

第 94 回日本感染症学会学術講演会抄録 (I)

期 日 2020 年 8 月 19 日 (水) ~ 21 日 (金)

会 場 グランドニッコー東京 台場

会 長 館田 一博 (東邦大学医学部微生物・感染症学講座教授)

会長講演

第 94 回日本感染症学会学術講演会プロローグ

東邦大学

館田 一博

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の第二波が全国に広がる状況が続いております。先生方におかれましては、COVID-19 診療で大変な状況になっているものと拝察いたします。このような状況の中で、第 94 回日本感染症学会学術講演会は WEB 発表 (WEB 視聴 + オンデマンド配信) を主に、無理のない範囲での On-site 参加のハイブリッドで開催させていただくことになりました。先生方におかれましては、大変な状況でのご理解とご協力に改めて感謝申し上げます。COVID-19 に関しては、その感染のリスク (3 密環境、発声によるマイクロ飛沫感染など) から防止策まで、ここ数か月で大きな前進がありました。第 94 回学術講演会では、感染症の専門家集団としてこれからの学会の在り方、COVID-19 との対峙の方策に関して、先生方のお一人お一人の行動を通して社会に情報発信ができればと考えております。最新のプログラムが HP に公開されておりますが、COVID-19 関連の企画も多数用意されております。その他の企画を含めて、WEB あるいは On-site での視聴をどうぞ宜しくお願いいたします。

最後になりますが、COVID-19 禍での学術講演会開催へのご理解を改めてお願いするとともに、感染症の診療・研究・教育に携わる全ての方々に感謝申し上げます。1 日も早く、COVID-19 が制圧されること皆様方と一緒に祈念して本学会を迎えられればと思います。

特別講演 1

HIV 治療薬 AZT 発見の物語：その後とこれから

国立研究開発法人国立国際医療研究センター¹⁾、米
国国立癌研究所・米国立衛生研究所²⁾

満屋 裕明¹⁾²⁾

この数十年、人類は種々の「新興・再興感染症」に遭遇してきた。言う迄もなくその多くがウイルス感染症で、それらは HIV 感染症/AIDS, SARS, エボラウイルス感染症, West Nile 脳炎, ニバウイルス感染症, 高病原性トリインフルエンザと多彩に及んで我々是对応に困窮した。その理由は、21 世紀はウイルス感染症との戦いになると言われながら、我々の手にそのようなウイルス感染症に対しての有効な化学療法やワクチン等の防衛手段がなかったからである。

1980 年初頭に突如として登場した HIV 感染症/AIDS は、現在も社会、経済、政治、道德といったあらゆる生活

領域で大きなインパクトを与えている。この恐るべき伝染性疾患は、今も全世界でその犠牲者数は驚愕に値する。2018 年の UNAIDS の統計では全世界の感染者数は 3,790 万人、近年の世界各国の対応と努力で感染拡大のスピードが落ちてきたとの観察があるとは言え、2018 年の世界の HIV/AIDS の総死亡者数は 77 万、新規感染者数は 170 万を超え、1980 年初頭からの総死者数は 3,200 万に達する。

HIV 感染症/AIDS は、生物学と医学の領域にもかつてない大きなインパクトをもたらした。20 世紀の後半になって、分子生物学、結晶解析学、構造生物学などが、全ゆる生物学の領域に進出し、基礎生物学と医学という 2 つのいわば明確に分離されていた領域の境界は不分明となり、その距離は一気に短縮された。HIV 感染症/AIDS の研究領域はそうした基礎生物学と医学が接近しているものの中では最たるものであろう。それは、次々と死亡して行く多くの、しかも主として若年層の男女を目の前にして、基礎生物学と医学が、如何にこのウイルス疾患についての理解を深めるかよりも、何を患者と感染者にもたらし得るかが最も厳しく問われ続けてきたからである。HIV 感染症/AIDS に対する治療薬開発のプロセスはそれ迄の臨床試験のあり方さえも大きく変えた。妊孕期にあるから、幼少であるからと女性と幼少児は絶えず臨床試験の場から排除されていた。しかし、「差し迫る死：HIV 感染症/AIDS」が女性/幼少児の臨床試験への早期参入をも実現したのである。

HIV 感染症/AIDS を始めとしたウイルスとの戦いで残されている課題はあまりにも多く、我々に与えられた使命の大きさは計り知れない。しかし、HIV 感染症/AIDS は今や「治療可能な慢性感染症」となり、その開発の教訓は文字通りの「spin off」であるインフルエンザ、B 型肝炎、C 型肝炎の治療薬開発にも結実した。科学と医学の力が、病魔という「不幸」に不断に曝される我々に現存のそして迫り来る新しい「病魔」との前線で次々と突破口を開いていくと信じる所以である。本講演ではタイトルに係る演者らの最新のデータと演者の NIH と日本で HIV 感染症/AIDS の治療薬開発・研究に従事してきた経験についても触れる。

特別講演 2

30 年の研究を振り返って—酵母から始まったオートファジー研究—

東京工業大学科学技術創成研究院細胞制御工学研究センター

大隅 良典

生命活動は、合成と分解の平衡状態にあり、構成要素は

常に代謝回転している、しかしタンパク質の合成、即ち遺伝子発現の研究に比して、分解に関する研究は長らく注目される領域とはならなかった。しかし現在分解は合成と同様な重要な過程であるという認識が進みつつある。オートファジーとは、細胞の構成成分の主要な分解経路であり、半世紀以上前に電子顕微鏡観察により見いだされていたが、その分子レベルの理解は遅々として進まなかった。私は、酵母の液胞に興味を持ち、液胞膜の生理生化学的研究を進め、液胞がアミノ酸やイオンの恒常性に関わっていることを明らかにした。1988年に液胞の分解コンパートメントとして機能の解明を進めることにした。酵母を窒素源飢餓に晒すと、細胞質成分が液胞に大量に運ばれることを光学顕微鏡観察により見いだした。電顕観察によりこの過程が知られていた動物細胞のオートファジーと同様な膜動態からなることが明らかとなった。酵母の利点を生かし遺伝学的解析を開始し、オートファジー不能変異株を多数単離することに成功し、オートファゴソーム形成という特異な膜動態に18個のATG遺伝子群が必須であることを示した。これらの遺伝子は高等動植物に至るまでよく保存されていることは、オートファジーが真核細胞の進化の初期に獲得された機能であることを示している。これら遺伝子の同定は従来のオートファジー研究の質を一新することになった。これら遺伝子産物を手がかりにオートファジーを電子顕微鏡なしに実時間観察が可能になった。ATG遺伝子の操作により、高等動植物細胞や個体におけるオートファジーの生理的な役割の理解が一気に進み、今日も新しい知見が次々と報告されている。オートファジーの特性はタンパク質のみならず、細胞の超分子構造、オルガネラさらにはバクテリアなどの大きな構造を分解できることにある。オートファジーは、単に飢餓時のアミノ酸などの供給による生存維持のみならず、細胞浄化、オルガネラの質・量の制御、感染防御、発生、老化、さらには様々な病態に関わることが明らかになりつつある。我々はAtgタンパク質の機能解析から特異な膜動態分子機構の理解を目指して、酵母の系に特化して研究を進めてきた。その結果18個のAtgが如何に時空間的に制御されながら新規の膜形成に働いているかが明らかになりつつある。いまだ酵母の系ですら、誘導条件、シグナル伝達、分解基質、液胞内分解過程と分解産物、その細胞質への輸送と代謝への影響など未解決の問題が山積している。遺伝子とその変異の結果現れる表現型の間には、多くのステップが存在する。現在進めている酵母のオートファジーの研究により、見えてきたオートファジーによる分解の理解の現状を紹介する。さらに既に30年を超えるオートファジー研究を振り返り、基礎研究と応用研究のあり方などについて私見を述べる。

特別講演3

新興感染症の制圧を目指して

東京大学医科学研究所

河岡 義裕

インフルエンザウイルスは、毎年、冬に流行し乳幼児や

高齢者において死亡の原因となるとともに、数十年に一度新たなウイルスが出現し世界的な大流行（パンデミック）を起こします。インフルエンザをコントロールするには、抗ウイルス薬とワクチンがあります。従来、抗インフルエンザ薬としては、ノイラミニダーゼ阻害剤が使用されてきましたが、2018年3月にパロキサビル・マルボキシルが認可されました。一方、我が国のインフルエンザ・ワクチンはすべて鶏卵で製造されており、ウイルス株によっては鶏卵馴化による抗原性の変化が、ワクチンの有効性に影響を及ぼします。本講演では、抗ウイルス薬ならびにワクチンに関する私達の最近の研究成果について御紹介させていただきます。

招請講演1

Recent insights into implant-associated infections : from basic research to clinical management

Institute for Medical Microbiology, Virology and Hygiene University Medical Center Hamburg-Eppendorf

Holger Rohde

Implanted medical devices are used in a broad variety of clinical conditions. Devices maybe implanted for intermittent, but also permanent substitution of organ functions. As such, medical implants have significantly contributed to medical progress. However, implantation of foreign material puts the patient at a significant risk, with device-associated infections ranging among the most feared ones. A large number of different bacterial and fungal species can be recovered from implant-associated infections, including well established and highly virulent species (e.g. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterococci). Intriguingly, however, a significant proportion of infections is caused by bacteria otherwise recognized as harmless skin commensals. Indeed, members of the large and growing group of Coagulase-negative staphylococci (CoNS) and *Cutibacterium* sp. possess a highly selective pathogenic potential almost exclusively relevant in device infections. An important reason for the tight association between foreign-material insertion and skin bacteria infection is the pronounced ability of those species to form adherent, multi-layered biofilms on artificial surfaces. *Staphylococcus epidermidis* is a paradigmatic example for this interconnection, and the molecular basis of biofilm formation has been studied on a molecular level at detail in this species. *S. epidermidis* uses a great number of defined mechanisms to attach to the surface, and to subsequently accumulate into a multi-layered, three dimensional biofilm architecture. These include dedicated cell surface proteins mediating adherence to host ECM components, extracellular polysaccharides embedding the

bacterial cells in a sticky meshwork, and small peptides modulating host defence mechanisms. Biofilm formation has several clinically relevant consequences. Bacteria embedded in a biofilm matrix are protected from effectors of the host immune system, namely professional phagocytes, and skew immune cells into less proinflammatory phenotypes. These phenomena relate to the often low-grade infection with only minor clinical symptoms, and drive the chronic persistent course of a device infection. In addition, biofilm formation sets up an environment fostering the emergence of bacterial population heterogeneity, characterized by cells that significantly differ in terms of global gene expression profiles and metabolic activity. This phenomenon renders the biofilm embedded bacteria resistant against antibiotics, even if they were tested susceptible in standard susceptibility test. The general increase in MICs is referred to as phenotypic resistance, being a major cause of the regularly observed failure to cure device infection by antibiotic treatment alone. In fact, usually successful management demands the combination of antibiotics and removal of the implanted device. Antibiotic treatment usually is given over longer periods, and for staphylococci combination therapy is necessary. Current research directions therefore not only focus on mechanisms of biofilm formation, but also try to unravel the mechanisms behind phenotypic resistance. These efforts will open new directions for development of novel drugs to combat device infections.

招請講演 2

Current and Future Directions of Antibiotic Stewardship in the US

Section on Infectious Diseases, Wake Forest School of Medicine¹⁾, Wake Forest Baptist Health Sciences²⁾

Christopher Ohl¹⁾²⁾

The goals of antibiotic stewardship in the US have not changed appreciably since the first Infectious Diseases Society of America's (IDSA) guidelines were published in 2007. These goals are to prevent or slow the emergence and spread of antibiotic resistance, and improve patient care and safety. Stewardship methods, however, have evolved and patient outcome data from stewardship interventions have been increasing available over the last decade. Recently, regulatory measures and guidelines regarding stewardship have been implemented by US governmental and nongovernmental bodies for both acute care hospitals and outpatient clinics. IDSA, together with societal partners, has been extremely active in promoting and advancing antibiotic stewardship practice, science, and education in the US

and internationally.

米国における抗菌薬適正使用活動の現状と今後

ウェークフォレスト大学医学部感染症内科¹⁾,
ウェークフォレストバプチストヘルス²⁾

Christopher Ohl¹⁾²⁾

米国における抗菌薬適正使用活動は、2007年に米国感染症学会 (IDSA) よりガイドラインが発行されて以来、耐性菌の出現と伝播の防止および患者ケアと医療安全の向上を主要な目標として多くの医療施設で推進されてきた。その間、適正使用活動が患者予後に与える影響などの研究が進み、その方法論も進歩してきている。さらに近年になり、政府や各種の認証機関が急性期病院と外来施設の両方に対し適正使用活動の枠組みやガイドラインを提示し、その遵守を求めるようになった。このような適正使用活動を取り巻く環境が大きく変化する中、IDSAは関連学術団体と協力しつつ米国で、そして国際的にも抗菌薬適正使用活動の実践、研究、教育を推進する大きな役割を果たしている。

招請講演 3

Enhancing vaccine safety capacity globally : a lifecycle perspective

Brighton Collaboration

Robert T. Chen

Major vaccine safety controversies have arisen in several countries beginning in the last decades of 20th century. Such periodic vaccine safety controversies are unlikely to go away in the near future as more national immunization programs mature with near elimination of target vaccine-preventable diseases that result in relative greater prominence of adverse events following immunizations, both true reactions and temporally coincidental events. There are several ways in which vaccine safety capacity can be improved to potentially mitigate the impact of future vaccine safety controversies, especially for new vaccines targeting emerging infectious diseases. This talk aims to take a "lifecycle" approach, examining some potential pre- and post-licensure opportunities to improve vaccine safety, in both developed and low- and middle-income countries.

基調講演 1

メカニズムから考える一歩先の敗血症治療

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月に Sepsis-3 (JAMA 2016 ; 315 : 801-10) として、「感染症による臓器不全の進行」として定義が変更された。がん、心不全、脳卒中、糖尿病などの急性期における免疫低下状態に感染症は罹患しやすく、敗血症として臓器不全を進行させる。この基調講演 1 では、敗血症の定義と病態を振り返りながら、多臓器不全を阻止するために必要な管理内容

をメカニズムから振り返り、病態生理学的観点から一歩先の敗血症治療を見つめる内容とする。

【内容】1. 敗血症の定義：敗血症の定義の整理、2. 敗血症の病態生理：炎症性受容体と増殖性受容体を介した炎症・免疫・線維化の連動について説明、および damage-associated molecular patterns (DAMPs) 反応におけるリガンド・受容体反応を緩和させる方策、3. 敗血症における鎮痛・鎮静の役割：自律神経系の免疫に与える影響、4. 敗血症性ショックの適正管理：敗血症性心不全における心筋細胞内カルシウム過負荷への対策、5. 敗血症性急性腎傷害の病態と管理、6. 敗血症性血管内皮細胞傷害と播種性血管内凝固、7. 敗血症管理における将来検討事項の整理：敗血症性脳症、神経筋接合部への対策など、これからの敗血症管理に必要とされる内容を整理する。

【おわりに】本基調講演1では、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および全身性炎症病態の管理に必要なエッセンスを、一歩先の敗血症治療としてまとめる。敗血症治療に必要な基本概念を、病態生理学的内容に照らして整理する。

基調講演2

モノクローナル抗体から抗体医薬への応用

島根大学医学部生化学講座（病態生化学分野）¹⁾、株式会社 mAbProtein²⁾

浦野 健¹⁾²⁾

抗体開発・作製・研究に携わる研究者にとって、2018年は忘れられない年となった。ノーベル賞の2分野で抗体関連の研究が受賞したからである。がん治療の画期的な抗体医薬開発につながった研究により本庶先生とアリソン先生がノーベル生理学・医学賞を、そして抗体のファージディスプレイ法を開発したスミス先生とウインター先生がノーベル化学賞を受賞した。

抗体医薬の特徴は、抗体分子そのものの特徴である。抗原分子に対する親和性の強さと特異性の高さが挙げられる。抗体は生体内に自然に存在する分子であり、その本来の機能を利用したり、あるいは分子生物学の目覚ましい進歩に伴って分子改変技術を用いて新たな機能を付け加えたりすることが可能となった。また抗体医薬品の標的分子としては、その分子サイズの問題から細胞内の分子を標的とするのは難しいが、受容体などの細胞膜表面タンパク質のほかに、リガンド、ウイルス抗原、細菌性抗原、薬物など多様であり、作用機序も、抗原中和作用、抗体依存性細胞傷害作用 (ADCC)、補体依存性細胞傷害作用 (CDC)、シグナル伝達阻害作用など様々で対象疾患も多岐にわたる。さらに分子改変により、Fab 断片や、抗体薬物複合体 (ADC)、多重特異性抗体の作製なども可能であり、臨床応用範囲の拡大が期待されている。

我々が長崎大学・名古屋大学、そして島根大学で開発したモノクローナル抗体を速やかに研究者・医師、そして患者さんに届けたいと島根大学発バイオベンチャー株式会社 mAbProtein を平成 30 年 3 月に設立した。炎症性疾患に

対する抗体医薬品開発に向けた我々の取り組みをご紹介しますとともに、抗体医薬の展望についてご紹介したい。

基調講演3

“機能水”の科学/化学と感染制御への活用

一般財団法人機能水研究振興財団¹⁾

堀田 国元¹⁾

機能水とは、水道水など（原水）を電気分解などの科学的処理をすることによって新たな機能（殺菌性など）を獲得したものを指している。機能水には各種あるが、代表的なものとして殺菌性電解水（酸性電解水やオゾン水）がある。本講演では酸性電解水を例に解説する。

酸性電解水は、使用現場に設置した生成装置を用いて、NaCl または HCl を少量添加した水道水の電気分解（陽極反応）によって生成する次亜塩素酸 (HClO) を含有する電解水である。生成装置によって有効塩素濃度 (10~80 ppm) が異なる強酸性 (pH 2.7 以下)、弱酸性 (pH 2.7~5.0) または微酸性 (pH 5.0~6.5) のものが生成される。いずれも殺菌活性が高く、広い殺菌スペクトルを示し、人体や環境に対する安全性が高い。これらは生成装置とセットで食品添加物殺菌料（名称：次亜塩素酸水）に指定されている。生成装置には、JIS 規格 (JIS B 8701) が定められたものや医療機器認可を得たものがある。生成装置のスイッチを入れると酸性電解水が連続的に生成し、希釈せずにそのまま流水使用することが原則である。これらの点が、高濃度のものを希釈し浸漬使用する従来の消毒薬と異なる特徴である。

これらの特徴をもとに、感染制御を必要とする各種の現場において、手洗い（衛生的・術前）、内視鏡洗浄消毒、食材・器具・个人防护具、温水洗浄便座あるいは施設環境の洗浄殺菌、さらには施設空間清浄のために有効に活用されている。

演者は、感染研において薬剤耐性菌（特に MRSA）に関して遺伝生化学的耐性機構や有効抗生物質の研究を行っていたが、酸性電解水が多剤耐性 MRSA に著効を示すことから院内感染対策に有望と考え、研究を開始 (93 年頃)・展開した。その結果、有効因子は HClO で、OH ラジカルが生成し、殺菌の際には菌体内の核酸や蛋白質にダメージを与え、素反応でアミノ酸（メチオニンなど）の酸化能が高いことなどを明らかにした。感染研退官後は、現所属において各種の規格や指針の作製をメーカーなどの関係者と協力して進め、業界の取りまとめに努めている。

以上を踏まえて講演では、日本発の技術として誕生し発展してきた機能水、特に酸性電解水の科学/化学と感染制御への活用例と今後の展望について述べる。

基調講演4

ワクチンアジュバント開発研究の新展開

東京大学医科学研究所ワクチン科学分野¹⁾、医薬基盤健康栄養研究所²⁾、大阪大学免疫学フロンティア研究センター³⁾

石井 健¹⁾²⁾³⁾

ワクチンといえば専ら予防接種、感染症分野のことでしょう、という認識は既に過去のものになりつつある。ワクチンは既に医薬品開発において温故知新のモダリティとして知られ、将来はがんやアレルギー、各種免疫「関連」疾患に対する先制医療の一翼を担うと考えられている。過去 20 年にわたる自然免疫、樹状細胞に関する基礎研究成果が、感染症のみならず、生活習慣病やがん、アレルギーなどの発症メカニズムの解明や、ワクチン、免疫療法などの臨床応用研究へ広がりを見せているためである。基礎免疫研究分野でも新たな潮流の変化が見られている。病原体の認識機構の研究で勃興した自然免疫の領域では、宿主細胞自体のストレス、ダメージ、細胞死によって放出される宿主成分が、病原体に対する免疫反応やワクチンのアジュバントの作用機序の一端を担っていることが明らかになりつつある。本発表では新規のワクチン、アジュバントの開発研究の成果、安全性の研究にも通じるトランスクリプトーム解析によるアジュバントデータベースが機械学習により毒性や免疫原性を予測できるシステムになりつつある成果や、免疫反応が宿主の細胞死により核内サイトカイン、細胞外核酸によるアジュバント作用が生じ、ワクチンのみならず、各種感染症、がん、アレルギー、難病などの原因に迫る可能性があることを、免疫学的作用機序、生理的意義、社会的な価値について議論できれば幸いである。 <http://www.vaccine-science.ims.u-tokyo.ac.jp/>

基調講演 5

総合診療医と感染症医の連携—求められる知識と経験—

大阪医科大学地域総合医療科学寄附講座

鈴木 富雄

世の中には総合診療に関しての二つの誤解がある。一つは、「総合診療などという何もかもできるようなスーパーマンなど存在しない。」というもの。もう一つは、「自分はある分野の専門家、例えば循環器内科を 30 年やってきたので、総合診療などは目をつぶっていてもできる。」というもの。どちらも総合診療の本質に関して正しく理解できていない。臓器別の専門医は、その臓器に関しては高い専門的な知識と技術と経験を備えており、その臓器に関わる分野を極めた、言わば「縦の専門家」である。それに対して総合診療医は、小児から高齢者、救急患者から在宅での終末期まで含め、年齢、性別、臓器や疾患に関わらず、地域や目の前の患者のニーズに応じて最善の医療を行う、言わば「横の専門家」であるのだ。決してスーパーマンである必要はなく、自分が置かれた現場のニーズと使えるリソースを的確に把握した上で、他の専門家や多職種とも協働して柔軟に対応できる、その flexibilityこそが総合診療の本質である。

そのような観点で見ると、感染症分野の専門家も、基礎研究の領域に及ぶ非常に高い専門性が必要な場合もあるが、臨床現場では年齢、性別、対象臓器を問わず、感染対策やワクチン接種なども含め、幅広く多様な事案に柔軟に対応していくことが求められ、その姿は総合診療医と同

じく、ある意味まさに「横の専門家」であるとも言える。

抗菌薬の適正使用、高齢者の誤嚥性肺炎に関する話題、ワクチン接種や集団感染の予防など、現在多くの事案が感染症医にとって重要な論点になっているが、これらの問題は臨床の第一線に立つ総合診療医にとっても大きなトピックであり、両者は臨床現場において多くの重要な共通課題を抱えている。

多様で複雑化する医療現場の中で、目の前の患者と社会の為に最善の方向性を見出し、より良き実践を展開していくためにも、総合診療医と感染症医には「横の専門家」同士、それぞれの側からの知識と経験の共有と、現場での密なる協働が求められている。

基調講演 6

マクロライドの不思議な作用：進化を続けるマクロライド療法

徳島大学先端酵素学研究所

木戸 博、高橋 悦久

我々は、14 員環マクロライドのクラリスロマイシン (CAM) に、抗生剤としての作用以外に、強力な粘膜アジュバント作用と、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の産生抑制効果を介する抗炎症作用を見出し、感染症における CAM の有用性をヒトでの観察研究と、マウスを用いた動物実験で証明してきた。具体的には、インフルエンザ感染に対する気道粘膜の感染防御抗体、分泌型抗インフルエンザ IgA (sIgA) 誘導の CAM による増幅効果、血中の抗インフルエンザ IgG 抗体産生の増幅効果、肺や心臓における血管周囲炎症反応への CAM の抑制作用である。現行のインフルエンザ皮下注射ワクチンは、血液中の抗インフルエンザ IgG、IgA 抗体を誘導するが、ウイルス侵入門戸の気道での分泌型 IgA 防御抗体を誘導することはほとんどない。そのため感染重症化には効果があるものの、感染予防効果があるとは言えない。さらにインフルエンザ感染者を対象とした我々の前向きコホート研究では、感染後に誘導される獲得免疫反応としての血液中の抗インフルエンザ IgG、IgA 抗体、鼻腔洗浄液の抗インフルエンザ IgA 抗体誘導において、前もっての皮下注射ワクチン接種による獲得免疫へのブースト効果は認められなかった。また、インフルエンザ感染への治療に、抗インフルエンザ薬としてタミフル、リレンザ、イナビル等のノイラミニダーゼ阻害剤が使用されているが、症状改善には効果が認められるがウイルス抗原量の低下と、T 細胞メモリ抑制作用により獲得免疫が低下して、翌年の再感染率の増加が観察された。特にこの傾向は、気道の分泌型防御抗体の IgA 誘導で顕著に表れた。上記背景の中で、インフルエンザ感染者へ抗インフルエンザ薬服用と同時に粘膜アジュバント作用を持つ CAM を同じ期間服用した場合、鼻腔洗浄液の抗インフルエンザ IgA 抗体誘導への抗インフルエンザ薬の抑制作用は、CAM により有意に減弱され、さらに翌年の再感染率の増加も抑制された。血液の抗インフルエンザ IgG 抗体誘導への抗インフルエンザ薬の抑制作用に対して

も、CAMの同様の効果が確認された。CAMによるこの抗インフルエンザIgA抗体誘導促進効果は、マウスを用いたCAMの作用機序解析から、樹状細胞から分泌されるB細胞へのシグナル伝達物質のBAFF (B-cell activating factor of the TNF family) のCAMによる転写促進効果として説明できることが判明した。上記のCAMのアジュバント効果以外に、CAMの抗炎症作用がインフルエンザの重症化抑制に効果的に作用することが判明した。具体的には、マウスを用いたインフルエンザ感染で良く見られる肺や心臓での血管周囲の炎症、組織障害、浮腫が、CAMによるMCP-1産生抑制、MMP-9(matrix metalloproteinase 9)の産生抑制によって減弱され、感染重症化の抑制に効果的に作用することを明らかにした。本講演では、進化を続けるマクロライド療法として我々がこれまでに明らかにしてきたCAMのアジュバント作用とMCP-1産生抑制作用を介する抗炎症効果について議論したい。

基調講演 7

日本ペニシリン物語—『碧素アンプル』の「重要科学技術史資料」登録を記念して—

慶應義塾大学薬学部創薬物理化学講座¹⁾、(元)日本抗生物質学術協議会²⁾、神奈川工科大学³⁾、日本感染症医薬品協会⁴⁾、国立がん研究センター中央病院⁵⁾

八木澤守正¹⁾²⁾ 松本 邦男³⁾
加藤 博之⁴⁾ 岩田 敏⁴⁾⁵⁾

我が国の独自の技術で製造されたペニシリン製剤である『碧素アンプル』が、2019年9月10日に国立科学博物館が管掌する「重要科学技術史資料(未来技術遺産)」の第276号として登録された。『碧素アンプル』は、1973年に内藤記念くすり博物館で「ペニシリン展」が開催された時から、所有者の日本抗生物質学術協議会(現在の日本感染症医薬品協会)より同博物館に寄託されており、同博物館において常設展示されている。また、『碧素アンプル』と同時に、『碧素製造許可申請書』(明治ホールディングス所有)が第277号として登録された。

『碧素』とは、1944年2月に陸軍軍医学校に設置された「ペニシリン委員会」に招集された、当時の医学・薬学・理学・工学・農学領域の第一人者である研究者32名の一致した協力により、英米からの情報が断たれた状況下、我が国独自の技術に基づいて製造に成功したペニシリンの和名である。生産菌である *Penicillium* 属真菌の分生胞子が青緑色を呈することに因んで『碧素』と名付けられたのであるが、終戦間近の物資が欠乏していた戦時下、僅か9カ月という短期間に『碧素』を得て、その2カ月後には工場における大量生産に成功し、実際に傷病兵や空襲による被害者の治療に臨床使用されたという、我が国が誇るべき科学技術史上の快挙の証である。

当時の『碧素』の生産は、ガラス瓶中の培地の表面に生産菌を育成させる静置培養によっており、実用化に向けての大量生産は、森永食糧工業(後の森永製菓)の三島食品

工場でシロップ瓶を用いて行われた。500本の瓶から集めた100リットルの培養液からわずか3グラムの『碧素』のカルシウム塩が得られるという低い生産性であり、その抗菌活性は約32単位/mgであったので、純度は約3.7%に相当した。

そのような低純度の『碧素』は、極めて良好な臨床効果を示し、蜂窩織炎などは1日1回100単位の投与により1日で炎症が治まり、2~3日で全快したと報告されている。しかしながら、肺炎の治療には1症例に10万単位ほどが必要であり、森永製菓の社史には、『碧素』の生産が三島高等女学校からの女子挺身隊員を動員しての海軍戦術に頼っていたことが記述されている。森永食糧工業に次いで、萬有製菓、山形県合同食品(明治製菓の関連会社)、北海道興農公社などにおいて『碧素』が製造されており、中国大陸の前線でも臨床使用されていた。

終戦後に、連合国軍最高司令官総司令部GHQは、戦前から戦中に我が国の製薬産業の重点の一つであった「麻薬の製造」を禁止し、その代わりに平和産業として「ペニシリンの製造」を行わせる占領政策を立案した。1946年8月15日にはペニシリン製造を志向する製薬企業39社が加盟する社団法人日本ペニシリン協会が発足し、8月26日には日本ペニシリン学術協議会が設立された。同年11月13日~15日の3日間にわたるFoster博士による「ペニシリン生産講座」には、約380名の科学者や技術者が参集して受講し、「組織・協力・行動」という標語の下に我が国のペニシリン産業はスタートした。

ペニシリンの国内生産は、戦争末期の空襲で焦土と化した我が国において、全ての産業の牽引車の役割を果たし、1948年には米国と英国に次いで世界で3番目のペニシリン自給国となり、1949年にはペニシリンを朝鮮に輸出するまでに成長した。その間の生産量の増加をみると、1946年の1年間に総量4,700万単位であったものが、1949年には1兆8,355億3,800万単位に達しており、約4万倍の生産能力となっていた。そして、ペニシリン産業は生産量の増大に留まらず、品質の向上に努めており、1948年10月には純度90%以上のベンジルペニシリンカリウム結晶を供給するに至っていたのである。

基調講演 8

NTD に対峙して

特定非営利活動法人 DNDi Japan

山田 陽城, 工月 達郎

顧みられない熱帯病(Neglected tropical diseases: NTDs)は世界149カ国で10億人以上がその感染にさらされており、WHOはアフリカ睡眠病、シャーガス病、リーシュマニア症など20種をNTDsに指定しているが、オンコセルカ症治療のためのイベルメクチンなどを除き安全で有効性の高いNTDs治療薬は少ない。NTDs患者は熱帯地域の途上国の貧困層に多く治療薬に市場性がないなどその開発は困難を伴うことから、新たな医薬品開発システムが必要である。Drugs for Neglected Diseases initiative

(DNDi)は途上国のこのような問題を解決するため2003年に設立された非営利の国際医薬品開発パートナーシップ(PDPs)機関であり、世界中の産官学のパートナーとともに感染地域の患者のためのNTDsの治療薬の開発を効率的に推進するバイオテックである。DNDiは世界5カ国の公的機関と国境なき医師団、WHO/TDR(常任オブザーバー)の7機関により設立され、本部をジュネーブに、日本を含む8カ国に地域オフィスを置いている。DNDiは治療薬開発のための創薬研究から感染地での臨床研究、申請・登録までを世界各国の大学・研究機関、製薬企業のパートナーと共同で行っている。また治療薬を必要とする国の研究開発能力の強化も行っている。予算は我が国のGHIT含む各国政府等からの公的資金を60%とし残りはBMG財団や国境なき医師団、個人の篤志家からの寄付、パートナーの現物出資により賄われている。現在、アフリカ睡眠病、シャーガス病、リーシュマニア症、マイセトーマ、オンコセルカ症等のNTDsに加え、小児のHIV感染症、C型肝炎の治療薬の研究開発を行っており、各開発段階にあるおよそ20のプロジェクトが日本からを含むパートナーとの間で進められている。DNDiは設立以来、既存薬を基にマラリア、アフリカ睡眠病、内臓リーシュマニア症などの治療法、シャーガス病に対する小児用製剤、小児HIVのための治療法など7種の開発に成功し実用化されている。また2018年末にはアフリカ睡眠病に対し初めての経口治療薬、フェキシニダゾールが初の新薬として承認されている。DNDiの強みは、途上国のNTDsの感染地域に臨床試験を実施できる地域プラットフォームを有していることである。DNDiは2017年にWHOと薬剤耐性の治療薬開発のための新たな非営利機関、GARDPを共同設立するとともにCOVID-19対策も開始している。日本の産官学のパートナーとともに我が国発のNTDs治療薬の開発が急務である。

基調講演 9

かかりつけ医における抗微生物薬の適正使用のために
公益社団法人日本医師会¹⁾

釜 范 敏¹⁾

日本医師会は、かかりつけ医による抗微生物薬の適正使用がAMR対策に不可欠であることから、日本医師会雑誌や日医雑誌特集号などにおいて、抗微生物薬の適正な使用方法を取り上げ、会員に対する啓発活動を行ってきた。

また、ワンヘルス・アプローチの概念のもと、2013年に日本獣医師会との間で学術協力の推進のための協定書を締結し、一体的な感染症対策等の実施に取り組んできた。

2016年11月に開催した「第2回世界獣医師会－世界医師会“One Health”に関する国際会議」でとりまとめられた「福岡宣言」には、「医師と獣医師は、抗菌剤の責任ある使用のため、協力関係を強化する」ことが盛り込まれた。

2017年6月に厚生労働省は「抗微生物薬適正使用の手引き」を公表したが、医療現場において正しい診断に基づ

く抗微生物薬の処方の方あり方について振り返る契機となり、さらなる抗微生物薬の適正な使用に資するものとなることが期待される。

引き続きAMR対策の必要性について、かかりつけ医が、患者さんやご家族に丁寧に説明することにより、国民全体の理解を醸成する必要がある。

日本感染症学会におかれては、去る8月28日、「気道感染症の抗菌薬適正使用に関する提言」を公表された。

同提言は、厚生労働省の手引きを踏まえ、現場でさらに役立つように初期治療失敗例、合併症例、重症例などが示され、病原菌の各抗菌薬に対する感受性の記載があり、さらに実際の治療のフローチャートが示されるなど、工夫が凝らされている。

今後、かかりつけ医が同提言の内容を理解し、幅広く診療に役立てることができるよう、日本医師会としても引き続き取り組んでいきたいと考えている。

いずれにしても、AMR対策は、適切な診断のもとで、過不足のない抗微生物薬の使用が重要であるとともに、ワクチンの普及等を含めた総合的な感染症対策の上に成り立つことを改めて確認したい。

基調講演 10

アレルギー性内因性感染症としてのサルコイドーシス病
因論

東京医科歯科大学人体病理学分野

江石 義信

原因不明とされる全身性肉芽腫疾患サルコイドーシスは、疾患感受性を有する患者が環境要因を契機に特定の原因物質に暴露されて発症するものと考えられている。従って本症病因論においては、病原体としての起因物質、疾患感受性としての宿主要因、発症をトリガーする環境要因、これら三つの要因を想定する必要がある。仮に微生物が関与しているとしても単純な感染症ではない。これまで数々の感染因子に関して検索がなされてきたが、サルコイドーシス起因物質がどのようなものであるか最終的には確定されていない。

サルコイドーシスが結核と似ていることから欧米では長年の間、結核菌がサルコイドーシスの原因細菌として疑われてきたが、病変部から結核菌が培養されることはなく、肉芽腫内に結核菌を証明したとする報告もない。故本間日臣教授を班長とする厚生省難病研究班プロジェクトチームは、本症生検リンパ節の組織懸濁液を各種培地で培養するとともに、これを無菌マウスおよびヌードマウスに接種して各臓器を同様に培養した。それはすべての細菌類、ウイルス類、真菌類の関与を一つひとつ除外検索することから始められた。1970年代の研究初期には24例中54%にアクネ菌(*Propionibacterium acnes*)を分離し、その後全国施設からの40例においても78%に分離された。結核菌やその他の微生物はまったく分離されなかった。さらに培地の改良(高浸透圧培地)により分離頻度は92%に上昇し、活動性サ症患者の病巣材料からはほぼ全例で分離され

た。本症患者以外の生検リンパ節からも150例中25%に分離されたが、本症に比べ低率であり分離される菌数も少なかった。これらの培養成績から本邦ではアクネ菌がその原因細菌として一時期注目を集めたが、本菌の分離結果に疾患特異性が認められないことや、本菌が皮膚の常在菌でもありコンタミも完全には否定できないなどの理由から、その病因的因果関係に関してはその後長年にわたり展開がみられなかった。

演者らは、1990年以降、「肉芽腫形成の原因物質は肉芽腫内に存在する」という病理学観点から、肉芽腫内に存在する本症起因体の本態を追究し、これが欧米で疑われていた結核菌ではなくアクネ菌であることを証明した。アクネ菌は皮膚・気道・消化器・尿路に常在するグラム陽性桿菌で、健常人においては高い血清抗体価が検出されるがTh1型の細胞性免疫反応をほとんど誘導しない。また、本菌には細胞内侵入能があり、本菌の潜伏感染および細胞内増殖が細胞壁を欠失したL型細菌の特性を持つことも知られている。細胞内増殖したL型アクネ菌に対し、患者が過度のTh1型免疫反応を呈することで肉芽腫が形成されるところ考えるのがアクネ菌病因論である。増殖して細胞外に放出された菌体が、不溶性免疫複合体を形成して病変局所で貪食されたり、菌体成分が循環性免疫複合体として抗原血症を呈するなど、本症の症状や病態に多彩な影響を与えている可能性もある。

治療には現在ステロイド剤が用いられているが、肉芽腫形成により感染型アクネ菌の拡散が封じ込められているとすれば、肉芽腫性炎症を抑制するステロイド剤の投与は、一方では新たな潜伏感染を引き起こす危険性もはらんでいる。病勢の強い時期にはステロイドと抗菌薬を併用し、病勢が治まったあとはステロイド剤を漸減しながら、抗菌薬投与を一定期間継続するという治療法が、心臓サルコイドーシス患者を対象に現在臨床治験の段階にある。

常在性微生物が、免疫機能低下に起因する日和見感染症とは異なり、その微生物に対する過剰な免疫反応を原因として疾病を引き起こすというアレルギー性内因性感染症の概念は、本症の病因論にとどまらず、感染症が疑われながらも原因不明とされている他の難病を病因追求するうえで、我々が常に念頭においておくべき新たな病理総論であると考えている。

教育講演 1

日米の感染症事情の違い～両国の臨床現場での経験から～

東京大学医学部附属病院感染症内科¹⁾

岡本 耕

日本と米国は人口で約3倍の違いがあるものの、ともに経済大国であり、高度医療・プライマリケアの供給体制は世界の中で非常に恵まれている部類に入る。一方で、人口構造・疾病構造、医療保険制度、医師を含めた医療従事者の数・カバーする領域、医学教育など数多くの面で大きな違いがあり、単純な二国間比較は実はとても難しい。

遭遇する感染症のスペクトラムは、患者背景の違いが反映される。例えば、米国にはHIV感染症患者が約110万人（日本は約2万人）、造血幹細胞移植・固形臓器移植がそれぞれ年間約36,500人、22,000人（日本は同2,300人、5,500人）おり、免疫不全患者も多い。また、移民国家であり（約4450万人は米国外生まれ、日本は約120万人）、多様な民族的ルーツをもつ患者に日常的に遭遇する。加えて訴訟社会であることもあって、医師の中でも専門分業化が進んでおり、専門的見解を求められることが多い。

日本と米国における感染症専門医の数・専門研修の違いはそのような背景を反映しているかもしれない。米国の感染症専門医制度は約50年の歴史があり、現在で約1万人程度の感染症専門医が存在する。基礎研究を含む研究、感染管理、公衆衛生など、感染症専門医が関わる領域はもちろん幅広いが、最も大きなウェイトを占めるのは、入院患者のコンサルテーション（併診）とHIV患者の外来診療（プライマリケアを含む）である。入院・外来を問わず、他に主治医がいる患者をコンサルタントとして診察し、専門家としての判断を行い・助言を与えることに対して診療報酬が払われる。感染症専門医は基本的にコンサルテーションで生計を立てることができる。一方、日本の感染症専門医は約1,500人で、この中から他診療科診療・感染管理・管理業務を主に行っている人を除けば主に感染症臨床に携わっている人は数百人程度で、その中でコンサルタントとして働いている人はそのごく一部ではないかと想像する。

米国では、非感染症専門医が容易に感染症専門医に助言を仰ぐことができる。しかも、施設に複数の感染症専門医がおり、アカデミックセンターでは感染症の個別領域の専門家もいる。感染症専門研修という意味でも、全米に100以上のプログラムがあり、標準化された体系的研修を受け、非常に幅広い豊富な数の症例を経験できるようなシステムとなっている。一番の魅力は、一見矛盾するようだが、標準的なアプローチを学びつつ、たくさんの指導医と働くことで多様なアプローチを直に学ぶことができることかもしれない。

一方、日本では、感染症専門医が少ない分、感染症に対する興味・意欲・知識・診療レベル（特に一般感染症診療）などの点で優れた非専門医が多い印象がある。また、グラム染色をはじめとして検体採取・処理に関わったり、微生物検査室との距離が近いことが多いことも適切な感染症診療実践のために重要であろう。そして、感染症専門医は、総じて非常に高いプロフェッショナリズムを持ち、感染管理を含め現場の幅広いニーズに対応することができ、総合能力が高いことも特筆すべき点ではないだろうか。

現在、日本では入院患者の併診に対して診療報酬が支払われることがなく、感染管理やASTなどの加算を除けば、主治医とならない限り病院経営に対して感染症専門医が直接的な経済的貢献ができず、それが感染症専門医の増加を阻んでいるかもしれない。しかし、日本の感染症診療レベルの更なる向上のため、未来を担う医学生・研修医の感染

症教育，感染症専門医養成教育の充実は必須であり，他診療科の感染症診療支援拡充を含め，日本の感染症専門医の役割は今後もますます広がると考えられる．日本の感染症診療の優れた点を一層広げていくためにどうしたらよいか，当日は筆者および複数の先生方の日本・米国での臨床現場での経験を踏まえて一緒に考えていきたい．

教育講演 2

マヒドン大学熱帯医学研修—タイの医療事情から何を学ぶか—

日本赤十字社和歌山医療センター感染症内科部

小林謙一郎

マヒドン大学熱帯医学部はタイ王国の首都バンコクにあり，本学部の大学院は1967年にDiploma in Tropical Medicine and Hygiene (DTM & H)を開設して以降，現在はDiplomaから博士課程まで，9つの熱帯医学に関連した国際的なプログラムを提供している．

DTM & Hは5カ月の課程で，世界各地から留学生が参加している．DTM & H参加者の中には，卒業後そのまま修士課程に進む者もいる．

私が参加した2012年のDTM&Hプログラムでは，熱帯感染症を中心に以下6分野の講義が行われた．

- 1) 蠕虫（線虫，吸虫，条虫），原虫，昆虫
- 2) 感染性下痢症（コレラ，赤痢等）
- 3) マラリア
- 4) 熱帯感染症（ウイルス：デング熱，狂犬病，日本脳炎，ウイルス性出血熱等，細菌：レプトスピラ症，リケッチア症，メリオイドシス等）
- 5) HIV/AIDS
- 6) その他（結核，ハンセン病，ウイルス性肝炎，梅毒等の性感染症，サラセミア等非感染症）

マヒドン大学DTM&Hは，熱帯地域での開催されているプログラムであり，経験できる症例が豊富である．上記の講義以外に併設されている熱帯病専門病院での病棟回診，ラオスやミャンマーとの国境地域での実地研修に参加することができる（年度によって実地研修の地域や内容は変更されている）．

タイは，1980年代後半から1990年代にかけてHIV/AIDS患者が急増し，国を挙げて対策に取り組んできた．ART (antiretroviral treatment) の普及や100%コンドームキャンペーンなどの啓発活動の結果，1991年に16万人以上みられた新規HIV感染者は，2000年には2万人台まで減少し，この期間に推定200万人以上が感染を回避できたといわれている．

また，マラリア対策も積極的に行われた．熱帯熱マラリアへの治療戦略の変更，防蚊対策や早期診断の普及などにより，1990年頃に年間約30万人報告されていたマラリア患者は2010年には年間約2万人まで減少した．マヒドン大学熱帯医学研修では，感染症の知識の習得のみならず，上記のようなタイでの感染症対策の成功事例を学ぶことができる．今後，新興/再興感染症の流行が日本で起きた場

合，タイで成功した感染症対策が非常に参考になると考える．

教育講演 3

欧米のエビデンス，日本のサイエンス—肺移植の周術期感染症対策を例に—

東北大学病院臓器移植医療部¹⁾，東北大学加齢医学研究所呼吸器外科分野²⁾

平間 崇¹⁾²⁾

日本の肺移植は欧米の肺移植先進国と比べると，症例数が少ないものの，長期生存は優れた成績を残している．さらに，移植医療が少しずつ社会に浸透していく中，肺移植手術件数は年々増えている．肺移植は進行した呼吸器疾患に適応される治療法の一つであるが，それらの中には慢性下気道感染を合併するケースも多い．しかし，呼吸器感染症を有する患者が決して肺移植適応外というわけではない．日本では稀な嚢胞性肺線維症は，*Burkholderia cepacia* complex や *Pseudomonas aeruginosa* といった多剤耐性となりうるグラム陰性桿菌，*Mycobacterium abscessus* complex や *Mycobacterium avium* complex などの抗酸菌，そして *Aspergillus* 属などの真菌による慢性下気道炎を繰り返し呼吸機能が低下してゆくが，海外では肺移植適応の代表疾患の一つである．また，嚢胞性肺線維症の患者が必ずしも予後不良というわけではなく，むしろ間質性肺疾患や慢性閉塞性肺疾患などより長期生存の成績は良好である．これは移植内科医，移植感染症科医の介入が大きく寄与しており，術前・術中・術後の抗菌薬管理がとても重要となる．そのため，本教育講演では，日本の肺移植と欧米の肺移植との違い，肺移植登録，待機期間の感染症対策，そして感染症疾患を合併した患者における肺移植の周術期管理，固有肺と移植肺を有する片肺移植患者の感染症対策，固形臓器移植患者に抗菌薬を使用する際の注意点を中心に解説する．

教育講演 4

鉄代謝からみた感染症—診断，治療への応用に向けて—

新潟大学医歯学総合病院¹⁾，新潟大学医学部呼吸器・感染症内科²⁾

茂呂 寛¹⁾²⁾

鉄は生体にとって必須の金属元素であるが，過酸化水素水と反応してヒドロキシラジカルを発生させ，細胞に酸化ストレスを引き起こすなど有害にもなる二面性を持ち，このため生体内で厳重に管理されている．血液中の鉄は全体の1%程度に維持され，さらにその大部分がトランスフェリン (Transferrin) と結合している．また，汗，涙，唾液，母乳などの体液においては，同様にラクトフェリン (Lactoferrin) が鉄を捕捉している．一方，鉄は細菌にとっても増殖に不可欠であり，鉄に親和性の高い小分子，シデロフォア (Siderophore) を産生，分泌し，これを回収することにより効率良く鉄を獲得する仕組みを持っている．シデロフォアの鉄に対する親和性は非常に高く，トランスフェリンやラクトフェリンに結合されている鉄を直接奪う

ことが可能である。

感染症と鉄との密接な関係は以前より経験的に知られていたが、その詳細な機序については明らかでなかった。今世紀初頭に発見された鉄調節因子ヘプシジン (Hepcidin) は、炎症、体内の鉄量、組織傷害、酸素化の状態などにより多層的な調節を受けて肝細胞で産生され、鉄の輸送体であるフェロポルチンの発現を阻害することで鉄の再利用、再吸収を抑制し、結果として血清鉄を低下させる方向に作用する。炎症の際には、IL-6、STAT3 を介したシグナル伝達経路を介しヘプシジンの産生が惹起されるが、自験例では敗血症の急性期においても、速やかな血中ヘプシジン濃度の上昇と、これに伴う血清鉄の減少が確認された。

その他の宿主側が持つ鉄調節因子としては、ファゴソーム内の鉄濃度を調整する Nramp1 (Natural resistance associated macrophage protein 1) や、シデロフォアへの結合により細菌の鉄獲得を直接的に阻害する Lipocalin2 (または Ngai : Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) が知られている。これらの調節因子による全身、局所における鉄濃度の制御は、細菌側の鉄獲得を阻害し、結果としてその増殖の抑制に結びつくことから、宿主側の防御能の一環とも理解される。

一方、耐性菌が蔓延する中、新たな抗菌薬の開発が急務であるが、シデロフォアを標的とした抗菌薬の開発も進められており、菌側の鉄輸送経路を利用して能動的に外膜を透過することにより、耐性グラム陰性菌に対する優れた抗菌活性が報告されている。このように、鉄代謝という新たな軸により感染症の病態を捉え直すことによって、病態のさらなる理解に加え、診療の分野への応用が期待される。

今回は、こうした鉄代謝に関する最新の知見とともに自験例を交え、鉄代謝という新たな軸により感染症の病態を捉え直すとともに、その診断や治療への応用の可能性を考えてみたい。

教育講演 5

内科医も知っておきたい小児感染症の特殊性

名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

手塚 宜行

こどもはおとなのミニチュアではない。そのため、小児を診ることが少ない医療者からは、小児の診察に苦手意識を持たれがちである。しかし感染症診療の立場から考えれば、あくまで「小児」という患者背景の違いだけであり、感染症診療の方法自体は変わらない。

小児という患者背景には、年齢とそれによる起炎微生物の疫学の違いなどが含まれている。早産・低出生体重児、新生児、乳児、学童、青年と小児の成長過程の変化は極めてダイナミックで、曝露機会の変化や予防接種歴などにより、感染症を来す起炎微生物の疫学は大きく変化する。

細菌性髄膜炎の起炎微生物を考えてみると、新生児では *Streptococcus agalactiae* や大腸菌、リステリア菌、それ以降の年齢では肺炎球菌の頻度が高くなるように、その起炎微生物は全く異なってくる。新生児期以降の細菌性髄膜

炎と言え、以前はインフルエンザ菌 b 型 (Hib) の頻度が高く、熱性けいれんを来した児を診察する際は Hib による髄膜炎が常に鑑別の上に挙げられてきたが、Hib ワクチンの定期接種化により、今や日常診療で Hib による細菌性髄膜炎を診ることはほぼなくなった。このことに代表される様に、予防接種による疫学へのインパクトは極めて大きい。

また 2 歳未満で入院を必要とするような肺炎の起炎微生物は、ほぼウイルスによるものであることから示される様に、成人と比べウイルス性疾患が圧倒的に多いことも起炎微生物の疫学の違いの一つである。

本講演では成人も含めて感染症診療を実践している小児感染症医の立場から、小児感染症の特殊性を皆様と共有させていただき、少しでも小児感染症への苦手意識を払拭に役立ていただければ幸いである。

教育講演 6

病原体と宿主のせめぎ合い—結核菌を例に—

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔微生物学分野

大原 直也

病原体には様々な種類が存在し、人とのかかわり合い方もまた様々である。外界からの侵入者として数個の個体が宿主に侵入することによって重篤な症状をもたらす高病原性のものから、常在微生物として普段から我々の体表に共生し、宿主のコンディションの変化によって病原性を発揮する、いわゆる日和見感染病原体と呼ばれる病原性の低いものまで存在する。ここでは結核菌を例に、病原体と宿主のせめぎ合いについて論じたい。

世界で約 20 億人、すなわち世界人口の 3 分の 1 が結核菌に感染しており、毎年 1,000 万人の新規結核患者が発生し、160 万人が結核のために死亡している。結核は世界死亡原因の 10 位 (2016 年 WHO 統計) に位置し、単一の病原体による感染症としては 1 位である。日本においても約 3,000 万人が結核菌に感染していると推測され、減少傾向にはあるものの年間 1.7 万人の新規患者と約 2,300 人の死亡者が発生している。

人と結核菌のかかわりは古く、9,000 年前には既にヒトに感染していた痕跡が残されている。また結核菌の起源は 7 万年以上前のアフリカで、初期人類の道筋をたどってアフリカ大陸の外へと拡大したとの報告もある。いずれにしてもヒトと共にした期間の長い病原体である。

結核は患者由来の飛沫が乾燥して生じる飛沫核が肺胞に到達することによりヒトからヒトに感染し、環境からの感染は無いとされる。肺胞に侵入後 6~8 週で感染の成立が認められるが、感染成立宿主では終生にわたり菌の排除はできない。感染後半年以内に発症するのは感染者の約 5% にとどまり (一次結核)、残りの 95% は無症候感染者となる。その後 5~10% 程度は生涯の間に再燃して結核を発症する (二次結核)。残りの者、すなわち感染者全体の 85% 以上は一生結核を発症することなく、感染した菌とともに

に寿命を全うする。このように結核菌はヒトに高度に適応した菌である。無症候感染者は潜在性結核（Latent tuberculosis infection, LTBI）と定義され、結核菌が体内に生存していることから、結核発症のポテンシャルから逃れられない。LTBIにおける結核菌がどのような状態で存在するかは未だ謎の部分が多いが、菌の活動性は減少し、通常の抗結核薬に対する薬剤感受性も下がっていると考えられている。LTBIに対する対策が可能となれば結核全体の制圧が大きく進展すると考えられ、現在の結核対策における大きな課題となっている。

結核菌の特徴を列記すると、脂質成分に富む厚い細胞壁の存在、抗酸性に特徴づけられる難染色性、好気性、遅発育性、細胞内寄生性、肉芽腫形成とそれにつづく乾酪壊死や空洞形成、といったことが挙げられる。中でも脂質に富む細胞壁と遅発育性は毒素を持たない結核菌にとって、宿主とのかかわり合い・せめぎ合いにおける重要な役割を演じている。例えば、細胞壁脂質は免疫原性が高く自然免疫を強く活性化させるが、逆に宿主受容体と結合することによって宿主細胞内に抑制性シグナルを伝える細胞壁脂質も存在する。また遅発育性は免疫機構からの回避や持続感染に有利に働いていることが推測される。

結核菌は細胞内寄生性であるため、宿主の免疫応答として感染初期の自然免疫にはマクロファージの活性化が重要であり、獲得免疫においては結核菌抗原特異的 T 細胞、特に 1 型ヘルパー T（Th1）細胞や細胞傷害性 T 細胞の働きが重要である。自然免疫におけるマクロファージの活性化に関与する受容体としては Toll 様受容体や NOD 様受容体に加えて C 型レクチン受容体が重要である。

以上は菌側と宿主側それぞれの要因の一端であるが、我々の体の中で両者のせめぎ合いは起きており、結核対策を講じるには、これらに理解は不可欠であろう。

教育講演 7

グローバル化時代に熱帯医学や国際感染症をどう学ぶか
長崎大学熱帯医学研究所臨床感染症学分野¹⁾、長崎大学病院感染症内科²⁾、長崎大学熱帯医学グローバルヘルス研究科³⁾

有吉 紅也¹⁾²⁾³⁾

グローバル化が急速に深化する現代社会において、訪日外国人旅行者数だけでなく、国内で長期就労する熱帯地出身の外国人労働者が急増している。このことから旅行者や外国人労働者に加えて、その家族が、わが国の一般診療現場を日常的に受診する機会は確実に増えてゆく。これからますます変貌を続けるグローバル化社会の医療現場においては、熱帯医学、国際保健、渡航医学等に関心のある限られた医療従事者のみならず、一般の感染症専門医や医療従事者が、患者の多様な社会的背景も含めた疾病の発生機序を学ぶ熱帯医学や、これまでわが国で遭遇する機会がほとんどなかった国際感染症への理解を深めることは重要である。そこで、本教育講演では、グローバル化が、わが国よりも先行している英国の医療現場や英国の感染症専門医

の研修システム等を紹介しながら、わが国の次世代の感染症専門医が、熱帯医学や国際感染症をどのように学ぶかを議論する。

教育講演 8

日本紅斑熱の発見と関連疾患の新展開

馬原医院¹⁾

馬原 文彦¹⁾

【はじめに】日本紅斑熱の発見以来 35 年が経過した。しかし、発生数の増加、発生地域の拡大、重症例の発生、病原体の多様性など依然として多彩な問題が提起されている。また、2013 年には重症熱性血小板減少症候群（SFTS）がわが国にも存在することが確認され、ダニ媒介性感染症に対する更なる注意が喚起された。

本講演では日本紅斑熱の発見の経緯、臨床像、治療法について最近の知見を述べ、関連疾患の新展開について言及したい。

【日本紅斑熱の発見および疫学】1984 年 63 才の農家主婦が高熱と発疹を主訴として馬原医院に入院した。つつが虫病を想定した Weil-Felix 反応で OX2 陽性を示し、詳細な検索の結果、それまで我が国には存在しないとされてきた紅斑熱群リケッチア症であることが判明した。演者は 1987 年日本感染症学会総会で疾患名を日本紅斑熱（Japanese spotted fever）とすることを提唱した。病原体は 1992 年 *Rickettsia japonica* とされた。「発疹が痒くない」「汎用されている抗菌薬が効かない」、この「小さな疑問」は一地方から国内外の多くの研究者を巻き込んだ研究へと進展した。日本紅斑熱は 1999 年施行の感染症法で 4 類感染症に指定され、年間 40 例前後が報告されていたが右肩上がり増加し 2017 年は史上最多の 337 例が報告された。発生地域も拡大し西日本を中心に沖縄から青森まで報告され日本中どこでも発生しうる感染症としての認識が必要である。

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

非定型的な症例を含めて多彩な本疾患の臨床像を提示する。

【診断および治療】上記 3 徴候とマダニ暴露歴などを参考に IP 法または IFA 法で抗体価の上昇を証明する。急性期では刺し口の痂皮や皮膚生検の PCR が有用である。治療は DOXY や MINO などの TC 系薬剤が著効を示す。一方、当院の患者から分離した片山株を用いた *in vitro* の研究（1991 年）で NQ 系薬の中にも抗菌作用を有するものがある。

るとの報告があり、臨床例でNQ単独で有効例があることを本学会に発表した(1992年)。さらに重症例でMINOとNQの併用療法が有用であることを発表した(1999年)。実臨床において、発生数の多い地方の医師の報告では、併用療法を行った結果、死亡率は1%以下であった。紅斑熱群リケッチア症はロッキー山紅斑熱やボタン熱など世界中の大陸に分布するが、死亡率は3~5%程度とされており併用療法の報告はない。重症化の機序に関しては近年サイトカインの研究が進展している。抗菌作用のほかにサイトカインの関与も考慮される。日本紅斑熱の治療に関する更なる研究とエビデンスの蓄積が望まれる。

【リケッチア関連疾患の新展開】近年の遺伝子解析手法などの発達に伴い、*R. japonica*のほかに、稀であるが*Rickettsia helvetica*, *Rickettsia heilongjiangensis*, *Rickettsia tamurae*などの混在、さらにはアナプラズマとの混合感染などにも目を向ける必要がでてきた。つつが虫病に関して、従来の標準3株のGilliam, Karp, Katoでは検出されないShimokoshi株などによるつつが虫病が確認され、届出数も増加傾向にあるなど、古くて新しい感染症としての認識が必要となってきた。マダニによる疾患として、SFTS, ダニ脳炎, ライム病, 新興回歸熱などの感染症やダニアレルギーなどにも注意を要する。

おわりに：致死率の高い新たな感染症SFTSの出現を踏まえ、One-Healthの概念のもと、早急な研究の集約と情報の発信が必要と思われる。

教育講演 9

CDI 発症のメカニズムとマイクロバイオーーム

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

山口 哲央

何らかの理由により投与された抗菌薬は、ターゲットの起因菌だけに作用するわけではなく、体内のさまざまな細菌にも作用し、特に腸管内では胆汁から排泄された抗菌薬が正常細菌叢を攪乱する。抗菌薬下痢症は腸内細菌叢の乱れから腸管が正常機能を失うことにより引き起こされる。*Clostridioides difficile*は芽胞菌であり、多くの抗菌薬に耐性を示すことから抗菌薬投与下においても他の菌が死滅する中、生き残り増殖する。この際、この*C. difficile*が毒素を産生するタイプのクローンであれば、毒素が腸管上皮細胞を障害し、好中球が集積することにより偽膜を形成する。この一連の流れが*C. difficile*感染症(*C. difficile* infection: CDI)の本態であると考えられている。

近年、次世代シーケンサーの普及が進み、膨大な種類の細菌から構成される腸内細菌叢の解析が可能となってきた。健康人の腸内正常細菌叢は主にFirmicutes門(Clostridia綱など)とBacteroides門(Bacteroidia綱など)に属する細菌群で形成される。これら腸内細菌叢はヒトの免疫機構の発達に必要であることは広く知られており、Clostridia綱に属する菌種が産生する酪酸やBacteroides fragilisの表面分子であるpolysaccharide Aが大腸制御性T細胞の誘導能を有することが明らかにされている。CDI

患者では便中にBacteroides門の菌種が少なく、逆にProteobacteria門の菌種が多い傾向にあることが知られており、CDIではこうした腸管内の免疫機構を維持する正常細菌叢がくずれ、機能が破綻していると考えられる。また、胆汁酸の*C. difficile*に対する殺菌効果も知られており、正常な腸内細菌叢であれば、一時胆汁酸と二次胆汁酸のバランスが保たれることでCDIの発症を防ぐことが可能となる。しかし、二次胆汁酸は腸内細菌叢により一次胆汁酸が代謝された産物であり、正常細菌叢が乱れてしまえばその働きに期待できない。正常細菌叢の乱れは免疫機構の破綻と胆汁酸代謝の停滞を引き起こし、更に選択圧により*C. difficile*が増殖することでCDIが発症する。CDI発症予防と治療には*C. difficile*の殺菌のみならず、腸内細菌叢の正常化が重要である。

腸内細菌叢の正常化という視点で治療を考えると、使用する抗*C. difficile*薬が腸内細菌叢に与える影響も考える必要がある。我々の研究ではマウスモデルにおいてvancomycinの投与により腸内細菌叢におけるClostridia綱の減少とProteobacteria門の増加を確認している。CDI発症時の腸内細菌叢と傾向が似ており、*C. difficile*の殺菌により一旦CDIが治癒したとしても、細菌叢が乱れたままではCDI再発のリスクが高い。この点、新規抗*C. difficile*薬であるfidaxomicinでは殺菌効果のある菌種が限られている。Fidaxomicin投与中においても腸内細菌叢は比較的保たれているため、再発リスクが低く、今後、活躍が期待できる薬剤である。また、便移植療法やプロバイオティクス、抗菌薬の影響を直接受けないプレバイオティクスにも期待したい。本セッションではCDI発症と治療について、マイクロバイオーームに着目して、概説する。

教育講演 10

目指せ！維持して！専門医

(一社)日本感染症学会感染症専門医試験委員会
委員長、慶應義塾大学医学部小児科

新庄 正宜

専門医の取得は、申請者からみると「自己研鑽の一手法」、患者や他の医師からみると「医師の評価方法の1つ」、専門医機構からみると「質の担保の一材料」と考えています。

専門医に魅力やメリットを感じない、興味がない、維持がたいへん、将来専門医としては働かない、お金がかかるなどの意見もあり、取得しなくても自分では困らないかもしれません。ただ、医師は「医療及び保健指導をつかさどることによって公衆衛生の向上及び増進に寄与し、もって国民の健康な生活を確保するもの」(医師法第一条)です。必ずしも自分のためだけに働く職業ではないので、他人がどう評価するかも多少は考えておく必要があります。そして自己研鑽も大切です。常に前向きになっていないと逆に後ろ向きになっていく自分に気づくこともありませんか。学位取得もそうですが、感染症に興味のある先生には、ぜひ感染症専門医を目指してほしいです。参考までに、我々

試験委員が感染症専門医に魅力を感じる点は、「希少」「医師の（無形）技術評価」「説得力（話を聞いてもらえる）」「自己の専門領域アピール」「施設の広告宣伝」です。

感染症専門医制度は感染症に関する臨床医学の健全な発展普及を促すものです（総則第1条）。臨床感染症そのものには、特化した手術・内視鏡・生検などの特殊技能（処置）が存在しません。よって、より知識・思考展開が重要となります。そこで、

1) これから感染症専門医取得を目指す先生へ

基本領域学会の専門医（認定医）、筆頭査読論文1篇、学会発表2篇がある、などの受験資格を確認したら、「過去問題（抜粋）」を見てください。数年前までは比較的正答率の高い問題だけをならべていましたが、最近正答率の高くない問題もアップしてみました。試験の「2つ選べ」問題は2つとも正答してください。専門外であれば、勉強しなければ落ちそうな問題ですね。幅広い知識が必要ですが、「感染症専門医テキスト」を買うか借りるかして、第I部（解説編）を机の横に、第II部（ケーススタディ編）で実際に問題を解いてみてください。ただ、残念ながら（？）、毎年試験問題はほとんど刷新されます。ですので、昨今の新しい制度、国の取り組みなどを常に「敏感に察知」してください、トピックスとして試験問題に取り上げられることがあります。そしてこの試験勉強だけではなく、30症例の要点と、うち15症例の病歴要約（いずれも増える予定）にも時間がかかります。こちらはまずは幅広い症例分布の「リストアップ」から開始して、こまめに作成しておくとうまいかと思えます。

2) すでに感染症専門医をお持ちの先生へ

本専門医制度に限らず、一度失った専門医の再取得の労力は、計り知れません。是非更新して、感染症専門医としての質を維持していただきたいです。

感染症専門医資格を取得し維持することにより、「さすが専門医」といわれるような知識をもって、説得力のある理論を展開できる感染症医を、みんなで目指していきましょう。

なお、当日の講演では、当学会の委員会の中で最も広い学問的知識が得られるこの試験委員会から、試験作成から合格発表までのプロセス、疑似問題の提示とその解き方、制度変更が決まればその概要なども説明する予定です。

教育講演 11

Non-touch disinfection system を用いた感染対策の有用性

広島大学大学院医系科学研究科外科学¹⁾、広島大学病院感染制御部²⁾、同 感染症科³⁾

北川 浩樹¹⁾ 森 美菜子²⁾ 大毛 宏喜³⁾

多剤耐性菌や *Clostridioides difficile* の芽胞は環境表面で長期間生存することが可能であり、汚染された病院の環境表面はこれらの病原体伝播のリザーバーとなりうる。そして、多剤耐性菌や *C. difficile* の保菌あるは感染患者が使用した病室に入院すると、その患者はこれらの病原体を

獲得するリスクが増加することが知られている。そのため退室後の環境清掃・消毒が重要であるが、一般的に行われている手による清掃は、拭き残しや不適切な消毒薬の選択などのヒューマンエラーにより十分でないことが多いと報告されている。近年、紫外線や蒸気化過酸化水素を用いた Non-touch disinfection system に注目が集まっている。アメリカを中心に、病院環境表面において従来の清掃方法よりも多剤耐性菌に対する殺菌効果が高いことや医療関連感染の減少などの研究成果が報告されてきている。しかし、日本において Non-touch disinfection system を導入している施設はまだ少なく、日本の医療施設における研究報告は限られている。

我々の施設では2018年11月からパルス方式キセノン紫外線照射装置を導入し、主にICUなどの急性期病棟で運用を行っている。本講演では、Non-touch disinfection system の有用性について概説すると共に、使用経験をもとに実運用における注意点や、紫外線照射装置の得意とする点、苦手とする点について実例を踏まえて解説する。また、各種耐性菌における実験室レベルでの殺菌効果、実際の病院環境における MRSA や *C. difficile* に対する殺菌効果など我々が行ってきた研究についても概説する。

教育講演 12

Vaccine Heritage & Hesitancy

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科

森内 浩幸

20世紀に二つの世界大戦を含め戦争のために死亡した人の数は1億人と言われるが、天然痘が奪った命は20世紀だけでも3億人と推定される。ローマ帝国やアステカ王国・インカ帝国の衰亡をもたらししたのも、実は天然痘だったと言われる。この恐るべき病を撲滅させ、歴史上の幻へと変えたのは種痘、つまり人類最初のワクチンである。私が生まれた1960年は、日本で最後のポリオ大流行が起こった年である。多くの子ども達が重い後遺症を残したり命を失ったりしたこの大流行を終息させたのは、当時のソビエト連邦から緊急輸入したポリオ生ワクチンだった。ポリオもはや過去の病気となり、天然痘に続く撲滅が期待されている。今から60年くらい前までは、破傷風、ジフテリア、百日咳、麻疹といった感染症によって、国内でそれぞれ年間数千人から数万人もの子ども達が命を失っていた。しかし今これらの病気による子どもの死亡はゼロになった。ベテランの小児科医でも破傷風やジフテリアの患児を診たことがある人は殆どいないし、中堅の小児科医で麻疹の患者さんを診たことがある人も僅かである。つい10年前までは、Hib 髄膜炎は小児科研修の間に必ず経験する重要疾患だった。しかし最近の小児科修練医は誰一人 Hib 髄膜炎患者を診ていない。これらの病気を教科書の中でしか見たことがない存在に変えたのも、ワクチンの恩恵である。これほど大きな遺産を残してきたワクチンであるが、感謝されどころか恐ろしい副作用をきたす厄介物とみなす人が少なくない。欧米においてはMMRワクチンと自閉

症の問題があり、我が国においてはかつて百日咳ワクチン脳症、少し前には Hib と肺炎球菌ワクチンの同時接種後の突然死が問題となったが、ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン接種後の様々な不定愁訴や機能的な身体症状に関しては今尚続く悩ましい問題である。いずれもワクチンとは何ら因果関係のないことが副作用として信じられてしまったものである。ワクチン忌避 (Vaccine Hesitancy) は世界的な大問題となっており、WHO は今年グローバルヘルスにおける脅威トップ 10 の中に、耐性菌やエボラウイルス病などと並べて、この問題を取り上げた。そのコメントの中でも HPV ワクチンのことが取り上げられており、日本は HPV ワクチンの積極的勧奨が中止されたままであることについて、WHO から繰り返し非難されている。どうして人はワクチンの恩恵に気づかず、蜚語のような副作用のことばかり問題視するのか？日本はなぜワクチン後進国となってしまったのか？世界中の多くの人達は何故まだワクチンで予防できる病気のために苦しんでいるのか？ワクチンの歴史を辿りながら概説する。

教育講演 13

漢方薬の感染症に対する効果

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

異 浩一郎

漢方薬の感染症に対する効果を考える時に、1) 漢方薬のウイルス増殖に対する抑制作用、2) 感染症時の漢方薬の生体防御作用に大別する必要がある。古来、漢方薬は生体防御・免疫力増強を目指して使用されてきたが、現代医学的研究成果よりウイルス増殖抑制に作用していることが示されている。

臨床新薬のエビデンスは大規模プラセボ対照二重盲検比較試験の結果が一番とされている。ある選別された集団を対象とした時の優位性が示されるが、その病態（病気）すべてに適用されるわけではない。しかし、保険適用病名としてはその病名に適用とされる。インフルエンザであればすべて抗ウイルス薬を投与すべきなのか？どのようなインフルエンザの患者さんに抗ウイルス薬を投与すれば益が不利益を上回るのか？

MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）が検出された場合は、すぐに抗 MRSA 薬の投与なのか？Colonization と感染症の区別は？漢方薬のエビデンスがでないのは何故か？正確なプラセボ作成が極めて困難であることが挙げられる。さらに漢方古来の適用病態は「証（漢方医学的診断病態）」であり西洋医学の病名ではない。感冒、ウイルス感染症に使用しうる漢方薬が複数ある。インフルエンザに使用しうる漢方薬も複数ある。臨床試験をすると仮定しても、同じ臨床判断をする医師が集まって試験ができるのか？

臨床試験の論文は膨大な労力の結集であり、尊重すべきである。そこで最も注意すべきは対象集団をどう設定したのかである。臨床試験は除外項目がかなり多くあり、実臨床での状況とは必ずしも合致しない。患者さんは一例一例、

その背景も病態も異なるが、ある病名をつける必要がある。次の患者さんへの対応は、それまでの丁寧な患者診療の積み重ね+歴史的な文献の積み重ねにより、見えてくる。

呼吸器疾患というよりは呼吸器疾患を有している患者さんに対する漢方治療は、漢方薬の薬効・薬理を考慮し、呼吸器症状そのものに対する治療、さらには全身状態の改善を図る結果として呼吸器症状の緩和を目指す治療に大別可能である。漢方は診断と治療が一体である。奏功した場合には治療的診断として病態の推測が可能になる。「中枢性鎮咳薬は処方頻度が極めて高い薬剤であるが無効例が少ない。疾患特異的な治療薬は全て末梢性に作用する薬剤である」とガイドラインに記載がある。漢方薬は疾患特異的な治療薬ではない。

咳嗽の一部は咽頭からありうる。例えば桔梗の入っている桔梗湯は咽咳に有効な可能性がある。咽咳を気の鬱滞と考えた時には半夏厚朴湯（咽喉頭反射の改善）が適用になる。咽の乾燥で咽がムズムズして咳嗽が出現の時には麦門冬湯（水チャンネル Aquaporin に作用、滋潤作用あり）が適用になる。

遷延性咳嗽に対して吸入ステロイド薬、抗コリン薬、抗 IL-5（受容体）抗体の効果はある程度期待できる。これらを使用した最大限の治療でも改善しない咳嗽には、麻杏甘石湯、五虎湯、越婢加半夏湯、清肺湯（下気道の喀痰の貯留に対する抗炎症薬）が有用なことがある。

全身状態の改善（不足を補う：補剤）が咳嗽の程度の改善につながることもある。補中益気湯（柴胡、升麻には抗炎症作用あり）、加味帰脾湯（鎮静作用を有する生薬を含む）などが有用な場合もある。

漢方薬の効果は西洋医学的治療と同時進行することで最も効果を発揮する。漢方治療のみ、西洋医学的治療のみしかないという判断は、患者さんにとって不利益をもたらす。われわれは使用できる武器は適切に使用する必要がある。

教育講演 14

性感染症として広がる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

四柳 宏

肝炎ウイルスは皮膚・粘膜から侵入し血行性に肝臓に感染するものと、経口的に消化管粘膜から侵入し経門脈的に肝臓に感染するものとに大別される。前者には HAV、HEV が、後者には HBV、HCV、HDV が含まれる。HBV は体液にウイルスが排泄されることもあり、性交渉による感染が主な感染経路であるが、ほかのウイルスは性交渉以外の経路が主たる感染経路である。しかし性交渉の多様化により HAV、HCV に関しては性感染症としての側面がクローズアップされてきた。HAV は糞便の中に排泄され、その量は潜伏期後期から発症早期にかけて最も多い。したがってこの時期に濃厚な性的接触があった場合は感染が起きる。2015 年から海外で経験された性感染症としての A 型肝炎が我が国で広まったのは 2018 年であった。男性間性

交渉を通じて急速に広まった後新規発生は減っているが、現在もお国内での発生が続いている。2019 年に入ってから米国では大都市を含め様々な地域で感染の拡大が続いている。HCV は体液の中に排泄されることはないと言われてきたが、HIV に感染した男性の場合、精液中に HCV が排泄されることがわかってきた。したがって肛門性交の際受け手に感染が拡大する可能性がある。日本では献血スクリーニングの普及などにより HCV の新規感染はほとんど見られなくなってきており、現在の新規感染は性感染症が最も多い。肝炎ウイルスのうち HAV、HBV に関してはワクチンが使用可能であることからハイリスクの性交渉を営む人には、Safer Sex の啓発に加えワクチンの接種が推奨される。

教育講演 15

抗菌薬の臨床開発の現状と、今後の課題や留意点について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

中西 民二

抗菌薬等の抗微生物薬は、現在の医療において重要な役割を果たしている一方で、薬剤耐性とそれに伴う感染症の増加が大きな課題となっている。

薬剤耐性の発生を遅らせ拡大を防ぐための方策の一つとして、抗微生物薬の適正使用等を推進するとともに、新たな抗菌薬等の開発が期待されているが、死因などの疾病の変化に伴い収益性等の観点から抗菌薬の開発は低迷しており、また、適正使用の推進に伴い創薬に対する経済的利点が乏しくなっている。

これまで、本邦における抗微生物薬の開発や承認審査等については、新規の薬剤の開発とともに、海外では使用できるが国内では使用できない未承認薬について医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議を踏まえて製薬企業等への開発要請がなされ、いくつかの薬剤が承認されてきた。一方で、薬剤耐性による感染症を対象とした医薬品開発においては、稀で重篤な疾患であることから被験者組み入れの観点から臨床試験の実施が困難であるなど様々な課題がある。

本講演では、抗微生物薬の最近の承認事例をもとに、抗菌薬の臨床開発の現状や課題とともに、薬事申請に向けた留意点について、私見を述べる。

教育講演 16

行政・アカデミアの連携・協力の重要性

厚生労働省健康局結核感染症課

加藤 拓馬

国内外の感染症対策には、行政とアカデミアが連携して取り組んでいくことが重要である。

現在の感染症対策が抱える課題と、それに対して行政で行っている取り組み。そして、それらに対するアカデミアとの連携可能性について紹介する。

教育講演 17

感染症アトラス—教育ツールとしての新たな挑戦

広島大学病院感染症科

大毛 宏喜

本学会の「感染症専門医育成・教育部会」（委員長 山本善裕先生）では、感染症専門医を育成する上での課題を洗い出し、改善策の検討を行ってきた。その中で、感染症教育に悲痛様な教育資材の不足が問題となった。特に比較的頻度の低い疾患は、診療経験を得ることが容易でない。一方で感染症は領域が広く、症候も多彩である。そこで「感染症アトラス」と称して、診断に役立つ画像を収集し、ホームページ上で公開することとした。肉眼所見、グラム染色像、内視鏡画像、放射線画像、病理所見などを疾患毎に整理し、いくつかの疾患で公開を開始した。各疾患はその領域で経験豊富な会員が資料作成を担当し、典型的な画像を提供している。またパワーポイント形式でダウンロード可能で、各施設で専門医教育のみならず、学生教育の場でも活用することを想定した。現在は会員限定の公開だが、今後オープンな教育資材とすることも検討している。感染症の診療は視覚的な要素が重要である。アトラスの充実により、感染症の治療成績向上につながることを期待している。

教育講演 18

感染性心内膜炎—Duke に学び、Duke を超える—変わりゆく感染性心内膜炎、医療関連感染性心内膜炎を中心に

東京ベイ・浦安市川医療センター感染症内科

織田錬太郎

感染性心内膜炎はその多彩な臨床像、重症度、合併症から診断の難しい疾患である。診断精度を高めるため、診断基準が1994年にDurackらによりDuke criteriaとして発表された。2000年にはmodified Duke criteriaとして修正点が増えられ、現在まで広く使用されている。また、治療・マネジメントについては欧米より診療ガイドラインが出されており、定期的に改訂されていて臨床医がアクセスしやすい状況にある。本邦でも適切な感染診療の普及に伴い、血液培養が積極的に採取されるようになり、疾患自体の啓発も進み、ガイドラインを利用することで診断・治療が改善してきているように思える。しかし、Duke criteriaが発表されて25年経った現在、状況は少しずつ変わっている。特に先進国においては高齢化社会と医療の発展により、医療関連感染性心内膜炎(Health care-associated infective endocarditis)の割合が増加している。原因微生物の割合もViridans streptococciが減少し、Staphylococciが増加傾向にあると報告されている。また、人工弁やペースメーカーなどの報告の増加に加えて、弁膜症に対する治療の選択肢として近年施行件数が増加してきているTAVI(Transcatheter Aortic Valve Implantation, 経カテーテル大動脈弁植え込み術)やMitraClip®による経皮的僧帽弁形成術などの低侵襲治療におけるデバイスに関連した感染性心内膜炎も報告されている。これらの医療関連感染性心内膜炎の診断においてはmodified Duke criteriaの精度

は高くないことが報告されており、実際に診断に難渋する症例も経験し、治療においても抗菌薬選択や外科的治療のタイミングの判断など自然弁感染性心内膜炎と比較しても専門的な知識や経験を要する部分が多い。本邦では未だに高齢化のピークは迎えておらず、これからが本番である。そのため、今後このような患者層は増加し、多くの施設で経験しうる疾患となる可能性があるため、医療関連感染性心内膜炎についてまとめる。また、このような背景を踏まえて、感染性心内膜炎の診療はチーム医療がより重要になってくるため、病院毎に適した診療体制を構築することが非常に重要である。約300床の急性期市中病院である当院において、感染性心内膜炎診療の実際についてデータを示しながら紹介する。

教育講演 19

僕の考える感染症新時代—日本から世界への情報発信— 神戸大学大学院医学研究科

岩田健太郎

感染症の新たな時代がやってきている。より迅速に、より正確に、より細かい病原微生物を検出できる。抗菌薬のモニタリングもより精緻になる。患者のあれやこれやのパラメーターを活用し、投与方法をコンピューターが自動設計してくれる。いや、近い将来は電子カルテに話しかければ、あれこれ教えてくれるかもしれない。「Hey, Sir〇. 熱と咽頭痛で受診した、45歳女性なんだけど、検査は何出そうかな」という感じ。

その先にあるものはなにか。実は、あまりなにもない。

病原体の検出がいくら精緻に迅速に行われても、例えば微熱とくしゃみでやってきた患者から検出した「インフルエンザウイルス」をどう取り扱うかには、人間の「判断」が必要だ。その「判断」には根拠が必要だし、根拠を持つための原理原則が必要となる。

原理原則

これこそが、20世紀の日本感染症診療界に欠けていたものであった。いや、今もたいていの診療現場には感染症診療の原理原則なんて存在しない。場当たりに検査して、場当たりに薬を出しているだけだ。

テクノロジーが進歩すれば、原理原則は不要になったりはしない。むしろ、今後はさらに原理原則こそが重要になってくる。

そういう話をするつもりである。

教育講演 20

“先進的感染症検査マップ” —症例と特殊検査を繋ぐ— 奈良県立医科大学附属病院

笠原 敬

質量分析や遺伝子検査に代表される感染症領域の様々な検査の発展には目覚ましいものがある。しかしこれらの検査の多くは特別な機器や技術を必要とし、その結果を享受できるのはそれらの設備や人員を確保できる一部の施設であることも事実である。

一方で、これらの高次医療機関に患者が紹介される場合

には、すでに前医で様々な抗菌薬が投与されるなどの修飾を受けていることが多く、上記の検査を活かせないことも多い。むしろ患者が初診で受診する医療機関にこそこれらの検査が必要となる。

どの施設でどのような先進的な検査を行うことができるのかといった情報は「口コミ」でしかなかった。もちろん検査側にもキャパシティがあり、どのような検体でも無尽蔵に受け入れることができるわけではない。しかし逆に検査側も積極的に臨床検体を求めている場合もあり、お互いのニーズにはギャップがあった。このギャップを埋めることができないか、館田理事長にお声がけしたところ、「それいいね、君がやってよ」とありがたいお言葉をいただいた。これが「先進的感染症検査マップ」の始まりである。

日本感染症学会と日本臨床微生物学会の会員を対象に行った第一弾のアンケートでは、「検査を依頼する側」のご意見を頂戴した。実に205件の回答を得た。多くが「このような企画を待っていた」と背中を押していただけたご意見であった。また様々な具体的な検査のニーズを拾い上げることができた。これを受けて行った第二弾のアンケートでは、「検査を受ける側」のご意見を頂戴した。こちらでも58件の回答を得た。ある程度限られた検体の受付を希望する施設もあれば、研究として無料で制限なく検査を行うといった施設もあった。本教育講演を行う頃には、これらの情報がホームページで公開されているはずである。

先進的感染症検査マップが、保険適応となっていない先進的な検査を希望する施設と提供する施設のマッチングだけでなく、その先に感染症診療や感染対策の向上、さらには新たな知見の獲得につながるようなプラットフォームになることを期待している。

教育講演 21

僻地で世界最先端医療を目指す—NEJM, The Lancet レビューを通して

西伊豆健育会病院

仲田 和正

西伊豆健育会病院は伊豆半島西岸にある78床の唯一の病院である。3次病院への搬送には1時間15分以上を要するため、現場から直接ヘリ搬送の場合を除き全ての救急患者がまず当院を受診する。しかし僻地の病院であるため医師確保は困難を極め15年ほど前にはついに内科医ゼロ、医師は外科、泌尿器、整形の常勤3人だけになった。医療法人（私立病院）であるから自治医大卒業生の派遣もない。毎月10日以上当直をこなす、年末年始には4日間地獄の当直をした。内科医がいない中、常勤医3人で何とか内科の知識を得て共有する必要があった。低い水準での満足は絶対にしたくない。開き直って「これは内科的知識を得る絶好のチャンス」と考えることにした。全科的かつ正しい知識を常にアップデートするには一体どうしたら良いのか色々考えた末、世界のトップジャーナルであるNew England Journal of Medicine, The Lancet, JAMAの3誌の総説（review article：疾患のその時点での世界の知

識を総括的にまとめたもの)を定期的に読むことを思いついた。トップジャーナル (NEJM, The Lancet, JAMA) では、大きなブレイクスルー (breakthrough) があって標準的治療になり始めると必ず総説を組む。この総説をフォローさえしていれば世界の最新情報に常にアップデートできるのである。同僚の二人の医師にもその知識を共有してもらう為、プリントにまとめ医局勉強会で細々と続けた。このプリントは折に触れ自分自身で怒涛の反復を行った。ある時、もしかしてこの知識は全国の医師も知りたいことではなかろうかと思い、その当時入会したばかりの総合診療の ML (メーリングリスト) に総説のまとめを恐る恐るアップしてみた。数十年前の学生時代の授業で私が現在も覚えているのは教授の冗談、雑談だけである。この冗談、雑談と覚えるべき重要点を結び付けてみた。最初は総合診療の ML (TFC)、後には感染症 (Idaten)、救急診療 (EMA) の ML にもこのまとめをアップした。思いがけなかったのはこれを始めてから全国から優秀で勉強好き (best and brightest) の医師が当院に集まるようになったことである。僻地で医師を集めることはそれまで七転八倒、至難の業であった。医師紹介業者を通すと僻地ではトンデモ医師が来る。「勉強になりさえすれば僻地でも医師が集まる」ことは予期せぬ出来事であった。現在、常勤医 8 名に加え初期研修医 3 名、後期研修医 1 名も全国から来てくれて日々わくわくと診療している。これらのことは「医師を集めるには教育病院とするしかない」という私の確信にもなった。20 年近く愚直にこの作業を継続してきたところ、最近はこの本だけで外来、病棟のほとんどの問題に自信を持って対処できるようになった。例えば病棟での謔妄、転倒、重度認知症、褥瘡への対応を始め、外来にあっては、高血圧、糖尿病、認知症、肺炎、敗血症、食物アレルギー、蜂窩織炎、また救急ではアナフィラキシー、小外傷の治療、むち打ち、蛇咬傷、低体温、熱中症、溺水、農薬中毒など扱われているテーマが極めて広範であり日常診療に役立つことばかりである。当院ホームページの早朝カンファランスにもアップしており是非定期的にご覧頂きたい。現在全国から月間、3,000 から 4,000 件のアクセスがある。http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference.html (西伊豆健育会病院 早朝カンファランス) またこれらをまとめて 2014 年には「トップジャーナルから学ぶ総合診療アップデート、シービーアール社」を出版し改訂を重ねている。

教育講演 22

CDC ガイドラインの行間を読み解く

浜松医療センター

矢野 邦夫

「行間を読む」というのは「文字ではしっかりと表していないけれども、筆者の意を読み取ること」という意味である。CDC ガイドラインでは明記されていないが、複数のガイドラインを読んでいると、彼らの意図が見えてくる。教育講演ではそれを解説することになる。

【血管内カテーテル・輸液ライン】末梢静脈カテーテルの

交換頻度は 2002 年ガイドラインには「少なくとも 72~96 時間毎」と記述されていたが、2011 年は「72~96 時間毎よりも頻回にならない頻度」と延長された。輸液セットの交換頻度も「72 時間毎よりも頻回にならない」から「96 時間毎よりも頻回にならない」と延長されている。このような延長は人工呼吸器回路の交換頻度でも同様である。CDC は交換頻度については延長してゆく方向のようである。

