134/574株)、toxin-A/B陽性が7.7% (44/574株)であった。迅速toxin-B遺伝子検査では、14.8% (85/574株)が陽性を示したが、欧米で問題となっているbinary毒素遺伝子が検出された検体は0.9% (5/574株)のみであった。また、抗菌薬の投与歴がない症例においてもCDIの発症がみられていた。強毒株のBI/NAP1/027株は、制限酵素処理 (REA) による分類でグループB1, パルスフィールド電気泳動 (PFGE) による分類でNorth American pulsed-field type1 (NAP1), PCRリボタイピングで027型を示すことから“BI/NAP1/027株”と呼ばれている。リボタイプは疫学的に異なる分布を示すことが知られており、海外では017, 019, 023, 027, 033, 078, 126, 176, 244の報告が多いが、日本では018, 001, 014, 002, 017, 369の報告が多い。リボタイプ027及び078は欧米においてアウトブレイクを起こすことが報告<sup>5)</sup>されているが、日本で観察されるアウトブレイクではリボタイプ018が多く、リボタイプ027及び078によるアウトブレイクは認められていない。今後は、日本におけるCDIの疫学を継続的に正確に把握するためにも、網羅的及び包括的な疫学調査の実施が望まれる。

(文献)

1) McDonald LC, et al. : An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8 ; 353 (23) : 2433-41

2) Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978 ; 298 : 531-4.

3) C CK, G BJ. Biology of *Clostridium difficile* : Implications for epidemiology and diagnosis. *Ann Rev Microbiol* 2011 ; 65 : 50

Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, et al. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infec-

tion. J Antimicrob Chemother 2008 ; 62 : 388-396.

4) Goorhuis A, Bakker D, Corver J, et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. Clin Infect Dis 2008 ; 47 : 1162-1170

Hensgens MPM, Keessen EC, Squire MM, et al. *Clostridium difficile* infection in the community : a zoonotic disease? Clin Microbiol Infect 2012 ; 18 : 635-645.

Bakri MM, Brown DJ, Butcher JP, Sutherland AD. *Clostridium difficile* in ready-to-eat salads, Scotland. Emerg Infect Dis 2009 ; 15 : 817-818.

5) Clements AC, Magalhaes RJ, Tatem AJ, Paterson DL, Riley TV. *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 : assessing the risks of further worldwide spread. Lancet Infect Dis 2010 ; 10 : 395-404.

Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2005 ; 353 : 2442-2449.

Goorhuis A, Bakker D, Corver J, Debast SB, Harmanus C, Notermans DW et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. Clin Infect Dis 2008 ; 47 : 1162-1170.

## 2. CDIの診断

名古屋市立大学大学院医学研究科<sup>1)</sup>, 名古屋市立大学病院感染制御室<sup>2)</sup>

中村 敦<sup>1)2)</sup>

近年の欧米を中心としたCDIの重症例の増加, 医療関連感染に係る医療費の増加が懸念されるようになり, 迅速かつ確かなCDIの診断・治療, 感染対策の遂行がますます重要になってきている。日本化学療法学会/日本感染症学会により2018年に刊行された「*Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドライン」(以下, CDI診療ガイドライン)では, CDIを24時間以内に3回以上もしくは平常時よりも多い便回数の下痢を生じ, 便のCDI検査で毒素陽性もしくは毒素産生性 *C. difficile* を認めるか, 内視鏡検査で偽膜性腸炎像を認めるものと定義しているが, 健常者の1割程度は消化管に *C. difficile* を保有しており, *C. difficile* を検出したことが必ずしもCDIであると判断することはできない。CDIの発症には患者自身の内的要因と周囲環境などの外的要因の両者が密接に関与しているため, *C. difficile* を検出した場合にはリスク因子の有無や症状, 検査結果から総合的に判断する必要がある。

CDIの診断ではイレウス症例などの例を除き, 基本的に下痢症状を有する患者を対象として検査を実施する。便検体の客観的指標としてブリストル便スケールを用いた評価が推奨されており, スコアが5点以上すなわち軟便または泥状, 液状の下痢検体を検査に提出するようにして, 過

剰診断につながらないようにすることが重要である。逆に検査結果の偽陰性を回避するためには, 検体を提出する際に検査室へ *C. difficile* の検出を目的としていることを伝えることも大切である。芽胞形成性偏性嫌気菌である *C. difficile* の特性を利用し, アルコール処理と選択培地を用いて嫌気培養検査を行なう。ただし培養検査は菌の検出までに日数を要し治療や感染対策を速やかに開始するのに適していないこと, 検出菌の病原性の有無を他の検査法で確認する必要があるため, 近年は糞便中の *C. difficile* の抗原 (GDH) や毒素, またその両者を迅速に検出するキットが広く用いられている。この検査法は短時間で検査結果が判明するものの, 毒素の検出感度が低く *C. difficile* の病原性を過小評価するおそれがある。そのため迅速診断キットで抗原陽性かつ毒素陰性の場合には, 毒素遺伝子検査を進めるか, 培養検査で培養されたコロニーを迅速診断キットで再度検索して毒素産生性を確認することが推奨されている。

感度・特異度が高い迅速診断法として便中毒素遺伝子検査法 (NAAT) が開発され, 欧米で広く用いられている。最近わが国でも2種類のNAAT試薬が承認され, 保険適用を取得して臨床現場で使用可能となる日が待たれている。NAATの課題として検査費用が高くなる可能性が懸念されていること, 免疫不全患者など *C. difficile* の定着率が高い患者の非CDI下痢症などでの偽陽性に留意する必要がある点が挙げられる。CDI診療ガイドラインでは, CDIのアウトブレイクが発生しているなどにより迅速な判断が求められる場合を除き, はじめからNAATを実施するのではなく酵素抗体法による毒素・抗原迅速検査で抗原陽性, 毒素陰性を示した場合に実施することを推奨している。

これまでCDIの診断において重症例, 難治例, 再発例の定義は明確ではなかった。欧米の基準で重症度を評価した場合, 高齢者が多いわが国のCDI患者は重症と判定され, しばしば臨床評価に合致しない例がみられる。CDI診療ガイドラインでは現時点で推奨できる重症度分類はないとしており, 日本の現状に合ったCDIの重症度判定基準が必要である。難治例についても海外の文献では標準治療の失敗例, 重症例, 重篤な合併症の併発例, 繰り返す再発例などを対象に解析され, 明確なコンセンサスは得られていない。今回のCDI診療ガイドラインではわが国独自の難治例, 再発例が定義された。このような統一された定義に基づいた臨床像の解析を積み重ねることにより, わが国のCDIの実情が明らかになってくることを期待したい。

## 3. CDIの最新の治療

東京医療センター総合内科

森 伸晃

これまでCDIの治療薬は, Metronidazole (MNZ) と Vancomycin (VCM) の2剤だけであったが, 近年抗CDI薬や非薬物療法である糞便移植療法 (FMT) など新規治療法の開発や臨床試験が行われるようになり, その成果が

報告されている。日本では CDI に関する薬剤として新規に Fidaxomicin (FDX) (治療薬) と Bezlotoxumab (再発予防薬) が使用できるようになった。

FDX は第 3 の抗 CDI 薬として位置付けられ、すでに米国や欧州では使用されている。日本では 2018 年 10 月より使用できるようになった。マクロサイクリック系抗菌薬で RNA ポリメラーゼによる転写を阻害し、経口薬で腸管からはほとんど吸収されず、*Bacteroides* 属などのグラム陰性菌や嫌気性菌に対する活性は低く、狭域なスペクトラムを特徴としている。また芽胞形成を抑制するという MNZ や VCM にはない効果が報告されている。第三相試験では、VCM と比較して治癒率において非劣勢を示し、低い再発率と高い治癒維持率を示した。FDX と VCM, MNZ の 3 剤の比較を行ったシステマティックレビューでは、FDX は VCM, MNZ それぞれに対してオッズ比 (95% 信頼区間), 0.47 (0.34~0.65), 0.42 (0.18~0.96) であった。日本で行われた臨床試験では、治癒維持率は当初設定した非劣勢マージンには達していないが、FDX の治癒維持率 (67.3%) は VCM (65.7%) を上回る結果であった。FDX の再発率 (19.5%) は VCM (25.3%) よりも低かった。一方高価であることが指摘されているが (日本での薬価 7887.60 円/日)、費用対効果に関するシステマティックレビューでは FDX は VCM と比べて費用対効果が高いことが報告されている。日本の CDI ガイドラインでは、FDX は再発例で使用が考慮される位置づけとなっている。

その他にもいくつかの新規抗 CDI 薬に関する臨床試験が行われている。これらの薬剤は共通して経口抗菌薬であり、腸管からはほとんど吸収されず腸管内で高濃度に達するという特徴を有している。これらの中で第三相試験が終了しているのは surotomycin と cadazolid である。surotomycin はダブトマイシンに類似したカルシウム依存性の細胞膜の脱分極を促す半合成のリポペプチドであり、トキシンや芽胞に対する効果はないが、Time killing assay にて MNZ や VCM と比較して殺菌性があることが示されている。しかしながら 2 つの第三相試験のうちの 1 つで非劣勢を示せなかったため、メルク社は surotomycin の開発中止を決定している。cadazolid は、フルオロキノロンを中心にオキサゾリジノ環が周囲を取り囲んでいる構造をし、タンパク合成阻害により、トキシン A とトキシン B や芽胞形成を阻害する。バンコマイシン耐性腸球菌やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌や嫌気性菌に対しても活性をもっている。2 つの第三相試験の結果は、学会発表されそのうち 1 つの試験で VCM に対して非劣勢を示した。その他にも ridiazole, LFE571, ramoplanin, CRS 3123, DA-2969b, NVB302, ThuricinCD, Lactin3147, Aurano-fin, Acyldepstipeptide など複数の薬剤の研究がすすめられている。またすでに他の微生物に対して効果を認めている fusidic acid や rifaximin, tigecycline, nitazoxamide などの CDI に対する臨床試験も行われている。

近年糞便移植法 (FMT) が注目され、特に再発患者に

おける高い治療効果が報告されている。しかしながらドナーの選択や投与量、投与経路、長期安全性など、一般化されるにはまだ課題が残されている。FMT に関連して腸内細菌叢の多様性に注目が集まり、RBX2660 (標準化した腸内細菌叢の懸濁液) や SER109 (精製した Firmicutes の芽胞) などの生菌製剤の有用性についても報告されている。

ここにあげた治療薬の候補となる薬剤以外にも、予防に関連する薬剤など CDI に対する薬剤の研究開発が行われている。一方で日本の CDI に関する疫学は十分でなく、既存薬ではどのような問題があるのかなどを考慮した上で使用法を検討する必要がある。

## New Drug Symposium 2: インフルエンザウイルス感染症治療を考える—2018/2019 シーズンを踏まえて—

### 1. 抗微生物薬の適正な使用と適正な効果指標について 佐賀大学医学部国際医療学講座

青木 洋介

抗菌薬に期待することは、病原菌の増殖抑制あるいは殺滅である (直接効果)。解熱、白血球や CRP の低下、あるいは肺炎における浸潤影の消失等の臨床的改善は、病原菌が抑制されたことによる生体の反応を介した二次的 (間接的) 効果である。直接効果が速やかに発現されても、病態や重症度、あるいは合併症に規定される患者個体差により、臨床的改善の程度と速さには差が生じ、臨床的効果が顕著であるとも限らない。即ち、医師間での薬効評価の解離に繋がる。これは、医師が抗菌薬の間接効果指標で薬効を判断しているからに他ならない。尿培養あるいは血液培養で分離された原因微生物が消失すれば、その薬剤の効果があることは歴然とする。

INSTI など HIV 治療薬の効果指標も HIVRNA コピー量である。CD4 陽性リンパ球数でさえ、併用薬剤等による骨髄抑制等の影響を受け得ることはよく知られており、また、効果判定において考慮されている。

ところが、インフルエンザ治療薬の直接効果指標である viral shedding の低下は保険適用内の診療では確認することができない。全ての抗インフルエンザ薬の治療効果は、「咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感等がどの程度、どのように早期に改善したか」で判定されているが、いずれも間接的指標で代替されていることを銘記しておきたい。

塩野義製薬株式会社により開発されたバロキサビル・マルボキシル (ゾフルーザ) はインフルエンザウイルスの RNA 転写活性を阻害する薬剤であり、これまでに汎用されてきたノイラミニダーゼ阻害薬に比べてウイルス量排出の抑制効果において明らかに優れていることが既に報告されている (NEJM 2018, 379)。これに加えて、間接指標としての臨床的効果の発現においても先行薬と同等であることは、本薬剤の有用性を明確に示している。

これまでの臨床試験で、本剤の作用点であるウイルス側の標的タンパクのアミノ酸変異が一定の頻度で出現すること

が確認されている。しかし、本剤投与後の臨床的効果発現が比較的緩徐であっても、このアミノ酸変異による低感受性化に直結させない用心深さが必要である。先に述べたように、抗インフルエンザ薬の臨床効果の全てが間接的薬効指標であるからである。即ち、改善経過が緩徐であっても、あるいは例え治療経過中に発熱を認めても、それがインフルエンザウイルスの本剤への低感受性化によるものであるかについては、ウイルス学および分子生物学的検査による検証により判断されなければならない。

薬剤耐性化を想起・認識しようとする視点は必要であるが、その一方で、臨床経過をこの観点に直結させてしまう誤認 (focusing illusion) に陥らないよう留意するべきである。

最後に、“抗微生物薬の適正使用”の意味を確認しておきたい。

ウイルス感染症による風邪症候群に対して抗菌薬を処方することは推奨されない。しかし、ウイルス感染症に対する抗ウイルス薬の投与をこれと同等に忌避する慣習が医師側にあるとすれば、それは患者利益の観点から見直しが必要である。また、インフルエンザは self-limiting であるとの考えも健常成人を対象とした場合の通念である。基礎疾患を有する患者や高齢者の診療においては、抗インフルエンザ薬の処方閾値を低くすると同時に、合併症の発症や基礎疾患の悪化を想定した患者診療に切り替えることが求められる。特異的治療薬を投与せずに患者病態を悪化させることがあってはならない。

## 2. 抗インフルエンザ薬の選択について—薬剤のウイルス動態・免疫・家族内感染に及ぼす影響を考察する—

廣津医院

廣津 伸夫

インフルエンザの新薬として、2018年に世界に先駆けて、既承認薬と異なる新しい作用機序を持つパロキサビルマルボキシル (BV) が日本で発売された。治験 II および III 相において、薬剤の安全性とともに、薬剤投与後のウイルス力価が既存薬に比べ、大幅に低下することが確認されたことにより、BV は既存のノイラミニダーゼ阻害剤 (NA 阻害剤) 4 剤に加わり、インフルエンザ診療に新たな選択肢が増えたこととなった。

そこで、抗インフルエンザ薬を選択するにあたり、考慮すべき点を、既存の NA 阻害剤のウイルス動態、治療患者の免疫応答、および家族内感染に及ぼす影響に関する研究結果を顧みることにより考察する。

2013 年から 2015 年の 2 シーズンにわたり、4~12 歳の小児患者 123 名を対象としてペラミビル (PV)、オセルタミビル (OV)、ザナミビル (ZV)、ラニナミビル (LV) の NA 阻害薬 4 剤の比較試験を、ワクチン接種の有無、年齢 (7 歳以上/7 歳未満) を割合調整因子としてランダム化して行った。治療後のウイルス力価の推移と抗体価の動態の相関性を検討し、さらに、両者に対する患者の背景因子 (ワクチン接種歴、罹患歴、家族の感染歴) への影響や、治療

後のウイルス動態が家族内感染に及ぼす影響を合わせ検討し、下記の結果を得た。

1. NA 阻害剤 4 剤の使用後のインフルエンザウイルスの消失時間を比較したところ、PV では投与 3 日後には 80% の症例で消失し、他の NA 阻害剤より 1~2 日間消失時間が短かった。

2. インフルエンザに罹患した症例の治療前抗体価をワクチン接種後の有無、接種回数に関して、過去に同型インフルエンザの感染既往がある群 (既往有) と感染既往がない群 (既往無) とで比較検討した。接種が無い場合、既往有と既往無の抗体価に差はなかったが、ワクチン接種を行った群では、既往有が既往無より抗体上昇する割合は多かった。

3. 治療前の HI 抗体価のウイルス残存時間への影響を観察したところ、HI 抗体 40 倍未満に比べ 40 倍では残存時間は短縮するが、さらなる HI 抗体価の上昇は、残存時間の短縮に影響しなかった。

4. ウイルスの残存時間が短いと治療後の HI 価上昇の程度は小さかったが、いかなる薬剤を使用しても、HI 抗体価は 40 倍以上に上昇した。これより、抗体産生への薬剤の影響は、治療前の十分なウイルスによる抗原の存在に比べ些細であることが示唆された。

5. 過去に罹患の既往があると免疫応答は早く、薬剤のウイルス減少効果に相乗的に働き、ウイルス消失は既往無に対し、有意に早かった。薬剤別で検討したところ、薬剤プロファイルの違いを反映したウイルス動態が認められ、PV の場合、免疫応答を待つまでもなく、ウイルスは減少した。

6. さらに、2010 年から 6 シーズンに渡りウイルス型・亜型別に家族内感染率を薬剤別に検討した。家族内において初発感染患者の発症 24 時間後から 7 日までの 2 次的発症を家族内伝播と定義し、H1N1pdm, H3N2, および B 型の計 1807 名を index 患者として薬剤投与を行い、家族内への感染率を調査した。影響因子 (年齢、治療開始までの時間、ワクチン接種歴) にて調整を行った結果、A 型では PV と ZV が OV に比し有意に家族内感染率が低く、B 型では ZV と LV が、OV に比し有意に感染率が低かった。また B 型は A 型より 1~2 日遅れて感染する傾向が認められた。

以上、既存の NA 阻害剤のウイルス動態を中心に、臨床における免疫応答や家族内感染に関して述べた。

一方、BV は、治験において、単回経口投与の利便性と、高い有効性と安全性が確認されたが、既存薬から得られた知見から、この薬剤の特徴である早期の抗ウイルス消失効果が、免疫応答の惹起に影響することはないと思われ、早いウイルス消失は、ウイルス伝播を抑制する効果にも期待できると考えられた。

以上、既存薬使用時のウイルス動態を述べるとともに、このインフルエンザシーズンにおける BV の臨床経験を加え、抗インフルエンザ薬の選択について考察する。



### 3. Antiviral (Antiflu) stewardship を考慮したインフルエンザ治療の重要性

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

三嶋 廣繁

バロキサビル・マルボキシルは、新規作用機序を有した抗インフルエンザウイルス薬であり、2018年2月に世界に先駆けて日本で承認、2018年3月に薬価収載・発売され、米国でも2018年10月に承認された。本薬はインフルエンザウイルスに特異的な酵素であるキャップ依存性のエンドヌクレアーゼの活性を選択的に阻害し、ウイルスの転写反応を妨げることでインフルエンザウイルスの増殖を抑制する。各種非臨床薬効試験において、既承認薬よりも強い抗ウイルス作用が示され、ノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルスや鳥インフルエンザウイルス(H7N9, H5N1等)への効果も確認されている。近年、ウイルス効果の強い薬剤がインフルエンザ関連合併症の発症抑制、家族内伝播抑制などに効果があることが分かってきており、このような観点からも薬の使用を考えることも重要となってきた。これまで使用されてきたノイラミニダーゼ阻害薬についてはNA上のH275アミノ酸変異株、Cap依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬バロキサビルについてはPA上のI38変異株が確認されている。これらの変異株は各薬剤に対する薬剤感受性が低下することが判明しているため、このような変異株の流行状況には注意を要する。したがって、変異ウイルスを抑制することも重要な課題の一つであり、antiviral (antiflu) stewardship を考慮したインフルエンザ治療も考慮することも重要となっている。このような側面から、当施設では、以下の表に示すような抗インフルエンザ薬選択の参考基準を設定している。

#### New Drug Symposium 3 : MRSA 感染症治療のための新たな選択

##### 1. 皮膚軟部組織感染の診断とオキサゾリジノン系薬の特徴

兵庫医科大学感染制御部

中嶋 一彦, 竹末 芳生

皮膚軟部組織感染症の原因菌としてMRSAは常に念頭におく必要があり、手術部位感染で検出される *S. aureus* の約50%がMRSAとされる。皮膚軟部組織感染症に対してはMRSAガイドラインではバンコマイシン、ダプトマイシン、リネゾリド(LZD)が第一選択として示されているが、今回、新たに第二世代のオキサゾリジノン系薬であるテジゾリド(TZD)の使用が可能となった。本発表では皮膚軟部組織感染症の診断、オキサゾリジノン系薬の特徴について示す。

皮膚軟部組織感染症(SSTI)は感染の深さや外傷、術後などの感染の原因などから単純性と複雑性に大別される。また、米国のFood and Drug Administration (FDA)はacute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI)の概念を示している。これは小さな皮膚膿瘍および、壊死性筋膜炎、糖尿病足感染症、熱傷、慢性の創傷感染、咬傷などは除外したうえで、発赤、腫脹、硬結の面積が75cm<sup>2</sup>以上の面積を持つ蜂巣炎、丹毒、皮膚膿瘍、創感染と定義し、重症度が低く、切開などで自然に改善する可能性が高いものは除外したものである。この基準を皮膚軟部組織感染に対する抗菌薬の評価を行う際のエントリー基準として示している。TZDとLZDを比較する2つのRCTはABSSSIの基準が用いられている。

第一世代のオキサゾリジノン系薬であるLZDは、バイオアベイラビリティが100%、タンパク質結合31%、有効性の指標は血中濃度時間曲線下面積/最小発育阻止濃度(AUC/MIC)  $\geq 100$ とされる。また、炎症皮膚への移行は炎症性滲出液へのリネゾリドの透過性は104%であったと報告されている。一方、TZDは、82.6%とLZDと同等の高いバイオアベイラビリティを有するが、蛋白結合率は84.6%と高値である。

TZDの効果はAUC/MICと関連するとされる。TZDの皮膚軟部組織への移行を検討した報告では、TZDを200mg経口投与した場合、血漿中濃度時間曲線下面積と組織濃度時間曲線下面積の比で示される透過性は、糖尿病患者で1.1、健常人で0.8であり両群に有意な差はないとして

	A-1 群	A-2-1 群	A-2-2 群	B 群
適応患者	重症で生命の危険がある患者	生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断され、肺炎を合併している患者	生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断され、肺炎を合併していない患者	外来治療が相当と判断される患者
使用薬剤	ベラミビル (ラビアクタ) バロキサビル・マルボキシル (ゾフルーザ) オセルタミビル (タミフル)	ベラミビル (ラビアクタ) バロキサビル・マルボキシル (ゾフルーザ) オセルタミビル (タミフル)	バロキサビル・マルボキシル (ゾフルーザ) ペラミビル (ラビアクタ) オセルタミビル (タミフル) ラニナミビル (イナビル) ザナミビル (リレンザ)	ラニナミビル (イナビル) バロキサビル・マルボキシル (ゾフルーザ) オセルタミビル (タミフル) ザナミビル (リレンザ)

いる。

また、オキサゾリジノン系薬は抗菌活性以外に免疫モデュレーション作用が報告されており、LZDは末梢多核球からのIL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8などのサイトカイン誘導を抑制する報告がある。マウスのMRSA肺感染症モデルではTZDおよびLZDの投与群で共にTNF- $\alpha$ 、IL-6およびMIP-2の血漿濃度を有意に改善させている。さらに、抗毒素活性作用も報告されており、LZDでのMRSAからのPanton-Valentine leukocidine (PVL)産生を最小発育阻止濃度以下で抑制する報告や、TZDはウサギの*S. aureus*による壊死性肺炎のモデルでは、VCMによる治療より生存率が高く、 $\alpha$ 毒素、PVLの産生が有意に少ないとの報告がある。皮膚軟部組織感染症の治療においては、重症度や各抗菌薬の特徴を考慮し選択する必要がある。

## 2. Oxazolidinone 耐性 MRSA に有効な Tedizolid の基礎的特長

学校法人北里研究所北里大学感染制御研究センター

花木 秀明

テジゾリド (TZD) の投与形態はテジゾリドリン酸エステルであるが、腸管内や血中のリン酸モノエステル加水分解酵素 (Phosphatase) によって容易に活性本体の TZD にかわる。

TZD はリネゾリド (LZD) と同系統のオキサゾリジノン系誘導体であり、作用機序も LZD と同様のタンパク合成阻害を有す。結合場所も LZD と同様の 23S Ribosomal RNADomainV であるが、この結合様式には大きな差が認められる。LZD は G2505 に水素結合し A2451 と C2452 に疎水結合する。水素結合は強い結合であり、疎水結合は非極性部分が引き合う相互作用である。したがって、強い結合は 1 カ所しかない。TZD も LZD 同様に G2505 に水素結合し A2451 と C2452 に疎水結合するが、さらに A2451 と U2584 の 2 カ所にも水素結合する。つまり、TZD は合計 3 カ所の強固な結合がおこるため上記の DomainV にしっかり結合する。その結果、LZD よりも 4 倍～8 倍も強い抗菌力を示し、耐性菌出現率も 10 倍程度低く抑えられる結果となっている。さらに LZD 耐性 MRSA (LZD MIC 8～16 $\mu$ g/mL/7 株) に対して、TZD は 0.063～1 $\mu$ g/mL/7 株の MIC を示すことから、LZD 耐性 MRSA に対する抗菌力を維持しているデータとなっている。これは、先に述べた 23S Ribosomal RNA DomainV への水素結合数の差 (LZD : 1, TZD : 3) に起因すると考えられる。

また、近年増加傾向にある community-acquired MRSA (CA-MRSA) に対する LZD の MIC<sub>90</sub> が 4.0 $\mu$ g/mL にあるの対し、TZD は 0.5 $\mu$ g/mL と 8 倍もの活性増強が確認されている。さらに Vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA) や Vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA) に対しても十分な抗菌力が確認されている。

TZD の投与量は LZD の 1/6 であるが、作用機序に伴う抗菌力の増強によって臨床効果はほぼ同程度となっている

事は、TZD の大きな特長となっている。

## 3. Tedizolid (テジゾリド) の臨床効果と安全性

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

三嶋 廣繁

MRSA は医療関連感染対策において最も重要な多剤耐性菌の一つで、院内で分離される耐性菌として最も分離頻度が高いことが知られている。実際、医療現場での MRSA による医療関連感染は多く、さまざまな取り組みがなされているが、いまだに医療関連感染に占める割合が多いのが実状である。

2014 年に MRSA 感染症の治療ガイドラインが発刊され、MRSA 感染症の診断、治療といった分野での標準化も進んできているが、最近では、市中感染型 MRSA の増加、抗 MRSA 薬の耐性化など新しい問題も出てきている。また、わが国の多剤耐性 (AMR) 対策アクションプランでは 2020 年までに、黄色ブドウ球菌に占める MRSA の比率を 20% 以下にすることが目標に掲げられており、目標達成に向けて、手指衛生をはじめとする接触感染予防策の徹底などの取り組みがなされている。

2018 年 8 月に、新規オキサゾリジノン系抗菌薬である Tedizolid (テジゾリド) が上市され、MRSA 感染症を取り巻く環境は刻々と変化している。また、MRSA 感染症も複雑化する中で、患者ごとの疾患背景を考慮した診断や治療が期待されている。

Tedizolid (テジゾリド) は 2008 年に臨床開発が開始され、2014 年 6 月に米国において MRSA を含む *Staphylococcus aureus* 等のグラム陽性菌に起因する「急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症 (ABSSSI)」の適応を取得している。本邦では、国内第 III 相試験の結果を受け、MRSA を適応菌種として深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染の適応症を取得している。Tedizolid (テジゾリド) は MRSA に対する抗菌活性や組織移行にも優れており、海外第 III 相臨床試験において、リネゾリドとの非劣性が証明されている薬剤である。今回、その臨床成績を中心に、Tedizolid (テジゾリド) の特徴や今後の MRSA 治療薬の使い分けについて私見も含めて述べる。

### New Drug Symposium 4 : タゾバクタム/セフトロザン

#### 1. ESBL 産生菌/緑膿菌への新たな一手

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

柳原 克紀

グラム陰性菌感染症において、様々な耐性菌感染症が問題となっている。そのなかでも ESBL 産生菌は、市中、院内を問わず広く蔓延し、増加傾向を示す耐性菌である。特に腹腔内感染症や尿路感染症で分離頻度の多い、大腸菌や肺炎桿菌などで問題となりやすい。また、緑膿菌も、以前に比べれば各種薬剤の感受性は回復しつつあるものの、10～20% のカルバペネム耐性緑膿菌も報告されている。

また、これらの細菌による、特に中等症から重症の感染

症に対しては、 $\beta$ -ラクタマーゼ配合のペニシリン薬やカルバペネムが汎用されている。現行の注射用セファロスポリン薬ではすべてカバーするのが困難なことから、セファロスポリン薬の使用が減少しつつある。

タゾバクタム/セフトロザン (TAZ/CTLZ) は、抗緑膿菌活性を大幅に向上させた新規セフェム系抗菌薬「セフトロザン」に、ESBLを阻害するための $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤配合「タゾバクタム」を配合したCFPM, CZOP 以来の新規セフェム系抗菌薬である。本剤は各種ESBL産生菌ならびに緑膿菌に対しても高い感受性が確認されており、これらの菌種が疑われる腹腔内感染症や尿路感染症に対して高い有効性が期待される。

本講演では、タゾバクタム/セフトロザンの特徴について、薬剤感受性だけでなく、非臨床研究に基づくその他の特徴についても考察し、グラム陰性菌感染症に対する新たな治療選択肢としての可能性を紹介する。

## 2. 尿路感染症治療の新たな一手

兵庫医科大学泌尿器科・腎移植センター

山本 新吾

複雑性尿路感染症は、悪性腫瘍やカテーテル留置、神経因性膀胱などの基礎疾患を有した患者に起きる尿路感染症である。大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、緑膿菌などの多彩なグラム陰性桿菌や腸球菌、黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌が関与している。過去の頻回の抗菌薬治療により各種抗菌薬に耐性を示す菌が分離されることが多く、特にESBL産生菌およびキノロン耐性菌の増加が昨今報告されていることから注意が必要である。

タゾバクタム/セフトロザンはタゾバクタムを0.5g、セフトロザンを1.0g配合した $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬配合の注射用セフェム系抗菌薬であり、ESBL産生菌や緑膿菌に高い感受性を示すことが報告されている。複雑性尿路感染症を主に対象とした国内の第III相試験において、高い有効性を示し、また海外の第III相試験では、LVFX注と比較し非劣性を示したことから、その有用性が期待されている。

昨今、ESBL産生菌や緑膿菌を視野に入れた抗菌薬治療として、注射用ペニシリン薬やカルバペネム薬が汎用されているが、セファロスポリン系の抗菌薬の使用頻度は少なくなりつつあることから、複雑性尿路感染症に対する当薬剤の位置付けを“Collateral damage”を踏まえて論じていきたい。

## 3. 腹腔内感染症治療の新たな一手

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

三嶋 廣繁

消化管穿孔性腹膜炎、急性虫垂炎、急性胆嚢炎などは、市中感染型腹腔内感染症と定義される。これに対し術後感染などによって引き起こされるものは医療関連感染型とされ、しばしば耐性菌や真菌感染を併発することが知られている。これら腹腔内感染症の原因菌としては、主に大腸菌、腸球菌、クレブシエラ属、エンテロバクター・シトロ

バクター属、緑膿菌、バクテロイデス属に代表される嫌気性菌が挙げられる。また、術後感染症では、腸球菌、緑膿菌および弱毒性グラム陰性桿菌などの薬剤耐性菌の頻度も高いことが報告されている。

腹腔内感染症治療の抗菌薬選択においては、主要なグラム陰性桿菌及び嫌気性菌に対する感受性に留意する必要がある。特に、大腸菌や肺炎桿菌などにおいては、最近ではESBL産生菌の分離頻度増加が多くのサーベイランスにおいて報告されており、初期治療薬を検討するうえで重要な因子となってきている。さらに、術後感染や胆道感染の場合は、患者の状況により緑膿菌のカバーも必要となる症例もある。

TAZ/CTLZは緑膿菌への活性を高めたセフトロザンに $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対応するべくタゾバクタムを加えた製剤であり、臨床試験では抗嫌気性菌薬メトロニダゾールとの併用によりMEPMと非劣性を示したことから、海外においてはすでに腹腔内感染症に使用されている。今回、国内第III相臨床試験の結果を踏まえて、当製剤の日本での位置付け及び可能性について言及する。

### ワークショップ1: Accepted Paper Session

#### 1. 肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症に関する臨床研究で学んだこと

国立感染症研究所ハンセン病研究センター感染制御部<sup>1)</sup>、慶應義塾大学医学部呼吸器内科<sup>2)</sup>、同感染制御センター<sup>3)</sup>

朝倉 崇徳<sup>1)2)</sup>長谷川直樹<sup>3)</sup>

肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症は慢性進行性の難治性感染症である。演者はこれまで大きく分けて2つの視点から肺NTM症に対する臨床研究にチームの一員として取り組んできた。

1つ目は健康関連QOLを含めた前向き観察研究を行い、構築した院内データベースを用いた研究である。肺NTM症が感染症であるにも関わらず慢性疾患であることに着目し、既に他疾患で用いられている手法を参考に健康関連QOLを用いたことが新規性につながった。具体的には肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症におけるSF-36の低下と関連因子 (Asakura T et al, *Respir Res.* 2015) ・慢性緑膿菌感染の影響 (Kamata H, Asakura T et al. *BMCPM.* 2017) ・アスペルギルス抗体陽性者の臨床的特徴 (Suzuki S, Asakura T et al. *Respir Med.* 2018) ・6分間歩行の健康関連QOLとの関連 (Yagi K, Asakura T et al. *BMCPM.* 2017)、高齢者肺MAC症における健康関連QOL (Asakura T et al. *IJTL.* 2018) を報告した。また、慢性閉塞性肺疾患で用いられている画像解析の手法を用いた胸部CTの解析により、肺MAC症における画像所見で空洞や浸潤影が重要であること (Asakura T et al, *Respir Med.* 2017)、脊柱起立筋の横断面積が予後と相関すること (Asakura T et al, *ATS* 2018) を示した。

2つ目は肺NTM症における比較的稀な事象に着目した。肺NTM症における気胸合併は臨床的に予後不良であ

ることを経験していたが、それまで18例のケースシリーズが最大であった。そこで複十字病院と共同研究を行い、69例の気胸を合併した肺NTM症を集積し、予後不良であることを示した (Ueyama M, Asakura T et al, *Medicine*. 2016)。また、手術療法は難治性の肺NTM症患者に対して限られた施設で行われているが、これまでは外科医の視点による報告が中心であり、長期予後に関しては不明であった。演者の指導医である長谷川直樹医師、聖隷横浜病院呼吸器外科の大内基史医師・早川信崇医師が術後も含めた長期の経過観察を行っていたため、外科切除術を施行した肺NTM症患者の長期再発・予後因子を明らかにした (Asakura T et al, *Clin Infect Dis*. 2017)。

これらの臨床研究を通じて、①チームとして臨床研究を行うこと、②臨床研究を行う上で日本の強みを活かして欧米と差別化すること、③他疾患を参考としながら研究に取り組むこと、④着目した事象に関する症例の集積、の重要性を学んだ。是非本ワークショップを通じて、今後の臨床研究をどのように行うべきか議論できれば幸いである。

## 2. 肺炎前向きコホートデータを使用して臨床研究を立案し論文化するまでの実際—初めての英語論文作成までの苦勞をふりかえる—

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科

伊藤 明広

臨床研究を立案し、論文化するまでの道のりは長く、様々な困難が立ちばだかります。まずは、どのような臨床研究を行うかを立案し、その後臨床研究を開始し患者を登録、研究結果の解析、解析結果を用いて論文化とおおまかにはこのような流れになると思います。

この中で、まずどのような臨床研究を行うか立案しないと何も始まらないため、今回は研究をどのように立案するか、そして最後にいかに論文化するかという点を中心に、私の実体験をもとにみなさんにお話ししたいと思います。

私は2009年4月に倉敷中央病院に赴任しましたが、それまでは英語論文を書いたことはありませんでした。その後、肺炎をはじめ呼吸器感染症での学会発表は多数行っていたつもりですが、そこから論文化まではなかなかできていない状況でした。その中で、私は2016年に初めて *Respirology* 誌に英語論文を出版することができました (Ito A, et al. *Respirology* 2016; 21: 1459-64)。内容は「市中肺炎の予後や初期治療予測にプロカルシトニン測定が有用である」というものです。この「プロカルシトニン (PCT)」について、当院に赴任するまでは実際測定したことがなく、当院赴任時もPCT半定量は即日結果が判明していましたが、定量は外注検査で結果が判明するまで数日間を要しておりました。そのため実診療でPCT測定結果をうまく活用することができていないのが現状でした。私は、このPCTが肺炎患者の抗菌薬中止の判断や予後予測等に有用であると欧州を中心に多数報告されているのを知り、また日本では肺炎患者のデータがほとんどなかったため、実際

にどれほどPCTが有用なのかと大変興味を持ちました。そして、今後必ず日本でもPCTの結果が即日判明し実診療に活用される日が来ると信じ、その時には日本独自のデータも必要であろうと考え、当院の肺炎入院患者においてPCTの測定を行って行きました。そして、測定患者数も増えていき、そろそろ論文化を行わなければならないということで論文化に取りかかることになりました。しかし、*Respirology* 誌に採択されるまでに2つの雑誌からrejectされ、実際に論文化するまでにはかなりの苦勞もありました。その後苦勞の甲斐がありなんとかacceptされるわけですが、accept後は今まで体験したことのないようなことがたくさん起こりました。海外の名前も知らない研究者からの論文の問い合わせがあったり、肺炎でのPCT測定の有用性についての英文での総説執筆依頼。そして、平成29年度の本学会の西日本地方会「感染症優秀論文賞」をいただくこともできました。

なかなか英語論文を書くことができなかった私でも出来ましたので、みなさんも必ず英語論文が書けるはずですよ。当日は、私が臨床研究をどのように立案しているか、英語論文作成にあたっての苦勞などをみなさんと共有させていただき、これから臨床研究を行って行きたい、英語論文を書いてみたいという先生方のモチベーションアップと実際の臨床研究立案や英語論文作成のヒントになれば幸いです。

## 3. 100年前の診療録を使用した観察研究—一手の届きやすい臨床研究の実践を目指して—

帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座<sup>1)</sup>、有隣病院<sup>2)</sup>、早稲田大学<sup>3)</sup>

間辺 利江<sup>1)</sup> 工藤宏一郎<sup>2)3)</sup>

感染症の臨床研究は、対象者自身が発症リスクになること、臨床的因子以外の背景因子 (社会経済、政策、歴史、生活習慣等) が疾患の発症・重症化リスクになる、という点で他疾患とは異なる。それ故、臨床研究のテーマは多岐に渡る。また、昨今EBMの定着と共に、質の高い研究への志向が高まり、自らの研究の敷居をあげる傾向がある。そこで、日常診療での様々な疑問を臨床研究へ展開・論文発表とする為、入手しやすいデータで、安価、比較的時間がかからない観察研究とその方法を示す。

我々の報告 “Markers of Disease Severity in Patients with Spanish Influenza in the Japanese Armed Forces, 1919-1920 (Kudo K, Manabe T, et al, *Emerg Infect Dis*. 2017)” を例にとる。これは当時、東京第一衛戍病院 (現、国立国際医療研究センター) に「流行感冒性肺炎」 (スペインインフルエンザ) で入院した470名 (内、死亡8名) の観察研究である。100年前の診療録は当時の軍医による毛筆書きで、そこからデータを収集した。つまり現代で言えば電子カルテからのデータ収集と同様である。異なる点は、現代データの研究は、日常臨床の疑問からまずはリサーチクwestions (RQ) を定義、収集データ (変数) を決定するが、100年前の診療録情報は限定している為、収集

可能なデータと、統計解析に耐えられる変数を考える必要があった。

“RQ”とは、日常の疑問をPICO (population ; intervention/exposure ; comparison ; outcome) に基づいて設計する。つまり“日常の疑問”が『スペインインフルエンザでは多くの死亡者が出たが、重症化の理由は何であったか』であると、RQでは『スペインインフルエンザで入院した患者の重症化に対するハザード比の高い因子』となり、より具体的な疑問として示す。次に設定したRQに対してFINERテスト (Feasible 実現可能性 ; Interesting 科学的興味深さ ; Novel 新規性 ; Ethical 倫理性 ; Relevant 必要性) を実施、パスすれば研究を開始できる。

本研究は重症 vs. 非重症の比較に基づくが、当時は肺炎の重症度分類法がないことを鑑み、生存者の重症度は入院日数を反映するとし、入院日数による3群間比較 ( $\leq 10$  日 vs. 11–20 日 vs.  $\geq 21$  日) とした。

PICOに従い、研究サイト、対象者、調査項目、統計解析方法等を1枚のシートに書き出すと研究の全体像が見え、計画書作成と後の論文作成がスムーズになる。本研究での調査項目は、患者の基本属性、臨床症状 (呼吸数、脈拍など)、異常肺音、高熱持続期間・入院期間等の疾患経過である。変数定義は、高熱を体温38℃以上、二相性熱型を高熱後に一旦解熱後再度の高熱を呈した場合、胸壁に気管支音の聴取は特異な異常肺音とした。更に、生存例をCOX比例ハザードモデルにて解析し、重症化リスク因子は入院時から6日以上の高熱持続、二相性発熱、最大呼吸数 $\geq 26$ /分、不連続ラ音であると推定した。

当時、画像診断、重症度分類、検査指標等がない等の歴史的背景を有するが、生存例の重症化は、ウイルス性肺炎の重症化と院内細菌感染 (細菌性肺炎) によるものと考察出来た。