【HBV ワクチン】一般人に HBV ワクチンを接種した場合、HBs 抗体の検査は実施しない。日常生活で HBV に感染する危険性は殆どないからである。しかし、医療従事者は HBV に曝露する危険性が高いため、HBV ワクチンを接種して HBs 抗体を獲得していなければならない。HBs 抗体は年月の経過とともに減少してゆき、検査感度以下になることがあるが、ブースト接種は必要ない。透析患者は HBV 感染のハイリスク環境にいるため、HBV ワクチンが推奨され、接種後の HBs 抗体の測定も必要である。そして、年月の経過によって HBs 抗体が検査感度以下となった場合にはブースト接種が必要である。HBV 感染のリスクと免疫状態を考慮しての対応が推奨されている。

【麻疹・風疹・ムンプス・水痘ワクチン】これらの生ワクチンを接種しても抗体を獲得できないことがある。その場合、2 回目を接種するが、それでも抗体を獲得できなければ、3 回目を接種すべきなのかと考えることがある。4 回目や 5 回目ということもありうる。CDC は 2 回の接種がなされていれば「免疫あり」と判断して、以降の接種は必要ないとしている。日常的には 2 回の接種で十分であり、アウトブレイクが発生した場合には 3 回目を考慮することがある。

【透析患者とベッド配置】HBV 対策として透析ベッドを指定することは大切である。HBs 抗原 (+) 患者の周囲に HBs 抗原 (-) HBs 抗体 (+) の患者のベッドを配置し、その外側に HBV に感受性のある患者のベッドを指定する。すなわち、HBV に感受性のある患者が HBV が付着している環境表面に触れないように、HBs 抗原 (-) HBs 抗体 (+) の患者を緩衝として利用するのである。しかし、HCV や HIV は環境表面を介して伝播しないので、ベッドを指定する必要はないとしている。1 つのサブタイプの感染やワクチンによって得られた HBs 抗体はすべてのサブタイプへの免疫を与えることができる。しかし、HCV 抗体では 1 つの遺伝子型またはサブタイプの感染は他の HCV の再感染や重複感染を予防しない。そのため、HCV が環境表面から伝播するという前提で HCV 用のベッドを指定することは、HCV 感染者間での伝播を許容するという自己矛盾が発生してしまう。

【空気感染と飛沫感染】空気感染は飛沫核感染ともいわれ、飛沫核に乗った病原体が空気を浮遊して、患者から患者に伝播する状況である。飛沫が飛散しているときに、飛沫に含まれている水分が蒸発して、飛沫核となる。そのため、インフルエンザなどの飛沫感染する病原体であっても、飛

散しているときに水分が蒸発すれば飛沫核に乗って空気感染できるのではないかと感じてしまう。しかし、空気中に浮遊しているときには乾燥や紫外線という病原体にとって過酷な状況となる。そのような状況でも感染性を失わない病原体（麻疹ウイルス、水痘ウイルス、結核菌）のみが空気感染できる。

教育講演では複数のガイドラインを組み合わせて、その行間を読み解きながら、CDC ガイドラインを解説する予定である。

特別企画 1 東京オリンピック・パラリンピック特別企画

特別企画 1-1

インバウンド感染症クイック・リファレンス～東京 2020 大会にむけて～

防衛医科大学校内科学講座（感染症・呼吸器）

川名 明彦

【背景】オリンピック・パラリンピックのような国際的大規模イベント（マスギャザリング）では、感染症流行のリスクが高まると言われている。また、インバウンドの増加に関連して普段本邦ではあまり見かけない感染症が海外から持ち込まれる可能性が高まる。東京オリンピック・パラリンピック（以下東京 2020 大会）の競技会場は主に東京圏に集中しているが、参加選手団の事前キャンプ地やホストタウンは日本全国各地に広がり、わが国の臨床医は地域に関わらずこれらの感染症と遭遇する可能性がある。

【目的】日本感染症学会が、「2020 年東京オリンピック・パラリンピックに係る救急・災害医療体制を検討する学術連合体」に参加する 25 学会（2019 年 9 月現在）の一員として、東京 2020 大会と関連した感染症の診療に資する企画を提示することを目的とした。

【方法】東京 2020 大会と関連して国内の臨床医が遭遇しうるインバウンド感染症の診療に役立つ、インターネット上の簡便・実用的なリファレンスを作成することとした。

【内容】全部で 76 感染症が選定され、「発熱＋非特異的症狀」「発熱＋呼吸器症状」「下痢」「発熱＋皮疹」「発熱＋急性神経症状」の症状から鑑別診断に挙げるべき疾患を五十音順に示した。また、バイオテロや感染対策についても示した。ワクチンについても一項目を設け、マスギャザリングに備えて接種が奨められるものを示した。これらの資料は、2019 年 7 月 24 日「症状からアプローチするインバウンド感染症への対応～東京 2020 大会に向けて～感染症クイック・リファレンス」と題して感染症学会ウェブサイトに掲載された。

【考察】本企画は、東京 2020 大会に関連して増加が予想されるインバウンド感染症の診療において役立つものと考えられる。わが国では、現在インバウンドが急増しており、また今後外国人労働者の増加も予想される。本企画が東京 2020 大会終了後にも臨床医に活用されることが期待される。

特別企画 1-2

マスギャザリングと感染症 “事例から学ぶ”

防衛医科大学校内科学講座（感染症・呼吸器）¹⁾、
東北医科薬科大学医学部感染症学教室²⁾

川名 明彦¹⁾ 賀来 満夫²⁾

マスギャザリング（Mass gathering）とは、様々な定義があるが、「一定期間、限定された地域において、同一目的で集合した多人数の集団（日本集団災害医学会）」などとされる。マスギャザリングには、自然発生的なものや計画的なもの、単発的なものや繰り返されるものなどがあり、難民キャンプや暴動から、イスラム教のメッカ巡礼（ハッジ）、そしてスポーツのワールドカップやオリンピック・パラリンピックのような国際的大規模イベントなど様々な形態がある。マスギャザリングでは、感染症流行のリスクが高まると言われており、過去においてはハッジに関連した侵襲性髄膜炎菌感染症のアウトブレイクが有名である。わが国では、今年東京オリンピック・パラリンピック（以下東京 2020 大会）が開催されるが、この期間中は特に訪日外国人（インバウンド）の増加が予想され、普段本邦ではあまり見かけない感染症が海外から持ち込まれる可能性が高まることが懸念されている。東京 2020 大会の競技会場は主に東京圏に集中しているが、参加選手団の事前キャンプ地やホストタウンは日本全国各地に広がり、わが国の臨床医は地域に関わらずこれらのインバウンド感染症と遭遇する可能性がある。本特別企画では、4 人の演者の先生から、それぞれ注目すべき感染症についてご講演いただく。いずれも重要な感染症であり、診療においても大変有用なものと思われる。わが国では、ここ数年インバウンドが急増しており、また今後外国人労働者の増加も予想される。本企画が東京 2020 大会終了後の診療においても大いに役立つことが期待される。

1. 侵襲性髄膜炎菌感染症

国立感染症研究所細菌第一部

高橋 英之

侵襲性髄膜炎菌感染症は髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）を原因菌とした敗血症、髄膜炎を主症状とする感染症である。世界では定期的なワクチン接種による髄膜炎菌感染症の予防が実施されているにもかかわらず、世界規模では 1200 万人の患者と 12 万人の死者が発生し、「危険な感染症」として広く認識されている。一方で日本国内においてはワクチン接種等の公衆衛生対策が全く講じられていないにもかかわらず、国内の侵襲性髄膜炎菌感染症の発生数は年間約 40 例と諸外国に比べ著しく低い。その一つの要因は健康保菌者の割合が低いことに起因していると推測されているが、国内でも患者発生時には集団内では著しく保菌率が高まることが我々の事例調査から示されつつある。一方、髄膜炎菌ワクチンの定期接種が実施されている海外諸国に居住する外国人は髄膜炎菌に対する免疫を保持しているが、日本国民の殆どは髄膜炎菌ワクチンが未接種のため髄膜炎菌に対する免疫を保持していない。また、髄

膜炎菌ワクチンは保菌状態を排除する効果はなく、海外の居住者は髄膜炎菌に対する免疫を持ちながら海外の流行株を保菌する状況が十分に想定される。そのため、ヒト-ヒト感染による伝播様式を示す髄膜炎菌感染症はヒトの動きと非常に呼応した拡大様式を示し、髄膜炎菌保菌率が高い諸外国からの多くの参加者が見込まれる2020年東京オリンピック・パラリンピック開催に際しては、外国人の国内移入人口の急増に伴い、髄膜炎菌の国内への流入も十分に予想される。

一方で、日本国内での侵襲性髄膜炎菌感染症の症例自体が少ないために臨床の現場でも髄膜炎菌感染症を経験する機会が少ないと考えられる。また、臨床検査の現場においても髄膜炎菌の細菌学的な扱いにくさや経験例の希少性により髄膜炎菌の分離・同定が困難な場合もあり、国内症例が増加する可能性が危惧される国内での髄膜炎菌に関与する検査・解析は、臨床検査上のパニックを起こす可能性も十分に考えられる。

そこで、本講演においては、細菌学者の立場から、日本国内外の髄膜炎菌における疫学と今後予測される疫学的変化、そしてこれまでの日本国内における髄膜炎菌をめぐる臨床例やその対応例等の侵襲性髄膜炎菌感染症対策に関する情報をご提供できればと考えている。

2. 麻疹、風疹、水痘

日本医科大学付属病院医療安全管理部感染制御室
根井 貴仁

21世紀になってから今まで遠いと思われていた地域、地方がどんどん近くなってきている。それは我々が海外へ頻回に出て行く機会が多くなったことと同様に我が国に様々な地域、国、地方からの人の流入が右肩上がりに増加していることも同様である。現在、日本では一昔前では考えられなかったこと、国内のどこに行っても旅行者や外国人がいるということ、が当たり前の状況になってきた。また、国内では流行することがない様々な感染症が持ち込まれる、殊にマスギャザリング（一定期間、限定された地域において、同一目的で集合した多人数の集団）と呼ばれる様々なイベントが一般的な催事として認識されるようになってきた。今までに各国でマスギャザリングに関連し、現在までに幾つかの感染症流行（懸念）事例があった。今回の本シンポジウムで麻疹、風疹、水痘の3疾患におけるマスギャザリングに関連した感染症流行事例（2006年カタールにおけるアジア競技大会での水痘、2014年ソチオリンピックにおける麻疹など）を紹介し、2020年の東京オリンピックに向けて今、何が必要か、そして何をすべきなのかを考えてゆきたい。

3. 結核

結核予防会結核研究所抗酸菌部

御手洗 聡

結核は言わずと知れた空気感染する感染症である。活動性呼吸器結核の患者が結核菌を排出し、それを他者が吸入して感染が成立する。一般的に感染成立の確率は30%程

度（100人が吸入して30人程度で感染が成立）とされているが、濃厚接触であっても感染しない場合もあれば、軽度のカジュアルコンタクトで感染が成立する場合もあり、簡単に感染を定式化することはできない。しかしながら、一定空間中の結核菌の濃度（結核患者の排菌量）、そこに存在する人の密度、換気状態（結核菌濃度の低下作用）等が最終的感染者数に影響することは明白である。結核感染に関してマスギャザリングが影響するのは、アノニマスな集団中に活動性結核の患者が存在する確率が高くなることと、感染可能な対象者が多数居ることである。これが日本人だけの集団であれば、もともと罹患率が低いので「感染源」が存在する確率が低く、多くは過去の既感染からの再燃であるため、都市で日常的にアノニマスな集団があっても結核の連続的・集団的発生はまず認められない。一方、一時的なイベントによる集団形成で、しかも結核の罹患率・有病率が高い地域からの参加者が多い場合は、集団中の活動性肺結核患者の存在確率が高まる。世界的に見てもこういったマスギャザリングにおける結核のリスクを適切に評価した研究は少ないが、イスラム世界におけるメッカへの大巡礼（Hajj）における結核感染に関していくつかの論文がある。Hajjは200万人ものイスラム教徒が数日のうちにメッカとその周辺地域を巡礼する極めて大規模なマスギャザリングであり、比較的結核罹患率の高い地域から巡礼者が集まる。Alzeer Aらは1994年のHajjの際に二つの病院に入院した肺炎患者64名を調査し、うち46名（72%）が結核であり、最も頻度が高かったと報告している。Wilder-Smith Aらは2002年にinterferon gamma release assay（IGRA）を用いてHajj巡礼前後のIGRA反応の増加を評価しており、357名について巡礼前後のデータを得ている。それによると、巡礼以前にIGRA陰性であった149名のうち、15名（10%）がIGRA陽転化したと報告されている。一般に結核高まん延地域に旅行するだけでもカジュアルコンタクトによる結核感染のリスクはあるが、それでもツベルクリン反応検査で18%程度の陽転化であることを考えると、Hajjにおける感染可能性の高さを示している。一方、巡礼以前に陽性であった152例については13名（8.6%）が陰転化している。特にカットオフ付近の値をとるIGRA検査結果は自然経過で陽転あるいは陰転化するが、陰転化率の方が高いのが一般的である。これらの事象を考えると、Hajjにおける結核感染のリスクが比較的大きいことがわかる。実際に、Yazli Sらは2015年のHajjでXpert MTB/RIFを用いて1,164名の有症状（咳嗽及び喀痰）者をスクリーニングし、1,063名分のデータを得ている。結果として15名（1.4%）未診断の活動性結核患者を同定している。結核感染の最も分かりづらい点は、感染から発病までに5カ月程度の時間がかかることであり、発病したときにはマスギャザリングイベントそのものは終了している。また潜在結核感染状態で長期間潜伏すると、発病してもいつ感染したのかわからない。この点を時空間的に解決するには、現時点でゲノム分子疫学解析が

最も有用と考えられる。全世界で4万件を超える結核菌のゲノム情報がデータベース上利用できるが、全世界で年間1,000万人の結核患者発生があることを考えると、1%にも満たない。今後、オリンピックゲーム以外にもフットボールワールドカップなど多くのマスギャザリングイベントがあることを考えると、体系的な結核菌ゲノムデータベースの構築とデータシェアが必要と考えられる。

4. 新型コロナウイルス感染症 現時点での治療のエビデンス

国立国際医療研究センター

忽那 賢志

会期延長により講演タイトルが変更となりました。

特別企画2

AMED, NIID が考える“明日の感染症研究” — ネットワーク活用とデータシェアリングの視点から —

東邦大学/第94回日本感染症学会総会・学術講演会会長¹⁾、兵庫医科大学/第68回日本化学療法学会総会・学術集会会長²⁾

館田 一博¹⁾ 竹末 芳生²⁾

特別企画2として「AMED, NIID が考える“明日の感染症研究” — ネットワーク活用とデータシェアリングの視点から —」を企画させていただいた。日本医療研究開発機構の末松 誠先生と国立感染症研究所の脇田隆字先生を演者としてお迎えし、日本感染症学会と日本化学療法学会の合同企画として開催できることが極めて重要である。これまで感染症関連4学会として、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は協力的かつ密接な連携のもと、グローバル・ボーダレスに進行する感染症問題に対して活動を行ってきた。特に耐性菌問題、診断・治療、新しい抗菌薬の開発に関しては前2学会の連携が重要である。日本は他のアジアの国々に比べて耐性菌の頻度は比較的低く推移している。しかし一方で、世界標準の抗菌薬を多数開発してきた我が国は、新しい耐性菌治療薬を世界に先駆けて開発しなければいけないという責任を有しているように思われる。このような状況の中で、学会のネットワークを活用したデータシェアリングの重要性がますます重要なテーマとなっている。関連4学会の総会員数は2万人を超えており、それぞれの会員は感染症診療、抗菌薬の適正使用、創薬促進のエキスパートである。そのネットワークをどのように利用していくか、日常診療の中で得られる情報をいかに有機的に活用していくか…避けることができない私たちの挑戦がスタートしようとしている。本企画では、日本、そして世界をリードするデータシェアリング経験を有するお二人の先生方のお話を伺い、私たち感染症関連学会の今後の臨床疫学研究の進め方に関して考えてみたい。

1. 広域連携・分散統合による医療研究の課題解決

国立研究開発法人日本医療研究開発機構²⁾

末松 誠^{1,2)}

データシェアリングは、グローバルな感染症対策、ある

いは難病・未診断疾患の患者さんの正確な診断の提供と新しい医療研究開発の成果をいち早く届けるために必要不可欠である。難病領域では、根治療法が提供されている疾患が極めて少なく、症状の悪化を止める、あるいは患者さんの苦痛を少しでも低減しようという試みも医師個人の力ではなかなか解決策を見出せない。特に重要なのが国を超えたData sharingである。難病という疾患領域は国際協力によって同じ疾患の患者さんの登録数を増やし、年齢、症状、責任遺伝子や病的変異のデータを常時備蓄し、かつ更新してゆくことが必要である。そのような努力は、患者さんの診断を加速するだけでなく、製薬企業が治療法を開発する上での重要な情報として活用できるようになり、その恩恵が個々の患者さんに可及的速やかに届けられることにつながるはずである。遺伝性希少疾患の領域では、New England Journal of Medicine (NEJM) とデータシェアリングの2つのキーワードでPubmedを検索すると141もの論文が出てくる。その中で最も古い論文は、“Protecting the medical commons: who is responsible?” というHiatt HHが記したものである(NEJM 1975, 293(5), 235-241)。医療資源には限りがある一方、医療への需要は拡大するばかりである。そのような医療資源や医療政策は3つに大別され、(1) 結果として、患者さん個人の裨益と社会が求める裨益との間に生じる軋轢を生み出すもの、(2) 現時点では無価値の、将来の価値に誰も気づいていないもの、(3) 疾患予防プログラムに関わる資源や政策である。ワクチンの政策決定の過ちによる国家の経済的損失の試算などがこの論文では提示されている。データシェアリングはそのような課題の克服や医療研究開発に必須の要件である。しかし40年以上前に看破されたこれらの警告に端を発して、これだけ多数のデータシェアリングに関する論文が存在するのは、何より現実問題としてデータシェアリングが実社会では困難であることを意味している。自由経済原理に基づく資源の取り合いはコモンズを崩壊させるとこの論文は看破している。我が国は、明治維新の時には50歳以上の総人口に占める割合が15%で、50歳未満が85%を占めた時代が1970年代まで続いたが、国民皆保険、感染症の克服、経済成長の結果としてこの比率は大きく遷移し、2040年代には、50歳未満が35%、50歳以上が65%という未曾有の超高齢社会を経験することになる(長谷川敏彦先生人口遷移論より)。2019年はその「大遷移期」の終わりの3分の1まで到達している状況であり、医薬品・医療機器の開発にかかる時間を考えると、我々に残された時間はこれから10数年しかないと言える。グローバルデータシェアリングが必要とされる医学・医療の領域は難病に限らず実に多種多様である。ジカ熱の診断治療に関わる技術開発、認知症の画像診断プログラム、古くはヒトゲノム計画などが好例である。講演では、医療資源の限界が近づく中で、データシェアリング、あるいは広域連携・分散統合(ブロックチェーン)の実現、AIを含む医療分野の新しい研究開発、希少難病におけるグローバルな患者登録制

度の確立に向けた AMED の取り組み、この取り組みが他の医療分野の研究開発に大きな変革をもたらすことについても触れたい。

2. 国立感染症研究所からみた、明日の感染症研究

国立感染症研究所

脇田 隆字

国立感染症研究所（感染研）の役割は、感染症に関する厚生労働省行政施策に関して科学的根拠を提供すること、とされている。感染症に関する様々な研究を先導的・独創的かつ総合的におこない、わが国の感染症健康危機の予防・防止と発生時の対応・対策に貢献している。感染症対策の基本はその感染症の基本的な理解があり、検査・診断法の確立と標準化、サーベイランスによる流行状況の把握、予防法・治療法の開発がおこなわれる。感染研ではこの一連の研究が実施されている。わが国では、麻しんは2015年に国内から排除されたが、いまだに輸入感染症例の発生が続いており、2019年は排除前年の発生数を超えている。また、風しんも流行が継続している。その他にも対策が必要なさまざまな感染症の流行があります。インフルエンザの流行や様々な輸入感染症への備えも必要です。2019年は大阪でG20サミットおよび全国各地でラグビーワールドカップの開催、さらに2020年には東京オリンピック・パラリンピックを控えている。海外からの訪日外国人も増加しており、感染症関連危機対応の重要性が増している。本セッションでは感染研が関わるネットワークおよびデータベースなどを活用した今後の感染症研究のあり方を考えたい。

特別企画3

感染症の今日的課題点

1. 寄生虫症からかいま見える現代日本社会

宮崎大学医学部感染症学講座寄生虫学分野¹⁾、宮崎大学産業動物リサーチセンター²⁾

丸山 治彦¹⁾²⁾

日本国内で発生している寄生虫症の感染様式はさまざま、土壌媒介性のものがほぼ消滅したのに代わって、性感染症や日和見感染症、あるいは海外からの輸入症として寄生虫疾患は発生している。また、全体の症例数が減ったために、川魚や海産魚介類、あるいは食肉などの生食による食品由来の寄生虫症が目立つようになった。

かつて国内で寄生虫疾患が多発していた頃は、土壌媒介性の消化管寄生虫（回虫・鉤虫・鞭虫など）が前面に出ていたので、「寄生虫疾患とは検便で診断するもの」という認識で必ずしも間違いとはいえなかった。しかしながら今日では疾患は多様化し、寄生虫は小腸や大腸といった消化管だけでなく、肝臓などの実質臓器、呼吸器系、中枢神経系など多様な部位に寄生するものなどがみられる。したがって、検体も糞便に限らず血液を始めとした各種体液や生検組織など多彩になっている。検査手段も、従来からよく用いられている顕微鏡検査に加えて、抗原検査、抗体検査、遺伝子検査などさまざまである。また、内視鏡をはじ

めとした画像検査も寄生虫症の診断の参考にされる。

本シンポジウムでは、主に2001年以降に宮崎大学医学部寄生虫学研究室へ寄せられた検査依頼の結果数千例分をまとめ、現代日本ではどんなときに寄生虫症を疑うべきなのか、どのような症状ではどんな寄生虫症が怪しいのか、さらには、どの施設にどんな検査を依頼できるのかを示してみたい。また、寄生虫らしき「異物」に遭遇したときの望ましい検体処理法についても述べる。

2. 真菌感染症—診断・治療に山積する課題と将来展望—

帝京大学大学院医学研究科医真菌学

横村 浩一

真菌は人類が最も早く発見した微生物であり、同様に真菌感染症は、我々が最も古くから認識している感染症である。感染症としての真菌症は、最も古く記載された感染症：ケルスス禿瘡に始まり、概ね1980年代までは皮膚真菌症であった。その後、医学・医療の高度化・複雑化に伴う易感宿主の増加に相まって、深在性真菌症が台頭した。生命予後の点においても医療経済の観点からも深在性真菌症のインパクトは大きく、診断・治療上の研究開発は促進されたが、未だにその手詰まり感は拭えない。そのような中で、真菌症に関する新たなパラダイム転換の契機が訪れつつある。即ち、真菌アレルギーおよび真菌由来代謝産物（カビ毒、キノコ毒、および微生物由来揮発有機物質 mVOC）による健康障害の発生（または認識）である。アレルゲンとしての真菌は古くから関心を集めている。しかし、環境中におけるキノコ（担子菌）のアレルゲンとしての重要性には充分関心が集められてこなかった。これは、キノコを作らず糸状発育をする担子菌の同定が従来困難であったためと考えられる。このような微生物関連健康障害は古くより知られてはいたものの、実際問題としてヒトの身体生命に重篤な問題を引き起こさないことから、必ずしも重視されない「無視された真菌関連健康障害 neglected fungal health disorders (NFHD)」として放置されてきた。しかし、今日我が国をはじめとした医真菌研究者によって、これら NFHD に関する病態の一端が明らかにされつつある。このような背景にあり、また AMR 対策が叫ばれる中、真菌症の中でも最も注目されるべき真菌感染症を考えると、基礎的（微生物学とカルチャーコレクションは感染症研究のインフラストラクチャーである）にも臨床的にもその対策の脆弱性は否めない。医学・医療の高度化・複雑化の方向性は止め処も無く、ヒトがある限り真菌を排除できないことがあきらかであることを考慮すると、我が国で見出され真菌初のパンデミックを生じた *Candida auris* の例に示されるように、我々は常に新規病原真菌に苛まれる宿命にある。今後これら真菌関連の様々な健康障害を解析するためにも生物としての真菌自体の分類・生態を含めた広い範囲の知的基盤の整備が必須である。多くの方々の（医）真菌研究への参加・助力を求めたい。

3. 肺非結核性抗酸菌症—なぜ治らないのか、臨床と文献からの考察

近畿中央呼吸器センター

鈴木 克洋

肺非結核性抗酸菌症 (NTM) 症、特に肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の著増が、実臨床で実感されている。アンケートによる調査で、罹患率は結核に匹敵し、慢性で長期治療や経過観察が必要であるため、有病率は結核をすでに凌駕している。我が国の肺 NTM 症の 90% 近くは肺 MAC 症が、次いで肺カンサシ症と肺 *Mycobacterium abscessus* complex 症が 4~5% 程度で続く。本講演では、肺 MAC 症を中心に、なぜ治らないのか考えてみたい。まず第一に肺 MAC 症に有効な薬剤が乏しいことがあげられる。単剤で有効なのはクラリスロマイシン (CAM) またはアジスロマイシンに限られる。エタンプトールやリファンピシンは単剤の効果は乏しく、CAM 等に併用することで効果を発揮する。ストレプトマイシン、アミカシンなどのアミノグリコシドは単剤である程度効果が期待されるが、筋肉注射であるため、また副作用のため長期間使用しにくい。以上より中等度以上の肺 MAC 症 (粗大空洞のある症例) は、排菌陰性化することが難しくなる。肺 MAC 症の外科療法の良い適応は、粗大空洞が一肺葉に限局し取り切れる症例である。しかし最初から多肺葉に空洞がある例が多く、外科適応は限られる。また軽症で発見され、症状が乏しい場合、化学療法を勧めないこともあるし、本人が治療を勝手にやめてしまう例も少なくない。何年かぶりに CT を取ると、以前なかった粗大空洞が出現している例も散見する。一方結節気管支拡張型肺 MAC 症再発例の 75% が再感染であったとの報告がある。水回りや土壤に広範に生息する MAC 吸引を完全に防止することは困難であり、生活指導は大切であるが、限界もある。以上難治化の要因としては、不十分な化学療法と高率な再感染の二つが大切となる。感染源の研究、感染防止法の研究とともに、新たな薬剤の開発が必要である。

4. グローバル化時代における新興ウイルス感染症の脅威と対策

国際医療福祉大学医学部感染症学

加藤 康幸

病原体を保有する動物から感染する致死率の高い新興ウイルス感染症は、1960 年代のラッサ熱などウイルス性出血熱の登場以来、人類の脅威と考えられてきた。2003 年に中国でウイルス性肺炎の重症急性呼吸器症候群 (SARS) が登場してからは、アフリカのみならず、アジアにおいても疾患の発生リスクはあり、医療行為を含めた患者との接触による流行拡大が一層懸念されるようになった。

2019 年の状況を観ても、2018 年 8 月にアフリカ中部で発生したエボラ出血熱の流行は 1 年を経過しても収束せず、世界保健機関 (WHO) は世界的に懸念される公衆衛生上の緊急事態を宣言した。2013~16 年の西アフリカにおける大流行以来、流行の高頻度化、長期化が指摘されて

いる。また、バングラデシュやインドではウイルス性脳炎であるニパウイルス感染症の患者が持続的に発生し、医療従事者の感染も報告されている。輸入感染症の事例としては、2019 年 5 月にシンガポールにおいて、西アフリカからの渡航者にサル痘が診断された。熱帯のエキゾチックな感染症の患者が先進国でも発生する状況は、一時的なものなのか、今後常態化するのか予断を許さない。日本国内では重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の患者の報告が続く。致死率は 20% を超えている。新興ウイルス感染症が発生する背景には疾患常在地の環境変化のみならず、人などのグローバルな移動も関係していると考えられる。一方、流行地では社会構造や文化背景にも配慮した徹底的にローカルな対策も重要である。

本講演では、これらの新興ウイルス感染症の最近の発生状況や治療の動向を概説するとともに、日本国内の感染症指定医療機関で医療従事者がより安全に患者の治療に関わるための取り組みも紹介する予定である。

特別企画 4

感染症を究める

国保旭中央病院感染症センター¹⁾、国立国際医療研究センター病院国際感染症センター²⁾

古川 恵一¹⁾ 大曲 貴夫²⁾

適切な診断には、適切な病歴聴取、的確な身体診察、適切な検査の選択を行い、結果を正しく解釈をすることにより、患者の体の中に起こってきてなお今進行中の病態を的確に把握することが必要である。病歴聴取、身体診察、検査およびその解釈は、診断のために必要な事実を得るための方法であり、技術である。技術であるからには、一定の修練を経て実践することによって身につけていく必要がある。現実の医療の教育や実践の現場では、このような技術の取得は各人の努力にまかされており、かつ、方法が系統的に伝えられているわけではなく個人個人が自然成長的に身につけているのが現実である。その結果、技術の習得も不十分となるだけでなく、技術を十分に身につけて実践することが少なくとも今の現実では困難であるから、これらの技術の取得を軽視する傾向さえ時に見かける。これでは本末転倒である。これらの技術がどういうものか、その取得のためにはどのような修練を踏めばいいのか、その結果これらの技術がどのように生きるのか、これらを学ぶための方法の一つは、その道の先輩に学ぶことである。本セッションは“感染症を極める”と題して、診察、画像、病理のそれぞれの領域のトップエキスパートの先生方にこれらの方法について存分に語って頂く。熟練熟達したプロの眼から見える世界の話は、診療の技術の向上に努めようとする若い世代の医師に必ず有用なはずである。また、相互の関係、すなわち身体視察で得られた事実の確認やそもそも身体診察では見て取れない種類の事実をみてとるために検査があること、検査の選択は問診と診察によって生成した仮説に依存すること、検査の選択と解釈には問診と診察から得られる仮説と文脈が有用なことについても、各専門家の先生

方が語ってくださるものと期待している。各種感染症の患者を的確に最善の診療をするために、1) 患者の抱える問題を正確に把握し、的確な診断と評価をするために、患者からまた家族から病歴や背景などを良く聴くこと、2) 患者をていねいに良く診察すること、3) 患者に必要な検査をオーダーして、各種画像検査、各種検体検査、病理検査などの結果を速やかに正確に把握して情報を得ること、これらの基本的なことがすべて大切であることを各専門の先生方のレクチャーから学んでいただきたい。

1. “病理”

つつみ病理診断科クリニック

堤 寛

感染症の診断や病態解明に病理学は大きく貢献できる。実例をあげて紹介したい。

1) 病理標本における病原体の可視化：特異性より感度を重視する免疫染色：病理診断では、HE 所見をもとに、Gram, PAS, Grocott, Ziehl-Neelsen 染色等が行われる。特異性の高い抗体で病原体を免疫染色できる。In situ hybridization (ISH) 法も利用される。以下、「特異性より感度を重視する免疫染色」を例示する。a) 細菌感染症を疑うが、病原体が推測困難な場合、BCG, *Treponema pallidum*, 大腸菌, *Bacillus cereus* に対する家兎抗血清による免疫染色が有用である。抗血清の示す広い交差反応性により、炎症病変内に病原体が可視化される。肉芽腫性乳腺炎の原因菌 *Corynebacterium kroppenstedtii* は、*B. cereus*, BCG, *T. pallidum* 抗血清を用いた免疫染色で確認される。レプトスピラは抗大腸菌抗血清に反応する。b) 患者血清中の特異抗体を切片内の病原体同定に応用できる。臨床像、疫学所見や検査で病原体診断が確定している場合、当該病原体が病変内に証明できる。病原体が特定されていない場合、血清の特異性は不明である。病変に可視化された病原体の分布、大きさ・形から病原体が推定される。リーシュマニア症、自由生活性アメーバ症、回虫症など、寄生虫症への応用を提示する。バイオハザード防止目的で、血中ウイルス陽性血清は使用しない。

2) パラフィン切片を利用した病原体の電顕観察：細菌やウイルスなどの病原体は、粒子状構造や厚い膜構造のため、ホルマリン固定パラフィン切片でも形態が保存される。パラフィン切片は抗体やプローブの浸透性がよい、pre-embedding 法による免疫電顕や電顕 ISH で、病原体に一致した陽性像が得られる。本法はアルコール固定細胞標本にも応用できる。病原体はしばしば病巣の一部に局限する。光顕的に局在性を確認して、ねらい定めた電顕観察が行える。骨髄移植後に高度の下血で死亡した小児例の小腸と膀胱に核内封入体を認めた。パラフィン切片を用いた狙い電顕で、アデノウイルスとBKウイルスの感染が判明した。慢性副睾丸炎パラフィン切片に対する免疫電顕観察で、クラミジア粒子やマクロファージに貪食された桿菌が示された。

3) 「酵素抗原法」による抗病原体抗体産生性形質細胞の

証明：慢性感染症病変部には形質細胞が多数観察される。「酵素抗原法」は、ビオチン標識した抗原をプローブとして、組織内の特異抗体産生形質細胞を可視化する組織化学である。凍結切片上で、抗病原菌抗体産生細胞を証明できる。歯周病菌肉や歯根嚢胞病変に浸潤する形質細胞による抗 *Porphyromonas gingivalis* 抗体産生、再発性扁桃炎における A 群 β 溶連菌 Strept A 糖鎖抗原に対する抗体産生やピロリ菌感染胃粘膜における各種ピロリ菌抗原に対する抗体産生が可視化された。

4) 感染症の古病理学：長期間固定された病変から切り出された標本を利用する「古病理学」の有用性を示す。a) 英国ロンドン、Guys 病院の病理博物館に Thomas Hodgkin (初代館長) が 180 年前に解剖したホジキン病 3 例が展示されている。臓器はアルコールに 80 年間、次いでホルマリン固定された。未染色パラフィン切片を各 1 枚ずつ頂戴した。HE 染色後、「細胞転写法」を利用して Hodgkin 病マーカーの CD15 と EBER1 (EB ウイルス関連核内小型 RNA) を染色した。2 例の Hodgkin 細胞が陽性だった (1 例は非 Hodgkin リンパ腫で陰性)。b) 長期間ホルマリン固定された肝硬変例のパラフィン切片から抽出した total RNA から cDNA を逆転写し、nested PCR を実施した (標的は C 型肝炎ゲノム C 領域)。HBV の証明には HBs 抗原を免疫染色した。九大医学部に保存されていた肝硬変剖検組織 10 例 (明治 40 年～大正 3 年) を対象とした。HBs 抗原は 8 例に陽性、HCV ゲノムは 2 例に証明された。HCV ゲノムはともに 1b 型で、HBV と HCV の重感染例だった。最古の C 型肝炎は明治 42 年 (1909 年) だった。

2. “画像”：呼吸器感染性の画像診断

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床腫瘍学

芦澤 和人

2017 年の人口動態統計によると、肺炎は死因の第 5 位だが、悪性新生物、心疾患と並んで増加傾向にある。人口の高齢化が大きくかわっており、今後益々重要な死因となる可能性が予想されている。しかし、実臨床では、必ずしも肺炎の診断は容易ではなく、非感染性疾患との鑑別を含めて診断に苦慮することもしばしば経験される。感染症では、一刻を争うような重篤な病態も存在するため、迅速な診断と治療が必要である。そのためには、的確な画像診断が診断の鍵となることも決して珍しくない。

CT が普及した現代においても、呼吸器感染症の診断に胸部単純 X 線写真 (以下、単純 X 線写真) が不可欠であることに異論はない。市中肺炎が疑われる患者に対して単純 X 線写真で浸潤影が確認された場合、一般には empiric therapy が行われる。一方、治療抵抗性の肺炎や院内肺炎・日和見感染症の診断、非感染性疾患との鑑別等には CT まで施行されることが多い。近年の CT 機器の進歩と普及により、薄いスライス厚の高精細の画像が容易に得られるようになり、肺の 2 次小葉を基本とした CT 画像の読影がより重要となってきている。

本講演では、まず呼吸器感染症における画像診断の役割

について簡単に言及する。実臨床で初回の画像検査が施行される際は、非感染性疾患との鑑別を含めて確定診断が得られていない場合が多い。また、同一の起病因原体であっても宿主の免疫能などの影響で多彩な画像所見を呈する。従って、個別の感染症の画像所見を習得することも重要であるが、実臨床では、画像所見を代表的なパターンに分類し、臨床所見など考慮して総合的に診断を進めていくことが重要である。従って、呼吸器感染症に関して画像上のパターン分類（「限局性浸潤影」、「びまん性すりガラス影」、「びまん性粒状影」、「孤立性結節・腫瘤影」、「多発性結節・腫瘤影」、「空洞・嚢胞性陰影」）に基づいて、代表的な呼吸器感染症の特徴および非感染性疾患と鑑別のポイント（小葉中心性粒状影と分岐状影、区域性分布の有無）について言及する。

3. “診察”

群星沖縄臨床研修センター

徳田 安春

感染症に限らず臨床の基本は病歴と診察です。診察では、病歴で出てきた鑑別診断をさらに絞り込む、あるいは新たな診断仮説を想起するためにとても重要です。今回のセッションでは、実際にあったケース・シリーズの診察所見を写真等で紹介しながら、皆で診断を考えていきます。ここでは、今後の感染症診療に役に立つクリニカルパルをシェアしたいと思います。

特別企画 5

国際シンポジウム 国際共同研究加速基金 英語で学ぶ最新感染症オミクス研究の潮流

広島大学社会産学連携室環境遺伝生態学¹⁾、鈴鹿医療科学大学薬学部薬学科²⁾

丸山 史人¹⁾ 森田 鉄兵²⁾

ゲノム（DNA）やトランスクリプトーム（RNA）などの分子を網羅的・包括的に解析するオミクス研究は、細菌やその集団を分子レベルで特徴づけることを可能にするため、感染メカニズムの解明や感染症治療に有用な分子マーカーの発見をもたらすアプローチとして有効である。本領域における近年の解析手法の開発・改良は世界的にめざましく、これまで解決困難であった問題に対して新たなアプローチが次々と生み出されている。本企画では、最新の解析手法を取り入れたオミクス研究により細菌生理、進化の解明、そして、これらに基づく新規治療法の糸口の発見に取り組む4人の基礎研究者に最新の知見や展望について講演をお願いした。臨床・基礎の研究分野の境や国境にとらわれず、臨床の場におけるオミクス研究の実用的な活用方法を見出す場、そして、熱い議論を交わす場となることを期待している。なお、本企画における演者の招聘は、最近設定された科研費国際共同研究加速基金によるもので、聴衆を巻き込み、将来の国際共同研究の土台となることを期待している。

1. Multiple levels of regulation provided by the genes that were missed

Office of Academic Research and Industry-Government Collaboration, Hiroshima University

Fumito Maruyama

Small, regulatory RNAs (sRNAs) that act by base pairing with trans-encoded target RNAs to modulate mRNA stability and translation, similar to eukaryotic miRNAs, are integral to most, if not all, regulatory networks in bacteria. While it was initially assumed all sRNAs are encoded as independent genes in intergenic regions, it is becoming evident that sRNAs can be derived from the 5' and 3' ends of mRNAs and even correspond to sequences internal to protein coding genes. Additionally, increasing numbers of sRNAs are being found to encode small proteins that act in the same or distinct regulatory pathways. Thus, the distinction between coding and non-coding RNAs is becoming increasingly blurred. The expanded discovery of sRNAs also is revealing more and more redundancy in the sRNA networks. For example, while initial studies led to the model that the Hfq protein is the key RNA chaperone for base pairing sRNAs in many bacteria, more recent work has shown that a significant fraction of these sRNA-mRNA are also bound by the ProQ protein resulting in different regulatory outcomes. Discussion will focus on these dual, overlapping and competing functions of sRNAs and RNA binding proteins.

3. Improving Next-Generation Sequencing-Based Microbial Measurements

Institute for Advanced Biosciences, Keio University

Teppei Morita

The development of next-generation sequencing (NGS) technologies have enabled an enormous number of new types of measurements to be made across biological systems. The rapid proliferation of NGS methods has created challenges in assessing the accuracy of these measurements as new techniques can push sequencing technologies to, or in some cases, past their limits. Work in the University of Minnesota Genomics Center's Innovation Lab has focused on assessing and improving the accuracy and resolution of NGS-based measurements. In particular, we have developed improved microbiome profiling methods, including optimizing amplicon sequencing workflows to improve quantitative and qualitative accuracy, development of synthetic DNA controls for microbiome sequencing, and the development of cost-effective methods for shotgun metagenomics. In addition, we have recently developed a novel method (REcount) for highly

accurate PCR-free quantification of engineered genetic constructs such as plasmids and transposons, which will enable new types of functional genomics measurements and which we have used to quantify size biases in the Illumina sequencing process.

4. Identification of novel drug targets for tuberculosis treatment using functional genomic approaches

Fujita Health University¹⁾, University of Minnesota Genomics Center²⁾, Hiroshima University³⁾, University of Minnesota, Medical School⁴⁾

Yusuke Minato¹⁾⁴⁾ Daryl M. Gohl²⁾ Fumito Maruyama³⁾
Anthony Baughn⁴⁾

Mycobacterium tuberculosis is responsible for 10 million cases of active tuberculosis (TB) and nearly 2 million deaths annually. TB treatment remains challenging because it requires a minimum of 6 months of chemotherapy and is often not fully effective in preventing subsequent relapse of disease. As such, treatment failure is common and has fuelled the emergence of drug resistant strains of *M. tuberculosis* that threaten the efficacy of the existing treatment. Essential genes, defined as genes indispensable for growth and/or survival, are potential targets for new types of antimicrobial drugs. Recent advances in Next-Generation Sequencing (NGS)-based approaches have transformed our ability to examine gene functions genome-wide. We utilized Transposon insertion sequencing (Tn-seq), one of the NGS based population tracking approach, to identify *M. tuberculosis* drug resistance genes and essential genes in genome-wide screens. The Tn-seq approaches provided us a systematic understanding of *M. tuberculosis* intrinsic drug resistance mechanism for each TB drug and essential cellular functions. In this talk, I will discuss about our strategy to find better TB drug targets using the Tn-seq data.

特別企画6：感染症研究のすすめ

1. 自然免疫研究の興隆と真菌感染症研究のブレイク—宿主応答を踏まえた感染症研究のすすめ

東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学分野¹⁾, 同 医学系研究科感染制御インテリジェンスネットワーク寄附講座²⁾

川上 和義¹⁾²⁾

感染症では必ず原因となる微生物が存在するとともに、感染を受けた宿主と微生物とのせめぎあいの結果として感染症が成立する。そのために、感染症の発症病態は、微生物感染に対する宿主免疫機序を解明することでより深い理解が可能となる。多くの真菌感染症は易感宿主に発症することから、その診断と治療、及び有効な予防には宿主免疫能の理解が重要となる。このように、感染症研究には病原微生物側からのアプローチに加えて、宿主免疫能の視点からのアプローチが存在し大きな研究領域を構成してい

る。

1990年代半ば頃から、LPS受容体としてのToll-like receptor (TLR) 4の発見を契機とし自然免疫研究が隆盛を極めている。それまでは獲得免疫研究が中心であったが、「非特異免疫」と称されていた自然免疫の時相が、その分子基盤の理解とともに微生物由来の pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) とそれを認識する宿主側の受容体 (pattern recognition receptors: PRRs) との相互作用の研究として大きな発展を遂げつつある。感染早期のこのプロセスは、炎症反応の惹起に留まらず、その後の獲得免疫や免疫記憶、さらには感染症の病態にまで大きな影響を及ぼす。

真菌は、細胞壁にβグルカンやマンナン、キチンなど多量の多糖を含有することの特徴としており、PAMPsとして免疫応答の進展に重要な役割を担う。そのPRRsとして多くのC型レクチン受容体の機能が解明され、免疫研究では2000年以降一大領域を形成している。我々は、真菌の中で、その細胞内増殖性から細胞性免疫、即ちTh1免疫応答を主要な感染防御機構とするクリプトコックスについてPAMP-PRR相互作用の観点から研究を続けこれまで多くの知見を見出し発信してきた。

本講演では、真菌感染症を例に、宿主側からのアプローチを中心とした「感染症研究のすすめ」として自身の経験をもとに概説したい。我々の研究は、真菌感染に対する免疫機構を制御しその発症を予防することは可能か、そしてその方法は？というクエスチョンを設定し、未だ存在しない真菌ワクチンを一つの解決策としてその開発を目指している。講演ではこの点にも触れ、その可能性について自験データなどを含め紹介したい。

2. 一呼吸器感染症研究を例に—

米国国立衛生研究所¹⁾, 慶應義塾大学医学部呼吸器内科²⁾

南宮 湖¹⁾²⁾

私は、現在、ポスドクの身分として米国の国立衛生研究所で、肺非結核性抗酸菌症及び気管支拡張症の疾患感受性遺伝子に関するトランスレーショナルリサーチに従事している。初期臨床研修、内科後期研修を市中病院で行った後、呼吸器感染症の研究を行いために、大学院に入学した。大学院時代は呼吸器感染症の感染免疫に関する基礎研究、肺非結核性抗酸菌症の臨床研究に従事した。大学院修了後、市中病院で更なる臨床の研鑽を積んだ後、現在の研究留学に至っている。

若手の立場でありながら、このようなシンポジウムの研究の場で発表の機会を頂いているが、他の研究者に研究を薦めるための最適解は未だ持ち合わせておらず、また、研究の総論を論ずるほど経験も豊富ではない。このような前提の中で、苦労した点・反省点を振り返りながら、これまでの体験から体得したものを率直に論じたい。

一般的に「研究」をイメージすると、大学や海外での留学中に行う高尚なイメージを持たれる方が多いかもしれな

いが、各々のキャリアステージ、各々のセッティングに応じた研究があると私は考える。

留学前の市中病院（永寿総合病院）勤務時に、マイコプラズマ肺炎の診断キットに関する研究に携わった。臨床研究の対象は、当初、小児例のみであったが、小児科の三田村敬子先生の計らいにより、私の赴任後、成人例も臨床研究の対象となった。偶然にも、2016年にマイコプラズマ肺炎の大流行が起こり、早期に目標症例数を達成し、論文化することができた (Namkoong H *et al.* Sci Rep. 2018)。

マイコプラズマ肺炎はβラクタム系抗菌薬が効かないものの、ほとんどの症例で大学病院や三次救急病院に搬送が必要なほどの重症化はしないため、まさに私が勤務していたような市中病院に症例が集まってくる疾患であり、臨床研究に最適であった。また、この臨床研究を皮切りに、永寿総合病院で行ったマイコプラズマに関する臨床研究をさらに2本の論文として発表することができた。大学に在籍していなくとも、どこに研究のチャンスが隠れているかどうかはわからないので、研究への発展の可能性を念頭に常に自分の中で視野を広く持つことは、何よりも日々の臨床をさらに楽しく過ごすことにつながると実感した。

現在、私が研究に取り組んでいる肺NTM症は、主に中高年以降の女性に好発する難治性の慢性進行性呼吸器感染症であり、近年、本邦でも急激な増加が指摘されている (Namkoong H *et al.* Emerg Infect Dis. 2016)。その根本的な治療が存在しないことから、臨床家を日々、悩ませている。肺NTM症は、他人種に比較してアジア人の罹患率が高いこと、家族集積性のあること、やせ型の中老年女性に好発すること以外にも、標準治療で効果を認めない患者群の75%は、環境中の異なる菌株が再感染していることが判明している。つまり、肺NTM症の感染・発症には菌側因子だけでなく、宿主因子の強い関与が示唆されている。病気の本態に迫るためには、言うまでもなく多くの患者さんのサンプルが必要であり、宿主因子の解明を目指すトランスレーショナルリサーチのためには多くの研究協力者の多大な尽力があって初めて成立しうる。今後、研究施設の垣根を越えて、そして、国境の垣根を越えて、肺NTM症患者さんに真に寄与する国際的なトランスレーショナルリサーチを展開していきたいと考えている。

本シンポジウムにおけるディスカッションが、少しでも明日からの研究の実践に参考になれば幸甚であると共に、自分自身の研究に対する姿勢を再考する糧としたい。

3. —ASP研究を例に—

東京大学医学部附属病院薬剤部

高山 和郎

30年程前から始まりなかなか進まなかった薬剤師の病棟業務。今では当たり前前に病棟に薬剤師がいて、急性期医療においても薬剤師が普通に参画する時代となった。薬物療法を患者に対して個別最適化を行い実施することが『調剤』の概念とされ (調剤指針第14改訂)、多くの薬剤師が『調剤』を通して患者の治療に広く参画するようになって

きている。それと並行して、薬剤師における研究も変化し続けてきた。調剤技術や服薬指導法に関する研究から病棟業務の展開とともに通常業務においてこれまでになかった切り口のClinical Questionが見いだされ、Research Questionの探索そして臨床研究に結びつけるようになった。様々な疾患における研究が行われてきたが、これまで薬学領域で取り組まれている感染症領域における研究は、天然物創薬、合成化学創薬、微生物学における基礎研究は古くから行われているが、臨床色の強い研究では当初はTDMに関連する薬物動態学的な研究が多かったのではなかろうか。しかし、この10年で感染対策に薬剤師がかかわるようになり、2015年にWHOにおける『薬剤耐性 (AMR) に関するグローバル・アクション・プラン』が採択されたことで世界でそして日本でもAMR対策が推進され、抗菌薬適正使用への取り組みがここ数年で急速に進み始めた。薬剤師も様々な切り口でリサーチマインドを持って取り組みを進めており、ASP研究の成果もでてきている。

そこでこのセッションでは、ASP研究についてこれまでの変遷を振り返るとともに薬剤師目線での感染症研究を例にとり、これからのASP研究のあり方について考える機会としたい。

4. 一小児の臨床研究の面白さ・難しさ—

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

齋藤 昭彦

小児感染症は、成人のそれと比べると、小児独特の特徴のある所見が見られる。まずは、患者の年齢によって、児の免疫の状態が異なり、それに伴って罹患しやすい微生物が異なる。これによって、診断のために必要な検査や、初期治療が異なる。また、診断に必要な検体の採取が困難で、微生物診断が困難なことが多く、年齢に応じた微生物を想定した抗微生物薬の選択が必要となることがある。更には、抗微生物薬を使用する際には、年齢に応じた腎機能などの変化を考慮した投与が必要となる。このような特徴のある小児感染症の領域では、成人のそれと比べ、検体採取が困難なことも相まり、臨床研究のデータに限りがある領域が多い。その分、まだ、未知の分野が多く、研究の題材が至る所に存在するとも言える。その1例として、新生児・早期乳児の発熱をあげてみたい。この領域は、小児科独特の領域であり、10~15%程度の割合で、細菌感染症を合併し、無治療であると重症感染症に移行する可能性があるため、通常、血液・髄液培養などの必要な検査後、Empiricに抗菌薬と必要な際には、単純ヘルペスウイルスに対するアシクロビルを開始する。しかしながら、多くの感染症は、ウイルス感染症であり、その診断をつけることは、その当時、ほとんど行われていなかった。演者は、2009年からリアルタイムPCR法を用いたウイルス診断を国内の小児専門医療施設で開始した。その結果を実際の臨床現場に迅速に還元することは、抗微生物薬の適正使用、患児の入院期間の短縮と臨床経過の予測などに大きく貢献することを証明した。加えて、パレコウイルスA3感染症のアウトブレイ

クを通じ、その精細な臨床症状、母体の移行抗体の重要性、伝播様式、エンテロウイルス感染症との鑑別など、幾つかの重要な研究成果を発信することができた。本講演では、この研究を例にとり、Research Questionsの見つけ方とそのQuestionsに対してどのように答えを見つけていくのか、その研究の面白さ、難しさ、展開の仕方について議論したい。

イブニングシンポジウム 1

東京オリンピック、パラリンピックを迎えるにあたって～国内外の専門家に学ぶ～

国立感染症研究所感染症疫学センター

鈴木 基

東京オリンピック・パラリンピック開幕を目前に控え、日本の「マスギャザリング」対策への関心は高まっている。しかし目新しい言葉に注目が集まる一方、本当は何が問題であるのかについて、私たちの理解は十分でない。マスギャザリングは単に大多数の人間が集まる現象を指すものではない。WHOが定義するように、この言葉には既存の保健システムに影響を及ぼすものであるという視点が含まれている。また、マスギャザリングは最近になって発生したものではない。実際、これに相当するイベントの中には、近代オリンピックはもちろんのこと、イスラム教徒のメッカ巡礼ハッジ、ヒンズー教徒の沐浴行事クンプ・メーラ等、長い歴史を持つものが少なくない。つまり古くから世界各地で開催されてきた様々な集会在、急速なグローバル化の進行によって多国籍で大規模なものになったこと、それが国際的な健康リスクとなりうるという認識がうまれたことで、マスギャザリングは国際的な健康課題のひとつになったのである。では、われわれは具体的にどのような対策をとるべきなのか。残念ながら課題として認識されるようになってからの歴史が浅く、十分な学術的根拠が積み重ねられているとは言えない。そのため過去の経験に学ぶことが重要となる。

本シンポジウムでは、2012年のロンドン大会の保健対策を指揮し、2016年リオ大会の公衆衛生顧問を務めたBrian McCloskey博士に過去の大会での経験を共有して頂く。また国立感染症研究所感染症疫学センターの松井珠乃室長に、2020年東京大会における感染症危機管理体制の現状について話を頂く。本シンポジウムが、感染症診療に携わる医療者がそれぞれの東京大会への備えを考えるきっかけになれば幸いである。

1. Communicable disease in mass gatherings

Centre on Global Health Security, Royal Institute of International Affairs, Chatham House, London

Brian McCloskey

“Mass gatherings” are defined as gatherings of people in numbers sufficient to potentially challenge the health infrastructure of the area where the gathering occurs. Over the last decade the World Health Organization has identified mass gatherings as an important public health

issue and established a network of Collaborating Centres to support the planning and delivery of effective public health systems for these events.

The Olympic and Paralympic Games represent the most challenging of sporting mass gatherings with the highest numbers of athletes, teams, and spectators, and the widest range of participating countries.

As a consequence cities and countries hosting the Olympic and Paralympic Games need to prepare diligently for all the potential risks that might be associated (or be perceived to be associated) with the Games.

Tokyo is currently preparing to host the 2020 Games and has been working with agencies with experience of mass gatherings to develop and refine its health planning, including working with previous Games' hosts such as London 2012 to learn from experiences elsewhere.

Of particular concern to the host city are the public health risks that might arise from hosting the Games especially due to infectious diseases - including those that might be brought into Japan by the Games' visitors, those that might arise in Japan during the Games, and those that might be exported from Japan after the Games close.

This presentation will look at the experience of the public health system in London in preparing for, and delivering, effective public health services for the 2012 Games. It will consider what guidance is available internationally for those planning for mass gatherings and what lessons have been learned from previous events.

For infectious diseases, Games planning should be based, as far as possible, on existing health systems but new organisations and personnel will inevitably be introduced as part of the Games' planning infrastructure. An effective local and national infectious disease surveillance system is critical for Games preparation and delivery, as is an effective network of public health laboratories, but these will not be sufficient in themselves.

The presentation will explore why the perceived public health risks change in the context of Olympic and Paralympic planning, what external factors influence the risk assessment and risk management that are required for the Games to be safe and successful, and how these affect the local and national health systems.

A key requirement for health planning is the ability to share information, to communicate, and to coordinate across a wide range of operational agencies, including government Operations Centres, rapidly and clearly. An important element is the ability to work well with uncertainty - and this is often a challenge to health professionals who are used to working within a firm evidence

framework.

The presentation will describe the methods adopted by London 2012 in response to these challenges and will describe the legacy for public health systems left from the Games. It will also look at lessons from subsequent Games including Rio 2016 and PyeongChang 2018.

2. 東京オリンピック パラリンピック競技大会と感染症サーベイランス

国立感染症研究所感染症疫学センター

神谷 元, 松井 珠乃

第32回東京オリンピック競技大会（以下、オリンピック）は、2020年7月24日（金）～8月9日（日）に33競技、東京2020パラリンピック競技大会（以下、パラリンピック）は、2020年8月25日（火）～9月6日（日）に22競技が予定されている。

オリンピック、パラリンピックに関係した感染症リスクについては、日本国内で流行している感染症、もしくは国外から持ち込まれた感染症が同大会に関係して感染伝播することをまず考慮しなければならない。また、同大会の後に海外に感染症を輸出してしまう可能性も想定しておかなければならない。

さて、国内における感染症事例の探知と対応の仕組みについては、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（以下、感染症法）のもとで1～5類の感染症が規定されており、疾患特異的な体制が包括的に組まれている。

感染症法によって届け出られた患者の情報は基本的には自治体ごとに管理されているが、広域の患者発生も想定し、自治体間の情報共有を促進するための仕組みが、2019年のラグビーワールドカップ2019日本大会を機に導入された。これが、オリンピック、パラリンピックにおいても有用なツールとなることが期待されている。

また、感染症法の対象疾患は、基本的には特異的診断がなされなければ、対応のスイッチが押されないが、2019年4月には、原因不明の重症の感染症を早期に探知するための「疑似症サーベイランス」が新たに導入された。

訪日客の増加に対しては、海外の感染症発生動向の注視と、国内に通常存在しない感染症の診断への配慮が重要であろう。また、健康保険制度、医療アクセスによっては、一部の外国人の感染症患者の探知が遅れる可能性があることを想定すること、あわせて、医療現場、公衆衛生部局における外国語の対応の充実も望まれる。

イブニングシンポジウム2

New Drug シンポジウム～ラスクフロキサシン～

北多摩病院¹⁾、東京女子医科大学¹⁾、国立大学法人大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座²⁾

戸塚 恭一¹⁾ 門田 淳一²⁾

わが国における経口キノロン系抗菌薬の開発は2008年のシタフロキサシンを最後にここ10年以上滞ってきた。2016年に作成された薬剤耐性（AMR）対策アクションプ

ランに基づき、Antimicrobial Stewardship や地域における感染症対策ネットワークの活用により、現有抗菌薬の適正使用を推進することは無論重要ではあるが、急速に進む人口高齢化に伴う高齢層での肺炎の増加が指摘されており、入院の長期化や繰り返しが社会的・経済的に大きな問題となっている。この高齢者肺炎にも有効で、かつ安全性面でも優れた新規抗菌薬の開発が望まれている。また、市中肺炎の疫学的研究ではその原因菌として肺炎球菌が最も多く、次にインフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌の順に多く分離されてきた。これに加え、近年行われた気管支肺洗浄液に対する網羅的細菌叢解析では肺炎球菌、インフルエンザ菌及び肺炎マイコプラズマといった主要な原因微生物に加え、口腔内菌や嫌気性菌の関与が多いことが明らかとなっており、これら新たな原因菌に活性を示す抗菌薬の開発は医療上の意義は大きいと考える。

ラスクフロキサシン（LSFX）は、新規のキノロン系抗菌薬であり、肺炎球菌、インフルエンザ菌、肺炎マイコプラズマ等に抗菌活性を示し、さらに新たに発見された市中肺炎の原因菌である口腔内菌、嫌気性菌にも優れた抗菌活性を示すことから呼吸器・耳鼻咽喉科感染症治療に最適な抗菌スペクトルを有している。本薬の大きな特徴の一つとして優れた組織移行性が挙げられる。本薬は肺胞上皮被覆液に対血漿中濃度比で15.0～22.4倍、肺胞マクロファージには18.5～56.4倍の移行性を示した。その結果、国内での臨床試験において、本薬は75mgという低用量で市中肺炎に対し92.1%、慢性呼吸器感染病変の二次感染で86.8%と高い臨床の有効率を示している。

本シンポジウムではLSFXの抗菌活性、PK-PD、臨床試験の成績を各演者に解説していただき、本薬の特徴ならびに臨床上的位置づけを明らかにしたい。

イブニングシンポジウム3

グラム陰性菌感染症治療における新たな選択肢

東邦鎌谷病院外科

草地 信也

一般的に細菌感染症に対する治療においては、病原細菌とその薬剤感受性、耐性菌の関与、また、患者の基礎疾患と感染症の重症度を考慮して抗菌薬が、そしてその投与量、投与方法が選択される。

この際、より広い抗菌スペクトルの薬剤を大量に投与すれば治療の失敗は少なくなるが、一方で耐性菌の出現、真菌や *Clostridioides difficile* 感染などの菌交代現象（症）を招く危険性がある。

私は消化器外科医であるので腹腔内感染症の治療しか言及できないが、米国のガイドラインによる腹腔内感染症の治療薬は、軽症・中等症であっても重症であっても対象とする菌は同じでグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対して広く抗菌力持つ薬剤を最高量で投与することが推奨されている。薬剤の違いは単に価格だけである。

いわゆる抗菌薬の嫌気性菌作用とは偏性嫌気性菌に対する作用を示すので、少なくとも軽症・中等症の初期治療で

あれば抗嫌気性菌作用のある薬剤は虫垂や大腸に関連する感染症に限定されるべきではないかと考える。抗嫌気性菌作用がある薬剤は腸内細菌叢への影響が大きく、腸管内の菌交代現象を起こしやすいので、*C. difficile* 感染は当然であるが、その他の耐性菌や真菌の出現を未然に防ぐ意義があるのではないかと考える。

このイブニングシンポジウムでは、長崎大学 宮崎先生に呼吸器感染、広島大学の太毛先生には腹腔内感染症、兵庫医大の山本先生には尿路感染症に対する治療、特にグラム陰性菌感染症の治療について述べて頂き、実りある時間を過ごすことを期待したい。

1. 腹腔内感染症治療における抗菌薬選択

広島大学病院感染症科

太毛 宏喜

市中感染症としての急性胆嚢炎や消化管穿孔性腹膜炎では、外科的に感染症の原因病変の治療が行えることに加え、原因微生物の推測が比較的容易であることから治療薬選択に悩む場面は少ない。しかし消化器外科術後の縫合不全などでは、手術の際の予防抗菌薬や、ASTにコンサルテーションがあるまでに治療的抗菌薬を使用している事が多く、薬剤選択は容易でない。抗菌薬選択では、①どの部位の感染症か、②原因菌は何か、という二つの要素を確認することが求められる。ASTは腹腔内にばかり集中しがちな主治医とは異なる視点で、建艦内留置カテーテル、尿路など他の感染源がないかを診る必要があり、加えて複数の抗菌薬投与で修飾された原因微生物診断を行わなければならない。また栄養状態の評価、血糖管理、ソースコントロールの有無などは、治療開始の前提として確認を要する。近年注目されている diagnostic stewardship (DS) は、検査項目の選択、検体採取、容器、検査室までの検体管理、検査内容、結果のフィードバックなどに、全ての職種が関与して適切な原因菌診断を行うことで、抗菌薬選択につなげるという概念である。術後合併症のような複雑な病態では、複数の菌が検出されるため、治療対象の菌種の解釈が容易でない。また検体採取法次第では嫌気性菌が分離されない可能性も念頭に置く必要がある。このような際に DS の考え方が重要になる。また近年の腸内細菌科細菌の耐性化は腹腔内感染症治療に大きな影響を及ぼしている。過去 10 年間で急増した ESBL 産生菌は、カルバペネム系薬の多用につながった。CMZ や FMOX も病態によっては使用可能だが、高リスク症例ではカルバペネム系薬の選択に偏りがちである。タゾバクタム/セフトロザンは、ESBL 産生菌感染症に有効な薬剤として有用である。しかもカルバペネム系薬の課題の一つである、嫌気性菌を叩きすぎるといった観点からも望ましい。どのような場面で選択すべきか臨床データの蓄積が必要だが、治療の選択肢が少なかった ESBL 産生菌感染症治療において、重要な役割が期待される。

2. 尿路感染症治療戦略～JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019 を踏まえて～

兵庫医科大学泌尿器科学講座

山本 新吾

現代の感染症治療においては、①ESBL 産生菌等の耐性菌の増加、②新規抗菌薬開発の停滞、③抗菌薬の安定供給など、多くの課題が山積みであるが、尿路感染症においても例外ではない。また国としても AMR 対策アクションプランを掲げており、学会全体としても取り組んでいるところは周知の事実であるが、なかなか新規抗菌薬が開発されず、既存の抗菌薬も安定供給がままならない中で現状では、AMR 対策を推進していくうえで、耐性菌を意識した抗菌薬の適正使用は必ずしも容易ではない。このような環境の中、2019 年に JAID/JSC 感染症治療ガイドの改訂が行われたが、時を同じくして新規注射用セフェム系抗菌薬であるタゾバクタム/セフトロザンが承認・発売されている。本講演では、ESBL 産生菌を中心とした耐性菌の現状、ならびに JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019 における尿路感染症関連の改訂ポイント、そしてタゾバクタム/セフトロザンが本邦においてどのように期待されているか考察したい。本講演の内容が、皆様の尿路感染症治療の一助になれば幸いである。

3. 呼吸器感染症治療における新たなトピックス

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学

宮崎 泰可

呼吸器感染症は多岐に渡り、日常診療で最も多く遭遇する感染症の一つである。診断は、患者背景や病歴、症状、身体所見、画像検査、血液検査、微生物学的検査などの情報をを用いて総合的に行う必要がある。抗菌薬を適正に使用するためには、まず原因微生物を明らかにすることが重要である。しかし、特に免疫不全患者の院内肺炎では、低病原性菌や各種耐性菌が関与するケースも増え、重症化を招く宿主因子も多いことから、治療戦略は複雑化する。培養検査による菌種の同定と薬剤感受性が判明するまでには数日を要するため、実際は重症度と耐性菌リスク、喀痰グラム染色の結果などをもとにエンピリック治療を開始するケースが多い。一般に、耐性菌とは MRSA や緑膿菌、ESBL 産生腸内細菌等を指すが、耐性菌のリスク評価だけでは個別の耐性菌推定（抗菌薬選択）にはつながらない。また、感染の原因菌が単なる定着菌かの判断が困難な場合も少なくない。抗菌薬治療開始後は、臨床経過と培養・薬剤感受性結果に応じて escalation/de-escalation を行う。本セミナーでは、耐性菌による呼吸器感染症を中心に、薬剤特性を踏まえた抗菌薬選択のポイントを紹介する。

イブニングシンポジウム 4

「臨床的課題を基礎からサイエンスし解決策を探る」

—インフルエンザと続発性細菌性肺炎を例として—

東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学分野¹⁾、同 医学系研究科感染制御インテリジェンスネットワーク寄附講座²⁾、同 医学系研究科

感染分子病態解析学分野³⁾川上 和義¹⁾²⁾ 石井 誠³⁾

インフルエンザ感染により、しばしば細菌性肺炎を合併し重症化し致死的原因となるため、その病態の解明と対策は喫緊の課題である。本イブニングシンポジウムでは、各学会を代表する4名の先生方から講演をいただく。東北医科薬科大学の関先生からは臨床医の視点としてのご講演、そして仙台医療センターの西村先生からはウイルス学専門のお立場からのご講演、大阪大学の川端先生からはインフルエンザ後の続発性肺炎の主たる原因菌の1つである連鎖球菌の専門のお立場からのご講演、東北大学の佐藤先生からは宿主免疫からの検討のご講演をいただく予定である。講演後には総合討論を行う予定であり、「インフルエンザと続発性細菌性肺炎」という臨床的課題について、各領域の専門家とフロアとのディスカッションを通してその解決策を探る場になることを期待している。

1. インフルエンザと続発性肺炎への臨床的アプローチ

東北医科薬科大学医学部感染症学教室

関 雅文

インフルエンザは近年、高齢者を中心に重症化が認識され、毎年冬になると院内感染や施設内感染として報道されることも多くなった。一方で、2020年にオリンピックを控えるなど、海外からの渡航者や流通の増加も予想されるわが国では、H5N1やH7N9などの鳥インフルエンザの流入も強く懸念されるようになってきている。いずれにしても、インフルエンザはその強い感染力もさることながら、特に肺炎を合併した際の重篤な呼吸不全から、急激に死に至ることも多く、その対応は臨床の場でもますます急務となってきた。最も多くみられる肺炎としては、純型のウイルス肺炎ではなく、続発性に細菌感染が合併した際に見られる、いわゆるインフルエンザ関連細菌性肺炎が挙げられる。その病態としては、一般の細菌性肺炎同様、肺炎球菌を原因菌とした2次感染が最も多いが、黄色ブドウ球菌の重複感染による相乗の重症化も知られており、宿主側の反応も関与した一定の機序は明らかとなりつつある。しかしながら、ウイルスが有する病原因子や誘導される強力な免疫応答、細菌が有する病原因子と惹起される組織障害の機序、何よりも肺炎そのものが発症し、重症化する際の分子メカニズムがさらに特定され、今後治療への応用が待たれるところである。診断については、迅速診断キットが広く使われているが、その感度や特異度の見直しとともに、PCRをはじめとする遺伝子診断の一般化が待たれる。治療薬についても、新規Capエンドヌクレアーゼ阻害薬が登場し、強力な抗ウイルス力が明らかとなったが、出現する低感受性ウイルス株への対応も急がれる。ワクチンをはじめとする予防的対応についても、抗インフルエンザ薬の予防投与、環境整備やマスクの必要性の確認なども含めて、感染制御的なアプローチの標準化もさらに改善の余地があるかもしれない。ワクチンについては、肺炎球菌ワクチンとの併用なども含めた、さらなる進展が大いに期待されている。今

回は、特に感染症医師の立場から、インフルエンザと続発する肺炎による重症化の臨床的問題点へアプローチし、他学会のエキスパートによって蓄積されつつある基礎的知見への期待を中心にまとめた。

2. インフルエンザウイルス感染と細菌感染の関連付け

筑波大学医学医療系感染生物学

川口 敦史

演者が変更となりました。

3. インフルエンザウイルスとレンサ球菌による重感染機構

大阪大学大学院歯学研究科口腔細菌学教室

川端 重忠

インフルエンザによる大きな死因は、肺炎球菌や化膿レンサ球菌による細菌性肺炎の合併である。インフルエンザウイルス感染に続発する細菌性肺炎の発症には、ウイルス感染による細菌感染への宿主感受性の亢進が報告されてきた。しかしながら、重感染における病態形成機構は不明である。最初に細菌感染初期におけるA型インフルエンザウイルス(IAV)感染宿主と細菌間相互作用に着目し、小胞体局在シャペロンであるGlycoprotein 96(GP96)がIAV感染に伴い、ストレスタンパク質として肺胞上皮細胞表層に誘導されることを明らかにした。IAV感染細胞への肺炎球菌および化膿レンサ球菌の菌体付着量は、ウイルス非感染細胞と比較して有意に増加した。一方、GP96阻害剤の添加により非感染細胞への付着と同等レベルまで減少した。また、IAV感染細胞ではGP96のクライアント分子であるインテグリン α Vの宿主細胞表層での検出量が増加した。従って、二次的に感染する肺炎球菌や化膿レンサ球菌は、IAV感染により表在化したGP96およびGP96のシャペロン機能依存的に表層での発現量が増加したインテグリン α Vをレセプターとして宿主細胞に定着することが示唆された。IAV感染細胞においてGP96のみならず、細胞内システインプロテアーゼであるカルパインも細胞表層へ、特に細胞膜領域に強く誘導されることを見出した。GP96の下流シグナルカスケードにより誘導される細胞内カルシウム濃度の上昇は、カルパインの活性化を介して、細胞間接着を開裂させることが示唆された。また、IAV感染細胞では、非感染細胞と比較して、細胞間接着分子群のリプレッサーであるSnailの発現上昇と細胞間接着分子群の発現低下を認めた。実際、IAV感染細胞では、E-カドヘリンの染色性の低下および細胞間接着部位からの菌体の上皮バリア通過が認められた。さらに、IAV感染細胞におけるSnailの発現、細胞間接着分子の分解、および菌体の上皮バリア通過は、TGF- β 阻害剤の添加により抑制された。以上の知見より、インフルエンザウイルス感染による異所性のカルパイン発現およびSnailの転写誘導は宿主上皮のバリア機能を障害し、ウイルス感染気道上皮に定着した細菌の細胞間隙部位からの上皮バリア突破を亢進させることで重症肺炎が惹起されると推察した。

4. 肺炎球菌に対する免疫認識機序と肺炎の発症病態—新規ワクチン開発への展開を含めて

東北大学大学院医学系研究科感染制御インテリジェンスネットワーク寄附講座¹⁾, 同 医学系研究科感染分子病態解析学分野²⁾

佐藤 光¹⁾ 川上 和義¹⁾²⁾

我が国において肺炎は毎年死亡原因の上位にあり、特に高齢者における肺炎が問題視されている。肺炎球菌は厚い莢膜を有するグラム陽性双球菌であり、成人の市中肺炎において最も検出頻度の高い起炎菌であるばかりでなく、インフルエンザに関連した肺炎において検出される頻度も高い。ウイルスの先行感染によって、気道上皮細胞から IL-1 や TNF- α などの炎症性サイトカインが産生されると、気道上皮細胞上の肺炎球菌レセプターである Platelet-activating factor receptor (PAFR), polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) の発現が高まることが知られており、肺炎球菌がインフルエンザの続発性細菌性肺炎の起炎菌になりやすい原因のひとつと考えられている。

飛沫感染により上気道に侵入した肺炎球菌は、無症候性に鼻咽頭粘膜に定着し、誤嚥などにより下気道に吸引されることで肺炎を発症する。多量の肺炎球菌が肺胞に侵入すると、上皮細胞や肺胞マクロファージから産生される炎症性サイトカインやケモカインによって、感染局所に好中球が集積し炎症反応が惹起される。この状態が臨床的な肺炎に一致する。気道に侵入した肺炎球菌は、上皮細胞や肺胞マクロファージ上の pattern recognition receptors (PRRs) によって、病原微生物の持つ pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) が認識され、免疫応答が開始される。肺炎球菌の細胞壁成分である lipoteichoic acid (LTA) と lipoproteins は TLR2 に、pneumolysin は TLR4 に、そして菌由来の DNA は TLR9 によって認識される。また、莢膜には多くの多糖が含まれていることから、多糖を認識する C 型レクチン受容体 (C-type lectin receptors : CLR) の関与が示唆されてきた。我々のマウスモデルを用いた検討では、CLR の下流に存在するアダプター分子 CARD9 の欠損により、肺炎球菌感染後の肺での好中球の集積が低下することから、CLR が肺炎球菌の感染防御に重要であることを明らかにした。また、その上流にある CLR の 1 つである Dectin-2 が好中球による肺炎球菌の貪食に関与することも報告している。現在 Dectin-2 同様に CLR の一つである Mincle の関与について検討を行っている。

好中球による効率的な貪食には活性化された補体成分や抗体による菌のオプソニン化が重要である。しかし、肺炎球菌の持つ pneumococcal surface protein C (PspC), enolase などは補体の活性化を抑制し、好中球からの貪食に抵抗することが知られている。このような背景から、肺炎球菌の排除には抗体が重要な役割を担っており、ワクチンによる抗体誘導は肺炎球菌の予防に効果的である。現在我々は、肺炎球菌の pneumococcal surface protein A (PspA) を用いた次世代ワクチンの開発研究を進めている。

本講演では、免疫学的視点から肺炎球菌感染症について概説するとともに、免疫学的知見を応用した新規肺炎球菌ワクチン開発の可能性についても紹介したい。

イブニングシンポジウム 5

真菌感染症の発症病態と治療戦略における“新発見”

一病原性と宿主応答の狭間で—

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野¹⁾, 国立感染症研究所真菌部・ハンセン病研究センター²⁾

亀井 克彦¹⁾ 宮崎 義継²⁾

深在性真菌症は、医療の高度化や人口の高齢化にともない、患者数の増加や疾病の多様化、重篤化がみられるようになっており、一昔前とは異なる側面が顕在化している。このような状況の中、本シンポジウムでは、多様化し変貌する以下の 5 つの主要な真菌感染症についての最新の病態の理解、疫学、診断、治療戦略を議論すべく企画した。

1 アスペルギルス症。アスペルギルス症は慢性と侵襲性で病態も治療法も異なる、取り扱いの困難な疾病である。また、国内の真菌症死亡例では最も頻度が高いとされている重症感染症でもある。世界的なアゾール耐性の問題も指摘されている。

2 ムーコル症。アスペルギルス属より一般的には病原性が低いと推察されるムーコルは、臨床ではより治療が困難な感染症としてみられ、菌自体の病原性とは乖離した病態がみられる。もっとも診断治療が困難な真菌症の一つであり新しい抗真菌薬の開発も行われている。

3 カンジダ症。深在性真菌症として最も頻度が高いと考えられ、多くの基礎研究と臨床研究が行われ治療戦略もある程度確立しているが、*Candida auris* など新たな問題も出現している。

4 クリプトコックス症。免疫状態に関係なく発症し、市中感染症として国内では最も一般的な深在性真菌症である。世界規模でみると最も死亡者の多い真菌症と考えられており、HIV 感染者での免疫再構築症候群の制御の重要性が指摘されている。

5 ニューモシスチス肺炎。エイズ指標疾患として国内では現在最も頻度の高い疾病であると同時に、生物学的製剤や人工透析とも関連しており再び大きな真菌症の課題の一つとなっている。ヒト-ヒト感染によるアウトブレイクがおこる深在性真菌症としても重要である。

以上の疾病について、それぞれの演者の切り口から議論を行い疾病の理解を深めたい。

1. アスペルギルス症を中心に

東邦大学医学部病院病理学講座

栃木 直文

アスペルギルス症は多彩な臨床像と病理組織像を示す。とくに肺病変の形成においては、背景の状態や宿主の免疫機能により違った形態像をとる。典型例の提示とともに、鑑別として重要なムーコル症との関連についても言及する。

2. 感染症起因菌としてのムーコル

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

渡辺 哲, 亀井 克彦

ムーコル症の原因菌となるのはいわゆる接合菌門に属し、菌種は極めて多い。自然界に広く腐生性に存在し、感染は経気道、経皮、経消化管経路が想定されており、病態は多岐にわたる。ムーコル症の病原性に連関する臨床的な特徴として最も重要なものは、血管侵襲性とそれに伴う血栓形成、組織の梗塞・壊死といえる。ただし、ムーコルはアスペルギルスと異なり壁は薄く脆弱であり、それ自体で血管を貫通する力は弱いと考えられる。実際に病理像では血管壁を取り囲む平滑筋に沿って菌糸が屈曲・変形している像を認めることがある。発芽管を伸ばした胞子が血管内皮細胞の傷害を誘発するという報告があり、脆弱な菌体しか持たない本菌が何らかの機序で血管壁を貫き、血行性播種や血栓形成、組織壊死を惹起している可能性が考えられる。その他の病原性に連関する菌の性質としては成長速度が極めて速いこと、高温（ヒトの体温）でも成長が可能なのも挙げられる。またムーコルは鉄を高率に利用することができ、頻回の輸血などによる鉄過剰状態はムーコル症の高リスク因子となっている。以上、現在報告されている知見をいくつか述べたがムーコル自体が多数の菌種からなっていること、アスペルギルス症などのほかの真菌症と比較して症例数が少ないことなどから本症の発症病態についてはほとんど解明されていない。本シンポジウムではムーコル症の疫学を含め、感染症原因菌としてのムーコルの解説を試みてみたい。

3. *Candida albicans* 細胞壁多糖で誘導される川崎病血管炎マウスモデルの血管炎発症機序と治療戦略

東邦大学医療センター大橋病院病理診断科

大原関利章, 高橋 啓

川崎病は、血管炎症候群に含まれる小児の急性熱性疾患である。冠状動脈が最も高頻度に侵襲されるため小児の虚血性心疾患の最大の原因となり、患児の予後に大きな影響を及ぼす。病因は未だ不明であるが、従来から何らかの微生物の関与が疑われてきた。近年の蛋白および多糖の構造解析技術の進歩や次世代シーケンサーを用いた解析により微生物由来の病原体関連分子パターン（PAMPs）に対する自然免疫の関与が注目を集めている。

現在、川崎病血管炎モデルとして、カンジダの菌体抽出物や乳酸菌の菌体抽出物、NOD-1 リガンドである人工 PAMPs（FK565）を用いた3つのモデルが知られている。我々は長年、カンジダ菌体抽出物を用いた川崎病血管炎マウスモデルの病態解析や各種治療実験を行っている。本モデルはカンジダ感染症モデルとは異なり、カンジダ由来の PAMPs をマウスに投与することで血管炎を誘発するものである。本モデルは村田久雄博士によって1979年に発表されたものであるが、村田は川崎病罹患児糞便の定量培養にて *C. albicans* が優位に多く含まれること、患者血清中の抗カンジダ抗体価が優位に高いことに着目して本モデル

を開発した。カンジダ菌体抽出物の投与により川崎病と同様、冠状動脈をはじめとする全身の中型動脈や大動脈が高頻度に侵襲される。組織学的には好中球やマクロファージを主とする増殖性炎症の像を呈し、この点も川崎病血管炎に類似する。現在、*C. albicans* が川崎病の原因であることを支持するデータは乏しいが、本モデルは病変分布や組織像の類似性から川崎病血管炎モデルとして評価を受けている。

病態としては、(1)ヌードマウスや scid マウスでも血管炎を生じること、(2)菌体抽出物投与後の血清サイトカインの検討で Th1 型サイトカインや Th2 型サイトカインの変動が乏しいこと等から獲得免疫系よりも自然免疫系が血管炎発症に関与していると考えられる。菌体抽出物は *C. albicans* 細胞壁由来の α マンナンと β グルカン、蛋白からなる複合体であり、特に α マンナンが PAMPs として血管炎発症に重要な役割を果たしていると考えられてきた。我々は近年、 α マンナン受容体であるデクチン2の遺伝子欠損マウスは血管炎を発症しないことを明らかにし、本モデルの血管炎発症に自然免疫が重要な役割を果たしていることが再認識された。

川崎病の治療としては免疫グロブリン大量静注療法（IVIG 療法）が第一選択であり、その有効性は広く認められているが、約20%の患児がIVIG療法に対して不応である。不応例に対しては、IVIGの再投与やステロイド、抗TNF- α 製剤の投与がなされおり、欧米では近年、抗IL-1製剤の投与も試みられるようになってきている。しかし、病因や病態に基づくより有効な治療法の確立が期待されている。

本モデルは治療実験にも応用可能であり、川崎病血管炎と同様、ヒト免疫グロブリン製剤や抗TNF- α 製剤が血管炎抑制効果を発揮する。この他、IL-1受容体やケモカイン受容体2の遺伝子欠損マウスで血管炎発症率が低下すること、IL-10が血管炎抑制に作用することが報告されており、これらも治療標的あるいは治療薬となる可能性がある。また、カンジダ感染防御においてはデクチン2に α マンナンが結合するとSykやCARD9の活性化が生じ、TNF- α やIL-1 β が産生されることが知られている。本モデルの血管炎発症にもSykやCARD9の活性化が関与している可能性が推測され、我々はSyk阻害薬を用いた治療実験を試験的に開始した。

本講演では、本モデルの血管炎の病態や治療実験の成果について紹介したい。

（非学会員共同研究者：三浦典子；東京薬科大学、大野尚仁；東京薬科大学、鈴木和男；帝京大学）

4. クリプトコックス

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

泉川 公一¹⁾²⁾

クリプトコックス症は、真菌症においてユニークな感染症である。深在性真菌症は、日和見感染症として発症する

ため、本症も例にもれず、HIV 感染、ステロイド使用、糖尿病などのいわゆる細胞性免疫障害が感染の危険因子となるが、本症は健常者にも発症しうるところが特徴である。健常者が本当に健常であるか？遺伝子レベルで潜在的な感染リスクを抱えていないか？科学的な疑問は残るが、臨床的には本症がほかの真菌症と異なることが理解できる。世界的にみると、HIV 感染に伴う本症の中枢神経系感染が予後不良であることを反映して、統計上は、最も致死率の高い深在性真菌症として認識されている。HIV 感染症患者の少ない我が国においては、健常者における本症のエビデンスが多く、諸外国と異なった様相を呈しており、貴重なエビデンスを発信している。本症の病態解析は多方面から研究が進んでいる。健常者で診断される場合は、肺の結節陰影として肺がん健診などでみつかる場合が多く、病理学的に肉芽腫が形成されていることがほとんどである。一方で、免疫不全者に発症する際には、細胞性免疫障害により肉芽腫形成が不完全になる傾向があり、その免疫不全の程度に応じて多様な病態を示し、クリプトコックスの臓器親和性の高い中枢神経系の症状や播種性に進展することも多くなる。2019 年に、日本医真菌学会より「クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン 2019」が発刊された。本ガイドラインの作成にあたり、日本の診断、治療のエビデンスも多く収集し日本の医療事情にそったガイドを作成しよう心がけた。しかし、作成過程で、本症の診断、治療のエビデンスは、HIV 感染症をベースに得られた知見が多く、いわゆる非 HIV 領域におけるエビデンスが少ないことが再認識された。もとより、抗真菌薬の選択肢は少なく、治療のバリエーションも少ないなかで、抗真菌薬に依存しない新しい治療戦略の開発は急がれる。本シンポジウムでは、本症の発症病態と治療戦略について最新の知見を紹介しながら、今後の方向性を皆さんと一緒に考えてみたい。

5. ニューモシスティス肺炎（PCP）の感染病態

国立国際医療研究センター

岡 慎一

30 年前、まだエイズが死の病であった頃、その一番の死因は細胞性免疫不全に併発する *Pneumocystis jirovecii* (PJ) による PCP であり、PCP をどう診断・治療するかということが、一番の重要事項であった。我々は、PCR を用いた PJ の 5S rDNA sequence を検出する診断法を 1991 年に報告した。免疫不全者には ST 合剤による予防の有効である事がわかっていたが、PCR により喀痰中および患者周辺の環境からも PJ の DNA は検出され、エイズ患者同士の院内感染を危惧し、PCP 治療は個室管理としていた。ST 合剤の予防による効果が大きかったと思うが、エイズ患者での院内感染は無かった。

その後、遺伝子配列の解析からそれまで原虫と考えられていた PJ は、真菌に分類されることが報告され、細胞壁に β -1-3-glucan や mannose-rich な glycoprotein の多く含まれることがわかった。この知見をもとに、 β -1-3-glucan

が PCP の補助診断として極めて有効である事や、マンナン合成阻害剤が PCP の治療薬になり得ることなどを 1995 年、1996 年に報告してきた。1997 年以降は、HIV 感染症に対する有効な治療法が開発され、エイズ患者における PCP は激減した。

ところが、免疫抑制剤の進歩に伴い腎移植の予後が改善する中、2000 年以降ヨーロッパを中心に腎移植患者における PCP のアウトブレイクの報告が相次ぐようになった。国内においても 2004/2005 年に、ある腎移植センターの外来を中心として 33 例のアウトブレイクが発生した。このアウトブレイクは、全例に対する ST 合剤の予防投与で終息したが、予防投与を中断した数年後、2011 年と 2014 年に再びアウトブレイクが発生した。これらの経験から、1 回のアウトブレイクの収束には、全例に対する短期間の ST 合剤予防投与で良いが、アウトブレイク自体の予防には、生涯にわたる ST 合剤の予防投与が必要であるとの結論に達した。2015 年以降同病院での PCP アウトブレイクは発生していない。

30 年前、PCP は、小児期に感染し体内に潜んでいた PJ が、免疫不全により再活性化され発症する endogenous な日和見感染症と考えられていた。しかし、その考えは間違いであり、PJ は極めて感染性の強い病原体である事が明らかとなった。

イブニングシンポジウム 6

耐性菌シンポジウム：耐性と病原性を併せ持つ危険な進化的方向性

名古屋大学大学院医学系研究科¹⁾、国立感染症研究所²⁾

木村 幸司¹⁾ 大西 真²⁾

薬剤耐性微生物（AMR）の出現と拡散は、大きな社会問題となってきた。AMR の問題には、種々のものが含まれるが、その中でも特に、これまで比較的病原性が低いと考えられてきた菌種や莢膜型等で知られていた薬剤耐性が、これまでの薬剤耐性菌よりも高い病原性を有した菌種や莢膜型等で出現、拡散してきていることは、临床上重要な問題である。このような薬剤耐性菌の進化について、本シンポジウムでは、慶應義塾大学の生方公子先生には肺炎球菌について、鹿児島大学の西順一郎先生にはグラム陰性桿菌について、東邦大学の山口哲央先生には黄色ブドウ球菌について、国立感染症研究所の大西真先生には淋菌について、類縁菌種を含め、それぞれの菌種における薬剤耐性と病原性についてご講演いただき、耐性菌の進化について、理解を深める機会にしたいと考えている。

1. ゲノム解析の特徴からみえる肺炎球菌の進化

慶應義塾大学医学部感染症学教室

生方 公子

【病原因子としての莢膜】肺炎球菌結合型ワクチン（PCVs）導入以前には、小児における化膿性髄膜炎の主たる原因菌は b 型インフルエンザ菌（Hib）と肺炎球菌が最も留意すべき菌であった。しかし本菌は常在細菌の一面も有し、保