日本で感染症診療に携わる多くの臨床家にとって、貴重なデータや経験の世界発信に寄与することを願う。

#### 4. 1 症例の経験を臨床研究へ

国立病院機構東京医療センター総合内科

森 伸晃

臨床研究を行い、論文を書くということの重要性を理解しつつも、臨床医が日々の業務を行う傍らそれらを実行するためにはいくつかの困難があります。私たちは、リネゾリド (LZD) 使用中に原因不明の乳酸アシドーシスをきたし亡くなられた1例を経験し、その症例がきっかけとなりLZDはバンコマイシンと比べて乳酸アシドーシスをきたしやすく、特に腎障害のある方で起こりやすいということを報告しました (Comparative analysis of lactic acidosis induced by linezolid and vancomycin therapy using cohort and case-control studies of incidence and associated risk factors. Eur J Clin Pharmacol 2018 ; 74 : 405)。本研究の立案から論文化までの過程を共有するとともに、その中で論文化までなし得た3つのポイントをあげたいと思います。

1つ目は症例を大事にするということです。日々の診療の中で自分が経験したことに起因するクリニカルクエスションは臨床研究を行うとても強い原動力になります。今回私たちが行った研究により、将来起こりうる有害事象を早期に察知し回避できる事例が増えるかもしれないという思いは研究を完遂させるモチベーションにもつながりました。2つ目は論文を書くことをイメージしながら臨床研究を始めることです。私自身、以前は学会の前に漠然とデータを集めて何かものが言えないかなということをやっていたのですが、ほとんど論文化につながりませんでした。論文化することを目的とした場合、逆算して研究を行っていくことで効率が良くなりました。つまり自分たちは何を言いたいのか、そのためには現在何がわかっている (現在のエビデンス)、何がわかっていないのか、ではそれをいうためにはどういうデータを集めれば良いかということを描画の段階で明確にしておきます。そうすることによって、院内の倫理審査委員会 (IRB) へ計画書を提出する時点で、論文のbackground, methodにあたる部分は書いてしまいます。そして結果が出ればresultを書き、先行研究や自分が明らかにしたいことも明確になっていますのでdiscussionも書けます。私たちの研究は、ECCMID (欧州臨床微生物感染症学会) にて発表を行いました。発表の時にはほぼ論文が完成してしまっていたので、ポスター作成もほとんど労力を要しませんでした。3つ目は、相談できる人を見つけること。近年は臨床研究を行うための書籍などもたくさんありますが、臨床研究を行ったことがあるメンターがいることで方向性の確認や論文のリバイスを受けた時のアドバイスなど受けることができます。また費用はかかりますが、英文校正会社に似たようなサービスを利用することができます。論文を書く作業は、ややもすると独りよがりになってしまいがちですが、客観的に適切なアドバイスができる人を見つけることは重要と考えます。

私たちができることは小さなことですが、臨床の疑問を解決するのは、臨床医に課せられた使命とも言えます。このワークショップを通じて一人でも多くの先生方が臨床研究を行うきっかけとなることを願います。

#### 5. 市中病院から継続してデータを発信するために一論文文化までの体験を共有する一

虎の門病院臨床感染症科

荒岡 秀樹

継続してデータを発信し論文化するためには、症例から得られる疑問点を適切に抽出し、それを研究的な視点でとらえる姿勢が大切と考える。1つの論文で主張できる新知見は、恐らく1つあるいは2つといった限られたものであり、それはOriginal articleであってもCase reportであっても同様である。

虎の門病院では、かなり以前より*Helicobacter cinaedi*の血液培養からの分離が多いことが、細菌検査技師の手により明らかにされていた。日本感染症学会総会・学術講演会 (2012年) の「症例から学ぶ感染症セミナー～症例の

疑問点から研究的考察へ」において *H. cinaedi* の症例を発表する機会をいただき、そこから多くの先生方のご協力を得て論文化につなげることができた。特に市中病院においては、1人で遂行できる研究はなく、周りの先生方とのつながりが非常に重要であることを実感した。

論文化するおおきな流れは、投稿→編集者による評価→査読者による評価→修正→受理、であるが、各ステップにおいてハードルが存在する。今回経験した一連の査読過程、指摘事項を解決するために取り組んだこと、うまくいったこと、うまくいかなかったことを、皆様と共有し、次に続く若手研究者・臨床家のお役に立つことが少しでもできれば幸いである。

1. Araoka H, et al. Risk factors for recurrent *Helicobacter cinaedi* bacteremia and the efficacy of selective digestive decontamination with kanamycin to prevent recurrence. Clin Infect Dis. 2018; 67 (4): 573-8. PMID: 29462291

2. Araoka H, et al. First evidence of bacterial translocation from the intestinal tract as a route of *Helicobacter cinaedi* bacteremia. Helicobacter. 2018; 23 (1). doi: 10.1111/hel.12458. PMID: 29218758

3. Imafuku A, Araoka H, et al. *Helicobacter cinaedi* bacteremia in four renal transplant patients: clinical features and an important suggestion regarding the route of infection. Transpl Infect Dis. 2016; 18 (1): 132-6. PMID: 26556588

4. Araoka H, et al. Clinical characteristics of bacteremia caused by *Helicobacter cinaedi* and time required for blood cultures to become positive. J Clin Microbiol. 2014; 52 (5): 1519-22. PMID: 24574294

## ワークショップ2：免疫学から切り込んだ感染症学

### 1. 自己炎症疾患/自然免疫不全症と感染症

産業医科大学小児科

楠原 浩一

自然免疫は、広義には異物に対して最初に応答する免疫システム全体を指し、マクロファージ、好中球、樹状細胞などの貪食細胞およびNK細胞などの細胞因子と補体などの液性因子からなる。これに対して、狭義の自然免疫は、病原体に特有で共通の構成成分 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) やダメージを受けた細胞や細胞外基質から放出される成分 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) などを pattern recognition receptors (PRR) と呼ばれる受容体を介して認識することにより、侵入してきた病原体や異常になった自己の細胞をいち早く感知し、抗原非特異的に迅速にそれらを排除する仕組みのことを指し、主に貪食細胞が担っている。本来、感染に対する生体防御として働くこの自然免疫が、内因性ブレーキの障害のため過剰に作動し、全身性の炎症を繰り返すのが自己炎症疾患である。一方、自然免疫の先天的な機能低下のために病原体の排除に至らず易感染性を呈するの

が自然免疫不全症である。前者では発熱エピソードの際の感染症との鑑別が、後者では合併する感染症の診断と治療がそれぞれ問題となる。

自己炎症疾患の中核をなすのは周期性発熱症候群であり、遺伝性 (家族性地中海熱, TNF 受容体関連周期熱症候群, 高IgD症候群など) と非遺伝性 (PFAPA [periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis] 症候群など) に分けられる。前者は、主に自然免疫経路を構成する分子をコードする遺伝子の変異で起こる。周期性発熱症候群では、周期的に (間隔はPFAPA症候群以外では不規則) 発熱のエピソードを繰り返すが、この際にCRP高値や白血球数増多、好中球増多など血液の炎症反応の上昇がみられ、細菌感染症の反復との鑑別を要する。血液の炎症反応が高値となる発熱を反復する症例において本症候群を臨床的に疑う所見としては、1) 発熱期間や随伴症状が毎回似通っている、2) 自然経過 (抗菌薬なし) で解熱する、3) 発熱発作の間欠期には症状がみられない (炎症反応は必ずしも陰性ではない)、4) 自己免疫や細菌感染症の証拠が得られない、5) 家族歴がある (とくに優性遺伝形式の遺伝性周期性発熱症候群の場合)、などが挙げられる。

2017年発表のInternational Union of Immunological Societies (IUIS) 分類では、自然免疫不全症として、(1) メンデル遺伝性マイコバクテリア易感染症、(2) 疣贅性表皮発育異常症、(3) (家族性) 重症ウイルス感染症、(4) (家族性) 単純ヘルペスウイルス脳炎、(5) (家族性) 侵襲性真菌感染症、(6) 慢性皮膚粘膜カンジダ症、(7) TLR経路の異常による易細菌感染症、(8) その他 (非造血組織における先天的生体防御因子の異常) が登録されている。この中で、(1) はIL-12/IFN- $\gamma$  axisを構成する分子群の異常によりBCG、非結核性抗酸菌、サルモネラ等の細胞内寄生菌に対する易感染性を、(4) はTLR3シグナル伝達に関与する分子群の異常により単純ヘルペスウイルス脳炎に対する易罹患性を、(7) に属するIRAK4欠損症、MyD88欠損症はTLR、IL-1RおよびIL-18Rの細胞内シグナル伝達分子の異常により侵襲性細菌感染症に対する易罹患性を、それぞれ呈する。

本講演が自然免疫という切り口から感染症を考えるきっかけになれば幸いである。

### 2. 生物学的製剤と感染症

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座

森 雅亮

小児期のリウマチ・膠原病は、現代でも不治の病とされ、発病の機構が明らかでない、治療方法が未確立、希少な疾病、長期の療養を必要とする、の4要素を満たす難病である。リウマチ・膠原病の病態は自己炎症・自己免疫を基盤とする全身性炎症性疾患であり、炎症学、リウマチ学における診断技術の著しい向上により、治療薬・治療法は目覚ましく進歩した。即ち炎症病態は早期診断・早期治療介入

の原則さえ貫けば臓器障害を成人期まで持ち越すことなく良好な予後を期待できる症例は少なからず存在する。それを可能にしたのは、生物学的製剤の登場であったと断言しても過言ではない。小児リウマチ領域ではこれまで本邦で6剤の生物学的製剤が承認されているが、特に抗リウマチ薬である、①トシリズマブ、②エタネルセプト、③アダリムマブ、④アバタセプト、⑤カナキヌマブが新たに小児適応を取得（すべて若年性特発性関節炎が対象）したことで、小児リウマチ診療は大きく変貌し、“CARE”から“CURE”の時代が到来したと、多くの診療医が実感できるようになった。

しかし、その反面炎症性サイトカイン（インターロイキン（IL）-1：⑤、IL-6：①、腫瘍壊死因子（TNF）- $\alpha$ ：②、③）あるいは細胞間シグナル（CD28を介した共刺激シグナル：④）を選択的に遮断するこれらの薬剤は、それらが本来有する人体の生理的役割をも抑制し得る、まさしく「諸刃の剣」であることも忘れてはならない。特に、これら生物学的製剤により、感染性微生物を駆逐する正常な免疫システムに破綻をきたすとする報告も数多く存在する。一般に、感染症が発症した場合には少なくとも一時的に生物学的製剤を中止すべきであるが、原疾患の病勢阻止に寄与している生物学的製剤をどのくらいの期間、どの程度の回復をみるまで中止するかは定まった基準がない。

ここでは、臨床現場で監視体制が重要視される代表的な感染症として、結核症、B型肝炎、深在性真菌症を取り上げ、その発症機序、実際の現状および予防を含めた対応策について纏めてみたい。

### 3. 免疫学より切り込んだ上気道感染症における宿主細菌相互関係

和歌山県立医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

保富 宗城

上気道感染症成立の第一段階は、外界から鼻腔に進入した病原微生物が鼻咽腔に定着し、鼻咽腔細菌叢を形成することから始まる。健常児においては、生後まもなく鼻咽腔にビリダンス連鎖球菌、非溶血性連鎖球菌、ジフテロイド、ナイセリア属などの病原性をもたない常在細菌叢が形成される。その後生後3カ月頃より肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスよりなる細菌叢が形成される。なかでも、肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスは上気道感染症の3大原因菌であり、これらの原因菌が上咽頭で増殖し、耳管を介して中耳腔に感染することにより急性中耳炎が、自然孔を介して副鼻腔に感染することで鼻副鼻腔炎が発症する。これらのことから、鼻咽腔における病原菌の伝播と定着は、上気道感染症の発症の基盤となり、宿主細菌相互関係の解明が重要となる。

本発表では、免疫学的側面からみた上気道感染症における宿主細菌相互関係について肺炎球菌感染症及び感染モデルを中心に、以下の項目に焦点を絞り発表する。

#### 1. 鼻咽腔における肺炎球菌の伝播と自然免疫

授乳仔マウスを用いた肺炎球菌の鼻腔伝播モデルを用いた検討では、仔マウス間の肺炎球菌の伝播にはTLRsを介した自然免疫が関与している。

2. 鼻咽腔への肺炎球菌定着における宿主細菌相互関係  
肺炎球菌の表面抗原PspAは、マウス鼻腔への肺炎球菌の定着と保菌に重要な役割を有しており、PspA欠損肺炎球菌株ではマウス鼻腔への肺炎球菌の定着が抑制される。一方、補体欠損マウスでは肺炎球菌野生型の鼻腔定着は増強される。これらのことよりPspAは補体の沈着を抑制することにより肺炎球菌の鼻腔への定着を抑制すると考えられる。

#### 3. 粘膜免疫を応用した肺炎球菌感染防御

肺炎球菌の表面抗原PspAを用い経鼻母体免疫あるいは舌下免疫により鼻腔に効率に抗肺炎球菌特異的IgA/IgG抗体が誘導されるとともに、肺炎球菌の鼻腔への定着が抑制される。

#### 4. 反復性中耳炎における原因菌特異的免疫応答

急性中耳炎を繰り返す病態である反復性中耳炎患児では、健常児と比較して原因菌に対する特異的IgG抗体価が低値を示す。一方、血清中IgG2抗体が低値の患児に対し、免疫グロブリンの補充療法を行うことで、急性中耳炎の反復が抑制された。これらのことから、宿主の低年齢に伴う免疫学的な未成熟が急性中耳炎の反復に繋がると考えられる。

感染症を考える上では、宿主病原菌相互関係、すなわち感染症が免疫応答と病原性のバランスの上に成立することを考えることが重要である。

### 4. 炎症性単球/マクロファージに着目した呼吸器感染症増悪メカニズムと治療戦略

東北大学大学院医学系研究科総合感染症学分野<sup>1)</sup>、  
仙台画像健診クリニック<sup>2)</sup>

青柳 哲史<sup>1)</sup> 佐藤由紀夫<sup>1)2)</sup> 賀来 満夫<sup>1)</sup>

急性肺傷害（ALI）と重症型の急性呼吸窮迫症候群（ARDS）は、肺の過剰な炎症と血管透過性亢進を特徴とする病態で、有効な治療法は少なく死亡率も高い。Influenza A virus（H5N1や2009H1N1pdm）、最近ではMERS corona virusなどの呼吸器感染症でARDSが主たる死亡理由であることから、特にその病態が注目されるようになってきており、ALI/ARDSのメカニズム解明と新規治療法の確立は、医学的に非常に重要な事項である。

上記ウイルス感染によるARDS症例では、高サイトカイン血症および血球貪食像を認める（de Jong MD et al. Nat Med. 2016, To KK et al. Clin Infect Dis. 2010）。さらにH5N1 influenza virusによるARDS症例の肺組織でTNF- $\alpha$ 、IL-6など炎症性サイトカインを高発現した単球/マクロファージが観察されるとの報告もある（Nakajima N et al. Mod Pathol. 2013）。以上より呼吸器感染症によるARDSの重症化に単球/マクロファージが深く関与している可能性があり、本細胞をターゲットにした治療戦略が考えられる。

ALI/ARDSの基礎研究でlipopolysaccharide (LPS)を動物の気管内に投与したALI/ARDSモデルが広く使用されている。しかし、本モデルは一過性に肺への好中球浸潤を認めるのみで、非致死性で重症のARDSの病態を十分に反映しているとは言いがたい。そこで、我々は $\alpha$ -galactosylceramideを気管内に先行投与し肺内iNKT細胞を活性化した状態に、再度LPSを気管内投与し致死性ALI/ARDSモデルの作成に成功した(Aoyagi T et. al. Int Immunol. 2011)。本モデルでは高サイトカイン血症、肺組織で高度な炎症細胞浸潤、びまん性肺胞傷害(DAD)を認め、さらに骨髓組織で血球貪食像を観察することができた。本モデルに抗Ly-6g抗体(好中球除去)を投与しても死亡率の改善を認めないが、抗Gr-1抗体(抗Ly-6g/Ly-6c抗体:好中球・単球除去)を行うと死亡率の改善と肺傷害の軽減を認めたことから、本モデルで炎症性単球細胞が肺傷害の重要な因子であると考えられた。そこで、ヒトの血球貪食性リンパ組織球症の治療に使用されるEtoposideとCorticosteroidを本モデルマウスに投与すると生存率の改善と肺傷害の軽減をみとめた。しかし、炎症性サイトカイン/ケモカインの産生量に変化を認めなかった(Aoyagi T et. al. Shock 2018)。

さらに、我々はInfluenza virusを用いた基礎的な検討も行っている。Influenza virusを経鼻投与したALIモデルが広く使用されるが、LPS同様好中球が主体の肺傷害である(Aoyagi T et. al. Mucosal Immunol. 2017)。Influenza virusの病原体関連分子パターン認識受容体であるToll-like receptor (TLR) 3あるいはTLR-7を阻害するChloroquineをInfluenza virus感染後に投与することで、非投与群と比較し致死性で、肺病理像で肺胞マクロファージの過剰な活性化による激しい肺胞炎を認め、さらに骨髓で血球貪食像を認めることから、ヒトのInfluenza virus感染による重症ARDSの臨床像に酷似するモデルの作成に成功した。本モデルマウスにおいてもEtoposideとCorticosteroidを投与すると、ウイルス量を増加させることなく、死亡率の改善、肺傷害の軽減効果を認めた。しかし、炎症性サイトカイン/ケモカインの産生量に影響はなかった(unpublished data)。

これまで、ヒトのARDSに対する臨床研究において炎症性サイトカインの抑制をターゲットにした研究が多く存在するが、有効性を見出したものは少ない。EtoposideとCorticosteroidは既に臨床現場で使用されている薬剤であり、炎症性単球/マクロファージを標的としたInfluenza virus感染症を含めた重症のARDSに対する治療法の可能性を示唆した。

### ワークショップ3:肺炎球菌感染症を考える

#### 1. 小児IPDサーベイランスから見た肺炎球菌結合型ワクチン効果

国立病院機構三重病院小児科

菅 秀

肺炎球菌は小児における肺炎、髄膜炎、敗血症の起原菌

として主要なものの一つである。世界的には、1年間に約80万人の5歳未満小児が肺炎球菌感染症で死亡していると推定される。特に、通常は無菌である部位より菌が検出される髄膜炎、菌血症、敗血症、血液培養陽性肺炎、関節炎などの深部感染症は、侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal disease: IPD)と呼ばれており予後不良である。小児期の中で特に2歳以下の乳幼児がハイリスク群であり、ワクチンによる予防が重要な疾患である。乳幼児においても感染防御抗体を誘導可能なキャリア蛋白結合型荚膜多糖体ワクチンが開発され、海外において優れた疾患予防効果を示してきた。日本でも2009年10月に7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)が認可された。

われわれは、日本におけるワクチンの導入効果を評価するため、1道9県(北海道、福島県、新潟県、千葉県、三重県、岡山県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県)において小児侵襲性細菌感染症を対象としたpopulation-based active surveillanceを、2008年より継続して実施してきた。ワクチン公費助成前の2008~2010年におけるIPD罹患率は、25.0(髄膜炎2.8, 非髄膜炎22.2)であった。2011年以降の公費助成によるワクチン接種率上昇に伴い、PCV7に含まれる血清型の肺炎球菌によるIPD罹患率は2013年までに98%減少(19.2→0.46)した。しかしながら、ワクチンに含まれない血清型(non-PCV7 type)の肺炎球菌感染によるIPDの罹患率増加(serotype replacement)(5.7→10.4, 80%増加)のためワクチン効果が一部相殺され、2013年の全IPD罹患率は10.8(減少率57%)であった。Serotype replacementの対策として、2013年に最も高頻度(45%)に検出された血清型19Aを含むPCV13が、同年11月より導入された。2014年以降追加6血清型によるIPD罹患率は低下し、2017年の罹患率は2013年に比較して89%減少していた。しかしながら、血清型12F, 15A/B/C, 24F, 35Bなどのnon-PCV13 typeによるserotype replacementの進行のためIPD全体の罹患率はほぼプラトーとなっている。

日本においても肺炎球菌ワクチンは、導入後5年間で小児におけるIPDを激減させた。しかしながら、ワクチンがカバーできない血清型を持つ肺炎球菌への対応が迫られている。今後も病原体解析と全数サーベイランスを継続することで罹患率と血清型推移を監視すること、現在の高い接種率を保つことが非常に重要である。更なるIPDの予防を目指して、serotype replacementに対応可能な次世代型ワクチンの開発が待望される。

#### 2. わが国の成人IPDサーベイランス

国立感染症研究所感染症疫学センター<sup>1)</sup>、同細菌第一部<sup>2)</sup>、成人IPDサーベイランスグループ<sup>3)</sup>

藤倉 裕之<sup>1)</sup> 福住 宗久<sup>1)</sup> 松井 珠乃<sup>1)</sup>

砂川 富正<sup>1)</sup> 大石 和徳<sup>1)</sup> 常 彬<sup>2)</sup>

黒沼 幸治<sup>3)</sup> 大島 謙吾<sup>3)</sup> 武田 博明<sup>3)</sup>

田邊 嘉也<sup>3)</sup> 丸山 貴也<sup>3)</sup> 笠原 敬<sup>3)</sup>

窪田 哲也<sup>3)</sup> 渡邊 浩<sup>3)</sup> 西 順一郎<sup>3)</sup>



藤田 次郎<sup>3)</sup>

侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) は 2013 年 4 月から感染症発生動向調査において 5 類全数把握疾患となった。2017 年度に当センターは米国 CDC の公衆衛生サーベイランスガイドラインに従って、IPD サーベイランスの評価を行った。開始から徐々に届出数は増加し、2015 年度、2016 年度は 2514 例、2914 例で推移している。IPD 発生動向調査では診断日、届出保健所 (感染推定地域)、年齢といった“時”“場所”“人”に関する基本的な情報について質の高い情報が十分に得られていたが、原因菌の血清型、ワクチン接種歴、病型等に関するデータの質については不十分である可能性が考えられた。

そこで、成人 IPD の患者情報に加えて原因菌の血清型分布を評価し、定期接種ワクチン導入の評価を目的として、厚生労働省研究班「侵襲性細菌感染症のサーベイランスの構築」において、国内 10 道県において医療機関と地方自治体との連携により、成人 IPD サーベイランスを実施している。本成人 IPD サーベイランスでは、2013 年 4 月～2017 年 3 月の期間に発症し本研究班に登録された 15 歳以上の患者のうち、無菌的検体から肺炎球菌が分離され、細菌学的解析により血清型が判明した 897 症例を解析対象とした (1 症例、1 菌株)。成人 IPD897 例の臨床像の解析において、年齢中央値は 71 歳、男性 61%、65 歳以上が 69% を占めた。患者の 75% に併存症を認め、免疫不全状態は 31% に認めた。IPD の病型としては、菌血症を伴う肺炎が 60%、髄膜炎は 15%、巣症状のない菌血症が 16% に認められた。その他 (菌血症を伴う関節炎、蜂窩織炎、脊椎炎、膿胸、心内膜炎など) は 8% に認められた。IPD 症例の 5 年以内の PPSV23 の接種歴は 11% であった。報告時点の死亡例は 19% であった。

血清型分布に関し、2013 年の成人 IPD サーベイランス開始時点で、7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 血清型は血清型 14 のみが 5% を超えていたが、それ以降の分離頻度は 4% 未満であった。この所見は 2010 年度から開始された小児 PCV7 導入の間接効果を示唆している。小児の定期接種は 2013 年 11 月に PCV7 から PCV13 に切り替えられた。血清型 3 および 19A は PCV13 に含まれているが、2017 年時点の成人 IPD におけるこれらの血清型の減少は明らかではない。2017 年度の成人 IPD の原因菌の PCV7 血清型、PCV13 血清型、PPSV23 血清型の割合は、7.3%、30.9%、64.1% であった。一方、2015 年に、PCV13 に含まれないが、PPSV23 に含まれる血清型 12F による IPD が新潟県、山形県、福岡県において報告された。また、2016～2017 年には前述の 3 件以外の県でも報告され、血清型 12F は最も高頻度の原因血清型となった。海外では、小児の PCV7/13 の導入後の血清型置換 (serotype replacement) によって、血清型 12F による IPD の増加が報告されている。我が国における 2015～2017 年の血清型の増加が、小児 PCV13 導入の間接効果に伴う血清型置換によるものか否かについては、現時点では判断が困難である。ま

た、PPSV23 接種のワクチン効果の解析では、血清型 12F による IPD に対するワクチン効果が明らかになっているが、2016 年度の定期接種対象者における PPSV23 接種の定期接種実施率は 40% 程度或いはそれ以下と低いことから、さらなる 65 歳以上の成人に対する定期接種の向上が望まれる。本研究班では成人 IPD の罹患率について検討を開始しており、今後、海外の IPD サーベイランスと国際的な比較検討が可能になることが期待される。

### 3. 長崎県五島市の住民を対象とした肺炎疫学研究

長崎大学病院呼吸器内科 (第二内科)<sup>1)</sup>、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学<sup>2)</sup>

宮崎 泰可<sup>1)2)</sup>

肺炎は高齢になるにつれて発症率、死亡率ともに上昇する。わが国のような超高齢社会では医療費への負担も多大であり、有効な予防法と治療法の確立が求められている。肺炎球菌ワクチンの接種は肺炎および合併症による入院や死亡率を減らすための最も有効な手段の一つであると考えられるが、有効なワクチンの導入には、日本の現状と将来を見据えた疫学研究が必要である。

日本の高齢化率 (総人口に占める 65 歳以上の割合) は 2014 年に 25.6% であり、2040 年には 36.1% まで上昇すると見積もられている。長崎県五島市の高齢化率は 2014 年の時点で 34.7% であり、すでにわが国の 25 年後と近い状況にある。五島市は下五島列島に位置し、疫学研究対象として以下のような好ましい条件を備えている。①高齢者の割合が多いため、肺炎の罹患率が高い可能性があり、ワクチン導入の効果検証に適している。②医療圏が島内に限定しており、人の流動も少ないため、正確な集団ベースの発症率を求めることができる。

我々は、五島市の 18 歳以上の住民を対象に市中発症肺炎を調査する多施設共同前向きコホート研究を立ち上げた。これは、24 時間体制で五島市の全人口をカバーする集団ベースサーベイランスであり、2015 年 12 月 1 日から症例の登録を開始し、2018 年 11 月 30 日までの 3 年間で 1378 症例の登録を終えている。このうち、肺炎球菌が喀痰培養で検出された症例が 10.2% (104/1019 例)、尿中抗原 (Binax) 陽性が 10.8% (143/1328 例)、血液培養陽性が 0.3% (4/1329 例) であった。その他、患者背景や臨床所見、原因菌、肺炎球菌血清型、予後など詳細な情報を収集し、年齢層別の解析なども行っている。加えて、肺炎が健康関連 QOL に及ぼす影響についても調査・解析を行った。

今回のワークショップでは、本疫学研究の中間解析結果を紹介し、肺炎球菌感染症の現状と今後の展望について考えてみたい。

### 4. 成人における肺炎球菌性肺炎

関西医科大学内科第一講座呼吸器感染症・アレルギー科

宮下 修行

肺炎は発症場所によって市中発症型肺炎と院内発症型肺

炎に大別され、市中肺炎は病院外で日常生活していた人に発症した肺炎と定義される。ただし、在宅で介護を受けている寝たきり老人や介護福祉施設への入居者、誤嚥を繰り返す患者に発症した肺炎などは医療・介護関連肺炎に分類され、純粋な市中発症型肺炎からは除外している。市中肺炎が院内肺炎や医療・介護関連肺炎と大きく異なる点は、原因微生物の違いで、市中肺炎では非定型病原体を考慮する必要がある。非定型病原体の中ではマイコプラズマの頻度が高くと高く、外来治療可能な超軽症～軽症肺炎として診療することが多い。

一方、肺炎球菌は全ての肺炎群に高頻度に関与し、わが国の市中肺炎ならびに医療・介護関連肺炎において最も頻度の高い原因微生物である。したがって、肺炎診療においては肺炎球菌に有効な抗菌薬を選択することが原則である。治療薬選択に際し、問題となっているのはマクロライド系薬への耐性が高頻度でみられる点で、高度耐性株も多く存在する。ただし、マクロライド系薬へ高度耐性であってもマクロライド系薬で治療することも報告されている。

外来治療時に選択される比較的頻度の高い抗菌薬は、ペニシリン系薬、マクロライド系薬、レスピラトリーキノロン薬である。レスピラトリー・キノロン薬は市中肺炎における大部分の原因菌をカバーしており治療効果も高いが、キノロン耐性菌の蔓延を防ぐため濫用は避けるべきである。また肺結核合併例への投与では診断の遅れを誘発する危険性があることなど、本薬剤の使用に際しては本当に必要な状況かどうか、より妥当性が高い他剤の選択肢がないかどうかを考慮する必要がある。

市中肺炎で最も頻度の高い原因菌は肺炎球菌であるが、外来で治療可能な肺炎ではマイコプラズマの頻度も高い。マイコプラズマ肺炎がβラクタム系薬単剤で軽快した報告もあるが、βラクタム系薬単剤の有効性はβラクタム系薬とマクロライド系薬の併用療法に比較し有意に劣っている。このため、市中肺炎の原因菌を非定型病原体と細菌(肺炎球菌)の二つに分け、細菌性肺炎が疑われる場合にはペニシリン系抗菌薬を、非定型肺炎が疑われる場合にはマクロライド系抗菌薬を選択する。両群を鑑別する大きな理由は菌の耐性化を予防する、また耐性菌の蔓延を防ぐ、さらに医療資源の有効性維持のためで、狭域で有効な抗菌薬を選択する点にある。

本ワークショップでは、成人領域における肺炎球菌性肺炎の特徴について報告する予定である。

#### ワークショップ4：CDI診療ガイドラインの検証

##### 1. CDI診断の検証

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

森永 芳智, 柳原 克紀

*Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) の診断については、臨床微生物学会からの診断フローチャートならびに CDI 診療ガイドラインの中で、検査法それぞれの特性とそれを踏まえた考え方が紹介されている。一定の方向性は示せた

ものの、臨床現場で鑑別が難しい症例が依然として存在することも、実際の臨床現場で実感されていると思われる。

CDIの診断が難しい理由として、検査室診断には限界があるということも最も重要な点である。“検出=感染症”であれば理解しやすいが、*C. difficile* はトキシン産生株であっても腸管への定着が見られることや、発症リスクが高い患者群は他の原因でも下痢を起こしやすい要素をもっていることなど、考慮すべき臨床的所見が多いことが診断を難しくしている。

このような背景から、定着を排除するためにも下痢の症状を有することを診断上の必須条件としている。本ガイドラインでは、糞便検体の肉眼的性状の指標としてプリストルスケールスコア (BSS) を紹介している。当院微生物検査室での便培養の結果を基に、下痢に相当する BSS で 5 以上を示した検体の割合を見てみると、グラム陰性菌、グラム陽性菌 (*C. difficile* を除く)、真菌が検出された検体は 8 割以上が BSS5 以上であったが、*C. difficile* が検出された検体では 6 割程度にとどまっていた。これは、CDI を発症していなくても本菌が検出されていることを示しており、定着との鑑別を行う上では BSS の評価が有用であると考えられた。

また、遺伝子検査の活用についても言及している。普及しているイムノクロマト法による検査キットではトキシン検査の偽陰性の可能性があるため、GDH 抗原検査陽性トキシン検査陰性の場合には、遺伝子検査を行うことにより診断率を高められる可能性がある。当院では、臨床側から相談があった場合に、担当医と症例の経過などを確認のうエトキシン B の遺伝子検査を行っている。実際には遺伝子検査で陽性となる症例は多くなく、ガイドライン上、他の原因を探るべき症例が多かった。しかしながら、複雑な経過の症例では下痢の原因診断自体が難しいこともあり、下痢症全体の診断の質の向上も必要であるとともに、間接的には CDI 診断にも貢献するのではないかと考えられた。

ガイドラインが公表されて間もなく、これから多方面での検討が報告されてくるものと思われる。データを蓄積してわが国の実情にあった CDI の診断へ質を向上させていく必要がある。

##### 2. CDI の重症度

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

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

*Clostridioides difficile* は無症候性キャリアも一定数存在するが、一旦感染症を引き起こすとその病態は主に腸管感染症で、時にイレウスや巨大結腸症、死亡例などが報告されている。CDI は通常下痢を伴うが、その頻度はさまざまであり、さらに時に腹部症状に乏しい症例も散見され、発熱や腹痛なども伴う症例もあり症状は多彩である。一般的にはイレウス症状などで下痢が乏しい症例や、巨大結腸症や腸管穿孔、CDI に起因する死亡などは CDI の中でも重症と解釈されるが、合併症を伴う CDI とも分類される。

現在、重症 CDI について国際的に統一された定義はなく、重症 CDI の定義あるいは重症 CDI のリスク評価項目はさまざまな論文報告や各国のガイドライン独自のものである。

重症が死亡と関連するとすれば、CDI 症例で死亡率を検証した報告はいくつかあるが、CDI 症例における全死因を含めた報告がほとんどであり、CDI が直接死因となった死亡率に関する情報は乏しい。一方で院内死亡における CDI の死亡に与える影響をみた報告や、原疾患や合併症が直接死因で CDI が死因に何らかの影響を及ぼしている可能性や、CDI が原疾患や患者背景の死亡率の増加に影響を与えるという報告がいくつかある。例えば術後症例や移植、炎症性腸疾患、糖尿病、妊婦などにおいて CDI 発症例の方が非発症例に比べ有意に死亡のリスクが高まるとされている。

CDI 症例における死亡のリスク因子が検討された論文を選択すると、年齢、何らかの基礎疾患、低アルブミン血症、腎機能悪化、白血球増多、リボタイプ (027, 002) などがあげられる。年齢については、全体で高齢であるほど死亡に与える影響は高くなり、何らかの基礎疾患を有することが死亡率に与える影響については、基礎疾患スコアを表す Charlson スコアが高い方がリスクが高いとする報告がある。基礎疾患の詳細については、悪性腫瘍、腎不全、肝疾患、炎症性腸疾患、循環・呼吸器疾患など多数が報告されている。血清アルブミン値については多くの報告では  $<3.0\text{g/dL}$  または  $<2.5\text{g/dL}$  をリスクとして挙げている。

本セッションでは、CDI とその重症度について様々な角度から検証する。

### 3. CDI 治療の検証

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

松元 一明

CDI 治療に関するバンコマイシンとメトロニダゾールのメタアナリシスにおいて、バンコマイシンの臨床効果はメトロニダゾールに対して、リスク比 1.08、95% 信頼区間 0.99~1.17 であり、非重症群と重症群に分けたサブグループ解析で、非重症群ではリスク比 1.09、95% 信頼区間 1.00~1.19、重症群ではリスク比 1.19、95% 信頼区間 1.02~1.39 であることが示された。メトロニダゾールの薬価が安い点、バンコマイシンの使用量増加は VRE の発現が増加する可能性がある点を考慮し、CDI 診療ガイドラインでは非重症と判断された場合はメトロニダゾール、重症と判断された場合はバンコマイシンが第一選択薬となっている。さらに、メトロニダゾール錠の審査報告書によると重篤な中枢・末梢神経障害の副作用（中枢神経障害 10 例、末梢神経障害 5 例）は投与期間が 10 日を超える症例のみに認められており、さらに、投与量が  $1,500\text{mg/日}$  未満の患者と比較して、 $1,500\text{mg/日}$  以上の患者で副作用発現率が高い傾向であることが報告されている。したがって、ガイドラインでは、メトロニダゾールは高用量、長期投与により副作用が発現し易くなるため、非重症の初発例にの

み推奨されている。本発表ではメトロニダゾールの有効性および安全性について検証したいと考えている。さらに、フィダキソマイシンとバンコマイシンのメタアナリシスにおいて、フィダキソマイシンの臨床効果はメトロニダゾールに対して、オッズ比 1.22、95% 信頼区間 0.93~1.60、再発率はオッズ比 0.47、95% 信頼区間 0.37~0.60 であることが示された。ガイドラインでは、フィダキソマイシンは初発の重症例で第二選択薬となっており、再発例、難治例で第一選択薬となっている。その位置付けに関しても discussion したいと考えている。

### 4. 治療と予防

国立病院機構東京医療センター総合内科

森 伸晃

*Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症 (CDI) に対する治療薬はこれまでメトロニダゾール (MNZ) とバンコマイシン (VCM) の 2 薬剤のみであったが、強毒株の出現や重症例の増加などから新規治療薬や再発予防に関する薬剤が開発されてきた。わが国でも 2017 年 9 月にベズロトクスマブ、2018 年 10 月にフィダキソマイシン (FDX) が承使用できるようになった。本ガイドラインでは治療と予防に関して、これらの新規薬剤も踏まえた上で作成した。

本ガイドラインにおける治療の第一選択薬は、非重症と判断される例では MNZ、重症と判断される例は VCM、再発例では VCM もしくは FDX である。CDI に対する MNZ と VCM の有用性についてメタアナリシスを実施し、VCM は MNZ に対して臨床効果のリスク比は 1.08 [95% 信頼区間 (CI) : 0.99~1.17] であり、非重症群と重症群に分けて行ったサブグループ解析では、非重症群における臨床効果のリスク比 1.09 (95% CI : 1.00~1.19) であった。このように全症例ならびに非重症群では臨床効果において両群間に有意な差は認められなかった。また MNZ は薬価が安い点、過去の報告で MNZ に対する耐性菌はほとんどみられないこと、VCM の使用量増加に伴いバンコマイシン耐性腸球菌が増える可能性があることなどを考慮して、非重症例と判断される場合は MNZ、重症例と判断される場合は VCM を第一選択薬として推奨することとした。ただし MNZ は用量や投与期間と関連して神経毒性を示すことが報告されており注意が必要である。VCM の通常の投与量は過去の報告などから  $125\text{mg/日}$  4 回とした。VCM 高用量や経腸投与に関しては、質の高いエビデンスはないが、ショックや中毒性巨大結腸症例などに対して経験的に使用されており、状況に応じて考慮する。新規薬剤である FDX に関しては、国内 CDI 患者を対象とした第三相試験において、有効性主要評価項目である治療維持率で VCM に対する非劣勢は検証されていない。しかしながら、再発率は VCM より低く、治療維持率は VCM よりも高いことが示されており、再発例に対しては使用が考慮される。

再発予防に関しては、ベズロトクスマブとプロバイオティクス、糞便移植療法について触れている。抗トキシン

Bモノクローナル抗体であるベズロトクスマブは、2つの第三相試験にてCDI再発抑制効果が認められおり、日本人患者を対象としたサブグループ解析においても再発抑制効果が報告されている。使用する場合は、CDI再発リスクの高い患者（65歳以上、免疫不全患者、重症CDI患者、強毒株罹患者、CDI既往歴のある患者）を対象とする。またわが国ではしばしばCDI患者に対してプロバイオティックスが使用されているが、CDI発症リスクを有する患者へのプロバイオティックスをルチンに投与するということを推奨しえるまでのエビデンスはない。また再発予防に関して十分なエビデンスがないが、再発予防の選択肢が限られているため個々の症例に応じて投与を検討する。近年注目されている糞便移植療法は、特に重症CDIによる死亡例が多く報告されている国で注目され、再発予防効果が報告されている。しかしながら、わが国ではほとんど実施されていないのが現状であり、有害事象の発生頻度や長期的な安全性について明らかでなく、現時点では再発予防目的に推奨できない。

これらの内容は現時点でのエビデンスに基づき作成されたが、日本におけるCDIの疫学情報は限られていることや、新規薬剤に関する情報もまだ十分ではなく、今後データを更に蓄積していく必要がある。

#### ワークショップ5：理想的なMRSA感染症マネジメントを目指して—MRSA治療ガイドラインも参考に—

##### 1. 反ガイドライン派からの意見

大阪大学医学部附属病院感染制御部

朝野 和典

MRSAガイドラインの目的は、MRSAに対しバンコマイシン以外にも複数の有効な薬剤が開発され、選択肢が増えた状況で、バンコマイシンに偏った使用方法では、MRSAの耐性化が進むと同時に、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)をはじめとする耐性菌の増加が予想されることから、各種抗MRSA薬の特徴を生かした多彩な選択肢を導入し、「とりあえずバンコマイシン」から脱却し、エビデンスの基づく治療を促すというものであると理解している。

総論としては、賛成である。しかし、そもそも論として、ガイドラインが必要であるという根拠については、新たなエビデンスを用いて常に見直しを行うこともガイドライン作成者の義務として必要なプロセスである。そこで、私が論点を提起するので、それでもガイドラインが示すように多彩な抗MRSA薬治療が必要であるという根拠を提示してほしい。

第一に「バンコマイシンに対する耐性化は進んでいるのか?」と言う疑問である。既にバンコマイシンのMIC creepはメタ解析で否定されている。地域や期間を限局した研究ではcreepが観察される場合もあるが、反証として検査法の問題も指摘されている。

次に、「バンコマイシン耐性は多様な抗菌薬の選択で回避できるか?」との問いかけである。これに対しては、

MRSAに関するエビデンスはないが、ICUにおけるrotationおよびmixingに関する研究で薬剤耐性菌の抑止に対して有効ではないという結論が得られている。したがって抗菌薬の多様な使用が薬剤耐性の予防に寄与するとは言えない。

しかし、個別の患者で、バンコマイシンの使用によってMICが上昇した場合はどうだろうか?バンコマイシンのMICが高いことは、MRSAによる血流感染の予後の悪化に相関するというものとの関係ないというメタ解析が報告されている。臨床の現場では、治療効果の判定のために、定期的に細菌学的検査を繰り返して行うし、その際に薬剤感受性成績に従って抗菌薬を選択することになり、定期的に、予見的に抗菌薬を変更する根拠はない。

感染症の種類によって適切な抗MRSA薬を選択するという「適剤適症」という概念は適切か、という質問に対しては、各種感染症に対して中立性の担保された研究で明確にバンコマイシンより有意に有効性が証明された抗MRSA薬は未だにない。ガイドラインでもほとんどすべての感染症においてバンコマイシンは他の抗MRSA薬に対し非劣性である。したがって、肺炎にダブトマイシンを選択したり、血小板のすでに減少した患者にリネゾリドを選択したりするようなことがなければ、介入する根拠は少ない。

ASP活動の根本は“Stewardship”であり、指導・強制ではなくエビデンスに基づいて支援することが目的である。そのようなASP活動が、「耐性菌が増える」とか、非劣性の「有効性」という理由でバンコマイシンの使用を制限し、他剤を推奨する活動を行えば、これまでの適正抗菌薬使用と同様、教条主義的な指導となり、stewardshipという概念を取り入れて実現しようとする効果的な適正抗菌薬使用の理念が実現できなくなる恐れがある。ASP活動と「とりあえずバンコマイシン」からの脱却は整合するのか、脱却しなければならぬほどの弊害を生んでいるのか、あるいは将来生むのか、証拠があったら示してほしい。

VREなどのバンコマイシン耐性の細菌の増加についても日本で極限られた地域を除いて観察されていないし、局地的なアウトブレイクについてはそもそもバンコマイシンの使用が原因であるというより感染対策の問題である。

最後に薬価の問題がある。バンコマイシンの1日薬価は他剤の1/3程度である。

以上に述べた理由で、それぞれの抗菌薬の特徴を示し、選択肢を示すことは反対ではないが、抗MRSA薬の多様な選択を強く推奨する根拠はみつからない。

##### 2. グリコペプチド系薬のマネージメント

兵庫医科大学感染制御部

中嶋 一彦, 竹末 芳生, 植田 貴史

一木 薫, 山田久美子, 和田 恭直

土田 敏恵, 石川かおり, 高井 喜子

メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症の治療薬はMRSAガイドラインではグリコペプチド系

薬がすべての感染症分類において第一選択薬の一つとして示され、特にバンコマイシン (VCM) は一部を除き多く疾患で保険適用となっている。また、他の抗MRSA薬との臨床効果の比較の知見が乏しいため、腹腔内感染と尿路感染症ではVCMが唯一の第一選択薬として示されている。そのなかでも、グリコペプチド系薬のより効果的な使用方法が必要である。

VCMはArea under the plasma concentration time curve (AUC) /minimum inhibitory concentration (MIC)  $\geq 400$ を達成する代替指標として、初回トラフ値は10~15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ が必要である。さらに、初日から高い血中濃度に上昇させる重要性が示されており、15mg $\times$ 2回/日の投与群と初期のみ30mg/kgを負荷投与後15mg $\times$ 2回/日を投与した群の比較では、投与12時間後にトラフ値が10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を越える割合は15%から80%に増えると報告されている<sup>1)</sup>。Therapeutic drug monitoring (TDM)ガイドランにおいてもeGFR $\geq 120\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ では30mg/kg、eGFRが90~120では25/kgが推奨されている。一方で、負荷投与は3日後のTDMへのトラフ値への効果は少ないとされ、当院の検討でも、3日目のトラフ値は15mg $\times$ 2回/日の通常投与群と、負荷投与を行った群の検討では、3日後の初回トラフ値が10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 達成率は通常投与群は38.3%、負荷投与群は51.4% (p=0.103)、15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の達成率も9.9%と5.6% (p=0.32)で有意な差はない。

テイコプラニン (TEIC)においても、初回の目標トラフ値は15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が推奨されており、重症例や複雑性感染症では20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に設定することが推奨されている。また、速やかに20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を達成するための初期投与設計が提案されている。我々の検討でも初期の3日間でeGFR $\geq 60$ に対して12mg/kgを3日間で5回投与した群では初回トラフ値は27.9 $\pm$ 7.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、eGFR30~60で12mg/kgを3日間で4回投与した群は23.7 $\pm$ 3.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、eGFRが10~30で3日間で12mg/kgを3回、6.7mg/kgを1回投与した群では29.9 $\pm$ 7.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、トラフ値が20~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の達成率はそれぞれ89.5%、100%、71%であった。有害事象は標準負荷投与群、高用量負荷投与群で有意な差は認められていない。

VCMは非常に長期に使用されているが、VCM耐性MRSAの検出は極めて限られている。しかし、感受性試験では感受性とされる最小発育阻止濃度が2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の菌株の臨床効果に与える影響が懸念されている。近年、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の菌株の増加はない、あるいは減少しているとの報告もあるが、菌血症においては2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の菌株における効果の低下の報告されている。2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 株による菌血症を、グリコペプチド系薬を第一選択とした際の有効性は30.0%であるのに対して、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の株では78.8%であり有意に低い (p<0.001)。一方、菌血症を除く感染症での有効性は、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 株で69.0%、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下株は79.6%であり有意な差は認めない (p=0.109)。これらのことから、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 株による感染症では菌血症以外ではVCMを第一

選択とした治療が可能と考えられる。

1) Rosini JM et al : Ann Pharmacother. 2015 ; 49 : 6-13

### 3. オキサゾリジノン系

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

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

オキサゾリジノン系にはリネゾリド (LDZ)、テジゾリド (TZD)がある。いずれも静菌的薬剤でAUC/MICに依存し、組織移行性が良好であり、毒素産生抑制作用を有する。現時点での最新のMRSA診療ガイドライン (2017年改訂版)ではこのうちLZDのみ記載されているが、各疾患における位置づけは、肺炎・肺膿瘍・膿胸では第一選択 (A-I)、気道感染症では第一選択 (B-III) (保険適用外)、菌血症では代替薬 (B-II)、感染性心内膜炎では代替薬 (B-II) (保険適用外)、皮膚軟部組織感染症 (深在性皮膚感染症・慢性膿皮症) (外傷・熱傷および手術創の二次感染)では第一選択 (A-I)、(びらん・潰瘍の二次感染)では第一選択 (A-II)、腹腔内感染症では代替薬 (B-III)、骨・関節感染症では代替薬 (B-III)、中枢神経系感染症では第一選択 (B-II)、尿路感染症では代替薬 (B-III)となっている。

2種類のオキサゾリジノン系薬の特性として薬剤の結合部位がLZDでは1箇所であるのに対し、TZDは4箇所に結合する。半減期はLZD 3~7時間、TZD 11時間で、タンパク結合率はLZD 31%、TZD 86~91%とそれぞれ異なっている。MRSAに対するブレイクポイントはLZD、TZDともCLSIでは0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下が感性の基準となっているが、実際のMIC分布はTZDの方がLZDより2~4管低い値で抗菌活性が高い。

日本ではオキサゾリジノン系薬は薬剤耐性抑制の観点からoveruseやmisuseを避ける目的で届出薬あるいは許可薬となっている施設が多く、適正使用の必要性が高い薬剤であることは言うまでもない。本ワークショップでは2種類のオキサゾリジノン系薬について新しい文献的データを含めて述べる。

### 4. ダプトマイシンという抗菌薬

学校法人北里研究所北里大学感染制御研究センター

花木 秀明

ダプトマイシン (DAP)は環状リポペプチド系 (cyclic lipopeptide antibiotic)と呼ばれる抗菌薬に含まれる。13個のアミノ酸がエステル結合で環状を形成し、その末端に脂質側鎖 (lipid tail) が結合している。DAPはCa<sup>++</sup>を介して筒状のミセルを形成する必要があるため、Ca<sup>++</sup>が存在しないとDAPの抗菌力は発揮できない。Ca<sup>++</sup>を介して筒状のミセルを形成してDAPのlipid tail (+) チャージ部分が、細菌細胞膜のリン脂質二重膜上の (-) チャージ部に結合する。結合後に膜を貫通してK<sup>+</sup>イオンなどが排出されるために脱分極がおきる。この部分的脱分極によって膜が一気に破壊され内部の蛋白やDNA、RNAなどが排出されてしまう。

この作用機序は極めて重要である。一般的な抗菌薬は細

菌の増殖時 (log phase) に力を発揮するが静菌時 (stationary phase) や Biofilm 中などの生育の遅い環境下では力を発揮できない。しかし、DAP の作用機序では log phase でも stationary phase でも細菌細胞膜のリン脂質二重膜が存在すれば殺菌する事が出来る。これは非常に大きなメリットである。さらに、DAP の分子量は 16321 と VCM よりも大きい。この大きさの為に、組織移行性はさほど芳しくないと考えられたが、実際に関節からの浸出液やドレーン廃液中の DAP 濃度は良好な値を示す。

しかし、肺胞中のサーファクタントで DAP は失活する。このサーファクタントは界面活性剤作用 (+と-の両チャージを有す) を有すリン脂質 (主に Dipalmitoylphosphatidylcholine) であり、これらによって、ミセル体 DAP の lipid tail (+) チャージが中和されるために膜に結合できなくなって失活すると考えられる。この現象は肺表中に浸出した DAP における現象であり、肺血管内血液の中ではおこらない。したがって、肺を通して心臓になだれ込んでくる DAP が失活しており、左心系の IE には効かないとの噂は単なる都市伝説である。もし、この程度の影響で DAP が失活するなら DAP は薬にはなっていない。

上記のような勘違いが起こらないように、AMR 対策にも科学的検証が必要なのはいうまでもない。

## 共働ワークショップ：マイクロバイオーームは感染症診療の方向性を変えるか

### 1. 口腔機能管理の臨床的意義

九州大学大学院歯学研究院口腔保健推進学講座口腔予防医学分野

山下 喜久

平成 30 年度の診療報酬の改定により、周術期口腔機能管理は周術期等口腔機能管理に変更され、単に手術の前後の口腔機能管理ではなくより幅広い意味での口腔機能管理が保険医療において実施可能となった。さらに、対象患者の適応拡大とその目的の明確化が図られ、歯科疾患を有するあるいは口腔衛生状態不良な患者の口腔内細菌による合併症 (手術部位感染・病巣感染)、免疫力低下により生じる病巣感染および気管内挿管による誤嚥性肺炎等の術後合併症の予防などが明記されている。様々な臨床現場での口腔管理の必要性が強調されたことで、今後全身の健康管理のための口腔管理の重要性にさらなる注目が集まると思われる。

しかし、その一方で、2016 年に Journal of American Geriatric Society に報告されている肺炎による死亡への口腔管理の効果についてのシステマティックレビューでは、歯科医療従事者でない者が実施した口腔管理では有意な予防効果が得られないばかりか、逆に死亡リスクの増加傾向が認められることが指摘されている。また、本邦においても日本呼吸器学会の成人肺炎診療ガイドライン 2017 に「肺炎予防において、口腔ケアは推奨されるか？」のクリニカル・クエッションが設けられており、VAP と非 VAP に分けて生命予後ならびに初回発症予防についての口腔ケア

の効果がシステマティックレビューで検証されている。その結果、初回発症予防については有意な効果が示されているが、生命予後に関しては VAP、非 VAP のいずれにおいても有意な効果は認められていない。

ここでの問題は、口腔管理 (口腔ケア) によって口腔にどのような変化がもたらされているのかが明確にされないまま、アウトカムである肺炎や肺炎による死亡が議論されていることである。考えてみれば、歯科医学において口腔管理は歯科疾患の管理を目的に発達してきたものであり、全身の健康を目的とした口腔管理の概念の歴史は浅く、その目的のため口腔の何をどのように改善するべきかという点については、十分に明らかになっていないのが現状である。本来、口腔管理が肺炎による死亡あるいは肺炎発症を予防できるか否かを検証するのであれば、まずは口腔管理によって口腔内の問題点が解消されているのかどうかを確認すべきである。仮にその問題点が解消されていないのであれば、口腔管理の効果は望めないのは当然であり、まずはその方法論の是非が議論されるべきであろう。

例えば、高齢者に多発する肺炎は、若年者で発症する市中肺炎とは異なり、その原因菌についてはあまり明確になっていない。その一つの理由として、生体の抵抗力が減弱した高齢者では口腔常在菌が大きく影響している可能性が否定できないことがある。しかし、口腔には 700 種を超す細菌種が生息しており、これらの細菌種構成が果たして高齢者の肺炎に関連しているのか否かは明らかになっていない。我々の研究室では、ヒト大規模集団を対象とした口腔マイクロバイオーーム解析を行い、口腔の健康のみならず全身の健康に関連する口腔マイクロバイオーームの特徴の解明を試みてきた。また最近、高齢者施設での追跡調査から肺炎による死亡者には特徴的な口腔マイクロバイオーームの細菌構成が認められ、その量よりもむしろ質に意味があることが明らかとなった。しかも、そのような特徴が実はライフステージの早い段階で派生していることも最近明らかとなっている。

今回は、このような事実に基づき、高齢者の肺炎予防のみならず効率的な総合的健康管理の意味からも、より早期から口腔マイクロバイオーーム分析に基づいた口腔管理が重要であり、我が国における公的保険医療制度を安定的に維持する上で、若年期からの客観的分析結果に基づいた口腔管理システムを社会制度化する必要性を論じたい。

### 2. マイクロバイオーーム解析と疾病予防の可能性

ミヤリサン製薬株式会社東京研究部<sup>1)</sup>、愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学<sup>2)</sup>、愛知医科大学病院感染症科<sup>3)</sup>

岡 健太郎<sup>1)3)</sup> 高橋 志達<sup>1)3)</sup> 三嶋 廣繁<sup>2)3)</sup>

ヒトの皮膚や消化管を含む粘膜面など、外部環境と接するあらゆる器官には多数の細菌が共生的に定着しており、それぞれ特徴的な常在細菌叢を形成している。それらの細菌叢を Microbiota、また、Microbiota の遺伝学的情報に基づく構成比あるいは細菌及び宿主の代謝物を含めた環境

を Microbiome と称する。近年の研究ではヒトの総細胞数は約 37 兆個と見積もられているが、われわれの体にはそれを上回る総計数 100 兆個、数 1,000 種類の常在菌が棲みついており、細菌同士あるいは宿主とのクロストークを介して複雑な生態系を構成している。また、これらの細菌が持つ総遺伝子数はヒトの 100 倍以上ともいわれており、菌体そのものだけでなく、様々な細菌由来の代謝物が産生されることで宿主の健康に多大な影響を与えている。

腸内細菌叢の研究は 1800 年代後期から開始され、1900 年代中期にかけて偏性嫌気性細菌の分離と培養法が次々と報告された。さらに、1970 年代に培養法による腸内細菌叢の検索法が確立されて以降、腸内細菌叢と疾病との関連性が次々と解明されてきたが、培養可能な細菌は全体の数%~数 10% 程度と言われており、未だその多くが培養困難であること、また、嫌気培養法自体の煩雑さと実施の困難さから、Microbiome 研究の進展には一定の敷居が存在した。

しかしながら、近年の科学技術の進歩、特に次世代シーケンサーの汎用化による解析技術の進歩により、培養困難な細菌も含めた網羅的な解析が容易となり、メタゲノム解析を中心とした常在細菌叢の解析と疾患との関連性の解明が飛躍的に進んでいる。さらには代謝物を網羅的に解析するメタボロミクス解析なども含めた統合オミクス解析により、以前から腸内細菌叢との関連性が報告されていた *Clostridium difficile* infection (CDI)、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群や大腸がんなどの消化管疾患だけでなく、非アルコール性脂肪肝、肝がん、糖尿病、動脈硬化、特発性血小板減少性紫斑病、肥満、さらには多発性硬化症や自閉症などの全身の疾患との関連性が分子レベルで明らかになってきている。また、直近の話題としては、C 型肝炎ウイルス感染症と腸内細菌叢との関連性も報告されており、腸内細菌叢の多様性の低下が肝硬変および肝がんへの進展と相関すること、また、その際の高アンモニア血症にビリダンスレンサ球菌の増加によるものと考えられる腸内細菌由来ウレアーゼの増加が関与している可能性が示唆されるなど、今後のさらなる研究の進展が期待されている。その他、口腔内細菌叢や皮膚細菌叢、腔内細菌叢など、各器官における Microbiome と疾病との関連性も次々と解明されてきており、例えば、腔内細菌叢の異常が細菌性腔症や尿路感染症を惹起し、早産や不妊につながる可能性などが報告されている。

これらの疾患はいずれも正常細菌叢のバランスの破綻 (Dysbiosis) によるものと考えられているが、何らかの手段を用いて細菌叢を正常に維持する、あるいは Dysbiosis 状態の菌叢を正常な状態に戻すことで、それぞれの疾病を予防または治療しようとする試みが数多く行われ、その有効性が報告されつつある。特に正常な細菌叢をそのまま移植する糞便移植による再発性 CDI に対する驚異的な治療効果が高いインパクトをもって報告されて以降、世界中で Microbiome を起源とした疾病の予防法および治療法の開

発が進んでいる。特に、その使用経験と安全性の高さから、プロバイオティクスによる疾病の予防あるいは治療の可能性については古くから多数の研究が行われているが、直近の話題として、プロバイオティクス併用による治療抵抗性うつ病に対する有効性の報告が興味深い。治療抵抗性うつ病患者に対して、従来の抗うつ剤に加えてプロバイオティクスである *Clostridium butyricum* を併用したところ、有意なうつ症状の改善が認められたという研究内容は Microbiome への介入により精神疾患をもコントロールできる可能性を示唆しており、今後の詳細な検討が期待される。

本講演では、いくつかの疾病を対象に、Microbiome 解析と疾病との関連性に関する最新の話題を概説するとともに、特に予防的な見地から Microbiome 研究の感染症及びその他の疾患への応用の可能性を紹介したい。

### 3. 感染症診療への活用へ向けた腸内細菌環境のとらえ方とは

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

森永 芳智, 柳原 克紀

消化吸収器官として詳細な機能が認識されていたが、遺伝子学的手法は新しい消化管の機能を明らかとしつつある。いわゆる次世代シーケンサーにより腸内環境の微生物の動きがとらえられるようになってから、消化管は免疫や内分泌などに密接なかわりがあり、その背景には微生物間競争あるいは協力関係、宿主と微生物の間にも依存関係・敵対関係があることがわかってきた。このような微生物叢だけではなく、宿主やその関係を仲介する代謝産物などを含めた機能的な役割としての“Gut microbiota”は、すでに糞便移植という治療介入のアイデアの発案や、一部の病態の理解につながっている。

しかしながら、腸内細菌叢と感染症との関係については、まだ理解が始まったばかりである。そのためその関係性をすぐに治療に応用することは難しく、どのようなことがわかり、将来的にどのようなことが期待されるのかを整理して、感染症診療がどのようにあるべきかをいまこの時点から考えていくことは重要である。

現時点において腸内細菌叢の理解がもたらした貢献の一つに、新しい感染症診療の課題を浮かび上がらせた点が挙げられる。例えば、抗菌薬を使うことによる常在細菌への影響をマイクロバイーム研究は明確に可視化した。薬剤耐性菌が腸内環境にいる場合の抗菌薬による選択性や、元の腸内環境にもどるまでも長い時間がかかることなど、臨床的なインパクトは非常に強く、またその排除に向けては解決すべき根深い課題がそこにあることを我々は学ぶこととなった。

予防・治療についてはどうだろうか。腸内細菌叢の存在は、病原微生物の定着や感染症の発症に原則として防御的である。基礎研究では、細菌叢が攪乱された“dysbiosis”の状態と各種病態形成には様々な関りがあり、腸内環境を“乱さない”あるいは“整える”ことが実際に可能であ

ば、感染症治療にも活用できるのではないかという考え方も生まれてくる。糞便移植はその考え方のひとつであり、プロバイオティクスやプロバイオティクスなども同じような期待がもてる介入手段である。基礎研究ではその効果を確かめているものが多く、知見が積み重ねられてきている。しかしながら、これらの治療を臨床レベルで活用するには、まだ課題が多いのも事実である。その中には、基礎と臨床の間にある理解の乖離も影響している。新しい分野である細菌叢を感染症診療に活用していくためには、どのように情報を正しくとらえ、伝え、拡げていくべきなのか、考えていく場としたい。

#### 4. *Clostridioides difficile* 感染症とマイクロバイオーム 愛知医科大学病院感染症科<sup>1)</sup>、同 感染制御部<sup>2)</sup>

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

*Clostridioides difficile* 感染症 (*C. difficile* infectin ; CDI) は、抗菌薬投与などによって正常な細菌叢のバランスがくずれた結果 *C. difficile* が腸管内で増殖し引き起こされる。

ヒトの腸内細菌叢は主に4つの門から構成され、多様性と各種疾患の関連性が示されている。ヒトは加齢に伴い腸内細菌叢の多様性が変化し、また CDI のリスク因子の一つに加齢があり、加齢と CDI が相まって腸内細菌叢の偏重を来す。

CDI の治療には抗菌薬が使用されるが、再発を繰り返す症例に対してエビデンスが構築されつつある糞便移植療法 (fecal microbiota transplantation ; FMT) や評価がわかるプロバイオティクスの使用などが注目されている。FMT は健常人から提供された便を移植する治療で、1950年代から既に報告されているが、2003年に報告された難治性・再発性 CDI に対するランダム化比較試験でよい治療成績が得られたことが世界にインパクトを与え、現在までに多くの国で試みられている。治療効果発現の機序については、抗菌薬投与などによって乱れた dysbiosis に対して、細菌叢を投与することで多様性を回復させることや、腸内細菌の代謝産物が *C. difficile* を抑制し腸内のバランスを調整することが報告されている。プロバイオティクスに関しては、CDI の予防に関してはエビデンスがあるとされるが、CDI 治療に関しては議論すべき点が多い。

CDI における FMT 成功・失敗の潜在的因子としては、患者背景や糞便移植療法の適応、ドナータイプ、便タイプ、投与方法などがあるが、特に偽膜形成例や重症例で治療失敗が多いことが示されている。

本セッションでは、CDI の発症と腸内細菌について述べる。

#### パネルディスカッション1：新専門医制度における感染症専門医の育成 (感染症専門医制度審議会)

##### 1. 奈良県立医科大学における感染症専門医の育成

奈良県立医科大学感染症センター

笠原 敬、三笠 桂一

奈良県立医科大学の感染症センターは2002年から2003年にかけて中国南部の広東省から香港やベトナムに広がった重症急性呼吸器症候群 (SARS, severe acute respiratory syndrome) への対応の一環として設立された。設立当初のスタッフ数は3名であった。

2003年7月にはWHOがSARSの封じ込め成功を発表したが、その後もトリインフルエンザや新型インフルエンザ、MERSやエボラウイルス病など新興・再興感染症が相次いで問題になったことや、耐性菌感染症の増加などにより感染症診療や感染対策の重要性が再認識されるようになったことから、感染症センターは引き続き業務を継続・拡張させ、2005年には初期研修医のローテーションの受入れを開始し、2007年には初めての入局者を迎えた。さらに2008年からは奈良県内外の病院に感染症内科を立ち上げ、常勤医師の派遣を開始している。その後も毎年数名ずつの入局者を受入れ、スタッフ数は30名を超えた。

感染症専門医を目指す医師のキャリアパスは様々であり、感染症センターではそれぞれの医師のニーズに合わせた柔軟なプログラムを提供している。例えば後期研修医として入局する医師に対しては、まずは内科医としての十分な症例を経験できるよう大学病院と関連病院を組み合わせたプログラムを提供している。またすでに呼吸器専門医など何らかの専門医を取得している場合は、感染症専門医を取得するためのより専門的な知識と経験を効率良く修得できるようなプログラムを提供している。感染症センターでは一般感染症診療はもちろん、HIV/AIDS、寄生虫感染症、熱帯感染症、感染管理など幅広い領域を経験できる。さらに基礎研究・臨床研究を希望する場合には、本学の免疫学講座や微生物感染症学講座と連携して研究指導を行っている。またスタッフ数および感染症専門医保有者の増加に伴い、大学病院以外の病院でも専門医取得のための指導が可能となっている。

医局員の増加や組織の拡大に伴い、奈良県内では感染症専門医の必要性が十分に認知されつつあるのを実感している。今後も継続して感染症専門医を育成し、奈良県内外の病院に必要な感染症専門医を充足させたいと考えている。

##### 2. 主治医となる感染症専門医の育成

富山大学附属病院感染症科

酒巻 一平

感染症専門医に期待される仕事は多岐にわたる。他科からのコンサルテーション、感染制御、そして大きな急性期病院において2018年4月より算定できるようになった抗菌薬適正使用チームの一員としての役割である。

一方、2018年度より、わが国の専門医制度が大きく変化しようとしている。これまでの専門医制度は学会が中心となって認定されてきたが、新専門医制度では、中立的第三者機関である一般社団法人日本専門医機構が認定する制度となる。新制度では、内科、外科、小児科、総合診療などの基本領域と、サブスペシャリティー領域からなる二段階制を基本骨格としており、感染症専門医はこのサブスベ



シャリティーに含まれる。感染症専門医の特殊性として、感染症がすべての組織・臓器に生じ得る全身的疾患であることを考慮すると、その基本領域は多岐にわたると考えられるが、実際の感染症専門医の基本領域の内訳は、内科および小児科が中心である。臓器別ではなく、全身に起こり得る疾患である感染症は、全身疾患を診ることの多い内科系医師が中心となる。

富山大学附属病院感染症科は内科系の診療科の一つであり、一般病床5床、2018年5月より総合感染症センターとしてECU (emergency care unit) に2床を有している。当科の後期研修医は感染制御部、抗菌薬適正使用チームの一員として、また、他科からのコンサルテーションはもちろん、内科医、感染症医として主治医となる研修を受けている。週に1~2回は救急の副直として勤務し、敗血症を始めとする重症感染症は初診から当科が主治医となり診療している。挿管、CVカテーテルの挿入、皮下膿瘍の切開、ユニットでの全身管理等、初診から退院まで主治医となり、責任を持って診療にあたるのが、内科専門医、感染症専門医の育成には必要であると考えている。

### 3. 感染症専門医の育成—初期研修から独立後まで—

国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

大曲 貴夫

発表者は2つの医療機関で感染症専門医の育成システム作りにかかわってきた。その経験に基づいて意見を述べたい。

まず初期・後期研修のなかで、患者背景・臓器・病因を問わず広く患者の健康の問題を扱う修練を積む必要がある。なぜなら、感染症診療の対象となる患者の背景・臓器・基礎疾患は様々だからである。とくに後期研修の初期から感染症の専門研修「のみ」を行ってしまった場合これらの多様性に対応出来ない。

後期研修医では主治医として入院診療・外来診療を行いながら基礎領域の修練を積む。これにより各基礎領域に必要な知識と経験を得ることができ、主治医としての判断・決断能力と、当事者意識が養われる。この時期の修練が不十分であれば、他の診療領域が理解できず、かつ相手側医師のおかれている立場・感情を理解できない医師になってしまう。これでは将来ICT、AST活動等の中央診療部門的な活動チーム医療はうまくこなせない。

感染症の専門研修では、後期研修で培った判断力・決断力などの診療能力と当事者意識をもとに、感染症患者の診療を中心に据えて引きつづき主治医として修練を行う。同時にコンサルテーション、院内感染対策、抗微生物薬適正使用等の中央診療的活動を修練する。この過程で、やがて必要となるマネジメント能力の見習いもはじめていく。これらの実務を可能とするのに必須なのは疫学の学びである。将来研究センターの活動をするにしても臨床を中心とするにしても科学的なモノの考え方は必須である。疫学はその重要な要素である。

研究にどう取り組むか、学位をどう確保するかは若手医師の重大な関心事である。発表者は「Clinician scientistの素養を身につける」という観点からは、大学院への入学は一定の臨床経験を積んだ卒業後6年目以降でよいと考えている。十分な臨床経験と疫学の修練があれば研究の課題の設定も妥当になり、研究自体を円滑にすすめることができる。市中病院でも社会人大学院の制度を活用することで、研究にも力を入れたい人材の要望に応えることが出来る。

感染症医の育成プログラムの卒業後も感染症医としての修練は続く。本当の意味での実力は、責任のある立場に立ち、自身の責任のもとで判断と決断を行うことで養われる。独立することで自分の責任の下で判断・決断する場を得ることが出来る。この過程で臨床医としての本当の実力が養われる。独立すればマネジメントも行う必要がある。マネジメント能力があれば医療機関内外での自身の活動を円滑にする。発表者は、感染症医には若く気力十分なうちに独立することを強く勧めている。「実力がついてから独立」という言葉をよく耳にするが、実際には感染症専門医を取得する段階では独立して仕事を行う修練を十分に積んでいるわけであり、独立を遅らせれば速やかに独立した者との実力の差が広がるばかりである。仮に組織を率いる立場にはすぐにはなれなくとも、自分の所掌範囲を意識的に積極的に確保し当事者意識を持って仕事を行えば、同じ効果がある。

感染症医を継続的に教育し生み出すには人員確保が必要である。コンサルテーションと感染対策を行って感染防止対策加算や検査部門関連の加算を獲得すれば、活動に必要な最小限の人員数を確保することが出来る。これが感染症科の現実的な立ち上げ方法である。更に部門の活動を活性化させ感染症医を育てていくには、雇用できる人員数を増やす必要がある。このためには収益の確保・貢献度の証明が必要である。入院診療やトラベルクリニックなどの外来診療を行う事で収益は確保できる。医療機関への貢献度の証明もその方法の1つである。医療機関内で評価をしてくれる「空気」があって評価してもらえれば最もよいが、貢献度を客観的に示す指標を開発することも今後必要である。

### 4. 新専門医制度における感染症専門医の育成

亀田総合病院

細川 直登

新専門医制度において感染症専門医はいわゆるサブスペシャリティ領域に区分され、基本領域の専門医の上に二階建てとして設定されるものである。サブスペシャリティ領域の研修には、プログラム制とカリキュラム制の2つの方法が提示されている。プログラム制は「カリキュラムに定められた到達目標を年次ごとに定められた研修プログラムに則り研修を行うもの」とされており、「「地域医療に配慮」し、連携施設と循環型の研修を行うものとする」と定められている。

カリキュラム制は「カリキュラムに定められた目標を達

成した段階で専門医試験の受験資格が与えられるもの」とされている。感染症学会の現行専門医制度はカリキュラム制である。

今後、サブスペシャリティ領域専門医資格についても、日本専門医機構で認定される制度になると思われる。

亀田総合病院では2004年に感染症科を設立し、同年11月から専門医研修を開始した。

2005年から正式に専門医研修制度として感染症フェローシッププログラムを設定した。これは内科認定医を取得以上の臨床経験を持つ医師を対象として2年間のプログラムで感染症学会の専門医取得を目指すものであったが、その後専門医制度の変更により3年間のプログラムに変更している。主に基本領域研修を終了した医師を対象としており、およそ卒業5年目以降の医師をフェローとして採用しており、日本専門医機構の定める専門医研修の二段階制に対応した形となっている。基本領域を内科とする場合は日本内科学会の想定するサブスペシャリティ連動研修においては内科標準タイプに相当している。

実際の応募者は初期研修終了後、サブスペシャリティを決めず総合内科の後期研修を修了した卒業後5、6年目の医師、あるいは他の内科系サブスペシャリティの専門医（消化器、呼吸器、小児科）を取得した医師が応募し、フェローとして採用している。

しかし、後期研修制度が全面的に新専門医制度に移行した現在では、現実的に初期研修を修了した卒業後3年目で新内科専門医のプログラムに応募する際に将来のサブスペシャリティを決めることになる。その時点で感染症科に応募できるように、当院の総合内科とのコンバインドプログラムを作成し、総合内科専門医と感染症専門医の2つの資格取得ができるコースを設定した。

パネルディスカッションにおいては、当院での感染症フェローシッププログラムの実際と、新専門医制度への対応について報告し、より良い制度設計と感染症専門医を増やす為に役立つディスカッションを行いたい。

## 5. 「感染症アトラス」の取り組み

広島大学病院感染症科<sup>1)</sup>、三重大学医学部名張地域医療学講座<sup>2)</sup>、国立病院機構沖繩病院呼吸器内科<sup>3)</sup>、長崎大学病院感染制御教育センター・呼吸器内科（第二内科）<sup>4)</sup>、広島大学大学院外科学<sup>5)</sup>

大毛 宏喜<sup>1)</sup> 谷崎隆太郎<sup>2)</sup> 比嘉 太<sup>3)</sup>  
山本 和子<sup>4)</sup> 北川 浩樹<sup>5)</sup>

本学会専門医審議委員会の「感染症専門医育成・教育部会」（担当理事：三笠桂一先生、部会長：山本善裕先生）では、2018年に感染症アトラスを作成し、会員向けにホームページ上に公開した。感染症診療を担う人材を育成する上では、幅広い分野にまたがる各種感染症の診療経験が課題となる。しかし頻度の低い疾患を含め、全てを経験することは難しいのが現状で、指導的立場の医師であっても例外でない。

そこで比較的出会う機会の少ない感染症を取り上げて、

診断に必要な画像、すなわち肉眼所見、放射線検査画像、内視鏡検査像、コロニー像、グラム染色像、病理学的所見などをまとめた感染症アトラスを作成することとなった。作成にあたっては、会員に対してアトラスの趣旨を説明した上で、どのような疾患を希望するかのアンケート調査を行った。予想を超える多数の会員の先生方からの回答があり、本企画への賛同の声が大きかったことが明らかとなった。

第一弾は消化管感染症としてアメーバ性腸炎と腸結核、呼吸器感染症としてレジオネラ肺炎とニューモシスチス肺炎、性感染症として梅毒、の計5疾患を取り上げた。それぞれの感染症に精通した学会員が作成を担当し、典型的な画像を厳選している。パワーポイント形式でダウンロード可能とし、様々な教育現場で活用可能な資料とした。今後徐々に疾患を増やし、専門医育成に役立てばと考えている。

## パネルディスカッション2：今、考えたい日本におけるレンサ球菌感染症の現状と課題

### 1. 感染性心内膜炎を起こす viridans group streptococci の病原性についての考察

東京女子医科大学感染症科

菊池 賢

感染性心内膜炎（IE）は長期の抗菌薬投与や症例によっては弁置換術などの外科処置を必要とし、死亡率も高い難治性感染症の代表である。IEの起因菌として、我が国で最も分離頻度の高い菌は、依然、口腔内の常在菌である viridans group streptococci (VGS) であり、ハイリスク患者の観血的歯科処置では抗菌薬の予防投与が行われている。VGSは口腔内の常在菌であり、口腔がその主な供給源であると考えられている。しかし、抜歯などの観血的歯科処置のみならず、歯磨きや咀嚼などの日常生活でも一過性の菌血症を起こすにもかかわらず、IE発生頻度がそれほど高くない理由はよくわかっていない。

これまでに、*Streptococcus mutans* や *Streptococcus suis* では常在部位由来株比べ、IE由来株では頻りに糖鎖抗原（莢膜）変異（脱落など）が認められることが報告されている。その理由は明らかではないが、糖鎖抗原は肺炎球菌などのワクチンターゲットであり、抗体産生による感染防御の良い標的になる。IEでは常時血液に曝され、宿主の防御機構から逃れて心内膜に定着するためには、宿主に認識されにくい糖鎖抗原に変化することが必要だったと想定される。我々は同様の現象がIEの起因菌として頻度の高い *Streptococcus sanguinis* にもみられるか検証したところ、*S. mutans* の莢膜多糖抗原（ラムノース糖鎖抗原）生成遺伝子群のホモログである *rgp operon* については、IE由来株と健常成人口腔由来株それぞれに優勢な type が存在し、大きな遺伝子脱落が主にIE由来株にみられた。しかし、IEを起こす株の多くは必ずしも莢膜産生遺伝子群の大きな脱落や SNP, indel などの変化がある訳ではないことから、IEを起こす病原性には多元的な因子が関わっていることが予想された。そこで、我々はVGSの心内膜炎由来株と健常成人口腔由来株について、次世代シーケン

サーを用いた網羅的にゲノム比較を行い、IE 発症の病原因子の特定を行った。

IE 由来9株、口腔由来13株のゲノム比較を行うと、IE 由来株では1株あたり7,473カ所のアミノ酸変異を伴うORFのSNPが存在していたのに対し、口腔由来株では2,894カ所と有意に低かった。frame shiftを伴った変異もIE由来株の257カ所に対し、口腔由来株では95カ所と有意に低い値を示した。このうち、IE由来株では平均66カ所に対し、口腔由来株では1株平均30カ所と、IE由来株で有意にCDSのterminal codon出現が認められた。変異はアミノ酸代謝、核酸代謝などに関わるものが比較的多く、IE由来株では口腔由来株に比して、栄養要求性が厳しく、宿主に依存する偏性寄生性が強くなっていることが伺われた。以上のことからIEを発症に関わる因子は複雑で、遺伝上のいくつかの要件が複合していることが示唆された。

## 2. B群レンサ球菌感染症の現状とワクチン開発状況

神戸市立西神戸医療センター小児科

松原 康策

B群溶血性レンサ球菌 (group B streptococcus, GBS, *Streptococcus agalactiae*) は主に3カ月未満の小児と、60歳以上の成人に侵襲性感染症を引き起こす重要な原因菌である。小児年齢ではさらに、保菌妊婦の産道で暴露された新生児 (日齢0~6) に発症する早発型と、日齢7~89に発症する遅発型感染症、日齢90以後に発症する超遅発型の三つに分類される。世界的には、発展途上国において小児期GBS感染症の死亡率は極めて高い (Seale AC, et al. Clin Infect Dis 2017; 65: S200-19) こと、そして背景疾患を伴う高齢者の増加に伴い、先進国の成人の疾病負担が増加していることが懸念されている。近年の全国調査により (Morozumi M, et al. J Clin Microbiol 2016; 54: 2695-700. Matsubara K, et al. Infection 2017; 45: 449-58), 我が国の侵襲性GBS感染症の疫学の現状が明らかになってきた。

以下に、小児期と成人期を対比しながら、本邦のGBS感染症の臨床的・細菌学的特徴を示す。1) 発症形態: 小児は菌血症、髄膜炎の2種類で殆どを占める。一方、成人では多種多様な形態で発症するが、小児期と比較して髄膜炎は少ない。2) 発症頻度: 小児期早発型・遅発型感染症はともに~0.10/1000出生児で、欧米諸国 (~0.5/1000出生児) と比較して低い。成人では高齢者ほど高い傾向にある。年次経過で増加傾向が示唆されている。3) 予後: 死亡率は小児で約5%、成人で約10%とほぼ欧米並みである。小児の死亡率は前回研究 (Matsubara K, et al. Int J Infect Dis 2013; 17: e379-84) と比較して大幅に改善したが、小児期髄膜炎例では神経学的後遺症率 (~30%) は依然高い。4) 背景疾患: 小児は早産児 (~25%) が多い。成人は、糖尿病、悪性腫瘍などの背景疾患保有率 (~80%) が高い。5) 血清型: 小児はIII, Ia, Ibが90%以上を占めるのに対し、成人はIb, V, III, VIの順に多くかつ多種にわたる。

侵襲性GBS感染症は予後不良であるため、予防対策が課題である。ワクチンの開発状況を示す。臨床研究が進行しているのは、妊婦に接種し出生児の早発型/遅発型感染症を予防するワクチンが主である。1) 抗血清型ワクチン (Novartis/GSK) : 3価 (Ia, Ib, III) 血清型結合型の第2相研究結果が発表された (Donders GG, et al. Gynecol Obstet 2016; 127: 213-21, Mardhi SA, et al. Clin Infect Dis 2017; 65: 1897-1904)。いずれの研究でもワクチンを妊婦 (各々n=50, n=291) に3回接種し、出生児の約70%が防御レベルの抗体を生後3カ月まで保持された。後者の研究では、生後2カ月以降に接種するHib, PCVワクチンの効果に干渉しないことも示された。2) Rib蛋白とAlpha C蛋白の両N末端を抗原とするワクチン (Minervax) : 第1相試験として、安全性と効果が検討されている (結果の詳細は未発表)。妊婦 (n=240) に2回接種し、血清抗体価は接種以前の30倍以上上昇し、OPA titerも50-500と高値 (Minervax press release, 2017.1.5) であった。本ワクチンは血清型の種類によらずに効果あることが特徴的である。3) 線毛蛋白を抗原としたワクチン (Novartis/GSK) : preclinicalの段階である。4) 非妊婦若年成人への単価ワクチン (各々Ia, III, V) は接種後の抗体価が18-24カ月維持できる結果が示された (Edwards MS, et al. Vaccine 2012; 30: 4123-6)。5) 高齢者へのワクチン接種 (血清型V単価ワクチン) は短期間の効果しかなく (Palazzi DL, et al. J Infect Dis 2004; 190: 558-64)、今後の改良が必要である。

ワクチン開発以外の課題としては、正確な疫学調査体制の整備、耐性菌の継続的な監視などが挙げられる。

## 3. G群・C群溶連菌

愛知医科大学病院感染症科

小泉 祐介, 三嶋 廣繁

Lansfield分類でG群・C群に属するβ溶血連鎖球菌として *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE), *S. dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* (SDSD), *Streptococcus anginosus* 等が挙げられる。このうち最も分離頻度が高いのはSDSEであり、G群・C群溶連菌は本菌を指すことが多い。SDSEは従来皮膚、口腔咽頭、消化管、泌尿生殖器に常在しうが、その病原性に関してあまり重要視はされていなかった。しかし近年、高齢者、基礎疾患のある患者を中心にSDSE感染症が増加傾向にあり、臨床的に重要な菌種であることが認知されてきた。蜂窩織炎などの皮膚酸部組織感染症や、骨髄炎、化膿性関節炎など病巣は様々だが、明らかなフォーカスを認めないPrimary bacteremiaやStreptococcal toxic shock syndrome (STSS)などの、特徴的な病態を来すこともある。SDSEによる侵襲性感染症の好発年齢は50歳代以降と、A群溶連菌 (GAS), B群溶連菌 (GBS) 感染症のそれと比較しても明らかに高い。また、発症者の7割は糖尿病、悪性腫瘍等の基礎疾患があると報告されている。本菌の主要な病原因子の一つであるM蛋白は、細胞内侵入や貪食抵抗性

に關与するが、これをコードする *emm* の遺伝子型による疫学的解析では、日本では6つの主要な *emm* 遺伝子型 (*stG6792*, *stG485*, *stG245*, *stG652*, *stG10*, *stG6*) で全体の約7割を示し、特に *stG6792* は我が国で最も多い流行株であり、病原性との関連に關しても注目されている。SDSE 菌血症の30日死亡率は、大規模研究では15~18%と、A群溶連菌と同じくらい高いとの報告もあり、特に白血球減少、血小板減少は侵襲性SDSE感染症の予後不良因子であることから注意が必要である。治療の第一選択薬はペニシリン系であり、時に壊死性筋膜炎や劇症型感染症、重度の蜂窩織炎、菌血症ではGASと同様クリンダマイシン (CLDM) の併用が有効である。以前からマクロライド耐性、キノロン耐性は問題となっていたが、加えて近年の我が国の調査では、STSS患者の分離株のうちCLDM耐性を16.2%に認めていることから、治療薬選択に關しては今後留意が必要である。高齢化社会、糖尿病患者の増加、免疫抑制治療患者の増加など、G群・C群溶連菌感染症のリスク人口は今後も着実に増加していくと考えられ、その動向に關して注視していく必要がある。