育園児の多くは無莢膜型インフルエンザ菌とともに本菌を鼻腔中に保菌している。一方、肺炎球菌は多くの病原因子を保持しているが、最外層の莢膜が最も重要である。97種が報告されているが、抗原性の違いから24のシングルタイプと、サブグループ（6型では6A, 6B, 6C, 6D, 6E）からなるタイプとで構成される。それぞれに対応する抗血清はStatens Serum Institute（デンマーク）から入手できる。莢膜多様化の本質は、「菌がヒト生体内に侵入するために菌側に備わったヒト免疫回避システム」であるが、ワクチン標的である莢膜型は、世界の膨大な疫学情報に基づいて選択されている。

【PBPs変異と耐性化】一方、本菌のβ-ラクタム系薬耐性化は、ペニシリン系薬を第一選択とする欧米から始まった。わが国では経口セフェム系薬の登場以降、欧米とはやや異なるタイプの耐性菌が出現してきた。β-ラクタム系薬耐性化の解析には細胞壁合成酵素のPBP-1A, -2B, -2X, -2Aをコードするそれぞれの遺伝子変異を解析、バイオアッセイによる感受性と併せて判定する。PBPのような質的变化に感受性は微妙であり、加えて本菌は自己融解酵素を産生するため、培養条件によって感受性結果が大きく変動するのである。

【肺炎球菌ゲノムの特徴とMLST解析】本菌のゲノムの特徴は、20～30kbと長い莢膜遺伝子群（cps）の両脇に*pbp1a*と*pbp2x*遺伝子が存在することにある。*pbp2b*遺伝子は、それらとは対局に位置している。このようなゲノムの特徴が莢膜遺伝子群の組み換え（capsular switching）と同時に、新たな莢膜型の耐性菌を出現させることに繋がっている。一方、ゲノムの相同性から菌の近似性を類推する方法としてMultiLocus Sequence typing（MLST）が実施され、当該菌の進化を類推することができる。肺炎球菌では14,000以上のSequence Type（ST）が解析サイトに登録され、7種のhousekeeping遺伝子にもおびただしい変異が挿入されていることも特徴である。

【新たに出現する耐性菌（gPRSP）】わが国でみられる新たなgPRSPの出現には3通りの成り立ちが考えられる。一つは、わが国では報告のない莢膜型のgPRSPの侵入である。その代表は米国由来の莢膜35B型のgPRSPである。2つ目は、莢膜遺伝子領域を挟む形で存在する*pbp1a*あるいは*pbp2x*遺伝子に生じた変異によるgPRSPである。例えば、Clonal Complex（CC）156の莢膜23A型菌ではgPISP（*pbp2x+2b*）の*pbp1a*に変異が生じた結果gPRSPへと進化している。CC3111の莢膜19A型ではgPISP（*pbp2x*）がgPISP（*pbp1a+2x*）となり、さらにgPRSP（*pbp1a+2x+2b*）へと進化してきている。常在細菌の一面を持つ本菌は抗菌薬に暴露される機会が多く、耐性菌が選択されやすいことを示している。もう一つは、莢膜遺伝子群と隣接する*pbp*遺伝子を含むDNA領域が大きく組み換えを起こすcapsular switchingである。莢膜3型菌に出現したgPRSPがこれに該当し、3型菌のgPISP（*pbp2x*）にgPRSPの莢膜23F型菌の23kbの莢膜-*pbp*遺伝子領域が

組み換えを起こして形成されている。

【肺炎球菌進化の特徴】市中型呼吸器感染症の原因菌の中で最も重篤化しやすい本菌は、ヒトの上気道の奥深くに棲息している細菌でもある。そして、ゲノム上の遺伝子を棲息環境の変化に巧みに適応させ、生き延びてきている環境順応性の高い菌なのである。

2. 黄色ブドウ球菌

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

山口 哲央

黄色ブドウ球菌は人間の皮膚と鼻腔の一般的な定着菌であり、我が国においては約20%の人が無症候性に保菌している。しかし、この細菌は皮膚常在菌であるにも関わらず、免疫能が正常な健常人にさえ、様々な種類の感染症を引き起こす。感染には様々な病原因子が関わり、とびひやブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群では表皮剥奪毒素が、トキシックショック症候群では毒素性ショック症候群毒素（toxic shock syndrome toxin-1：TSST-1）が食中毒ではエンテロトキシンが関与していることは良く知られている。また、近年では白血球溶解毒素（ロイコシジン）やα-ヘモリジンがホストの免疫能に影響することで病原性を発揮し、壊死性肺炎や菌血症などの重症感染症を引き起こしていることが明らかとなってきた。黄色ブドウ球菌は一旦血流に侵入すると、血漿を凝集させるコアグラーゼを産生するため、血流感染症や骨・関節感染症などの侵襲性感染症を引き起こすことも少なくない。黄色ブドウ球菌感染症は軽症の皮膚軟部組織感染症から重症の血流感染症まで病態が多様で、過去から現代においても変わらず対応が難しい感染症である。

また、黄色ブドウ球菌は多彩な薬剤耐性機序を併せ持つことも重要である。1940年代にペニシリンは黄色ブドウ球菌に対して強い抗菌活性を示したが、すぐにβラクタマーゼ産生黄色ブドウ球菌が出現した。メチシリンが導入されると1960年にはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin resistant *Staphylococcus aureus*：MRSA）が出現し、バンコマイシンが導入されるとバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌が出現した。これを進化と呼ぶのは語弊があるかもしれないが、黄色ブドウ球菌が様々な外的変化に適応する手段を多く持っていたことは確かである。リネゾリド、ダプトマイシンと新しい薬が開発されても耐性菌は必ず出現しており、抗菌薬の使い方は常に考え続ける必要がある。

更に近年MRSA感染症において健常人に感染する市中感染型MRSA（community-associated MRSA：CA-MRSA）が増えている。2000年代からアメリカを中心に病原性の高いCA-MRSAが増えていたが、我が国においてもCA-MRSAによる重症例が増えている。特に菌血症患者からの分離は増えており、数年前までは従来のMRSA（Hospital-associated MRSA：HA-MRSA）が菌血症の主要な起因菌であったが、現在ではCA-MRSAが主要な起因菌となっている施設も多い。病原性の高いCA-MRSA

クローンによる感染は時に急激に病態が悪化することもあり、注意が必要である。

基礎研究では血漿中において biofilm 形成能が増加する plasma-biofilm という概念は病態を反映しており今後の黄色ブドウ球菌感染症治療戦略に役立つ可能性がある。他にも細胞壁の合成・発育速度と薬剤耐性の関係や、壁タイコ酸 (wall teichoic acid) の新しい役割など様々な研究が報告されている。本セッションでは最新の知見も含め、黄色ブドウ球菌感染症の現状と問題点、今後の課題について検討したい。

3. グラム陰性桿菌

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科微生物学分野
西 順一郎

グラム陰性桿菌は、外膜を介した抗菌薬の取り込み阻害と排出ポンプ亢進を通じて多くの抗菌薬に獲得耐性を示しやすいが、最近ではプラスミド性の広域β-ラクタマーゼ遺伝子の獲得という進化を遂げている。薬剤耐性菌では fitness cost のためビルレンスは上昇しないという考えが基本であったが、現在では薬剤耐性遺伝子と病原遺伝子の発現はリンクしていることが明らかになっており、薬剤耐性と高いビルレンスを同時にもったグラム陰性桿菌が注目されている。また、ビルレンスのひとつであるバイオフィルム形成は、薬剤耐性遺伝子の菌株間や菌種間での水平伝播を大きく促進している。大腸菌では、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生株の増加が著しい。われわれは、小児下痢症由来大腸菌において、下痢原性大腸菌の一つである腸管凝集性大腸菌 (EAEC) と尿路病原性大腸菌 O25 : H4 : ST131 のハイブリッド株が ESBL CTX-M-14 遺伝子を獲得し出現したことを報告した (Imuta N. JCM 2016)。最近では、O111 や O127 の古典的 EAEC や腸管病原性大腸菌 (EPEC) の一部も CTX-M 遺伝子を獲得している。また、腸管出血性大腸菌でもプラスミド性 AmpC 型β-ラクタマーゼ CMY-2 産生株がわが国から報告されており、海外では CTX-M 産生株も報告されている。大腸菌による下痢症にはβ-ラクタム薬を使用することはないため ESBL 産生菌が臨床的に問題になることはないが、菌血症や髄膜炎の病原因子として知られている K1 莢膜を有する大腸菌も CTX-M 遺伝子を保有しつつある。われわれの検討では、ESBL 産生大腸菌の中で K1 大腸菌の占める割合は 12% であり、とくに 2011 年以降は新生児髄膜炎に多い O1/O18 の系統に CTX-M 陽性 K1 陽性株が出現しており、髄膜炎の治療には注意が必要である。実際に ESBL 産生大腸菌による髄膜炎もすでに報告されている。大腸菌では耐性遺伝子と病原遺伝子を同時に保有するプラスミドも報告されており、カルバペネマーゼ産生菌も含めて今後十分なサーベイランスが必要である。鹿児島大学病院では、2016 年から 18 年にかけて、カルバペネマーゼ IMP-1 産生多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* によるアウトブレイクがみられた。*A. baumannii* のカルバペネマーゼは、世界的には OXA 型が多くメタロβ-ラクタマーゼはまれであ

るが、わが国では散見されている。当院では、*A. pittii*, *A. ursingii* など non-baumannii アシネトバクテリウム属菌からも IMP-1 遺伝子陽性株がおもに環境から検出されており、これらがリザーバーになって、よりビルレンスの高い *A. baumannii* に IMP-1 遺伝子を保有するプラスミドが移行した可能性も考えられる。アシネトバクテリウム属菌や緑膿菌では、病原遺伝子と耐性遺伝子を同時に制御する転写因子が報告されており、環境由来菌を含めてカルバペネマーゼ産生菌の監視が重要である。その他にも、K1 型肺炎桿菌、サルモネラ属菌、コレラ菌などの高病原性のグラム陰性桿菌の中に、ESBL やカルバペネマーゼを産生する薬剤耐性菌が報告されており、「耐性と病原性を併せ持つ危険な進化の可能性」は現実のものとなりつつある。われわれヒトよりもはるかに長い歴史をもつ細菌の進化の方向性を制御するためには、これまでの抗菌薬療法だけでなく、病原細菌との共生も念頭に入れた戦略、たとえば病原・耐性遺伝子の転写因子の阻害、毒素や病原因子を標的としたワクチン、抗ビルレンス薬 (anti-virulence drugs) による病原性の制御など新たな戦略が求められている。

4. 淋菌—耐性進化のメカニズムと方向性

国立感染症研究所

大西 真

薬剤耐性の出現と拡散が国際的な大きな懸念事項となっている。淋菌感染症の治療はこれまでサルファ剤、ペニシリン、テトラサイクリン、スペクチノマイシン、キノロン剤、経口セファロスポリン (セフィキシム) が第一選択薬として推奨されてきた。しかし、現在ではこれらの薬剤に対する耐性淋菌が出現し、現状では利用できない状況である。アジスロマイシンも耐性株が出現し、その分離率が高まっていることから単剤での利用は推奨されない。現在、国内ではセフトリアキソン 1g 静注 単回投与が第一に推奨されている。スペクチノマイシンの利用も可能であるが、口腔内の淋菌には効果が認められていない。海外ではセフトリアキソンを筋注で投与するために用量に限りがある (250mg あるいは 500mg)。現在の淋菌のセフトリアキソン MIC の分布からは、このような比較的低用量のセフトリアキソン単剤治療は推奨されない。セフトリアキソンを筋注でしか利用できない場合では、セフトリアキソンと、アジスロマイシンあるいはテトラサイクリンとの併用療法を第一選択とする国が多い。なぜ、このように淋菌は薬剤耐性に関して進化し続けるのであろうか。他の病原細菌と同様、耐性遺伝子の獲得方法は、1) 薬剤の標的となる酵素遺伝子の点変異による耐性遺伝子化と、2) 耐性遺伝子を運ぶプラスミドの獲得による耐性遺伝子の水平伝播による。比較的淋菌の特有の耐性遺伝子の獲得方法は、近縁菌から耐性遺伝子 (あるいはその一部) を自然形質転換で獲得することである。現在問題となっているセフトリアキソン耐性に関しては、我々は自然形質転換による耐性型 PBP 2 遺伝子を *Neisseria cinerea* から獲得した可能性を示してきた。また、この異種間の自然形質転換により進化した

セフトリアキソン耐性淋菌が拡散することで淋菌のポピュレーション内で耐性遺伝子濃度が上がることになる。そして、ポピュレーション内で耐性遺伝子濃度が上昇することでサブポピュレーション間で耐性遺伝子が伝播し、拡散することになる。このようにして、耐性遺伝子の共有化によってポピュレーション内の耐性進化が進んでいくことを *in vitro* の実験データを用いて説明したい。また、淋菌の特性を理解した上で我々がどのような薬剤の使い方をすれば、何が起るのか、あるいは何が起らないのか、提示してみたいと思う。

イブニングシンポジウム7

最新のインフルエンザ治療を俯瞰する

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

石田 直

2018～2019年シーズンは、新しい抗インフルエンザ薬のバロキサビル マルボキシル（以下バロキサビル）が、市場にて広く使用された最初のシーズンであった。全国で550万人に投与されたと推定されている。バロキサビルは、ウイルス力価を早期に低下させ、臨床効果が高いことが知られている一方で、治験の段階から、バロキサビル投与後に高率にアミノ酸変異が出現し、感受性が低下することが認められていた。2018～2019年シーズンの投与例からも低感受性株が検出され、またバロキサビル未投与の患者からも検出されたことにより、ヒト-ヒト間の伝播の可能性が示唆されている。しかしながら、低感受性ウイルスが臨床経過に及ぼす影響やその伝播性についてはまだよくわかっておらず、さらなる臨床症例の解析が必要となる。また、ノイラミニダーゼ阻害薬についても高頻度ではないものの耐性株が検出されており、今後の動向には留意が必要である。冬季の代表的な感染症であったインフルエンザも、近年では沖縄にて夏季に流行がみられるなど、臨床像に変化が出てきている。

インフルエンザは、感染症の専門医のみならず、臨床医ならだれでも経験する common disease であり、また国民の関心も高い。そのためにかえって、マスメディアが不確実な情報を報道することにより、世論も医師も大きな影響を受けている。このシンポジウムの目的は、インフルエンザについての正しい知識を知っていただき、適切なインフルエンザ診療を考えていくことである。喜田先生からは、基礎の立場からインフルエンザウイルスの基礎知識と我が国のインフルエンザ対策の課題を、池松先生からは日本臨床内科医会の豊富な臨床例から各種の抗インフルエンザ薬の最新の耐性状況について、藤田先生からは我が国のインフルエンザ診療の現状について大局的な立場から、それぞれ解説いただく予定である。

このシンポジウムを通して、インフルエンザへの理解が深まり、適切な対策、治療の一助となることを願う。

1. インフルエンザ対策の確立に向けて

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター

喜田 宏

NHKをはじめメディアでは、「高病原性鳥インフルエンザウイルスが変異を起こしてヒトに感染、伝播し、新型インフルエンザの世界流行が起こるのは秒読み段階。日本では、64万人が死亡するであろう。」や、「この抗ウイルス薬はウイルスに耐性変異を起こすから危険だ。」等と、間違った報道が常態化している。これらの間違いは、メディアが専門家と認めた人々の発言が元となっている。無責任な専門家は間違いを訂正しない。このような誤解が共通認識として定着し、行政や国民の日常生活に影響を及ぼしている事実には強い危機感を覚える。今宵は、これらの誤解を正すとともに、インフルエンザ対策の要について述べたい。

インフルエンザは病名である。新型も旧型もない。ウイルスがニワトリに感染・伝播を繰り返す間にヒトに感染し易い変異ウイルスが選択される筈がない。過去4度のパンデミックインフルエンザを振り返れば、パンデミックウイルスは、人々に免疫がないので、瞬間に世界に感染が拡大する。すなわち伝播性は高い。しかし、個々の感染者に対する病原性は低い。伝播性と病原性の混同もまた混乱の元となっている。メディアに釣られて行政も「新型インフルエンザ等対策特別措置法」を制定施行し、これに基づく行動計画が策定されている。一見小さな不注意が大きな間違いの誘導に繋がったものと悔やまれる。

「変異」についても誤解が混乱を招いている。抗原変異あるいは薬剤耐性変異はウイルスが自発的に起こすものではない。多くの人、所謂専門家でさえも、抗体や抗ウイルス薬がウイルスに作用してそのウイルス個体に変異するものと誤解している。インフルエンザウイルスのRNAポリメラーゼには、DNAポリメラーゼと異なり、遺伝子複製時の読み間違いを修復する機能がない。したがって、ウイルス株は、優勢な野生ウイルスに加えて、多くの異なる変異ウイルスを含む集団である。その集団には、ウイルス構造タンパク質のアミノ酸配列が異なるウイルスが数千分の1程度含まれている。抗体、インヒビターや抗ウイルス薬が圧力となり、元々存在する特定の変異ウイルスが選択されるのである。抗体も薬剤も、ウイルスに結合して、ウイルスの感染性を中和する。抗体や抗ウイルス薬の存在下では、ウイルス構造タンパクの特定部位のアミノ酸が異なる変異ウイルスのみが増殖して優勢になる。抗体も薬剤も、優勢なウイルスの感染性を中和し、耐性ウイルスのみの増殖を許す選択圧である。

日本では、“新型”（パンデミックの誤訳）インフルエンザを季節性インフルエンザと区別して対策が執られているが、これも間違いである。季節性インフルエンザ対策の強化こそがパンデミックインフルエンザに備える要である。特に、免疫力価が高く、安全な季節性インフルエンザワクチンならびに新規メカニズムの抗ウイルス薬の開発と実用化は、喫緊の課題である。

世界基準のインフルエンザワクチンの開発と実用化を目指し、日本で季節性インフルエンザワクチンを製造してい

る4所・社ならびに熊本、長崎、北大、滋賀医大とメルボルン大および国立感染症研究所が加わり、産・学・官連携の全日本インフルエンザワクチン研究会を2015年に立ち上げた。プロトタイプ季節性インフルエンザワクチンを試製し、マウスとサルを用いた非臨床試験で期待を上回る良い成績が得られたので、現在、第IとII相の臨床試験を進めている。

インフルエンザ治療薬として新しく認可されたキャップエンドヌクレアーゼ阻害剤は耐性ウイルスを誘発するから危険だと問題視するむきがある。耐性ウイルスは、上に述べたように、もともとウイルス集団の中に含まれていて、薬剤存在下では、耐性ウイルスが優勢になる。したがって、耐性ウイルスが早期に検出されることは、その薬剤の、高い有効性（強い選択圧）と体内における効果が持続している証拠である。

2. 抗インフルエンザ薬への耐性状況

(株)リチェルカクリニカ¹⁾、日本臨床内科医会インフルエンザ研究班²⁾

池松 秀之¹⁾²⁾

日本では、抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ(NA)阻害薬を用いて発症48時間以内の早期よりインフルエンザの治療を行うことが一般的になっている。さらに、新しい抗インフルエンザ薬であるパロキサビル マルボキシル（以下、パロキサビル）が2018年3月より使用されるようになった。これらの薬剤に対する耐性ウイルス分離状況は、国立感染症研究所からホームページ上に公開されている。また、これとは別に、2010/11年から2017/18年シーズンでの、NA阻害薬の感受性の指標であるIC₅₀50値を測定した成績が報告されている。これらの成績では、オセルタミビル活性体のIC₅₀50値が標準株の100倍以上を示す株が、A(H1N1)pdm09が流行した2010/11年、2013/14年、2015/16、2018/19年シーズンに、分離されたA(H1N1)pdm09の1~4%にみられている。これらのA(H1N1)pdm09はウイルスのNA遺伝子分節にH275Y変異があり、ペラミビルに対するIC₅₀50値も上昇する。国立感染症研究所の報告では、これらのウイルスはペラミビル耐性ウイルスとされている。ラニナミビルとザナミビルにおいては、IC₅₀50値が標準株のIC₅₀50値の100倍以上を示す株は、世界から散発的に報告されているが、臨床的に問題となるような耐性ウイルスの出現は、A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、Bの全てでみられていない。オセルタミビルとペラミビルでも、A(H3N2)およびBでは臨床的に問題となるような耐性ウイルスの出現はみられていない。パロキサビルでは、その結合部位であるPAの38番目のアミノ酸に変異が生じ、感受性が低下すると考えられるPA/I38X変異株が出現することが指摘されている。第3相の健康成人(12~65歳)を対象とした試験と12歳未満の小児を対象とした試験で、それぞれ対象の9.7%と23.4%にPA/I38X変異株が検出されている。国立感染症研究所の報告では、2018~19年シーズンのパロキサビルの耐性ウ

イルスの率は、A/H1N1pdm09で1.5%、A/H3N2で9.4%、Bは0%とされている。日本臨床内科医会インフルエンザ研究班は、2018/19年シーズンに、パロキサビル投与後にウイルス分離されたウイルスのPA領域の解析を実施した。A/H1N1pdm09とA/H3N2が流行したが、パロキサビル投与後にウイルスが分離されたのはA/H3N2の8例のみで、その中の4例はPA/I38X変異株であった。PA/I38X変異株は投与3日目と4日目での検出が多かった。パロキサビルの投与から平熱(37.5℃未満)に復するまでの時間(解熱時間)の検討では、パロキサビル投与例の解熱時間はラニナミビルやオセルタミビルの解熱時間とほぼ同等で、PA/I38X変異株検出例の数は少ないが、2008/09年シーズンに流行したオセルタミビル耐性のA/H1N1(ソ連型)で観察された解熱時間の遷延した症例の増加のような現象はみられなかった。パロキサビルに関しては、現在、これまでの臨床試験における追加解析や、予防試験、ハイリスクでの試験、海外の小児での試験、PK試験、非臨床試験などが実施されており、それらの成績が今後次々と報告されることが予想される。それらの成績についても出来る限り紹介したい。

3. インフルエンザ診療の最近の動向

琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学
(第一内科)

藤田 次郎

インフルエンザは、主に冬期に流行する呼吸器ウイルス感染症であり、通常は数日~約1週間の経過で治癒に向かうことが一般的である。しかしながら高齢者や基礎疾患を持つハイリスク群がインフルエンザに罹患すると、肺炎、および心不全などの合併症により死に至ることもまれではない。2009年に経験したpandemic H1N1 2009（以下、pdmH1N1）によるアウトブレイクにおいて、同じウイルスが世界中に流行したものの、日本の死亡率が世界で最も低いことが示され、また妊婦に死亡例がなかったことも特筆すべきことであった。医療アクセスが極めて良好であり、かつインフルエンザウイルス感染症の早期診断、および早期治療が可能なわが国においては、全例に可能な限り早くすばやく抗インフルエンザ薬を投与することが重要である。またインフルエンザ重症化の要因として、糖尿病などの代謝性疾患、および肥満などが関与することが示された。その病態として、重症インフルエンザの病態に脂肪組織内に存在するマクロファージから放出される過剰なサイトカイン（サイトカインストーム）による機序が示唆されている。

2018年3月に新しい作用機序のパロキサビル マルボキシル（ゾフルーザ）が登場した。オセルタミビル（タミフル）、ザナミビル（リレンザ）、ラニナミビル（イナビル）、ペラミビル（ラピアクタ）などの従来薬は、細胞の中で増えたインフルエンザウイルスが細胞から外に出るプロセスを阻害するのが作用機序（ノイラミニダーゼ阻害薬）である。一方、パロキサビル マルボキシルはウイルスそのも

のが細胞の中で増えるのを抑制（キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害）するのが特徴である。経口薬のうち、オセルタミビルが1日2回、5日間の服用が必要なのに対し、バロキサビル マルボキシシルは錠剤を1回投与である。ただし体重10kg未満の小児は適応外である（現在、顆粒剤が発売準備中）。

小児を対象とした国内第3相臨床試験で、バロキサビル マルボキシシル投与患者のうち、投与前後に塩基配列解析が可能であった77例中18例（23.3%）でアミノ酸変異株が認められた。アミノ酸変異が認められたのは、全てA型インフルエンザ患者であった。また国際共同第3相臨床試験において、I38変異ウイルスが検出された患者では、バロキサビル マルボキシシル投与から4～5日目にかけて、ウイルス感染価の再上昇が認められている。すなわちバロキサビル マルボキシシル投与翌日に、急激に低下した感染値が、再び2から3前後（log10 TCID50/mL）まで上昇している。さらに小児において、変異ウイルスがヒト・ヒト感染した可能性も示唆されている。ただしI38変異ウイルスは、その増殖能が低下することが確認されている。このためアミノ酸変異ウイルスによる臨床への影響を明らかにするために、今後、臨床試験などを活用し、治療前の耐性ウイルスのサーベイランスを実施する必要がある。また重症インフルエンザ感染症に対して、作用機序の異なる抗インフルエンザ薬を併用する臨床試験も進行中である。その他の新しい話題として、オセルタミビルの投与が10歳代にも可能となった。これまでオセルタミビルの副作用の可能性が指摘されていた異常行動が、インフルエンザウイルス感染症そのものによることが示唆されたからである。

インフルエンザの流行時期にも変化を認めている。従来、沖縄県においては、一年中インフルエンザが流行することが報告されている。さらに近年、日本本島においても、4月から5月、あるいは9月にもインフルエンザの流行を認める傾向が示されつつあり、インフルエンザの流行パターンが変化しつつある。またインフルエンザAとインフルエンザBの流行時期についても詳細な検討がなされつつある。

アフタヌーンシンポジウム

抗菌薬適正使用の実践と評価～Global-PPS 抗菌薬の使用状況と耐性に関する国際調査の活用～

東北医科薬科大学医学部感染症学教室

賀来 満夫

優れた抗菌薬の登場にもかかわらず、MRSA や多剤耐性緑膿菌・多剤耐性アシネトバクター、ESBL 産生菌、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌などのさまざまな薬剤耐性菌によるアウトブレイクが多くの医療施設で報告され、世界的な問題となっている。このような状況を受け、世界保健機関 WHO では薬剤耐性菌に対する対応を最重要なミッションとして位置づけ、我が国においても2016年に「AMR対策」アクションプランが策定され、現在、さまざまな対策がとられつつある。

「AMR対策」アクションプランでは、①普及啓発・教育、②動向調査・監視、③感染予防・管理、④抗微生物剤の適正使用、⑤研究開発・創薬、⑥国際協力の6項目からなるとともに、達成すべき数値目標を掲げられ、我が国全体で積極的な「AMR対策」活動が実践されている。アクションプランの中の「動向・監視」は、さまざまな薬剤耐性菌の現状や抗菌薬の使用量などをサーベイランスしていくもので、抗菌薬使用と薬剤耐性菌の出現との関連を解析し、今後の的確な対策を考えていく上で重要な意義を持つものである。

本シンポジウムでは、「抗菌薬適正使用の実践と評価～Global-PPS 抗菌薬の使用状況と耐性に関する国際評価の活用～」をテーマとし、3名の演者に発表をお願いしている。

まず、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の具 芳明先生から、「サーベイランスから見えるもの～J-SIPHE と Global-PPS」と題したテーマで、J-SIPHE と Global-PPS によるサーベイランスの特徴や手法の違いをお話しいただくとともに、医療施設での両サーベイランスの使い分けや効果的な評価、介入・対策についてお話しいただくこととしている。また、がん・感染症センター 都立駒込病院の関谷紀貴先生には、「Global-PPS に参加するメリットと調査方法」と題したテーマで、Global-PPS の調査の実際や抗菌薬適正使用支援活動におけるメリットなどについてお話ししていただき、最後に沖縄県立中部病院の椎木創一先生から、「Global-PPS 調査結果と ABCDEF-HIT を活用した抗菌薬適正推進活動の実例」と題したテーマで、Global-PPS 調査結果とともに、沖縄県立病院で実践されている AST 活動についてお話ししていただくことにしている。

現在、Global-PPS は、世界共通のプロトコールによる入院患者における抗菌薬処方に関するサーベイランスで、世界各国で実施され、データが蓄積されつつある。本シンポジウムでは、我が国における Global-PPS のサーベイランスとしての位置づけやその活用の実際、意義などについて議論していきたいと考えている。

1. サーベイランスから見えるもの～J-SIPHE と Global PPS～

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

感染対策を進める上で、何がおきているのか情報を収集、分析、解釈して改善のために活用するプロセス、すなわちサーベイランスが重要であるのは言うまでもない。大切なのはサーベイランスを活用し、介入・対策につなげることである。情報を収集するところで満足してはならない（これを手段の目的化という）。

医療機関における感染症診療・感染対策を対象とした様々なサーベイランスが行われてきた。なかでも厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）の検査部門

は薬剤耐性のナショナルサーベイランスとして多くの医療機関が参加している。また、抗菌薬の使用量や手指衛生の遵守状況を集計している医療機関も多い。2019年1月に本稼働を開始した感染対策連携共通プラットフォーム（J-SIPHE）はそれらの情報を統一された形式で入力し、グラフなどわかりやすい形で閲覧できるウェブ上のプラットフォームである。

J-SIPHEは感染防止対策加算の枠組みに基づいて医療機関単位で参加するシステムとなっている。登録項目（大項目）として施設の基本情報の他に5項目が設定され、各医療機関はそれぞれの状況に応じて参加項目を選択できる。いくつかの項目は自動集計や取り込み機能を有しており、J-SIPHEに参加することによって集計の省力化を図ることが可能である。さらに、加算1、2の連携に基づいた病院グループ（基本グループ）を作ったり、加算の枠にとられない病院グループを作ったりすることで、同じ条件で医療施設間の比較を行うことが可能となる。このように、J-SIPHEによって各医療機関が集計の省力化を図るとともに、情報を分析しやすくなって効果的な対策につながることを期待される。

医療機関によってはマンパワーが不十分なために様々なサーベイランスに手を出しにくいかもしれない。しかし、そのような医療機関であっても現状を測定し、それに基づいて介入・対策を行うことが重要である。そのような状況で用いやすい比較的簡便なサーベイランスの手法としてPoint Prevalence Survey（PPS、点有病率調査）がある。PPSはある一時点における横断的調査であり、例えば調査日における抗菌薬処方割合、医療関連感染症の件数などを集計するものである。得られるデータは「その日」の状況だけであり、時間的な要素を含めた集計（例：患者・日あたり）はできないが、繰り返して行うことで対策の効果を測定することが可能である。

PPSのもう一つの特徴は、調査票を工夫することで質の評価を行えることである。例えば抗菌薬の選択が適切かどうかを評価する項目を加えることで、その日に用いられている抗菌薬のうちどのくらいの割合が適切な使用であるかを評価できる。これは通常の抗菌薬使用量サーベイランスにはない特長といえる。Global PPSはPPSのもつこれらの特徴を活かし、開発途上国を含めた世界各国で共通のサーベイランスを行おうというものである。感染症診療の質の評価が可能であること、共通のプロトコールに基づいて他の医療機関や他国の状況と比較できることなど、他のサーベイランスにない特徴をもっている。

J-SIPHEとGlobal PPSはいずれもより容易かつ共通の尺度でサーベイランスを行うことができるシステムである。それぞれの特徴を生かして使い分け、効果的な評価と介入・対策につなげていただきたい。

2. Global-PPS 調査結果と ABCDEF-HIT を活用した抗菌薬適正使用推進活動の実例

沖縄県立中部病院

抗菌薬適正使用が医療者に膾炙し始めたのはよいものの、「何が適正か」「適正の評価はどうするか」という根本的な点についての共通認識はまだ完成していないように思われる。単純に使用量を確認すればよい訳ではないのは自明であるが、抗菌薬使用例をすべて確認する作業は、いかに抗菌薬適正使用推進チーム（AST）が存在してもマンパワーが決定的に不足している。さらにセファゾリン（CEZ）のような感染症診療のキードラッグの供給制限も重なり、広域スペクトラム薬剤にだけ目を光らせるのではなく、CEZの代替薬にも薬剤選択の調整・フィードバックを行わないと、他薬剤にも欠品を生じる事態となっている。

しかし、そのような時であるほど、ASTの活動が一体どこに向かっており、どのぐらいの効果があるかを明らかにしなくてはならない。AST活動の理念と目的を確認し、限られた人員をどこに振り分けるか中～長期的に計画し、PDCAサイクルのためにチェックをしていく。そのための方策としてGlobal-PPSへの参加は具体的な方策として有意義であった。

Global-PPSでは自院の抗菌薬使用状況をすべて横断的に調査することにより、使用傾向を広域スペクトラム薬剤などに限らずに理解することができる。経年的に参加すれば、そのバランスの変化も明確になる。自院でのキーになる抗菌薬を明らかにし、対象感染症も明確になるので感染症診療の風景を詳細に知ることになる。このデータを元に、当院で偏重される傾向にあったアンピシリン・スルバクタムは、供給不足があったこともあり不必要使用がないか新たなターゲットとして介入し、適正使用を勧めることができた。また抗菌薬使用理由記載の有無を問う調査は、研修医の指導に力を入れる必要性を再確認することとなった。さらに2019年9月からは医療関連感染症の情報収拾ができるモジュールも提供されており、この結果も診療における有意義な情報となるであろう。

しかしGlobal-PPSにも限界がある。抗菌薬投与前の培養提出や投与日数の妥当性などは目星がつくが、薬剤選択や投与量が適正であるかについては言及できない。適正使用を進めるからにはこの点をチェック・介入したいところである。そのため当院ではASTが使用状況を評価する際に、カテゴリーを設けて後に評価できるシステムを実践している。ASTが介入したタイミング（1：抗菌薬使用初期、2：培養結果がある頃、3：そろそろ終了すべき時期、4：すでに終了）、感染症診療を抗菌薬使用の評価「ABCDEF-HIT」（A：適正、B：若干の修正必要、C：培養提出必要、D：デエスカレーション、E：エスカレーション（スペクトラム変更・拡張）、F：用量調整必要、I：使用目的カルテ記載不足、T：タイムアウト）、そして介入に対する臨床側の反応（0：変化なし、1：若干変化あり、2：提案通り）、という3つの要素を組み合わせている。散文的な介入コメントのデータだけでは介入ポイントや弱点は見えて

こないが、この方法により統計を出しやすくなり AST 活動の効果や力を注ぐべき点が明確になった。当院では当初より C 介入は少なく F 介入が多かったため、推奨される抗菌薬投与量をローカルファクターと合わせて医師に配布することにより、この点の介入は減少した。また AST 全体としてどの薬剤にどのような介入を行っているかが分かるので、マンパワーを注ぐ部分を確認して少ない人員を有効活用することにつなげることができた。

抗菌薬適正使用は目標ではないと常々考えている。あくまで、適正な感染症診療の結果として適正な抗菌薬が選択されるはずである。そのためには当たり前の問診や身体所見、必要な塗抹・培養検査の上に成り立つ診療を常に推し進めていく必要がある。自分たちの感染症診療そのものを評価し、どの場所に立っているのかを確認することが、抗菌薬使用混乱期の今こそ必要であろう。

3. Global-PPS に参加するメリットと調査方法

がん・感染症センター都立駒込病院

関谷 紀貴

Global-PPS は、欧州で行われた時点有病率調査 (Point Prevalence Survey : PPS) を背景に、世界共通のプロトコルで開始された入院患者における抗菌薬処方に関するサーベイランスである。初回の 2015 年は 53 か国 303 病院、2017 年は 51 か国 391 病院が参加しており、日本からも複数の医療機関が登録している。任意の調査日のみを対象としていること、ウェブベースで単純な入力項目となっていることから実施負担が比較的小さいことに加えて、他の大規模サーベイランスでは評価しにくい抗菌薬処方の質評価が可能であることが大きな特徴である。主な参加メリットは、質改善に向けた取組みの対象を特定しやすくなること (周術期抗菌薬使用、治療対象となる感染症とガイドライン遵守、治療適応の記載など)、取組みの目標設定がしやすくなること、取組みの効果を定期的に評価できることである。また、シンプルかつ標準化された手法であるため、医療機関の規模・場所を問わず参加出来ること (特に中小規模医療機関は負担が小さい)、加工されたフィードバック資料が速やかに得られること (国、大陸レベルとの比較データを含む)、自施設に限らず特定地域や背景が似た医療機関 (病院規模、専門病院など) における取組みの共有と効果測定にも利用可能であることから、マンパワーが限られた状況でも有効活用しやすいと言える。

調査方法は、任意の 1 日における全入院患者を対象に一度だけ情報収集を行い、病棟フォームと患者フォームをそれぞれ入力する。病棟フォームは調査の分母情報として利用され、対象日の午前 8 時時点における調査病棟の特徴 (病棟名、診療科、病床数など)、入院患者数を入力する。一方、患者フォームは調査の分子情報として利用され、年齢・体重・性別、抗菌薬名 (WHO の ATC 分類に準拠)、投与量・回数・経路、感染症診断名、適応症の種類、処方の質に関連する指標 (投与理由の記載有無、ガイドラインの遵守度、経験的・標的治療、バイオマーカーに基づく治療

か否か、特定の耐性菌を対象にしているか) を入力する。全てのデータはウェブ上で入力、確定、報告がなされ、完全に匿名化された状態でベルギーのアントワープ大学にあるデータベースで保管・保護されている。多くの医療機関では、参加にあたって倫理委員会の承認を必要とする。2018 年からは年 3 回までの調査実施 (1~4 月, 5~8 月, 9~12 月) が可能となり、2019 年後半からは新たなオプションとして医療関連感染症 (特に医療器具関連感染症) に焦点を当てた病棟・患者フォームの追加入力が可能となっている。

抗菌薬適正使用支援活動の重要な目的として、適切な感染症診療の普及が挙げられる。抗菌薬の使用量、薬剤耐性率という現段階で入手しやすくなっている指標に加え、対象となる感染症を含めた抗菌薬の使い方を評価することが可能な仕組みもまた必要である。一方、継続的な質評価を行うサーベイランスは多くの場合で労力を要することから、医療機関毎に差が出やすい取組みと言える。人的リソースが限られた医療機関を含めた持続可能な質評価を可能とする体制を目指すにあたり、Global-PPS はアクセスと評価が比較的容易なサーベイランスプラットフォームであり、より効果的な抗菌薬適正使用支援活動に寄与することが期待される。

イブニングシンポジウム 8 : レムデシビルの開発と臨床成績

1. レムデシビルの開発の経緯と特徴

東京大学医科学研究所

四柳 宏

2. レムデシビルの臨床成績

ギリアド・サイエンシズ株式会社

Tram Tran

シンポジウム 1

熱血感染症教育 “感染症教育は俺に任せろ”

富山大学大学院医学薬学研究部感染予防医学講座¹⁾、富山大学附属病院感染症科感染制御部²⁾、愛知医科大学病院感染症科感染制御部³⁾、埼玉医科大学総合医療センター⁴⁾

山本 善裕¹⁾ 山岸 由佳³⁾ 岡 秀昭⁴⁾

当学会では感染症専門医制度を立ち上げている。この制度は、感染症に関する臨床医学の健全な発展普及を促し、感染症の知識と実践に優れた医師を育成することにより、人類の健康と福祉に医療を通じて貢献することを目的としており、(1) 基本領域学会専門医 (認定医) に認定されている者、(2) 感染症の臨床修練を積んでいること (基本領域学会の研修年限を含めて感染症学の研修を 6 年以上行っている者で、上記 6 年の内、3 年間は本学会員として本会が指定した研修施設で、別に定めるカリキュラムに基づいて研修を行っていることを原則とする)、(3) 感染症の臨床に関して、筆頭者としての論文発表 1 篇、学会発表 2 篇、計 3 篇あること、(4) 審議会が施行する専門医のための認定試験に合格すること、の 4 つが条件となっている。専門

医を養成するためには感染症指導医の力添えが必須であるが、感染症指導医はバックグラウンドとなる診療科もさまざまであり、自身の診療の中専門医育成に尽力している。しかしながら、医療機関の規模や地域によっては経験できる症例に差があり、十分な人員や予算が確立されておらず苦勞している医療機関が多いのが現状である。本シンポジウムでは、沖縄県立中部病院の成田雅先生に「ともに学ぶ臨床感染症学 その広がり」と深み」、前橋赤十字病院の林俊誠先生に「一人感染症医が奔走した、はじめての熱血教育」、琉球大学医学部附属病院の原永修作先生に「呼吸器感染症を軸とした医学生・研修医に対する感染症教育」、三重大学の鈴木圭先生に「救急・集中治療領域での感染症医の役割：一番大変なところを引き受けます」というタイトルでそれぞれのご経験をお話頂く。後半では、感染症に興味を持っている若手医師を感染症専門医へと導く方法、若手医師へのリサーチマインドの重要性の伝え方、感染症専門医育成に関する感染症学会への要望などを議論し、本学会として感染症科医の育成のための具体策をディスカッションしたい。本シンポジウムが感染症科医を1人でも多く輩出できる契機になれば幸いである。

1. ともに学ぶ臨床感染症学その広がり」と深み

沖縄県立中部病院感染症内科

成田 雅

沖縄県立中部病院の感染症内科は、1976年に喜舎場朝和先生が米国から帰国後、細菌検査室と連携し、塗抹検査、血液培養を礎石とした臨床感染症学の実践の場として始まった。当初は指導医と研修医からなる「内科」診療であったが、1981年に「各専門科」に再編成された。この時コンサルテーションのみの診療には特化せず、入院患者の診療を通じて研修医を教育する「感染症グループ」となった。1993年に遠藤和郎先生がスタッフ医として合流、感染管理、職員健康管理、HIV診療などの分野まで広がった。沖縄県立中部病院の理念と使命である「患者中心主義、社会的貢献、チームワーク」に則れば、当院の専攻医（後期研修医）養成プログラムの目指すところは、沖縄県の離島や北部地区の中核病院にて機能する内科全体の知識と技量を備えた医師を育て上げることである。現在の感染症内科の存在意義も、地域や社会に根ざし、必要とされる医師の養成にあることは明白である。臨床感染症学とは何だろうか？ 初期臨床感染症学、後期臨床感染症学、特殊感染症学のスペクトラムは切れ目なく連続する（臨床感染症学 その広がり」と深みについての一考 週刊医学界新聞 第2630号）。初期臨床感染症学は、患者の生き様を意識した病歴と特異的な身体所見から得られるひとりの人間としての患者を捉え、各種検体の塗抹検査にまみれ、自分の患者が寒戦戦慄を呈したなら主治医自身も震えつつ直ちに血液培養を採取する「主治医感」「自己移入」を醸成していく過程である。後期臨床感染症学では多彩かつ複雑なコンサルテーション症例を介して経験を重ねる。訪問診療で得た新たな気づきを、日々の臨床でのdiscussionに還元する。

他人の評価を鵜呑みにせず、自らの目で確認することの大切さを認識した上で、抗菌薬の選択に最後まで逡巡を繰り返し悩む。治療方針が正しいかどうか、常にpeer reviewを行い忌憚なく修正を加える。経験の多寡、指向性を問わず、目の前にいる研修医をきちんと育てる。感染症を希望する研修医が現れたときは、さらに有能な刺客のように育てていく。感染症医となる医師の独り立ちを助け、持続的に支援し、その過程で指導医も共に成長する。決して専門領域に留まる特殊感染症学の専門医の養成ではなく、臨床感染症学の基礎を踏まえた、広がり」と深みを持った感染症医を養成すること。それが当科の使命である。

2. 一人感染症医が奔走した、はじめての熱血教育

前橋赤十字病院感染症内科

林 俊誠

多剤耐性菌感染症、輸入感染症など専門的知識・技術を必要とする感染性疾患の増加により、感染症専門医（以下、専門医）が活躍できる場は広がっている。しかしその広がりに対応できるほど専門医は増加していない。専門医の所在も均一とは言えず、少数の専門医が奮闘している地域や施設が稀ではない。私は2015年に県内初・県内唯一の感染症内科を一人で立ち上げた。一人感染症医として、どのように感染症診療の原則を教育普及するかというミッションを、パッションを込めて行った。

まず行ったのは研修医と医療スタッフの教育であった。臨床検査技師の協力を得た月2回のMicrobiology Roundを含んだ研修医主体の症例検討会、「レジデントのための感染症診療マニュアルを1年間で読み切る」抄読会、感染症内科選択研修、微生物検査技師として働く1週間研修など様々な取り組みを行った。これらは研修医以外にも参加可能であり、興味のある他科の後期研修医が参加した。教育結果は極めて効果的であった。たった2年後には彼らが感染症診療に明るい指導医となるので、専門医が一人だけでも院内全体の感染症診療が変わり始めるのは必然であった。

同時並行して、医師以外、そして院外を対象とした教育活動も開始した。院内職員研修や、地域保健所と協働で老人保健施設に向けた講演会を繰り返し行い、高校生にHIVに関する最新の知識を伝え、市民講座ではニュースで話題の感染症について分かりやすく解説した。また特定非営利活動法人EBIC研究会（イービックけんきゅうかい）の副理事長として、抗菌薬感受性試験結果の臨床的な読み方に関するセミナーやグラム染色実技講習会を行った。この活動は2018年度「薬剤耐性（AMR）対策普及啓発活動表彰」の厚生労働大臣賞につながった。

全てははじめての取り組みであったが、ミッションとパッションが明確であれば、あとはアクションするだけで結果が得られた。しかしいつまでも一人感染症医のままで限界がある。今後のミッションは「パッションにあふれた次世代の感染症専門医の育成」とし、熱血教育を続けていきたい。

3. 呼吸器感染症を軸とした医学生・研修医に対する感染症教育

琉球大学医学部附属病院総合臨床研修・教育センター

原永 修作

感染症教育においても他の分野と同様、学習者に対して「What to teach/何を教えるか」「How to teach/どのようにおしえるか」が重要となる。Needsや意図の不明確な教育は、学習者を飽きさせ、教育者の疲労させることになるため、学習者の準備段階（Readiness）を把握した上で、明確化した目的にあった適切な教育法を選択する必要がある。感染症教育における学習者は大きく2つに分けられる。感染症に「興味がある」か「興味がない」かである。興味を持つ学習者に対してはそれを更に高め、感染症専門医を目指せるようにサポートする一方で、興味のない学習者に対しては、感染症に関する知識・能力の必要性を実感させたうえで課題になろう。そのためには、講義、ケースカンファレンス、卒前臨床実習、卒後研修、専攻医研修など様々な教育機会、場面にあった教育法を選択する必要があると考えている。演者は大学病院において呼吸器を基礎として感染症診療や教育に携わっているが、臨床情報（Clinical）、画像所見（Radiological）、微生物学的所見（Microbiological）、病理像（Pathological）に加え、時間経過（Time course）を加えたに重点を置き、CRMP-Tという略語をkeyとして、検査結果に依存することなく、多角的な視点で感染症を考え診療にあたることを意識させている。教育においては、知識、思考過程の言語化・視覚化も重要である。レクチャーやカンファレンスにおいてはProblem list、鑑別、画像所見、検査などをA4用紙やミニホワイトボードに表記してもらうことで、知識や経験レベルの異なる複数の学習者の理解度を把握し、教育を進めるよう努めている。また、卒前実習や卒後研修では感染症症例を的を射たプレゼンテーションが行えるよう指導を行っている。講演では、このような教育手法を事例を交えて紹介させていただく予定である。大学病院で感染症を教育する一つのモデルとして参考になれば幸いである。

4. 救急・集中治療領域での感染症医の役割：一番大変なところを引き受けます

三重大学医学部附属病院救命救急・総合集中治療センター¹⁾、同 感染症内科²⁾、三重大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学³⁾

鈴木 圭¹⁾²⁾³⁾

敗血症は感染症を引き金として発症する全身性炎症反応症候群であり、集中治療室での死因の第1位の病態として知られる。実際に、敗血症患者は集中治療の適応となる場合が多い。近年では、2004年に米国集中治療学会がSurviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG)を公表して以来、敗血症は集中治療管理が必要な疾患との認知が広がり、机上では標準的な敗血症治療が展開できる準備が整いつつある。しかし現実を目を向けると、本邦では集中治療医は依

然として不足しており、そもそも地域においては集中治療室の整備さえ十分とはいえない。さらに、本邦では感染症診療を専門としている集中治療医は極めて少なく、ハード面、ソフト面ともにガイドラインが掲げる理想にはとても追いついていないという現状がある。

つぎに、本邦における敗血症そのものの臨床像からみえる問題点に焦点を当ててみたい。最近、本邦でも敗血症レジストリ研究が全国規模でようやく開始されたが、これも主として集中治療専門施設でのデータを集積したものであり、真の実臨床を反映しているとは言えないのかも知れない。敗血症は程度の差こそあれ突然発症するものであり、ハード面、ソフト面ともに充実している大規模病院にのみ患者が受診・搬送されるわけではない。むしろ、プライマリケアや地域の救急を担っている中・小規模病院がその多くの初療を担当している。これらの病院では、敗血症の診断は行えてもこれに続く集中治療が十分に提供できていないことが容易に予測される。

では、どうすれば敗血症を中心とした重症感染症治療の質を向上させることができるのであろうか。重症感染症治療の質向上に関連する因子として、大きく2つの原因があると考えている。ひとつ目は敗血症に対する知識不足や経験不足など医療者個人の問題、ふたつ目はどんどん進化する敗血症診療に一部の高次医療機関を除いてハード面、ソフト面ともに追いつけないという問題である。敗血症診療の質を向上させるためには、敗血症診療が均てん化されねばならない。他領域に焦点を当ててみると、たとえば循環器領域などでは、2000年以降心肺蘇生や緊急心血管治療の国際的ガイドラインの整備が進み、地域による差異はかなり少なくなってきた。この理由はガイドラインの整備だけではなく心肺蘇生の講習会などの堅牢な教育システムによる医療者の啓発のみならず、緊急心血管治療を行える地域のネットワークが充実してきたからだといえる。

従って、敗血症診療の質向上のためには、グローバルな視点にたったガイドラインだけではなく、地域での問題点を明らかとし、1) 地域に根付いた感染症教育システムを構築し、さらに、2) 地域の現状に即した敗血症診療体制の樹立、が急務であるといえる。今回のシンポジウムでは、これまでに我々が構築してきた、地域における敗血症診療の質向上のための教育ツールの一部を紹介するとともに、当方における敗血症を中心とした診療体制からみてきた新たな希望についても紹介したい。これは、感染症に限ったことではないが「24時間365日、一番大変なところを引き受けます」といえる仲間が少しずつ増えてきていることである。感染症専門医がイニシアチブをとる救急・集中治療室は多くはない。救急・集中治療領域の感染症はダイナミックに循環動態が動き、感染に続発するような種々の合併症への対応、腎代替療法や人工呼吸はもちろんのこと、人工心肺の管理から、種々のデバイスの管理、術者としての外科手術やチーム医療としての周術期管理まで、スピード感と緊張感が要求される一方で、達成感も大きい「中毒

性」の高い一分野である。ともにこの分野を楽しめるような「究極のジェネラリスト」を目指す医師を、これからも育成していきたい。

シンポジウム 2

感染症データベース研究の実践—解析手法から応用・注意点まで—

京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学¹⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学²⁾

長尾 美紀¹⁾ 高園 貴弘²⁾

米国のデータベース研究は1990年代から始まっていたが、わが国においてもこの10年で、様々データベース研究が実施されるようになってきた。医療ビッグデータを解析するデータベース研究では、小規模な観察研究や、臨床試験・治験のデータでは得られないような膨大なリアルワールドの診療データを比較的低コストに実施できるという魅力がある。しかし、その一方で、データ解析を行う上での注意点も存在するであろう。本シンポジウムでは感染症領域におけるDPCデータベース、レセプトデータベース、細菌ゲノム・耐性遺伝子データベースなどのそれぞれのスペシャリストの先生方に、その解析手法から応用・注意点まで、ご紹介いただきたい。

1. 感染症領域における大規模DPCデータベースを用いた臨床研究の実践

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

田代 将人¹⁾²⁾

臨床研究への応用が積極的に進められている医療ビッグデータの1つがDPC (Diagnosis Procedure Combination) データベースである。DPCとは診断群分類システムを指し、診療報酬の包括支払制度とリンクされ、多くの大規模/中規模病院で採用されているシステムである。DPCデータは全国統一フォーマットで記述される患者臨床情報と診療行為 (レセプトデータ) のデータセットで、全ての入院患者を対象としているため、全国のDPC病院 (平成30年度で1,730病院) の全患者という膨大な患者データを対象に多種多様な疾患を解析することが理論的に可能である。ただし、全てのDPCデータを収集している厚生労働省は収集データを研究利用できる形で公開していない。そこで、いくつかの組織が独自にDPC病院からDPCデータを収集し研究利用が可能なDPCデータベースを構築している。我々は厚生労働省から資金提供を受けているDPC調査研究班の研究協力者として、感染症領域における臨床研究を進めている。DPC調査研究班は全国の1,000施設を上回るDPC病院から個別に同意を得た上でDPCデータを収集し研究に利用している。このDPCデータベースはDPC病院の50%以上をカバーし、施設特性に偏りなく日本全体の解析が可能である。本シンポジウムでは我々が行っている研究成果を紹介しながら、大規模DPCデータベースを利用した臨床研究の利点および今後の発展について考えてみたい。大規模DPCデータベースでは稀少な患

者を集めることができる利点がある。例えば、我々は頻度が少ない非高齢成人における市中肺炎の疫学的解析を実施し、その死亡予測因子を検討した。DPCデータでは病名が主傷病名、入院契機傷病名、医療資源最傷病名、入院時併存症名、入院後発症疾患名に別れており、本研究では入院契機傷病名にICD-10コードでJ10-J18 (肺炎) およびJ69 (誤嚥性肺炎) が登録された患者を解析対象とした。解析には、性別、年齢、BMI、喫煙歴、併存疾患、入院時の生活自立度、肺炎重症度 (A-DROP)、肺炎種別、病院病床数、自宅から病院までの距離、週末、休日入院の有無、退院時生存の有無を用いた。解析対象は49,370例で、30日後死亡数は732例 (1.5%) であった。死亡予測因子として、食事の自立、悪性腫瘍、意識障害、血圧低下、40歳以上の5つの変数を選択すると、A-DROPよりも正確に死亡を予測できることを見出した。 (BMC Pulm Med. 16: 39, 2016.)。抗菌薬や補助的治療の効果を検討する臨床研究の実施も可能である。例えば、我々はマクロライド耐性マイコプラズマ感染症流行期の成人マイコプラズマ肺炎入院患者における初期抗菌薬の有効性の比較検討を行った。602病院より1,650患者を解析対象とし、マクロライド群は508名、キノロン群は569名、テトラサイクリン群は573名であった。3群間で入院期間や30日死亡率に差を認めなかった。Propensity score matching法で患者背景を統一したキノロン群とテトラサイクリン群487ペアでは入院期間や死亡率の差を認めなかった (Clin Infect Dis. 65: 1837~1842, 2017)。さらに、マイコプラズマ肺炎に対する補助的ステロイド療法の効果を検証し、630病院の2,228人の患者をステロイド無使用群 (n=1,829)、低用量ステロイド併用群 (n=267)、および高用量ステロイド併用群 (n=132) の3群に分けて30日後死亡率や入院期間を比較すると、ステロイド併用群は無使用群と比較して改善効果は得られていなかった (BMC Pulm Med. 17: 219, 2017.)。通常の多施設共同研究では実施不可能な臨床研究を実現できる点が、大規模DPCデータベースを用いた臨床研究の最大の利点である。DPCデータの共通フォーマットは細かい点を除いて10年以上変わっておらず現在も累積し続けているため、今後は長期間に渡る変化の解析も可能となっていく。アイデア次第でリアルワールドに埋もれている様々な真実を掘り出せる点は大きな魅力であり、感染症領域においても大規模DPCデータベースを利用した臨床研究の発展を願ってやまない。

2. 種々のデータベースを用いて抗菌薬の使用をどう明らかにしたのか

京都薬科大学臨床薬剤疫学分野

村木 優一

抗菌薬耐性菌の増加は、公衆衛生上の世界的な問題となっており、世界各国で国家行動計画が策定されている。そのようななか、我が国においても2016年春に薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランが公表された。AMR対策アクションプランは5年計画であり、6つの目標が掲げら

れている。その目標の1つに「動向調査・監視」が掲げられ、抗菌薬の使用動向を継続的に把握することが、一連のAMR対策を行うなかで耐性菌の発生動向と併せて求められている。

抗菌薬の使用動向を把握するために用いる指標には、元となる情報源に何を利用するかで意味合いが異なる。抗菌薬だけでなく、医薬品の使用状況を把握するための情報源には、販売量、電子カルテ情報、払い出し情報、保険請求情報など様々な種類が存在する。一方、これらの情報源から何を抽出し、どのように集計するのかで見え方が異なる。抽出する項目には、使用された医薬品の本数と規格を乗じて得られる力価が最も平易であり、それ以外にも投与された情報であれば、日数や患者数などを用いることができる。そして、それらを使用された患者数・日や患者数で除し、100や1,000を乗ずることで補正することで他との比較が可能となる。こうした抗菌薬の使用状況の把握において重要なことは、一定期間のある範囲に対して求めた各指標は、抗菌薬使用の適切性を評価するのではなく、抗菌薬による選択圧の状況を評価するのに用いられることである。抗菌薬使用の適切性を評価するのであれば、各感染症を発症した患者に対して実施された治療内容を評価しなければならないため、用いる情報源にはそれぞれ限界やバイアスがあることを理解し、取り扱う必要がある。

これまでに著者らは、時代の流れに応じて利用できる情報を用いながら抗菌薬の使用状況を明らかにしてきた。その明らかにした結果は、他施設や地域間、他国との比較を可能とした。一方、利用者に対するこれらの結果の限界やバイアスへの理解や質を評価できる新たな調査手法の確立など課題も多い。本シンポジウムでは、これまで行ってきた抗菌薬の使用動向を把握する手法や注意点、今後の課題などについて論じたい。

3. 細菌ゲノム・耐性遺伝子データベースを用いたバイオインフォマティクスの課題

京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

松村 康史

【全ゲノム解析】近年の性能向上とコストダウンにより、細菌の全ゲノムシーケンス（WGS）が容易となり、特に研究レベルではその利用が急速に進んでいる。次世代シーケンサーを用いて断片化された塩基配列を得る過程は各社により標準化されているが、得られたデータを処理するバイオインフォマティクスと呼ばれる過程には課題が多い。

【データベースを用いた耐性遺伝子検出の課題】WGSを用いた薬剤耐性遺伝子の検出において現在主流となっているのは、生成したドラフトゲノムに対して、耐性遺伝子データベースに登録されている塩基配列と相同性の高いものをBLAST等により検索する方法である。このデータ解析のプロセスは、複数のプログラム、データベース、それらをまとめるパイプライン等から成り、多種多彩かつ複雑である。

解析手法としては、シーケンサーからの生データの品質確認、ドラフトゲノムの品質確認（エラー訂正）、検索プログラムのパラメーター設定などが重要である。データベース検索の際には、塩基配列の相同性と対象となる遺伝子のカバー率それぞれのカットオフ値の設定が必要となる。また、塩基配列ベースで検索する際、異なる塩基だが同じアミノ酸をコードし同じ遺伝子とみなす必要がある場合、逆に同じアミノ酸でも異なった遺伝子とみなされる場合、複数コピー存在しそれらに変異がある場合、正しい処理がなされていないことがある。

現在利用可能なデータベースは3つあり、3,000程度の耐性遺伝子が登録されている。全て個々の研究者がメンテナンスしており、その正確性に保証はなく、登録されている耐性遺伝子の種類も異なっている。用いるデータベースによって目的の耐性遺伝子が未登録、あるいは誤登録されている場合も散見される。

各プログラムやデータベースには異なるバージョンが存在し、またプログラムは多くの実行パラメータがあり、これらが一つでも異なれば、得られる結果も異なる可能性がある。さらに現時点では、解析手法の標準化、国際的な標準データベース、データの妥当性を保証する基準などの全てが存在していない。バイオインフォマティクスとその限界を十分に理解し、正しく扱うことができるスキルをもった人的資源も不足している。

【今後の展望】適切な処理法・品質管理基準の作成と普及が急務と考えられる。シーケンスデータの品質確認、一定の基準を満たす結果が得られるプログラム（パイプライン）の使用、全ての耐性遺伝子（変異）が登録され管理されたデータベースを確立すること等が必要とされている。

4. レセプトデータベースを用いた感染症疫学研究の実際

自治医科大学附属病院総合診療内科¹⁾、東京大学大学院医学系研究科²⁾、自治医科大学附属病院感染症科³⁾

橋本 英樹¹⁾²⁾ 畠山 修司¹⁾³⁾

近年、大規模データベースを用いた臨床疫学研究が我が国でも盛んに行われるようになっており、そのデータベースの一つにレセプトデータベースがある。医療機関から保険者に対して発行されるレセプト（診療報酬明細書）を、個人情報情報を匿名化した上でデータベース化し、研究目的に二次利用したものである。

レセプトデータベースを用いた研究は、ランダム化比較試験と比べて研究の質が低い一方で、我が国の日常臨床をそのまま観察可能であるという利点がある。特に、我が国では2011年度よりレセプトの電子化が原則義務化され、ほぼ全て（2015年5月時点で全体の98.6%）が電子レセプトであるという特徴がある。国民皆保険制度により原則として全ての国民が公的医療保険の被保険者であるため、レセプトデータベースの悉皆性は高い。特に厚生労働省が管

轄するレセプト情報・特定健診等情報データベース（National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan；NDB）では日本のほぼ全ての診療報酬請求内容を観察・解析することができる。また、既存のデータベースの二次利用であるため、ランダム化比較試験で実施困難な研究を低コストで施行可能であるという利点もある。我々は、このようなデータベースを用い、外来経口抗菌薬の処方動向やインフルエンザの疾病負荷などについて、網羅的な解析研究を行っている。

実際にレセプトデータベースを用いた研究を行うためには、まずデータベース自体の構造や特徴をよく理解しておく必要がある。本来研究目的のデータベースではないため、研究目的に応じて必要項目を十分に吟味してからデータの取得を行う（データの取得に際してもいくつかの障壁がある）。また、レセプトデータならではの限界があるため、それを熟知した解析・結果の解釈が求められる。具体的には、1）傷病名の正確性は担保されない（詳細な臨床情報は不明、治療しているはずの病名がレセプト上では傷病名として残り続けている可能性、など）2）未測定の交絡因子がある（傷病名として記載されていない基礎疾患や重症度情報などは不明）3）データの欠損が多い項目がある（NDBにおける診療科や転帰の情報など）、4）生活保護受給者や公費優先公費医療のレセプトが含まれない、などが挙げられる。このような問題に対処すべく、過去の研究では研究デザインや統計手法について様々な工夫がなされている。

レセプトデータベースはリアルワールドデータを用いた臨床疫学研究の優れた情報源となることが期待されるが、注意しないと誤った解釈につながる可能性もある。レセプトデータの限界は諸外国の診療報酬請求データベースでも共通した問題であり、その内容に習熟しておくことは、レセプトデータベースを用いた研究を行う予定の方にはもちろんのこと、その予定のない方々にとっても、診療報酬請求データベースを用いた臨床研究の解釈において有用と考えられる。本講演ではレセプトデータベース研究を用いた研究の実践について、事例を紹介しつつ解説する。

シンポジウム 3

新規抗感染症薬の PK/PD

日本大学薬学部薬剤師教育センター¹⁾、佐賀大学医学部附属病院感染制御部²⁾

辻 泰弘¹⁾ 浦上 宗治²⁾

日本では2016年に「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」が策定され、6つの分野で集中的な取り組みが始まっている。研究開発・創薬は重点項目のひとつであり、薬剤耐性の研究や、薬剤耐性微生物に対する予防・診断・治療手段を確保するための研究開発が推進されている。今や新規抗感染症薬の最新情報は基礎研究者のみならず、臨床の最前線で抗菌薬適正使用を実践している抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial stewardship team：AST）の一員にとっても重要性は増している。抗菌薬使用量を減らして薬剤耐性菌の出現を抑制することを、守りのAMR

対策とすれば、新規薬剤を駆使して既存の薬剤で成し得なかった新しい抗菌化学療法を実践することは、攻めのAMR対策と言える。PK/PDは攻めのAMRには欠かせない中心的な要素である。今回、抗感染症薬のPK/PD解析で実績を有するエキスパートの先生方にご登壇いただき、本邦での使用経験に乏しい抗感染症薬のPK/PDについて最新の知見を解説いただく。

2019年1月に承認されたばかりのタゾバクタム/セフトロザンについては愛知医科大学の萩原真生先生に解説いただく。同薬剤はAMRの中でも最も問題となっている多剤耐性のグラム陰性桿菌に抗菌活性を有するとされており、即戦力としての期待が大きい薬剤である。日本人におけるPK/PD解析の結果や組織移行性のデータなど至適投与計画の策定に有用なデータを提示いただく。

2018年3月に承認されたテジゾリドについては、同系統のリネゾリドと合わせて日本大学薬学部の辻泰弘先生に解説いただく。テジゾリドとリネゾリドはオキサゾリジノン系であり、難治性感染症の原因菌の筆頭であるMRSAの治療薬である。オキサゾリジノン系は感受性と組織移行性に優れる抗MRSA薬であるが、血小板減少をはじめ副作用のマネジメントが課題となっている。リネゾリドの薬物動態と血小板減少発現の知見について、またPK/PD解析からみたテジゾリドの特徴について解説いただく。

環状リポペプチド系のダプトマイシンについては慶應義塾大学薬学部の松元一明先生に解説いただく。ダプトマイシンは海外ではいくつかのpopulation解析がなされており、6mg/kgを超えるような高用量投与の必要性が指摘されている。松元先生には日本人におけるpopulation解析の結果と共に、日本人の至適投与量の検討について解説いただく。

本邦では未だ承認されていないものの、今後承認が期待される抗真菌薬としてボサコナゾールを東京女子医科大学病院の浜田幸宏先生に解説いただく。ボサコナゾールはこれまでのアゾール系抗真菌薬が無効であった接合菌に対しても抗真菌活性を有している点で期待が大きい抗真菌薬である。まだ日本人のデータは得られていない薬剤ではあるが、海外でのPK/PDデータを中心に海外のガイドラインでの記載についても解説頂く。

本シンポジウムが新規の抗感染症薬を駆使した攻めのAMR対策として、従来の課題を克服した新しい化学療法を議論するきっかけとなれば幸甚である。

1. PK/PDに基づいたタゾバクタム/セフトロザンの投与設計

愛知医科大学分子疫学・疾病制御学寄附講座¹⁾、同感染症科²⁾、愛知医科大学病院薬剤部³⁾、同感染制御部⁴⁾

萩原 真生¹⁾²⁾ 塩田 有史³⁾⁴⁾ 浅井 信博²⁾⁴⁾

小泉 祐介²⁾⁴⁾ 山岸 由佳²⁾⁴⁾ 三嶋 廣繁²⁾⁴⁾

ザパクサ配合点滴静注用は、新規セフェム系薬である「セフトロザン硫酸塩」にβ-ラクタマーゼ阻害剤「タゾバク

タムナトリウム」を配合した配合抗生物質製剤である。国内では、2019年1月に承認を取得した。本薬剤は基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) や他のタイプのβ-ラクタマーゼ (TEM, SHV, CTX-M, OXA) 産生の腸内細菌科細菌や染色体性 AmpC 産生、菌体外膜蛋白質のポーリン (OprD) 欠損あるいは排出ポンプ (MexXY, MexAB) の亢進した緑膿菌に対しても抗菌活性を示す。

既報では、他のセファロスポリン系抗菌薬と同じく、セフトロザンの *in vivo* 試験での有効性と最も関連する薬物動態学/薬力学的 (PK/PD) 指標は、血漿中薬物濃度が最小発育阻止濃度 (MIC) を超えている時間の割合 (%T>MIC) と報告されており、そのターゲット値は約 30%T>MIC であった¹⁾。その他にも、*in vitro* 及び *in vivo* の試験から、セフトロザン存在下でのタゾバクタムの効果は %T>threshold に関連していることが示され、その PK/PD ターゲット値は、閾値濃度 1μg/mL に対して約 20%T>threshold であった¹⁾。

また、臨床試験において、本薬剤の薬物動態は患者の腎機能によって変化することが明らかになり、臨床での本薬剤の使用時には患者の腎機能に合わせた投与量の調整が推奨されている²⁾。臨床分離株に対する本薬剤の薬剤感受性と日本人による薬物動態試験の結果を加味して PK/PD 解析を行なった報告によると、通常投与量 (セフトロザン 1g・タゾバクタム 0.5g を 1 時間かけて投与 8 時間毎) では、薬剤感受性 (MIC) が 8μg/mL 以下の菌株に対しては、セフトロザンの血中濃度は PK/PD ターゲット値に到達することが明らかになった³⁾。

本剤の使用時における、セフトロザンの組織移行性については、皮膚軟部組織感染症の患者を対象に薬物動態試験を行った結果、皮下組織中のセフトロザン濃度は血液中の遊離型薬物濃度とほぼ同等になることが明らかになっている⁴⁾。その他にも、肺組織への移行性を評価した臨床試験では (セフトロザン 1g・タゾバクタム 0.5g を 1 時間かけて投与 8 時間毎)、セフトロザンの肺胞上皮被覆液 (ELF)/血漿中 Area under the drug concentration (AUC) 比は 0.48 (3 日目) であり、ピペラシリン (ピペラシリン・タゾバクタム 4.5g を 30 分かけて投与 6 時間毎) の 0.26 よりも高かった。しかし、院内肺炎の主要な病原菌に対する本薬剤の薬剤感受性と肺組織における薬物動態試験の結果を加味した PK/PD 解析によると、通常投与量では、薬剤感受性 (MIC) が 8μg/mL 以下の菌株に対してはセフトロザンの組織中濃度は PK/PD ターゲット値に到達しないため、高用量 (セフトロザン 2g・タゾバクタム 1g を 1 時間かけて投与 8 時間毎) の投与が必要であることが示唆された⁵⁾。

本発表では、臨床で投与設計する際に参考となるような、セフトロザン・タゾバクタムの PK/PD に関するこれまでに得られている知見について報告する。

参考文献 1: Antimicrob Agents Chemother. 2017; 22: 61. 2: J Clin Pharmacol. 2015; 55: 230. 3: J Infect

Chemother. 2019; 25: 182. 4: Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61: e01449. 5: J Clin Pharmacol. 2016; 56: 56.

2. PK/PD に基づいたリネゾリド・テジゾリドの投与設計

日本大学薬学部薬剤師教育センター

辻 泰弘

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は、医療関連感染を起こす代表的な耐性菌のひとつであり、全身性の感染症を惹起する。具体的には、呼吸器感染症、菌血症、皮膚・軟部組織感染症および手術創感染症といった感染症を引き起こし、発症すると重症化することがあるため、適切な治療が必要となる。近年では、抗 MRSA 薬に対する感受性の低下や耐性化および市中感染型 MRSA の頻度の増加が報告されており、大きな問題となっている。現在、日本で認可されている抗 MRSA 薬は、アルベカシン (ABK)、バンコマイシン (VCM)、テイコブラニン (TEIC)、リネゾリド (LZD)、ダプトマイシン (DAP) およびテジゾリド (TZD) が本邦で承認されており (上市年順)、これらの薬剤の作用機序は個々の抗菌薬で異なる。本講演では、PK/PD に基づいた LZD・TZD の投与設計に関する最新の知見と文献の考察を含めて言及する。

LZD は、主にモルフォリン環が非酵素的に酸化されることで代謝される。その際、二つの不活性代謝物 (PNU-142300, PNU-142586) を生成することが知られている。LZD 未変化体のクリアランスは、クレアチニンクリアランスと相関関係がみられなかったことから、本剤は腎機能による投与量調節が不要であると考えられている。LZD の重大な副作用として、薬物血中濃度依存的な血小板減少症および貧血等が報告されており、副作用が惹起された場合は LZD の治療中断となることが問題となっている。血小板数減少症の発症メカニズムには、非免疫介在性と免疫介在性の 2 type のメカニズムが存在している。特に、腎機能低下状態では腎機能正常状態と比較して、LZD の薬物血中濃度が上昇し、血小板減少症の発生リスクが上昇することが報告されている。近年、LZD をより安全に有効に活用するために、患者の病態によっては血中 LZD 濃度を測定した上での用量調節が有用であるという報告が相次いでおり、LZD の有効性および安全性に薬物血中濃度が深く関係していることは、多くの論文で明らかとなってきている。

TZD の MRSA に対する MIC は、0.13~0.75mg/L であり、VCM (MIC: 0.5~2.0mg/L) および LZD (0.38~4.0mg/L) と比較して、低濃度で抗菌活性を示している。また TZD は、その他の *in vitro* 研究においても、グラム陽性菌に対して LZD と同等以上の抗菌活性を示すことが明らかとなっている。TZD と LZD の治療効果および安全性を比較した臨床研究において、投与開始 11~13 日後の血小板減少症の発現率は、LZD 投与群が 10.8% であるのに対し、TZD 投与群では 4.9% であり、有意に低値を示し

ている。TZDのPK/PDにおいては、200mg×1回/日ではAUC_{24h}は30に留まり、MICはLZDの1/4であるが、タンパク結合率がLZDと比較し90%と高率である。日本では2018年8月に販売されたばかりであり、TZDのPK/PDに関しては今後の検証が必要不可欠である。

PK/PDに基づいたダブトマイシンの投与設計

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

松元 一明

【目的】メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症治療薬のダブトマイシンは蛋白結合率が約90%と高く、主に腎臓から排泄される。また、有効性を最も反映するpharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) パラメータは、血中濃度時間曲線面積（AUC）/最小発育阻止濃度（MIC）であることが示されている。通常、成人には皮膚軟部組織感染症で1回4mg/kg、敗血症、感染性心内膜炎で1回6mg/kgを24時間ごとに投与し、クレアチニンクリアランス（CLcr）<30 mL/minの重度腎機能障害患者では、48時間ごとに投与する。さらに、近年のガイドラインでは高用量投与（>6mg/kg）も推奨されているが、その一方で、用量依存的な副作用であるクレアチニンキナーゼ（CK）上昇の発現率も上昇する可能性がある。特に、腎障害患者ではその危険性が上昇する可能性があるが、腎障害患者に焦点を当てた母集団薬物動態（PPK）解析がないため、高用量投与を行う際の目安はない。そこで、本研究では、ダブトマイシン投与患者を対象にPPK解析を行った。また、腎機能に応じたノモグラムを作成した。

【方法】横浜総合病院（以下、当院）で2017年9月～2018年10月にダブトマイシンが投与され、同意が得られた患者を対象とした。なお、透析患者、body mass Index (BMI) ≥30kg/m²の肥満患者は除外した。投与3日目以降のダブトマイシン投与直前、点滴投与終了時、投与終了2時間後、投与終了2時間後以降で採血を行い、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で蛋白非結合型濃度を測定した。

PPK解析にはPhoenix NLMEを使用し、クリアランス（CL）、分布容積（Vd）のモデル構築を行った。投与設計には、PPK解析で得られた蛋白非結合型薬物濃度のモデル式を使用し、点滴時間30分、MIC=1μg/mLとして、初回投与時の蛋白非結合型AUC/MIC≥66.6および蛋白非結合型最高血中濃度>6.4μg/mL、定常状態における蛋白非結合型最低血中濃度<2.4μg/mLを満たす投与を最適投与法と定義し、Phoenix winnonlinを用いたシミュレーションから、腎機能別の投与設計ノモグラムを作成した。

本研究は横浜総合病院倫理委員会（29-008）、慶應義塾大学薬学部研究倫理審査委員会（190704-3）の承認を得て実施した。

【結果・考察】男性9名、女性9名の合計18名の平均年齢は87歳、体重47kg、body mass index（BMI）17.8kg/m²、CLcr 33 mL/min、血清アルブミン濃度2.3g/dLであった。ダブトマイシンの血中濃度100ポイントを用いて、共変量探索として、年齢、体重、BMI、CLcr、血清アルブ

ミン濃度などを加えたPPK解析の結果、蛋白非結合型ダブトマイシンのCL（L/hr）=4.11×（CLcr/1.89）^{0.48}×e^{0.04}、Vd（L）=42.0×（体重/47.3）^{0.89}となった。次に、得られたPPKパラメータを用いて、腎機能別投与設計ノモグラムを作成した。今後、本ノモグラムの有効性および安全性を検証する必要がある。本研究結果は腎障害患者のダブトマイシンの最適投与法の構築に大いに役立つと考えられる。

4. ポサコナゾールのTDMとPK/PD

東京女子医科大学病院薬剤部

浜田 幸宏

本要旨作成時点（2019/9）では、日本においてポサコナゾールは上市されていないため、海外データを参考に概説する。海外では3剤型存在し、経口剤は徐放錠と懸濁液があり、注意点として、両剤型の薬物動態には互換性が無いため、投与量をそのままスイッチできないことが述べられている。また注射剤に関してはイトラコナゾールやボリコナゾール同様に腎機能（GFR less than 50 mL/min/1.73m²）に応じて投与を避けるべきとしている。

抗真菌薬は抗菌薬と同様に、濃度依存性と時間依存性に大別できる。前者の抗真菌薬はポリエン系薬、キャンディン系薬が含まれる。濃度依存的に抗菌作用を発揮するため、C_{max}をある一定水準以上に高め、1回に高用量を投与してMICとの比（C_{max}/MIC）を大きくする。後者の抗真菌薬はビリミジン系薬（フルシトシン）であり、時間依存的に抗菌作用を発揮するため、薬物濃度が原因菌のMICを超えている時間の長さの投与間隔に占める割合（%TAM）を大きくする。このタイプの薬物は1回の投与量を高めてピーク濃度を上げるよりも、頻回投与や注射薬であれば点滴時間の延長により、MICを上回る血中濃度を一定時間以上に保つようにする。アゾール系薬では、両者に関連する薬物の曝露量（AUC）をある一定水準以上に高めるべく、1日投与量を増やしてMICとの比（AUC/MIC）を大きくする必要がある。ボリコナゾール同様にポサコナゾールもAUCの代替指標としてトラフ値が用いられている。ECIL-6ガイドラインではポサコナゾールのトラフ目標値は0.5～0.7mg/Lの記載となっており、今後、日本でのデータ集積が待たれる。

シンポジウム4

微生物検査室から始める感染症研究—検査技師とのコラボレーション—

東邦大学医療センター大森病院臨床検査部¹⁾、杏林大学医学部付属病院臨床検査部²⁾

佐々木雅一¹⁾ 米谷 正太²⁾

微生物検査室はベッドサイドとは物理的に離れているが、それでも感染症の最前線に立っている。なぜなら、その施設における最新の感染症データが集まっているからである。我々、臨床検査技師が日々の検査結果を眺める上で、明確に異常とは言えない「何かおかしい」というデータに出会うことがある。その「気づき」を、次の「考える」「伝

える」というアクションに繋げることが感染症研究である
と考える。本セッションでは、初めに青木弘太郎先生に、
ゲノム解析結果に基づく薬剤感受性予測 (WGS-AST) に
ついて微生物検査室での応用の可能性についてお話を頂
く。木村幸司先生には臨床検査技師の「気づき」を「考え」
「伝える」アクションへと繋げ、RbIA 産生菌や PRGBS 研
究へとバトンが渡され大きな成果となったお話を紹介頂
く。森永 芳智先生には検査部門における小さな「気づき」
の重要性と微生物検査結果からの小さな「気づき」がサイ
エンスへと繋がった事例をご紹介頂く。皿谷 健先生には、
臨床検査技師と臨床医の密接なコラボレーションのなか
で、臨床検査技師の「気づき」が臨床医の診断の一助とな
った症例の経験を実例とともにご紹介頂く。講演いただく諸
先生の話において臨床検査技師の「気づき」が欠かせない
キーワードであることを再認識し、本セッションが臨床検
査技師と医師への刺激となり、優れた感染症研究へ繋がる
ことを司会として大いに期待するものである。

1. 細菌検査から始まる薬剤耐性研究

名古屋大学大学院医学系研究科分子病原細菌学¹⁾、
国立感染症研究所²⁾、信州大学大学院医学系研究
科³⁾

木村 幸司¹⁾ 黒川 博史²⁾
長野 則之³⁾ 荒川 宜親¹⁾

今から 25 年ほど前の 1994 年ごろ、21 歳の木村幸司は
名古屋大学医学部医学科の学部学生で、当時、太田美智男
教授が主宰されていた細菌学教室で実験を教えて頂いてい
た。木村が直接、指導を受けたのは、当時、助教授であっ
た荒川宜親（その後、国立感染症研究所細菌第二部部长、
名古屋大学医学部分子病原細菌学教授）であった。当時、
荒川は、β-ラクタマーゼの研究をしており、現在でも国内
の CRE で最も多いタイプである IMP-1 をクローニングし
たところであった。そのころ、荒川のもとへ、面識もなかつ
たが、ある検査会社の検査技師の黒川博史から連絡があり、
薬剤耐性菌疑いの株のリストを荒川に渡し、これらの菌株
を解析し、現場に警鐘を鳴らしてほしいとのことであった。
その中にスルバクタム/セフォペラゾン の MIC 値が高い
Klebsiella oxytoca が含まれていた。荒川は、学部学生で
ある木村にこの株の解析を担当させ、結果として、β-ラク
タマーゼ阻害薬に抵抗性を示す β-ラクタマーゼ RbIA 産生
菌であることが分かり、木村が筆頭著者として、黒川は共
著者として英文論文 (K. Kimura, et al.(1996) Antimicro-
bial Agents and Chemotherapy 40 (9) : 1988-94.) に 発
表した。その後、木村は、2004 年に、再び黒川が分離し
た薬剤耐性菌疑い株を解析することとなった。それが、現
在まで続く、ペニシリン低感受性 B 群レンサ球菌 (Group
B Streptococci with reduced penicillin susceptibility,
PRGBS) である。黒川は、荒川に薬剤耐性菌疑い株のリ
ストを渡していたが、荒川研究室の大部分の人は、グラム
陰性菌の薬剤耐性を研究しており、黒川のリストにあった
この株は、ずっと手付かずであった。木村が荒川研究室に

加わった際、この株の解析担当を命じられ、木村がグラム
陽性菌の分子生物学的生化学的手法を荒川研究室に導入
し、2006 年に ICAAC において口頭発表で、2008 年に英
文論文 (K. Kimura, et al.(2008) Antimicrobial Agents and
Chemotherapy 52 (8) : 2890-7. 被引用回数 : 211 回) で
発表した。その後、別の施設から PRGBS を分離した長野
則之（当時、船橋市立医療センター）らと共同しながら、
PRGBS 関連英文論文を 24 報発表してきた。現在、米国
CDC の発行している新生児 GBS 感染症の予防に関するガ
イドラインや国内外の教科書において、我々の論文が引用
され、PRGBS が紹介されるに至っている。これらの研究
について、共同研究者の多くの検査技師の先生方に感謝し
ながら、紹介したいと思う。

2. 次世代シーケンス技術を微生物検査室へ—先端技 術の現場への落とし込みを考える—

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

青木弘太郎

細菌感染症の最適治療における抗菌薬選択には、その原
因菌の薬剤感受性検査が必須である。また、抗菌薬の使用
量はその耐性菌の出現と関係していることから、迅速な薬
剤感受性検査結果の報告が抗菌薬適正使用の観点から重要
である (AAC. 2013 Oct ; 57 (10) : 5131-3.)。しかしな
がら、薬剤感受性検査のゴールドスタンダードである微量
液体希釈法は、少なくとも 16 時間の培養時間を要する。
従って、基本的には経験的治療から最適治療に変更するた
めの根拠は翌日以降でないと得られない。また、薬剤耐性
因子確認検査を含めれば、さらに時間を要することになる。

近年、自動機器における薬剤感受性検査は迅速判定モ
ードなどが搭載され、微量液体希釈法よりも数時間程度早く
結果が報告されうる。しかし、自動機器で測定可能な抗菌
薬の種類は限られている。日常診療で治療に用いられる広
域抗菌薬、つまりカルバペネム系薬あるいはバンコマイシ
ン耐性菌の場合、それらに変わる抗菌薬の追加の薬剤感受
性検査にさらなる時間を費やすことになる。また、薬剤感
受性検査結果のみから抗菌薬耐性メカニズムを特定するこ
とができない。例えば、カルバペネム分解酵素であるカル
バペネマーゼ産生腸内細菌科細菌は、薬剤感受性検査結果
上しばしばカルバペネム耐性を示さない。しかしながら、
このような表現型を示す菌株による感染症にはカルバペネ
ム系薬による治療効果は期待できない (CID. 2017 Feb 1 ;
64 (3) : 257-264.)。従って、薬剤耐性メカニズムの特定
は抗菌薬の選択の重要な根拠となる。

検査室では、PCR を原理とした薬剤耐性遺伝子検査キッ
トあるいは検査機器が利用可能である。しかし、これらの
検査系は特定の病原体に限りあらかじめリストアップされ
た薬剤耐性遺伝子を検出するものであり、網羅性がない。
また、必要な時間ならびに費用の割に、得られる情報は限
られる。さらに、高額な検査機器を導入することができる
施設と出来ない施設の格差が広がる一方である。

全ゲノム解析結果に基づく薬剤感受性予測 (WGS-AST)

は海外では盛んに研究されつつある。複数の研究で、薬剤感受性検査結果と WGS-AST は良好に一致したと報告されている。しかし、いくつかの問題点があることから、従来の薬剤感受性検査に置き換わるまでには至っていない。費用面を除き、そのハードルは (1) 実験作業の煩雑さと、(2) 全ゲノム解析のための NGS の長い運転時間にある。一方で、これらのハードルをクリア出来れば、WGS-AST は微生物検査室で運用可能なポテンシャルがあると考えられる。

ナノポア型リアルタイムシーケンサーは上記2つのハードルを乗り越えることが出来る。ナノポア型シーケンサーのサンプル調整は、イルミナシーケンサーに比較して大幅に簡便化されている。ハンズオン時間も短縮できるため、日常業務の圧迫を最小限にできる。また、ナノポア型シーケンサーはリアルタイムに塩基配列が出力されるため、十分なデータが得られたら解析を終了することができる。さらに、ナノポア型シーケンサーは手のひらサイズのため極めて省スペースである。加えて、シーケンサー自体はスターターパックに含まれているため、実質無料である。我々はナノポア型シーケンサーのこれらの利点を生かして、コロニーが得られたその日のうちに、すなわち検査室が稼働している日中のうちに、網羅的な薬剤耐性因子検索に基づく WGS-AST を完了することを目論んでいる。コロニーからスタートして6時間以内で WGS-AST の結果が得られれば、表現型による方法に比較して最適治療に向けた治療抗菌薬選択の根拠が1~2日早く手に入ることになる。

本シンポジウムでは、ナノポア型シーケンサーを用いた WGS-AST の応用の可能性を、現場の先生方と議論できれば幸いである。

3. 微生物—感染症を結ぶ小さな気づき〜クリニカルからサイエンスへ〜

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

検査室所属の医師として、微生物検査に限らず、生化学検査、生理機能検査などで、臨床検査技師のスタッフとともに業務に携わってきた。もともとは、一臨床医の立場で一患者ごとに、臨床の難しさ、面白さを体験してきたが、検査室での仕事に移って感じたことは、検査室は、とにかく全体が見える特殊な環境であることである。この検査室の環境は、耐性菌の警鐘やアウトブレイクの発見など、時には大きく医療に役に立つのであるが、逆に、油断すると気づかないままに貴重な知見を逃していないかと思うことがある。検査部門での情報や発見が、臨床に大きなインパクトを与えることがあることは、常に意識を持って取り組みたいと考えている。

感染症医の立場ではどちらかというと“まれ”に遭遇する細菌であっても、臨床検査技師の立場では“ときどき”遭遇する、そう珍しくないことがある。エロモナス菌はそ

の例であるが、自施設での分離履歴を臨床検査技師とともに見ていったところ、ひとりの症例に目が留まった。その症例では、血液培養から異なる日に分離されたエロモナス菌株の薬剤感受性株が大きくかわっていた。その後、主治医にもコンタクトをとり調べていくと、重篤な基礎疾患もあり、急変して亡くなった症例であった。調べていくと、この2株は同一株であり、染色体性カルバペネマーゼ遺伝子の発現が上昇した株であることが明らかとなった。さらに、この株は、そのころちょうど当時分類されたばかりの新しい菌種であり、世界で初めての死亡症例であること、エロモナス菌の中でも病原性が高い菌種でもあることまでわかり、正確な同定と治療薬の使い分けが必要な菌種であることを認識するに至った。

症例から微生物学へ深く切り込む場合もあれば、微生物学から症例に切る込める場合もある。検査部門は、これからの医療を支えるサイエンスを構築できる、貴重な役割を担っており、日々の小さな気づきを大切としていきたい。

4. 臨床医と臨床検査部のコラボレーションが織りなす成功体験 “Case based discussion”