#### 4. 動物由来レンサ球菌感染症

北里大学大学院感染制御科学府感染症学研究室  
高橋 孝

我が国では、伴侶動物(犬/猫)とともに生活される家庭は多く、一部の病院や高齢者の介護施設では大型犬による動物介在療法(メンタルサポートを目的として)が導入されている。これは人⇄伴侶動物との距離が非常に近くなっており、病原性細菌の往来が心配される。また、食用動物(豚/牛/鶏など)との濃厚接触や肉の摂取を介した病原菌の人感染も懸念される。このような背景の元、本セッションでは人獣共通レンサ球菌感染症(zoonotic streptococcal infections, ZSI)に關する現状や課題について提示したい。

代表的なZSIとして、*Streptococcus suis* (Ss)性疾患(髄膜炎/菌血症など)が挙げられる。日本とは異なる食習慣を持っているタイ王国等でのSs人発生例が多数見られており、その菌株血清型としては2/14が多い。我々は、豚肉処理中の刺傷により発症したSs(血清型5)菌血症症例に遭遇した。同菌株のsequence type(ST)は新規ST752であり、ST108(本邦の豚心臓/肺由来株)のsingle locus variantを示した。さらに、テトラサイクリン/クラリスロマイシン/クリンダマイシンへの耐性を示し、当該耐性遺伝子[*tet* (O) -*erm* (B)]が検出された点や全塩基draft配列上各種病原性関連遺伝子を認めた点は興味深い。本感染症発生の危険因子として多量の飲酒が報告されている点を踏まえ、念頭に置くべきZSIと言える。

*S. canis* (Sc)もZSIを惹起する代表的な起因菌であり、Lancefield分類上G群に属する溶血性レンサ球菌である。時に、伴侶動物において皮膚炎/外耳炎/肺炎/感染性心内膜炎/セプシスを惹起し、壊死性筋膜炎/劇症型レンサ球菌感染症といった重症疾患を呈することもある。人の陰/血

液等からも分離されている。我々は、飼い犬の咬傷により発症した飼い主の菌血症を経験した。同菌株はST9を示し、multilocus sequence typingのdatabase上ST9は人の皮膚軟部組織/気道より分離されている。これらの部位が人への主な侵入門戸と想定され、伴侶動物との濃厚接触は本疾患発生の危険因子として念頭に置いた方が良い。さらに、同菌株の全塩基draft配列とreference完全長配列との比較解析により、Scとは異なる病原性レンサ球菌(*Streptococcus pyogenes*等)が保有する配列(phage protein等をコードする)を認めた点は興味深い。他の病原性レンサ球菌に由来する外来性移動遺伝子がScの固有配列内に組み込まれ、Scの病原性が増強される点が懸念される。

また、ZSIを呈するG/C/A群に属する溶血性レンサ球菌として、*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (Sdse)も見逃してはならない。本セッションでの他の演者からも報告されているように、人診療現場において本菌による侵襲性感染症は年々増加している。飼い犬と飼い主たる子供の両者からSdseが分離され、そのクローンの近似性に基づき、犬⇄人との伝播が推定された報告がある。今後、伴侶動物由来Sdse株を用いた疫学解析の動向にも注視する必要がある。

本セッションでは、参加者との討論を通じて、このような日本における動物由来レンサ球菌感染症の現状と課題を共有したいと思っている。

#### 5. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学—分子疫学を含む—

国立感染症研究所細菌第一部

池辺 忠義

溶血性レンサ球菌が關与する感染症は多種多様で、本菌を原因とする代表的な疾患は咽頭炎、扁桃炎、猩紅熱、丹毒、蜂窩織炎、続発症として急性糸球体腎炎やリウマチ熱等であり、手足の筋膜・筋肉等の軟部組織に壊死性の炎症を伴う重篤な症状を呈すこともある劇症型溶血性レンサ球菌感染症も本菌による疾患として注目されている。

溶血性レンサ球菌は、1933年にLancefield博士が見いだした細胞壁の多糖体の抗原性に基づいた分類で、A~V群(I, Jは除く)に分類されている。このうち、人に病気を引き起こす多くが、A, B, C, G群である。特にA群レンサ球菌は様々な病気を引き起こすことが知られている。

「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に關する法律(感染症法)」において、A群レンサ球菌が引き起こす疾患として、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎と劇症型溶血性レンサ球菌感染症が含まれる。これらの疾患は5類感染症に属し、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎は小児科定点把握疾患、劇症型溶血性レンサ球菌感染症は全数把握疾患として病原体サーベイランスの対象疾患に位置付けられている。

A群溶血性レンサ球菌咽頭炎は、発熱と全身倦怠感、咽

頭痛によって発症する。学童期の小児で最も多い。感染症発生動向調査のデータによると、冬季および春から初夏にかけて報告数のピークが認められている。一方、劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、初期症状として、四肢の疼痛、腫脹、発熱、意識障害などで、発病から病状の進行が非常に急激かつ劇的で、発病後数十時間以内には軟部組織壊死、急性腎不全、成人型呼吸窮迫症候群（ARDS）、播種性血管内凝固症候群（DIC）、多臓器不全を引き起こし、ショック状態から死に至る。この劇症型溶血性レンサ球菌感染症は1987年に米国で最初に報告され、その後、ヨーロッパやアジアからも報告されている。日本における最初の典型的な症例は1992年に報告されており、毎年400～500人の患者が確認されている。そして、このうち約30%が死亡しており、きわめて致死率の高い感染症である。劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、特に50歳以上の成人に多いのがひとつの特徴である。A群溶血性レンサ球菌咽頭炎とは異なり、季節性はみられない。

A群レンサ球菌の表層にはT蛋白質が存在し、抗原性の違いにより20種類以上の血清型に分類される。A群溶血性レンサ球菌咽頭炎患者分離株と劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株のT型別の分離比率は異なっており、T血清型の分布が異なる。A群溶血性レンサ球菌咽頭炎患者分離株の場合、年により異なるが、T1、T4、T12型が多く分離されている。2010年以降は、TB3264型の分離比率の増加がみられる。劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株の場合、T1型が最も分離されており、T4、T12型の分離比率は低い。A群溶血性レンサ球菌咽頭炎患者分離株同様、2011年以降TB3264型の増加がみられる。また、T1型とTB3264型は、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎患者分離株と劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株の分離比率がパラレルに増減している。

### パネルディスカッション3：外来抗菌薬の適正使用推進の処方箋

#### 1. 外来耐性菌の感受性推移と予測

ひびき AMR 研究会<sup>1)</sup>、ひびき臨床微生物研究会<sup>2)</sup>、  
(株)キューリン KYURIN 第二ラボ微生物検査課<sup>3)</sup>  
村谷 哲郎<sup>1)2)3)</sup>

耐性菌の多くは発生場所は別として、抗菌薬が使われる病院環境で濃縮され、顕在化してくる。1980年代半ばには、入院患者での特殊な耐性菌であったMRSAは、外来でも珍しくない存在となり、2000年以前には非常に稀であったESBL産生菌も現在では外来患者から普通に分離されている。幸い、VREやカルバペネマーゼを保有するCPEは、わが国では外来だけでなく、入院患者でもまれな存在である。

外来で多い感染症としては、尿路感染症、呼吸器感染症、耳鼻科領域感染症、皮膚感染症であり、その代表的な起炎菌の薬剤感受性の推移を、ひびき臨床微生物研究会で収集し、ひびきAMR研究会で薬剤感受性を測定している北部九州・山口地区のデータを中心に考察する。

尿路感染症は、単純性か複雑性かを区別することが重要であるが、実際には泌尿器科以外で治療されているケースも多く、16～50歳女性とそれ以外に分けて考えるのが現実的である。治療薬としては、キノロン系、ペニシリン系、セフェム系、ホスホマイシンが中心である。*Escherichia coli*と*Staphylococcus saprophyticus*について感受性の推移を示す。外来患者由来*E. coli*に対するレボフロキサシン耐性株は、2008～2010年29.8%、2011～2013年34.2%、2014～2016年40.9%と増加傾向にあった。ESBL産生株は、2008～2010年8.3%、2011～2013年14.7%、2014～2016年19.3%であり、キノロン系同様増加傾向を示した。経口セフェム耐性株は、ESBL産生株とほぼ同じ株であった。アンピシリン耐性株は、47～70.7%を占めており、2011～2013年が最も多く、増減傾向は認めなかった。*S. saprophyticus*については、*mecA*保有株が出現しており、女性由来株は、2013年までは0～6%であったが、2014年以降16～18%まで増加していた。キノロン耐性株は2011～2017年の間で存在せず、自然耐性とされているホスホマイシンは、ブレイクポイントを64μg/mlとすると、約半数が感受性と判定され、MICが低い株も存在した。

呼吸器感染症分離菌としては、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Moraxella catarrhalis*が主要起炎菌である。これらの菌種については、キノロン系、マクロライド系、ペニシリン系、セフェム系が用いられている。*S. pneumoniae*のキノロン耐性株は、2004年までは急増したが、その後2008年まで減少傾向を示し、その後は現在まで微増傾向にある。小児においては、トスフロキサシンが使用されているにもかかわらず、キノロン耐性株はほとんど分離されない。ペニシリン感受性株は1999年から2011年まで40%前後で推移していたが、その後増加傾向を示し、50%を越えた。ワクチン接種が関係していると思われる。

その他感染症として、*Staphylococcus aureus*について感受性推移を示すこととする。

これらの菌種について、外来患者由来株に絞り、セファレキシン、セファクロールを含む主要経口抗菌薬の薬剤感受性推移を示すことにより、将来の予測をすることとする。

#### 2. 実際どうする？抗菌薬適正使用。外来臨床医への指 導箋—研修医外来指導から見えてくるもの—

北海道大学社会医学分野衛生学教室<sup>1)</sup>、一般社団法人 Sapporo Medical Academy<sup>2)</sup>

岸田 直樹<sup>1)2)</sup>

薬剤耐性菌の世界的驚異的拡大にどのように立ち向かうか？は伊勢志摩サミットの主要議題にもなったように日本が、いや世界が抱える重要命題の一つである。国内の耐性菌の現状や抗菌薬使用量のデータから、どこに力を入れてアプローチすべきかが見えてきている。日本では1日当たり約200万人に抗菌薬が投与されていると推定され、そのうち、約90%は経口抗菌薬となっている。さらに経口抗菌薬の70%近くは開業医から処方されているとされ、薬

莊司 貴代

剤耐性菌に立ち向かうために外来医の行動変容が果たす役割は大きい。また、一般外来で最も多い主訴の一つが咳といった風邪様症状であり、いわゆる「風邪様症状への抗菌薬適正使用」が薬剤耐性菌の世界的驚異的拡大に立ち向かう最も効果的な介入と考えられよう。ところが、それを実践する処方医の行動変容は簡単なことではなさそうだ。特に、「患者からの抗菌薬処方への強い希望に、適応外でも押し切られて抗菌薬投与している外来医が50%を超える」ともされ、風邪診療に対する医師の思い、患者の思いが互いに複雑に絡み合っており、抗菌薬適正使用に向けた行動変容を大きく阻害している。

ところで私は現在、感染症コンサルタントとして「耐性菌半減」を目指して複数病院に関わらせていただいている。特定の病院に所属しない形で、北海道内を中心に10カ所以上の病院とコンサルト契約をさせていただき、様々な形で感染症の介入および実症例のコンサルトを受けている。ところが、このようないわゆる感染症医としての仕事は実際のところ半分くらいで、残りの半分は総合診療医としての仕事となっている。具体的には総合診療科の教育回診や救急外来指導、内科外来指導をさせていただいている。つまり、救急外来や内科外来でまさに本ディスカッションのテーマである「外来抗菌薬の適正使用」に関して日々研修医を相手にマンツーマンで指導をしている。そこで見てくる医師-患者関係は決して一般外来医が抱えているとされる適正使用を阻害するもの、行動変容を難しくしているものとはなっていないのだ。簡単に言ってしまうと、研修医はとても上手に患者とコミュニケーションをとって説明し、時にはいともたやすく「外来抗菌薬の適正使用」を実践している、とすら感じることもあるくらいだ。指導している研修医が風邪に抗菌薬を処方することなど全くないどころか、それにより懸念されている患者トラブルなども起こす研修医もまずいない。さらに、風邪に効く薬は無いことを研修医に指導すると抗菌薬どころか風邪薬すら出さないうで（希望されないうで）帰宅とするという方針になることも10人に1人くらいは実践できている印象だ。何よりそのような患者さんは怒り狂って診察室を出ていくのではなく、とても落ち着いた雰囲気、ときにニコニコしながら「ありがとうございました」と研修医に感謝の言葉まで添えて診察室を出ていくのを見かける。このような若者、研修医に指導医としてときに嫉妬すら感じることもある。あえて言うておくが「風邪に抗菌薬など出したら処刑だ」という恐怖を伴う威圧的な指導はしていないつもりである。このような現状から何が見えてくるであろうか？

No antibiotics, No resistance!こそが究極の抗菌薬適正使用であり、特に風邪診療では重要な教訓であろう。「そんなのわかっている」という医療者は増えてきているが「わかる」は「かわる」なのだ。抗菌薬適正使用に限らず、研修医など若者から考えさせられることは多い。

### 3. 外来診療医への啓発対応

静岡県立こども病院

正しい感染症診療の教育機会がなかった医師にとって、発熱している患者の抗菌薬を処方しないこと自体が不安である。また、中核病院の抗菌薬処方は、良くも悪くも地域の開業医の行動変容につながりやすい。医療業界では「後医は名医」といわれ、後から診た医師は臨床経過の情報量が多く診断が付きやすいという意味である。後医の安易な抗菌薬処方により、患者は自然治癒した感染症でも後医が治したように誤解してしまう。前医の開業医は、患者との信頼関係に影響することを恐れて、過剰な処方につながるのだ。地域の抗菌薬適正使用の啓発は、開業医と中核病院双方の感染症診療の向上なしに実効性はない。感染症専門医に求められる役割は、自施設の抗菌薬適正使用の実績を地域に発信して信頼を獲得し、地域の耐性菌感染症事例をフィードバックし、正しい感染症診療の教育機会をもうけることである。

静岡県立こども病院は2014年6月にASTを結成した。広域抗菌薬だけでなく、外来経口抗菌薬、市中感染症の入院時初期抗菌薬の適正化等を地域で積極的に発信した。ウイルス感染症症状の患者に抗菌薬投与をしないことを歓迎し、評価する姿勢を明確にした。2016年11月、静岡市医師会で運営する急病センターは採用抗菌薬を見直し、経口第3世代セフェムやホスホマイシンを採用中止とした。中等症以上の小児患者が集約される中核病院のERでも、安全に適正化できることを示すことで、地域の小児科医の不安を緩和し、行動変容できたと考えられた。

2017年3月に感染症を専門とする多職種の静岡AMR対策チーム(Antimicrobial Awareness Shizuoka以下AAS)を自主的に結成し、行政や医師会、薬剤師会のネットワークを活用した啓発活動を展開した。抗菌薬適正使用の地域展開は、医師会の理解が必要である。地域の協力者がいる郡市医師会の理事会に啓発活動の企画書を提出し、研修会を開催した。研修会の内容は厚生労働省発行の抗微生物薬適正使用の手引きを中心とし、小児救急や感染対策など要望に合わせた内容にした。研修会に参加しない会員へは、会報に感染症診療の原則や市中感染症の耐性菌被害、2018年4月公開の都道府県別抗菌薬使用量サーベイランスの静岡県のデータの解釈などを発信した。また、アウトカム指標として、感染対策加算連携JANIS検査部門の参加施設で協力を募り、耐性菌サーベイランスとアンチバイオグラムを作成した。

感染症専門家と行政が連携することで啓発の大きな足がかりになる。静岡県疾病対策課スタッフはAAS結成当初から自主的に参加し、ゴールを共有した。2018年度には静岡県感染症発生動向委員会にAMR小委員会を設置し、啓発活動自体を県の事業とした。厚労省から発表された抗微生物薬適正使用の手引きは、上気道炎、気管支炎、下痢症へ処方しないことに重点が置かれている。そこで、AASでは実際に抗菌薬治療を要する外来感染症の診療手引きを作成した。初期抗菌薬選択は、前述のアンチバイオグラム

の結果に基づいて決定し、アンチバイオグラムとともに静岡県疾病対策課のHPに掲載予定である。

AMRの増加のスピードは急速で、「〇〇耳鼻科、△△小児科の処方かひどい」など批判し合う時間的余裕はない。地域の感染症専門家に期待される仕事は、処方医の行動変容を促すことだ。明確な成果が出るには数年かかるだろうが、AMRは待ってくれない。地域医療を支える医療者と、子ども達の未来を守るというスローガンで繋がっていきたい。

#### 4. 国民への啓発対応—自発的行動を促すために、何をすべきか—

特定非営利活動法人 JASMIN

岸 純

NPO法人JASMINは、2009年の発足以後、主に感染症ならびに癌領域における研究者の活動支援や交流の場の提供、また実臨床活動や一般生活者の利益に反映することを意図した情報発信に取り組んでいる。

「外来抗菌薬の適正使用」に関し、医療サービスの供給側である医療者ではなく、その受給側にいる国民（以下、一般生活者）の適切な行動を促すために必要な活動を、広告理論の古典的教科書ともいえるAIDMA理論を用いて検証した。AIDMA理論は、消費者に広告活動によって購買行動を促すためのプロセスを示した理論であるが、同時に一般生活者に気付きから自発的行動を促すためのプロセスを提示しているとも捉えられる。

例えば癌治療への関心の高さは、「生命予後の深刻さに加え、国民の二人に一人が罹患するというデータ、また多くの著名人の癌疾患死ニュース」といった、日常的な情報への理解（認識）と共感に依るところが大きい。では「外来抗菌薬の適正使用」に関し、一般生活者の関心を更に高め、自発的な行動を促すにはどうすれば良いのであろうか。

このテーマについて、今回は医療機関を受診した患者対象のアンケート調査により、改めて一般生活者の意識（insights）の検証を行った。その中では患者はどのような経路で抗菌薬情報を入手し、その影響した情報源は何か等も確認している。すなわち「AMR問題が、一般生活者の直接的な利益・不利益につながる重要な課題である」との前提において、理解と自発的行動を促すためのメッセージ作成と発信方法のヒントを探った。

啓発活動においてメッセージの受け手である一般生活者から、より高い関心を持つ“事実”とは何であろうか。抗菌薬が風邪には無効であるということ、つまり自身や家族の風邪症状の改善が抗菌剤では期待できないこと、本当の細菌感染症に罹患した際その効果が得られないリスクが高まること、さらに不要な出費が増えること、これらの“事実”の中で、一般生活者が最も不利益と受け止める内容が今後の訴求ポイントの主体となる。またその訴求ポイントを、どのようなシステムやツール、メディアを通じて伝達するのが正確かつ効果的な成果につながるのかは、今後の重要課題である。この点についても、過去の例などを踏ま

えて述べてみたい。

日々、多様な情報に接する一般生活者に、「抗菌薬の適正使用」との深い関係性に“気づき”をもたらす端的なメッセージを、検証（メッセージテスト）を経て、発信することにより、更なる能動的な情報検索に発展し、その結果、一般生活者の中に今まで以上の抗菌薬適正使用の正確な理解と、望ましい行動規範が形成されることを大いに期待するものである。

#### 5. 製薬メーカーとしての対応

杏林製薬株式会社

平井 敬二

抗菌薬開発の歴史は1928年のフレミングのペニシリン発見から始まり、その後数多くの抗生物質・抗菌薬が発見された。1970年以降はこれらの化合物をリードとした化学修飾研究が盛んに行われ、より強い抗菌活性、より幅広い抗菌スペクトル、どの組織（血液）にも高く分布する体内動態、より優れた安全性を示す抗菌薬の研究開発が進められ、第一世代から、第二、第三、第四世代と呼ばれる新薬が登場してきた。これらの新規抗菌薬は臨床現場でも汎用され近代医療に大きな貢献を果たした。

しかし、1980年代以降になって抗菌薬の医療現場での使用量の増加と不適切な使い方などが原因で抗菌薬が効かない薬剤耐性菌の増加が始まり、近年グローバルレベルで薬剤耐性（AMR）菌の増加・蔓延が大きな脅威となって来ている。このような世界的な危機に対して世界各国でAMR対策アクションプランが作成され、抗菌薬の適正使用（Antibiotic Stewardship）、薬剤耐性菌のサーベイランス、感染予防・制御、さらにAMR菌に有効な新しい抗菌薬、ワクチン、診断薬の研究開発の促進などが進められている。

この中でも抗菌薬の適正使用は、AMR菌の増加を防ぐ対応として重要なアクションであると共に、新規抗菌薬の開発が停滞している現状から考え手持ちの抗菌薬でうまく感染症をコントロールできないとPre-Antibiotic時代に戻るという危惧への対応としても重要と考えられている。抗菌薬の適正使用に関しては、日本製薬工業協会も日本医師会など関係団体と連携を取り、「Stop AMR」ポスターなどを含めAMR対策の啓蒙活動を進めている。

一方、新規の抗菌薬開発はAMR対策の中でも重要なテーマの一つとなっているが、近年多くの製薬企業が事業性、創薬研究・臨床開発の困難さなどの理由からこの領域から撤退し、抗菌薬の開発パイプラインが世界的にも枯渇しているのが現状である。このような状況を改善するために、グローバルレベル（特に欧米を中心）で新規抗菌薬の研究開発に対する促進策（研究開発支援を主とした「プッシュ」型インセンティブと事業性・収益性を高める「プル」型インセンティブの2種類がある）が動き始めている。わが国でも、新規抗菌薬開発の促進策として、AMEDを中心にした産官学連携による創薬研究の展開や国際的に共有化されたAMR治療薬の臨床試験ガイドライン策定などの

動きがある。さらに今後開発企業にとって投資コストに見合った収益を確保するためのプル型インセンティブが具体化され AMR 感染症に有効な新規抗菌薬の開発が活発になることを期待している。

#### パネルディスカッション 4：尿路性器感染症の問題点

##### 1. 男子尿道炎における多剤耐性の現状

岐阜大学医学部附属病院生体支援センター<sup>1)</sup>、岐阜大学研究推進・社会連携機構微生物遺伝資源保存センター<sup>2)</sup>

安田 満<sup>1)2)</sup>

男子尿道炎は淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) が原因菌である淋菌性尿道炎とそれ以外の原因菌による非淋菌性尿道炎に分類される。次に非淋菌性尿道炎のうち最も多く認められるクラミジア・トラコマティス (*Chlamydia trachomatis*) によるものをクラミジア性尿道炎とし、クラミジアも分離されない尿道炎を非クラミジア性非淋菌性尿道炎とする。非クラミジア性非淋菌性尿道炎のうち現在原因菌として認知されているのは腔トリコモナス (*Trichomonas vaginalis*)、マイコプラズマ・ジェニタリウム (*Mycoplasma genitalium*) である。このうち薬剤耐性が問題となっているのは淋菌とマイコプラズマ・ジェニタリウムである。

淋菌はこれまで使用されてきた抗菌薬に対し悉く耐性を獲得し、その結果淋菌に対し適応をもつ抗菌薬のほとんどが無効となっている。わが国で分離される淋菌のほとんどはペニシリン系抗菌薬に耐性を示すが、海外と異なりそのほとんどは染色体性の耐性であり、PPNG (ペニシリン耐性淋菌) はほとんど分離されない。テトラサイクリン系には 75% 程度、キノロン系抗菌薬には 65% ほどが耐性である。従ってわが国で分離される淋菌の多くはペニシリン、テトラサイクリンおよびキノロン系抗菌薬の 3 剤耐性である。経口セファロsporin 系抗菌薬の中で最も淋菌に有効とされる CFIX に対しても 2 割程度が耐性である。AZM 徐放製剤の break point は定められていないが、AZM は 95% 以上の有効率を示す 0.25mg/L 以下を感受性とする、非感受性株は 68% であった。4mg/L が 2 株、8mg/L が 2 株、16mg/L が 3 株分離されたが高度耐性株は分離されていない。一方、CTRX および SPCM に対してはほとんど耐性株を認めない。しかし SPCM は淋菌咽頭感染では移行が悪く使用できない。また CTRX に関しては少ないながらも感受性の低下が報告されている。わが国で 2009 年に世界で初めて CTRX の MIC は 2mg/L という耐性菌が分離されている。幸いなことにこの株の拡散は認めなかったが、われわれのサーベイランスにおいては MIC 0.5mg/L の株が散見されている。多剤耐性淋菌はカテゴリー 1 に属する広域セファロsporin 系経口抗菌薬、広域セファロsporin 系注射抗菌薬および SPCM のいずれかに耐性かつカテゴリー 2 に属するペニシリン系、フルオロキノロン系、AZM、アミノグリコシド系およびカルバペネム系抗菌薬のうち 2 剤以上に耐性を示すものと定義され

ている。従ってわれわれのサーベイランスではカテゴリー 1 に属する CFIX の耐性菌が 2 割程度存在するため、わが国における多剤耐性淋菌は 2 割程度といえる。ただし前述の如く SPCM と CTRX に対する耐性菌はほとんど認めない。

マイコプラズマ・ジェニタリウムも淋菌以上に薬剤耐性化が進行している。一般的にマイコプラズマに有効な薬剤はテトラサイクリン系、マクロライド系およびフルオロキノロン系抗菌薬であるが、MG に対してはもともとテトラサイクリン系や古い世代のフルオロキノロン系は有効率が低く、ガイドラインでは AZM と STFX が初期治療薬として推奨されているに過ぎない。しかしマクロライド耐性の遺伝子変異を有する株が急増しており、実際に治療失敗例が増加している。フルオロキノロン耐性の遺伝子変異保有株も増加しているが、STFX は変異株に対してもある程度有効であり MG に対する最後に切り札であった。しかし最近になり治療失敗例が報告されるようになってきており、近い将来には MG に対し確実に有効な抗菌薬は存在しなくなる可能性がある。

##### 2. 尿路感染症における多剤耐性の現状

岡山大学病院泌尿器科

和田耕一郎、定平 卓也、山本満寿美  
光畑 律子、石井垂矢乃、狩山 玲子  
渡邊 豊彦、那須 保友

近年、各種抗菌薬に耐性を示す細菌の増加が世界的に大きな問題となっており、G7 を構成する国々を中心に AMR (Antimicrobial resistance) 対策が進められている。本邦で策定されたアクションプランでは目標値が設定され、抗菌薬適正使用支援チーム (AST) の取り組みを評価する「抗菌薬適正使用支援加算」も新設された。新規抗菌薬の開発が減少している現状において、AMR 対策は今後も継続されるべき施策であると考えられるが、細菌感染症として頻度の高い尿路感染症については特に重要であると考えられる。実際に、アクションプランで薬剤耐性化率の目標値に設定された菌種 (大腸菌、緑膿菌、肺炎桿菌、ブドウ球菌) や抗菌薬 (フルオロキノロン系、経口セファロsporin 系、カルバペネム系) は尿路感染症に大きく関連しており、カテーテル関連尿路感染症 (CAUTI) も医療関連感染症 (HAI) として注目されている。

尿路感染症は最も頻度の高い細菌感染症のひとつであり、尿路に基礎疾患を有しない単純性尿路感染症と、基礎疾患を有する複雑性尿路感染症に分類される。基礎疾患には泌尿器がんや尿路結石、排尿障害を伴う前立腺肥大症や神経因性膀胱など多くの疾患が挙げられ、さらに尿路のカテーテル留置に伴うカテーテル関連尿路感染症も複雑性尿路感染症として取り扱う。一般的に単純性尿路感染症は高い病原性を示す細菌によって急性に発症することが多く、原因菌の薬剤感受性は保たれていることが多い。一方、複雑性尿路感染症は抗菌薬に耐性を示す細菌が原因となることが多く、無症状あるいは軽症で慢性的な経過を示し、尿



路のうっ滞によって発熱や炎症反応の上昇などを伴う急性増悪を来す。単純性尿路感染症、急性増悪期の複雑性尿路感染症いずれにおいても抗菌薬は治療の中心となり、抗菌薬の体内動態や組織移行性ととも薬剤感受性は治療効果に大きな影響を及ぼす。

近年、尿路感染症診療において注意を要する薬剤耐性菌が、単純性尿路感染症、複雑性尿路感染症ともに増加しつつある。当科では40年以上にわたり尿中分離菌と薬剤感受性に関するサーベイランスを継続している。2013年から2017年の当科のデータでは、大腸菌が最も多く分離される単純性尿路感染症におけるキノロン耐性大腸菌とESBL産生大腸菌の分離頻度は、それぞれ12%と5%であった。Hayamiらが2013年に報告した単純性膀胱炎に関する全国サーベイランスにおいては、キノロン耐性大腸菌とESBL産生大腸菌の全大腸菌に占める比率はそれぞれ13.3%、4.7%で、ほぼ同等であった。複雑性尿路感染症に関する当科のデータでは、キノロン耐性大腸菌とESBL産生大腸菌の分離頻度は、それぞれ42%と24%で、以前より明らかに上昇傾向にある。その一方で、複雑性尿路感染症において1986年に全分離菌に占める割合がピーク(25%)を示した緑膿菌と、2007年にピーク(10%)を示したMRSAの2017年における分離頻度はそれぞれ4%、2%であり、相対的に低下傾向を示している。MBL産生緑膿菌や多剤耐性緑膿菌も2006年以降分離頻度は低下しており、臨床的に問題となっていない。

シンポジウムでは、病態別に尿路感染症から分離された病原微生物の薬剤耐性の現状について概説するとともに、泌尿器科医として耐性菌への対策について考えたい。

### 3. 尿路性器感染症における抗菌薬治療とAMR対策

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座  
高橋 聡

すでに、抗微生物薬適正使用の手引き(第一版)として、急性気道感染症と急性下痢症に対しては一部を除いて抗菌薬投与を行わないことが推奨されている。この対応が、抗微生物薬の適正使用の推進につながるとされている。特に、急性下痢症ではウイルス性、細菌性にかかわらず自然軽快することが多く、脱水予防のための水分摂取の励行という対症療法が重要と指摘している。

尿路性器感染症は、その多くが細菌感染症であり抗菌薬投与が必須とされている。しかし、この手引きの概念に沿って考えると、もしかすると必ずしも抗菌薬投与が必要とは言いがたく、我々は不必要投与を進めてきたのではないかとの疑念を持たざるを得ない。その点に注目し文献を検索すると、急性(単純性)膀胱炎を対象として、抗菌薬と抗炎症薬を投与した比較研究がいくつか報告されている。これらの報告をまとめて、急性(単純性)膀胱炎と抗菌薬の不必要投与について自分なりの結論を出したい。

再発を繰り返す、もしくは、難治性の膀胱炎(もしくは腎盂腎炎)では、細菌学的検査が必須であるのはいうまでもないが、必ず、再発となる、もしくは、難治性の原因と

なる尿路、もしくは、全身の基礎疾患の検索を考慮すべきである。抗菌薬を適正に使用するためには、これらの因子を取り除くことで不必要使用(もしくは不適切使用)をしないことになる。

尿路、もしくは、全身の基礎疾患があることで発症する機会が多い高齢男性の急性精巣上体炎は、治療法も単純ではないので症例毎の対応が必要になる。しかし、主としてクラミジア・トラコマティスを原因とする若年者の急性精巣上体炎は、適正な投与期間での治療を行なった後、何回かの再診で腫脹し一塊となった精巣と精巣上体の正常化を確認することが重要である。つまり、丁寧な経過観察が不必要投与を防ぐことができるということである。

病気の治療は、病気を治し、患者さんの主訴を解決することと考えており、まずはこの観点から本セッションの発表に臨みたい。

## パネルディスカッション5:術前MRSA保菌者対策

### 1. 整形外科領域での術前MRSA保菌者対策

関東労災病院整形外科・脊椎外科<sup>1)</sup>、健康長寿医療センター整形外科<sup>2)</sup>、都立広尾病院整形外科<sup>3)</sup>、東京大学整形外科<sup>4)</sup>

山田 浩司<sup>1)</sup> 岡崎 裕司<sup>1)</sup> 渡邊 健一<sup>1)</sup>  
東川 晶郎<sup>1)</sup> 安部 博昭<sup>1)</sup> 唐司 寿一<sup>1)</sup>  
國谷 嵩<sup>1)</sup> 時村 文秋<sup>2)</sup> 宮崎 剛<sup>2)</sup>  
田尻 康人<sup>3)</sup> 田中 栄<sup>4)</sup>

米国の整形外科SSIは増加傾向にある。特に人工関節置換術で問題となっており、2017年に改訂されたCDCのSSI予防ガイドラインでも様々な術式がある中で人工関節だけが取り上げられた。国内ではJANISの報告を見る限り、人工関節置換術のSSI割合はそれほど高くない。しかし、人工関節置換術の手術件数自体が増加傾向にあることを考えると、全体のSSI数は増加していると推察される。一方、JANISの報告では脊椎固定術のSSI割合が高く、その他の術式に比べ高止まりしている。我々の行った多施設研究でも同様の傾向を認め、今後は脊椎インスト手術のSSIが大きな問題となると考えている。

その原因菌として、人工関節と脊椎インスト手術を対象に日本整形外科学会で行ったプロジェクト研究で最も多かったのがMRSAである。JANISの年次報告を見ても、MRSAは原因菌として上位に入っており、この傾向は続いている。整形外科のインプラント周囲感染はその治療がとりわけ難しく、特にMRSAなど耐性菌感染でその治療成績は悪い。そのため、整形外科手術の術後MRSA感染対策は非常に重要な課題である。

MRSA予防で特に重要なのが、保菌者対策である。術後MRSA感染は保菌者で起こりやすく、ブドウ球菌は鼻腔保菌率が高いことが分かっている。また、鼻腔保菌者は全身保菌している可能性も高く、鼻腔と全身除菌がMRSA感染対策に有用である可能性が指摘されている。鼻腔除菌ではムピロシン軟膏が推奨され、通常術前5日間投与が推奨される。しかし、完全に除菌できるわけではなく、また耐

性化リスクやコストの問題もある。米国ではヨードを含有した鼻腔用スワブが使用可能であり、整形外科領域でムピロシン軟膏と同様の効果が報告されている。本スワブは、術前1回使用で耐性化リスクも低く非常に理にかなった対策と考える。また、これらの対策は抗菌薬を使用することなく耐性菌を削減できる対策であり、AMR対策アクションプランとも合致する。このような製品の早期国内導入が望まれる。また、全身の薬浴ではクロルヘキシジンが推奨される。本邦ではアレルギー等の問題で十分な濃度での使用が難しい側面がある。具体的な使用方法については各種国内ガイドラインに記載があり参照いただきたい。また、手指衛生も大切な対策である。PHSやキーボードなどはMRSAの温床となっており、実際培養で同定された。手指衛生は手術室でも徹底して行う必要があり、整形外科手術では透視用のコードなど床に落ちたモノを拾うことが多い。これらを素手で拾い、消毒せずそのまま患者を触り、PHSやキーボードを叩くスタッフがいる。このような行為は断じて許してはならず、しっかりと対策を取る必要がある。

抗MRSA薬の予防抗菌薬投与も有用である。通常、VCMの点滴投与が推奨される。近年、脊椎手術を中心にVCMの局所投与が爆発的に広がり行われ始めているが、CDCガイドラインでもVCMパウダーは行ってはならないとしており、十分なエビデンスがない。本邦ではABPCパウダーと比較したRCTが行われたが、VCMパウダーの有用性は証明されなかった。VRSAリスクやアナフィラキシーリスクもあり、現時点で安易に推奨できる対策ではない。一方、我々は脊椎インスト手術のハイリスク患者に対しVCMの予防投与と除菌など行うことで、劇的にSSI割合が低下したことを報告した。エビデンスに基づくケアバンドルを徹底すれば、VCMパウダーを用いずともMRSA感染は起こらない。エビデンスを正しく理解し、しっかりと対策を行うことで十分にMRSA感染は予防できると考えている。

また、新たな取り組みとしてブドウ球菌ワクチンの開発が進んでいる。すでにいくつかの研究が行われており、脊椎手術に対してPhase2の段階である。除菌や予防抗菌薬投与以外の対策として、その動向が注目される。

## 2. 一般・消化器外科領域におけるMRSA対策

慶應義塾大学外科

尾原 秀明, 綿貫瑠璃奈, 竹内 優志  
岡林 剛史, 林田 哲, 川久保博文  
篠田 昌宏, 和田 則仁, 北川 雄光

手術部位感染(surgical site infection; SSI)は主な術期合併症の一つであり、本邦において2012年から2015年の全国集計結果では7.2%のSSI発生率を認め、米国でも年間30万人から50万人の手術患者がSSIと報告されている。SSIの発生は患者へのリスクだけでなく、術後入院期間の延長、抗菌薬投与やベッドサイドでの処置を必要とするなど、医療費の増大にもつながる。よって、SSIの予

防は患者側だけでなく、手術に携わる全ての医療従事者にとって重要な問題であり、今まで多くの議論がなされてきた。特に消化器外科手術ではSSIの発生率が他領域と比べ高いことで知られている。当科では統一したSSI対策を行うため、2006年より一般・消化器外科医師と外来・病棟・手術室等の関連部署の看護師で構成されたSSI対策委員会を発足させた。SSI対策委員会の発足以降、SSIサーベイランスの結果で2007年のSSI発生率が14.3%であったが、2014年には7.1%と大幅な減少を認めた。SSI対策は主に術前・術中・術後に分けられ、術前対策の中でも禁煙指導や栄養サポートチームの介入、MRSA対策など行っているが、今回MRSA対策とSSIについて報告する。

当科では2007年から2008年にかけてMRSA新規検出者数が増加したことを契機に、2009年1月から3カ月間試験的に当科手術予定患者全員に鼻腔のMRSA監視培養を施行した。その結果、術前MRSA保菌者は12%であり、そのうち56%でMRSAを起因菌としたSSI(MRSA関連SSI)を発症した。これをうけ、病院の方針として、当科術前患者全員のMRSA監視培養を行うこととした。陽性患者にはムロピシン軟膏による術前除菌を行い、ヒビテン浴、抗MRSA薬の周術期予防投与を行うなどのMRSA対策を講じた。その後、術前の鼻腔MRSA培養検出率は2012年に4%に減少し、MRSA保菌者のMRSA関連SSI発症率は5.6%とMRSA対策開始前の10分の1まで減少した。今回、2016年1月から2017年3月まで当科で消化器、肝胆膵胆道、血管、乳腺、肝移植を含む一般・消化器外科領域の手術を施行した患者で、背景データが利用可能であった1247例について解析を行ったところ、全体のSSI発生率は5.1%(63例)であった。1247例中、術前MRSA保菌者は38例(3.0%)であった。MRSA保菌者のSSI発生率は10%、非保菌者は5.0%であったが、両群間に有意差は認めなかった。また、多変量解析によるSSI危険因子の検討を行ったが、MRSA保菌の有無は有意な因子ではなかった。MRSA保菌者におけるMRSA関連SSIは一例も認めず、SSI症例全体でもMRSAが起因菌である症例はゼロであった。今回の結果から我々がMRSA保菌者に対して適切な対策を講じてきたことが示唆された。

## 3. MRSA保菌者対策の問題点

鹿児島大学病院医療環境安全部感染制御部門

川村 英樹

MRSA保菌者は心臓血管外科や整形外科領域などにおける手術部位感染(SSI)のリスクファクターとされ、また、下気道感染、皮膚軟部組織感染症や腹腔内感染症でも同様の報告がある。

MRSA保菌者に対する発症予防策として、SSIにおいては術前のMRSA保菌者のスクリーニングと除菌が挙げられる。2016年に公開されたWHOのSSIガイドラインでは心臓血管外科や整形外科領域手術では鼻腔のムピロシン塗布がStrong recommendation、それ以外の手術でもConditional recommendationとされている。当院整形外

科では術前患者の鼻腔 MRSA 監視培養および陽性者に対しムピロシンの除菌を行っている。2004 年から 2012 年にかけての新規 MRSA SSI 発症率は保菌者で 3.60% (5/139) であり、非保菌者の 1.36% (43/3160) と比較して、ムピロシンを使用しているも有意に高率だった ( $p=0.049$ )。MRSA による SSI 対策においては、クロルヘキシジン浴併用の必要性やバンコマイシンの予防投与等の有用性などを含め、他に検討すべき点もある。

一方 MRSA 保菌者も感染症発症例と同様に伝播リスクとなることから、ICU や NICU 等では接触予防策強化を目的とした保菌者スクリーニングを行うこともある。2013 年 1 月から 2014 年 3 月まで当院集中治療部に入棟した 372 例の検討では、19 例 (5.1%) が入室直後の MRSA 鼻腔スクリーニング検査陽性であった。ICU における MRSA 伝播と感染対策に関する 10,000 例の仮想コホートによる費用対効果の検討では、持込 MRSA 保菌率が 12% の場合、入室者全例への除菌 (クロルヘキシジン浴とムピロシン鼻腔塗布) が有用であるが、持込 MRSA 保菌率が 5% に減った場合、スクリーニングのための積極的監視培養と MRSA 検出者への接触予防策および除菌の実施が有用であるとの報告がある (Gidengil CA et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2015) ことから、ICU においては MRSA 検出状況に応じたスクリーニング検査実施の必要性を含めた保菌者対策の検討が望まれる。

当院の整形外科領域 MRSA SSI 発症者の約 9 割は術前監視培養における非保菌者であったことから、当院整形外科では 2008 年から標準予防策の遵守に加え、MRSA 検出者に対する接触予防策強化と術翌日までの術後感染予防抗菌薬 (AMP) 投与を取り入れたプロトコルに変更した。この結果非保菌者の MRSA SSI 発症率が 2.09% (27/1288) だったのに対し、2008 年から 2012 年では 0.85% (16/1872) と有意な減少を認め、このような MRSA の手術部位感染対策においても標準予防策および保菌者を含めた MRSA 検出例に対する接触予防策の重要性が示唆された。ただし、わが国の一般病棟では MRSA の保菌を理由に個室での接触予防策を実施することは困難であるため、その適応や実践的な対策の方法についても検討していく必要がある。