杏林大学呼吸器内科

皿谷 健

臨床医が病態の複雑な患者に出会った時、感染症であるのか、否か、そして感染症であればどんな疾患か？という命題がつかまとう。そういった場面で臨床検査部（検査技師）とのふとした会話や的確な助言から迅速診断に結びつくことがある。筆者が（正確には担当した患者が）沢山の場面で助けられてきたことは間違いのない事実である。臨床医と検査部のコラボレーションが織りなす成功体験を印象的だった実際の症例を中心に紹介したい。

シンポジウム 5

エキスパートに聞きたい—投与期間：shorter is better?—

独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター感染症内科¹⁾、独立行政法人国立病院機構東京医療センター総合内科・感染症センター²⁾

藤田 崇宏¹⁾ 森 伸晃²⁾

“抗菌薬はいつまで続ければよいですか？”，感染症のコンサルテーション業務を行っていれば必ず問われる質問です。一方でその答えは専門医の中でもばらつきがあり、明確な答えを出しにくいものです。感染症に対する抗菌薬の投与期間は、一般的に感染臓器や起因微生物をもとに決められており、実際にはそれに患者背景や状態を加味して判断しています。しかしながらこの一般的に言われている投与期間の多くは、先人の経験則に基づくものであり、その妥当性について全てが評価されているわけではありません。

近年、様々な感染症に関して、抗菌薬の投与期間を従来の投与期間より短縮しても臨床的アウトカムが変わらないということを検証した臨床研究が報告されるようになってきました。臨床的アウトカムが変わらずに抗菌薬の投与期

間を短縮することができれば、医療コストや抗菌薬の副作用、耐性菌を生じるリスクが減り、在院日数の短縮も期待できます。このシンポジウムでは、投与期間短縮に関する臨床研究の結果や各国のガイドラインを踏まえ、実際にはどのようにアプローチして投与期間を決めていくのかについて、臨床現場の第一線で活躍されている片山充哉先生、八木一馬先生、洪江寧先生、土井朝子先生の4人の先生方にご発表いただきます。今回は特に臨床現場で遭遇する頻度の高い尿路感染症、市中肺炎、骨髄炎、腹腔内感染の4つを取り上げました。本シンポジウムは、現場目線の内容を目指しています。エキスパートの先生方の発表を踏まえて、現在の診療を振り返り、明日からの診療にどう活かしていくかを考えながらご参加いただければと思います。

1. 尿路感染症—コンベンショナルな治療期間と短期間治療

独立行政法人国立病院機構東京医療センター

片山 充哉

尿路感染症と一言で表現しても、急性単純性膀胱炎からカテーテル関連尿路感染症や菌血症を合併した複雑性腎盂腎炎に至るまで病態や重症度は異なる。治療期間は病態や重症度により異なるが、日常臨床においてはどれも非常によく遭遇する疾患である。日本と欧米のガイドラインにおいて、単純性膀胱炎、単純性腎盂腎炎、カテーテル関連尿路感染症に対して類似の治療期間の設定がされているが、背景にある科学的根拠は乏しい。近年、薬剤耐性が大きな問題となり、尿路感染症に対する治療期間短縮の可能性をみることを目的とした複数の研究が報告されている。女性の急性腎盂腎炎に対してシプロフロキサシンを経口投与で7日間使用した群と14日間使用した群において治療終了10~14日後の臨床的アウトカムを比較した非劣勢試験が報告されている。短期の臨床的治癒は7日間治療の群で97%得られており、14日間治療の群の96%と比較しても差がないという報告結果となった(Torsten S, et al.)。別の報告では、女性の急性腎盂腎炎に対してシプロフロキサシン7日間治療を行なった群とST合剤14日間治療を行なった群の有効性を比較した二重盲検ランダム化試験において、シプロフロキサシン7日間用いて治療を行なった群の方が臨床的治癒が高かったという報告もある(Talan D, et al.)。上記のような結果がある一方で、院内感染対策サーベイランスにより公開されている本邦での尿路感染症の主な原因となる腸内細菌に対するレボフロキサシンの耐性は約20%、大腸菌においては40%弱と報告されており、ニューキノロン耐性化の問題を無視し、上記の結果を鵜呑みにして実際の現場に適用することができない背景もある。グラム陰性桿菌による菌血症に至った症例における7日間の抗菌薬治療群と14日間の抗菌薬治療群を比較したランダム化オープンラベル非劣勢試験も報告されている。イスラエル、イタリアの3施設の研究で尿路感染症の割合が約68%という患者層において90日後の死亡率、菌血症の再燃、局所の化膿性合併症、遠隔病変、再入院、14日

を超える入院を主要評価項目として研究した論文である。結果は、7日間の抗菌薬治療群が14日間の抗菌薬治療群に対して上記の主要評価項目において非劣勢であるが証明された(Dafna Y, et al.)。本シンポジウムにおいて、各国のガイドラインにおける尿路感染症の治療期間設定の背景と近年の重要な論文を踏まえ、どの程度の治療期間が最適な結果を生み出すのかということを考察する。日常診療で頻回に遭遇する疾患であるからこそ、より強い医学的根拠に基づいて治療期間の設定ができるように今後の研究に期待したい。

2. 市中肺炎—目指そう、“7日間単位治療”からの脱却 けいゆう病院呼吸器内科¹⁾、慶應義塾大学医学部 呼吸器内科²⁾

八木 一馬¹⁾²⁾

「市中肺炎の治療期間はどのくらいが適切か?」、「7日間の治療期間を完遂したので抗菌薬治療を終了してよいのか?」。現場で遭遇するこれらの臨床的疑問に対してどのように答えるのが良いのであろうか? 感染症診療の原則は、患者背景、感染臓器の推定、原因微生物の推定(および同定)、という3つのプロセスを経て、治療に用いる抗菌薬を決定することができる。感染症診療に限らず、臨床においては疾患を診断した時点で治療方針が決められ、新しい薬剤を開始した時点でその薬剤をいつまで投与するべきかが決められる(べきである)。つまり、本来であれば「診断が決まれば自ずと投与期間が決まる」ことになる。感染臓器と原因微生物が明らかになれば、過去の報告や成書などを参考にし、その症例の臨床経過(治療効果)を確認しながら抗菌薬治療期間を検討することができる。しかしながら、市中肺炎診療においては、原因微生物の推定ができて微生物の確定ができない場合も多く、治療期間を検討することが難しい場面に遭遇すること多い。治療失敗や再燃のリスクが少なく、長期治療の場合と遜色のない治療期間はどの程度か。患者背景(および重症度)、原因微生物という観点への意識しながら市中肺炎における治療期間に関する歴史的経緯やこれまでの報告を俯瞰するとともに、市中肺炎診療における治療期間の適正化に向けてどのような点を考慮していけばよいのかについて一緒に考えていきたい。

3. どこまで短くできる? 骨髄炎の抗菌薬治療

横浜市立みなと赤十字病院感染症科・感染管理室

洪江 寧

骨髄炎は骨の破壊と腐骨形成を特徴とし、急性、慢性の分類以外に、感染経路(血行性、外傷、手術からの直達性、隣接した軟部組織からの波及など)で分類することもあり、感染症領域の中でも比較的長期間の抗菌薬治療が適応となる病態である。各種ガイドラインでも急性骨髄炎は6~8週間、慢性骨髄炎は3カ月以上、インプラント術後の骨髄炎の場合には、インプラントを抜去できなければ年単位、時には生涯の抗菌薬治療を要することもある。また、起炎菌や基礎疾患によっても治療推奨は変わる。

骨髄炎に対する抗菌薬治療として従来のガイドラインやレビューで推奨されている治療期間よりも短い「短期治療」を「長期治療」と比較した報告もあり、成人で4-6週間以内（小児で2-3週間以内）の治療で奏効する可能性もあるが、化膿性脊椎炎、特に黄色ブドウ球菌によるものでは「短期治療」で治療失敗の傾向があることは示されている。また、その他の起炎菌、部位別の至適投与期間ははっきりしていない。

一方で、早期に経口薬へ変更する報告などが散見されるようになってきており、骨髄炎・化膿性関節炎に対する経口抗菌薬治療と経静脈抗菌薬治療を比較し、非劣性を検討した他施設研究がある。骨・関節感染症の治療を行った成人患者（術後7日以内、または手術せずに抗菌薬開始後7日以内）を対象に、最初の6週間の治療として経静脈抗菌薬と経口抗菌薬治療の群に無作為割り付けし、Intention to treatで解析した結果、1年後の治療失敗の割合は経口群（67/509例）13.2%、経静脈群（74/506例）14.6%で、リスク差は-1.4%（90%CI：-4.9~2.2, 95%CI：-5.6%~2.9）で、非劣性マージン7.5%を下回り、骨髄炎・化膿性関節炎に対する経口抗菌薬治療は経静脈 抗菌薬治療と比較して非劣性が報告された。

骨髄炎の病態でも慎重にケースを選べば、安全に抗菌薬投与期間を短縮したり、早期に内服抗菌薬に変更できる可能性が示唆された。

4. 腹腔内感染症の治療期間—何をどこまで短縮できるのか？

神戸市立医療センター中央市民病院

土井 朝子

腹腔内感染症といっても病態は多岐にわたり、また同じ名前につく感染症でも経過は多様である。比較的シンプルなドレナージされた胆管炎や虫垂炎、手技や手術の後に起る感染症から治療に難渋する腹腔内膿瘍などである。また最近では抗菌薬適正使用の観点からも菌血症の治療期間や早期の内服変更に関する臨床研究結果が発表されている。これらの知見から、どのような腹腔内感染でどこまで治療期間を短縮できるのかを論じたい。

シンポジウム6

なるほど微生物学講座—不思議なミクロの世界—

札幌医科大学医学部微生物学講座¹⁾、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔微生物学分野²⁾

横田 伸一¹⁾ 大原 直也²⁾

細菌は感染症の原因となる一方で、ヒト、動物、環境あらゆるところに存在し、まさに「One Health」の担い手と言っていい存在である。本シンポジウムは、基礎細菌学が重要であることを今一度見直してもらおうと企画された。日本感染症学会と日本細菌学会の両方に軸足を置いている4名の先生にご登壇いただき、細菌同志や細菌と宿主の相互作用と疾患へのつながり、あるいは抗菌薬耐性菌の問題を基礎細菌学の目から面白く、驚くべき生命現象として語っていただこうと思っている。演者はシニアと若手

半々で選ばせていただいた。若手の方は「細菌学若手コロッセウム」(<https://ja-jp.facebook.com/WAKATEColosseumBacteriology>)で中心的に活躍している方をお願いした。本会は、日本細菌学会がサポートをしているが、各学会とは全く独立に運営され、病原細菌以外にも微生物生態学、環境微生物学、応用微生物学など広い分野で細菌を研究対象とする若手研究者が横断的に集まって、泊まり込みで開催される非常に活発な会である。本シンポジウムが、細菌学の基礎研究の重要性や面白さが感染症学会会員の方々に伝わる機会となることを期待している。

1. *Bacteroides* と腸管病原細菌との相互作用

香川大学医学部分子微生物学

桑原 知巳、今大路治之、多田 彩乃

ヒトの腸内には少なくとも1,000種、100兆個の細菌群が常在していると推測されている。わが国では60年前よりヒト腸内細菌の研究が動き始め、ヒト腸内フローラの培養法の改良や健康との関わり等について多く知見が蓄積されてきた。しかしながら、腸内フローラは難培養菌が多くを占めるため、その全容を解明することは困難であった。近年のゲノムシーケンズ技術の発展により、16S rRNA遺伝子を用いた菌叢解析や糞便中に含まれる全遺伝子を対象としたメタゲノム解析が腸内フローラ研究の大きな潮流となっている。その結果、健常者の腸内フローラに共通して存在する遺伝子の検索により、腸内フローラのコア機能が報告されるまでになった。腸内フローラは、クローン病や潰瘍性大腸炎のみならず、肥満や糖尿病などのメタボリックシンドロームとの関連も報告されており、今後、これらの疾患におけるメタゲノム解析により、どのようなコア機能の異常がそれぞれの病態に影響を及ぼすのかについて新たな発見が期待されている。従来より、腸内フローラは(1)難分解性多糖の分解によるエネルギーのサルベージ、(2)微量栄養素の供給、(3)病原細菌の定着阻害、および(4)免疫系の不活化など、宿主の生理活動に密接に関わっていることが知られている。腸はヒトにおいて最大の菌叢を抱えると同時に、腸管病原微生物の最大の侵入門戸でもある。外来性の病原細菌のみならず、ヒトの腸内フローラの構成菌の中にもヒトに病原性を示すものがあり、特に *Clostridium perfringens* や *Clostridioides difficile* は毒素産生能を有し、壊死性腸炎や偽膜性腸炎などの原因となる。抗菌薬の投与による菌叢の変化が誘因となることから、正常な腸内フローラには内因性病原細菌の病原性を抑制する作用が存在すると推測される。ヒト腸内フローラの90%以上はBacteroidetes門とFirmicutes門によって構成されており、これらの細菌群の拮抗作用の分子メカニズムは内因性感染症の防止のみならず、外来性病原体による腸管感染症の予防への応用が期待できる。Bacteroidetes門に属する *Bacteroides thetaiotaomicron* は難分解性多糖の分解、腸管ムチン産生亢進、抗炎症作用、抗菌ペプチドの産生亢進など、様々なヒトに対する有益作用が報告されている。本シンポジウムでは、最近進歩の著しいヒト腸内

菌の解析の現状について概説するとともに、我々の研究室で行っている *Bacteroides* 属が有する *Clostridioides difficile* に対する病原性抑制作用に関する研究成果について紹介したい。

2. 細菌-宿主免疫相互作用からみた *Acinetobacter baumannii* の不思議な新規病原性

京都薬科大学微生物・感染制御学分野¹⁾、帝京大学医学部微生物学講座²⁾

鴨志田 剛¹⁾²⁾ 小田 真隆¹⁾ 斧 康雄²⁾

アシネトバクター属菌は、運動性の低いグラム陰性球桿菌で、自然界に広く分布する環境菌である。ヒトの感染症例からは、*Acinetobacter baumannii* が最も高頻度で検出される。*A. baumannii* は健康人の皮膚などからも検出され、湿気や乾燥いずれの環境にも強い為、院内施設や医療機器などに定着し易く、院内感染の原因となりやすい。さらに、本菌は薬剤耐性獲得能が非常に高く、近年世界中の医療機関で、多剤に耐性を獲得した multi-drug resistant *Acinetobacter* (MDRA) が急速に拡がり、問題となっている。欧米に比べると、日本国内での MDRA の検出はまだ稀であるが、国際化の進む昨今、いつ大規模なアウトブレイクが起こっても不思議ではない菌である。

A. baumannii は通常は無害であるが、易感染宿主や人工呼吸器などの医療機器を装着した患者において、肺炎や尿路感染症、敗血症などを引き起こし、死亡率も高い。易感染宿主において、病態を引き起こすことから、宿主免疫細胞との相互作用が重要であると考えられる。細胞外増殖菌への感染防御においては、好中球が中心的役割を果たすことが考えられるが、これまで *A. baumannii* と好中球の相互作用に焦点を当てた研究は数少ない。我々はこれまでに、*A. baumannii* と好中球の相互作用を解析することで、*A. baumannii* の不思議な新規病原性を明らかにしてきた。

近年、好中球が neutrophil extracellular traps (NETs) と呼ばれる網目状のトラップを形成し、効率よく細菌を捕足し、不活化するという新たな生体防御機構が注目されている。そこで、好中球-*A. baumannii* 相互作用を、NETs 形成に焦点を当て検討した。その結果、*A. baumannii* は、好中球の NETs 形成を阻害し、好中球の寿命を延長させることが明らかとなった。これまでに、乳酸菌のようなプロバイオティクス細菌で、NETs 形成を阻害する報告はあるが、病原性細菌では、*A. baumannii* が初めてであった。さらに、病原性細菌であるはずの本菌が宿主免疫細胞の寿命を延長させることは、非常に興味深い病原性である。

また、運動性が低いはずの本菌が、高頻度に血流感染症を引き起こすことは、大変、不思議であった。そこで、好中球と *A. baumannii* の共培養の様子を詳しく解析すると、*A. baumannii* は好中球に貪食されず、好中球周囲に接着している様子が観察された。さらに、*A. baumannii* は、好中球の浸潤能を増強させ、菌自身も好中球と一緒に浸潤/移動することで、敗血症や他臓器への感染拡大を引き起こすことが示唆された。

我々は、*A. baumannii* は好中球の感染防御機構を回避し、逆に好中球をタクシーのように利用し、感染拡大を引き起こす、新規細菌移動メカニズム “Bacterial immunity taxi” を世界に先駆け明らかにした。今後、さらに詳しい *A. baumannii* と宿主細胞との相互作用を解明し、細菌の非常に巧みで不思議な病原性を理解することで、感染制御、診断/治療に繋げることを目指している。

3. インフルエンザ菌における β -ラクタムおよびキノロン系抗菌薬耐性に関する 分子遺伝学的解析

札幌医科大学医学部微生物学講座¹⁾、同 呼吸器・アレルギー内科学講座²⁾、札幌医科大学附属病院検査部³⁾、札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座⁴⁾

佐藤 豊孝¹⁾ 本田 宏幸¹⁾²⁾ 黒沼 幸治²⁾

高橋 聡^{3,4)} 横田 伸一¹⁾

インフルエンザ菌は鼻咽頭に常在するグラム陰性桿菌であり、中耳炎や副鼻腔炎、気管支炎や肺炎の原因となる。特に市中肺炎では肺炎球菌に次ぐ起因菌である。インフルエンザ菌の抗菌薬耐性においては、 β -ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性株 (BLPAR) や β -ラクタマーゼ非保有アンピシリン耐性株 (BLNAR) といった β -ラクタム系抗菌薬耐性の増加が問題となっている。2018 年の JANIS の報告ではアンピシリンの耐性率は 43.8% であり、intermediate も含めたアンピシリン非感受性率は 63.3% に及ぶ。しかしながら、インフルエンザ菌の β -ラクタム系抗菌薬耐性率の増加にどのような細菌学的背景が影響を及ぼしているかの解析は乏しい。本研究では、はじめに分子遺伝学的手法を用いてインフルエンザ菌と β -ラクタム系抗菌薬耐性との関連性について調査した。本学附属病院で分離されたインフルエンザ菌のうち約 60% (62/104 株) が BLNAR であった。また、BLNAR のうち 92% (57/62 株) が、ペニシリン結合タンパク質である PBP3 に複数のアミノ酸置換を伴う β -ラクタマーゼ非保有アンピシリン高度耐性株 (High-BLNAR) であった。さらに High-BLNAR の 82.5% (47/57 株) は PBP3 に Ser385Thr および Asn526Lys のアミノ酸置換を保有するタイプ (group III) であった。MLST 解析から、これらの group III-High-BLNAR は 25 の sequence type に分かれた。以上のことから、インフルエンザ菌の β -ラクタム系抗菌薬への高頻度かつ高度耐性は特定のクローンではなく multiclonal な広がりによって起こることが明らかとなった。このことはアンピシリン感受性であるクローンでも β -ラクタム系高度耐性の獲得が起こりえることを示唆しており、その動向には注視が必要であると考えられた。一方で、わが国でのキノロン系抗菌薬の非感受性率は数%で推移しているが、JANIS の報告では 2011 は 2.3% であったのに対し、2017 年は 2.9%、2018 年では 3.3% と近年増加傾向にある。インフルエンザ菌が β -ラクタム系抗菌薬に加えキノロン系にも耐性を獲得した場合、抗菌薬選択肢の面で臨床上の大きな問題となる。しかしながら、インフルエンザ菌のキノロン系抗菌薬耐性獲得に影

響を与える因子やβ-ラクタム系抗菌薬耐性との関連性についての細菌学的な解析は行われていない。我々はインフルエンザ菌臨床分離株を用いて2 x MICのモキシフロキサシン存在下で培養を行い、*in vitro*でキノロン耐性変異株の選択を行った。キノロン耐性変異株に認められた遺伝子変異を次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析した。供試したインフルエンザ菌臨床分離株の56.8% (17/29株)でキノロン感受性が低下した変異株が出現した。そのうち10株(全体の34.5%)はさらに高濃度のモキシフロキサシン存在下で培養を重ねると、モキシフロキサシンのbreakpoint (1mg/L)を超えた耐性変異株が選択された。10株中7株はHigh-BLNARであった。次世代シーケンス解析の結果、既知のキノロン耐性に関与する遺伝子変異(GyrAのSer84Leu, Asp88Tyr/Gly/Asn; ParCのGly82Asp, Ser84Arg, Glu88Lys)以外に45の遺伝子に計56の遺伝子変異を検出した。その中で、GyrAのアミノ酸置換(Glu153LeuとΔGlu606)、およびompP2のフレームシフトに伴うOmpP2機能障害がインフルエンザ菌のキノロン耐性に関与していることを新たに見出した。

4. 腸管出血性大腸菌O157等感染による急性脳症はMuse細胞の静脈投与によって死亡から免れる

鳥取大学医学部医学科感染制御学講座細菌学分野
藤井 潤

腸管出血性大腸菌は我が国において甚大なる被害をもたらしてきた。血清型O157は1996年、学校給食を汚染して約1万人の患者を記録し、世界最大規模の集団感染となり、O157感染症はは有名となった。また、2011年には焼き肉チェーン店が提供したユッケによって、血清型O111は溶血性尿毒症症候群(Hemolytic Uremic Syndrome; HUS)を引き起こした34名のうち脳症は21名の61.8%にも上り、そのうち5名が不幸にして死亡した。腸管出血性大腸菌に感染による最大の問題はヒトが死亡することで、死因のほとんどが脳症である。現在、腸管出血性大腸菌による脳症に対する有効な治療法は確立されておらず、重篤な遺症が残ることがある。特に、幼い子供らが高度知能障害、高次機能障害、運動障害、てんかん等によって特別支援学級に行くことを余儀なくされた例が多数報告されており、大きな社会的損失である。私たちは、100億CFUの腸管出血性大腸菌をマウスに経口感染させることで、急激な体重減少、けいれん、脊椎変形、下肢麻痺を起こして脳症を発症して死亡するというヒトの脳症を忠実に1994年に再現した(1)。今回の発表の主眼は、この脳症発症マウスにMultilineage-differentiating stress-enduring (Muse)細胞を静脈投与したところ、マウスは後遺症を全く発症することなく生き残った(2)。Muse細胞が投与されて生き残ったマウスでは、脳組織に選択的にMuse細胞が遊走し、アストロサイトによる炎症と脳組織の破壊を抑制していた。さらに、ミューズ細胞の脳神経細胞の保護・再生作用としての候補遺伝子Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)を決定した。すなわち、Muse細胞は、自ら破壊された脳組織へ遊走し、脳神経に分化して置き換え、さらにG-CSFを産生することで傷ついて死にゆく周囲の神経細胞や脳組織を修復することで、マウスは生き残り、後遺症も発症しなかったことを報告する。細菌学史上、ヒトを死に至らしめる毒素を産生する細菌感染に対して、抗体や抗菌剤を一切使わずに、細胞だけを静脈に注射して救命しえた例は今までにない。今回の発表はは世界で初めて再生医療と感染症を繋ぐ未来への架け橋になるとともに、革命的な細菌学治療となることを報告する。(1). Fujii, J. *et al.* Direct evidence of neuron impairment by oral infection with verotoxin-producing *Escherichia coli* O157 : H- in mitomycin-treated mice. *Infect Immun* 62 (8) : 3447-3453. 1994 (2). Ozuru R and Fujii J. *et al.* Rescue from Shiga toxin 2-producing *Escherichia coli*-associated encephalopathy by intravenous injection of Muse cells in NOD-SCID mice. *Molecular Therapy* 28 (1). 2019.

シンポジウム7

地方衛生研究所との連携促進

愛媛県立衛生環境研究所¹⁾、富山県衛生研究所²⁾

四宮 博人¹⁾ 大石 和徳²⁾

地方衛生研究所は、都道府県や政令指定都市等の地方行政単位に連結して配置され、医療機関および保健所等と協力して、感染症発生動向調査をはじめとする我が国の感染症サーベイランス事業において重要な役割を担っている。地方衛生研究所における病原体検査は、患者の確定診断にとどまらず、流行している病原体の特性―血清型、遺伝子型、抗原型、塩基配列、変異、薬剤耐性等―を明らかにすることを目的とし、このような病原体サーベイランスの情報は、保健所を通じて医療機関に還元されるとともに、国立感染症研究所に報告され、感染対策において重要な基盤となっている。また、地方感染症情報センターは、原則として地方衛生研究所内に設置され、保健所等からの患者情報や疑似症情報を収集・分析し、全国の情報と併せて、速やかに医師会等の関係機関に提供するとともに、保健所に情報提供や専門的支援を行うことにより、感染症の発生・まん延の防止に寄与している。

本シンポジウムは、地方衛生研究所から4名および国立感染症研究所から1名の演者で構成されている。滋賀県衛生科学センターの鈴木智之氏は、地域の感染症危機管理対応、とりわけ保健所との「協働」による2019年8月の保育園での腸管出血性大腸菌の集団感染事例の対応等について発表する。富山県衛生研究所の金谷潤一氏は、富山県におけるレジオネラ症対策として、保健所が実施する疫学調査に加え、公衆浴場等の環境検体からの菌培養、レジオネラ症疑い患者由来の喀痰からの菌分離、遺伝子型検査の実施状況を発表する。東京都健康安全研究センターの長島真美氏は、新しい作用機序の抗インフルエンザ薬バロキサビルマルボキシルに対する薬剤耐性変異について報告するとともに、耐性ウイルスの把握における医療機関と地方衛生研

究所の連携の重要性について考察する。愛媛県立衛生環境研究所の阿部祐樹氏は、近年問題になっている薬剤耐性菌へのワンヘルス・アプローチの一環として、地方衛生研究所における食品由来耐性菌のモニタリングを紹介し、医療機関で検出される患者由来耐性菌との関連について報告する。最後に、国立感染症研究所の柴山恵吾氏は、感染症発生動向調査等における国立感染症研究所と地方衛生研究所の連携の重要性および収集された菌株や解析データ等の利活用における課題等について報告する。

本シンポジウムを通じて、地方衛生研究所の活動についての理解が深まり、大学等他の研究機関や医療機関との連携が促進されれば幸いである。

1. 富山県のレジオネラ症対策における衛生研究所の取り組みと地域連携

富山県衛生研究所細菌部

金谷 潤一、磯部 順子¹⁾ 大石 和徳¹⁾

レジオネラ症は、細胞内寄生性のグラム陰性桿菌であるレジオネラ属菌による感染症で、病型には肺炎型と感冒様のポンティアック熱型がある。レジオネラ属菌は、土壌、河川などの自然環境だけでなく、公衆浴場、冷却塔などの人工環境からも広く検出されるため、感染源は多様である。県内の患者の多くは、実地疫学調査により公衆浴場を利用していたが、その他の感染源は不明であった。そこで、富山県では、レジオネラ症患者が発生した際には、感染拡大防止を図るため、県内の各厚生センター・富山市保健所の担当者が患者の疫学調査を実施する【1】。感染が疑われる時期に公衆浴場を利用していた場合は、担当者が公衆浴場に立ち入り、衛生管理の状況を把握する【2】。また、必要に応じて浴槽水を採取し、厚生センター・富山市保健所で培養検査を実施する【3】。医療機関で喀痰が保管されている場合は、それらの検体を当所へ搬入し、培養検査によりレジオネラ属菌の分離を試みる【4】。臨床検体および環境検体から菌が分離された場合は、遺伝子型別を実施し、感染源を追及する【5】。この一連の体制は、生活衛生課が平成28年に作成した「レジオネラ症患者発生時における公衆浴場等対応要領」に基づき構築されている。これらの調査に加えて、富山県衛生研究所では、分子疫学的な解析や公衆浴場以外の感染源調査を実施している。さらに、一部の医療機関と連携し、尿中抗原は陰性であるがレジオネラ症を疑う患者についても、喀痰から培養・遺伝子検査を実施している。

これまでに、145の散発事例由来の喀痰155検体と分離菌5株が当所に搬入された。培養検査では、56/143検体(39.2%、12検体は培養未実施)からレジオネラ属菌が分離された。分離菌の血清型別の結果、すべて *Legionella pneumophila* 血清群1 (Lp1) であった。医療機関から搬入された5株は、5名の患者から分離されたLp1であった。このうち18事例では、感染が疑われる公衆浴場の浴槽水またはシャワー水からもLp1が検出され、遺伝子型別(SBT法)を実施した。その結果、6事例では患者と環境

から分離された遺伝子型が一致し、実地疫学調査を補完する分子疫学的な結果を提供した。また、医療機関との連携により、尿中抗原陰性であるがレジオネラ症を疑う9事例(17検体)から培養検査を実施した結果、2事例(2検体)からLp2が分離された。尿中抗原検査では診断できない潜在的なレジオネラ症患者の存在が示唆されるため、レジオネラ肺炎を疑う患者から積極的に原因菌を分離し、実態を把握していく必要がある。

公衆浴場以外の環境検体として、土壌、河川、ウォッシュ液、アスファルト道路沿いの水たまりからもレジオネラ属菌の調査を実施している。いずれの環境中からもレジオネラ属菌が分離され、一部の菌株は患者由来株と遺伝子型が一致した。とりわけ、水たまりから分離された遺伝子型(ST120)は、国内における臨床分離株の4.8%を占めているが、これまでに環境中からは検出されていなかった。本調査によって初めて環境中(水たまり)から検出され、レジオネラ症患者の感染源として水たまりが関連している可能性が示唆された。また、レジオネラ症は、レジオネラ属菌を含むエアロゾルを吸い込むことで感染が成立するため、上述の環境付近のエアロゾルを採取し、エアロゾル中のレジオネラ属菌の汚染実態も調査している。調査の結果、エアロゾル中から生菌を分離することは出来なかったが、レジオネラ属菌の遺伝子は浴室内および道路沿いの約7割から検出された。レジオネラ症患者の感染源解明のため、今後も多様な環境水やエアロゾル中の調査を実施していく予定である。

2. 感染症危機管理対応における保健所等との連携～滋賀県の取り組み～

滋賀県衛生科学センター

鈴木 智之

滋賀県保健所が実施する感染症の事例対応を滋賀県衛生科学センター(地衛研)が支援する背景には、健康危機管理体制における保健所の人的かつ技術的課題および地衛研がもつポテンシャルがある。滋賀県では保健所における保健師数は不足状態にある。さらに、保健所の感染症対策は、採用1～2年目の保健師が数年担当し、その後は感染症対策以外の業務を担当することが多い。そのため、多様な業務に対応できる保健師は多く育成されているが、感染症対策のスペシャリストの育成は容易ではない。地域の健康危機管理の拠点である保健所において、上述の人的かつ技術的な課題があることは、行政対応の適切な実施と地域住民の健康被害に直接的な影響を及ぼす可能性があることを意味する。他自治体と同様に、滋賀県でも地衛研に感染症情報センター機能が設置されている。すなわち、感染症疫学、微生物検査および感染症対策などの様々な知識を背景として、発生動向の確認や保健所による対応の根拠を示すための情報提供を行っている。また、感染症情報センターの機能および技術を応用しながら、対策が必要と思われる国内外の感染症情報の収集およびリスク評価結果を定期的に県庁関係部局へ情報発信するとともに、疫学や感染症対策に

係る研修の実施、保健所の日常業務や事例対応の技術的支援を行っている。2019年8月に滋賀県内の保育園において認めた腸管出血性大腸菌感染症の集団発生事例に対して、保健所および本庁からの依頼により技術的支援を行った。本支援は、感染症情報センター担当者が保健所の事例対応チームの傘下に入り、特に症例定義の作成、リスク評価、記述疫学、解析疫学、感染症対策への助言、終息基準の検討に参加した。また、患者および接触者が多かった本事例に対する保健所のマンパワー不足を補うために、患者家族および当該保育園への疫学調査も行っている。したがって、本事例における支援は、上述の保健所の人的かつ技術的課題への解決とともに、対人支援の技術をもつ保健所の保健師と、感染症情報センター担当者の双方の強みを発揮した「協働」による事例対応であった。また、演者が2010年に所属していた群馬県衛生環境研究所においては、バンコマイシン耐性腸球菌感染症の集団発生事例において、保健所の技術的支援を行った。疫学調査、感染拡大防止策、風評被害対応およびInfection Control Doctorや感染管理認定看護師などとの院内ラウンドをコーディネートし、事例の最小限化および地域における医療関連感染事例対応のモデルを提案した。このような技術的支援機能を持つ地衛研は徐々に増加しており、地域の危機管理対応へ大きく貢献してきた。滋賀県における本支援機能はいくつかの課題を抱えながら運用されている。例えば、本機能が設置されている係の3人の係員がそれぞれ異なる分野の業務を行っているため、本支援機能が属人的であることかつ人材育成の対象が存在しないことは重要な課題である。しかしながら、滋賀県の現状は、本支援機能を設置するために、予算や組織構築が重要ではないことを示している。関連する国立機関および近隣自治体とのネットワークが構築されていることは、地衛研の大きな強みである。また、設置の法的根拠が明確でないため地衛研の位置づけや追加的な機能は各自自治体で定めることが可能である。さらに、対人業務や議会対応などが少ないため本庁や保健所よりも業務上の柔軟性が高い。したがって、地衛研には、外部専門家からの助言とともに支援の経験を積み重ねながら、保健所の支援を行う職員を育成するためのポテンシャルがあると考え、演者が所属した2自治体の支援機能は、地域の健康危機に対する保健所の行政対応を、最適化かつ合理化することを目的として、地衛研の役割・位置づけを再検討し、技術やポテンシャルを如何に有効活用するかを真摯に検討した結果ではないだろうか。

3. 臨床検体と分離株からみたバロキサビル耐性インフルエンザウイルスの解析

東京都健康安全研究センター微生物部

長島 真美

地方衛生研究所は、感染症法に基づき、様々な感染症疫学調査を実施している。中でも、5類定点疾患については感染症発生動向調査として、各地域に設置された病原体定点医療機関の協力のもと病原体調査を行なっている。東京

都では、都内にある医療機関のうち、インフルエンザ患者定点医療機関として419カ所（小児科：264カ所、内科：155カ所）を指定し、定点当たりの患者数の報告によりインフルエンザ発生動向の把握を行っている。また、インフルエンザ患者定点医療機関のうち41カ所（小児科：26カ所、内科：15カ所）をインフルエンザ病原体定点医療機関として指定し、一年を通して、インフルエンザ及びインフルエンザ様疾患の患者から検体を採取し、東京都健康安全研究センターにてインフルエンザウイルスの検出・解析等の調査を行っている。病原体検査の結果や解析結果については、感染症情報として東京都感染症週報等で還元している。

2018年3月、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害によりウイルスの増殖を抑制する、新しい作用機序の抗インフルエンザ薬バロキサビル マルボキサビル（以下、バロキサビル）が認可された。単回投与で治療が完結することから注目度も高く、2018/19インフルエンザシーズン（以下、2018/19シーズン）にも広く使用されていた。一方で、第3相臨床試験の段階から耐性変異ウイルスが生じることが報告されており、2018/19シーズンに国立感染症研究所と地方衛生研究所（地衛研）で実施のバロキサビル耐性サーベイランスにおいてもA型インフルエンザウイルスの耐性変異株が報告されている。さらに、バロキサビル未投与患者から耐性変異ウイルスが検出された例も報告されており、薬剤投与例からの感染伝播の可能性も示唆されている。

当センターではリアルタイムPCR法を用いたバロキサビル耐性変異検出法を開発し、2018/19シーズンに感染症発生動向調査等で定点医療機関から搬入された臨床検体及び臨床検体からの分離株について解析を行った。その結果、臨床検体3検体からバロキサビル耐性変異を検出した。この3検体いずれからでもインフルエンザウイルスが分離されたが、3株中1株のみに耐性変異が認められ、2株からは耐性変異が消失していた。薬剤耐性菌とは異なり、耐性ウイルスには感染症法上での決め事はなく、耐性ウイルスの把握には医療機関と地衛研との連携が重要である。今回、病原体定点医療機関に行ったアンケート調査結果とともに、バロキサビル耐性変異を含む薬剤耐性遺伝子変異を例に地衛研と医療機関との連携について改めて考えてみたい。

4. 地方衛生研究所におけるヒト及び食品由来薬剤耐性菌のモニタリング

愛媛県立衛生環境研究所

浅野由紀子、阿部 祐樹、木村千鶴子

山下 育孝、四宮 博人

薬剤耐性菌（AMR）の問題は医療現場に限定されるものではなく、耐性菌は生態系で循環するとの考えが近年提示されている。こうした背景から、環境—動物—食品—ヒトなどを包括するワンヘルス・アプローチが重要であるという認識が共有され、WHOは2015年に「AMRに関するグローバルアクションプラン」を採択し、これを受けて

2016年4月に我が国においても「AMR 対策アクションプラン」が策定された。

このうち、動物については農林水産省で実施しているJVARM (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System) による耐性菌モニタリングシステムがあり、病院内の耐性菌については厚生労働省で行われている JANIS (Japan Nosocomial Infections Surveillance) によるサーベイランスがあるが、食品由来耐性菌についてはこれらのシステムではモニタリングされていない。

一方、地方衛生研究所（以下、地衛研）では、その多くが食品由来菌の薬剤耐性菌検査を実施している実績がある。そこで、厚生労働科学研究費補助金「食品由来薬剤耐性菌のサーベイランスのための研究」により、全国23地衛研の協力を得て、ヒト及び食品由来株（サルモネラ属菌、大腸菌、カンピロバクター・ジェジュニ/コリ）を対象として、共通のプロトコル及び判定表を用いて薬剤耐性状況調査を実施した。

サルモネラ属菌は、2015～2018年の調査で分離されたヒト由来1,425株中の574株（40.3%）、及び食品由来433株中の388株（89.6%）が、18剤中の1剤以上に耐性を示した。年次毎の耐性率はほぼ同様であり、現在の日本の状況を反映していると考えられる。また、多剤耐性状況については、ヒト及び食品由来株ともに3剤耐性が多く、6から10剤に耐性を示す高度耐性株もヒト由来株中に25株、食品由来株中に36株認められた。これらについて血清型別毎の解析を行ったところ、食品由来株では耐性傾向に共通する部分が多いが一方で、それぞれに特徴的な点も認められ、ヒト由来株では血清型別に特徴的な耐性傾向が認められた。また、ヒト及び食品から共通して分離される血清型 *Salmonella* Infantis, *Salmonella* Schwarzengrund, *Salmonella* Manhattan 株では、ヒト由来株と食品由来株の耐性傾向に強い類似性があり、関連性が強く示唆された。

大腸菌については、2015～2018年分離のヒト由来1,034株中の375株（36.3%）及び食品由来32株中の18株（56.3%）が1剤以上に耐性を示した。腸管出血性大腸菌（EHEC）以外の下痢原性大腸菌株の耐性率がEHEC株よりも2倍以上高かったが、多剤耐性状況は両者で類似していた。その他の大腸菌株（非病原性大腸菌を含む）は6剤以上の多剤耐性株が多く、下痢原性大腸菌株よりも高度の多剤耐性傾向を示した。カンピロバクター株についても2018年に調査を実施した。C. jejuni 株ではヒト由来株と食品由来株の耐性傾向に強い類似性があり、関連性が強く示唆された。

食品由来菌の薬剤耐性調査に関して、統一された方法による組織だった全国規模の調査は本邦では初めてと思われる。得られたデータは、WHO グローバルアクションプランの一環として展開されている GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System) に報告する日本のデータベース構築に活用されるとともに、我が国の「薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書」に提供された。地衛

研における食品由来菌の薬剤耐性データを JANIS や JVARM など既存の薬剤耐性データベースと統合し一元化する方法も開発されており、ワンヘルス・アプローチに基づく感染制御に繋がることが期待される。

（本研究は全国23地衛研との共同研究である。）

5. 国立感染症研究所の責任と関わり

国立感染症研究所細菌第二部

柴山 恵吾

国立感染症研究所は地方衛生研究所や保健所等と連携して、感染症法に指定されていて公衆衛生上特に問題が大きい感染症について適切な感染症対策を立案することを目的に、国の感染症発生動向調査事業として病原体を収集、分析している。全国の地方衛生研究所等で統一した検査法が実施されるように、検査法を決めてマニュアルや試薬、陽性対照品を配布したり、地方衛生研究所の担当者向けの研修や精度管理を実施している。各都道府県等域内においては検査はそれぞれの地方衛生研究所または保健所等の検査施設が実施するが、実施が困難なものについては必要に応じて、他の都道府県等または国立感染症研究所に協力を依頼している。ここでは、国立感染症研究所が検査を実施することが多い感染症を紹介するとともに、検査の目的や課題についても説明したい。平成28年に感染症法が改正され、感染症の病原体に関する情報収集体制の強化を目的として公衆衛生上特に影響が大きい一類感染症、二類感染症、新型インフルエンザ等感染症および新感染症については知事は検体の採取等の措置をとることが出来ることとされ、他の感染症についても患者や医療機関等に対して検体を提出することを要請できることとなった。一類、二類感染症については危機管理の観点から迅速な対策が必要であるため、行政が検体を確保し、検査を行って対策の根拠となる正確なエビデンスを得る。もし陽性の場合は、患者の隔離や接触者の調査などの拡散防止対策が取られる。三類、四類、五類全数把握感染症については、検査は主に診断の確定や広域散発事例の調査と対策のためなどを目的に行われる。食中毒の場合は、必要に応じて食材の検査なども行われ、感染症の拡大を防止するための対策がとられる。感染症発生動向調査事業は感染症の発生、まん延の防止策を講じ、公衆衛生の向上を目的にしていることから、検体採取にあたっては通常の研究と異なり患者や医療機関から書面の同意は不要とされている。一方で、検体を目的以外に利用することは認められていない。感染症発生動向調査事業で収集した病原体をさらに他の研究に使用する場合は、その使用について各個別事例における必要に応じもう一度本人へ説明し、同意を得ることが必要とされている。感染症発生動向調査事業に基づいて収集した菌株や解析したデータは他の研究においても有用で貴重な研究資源だと思われるが、このような制約から大学等の研究者との間でシェアリングはあまり行われていない。感染症研究の発展のためには今後、大学等の研究者ももっと有効活用できるようにさらに開かれたものにしていくことが必要だろう。感染症

発生動向調査事業に基づき実施する検査の範囲を明確にした上で、菌株や解析データ等を大学等の研究機関ともスムーズに共有、有効活用できる形を作っていくことが必要であろう。

シンポジウム 8

エビデンス創出につながる臨床研究

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座¹⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科分野²⁾

門田 淳一¹⁾ 迎 寛²⁾

感染症診療を行っていく上で、エビデンスに基づく医療（EBM）の実践はきわめて重要であり、EBMに沿った診療ガイドラインが果たす役割も近年益々大きくなっている。また、医療従事者にとってのみならず、非医療従事者（一般市民）にとっても「ガイドライン」や「エビデンス」という語句は当たり前のものとなっており、感染症診療において欠かすことのない要素の一つとなっている。より質の高いEBMの実践や診療ガイドライン作成のためには、個々のエビデンスの質の高さが重要となり、また、数多くのクリニカル・クエスチョンに答えられるエビデンスの数や、多様性も必要とされる。このような中、2018年4月より実施されている新しい臨床研究法は、エビデンス創出の場に大きな波紋を呼んでいる。2013～14年に相次いで発覚した研究不正を機に、臨床研究に対する信頼性を確保するために実施されることとなった同法であるが、未承認・適応外医薬品の臨床研究や、製薬企業から資金提供を受けた医薬品の臨床研究については「特定臨床研究」として治験と同等の「実施基準」の遵守が義務化されている。したがって、特定臨床研究の実施には多大な人的資源、経済的資源を必要とされるが、感染症領域については、新規抗微生物薬の開発が滞っていることなどから、企業からの経済的支援を得ることは困難となっており、研究を進めていく環境としては大変な逆風の中にあるといえる。しかし、感染症診療は薬剤耐性菌の問題や、新興・再興感染症の脅威、インフルエンザや院内感染のアウトブレイク対策など、数多くの問題に直面しており、これらの解決のために新たなエビデンスの創出が不可欠な状況でもある。本シンポジウムではこのような逆風の中で、「エビデンス創出につながる臨床研究」をメインテーマとして、呼吸器感染症、泌尿器感染症、深在性真菌感染症、外科感染症、ワクチンの5つの領域について、それぞれの分野でこれまで数多くのエビデンスを創出してきた先生方に講演していただく、様々な立場から多様な視点で本テーマについてディスカッションしていただくことは大変有意義であり、今後の臨床研究の推進に必ず役立つものと期待している。

1. 呼吸器内科領域

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

小宮 幸作

日本から発信される基礎医学研究は世界的に高水準である一方、臨床医学研究については多くの国に遅れをとって

いることが示されている。近年、臨床医学研究を推奨する目的の一つとして、複数の公衆衛生大学院が全国の大学に設置された。多くの卒業生が多面で活躍しているものの、その全てが臨床研究の推進に直結するものとは限らない。臨床医学研究は、臨床医の現場に即した疑問に始まり、検証するために適したクリニカルクエスチョンの設定、研究デザイン、解析、得られた結果の解釈を行い、研究会や学会および誌上での発表、その後の検証までも含むものである。それは、一部の特殊な状況を除いては強制されるものではなく自発的なものが望まれ、最終的に臨床に還元されるものでなければならない。臨床医学研究というと統計手法を第一に思い浮かべる若手医師も多いが、実際にそれは過程の一部に過ぎない。着想からよりよい研究計画を立てること、次につながる議論を十分に行うことがより重要だと考える。本シンポジウムでは、呼吸器内科とくに感染症領域における臨床医学研究の方法論に加え、医師主導型の臨床医学研究を行う必要性、若手医師が臨床医学研究を行う意義、公衆衛生大学院まで含めた教育のあり方にも議論を広げたい。

2. 泌尿器科感染症領域

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

高橋 聡

泌尿器科感染症領域で進められたエビデンス創出につながる臨床研究で代表的なのは、尿道炎の診断・治療と前立腺生検時の感染予防対策である。尿道炎の原因微生物検出に関する研究では、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎としてのクラミジア性尿道炎、そして、非淋菌性尿道炎としてのマイコプラズマ・ジェニタリウム尿道炎へと分類を進めた。マイコプラズマ・ジェニタリウムについては、検出から治療効果での貴重な研究結果が得られている。近年では、さらに進んで、アデノウイルス、髄膜炎菌、なども含めた多彩な病原微生物の関与を裏付ける報告がある。尿道炎の治療に関する検討では、アジスロマイシン 2g、そして、シタフロキサシンの尿道炎に対する有効性を明らかにしている。さらに遡って、アジスロマイシン 1g とレボフロキサシンについても同様の検討がされた。前立腺生検は、前立腺癌診断において重要な組織診断のための生検であり、診断において必須である。しかし、肛門から直腸内に挿入した特殊な超音波プローブで前立腺を観察しながら生検針を進めて生検するという性格上、直腸内の主として大腸菌による急性細菌性前立腺炎・敗血症が発生してしまう。そして、この生検後の感染がキノロン耐性大腸菌による場合が多く、感染予防抗菌薬であるキノロン系に耐性かどうかを生検前に把握することは重要であった。そこで、生検前に直腸スメアを選択培地に塗布することによりキノロン耐性の有無を調べ、キノロン系の感性和耐性に応じた予防抗菌薬を選択することにより術後の感染症を予防しようと考え、結果として効果的に予防できた。尿道炎と前立腺生検のみならず、尿路結石による尿路閉塞を伴った急性複雑性腎盂腎炎についても多数の臨床研究が報告されている。無

症候性健康成人男性の性感染症原因微生物検出に関する疫学研究も高く評価されている。このように、国際的にも評価されている臨床研究は少なくない。本シンポジウムでは、貴重な機会として、泌尿器科の研究をお伝えしたい。

3. 外科感染症領域

兵庫医科大学感染制御学

竹末 芳生

我々が行ってきた手術部位感染（SSI）予防に関する臨床研究を発表する。大腸手術における術前腸管処置：バクテロイデス属に対するセファマイシン/オキサセフェム耐性化もあり、セファマイシン/オキサセフェムによる術後感染予防に限界がきている。セフォテンと狭域カルバペネムのertapenemのランダム化比較試験（RCT）で、セフォテンで有意に感染が高率となったことが報告されている。また近年、セファゾリン+メトロニダゾールが推奨されている。WHOガイドラインでは、術前日に機械的腸管処置を行った場合、経口抗菌薬投与を行うことを推奨している。その中で我々の臨床研究2件が引用されている。最近クローン病手術を対象とし、午後2時、3時、9～10時にカナマイシン 500mg、メトロニダゾール 500mgを経口投与する群と経口抗菌薬非使用の対照とのRCTを実施した（Ann Surg 2019）。予防抗菌薬はフロモキシセフを24時間投与した。切開部SSIは、経口抗菌薬群は12/163例（7.4%）、27/162例（16.6%）と経口抗菌薬による予防効果が示された（ $p<0.001$ ）。術前MRSA保菌者に対する対策：MRSA、黄色ブドウ球菌鼻腔内保菌はMRSA、黄色ブドウ球菌によるSSIのリスクとされている。保菌者に対する除菌対策として、ムピロシン+クロルヘキシジン石鹸浴が心・胸部手術や整形外科手術では強く推奨されている。他の手術でも保菌が術前に判明していれば除菌考慮するとしている。我々は、消化器手術患者を対象として、PCRにて術前MRSA保菌者を検出し、除菌プロトコルとして、ムピロシン鼻腔内塗布1日2回、5日間、クロルヘキシジン石鹸浴1日1回3～5日間を実施した。また予防抗菌薬はセフェム系薬+VCMとした。術前MRSA保菌者は49/662例（7.4%）であり、MRSAによるSSIは、保菌者4.1%、保菌陰性5.1%と、対策により術前MRSA保菌はMRSA、SSIのリスクとならなかった（ $p=0.969$ ）（J Hosp Infect. 2014）。その他：血糖管理、術中低体温予防とによるSSI予防に関しても臨床研究を報告する。

4. 深在性真菌感染症領域における臨床研究の実践と課題

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

泉川 公一¹⁾²⁾

プロフェッショナルとしての医師の経験に基づく医療は、たとえば、希少疾患などで重要であることを否定はしない。しかし、現在は、いわゆるevidence based medicineに基づき、患者に最高の利益がもたらされるように診療は行われている。エビデンスは、いうまでもなく、様々な臨

床研究から創出されるものであって、デザイン、エントリー、倫理的問題の解決、資金など、公正に、適切に行われることが求められる。臨床に関わる医師にとって、臨床現場で遭遇する様々なclinical question（CQ）に対する回答を得るような研究を行ったり、参加したりすることは、大変有意義に感じることであろう。深在性真菌症においても未解決の様々なCQが存在する。一方で、机上ではその回答を得るための方法論は考えることができるが、しっかりと臨床研究を行うには、様々なハードルがある。我々は、慢性肺アスペルギルス症について、いくつかの臨床研究を行ってきた。本性の診断、治療について、いくつかの重要なエビデンスを創出できたものと思われる。振り返ると、これらの研究は、現場で、協力をしてくださる先生方がいないと成り立たないものであった。世界に通用するようなエビデンスを創出することは容易ではないが、日本発の新知見をどのように得るのか、本シンポジウムでは、我々の経験に基づき、今後の深在性真菌症領域の臨床研究を遂行するための課題についてディスカッションができればと考える。

5. 肺炎球菌ワクチン研究とエビデンス

NTT 東日本伊豆病院

川上 健司

肺炎球菌ワクチンの臨床研究は日本からも多くの論文が出ている領域である。エビデンスのレベルとしてはメタアナリシスが最も高いレベルであるとされているが、メタアナリシスのもとになるのがランダム化比較試験（RCT）である。われわれは23価肺炎球菌ワクチン（PPV23）の日本人高齢者の肺炎に対する予防効果についてRCTをおこなった（Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. Vaccine. 2010；7063-9.）。当時2005年ごろには国内でのワクチンに関するRCTを行うという研究計画はほとんどなかった。また、ワクチンの有効性を示す研究計画に必要な基礎データである「日本における肺炎の発症頻度」自体が不明で、肺炎やワクチンに関する基礎となる研究が乏しい状態であった。われわれの臨床研究は結果的にPPV23の有効性を特に医療費の点から示すことができたが、医療費に関する臨床研究というのも当時は非常に少なかった。PPV23は日本での肺炎に対する有効性に関する臨床研究が相次いで報告され、その結果としてわが国におけるPPV23の定期接種化につながった。次にわれわれが行ったのは、PPV23の再接種に関する臨床研究であった（Revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Japanese elderly is well tolerated and elicits immune responses. Vaccine. 2016；3875-81.）。先行研究によって「一度PPV23を接種した記録のある集団」が存在したので、次の再接種研究を行うことが可能となった。PPV23の再接種に関しては多数の症例を集めることが難しいため臨床的にRCTなどでワクチンの予防効果を示す

ことが困難である。そこで PPV23 の免疫原性と安全性について非ランダム化比較試験を行って、初回接種と再接種における免疫原性の同等性を示した。こういった臨床試験によってエビデンスを積み重ねることによって、2017 年に本学会から PPV23 再接種のガイドランス（改訂版）が作成されて実際の高齢者肺炎の予防に生かされている。一方で臨床研究の限界として、医療を取り巻く環境の変化で常に結果が変わってしまう可能性がある。例えば医療費の研究は医療費のシステムの変化に左右されるし、肺炎球菌ワクチンの研究も現在では肺炎球菌の血清型の変化があって、今同じ研究を行っても同じ結果にはならないというリミテーションがある。このように真理追求といった学問的な点においては臨床的、医療的な研究には限界があると言わざるを得ない。また、ワクチンの研究は臨床医学と比較した時に目の前の患者さんが薬で治癒するという喜びは得られにくく、実際に多数のワクチンを接種してみても臨床医としてその予防効果を実感することは困難である。しかし、臨床研究のエビデンスが積み重ねられたことによって、PPV23 についていえば毎年 200 万人以上の高齢者にこのワクチンが定期接種されており、その結果として推定では毎年数万人以上の肺炎を予防しているであろうことを考えると、ワクチンの臨床研究はとても重要な分野である。今後もワクチンに関してエビデンスを創出するような臨床研究がさらに活発に行われることを期待している。

シンポジウム 9

Top10 Paper セッション

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

本田 仁¹⁾ 早川佳代子²⁾

感染症の分野には基礎研究、臨床研究という科学研究の手法に加え、各研究の中で疫学、病態、診断、治療に焦点を当てた研究がなされている。これらの研究は最終的には感染症診療、疾患負荷の軽減、患者のアウトカムを改善することを目的としているが、実臨床に反映されるまでにはいくつものステップを経なければならない。今回のシンポジウムにおいては、現在ご活躍されている新進気鋭の感染症研究に携わる演者の方々にご登壇いただき、疫学、病態、診断、治療の異なる観点から、日頃の研究課題をどのように進め、さらに今後どのような研究を行なっていくかをご自身の研究と共に最近の国内外の研究を紹介いただき、各分野の研究の未来を議論することを目的としたシンポジウムである。

1. 我々はまだ「かぜ」を知らない

国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター¹⁾、University of Antwerp²⁾

都築 慎也¹⁾²⁾

「かぜ」は非常にありふれた疾患でありかつ自然経過で治癒することが殆どのため、研究の題材として臨床医の関心を惹きつけることは稀と思われる。しかし社会疫学や公衆衛生の観点から見た場合、「かぜ」は様々な未解決の側

面を持つ魅力的な研究対象である。

この演題では「かぜ」という日本語を英語の Influenza like illness (ILI) に相当するものとして用いているが、そもそも我々が普段診ている「かぜ」と欧米でサーベイランスの対象となっている「ILI」が症状は似通っていても社会的には異なる概念であることを認識する必要がある。その上でインフルエンザや RS ウイルス感染症を含めた ILI に関して諸外国で既に行われている研究を概観し、数理モデルや医療経済学などの研究手法がどのように応用されているか、また今後どのような研究成果が世に問われると予想されるかを欧米の先行研究を中心に紹介する。次いでインフルエンザや RSV 感染症を含めた ILI に関して、まだ日本で手付かずになっている疫学研究にどのようなものがあるか、また日本だからこそ可能かもしれない研究は何か、について議論したい。

まず Hayward らによると、英国で ILI に罹患した者のうち医療機関を受診したのは僅か 21% に過ぎない。米国の先行研究では PCR でインフルエンザと診断された者のうち 3、4 割は医療機関を受診していたとされる。一方日本では、ILI を発症した患者の 80% 以上が何らかの医療機関を受診する。これは皆保険や医療機関へのフリーアクセスなど幾つかの条件が重なり合っただけの結果と考えられるが、いずれにしても諸外国と日本では ILI による社会的な疾病負荷が異なるであろうことは想像に難くない。Putri らは米国における季節性インフルエンザの経済的負荷を推定したが、同様の分析を日本で行えば結果が大きく異なる可能性があるため、「かぜ」を考える上で着目すべき面のひとつと考えられる。

次に ILI に対する診療方針も、日本と諸外国を比較した場合大きく異なることを再確認したい。2009 年のパンデミックインフルエンザのシーズンに限定された研究ではあるが、Biggerstaff らによるとインフルエンザと診断された患者のうち、抗ウイルス薬を処方されたのは 36% にとどまっている。一方日本ではインフルエンザと診断された患者はほぼ全例で抗ウイルス薬を投与されている。また、インフルエンザの診断に至るプロセスも日本は独特である。そもそも諸外国では臨床的にインフルエンザを診断していることが多く、Fowlkes らによるとインフルエンザ迅速検査を実施されたのは ILI 患者全体の 42%、RT-PCR を実施されたのが 37% となっている。

ILI の中でも季節性インフルエンザに関するマネジメントは時に日本でも議論の対象となるが、実際のところ日本式の「原則全例診断・治療」と欧米式の「基本的に経過観察」のどちらにどのようなメリット・デメリットがあるか、定量的に検証されていないのが現状である。そんな中で Uyeki らによる IDSA の季節性インフルエンザ診療ガイドラインの更新は、「早期発見・早期治療」に舵を切ったと読める点で興味深いものであった。欧州も Bongard らの発表したプロトコルに見られるように、ILI を ILI とまとめて捉えるのではなく、「ILI からインフルエンザを区別す

ることのメリット・デメリット」を大きな規模で検討する段階に来ていると感じる。良くも悪くも日本は抗インフルエンザウイルス薬の使用経験については豊富なはずであり、抗インフルエンザ薬が個人でなく集団のレベルでどのような影響をもたらすか、先んじて検証できれば国際的な反響も大きいのではないだろうか。

他にも予防接種政策や超過死亡、学級閉鎖など、ILIに関する興味深い疫学研究は枚挙に暇がない。当日は時間の許す範囲でこれらに関する先行研究と今後の研究課題（の萌芽）についても議論したい。

2. “病態” 次の研究テーマは？古くて新しいエンテロウイルス感染症

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

相澤 悠太

エンテロウイルスは100種類以上の血清型が知られ、すべての年齢層に感染し、夏と秋を中心に年中ウイルス伝播が起こっている。臨床症状は、不顕性感染、手足口病、ヘルパンギーナ、心筋炎、髄膜炎、脳炎と多様な病態をとる。塩基配列の関連性からspeciesの分類があり、近年D群に分類されるエンテロウイルスD68 (EV-D68) が話題となっている。

2014年夏に米国でEV-D68による重症呼吸器感染症のアウトブレイクがあり、それに関連してポリオ様麻痺を呈する患者の増加が見られた。この事態を受けて、従来はポリオのサーベイランス目的で急性弛緩性麻痺 (Acute Flaccid Paralysis: AFP) が症例定義として用いられてきたが、前脊髄炎を示唆する脊髄灰白質病変の画像所見を有する急性弛緩性脊髄炎 (Acute Flaccid Myelitis: AFM) という概念が作られ、より特異的に症例を拾い上げる取り組みが行われている。

EV-D68は1962年に米国カリフォルニアの小児肺炎患者の呼吸器検体から初めて分離された。検出頻度が少なく、稀な呼吸感染症の原因ウイルスと考えられ、実際に日本では、2005年から2010年までは毎年数例のみの検出であった。しかし、2010年と2013年は100例以上が報告され、2013年10月に広島県で5歳の女児が喘息発作後にポリオ様の弛緩性麻痺が出現し、気管内吸引液からEV-D68が検出された。そして、2015年秋にはEV-D68による呼吸器感染症のアウトブレイクが起こり、その時期に合わせてAFMの増加もみられた。AFMの90%以上が小児で、年齢の中央値は4.4歳であった。臨床現場に大きなインパクトを残し、AFPは2018年5月から感染症法の5類全数把握疾患となった。

異なる時期、異なる国でEV-D68感染症の増加に関連してAFMの増加が観察され、EV-D68感染症とAFMの関連が示唆される一方で、因果関係は確立していない。2015年日本のAFM59例の報告では、髄液からEV-D68が検出されたのは9例 (15%) であった。他の報告でも、髄液からのEV-D68検出は稀 (10%未満) であり、脊髄炎が起きていてもウイルスは髄液から検出されないこの乖離を含

めて、EV-D68感染症によるAFMの病態生理は解明されていない。EV-D68感染症に罹患した者のうち、1%未満のごく少数がAFMを発症すると考えられており、宿主因子の関与も指摘されている。さらに、EV-D68に対する中和抗体保有率について、2歳を超える小児では100%であったという報告もあり、中和抗体保有率が高い集団で呼吸器感染症のアウトブレイクがなぜ近年に複数回起こっているのかも不明である。有効な治療法や予防法についても確立されたものは存在しない。

2018年にも日本においてEV-D68による呼吸器感染症患者の増加があり、今後もEV-D68の流行は周期的に起こる可能性がある。2015年日本のAFMの報告では、治療後に四肢の筋力低下が完全に回復したのは12%にとどまっている。機能予後は必ずしも良いとは言えず、EV-D68感染症によるAFMの病態解明は急務である。EV-D68感染症とAFMについて、Top Papersを通して、その病態解明のために我々がどのように取り組み、治療・予防法の確立に迫れるのか、を聴衆の皆様と一緒に考える機会としたい。

3. 感染症診療における遺伝子検査の新しい展開

埼玉医科大学感染症科・感染制御科¹⁾、同 臨床感染症センター²⁾

樽本 憲人¹⁾²⁾

ほぼすべての感染性病原体にはDNAまたはRNAゲノムが含まれているため、これら核酸の情報はさまざまな解析に利用されてきたが、特に感染症分野における遺伝子検査の近年の発展は著しい。従来の診断アプローチと比較して、短時間に菌種の同定を含む情報を臨床サイドへ返すことが可能となってきており、抗菌薬の適正使用に大きく貢献するようになり、複数の感染症に関するガイドラインでも遺伝子検査の使用が推奨されるようになってきた。

一方で、遺伝子検査はいくつかの未解決な問題をかかえている。例えば、導入コストやランニングコストが高く、このことが普及を遅らせている側面がある。しかし、血流感染症疑いの患者における遺伝子検査は費用対効果が高く、抗菌薬適正使用プログラムと組み合わせることにより、逆に医療費の節約になることが海外から報告されている。さらに単価の抑えられたPCRやELISAなどを組み合わせたペーパーベース・デバイス法を用いれば、例えば抗酸菌培養では結果を得るまでに数週間かかるのが数時間に短縮させることも可能である。さらなる評価が必要ではあるが、国内の社会保障費が膨らむなか、コスト削減の方法としての可能性を示しているのではないだろうか。

別の問題として、薬剤感受性検査において、遺伝子検査は耐性遺伝子そのものの存在は証明できても、実際の表現型である薬剤感受性試験結果と乖離する場合がある。これについては、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーションによる菌種同定と多重自動デジタル顕微鏡によるMIC値を含む迅速な薬剤感受性検査結果の両方を自動で提供する「Accelerate PhenoTest」が海外で登場しており、敗血症の迅

速診断のための有望なアプローチである。

また、最も大きな新しい遺伝子検査の潮流の一つは、全ゲノムシーケンスである。2004年「次世代」シーケンスが登場して以来、ハイスループットな全ゲノムシーケンスは遺伝子検査の様相を大きく変えてきた。近年、そのコストはかなり抑えられてきており、まだ、解析や結果の解釈など必ずしもユーザーフレンドリーとはいえないが、臨床で応用できる価格となりつつある。感染症分野における診断については、血流感染症や呼吸器感染症に対して応用した報告も多い。特に、大きな反転や転座があったり、長いタンデムリピートが確認される際には、ロングリード・シーケンスが適している。近年発展してきているナノポアシーケンスは、手のひらサイズでUSB接続できる環境では解析が可能であり、フィールドでのシーケンスにも適している。さらに、近年市販されたナノポア flongle™ は1フローセル毎のコストがかなり削減され、さらに使用しやすくなった。

感染症における遺伝子検査として、ヒト遺伝子を対象としたものもある。例えば「SeptiCyte™ Lab」は、mRNAの発現を評価し、全身性炎症のICU患者の管理に役立つ可能性のある分子アッセイである。そのほか、菌血症に対する感受性をGWAS解析した報告もあり、例えば免疫抑制薬を使用する際の化学予防への応用も期待できる。

製品設計と技術の絶え間ない革新により、医療従事者と研究者は、従来の診断法から個別化された医薬品に焦点を移し、これらの技術によりさらに容易に微生物診断テストの大きなパラダイムシフトにつながると期待される。このシンポジウムでは、遺伝子検査を通して研究につなげるためのヒントとなるような側面から文献を紹介する予定である。

4. 重症呼吸器感染症の治療と予後

北海道大学病院内科 I

長岡健太郎

肺炎は実地臨床でよく遭遇する common disease の一つであるが、患者背景、原因微生物、治療抵抗性により、きわめて多彩な病態を呈する。肺炎の予後は重症度により異なり、重症肺炎では高い致死率が報告される。重症肺炎について定まった定義は少ないが、集中治療室での管理、特に気管内挿管を伴う人工呼吸器管理を要する病態を示すことが多い。重症肺炎例では、治療に難渋する原因微生物の適切な診断・加療が必須であり、薬剤耐性菌、強毒インフルエンザウイルス株、侵襲性真菌感染などの感染症への十分な診療経験、最新知見が必要となる。さらに、2012年版の Surviving Sepsis Campaign Guideline では非侵襲的気道内陽圧換気を用いる患者は少数であるべきで、その利点と危険については十分考慮すべきとの提案がなされた (grade 2B)。本邦では超高齢者への終末期医療という観点から、重症肺炎において人工呼吸器適応を慎重に制限する必要がある一方、重症肺炎の積極的救命時には適切な気管挿管/人工呼吸器の導入を躊躇なく判断することが重要

である。また、重症肺炎では、肺への好中球の高度浸潤を伴う急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) の合併もしばしばみられる。ARDSは、間質性肺炎との鑑別を要し、ステロイドを含む免疫抑制剤投与においては、間質性肺炎への診療経験も有することが望ましい。近年の重症肺炎は、こうした複合的・集学的な診療・治療を要する診療領域といえる。本発表では、特にARDSの最新トピックス (組織型, phenotype の考え方) に注目し、当科での診療経験も交え、最新の知見や課題を紹介する。2012年に新しくARDSのベルリン定義が提言され、急性経過、低酸素血症、びまん性の胸部陰影を満たすことが、新たな診断基準とされた。2016年 Intensive Care Medicine に掲載されたARDSの診断に関するレビューでは (Papazian et al. Intensive Care Med 2016; 42: 674-85), ARDSの診断に際し、ウイルス感染症の遺伝子学的診断、感染以外のARDS発症要因の検討が課題とされている。この中で、従来のARDSの病理像とされてきた diffuse alveolar damage は、必ずしもARDSの診断に必須ではなく、ARDSを予後や感染の有無などで新たな subtype に分けて、個別の治療方法を検討する必要性が議論されている。ARDSに関連する報告として、2017~2018年には間質性肺炎とARDSの関連性についていくつかの研究論文が報告され、ARDSについては感染/非感染に着目した subtyping の検討が一つのトピックスとなっている。また、ARDSの有用な診断方法としてCTによる病態・予後解析の検討も行われてきた。2002~2012年にかけて、Ichikado らにより、浸潤影、スリガラス影、牽引性気管支拡張に分けたCTスコアリングによるARDSの予後予測の研究結果が報告され、その後、2017~2018年にかけて、ARDSにおける肺コンプライアンスと予後との相関性が、マウス、ヒトのCT画像解析の報告がなされるようになった。こうした研究論文の紹介とあわせ、本発表では、当科における人工呼吸器装着を伴う重症肺炎例と間質性肺炎例を比較検討した研究成果についても報告する。

シンポジウム 10

MRSA 感染症 up to date

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

山口 哲央

黄色ブドウ球菌は古くから人類が対峙してきた病原体のひとつであり、その高い病原性と多彩な耐性機序により人々を苦しめてきた。特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) は1960年に出現以来、様々な国で検出され、1980年代には世界中の医療関連施設で爆発的に広がった。しかし、MRSAの世界的流行は感染制御・コントロールの概念を生み出すきっかけとなり、2000年以降は、多くの国でMRSAの検出率を減らすことに成功している。本邦はMRSA蔓延国であり、2000年には医療関連施設で検出される黄色ブドウ球菌の7割がMRSAであった。その後、感染対策によ

り、2014年には5割まで減らしているが、諸外国と比べ検出率が低いとは言えない状況にある。MRSAは現代においても医療関連感染症の起因菌として最も重要な病原体のひとつなのである。また、近年では米国を中心に市中で健康人に感染することから病原性が高いと考えられている市中感染型MRSA（community-associated MRSA：CA-MRSA）や、欧州を中心に医療とは関係ない家畜由来のMRSA（livestock-associated MRSA：LA-MRSA）が広がっており、本邦においてもMRSAを取り巻く状況は年々変化している。本シンポジウムは、現在のMRSA感染症における問題点を再検討し、新しい知見を共有するために企画された。MRSAを専門としている5人の先生にご講演頂く。

まず、前述の通り臨床現場で分離されるMRSAの特徴は年々変化しており、10年前と現在では大きく異なっている。聖路加国際病院の上原由紀先生にはMRSAの分子疫学的特徴の変化についてお話し頂く。Staphylococcal Cassette Chromosome（SCC）分類国際ワーキンググループの一員であり、長年菌株のタイピングと向き合ってきた経験と、現在は臨床検査の現場で日々臨床検体を取り扱う立場からSCCmec typingを中心に疫学情報をお示し頂く。次に、分子疫学的特長の変化に伴い臨床像に変化が見られるのか気になる場所であるが、東邦大学医療センター大森病院の前田正先生には臨床医の立場から自施設において経験された侵襲性MRSA感染症例をご紹介頂く。さらに、近年、分離されるMRSAの特長が変わっていく中で、臨床像にどのような変化が観察されているのかお話し頂く。東京医科歯科大学の園田史朗先生にはMRSAの病原因子と宿主応答についてお話し頂く。黄色ブドウ球菌は様々な病原因子を持ち、複数の因子が病態に影響することから、臨床像が複雑である。皮膚軟部組織感染症から肺炎、菌血症など、様々な臨床像を呈するが、今回はCA-MRSAによる重症肺炎を中心に宿主応答に関する最新の知見を紹介して頂く。後半は基礎の領域に踏み込む。岡山大学の垣内力先生は院内感染型MRSA（HA-MRSA）が保持する*psm-mec* 遺伝子がMRSAの発育と毒素産生に抑制的に働くことを見出している。CA-MRSAの病原性の高さを説明しうる重要な発見であり、*psm-mec* 遺伝子を中心に、MRSAの病原性制御機構について分かりやすく説明して頂く予定である。最後に国立感染症研究所の久恒順三先生にはMRSA遺伝子の専門家という立場からMRSAという細菌の最新の知見と今後についてお話し頂く。現在問題となっているMRSAの特徴は？注目すべき因子は？これから注意すべきことは？本シンポジウムが、MRSA感染症における現在の問題点を明らかにし、臨床および基礎領域において、今後我々が向かうべき方向性について様々な視点から検討する良い機会になることを期待している。

1. 変貌するMRSAの疫学

聖路加国際病院臨床検査科¹⁾、同 内科感染症科²⁾、順天堂大学医学部微生物学³⁾

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：MRSA）は、グラム陰性薬剤耐性菌の問題が注目されている現在でも最も有名な薬剤耐性菌である。厚生労働省による院内感染対策サーベイランス（JANIS）の2018年の統計によると、一年間にMRSAが一度も検出されなかったのは参加1,947施設中4施設（0.2%）のみであった。どの医療機関においてもMRSAの診療や感染対策を行う必要があると言えよう。

MRSAは20世紀には医療ケア関連感染症の原因微生物であったが、21世紀になるとMRSAによる市中感染症が報告されるようになった。また同時期から、MRSA菌株の分類に際し、古典的なcoagulase typingの他、パルスフィールドゲル電気泳動、Multilocus sequence typing, *spa* typing, SCCmec typing, 所有する病原遺伝子の種類といった遺伝子型が広く用いられるようになり、さらには全ゲノム塩基配列解析も加わってMRSAの分子疫学解析が急激に発展した。

2000年台には、MRSAの遺伝子型と院内・市中の間には良好な「相関」がみられた。例えば日本の医療ケア関連MRSA（HA-MRSA）にはNY/Japan クローンと呼ばれるsequence type（ST）5/SCCmec II/*tst*のクローンが多く、市中型MRSA（CA-MRSA）にはST8/SCCmec IVI/*tst*, ST30/SCCmec IVc/*lukS-lukF*, ST22/SCCmec IVa/*tst*のクローンが多いといった特徴があった。しかし2000年台後半からはCA-MRSAに特徴的とされていた遺伝子型のMRSAが院内に侵入し、逆にHA-MRSAに特徴的とされていた遺伝子型のMRSAが市中に流出していることが確認されている。現在では、MRSA感染症を医療ケア関連感染症と市中感染症とに分類する場合、原因となったMRSAの遺伝子型別だけで判断するのではなく、患者に医療ケアへの曝露があったのかどうかによって識別しなくてはならない。

さらに近年では、米国のCA-MRSAの代表であるUSA 300 クローン（ST8/SCCmec IVa/*lukS-lukF*）が日本の院内外で報告されるようになってきた。家畜由来MRSA（LA-MRSA）と呼ばれる、それまでヒトから検出されることは稀であった遺伝子型のMRSAがヒトからも検出された、という報告も散見される。またSCCmec typeは世界で現在13種類が報告されているが、近年新たに発見されるSCCmec typeのほとんどは獣医学領域の研究成果である。MRSAの疫学を捉えるには、院内・市中といった狭い見方ではなく、グローバル化、ワンヘルスを意識した俯瞰的視点が必要と考えられる。

以上のように、分子疫学解析の手法はある程度確立してきた。これからは、珍しいMRSAクローンを見つけた、遺伝学的に相同性のある集団を見つけた、ということにとどまらず、一例一例、あるいは一つ一つの事象を大事にしながら、病原性や伝播能の解析、治療法や感染対策、抗菌薬適性使用と絡めた研究の方向性が一層求められる。

2. 最近の MRSA 感染症の特徴

東邦大学医療センター大森病院総合診療科¹⁾, 東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾, 東邦大学医療センター大森病院臨床検査部³⁾

前田 正¹⁾ 柏木 克仁¹⁾ 佐藤 高広¹⁾
小松 史哉¹⁾ 佐々木陽典¹⁾ 宮崎 泰斗¹⁾
村上日奈子³⁾ 熊手 絵璃¹⁾ 竹内 泰三¹⁾
福井 悠人²⁾ 吉澤 定子²⁾ 山口 哲央²⁾
瓜田 純久¹⁾ 館田 一博²⁾

日和見感染, 院内感染の主要な原因菌であった MRSA であるが, SCCmec type IV を保有する, いわゆる CA-MRSA の出現により, 疫学的に大きな変化がみられている。これにより, 臨床医は市中感染症においても, MRSA の存在を念頭におき, 経験的治療を検討する必要性が生じたことは, まずもって大きな特徴といえるであろう。CA-MRSA に注目し, 本邦の疫学について調査を開始して以来 10 年余りが経過したが, 経過中には健康人に発症した, SCCmec type IV を保有する MRSA による, 敗血症・腸腰筋膿瘍のような急激な経過を辿る症例も経験した。一方で皮膚軟部組織感染症等の, 外来症例が徐々に増加している印象はあったが, ここまで顕著な疫学変化は予想しなかったのも事実である。東邦大学医療センター大森病院では, 培養検体全体での, MRSA/黄色ブドウ球菌感染症の発生割合は, 2008 年で 43%, その後徐々に低下し, 2013 年には 29% にまで低下した。これには手指衛生の徹底や, 感染管理の側面が大きく影響したものと思われる。しかしながら, その後は徐々に上昇傾向であり 2018 年は 39% となっている。この時期と一致し, CA-MRSA の検出割合が上昇し, 従来型のいわゆる HA-MRSA を一気に凌ぐ結果となっていることは, 注目すべき点であろう。さらに血液培養検体に絞って注目すると, MRSA/黄色ブドウ球菌の割合は, 2008 年では 67%, その後徐々に低下し, 2014 年には 33% であったが, 前述と同様にその後上昇傾向で, 2018 年には 39% となっている。血液培養検体に関しては, 2014 年から 2018 年に検出された全検体で, SCCmec typing を行ったが, 2015 年を境に SCCmec type IV 保有の MRSA が増加していた。具体的には 2015 年では SCCmec type II 保有 MRSA 21 例, type IV 7 例 (全黄色ブドウ球菌血液培養陽性 92 例) であったが, 2017 年は type II 9 例, type IV 25 例 (全黄色ブドウ球菌血液培養陽性 74 例) と明らかな逆転をみた。院内発生の割合が高いと考えられる血液培養検体において, このような現象がみられたことは, SCCmec type IV 保有の MRSA が院内へ伝播し, 拡大していることを裏付けるものと思われる。またこの変化に伴い, 臨床像にも変化が生じているのかに関して, 検討し報告する。先に述べたとおり, 手指衛生の徹底により, 減少傾向であった MRSA/黄色ブドウ球菌感染症の割合であるが, 一転して増加に転じたことは, これまでの感染対策のみでは, 不十分である可能性が考えられる。当院でもここ数年, 新たに MRSA による病棟内でのアウトブレイク

事例を経験している。院内の MRSA の定着を把握することは, 感染拡大防止に重要であり, 細菌検査室の協力により, 当院でも環境調査を行い, 多くの場所に定着していることが判明した。SCCmec type IV 保有の MRSA の微生物学的特性が, これに影響している可能性が考えられ, 実験的考察結果をもとに報告する。

3. MRSA 病原因子と宿主応答

インターパーク倉持呼吸器ペインクリニック内科¹⁾, 東京医科歯科大学医学部統合呼吸器病学²⁾

園田 史朗¹⁾²⁾

Staphylococcus aureus は MRSA として名高い耐性菌であると同時に高い病原性を持つことが知られている。歴史を振り返ると 1980 年代に入り市中獲得型 MRSA (CA-MRSA) が認識されるようになり, 1999 年には 4 例の致死の転機を辿った小児症例が CDC から報告された。その時点で CA-MRSA に病原性が高い株があることは知られていたが, アメリカでの USA300 clone の流行などに伴い非常に警戒すべき感染症であると改めて認識されるに至った。このセッションではその病原性に焦点を当てていくが, 病原因子という視点で *S. aureus* をみたとき, それはすなわち *S. aureus* にとっての生存戦略そのものである。いかに host に付着し, 侵入し, 免疫回避しようか。あるいは免疫を逆に利用できないだろうかと工夫を余儀なくされ進化する。まず, host 表面や細胞に付着するために ACME や MSCRAMMs をもってその接着能を増し, 外部からの攻撃に耐える空間を作る。その上で *S. aureus* の病原因子を大別すると, 特に自然免疫からわが身を守るものが多い。細胞溶解ペプチドと呼ばれる phenol-soluble modulins-like peptides (PSMs) は菌血症に関連し, 膜孔形成毒素である赤血球溶解毒素の α , β , γ -hemolysin や白血球溶解毒素 (luekocidin) の LukD, Luke や Panton-Valentin Leukocidin は壊死性肺炎などに関連しやすく, いずれも *S. aureus* の病原性を示唆する重要な毒素因子として知られている。なお, 溶解毒素は赤血球・白血球と名を冠しているが, 低濃度ではサイトカイン誘導を起こし, 高濃度では上皮細胞も破壊する能力を持っており, 特定の細胞破壊ではなく広範な組織破壊・炎症惹起を生じうる危険な毒素である。他にも表皮剥奪毒素として Exfoliative toxin A, B や, 免疫からの貪食を阻害する CHIPS, coagulase や Clumping factor と Protein A を産生している。自然免疫のみならず獲得免疫に対しても対抗戦略を練っている。日本特有の CA-MRSA でよく検出される TSST-1 や食中毒の原因として有名なエンテロトキシンはスーパー抗原と呼ばれ, サイトカインストームを誘導することで知られている。さらに, Sak は抗体の消費を促し, 先に記載した protein A は B 細胞のアポトーシスを惹起することも知られている。このように多彩な病原性をもつ *S. aureus* であるが, もともと病原因子研究の歴史は古く少なくとも 1950 年には溶血毒素などは知られていた。一方で未だ不明な点は多く, 多すぎる病原因子が故に別側面から研究したものが結

局同一因子であったことも珍しくない。 *S. aureus* の病原因子と宿主反応という視点から病原因子をまとめつつ、私自身の実験知見も交えて考察していく。

3. MRSA の病原性制御機構

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

垣内 力

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) はメチシリンを含む様々な抗生物質に耐性を示すため、本菌による感染症は治療が困難である。MRSA には、1960 年代以降に病院内で免疫力の低下した患者に感染してきた医療関連 MRSA と、2000 年以降に市中で健康人に感染してきた市中感染型 MRSA の 2 つのタイプが存在する。市中感染型 MRSA は医療関連 MRSA に比べて高病原性であると考えられているが、その病原性の違いを導く原因については未だ十分な理解が得られていない。私たちは、黄色ブドウ球菌を軟寒天培地表面に塗布すると、巨大コロニーが形成される現象 (コロニースプレッディング) を見出し、この現象を MRSA の病原性評価に利用した。その結果、市中感染型 MRSA 株はコロニースプレッディング能力が高く、医療関連 MRSA 株はコロニースプレッディング能力が低いことが明らかとなった。コロニースプレッディング能力の違いを導く遺伝子を探索することにより、コロニースプレッディングは医療関連 MRSA に特異的に存在する遺伝子 *psm-mec* によって抑制されることを見出した。*psm-mec* 遺伝子を市中感染型 MRSA 株に導入すると、コロニースプレッディングが抑制されるだけでなく、毒素産生量が減少し、マウスに対する病原性が減弱した。一方、医療関連 MRSA 株から *psm-mec* 遺伝子を欠損させると、コロニースプレッディングが促進され、細胞外毒素の産生量が増加し、マウスに対する病原性が増強した。さらに、日本国内の病院から 325 株の MRSA を収集し、*psm-mec* 遺伝子の変異と病原性との関係性を検討した結果、約 3 割の MRSA 株において、*psm-mec* 遺伝子に変異、または欠損しており、毒素産生量が増加していることが明らかとなった。以上の結果は、*psm-mec* 遺伝子の変異の有無が MRSA の病原性の決定要因であることを示唆している。さらに *psm-mec* による病原性制御機能を解析した結果、*psm-mec* の転写産物が機能性 RNA として黄色ブドウ球菌の病原性制御因子 *AgrA* の翻訳を阻害することで MRSA に特有の病原性制御機能を果たすことを見出した。

5. ゲノムから見た日本で分離された MRSA の変遷

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター¹⁾、広島大学大学院医系科学研究科薬剤耐性学²⁾、広島大学大学院内感染症プロジェクト研究センター³⁾

久恒 順三¹⁾²⁾³⁾

1961 年に初期の MRSA として archaic クローン (ST250/SCCmecI) が出現し、ヨーロッパ各地で広まり、その派生型である Iberian クローン (ST247/SCCmecI) が現在でも分離されている。1980 年代には Pandemic クローンとして New York/Japan クローン (ST5/SCCmecII) を

はじめ複数の医療施設関連型 MRSA クローンが全世界で流行した。1990 年代後半～2000 年代に入ると、市中感染型 MRSA が出現し、代表的なクローンとして USA300 クローン (ST8/SCCmecIVa-PVL) や Pacific クローン (ST30/SCCmecIVa-PVL) などが挙げられる。このように時代とともに MRSA も変遷してきている。

私どもは、広島大学病院で過去 10 年間に分離された血液培養由来の MRSA を調査したところ、主な医療施設関連型 MRSA が New York/Japan clone から同じ Clonal Complex 5 (CC5) に属する ST764-SCCmecII 型への変遷が見られた。また、市中感染型 MRSA では、CC8 に属する株が血培由来株に出現してきている。

私どもは以前に国内で分離された黄色ブドウ球菌の代表株 “Japan Clone Library” を選び、ゲノム情報を基にカタログ化した。近年、臨床分離株の中に、今までにあまり報告がなく、Library にも存在しない MRSA クローンが散見されだしている。本演題ではこれら臨床分離株のゲノムの特徴を紹介するとともに MRSA の変遷を振り返ってみたい。

シンポジウム 11：これからの抗菌化学療法について考える

1. AMR 時代における Diagnostic Stewardship

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

三嶋 廣繁

2. AMR 時代における抗菌薬の適正使用を考える

東北文化学園大学医療福祉学部抗感染薬開発研究部門

渡辺 彰

シンポジウム 12

緑膿菌に学び、緑膿菌を操る

大阪市立大学大学院医学研究科細菌学¹⁾、同 医学研究科感染症科学研究センター¹⁾、国立感染症研究所細菌第一部²⁾

金子 幸弘¹⁾ 泉福 英信²⁾

緑膿菌は、ご存じの通り、日和見感染症の代表的な病原体であり、慢性感染症、難治性感染症の原因としてもよく知られている。近年、既存の抗菌薬に対する耐性化が世界的に問題になっている。緑膿菌は、バイオフィーム形成やクオラムセンシングなどの能力を有することがよく研究されており、そのような多彩な能力が薬剤耐性化、慢性・難治性感染症と関連していることがしばしば指摘されている。本シンポジウムでは、緑膿菌感染症の研究において、基礎および臨床の第一線で活躍している演者をそろえ、複数の観点から「緑膿菌」および「緑膿菌感染症」をとらえていただく。林先生には、Bacterial Translocation の分子機構について、佐和先生には III 型分泌機構の基礎と臨床応用について、菅野先生には免疫学的観点から緑膿菌感染症における皮膚の創傷治癒について、荘司先生には“鉄”をターゲットとする新規治療法の可能性について、そして、間世田先生には自己ゲノム編集を伴う耐性化機構について

解説をしていただく。

1. 日和見感染菌で見出されたプログラムされたゲノムの進化

国立研究開発法人産業技術総合研究所

間世田英明

ペニシリンの発見は、我々人類を感染症から守り、数え切れない莫大な命を救ってきた。また、家畜に対しては、生育促進剤としても貢献し、経済活動に対しても多大な役割を果たしてきた。しかしながら、周知のように、抗生物質の発見と利用が拡大・進歩するに従い、耐性菌が出現し、薬の開発と耐性菌の出現のイタチごっこが健在化し、今もなおこの無限とも思えるループが続いている。ここから脱却するためには、従来とは異なる、殺さず制御する、いわゆる自然淘汰とは乖離したような制御剤（例えば、耐性菌の耐性化のプロセスを理解し、そこを遮断し、耐性菌を出さず、薬に対して進化させないような制御剤）の開発等が有効であると考えられる。そのためには、耐性機構ではなく、耐性化機構に着目し、その理解を詳細に進めていくことが肝要である。耐性化のプロセスに注目すると、ゲノム変化を伴わないものと伴うものとに分類することができる。前者は、言わずと知れた、近年解析が進んできた *persisters* のような細胞集団中で、ある一定の頻度で当たり前のよう出現する、遺伝子の発現のゆらぎに起因する耐性である。遺伝子に差異がないにもかかわらず、遺伝子の発現のみが異なることから、集団から当該耐性菌のみを見つけ出し、その状態をつぶさに調べ、制御することは、極めて難しく、様々な解析技術・手法の開発が必要であると考えられる。それでも細菌の環境適応や生き様を理解する上でも、非常に重要な知見がそこには潜んでいると考えられるため、基礎から応用に渡る国内外の精力的な取り組みにより、制御技術が確立されていくものと期待される。一方ゲノムの変化を伴うような耐性（後者）には、プラスミドやトランスポゾンによる耐性遺伝子の伝播や、内在性遺伝子の変異などが挙げられる。特に、後者の変異は、ポリメラーゼによる複製のミスやラジカルによるゲノムの損傷時の修復のミス等が原因であるが、それを直接制御抑制することは、容易なことではなく、自然淘汰とは乖離したような制御剤での制御が必要である。我々は、緑膿菌の制圧を目指し、緑膿菌の多剤耐性化の機構を精査している際、ゲノムの変化をとともなるような、機構的に異なるプログラムされた耐性化機構が存在することを見出した。興味深いことに本機構それ自体は、緑膿菌のみに存在するものでなく、種々の生物に共通して存在する、ゲノムの進化機構（自己ゲノム編集機構）の一つであると考えられた。解析プログラムを作成し、当該機構のターゲットとして予想されるゲノムの改変箇所および分布を調べてところ、種ごとにその数や分布は大きく異なっていた。さらにその配列もまちまちであった。改変されるであろう箇所を異種の生物に移植した場合においても、もとの生物と同じ改変が施されることから、本システムが非常にグローバルなゲノムの改変機

構であると理解された。このようなシステムを緑膿菌は抗生物質に対する耐性に利用して、種の保存に利用してきたと推察される。本機構は、新たな耐性化機構の一つであると考えられ、この機構をターゲットにした制御剤は、緑膿菌においては、耐性株の出現のみを抑える新たな制御剤となり得ると思われる。まだまだ、解析途上であるが、本演題では、この自己ゲノム編集機構といった奇異な耐性化機構の一般性とその機構について概説したい。

2. タイプ III 毒素分泌機構

京都府立医科大学麻酔科学教室

佐和 貞治

1990年代後半に病原性グラム陰性菌がタンパク毒素を直接、標的細胞に分泌装置を用いて打ち込むことで病原性を発揮していることが示唆され、その分泌様式は新しく III 型分泌システムと名付けられた。新しく発見されたこの III 型分泌では、毒素は鞭毛から進化したと考えられる複雑なニードル状の分泌装置を通じて、直接、標的細胞の細胞質内に注入される。このことは、1990年代のグラム陰性菌の病原性に関する研究の中で最大級の発見であり、エルシニア菌のみならず、サルモネラ菌、赤痢菌、病原性大腸菌、緑膿菌、腸炎ビブリオ菌、百日咳菌など多くの細菌が遺伝子レベルで非常に高い相同性を持つ III 型分泌システムを用いてその病原性を発揮していることが解明されてきた。緑膿菌では、従来から II 型分泌外毒素として捉えられてきた。

Exoenzyme S が実は III 型分泌タンパクであることが判明し、それとともに関連する四つの III 型分泌毒素 (ExoS, ExoT, ExoU, ExoY) が同定されるに至った。特に、ExoU は、強力な細胞毒性を有して急性肺傷害や敗血症の原因となる。ExoU の遺伝子は PAPI-2 と呼ばれる病原性遺伝子島の中に存在しており、およそ 20~25% の臨床分離株においてその存在が認められている。ExoU はジャガイモに含まれるパタチンや、ヒトの phospholipase A₂ (PLA₂) に認められるパタチン様アシルヒドロラーゼ・ドメイン構造を持ち、標的細胞質内で活性化されて PLA₂ 作用を発揮し、細胞膜の破壊をもたらして肺傷害を引き起こす。ExoU を含む III 型分泌システムの特徴として、その毒素は真核細胞の細胞質に転移したのちに真核細胞の活性化因子により活性化されて酵素作用を発揮する。例えば、ExoS は ADP-リボシル転移化酵素活性を持つが、その活性は 14-3-3 タンパクファミリーに属する FAS で活性化される。ExoY に関しても、*in vivo* では未知の真核細胞由来の因子により活性化されて、その adenylatecyclase 活性を発揮する。ExoU の PLA₂ 作用も同様で現在では C 末端領域のユビキチン化が活性化の機序と考えられている。ExoU の発現陽性株による人工呼吸関連肺炎では、非発現株に比べて患者の死亡率が有意に上昇することが報告され、また近年には *exoU* 遺伝子陽性株では高頻度にニューキノロン耐性であることが報告されており、多剤耐性かつ強毒性の緑膿菌の院内蔓延が懸念される状況にあ

る。

ベスト菌黒死病モデルにおいて免疫効果があると報告されてきたエルシニア V 抗原 LcrV は、この III 型分泌システムの毒素転移に関わるタンパクであることがのちに判明した。一方で、緑膿菌においてその外毒素である exoenzyme S が関わる制御遺伝子領域に、エルシニア V 抗原と相同タンパクである PcrV が発見された。緑膿菌感染の動物モデルにおいて PcrV には能動免疫効果が認められ、また抗 PcrV 抗体には受動免疫効果があることが判明した。のちの研究で V 抗原は III 型分泌装置のニードル先端部分のキノコ上のキャップ構造を構成するタンパクであることが判明した。その 3 次元構造から、鞭毛の Cap タンパクと起源をとにもするものであると考えられている。他の病原性グラム陰性菌においても、V 抗原と相同もしくは類似タンパクが発見されており、V 抗原はこれらの細菌感染に対する新しい治療のターゲットとして捉えられる。演者らは、これまで緑膿菌 V 抗原の緑膿菌感染症に対するワクチン効果、および抗 V 抗原抗体の開発を行ってきた。PcrV を用いたワクチンや抗体療法開発の取り組みや現状での疑問・問題点、そしてこの領域の今後の展望についてまとめた。

3. 皮膚創傷治癒の免疫機構と緑膿菌感染とのクロストーク

東北大学大学院医学系研究科看護アセスメント学分野¹⁾、同 医学系研究科感染分子病態解析学分野²⁾、同 医学系研究科感染制御インテリジェンスネットワーク寄附講座³⁾、同 医学系研究科形成外科学分野⁴⁾

菅野 恵美¹⁾ 川上 和義²⁾³⁾ 丹野 寛大¹⁾
山口 賢次⁴⁾ 館 正弘⁴⁾

皮膚に発生する創傷は、治癒期間によって急性創傷（外傷・熱傷など）と治癒に 3 週間以上を要する慢性創傷（褥瘡・糖尿病性下腿潰瘍など）に区分される。急性創傷は、皮膚損傷後に炎症期、細胞増殖期、再構築期を経て順調に治癒に至る。一方、高齢者や糖尿病患者に多くみられる慢性創傷は、細菌感染や壊死により炎症期が遷延し、難治化することが知られている。創部からは様々な細菌が検出されるが、緑膿菌は皮膚潰瘍の約半数から検出されるため、難治化への深い関与が指摘されている。緑膿菌が創傷の難治化に関与する理由として、1. バイオフィーム形成による慢性炎症の誘導、2. 正常な白血球機能の阻害（アポトーシス誘導を含む）、などが示唆されている。

全ての慢性創傷の創面には細菌が存在するため、基本的に局所への抗菌薬の投与は実施されておらず、全身性の感染徴候を認めた場合にはじめて抗菌薬の使用が検討される。現在、バイオフィームを含めた慢性創傷の感染対策として、初期の徹底した壊死組織除去（デブリードマン）と創洗浄、銀イオンやポビドンヨード含有軟膏等による細菌数減少、バイオフィーム再形成の予防がスタンダードとなっている。その他、周期的洗浄併用陰圧閉鎖療法

（NPWTi-d）や無菌蛆を用いたマゴット療法が挙げられる。洗浄無しの NPWT に比較し、NPWTi は細菌数減少効果が高く、バイオフィーム抑制に有効な可能性がある。マゴットは局所のデブリードマン目的に使用されていたが、マゴットからの排泄・分泌物がバイオフィーム形成の阻害や分解に有効であることが報告されている。以上、現在の皮膚潰瘍における感染対策は、細菌数減少に主眼が置かれている。

一方、演者らは宿主免疫に注目した解析を進めている。これまで、ラットに作成した創傷に緑膿菌を接種した急性創傷モデルにおいて、大量の好中球集積を伴い、8 時間以内にバイオフィームが形成されることを確認した。この創部への好中球誘導には、緑膿菌クオラムセンシング分子である N-(3-Oxododecanoyl)-L-homoserine lactone (3-oxo-C12-HSL) が関わっており、興味深いことに、ラット急性創傷では、3-oxo-C12-HSL によって高まった好中球性炎症反応、TNF- α 産生が創傷治癒の促進を導くことが明らかになった。

好中球と緑膿菌の関係について、*in vitro* の結果ではあるが、好中球添加により緑膿菌バイオフィーム形成が促進することが報告されており、何らかの好中球由来因子がバイオフィームを誘導している可能性がある。この詳細なメカニズムは現時点では不明であるが、緑膿菌は好中球などの免疫細胞とクロストークすることによって反応を変化させている可能性も否定できない。

緑膿菌は、3-oxo-C12-HSL を含め、クオラムセンシング機構によって仲間の細菌密度を感知することが知られている。一方、緑膿菌が外敵（好中球など）の存在を感知する機構には不明な点が多いが、例えば TNF- α の受容体が緑膿菌中に存在し、感知に役買っている可能性はないだろうか。

本講演では、皮膚創傷治癒の免疫機構についてお伝えすると共に、免疫機構と緑膿菌のクロストークの観点から新規感染・炎症制御の可能性に言及したい。

4. 緑膿菌トランスロケーションからの学び：分子メカニズムの解析と制御法の探索

京都薬科大学微生物・感染制御学分野

林 直樹

Pseudomonas aeruginosa（緑膿菌）は、免疫力が低下した宿主において重篤な呼吸器感染症や全身性の血液感染症を引き起こす临床上重要なグラム陰性桿菌である。近年、呼吸器感染症や血液感染症における緑膿菌の侵入門戸の 1 つが腸管であることが示唆されている。ヒトの腸管内腔は、細胞間を密に結合した上皮細胞層と高い粘性をもつ粘膜層が存在し、細菌を含む微生物の血液中への移行（トランスロケーション）に対して障壁を形成している。我々は緑膿菌トランスロケーション過程を、緑膿菌による 1) 上皮細胞の感知、2) 接近、3) 付着、4) 上皮細胞層透過経路の形成、5) 透過の 5 つのステップに分け、分子生物学的メカニズムの解析を進めてきた。その成果として、緑膿菌

がべん毛運動とムチン分解プロテアーゼによりムチン層を透過する機構、緑膿菌がIV型線毛とIII型分泌エフェクターにより上皮細胞間の接着を破壊して上皮細胞間隙を透過する機構を明らかにしてきた。近年、薬剤耐性菌が世界的に増加しているが、この30年間、新たなタイプの抗菌薬開発は進んでおらず、薬剤耐性菌に対する新たな治療戦略が国際的に求められている。最近、我々は結核菌の細胞表層糖脂質をリード化合物に新たに開発した多機能性糖脂質が緑膿菌感染の拡大を抑制することを明らかにした。本シンポジウムでは、上皮細胞を感知した緑膿菌によるムチン層透過および多機能性糖脂質による緑膿菌ムチン層透過抑制メカニズムについて紹介する。

ヒト結腸がん由来Caco-2細胞の培養上清は、緑膿菌によるムチン層透過を2.2倍亢進させた。限外濾過膜を用いて回収した10kDa以下のCaco-2細胞培養上清は、緑膿菌によるムチン層透過を2.0倍亢進させ、この亢進はトリプシン処理にて消失した。これらの結果から、Caco-2細胞が分泌する10kDa以下のタンパク質が緑膿菌によるムチン層透過を亢進させることが示唆された。Caco-2細胞培養上清に含まれる10kDa以下のサイトカインのうちGrowth-related Oncogene- α (GRO- α)は緑膿菌によるムチン層透過を1.7倍亢進させた。次に、Caco-2細胞培養上清が緑膿菌によるムチン層透過を亢進させるメカニズムを明らかにすることを目的に、緑膿菌のべん毛運動と化学走化性に対するCaco-2細胞培養上清とGRO- α の影響を調べた。その結果、緑膿菌のべん毛フィラメント回転速度は、Caco-2細胞培養上清により1.3倍、GRO- α により1.2倍、それぞれ増大させた。また、緑膿菌はCaco-2細胞培養上清に走化性を示したが、GRO- α に対しては走化性を示さなかった。これらの結果から、Caco-2細胞培養上清に含まれるGRO- α を含む10kDa以下のタンパク質群が緑膿菌によるムチン層透過を亢進させること、GRO- α を感知した緑膿菌はべん毛運動が亢進し、ムチン層を透過することが分かった。

緑膿菌ムチン層透過に対する多機能性糖脂質の影響を調べたところ、緑膿菌の増殖速度に有意な影響を与えることなく、本菌のムチン層透過菌数を65%減少させた。多機能性糖脂質はべん毛依存性のswimming運動を62%減少させ、緑膿菌菌体のトラッキング解析により菌体運動の消失が観察された。緑膿菌のべん毛フィラメント形成に対する多機能性糖脂質の影響を調べたところ、多機能性糖脂質処理時のFliCタンパク質発現量への有意な影響は認められず、べん毛フィラメント構造体への多機能性糖脂質による影響も観察されなかった。べん毛関連遺伝子群に対する多機能性糖脂質の影響を調べたところ、多機能性糖脂質はモタキシスシグナル伝達に寄与する*cheR1*、*cheW*、および*cheZ*遺伝子の発現量をそれぞれ48%、42%、および46%減少させた。以上の結果から、多機能性糖脂質は緑膿菌の増殖速度に影響を与えることなく、べん毛運動依存性のムチン層透過を抑制することが分かった。

本シンポジウムではこれら研究成果に加え、演者が緑膿菌研究から学んだことも併せて紹介したい。

5. 緑膿菌の鉄獲得系を利用する選択的な光増感剤輸送と光殺菌

名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻¹⁾, JST CREST²⁾

莊司 長三¹⁾²⁾

緑膿菌は、免疫力が低下したヒトに感染する日和見感染菌で、近年、既存の抗菌薬に耐性を獲得した薬剤耐性緑膿菌の出現が世界共通の問題になっている。世界保健機関(WHO)は、様々な細菌感染症の中でも、薬剤耐性緑膿菌による感染症の治療法開発を優先的に進めるべきであると報告しており、早急な研究開発を求めている。緑膿菌のみを標的とする緑膿菌選択的な抗菌薬を開発できれば、治療に要する抗菌薬の服用量を減らし、副作用を軽減することにも繋がるが、いかにして薬剤を緑膿菌へ輸送するか、そして薬剤耐性を獲得されない抗菌薬の輸送経路を開拓できるかが大きな課題となっている。緑膿菌に抗菌薬を運搬する経路として、緑膿菌が増殖に必要なヘム鉄(鉄ポルフィリン錯体)を獲得するためのシステムを選択した。緑膿菌がヒトの血液中のヘモグロビンからヘム鉄を奪い取るために分泌するHasAと呼ばれる蛋白質に、ヘム鉄とは構造が異なる、合成顔料のガリウムフタロシアニン(殺菌剤)を捕捉させた「偽のHasA」を調製した。ガリウムフタロシアニンは、ポルフィリンに類似した構造を持つフタロシアニンの中心に、ガリウムが結合した平面性の金属錯体で、赤色光に近い波長の近赤外光を吸収して、通常の酸素よりも化学反応性が高い酸素である活性酸素(一重項酸素)を生成する性質があり、がん治療法の一つである光線力学療法にも用いられている。「偽のHasA」を緑膿菌に作用させると、緑膿菌は「偽のHasA」が捕捉しているガリウムフタロシアニンを、ヘム鉄と勘違いして細胞内に取り込み、10分間の近赤外光(680 nm)の照射によって発生する活性酸素(一重項酸素)により、99.99%以上の緑膿菌を高選択的に殺菌できる。また、既存の抗菌薬では殺菌することができない薬剤耐性緑膿菌も同様に効率よく殺菌することが可能である。今回開発した特定の病原菌のみに効力を発揮する殺菌手法は、病原菌のヘム鉄を獲得するシステムを欺く新たな戦略が根幹をなしており、緑膿菌が分泌する天然蛋白質のHasAと、合成が容易で安価に購入できるガリウムフタロシアニンを混合するだけで、緑膿菌のみを選択的に殺菌する抗菌薬を調製できるため、従来の抗菌薬の合成にかかる時間とコストの大幅な削減も達成した。今回開発した殺菌手法は、緑膿菌へ選択的に抗菌薬を運搬して殺菌することが可能であり、薬剤耐性緑膿菌の殺菌にも有効であることから、緑膿菌の新規殺菌法としての応用展開が期待できる。また、病原菌がヘム鉄を獲得するシステムを活用して抗菌薬を運搬する本手法は、今までにない殺菌戦略をとっており、煩雑な化学合成が必要なく、全く新しい概念の殺菌手法を確立した。参考文献: Shisaka, Y.;

Iwai, Y.; Yamada, S.; Uehara, H.; Tosha, T.; Sugimoto, H.; Shiro, Y.; Stanfield, J. K.; Ogawa, K.; Watanabe, Y.; Shoji, O., Hijacking the Heme Acquisition System of *Pseudomonas aeruginosa* for the Delivery of Phthalocyanine as an Antimicrobial. *ACS Chemical Biology* 2019, 14 (7), 1637-1642.

シンポジウム 13

地方から始める特色を生かした感染対策

一般財団法人平成紫川会小倉記念病院¹⁾、秋田大学大学院医学系研究科総合診療・検査診断学²⁾、秋田大学医学部附属病院感染制御部³⁾

宮崎 博章¹⁾ 嵯峨 知生^{2,3)}

近年、訪日外国人は増加の一途をたどっている。日本政府観光局 (JNTO) の発表によると、2018 年の訪日外客数は、前年比 8.7% 増の 3,119 万人で、JNTO が統計を取り始めた 1964 年以降、過去最高となった。また、中小企業を中心に深刻化している人手不足を緩和するため、2019 年 4 月 1 日から、日本での労働を希望する外国人を対象に新たな在留資格を創設し、介護や外食業などの特定の単純労働分野での外国人労働者の受け入れを拡大することを目的とした改正出入国管理法が施行された。外国人が観光だけでなく労働目的に本邦を訪れる外国人は、今後さらに増加することが予想される。その波は都市部にとどまらず日本全国にすでに広がっている。

医療に関しては、診療報酬の感染対策加算が算定されることで、個々の医療施設での感染対策や抗菌薬適正使用支援の取り組みが活発になりつつある。しかし、医療連携の進歩は、患者が一つの医療施設にとどまらず病院間や介護施設を行き来することを常態化させている側面もある。このため、一施設で発生した耐性菌が、一気に近隣の医療機関や広域に拡散することが、地域での感染対策における新たな問題となっている。

少子高齢化も本邦における差し迫った社会問題である。都心部に比べ、地方での高齢化社会の勢いはさらに深刻な現状がある。感染対策における地域課題は各地域において異なり、地域の実情やリソースに見合った対応が求められる。これらの対応はときに都心部とは全く異なるアプローチを要する場合もある。一方で、一朝一夕には成しえないものの、地方ならではの施設間の垣根の低さを強みに変えて、地域ネットワークでの取り組みが様々な地域課題の解決・解消に有効であることも実証されつつある。認知度が十分ではない段階で感染対策上の課題に直面させられるのは都市部ではなく地方である場合もある。

今回、岡山済生会総合病院内科の川上万里先生、鹿児島大学病院感染制御部の川村英樹先生、北海道大学病院感染制御部の石黒信久先生、自治医科大学附属病院感染制御部の森澤雄司先生、大分大学医学部医療安全管理医学講座の平松和史先生に、地域の特色を生かした感染対策の取り組みの実際と問題点についてご講演をいただく。

感染対策の地域課題の中には普遍性が存在する。今回の

シンポジウムが、今後さらに重要性となる地域での感染制御の発展に寄与し、見過ごされている地域課題の認知を促進させることを期待する。

1. リケッチア症…ダニに県境があるのなら

岡山済生会総合病院内科 (肝臓病センター)

川上 万里

2013 年 SFTS の国内死亡例が報告されたが、同じくダニ媒介性で 4 類感染症のリケッチア症も今もって死亡例が報告されており、迅速な診断と治療が容易ではないことが推測される。また、私の所属する中国地方の 2007~2016 年間の「つつが虫病」「日本紅斑熱」の届け出数は、それぞれ広島県 106 例 (人口 100 万あたり 5.87 人) に対して岡山県 12 例 (同 0.62 人)、広島県 225 例 (同 7.87 人) に対して岡山県 18 例 (同 0.93 人) と隣接しながら 10 倍の差がある (IASR38; 109-112: 2017)。この地域差は発症頻度の差だけではないと思われ、背景にあるリケッチア症の診断と治療の問題点について述べる。

1. 行政検査であること。

2009 年に日本紅斑熱の届け出をした折、「当県では今まで一例も届け出はないので」と検査を拒否された。他県に協力を仰いで診断に至ったが、県内一例目の届け出は容易ではなかった。行政検査に関わる同様のトラブルは他にも耳にしている。医療批判が過熱する現代、診断の欠如が医師を窮地に立たせることを危惧する。

2. 検体採取法の不統一性と不明瞭性。

検体入手の容易度、確実性、迅速性の面でそれぞれ一長一短がある。迅速性からは PCR 法が望ましいが、入手しやすい血液検体は、抗生剤投与前に限定され、保存法も各都道府県で統一されていない (最多は EDTA 血冷蔵保存)。行政機関への連絡不能な時間帯の診療であった場合、採血法の確認が容易ではないと思われる。

3. 疾患の固定概念。

2011 年に中国地方の診断経験者に行ったアンケート調査で、リケッチア症の診断根拠として最も有用であった「刺し口」は 3 分の 1 の症例で欠けていた。「山野への立入り」も重要であるが、移動や流通が飛躍的に拡大した現代では従来考えられなかった地域 (都会) での発症も予測され、柔軟に診断することが医療者と行政機関に求められる。

4. 治療薬の誤認。

つつが虫病、日本紅斑熱ともに治療薬はテトラサイクリン系抗生剤であるが、後者にはニューキノロン併用が有効という説が残っている。ニューキノロン単独でも有効と誤解され、過去の内科専門医試験に出題されるなど弊害が出ている。

これらの対策として、検査の保険収載化、民間研究所の利用 (馬原アカリ医学研究所 (藤田博己博士))、情報提供の強化 (夜間の対応にも困らないような、検体採取法を含めた詳細な情報を国立感染症情報センターや地方衛生研究所、最近出来た福井大学感染症科のホームページ等に求める) …などを考える。診療経験を持つことは疾患を認識す

る最良の方法と考えるので、本疾患の届け出が多い県では診療経験者とその診断能力は更に増し、届け出が少ない県は実際の発症数を反映しないままとなる可能性があり、届け出数の差は今後も拡大すると思われる。届け出が少ない地域で、本疾患を認識してもらうにはどうしたらよいか・・・？診療経験を得るために山間部での診療経験をもつことは望ましいが、すべての医師に適うことではない。…ところで、巷を見回せば、つつが虫病は大正時代の小説（久米正雄「蜚草」）にはじまり、1960年代から4つの漫画作品に登場している。「小動物媒介」「山間部好発」「高熱、皮疹、刺し口」と「適切な治療がなければ致命的である」という特徴は、各作品の中で忍術、人的操作の手段、自然破壊への警鐘として巧みに描かれた。医療者だけがこの疾患に疎かったのではないか？…リケッチア症への認識を深める1ツールとして各作品を紹介したい。

【謝辞】白土三平先生、ジョージ秋山先生、矢口高雄先生、秋田書店、小学館の皆様のご協力と資料提供に深謝いたします。

2. 鹿児島感染制御ネットワークの取り組み

鹿児島大学病院感染制御部¹⁾、鹿児島感染制御ネットワーク²⁾

川村 英樹¹⁾²⁾ 西 順一郎¹⁾²⁾

鹿児島感染制御ネットワークは、国のモデル事業として実施された鹿児島県と県医師会による「院内感染防止地域支援ネットワーク事業」を基に、2004年に組織化された。現在鹿児島大学病院が事務局として鹿児島県医師会の支援の下、医療関連感染対策を中心に感染制御担当者の任意団体として活動している。会員は医療機関の多職種の感染制御有資格者・担当者に加え、保健所等の行政職も参加しており、現在の会員数は280人である。

主な活動として、1) 学術講演会とクローズドカンファレンスの年2回開催、2) JANIS 検査部門と共通フォーマット形式での耐性菌サーベイランスおよび抗菌薬・手指消毒薬サーベイランス、3) メーリングリストによる会員間の情報交換、4) 鹿児島県医師会と共同した、医療関連感染対策に関するアンケート実施や医療関連感染対策研修会の企画、などが挙げられる。またこれらに加え、学術講演会にあわせ、抗菌薬適正使用活動や手指衛生改善活動などのパネルディスカッションを開催するなどの取り組みにより、地域全体の感染制御活動の向上に努めている。

鹿児島県内には241の病院があり、加算1算定医療機関は25施設(10.4%)と多いが、加算2算定施設は55施設(22.8%)であり、中小規模や療養型病院が多く、感染防止対策加算でのネットワーク形成が不十分である。一方、特定機能病院は鹿児島大学病院のみであり、当院が中心としたネットワークが構築しやすい。鹿児島感染制御ネットワークは感染防止対策加算非算定医療機関も参加していること、県医師会の協力が得られること、行政職も参加しface-to faceでのコミュニケーションが図りやすいことが、地域ネットワークとしての強みと言え、鹿児島県の院内感

染対策におけるセーフティーネットとしての役割を果たすことが求められている。

一方会員の任意団体であり、活動内容には限りがあることも問題として挙げられ、今後組織の基盤強化が課題である。

3. J-SIPHE (Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology) を活用した感染制御ネットワークの取り組み

北海道大学病院感染制御部

石黒 信久

薬剤耐性 (AMR) 対策を推進する上で、抗菌薬の使用状況あるいは感染対策に関する自施設の立ち位置を知ることが重要であるが、2012年4月の診療報酬改定から設けられた感染防止対策加算に係る合同カンファレンス、あるいは各地域の感染制御ネットワークは大きな役割を果たしてきた。但し、これらの多くは対面式のカンファレンスあるいは講演会であり、地理的な制約があるのが難点である。特に北海道のような広大な地域に点在する医療機関の情報を集約・解析するのは困難であった。

2016年10月、各医療機関の感染に関わる様々な情報(耐性菌検出状況、抗菌薬使用状況、感染症発生状況、ICT活動状況等)を中央のサーバーに収集し、様々な集計結果をフィードバックする「感染対策の地域連携支援システム Regional Infection Control Support System (RICSS)」の研究開発者会議がスタートし、当院感染制御部も研究協力者として加わってきた。情報入力とフィードバックがインターネットを介して行われるために、道内のAMR対策ネットワークを構築する上で大きな制約となっていた地理的な問題が解決されるのが魅力である。RICSSの趣旨に賛同する道内の医療機関は徐々に増えて、2017年度末の参加医療機関は約40施設となった。2018年度からRICSSは「Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (J-SIPHE)」に改組され、日本のAMR対策のプラットフォームとしての役割を担っている。道内のJ-SIPHE参加施設で「北海道感染対策グループ (HICG)」(任意グループ)をつくり、情報を共有すると同時に、J-SIPHEの還元情報機能あるいはrawデータを用いて、各施設における問題点の洗い出しとそのフィードバックを行っている。自施設の問題点に取り組む場合、情報交換の輪が大きければ大きいほど、問題解決の糸口を見つける確率が高くなる。そこで、ネットワークによる双方向性配信を利用した情報交換の場として「北日本 Infection Control セミナー, Kitanippon Infection Control Seminar (KICS)」を立ち上げた。札幌で開催した研究会の様子を道内各地のサテライト会場にネットワーク配信し、質疑応答も適宜受けることができるのが特徴である。2018年7月21日に第1回KICS、2019年8月10日に第2回KICSを開催した。

現在、感染防止対策加算を取得する資格があるにも関わらず、様々な理由から感染防止対策加算を取得していない

医療機関が多数存在していること、感染防止対策加算の対象とはなっていない介護療養型医療施設も多数存在することが問題となっている。ネットワークによる双方向性配信を利用した情報共有の場を全ての医療機関と介護療養型医療施設等にオープンにすることで、感染防止対策加算を取得していない医療施設に対する AMR 対策の啓蒙に寄与できる。

4. 大分県における感染症の現状と対策

大分大学医学部医療安全管理医学講座

平松 和史

平均在院日数の短縮や長期療養施設入居者の増加など医療環境や構造の変化に伴い、感染対策、特に耐性菌対策について、地域内での連携の重要性が唱えられるようになって久しい。診療報酬上の感染防止対策地域連携加算制度の導入などによって、大分県内においても地域内での連携は着実に進んできている。また保健所などの行政や医師会、大学などが連携した耐性菌の蔓延を抑制していく体制が構築されつつある。こうした活動を行うためには予算措置が必要となることも多いが、NPO 法人（感染制御大分ネットワーク）も協働し、耐性菌検出のためのスクリーニング検査用資材等の購入費などの予算を確保し、支援を行う仕組みも構築している。このような取り組みは、人口が110万人程度の小規模な県であることが比較的推進しやすい要因となっていると思われる。一方で、マンパワーや多額の予算確保は困難であるという問題も抱えている。また、地域における疾病構造の違いも、感染対策を地域ごとに考える上では重要である。大分県は高齢化率31.8%と2017年の人口推計では、九州で最も高齢化が進んでいる。さらに2045年には39.3%となることが推計されている。大分県は結核の罹患率が高く、こうした人口構成に起因して結核患者の多くが高齢者であり、併発症や合併症の多い高齢者の結核に対する診療体制への対応は急務である。現在は大分県下の主要な医療機関に結核モデル病床が配置され、高齢者に多い様々な合併症や併発症を有する結核患者に対するハード面での診療体制が整備されてきている。一方で、結核診療のできる医師の偏在化や減少が顕著となってきている。こうした問題を解決していくために大分県と大学の連携による結核医療体制強化事業が実施され、結核診療や感染対策を実践できる医師の育成を目的とした事業が進められ、結核診療やその対策を実践できる若手医師が育成されてきている。本シンポジウムにおいては大分県の感染症の特異性や現状とそれに対する感染対策の取り組みについて、行政や医師会との連携、人材育成を含めて紹介し、今後の問題点や課題を考察したい。

5. 地域社会のための感染防止対策 栃木地域感染制御コンソーシアム TRICK 活動報告

自治医科大学附属病院感染制御部¹⁾、栃木地域感染制御コンソーシアム²⁾

森澤 雄司¹⁾²⁾

栃木地域感染制御コンソーシアム（TRICK）は、栃

木県・近隣地域の医療・介護施設における感染防止対策から地域社会における感染症の防止制圧までを目的に活動する任意団体である。2006年8月に有志13名で活動を立ち上げ、2019年1月現在で参加施設数は54、メーリングリストへの登録者数は135名に達するに至っている。わが国では現在の公的医療保険制度を維持する観点から、地域医療構想がさかんに議論されており、2025年における疾病構造への備えを前提により効率的な医療提供体制に転換するべく、医療施設の機能分化と介護施設、地域における在宅系サービスとの連携を進める方向性が示されている。社会保障制度に関する議論では、ややもすれば財政的な問題意識が強く、低経済成長の下に高度な少子高齢化が進む社会にあって制度改革はすべての関係者に何らかの痛みをもたらすものにならざるを得ないため、感情的な反応を生むことが多いように見受けられる。私たちは現場で医療・介護を提供する立場から、制度的な視点だけではなく、地域住民の皆さんが安心して暮らしていくサービスを提供できる体制づくりにも着目して活動している。例えば、私たちの自治医科大学附属病院は、地域医療の基幹中核を担う高度医療機関としての役割を果たさなければならないが、地域住民が当院をスムーズに受診していただき、安心した療養生活を送り、急性期ケア病院から介護施設または在宅療養まで継続したケアを提供するためには、「顔の見える関係」で地域医療・介護連携を進め、地域の病院や長期療養施設、医師会、行政と密接に連携していく必要があると考えている。結果として TRICK の活動は、医療・介護従事者等を対象とした教育講演や実技講習会の企画、医療・介護施設への出張講義、地域住民への公開講座、小学校や保育園などに御邪魔して開催する手洗い実習、日本環境感染学会や米合衆国 APIC などを舞台とした学術活動など、多岐にわたっている。これまでの TRICK 活動の13年の間には、2009年に発生した新型インフルエンザの世界的な流行も経験したが、この際も地域の多大なる御協力により、自治医科大学附属病院は高度急性期ケアの医療を十分に維持することが出来た。もちろん、これは弊院や私たちの TRICK に参加している地域関連病院だけではなく、地域の郡市医師会を通じた地域医療の現場を担う先生方との連携、栃木県をはじめとする行政機関との連携によるものであり、平常時から「顔の見える関係」を強化し、結果として地域住民に役立つ地域医療連携を実現させたいとの思いを強くした。このことから弊院が存立する下野市と協議し、2016年からは市内のすべての小学校3年生を対象とした手洗い実習と中学校1年生への出張講義を継続的に提供することとなり、昨夏には栃木県小学校教育研究会との協力により保健安全教育部会研修会を開催した。この際、抗菌薬の適正使用や積極的なワクチン接種の必要性にも触れて、さらに一般地域住民へも情報提供が進むように心掛けている。栃木県との協力はさらに医療従事者の職業感染対策にも及んでおり、県内の医療従事者を対象として HIV 曝露後予防薬を被曝者へいち早く提供するため、中核病

院である弊院から複数の予防薬配置医療機関に1日分の予防薬を分配する特別体制が整備されている。みんなが笑顔で安全かつ質の高い医療・介護を提供できるようにするためには、どうすればよいのか。答えは現場にしかない。TRICKの活動を現場に根差して展開していく中で、一緒に答を探していきたい。“栃木の感染制御は隅から隅までずずいっとお見通しだ!”と決め文句が叫べるようになりたいTRICKである。

シンポジウム 14

感染症医に知っておいてほしい HIV の基礎知識

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター¹⁾、東京慈恵会医科大学附属病院感染症科²⁾

岡 慎一¹⁾ 吉田 正樹²⁾

2018 年末に、日本における HIV/AIDS の累積報告数は 3 万名を越えた。2016 年以降、新規報告数はやや減少傾向に転じているものの、まだ年間、約 1,300 名前後が報告され、約 3 割が AIDS 患者として報告されている。感染症医にとって HIV 感染症は、重要な感染症の一つであるが、その診療は AIDS 診療拠点病院で中心に行われており、感染症医すべてが診療に精通しているわけではない。本シンポジウムでは、「感染症医に知っておいてほしい HIV の基礎知識」というテーマで、5 名の専門の先生方にご講演を頂きます。

松岡佐織先生には、各国における未診断者を含む推定 HIV 感染者数の推定を含めて、「疫学における最近の動向」についてご講演頂きます。

谷口俊文先生には、「HIV 検査の世界との対比」として、世界の性感染症の検査、HIV 検査の現状をご講演頂き、日本における HIV 検査体制のあり方について考えたいと思います。

水島大輔先生には、「HIV 感染予防と性感染症予防」、特に HIV 曝露前予防内服 (pre-exposure prophylaxis: PrEP) や性感染症検査の推奨についてご講演頂き、東京オリンピックに向けた HIV 予防体制について議論できればと思います。

照屋勝治先生には、抗 HIV 治療が進歩した現在における「日和見疾患の最近の動向」についてご講演頂きます。

立川夏夫先生には、抗 HIV 薬が多数使用できる今日における「抗 HIV 療法の基本」についてご講演頂きます。

本シンポジウムが、感染症医として、HIV 感染の動向を正確に把握し、予防啓発に努めるとともに、早期診断、早期治療、治療継続に向けた取組に役に立つものになることを期待します。

1. 疫学における最近の動向

国立感染症研究所エイズ研究センター

松岡 佐織

HIV 感染拡大阻止に向けて、より精度の高い HIV 感染者の動向把握は極めて重要である。我が国においては、感染症法に基づき日本国内で診断された全数がエイズ動向委

員会に報告されている。1984 年の調査開始以来、年間新規 HIV 報告数は右肩上がりに増加し 2006 年をピークとしその後約 10 年は横ばい傾向が続いた。2016 以降の新規報告数はやや減少傾向に転じているものの、約 1,300 件前後を推移し、2018 年末時点で累計報告数は 30,000 件を超えた。2004 年以降、公的無料匿名検査が開始され広く普及しているものの、報告された診断数の約 3 割が HIV 診断時にすでにエイズ指標疾患を伴う AIDS 患者として報告されている。HIV 感染後 5 年から 10 年の無症候期があることを考えると、多くの感染者は早期診断に結びついておらず、実際の国内 HIV 感染者数は診断総数を上回ることが予想される。2014 年に UNAIDS より 90-90-90 戦略が発表されて以来、各国においては未診断者を含む推定 HIV 感染者数の推定に関する研究が精力的に進められている。HIV 感染者数の推定手法の代表的なものとして UNAIDS が開発中の SPECTRUM が挙げられる。2019 年時点においても改良が続いており、推定 HIV 感染者数の算出が可能だけでなく、ART 導入率の変遷に伴う HIV 関連死亡数の近未来予測などが可能であり、世界的に 160 国以上で HIV 発生動向分析の主要なツールとなっている。その一方で、母子感染率 (率)、Key population の人口など大規模な疫学データが必要であるだけでなく、入力したデータの精度が比較的鋭敏に結果に反映することからアフリカ等の HIV 蔓延率の比較的高い国の発生動向分析には有用であるものの、HIV 蔓延率の低い国においては必ずしも最適手法とは言えないことが報告されている。そこで HIV 蔓延率の低いでは各国のサーベイランスで得られる情報に応じて独自の手法が確立しつつある。代表的なものに欧州 CDC にて開発が進んでいる HIV Estimates Accuracy Tool が挙げられる。これは National Surveillance で得られた報告数と初診時 CD4 数を基に、CD4 の減衰率から感染から診断までの期間推定を基に HIV 感染者数を推定する手法である。このように歴史的に慢性感染症の数理モデルとして考案された逆算法を基に報告数を統計学的手法を用いて推定する手法もあるが、現在ではその精度を高めるために CD4 数、ウイルス量、HIV 特異的抗体価など感染時期を推定するためのバイオマーカーをパラメーターとして組み込んだ手法が主流になりつつある。しかしながらエイズ発生動向調査では初診時 CD4 数など感染時期の推定に結ぶ付く情報が十分に得られていないため日本国内の推定 HIV 感染者数を算出するための有効な手法が確立されていない。このような世界的な動きを背景に我が国のエイズ発生動向調査においても 2019 年 1 月より初診時 CD4 数の報告が開始された。しかしながら、正確な動向把握に結びつけるためには長期的な変動を詳細に解析することが求められるため、CD4 減衰率を基にした HIV 感染者数の公式推定値の算出までには時間を要すると考えざるを得ない。UNAIDS が求めている推定 HIV 感染者数 (PLWH) はある時点での HIV 感染者の総数 (Point Prevalence) および診断率の把握であるが、推定感染者数を更に詳しく考

えた時に、ある時点までに年間何人が HIV に感染し (HIV 発生数, HIV incidence), このうち感染後何年以内に何割が診断されているのかの 2 点を示すことが重要であり、さらにこれらが推定値の精度を大きく左右すると考える。我々はこれまでに HIV 感染症の流行予測に歴史的に広く用いられる感染数理モデルの一つである逆算法 (Back-calculation) を基にウイルス学的手法を融合させた HIV 感染者推計手法を構築し、過去 10 年 (2006 年-2015 年) の地域別発生動向を分析した。本シンポジウムでは我々が推進している研究の基本構想とともに進捗を紹介したい。

2. HIV 検査：世界との対比

千葉大学医学部附属病院感染症内科

谷口 俊文

世界における HIV 感染症の新規感染者の中心は MSM (Men who have Sex with Men) であり、これらを対象とした HIV および性感染症の検査、感染症予防の手段の提供と教育啓蒙は重要であると考えられている。各国が様々な社会制度の中、どのように MSM を対象とした HIV 検査を効率よく行うことができるか模索している。また HIV 検査の機会を活かし、HIV 感染症の曝露前予防 (Pre-Exposure Prophylaxis) や曝露後予防 (Post-Exposure Prophylaxis) を提供、また HIV 陽性者が出た場合には確定診断を迅速に行い、同日中に抗レトロウイルス療法 (ART) を開始する Rapid ART を行うなどの取り組みが行われている。これは性感染症についても同様であり、直腸・咽頭における淋菌・クラミジア感染症に関しては GeneXpert を使用した PCR 法による迅速検査により同日の治療を可能としている。このような取り組みを先進的に行っている国とクリニックを訪問してきたので、その取り組みについて報告する。

・ロンドンの Dean Street Clinic では性感染症の検査は公費 (NHS) 負担により行われるが、PrEP は自費となる。個人で PrEP を購入する人には腎機能を 6 カ月おきに確認することなどが行われている。またクリニックでも後発薬の PrEP を提供している。

・サンフランシスコの Magnet では性感染症の検査は無料、PrEP や PEP も健康保険でカバーされており定期的な性感染症のスクリーニングと腎機能検査を行うことができる。HIV 陽性例に関してはその場で Rapid ART が提供され、HIV 感染症のケアを行う医療機関につなげている。

・台湾では病院をベースとした VCT (Voluntary Counseling and Testing) が多々あり、無料で性感染症の検査を行うことができる。PrEP はデモンストレーション・プロジェクトがあり、これに参加すれば無料だが、多くは自費診療で on-demand PrEP を行っており、先発薬のツルバダを使用するものや、個人輸入で後発薬を入手するものなどさまざまである。PEP に関しても自費扱いとなる。

・タイの Thai Red Cross Anonymous Clinic では VCT として無料検査を提供している。また自国で開発したツルバダの後発薬を PrEP として提供しており安価で提供して

いる。他に Key-Population Based PrEP、すなわちコミュニティセンターにて検査と PrEP の提供を行っている。

・ベトナムのハノイ医科大学では Community Based Organization (CBO) などからリクルートしてきた MSM コホートを作成、Sexual Health Promotion Clinic にて性感染症のスクリーニングと治療を行っている。PrEP も安価で提供している。

・その他には富裕層を対象に自費診療にてすべてのサービスを迅速に行うクリニックも登場しており、自国民のみならず外国人の積極的な受け入れなどを行っている。

このような各国の現状の中で日本では保健所を中心とする VCT が存在するが、検査対象となる性感染症の種類が同じではなく、PrEP や Rapid ART に関しては議論すらされていない。日本における HIV 検査体制を含めたセクシャルヘルスのあり方について問題提起をしたい。

3. HIV 感染症予防と性感染症予防

国立国際医療研究センター

水島 大輔

世界の HIV 予防では、HIV 曝露前予防内服 (pre-exposure prophylaxis: PrEP) が注目され、先進国のみならずアジア諸国でも PrEP に対する取り組みが進んでいる。PrEP とは抗 HIV 薬である TDF (テノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩) /FTC (エムトリシタビン) の合剤を一日一錠内服することによって、アドヒアランスが良好であれば 99% HIV 感染が予防可能となる HIV 予防戦略である。既に、多くのエビデンスにより、有効性・安全性は証明されており、誰が費用を負担するか、いかに公平に PrEP を普及させるか、等の実現可能性の問題となっている。日本では TDF/FTC の PrEP としての使用は認可されておらず、その承認が待たれている。PrEP の具体的な運用に関して、PrEP だけでは他の細菌性感染症および A・C 型肝炎は予防できないため、コンドームの使用とパッケージで用いられることが原則である。また、HIV 感染症の治療では一般的には 3 剤併用が必要であり、自らの HIV 感染に気付かず 2 剤の合剤である TDF/FTC を PrEP 目的で予防として内服すると、薬剤耐性ウイルスが生じるリスクがあることから、HIV 感染の PrEP 開始前及びその後の 3 カ月ごとの定期検査が必須である。さらに、TDF は、尿細管傷害を中心とする腎機能低下の原因となることがあり、腎機能の定期的な検査が必要である。加えて、TDF/FTC は両薬剤ともに B 型肝炎ウイルスに活性があるため、PrEP 開始前に慢性 B 型肝炎のスクリーニングが重要である。PrEP はコンドームの使用とパッケージの予防戦略であるが、一方で PrEP を導入することによりコンドームの使用頻度が減り、性感染症が増加するとの懸念があり、3 から 6 カ月ごとの性感染症の検査も推奨される。特に、梅毒に加えて、淋菌・クラミジアがその頻度から重要であり、HIV のハイリスク層である男性間性交渉者 (MSM: Men who have sex with men) に関しては、直腸の淋菌・クラミジアの検査が必須とされており、日本

ではほとんど実施されていないので今後の課題である。従来、MSMの性感染症、特に直腸感染では症状はなく保険の適応もないため、見逃されているが、PrEPのフォローアップでは性感染症の検査を定期的に行うことになるため、早期診断・治療につながる事が期待され、長期的には性感染症の減少に寄与するとの報告もある。本発表では、国立国際医療研究センターで実施している非HIV感染MSMコホートであるセクシャル・ヘルス（SH）外来におけるHIV感染症/性感染症の実態を明らかにするとともに、同院で2018年2月よりSH外来で開始しているPrEPの実証研究の中間報告より、日本でのPrEPの実現可能性に関して考察する。一方、近年のPrEPに関する情報がMSMコミュニティに普及しつつあり、PrEP希望者が、TDF/FTCのジェネリック薬をインターネットで安価で購入し、自己判断でPrEPを行うケースが急増している。医師の診察を受けない“自己”PrEPは危険であり、前述のように定期的にHIV・性感染症検査、腎機能検査を受ける必要がある。自己PrEP使用者にはPrEPの正しい知識がない者もいるが、一方でPrEPフォローのために医療機関を受診して拒絶される例もあり、MSMだけでなく医療従事者に対してもPrEPに関する正しい知識の普及が急務となっている。本発表では、急増する自己PrEPのSH外来における現状および東京オリンピックに向けたHIV予防体制についても考察する。

4. HIV患者で見られる日和見疾患の最近の動向

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

照屋 勝治

抗HIV治療の進歩した現在においては、早期に診断され適切な治療が行われれば、HIV感染症はもはや致死的な疾患ではなくなっている。しかしながら、日本のHIV患者の年間の新規報告数がこの10年で緩やかな減少傾向を示している一方で、報告数の中のAIDS発症者の割合は3割以上と依然として高い値で推移しており、減少傾向は見られていない。

日本のHIV患者における日和見感染症の発生動向は、法に基づくHIV患者の届出データによるエイズ動向委員会報告と、演者らの研究班によって継続されている日和見合併症アンケート調査によって知ることが出来る。前者のエイズ動向委員会報告データでは感染症法に基づく届出データを集計解析したものであるため捕捉率は高いと推測されるが、報告義務があるのはHIV/AIDSと診断して7日以内という縛りがあるため、1)届出後に診断が確定したり届出後に新規発症した日和見合併症は反映されないこと、2)届出まで十分な期間がないため、診断が不正確であったり、あるいはすでに発症しているが診断できていない疾患がある可能性があること、3)発症後の予後については把握できていない、という限界が存在している。

後者の研究班調査は1995年度に厚生労働科学研究研究費エイズ対策事業として開始、2015年度からは日本医療

研究開発機構エイズ対策実用化研究事業（本研究班）として引き継がれており、今日までに20年以上のデータを蓄積している。アンケート対象は全国HIV診療拠点病院のみであり、かつ強制力のない調査であるが、毎年60～70%の回収率が維持できており、エイズ動向委員会のデータから推測するとおよそ70-80%の症例情報について捕捉できていると推測している。本調査の強みは、診断後十分な時間が経過している症例を調査対象としているため、1)日和見合併症の診断がより正確であると予想されること、2)治療後の予後が判明している事、3)発症後短期間のうちに新規発症した重複日和見合併症も把握できること、4)HIV感染の診断後、長期間が経過した後に発症した日和見合併症も捕捉対象となっていること、であり、本調査は日本の日和見合併症発生動向調査としては、現状をより正確に反映している貴重なデータであると考えている。集積されたデータは、広く全国の医療機関へ情報提供することを目的として、本研究班のホームページ(<http://after-art.umin.jp>)で公開している。

本講演では、日本の悪性腫瘍を含む合併症の発生動向と予後に関する調査結果を紹介しながら、HIV診療に関する日本の現状について述べてみたい。

5. 抗HIV療法の基本

横浜市民病院内科

立川 夏夫

1996年以降の強力な抗HIV療法（ART）の初回治療は「1 key drug+2 NRTI」で構成される。抗HIV薬は「抗ウイルス効果」と「耐性化のしにくさ（=genetic barrierの高さ）」によって整理され、使用されている。(1) Key drugの選択についてKey drugは歴史的にはPI→NNRTI→INSTIと開発されてきたが、効果と忍容性が考慮され2019年にはINSTIが選択肢の中心と位置づけられている。(1-1)基本はドルテグラビル（DTG）またはビクテグラビル（BIC）で開始し、忍容性が問題となる場合にはラルテグラビル（RAL）またはエルビテグラビル（EVG）への変更も考慮する。INSTI内では抗ウイルス効果はDTGとBICが優れており、RALとEVGは忍容性に優れている。(1-2)内服率の確保が問題である場合には、ダルナビル（PI）が非常に重要である。ダルナビル（DRV）は血中濃度の維持のためブースターとしてコビスタット（cobi）またはリトナビル（rtv）と併用されて使用されるが、併用を前提した場合には最も薬剤が耐性化しにくい（=genetic barrierの高い）薬剤である。抗HIV療法は内服率95%以上の維持が重要と考えられているが、その内服率の維持が困難な症例では「DRV/cobi/FTC/TAF10mg」を考慮する。(1-3) NNRTIにはエファビレンツという傑出した薬剤があるが、めまい、うつ傾向、自殺企図のため現在では第1選択肢とはならない。現在推奨されるNNRTIのkey drugのリルピビル（RPV）はVLが10万コピー/mL以上の患者において治療成功率が低かったため、ウイルス量が少ない場合にのみ推奨されている。(2)

NRTIの選択についてNRTIとしてはラミブジン(3TC)またはエムトリシタビン(FTC)とテノホビルアラフェナミド(TAF)の2剤が基本である。(2-1)ラミブジンは日本では1997年2月に承認され、最も効果と忍容性が認められている薬剤である。抗ウイルス効果としては弱く、薬剤耐性(M184V)も誘導しやすいが、M184Vに変異したHIVウイルスは更なる耐性獲得の能力が低下している可能性がある。また核酸類似体としてはエナンチオマーでありヒト核酸との構造差が強く副作用が少ないと考えられている。エムトリシタビンはラミブジンにフッ素が追加された構造であり、基本はラミブジンと同等である。(2-2)テノホビル(TFV)はそのままでは吸収率が低く、まずジソプロキシシルフルが付加されたプロドラッグ(テノホビルジソプロキシシルフル(TDF))として発売されたが、その後アラフェナミドが付加された剤型(テノホビルアラフェナミド(TAF))に変更された。TAFはTDFと比較するとTFVの血漿中濃度(腎障害と関連)は86%低下し細胞内濃度(効果と関連)は約7倍上昇していた。TAFは抗ウイルス効果は中程度であるが忍容性は優れている。(2-3)アバカビル(ABC)も第1選択薬としてDTG/3TC/ABCとの合剤の中に組み込まれている。HLA-B*5701がABC関連過敏症と関連があるが、日本人ではその型が稀(0.1%)であることより問題となることは少ない。しかし、長期使用での倦怠感や脳血管障害の可能性より、何らかの理由でTAFが選択できない場合の薬剤と考えられる。

シンポジウム 15

FNの病態と新しい予防・治療戦略

済生会横浜市南部病院血液内科¹⁾、東京大学医学部附属病院感染制御部²⁾

藤田 浩之¹⁾ 原田 壮平²⁾

免疫不全患者の感染症は早期に適切な抗微生物薬投与を行わなければ重症化や死亡のリスクが高い。そのため、広域抗菌薬の投与がしばしば実施され、時には抗真菌薬、抗ウイルス薬も含めた併用療法が行われる。

好中球減少(500/ μ L未満)は感染症の起因微生物や臨床経過に与える影響、発熱時の適切な治療薬選択に関する検証が数多く行われている。好中球減少時の発熱(Febrile neutropenia: FN)においては感染臓器・起因微生物が不明の状況においても早期に抗緑膿菌活性を有する抗菌薬の投与を開始することが患者予後を改善することが知られており、この治療は好中球数が回復するまで継続することが一般的なプラクティスとして受け入れられている。この標準化されたFN対応が、抗腫瘍薬治療を受ける悪性腫瘍(固形腫瘍・血液腫瘍)患者の予後改善に寄与してきたことは疑いがない。また、一部の高リスク患者に対しては抗微生物薬の予防投与も、その意義を支持する臨床研究の結果を基に実施されている。

しかしながら、近年の悪性腫瘍の患者背景の多様化や、病原体の疫学的動向の変化はこれまで実践してきたプラクティスの再考を促している。具体的には、外来での化学療

法の実施頻度の増加、新規分子標的薬の使用に伴う新たな感染症リスクの出現、そして多剤耐性菌の世界的な増加がその例である。特に多剤耐性菌の増加はその増殖・拡散を防止するための手段の一つである抗微生物薬の適正使用(治療効果を達成しうる最も狭域の薬剤の必要最小限の期間の使用)を免疫不全患者においても要求しており、抗菌薬適正使用支援チームのメンバーがこの判断に関与する場合もある。

本シンポジウムでは血液腫瘍科医、感染症科医、抗菌薬適正使用支援チームメンバーなど様々な立場で好中球減少患者の感染症診療に関わっている5人の先生方にそれぞれの視点から近年のエビデンスとプラクティスをレビューいただく。感染症重症化リスクの高い好中球減少患者における感染症診療・抗菌薬適正使用は困難な挑戦であるが、本シンポジウムで共有された情報が参加者の今後の診療の一助となることを期待したい。

1. 発熱性好中球減少症(FN)の疫学と予防、初期対応

横浜市立大学附属病院感染制御部¹⁾、横浜市立大学医学部血液・免疫・感染症内科²⁾

加藤 英明¹⁾²⁾

1960年代より、白血病などのために顆粒球数が低下した患者に重篤な全身感染症が起こることが報告されており、所見としては悪寒・発熱以外の症状が乏しいことが知られていた。特に緑膿菌菌血症は好中球減少症患者で多くみられ、急速に進行する症例では死亡率が90%という報告もあった。好中球減少症の発熱では血液培養の陽性率が20%程度であり、培養で起因菌を確定した感染症(laboratory documented infection)も少なく、主に臨床診断することが特徴である。過去には死亡率が高い疾患であったが、発熱性好中球減少症(febrile neutropenia, FN)として、微生物学的な裏付けがなくても絶対的好中球数と発熱所見を根拠に経験的に抗緑膿菌作用を持つ広域抗菌薬を開始すること、また発熱がなくても好中球減少症があれば予防的に抗菌薬を投与するプラクティスが確立し、好中球減少症患者の予後は改善した。実際、日本の白血病治療においては、1980年代以降、抗癌化学療法による完全寛解率は大きく変化していないにも関わらず5年生存率は30%から48%へと大きく上昇し、この改善はFNの治療および予防を中心とする支持療法の発達によるところが大きい。

癌治療においては、主に細胞傷害性薬剤の使用によりFNの発症頻度は高く、支持療法として感染症マネージメントは重要な位置を占める。FNの発症率は癌腫により異なるが、固形癌では非小細胞肺癌14%、胃癌3%、直腸癌3%、卵巣癌9%など、およそ10%前後である。反面、造血器悪性腫瘍では悪性リンパ腫で23%、急性骨髄性白血病(AML)で78%と高率で合併する。白血病治療においては、国内の多施設研究グループとして成人白血病治療共同研究機構(JALSG)が白血病治療プロトコルの研究を行ってきた。我々は今回、現在本邦で標準的に行われているAMLの治療レジメンであるAML201プロトコルの実

施中に発症する感染症を解析した。寛解導入中を通じて86.9%の患者が何らかの感染症を合併し、内訳は発熱性好中球減少症(FN)80.2%、菌血症9.1%、肺炎8.3%、その他20.9%であった。地固め療法中では86.5%の患者が何らかの感染症を合併し、FN81.9%、菌血症21.9%、肺炎10.1%、その他14.4%であり、繰り返しの化学療法が菌血症を上昇させることが示唆された。また菌血症の起因菌は、寛解導入療法中でブドウ球菌属39.5%、レンサ球菌属(腸球菌を含む)20.9%、緑膿菌12.8%、地固め療法中においてもブドウ球菌属39.6%、レンサ球菌属48.5%、緑膿菌17.2%であった。皮膚・腸管の常在菌であるグラム陽性菌の占める率が高く、古典的にFNの菌血症起因菌であった緑膿菌は低率であった。また菌血症の発症頻度自体も過去と比較すると低下しており、1987~1991年、1992~1995年、1995~1997年、1997~2001年のデータと比較すると、菌血症の発生率は11.8%、9.4%、8.7%、9.2%、8.3%と徐々に低下している。

AMLの5年全生存率の改善、菌血症の発症率の低下、およびグラム陽性菌による菌血症の増加からは、背景としてFNの予防にフルオロキノロンの投与が挙げられる。JALSGが行ったアンケートによれば、2013年には64%のAML症例で好中球減少症に対してフルオロキノロンの投与が行われている。同年の調査では、抗真菌薬の一次予防が91%、ニューモシスチス肺炎の一次予防も38%に行われている。またFNの経験的治療としては、抗緑膿菌薬の単独投与が標準的に行われていることも確認された。FNは現在も内科的エマージェンシーの一つである。疫学情報に基づいた抗菌薬の予防投与、経験的治療が求められる。

2. 血液悪性腫瘍患者におけるFN (febrile neutropenia) のマネジメント

聖路加国際病院血液内科

森 慎一郎

感染症専門医にとって他科からのコンサルテーションは、重要な業務の一つであることは少なくない。その中でも、原疾患やその治療の結果生じた免疫不全に関連した感染症の頻度は高く、これから益々増加していくものと思われる。

免疫不全関連感染症の中でも、食細胞の減少に伴う発熱性好中球減少症(FN)は、院内感染症のなかでも高頻度であり、コンサルタントとして遭遇する機会が多いであろう。特に、背景に様々な免疫不全があり、病態が極めて複雑なケース、初期治療に反応せず主治医が困り果てているケースなど、ガイドライン通りの対応では不十分なケースに対して、しばしばプロフェッショナルとしての対応を求められることになる。

血液内科においては原疾患そのもの、そして化学療法などの治療に伴う高度かつ遷延する好中球減少患者が多く、病態も単純ではない事が少なくない。例えば同種造血幹細胞移植後の患者は好中球現症に加え、細胞性免疫、液性免疫、局所バリアの破綻など、あらゆるタイプの免疫不全を

同時に合併しているため、FNへの対応も単純明快ではなく、個別の対応が重要となる。従って、感染症コンサルテーションの場面においても、私たち血液内科医の経験を共有していただくことは一定の有用性があると思われる。本演題では、実際の症例や最新のエビデンスをお示ししながらも、「臨床試験から得られたエビデンスに基づくガイドライン」の世界から一歩現場よりに進み「リアルワールドで生じている予想困難で複雑な病態に対する戦術」としてのFN対応について考える機会とさせて頂きたい。

3. FNの予防と外来治療

がん研有明病院

羽山ブライアン

FNの治療については、古典的なものから大きく変化する兆しが近年見られており、主には薬剤選択や、早期の中止を含めた治療期間の設定などが論点となっています。こういった変化が必要とされている背景の一つに、世界的な耐性菌の広がりと共にそれに抗するための策としての抗菌薬適正使用の流れがあります。入院でのFN治療に比べると、予防的抗菌薬の使用や外来治療における変化はまだ少ないですが、耐性菌を意識すると予防的抗菌薬のメリット/デメリットのバランスは大きく揺らぎますし、外来治療の治療戦略も見直しが求められていきます。こういった状況を踏まえ、現代におけるFNの予防と外来治療についてを概説致します。

4. 好中球減少時の抗菌薬適正使用のエビデンス

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

沖中 敬二¹⁾²⁾

近年のFN治療が変化してきている点の一つとして多剤耐性菌の問題がある。例えば造血幹細胞移植(HSCT)領域におけるグローバルな多施設前向き研究(2014~15年)でのグラム陰性桿菌(GNR)の薬剤耐性率はβラクタム系(非カルバペネム)抗菌薬51%、カルバペネム系抗菌薬19%、多剤耐性が35%と報告され、いずれの耐性菌検出も有意な予後悪化との関連が示されている(Averbuch 2017)。HSCT領域では多剤耐性GNRの保菌が同じ感受性のGNR血流感染症と関連するという報告もあり(Girmenia 2017)、耐性菌保菌の有無は初期治療選択薬の参考となる可能性が示唆される。しかし、これらの耐性菌を恐れるあまり広域抗菌薬を漫然と使用することは悪影響を与えかねない。好中球減少患者における研究のメタ解析(Righi 2017)では、カルバペネム系抗菌薬への曝露とカルバペネム耐性菌検出との関連性を示唆している(オッズ比4.63, 95%CI 3.08-6.96)。また、同じ報告の中で、カルバペネム耐性菌による血流感染症と死亡との関連も示唆しており(オッズ比4.89, 95%CI 3.30-7.26)、良かれと思って使用した広域抗菌薬が却って予後悪化につながる可能性もある。これらの結果は、たとえ好中球減少期であっても抗菌薬適正使用の重要性を示唆する。2011年のECIL-4ガイドライン(FN時の経験的抗菌薬治療)には、カルバペ

ネム系抗菌薬を第1選択薬として使用する状況として1) 敗血症性ショックのような重症患者、2) ESBL産生菌や耐性菌の保菌や感染既往を有する患者、3) ESBL産生菌や他の耐性菌検出が多い施設と記載がある。これ以外の状況下でカルバペネム系抗菌薬を経験的に使用する場合には、その必要性を十分に検討すべきと考えられる。FNの際に広域抗菌薬を開始3~4日後も持続する発熱のみを理由に、より広域な抗菌薬への変更や、他の抗菌薬を追加するというマネジメントを目にすることがある。確かに多くのガイドラインで3~4日発熱が続く場合には治療方針を再検討することが推奨されているものの、全身状態が安定していれば多くの場合抗菌薬の変更は必要がないことも記載されている。FN下での菌血症の場合、適切な治療による解熱には通常2~7日程度かかるとされており、発熱が3~4日続くことのみを理由に全例でより広域なカバーへ変更する必然性は乏しい。また、発熱が続くことのみを理由にグリコペプチド系抗菌薬を追加することの意義の乏しさも過去の報告が示唆している (Cometta 2003)。FNに対する抗菌薬治療の開始後も発熱が続く状況であっても、Escalationの是非は個々の症例ごとに丁寧に検討すべきである。一方近年は好中球減少中の患者であっても、発熱や全身状態の安定した患者では抗菌薬の終了やDe-escalationできる可能性を示唆する研究結果が複数報告されている。How Long Studyでは7日以上好中球減少が予測される血液悪性腫瘍もしくはHSCT患者を対象に、FN発症後72時間で感染巣未同定の患者において、解熱、臨床症状の消失、バイタルサインの正常化を条件に抗菌薬を中止できる可能性をランダム化比較試験で示した (Aguilar-Guisado 2016)。現時点では、好中球減少下のDe-escalationに関する十分なエビデンスがあるとは言えないものの (Stern 2019)、不要な抗菌薬を漫然と長期間続けることは避ける必要がある。HSCT領域では、抗嫌気作用を有する抗菌薬の使用が腸内細菌叢に与える選択圧によって、一部の嫌気性菌が減少することが腸管粘膜上皮破綻や制御性T細胞減少へとつながり移植片対宿主病を誘発したり、予後を悪化させるリスクが懸念されている (Jenq 2015, Syono 2016, Peled 2017)。また、抗菌薬投与ががん患者における免疫チェックポイント阻害剤の効果に影響する可能性 (Routy 2018) も報告されており、たとえばHSCTや非好中球減少のがん領域であっても unnecessary 抗菌薬投与は避ける努力が必要と思われる。

5. 好中球減少患者のコンサルテーションと抗菌薬適正使用支援の進め方

静岡県立静岡がんセンター

倉井 華子

静岡県立静岡がんセンターは2002年に開院した高度がん専門医療機関である。全国に先駆け2005年に感染症内科が設立され、日々コンサルテーションを受けている。感染対策を含めると年間1,700件、臨床では1,000件あまりの症例に対応している。コンサルトの多くは外科関連疾患

であり、発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia: FN) はコンサルト症例の約1割程度にとどまる。ほとんどが固形腫瘍患者のFNであり、血液悪性腫瘍患者のコンサルト数は少ない。

固形腫瘍患者のFNの特徴として、好中球減少期間は短く、減少も軽度であるため抗真菌薬を必要とする例が少ない一方、高齢者が多いため糖尿病や腎機能障害などの既存疾患が多く臓器障害を起こしやすいこと、併用薬も多いため感染症以外の要因も鑑別が必要となることなどが特徴と言えよう。日々一例一例が貴重な学びの機会となる。

FN患者では耐性グラム陰性桿菌が命取りになる。そのため、抗菌薬適正使用活動を進め耐性菌の発生を減らすことが重要な課題である。当院では感染症内科設置当初から、医師、看護師、薬剤師、細菌検査技師と多職種で毎朝ラボミーティングを行っている。毎朝、血液培養陽性例、耐性化傾向のある微生物の検出、まれな微生物検出例、院内で感染対策が始まった症例、監視対象薬開始症例などを共有している。日々情報共有することで、迅速な対応が取れるとともにアウトブレイクの芽を察知することが可能である。耐性傾向の微生物が検出された症例は、感染対策の必要性を確認するとともにカルテから適切な抗菌薬がされているかをチェックする。監視対象抗菌薬は従来カルバペネム系抗菌薬や、グリコペプチド系など血中濃度測定が必要な抗菌薬であった。2018度から対象を広げピペラシリン/タゾバクタム、セフェピムもチェックしている。開始タイミングで使用理由や適切な培養が採取されているか、投与量が適切かなどを確認し、次のフォロー時期を決めチェックしている。勉強会や抗菌薬使用手引き配布などにより抗菌薬適正使用の教育活動も行っている。

ただし当院の抱える問題点は多い。コンサルトの面からでは、コンサルトが来る診療科とこない診療科の差がある。これに対しては、朝のラボミーティングで耐性傾向の微生物が検出された症例や、感染管理システムで院内で発熱がある患者をスクリーニングし介入のメリットがある症例について、感染症内科から声掛けをしている。当院で採用している抗菌薬は他の病院に比べ少なく、リネゾリドやダブトマイシンなども採用していない。採用薬を増やさない努力はしているが、いまだ経口キノロンや3世代以降の経口セファロスポリンの採用削除や使用基準については手が付けられていない。好中球減少時に予防的にキノロンを使用する例も多く、どのように介入していくかが今後の課題である。抗菌薬や耐性菌の問題は院内だけにとどまらない。近年当院の外来における大腸菌のキノロン耐性率やextended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生株の検出率は増加傾向にあり、地域全体の耐性率と比例している。抗菌薬適正使用活動を院内にとどめず、地域全体での取り組みが必要と考えている。2017年より静岡全域での活動を始め、医師会や行政も巻き込みながらようやく軌道に乗つつある。周術期の抗菌薬使用が長いのも当院の問題点である。診療科にもよるが、手術終了から3日以上使用して

いる例もある。昨今のセファゾリン供給不足に伴い、根本的なパスの見直しを現在行っている。

抗菌薬適正使用活動は終わりが無い。現在の問題点を見つめながら、少しずつでも良い方向に進めていきたい。

シンポジウム 16

キードラッグの抗菌薬の安定供給を考えるーセファゾリン事例の反省を通してー

杏林製薬株式会社¹⁾、国際医療福祉大学医学部感染症学講座²⁾

平井 敬二¹⁾ 松本 哲哉²⁾

2019年3月に日医工のセファゾリンが供給困難となり、これに引き続き代用可能な他の抗菌薬も不足する状態を招き、多くの医療機関で混乱が生じた。今回の騒動で浮き彫りになったことは、ほとんどの抗菌薬の製造が海外に依存していること、また、使用頻度の高い重要な抗菌薬であっても急な供給停止があり得ることである。そこで、日本感染症学会および日本化学療法学会はそれぞれ2019年の学術集会において緊急のシンポジウムを開催し、この問題について議論をおこなったが、その背景には抗菌薬の安定供給を妨げる各種の要因があり、簡単には解決できない問題であることが明らかとなった。すなわち、抗菌薬は生産コストが安い中国などに原末などの生産拠点が集中しており、もし異物の混入など問題が起こると急に供給が停止する可能性がある。このように抗菌薬の製造を海外に依存しなければいけない理由として、薬価がかなり低いことが挙げられる。このような状況を受けて、4学会は2019年8月に抗菌薬の安定供給に向けた提言を厚生労働大臣に提出し、その骨子として、抗菌薬の生産体制の把握・公表、国内で製造可能な条件の整備、既存の抗菌薬の薬価の見直しを要望した。また、併せて10種類の抗菌薬をKey Drugとして選定し提案した。このように今回の問題は単に1つの企業の1薬剤の供給停止だけに止まらず、日本における抗菌薬の供給体制を見直す重要なきっかけになったと考えられる。4学会もこの問題に積極的に取り組んで関係省庁などに働きかけを行っているが、まだ決定打となるような解決策が見いだせたわけではない。そこで、本シンポジウムでは、企業、医療従事者、行政の立場から各シンポジストの先生にご講演いただき、今後の問題解決に向けてどのような対策が必要なのか、活発な議論ができる機会になることを期待している。

1. セファゾリンナトリウム注射用「日医工」の安定供給再開までの経過のご報告

日医工株式会社信頼性保証本部

島崎 博

弊社製造販売のセファゾリンナトリウム注射用「日医工」につきまして、昨年2月に安定供給に支障をきたしてしまい、患者様とご家族の方々、医療関係者の方々に多大なご迷惑をおかけしてしまいました。あらためてお詫び申し上げますとともに、本剤の安定供給再開に向けて多大なご協力を賜りました関係者の方々に厚く御礼申し上げます。

す。誠にありがとうございました。

今回のシンポジウムでは本剤の品切れから供給再開に至る経緯をご報告するとともに、二度と本件のような事態を招かないために弊社が行った方策と、当学会を始めとする関係方面からいただきました各種のご支援・ご指導、そしてそれらに関連する当局の対応を取りまとめてご報告させていただきます。

2. ペニシリン供給企業として

Meiji Seika ファルマ株式会社

高橋義三郎

抗生物質はペニシリンの発見からその後の創薬開発によって無数の命を救い、20世紀最大の発明の一つであるとされてきた。しかしながら、抗菌薬は度重なる薬価改定により低薬価となり、その短い使用期間により市場は縮小している。また、交差汚染防止対策として抗菌薬以外の製造に転用できない特有の生産設備と管理工程があり、製造コストは高騰している。これらは抗菌薬における投資採算性の悪化を招き、多くの製薬企業が抗菌薬事業から相次いで撤退している。そのような状況下で、昨年3月にはセファゾリンの供給停止をきっかけに、他の多くの抗菌薬も連鎖的に不足することとなり、安定供給の危うさを露呈する事態となっている。令和元年8月、当学会を始めとする4学会（日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会）より「抗菌薬の安定供給に向けた提言」が厚生労働省宛てに発出された。同時に臨牀的に重要で、安定供給が特に欠かせない抗菌薬を「Key Drug」として10薬剤選定し、学会ホームページにて公開されている。ペニシリン系としては3薬剤（ペニシリンG、アンピシリンナトリウム/スルバクタム、タゾバクタム/ピペラシリン）が選ばれた。医薬品の供給が停滞する一般的な要因としては、自然災害による生産工場の被害を始め、原薬の入手困難、自社や委託先の製造低下や中断、品質課題、需要の急増、事業性などがあるが、抗菌薬特有の課題もある。特にペニシリン系抗生物質の製造において、その出発物質である6APA（6-Amino Penicillanic Acid）は現在も発酵により生産される。かつては国内にも多くあった6APAの生産工場は競争力を失い、製造の拠点は中国に集中し、その後の6APA価格は高騰している。安定供給を担保するために原薬調達先は複数化も必要となっている。更には6APAから化学合成を行い、高品質を維持するために厳格な無菌化、製剤化、出荷試験をクリアされたものが、包装され、流通に乗り、医療現場に供給される。薬剤耐性菌を対象とする新規抗菌薬の創薬開発を促進する様なPull型のインセンティブも議論されているが、目前の感染症には既存薬、特に「Key Drug」の安定供給が求められる。治療を達成し、薬剤耐性菌を拡大させない為にも、自社による「Key Drug」の増産を可能とする設備投資には助成を検討して頂きたい。抗生物質の安定供給の課題は、国民の健康を守る公衆衛生上の課題であるとともに、国家の安全保障上の課題でもある。製薬企業単体だけではなく、

官学産にて検討した解決へのロードマップが必要である。

3. 医療従事者の立場から

中浜医院

中浜 力

2019年に顕性化した、セファゾリン、ペニシリン薬を主にした抗菌薬供給の不安定化は、すでに100床以上の病院の42%で周術期予防や感染症治療でセファゾリンを適切に使用できない状況で、一次医療機関でもユナシンやゾシンの欠品状態が続いている。この供給問題はペニシリン原薬の中国依存など複合的な要因に起因しているが、現時点では早期の製造量回復は不確実な状況である。今後は政府、製薬企業、関連学会の緊密な連携によって、抗菌薬製造の構造的障害の改革が進むことを期待する。

また一方、国内での新規抗菌薬の開発は1980～90年代の最盛期に比べて著しく減衰しており、今や抗菌薬の新規開発は長期の公的支援無しには成立しない状況であり、その上、耐性菌が新薬開発を上回る速度で発現する負のスパイラルに陥っている。これらの新規抗菌薬事情も含めて抗菌薬の供給不安定化は「国内感染症治療の安全保障」にも関わる問題であり、国内での基礎的抗菌薬の安定供給が早期に完結できることが望まれる。

ここまでの経緯と議論を受けて、2019年8月に感染症学会、化学療法学会、臨床微生物学会、環境感染学会の4学会より、キードラッグ10薬剤の選定とともに、「抗菌薬の安定供給に向けた4学会の提言—生命を守る薬剤を安心して使えるように—」が作成され、厚生労働大臣宛に提出された。今回の政府への提言は、まさに「感染症」という国民の生命予後に直結する抗菌薬の、現在から将来の安定供給に向けての喫緊の課題と対策案を提示している。すでに臨床現場で起こっている抗菌薬の供給崩壊を食い止めるためにも、厚労省を始めとした行政の迅速な決断と実行力を期待したい。

シンポジウム 17

ハイインパクトペーパーシンポジウム

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学¹⁾、東北大学大学院医学系研究科総合感染症学分野²⁾

三嶋 廣繁¹⁾ 青柳 哲史²⁾

感染症領域における基礎・臨床研究は世界的に見れば進歩が認められるが、必要となる研究資金の高騰化、基礎研究者数の減少、臨床研究における倫理審査の厳格化、病院経営の見地から臨床家が研究に従事できる時間の減少などの問題もあり、日本の研究力低下がクローズアップされているのも事実である。特に、現在、臨床研究については論文数からみても諸外国に比して研究力低下が顕著であり、今後、感染症領域の基礎・臨床研究やトランスレーショナルリサーチをどのような方向性で進め、さらに発展させていくかを考える必要性もある。

今回、扱う病原微生物は異なっているが、「呼吸器感染症」をテーマに4名の先生にご登壇いただく。石井誠先生と上野圭吾先生にはウイルス・細菌・真菌など感染動物モ

デルを用いた基礎的な研究を中心に、金城武士先生と丸山貴也先生にはウイルス性あるいは細菌性呼吸器感染症の臨床的な研究を中心に、それぞれの先生方の研究成果をお話しいただく予定である。いずれの先生方の研究成果は、免疫・微生物および臨床感染症の領域でhigh impact factor journalに掲載されており、これから研究を始める若手研究者の先生方において、リサーチクエッションの設定方法やそれぞれの領域における問題解決方法など非常に参考になると考える。さらに、中堅研究者にとっても感染症領域の基礎・臨床研究の研究力向上に向けて示唆に富んだシンポジウムになると考える。

1. 呼吸器感染症の病態解明に向けた基礎研究からのアプローチ

慶應義塾大学医学部呼吸器内科

石井 誠

これまで演者は、呼吸器及び感染症の臨床医の立場から、臨床における疑問点を出発点に、主に呼吸器感染症などの炎症性肺疾患の病態解明に向けて、主にマウスモデルを用いて基礎研究からアプローチを行い発表してきた。本講演では、これまでの演者が行ってきた基礎研究を紹介する。例えばインフルエンザウイルス感染後2次性肺炎球菌性肺炎やLPSショックにおける、マクロライド系抗菌薬の保護的効果としての免疫調整作用の新たなメカニズムに関する研究や、肺再生の研究として直接リプログラミングにより肺上皮様細胞を別の体細胞から誘導する試みも検討しており、インフルエンザ感染において誘導肺上皮様細胞が保護的効果を有する知見を得ており、この再生の研究にも触れたい。

2. 肺常在性記憶型T細胞による高病原性クリプトコックス症の制御

国立感染症研究所真菌部

上野 圭吾, 山越 智, 宮崎 義継

病原性真菌 *Cryptococcus gattii* は、クリプトコックス症の原因菌である。健康人が *C. gattii* に感染する症例は、北米に限らず国内でも報告されており、健康人の感染症例においては、厚い莢膜を有する高病原性株がしばしば分離される。旧来の原因菌 *Cryptococcus neoformans* と比べて、*C. gattii*R265株などの北米流行型高病原性株は、動物実験でも高病原性を示し、感染後の肺では炎症応答が殆ど観察されないことが知られている。炎症応答が乏しい病態では、得られる免疫学的知見が少ないため、本菌に対する生体防御機構は依然として不明な点が多いのが現状である。また、本感染症を予防するワクチンも市販されていない。我々は、本菌に対する生体防御機構を解明する目的で、マウスモデルにおける試験的ワクチンを開発し、その感染防御効果と作用機序を解析している。

我々が最初に報告したワクチンは、樹状細胞 (dendritic cells: DC) ワクチンである (Ueno et al., Infect Immun, 2015 PMID 25644007)。このモデルでは、マウスの骨髄由来DCに *C. gattii* 莢膜欠損株の熱処理死菌を貪食させ、そ

のDCを2週間隔で2回尾静脈から養子移入した。DCワクチンによる感染防御効果は、*C. gattii*R265株の経気管感染モデルにて評価した。その結果、DCワクチン投与群では、感染後の肺内菌数や生存率は有意に改善し、肺内のIL-17Aが有意に増加した。また、DCワクチン投与後6カ月目に感染しても、DCワクチン投与群では病態は改善された。

この感染防御効果に寄与する記憶免疫を探索した結果、ワクチン投与後6カ月以上肺で検出される特殊な記憶型Th17細胞を見出した(Lung-resident memory Th17 cells: Lung TRM17)。このLung TRM17は、循環リンパ球を減少させる免疫抑制剤FTY720に耐性であり、抗原再刺激に応答してIL-17Aを産生した。FTY720の投薬下でもDCワクチン投与群では病態が改善し、IL-17A欠損マウスではDCワクチンによる感染防御効果が消失することを踏まえると、DCワクチンの感染防御効果にLung TRM17が必要であることが推察された。またDCワクチンによる病態の改善は、好中球や多核巨細胞の活性化と相関しており、これら炎症応答もIL-17A欠損マウスで減弱した。これらの結果は、感染後にLung TRM17が好中球や多核巨細胞の活性化を介して*C. gattii*の感染を制御するモデルを示唆している(Ueno *et al.*, Mucosal Immunol, 2018 PMID 30279512; Med Mycol, 2019 PMID 30668754)。

DCワクチンに代わる次期のワクチンとして、弱毒株を抗原とした経鼻ワクチンも着目されている。しかし、*C. gattii*の免疫賦活性は、他の病原性酵母に比べると格段に弱く、ワクチン株としての性能には改善の余地があった。*C. gattii*の免疫賦活性が増加する培養条件を探索した結果、合成グルコース培地で培養した菌体は、他の培地で培養した場合と比べて、病原体関連分子パターンの発現量が増加すること、その菌体はDCなどに対する免疫賦活性が顕著に増加することが判明した(Ueno *et al.*, PLOS ONE, 2019 PMID 31398236)。この手法を応用して経鼻ワクチンを作製し、その効果を検証したところ、経鼻ワクチン投与群では、DCワクチン投与の場合と同様に、肺常在性記憶型T細胞が増加し、有意な感染防御効果を示した。本講演では、これまでの研究成果を紹介し、高病原性クリプトコックス症に対する生体防御機構やワクチン開発の可能性について考察したい。

3. 呼吸器ウイルス感染症～ヒトメタニューモウイルスを中心に～

琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座

金城 武士, 藤田 次郎

我々の教室では2012年より、複数の病原体遺伝子を同時に検査することのできるマルチプレックスPCR診断キットを積極的に使用し、これまでに多くの原因不明呼吸器感染症アウトブレイクの原因ウイルスを特定してきた。2012年から2019年9月までの間、ヒトメタニューモウイ

ルス(hMPV)によるアウトブレイクは沖縄県内の4つの長期療養施設で発生しているが、最初の3つのアウトブレイクをまとめ、hMPV肺炎の臨床像を明らかにした。3つのアウトブレイクで計105例のhMPV感染者がおり、うち51人は肺炎を発症していた。肺炎患者と非肺炎患者を比較すると、肺炎患者は有意に高齢で認知症や寝たきり状態が多かった。また臨床症状、血液検査所見を見てみると、肺炎患者では有意に最高体温、喘鳴合併、呼吸不全が多く、また末梢血白血球数、CRP、AST、ALT、CPKが高値であった。hMPV肺炎の画像所見の検討では、肺門部から放射状に広がる気管支壁の肥厚が特徴的であった。上述したhMPV肺炎の臨床像は日常診療において本肺炎を疑うポイントになると考えられた。本シンポジウムでは、呼吸器ウイルス感染症における遺伝子検査の有用性や今後の課題についてもお話する予定である。

4. 肺炎の予防と治療～地域医療からのエビデンス創出～

国立病院機構三重病院

丸山 貴也

一般的に研究は大学などの研究機関で行う印象が強く、地域の病院や診療所へ赴任すると研究を諦める医師は多いかもしれない。しかしながら、地域医療に従事しながらでも、研究デザインを工夫し、行政や多施設の協力を得ることで国際的にも重要なエビデンスを創出することが可能である。私は2001年に自治医科大学を卒業したが、卒後9年間は出身県の僻地医療に従事する義務がある。卒後3年目に三重県南端の紀南病院へ赴任し、そこで行った肺炎の臨床研究がその後の研究の基礎となっている。三重県の南端では高齢化の進行により肺炎の入院症例が多かったため、CAP、HCAP、HAPを対象に前方視的観察研究を行った。この研究から1. 高齢者施設では肺炎球菌性肺炎の発症率が高いこと、2. HCAPとHAPは異なること、が判明した(Maruyama T, Respir Med, 2008,2010)。1の結果に基づいて1006例の高齢者施設の入所者を対象に、23価肺炎球菌ワクチン(PPSV23)のRCTを実施し、PPSV23は肺炎球菌性肺炎を63.8%、肺炎全体を44.8%抑制するという結果を報告した(Maruyama T, BMJ, 2010)。また、2の結果からHCAPに注目して、耐性菌の危険因子と生命予後を評価する前方視的多施設観察研究を行い、患者背景から耐性菌のリスクが高い群と低い群を分類することで、適切な抗菌薬投与を選択できることを報告した(Maruyama T, CID, 2013)。さらに、この研究で使用したアルゴリズムを全ての肺炎(CAP, HCAP, HAP, VAP)に当てはめることで、全ての肺炎は、個々の耐性菌の危険因子に基づいて適切な抗菌薬を選択でき、肺炎診療はよりシンプルにすることが可能であることを報告した(Maruyama T, CID, 2019)。また、2016年からは国立病院機構44施設が参加し、約2,000例の免疫抑制患者を対象にPCV13/PPSV23の予防効果をPPSV23と比較するRCTを進めている。免疫抑制患者にとって肺炎球菌感染

症は生命を脅かす疾患であるため、肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている。肺炎球菌ワクチンにはPPSV23とPCV13の2種類あるが、PPSV23は23種類の莢膜型をカバーできる反面、免疫効果が弱い。PCV13は免疫効果が強い反面、カバーできる莢膜型は13種類と少ない。欧米では両ワクチンの長所を生かすため、PCV13/PPSV23の連続接種が推奨されているが、日本では未だPPSV23の単独接種が推奨されている。しかしながら、実際には世界的にも免疫抑制患者を対象としたPCV13/PPSV23とPPSV23の予防効果を比較したデータは存在しないのが現状である。本研究では、目標症例数2,000例を達成するために2年6カ月の登録期間が必要であったが、現在、両群で約100例の肺炎発生を認め、安全性も問題なく順調に経過している。本シンポジウムでは、これらの「肺炎の予防と治療」に関する臨床研究の概要を報告することで、臨床研究を計画、実施される先生方の参考になれば幸いである。

シンポジウム 18

重症・難治性 *Clostridioides difficile* 感染症—症例検討からの考察—

聖マリアンナ医科大学感染症学講座¹⁾、国立感染症研究所細菌第二部²⁾

國島 広之¹⁾ 加藤 はる²⁾

Clostridioides difficile 感染症 (CDI) の症状は、軽度の下痢から、中毒性巨大結腸やイレウスに代表される劇症腸炎まで、幅があることが特徴です。また、各々の下痢・腸炎エピソードでは抗CDI抗菌薬で回復するものの、再発を繰り返し、治療に難渋する症例も少なくありません。CDIの臨床病態には、抗菌薬使用等による消化管微生物叢のdysbiosisに加え、加齢、基礎疾患を代表とした宿主側の因子が大きく影響しますが、裏返せば、診断および治療にあたっては、症例毎の対応が必要であると考えられます。本シンポジウムでは、中嶋一彦先生、および、鈴木克典先生から、異物感染に対して抗菌薬を使用している患者、HIV感染症等重症免疫不全患者という、各々臨床背景が異なるCDI症例における検討から、重症化・難治化にスポットを当てたご発表を予定しています。

また、重症例では、外科手術が必要となる症例もあります。劇症腸炎症例の経験を踏まえ、外科手術を行う判断や術式も含めたご発表を、畑啓昭先生にお願いしました。

一方、適切な細菌学的検査を実施し、適切なCDI治療が開始できれば、重症化する症例を減らすことができると思われます。医師、看護師、薬剤師、検査技師のチームワークによる、抗菌薬適正使用を含めた医療関連感染対策の充実が、重症例・難治例だけでなく、CDI発生全体を低下させることを可能にします。詫間隆博先生には、院内で重症・難治化防止のために出来ることについて、ご発表をお願いしています。

4名のシンポジストご発表・質疑応答の後、時間が許すかぎり、フロアーの皆様から、重症・難治例のご経験や、診断や治療に関するご意見をいただければと思います。本

シンポジウムにより、重症・難治性CDIの問題点、診断・治療における課題がより明確になることを期待します。

1. 人工血管感染による長期抗菌薬使用のため再燃を繰り返した *Clostridioides difficile* 感染症症例

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、石川かおり、山田久美子

和田 恭直、土田 敏恵

【症例】71歳の男性、腹部大動脈瘤に対して人工血管置換術を2年6カ月前に行ったが、術後1週間後より術後感染を生じた。その後も術後8カ月後、11カ月後、2年2カ月後にも炎症所見の増悪がみられ、人工血管感染と診断され抗菌薬治療を繰り返し行っていた。術後2年6カ月後にも発熱と血液培養から緑膿菌の検出があり、抗菌薬開始したところプリストールスケール7の排便が20行みられ、*Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) と診断された。バンコマイシン経口投与 (VCM) を開始したが、改善が乏しく増量が必要であった。再燃のリスクであるプロトンポンプ阻害剤 (PPI) は十二指腸潰瘍のため継続した。抗菌薬治療は一旦中止したものの、炎症データの上昇がみられたため抗菌薬治療が再開された。抗菌薬再開後は軟便傾向となり、VCMテーパリング療法を含め52日間投与し治療終了となった。しかし、初回CDI治療後5週間後に人工血管感染による炎症データの再上昇があり、抗菌薬治療を開始したが、CDIが再燃し、VCMを49日間投与し改善、退院となった。退院56日後の人工血管感染のため再入院となり、CDIの再燃もみられVCMによる治療を行ったが、人工血管感染のコントロールが不良のため不帰の転記となった。