#### 4. 術前 MRSA 保菌者対策

兵庫医科大学病院薬剤部<sup>1)</sup>、兵庫医科大学感染制御学<sup>2)</sup>

高橋 佳子<sup>1)</sup> 竹末 芳生<sup>2)</sup>

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 鼻腔内保菌は、手術患者において MRSA による内因性感染、術後感染症のリスクとなる。また、MRSA 保菌者は院内伝播のリザーバーとなり、医療従事者を介して他の患者の外因性感染の原因にもなる。そこで積極的に MRSA 保菌者を見つけだし、対策を講じる対策を講じる active surveillance の有用性が多く報告されている。MRSA を含む黄色ブドウ球菌の保菌者に対する術前対策としては、1) 鼻腔内のスクリーニング、2) 鼻腔内のムピロシン塗布、3)

術前に 2% または 4% クロルヘキシジングルコン酸塩シャワー浴またはクロルヘキシジングルコン酸塩含有クロス清拭の併用、4) 通常の予防抗菌薬に加えバンコマイシンの予防投与、5) 個室隔離と接触予防策があり、これらを bundle approach として行うことが推奨されている。このような対策の有用性は、心臓外科手術や整形外科手術で多く報告がされており、2016 年に発表された世界保健機関 (WHO) の surgical site infection (SSI) 予防ガイドラインでは、心臓手術、人工関節置換術における MRSA 保菌者に対して、除菌対策の実施を推奨しているが、他の領域の手術においては conditional な suggestion にとどめている。

以前に我々は、待機的消化器手術 (炎症性腸疾患手術と肝胆膵 major 手術患者) において、polymerase chain reaction (PCR) にて術前における MRSA 保菌者を検出し、MRSA 保菌者に対し上記に記したプロトコル化された bundle management を実施し、prospective にその有用性を検討した。その結果、術前 MRSA 保菌者において、術後 MRSA による SSI は 2/49 例 (4.1%) で、非保菌者の 31/613 例 (5.1%) と差を認めず ( $p=0.969$ )、消化器手術でも術前 MRSA 保菌者に対する bundle 対策の有用性を証明した。術前 MRSA 保菌者に対する bundle 対策の有用性は示されたが、実地臨床においてどのような患者を対象として MRSA 保菌チェック、除菌を行えばよいのか、保菌チェックが保険適応となっていない日本において、コスト面も含めてその有用性については未だ controversial であり、今後の課題である。

#### パネルディスカッション 6 : ESBL 産生菌への対応を再考する

##### 1. ESBL 産生菌の疫学

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

松村 康史

【増加する ESBL】Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) は、グラム陰性桿菌全般に認められる獲得型の耐性機序である。“動く遺伝子群”やプラスミドと関連していることから、菌種を超えて伝播しうる。腸内細菌科の重要な治療薬である第三代セファロスポリンに対する耐性の原因となるため、公衆衛生上重要な抗菌薬耐性の一つとみなされている。ESBL 産生菌の分離頻度には地域差が存在するが、多くの地域で増加傾向にあり、日本・欧米では約 20%、アジア・中東・アフリカ・南アメリカでは約 40% とのデータもある。演者が 2010~2012 年に行った研究では、第 3 世代セファロスポリン非感受性菌のうち 70% が ESBL 遺伝子を、12% が plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamase 遺伝子を有していた。

【歴史的変遷】1983 年に初めて ESBL (SHV-2 型) が報告され、1990 年代には、これら SHV 型・TEM 型の ESBL が、主として *Klebsiella pneumoniae* により産生され院内感染症の原因菌として認識された。2000 年代は、CTX-M 型を有する大腸菌が増加し、市中感染も認められるように

なった。CTX-M型は主として1, 2, 8/25, 9の4グループに分けられるが、地域流行があった。例えば、日本ではCTX-M-2およびCTX-M-14, 南アメリカではCTX-M-2, スペインではCTX-M-14, その他欧米ではCTX-M-3およびCTX-M-15である。2000年代後半からは、CTX-M-15が全世界で最も多く検出されるようになった。しかし、日本を含むアジア, スペイン, フランス, チェコなど一部では、CTX-M-27も多く認められる。

【クローン性増殖】MLST法の開発によりクローンの識別が可能となったことで、全世界的なCTX-M-15産生大腸菌の増加原因がST131のクローン性増殖であることが明らかとなった。演者は、CTX-M-27産生大腸菌の増加が、ST131の別のサブクローンによる伝播によるものであることを明らかにした。現在、世界のESBL産生大腸菌のうち50~70%をST131が占める。ST131は多剤耐性でありながら、高病原性かつヒト腸管内に保菌されやすい。食品や環境ではなく、主として健常人においてヒト-ヒト感染により広がっているため、感染対策を極めて困難にしている。

## 2. ESBL産生菌の検査法

福島県立医科大学新医療系学部設置準備室

豊川 真弘

基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ(ESBL)は、本来の基質であるペニシリン系薬に加え第三・第四世代セファロスポリン系薬やモノバクタム系薬にまで基質が拡張した $\beta$ -ラクタマーゼである。ESBLsはAmbler分類のクラスAに属する酵素群であり、クラブラン酸やスルバクタム、タゾバクタムなどの $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤により阻害される。ESBL産生菌として頻度の高い菌種は*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. および*Proteus mirabilis*であるが、他の腸内細菌科細菌もESBLを保有しうる。

ESBL産生菌の検査法としては、米国CLSI(Clinical and Laboratory Standards Institute)およびEUCAST(European committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)において標準法(推奨法)が設定されており、わが国の検査室では主にCLSI法が採用されている。CLSIではESBL検査(確認試験)の対象菌種を上述した菌種に限定しているが、EUCASTではすべての腸内細菌を検査対象としている点が異なる。

一方、CLSIおよびEUCASTのいずれにおいてもESBL検査(確認試験)は感染対策や疫学調査を目的に行う検査と位置付けており、個々の患者の治療薬選択を目的とした検査は必要ないとしている。それゆえ抗菌薬の有効性の判定は実測MIC値をもとに行うことになるが、両機関におけるブレイクポイントの違いにより判定結果に乖離が生じる場合が見受けられる(CAZやAZTでは約半数が乖離する)。

我々が2015年に行った調査では国内の検査室の約7割がESBL確認試験を実施しESBL産生株と判定された場合にはカルバペネム系薬、セファマイシン系薬およびオキサセフェム系薬以外の $\beta$ -ラクタム系薬を耐性と報告して

いたが、3割の施設では実測MIC値をもとにした判定・報告が行われていた。

本シンポジウムでは各種ESBL産生菌の検査法について整理するとともに、現状における課題についても紹介したい。

## 3. ESBL産生菌感染症治療を再考する

藤田医科大学医学部感染症科

原田 壮平

2000年代初頭に、カルバペネム系薬がESBL産生菌による重症感染症の第一選択薬として確立した。ESBLは酵素学的にペニシリン・セファロスポリン・モノバクタムの分解能を有し、実際に広域セファロスポリン系薬をESBL産生菌感染症の治療に用いると、(*in vitro*で感受性がある場合においてすら)治療失敗につながるものが臨床研究においても示されたことや、ESBL産生菌はしばしばキノロン系などの他系統の抗菌薬にも耐性を示すことなどからカルバペネム系薬が第一選択となった。

しかしその後、ESBL産生菌を取り巻く状況は大きく変化した。当初は主に院内感染症で問題となり、菌種も*Klebsiella pneumoniae*が主体であったが、近年はESBL産生菌に占める割合は*K. pneumoniae*よりも*Escherichia coli*の方が圧倒的に多くなり、また、その感染症の舞台も院内のみならず市中にも拡大した。また、カルバペネム耐性グラム陰性桿菌が、世界的な拡散が憂慮される多剤耐性菌の一つとして台頭し、これほどまでに頻度が増したESBL産生菌感染症に対して全てカルバペネム系抗菌薬で治療を行うことは、カルバペネム耐性グラム陰性桿菌の選択増殖につながるのではないかと懸念もある。また、ESBL産生*K. pneumoniae*とESBL産生*E. coli*では菌血症患者における患者背景や予後が異なることも臨床研究で示されつつあり、画一的な治療が適切なのかという疑問もある。

そのような状況の中で、いくつかの抗菌薬がカルバペネム系薬の代替薬として検討されている。セファマイシン系薬は他のセフェム系薬と異なり、ESBLによる分解を受けにくいという特徴を持ち、酵素学的には治療薬として期待が持てる。セファマイシン系薬については日本の研究者が複数の後方視的研究においてESBL産生菌感染症の治療薬としてカルバペネム系薬に劣らない治療効果が得られたことを報告している。しかしながら「どのような患者群に対して安全に代替薬として使用可能か?」「適切な投与レジメンは?」など未だ不明確な点もあり、ランダム化比較試験を含めたさらなる情報の蓄積が期待される。

ビベラシリン・タゾバクタムなどの $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤配合 $\beta$ -ラクタム薬( $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor(BLBI))は、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤によるESBL阻害により臨床的有効性が得られる期待がある。実際に、一部の観察研究ではカルバペネム系薬に劣らない治療成績が示されていた。Merino trialはこの点を明らかにするために計画された国際多施設ランダム化比較試験であり、セフトリアキソン耐性の*E. coli*あるいは*Klebsiella* spp.(86.0%が

ESBL 産生) による菌血症に対してピペラシリン・タゾバクタムによる治療効果がメロペネムによる治療効果に非劣性であるかが、primary outcome を 30 日総死亡率に設定して検討された。結果、中間解析において事前に設定した中止基準を満たすほどにピペラシリン・タゾバクタム群の 30 日総死亡率が高かったため、研究は終了となった。この研究結果に基づき、ESBL 産生菌菌血症の標的治療としてピペラシリン・タゾバクタムを用いることは困難となったが、「ESBL 産生菌感染症全般に結果を適用可能か?」「ESBL 以外の酵素の同時産生の影響はなかったのか?」などの疑問は残り、また、新規薬剤を含めた他の BLBLI においても同様の結果となるかは不明である。

未解決問題も多く、確定的な判断を下し難い面もあるが、本講演ではこれまで得られた知見をレビューし、現時点における治療薬選択の考え方について討議したい。

#### 4. ESBL 産生菌感染患者に対する感染管理対策を再考する

産業医科大学病院感染制御部

鈴木 克典

ESBL (基質拡張型  $\beta$  ラクターマーゼ) 産生菌は、CDC (米国家疾病管理予防センター) から、人類に深刻な脅威を与える耐性菌として警戒されている。米国では年間 26,000 人が ESBL 産生菌による感染症を発症し、その内 1,700 人が死亡していると推定されている (<http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>)。現在では、院内にとどまらず、食肉やペットなどからも検出されるなど広く市中にも存在する薬剤耐性菌の 1 つである。ESBL をコードする遺伝子はプラスミドに存在するため、菌種を越えてプラスミドが伝搬してしまうことから耐性菌制御が困難であることが知られている。ESBL 産生菌に対する院内感染対策は、各種ガイドラインによると接触感染予防策が推奨されているので、個室隔離が望ましいと考えられている。果たしてこれは現実的な選択肢なのであろうか。

当院では、ESBL 産生菌に対しては、標準予防策で対応している。院内に個室が少なく、院内伝播例だけでなく、市中からのもちこみ例も相当数にのぼることから、「封じ込め」が困難であると判断しているからである。

ESBL 産生菌による感染症は、非 ESBL 産生菌に比べ予後不良であることが知られている。医療経済的にも非 ESBL 産生菌感染症に比較して ESBL 産生菌感染症は負担が大きいとされている。また、ESBL 産生菌が保菌状態であっても、感染症に  $\beta$  ラクターマーゼ産生菌が存在すると、産生された  $\beta$  ラクターマーゼによる間接的に原因菌 ( $\beta$  ラクターマーゼ非産生菌) に対する抗菌薬効果が減弱することから ESBL 産生菌が検出された感染対策は個室隔離など、より慎重な接触感染予防策が求められるという意見が一方ではある。

ESBL 産生菌の感染症がどのような疾患に多いかを調べてみると尿路感染症が圧倒的に多く、肺炎、菌血症が続く。

薬剤感受性をみると、セフェム系薬のみならず、キノロン系薬に耐性の割合が増加している。このことは Sequence Type (ST) 131 という特定起源株が臨床材料から分離される大腸菌の中で優勢になった事に由来すると言われている。また、ESBL 産生菌が、他の耐性因子を複数もつようになりつつあり、耐性についても、治療についても複雑化している。

このことから、標準予防策を実施する場合でも感染症発症のリスク因子を意識しておくことが良いと考える。ESBL 産生大腸菌菌血症のリスク因子は 3 カ月以内の入院、長期の在院日数、発熱性好中球減少症、好中球減少の平均日数、抗菌薬の投与歴、不適切な抗菌薬、適切な抗菌薬開始までの時間などがあげられている。ESBL 産生肺炎桿菌が検出された症例を感染例と非感染例で比較した場合に入院期間、ICU の滞在の有無、ICU 滞在日数、中心静脈カテーテル、尿道カテーテル、人工呼吸管理などが ESBL 産生肺炎桿菌のリスク因子であるという報告がある。ESBL 産生菌菌血症が反復して菌血症を引き起こすリスク因子は ICU 発症菌血症、血管内留置カテーテル、菌血症発症 4 週間以内のグリコペプチド系薬、広域セファロスポリン、キノロン系薬の使用などが挙げられている。すなわち、いずれのリスク因子の検討でも、医療現場で長期感に医療を受けることが ESBL 産生菌感染症発症のリスク因子になる事が示唆されている。

以上のリスク因子なども加味すると、ESBL 産生菌が院内のみならず、市中にも蔓延しており、当院のように院内に個室が少ない現状では、標準予防策を実践するというのが現実的な選択肢である。接触感染予防策を実践することは非常に重要であると考えますが、隔離措置をとることは現実的でなく、在院日数が長くなりそう、発熱性好中球減少症を発症している患者、好中球数が減少している期間が長期になっている患者、抗菌薬投与歴がある患者、血管内留置カテーテルを挿入する患者などが重篤な感染症になる危険性があるためこの様なリスク因子のある患者に対して感染予防策を徹底する事が重要である。

#### パネルディスカッション 7: 感染症疫学を実践しよう

##### 1. 感染症疫学研究の実際

東京都立多摩総合医療センター感染症科

本田 仁

現代の医療は科学的な根拠を明らかにし、それを考慮した上での方針の決定がなされる時代である。これは患者ここの治療だけでなく、病院における感染症対策、抗菌薬適正使用などの分野でも、客観的なデータの収集と解釈を適切に行い、病院における対策を決定することが求められている。感染症疫学に携わる医療従事者は個々の患者を診るのではなく、集団の状況を見て得た知見から、現場を改善するために利用するスキルの獲得が必要である。このような状況で有用な知識や能力は疫学的な思考や生物統計学である。昨今、このみるべき集団の範囲は広がり、ある特定の患者群から、病院全体、複数の地域の病院、地域全体、

国家、国家間とそれぞれの集団を用いて、疫学研究がなされている。またこの疫学研究は学術論文、できれば英論文としてのアウトプットまでを含み、様々な医療現場で共有されるような作業が必要である。

日本において、DPC データやその他の大規模データの解析は非常に重要な意味を持つ。現時点では、それに平行して各医療機関からの疫学研究の発信が必要である。これらは単一施設からの研究や複数の施設のデータを統合して行われる場合もある。現在、医療関連感染症対策や抗菌薬適正使用に関して、各施設から、より多くの政策の変更に参加できるような有用なデータが学術論文、それも英語論文で出てくる機会はそれほど多くない印象である。ここには幾つかの理由が存在すると思われる。第一にこの分野に携わる医療従事者の感染症疫学研究の重要性の認識の程度、日常臨床や病院における感染対策の傍らでの感染症疫学研究の時間の確保の困難さ、日常的に収集される医療関連感染症の疫学データの活用、最後に感染症疫学研究におけるデータの収集から英語論文として執筆するまでのいずれかの工程において困難さの存在などがあげられる。

このパネルディスカッションでは病院疫学、抗菌薬適正使用などにおける感染症疫学研究の実際のデータ収集におけるポイント、さらには汎用されている統計学的手法の簡単な紹介、論文作成に至るまでの一連の過程に関して査読英論文を紹介しながら解説する。

## 2. 感染症疫学の臨床への応用

東京大学医学部附属病院感染症内科

岡本 耕

疫学は、ある集団の中で起こる疾病の頻度と分布、およびそれらに影響を与える要因を明らかにする学問分野である。19世紀のロンドンで水道水汚染とコレラの関係性を明らかにした John Snow の研究は余り有名だが、感染症疫学は疫学の歴史の中でも重要な位置を占める。問題となる感染症は時代とともに大きく変遷してきたが、地域によっても異なる。現在、日本を含む多くの先進国では医療の高度化・社会の高齢化に伴う医療関連感染症・耐性菌感染症が日々遭遇する重要な課題である。

昨今、耐性菌の伝播のメカニズムの解明、耐性菌感染症・医療関連感染症のサーベイランス・治療・予防戦略の確立は、感染症疫学（あるいは病院・医療疫学）において主要なテーマとなっている。特に、抗菌薬適正使用は、耐性菌感染症増加に対する重要な対策の一つとして、日本政府が主導する薬剤耐性（AMR：Antimicrobial resistance）アクションプランでも挙げられている。その抗菌薬適正使用の具体的な方法、効果、経済性などの評価も感染症疫学の守備範囲に含まれる。

視点を変えると、臨床現場での診療の基礎となるのは臨床研究（ヒトを対象とした研究）のデータであるが、その多くは実は集団を対象とした疫学研究である。言い換えれば、我々医療者は日々（感染症）疫学研究を臨床に応用しているとも言えるかもしれない。このパネルディスカッ

ションでは、疫学データ・感染症疫学研究の結果が、臨床現場での感染症診療においてどのように使われているのかを、特に医療関連感染症・耐性菌感染症の診断・治療・予防にフォーカスしながら具体例を交えて概説する。

## 3. アウトブレイク疫学調査の実際

国立感染症研究所感染症疫学センター

山岸 拓也

感染症アウトブレイクは、ある感染症の発生を時、場所、人でみた時に、異常な数の症例が発生してくることである。アウトブレイク時には、その集団における症例の発生状況や特徴の偏りと他の特徴の偏りから原因を探ることで、しばしば対策の方向性を決めることができる。ここでは、アウトブレイク時の疫学調査の実際と若干のコツを紹介する。

医療現場ではアウトブレイクらしき状況が日々見つかってくるが、本当にアウトブレイクかどうかの確認が重要であり、それはベースラインを知ることから始まる。特に薬剤耐性菌事例では、監視培養を行っていない場合のベースライン把握は困難で発症患者数や臨床検体での検出数などで代用すること、薬剤感受性判定基準の変更時期、国の感染症発生動向調査の基準に合致した耐性菌か、を念頭に置く必要がある。

アウトブレイクと判断したら、目的に合致した症例定義を定め、その定義に従って再度症例の掘り起こしや既に確認されていた症例が症例定義に合致するかの見直しを行う。症例定義よっては、当初把握していた症例数から数が変わることがある。この作業はラインリストの作成と並行して行うと効率的である。エクセルで作成するラインリストには、一列に一項目のみを入力していくと集計が容易となる。症例定義の設定と積極的症例探索は次に述べる記述疫学を行う上で極めて重要な作業である。

症例を時、場所、人に分けて整理する記述疫学は、目的に応じまとめ方を工夫する。流行曲線は多くのことを教えてくれるため、時間がない時は流行曲線だけでも作成しておく、多くの用途に利用できる。薬剤耐性菌事例での流行曲線は、横軸に陽性検体提出日を取ることが多い。また、縦軸は長期的なトレンドを見ていく時には様々な指標が用いられるが、一般的には症例数自体が使われる。場所に関しては、陽性患者との接触や陽性患者が使用した部屋を直後に使用することが獲得リスクと報告されている耐性菌の事例では、しばしば部屋の移動状況や陽性患者との接触状況が移動日とともに図示される。人については、医療行為を数えるときは、発症前（薬剤耐性菌の場合、菌検出前で代用）の曝露を数えることに注意が必要である。この際、観察やインタビュー等も参考にする。特に、観察では、検体採取のため現場で何も捨てずに置いておいてもらうようにした上でアウトブレイク探知早期に現場に入り、疑わしいものを回収する。記述疫学を丁寧に見ていくと、感染源や伝播経路が見えてくることが多く、多くの事例では対策の方向性が分かる。

記述疫学で見えてきた疑わしい感染源や感染経路、リスク因子に対し、更に強固なエビデンスが必要な時には解析疫学を行っていくことがある。アウトブレイク時の解析疫学では症例対照研究か後ろ向きコホート研究が適している。迅速な対応につなげるため短時間で実施する症例対照研究が好んで行われ、オッズ比を用いて関連を評価する。また、ワクチンの有効性を見る場合などは、リスク比が算出できる後ろ向きコホート研究も試みられる。解析疫学を実施する際は、疫学者や統計学者を交えて事前に目的や方法を十分に検討することが望ましい。

事前に十分準備された研究とは異なり、アウトブレイク調査では必要な情報がそろわない、ということは日常茶飯事である。その様な時でも、その状況で利用できる情報を用いて検討していくのが実地疫学である。実地疫学はアウトブレイク調査において全体像の把握や感染源、感染経路、リスク因子の同定に役立ち、適切な対策を導いてくれる。また、実地疫学で分かりやすくまとめられた所見は、適切な相手への迅速な情報共有にも貢献し、アウトブレイク時に極めて重要な関係者間の連携に役立つ。今回取り上げた実地疫学についての内容が、少しでも各施設でのアウトブレイク対応に役立つことがあれば望外の喜びである。

共催パネルディスカッション：血液感染マネジメントバンドル

### 1. 血流感染マネジメントバンドルを活用した血液培養検体採取に関する実態調査

東海血流感染ネットワーク<sup>1)</sup>、愛知医科大学病院感染制御部<sup>2)</sup>

村松 有紀<sup>1)2)</sup>

血液培養検査は感染症の診断と治療において重要な検査であり、そこから得られた情報は、感染症の迅速な診断と治療につながり、患者予後の改善、入院期間の短縮、また、不要な抗菌薬投与の防止に繋がる。血液培養検査の採血方法や管理などについては、ガイドラインなどにより精度が保たれるようになってきたが、まだ施設間の差は大きく、また、自施設の現状を十分に把握できていないという施設も多い。そのため、東海血流感染ネットワークでは、血液培養検査の現状調査を基に、検体採取から血流感染症の診断・治療までの標準化をめざし、2016年から血流感染症マネジメントバンドルの作成に着手し、現在、血流感染マネジメントバンドル 2018 を公開している。

今回、血流感染症マネジメントバンドル 2018 の実用性の検証と、感染症診療の実態を把握するために実態調査を行ったので、調査結果から採血分門とストラクチャーの ICT・AST 部門の結果について述べる。

採血部門では、「目的に応じて適切なボトルの種類を選択している」「1 ボトルあたり適切な血液量を採取している」「血液採取時は適切な消毒薬を使用し皮膚を消毒している」「血液採取時は手袋を着用している」「メディカルデバイスの有無を確認している」「血液採取後は 2 時間以内に検査室に搬送している」という項目はそれぞれ 90% 以

上の高い達成率だった。一方で、「抗微生物薬不応性発熱が 72 時間以上継続している場合に、血液培養を採取した」、「感染性心内膜炎を疑う場合は抗微生物薬開始前に 3 セット以上採取した」、「カテーテル感染が疑われる場合は、1 セットはカテーテルから、もう 1 セットは末梢から採取した」は 60% 以下の達成率であった。特に、「抗微生物薬不応性発熱が 72 時間以上継続している場合に、血液培養を採取した」「カテーテル感染が疑われる場合は、1 セットはカテーテルから、もう 1 セットは末梢から採取する」といった項目は 400 床以下の中小規模の病院で達成率が 50% 以下であり、施設によって差があることが明らかになった。

ICT・AST 部門では、「血液培養のための採血に関するマニュアルが作成されている」、「複数セット採取率を算出している」、「血液培養汚染率を算出している」という項目の達成率が高かった一方で、「血液培養検査に関する講習が実施されている」、「血液培養のサーベイランス結果をフィードバックしている」という項目では達成率が低く、特に講習会の実施については病床数に関係なく低い達成率だった。中小の医療機関や長期療養型施設など、AST を十分に組織できない医療機関でも、抗菌薬の適正使用は必要であり、AST として、血液培養に関する適正評価、教育を実施することが必要になる。血液培養検査に関する講習や適性評価の実施など、ICT・AST としての活動が求められており、また、そのデータをフィードバックすることが血液培養検査の質の向上につながると考えられる。

血流感染マネジメントバンドルは、臨床指標や精度管理のために効果的なツールであり、活用することで、血流感染診療の質の向上に繋がると考えられるため、本バンドルの実態調査結果を踏まえ、より活用しやすいバンドルにすべく改定を進めていきたい。

### 2. 血流感染マネジメントバンドル 2018 を用いた血液培養検査および抗菌薬適正使用の実践状況とバンドルの改善点

東海血流感染ネットワーク<sup>1)</sup>、安城更生病院<sup>2)</sup>

奥平 正美<sup>1)2)</sup> 犬塚 和久<sup>1)</sup> 大曲 貴夫<sup>1)</sup>

笠井 正志<sup>1)</sup> 日馬 由貴<sup>1)</sup> 松島 由実<sup>1)</sup>

村木 優一<sup>1)</sup> 村松 有紀<sup>1)</sup> 八木 哲也<sup>1)</sup>

舟橋 恵二<sup>1)</sup> 三嶋 廣繁<sup>1)</sup>

東海血流感染ネットワークでは、血流感染対策の質向上を目指して血流感染マネジメントバンドル（以下、バンドル）2017 を作成し、翌年にはバンドル 2018 へ改訂した。臨床現場において、実践的に活用が可能となる予防策をプロセスバンドルおよびストラクチャーバンドルに分け構成している。プロセスバンドルは個々の症例における対応、ストラクチャーバンドルは病院全体の状況を評価することを目的として構成されている。各施設の評価に関しては、プロセスバンドルとストラクチャーバンドルのそれぞれのパートで遵守率を出すように設定することで、各施設における改善点や各症例での改善点が明確となる。

プロセスバンドルは採血部門、検査部門、Antimicrobial Stewardship (AS) 部門に分かれており、それぞれがバンドル化された構成となっている。一方で、ストラクチャーバンドルは検査部門と ICT・AST 部門から構成されている。その中で、我々はプロセスバンドルにおける「検査部門」および「AS 部門」、ストラクチャーバンドルにおける「検査部門」について、バンドル 2018 を用いた後方視的な調査を行うことで現状把握を行った。

調査期間は 2018 年 4 月 16 日から 5 月 18 日とし、調査実施施設の 15 施設に対して調査票を送付した。その内訳として、大学病院 3 施設、3 次救急施設が 5 施設含まれている。プロセスバンドルの「検査部門」では 4 項目あり、血液培養は採取後 2 時間以内の培養開始、グラム染色から菌の推定、グラム染色結果に応じたサブカルチャーの培養条件の検討については、それぞれ 98.1%、98.8%、96.6% と高い遵守率であった。一方、血液培養陽転後 1 時間以内のグラム染色については 63.9% と低い結果であった。

プロセスバンドルの「AS 部門」では 10 項目あり、全体的に 80% を超える高い遵守率であった。中でも、「血液培養採取時に感染臓器や患者背景から原因微生物を推定した治療の開始」が 95.2%、「菌種同定時に原因微生物に対する治療の最適化」が 89.3%、バイタルサインを含めた臨床的治療効果の判定が 98.2% であり、バンドル 2017 の結果と比較して遵守率の上昇が確認された。一方、「黄色ブドウ球菌と真菌血症では血液培養の陰性化を確認下した」では、バンドル 2017 と比較して 58.6% から 70.9% と遵守率の上昇は見られたものの、まだまだ改善の余地がある結果となった。

ストラクチャーバンドルの「検査部門」では 8 項目あり、小児用血液培養ボトルの採用、血液培養の中間報告マニュアル作成、勤務時間外対応として微生物検査技師以外の技師による血液培養ボトルの培養装置への装填、自施設での血液培養検査の項目における遵守率がそれぞれ 92.3%、84.6%、92.3%、100% であった。一方、血液培養陽性時における最終報告を受け取る仕組み、遺伝子検査や質量分析、迅速キットなどの活用、勤務時間外における微生物検査技師以外の技師による塗抹結果報告、同じくサブカルチャーの実施の項目における遵守率がそれぞれ 38.5%、46.2%、15.4%、30.8% と低い結果であった。

血流感染症を疑った場合、適切な血液培養の実施および抗菌化学療法開始は治療効果のアウトカムに影響を与える。

本バンドルは、遵守項目が確実に実施された場合に患者のアウトカムは機械的に評価でき、遵守率が低い項目に関しては特化して取り組むことで素早く改善することが可能となる。今回の調査ではバンドル 2017 と比較して改善傾向はみられるものの、プロセスバンドルおよびストラクチャーバンドルでの各項目において改善項目が明確となった。血流感染症に対する予後改善に向けたバンドルの活用を啓発していく必要があると思われる。

### 3. 小児における血液培養検査の現状と課題

国立国際医療研究センター病院国際感染症センター AMR 臨床リファレンスセンター<sup>1)</sup>、東海血流感染ネットワーク<sup>2)</sup>

日馬 由貴<sup>1)2)</sup>

血流感染症は致死率の高い疾患であり、救命のためには早期診断と適切な治療が重要である。血流感染症の予後を改善するためにバンドルアプローチが有効であることは広く知られているが、適切な診断、治療を実践するためには医師のみならず、看護師、臨床検査技師、薬剤師など、コメディカルもそれぞれに高いレベルを目指さなくてはならず、同時に、それらの職種における多職種連携も必要不可欠である。血流感染マネジメントバンドルのユニークかつ優れている点のひとつは、この多職種連携に焦点を当てている点である。

バンドルのプロセス部門は、診断のための「採血部門」、検査部門と、治療のための「Antimicrobial Stewardship Team 部門」に分かれており、血液培養ポトルとともにバンドルが移動し、それぞれの部署でベストプラクティスを行うことができるように設計されている。また、ストラクチャー部門では、より高質な血流感染症診療ができるように病院の機能についても評価できるように作られている。

もうひとつ、本バンドルの優れている点は、小児用のバンドルが成人用と別に作成されていることである。小児における血液培養検査については、背景や起因菌に成人と異なる部分があることや、エビデンスに乏しく、未解決部分が多いことから、成人と切り分けて考えることは理にかなっている。本邦における血流感染症マネジメントの実情はほとんど明らかになっていないことから、国内の小児血流感染症の診断・治療にバンドルを用いてベストプラクティスを目指そうという取り組みはチャレンジングと言える。

われわれは、血流感染マネジメントバンドル 2018 を用いて後方視的な調査を行い、小児における血液培養検査の現状把握を試みた。2018 年 4 月 16 日から 5 月 18 日の間に本バンドルを 10 施設に配布し、合計 188 患者の行われた血液培養検査が対象となった。陽性となった患者数は 11 名 (5.9%) であった。プロセス部門の「採血部門」では、適切なポトル選択、抗菌薬投与前血液培養施行、適切な皮膚消毒、手袋の着用、適切な血液採取量の確保については、それぞれ 99.5%、93.1%、100%、97.0%、98.8% と高い達成率であったが、血液培養の複数セット採取は 5.9% と低かった「検査部門」については、検体採取後、検体採取から 2 時間以内の培養開始、培養陽性から 1 時間以内のグラム染色施行、グラム染色からの菌推定、グラム染色結果を用いたサブカルチャーの調整は、それぞれ 98.9%、81.8%、100%、100% といずれも高い達成率であった。「Antimicrobial Stewardship Team 部門」では、68.6% で感染フォーカスの同定が行われており、感染臓器・患者背景からの菌推定、血液培養の結果確認、血液培養検査結果を受けた治



療の最適化、必要な場合の Therapeutic drug monitoring 実施、治療効果判定、患者予後判定は、それぞれ、93.8%、100%、97.1%、100%、100%、100% と、こちらも高い達成率で行われていた。「ストラクチャー部門」では、小児でも2セット推奨している施設が55.6%、嫌気性菌感染症で成人嫌気ボトル併用を推奨している施設が42.9%、小児の採血マニュアルがある施設が80.0%、血液培養に関する指標をフィードバックしている施設が70.0%であった。

米国の Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) は、小児の血液培養検査は、採取するタイミング、採血量や必要なセット数、嫌気ボトル併用の必要性など、すべてエビデンスに乏しい未解決問題としている。国内のほとんどの施設が、日々悩みながら、血流感染症を診療しているのが現実であろう。本バンドルが現時点で考えられるベストプラクティスの指針を示すことで、小児血流感染症の予後改善に貢献することが今後の目標である。そのためには、多くのパブリックオピニオンを求め、バンドルをさらに洗練させたものにしていく必要がある。

#### 合同シンポジウム1：世界を取り巻く AMR 用新薬開発の現状と日本の貢献

##### 1. 耐性菌感染症治療のための新薬開発に関する欧米の状況

慶應義塾大学薬学部

八木澤守正

世界で深刻な問題となっている耐性菌に対して確実な治療効果を示す新規抗菌薬の開発は、AMR 対策アクションプランの中で最も期待できる分野であり、学・官・産が連携して強力に推進することが必要である。

【今世紀に承認された抗菌薬】今世紀を迎えてから米国・欧州・日本の3極で承認された抗菌薬は35品目あり、米国では27品目が承認されているのに比して、欧州と日本では17品目であって、かなりの相違が認められる。米欧日3極で共通して承認された抗菌薬は7品目のみであるが、米欧2極の共通は9品目あり、米国で承認されている5品目が欧州で審査中であるので、米欧は21品目(78%)で整合していることになる。さらに、欧州では米国から1~59カ月(15品目の平均16.9カ月)の遅れで承認されているのに比して、日本では3~140カ月(8品目の平均67.9カ月)の遅れとなっており、日本のドラッグ・ラグという問題は抗菌薬においても明らかに認められる。承認品目の内訳をみると、米国独自の9品目にはキノロン系4品目とテトラサイクリン系2品目が含まれており、日本独自の7品目にはキノロン系4品目とカルバペネム系2品目が含まれている。何れの抗菌薬も国内の感染症起炎菌と耐性菌の状況を反映して開発・承認されたものであり、現在の米欧日3極における新規抗菌薬開発の状況を解析する上での重要な情報を与えている。

【新規抗菌薬の臨床開発状況】米国及び欧州において臨床開発中の新規抗菌薬は、2018年11月中旬の調査では60品目が挙げられ、臨床試験第1相にあるものが21品目、第

2相が21品目、第3相が13品目、承認申請中が5品目であった。米国では第1相が22品目、第2相が19品目、第3相が11品目、申請中が5品目で合計57品目となっていたが、欧州では第1相が2品目、第2相が8品目、第3相が13品目、申請中が1品目の合計24品目であって米国の半数以下であった。欧州のみで臨床開発が行われているものは3品目に過ぎず、大多数の新規抗菌薬は初期の第1相・第2相臨床試験が米国において実施されていることと、米欧の両極で開発中の抗菌薬では米国における臨床開発が欧州より先行していることが認められた。

【開発中の抗菌薬の系統】開発中の抗菌薬の中で最も品目数が多い系統はβ-ラクタマーゼ阻害薬と抗結核薬(非定型抗酸菌症を含む)がそれぞれ12品目であり、次いで抗デフィシレ菌感染薬とペプチド系薬が5品目、ジャイレース/トポイソメラーゼ阻害薬が4品目、セフェム系薬とテトラサイクリン系薬がそれぞれ3品目となっており、限られた菌種を対象として新しい作用機序を有する抗菌薬も開発中である。当然の事ながら、それら開発中の抗菌薬は耐性菌に対する有効性が重視されており、既存薬より優れた効果を基礎的・臨床的に示すべく努力がなされている。

【前臨床段階の抗菌薬】米欧において前臨床試験段階にある抗菌薬の状況を把握するため、2014年以後の5年間に米国微生物学会(ASM)、米国感染症学会(IDSA)及び欧州臨床微生物・感染症学会(ESCMID)の学術講演会において試験成績が報告された抗菌薬を調査したところ、38品目がリストアップされた。それらの抗菌薬を系統別にみると、抗結核薬が7品目、ジャイレース・トポイソメラーゼ阻害薬が5品目、β-ラクタマーゼ阻害薬4品目、アミノグリコシド系とペプチド系及び抗デフィシレ菌感染薬がそれぞれ2品目となっており、新しい作用機序として薬剤排出ポンプ阻害薬が2品目、Lipid A 生合成系の必須酵素LpxCの阻害薬が2品目報告されている。最近の前臨床試験においては、PK/PD解析などによる有効性の判断や、動物試験による安全性の評価が的確に行われるようになっており、臨床試験に移行する品目の割合が多くなっている。

##### 2. 新規抗菌薬開発に対する我が国の取り組み

日本医療研究開発機構創薬戦略部創薬企画・評価課

藤江 昭彦

国際的な対策が急務となっている薬剤耐性菌の問題については、国内では「薬剤耐性(AMR)アクションプラン2016-2020」が策定され、今後、必要とされる新たなワクチン、迅速診断法、新たな機序の抗微生物剤などの研究開発推進には、AMEDもその一翼を担っている。具体的には、AMEDの創薬戦略部創薬企画・評価課(iD3)、戦略推進部感染症研究課、革新基盤創成事業部が、下記(1)~(5)の事業を行っており、AMR関連の創薬研究開発のプロジェクトを積極的に支援してきている。

- (1) 創薬総合支援事業(創薬プースター)
- (2) 感染症研究国際展開戦略プログラム(J-GRID)

- (3) 感染症研究革新イニシアティブ (J-PRIDE)
- (4) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
- (5) 医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE)

新しい抗菌薬の開発については、ビジネスの視点のみならず、社会貢献の観点からの取り組みも必要なことから、製薬企業のみならず、大学などの研究機関、学会や行政などとも連携して研究開発を推進していく必要がある。従って、AMEDの支援事業から生み出される成果を実用化していくには、産学官連携が大変重要な鍵となるが、少なくとも現時点では課題が山積していると言わざるを得ない。今後、以下の(1)～(4)のような課題を考慮した新しいビジネスモデルを目指す連携体制の確立が必要であろう。

- (1) 産学官の各ステークホルダーを効果的に繋ぐこと
- (2) 感染症創薬の国内ナレッジの共有化をはかる
- (3) 前臨床から臨床研究段階のステージ全体を議論できる
- (4) 感染症領域の特殊性(国家レベルでの危機管理等)

そこで、AMEDにおけるAMR関連の創業研究支援活動においても、これらのボトルネックの解消を目指し、2018年度に産学官連携の新たな枠組みを構築し、9月より活動を開始したところである。今後は、この枠組みを活用し、AMR関連の創業研究の活性化とより高質なシーズを製薬企業に橋渡しできる研究支援を目指していきたい。

本講演では、AMEDにおけるAMR関係テーマの支援の現状を演者の所属するiD3の創業プースター事業を中心に紹介するとともに、これらのテーマから見出されたシーズの実用化に向け、実効性のある産学官連携の新たな仕組みや今後取り組むべき課題などについて演者の考えを述べたい。

### 3. シデロフォアセファロsporin系薬 cefiderocol の研究開発

塩野義製薬医薬研究本部

山野 佳則

2017年に、WHOは、カルバペネム耐性の3菌種、Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*を、治療薬が少なく世界的に発生頻度が増しているため、新規抗菌薬が喫緊に必要な耐性菌として警鐘を鳴らしている。ここ数年、欧米において承認を取得したceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, plazomicinは、いずれも耐性グラム陰性菌を指向して創製されているものの、上記カルバペネム耐性菌の一部にのみ有効性を示すにとどまっており、カルバペネム耐性グラム陰性菌に対する治療薬は依然としてニーズを満たしていない状況である。

カルバペネム耐性獲得機序としては、セリン型、メタロ型を含む多様なカルバペネマーゼの産生、排出ポンプの産生やporinの欠損による外膜透過性の低下が良く知られている。シデロフォアセファロsporinであるcefiderocolは、これらの耐性機序を克服して、カルバペネム耐性菌を

含むグラム陰性菌全般に対して優れた抗菌力を有している点が大きな特徴である。シデロフォアとは、細菌が自ら菌体外に分泌する低分子化合物のことで、鉄とキレート体を形成することによって、細菌の生育に必須な成分である鉄を菌体内に効率よく取り込むことに利用されている。Cefiderocolは、鉄とキレート体を形成することによって、この鉄取り込み系を介して細菌内に効率よく取り込まれること、セリン型のみならずメタロ型のカルバペネマーゼに対して高い安定性を有することから、カルバペネム耐性機序を克服して、グラム陰性細菌全般に対して強い抗菌力を発揮できる。

Cefiderocolの外膜透過経路として用いられる鉄取り込み系の発現が培地中の鉄濃度で制御されるため、抗菌力を測定するうえでは、生体内の状況を模した鉄制限下で感受性を測定することが必要である。カルバペネム耐性株を含むグラム陰性菌多数株による大腿部および肺感染マウスを用いたin vivo PK/PD試験、健常人における血中濃度推移を模した肺感染ラット及び大腿部感染マウスにおける薬効評価などに基づいて、鉄制限培地を用いて測定したMICがin vivo薬効に相関することが示された。これらの知見を基に、2018年6月のCLSI会議において、Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*に対する感受性ブレイクポイントは4μg/mLで暫定承認を受けている。

2014年から2017年にかけて欧米において収集されたグラム陰性菌約30,000株を用いた感受性サーベイランス試験においては、KPC, OXA, NDM, VIM, IMPなどの各種カルバペネマーゼを産生するカルバペネム耐性菌が多数含まれているにもかかわらず、MIC 4μg/mL以下を示す感性率は99%を超えており、カルバペネム耐性グラム陰性菌種に対して良好な抗菌活性を有していることが示されている。

カルバペネム耐性グラム陰性菌に対する臨床有効性を検証するために、欧米のガイドラインに基づき、複数の臨床試験に取り組んできている。複雑性尿路感染症を対象とした二重盲検比較試験(AREKS-cUTI)において、高用量のimipenem/cilastatinに対して非劣性を検証するとともに優越性を示す結果が得られており、さらに2本の臨床試験、カルバペネム耐性菌感染症を対象とした第III相臨床試験(CREDIBLE-CR)及び院内肺炎・人工呼吸器関連肺炎・医療ケア関連肺炎患者を対象とした第III相臨床試験(APEKS-NP)が進行中である。

本シンポジウムにおいては、カルバペネム耐性グラム陰性菌に対する新規治療薬をグローバルに提供することを目的として研究開発を進めているcefiderocolの性状と研究開発の現状について紹介したい。

### 4. 新規β-ラクタマーゼ阻害剤 OP0595 (nacubactam)

Meiji Seika ファルマ株式会社臨床開発企画部

高橋義三郎

薬剤耐性菌への対策について世界規模の協議が開始されており、薬剤耐性菌による感染症に有効な新薬の開発が強く望まれている。世界保健総会では、2015年5月に薬剤耐性 (antimicrobial resistance: AMR) に関するグローバルアクションプランが採択され、日本でも厚生労働省を中心に AMR 対策への取り組みが開始されている。2016年に発表された日本の AMR 対策アクションプランは6つの分野と目標で構成され、その1分野である研究開発・創薬として薬剤耐性の研究や、薬剤耐性微生物に対する予防・診断・治療手技を確保するための研究開発を推進するとされている。

一方、一般に抗菌薬は低薬価で短い使用期間により市場が縮小し、製造コストが高騰した結果、投資採算性が悪化している。薬剤耐性菌を対象とする新規抗菌薬の開発においても、散発的な症例は、臓器別集積が困難であり、治験薬の投薬前は既に重篤な状態も想定され、医療機関と依頼者の事前契約の限界もあるなど、多くの課題がある。AMR に対抗する新規抗菌薬の創薬・開発には予見性の回復とともに、新たなコンセプトと方法が必要である。

このような環境下、当社は新しいβ-ラクタマーゼ阻害薬である OP0595 (nacubactam) を見出した。本剤は、ジアザピシクロ骨格を有する新規の注射用β-ラクタマーゼ阻害剤であり、耐性グラム陰性菌が産生する class A 型ならびに class C 型β-ラクタマーゼに強い阻害活性を示す。さらに、腸内細菌科細菌の penicillin-binding protein (PBP) 2 に結合し、その機能を抑制することで抗菌活性を発揮すると共に、PBP3 に高い親和性を有する既存β-ラクタム系薬の抗菌活性を増強する効果を有している。このような新しい作用機序から阻害活性の弱い class B 型ならびに class D 型β-ラクタマーゼ産生菌にもβ-ラクタム系薬との併用で強い抗菌作用を示す。耐性グラム陰性菌が産生するβ-ラクタマーゼは多種多様であり、OP0595 も全ての型のβ-ラクタマーゼを阻害することはできない。しかしながら、β-ラクタマーゼの種類に応じて組み合わせるβ-ラクタム系薬を適切に選択できれば、抗菌作用、効力増強作用を効果的に引き出すことができると考えられる。

本発表ではこれまで得られている OP0595 の非臨床試験成績を中心に紹介する。

## 合同シンポジウム 2: 薬剤耐性グラム陰性菌拡散のピットフォール

### 1. 薬剤耐性グラム陰性菌のどこが問題か

大阪市立大学大学院医学研究科細菌学<sup>1)</sup>、同感染症科学研究センター<sup>2)</sup>

金子 幸弘<sup>1)2)</sup>

薬剤耐性グラム陰性菌として、現在問題となっているものを整理すると、大きく2つに分類される。腸内細菌科細菌とブドウ糖非発酵菌である。前者の代表的な菌種は大腸菌と肺炎桿菌、後者の代表的な菌種は緑膿菌とアシネトバクターである。

腸内細菌科細菌は、文字通り、腸内に定着しやすい細菌

である。栄養要求性もそれほど高くないため、必ずしも腸内のみだけではなく、生体内のほかの部位や環境中でも比較的長期にわたって生息することができる。腸内細菌科と同じ通性嫌気性でありながら、栄養要求性が高く、腸内では生息できず、環境中では短時間で死滅するような肺炎球菌やインフルエンザ菌とは異なる。したがって、耐性菌が病気を起こすことなく腸内に定着したり、環境中で長期に生存するのに適した性質であると言えるだろう。また、薬剤耐性の多くが、伝達性があるということも耐性菌が拡散しやすい理由の一つになっている。特に、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) やメタロβ-ラクタマーゼ (MBL) などのカルバペネマーゼは、菌同士でやり取りすることができる伝達性の遺伝子である。遺伝子のやり取りは、通常、同じ菌種に限定されることが多いが、腸内細菌科は種を越えて伝達することが多い。したがって、例えば、大腸菌と肺炎桿菌という異なる菌種が同じ耐性遺伝子を有していることも多い。耐性因子を有することは、細菌にとっても負荷であるため、必ずしも有利に働くわけではないが、近年の耐性菌、特に ESBL 産生菌では、耐性を持つこと自体があまり負荷ではなくなっている、とも言われている。すなわち、抗菌薬のない環境でも、耐性菌が感受性菌と同程度に増殖できるように進化してきている。また、カルバペネマーゼ産生菌では、隠れた耐性菌 (ステルス型とも呼ばれる) が問題となっている。これは、カルバペネマーゼをもっているにもかかわらず、検査上は感受性と判定されてしまう細菌である。特に、日本では IMP-1 や IMP-6 という MBL が関与したステルス型耐性菌が多い。検査上は感受性でも、臨床的にはカルバペネムが効かない原因となっている。ステルス型耐性菌は、必ずしも病気を起こさないため、知らず知らずのうちに拡散してしまう原因ともなる。今後の動向には注意が必要である。

ブドウ糖非発酵菌は、栄養要求性が極めて低いため、環境中で長期に生存することが可能である。ただし、偏性好気性であり、嫌気的な環境が多い体内からは分離されることは少ない。しかしながら、もともと抗菌薬に耐性 (一次耐性) を示すことから、一旦病気を起こすと使用可能な抗菌薬に限られる。また、耐性化 (二次耐性) も起こしやすいため、難治性感染症の原因となりうる。薬剤耐性緑膿菌 (MDRP) と薬剤耐性アシネトバクター (MDRA) による感染症は、感染症法5類に定められており、前者が定点把握、後者が全数把握対象となっている。感染症法の基準では、3系統 (カルバペネム系薬、フルオロキノロン系薬、アミノグリコシド系薬の抗菌薬) 全てに耐性を示す株と定義されている。幸いにして、日本では、薬剤耐性のブドウ糖非発酵菌による感染症の頻度は1%未満と低い。一方、欧州では、平均で、MDRPが10%台、MDRAが30%台で推移している。カルバペネム耐性も、緑膿菌が15%超、アシネトバクターが35%超である。特に、ギリシャやルーマニアなど南東の国では耐性率が極めて高いことから、海外からの輸入には十分に注意したい。

## 2. 臨床検査上の課題

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

松村 康史

ESBL (Extended spectrum  $\beta$ -lactamase) 産生腸内細菌科細菌, カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE), 多剤耐性緑膿菌などの薬剤耐性グラム陰性菌は, 今日の感染症治療および院内感染管理において重要な課題となっている。これら耐性菌対策において, 出発点となるのが微生物検査による耐性菌の検出である。ここでは, 耐性菌検査における現状と問題点につき議論したい。

【迅速検査】一般細菌検査の基本となるのは, 菌株の培養・分離と同一・薬剤感受性検査であるが, 結果が得られるまで数日を要する。そこで近年, 迅速検査法の臨床応用が進んでいる。しかし遺伝子検査法の場合, 目的となる耐性遺伝子のみしか検出できない。検査の特性と疫学をよく理解したうえで結果を解釈する必要がある。

【分離培養】培地上のコロニー性状が同一であれば, 1コロニーのみ検査を行うのが通常である。しかし, たとえ同じ菌種であっても, 複数の菌株による共感染であることは稀ではない。耐性菌を検出できない, あるいはアウトブレイク株を検出できないことが起こりうる。

【菌種同定】質量分析による菌種同定法では, *Enterobacter cloacae* complex, *Citrobacter freundii* complex, *Acinetobacter baumannii* complex 等に含まれる菌種は鑑別困難であるが, 同一株でも異なる菌名として報告される場合がある。

【感受性測定】カルバペネムの感受性測定値 (MIC 値) は, 測定法により大きく異なり, さらに同一測定法であっても施設により差がある。これらの差は, 感受性と耐性のカテゴリーを超えて認められる。一定の基準での CRE の検出が困難であることを示している。

【耐性機序の検出】カルバペネマーゼ産生菌 (CPE) を検出するためのスクリーニング基準において, 感度と特異度を両立するのが困難である。CPE の表現型検出法において, OXA-48 や GES 型など検出が困難なタイプがある。ESBL の検出には一般的に ESBL 確認試験が用いられるが, AmpC 産生菌では偽陰性となる。また, 同様に第3世代セファロスポリンを付与する AmpC 産生菌について, 多くの施設で検出や感染対策は行われていない。

## 3. 抗菌薬曝露による影響

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

森永 芳智, 柳原 克紀

医療現場は, 薬剤耐性菌が多い環境であることが知られている。また, 環境や畜産などでの薬剤耐性菌の存在も, 現代の薬剤耐性菌拡散の問題を考える上で無視できないものと捉えられるようになった。薬剤耐性菌と抗菌薬使用との間には関連があるものの, 具体的な拡散の機序については, まだわからないことが多い。試験管の中では, 耐性獲得の機序や, 誘導しやすい抗菌薬, 菌株の特徴など, 確認

できていることが比較的多いが, 薬剤耐性菌拡散の問題では宿主の要素も関わるため, 単純ではない。私たち生命体の腸管や皮膚などに共存する微生物がいることは, 以前から認識されていたように, 薬剤耐性菌もその関係の中に既に取り込まれているといっても過言ではない。

特にグラム陰性菌における耐性菌は, 主に腸内細菌科細菌で問題となっていることもあり, 腸内環境が薬剤耐性菌のリザーバーとしてとらえられている。しかしながら, 腸内環境は元々外界から侵入してくる微生物に対して抵抗的な働きを持っている。例えば, マウスの腸管に薬剤耐性菌を暴露しても, 速やかにクリアランスされ容易には定着しない。このような現象は薬剤耐性菌に限らず多くの微生物に対して観察される腸内細菌叢の一つの機能である。

では, 侵入を許す原因はどこにあるのだろうか。その理由のひとつとして, 腸内細菌叢が持つ定着抵抗性の破綻による影響が知られつつある。次世代シーケンサーが普及したことで, 培養できない細菌も含めて腸内細菌叢の様子を可視化してとらえることができるようになったことに加えて, 宿主と腸内細菌叢の間の複雑な依存関係が存在することがわかってきた。細菌叢に直接的な影響を及ぼす抗菌薬は恒常性を乱すこととなり, 外界からの微生物の侵入を許容しやすい環境となる。もっとも, 宿主への親和性などの侵入する微生物側の因子や, 宿主の免疫機能も重要であるが, 細菌叢が持つ機能が耐性菌拡散にも影響している可能性は少なくない。

腸内細菌科細菌などのグラム陰性菌は, 病原微生物であるという印象が強いが, 同時に腸内細菌叢を構成している細菌群でもある。そのため, 腸内環境に取り込まれた薬剤耐性グラム陰性菌の除去が難しいことは, ある意味必然であるともいえる。この状況は, 定着者本人に薬剤耐性菌による感染症発症のリスク, 周囲への伝搬の可能性以外にも, 腸内環境にいる他のグラム陰性菌への耐性遺伝子の受け渡しの懸念など多くの課題につながっている。細菌叢への理解を深めることは, 今後の対策を考えていくうえでも大切である。

## 4. 地域社会の中における拡散への対応

聖マリアンナ医科大学感染症学講座

國島 広之

緑膿菌やマルトフィリア, アシネトバクター属菌などのブドウ糖非発酵菌や, 大腸菌や肺炎桿菌, エンテロバクター属などの腸内細菌科細菌などのグラム陰性桿菌は, 薬剤耐性を獲得しやすいとともに, 日和見感染症の原因菌として, また水周りなどの環境にも広く汚染しうる病原微生物として知られている。

従来, 多剤耐性緑膿菌や多剤耐性アシネトバクターでは, 単一の医療施設ばかりでなく, 感染症は伝播拡散するという特殊性から, 地域での取り組みが推進され, 地域感染症ネットワークの構築および, 感染対策防止加算や感染対策地域連携加算などの施策に活かされ, わが国における感染対策のモデルとなってきた。

現在では基質拡張型β-ラクタマーゼ (ESBLs) 産生菌のほか、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) の出現により、医療施設における感染対策の充実に加えて、市中感染症としての薬剤耐性菌への対応も求められている。

グラム陰性桿菌における薬剤耐性は、抗菌薬使用とともにヒトだけでなく、鶏、牛、豚などの家畜も多く見られることが指摘され、家畜における薬剤耐性サーベイランス (JVARM: Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System) により、今後は家畜だけでなく愛玩動物などへの対応も期待されている。加えて、2018年には過半をアジアからを含む3,000万人を超える訪日旅行者数を数え、交通のグローバル化により輸入感染症としての薬剤耐性菌も見られつつある。したがって、従来の医療機関だけでなく、国内外を含めた社会全体における感染症拡散に対応することが必要不可欠である。

合同シンポジウム3: 性感染症制御学の確立を目指して—現状を知り、問題点を抽出する—

### 1. 梅毒医学を再考する

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座  
高橋 聡

梅毒の診療において、判断に迷う場面が少なからずある。特に、梅毒の診断法、治療法、治療判定においてであるが、これらの現状を解説し問題点を抽出した。

梅毒の診断は、感染機会の有無、特徴的な臨床所見、そして、梅毒抗体検査による。梅毒抗体検査は、梅毒トレポネーマ抗体と非トレポネーマ脂質抗体の測定による。従来は手法による半定量での結果報告であった。しかし、半定量での結果報告では、半定量数値の幅が大きいため診断と治療判定において、その動きを捉えにくい。半定量での結果報告は、相当長い期間にわたって標準法として用いられてきたわけだが、検査機器を用いた自動化法といわれる免疫血清検査が普及しつつある。自動化法では、定量での結果報告となることから、その動きが捉えやすく診断と治療判定において、より理解しやすい。今後、普及するであろう自動化法の検査について、利点のみならず問題点も知っておきたい。

治療については、我が国のみ第一選択薬としてアモキシシリンを投与するわけだが、この治療法に関するまとまった報告が出てきており、その有用性が確認された。ただし、比較的長い期間の内服となること、十分な投与量がどの程度か、プロベネシドの併用の必要性、など解決すべき問題点もある。

治療判定は、自動化法により理解しやすくなった。治療後には非トレポネーマ脂質抗体が治療効果を反映するわけだが、自動化法では半定量法での結果よりも治療後比較的早期に低下するなど、動きが捉えやすい。そして、梅毒トレポネーマ抗体では、軽微な動きを示す半定量法とは異なり、自動化法では比較的大きく低下することが指摘されており、治療効果を反映するとの報告もある。

日本性感染症学会では、梅毒診療ガイド・梅毒ガイドダ

イジェスト版を2018年に公開している。これらは、日本感染症学会、日本化学療法学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会のホームページにも掲示されており、さらに、梅毒ガイドダイジェスト版は日本医師会雑誌にも同封され、梅毒診療をより広く行うことができるように対応している。このガイドの紹介も兼ねつつ、現状と問題点について伝えたい。

### 2. マイコプラズマ・ジェニタリウムの現状と問題点、新たな治療法開発の試み

国家公務員共済組合連合会新小倉病院泌尿器科  
濱砂 良一

*Mycoplasma genitalium* は尿道炎患者から分離され、1981年に報告された細菌である。*Mollicutes* に属する *Mollicutes genitalium* は細胞壁を欠くグラム陽性の細菌で、自己増殖可能な微生物のなかで、最小なゲノムサイズを有する。数多くの基礎的、臨床的研究によるエビデンスの集積により、*M. genitalium* は男性の尿道炎、女性の子宮頸管炎の原因微生物であることが立証された。さらに男性の亀頭包皮炎や女性の卵管炎、PIDなど、多くの性感染症の原因となりうる。*M. genitalium* は男性の非淋菌性尿道炎の約15~25%より、女性の子宮頸管炎の5~15%より検出される。しかし、我が国において *M. genitalium* による感染症の疾患名およびその検出キットは保険適用となっていない。後述するが、*M. genitalium* はマクロライドおよびキノロン薬に対して多剤耐性化しており、男女とも難治性の症例のなかから高い頻度で *M. genitalium* が検出されている。我が国では数社の検査キット、検査試薬が発売されているが、すべて自費診療で行われているのが現状である。

*M. genitalium* に最も強い抗菌力を示す抗菌薬はマクロライドである。これまでマクロライド (AZM) とテトラサイクリン (DOXY) との多くの比較試験が行われ、AZMの細菌学的効果が明らかに高く、AZMの細菌学的効果はほぼ100%であった。しかし、2006年にオーストラリアから *M. genitalium* 尿道炎のAZM治療無効例が報告され、マクロライド高度耐性 *M. genitalium* が分離された。マクロライドの殺菌作用はタンパク合成阻害であり、その作用点は23S rRNAのdomain Vに関連する。耐性株では本遺伝子のpoint mutationが起こっている (macrolide-resistance associated mutation; MRAM)。我が国で検出される *M. genitalium* の35~45%ではMRAMを有しており、すでに半数近くの *M. genitalium* はマクロライド耐性となっていると言ってよい。我々はこれまで、唯一クラミジアの検査のみが保険適用となっているため、非淋菌性尿道炎はクラミジア性尿道炎に準じて治療することが提唱してきた。この状況下で、マクロライドが主に使用されてきている。しかし、*M. genitalium* の半数がマクロライドに耐性であり、テトラサイクリンの有効性も低い現状において、すべてをクラミジア性尿道炎に準じて治療することはもはや困難である。

これらマクロライド耐性 *M. genitalium* には STFX や MFLX といったレスピラトリーキノロンが有効であることが明らかとなっている。しかし、近年、これらのキノロン薬にも耐性を示す *M. genitalium* 株が確認された。本キノロン耐性の機序は確実ではないが、他のキノロン耐性細菌と同様に gyrase や topoisomerase IV に関連する遺伝子変異が関わっていると考えられている。我々が分離、培養した株の検討では、キノロン耐性株のほとんどはマクロライド耐性であり、多剤耐性である。

今後の尿道炎、子宮頸管炎の治療において、*M. genitalium* を検出する検査法の保険適用は必須である。さらに、同時に MRAM を検出することも重要であると考えられる。現在の状況が続くと、マクロライドの使用頻度が増加するとともに耐性 *M. genitalium* が選択され、尿道炎および子宮頸管炎における *M. genitalium* の分離比率が増加し、耐性株が蔓延し治療困難症例が増加することが想定されるのである。

### 3. 薬剤耐性淋菌の現状と問題点、新たな治療法開発の課題

岐阜大学医学部附属病院生体支援センター<sup>1)</sup>、岐阜大学研究推進・社会連携機構微生物遺伝資源保存センター<sup>2)</sup>

安田 満<sup>1)2)</sup>

淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) による感染症は背感染症の代表的な疾患の一つであり、男性の淋菌性尿道炎、女性の子宮頸管炎が頻度も高くかつよく知られている。そのため淋菌感染症は重篤化しないあるいは生命予後に関与しない軽症の疾患と認識されていることがほとんどである。しかし淋菌は咽頭、直腸、関節、結膜や骨盤内など全身至る所に感染をきたす事が知られている。従って淋菌の薬剤耐性化が進行すれば、難治化し、さらに感染部位によっては重篤化や生命予後にも関与する可能性がある。

淋菌はこれまで使用されてきた抗菌薬に対し悉く耐性を獲得し、その結果淋菌に対し適応をもつ抗菌薬のほとんどが無効となっている。われわれが行っているサーベイランスの 2017 年データでは PCG および TC に対する非感受性率はそれぞれ 99.5%、74.8% であった。CFIX に対し低感受性を示す株は 16.4% であり 2016 年より減少傾向にあった。LVFX 非感受性株は 65.5% でありやや減少していた。SPCM に対しては耐性株を認めなかった。CTRX0.5mg/L の株が 2 株認められたがそれ以上の株は分離されなかった。AZM は 95% 以上の有効率を示す 0.25mg/L 以下を感受性とする、非感受性株は 68% であった。4mg/L : 2 株、8mg/L : 2 株、16mg/L : 3 株分離されたが高度耐性株は分離されなかった。そのため現在わが国で淋菌性尿道炎・子宮頸管炎の初期治療薬として推奨されているのは CTRX と SPCM の 2 薬剤のみであり、淋菌咽頭感染にいたっては CTRX のみである。

このような耐性菌が蔓延している状況において薬剤感受性サーベイランスにより耐性菌の動向を把握することは極

めて重要である。しかしわが国ではこれまで大規模な淋菌の薬剤感受性サーベイランスは実施されておらず、小規模の薬剤感受性サーベイランスが各地域で実施され、それらが学会等で報告されているのみであった。この問題に対しては現在これらの各地域で行われている淋菌薬剤感受性サーベイランスを集積することにより日本全国をカバーするサーベイランスとする試みがなされている。

一方治療法に関しても開発が試みられている。一つは新規抗菌薬の開発であるが、そもそも近年抗菌薬の開発が遅々として進んでいないこともあり、近々に劇的に有効な抗菌薬が開発され上市される可能性は低い。そのため既存の薬剤の再評価・再利用が必要となる。たとえば PIPC や MEPM といった抗菌薬は *in vitro* では淋菌に対する MIC 値が低いことが報告されている。しかしながら淋菌が適応菌種でないことより臨床試験が困難であり、またブレイクポイントも設定されていないため投与方法や実臨床での効果は不明である。また海外では既存薬の組み合わせである CTRX と AZM の dual therapy が推奨されている。この dual therapy は相乗効果がないためそれぞれ単独で有効でなくてはならない。しかしながら各薬剤の用量は少なく、実際に治療失敗例も報告されているためわが国では推奨されていない。

今後さらに既存薬を有効に使用するためには臨床検査技術の向上、特に POCT の開発が望まれる。たとえばキノロン薬に対しては現在 7 割の株が耐性であるが、逆に言えば 3 割が感受性菌である。つまり治療開始時にキノロン感受性菌であると判明していればキノロン薬を治療薬として使用可能になる。このように少なくとも各薬剤に対し耐性菌か感受性菌かが治療開始時に判明するような POCT が開発されればこれまで耐性菌の頻度が高いとして初期治療薬として推奨されなくなった薬剤も治療薬として復活することが可能である。

### 4. 性感染症としての B 型肝炎の現状と問題点

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<sup>1)</sup>、東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科<sup>2)</sup>

四柳 宏<sup>1)</sup> 堤 武也<sup>1)</sup> 鯉淵 智彦<sup>2)</sup>

古賀 道子<sup>1)</sup> 安達 英輔<sup>2)</sup>

多くのウイルスは初感染時に急性肝障害を伴う。病変の主座が肝臓にあるものが肝炎ウイルスであり、A、B、C、D、E の 5 種類が現在肝炎ウイルスとされている。

B 型肝炎ウイルス (HBV) の感染経路は小児の場合母子垂直感染、日常生活場における濃厚接触を基盤とした水平感染である。成人の場合には血液・体液を介してパートナー間での性感染が起きる。性的活動の旺盛な集団である HIV 感染者では、HBV への感染が半分以上で認められる。

B 型肝炎に罹患している人の HBV 遺伝子型を調べると、急性肝炎者、持続感染者 (HIV 陽性例) ではいずれも Genotype A が多い。Genotype A による肝炎はウイル

ス血症の期間が長く、持続感染への移行が10%前後に見られるという特徴があり、感染の拡大につながっているものと考えられる。

従って性感染症のリスクの高い集団に対してはHBワクチンの接種が推奨されるが、不活化サブユニットワクチンであるHBワクチンはHIV感染者を含む免疫寛容状態の患者に対しては効果が低くより効果的なワクチン戦略が求められている。

## 5. HPV感染症とその予防における現状と問題点—感染症の専門家としてやるべきこと—

日本大学医学部産婦人科

川名 敬

ヒトパピローマウイルス (HPV) は、子宮頸癌をはじめとする HPV 関連癌と尖圭コンジローマの原因ウイルスである。性行為によって感染する粘膜型 HPV は、癌との関連性が指摘されているハイリスク型 HPV (HR-HPV) と尖圭コンジローマの原因となる HPV6/11 を含むローリスク型 HPV (LR-HPV) がある。全世界の女性の癌で、乳癌に次いで多い子宮頸癌は開発途上国を中心に発生している。WHO による子宮頸癌撲滅プロジェクトは、がん検診と HPV ワクチンによって世界的には効果を発揮している。特に、先進国では、HPV ワクチン接種による集団免疫効果により、既に HPV 感染は減少し続け、子宮頸癌も尖圭コンジローマも社会からなくなりつつある。性行為で感染する感染症としては、ワクチンによって感染制御できるのは、B 型肝炎ウイルスと HPV だけであり、実際、HBV も HPV も世界的にはワクチンによって排除に向かっていく。これが世界の現状である。

一方、日本国内は、ワクチン反対派のプロパゲーションとワクチン接種後の健康被害の風評によって、HPV ワクチンは完全にストップしている。感染制御の公衆衛生的見地から考えると最悪の状況である。日本で起こった HPV ワクチンクライシスは、WHO からは、近年最も憂慮すべき事案の1つと評されている。

そうはいつでも HPV ワクチンの安全性について懐疑的である医療従事者が多いのも事実であり、一般市民が怖がるのは無理がない。医学的に HPV ワクチンと“因果関係”がない健康被害を公共の場で流し、一般市民に恐怖心を与えてしまった日本では、この現状を打開することは難しい。一番重要なことは、HPV ワクチンによって疾患を予防する意味を接種者自身に理解させることであろう。つまり、癌予防、性感染症予防のために注射による疼痛があって、予防接種を受ける意味があることを理解させてから、接種に臨むべきである。次に重要な点は、HPV ワクチン接種後の起こったと言われる健康被害が、実は何なのか、ということを理解させることであろう。マスコミで報道されている症状は、“ワクチンによる謎めいた新しい疾患”ではなく、体位性頻脈症候群 (POTS) もしくは、複合性局所疼痛症候群 (CRPS) という自律神経障害であり、疾患概念や治療法が確立している病気である。海外では、当たり

前のように POTS や CRPS として対応している。

本講演では、これらの現状を見直し、感染症の専門家として、世界から与えられた汚名を挽回するために、やるべきことを議論したい。

## 合同シンポジウム4：今後の抗菌薬の臨床開発の展望

### 1. 抗菌薬の臨床評価の現状

医薬品医療機器総合機構新薬審査第四部

南 博文

本邦における抗菌薬の製造販売に係る承認申請を目的として実施される評価ガイドラインについては、「抗菌薬臨床評価のガイドライン」として公表され (平成10年8月25日 医薬品審第743号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)、運用・活用されてきたが、医薬品開発のグローバル化が進み、世界で同時進行的に医薬品が開発されるケースが増加し、また、国内外規制当局で抗菌薬の承認申請時のデータを共通化する必要性が認識され、「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン」が作成され、公表された (平成29年10月23日 薬生薬審発1023号第3号)。

承認申請を目的とした、抗菌薬の開発において、「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に準じて、臨床試験を計画・実施することが求められ、また、承認審査時においても当該ガイドラインに従い、評価・審査することとなるが、それぞれの開発品目の特性、開発コンセプト等に応じて、個別に対応することが求められる。

本発表では、具体的な事例を交えて、抗菌薬の臨床評価の現状・未来について私見を述べたい。

### 2. 今後の抗菌薬の臨床開発の展望

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

薬剤耐性菌の蔓延は、世界共通の重要課題である。多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、カルバペネム耐性腸内細菌 (CRE)、多剤耐性アシネトバクター属菌などは治療薬がほとんどなく、治療に難渋することが多い。世界のグローバル化・ポーターレス化が進むことで、海外で発生した新しい高度耐性菌が我が国で伝播することも危惧される。また、増加している担癌患者や臓器移植レシピエントは免疫不全宿主であり、薬剤耐性菌に感染するリスクが高い。我々の施設でも、耐性菌による日和見感染症をしばしば経験し、抗菌薬選択に悩まされる。このように医療の現場では、耐性菌に対する新規抗菌薬が強く求められている。新規抗菌薬の開発が進みにくい状況のなかで、米国では2020年までに新しい10薬剤を開発することを目標として、行政・企業・学会が連携した活動を開始している。我が国でも感染症関連の6学会が、新規抗菌薬の開発に向けた提言を公表した。このような努力が奏功することが期待される。

一方で、製薬企業にとっては、抗菌薬がビジネスモデルになりやすく、多くの企業が新薬開発から撤退している現状もある。症例が集まりにくい耐性菌感染症に対する治験において、安全性や有効性を適切に評価するために、国際

共同試験を積極的に進めるべきである。国際共同試験のさらなる推進には、抗菌薬の臨床評価法の国際的な統一や臨床検査の国際規格である ISO15189 の普及などが必要となる。

国際共同試験に参画した経験を踏まえ、今後の展望を考えてみたい。

### 3. 抗菌薬開発の現在と未来—企業の立場から—

アステラス製薬株式会社開発本部

三木 隆司

近年、薬剤耐性菌の蔓延が世界的に大きな問題となっている。現状のまま耐性菌に対する適切な対策が講じられなければ、人類は再び細菌感染症の脅威にさらされ、2050年には薬剤耐性菌による死亡者数が世界で年間1,000万人にも達することが予測されている。耐性菌克服のためのアクションとして、2015年5月に世界保健機関総会で薬剤耐性（AMR）に関する国際行動計画が採択されたことを受け、加盟国は自国での行動計画の策定を求められた。日本においても2016年に薬剤耐性（AMR）対策アクションプランがまとめられ、普及啓発・教育、動向調査・監視、感染予防・管理、抗菌薬の適正使用、研究開発・創薬、国際協力の6分野に関する5年間の目標が設定され、2020年には抗菌薬の使用量を3分の2に、耐性菌をおよそ半分から3分の1程度に減らす数値目標が掲げられた。

耐性菌克服に対する有効な手段の一つとしては継続的な新規抗菌薬の開発である。これまでに日本の製薬企業は多くの抗菌薬を開発し感染症治療に大きく貢献してきた。しかし耐性菌に対する臨床試験の難しさや臨床試験費用等の投資に対する収益性の低さ等から、多くの製薬企業が抗菌薬の創薬及び開発から撤退し、結果として新規抗菌薬の上市数が大きく低下している。この状況を打開すべく、米国においては、耐性菌に有効な抗菌薬を2020年までに10薬剤開発することを目標に掲げ、米国感染症学会（IDSA）を中心に産官学が一体となって新薬開発に取り組んでいる。さらに、行政施策として、Generating Antibiotic Incentives Now Act（GAIN法）が施行され、優先承認審査や市場独占期間の延長等が認められている。

日本においても、2013年に日本化学療法学会に創薬促進検討委員会が設置され、その後、2014年に抗菌薬開発の必要性を訴えた6学会提言等、新規抗菌薬開発をサポートする動きが活発化しつつある。

本シンポジウムでは抗菌薬開発の現状や今後の感染症治療薬の開発について製薬企業の開発目線から述べる予定である。

### 4. AMEDにおける開発支援について

国立研究開発法人日本医療研究開発機構戦略推進部感染症研究課

宮川 昭二

2016年に政府が取りまとめた薬剤耐性（AMR）対策アクションプランでは、「戦略5.1 薬剤耐性（AMR）の発生・伝搬に関する研究の推進」、「戦略5.4 新たな予防・

診断・治療法等の開発に資する研究及び産学官連携の推進」及び「戦略5.5 薬剤耐性の研究及び薬剤耐性感染症に対する新たな予防・診断・治療法等の研究開発に関する国際共同研究の推進」において日本医療研究開発機構（AMED）の取り組みが求められている。これまでの研究開発支援での取り組み等を紹介する。

### 5. 今後の臨床開発、評価方法の検討—科学委員会における議論—

医薬品医療機器総合機構

尾崎 福栄

医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、医薬品、医療機器等に係る「審査関連業務」、「安全対策業務」及び「健康被害救済業務」を通じて、国民保健の向上に資することを目的としている独立行政法人である。

医薬品、医療機器に係る技術革新は加速されており、それに呼応し、先端科学技術を応用する製品の内容を科学的視点からの確に判断できることが審査関連業務には求められる状況となっている。これらの状況を背景に、審査等業務の科学的側面に関する事項を審議（科学的評価にあたっての留意事項をまとめる。）していく新たな機関として、PMDAに平成24年5月に「科学委員会」が設置された。委員会は、医学・歯学・薬学・工学等の外部専門家から構成され、議論すべき事項ごとに、委員会のもとに専門部会が置かれ検討が行われる。

薬剤耐性（AMR）については、平成27年5月のWHO総会において、「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、平成27年のドイツでの先進国7か国首脳会議（G7）においても薬剤耐性が主要課題の1つとして扱われた。

また、平成28年4月には、「国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議」において、平成28年から5年間で実施すべき事項が「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」にまとめられた。例えば、そこには「薬剤耐性の研究及び薬剤耐性感染症に対する新たな予防・診断・治療法等の研究開発に関する国際共同研究の推進」が戦略の1つに挙げられている。

これらの国内外の動向を踏まえ、平成30年4月からの第四期科学委員会の検討テーマの1つとして「薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価」が決定され、専門部会の設置が了承された。平成30年秋から専門部会の議論が本格的に開始され、現在、①臨床研究ネットワーク構築の可能性、②モデリング・アンド・シミュレーションの活用、③アカデミアと連携した情報収集その他を含め、薬剤耐性菌による感染症の治療薬の有効性及び安全性に関する開発段階から製造販売後までの情報収集や評価に係る留意点、科学的な考え方の議論、整理が進められているところである。

委員会等の議論は非公開で行われているが、これまでの議論の状況等について紹介する。



## 合同シンポジウム5：嫌気性菌感染症診療・研究の up-to-date

### 1. 嫌気性菌の分類について—*Clostridium* 属を中心に—

岐阜大学社会連携機構科学研究基盤センター嫌気性菌研究分野

林 将大, 田中香お里

細菌分類学の変化は目覚ましく、古くはその形態を重視し、発育条件や炭水化物の資化性などの生化学的な性状を指標としてきたが、現在では16SrRNA 遺伝子配列解析により、各菌種、属の系統発生的位置に基づくより論理性的の高い分類法が採用されている。さらにハイスループットな次世代シーケンサーの登場によって、菌種情報の蓄積に伴う再分類は、今後も加速していくことが予測される。

*Clostridium* 属菌は土壌中などの自然環境中に広く存在する偏性嫌気性のグラム陽性桿菌である。本属の菌群は200種を超え、*Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens* といった、古くから病原性細菌として知られている菌種にばかり注意が払われることが多い。

近年、*Clostridium* 属を取り巻く環境に変化がみられている。その最たる変化は菌種名の変更が挙げられる。2016年、表現型や生化学的手法および現代の系統分類学に基づき、新属として *Clostridioides* spp. (クロストリディオイデス属) が提案された。本属には *Clostridioides difficile* および *Clostridium manganotii* が異動し、それぞれクロストリディオイデス・ディフィシル (*C. difficile*) およびクロストリディオイデス・マンゲノティ (*C. manganotii*) と命名された。*Clostridium difficile* は「CD」と略されて表現されていたが、*Clostridioides difficile* も「CD」を用いることができる。そのため、感染症の略名は CDI (*Clostridium* [*Clostridioides*] *difficile* infection) のままである。一方、ボツリヌス菌 (*Clostridium botulinum*)、ウエルシユ菌 (*Clostridium perfringens*)、破傷風菌 (*Clostridium tetani*) には変更はなく、*Clostridium* 属のままである。

このような背景を踏まえ、本講演では嫌気性細菌の分類、特に *Clostridium* 属についてどのように変わったのかを紹介したい。

### 2. 臨床微生物検査室における偏性嫌気性菌検査の質量分析・遺伝子検査

愛知医科大学病院感染制御部

坂梨 大輔, 末松 寛之, 中村 明子  
大野 智子, 小坂 功, 山岸 由佳  
三嶋 廣繁

技術、機器、時間を要する割に採算が見込みづらい偏性嫌気性菌の検査は、正直なところ臨床微生物検査室にとって取り扱いが難しい分野である。分離培養においては先行して発育する通性嫌気性菌の発育をかわして釣菌し、2日間にわたる純粋培養を行ったうえ、同定・薬剤感受性試験に向かう必要がある。これらの操作は菌の劣化を防ぐため

に極力嫌気下で実施しなくてはならないため、嫌気チャンパーやガスパックなど特別な機器を必要とする。また、市販の同定キットを利用するにあたっては、McFarland No. 2~3 程度に菌液を調整する必要がある相当な菌量が必要となる。近年、嫌気性培養加算の診療報酬点が大幅に増加されたとはいえ、選択分離培地や市販キットの利用に際してはコスト面を大いに考慮する必要がある、適応できる資源は限られている。

このような背景の一方、近年の臨床微生物検査の潮流としては、微生物を核酸・タンパク質などの化学物質として検出・同定する技術が台頭してきている。特に、Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization (MALDI TOF/MS) は上市以降、臨床微生物検査室に確実に普及しつづけている。MALDI TOF/MS の利点は、従来の生化学性状検査法と比較し圧倒的短時間で菌種同定が可能であること、ランニングコストが安価であること、培地上に発育した1 colony から検査が実施可能(純粋培養を必要としない)であること、操作が簡便であること、同定結果が16rRNA 解析に近く、菌種ライブラリーが豊富であることなどがあげられる。これらの利点は冒頭に記述した偏性嫌気性菌同定検査の弱点を大いに補完してくれる可能性を秘めている。さらに、カルバペネム耐性が表在化している *Bacteroides fragilis* においては、カルバペネム耐性の責任因子の一つである *cfiA* を菌種同定と同時に検出する技術も実用化されており、抗菌薬適正使用に貢献することも期待される。

本セッションにおいては、質量分析や遺伝子検査が臨床検査室の偏性嫌気性菌検査にもたらすインパクトについて、当院での経験をもとに議論する契機としたい。

(非学会員共同研究者：川本柚香, 宮崎成美, 山田敦子)

### 3. ボツリヌス症の分子病態とボツリヌス毒素

金沢大学医学系細菌学

藤永由佳子

芽胞形成偏性嫌気性菌である *Clostridium botulinum* と類縁菌はボツリヌス神経毒素複合体を産生してボツリヌス症を引き起こす。ボツリヌス症にはいくつかの病型があるが、主な病型として食餌性ボツリヌス症と乳児ボツリヌス症がある。食餌性ボツリヌス症は経口摂取されたボツリヌス神経毒素複合体が腸管から吸収されて、血中に移行し、末梢神経に到達することで発症する。タンパク質毒素である本毒素が活性を保持したまま腸管から血中に移行する機構は不明であったが、我々は、本毒素複合体が腸管吸収過程において発揮するユニークな機能<sup>1-3)</sup>、および本毒素複合体が生体において腸管から体内へ侵入する経路を解明した<sup>4)</sup>。

乳児ボツリヌス症は、経口摂取されたボツリヌス菌芽胞が腸管内で発芽・増殖し、神経毒素複合体を産生することによって引き起こされる。本菌芽胞は環境中(蜂蜜など)に存在し、経口摂取する機会が少なくないと考えられるが、乳児以外における本病型(腸管ボツリヌス症)は稀である。

乳児では腸内細菌叢が未発達であるため本菌芽胞の腸管内での発芽・増殖・毒素産生が起りやすいと考えられているが、具体的に関与する腸内細菌およびその機構は不明である。我々は本菌芽胞の発芽・増殖を抑制する腸内環境因子について現在、解析を行っているので紹介したい。

【参考文献】1) Matsumura T, Jin Y, Kabumoto Y, et al. (2008) The HA proteins of botulinum toxin disrupt intestinal epithelial intercellular junctions to increase toxin absorption. *Cell Microbiol* 10 : 355-364.

2) Sugawara Y, Matsumura T, Takegahara Y, et al. (2010) Botulinum hemagglutinin disrupts the intercellular epithelial barrier by directly binding E-cadherin. *J Cell Biol* 189 : 691-700.

3) Fujinaga Y, Sugawara Y, and Matsumura T (2013) Uptake of botulinum neurotoxin in the intestine. *Curr Top Microbiol Immunol* 364 : 45-59.

4) Matsumura T, Sugawara Y, Yutani M, et al. (2015) Botulinum toxin A complex exploits intestinal M cells to enter the host and exert neurotoxicity. *Nat Commun* 6 : 6255.