【症例からの考察】[背景と目的] 診断時には可能な限り中止を推奨している。CDIへの抗菌薬と制酸剤の再燃、症状持続期間への影響を検討した。[方法] 2015年10月-2019年6月のCDIの診断例の抗菌薬、PPIの使用、症状持続期間、再燃率を検討した。[結果] 90エピソードがCDIと診断された。CDI診断時に49エピソード (54.4%) に抗菌薬が使用されており、中止されたものは20/49エピソード (40.8%) であった。またPPIは53エピソード (58.9%) に使用され、8/53エピソード (8.9%) のみで中止されていた。再燃は7エピソード (7.8%) にみられていた。再燃例のうち5/7エピソードが診断時に抗菌薬が使用されており、抗菌薬を中止したのは1/5エピソード (20.0%) であり、4/7エピソード (57.1%) では診断後も制酸剤、抗菌薬の使用がなされていた。診断後抗菌薬、制酸剤を継続した群の症状の持続期間は26.6±41.2日、診断後抗菌薬、制酸剤共に不使用群の症状持続期間は14.4±15.7日 (p=0.13) で統計上有意な差はなかった。また再燃率も診断後抗菌薬、制酸剤を継続した群は3/17エピソード (17.6%)、診断後抗菌薬及び制酸剤の不使用群は4/35エピソード (11.4%) (p=0.54) であり有意な差はなかった。診断時の抗菌薬の中止患者の下痢持続期間は11.5±

15.0 日、抗菌薬継続例では 25.9 ± 32.2 日 ($p=0.079$) で継続例が長期に持続する傾向がみられた。

【結論】抗菌薬使用は経過に影響を及ぼす可能性があり可能な限り中止する必要がある。

2. 外科手術を必要とした *Clostridioides difficile* 感染症例について

国立病院機構京都医療センター外科・感染制御部¹⁾

畑 啓昭¹⁾

【はじめに】外科手術を必要とした *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) 症例を提示するとともに、CDI に対する外科手術術式・適応等について考察を加える。

【症例】60 歳代、女性。S 状結腸の側方発育型大腸腫瘍に対して、内視鏡的粘膜下層剝離術 (ESD) を施行した。前処置として、ESD 前日の経口抗菌薬の内服および ESD 直前から処置後 24 時間の経静脈抗菌薬投与が行われた。ESD 後 5 日目より腹部膨満・腸閉塞症状を認め、次第に発熱や水様性下痢が出現した。ESD 後 10 日目に CDI と診断され、Vancomycin と Metronidazole の経鼻経腸投与が開始された。しかし全身状態は徐々に悪化、内科的治療抵抗性と判断し、CDI の診断翌日に緊急大腸重全摘・回腸人工肛門造設術を施行した。術後は約 1 カ月の ICU 管理を要したが軽快退院となった。

本症例では、ESD 前には推奨されていない、経口抗菌薬による腸管処置や経静脈抗菌薬が使用されていたこと、腸閉塞を合併していたことなどが、内科的治療抵抗性の CDI 発症の誘因となった可能性が考えられた。

【考察】日本における CDI に対する外科治療については、Honda らの報告 (PMID : 24184291) によると、2010~2012 年の症例では 126 人の CDI 患者のうち 3 人 (2.4%) が外科治療を受けていた。これは、米国における院内発生の CDI 患者における頻度 (0.43%) (PMID : 22476273) や、2011 年のメタアナリシスでの頻度 1.1% (PMID : 22972525) よりも高かった。しかし、2014~2015 年の症例を解析した Kato ら (PMID : 30872073) は、173 例の CDI 患者で外科治療を受けたものや死亡症例は無かったと報告している。早期診断により外科治療の必要な症例が減少していることがうかがえ、外科治療の適応についての情報は少ないのが現状である。

海外では、2014 年 ESCMID のガイドラインで、穿孔時や重症化する前に (血清乳酸値 ≤ 5 mM のうちに) 外科治療を行うことや、将来的には回腸人工肛門造設と腸管洗浄、順行性の抗菌薬注腸が代替となることが記載されている。2017 年の IDSA/SHEA のガイドラインでは、適応基準の記載はなく、外科治療が必要な場合には、大腸重全摘 (strong recommendation, moderate quality of evidence)、回腸人工肛門造設と順行性のバンコマイシン注腸 (weak recommendation, low quality of evidence) を記載している。2019 年の World Society of Emergency Surgery (WSES) のガイドラインでは、大腸重全摘、回

腸人工肛門造設を共に Recommendation 1 B としている。

最近の米国からの報告 (PMID : 22972525) では、大腸重全摘 2408 例と回腸人工肛門造設 613 例で、背景因子がことなるものの予後に差が無かったという報告がある。

【まとめ】現在の報告をまとめ、外科治療の適応、および大腸重全摘、あるいは回腸人工肛門造設と順行性の抗菌薬注腸の術式選択に関して参考となる情報を提示する。

3. HIV 感染症等重症免疫不全患者における CDI 症例からの考察

産業医科大学病院感染制御部

鈴木 克典

クロストリディウムディフィシル感染症は、特に大腸における炎症で、結果として下痢を生じます。一般に抗菌薬を服用することで起こります。一般的な症状は、便が少し軟らかくなる程度から、血性の下痢や腹痛、発熱まで様々です。クロストリジウム・ディフィシル腸炎が軽度であれば、原因となっている抗菌薬の服用を中止して別の抗菌薬に切り替えればほとんどが軽快します。多くの抗菌薬が腸内細菌の量と種類のバランスを崩してしまうため、特定の病原性の細菌が増殖して、他の種類の細菌と置き換わってしまいます。

HIV 感染症/後天性免疫不全症候群は異物除去に働くチームリーダーである CD4 陽性リンパ球に HIV が感染して、逆転写によって、HIV を増殖させることによって、宿主である CD4 陽性リンパ球を結果的に破壊してしまうことにより、CD4 陽性リンパ球数が低下してしまうことによって、細胞性免疫が低下する。結果として、ニューモシスチス肺炎など、いわゆる日和見感染症が発生してしまうことによって、後天性免疫不全症候群を発症させてしまう。

クロストリディウムディフィシル感染症を発症した患者においては、ブリストル便スケール 5 以上の下痢を認めるが、後天性免疫不全症候群の患者に発症する下痢の原因は様々である。まず、後天性免疫不全症候群そのものを発症することによる消化器症状、抗ウイルス薬服用に伴う消化器症状、日和見感染症による消化器症状、治療の過程に生じるクロストリディウムディフィシル感染症などによる消化器症状など様々である。

そこで、今回我々は、当院において後天性免疫不全症候群による下痢症状を発症した患者を対象に、下痢症状を発症しない後天性免疫不全症候群患者を対象として後方視的に比較検討を行った。その結果、下痢症状を起こした患者と下痢症状を発症しない患者で CD4 陽性リンパ球数は後天性免疫不全症候群患者群において CD4 陽性リンパ球数の低下を認めた。同様に、クロストリディウムディフィシル感染症によって下痢症状を発症した患者はクロストリディウムディフィシル感染症を発症していない患者を比較した際に有意に CD4 陽性リンパ球数の低下を認めた。海外の既報でも同様に HIV 感染症患者において、CD4 陽性リンパ球数が下がれば、それだけ、クロストリディウムディ

フィシル感染症発症のリスクがあがることが報告されている。このことから、CD4 陽性リンパ球数が低下した後天性免疫不全症候群の患者においては、クロストリディウムディフィシル感染症を発症しやすいことが示唆された。つまり、当院での経験をとおして、後天性免疫不全症候群患者に限らず、細胞性免疫が低下するような病態ではクロストリディウムディフィシル感染症による下痢症発症のリスクがある。

4. 重症・難治化防止のために出来ること

昭和大学医学部内科学講座臨床感染病学部門

訖間 隆博

昭和大学病院は815床の病院であるが、CDトキシン陽性患者数80例前後/年と陽性者数が比較的多い病院である。環境整備や、手指衛生等の介入を繰り返しているが、なかなか患者数減少には結びついていないのが現状である。しかしながら、重症例や難治症例は少なく、当院での取り組みの成果が出ているとも考えられる。

症例は86歳男性。肺結核・結核性胸膜炎でINH、RFP、EB3剤→2カ月後からINH+RFPの治療中、GDH抗原陽性→培養法追加で菌株からCDトキシン検出し、MNZ10日間使用。一旦下痢は治まったが、1カ月後下痢が再燃し、CDトキシン直接法で陽性。薬剤師の勧めで感染症内科限定採用のフィダキソマイシン（FDX）使用についてコンサルト有り。再発リスクは高齢、CDI診断後の抗菌薬、CDIの既往、PPIの使用があり適応と考え、処方し改善。

何気ないよくありそうな症例であるが、当院ではCDトキシン検査を積極的に行い、患者を発見しやすくしており、検査閾値が低かったと考えられる。検査技師にも協力してもらい、検査結果を早く返す等の工夫を行ったこともあるが、現在はAST薬剤師に全例CDトキシンの情報が渡り、全例チェックして、治療期間の遵守や、使用薬剤の選択について助言・診療補助を行っている。感染伝播防止のため看護師とも情報共有し、時には看護師からの疑義照会もあったりする。このようなチーム全体での取り組みも紹介してみたい。

シンポジウム 19

インフルエンザ Up-to-Date

倉敷中央病院呼吸器内科¹⁾、亀田総合病院呼吸器内科²⁾

石田 直¹⁾ 青島 正大²⁾

インフルエンザは、冬季の代表的な感染症であるが、近年沖縄では夏季に流行が認められるなど、その臨床像に変化がみられている。わが国では、以前より迅速診断を用いたインフルエンザの早期診断、早期治療が浸透しているが、高齢者の肺炎や脳症など、重症化する例も多くみられる。2018～2019年シーズンは、新しい抗インフルエンザ薬であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬に属するパロキサビル マルボキサシル（以下パロキサビル）が、市場にて広く使用された最初のシーズンであった。パロキサビルは、ウイルス力価を早期に低下させ、臨床効果が高いこ

とが知られている一方で、治験の段階から、パロキサビル投与後に高率にウイルスのアミノ酸変異が出現し、感受性が低下することが認められていた。実臨床例からも低感受性株が検出され、またパロキサビル未投与の患者からも検出されたことにより、ヒト-ヒト間の伝播の可能性が示唆されている。しかしながら、低感受性ウイルスについての臨床的なエビデンスは未だ乏しく、その使用をめぐる是非があるところである。一方、ワクチンはインフルエンザ予防の基本であるが、近年A（H3N2）型に対する効果が減弱していることが問題となっており、新たな戦略が求められている。

本シンポジウムでは、インフルエンザの疫学、診断、病態、治療、予防などについて最新の情報を専門の5人の演者から講演いただく。今後のインフルエンザ診療の一助となれば幸いである。

1. 世界の疫学とサーベイランス

国立病院機構三重病院臨床研究部

谷口 清州

季節性インフルエンザは、一つの地球の中で北半球から赤道付近を経て南半球へと絶えず変化しながら循環している。本邦における2019/20シーズンの季節性インフルエンザ流行は小さかったと言われていたが、同時期の北半球国々では過去のシーズンと大きくは変わっていないことが示されている。

流行状況はサーベイランス体制によってまた、その症例定義によっても評価は変わってくる。本邦でのインフルエンザ定点サーベイランス報告数は1980年代に比べて近年大きく増加傾向にある。これは本邦のサーベイランスが受診・診断される過程で、受診行動や迅速診断キット使用状況に影響を受けることが考えられる。一方、他の国々でのインフルエンザサーベイランスは、インフルエンザ様疾患（Influenza-like-illness；ILI）という臨床症例定義で行われ、総外来受診者占めるILI患者の割合、そしてそのうちのインフルエンザウイルス陽性例で見ているため、分母が明確であるために日本のような受診行動や検査を行うか行わないかによって影響を受けていない。

これは特にインフルエンザとCOVID-19の混合流行が危惧されている今冬では特に留意すべき事である。インフルエンザとCOVID-19は臨床的には鑑別は出来ないため、病原診断が必要になるが、曝露を避けるために検査を行わないとすればインフルエンザの流行状況を把握する手段を失うことになる。現在冬季にある南半球のオーストラリアでは、日本と異なりILIサーベイランスを行っているが、実際にILI患者報告数は例年に比べて少ない。しかしながら、これらの症例の一部に対して、週当たり30,000件もの検査を行っている。その結果としてインフルエンザウイルス陽性例はほとんど報告されていない。現状オーストラリアではインフルエンザの流行はほとんど無いということが言える。

本邦においても、今冬いかにしてインフルエンザの流行

状況を把握するかは検討されるべきである。

2. 病態・重症化に関する最近の知見

東北医科薬科大学医学部感染症学教室

関 雅文

インフルエンザは毎年、高齢者を中心に肺炎による重症化が報告されるようになり、小児においても脳炎・脳症への進展が危惧される。インフルエンザが重症化する機序の一つとして、インフルエンザ感染初期の炎症性サイトカインや自然免疫の誘導がウイルスを排除する一方、かえってプロテアーゼなどの活性から、個体側の血管透過性などを過剰に亢進させ、肺水腫や脳浮腫を惹起する他、好中球の同じく過剰な活性亢進が細胞障害性に働き、全体として多臓器不全が急激に進行することが考えられる。もちろん、細菌の重複感染による肺炎を考えると、一般の細菌性肺炎同様、最も頻度の高い肺炎球菌の他、黄色ブドウ球菌が原因菌となって相乗的に重症化することも知られており、宿主側の反応も関与した一定の機序が示唆されている。治療の側面から俯瞰しても、以前は、うがいと手洗いを中心とした予防と対症療法のみであったが、オセルタミビル[®]の他、近年はラニナミビルやバラミビルなど長時間作用型の抗インフルエンザ薬が登場し、さらに、Cap エンドヌクレアーゼ阻害薬も登場し、新たな低感受性ウイルス株の出現など、病態や重症化に直結する問題点も明らかとなってきた。高齢者を中心とした2次性細菌性肺炎による重症化の他、いわゆる新型インフルエンザの出現も危惧されるようになり、致死的な重症肺障害患者に対する初期対応など、具体的な治療のコンセンサスが世界的に求められるようになった。一方で基礎的研究とともにステロイドなど補助療法の成績も含めたさまざまな臨床データの蓄積も進み、より病態や重症化機序も明らかとなってきたと言えよう。今回は、インフルエンザの重症化に関する病態・機序を最近のエビデンスも含めて改めて検証するとともに、近年のインフルエンザと関連する肺炎に関する臨床的トピックや問題点を、重症インフルエンザを実際に診療している臨床医の立場からも考えてみたい。

3. ワクチンをめぐる課題・問題

国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター¹⁾

長谷川秀樹¹⁾

インフルエンザワクチンは現在の形で十分であろうか。ワクチンを接種したのにインフルエンザに罹ってしまったという不満の声を聞く事がある。多くのワクチンは接種するとその疾患に罹患しなくなる。しかしインフルエンザワクチンはそうではない。それは以下に挙げる事が原因と考えられる。一つは注射により誘導される血中の中和抗体が上気道のウイルス感染を抑える事が出来ないという点、また毎年流行予測に基づいて決定されるワクチン株と実際の流行株に抗原性の違いが有る場合有効性が落ちるという点、さらにワクチンを鶏卵で製造する事により製造の過程で変異が入り出来上がったワクチンの抗原性が種ウイルス

株と異なってしまう現象がある点。近年では特にA型のH3N2型のワクチンでこの現象が顕著でありワクチンの種ウイルスが流行株と同じ抗原性であってもできあがったワクチンの抗原性が変化し抗原性が離れてしまい結果的に流行株に対して有効でない事になる。これはインフルエンザウイルスが長年かけてヒトに馴化する過程で変異が加わり哺乳類細胞で増えやすくなったウイルスが発育鶏卵で増殖する過程で鶏卵で増えやすくなるように変異が加わる為と考えられている。そこで哺乳類を中心とした培養細胞を用いた新しい製造方法によるワクチンが開発中である。また、ワクチンによる感染防御を目指す為には皮下接種による血中の中和抗体誘導だけでは不十分であり、ウイルス感染時に誘導される粘膜上への分泌型IgA抗体を誘導する必要がある。ワクチン接種による粘膜免疫の誘導の試みがされてきた。欧米では低温馴化株による経鼻生ウイルスワクチンが既に使用されている。自然感染同様に粘膜免疫も考慮されたワクチンである。本邦では現在、感染防御を目指した粘膜免疫を誘導する不活化ウイルス粒子を用いた経鼻インフルエンザワクチンの開発が進んでいる。粘膜免疫の有利な点は分泌型IgA抗体による感染の阻止と変異ウイルスに対する交叉防御能である。これまでワクチンの有効性の指標はワクチン接種により誘導される血中の抗体価によって規定されていた。ところが粘膜免疫が考慮された新しいワクチンが今後開発されるとワクチンの有効性の指標としてのサロゲートマーカーの開発が課題になると考えられる。いずれにしても今後より効果の高いワクチンの開発は必須であると考ええる。

4. これからのインフルエンザ診断と治療

杏林大学保健学部臨床検査技術学科¹⁾

小林 治¹⁾

世界有数の平等性と経済性を誇る保険医療制度を背景に、日本におけるインフルエンザ診療は発症初期からの客観性が高い診断と積極的な抗インフルエンザ療法導入という特徴をもって社会に浸透してきた。インフルエンザ流行期における診断では、sick contactの有無、ワクチン接種歴などが、臨床症状では高熱に加え咽頭痛や咳等が参考となるが、発症48時間以内であればインフルエンザウイルス抗原定性（いわゆるインフルエンザ迅速検査）が保険算定出来る。インフルエンザ迅速診断キットはイムノクロマト法を用いたキットが頻用されているが、近年この分野のキットの感度向上は目覚ましく、過去にウイルス検出に十分な感度を得るには発症12時間を要するといわれたが、現在では標準的なクイックチェイサーFlu A/Bであっても発症3時間程度でもウイルス検出が可能であり、臨床現場におけるPOCT（point of care testing）として高い有用性が確立している。ただし、マルチプレックスPCR法を用いた検討では、インフルエンザでは一定確立で混合感染が認められ、よりきめ細かいPOCTがの実施が望まれていた。インフルエンザ迅速検査としてより感度が高いマイクロ流路型遺伝子定量装置GeneSoCが2019年10月現在

承認予定である。本検査機器はマイクロ流路を利用したサーマルサイクルを組み込んだ一体型ユニットで、短時間で複数病原体の検出が可能である。本講演では、このような GeneSoC の臨床的な有用性を述べるとともに、臨床現場で用いられている 4 種類のノイラミニダーゼ阻害薬と新規導入されて久しいキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬との使い分けと共に、抗インフルエンザ療法の将来像についても言及したい。

シンポジウム 20

症例から学ぶ ASP セミナー—本症例の疑問点と次に繋げる考察—

東京大学医学部附属病院薬剤部¹⁾、昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門²⁾

高山 和郎¹⁾ 前田 真之²⁾

抗菌薬適正使用支援プログラム (ASPs) において、感染症治療の早期モニタリングとフィードバック (PAF) は中心的な活動として、その実施が強く推奨されている。抗菌薬適正使用支援チーム (AST) に所属する薬剤師は、対象となる抗菌薬使用あるいは感染症病態を速やかに把握し、AST 所属の医師と連携しながら主治医に対するさまざまな支援を行う必要がある。AST の活動を成功に導くためには、個々の症例の感染症治療を適切に支援するために必要な臨床力と、施設全体 (集団) の抗菌薬適正使用に関する問題を解決する疫学的な知識とスキルが必要とされる。さらに、そこには学術的な視点や根拠に基づいた提案や対策が求められる。

本セミナーは、医師および薬剤師の観点から個々の症例の感染症治療およびその支援に関する内容を提示していただき、さまざまな角度からディスカッションすることによって、薬剤師の臨床力の向上につなげることを目的としている。当然ながら、施設全体の抗菌薬適正使用の推進は、個々の患者の抗菌薬適正使用の積み重ねによって成り立つものであるため、本セミナーを通じて AST 活動の基盤となる臨床的な知識およびスキルに関する学びをご参加の先生方に得ていただければ幸いである。

1. 症例 1 薬剤師の ASP 活動：コモンな疾患の AS からトラブルシューティングまで

東京ベイ・浦安市川医療センター¹⁾

栢 秀樹¹⁾ 織田錬太郎¹⁾

薬剤師が行う ASP 活動は抗菌薬使用のサーベイランス、投与日数のモニターや適時監査用に提示する記録作成などが挙げられる。抗菌薬適正使用加算の後押しがあり、ASP 活動の組織体制や報告体制といった、いわゆるハード面の構築は各医療機関で活発となっている。しかし、ASP 活動を進めるためには、一つ一つの症例に真摯に向き合い、どのような対応が必要か？というソフト面を充実させていかなければならない。症例から学ぶセミナーでは、臨床薬剤師が ASP 活動を通じてどのような情報を臨床にフィードバックすべきかについて検討したい。

症例にあたる薬剤師の具体的な ASP 活動は二つに分け

られる。

1. コモンな疾患に対して使用された抗菌薬の適正化

患者のベッドサイドまで薬剤師が足を運び、感染症診療の原則に従った診療が行われているか、抗菌薬が使用されているかを確認する。感染症専門医や AST に相談し方針を決定するが、主治医への連絡は薬剤師が行うべきだろう。主治医に対して感染症専門医や AST からの電子カルテ記載のみを残す行為は一方的であり、Stewardship (寄り添う執事的な役割を果たす) という概念から外れてしまう。また薬剤師法では、薬剤師は疑わしい処方について医師に対して必ず問い合わせ、内容を確認することが定められている。つまり、抗菌薬の適正使用に関する連絡も、薬剤師業務の一環である。さらに、薬剤師から問い合わせを行うことで、感染症専門医や AST に相談してみようという二次的な効果が期待でき、AS のトリガーを引く役割を担う事ができる。

2. 抗菌薬使用中のトラブルシューティング対応

抗菌薬使用中に生じた有害事象の対応や、病態に合わせた抗菌薬の選択と投与量の設定に対応することが含まれる。このような場合、論文検索などで解決できない問題が多い。薬剤師の職能を生かした薬学的な知識と思考過程から、感染症診療支援を行うことが重要である。

本症例検討を通じて、薬剤師による具体的な ASP 活動によって生まれた疑問点の整理と、次の症例につながる考察について議論できれば幸いである。

2. 症例 2 医師の ASP 活動：病態把握から薬剤師との連携まで

愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学¹⁾、愛媛大学医学部附属病院感染制御部²⁾

末盛浩一郎¹⁾²⁾

本邦で 2018 年 4 月に実施された抗菌薬適正使用支援加算は、抗菌薬適正使用支援チーム (AST: Antimicrobial Stewardship Team) 設立の追い風となり、当院でも専従薬剤師を設置し AST を設立した。薬剤師が中心となる AST において、医師はどのように症例を支援するか、薬剤師と連携をとるか。まだ歴史の浅い AST では様々な手法があるだろう。私自身は医師として病態把握を行い、主治医の立場になり、薬剤師と連携しながら業務を行っている。本シンポジウムでは医師の視点から症例を提示させて頂き、会場の皆様と議論を行いたい。

シンポジウム 21

肺炎球菌ワクチン戦略を考える—多糖体ワクチンと蛋白結合型ワクチンの特徴と使い分け—

産業医科大学医学部呼吸器内科学¹⁾、京都大学大学院医学研究科・呼吸器内科学²⁾

矢寺 和博¹⁾ 伊藤 功朗²⁾

肺炎球菌は、表面を莢膜多糖体 (ポリサッカライド) で覆われたグラム陽性双球菌であり、少なくとも 98 種類の血清型に分類されている。小児の鼻咽頭に定着することが多く、小児や成人における中耳炎、気管支炎、肺炎の原因

菌となり、最も主要な成人市中肺炎の原因菌の一つであり、特に5歳未満の小児や65歳以上の成人では菌血症や髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease：IPD）をきたす。高齢化がさらに進行する本邦においては入院や死因の原因となる肺炎に対する有効な予防対策としての肺炎球菌ワクチンの重要性は増している。

現在使用可能な肺炎球菌ワクチンは23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（PPSV23）と13価莢膜多糖体蛋白結合型ワクチン（PCV13）の2種類があり、高齢者に対するPPSV23は2014年10月から定期接種化され、現在も65歳以上の該当者が5歳ごとに接種対象者になっており、各市町村などで公費補助が行われているが、PCV13はその対象外となっており、任意接種とされている。小児および成人のIPDに対する抑制効果が示されているが、成人の肺炎球菌性肺炎に対する有効性のエビデンスは比較的限られている。さらに、特にPCV13の小児への接種における成人へのワクチン効果の波及効果における血清型頻度の変化などもふまえた、現在使用可能なPPSV23とPCV13の具体的な接種スケジュールやその臨床効果についての知見も各国で集積され続けており、新規ワクチンの開発状況なども含めて肺炎球菌ワクチンにおける今後の展望についても非常に興味深い。

本シンポジウムでは、多糖体ワクチン、蛋白結合型ワクチン、次世代肺炎球菌ワクチン、医療経済の観点から考える肺炎球菌ワクチン戦略について本邦を代表する各領域のエキスパートにご講演頂き、現時点での肺炎球菌ワクチンについての包括的かつ最新の知見が得られるシンポジウムとなっている。

多糖体ワクチンについては、国立病院機構東京病院の永井英明先生に、現在使用可能な肺炎球菌ワクチンとしてはPPSV23についての基礎的な解説やその詳細な臨床効果、5年ごとの反復接種についての知見などについて、包括的な解説と今後の展望についてお話し頂く。

次に、蛋白結合型ワクチンについては、川崎医科大学小児科学の中野貴司先生に、PCV13の基礎的な解説や実臨床における最新の知見について、特に小児と成人におけるそれぞれの臨床効果やその波及効果などについて最新の知見をお話し頂き、現在のPCV13接種における注意点やそれらをふまえた今後のワクチン開発のなどについて解説して頂く。

また、現在使用可能な2種類のワクチンの問題点を改善する目的で開発されている次世代肺炎球菌ワクチンについて、東京慈恵会医科大学細菌学講座の金城雄樹先生には、現在使用可能な肺炎球菌ワクチンの臨床効果をふまえた新規肺炎球菌ワクチンの開発のコンセプトやその治験データについて、また、従来の血清型に対するワクチンとは異なる肺炎球菌蛋白抗原をターゲットとした次世代肺炎球菌ワクチンの開発コンセプトやその臨床効果についての解説をして頂く。

最後に、本邦のみならず世界各国の医療行政における

様々な知見をふまえて、医療経済の観点から考える肺炎球菌ワクチン戦略について、明治薬科大学の赤沢学先生には、肺炎球菌ワクチン接種における行政の取り組みや臨床および経済効果と問題点、今後の展望についてご講演頂く。

以上のように、本シンポジウムは現在および将来の肺炎球菌ワクチンの知見を包括的に得られる貴重な構成内容となっており、本シンポジウムの聴講者の方々には明日からの診療や研究においてお役立て頂けることを祈念している。

1. 多糖体ワクチン

国立病院機構東京病院¹⁾

永井 英明¹⁾

わが国の死因別の死亡率の年次推移をみると、悪性新生物、心疾患、脳血管疾患が長らく3大死因を占めていたが、2011年に肺炎が脳血管疾患を抜き3位となった。その後の統計で誤嚥性肺炎を分けたことと老衰が増加したために肺炎の死亡率は順位を落としたが、誤嚥性肺炎を加えると依然として3位である。肺炎の死亡者の95%以上は高齢者であり、肺炎が増加した理由は高齢者の増加による。市中肺炎の原因病原体として最も頻度が高いのは肺炎球菌であり、種々の報告で30%前後を占めている。肺炎球菌感染症では菌血症や髄膜炎などの侵襲性感染症が起り、重症化し致命的になることがある。インフルエンザシーズンにはインフルエンザ罹患後の二次性細菌感染による肺炎の頻度が高くなり、肺炎による死亡も増える。この際の原因病原体としてはやはり肺炎球菌の頻度が最も高く、50%を超えるという報告がある。以上のことから肺炎予防戦略の上で、肺炎球菌ワクチンの積極的な接種が求められる。現在、使用可能な肺炎球菌ワクチンは23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（PPSV23）と13価莢膜多糖体蛋白結合型ワクチン（PCV13）である。PPSV23について述べる。PPSV23には23種類の精製された肺炎球菌莢膜多糖体抗原（血清型1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F）が含まれている。適応は2歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い者であり、65歳以上の高齢者も含まれている。PPSV23はT細胞非依存性の抗原であり、免疫原性が低いので2歳未満の乳幼児では効果は期待できず、メモリーB細胞は誘導されない。PPSV23は侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）についての有効性は広く認められている。PPSV23はインフルエンザワクチンとの併用効果について有効性を示す多数の論文があり、臨床的有効性については明らかである。菌血症を伴わない肺炎球菌性肺炎に対するPPSV23の予防効果については、介護施設入居者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験で有効性が示された。PPSV23の接種による社会的負担の削減効果は5,115億円と試算され、経済的インパクトの大きさが示された。以上のことから、2014年10月、高齢者の肺炎球菌感染症は定期の予防接種を行うB類疾病として定められ、PPSV23の接種を進めることとなった。

PPSV23 接種により獲得された血清型特異的抗体の濃度は、接種から 5~10 年後には低下するため、ワクチンは接種後約 5 年間で有効とされた。予防効果を持続させるためには再接種が必要であり、わが国では 2009 年 10 月、再接種が可能となった。PPSV23 の再接種については、オプソニン活性の上昇および安全性が許容範囲であることが認められている。5 年ごとに再接種を繰り返すべきかという議論があるが、これによる不利益は少なく、オプソニン活性の再上昇からむしろ効果が期待されるので、リスクのある層については 5 年ごとに再接種を行うことが望ましいと考える。PCV13 を小児に接種することにより血清型置換が見られ、ワクチンのカバー率の低下が小児だけでなく高齢者においても認められている。肺炎球菌の血清型サーベイランスはきわめて重要である。米国では PCV13 導入後は PCV13-PPSV23 の連続接種を推奨していたが、2019 年 6 月の米国予防接種諮問委員会 (ACIP) では推奨されなかった。英国やドイツでは PCV13 の出現後も高齢者に対して PPSV23 の推奨を継続している。国ごとに対応が異なるのは、医療制度、疾病構造、肺炎球菌の血清型の変化、肺炎診療にかかる医療費、ワクチン価格などが異なるからである。わが国でも独自の対応が示されている。

2. 蛋白結合型ワクチン

川崎医科大学小児科学¹⁾

中野 貴司¹⁾

肺炎球菌結合型ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine, PCV) は、抗原成分である莢膜多糖体にキャリア蛋白を結合させたワクチンである。多糖体は元来 T 細胞非依存性抗原であり B 細胞を直接刺激する。乳児の B 細胞は未熟で、多糖体抗原に対する免疫応答が十分ではない。しかし、キャリア蛋白の結合により多糖体は T 細胞依存性抗原に変換される。したがって PCV は乳児に対しても十分な免疫原性があり、侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease, IPD) の予防を目的として、わが国では生後 2 カ月から接種を開始する。

7 価 PCV (PCV7) は 2000 年に米国で導入され、わが国では 2010 年 2 月から接種可能となった。米国では導入当初から定期接種であったが、わが国では 2010 年末から全国的な公費助成事業が始まり、2013 年 4 月から定期接種に位置付けられた。また、2013 年 11 月から PCV7 は、肺炎球菌の血清型をより幅広くカバーできる PCV13 に転換された。

2007 年から厚生労働科学研究、その後 AMED 研究事業に移行し、全国 1 道 9 県における 5 歳未満小児 IPD のアクティブサーベイランス調査が継続して実施されている。多くの自治体でワクチンの公費助成が行われた 2011 年に IPD 罹患率は 19% 減少し、その後、2012 年には 54%、2013 年には 57% の罹患率低下が認められ、ワクチンによる予防効果が立証された。

肺炎球菌には 90 種類以上の莢膜血清型が存在するが、PCV により付与される防御免疫はそれぞれの血清型に特

異的なものである。したがって、IPD 患者の原因菌さらには保菌者の肺炎球菌血清型は、PCV の導入により、ワクチンに含まれる血清型 (vaccine serotype, VT) が減少し、ワクチンに含まれない血清型 (non-vaccine serotype, nVT) の増加することが国内外で報告されている。これは血清型置換 (serotype replacement) と呼ばれ、ワクチン導入後の肺炎球菌感染症対策を考える上で重要な事項である。そもそも、PCV7 から PCV13 への転換時には血清型 19A による IPD 増加への対策もその目的であったが、その後さらなる血清型置換により PCV13 に含まれない nVT の増加が観察されており、より多価の PCV 開発が進められている。

高齢者については、わが国において PCV13 は、2014 年 6 月に肺炎球菌感染症の予防を効能・効果として 65 歳以上の者に対する接種適応を取得した。小児では皮下注射であるのに対して、高齢者における用法は筋肉内接種である。また、高齢者においては、しばしば死因ともなる肺炎に対する予防効果が重視される。市中で生活する 65 歳以上の高齢者 8 万人を対象とした前向き二重盲検試験がオランダで実施され、PCV13 は VT による肺炎球菌性肺炎の発症を 45.6% 低下させるという結果が得られた。これら研究結果もふまえて、米国では 2014 年にそれまで使用されていた 23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン (PPSV23) に加えて、PCV13 も 65 歳以上の高齢者に対する定期接種に用いるワクチンとして位置付け、PCV13 と PPSV23 の連続接種を推奨した。

一方で、わが国における B 類定期接種として高齢者の肺炎球菌感染症予防に用いることができるのは PPSV23 のみであり、PCV13 は任意接種での使用となる。国内外ともに小児の定期接種が普及し、集団免疫効果により成人でのワクチン効果の評価が非常に困難な状況になっている。このような状況下、米国では 2019 年に接種推奨に関する見直しが行われ、65 歳以上の高齢者に対して事例毎の臨床判断に基づいた PCV13 接種の推奨は承認されたが、全ての高齢者に対する PCV13 接種と PCV13-PPSV23 連続接種の推奨は承認されなかった。これら国内外の動向も含めて紹介する。

3. 次世代肺炎球菌ワクチン

東京慈恵会医科大学細菌学講座¹⁾、同 パイオフィルム研究センター²⁾、大阪大学医学部附属病院感染制御部³⁾、富山県衛生研究所⁴⁾

金城 雄樹¹⁾²⁾ 明田 幸宏³⁾ 大石 和徳⁴⁾

肺炎球菌は成人の市中発症肺炎の起炎菌として最も頻度が高い。また、髄膜炎や菌血症などの侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease : IPD) を引き起こし、特に 5 歳未満の小児及び 65 歳以上の成人に多い。肺炎球菌の菌体表層に存在する莢膜ポリサッカライドは、食細胞による貪食に抵抗する重要な病原因子であり、その構造の違いにより 100 種類近くの血清型に分類される。莢膜ポリサッカライドに対する抗体が産生されると、その血清型依

存的に感染防御効果をもたらすことから、現在、13 価の肺炎球菌結合型ワクチン（13-valent pneumococcal conjugate vaccine：PCV13）と 23 価の肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine：PPSV23）が定期接種に用いられている。小児における PCV の定期接種により、PCV 血清型による IPD 罹患率の顕著な減少を認めたものの、非 PCV13 血清型による IPD 罹患率の増加を認めており（血清型置換）、全体の IPD 罹患率はほぼ横ばい状態と報告されている。その血清型置換は成人 IPD にも波及していることから、今後、非ワクチン血清型を含めた幅広い菌株に対する対応が必要と考えられる。

現在、15 価や 20 価の多価ポリサッカライドを用いた新規肺炎球菌結合型ワクチンの臨床試験が行われており、ワクチン血清型の増加による感染防御効果が期待されている。また、pneumococcal histidine triad protein D (PhtD)、pneumococcal choline-binding protein A (PcpA)、pneumolysin や pneumococcal surface protein A (PspA) などの肺炎球菌蛋白抗原を用いた新規ワクチンも開発されており、血清型に依存しない幅広い感染防御効果をもたらす可能性が期待される。本発表では、IPD の現状について説明すると共に、新規肺炎球菌ワクチンの開発状況や次世代肺炎球菌ワクチンの展望について解説したい。

4. 肺炎球菌ワクチン戦略を考える—医療経済の観点から—

明治薬科大学¹⁾

赤沢 学¹⁾

高齢者に対する肺炎球菌ワクチンは 2014 年 10 月から定期接種化され、現在も 65 歳以上で 5 歳刻みの該当者が接種対象者になっている。使用できるワクチンは 23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）に限られ、13 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）は対象外になっている。このようなワクチンの公費負担に関しては、各国で費用対効果の観点から評価を行い政策決定が行われている。2014 年 9 月に発表された米国 ACIP レポートによると、費用対効果の結果から高齢者には PCV13 と PPSV23 を組み合わせたワクチン接種推奨に変更になった。小児のワクチン接種普及によって費用対効果の結果が変わる可能性があるため 2018 年には推奨を見直す予定ではあったが、未だに変更はない。我が国でも、ワクチン選択に関して、費用対効果も加味した議論が行われてきたが、現時点においても PCV13 による定期接種化は見送られている。近年では、ロタワクチンのように費用対効果に問題があるワクチンに対しては、その価格を下げれば定期接種を認めるような動きもあり、ますますワクチンとお金の関係は重要になると思われる。一方で、高齢者のワクチンについては、子供に比べ接種率が低いことが問題になっている。これは我が国独自の問題でなく、他のアジア諸国を含めて国際的な問題になっている。2019 年 2 月にシンガポールで開催された医療政策ワークショップでは、公衆衛生や感染症の

専門家が集まり、高齢者のワクチン接種率を高めるにはどうすれば良いかが議論された。その結果をまとめた報告書によると、接種費用の高さと公的補助の有無は接種率に大きく影響するため、各国で高齢者の意識改革と制度の充実が提案されている。我が国のワクチン接種費用は、他の参加国と比較すると異常なぐらい高く、高齢者の経済負担の軽減のためにも接種費用の見直しは大きな課題だと思われる。

シンポジウム 22

レジオネラ・シンポジウム—第 10 回国際レジオネラ学会（2021）に向けて—

国立感染症研究所パイオセーフティ管理室¹⁾、神戸大学医学部附属病院感染制御部²⁾

倉 文明¹⁾ 宮良 高維²⁾

1976 年 7 月に発生した Philadelphia における原因不明肺炎のアウトブレイクを契機に、グラム染色で染色されず、通常の培地では分離不能な新種の菌として *Legionella pneumophila* が CDC の McDade らにより発見された。わが国のレジオネラ肺炎の第一例目は、1980 年に長崎大学の齋藤が、肺炎で入院後に β ラクタム薬による治療にも関わらず、急速に悪化して死亡した例から本菌を検出して診断した（感染症学雑誌への掲載は 1981 年 2 月）。当時は、本菌を分離する BCYE-α などの特殊培地が開発され、免疫学的診断法として、検体中の本菌の直接蛍光抗体法による検出、患者血清抗体価の間接蛍光抗体法による測定などが行われていたが、培養に 72 時間以上を要する菌分離以外の診断法は、一部の研究機関でのみ実施可能なものであり、結果が得られるまでに要する時間も迅速とはいえない方法であった。

治療に関しては、Philadelphia アウトブレイクの際にエリスロマイシンで治療された症例に生存率が高いことが知られていたが、本菌の発見時に明らかになった食細胞内増殖性という生物学的特性が明らかにされたことで、細胞内移行が良好なマクロライド系薬が本症の治療薬として選択されるようになり、後にニューキノロン系薬が開発されて、強力な治療薬として加わった。

疫学的状況は、リボポリサッカライド抗原の血清群 1 を対象とした特異抗原を検体採取が容易な尿から迅速に検出する方法が開発され、わが国では 2003 年 4 月から保健適応となり、2005 年の呼吸器学会による市中肺炎ガイドラインでも紹介されたことから、本症の 4 類感染症としての報告数は、2003 年当時の年間 146 例から、2018 年には 2130 例（暫定）と飛躍的に増加した。これは、尿中抗原検査がわが国に先行して臨床現場で使用され始めた海外でも同様の傾向にある。また、呼吸器由来検体中の本菌特異遺伝子を PCR 法や LAMP 法により検出する新たな迅速診断法も開発されたことに加え、尿検体から従来の血清群 1 の抗原検出と同時に血清群抗原に頼らず *L. pneumophila* 種全体に共通するリボゾームの菌種特異抗原を検出可能なキットもわが国で開発され、昨年より臨床現場で使用可能と

なった。本症の発症頻度は、高齢者や細胞性免疫能が低下した症例で高い。わが国では、今後さらに高齢化が進むこと、強力な免疫抑制治療が行われる対象例も増加し、温泉等での入浴を好む国民の嗜好と併せて、今後も発症者は増加するものと予測される。

本シンポジウムにおいては、2021年9月に館田一博会長が横浜で開催する The 10th International Conference on *Legionella* に向け、本菌感染症の我が国における臨床および基礎に関する研究の進歩と新知見について5名の演者に講演をいただく。まず、レジオネラ症の疫学については国立感染症研究所の前川純子先生に、発症者の臨床的特徴に関しては、琉球大学で本症のPCR法による診断法の開発にも従事された比嘉 太先生に講演をお願いした。また、*Legionella* 属菌の生物学的特性の解明の一環として、食細胞中で殺菌作用に抵抗して増殖を可能とする宿主細胞コントロール機構の解明に取り組まれている岐阜大学の久堀智子先生、宿主の本菌に対する免疫学的応答と免疫反応からの回避機構の研究に取り組まれている東邦大学の梶原千晶先生、そして細菌の増殖には極めて不利と考えられる南極の超低温環境から検出された *Legionella* 属菌の特徴について、東京医科歯科大学の島田 翔先生にご報告をいただく。さらに、わが国のレジオネラ肺炎の第一例目を診断し、わが国でのレジオネラ研究の端緒を開かれた齋藤厚先生に特別発言をお願いした。

1. レジオネラ症の疫学

国立感染症研究所細菌第一部¹⁾

前川 純子¹⁾

レジオネラ症の起因菌であるレジオネラ属菌は本来環境細菌で、土壌や水中に広く生息している。近年、都市化が進んで人工水系が発達し、それら人工水系の衛生管理が不十分だと、自然状態ではありえない菌数まで本菌が増殖することがあり、特に先進国でレジオネラ汚染が問題となっている。我が国において、レジオネラ症は、感染症法に基づいて診断された全患者の届出を直ちに行う必要のある4類感染症である。4類感染症44疾患のうち、もっとも届出数が多く、昨年の患者数は2,130名（暫定）となっている。患者数はこの10年増加し続けている。レジオネラ症が認知されるようになり、尿中抗原診断キットが普及したことで診断数が増加しているのがその一因だが、基礎疾患を有する人や免疫抑制剤を使用する人が増えていること、人口高齢化、気候変動（温暖化やゲリラ豪雨など）、水施設施設の老朽化などが症例数の増加に関与している可能性も考えられる。

諸外国では空調の冷却塔水や、給水設備、噴水等による集団感染が報告されている。国内では、入浴施設において、しばしば死亡例を含む集団感染事例が起きている。2017年に広島県内の入浴施設で確定患者数58名（うち1名死亡）となるレジオネラ症集団感染事例が起きたことは記憶に新しい。その後も、入浴施設における集団感染事例は続発している。入浴施設以外でも、2017年から2018年に

かけて、加湿器を原因とした老人福祉施設での集団感染事例（患者数3名、うち1名死亡）、2018年にバスの洗車機で運転手2名の感染事例がおきている。レジオネラ症発生時には、事例の拡大を防ぐ意味からも速やかな感染源の特定が求められる。

レジオネラ症の主要な起因菌である *Legionella pneumophila* は、血清群（SG）1～15の15種類の血清群が知られている。*L. pneumophila* の血清群の分布が生息域により異なることが明らかになっており、冷却塔水にはSG1が多く生息し、次いでSG7が多い。浴槽水では、SG1、3、4、5、6が多い。また、土壌には、SG8が多く生息する。*L. pneumophila* SG1の病原性関連マーカーである *lag-1* 遺伝子は、臨床分離株の90%が保有するのに対し、*L. pneumophila* SG1環境分離株における保有率は、冷却塔水由来株2%、浴槽水由来株26%、水溜り由来株61%となっている。

感染症法の届出に際してのレジオネラ症の確定診断法には、培養による菌分離、尿中抗原の検出、病原体DNAの検出、血清抗体価の上昇等があるが、現在、届出の95%が尿中抗原診断法による。これまでの尿中抗原検出キットは、*L. pneumophila* SG1抗原を検出するものであったが、2019年から *L. pneumophila* 全ての血清群を検出できる尿中抗原検出キットが保険適用となった。また、喀痰中のレジオネラ属菌DNAを広く検出することができるLAMP法を用いた診断薬は、2011年に保険適用となっている。新しい尿中抗原検出キットやLAMP法の普及により、これまで見落とされている可能性のある *L. pneumophila* SG1以外が起因菌となるレジオネラ症の症例が明らかになることが期待される。感染源の解明には、環境分離株との異同を確認するため、患者からの菌分離は欠かせない。しかし、菌が分離されていなくても、臨床検体から直接DNAを分離し分子疫学解析することも可能となってきた。*L. pneumophila* の7つの遺伝子の一部塩基配列を決定し、塩基配列の違いに応じてST（sequence type）番号をつけるSBT（sequence-based typing）法が標準的な分子疫学となっている。この方法で解析すると、環境分離株の由来により遺伝子型グループが形成されることが明らかとなった。臨床分離株がいずれの遺伝子型グループに所属するか解析することにより、感染源の種類推定がある程度可能である。

2. レジオネラ症の臨床的特徴

国立病院機構沖縄病院¹⁾

比嘉 太¹⁾

レジオネラ症は、1976年米国フィラデルフィアの在郷軍人大会における集団発生を契機に発見された。日本におけるレジオネラ症は1981年に齋藤らによる報告がなされて以来、経年的にその報告数が増加し、2018年には2,130例の報告がなされてる。臨床および公衆衛生の観点からも重要な感染症の一つであり、全世界的な規模で監視と対策が継続されている。レジオネラ属菌は自然界の水系や土壌に広く存在しており、汚染されたエアロゾルの吸入や誤嚥

などにより感染することが明らかとなっている。冷却塔以外に循環式浴槽や温泉、給水・給湯設備、水景施設（噴水など）、などの人工環境水がレジオネラ属菌に高度に汚染されると、感染源となりうる。集団発生事例も多く確認されている。震災に伴うレジオネラ症の発生が確認されている。レジオネラ属には63菌種（3亜種を含む）が含まれ、そのうち20菌種以上にヒトでの病原性が確認されている。臨床では *Legionella pneumophila* 血清群1が最も多く分離される。レジオネラで高濃度に汚染された感染源から発生するエアロゾルの吸入などによって、レジオネラがヒトの末梢気道に到達し、感染が成立すると推定されている。レジオネラ症の危険因子としては患者の感染防御能の程度およびレジオネラ暴露の可能性に関するものが挙げられる。男性、喫煙者、50歳以上、慢性疾患、旅行、温泉、などである。本邦におけるレジオネラ肺炎の実態調査（日本化学療法学会による）では、肺炎球菌性肺炎およびマイコプラズマ肺炎と比較して、レジオネラ肺炎では、男性、呼吸困難、精神神経症状、LDH 高値、CRP 高値、低ナトリウム血症の所見が比較的多いことが示された。画像所見では、大葉性肺炎像や多発性病変を呈することが多く、ときに胸水の合併が認められる。胸部CTでは consolidation やすりガラス様陰影の混在がみられる。レジオネラ症の臨床診断では尿中抗原検査が迅速性に優れているが、従来のレジオネラ尿中抗原検査は *L. pneumophila* SG1 に限定されるものであり、他血清群および他菌種によるレジオネラ症の診断が不十分であることが指摘されてきた。昨年にレジオネラ菌の菌体成分である L7/L12 蛋白を標的として *L. pneumophila* の全ての血清群を検出できる診断キットが承認され、レジオネラ症の診断に寄与することが期待されている。本症の治療にはキノロン系抗菌薬およびマクロライド系抗菌薬の臨床的有効性が確認されているが、重症例に対する治療戦略の確立が今後の課題である。レジオネラ症は防止できる感染症であり、院内感染対策における重要な疾患の一つである。本発表では日本におけるレジオネラ症の現状と課題について報告する。

3. レジオネラエフェクターの細胞内機能

岐阜大学医学系研究科¹⁾

久堀 智子¹⁾ 北尾 公英¹⁾ 永井 宏樹¹⁾

レジオネラは300以上にも及ぶ機能性タンパク質（エフェクタータンパク質）を宿主真核細胞内に輸送することで、細胞内システムを攪乱し、感染の成立に必要な細胞内増殖を達成する。多くのエフェクタータンパク質は、レジオネラ増殖のニッチとなる固有の液胞を生合成し、またそれを維持することに寄与する役割を担う。私たちは、レジオネラ・ニューモフィラを用い、エフェクタータンパク質の網羅的な同定と機能解析を行ってきた。その中で、特に真核細胞のユビキチンシステムを操作するものに着目し、その機能を分子レベルで解明している。

ユビキチン反応系は真核細胞のほぼすべてのタンパク質の運命を規定する中核的な反応系である。バクテリアを含

む原核生物はユビキチン反応系を基本的に持たない。しかしながら、レジオネラなどの細胞内寄生性細菌の多くが宿主真核生物からユビキチン反応に関わる酵素群を進化的に獲得してきていることが、私たちの成果を含む最近の研究で次々と明らかにされている。さらにそれらの酵素の働きを制御する上層のエフェクター群がレジオネラで数多く見出され、レジオネラは多段階の階層的な制御機構を持つ、巧妙な仕組みにより宿主細胞を操作していることが分りつつある。

本講演では、レジオネラによる宿主ユビキチンシステムの操作について、私たちが明らかにした複数のエフェクタータンパク質の感染における機能をご紹介します。特に、ユビキチン反応系を負に制御する「脱ユビキチン化酵素」の活性を持つ2つのエフェクタータンパク質 LotA および LotB について、レジオネラ内包液胞の制御に果たす役割における最近の研究成果をご報告させていただき、議論を深めたい。

参考文献：

Kubori T. et al., A *Legionella* deubiquitinase, has dual catalytic activity and contributes to intracellular growth. *Cell Microbiol.* Mar 15 ; e 12840. (2018) doi : 10.1111/cmi.12840.

Kubori T. et al., Emerging insights into bacterial deubiquitinases. *Curr Opin Microbiol.* (2018) 47 : 14 ~ 19. doi : 10.1016/j.mib.2018.10.001.

4. 宿主応答から考えるレジオネラ症

東邦大学医学部微生物・感染症学講座¹⁾

梶原 千晶¹⁾

レジオネラは自然界に広く生息するグラム陰性桿菌で、ヒトの肺炎や熱性疾患（ポンティアック熱）の原因菌である。レジオネラ肺炎患者から分離される菌種の大部分は *Legionella pneumophila* である。細胞内寄生菌である *L. pneumophila* がマクロファージ内で増殖する際には、菌側から様々なタンパク質が分泌され、マクロファージの機能が改変されることが知られている。これまでに、*L. pneumophila* が分泌するタンパク質の同定や役割、その分泌機構の解明を通じて、*L. pneumophila* による宿主細胞の制御機構が明らかとなってきた一方で、宿主による *L. pneumophila* に対する免疫応答についてもマウスモデルを中心とした解析により徐々に解明されつつある。

好中球は、初期感染応答で多量に肺に集積し Th1 型サイトカインであるインターロイキン 12 の産生源として重要な役割を担う反面、菌のリザーバーとなっていることが報告されている。また、樹状細胞はレジオネラ死菌によって活性化され感染防御的な免疫応答を惹起するが、生菌では逆に阻害されることが報告されており、*L. pneumophila* が樹状細胞による抗原提示とそれに続くリンパ球の活性化を抑制する病原性を持つことが判明した。CD8T 細胞は獲得免疫担当細胞として知られているが、細胞表面に Gr-1 抗原を発現する CD8T 細胞は、*L. pneumophila* 感染初期

に肺に集まりインターフェロンガンマを産生する。これまでインターフェロンガンマの産生源はNK細胞であると報告されてきたが、このGr-1陽性CD8T細胞の感染初期応答における重要性とともに、感染マクロファージを活性化型(M1型)に分化誘導するという新たな役割も判明した。さらに、最近の我々の研究では、*L. pneumophila* 感染後のマクロファージでは、細胞内のエネルギー調節因子であるAMPプロテインキナーゼ(AMPK:細胞内のエネルギー状態が低エネルギーになると活性化する蛋白リン酸化酵素)の発現が低下しており、このAMPKを活性化する薬剤をマウスに投与することで肺内菌数の低下および生存率の改善効果を認めた。このことから、*L. pneumophila* が宿主の代謝経路に及ぼす病原性と関連があると考えられ、今後、どのような病原因子が関わっているのかなどについても検討したいと考えている。

本発表では、*L. pneumophila* 感染における様々な宿主応答について、また菌の免疫回避機構に対抗する生体防御システムについて概説する。

5. 南極環境に生息する *Legionella* 属菌

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合呼吸器病学分野¹⁾、東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾

島田 翔¹⁾²⁾青木弘太郎²⁾

石井 良和²⁾ 館田 一博²⁾

人工環境への定着、増殖が感染源として問題となる *Legionella* 属だが、自然界では淡水、土壌環境に広く分布していることが知られている。一方、南極では南極半島先端のKing George島の湖で *Legionella pneumophila* が分離されたのみで、低温の南極大陸においては生息が確認されていない。

我々の教室では、この20年日本南極地域観測隊の医療隊員が *Legionella* 調査のために昭和基地から採集した浴槽水やぬめり、基地周囲砂礫試料の解析を行ってきた。結果、*Legionella* 属菌特異的な16S rDNAがPCR法により継続的に検出されることを確認した。今まで昭和基地における *Legionella* 感染の報告はないが、医療資源、患者搬送手段に対して地理的制約がある昭和基地において *Legionella* の流入源を明らかにし適切にモニターしていくことは感染予防策を考える上で重要である。

今回私は、昭和基地で検出される *Legionella* DNAがヒトにより持ち込まれたか南極土着の *Legionella* が混入したかを調査するため第60次日本南極地域観測隊に参加した。日本の観測隊の活動拠点である南緯69度、東経39度に位置する昭和基地周辺地域には南極氷床に覆われていない大陸岩盤の露出した露岩域と呼ばれる地帯が存在し、無数の湖沼が点在している。それら湖沼から水及び湖底堆積試料を収集し、DNA解析及び分離培養実験を行った。

DNA解析では湖の水をフィルターした試料からDNAを抽出し、*Legionella* 特異的な16S rDNA配列をターゲットにしたアンプリコンシーケンスを行った。結果、各試

料から複数のレジオネラ属のOTU(Operational Taxonomic Unit)が検出され、南極の湖に多様な *Legionella* 属菌が生息していることが明らかになった。

また培養実験では長期増菌培養法やアメーバ共培養法で処理した試料を持ち帰り複数の温度条件下で *Legionella* 選択培地を用いて培養し、*Legionella* の単離を試みた。結果、昭和基地から約50km離れた人為的影響のない湖底堆積物から25℃以下の培養条件でのみ発育するコロニーを分離しPCRで *Legionella* 属と確認した。分離した株に対して次世代シーケンサーを用い完全長ゲノムを解読し、同定のため公共塩基配列データベース(GenBank)に対して16S rDNAの相同性検索及びANI(Average Nucleotide Identity)解析を行った。種の同定のカットオフ値をそれぞれ98.7%、95%とした。その結果、既知の種と16S rDNA相同性検索では97.5%、ANI解析では83.42%の相同性しか示さず *Legionella* 属の新種と判明した。

今回の結果は南極低温環境へ適応した *Legionella* 属の存在を示し、今後その適応メカニズムの解明の糸口となることが期待される。

シンポジウム23

性感染症領域の今日的問題と今後の展望“なぜ今、これからどうなる?”

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター泌尿器科¹⁾、札幌中央病院泌尿器科²⁾

清田 浩¹⁾ 市原 浩司²⁾

感染症は常に変貌を遂げつつある。性感染症も例外ではなく、近年劇的に地殻変動が起こっている。本シンポジウムでは性感染症の中で特に変貌しつつある4つの感染症を取り上げる。第一は梅毒である。その患者数は増加傾向にあり、今まで男性同性愛者のclosed communityの中でしか蔓延しなかったものが異性間交渉を通じて女性まで蔓延してきたことである。第二は淋菌の薬剤耐性化である。淋菌は薬剤耐性速度が速いことが知られており、最早内服薬での治療が困難な時代となった。推奨抗菌薬は注射薬であるセフトリアキソン、スペクチノマイシンの2剤だが前者に対する淋菌の耐性化が近い将来問題となることが危惧されている。第三はクラミジア感染症である。クラミジア感染症は淋菌感染症とともに定点報告では2002年以降減少傾向にあったが、ここ数年来底打ち状態となり今後再度増加に転ずるかどうかが問題となっている。ここでは診断法の進歩を中心にご講演いただく予定である。第四はマイコプラズマ・ジェニタリウムの薬剤耐性化である。この病原微生物の同定法は現在保険収載されておらず、日常臨床では把握しにくい。今まではクラミジアに対する抗菌薬で難く治療できていたため臨床的には問題とならなかった。しかし近年、マクロライドあるいはキノロン耐性株が急増し難治化している。以上の4つのトピックスについて各分野のエキスパートの先生方にご登壇いただき、性感染症の現状と問題点を会員、そして参加される方々と共有し、日常診療の一助となることを願っている。

1. 梅毒

国立感染症研究所¹⁾

大西 真¹⁾

梅毒は *Treponema pallidum* が原因となる慢性感染症である。*T. pallidum* が粘膜表面に存在する病変部位と粘膜の直接接触によって感染する。国内では2010年以降、梅毒の報告数が急増している。2000～2009年の間は年間報告数が600～800例で推移していたものが、2018年は約6923例となり、10倍に増加した。2010年以降の増加の初期段階は男性同性間性的接触が、そして引き続き異性間性的接触が増加の主要因となってきた。現在では異性間性的接触による感染が全体の85%程度を占めている。「なぜ今?」。多くの方から、なぜ増えているの?と問われる。梅毒は *T. pallidum* が粘膜表面に存在する病変部位と粘膜の直接接触によって感染する病気のだから、粘膜表面に *T. pallidum* が存在する患者が増えることが、増加の第一要因となる。さらに、そのような患者の *T. pallidum* が、他者の粘膜と接触にすることが多ければ、これが増加の第二の要因となる。*T. pallidum* の感染の効率は比較的高いことが知られているため、第一要因からは患者が増えることで、さらに患者が増えることを意味する。また、第二要因からは性的な活発な人が患者となることで、増加の係数を高めることとなる。性的パートナーの多い高リスク集団に *T. pallidum* が入り込むことで、自然と梅毒患者が増えることになる。一方で、発生動向調査を詳細に検討すると現在の梅毒患者の増加は必ずしも高リスク集団だけに留まっていなかったことが示唆されている。「これからどうなる?」。高リスク集団の梅毒をコントロールすることが出来れば、減少傾向に転じさせることが可能となる。しかしながら、高リスク集団とは何か?我々が考えている以上に高リスク集団が多様化している可能性があり、これが梅毒の増加状況を遷延させることを危惧している。我々はどうして梅毒を排除することができないのだろうか?発生動向調査に基づいた「時」「人」「場所」の情報を紹介するとともに、*T. pallidum* の細菌学的特徴と臨床経過を俯瞰しながら、梅毒の制御を容易にするツールとは何か、考察してみたい。

2. 淋菌

岐阜大学医学部附属病院生体支援センター¹⁾、岐阜大学微生物遺伝資源保存センター²⁾

安田 満¹⁾²⁾

淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) による感染症つまり淋菌感染症の代表的な疾患は男子尿道炎と子宮頸管炎である。しかし性器以外にも感染をきたすことも知られており咽頭炎・咽頭感染、結膜炎、直腸炎、骨盤内炎症性疾患や播種性感染などが存在する。

現在淋菌感染症で問題となっているのは薬剤耐性菌の増加と淋菌咽頭感染を代表とする無症候感染である。薬剤耐性菌の増加は深刻であり、これまで淋菌感染症の初期治療薬として推奨されてきた各種抗菌薬に対し悉く耐性を獲得し

てしまっている。われわれの淋菌薬剤感受性サーベイランスの2018年のデータによるとPCG, TC, AZM, LVFX, CFIXに対してそれぞれ99.8%, 80.7%, 61.7%, 66.3%, 14.4%がすでに非感受性であった。一方CTRXおよびSPCMにはほとんどが感受性であり、JAID/JSCおよび日本性感染症学会のガイドラインにおいてもこの2薬剤のみが淋菌性尿道炎と子宮頸管炎の初期治療薬として推奨されているにすぎない。しかしSPCMは尿道炎や子宮頸管炎に対しては極めて高い有効率を示すが、咽頭感染には移行性が悪く使用できない。そのため淋菌咽頭感染の推奨初期治療薬はCTRXのみとなっている。ただしCTRX耐性菌も出現。さらに感受性が低下した株も散見されている。このように現在では淋菌に対し適応を取得しているほとんどの抗菌薬が初期治療薬として選択できない事態となっており、世界的にも深刻な問題となっている耐性菌の一つである。

無症候感染もまた重大な問題である。無症候であるが故、医療機関に受診することはなくその結果治療されることはない。その結果oral sexにて感染を拡大させる可能性、つまり淋菌感染症の感染源として放置されているのが現状であり、この状態を改善しない限り淋菌感染症は減少しない。

これらの問題が今後解決しない、あるいはCTRX耐性菌の増加などさらに悪化すれば我々は淋菌感染症に対する治療薬を失い、淋菌感染症は治療不可能な感染症となることが予想される。ではこのような有効な治療薬を失いつつある淋菌感染症に対してどのような対応をするべきであろうか。真っ先に考えられるのは、新規抗菌薬の開発である。これまでもいくつかの有効な抗菌薬が示されているもののすぐに上市されるものはない。また開発中の薬剤でも淋菌咽頭感染には無効な薬剤も存在する。従って現時点では既存の抗菌薬を有効利用する事が得策である。ひとつは併用療法であるが、現在の所明確な相乗効果を示す併用療法は見出せていない。つづいて考えられるのは抗菌薬感受性菌を見出しその抗菌薬を使用する事である。現在淋菌感染症の治療は抗菌薬の耐性率を考慮し初期治療薬を選択している。そのため例えばフルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性率は高く初期治療薬としては推奨されていない。しかし治療対象となる症例の淋菌が治療開始前にフルオロキノロン感受性であることが判明していれば、耐性菌を生じさせない十分な投与量を用いればフルオロキノロン系抗菌薬を治療薬として使用できることとなる。そのためには抗菌薬の感受性が判明する検査の開発が必要である。しかも淋菌感染症患者は病院ではなくほとんどの場合クリニックを受診するためその検査機器はクリニックに設置できる大きさ、簡便さや低価格が必要であり、また診察時間内に結果が判明するPOCT (Point of care testing) でなくてはならない。しかしこれらの機器も開発、認可され実際に普及するまでにはまだ長い時間必要と考えられる。ではどうすればよいのだが、そもそも淋菌感染症に罹患しなければ治療の必要はない。そのため、いつの時代でも重要であるが、

感染予防およびその教育・啓発活動は現在においてはより重要度が増しているといえる。

3. クラミジア・トラコマティスの今日の問題と今後の展望

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座¹⁾

高橋 聡¹⁾

クラミジア・トラコマティスの問題点は、性器クラミジア感染症が未だに減少していないこと、感染制御に必要とされる感染の恐れのある対象者へのスクリーニング制度が確立されていない（妊婦健診を除いて）、検出法は核酸増幅法により高感度となったが増幅標的に何らかの遺伝子変異が出現することにより偽陰性となる現象がある、そして、国内のクラミジア・トラコマティス研究者が数えるほどしかいないことである。今後の展望は、問題点と対応させてみると、性器クラミジア感染症は無症候性感染が多いことからスクリーニング制度が確立されない限り感染の制御は困難であり性器クラミジア感染症を減少させる効果的な対策は現状ではないということ、増幅標的の遺伝子変異は複数の核酸増幅法検査の結果で明らかになることから研究目的で複数の核酸増幅法検査を施行している研究者が明らかにしており確かに存在していること、世界を驚かすような話題でもない限りクラミジア・トラコマティスの研究者の減少はどのようなものもない、ということである。性器クラミジア感染症は未だに報告数が多く、報告数では淋菌感染症と梅毒を凌ぐ。したがって、前述した問題点への対応が必要であるが、特に、スクリーニング制度と増幅標的の変化など、公的な資金も含めた支援が必要となるであろう。特に、診断法については、定期的な抽出例での検討よりも、継続した検討が必要になる。クラミジア・トラコマティスの研究者については、しかしながら、絶滅してはいないので、まだ、良しとしよう。ただし、問題点ばかりではない。明るい展望としては、妊婦健診というスクリーニング制度が（一部、すり抜ける場合があるものの）効果的であること、核酸増幅法を用いた検査法は増幅標的の遺伝子変異という問題はあるものの、その頻度は極めて低いこと、さらに、クラミジア・トラコマティスは抗菌薬に耐性化していないということ、つまり、標準治療が有効であるということである。難治例の報告もあるものの、その多くは再感染の可能性が指摘されている。何れにしても、報告数の多い感染症であり問題はあるわけだが、これら問題点を挙げて今後の展望をできるだけ希望を持って述べたい。

4. *Mycoplasma genitalium* 感染症

国家公務員共済組合連合会新小倉病院¹⁾

濱砂 良一¹⁾

マイコプラズマ・ジェニタリウム（*Mycoplasma genitalium*；MG）は1980年に発見された細菌であり、*Mollicutes* 属に属する。自己増殖が可能である微生物のなかで、最小ゲノムサイズを有することが知られている。しかし、その臨床検体からの分離・培養は極めて困難であり、

MGの研究は遺伝子を中心とした進められている。MGの病原性については、数多くの研究が行われ、現在では男性の非淋菌性尿道炎、女性の子宮頸管炎、骨盤内臓器感染症の原因菌であることが明らかとなっている。アメリカCDCの性感染症ガイドラインや、日本性感染症学会のガイドラインにおいて、男性の非淋菌性尿道炎の原因菌であることが記載されているしかし、我が国において最も重要な懸案事項は、MG感染症の検査法、治療法がすべて保険適用となっていないことである。MGは我が国では尿道炎症例の約10%から検出され、後述するように薬剤耐性が顕著となり、治療失敗例が増加している。しかし、臨床医の多くは、本微生物の存在を確認することなく治療を行っているのが現実である。保険適用外で検査可能な検査キットが我が国で開発され、また海外ではいくつかの検査法はアメリカFDAで承認されている。これまで、淋菌が検出されない尿道炎、子宮頸管炎に対する治療は、クラミジア感染症に準じて行われてきたと言ってよい。従って、これらの感染症に対しては、クラミジアに有効であるマクロライド、テトラサイクリン、ニューキノロンが使用され、この中でもマクロライドの使用頻度が高かった。実際、マクロライドの中でもazithromycin（AZM）のMGに対する抗菌活性は高く、臨床効果も高かった。一方、テトラサイクリンであるdoxycycline（DOXY）の臨床効果は約30～40%であり、ニューキノロンではlevofloxacinの有効性は低い。しかし、現在では状況が異なっている。2006年にオーストラリアからAZMの無効症例が報告され、さらにAZMに対する高度耐性株が分離された。これらのAZM耐性株には23S rRNAの遺伝子変異が認められ、AZM耐性との関連が明らかとなった（macrolide resistance-associated mutation：（MRAM）。現在、MRAMを持つMG、いわゆるマクロライド耐性MGの割合は、各国で40～60%に達しており、地域によっては70%以上となっている。我が国でも同様な状況であり、もはやMGをクラミジアに準じて、マクロライドのみで治療を行うことは困難である。これらマクロライド耐性MGには、ニューキノロンの中でもmoxifloxacin（MFLX）やsitafloxacin（STFX）が有効であることが、臨床研究で示されてきた。しかし、2013年にオーストラリアよりMFLX治療無効症例が報告され、我が国でもSTFX無効症例が報告された。キノロン耐性の機序は、完全に解明されているわけではないが、これらニューキノロンによる治療失敗例の報告は増加しており、マクロライドおよびキノロン耐性MGが急増していると言ってよい。これらの耐性株に対しては、有効な治療法がなく、多剤耐性MGは、耐性淋菌をしのぐ勢いで、世界中に蔓延している。MGの検査法がない中で、我が国では抗菌薬が網羅的に使用されており、これらの耐性株が選択され、性感染症のなかでMG感染症が増加していく可能性があり、これらに対する対策は急務といえる。

シンポジウム 24

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）—明らかになった事実、残された疑問—

愛媛大学プロテオサイエンスセンター¹⁾、国立感染症研究所²⁾安川 正貴¹⁾ 西條 政幸²⁾

マダニ媒介性ウイルス疾患である重症熱性血小板減少症候群（severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS）は、2011年に中国で初めて報告された新興感染症である。その後日本国内でも2013年に初めて患者が確認され、その後報告が相次いでいる。現在のところSFTSの患者発生は西日本に限られているが、日本全土からSFTSウイルス保有マダニの存在が確認されており、今後SFTSの発症地域が拡大されることが予想される。SFTSは急激に重症化し、真の死亡率は25～30%と極めて高い疾患であることから、迅速な診断と治療が望まれる。また、血液や体液を介した直接的なヒト-ヒト感染も報告されており、全ての医療従事者にとって適切な感染予防対策を熟知することも重要である。さらに最近、ネコやイヌとの濃厚な接触によって感染した事例が相次いで報告され、社会的にも問題となっている。特に、ネコはSFTSウイルスに感受性が高く、SFTSを発症したネコからの感染防止は喫緊の課題である。SFTSは発見から未だ8年しか経過しておらず、今後明らかにすべき疑問点も多い疾患である。このような背景のもと、本シンポジウムでは4名のSFTS専門家に最新情報を提供していただくことにした。まず西條政幸先生に、イントロダクションとしてSFTSを取り巻く様々な現状についてレビューしていただく。次に、我が国のSFTS第1例報告者である高橋徹先生に、臨床的立場から臨床症状と診断を中心に解説していただく。前田健先生には今最もホットな話題の一つである動物を介したSFTS感染ならびにSFTSの病態について解説していただく。最後に末盛浩一郎先生に、SFTSの治療につき、ファビピラビルの有効性と安全性に関する医師主導臨床研究成果を中心にお話いただく予定である。本シンポジウムが会員の皆様にとって、SFTSに関する最新知識の普及の一助になれば幸いである。

1. イントロダクション（SFTSの現状）

国立感染症研究所ウイルス第一部¹⁾西條 政幸¹⁾

2011年に中国の研究者らにより、重症ウイルス感染症としての重症熱性血小板減少症候群（severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS）が中国国内で流行していることが明らかにされた（Yu XJ, N Engl J Med, 2011）。この論文によると、SFTSはブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類される新規ウイルス（SFTSウイルス, SFTSV）感染症であり、ヒトはマダニ（フタトゲチマダニ）に咬まれて感染するとされている。2012年の秋に山口県在住の50歳代女性が発熱、消化器症状を呈し、発症からはほぼ1週間で多臓器不全で死亡した。後にその患者

の血液からウイルスが分離され、それがSFTSVと同定された。このことにより日本でもSFTSが流行していることが明らかにされた（Takahashi T, J Infect Dis, 2014）。これは2013年1月のことである。日本でSFTSが流行していることが明らかにされて約7年が経過した。SFTSという新興ウイルス感染症の存在が明らかにされてから、SFTSに関する比較的多くのこと（SFTSの国内における流行状況、患者の病態生理、ヒトへのSFTSV感染経路、臨床的特徴、治療・予防法等）が研究を通じて明らかにされている、または、されつつある。SFTSVは自然界において、野生動物（シカ等）とマダニの間で生活環を形成して存在している。私たちはSFTSVに感染するリスクから逃れることはできない。SFTSに対する特異的治療法の開発やワクチン開発が期待される。本シンポジウムのイントロダクションとして、これまでにSFTSについて明らかになっていること、そして、これから私たちがなさなければならない課題について私見を含めて解説したい。

2. SFTSの臨床症状と診断

山口県立総合医療センター血液内科¹⁾高橋 徹¹⁾

【はじめに】SFTSの日本での流行が2013年に確認されてから7年が過ぎ、毎年80人程度の患者がコンスタントに発生することが分かってきた。診療に携わる西日本の医師への周知や地域住民への啓蒙活動の結果、この疾患の認知度は徐々に高まっていて、発症から診断に至るまでの日数も短縮してきている。しかしながら、まだまだ十分とはいえず、特に患者発生の少ない地域では依然として診断に苦慮するケースもある。本講演では、実際の症例を提示してSFTSの病像と診断について概説するとともに、現在の課題についても考えたい。

【臨床症状と経過】SFTSの臨床症状は、高熱に加えて、嘔吐や下痢・下血といった消化器症状が主なもので、加えて「体がだるくて仕方がない…」といった強い倦怠感の訴えが多く、患者に共通している。しばしば伴う意識障害は、「反応が緩慢で理解や応答までに時間がかかる」印象で、重篤化すれば昏睡に至ることもある。筋肉痛や脱力症状も時にみられる。マダニの刺し口は半数の患者にしかみられない。マダニ刺咬や動物咬傷のある場合はその所属リンパ節の腫大を伴うことが多い。SFTSでは皮疹はあまりみられない。

臨床検査では、病名のごとく血小板減少を示すとともに白血球減少も伴うのが普通で、むしろ顕著である。末梢血には形質細胞様の異型リンパ球がみられることが多い。生化学検査では、AST, LDH, CKなどの筋や肝由来の血清酵素が上昇し、DICといえる血液凝固異常、また蛋白尿や血尿を伴う。骨髓所見は特徴的で、活性化したマクロファージの増加と血球貪食像がみられやすく、これを反映して血清フェリチンは高値となることが多い。一方で炎症性マーカーとして頻用されるCRPは陰性か軽度高値にとどまり、この点は日本紅斑熱やほかの細菌感染症との鑑別

にも役立つ。

SFTS の典型的な臨床経過は、ウイルスの体内侵入から 5～14 日間の潜伏期を経て発症し、続く 1 週間は血中ウイルス量が増加し続けるとともに上記の症状や検査異常が進行する。重症例ではこの時期に多臓器不全に至り死亡する。発症 10 日目頃を過ぎると、体内で中和抗体が産生されてくるため血中ウイルス量が減少に転じて症候も軽快に向かうが、意識障害はやや回復に時間がかかることが多い。

【診断】 マダニ刺咬歴やペット咬傷歴が確認できる患者は半数程度であるので、皮膚に刺し口がないことで SFTS を否定はできない。臨床症状と検査所見から疑い患者を見出す、このみでは SFTS は鑑別できず、確定診断は血清での SFTS ウイルスゲノムの RT-PCR 検査による。RT-PCR 検査は保健所を窓口とする行政検査として全都道府県でなされている。市販の検査キットはまだない。過去の疑い症例を後向きに検討する場合には、抗体検査も有用である。

【現状の問題と課題】 SFTS の臨床症状や経過は明らかになってきたが、その病態の解析については不明な点が多い。診断においては、初めての患者の発見当時（2013 年）に、SFTS 患者を発掘する目的で厚労省が策定して全国の医療機関に周知した「SFTS を疑うための患者要件」が、今でも臨床医家にとって診療の拠り所となっている。しかしながら、この要件は重症典型例の診断には非常によく当てはまるが、そのまま診断基準として臨床現場に適用すると、典型的所見を欠いていて要件を満たさない軽症例を見落としてしまう問題もはらんでいる。

確定診断が行政検査でなされるシステムは症例把握の点で極めて有用であるが、一方で検査の実施基準に地域差があり、軽症疑い患者の検査が十分なされていない危惧も指摘される。さらに、「厳密な感染対策や隔離をいつ解除するか」は診療現場では常に問題となるが、フォローアップのウイルス検査は簡単には行えないために、その判断に悩みを抱えてしまっている。

3. SFTS の病態：マダニ以外の感染経路

国立感染症研究所獣医科学部¹⁾

前田 健¹⁾

2012 年末に国内で SFTS 患者を我々が発見して以来、2019 年 8 月末現在で 467 名の患者が報告されている。致死率は詳細な解析により 27% であり、非常に高い致死率を示す病原体が我々の身近に存在していることが明らかになってきた。このウイルスはマダニにより維持されており、マダニの吸血によってヒトを含む多くの動物に感染することが知られている。研究が先行している中国からの報告で、ヒト以外に感染し発症する動物はないと信じられてきた。しかし、2017 年に世界で初めて国内のネコ・イヌ・チーターでの SFTS 発症が報告された。更には、SFTS が強く疑われる病気のネコからの咬傷によって飼い主が SFTS で死亡、SFTS を発症したイヌの飼い主の SFTS 発症など、SFTS は動物の感染症、更には動物からマダニを介さない

ヒトへの人獣共通感染症として注目を集めることとなった。我々は AMED 研究費により、国立感染症研究所、各獣医系大学、各地方衛生研究所とともに日本全国における SFTS 発症動物の診断・調査を行ってきた。その結果、以下のことが明らかとなってきた。

1) 2019 年 7 月末までに 157 頭の SFTS 発症ネコ、9 頭の SFTS 発症イヌ、2 頭の SFTS 発症チーターが報告された。

2) 動物での SFTS 発生はヒトと同様に西日本に限定される。

3) ネコでの SFTS 発生は 4 月がピークであり、ヒトでのピークより約 1 カ月早い。冬期の発生も多い。

4) SFTS 発症ネコの臨床症状はヒトに類似しているが、ヒトに比べて黄疸や総ビリルビンの上昇などが認められた。致死率は 60% で、発症から平均 5 日で急激に死亡した。

5) 9 頭の発症イヌが報告されており、そのうち 4 頭が死亡した。しかし、イヌの場合、抗体保有健康イヌも多いことから、多くの場合、軽症（不顕性感染？）であることが推察される。

6) SFTS 発症ネコの診断・治療の過程により獣医師と動物看護師の SFTS 感染が数例報告された。

7) SFTS 発症ネコによる咬傷、発症動物の飼育により感染した飼い主が数例報告された。

4. SFTS の治療～医師主導臨床試験から見てきたファビピラビルの有用性～

愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学¹⁾

末盛浩一郎¹⁾

2013 年 1 月から本邦でも SFTS の診断が可能となり、疾患の周知に伴い近年は早期に診断されるようになってきたが、致命率は 27～31% と高い上、経年的に変化していない（Kato H, et al., PLoS One, 2016. IASR Vol. 40 : 2019 年 7 月号）。これは SFTS の有効な治療法が確立されていないことに起因すると思われる。

SFTS の治療は、抗ウイルス療法と支持療法に大別され、リバビリン、ステロイド、血漿交換などの治療が行われているが、その有効性はまだ限定的である。

一方、抗インフルエンザウイルス薬として富士フィルム富山化学株式会社で開発された RNA ポリメラーゼ阻害薬：ファビピラビルが、*in vivo* SFTS マウスモデルでリバビリンと比較し強い抗ウイルス効果を示したことから（Tani H, et al. mSphere. 2016）、西日本を中心に多施設共同、オープンラベル、非対照の医師主導臨床試験が当院に事務局を置き、2016 年 4 月から 2018 年 7 月まで行われた（研究代表者：国立感染症研究所 ウイルス第一部 西條政幸、研究開発分担者：愛媛大学大学院 血液・免疫・感染症内科学 安川正貴）。

主要評価項目である 28 日生存率は 82.6%（死亡率 17.4%）と有効性が示唆され、死亡患者以外で重篤な有害事象は見られなかった。

本講演では臨床試験の結果を中心に、SFTS に対するファビピラビルの有用性、安全性に加え、注意点についても述べたい。

シンポジウム 25

Clostridioides difficile 感染症における新知見

名古屋市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学¹⁾、東京都健康長寿医療センター²⁾

中村 敦¹⁾ 稲松 孝思²⁾

抗菌薬は開発の当初から副作用として下痢症を起こすことが知られていたが、抗菌薬関連下痢症の発症の多くに *Clostridioides difficile* の芽胞形成、毒素産生が関与することが明らかになってきた。*C. difficile* 感染症 (CDI) の重症化には、BI/NAP1/027 株など特定の流行株の存在、正常腸内菌叢の動的平衡状態の有様や宿主側の要因が複雑に関与していることが知られている。わが国においてもこれらの要因に焦点を当てたさまざまな研究、新たな治療法の探求が模索されており、本シンポジウムではその一端を 4 名の演者からご紹介いただく。

欧米と比べてわが国の CDI 患者には重症例が少ないこと、BI/NAP1/027 株の関与が少ない点について、田中裕美先生、石井利明先生から日本人の食文化における大豆との関わりを切り口とした研究成績をご報告していただく。安藤朗先生には、腸内細菌正常化の究極の形ともいえる糞便移植について、CDI と炎症性腸疾患 (IBD) に対する国内外の治療成績をご紹介いただく。妹尾充敏先生には、CDI に対する安全性、普遍性の高い DNA ワクチンの開発についての研究成績をご報告いただく。

本シンポジウムが、安全かつ適切な抗菌薬治療を遂行する一助となれば幸いである。

1. エクオールは *Clostridioides difficile* の成長と芽胞形成を阻害する

東邦大学医学部微生物・感染症学講座¹⁾、大塚製薬株式会社薬事部²⁾

田中 裕美¹⁾²⁾ 木村聡一郎¹⁾

石井 良和¹⁾ 館田 一博¹⁾

【研究背景】*Clostridioides difficile* は、グラム陽性の嫌気性菌であり、偽膜性大腸炎などの *C. difficile* 感染症 (*C. difficile* infection, CDI) を引き起こす。CDI の標準的な治療は抗菌薬投与であり奏効率は高いが 15~35% の割合で再発し、芽胞を形成することが再発の要因の 1 つであると考えられている。そのため、*C. difficile* を除去するだけでなく、芽胞形成を抑制させることが CDI 発症・再発防止に繋がる可能性がある。エクオールは大豆イソフラボン一種であるダイゼインの代謝産物で、エストロゲン様骨格を有しエストロゲンに似た作用を示すため、骨粗鬆症の予防に効果がある。マウスに大豆成分であるダイゼンを投与すると、腸内細菌叢が変化し、*Clostridium* 属の割合が減少することが報告されていることから、エクオールが *Clostridium* 属に対して何らかの影響を持つことが推察される。そこで本研究では、エクオールの *C. difficile* に対す

る直接的な影響を調べるために、*C. difficile* の増殖、毒素産生、芽胞形成に及ぼすエクオールの影響を調べた。

【実験結果】培地にエクオールを添加して *C. difficile* BI/NAP1/027 株を培養したところ、濃度依存的に *C. difficile* の増殖が阻害された。また、エクオールの増殖抑制は、他の 3 つの臨床分離株でも同様の傾向を示した。次に、エクオールの毒素産生への影響をイムノクロマト法を用いて評価したところ、エクオール未添加での培養上清液からは経時的に毒素量が増加した。一方、エクオール添加培地は、18 時間目までは毒素は検出されなかったが、それ以降は毒素を件出した。この結果から、エクオールは *C. difficile* の毒素産生を抑えることができないことが分かった。続いて、エクオールの *C. difficile* の芽胞形成に対する影響を検鏡下で評価した。培養開始から経時的に芽胞数を測定した結果、エクオール未添加培地では 1 視野あたり約 600 個の芽胞が形成されていたのに対して、エクオール添加培地では芽胞数が 6 個であり、エクオールが芽胞の形成を抑制していることが示された。腸内では様々な菌種による細菌叢を形成していることから、大腸内に存在する代表的な 3 菌種へのエクオールの影響を評価した。結果、嫌気性菌である *C. perfringens* および *Bacteroides fragilis* では *C. difficile* と同様に増殖阻害がみられたが、通性嫌気性菌である *E. coli* への増殖阻害効果は確認できなかった。大豆を摂取すると腸内細菌の作用によって、大豆の主成分であるダイゼンからダイゼイン、ジヒドロダイゼインを経てエクオールに代謝されることが知られている。ダイゼイン、ジヒドロダイゼインについても *C. difficile* への影響を確認した。代謝が進むにつれて *C. difficile* の増殖を阻害が大きくなることが確認できた。また、女性ホルモンについて *C. difficile* への影響を評価したが、いずれの女性ホルモンも *C. difficile* の増殖を阻害しなかった。以上のことから、エクオールの *C. difficile* の増殖、芽胞形成への影響は、女性ホルモン様活性の影響ではなくイソフラボン様骨格に起因する可能性が示唆された。

【考察】CDI の発生率は、欧米諸国では 10,000 人/day あたり 4.1~8.4 症例であり、日本の発生率も欧米のそれとは差がないことが報告されている。一方、欧米では罹患してから 30 日間の死亡率は 9.0~38.0% であるが、日本では 6.9~15.1% であり、欧米と日本とでは CDI 発症後の傷害性の違いが死亡率に起因している可能性が推察される。腸内でのエクオール産生者には地域差があり、欧米では人口の 25~30% がエクオールを産生できるが、日本を含むアジアでは 50~60% に達することが報告されている。欧米では CDI のアウトブレイクには 027 の強毒株が深くかかわっていると言われているが、日本でも 027 は検出されているがアウトブレイクには至っていない。このことは、Equol が腸内環境の安定化に重要な役割を担っている可能性があるかと推察する。

2. 醤油成分の抗 CDI 効果

東邦大学医療センター大森病院臨床検査部¹⁾、ヤ

マサ醤油株式会社醤油研究室²⁾, 東邦大学医学部微生物・感染症学講座感染病態・治療学分野・感染制御学分野³⁾

石井 利明¹⁾ 佐々木雅一¹⁾ 渡部 潤²⁾
木村聡一郎³⁾ 石井 良和³⁾ 館田 一博³⁾

Clostridium difficile の中でも第3の毒素を産生する BI/NAP1/027 型 (以下 *C. difficile* 027) は強毒株と呼ばれており, 欧米では本菌によるアウトブレイクの報告があり大きな問題となっている。しかし本邦では分離頻度が極めて少ないことは周知の事実である。これが日本独自の食文化に関わると仮説を立て, *C. difficile* 027 の増殖, 芽胞形成, 毒素産生に与える影響を検証した。

本邦において多くの人が日常摂取している緑茶, 醤油を対象として, 増殖への影響を見るために BHIS プロセスにそれぞれを添加して培養したところ, 両者ともにコントロールに対して 1~2 (Log CFU/mL) 菌数の低下が認められた。しかし, 緑茶は醤油と比較して増殖抑制効果の再現性に乏しく, 一方で醤油は緑茶と比較すると再現性は良好であった。この際, 形態的観察を試みたところ Vegetative cell, Coat formation, Free spore など形態的特徴と菌数低下の関連は認められなかった。以上の結果から醤油に着目して増殖抑制効果について精査を進めた。

BHIS プロセスに醤油の添加を 10~50 倍の終濃度で増殖抑制効果を見たところ, 濃度依存性に増殖抑制されることが明らかとなった。醤油には一般的に 16%NaCl が含有されており, 終濃度 20 倍が生理食塩水に該当することから少なくとも 20 倍では 2 (Log CFU/mL) の増殖抑制が認められており, つまり NaCl が増殖抑制に関与することは否定された。このときの毒素産生 (tcdA, tcdB) および芽胞形成 (rpoIIR, rpoIIRD) に関与する遺伝子発現量を測定したところ, 醤油を添加して培養した *C. difficile* 027 はコントロールに対して 2 倍程度増加していた。これは醤油を添加することにより毒素産生および芽胞産生に関わる遺伝子の発現が増加傾向であるが一方で関連遺伝子の発現よりも増殖抑制効果が強いことが示唆された。

醤油の増殖抑制効果は醤油成分に由来するものであり, 製造工程に添加される麹菌, 乳酸菌, 酵母菌各種培養液および培養上清 (ヤマサ醤油株式会社醤油研究室より提供) を用いて検討を行った。中でも主成分が大豆と小麦である麹菌培地で強い増殖抑制作用が認められることが明らかとなり, これらの成分が *C. difficile* 027 の増殖抑制効果を揮っていることが考えられた。

C. difficile 027 の病原性が発揮されるには Vegetative cell で毒素が産生されることであり, Coat formation, Free spore では毒素は産生されないといわれている。そこで *C. difficile* 027 が休眠状態である Coat formation~Free spore のときの *C. difficile* 027 の腸内定着を想定して, 大豆小麦培地が休眠状態からの発芽抑制が可能であるか検証を行った。Coat formation~Free spore 形成には BHIS プロセスで培養後の菌液を遠心して *C. difficile* 027 を集菌し,

生理食塩水で 3 回洗浄したものを 80% エタノール置換して 1 時間以上処理後, 洗浄後集菌して BHIS プロセスに浮遊させた菌液を使用した。菌液に対して 0.5% になるように大豆小麦培地を添加して, 培養を行ったところ, コントロール 4.7 (Log CFU/mL) に対して 1.7 (Log CFU/mL) と約 3 (Log CFU/mL) Coat formation~Free spore からの休眠からの発芽を抑制していることが考えられた。