#### 4. *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症の感染源・感染経路

国立感染症研究所細菌第二部

加藤 はる

*Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症 (CDI) は、医療関連感染として重要であるが、市中感染 (市中獲得) としても注目される。一方、ブタやウマなどの動物においてもリザーバーとしてだけでなく、CDIとして問題となっている。*C. difficile* の感染源・感染経路、さらにはどのように流行株・優勢株として選択されてくるのか、様々な切り口から検討がなされ、議論されている。

英国からの調査では、CDI患者由来の菌株において、single-nucleotide variant (SNV) を調べたところ、先行するCDI患者由来株と遺伝学的に一致しない株による感染例が45%認められ、CDI患者から次の患者への伝播に加え、それ以外の感染源および感染経路が*C. difficile* 伝播に大きな役割を果たしているとの結論づけた。医療関連感染においては、CDI患者以外では、消化管症状がなく*C. difficile* を消化管保有している無症候キャリアが感染源のひとつとして問題となる。カナダの医療機関において、入院時に糞便検体におけるtoxin B遺伝子検出検査を行い、無症候キャリアと定義された患者において接触予防策を実施したところ、CDI発生率が減少したという報告があった。米国においての後方視的コホート研究では、同一病室ベッドを先立って使用した患者の抗菌薬使用が、引き続いてそのベッドを使用した患者のCDI発生率に優位に影響したという興味深い結果が得られた。別の米国の多施設研究からは、*C. difficile*, MRSA, VRE および多剤耐性 *Acinetobacter* 属菌による感染・定着により接触予防策を必要とした患者の退室後の病室消毒に紫外線照射を加えること

で、CDI発生率が減少したという結果が報告された。本検討では、紫外線照射に加えて次亜塩素酸ナトリウムによる消毒を行なった群ではCDI減少が認められなかったという結果が説明できない点として残されたものの、紫外線の利用が実際的な感染制御戦略のひとつとして可能性が示された。*C. difficile* の感染対策として、無症候キャリアへの対応も含め、様々な検討がなされつつあるが、医療現場において具体的かつ実際的な対応に結びつけるには、引き続き詳細な検討が必要と思われる。

*C. difficile* の感染源・感染経路に関して、ワンヘルスの枠組みにおいても、様々な検討がなされている。オーストラリアでの検討では、調べたヒト由来PCR-ribotype 014菌株の42%において、2 SNVs以下の差しかないブタ由来株が認められたことから、菌株が動物とヒトの間での伝播の継続が示唆された。PCR-ribotype 078菌株は、以前からウシやブタなどの動物からの分離が報告されてきたが、ヒトCDIでの重要性が注目されはじめたのは、2008年のオランダからの報告以来である。PCR-ribotype 078が、デンブンを利用する能力が高く、デンブンが家畜飼料に多く含まれることから、PCR-ribotype 078が動物において優勢であることとの関連を指摘する米国からの発表もある。抗菌薬使用以外の因子による選択圧という着眼点は興味深い。

同様に、上記米国研究グループは、PCR-ribotype 027菌株が低濃度のトレハロースを代謝可能であることを発見し、PCR-ribotype 027のグローバルな流行を(食品添加物としての)トレハロース摂取と関連づけて考察した。本説では、フルオロキノロン耐性を獲得した北米起源のPCR-ribotype 027が、大陸を越えて伝播していった現象を、抗菌薬による選択圧とは別の因子の影響からも説明しようとしたが、世界に先駆けてトレハロースが食品認可された日本ではPCR-ribotype 027が優勢株でも流行株でもないこと、カナダでトレハロースが認可された2005年より前から、カナダの医療機関で027によるアウトブレイクが認められていたことから、納得し難いと考えられた。

本発表では、CDIに関しての話題について、議論の余地のあるものは、その余地を残したまま、紹介したいと思う。

#### 合同シンポジウム6：結核院内感染対策と医学教育

##### 1. 結核病棟を有する大学病院の立場から

横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学

小林 信明

結核は排菌患者から他者に感染する可能性があるため感染制御の観点から、空気中の結核菌飛散の抑制、室内空気のコントロール、結核菌の吸入の防止などの対策が必要である。また、結核病棟においては排菌陽性患者の治療を行うため、通常の対策にあわせて有効な治療を適切に行うことで早期に排菌量を少なくすることも求められる。

横浜市立大学附属病院は病床数674床の内、16床の結核病床と3床の感染症病床を有する。大学附属の総合病院

であることから重症例や合併症を有する結核症例の入院が多い。合併症としては、悪性腫瘍、慢性腎不全、HIV/AIDS、脊椎カリエスなどの結核関連の合併症、自己免疫性疾患などが多く、治療に難渋する症例も少なくない。

また近年では多くの診療科で自己免疫性疾患に対する生物学的製剤による治療が行われており、潜在性結核感染症からの結核発症リスクが高まっている。結核院内感染対策の観点からも潜在性結核感染症の適切な治療が重要であり、インターフェロン $\gamma$ 遊離試験はスクリーニングに大変有用であるが、結果の解釈に注意が必要な症例が散見される様になっている。

本シンポジウムでは、当院で経験した重症例、合併症を有する症例を提示し、難治症例の治療に関する問題点を共有したい。また、当院のインターフェロン $\gamma$ 遊離試験の結果と生物学的製剤使用中に発症した症例を提示し、効果的な潜在性結核感染症診療について議論する。

## 2. 結核院内感染対策と医学教育—結核病棟をもつ市中病院の立場として—

さいたま市立病院

館野 博喜

当院は埼玉県さいたま市郊外に位置する567床の急性期総合病院であり、昭和28年に浦和市立伝染病院、浦和市立結核療養所として開設された。現在は結核20床、感染10床と人口130万の政令指定都市さいたま市において唯一、結核床を有し、第二種感染症指定医療機関に指定されている。事務職を含めた常勤職員905名、非常勤職員188名が勤務しており、初期研修医は25名、専修医は32名勤務している。

結核院内感染対策の取り組みとして、N95マスクのフィットテスト（年1回）、結核患者と接触するリスクの高い職員に対するIGRA検査（年1回）と、判定保留・陽性者のフォローアップおよび診療を、呼吸器内科医（3人）とICT（感染症科医1名を含む）が共同で行っている。

医学教育に関する取り組みとしてはオンザジョブトレーニング以外に、呼吸器内科医による研修医・専修医向けレクチャー（年1~2回）、さいたま市保健所と連携した結核勉強会（看護師年1回、医師年1回、複十字病院より講師招聘）を行っている。

大学病院との差異としては各科専門医の絶対数がまず挙げられ、感染対策や医学教育に寄与できるマンパワーが異なると思われる。また医学生への教育の機会は限定的である。一方、組織の規模が小さく互いに顔の見えやすい関係にあることから、職員の理解や協力が得られやすい面があると思われる。

結核病棟をもたない病院との差異としては、感染対策に関しては先述した職員への定期的なテストや検査を行う際などに、職員の理解が得られやすいことが挙げられるであろう。結核症を昔の病気ではなく、また送り出す病気ではなく受け入れる病気として、身近に感じ問題意識を持ちやすい

環境にあると思われる。医学教育に関しては、結核症を診断から治療終了後までフォローできることはもちろん、しばしば経験される診断の遅れや副作用・合併症のマネジメント、社会経済的弱者やマイノリティーの現状認識、隔離入院のストレスへの対応など、結核症診療にまつわる諸問題をも体感することで、鑑別疾患としての重要性や全人的関わりを学ぶ良い機会が得られていると感じている。

## 3. 若手内科医が結核診療へ興味を持つために

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

小宮 幸作

結核患者数の減少によって結核病床の局在化が進む中、若手医師の結核診療に携わる機会は減少している。効率的に結核診療の研鑽を積むには、一定期間の結核基幹病院に勤務することが望ましい。しかし、若手医師は急性疾患に興味を抱きやすく、結核を含めた慢性疾患が中心になる環境に身を置くことに躊躇することも少なくない。そのため、彼らが結核診療に短期間でも従事することに興味を持つようなシステムの構築が望まれている。

近年、若手医師の研究への意欲低下が危惧されているが、臨床研究や論文作成に対する意志はその限りではないと考える。実際に、国内に公衆衛生大学院が多く設置され、多くの医師が臨床研究の方法論を学んでいるほか、初期臨床研修においては実臨床とともに臨床研究の教育が可能なプログラムが人気を集めている。したがって、結核基幹病院に若手医師が従事することは結核診療のレベル維持だけでなく、指導環境によっては臨床研究を開拓する可能性を秘めている。大分大学では結核診療に精通した若手呼吸器内科医を育成する目的で、2017年度より3ヵ年の結核医療体制強化事業を計画した。卒後10年目以下の若手呼吸器内科医を、半年ごとに県内唯一の結核病床を持つ国立病院機構西別府病院に派遣し、同院の上級医師が結核の臨床を教授し、さらに一名の大学教官が該当期間に臨床研究を指導している。結核の臨床を学ぶ傍ら、臨床研究の実践および論文執筆が学べることから、3ヵ年の派遣医師は自発的に定員に達した。

臨床においては半年間で少なくとも10名以上の新規結核患者を受け持つことで、結核病学会結核・抗酸菌症認定医および指導医の取得を目指した。また、臨床研究においては既存のデータを用いた統計解析、国内外の学会発表を経て論文化を行い、国際雑誌への投稿を行っている。研究デザインとしては、症例集積、後ろ向きコホートを中心に、傾向スコア解析や競合リスク解析などを用いて各種バイアスを減じることに努めた。若手医師の希望によっては、関連する領域のシステマティックレビューも行った。本発表では、近年の若手医師の結核診療に携わる機会の減少を問題とし、その対策と成果について実例を挙げながら紹介する。

## 4. がんセンターで発生する結核事例と感染対策の現状

静岡県立静岡がんセンター感染症内科

倉井 華子

結核はがんセンターで経験することの多い感染症であり、当院では毎年約10人の結核発症と、2～3例の職員暴露が起こっている。

がんセンターで見る結核は2つのパターンがある。悪性腫瘍を疑ってがんセンターに紹介されたが、最終診断が結核である例。化学療法やステロイドなど免疫抑制により、潜在性結核が活性化する例。当院では前者の症例が多く、症例の約8割を占める。肺結核に限らず、骨・中枢神経・リンパ節・腹膜など様々な臓器の結核患者が悪性腫瘍疑いとして紹介されてくる。

がんセンターで治療を受ける患者の多くは、暴露した場合の発症リスクが高い集団に含まれるため、結核患者を早期に疑い診断することが求められている。一方、疑い症例が悪性腫瘍であった場合、隔離することにより治療の遅れが生じる場合もある。1例1例対策をとるべきか、いつ解除をするかで常に迷いながらやっているのが現状である。

がんセンターだからこそ、結核に対する意識や環境を整える必要があると強く感じる。幸い当院は空気感染対策をとる上で非常に恵まれた環境にあり、救急外来、集中治療室を含め各フロアに1つ以上の陰圧個室がある。播種性帯状疱疹や結核疑い症例に対し、月2回以上はこれらの部屋が稼働している。

結核を早期に疑い対策をとることは重要であり、職員全体に結核を意識してもらうことも重要である。幸い当院では、病歴(家族歴や既往歴)画像、病理像で結核を疑う【何か】があればICTに連絡が来ることが多い。少しでも疑いがあれば、喀痰で塗抹およびTB-PCRの3回陰性を確認するまでは空気感染対策を原則引いている。診断のためには気管支鏡や生検が必要な例も多く、検体採取時の対策や導線確認など他部署と連携し暴露リスクを減らす努力をしている。

病理および細菌検査室は結核暴露を受けるリスクが高い部門である。結核を疑う症例では必ず連絡することも忘れてはならない。病理では結核暴露が多いことから、2016年より診断がついていない肺組織の切り出しは安全キャビネット内で行うよう、マニュアル改定を行っている。

がんと結核は鑑別が難しいケースが多く、がんを扱う病院では結核を意識した対策が必要である。当院の症例紹介とともに、必要な設備や教育についてまとめた。

## 合同シンポジウム7：次世代を担う感染症診断システムの可能性と今後の展望

### 1. 微生物の日常検査における自動化と迅速化の試み

長崎大学病院検査部<sup>1)</sup>、長崎大学大学院医歯薬総合研究科病態解析・診断学分野<sup>2)</sup>

松田 淳一<sup>1)</sup> 赤松 紀彦<sup>1)</sup> 賀来 敬仁<sup>2)</sup>

森永 芳智<sup>2)</sup> 柳原 克紀<sup>2)</sup>

【はじめに】従来の微生物検査は、グラム染色の顕微鏡検査と培養法による菌種の検出と菌種同定および感受性試験が主な業務であった。しかし、近年では、これらの業務に加え、イムノクロマト法や遺伝子検査などの感染症迅速診

断法の導入やICT (Infection Control Team: 病院感染対策チーム)、AST (Antimicrobial Stewardship Team: 抗菌薬適正使用支援チーム)への参加が求められている。これらの多様化した日常業務を行うためには、教務の自動化や合理化が必須と思われる。今回、日常業務の合理化の観点から全自動検体塗布装置、質量分析装置、多項目同時(マルチプレックス)遺伝子検査法について述べる。

【日常検査の合理化】1. 全自動検体塗布装置: 本装置は、検体を到着した同一ラベルを専用のチューブに貼り、液状化した検体を分注し、検体を装置にセットすると自動的に培地を選択して検体を培地に塗布する装置である。

2. 質量分析装置: 当検査室では、日常的に検出される一般細菌、嫌気性菌、酵母様真菌、非定型抗酸菌の全てを質量分析装置で菌種の同定を行っている。この装置により、迅速性は基より、各菌種の専用の同定キットや追加試験の操作を軽減できたと思われる。

3. マルチプレックス検査法: 現在、マルチプレックス検査法として、Luminex, Verigene, FilmArray, GeneXpertなどが市販されており、いずれの方法も迅速性と感度に優れ、感染症の診断には有用であるが、コストが高いため、有用な日常検査の導入が求められている。

### 2. 次世代型遺伝子検査システムの現況と今後の展開

東京医科大学微生物学分野

大楠 清文

遺伝子検査の基本的なステップは、A. 検体採取と搬送(保存)、B. 核酸(DNA/RNA)の抽出、C. 増幅反応、D. 増幅産物の検出、E. 結果の判定と報告、の5つからなる。これまでの検査は、核酸の抽出と増幅・検出が別々の実施であったため、時間と労力の面から病院検査室での遺伝子検査の導入のボトルネックになっていた。近年、核酸抽出から増幅反応、検出までをすべて自動で行うシステム「sample-to-result system」が数社から販売されており、遺伝子検査の利用が現実味を帯びてきた。すなわち、核酸の抽出から増幅と検出を全自動で2～3時間以内に完了する、いわゆる「次世代型」の遺伝子検査システムとして(アルファベット順に)、ARIS (Luminex社)、BD マックス全自動核酸抽出検査システム(日本ベクトン・ディッキンソン社)eSensor (GenMark Diagnostics社)、FilmArray (ピオメリュー社)、GENCUBE(東洋紡績株式会社)、GenXpert (Cepheid社; ベックマン・コールター社)、ミュータスワコーgl (和光純薬工業株式会社)、Verigene システム (Nanosphere社; 日立ハイテクノロジーズ社)などがある。なお、これらのシステムのいくつかは病態別(症候群別)に想定される病原体を網羅的に検出・同定する「syndrome-based molecular testing」が特長である。これらの網羅的な病原体の検出システムの導入は、実施した検査の結果で投与が不要となる抗菌薬や抗ウイルス薬の費用削減、入院期間の短縮、医療関連感染の防止など、費用対効果の向上が期待できる。

遺伝子検査の最新トレンドは、POCT (Point of Care

Testing)として導入可能な機器・試薬の登場である。単項目(インフルエンザウイルス, GASなど)であるものの, Hands-on-Timeが短く, 検体を投入後は全自動で測定結果が得られること(Sample to Result), そのTurn Around Time (TAT)が8~15分と極めて短いことなどが特長である。POCTは開業医院, 病院内の集中治療室など診療の現場で行う検査の総称であったが, 近年ではその概念がやや変化しており, 欧米ではDecentralized Testing(分散化された検査)として定着しつつある。すなわち, 検体を病院の中央検査室や検査センターに搬送して集中的に検査する(Centralized Testing in Central Lab.)のではなく, 患者がいる各々の診療の現場で検査を行うことを意味している。現在, 感染症検査のPOCTの主役は免疫クロマトグラフィー法であるが, 今後, POCT型遺伝子検査の機器・試薬の低価格化と検査項目のラインナップの充実が共に実現すれば, 病院検査室はもちろんのこと診療所, 開業医などでも感染症の診断に遺伝子検査が活用されるようになることが期待される。

### 3. 次世代シーケンサーを活用した網羅的病原体ゲノム解析

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

青木弘太郎

感染症患者検体からその原因と考えられる病原体を特定するため, 微生物検査室においてグラム染色などの顕微鏡検査, 培養検査, タンパク抗原検出検査, あるいは病原体核酸検査が行われる。しかしながら, それらの検査を駆使しても, 原因微生物の特定に至らないケースが少なくない。その理由の一つに, 原因病原体が検査の標的から外れている可能性が挙げられる。もう一つの理由に, 検査原理に依存した検出限界(検出感度)が挙げられる。上述の検査は検出感度が高い順に, 培養検査>病原体核酸検査>タンパク抗原検出検査>顕微鏡検査である。培養検査は供試できる検査材料の量が最も多いため, 検出感度が最も高いが, それは培養条件が適切な場合に限られる。

近年, 次世代シーケンサー(NGS)の感染症診断および治療への応用が進められつつある。NGSは, 従来のサンガー法によるシーケンスでは不可能であった, ささまざまな由来のDNA断片が含まれるヘテロなライブラリの解読を可能にした。また, NGSにインプットするDNAライブラリ調製には, ターゲットの特異的な増幅を必要としない。ランダムに2本差DNAを切断し, 同時にアダプター配列を付加するトランスポゼースを利用することで, あらゆるDNA断片がライブラリ化される。つまり, どのような病原体が検体中に含まれているのか不明な場合でも, 上述の方法によりDNA塩基配列のデータを網羅的に得ることができる。すなわち, メタゲノム解析が可能である。さらに, インプットしたDNAライブラリは1分子(1リード)ずつ解読される。つまり, ライブラリ中における相対的な定量評価が可能になる。このようにして得られた網羅的な塩基配列データを既知の病原体DNA塩基配列データ

ベースと照らし合わせて類似性解析することで, 各リードの由来病原体およびサンプル中に存在する病原体の種類の比率を明らかにすることができる。

当教室では, 2013年9月にNGSのMiSeq(イルミナ社)を導入した。MiSeqは1リードの解読塩基長は短い(≤300塩基)ものの, 1塩基あたりの正確性が高い(平均≥99.9%)ため, メタゲノム解析に適している。以下に, 培養検査が陰性であり抗菌薬の選択に苦慮した症例の検体における, MiSeqを用いたメタゲノム解析の1例を紹介する。本症例は右基底核部脳膿瘍の患者で, 血液培養は陰性だった。約1カ月に及ぶメロペネムを含む複数の広域抗菌薬の投与を受けたが改善なく, 後にドレナージが施行された。膿瘍ドレナージ検体の培養検査は陰性だった。本検体についてのメタゲノム解析により *Aggregatibacter aphrophilus* および *Fusobacterium nucleatum* に由来するリードがそれぞれ約8割および約1割の割合で検出され, 混合感染を示唆する結果を得た。本結果はその後の抗菌薬選択に重要な情報となった。

このように, メタゲノム解析は感染症の診断および治療に重要な情報を提供する可能性があるが, 1検体あたり約4万円の試薬実費が必要であり, 検査コストの問題が普及の足かせになっている。さらに, 解析結果を解釈する上で大きく分けて2つのピットフォールがある。1つめは検出感度の問題である。経験上, メタゲノム解析の検出感度は病原体核酸検査と同等かそれ以下である。2つめはコンタミネーションの問題である。実験試薬に微量に存在するDNAおよび直前に解析したDNAライブラリのNGS内キャリアオーバーによるコンタミネーションが, 検査結果に混入する可能性がある。

本講演では, 感染症診断におけるNGSを用いたメタゲノム解析の位置づけと, 当教室で経験した解析例に加えてピットフォールの事例についても紹介したい。

### 4. 次世代に伝えたい微生物検査

順天堂大学医学部附属順天堂医院

三澤 成毅

微生物検査は, 同定および薬剤感受性検査装置や自動血液培養検査装置の普及により, 検査精度が著しく向上した。イムノクロマト法による検査試薬の普及は, 特にウイルス感染症の診断をベッドサイドや病院検査室で可能にした。最近では, 質量分析法による検査装置も徐々に導入され, 広範囲な微生物を正確かつ迅速に同定できるようになってきている。核酸増幅法は, 結核菌群の検査から始まり, 最近では患者検体から複数の病原体遺伝子を全自動で検出できるシステムも利用できるようになってきている。

微生物検査領域における検査診断法の技術革新は著しい一方, 従来の検査は将来も必須である。各検査の特徴を生かし, 最良な感染症診療に繋げる検査情報の提供に取り組みべきである。

本シンポジウムでは, 次世代に伝えたい微生物検査として, 無くしてはならない技術と心について述べる。

### 1. 感染症の診断検査としての検体管理の重要性

微生物検査では、患者検体から病原体を適確に検出する起炎菌検索が最も重要である。したがって、検体は感染病巣に由来し、抗菌薬投与前の新鮮かつ十分量が採取される必要がある。

臨床検査の国際基準である ISO 15189 でも、臨床検査部門が検査に適する検体の基準を定め、基準を満たさない検体は受け入れない姿勢が要求されている。特に、微生物検査は他の臨床検査に比べ、検体の品質が検査の質に依存する。検査に適さない検体の提出や検査オーダーに対し、最良の臨床検査情報を提供するという検査の専門家としての強いポリシーを持ち、エビデンスと共に検査オーダーを適正な方向へ誘導する必要がある。

### 2. 検査を通して見る科学

微生物は同一の種と同定されても菌株ごとに反応が異なる、またはコロニーの外観が異なる等のバリエーションが存在する。薬剤感受性のように変化するものであることを認識している必要がある。

医療の進歩に伴い宿主の状態も変化し、感染症も変貌している。病原性が低いと認識され検査の対象とされていない微生物であっても、将来、感染症の原因となる潜在的可能性がある。分離培地上のどのコロニーを検査するかは、臨床検査技師の力量に依存している。検査結果に矛盾や疑問が生じた場合には、患者の病態と符合しているか医師と対話しながら検査を進める必要がある。日常検査は画一的な面を持ち固定観念に陥りやすいが、変化に気付かないことがないように心掛けていなければならない。

### 3. 新しい検査技術との融合

質量分析法や多項目同時核酸増幅検査システムは、今後とも更なる発展が予想される。一方、塗抹検査や培養検査を中心とした現在の検査は、将来も必須である。また、網羅的な菌叢解析は、培養できなかつた微生物の存在を明らかにし、感染症の疫学や概念を変える可能性がある。新しい検査技術から得られた情報を取り入れ、検査にフィードバックすることによって更に良いものになることが期待される。

### 4. 疑問を持つ心、研究心

日常の検査に忙殺され、疑問を持つ心を失わないことを伝えていかなければならない。現場に改善や研究のヒントがあり、疑問な点は分析してみる研究心を持つべきである。疑問は若手や経験の浅い技師の方が気付きやすいので、彼らの意見にも耳を傾けるべきである。

次世代の微生物検査を担う臨床検査技師には、検査をサイエンスとして考えることができる資質も求められていると演者は考えている。

## 合同シンポジウム 8：救急外来部門における感染対策

### 1. 5学会合同委員会作成による救急外来部門における感染対策チェックリスト（案）

川崎医科大学救急医学

椎野 泰和

救急外来部門には様々な患者やその家族、救急外来で働く医療者など短時間の間に多くの人が入り出る。さらに諸外国からの帰国者、来日旅行者など、世界中から感染性疾患が持ち込まれる危険性もある。韓国における中東呼吸器症候群（MERS）事例においては一人の患者が長時間救急外来に滞在することでアウトブレイクにつながったとされ、東京オリンピックを控えた本国において、救急外来における感染対策の充実が急務であるといえる。しかしながら、救急外来に特化した感染対策に関するガイドラインは世界的にも存在せず、様々なガイドラインや勧告の一部を流用し各施設が独自に対策を講じているのが現状である。

このような背景から救急外来部門における感染対策検討委員会では救急外来部門における感染対策の標準化に取り組んでいる。本委員会は日本環境感染学会・日本感染症学会・日本救急医学会・日本臨床救急医学会・日本臨床微生物学会の5学会合同ワーキングとして2015年から活動している。

同年には全国517の日本救急医学会専門医認定施設を対象とした感染対策に関する現状調査を行い、本邦の救急外来部門における感染対策の現状およびマニュアル内容は十分ではないことが明らかとなった。何らかの対策が必要ではあるが、救急外来部門には様々な形式があり、多種多様な患者が来院し、多くの医療者が24時間入り出するため感染対策を画一的に推奨することは極めて困難である。理想的には救急外来における感染対策のガイドラインが必要ではあるが、それに使用できるエビデンスは十分とは言えず質の高いガイドラインの作成は難しい。よって、救急外来部門の感染制御体制を向上させるためには、教育や情報共有に加えて、漏れのない適切なマニュアルを作成するためのチェックリストが必要であると結論づけ、救急の専従医が少数あるいはいないような小規模な救急部門であっても本チェックリストに従っていけば、大きな間違いをせずに感染対策を行えるものを目指すことを基本方針とした。

当初は各委員より総計200を超える項目が提案された。根拠となりうる様々なガイドラインやマニュアル、Centers for Disease Control and Prevention、World Health Organizationからの推奨等が検討されたが、それぞれの項目の科学的根拠は必ずしも十分ではないものも認められた。しかしながら、感染対策においてエビデンスは絶対とは言えず、エビデンスにとらわれると推奨できる項目は極めて少数になり実効性のあるチェックリストとすることはできない。そこで、多くのスペシャリストが揃っている5学会合同ワーキングの強みを生かし、様々なエビデンスや各団体からの推奨を土台とした上で、エキスパートオピニオンを主体としたチェックリストを作成することとした。ワーキングで検討を重ね、最終的に61の項目を提案し、パブリックオピニオンを行うにいたった。これには院内感染対策の管理体制、教育・検診・予防接種体制、感染が疑われる患者への対応、ハード面の感染リスク管理、行政との連携などが含まれており、それぞれの項目に簡略な解説と具

体的な例や参考にすべき資料を示している。救急医療に関わるすべての方々に使用いただき、救急外来部門における感染対策に寄与することを望んでいる。

## 2. 救急外来部門における感染対策チェックリスト—曝露後発症予防を中心に—

国際医療福祉大学医学部医学科

加藤 康幸

5学会合同ワーキング（日本環境感染学会・日本感染症学会・日本救急医学会・日本臨床救急医学会・日本臨床微生物学会）により救急外来部門における感染症対策チェックリストが作成された。感染源となる患者を早期に発見するスクリーニング体制、個室や動線の確保など施設面の整備から、個人防護具など医療従事者個人レベルの対策まで項目は多岐に渡っている。

本講演では、医療従事者の個人防護具の適切な着用と感染リスクの高い曝露があった際の対処法を中心に解説する。標準予防策が適切に実施されずに血液・体液曝露によって感染する疾患はB/C型肝炎、HIV/AIDSが代表である。近年、西日本で患者が報告されている重症熱性血小板減少症候群（SFTS）も中国や韓国では血液・体液曝露による医療従事者の感染が報告されている。曝露後の発症防止に期待される抗ウイルス薬はあるが実際に投与するための指針などは整備されていないのが現状である。

一方、麻疹が国内から排除状態となり、患者が発生した際により厳密な感染対策が求められるようになってきた。これらを背景に、飛沫曝露後の対処法の重要性も増してきている。電撃性紫斑病として救急外来に搬送されることもある髄膜炎菌感染症は気管挿管などのエアロゾル発生手技で医療従事者が感染するリスクがある。そのような手技の際にはアイガードやマスクを適切に着用することが望ましいが、実際の臨床現場では乖離があるかもしれない。曝露後発症防止に抗菌薬が有効であることは広く知られる必要がある。本チェックリストが利用されることにより、救急外来部門における感染症対策が様々なレベルにおいて向上することを期待したい。

## 3. 感染症が疑われる患者の救急外来におけるスクリーニング

国立成育医療研究センター感染症科

宮入 烈

非流行地におけるSARSやMERSのアウトブレイク事例や近年の国内における麻疹発生事例における感染者の多くは救急外来や入院病棟における伝播事例である事が知られている。事例があった医療機関は長期にわたり診療制限を余儀なくされることもあり、感染拡大防止のみならず危機管理の観点からも、水際対策が求められる。

現場で水際対策を運用するためには、通常の診療の流れに即して2, 3重に予防線をもうける必要がある。「救急外来部門における感染対策チェックリスト」においては、事前の電話連絡あるいは受付における職員による簡便な問診項目、掲示物による患者の誘導を推奨している。更に、ト

リアージナースによる症状に応じた患者のコホーティングが必要となる。入院する患者においてはより厳格なシステムの運用も考慮される。スクリーニングの対象や問診項目は、新型インフルエンザ等の新興感染症に則した行政の通知内容に則したものの他に、施設の特性にあわせて麻疹、水痘、結核など空気感染をする疾患や、急性呼吸器感染症、急性下痢症を適宜コホートするためのものが想定される。

実施における留意点として、対応する職員のマスクの着用、問診票や掲示物を外国語で準備する事、患者を誘導する際の導線の整備などがあげられる。国内外における流行状況の変化に応じて行政からの通知はしばしばあり、この情報が速やかに現場に反映される体制が必要である。

## 4. 救急外来部門における微生物検査室の対応状況と問題点

東邦大学医療センター大橋病院外科<sup>1)</sup>、広島大学大学院救急集中治療医学<sup>2)</sup>、堺市立総合医療センター救命救急センター<sup>3)</sup>、慶應義塾大学医学部救急医学<sup>4)</sup>、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野<sup>5)</sup>

渡邊 学<sup>1)</sup> 志馬 伸朗<sup>2)</sup> 森田 正則<sup>3)</sup>

佐々木淳一<sup>4)</sup> 柳原 克紀<sup>5)</sup>

【目的】救急外来部門は、病院外部より重症度や緊急度の高いさまざまな患者を、時として短時間に受け入れざるを得ない特殊な医療環境である。そのため、救急部門での適正な感染制御/感染症診療を行うためには、微生物検査部門の充実と協力が不可欠である。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、日本臨床微生物学会との共同により検査技師を対象としたアンケート調査を行い、救急部門における微生物検査の対応状況を把握し、現状の問題点を明らかにしたので報告する。

【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48%、一次救急3%であった。微生物検査室は、24時間365日対応可能な微生物検査部門を有する施設はわずか10%であり、日勤帯のみ365日対応が23%で、52%の施設が平日日勤のみの対応であった。各施設の検査技師の人数は、2~4人が最も多く37%であった。救急部門からの検査頻度が40%以上、もしくは1万件を超える施設は、全て救命救急センターをもつ三次救急施設であった。

また、各種検査について、微生物検査室を含む検査部門で24時間365日対応可能な施設の割合は、グラム染色38%（平日日勤帯のみ44%、外注2%）、抗酸菌染色49%（時間外は対応不可35%、外注4%）に過ぎなかった。血液

培養検査の受付は、91%の施設で24時間365日対応可能(検査部=85%, その他の職種により対応=7%)であったが、陽性時の報告が24時間365日対応可能な施設は14%(微生物検査室=10%, 検査部=4%)のみであった。迅速検査キットは50~75%の施設で救急対応可能であった。

救急対応可能な迅速検査で最も多かったのは、インフルエンザ検査(88%)であった。

微生物検査を即時対応するための障壁についてのアンケート調査では、人員・教育がともに9割を占めていた。

また、「検査部より微生物検査に関して救急部門に望むこと」についても自由意見として調査を行った。検査部への情報提供の問題とともに、検体の取り扱いに関しても、1)適切に採取し、よい品質のものを出してほしい(唾液様の痰や、コンタミの多い血液培養検体などの回避)、2)あらゆる微生物検査を日常的にオーダーするような過剰な検査提出を再考してほしい、等の意見が出された。

【結論】今回の調査結果より、救急外来部門における微生物検査の対応状況の一部が把握できた。現状では微生物検査の救急対応状況は十分とはいえず、微生物検査の即応困難性が最も大きな問題点として示された。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。しかし、人的資源や設備は限られており、自施設の感染症診療の状況を把握し、最も臨床に貢献できる検査実施体制を検討することが重要である。

また、救急医療はチーム医療であることから、診療を共にするメディカルスタッフに、情報と問題点を共有し改善につなげることが重要である。特に、患者情報の提供や検体の取り扱い等に関して、救急部門と微生物検査室間で十分に情報交換を行い意志疎通を図る必要があると考えられた。

#### 合同シンポジウム9: AMRの観点から薬剤耐性菌感染症に関する translational research を考える

##### 1. バイオフィルムを標的とした薬剤耐性大腸菌感染症に対する新たな治療戦略創出のためのアプローチ

群馬大学大学院医学系研究科細菌学講座<sup>1)</sup>、群馬大学大学院医学系研究科附属薬剤耐性菌実験施設<sup>2)</sup>

平川 秀忠<sup>1)</sup> 富田 治芳<sup>1)2)</sup>

大腸菌は、私たちや家畜の腸内だけでなく、汚染された土壌など環境中に広く存在する身近な病原細菌である。大腸菌には、腸管内に感染する下痢性大腸菌や尿路においてのみ病原性を持つ尿路病原性大腸菌などが知られている。近年、キノロン系薬やカルバペネムを含むβラクタム系薬に対する耐性菌が急速に増加しており、大腸菌感染症に対する治療法の改善が望まれている。尿路病原性大腸菌や一部の下痢性大腸菌は、宿主上皮細胞に付着、侵入した後、IBC (Intracellular Bacterial Community) と呼ばれるバイオフィルム様のマイクロコロニーを形成することが知ら

れている。IBCは、宿主が産生する各種免疫に対して抵抗性を示すことから、感染症難治化、慢性化の大きな要因であると考えられている。

近年、薬剤耐性大腸菌に対する新たな治療戦略の一つとして、IBC形成を標的とした薬剤の創出が期待されている。上記の大腸菌がIBCを形成する際、主にI型線毛を介して行われている。I型線毛を構成するキャップ蛋白質であるFimHが宿主のマノースリッチな構造を持つレセプターに作用することで、大腸菌が効率的に宿主細胞へ侵入することを可能にしている。この時、FimHの宿主細胞レセプターへの結合はマノースによって競合阻害されるため、マノース構造を持つ化合物が有力なIBC形成阻害剤になりうると期待されている。

一方で、私たちはI型線毛に加えて、IBC形成に関わる新たな責任因子の同定を試みている。その結果、ごく最近私たちは、上皮細胞を用いた*in vitro*評価系や経尿道感染モデルマウスを用いた*in vivo*評価実験により大腸菌のTol/Palシステムを構成する蛋白質がIBC形成に関与していることを発見した。Tol/Palシステムは古くから大腸菌にとってコリシンAや繊維状バクテリオファージDNAの取り込みに関与することが知られていた。しかしながら、Tol/Palシステムをコードする遺伝子を欠損させてもI型線毛の産生には影響を与えないことから、Tol/Palシステムは、I型線毛とは独立した機構でIBC形成に関わっていると考えられる。

本講演では、これまでに報告されたIBC形成阻害剤の有力候補であるFimHの競合阻害剤と共に、新たな標的として私たちが発見したTol/Palシステムの可能性について討論を行いたい。

## 2. 抗酸菌の薬剤耐性の解析

### 結核予防会結核研究所抗酸菌部

御手洗 聡

抗酸菌は一般的に結核菌群と非結核性抗酸菌群に分けて考える。前者については80年程度の薬剤開発と治療応用の歴史があり、既に多くの薬剤耐性(AMR)が存在する。一方、非結核性抗酸菌は菌種そのものが多種多様であり、*Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC)の様に非結核性抗酸菌感染症のおよそ90%を占めるものから、臨床的にまず分離されない稀少菌種も存在する。MACについてさえ十分な細菌学的情報があるとは言えず、ましてやマクロライドやアミノグリコシド以外に臨床効果の明確な薬剤が存在しないことから、薬剤感受性試験そのものにも定見がない。従って多くのAMR情報は結核菌に集中し、非結核性抗酸菌に関する情報は比較的限られている。

結核菌のAMR判定の基準は、表現型薬剤感受性試験である。しかし、現在広範に使用されている比率法は臨床情報に基づく定性的方法であり、その精度は殺菌的薬剤で高く、静菌的薬剤で低い。さらに結核菌を薬剤に曝露して発育の有無を判定するため、迅速性は望めない。この点を改善するため、結核菌の耐性が主にゲノムへの変異によって



発生することを応用し、耐性結核菌の遺伝子変異データベースから結核菌の耐性を診断するシステムの開発が進行している。結核菌治療の主要薬剤はイソニコチン酸ヒドラジド (INH)、リファンピシン (RFP) およびピラジナミド (PZA) である。INH 耐性の多くは *katG* 及び *fabG1-inhA* 変異で説明可能であるが、結核菌の系統によってこれらの変異による診断感度に差があり、特に日本では変異の多様性が大きい。また、一般に *katG* の deletion や Ser315Thr 置換では MIC が高度上昇するのに対して、*inhA* promoter C-15T は MIC があまり上昇せず、比率法では「感受性」と判定される場合もある。RFP についても同様で、MIC があまり上昇しない「disputed mutations」と高度耐性となる遺伝子変異群がある。*rpoB* の codon 450 に発生する変異は RFP 高度耐性を誘導するが、例えば Leu430Pro は 0.125~1.0 $\mu$ g/mL 程度しか MIC は上昇しない（感受性結核菌の RFP の MIC は一般に 0.03 $\mu$ g/mL 以下）。この程度の MIC では比率法では感受性と診断される場合もあるが、治療再発率は高度耐性株と変わりがないという報告もある。PZA は表現型感受性試験の精度があまり良くない（偽耐性が~40% 程度ある）ため、遺伝子変異解析が有用である。PZA は promoter 領域を含む *pncA* の変異によって耐性を獲得する機会が多いが、RFP のようなホットスポットがないため、広範囲にわたる変異や indel の検出能力が必要となる。ゲノム解析が有用であり、そのための解析ソリューションも TGS-TB, TB profiler, PhyResSE など Web base で多数利用可能である。特に TGS-TB は PZA 耐性検出に関して高精度であり、感度・特異度共に 95% を越えている。

非結核性抗酸菌については、表現型として感受性試験を実施する方法は MIC 測定しかない。CLSI M24-A2 には臨床的耐性あるいは感受性に関するある程度の指標が示されているが、肝心の MIC キットが日本国内では利用できないため、適切な情報が提供されない。MAC のクラリスロマイシン (CAM) 耐性は 23S rRNA 遺伝子の 2058 あるいは 2059 変異により獲得されることが報告されており、これらの変異を検出することで迅速診断が可能であるが、low level の耐性を検出できない。*Mycobacteroides abscessus* complex は *M. abscessus* / *bolletii* と *M. massiliense* で CAM 耐性と感受性にそれぞれ分かれることが報告されているが、一方で *erm* (41) T28C 変異で *M. abscessus* が CAM 感受性となり、*rrl* (23S) の変異によって *M. massiliense* が CAM 耐性化することも知られている。遺伝情報がある程度の AMR 予測を可能にするものの、確定には MIC 測定が必要であることを示している。

WHO さえ次世代シーケンサーによる AMR 診断情報を提供する (WHO/CDS/TB/2018.19) 時代である。日本も本格的にゲノム情報利用を考える時である。

### 3. カルバペネマーゼ阻害薬の開発の意義と展望

名古屋大学大学院医学系研究科

荒川 宜親

グラム陰性桿菌感染症の治療において重要な役割を果たしているカルバペネム系薬に対し耐性を獲得し、さらにフルオロキノロン系やアミノ配糖体系にも同時に広範な耐性を獲得した腸内細菌科細菌が途上国を含め地球規模で増加し国際的に大きな臨床的懸念事項となっている。欧米ではこのような困難な事態を打開する為、多剤耐性グラム陰性菌感染症に有効性が期待できる新規抗菌薬等の開発が国などの支援の下に進められている。特に、カルバペネム系抗菌薬を不活化するカルバペネマーゼに安定な薬剤、あるいはカルバペネマーゼを阻害する薬剤の開発に対する取り組みが意欲的に進められている。カルバペネマーゼ阻害薬開発の意義としては、もし、阻害薬が実用化された場合には、セフェム系やカルバペネム系などの多くの既存の広域 $\beta$ -ラクタム系薬の抗菌活性が復活することになり、多剤耐性菌感染症の治療に大きく貢献することが期待されるからである。カルバペネマーゼ阻害薬の実用例としては、米国で大きな問題となっているセリン型カルバペネマーゼ (KPC-2 等) の阻害薬として、avibactam が ceftazidime との合剤として 2015 年に米国で承認されており、また avibactam と類似の構造を有する OP0595 を Meiji Seika ファルマ社が開発し、Roche 社 (F. Hoffmann-La Roche Ltd.) 等に導出され、現在 nacubactam という名称で、メタロ $\beta$ -ラクタマーゼ (MBL) に対し比較的安定な、我が国のエーザイ (株) が開発した aztreonam と組み合わせ、ESBL 産生株のみならず、MBL 産生株による感染症にも有効性が期待される新規合剤として検討が進められている。一方、ボロン酸構造を有する $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬の開発も海外で進んでおり、特にサイクリックボロン酸化合物が、セリン型 $\beta$ -ラクタマーゼのみならず MBL にも一定の阻害活性を示すことから、次世代の広域 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤の候補として期待され開発が急がれている。ただし、KPC-3 型カルバペネマーゼに対しては、avibactam の阻害効果は弱く、さらに、ボロン酸は、ゴキブリ退治にも用いられるホウ酸のヒドロキシ基をアルキル基やアリール基で置換した化合物であり、ホウ酸は、ヒトでは主に尿中へ排出されるため、腎機能正常者に対するホウ酸の毒性は低いとされているが、成人での経口中毒量が 1~3g とされており、また、体内へ取り込まれたホウ酸を 100% 排泄するには、5~7 日以上を要すると言われていたことなどから、蓄積性の面において腎機能の低下した患者等における毒性は無視できない可能性がある。以上のような国際情勢の中で、我々の研究グループは、非 $\beta$ -ラクタム剤、非キレート剤、非ボロン酸化合物、非チオール化合物である新規の化学構造を有する毒性の低い MBL 阻害剤の研究開発を、2015 年より日本医療研究開発機構 (AMED) の支援の下に化学や薬学の専門家等と連携しつつ進めている。

### 4. コリスチン耐性菌の国内外の現状と新規抗菌薬の開発

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター<sup>1)</sup>、同細菌第二部<sup>2)</sup>

鈴木 仁人<sup>1)</sup> 平林 亜希<sup>1)</sup>  
柴山 恵吾<sup>2)</sup> 菅井 基行<sup>1)</sup>

薬剤耐性 (AMR) の病原細菌による難治性感染症が国際的な公衆衛生上の問題となっている。近年、世界に急速に拡散した多剤耐性グラム陰性菌には、抗菌スペクトルが広範で重篤な感染症の治療に用いられるカルバペネム系抗菌薬を含めて有効な抗菌薬がほとんど存在しない。大腸菌を含む腸内細菌科細菌は、ヒトや動物において腸内細菌叢を形成する常在細菌であり、宿主や環境において拡散性と定着性が高いことから、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) は公衆衛生上のリスクが高い。コリスチンを含むポリミキシン系抗菌薬は CRE にも比較的有効で、抗菌治療の“last resort (最後の手段)”として重要な役割を有しているが、コリスチンは国内外で牛、豚、鶏などの家畜に対して治療や成長促進を目的として長く用いられてきた。2016年に中国で大腸菌から獲得性のポリミキシン耐性遺伝子 *mcr-1* が発見され、現在までに世界で8種類の亜型が報告されている。*mcr* 遺伝子発見の影響で、日本では2018年7月から家畜の成長促進剤としてのコリスチンの使用が禁止された。