以上のことから醤油成分である, 大豆および小麦成分は *C. difficile* 027 に対して増殖抑制だけでなく, Coat formation~Free spore からの発芽抑制の効果を認めたことから, これが本邦における *C. difficile* 027 の発症や腸管への定着に関与していることが示唆された。

3. *Clostridioides difficile* 感染症に対する DNA ワクチンの開発

国立感染症研究所細菌第二部¹⁾

妹尾 充敏¹⁾

Clostridioides difficile は抗菌薬関連下痢症・腸炎の主要な原因菌であり, 医療施設内でアウトブレイクを起こすなど院内感染が世界的に問題となっている。本菌が原因となる *C. difficile* 感染症 (CDI) の症状は, 軽度の下痢から消化管穿孔まで多岐にわたり, 重篤な症状の場合では, 大腸全摘などの腸切除を行う必要がある上, 死亡例の報告も稀ではないため, CDI の対策は急務であると考えられる。CDI の治療には, メトロニダゾール, バンコマイシンおよびフィダキソマイシンが使用されるが, 抗菌薬での治療では再発率が高いことから, 新たな対策が必要とされている。そこで, 本研究では, 予防法に焦点を当て, 研究を行うことにした。

CDI の感染予防として, 抗菌薬適正使用や接触予防策等が行われているものの容易ではないことから, 予防対策においても新たなアプローチが求められている。CDI 症状は *C. difficile* の産生する毒素によって引き起こされるため, トキシドの使用について, 現在検討が進んでいるが, ホルマリンで無毒化したトキシドは毒性復帰の可能性がある。それゆえ, 本研究では, 毒性復帰の可能性がないワクチンとして, *C. difficile* の産生する毒素に対する DNA ワクチンを開発することを目標とした。*C. difficile* の産生する毒素として, toxin A, toxin B, binary toxin の 3 種類が知られているが, 毒素産生性 *C. difficile* のほとんどは, toxin A 陽性 toxin B 陽性 binary toxin 陰性株, toxin A 陰性 toxin B 陽性 binary toxin 陰性株, toxin A 陽性 toxin B 陽性 binary toxin 陽性株のいずれかに属するため, どの株であっても産生する toxin B を標的とした。

Toxin B の活性中心を含まないように遺伝子断片を合成し, 哺乳動物細胞内で一過性に目的タンパク質を高産生する pVAX1 ベクターに組み込み, DNA ワクチンとした。DNA ワクチンをヒト胎児腎細胞由来の培養細胞である HEK293T 細胞にトランスフェクションすると, 目的タンパク質を産生することが確認された。また, DNA ワクチンを接種したマウスの血清中の抗 toxin B 抗体価が上昇し

ていたこと、さらに、この血清とリコンビナント toxin B を一定時間反応させると、toxin B の Vero 細胞に対する細胞障害活性が抑制されたことから、*in vitro* 実験において、本 DNA ワクチンの効果が示された。次に、*in vivo* 実験として、DNA ワクチンを接種したマウスの腹腔内にリコンビナント toxin B を投与したところ、toxin B の致死活性が抑制されたことから、*in vivo* 実験においても、本 DNA ワクチンの効果が証明された。Toxin B と toxin A はアミノ酸配列の相同性が約 90% であることから、本 DNA ワクチンが toxin B だけでなく toxin A に対しても有効である可能性を考え、上記の *in vitro* および *in vivo* 実験をリコンビナント toxin A を用いて行ったところ、toxin B に対する効果ほど高くはないが、toxin A に対しても一定の効果があることが示された。現在、これらのデータを基に感染実験を行なっている。

シンポジウム 26

インフルエンザと肺炎球菌感染症—なぜ重症化するのか、どうやって防ぐか—

東邦大学医学部微生物・感染症学講座¹⁾、公立大学法人横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学²⁾

木村聡一郎¹⁾ 金子 猛²⁾

インフルエンザは、ワクチンや抗ウイルス薬が存在する現在においても世界的な脅威であり、いまだ死亡数の多い感染症の 1 つである。健康成人では重症化することは少ないが、小児では急性脳症を、高齢者や基礎疾患のある患者では肺炎を合併し重症化することがある。特にインフルエンザ後の二次性細菌性肺炎では予後も不良となりやすいため、インフルエンザに関する病態・疫学情報を把握しつつ、その後の二次性肺炎に対する重症化メカニズムを理解することも重要となる。インフルエンザ後の二次性肺炎は、インフルエンザウイルスによる気道の炎症により、上気道に常在している肺炎球菌をはじめ様々な細菌に対して易感受性となることによると考えられている。また、インフルエンザウイルスに対する宿主防御反応が、細菌に対してはむしろ易感受性となり、その結果細菌性肺炎により重症化しやすくなるとも考えられている。しかしインフルエンザ後の二次性肺炎については未だ不明な点も多く、さらなる基礎データの蓄積が必要である。

肺炎球菌は、市中肺炎の原因菌として国・地域を問わず分離頻度が最も高く、本菌により感染症は、肺炎だけでなく中耳炎、副鼻腔炎、敗血症、髄膜炎など多岐にわたる。本菌は鼻咽頭に定着しており、20~40% の小児が肺炎球菌を保有していることが報告されている。一方、本菌は様々な病原因子を保有しており、定着や侵入に関与する因子や、細胞外毒素など、これらを巧みに利用して感染を成立させている。このことから肺炎球菌感染症予防のためのワクチンが開発されているが、ワクチンに含まれている莢膜型の肺炎球菌には有効である。しかし、肺炎球菌は 100 種類近くの血清型に分類されており、13 価または 23 価肺炎球

菌ワクチンではカバーできない非ワクチンタイプの莢膜型肺炎球菌感染症が問題となりつつある。このため新たな肺炎球菌ワクチンの開発が急務となっている。

本シンポジウムでは 4 名の演者に登壇いただき、インフルエンザおよび肺炎球菌感染症について御講演いただき、総合的に討論する予定である。横浜市立大学の渡邊弘樹先生には、インフルエンザの現状や疫学を概説いただき、症例を提示いただきながら重症化メカニズムについて解説いただく。東京医科大学の中村茂樹先生には、インフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎の発症・重症化メカニズムについて解説いただく。埼玉医科大学の三村一行先生には、インフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎に対する肺炎球菌ワクチンの効果と問題点について基礎研究データも含めて解説いただく。東京慈恵会医科大学の金城雄樹先生には、現在の肺炎球菌ワクチンの有用性・問題点などを解説いただき、特にインフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎に対しては新規肺炎球菌ワクチンの最新知見を解説いただく予定である。

1. インフルエンザと肺炎球菌肺炎—実臨床における TIPS と問題点—

横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学¹⁾

渡邊 弘樹¹⁾ 金子 猛¹⁾

インフルエンザは例年冬のシーズンとなると何れの診療科においても日常的に診療する機会のある common disease であるが、一方でかつて人類が遭遇した最大のパンデミックとされるスペインかぜの原因でもある。1918 年から 19 年にかけて全世界的に蔓延した H1N1 亜型の A 型インフルエンザウイルスは、現代において新型インフルエンザと呼ばれるタイプであることが明らかとなっているが、当時の全世界人口約 20 億人のうち推定 5 億人以上に感染し、5,000 万人から 1 億人の死者を出した未曾有の大災害となった。現代では新型と比較して病原性の低い季節性インフルエンザの流行が中心となっているものの、2009 年に起きた新型インフルエンザのパンデミックも記憶に新しく、いつ病原性の高いインフルエンザが流行するかに関しては予測しがたいという現状がある。本邦において、現在我々は先達の努力によって開発、研究された抗インフルエンザ薬やワクチンが使用できる幸運な環境にあるが、それでもなおインフルエンザは例年国内で最大の流行を引き起こす病原微生物であり、2018 年度では推定 1,000 万人以上の感染患者を認めている。

肺炎球菌は本邦の成人市中肺炎、医療介護関連肺炎の原因菌として最も頻度が高く、侵襲性感染症へと進展した場合は致死率が高いため肺炎の管理において常に想定されるべき最重要な菌である。肺炎球菌の病原因子としては莢膜ポリサッカライドやニューモリシンが広く知られている。またその病原性は莢膜型により異なることが知られており、特に高病原性肺炎球菌に関してはワクチンを用いて感染や重症化の予防をしていくことが重要と考えられている。一方で分離頻度の高い莢膜型が年々変化しており、肺

肺炎球菌ワクチンによるカバー率の低下が問題となってきた。

インフルエンザに関連する肺炎はウイルスそのものによる原発性インフルエンザウイルス肺炎と、細菌感染が同時に重複する細菌同時感染型、ウイルス感染に引き続き細菌性肺炎が続発する二次性細菌性肺炎の3つに分類される。インフルエンザに関連した細菌性肺炎では、単独の細菌性肺炎と比較して重症化リスクや不良な予後が指摘されており、上述したスペインかぜでは感染者の死因として肺炎球菌を中心とした細菌性肺炎が数多く含まれることが知られている。その発症メカニズムや重症化の要因に関しては様々な報告が為されており、その治療法や予防法の確立が喫緊の課題となっている。

現在本邦ではインフルエンザワクチンと2種類の肺炎球菌ワクチンを接種することが可能であり、特に高齢者における感染予防、重症化予防において重要と考えられている。成人肺炎診療ガイドライン2017ではインフルエンザと肺炎球菌ワクチンの接種による生命予後の改善効果や医療費削減効果が示されており、またインフルエンザ関連肺炎における早期抗インフルエンザ薬投与に関しても強く推奨されている。このようにインフルエンザ関連肺炎を予防するためには臨床現場における地道なワクチン接種の推奨や、抗インフルエンザ薬を適切に使用し重症化を未然に防ぐ試みが重要となり、病態の時相に合わせた適切な介入が必要になると考えられる。

本セッションでは本邦を取り巻くインフルエンザの現状や疫学を紹介する。加えてインフルエンザと細菌性肺炎の関係性、特に肺炎球菌肺炎にフォーカスしてその重症化のメカニズムや仮説に関して紹介する。知識の整理を行った上で、実臨床において持つべき知識と問題点に関して症例を提示しながらディスカッションしていきたい。

2. インフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎の発症・重症化のメカニズム

東京医科大学微生物学分野¹⁾

中村 茂樹¹⁾

インフルエンザ感染後の二次性細菌性肺炎の原因菌として肺炎球菌が最も頻度が高く、特に小児や高齢者などのハイリスク群を中心に罹患率および死亡率が高い。肺炎球菌は宿主の鼻咽頭で定着・増殖し、局所または全身感染症へと進展することが知られている。我々は過去の研究で、肺炎球菌の初回感染に対する鼻咽頭クリアランス機構において、鼻咽頭の常在マクロファージによるCCL2産生ならびに局所へのマクロファージ集積が重要であり、インフルエンザの先行感染によってこのシステムが阻害されることを明らかにしている。下気道では先行するウイルス感染によって誘導される自然免疫の減弱が重要とされており、気道線毛上皮細胞の脱落による物理的バリアの減弱や、好中球・マクロファージの機能抑制、抗炎症性サイトカインIL-10の過剰産生など報告は様々である。一方、二次性肺炎球菌性肺炎の重症化と関連する肺炎球菌の病原因子につい

てはほとんど報告がない。我々は現在進行中の研究において、肺炎球菌の病原因子欠損株を用いて、二次性肺炎球菌性肺炎の重症化に關与する病原因子の同定を行っている。さらに二次性肺炎球菌性肺炎の研究では、抗菌薬以外の有効な予防法、治療法に関する研究がいまだ進んでいないという問題点もある。本講演では、インフルエンザ感染後の二次性肺炎球菌性肺炎の発症・重症化メカニズム、そして重症化予防の可能性について、我々が得た知見と文献的考察を交えて解説する。

3. インフルエンザ後の二次性肺炎球菌感染症に対する肺炎球菌ワクチン予防効果

埼玉医科大学総合医療センター総合診療内科・感染症科¹⁾

三村 一行¹⁾

インフルエンザは、インフルエンザウイルスを病原体とする気道感染症で、毎年世界中で流行がみられている。本邦では冬季を中心に患者数が増加し、4～5月にかけて減少していくことが多いが、夏季に患者が発生することもあり、流行の程度やピークの時期はその年によって異なる。人類はこれまでにインフルエンザの大流行も複数回経験しており、その度に多くの死者を出している。そして、その死亡の大きな原因のひとつがインフルエンザ後の二次性細菌性肺炎であり、その起因菌として最も分離頻度の高い菌種は、肺炎球菌である。

肺炎球菌は厚い莢膜多糖を有するグラム陽性双球菌であり、莢膜があることによって好中球やマクロファージなどの貪食細胞に抵抗性を示す。肺炎球菌は主要な呼吸器病原性菌のひとつであり、肺炎、中耳炎、副鼻腔炎などの非侵襲性感染症や髄膜炎、菌血症、関節炎などの侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal disease: IPD)などを引き起こす。また肺炎球菌は乳幼児の鼻咽頭に高頻度に保菌されており、肺炎球菌感染症の発症や本菌の水平伝播に重要な役割を果たしている。近年、肺炎球菌をめぐる問題点には、ペニシリン系を含むβラクタム系薬耐性肺炎球菌の存在や高齢化に伴う免疫力低下による肺炎球菌感染症の死亡率上昇などが挙げられる。これらの問題点への対策として、耐性肺炎球菌の蔓延を防ぐためには抗菌薬の適正使用に努めることが、免疫力低下に伴う肺炎球菌感染症の死亡率上昇を改善するためには肺炎球菌ワクチンによる予防接種戦略が重要である。

インフルエンザ後の二次性肺炎球菌感染症に対しても肺炎球菌ワクチンによる予防接種戦略は効果を示している。現在国内で使用されている肺炎球菌ワクチンには、23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(PPSV23)と13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)の2種類がある。いずれのワクチンも莢膜多糖体を抗原としており、莢膜に対する特異的抗体を産生することで貪食殺菌能を促進する。インフルエンザ後に二次性肺炎球菌性肺炎を生じやすい要因は、マウスモデルを用いた実験等から、インフルエンザ感染によって生じる肺炎球菌の鼻腔保菌量の増加や自然免疫障害

などが考えられており、肺炎球菌ワクチンは獲得免疫の活性化によって、これらの要因を克服する予防戦略である。

本セッションでは、インフルエンザ後の二次性肺炎球菌感染症に対する肺炎球菌ワクチン効果の現状と問題点などについて文献的考察を含めて紹介し、今後の方向性について考えてみたい。

4. 肺炎球菌蛋白ワクチンによるインフルエンザ続発性肺炎球菌感染防御

東京慈恵会医科大学細菌学¹⁾、同 バイオフィルム研究センター²⁾、大阪大学医学部附属病院感染制御部³⁾、国立感染症研究所真菌部⁴⁾、富山県衛生研究所⁵⁾

金城 雄樹¹⁾²⁾ 明田 幸宏³⁾

宮崎 義継⁴⁾ 大石 和徳⁵⁾

肺炎球菌はグラム陽性の双球菌で、成人の市中発症肺炎の起炎菌として最も頻度が高く、インフルエンザウイルス感染に続発する細菌性肺炎の原因菌としても重要である。インフルエンザ続発性肺炎球菌感染症は重篤化しやすいことから、その病態の解明及び有効な予防法・治療法の開発が求められる。肺炎球菌は菌体表層に存在する莢膜ポリサッカライドの構造の違いにより100種類近くの血清型に分類される。現行の肺炎球菌ワクチンはポリサッカライドベースワクチンであり、23価の肺炎球菌ポリサッカライドワクチンと13価の肺炎球菌結合型ワクチン(13-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV13)が定期接種に用いられている。しかし、近年、肺炎球菌の血清型置換により非PCV13血清型による感染の増加が問題となっていることから、今後、非ワクチン血清型を含めた幅広い菌株に対する対応が必要と考えられる。

私達は、血清型を超える感染防御効果をもたらす新規肺炎球菌ワクチンの開発を目指し、pneumococcal surface protein A (PspA)という肺炎球菌表層蛋白を用いたワクチンの効果を解析してきた。その中で、肺炎球菌感染防御に重要な役割を担うリンパ球のnatural killer T (NKT)細胞を活性化する糖脂質をPspAワクチンのアジュバントとして用いて検討を行った。PspA・糖脂質ワクチン免疫マウスでは、非ワクチン血清型の肺炎球菌感染及びインフルエンザ続発性肺炎球菌感染に対して防御効果を認めた。本発表では、新規肺炎球菌ワクチンの候補として有望なPspAワクチンのインフルエンザ続発性肺炎球菌感染症に対する防御効果を含めた研究内容を紹介したい。

シンポジウム 27

エキスパートに聞きたい—こんな症例どう治療する？—

国際医療福祉大学医学教育統括センター・感染症学¹⁾、東京医科大学病院感染制御部²⁾

矢野 晴美¹⁾ 中村 造²⁾

本シンポジウムでは、感染症のなかでももっとも重症な疾患である「血流感染」に焦点を絞り議論いたします。テーマを「血流感染の治療のベストエビデンス」とし、4人の演者の先生がたにご講演いただきます。本シンポジウ

ムでは、Empiricalでなく、definitive therapyに主軸をおいて議論する予定としております。

感染症専門診療のなかで、重要な微生物の血流感染の治療のevidenceの共有し、controversialな点は複数の妥当なオプションなどを演者の先生にご提示いただく予定でございます。本シンポジウムでは、専門医師向けに、各血流感染につきまして、現存のエビデンスを提示していただき、どこからデータがないのかなどを共有します。そのうえで、現状での対応を提示いただく(エキスパートオピニオン含め)予定です。活発な議論を期待しております。

1. MSSAによる中枢神経系感染症

帝京大学医学部附属病院感染制御部¹⁾

松永 直久¹⁾

20年ほど前、クロキサシリン単剤の点滴静注薬が販売中止となった。それ以来、日本は単剤のペニシリナーゼ抵抗性ペニシリンが存在しないという珍しい国となり、わが国のMSSA感染症の第一選択薬はセファゾリンとなっている。

ペニシリナーゼ抵抗性ペニシリンが髄膜炎などの中枢神経系感染症にも用いることが出来るのに対し、セファゾリンは移行性の問題があるためMSSAによる中枢神経系感染症には用いることができない。

この事実はMSSA感染症患者の治療に関わる医療従事者に緊張を強いている。

MSSAによる中枢神経系感染症と診断がついてから、治療薬をどれにすべきか悩むという問題だけではない。もっと根本的な、そもそも中枢神経系感染症を来しているのか否かという判断を強いられる場面が出てくる。しかも、その判断は容易でないことも多い。問診や身体診察、さらには頭部CTでも病変を検出できず、頭部MRIで初めて分かる症例も珍しくない。一方で、その程度の病変の場合、中枢神経への移行性に問題がないペニシリナーゼ抵抗性ペニシリンを投与していれば、中枢神経病変の検索に神経質にならずとも治療ができてしまう。

MSSA中枢神経系感染症を治療することになった場合、抗菌活性の観点からはメロペネムやセフェピムといった抗緑膿菌作用まで持ってしまう広域抗菌薬が候補として出てくる。MSSAに対する抗菌活性が劣ると言われるセフトリアキソンを他の抗菌薬と併用させることで、より狭域なスペクトラムでの治療を行うというアプローチもあるだろう。しかし、現在のところ、どの治療がよいかという定見はない。

このテーマは、疑問を持っている方や自分なりの意見をお持ちの方が多くと思われる。当日は症例を共有しながら、フロアの方々も含めて活発な討議ができればと考えている。

2. *Helicobacter cinaedi*による血流感染症

虎の門病院臨床感染症科¹⁾

荒岡 秀樹¹⁾

*Helicobacter cinaedi*は1984年に米国においてhomo-

sexual な男性の直腸から分離されたグラム陰性らせん状桿菌である。臨床現場では、そのほとんどが血液培養から検出されることによって、本菌による感染症が認知される（菌血症）。

H. cinaedi 感染症の疫学、患者の臨床像、患者の基礎疾患、感染経路、最適な抗菌薬選択や治療期間、再発とその危険因子・その対策について、知見をまとめてみたい。本シンポジウムでは、特に重点的に治療戦略について、これまでわかってきたこと、未だ解決していないことを整理することとする。

3. AmpC 過剰産生の可能性のある *Enterobacter* 属菌による血流感染症

健和会大手町病院¹⁾, KRICT（北九州感染制御チーム）²⁾

山口 征啓¹⁾²⁾

AmpC β ラクタマーゼはほとんどの腸内細菌科細菌が染色体上に保有している耐性遺伝子である。AmpC 耐性は3種類に分類される。染色体上の耐性遺伝子のベータラクタム薬への暴露による誘導が主であるが、ampC 制御遺伝子の変異により抑制が解除されている場合や、プラスミドを介して外来性の AmpC 遺伝子を獲得することもある。

現在までのところ AmpC 産生腸内細菌科細菌の治療に関するエビデンスは乏しく、ほとんどが後ろ向き研究に基づいている。これらの研究は症例数が少ないことが多く、対象となる菌種、感染巣、併用薬などが異なっており、また ESBL など他の耐性機序が併存する場合もあるため、結果の解釈が難しい。

通常はカルバペネム系抗菌薬が第一選択とされるが、近年カルバペネム耐性株が増加しており、代替え薬が必要とされている。重症感染症やソースコントロールが十分でない感染症ではカルバペネム系抗菌薬が使用されることが多いが、中等症以下の場合はセフェピムやピペラシリン・タゾバクタムでの治療が模索されている。

ピペラシリン・タゾバクタムは、AmpC 産生腸内細菌科細菌感染症の治療中に耐性を獲得されるリスクが低いことが症例対照研究で示されている。またメタ解析でも30日死亡はカルバペネム系抗菌薬と差がないと報告されているが、カルバペネム群の死亡数が多く、選択バイアスの可能性がある。現在腸内細菌科細菌による血流感染症に対するメロベネムとピペラシリン・タゾバクタムのランダム化比較試験（MERINO II）が進行中であり、その結果が待たれる。

セフェピムはもう一つの期待されている薬剤である。セフェピムはカルバペネムと同様に双性イオンであり、セファロsporinと比べて外膜に速やかに侵入し、多くの β ラクタマーゼに安定であるという特徴を持つ。セフェピムによる腸内細菌科細菌感染症の治療失敗も報告されており、AmpCの過剰産生とセフェピムの12時間おきの投与関与するとされている。しかし観察研究では確認されておらず、メタ解析では30日死亡はカルバペネム系抗菌薬と

差がないことが報告されている。英国ではEUCASTブレイクポイント $MIC \leq 1\text{mg/L}$ であり、ESBLが併存しないという条件付きでセフェピムで治療してもよいという推奨を行っている。

本講演では AmpC ベータラクタマーゼ過剰産生の可能性のある *Enterobacter* 属菌の治療についてのこれまでの知見を紹介し、現時点での治療オプションについて解説する。

4. メタロ β -ラクタマーゼ産生腸内細菌科細菌による血流感染症

佐賀大学医学部附属病院感染制御部¹⁾, 同 検査部²⁾, 佐賀大学医学部国際医療学講座臨床感染症学分野³⁾

濱田 洋平¹⁾ 於保 恵²⁾

草場 耕二²⁾ 青木 洋介^{1,3)}

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae）の増加は国際的に喫緊の医療問題となっているが、カルバペネム系薬への耐性機序がカルバペネマーゼ産生によるものを CPE (carbapenemase-producing Enterobacteriaceae) と呼ぶ。カルバペネマーゼはカルバペネム系薬を加水分解する酵素の総称で、セリン β -ラクタマーゼである KPC 型や、メタロ β -ラクタマーゼ (MBL) に分類される IMP 型、VIM 型、NDM 型などが含まれる。高度耐性傾向が強く世界的な問題となっているのは KPC 型、NDM 型であるが、本邦では MBL 産生腸内細菌科細菌の大部分を IMP 型が占めることが特徴的である。

まず、分離された MBL 産生腸内細菌科細菌の治療を考えるにあたり、血液などの無菌検体から分離された場合は原則治療を要するが、それ以外の検体から分離された場合は定着である可能性も考慮し、その治療適応を慎重に判断することが重要である。また、治療対象とする場合もドレナージなど source control が必要な病変の検索に努め、菌量の低減を最大限行う必要がある。

MBL 産生腸内細菌科細菌はカルバペネム系薬を含めた殆どの β -ラクタム系薬抗菌薬に耐性を獲得する。治療薬の候補として挙げられるのは、コリスチン、チゲサイクリン、アミノグリコシド系薬、ホスホマイシンなどであるが、血流感染症を含む重症感染症では併用療法を推奨する報告が多い。コリスチンとチゲサイクリン、アミノグリコシド、あるいはカルバペネム系薬の併用などの有効性が報告されているが、カルバペネマーゼ産生菌であってもカルバペネム系薬に対して $MIC \leq 4\mu\text{g/mL}$ （もしくは $\leq 8\mu\text{g/mL}$ ）の菌株に対しては、カルバペネム系薬を含む併用療法を推奨する意見がある。なお、カルバペネム系薬の投与にあたっては、PK/PDの観点から高用量投与および投与時間の延長が治療成績の向上に寄与することが報告されている。

当院では2016年に3例、2017年に5例、2018年に7例と計15例のCREあるいはCPEが分離されていた。そのうち5例がCPEで、すべてがIMP型メタロ β -ラクタマー

ゼ産生菌であったが、感染症として治療を要したのは2例であった。

最後に、MBL産生腸内細菌科細菌の感染症において予防が最大の治療になると考える。抗菌薬の選択肢が限られ、治療が困難な菌であるからこそ、その発現や伝播を抑制すべく、抗菌薬の適正使用や標準・接触予防策、および院内環境の清潔保持を徹底することが重要と考える。

シンポジウム 28

ワクチン・シンポジウム—誰に、何を、いつ、その効果は？

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科微生物学分野¹⁾、国立成育医療研究センター生体防御系内科部感染症科²⁾

西 順一郎¹⁾ 宮入 烈²⁾

1993年のMMRワクチン定期接種の中止、1994年のインフルエンザワクチン学童集団接種の中止以降、わが国では諸外国に比べ新規ワクチンの導入数がきわめて少ない低迷の時期が10数年にわたって続いた。しかしながら、このような海外とのワクチンギャップは、2008年にHibワクチンが導入されたのを皮切りに、小児を中心に多くのワクチンが定期接種化され、現在ではムンプスワクチンや百日咳含有ワクチンなどいくつかの課題を残しつつも、ほぼ解消されつつある。一方65歳以上の成人には、2001年にインフルエンザワクチンが定期接種2類疾病（現在のB類疾病）として導入され、2014年には23価肺炎球菌英膜ポリサッカライドワクチンも定期接種となり、健康寿命の延伸をめざした高齢者へのワクチンの普及が進みつつある。定期接種以外にも、任意接種として接種可能なワクチンが小児・成人ともに数多く存在するが、公衆衛生対策だけでなく、個人の健康増進を目的として、定期接種に加えて任意接種のワクチンを積極的に利用することが求められる。また、免疫不全者や基礎疾患を持つ方々には、健常者以上に多くのワクチンが必要となる。誰に、どのワクチンを、いつ接種するのが最も効果的であるかを、ワクチンごとに理解しておくことが重要である。さらに、われわれ医療従事者には、ワクチンの利益とデメリットを科学的に比較して、ワクチンの有効性をわかりやすく伝えるワクチン・リスクコミュニケーションも求められている。本シンポジウムでは、最近話題の4つのワクチンを取り上げて、それぞれの第1人者である先生方にその現況と課題をお話しいただく予定である。まず、奈良県立医科大学皮膚科の浅田秀夫先生に、成人に増加している帯状疱疹の予防のための「帯状疱疹ワクチン」についてお話しいただく。自治医科大学さいたま医療センター産婦人科の今野 良先生には、定期接種としての積極的推奨が差し控えられて7年近くが経過する「ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン」について、その効果を示す最新のエビデンスをご提示いただく。また、福岡看護大学の岡田賢司先生には、百日咳の報告数が増加しているにも関わらず、海外に比べて接種回数が少ない「百日咳含有ワクチン」について、今後の

展望をご提示いただく。最後に、「髄膜炎菌ワクチン」について、国立感染症研究所の神谷 元先生に、わが国における接種対象者やマスギャザリングでの対応についてご説明いただくこととしている。参加者のみなさまが、本シンポジウムを通じてこれらのワクチンに関する知識をさらに深められ、必要な方々への適切なワクチン接種につながれば幸いである。

1. 帯状疱疹ワクチン

奈良県立医科大学皮膚科¹⁾

浅田 秀夫¹⁾

帯状疱疹は水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）によって引き起こされる皮膚疾患で、日常診療でしばしば遭遇する。すなわち、VZVは初感染で水痘を引き起こした後、知覚神経節に潜伏感染しているが、免疫低下などが誘因となり再活性化して帯状疱疹を発症する。わが国における帯状疱疹の発生頻度は年間1,000人あたり5人程度とされているが、加齢に伴い増加する傾向があり、50歳を境に発症率は急激に上昇する。高齢化が進行しているわが国においては、今後ますます患者の増加が予想される。また、2014年10月に小児への水痘ワクチンが定期接種化されて以降、水痘の流行が激減し、高齢者がブースター効果を得る機会が減少している。そのため高齢化による影響に加え、水痘流行の減少が帯状疱疹のさらなる増加に繋がる可能性が指摘されている。

1980年台に、アシクロビル、ピダラビンをはじめとする抗ヘルペスウイルス薬が登場して以来、帯状疱疹の治療成績は飛躍的に向上した。しかし現在でも、患者の5人に1人が帯状疱疹後神経痛（PHN）を発症し、長期に渡り頑固な痛み悩まされている。また、PHN以外にも、眼合併症、顔面神経麻痺、難聴・めまい、ウイルス性脳髄膜炎などの合併症で苦しむ患者は少なくない。このような現状を考えると、ワクチンによって帯状疱疹を事前に予防することは、帯状疱疹対策において極めて重要な位置を占める。

北米やヨーロッパの一部では約10年前から、高力価水痘ワクチン（Zostavax）が、帯状疱疹予防ワクチンとして高齢者に用いられるようになり、現在では60カ国以上に普及している。このワクチンは、帯状疱疹の発症率や重症度を軽減させ、さらにPHNの発症も抑制することが知られている。本邦においても2016年3月から、50歳以上を対象として、水痘ワクチン（岡株）を帯状疱疹予防の目的にも使用できるようになった。本ワクチンは、水痘予防ワクチンとして、30年以上の長い歴史があり、健常人に対する安全性は確立している。但し、生ワクチンであることから、白血病、抗がん剤使用中、免疫抑制療法中、HIV感染患者などの免疫不全患者には接種できない。

近年、VZVの糖タンパクgEとアジュバントを組み合わせたサブユニットワクチン（Shingrix）が開発され、高い有効性が報告されている。本ワクチンは、免疫不全患者にも使用可能である。わが国においてもすでに製造販売承認を受けており、近い将来接種可能となる予定である。

本講演では、带状疱疹の予防を考える上で、その基礎となる带状疱疹と免疫との関係について、小豆島での大規模疫学研究から得られた知見を交えて解説するとともに、带状疱疹予防における水痘ワクチンとサブユニットワクチンの有用性と使用上の注意点についても述べる。

2. 思春期男女に HPV ワクチンを定期接種すべき—既に 20 歳代女子 CIN3 発生が 9 割減少—接種継続は頸がん発生を 1 割にする

自治医科大学さいたま医療センター¹⁾

今野 良¹⁾

【背景 世界】子宮頸がんのほとんどは、HPV 感染から前がん病変（子宮頸部上皮内腫瘍 CIN1, CIN2, CIN3）を経て発生する。よって、CIN3（高度異形成あるいは上皮内がん）発生を予防すれば以後の子宮頸がんに至ることはない。ワクチン（一次予防）と検診（二次予防）の組み合わせで、ほぼ完全に予防することができる。オーストラリアでは、現行のワクチン（9 価 HPV）と検診（HPV 検査）の継続で、子宮頸がん発生率（年齢調整 10 万人当たり）は 2020 年までに 6 人未満、死亡率（同）は 2034 年までに 1 人未満に減少と推定している。子宮頸がんの征圧・撲滅は、2018 年 WHO の Director-General も現実目標として掲げた。【背景 日本】HPV ワクチンの公的暫定接種プログラム（緊急予防接種促進事業等）は、2010 年 11 月におもに 12 歳から 16 歳女子を対象に開始され、2013 年 4 月に定期接種になった。2013 年 6 月、国はメディアで副反応と報告された有害事象を未確認のまま、HPV ワクチン積極的接種勧奨を止めた。厚労省推定では、暫定接種プログラムの数年間、誕生コホート 1994～1999 年の接種率は 70～80%（最低 1 回投与）だったが、その後のコホートでは低下が続き、2004 年誕生コホートでは 0.01% とほぼゼロになった。世界の HPV ワクチン安全記録（9700 万回以上の投与モニタリング）の継続と WHO 等国際的公衆衛生勧告により、安全性が広く周知されているにもかかわらず、日本の HPV ワクチン危機は 6 年以上継続している。【誰に】12～16 歳の女子に、これまでの接種機会を逸した、あるいは、3 回接種を終えていない 26 歳までの女性に接種。定期接種としての年齢延長・救済。近い将来には男女に。【何を】HPV ワクチン（2 価、4 価、9 価）は有効性、安全性の確認が蓄積されており、定期接種として実施すべき。国は積極的勧奨を再開し、当時、接種差し控えと判断した理由と再開の根拠と修正・改善点を理論的に説明する（ワクチン接種と「多様な」症状は関連がない）。【効果】私たちの AMED 研究（JP18fk0108015 2018 年）では 2015～2016 年度日本対がん協会子宮頸がん検診受診（20～29 歳）34,281 人のうち、HPV ワクチン非接種群（30,511 人）と接種群（3,770 人）を比較すると、CIN2+は 182 件（0.59%）に対して 5 件（0.13%）、CIN3+は 77 件（0.25%）に対して 0 件（0.00%）と、接種群での発生が低かった。CIN2+相対危険度 0.24（95% CI 0.10-0.60, $p=0.003$ ）、CIN3+相対危険度 0.09（95% CI 0.00-0.42, $p=0.002$ ）。“Real world” 20

歳代女子で CIN3 病変リスクが 91% 減少した。このまま接種が続けば子宮頸がん発生は 1 割程度になる。しかし、2000 年誕生コホート以降では世界で類を見ない国による「介入試験」の深刻な結果が予想される。【なすべきこと】副反応（疑い）と有害事象の定義を修正して周知。すべてのワクチン・検診にレジストリに基づく sustainable な全国的全数サーベイランスシステム構築。IT、インターネットを用いた勧奨・リマインダー、電子ワクチン手帳（仮称）開発。子宮頸がん以外の HPV 関連がんの認識、男性への接種、14 歳以下 2 回接種への変更、新規 HPV ワクチンの承認。国民・保護者の不安を拭うために適切でわかりやすい説明を周知し、強い勧奨を行う（アカデミア、関連団体、メディアの協力）。「多様な」症状患者に対する適切な治療の提供。この数年で、日本と世界のギャップは以前にも増して、驚くほど拡大した。このままでは予防衛生行政失敗の典型例として、世界で最たる悲劇を招くことになる。

3. 百日咳含有ワクチン

福岡看護大学基礎・基礎看護部門¹⁾、福岡歯科大学医科歯科総合病院予防接種センター²⁾

岡田 賢司¹⁾²⁾

【背景】2010 年「百日せきワクチンに関するファクトシート」、その後「百日せきワクチン作業チーム報告書」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患者割合が増加している状況を考慮し、「DT2 期接種で、百日咳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。これらを受けて、2016 年阪大微研製 DTP ワクチン「トリビック®」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。ファクトシートも更新され、「DT の代わりに DTP を用いる場合に期待される効果や安全性等」をワクチン評価に関する小委員会で検討された。「百日せきワクチンの必要性は、就学前、DT2 期時期、それぞれに議論があるが、全数把握の結果に基づいて定期接種化の是非を議論する必要がある」とまとめられた。国内では 2012 年 9 月から不活化ポリオワクチン（IPV）が接種できるようになった。導入前の第 4 回不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する検討会において、「IPV を導入している国の多くで 2 歳以降に追加接種を行っている。抗体保有率の経年変化の観察を行う必要がある」とされ、それに基づき、IPV の 5 回目接種の必要性、及び必要な場合においてはその接種時期の検討を行うこととなった。これらを受けて、研究班で DTP-IPV 接種後のポリオ抗体価の推移を検討した。また、2016 年サノフィ社の単抗原不活化ポリオワクチン「イモバックスポリオ®」は 4 回を超える接種が可能となった。【追加接種の課題】2 種接種について検討を要する当面の論点が示された。（1）接種後の抗体の持続（2）5 回目接種に求められている課題（百日咳およびポリオ）1）接種の目的 2）疾病負荷の大きさ（疾病のまん延状況、重症度）3）百日咳の発生動向と、免疫の保有状況との関係をどう評価するか。

4) 考えられる接種年齢 5) 有効性と安全性 6) 現行2期接種に用いられるDT製剤と比較した「リスクベネフィット」 7) 費用対効果 8) DTの2期接種を置き換えるべきか、DTワクチンと選択可能な形で導入するべきか。9) 仮に、11~13歳以外の年齢層を対象とした追加接種を行う場合、DT2期接種のあり方をどう考えるか。10) 5回目の接種に使用できる、DT、DPTとIPVとの混合ワクチンの開発の必要性や、開発すべきワクチンの具体的な内容・接種時期等などについて、ご参加の皆様と一緒に考えたい。

4. 髄膜炎菌ワクチン

国立感染症研究所感染症疫学センター¹⁾

神谷 元¹⁾

髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) はグラム陰性双球菌で、莢膜多糖体により12の血清群に分類され、うち主に6血清群 (A, B, C, X, Y, W) が侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD) を引き起こす。本邦において報告数は少ないが、平均潜伏期間は4日 (最大2~10日まで) とされており、発症すると24~48時間以内に急速に進行し死に至る可能性のある重篤な疾患である (致死率20%前後)。髄膜炎菌は低頻度 (本邦の成人で0.4~0.8%) ではあるが健康人の鼻咽頭から分離され (保菌者) され、保菌者や患者から飛沫感染で伝播する。発症すると、上気道炎などの軽い症状から肺炎、関節炎、心膜炎、菌血症、敗血症、髄膜炎等を呈するものや急性劇症型として発症から短時間でショック状態・副腎出血を呈するWaterhouse-Friderichsen症候群があり、病像は幅広く程度にも差がある。髄膜炎菌は菌としては非常に弱く、抗生剤への感受性も良好なため、早期の治療・対応が感染拡大防止のポイントとなるが、初発症状は上気道感染など特徴的な病像がなく、かつ重症な転帰を来す場合、その進行は非常に速いため、特にIMDのリスクが高いとされる人にはワクチンが有効である。2019年10月現在、日本では12種類ある髄膜炎菌の血清群のうち、4つの血清群 (A/C/Y/W群) に対するワクチン (4価髄膜炎菌結合型ワクチン、商品名Menactra[®]) が2014年7月に国内製造認可を受け、2015年5月18日より販売開始されている。従って、国内でも血清群によってはIMD予防、ならびにIMD患者発生時の濃厚接触者に対してワクチンを用いて対応することが可能となった。ただし、このワクチンはすでに発症しているIMDを治療することはできず、保菌者に接種しても除菌の効果はないとされる。また、B群には効果がないため、IMD患者からの菌の血清群情報は対策上重要性が増している。米国では、同居生活や、大人数が集まる場所 (寮、イベントなど) での活動、咳、キス、飲み物の回し飲み、食器の共用等の濃厚な接触が感染伝播のリスクを高めることが知られており、例えば大学の学生寮などの集団生活の場ではIMDのリスクが高いため、10代後半から20代の感染予防を目的とした定期接種に含まれており、11~12歳に1回、さらに16歳で追加接種を受けることが推奨さ

れている。また、小児の無脾症患者は2歳以降8週間空けて2回接種が、補体欠損症の2~18カ月児は生後9カ月を経過したら8週間空けて2回接種が推奨されている。国内ではIMDの患者数は少ないものの、リスクは諸外国と同様と考えられており、ハイリスク群に属する人へのワクチン接種は検討に値する。また、国内で開催された国際的なマズギャザリングイベントの参加者にIMDが発生する事例があり、今後国内で開催される国際的なマズギャザリングにおいてIMDへの対応は十分検討する必要がある。

シンポジウム29

漢方薬シンポジウム~サイエンスから考える感染症への応用~

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学¹⁾、帝京大学大学院医学研究科感染免疫病態制御学²⁾

巽 浩一郎¹⁾ 斧 康雄²⁾

近年、さまざまな疾患や症状に対する漢方薬の薬効・薬理の解明が進み、基礎研究によるエビデンスに加えて、RCTによる臨床的エビデンスも集積されつつある。本来、漢方医学は個別化医療といえる治療方法をとるが、これは随証治療として、患者の体質・体力、闘病反応の強弱などの診断や評価に基づいて、それぞれ最も適した処方を選択し治療することが基本とされている。この随証治療が強調され過ぎる時、西洋医学的なRCTは困難になり、西洋医学的なエビデンスの創出が困難になる。漢方薬を最初から毛嫌いの先生は除き、日本の数多くの先生が漢方薬を使用しており、漢方薬には西洋薬にはない長所があると感じている。臨床の現場では、まず漢方薬を使用してみて、実際に効果のある症例があることを実感することが重要である。しかし、症例によっては効果があると喜んでいるだけでは科学にはならない。サイエンスから漢方薬の効果を考えるプロセスが重要となる。感染症である感冒に使用される漢方薬である葛根湯は、IL-1αの産生を抑制し、IL-12の産生を促進することで炎症・発熱を抑制し、生体の有する抗ウイルス作用を賦活しうることが報告されている。麻黄湯のインフルエンザ感染抑制に関しては、構成生薬の麻黄による脱殻の抑制、桂皮による膜タンパクの合成抑制の可能性が報告されている。麦門冬湯の鎮咳作用としては、1) 気道壁表層における咳誘発物質を分解不活化する酵素のNEP活性を賦活し、2) 白血球やC線維からのサブスタンスPなどの鎮咳誘発物質を抑制する作用、3) 好中球・好酸球などの炎症性細胞におけるiNOS誘導によるNO過剰産生の抑制、サブスタンスPなどの放出抑制などが知られている。基礎研究の観点では、解明されていない漢方薬の科学的エビデンスを確立するための継続的研究が必要である。本シンポジウムではその一端をご紹介します。臨床的研究の観点では、漢方薬の科学的エビデンス創出は多方面から可能である。生体防御の観点、また漢方薬の作用機転は病態により変化しうるはずなので、いろいろな切り口があると考えられる。本シンポジウムではその一端をご紹介します。

1. 感染症の炎症に対する漢方薬の影響—実臨床例を通じて—

熊本赤十字病院¹⁾

加島 雅之¹⁾

【目的】漢方の発展の歴史は、感染症診療とともにあったといっても過言ではないため、漢方薬は感染症診療の様々な局面で有効である可能性がある。特に、漢方薬の速やかな症状改善を考えた際には、炎症に対する漢方薬の影響が示唆される。その中でも、漢方の炎症に相当する概念である熱証に対する治療薬である清熱薬といわれる、黄連、黄芩、石膏、柴胡などの生薬が含まれた漢方薬の感染症診療の中での役割を考察する。

【方法】黄連、黄芩、石膏、柴胡などが含まれた漢方薬である、黄連解毒湯、小柴胡湯、柴朴湯、竹筴温胆湯、辛夷清肺湯、桔梗石膏が使用された感染症の自経例である、蜂巣炎、気管支肺炎、副鼻腔炎、インフルエンザ、肺炎後の急性呼吸窮迫症候群、血球貪食症候群などを解析し、これらの漢方薬の主に炎症に対する影響を考察する。

【結果】漢方薬は炎症のフェーズに応じて、使用される清熱薬を使用し分けている。石膏が含まれる漢方薬は発症から2〜3日経過した粘膜の炎症性浮腫をきたした際に多く使用される。黄連・黄芩が含まれる漢方薬は、膿性の分泌物や化膿性病変を形成した病態に多く使用される。柴胡が含まれる漢方薬は、マクロファージ活性過剰活性が問題になる病態での適応が示唆される。

【結論】漢方薬の適応する炎症のパターンの研究が進むことで、漢方薬の作用機序および臨床応用が広がることが考えられる。

2. 漢方、感染症と臨床のエビデンス

神戸大学大学院医学研究科¹⁾

岩田健太郎¹⁾

漢方薬にはエビデンスがない、という意見がある。エビデンスは必要ない、という意見もある。エビデンスは作れない、という意見すらある。

では、そもそも「エビデンス」とはなにか。そこから論じてみたい。

漢方薬にはエビデンスが必要だ。それがおそらくは、漢方薬が日本で生き延びていくための、必然的な選択肢であろう。そのことも論じる。

3. 漢方薬がもたらす宿主免疫への効果～基礎研究から探る～

北海道大学病院内科¹⁾、東邦大学医学部微生物感染症学講座²⁾

中久保 祥¹⁾ 今野 哲¹⁾ 館田 一博²⁾

漢方は中国の伝統医療を起源とし、日本に伝えられたものに独自の発展を遂げた薬物療法である。漢方薬は複数の生薬を組み合わせた煎じ液から作られる製剤が中心で、これまでの薬理学的研究の結果、様々な有効成分が明らかにされてきた。しかしながら漢方薬は時に数百種類に及ぶ天然成分が混合されている「超多成分製剤」であり、単一成

分の普遍性や客観性を追求する西洋医学的な研究方法では漢方薬のもたらす効果の科学的解明は限界があり、それゆえに医療における理解が得られにくい側面がある。一方で、漢方薬を一つの薬物とみなしてそのtotalな作用を検証する基礎研究が近年増えてきており、臨床に近い視点での基礎的知見が蓄積されてきている。本来は「証」に基づき個人に最適な方剤を選択するものであるが、基礎研究を通じて個を超えた漢方薬の普遍的な効果や、新たな効果を見出されつつある。感染症における漢方薬の効能としては、直接的な抗微生物作用のほか、宿主免疫を刺激し、抵抗性を高める点が注目されている。これまで研究が進んだ方剤としては、例えばインフルエンザ感染症における麻黄湯がある。In vitroで直接的な抗ウイルス効果が認められ、肺内の炎症性サイトカインの発現抑制や特異抗体の産生亢進などが報告されている。また代表的な補剤である補中益気湯は細菌、ウイルス、真菌と多岐にわたり宿主への保護的効果が報告されており、その背景はinterferon- γ 産生の上昇、Natural Killer T細胞の活性化、マクロファージの活性化など多彩である。演者らは補中益気湯が肺炎球菌保菌マウスモデルにおいて鼻腔内菌数を減らし、その機序としてマクロファージの活性化によりIL-17A中心の免疫応答が高められることを解明した。相対的に高められたIL-17A産生が、保菌後期にマクロファージのさらなる活性化をもたらし、肺炎球菌のクリアランスを高めることが推察された。当日は自験例、他剤の効能効果も取り上げながら、感染症に対する知見を紹介したい。漢方薬は長い臨床使用経験を有する薬剤であり、安全性が高い。また宿主免疫を活性化させるという観点からは、薬剤耐性菌出現の懸念もなく抗菌薬適正使用の観点からも望ましい。漢方の新たな臨床応用、感染症診療の一層の発展に寄与する可能性を秘めており、今後の研究の発展に期待したい。

4. ヒト好中球機能に及ぼす補中益気湯の効果

帝京大学医学部微生物学講座

斧 康雄

【目的】多剤耐性菌感染症は、感染免疫力が低下した患者に発症しやすく、重症化/難治化しやすいことが知られている。補中益気湯は免疫修飾作用を示す生薬製剤として癌患者の術後体力の回復や免疫力低下患者の感染予防などを目的に臨床使用されてきた。また、MRSAコロニーゼーションに対する除菌効果などの報告もいくつかある。好中球は自然免疫の第一線で働くエフェクター細胞であり、MRSAや細胞外増殖菌である多剤耐性グラム陰性桿菌に対する感染防御の中心的役割を担っている。今回、好中球の種々の機能に及ぼす本薬の影響について検討した当教室の成績を紹介するとともに、薬剤耐性菌感染症に対する免疫補助療法としての補剤の意義について文献的考察を加えて報告する。

【方法】好中球の活性酸素産生能の測定は、健康人末梢血を培養液(MEM)で10倍希釈した全血および分離好中球浮遊液に補中益気湯(TJ-41)原末を0.01〜500 μ g/mL

の濃度で添加し、ルミノール存在下に 37℃で 60 分間保温後、zymosan, PMA, MRSA, MDRA, *Calbicans*などを刺激物として 20 分間の化学発光 (CL) を測定した。また、補中益気湯 7.5g/日を使用した基礎疾患を有する高齢者 7 名から投与前と投与 2 週間後の末梢血を採血し、その全血 CL の変化を測定した。好中球遊走能の測定は、48 穴マイクロケモタキシス・チャンバー (Neuro Probe) と TAXIScan を用いて、好中球浮遊液に TJ-41 を種々の濃度で添加し、IL-8 や fMLP を遊走因子として 37℃で 90 分間反応させ遊走能を評価した。好中球細胞膜抗原の検出は、抗原に対する蛍光標識抗体で染色し FACS を用いて測定した。好中球の MAPK family の磷酸化は Western blot 法、好中球内の遺伝子発現はマルチプレックス RT-PCR 法で解析した。

【結果】上記濃度の TJ-41 を全血や好中球と 60 分接触させた後に PMA や zymosan, 薬剤耐性菌で刺激すると、好中球 CL 活性は増強傾向を示し (priming 効果)、500ng/mL の TJ-41 の濃度においては無添加の場合よりも約 1.2 倍 CL は増強した。高齢患者の末梢血においても投与 2 週間目の PMA 刺激の全血 CL 活性 (単位好中球あたり) は全例で投与前値よりも増強した。一方、患者末梢血の白血球数、総蛋白、免疫グロブリン値、補体値、CRP 値は本薬投与前後で有意な変動はみられなかった。健常人の好中球を TJ-41 の 0.001~100μg/mL の濃度で処理すると、IL-8 刺激による好中球の遊走能は低濃度では影響はみられないが、100μg/mL 以上の高濃度で軽度抑制がみられた。TJ-41 の好中球機能修飾作用のメカニズムの解析に関しては、高濃度の TJ-41 で好中球を処理することにより、好中球細胞膜上の IL-8 受容体発現の低下と CD11b の発現増強、ERK および P38 MAPK の磷酸化の増強がみられた。高濃度の TJ-41 で好中球を処理することにより、好中球内 TNFα, IL-1β, IL-6 などの炎症性サイトカイン遺伝子発現の増強と IL-8 受容体遺伝子発現の低下がみられた。

【考案】ヒト好中球の活性酸素産生能を TJ-41 が増強することを示したが、このような TJ-41 のヒト好中球機能修飾作用のメカニズムは、好中球細胞膜上のレセプター発現やシグナル伝達機構、IL-8 受容体遺伝子発現に及ぼす効果によりことが示された。補中益気湯は薬剤耐性菌やカンジダに対する好中球の殺菌能を高めることで感染防御能を増強する可能性があることが示唆されたが、今後の臨床的検証が必要である。

シンポジウム 30

尿路性器感染症 POCT “外来で求められる迅速検査”

東京女子医科大学感染症科¹⁾、亀田総合病院臨床検査部²⁾

吉田 敦¹⁾ 大塚 喜人²⁾

尿路性器感染症を外来で診断、治療する場合、迅速な検査法が求められるのは言うまでもありません。しかしながら原因微生物の決定という点においては、尿や尿道分泌物を用いたグラム染色による推定は行えるものの、それ以上

の同定・感受性検査、あるいは培養が困難なクラミジア、マイコプラズマ、ウレアプラズマ等の検出については、数日以上の日数と手間を要しているのが現状です。梅毒血清反応は院内で検査が行われている場合に、当日の診療時間内に結果を得ることができるでしょう。最終結果を待った治療に現実的な限界がある以上、従来法の工夫・改良、技術革新、新規手法の導入が長らく熱望されていました。

本シンポジウムでは近年の進歩を背景に、尿路性器感染症の診断における POCT の可能性について、造詣の深い四人の先生方にご紹介、ご解説いただきます。単なる原因微生物の検出・決定のみならず、薬剤感受性の情報も得られるシステムが理想的で、かつ薬剤耐性の増加を抑制する適切な治療への指向、および抗菌薬適正使用への努力も同時に行っていかなければなりません。そのような難しい状況での新しい道筋について、会場の皆様とも共有させていただき、活発な議論と今後の本分野の研究の促進、新たな方向性の探求につなげていきたいと考えています。

1. 尿路感染症領域の POCT と課題

岡山大学病院泌尿器科¹⁾、東京女子医科大学病院泌尿器科²⁾

和田耕一郎¹⁾²⁾ 定平 卓也¹⁾ 山本満寿美¹⁾

光畑 律子¹⁾ 石井亜矢乃¹⁾ 渡邊 豊彦¹⁾

那須 保友¹⁾

各種抗菌薬に耐性を示す細菌の増加が世界的な大問題となっている。AMR (Antimicrobial resistance) 対策が国を挙げて進められており、院内では抗菌薬適正使用支援チーム (AST) が活動を行っている。新規抗菌薬の開発が停滞している現状において、AMR 対策は今後も継続されなければならないが、頻度の高い尿路感染症においては特に重要であると考えられる。実際、厚生労働省が設定しているアクションプランでは、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、経口セファロスポリン系、カルバペネム系) は尿路感染症と関連が強く、あらゆる医療機関や介護施設で対策を実践する必要性の高い病態である。

病院やクリニックにおける尿路感染症の診療は、感染症の有無だけでなく尿路に基礎疾患がある複雑性尿路感染症か、基礎疾患のない単純性尿路感染症かを診断することが必要である。さらに尿路に基礎疾患がなくとも、重症化しやすい免疫不全状態や全身疾患を伴っているか否かを見極めることも、治療方針決定において重要となる。その際に行う検査として、尿 pH、亜硝酸塩やエラスターゼ反応による好中球の存在を判定できる尿定性検査 (試験紙法)、血膿尿や細菌の有無を判定する尿沈渣 (鏡検法)、グラム染色・鏡検法、血算・炎症性マーカーの測定、結石や腫瘍、残尿過多を判定しうる超音波検査、などはその場で施行してすぐ結果が判明する優れた検査法である。さらに、通常は診察室の傍らで実施される膀胱尿道鏡検査や尿流測定検査は、尿路感染症の基礎疾患を検索できる重要なツールであり、一連の検査群は POCT (Point of care testing) の

概念に十分マッチした検査法であると考えられる。臨床医、臨床現場のレベルに POCT の概念が十分浸透しているとはいえないが、泌尿器科の外来レベルで行われる検査の多くが、いつでも、どこでも、速やかに行うことが可能であり、迅速な結果の把握と患者への説明、治療方針の決定に大いに資することは、間違いなく概念的には共有されている。

尿路感染症の診療における POCT を踏まえた課題を挙げるなら、原因菌の同定や薬剤感受性測定はセンター化された検査室で行われ、結果の到着までに数日を要する点である。我々はすでに、尿路感染症で問題となる頻度の高いキノロン耐性大腸菌と ESBL 産生大腸菌の有無を 24 時間で判定しうる培地の臨床応用を試みており、良好な成績と診療への速やかなフィードバックを実現した。シンポジウムでは、尿路感染症診療における POCT の自験例を提示しながら課題を明らかにしていきたい。

2. 性感染症における問題点

札幌医科大学医学部泌尿器科学講座¹⁾、同 感染制御・臨床検査医学講座²⁾、札幌医科大学医学部微生物学講座³⁾

桒山 佳樹¹⁾ 高橋 聡²⁾
横田 伸一³⁾ 舩森 直哉¹⁾

性感染症は世界的な問題となっている。尿路・性器感染症としては、特に尿道炎が重要であり、主な原因菌は *Chlamydia trachomatis* と淋菌である。WHO の報告によると、*C. trachomatis* 感染症は年間 1 億 3000 万人、淋菌感染症は年間 7800 万人が罹患している。日本においても同様に大きな問題となっており、*C. trachomatis* 感染症や淋菌感染症の報告数は 2002 年頃をピークに一時減少傾向を認めたが 2010 年頃より横ばいである。近年、梅毒の新規患者数の増加が問題となっているが、*C. trachomatis* 感染症や淋菌感染症の患者数は未だそれを大きく上回っている。

患者数が横ばいとなっている原因としては性感染症予防対策が普及していないことや低い再診率が考えられる。再診率は、症状が改善した場合に特に低くなる。実臨床において、現在普及している核酸増幅検査の結果は再診時に判明する施設が大半である。淋菌性尿道炎の 20 から 30% に *C. trachomatis* の共感染を認める。クラミジア性尿道炎は症状が軽微であることが多いため、共感染で淋菌性尿道炎と診断され、淋菌に対する治療後に症状改善すると、未受診となりやすい。共感染していた *C. trachomatis* が未治療のままとなることは、感染拡大の大きな原因となる。一方で、常に共感染を意識した抗菌薬投与は薬剤耐性化の観点から、適正な使用とはいえない。また、感染拡大やピンポン感染を防ぐ目的に、パートナーへの告知を指導すべきである。

近年、淋菌の薬剤耐性化が世界的に問題となっている。日本においても以前は治療に使用されたキノロン系抗菌薬、cefixime などの一部のセフェム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬である azithromycin の耐性化が進み、ガイド

ラインでは推奨されなくなった。特にセフェム系抗菌薬の耐性化の機序として penicillin binding protein 2 (PBP2) 蛋白の mosaic 変異が重要であり、他の β -ラクタム系抗菌薬であるペネム系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬の耐性にも関与している。

尿道炎の原因菌として *C. trachomatis* や淋菌以外にも *Mycoplasma genitalium*、トリコモナスがあり、*Ureaplasma urealyticum* や herpes simplex virus, adenovirus も原因微生物である可能性がある。しかし、*M. genitalium* や *U. urealyticum* の核酸増幅検査は、現時点では保険適用外であり、臨床症状や検尿所見より推測する必要がある。さらには近年、*M. genitalium* の薬剤耐性化が進んでいる。このことにより、治療困難時に薬剤耐性菌が原因であるのか、新たな感染であるのかの判断が困難となる場合がある。

以上の問題点から、外来に求められる迅速診断を考えると、1) 原因菌の迅速診断、2) 薬剤感受性の迅速診断が期待される。1) に関しては、迅速に原因菌の鑑別診断ができれば、より適切な抗菌薬処方が可能となる。適切な抗菌薬処方によって再診率が低い現状においても、治療成績の向上をもたらすことが期待できる。また、*M. genitalium* が迅速診断に加われば、さらに適切な抗菌薬選択が可能になるであろう。2) の薬剤感受性検査に関しては、前述の理由で現在のガイドラインでは ceftriaxone と尿道炎に限定した spectinomycin の 2 剤しか推奨されていない。以前使用されていた cefixime の耐性率は 20~35% であり、PBP2 蛋白の mosaic 変異が主に関与している。この PBP2 の特有な mosaic 変異の有無を迅速に診断できれば、変異のない淋菌の感染に対して cefixime を治療薬として選択することが可能となり、有効な抗菌薬の温存につながることを期待される。

以上のように世界的、全国的に問題となっている性感染症において point-of-care testing を可能にする迅速検査の普及は、性感染症治療の breakthrough となる可能性があり、非常に重要であると考えられる。

3. 尿路性器感染症 POCT “外来で求められる迅速検査”

筑波メディカルセンター病院感染症内科・臨床検査医学科¹⁾

鈴木 広道¹⁾

近年、感染症領域の迅速検査が急速に進歩している。酵素、機器の改良により、超高速核酸増幅検査が可能となり、イムノクロマト法を主体とした抗原検査と血液検査による感染症検査から、全自動核酸増幅検査 (Point-of-Care Molecular Diagnostics) へと診断法の変化の流れが世界的に認められている。一方で、抗原検査は依然として迅速検査の主流であり、インフルエンザ検査に代表されるデジタルイムノアッセイの普及、*Helicobacter pylori* 検査、*Campylobacter* spp. 検査など新たな役割が創出されている。

近年、尿路性器感染症における診断では、従来の *Chlamydia trachomatis*、*Neisseria gonorrhoeae*、梅毒などに加え、*Mycoplasma genitalium* などの病原体が問題となっ

ている。また、特定の病原体において、薬剤耐性が顕著に認められるようになってきており、病原体の検出のみならず薬剤耐性情報が診療に必要なようになってきている。

外来での迅速診断は原則として、患者さんが来院して帰宅するまでに結果が判明していることが必須条件である。欧米諸国と比較し我が国では、医療機関、検査へのアクセスは悪くないものの、*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* などの迅速核酸増幅検査の普及が大きく遅れている。

本シンポジウムでは、尿路性器感染症病原体検査について、POCT 検査として求められている検査、POCT 検査としての役割を果たすために必要な条件、海外における事例や研究の進歩を中心に紹介する。

シンポジウム 31

あなたの日常診療を科学にしよう Accepted Paper Session—臨床研究の着想から論文アクセプトまで成功体験を共有する—

東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学分野¹⁾、国立感染症研究所真菌部²⁾

川上 和義¹⁾ 宮崎 義継²⁾

感染症診療の発展のためには、臨床的事象に立脚した研究の活性化も望まれている。本シンポジウムでは、これから感染症研究を始める、あるいは始めたばかりの若手臨床家を対象に、臨床研究の着想から実施、論文作成、ジャーナルへの投稿・掲載に至るプロセスについて分かりやすく解説する。併せて、英文論文の執筆・アクセプトの“コツ”などについても言及し、実際の成功体験を若手臨床家の皆さんと共有する。

今回は、既に臨床研究を活発に実施している学会員から応募いただいた5名の演者の先生に、臨床研究の着想・実施から論文アクセプトの体験など、若手へのアドバイスやエールを込めた内容でご講演いただく。本シンポジウムにより、多くの若手臨床家の皆さんに少しでも臨床研究の面白さを体感していただけることを期待している。

1. それは1本の症例報告から始まった

国家公務員共済組合連合会虎の門病院臨床感染症科¹⁾

木村 宗芳¹⁾

「元気に退院しましょうね。」そんな声をかけていた担当の造血幹細胞移植患者さんが、原因不明の肺炎で亡くなりました。生前のご本人とご遺族の「今後、移植を受ける方の役に立ちたい」という強い意思で病理解剖が行われた。解剖の結果、肺炎はムーコルが原因であることがわかった。「この症例の経験を生かしたい。」その思いから私は症例報告に初めて挑戦した。しかし、アクセプトには2年もの年月を要した (Kimura M, et al. Med Mycol 2012; 50: 412-6.)。投稿開始時には「胸部CTで逆ハロサインを呈したムーコル症」という点を中心に議論を展開した論文であったが、アクセプト時には「胸部CTで逆ハロサインを呈したムーコル症の肺病理像から逆ハロサインが形成されるメカニズムを考察する」内容に変わっていた。この経験から

学んだことは、「論文には何よりも新規性が大切であること。珍しいというだけでは評価されないということ。」「菌種の同定と薬剤感受性試験は世界標準法でなされていなければならないこと」であった。特に後者は当院のような市中病院の力だけでは如何ともし難いことである。我々はこの症例報告作成の過程で国立感染症研究所真菌部の協力を得ることができ、外部の研究機関と連携することの大切さを実感した。その後、真菌症に興味を持った私は、感染症医として当院の血液内科、国立感染症研究所真菌部と共同研究を行うこととなった。テーマとして、血液疾患患者で時々経験する抗真菌薬予防投与下に生じる真菌症 (breakthrough 真菌症) を設定した。まず、発症のリスク因子を抽出する目的で、同種造血幹細胞移植患者のコホートを用いた研究を行い論文化した (Kimura M, et al. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61: e01791-16.)。この論文は breakthrough 真菌症の position paper にも引用されている。その後、一連の流れで breakthrough 真菌症の治療戦略に言及した論文も作成している (Kimura M, et al. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62: e02183-17.)。

また、血液内科の医師が第一著者となった真菌症の論文 (Ota H, et al. Mycopathologia 2017; 182: 847-53., Mitsuaki T, et al. J Infect Chemother 2019; 25: 289-92.)、国立感染症研究所真菌部の医師が第一著者となった真菌症の論文 (Abe M, et al. Front Microbiol 2018; 9: 2477.) においても、その作成に関わらせていただいた。強力なチームを作って研究を行うこともそれぞれの臨床研究の価値を高めることにつながる。

今回は、真菌症の研究を通して学んだ臨床研究の意義、醍醐味を市中病院の勤務医の立場から論じたい。

2. 単施設、後向きコホート研究の実際—論文文化のポイント共有する—

国立研究開発法人国立国際医療研究センター国際感染症センター¹⁾

石金 正裕¹⁾ 大曲 貴夫¹⁾

臨床の疑問を解決する1つの手段として臨床研究がある。臨床研究は複数の研究デザインがあるが、臨床医で論文を書いたことがない医師は、まずケースレポートを書き、次にケースシリーズや、単施設での後ろ向きコホート研究を実施するのが良いと考える。

多忙な臨床医が臨床研究を実施する意義は何になるだろうか。臨床研究の論文を報告することにより自分たちが経験したエビデンスが臨床に反映され、他者に参照される。つまり、論文にしなければ自施設の経験でとどまってしまう可能性のあるエビデンスが、海外を含めた他施設における診療に有用になる可能性がある。これは医学に貢献する一つの手段である。さらに、論文を書くことは自身の臨床能力の向上にもつながる。論文を自分で書く経験することで他者が書いた論文の読み方が深まる。また、論文を書いている分野において、かなり詳しい知識を得ることができる。

臨床研究を計画し論文化するまでの道のりはマラソンのように果てしなく長い。そのため臨床研究の論文を報告することの重要性を理解しつつも、なかなか実施にうつせていないかもしれない。さらに、臨床研究には複雑な生物統計学の知識や研究費が必要と考え、臨床研究の一步を踏み出せていないかもしれない。しかし、実際には生物統計学の知識は基本的なもので十分で、英文校正費やジャーナルによっては投稿料もいくらかは必要になるが、単施設での後ろ向きコホート研究であれば研究実施そのものに費用はかからないことが多い。

筆者は、これまで複数の症例報告、コホート研究、症例対照研究を論文化してきたが、自身でカルテレビューを行い、単施設のカンジダ菌血症の12年間の後ろ向きコホートデータベースを作成して、2つの臨床研究の論文を報告した。1つめは、カンジダ菌血症の疫学として、末梢静脈ライン感染が12.3% (37/301例)をしめ、感染症コンサルテーションが同定にオッズ比2.4倍 (95%信頼区間1.1-5.1)で関連していたことを示した (Ishikane M, et al. PLoS One. 2016; 31: 11 (10): e0165346)。2つめは、カンジダ菌血症に対して、感染症コンサルテーションが30日以内の致命率を46%低下 (調整ハザード比0.54, 95%信頼区間0.3-0.9)することを示した (Ishikane M, et al. PLoS One. 2019 Apr 25; 14 (4): e0215996)。これらは日常診療で、末梢静脈ラインを感染源とするカンジダ菌血症を複数例診断する経験からカンジダ菌血症の疫学に興味を持ち、さらに感染症コンサルテーションにおける致命率の影響について臨床疑問をもった点が臨床研究のスタート地点であった。これまでの経験を元に、臨床研究を立案し論文化するまでのステップ、実際の書き方、論文化する工夫等を共有したい。

最後に、筆者は臨床の疑問を解決するために必要な臨床研究を行うことは臨床医でなければ実施できないので臨床医の使命であると考えている。本ワークショップが1人でも多くの臨床医が臨床研究を実施する機会となり、さらにそれが医学の発展につながればと考える。

3. 臨床から論文へ、そして「ガイドラインに残る仕事」へ：Plan-Do-Check-Act (PDCA) 好循環を

下関市立市民病院呼吸器外科・感染管理委員会¹⁾、
下関市立市民病院医局²⁾、下関市立市民病院外科・
感染管理委員会³⁾

吉田 順一¹⁾ 長瀬 智信²⁾ 大谷 和広³⁾

【目的】「地図に残る仕事」(大成建設)という広報がある。日本の若手による「ガイドラインに残る仕事」のため、臨床現場から発した拙著がガイドライン等で引用されるまでのPDCA循環から、提言する。なお一部は、日化療会誌2018; 66 (Suppl-A): 351および感染症誌2018; 93: 351にて発表した。

【材料と方法】対象は拙著とし、方法はGoogle Scholar (<https://scholar.google.com/citations?user=rB08SegAAAAJ>)等から論文毎のサイクルを検討した。

【結果】1【J Clin Epidemiol 1996; 49: 1447】1990~93年のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) アウトブレイクについてMedline 収載誌に投稿し、SAS (SAS Institute) によるクラスター解析は注目されたが、MRSA 腸炎は否定され、感染管理職の不在を問われた。

2【J Gastroenterol 1995; 30: 718】前作からMRSAを制御するため、回診順序について世界標準を目指し「前向き」試験を1992~94年行った。論文は、総説でBMJ (2004; 329)、英保健省 (2003)、JAMIA (2006; 267)に引用された。

3【J Infect Chemother 2008; 14: 399】中心静脈カテーテル関連血流感染も留置期間がリスク因子かと考え、SPSS (現IBM)を用いて多変量解析をPubMed 収載誌に論文化し、指針でアジア感染管理学会 (APSIC guide for prevention of Central Line Associated Bloodstream Infections)、米外科学会/外科の質改善計画 (ACS NSQIP BEST PRACTICES GUIDELINE)と腫瘍看護学会 (Oncology Nursing Society)に引用された。

4【J Infect Chemother 2011; 17: 825】抗菌薬の多様性が低いと手術部位感染が多いと着想して10年データを多変量解析し、前作の被引用から同誌に投稿した。採用後、ACS/外科感染症学会の指針 (American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines)に引用された。

5【Am J Infect Control 2011; 39: e39】完全埋没型アクセスポートの血流感染が増加する使用日数について、C反応性蛋白 (CRP)を避け、Sepsis-1の指標にて受信者動作特性の解析を行った。採用後、米放射線学会の指針 (ACR Appropriateness Criteria)、米国健康福祉省 (WebM&M Don't Use That Port: Insert a PICC)に引用された。

6【NEJM 2017; 376: 305】*C. difficile* 感染症の抗体薬の世界治験で日本代表の共著を拝命し、指針で英保健省・英消化器病学会・米感染症学会/米医療疫学学会・米臨床腫瘍学会等に引用されている。なお本誌は統計で多重比較を戒めている。

【考察と結語】Plan: 臨床の着想が指針や文献で記載がなければ、逆にそれは論文化するチャンスである。例として英語圏で低評価だったCRPも、新著 (NEJM 2019; 111)で標題ともなった。なおMRSA 腸炎は、日本発の論文が待たれる。

Do: 標本数を多くとり、倫理委員会を通し、定評ある統計ソフトウェアを用い、投稿する。査読に対し全項目の質問に答え、採用を得る。

Check: PubMed 収載誌で指針の引用元を重視する。

Act: 「ガイドラインに残る」ため、次著の構想を練る。

以上から、日本発のEvidenceを目指し、臨床現場から科学的に分析して、PDCAの好循環をさせよう。

Source:

1. Outbreak of multi-drug resistant *Staphylococcus aureus*: a cluster analysis.

2. The order of ward rounds influences nosocomial infection. A 2-year study in gastroenterologic surgery patients.

3. Risk factors of the central venous catheter-related bloodstream infection. A 1,073-patient study.

4. Does antimicrobial homogeneity index influence surgical site infection? A 10-year study in the lung, the breast, and the general surgery.

5. Association between risk of bloodstream infection and duration of use of totally implantable access ports and central lines : A 24-month study.

6. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection.

4. クリニカルクエストから臨床研究・論文化へ

愛知医科大学病院感染症科¹⁾, 同 感染制御部²⁾

浅井 信博¹⁾²⁾ 塩田 有史²⁾ 小泉 祐介¹⁾²⁾

山岸 由佳¹⁾²⁾ 三嶋 廣繁¹⁾²⁾

臨床医にとって症例報告や自験例のまとめなど臨床研究は非常に大切である。特別に目を引かないごくありふれた疾患の臨床研究でも研究デザインや対象患者が異なれば全く異なる研究になる。ゆえにその結論が変わっても何らおかしくはない。後方視的な研究のエビデンスレベルが前向き試験やシステマティックレビューよりも劣ることは事実であるが後方視的な研究でしか分からないことも多々あり、それを理解している臨床医はこの本質に気付いている。前向き試験など臨床試験はあくまで限られた患者層での検討であり、実臨床での患者層とは大きな隔りがある。昨年度の感染症学会総会で報告したが、感染症やがん診療で臨床試験に組み入れられる患者の割合はリアルワールド群のせいぜい10~20%程度である。極端なことを言えば、後方視的な検討こそが本邦で最も多い市中病院での実臨床の実態を表しており、臨床医にとっては臨床試験のデータよりも重要といえる。どのように臨床研究を行うかは非常にシンプルである。日常のクリニカルクエストと向き合えば研究材料は山ほどある。今まで自分が当たり前と思っていたことが実は根拠がないことは医学では珍しくはない。例を挙げると、ニューモチスチス肺炎(PJP)はHIV感染例と非感染例で病態は大きく異なる。非HIV-PJPはHIV感染PJPよりも進行は急激で予後は不良である。肺炎診療に大きく貢献している肺炎診療ガイドラインに準じてPJPを診療すると却って予後が悪くなってしまう(Multidiscip Respir Med 2012; 7: 2)。エビデンスがあると思われるPJPの治療はすべてHIV症例であり、このことは多くの呼吸器および感染症専門医も誤解している。これらを欧州呼吸器学会で報告すると投稿のinvitation letterが届いた。また診断が問題となる非HIV-PJPでLAMP法の有効性について言及した報告も行った(J Infect Chemother 2012; 18: 965-9)。これらが認められ、PJPに関する国際誌のreviewを書く機会も頂いた。2017年に日本呼吸器学会は新しい肺炎診療ガイドラインを発表した。こ

のガイドラインでは診療フローチャートにqSOFA, SOFAスコアが組み込まれている点がこれまでとは大きな相違点である。一方で、これら指標を肺炎診療に用いることの妥当性は十分な検証がされていなかった。自験例を検討すると市中発症肺炎の予後予測においてqSOFA, SOFAスコアはA-DROP, CURB-65やPSIなど従来の肺炎診療ガイドラインより有効であることが示された(Asai, et al. Int J Infect Dis 2019; 84: 89-96)。このように日常診療とシンブルに向き合うだけで研究は行うことができる。論文作成も英語の方がはるかに日本語より簡単でハゲタカジャーナルでなくても受け皿は世界中にある。日本語だけでは受け皿が極端に少ない。演者の原著論文の作成の動機はあまり胸を張れないが国際学会へ出張する動機から始まったものである。本企画ではあまり深くは考えていないが論文を書けてきた演者の成功体験をお伝えしたい。

5. 基礎研究・臨床研究の融合による、臨床の疑問に立脚した研究推進

国立感染症研究所真菌部¹⁾

阿部 雅広¹⁾

私が臨床医時代に、初めて臨床研究として論文執筆に当たったのは医師4年目のことであった。その当時勤務していた虎の門病院臨床感染症科内での臨床上の疑問点であった。“抗真菌薬投与中のカンジダ血症(breakthrough candidemia)では血清β-D-glucan(BDG)が低いような印象があるが、これは本当だろうか?”という事項を後方視的に調査することから臨床研究を開始した。その後、まだ不慣れであったデータシートの作成と統計解析に悪戦苦闘しながらデータをまとめ上げ、最終的にMedical mycology誌に掲載された(Med Mycol 2014; 52: 835-40)。この一連の経験を通じて、真菌感染症、特にカンジダ属による感染症は、私の中で重要な研究テーマの一つとして位置付けられるようになった。その後、臨床経験を重ねる中で、カンジダ血症の重大な合併症である、カンジダ眼内炎の合併頻度には菌種ごとに大きく差があり、特に*Candida parapsilosis*の眼内炎頻度が非常に低い印象を持つようになった。複数の文献を調べる限りでは、疫学的に*C. albicans*血流感染症には高頻度に眼内炎が合併すると報告されているものの、カンジダ眼内炎の発症機序や関与する因子等に関する研究は寡少であるということに気付いた。この炎症の機序や炎症に関与する因子の解明は、基礎医学的な観点から重要であると同時に、臨床的事実(疫学研究)を支持するデータとなりうる。感じるようになり、この領域の研究を進めるため、国立感染症研究所真菌部にてカンジダ眼内炎について、マウスモデルを構築した上での基礎研究を開始した。本研究結果は最終的に、*C. albicans*血流感染症後には眼球内で強い炎症性メディエーター誘導が生じ、結果として炎症細胞の集積が生じる一方で、non-*albicans Candida*、特に*C. parapsilosis*血流感染後には眼球内の真菌量に関係なく、眼球内での炎症が生じにくい、とする研究結果を得ることができ、臨床データと合わせて、基礎・

臨床の両面からカンジダ眼内炎を解析した研究として発表に至った (Front Microbiol 2018 ; 9 : 2477)。また、本研究を通じて構築した眼内炎マウスモデルを用い、新規抗真菌薬の研究も並行して実施することができ、この新規抗真菌薬に関する知見も最終的に論文として報告に至った (J Antimicrob Chemother 2019 ; 74 : 1327-32)。これまでのカンジダ属に関する一連の研究を通じて、一つの研究対象に取り組み続けることの重要性を強く感じている。また、基礎医学の知見を合わせることにより、より強く臨床研究データを支持できること、基礎医学の研究を進めることにより臨床研究・臨床現場に繋がりうる結果を得ることができ、この2点も実感している。臨床上の疑問を解決し、より高いレベルへと昇華させる過程において、基礎医学・臨床医学の融合は一つの重要な手段になると考える。本シンポジウムでは、この両領域の融合において私自身が重要と考える点、また、研究を進めて論文にしていこう過程で私自身が重要と思う点についても、論ずる場にしたいと思う。

シンポジウム 32

感染症のコントラバシーと求められるエビデンス

医療法人鉄蕉会 亀田総合病院集中治療科¹⁾、東京慈恵会医科大学感染制御科²⁾

林 淑朗¹⁾ 堀野 哲也²⁾

抗菌薬適正使用の重要性については論を待たないが、適正使用を実施するための情報収集においては様々な情報があふれており、エビデンスレベルの高いものから低いものまで十把一絡げで論じられていることも少なくない。また、実臨床ではガイドラインを参考に抗菌薬選択、投与方法、投与期間が設定されることが多いが、ガイドラインに記載されている治療方法すべてが大規模なランダム化比較試験で証明されたエビデンスに基づいているわけではなく、新たな検証が必要な分野も少なくない。

このシンポジウムでは、臨床現場で様々な意見のある「長期治療が必要な感染症、内服への変更は可能か?」、「ESBLs はセファマイシンで治療可能か?」、「MRSA に RFP などの併用は必要か?」、「外来の第3経口セフェムは不要か?」という4つのテーマを取り上げ、どのような研究が検討され、その結果がどのように報告されているのか、そしてその報告をどのように実臨床に利用することができるのか、ということを含め、4人の先生方に最新の知見と先生方の経験も合わせてご講演いただく。

本シンポジウムは、参加された先生方に新たな治療選択、新たな研究テーマを提案する非常に有意義なシンポジウムになると確信している。

1. 長期治療が必要な感染症、内服への変更は可能か?

埼玉医科大学総合医療センター¹⁾

金澤 晶雄¹⁾ 岡 秀昭¹⁾

合併症のない肺炎や尿路感染症では1週間程度の抗菌薬治療期間でたいていは充分であり、内服への変更もよく行われている。一方で、感染性心内膜炎、骨髄炎、ソースコントロールが充分ではない膿瘍、人工物に関連する感染症

についてはより長期間の治療が必要とされている。抗菌薬治療は必要充分期間行われるべきであるが、過剰な投与期間は副作用、耐性菌、医療コスト、在院日数の増加、患者のQOLやADLの低下につながってしまう。治療期間に関してはその根拠に乏しいものも多く、昨今の医療事情を考慮すれば、可能な限り抗菌薬投与期間を短縮したり、経口抗菌薬への切り替えを促したいところである。感染性心内膜炎、化膿性関節炎、骨髄炎、発熱性好中球減少症、グラム陰性桿菌菌血症などで最近、治療期間を検証したり、経口抗菌薬への切り替えを試みた臨床試験の報告が続いており、今後もこのような臨床試験の試みが続いていくであろう。本セッションでは現時点の長期治療が必要な感染症の標準的な治療期間を簡単に紹介したのち、これらに対する代表的な治療期間や経口抗菌薬への切り替えを検証した臨床試験をもとに、臨床現場への適応とその限界を考察したい。

2. ESBLs はセファマイシンで治療可能か?

琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科¹⁾

西山 直哉¹⁾

1980年代に基質拡張型β-ラクタマーゼ (Extended-spectrum β-lactamase ; ESBL) が発見されて以降、ESBL産生菌は世界的な広がりを見せ、現在では院内感染・市中感染例のいずれでも問題となる薬剤耐性菌の一つとなった。ESBL産生菌による菌血症で適切な抗菌薬使用の遅れは、非ESBL産生菌例と比較して高い死亡率となることが知られており、ESBL産生菌治療に第一選択であるカルバペネム系薬が多く用いられることにつながっている。しかしながら、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌等などの多剤耐性菌の誘導リスクからカルバペネム系薬に偏重した抗菌薬選択は望ましくないため、代替薬によるESBL産生菌感染症治療が検討されている。In vitro でESBL産生菌に対しても良好な薬剤感受性を示す薬剤として、β-ラクタム/β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤、セファマイシン系薬、アミノグリコシド系薬、ニューキノロン系薬などがあり代替薬の候補となっている。セフメタゾール (CMZ)、フロモキシセフ (FMOX) などのセファマイシン系薬は、セファロスポリン系薬と異なった基本骨格を持つことからESBLに対して極めて安定性が高く、また inoculum effect が見られない特徴がある。セファマイシン系薬によるESBL産生菌の代替治療は、その有効性を示した臨床研究結果が本邦より複数報告されており、実際に臨床で使用されることも多い。ESBL産生菌感染症治療におけるセファマイシン系薬とカルバペネム系薬の有効性を比較した臨床研究は、血流感染症例や腎盂腎炎例などを対象にした観察研究が複数あり、その多くで死亡率や臨床の有効性に関してセファマイシン系薬がカルバペネム系薬に劣らないとする結果が報告されている。組入れ症例数が少ないことや、カルバペネム系薬使用群に重症例が偏ることなど limitation があるが、セファマイシン系薬がカルバペネム系薬の代替と

なる可能性を示すものである。セファマイシン系薬による代替治療の懸念としては、AmpC セファロスポリナーゼ産生やボーリンの欠損等による耐性株が存在していることである。琉球大学医学部附属病院において、2013～2018年での大腸菌分離株で3.4～7.8%、ESBL産生株のみで3.0～5.2%がCMZ耐性（CMZ MIC $\geq$ 32 μ g/mL）であった。耐性菌の存在を考慮すると、不適切な抗菌薬選択が予後に大きく影響する重症例では、セファマイシン系薬での初期治療は治療失敗のリスクを大きくするためカルバペネム系薬での治療が望ましい。現時点でESBL産生菌感染症において、カルバペネム系薬の代替治療としてセファマイシン系薬を選択する場合には、軽症～中等症の初期治療や病態が安定した状態でのde-escalation後に選択されるものであり、使用する場合にも抗菌薬感受性を確認することが重要となる。

3. MRSAにRFPなどの併用は必要か？

東京慈恵会医科大学感染制御科¹⁾

堀野 哲也

4. 外来の第3経口セフェムは不要か？

中浜医院¹⁾

中浜 力¹⁾

消化管からの吸収率（bioavailability）が他の経口抗菌薬に比べて低いことなどから、「経口打第3世代セフェム薬は臨床効果がない」という主張があるが、令和の時代になっても本薬の臨床的有用性は明確に存在している。その有用性を裏付ける要因には、

- 1 第3世代経口セフェム薬は、現在も、各領域に第1.第2選択薬として有効な感染症は多くある。
- 2 有効性は、bioavailabilityだけでは評価できず、多くの薬理学的要因がある。
- 3 主たる起炎菌では、耐性率はこの10年間に大きく増加していない。
- 4 国内学会や海外でも有用性を認めて、新規ガイドラインに推奨している。
- 5 重い副作用は少なく、また他剤と同様に対応ができる。
- 6 抗菌薬の多様性は、耐性菌抑制の観点からも維持されるべきである。
- 7 新規抗菌薬の開発が減衰の中、抗菌薬を上手に使う知恵が求められる。
- 8 採用薬からの除外は、臨床医の判断は尊重されず、処方権侵害の可能性がある。
- 9 無駄な処方削減には、かぜ症候群等での適正使用の推進が最優先である。

が挙げられる。今回の発表では、本薬のさらなる知見について述べる予定である。

シンポジウム 33

第29回症例から学ぶ感染症セミナー

東京医科大学微生物学分野¹⁾、鳥取大学医学部附

属病院感染制御部²⁾

中村 茂樹¹⁾ 千酌 浩樹²⁾

感染症は、各種疾病のなかでも際だった特徴を持つ。まずそれは、ヒトが地球上に存在する限り決して無くならない普遍的な疾患であり、だれでもどこでも出会う疾患である。また感染症は全身の臓器に起こりうる。従って感染症を診療する上では全臓器に対する診察と考察が必要となる。この普遍性と臓器横断的な間口の広さが感染症の第1の特徴である。加えて感染症では、いったん診断・治療となると、その先には底知れぬ深淵が待ち受けている。それは微生物に関する深い知識が必要な点である。微生物は我々が存在するより遙か以前から地球上に存在しているもので、現在でも我々はその謎を解き明かしているとはいいがたい。科学技術が進歩し、我々の知識が深まるに従い新たな診断手段が生まれ、新たな治療手段が生まれている。それでも我々が微生物に関して知っていることはほんの一握りのことではないだろうか。この奥の深さが感染症の第2の特徴である。即ち、感染症の面白さは、我々が日常接している症例そのものに対する間口の広い診断学であり、感染症の深さは、その症例からつながる未知の事例への深い学問的考察である。日本感染症学会は、この感染症の間口の広さと、学問的な奥深さをご参加の先生方に存分に体験していただきたいとの思いから、本セミナー「症例から学ぶ感染症セミナー」を各学術講演会において開催してきた。今回もご参加の先生方が「おもしろかった、参加してよかった」と感じていただけるよう、司会者、演者、解説者ともに全力を尽くすつもりである。どうか、感染症の魅力を存分に感じていただければと考えている。

1. 症例 1

東京医科大学病院感染制御部¹⁾

中村 造¹⁾

主訴：発熱、右顔面の腫脹経過：4日前の夜間より発熱を自覚した。3日前には39度台の発熱となった。2日前より顔面の腫れを自覚し、近医を受診し、LVFXを処方され帰宅した。しかし、顔面の腫れが悪化傾向だったため、当院を受診した。既往に糖尿病（血糖降下薬）、高血圧（ARB）がある。身体所見：意識清明、BT 39.6、BP 93/64 mmHg、HR 130/min、RR 22/min、SpO₂ 94%（RA）。右顔面の腫脹・発赤あり、右眼球結膜充血あり、眼瞼腫脹のため開眼困難、右眼球運動障害あり。胸部は呼吸音清、心雑音聴取せず、心音整。当日は追加で必要な病歴・身体所見、検査や治療方法についてディスカッションする。

2. 症例 2

鳥取大学医学部附属病院感染症内科¹⁾

岡田 健作¹⁾

【主訴】喘鳴【現病歴】受診4日前、インフルエンザA型と診断されA病院入院。同日より喘鳴が出現し徐々に呼吸状態が悪化した。気管支喘息を疑い治療を行われたが改善無く、当院受診当日には更に呼吸状態悪化を認め、肺塞栓症を疑われ当院紹介となった。【既往歴】前立腺癌、大

腸癌, B型肝炎, 高血圧症(降圧薬治療中)【身体所見】体温 37.1℃, 心拍数 88/min, 呼吸数 26/min, 血圧 146/80 mmHg, SpO₂ 100% (O₂ 10L). 外頸静脈に怒張あり, 両側肺野より wheeze を聴取するが明らかな心雑音なし. シンポジウム当日は追加の病歴, 身体所見, 検査所見, 診断および治療に関しディスカッションする.