MCR酵素はグラム陰性菌の外膜のLPSのlipid Aにホスホエタノールアミンを修飾し、菌体表層の陰性荷電を減少させ、ポリミキシン耐性に寄与する。*mcr* 遺伝子は伝達性プラスミドなどを介して細菌間で伝播し、同遺伝子の保有菌は野鳥やハエなどの媒介生物を介して世界中の環境に拡散していることが明らかとなってきた。コリスチンを含む保険適用された全ての抗菌薬に耐性を示す pan-drug-resistant (汎耐性) の菌株による感染事例も国内外で報告されており、抗菌薬が効かない時代“post-antibiotic era”に突入しつつある。このような国際的なAMR問題の状況下においても、グラム陽性菌と異なり外膜を有するグラム陰性菌に対する新たな創薬は長く停滞しており、人類は危機的な状況に置かれている。本演題では、国内外におけるコリスチン耐性菌の分子疫学に関する現状を我々の解析結果を交えて紹介したい。また、既存の承認薬を利用し、MCR産生大腸菌を含むコリスチン耐性菌による感染症への新たな治療法を開発することを目的に行っている我々の試みについても紹介したい。

(非学会員共同研究者：于 連升；国立感染症研究所薬剤耐性研究センター)

## 合同シンポジウム10：総合診療と感染症診療の架け橋—現状と今後の連携に向けて—

### 1. プライマリ・ケア領域における感染症診療の現状

医療法人メファ仁愛会マイファミリークリニック  
蒲郡

中山久仁子

感染症は何科の医師でも避けることのできない頻度の高い疾患で、プライマリ・ケア医にとっても、感染症は日常の診療で診療する頻度の高い疾患です。

近年、抗菌薬が効かない薬剤耐性 (AMR) が問題になっ

ており、世界的に薬剤耐性が蔓延すれば、これまで治癒していた感染症が治癒しなくなり、近い将来には重症化・感染症拡大、そして死に至る可能性が高まるのが危惧されています。

AMRに対する主な対策は、抗菌薬の適正使用であり、多方面からの対策が実行されていますが、ことに臨床において、抗菌薬の多くは外来で処方されており、日常の外来診療で抗菌薬を処方する機会の多いプライマリ・ケア医は、率先して抗菌薬適正使用に取り組まなくてはなりません。さらに、日常的な感染症予防の啓発や実施も、プライマリ・ケアの重要な役割です。

今回は、プライマリ・ケア医の日常の感染症診療の現状についてご報告します。特に「外来診療での抗菌薬の適正使用に至る診療のアプローチ」、患者さんへの説明やコミュニケーションの方法、感染症予防などをご紹介します。

### 2. 市中病院総合診療科における感染症診療と教育

耳原総合病院

大矢 亮

耳原総合病院は堺市にある病床数386床の急性期病院である。管理型臨床研修病院として毎年7名の初期研修医を受け入れ、連携病院からも多くの研修医を受け入れている。救急総合診療科は30~40人の入院患者の担当と救急・外来・在宅と幅広いフィールドで診療と教育を行っている。今回は市中病院総合診療科における感染症診療と教育の現状と問題点を報告する。

当院では15年以上にわたり救急総合診療科が感染症診療と教育の中心を担ってきたが、その理由として以下の3点を挙げるができる。

①救急総合診療科が研修指導の中核を担ってきた。

②救急総合診療科に感染症をサブスペシャルとする医師が在籍してきた。

③研修医に対する教育のベースとして感染症診療を重視してきた。

この3点が噛み合っていたことが感染症診療と教育の質を高める上で非常に重要であった。

では実際どのように感染症診療と教育の質を高めてきたのかを紹介したい。その基盤ともいえるグラム染色と血液培養2セット採取は、2000年~2005年にかけて若手医師を中心に病院全体の組織文化として根付いていった。次の課題であった抗菌薬適正使用は2007年に当時の総合診療科後期研修医がA病院感染症内科で外部研修を行い、帰院後にICTメンバーとともに院内用感染症診療マニュアルを作成したことが大きな役割を果たした。このマニュアルは改定を繰り返しながら現在も使用している。2015年新病院移転に伴い救急室のすぐ近くでグラム染色が行えるようになり、これまで病院外にあった細菌室も病院内に配置されたことでアクセスが劇的に改善した。2017年に後期研修医がB病院感染症内科で外部研修を行ったことと、総合内科として感染症診療を担ってきたベテラン医師の着任をきっかけに新たな文化が根付きつつある。具体的には

病歴聴取と身体診察へのこだわり、プレゼンテーションの質向上、グラム染色の解釈に対するフィードバックの増加、培養翌日の培地情報を臨床に活かす取り組みといった内容である。その結果「ERでグラム染色を行い抗菌薬選択→翌日に効果判定のためにグラム染色の再検と培地上の集落を確認し抗菌薬選択を再検討→培養結果で抗菌薬変更を検討」という一連の流れが定着し、ベッドサイドでの情報と併せてプレゼンテーションとディスカッションを行えるようになった。

救急総合診療科以外の科が担当している患者については、血液培養陽性患者と広域抗菌薬使用中の患者については全例ICTがチェックを行っており、その中で必要な患者やそれ以外でも抗菌薬選択や発熱の原因検索について相談を受けた患者は共観医としてフォローを行っている。

最後に今後に向けた課題と展望について述べる。施設などに入所している高齢者の入院急増に伴い持ち込み多剤耐性菌の事例が増加しており入院中の拡散予防が大きな課題となっている。前医で広域抗菌薬が使用されていることも非常に多く、地域連携の中で多剤耐性菌への対策や抗菌薬適正使用について取り組む必要性を感じている。今回のシンポジウムを含め先進的な取り組みを行っている施設や地域から学ぶ機会を活かし、当地域で実施可能な取り組みを検討したい。当院の規模では独自に感染症専門医の獲得は困難なため、今後も救急総合診療科所属医師の中で感染症をサブスペシヤルとする医師の養成・獲得に努めたい。

### 3. 医療機関における感染症専門医の役割—当院における現状を踏まえて—

琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学

金城 武士

日本感染症学会のウェブサイトには、「感染症専門医の医師像」として、「全身の系統的診療ができること、輸入感染症にも対応できること、適正な抗菌薬使用ができること、医療安全・施設内感染対策・地域感染対策等に高い見識を有すること」、などが挙げられている。また、これらを兼ね備えた医師が実際の現場において、①1類、2類、指定及び新感染症、輸入感染症、希少感染症など専門的知識・技術を必要とする感染症の担当医として直接診療に携わる、②3～5類感染症、その他の一般的感染症については主としてコンサルテーションを受けて担当医を指導・支援する役割を担う、③施設内及び地域の感染対策にも積極的に貢献する、と記載されている。

琉球大学医学部附属病院では、感染症専門医、ICT、ASTが中心となって上記のタスクを行っているが、本発表では当院での事例を紹介し、医療機関から求められている感染症専門医の役割について述べたい。

### 4. 日本プライマリ・ケア連合学会との連携に向けて日本感染症学会からの提案—上気道感染症に対する抗菌薬の適正使用—

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

近年、種々の薬剤耐性菌が問題となっている。一方で、新規抗菌薬の開発が滞っていることから、既存の抗菌薬を有効に活用する抗菌薬の適正使用はきわめて重要である。2015年にWHOがglobal action plan on antimicrobial resistanceを承認し、それを受けて日本でも2016年4月に薬剤耐性(AMR)対策アクションプランを作成した。2017年6月には厚生労働省から基礎疾患のない、成人および学童期以上の小児を対象とした「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」が公表された。この手引きでは、「感冒」を中心とするウイルス感染に対して抗菌薬使用を行わないことで、抗微生物薬を適正に使用することが推奨されている。しかし、実地臨床においては、基礎疾患などがあり感染症の速やかな改善や重篤化への対応が必要とされる場合や、アモキシシリンでは効果が不十分な症例なども散見され、臨床上の課題となる。

講演では、「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」の理念に基づき、ウイルス感染による抗菌薬治療が不要な病態、細菌感染による抗菌薬治療が必要な病態ならびに原因菌の頻度や行うべき微生物検査について述べる。一般社団法人日本感染症学会が作成した「気道感染症の抗菌薬適正使用に関する提言」についてもご紹介したい。

### ASIAN シンポジウム：Current status of antimicrobial resistance in Asia

### 2. Antimicrobial Resistance and Infection Control in Taiwan

National Taiwan University Hospital

Wang-Huei Sheng

Increasing trends in antimicrobial resistance are universal over the world. In Taiwan, hospitals have responsibility for surveillance of infections caused by notifiable important antimicrobial resistant (AMR) pathogens and some hospitals also participate as sentinel sites for monitoring of specific pathogens. Hospitals can report AMR infections and AMR susceptibility through the Taiwan Nosocomial Infection Surveillance System (TNIS). The Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) is a biennial longitudinal surveillance program conducted at the national level by the National Health Research Institute. In Taiwan, the strikingly increasing prevalence of vancomycin resistance in *Enterococcus* species and bacteria, such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* that are resistant to all available antimicrobial agents except colistin and tigecycline, are detected at hospitals. While the methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* is decreasing. The evolving problem of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates is substantial, and been found increasing in the community. Re-

cently, some gram-negative bacteria, such as carbapenem-resistance in *Klebsiella pneumoniae* were detected in both the nursing home and at hospital. Mostly were with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) -producing Enterobacteriaceae. In hospitals, the prevalence of *Clostridium difficile* is low. In 2017, about 400 hospitals in Taiwan reported data to the (Taiwan Nosocomial Infection Surveillance System (TNIS). Taiwan CDC produced a nationwide nosocomial infection quarterly report to provide periodic feedback and strengthen communication with hospitals. National Antimicrobial Stewardship Program set up prevention guidelines were issued to help hospitals to enhance infection control measures, minimize the spread of multidrug resistant microorganisms (MDROs) and improve healthcare quality.

### 3. Current trends for Antimicrobial Resistant bacteria in Japan

Department of Infectious Diseases, Respiratory and Digestive Medicine, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

Naoya Nishiyama Jiro Fujita

The emergence and spread of antimicrobial resistant bacteria is a serious concern worldwide. In 2016, the Japanese government published “National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR).” Within this publication, outcome indices for several resistant prone antibiotics were determined, including the penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), the methicillin resistance of *Staphylococcus aureus* (MRSA), the fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* (FREC), the carbapenem resistance of *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA), *E. coli*, and *Klebsiella pneumoniae* (CREC and CREP). These indices were calculated by referring to the Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS) 2014 data and the action plan set a goal to maintain or lower the incidence of antimicrobial resistance until 2020. It has been three years since the AMR action plan was published, and in this symposium, we report recent trends for resistant bacteria to assess the AMR action plan outcome indices.

#### 1. Lower PRSP to 15% or less in 2020

Compared to 2014, 2017 PRSP rates decreased from 47% to 29.9% in meningitis samples. In other samples, rates have been maintained at 0.5%. Pneumococcal vaccination is becoming more popular and the serotypes of *S. pneumoniae* causing invasive infections are changing. Vaccine usage might affect the decreasing rate of PRSP.

#### 2. Lower MRSA to 20% or less in 2020

Compared to 2014, 2017 MRSA rates changed from 49.1% to 47.6%. The reason for this decrease may be the availability of several anti-MRSA drugs and improved in-

fection prevention and control. However, increasing community-acquired MRSA (CA-MRSA) and livestock-associated MRSA (LA-MRSA) cases are becoming a matter of concern. In a recent Japanese study, isolates from patients having MRSA infections demonstrated hospital-acquired MRSA (HA-MRSA), CA-MRSA, and LA-MRSA to be genotypically distant relatives.

#### 3. Lower FREC to 25% or less in 2020

Compared to 2014, 2017 FREC rates increased from 36.1% to 40.1%. One possible reason for this increase could be the increased dependency on fluoroquinolones in Japan. Alternatively, it is possible that Japan is experiencing the same increase in isolation rates of CTX-M type ESBL producing *E. coli*. This type *E. coli* is also related to fluoroquinolone resistance.

#### 4. Lower CRPA to 10% or less in 2020

Compared to 2014, 2017 CRPA rates decreased from 13.6% to 11.7%. This index is related to multidrug resistant *P. aeruginosa* (MDRP). The outbreak cases of MDRP were sometimes reported but only in select hospitals. In the JANIS data, MDRP was detected less frequently in 2014 than in 2017 (1.3% and 0.8%, respectively).

#### 5. Maintain CREC and CRKP at 0.2% or less in 2020

In 2014, CREC and CRKP rates were between 0.1-0.4%. These rates have been maintained through 2017, but are related to carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE). In Japan, cases with CRE infection must be reported to public health centers according to the infectious diseases control law. However, most CRE infection cases are not caused by carbapenemase producing Enterobacteriaceae (CPE). Still, outbreak cases caused by CPE are reported from limited areas in Japan, but have not spread.

Some resistant bacteria are increasing, but others are decreasing. However, trends have not significantly changed since the indices were decided. To decrease resistant bacteria, the AMR action plan decided to reduce the use of antimicrobials. In deed, in 2018, a medical service fee for antimicrobial stewardship was started. This treatment fee creates managerial benefits for hospitals to carry out AMR actions. Other, concrete actions for AMR have also been started recently, however more time is needed to achieve the goal in the action plan.

### Literature review 2018~2019

#### 1. Microbiological diagnosis

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学

伊藤 嘉規

感染症診療においては、病原微生物を早期に診断することが、予後の向上に重要である。そのため、短時間に網羅

的に微生物を検出できる診断法が望まれ、分子生物学的手法の導入が進められている。様々なプラットフォームが開発される中、微生物由来の核酸を解析するマルチプレックスの診断ツールが実際に臨床応用されつつある状況と言える。

次世代シーケンスは、一度に1,000万から10億程度のシーケンスリードを得ることで、網羅的なゲノム情報の解析を可能にした手法であり、微生物の核酸診断への応用が期待されてきた。この手法の主な利点は、臨床検体内に存在する微生物を事前に想定する必要がなく、細菌・ウイルス・真菌・寄生虫のすべてを検出可能なことである。網羅性に加え、定量性も兼ね備える。一方、現時点では、米国でもFDAに承認された検査試薬・検査機器はなく、臨床応用に向けた課題を克服する必要がある。

本セッションでは、Clinical Infectious Diseases誌に掲載された「Understanding the Promises and Hurdles of Metagenomic Next-Generation Sequencing as a Diagnostic Tool for Infectious Diseases」(Simner PJ, et al. 2018: 66: 778-788)の内容を紹介し、関連論文の内容についても言及する。本論文は、metagenomicな次世代シーケンス(mNGS)のレビューである。NGSを利用した病原微生物解析には、細菌の特定の部位(16S rDNA)のみを解析し、細菌を特定する手法も存在するが、mNGSは臨床検体中のすべての核酸を解析する。そのため、病原微生物の種類に関わらず、微生物以外のヒト由来の核酸情報の解析も目指す。特に、サイトカインの発現など、生体応答についての解析が試みられている。様々な臨床検体を使用した報告例のまとめに加え、複数の重要な課題が取り上げられている。1) 感染症の原因微生物と、疾患に関係なく局所に存在する微生物の区別、2) 使用する試薬に存在する微生物ゲノムの影響、3) DNAとRNAを同時に調べられるかどうかなど、標準手法の確立の必要性、4) 解析に使用するデータベースの質や管理、5) データを解析し臨床に有用なレポートを作成する体制、である。

さらに、「Encephalitis diagnosis using metagenomics: application of next generation sequencing for undiagnosed cases」(Brown JR, et al. J Infect, 2018: 76: 225-240)を引用し、急性脳炎の原因病原体診断へmNGSを応用した既報に対するシステムチェックレビューを紹介する。

以上から、mNGSのポテンシャルと臨床応用に向けた現状を共有したい。

## 2. Gram-Positive Bacterial Infections の Literature Review

東京都立小児総合医療センター感染症科

村井 健美

カルバペネム耐性腸内細菌、多剤耐性緑膿菌など、昨今は多剤耐性グラム陰性桿菌が注目を集めている。一方、グラム陽性菌感染症は、臨床上の重要性が低下したかと言えば、もちろんそのようなことはない。グラム陽性菌には球菌である *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*Enterococ-*

*cus* 属、さらには桿菌である *Bacillus* 属や *Listeria* 属などがおり、臨床的に注目すべき病原体は多い。

*Staphylococcus aureus* の血流感染症は市中感染症、医療機器関連感染症で問題となり、いまだに疾病負荷は高い。*Streptococcus pneumoniae* は髄膜炎の起炎菌となり、小児、高齢者や免疫不全者が罹患するリスクが高く、致死的なこともある。肺炎球菌ワクチンが導入され、ワクチン株による侵襲感染症は減少しているが、非ワクチン株による侵襲感染症は相対的に増加傾向にある。*Enterococcus* 属の中にはプラスミド上にバンコマイシン耐性遺伝子を持つことがある。その耐性遺伝子はプラスミドを介して他の細菌に伝播し、水平伝播を防ぐことは感染管理上重要である。

*Clostridium difficile* infection は抗菌薬の使用が発症のリスクである。*Listeria monocytogenes* は新生児や高齢者において重篤な疾患を引き起こす病原体として有名である。

Gram-Positive Bacterial Infections は病原体の遺伝子レベルからヒトを対象とした臨床研究まで、病態の解明、治療法、疫学研究など現在も盛んにおこなわれている。今回は2018~2019年の間でGram-Positive Bacterial Infectionsに関連した臨床上重要な論文を選択し、紹介させていただく。

### 3. Gram-negative bacterial infections

神戸大学泌尿器科<sup>1)</sup>、神戸大学保健学科<sup>2)</sup>、三田市民病院<sup>3)</sup>

重村 克巳<sup>1)2)</sup> 荒川 創一<sup>3)</sup> 藤澤 正人<sup>1)</sup>

グラム陰性菌が引き起こす感染症の主なものは大きく、1. 尿路感染症、2. 腸管・腹腔内感染症、3. 胆道系感染症の3つに分けられる。これらのうち1., 3. においては尿路や胆管の閉塞から菌血症に進展しやすいという特徴がある。2018年から2019年に発表されたグラム陰性菌に関する論文 review を Pubmed で Gram-negative bacterial infections を Key word に検索した結果から報告する。

多剤耐性のグラム陰性菌感染症にしばしば使用されるコリスチンの therapeutic drug monitoring (TDM) に関する論文が報告され、本薬の安全性と効果の指標が示された(Kim et al. Ther Drug Monit. 2018)。ネパールからの報告では、ICUにおける多剤耐性グラム陰性菌感染症の詳細な臨床的検討(Siwakoti et al. Antimicrob Resist Infect Control. 2018)により、*Acinetobacter* (41%, 52/128)、*Klebsiella pneumoniae* (28%, 36/128)、*Pseudomonas* spp.(21%, 27/128)が多く、死亡への患者リスク因子の検討で、年齢、性別、Apacheスコアなどの重症化指標ではなく、多剤耐性菌が有意なリスク因子であることが示された。中国での腹腔内感染症と尿路感染症を引き起こしたグラム陰性菌のカルバペネム系薬に対する薬剤感受性の検討(Zhang et al. BMC Infect Dis. 2018)では、原因菌としては大腸菌が最多(50.86%)で、imipenem, ertapenemともに90%以上の感受性を有し、次いで高頻度分離の *Klebsiella pneumoniae* (19.20%)は腹腔内感染ではそれ

ら2薬剤への感受性は80%以上であったが、尿路感染症では80%を下回っていた。インドネシアにおけるカルバペネム耐性グラム陰性菌感染症の検討(Kuntaman, Shigemura et al. Int J Urol. 2018)では、尿路感染症原因グラム陰性桿菌1082株中116株がimipenemもしくはmeropenemに耐性であり、そのうち22株がカルバペネマーゼを産生していた。菌種は *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia rettgeri* など多岐にわたっていた。カルバペネマーゼ遺伝子としては腸内細菌科細菌や *Acinetobacter* ではNDM-1が優位であり、*P. aeruginosa* ではIMP-7が優位であった。

新たな作用機序を持つ抗菌薬として内因性抗凝固剤である Tissue factor pathway inhibitor-2 (TFPI-2) の誘導体である EDC34 の抗微生物活性についての検討 (Ali et al. Front Immunol. 2018) では、マウスの大腸菌全身感染モデルにおいて、マウスの TFPI-2 由来ペプチド VKG24 の効果が報告された。さらに多剤耐性グラム陰性菌への新たな承認薬として ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, meropenem/vaborbactam などが挙げられ (Mo et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2018), 耐性機構である酵素阻害, 薬剤排出ポンプや膜ポーリン孔の変異などに関する知識と新規薬剤の情報とを総合的に捉え、抗菌薬についての臨床家への情報提供の重要性を述べている。カルバペネム耐性機構として重要な薬剤排出ポンプ阻害剤のグラム陰性菌感染症での有用性について (Blanco et al. Expert Opin Drug Discov. 2018),  $\beta$ ラクタマーゼ阻害剤を超える臨床効果が見られていない現状を鑑み今後の方向性を模索している。

これらに2019年発表の論文も加えて考察し、reviewを報告する。

#### 4. Fungal infections

国家公務員共済組合連合会虎の門病院臨床感染症科

木村 宗芳

悪性疾患や自己免疫疾患の治療法の進歩と多様化に伴って、免疫不全患者に生じる感染症の重要性は以前より増している。近年の真菌感染症のトピックスとしては、Isavuconazoleなどの新規の抗真菌薬に関する知見、*Candida auris*などの新たに問題になってきた真菌種に関する検討、血清などの各種検体へのPCR法などの技術を用いた真菌症の早期診断法の臨床応用などがあげられる。

今回、真菌感染症に関して2018年1月から2019年2月までにNew England Journal of Medicineなどの5大医学雑誌や感染症の主要雑誌(Clinical Infectious Disease, Clinical Microbiology and Infection, Emergent Infectious Disease, Journal of Clinical Microbiology, Antimicrobial Agent and Chemotherapyなど)に発表された研究論文の概要を侵襲性真菌感染症患者の診療に従事しつつ、その臨床研究も行ってきた演者の視点から考察を加えながら解説していく。

予定としては、特に臨床上重要と考えられる5~10本程度の論文に焦点をあてて解説し、そこから得られる知見についての本邦での将来的な運用・応用などについても検討したい。またそれ以外の論文もいくつか取り上げ要点のみをまとめて簡単に解説していく予定である。

Literature reviewは演者が国内外の学会に出席した際に聴講を最も楽しみにしているセッションの1つである。今回はこれを自分で担当するにあたり聴講してくださる方々との活発な議論ができるよう鋭意準備に努めたい。

#### 5. Emerging infectious diseases

国立感染症研究所ウイルス第一部

加藤 博史

新興感染症は、「かつて知られておらず、最近新しく認知され、局地的あるいは国際的に公衆衛生上の問題となる感染症」である。近年、グローバリゼーションの進展に伴い、遠隔地で起きた新興感染症が、時間を待たずに拡散していく可能性が指摘されている。従って、人類にとって大きな脅威となる、新しい病原体による感染症が注目を浴びている。他の先進国では、国外で新興感染症に罹患して、自国内に輸入される例もみられている。日本国内においても、いつ新興感染症の症例が発生しても不思議ではない状況にある。

新興感染症には、細菌、ウイルス、寄生虫が含まれ、その数は多い。そのうち、大部分を占めるのはウイルス性疾患である。新興ウイルス感染症は、重症度が高いことが多く、また、多くは有効な治療薬やワクチンがないため、公衆衛生上、大きな問題となる。そのような理由から、本セッションでは、新興ウイルス感染症に重点を置きたい。特に、近年よく耳にし、代表的な新興ウイルス感染症である、鳥インフルエンザウイルス感染症、中東呼吸器症候群(MERS)、エボラウイルス感染症、重症熱性血小板減少症候群(SFTS)、ジカウイルス感染症を中心に、2018年に出版された最新の疫学、臨床、基礎分野の論文を紹介したいと考えている。

#### 6. Infection prevention and control

山形大学医学部附属病院検査部・感染制御部

森兼 啓太

感染対策の基本は、アメリカ疾病対策センター(CDC)が1970年代に示した概念である標準予防策と経路別予防策が今なお有効であり、これらの予防策を包括するガイドラインである「隔離予防策のガイドライン」は医療機関における感染対策実務において世界中で汎用されている。

その点では、医療における他の分野と異なり、日進月歩の変化を遂げている、というわけではない。むしろ、様々な対策実務の実践方法に関する継続的な教育と、その遵守度を向上させる活動に重点が置かれている。

しかし、感染対策も分野によっては過去の常識が通用せず、方法論やそもそもの考え方が変わってきている面もある。

例えば、接触予防策の要否に関する研究が2010年代に

なっていくつも行われている。減多に検出されない多剤耐性アシネトバクターや緑膿菌などに対する厳重な接触予防策による伝播防止は、異論のないところであろう。しかし、市中の保菌者も含め頻繁に分離されるメチリシン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対して、接触予防策を講じることによって全体として伝播を減らすことができるのだろうか？また、接触予防策のデメリットである、患者観察・ケア機会の減少による医療安全上の問題や患者の精神的苦痛などを上回る感染対策上のメリットがあるのだろうか？

このような観点から、接触予防策以外の方法 (手指衛生や環境清浄化など) によってデメリットを減らし、同時に MRSA 伝播を制御する方法の有効性を検証し、結果として MRSA に対する接触予防策は不要である、といった結論を導き出した研究結果が数多く存在する。

この Literature Review では、このような研究をはじめ、2010 年代に行われた感染対策に関する様々な研究のうち、最も重要で影響力が大きいと思われるものを紹介する。

#### 委員会企画シンポジウム：感染症遺伝子検査をどう活用するか

##### 1. アンケート結果について

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

感染症診療において、病原微生物の同定はきわめて重要である。感染症の迅速検査としてグラム染色などの塗抹染色検査や抗原検査が用いられている。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。MALDI-TOF MS の普及によって、以前よりも迅速に菌種の同定は可能となった。しかし、MRSA、ESBL 産生菌、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 等の多剤耐性菌が、院内だけでなく市中でも拡散している現状を考慮すると、迅速に薬剤耐性菌を検出することが求められている。

菌種および薬剤耐性を迅速に検出するためには遺伝子検査を活用することが重要である。近年、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、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多項目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更に発展することが期待される。2016 年 11 月に感染症遺伝子検査委員会が実施した「感染症遺伝子検査についてのアンケート」では、感染症診療で感染症遺伝子検査が重要かつ必要であるとの回答が 90% を超えていたが、院内で感染症遺伝子検査を実施しているのは 47.2% と低かった。院内での感染症遺伝子検査を導入しない理由としては、機器やランニングコストが高いこと、人材不足および保険適用がないことが挙げられていた。

その後、全自動遺伝子検査システム用の検査試薬が保険収載された。その現状と今後の導入・活用についての課題

を明らかにするために 2018 年 11 月に第 2 回アンケート調査を実施し、201 名の会員に回答を頂いた。本講演ではその結果について報告する。

##### 2. 感染症診療での遺伝子検査の活用

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

賀来 敬仁<sup>1)2)</sup> 柳原 克紀<sup>1)2)</sup>

感染症診療において、微生物検査は原因微生物の同定や薬剤感受性などの重要な情報を提供することで重要な役割を果たしている。従来の微生物検査としては塗抹染色や培養法による菌種同定検査・薬剤感受性検査がある。塗抹検査は迅速かつ簡便に病原微生物を推定することができ、初期治療薬の決定に活用することができる。また、同定検査・薬剤感受性検査は結果が判明するまでに数日を要するため、初期治療薬の決定には用いることができず、初期治療薬が適正であったかの判断に用いられている。しかし、近年では基質拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌科 (CPE)、市中感染型 MRSA (CA-MRSA) など院内ではなく市中で拡散する薬剤耐性菌の出現が世界的な問題となっており、より迅速に菌種や薬剤耐性の有無の結果を知りたいというニーズが高まっている。

菌種の同定については、MALDI TOF/MS の普及によって以前よりも迅速に判定できるようになったが、薬剤耐性の有無については迅速化されていない。従来法よりも迅速に菌種の同定や薬剤耐性の有無を判定できる検査としては遺伝子検査がある。遺伝子検査を用いれば塗抹検査や培養検査で検出が難しかった微生物も検出することができるが、試薬の準備や核酸の抽出、増幅、検出の各過程で的手法での操作が必要となることや高額な機器が必要となることから実施できる施設は限られていた。近年では、Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法や全自動遺伝子検査システムが開発され、人員を増やさずにルーチン検査として遺伝子検査を行うことが可能となっている。これらの遺伝子検査を活用することによって、これまでよりも迅速に病原微生物および薬剤耐性遺伝子を検出することができるため、感染症診療に与えるインパクトは大きいと考える。

本講演では、我々が行ってきた感染症遺伝子検査の検討をもとに、感染症診療における遺伝子検査の活用について考えたい。

##### 3. 検査技師の視点から微生物を標的とした遺伝子検査を考える

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

中村 明子<sup>1)</sup> 末松 寛之<sup>1)</sup>

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

これまで、微生物検査は時間がかかる検査として認識されてきた。しかし、質量分析による同定検査の迅速化、感受性検査の迅速法の導入により結果報告までの時間を短縮できるようになった。そして、さらなる迅速化をすすめる

ために、培養検査を要しない遺伝子検査に期待が寄せられている。一方で、その特有の性質から、遺伝子検査の性能を十分に活かさない場合もある。

遺伝子検査の特徴として、まず、比較的高感度で迅速性に優れることが挙げられる。培養を要しない場合、最短では90分程度で検体中の標的遺伝子を検出可能である。一方で、遺伝子検査は微生物そのものではなく、(標的微生物の生死にかかわらず)核酸を検出する。そのため、(感染局所のクリアランスにもよるが)死菌を検出してしまい、治療経過のモニタリングには適さない場合もある。定性的な遺伝子増幅を行う場合、常在菌や定着・混入菌と起炎菌を同等に検出してしまうため、検出菌種の起炎性についての判断には注意を要する。また、増幅の標的領域のコピー数や核酸の抽出効率等の条件によっては、遺伝子検査が培養検査の感度を下回る場合もある。

遺伝子検査は、ユーザー自身でPrimerを作成し、各種条件を整えた反応系(In House系)と、反応に使用する試薬が一括でメーカーから提供される反応系(体外診断用医薬品:IVD等)の二通りに分けられる。In House系は、試薬が安価でその調達も容易であり、ニーズに合わせてフレキシブルな対応が可能である。しかし、検査手技が標準化されておらず、感度および特異度等の検査精度の管理が難しい。一方、IVD等では、試薬、検査機器を含めメーカーから定められた資材を用いなければならない。そのため、自施設に試薬をストックしておく必要がある。試薬単価が高いものも多く、導入にあたってはコストの問題が無視できない。しかし、感度および特異度はメーカーから保証されており、試薬によっては核酸抽出工程から一括した精度管理が可能である。近年、診療報酬の対象として採用される遺伝子検査項目も増加しており、導入施設数も拡大傾向にある。

本講演では、感染症治療を目的とした検査、感染制御のための検査について具体例な遺伝子検査項目を挙げ、上述の内容について考えていきたい。

#### 4. 新たな起炎菌迅速同定・定量技術を基盤とし、菌数を敗血症の新規バイオマーカーとする検査システムの開発

富山大学大学院医学薬学研究部(医学)臨床分子病態検査学<sup>1)</sup>、同 医学薬学研究部(医学)感染予防医学<sup>2)</sup>、富山大学附属病院眼科<sup>3)</sup>、同 産科婦人科<sup>4)</sup>

仁井見英樹<sup>1)</sup> 東 祥嗣<sup>2)</sup> 宮腰 晃央<sup>3)</sup>  
齋藤 滋<sup>4)</sup> 山本 善裕<sup>2)</sup> 北島 勲<sup>1)</sup>

【研究開発の目的】重篤な敗血症の発症は一般的に認められ、しばしば致命的な状態になり得る。敗血症早期の適切な抗菌薬治療は、敗血症疑い患者の致死率を大幅に改善する結果につながる。しかし、抗菌薬治療を終える適切なタイミングを判断することは難しく、抗菌薬治療が十分かどうかを判断することさえ困難であることが現状である。これら抗菌薬の効き目や治療の止め時を正確に判断するためには、細菌感染症の重症度を正確に反映するバイオマ

ーカーが必要である。現在、細菌感染症の重症度を反映するバイオマーカーとして使用されているものは、プロカルシトニン、プレセプシン、体温、白血球数、CRPなどである。これらのバイオマーカーは細菌感染症の重症度とある程度は相関するが、必ずしもその時点での重症度を正確に反映している訳ではない。

この問題を解決するため、我々は三井化学(株)と共に、独自開発した技術(細菌DNA汚染の無いeukaryote-made Taq polymerase、および敗血症起炎菌迅速同定法:Tm mapping法、等)を応用して、患者検体中の未知の起炎菌を迅速に同定かつ定量する新たな技術を開発した。この新技術を用いると、「患者検体中の起炎菌数」を正確に測定することが出来、菌数を細菌感染症の重症度を正確に判断するための新たなバイオマーカーとして用いることが出来るようになる。

本研究開発の目的とは、血液中の起炎菌同定と菌数(菌名&菌数/mL)測定を迅速(採血後4時間程度)・正確に行える独自開発の検査技術を臨床応用することである。その結果、「選択した抗菌薬が適切であるかどうか」や「抗菌薬投与をいつ止めるべきか」がリアルタイムで明らかとなり、効果的かつ無駄のない感染症治療を行うことが出来るようになる。

【菌数の有用性の評価】敗血症疑い200症例中、起炎菌がPCR検出された34症例を迅速同定・定量検査した。その結果、重症度(qSOFA、Pitt Bacteremia Score、Shockの有無、治療後7日or14日生存率、にて評価)の高い症例は、菌数も多い明確なデータを示した。つまり、菌数と重症度、およびその後の生存率とは明らかな相関を示した。

次に治療前の採血時に起炎菌がPCR検出された34症例のうち、更に治療前、抗菌薬投与後24時間、および72時間で採血を行った24症例における菌数の経時的な推移を分析した。その結果、治療経過の良好な症例の多くが、治療後24時間で菌数が治療前の50%未満、72時間では25%未満となった。逆に経過不良な症例では、治療後24時間に菌数の増加を認めた。

更に臨床経過で分類した24症例における菌数、白血球数、CRP、プレセプシン、プロカルシトニン、IL-6の経時的な推移を比較・分析した。その結果、菌数は敗血症の治療経過良好を正確に反映するが、WBC、CRP、PCTは特に治療24時間後において必ずしも治療経過良好とは一致せず、逆に上昇するケースが多かった。また、敗血症以外の他の炎症性疾患を合併した場合、WBC、CRP、PCT、P-SEPは影響を受けるが、血中の菌数はその影響を受けることなく、敗血症の治療経過を正確に反映した。IL-6は治療経過良好であれば治療後24時間に上昇することは無いが、治療経過不良の場合に菌数は治療後24時間で上昇するのに対し、逆にIL-6は減少してしまう。以上の結果を考慮すると、菌数は敗血症の治療経過を最も迅速・正確に反映するバイオマーカーであることが強く示唆された。

【結語】菌数は重症度やその後の生存率と相関し、菌数の



推移は他のどのバイオマーカーよりも治療効果を正確に反映する。従って「菌数」は新規バイオマーカーとして感染症治療に役立つと考えられる。

### 第1回臨床研究促進助成報告

#### 市中感染型 MRSA 菌血症についての全国サーベイランス

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

賀来 敬仁<sup>1)2)</sup>

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は、2016 年の厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) では薬剤耐性菌のなかで最も多く分離されており、治療をする機会が最も多い薬剤耐性菌である。薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランにおいても黄色ブドウ球菌における MRSA の割合を 2020 年までに 20% 以下にすることが成果指標になっている。その割合については、JANIS のデータでは 2008 年に 60.0% であったのが 2016 年には 47.7% と減少してきている。しかし、最近では市中感染型 MRSA (CA-MRSA) という新たな問題が出現している。

CA-MRSA は、Staphylococcus cassette chromosome mec (SCCmec) のタイプが従来の院内感染型 MRSA (HA-MRSA) とは異なり、SCCmec type IV もしくは V の株が多い。米国では、SCCmec type IV で Panton-Valentine leukocidin (PVL) を産生して健常人でも菌血症や壊死性肺炎などの重篤な感染症を起こす USA-300 というクローンの市中での拡散が問題となっている。我々の MRSA 菌血症の研究では、SCCmec type IV が 2003 年~2007 年に 18.2% であったのが 2008 年~2011 年には 30.8% まで増加していた。海外でも同様の報告があり、MRSA 菌血症において CA-MRSA が占める割合が世界的に増加していると考えられる。一方で、我々の研究で増加していた SCCmec type IV は全て PVL 陰性であり、海外で問題となっている CA-MRSA とは異なる可能性が高い。

CA-MRSA については、HA-MRSA では耐性を示すクリンダマイシン (CLDM)、ミノサイクリン (MINO)、キノロン系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬に感性を示す株が存在する。我々の研究でも、HA-MRSA では耐性を示す MINO、ドキシサイクリン (DOXY)、CLDM に対して感性を示す CA-MRSA の菌株が多かった。これらのことから、今後 CA-MRSA が増加してきた場合には、MRSA 菌血症に対する治療戦略が変わってくると考えられる。しかし、現時点では CA-MRSA 菌血症についての全国的なデータはない。そこで、①日本の MRSA 菌血症における CA-MRSA の割合、②CA-MRSA の薬剤感受性および、③薬剤耐性遺伝子の保有状況を明らかにするために、全国サーベイランスを行っている。

MRSA 菌血症における CA-MRSA の現状把握としては、日本感染症学会のネットワークを活用して、血液培養 2 セット以上から検出された MRSA の菌株を複数の施設から収集し、real-time PCR 法による SCCmec typing お

よび病原因子の解析を行う。収集した菌株については、微量液体希釈法を用いた薬剤感受性試験を行なって各薬剤の MIC を測定し、CA-MRSA と HA-MRSA の比較を行う。CA-MRSA についてはどのような薬剤耐性遺伝子を保有しているかを明らかにするために次世代シーケンサーを用いた whole genome sequence および MLST タイピングまで行う予定である。本研究で MRSA 菌血症における CA-MRSA の割合および薬剤感受性・薬剤耐性遺伝子の保有状況を明らかにできれば、CA-MRSA による菌血症で抗 MRSA 薬以外の薬剤を活用する可能性を提示することができると考えられる。

### 三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス委員会報告

#### 1. 2016 年尿道炎 (淋菌)

岐阜大学医学部附属病院生体支援センター

安田 満

男性尿道炎患者より分離された淋菌に対する各種抗菌薬の感受性を測定し、患者背景別の感受性推移を経年的に検討する事を目的として 2016 年~2017 年に第 3 回目のサーベイランスを実施した。

対象は研究協力施設を受診し当該サーベイランスの目的、試験計画について文書にて説明し同意を得られた 16 歳以上の男性尿道炎患者とした。抗菌薬感受性測定は北里大学感染制御研究センターにて一括測定とした。抗菌薬感受性測定は CLSI (M07-A7) の寒天平板希釈法に準じ、代表的な 20 薬剤に対する感受性を測定した。ただし、クラブラン酸およびカルバペネムを用いる場合はシステインを含まないサプリメントを使用した。ブレイクポイントは CLSI の基準 (M100-S18) を用いたが、CLSI で規定されていない一部の薬剤に関しては EUCAST のブレイクポイントを用いた。精度管理株には *Neisseria gonorrhoeae* ATCC 49226 を用いた。

研究期間中に全国 42 施設より 159 検体が集中検査機関に送付された。最終的に淋菌は 159 検体から 87 株 (54.7%) 分離され、この株について薬剤感受性を測定した。本委員会報告では今回の薬剤感受性の結果を報告すると共に、過去 2 回のサーベイランス結果と比較した結果についても報告を行う。

#### 2. 耳鼻咽喉科領域

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会<sup>1)</sup>、ヨナハ総合病院耳鼻咽喉科<sup>2)</sup>、順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室<sup>3)</sup>、鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科<sup>4)</sup>、和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科<sup>5)</sup>、奈良県立医科大学微生物感染症学講座<sup>6)</sup>、東北文化学園大学医療福祉学部抗感染症薬開発研究部門<sup>7)</sup>、国際医療福祉大学医学部感染症学講座<sup>8)</sup>

鈴木 賢二<sup>1)2)</sup>池田 勝久<sup>1)3)</sup>黒野 祐一<sup>1)4)</sup>

保富 宗城<sup>1)5)</sup>矢野 寿一<sup>1)6)</sup>渡辺 彰<sup>1)7)</sup>

松本 哲哉<sup>1)8)</sup>高橋義三郎<sup>1)</sup>

第 7 回三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス事業とし

て、耳鼻咽喉科領域全国規模のサーベイランスに取り組んだので、その検討結果を報告する。

【目的】成人および小児の耳鼻咽喉科領域感染症主要6疾患患者より分離された原因菌の検出頻度および各種抗菌薬に対する感受性を検討する。

【対象】平成27年12月～平成29年6月に、全国50施設を受診した急性中耳炎（6歳以下の小児のみ）、慢性中耳炎急性増悪、急性鼻副鼻腔炎、慢性鼻副鼻腔炎急性増悪、急性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍（20歳以上の成人のみ）を対象とした。術後症例は除いた。同一患者からの検体採取は原則1回とし、感受性測定の調査対象はグラム陽性菌では *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, グラム陰性菌では *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aerugi-*

*nosa*, 急性ならびに慢性鼻副鼻腔炎および扁桃周囲膿瘍では嫌気性菌 (*Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp.) とした。また *S. pneumoniae* については血清型別も検討した。合わせて患者背景の種々の項目につき検討した。

【方法】菌の同定と臨床分離株に対する各薬剤のMICは、北里大学抗感染症薬研究センターにて一括測定した。各種抗菌薬に対する感受性につき、菌種別にMIC分布を集計し、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>を算出し解析した。

【結果】50施設よりの検体から972株が検出された。疾患別には急性中耳炎159株、慢性中耳炎の急性増悪122株、急性鼻副鼻腔炎235株、慢性鼻副鼻腔炎の急性増悪161株、急性扁桃炎132株、扁桃周囲膿瘍163株であった。それらの詳細につき報告する。