シンポジウム 34

感染制御活動におけるリーダーシップと今後の展望

名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染統御学分野¹⁾, 山口大学大学院医学系研究科臨床薬理学講座²⁾

八木 哲也¹⁾ 北原 隆志²⁾

薬剤耐性 (AMR) 対策を推進していく上では, 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会から出されたガイダンスでも示されているように, (1)「耐性菌を保菌・感染した患者から, 保菌していない患者へ拡げない対策」と, (2)「患者への抗菌薬の使用を適切に管理する対策」の2つが必要である. そのために (1) の対策においては感染制御チーム (ICT) が中心となり, (2) の対策においては抗菌薬適正使用支援チーム (AST) が中心となって取り組んでいる. これまで ICT 活動においては, 感染制御に精通した医師や看護師がリーダーシップを発揮し活動してきた. 一方, AST においては抗菌薬という薬剤の適正使用という観点から, 感染症を専門とする薬剤師がリーダーシップを発揮するケースも見られるようになってきている. 本シンポジウムでは薬剤師にスポットを当てつつ, ICT, AST それぞれにおけるリーダーシップについて議論してみたい. また災害時は通常診療時とは状況が大きく異なってくることから, そのような非常時におけるチーム体制および薬剤師の果たすべき役割についても議論したい.

1. 病院感染対策において薬剤師が発揮すべきリーダーシップ

長崎大学病院薬剤部¹⁾

中川 博雄¹⁾

病院感染対策において薬剤師には, 薬の専門家として消毒薬や抗菌薬の適正使用に対する中核的な役割を担うことが求められる. 例えば, 病院全体に関するマネジメントとして, 定期的に抗菌薬の使用量および消毒薬の払い出し量をモニタリングしていく業務や, 抗菌薬および消毒薬適正使用マニュアルの整備などがある. また, 感染症が疑われる患者に対しては, 各種抗菌薬の体内動態と薬剤特性を考えた投与法 (PK/PD 理論) に基づく処方提案や TDM (Therapeutic drug monitoring) による治療支援など, 薬剤師が病院感染対策に寄与する部分は非常に多い. 効果的な病院感染対策を推進するには, 医師, 看護師, 臨床検査技師など, 他職種とのチーム医療における緊密な連携が必須である. 病院感染対策チーム (以下, ICT) では, 病院感染対策に関する専門的な知識が薬剤師にも必要になってくる. そのため, 日本病院薬剤師会では感染制御専門薬剤

師 (Board Certified Infection Control Pharmacy Specialist: ICPS) や感染制御認定薬剤師 (Board Certified Pharmacist in Infection Control: PIC) の資格制度を認定している. 病院感染対策に特化した薬剤師が ICT に参画し, 経験や知識を臨床にフィードバックすることができれば, 病院感染対策領域において薬剤師がリーダーシップを発揮することも可能である. また, 2012 年の診療報酬改定において, 地域支援ネットワークの考え方が取り入れられたことで, ICT の薬剤師が外部の医療機関との連携や相互の感染防止対策の評価など, 地域連携にも積極的に関与するようになった. さらに 2018 年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, ICT とは別に抗菌薬適正使用支援チーム (以下, AST) が編成されたことで, 感染制御部門内での ICT と AST の連携が必要になっている. 一方で医療現場においては, ICT での院内環境ラウンドの際に, 消毒薬が慣習的に使用される不適切な事例や, 微生物汚染の危険性が考慮されずに医薬品が管理されている事例が未だに散見され, 薬剤師が十分に関与できていない実状も予想される. そこで本シンポジウムでは, 長崎大学病院において感染制御専門薬剤師がこれまで実践してきた消毒薬の適正使用への取り組みや医薬品の衛生管理体制の構築, 他施設の薬剤師との連携強化への取り組みについて紹介するとともに, 今後病院感染対策において求められる薬剤師としてのリーダーシップのあり方と今後の展望について議論していきたい.

2. 抗菌薬サーベイランス

佐賀大学医学部附属病院感染制御部¹⁾, 国公立大学附属病院感染対策協議会²⁾

浦上 宗治¹⁾²⁾ 加賀谷英彰²⁾ 山崎 伸吾²⁾

沖畠 里恵²⁾ 丹羽 隆²⁾ 富田 隆志²⁾

高山 和郎²⁾ 徳江 豊²⁾ 村上 啓雄²⁾

岡 祐介¹⁾ 眞田 彩華¹⁾ 濱田 洋平¹⁾

青木 洋介¹⁾

耐性菌の増加は抗菌薬使用量のみならず感染対策, 手指衛生, 環境整備, 流行株の薬剤感受性などに影響を受けるため, 一概に一つの因子で説明することはできない. これらの耐性菌増加の因子の内, 感染症診療において我々がコントロールできるのは抗菌薬使用量のみである. その点で, 抗菌薬サーベイランスによって使用動向の把握や適正使用対策の効果判定を行い, さらに検証・分析を経て解釈を行うことには大きな意義がある. 一方で得られた数値をどう利用するかについては施設や地域ごとに万状となっているのが現状である. 本邦で薬剤師が抗菌薬サーベイランスに取り組み始めて 10 余年が経つ. 本講演では次の 10 年を見据えてサーベイランスの重要性や今後のあるべき姿について述べる.

【自施設のサーベイランスを活かす】佐賀大学医学部附属病院では耐性グラム陰性菌の治療に使用するようなカルバペネム系, タゾバクタム/ピペラシリン, 第 4 世代セフェム系は優先して適正使用の介入を行い, 抗菌薬サーベイラ

ンスによりその効果を評価している。事前承認制の対象薬であるカルバペネム系のAntimicrobial use density (AUD: per 100 patient-days)は2014年以降では0.6未満を維持している。また早期モニタリングによって運用されているタゾバクタム/ピペラシリンのAUDは2014年0.96から2017年0.36へ、第4世代セフェム系は2017年3.1から2018年2.3へ速やかに減少した。母集団の少ない抗菌薬サーベイランスにおいて、使用量の多少を規定することは困難である。そのため抗菌薬サーベイランスを自施設内で活用する場合は、抗菌薬適正使用対策の前後を比較して、その効果を測るものとして活用すべきである。

【全国のサーベイランスを活かす—国公立大学附属病院感染対策協議会の活動から—】国公立大学附属病院感染対策協議会では2008年から抗菌薬使用量サーベイランスのデータを集積し、国公立大学病院の抗菌薬使用動向を収集・分析している。2017年の注射抗菌薬のサーベイランスではAUDについて、ペニシリン系4.00、第1世代セフェム系3.71、カルバペネム系2.96、第3世代セフェム系1.67、第4世代セフェム系1.55の順に使用量が多いことを報告している。これらのデータは「抗菌薬の安定供給に向けた4学会の提言」において感染症治療のKey Drug 10剤を選定する根拠の一つとして引用されている。また2017年の入院患者の内服抗菌薬において、Days of therapy (DOT: per 100 patient-days)はキノロン系4.05、第3世代セフェム系3.72、マクロライド系2.11の使用量が多かった。これらはAMR対策アクションプラン2016-2020においても高頻度の使用が指摘されており、本邦の内服抗菌薬の適正使用の問題は病院機能に依らない共通の課題を有していると考えられる。当協議会の抗菌薬サーベイランスは本邦の医療行政や抗菌薬適正使用対策を考案する上で重要なデータとなり得ると考えられる。※上記の内容は国公立大学附属病院感染対策協議会の承認を得て記載した。

本邦においては2019年からJ-SIPHEの運用が開始となり、標準化された方法で抗菌薬サーベイランスを行うことが可能になった。今後は抗菌薬サーベイランスの目的を使用量の算出から臨床で講じた抗菌薬適正使用対策の効果判定にシフトすべきである。

3. AMR対策における薬剤師のリーダーシップ

琉球大学医学部附属病院薬剤部¹⁾、同 感染対策室²⁾、琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学講座（第一内科）³⁾

潮平 英郎¹⁾²⁾座間味丈人¹⁾²⁾仲松 正司²⁾³⁾
藤田 次郎²⁾³⁾中村 克徳¹⁾

Antimicrobial resistance (AMR) に対する対策が世界的に求められるなか、本邦においてはnational action planであるAMRアクションプランが2016年から2020年までの計画で進められている。AMR対策は施設単独で活動が完結するものではなく、地域レベルでの連携した取り組みが促されている。演者が活動する沖縄県においては、沖縄県病院薬剤師会に感染症分科会が設置されており、各施設

の感染制御に関わる指導的立場の薬剤師が中心となり感染対策チーム (ICT)・抗菌薬適正使用支援チーム (AST) 活動のノウハウ等の情報共有や教育プログラムを実施している。点に在るエキスパートを繋ぎ、後進を育成する場合は、地域レベルでのICT・AST薬剤師の底上げに有用と考えられる。一方で、従来は感染防止対策加算における活動が主であったため、このネットワーク内で共有される情報は「各論」となる個別具体的な症例や事例への介入方法であった。しかしながら、AMRアクションプランでは数値目標が設定され、プロセス指標の把握、即ち施設間における活動結果の比較が必要となった。2016年の時点において、沖縄県の薬剤師にはICTやASTの活動成果を比較検討し得る全県的な抗菌薬使用動向を施設別に把握したデータもなく、その収集手段もなかった。そこで沖縄県病院薬剤師会感染症分科会のネットワークを利用し、多施設共同サーベイランスを実施、県内12施設における注射用抗菌薬の使用動向集計体制を構築した。本講演ではこの取組の流れや成果、このような役割を果たすために必要と考えられる「個」の薬剤師としての要素と、AMR対策を進めるための「connecting the dots」を意識することなどを議論したい。

4. 災害医療における感染制御～中規模市中病院の立場から～

坂総合病院¹⁾

高橋 洋¹⁾ 佐藤 幸佑¹⁾ 木村 望¹⁾
神宮 大輔¹⁾ 矢島 剛洋¹⁾ 生方 智¹⁾
庄司 淳¹⁾

災害時における私たちの感染症診療へのかかわり方はその所属する施設の特性や地理的状况によって大きく変わります。たとえば大学病院などでは災害の全体像を俯瞰的に把握して地域へのサポート体制を構築するような役目が期待されます。一方地域の中規模病院はマンパワーや設備にある程度の余裕があるので被災後も完全な機能停止には陥りにくく、被災後の救急医療全般に関して中心的な役割が期待されますが、実際には個々の施設の被害状況や人的体制にはかなりの施設間格差が生じます。私たちが感染対策という見地からやるべきことは平時であっても災害時であっても本質的にはあまり変わりませんが、情報や物資、マンパワーが圧倒的に不足するなかで自施設と周囲の損壊の状況を早期に把握して適切な体制を組むことは容易ではありません。

当院は仙台市よりやや北の沿岸に位置する中規模急性期病院です。東日本大震災時には周囲の被害は比較的大きかったのですが、当院は若干高台に位置していたため細菌検査体制を含む基本的機能が維持できており、自施設を主体とした救急診療にかなりの力を注ぐことができました。しかし一方では初期には周囲の被害状況などの正確な情報はほとんど入手できませんでした。また一部職員、例えば看護師のうち20%程度は急性期の勤務が困難でした。

震災後初期に搬入が増加したのは低体温症例および外傷患者ですが、その後数週間にわたって大幅に受診例が増加

したのは呼吸器感染症患者でした。大部分はモラキセラやインフルエンザ菌、肺炎球菌などごく普通の細菌性肺炎症例であり、重症度や予後は震災前と変わりありませんでした。モラキセラ肺炎例がかなり増加したことからペニシリン製剤は多用しにくく、状況が把握できた段階で各医師に対して注意喚起を行いました。しかし分離菌の抗菌薬感受性自体はむしろ非震災時よりも改善しており、多剤耐性菌による特殊な重症感染症はほとんど認められませんでした。震災後急性期におけるモラキセラや肺炎球菌の増加は石巻赤十字病院からの報告と共通しており、また震災後数週間にわたっての呼吸器感染症の増加は阪神・淡路大震災時の報告等でも認められています。

医薬品や消耗品の供給体制に関しては、一部βラクタム注射薬の在庫が不足して短期間の使用制限が必要になりましたが、他薬剤での代用が可能であり大きな問題は生じませんでした。その他抗インフルエンザ薬の十分な在庫が乏しかったことから当初は発症者周囲の予防投与に関しては制限せざるを得ませんでした。全体としてみると仙台から地理的に近いいためか大部分の物品医薬品の供給体制は維持されていました。

私自身は呼吸器科医ですので、停電に伴う在宅酸素療法患者の集中や肺炎患者の増加もあり感染対策だけに多くのエネルギーを割くことはできなかったのですが、現場の職員が柔軟に対応してくれて、肺炎診療は全科の全医師で分担する、在宅酸素療法患者対応には専用の事務窓口を設ける、感染症対策に関してはICN、細菌検査技師、薬剤師がきちんと情報を共有する、といった仕組みを構築していただけたのでなんとか乗り切ることができた、という思いがあります。

近年国内においては地震、豪雨、台風などの災害が多発しています。災害の種類によって初期被害のパターンは大きく異なりますが、おそらくその後続くライフライン障害期間において、狭い空間に多くの住民が寄り添って生活することによってごく普通の感染症が増加し、同時に残存施設に患者が集中する、といった現象面に関しては災害の種類を問わずかなりの普遍性があるものと思われます。こういった情報を整理解析して次の世代に繋げていくことも感染症診療に従事する私たちにとって重要な職務のひとつであると感じています。

シンポジウム 35

マイクロバイオームとシン・プロバイオティクス —メカニズムから臨床応用を考える—

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学¹⁾、ミヤリサン製薬株式会社事業戦略部/東京研究部²⁾

森永 芳智¹⁾ 高橋 志達²⁾

私たちは、細菌を“感染症を起こす生き物”として教育を受け、診断・治療・予防について真剣に考えてきた。しかしながら、近年の遺伝子解析技術で見えてきた私たちとともに暮らす細菌たちの様子とその働きは、これまでの感

染症の考え方を超えたもので、健康や様々な疾患に深くかかわっていることがわかり始めた。私たち医療従事者の多くは“マイクロバイオーム”という単語は知っていても、まだその本当の力には十分に気づけていない気がしている。実は、今の高校生物では“バイオーム”の教育がなされており、私たちより若い世代の方が、今後柔軟に理解していくのかもしれない。まずは頭をほぐしていただき、4名の演者の先生方のお話から臨床応用の可能性を考えていければと思う。

福井悠人先生からは、マイクロバイオームについての基本をお話しいただく。マイクロバイオームとは何？というところから、この分野に登場する基本的な言葉や概念についてもご説明いただく。病態や治療で、どのような方向性で医療に活用していこうとしているかについてもうかがうことができる。

清水健太郎先生からは、炎症の視点から腸内細菌叢との関りについてお話しいただく。重症病態でみられる腸内細菌叢の変容が、どのようなものか、そしてどのような臨床的インパクトがあるのか、また、コントロールする手法としてのシンバイオティクスの可能性についてご説明いただく。

藤原大介先生からは、プラズマサイトイド樹状細胞の働きに注目して見つかったプラズマ乳酸菌についてお話しいただく。この細胞は、ウイルス感染の際に活躍する細胞である。プラズマ乳酸菌がどうしてこの細胞と関係があるのか、そしてどのような場面での活用方法が期待されるのかについて詳しくご説明いただく。

林 篤史先生からは、*Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) にフォーカスして、プロバイオティクスの持つ可能性についてお話しいただく。プロバイオティクスが病態や宿主の抗菌ペプチド産生に与える影響や、腸内細菌が産生する酪酸との関係など、機序にせまるお話を聞くことができる。腸内細菌叢の乱れが発端となる CDI では、マイクロバイオーム研究が進むことで、より病態が理解されて、治療のありかたがさらに整理されていくことが期待されている。

本シンポジウムでは、細菌叢による宿主との代謝や免疫との相互関係のことなど、少し聞きなれない内容も含まれてくる。しかしながら、大切なことは、「病態を修飾する細菌たちが私たちの体には普段から存在していること」を認識することである。本シンポジウムでは、細菌が感染症を起こすという先入観を取り払って、彼らに一步寄り添って考える機会となることを期待している。

1. 疾患とマイクロバイオーム

東邦大学医学部微生物感染症学講座¹⁾

福井 悠人¹⁾

私たちヒトの体には自身を構成する細胞数を遥かに上回る数の微生物(細菌だけでなく真菌や原虫、ウイルスなど)が体内及び体表に共生しています。近年、遺伝子レベルの解析(マイクロバイオーム解析)により、この共生する微生物の種類や数、組成比は生息部位(臓器)によって異な

り、臓器ごとに固有の微生物集団（マイクロバイオータ）が形成されていることが判明しました。そして、生活習慣や健康状態、性別や人種など様々な因子によって特徴付けられ、個人はそれぞれ独自のマイクロバイオータを持つことがわかりました。また、最近の研究により、微生物集団とその代謝産物がヒトの健康及び疾患に影響を及ぼすことが明らかになってきました。肥満や糖尿病、動脈硬化といった生活習慣病から炎症性腸疾患や慢性閉塞性肺疾患、悪性腫瘍など幅広い疾患の病態に関与しているとされます。まだ十分に解明されていませんが、発病に関わるものから、寛解・増悪に影響する関係まで様々です。さらに、疾患の治療や予防において、保有する微生物集団によって薬の効きやすさが異なるという例も報告されています。このような背景から、マイクロバイオータを治療や予防のターゲットとする研究も行われています。具体的には、プレ・プロバイオティクスやファージセラピーなどによるマイクロバイオータの調整です。今回の発表では、これらの知見や当教室での研究データを用いて、マイクロバイオームと疾患の関係についてわかりやすく、総論的にご紹介します。

2. 重症患者の腸内細菌叢とシンバイオティクスの有用性

大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター¹⁾

清水健太郎¹⁾

腸管は、外傷・熱傷などの侵襲や肺炎などの感染症による影響をうけ、“the motor of critical illness”として全身の炎症反応や多臓器不全の進行に中心的な役割を果たすと考えられている。特に、腸内細菌叢は、腸上皮のバリア機能、バクテリアルトランスロケーション、免疫機能等に関連することから、重症病態での腸内細菌叢を評価することは重要である。

重症患者では、受傷日から便中の総偏性嫌気性菌や腸内細菌叢の発酵物である短鎖脂肪酸の著明な低下が認められ、腸内細菌数の低下は長期にわたり遷延していた。また、広域抗菌薬は腸内細菌叢により強く影響をおよぼし短期間での菌交代を生じていた。臨床的には、ベットサイドで便グラム染色を用いて、健常パターン、単純化パターン、消失パターンと分類することが病勢の把握や栄養療法の選択に有用と考えている。

重症患者では下痢や腸管蠕動不全などの腸管合併症が高率に合併するため腸管内治療は重要な課題である。シンバイオティクスは、生体に有用な菌であるプロバイオティクスとその増殖基質であるプレバイオティクスを併用した治療で、外科手術前投与による術後合併症、重症患者の人工呼吸器関連肺炎、外傷の感染合併症等の予防効果が報告されている。

本発表では、重症病態における腸内細菌叢の変化と生体応答、腸内細菌叢を保持するためのシンバイオティクス療法を中心に述べる。

3. *Lactococcus lactis* strain Plasma によるウイルス感染症予防の可能性

キリンホールディングス（株）¹⁾

藤原 大介¹⁾

生体においてウイルスの侵入を察知し、初期のIFN応答を起こすとともに、抗原提示を行い獲得免疫系をも活性化させるウイルス感染防御機能の要と言える存在がプラズマサイトイド樹状細胞（pDC）である。pDCを活性化させるものとしては、ウイルス核酸以外にCpG DNAや合成低分子化合物などのTLRリガンドが知られているが、いずれも日常生活の中に取り入れるには不適なものである。我々は食経験が豊富で、広く安全性が確立されており、尚且つ様々なTLRリガンドを構成成分に含む乳酸菌の中にpDC活性化能がある株が仮に存在すれば、広い抗ウイルススペクトルを持つ感染防御食素材となり得るのではないかと仮説を立てた。試験管内で分化誘導したpDCを使って様々な乳酸菌のスクリーニングにより発見したのが、*Lactococcus lactis* strain Plasma（プラズマ乳酸菌）である。その後の研究により、(1) 一般的な乳酸菌はpDCに認識されないが、プラズマ乳酸菌は認識され貪食される極めて稀な特性があること、(2) TLR9をターゲットとし、活性本体は菌体DNAであること、(3) 菌体DNA配列の中にpDC活性化配列を豊富に含むこと、が分子メカニズムとして分かってきた。さらにヒトにおいてプラズマ乳酸菌を含有する食品を摂取することにより、pDCを含む免疫指標が変動しうること、冬季の上気道感染症の発症を軽減できることが検証された。これらの結果は“pDC活性化乳酸菌”という新しいコンセプトがウイルス感染防御の領域において副作用の少ない新しいアプローチにつながる可能性を示唆している。本セミナーではこれまでのデータを紹介し、食品にとどまらない今後の様々な可能性について議論をしたい。

4. 腸管感染症に対するプロバイオティクスの可能性

ミヤリサン製薬株式会社事業戦略部¹⁾, Department of Internal Medicine, The University of Michigan Medical School²⁾

林 篤史¹⁾ 鎌田 信彦²⁾

Clostridioides difficile は芽胞形成性のグラム陽性偏性嫌気性細菌で、正常な腸内細菌叢を持つ健常者の腸内では *C. difficile* の増殖は抑制されているが、抗菌薬の投与により腸内細菌叢の多様性が低下し dysbiosis が起こると、菌交代症として *C. difficile* の異常増殖による感染症 (*C. difficile* infection ; CDI) が起こることが知られている。2015年の米国疾病管理予防センター (CDC) の調査によると、米国において毎年約50万人が感染し、CDIに直接起因した死亡者の数は15,000人と推測され大きな問題となっている。このCDIによる死亡者のうち、80%以上が65歳以上であり、偽膜性大腸炎などの腸管炎症、致死性の下痢、敗血症などの合併症を引き起こす。腸内細菌叢移植 (Fecal microbiota transplantation ; FMT) がCDI治療に大きな

効果をあげており注目されている (*N Engl J Med.* 2013) が、米国において FMT を受けた患者が多剤耐性菌重症感染症で死亡したことから FDA が注意喚起を行なっている。そのような中、安全性の確立されたプロバイオティクスに期待が寄せられている。

プロバイオティクスとして臨床で用いられている *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 (CBM 588) は、腸管炎症抑制作用 (*Cell Host Microbe* 2013, *Immunity* 2015) や *E. coli* O157 感染予防効果 (*FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004) などが動物レベルで報告されている。さらにヒトにおいても、小児抗菌薬関連下痢症に対する効果が認められている (*Pediatric Int.* 2003)。そこで我々は CBM 588 の CDI に対する予防効果およびその作用メカニズムについて検討を行った。

CDI マウスモデルとしてセフォペラゾン投与後に *C. difficile* VPI10463 株を投与した。CBM588 投与群では、対照群と比較し、CDI によるマウス死亡率および体重減少等が有意に抑制された。また、CBM588 投与群では antimicrobial peptides (AMPs) の一種である regenerating islet-derived 3 (Reg3) β と Reg3 γ の発現が有意に上昇した。腸管上皮細胞から産生される AMPs は腸内細菌によって誘導され、腸の恒常性維持やある種の感染防御に関与すると知られている (*Nature Immunology* 2011)。CBM588 投与群では感染初期において、Th1/Th17, ILC1 および Neutrophils が有意に増加した。ILC は細菌感染の初期応答において非常に重要な役割を果たし、近年の研究では IFN- γ 産生 ILC1 が CDI を抑制することが報告されている (*Cell Host Microbe* 2015)。また、感染初期において、Neutrophils は速やかに組織へと移行し細菌の侵入の防御に働き、Neutrophils を除去すると CDI が悪化することからも (*Infection and Immunity* 2012)、Neutrophils が *C. difficile* のクリアランスに大きく関与することが示唆される。

腸内細菌の産生する酪酸は腸管上皮細胞のタイトジャンクションを増強し CDI を抑制することが報告されている (*Cell reports* 2019)。CBM588 は酪酸を産生することが知られており、CBM588 による CDI 抑制効果が酪酸産生によるものか調べるために、酪酸受容体である G-protein-coupled receptor (GPR) 43/109a を欠損するマウスを用いて同様の検討を行った。その結果、GPR43/109a 欠損マウスでは CBM588 投与による Reg3 β/γ の誘導は認められなかった。一方で、CBM588 投与による腸管粘膜への Neutrophil の遊走は GPR 欠損マウスにおいても観察された。興味深いことに、GPR43/109a 欠損マウスにおいても CBM 588 の投与により CDI が有意に抑制された。

以上のことから、プロバイオティクスである CBM588 は酪酸受容体依存性のみならず、酪酸受容体非依存性に宿主免疫応答を誘導し、*C. difficile* の腸管内定着を阻止することにより腸管感染症を制御していることが示唆された。

シンポジウム 36

前立腺針生検の感染性合併症における原因微生物の種類・頻度と耐性化の問題

兵庫医科大学泌尿器科¹⁾、滝川市立病院泌尿器科²⁾

山本 新吾¹⁾ 松川 雅則²⁾

前立腺生検は、泌尿器科領域で最も多く行われている観血的検査であり、前立腺癌の確定診断には必須である。その施行数が非常に多数であることから、合併症頻度を低下させる対策は極めて重要である。また、合併症が発生した場合には、適正に治療し、重篤化さらには死亡に至るような事態を回避しなければならない。中でも、感染性合併症は頻度が 1% 前後とされるが、重篤化の可能性がある。その発生予防と治療について多くの研究がなされてきた。世界的に薬剤耐性菌の増加が懸念され、抗菌薬の適正使用が叫ばれている昨今、その現状を把握し、あるべき姿を議論することは時宜に適うものと思われる。このシンポジウムでは、まず鹿児島大学病院血液浄化療法部の速見浩士先生に、「前立腺針生検の感染性合併症における原因微生物の種類・頻度と耐性化の問題」の演題名で、起因菌とその薬剤耐性をテーマとし、経直腸及び会陰の生検法の別による前立腺生検後の感染性合併症の発生頻度とその危険因子、起因菌の種類とその薬剤感受性、特にフルオロキノロン系薬やベータラクタム系薬の耐性の問題について、次いで、北海道立子ども総合医療療育センター小児泌尿器科の上原央久先生には「生検後の有熱性合併症への基本的対応」と題して、実際に感染性合併症が生じた場合の薬剤耐性を念頭に入れた抗菌薬の選択と、重症例の経験や報告から全身および局所の管理について、それぞれ解説をお願いした。最後に、神戸大学泌尿器科の重村克巳先生には、「感染予防抗菌薬投与プロトコールと今後の課題」のタイトルで、これまでの臨床研究やガイドラインの検討を基に、生検前同意取得時の説明や具体的指示、多剤併用も選択肢に入れた感染予防抗菌薬投与プロトコールなど、感染予防の問題点の総括をしていただく予定である。このシンポジウムの議論を通じ、前立腺生検による感染性合併症に関する理解が深まり、発生頻度の減少、発生時の重症化予防に繋がる一助となることを期待したい。

1. 前立腺針生検の感染性合併症における原因微生物の種類・頻度と耐性化の問題

鹿児島大学病院血液浄化療法部¹⁾

速見 浩士¹⁾

前立腺針生検は前立腺癌の診断のために必須の検査である。生検のアプローチとしては経直腸的生検と経会陰的生検があるが、わが国においても世界的にも経直腸的生検が多くを占めている。過去のわが国での報告では、前立腺針生検後に尿路性器感染症を発症する頻度は経直腸的生検で 0.83%、経会陰的生検で 0.57% であり、発熱を伴った尿路感染症を合併する頻度は経直腸的生検で 0.71~1.4%、経会陰的生検で 0.16~0.60% という結果であった。前立腺生検後に感染性合併症を生じる場合に原因菌の感染経路は穿

刺針による体内への持ち込みである。したがって、原因菌として考慮し対応すべきは経直腸的生検では直腸の細菌叢であり、経会陰的生検では皮膚の常在菌である。特に検査後に発熱を伴った尿路性器感染症は重篤化し、生命にかかわる病態が生じるため早急で適切な対応が必要である。

経直腸的前立腺針生検後の感染性合併症の原因菌として最も高い頻度で報告されているのは大腸菌である。近年の欧米からの報告では前立腺生検後の感染性合併症が増加傾向であることが示されている。なかでも薬剤耐性菌の増加が原因として挙げられており、世界的な問題となっているのはキノロン耐性大腸菌と基質特異性拡張型βラクタマーゼ（Extended spectrum β-lactamases：ESBL）産生大腸菌である。これらの耐性菌の存在は、感染予防抗菌薬や前立腺生検後に発生した有熱性感染症に対する Empiric therapy の際の抗菌薬選択に影響を及ぼす。

人間社会における抗菌薬の普及以来、抗菌薬の開発と細菌の耐性獲得が繰り返されているが、近年の尿路感染症における抗菌薬耐性菌の増加は世界的な問題であり、わが国も例外ではない。その例として急性単純性尿路感染症の主たる原因菌であるグラム陰性菌におけるキノロン耐性株、ESBL 産生株の割合は増加する傾向にあり、さらに ESBL 産生大腸菌の約 70% はキノロン耐性でもある。また、尿路感染症の原因菌は自己の腸内細菌であり、近年増加しているカルバペネム耐性腸内細菌は未来の尿路感染症の脅威であるとともに前立腺生検後の感染性合併症に対する脅威にもなる。複雑性尿路感染症の原因菌は腸内細菌群、緑膿菌、グラム陽性球菌など多岐にわたり、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多剤耐性菌の検出率も高い。したがって、複雑性尿路感染症の発症リスクの高い患者に対し前立腺針生検を実施する場合には、薬剤耐性菌を原因菌とした感染性合併症に留意しなければならない。また、経会陰的生検では感染性合併症の頻度は低下するが、リスクの高い患者（前立腺肥大症、高度排尿障害、糖尿病、ステロイド投与中など）においては腸内細菌以外の菌による感染にも留意しなければならない。

ここでは、前立腺針生検の感染性合併症における原因菌に対して理解を深めておかなければならない抗菌薬耐性菌を中心に解説し、問題点について考察する。

2. 生検後の有熱性合併症への基本的対応

北海道立子ども総合医療療育センター小児泌尿器科¹⁾

上原 央久¹⁾

前立腺針生検は前立腺癌の診断確定のために、泌尿器科において広く施行されている検査である。一方で、1～2%に検査後の発熱を認め、敗血症を呈する症例や稀ではあるが死亡例も報告されている。生検後の発熱の原因として急性細菌性前立腺炎が挙げられるが、治療としては適切な抗菌薬の投与以外にも、重症例には血圧低下などに対する全身状態の管理が必要となる。生検を行う症例の中には前立

腺肥大を伴う症例も認められる。このような症例に急性細菌性前立腺炎が発生することで、排尿障害が悪化し尿閉を呈することもあり、尿道カテーテルの留置による尿のドレナージが必要となることもしばしば経験される。前立腺針生検の予防抗菌薬投与として、泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドラインではキノロン系経口抗菌薬の高用量単回投与が推奨され、実際に広く使用されている。一方で、生検後の急性細菌性前立腺炎の起炎菌としてキノロン耐性 *Escherichia coli* が報告されている。そのため、生検後の発熱時にはキノロン耐性 *E. coli* を念頭にいた抗菌薬の選択を考慮する必要がある。近年では前立腺針生検前の直腸スワブにおける耐性菌の頻度が報告されている。これらの報告ではキノロン耐性 *E. coli* のみではなく、基質特異性拡張型βラクタマーゼ（ESBL）産生 *E. coli* が生検前の直腸から検出されている。実際に、本邦からも ESBL 産生 *E. coli* による生検後の敗血症性ショックをきたした症例が報告されており、重症例においては ESBL 産生菌を考慮した抗菌薬の選択が必要になると考えられる。本シンポジウムでは、前立腺生検後の急性細菌性前立腺炎の頻度や重症例を報告した上で、発症時の起炎菌の種類や耐性菌の頻度を発表する。そのうえで治療時の適切な抗菌薬の選択について文献の考察や自験例を踏まえ提示する。

3. 感染予防抗菌薬投与プロトコルと今後の課題

神戸大学泌尿器科¹⁾、三田市民病院²⁾

重村 克巳¹⁾ 荒川 創一²⁾ 藤澤 正人¹⁾

前立腺癌の診断のための血中腫瘍マーカーである前立腺特異抗原：Prostate specific antigen：PSA の普及に伴い、スクリーニング検査等でその上昇が捉えられる機会が増えており、前立腺 MRI 検査を経て、確定診断のために前立腺生検検査が行われている。また前立腺癌の患者の増加はまさしく本前立腺生検の件数もまた増加傾向にある。前立腺に至るルートとして経直腸的もしくは経会陰的が主に行われ、これらまでは本邦では主に経直腸的アプローチが多く行われてきたが、近年経直腸的前立腺生検で移行域腹側前立腺癌が見落とされるリスクを考慮し、さらに MRI 画像を使用した fusion biopsy という利点から、経会陰的アプローチが見直されてきているものの、経直腸的アプローチが今なお広く採用されている現状がある。経直腸的前立腺生検においては、腸内細菌科細菌による汚染が完全には除外できないことから、検査後の急性前立腺炎、さらに菌血症、敗血症に至るケースも稀であるが存在するという点を念頭に置き、予め患者・家族に検査後の発熱・体調不良に際しては即受診するという Informed Consent を十分に行っておく必要がある。本邦において以前より本検査における感染予防について多くの臨床研究がなされてきた。予防抗菌薬として前立腺組織への移行が良好であるキノロン系薬の経口投与が推奨されてきたが、主たる予防ターゲットである大腸菌のキノロン耐性率の増加に伴い、アミノグリコシド系やセファマイシン系薬などが使用または併用されるようになってきた。また、検査前の細菌尿、

高度前立腺肥大症、残尿量が多いなどのハイリスク症例ではβラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリンの使用なども推奨されている（泌尿器科周術期感染症予防ガイドライン 2015年版 各論 8章 65-68ページ）。Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) 産生菌の増加という観点から感受性の良好なセファマイシン系を使用している報告もある（Shigemura *et al.* 2018）。本発表ではこれまでの臨床研究やガイドラインを紹介するとともに、経直腸の前立腺生検における感染予防の問題点を総括したい。そのうえで、今後の感染予防抗菌薬のあり方等について、なんらかの提言を試みたい。

シンポジウム 37

創薬促進—世界の動向、日本の戦略—

藤田医科大学医学部微生物学講座・感染症科¹⁾、日本医療研究開発機構戦略推進部²⁾

土井 洋平¹⁾ 宮川 昭二²⁾

2014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、我が国が「世界標準の抗微生物薬を数多く開発してきた歴史を持つ」こと、また薬剤耐性微生物に切り札として使用されているメロペネムやドリペネム、コリスチンやデラマニドが我が国発の薬剤であることを示す一方、1980年代をピークに開発数が減少する背景として、「更なる薬剤耐性を生まないために適正使用上の規制がかかるため、製薬企業にとっては創薬に対する経済的利点が乏しい状況がある」と指摘している。

このことから、同アクションプランにおいては、戦略5.4「新たな予防・診断・治療法とうの開発に資する研究及び産学官連携の推進」を掲げ、ヒトにおける薬剤耐性感染症の治療に資する新しい機序の抗微生物薬の研究開発の推進とともに、米国の抗菌薬創出インセンティブ付与法（GAIN法）を念頭に「市場性の低い薬剤耐性感染症に対する新薬の開発を促進するため」、「新たな制度の実施を含め、開発促進策のあり方を検討」するとの取組を示している。

本シンポジウムでは、新たな抗菌薬創出の世界的動向や創薬促進につながるビジネスモデルの構築、PUSH型インセンティブの現状及び創薬そのものの難しさについて、実際に企業やアカデミア、研究支援機関等の専門家からご講演いただき、研究開発の現場の視点で、新たな抗菌薬に対する開発促進策について考えたい。

1. 創薬の世界的動向

塩野義製薬・医薬研究本部¹⁾

山野 佳則¹⁾

既存の抗菌薬では十分に対処できない新たな耐性菌の出現には世界的に歯止めがかかっておらず、そのような耐性菌に対する治療薬の創薬研究開発が十分でないことについて、世界保健機構（WHO）や米国疾患予防管理センター（CDC）は警鐘を鳴らしており、新規抗菌薬の開発が急がれる耐性菌リストが提示されるに至っている。日本のみならず米国や欧州などでも、製造承認を獲得した新規抗菌薬

数は2000年以降、減少の一途を辿っており、その一因として多くの製薬企業が新規抗菌薬の研究開発から撤退していることが挙げられる。その理由としては、AMRを対象とした創薬研究及び臨床試験の難度上昇に加えて、収益性が極端に低く、ビジネスとして成立しない領域になっていることが挙げられる。欧米においては、特に喫緊の創薬開発が必須と考えられているカルバペネム耐性グラム陰性菌を標的とした新規AMR創薬の開発を推進するために、諸々の施策が打たれてきた。例えば、米国においては、2010年に米国感染症学会（IDSA）が中心となり2020年までに10個の新規抗菌薬を創製するという「The 10×20 initiative」プロジェクトが契機となり、2011年に新規抗菌薬の創製、開発を活性化するための施策が盛り込まれた「GAIN（The Generating Antibiotic Incentives）Act」が施行されている。一方、欧州においても、産官学の連携によるIMI（Innovative Medicine Initiatives）が立ち上がっており、新規抗菌薬の創薬研究開発を促進するための動きが活発化している。これらに呼応して、官民パートナーシップによる共同研究の促進、研究開発を促進するための政府からのファンディング、AMR対策に特徴のある新規薬剤の臨床評価ガイドラインの策定、AMR治療薬の審査期間の短縮、独占販売期間の延長などの施策が打ち出されており、欧米における新規抗菌薬の承認取得数は2010年代後半になり、少し回復状況が見られている。具体的には、βラクタム薬とβラクタマーゼ阻害薬の合剤であるceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/cilastatin/relebactam, シデロフォアセファロスポリン薬であるcefiderocol, アミノグリコシド系薬であるplazomicin, テトラサイクリン系薬であるeravacyclineなどが、カルバペネム耐性グラム陰性菌に特徴的な活性を有する薬剤として承認取得あるいは後期開発ステージにまで進んでいる。本シンポジウムにおいては、ここ数年、欧米において、承認取得に至ったあるいは後期開発ステージにあるAMR治療薬を中心にその性状を紹介するとともに、今後のAMR治療薬の創薬開発を進める上での課題にも言及したい。

2. AMR創薬促進につながる新しいビジネスモデルの構築—Pull型インセンティブを含めて—

日本製薬工業協会国際委員会グローバルヘルス部会¹⁾

有吉 祐亮¹⁾

抗菌薬開発等にかかわる製薬企業の視点からの主要な観点は次の2つといえる。一つは、アンメットニーズを満たすAMR感染症に対する新規抗菌薬開発、二つ目は、抗菌薬の安定供給である。いずれの課題についても、現状の延長線上にあるビジネスモデル（市場メカニズム）が成立しなくなっていることによるものであることは明白である。加えて、抗菌薬が適正に使用されるようにすることもまたAMR対策に貢献する上で重要な要素である。

本件では、主にAMR感染症に対する新規抗菌薬の開発

促進のための課題と対策に焦点を当て、考えを述べたい。

我が国の新規抗菌薬開発促進の取組みは、BARDA、GARDP、CARB-Xなどの公的あるいは官民連携による組織・ファンドによる資金的な支援等、日本医療研究開発機構（AMED）の「医療研究開発革新基盤創成事業（CiCLE）」による研究開発支援、「AMED 抗菌薬産学官連絡会」を通じた産官学におけるシーズの情報交換等、様々な取り組みを有効活用し推進されている。

また、「薬剤耐性感染症（ARI）未承認薬迅速化スキーム」の創設や、「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改定、或いは医薬品医療機器総合機構（PMDA）/US FDA/EMA 三極対面会合において、抗菌薬評価のための臨床試験デザインや当該治療領域における三極間の連携が推進されていることなど、薬事面でも検討がなされている。

欧米においても上記の公的あるいは官民連携による組織・ファンドによる資金的援助等による開発支援が行われ、米国では The 10×20 Initiative（2020 年までに 10 薬剤を開発）の達成目標である 2020 年を控え、2017 年頃から meropenem/vaborbactam, plazomicin, eravacycline などの新規抗菌薬が承認されるなど、新たな薬剤を世に出すという点では目的を成就しつつあるように見える。

しかし、抗菌薬開発に係る経済的な評価については、近年、新規抗菌薬を開発中もしくは上市した企業の株価が下落するという現象や、新規抗菌薬上市後約半年で倒産した企業の事例等散見される。これは新規抗菌薬を開発、上市したとしても、投資に見合う収益が得られないと市場から評価されているという証左であり、これまで業界が求めてきた Pull 型インセンティブ等の抗菌薬上市後の何らかの措置が持続的な抗菌薬の供給および開発の継続性には必須であると言える。

一般に研究開発型製薬企業は、上市した新薬で得られた利益を新たな開発に投資することによりビジネスサイクルを維持しているが、抗菌薬ではそれが実現できないということであり、企業の抗菌薬開発からの撤退はもとより、更には抗菌薬に携わる研究者や専門家の減少を招くという悪循環につながるることとなる。

このように状況の中、英国では本年 7 月に NHS（National Health Service）よりサブスクリプションモデル（定額払い制度）を使った抗菌薬に対する支払いプログラムの試験導入が発表され、その動向が注目されている。サブスクリプションモデルは、抗菌薬の使用量と販売金額との関連が断ち切られる点で、企業による販売促進が絶たれ、抗菌薬が適正使用されやすい環境となる。また、企業側も予見性が高まることになり、新規抗菌薬の開発に取り組みやすくなることとなる。

日本では、本年 6 月に製薬協として「製造販売承認取得報奨制度（Market Entry Rewards）」および「他製品に適用できる市場独占期間の延長制度（Transferable Exclusivity Extensions）」の二つの Pull 型インセンティブの具

現化に向け業界も含めた議論をさせていただきたい旨の提言を行った。

必要な抗菌薬が、持続的に必要な地域で利用できる環境を作ることは、諸外国の償還制度や医療基盤の違いなどを考慮すると非常に複雑な課題であるが、今後も様々なインセンティブを含めた新たなビジネスモデルの構築が進むことで、この課題解決に近づけるよう、研究開発志向型の製薬企業として真摯に取り組んでいきたい。

3. 国内 Push 型インセンティブ

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）
創薬戦略部（iD3）創薬企画・評価課東日本統括グループ¹⁾

藤江 昭彦¹⁾

薬剤耐性菌に対する新薬の研究開発においては、ビジネスの観点から優先順位が高くない感染症疾患に対して、Push 型インセンティブ（研究開発費用支援等）及び Pull 型インセンティブ（事前買取制度、市場や需要形成支援等）は、今や研究開発を推進させていくために必要不可欠なものとなってきている。

欧米においては、Push 型インセンティブについては、欧州では IMI が、米国では CARB-X や BARDA が大規模な予算ときめ細かい研究支援を実施しており、その成果も出始めてきている。一方、国内に目を向けてみると、その支援規模やスピードは異なるが、「薬剤耐性（AMR）アクションプラン 2016-2020」が策定され、新たな機序の抗微生物剤などの創薬研究の重要性が認識され、創薬研究開発支援についても活発化してきている。

さらに、海外における Push 型インセンティブとしては、特許期間やデータ保護期間の延長、研究開発費の補助金制度、減税措置などに関する法律も作られ、抗菌薬の研究開発を後押しする制度を確立しつつあることから、国内においても、研究環境の整備のため、このような仕組みの必要性については今後の課題になると思われる。

このような背景のもと、AMR 関連の創薬研究開発支援においては、AMED も AMR 創薬研究を牽引する役割の一翼を担っている。具体的には、AMED の戦略推進部 感染症研究課、創薬戦略部（iD3）創薬企画・評価課、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）感染症研究国際展開戦略プログラム（J-GRID）
- （2）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
- （3）感染症研究革新イニシアティブ（J-PRIDE）
- （4）創薬総合支援事業（創薬ブースター）
- （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、社会貢献の観点からの取り組みも必要ことから、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。そこで、AMED における AMR

関連の創薬研究支援活動においても、AMR 創薬研究を活性化するため、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ており、現在、この枠組みを活用し、AMR 関連の創薬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活動を行っている。

本講演では、AMED が実施している AMR 関係テーマの研究支援の現状について、演者の所属する iD3 の創薬ブースター事業を中心に紹介するとともに、また、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。

4. 国内 Push 型インセンティブと創薬の難しさ

学校法人北里研究所北里大学感染制御研究センター¹⁾

花木 秀明¹⁾

・はじめに Push 型インセンティブと Pull 型インセンティブという言葉が創薬においても使われるようになってきた。一般的なインセンティブ (incentive) は動機、やる気、やる気を起こさせるための報酬とかに訳される。いわゆる、やる気を起こさせる動機づけや一定の成果を上げたうえでの報奨金 (制度) を意味している。創薬における Push 型インセンティブは研究開発の支援が一般的であろうが、これに基礎研究の他に非臨床試験や臨床試験の制度自体の簡素化も含まれる。一方で Pull 型インセンティブは事前買い取り制度や薬価改定の見直し等があげられる。・抗菌薬の開発数 実際、抗菌薬開発の困難さはどこにあるのか? 結局、耐性菌用の抗菌薬開発の難しさと市場性の低さと思われる。これらの理由によって、我が国の抗菌薬開発数は 1976~1985 年の 37 個に対して、ほとんどの製薬メーカーが撤退した 2006~2018 年では、わずか 2 個にまで低下している現象からも検証される (八木澤守正等・薬史学雑誌 50.(2).119-130.2015.)。・抗菌薬開発の難しさ 抗菌薬によって鍛えに鍛えられた耐性菌の耐性機構は 1 種類のみではなく複数を有するようになっている。たとえば β -ラクタム剤を開発しようとすれば、その骨格を破壊するセリン型 β -ラクタマーゼやメタロ β -ラクタマーゼ、基質特異性で分類するならペニシリナーゼ (Class A)、セファロスポリナーゼ (Class C)、オキサシリナーゼ (Class D)、セファマイシナーゼ (セフロキシマーゼ, Class C)、カルバペネマーゼ (Class B) であり、これら全ての β -ラクタマーゼに安定な構造が要求される。さらに透過機構や排出機構を考慮した構造や莢膜やバイオフィームに影響されない構造も必要となる。これらの耐性機構すべてをクリアするには膨大な数の誘導体が必要となる。一般的な数字を出すなら、1 個/3,213 個 (0.03%) しか非臨床試験に進むことができない。さらに、非臨床試験としては、薬物動態試験、薬効・薬理試験と安全性試験という膨大な数のデータを取得しなければならない。作業的には膨大になるが、この非臨床試験を通過できる数は 1/3 (33%) と前者

に比べて非常に高い確率となる。・Push 型インセンティブ 上記のような創薬開発の困難さから、多くの企業が抗菌薬開発から撤退していった。市場原理からは当然の結果と考える。しかし、抗菌薬は命に直結する薬であり、国として責任を持った治療薬の開発が必要になる。我が国では、基礎研究を促進するための資金提供が国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) や公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金 (GHIT) で行われており、今後とも一定の成果をあげていくと思われる。しかし、米国の BARDA や NIH、さらには EU の IMI ではより巨額な研究資金が投入されており、我が国での研究資金の位置づけを再考する必要があると考える。さらに、非臨床試験と臨床試験ともに試験項目の多さや煩雑さから膨大な時間と開発費用が必要になっている。特に薬剤耐性 (AMR) 用の抗菌薬において、その創薬と開発のデメリットをなるべく軽減するために、慣例による試験や過剰な臨床試験などを排除し純粋に科学的根拠に基づいた評価を行うことで、速やかに臨床現場に提供できる体制を作る必要性を感じる。例えばアメリカで実施された、少数例のデータでも承認申請を行える ADAPT Act や優先審査を行える GAIN Act、臨床開発費用の 50% の税控除が受けられる READI Act も参考にすべきと考える。いずれにしても、我が国の Push 型インセンティブは研究資金止まりであり、今後、アメリカやヨーロッパで行われているような非臨床試験と臨床試験も含んだ対応が必要と考える。

シンポジウム 38

AMR Alliance Japan シンポジウム “今、私たちに求められる行動”

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター泌尿器科¹⁾、
日本医療政策機構²⁾

清田 浩¹⁾ 乗竹 亮治²⁾

毎年、世界中で少なくとも約 70 万人の人が薬剤耐性 (AMR: Antimicrobial Resistance) 菌感染症により死亡していると考えられている。このまま対策が取られなければ、2050 年には年間死亡者数は 1,000 万人にまで上昇するとの予測もあり、世界規模で AMR 対策が進められている。このようななか、AMR 対策の推進により公衆衛生を向上させることを目的として、国内感染症関連学会、医薬品・医療機器関連企業等によって、2018 年 11 月に、AMR アライアンス・ジャパンを設立した。AMR 対策をマルチステークホルダーで議論する独立したプラットフォームとして機能することが期待されている。AMR アライアンス・ジャパンでは、2019 年 7 月に「AMR アライアンス・ジャパン提言 薬剤耐性 (AMR) 対策に向け日本政府が果たすべき役割」を発表し、抗菌薬の適正使用、安定供給及び開発促進のためのインセンティブ・モデルの策定などの 7 つのテーマに関する具体策を示した。マルチステークホルダーが合意し、統一見解を発表した点において、我が国における AMR 対策の推進における重要な一歩であった。また、G20 をはじめとする国際的な議論の場において、AMR

対策が取り上げられるよう活動を強めてきた。首脳レベルでは、2019年6月のG20大阪サミットにおける首脳宣言において、AMRに対する世界的な取組みであるワン・ヘルス・アプローチに基づく努力を推進すべきという意志が盛り込まれるとともに、「抗菌薬の管理とアクセスを促進するために更なる行動をとるべきである」との認識が共有された。今回のセッションでは、AMR アライアンス・ジャパンに参画している産学民の各ステークホルダーから、AMR 対策の推進に向けて必要な今後のアクションについて、ご意見を伺い、マルチステークホルダーが合意可能な次の打ち手について、議論を深めていく。

1. AMR 対策の推進に向け、「AMR アライアンス・ジャパン」が果たす役割と展望

日本医療政策機構¹⁾

乗竹 亮治¹⁾

毎年、世界中で少なくとも約70万人の人が薬剤耐性菌感染症により死亡していると考えられている。このまま対策が取られなければ、2050年には年間死亡者数は1,000万人にまで上昇するとの予測もあり、世界規模でAMR対策が進められており、2019年のG20大阪サミットにおける首脳宣言は、AMRに対する世界的な取組みを推進すべきという、各国首脳の意志が盛り込まれた。10月に予定されている保健大臣会合においても、AMR対策に関する具体的な議論が引き続き行われることが期待されている。このような世界的な文脈のなか、AMR アライアンス・ジャパンは、AMR対策の推進により公衆衛生を向上させることを目的として、国内感染症関連学会、医薬品・医療機器関連企業等が2018年11月に設立した、AMR対策をマルチステークホルダーで議論するための独立したプラットフォームである。その後、「AMR アライアンス・ジャパン提言 薬剤耐性（AMR）対策に向け日本政府が果たすべき役割」を2019年に発表し、国会議員向けの勉強会を開催するなど、本アジェンダの推進に寄与してきた。当アライアンスの事務局を務める日本医療政策機構のこれまでのAMRに関する活動を踏まえながら、AMR アライアンス・ジャパンの活動や今後の展望を紹介し、産官学民などのマルチステークホルダーによるプラットフォーム構築の重要性について議論する。

2. 薬剤耐性（AMR）対策に関する日本製薬工業協会の取組み

日本製薬工業協会¹⁾

俵木 保典¹⁾

1968年に設立され、昨年50周年を迎えた日本製薬工業協会（製薬協）は、革新的で有用性の高い医薬品の開発と製薬産業の健全な発展を通じて、日本および世界の人々の健康と医療の向上に貢献することを目指す研究開発志向型の製薬企業72社（2019年9月9日現在）が加盟する任意団体です。製薬協では、製薬産業に共通する諸問題の解決や医薬品に対する理解を深めるための活動、国際的な連携など多面的な事業を展開しています。また、特に政策策定

と提言活動の強化、国際化への対応、広報体制の強化を通じて、製薬産業の健全な発展に取り組んでいます。

本シンポジウムのテーマである薬剤耐性（AMR）について、製薬協では、2016年に策定されたAMRに関するアクションプランを受け、2016年のG7伊勢・志摩サミット並びに保健大臣会合の機会を捉え、業界としての要望及び提言を日本政府に対して行ってきました。また、2017年4月には、研究開発促進策のより具体的な提言も行っています。さらに2019年1月には、G20大阪サミット保健アジェンダに対する製薬業界からの提言を内閣総理大臣並びに財務・厚生・外務各大臣宛に提出し、提言の1つとしてAMR対策としての研究開発促進策であるPull型インセンティブについての要望を行いました。このPull型インセンティブについては、2019年6月に、製造販売承認取得報酬制度及び他製品に適用できる市場独占期間の延長制度につき、厚生労働大臣並びに関係局長、課長に導入を要望しています。

本シンポジウムでは、製薬協におけるAMR対策としてのこれまでの取組みを紹介するとともに、“今、製薬協に求められる行動”につき、皆さんと議論させていただきます。

<適正使用の推進への取組み>

一般市民を対象にした抗菌薬の服薬遵守や手洗い等の感染予防を促すポスターや動画を作製し、日本医師会、日本薬剤師会等の各種団体や感染症関連学会等のアカデミアの皆様の協力を得ながら、その啓発に努めています。また、医薬品の適正使用の推進は、2019年1月に公表した製薬協政策提言2019でも言及していますように、当協会として重点的に取組む課題の一つと捉えており、AMR対策のみならず、ポリファーマシー（多剤重複投与）やいわゆる残薬問題についても、国民の健康保持および薬剤費の適正化の観点から必要な調査啓発活動を進めるとともに、高額薬剤の最適使用の推進にも取り組んでいます。

<研究開発促進策としてのインセンティブ導入への取組み>

現状のAMR感染症治療薬の領域は、市場性や採算予見性に乏しく、新薬の創出に対して本領域に継続的に投資をすることは企業として非常に難しいという現状があります。加えて抗菌薬の創製と開発には、科学的側面、規制の側面、経済的側面で特有の課題が存在します。これらの課題に取り組むとともに、継続的な抗菌薬開発を企業が行うためには、それを奨励する経済環境を整える一連のインセンティブが必要です。製薬協では、日本の医療制度下における実現可能性やAMR感染症治療薬の領域特殊性、すなわち市場性や採算予見性が乏しいこととの関係において、最適な研究開発促進策につき協会内並びにステークホルダーの皆様と議論しています。

3. 企業の立場から

塩野義製薬株式会社¹⁾

澤田 拓子¹⁾

今や薬剤耐性は世界経済にも大きな影響を与えかねない重大な課題であり、グローバルな対応が必要であると認識されている。

そのため、WHO は 2015 年に以下の 5 つの目的に従ってグローバルアクションプランを適用した。(1) AMR に対する awareness と理解を進める (2) サーベイランスや研究成果に基づき、エビデンスや知識を強化する (3) 効果的な公衆衛生や清潔維持、感染予防手段等により感染頻度を減少させる (4) ヒトだけでなく動物保健の観点からも抗菌薬の使用を適正化する (5) 本領域に対し、持続的な投資を可能にするための経済的実例を創出する。

その結果、国内においてもアクションプランが策定され、実行に移されているが、世界的に (5) に関してはいずれの国においてもなかなか対策を打ち出せないでいる。確かに研究開発に対するプッシュ型のファンドは相当数存在し、創薬開発の推進については一定の効果を示しているものの健全な市場環境を創り出すことは全くできていない状況である。以下にその現状と課題について述べたい。

感染症領域では、頻用される抗菌薬はすべて後発品に置き換わって来ており、世界的にも抗菌薬の価格が崩壊しており、がん領域などと対比すると 1 例当りの薬剤費用はがんなどで数千万円に及ぶのと対比すると最近米国で承認された最も高価な多剤耐性菌治療薬（国内では未開発）でも 100 万円～150 万円強であり、使用も非常に厳しく限定されることから総売り上げが米国においてすら年間で 10 億円を超えるのも厳しい状況である。一方、抗菌薬は、一般的に抗菌作用を最大限に発揮させることを意図して用量を設定するために 1 日投与量は数百ミリグラムから数グラムとなっており、他の疾患領域と比較するとはるかに高い投与量となっている。加えて不純物規制や環境への配慮から廃液規制などの厳格化を進める必要があり、製造原価は増大の一途である。

また、特に β -ラクタム系抗菌薬の製造設備は一切他の系統の薬剤との共用はできず、敷地は他の工場設備と完全に分断しておく必要があり、食堂すら他の工場との共用ではなく固有の食堂設備を保持することを要請されている。しかも多剤耐性菌感染症治療薬の場合、通常多剤耐性菌感染症が確定するか強く疑われる（院内に感染者がいる等）ときにしか使用されないため、必要数量の予測は難しく、上述の通り工場設備の転用もできないことから多剤耐性菌治療薬のためだけに大きな設備投資を行うことは極めて困難である。しかも現在世界的に抗菌薬を製造できるサイト数自体が減少していることから、他の工場での生産に切り替えることも難しく、新たに工場設備を拡充するには通常 2 年ほどの期間を要するため、必要量の供給自体も大きな課題となる。

また、現実に米国において多剤耐性菌感染症治療薬を開発し、承認を得て販売したベンチャー企業が、公的資金を数百億円投入して臨床開発を進めていたにも関わらず、破産し最終的に十数億円で売却されたという事実は多くの投

資家の本領域に対する投資欲を大きく損ねた。しかも現在もう一社多剤耐性菌治療薬の承認を得て販売中のベンチャー企業も倒産リスクを抱えていると言われており、それ以外にも本領域の開発品を有しているベンチャー企業で 1 年以内に倒産するリスクの高いベンチャー企業が何社も存在していると言われている。このような状況下では、本領域を専攻しようとする学生や研究者、開発担当者の参入意欲が大きく阻害されることは明らかであり、現実に本領域の専門家数は減少している。抗菌薬と耐性菌の戦いが未来永劫続くと考えられるだけに専門性ならびに技術の維持・発展に関して危機的な状況であると考えられる。

必要数量を算定しやすい事前買取を適正な価格で進めるなどの制度導入やマーケットエントリーリワードなどのプル型のインセンティブ導入を含め、健全な抗菌薬市場を創り出すための早期アクションが今必要とされている。

4. AMR：医療現場の対応

兵庫県赤十字血液センター¹⁾

平井みどり¹⁾

血液センターには様々な問い合わせが寄せられる。「MRSA と言われたのですが、献血できますか？」という一般人からの電話があった。MRSA という言葉が前置きもなく出てくるということは、耐性菌という「言葉」が社会的にある程度認知されている証拠だろう。しかし、その実態や対策、予防法などについては、正確な知識がどの程度定着しているかは疑問である。耐性菌の問題は、患者一個人から医療施設の問題、そして地域社会から現在は世界規模の問題となっている。ペニシリンを嚆矢とする抗生物質の威力は、ヒトの疾病構造を根本から変え、感染症は完全にコントロールできるような錯覚が広がったのが 20 世紀中盤の医療であった。しかし、ペニシリンが臨床で使用され始めてすぐに、耐性菌は出現している。微生物は環境適応能力が極めて高く、抗菌薬が全く功を奏さない耐性菌も出現してきた。人類史上 20 世紀前半までの死因は、感染症によるものが圧倒的に多数であったが、抗生物質・抗菌薬の出現で、死因はがん、循環器疾患などの非感染性疾患が主体となった。そして高齢化に伴い肺炎が死因の上位に登場している。既にペニシリン耐性の肺炎球菌も増え、21 世紀は再び感染症との闘いの様相を呈している。耐性菌は医療だけでなく、畜産、養殖、あるいは環境とも強い関連を持っている。抗菌薬を使用するのは人間だけではない。さらに、抗菌薬を使用したヒトの排泄物の問題もある。医療従事者でなくとも、広く問題意識を共有する必要がある。病院に勤務していた経験から、耐性菌の問題は単独施設では解決できないということを痛感している。院内での抗菌薬適正使用を進めるために、感染制御部、感染症内科、薬剤部が共同して、術野感染症予防の抗菌薬選択ガイドラインや、多職種連携での抗菌薬の使用監視 Antimicrobial Stewardship、アンチバイオグラムの作成など、介入とフィードバックを行った。院内での耐性菌の拡大は抑制されてきたが、入院患者がすでに耐性菌に感染している例も少なくない。

地域での抗菌薬の適正使用が求められる。感染症は、発症を確認してから治療すればよい、というものではない。発症後は勿論、感受性のある抗菌薬を選択するべきであるが、発症や蔓延を食い止めるための方策を実施する必要がある。そのためには一般人への教育が必要である。また、医療従事者も抗菌薬の適正使用に努め、限られた資源を適正に使用する意識を培う必要があるだろう。さらに、全く新しい作用機序で働き、耐性菌を作る可能性の低い抗微生物薬の開発も必要である。研究者、開発者、医療者、生活者が共同して、人類及び動植物、環境の健康を考える時期に来ている。

シンポジウム 39

多剤耐性菌感染症—世界の動向、日本の疫学—

久留米大学医学部感染制御学講座¹⁾、東京大学医学部感染制御学²⁾

渡邊 浩¹⁾ 森屋 恭爾²⁾

1980年代以降、抗菌薬の不適切な使用等を背景に病院内を中心にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、多剤耐性アシネトバクター (MDRA)、Extended Spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌およびカルバペネム腸内細菌科細菌 (CRE) などの新たな薬剤耐性菌の増加が世界的な問題となっている。この様な耐性菌は海外渡航者の増加により容易に世界に拡散しやすくなり、また、人と同様に抗菌薬を使用することが多い畜産物等を介して人に感染する可能性も高くなっている。新たな抗菌薬の開発が減少している現状においてこの様な耐性菌が増加し続けることは人類の脅威といわざるを得ない。この様な背景をもとに2015年5月の世界保健機関 (WHO) 総会で薬剤耐性に関する国際行動計画が採択され、2015年6月G7エルマウ・サミットで人と動物の保健衛生の一体的な推進 (ワンヘルス・アプローチ) の強化と新薬等の研究開発に取り組むことが確認された。我が国では2016年4月にWHOの発表したグローバルアクションプランに基づき5カ年の計画で作成された薬剤耐性 (AMR) アクションプランが発表された。2017年には国立感染症研究所に薬剤耐性研究センター、国立国際医療研究センターにAMR臨床リファレンスセンターが設置され、アクションプランに基づいた取り組みが進められている。近年わが国の海外渡航者数は年間1700万人前後で推移しているが、訪日外国人旅行者数は円安やビザの緩和等の影響もあって急増し、2018年には年間3100万人以上となった。政府は東京オリンピックが開催される2020年には訪日外国人旅行者数4000万人を目標値にしており、今後益々海外より旅行者が訪日することが予想され、海外より耐性菌が持ち込まれるリスクも高くなってきている。本シンポジウムでは多剤耐性菌感染症の世界の動向、日本の疫学、地域における広がり、院内感染事例、行政の取り組みについて第一線で活躍している専門家に解説をしていただく予定である。本シンポジウムが学会参加者の皆様の多剤耐性菌感染症に対する理解や院

内感染対策に役立つことを期待している。

1. 多剤耐性菌感染症—世界の動向—

順天堂大学大学院医学研究科微生物学¹⁾

切替 照雄¹⁾

多剤耐性菌は、抗菌薬の開発と歩みを共にしながら医療機関で出現し世界規模で伝播拡大してきた。耐性菌の歴史は、薬剤耐性グラム陽性菌及び薬剤耐性グラム陰性菌の出現の時代に分けられる。本講演では耐性菌の新興の歴史を顧みて、現在の薬剤耐性グラム陰性菌の世界の動向を概説する。薬剤耐性グラム陽性菌の出現は、1942年にペニシリンが単離されて実用化されて始まる。実用から数年後、ペニシリナーゼ産生ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌の出現し、ロンドンのほとんどの病院に伝播した。1959年ペニシリナーゼで不活化されないメチシリンが開発され、数年後にはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 MRSA が出現する。以降、多くの抗菌薬が開発されたにもかかわらず、60～70年代年にはアメリカ、70年代後半にはオーストラリアの医療機関でMRSAが猛威を続ける時代が到来した。1979年に帝京大紺野昌俊先生が日本での初めてのMRSA症例の報告をしている。80年代には、日本欧米の医療機関でMRSA伝播拡大が続いた。この間バンコマイシンがMRSAの特効薬として見直されてきたが、1985年にはバンコイシン耐性腸球菌VREが出現する。薬剤耐性グラム陰性菌は、第3世代セフェムが広く使用されるようになって出現する。1983年、ESBL (基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ) 産生菌がドイツで検出され、院内感染から市中感染の原因菌として地球規模で伝播拡大している。1985年、抗生剤イミペネムが開発され、緑膿菌等感染症の特効薬として使用されてきた。1994年、IMP型メタロ β ラクタマーゼ産生セラチア菌が日本で検出される。1996年KPCカルバメネメース産生肺炎桿菌がアメリカで検出、1999年VIM型メタロ β ラクタマーゼ産生緑膿菌がイタリアで検出、2009年NDM型メタロ β ラクタマーゼ産生肺炎桿菌がスエーデンで、インドから帰国した患者から検出される。これらの耐性因子は、ある程度地域性を持ちながらも地球規模で伝播拡大している。2008年CRE (カルバペネム耐性腸内細菌科細菌) という用語が提唱された。CREまたはCPE (カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌) が世界中の多くの地域で新興し速い速度で拡大している。欧米や日本の耐性菌の現状は比較的よくわかっている。インドや中国の報告も増加している。しかし、アフリカやアジア諸国の耐性菌の報告やゲノム情報に関する報告は非常に少ない。これらの国々は先進国と共同で耐性菌の実態を明らかにしていく必要がある。アジア諸国の現状に関しても報告する。

2. JANIS データからみる日本の疫学

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター¹⁾、同細菌第二部²⁾

川上小夜子¹⁾ 矢原 耕史¹⁾

柴山 恵吾¹⁾²⁾ 菅井 基行¹⁾

我が国におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌

(MRSA), バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE), 多剤耐性緑膿菌 (MDRP), 多剤耐性アシネトバクター (MDRA), カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) の分離状況を, 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (Japan Nosocomial Infection Surveillance: JANIS) の 2008~2018 年検査部門公開情報を基に報告する.

データを提出し年報の集計対象となった医療機関数は, 2008 年の 612 施設から 2018 年の 1,947 施設に増加した. 500 床以上の医療機関では 338 施設 (500 床以上の全医療機関の 82.2%), 200~499 床では 996 施設 (45.2%), 200 床未満では 613 施設 (10.6%) が 2018 年 年報の集計対象となった.

黄色ブドウ球菌分離患者に占める MRSA 分離患者の割合 (分離割合) は, 入院検体データの集計の結果, 2008 年には 60% であったが漸減傾向を示し, 2016 年に 47.7% まで低下した. しかし, その後 2017 年 47.7%, 2018 年 47.5% と低下率は鈍化している. 都道府県別集計では西日本での分離割合が有意 ($p < 0.01$) に高く, 2018 年に 63% を超えている県も存在した. なお, 2018 年の外来検体での MRSA は 30.1% であった. 一方, MRSA の分離割合を 200 床以上と 200 床未満の医療機関で比較すると, 集計を開始した 2014 年以降は 200 床以上での平均分離割合が 47.2%, 200 床未満では 56.9% であった. MRSA の 2018 年入院検体での薬剤耐性率は EM 81.7%, GM 40.7%, LVFX 86.8%, MINO 23.7%, ST 0.6%, TEIC 0.004%, VCM 0%, LZD 0.03%, DAP 0.5% であった. 外来検体での薬剤耐性率は EM 77.7%, GM 39.0%, LVFX 79.4%, MINO 17.7%, ST 0.6%, TEIC 0.006%, VCM 0%, LZD 0.03%, DAP 0.2% であった.

2018 年の入院検体での VRE の分離患者数は 697 人で, 腸球菌分離患者に占める分離割合は 2014 年以降 0.3% で推移している. 2018 年の都道府県別集計で分離患者数が 20 名を超えたのは青森県, 埼玉県, 千葉県, 東京都, 福井県, 大阪府, 奈良県, 岡山県, 沖縄県であり, 継続して分離率 (VRE 分離患者数 ÷ 検体提出患者数 × 100) が高い都道府県もみられた. VRE の 98% 以上は *Enterococcus faecium* であった.

2018 年の入院検体での MDRP 分離患者数は 1,082 人, 緑膿菌分離患者に占める分離割合は 0.6% であり, 分離患者数, 分離割合ともに 2008 年の 2,109 人, 2.7% から漸減傾向である. 病床数別集計では 200 床以上の医療機関での平均分離率が 0.06%, 200 床未満では 0.07% であった. 都道府県別集計では東西での分離率に有意な差は見られなかった.

2018 年の入院検体での MDRA 分離患者数は 99 名で, アシネトバクター分離患者に占める分離割合は 0.3% で, 2012 年の 0.8% をピークにやや減少している. 都道府県別集計で分離患者数が 5 名を超えたのは埼玉県, 東京都, 大阪府, 山口県であり, 継続して分離率が高い県もみられた.

2018 年の入院検体での CRE 分離患者数は 9,304 人で, 腸

内細菌科細菌分離患者に占める CRE の分離割合は 1.2% であった. 分離患者数と分離割合は, CRE の集計を開始した 2014 年の 8,582 人, 2.0% から 2017 年の 7,572 人, 0.8% まで漸次低下したが, 2018 年には上昇した. CRE で最も多かった菌種は *Klebsiella* (旧 *Enterobacter*) *aerogenes* (38.7%) で, 次いで *E. cloacae* (30.2%), *K. pneumoniae* (8.4%), *Escherichia coli* (5.9%), *Serratia marcescens* (3.4%) と続いた. 病床数別集計では 200 床以上の医療機関での平均分離率は 0.35%, 200 床未満では 0.16% であった. 都道府県別集計では東西での分離率に差はみられなかった. JANIS データによる集計だけでは, CRE とカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) を鑑別することが困難である. 薬剤耐性研究センターでは, 次世代の JANIS を目指した研究として, 全国から菌株を収集するサーベイランス (Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance: JARBS) を 2019 年より開始し, 分子・ゲノム疫学的解析を試みている.

3. 多剤耐性菌の広がりに対する地域病院の現状

国立病院機構京都医療センター外科・感染制御部¹⁾

畑 啓昭¹⁾

【はじめに】当院は京都市内に位置する 600 床の病院であり, 臓器移植・骨髄移植を除いたほぼすべての治療の完結を目指している, 2 大学病院に次ぐ施設の 1 つである. また, 厚生労働省の DPC データによる特定抗菌薬の使用状況では, 一般病棟入院の 65 歳以上で AUD 2.09 と, 比較的に抗菌薬の適正使用が行われている病院と考えている.

【多剤耐性菌検出の現状】日本における多剤耐性菌の検出割合に比較し, 当院ではやや少ない印象を持っていたが, この 2, 3 年は増加傾向にあり, 特に ESBL 産生菌において顕著である.

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) との比較のため, セフトキシム (CTX) への耐性率をみると, 大腸菌においては, 2012 年: 9.2% であったものが, 2015 年前期: 14%・後期: 19%, 2016 年前期: 14%・後期: 24%, 2017 年前期: 23%・後期: 20%, 2018 年 24% となっており, 現在は 20% 台でとどまっている. また, 院内発生と院外からの持ち込みの比率では, 院内発生割合が, 2015 年 43%, 2016 年 50%, 2017 年 46%, 2018 年 45% となっており, 院内・院外ともに ESBL 産生菌の割合が増加しているようである.

緑膿菌については, 2010 年以前は, IPM/CS に対する感受性割合が 70~80% と低かったが, 2011 年~2016 年前期までは 90% 台を維持している. 2016 年後期からは 80% 台となっているが, MEPM に対する感受性は 90% 以上を維持しており, 臨床上多剤耐性緑膿菌への対応で困難な事例は少ない.

MRSA については, MRSA/総 *S. aureus* 比で見ると, 2014 年: 44.2%, 2015 年: 45.3%, 2016 年: 37.4%, 2017 年: 35.3%, 2018 年: 40.9% と大きな変化は認めない. し

かし、臨床上的での MRSA の検出頻度は少なくなっているように実感しており、実際に細菌培養陽性検体総数に占める MRSA の割合は、2008 年：3.3% から経年的に減少し、2018 年には 0.6% となっている。

【外科領域での頻度】 Takesue (PMID: 28391954) らの報告では、SSI の分離菌における大腸菌の ESBL 産生割合は、2010 年：9.5%，2014～5 年：23% と報告しており、JANIS での細菌検査部門のデータと大きな変化はない。当院の外科検体では、2012 年：12%，2013 年：15%，2014 年：8.3%，2015 年：9.6%，2016 年：5.8%，2017 年：23%，2018 年：33% と顕著な増加が見られる。臨床では、術後感染であっても重症でなければ、ドレナージを積極的に考慮し、抗菌薬は CMZ を使用して治療を行っており、広域抗菌薬を積極的に使用するには至っていない。

【まとめ】多剤耐性菌においては、臨床 MRSA の検出割合が減少している一方、ESBL 産生大腸菌の増加が見られる。治療には、CMZ を用いることが多く、現時点では広域抗菌薬を積極的に使用するには至っていない。

4. 多剤耐性アシネトバクターの院内感染事例を経験して一過去 10 年間の進歩と今後の課題—

福岡大学病院感染制御部¹⁾

高田 徹¹⁾

2008～9 年にかけ、当院では多剤耐性アシネトバクター (MDRA) による院内アウトブレイクをきたし、社会的に公表された国内最初の事例となった。同事例は、1) MDRA が感染症法の届出対象菌に指定されておらず、多剤耐性株の定義の無い中で初期認知の遅れがあったこと、2) 伝播経路としての医療環境や器材の衛生管理の重要性の認知が一般化していない状況であったこと、3) 海外からの持ち込みによるインバウンド感染が契機となっていたこと、等、その後の新興耐性菌による国内外でのアウトブレイク事例にもしばしば認められる共通の特徴を有していた。

当時、救命救急センターを含む複数の関連診療科での新規患者受け入れを月単位で停止し、濃厚な集中的治療に携わる医療スタッフのチームワークとしての感染対策、環境消毒、器材の個別使用化の推進、感染対策組織の強化など徹底した対応を行った。結果、約半年後には MDRA の保菌者は 0 となり、その後も約 10 年間にわたり全く院内から検出されること無く完全に駆逐された。半面、病院経営面への甚大な影響のみならず、関連職員の精神的負担、本来高次医療の恩恵を被ることのできたであろう患者の診療制限による不利益など、多くの痛みを伴った。

その後、国内複数施設での MDRA アウトブレイク事例を契機に、地域連携活動を含む組織的な感染防止対策を行う医療機関に診療報酬加算を賦与する画期的なシステムが制定された。これにより、大規模病院や地域中核病院を中心に感染制御に関する理解が大きく促進された。耐性菌の制御に関する知見も蓄積し、今日では耐性菌のリザーバーとしての医療環境・器材の衛生管理の重要性への認知も普及した。実際、PubMed で検索しても MDRA の感染制御

に関する文献数はここ数年頭打ちの状態である。一方で、MDRA の文献数そのものは過去 15 年間、年々増加しており、感染制御に関する理念と実際との間の乖離を反映しているのかもしれない。

本シンポジウムでは MDRA を中心に、アウトブレイク事例の経験を通じて得られた当時を振り返ると共に過去 10 年間の知見の蓄積や今後の課題について述べたい。

5. 行政の立場から

国立感染症研究所細菌第二部¹⁾

柴山 恵吾¹⁾

日本において薬剤耐性菌のサーベイランスで国が実施しているものとして厚生労働省院内感染対策サーベイランス (Japan Nosocomial Infections Surveillance, 以下 JANIS) がある。JANIS は統計法に基づく調査であり、国立感染症研究所が各病院から提出されるデータを集計、解析し、情報をホームページ (<https://janis.mhlw.go.jp/>) で公開している。薬剤耐性に関するサーベイランスである JANIS 検査部門には、2019 年 1 月の段階で 2,120 医療機関が参加し、検査室での細菌検査のデータを提出していただいている。集められたデータを集計し、臨床的に重要な菌種について主要な薬剤の耐性率に関する情報を公開している。なお、薬剤耐性は人分野だけでなく、家畜や食品、環境分野でも大きな問題となっており、これらの分野の連携が重要である。2017 年 10 月に厚生労働省は、国内における人分野、家畜分野の主な薬剤耐性に関する動向調査の結果をまとめた薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 (2017) を作成し、ホームページで公開した (https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou_412188.html)。この報告書には、人分野では厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS)、動物分野では動物由来薬剤耐性菌モニタリング (JVARM) などのデータが集約されている。また、これらを見やすくするため、国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンターがホームページで薬剤耐性率の年次推移の図などを公開している (<https://amr-onehealth.ncgm.go.jp>)。また、薬剤耐性菌は国境を超えて伝播することから、国際連携も重要である。WHO は薬剤耐性に関する国際サーベイランス Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) を立ち上げ、各国にデータの提出を求めた。日本からは JANIS のデータベースから必要なデータを抽出して提出した。現在、2017 年・2018 年のレポートが WHO のホームページで公開されている (<https://www.who.int/glass/en/>)。このセッションでは、JANIS などこれらの動向調査のデータを用いて我が国の薬剤耐性菌の状況を説明し、また外国の状況についても紹介したい。

シンポジウム 40

劇症型 A 群レンサ球菌感染症の謎に迫る

国立感染症研究所ハンセン病研究センター感染制御部¹⁾、東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾、同 臨床研究支援センター²⁾

阿戸 学¹⁾ 吉澤 定子²⁾

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome : STSS または streptococcal toxic shock-like syndrome : TSLS) は、米国では 1987 年に、日本では 1992 年に最初に清水らにより報告されて以来、日本での発生数は 100~200 件/年程度であったが、近年報告数が増加し 2018 年は 600 件を超え、このうち約 30% が死亡しているという極めて致死率の高い感染症である。初期症状として、四肢の疼痛、腫脹、発熱、血圧低下などがみられ、発病から病態の進行が急激かつ劇的で、数十時間以内に急性腎不全、成人呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群、多臓器不全、軟部組織壊死を引き起こし、患者を死に至らしめる。劇症型溶血性レンサ球菌感染症の大部分が A 群レンサ球菌である *Streptococcus pyogenes* 感染によって起こる。我が国では、1994 年に本疾患に関する厚生省研究班が発足して、実態把握のため地方衛生研究所を中心としたレファレンス事業を行うとともに診断基準を策定した。それを受けて 1997 年に感染症法 5 類全数把握疾患として、診断後 7 日以内の医師による報告が義務づけられている。2006 年には診断基準の一部を改正し、A 群に限らず、 β 溶血を示すレンサ球菌を起病菌とする劇症型感染症を対象とする変更がなされた。菌の侵入経路は、約 35% が皮膚、約 20% は粘膜であり、残りの約 45% は、正確な菌の侵入部位が不明である。集団発生が極めてまれで、感染の進行が早く、高齢男性や生活習慣病などの危険因子があり、宿主要因の関与があることが考えられる。本感染症の急激に進行するという特徴を考えると、病態の理解に基づいた、迅速な診断と、適切な治療が救命に不可欠である。そこで、本シンポジウムでは、劇症型 A 群レンサ球菌感染症の症例を提示し、菌の性状と宿主防御、病理学的知見を解説して、本疾患の病態の謎に迫ることとしたい。

1. GAS 症例から考察する病態劇症化の機序

慶應義塾大学医学部救急医学¹⁾、同 感染症学²⁾、
同 臨床検査医学³⁾、同 総合診療教育センター⁴⁾
佐々木淳一¹⁾ 佐藤 幸男¹⁾ 生方 公子²⁾
上簗 義典³⁾ 藤島清太郎⁴⁾ 長谷川直樹²⁾

【症例】75 歳の男性。下咽頭癌術後転移性肺腫瘍に対して免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブ (ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体) を投薬加療中であった。3 日前から始まる顔面から後頸部にかけての発赤、2 日前からの 39 度台の発熱を主訴に、当院救急外来へ搬送された。来院時バイタルサインは、GCS14 (E4V4M6)、心拍数 117 bpm、血圧 67/47mmHg、呼吸数 24bpm、SpO₂ 99% (12 L/min mask)、体温 39.2 度であった。敗血症性ショックを疑い、初期輸液治療を開始したが反応に乏しく、ノルアドレナリンの持続投与、気管挿管・人工呼吸管理、PIPC/TAZ による抗菌薬治療を開始した。原因検索のために施行した体幹部単純 CT 画像検査では、明らかな感染巣を指摘できなかった。入院翌日に入院時の血液培養検査からグラム陽性球菌 (レンサ球菌様) が検出され、抗菌薬を PCG

+CLDM+VCM に変更し、さらにバソプレシン・免疫ガンマグロブリン・トロンボモデュリンアルファ (遺伝子組換え) の投与、持続緩徐式血液濾過透析を開始した。その後、ノルアドレナリン投与の中止、気管切開術の施行、間欠的血液透析への移行となった。血液培養検査結果は A 群溶血性レンサ球菌 [Group A *Streptococcus* (GAS)] と確定し、気管内吸引痰からも同菌が検出され、感染経路としては上気道感染が疑われた。PCG を計 6 週間投与の方針で治療を継続していたが、炎症反応高値が遷延した。第 30 病日に施行した原因検索のための体幹部造影 CT で、入院時に認められた腹部大動脈瘤が増大し、感染性腹部大動脈瘤が疑われたため、第 31 病日に Y 字型人工血管置換術を施行した。術後経過は良好で炎症反応高値は改善し、維持透析を離脱、第 95 病日に人工呼吸を離脱した。【考察】本症例における GAS 病態劇症化の患者側の背景因子として、高齢、腎障害、悪性腫瘍の存在、免疫抑制剤の使用などがあげられる。一方で、菌側の毒素産生能や特定の遺伝子タイプの存在などが考えられている。GAS には数多くの表層抗原因子が知られている。このうち M 蛋白質は菌の疫学マーカーとしてよく用いられているが、宿主細胞への付着や抗食作用をもつ病原因子のひとつでもある。毒素産生能の強い M 蛋白質を作る遺伝子タイプ (emm1.0 型) では、sic 遺伝子という補体性溶菌 inhibitor を産生することにより組織へ侵入しやすいと考えられており、劇症化し予後不良な転帰をとることが多いとされている。本症例の GAS 菌株を遺伝子解析した結果、emm1.0 型であり、病態が劇症化した本症例の臨床経過を説明し得ると考えられた。

2. 劇症型 A 群溶血性レンサ球菌感染症由来株の細菌学的特徴

国立感染症研究所細菌第一部¹⁾池辺 忠義¹⁾

溶血性レンサ球菌が関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。

「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (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。

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、ARDS、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バラレルに増減している。

我々は、咽頭炎患者から分離された株と劇症型A群レンサ球菌感染症患者から分離された株を比較した結果、劇症型A群溶血性レンサ球菌感染症患者から分離された株において、毒素遺伝子の発現を制御するレギュレーターに変異が起きており、この変異により毒素遺伝子の発現量が増大していることを報告した。この変異は、劇症型A群レンサ球菌感染症患者から分離された株において有意に高頻度に変異がみられたことから、本因子が劇症型発症に関与している可能性が示唆された。

3. 宿主サイトカイン応答からの考察

東邦大学医学部微生物・感染症学講座¹⁾、同臨床研究支援センター²⁾、国立感染症研究所免疫部³⁾、同細菌第一部⁴⁾、国立感染症研究所ハンセン病研究センター感染制御部⁵⁾

吉澤 定子¹⁾²⁾ 松村 隆之³⁾ 池辺 忠義⁴⁾
館田 一博¹⁾ 阿戸 学⁵⁾

劇症型レンサ球菌感染症 (STSS) は5類全数届出感染症であり、2013年には年間200件程度の報告数であったが、2018年および2019年(9月22日現在)には650件を超え、近年報告数が増加している。死亡率は約30%とされ、死亡例の約6割程度が発症から2日以内に死亡するような急激な病態の悪化を引き起こすため、発症病態の解明は喫緊の課題である。血清型は、A群が原因となることが最も多いが、G群、B群でも発症することがあり、特にG群では高齢者に多い傾向がある。我々は、東邦大学医療センター大森病院で認めたSTSS症例の臨床的特徴を検討し、急激な病態の悪化がサイトカINSTORMによるものかどうか検討することを目的として、血清のサイトカイン・ケモカイン値を測定した。対象は、2013年1月から2015年8月にβ溶血性レンサ球菌によるSTSSと診断された15症例で、入院時に得られた血清サイトカイン(IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-17, G-CSF, IL-10, IL-4)値とケモカイン(MCP-1, IP-10, IL-8)値を測定した。血液培養から得られた菌株は血清型、emm型、speA, speB, speC, speFの有無について調査した。平均年齢は61歳で、基礎疾患として肝硬変を4例、糖尿病を3例に認めた。6例で初診から1週間以内に外傷や打撲の既往を認めた。12例で蜂窩織炎を認め、うち9例が壊死性筋膜炎を呈していた。発症から初診までの期間は平均3日であった。CLDMは全例で併用され、11例で免疫グロブリンも投与されたが、死亡率は40%であった。生存例と死亡例の比較では、死亡例で有意にCKが高値であった。9株がA群(8例 *Streptococcus pyogenes*, 1例 *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*)で、2株がG群、4株がB群であった。T1/M1は2株、T12/M12は4株であった。speA陽性は2株で、8株でspeB陽性、7株でspeF陽性、speC陽性は5株であった。免疫学的検討では、興味深いことにTNF-α, IL-1βの上昇はほとんどみられず(中央値いずれも0pg/mL)、IFN-γは軽度上昇(中央値74pg/mL)していたが、IL-6, IL-8, G-CSF, MCP-1, IP-10の顕著な上昇を認めた(中央値6566, 2212, 2420, 11066, 3122pg/mL)。生存例と死亡例の比較では、死亡例ではIL-6, IL-8, MCP-1が有意に低下していた。今回の結果からは、宿主における免疫応答の低下が病態に関与している可能性が示唆された。一方、STSS症例から得られた末梢血単球細胞においてTNFαを産生する細胞が多く認められたといった報告や、壊死性筋膜炎組織においてTNFα等のサイトカイン産生細胞が免疫組織染色で染色されたといった報告も認められる。しかしながら、これらの報告は細胞・組織における検討であり、末梢血において直接的にサイトカイン値を測定した検討ではない点が我々の検討と異なる点である。別の報告では、侵襲性レンサ球菌感染症患者の末梢血におけるTNFαの産生は低値であることが示されており、今回の我々の検討と類似した結果であった。このように、STSS発症病態については見解が分かれるところであるが、宿主側、菌側の両側面における考察を踏まえて、当日はディスカッションしたい。参考文献 J Infect Chemother 25:355-361, 2019 Eur. J. Immunol. 30:3247-3255, 2000. Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases 61:165-169, 2008

4. 劇症化病態の解明に向けて

国立感染症研究所ハンセン病研究センター感染制御部¹⁾、国立感染症研究所免疫部²⁾、同細菌第一部³⁾

阿戸 学¹⁾ 松村 隆之²⁾ 池辺 忠義³⁾

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (severe invasive *Streptococcus* infections) は、β溶血を示すレンサ球菌(主としてA群レンサ球菌)の感染後、急速に進行し、シヨッ

ク症状、多臓器不全などを伴う致死率の高い重篤な感染症である。我が国では、1992年に初めて報告され、感染症法の五類全数把握疾患に指定されている。レンサ球菌性咽頭炎などと異なり、集団発生が極めてまれで、高齢、男性、生活習慣病などの危険因子があり、また、病理学的には、感染部位に炎症細胞浸潤が乏しいという特徴を示す。以上から、劇症型感染起因菌は、宿主生体防御を障害した結果、特徴のある病態を呈することが示唆されている。しかし、発生が散発的であること、発症からの経過が極めて早いことから、本疾患の病態生理解明は、遅々として進んでいない。

我々は、劇症型感染症由来分離株と健常人好中球、およびマウス感染モデルを用いて、本疾患の病態へのアプロー

チを試みた。その結果、劇症型感染を起こすライセンスを得たレンサ球菌株は、好中球による防御機構を破綻させ、生体内での好中球減少をもたらすことで、急激、かつ特徴的な感染病態を呈することが判明した。一方、白血球減少を伴う本疾患での骨髓造血系において、未熟ミエロイド細胞の産生が誘導され、末梢血を介して全身に分布し、様々なサイトカインを大量に産生することにより、本疾患に対して防御的に働くことが示唆されている。この未熟ミエロイド細胞は、レンサ球菌のもつ複数の病原体関連分子パターンを認識して活性化することが明らかになっている。これらの知見は、劇症型溶血性レンサ球菌感染症における病態を、好中球の保護、あるいは、防御細胞の誘導や活性化によって制御しうる可能性を示唆している。